

癫痫泛素化相关基因的识别与分析



策乐木格¹, 孙洪英², 车力格尔¹, 丁晓鹏¹

1. 内蒙古科技大学包头医学院 (包头 014000)

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

【摘要】 目的 泛素化介导的蛋白质稳态失衡可影响神经元兴奋性及突触功能, 与癫痫的发生密切相关。该研究旨在识别癫痫中的泛素化相关基因, 并探讨其潜在的分子机制及诊断价值。方法 从基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 中获取癫痫患者及健康对照者的外周血转录组数据, 应用 limma 包筛选差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。与人类泛素化相关基因 (ubiquitination-related genes, URGs) 取交集, 获得差异表达的泛素化相关基因 (differentially expressed ubiquitination-related genes, DE-URGs)。对 DE-URGs 进行富集分析, 探究其潜在的生物学功能及分子机制。运用最小绝对收缩与选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归及受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析, 筛选具有诊断潜力的关键基因, 并基于筛选出的基因构建联合诊断指数模型, 在脑组织转录组数据集中验证模型的跨组织泛化能力。通过 hTFtarget 数据库预测可能与 DE-URGs 相互作用的转录因子, 并构建可视化调控网络。结果 差异表达分析鉴定出 930 个 DEGs, 与 URGs 取交集后获得 57 个 DE-URGs。富集分析显示, 这些基因显著富集于蛋白质泛素化修饰、免疫炎症信号通路及神经退行性病变相关途径。LASSO 回归筛选出 15 个具有诊断潜力的泛素化相关基因, 基于其构建的联合诊断模型在训练集中 AUC 为 0.965。在脑组织样本中, 联合指数模型验证集 AUC 为 0.929, 显示出良好的跨组织泛化能力。预测发现有 125 个转录因子可能与 DE-URGs 相互作用。结论 癫痫患者外周血中存在泛素化相关基因的异常表达, 泛素化功能失衡可能在癫痫病理中发挥关键作用。基于 15 个泛素化相关基因构建的联合指数模型具有较高的诊断效能和跨组织稳定性, 为癫痫的潜在生物标志物和早期诊断提供新的候选分子。

【关键词】 癫痫; 泛素化; 生物标志物

Identification and analysis of ubiquitination-related genes in epilepsy

Celemuge¹, SUN Hongying², Cheliger¹, DING Xiaopeng¹

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

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

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

【Abstract】 Objective Ubiquitination-mediated disruption of protein homeostasis can affect neuronal excitability and synaptic function, processes that are closely linked to the pathogenesis of epilepsy. The study aims to identify ubiquitination-related genes and explore their potential molecular mechanisms and diagnostic value. **Methods** Peripheral blood transcriptome data of epilepsy patients and healthy controls were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO). The limma package was used to identify differentially expressed genes (DEGs). These DEGs were then intersected with a set of ubiquitination-related genes (URGs) to obtain differentially expressed ubiquitination-related genes (DE-URGs). Enrichment analyses of these genes were performed to explore their potential biological functions and underlying molecular mechanisms. The Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) regression and Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis were used to identify key genes with diagnostic potential. A combined diagnostic index model was constructed based on the selected genes, and its cross-tissue generalizability was validated in a brain tissue transcriptome dataset. The hTFtarget database was used to predict transcription factors that

DOI: 10.7507/2096-0247.202603002

基金项目: 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (2024GLLH0536)

通信作者: 孙洪英, Email: sunhongying2004@sina.com



may interact with DE-URGs, and a visualized regulatory network was constructed. **Results** Differential expression analysis identified 930 DEGs, and after intersecting with URGs, 57 DE-URGs were obtained. Enrichment analysis showed significant enrichment of these genes in protein ubiquitination modification, immune inflammatory signaling pathways, and pathways related to neurodegenerative diseases. The LASSO regression identified 15 ubiquitination-related genes with diagnostic potential, and the combined diagnostic model based on these genes achieved an AUC of 0.965 in the training set. In the brain tissue samples, the combined index model achieved an AUC of 0.929 in the validation set, demonstrating good cross-tissue generalizability. A total of 125 transcription factors were predicted to potentially interact with the DE-URGs. **Conclusion** Abnormal expression of ubiquitination-related genes is observed in the peripheral blood of patients with epilepsy. The imbalance of ubiquitination function may play a key role in the pathogenesis of epilepsy. The combined index model based on 15 ubiquitination-related genes exhibits high diagnostic efficacy and cross-tissue stability, which provides new candidate molecules for the screening of potential biomarkers and the early diagnosis of epilepsy

【Key words】 Epilepsy; Ubiquitination; Biomarkers

癫痫是一种以大脑神经元异常放电为病理特征的慢性神经系统疾病,表现为反复的痫性发作^[1]。该疾病影响着全球约 7 000 万人,严重损害患者的生活质量,带来沉重的经济负担^[2]。当前的癫痫治疗药物以控制症状为主,对延缓或抑制疾病进展效果不佳,仍有 30% 的患者发展为药物难治性癫痫^[3]。而癫痫发生的分子机制尚未完全阐明。因此,探索新的致病机制,寻找分子靶点及生物标志物,对癫痫的早期诊断、预后评估和治疗干预具有重要意义。

泛素化作为一种关键的蛋白质翻译后修饰,是细胞内主要的蛋白质降解途径。这一过程不仅调控蛋白质的稳定性,还可影响其功能及定位,参与多种生物功能^[4]。虽有研究揭示了部分泛素化酶通过调节离子通道、破坏突触稳定性诱导癫痫的发生,但尚未对癫痫中的泛素化相关基因进行系统的筛选与分析^[5-7]。

本研究基于 GEO 数据库中的癫痫患者外周血转录组数据,对差异表达的泛素化相关基因进行系统性的筛选与功能解析,并评估其诊断潜力。随后在独立的脑组织转录组数据集中探究关键基因的组织表达特性。该研究为癫痫的早期诊断和靶向分子的开发提供了新的理论基础,为后续的机制研究提供新的切入点和方向。

1 资料与方法

1.1 数据来源

癫痫转录组数据来源于 GEO。使用了 GSE143272 和 GSE256068 数据集,其注释平台分别为 GPL10558、GPL24676。GSE143272 数据集包含 34 例癫痫患者及 50 名健康对照者的外周血液样本,用于差异基因的筛选与模型构建;GSE256068 数据集包含 59 例颞叶癫痫患者及 14 名健康对照者的颞叶及海马脑组织样本,用于基因跨组织表达分

析及模型验证。该研究中使用的类泛素与泛素结合综合注释数据库(integrated annotations for Ubiquitin and Ubiquitin-like Conjugation Database, iUUCD)下载,最初包含 1 393 个基因,将别名替换为基因符号并去除重复项后,保留了 1 367 个唯一基因名称^[8]。

1.2 差异表达的泛素化相关基因的鉴定

从 GEO 数据库下载 GSE143272 数据集,采用 R 软件(4.5.2 版本)中的 limma 程序包鉴定癫痫患者和健康对照组外周血液样本间的 DEGs^[9]。阈值参考既往研究,设定为校正后 P 值(adj.P.Val) < 0.05 且 log₂ 倍数变化的绝对值(|log₂FC|) > 0.2^[10]。对所得的 DEGs 使用 ggplot2 软件包绘制火山图进行可视化。选取前 50 个显著差异基因,采用 pheatmap 程序包绘制表达热图,以展示样本间的表达模式。将 DEGs 与 URGs 取交集,获得 DE-URGs,该过程使用 VennDiagram 程序包实现。随后,利用 clusterProfiler 程序包对 DE-URGs 进行富集分析($P < 0.05$)^[11]。基因本体(gene ontology, GO)富集分析从生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)三个维度进行功能注释^[12]。京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析基于人类基因组注释,富集 DE-URGs 参与的关键信号通路与代谢通路^[13]。

1.3 LASSO 回归分析

采用 R 语言 glmnet 程序包进行 LASSO 回归分析。参数设置:惩罚类型为 L1 正则化,采用 10 重交叉验证;每次迭代将数据随机按 9 : 1 比例划分为训练集与验证集,以最小化预测误差为标准,选择最优调节参数 λ (lambda.min)。基于该最优 λ 值,提取非零系数对应的特征基因,并按系数绝对值大小排序,绘制水平条形图,以展示基因对疾病风险的促进或保护作用。

1.4 共线性分析

为评估 LASSO 筛选出的基因间是否存在共线性, 计算基因间表达值的 Pearson 相关系数并绘制相关性热图。随后使用 car 程序包中的 vif 函数计算方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF)。通常以 $VIF > 5$ 作为存在严重共线性的判断阈值。

1.5 基因诊断效能的评估与模型构建

为评价上述筛选基因的诊断效能, 该研究基于单变量逻辑回归, 使用 pROC 程序包绘制每个基因的 ROC 曲线, 并计算 AUC 值 (保留三位小数)。基于 LASSO 回归筛选出的基因及其回归系数, 构建联合诊断指数模型, 指数计算公式为: $Index = 0.7654 * FBXO30 + 1.2215 * PSEN1 + 0.1379 * USP15 + 0.0719 * SIAH1 + 1.5926 * UBA3 + 1.2546 * VPS18 + 0.4003 * OTUD1 + (-0.7556) * WSB1 + 1.3379 * KLHL6 + (-1.0539) * PHF14 + (-0.1116) * ZBTB25 + 0.7165 * TRPC4AP + 0.3641 * CPNE1 + 0.5600 * CDC34 + 0.2256 * CORO2A$ 。对构建的联合诊断指数模型, 在训练集中计算 AUC, 并通过 10 折交叉验证评估模型的稳定性。

1.6 脑组织中的基因表达分析与模型外部验证

从 GEO 数据库下载 GSE256068 数据集, 使用 R 软件中的 DESeq2 程序包分析上述基因在癫痫患者和健康对照组颞叶及海马组织中的表达趋势, 以 $adj.P < 0.05$ 作为差异显著性标准, $\log_2 FC$ 值判断变化方向。将外周血中构建的联合诊断指数模型应用于脑组织数据集, 计算模型在脑组织中的 AUC 及 95% 置信区间, 评估其跨组织泛化能力。

1.7 转录因子-DE-URGs 调控网络的构建

hTFtarget 是一个转录因子 (transcription factor, TF) 在线预测数据库, 该数据库基于人类转录因子的大规模 ChIP-Seq 数据, 筛选出全面的转录因子靶向调控关系^[14]。使用 hTFtarget 预测可能与 DE-URGs 相互作用的转录因子, 筛选条件为预测依据至少来源于 5 个数据库, 并利用 Cytoscape 软件构建并可视化相应的调控网络^[15]。

2 结果

2.1 差异表达泛素化相关基因的鉴定与富集分析

基于 GSE143272 数据集, 以 $adj.P.Val < 0.05$ 且 $|\log_2 FC| > 0.2$ 为标准, 共筛选出 930 个 DEGs, 其中包括 424 个上调基因和 506 个下调基因 (图 1a、1b)。热图中展现了前 50 个显著差异基因的表达模式 (图 1c)。将上述 DEGs 与 1367 个 URGs 取交集, 获得 57 个 DE-URGs (图 1d)。GO 富集分析显

示, 这些 DE-URGs 显著富集于 94 个 GO 条目, 主要涉及蛋白质多聚泛素化、免疫应答调节等生物学过程; 细胞组分上集中于泛素连接酶复合体和自噬体等结构; 分子功能上主要富集于泛素蛋白转移酶活性、类泛素连接酶底物结合等 (图 1e)。KEGG 通路富集分析表明, DE-URGs 显著富集于泛素介导的蛋白水解、免疫-炎症信号通路及神经退行性病变通路等 (图 1f)。

2.2 LASSO 回归筛选关键基因及共线性分析

为从 57 个 DE-URGs 中进一步筛选与癫痫诊断最相关的特征基因, 采用 LASSO 回归进行降维分析。通过 10 折交叉验证确定最优惩罚参数 λ , 当 λ 取 $0.04975125[\log(\lambda.min) = -3.00072]$ 时, 模型的二项偏差达到最小值 (图 2a、2b)。最终筛选出 15 个具有非零回归系数的基因, 按其系数绝对值排序, 其中 3 个基因可增加癫痫风险, 10 个基因对癫痫发作具有保护作用 (图 2c)。为评估这 15 个基因间的共线性, 计算其表达量的 Pearson 相关系数, 结果显示大部分基因对之间的相关性较弱 ($|r| < 0.5$), 仅发现 6 对基因存在中等程度相关 ($0.5 < |r| < 0.7$) (图 2d)。进一步计算 VIF, 所有基因的 VIF 值均小于 5, 筛选出的基因不存在严重共线性。

2.3 基因诊断效能分析及诊断模型构建

基于单变量逻辑回归, 绘制上述 15 个基因的 ROC 曲线, 并计算 AUC 值。结果显示, *FBXO30* 与 *PSEN1* 的 AUC 值超过 0.8, 表现出较高的诊断潜力; 其余基因的 AUC 值均在 0.6 以上, 具有潜在的诊断价值 (图 3a)。联合诊断指数模型在血液转录组训练集中的 AUC 为 0.965, 10 折交叉验证平均 AUC 为 0.981, 具有良好的诊断效能与稳定性 (图 3b)。

2.4 基因在脑组织中的表达分析及模型验证

为探究这 15 个基因在外周血中的异常表达是否与脑组织中的变化趋势一致, 利用脑组织数据集 GSE256068 进行验证。结果显示, 6 个基因在脑组织中保持了与外周血一致的表达趋势, 2 个基因显示相反的差异表达, 7 个基因在脑组织中无显著差异表达 (表 1)。将联合诊断指数模型应用于脑组织转录组数据集, 模型 AUC 为 0.929, 该模型在脑组织样本中同样具备较好的诊断能力 (图 4)。

2.5 构建转录因子-DE-URGs 调控网络

为了进一步探索转录因子与 15 个 DE-URGs 之间的分子相互作用机制, 本研究构建了 TF-mRNA 网络关系图 (图 5)。TF-mRNA 复合物网络显示

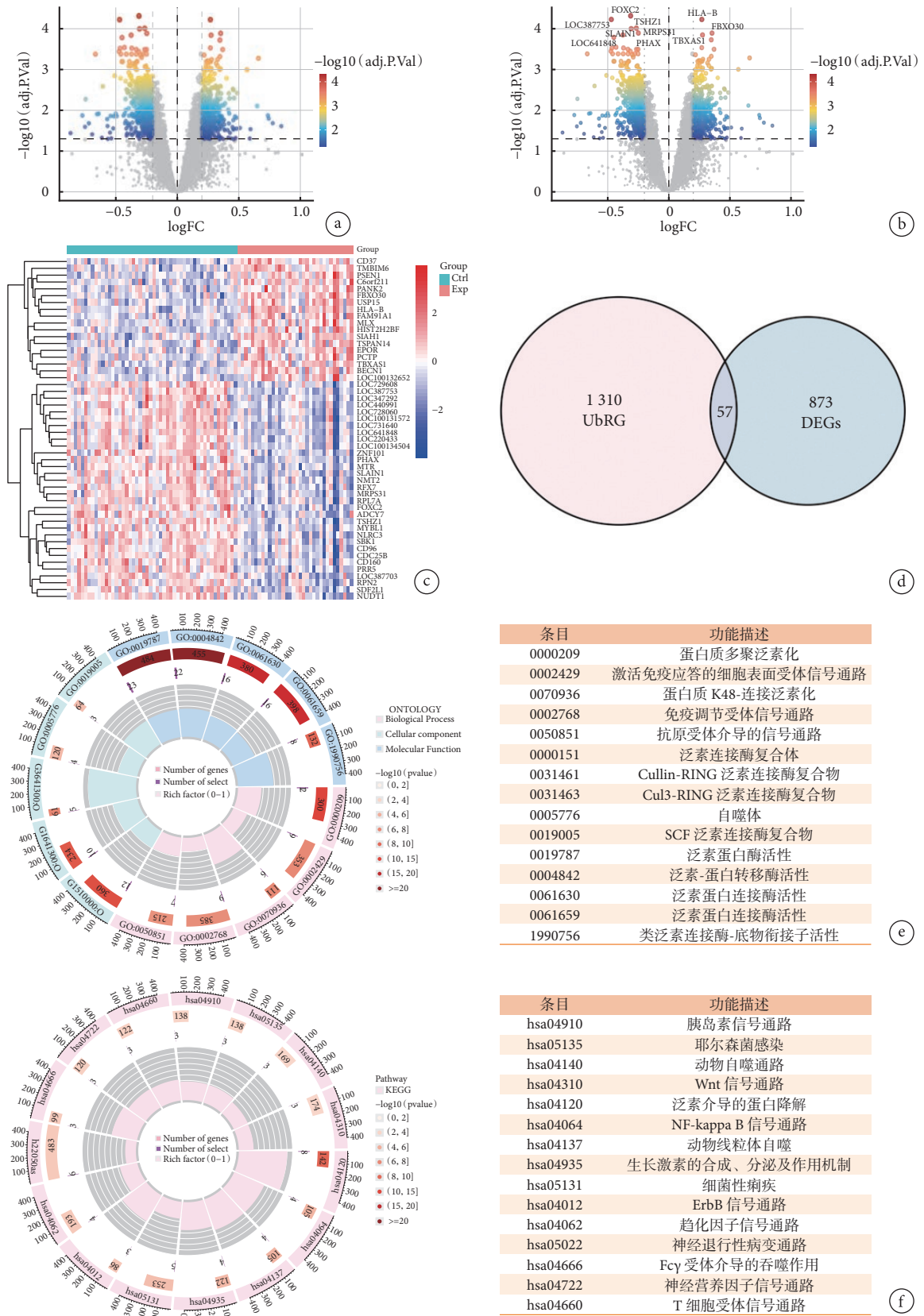


图 1 DE-URGs 的鉴定与富集分析

a. DEGs 的火山图, 右上象限为上调基因 (adj.P.Val<0.05 且 log2FC>0.2), 左上象限为下调基因 (adj.P.Val<0.05 且 log2FC<-0.2), 灰色点为无显著差异基因; b. P 值最小的前 10 个 DEGs 在火山图中的标注; c. 前 50 个显著差异基因的表达热图; d. DEGs 与 URGs 的交集韦恩图; e. DE-URGs 的 GO 富集分析; f. DE-URGs 的 KEGG 富集分析

条目	功能描述
0000209	蛋白质多聚泛素化
0002429	激活免疫应答的细胞表面受体信号通路
0070936	蛋白质 K48-连接泛素化
0002768	免疫调节受体信号通路
0050851	抗原受体介导的信号通路
0000151	泛素连接酶复合体
0031461	Cullin-RING 泛素连接酶复合物
0031463	Cul3-RING 泛素连接酶复合物
0005776	自噬体
0019005	SCF 泛素连接酶复合物
0019787	泛素蛋白酶活性
0004842	泛素-蛋白转移酶活性
0061630	泛素蛋白连接酶活性
0061659	泛素蛋白连接酶活性
1990756	类泛素连接酶-底物衔接子活性

条目	功能描述
hsa04910	胰岛素信号通路
hsa05135	耶尔森菌感染
hsa04140	动物自噬通路
hsa04310	Wnt 信号通路
hsa04120	泛素介导的蛋白降解
hsa04064	NF-kappa B 信号通路
hsa04137	动物线粒体自噬
hsa04935	生长激素的合成、分泌及作用机制
hsa05131	细菌性痢疾
hsa04012	ErbB 信号通路
hsa04062	趋化因子信号通路
hsa05022	神经退行性病变通路
hsa04666	Fcy 受体介导的吞噬作用
hsa04722	神经营养因子信号通路
hsa04660	T 细胞受体信号通路

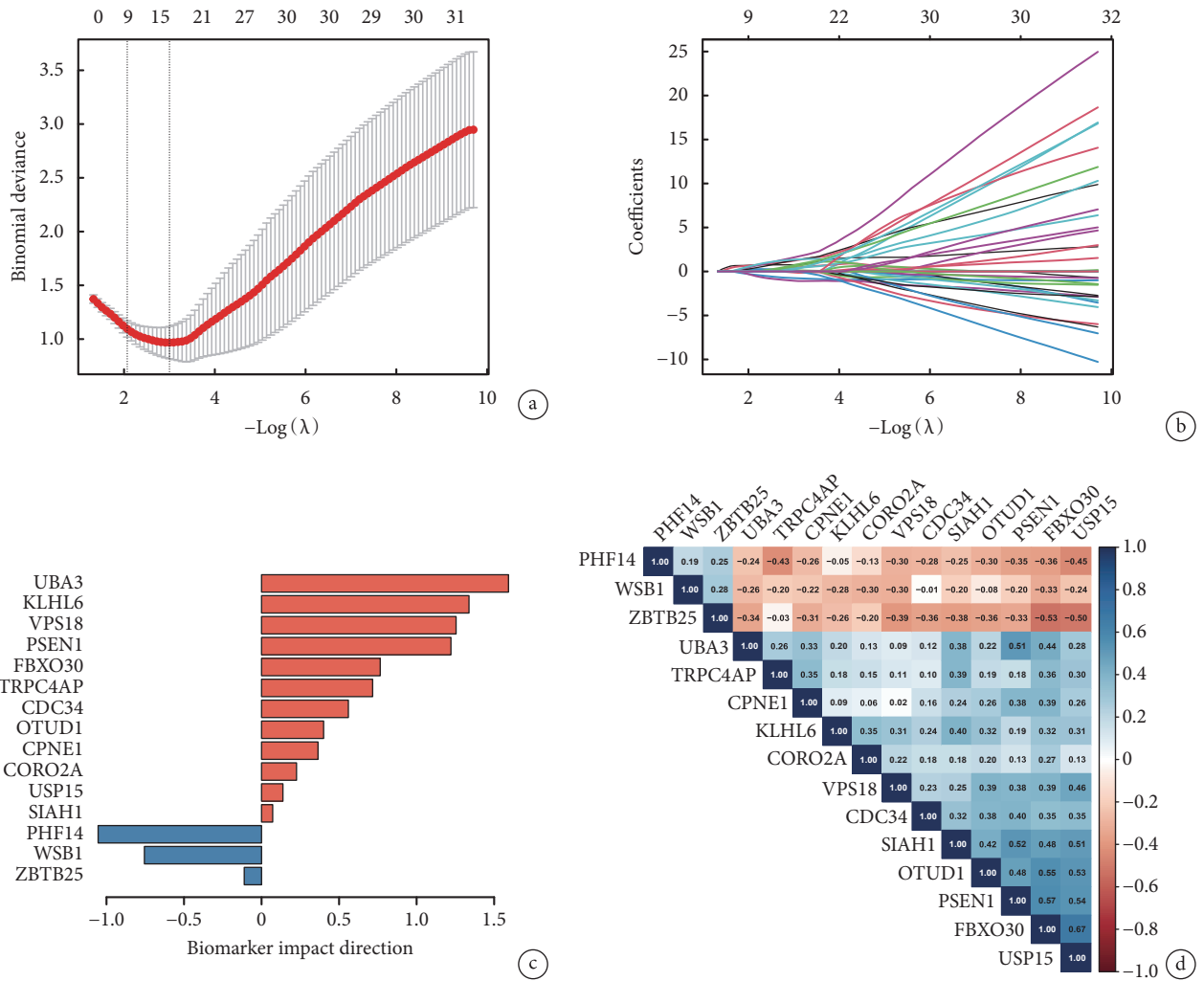


图 2 LASSO 回归筛选基因及共线性评估

a. LASSO 回归交叉验证曲线，两条虚线从左至右分别代表最小偏差对应的λ值 (lambda.min) 和最简约模型对应的λ值 (lambda.1se)；
 b. LASSO 回归系数路径图，随着λ值的增大，更多基因的系数被压缩为零；
 c. LASSO 筛选出的基因系数条形图，条形长度代表回归系数的绝对值，红色表示正向系数，蓝色表示负向系数；
 d. 15 个特征基因间的相关性热图

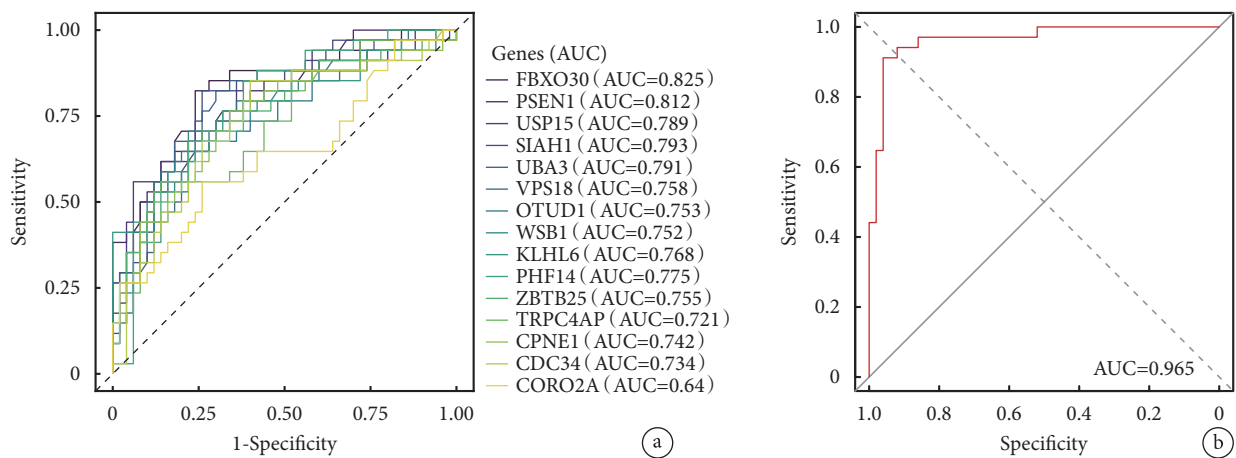


图 3 基因诊断模型的构建

a. 15 个基因的单变量逻辑回归 ROC 曲线；b. 联合诊断指数模型的测试集 ROC 曲线

125 个转录因子可能与 15 个关键 DE-URGs 相互作用。值得注意的是，转录因子 KLF4 对包含 OTUD1、

VPS18、CPNE1、TRPC4AP、USP15 在内的 11 个 DE-URGs 可能具有相互作用。

3 讨论

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病，发病机制复杂，现有研究尚未完全阐明。泛素化修饰是维持细胞内蛋白稳态的重要途径，其功能紊乱与多种神经系统疾病的病理改变密切相关^[16]。该研究通过对癫痫患者外周血转录组数据的系统分析，筛选出 57 个差异表达的泛素化相关基因。富集分析结果提示，这些基因不仅参与蛋白质的泛素化降解过程，还显著富集于免疫炎症信号通路及神经退行性疾病相关通路。这进一步印证了泛素化可能通过调控蛋白质稳态及神经免疫微环境，在癫痫的发病机制中发挥作用。

基于 LASSO 回归，我们从 57 个 DE-URGs 中进一步筛选出 15 个具有诊断潜力的基因。单基因逻辑回归的 ROC 曲线分析显示，*FBXO30* 和 *PSEN1* 具有较好的疾病诊断效能，AUC 值均大于 0.8。*FBXO30* 属于 F-box 蛋白家族，参与组装 SKP1-CULLIN1-F-box E3 泛素连接酶，并作为关键底物识别亚基，参与特定蛋白的靶向降解^[17]。目前尚无 *FBXO30* 与癫痫相关的研究报道，该基因在癫痫患者外周血及脑组织中表达上调，可能意味着其对某些神经免疫性或炎症性底物的降解具有调控作用。*PSEN1* 是 γ -分泌酶的核心组分，在阿尔茨海默病中，*PSEN1* 的积累会促进 A β 过度产生和神经纤维缠结形成^[18, 19]。*PSEN1* 在癫痫中的上调提示其可能通过影响 γ -分泌酶活性参与癫痫发生，值得进一步研究。两者在脑组织中表达趋势和外周血样本中一致，增强了其作为关键基因的可信度。

基于上述筛选出的 15 个关键基因构建了联合诊断指数模型，该模型在训练集中表现出极高的诊断效能 (AUC=0.965)。在独立的脑组织数据集中，该模型同样取得了良好的诊断效果 (AUC=0.929)，提示其在外周血中识别的泛素化相关基因特征能够在一定程度上反映中枢神经系统的病理改变。

然而，LASSO 回归分析筛选的 15 个基因中，仅有 6 个在脑组织中保持一致表达趋势。这种差异可能源于组织特异性。外周血与脑组织的细胞构成截然不同，同一基因在不同细胞类型中的表达调控模式可能不同^[20]。这提示癫痫中不同组织或细胞类型间复杂甚至相反的调控网络，意味着未来的机制研究和临床转化应用必须区分所关注的分子事件是反映中枢神经系统的病理改变、外周免疫状态的偏移，还是二者的交互影响。

通过数据库预测，发现有 125 个转录因子与

表 1 血液和脑组织中基因的表达趋势

基因	血液		脑组织	
	P值	表达	P值	表达
<i>UBA3</i>	6.31e-06	上调	0.74	-
<i>VPS18</i>	1.35e-05	上调	5.74e-05	上调
<i>PSEN1</i>	1.98e-07	上调	0.002	上调
<i>KLHL6</i>	2.08e-05	上调	5.52e-05	上调
<i>TRPC4AP</i>	0.00021	上调	0.07	-
<i>FBXO30</i>	8.37e-08	上调	0.02	上调
<i>CDC34</i>	0.00070	上调	3.13e-04	下调
<i>CORO2A</i>	0.0056	上调	3.96e-05	下调
<i>OTUD1</i>	1.63e-05	上调	2.51e-18	上调
<i>CPNE1</i>	0.00032	上调	0.15	-
<i>USP15</i>	5.25e-07	上调	0.78	-
<i>PHF14</i>	3.29e-05	下调	0.003	下调
<i>WSB1</i>	1.91e-05	下调	0.31	-
<i>SIAH1</i>	0.0006	上调	0.164	-
<i>ZBTB25</i>	5.22e-05	下调	0.05	-

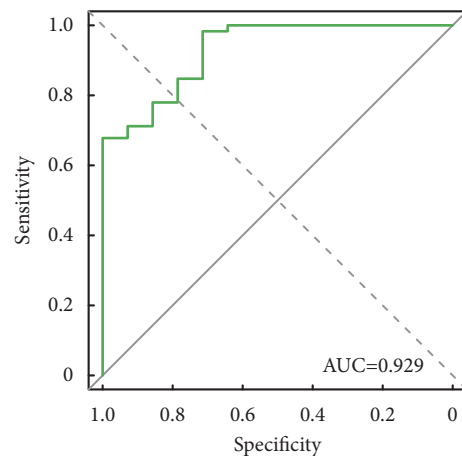


图 4 联合诊断指数模型的验证集 ROC 曲线

15 个关键 DE-URGs 相互作用。其中，转录因子 *KLF4* 对包含 *OTUD1*、*VPS18*、*CPNE1*、*TRPC4AP*、*USP15* 在内的 11 个 DE-URGs 可能存在潜在的作用关系。前期研究发现，*KLF4* 可能通过参与调控氧化应激反应促进了癫痫的发生发展^[21]，本研究进一步验证 *KLF4* 在癫痫中可能发挥关键作用，并可能通过调控泛素化相关基因的表达参与癫痫的发生。

综上所述，该研究筛选并分析了癫痫中异常表达的泛素化相关基因，基于 15 个基因构建的联合诊断指数模型具有优异的诊断效能，并在脑组织中得到验证，为癫痫的早期诊断提供了新的候选分子

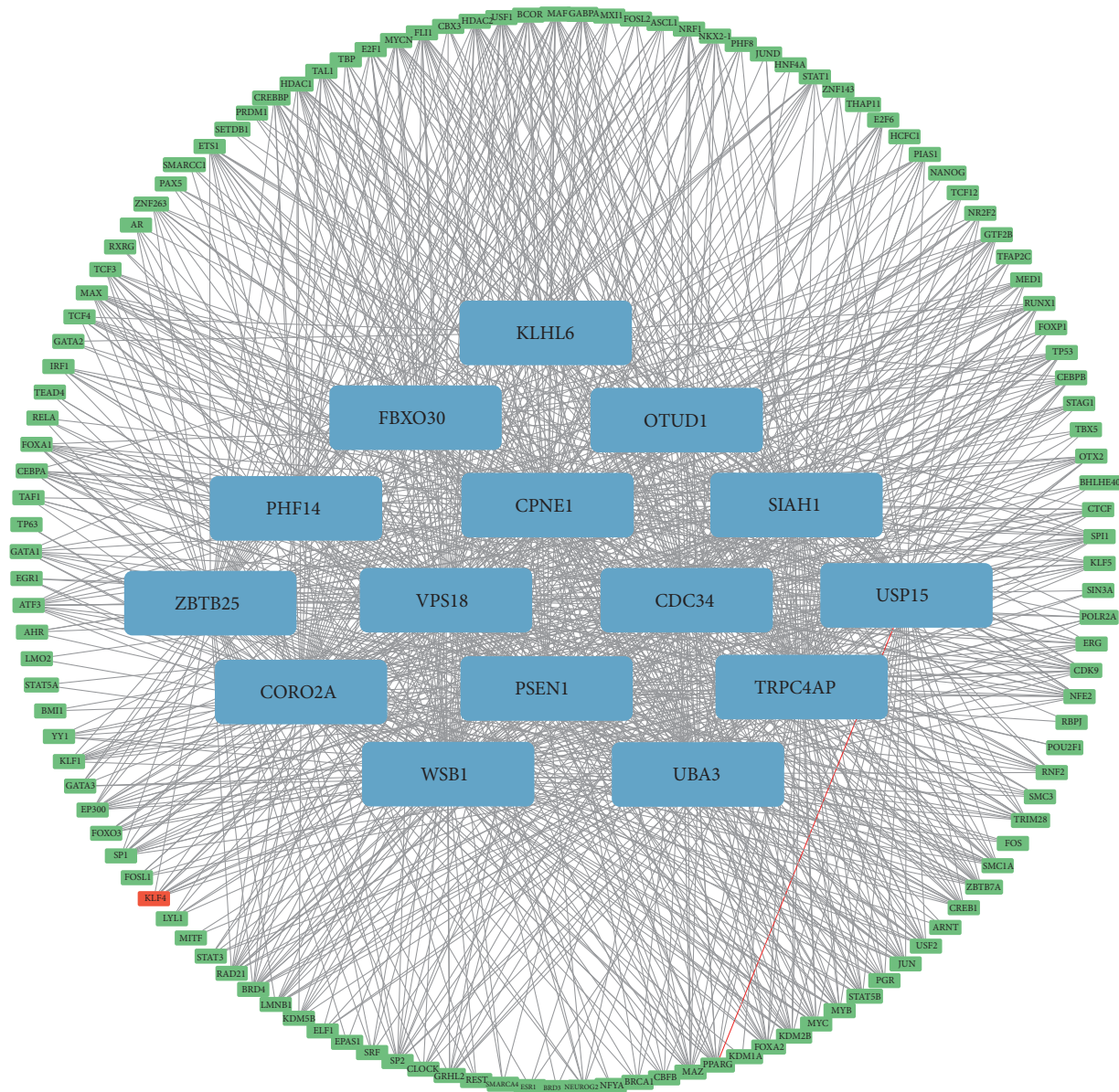


图5 转录因子-DE-URGs 互作网络图

工具。然而，该研究的结论主要基于转录组水平的生物信息学分析，尚需在细胞及动物模型中做进一步的验证，且缺乏关键基因与疾病预后的关联性研究。后续仍需探究关键基因在癫痫病理中的具体机制，为癫痫的早期诊断和靶向治疗提供新的切入点。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 策乐木格、孙洪英、车力格尔、丁晓鹏对于实施研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

1 Milligan TA. Epilepsy: a clinical overview. *Am J Med*, 2021, 134(7):

840-847.

2 Jiang C, Yu Y, Liu J, *et al.* Modulating inflammatory prostaglandin E2 signaling to mitigate neurobehavioral comorbidities associated with seizure disorders. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(5): 2351-2362.

3 Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, *et al.* Drug-resistant epilepsy: definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*, 2023, 452: 120766.

4 Jochemsen AG, Shiloh Y. USP10: friend and foe. *Cell*, 2010, 140(3): 308-310.

5 Escayg A, Macdonald BT, Meisler MH, *et al.* Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*, 2000, 24(4): 343-345.

6 Liu J, Ye J, Zou X, *et al.* CRL4A(CRBN) E3 ubiquitin ligase restricts BK channel activity and prevents epileptogenesis. *Nat Commun*, 2014, 5: 3924.

7 Poliquin S, Kang JQ. Disruption of the Ubiquitin-Proteasome System and Elevated Endoplasmic Reticulum Stress in Epilepsy. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 15681.

- 8 Gao T, Liu Z, Wang Y, *et al.* UUCD: a family-based database of ubiquitin and ubiquitin-like conjugation. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D445-451.
- 9 Ritchie ME, Phipson B, Wu D, *et al.* limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.
- 10 Shi S, Feng X, Cao Z, *et al.* Screening, Analysis, and Validation of Endoplasmic Reticulum Stress-Related DEGs in Epilepsy. *Cell Mol Neurobiol*, 2025, 45(1): 51.
- 11 Yu G, Wang LG, Han Y, *et al.* clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *Omics*, 2012, 16(5): 284-287.
- 12 Ashburner M, Ball CA, Blake JA, *et al.* Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet*, 2000, 25(1): 25-29.
- 13 Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, *et al.* KEGG: biological systems database as a model of the real world. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D672-D677.
- 14 Zhang Q, Liu W, Zhang HM, *et al.* hTFtarget: a comprehensive database for regulations of human transcription factors and their targets. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18(2): 120-128.
- 15 Shannon P, Markiel A, Ozier O, *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-504.
- 16 唐瑞天, 刘文虎, 梁金, 等. 泛素-蛋白酶体系统与神经系统疾病的研究进展. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(6): 567-571.
- 17 Yuan Y, Liu Z, Li B, *et al.* FBXO30 functions as a tumor suppressor and an E3 ubiquitin ligase for hZIP1 mediated HIF1 α degradation in renal cell carcinoma. *Int J Oncol*, 2023, 62(3): 568-571.
- 18 Yang Y, Bagyinszky E, An SSA. Presenilin-1 (PSEN1) mutations: clinical phenotypes beyond Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 258-261.
- 19 Ronchi NR, Castro MA, Coutinho AM, *et al.* Young-onset Alzheimer dementia due to a novel pathogenic presenilin 1 variant initially misdiagnosed as autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2024, 11(5): e200280.
- 20 Yang C, Farias FHG, Ibanez L, *et al.* Genomic atlas of the proteome from brain, CSF and plasma prioritizes proteins implicated in neurological disorders. *Nat Neurosci*, 2021, 24(9): 1302-1312.
- 21 杨阳, 孙洪英, 策乐木格, 等. Krüppel样因子4在谷氨酸诱导小鼠海马神经元氧化损伤模型中的表达及其作用机制. *癫痫杂志*, 2025, 11(01): 41-44.

收稿日期: 2026-03-03 修回日期: 2026-03-30

多模态 MRI-PET 影像融合在颞叶癫痫手术预后预测中的价值研究



麦地娜·吐尔孙, 买买提江·卡斯木

新疆医科大学第一附属医院 功能神经外科 (乌鲁木齐 830054)

【摘要】 目的 评价定量 MRI 容积测量和 FDG-PET 代谢特征对药物难治性颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 手术预后的独立及联合预测价值, 并确定多模态影像融合是否在海马硬化 (hippocampal sclerosis HS) 共病状态的已知预测效应之外提供增量预后信息。方法 回顾性分析 80 例磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 数据、77 例中英文全称 18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) 数据及 42 例同时具备两种模态数据 (融合队列) 的药物难治性颞叶癫痫手术患者。基于中英文全称自动解剖标记 (automated anatomical labeling, AAL) 图谱计算颞叶亚区的定量不对称指数。采用层级逻辑回归评估影像特征在 HS 状态和临床协变量之外的独立贡献。运用机器学习模型 (嵌套留一法交叉验证联合置换检验) 进行数据驱动预测评价。结果 HS 共病是所有队列中的主导预测因子 (MRI 队列: OR=18.4, $P<0.001$; PET 队列: OR=42.0, $P<0.001$)。在单模态分析中, 定量影像特征未能在 HS 之外显著改善预测 (MRI: $P=0.085$; PET: $P=0.386$)。然而, 在融合队列中, 多模态影像特征在 HS 和临床变量之外提供了显著的独立贡献 (似然比检验 $P=0.009$), AUC 从 0.778 提升至 0.963。MRI 杏仁核不对称比值作为独立预测因子 (OR=83.7, $P=0.041$) 是本研究的新发现。机器学习模型表现一般 (融合队列 AUC=0.692, $P=0.075$), 不及假设驱动的统计模型。结论 多模态 MRI-PET 融合可提供超越 HS 状态的显著预后信息, MRI 杏仁核不对称是新发现的独立预测因子。研究结果支持综合多模态术前评估优于单一模态评估, 并提示假设驱动的分析框架可能比纯数据驱动的机器学习更适用于 TLE 手术预后预测。

【关键词】 颞叶癫痫; 海马硬化; FDG-PET; MRI 容积测量; 多模态融合; 手术预后预测; 机器学习

Value of multimodal MRI-PET imaging fusion in predicting surgical outcome of temporal lobe epilepsy

Maidina Tuersun, Maimaitijiang Kasimu

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Maimaitijiang Kasimu, Email: 13999969488@139.com

【Abstract】 Objective This study aimed to determine whether quantitative volumetric measures from MRI and metabolic indices from FDG-PET can independently or jointly predict surgical outcome in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy (TLE), particularly when accounting for the well-established prognostic role of hippocampal sclerosis (HS) co-pathology. **Methods** We retrospectively reviewed patients who underwent temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy, comprising 80 with MRI data, 77 with FDG-PET data, and a subset of 42 with both modalities available (fusion cohort). Quantitative asymmetry indices for temporal lobe subregions were derived using the AAL atlas. To assess whether imaging features contributed prognostic information beyond HS status and clinical covariates, we employed hierarchical logistic regression. Data-driven predictive performance was further evaluated through machine learning models using nested leave-one-out cross-validation with permutation testing. **Results** Across all cohorts, HS co-pathology consistently emerged as the strongest predictor of favorable outcome (MRI cohort: OR=18.4, $P<0.001$; PET cohort: OR=42.0, $P<0.001$). When examined individually, neither MRI-derived nor PET-derived quantitative features added significantly to the predictive model beyond HS (MRI: $P=0.085$; PET: $P=0.386$). By contrast, combining both

DOI: 10.7507/2096-0247.202603009

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2020D01C235)

通信作者: 买买提江·卡斯木, Email: 13999969488@139.com

modalities in the fusion cohort yielded a significant incremental contribution over HS and clinical variables (likelihood ratio test, $P=0.009$), with the AUC rising from 0.778 to 0.963. Of particular interest, amygdala volumetric asymmetry on MRI was identified as an independent predictor not previously reported ($OR=83.7$, $P=0.041$). Machine learning approaches yielded only modest discrimination (fusion cohort AUC=0.692, $P=0.075$) and did not outperform the hypothesis-driven statistical framework. **Conclusion** Integrating MRI volumetric and FDG-PET metabolic data offers meaningful prognostic value that extends beyond what HS status alone can provide. Amygdala asymmetry on MRI represents a novel independent predictor warranting further validation. Our findings favor comprehensive multimodal presurgical workup over reliance on a single imaging modality and suggest that, for surgical outcome prediction in TLE, hypothesis-driven analytical approaches may hold advantages over purely data-driven machine learning strategies.

【Key words】 temporal lobe epilepsy; hippocampal sclerosis; FDG-PET; MRI volumetry; multimodal fusion; surgical outcome prediction; machine learning

颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 是最常见的局灶性癫痫类型, 约占全部癫痫患者的 40% ~ 60%^[1]。其中约 20% ~ 30% 的患者对规范化抗癫痫发作药物 (anti-seizure medication, ASMs) 治疗产生耐药性, 成为药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE)^[2]。国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy ILAE) 全文所有缩写, 在正文首次出现补充完整中英文全称, 将 DRE 定义为经过两种耐受性良好且适当选择的 ASMs 方案充分试验后仍无法实现持续无癫痫发作。对于此类患者, 外科手术切除致痫灶是目前最有效的治疗手段。Jobst 等^[3] 在 JAMA 发表的系统综述全面总结了切除性癫痫手术治疗药物难治性局灶性癫痫的循证依据, 进一步巩固了前颞叶切除术相对于继续药物治疗的显著优势。Lamberink 等^[4] 在 *Lancet Neurology* 报道了一项涵盖 18 个欧洲国家、37 个三级癫痫中心共 9147 例患者的大规模多中心回顾性队列研究, 结果显示术后 2 年总体 Engel I 级 (无致残性发作) 率达 68%, 其中海马硬化患者为 71.5%, 低级别癫痫相关神经上皮肿瘤患者可达 77.5%。然而, 仍有约半数患者术后出现癫痫复发, 迫切需要提高术前预后预测的精准度。Jehi 等^[5] 在 *Lancet Neurology* 中开发并多中心验证了基于性别、发作频率、手术类型、病理病因及病程等多变量的个体化预测列线图 (nomogram), 为癫痫手术结局的精准预测提供了新的方法学框架。

Blümcke 等^[6] 在一项涵盖 36 个欧洲中心 9523 例手术标本的大规模研究中确认, 海马硬化 (hippocampal sclerosis, HS) 占有颞叶癫痫手术病理诊断的首位。Pereira Dalio 等^[7] 的长期随访研究纳入 621 例 HS 相关药物难治性 TLE 患者, 结果显示 73.6% 术后达到 Engel I 级 (无致残性发作), 该疗效在长达 23 年的随访中可维持于 65% 的水平, 进一步证实了 HS 与良好手术预后的密切关

联。然而, 临床实践中相当比例的患者存在双重病理 (dual pathology)。Deleo 等^[8] 对 213 例经组织病理确诊的 HS 患者进行 ILAE 分型研究发现, HS 合并局灶性皮层发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD) III a 型显著降低了术后完全无发作 (Engel Ia 级) 的概率, 且独立于 HS 亚型。Nowak 等^[9] 进一步报道, 在磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 未提示新皮层病变的颞叶内侧癫痫伴海马硬化 (mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS) 患者中, 术后病理竟有高达 40% 存在隐匿性 FCD, 且双重病理是术后癫痫未完全控制的最显著负性预测因子。上述研究表明, 双重病理患者的预后特征以及定量影像学生物标志物在 HS 效应之外的增量预测价值仍有待进一步系统研究。近年来, Morita-Sherman 等^[10] 在多中心研究中将定量 MRI 脑容量测量纳入术后结局预测模型, 初步显示自动化影像特征可为传统临床预测因素提供独立的补充信息, 为精准术前评估开辟了新的方向。

在 TLE 术前评估中, 结构 MRI 与 18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) 扮演着不可替代的互补角色^[10, 11]。前者能够识别 HS 所伴随的海马体积缩小及 T2 加权成像 (T2-weighted imaging, T2) 信号增高, 后者则擅长捕捉颞叶葡萄糖代谢减低区域——这些低代谢区的空间范围往往大于 MRI 所见的结构异常^[12]。得益于定量影像分析手段的不断革新, 研究者如今可以较为精确地量化各脑区的体积或代谢不对称程度^[13, 14]。尽管如此, 一个关键问题始终悬而未决: 当已知 HS 对预后具有强烈预测作用时, 这些定量指标是否仍能贡献额外的预后判别信息? 进一步而言, 将 MRI 与 PET 信息整合后的预测效能是否确实优于任一单模态? 遗憾的是, 针对上述问题的系统性对照研究

至今十分有限。

本研究纳入 115 例因药物难治性 TLE 接受手术治疗的患者, 围绕其多模态影像资料展开分析。在方法学设计上, 我们采取了三个层面的策略: 第一, 通过假设驱动的层级逻辑回归, 逐步剥离临床变量与 HS 状态的混杂效应, 从而检验影像特征的独立预测能力; 第二, 借助嵌套留一法交叉验证配合置换检验构建机器学习模型, 从数据驱动的角度考察预测表现; 第三, 对单模态与多模态影像的预测效能进行直接对比。我们希望借此厘清以下几点: HS 共病状态在预后预测中究竟占据多大权重、多模态融合能否带来实质性的增量获益、杏仁核不对称这一既往较少关注的指标是否具有独立预测价值, 最终为临床优化 TLE 术前评估流程提供实证参考。

1 资料与方法

1.1 研究资料

研究资料来源于新疆医科大学第一附属医院行颞叶切除术的药物难治性癫痫病例。入组需同时满足下列条件: 手术时年龄超过 1 岁; 颞叶病变术后组织病理学证实; 术后规律随访不少于 12 个月; 术前至少完成 MRI 或 FDG-PET 检查之一。考虑到原发肿瘤性病变的预后受肿瘤生物学行为等因素支配, 与非肿瘤性癫痫存在本质差异, 故将此类患者予以排除。本研究已获得伦理委员会批准 (260 109-03), 所有患者或其法定监护人均在术前签署知情同意书。

筛选共 80 例患者具备可用的 MRI 数据 (其中 1 例因部分影像缺失, 在后续回归建模时被剔除, 实际进入分析 79 例), 77 例具备 FDG-PET 数据, 42 例两种检查均已完成, 构成融合分析队列。手术效果以末次随访时点的 Engel 分级加以判定, 随访时长均在 12 个月以上 (图 1)。Engel I 级——即术后完全无临床发作或仅残留发作先兆——归为预后良好组; Engel II 至 IV 级则归为预后不良组。

1.2 MRI 数据采集与处理

高分辨率 T1 加权 MRI 图像使用 3.0T 磁共振扫描仪采集, 采用三维梯度回波序列。图像处理采用 SPM12 软件 (Statistical Parametric Mapping, 英国伦敦 Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) 及基于体素的形态学 (Voxel-Based Morphometry 8, VBM8) 工具箱进行灰质分割 (调制归一化, mwp1 前缀)。基于自动解剖标记 (AAL) 图谱提取双侧脑区灰质体积, 包括海马、杏仁核、海马旁回、梭状

回、颞上回、颞中回、颞下回及其他颞叶亚区。

1.3 FDG-PET 数据采集与处理

发作间期 18F-FDG PET 扫描在正电子发射断层显像 - 计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET/CT) 扫描仪上完成, 于静脉注射 18F-FDG 后进行采集。图像使用 SPM12 进行空间标准化至蒙特利尔神经研究所 (Montreal neurological institute, MNI) 模板, 并进行全脑均值强度标准化。采用与 MRI 相同的自动解剖标记 (automated anatomical labeling, AAL) 图谱分区方案提取各脑区代谢值。

1.4 特征计算

为捕捉偏侧化异常, 针对每个脑区计算三种互补的不对称指数: ① 比值指数=患侧/健侧数值; ② 差值指数=患侧-健侧数值; ③ 不对称指数=(患侧-健侧)/(患侧+健侧)。其中患侧和健侧的定义基于手术侧别。最终 MRI 队列生成 201 个特征, PET 队列生成 261 个特征, 融合队列生成 299 个特征。

1.5 病理分类

手术标本由经验丰富的神经病理学医师进行评估。病理诊断按以下类别分类: 局灶性皮层发育不良 (FCD, 依据 ILAE 2011 分类包括 Ia、Ib、Ic、IIa、IIb、IIIa 亚型)、神经元异位灰质、胶质增生和海马硬化 (HS)。根据 HS 存在与否将患者分为 HS+组 (包括纯 HS 及双重病理如 FCD+HS、异位灰质+HS、胶质增生+HS) 和 Non-HS 组。

1.6 质量控制

影像数据质量控制包括: ① 由两名高年资影像科医师独立审核所有 MRI 和 PET 图像质量, 排除运动伪影严重或图像质量不达标的数据; ② SPM12 自动分割结果经人工视觉检查确认分割准确性; ③ AAL 图谱配准结果逐例检查, 确保脑区标记准确; ④ 数据录入采用双人核查制度, 确保临床信息和影像数据的准确性和完整性。病理诊断由两名神经病理学医师独立判读, 意见不一致时由第三名高级别病理学医师仲裁。

1.7 统计方法

1.7.1 层级逻辑回归 为评估影像特征在 HS 状态之外的独立贡献, 对每个队列构建四个嵌套模型: 模型 1 (M1) 仅含 HS 状态; 模型 2 (M2) 含 HS+临床协变量 (手术年龄、病程); 模型 3 (M3) 含 HS+影像特征 (按单变量效应量排序取前 5 个特征); 模型 4 (M4) 为全模型 (HS+临床+影像)。采用似然比检验比较嵌套模型, 计算各模型的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲

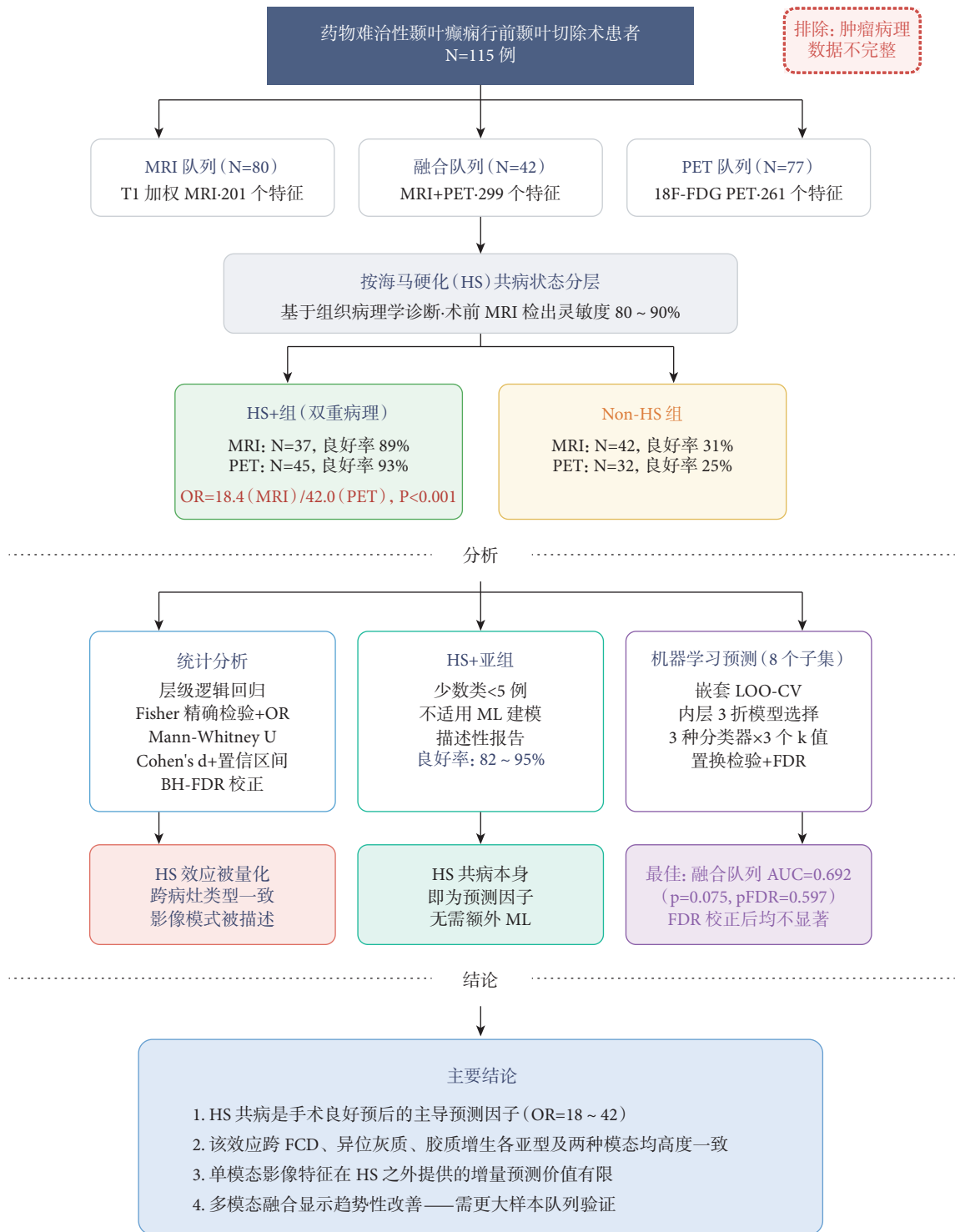


图 1 研究设计与患者流程图

线和受试者工作特征曲线下面积 (area under the roc curve, AUC) 值。

1.7.2 机器学习 采用嵌套留一法交叉验证 (leave-one-out cross-validation, LOO-CV), 内层为 3 折分层交叉验证进行超参数选择。评价三种分类器: L2 正则化逻辑回归、线性核支持向量机 (support vector machine, SVM) 和随机森林。特征选择采用

Mann-Whitney U 检验在每个训练折中独立执行。置换检验 (200 次置换) 评估观测 AUC 值的统计学显著性。对所有检测子集采用 Benjamini-Hochberg 校正进行多重比较矫正。

所有分析使用 Python 3.12、scikit-learn 1.4、scipy 1.12 和 statsmodels 0.14 完成。统计学检验均为双侧检验, 显著性水平设为 P<0.05。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究共纳入 MRI 队列 80 例、PET 队列 77 例、融合队列 42 例患者。MRI 队列中，HS+组 37 例 (46.3%)，Non-HS 组 43 例 (53.8%)；PET 队列中，HS+组 45 例 (58.4%)，Non-HS 组 32 例 (41.6%)。手术预后良好率 (Engel I 级) 分别为 MRI 队列 57.5% (46/80) 和 PET 队列 64.9% (50/77)。详见图 2。

各队列中 HS+组与 Non-HS 组的人口学和临床特征基本可比。MRI 队列中，HS+组手术年龄为 (23.7±10.8) 岁，Non-HS 组为 (20.2±7.8) 岁 ($P=0.192$)；病程分别为 (9.8±5.1) 年和 (11.4±6.2) 年 ($P=0.307$)。PET 队列中，HS+组年龄略高于 Non-HS 组 (26.4±11.0 vs. 21.5±8.8 岁, $P=0.048$)，但该年龄差异方向与混杂效应相反 (年龄较大的组预后反而更好)，病程差异无统计学意义 ($P=0.399$)。详见表 1、表 2 和图 3。

2.2 HS 共病病理对手术预后的主导性预测作用

HS 共病在所有队列中与手术预后良好呈压倒性正相关。MRI 队列中，HS+组 89.2% 达到 Engel I 级，而 Non-HS 组仅为 31.0% [OR=18.4, 95%CI (5.4, 62.8), $P<0.001$]。PET 队列中，HS+组良好率为 93.3%，Non-HS 组为 25.0% [OR=42.0, 95%CI (10.2, 173.5), $P<0.001$]，详见图 4、图 5。

该效应在双重病理各亚型中保持高度一致 (图 4)：FCD+HS 亚组在 MRI 和 PET 队列中的良好率分别为 94.1% 和 92.3%，胶质增生+HS 分别为 85.7% 和 94.7%，异位灰质+HS 分别为 81.8% 和 90.0%，均显著高于各自对应的 Non-HS 亚组 (表 3)。这一跨亚型的一致性提示 HS 可能作为致痫区域定义明确、可外科完整切除的生物学标志物，而非仅仅是一种特定的组织病理学实体。

2.3 层级逻辑回归：影像特征的独立贡献

层级逻辑回归揭示了单模态与多模态分析之间的显著差异 (表 4, 图 6)。

MRI 队列 (N=79)：M1 (仅 HS) AUC=0.798，全模型 M4 AUC=0.897 ($\Delta AUC=+0.098$)。然而，似然比检验比较 M1 与 M3 (在 HS 基础上加入影像特征) 未达统计学显著性 ($LR=12.51, P=0.085$)，表明 MRI 容积特征单独并未在 HS 之外提供显著的独立贡献。全模型中，海马体积比值是唯一达到个体显著性的影像预测因子 (OR=0.130, $P=0.021$)，证实患侧海马萎缩越明显预后越好 (表 4, 表 5)。

PET 队列 (N=77)：M1 AUC=0.864，M4 AUC=

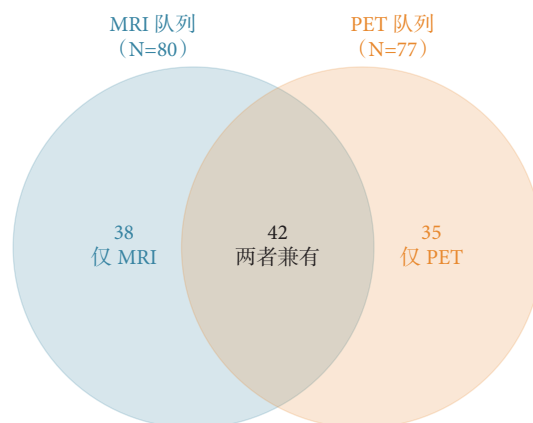


图 2 MRI 与 PET 队列患者重叠情况

表 1 各队列患者人口学和临床特征

队列	分组	N	年龄 (岁)	病程 (年)	左侧手术 (%)	Engel I (%)
MRI	HS+	37	23.7±10.8	9.8±5.1	54.1	89.2
MRI	Non-HS	43	20.2±7.8	11.4±6.2	34.9	32.6
PET	HS+	45	26.4±11.0	10.0±6.5	57.8	93.3
PET	Non-HS	32	21.5±8.8	11.1±6.2	34.4	25.0

表 2 HS+与 Non-HS 组人口学统计检验

队列	变量	HS+ vs Non-HS	P值
MRI	年龄	23.7±10.8 vs 20.2±7.8	0.192
MRI	病程	9.8±5.1 vs 11.4±6.2	0.307
PET	年龄	26.4±11.0 vs 21.5±8.8	0.048*
PET	病程	10.0±6.5 vs 11.1±6.2	0.399

表 3 HS+各亚组详细预后数据

队列	HS+亚组	N	良好预后 (n)	良好率 (%)
MRI	FCD+HS	17	16	94
MRI	纯HS	2	2	100
MRI	胶质增生+HS	7	6	86
MRI	异位灰质+HS	11	9	82
PET	FCD+HS	13	12	92
PET	纯HS	3	3	100
PET	胶质增生+HS	19	18	95
PET	异位灰质+HS	10	9	90

0.937 ($\Delta AUC=+0.073$)。PET 代谢特征的加入同样未显著改善模型 (M1→M3: $P=0.386$; M2→M4: $P=0.573$)，表明在单模态 PET 环境下，区域代谢不对称提供的增量价值有限 (表 5, 图 7)。

融合队列 (N=42)：该队列产生了最重要的发

表 4 层级逻辑回归模型比较

队列	模型	预测变量数	AIC	BIC	对数似然	AUC	LR检验P值
MRI	M1: 仅HS	1	81.3	86.1	-38.66	0.798	-
MRI	M2: HS+临床	4	85.8	97.7	-37.92	0.822	0.687
MRI	M3: HS+影像	8	82.8	104.1	-32.41	0.896	0.085
MRI	M4: 全模型	11	86.3	114.8	-31.16	0.897	0.061
PET	M1: 仅HS	1	62.0	66.7	-29.02	0.864	-
PET	M2: HS+临床	4	63.6	75.3	-26.78	0.918	0.215
PET	M3: HS+影像	8	68.6	89.7	-25.31	0.938	0.386
PET	M4: 全模型	11	71.8	100.0	-23.92	0.937	0.573
Fusion	M1: 仅HS	1	47.1	50.6	-21.56	0.778	-
Fusion	M2: HS+临床	4	48.5	57.2	-19.24	0.859	0.202
Fusion	M3: HS+影像	7	45.8	59.7	-14.90	0.917	0.038*
Fusion	M4: 全模型	10	43.4	62.5	-10.71	0.963	0.009**

注：LR检验P值为与前一层级模型的似然比检验结果。M1→M3为影像在HS之外的贡献；M2→M4为影像在HS+临床之外的贡献。
*P<0.05, **P<0.01

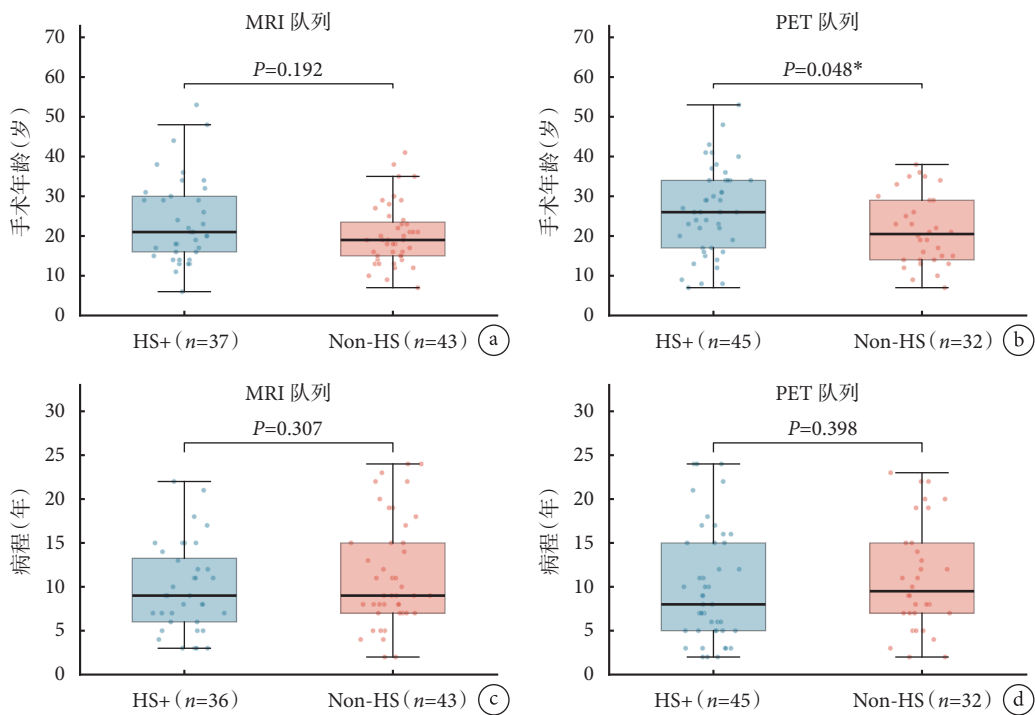


图 3 HS+与 Non-HS 组人口学特征比较

现。M1(仅 HS) AUC=0.778, 而全模型 M4 AUC=0.963, 为所有队列中最大的提升幅度 ($\Delta AUC=+0.185$)。关键的是, 似然比检验均达到统计学显著性: M1→M3(影像在 HS 之外的贡献): LR=13.32, $P=0.038$; M2→M4(影像在 HS+临床之外的贡献): 逻辑回归/似然比 (Logistic Regression/Likelihood Ratio, LR) =17.06, $P=0.009$; M1→M4(所有新增变量的贡献): LR=21.69, $P=0.010$ 。在全融合模型

中, MRI 杏仁核不对称比值达到独立显著性 ($OR=83.7, P=0.041$), PET 杏仁核不对称亦显示趋向显著的趋势 ($OR=509.5, P=0.063$) (表 5, 图 8)。

2.4 机器学习预测

机器学习模型在跨三个分析层的八个子集中均进行了评价 (表 6)。在全队列分析中, 所有模型经 FDR 校正后均未达到统计学显著水平 (图 9): MRI 全队列 AUC=0.527 ($P=0.363$), PET 全队列 AUC=

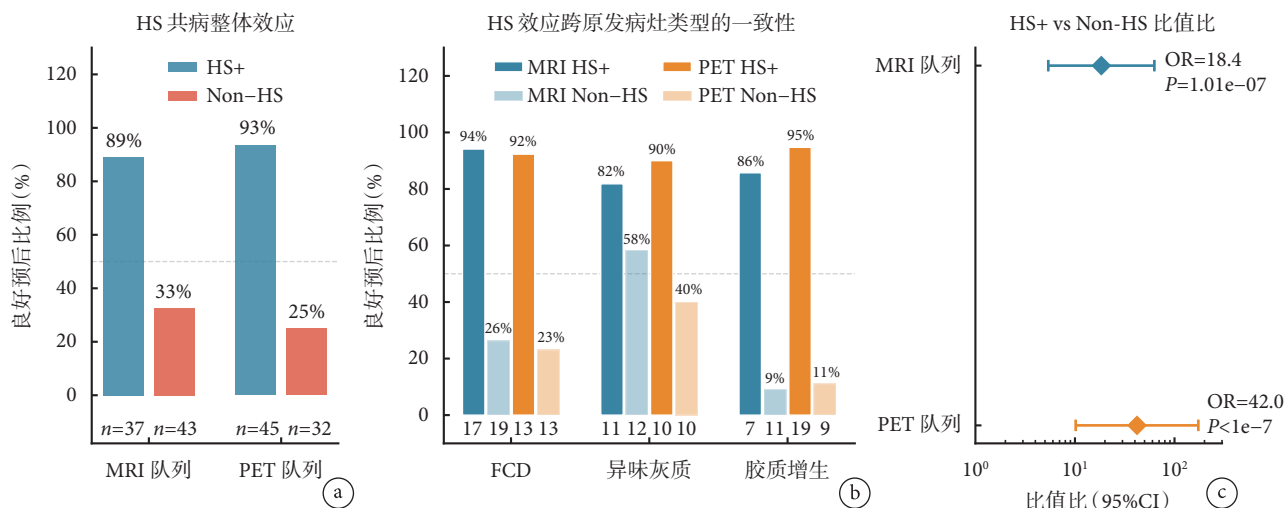


图 4 HS 共病的预后效应

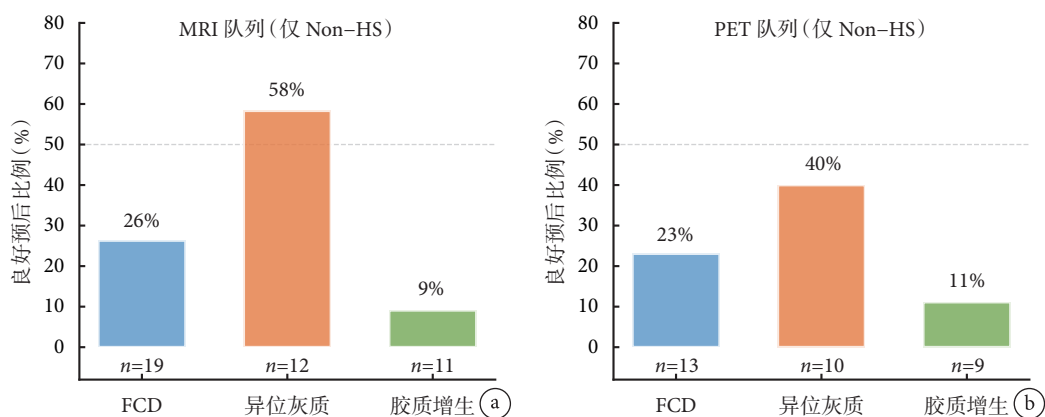


图 5 Non-HS 患者各病灶类型手术预后

0.585 ($P=0.228$), 融合全队列 $AUC=0.692$ ($P=0.075$)。融合队列以最高的绝对 AUC 接近显著性, 与层级回归的发现一致, 提示多模态数据携带更多预测信息。

在 HS 分层子集分析 (仅 Non-HS 组) 中, ML 模型均未实现优于随机的预测 (MRI Non-HS: $AUC=0.382$; PET Non-HS: $AUC=0.292$; 融合 Non-HS: $AUC=0.547$), 表明在 Non-HS 组内, 定量影像特征在当前样本量下不支持可靠的个体化预测。原发病灶亚组分析 (仅 FCD: $AUC=0.486$; 仅异位灰质: $AUC=0.371$) 同样不显著, 受限于较小的样本量。各子集中最常被选择的分类器为逻辑回归, 最优特征数为 3 ~ 10 个, 提示少量特征即可捕获可用信号。

2.5 区域影像特征及其临床意义

值得注意的是, 在非 HS 亚组内部, 手术预后因原发病变类型的不同而存在显著差异。MRI 队列中 (卡方检验 $\chi^2=6.86$, $P=0.032$), 异位灰质患者的良好预后率最高 (58.3%), 其次为 FCD (26.3%)

和胶质增生 (9.1%), 其中异位灰质与胶质增生之间的差异具有统计学意义 ($OR=14.0$, Fisher 精确检验 $P=0.027$)。在 PET 队列中观察到类似趋势 (异位灰质 40.0%、FCD 23.1%、胶质增生 11.1%), 但未达统计学显著性 ($\chi^2=2.15$, $P=0.34$), 可能与样本量较小有关 (图 10)。

在影像学特征方面, HS+组与非 HS 组间呈小至中等程度的差异 (图 11)。MRI 队列中效应量最大的区域包括颞极、梭状回和颞中回 (Cohen's $d=0.25 \sim 0.35$); PET 队列中海马旁回、梭状回和颞叶区域的组间差异最为突出 ($d=0.30 \sim 0.40$)。然而, 经错误发现率 (FDR) 校正后, 无任何单一特征达到统计学显著性 (两种模态中均为 0/20 个特征的 $P_{FDR}<0.05$)。上述结果表明, 尽管存在与 HS 状态相关的系统性影像学模式, 但单一特征水平的差异较为细微, 在当前样本量下难以可靠检出。

进一步分析发现, 影像学特征与手术预后之间的关系在两组间存在本质差异 (图 12、13)。在 HS+组中, 海马和杏仁核相关特征对预后具有较大

表 5 全模型各变量系数详情

队列	变量	OR	95% CI	P值	显著
MRI	HS	24.25	5.37, 109.47	<0.001	是
MRI	年龄	1.44	0.54, 3.83	0.471	否
MRI	病程	1.38	0.65, 2.93	0.395	否
MRI	手术侧(左)	8.76	0.03, 2501.85	0.452	否
MRI	海马比值	0.13	0.02, 0.74	0.021	是
MRI	杏仁核比值	3.08	0.47, 20.07	0.239	否
MRI	海马旁回比值	0.96	0.14, 6.65	0.963	否
MRI	梭状回比值	0.75	0.22, 2.51	0.637	否
MRI	颞极中部比值	1.11	0.13, 9.78	0.927	否
MRI	颞中回比值	2.43	0.58, 10.18	0.225	否
MRI	颞下回比值	0.41	0.10, 1.73	0.227	否
PET	HS	93.90	12.17, 724.28	<0.001	是
PET	年龄	1.12	0.45, 2.76	0.806	否
PET	病程	1.36	0.55, 3.33	0.508	否
PET	手术侧(左)	4.57	0.45, 46.40	0.198	否
PET	海马比值	0.60	0.12, 3.09	0.539	否
PET	杏仁核比值	3.86	0.50, 29.57	0.194	否
PET	海马旁回比值	0.24	0.01, 6.05	0.388	否
PET	梭状回比值	2.35	0.34, 16.34	0.389	否
PET	颞极中部比值	0.63	0.18, 2.17	0.461	否
PET	颞中回比值	0.18	0.01, 3.29	0.249	否
PET	颞下回比值	7.47	0.52, 107.91	0.140	否
Fusion	HS	8666.80	2.10, 3.58×10 ⁷	0.033	是
Fusion	年龄	0.05	0.002, 1.65	0.094	否
Fusion	病程	33.85	0.97, 1176.12	0.052	否
Fusion	手术侧(左)	2.83	0.06, 146.42	0.605	否
Fusion	MRI海马比值	0.03	0.00, 2.81	0.128	否
Fusion	PET海马比值	0.56	0.001, 390.15	0.862	否
Fusion	MRI杏仁核比值	83.68	1.19, 5892.11	0.041	是
Fusion	PET杏仁核比值	509.51	0.72, 359373.74	0.063	否
Fusion	海马一致性	<0.001	0.00, 17.08	0.138	否
Fusion	海马萎缩-低代谢	0.73	0.00, 113847.33	0.959	否

注：OR为比值比，CI为置信区间。Fusion队列的影像变量包含MRI和PET前缀以区分模态来源

的效应量 (MRI 中 Cohen's d=-0.8 至-1.5)，同侧萎缩程度越大、不对称性越显著，良好预后的可能性越高；而在非 HS 组中，上述特征的效应量接近零或呈相反方向。这一分歧性模式揭示了一种根本性交互效应：良好预后的影像学相关因素因 HS 状态的不同而发生质的改变，提示同一定量影像指标

在不同病理基质背景下可能携带不同的预后含义。这一观察对于临床定量影像结果的解读具有重要意义。具体而言，MRI 梭状回不对称在 HS+组中表现为预后不良的预测因子(效应量为负值)，而在 Non-HS 组中该特征的方向性并不一致。PET 海马旁回代谢不对称在 HS+组中与更好的预后相

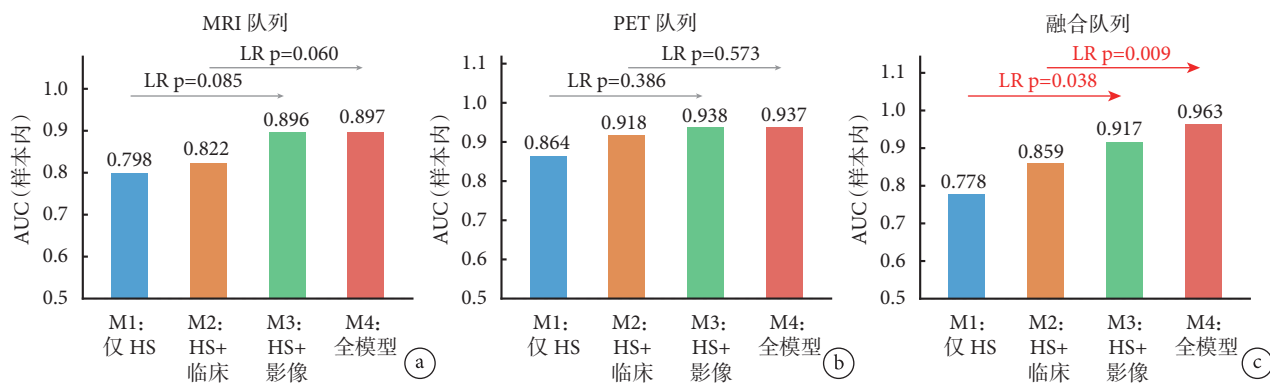


图6 层级逻辑回归模型比较

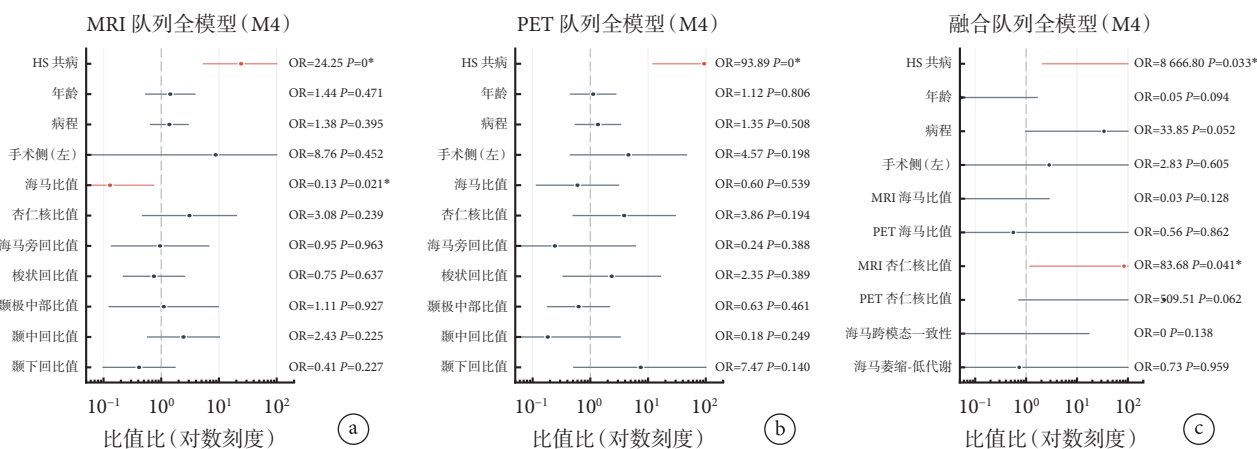


图7 全模型各变量森林图

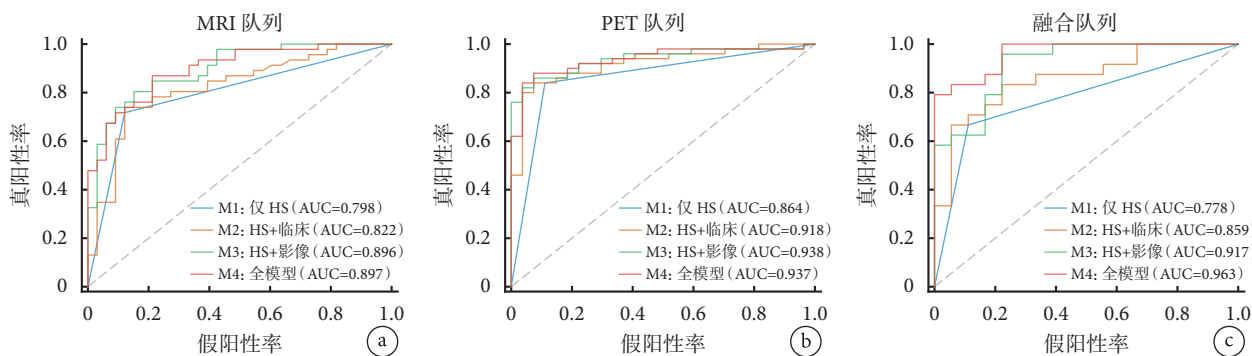


图8 层级逻辑回归各模型 ROC 曲线

关联,但在 Non-HS 组中则未观察到类似关联。这种分歧模式提示,针对 TLE 手术预后预测的定量影像分析应充分考虑病理背景的调节作用,避免脱离病理信息孤立地解读影像定量指标。

3 讨论

3.1 HS 共病的主导预测效应

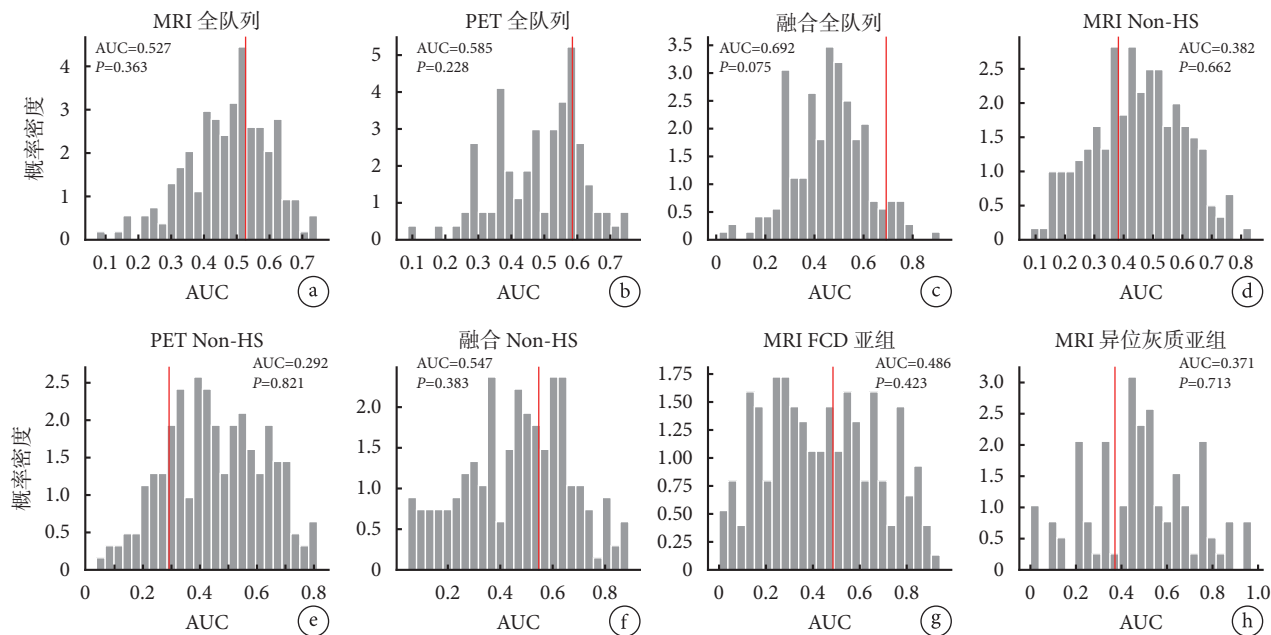
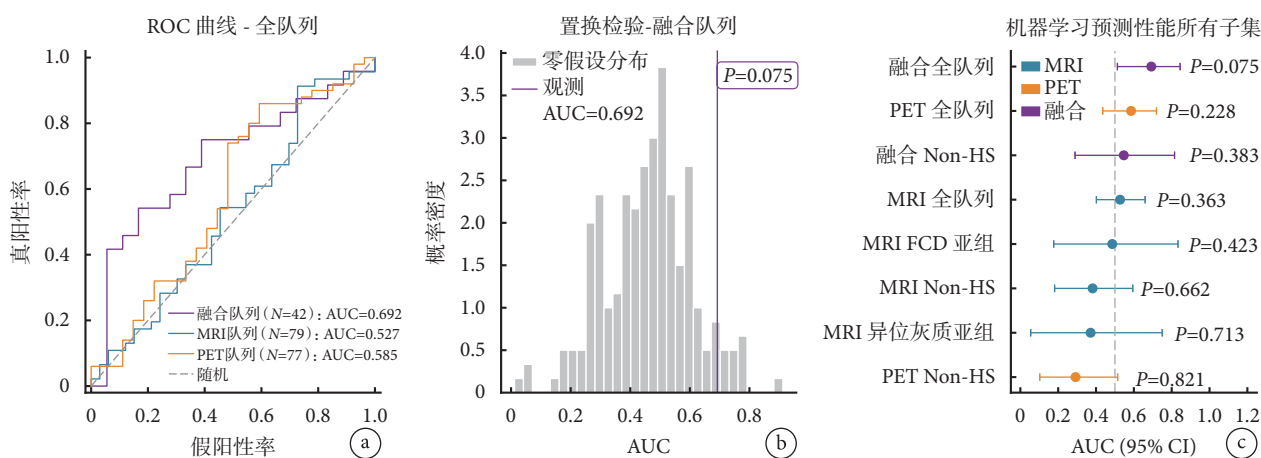
HS 共病在本研究中表现出的压倒性预后预测效应 (OR=18.4 ~ 42.0) 与数十年的临床经验和既往文献一致^[6]。本研究的贡献在于系统性地证明了

HS 效应跨多种双重病理亚型的高度一致性。无论共存病变是 FCD (94% 良好率)、胶质增生 (86% ~ 95%) 还是异位灰质 (82% ~ 90%), HS 的存在均一致地预测良好预后。这种跨异质性病理的一致性提示 HS 可能作为致痫区定义明确、具有良好手术可及性的生物学标志物,而非仅代表一种特定的组织病理学诊断。

双重病理患者优于纯 Non-HS 患者的预后值得特别关注。本队列中, Non-HS 胶质增生患者的良好率仅为 9% ~ 11%, 而胶质增生+HS 患者高达

表 6 机器学习预测结果

数据集	N	阳性/阴性	模态	AUC	95% CI	P (perm)	P (FDR)
MRI_full	79	46/33	MRI	0.527	0.402, 0.660	0.363	0.677
PET_full	77	50/27	PET	0.585	0.435, 0.720	0.228	0.677
Fusion_full	42	24/18	Fusion	0.692	0.513, 0.844	0.075	0.597
MRI_Non-HS	42	13/29	MRI	0.382	0.181, 0.594	0.662	0.815
PET_Non-HS	32	8/24	PET	0.292	0.103, 0.514	0.821	0.821
Fusion_Non-HS	24	8/16	Fusion	0.547	0.289, 0.815	0.383	0.677
MRI_NonHS_FCD	19	5/14	MRI	0.486	0.176, 0.833	0.423	0.677
MRI_NonHS_Het.	12	7/5	MRI	0.371	0.055, 0.750	0.713	0.815



86% ~ 95%。这一巨大的反差凸显了在术前评估中识别 HS 的关键临床重要性：即使 HS 伴随其他病理，其存在仍意味着手术成功的高概率。该发现

与 Gawelek 等^[15]报道的 HS 合并 FCD 患者癫痫复发风险降低一致，也与 Pereira 等^[7]对 621 例 HS 患者的长期随访研究结果相符。近年来，Yu 等^[16]基



图 11 HS+与 Non-HS 组影像特征差异

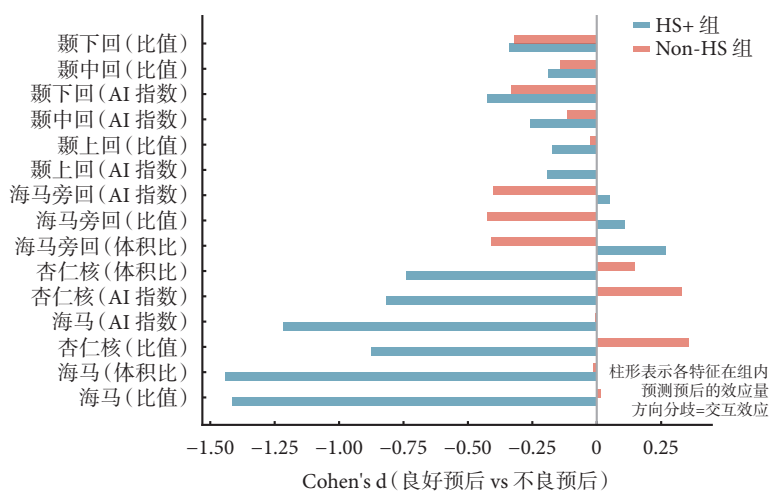


图 12 各特征在 HS+与 Non-HS 组内的预后效应量 (MRI)

于广东省中医院 94 例颞叶切除术患者的回顾性研究进一步证实了 HS 的优势预测地位,发现 HS 阳性是独立于 MRI、EEG 等其他因素的手术良好预后预测因子。

关于 HS 在癫痫手术病理谱系中的地位, Blümcke 等^[17] 于 2024 年度神经病理学综述中给出了颇为全面的梳理。该文重申, HS 迄今仍是局灶性癫痫结构性病变中检出率最高的病理类型,同时提出 ILAE 的三级组织病理学分类体系有望成为预后评判的参考框架。一个值得关注的细节是,在该综述所汇总的接受海马切除术的 TLE 病例中,约五分之一的患者术后病理并非经典 HS,而是归类为“非 HS、仅有胶质增生”——这部分患者在癫痫起病年龄和手术年龄上均晚于典型 HS 人群。这一

观察恰好与我们的数据相互映照: 本研究中 Non-HS 胶质增生亚组的良好预后比例极低,仅为 9% 至 11%, 从另一个侧面凸显了 HS 作为良好预后标志物的特异性。此外, Blümcke 等^[17] 还披露了一项颇具启发意义的分子发现——在散发性药物难治性内侧 TLE 的海马标本中, MAP 激酶信号通路相关基因(如 *PTPN11*、*BRAF*)存在体细胞激活突变的显著富集。这些突变的存在不仅为 HS 组织的高度致病性提供了全新的病因学视角,也使人不禁推测: 未来借助分子病理分型手段,是否有可能在 HS 这一传统“均质”群体内部实现更精细的预后分层? 来自国内的证据同样支撑上述结论。Chen 等^[18] 回顾分析了福建医科大学附属第一医院的癫痫手术病例,依据术后组织病理诊断将患者划分为十个

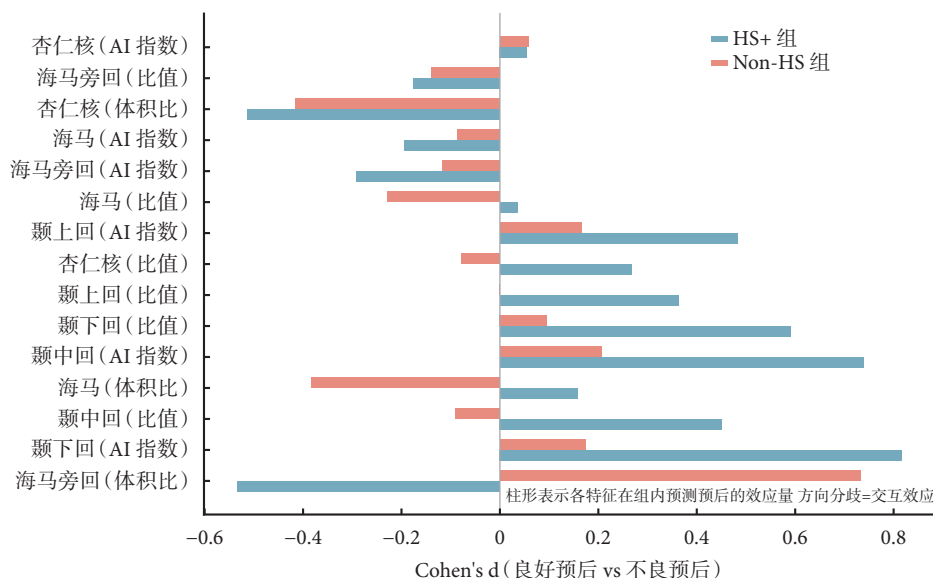


图 13 各特征在 HS+与 Non-HS 组内的预后效应量 (PET)

类别,逐一比较各类别间的发作控制效果。结果显示,病理诊断为非特异性改变的患者——无论是单纯胶质增生还是所谓“镜下无明确病变”——其术后发作缓解率均显著逊色于 HS 患者,这与本研究的核心结论方向一致。不过, Giulioni 等^[19]在更早期的工作中所坦陈的,孤立性 HS 病例在多数单中心队列中数量有限,难以支撑独立的多因素回归建模; FCD 患者若不按亚型拆分分析,又可能掩盖亚型间的预后异质性。类似的样本量与分类精度的困境,在本研究中同样存在。尽管如此,上述几项研究从不同角度汇聚成一个相当一致的临床认知:病理基质——尤其是 HS 的有无——对颞叶癫痫手术转归具有决定性影响,这意味着术前能否准确判断 HS 的存在,在很大程度上决定了我们对患者手术获益的预期判断。

3.2 多模态融合优于单模态

本研究最引人注目的发现是融合队列中多模态影像特征的显著独立贡献(似然比检验 $P=0.009$),与单模态 MRI ($P=0.085$)或 PET ($P=0.386$)的非显著贡献形成鲜明对比。融合模型 AUC 达到 0.963,较仅含 HS 的模型 (AUC=0.778)有实质性提升。这一发现呼应了 Memarian 等^[20]2015 年发表的里程碑式研究,该研究证明结合颅内脑电图、定量 MRI 和临床特征的多模态数据在预测 MTLT 手术预后方面显著优于任何单一模态。

结构和代谢信息的协同效应可能反映了互补的病理生理维度。MRI 捕获结构性神经元丢失和体积变化,而 PET 揭示可能超出结构受累区域的功能性代谢改变^[12, 13]。当两者结合时,可能更完整

地描绘致病网络的全貌,正如 ILAE 神经影像工作组所提出的那样^[21]。Guo 等^[22]2024 年使用同步 PET/MRI 的研究发现,结合 PET 和 MRI 发现可将病变检出率从 35% 提高到 74%,从个体患者层面支持了多模态融合策略。此外, Courtney 等^[23]2024 年在 *Neurology* 发表的系统综述和荟萃分析纳入了 98 项研究共 4104 例患者,证实定位性 FDG-PET 低代谢是独立于 MRI 的重要预后预测因子 (OR=2.68),且在 MRI 阳性和阴性患者中均一致存在,为 PET 在多模态评估中的地位提供了强有力的循证依据。

Guo 等^[22]于 2024 年在 *Neuroradiology* 发表的研究进一步为多模态融合策略提供了有力支持。该研究纳入 123 例难治性癫痫患者,使用同步 18F-FDG PET/MRI 进行术前评估,发现在 PET/MRI 上检测到单一明确病灶是术后良好预后的强有力正向预测因子 [OR=3.518, 95%CI (1.363, 9.077), $P=0.009$]。值得注意的是, MRI 阴性但 PET 显示单一病灶的患者与 MRI 阳性患者的术后 Engel I 级比例无显著差异 (70.0% vs. 81.4%, $P=0.24$),这说明 PET 在 MRI 阴性的情况下可以提供关键的补充定位信息。这一发现与本研究中融合队列的优越表现 (AUC=0.963 vs. 单模态 MRI 的 0.897 和 PET 的 0.937) 方向一致。在临床实践中, MRI 阴性癫痫患者的术前定位始终是一大难题, Guo 等^[22]等的研究主要依赖视觉定性判读和标准摄取值不对称指数来进行病灶评估,而本研究则基于 AAL 脑区分割模板,对多个感兴趣区的容积与代谢不对称性进行了系统化的定量提取,这种精细化的特征工程策略可

能是融合模型获得更高判别精度的重要原因之一。

从脑网络层面审视多模态融合的优势,Guillemaud等^[24]近期针对51例颞叶癫痫患者开展了一项基于连接组学的预后预测研究。该团队将结构MRI与弥散成像数据映射至双曲几何空间,通过非欧嵌入算法刻画脑区间的连接拓扑关系,结果发现致痫灶对侧半球的连接组织模式在预后良好与不良患者之间存在显著差异,有望成为预判手术疗效的潜在影像标志物。受此启发,我们认为本研究中MRI容积不对称与PET代谢不对称之间的互补增益,其深层机制或许并非简单的信息叠加,而是在一定程度上反映了致痫网络中结构与功能之间的耦合失衡——这种跨模态的病理关联在仅使用单一影像手段时往往难以被充分捕捉,只有将结构与代谢信息纳入统一的分析框架,才更有可能揭示其全貌。

3.3 杏仁核不对称:可能为新的独立预测因子

MRI杏仁核不对称比值在融合模型中作为显著独立预测因子的发现(OR=83.7, P=0.041)值得关注。海马长期以来是TLE影像研究的焦点,而杏仁核在手术预后预测领域所受的关注相对较少。Shakhatreh等^[25]于2024年在*Epilepsia*报告杏仁核绝对体积的肿大并不独立预测颞叶切除术预后;Ferro等^[26]2025年的研究进一步描述了孤立性杏仁核肿大TLE患者的独特临床电生理特征。本研究的发现有所不同:我们测量的是杏仁核的体积不对称性而非绝对肿大,且其预测价值特异性地出现在多模态融合语境中。

杏仁核不对称作为预测因子的生物学合理性基于其在内侧颞叶致痫网络中的核心地位。杏仁核接受海马的直接输入,并与内嗅皮层和海马旁回有广泛的纤维联系^[27]。体积不对称可能反映致痫过程对网络侵犯的程度:更大的偏侧化萎缩可能表明更为局灶的病理过程,因而具有更好的手术可切除性。值得注意的是,PET杏仁核不对称同样显示趋向显著的趋势(OR=509.5, P=0.063),提示杏仁核网络受累的结构-代谢趋同性证据。

本研究关于杏仁核不对称的发现与Shakhatreh等^[25]看似矛盾,实则互补。他们的研究关注的是杏仁核绝对体积的肿大(即单侧增大),而本研究测量的是双侧体积的不对称比值。杏仁核肿大可能代表多种病理过程(如局灶性皮层发育不良、胶质增生甚至正常变异),因此其绝对体积与手术预后之间缺乏稳定的关联并不意外。相比之下,体积不对称比值更可能反映致痫过程的偏侧化程度——不

对称越大,致痫过程越局灶化,手术完整切除的可能性越大。这一解释也符合Pereira等^[7]在621例HS患者中观察到的规律:海马不对称程度与手术预后呈正相关。本研究将这一“不对称越大、预后越好”的原则扩展到了杏仁核,并首次证明其在多模态融合语境中的独立预测价值,为临床实践中关注杏仁核的定量评估提供了依据。

3.4 机器学习与统计模型的对比

机器学习模型的一般表现(融合队列最佳AUC=0.692, P=0.075)与同一队列层级逻辑回归的优异表现(AUC=0.963)形成对比,具有重要的方法学启示。ML方法需要从数据中学习所有相关结构,包括HS效应,使用高维特征。在仅42例融合患者和299个特征条件下,维度灾难严重限制了学习能力。相比之下,层级回归通过显式纳入HS状态来利用临床知识,有效地将数十年的临床理解注入模型架构。

该观察与Mercier等^[28]2025年发表的系统综述相呼应,该综述发现机器学习(Machine Learning, ML)在癫痫手术研究中的表现存在显著异质性,并将小样本量和缺乏标准化验证确定为向临床转化的主要障碍。类似地,Chen等^[29]2025年发表的大规模荟萃分析报告,虽然基于多模态MRI的AI/ML在癫痫诊断方面达到了较高准确率(平均约90%),但在手术预后预测方面的表现明显较低。Xie等^[30]2025年在*Nature Communications*发表的多中心研究采用规范化建模方法,在282例TLE患者中实现了0.64~0.77的诊断和预后预测AUC。这些研究共同提示,对于手术预后预测这一单个临床变量(HS状态)即解释多数方差的特定任务,假设驱动的简单模型可能比复杂ML流程更为稳健和可解释。

然而,机器学习在癫痫手术预测领域的最新进展不应被忽视。Sheikh等^[31]于2024年在*Scientific Reports*发表了一项来自Cleveland Clinic的重要研究,基于294例颞叶切除术患者的数据,证明利用围发作期(peri-ictal)头皮EEG的5分钟窗口数据,结合机器学习分类器,可以实现超过90%的预测准确率(AUC=0.98)。在方法学层面,Sheikh等^[31]针对294例颞叶切除术患者,从围发作期头皮EEG中提取时间序列特征并训练机器学习模型,其决策曲线分析表明,纳入EEG特征后模型可将不成功切除的比率降低约20%。相较之下,本研究仅纳入42~80例患者的静态影像特征,两项研究在样本规模和数据模态上存在本质差异。EEG信号所蕴含

的时间动态信息天然具备较高的特征信息密度,更契合机器学习对高维输入的偏好;而本研究所采用的容积与代谢不对称指数属于高度压缩的汇总统计量,特征空间相对有限。因此,我们倾向于认为,本研究中机器学习未能超越层级回归,其主要制约因素在于样本容量和特征表征能力,而非算法本身的适用性问题。

这一判断与 Jehi 等^[32]所勾勒的“精准癫痫手术”路线图高度契合。该综述明确指出,脑影像变量与手术结局之间的效应量普遍偏低,要训练出具有临床实用性的预测算法,往往需要数千例级别的多中心数据支撑,而癫痫手术本身的低发生率使得任何单一中心都难以独立满足这一需求。Jehi 同时建议探索宽深度学习、图卷积网络以及基础模型微调等新型架构,以缓解数据需求与数据可获得性之间的张力。回到本研究的语境,层级回归之所以在当前条件下占优,恰恰是因为它允许研究者将 HS 状态等先验临床知识以固定步骤的形式嵌入模型结构,这种假设驱动的建模策略在小样本场景下具有内在的正则化优势;而机器学习要真正释放其挖掘复杂非线性关联的能力,仍有赖于未来多中心协作所带来的样本积累。

从个体化预测方法论的前沿来看, Mito 等^[33]近期系统梳理了规范化建模在癫痫 MRI 生物标志物领域的应用前景。其核心论点在于,传统的组水平统计(包括本研究所采用的不对称指数与组间比较)倾向于将患者群体视为同质整体,容易遮蔽个体间的病理异质性。规范化建模则提供了一条不同的思路:以大规模健康人群的年龄-性别分层数据为参照,计算每位患者各脑区特征值偏离正常范围的程度,从而生成个体专属的偏差图谱。Xie 等^[30]在一项多中心研究中已将类似思路付诸实践,展示了个体化功能偏差指标在颞叶癫痫中的应用价值。本研究中患侧与健侧的比值实际上可以看作规范化建模的一种简易近似——它确实捕捉了偏侧化信息,但缺乏来自正常参考分布的校准。若未来能在此基础上引入规范化框架,借助更丰富的参考信息对偏差进行更精细的量化,预测精度有望获得进一步提升。Bernasconi 等^[34]利用亚型与分期推断算法对 82 例颞叶癫痫患者的多模态 MRI 数据进行了无监督聚类,识别出三条截然不同的病理进展轨迹。其中 S1 亚型以同侧海马萎缩和胶质增生为起始事件,随后累及白质通路,病理基础以海马硬化为主,术后预后最为理想;S2 亚型表现为双侧新皮层的弥漫性萎缩;S3 亚型则以双侧边缘系统白质

损害为突出特征,后两者因病变范围超出单侧颞叶而预后欠佳。这一发现为解读本研究中 HS 的强预测效应提供了另一个切入角度:HS 阳性患者的高良好率,很可能与其病理进程集中于局灶性海马损害这一相对“良性”的演进轨迹有关,而非 HS 组中则可能混杂了更多处于广泛网络受累阶段的个体。这种数据驱动的亚型划分思路,标志着癫痫术前评估正在从横断面的静态特征描述向纵向动态建模转变,有望为个体化预后判断提供更为细致的分层依据。

3.5 临床意义

本研究的发现具有以下实践意义。第一,HS 共病的识别应继续作为预后评估的基石,无论其他影像发现如何。HS+组高达 89%~93% 的良好率为 HS 确诊后积极推荐手术提供了有力支持。在临床实际工作中,当术前 MRI 提示海马萎缩和信号异常,同时 PET 显示颞叶低代谢并与 MRI 发现一致时,应高度重视 HS 共病的可能性,并将此作为评估手术获益可能性的核心依据。Jobst 和 Cascino^[3]在 JAMA 发表的综述中同样强调了术前后多模态评估一致性对手术成功率的关键影响。

第二,当 MRI 和 PET 均可获得时,定量多模态分析可在 HS 之外进一步细化预后判断,尤其是通过杏仁核和海马不对称指标。本研究融合模型的显著改善(AUC 从 0.778 到 0.963)提示,仅依赖 HS 状态进行预后评估可能遗漏有价值的影像学信息,而多模态定量分析可以捕获这些被传统定性评估忽略的信号。这对于术前评估流程的优化具有直接指导意义:在条件允许的情况下,应尽量为 TLE 手术候选患者同时提供 MRI 和 PET 两种检查,并进行系统的定量分析。

第三,ML 模型在 Non-HS 亚组中的失败(AUC=0.29~0.55)凸显了非损伤性或非 HS 癫痫患者这一手术决策最具挑战性群体中亟需更好的预后工具。Alim-Marvasti 等^[35]2022 年的研究系统总结了癫痫手术中多模态预后特征,同样指出非 HS 群体是术前预测的主要瓶颈。这一未满足的临床需求为未来研究指明了方向。

关于双重病理对手术策略的指导意义同样值得强调。本研究数据显示 FCD+HS、异位灰质+HS 和胶质增生+HS 亚组均具有一致的高良好率,支持在发现 HS 共病时采取积极的手术策略,无论具体的共存病变类型如何。这与 Kim 等^[36]的研究一致,后者证明在双重病理病例中同时完整切除海马和伴随的异常皮层可获得更好的癫痫控制效果;也

与 Li 等^[37]提出的双重病理 TLE 手术策略建议相符。Lamberink 等^[42]基于欧洲癫痫脑库超过 9000 例患者数据的研究也表明, HS 患者即使病程较长, 手术预后仍相对良好, 这一独特的临床规律进一步支持了对 HS 共病患者采取积极手术态度的合理性。

从手术安全性和术式选择的角度来看, Karagiani 等^[38]于 2025 年在 *Brain and Spine* 发表的系统综述和 Delphi 共识, 基于欧洲多中心数据系统评估了前颞叶切除术 (ATL) 和选择性杏仁核海马切除术 (SelAH) 的并发症谱。该综述指出, 随着手术技术的精进、术前影像学规划的改善以及术后管理策略的优化, 这两种术式的并发症率呈持续下降趋势。结合本研究的发现, HS+双重病理患者不仅预后良好率高, 且主流术式的安全性亦不断提升, 进一步支持了对这类患者积极手术的立场。然而, 该综述同时提醒临床医师关注术后视野缺损、记忆功能下降等特异性并发症, 特别是在优势半球手术时。因此, 在推荐手术的同时, 应充分告知患者可能的功能性风险, 平衡癫痫控制与认知保护的双重目标。

Wu 等^[39]于 2024 年在 *Seizure* 发表的研究提出了基于 PET 影像组学的列线图 (radiomics nomogram), 用于个体化预测颞叶癫痫手术后的癫痫发作结局。该研究通过从 FDG-PET 图像中提取高阶纹理特征和形状特征, 结合临床变量构建了一个综合预测模型, 实现了较好的个体化预测性能。这一研究方向与本研究的定量不对称指数方法在思路互补: 不对称指数捕获的是宏观偏侧化信息, 而影像组学则能提取更丰富的微观纹理和空间异质性特征。未来研究可考虑将这两类特征进行整合, 利用影像组学的高维特征空间弥补传统不对称指数的信息量不足, 同时利用不对称指数的可解释性优势指导影像组学特征的选择和解读。这种“宏观引导微观”的策略可能是平衡预测性能与临床可解释性的有效途径。

3.6 本研究的局限性

本研究的结果需在若干方法学局限性的背景下加以理解。作为回顾性单中心研究, 选择偏倚和信息偏倚难以完全排除, 所得结论的外推性有待验证。样本量是最突出的制约因素——融合队列仅 42 例, 对于含多个预测变量的逻辑回归模型而言明显偏小。尽管我们通过似然比检验和信息准则对模型拟合进行了评价, 但未实施 Bootstrap 校正或外部验证, AUC=0.963 很可能对真实泛化能力存在高估。与之相关的是, 部分 OR 值偏大 (如杏仁核 OR=83.7), 这在小样本逻辑回归中并不罕见, 当

某一预测变量接近完全分离效应时, 系数估计会急剧膨胀。我们倾向于将这类数值理解为强效应方向的佐证, 而非对效应大小的精确刻画。

在机器学习分析方面, 本研究采用了留一法交叉验证以最大化小样本下的数据利用率, 但这一策略的已知缺陷是方差偏大、估计不够稳定。此外, 特征选择在每个训练折内独立执行——这虽然是防止信息泄露的规范做法, 但在极小样本下容易造成各折选出的特征高度不一致, 模型因此难以收敛于稳定的预测模式。PET 全队列分析中 SVM 因计算收敛问题被排除, 仅保留逻辑回归和随机森林, 也在一定程度上影响了不同子集之间的横向可比性。Sheikh 等^[31]的研究采用了 294 例患者, 以时间动态丰富的 EEG 特征作为输入, 其机器学习表现远优于本研究, 这一对比本身就说明样本规模和特征信息密度对数据驱动方法的决定性影响。在数据模态方面, 本研究未纳入脑电图或临床发作症状学信息。考虑到 Sheikh 等^[31]已证实围发作期 EEG 特征可将不成功切除率降低约 20%, 电生理数据的缺失可能使本研究的预测框架丧失了一个重要的信息维度。此外, 病理资料仅区分了 HS 的有无, 未按照 ILAE 分型 (1/2/3 型) 做进一步细分, 这限制了更精细的预后分层。影像处理层面, 本研究基于 AAL 图谱进行脑区分割, 该方案属于宏观解剖分区, 对致痫灶的微观结构异常捕获能力有限; 未来可考虑采用 FreeSurfer Desikan-Killiany 图谱或人类连接组计划 (Human Connectome Project, HCP) 多模态图谱等更精细的分区方案来提高特征提取的空间分辨率。

在承认上述不足的同时, 本研究也具有自身的方法学特点。与 Memarian 等^[20]的多模态机器学习研究不同, 我们同时提供了假设驱动与数据驱动两种建模范式在同一数据集上的系统对照, 直观展示了小样本条件下两种策略的适用边界, 这一比较本身对方法学选择具有参考意义。与 Courtney 等^[23]的大规模荟萃分析相比, 本研究虽在样本量上无法相提并论, 但同一患者队列内 MRI 与 PET 的配对比拟所提供的内部效度是跨研究汇总无法替代的。相对于 Xie 等^[30]的多中心规范化建模工作, 单中心设计和有限样本是本研究最明显的差距, 也是未来最需要弥补的方向。Jehi 等^[32]在阐述精准癫痫手术的路线图时曾指出, 脑影像变量与手术结局之间的效应量普遍偏低, 构建具有临床实用性的预测模型需要数千例级别的多中心数据积累。这一判断为本研究的发现——层级回归在小样本下优于机

器学习——提供了合理的解释框架：当数据量不足以支撑复杂算法的学习需求时，将 HS 状态等临床先验知识显式纳入模型结构是一种务实且有效的策略。沿着这一思路，未来工作可在以下几个层面展开推进。

在方法学层面，Mito 等^[33]系统论述的规范化建模框架值得引入。本研究中患侧与健侧的比值本质上是一种简化的偏侧化评估，若能以大样本健康人群为参照、建立经年龄和性别校正的脑区特征正常范围，再据此为每位患者生成个体化偏差图谱，有望在保留可解释性的前提下显著丰富特征的信息含量。与此互补的是 Wu 等^[39]提出的 PET 影像组学路径，该方法从 FDG-PET 图像中提取高阶纹理和形状特征，所捕获的微观空间异质性信息恰好是宏观不对称指数所欠缺的。将这两类特征加以整合——用不对称指数的可解释性引导影像组学特征的筛选与解读——或许是兼顾预测精度与临床可读性的可行方案。在疾病分型层面，Lee 等^[34]利用亚型与分期推断算法所揭示的三种 TLE 进展轨迹提示，患者群体内部的病理异质性远比 HS 有无这一二分变量所能反映的更为丰富。将此类数据驱动的纵向分型思路融入术前评估，有助于对 Non-HS 群体做出更精细的风险分层。在数据规模层面，多中心合作与标准化数据共享是打破小样本瓶颈的根本出路，也是实现从单中心探索性发现向临床可推广预测工具转化的必经之路。

4 小结

本研究通过对颞叶癫痫手术患者的 MRI 容积、PET 代谢及多模态融合数据进行系统分析，获得以下主要发现。HS 共病是术后良好预后最强且最稳健的预测因子，其效应跨 FCD、异位灰质、胶质增生等多种双重病理亚型保持一致 ($OR=18.4 \sim 42.0$, $P<0.001$)，提示 HS 作为致痫区定义明确的病理标志物具有普遍的预后指示价值。单模态定量影像特征在 HS 之外所贡献的独立预后信息较为有限，但 MRI 与 PET 的联合分析显著突破了这一局限（似然比检验 $P=0.009$ ），全模型 AUC 由 0.778 提升至 0.963，表明结构与代谢信息之间存在不可忽视的互补性。在具体影像标志物中，MRI 杏仁核体积不对称比值作为独立预测因子达到统计显著水平 ($OR=83.7$, $P=0.041$)，PET 杏仁核代谢不对称亦呈现趋向显著的同向效应 ($OR=509.5$, $P=0.063$)，两种模态在杏仁核水平的趋同为该结构在 TLE 预后评估中的潜在角色提供了初步的结构-代谢层面

的支持证据。最后，假设驱动的层级回归模型在融合队列中的表现 ($AUC=0.963$) 明显优于数据驱动的机器学习方法 ($AUC=0.692$)，这一结果并非否定机器学习的价值，而是表明在 HS 主导预后方差且样本量受限的特定条件下，将领域知识嵌入模型结构的简约策略可能比追求算法复杂性更为稳健和实用。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 麦地娜·吐尔孙（第一作者）：负责研究设计、数据收集与分析、论文初稿撰写，并对稿件进行关键性修订。买买提江·卡斯木（通讯作者）：负责研究监督、资金支持、实验设计完善，修订论文并最终审定发表版本。所有作者均阅读并同意发表本稿件的最终版本。

参考文献

- 1 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- 2 Perucca E, Perucca P, White HS, Wirrell EC. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol*, 2023, 22(8): 723-734.
- 3 Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *Jama*, 2015, 313(3): 285-293.
- 4 Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, et al. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 748-757.
- 5 Jehi L, Yardi R, Chagin K, et al. Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*, 2015, 14(3): 283-290.
- 6 Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1648-1656.
- 7 Pereira Dalio MTR, Velasco TR, Feitosa IDF, et al. Long-Term Outcome of Temporal Lobe Epilepsy Surgery in 621 Patients With Hippocampal Sclerosis: Clinical and Surgical Prognostic Factors. *Front Neurol*, 2022, 13: 833293.
- 8 Deleo F, Garbelli R, Milesi G, et al. Short- and long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: Relationships with neuropathology. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 306-315.
- 9 Nowak A, Bala A. Occult focal cortical dysplasia may predict poor outcome of surgery for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0257678.
- 10 Morita-Sherman M, Li M, Joseph B, et al. Incorporation of quantitative MRI in a model to predict temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Brain Commun*, 2021, 3(3): fcab164.
- 11 Vossler DG, Kraemer DL, Knowlton RC, et al. Temporal ictal electroencephalographic frequency correlates with hippocampal atrophy and sclerosis. *Ann Neurol*, 1998, 43(6): 756-762.
- 12 Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, et al. The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 548-560.

- 13 Kini LG, Thaker AA, Hadar PN, *et al.* Quantitative (18)F-FDG PET asymmetry features predict long-term seizure recurrence in refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 116: 107714.
- 14 Wagner J, Weber B, Urbach H, *et al.* Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2844-2854.
- 15 Gawelek KL, Gales JM, Prayson RA. Hamartia in hippocampal sclerosis-associated mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 32: 63-66.
- 16 Yu J, Li Y, Xie X, *et al.* Outcome predictors in patients with temporal lobe epilepsy after temporal resective surgery. *Acta Epileptol*, 2024, 6(1): 43.
- 17 Blümcke I. Neuropathology and epilepsy surgery - 2024 update. *Free Neuropathol*, 2024, 5: 8.
- 18 Chen R, Hong S-T, Wu S-Y, *et al.* Postsurgical Seizure Outcome for Epilepsy Patients According to Histopathological Diagnosis: A Single-Center Experience. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2026, 22: 1-12.
- 19 Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, *et al.* Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg*, 2013, 119(1): 37-47.
- 20 Memarian N, Kim S, Dewar S, *et al.* Multimodal data and machine learning for surgery outcome prediction in complicated cases of mesial temporal lobe epilepsy. *Comput Biol Med*, 2015, 64: 67-78.
- 21 Biagioli N, Parfyonov M, Meletti S, *et al.* ILAE neuroimaging task force highlight: The utility of multimodal neuroimaging in diagnostic and presurgical workup of drug-resistant focal epilepsy. *Epileptic Disord*, 2025, 27(3): 439-450.
- 22 Guo K, Hu J, Cui B, *et al.* Simultaneous (18)F-FDG PET/MRI predicting favourable surgical outcome in refractory epilepsy patients. *Neuroradiology*, 2025, 67(1): 89-97.
- 23 Courtney MR, Antonic-Baker A, Chen Z, *et al.* Association of localizing (18)F-FDG-PET hypometabolism and outcome following epilepsy surgery: systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2024, 102(9): e209304.
- 24 Guillemaud M, Longhena A, Cousyn L, *et al.* Geometric representations of brain networks can predict the surgery outcome in temporal lobe epilepsy. *NPJ Syst Biol Appl*, 2025, 11(1): 79.
- 25 Shakhatareh L, Sinclair B, McLean C, *et al.* Amygdala enlargement in temporal lobe epilepsy: Histopathology and surgical outcomes. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1709-1719.
- 26 Ferro M, Ramos JN, Visani E, *et al.* Temporal lobe epilepsy with isolated amygdala enlargement: anatomo-electro-clinical features and long-term outcome. *J Neurol*, 2025, 272(2): 130.
- 27 Yilmazer-Hanke D, O'Loughlin E, McDermott K. Contribution of amygdala pathology to comorbid emotional disturbances in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Res*, 2016, 94(6): 486-503.
- 28 Mercier M, de Palma L, Specchio N. Multimodal machine learning for surgical decision support in epilepsy: Current evidence and translational gaps. *Epilepsia*, 2025, 66: 1-1.
- 29 Chen J, Sahlas E, Zhou Y, *et al.* The Use of Artificial intelligence in magnetic resonance imaging of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *bioRxiv*, 2025: 2025.09.19.677393.
- 30 Xie K, Sahlas E, Ngo A, *et al.* Personalized biomarkers of multiscale functional alterations in temporal lobe epilepsy. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 10145.
- 31 Sheikh SR, McKee ZA, Ghosn S, *et al.* Machine learning algorithm for predicting seizure control after temporal lobe resection using peri-ictal electroencephalography. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 21771.
- 32 Jehi L. Machine learning for precision epilepsy surgery. *Epilepsy Curr*, 2023, 23(2): 78-83.
- 33 Mito R, Cole JH, Genc S, Jackson GD, *et al.* Towards precision MRI biomarkers in epilepsy with normative modelling. *Brain*, 2025, 148(7): 2247-2261.
- 34 Lee HM, Fadaie F, Gill RS, *et al.* MRI-derived modeling of disease progression patterns in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2024, 103(3): e209524.
- 35 Alim-Marvasti A, Vakharia VN, Duncan JS. Multimodal prognostic features of seizure freedom in epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(5): 499-508.
- 36 Kim DW, Lee SK, Nam H, *et al.* Epilepsy with dual pathology: surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2010, 51(8): 1429-1435.
- 37 Luan L, Sun Y, Yang K. Surgical strategy for temporal lobe epilepsy with dual pathology and incomplete evidence from EEG and neuroimaging. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4886-4892.
- 38 Karagianni MD, Schijns O, Brotis A, *et al.* Anterior temporal lobectomy and selective AmygdaloHippocampectomy complications across Europe: review, meta-analysis, and Delphi consensus. *Brain Spine*, 2025, 5: 104304.
- 39 Wu H, Liao K, Tan Z, *et al.* A PET-based radiomics nomogram for individualized predictions of seizure outcomes after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*, 2024, 119: 17-27.

收稿日期: 2026-03-13 修回日期: 2026-03-30

• 论 著 •

迷走神经刺激术治疗 Lennox-Gastaut 综合征的 回顾性临床研究



胡双贵, 彭琼, 王中鸣, 黄亚辉, 陈攀

湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)(长沙 410007)

【摘要】 目的 探讨迷走神经刺激术治疗 Lennox-Gastaut 综合征的临床疗效与安全性, 为 Lennox-Gastaut 综合征的治疗选择提供临床依据。方法 回顾性分析 2021 年 1 月—2024 年 12 月期间在我院接受迷走神经刺激术治疗的 15 例 Lennox-Gastaut 综合征患者, 收集患者术前及术后 1、3、6、12 个月的癫痫发作频率、发作类型、抗癫痫药物使用及刺激参数等情况, 并记录术后相关的不良反应。使用 McHugh 分级及应答率作为疗效评估的主要评价指标。结果 所有患者均完成至少 12 个月随访。术后 12 个月, 总有效率 (McHugh I-III 级) 达 86.67%, 其中应答率 (发作频率减少 $\geq 50\%$) 为 60.00%, 癫痫发作频率较术前显著下降 ($P < 0.001$)。术后 1、3、6、12 个月的应答率分别为 26.67%、46.67%、53.30% 和 60.00%, 结果显示疗效随时间推移逐步提升。术后不良反应主要为声音嘶哑及咳嗽, 均为一过性, 无严重的永久性并发症。结论 对于 Lennox-Gastaut 综合征, 迷走神经刺激术是一种安全、有效的治疗方法, 能显著降低癫痫发作频率, 改善部分患者的生活质量, 且疗效随时间推移逐步提升, 值得临床推广。

【关键词】 迷走神经刺激术; Lennox-Gastaut 综合征; 癫痫; 临床疗效; 回顾性分析

A retrospective clinical study on vagus nerve stimulation for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome

HU Shuanggui, PENG Qiong, WANG Zhongming, HUANG Yahui, CHEN Pan

The Second People's Hospital of Hunan Province (Brain Hospital Of Hunan Province), Changsha 410007, China

Corresponding author: CHEN Pan, Email: 1227709669@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome (LGS), and to provide clinical evidence for the treatment options of LGS. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 15 patients with LGS who underwent VNS at our hospital from January 2021 to December 2024. The seizure frequency, seizure types, antiepileptic drugs use, and stimulation parameters were collected at preoperation and 1, 3, 6, and 12 months after the operation, and postoperative adverse reactions were recorded. The McHugh classification and response rate were used as the main evaluation indicators for efficacy assessment. **Results** All patients completed at least 12 months of follow-up. At 12 months postoperatively, the total effective rate (McHugh grades I-III) reached 86.67%, with response rate ($\geq 50\%$ reduction in seizure frequency) was 60.00%. The seizure frequency was significantly lower than that before the operation ($P < 0.001$). The response rates at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively were 26.67%, 46.67%, 53.30%, and 60.00%, respectively. The results show that the therapeutic effect gradually improves over time. Postoperative adverse reactions mainly included hoarseness and coughing, which were all transient, and no serious permanent complications occurred. **Conclusions** VNS is a safe and effective treatment for LGS, which can significantly reduce seizure frequency and improve the quality of life of some patients. The efficacy gradually improves over time, making it worthy of clinical promotion.

【Key words】 Vagus nerve stimulation; Lennox-Gastaut syndrome; Epilepsy; Clinical efficacy; Retrospective analysis

DOI: 10.7507/2096-0247.202603023

基金项目: 湖南省自然科学基金(2023JJ60291); 湖南省卫生健康委科研课题(B202303077762, 20256448)

通信作者: 陈攀, Email: 1227709669@qq.com



Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种儿童期起病的严重性癫痫性脑病, 以多种癫痫发作类型 (如强直发作、失张力发作、不典型失神)、特征性慢的 (1.5 ~ 2.5 Hz) 棘慢复合波脑电图模式、智力障碍为核心三联征^[1, 2]。该综合征病因复杂, 常与脑结构性、代谢性或遗传性异常相关, 且绝大多数患儿伴有不同程度的智力发育迟缓或倒退^[3]。LGS 的药物极具有挑战性, 尽管有多种新型抗癫痫药物问世, 但超过 90% 的患者其发作难以通过药物得到有效控制, 长期预后不良, 给患者家庭与社会带来沉重的经济负担和护理压力^[1]。

对于此类药物难治性 LGS 患者, 外科治疗方法亦有限。在此背景下, 迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 作为一种可调节的、可逆的、非破坏性的神经调控技术, 自 1997 年被美国 FDA 批准用于治疗难治性癫痫以来, 已成为 LGS 综合征重要的辅助治疗手段。美国神经病学学会的循证指南建议将 VNS 作为治疗 LGS 患者的 C 级推荐^[4], 其作用机制可能涉及通过迷走神经传入纤维广泛投射至孤束核, 进而调节脑干、边缘系统及皮层网络的兴奋性与同步化活动, 从而减少癫痫发作频率、减轻癫痫发作症状^[5]。大量研究证实, VNS 对于多种类型的难治性癫痫均有一定的效果, 且安全性较高^[6, 7]。然而, 针对 LGS 这一特殊且高度难治的群体, 尽管已有不少报道显示 VNS 可能带来获益, 但其临床疗效的具体程度以及在人群中的应用数据, 仍缺乏统一的意见和结论。

因此, 为更系统地评估 VNS 在中国 LGS 患者中的实际疗效与安全性, 总结临床治疗经验, 本研究通过回顾性分析我院近年来收治的接受 VNS 治疗的 LGS 患者的临床资料, 采用 McHugh 分级^[8]评估疗效, 旨在为优化这一难治性癫痫综合征的治疗策略提供真实世界的临床依据。

1 资料及方法

1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月—2024 年 12 月在湖南省第二人民医院 (湖南省脑科医院) 综合评估并诊断为 LGS 的难治性癫痫患者 15 例。本研究获得湖南省第二人民医院 (湖南省脑科医院) 医学伦理委员会批准 (K2018031)。

1.1.1 纳入标准 ① 符合 Lennox-Gastaut 综合征的诊断标准; ② 符合难治性癫痫的诊断标准; ③ 经 MDT 术前评估确认无明确的可手术切除的局灶性

表 1 McHugh 分级标准

疗效分级	分级标准
I 级	发作频率减少 $\geq 80\%$
II 级	发作频率减少 50% ~ 79%
III 级	发作频率减少 $< 50\%$
IV 级	仅在使用磁铁时受益
V 级	无改善

病灶; ④ 能配合完成手术及术后随访, 术后能耐受 VNS 治疗至少 12 个月。

1.1.2 排除标准 ① 存在严重的心、肝、肾、肺等功能障碍, 或全身状况无法耐受麻醉及手术; ② 经评估存在可手术切除的致病病灶; ③ 术后失访, 或主要观察指标 (如发作频率) 严重缺失, 无法进行疗效评估者; ④ 合并严重的精神疾病可能影响主观症状描述或无法配合完成术后随访。

1.2 手术方法

所有手术均由同一组神经外科医生完成。全麻成功后, 患者取仰卧位, 头右偏, 左侧颈部胸锁乳突肌前缘中下 1/3 处取横切口, 长约 3 cm, 切开皮肤及颈阔肌, 钝性分离, 拉开胸锁乳突肌, 暴露左侧颈动脉鞘, 切开颈动脉鞘, 在颈总动脉和颈内静脉之间分离出左侧迷走神经约 3 cm, 显微镜下将迷走神经刺激电极的负、正极及固定锚 (北京品驰医疗设备股份有限公司) 缠绕于迷走神经干上, 固定夹固定导线并缝合于周围筋膜上。再于左锁骨下腋前线胸壁处作一长约 5 cm 的纵行切口, 切开皮肤及皮下组织并制备囊袋, 将电极导线通过皮下隧道与脉冲发生器相连, 再将脉冲发生器置于囊袋中。术中测试阻抗正常后, 逐层缝合切口。术后 1 周开机并逐步调整刺激参数。

1.3 术后随访及疗效评估

出院时对患者及家属进行宣教, 督促患者主要监护人完善癫痫日记; 由本研究团队安排专科医师进行随访, 详实记录术后 1、3、6、12 个月的癫痫发作频率、发作类型、抗癫痫药物使用情况、迷走神经刺激器参数, 并记录治疗相关的不良反应。主要疗效指标采用 McHugh 分级 (表 1) 及应答率进行综合评估, 其中应答率 = (发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者人数 / 接受治疗的患者总人数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数表示, 治疗前后发作频率比较采用配对 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以例数和百分比表示。P < 0.05 为差

表 2 15 例 LGS 综合征患者的临床基本资料

患者	性别	年龄	病程 (年)	既往史	病因	发作类型	发作频率 (次/月)	服药种类	MRI
1	女	15	9	-	不详	强直、失张力、不典型失神	30	3	-
2	男	17	7	-	不详	不典型失神、强直	4	3	-
3	女	17	10	-	不详	失张力、强直、肌阵挛	5	3	-
4	男	14	3	乙型脑炎	结构性	不典型失神、强直	50	3	右侧海马
5	男	12	12	SAH	结构性	强直、痉挛	120	2	-
6	男	14	10	缺氧	结构性	强直、GTCS、肌阵挛	300	2	右侧海马体积缩小
7	男	24	18	-	代谢性	强直	60	3	侧脑室旁代谢性病变
8	女	3	0.5	缺氧	不详	痉挛、强直	60	4	-
9	女	18	6	-	不详	强直、肌阵挛	90	3	-
10	男	7	5	-	不详	失张力、强直	300	2	-
11	女	14	5	-	不详	痉挛、强直、GTCS	90	2	-
12	女	14	8	-	不详	GTCS、强直	30	2	-
13	男	16	5	脑炎	结构性	强直、GTCS	300	3	双侧额、颞脑软化灶
14	男	20	10	脑出血	结构性	强直	50	4	左枕叶脑软化灶
15	男	20	12	缺氧	结构性	强直、GTCS、肌阵挛	120	3	双枕、顶叶脑软化灶

注: GTCS: 全面强直-阵挛发作

异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

本研究共纳入 15 例患者, 其中男 9 例, 女 6 例; 年龄 3 ~ 24 岁, 平均 (15±5.14) 岁; 病程 0.5 ~ 18 年, 平均 (8.03±4.29) 年; 术前发作频率 4 ~ 300 次/月, 平均 (107.27±105.71) 次/月; 术前使用抗癫痫发作药物 2 ~ 4 种, 平均 (2.80±0.68) 种, 所有患者均完成术后 12 个月的临床随访。15 例患者临床资料见表 2。

2.2 术后疗效

本组 15 例 LGS 患者接受 VNS 治疗后, 癫痫发作频率较基线显著下降。术前每月癫痫发作频率平均为 107.27±105.71 次, 术后 12 个月降至 34.87±51.53 次, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$) (表 3、图 1)。

根据 McHugh 分级标准评估术后 12 个月的疗效: I 级 5 例 (33.33%), II 级 4 例 (26.67%), III 级 4 例 (26.67%), V 级 2 例 (13.33%), 无 IV 级患者。总有效率 (McHugh 分级 I - III 级) 为 86.67% (13/15), 其中显著有效 (发作频率减少 ≥ 50%) 率为 60% (9/15)。

进一步分析应答率的动态变化趋势, 结果显

示 VNS 的疗效呈现随时间累积而逐步提升的特征。术后 1、3、6 及 12 个月的应答率 (发作频率降低 ≥ 50%) 分别为 26.67%、46.67%、53.30% 和 60.00% (图 2)。

2.3 术后不良反应

本组 15 例患者中, 术后早期最常见的不良反应为声音嘶哑 (2 例, 13.3%) 和刺激性咳嗽 (1 例, 6.7%), 未出现神经功能损伤、伤口感染、排异反应、电极断裂、脉冲发生器故障、心律失常等严重并发症。

3 讨论

LGS 综合征通常同时存在强直发作、肌阵挛发作、痉挛发作等多种发作形式, 且发作频繁, 传统的抗癫痫药物选择受限、疗效不佳, 且可能带来明显的副作用, 所以 LGS 综合征的治疗一直是临床上的难点^[9, 10]。本研究通过对 15 例接受 VNS 治疗的 LGS 患者进行至少 12 个月的随访观察, 发现 VNS 作为一种姑息性的神经调控手段, 能有效降低 LGS 患者的癫痫发作频率。

本组患者的应答率 (癫痫发作频率降低 ≥ 50%) 呈现出随时间推移而逐步提升的趋势: 术后 1 个月为 26.67%, 术后 3 个月为 46.67%, 术后 6 个月为 53.30%, 至术后 12 个月已达 60.00%。其中, 术后

表 3 15例 LGS 综合征患者的术后随访结果

患者	手术后并发症	术后发作频率(次/月)				术后12个月随访参数	术后12个月 McHugh分级
		1月	3月	6月	12月		
1	-	20	15	10	10	电流1.8 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇3 min	II级
2	-	3	3	2	1	电流1.7 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇3 min	II级
3	-	4	2	2	1	电流0.9 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	I级
4	-	50	50	50	50	电流1.6 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	V级
5	-	110	100	90	80	电流1.6 mA, 脉宽250 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇3 min	III级
6	-	100	50	0	0	电流0.8 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	I级
7	-	50	50	50	40	电流1.5 mA, 脉宽250 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇3 min	III级
8	刺激性咳嗽	50	40	40	30	电流1.8 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	II级
9	声音嘶哑	45	40	40	30	电流1.8 mA, 脉宽250 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	II级
10	-	200	100	10	0	电流1.6 mA, 脉宽250 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	I级
11	声音嘶哑	0	0	0	1	电流1.9 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	I级
12	-	25	25	20	20	电流2.2 mA, 脉宽250 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇3 min	III级
13	-	280	200	200	200	电流2.0 mA, 脉宽250 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	III级
14	-	50	50	50	50	电流1.8 mA, 脉宽250 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇3 min	V级
15	-	60	50	30	10	电流1.2 mA, 脉宽500 us, 频率30 Hz, 刺激时间30 s, 间歇5 min	I级

12个月应答率的患者比例为60%，这与国内外多数关于VNS治疗LGS的研究结果基本一致^[11-13]。本组患者术后疗效随时间推移而逐渐增加的特征，提示VNS的抗癫痫作用并非即刻抑制癫痫样放电，而是通过诱导或调节中枢神经系统产生复杂的网络重构而缓慢发挥作用的，其机制可从以下几个方面予以阐释。首先，在神经递质调控层面，VNS的抗癫痫作用与其脑内广泛投射的神经网络激活密切相关。既往研究证实，VNS通过刺激迷走神经传入纤维而激活孤束核，并由此投射至臂旁核、蓝斑核和中缝背核等关键核团。蓝斑核作为中枢去甲肾上腺素能神经元的主要来源，其广泛投射至边缘系统、丘脑及广泛皮层网络，能够激活胆碱能通路、调节GABA能中间神经元的功能，从而提高癫痫发作阈值^[14-16]。此外，VNS还可上调具有神经保护作用的色氨酸代谢物-邻氨基苯甲酸，并减少兴奋性神经递质谷氨酸的释放，这一生化改变可能是其能够长期发挥疗效的基础^[17, 18]。其次，从神经网络调控的角度看，LGS实际是一种年龄相关的脑网络性疾病，而非单纯的局灶性癫痫。VNS能够通过投射网络间接改变大脑的功能连接模式来发挥作用。近期基于脑电图及功能磁共振的研究发现，VNS可以调节脑默认网络、丘脑-皮质网络以及边缘系统的神经元异常同步化电活动网络，特别是对

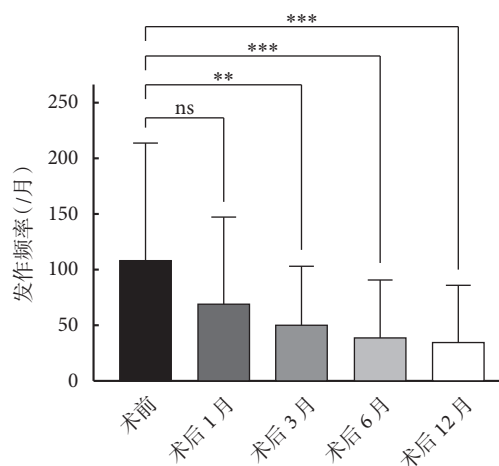


图 1 VNS 治疗术前与术后疗效对比, **P<0.01, ***P<0.001

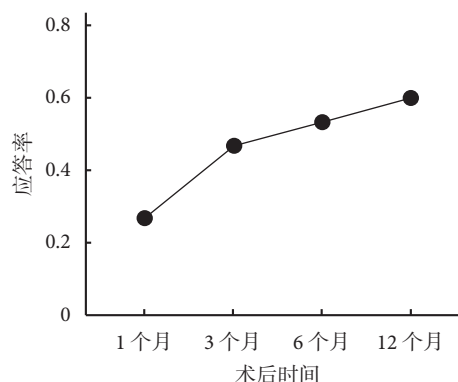


图 2 VNS 治疗 LGS 术后应答率

于 LGS 患者中致残率极高的跌倒发作有较为明显的作用,其发生往往与丘脑-皮质环路的异常过度同步化电活动有关^[19, 20]。VNS 通过调节丘脑-皮质网络的兴奋性,可能特异性抑制了这种异常同步化放电的快速传播,从而有效减少了肌阵挛发作的频率,这也与我们本组病例中观察到 VNS 对肌阵挛发作有较好控制效果的临床现象相吻合。最后, VNS 还可能通过减少促炎细胞因子(如白细胞介素-1 β)、增加抗炎细胞因子(如白细胞介素-10),以及上调神经营养因子(如脑源性神经营养因子)的表达,从而发挥神经保护作用,延缓癫痫进展,改善患者的认知及发育预后^[21-23]。这种多靶点、多重机制、网络调控的作用模式,解释了为何 VNS 作为一种姑息性手术方式,在治疗机制复杂、发作形式多样的 LGS 综合征时,虽难以完全控制所有癫痫发作,却能让 LGS 患者在长期治疗过程中获益。

据迷走神经刺激治疗儿童药物难治性癫痫的中国专家共识推荐意见,建议 VNS 开机后 3 个月内(程控第一阶段)达到目标输出电流 1.0 ~ 1.5 mA,且与成人相比,儿童患者可能需要更高的输出电流^[24]。而本研究在总结 VNS 治疗 LGS 的疗效时,观察到一个特别的现象:少部分患儿在刺激电流设定为相对较低的 1.0 mA 以下时就达到或接近了无发作效果,而继续将刺激电流调高至 1.0 mA 以上时,反而出现发作频率增加。这一现象提示 VNS 的电流刺激强度和疗效关系并非简单的线性正相关,可能存在个体化差异。本现象也给临床实践带来一些启示:对于特定的 LGS 患者,因其发病机制复杂和发作类型多样的特点,不同的发作类型对 VNS 刺激电流强度的响应可能存在差异。故在 VNS 程控过程中,应警惕形成目标电流的惯性思维,转而进行个体化参数探索,寻找最佳电流强度点,当提高刺激电流后出现发作频率增加时,应考虑回调至此前的低电流水平。由于本研究样本量有限且为回顾性研究,该现象背后的神经电生理机制仍有待开展大样本、前瞻性研究加以验证,且程控过程中的其它参数设置如脉宽、刺激频率、间歇时间等也有待进一步实践探索,但当前研究结果可为 VNS 治疗 LGS 的个体化参数设置提供新的切入点和研究思路。

安全性方面,本研究未观察到伤口感染、迷走神经功能损伤、心律失常、呼吸困难、消化道症状等严重并发症。术后仅 2 例出现声音嘶哑和 1 例出现刺激性咳嗽,且均为一过性反应,通过术后康复及调整迷走神经刺激器参数(降低刺激电流、频

率或脉宽等)后症状消失,体现了 VNS 治疗的调控性和安全性优势。

本研究也存在一些局限性。首先,样本量相对较小且为单中心的回顾性研究,可能存在一定的选择性偏倚,且无法对 LGS 各种癫痫发作类型的疗效进行分组统计。其次,研究仅呈现了 VNS 对癫痫发作频率的影响,缺乏标准的神经心理学量表评估,对认知行为的改善无法量化。

综上所述,本研究初步证实了 VNS 是治疗药物难治性 LGS 的一种安全、有效的手术方式,能显著降低癫痫发作频率,改善患者生活质量,且疗效随时间推移逐渐增加,值得临床推广。未来我们将开展大样本、多中心、前瞻性的临床研究,并应用标准化的生活质量及认知评估工具,以更全面地评价 VNS 对 LGS 患者的综合效益。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 胡双贵、彭琼、王中鸣、黄亚辉、陈攀对于实施研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

- 1 季涛云,姜玉武,蒋莉,等. Lennox-Gastaut综合征诊断治疗的中国专家共识. 癫痫杂志, 2022, 8(3): 187-195.
- 2 Strzelczyk A, Schubert-bast S. Expanding the treatment landscape for Lennox-Gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS Drugs*, 2021, 35(1): 61-83.
- 3 李小亚,张琰,付辉,等. 学龄儿童病灶性Lennox-Gastaut综合征的临床特征及脑电图. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(12): 31-33.
- 4 Samanta D. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in Lennox-Gastaut syndrome: a scoping review. *Children-basel*, 2024, 11(8): 905.
- 5 Cocoli K, Curley J, Rohatgi P, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy: mechanisms of action and therapeutic approaches. *Brain Sci*, 2025, 15(11): 1236.
- 6 Alwazna E, Abdullah J, Alsini H, et al. Safety and effectiveness of vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy: a single center experience. *Acta Epileptol*, 2025, 7(1): 28.
- 7 Tan BJ, Liu YY, Gong MK, et al. Long-term efficacy and predictors of vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy: a multicenter cohort study. *Acta Epileptol*, 2025, 7(1): 40.
- 8 Rodgers WP, Durnford AJ, Kirkham FJ, et al. Interrater reliability of Engel, International League Against Epilepsy, and McHugh seizure outcome classifications following vagus nerve stimulator implantation Clinical article. *J Neurosurg-pediatr*, 2012, 10(3): 226-229.
- 9 Asadi-pooya AA, Bazrafshan M, Farazdaghi M. Cluster analysis of a large dataset of patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*, 2021, 92: 36-39.
- 10 韩佳琦,林一聪,王玉平. Lennox-Gastaut综合征的分子遗传学

- 研究进展. *中华医学杂志*, 2020, 100(43): 3468-3471.
- 11 Kossoff EHW, Shields WD. Nonpharmacologic care for patients with Lennox-Gastaut syndrome: ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 2014, 55: 29-33.
 - 12 Thirunavu V, Du R, Wu JY, *et al.* The role of surgery in the management of Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *Epilepsia*, 2021, 62(4): 888-907.
 - 13 Dibué M, Greco T, Spoor JKH, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(5): 497-508.
 - 14 任南晓, 张锐. 迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫的机制. *中国临床神经外科杂志*, 2025, 30(2): 106-109.
 - 15 Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 203-213.
 - 16 Schevernels H, Van bochove ME, De taeye L, *et al.* The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition. *Epilepsy Behav*, 2016, 64: 171-179.
 - 17 Abdennadher M, Rohatgi P, Saxena A. Vagus nerve stimulation therapy in epilepsy: an overview of technical and surgical method, patient selection, and treatment outcomes. *Brain Sci*, 2024, 14(7): 675.
 - 18 Klinkenberg S, Van den borne C J H, Aalbers M W, *et al.* The effects of vagus nerve stimulation on tryptophan metabolites in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 133-8.
 - 19 林士洹, 张妍, 赖茵圻, 等. 经皮耳迷走神经刺激调节经前期综合征大脑三网络模型功能连接的fMRI研究. *磁共振成像*, 2025, 16(9): 8-14,27.
 - 20 赵霄雨, 杨小凡, 李玉梅, 等. 不典型失神的临床、发病机制及病因学研究进展. *中华神经科杂志*, 2023, 56(11): 1304-1309.
 - 21 张谋, 余化霖, 向守卫, 等. 迷走神经刺激调控炎症通路改善难治性癫痫的研究进展. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2025, 29(12): 729-734.
 - 22 Duda P, Granat M, Czuczwar SJ, *et al.* Non-Pharmacological treatment methods of lennox-gastaut syndrome-review of the literature. *Biomedicines*, 2025, 13(9): 2247.
 - 23 Lu Y, Li Y, Su WH, *et al.* Vagus nerve stimulation ameliorates learning-memory deficits and suppresses neuronal apoptosis via the ERK/CREB/BDNF signaling pathway in epileptic rats. *Int J Neurosci*, 2026, 136(3): 318-328.
 - 24 吴晔, 张凯, 刘庆祝, 等. 迷走神经刺激治疗儿童药物难治性癫痫的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2025, 11(01): 1-11.

收稿日期: 2026-03-03 修回日期: 2026-04-02

• 论 著 •

儿童癫痫持续状态新定义的临床应用价值研究



章贯充¹, 林可森², 周晓华¹, 张楠菲¹, 曾纪斌¹, 郑燕玲¹, 林广裕¹

1. 汕头大学医学院第二附属医院儿童医院 儿科三病区 (汕头 515000)

2. 佛山市南海妇幼保健院 儿科 (佛山 528200)

【摘要】 目的 通过比较国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 2015 年癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 新定义与旧定义下 SE 患儿的临床特征及治疗结局差异, 探讨 SE 新定义的临床应用价值。方法 采用回顾性队列研究方法, 分析 2020 年 10 月 1 日至 2023 年 10 月 31 日收治于汕头大学医学院第二附属医院儿童医院的 662 例 SE 患儿资料。依据 ILAE 2015 年新定义及传统定义 (发作持续时间 >30 min) 将患儿分为新定义组 (仅符合新定义但不符合旧定义, $n=427$) 和旧定义组 (符合旧定义, $n=235$)。比较两组患儿的性别、年龄、既往癫痫病史、病因、发作类型、用药种数、难治程度及发作控制情况, 并采用多因素 logistic 回归分析发作持续时间超过 30 min 的相关影响因素。结果 662 例 SE 患儿中, 新定义组占 64.5% (427/662), 旧定义组占 35.5% (235/662)。新定义组患儿以无既往癫痫病史 (95.1%) 及电临床综合征病因 (65.8%, 281 例) 为主, 而热性惊厥 (febrile seizure, FS) 占电临床综合征的 98.9% (278/281), 17.4% 发作可自然缓解, 47.7% 仅需单药治疗, 未出现难治性癫痫持续状态 (refractory status epilepticus, RSE) 或超级难治性癫痫持续状态 (super-refractory status epilepticus, SRSE), 发作控制率为 100%; 而旧定义组则以隐源性/病因不明 (41.7%) 及急性症状性病因 (26.8%) 为主, RSE 和 SRSE 的发生率分别为 43.8% 和 8.9%, 发作控制率为 97.9%。多因素 logistic 回归分析显示, 急性症状性病因患儿发生发作持续超过 30 min 的风险为电临床综合征患儿的 9.327 倍 [95%CI (5.308, 16.389)]; 在控制病因等混杂因素后, 每增加一种抗癫痫发作药物的使用, 发作持续超过 30 min 的风险增加 3.465 倍 [95%CI (2.695, 4.455)]。在 FS 病例中, 9.1% (30/327) 来医院后不需要用药而自然缓解。结论 ILAE 2015 年 SE 新定义在儿童 SE 的临床实践中具有较好的适用性, 其新增覆盖的患儿多以良性病因为主, 发作控制情况良好。采用新定义有助于 SE 的早期识别和处理, 但对于 FS 者, 在抽搐超过 5 min 后应先密切观察, 不需立即启动抗癫痫发作药物治疗。

【关键词】 癫痫持续状态; 儿童; 国际抗癫痫联盟; 难治性癫痫持续状态

Clinical application value of the new definition of pediatric status epilepticus

ZHANG Guanchong¹, LIN Kesen², ZHOU Xiaohua¹, ZHANG Nanfei¹, ZENG Jibin¹, ZHENG Yanling¹, LIN Guangyu¹

1. Ward 3, Department of Pediatrics, Children's Hospital, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China

2. Department of Pediatrics, Nanhai Maternal and Child Health Hospital, Foshan, 528200, China

Corresponding author: LIN Guangyu, Email: lgy0077@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical utility of the 2015 International League Against Epilepsy (ILAE) definition of status epilepticus (SE) by comparing the clinical characteristics and treatment outcomes of pediatric SE patients classified according to the revised definition versus the traditional definition. **Methods** A retrospective cohort study was conducted involving 662 children diagnosed with SE who were admitted to the Children's Hospital of the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College between October 1, 2020 and October 31, 2023. Based on the ILAE 2015 definition and the traditional definition of SE (seizure duration >30 min), patients were categorized into a revised-definition group (meeting the new definition but not the traditional definition, $n=427$) and a traditional-

DOI: 10.7507/2096-0247.202603019

基金项目: 广东省科技专项资金项目 (汕府科 [2019]113 号-135)

通信作者: 林广裕, Email: lgy0077@163.com

definition group (meeting the traditional definition, $n=235$). Demographic characteristics, age, prior history of epilepsy, etiology, seizure type, number of antiepileptic medications (ASMs) administered, degree of refractoriness, and seizure control outcomes were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors associated with seizure duration exceeding 30 min. **Results** Of the 662 pediatric patients with SE, 64.5% (427/662) were classified into the revised-definition group and 35.5% (235/662) into the traditional-definition group. In the revised-definition group, most patients had no prior history of epilepsy (95.1%) and predominantly presented with electroclinical syndromes as the underlying etiology (65.8%, 281 cases), among which febrile seizures (FS) accounted for 98.9% (278/281). In this group, 17.4% of seizures resolved spontaneously, 47.7% required only monotherapy, and no cases of refractory status epilepticus (RSE) or super-refractory status epilepticus (SRSE) were observed; the seizure control rate was 100%. In contrast, the traditional-definition group was mainly characterized by cryptogenic/unknown etiology (41.7%) and acute symptomatic etiology (26.8%). The incidences of RSE and SRSE in this group were 43.8% and 8.9%, respectively, and the seizure control rate was 97.9%. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that, compared with patients with electroclinical syndromes, those with acute symptomatic etiology had a 9.327-fold increased risk of seizure duration exceeding 30 min [95%CI (5.308, 16.389)]. After adjustment for etiology and other potential confounding factors, each additional ASM administered was associated with a 3.465-fold increase in the risk of seizure duration exceeding 30 min [95%CI (2.695, 4.455)]. Among patients with FS, 9.1% (30/327) experienced spontaneous seizure resolution without pharmacological intervention after hospital admission. **Conclusions** The 2015 ILAE definition of SE demonstrates good applicability in pediatric clinical practice. Most patients newly encompassed by the revised definition have predominantly benign etiologies and favorable seizure control outcomes. Application of the revised definition facilitates earlier identification and management of SE. However, for children with febrile seizures, close observation rather than immediate initiation of antiepileptic medication may be appropriate after convulsions have persisted for more than 5 minutes.

【Key words】 Status epilepticus; Children; International League Against Epilepsy; Refractory status epilepticus

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 具有高发病率、高病死率及高致残率的特点^[1]。1993年美国SE基金会首次明确了持续时间: 两次或两次以上的发作意识状态没有恢复或1次发作超过30 min^[2] (旧定义), 由于简单易执行, 很快成为全世界执行的标准。但近年来有学者认为, 据此传统定义的观点, 即持续30 min之后才开始治疗必然会延误治疗时机, 严重影响儿童患者的预后。自2015年开始, SE被国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 定义为癫痫发作终止机制失效或癫痫发作机制启动导致癫痫发作异常延长的一种状态, 并将持续时间缩短为: 强直-阵挛SE ≥ 5 min, 局灶性SE伴意识损害 ≥ 10 min, 失神SE ≥ 15 min^[3] (新定义), 本研究通过比较应用新旧定义对SE患儿治疗效果的影响, 探讨新旧定义下SE患者在临床特征上的差异, 以及SE新定义在临床应用中的实际价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年10月1日—2023年10月31日因SE收住汕头大学医学院第二附属医院儿童医院住院的患儿资料。SE诊断均符合2015年ILAE的新

定义^[4]: 即强直-阵挛SE ≥ 5 min, 局灶性SE伴意识损害 ≥ 10 min, 失神SE ≥ 15 min。该研究获得汕头大学医学院第二附属医院儿童医院医学伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集及分组 收集患儿性别、年龄、既往癫痫病史、病因、难治程度、临床表现 (包括发作类型、发作持续时间)、药物治疗情况 (用药种类、用药数等) 以及控制情况。由于新定义是对旧定义的扩展, 所以, 符合旧定义也必定符合新定义。将符合旧定义的病例分为旧定义组, 而仅符合新定义但不符合旧定义的病例分为新定义组。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 病因构成 根据2015年ILAE对SE患者的病因分类, 本研究的病因构成分为急性症状性、远期症状性、进行性、隐源性/病因不明、电临床综合征, 共5大类。急性症状性病因包括急性脑疾病或损伤, 如中枢神经系统感染、脑血管损伤、急性全身性疾病、高血压、药物作用或急性代谢紊乱 (如急性电解质紊乱、低血糖等); 远期症状性病因包括既往曾诊断缺氧缺血性脑病、颅内出血、脑瘫、中枢神经系统畸形、血管等异常、既往颅脑损伤或中枢神经系统手术等; 进行性脑病包括不同

病程的神经退行性、代谢性、神经遗传、神经皮肤疾病等。热性惊厥性 SE 及特定癫痫综合征均定义为电临床综合征^[5]。

1.2.2.2 发作类型 2015 年 ILAE 通过是否存在明显运动症状及意识受损程度,对 SE 进行分类。其中,伴有明显运动症状被定义为惊厥性癫痫持续状态(convulsive status epilepticus, CSE),细分为全面性 CSE 和局灶性 CSE;不伴有明显运动症状者为非惊厥性癫痫持续状态(non-convulsive status epilepticus, NCSE)^[6-7]。

1.2.2.3 难治程度分级 SE 难治程度共分为三级^[8]。其中,经足量且合理的一线和(或)二线药物治疗后癫痫发作终止,发作持续时间超过相应发作类型 T1 但不超过 60 min 者被定义为非难治性癫痫持续状态(non-refractory status epilepticus, NRSE);足量应用 2 种或 2 种以上抗癫痫发作药物,包括一种一线苯二氮草类药物和二线抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)后仍无法终止癫痫临床发作和(或)脑电图痫样放电的癫痫发作活动,发作时间通常达 60 分钟及以上的 SE 发作定义为难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus, RSE);当 ASMs 及麻醉镇静类药物持续应用 24 小时而连续或间歇性癫痫发作未能终止,或麻醉药物减停过程出现 SE 复发者,定义为超级难治性癫痫持续状态(super-refractory status epilepticus, SRSE)^[4, 6-7]。

1.2.2.4 ASMs 用药情况 记录和统计患者用药数,包括长期维持和发生 SE 后应用的 ASMs,从完全无用药到应用 7 种 ASMs 共 8 类,另外统计了每种 ASMs 在总体中的应用占比,以及入院前及入院后的首次用药类别。

1.2.2.5 控制情况 本研究通过观察临床表现及脑电图结果,将临床 SE 停止和(或)脑电图持续性放电消失超过 24 h 定义为控制^[9]。

1.2.2.6 发作持续时长 本研究将患者从初始发作时间至发作控制时间记录为发作持续时长;未获得控制病例则取其首次发作开始时间至末次发作结束时间间隔计为其发作持续时长;死亡的病例以抽搐停止时间为结束时间。

1.2.3 统计方法 采用 SPSS27.0 软件进行数据的统计学分析。数据的统计学描述:定量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数与四分位数间距[M(P25, P75),不要求总体服从正态分布]进行描述;定性数据采用频数(百分数)进行描述。对于分组患者各项指标的组间比较,定量数据采用 *t* 检验(要求总体服从正态分布且总体方差齐)或秩和

检验;定性数据采用 χ^2 检验(若 $1 \leq$ 理论频数 < 5 需要计算校正 χ^2 值);采用多因素 logistic 回归分析探索不同发作持续时间的影响因素。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:

2020 年 10 月 1 日至 2023 年 10 月 31 日汕头大学医学院第二附属医院儿童医院共收治 SE 患儿 662 例。其中,男性患儿 367 例(55.5%)、女性为 295 例(44.6%),男女比例为 1.2 : 1.0;按年龄段分为 4 组,分别为出生 29 天 ~ 2 岁 258 例(39.0%)、~ 6 岁 306 例(46.2%)、~ 12 岁 92 例(13.9%)、~ 14 岁 6 例(0.9%);既往有癫痫病史者 73 例(11.0%),无癫痫病史者 589 例(89.0%)。病因分类组成:急性症状性(100, 15.1%)、远期症状性(29, 4.4%)、进行性(5, 0.8%)、隐源性/病因不明(192, 29.0%)、电临床综合征(336, 50.7%)。详见表 1。

癫痫发作类型: 所有病例中 CSE 600 例(90.7%),其中全面性 CSE 569 例(86.0%)、局限性 CSE 31 例(4.7%);NCSE 62 例(9.3%)。详见表 2。

2.2 发作时长

662 例中 NRSE 共 538 例(81.3%),RSE 患者 103 例(15.4%),SRSE 共 21 例(3.2%)。患儿发作持续时间最短为 5 分钟,共 165 例(24.9%),发作持续时间为不满 30 分钟共 427 例(64.5%),最长发作时间为 114 00 分钟(190 小时),平均发作时长为 190.0 分钟,P25、P50 及 P75 分别为 5.1 分钟、15 分钟及 39.6 分钟,标准差为 886.0 分钟。

2.3 用药情况

662 例 SE 患儿中,自然终止发作且治疗全过程中未用药共 76 例(11.5%),单药治疗 242 例(36.6%),两药治疗 209 例(31.6%),应用 3 种药物 90 例(13.6%),用药 4 种 33 例(5.0%),用药 5 种 6 例(0.9%),用药 6 种 5 例(0.8%)、用药 7 种 1 例(0.2%)。详见表 3。出现 SE 后应用控制癫痫药物主要有苯巴比妥钠(386, 58.3%)、地西洋(306, 46.2%)、咪达唑仑(228, 34.4%)、左乙拉西坦(87, 13.1%)、丙戊酸钠(48, 7.3%)、托吡酯(17, 2.6%)、吡仑帕奈(12, 1.8%)、水合氯醛(11, 1.7%)、奥卡西平(10, 1.5%)、拉莫三嗪(8, 1.2%)、拉考沙胺(5, 0.8%)、氯硝西洋(5, 0.8%)、硝西洋(4, 0.6%)、卡马西平(3, 0.5%)、氨己烯酸(2, 0.3%)、丙泊酚(1, 0.2%)。365 例在急诊或院前用药,其中 187 例

表 1 SE 患儿病因分类

组别	例数	百分比 (%)
急性症状性		
中枢神经系统感染	31	4.7
颅内出血	5	0.7
感染相关性脑病	26	3.9
轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥	21	3.2
电解质紊乱	7	1.1
其他急性症状性病因	10	1.5
小计	100	15.1
远期症状性		
脑性瘫痪	8	1.2
继发性癫痫	5	0.8
脑软化灶	7	1.1
其他远期症状性病因	9	1.4
小计	29	4.4
进行性		
自身免疫性脑炎	1	0.2
结节性硬化	4	0.6
小计	5	0.8
电临床综合征		
热性惊厥	327	49.4
癫痫综合征	9	1.3
小计	336	50.7
隐源性/病因不明		
癫痫	88	13.2
其他隐源性/病因不明病因	104	15.7
小计	192	29.0
总计	662	100.0

表 2 癫痫持续状态发作类型分布情况

项目	频数 (例)	百分比 (%)
NCSE	62	9.3
CSE	600	90.7
非全面性CSE	31	4.7
全面性CSE	569	86.0
总计	662	100

(28.2%)以地西洋静脉推注或咪达唑仑肌肉注射治疗作为首剂初始治疗药物,152例(23.0%)则先予苯巴比妥钠静脉推注治疗,20例(3.0%)外院用药情况不详,应用水合氯醛3例(0.5%),左乙拉西坦、丙戊酸钠及奥卡西平各1例(0.2%)。详见表4。

表 3 癫痫持续状态患者用药数

用药数量	患儿例数 (n)	占比 (%)
未用药	76	11.5
单药治疗	242	36.6
两药治疗	209	31.6
三药治疗	90	13.6
四药治疗	33	5.0
五药治疗	6	0.9
六药治疗	5	0.8
七药治疗	1	0.2
合计	662	100.0

表 4 癫痫持续状态患者用药种类

药物名称	使用例数 (n)	占比 (%)
苯巴比妥钠	386	58.3
地西洋	306	46.2
咪达唑仑	228	34.4
左乙拉西坦	87	13.1
丙戊酸钠	48	7.3
托吡酯	17	2.6
吡仑帕奈	12	1.8
水合氯醛	11	1.7
奥卡西平	10	1.5
拉莫三嗪	8	1.2
拉考沙胺	5	0.8
氯硝西洋	5	0.8
硝西洋	4	0.6
卡马西平	3	0.5
氨己烯酸	2	0.3
丙泊酚	1	0.2

注:部分患儿在治疗过程中接受多种药物,包括原来用药维持中

表 5 SE 患儿发作控制情况的分布情况

指标	例数	百分比 (%)
控制	657	99.2
死亡	2	0.3
未控制	3	0.5
总计	662	100.0

2.4 控制情况

经处理后,662例患者最终获得控制者657例(99.2%),未获得控制而自动出院结局不详者3例(0.5%),2例死亡,死亡率0.3%,预后不良率共

表 6 SE 患儿新定义组与旧定义组临床资料组间比较

指标	新定义组 n=427	旧定义组 n=235	χ^2	P
癫痫史			45.757	<0.001
无	406 (95.1%)	183 (77.9%)		
有	21 (4.9%)	52 (22.1%)		
发作类型			0.079	0.778
惊厥	386 (90.4%)	214 (91.1%)		
非惊厥	41 (9.6%)	21 (8.9%)		
性别			0.287	0.592
女	187 (43.8%)	108 (46.0%)		
男	240 (56.2%)	127 (54.0%)		
年龄分段 ^a			5.711	0.120
29天~2岁	172 (40.3%)	86 (36.6%)		
~6岁	201 (47.1%)	105 (44.7%)		
~12岁	52 (12.2%)	40 (17.0%)		
~14岁	2 (0.5%)	4 (1.7%)		
病因 ^a			121.384	<0.001
急性症状性	37 (8.7%)	63 (26.8%)		
电临床综合征	281 (65.8%)	55 (23.4%)		
进行性	0 (0.0%)	5 (2.1%)		
远期症状性	15 (3.5%)	14 (6.0%)		
隐源性/病因不明	94 (22.0%)	98 (41.7%)		
用药数 ^b			193.588	<0.001
0	74 (17.4%)	2 (0.9%)		
1	204 (47.7%)	38 (16.2%)		
2	115 (27.0%)	94 (40.0%)		
3	27 (6.3%)	63 (26.8%)		
4	5 (1.2%)	28 (11.9%)		
5	2 (0.5%)	4 (1.7%)		
6	0 (0.0%)	5 (2.1%)		
7	0 (0.0%)	1 (0.4%)		
难治程度分级			277.241	<0.001
NRSE	427 (100.0%)	111 (47.2%)		
RSE	0 (0.0%)	103 (43.8%)		
SRSE	0 (0.0%)	21 (8.9%)		
控制情况 ^a			9.154	0.005
控制	427 (100.0%)	230 (97.9%)		
未控制/死亡	0 (0.0%)	5 (2.1%)		

注：^a存在期望频数 <5，采用 Fisher 精确检验；^b存在期望频数 <5，计算机内存不足，采用 Fisher-Freeman-Halton 精确检验 (蒙特卡洛法)

表 7 logistic 回归分析的变量赋值

变量	赋值
自变量	
性别	男=1; 女=2
年龄分段	29天~2岁=1; ~6岁=2; ~12岁=3; ~14岁=4
病因分类	电临床综合征=1; 急性症状性=2; 进行性=3; 隐源性/病因不明=4; 远期症状性=5
癫痫史	无=0; 有=1
用药种数	数值(种)
发作类型	非惊厥=0; 惊厥=1
因变量	
分组	新定义组=1; 旧定义组=2
难治程度	NRSE=1; RSE=2; SRSE=3

0.8%。详见表 5。

2.5 新定义组与旧定义临床资料组间比较

2.5.1 新定义组与旧定义组病例基本资料比较 研究观察到新定义组与旧定义组在病因、难治程度、发作控制情况上存在差异，为进一步探究其差异，将二者进行比较。比较相关指标主要包括：癫痫史、发作类型、性别、年龄、病因以及用药数。新定义组共 427 例，旧定义组为 235 例。新定义组的无癫痫史的有 406 例 (95.1%)，年龄分段在 2~6 岁人数最多，为 201 例 (47.1%)，病因上电临床综合征的人数占比最多 (65.8%)，47.7% 使用 1 种药物控制发作；旧定义组无癫痫史 183 例 (77.9%)，仍是 2~6 岁人数最多，为 105 例 (44.7%)，隐源性/病因不明的人数占比最多 (41.7%)，使用 2 种药物控制发作人数最多，占 40.0%；旧定义组 RSE、SRSE 患者占比较新定义组明显高。详见表 6。

如表 6 所示，两组间的癫痫史、病因、用药种数、难治程度分级、控制情况均有差异；而发作类型、性别、年龄分段则无差异。

2.5.2 新定义组与旧定义组相关因素 logistic 回归分析 本研究采取二分类 logistic 统计方法，为各变量赋值，详见表 7，单因素 logistic 分析结果 (表 8) 显示，有癫痫病史、病因分类、用药数可能影响其作为 SE 新定义组与传统定义组的相关因素 ($P < 0.05$)；将其引入多因素 logistic 回归模型中，分析结果 (表 9) 显示，病因分类中，病因为急性症状性的 SE 患者被纳入传统定义组可能的预估风险是病因为电临床综合征的患者的 9.32 倍；且在控制了病因、癫痫史以及年龄的影响因素后，药物种数使用越多，归入旧定义组的可能性越大，即每多用一种药物，发作时间超过 30 分钟的风险增加 3.46 倍。

表 8 新定义组与旧定义组相关资料的单因素 logistic 回归分析

因素	自由度	回归系数	Wald χ^2 值	标准误	P值	OR值	OR值95%置信限	
							下限	上限
性别	1	-0.087	0.287	0.163	0.592	0.916	0.665	1.262
癫痫病史	1	-1.704	38.811	0.273	<0.001	0.182	0.107	0.311
发作类型	1	-0.079	0.079	0.282	0.779	1.082	0.623	1.880
用药数	1	1.219	123.261	0.110	<0.001	3.382	2.728	4.194
病因(哑变量分析,以电临床综合征为对照)								
急性症状性	1	2.163	72.394	0.254	<0.001	8.699	5.285	14.318
进行性 ^a	-	22.834	-	0.151	<0.001	-	22.556	23.176
隐源性/病因不明	1	1.673	65.705	0.206	<0.001	5.326	3.555	7.982
远期症状性	1	1.562	15.265	0.400	<0.001	4.768	2.178	10.440
年龄分组(哑变量分析,以29天~2岁为对照组)								
~6岁	1	0.044	0.060	0.179	0.806	1.045	0.736	1.483
~12岁	1	0.431	3.009	0.248	0.083	1.538	0.946	2.503
~14岁	1	1.386	2.504	0.876	0.114	4.000	0.718	22.271

注: ^a样本频数 ≤ 5, 采用拔靴法结果基于 1000 个 分层拔靴法样本

表 9 新定义组与旧定义组相关资料的多因素 logistic 回归

因素	自由度	回归系数	Wald χ^2 值	标准误	P值	OR值	OR值95%置信限	
							下限	上限
病因分类(哑变量分析,以电临床综合征为对照)								
急性症状性	1	2.233	60.275	0.288	<0.001	9.327	5.308	16.389
进行性 ^a	-	20.811	-	0.655	<0.001	-	19.317	21.912
隐源性/病因不明	1	1.425	33.282	0.247	<0.001	4.157	2.562	6.745
远期症状性	1	0.581	1.318	0.506	0.251	1.788	0.663	4.820
癫痫病史	1	-0.538	1.860	0.394	0.173	0.584	0.270	1.265
用药数	1	1.243	93.876	0.128	<0.001	3.465	2.695	4.455

注: ^a样本频数 ≤ 5, 采用拔靴法结果基于 1000 个 分层拔靴法样本

3 讨论

SE 是常见的儿童神经危重症,具有较高的发病率与病死率^[6]。沿用已久的传统的 30 分钟定义已被认为容易导致延迟治疗, ILAE 于 2015 年将强直-阵挛 SE 的诊断时间阈值缩短至 5 分钟,旨在促进早期干预^[10]。本研究纳入 662 例儿童 SE 病例,其中依据新定义分出 427 例(占比 64.5%)。相比旧定义,这些“发作后 5~30 分钟内未恢复意识”的新增病例呈现出显著不同的临床特征:新定义组中 95.1% 的首次发作患儿无既往癫痫病史,病因以热性惊厥等电临床综合征为主(占比 65.8%),仅有 8.7% 为急性症状性原因;而旧定义组则主要以隐

源性/病因不明(占比 41.7%)和急性症状性(占比 26.8%)病因为主。鉴于这些新定义组病例大多预后良好,47.7% 的病例仅需单药即可控制发作,17.4% 的病例可自然缓解,最终所有病例均经治疗后发作全部终止,控制率达 100%,无 1 例发展为 RSE/SRSE;而旧定义组的控制率为 97.9%,其中 RSE 发生率为 43.8%,SRSE 发生率为 8.9%。统计学分析显示,病因为急性症状性的患者被纳入传统定义组(发作超过 30 分钟)的风险约为电临床综合征患者的 9.3 倍;在用药方面,在控制了病因、既往癫痫病史等因素后,每增加一种抗癫痫药物的使用,发作持续时间超过 30 分钟的风险便增加约 3.46 倍。一项纳入 43 988 例 SE 患者的研究表明,需要

更多药物来对应更长发作时间的病例,表明其进入更高的难治阶段,伴随更高死亡率和治疗成本^[11]。

从发病机制视角来看,SE新定义的提出对SE的及早控制具有重要意义。生物化学研究显示,在SE过程中,突触后 γ -氨基丁酸A型(γ -Aminobutyric Acid Type A, GABA_A)受体会迅速内吞失表^[12],抑制性神经传导减弱;与此同时,N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体介导的兴奋性通路增强,加速钙超载和细胞毒性,促进神经元损伤和癫痫发生^[13],这些机制导致随着SE时间的延长,苯二氮䓬类药物效应衰减,因而,延误治疗将大幅增加RSE/SRSE的风险。本研究通过多因素回归分析揭示出急性病因与发作持续密切相关(比值比OR \approx 9.32),每需要递增一次治疗措施,发作延长风险显著升高(OR \approx 3.46),量化了发作持续与治疗强度之间的正向关联。这些数据与SE神经生理机制的研究结论相契合:随着时间的推移,抑制通路下调、兴奋通路上调使得发作持续时间越久越难以终止^[12]。

此外,病因对临床管理的影响值得关注。国内专家共识指出,急性症状性病因的儿童SE更易向RSE/SRSE转化,且预后更差^[6]。本研究中,新定义组多为热惊厥等良性病因,病情较轻且易于控制;而旧定义组则以潜在脑病、感染等复杂病因为主,治疗更为复杂。这提示临床上需依据病因进行分层处理^[14]。

SE的临床处理策略应在早期干预与避免过度用药之间达成平衡。一项回顾性研究发现,首次足量苯二氮䓬给药时间与发作终止呈显著相关:越早足量用药,终止率越高,延误给药或药物剂量不足则更需要二三线药物和发生并发症^[15]。本研究支持这一观点:新定义促进了早期识别并即时干预,使得新定义组100%发作终止且无重度并发症;而如果延误至旧定义组的标准时间,再按SE处理,其发作已出现较高比例的难治性病例。另一方面,本文资料也提示部分符合新定义组早期SE可自行终止:本研究中新定义组17.4%的病例来诊后无需进一步药物干预即已缓解,这与文献报道早期阶段约有54%的SE可自然终止^[15]的结论相符合,提示应结合病因和临床表现决定是否按SE新定义的相关指南用药。本研究提示,若按新的SE定义,病因占比最大为热性惊厥,其最常见的类型为单纯热性惊厥,后者被定义为小于15分钟的惊厥性发作。尽管国内外指南均建议大于5分钟的热性惊厥发作需采用药物治疗^[16-17],但本文

资料显示,少于15分钟的单纯性热性惊厥其实多数能自行缓解。因此,在做好随时用药准备的前提下,应对5~15分钟的发作进行动态快速评估,如有高危因素(如意识障碍持续、脑电提示SE、有原发病等)则按新的SE相关指南果断升级用药;而对于一般的热性惊厥持续状态患儿,虽然已达到新定义的诊断标准(强直-阵挛SE \geq 5min),尤其是既往有明确热性惊厥病史者,则可暂予密切观察是否在15分钟内自行停止抽搐,而不一定均按新的SE指南治疗程序启动升级ASMs治疗。

总之,本研究结果显示采用SE新定义提前干预对大部分SE,有利于在达到疗效的同时,显著降低RSE/SRSE的发生率,符合SE早期介入以保护神经功能的原则;而对于大量的5-15分钟热性惊厥持续状态患儿,虽然在新定义上已达到SE诊断标准,大部分并不需要按照SE新定义启动进一步的抗SE治疗,以避免ASMs的过量使用。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 章贯充:文章撰写、数据整理及统计;林可森:文章撰写、数据整理及统计;周晓华:数据整理;张楠菲:数据整理;曾纪斌:数据整理;郑燕玲:数据整理;林广裕:研究指导、论文审阅、经费支持。

参考文献

- 1 Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and super-refractory status epilepticus. *Indian Pediatrics*, 2020, 57(3): 239-253.
- 2 Cherian A, Thomas SV. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*, 2009, 12(3): 140-153.
- 3 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 4 中国抗癫痫协会编著. 临床诊疗指南-癫痫分册(2023修订版). 北京:人民卫生出版社, 2023: 74.
- 5 Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*, 2006, 368(9531): 222-229.
- 6 儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识(2022). *癫痫杂志*, 2022, 8(5): 383-389.
- 7 Vasquez A, Farias-moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 62-71.
- 8 Cornwall CD, Kroigård T, Kristensen JSS, et al. Outcomes and treatment approaches for super-refractory status epilepticus a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2023, 80(9): 959-968.
- 9 Pinto LF, De oliveira JPS, Midon AM. Status epilepticus: review on diagnosis, monitoring and treatment. *Arq Neuro-psiquiatr*, 2022, 80(5): 193-203.

- 10 Seneviratne U. Treatment delay in status epilepticus: Time to launch another "Time is Brain" campaign? *Seizure*, 2022, 103: 1-2.
- 11 Guterman E L, Betjemann J P, Aimetti A, *et al.* Association Between Treatment Progression, Disease Refractoriness, and Burden of Illness Among Hospitalized Patients With Status Epilepticus. *Jama Neurol*, 2021, 78(5): 588-595.
- 12 Aroniadou-anderjaska V, Figueiredo T H, De araujofurtado M, *et al.* Alterations in GABA(A) receptor-mediated inhibition triggered by status epilepticus and their role in epileptogenesis and increased anxiety. *Neurobiol Dis*, 2024, 200: 106633.
- 13 Kapur J. Role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. *Epilepsia Open*, 2018, 3(Suppl 2): 165-168.
- 14 Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Continuum (minneap Minn)*, 2022, 28(2): 559-602.
- 15 Jindal M, Neligan A, Rajakulendran S. Early and established status epilepticus: The impact of timing of intervention, treatment escalation and dosing on outcome. *Seizure*, 2023, 111: 98-102.
- 16 Corsello A, Marangoni MB, Macchi M, *et al.* Febrile seizures: a systematic review of different guidelines. *Pediatr Neurol*, 2024, 155: 141-148.
- 17 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识 (2016). *中华儿科杂志*, 2016, 54(10): 723-727.

收稿日期: 2026-03-26 修回日期: 2026-04-09

• 译 文 •

第三代抗癫痫发作药物治疗癫痫的应用指南

WU Xintong, CHEN Yangmei, FENG Li, *et al*

吴欣桐 译, 周东 审

【摘要】 目的 基于对第三代抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 治疗癫痫的临床研究的证据评价, 从临床实践角度对第三代 ASMs 进行治疗推荐, 以提升对药物的深入认识和提高临床治疗规范化水平。方法 对第三代 ASMs 进行系统文献检索, 参考 2011 版英国牛津大学循证医学中心证据分级 (Oxford Centre for Evidence-based Medicine, OCEBM) 对纳入的文献评级并形成推荐意见, 结合证据分级和药物安全性特征对推荐意见进行强度分级。结果 指南共纳入 10 种第三代 ASMs, 包括普瑞巴林、卢非酰胺、拉考沙胺、吡仑帕奈、艾司利卡西平、布立西坦、司替戊醇、大麻二酚、西诺氨酯、芬氟拉明, 并对 13 个临床问题形成推荐意见。结论 本指南针对第三代 ASMs 进行详细证据评价和治疗推荐, 有助于帮助临床医生更好地了解第三代 ASMs, 并为临床实践提供指导。

【关键词】 癫痫; 第三代抗癫痫发作药物; 指南

癫痫是目前世界上最常见的慢性神经系统疾病之一, 全球约有 5 000 万癫痫患者, 每年新发患者超过 400 万; 我国癫痫患病率约在 4% ~ 7%, 活动性癫痫患病率为 4.6%, 年发病率在 30/10 万左右^[1, 2]。

抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 是癫痫最重要、最基本的治疗方式, 目前已有数十种 ASMs 可用于癫痫治疗。第三代 ASMs 的总体疗效和安全性较第一代和第二代 ASMs 有一定优势^[3, 4], 部分第三代 ASMs 药物针对特定的癫痫发作类型或癫痫综合征显示出具有突破性的获益。除 ASMs, 其他药物也被发现具有抗癫痫作用。依维莫司是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂, 已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 相关癫痫发作的治疗^[5, 6]。目前认为依维莫司属于疾病修饰治疗药物^[7], 不属于 ASMs 范畴。

为帮助临床医生更全面地了解第三代 ASMs, 并为临床实践提供指导, 本指南专家组通过系统性的文献检索和证据评估, 并参考 2018 年美国神经病学学会和美国癫痫协会发布的《临床指南更新汇总: 新型 ASMs 疗效和安全性》^[8, 9]、2023 年中国抗癫痫协会发布的《临床诊疗指南·癫痫病分册》^[1]、2025 年中国抗癫痫协会发布的《钠离子通道阻滞剂治疗局灶性癫痫的中国专家共识》^[10] 等最新国

内外指南共识, 撰写本指南, 以临床问题的形式对第三代 ASMs 的研究证据进行梳理和评价, 并给出推荐意见。本指南仅对第三代 ASMs 进行讨论和推荐, 考虑到第一代、第二代、第三代 ASMs 各有特点, 在临床中均有应用价值, 因此临床中应综合考量三代 ASMs 的治疗证据进行个体化用药选择。

1 第三代 ASMs 概述

本指南以 2023 年中国抗癫痫协会发布的《临床诊疗指南·癫痫病分册》对第三代 ASMs 的定义作为标准, 同时参考近年文献进行补充^[1, 3]。纳入的第三代 ASMs 包括普瑞巴林、卢非酰胺、拉考沙胺、吡仑帕奈、艾司利卡西平、布立西坦、司替戊醇、大麻二酚、西诺氨酯、芬氟拉明, 表 1 对上述 10 种药物的作用机制进行了总结。

2 指南制定方法

专家组由来自中国各地三甲医院的癫痫临床专家和神经病学专家组成, 他们均为中国医师协会神经内科医师分会成员。本指南遵循美国医学科学院 (Institute of Medicine, IOM) 的临床实践指南理念和《世界卫生组织指南制订手册》的制订流程及相关方法学标准, 参考指南研究与评价方法 (appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE II) 并按照卫生保健实践指南的报告条目 (reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT) 撰写指南计划书及正式指南文件。本指南已于国际实践指南注册与透明化平台注册 (注册编

DOI: 10.7507/2096-0247.202603011

通信作者: 周东, Email: zhoudong666@yahoo.de.cn



表 1 第三代 ASMs 及其作用机制 (根据 ASMs FDA 获批时间排序)^[11-14]

药物中文名称	药物英文名称	作用机制
普瑞巴林	Pregabalin, PGB	α2δ亚基电压门控Ca ²⁺ 通道抑制剂
卢非酰胺	Rufinamide, RFN	促进电压门控Na ⁺ 通道快失活; 刺激Ca ²⁺ 激活的K ⁺ 电流, 同时抑制电压门控Na ⁺ 电流
拉考沙胺	Lacosamide, LCM	促进电压门控钠通道的慢失活
吡仑帕奈	Perampanel, PER	AMPA受体的选择性、非竞争性拮抗剂
艾司利卡西平	Eslicarbazepine, ESL	促进电压门控Na ⁺ 通道快失活; 促进电压门控Na ⁺ 通道慢失活
布立西坦	Brivaracetam, BRV	与SV2A蛋白结合, 通过多种离子机制作用于电兴奋性细胞, 包括M型K ⁺ 电流, Ca ²⁺ 激活的K ⁺ 通道及电压门控Na ⁺ 电流
司替戊醇	Stiripentol, STP	GABA _A 受体的正变构调节剂, 干扰GABA再摄取和代谢
大麻二酚	Cannabidiol, CBD	作用于G蛋白偶联受体GPR55、瞬时受体电位阳离子通道TRPV1、电压门控Na ⁺ 通道及平衡型核苷转运体ENT1
西诺氨酯	Cenobamate, CNB	抑制持续性钠电流, GABA _A 受体正变构调节剂
芬氟拉明	Fenfluramine, FFA	5-HT ₂ 受体激动剂和σ ₁ 受体拮抗剂

注: AMPA, α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸; ENT1, 平衡核苷转运蛋白1; FDA, 美国食品药品监督管理局; GABA, γ-氨基丁酸; GPR55, G 蛋白偶联受体 55; KCNQ, 钾电压门控通道亚家族Q; TRPV1, 瞬时感受器电位香草酸亚型1; 5-HT₂, 5-羟色胺受体2A

号 PREPARE-2025CN334)。

本指南基于 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方知识数据平台自建库至 2025 年 4 月 15 日对纳入的 ASMs 进行系统文献检索, 参考 2011 版英国牛津大学循证医学中心证据分级 (Oxford Centre for Evidence-based Medicine, OCEBM) 对纳入的文献评级 (表 2)。所有专家组成员审阅了标题和摘要, 两位专家评估了全文。共检索到 556 篇文献, 其中 332 篇与指南不相关被排除, 最终纳入 234 篇文献。

通过文献综述和与医生访谈, 5 月 22 日举行的线上启动会议确定了本指南纳入的 13 个临床问题。会议期间, 指南制定工作组明确了第三代 ASMs 的范围, 为后续的证据筛选和建议起草奠定了基础。专家组基于研究证据质量、干预措施间的利弊平衡、指南目标群体的价值观与偏好等因素, 拟定初步推荐意见。结合证据分级和药物安全性特征对推荐意见进行强度分级 (表 3)。药物良好的安全性特征需从多维度进行综合评估, 具体包括: 常见不良事件发生率低且严重程度较轻; 在对比性 Meta 分析中, 不良事件发生率与其他 ASMs 相比未显著升高; 临床试验中未发现特殊的安全性问题; 无黑框警告; 治疗指数宽, 可降低毒性风险。

在此阶段, 专家们评估了各项声明的合理性, 进行匿名评论, 并可根据临床经验提出额外的建议。随后, 根据反馈进行修改。6 月 13 日, 工作组召开了面对面专家组讨论会, 会上工作组审查了纳

表 2 证据等级

证据级别*	说明
I 级	随机对照试验的系统综述
II 级	随机对照试验或效果显著的观察性研究
III 级	非随机对照队列/随访研究
IV 级	病例系列、病例对照研究或历史对照研究
V 级	基于机制推理

注: *证据级别可能降级的情况: 研究质量差、不严谨、间接性 (研究设计与探索的问题不匹配), 研究之间的不一致性或绝对疗效获益非常小; 证据级别可能提升的情况: 疗效获益非常大

入的文章、指南声明草案以及第三代 ASMs 的范围, 同时, 专家们确定关键问题, 讨论不同观点, 并阐述各自立场。第一轮投票通过匿名网络问卷进行, 采用 5 分制李克特量表。同意率定义为 4 分 (“同意”) 或 5 分 (“非常同意”) 的成员比例。指南声明经修订后, 通过第二轮正式匿名网络问卷, 确定了针对每个临床问题的最终推荐意见。指南制定的技术路线图如图 1 所示。

3 证据分析

临床问题 1: 对成人局灶性癫痫发作, 以下抗癫痫发作药物添加治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

PGB 有 5 项 I 级证据^[15-19] 和 7 项 II 级证据^[20-26], 均表明 PGB 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效。1 项 II 级证据表明, PGB 300 mg/d 或 600 mg/d 添加



表 3 推荐强度

推荐等级	释义	评定条件
A级	强推荐	I 级证据证实疗效确切且安全性良好
B级	可推荐	II 级证据证实疗效确切且安全性良好 或 I 级证据证实疗效确切但安全性存在一定顾虑
C级	慎重推荐	III 级证据证实疗效确切且安全性良好 或 II 级证据证实疗效确切但安全性存在一定顾虑
D级	仅在一定范围内推荐	IV 级证据证实有效且安全性良好

注：*推荐强度可能降级的情况：有证据证实有效，但疗效不确切

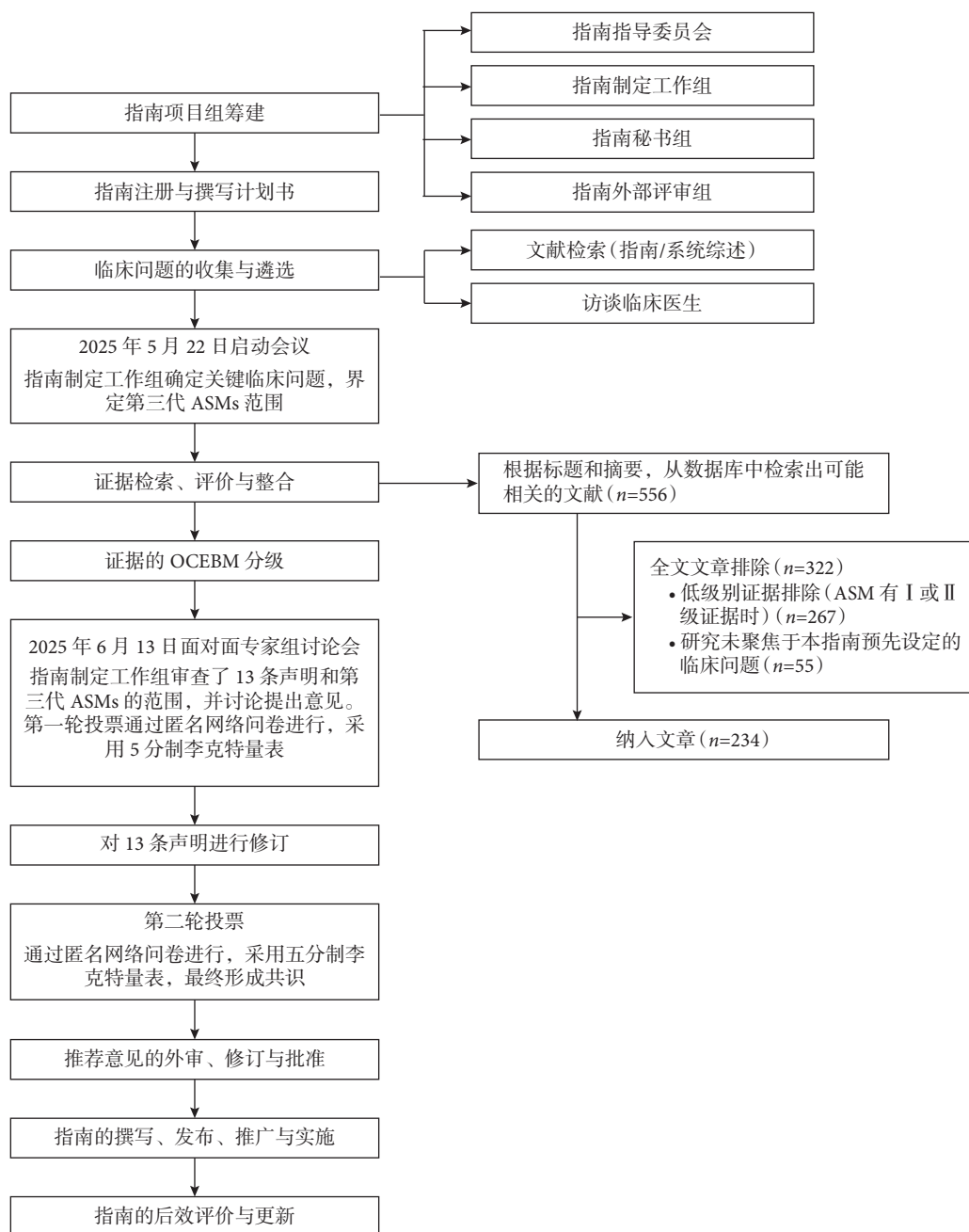


图 1 指南制定技术路线

治疗成人局灶性癫痫发作，治疗有效率显著优于拉莫三嗪 300/d 或 400 mg/d^[25]。

RFN 有 5 项 I 级证据^[16, 18, 19, 27, 28] 和 2 项 II 级证

据^[29, 30]，均表明 RFN 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效。

LCM 有 12 项 I 级证据^[15, 16, 18, 19, 28, 31-37] 和 4 项

II级证据^[38-41]，均表明 LCM 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效。

PER 有 14 项 I 级证据^[15, 18, 19, 28, 34-37, 42-47]和 4 项 II 级证据^[48-51]，均表明 PER 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效。

ESL 有 11 项 I 级证据^[15, 18, 19, 28, 34-37, 45, 52, 53]和 5 项 II 级证据^[54-58]。I 级证据均表明 ESL 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效。但其中 1 项 II 级证据显示，ESL 800 mg/d 的疗效与安慰剂相比无显著差异^[55]，且 ESL 每日一次 (once daily, QD) 使用疗效显著更优^[58]。

BRV 有 12 项 I 级证据^[16, 18, 19, 28, 34-37, 45, 59-61]和 6 项 II 级证据^[62-67]。I 级证据均表明 BRV 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效。但一项 II 级证据显示 BRV 50 mg/d 的疗效与安慰剂相比无显著差异^[66]。

STP 有 1 项 III 级证据^[68]，表明 STP 添加治疗成人局灶性癫痫发作可能有效。

CBD 有 1 项 II 级证据^[69]，未证明 CBD 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效^[69]。

CNB 有 10 项 I 级证据^[19, 28, 34-37, 61, 70-72]和 3 项 II 级证据^[73-75]，均表明 CNB 添加治疗成人局灶性癫痫发作有效。

上述证据详述见附表 1。

FFA 无相关证据。

治疗推荐

对于成人局灶性癫痫发作添加治疗，推荐首选 PGB、RFN、LCM、PER、BRV、CNB (推荐等级：A)，也可选择 ESL (推荐等级：B)，可考虑 STP (推荐等级：C)。(同意率：100%)

临床问题 2：对成人局灶性癫痫发作，以下抗癫痫发作药物单药治疗是否可以有效减少癫痫发作频率？

PGB 有 2 项 II 级证据^[76, 77]和 1 项 III 级证据^[78]。II 级证据均表明 PGB 单药治疗成人局灶性癫痫发作劣效于拉莫三嗪。III 级证据表明 PGB 单药治疗成人局灶性癫痫发作可能有效^[78]。

LCM 有 1 项 I 级证据^[79]和 1 项 II 级证据^[80]。I 级证据显示 LCM 单药治疗新诊断癫痫患者的无发作率与卡马西平 (CBZ)、左乙拉西坦、唑尼沙胺、ESL 均无显著差异，且 LCM 的停药率显著低于 CBZ^[79]。II 级证据表明 LCM 200-600 mg/d 治疗的无发作率非劣效于 CBZ 400-1 200 mg/d^[80]。

PER 有 3 项 III 级证据^[81-83]，均表明 PER 单药治疗成人局灶性癫痫发作可能有效。

ESL 有 1 项 I 级证据^[79]和 1 项 II 级证据^[84]。

I 级证据和 II 级证据均表明 ESL 单药治疗成人局灶性癫痫发作有效。II 级证据证实了 ESL 800 ~ 1 600 mg/d 治疗的无发作率非劣效于 CBZ 200 ~ 600 mg/d。

BRV 有 2 项 III 级证据^[85, 86]，均表明 BRV 单药治疗成人局灶性癫痫发作可能有效。

CNB 有 2 项 III 级证据^[87, 88]，均表明 CNB 单药治疗成人局灶性癫痫发作可能有效。

上述证据详述见附表 2。

RFN、STP、CBD、FFA 无相关证据。

治疗推荐

对于成人局灶性癫痫发作单药治疗，推荐首选 LCM、ESL (推荐等级：A)，可考虑 PGB、PER、BRV、CNB (推荐等级：C)。(同意率：85%)

临床问题 3：对于儿童局灶性癫痫发作，以下抗癫痫发作药物添加治疗是否可以有效减少癫痫发作频率？

PGB 有 2 项 II 级证据^[89, 90]，表明 PGB 添加治疗 1 个月 ~ 4 岁儿童 (14 mg/kg/d) 及 4 ~ 16 岁儿童 (10 mg/kg/d) 局灶性癫痫发作有效。

RFN 有 2 项 III 级证据^[91, 92]，表明 RFN 添加治疗 3 岁及以上儿童局灶性癫痫发作可能有效。

LCM 有 1 项 I 级证据^[93]和 2 项 II 级证据^[94, 95]。

I 级证据表明 LCM 添加治疗儿童局灶性癫痫发作有效^[93]。II 级证据显示 LCM 添加治疗对 ≥ 4 岁至 < 17 岁儿童局灶性癫痫发作有效，对 < 4 岁儿童可能有效^[94, 95]。

PER 有 1 项 I 级证据^[93]和 4 项 II 级证据^[48-51]。I 级证据表明 PER 添加治疗儿童局灶性癫痫发作有效^[93]。II 级证据表明 PER 添加治疗 ≥ 12 岁青少年及成人局灶性癫痫发作有效。

ESL 有 3 项 I 级证据^[53, 93, 96]和 2 项 II 级证据^[97, 98]。I 级证据未能一致证实 ESL 添加治疗儿童局灶性癫痫发作有效。II 级证据表明 ESL 30 mg/kg/d 添加治疗对 6 ~ 16 岁儿童局灶性癫痫发作有效，6 岁以下患儿疗效尚无充足证据^[97]。

BRV 有 3 项 III 级证据^[99-101]，表明 BRV 添加治疗儿童局灶性癫痫发作可能有效。

STP 有 1 项 II 级证据^[102]，未证明 STP 添加治疗儿童局灶性癫痫发作有效。

CNB 有 3 项 III 级证据^[103-105]，表明 CNB 添加治疗儿童局灶性癫痫发作可能有效。

上述证据详述见附表 3。

CBD、FFA 无相关证据

治疗推荐

对于儿童局灶性癫痫发作添加治疗,推荐首选 LCM (≥ 4 岁)、PER (≥ 12 岁)(推荐等级:A),可选择 PGB (1个月~4岁,14 mg/kg/d 剂量;4~16岁,10 mg/kg/d 剂量)、ESL (6~16岁,30 mg/kg/d 剂量)(推荐等级:B),也可考虑 RFN (≥ 3 岁)、BRV、CNB (推荐等级:C)。(同意率:95%)

临床问题 4: 对于儿童局灶性癫痫发作,以下抗癫痫发作药物单药治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

LCM 有 3 项 III 级证据^[106-108],表明 LCM 单药治疗儿童局灶性癫痫发作可能有效。

PER 有 1 项 III 级证据^[107],表明 PER 单药治疗儿童局灶性癫痫发作可能有效。

ESL 有 1 项 III 级证据^[109],表明 ESL 单药治疗儿童局灶性癫痫发作可能有效,但该研究缺少对发作降低疗效的直接评估。

上述证据详述见附表 4。

PGB、RFN、BRV、STP、CBD、CNB、FFA 无相关证据。

治疗推荐

对于儿童局灶性癫痫发作单药治疗,可考虑 LCM、PER (推荐等级:C),其他药物不适合时可谨慎尝试 ESL (推荐等级:D)。(同意率:100%)

临床问题 5: 对于成人全面性癫痫发作,以下抗癫痫发作药物添加治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

PGB 有 1 项 II 级证据^[110],未证明 PGB 添加治疗成人全面性强直-阵挛发作 (generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 有效。

LCM 有 1 项 III 级证据^[111],表明 LCM 添加治疗 GTCS 可能有效。

PER 有 2 项 III 级证据^[112, 113],表明 PER 添加治疗 GTCS 可能有效。

ESL 有 1 项 III 级证据^[114],表明 ESL 添加治疗 GTCS 可能有效。

BRV 有 1 项 III 级证据^[115],表明 BRV 添加治疗 GTCS 可能有效。

CNB 有 1 项 IV 级证据^[116],表明 CNB 添加治疗 GTCS 可能有效,缺少高质量研究证据。

上述证据详述见附表 5。

RFN、STP、CBD、FFA 无相关证据。

治疗推荐

对于成人 GTCS 添加治疗,可考虑 LCM、PER、ESL、BRV (推荐等级:C),其他药物不合适时可谨慎尝试 CNB (推荐等级:D)。(同意率:95%)

临床问题 6: 对于成人全面性癫痫发作,以下抗癫痫发作药物单药治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

LCM 有 1 项 III 级证据^[180],表明 LCM 单药治疗 GTCS 可能有效。

PER 有 1 项 IV 级证据^[182],表明 PER 单药治疗 GTCS 可能有效,缺少高级别证据。

上述证据详述见附表 6。

PGB、RFN、ESL、BRV、STP、CBD、CNB、FFA 无相关证据。

治疗推荐

对于成人 GTCS 单药治疗,可考虑 LCM (推荐等级:C),LCM 不适合时可谨慎尝试 PER (推荐等级:D)。(同意率:90%)

临床问题 7: 对于儿童全面性癫痫发作,以下抗癫痫发作药物添加治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

PGB 有 1 项 II 级证据^[110],未证明 PGB 添加治疗儿童 GTCS 有效。

LCM 有 3 项 III 级证据^[108, 117, 118],表明 LCM 添加治疗儿童全面性癫痫发作可能有效,但缺乏针对具体发作类型的疗效证据。

PER 有 1 项 III 级证据^[112],表明 PER 添加治疗 ≥ 12 岁儿童 GTCS 可能有效,但缺乏针对发作频率降低疗效的直接证据。

BRV 有 1 项 IV 级证据^[119],表明 BRV 添加治疗儿童全面性癫痫发作可能有效,但缺乏针对具体发作类型的疗效证据。

上述证据详述见附表 7。

RFN、ESL、STP、CBD、CNB、FFA 无相关证据。

治疗推荐

对于儿童 GTCS 添加治疗,可考虑 PER (推荐等级:C),其他第三代 ASMs 治疗特定全面性癫痫发作的疗效证据不足。(同意率:95%)

临床问题 8: 对于儿童全面性癫痫发作,以下抗癫痫发作药物单药治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

LCM 有 1 项 III 级证据^[108],表明 LCM 单药治疗儿童全面性癫痫发作可能有效,但缺乏针对具体发作类型的疗效证据^[108]。该证据详述见附表 8。

PGB、RFN、PER、ESL、BRV、STP、CBD、CNB、FFA 无相关证据。

治疗推荐

目前第三代 ASMs 均缺乏单药治疗特定全面性癫痫发作的疗效证据。(同意率:95%)

临床问题 9: 对于老年患者, 以下抗癫痫发作药物治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

LCM 有 1 项 I 级证据^[120] 和 1 项 II 级证据^[80]。I 级证据表明 LCM 单药治疗老年癫痫患者有效, 无发作率非劣效于左乙拉西坦和拉莫三嗪^[120]。II 级证据表明 LCM 200 ~ 600 mg/d 单药治疗老年患者有效, 无发作率高于 CBZ。LCM 组总体 AEs、药物相关 AEs 均低于 CBZ 组^[80]。

PER 有 4 项 III 级证据^[121-124], 表明 PER 单药或添加治疗老年局灶性或全面性癫痫发作患者有效, 疗效与年轻患者相似甚至更优。PER 治疗老年 AEs 发生率与年轻患者相似, 老年患者常见的 AEs 包括易激惹、嗜睡、头晕等^[121-124]。

ESL 有 2 项 III 级证据^[125, 126], 表明 ESL 单药或添加治疗老年局灶性癫痫发作患者有效, 疗效显著优于非老年人群。ESL 在老年患者中最常见的 AEs 为头晕、嗜睡、低钠血症, 未发现新的安全性问题, AEs 和严重 AEs 发生率高于年轻患者, 最大耐受剂量低于年轻患者^[125-128]。

BRV 有 3 项 III 级证据^[129-131], 表明 BRV 添加治疗老年局灶性癫痫发作患者有效, 疗效与年轻患者相似甚至更优。BRV 在老年患者中安全性良好, 最常见的 AEs 为头痛、感觉异常和嗜睡, 未发生与药物相关的 SAE 或死亡。

CNB 有 1 项 III 级证据^[132], 表明 CNB 添加治疗老年局灶性癫痫发作患者有效^[132]。CNB 在老年患者中安全性良好, 最常见的 AEs 包括嗜睡、头晕、跌倒, 与年轻患者相比, 少部分 AEs 在老年患者中更常见。

上述证据详述见附表 9。

PGB、RFN、STP、CBD、FFA 无相关证据。

治疗推荐

对于老年局灶性癫痫发作患者, 在进行心电图检查排除心脏传导异常后, 推荐首选 LCM (推荐等级: A), 可考虑 PER、ESL、BRV、CNB (推荐等级: C)。(同意率: 95%)

临床问题 10: 对于育龄期女性, 以下抗癫痫发作药物是否会影影响妊娠结局?

妊娠期使用 PGB 有 2 项 III 级证据^[133, 134], 妊娠期使用 PER^[135, 136]、ESL^[137, 138]、BRV^[137, 139] 分别有 2 项 IV 级证据, 但样本量有限, 无法得出 PGB、PER、ESL、BRV 的妊娠安全性结论。

妊娠期使用 LCM 有 3 项 III 级证据, 表明 LCM 应用未增加先天畸形、早产等妊娠不良结局^[140-142]。

上述证据详述见附表 10。

RFN、CNB、STP、CBD、FFA 无相关证据。

治疗推荐

有限证据显示, LCM 应用于妊娠期女性癫痫患者尚未发现不良妊娠结局风险 (推荐等级 C)。其他第三代 ASMs 用于妊娠期女性癫痫患者的安全性证据不足。临床中对于妊娠期女性癫痫患者的用药选择需尤其谨慎。(同意率: 100%)

临床问题 11: 对于不同病因的癫痫患者, 以下抗癫痫发作药物治疗是否可以有效减少癫痫发作频率?

1 项 III 级证据表明 PGB 对脑肿瘤相关的癫痫 (Brain tumor-related epilepsy, BTRE) 可能有效^[143]。

7 项 III 级证据表明 LCM 对 BTRE 可能有效^[144-150], 3 项 III 级证据表明 LCM 对脑血管病相关的癫痫可能有效^[151-153], 1 项 III 级证据表明 LCM 对 TSC 相关的癫痫可能有效^[154]。对于遗传性癫痫, 一项 III 级证据表明 LCM 可能对 *CDKL5* 缺乏症相关的癫痫有效, 3 项 IV 级证据表明 LCM 可能对 *KCNQ2* 或 *MAP2K1* 相关的癫痫有效。^[155-158]

4 项 III 级证据表明 PER 治疗 BTRE 可能有效^[149, 159-161], 疗效及安全性与 LCM 无显著差异^[149]。1 项 II 级证据表明 PER 治疗脑血管病相关癫痫有效, 疗效非劣于奥卡西平^[162]。1 项 III 级证据表明 PER 治疗创伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 可能有效^[159]。1 项 III 级证据^[163] 和 1 项 IV 级证据^[164] 表明 PER 治疗 TSC 相关的癫痫可能有效。对于遗传性癫痫, 一项 III 类证据表明 PER 可能对部分突变类型 (*SCN1A*、*GNAO1*、*PIGA*、*PCDH19*、*SYNGAP1*、*CDKL5*、*NEU1*、*POLG*) 有效^[165]。

1 项 III 级证据表明 ESL 治疗 BTRE 可能有效^[166]。1 项 III 级证据表明 ESL 治疗脑血管病相关的癫痫可能有效^[153]。

2 项 III 级证据表明 BRV 治疗 BTRE 可能有效^[167, 168]。2 项 III 级证据表明 BRV 治疗脑血管病相关的癫痫可能有效^[168, 169]。1 项 III 级证据表明 BRV 治疗 PTE 可能有效^[168]。

1 项 III 级证据表明 STP 可能对 TSC 相关的癫痫发作有效^[170]。

1 项 II 级证据表明 CBD 对 TSC 相关的癫痫发作有效^[171]。

1 项 III 级证据表明 CNB 对结构性病因引起的癫痫可能有效^[172]。1 项 III 级证据表明 CNB 治疗 TSC 相关的癫痫发作可能有效^[173]。1 项 III 级证据表明 CNB 治疗 *SCN8A* 突变遗传性癫痫可能有效^[174]。

1 项 IV 级证据表明 FFA 对 TSC 相关的癫痫可

能有效^[175]，但缺乏高级别证据。

RFN 无相关证据。

治疗推荐

结构性病因所致的癫痫：可考虑 CNB (推荐等级：C)。

BTRE：可考虑 PGB、LCM、PER、ESL、BRV (推荐等级：C)。

PTE：可考虑 PER、BRV (推荐等级：C)。

TSC 相关的癫痫：可选择 CBD (推荐等级：B)，可考虑 LCM、PER、STP、CNB (推荐等级：C)，其他药物不合适时可谨慎尝试 FFA (推荐等级：D)。

脑血管病相关癫痫：可选择 PER (推荐等级：B)，可考虑 LCM、ESL、BRV (推荐等级：C)。

遗传性癫痫：根据突变类型可考虑 LCM (CDKL5 基因突变)，PER (SCN1A、GNAO1、PIGA、PCDH19、SYNGAP1、CDKL5、NEU1、POLG 基因突变)，CNB (SCN8A 基因突变) (推荐等级：C)，可谨慎尝试 LCM (KCNQ2、MAP2K1 基因突变) (推荐等级：D)。(同意率：95%)

临床问题 12：对于不同癫痫综合征，以下抗癫痫发作药物治疗是否可以有效减少癫痫发作频率？

RFN 治疗 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 有 3 项 I 级证据^[176-178]和 2 项 II 级证据^[179, 180]。均表明 RFN 添加治疗有效。治疗 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 有 1 项 III 级证据^[181]，未证明 RFN 添加治疗对 DS 有效。

LCM 治疗特发性全面性癫痫 (Idiopathic generalized epilepsy, IGE) 有 1 项 II 级证据^[182]，表明 LCM 添加治疗 IGE 患者的 GTCS 有效。治疗青少年肌阵挛性癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME) 有 1 项 IV 级证据^[183]，表明 LCM 添加治疗 JME 可能有效。治疗 LGS 有 1 项 III 级证据和 4 项 IV 级证据^[184-188]，III 级证据中近 30% 患者出现恶化，IV 级证据表明 LCM 添加治疗 LGS 可能有效。治疗自限性癫痫伴中央颞区棘波 (Self-limited epilepsy with centrottemporal spikes, SeLECTS) 有 1 项 IV 级证据^[189]，表明 LCM 单药治疗 SeLECTS 可能有效。

PER 治疗 LGS 有 1 项 II 级证据^[190]，表明 PER 添加治疗 LGS 疗效与安慰剂相比无显著差异。治疗 IGE 有 1 项 I 级证据^[191]和 1 项 II 级证据^[192]，I 级证据表明 PER 疗效与安慰剂无显著差异^[191]，但具有良好的耐受性。II 级证据表明 PER 治疗 IGE 患者的 GTCS 可显著提高 50% 应答率^[192]。治疗 SeLECTS 有 1 项 III 级证据^[193]，表明 PER 治疗

SeLECTS 可能有效。

ESL 治疗 DS 有 1 项 IV 级证据^[194]，表明 ESL 治疗 DS 可能有效。

BRV 治疗癫痫综合征有 1 项 III 级证据^[195]和 1 项 IV 级证据^[196]，结果表明 BRV 对多种癫痫综合征可能有效。尽管未对 BRV 在各类综合征中的疗效进行系统的亚组分析，但有限证据显示 BRV 对 JME 具有潜在疗效。

STP 治疗 DS 有 5 项 I 级证据^[197-201]与 1 项 II 级证据^[202]，均表明 STP 添加治疗 DS 患者有效。

CBD 治疗 LGS 有 2 项 I 级证据^[177, 178]和 2 项 II 级证据^[203, 204]，均表明 CBD 添加治疗 LGS 有效。治疗 DS 有 4 项 I 级证据^[198-201]和 1 项 II 级证据^[205]，均表明 CBD 添加治疗 DS 有效。

CNB 治疗 IGE 有 1 项 IV 级证据^[206]，表明 CNB 治疗 JME 患者可能有效。治疗 LGS 有 1 项 IV 级证据^[207]，表明 CNB 治疗 LGS 可能有效。治疗 DS 有 2 项 IV 级证据^[208, 209]，表明 CNB 治疗 DS 可能有效。

FFA 治疗 LGS 有 1 项 II 级证据^[210]，表明 FFA 添加治疗 LGS 有效。治疗 DS 有 4 项 I 级证据^[198-201]和 3 项 II 级证据^[211-213]，均表明 FFA 添加治疗 DS 有效。

上述证据详述见附表 11。

PGB 无相关证据。

治疗推荐

IGE：GTCS 患者可选择 LCM、PER (推荐等级：B)。JME 患者可谨慎尝试 LCM、BRV、CNB (推荐等级：D)。

LGS：推荐 RFN、CBD (推荐等级：A)，可选择 FFA (推荐等级：B)。

DS：推荐 STP、CBD、FFA (推荐等级：A)。

SeLECTS：可考虑 PER (推荐等级：C)，PER 不适用时可谨慎尝试 LCM (推荐等级：D)。(同意率：100%)

临床问题 13：对于肝肾功能不全的患者，在使用第三代 ASMs 时，应当如何调整剂量？

第三代 ASMs 的总体安全性较好，第三代 ASMs 的不良反应该汇总见表 4。肝、肾功能不全可能影响 ASMs 在体内的代谢，必要时监测血药浓度，以便及时调整药物剂量^[1]。肝、肾功能不全患者使用第三代 ASMs 的剂量调整方法见表 5。

治疗推荐

肝、肾功能不全的患者使用 ASMs，必要时应监测血药浓度，并根据其肝、肾功能受损程度调整药物剂量。(同意率：95%)

表 4 第三代 ASMs 不良反应汇总^[214-223]

ASMs	非常常见 (≥ 1/10)	常见 (≥ 1/100至<1/10)	不常见 (≥ 1/1 000至<1/100)	罕见 (<1/1 000)	未知 (发生率不祥)	警告及注意事项
普瑞巴林 ^[214]	头晕、嗜睡	焦虑、意识模糊、易激惹、腹痛、抑郁、疲劳、食欲增加、关节痛、鼻咽炎	构音障碍、幻觉、认知障碍、心力衰竭、乏力、贫血、厌食症、关节肿胀、呼吸困难	自主神经功能障碍、运动障碍、帕金森综合征、睡眠障碍、休克、窦性心律不齐、食道溃疡、血小板增多、白细胞计数下降	未报告	血管性水肿、过敏反应、自杀行为和意念、呼吸抑制、头晕、嗜睡、停药、外周水肿
卢非酰胺 ^[215]	头痛、头晕、嗜睡、呕吐、恶心	疲劳、皮疹、支气管炎、食欲下降、食欲增加、尿频、焦虑、贫血、便秘	白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、一度房室传导阻滞、排尿困难、血尿、肾结石	未报告	未报告	自杀意念或行为、中枢神经系统反应、QT间期、多器官过敏反应、停药
拉考沙胺 ^[216]	头痛、头晕、复视、恶心	认知障碍、嗜睡、震颤、抑郁、失眠、呕吐、便秘、耳鸣、皮疹、易怒	晕厥、房室传导阻滞、心动过缓、房颤、药物过敏反应、攻击行为、幻觉、自杀意念	未报告	发生率不祥：惊厥、粒细胞缺乏、嗜酸性粒细胞增多、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症	自杀行为和意念、神经系统影响、停药、心律失常和传导异常、DRESS/多器官过敏反应
吡仑帕奈 ^[217]	头晕、嗜睡	共济失调、构音障碍、意识模糊、复视、食欲减退、食欲增加、焦虑、步态障碍	自杀意念、自杀、行为	未报告	发生率不祥：药物反应伴嗜酸粒细胞增多症和全身性症状、Stevens-Johnson综合征	自杀行为和意念、神经系统影响、跌倒、DRESS/多器官过敏反应、停药
艾司利卡西平 ^[218]	头痛、头晕、嗜睡、恶心	共济失调、平衡障碍、记忆受损、疲劳、腹泻、便秘、震颤	未报告	未报告	未报告	自杀行为和意念、严重皮肤反应、DRESS、血管性水肿、低钠血症、神经系统不良反应、停药、药物性肝损伤、血液学不良反应
布立西坦 ^[219]	嗜睡、镇静、头晕	恶心、呕吐、便秘、疲劳、平衡障碍、易激惹	未报告	未报告	未报告	自杀行为和意念、神经系统不良反应、精神系统不良反应、支气管痉挛和血管性水肿的过敏反应、停药
司替戊醇 ^[220]	嗜睡、共济失调、肌张力减退、肌张力障碍、失眠、厌食、食欲下降、体重下降	肌肉运动过度、攻击性、易怒、行为障碍、对抗行为、过度兴奋、睡眠障碍、呕吐、恶心	复视、光敏性、皮疹、皮肤过敏、荨麻疹、疲劳	血小板减少症、肝功能异常	未报告	嗜睡、食欲下降和体重减轻、中性粒细胞减少和血小板减少、停药、苯丙酮尿症患者、自杀行为和意念
大麻二酚 ^[221]	嗜睡、食欲下降、腹泻、疲劳、皮疹、乏力、失眠、感染、睡眠障碍	体重下降、腹痛、镇静、易激惹、步态障碍、肺炎、呼吸衰竭、流涎、攻击性	未报告	未报告	未报告	肝损伤、嗜睡和镇静、自杀行为和意念、过敏反应、停药
西诺氨酯 ^[222]	嗜睡、头晕、疲劳、复视、头痛	视力模糊、恶心、便秘、腹泻、呕吐、口干、腹痛、尿路感染、鼻咽炎	未报告	未报告	未报告	DRESS/多器官过敏反应、QTc间期缩短、自杀行为和意念、神经系统不良反应、停药
芬氟拉明 ^[223]	食欲下降、疲劳、嗜睡、呕吐	皮疹、行为异常、血液催乳素升高、	未报告	未报告	未报告	食欲下降和体重减轻、嗜睡、镇静、困



表 5 肝、肾功能不全患者使用第三代 ASMs 剂量调整建议^[214-223]

ASMs	肝功能不全	肾功能不全
普瑞巴林 ^[214]	肝功能损伤患者，无需调整药物剂量。	由于不良反应呈剂量依赖性，且本品主要经肾脏排泄清除，肾功能损伤患者应根据肌酐清除率调整剂量。对正在接受血液透析治疗的患者，应根据患者的肾功能来调整普瑞巴林的日剂量。除调整日剂量外，每进行4小时的血液透析治疗，应立即给予一次补充剂量的普瑞巴林。
卢非酰胺 ^[215]	不建议重度肝功能损伤的患者使用卢非酰胺。对于轻度至中度肝功能损伤的患者，治疗时应谨慎。	严重肾功能损害患者服用卢非酰胺的药代动力学与健康受试者相似。对于接受透析的患者，应考虑调整剂量。
拉考沙胺 ^[216]	轻至中度肝功能损伤患者建议将最大剂量减少25%，肝功能损伤患者的剂量调整应谨慎。未在重度肝功能损伤患者中评价拉考沙胺的药代动力学，不建议本品用于重度肝功能损伤患者。	轻度和中度肾功能损伤患者不需要调整剂量。重度肾功能损伤患者及终末期肾病患者，建议将最大剂量减少25%。所有肾功能不全患者均应谨慎进行剂量调整。拉考沙胺可经血液透析有效清除。血液透析的患者，建议在血液透析4小时后补充最高50%的剂量。
吡仑帕奈 ^[217]	对于轻度和中度肝功能损伤患者，吡仑帕奈的起始剂量为每日1次，每次2 mg。此后以每次增加2 mg的幅度递增剂量，每日1次，且调整频率不得高于每2周1次。轻度肝功能损伤患者的每日推荐最大剂量为6 mg，中度肝功能损伤患者为4 mg。不推荐重度肝功能损伤患者使用吡仑帕奈。	中度肾功能损伤患者可在密切监测下使用吡仑帕奈（FYCOMPA）。根据临床反应和耐受性，可考虑更缓慢地滴定剂量。不推荐重度肾功能损伤患者或接受血液透析的患者使用吡仑帕奈。
艾司利卡西平 ^[218]	轻至中度肝功能损伤患者无需调整剂量。尚未研究重度肝功能损伤患者使用艾司利卡西平的情况，不建议此类患者使用	对于中重度肾功能损伤的患者，初始剂量、滴定剂量和维持剂量一般应减少50%。滴定剂量和维持剂量可根据临床反应进行调整
布立西坦 ^[219]	由于布立西坦的暴露量会增加，建议所有肝功能受损的患者均调整剂量。对于成人（16岁及以上）或体重≥50 kg的儿童，推荐初始剂量为25 mg BID，最大维持剂量75 mg BID。体重≥20 kg至<50 kg的儿童，推荐初始剂量为0.5 mg/kg BID，最大维持剂量1.5 mg/kg BID。体重≥11 kg至<20 kg的儿童，推荐初始剂量为0.5 mg/kg BID，最大维持剂量2 mg/kg BID。体重<11 kg的儿童，推荐初始剂量为0.75 mg/kg BID，最大维持剂量2.25 mg/kg BID。	肾功能损伤患者无需调整剂量。对于接受透析的终末期肾病患者，尚无相关数据，不建议该人群使用布立西坦。
司替戊醇 ^[220]	目前尚无针对肝功能损伤患者使用司替戊醇的药代动力学研究。但由于该药物主要经肝脏代谢，不建议中度或重度肝功能损伤患者使用该药物。	目前尚无针对肾功能损伤患者使用司替戊醇的药代动力学研究。但由于药物的代谢产物主要经肾脏排出，不建议中度或重度肾功能损伤患者使用该药物。
大麻二酚 ^[221]	建议中重度肝功能损伤患者调整剂量。与无肝功能损伤患者相比，中重度肝功能损伤患者可能需要更缓慢地进行剂量滴定。对于轻度肝功能损伤患者，推荐初始剂量为2.5 mg/kg BID，维持剂量5~10 mg/kg BID。对于中度肝功能损伤患者，推荐初始剂量为1.25 mg/kg BID，维持剂量2.5~5 mg/kg BID。对于重度肝功能损伤患者，推荐初始剂量为0.5 mg/kg BID，维持剂量1~2 mg/kg BID。	大麻二酚经肾脏清除较少，说明书中未报告剂量调整相关内容。
西诺氨酯 ^[222]	对于轻中度肝功能损伤患者，应谨慎使用西诺氨酯。推荐最大剂量为200 mg/d，也可考虑进一步减少剂量。不建议在重度肝功能损伤患者中使用西诺氨酯。	对于轻中度和重度肾功能损害患者，应谨慎使用西诺氨酯，可考虑减少剂量。不建议在接受透析的终末期肾病患者中使用。
芬氟拉明 ^[223]	不建议肝功能损伤患者使用芬氟拉明。	对于eGFR为15~29 mL/min/1.73 m ² 的患者，芬氟拉明每日剂量不得超过20 mg。对于eGFR为15~29 mL/min/1.73 m ² 且同时服用司替戊醇的患者，芬氟拉明每日剂量不得超过17 mg。尚未在eGFR<15 mL/min/1.73 m ² 的患者中进行研究。

注：eGFR，估算肾小球滤过率；BID，每日两次；AUC，曲线下面积。轻度肝功能损伤：Child-Pugh分级A级，总分5~6分；中度肝功能损伤：Child-Pugh分级B级，总分7~9分；重度肝功能损伤：Child-Pugh分级C级，总分≥10分。轻度肾功能损伤：肌酐清除率CLcr>50~80 mL/min；中度肾功能损伤：CLcr>30~50 mL/min；重度肾功能损伤：CLcr≤30 mL/min

4 总结

本指南对第三代 ASMs 治疗癫痫的临床证据进

行了详细的回顾，根据证据质量与结果，对第三代 ASMs 临床应用进行推荐，表 6 汇总了临床问题 1~10 的证据等级和推荐强度。总的来说，第三代

表 6 临床问题 1 ~ 10 证据等级和推荐强度汇总

ASMs	缩写	成人局灶性癫痫发作		儿童局灶性癫痫发作		成人全面性癫痫发作		儿童全面性癫痫发作		特殊人群	
		添加	单药	添加	单药	添加	单药	添加	单药	老年患者	育龄期**
普瑞巴林	PGB	I A	III C*	IIB (1个月~4岁, 14 mg/kg/d; 4~16岁, 10 mg/kg/d)		NA	NA	NA	NA	NA	NA
卢非酰胺	RFN	I A	NA	III C (≥3岁)*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
拉考沙胺	LCM	I A	I A	I A (≥4岁)	III C*	GTCS: III C*	GTCS: III C*	GTCS: III C*	NA	局灶: I A	III C*
吡仑帕奈	PER	I A	III C*	I A (≥12岁)	III C*	GTCS: III C*	GTCS: IV D*	NA	NA	局灶: III C*	NA
艾司利卡西平	ESL	I B	I A	I B (>6岁, 30 mg/kg/d)	III D*	GTCS: III C*	NA	NA	NA	局灶: III C*	NA
布立西坦	BRV	I A	III C*	III C*	NA	GTCS: III C*	NA	NA	NA	局灶: III C*	NA
司替戊醇	STP	III C*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
大麻二酚	CBD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
西诺氨酯	CNB	I A	III C*	III C*	NA	GTCS: IV D*	NA	NA	NA	局灶: III C*	NA
芬氟拉明	FFA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

注: NA, 数据不可用; *III、IV级证据为自队列研究或病例报告, 证据级别较低, 临床应用需谨慎; **育龄期女性仅针对妊娠期用药安全性进行推荐

ASMs 在成人局灶性癫痫发作的添加治疗, 以及一些特定综合征中的应用证据相对充分, 未来仍需进一步探索在全面性癫痫发作、不同年龄群体 (如儿童与老年患者) 中的应用, 以及对育龄女性的用药安全性。此外, 也鼓励患者代表提出进一步的意见和建议。未来随着越来越多第三代 ASMs 在中国陆续获批上市, 本指南亦会进行相应更新, 纳入新的研究证据与推荐意见。

附表内容 附表 1-11 参见原文链接。

资金来源 本研究未获得任何专项资金资助。

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 感谢中国医师协会的帮助。

专家组成员 (按姓名拼音顺序排列):

陈阳美 (重庆医科大学附属第二医院), 冯莉 (中南大学湘雅医院), 韩雄 (河南省人民医院), 韩雁冰 (昆明医科大学第一附属医院), 黄华品 (福建医科大学附属协和医院), 李其富 (海南医科大学第一附属医院), 刘晓蓉 (广州医科大学附属第二医院), 任连坤 (首都医科大学宣武医院), 孙妍萍 (青岛大学附属医院), 王群 (北京天坛医院), 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), 吴欣桐 (四川大学华西医院), 肖波 (中南大学湘雅医院), 徐惠琴 (温州医科大学附属第一医院), 虞培敏 (复旦大学附属华山医院), 张鸿 (中国医科大学附属盛京医院), 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

- 1 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.
- 2 Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Public Health*, 2025, 10(3): e203-e227.
- 3 HOPE OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ* 2023, 382: e074630.
- 4 Bensken WP, Fernandez Baca Vaca G, Alberti PM, et al. Racial and ethnic differences in antiseizure medications among people with epilepsy on medicaid: a case of potential inequities. *Neurol Clin Pract*, 2023, 13(1): e200101.
- 5 LIU M, YE J, You X. An updated meta-analysis of effectiveness and safety of mTOR inhibitors in the management of tuberous sclerosis complex patients. *Childs Nerv Syst*, 2024, 40(3): 823-829.
- 6 Stockinger J, Strzelczyk A, Nemecek A, et al. Everolimus in adult tuberous sclerosis complex patients with epilepsy: Too late for success? A retrospective study. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 785-794.
- 7 Previtali R, Prontera G, Alfei E, et al. Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: Effectiveness of everolimus.



- Pharmacol Res*, 2023, 195: 106884.
- 8 Kanner AM, 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.
 - 9 Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant 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): 82-90.
 - 10 Yan R, Zhang H, Hong Z, *et al.* Sodium channel blockers for the treatment of focal epilepsy: A Chinese expert consensus. *Seizure*, 2025, 127: 105-114.
 - 11 Łukasiuk K, Lason W. Emerging Molecular Targets for Anti-Epileptogenic and Epilepsy Modifying Drugs. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 11230.
 - 12 Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(3): 412-24.
 - 13 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.
 - 14 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.
 - 15 Slater J, Chung S, Huynh L, *et al.* Efficacy of antiepileptic drugs in the adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures: Meta-analysis of pivotal trials. *Epilepsy Res*, 2018, 143: 120-129.
 - 16 Hu Q, Zhang F, Teng W, *et al.* Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol*, 2018, 265(1): 1-11.
 - 17 Panebianco M, Bresnahan R, Marson A G. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 3(3): Cd005612.
 - 18 Hu T Y, Wang H Q, Zhang W P, *et al.* Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*, 2020, 167: 106433.
 - 19 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, 9(4): 1550-1564.
 - 20 Zaccara G, Almas M, Pitman V, *et al.* Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1048-1057.
 - 21 French JA, Kugler AR, Robbins JL, *et al.* Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*, 2003, 60(10): 1631-1637.
 - 22 Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, *et al.* Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*, 2004, 45(1): 20-27.
 - 23 Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, *et al.* Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*, 2005, 64(3): 475-480.
 - 24 Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, *et al.* Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*, 2005, 46(12): 1926-1936.
 - 25 Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, *et al.* A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res*, 2010, 91(1): 10-19.
 - 26 French J, Brandt C, Friedman D, *et al.* Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2014, 55(8): 1220-1228.
 - 27 Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11(11): Cd011772.
 - 28 Chen Y, Li W, Lu C, *et al.* Efficacy, tolerability and safety of add-on third-generation antiseizure medications in treating focal seizures worldwide: a network meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *EclinicalMedicine*, 2024, 70: 102513.
 - 29 Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, *et al.* Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1899-1909.
 - 30 Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 234-242.
 - 31 Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, *et al.* Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ*, 2013, 1: e114.
 - 32 Chen D, Lin Y, Chen T, *et al.* Dose effects of lacosamide as add-on therapy for partial-onset seizure in adult. *Neurol Sci*, 2016, 37(6): 907-920.
 - 33 Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, *et al.* Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): Cd008841.
 - 34 Yang Y, Shangguan Y, Wang X, *et al.* The efficacy and safety of third-generation antiseizure medications and non-invasive brain stimulation to treat refractory epilepsy: a systematic review and network meta-analysis study. *Front Neurol*, 2023, 14: 1307296.
 - 35 Lattanzi S, Trinkka 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.
 - 36 Privitera M, Richy FF, Schabert VF. Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures. *Epilepsy Behav*, 2022, 126: 108429.
 - 37 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.
 - 38 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.
 - 39 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, *et al.* Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308-1317.
 - 40 Chung S, Sperling MR, Biton V, *et al.* Lacosamide as adjunctive

- therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 958-67.
- 41 Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-beldzińska M, *et al*. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 443-453.
- 42 Li Y, Zeng Y, Mu J, *et al*. The efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory focal-onset seizures in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia Open*, 2022, 7(2): 271-279.
- 43 Hsu WW, Sing CW, He Y, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs*, 2013, 27(10): 817-827.
- 44 Bresnahan R, Hill R A, Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): Cd010961.
- 45 Gao L, Xia L, Zhao FL, *et al*. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*, 2013, 103(1): 31-44.
- 46 Lavu A, Aboulatta L, Abou-setta AM, *et al*. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Seizure*, 2022, 102: 54-60.
- 47 Mahajan SS, Prakash A, Sarma P, *et al*. Efficacy, tolerability and safety of perampanel in population with pharmacoresistant focal seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*, 2022, 182: 106895.
- 48 Nishida T, Lee SK, Inoue Y, *et al*. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(4): 392-399.
- 49 French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, *et al*. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 117-125.
- 50 French JA, Krauss GL, Biton V, *et al*. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*, 2012, 79(6): 589-596.
- 51 Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, *et al*. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012, 78(18): 1408-1415.
- 52 Chang XC, Yuan H, Wang Y, *et al*. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 6(6): Cd008907.
- 53 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.
- 54 Ben-menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, *et al*. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2-3): 278-285.
- 55 Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, *et al*. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 244-253.
- 56 Elger C, Halász P, Maia J, *et al*. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 454-463.
- 57 Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, *et al*. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(5): 281-287.
- 58 Elger C, Bialer M, Cramer JA, *et al*. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(3): 497-504.
- 59 Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): Cd011501.
- 60 Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, *et al*. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016, 86(14): 1344-1352.
- 61 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.
- 62 Klein P, Schiemann J, Sperling MR, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1890-1898.
- 63 Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open*, 2024, 9(3): 1007-1020.
- 64 French JA, Costantini C, Brodsky A, *et al*. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 2010, 75(6): 519-525.
- 65 Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, *et al*. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 57-66.
- 66 Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, *et al*. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 47-56.
- 67 Klein P, Biton V, Dilley D, *et al*. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1130-1138.
- 68 Habermehl L, Mross PM, Krause K, *et al*. Stiripentol in the treatment of adults with focal epilepsy- a retrospective analysis. *Seizure*, 2021, 88: 7-11.
- 69 O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, *et al*. Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(7): e2220189.
- 70 Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, *et al*. Adjunctive cenobamate for focal-onset seizures in adults: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2020, 34(11): 1105-1120.
- 71 Zhang L, Wang J, Wang C. Efficacy and safety of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2021, 144(1): 58-66.
- 72 Brigo F, Lattanzi S. Cenobamate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 8(8): Cd014941.
- 73 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.
- 74 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.
- 75 Lee SK, Yu P, Choe E, *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. *Epilepsia*, 2025, 67(2): 660-672.
- 76 Zhou Q, Zheng J, Yu L, *et al.* Pregabalin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10(10): Cd009429.
- 77 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.
- 78 French J, Kwan P, Fakhoury T, *et al.* Pregabalin monotherapy in patients with partial-onset seizures: a historical-controlled trial. *Neurology*, 2014, 82(7): 590-597.
- 79 Lattanzi S, Zaccara G, Giovannelli F, *et al.* Antiepileptic monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy. A network meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(1): 33-41.
- 80 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.
- 81 Ma H, Zhu H, Chen F, *et al.* Chiron C, Tonnelier S, Rey EEpilepsia Open, 2023, 8(4): 1474-1483.
- 82 Punia V, Klein P, Mihaylova T, *et al.* Perampanel as monotherapy or first adjunctive therapy in pediatric and adult patients with epilepsy: the first United States-based phase IV open-label ELEVATE study. *J Neuro*, 2024, 271(7): 4587-4598.
- 83 Husni RE, Ngo LY, Senokuchi H, *et al.* Experience of perampanel monotherapy beyond initial titration to achieve seizure freedom in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed or currently untreated recurrent epilepsy: A post hoc analysis of the open-label Study 342 (FREEDOM). *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 59-66.
- 84 Trinká 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.
- 85 Arnold S, Laloyaux C, Schulz AL, *et al.* Long-term safety and efficacy of brivaracetam in adults with focal seizures: Results from an open-label, multinational, follow-up trial. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106404.
- 86 Villanueva V, Villar EG, Fernandez-Cabrera A, *et al.* BRIVA-ONE study: 12-month outcomes of brivaracetam monotherapy in clinical practice. *Epilepsia Open*, 2024, 9(6): 2429-2442.
- 87 Becker DA, Demko SA. Dose reduction and discontinuation of concomitant antiseizure medications after initiating cenobamate: A retrospective review. *Epilepsy Res*, 2023, 197: 107242.
- 88 M B effectiveness of Cenobamate as monotherapy: a retrospective claims-based analysis. *American epilepsy society*, 2023, 12: e3428.
- 89 Antinew J, Pitrosky B, Knapp L, *et al.* Pregabalin as Adjunctive Treatment for Focal Onset Seizures in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Child Neurol*, 2019, 34(5): 248-255.
- 90 Mann D, Antinew J, Knapp L, *et al.* Pregabalin adjunctive therapy for focal onset seizures in children 1 month to <4 years of age: A double-blind, placebo-controlled, video-electroencephalographic trial. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 617-626.
- 91 Moavero R, Cusmai R, Specchio N, *et al.* Rufinamide efficacy and safety as adjunctive treatment in children with focal drug resistant epilepsy: the first Italian prospective study. *Epilepsy Res*, 2012, 102(1-2): 94-99.
- 92 Coppola G, Zamponi N, Kluger G, *et al.* Rufinamide for refractory focal seizures: an open-label, multicenter European study. *Seizure*, 2013, 22(1): 33-36.
- 93 Zhang L, Li Y, Wang W, *et al.* Comparative antiseizure medications of adjunctive treatment for children with drug-resistant focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 978876.
- 94 Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019, 93(12): e1212-e1226.
- 95 Makedonska I, Ng YT, Beller C, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in patients aged <4 years with focal seizures. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, 11(3): 768-779.
- 96 Lattanzi S, Brigo F, Grillo E, *et al.* Adjunctive eslicarbazepine acetate in pediatric patients with focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2018, 32(3): 189-196.
- 97 J'ó'zwiak S, Veggiotti P, Moreira J, *et al.* Effects of adjunctive eslicarbazepine acetate on neurocognitive functioning in children with refractory focal-onset seizures. *Epilepsy Behav*, 2018, 81: 1-11.
- 98 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.
- 99 Liu E, Dilley D, McDonough B, *et al.* Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in pediatric patients < 16 years with epilepsy: an open-label trial. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(4): 291-301.
- 100 Bourikas D, Koch J, de la Loge C, *et al.* Long-term efficacy and tolerability of brivaracetam in pediatric patients with focal-onset seizures and cognitive or learning comorbidities: Post hoc analysis of an open-label trial. *Epilepsy Res*, 2025, 209: 107482.
- 101 Lagae L, Klotz KA, Fogarasi A, *et al.* Long-term safety and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label, follow-up trial. *Epilepsia*, 2023, 64(11): 2934-2946.
- 102 Chiron C, Tonnelier S, Rey E, *et al.* Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. *J Child Neurol*, 2006, 21(6): 496-502.
- 103 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.
- 104 Makridis KL, Kaindl AM. Real-world experience with cenobamate: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2023, 112: 1-10.
- 105 Makridis KL, Bast T, Prager C, *et al.* Real-world experience treating pediatric epilepsy patients with cenobamate. *Front Neurol*, 2022, 13: 950171.
- 106 Zhao T, Li HJ, Zhang HL, *et al.* Twelve-month efficacy of

- lacosamide monotherapy at maximal dose and tolerability for epilepsy treatment in pediatric patients: real-world clinical experience. *Pediatr Neurol*, 2023, 142: 23-30.
- 107 Zhou R, Qu R, Liu M, *et al.* Perampanel and lacosamide monotherapy in pediatric patients with newly diagnosed focal epilepsy: A prospective study evaluating efficacy, tolerability, and behavior. *Epilepsy Behav*, 2023, 146: 109353.
- 108 Xiong L, He H, Wang D, *et al.* Effectiveness and safety of Lacosamide in pediatric patients with epilepsy under four years: Results from a prospective cohort study in China. *Seizure*, 2024, 118: 71-79.
- 109 Veggiotti P, Józwiak S, Kirkham F, *et al.* Long-term therapeutic effect of eslicarbazepine acetate in children: An open-label extension of a cognition study in children aged 6-16 years. *Epilepsy Behav*, 2022, 127: 108515.
- 110 Driscoll J, Almas M, Gregorian G, *et al.* Pregabalin as adjunctive therapy in adult and pediatric patients with generalized tonic-clonic seizures: A randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open*, 2021, 6(2): 381-393.
- 111 Wechsler RT, Yates SL, Messenheimer J, *et al.* Lacosamide for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures: An open-label pilot study with 59-week extension. *Epilepsy Res*, 2017, 130: 13-20.
- 112 Kerr WT, Brandt C, Ngo LY, *et al.* Time to exceed pre-randomization monthly seizure count for perampanel in participants with primary generalized tonic-clonic seizures: A potential clinical end point. *Epilepsia*, 2022, 63(11): 2994-3004.
- 113 Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, *et al.* Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1491-1502.
- 114 Winter Y, Sandner K, Vieth TL, *et al.* Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy for primary generalized tonic-clonic seizures in adults: a prospective observational study. *CNS Drugs*, 2022, 36(10): 1113-1119.
- 115 Kwan P, Trinkka E, Van Paesschen W, *et al.* Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 38-46.
- 116 Agashe S, Worrell G, Britton J, *et al.* Cenobamate in Generalized Epilepsy and Combined Generalized and Focal Epilepsy. *Neurol Clin Pract*, 2023, 13(2): e200133.
- 117 Casas-fernández C, Martínez-bermejo A, Rufo-campos M, *et al.* Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy: a prospective, open-label, observational, multicenter study in Spain. *Drugs R D*, 2012, 12(4): 187-197.
- 118 Rosati A, Ilvento L, Rizzi R, *et al.* Long-term efficacy of add-on lacosamide treatment in children and adolescents with refractory epilepsies: A single-center observational study. *Epilepsia*, 2018, 59(5): 1004-1010.
- 119 Visa-reñé N, Raspall-chaure M, Paredes-carmona F, *et al.* Clinical experience with brivaracetam in a series of 46 children. *Epilepsy Behav*, 2020, 107: 107067.
- 120 Lattanzi S, Trinkka E, Del Giovane C, *et al.* Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2245-2254.
- 121 Pascarella A, Gasparini S, Manzo L, *et al.* Perampanel as only add-on epilepsy treatment in elderly: A subgroup analysis of real-world data from retrospective, multicenter, observational study. *J Neurol Sci*, 2023, 455: 122797.
- 122 Leppik IE, Wechsler RT, Williams B, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in the subgroup of elderly patients included in the phase III epilepsy clinical trials. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 216-220.
- 123 Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, *et al.* Adjunctive Perampanel in Older Patients With Epilepsy: A Multicenter Study of Clinical Practice. *Drugs Aging*, 2021, 38(7): 603-610.
- 124 Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, *et al.* Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. *Epileptic Disord*, 2022, 24(1): 123-132.
- 125 Lawthom C, Bermejo P, Campos D, *et al.* Effectiveness and safety/tolerability of eslicarbazepine acetate in epilepsy patients aged ≥ 60 versus < 60 years: a subanalysis from the Euro-Esli study. *Neurol Ther*, 2019, 8(2): 491-504.
- 126 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.
- 127 Andermann E, Rosenfeld W, Penovich P, *et al.* Comparative analysis of the safety and tolerability of eslicarbazepine acetate in older (≥ 60 years) and younger (18-59 years) adults. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106478.
- 128 Magalhães L M, Costa R, Vieira M, *et al.* Safety of eslicarbazepine acetate in elderly versus non-elderly patients with focal seizures: from pooled data of clinical studies to 8 years of post-marketing experience. *Drug Saf*, 2021, 44(10): 1099-1107.
- 129 Brodie MJ, Whitesides J, Schiemann J, *et al.* Tolerability, safety, and efficacy of adjunctive brivaracetam for focal seizures in older patients: A pooled analysis from three phase III studies. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 114-118.
- 130 Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, *et al.* Adjunctive brivaracetam in older patients with focal seizures: evidence from the brivaracetam add-on first italian network study (BRIVAFIRST). *Drugs Aging*, 2022, 39(4): 297-304.
- 131 Faught E, Besson H, D'Souza W, *et al.* Brivaracetam effectiveness and tolerability in older and younger adults with epilepsy: EXPERIENCE, a pooled analysis of international data from retrospective studies. *Epilepsy Behav*, 2024, 158: 109922.
- 132 O'Dwyer R, Stern S, Wade CT, *et al.* Safety and Efficacy of Cenobamate for the Treatment of Focal Seizures in Older Patients: Post Hoc Analysis of a Phase III, Multicenter, Open-Label Study. *Drugs Aging*, 2024, 41(3): 251-260.
- 133 Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, *et al.* Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*, 2014, 261(3): 579-588.
- 134 Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, *et al.* Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure*, 2019, 65: 6-11.
- 135 Alicino AM, Falcicchio G, Boero G, *et al.* Perampanel during pregnancy: Description of four cases. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16: 100490.
- 136 Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, *et al.* Perampanel and pregnancy. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 698-708.
- 137 Devin JE, O'Shaughnessy F, Sardana M, *et al.* The use of newer anti-seizure medicines in women with epilepsy in pregnancy: A case series. *Epilepsy Behav Rep*, 2025, 29: 100741.

- 138 Costa R, Magalhães LM, Graça J, *et al.* Eslicarbazepine acetate exposure in pregnant women with epilepsy. *Seizure*, 2018, 58: 72-74.
- 139 Paolini SL, Pilato M, Rajasekaran V, *et al.* Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(5): 438-441.
- 140 Christensen J, Zoega H, Leinonen MK, *et al.* Prenatal exposure to antiseizure medications and fetal growth: a population-based cohort study from the Nordic countries. *Lancet Reg Health Eur*, 2024, 38: 100849.
- 141 Perucca P, Bourikas D, Voinescu PE, *et al.* Lacosamide and pregnancy: Data from spontaneous and solicited reports. *Epilepsia*, 2024, 65(5): 1275-12784.
- 142 Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, *et al.* Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: An observational study with special focus on lacosamide. *Seizure*, 2023, 107: 107-113.
- 143 Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, *et al.* Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with brain tumour-related epilepsy: a pilot study. *Epileptic Disord*, 2012, 14(4): 388-397.
- 144 Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, *et al.* Quality of life, mood and seizure control in patients with brain tumor related epilepsy treated with lacosamide as add-on therapy: A prospective explorative study with a historical control group. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 83-89.
- 145 Mo F, Meletti S, Belcastro V, *et al.* Lacosamide in monotherapy in BTRE (brain tumor-related epilepsy): results from an Italian multicenter retrospective study. *J Neurooncol*, 2022, 157(3): 551-559.
- 146 van Opijnen MP, van der Meer PB, Dirven L, *et al.* The effectiveness of antiepileptic drug treatment in glioma patients: lamotrigine versus lacosamide. *J Neurooncol*, 2021, 154(1): 73-81.
- 147 Villanueva V, Saiz-Diaz R, Toledo M, *et al.* NEOPASM study: Real-life use of lacosamide in patients with brain tumor-related epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 65: 25-32.
- 148 Rudà R, Houillier C, Maschio M, *et al.* Effectiveness and tolerability of lacosamide as add-on therapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Results from a prospective, noninterventional study in European clinical practice (VIBES). *Epilepsia*, 2020, 61(4): 647-656.
- 149 Zhai W, Yu Q, Wu H. The efficacy and safety of novel antiepileptic drugs in treatment of epilepsy of patients with brain tumors. *Front Neurol*, 2024, 15: 1344775.
- 150 Sepúlveda-Sánchez JM, Conde-Moreno A, Barón M, *et al.* Efficacy and tolerability of lacosamide for secondary epileptic seizures in patients with brain tumor: A multicenter, observational retrospective study. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4093-4100.
- 151 Mangiardi M, Pezzella FR, Cruciani A, *et al.* Long-term safety and efficacy of lacosamide combined with noacs in post-stroke epilepsy and atrial fibrillation: a prospective longitudinal Study. *J Pers Med*, 2024, 14(12): 2254-2268.
- 152 Rosenow F, Brandt C, Bozorg A, *et al.* Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(6): 473-482.
- 153 Winter Y, Uphaus T, Sandner K, *et al.* Efficacy and safety of antiseizure medication in post-stroke epilepsy. *Seizure*, 2022, 100: 109-114.
- 154 Geffrey AL, Belt OD, Paolini JL, *et al.* Lacosamide use in the treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res*, 2015, 112: 72-75.
- 155 Aledo-Serrano Á, Gómez-Iglesias P, Toledano R, *et al.* Sodium channel blockers for the treatment of epilepsy in CDKL5 deficiency disorder: Findings from a multicenter cohort. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107946.
- 156 Flor-Hirsch H, Heyman E, Livneh A, *et al.* Lacosamide for SCN2A-related intractable neonatal and infantile seizures. *Epileptic Disord*, 2018, 20(5): 440-446.
- 157 Schubert-Bast S, Hofstetter P, Fischer D, *et al.* Sodium channel blockers in KCNQ2-encephalopathy: Lacosamide as a new treatment option. *Seizure*, 2017, 51: 171-173.
- 158 Tsuburaya-Suzuki R, Ohori S, Hamanaka K, *et al.* Long-term clinical course of adult-onset refractory epilepsy in cardiofaciocutaneous syndrome with a pathogenic MAP2K1 variant: a case report. *Front Genet*, 2024, 15: 1410979.
- 159 Nakai M, Nishimoto S, Higashibeppu Y, *et al.* Efficacy of perampanel by etiology in Japanese patients with epilepsy-subpopulation analysis of a prospective post-marketing observational study. *Epilepsia Open*, 2024, 9(5): 1772-1782.
- 160 Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, *et al.* Perampanel in brain tumor-related epilepsy: Observational pilot study. *Brain Behav*, 2020, 10(6): e01612.
- 161 Coppola A, Zarabla A, Maialetti A, *et al.* Perampanel Confirms to Be Effective and Well-Tolerated as an Add-On Treatment in Patients With Brain Tumor-Related Epilepsy (PERADET Study). *Front Neurol*, 2020, 11: 592.
- 162 Yan C, Liu J, Jiang J, *et al.* A non-inferiority randomized controlled study of Perampanel versus Oxcarbazepine monotherapy for post-stroke epilepsy. *Seizure*, 2025, 125: 172-178.
- 163 Qu R, Dai Y, Qu X, *et al.* Use of perampanel in children with refractory epilepsy of genetic aetiology. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 687-695.
- 164 Chang FM, Fan PC, Weng WC, *et al.* The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2020, 75: 82-86.
- 165 Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, *et al.* Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 866-874.
- 166 Zoccarato M, Basile AM, Padovan M, *et al.* Eslicarbazepine in patients with brain tumor-related epilepsy: a single-center experience. *Int J Neurosci*, 2021, 131(9): 879-884.
- 167 Maschio M, Maialetti A, Mocellini C, *et al.* Effect of Brivaracetam on Efficacy and Tolerability in Patients With Brain Tumor-Related Epilepsy: A Retrospective Multicenter Study. *Front Neurol*, 2020, 11: 813.
- 168 Szaflarski JP, Besson H, D'Souza W, *et al.* Effectiveness and tolerability of brivaracetam in patients with epilepsy stratified by comorbidities and etiology in the real world: 12-month subgroup data from the international EXPERIENCE pooled analysis. *J Neurol*, 2024, 271(6): 3169-3185.
- 169 Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, *et al.* Brivaracetam as add-on treatment in patients with post-stroke epilepsy: real-world data from the BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk Study (BRIVAFIRST). *Seizure*, 2022, 97: 37-42.
- 170 Aungaroon G, Mehta A, Horn PS, *et al.* Stiripentol for Drug-Resistant Epilepsy Treatment in Tuberous Sclerosis Complex.

- [Pediatr Neurol](#), 2023, 139: 86-92.
- 171 Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, *et al.* Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. [JAMA Neurol](#), 2021, 78(3): 285-292.
- 172 Xu J, Wei W, Liu Y, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive cenobamate based on patient etiology: Post-hoc analysis of YKP3089C017 randomized clinical trial. [Seizure](#), 2024, 118: 95-102.
- 173 Aungaroon G, Cooke A, Ritter D, *et al.* Cenobamate's Efficacy for Seizure Treatment in Tuberous Sclerosis Complex. [Pediatr Neurol](#), 2024, 161: 201-207.
- 174 Gjerulfson CE, Oudin MJ, Furia F, *et al.* Cenobamate as add-on treatment for SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. [Epilepsia](#), 2025, 66(4): 1119-1128.
- 175 Wildermann T, Becker F, Jesse S, *et al.* Successful use of Fenfluramine in super-refractory status epilepticus in a patient with tuberous sclerosis complex and Lennox-Gastaut syndrome. [Epilepsy Behav Rep](#), 2024, 27: 100697.
- 176 Brigo F, Jones K, Eltze C, *et al.* Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. [Cochrane Database Syst Rev](#), 2021, 4(4): Cd003277.
- 177 Zhang L, Wang J, Wang C. Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. [Dev Med Child Neurol](#), 2022, 64(3): 305-313.
- 178 Devi N, Madaan P, Ameen R, *et al.* Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis. [Seizure](#), 2022, 99: 164-175.
- 179 Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, *et al.* Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. [Neurology](#), 2008, 70(21): 1950-1958.
- 180 Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, *et al.* Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. [Epilepsy Res](#), 2014, 108(9): 1627-1636.
- 181 Mueller A, Boor R, Coppola G, *et al.* Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. [Epilepsy Behav](#), 2011, 21(3): 282-284.
- 182 Vossler DG, Knake S, O'Brien TJ, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#), 2020, 91(10): 1067-1075.
- 183 Kobayashi Y, Honda R, Yamada K, *et al.* Two-year efficacy of lacosamide as adjunctive therapy for generalized tonic-clonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. [Brain Dev](#), 2023, 45(8): 451-455.
- 184 Panda PK, Sharawat IK, Dawman L, *et al.* Efficacy and Tolerability of Lacosamide in Lennox-Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. [J Neurosci Rural Pract](#), 2022, 13(1): 32-42.
- 185 Grosso S, Coppola G, Cusmai R, *et al.* Efficacy and tolerability of add-on lacosamide in children with Lennox-Gastaut syndrome. [Acta Neurol Scand](#), 2014, 129(6): 420-424.
- 186 Miskin C, Khurana DS, Valencia I, *et al.* Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Treatment of Children With Refractory Generalized Epilepsy. [J Child Neurol](#), 2016, 31(7): 925-928.
- 187 Andrade-Machado R, Luque-Navarro-de Los Reyes J, Benjumea-Cuartas V, *et al.* Efficacy and tolerability of add-on Lacosamide treatment in adults with Lennox-Gastaut syndrome: An observational study. [Seizure](#), 2015, 33: 81-87.
- 188 Cuzzola A, Ferlazzo E, Italiano D, *et al.* Does lacosamide aggravate Lennox-Gastaut syndrome? Report on three consecutive cases. [Epilepsy Behav](#), 2010, 19(4): 650-651.
- 189 Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, *et al.* Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrottemporal spikes. [Brain Dev](#), 2022, 44(6): 380-385.
- 190 Vossler DG, Porter BE, Kira R, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: A randomized trial. [Epilepsia](#), 2025, 66(2): 379-393.
- 191 Chu H, Zhang X, Shi J, *et al.* Antiseizure medications for idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and network meta-analysis. [J Neurol](#), 2023, 270(10): 4713-4728.
- 192 French JA, Krauss GL, Wechsler RT, *et al.* Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. [Neurology](#), 2015, 85(11): 950-957.
- 193 Yue X, Liu XM, Chen J, *et al.* The efficacy and cognitive impact of perampanel monotherapy in patients with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: a retrospective analysis. [Neuropsychiatr Dis Treat](#), 2023, 19: 1263-1271.
- 194 Oliveira V, Chaves J. Seizure control with add-on eslicarbazepine in two patients with dravet syndrome. [Can J Neurol Sci](#), 2021, 48(5): 732-733.
- 195 Špilárová Z, Sládková S, Bělohávková A, *et al.* Brivaracetam use in children with epilepsy: A retrospective multicenter study. [Seizure](#), 2024, 121: 243-252.
- 196 Fonseca E, Guzmán L, Quintana M, *et al.* Efficacy, retention, and safety of brivaracetam in adult patients with genetic generalized epilepsy. [Epilepsy Behav](#), 2020, 102: 106657.
- 197 Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. [Cochrane Database Syst Rev](#), 2017, 5(5): Cd010483.
- 198 Wu J, Zhang L, Zhou X, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. [Front Pharmacol](#), 2022, 13: 980937.
- 199 Lattanzi S, Trinka E, Russo E, *et al.* Pharmacotherapy for dravet syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. [Drugs](#), 2023, 83(15): 1409-1424.
- 200 Guerrini R, Chiron C, Vandame D, *et al.* Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis. [Epilepsia Open](#), 2024, 9(2): 689-703.
- 201 Xia D, Zhang P, Chen Y, *et al.* Efficacy of pharmacological treatments for Dravet syndrome: Systematic review and network meta-analysis. [Seizure](#), 2024, 117: 90-97.
- 202 Chiron C, Marchand MC, Tran A, *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. [STICLO study group. Lancet](#), 2000, 356(9242): 1638-1642.
- 203 Devinsky O, Patel AD, Cross JH, *et al.* Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. [N Engl J Med](#), 2018, 378(20): 1888-1897.
- 204 Thiele EA, Marsh ED, French JA, *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome

- (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1085-1096.
- 205 Devinsky O, Cross JH, Laux L, *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2011-2120.
- 206 Tényi D, Horváth R, Janszky J. Successful seizure control with cenobamate in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*, 2025, 27(2): 307-310.
- 207 Falcicchio G, Lattanzi S, Negri F, *et al.* Treatment with cenobamate in adult patients with Lennox-Gastaut Syndrome: a case series. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 129.
- 208 Makridis KL, Friedo AL, Kellinghaus C, *et al.* Successful treatment of adult Dravet syndrome patients with cenobamate. *Epilepsia*, 2022, 63(12): e164-e171.
- 209 Lobanov OV, Bertrand M. Successful treatment of pediatric patient with Dravet syndrome with cenobamate: Case report. *SAGE Open Med Case Rep*, 2025, 13: 2050313x251324079.
- 210 Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, *et al.* Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with lennox-gastaut syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2022, 79(6): 554-564.
- 211 Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, *et al.* Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2020, 77(3): 300-308.
- 212 Sullivan J, Lagae L, Cross JH, *et al.* Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial. *Epilepsia*, 2023, 64(10): 2653-2666.
- 213 Lagae L, Sullivan J, Knupp K, *et al.* Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019, 394(10216): 2243-2254.
- 214 LABEL. LYRICA®CR (pregabalin) . Upjohn. FDA. 2024.
- 215 LABEL. RUFINAMIDE. Norvium Bioscience. FDA. 2016.
- 216 LABEL. VIMPAT®(lacosamide) . UCB. FDA. 2020.
- 217 LABEL. FYCOMPA® (perampanel) . Catalyst Pharmaceuticals. FDA. 2023.
- 218 LABEL. APTIOM® (eslicarbazepine acetate) . Sumitomo Pharma America. FDA. 2019.
- 219 LABEL. BRIVIACT® (brivaracetam) . UCB. FDA. 2023.
- 220 LABEL. DIACOMIT (stiripentol) . Biocodex SAS. FDA. 2022.
- 221 LABEL. EPIDIOLEX® (cannabidiol) . Jazz Pharmaceuticals. FDA . 2024.
- 222 LABEL. COPRI® (cenobamate tablets) . SK Life Science. FDA. 2024.
- 223 LABEL. FINTEPLA® (fenfluramine) . UCB. FDA. 2023.

收稿日期: 2026-03-19 修回日期: 2026-03-26

译自: Wu X, Chen Y, Feng L, *et al.* Clinical practice guidelines for the administration of third-generation anti-seizure medications. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2026, 134: 13-26.

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

国际抗癫痫联盟期刊 *Epilepsia* 文献 2025 年度报告



胡小伟¹, 王品淳¹, 马菁优¹, 陆叶婷¹, 潘圣洁¹, 徐敏¹, 程庆璋², 汤继宏³, 邵国富⁴,
刘建农⁵, 李岩³

1. 苏州大学附属第一医院 神经内科 (苏州 215006)
2. 南京医科大学附属苏州医院 神经内科 (苏州 215006)
3. 苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215006)
4. 苏州大学附属第二医院 神经内科 (苏州 215006)
5. 苏州市广济医院 神经内科 (苏州 215006)

【摘要】 本文对 *Epilepsia* 在 2025 年度发表的文献进行报告和综述。2025 年 *Epilepsia* 期刊发表的文献共 449 篇, 较 2024 年 (348 篇) 增加 29.0%。社论 3 篇, 批判性综述 38 篇 (系统评价和荟萃分析), 评论 12 篇, 原著研究 319 篇, 短篇报道 39 篇, 其他 28 篇 (包括公告、通信和勘误), 和特别报道 10 篇。2025 年较 2024 年增加的文献主要是临床研究 (314 vs. 221, 增长 42.1%)。中国作者独立发表文献也有较大增加, 共 29 篇, 较 2024 年增长 190%。本年度报告聚焦于癫痫与人工智能, 年度特别报告和中国作者的研究, 介绍国内外癫痫领域临床与基础研究的创新与发展, 旨在为专科医师精进诊疗技术、拓展学术视野提供有价值的借鉴与参考。

【关键词】 Epilepsia; 期刊; 年度报告; 综述

Annual report (2025) of publications in *Epilepsia*, the official journal of the International League Against Epilepsy

HU Xiaowei¹, WANG Pinchun¹, MA Jingyou¹, LU Yeting¹, PAN Shengjie¹, XU Min¹, CHENG Qingzhang²,
TANG Jihong³, SHAO Guofu⁴, LIU Jiannong⁵, LI Yan³

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
2. Department of Neurology, Suzhou Hospital, Nanjing Medical University, Suzhou 215006, China
3. Department of Neurology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
4. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
5. Department of Neurology, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215006, China

【Abstract】 This article reviewed the literature published in *Epilepsia* in 2025. A total of 449 articles were published in 2025, representing a 29.0% increase compared to 2024 (348 articles). All the publications included 3 editorials, 38 critical reviews (systematic reviews and meta-analyses), 12 commentaries, 319 original research articles, 39 brief reports, 28 others (announcements, correspondence, and errata), and 10 special reports. The increase in publications in 2025 compared to 2024 was primarily driven by clinical studies (314 vs. 221, a 42.1% growth). Independently published articles by Chinese authors also saw a substantial rise, totaling 29 papers, which marked a 190% increase over 2024. This annual report focused on epilepsy and artificial intelligence, annual special reports and researches by Chinese authors, highlighting innovations and developments in both clinical and basic epilepsy research domestically and internationally. It aimed to provide valuable insights for specialists to refine diagnostic and therapeutic techniques and broaden their academic horizons.

【Key words】 Epilepsia; Journal; Annual report; Review

2025 年, 癫痫各领域取得诸多进展, *Epilepsia*

期刊发表的文献与 2024 年比较明显增加。中国作者在 *Epilepsia* 期刊独立发文的总量也大幅度提升, 推动癫痫临床创新与学科的发展。继 2024 年后^[1], 作者继续撰写 *Epilepsia* 文献 2025 年度报告, 目的

DOI: 10.7507/2096-0247.202603016

基金项目: 江苏省卫健委老年健康科研课题项目 (LKM2022019)

通信作者: 李岩, Email: yan62bh@126.com



是介绍癫痫领域前沿的知识，为专科医师提高癫痫诊疗水平提供参考。

1 文献的检索与分类

通过对 Wiley 数据库检索，2025 年全年 *Epilepsia* 期刊发表的文献，66 卷共 12 期，总数 449 篇，较 2024 年 348 篇增加 29.0%。其中原著研究 (Research Article) 319 篇，较 2024 年 223 篇增加 43.0%。其他文献类型发文数量与 2024 年相仿，即社论 3 篇 (Editorial)，批判性综述 38 篇 (Critical Review, 包括系统评价和荟萃分析)，评论 12 篇 (Commentary)，短篇报道 39 篇 (Brief Communication)，其他 28 篇 (Gray Matter, 包括公告、通信和勘误)，和特别报道 10 篇 (Special Report, 图 1, 左下)。原著和短篇报道共 358 项研究中，基础研究仅 44 项，临床研究共 314 项，占比 87.7% (314/358)，较 2024 年 (221 项) 增加 42.1% 但其中随机-对照研究仍然仅有 5 项^[2-6]。另外增刊共 4 期，包含不同专题，分别为日新月异的癫痫治疗，关注西诺氨酯 (Cenobamate)；亚洲大洋洲 (AOEC) 和非洲 (AEC) 癫痫大会摘要；人工智能 (artificial intelligence, AI)、数字技术和移动医疗在癫痫领域的应用；第 36 届国际癫痫大会摘要：里斯本 2025。

本年度 *Epilepsia* 发表的文献按照癫痫具体领域分类 (图 1, 右上)：包括癫痫的治疗，药物治疗 ($n=56$)、生酮饮食 ($n=4$)、神经电刺激 ($n=11$) 和癫痫外科 ($n=35$)；癫痫特殊人群，即儿童癫痫 ($n=61$)、女性癫痫 ($n=8$) 和老年癫痫 ($n=7$)；其他包括特发性全面性癫痫 ($n=9$)、癫痫持续状态 ($n=16$)、癫痫与基因 ($n=37$)、癫痫与 AI (artificial intelligence, AI, $n=27$)，脑电图 (Electroencephalogram, EEG, $n=52$)、影像学 ($n=52$) 和指南与共识 ($n=4$)。以上数据包含所有文献类别 (例如原著和综述)，统计描述存在重复的可能 (例如，一篇关于儿童癫痫外科的文章是同时计入“儿童”和“外科”)。

限于篇幅，本年度报告重点介绍癫痫与 AI，特别报道和中国作者的研究。

2 癫痫与 AI

2.1 利用 AI 自动分析发作间期 EEG

Alkofer 等^[7] 开发深度神经网络 Cyclops，旨在导联较少的 EEG 中自动检测发作间期癫痫样放电。研究使用 3378 例患者数据训练，结果表明即使在单导联配置下，模型受试者工作特征曲线下面积仍达 0.876，证明减少导联 EEG 进行有效发作间期

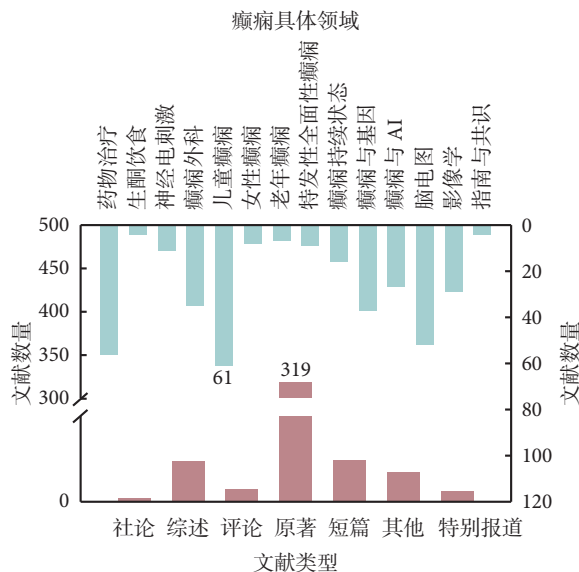


图 1 *Epilepsia* 期刊 2025 年发表的文献汇总

注：坐标轴左下部分为 2025 年所有文献 (下方横坐标对应左侧纵坐标)；坐标轴右上部分为癫痫具体领域的文献数量 (上方横坐标对应右侧纵坐标)；AI: artificial intelligence, 人工智能

癫痫样放电检测的可行性。Tjepkema-Cloostermans 等^[8] 将深度神经网络与人类专家进行对比，评估其检测发作间期癫痫样放电的性能。结果显示，该网络灵敏度 (82.5%) 优于商用软件 Persyst (64.6%)，且与专家团队表现相当，尤其在专家间异质性高的病例中表现稳定。Sundrani 等^[9] 利用深度学习对简短的发作间期颅内 EEG 记录进行分析，以定位癫痫发作起始区。模型分类准确率达 73.8%，且在手术预后良好的患者中表现更佳，有望缩短术前评估时间。因此，AI 技术正逐步赋能癫痫的筛查、诊断与病灶定位，有望提升诊疗效率与可及性。

2.2 AI 自动检测癫痫发作

多项研究围绕 AI 在癫痫监测与诊断中的应用展开，覆盖不同技术路径与临床场景。Boyne 等^[10] 采用三维卷积神经网络，对癫痫监护单元的视频进行分析以检测强直阵挛性癫痫发作，模型性能优异，不仅能检测所有发作，且误报率可控，为实时监测及居家监测奠定基础。Macea 等^[11] 利用可穿戴 EEG 仪结合机器学习，针对失神癫痫开展研究，有效改善患者诊疗效果，大幅缩短神经科医生读图时间，解决失神发作易被低估的问题。Newton 等^[12] 验证的新型算法，适用于少导联可穿戴 EEG，在不同年龄人群和监测场景中性能稳健，仅家庭动态监测的误检率需进一步优化。Alva-Diaz 等^[13] 通过系统评价和荟萃分析发现，智能手机视频诊断癫痫的特异性较高，具良好应用前景，但其他相关干预措

施的效用仍需深入研究。Vieluf等^[14]结合癫痫日记与可穿戴设备数据,借助神经网络实现发作日与发作前期的有效分类,为癫痫发作检测与预测系统研发提供支撑。上述研究从视频、可穿戴设备、智能手机等不同技术切入,均致力于通过AI提升癫痫检测的效率与准确性,覆盖多种癫痫类型,为临床诊疗与居家监测提供多元且可靠的技术路径。

2.3 大语言模型在癫痫领域的应用

3项研究聚焦于此,从信息提取、症状诊断、预后预测三个维度展开。Fang等^[15]通过比较不同开源大语言模型,发现meta开发的Llama在从非结构化临床信件中提取癫痫相关信息时表现最优,其效果优于现有医学概念注释工具,为优化电子健康记录利用提供支撑。Ford等^[16]测试GPT-4在癫痫与功能性癫痫发作鉴别诊断中的表现,发现其阳性样本为零的子集中诊断效果不佳,但加入少量示例后有所提升,在神经科医生均诊断正确的病例子集中表现优异。Amacher等^[17]评估ChatGPT-4omni对成人癫痫持续状态患者预后的预测能力,发现其预测性能存在不足,不建议临床医生使用。这3项研究从不同应用场景探索大语言模型在癫痫领域的价值,既展现其在信息提取、辅助诊断中的潜力,也明确其在预后预测中的局限,为后续技术优化提供方向。

2.4 AI时代EEG教育的未来

AI在EEG阅读和解释中显示出巨大潜力。目前对EEG专业人员的培训往往不足。AI可以减少EEG解读中的人为错误,提高效率、准确性和可访问性,但人类监督至关重要。未来的EEG教育应整合AI培训,指导EEG学习人员如何将基于AI的EEG解读融入实践,重点关注其在临床实践中的操作、局限性和伦理考虑^[18]。

3 特别报道与年度获奖论文

来自国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)相关工作组的特别报道共7项,涵盖从基础研究到临床实践、从分类标准到药物可及性的多个维度。对其介绍有助于我们了解ILAE工作组的构架,以及他们的职责。

在基础研究与外科教育方面,“基础和临床前癫痫研究科学家对临床癫痫学的认知:ILAE癫痫研究与创新工作组报告”指出,大多数基础科学家认可癫痫的复杂性,并愿意接受由ILAE协调的临床重点培训,以促进科研与临床的深度融合^[19]。同时,“全球癫痫外科教育和实践:ILAE癫痫外科

教育工作组报告”基于对六大洲35个国家的调查,揭示南半球癫痫外科中心匮乏的现状,并提出加强医生培训及提高患者手术可及性的未来目标^[20]。针对共病问题,“癫痫精神健康的综合诊疗:ILAE综合心理健康诊疗路径工作组的系统评价和荟萃分析”构建包含筛查、心理教育及诊疗途径的综合框架,明确政策与基础设施等关键促进因素,为癫痫患者精神障碍的规范化诊疗奠定基础^[21]。此外,为优化资源分配,“确定问题和主题的优先顺序,以制定ILAE支持的指南和共识:优先排序标准的范围性综述和提案,ILAE标准及最佳实践委员会-优先次序工作组”开发并批准一套包含10个标准的优先排序工具,旨在标准化流程,确保指南制定能聚焦于最紧迫的临床问题^[22]。

在疾病分类、术语定义及治疗可及性等关键领域,ILAE工作组也取得突破性进展。时隔八年,“更新的癫痫发作分类:国际抗癫痫联盟的立场文件”对发作分类进行重大修订,不仅将分类框架细化为基础版和扩展版,还调整术语描述(如用“意识”统一“知觉”),并新增“负性肌阵挛”为独立发作类型^[23]。针对争议性诊断,“功能性或分离性癫痫发作的新诊断标签和定义提案:ILAE功能性或分离性发作工作组”提议以“功能性/分离性癫痫”取代传统的“心因性非癫痫发作”一词。该提案兼顾医学机制与患者接受度,允许临床医生根据文化背景灵活使用术语^[24]。最后,关注药物可及性,“大麻素在不同地域用于癫痫治疗的可获取性和可负担性——来自ILAE植物性治疗工作组的一项调查”显示,尽管高纯化大麻二酚在部分国家获批,但全球范围内仍面临难以获得和负担沉重的挑战。呼吁通过针对性的倡导努力和国际协调策略,改善难治性癫痫患者的大麻素治疗现状^[25]。

这7项报告展示ILAE工作组在推动癫痫科研与临床结合、优化全球医疗资源分配、完善诊疗规范、更新分类标准以及关注新型疗法可及性等方面的积极努力。其中,中国专家(三博脑科医院王雄飞、华西医院周东、南昌大学药学院张春波)在外科教育^[20]、癫痫发作分类更新^[23]、心因性非癫痫发作新术语定义^[24]及大麻类药物调查^[25]相关重要报告中参与撰写工作,体现中国作者在国际癫痫领域的积极参与和贡献。

其他3项特别报道包括:一、癫痫妊娠登记研究更新,华西医院陈蕾、周东参与撰写。整合全球五大登记(国际抗癫痫药物和妊娠登记研究

EURAP、北美抗癫痫药物妊娠登记研究、英国和爱尔兰癫痫和妊娠登记研究、印度喀拉拉邦 (Kerala) 癫痫和妊娠登记研究和澳大利亚 Raoul Wallenberg 妊娠期抗癫痫发作药物使用登记研究) 以及最近启动的华西登记研究的进展报告。鉴于越来越多地使用多种较新型的抗癫痫发作药物 (antiseizure medications, ASMs), 癫痫妊娠登记研究在未来将继续发挥重要作用^[26]。二、癫痫神经生物学研讨会报告 (WONOEPI XVI, 法国塔卢瓦尔, 2022 年 7 月), 总结早发性癫痫靶向治疗进展, 涵盖氯转运蛋白抑制剂、代谢靶点及 RNA 疗法等新策略^[27]。三、提出发育性和癫痫性脑病操作性定义, 明确频繁发作、发育倒退及病因标准, 以支持临床试验设计^[28]。这些研究推动妊娠安全监测、早发性癫痫精准治疗开发及发育性和癫痫性脑病诊断标准化。

特别报道还涉及 2025 年度获奖论文, 评选的是上一年度的论文。基础研究奖授予法国国家健康与医学研究院, 艾克斯马赛大学 Louison Pineau, 其研究揭示致病性 mTOR 体细胞变异导致局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD) II 型, 通过异常激活神经元 GluN2C N-甲基-D-天冬氨酸受体驱动过度兴奋。实验显示变异神经元出现形态异常及自发性发作, 而雷帕霉素治疗可抑制异常电流和网络活动。该研究将结节性硬化中的机制扩展至 FCD II, 为 mTOR 相关癫痫药物开发提供关键信息^[29, 30]。临床研究奖授予德国波恩大学医院神经放射学系 Tobias Bauer, 该论文评估便携式超低场强 MRI 诊断癫痫病变的价值。研究发现, 该设备虽分辨率较低, 但能检出临床 3-T MRI 所示致痫病变的约 75% (尤其肿瘤、创伤及海马病理), 且成本低、易操作, 特别适合资源匮乏环境及重症监护。尽管对细微皮质畸形识别有限, 但其为即时成像开辟新领域, 显著改善患者诊疗可及性^[31, 32]。上述获奖研究分别从分子机制和诊疗工具层面推动癫痫精准医疗的发展。

4 中国作者的研究

本年度报告继续统计分析中国作者独立发表的文献, 达 29 篇。尽管较 2024 年 (10 篇) 增长 190%, 但所占 2025 年全部文献比例仍然较小 (29/449, 6.5%)。其中 24 篇文献是关于临床研究, 4 篇是基础研究, 1 篇为批判性综述, 在癫痫临床和基础研究领域继续贡献中国智慧。

4.1 癫痫临床研究

从以下几个方面概述, 癫痫的治疗、癫痫特殊

人群, 癫痫相关基因、影像和 EEG, 其他还包括共患病和特发性全面性癫痫。

4.1.1 癫痫的治疗 包括, 一、药物治疗: 浙江大学医学院附属第二医院药学部戴海斌团队研究显示, 在成本效益方面, 卡马西平单药治疗是新诊断局灶性癫痫的最佳选择, 其次是奥卡西平、苯妥英钠、丙戊酸、左乙拉西坦、苯巴比妥、拉考沙胺、拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁和唑尼沙胺, 大多数传统 ASMs 比新型 ASMs 更具成本效益^[33]。二、癫痫外科: 天坛医院神经外科胡文翰团队提出岛叶-岛盖的局灶性皮质发育不良解剖分类及立体定向 EEG 空间模式, 可分为岛叶型、岛叶周围型、岛盖型和复杂型, 从而指导术前评估和制定手术计划^[34]。四川大学华西医院安东梅团队发现颞叶癫痫萎缩受结构性、而非功能性连接限制, 个体化建模可优化预后^[35]。北京大学第一医院儿童癫痫中心蔡立新团队证实儿童 Rolandic 区手术需平衡发作控制与运动功能保留^[36]。天坛医院神经病学中心癫痫科邵晓秋团队指出脑磁图与立体定向 EEG 高频振荡一致性可预测手术效果^[37]。浙江大学医学院附属第二医院癫痫中心王爽团队强调颞叶梨状皮层切除对内侧颞叶癫痫预后的关键作用^[38]。三、神经电刺激: 西京医院神经内科江文团队证实小脑经颅磁连续 θ 爆发刺激治疗耐药性癫痫有效安全^[6]; 这是一项随机、对照、交叉临床试验, 全年 5 项随机--对照研究中的一项目^[2-6]。天坛医院神经外科张凯、张弢团队绘制内侧丘脑枕连接图谱, 支持其作为新调控靶点, 有待前瞻性临床试验确定^[39]。四、生酮饮食: 浙江大学医学院附属第二医院临床放射影像联合研究张敏鸣团队与癫痫中心王爽团队揭示, 生酮饮食通过重塑脑网络动力学发挥疗效^[40]。

4.1.2 癫痫特殊人群 研究聚焦儿童、女性及老年患者。深圳市儿童医院癫痫中心廖建湘团队基于 7060 例患儿发现, 一线抗癫痫药疗效在各年龄组间无显著差异, 治疗失败主要受癫痫类型、神经发育迟缓及治疗延迟影响^[41]。北京大学第一医院儿童癫痫中心蔡立新团队报道 152 例 Rolandic 周围癫痫手术经验, 强调需平衡发作控制与运动功能保留^[36]。女性癫痫中, 华西医院周东团队, 开展一项前瞻性多中心队列研究, 探讨中国癫痫女性的癫痫发作控制和妊娠结局。纳入 1 483 例患者已知结局的 1 763 例。有 1 278 例完成妊娠, 活产 1 270 例。孕期发作多稳定, 主要先天性畸形率为 4.4%; 丙戊酸、托吡酯使用及叶酸缺乏是畸形关键预测因子^[42]。老年与卒中相关: 青岛大学附属医院神经内科王雁团

队揭示,卒中相关感染和早期发作部分介导卒中严重程度与卒中后癫痫的关联,提示需加强中重度卒中患者的感染防控与早期监测以预防癫痫^[43]。

4.1.3 EEG 研究 天津大学医学院董敏团队开发新型深度学习框架 U-IEDNet,利用卷积层、双向门控循环单元及 Transformer 网络,有效提取多通道 EEG 的时间特征与空间交互信息。该模型在公共及自建数据集上均表现出优于传统方法的性能,能高精度分类和分割发作间期癫痫样放电,为床边智能诊断提供新工具,实现 AI 辅助 EEG 诊断^[44]。另外 EEG 多模态定位致痫灶:上海交通大学附属瑞金医院神经外科曹春燕团队评估高密度 EEG 源成像在药物难治性癫痫中的应用。通过与立体定向 EEG 同步记录对比,发现发作期源成像定位优于发作间期,且源深度与棘波功率显著影响准确性。该研究证实同步记录有助于解析癫痫网络特征,优化术前致痫灶定位及手术决策^[45]。

4.1.4 癫痫影像诊断研究 首都医科大学宣武医院任连坤团队发现,易位蛋白(TSPO)-PET 成像能显著提高 MRI 阴性局灶性皮质发育不良的检出率,其激活模式与癫痫发作区及病理类型高度一致,优于传统 FDG-PET^[46]。深圳市儿童医院曾洪武团队利用多模态 MRI 揭示婴儿痉挛症患者存在广泛的灰质萎缩和白质完整性受损,这些微观结构异常与神经发育障碍密切相关,强调早期影像评估的指导价值^[47]。神经影像也可能有助于癫痫致病机制与癫痫网络定位的研究。首都医科大学天坛医院王硕团队首次系统绘制海绵状血管畸形相关癫痫的铁沉积空间图谱,揭示其与癫痫严重程度的关联^[48]。天坛医院张凯团队构建功能性病变网络图谱,发现解剖异质的过度运动性癫痫发作共享以“前扣带回”为核心的共同功能网络,为精准干预提供新靶点^[49]。这些研究推动癫痫从结构定位向功能网络及分子影像层面的深化。

4.1.5 癫痫与基因相关研究 2025年中国多项研究揭示癫痫与基因的复杂关联。中山大学附属第一医院陈子怡团队发现,NRXN1 微缺失使神经精神疾病风险增 3.20 倍,外显子 1-6 缺失常见于遗传性全面性癫痫^[50]。广州医科大学附属第二医院廖卫平、乔景达团队揭示 CACNA1A 缺陷在特定背景下对 CELSR2 突变致痫具有保护作用,为难治性癫痫提供新策略^[51]。同时廖卫平、汪洁团队(中国癫痫基因 1.0 项目)证实编码突触跨膜蛋白的 CSMD2 变异关联局灶性癫痫和 FCD,CSMD3 关联异质表型^[52]。暨南大学附属深圳市宝安区妇幼保健院范

晓梅团队指出腺苷 ADORA2A rs2298383 TT 基因型可保护丙戊酸致体重增加,但增加奥卡西平皮肤不良反应风险^[53]。复旦大学附属儿科医院王艺团队首次确立脑特异性激酶 BRSK1 单倍体不足导致癫痫及神经发育障碍,机制涉及轴突与突触功能失调^[54]。这些研究从单基因致病、寡基因交互到药物基因组学,为癫痫精准诊疗奠定基础。

4.1.6 其他临床研究 四川大学华西医院神经内科李劲梅团队发现癫痫患者的精神疾病共患病率高达 13%,常见症状是异常行为、厌倦和快感缺乏。早发癫痫、颞叶癫痫、频繁癫痫发作是主要危险因素。研究提示精神共患病率高,需早期识别与干预^[55]。浙江大学附属第二医院神经内科丁瑶团队综述家族性成人肌阵挛癫痫综合诊断策略,强调结合临床、电生理光敏感性、影像显示小脑轻度萎缩或非特异性结构变化及长读长基因组测序确诊。一线治疗为丙戊酸或左乙拉西坦联合苯二氮卓类。这也是中国作者撰写的唯一一篇批判性综述^[56]。

4.2 癫痫基础研究

在癫痫分子机制的基础研究领域,中国学者也取得重要进展。首先,在癫痫发病机制方面,武汉大学医学院生理学系彭碧文团队发现,缺血缺氧诱导海马星形胶质细胞中核因子活化 T 细胞 5 上调,通过泛素连接酶 Nedd4-2-Kir4.1 轴破坏钾离子缓冲功能,从而增加癫痫易感性,提示该通路是癫痫潜在治疗靶点^[57]。其次,针对特定脑区的病理机制,复旦大学脑科学研究院吴瑞琪研究员团队利用多模态技术,揭示梨状皮层癫痫中 GABA 能系统的非对称动态及神经元矛盾反应,阐明兴奋/抑制平衡的动态变化,揭示癫痫过程中的分子信号通路和大脑网络变化,为阐明癫痫病理机制及开发创新预防治疗方法提供重要科学依据^[58]。中国医科大学药学院郭凤团队则发现,长期抑制钙/钙调蛋白依赖性激酶 II 会通过增加 NaV1.2 表达及其与钙调蛋白的相互作用诱导过度兴奋,揭示维持神经元兴奋性的新信号机制^[59]。最后,在治疗策略探索上,浙江中医药大学陈忠团队证实,对黑质网状部特定亚区进行低频刺激,可通过调控异质回路有效抑制多种类型的癫痫发作,为精准神经调控提供依据^[60]。这些研究从分子、细胞到环路水平,深化对癫痫发病机制的理解并提出新的干预策略。

总之,2025年 *Epilepsia* 发文量显著增长,中国学者发表的研究和参与撰写的 ILAE 相关工作组特别报道亦有显著增长趋势。持续跟踪癫痫研究领域的前沿动态,将有助于专科医师优化诊疗策略,

推动癫痫学科高质量发展。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 胡小伟、王品淳、马菁优、陆叶婷、潘圣洁、徐敏、程庆璋、汤继宏、邵国富、刘建农、李岩对于研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

- 胡小伟, 徐敏, 程庆璋, 等. 国际抗癫痫联盟期刊Epilepsia文献2024年度报告. *癫痫杂志*, 2025, 11(4): 340-345.
- Alcala-Zermeño JL, Gregg NM, Osman G, *et al.* Optimizing stimulation parameters for anterior thalamic nuclei deep brain stimulation in epilepsy: a randomized crossover trial. *Epilepsia*, 2025, 66(9): 3309-3317.
- Anand V, Gulati S, Agarwala A, *et al.* Comparison of efficacy of low glycemic index treatment and modified Atkins diet among children with drug-resistant epilepsy: A randomized non-inferiority trial. *Epilepsia*, 2025, 66(5): 1550-1559.
- Pattnaik SS, Sarangi SC, Dash Y, *et al.* Role of vitamin D supplementation and vitamin D receptor in drug-resistant epilepsy: a double-blind placebo-controlled trial conducted in India. *Epilepsia*, 2025, 66(10): 3716-3729.
- Vossler DG, Porter BE, Kira R, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized trial. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 379-393.
- Wang YY, Ma L, Shi XJ, *et al.* Cerebellar transcranial magnetic stimulation to treat drug-resistant epilepsy: a randomized, controlled, crossover clinical trial. *Epilepsia*, 2025, 66(1): 240-252.
- Alkofer M, Yang C, Ganglberger W, *et al.* Automated detection of interictal epileptiform discharges with few electroencephalographic channels. *Epilepsia*, 2025, 66(7): e114-e120.
- Tjepkema-Cloostermans MC, Tannemaat MR, Wieske L, *et al.* Expert level of detection of interictal discharges with a deep neural network. *Epilepsia*, 2025, 66(1): 184-194.
- Sundrani S, Johnson GW, Doss DJ, *et al.* Deep learning on brief interictal intracranial recordings can accurately characterize seizure onset zones. *Epilepsia*, 2025, 66(9): 3180-3192.
- Boyne A, Yeh HJ, Allam AK, *et al.* Video-based detection of tonic-clonic seizures using a three-dimensional convolutional neural network. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2495-2506.
- Macea J, Chatzichristos C, Bhagubai M, *et al.* Tailoring antiseizure treatment with a wearable device: a proof-of-concept study in absence epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2295-2306.
- Newton TJ, Frankel MA, Tosi Z, *et al.* Validation of a discrete electrographic seizure detection algorithm for extended-duration, reduced-channel wearable EEG. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2433-2443.
- Alva-Diaz C, Nieto-Gutierrez W, Rodriguez-López E, *et al.* Smartphone-based interventions for the diagnosis of epileptic seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2025, 66(9): 3138-3152.
- Vieluf S, Tomioka S, Zhang B, *et al.* Seizure monitoring by combined diary and wearable data: a multicenter, longitudinal, observational study. *Epilepsia*, 2025, 66(11): 4259-4271.
- Fang S, Holgate B, Shek A, *et al.* Extracting epilepsy-related information from unstructured clinic letters using large language models. *Epilepsia*, 2025, 66(9): 3369-3384.
- Ford J, Pevy N, Grunewald R, *et al.* Can artificial intelligence diagnose seizures based on patients' descriptions? A study of GPT-4. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 1959-1974.
- Amacher SA, Baumann SM, Berger S, *et al.* Can the large language model ChatGPT-4omni predict outcomes in adult patients with status epilepticus? *Epilepsia*, 2025, 66(3): 674-685.
- McLaren JR, Yuan D, Beniczky S, *et al.* The future of EEG education in the era of artificial intelligence. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 1838-1842.
- de Curtis M, Asukile M, Battaglia G, *et al.* Basic and preclinical epilepsy research Scientists' perception of clinical epileptology. *Epilepsia*, 2025, 66(1): 60-74.
- Nico Enslin JM, Muh CR, Wang X, *et al.* Epilepsy surgery education and practice around the globe: An ILAE taskforce report. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 319-327.
- Gandy M, Wu W, Woldhuis T, *et al.* Integrated care for mental health in epilepsy: a systematic review and meta-synthesis by the International League Against Epilepsy Integrated Mental Health Care Pathways Task Force. *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1024-1040.
- Lin K, Eyal S, Demarchi IG, *et al.* Prioritizing questions and topics for the development of guidelines and consensus-based recommendations supported by ILAE: a scoping review and proposal of prioritization criteria. *Epilepsia*, 2025, 66(5): 1406-1416.
- Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, *et al.* Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 1804-1823.
- Hingray C, Popkirov S, Kozłowska K, *et al.* Functional/dissociative seizures: proposal for a new diagnostic label and definition by the ILAE task force. *Epilepsia*, 2025, 66(11): 4162-4182.
- Vinayan KP, Asadi-Pooya AA, Jyotsna AS, *et al.* Availability and affordability of cannabinoids for epilepsy treatment across different geographic settings—a survey from the ILAE Plant-Based Therapy Task Force. *Epilepsia*, 2025, 66(12): 4639-4653.
- Perucca P, Battino D, Bromley R, *et al.* Epilepsy-pregnancy registries: an update. *Epilepsia*, 2025, 66(1): 47-59.
- Casillas-Espinosa PM, Wong JC, Grabon W, *et al.* WONOEP appraisal: Targeted therapy development for early onset epilepsies. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 328-340.
- Scheffer IE, French J, Valente KD, *et al.* Operational definition of developmental and epileptic encephalopathies to underpin the design of therapeutic trials. *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1014-1023.
- Cendes F, Auvin S. An interview with Louison Pineau 2025 Epilepsia prize winner for basic science. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2594-2595.
- Pineau L, Buhler E, Tarhini S, *et al.* Pathogenic MTOR somatic variant causing focal cortical dysplasia drives hyperexcitability via overactivation of neuronal GluN2C N-methyl-D-aspartate receptors. *Epilepsia*, 2024, 65(7): 2111-2126.
- Cendes F, Auvin S. An interview with Tobias Bauer, 2025 Epilepsia Prize winner for clinical research. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2592-2593.
- Bauer T, Olbrich S, Groteklaes A, *et al.* Proof of concept: portable ultra-low-field magnetic resonance imaging for the diagnosis of epileptogenic brain pathologies. *Epilepsia*, 2024, 65(12): 3607-3618.



- 33 Hu Y, Chen S, Mao F, *et al.* Which is the most cost-effective antiseizure medication for initial monotherapy for focal epilepsy? *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1129-1142.
- 34 Yang B, Luo W, Zhao B, *et al.* Anatomical categorization of insulo-opercular focal cortical dysplasia and the spatial patterns of stereoelectroencephalography. *Epilepsia*, 2025, 66(3): 847-858.
- 35 Lin Q, Cao D, Li W, *et al.* Connectome architecture for gray matter atrophy and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 2053-2065.
- 36 Liu Q, Zhu R, Wang Y, *et al.* Surgical outcomes and motor function in pediatric peri-Rolandic epilepsy: a single center's experience with 152 cases. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2190-2197.
- 37 Li Z, Ren J, Zhao B, *et al.* Concordant interictal stereoelectroencephalographic high-frequency oscillations and magnetoencephalography predict better surgical outcomes in focal epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(10): 3880-3894.
- 38 Wang S, He C, Chen X, *et al.* Resection of the temporal piriform cortex in mesial temporal lobe epilepsy: association with seizure freedom in a retrospective cohort study. *Epilepsia*, 2025, 66(11): 4211-4222.
- 39 Yao Y, Wang X, Zhao B, *et al.* Mapping electrophysiological connectivity of pulvinar in seizure propagation and neuromodulation. *Epilepsia*, 2025, 66(11): 4308-4323.
- 40 Li H, Shao X, He F, *et al.* Neural dynamics remodeling induced by ketogenic diet therapy in drug-resistant epilepsy: a functional magnetic resonance imaging study. *Epilepsia*, 2025, 66(9): 3465-3479.
- 41 Li N, Zhang H, Yang C, *et al.* Real-world comparison of first-line antiseizure monotherapy and the role of age at treatment initiation in newly diagnosed childhood epilepsy: a cohort study from a tertiary center. *Epilepsia*, 2025, 66(12): 4738-4751.
- 42 Hao N, Abdulaziz AT, Lu L, *et al.* Seizure control and pregnancy outcomes in Chinese women with epilepsy: a prospective multicenter cohort study. *Epilepsia*, 2025, 66(5): 1573-1584.
- 43 Yu Y, Tuo M, Chen Z, *et al.* Association between severity of stroke and poststroke epilepsy among patients with ischemic stroke: mediating role of infection and early seizure. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 2011-2021.
- 44 Sun Y, Guan M, Chen X, *et al.* Deep learning-based classification and segmentation of interictal epileptiform discharges using multichannel electroencephalography. *Epilepsia*, 2025, 66(9): 3398-3410.
- 45 Hao S, Zhao H, Feng Z, *et al.* HD-EEG source imaging with simultaneous SEEG recording in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(11): 4451-4464.
- 46 Qiao Z, Yang Y, Chen Y, *et al.* Emerging translocator protein-positron emission tomographic imaging improves detection of focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2339-2352.
- 47 Huang Y, Xu S, Wang X, *et al.* Neurologic impairment and brain microstructural-functional alterations in infantile spasms: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Epilepsia*, 2025, 66(12): 4950-4959.
- 48 Zhang S, Liu Y, Ma L, *et al.* Quantitative susceptibility mapping of iron deposition in sporadic cerebral cavernous malformation-related epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1304-1314.
- 49 Yang B, Yao C, Xu J, *et al.* Common network related to hyperkinetic seizures revealed by functional lesion network mapping. *Epilepsia*, 2025, 66(12): 4881-4894.
- 50 Guo X, Wang C, Long D, *et al.* Clinical phenotypic spectrum of NRXN1 microdeletions and their association with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 2022-2035.
- 51 Liu C-Q, Sun M-Z, Lin Y-M, *et al.* Protective effect of CACNA1A deficiency in oligogenic refractory epilepsy with CACNA1A-CELSR2 digenic mutations. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2391-2406.
- 52 Li X, Wang L, Liang X-Y, *et al.* Variants in CSMD2 and CSMD3, genes involved in synaptogenesis, are associated with epilepsies. *Epilepsia*, 2025, 66(11): 4394-4410.
- 53 Wang X, Zhu J, Li X, *et al.* Association study of ADORA2A gene polymorphisms with adverse drug reactions to valproic acid and oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(12): 4725-4737.
- 54 Zhang Q, Yamanaka H, Li P, *et al.* Haploinsufficiency of brain-specific kinase BRSK1 causes epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*, 2025, 66(12): 5033-5054.
- 55 Shen S, Sun H, Dong Z, *et al.* Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for psychosis in people with epilepsy: a multicenter retrospective cohort study. *Epilepsia*, 2025, 66(8): 2904-2915.
- 56 Lu Y, Ge Y, Wang R, *et al.* Familial adult myoclonus epilepsy: A comprehensive diagnostic strategy for clinical practice. *Epilepsia*, 2025, 66(11): 4107-4121.
- 57 Jia X, Xu J, Zhang Y, *et al.* Elevated Astrocytic NFAT5 of the hippocampus increases epilepsy susceptibility in hypoxic-ischemic mice. *Epilepsia*, 2025, 66(3): 817-832.
- 58 Tao Y, Zhao Y, Zhong W, *et al.* Asymmetric dynamics of GABAergic system and paradoxical responses of GABAergic neurons in piriform seizures. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 583-598.
- 59 Liang H, Qin L, Feng R, *et al.* Increased NaV1.2 expression and its interaction with CaM contribute to the hyperexcitability induced by prolonged inhibition of CaMKII. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2521-2537.
- 60 Jiang D, Yang L, Yu L, *et al.* One-hertz low-frequency stimulation of anterior substantia nigra pars reticulata attenuates seizure via biased disinhibitory circuits. *Epilepsia*, 2025, 66(5): 1703-1717.

收稿日期: 2026-03-24 修回日期: 2026-04-08

• 经验交流 •

医联体与互联网医疗融合模式在少数民族癫痫中心管理中的应用效果研究



邹梅¹, 张兵¹, 张正昂¹, 于周¹, 王大敏¹, 鄢波²

1. 凉山彝族自治州第一人民医院 神经内科 (西昌 615000)

2. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

【摘要】 目的 探讨医联体联合互联网医疗模式在少数民族地区癫痫中心管理中的应用效果,为民族地区癫痫疾病规范化管理提供参考。方法 本研究为前瞻性队列研究,选取2025年1月至12月凉山彝族自治州癫痫中心收治的癫痫患者300例,按是否纳入医联体+互联网医疗管理分为观察组(150例)和对照组(150例)。观察组采用医联体+互联网医疗融合管理模式,对照组采用传统管理模式。比较两组基线资料可比性、诊疗效率指标(就诊等待时间、住院天数、随访依从率)、疗效指标(发作频率、总有效率)、安全性指标(并发症发生率)、认知功能(MMSE评分)及生活质量(QOLIE-31评分)。结果 两组患者在年龄、性别、民族构成、病程、发作类型、基线发作频率、基线MMSE评分等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。干预6个月后,观察组月发作频次由基线(6.51 ± 1.02)次降至(2.34 ± 0.89)次,对照组由(6.48 ± 0.98)次降至(4.12 ± 1.15)次,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组总有效率为92.00%(138/150),对照组为76.00%(114/150),差异有统计学意义($\chi^2=14.286, P=0.001$)。观察组平均就诊等待时间为(3.12 ± 1.05)d,短于对照组的(7.24 ± 2.15)d($t=11.365, P<0.001$);平均住院天数为(7.24 ± 2.18)d,短于对照组的(10.56 ± 3.24)d($t=5.892, P<0.001$)。观察组门诊随访依从率为90.00%(135/150),高于对照组的68.00%(102/150)($\chi^2=8.362, P=0.004$)。观察组MMSE评分改善值为(9.74 ± 3.45)分,优于对照组的(5.74 ± 2.89)分($t=7.234, P<0.001$);QOLIE-31总分改善值分别为(18.45 ± 6.23)分和(11.24 ± 5.67)分,差异有统计学意义($t=6.891, P<0.001$)。观察组患者满意度为94.00%(141/150),高于对照组的80.00%(120/150)($\chi^2=4.332, P=0.037$)。结论 医联体联合互联网医疗模式可优化民族地区癫痫患者的诊疗流程,降低发作频率,改善认知功能与生活质量,提升区域医疗服务水平。

【关键词】 医联体; 互联网医疗; 少数民族; 癫痫中心; 诊疗管理

Research on the application effect of the integration model of medical alliance and internet medical care in the management of epilepsy centers for ethnic minorities

ZOU Mei¹, ZHANG Bing¹, ZHANG Zheng'ang¹, YU Zhou¹, WANG Damin¹, YAN Bo²

1. Department of Neurology, The First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China

2. Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: YAN Bo, Email: yanbo@beiyuwuwh.top

【Abstract】 Objective To investigate the effectiveness of a healthcare consortium combined with an internet-based medical model in the management of epilepsy centers in ethnic minority regions, and to provide guidance for the standardized management of epilepsy in these areas. **Methods** This was a prospective cohort study. A total of 300 epilepsy patients admitted to the Epilepsy Center of Liangshan Yi Autonomous Prefecture from January to December 2025 were selected and divided into an observation group (150 patients) and a control group (150 patients) based on whether they were included in the medical consortium plus internet-based healthcare management model. The observation group was managed using the integrated medical consortium and internet-based healthcare model, while the control group received traditional management. We compared baseline data comparability, clinical efficiency indicators (waiting time for consultation, length of hospital stay, follow-up compliance rate), efficacy indicators (seizure frequency,

DOI: 10.7507/2096-0247.202603012

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2503804); 四川省医学会医学科研项目(S20250006)

通信作者: 鄢波, Email: yanbo@beiyuwuwh.top



overall response rate), safety indicators (complication incidence rate), cognitive function (MMSE score), and quality of life (QOLIE-31 score) between the two groups. **Results** There were no statistically significant differences between the two groups in terms of age, gender, ethnic composition, disease duration, seizure type, baseline seizure frequency, or baseline MMSE scores ($P>0.05$), indicating comparability. After 6 months of intervention, the monthly seizure frequency in the observation group decreased from the baseline (6.51 ± 1.02) to (2.34 ± 0.89), while that in the control group decreased from (6.48 ± 0.98) to (4.12 ± 1.15); the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$); The overall response rate was 92.00% (138/150) in the observation group and 76.00% (114/150) in the control group, with a statistically significant difference ($\chi^2=14.286$, $P=0.001$). The mean waiting time for outpatient visits in the observation group was (3.12 ± 1.05) days, which was shorter than that of the control group (7.24 ± 2.15) days ($t=11.365$, $P<0.001$); The average length of hospital stay was (7.24 ± 2.18) days, shorter than that of the control group (10.56 ± 3.24) days ($t=5.892$, $P<0.001$). The outpatient follow-up compliance rate in the observation group was 90.00% (135/150), higher than the 68.00% (102/150) in the control group ($\chi^2=8.362$, $P=0.004$). The improvement in MMSE scores in the observation group was (9.74 ± 3.45) points, which was superior to that of the control group (5.74 ± 2.89) points ($t=7.234$, $P<0.001$); The improvement in QOLIE-31 total scores was (18.45 ± 6.23) points and (11.24 ± 5.67) points, respectively, with a statistically significant difference ($t=6.891$, $P<0.001$). Patient satisfaction in the observation group was 94.00% (141/150), higher than the 80.00% (120/150) in the control group ($\chi^2=4.332$, $P=0.037$). **Conclusion** The integrated medical consortium and internet-based healthcare model can optimize the diagnosis and treatment process for epilepsy patients in ethnic minority regions, reduce seizure frequency, improve cognitive function and quality of life, and enhance the level of regional medical services.

【Key words】 Medical alliance; Internet-based medical care; Ethnic minorities; Epilepsy center; Diagnosis and treatment management

癫痫是神经系统常见的慢性脑功能障碍性疾病,以反复癫痫发作为核心特征。我国癫痫患病率约为 0.7%^[1],其中偏远地区及少数民族聚居区因医疗资源分布不均、交通不便、文化语言差异等因素,患者常面临诊断延迟、治疗不规范、随访中断等困境,导致病情控制不佳及生活质量下降。

凉山彝族自治州地处川滇交界山区,彝族人口占比超过 50%,属典型少数民族聚居的欠发达地区^[2]。当地癫痫患者就诊需长途跋涉至州府,基层医疗机构缺乏脑电图监测设备及专科医师,难以实现早期诊断与规范治疗。本研究旨在探讨医联体联合互联网医疗模式对该地区癫痫中心管理的实际效果,为改善民族地区癫痫慢病管理提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性队列研究,纳入 2025 年 1 月—12 月凉山彝族自治州癫痫中心收治的癫痫患者 300 例。该研究获得凉山彝族自治州第一人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.1.1 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》; ②年龄 ≥ 16 岁; ③居住于凉山州境内; ④有基本沟通能力; ⑤患者或法

定监护人知情同意。

1.1.2 排除标准 ①合并严重心肝肾功能障碍或其他神经系统退行性疾病; ②妊娠期或哺乳期女性; ③近 3 个月参与其他临床试验。

按管理模式分为观察组(150 例)与对照组(150 例)。观察组为自愿接受医联体+互联网医疗管理的患者,对照组为同期接受传统门诊管理的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 医联体组织架构 以凉山州三级综合医院癫痫诊疗中心为核心单位,联合 6 家县级医院及 18 个乡镇卫生院,构建“州-县-乡”三级癫痫防治网络^[3]。州级中心承担疑难病例诊治、技术下沉、人才培养及数据管理;县级诊疗站负责初诊筛查、规范治疗及双向转诊;乡镇卫生院承担患者建档、随访管理及健康教育。同步建立脑电监测单元标准化管理体系,制定脑电图技术操作及诊断报告质控量化标准^[4-7]。

1.2.2 互联网医疗平台应用 开发基于云端的癫痫慢病管理 APP 及医生端工作站,实现: ①远程会诊:基层上传脑电图及影像资料,上级专家 24 h 内出具诊断意见^[4]; ②在线随访:系统自动推送复诊提醒,医师通过视频或语音进行用药指导^[5]; ③健康宣教:制作彝汉双语癫痫知识视频,在随访管理中融入聚焦解决护理模式,以患者为核心制定个性

表 1 两组基线资料比较

项目	观察组 (n=150)	对照组 (n=150)	t/ χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	42.36±15.78	43.12±16.05	0.423	0.672
性别[男/女, n(%)]	92 (61.33)/58 (38.67)	88 (58.67)/62 (41.33)	0.228	0.634
民族[彝族/汉族/其他, n(%)]	84 (56.00)/52 (34.67)/14 (9.33)	84 (56.00)/48 (32.00)/18 (12.00)	0.452	0.798
病程($\bar{x}\pm s$, 年)	7.21±1.53	7.51±1.42	1.523	0.129
局灶性发作[例(%)]	96 (64.00)	102 (68.00)	0.545	0.460
基线月发作频率(次)	6.51±1.02	6.48±0.98	0.245	0.807
基线MMSE评分(分)	15.62±4.78	16.10±4.49	0.876	0.382

化的护理与管理目标^[6]；④数据互通：与医联体各单位 HIS 系统对接，实现诊疗信息实时共享。

1.3 观察指标

1.3.1 基线资料可比性指标 记录两组年龄、性别、民族构成(彝族/汉族/其他)、病程、发作类型(局灶性/全面性)、基线月发作频率、既往抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)使用史、基线 MMSE 评分。

1.3.2 诊疗效率指标 平均就诊等待时间(首次就诊至确诊时间)、平均住院天数、门诊随访依从率(完成≥80%计划随访次数视为依从)。

1.3.3 疗效指标 月发作频率变化(患者日记记录)、总有效率(显效：发作频率减少≥75%；有效：减少50%~74%；无效：减少<50%或增加)。采用简易智能状态检查量表(mini-Mental State Examination, MMSE)评估认知功能，癫痫患者生活质量量表-31(quality of Life in Epilepsy-31, QOLIE-31)评估生活质量(含精力状态、认知功能、情绪健康等维度)^[8]。

1.3.4 安全性指标 记录干预期间药物不良反应(皮疹、肝酶异常、血液学异常等)及癫痫相关并发症(骨折、脑外伤等)发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示，组间比较采用 χ^2 检验。治疗前后比较采用配对 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组患者在年龄、性别、民族构成、病程、发作类型、基线发作频率及 MMSE 评分等方面差异均无统计学意义(*P*>0.05)，具有可比性，见表 1。

2.2 两组诊疗效率比较

观察组平均就诊等待时间及平均住院天数均短于对照组，门诊随访依从率高于对照组，差异有统计学意义(*P*<0.05)，见表 2。

2.3 两组疗效指标比较

2.3.1 发作频率变化 观察组基线月发作频率为(6.51±1.02)次，干预 6 个月后降至(2.34±0.89)次，差异有统计学意义(*t*=18.234, *P*<0.001)；对照组基线为(6.48±0.98)次，干预后为(4.12±1.15)次，差异有统计学意义(*t*=12.456, *P*<0.001)。组间比较，观察组发作频率下降幅度大于对照组，差异有统计学意义(*t*=8.923, *P*<0.001)。

2.3.2 总有效率比较 观察组总有效率为 92.00%，高于对照组的 76.00%，差异有统计学意义(*P*<0.05)，见表 3。

2.4 两组认知功能与生活质量比较

治疗 6 个月后，两组 MMSE 评分及 QOLIE-31 各维度评分均较治疗前改善，观察组改善幅度优于对照组(*P*<0.05)，见表 4。

2.5 两组安全性比较

观察组出现药物不良反应 12 例(8.00%)，并发症 3 例(2.00%)；对照组出现不良反应 18 例(12.00%)，并发症 8 例(5.33%)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=1.234$, *P*=0.267)，并发症发生率差异无统计学意义($\chi^2=1.778$, *P*=0.182)。

2.6 区域医疗能力提升情况

实施融合模式后，基层医生癫痫知识考核合格率由 58.00% 升至 89.00%，诊断准确率由 45.00% 升至 78.00%，可开展视频脑电监测的基层医院由 2 所增至 7 所。区域癫痫患者外转率由 62.00% 降至 31.00%。

2.7 两组满意度比较

观察组满意度为 94.00%，高于对照组的 80.00%，差异有统计学意义(*P*<0.05)，见表 5。

表 2 两组诊疗效率比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	平均就诊等待时间 (d)	平均住院天数 (d)	随访依从率 (%)
观察组	150	3.12±1.05	7.24±2.18	90.00 (135/150)
对照组	150	7.24±2.15	10.56±3.24	68.00 (102/150)
t/χ^2 值	-	11.365	5.892	8.362
P值	-	<0.001	<0.001	0.004

表 3 两组治疗效果比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	150	96 (64.00)	42 (28.00)	12 (8.00)	138 (92.00)
对照组	150	63 (42.00)	51 (34.00)	36 (24.00)	114 (76.00)
χ^2 值	-	-	-	-	14.286
P值	-	-	-	-	0.001

表 4 两组治疗前后 MMSE 及 QOLIE-31 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	时间	MMSE评分	QOLIE-31总分	精力状态	认知功能	情绪健康
观察组 (n=150)	治疗前	15.62±4.78	62.45±8.34	42.85±5.61	48.25±9.73	45.12±7.23
	治疗后	25.36±3.12①②	80.90±7.56①②	52.98±7.53①②	60.18±9.56①②	58.24±6.89①②
对照组 (n=150)	治疗前	16.10±4.49	61.89±8.67	42.03±5.57	47.89±10.12	44.56±7.45
	治疗后	21.84±3.36①	73.13±7.89①	48.15±7.62①	55.32±9.28①	52.34±7.12①

注: ① 与治疗前比较, $P<0.05$; ② 与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表 5 两组患者满意度比较 [例 (%)]

组别	例数	非常满意	满意	一般	不满意	总满意度
观察组	150	96 (64.00)	45 (30.00)	6 (4.00)	3 (2.00)	141 (94.00)
对照组	150	63 (42.00)	57 (38.00)	18 (12.00)	12 (8.00)	120 (80.00)
χ^2 值	-	-	-	-	-	4.332
P值	-	-	-	-	-	0.037

3 讨论

本研究纳入的 300 例患者中, 彝族患者 168 例 (56.00%), 汉族及其他民族 132 例 (44.00%), 平均年龄 (42.74±15.89) 岁, 平均病程 (7.36±1.48) 年, 基线月均发作 (6.51±1.02) 次, 其中难治性癫痫 96 例 (32.00%), 基线 MMSE 评分 (15.86±4.63) 分, 提示本组患者具有病程长、发作频繁、认知损害明显的临床特征, 与既往关于偏远地区癫痫患者疾病负担的研究结果相符^[1]。

本研究结果显示, 医联体联合互联网医疗模式在多个维度改善癫痫管理效果。在诊疗效率方面, 观察组就诊等待时间及住院天数均有所缩短, 可能与远程会诊减少了患者往返奔波、分级诊疗实现了

轻症基层处理有关^[3]。在疗效方面, 观察组月发作频率下降幅度及总有效率均优于对照组, 提示该模式有助于提升治疗规范性。观察组 MMSE 评分及 QOLIE-31 各维度评分改善更明显, 可能与系统化的健康宣教提升了用药依从性、定期随访及时调整治疗方案有关^[6, 8]。

区域医疗能力方面, 基层医疗机构癫痫诊断准确率及脑电监测能力均有提升, 外转率下降, 体现了分级诊疗体系在优化资源配置中的作用^[3], 以及医联体分层分段帮扶模式对基层急救体系效能的提升作用^[9, 10]。

本研究局限性包括: 部分偏远山区网络覆盖不稳定, 影响远程会诊实时性, 这与远程医疗在癫痫管理中面临的技术可及性挑战相一致^[11]; 老年患

者对智能设备使用存在困难,需家属或村医协助操作;互联网诊疗医保报销政策尚不完善,部分患者需自费支付远程会诊费用。移动健康应用在癫痫慢病管理中虽具有潜在价值^[12],但在少数民族老年群体中推广仍需探索适宜的技术接入方式。未来可进一步引入叙事护理模式改善患者心理韧性与治疗依从性^[13, 14],并进一步完善基础设施建设,推动医保政策覆盖互联网医疗服务。

4 结论

医联体联合互联网医疗模式应用于少数民族地区癫痫中心管理,可缩短患者就诊等待时间,降低癫痫发作频率,改善认知功能及生活质量,提升区域医疗服务能力,为民族地区慢病管理提供了参考模式。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 邹梅、张兵、张正昂、于周、王大敏、鄢波对于实施研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

- 1 陈玉秀,连雨晴,赵玉华.高原地区癫痫相关研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(12): 744-747.
- 2 中华人民共和国国务院办公厅. 国务院办公厅关于推进医疗联合体建设和发展的指导意见. (2017-04-23)[2024-08-18].
- 3 张笑天,李明月,兰青,等.如何推进农村重点疾病人群基本卫生保健模式的改进:以人为本整合型健康管理政策证据简报. *中国全科医学*, 2024, 27(16): 1924-1929.
- 4 侯广舜,高在芬,王琳,等.信息化赋能下的癫痫中心脑电监测单元标准化管理与质量提升. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2025, 34(4): 209-216.
- 5 韩天爱,孙美珍.症状性癫痫患者生活质量的研究进展. *癫痫杂志*, 2024, 10(5): 426-430.
- 6 刘欣,许珺.聚焦解决护理模式对癫痫患者防护能力及心理状况的影响. *临床研究*, 2025, 33(1): 161-163.
- 7 王建军,王婷,牛仕良.基于互联网医院平台的区域医联体建设研究. *卫生经济研究*, 2024, 41(8): 65-68.
- 8 刘文华,刘一鸥,王丹,等.癫痫中心规范化多模态远程会诊模式探讨. *癫痫杂志*, 2024, 10(2): 123-126.
- 9 易平,覃雪峰,黄瀛,等.党建引领下"三-一"医联体中西医结合急救体系建设及示范应用. *中国农村卫生*, 2025, 17(5): 16-19.
- 10 Du X, Fang L, Xu J, *et al*. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and sodium intake in Zhejiang Province, China: a cross-sectional survey in 2017. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226756.
- 11 Brigo F, Bonavita S, Leocani L, *et al*. Telemedicine and the challenge of epilepsy management at the time of COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav*, 2020, 110: 107164.
- 12 Atefeh K, Sadat ASEAF, Kosar G, *et al*. Investigating the role of mobile health in epilepsy management: a systematic review. *Journal of Education and Health Promotion*, 2023, 12: 304.
- 13 覃雪峰,易平,黄瀛,等.医联体分层分段帮扶模式对少数民族地区基层急救体系效能提升的实践探索. *中国农村卫生事业管理*, 2025, 45(12): 856-858+869.
- 14 路志敏,时婷婷.叙事护理对癫痫患者心理韧性、治疗依从性及生活质量的影响. *临床研究*, 2024, 32(02): 152-154.

收稿日期: 2026-03-20 修回日期: 2026-04-08

癫痫患儿居家护理模式的研究进展与护理启示



霍光研^{1,2}, 刘慧蕊³, 王聪³, 战艳³, 黄莎³, 杨昆³

1. 首都医科大学宣武医院 放射与核医学科 (北京 100053)
2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室 (北京 100053)
3. 首都医科大学宣武医院 儿科 (北京 100053)

【摘要】 癫痫作为一种慢性神经系统疾病,对患儿的身心健康及生活质量造成严重影响。居家护理在癫痫患儿的长期管理中具有重要作用,能够有效提升疾病控制效果和生活质量。本文系统分析了癫痫患儿居家护理对象的特点、护理模式、评价指标等内容,并提出了优化建议。居家护理模式应以患儿为中心,贯穿疾病全周期,注重个体化、综合性和专业性。同时,需结合信息技术丰富护理形式,加强多学科协作,完善效果评价体系。

【关键词】 儿童; 癫痫; 居家护理; 综述

Research progress and nursing implications of home-based care models for children with epilepsy

HUO Guangyan^{1,2}, LIU Huirui³, WANG Cong³, ZHAN Yan³, HUANG Sha³, YANG Kun³

1. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
2. Beijing Key Laboratory of MRI and Brain Informatics, Beijing 100053, China
3. Department of Pediatrics, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: HUO Guangyan, Email: huoguangyan@126.com

【Abstract】 Epilepsy, as a chronic neurological disorder, severely impacts the physical and mental health as well as the quality of life of affected children. Home-based care plays a crucial role in the long-term management of children with epilepsy, effectively improving disease control and quality of life. This article systematically analyzes the characteristics of home-based care recipients, care models, evaluation indicators, and other relevant aspects for children with epilepsy, and proposes optimization recommendations. Home-based care models should be child-centered, spanning the entire disease cycle, with an emphasis on individualization, comprehensiveness, and professionalism. Additionally, it is essential to integrate information technology to diversify care approaches, strengthen multidisciplinary collaboration, and improve the outcome evaluation system.

【Key words】 Children; Epilepsy; Home-based care; Review

癫痫是大脑神经元异常放电导致的大脑功能短暂性障碍的一种慢性疾病,数据显示,我国癫痫的发病率在 0.5%~0.7% 之间,每年新增患者数目约为 40 万~60 万,特别是在儿童和老年人群中,患病的可能性更高;癫痫以其复发性,长期性及不易预测的特点而严重威胁到患者的正常生活质量^[1-4]。癫痫的治疗不仅长期而且需要细致的照护,照护与治疗同样重要,治疗和护理仅在医院里

进行不足以有效提高癫痫患者的生活质量,需要将医疗护理内容延续至居家环境中。有研究指出,患者从医院到家庭的护理安排,定期的随访和专业引导等环节,可以实现医疗护理服务在不同阶段之间的对接,以保证患者接受连续统一的治疗和照顾^[5-6]。与此同时,相关研究表明,癫痫患儿及其家庭有着强烈的延续性居家护理需求,这类护理服务的实施能够有效地帮助患儿恢复健康,并提升照顾者的身心状况^[7-11]。本文旨在探讨癫痫患儿居家护理模式的实践路径与研究进展,以为临床护理提供参考。

DOI: 10.7507/2096-0247.202603021

基金项目:首都医科大学宣武医院院级科技转化课题(KJZH202303);首都医科大学思想政治工作研究课题(SYSZ2026069)

通信作者:霍光研, Email: huoguangyan@126.com



1 癫痫患儿居家护理的主要内容与特征

1.1 护理对象的特点

患儿与成人患者不同,从0~18岁的年龄跨度大且处于不断地生长发育期,年龄越小的儿童越缺乏行为和责任能力,无论是疾病还是日常生活均需依赖于家庭中的照顾者,所以家长在患儿生长发育及病程管理中发挥着重要的作用。癫痫疾病对患儿群体来说,有一部分人就诊后需要住院进行详细检查后确诊并给予针对性治疗,治疗和护理方案需在住院期间制定,癫痫患儿和其家长在出院后延续相关的治疗和护理内容;也有一部分人在门诊确诊后无需住院,医生为患儿制订用药方案后可在家进行治疗并由家长进行观察,但由于多数患儿家长缺乏专业的疾病与用药知识等,会导致病情反复^[12-15]。因此,在儿科的护理人员中,针对患儿家长的护理内容与方式能正确地作用在患儿身上,也是间接在对患儿实施延续护理模式。有研究显示,癫痫患儿的家长们普遍缺乏疾病知识,疾病管理能力低下,当家庭中有孩子患有癫痫时会不知所措、无法应对;年龄越小的患儿,家属对病情观察、饮食管理、急救处理、药物管理、日常经验照顾管理等内容的需求越高;年龄越大的患儿,家属对日常生活及行为管理、情绪及心理管理的需求越大^[16-18]。

1.2 护理服务的特点

1.2.1 个体化 是护理人员根据每一名癫痫患儿的治疗方案和护理内容而制定并实施的管理内容,从治疗开始延续至门诊或住院后的居家生活中;如在居家护理中,医务人员会一对一地解答疑问,给予帮助和指导,分享照护经验等^[19]。

1.2.2 综合性 是护理人员给予的全面性教育和病程管理,如通过对患儿家属的健康教育,解答患儿及家属的疑问,帮助患儿及其家庭纠正一些错误的行为,使其认识到癫痫疾病治疗与护理的重要性,从而保证在患儿疾病治疗过程中有良好的用药依从性;指导患儿家属记录患儿的用药情况以及发作情况等,在居家护理过程中根据患儿的恢复情况调整护理方案^[12, 19]。

1.2.3 专业性 是护理人员根据具体的问题从而给予的专业指导与解答,而不同于一般的常识,也要关注患儿的具体治疗内容;如进行生酮饮食的患儿,在延续护理过程中,需要关注患儿的癫痫发作的变化、精神状态、睡眠情况、饮食的比例与进食情况、血酮或尿酮的数值,有无不良反应等。

2 癫痫患儿居家护理的主要模式

有调查研究指出,大多数癫痫患儿照顾者表示出院后获得各种专业咨询及指导有困难且存在出院后预约复诊困难的现状^[16]。因此,众多研究针对这一类型的癫痫患儿及其家庭进行了延续,也呈现出来了众多的护理模式,如下:

2.1 “奥马哈系统”为框架的护理模式

“奥马哈系统”是一个全面的护理流程框架,旨在优化护理操作并更好地处理患者的健康问题,该系统整合了问题识别、干预手段和效果评估三个方面,被广泛采用于护理实践延伸和学术研究^[20]。据崔瑾等人的研究显示,此系统可以详尽记录儿童癫痫患者的各种临床症状和问题,为评估和干预措施提供了科学的依据,研究团队借助此系统,还开发了专门针对癫痫儿童的护理延续性照护记录表,通过整合护理数据,支持患儿对疾病的长期管理^[21-22]。还有研究结果指出,基于奥马哈系统的儿童癫痫护理延续性照护表能有效规范患者的慢性病管理,提高疾病控制的效果,并有助于减轻家庭的精神压力^[23]。

2.2 多站式协作护理模式

多站式护理干预模式是一套覆盖医院、社区及家庭的全面护理系统,其核心目标是确保患者在各个治疗环节以及不同的护理场所中都能得到持续的关注和支持,这一模式通过综合信息流通,管理流程及关系延续的方式,构建出一个三方协作的护理框架,从而形成一个连续无断点的护理服务体系^[19, 24]。对于学龄前的癫痫患儿,采用这种护理模式可以有效减轻护理工作者的压力,并能显著提升他们对疾病的理解与护理质量,这进而有助于加快患儿的康复速度并降低他们重返医院的风险^[19]。这一模式中,建立专门的延续护理团队是关键,团队将持续提供健康教育和多元化的后续护理服务,这些服务不局限于常规的健康指导,还包括根据患者需求,通过电话跟踪或社区护理人员上门等多种方式提供帮助,同时,经验丰富的护理人员将通过电话追踪的方式为患者答疑解惑,居家访问的社区护士则能直接评估患者的家庭护理状况,提供个性化的护理指导,这种跨越医院、社区至家庭的综合护理策略,进一步加强了护理的持续性和系统性,提升了疾病管理的整体效率^[24-25]。虽然多站式护理干预模式在提升生活质量和改善患者预后方面展现了巨大潜力,但目前在临床实践中仍较少见^[19]。

2.3 个性化延续护理模式

个性化延续护理模式是以“患儿为中心”的护理理念并结合常规护理模式对患儿实施干预,该护理模式则更重视患儿个性化。家庭是患儿疾病恢复的主要场所,通过组建个性化护理小组、全方面的分析与评估癫痫患儿自身状况从而制定治疗和护理方式,定期给予随访和心理干预,可提高患儿家长对疾病知识的掌握程度,降低癫痫发作的次数,提升照护的效果^[13]。祝文金等人通过建立个性化延续性护理小组,待患儿出院后,由小组护理人员每月进行1次电话随访,同时通过网络发送健康教育的视频,随访时期为1年^[12]。该护理模式能有效体现,首先提升护理人员的专业技能,再对患儿及其家属展开护理,能使临床护理更为规范且专业。

2.4 基于微信平台的智慧护理模式

微信作为一个新兴的通讯平台,已经开始在医疗护理行业中发挥其作用,基于微信的延续性护理模式是一种通过微信平台新媒体为癫痫患者提供远程诊断和健康教育的护理模式,减少了癫痫患者因就诊困难等原因而得不到充分、持续的疾病健康教育。通常情况下,由医生、护士等相关专业人员组成延续性护理团队,在患儿出院前建立电子健康档案,制定适合癫痫患儿的综合或个性化护理方案,家庭成员被邀请加入指定的微信社交网络,包括官方账号和讨论群,以方便接收持续的健康咨询和教育资讯,医疗团队利用这个渠道定期发送重要的医疗信息,并提供一对一的辅导服务,无论是通过在线消息还是电话,患儿护理的实时监控和互动都是这个模式的重点。有研究表明,接受这种模式护理的癫痫患儿及其家庭在生活质量 and 心理健康方面有显著改善^[26]。这种基于微信的护理方法突破了传统的界限,确保了癫痫病患者及其家属随时随地都能受益于专业的健康指导和医疗咨询,极大地提升了他们对疾病治理的认识和能力,这种综合性的护理服务模式为医护人员和患者之间建立了一个强有力的联系网,提升了医疗服务的可及性和效率^[27]。

3 居家护理效果评价体系

3.1 生活质量评价

在对患儿的生活质量进行评价时,使用健康调查简表(the MOS item short from health survey, SF-36)来进行评估,这是一个被广泛认可并使用的评定量表,它涵盖了躯体功能、情感职能、角色功能、社会功能以及心理健康五个维度,每一部分20分,分值

越高表明相关生活质量表现越佳^[12, 28]。除此之外,还有一种专为治疗癫痫的儿童所设计的评估工具名为(quality of life in children with epilepsy, QOLCE),这个量表深入探究了若干关键方面,包括但不限于孩子的身体状况,认知能力,情绪变化,社会活动,行为习惯以及孩子对自己的健康感知和生活质量7个方面,该量表由父母完成,包含了76个问题,通总分是患儿所有分项得分的均值,满分为100分,得分越高表明患儿生活质量越高^[29]。研究结果表明,经过实施延续护理的措施,患儿的生活质量有了显著的提高^[30]。

3.2 知识掌握度评价

在一些调查研究中发现癫痫患儿及其父母对这种疾病的认知不足,知识信息的缺失促使他们采取错误的处理方式,从而对孩子的疾病恢复造成了负面的影响^[13, 15, 19]。因此,在为癫痫患儿提供持续的医疗服务中,向他们及其家人普及关于癫痫的知识与管理方法显得尤为重要,此外,评价家庭成员对这些知识的掌握程度也是关键一环,常用的评估方式是通过问卷调查来进行,问卷的制定依据包括广泛的文献综述和医疗指南,如癫痫临床治疗手册和儿童癫痫长期管理策略以及专家的建议。问卷包括了关于病情追踪记录、药物的合理应用、紧急情况的处理技巧以及复诊计划等内容,家长们通常在孩子首次就医时及6个月后的回访时填写这些问卷,研究结果显示,通过这种方式的介入,家长和儿童在对癫痫相关知识的理解上有了明显的进步,这种进步对他们采取正确的治疗和管理措施至关重要^[15, 27]。

3.3 临床结果评价

临床结果评价是衡量癫痫治疗有效性与安全性的核心环节,主要涵盖发作控制与血药浓度监测两大方面。

3.3.1 癫痫发作控制评价 对于儿童来说,频繁且持续的癫痫发作不仅对大脑造成损伤,还可能阻碍其心理和身体的发展,并触发多种并发症,这些情况会增加照护者的压力^[19]。因此,在评估儿童癫痫治疗效果时,追踪发作频率及其管理是至关重要的,通常研究人员以患者入院前一周的发作次数为基准来评估,并用Engel分级法来评定发作的控制程度,分为四个等级:Ⅰ级(无发作),Ⅱ级(发作减少超过90%),Ⅲ级(发作减少50%至90%),Ⅳ级(发作减少不到50%),通过计算(Ⅰ+Ⅱ+Ⅲ级的病例总数)/总病例数×100%来确定发作控制的百分比^[31]。有研究显示,通过对进行生酮饮食的癫痫

患儿实施了延续护理, 癫痫发作得到了有效控制, 也可以对癫痫患儿的各种情况有效分析和处理^[13, 32]。

3.3.2 血药浓度监测评价 癫痫一般首选药物治疗, 抗癫痫药物虽有一定疗效, 但存在较多不良反应, 比如血液系统损害、胃肠道反应等, 不利于疾病恢复。因此, 监测血药浓度就显得十分重要, 医生会根据癫痫发作情况及血药浓度来增加或减少用药的量、频率和种类, 以达到提高临床疗效的目的^[33]。研究显示, 实施居家的延续护理模式 6 个月后癫痫患儿血药浓度控制良好^[15]。

3.4 心理情绪评价

癫痫是慢性疾病, 患儿长期反复发作会影响照顾者对疾病的管理能力、自身的身心状态, 产生照顾负担, 从而会影响患儿的治疗效果和康复水平^[34]。因此, 关注照顾者的照顾负担和心理问题也成为居家护理的一个重要指标。

3.4.1 照顾者负担 采用照顾者负担量表 (caregiver burden inventory, CBI) 对患儿照顾者照顾负担进行评估, 包括 5 个维度 (身体性、社会生活性、时间性、精神情感性、发展受限性), 24 项内容, 每项计分 0~4 分, 总分 0~96 分, 分数越高表示负担越重^[19]。

3.4.2 焦虑、抑郁评价 采用焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS) 和抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评价患者的心理状态, SAS 和 SDS 分别有 20 个条目, SAS 的标准分中国常模分界值为 50 分, 得分越高表明其焦虑程度越重。SDS 标准分的中国常模分界值为 53 分, 得分越高表明其抑郁程度越重^[35]。延续护理强调持续提供各方面护理需求的全维度护理, 癫痫患儿的生活质量和家长的负性心理需要得到更多的关注, 及时的专业解答可协助患儿家属正确认识疾病、消除对癫痫误解和恐惧心理, 提高认知程度, 确保治疗方案的有效实施, 可改善患儿家长的负性心理^[26]。

4 护理启示

4.1 从“家长中心”回归“患儿-家庭”中心

每个患儿及其家庭都是一个独立的个体, 拥有自己的价值观、信仰和偏好。患儿的年龄和认知能力限制了他们的自主能力, 这要求医护人员在尊重患儿意愿的同时, 还需考虑家长的意愿和家庭环境。在癫痫患儿的居家护理中, 医护人员应鼓励患儿及其家庭参与制定护理计划, 尊重他们的文化背景、个人选择和决定, 并提供必要的信息和支持, 使他们能够做出知情决策。现有文献中的大多数研究是针对癫痫患儿或其照顾者而进行, 且以针对

“照顾者”而进行研究的文献居多, 研究认为提高照顾者对疾病的相关知识和对患儿的照顾能力, 可促进患儿的疾病恢复^[7, 9, 17, 21]。确实在儿童患者这一群体中, 由于儿童无论是日常生活还是疾病的康复过程均需要依赖于父母作为照顾者进行实施, 家长或监护人就在这当中起到了“患者”角色的作用, 直接参与并决定患儿疾病的治疗、护理与管理, 患儿年龄越小、这种现象就越突出; 但是随着患儿的生长发育, 他们对自身病情的理解也在不断加深, 不能忽视患儿自身对疾病的认知, 因此单纯地只针对患儿或家长实施居家护理的各项内容难以覆盖全方位的需求、难以达到预期的效果^[14]。儿童癫痫患者的知情同意权由其法定监护人行使, 医护人员需要向监护人充分解释治疗方案、风险和预期效果, 并尊重其选择; 虽然儿童无法完全理解医疗决策, 但医护人员应考虑儿童的认知水平和意愿, 尽可能与其沟通, 同样也要尊重其选择。这不仅包括治疗方案的选择, 还包括日常生活的调整、学校教育的适应等。通过增强患儿和家庭的自主性, 可以提高他们对治疗的满意度和依从性。

4.2 居家护理的核心目标是为患儿带来最大益处并避免伤害

4.2.1 居家护理的实施应利于癫痫患儿全方面的发展 居家护理应努力提供全面的护理, 包括药物治疗、心理支持、教育咨询等, 以确保患儿能够在身体、心理和社会各方面获得最佳的发展和支 持。因此居家护理的实施人群需多方合作以确保癫痫患儿得到全面照护。其中, 专业医护人员承担着诊断、治疗、教育培训、长期护理、心理支持及促进患儿自我管理、关注患儿生长发育等关键职责。社会工作者则在链接社区资源、提供家访服务、确保患儿教育权益、提供心理支持及倡导患者权益等方面发挥作用^[36-38]。家庭成员作为居家护理的主力, 必须掌握疾病知识、日常生活护理、应急处理能力、情绪支持、监测患儿生长发育, 并确保治疗和护理计划的依从性。为提升延续护理质量, 医务人员需不断更新专业知识, 社会工作者应强化资源链接和心理辅导能力, 而家庭成员则需通过教育提高疾病理解和护理技能。三方的紧密合作对于提高癫痫患儿的生活质量、确保治疗连续性和促进社会融合至关重要。

4.2.2 居家护理模式应贯穿疾病全周期, 使患儿最大化受益 现有的居家护理模式是延续住院期间的一个护理模式, 通常是护士主导, 以电话、微信、网络平台、门诊等方式进行健康教育或相关知

识技能培训, 辅助护理的时间大多集中在3~6个月, 也有1年的时间^[12, 15, 27]。癫痫管理是一个长期且持续的过程, 它应该涵盖疾病的整个周期。在这个过程中, 医疗和护理应该紧密结合, 不断评估患者及其家庭的生活质量和疾病控制情况。由于癫痫可能伴随患者多年甚至终生, 并且随着患者成长, 治疗和护理需逐渐过渡到成人医疗体系。因此, 如何实现过渡期的有效管理和延续护理是一个亟待研究的问题。医护人员需根据患儿的具体情况制定最合适的治疗方案, 不仅控制癫痫发作, 还要促进其全面发展, 包括生长发育、学习和社交能力, 以提升其整体生活质量。

4.2.3 所有护理干预都需权衡利弊, 预防伤害 癫痫是一种长期且复杂的慢性疾病, 需要长期的治疗和护理。首先, 医护人员在制定治疗方案时, 必须权衡治疗的潜在益处与其可能带来的风险。对于癫痫患儿而言, 药物治疗是常见的治疗方式, 但同时也可能伴随副作用, 如嗜睡、注意力不集中、行为改变等。因此, 医护人员需要密切监测患儿的用药反应, 及时调整药物剂量或更换药物, 以减少不良反应的发生。其次, 预防和减少医疗过程中的并发症。癫痫患儿在长期治疗过程中可能会遇到各种并发症, 如骨折、烫伤、意外伤害等。医护人员应通过提供安全指导、家庭环境评估和行为干预等措施, 帮助患儿和家庭预防这些并发症的发生。此外, 对患儿心理和情感健康的保护。癫痫的反复发作和长期治疗可能会给患儿带来心理压力和情绪困扰。医护人员应提供心理支持和情绪疏导, 帮助患儿建立积极的应对机制, 减少疾病对心理的负面影响。

4.3 创新与整合: 深度融合信息技术, 丰富护理形式与内涵

多方合作全面护理、如何结合信息化手段或者其他更好的措施做好疾病全周期的居家护理也是另一个值得深思的话题, 单纯的电话、微信等方式不足以把握住患者疾病的全周期。电话随访等传统延续护理方式耗时耗力, 难以想象在数年或终身的疾病管理过程中仅靠电话、上门服务等传统的形式, 这样的方式连续性和有效性也难以保障。微信群里的内容或消息、公众号推送的知识虽然生动形象、通俗易懂, 但是有时只是单向的信息输出, 患儿及其家庭吸收多少, 现如今面对的困难又如何, 且很多患儿都是“老病号”, 其本人或者照顾者对一些知识已经有了基本的了解, 如何结合一些信息技术突出患儿个人应该需要进行的居家护理内容,

是一个值得研究的问题。随着网络信息化的发展, 人工智能、虚拟技术等医疗领域得到广泛应用, 可以借鉴国内外先进技术, 通过可穿戴设备、App、远程虚拟技术等对患儿及其家庭进行动态监测、持续关注。护理人员应与患儿及其监护人、社区、学校等合作, 共同为患儿提供全面的居家护理服务。

4.4 拓展与深化: 完善效果评价体系, 纳入平等与社会支持维度

现有的针对居家护理效果的评价集中在患儿疾病控制情况与临床指标的坚持方面、患儿照顾者知识掌握与家庭生活质量方面、对护理工作的满意度、心理情况方面的评价。缺少对患儿心理、参与社会能力的评价、对一些经济指标与效益的评价。随着社会的发展及患儿的生长发育, 应加入对对患儿群体各种维度的评价, 还应关注对经济指标的影响。儿童癫痫患者应与其他儿童一样享有平等的就医权利和机会, 并获得优质的医疗服务。社会应给予儿童癫痫患者更多的关注和支持, 消除歧视, 帮助他们融入社会。未来应该引入关于平等就医、社会支持方面的评价, 这样才能使居家护理的效果更佳饱满。

5 小结

癫痫患儿的居家护理是改善其长期预后的关键环节, 本文系统探讨了居家护理的实践路径与启示。研究表明, 以患儿为中心的个体化、综合性护理模式, 结合奥马哈系统、多站式协作及信息化手段, 能显著提升疾病控制效果和生活质量。同时, 尊重患儿及家庭的自主权、遵循有利与无伤原则是居家护理的基础。居家护理模式是一种延续的护理方式, 涉及护理学、儿科学、神经病学、心理学、社会工作等多个学科, 体现了多学科协作的重要性, 这与现代医学教育倡导的团队合作和整合式教学理念相契合。未来需进一步强化多学科协作、创新信息技术应用, 并完善涵盖生理-心理-社会维度的评价体系。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 霍光研、刘慧蕊、王聪、战艳、黄莎、杨昆对于研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

- 1 中华医学会. 临床诊疗指南Y癫痫分册(2015修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2015: 96-100.

- 2 陈映红, 钟友娣, 谢志梅, 等. 延续性护理在癫痫患者居家照护中的应用效果. *中国医药科学*, 2019, 9(18): 134-137.
- 3 Boscarino Marilisa, Pulitano Patrizia, Di Lazzaro Vincenzo, *et al.* The effect of Perampanel on EEG spectral power and connectivity in patients with focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 2021, 132(9): 155-156.
- 4 Maizuliana Solehan Hana, Faris Mohd Yusof Ahmad, Dzulkhairi Mohd Rani Mohd, *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy among Asian: a scoping review. *Clinical Neurophysiology*, 2021, 132(8): 1082-1083.
- 5 Shortell SM, Rundall TG, Hsu J. Improving patient care by linking evidence-based medicine and evidence-based management. *The Journal of the American Medical Association*, 2007, 298(6): 673-676.
- 6 李萍, 付伟. 社区实施出院老年人延续性护理的SWOT分析. *护理学杂志*, 2010, 25(5): 81-83.
- 7 余祖琳, 潘月璐, 胡艳艳. 癫痫患儿家长对延续性护理的需求调查. *安徽卫生职业技术学院院报*, 2017, 16(6): 133-135.
- 8 韩海静, 王晓庆, 王婷. 癫痫患者延续性护理的研究进展. *中国妇幼保健健康研究*, 2017, 28(2): 22-23.
- 9 聂珊, 贾秀英. 影响癫痫儿童生活质量的相关因素分析. *贵阳医学院院报*, 2016, 41(3): 351-355.
- 10 黄锦燕. 延续护理在提高难治性癫痫患者遵医行为与生活质量中的应用效果. *护理实践与研究*, 2018, 15(7): 64-66.
- 11 冯东红. 延续护理在癫痫患者中的应用. *吉林医学*, 2017, 38(12): 2385-2386.
- 12 祝文金, 洪懿芝. 个性化延续护理模式在癫痫患儿中的应用价值评估. *吉林医学*, 2020, 41(12): 3064-3065.
- 13 石雪, 冯葵. 个性化延续性护理在门诊癫痫患儿中的应用效果. *中国当代医药*, 2020, 27(26): 241-243.
- 14 霍光研, 龚志文. 癫痫患儿疾病全周期管理共同体路径的构建. *医学与哲学*, 2022, 43(18): 21-24.
- 15 聂珊, 贾秀英. 延续性护理在门诊癫痫儿童中的应用. *检验医学与临床*, 2016, 13(18): 2633-2634.
- 16 李双子, 张萍, 王婷, 等. 不同类型及年龄癫痫患儿家属延续护理需求调查及分析. *循证护理*, 2021, 7(7): 5.
- 17 杨淑霞, 郭柳, 宋文红, 等. 癫痫患儿家长癫痫知识水平调查分析. *北京医学*, 2013, 35(4): 313-314.
- 18 王洪霞. 102例癫痫患者服药依从性差的原因分析和策略. *中国医疗前沿*, 2012, 7(2): 79.
- 19 温旭, 邓璐瑶, 曾珊. 多站式延续性护理在学龄前癫痫患儿出院后主要照顾者中的应用. *齐鲁护理杂志*, 2021, 27(24): 37-39.
- 20 黄金月, 王少玲, 周家仪. 奥马哈系统在社区护理和延续护理中的应用. *中华护理杂志*, 2010, 45(4): 320-322.
- 21 崔瑾, 郑显兰, 李双子. 奥马哈系统在癫痫患儿护理中应用的可行性研究. *中华护理杂志*, 2016, 51(7): 804-807.
- 22 崔瑾, 郑显兰, 李双子, 等. 癫痫患儿延伸照护表的构建及应用. *中华护理杂志*, 2017, 52(3): 336-341.
- 23 张婧祎, 余静, 王小妮. 以奥马哈系统为框架的延伸照护表对癫痫患儿慢性病管理质量的影响. *护理研究*, 2019, 33(1): 122-126.
- 24 伍新颜, 林秀娟, 岑海燕, 等. 多元化延续护理对癫痫患者自我管理能力及心理状态的影响. *中国当代医药*, 2019, 26(24): 245-247.
- 25 孔艳莉, 郑杰, 陈尧, 等. 多元化延续护理对大脑半球萎缩继发癫痫患者生命质量和日常生活能力的影响. *中国实用护理杂志*, 2016, 32(2): 104.
- 26 黄翠, 王娟. 添加微信平台的延续护理对生酮饮食患儿、父母及医务人员的影响. *癫痫杂志*, 2023, 9(01): 11-15.
- 27 王海勤, 邹静, 李承, 等. 为学龄前期癫痫患儿出院后主要照顾者提供健康教育的实践. *中国护理管理*, 2016, 16(3): 385-388.
- 28 刘丽, 王艳红, 吕莎莎. 个性化延续护理模式在小儿癫痫临床治疗中的应用效果评价. *贵州医药*, 2019, 43(4): 658-659.
- 29 刘志敏, 桑琳霞, 李文玲, 等. 延续护理对耐药性癫痫患儿术后生命质量和日常生活能力的影响. *护理研究*, 2022, 36(16): 3000-3002.
- 30 王彦利, 徐艳, 孙娟, 等. 以奥马哈系统理论为指导的延续性护理在癫痫患儿管理中的效果观察. *护理实践与研究*, 2021, 18(15): 2289-2292.
- 31 Engel JJ. Current concepts: surgery for seizures. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334(10): 647-652.
- 32 熊玲, 黄三三, 曹芳芳. 基于微信平台延续性护理对难治性癫痫患儿的影响. *护理实践与研究*, 2023, 20(18): 2806-2811.
- 33 刘瑞婷, 崔娜娜. 丙戊酸钠治疗不同年龄段癫痫患儿的疗效及血药浓度监测分析. *哈尔滨医药*, 2023, 43(1): 53-55.
- 34 余祖琳, 潘月璐, 胡艳艳, 等. 癫痫患儿直接照顾者心理状况及其相关影响因素研究. *护理实践与研究*, 2020, 17(10): 5-8.
- 35 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(9): 676-679.
- 36 兰孟霞, 唐咏. 癫痫患儿照顾者照顾困境的质性研究. *叙事医学*, 2023, 6(5): 324-331.
- 37 李立敏, 眭春迎, 胡海鹏, 等. 癫痫儿童入学被拒现象的伦理探讨及对策. *中国医学伦理学*, 2019, 32(12): 1612-1616.
- 38 凌慧, 周进芳. “人生进程破坏”理论视角下改善癫痫儿童困境的思考. *中国医学伦理学*, 2024, 37(7): 753-758.

收稿日期: 2026-03-30 修回日期: 2026-04-09

癫痫运动障碍性脑病的精准治疗



杨瑞涵¹, 操德智^{1,2}

1. 汕头大学医学院附属深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518000)

2. 深圳市儿童医院 癫痫中心·神经内科 (深圳 518000)

【摘要】 癫痫运动障碍性脑病 (developmental and epileptic-dyskinetic encephalopathy, DEDE) 以严重的难治性癫痫、运动障碍及智力障碍为主要特征的一组神经系统疾病, 病因复杂, 其中遗传因素尤为重要。随着分子遗传学、神经影像学、脑电生理学等多学科技术的快速发展, DEDE 的治疗正步入精准治疗时代, 本文系统综述遗传性病因、临床表现及精准治疗进展, 重点阐述不同致病基因对离子通道功能、神经递质代谢等关键环节的影响, 以及基于不同致病机制的药物治疗 (如替代疗法、改善通道功能疗法)、非药物治疗 (如生酮饮食、外科干预) 以及基因治疗, 为实现从症状控制向病因治愈的根本转变提供可能。

【关键词】 癫痫运动障碍性脑病; 发育性癫痫性脑病; 运动障碍; 基因治疗; 精准治疗

Precision therapy of developmental and epileptic-dyskinetic encephalopathy

YANG Ruihan¹, CAO Dezhi^{1,2}

1. Department of Neurology, Shenzhen children's Hospital, Shantou University Medical College, Shenzhen 518000, China

2. Department of Neurology, Epilepsy Center, Shenzhen children's Hospital, Shenzhen 518000, China

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

【Abstract】 Developmental epilepsy-dyskinetic encephalopathy (DEDE) is a collective term for a group of genetic disorders characterized by refractory involuntary (hyperkinetic) movements, often accompanied by severe drug-resistant epilepsy and developmental delay or regression, with a high rate of genetic diagnosis. Driven by multidisciplinary technologies—particularly next-generation sequencing—epilepsy genetics has made significant strides. This review delineates the landscape of genetic etiologies, clinical presentations and advancements in precision medicine for developmental epilepsy-dyskinetic encephalopathy. The manuscript focuses on how specific pathogenic genes disrupt core neurobiological processes, including ion channel function and neurotransmitter metabolism. It summarizes personalized treatment approaches already applied to certain monogenic epilepsies, heralding the era of precision medicine.

【Key words】 Developmental epileptic-dyskinetic encephalopathy; Developmental and epileptic encephalopathy; Movement disorders; Gene therapy; Precision therapy

发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一组严重且罕见的癫痫疾病, 其特征为早发癫痫 (常始于婴儿期)、发育迟缓或倒退、智力障碍及多种合并症 (如行为问题、喂养困难、睡眠障碍等)。该病具有较高的致残和致死风险, 严重影响患儿生活质量, 并给家庭以及社会带来沉重的经济 and 情感负担。DEE 病因复杂, 与遗传因素、脑结构异常、代谢紊乱、感染、免疫因素

等相关, 其中遗传因素尤为重要, 特别是新生儿起病的患者^[1,2]。近年来, 越来越多的病例报道发现发育性癫痫性脑病的患儿中存在运动障碍, 由此提出“癫痫运动障碍性脑病” (developmental and epileptic-dyskinetic encephalopathy, DEDE) 的概念。尽管这一术语尚未被国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 认证, 我们仍使用它来描述 DEE 合并运动障碍 (可表现为肌张力障碍、舞蹈症、震颤等) 的患者, 其特征为严重的难治性癫痫、运动障碍及智力障碍。运动障碍与癫痫的发生并无严格的时间顺序关系^[3-6]。随着二代及三代测序技术的发展, 尤其是全外显子测序的应

DOI: 10.7507/2096-0247.202601004

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2025A1515011883); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目 (SZSM202311028)

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



用,越来越多的基因被发现与 DEDE 相关。这些基因突变影响着广泛的生物过程,包括但不限于离子通道功能、神经递质信号传导、物质转运、细胞内信号传导、基因转录、蛋白质合成以及蛋白质的翻译后修饰等^[3, 7, 8]。这种复杂性要求在治疗 DEDE 时采取个体化治疗方案——精准医疗 (precision medicine, PM)——根据每位患者的特定遗传背景和分子机制量身定制。精准医疗 (亦称个体化医疗) 是一种新兴的医疗模式。美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 将其定义为“一种创新方法,它使用关于个体的基因组、环境和生活方式的信息来指导与医疗管理相关的决策。精准医疗的目标是为疾病的预防、诊断和治疗提供更精确的方法。”相较于传统医疗的“一刀切”模式,精准医学旨在通过更精确的诊断和治疗提高患者的生存质量和治疗效果,同时减少医疗资源浪费^[9]。随着人类基因组计划等大规模生物数据库的建立,以及基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、表观基因组学和微生物组学等患者特征分析技术的不断进步,结合大数据分析工具的应用和神经影像学及脑电图技术的最新发展,越来越多的患者得以明确其潜在的致病原因。这些进展为精准医疗在癫痫治疗中的广泛应用奠定了坚实的基础^[10-12]。癫痫运动障碍性脑病作为复杂的神经系统疾病,其精准治疗已成为当前医学研究的热点之一。以下是综合当前最新研究文献对其精准治疗的系统阐述:

1 DEDE 遗传学病因

在 DEE 的遗传学研究中,发现新发突变在 DEE 的发病机制中扮演着至关重要的角色,而拷贝数变异 (copy number variants, CNVs) 亦被证实与 DEE 风险增加相关^[13, 14]。大量基因已在 DEDE 患者中得到验证,如 *ARX*、*STXBPI*、*GNAO1*、*FOXG1*、*GRIN2B*、*CDKL5*、*GABRA2*、*CYFIP2*、*EEF1A2*、*SCN8A*、*SCN2A*、*SCN1A*、*GRIN1*、*GRIN2A*、*PIGP*、*HECW2*、*TBL1XR1*、*ALG13*、*SETD5* 等^[3, 7, 8]。这要求针对 DEDE 的精准治疗策略需要深入识别潜在的致病性基因突变,明确这些突变如何导致生理功能的异常,并系统评估旨在逆转或抑制这些功能改变的治疗干预的效果。详见表 1。

1.1 离子通道

位于染色体 2q24.3 位置的 *SCN1A* 基因编码 I 型钠通道 Nav1.1 的 α 亚基,是 γ -氨基丁酸 (γ -氨基丁酸, GABA) 能中间神经元中发挥主要功能的钠离

子通道,在这些神经元的轴突初始段表达。该基因变异引起的蛋白质功能丧失 (loss of function, LOF) 会导致 GABA 能中间神经元的兴奋性显著下降,进而使其对神经网络的抑制性调控作用减弱^[15, 16]。*SCN1A* 是临床中识别的最为常见的癫痫相关致病基因之一,对于既往健康的婴儿,在发热期间出现单侧阵挛性癫痫发作,初步可能怀疑其患有局灶性癫痫。然而,通过基因检测,在超过 90% 的病例中可发现 *SCN1A* 基因存在致病性变异,从而确诊为 Dravet 综合征,且这种情况通常发生在该综合征的全部临床诊断标准显现之前^[17]。与 *SCN1A* 基因变异相关的表型谱系广泛,至今已有多种变异形式被报道,从严重的发育性癫痫性脑病 (如早发性婴儿发育性癫痫性脑病、Dravet 综合征) 到相对较轻的遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 (genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)。研究表明, GABA 能神经元的功能障碍与 Dravet 综合征的发病机制密切相关,同时 *SCN1A* 基因 LOF 突变的严重性与临床表现的严重程度呈正相关^[18, 19]。

1.2 神经递质通道

位于染色体 12p13.1 位置的 *GRIN2B* 基因,编码 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体亚单位。NMDA 受体是中枢神经系统中重要的离子型谷氨酸受体,参与神经信号的传递,特别是在大脑的兴奋性突触传递中调节慢速的钙离子通道^[20]。该基因变异可引起 West 综合征、Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 及 DEE 等。在由 *GRIN2B* 基因变异引发的癫痫性脑病病例中,功能获得型 (gain-of-function, GOF) 变异与疾病的发病机制密切相关。这类变异导致 NMDA 受体的功能异常增强,进而引起神经元的异常过度兴奋性,这被认为是诱发癫痫发作的潜在机制^[21, 22]。

1.3 细胞代谢及信号转导

位于染色体 Xp22.13 位置的 *ARX* 基因,编码的蛋白质含有 562 个氨基酸,是一种转录调节因子,在调控大脑发育过程中扮演关键角色。该基因的变异与一系列神经系统疾病有密切联系,如 X 连锁隐性婴儿痉挛症、X 连锁无脑回伴生殖器发育不良 (X-linked lissencephaly with abnormal genitalia, XLAG)、X 连锁非特异性精神发育迟缓、婴儿期早发性肌阵挛性脑病,以及 Partingto 综合征等^[23, 24]。其致病变异具有显著的基因型-表型相关性,如功能丧失型等位基因会导致神经发育表型,例如 XLAG, 而结构域外的错义变异通常会导致一系列广泛的 DEE/

表 1 DEDE 致病基因分类

功能类别	相关基因
离子\神经递质通道	SCN1A、SCN2A、SCN8A、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、GABRA2
突触功能及可塑性	STXBPI、CYFIP2、CDKL5、GNAO1、EEF1A2
细胞代谢及信号转导	ARX、FOXG1、TBL1XR1、SETD5、ALDH7A1
蛋白质合成与修饰	EEF1A2、ALG13、PIGP

DEDE 表型，这些表型的大脑皮层结构大致正常，如早发性婴儿发育性癫痫性脑病、婴儿痉挛症或肌阵挛性癫痫^[25]。

2 DEDE 临床表现

2.1 癫痫

DEDE 患者通常在婴幼儿期开始出现癫痫发作，且往往难以通过常规抗癫痫药物控制，多表现为药物难治性癫痫。患者可能出现多种发作类型，包括全身性强直-阵挛发作、局灶性发作、肌阵挛发作、失张力发作等，比如大田原综合征 (Ohtahara syndrome, OS)、LGS 等^[2, 26]；其脑电图异常亦有多种表现形式，如暴发-抑制、慢波睡眠期持续棘慢复合波、高度失律、局灶性异常、多灶性及广泛性放电等^[27]。

2.2 运动障碍

DEDE 患者的运动障碍具有多样性，并与潜在生物学机制密切相关。在一项涉及 77 例遗传性 DEE 患者组成的大型国际队列中，研究人员对这些运动障碍进行分类，并分析特定运动障碍模式是否反映潜在生物学功能障碍。研究结果显示，刻板行为和肌张力障碍是最常见的运动障碍，分别占 48% 和 44%；其次是舞蹈症 (23%)、肌阵挛 (18%)、共济失调 (12%)、震颤 (9%) 以及运动功能减退 (8%)。47% 的患者同时存在多种运动障碍组合。该研究还发现离子通道病或突触囊泡运输缺陷的患者更容易出现肌张力障碍，而转录缺陷患者更常见刻板行为^[28]。

2.3 合并症

DEDE 患者除了早发性、难治性癫痫及运动障碍以外，还可出现多种合并症。智力障碍是 DEDE 患者中一个普遍存在的合并症，STXBPI 脑病患者几乎全部 (95%) 有智力障碍，且大多数为中度至重度^[29]。一项研究显示，超过 80% 的 SCN8A 相关疾病患者表现出睡眠障碍，主要表现为睡眠不稳定，尤其是入睡和维持睡眠的困难。这些睡眠障碍在严重 DEE 患者中的发生率为 96%，在持续癫痫发作的患者中为 93%，并且在睡眠相关癫痫发作的患

者中更为严重^[30]。此外，还可合并孤独症谱系障碍和行为问题、胃肠道问题，以及死亡率增加等，这些合并症对患者的生活质量和日常功能产生显著影响^[31]。

3 DEDE 的精准治疗

3.1 药物治疗

3.1.1 替代疗法 多用于遗传代谢相关疾病，如吡哆醇依赖性癫痫 (pyridoxine dependent epilepsy, PDE)。PDE 是一种罕见的遗传性疾病，由位于 5 号染色体的 ALDH7A1 基因发生双等位基因突变引起，属于常染色体隐性遗传。2022 年，国际抗癫痫联盟 (ILAE) 正式将其命名为吡哆醇依赖性 (ALDH7A1) 发育性癫痫性脑病 [pyridoxine-dependent (ALDH7A1) developmental and epileptic encephalopathies, PD-DEE]，并将其归类为新生儿及婴儿期起病的癫痫综合征中的一种特定病因性癫痫综合征。这一命名和分类反映了该病的临床特征、遗传基础以及对吡哆醇治疗的特定依赖性^[32]。ALDH7A1 基因负责编码 α -氨基己二酸半醛脱氢酶，这种酶在赖氨酸代谢过程中发挥着关键作用，主要负责将 α -氨基己二酸半醛 (α -AASA) 转化为 α -氨基己二酸。当该酶的活性因基因突变而受损时， α -AASA 及其代谢产物哌啶酸 (piperidinecarboxylic acid, PA) 和 Δ 1-四氢吡啶-6-羧酸 (P6C) 会在体内异常积累。同时因 P6C 能够与磷酸吡哆醛 (pyridoxal-5-phosphate, PLP) 发生非酶促缩合反应，由此导致 PLP 的继发性耗竭。PLP 是维生素 B6 的活性形式，在神经递质的合成过程中扮演着重要角色，尤其是对 GABA 的生物合成至关重要。GABA 是中枢神经系统的主要抑制性神经递质，PLP 的耗竭会干扰 GABA 的合成，从而削弱神经元的抑制作用，最终引起癫痫发作。鉴于吡哆醇 (维生素 B6) 在体内可转化为 PLP，因此，对于 PDE 患者，大剂量吡哆醇治疗可有效控制癫痫发作，而传统的抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 则效果不佳^[33-35]。此外，PDE 患者常伴有运动障碍，如肌张力障碍、震颤等表现，尤其是在癫痫控制不佳时更

为明显。吡哆醇替代治疗不仅能够有效控制癫痫发作,还可一定程度上缓解运动障碍症状,尤其是在早期诊断并规范治疗的患者中效果更佳^[36-38]。

3.1.2 改善通道功能疗法 多用于致病变异引起通道功能异常所致的疾病,如上文提及的 *SCN1A* 基因 LOF 突变导致的 Dravet 综合征,一种婴幼儿期起病的严重癫痫性脑病,其典型临床表现始于 6 月龄左右,初期多由发热因素诱发持续时间较长的惊厥发作。随着病程进展,患儿的发作形式呈现多样化趋势,可相继出现肌阵挛性抽搐、非典型失神发作等复杂症状。在神经电生理方面,该综合征的脑电图特征随年龄增长而动态演变:发病初期(1 岁前)的发作间期脑电图(electroencephalogram, EEG)检查结果往往处于正常范围;随疾病进展,EEG 逐渐显现异常放电模式,包括广泛性棘慢波、多棘慢波复合波,以及局灶性或多灶性癫痫样放电等特征性改变。大量临床实践观察到使用钠通道阻滞剂(如卡马西平、拉莫三嗪和苯妥英钠等)可加剧癫痫发作^[39-41],因此,在 DS 患者的治疗中应避免使用这些药物。相反,由 *SCN1A* 基因 GOF 突变引起的 DEE 则应使用钠离子通道阻滞剂^[42]。

3.2 非药物治疗

3.2.1 生酮饮食 是一种高脂肪、适量蛋白质和低碳水化合物的饮食模式,近年来在治疗某些难治性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)及 DEE 中显示出潜在的治疗价值,作为继发于葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter type 1, GLUT1)转运体缺乏症的癫痫发作的精准治疗方案。在一项涉及 90 例中国 GLUT1 转运体缺乏症患者的大型队列研究中,69 例(77%)发生癫痫发作,58 例(68%)出现运动障碍;在生酮饮食治疗后,57 例患者中有 47 例(82%)控制了癫痫发作,其中有 18 例(38%)运动障碍缓解,26 例(55%)有所改善;同时,还可观察到 25 例未生酮饮食的患者运动障碍有所进展,且在 2~18 岁之间恶化^[43]。研究表明,生酮饮食可能通过多种机制影响癫痫发作,包括改变神经元的代谢途径、降低兴奋性神经递质的活性、增强 GABA 介导的抑制作用以及减少氧化应激和神经炎症^[44, 45]。近几年有研究利用全基因组测序技术等手段,筛选出了对生酮饮食治疗反应良好(如 *SCN1A*、*SCN2A*、*KCNQ2*、*STXBP1* 等)与疗效不佳(如 *CDYL*、*CDK15* 等)相关的候选基因^[46, 47]。

3.2.2 外科手术 近年来,随着外科学和神经成像技术的进步,公众对癫痫手术治疗的理解和接受度有所提高。对于存在明确脑部局部病变、单侧大脑

半球明显癫痫放电倾向且对抗癫痫药物无反应的难治性癫痫患者,经严格的术前评估(包括 MRI、EEG-fMRI、HD-EEG、PET、SPECT 等),可考虑手术干预作为根治性治疗手段,这可能有助于改善患者认知功能及发育预后。常见的手术方法包括病灶切除、大脑半球离断术、胼胝体切开术、神经调控术[包括深部脑刺激(DBS)、迷走神经刺激术(VNS)]^[48]。而对于难治性运动障碍,当充分、规范的内科治疗(包括抗胆碱能药物、苯二氮卓类药物、骨骼肌松弛剂、肉毒素注射等)疗效欠佳时,手术干预成为重要的治疗选择。其中,以 DBS 为核心的功能神经外科技术,近年来在治疗药物难治性癫痫合并运动障碍(尤其以肌张力障碍为主)的患者中显示出巨大潜力,有研究表明携带 *TOR1A*、*SGCE*、*PANK2* 和 *TAF1* 基因变异的患者对 DBS 治疗产生良好效果的可能性大。值得注意的是,部分 DYT-TOR1A 患者及少数 *SGCE*、*KMT2B*、*THAP1*、*GNAO1*、*TAF1* 基因变异病例疗效尤为突出,其痉挛症状改善率超过 80%^[49-51]。

3.3 基因治疗

是一种前沿的治疗策略,旨在通过将外源性遗传物质引入患者体内以获得长期疗效。目前基因治疗在癫痫领域的应用,主要涉及三种方法:应用反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)进行 RNA 靶向基因治疗、腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导的基因治疗,以及基于成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)的基因编辑疗法。

作为一种潜在的基因治疗策略,ASOs 已被证实能长期抑制特定基因的表达,这些分子可针对功能获得性突变发挥作用,并且能以等位基因特异性的方式应用于癫痫治疗,为患者提供全新治疗选择。ASOs 基于碱基配对原则与靶向 mRNA 结合,精准调控特定基因的翻译,从而下调蛋白质的表达,这为由特定基因突变引起的癫痫综合征患者带来新的希望。随着基因治疗技术的不断突破,ASOs 在癫痫治疗中的应用前景广阔,有望提供更精准高效的治疗方案^[52]。此外,近期有科研团队开发了一种新型 AAV 载体——BI-hTfR1,该载体通过特异性结合人转铁蛋白受体(hTfR1),提升药物血脑屏障通过率,介导有效的中枢神经系统范围内的基因传递。与传统的 AAV9 载体相比,BI-hTfR1 在人源化小鼠模型中的大脑内积累水平高出 40~50 倍,且能靶向大部分神经元和星形胶质细胞。这项突破性成果为中枢神经系统疾病的基因治疗提供了新策略,为未来基于 AAV 的基因治疗开辟

了新路径^[53]。CRISPR-Cas9 系统作为革命性基因编辑技术,通过设计特异性导向 RNA (gRNA) 与 Cas9 核酸酶复合体,实现精准定位并切割特定的基因位点。该技术展现出治疗遗传性疾病(尤其是单基因遗传性疾病)的巨大潜力。在癫痫治疗领域,CRISPR-Cas9 应用主要聚焦于修复或敲除致病基因以实现根治或症状缓解。尽管前景广阔,但将其转化为临床实践仍面临多重挑战,例如提高基因编辑的特异性和效率(如安全递送、分子稳定性和脱靶效应)等,除技术安全外,伦理问题及其治理仍是主要焦点^[54]。

4 总结与展望

随着分子遗传学、神经影像学和脑电生理学等多学科快速发展,癫痫研究正迈入精准医疗的新纪元。对癫痫病因学(包括遗传性、免疫性、结构性和代谢性等因素)的理解不断深入,使得我们能够为越来越多的患者精准识别出治疗靶点。这些靶点不仅可用于 ASMs 的开发,更是癫痫病因治疗的策略,这标志着治疗模式的重大转变——我们正踏入以癫痫根本病因和分子机制为靶点的新时代。基因治疗,作为精准治疗的典范,无疑将革新单基因遗传性癫痫的治疗策略,若在疾病早期应用甚至是作为预防措施,可能发挥最大疗效。而精准治疗依赖于精准诊断,这便要求深入研究疾病的遗传背景、分子机制、生物标志物及患者个体差异。因此,未来挑战不仅在于早期识别癫痫病因(包括筛选合适的易感性生物标志物等检查方法)还需开发更多新型诊断工具。未来,随着精准医学的不断发展及应用,有望实现预防性治疗策略、阻止癫痫的发生(包括癫痫发作及其合并症),并为患者提供更个性化、更有效的治疗方案。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 杨瑞涵负责论文撰写和修改,操德智参与了论文的选题、论文审核和修改。

参考文献

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Palmer EE, Howell K, Scheffer IE. Natural history studies and clinical trial readiness for genetic developmental and epileptic encephalopathies. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1432-1444.
- Arisaka A, Nakashima M, Kumada S, *et al.* Association of early-onset epileptic encephalopathy with involuntary movements - case series and literature review. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 15: 100417.
- Carvill GL, Helbig KL, Myers CT, *et al.* Damaging de novo missense variants in EEF1A2 lead to a developmental and degenerative epileptic-dyskinetic encephalopathy. *Hum Mutat*, 2020, 41(7): 1263-1279.
- Tian M, Chen J, Li J, *et al.* Damaging novel mutations in PIGN cause developmental epileptic-dyskinetic encephalopathy: a case report. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 222.
- Gorman KM, Peters CH, Lynch B, *et al.* Persistent sodium currents in SCN1A developmental and degenerative epileptic dyskinetic encephalopathy. *Brain Commun*, 2021, 3(4): fcab235.
- Papandreou A, Danti FR, Spaul R, *et al.* The expanding spectrum of movement disorders in genetic epilepsies. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(2): 178-191.
- Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M, *et al.* High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders. *Brain Dev*, 2016, 38(3): 285-292.
- Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington (DC), 2011.
- McGrath S, Ghersi D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. *BMC Med Genomics*, 2016, 9(1): 23.
- Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(12): 674-688.
- Naithani N, Sinha S, Misra P, *et al.* Precision medicine: concept and tools. *Med J Armed Forces India*, 2021, 77(3): 249-257.
- Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, *et al.* Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain*, 2020, 143(7): 2106-2118.
- Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, *et al.* High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(5): 664-685.
- Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, *et al.* Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci*, 2006, 9(9): 1142-1149.
- Oliva M, Berkovic SF, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(11): 1849-1859.
- Hattori J, Ouchida M, Ono J, *et al.* A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 626-633.
- Prontera P, Sarchielli P, Caproni S, *et al.* Epilepsy in hemiplegic migraine: Genetic mutations and clinical implications. *Cephalalgia*, 2018, 38(2): 361-373.
- Mantegazza M, Cestele S. Pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy: Similarities and differences. *Neurosci Lett*, 2018, 667: 92-102.
- Hu C, Chen W, Myers SJ, *et al.* Human GRIN2B variants in neurodevelopmental disorders. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(2): 115-121.
- Addis L, Virdee JK, Vidler LR, *et al.* Epilepsy-associated GRIN2A mutations reduce NMDA receptor trafficking and agonist potency - molecular profiling and functional rescue. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 66.
- Schidlitzki A, Twele F, Klee R, *et al.* A combination of NMDA and AMPA receptor antagonists retards granule cell dispersion and epileptogenesis in a model of acquired epilepsy. *Sci Rep*, 2017, 7(1):

- 12191.
- 23 Géczy J, Cloosterman D, Partington M. ARX: a gene for all seasons. *Current opinion in genetics & development*, 2006, 16(3): 308-316.
- 24 Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, *et al.* Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet*, 2002, 32(3): 359-369.
- 25 Friocourt G, Parnavelas J. Mutations in ARX Result in several defects involving GABAergic neurons. *frontiers in cellular neuroscience*, 2010, 4: 4.
- 26 Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 3): S59-S67.
- 27 Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442.
- 28 van der Veen S, Tse GTW, Ferretti A, *et al.* Movement disorders in patients with genetic developmental and epileptic encephalopathies. *Neurology*, 2023, 101(19): e1884-e1892.
- 29 Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, *et al.* STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(10): 954-962.
- 30 Furia F, Johannesen KM, Bonardi CM, *et al.* Sleep disturbances in SCN8A-related disorders. *Epilepsia Open*, 2024, 9(6): 2186-2197.
- 31 Scheffer IE, Zuberi S, Mefford HC, *et al.* Developmental and epileptic encephalopathies. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 61.
- 32 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 33 Struys E, Bok L, Emal D, *et al.* The measurement of urinary Δ^1 -piperidine-6-carboxylate, the alter ego of α -aminoacidip semialdehyde, in Antiquitin deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 2012, 35(5): 909-916.
- 34 Struys EA, Jakobs C. Metabolism of lysine in alpha-aminoacidip semialdehyde dehydrogenase-deficient fibroblasts: evidence for an alternative pathway of pipercolic acid formation. *FEBS Lett*, 2010, 584(1): 181-186.
- 35 Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Jr., *et al.* Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*, 2011, 104(1-2): 48-60.
- 36 Saini L, Krishna D, Gunasekaran PK, *et al.* Pyridoxine-dependent epilepsy: a treatable epilepsy syndrome presenting with dystonia and congenital cataracts with a novel mutation. *Mov Disord Clin Pract*, 2023, 10(3): 521-523.
- 37 Yu X, Zhang X, Qiu S, *et al.* Analysis of clinical features and genetic variants in Chinese children with pyridoxine-dependent epilepsy: a case series study. *Front Neurol*, 2025, 16: 1609600.
- 38 Falsaperla R, Sciacca M, Collotta AD, *et al.* PYRIDOXINE-dependent epilepsy (PDE): An observational study of neonatal cases on the role of pyridoxine in patients treated with standard anti-seizure medications. *Seizure*, 2024, 118: 156-163.
- 39 Saito Y, Oguni H, Awaya Y, *et al.* Phenytoin-induced choreoathetosis in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neuropediatrics*, 2001, 32(5): 231-235.
- 40 Horn CS, Ater SB, Hurst DL. Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents. *Pediatr Neurol*. 1986, 2(6): 340-345.
- 41 Guerrini R, Dravet C, Genton P, *et al.* Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998, 39(5): 508-512.
- 42 Castro MJ, Stam AH, Lemos C, *et al.* First mutation in the voltage-gated Nav1. 1 subunit gene SCN1A with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia*, 2009, 29(3): 308-313.
- 43 Zhang MJ, Zhang SM, Zhang QP, *et al.* Clinical and genetic characteristics of glucose transporter 1 deficiency syndrome in a large cohort of Chinese patients. *World J Pediatr*, 2025, 21(3): 274-283.
- 44 Liu Y, Fan L, Yang H, *et al.* Ketogenic therapy towards precision medicine for brain diseases. *Front Nutr*, 2024, 11: 1266690.
- 45 Falsaperla R, Sortino V, Striano P, *et al.* Is ketogenic diet a 'precision medicine'? Recent developments and future challenges. *Eur J Paediatr Neurol*, 2024, 48: 13-16.
- 46 Schoeler NE, Leu C, Balestrini S, *et al.* Genome-wide association study: Exploring the genetic basis for responsiveness to ketogenic dietary therapies for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1557-1566.
- 47 Ko A, Jung DE, Kim SH, *et al.* The efficacy of ketogenic diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy. *Front Neurol*, 2018, 9: 530.
- 48 Jayalakshmi S, Vooturi S, Gupta S, *et al.* Epilepsy surgery in children. *Neurol India*, 2017, 65(3): 485-492.
- 49 Indelicato E, Carmona-Hidalgo B, Quintero J, *et al.* Efficacy of deep brain stimulation for the treatment of monogenic dystonia symptoms: a systematic review. *Eur J Neurol*, 2026, 33(1): e70490.
- 50 Benato A, Carecchio M, Burlina A, *et al.* Long-term effect of subthalamic and pallidal deep brain stimulation for status dystonicus in children with methylmalonic acidemia and GNAO1 mutation. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126(6): 739-757.
- 51 Honey CM, Malhotra AK, Tarailo-Graovac M, *et al.* GNAO1 mutation-induced pediatric dystonic storm rescue with pallidal deep brain stimulation. *J Child Neurol*, 2018, 33(6): 413-416.
- 52 Epi PMC. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurol*, 2015, 14(12): 1219-1228.
- 53 Huang Q, Chan KY, Lou S, *et al.* An AAV capsid reprogrammed to bind human Transferrin Receptor mediates brain-wide gene delivery. *bioRxiv*, 2023.
- 54 Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, *et al.* Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies. *Neurology*, 2021, 97(17): 817-831.

收稿日期: 2026-01-19 修回日期: 2026-02-04

以癫痫样发作表现的卵圆孔未闭 二例并文献复习



曹荣汇¹, 徐维灿¹, 王继业¹, 刘震², 周树虎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)

【关键词】 卵圆孔未闭; 癫痫; 发泡试验; 封堵术

文章总结二例以癫痫样发作表现的卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)患者的临床资料,并复习相关文献,以提高临床对此类疾病的认识。方法:回顾性分析两例表现为反复癫痫样发作但常规抗癫痫药物治疗无效患者的临床资料、辅助检查结果及诊疗经过。两例患者均有长期的癫痫样症状发作史,且视频脑电图及颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查均为阴性。经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)发泡试验及右心声学造影均证实存在大量右向左分流,确诊为PFO。两例患者均接受经皮卵圆孔未闭封堵术,术后随访6个月,癫痫样发作症状均完全消失。对于脑电图检查阴性且抗癫痫发作药物治疗无效的“难治性”癫痫样症状患者,应考虑到PFO的可能。TCD发泡试验及右心声学造影是有效的筛查手段,卵圆孔封堵术可显著改善此类患者的癫痫样发作表现。本研究济宁医学院附属医院伦理委员会批准(2023-04-B002)及患者知情同意。

临床资料 病例1:患者,女,20岁,因“发作性意识不清13年”入院。患者13年前情绪激动后出现发作性意识不清、肢体抽搐,伴牙关紧闭,持续数分钟缓解,发作频率每月1次到数月1次不等。发作前常有头痛(以左侧颞侧为著)伴恶心,随后出现意识不清及肢体对称性抽搐,无双眼凝视,无口吐泡沫,无大小便失禁,抽搐约5分钟后停止,意识逐渐转清。头痛通常持续约1天缓解。患者曾就诊于当地医院,颅脑MRI及视频脑电图检查均未见异常,诊断为“癫痫”,予以“丙戊酸钠、卡马西平”等药物治疗,效果不佳,患者自行停药,仍偶有短暂肢体抽搐发作。为求进一步诊治

遂来我院就诊,入院查体:T 36.5℃,P 104次/分,R 20次/分,Bp 108/72 mmHg。神志清,精神差,言语流利。皮肤颜色均一,弹性良好,无发绀、黄染,无皮下结节、肿块等。无双侧瞳孔等大形圆,对光反射存在。双鼻唇沟对称,伸舌居中。颈软,四肢肌力、肌张力正常,双侧病理征阴性。四肢腱反射对称存在。辅助检查:颅脑MRI平扫及弥散加权成像+癫痫特殊序列未见明显异常。TCD发泡试验:经右侧颞后窗,深度48 mm、60 mm监测右侧大脑中动脉血流,平静呼吸注射激活生理盐水20s内未探及微栓子信号,注射激活生理盐水配合瓦氏呼吸20s内探及帘帘状微栓子信号(正常值<10个微泡),提示TCD微发泡试验阳性,存在右向左分流(潜在型,大量分流)。右心声学造影:右心声学造影阳性(RLS III级)。排除手术禁忌后在局部浸润麻醉下行经皮卵圆孔未闭封堵术,手术顺利。脑电图未见异常。详见图1、图2。术后给予阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片等药物治疗3个月。术后1、3、6个月时随访,患者未再出现癫痫样症状发作。

病例2:患者,男,30岁,因“发作性视物发黑3个月余”入院。患者近3个月来常于活动后出现发作性视物发黑,每次发作持续2小时左右,伴手脚麻木、说话不清,无意识不清,无恶心、呕吐,休息后可自行缓解,期间多次发作。患者诉5月龄时曾出现“癫痫发作”,表现为目光呆滞、双眼凝视、呼之不应、动作中断,曾就诊于北京某三甲医院,诊断为“癫痫”。当时行视频脑电监测、颅脑磁共振等检查均未见异常,给予抗癫痫药物治疗,具体名称记忆不清,8月龄时癫痫症状消失,此后未再治疗。患者既往有15年余偏头痛病史,主要表现为双侧颞部酸痛不适,初时每年发作3~4次,后频繁至每2~3周发作1次,无头晕,无



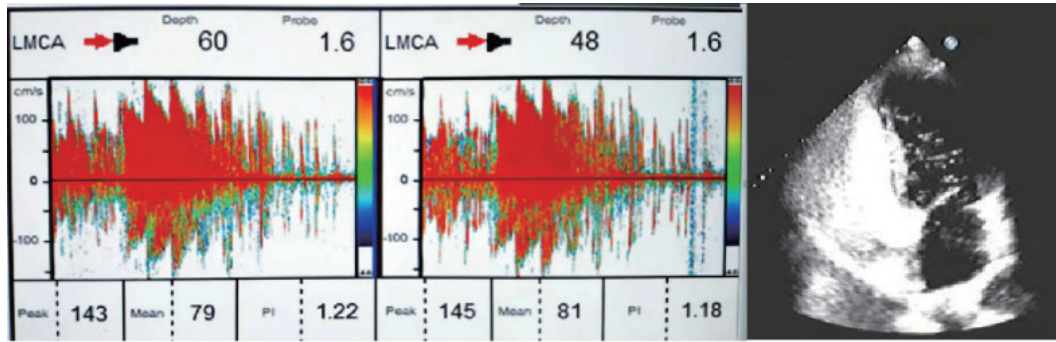


图1 病例1 TCD 发泡试验及右心声学造影

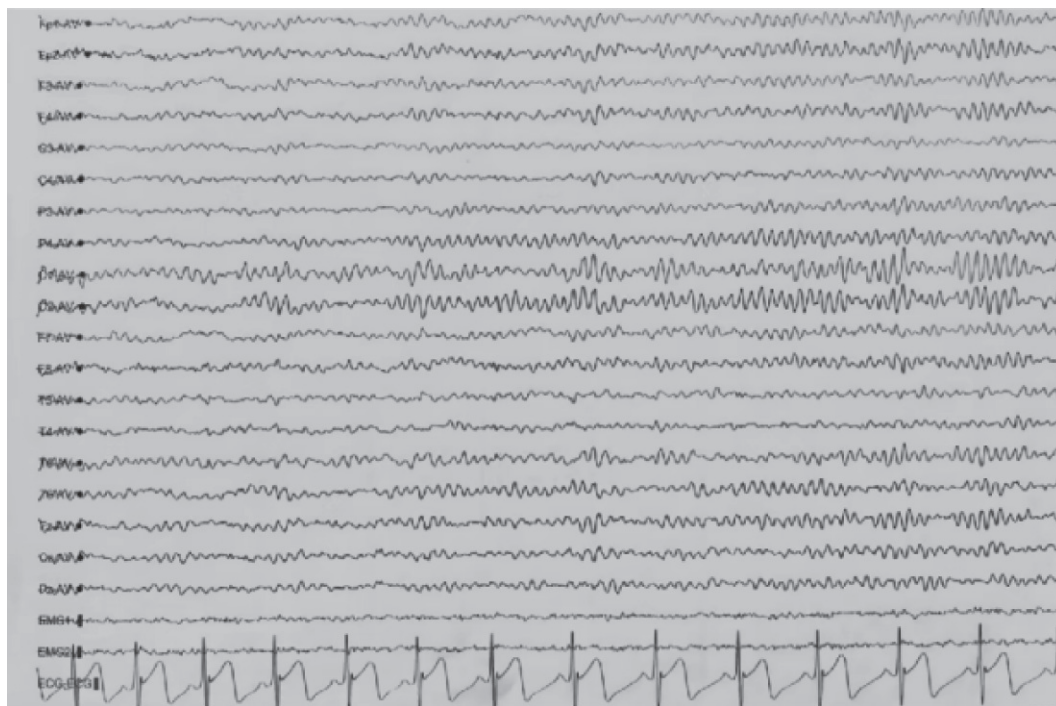


图2 病例1 脑电图未见明显异常

恶心、呕吐等，服用“布洛芬缓释片”症状可缓解，未系统诊治。入院查体：T 36.5℃，P 80次/分，R 20次/分，BP 122/81 mmHg，神志清，精神可，言语流利。皮肤颜色均一，弹性良好，无发绀、黄染，无皮下结节、肿块等。双侧瞳孔等大形圆，对光反射存在。双鼻唇沟对称，伸舌居中。颈软，四肢肌力、肌张力正常，双病理征阴性。入院后行视频脑电监测、颅脑癫痫序列磁共振检查均未见异常，给予“丙戊酸钠”药物抗癫痫治疗无效。辅助检查：TCD微发泡试验：经左侧颞后窗，深度48 mm、60 mm 监测左侧大脑中动脉血流，平静呼吸注射激活生理盐水 20 s 内未探及微栓子信号，注射激活生理盐水配合瓦氏呼吸 20 s 内探及雨帘状微栓子信号，提示 TCD 发泡试验阳性，存在右向左分流（潜在型，大量分流）。右心声学造影阳性（RLS，Ⅲ级），提示右向左分流。排除禁忌后在局

部浸润麻醉下行经皮卵圆孔未闭封堵术，手术顺利。脑电图未见异常。详见图 3、图 4。术后给予阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片等药物治疗 3 个月。术后 1、3、6 个月随访，癫痫样症状未再发作，偏头痛症状明显改善。

讨论 卵圆孔是胎儿期心脏房间隔的生理性通道，允许含氧血液从右心房进入左心房，以维持胎儿血液循环^[1]。在胎儿出生后，随着肺血流量的增加，左心房压力超过右心房的压力，卵圆孔会随之关闭^[2]。然而，仍有 25% 的人群会出现卵圆孔未关闭或关闭不全，称之为卵圆孔未闭^[3]。大多数的 PFO 患者终身可无症状，部分患者可由于存在右向左分流表现为隐源性卒中、头痛、减压病、低氧血症等^[4]。PFO 导致临床症状的机制主要包括：① 低氧血症：当存在右向左分流时，静脉血直接进入左心房，导致动脉血氧饱和度下降，引起低氧血症^[5]；

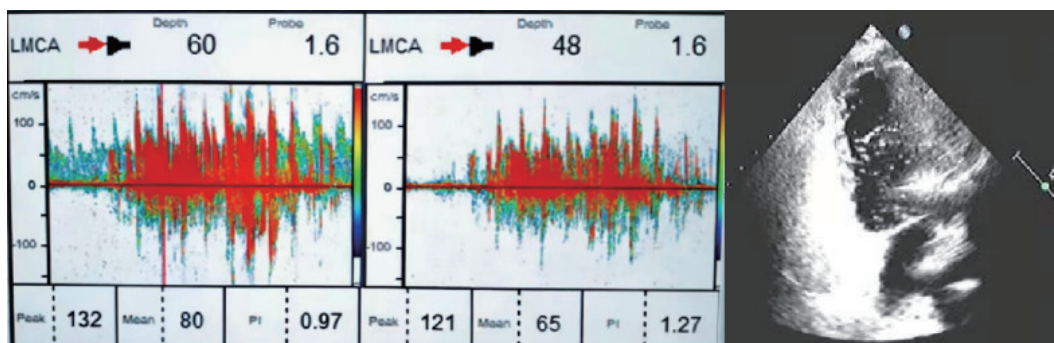


图3 病例2 TCD 发泡试验及右心声学造影

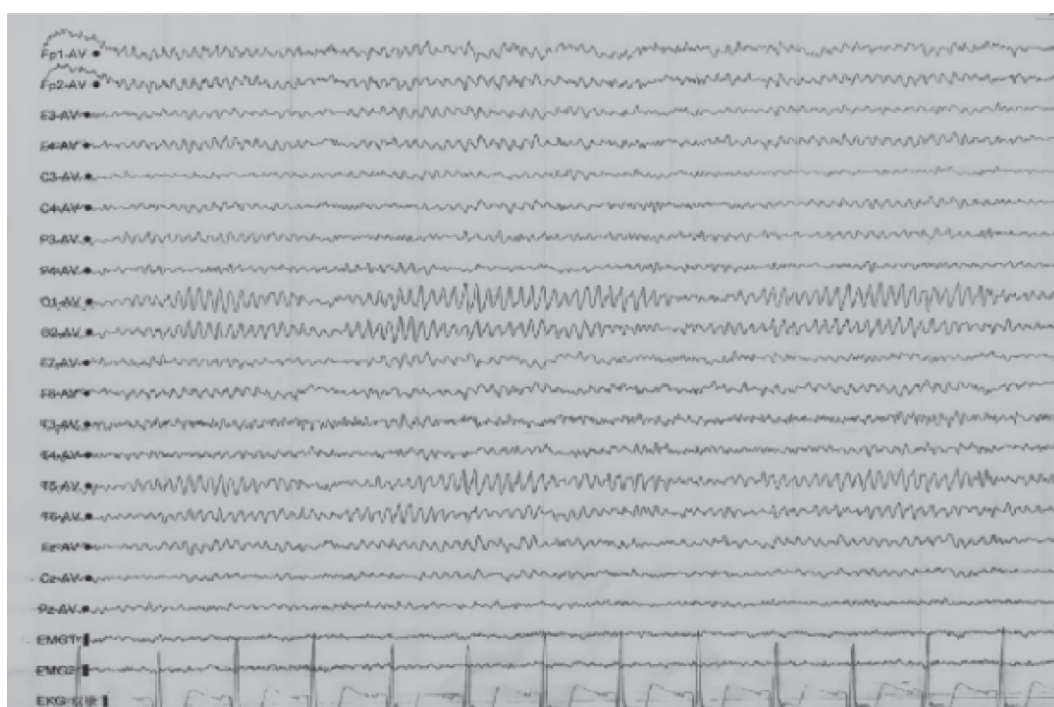


图4 病例2 脑电图未见明显异常

② 血管活性物质异常：本应在肺循环代谢的血管活性物质（如 5-羟色胺）绕过肺脏直接进入体循环，高浓度 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）刺激大脑相关受体，可诱发偏头痛发作^[6]；③ 矛盾性栓塞：静脉系统的微小血栓通过未闭的卵圆孔进入动脉系统，导致脑栓塞或短暂性脑缺血发作^[7]；④ 可能的高凝状态导致卵圆孔原位血栓形成和心律失常等机制使得 PFO 患者更容易发生隐源性卒中^[7]。有研究发现，PFO 相关性卒中约占青年缺血性卒中的 40%^[1]。而对于大部分 PFO 患者，这些症状都能通过卵圆孔封堵而得到有效的缓解。

近年来，PFO 与癫痫样发作的关系日益受到关注。虽然我们对 PFO 导致临床症状的机制还在不断地探索，但由于卵圆孔的特殊性以及 PFO 导致的临床症状的复杂性和多样性，我们对于这方面的了解仍知之甚少。癫痫是当大脑受到多种因素干

扰时，脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征。而在所有具有大脑的动物中，都可以通过特定的方式来诱发癫痫发作，但癫痫患者的大脑引发癫痫发作的阈值较低^[8]。PFO 有可能与癫痫共患，甚至增加癫痫的发作风险，或由于上述机制影响大脑从而产生癫痫样发作表现。PFO 与癫痫样发作的显著增加相关，而接受 PFO 封堵术的患者出现癫痫样发作的风险可明显降低^[9]。同时在确诊癫痫的患者中，筛查发现 PFO 的比例明显高于无癫痫组，在药物难治性癫痫患者中这一比例更显著增高^[10]，这表明两者之间可能存在联系。结合相关研究及上述两例患者，考虑 PFO 与癫痫样发作的可能机制有以下几个方面，首先有研究发现，PFO 右向左分流可能是导致药物难治性癫痫的一个独立危险因素，PFO 导致的慢性低氧可能降低了癫痫发作的阈值^[11]，其次，PFO 右向左分流破坏了 5-HT



的肺清除机制,增加脑循环中 5-HT 浓度。5-HT 作为一种神经递质,其水平异常可能参与癫痫的病理生理过程^[6],5-HT 的异常升高可能是产生癫痫样发作的一个原因。另外,PFO 引发的矛盾性栓塞可导致短暂性脑缺血发作,临床表现可出现肢体抽搐、意识障碍、双眼凝视等典型癫痫样症状,易与癫痫发作混淆。同时,PFO 具有非癫痫症状发作的临床表现,常见的症状包括心因性发作、偏头痛、运动障碍和代谢紊乱等^[12]。尤其是偏头痛的表现,PFO 患者中偏头痛发生率高达 20%~40%^[6]。有研究表明癫痫患者中偏头痛患病率较非癫痫者高 52%^[13],同时,偏头痛患者中癫痫患病率较非偏头痛者高 79%^[14],这些提示 PFO、偏头痛与癫痫三者间可能存在复杂联系,因此仅依靠偏头痛来鉴别 PFO 所致癫痫样发作与癫痫有较大争议。

本研究中两例患者,临床表现均为典型的癫痫样症状,且具有长期的抗癫痫治疗无效病史,颅脑 MRI 及视频脑电图检查均为阴性,这是导致患者早期延误诊治的核心原因。本文中第 1 例患者,可能是由于 PFO 导致了低氧血症,脑组织因缺氧产生的大量的氧自由基通过对中枢系统中不饱和脂肪酸进行过氧化反应,从而对大脑造成结构和功能的损伤^[11],使得该患者出现发作性意识不清、肢体抽搐等癫痫样发作的临床症状。对于第二例患者不同时期的症状考虑与低氧、脑循环 5-HT 浓度升高有关,在婴儿期出现的症状,我们推测是因为婴儿时期出现的生理性贫血,使得本就因 PFO 导致的血液中相对低的血氧浓度变得更低,由于婴儿大脑的高敏感性,导致了脑组织的缺氧,从而产生了癫痫样发作。随着生长发育,其早期生理性贫血得到改善,因此在婴儿 8 个月后癫痫样症状消失。有研究表明,5-HT 与偏头痛具有较大关系^[15],该患者既往偏头痛可能与 PFO 所致脑循环中 5-HT 浓度上升有关,同时这也与近 3 月来癫痫样发作有一定关系。上述两例患者癫痫诊断较早,随着对于癫痫的研究不断深入,以现在的诊断标准来看,两例患者的癫痫诊断有待考虑。

综上,本文所述两例病例具有一定的临床启示意义,尤其是对于癫痫样症状较为典型,但脑电图等辅助检查为阴性且抗癫痫治疗无效的一类患者,我们应考虑将 PFO 纳入这类患者的常规筛查范围,及时完善 TCD 发泡试验及右心声学造影检查,避免因漏诊 PFO 导致的误诊误治。综上所述,临床医生应充分重视 PFO 与癫痫样症状发作潜在病

理生理联系,深化对这两种疾病的认知,从而避免误诊误治,为优化此类患者的临床诊疗策略提供新思路,从而提高临床诊治水平。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 曹荣汇、徐维灿、王继业、刘震、周树虎对于实施研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

- 1 Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, *et al.* Patent foramen ovale: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*, 2020, 45(2): 100392.
- 2 Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, *et al.* Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(3): 148-160.
- 3 Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, *et al.* Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke. *Jama Neurol*, 2020, 77(7): 878-886.
- 4 Jasper R, Blankenship JC. Patent foramen ovale closure to prevent secondary neurologic events. *Eur J Intern Med*, 2017, 44: 1-11.
- 5 Nguyen A, Nguyen E, Kumar P. Patent foramen ovale and hypoxemia. *Cardiol Clin*, 2024, 42(4): 509-519.
- 6 Kumar P, Kijima Y, West BH, *et al.* The connection between patent foramen ovale and migraine. *Neuroimaging Clin N Am*, 2019, 29(2): 261-270.
- 7 Yan C, Li H, Wang C, *et al.* Frequency and size of in situ thrombus within patent foramen ovale. *Stroke*, 2023, 54(5): 1205-1213.
- 8 Farrell JS, Wolff MD, Teskey GC. Neurodegeneration and pathology in epilepsy: clinical and basic perspectives. *Adv Neurobiol*, 2017, 15: 317-334.
- 9 Chen L, Yang Z, Ji S, *et al.* Comparing the risk of epilepsy in patients with simple congenital heart diseases: a prospective cohort study. *Cns Neurosci Ther*, 2025, 31(2): e70230.
- 10 Tang Y, Ji S, Li H, *et al.* Association of patent foramen ovale with epilepsy: a hospital-based case-control study. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3): 1075-1083.
- 11 Dong B, Li Y, Ji S, *et al.* Relationship between right-to-left shunt, hypoxia, and epilepsy. *Epilepsia Open*, 2023, 8(2): 456-465.
- 12 Carreño M. Recognition of nonepileptic events. *Semin Neurol*, 2008, 28(3): 297-304.
- 13 Demarquay G, Rheims S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(7): 791-800.
- 14 Keezer MR, Bauer PR, Ferrari MD, *et al.* The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2015, 22(7): 1038-1047.
- 15 Gartlehner G, Dobrescu A, Wagner G, *et al.* Pharmacologic treatment of acute attacks of episodic migraine: a systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians authors. *Annals of Internal Medicine*, 2025, 178(4): 35.

收稿日期: 2026-03-03 修回日期: 2026-03-23

吡仑帕奈导致血小板减少一例并文献复习



唐雨韵, 容小明

中山大学孙逸仙纪念医院 神经科 (广州 510120)

【关键词】 吡仑帕奈; 血小板减少; 药物不良反应

癫痫是神经科常见疾病之一, 据统计全球大约有癫痫患者 5000 万, 其中约 30% 的患者需要终身接受抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 治疗^[1]。与第一代、第二代 ASMs 相比, 第三代 ASMs 具有更好的安全性以及稳定的抗发作率^[2]。吡仑帕奈 (perampanel, PER) 是作用于 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 型谷氨酸受体的高度选择性非竞争性 AMPA 型谷氨酸受体拮抗剂, 属于第三代新型 ASMs^[3]。PER 于 2012 年获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 现已用于 4 岁及以上患者的癫痫部分性发作 (伴或不伴继发性全面性癫痫发作) 的单药及联合治疗^[4]。2020 年 1 月 PER 在我国获批上市, 目前根据《中国临床癫痫诊疗指南 (2023)》中关于 PER 治疗成人癫痫的中国专家共识, 推荐 PER 作为局灶性起源的癫痫发作, 尤其是局灶性发作进展为双侧强直阵挛发作类型的患者的初始单药或一线添加药物^[5]。

基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库的数据, PER 最常见的不良反应为头晕、嗜睡、头痛、易怒、疲劳、跌倒、共济失调、恶心、眩晕和背痛, 这些副作用多在滴定期与使用较高剂量时出现, 大多数事件是轻微的^[6, 7]。此外, PER 还有潜在在精神和行为不良影响的副作用, 包括攻击性、敌意、易怒、愤怒、杀人念头和威胁, 但其导致血液系统不良反应非常少^[8-10]。本文报道 1 例服用 PER 后出现血小板减少的案例, 并进行文献回顾, 为临床应用提供参考。

病例资料 患者, 女, 60 岁, 既往有“乙肝小三阳”及“先天性脑血管畸形”病史, 未行手术治

疗; 确诊“癫痫”病史 40 年, 发作类型为局灶性发作继发全面强直阵挛发作, 近 2 年发作较前频繁, 平均 2 个月发作 1 次, 白天和夜间均有发作, 每次持续 3~5 min, 发作停止后伴短暂记忆缺失, 长期口服复方苯巴比妥溴化钠 (2 片/次, 2 次/d)。

2023 年 4 月患者确诊卵巢恶性肿瘤, 于 4 月 6 日行腹腔镜探查+右侧输卵管肿瘤切除+中转开腹+全宫+双附件切除+大网膜+阑尾切除+右侧盆腔淋巴结切除+腹主动脉旁淋巴结切除+盆腔粘连松解术, 术后病理示: 输卵管癌[ⅢB 期(G3)浆液性], 宫颈上皮内瘤变 II 级。术后予白蛋白紫杉醇 350 mg+卡铂 600 mg 化疗, 第三次化疗 (2023 年 6 月 4 日) 后出现 II 度骨髓抑制, 血小板低至 $54 \times 10^9/L$, 予升血小板治疗后恢复正常, 病程中无明显出血表现, 凝血功能检测未见明显异常, 未检测自身抗体; 2023 年 4 月至 9 月共行 6 次化疗, 2023 年 10 月 12 日开始服用肿瘤靶向药物尼拉帕利 (200 mg/次, 1 次/d)。

肿瘤治疗期间, 患者因癫痫控制不佳, 经神经内科会诊后调整 ASMs 为 PER (从 2 mg 每晚起始逐渐加量), 同时停用苯巴比妥; 2024 年 3 月 PER 加量至 8 mg 每晚, 患者癫痫发作减少, 约半年 1 次。2024 年 1~7 月动态复查血常规, 血小板计数波动在 $101 \sim 192 \times 10^9/L$; 2024 年 8 月复查血小板下降, 考虑尼拉帕利致骨髓抑制可能, 尼拉帕利剂量维持 200 mg 每日一次。2025 年 1 月检测血小板 $60 \times 10^9/L$, 予人白细胞介素-11、重组人血小板生成素注射治疗后效果不佳, 血小板降至 $27 \times 10^9/L$, 考虑 PER 加重尼拉帕利所致骨髓抑制性血小板降低, 遂逐渐停用 PER, 更换为托吡酯抗癫痫治疗 (25 mg 每日两次起始, 逐渐加量至早 75 mg、晚 50 mg), 暂停尼拉帕利, 同时予罗普司亭升血小板。2025 年 6 月 19 日血小板升至 $46 \times 10^9/L$, 重启尼拉帕利抗肿瘤治疗; 6 月 26 日血小板进一步恢复至 $62 \times 10^9/L$, 2025 年 8 月后多次复查, 血小板维

DOI: 10.7507/2096-0247.202603008

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2024A1515010628)

通信作者: 容小明, Email: rongxm@mail.sysu.edu.cn



表 1 吡仑帕奈致血小板减少相关文献检索

患者信息	疾病诊断	发作形式	癫痫病程	癫痫用药	吡仑帕奈用药情况	血小板变化	处理方法
10岁男性 ^[8]	癫痫	未描述	未描述	吡仑帕奈、氯巴占、左乙拉西坦、奥卡西平、唑尼沙胺	剂量从4 mg/d增至6 mg/d	223×10 ⁹ /L降至153×10 ⁹ /L, 减量至4 mg/d后恢复至203×10 ⁹ /L	吡仑帕奈剂量下调
66岁女性 ^[11]	严重二尖瓣反流、继发性充血性心力衰竭、医院获得性肺炎、高血压、糖尿病、卒中、继发性坏疽截肢、继发性癫痫、癫痫持续状态	全面强直-阵挛发作	新发	左乙拉西坦、丙戊酸钠、拉考沙胺、吡仑帕奈	2周内从2 mg加量至12 mg/d	降至38×10 ⁹ /L	停用吡仑帕奈

持在 100×10⁹/L 以上安全水平。

文献回顾 PER 导致顽固性血小板下降属于罕见副作用，查阅现有文献，共检索到 2 篇类似不良反应报道，结合本病例总结详见表 1。

讨论 本文报道 1 例联合使用 PER 与多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂尼拉帕利时出现的严重、顽固性血小板减少症。尽管患者存在化疗史及尼拉帕利等混杂因素，但血小板计数在停用 PER 并予支持治疗后显著恢复，且重启尼拉帕利后仍维持稳定，提示 PER 在本次不良反应中起到关键作用，进一步证实 PER 可能导致罕见的血液系统毒性。

结合现有病例报告与药理学原理，PER 导致血小板减少的潜在机制推测为三方面：① 免疫介导机制：药物或其代谢产物作为半抗原，触发针对血小板的免疫反应，导致外周血小板破坏，这是药物性血小板减少症 (drug-induced immune thrombocytopenia, DITP) 最常见的机制之一，也被推测为 PER 相关个案的主要原因^[12, 13]；② 直接骨髓抑制：PER 的靶点 (AMPA 受体) 在造血系统表达有限，但不能完全排除其在高浓度下或特定个体中，对骨髓巨核细胞产生直接毒性、抑制血小板生成的非特异性作用^[13]；③ 药物相互作用诱发协同毒性：本例中该机制尤为值得关注，患者联用的尼拉帕利具有明确骨髓抑制副作用，PER 与抗肿瘤药物可能通过药代动力学相互作用或药效学叠加，产生协同的骨髓抑制效应，ASMs 与其他具有血液毒性药物联用是临床需高度警惕的风险因素^[14, 15]。

综合文献回顾及本病例临床过程，临床应用 PER 时需注意以下几点：① 识别高危人群：对于联用多种可能影响骨髓功能药物 (如化疗药、靶向药、其他 ASMs) 的癫痫患者，警惕 PER 潜在的血小板抑制风险叠加效应；② 规范监测评估：将血常规纳入 PER 治疗初期、剂量递增期及长期维持治疗

的常规监测计划，若患者出现不明原因血小板减少，系统排查感染、其他药物、基础疾病活动等因素后，将 PER 纳入可疑药物鉴别；③ 及时干预处理：高度怀疑 PER 所致血小板减少时，及时减量或停药并予相应支持治疗，多数情况下该不良反应具有可逆性。

尽管 PER 导致血小板减少的发生率极低^[14]，但其潜在严重性不容忽视，临床医生应提高对这一罕见不良反应的认识，尤其在复杂多药联合治疗场景下。未来需要更多基础研究阐明其确切机制，并通过大样本真实世界研究进一步明确其风险因素。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 唐雨韵负责病例资料收集、数据整理、论文撰写；容小明负责课题设计、数据分析、论文修改与审核。

参考文献

- World Health Organization. Epilepsy: Key Facts[EB/OL]. 2023 [cited 2025 Feb 6].
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2013, 197: 9-18.
- French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*, 2012, 79(6): 589-596.
- 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. 抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识. *中华神经科杂志*, 2024, 57(2): 108-117.
- 陈世祺, 陶婧, 杭永付, 等. 基于FAERS数据库的吡仑帕奈致药品不良事件信号挖掘与分析. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(1): 108-111, 115.
- Greenwood J, Valdes J. Perampanel (fycempa): a review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *P T*, 2016, 41(11): 683-698.
- Lim GY, Chen CL, Chan Wei Shih D. Utility and safety of

- perampanel in pediatric fires and other drug-resistant epilepsies. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211055335.
- 9 Mansoor A, Shahzad M, Zulfiqar E, *et al*. Investigating the relationship between anti-seizure medications and bleeding disorders: a comprehensive review of the current literature. *Drugs Real World Outcomes*, 2025, 12(1): 1-15.
 - 10 Chung SS. Newly available treatments for epilepsy: review of clinical studies of lacosamide, ezogabine, perampanel and eslicarbazepine acetate. *Clinical Investigation*, 2014, 4(9): 839-846.
 - 11 Almuhanna RA, Muddassir R, Almaghrabi M, *et al*. Perampanel-induced, new-onset thrombocytopenia in a patient with refractory seizures: a case report. *Cureus*, 2023, 15(4): e37781.
 - 12 Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood*, 2016, 128(26): 3032-3042.
 - 13 George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 52: 153-158.
 - 14 Fan PF, Zhuo C, Huang M. Efficacy and safety of perampanel for epilepsy: a systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(13): 6027-6039.
 - 15 Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, *et al*. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008, 49(7): 1239-1276.

收稿日期: 2026-03-10 修回日期: 2026-04-02

• 案例分析 •

染色体 15q11-q13 重复综合征一例并文献复习

徐维灿¹, 刘震², 曹荣汇¹, 王继业¹, 周树虎²

1. 济宁医学院 (济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)

【关键词】 染色体 15q11-q13 重复综合征; 神经发育障碍性疾病; 癫痫

染色体 15q11-q13 重复综合征 (Dup15q) 是由 15q11-q13 区域拷贝数重复所致的罕见神经发育障碍, 以先天性发育迟缓、智力障碍、自闭症谱系特征及癫痫为主要表现^[1-4]。该区域包含 *UBE3A*、*GABRB3* 等关键神经发育基因, 且存在基因组印记效应, 母源重复及四拷贝等臂标记染色体常伴随更严重表型^[4]。特别值得注意的是, 癫痫在该病患者中极为常见, 且常表现为多种发作类型共存, 治疗较为困难^[5]。本文报道 1 例以癫痫及发育迟缓为首发症状、15 号染色体 q11.2-q13.2 区域存在 8.018Mb 杂合性重复的 13 岁男性患儿, 结合文献复习探讨其临床特征、诊断思路及治疗反应, 旨在提高临床医师对本病的识别与诊治水平。本研究济宁医学院附属医院伦理委员会批准 (2023-04-B002) 及患者知情同意。

病例介绍 患儿, 男, 13 岁, 因“发作性肢体抽搐 6 年余”入院就诊。患儿自幼即存在运动与语言发育落后, 于 2018 年 6 月 (年龄 6 岁) 首次癫痫发作, 发作类型呈多样化且发作频率逐渐升高, 临床表现如下: ① 肌阵挛发作: 无明确诱发因素出现全身性肌阵挛抖动, 单次发作持续时间数秒, 疾病初期发作频率为 10 余次/天, 就诊时已增至 30 余次/天, 发作时伴有流涎; ② 痉挛发作: 清醒状态及觉醒后出现点头样动作, 同时伴随双上肢上抬表现, 发作形式呈成串发作, 每串发作次数为 2~3 次; ③ 失神发作: 偶发短暂意识丧失, 表现为愣神状态, 对外部呼唤无应答, 发作持续数秒后可自行恢复, 无明显发作后遗留症状; ④ 强直-阵挛发作: 2021 年 4 月首次出现清醒期无诱因发作, 表现为四肢强直性伸展、牙关紧闭、口吐白沫及全身性节律性抖动, 单次发作持续 6~7 分钟后自行

缓解, 发作后有短暂意识模糊。

生长发育史: ① G3P1, 足月剖宫产分娩; ② 运动发育里程碑延迟, 6 月龄时可实现头部直立稳定; 2 岁时需在康复训练辅助下完成站立动作, 同期虽可独立行走, 但存在明显步态不稳; 目前可独立完成跑跳动作, 但运动协调性较同龄儿童仍有差距; ③ 语言发育迟缓, 2 岁时可有意识发出“爸爸、妈妈”等简单双音节词汇, 目前可表达简短句子, 但语言理解与表达能力均低于同龄儿童正常水平。家族史: 家族中无类似神经系统疾病史, 无明显遗传性疾病史及癫痫家族史, 否认近亲婚配史。

既往辅助检查结果: ① 影像学检查: 2018 年 10 月行颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查, 提示“未见明显颅内占位性病变及器质性结构异常” (图 1); ② 2024 年 3 月视频脑电图 (video-EEG, VEEG) 监测提示“背景活动频率明显低于同龄儿童标准范围, 提示脑功能损害进展; 醒-睡各期均可见广泛性棘波、多棘波发放, 双侧枕区可见尖波穿插; 醒-睡各期均记录到全面性强直发作, 睡眠期部分全面性强直发作可进展为强直-阵挛发作” (图 2、图 3、图 4); ③ 基因检测: 2021 年 7 月采集患儿外周静脉血样本, 行染色体拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 检测, 检测结果显示“患儿 15 号染色体 q11.2-q13.2 区域存在长度约 8.018Mb 的杂合性重复, 该染色体片段重复与染色体 15q11-q13 重复综合征的发病直接相关, 属于可解释患儿临床表型的致病性 CNV 变异” (图 5)。

治疗及随访: 初始阶段单用“丙戊酸钠 200 mg 每日两次”进行抗癫痫治疗, 持续治疗 2 个月, 患儿肌阵挛发作频率未出现显著改善; 后调整治疗方案为“丙戊酸钠 200 mg 每日两次联合左乙拉西坦 500 mg 每日两次”, 联合用药后患儿肌阵挛发作频率降至约 20 次/天, 但睡眠期强直发作

DOI: 10.7507/2096-0247.202602003

基金项目: 济宁市重点研发项目 (2022YXNS052)

通信作者: 周树虎, Email: zhoushu@ sina.com



症状仍持续存在，未达到预期控制效果。在原有联合用药基础上添加拉莫三嗪，初始剂量为 25 mg 每晚一次，根据患儿耐受性逐步递增至 50 mg 每日两次，患儿肌阵挛发作频率进一步控制 10 次/天左右。鉴于睡眠期强直发作等症状仍未缓解，再次调整方案，加用“唑尼沙胺 50 mg 每晚一次”。然而患儿仍存在间断性癫痫发作。截至本次随访，患儿此前确诊的肌阵挛发作、痉挛发作、失神发作及强直-阵挛发作 4 种癫痫类型均持续存在，尚未达到癫痫临床完全控制标准。

1 文献复习

染色体 15q11-q13 重复综合征 (Dup15q) 是一种罕见的神经发育障碍性疾病，该疾病由 15 号染色体 q11-q13 区域基因重复导致，属于 CNV 相关疾病^[4]。

1.1 遗传学基础与发病机制

15q11-q13 为基因组不稳定区域，该区域两端有 5 个常见的断点 (BP1-BP5)，可通过介导非等位基因同源重组导致染色体微缺失和重复^[5]。这一区域包含多个重要的神经发育相关基因，其中最具有代表性的是 *UBE3A* 基因，它编码一种泛素蛋白连接酶，在大脑发育中起着至关重要的作用^[6]。该区域还包括 *GABRB3*、*GABRA5*、*GABRG3* 等 GABA 受体亚基基因，这些基因与癫痫发作密切相关^[7]。此外还值得关注的是，15q11-q13 区域存在基因组印记现象，重复的染色体片段若来源于母本，临床表现

通常更为严重，这与 *UBE3A* 等基因的母系特异性表达模式密切相关^[8]。

Dup15q 综合征主要存在两种基因型，即等双着丝粒 15 染色体 (*idic*) 和间质重复 15 (*int dup*)。这两种基因型在临床表现的严重程度上存在显著差异^[9]。研究表明，*idic* (15) 型患者的临床表现更为严重，癫痫发生率更高，且多为难治性癫痫^[10]。本病例报道中描述的患儿在 15q11.2-q13.2 区域存在 8.018 Mb 的杂合性重复，属于典型的母源性 *idic* (15) 类型，这也解释了其临床表现的严重程度。

近年来的研究深入探讨了 15q11-q13 重复导致神经发育异常的分子机制。利用患者来源的诱导多能干细胞衍生神经元的研究发现，Dup15q 神经元

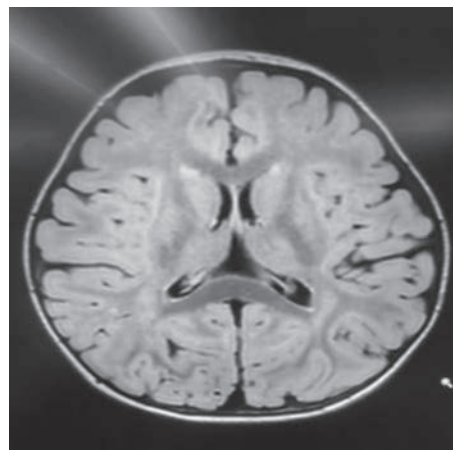


图 1 患儿颅脑磁共振成像
提示未见明显颅内占位性病变及器质性结构异常

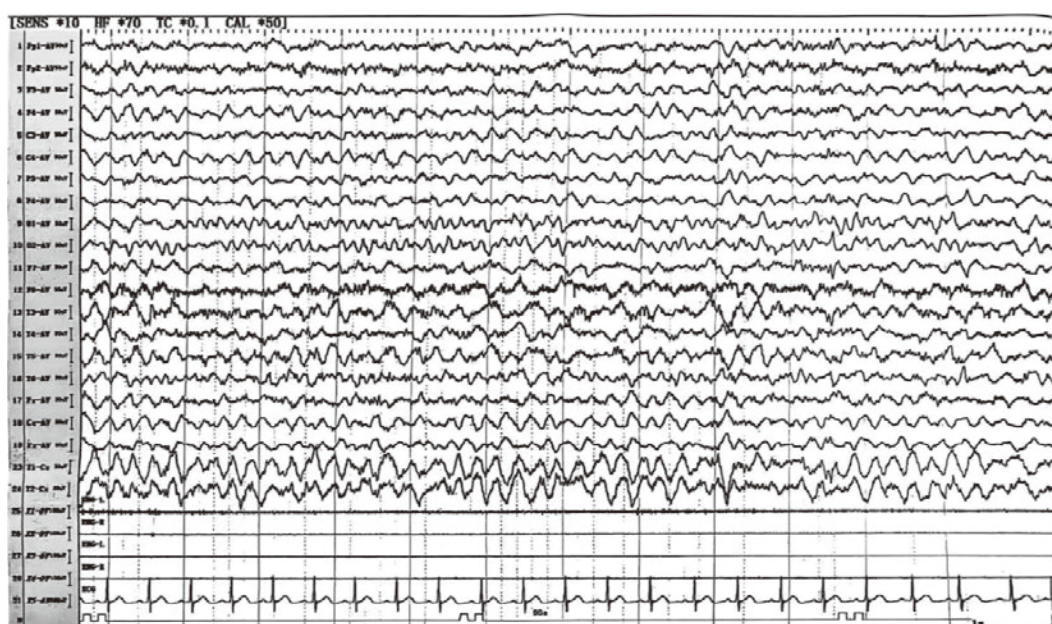


图 2 患儿视频脑电图
背景活动频率明显低于同龄儿童标准范围

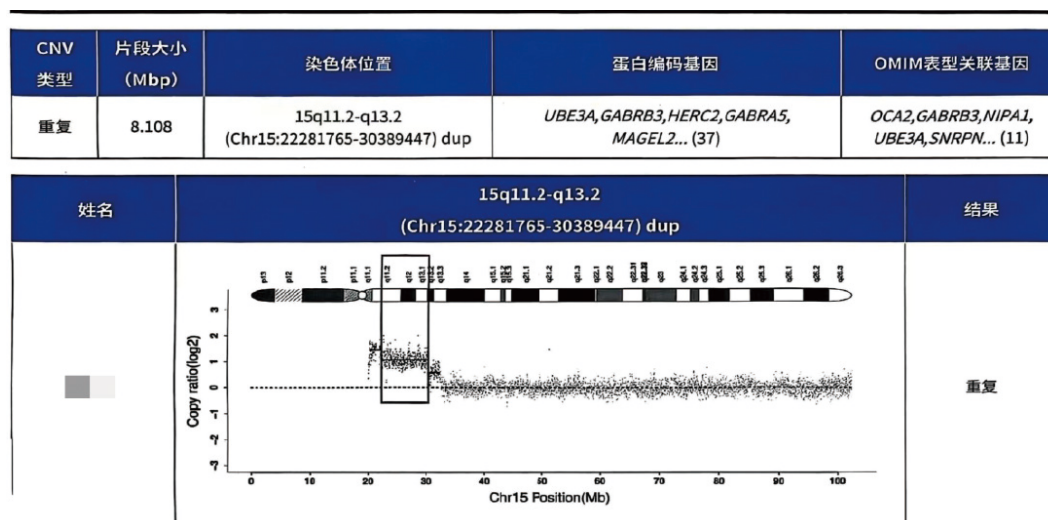


图5 染色体拷贝数变异检测

提示 15 号染色体 q11.2-q13.2 区域存在长度约 8.018Mb 的杂合性重复

视频脑电图监测对于评估 Dup15q 综合征患者的癫痫类型和严重程度至关重要，为治疗策略的制定提供依据^[14]。本病例中，VEEG 监测到了背景活动异常、广泛性棘波和多棘波发放，以及全面性强直发作，这些发现对指导抗癫痫发作药物选择具有重要意义。本次长程 VEEG 监测中仅临床观察到短暂愣神发作，未同步捕获到典型失神发作对应波形，无法区分典型与非典型失神，亦无法排除微小全面性放电或反应性愣神，故未将其作为独立电生理确诊类型。虽然头颅 MRI 在 Dup15q 综合征患者中通常显示正常或非特异性改变^[15]。

1.3 治疗与干预策略

本病癫痫多难治性，需多学科综合管理^[16]。本病例中患儿先后使用了丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪和唑尼沙胺等多种抗癫痫发作药物，仍未能完全控制发作，符合该综合征的难治性特点。

临床实践中最常用的抗癫痫发作药物包括丙戊酸、左乙拉西坦、拉莫三嗪；有数据提示卢非酰胺、卡马西平相对更优^[17]。GABA 能药物疗效常不佳^[17]。婴儿痉挛优选 ACTH / 泼尼松^[18]。对于药物难治性癫痫，可考虑非药物治疗选项，如生酮饮食、迷走神经刺激术和癫痫手术，但目前关于这些治疗方法在 Dup15q 综合征中有效性的证据有限，无法得出明确结论^[19, 20]。

2 小结

本例患儿自幼发育迟缓，后续出现多种类型癫痫，经染色体微阵列分析确诊为 15q11-q13 区域 8.018Mb 杂合性重复所致 Dup15q 综合征。VEEG

显示背景活动异常及广泛性棘波发放，头颅 MRI 无结构异常，符合该病典型神经发育障碍特征。基因型分析提示母源重复片段，与文献报道的母源 idic (15) 型难治性癫痫及严重表型一致。该病例印证了 Dup15q 综合征的核心特征：癫痫高发且多为药物难治性，尤其 idic (15) 基因型因涉及 15q11.2-q13.1 区域四体性，其临床表型常较间质重复更严重。本患儿联合使用丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪及唑尼沙胺仍未能完全控制发作，符合文献报道的耐药性癫痫特点，突显了该综合征治疗面临的挑战。

综合文献，Dup15q 综合征的诊断需依赖染色体微阵列分析明确重复片段，结合视频脑电图评估癫痫类型及严重程度。治疗强调多学科协作，抗癫痫发作药物需个体化选择，非 GABA 能药物（如丙戊酸、拉莫三嗪、卢非酰胺）更具潜力；同时，早期康复干预针对肌张力低下、运动及语言发育迟缓至关重要。对于育有患儿的家庭，推荐进行遗传咨询及产前诊断，以评估再发风险。提高对以癫痫和发育迟缓为首表现的 Dup15q 综合征的识别，有助于尽早进行基因诊断与综合干预，改善患儿长期预后。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 徐维灿（第一作者）：病例收集、资料整理、图表制作，论文初稿撰写。刘震（第二作者）：病历资料整理，病例诊疗参与，文献查阅，论文审阅。曹荣汇（第三作者）：病例资料整理，文献查阅。王继业（第四作者）：文献查阅，图表制作。周树虎（通讯作者）：课题设

计, 病例指导, 论文审阅、定稿与投稿把关。所有作者均阅读审阅并同意最终稿件。

参考文献

- Fink JJ, Schreiner JD, Bloom JE, *et al.* Hyperexcitable phenotypes in induced pluripotent stem cell-derived neurons from patients with 15q11-q13 duplication syndrome, a genetic form of autism. *Biological psychiatry*, 2021, 90(11): 756-765.
- 张禾璇, 杨雪, 汤贤英, 等. 产前诊断一例15q11.2-q13.1重复综合征胎儿. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(1): 92-93.
- Zhuang J, Wang Y, Zeng S, *et al.* Clinical and genetic study of a child with 15q11. 2 microduplication. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2020, 37(1): 64-66.
- Wang W, Hu C, Bi X, *et al.* Analysis of 10 patients with duplications of 15q11q13 region and autism features. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2018, 35(1): 23-28.
- DiStefano C, Gulsrud A, Huberty S, *et al.* Identification of a distinct developmental and behavioral profile in children with Dup15q syndrome. *Journal of neurodevelopmental Disorders*, 2016, 8(1): 1-13.
- Guffanti G, Livers LS, Bonati MT, *et al.* Role of UBE3A and ATP10A genes in autism susceptibility region 15q11-q13 in an Italian population: a positive replication for UBE3A. *Psychiatry Research*, 2011, 185(1-2): 33-38.
- Wang L, Li J, Shuang M, *et al.* Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11-q13 identified GABRG3 as a susceptibility gene for autism in Chinese Han population. *Translational Psychiatry*, 2018, 8(1): 152-163.
- Chamberlain SJ, Lalonde M. Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11-q13. *Neurobiology of Disease*, 2010, 39(1): 13-20.
- Repetto GM, White LM, Bader PJ, *et al.* Interstitial duplications of chromosome region 15q11q13: clinical and molecular characterization. *American Journal of Medical Genetics*, 1998, 79(2): 82-89.
- 孙晓仙, 赵晓晗, 陶靖, 等. 携带15号染色体来源小标记染色体胎儿 3 例遗传学分析. *中华围产医学杂志*, 2025, 28(5): 408-413.
- Lu Y, Liang Y, Ning S, *et al.* Rare partial trisomy and tetrasomy of 15q11-q13 associated with developmental delay and autism spectrum disorder. *Molecular Cytogenetics*, 2020, 13(1): 21-28.
- Silva AE, Vayego-Lourenço SA, Fett-Conte AC, *et al.* Tetrasomy 15q11-q13 identified by fluorescence in situ hybridization in a patient with autistic disorder. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2002, 60: 290-294.
- 周宁, 宋静静. 染色体15q11.1q13.3微重复患儿一例. *健康必读*, 2021(2): 248-279.
- Arkilo D, Devinsky O, Mudigoudar B, *et al.* Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11. 2-13.1 duplications (Dup15q). *Epilepsy & Behavior*, 2016, 57: 133-136.
- Boronat S, Mehan WA, Shaaya EA, *et al.* Hippocampal abnormalities in magnetic resonance imaging (MRI) of 15q duplication syndromes. *Journal of Child Neurology*, 2015, 30(3): 333-338.
- Coppola A, Ruosi P, Santulli L, *et al.* Neurological features and long-term follow-up in 15q11. 2-13.1 duplication. *European Journal of Medical Genetics*, 2013, 56(11): 614-618.
- Conant KD, Finucane B, Cleary N, *et al.* A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia*, 2014, 55(3): 396-402.
- Thibert RL, Conant KD, Braun EK, *et al.* Epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2369-2376.
- Tran DQ. Duplication 15q Syndrome. *Neuropsychiatric Care for Genetic Syndromes and Other Neurodevelopmental Disorders: What Every Clinician Needs to Know*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2025: 129-140.
- Lockard T, Koh S, Thodeson DM. Dramatic response to neurostimulation in children with medically intractable epilepsy related to pseudoisodicentric chromosome 15q duplication: a case series. *Pediatric Neurology*, 2025, 170: 129-132.

收稿日期: 2026-02-17 修回日期: 2026-04-03