

癫痫中心分级标准（2026 版）



中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会

执笔(按作者姓氏拼音排序, 排名不分前后)

陈述花(首都医科大学附属北京儿童医院 神经内科); 陈子怡(中山大学附属第一医院 神经内科); 段立嵘(中国抗癫痫协会); 高在芬(山东大学附属儿童医院 癫痫中心); 郭强(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心 神经外科); 郝雪雅(中国抗癫痫协会); 胡文瀚(首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科); 贾宇(首都医科大学宣武医院 神经内科); 李丹(吉林大学第一医院 放射科); 李劲梅(四川大学华西医院 神经内科); 李倩(首都医科大学附属北京天坛医院 癫痫中心); 李文玲(河北医科大学第二医院 神经外科); 梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院 功能神经外科); 林一聪(首都医科大学宣武医院 神经内科); 刘芳(首都医科大学宣武医院 神经内科); 刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院 神经内科); 彭镜(中南大学湘雅医院 儿科); 钱若兵(中国科学技术大学附属第一医院 神经外科); 孙丹(华中科技大学附属武汉儿童医院 神经内科); 孙新宇(北京大学第六医院 精神科); 王玉平(首都医科大学宣武医院 神经内科); 吴欣桐(四川大学华西医院 神经内科); 杨志仙(北京大学人民医院 儿科); 郁莉斐(复旦大学附属儿科医院 神经内科); 赵雁萍(北京大学第一医院 儿童医学中心)

“癫痫中心”是顺应现代癫痫诊疗发展趋势的一种医疗组织形式, 通过一站式诊疗和多学科协作, 合理配置资源、优化诊疗流程, 达到临床疗效和服务效率的最优目标。构建科学、系统的癫痫中心分级管理与评价体系, 对于平衡区域医疗资源、规范各级诊疗机构的行为具有重要意义。

癫痫中心的构成涉及神经内科、神经外科、儿童神经内科、儿童神经外科、精神(心理)科等科室, 也涉及神经电生理、(神经)影像、(神经)药理、(神经)病理和护理等专业。运作模式上, 既可设立独立核算的实体癫痫中心, 也可采用多学科协作的运行模式。癫痫诊疗对人员资质、设备条件、服务内容和管理制度均有较高要求, 因此癫痫中心管理运行较一般科室复杂。

为更好地指导和促进我国各级癫痫中心规范化建设, 中国抗癫痫协会于 2017 年发布《癫痫中心分级标准(试行)》^[1], 并于 2023 年完成第一次修订, 形成《癫痫中心分级标准(2023 版)》^[2]。近年来, 随着我国抗癫痫事业蓬勃发展, 专业队伍日益壮大, 诊疗能力与服务水平持续提升, 我国“三级癫痫中心诊疗体系”已初步建成并逐步完善^[3, 4]。基于我国癫痫诊疗的最新实践与未来事业发展目标, 结合三年来各层级中心运行反馈与国外先进经验, 中国抗癫痫协会组织专家对《癫痫中心分级标准(2023 版)》进行了合理调整和优化, 制定《癫痫中心分级标准(2026 版)》。

本次修订重点体现在以下几个方面: ① 增设“示范综合癫痫中心”: 在综合癫痫中心(三级癫痫中心)内新增“示范综合癫痫中心”, 推动癫痫中心的内涵建设, 将在综合实力、临床质量、教学科研、区域引领等方面展现出引领体系发展卓越能力的中心树立为行业标杆, 推动我国癫痫中心高水平、高质量有序发展; ② 强化临床能力评价: 突出对癫痫精准诊断、新技术应用、精神(心理)诊疗、多学科协作、患者综合管理等核心临床指标的考核, 切实改善患者预后; ③ 增加癫痫专科护理体系建设: 将癫痫专科护士、高级实践癫痫护士培训与评价纳入癫痫中心建设的核心要素, 充分发挥护理在癫痫全程管理中的关键作用; ④ 压实区域帮扶责任: 强化高级别癫痫中心在技术辐射、人才培养、远程医疗、质控督导等方面的责任, 推进优质医疗资源下沉, 助力基层癫痫中心规范化发展; ⑤ 拓展国际合作与交流实践: 鼓励高级别癫痫中心开展临床交流与学术研讨、国际多中心研究, 逐步融入国际舞台, 提升我国在全球的影响力。

中国抗癫痫协会将我国的癫痫中心标准确定为三级, 分别是综合癫痫中心(三级癫痫中心)、癫痫中心(二级癫痫中心)和癫痫专科门诊(一级癫痫中心)。其中, 示范综合癫痫中心隶属于综合癫痫中心(三级癫痫中心)范畴。各级中心的功能和定位各有侧重: 综合癫痫中心发挥区域示范和指导作用, 承担帮扶区域内癫痫中心规范化发展的责任; 示范综合癫痫中心在综合癫痫中心的基础上, 提供更加全面、高水准的诊疗服务, 在承担推动区域协同发展责任的同时积极开展国际交流与合



作；癫痫中心和癫痫专科门诊在日常诊疗服务基础上，将患者长程综合管理与社区联动作为重要工作内容。各级中心相互配合、良性互动，在我国三级癫痫中心网络体系内实现分级诊疗、双向转诊，共同推动我国癫痫防治事业迈向更高水平。

1 综合癫痫中心（三级癫痫中心）

综合癫痫中心可设在三级综合医院、儿童医院或神经专科医院，可为癫痫患者提供全面的、高水平的癫痫诊疗服务；并且按照《临床技术操作规范·癫痫外科分册》，具备施行各种癫痫外科手术治疗的能力；同时，具备验证和实施诊疗新技术的能力。根据医院实际情况，中心可按独立科室建制，也可采用多科室协作模式，建立具体的规章制度以保证相关科室间密切合作，开展癫痫诊疗服务。

示范综合癫痫中心要求：具备研发诊疗新技术的能力，高水平的教学和科研能力，国际影响力，学术辐射能力，能够引领国内癫痫学科发展。

1.1 一般条件

① 独立设置癫痫专科门诊，每周至少设 10 个门诊诊疗单元（一个门诊诊疗单元指半天门诊，下同）；② 神经电生理检查室用房充分，设有脑电图室、诱发电位/肌电图室等；③ 设有独立的癫痫病房，设置癫痫专科床位 20 张（含）以上，其中视频脑电图监测床位 8 张（含）以上。

示范综合癫痫中心要求：每周至少设 15 个癫痫专科门诊诊疗单元；设置癫痫专科床位 30 张（含）以上，其中视频脑电图监测床位 15 张（含）以上。

1.2 人员

1.2.1 一般要求 ① 每床至少配备 0.3 名医师，其中至少 2 名正高级专业技术职称和至少 3 名副高级专业技术职称任职资格的医师（注：以上须从事癫痫专业的神经内科、神经外科和儿科医师至少各 1 名），至少 4 名其他医师具备癫痫相关专业硕士/博士学位、经过癫痫专业进修培训（注：以上须在国内综合癫痫中心或国外癫痫中心接受癫痫专业培训至少 6 个月），经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专业医生能力建设项目”培训（注：至少 1 人取得高级水平证书，至少 2 人取得中级水平证书）；② 每床至少配备 0.45 名护士，经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专科护士”培训（注：至少 1 人取得高级实践癫痫护士水平证书，至少 5 人取得癫痫专科护士水平证书）；③ 根据视频脑电图设备的数量配备电生理技师，每张监测床至少配备

0.4 名神经电生理技师；④ 中心人员应参加中国抗癫痫协会组织的“脑电图学专业培训”（注：至少 1 人取得高级水平证书，至少 2 人取得中级水平证书）。

示范综合癫痫中心要求：配备医师满足至少 3 名正高级专业技术职称和至少 4 名副高级专业技术职称任职资格，至少 5 名其他医师具备癫痫相关专业硕士/博士学位、经过癫痫专业培训，经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专业医生能力建设项目”培训（注：至少 1 人取得高级水平证书，至少 4 人取得中级水平证书）；每床至少配备 0.5 名护士，经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专科护士”培训（注：至少 2 人取得高级实践癫痫护士水平证书，至少 5 人取得癫痫专科护士水平证书）；中心人员参加中国抗癫痫协会组织的“脑电图学专业培训”（注：至少 1 人取得高级水平证书，至少 4 人取得中级水平证书）。

1.2.2 中心负责人 中心负责人应具备正高级专业技术职称和研究生导师资格，具备丰富的临床工作经历、相应的癫痫专业水平和学术影响力以及领导才能，关注癫痫及其相关领域的新技术、新进展。

示范综合癫痫中心要求：中心负责人具备博士研究生导师资格，发表高水平癫痫相关研究论文，主持至少 1 项 5 年内获批的癫痫相关国家级课题。

1.2.3 学科带头人 各学科带头人应具备副高级（含）以上专业技术职称和研究生导师资格，长期从事癫痫临床工作，具有丰富的癫痫临床及相关领域经验和人才培养经验，发表癫痫相关的研究论文，获得课题与奖励。在省级抗癫痫协会、中华医学会或中国医师协会癫痫学组担任重要学术任职。关注癫痫及其相关领域的新技术、新进展。

示范综合癫痫中心要求：各学科带头人应具备正高级专业技术职称和博士研究生导师资格，发表高水平癫痫相关的研究论文，主持至少 1 项 5 年内获批的癫痫相关国家级课题。在省级（含）及以上抗癫痫协会、中华医学会或中国医师协会癫痫学组中担任负责人。

1.2.4 神经内科医师 ① 掌握癫痫发作分类；② 掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点，包括癫痫发作的电临床特点；③ 掌握常见癫痫综合征的诊治；④ 掌握发作性疾病的诊断和鉴别诊断；⑤ 掌握癫痫病因学诊断；⑥ 掌握癫痫遗传学诊断与解读技术；⑦ 掌握常见癫痫影像学的诊断和解读；⑧ 对与癫痫相关的常见疾病有较深入的了解；⑨ 正确使用抗癫痫发作药物，避免和处理使用过程中发生的不良事件；⑩ 熟悉癫痫外科治疗的理

念,掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑪掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑫可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务;⑬掌握神经调控治疗癫痫的基本知识。

示范综合癫痫中心要求:神经内科医师掌握癫痫外科治疗的理念,熟练掌握癫痫外科全套术前评估流程与癫痫灶定位原则。

1.2.5 儿科医师(神经专业) ①掌握癫痫发作分类;②掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点,包括癫痫发作的电临床特点;③掌握常见的癫痫综合征;④掌握儿童发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤掌握癫痫病因学诊断;⑥掌握癫痫遗传学诊断与解读技术;⑦掌握常见儿童癫痫影像学的诊断和解读;⑧对与癫痫相关的常见疾病有较深入的了解;⑨正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑩熟悉癫痫外科治疗的理念,掌握儿童癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑪正确开展生酮饮食治疗;⑫掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑬可为癫痫患儿的生活、学习等提供咨询服务;⑭掌握神经调控治疗癫痫的基本知识。

示范综合癫痫中心要求:儿科医师掌握癫痫外科治疗的理念,熟练掌握癫痫外科全套术前评估流程与癫痫灶定位原则。

1.2.6 神经外科医师 ①熟悉癫痫发作分类;②熟悉脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③熟悉常见的癫痫综合征;④熟悉抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑤掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑥能够独立完成癫痫外科各类手术,包括结构性病变相关的癫痫灶或脑叶切除术、无结构性病变的癫痫灶或脑叶切除术、胼胝体切开术、大脑半球切除术、多脑叶切除术、迷走神经刺激器植入术、脑深部刺激器植入术、立体定向脑电图电极置入术等;⑦能够处理围术期的各种并发症;⑧了解癫痫术后抗癫痫发作药物的应用;⑨掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑩可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务;⑪掌握无创神经调控治疗癫痫的基本知识。

1.2.7 神经电生理医师 ①有至少5年视频脑电图工作经验;熟练掌握脑电图操作、监测、质量控制技术和要求;②掌握各种脑电图监测的适应证,可正确进行长程视频脑电图监测,并能对监测结果作出确切解释,具备电-临床分析能力并出具

报告;③熟悉脑磁图(magnetoencephalography, MEG)检查结果分析,具备一定的解释能力;④掌握颅内电极脑电图、术中神经电生理监测的操作和解释;⑤参与术前评估工作,对癫痫临床有一定的经验,具有脑电图结果和临床综合分析能力,可以对解剖-电-临床特点给出解释。

示范综合癫痫中心要求:神经电生理医师掌握颅内电极诱发电位检查、皮质电刺激术、Wada试验等技术的操作和解读,指导脑电图技师执行相应工作;参与术前评估工作,对癫痫临床有较为丰富的经验。

1.2.8 精神(心理)科医师 ①全职或兼职的精神(心理)专业人员,具备癫痫相关精神(心理)障碍诊疗的知识和技能,接受过系统的精神(心理)专业培训;②可以提供常见癫痫相关精神(心理)障碍评估,满足癫痫鉴别诊断、术前术后评估及康复需求;③掌握癫痫常见精神(心理)障碍的治疗原则,提供心理咨询服务以及心理治疗和药物治疗指导。

示范综合癫痫中心要求:精神(心理)科医师熟练掌握癫痫常见精神(心理)障碍的治疗方法,包括规范开展循证心理干预、神经康复治疗等,并依托多学科联合模式提供全链条诊疗服务。

1.2.9 影像学医师 实施癫痫高分辨率神经影像标准化采集方案(high-resolution acquisition requirements for neurological studies in epilepsy and seizure syndromes, HARNES);能结合临床数据对计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等检查结果进行解释并出具报告,掌握影像后处理技术;参与癫痫多学科讨论和癫痫术前评估工作。

1.2.10 病理医师 ①提供手术标本组织的癫痫相关病理诊断,有条件的可开展分子病理诊断;②病理医师定期参加临床多学科讨论,参与多学科深度融合。

示范综合癫痫中心要求:病理医师具备开展癫痫相关病理检查的能力,包括分子病理诊断。

1.2.11 临床药师 ①掌握抗癫痫发作药物的作用机制、药物特点、临床适应证和不良反应;②正确进行抗癫痫发作药物浓度结果的分析和解释;③协助指导癫痫患者合理用药,提供相关咨询。

1.2.12 康复医师 负责运动功能、语言功能、认知功能训练等,指导癫痫患者的生活、学习和工作。

1.2.13 营养科医师(建议性要求) 开展生酮饮食治疗的中心,营养科医师指导患者合理饮食。

示范综合癫痫中心此项为必备要求。

1.2.14 神经专科护士 ①掌握癫痫及发作性疾病的临床观察与护理技能;②掌握脑电图(包括颅内脑电)监测的护理技能与设备管理;③熟悉抗癫痫发作药物的用药管理和不良反应识别;④了解癫痫规范化诊疗、人工智能等新进展的基本常识,协助多学科协作;⑤熟悉生酮饮食的护理技能;⑥掌握围妊娠期癫痫患者的护理技能;⑦熟悉癫痫共病的心理干预和心理支持;⑧掌握癫痫急危重症的护理技能;⑨癫痫外科护士应掌握癫痫治疗围术期护理技能;⑩儿科护士应掌握儿童癫痫护理技能;⑪具有为患者及家属提供生活指导与健康教育的能力;⑫掌握癫痫患者长程管理与随访护理技能;⑬组织和参与癫痫护理相关的教学工作。

示范综合癫痫中心要求:神经专科护士需掌握 Wada 试验、颅内电极诱发电位检查、皮质电刺激术等的护理技能与设备管理,参与癫痫护理相关的科研工作,鼓励开展癫痫护理门诊。

1.2.15 神经电生理技师 ①熟练掌握脑电图仪器的操作、维护、故障排查和处理;②掌握脑电图高质量记录和分析,熟练掌握脑电图原始数据的剪辑和保留,建立脑电图数据库,可开展长程视频脑电图的监测工作和诱发电位的检查;③能够完成颅内电极脑电图的长程监测、术中电生理监测等;④可配合癫痫医师开展癫痫患者经颅磁刺激检查与治疗等;⑤参与术前评估工作。

示范综合癫痫中心要求:神经电生理技师熟练掌握脑电图高质量记录和分析;熟练完成颅内电极脑电图的长程监测;可配合癫痫医师开展 Wada 试验、颅内电极诱发电位检查、皮质电刺激术等。

1.3 设备

必备:①常规诊疗设备、急救设备、信息化设备等,按医院规定配备;②癫痫专业诊疗设备:神经电生理检查设备包括常规脑电图仪、32 导(含)以上(且应具备 128 导(含)以上、1 000 Hz 及以上高采样频率)视频脑电图仪、电刺激器、经颅磁刺激器、诱发电位/肌电图仪等;神经影像设备包括 CT、3.0T(含)以上场强的 MRI、PET 等,建议配备数字减影血管造影系统(digital subtraction angiography, DSA)以进行 Wada 试验和脑血管造

影等检查;抗癫痫发作药物的血浓度检测设备;手术影像导航设备等(功能)神经外科手术室必需的设备;神经重症监护室必需的支撑条件;神经心理评估相关设备和量表;完善和全面的遗传学检测流程或渠道。如条件允许,可配置 MEG 和 SPECT 设备。

1.4 服务内容

1.4.1 癫痫门诊和癫痫病房 ①癫痫门诊[癫痫专科门诊就诊的患者人次(下同),门诊量每年至少 8 000 人次];②癫痫病房[以癫痫或癫痫持续状态为第一诊断的患者人次(下同),癫痫患者住院量每年至少 300 人次];③多学科术前评估人数每年至少 150 例。

示范综合癫痫中心要求:癫痫门诊量每年至少 10 000 人次;癫痫患者住院量每年至少 400 人次;多学科术前评估人数每年至少 200 例;积极开展互联网远程医疗服务。

1.4.2 电生理和影像学检查 能够完成:①脑电图检查和长程视频脑电图检查[脑电图检查量为每年至少 4 000 人次;其中长程(至少 4 小时)视频脑电图检查量为每年至少 1 000 人次];②颅内电极脑电图检查(检查量为每年至少 20 例次);③颅内电极诱发电位检查、皮质电刺激术、术中皮质脑电图监测、经颅磁刺激检查与治疗、Wada 试验等;④神经放射学检查(CT、MRI、SPECT、PET、fMRI、DSA 等,必要时 MEG)和数据后处理。

示范综合癫痫中心要求:完成脑电图检查和长程视频脑电图检查量为每年至少 5 000 人次;其中长程(至少 4 小时)视频脑电图检查量为每年至少 1 500 人次;颅内电极脑电图检查量为每年至少 30 例次。

1.4.3 抗癫痫发作药物治疗 常规配备国内或国际原研抗癫痫发作药物或其他可替代治疗药物(10 种以上)。能够完成抗癫痫发作药物的血浓度检测(至少 6 种)。

1.4.4 癫痫外科治疗 按照《临床技术规范·癫痫外科分册》,具备实施各种颅内电极(如条状和栅状皮质电极、脑深部电极等)置入术的手术设备、手术技术、颅内电极脑电图监测设备、护理技术和判图能力;具备实施结构性神经影像学检查阳性的各种结构性病变相关难治性局灶性癫痫、结构性神经影像学检查阴性的结构性病因相关难治性局灶性癫痫根治性癫痫外科手术、姑息性癫痫外科手术或癫痫神经调控手术。其中,根治性癫痫外科手术含以下三大类:毁损性手术(立体定向脑

电图引导射频热凝毁损、磁共振引导激光间质热疗)、切除性手术(如脑皮质切除术、前颞叶切除术、选择性海马-杏仁核切除术)、离断性手术(脑叶、多脑叶、次半球或半球离断术)。癫痫外科手术量每年至少80人次。

示范综合癫痫中心要求:癫痫外科手术量每年至少100人次。

1.4.5 生酮饮食治疗 规范化开展生酮饮食治疗,每年至少开展10例(门诊和病房患者)。

示范综合癫痫中心要求:每年至少开展生酮饮食治疗15例患者。

1.4.6 心理评估和治疗 开展心理评估(生活质量、智商测量表、抑郁焦虑量表等)、心理咨询、精神障碍治疗、精神心理康复、运动功能和认知功能训练等,每年至少100人次;患者的心理评定作为术前评估的必备检查项目。

示范综合癫痫中心要求:全面开展全流程系统化心理服务,升级心理评估工具与测评层级,强化评估结果对术前诊疗决策的支撑作用;规范开展循证心理干预、实施神经康复方案,推行多学科联合心理管理模式,全面落实心理评估、专科治疗、康复干预全链条服务,年服务量不少于150人次。

1.4.7 遗传学诊断与咨询 开展遗传学诊断与咨询。

1.4.8 癫痫病理诊断 开展癫痫病理诊断,有条件的中心开展分子诊断。

示范综合癫痫中心要求:开展癫痫病理诊断,需涵盖分子诊断技术。

1.4.9 验证和实施癫痫诊疗相关新技术 验证和探索国际前沿新技术,牵头或参与制定相关技术标准/操作指南,建立专病数据库。

1.4.10 患教、义诊及科普 每年定期开展多种形式的患者教育及义诊活动,每年至少4次。

1.5 科研、教学与学术交流

1.5.1 科研 ①具有癫痫方向专业的硕士、博士学位授予点,是住院医师规范化培训基地;②以第一作者或通信作者单位发表癫痫领域的学术论文(SCI期刊、统计源期刊、《癫痫杂志》、*Acta Epileptologica*等),每年至少3篇;③主持癫痫领域的在研国家级课题,近3年至少1项国家级课题;④组织带领区域内各级癫痫中心开展多中心科研项目(在中国临床试验注册中心注册,至少2个中心参与);⑤积极牵头或参与GCP项目。

示范综合癫痫中心要求:第一作者或通信作者单位发表癫痫领域的学术论文(SCI期刊、统计源期刊、《癫痫杂志》、*Acta Epileptologica*等),每

年至少5篇,含至少1篇中科院1区;主持癫痫领域的在研国家级课题,近5年至少2项国家级课题;组织带领区域内各级癫痫中心近3年至少开展1项多中心科研项目;近3年牵头或参与至少1项GCP项目。

1.5.2 教学 ①接收进修人员,开展癫痫专业和电生理专业培训;②开展癫痫领域国家级继续教育项目。

1.5.3 学术交流 ①与区域内各级癫痫中心常态化紧密协作;②开展远程会诊与教学,每年至少举办4次。

示范综合癫痫中心要求:每年至少举办5次远程会诊与教学。

1.6 区域协同发展

明确帮扶至少1家区域内目标一级或二级中心,帮扶成效作为帮扶方中心评审及复评的核心考核项。

示范综合癫痫中心要求:明确帮扶至少2家目标一级或二级中心。

1.7 国际合作与交流实践

①定期组织和参与与国际优秀癫痫中心的病例讨论,每3年至少组织或参与1场;②积极参加国际学术交流,每2年至少在国际会议进行壁报交流1次;③积极参与国际多中心临床研究;④鼓励在癫痫相关国际组织中任职。

示范综合癫痫中心要求:定期组织和参与与国际优秀癫痫中心的病例讨论,每2年至少组织1场;积极参加国际学术交流,每1~2年至少在国际会议进行壁报交流或口头发言1次。

1.8 规章制度

除遵照国家制定或行业认可的诊疗指南和临床、护理、外科技术管理规范及操作规程等以外,需制定本中心具体的规章制度和人员岗位职责。建议应至少包括:术前评估入院后诊疗流程、术前评估病房护理流程、多学科会诊制度、手术并发症处理流程、癫痫频繁发作和癫痫持续状态诊疗流程和护理规范、患者发作期检查评估流程、长程视频脑电图记录癫痫发作减药流程、颅内电极脑电图监测流程、皮质电刺激处理流程以及随访(包括术后)流程和制度等、急危重症患者(包括癫痫孕妇)绿色通道流程和制度、癫痫患者诊疗全过程中的护理质量与安全等。

2 癫痫中心(二级癫痫中心)

癫痫中心可设在三级综合医院、神经专科医院



以及二级综合医院,可为癫痫患者提供较高水平的癫痫内科、儿科专科诊疗服务及必要的癫痫外科咨询及分诊服务。具备按照《临床技术操作规范·癫痫外科分册》施行有关癫痫外科治疗条件者,也可开展相应的癫痫外科手术治疗。根据医院实际情况,中心可按独立科室建制,也可采用多科室协作模式,建立具体的规章制度以保证相关科室间密切合作,开展癫痫诊疗服务。

2.1 一般条件

① 独立设置癫痫专科门诊,每周至少设5个门诊诊疗单元;② 神经电生理检查室用房面积充分,设有脑电图室和诱发电位/肌电图室等;③ 设有独立的癫痫病房,设置癫痫专科床位10张(含)以上,其中视频脑电图监测床位4张(含)以上。

2.2 人员

2.2.1 一般要求 ① 每床至少配备0.3名医师,其中至少1名正高级专业技术职称和至少2名副高级专业技术职称任职资格的医师(注:以上须从事癫痫专业的神经内科、儿科医师至少各1名),至少3名其他医师具备癫痫相关专业硕士/博士学位、经过癫痫专业进修培训(注:以上须在国内综合癫痫中心或国外癫痫中心接受癫痫专业培训至少6个月),经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专业医生能力建设项目”培训(注:至少1人取得中级水平证书,至少2人取得初级水平证书);② 每床至少配备0.3名护士,至少1名5年及以上癫痫护理经验人员,至少2名中级职称护士,经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专科护士”培训(注:至少2人取得癫痫专科护士水平证书);③ 根据视频脑电图设备的数量配备电生理技师,每张监测床至少配备0.3名神经电生理技师;④ 中心人员应参加中国抗癫痫协会组织的“脑电图学专业培训”(注:至少1人取得中级水平证书,至少2人取得初级水平证书)。

2.2.2 中心负责人 中心负责人应具备正高级专业技术职称,具备相应的癫痫专业水平和领导才能。

2.2.3 学科带头人 各学科带头人应具备副高级(含)以上专业技术职称,长期从事癫痫临床工作,具有丰富的癫痫临床及相关领域经验和人才培养经验,发表癫痫相关的研究论文、获得课题与奖励,在省级/市级抗癫痫协会、中华医学会或中国医师协会癫痫学组担任学术任职。关注癫痫及其相关领域的新技术、新进展。

2.2.4 神经内科医师 ① 掌握癫痫发作分类;② 掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点,包括癫痫发作

的电临床特点;③ 掌握常见癫痫综合征的诊治;④ 掌握发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤ 掌握癫痫病因学诊断;⑥ 掌握癫痫遗传学诊断与解读技术;⑦ 掌握常见癫痫影像学的诊断和解读;⑧ 对与癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑨ 正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑩ 了解癫痫外科治疗的理念,初步掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑪ 掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑫ 可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务;⑬ 掌握神经调控治疗癫痫的基本知识。

2.2.5 儿科医师(神经专业) ① 掌握癫痫发作分类;② 掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③ 掌握常见癫痫综合征的诊治;④ 掌握儿童发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤ 掌握癫痫病因学诊断;⑥ 掌握癫痫遗传学诊断与解读技术;⑦ 掌握常见儿童癫痫影像学的诊断和解读;⑧ 对与癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑨ 正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑩ 具有一定癫痫外科治疗的理念,初步掌握儿童癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑪ 正确开展生酮饮食治疗;⑫ 掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑬ 可为癫痫患儿的生活、学习等提供咨询服务;⑭ 掌握神经调控治疗癫痫的基本知识。

2.2.6 神经电生理医师 ① 有至少5年视频脑电图工作经验,熟练掌握脑电图操作、监测、质量控制技术和要求;② 掌握各种脑电图监测的适应证,可正确进行长程视频脑电图监测,并能对监测结果作出确切解释,具备电-临床分析能力并出具报告;③ 在开展癫痫外科手术的,应能够完成颅内电极脑电图的长程监测,并对结果正确解释;④ 在开展癫痫外科手术的,参与术前评估工作,对癫痫临床有一定的经验,具有一定的脑电图结果和临床综合分析能力。

2.2.7 神经外科医师(建议性要求) 开展癫痫外科手术的,神经外科医师应:① 初步掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;② 能够独立完成结构性病变相关的癫痫灶切除术、无结构性病变的颞叶癫痫患者的颞叶切除术、迷走神经刺激器植入术、脑深部刺激器植入术等;③ 能够处理围术期的各种并发症;④ 了解癫痫术后抗癫痫发作药物的应用;⑤ 掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑥ 可为癫痫患者的生活、学

习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务；⑦掌握无创神经调控治疗癫痫的基本知识。

2.2.8 精神（心理）科医师（建议性要求） 开展精神心理诊疗工作的中心，精神（心理）科医师应：①具备精神（心理）专科的专业技能和经验，熟悉癫痫诊疗与癫痫（精神心理）共患病的知识，可为癫痫患者提供心理咨询、精神障碍的治疗；②掌握运用和解释认知功能、精神功能检查及生活质量评定的常用量表，如生活质量、智商测定量表、抑郁焦虑量表等，在开展癫痫外科手术的，能够为癫痫术前评估及手术后精神心理功能预后评价提供支持。

2.2.9 影像学医师 实施癫痫高分辨率神经影像标准化采集方案（HARNES），能结合临床数据对CT、MRI等检查结果进行解释并出具报告；积极参与癫痫术前评估工作。

2.2.10 病理医师（建议性要求） 根据中心业务内容，病理医师可提供手术标本组织的癫痫相关病理诊断。

2.2.11 临床药师（建议性要求） 根据中心业务内容，临床药师应：①掌握抗癫痫发作药物的作用机制、药物特点、临床适应证和不良反应；②正确进行抗癫痫发作药物浓度结果的分析和解释；③协助指导癫痫患者合理用药，提供抗癫痫发作药物相关咨询。

2.2.12 康复医师（建议性要求） 根据中心业务内容，康复医师负责运动功能、语言功能、认知功能训练等，指导癫痫患者的生活、学习和工作。

2.2.13 营养科医师（建议性要求） 开展生酮饮食治疗的中心，营养科医师指导患者合理饮食。

2.2.14 神经专科护士 ①掌握癫痫及发作性疾病的临床观察与护理技能；②掌握脑电图监测（若开展外科手术，还应包含颅内脑电监测）的护理技能与设备管理；③熟悉抗癫痫发作药物的用药管理和不良反应识别；④若开展外科手术，熟悉癫痫外科治疗围术期护理技能；⑤了解癫痫规范化诊疗的基本常识，协助多学科协作；⑥若开展生酮饮食，熟悉生酮饮食的护理技能；⑦儿科护士应熟悉儿童癫痫护理技能；⑧掌握围妊娠期癫痫患者的护理技能；⑨熟悉癫痫共病的心理干预和心理支持；⑩掌握癫痫急危重症的护理技能；⑪提供患者及家属的生活指导与健康教育；⑫掌握癫痫患者长期管理与随访护理技能。

2.2.15 神经电生理技师 ①熟练掌握脑电图仪器的操作、维护、故障排查和处理；②掌握脑电图高

质量记录和分析，熟练掌握脑电图原始数据的剪辑和保留，可开展长程视频脑电图的监测工作和诱发电位检查；③在开展癫痫外科手术的，应能够完成颅内电极脑电图的长程监测并参与术前评估工作。

2.3 设备

必备：①常规诊疗设备、急救设备、信息化设备等，按医院规定配备；②癫痫专业诊疗设备：神经电生理检查设备包括常规脑电图仪、32导（含）及以上视频脑电图仪、诱发电位/肌电图仪等；神经影像设备包括CT及1.5T（含）及以上场强的MRI；抗癫痫发作药物的血浓度检测设备；神经重症监护室必需的支撑条件；神经心理评估相关设备和量表；完善和全面的遗传学检测流程或渠道；③开展癫痫外科手术的，应具有128导（含）以上、1000Hz及以上高采样率的视频脑电图仪，应配置（功能）神经外科手术室必需的设备。

2.4 服务内容

2.4.1 癫痫门诊和癫痫病房 ①癫痫门诊（门诊量每年至少4000人次）；②癫痫病房（癫痫患者住院量每年至少100人次）。

2.4.2 电生理和影像学检查 能够完成：①脑电图检查和长程视频脑电图检查[脑电图检查量为每年至少1500人次；其中长程（至少4小时）视频脑电图检查量为每年至少500人次]；②神经放射学检查（CT、MRI）。

2.4.3 抗癫痫发作药物治疗 具备至少8种常用抗癫痫发作药物（需包括至少4种新型药物）。能够完成抗癫痫发作药物的血浓度检测（至少4种）。

2.4.4 癫痫外科治疗（建议性要求） 按照《临床技术操作规范·癫痫外科分册》，具备相应条件时可实施结构性病变相关的癫痫灶或脑叶切除术、无结构性病变的颞叶癫痫患者的颞叶切除术、迷走神经刺激器植入术、脑深部刺激器植入术等癫痫外科手术。

2.4.5 生酮饮食治疗（建议性要求） 根据中心业务内容，规范化开展生酮饮食治疗。

2.4.6 患教、义诊及科普 每年定期开展患者教育及义诊活动，每年至少4次。

2.5 科研、教学与学术交流

2.5.1 科研 ①近3年以第一作者或通信作者单位发表癫痫领域的学术论文（SCI期刊、统计源期刊、《癫痫杂志》、*Acta Epileptologica*等），每年至少1篇；②鼓励申请、参与各类研究项目；③鼓



励多中心联合开展科研项目。

2.5.2 教学 ①能接收进修人员,开展癫痫专业和电生理专业培训;②鼓励开展癫痫领域国家级、省部级继续教育项目。

2.5.3 学术交流 ①与区域内各级癫痫中心常态化紧密协作;②派出人员到综合癫痫中心或国外癫痫中心进修;③鼓励开展和参与远程会诊与教学;④鼓励参与国内外学术交流。

2.6 区域协同发展(建议性要求)

积极协助省内目标一级中心发展,帮扶成效将作为帮扶方中心评审及复评的参考项。

2.7 国际合作与交流实践(建议性要求)

①积极与国际癫痫中心开展合作交流;②积极参与同国际优秀癫痫中心的病例讨论。

2.8 规章制度

除遵照国家制定或行业认可的诊疗指南和临床、护理、外科技术管理规范及操作规程等以外,需制定本中心具体的规章制度和人员岗位职责。建议应至少包括:多学科会诊制度、癫痫频繁发作和癫痫持续状态诊疗流程和护理规范、患者发作期检查评估流程;若开展癫痫外科手术,还应包括术前评估入院后诊疗流程、术前评估病房护理流程、手术并发症处理流程、长程视频脑电图记录癫痫发作减药流程、颅内电极脑电图监测流程、皮质电刺激处理流程以及随访(包括术后)流程和制度、生酮饮食治疗流程(若开展)、急危重症患者(包括癫痫孕产妇)绿色通道流程和制度、癫痫患者诊疗全过程中的护理质量与安全等。

3 癫痫专科门诊(一级癫痫中心)

癫痫专科门诊为设在二级(含)以上医疗机构的门诊,可为癫痫患者提供诊断、咨询和治疗等医疗服务。根据医院实际情况,癫痫专科门诊可在内科、神经科或儿科内设立,也可独立建制。

3.1 一般条件

①独立设置癫痫专科门诊,每周至少设2个门诊诊疗单元;②至少设置1间专用神经电生理检查室,设有脑电图室。

3.2 人员

3.2.1 一般要求 ①至少2名从事癫痫专业的医师,其中至少1名具备副高级(含)以上专业技术职称,经过癫痫专业进修培训(注:在国内综合癫痫中心或癫痫中心接受癫痫专业培训至少6个月),经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专业医生能力建设项目”培训(注:至少1人取得中级水平证

书,至少1人取得初级水平证书);②至少配备2名护士,至少有1名具备3年以上神经科或癫痫护理经验的护士,经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专科护士”培训(注:取得培训结业证书);③至少1名神经电生理医师或技师;④中心人员应参加中国抗癫痫协会组织的“脑电图学专业培训”(注:至少1人取得中级水平证书,至少1人取得初级水平证书)。

3.2.2 中心负责人 中心负责人应具备副高级(含)或以上专业技术职称,具备一定的癫痫专业水平和领导才能。

3.2.3 学科带头人 学科带头人应该具备长期从事癫痫临床工作和人才培养的经验。

3.2.4 神经内科医师 ①掌握癫痫发作分类;②掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③掌握常见癫痫综合征的诊治;④掌握发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤掌握癫痫病因学诊断;⑥了解癫痫遗传学诊断与分析技术;⑦对于癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑧正确使用抗癫痫发作药物,及时正确处理使用过程中发生的不良事件;⑨掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑩可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务;⑪对药物难治性癫痫的术前评估有一定了解,及时识别和建议患者到上级癫痫中心进行癫痫术前评估;⑫掌握神经调控治疗癫痫的基本知识。

3.2.5 儿科医师(神经专业) ①掌握癫痫发作分类;②掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③掌握常见癫痫综合征的诊治;④掌握儿童发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤掌握癫痫病因学诊断;⑥了解癫痫遗传学诊断与解读技术;⑦对于癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑧正确使用抗癫痫发作药物,及时正确处理使用过程中发生的不良事件;⑨掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑩可为癫痫患儿的生活、学习等提供咨询服务;⑪对药物难治性癫痫的术前评估有一定了解,及时识别和建议患儿到上级癫痫中心进行癫痫术前评估;⑫掌握神经调控治疗癫痫的基本知识。

3.2.6 神经电生理医师或技师 ①掌握脑电图的操作、分析,可开展长程视频脑电图的监测工作;②掌握常见脑电图仪器故障的识别和处理。

3.2.7 神经专科护士 ①掌握癫痫及发作性疾病的临床观察与护理技能;②掌握脑电图监测的护理技能与设备管理;③熟悉抗癫痫发作药物的用

药管理和不良反应识别；④了解癫痫规范化诊疗的基本常识；⑤儿科护士应熟悉儿童癫痫护理技能；⑥掌握癫痫急危重症的护理技能；⑦提供患者及家属的生活指导与健康教育；⑧掌握癫痫患者随访护理技能。

3.3 设备

必备：①常规诊疗设备、急救设备、信息化设备等，按医院规定配备；②癫痫专业诊疗设备：神经电生理检查设备包括常规脑电图仪、32导（含）及以上视频脑电图仪；神经影像设备包括CT及1.5T（含）及以上场强的MRI。

3.4 服务内容

3.4.1 癫痫门诊 癫痫门诊量每年至少1 000人次。

3.4.2 电生理和影像学检查 能够完成①脑电图检查和长程视频脑电图检查[脑电图检查量为每年至少800人次；其中长程（至少4小时）视频脑电图检查量为每年至少100人次]；②神经放射学检查（CT、MRI），可选择性进行HARNESS癫痫序列扫描。

3.4.3 抗癫痫发作药物治疗 具备至少6种常用抗癫痫发作药物（需包括至少3种新型药物），能够完成抗癫痫发作药物的血浓度检测（至少2种）。

3.4.4 患教、义诊及科普 每年定期开展患者教育及义诊活动，每年至少4次。

3.5 科研与学术交流

3.5.1 科研 鼓励申请、参与各类研究项目，发表学术论文；鼓励多中心联合开展科研项目。

3.5.2 学术交流 ①鼓励与区域内各级癫痫中心常态化紧密协作，互相学习；②派出人员到上一级癫痫中心或综合癫痫中心进修；③鼓励参与远程会诊与教学；④鼓励参与国内外学术交流。

3.6 规章制度

除遵照国家制定或行业认可的诊疗指南和临床、护理规范及操作规程等以外，需制定本中心具体的规章制度和人员岗位职责。建议应至少包括：癫痫频繁发作和癫痫持续状态诊疗流程和护理规范、转诊患者流程、患者长期随访流程和制度、急危重症患者（包括癫痫孕产妇）绿色通道流程和制度、癫痫患者诊疗全过程的护理质量与安全等。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

致谢 中国抗癫痫协会前任会长李世埏教授、洪震教授，现任会长周东教授，中国抗癫痫协会常务理事委员会全体成员和中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会全体成员对《癫痫中心分级标准（2026版）》进行了修改与完善。

参考文献

- [1] 中国抗癫痫协会常务理事及顾问. 癫痫中心分级标准(试行) 2017年5月修改[J]. 癫痫杂志, 2017, 3(3): 243-247. Standing Directors and Consultants of China Association Against Epilepsy. Grading Standard for Epilepsy Centers (Trial Version), Revised May 2017[J]. Journal of Epilepsy, 2017, 3(3): 243-247.
- [2] 中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会. 癫痫中心分级标准(2023版)[J]. 癫痫杂志, 2023, 9(5): 363-368. Committee for Standardized Construction of Epilepsy Centers, China Association Against Epilepsy. Grading Standard for Epilepsy Centers (2023 Edition)[J]. Journal of Epilepsy, 2023, 9(5): 363-368.
- [3] Lin YC, Hu SM, Hao XY, *et al.* Epilepsy centers in China: current status and ways forward[J]. Epilepsia, 2021, 62(11): 2640-2650.
- [4] Li SC, Wang YP, Wang WZ, *et al.* The national comprehensive governance for epilepsy prevention and control in China[J]. Epilepsia Open, 2022, 7(1): 27-35.

收稿日期：2026-07-22 修回日期：2026-08-03



• 专家共识 •

唑尼沙胺治疗癫痫及相关疾病 中国专家共识（2026 版）



中国抗癫痫协会结节性硬化症与罕见病专业委员会

执笔（按单位拼音和姓氏笔画排列，排名不分先后）

李沁芮、杨志仙、秦炯（北京大学人民医院）、胡越（重庆医科大学附属儿童医院）、陶哲[大连市妇女儿童医疗中心（集团）]、周水珍（复旦大学附属儿科医院）、朱国行（复旦大学附属华山医院）、林卫红（吉林大学第一医院）、杨光（解放军总医院第一医学中心）、刘仕勇（陆军军医大学新桥医院）、李保敏（山东大学齐鲁医院）、何大可（上海交通大学医学院附属新华医院）、赵霞（深圳市儿童医院）、梁树立（首都医科大学附属北京儿童医院）、王群（首都医科大学附属北京天坛医院）、王梦阳（首都医科大学三博脑科医院）、周东（四川大学华西医院）、李岩（苏州大学附属儿童医院）、张玉琴（天津市儿童医院）、孙丹（武汉儿童医院）、高峰（浙江大学医学院附属儿童医院）、嵇志红（郑州大学第一附属医院）、卢强（中国医学科学院北京协和医院）

癫痫是常见的神经系统疾病之一，特征为脑部神经元异常、过度或同步放电所致的慢性脑疾患，临床特征为反复性癫痫发作及发作间期相关脑功能障碍。流行病学研究显示，我国约有 1 000 万癫痫患者，活动性癫痫患病率约为 7%^[1]。尽管目前已经有多种抗癫痫发作药物（antiseizure medications, ASMs）用于临床，但仍有约三分之一的患者对现有 ASMs 治疗反应不佳，发展为药物难治性癫痫（drug-resistant epilepsy, DRE），严重影响患者生活质量，造成患者及其家庭，乃至社会的沉重经济和精神负担。

20 世纪 70 年代，日本研究人员在开展苯并异噁唑类衍生物的中枢神经系统活性筛选研究时，发现唑尼沙胺（zonisamide, ZNS）在多种动物癫痫模型中具有显著的抗惊厥作用^[2]，随后被开发为 ASM，并于 1989 年和 2000 年先后在日本、美国上市，2009 年在中国获批上市^[3]。目前，唑尼沙胺在中国获批适应证为 16 岁及以上癫痫患者局灶性发作的添加治疗；在全球多个国家/地区获批用于成人及儿童癫痫患者局灶性和全面性发作的治疗；同时，研究表明其对 Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征和婴儿癫痫性痉挛综合征等也有效^[4, 5]。此外，唑尼沙胺在日本还被批准用于帕金森病运动症状的添加治疗^[6]。鉴于我国尚无关于唑尼沙胺临床应用

的专家共识，各医疗机构使用唑尼沙胺临床经验参差不齐，为进一步规范其临床应用，中国抗癫痫协会结节性硬化症与罕见病专业委员会组织专家组，首次制定基于循证医学证据的《唑尼沙胺治疗癫痫及相关疾病中国专家共识（2026 版）》，旨在提高唑尼沙胺临床应用的规范性、有效性及安全性。

1 共识制定方法

本共识已于国际实践指南注册与透明化平台注册（注册编号 PREPARE-2026CN1281）。本共识参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022）》，采用循证医学联合德尔菲法制定。本共识制定方法如下：首先，组建共识专家组，根据国际指南共识及临床经验，确定共识范围和临床问题，并确定如下撰写流程：① 本共识专家组制定撰写方案；② 以“唑尼沙胺/zonisamide”为关键词，检索日期从建库至 2026 年 4 月 7 日，从知网（246 篇）、万方（105 篇）、维普（108 篇）Pubmed（1776 篇）、Cochrane Library（7 篇）以及 Web of Science（2 276 篇）等数据库初步检索获得文献约 4 518 篇，去除重复后余下 2 753 篇，根据临床问题进行筛选、文献质量评价及证据汇总（纳入随机对照试验、队列研究、病例对照研究及系统评价，排除动物实验、摘要及与临床问题无关文献），用于证据汇总共 52 篇（图 1）；③ 编写组根据检索结果起草推荐意见草案，经专家组讨论形成候选推荐意见，再开展德尔菲调查，最终形成 9 条推荐意见，参考《牛津循证医学中心（OCEBM）2011 证据分级体系》及《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022）》，对纳入的研究进行证据质量评价和分级（表 1）；

DOI: 10.7507/2096-0247.202606005

基金项目：国家自然科学基金（82101516，82571644，82171436）；北京市自然科学基金（7252146）；北京大学人民医院人才引进启动资金（2023-T-02）；北京大学人民医院研究与发展基金揭榜挂帅项目（RDGS2023-10）

通信作者：杨志仙，zhixian.yang@163.com；周东，Email: zhoudong66@yahoo.de；秦炯，Email: qinjiong@pkuph.edu.cn



④ 线上德尔菲调查, 将德尔菲问卷和证据综述发送给 23 名国内癫痫及相关领域专家, 专家结合文献证据及临床经验填写问卷。每个问题结果分为完全同意、同意、不确定、不同意及完全不同意 5 级, 对应问题后专家可填写补充意见。同意率 (完全同意+同意) $\geq 75\%$ 视为达成共识; 如存在未达成共识的意见, 将根据反馈意见修改后再次进行调查, 直至达成共识或删除。2026 年 5 月共进行 1 轮投票, 最终专家组对 9 条推荐达成共识, 共识率为 91.30% ~ 100%。

2 唑尼沙胺概述

2.1 作用机制及药代动力学

唑尼沙胺是一种苯并异噁唑类衍生物 (1, 2-苯并异噁唑-3-甲磺酰胺), 具有多重抗癫痫发作的作用机制, 其主要机制包括阻断电压门控钠通道和 T 型钙通道^[6]。此外, 唑尼沙胺还可能抑制谷氨酸释放以降低神经兴奋性、增强 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能抑制作用、调节多种神经递质及清除自由基等途径, 协同发挥抗癫痫发作作用, 使其对多种癫痫发作类型有效。在联合用药方面, 唑尼沙胺与其他 ASMs 相互作用少, 且能通过互补的作用机制提高疗效^[3]。除抗癫痫发作作用外, 唑尼沙胺在其他神经系统疾病亦有一定潜在价值, 例如, 唑尼沙胺通过离子通道阻断作用、调节多巴胺及 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平, 在一定程度上预防及缓解偏头痛, 阻断疼痛信号传递^[7, 8]; 同时, 通过调节多巴胺及 5-HT 水平, 抑制食欲及其神经环路, 从而在体重管理中具有潜在应用价值^[9, 10]。此外, 唑尼沙胺还具有一定单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 抑制作用, 可增强多巴胺能传递, 改善帕金森病运动症状^[11]。

唑尼沙胺口服吸收迅速完全, 体内分布广泛。给药后 2 ~ 5 小时血药浓度达到峰值, 口服生物利用度高 (近 100%)。食物可延迟达到血药浓度峰值的时间, 但不会影响其生物利用度^[6]。唑尼沙胺血浆蛋白结合率低 (约 40%), 半衰期长 (50 ~ 60 h), 主要经肾脏排泄, 经肝脏 CYP450 酶代谢少, 每日给药 1 次即可维持相对稳定的血药浓度, 有助于提高患者依从性。

2.2 适应证

唑尼沙胺是一种广谱的 ASMs, 在日本、欧美和我国均获批上市, 适应证见表 2。

2.3 剂量

唑尼沙胺在儿童体内清除速度较成人更快, 因

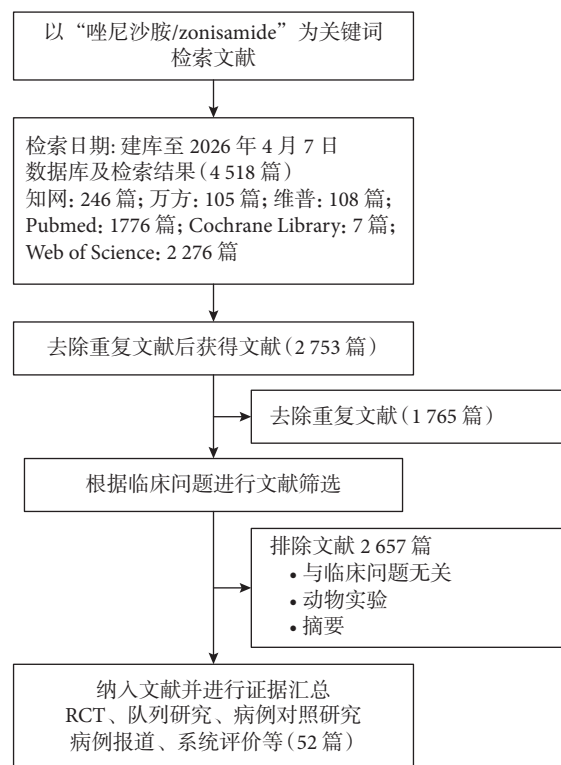


图 1 文献检索及筛选流程图

此根据体重计算, 儿童通常需要更高剂量以达到与成人相同的血药浓度^[6]。因此, 在儿童人群中应根据体重个体化调整剂量 (表 3)。唑尼沙胺的推荐初始剂量为成人 100 mg/d, 儿童 2 mg/(kg·d), 可每日一次或两次给药。通常建议每 2 周递增剂量, 以达到成人 300 ~ 400 mg/d、儿童 4 ~ 8 mg/(kg·d) 的目标维持剂量, 最大剂量 12 mg/(kg·d)。成人每日超过 400 mg 会增加不良反应, 而疗效并未进一步提高^[6]。唑尼沙胺的有效治疗浓度约 10 ~ 40 $\mu\text{g/mL}$, 超过 30 $\mu\text{g/mL}$ 时需密切注意不良反应^[12]。该药物不推荐常规血药浓度监测, 但在以下情况下建议进行血药浓度监测: ① 疗效不佳或疑似中毒; ② 合用酶诱导或抑制剂; ③ 严重肝肾功能不全; ④ 妊娠; ⑤ 儿童高剂量滴定。

唑尼沙胺部分经肝脏代谢, 严重肝功能不全患者可能出现血药浓度升高, 因此用药期间应加强临床监测。对于肾功能不全患者, 其药物清除率较肾功能正常患者降低, 但清除半衰期未见显著差异。基于上述药代动力学特点, 建议肾功能不全患者减缓剂量滴定速度, 并加强肾功能监测^[6]。

2.4 药物相互作用

2024 年《抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识》指出^[13], 唑尼沙胺作为添加药物, 对卡马西平、丙戊酸盐、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯、吡仑帕奈的血药浓度影响较小。唑尼沙胺药

表 1 本共识使用的证据等级和推荐强度分级标准

证据级别	说明	
I 级	随机试验的系统综述	
II 级	随机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	
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：改编自《牛津循证医学中心（OCEBM）2011 证据分级体系》及《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022）》

表 2 唑尼沙胺获批的适应证

美国食品药品监督管理局（FDA）	日本	欧洲（EMA）	中国
用于 ≥ 16 岁癫痫患者局灶性发作的添加治疗	● 用于成人及 1 岁以上儿童癫痫患者局灶性发作、全面性发作的治疗 ● 帕金森病：当除含左旋多巴的药物外，其他帕金森病药物疗效不佳时，可使用唑尼沙胺治疗	● 单药治疗：用于新诊断成年癫痫患者局灶性发作伴或不伴双侧强直-阵挛发作的单药治疗 ● 添加治疗：适用于 6 岁及以上儿童、青少年和成人癫痫患者局灶性发作（伴或不伴双侧强直-阵挛发作）的添加治疗	用于 ≥ 16 岁癫痫患者局灶性发作的添加治疗

表 3 成人及儿童剂量推荐

成人单药/添加治疗			
治疗方案	第1～2周	第3周开始，根据病情每2周增加100 mg	目标剂量 300～400 mg/d
单药/添加	100 mg/d，分1～2次		最大剂量 400 mg/d
儿童剂量推荐			
第1～2周	第3周开始		
2 mg/（kg·d）（每日1～2次）	每1～2周增加2 mg/（kg·d），直至4～8 mg/（kg·d），最大剂量12 mg/（kg·d），分1～2次		

30% ~ 35% 以原形经肾脏排泄，约 50% 经肝脏代谢，其中部分通过 CYP3A4 途径代谢，因此理论上可能与经该酶系统代谢的药物发生相互作用。例如，酮康唑、环孢素 A、双氢麦角胺以及三唑仑等 CYP3A4 抑制剂可能升高唑尼沙胺的血药浓度；相反，苯巴比妥、苯妥英钠及卡马西平等酶诱导剂可能降低唑尼沙胺血药浓度，但目前研究提示这些药物对于唑尼沙胺的临床影响通常有限，一般无需常规调整剂量，临床上应注意疗效及不良反应监测^[14, 15]。总体而言，唑尼沙胺本身不显著诱导或抑制 CYP3A4 酶，药物相互作用风险较低。与唑尼沙胺相关的相互作用的药物详见表 4。

3 唑尼沙胺在癫痫患者中的临床应用

3.1 局灶性发作

3.1.1 成人 推荐意见 1：推荐唑尼沙胺作为局灶性发作伴/不伴双侧强直-阵挛发作成年患者的单药/添加治疗（推荐等级：A 级，共识率 100%）。

3.1.1.1 添加治疗 唑尼沙胺在多国被批准的适应证即为成人局灶性发作的添加或单药治疗。英国国家健康与照护卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）^[16]、美国癫痫学会（American Epilepsy Society, AES）^[17]、国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy, ILAE）^[18]

表 4 与唑尼沙胺相互作用的药物

添加ZNS不影响原有ASMs血药浓度	可能增加ZNS血药浓度	可能降低ZNS血药浓度	增加肾结石风险
卡马西平、丙戊酸盐、左乙拉西坦、拉莫三嗪、酮康唑、环孢素A、双氢氯噻嗪以及三唑仑 苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平 托吡酯 奥卡西平、托吡酯、吡仑帕奈			

ZNS: 唑尼沙胺; ASMs: 抗癫痫发作药物。

及多项国内指南^[13, 19] 均将唑尼沙胺列为成人癫痫患者局灶性发作的单药或添加治疗选择之一。在循证医学证据方面, 一项纳入 8 项随机对照试验 (randomised controlled trial, RCT) 的系统评价显示, 唑尼沙胺较安慰剂显著提高应答率 (癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$), 其总体相对危险度 (relative risk, RR) 为 1.90 [95%CI (1.63, 2.22)]; 在任意剂量 (100 ~ 500 mg/日) 内, 唑尼沙胺亦显著优于安慰剂^[20] (I 级证据)。另一项纳入 53 项 RCT、涉及 17 种 ASMs 的网状 meta 分析进一步证实, 在 13 700 例难治性局灶性发作的癫痫患者中, 唑尼沙胺较安慰剂显著提高应答率 [RR=2.40, 95%CI (1.76, 3.27)]^[21] (I 级证据)。在个体临床试验层面, 一项 2005 年发表的 RCT 纳入 351 例难治性局灶性发作癫痫患者, 结果显示唑尼沙胺添加治疗组的应答率为 51.2%, 显著高于安慰剂组 16.3% ($P<0.000 1$)^[22] (II 级证据)。另一项纳入 104 例难治性局灶性发作癫痫患者的 RCT 亦表明, 唑尼沙胺添加治疗 16 周后的应答率为 55.8%, 显著优于安慰剂组 ($P<0.05$)^[23] (II 级证据)。此外, 日本 56 个中心开展的 II/III 期对照及非对照临床研究 (共 1 008 例, 其中 70% 为局灶性发作) 汇总分析显示, 唑尼沙胺在 673 例癫痫患者局灶性发作的应答率为 51% ~ 57%^[24] (II 级证据)。另一项纳入 1 631 例癫痫患者的上市后前瞻性队列研究中, 1 172 例局灶性发作患者接受唑尼沙胺治疗, 其中 43.4% 患者发作缓解, 10% 患者癫痫发作频率减少 $\geq 75\%$, 17.1% 患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ^[25] (III 级证据)。综上所述, 基于高质量系统评价及多项 RCT 研究结果, 唑尼沙胺在癫痫患者局灶性发作的添加治疗中具有明确的 I 级循证医学证据支持, 疗效稳定且一致性较好。因此, 推荐唑尼沙胺作为成人癫痫患者局灶性发作的添加治疗。

3.1.1.2 单药治疗 2013 年 ILAE 推荐唑尼沙胺用于成人癫痫患者局灶性发作的初始单药治疗 (A 级推荐)^[18]。2025 年《新诊断癫痫初始抗癫痫发作药物治疗指南》指出, 对于局灶性发作, 唑尼沙胺可作为一线治疗药物之一^[26]。2022 年《中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南》亦提出, 唑尼沙胺可作

为成人癫痫患者局灶性发作的单药治疗^[19]。NICE 及 AES 指南建议, 对于局灶性发作, 可考虑使用唑尼沙胺作为二线单药治疗或添加治疗^[16, 17]。循证研究方面, 一项 RCT 非劣效性试验比较了唑尼沙胺与卡马西平在癫痫患者局灶性发作单药治疗中的疗效与耐受性, 试验纳入 583 例 18 ~ 75 岁局灶性发作癫痫患者, 结果显示, 唑尼沙胺组治疗 26 周无发作率为 79.4% (177/223), 卡马西平组为 83.7% (195/233), 两组差异为 -4.5% [95%CI (12.2, 3.1)], 达到非劣效性标准; 进一步随访显示, 52 周无发作率分别为 67.6% (唑尼沙胺) 与 74.7% (卡马西平); 安全性方面, 两组不良事件发生率相近 (唑尼沙胺 60%, 卡马西平 62%), 因不良反应导致停药的比例 (不良反应脱落率) 分别为 11% (31/281) 与 12% (35/300); 严重不良事件发生率亦较低 (5% vs. 6%)^[27] (II 级证据)。此外, 纳入 1 631 例癫痫患者的上市后前瞻性队列研究 (其中 1 172 例为局灶性发作), 在接受唑尼沙胺单药治疗的患者中, 应答率达到 92.9%, 而多药联合治疗患者的应答率为 61.8%^[25], 但由于接受单药治疗患者病情通常较轻, 与联合治疗组存在显著基线差异, 因此结果需谨慎解读 (III 级证据)。综上所述, 唑尼沙胺在成人癫痫患者局灶性发作单药治疗的疗效确切, 且总体耐受性良好。综合现有证据, 推荐唑尼沙胺作为成人癫痫患者局灶性发作单药治疗。

3.1.2 儿童及青少年 推荐意见 2: 推荐唑尼沙胺作为 1 岁以上局灶性发作伴/不伴双侧强直-阵挛发作儿童及青少年患者的单药/添加治疗 (推荐等级: A 级, 共识率 100%)。

在多个国家的指南中, 唑尼沙胺在癫痫儿童中的应用已得到一定认可。我国批准唑尼沙胺用于 16 岁以上癫痫患者局灶性发作的添加治疗, 所以在 16 岁以下儿童中应用属于超说明书使用, 应签署知情同意。在日本, 唑尼沙胺被批准用于 1 岁以上儿童和成人多种癫痫发作类型的治疗^[28]; 在美国, 唑尼沙胺虽仅获批用于 16 岁以上局灶性发作患者, 而 AES 指南已推荐其用于 6 岁以上儿童及青少年癫痫患者局灶性发作的添加治疗^[17]。我国 2015 年《新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识》



指出, 唑尼沙胺可作为新诊断儿童癫痫局灶性发作伴或不伴双侧强直-阵挛发作的二线单药治疗^[29], 但未明确具体年龄范围。近期一项研究数据表明, 唑尼沙胺添加治疗可显著降低 2 月龄 ~ 198.9 月龄癫痫性脑病患者癫痫发作频率, 且耐受性良好^[30]。一项纳入 19 项 RCT (共 2 959 例患儿, 年龄 1 月龄 ~ 17 岁) 的网状 Meta 分析显示, 在儿童局灶性发作癫痫患者中, 唑尼沙胺应答率显著高于安慰剂组 [OR=2.27, 95%CI (1.21, 4.24)]^[31] (I 级证据)。此外, 一项多中心 RCT 纳入 207 例 6 ~ 17 岁局灶性发作癫痫患儿, 结果显示, 唑尼沙胺添加治疗 12 周后应答率为 50%, 显著高于安慰剂组 ($P=0.004\ 4$)^[32] (II 级证据); 其后续随访研究显示, 接受唑尼沙胺治疗 1 年, 56.3% 的患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$, 11.1% 患者达到无发作状态^[33] (II 级证据)。在单药治疗方面, 唑尼沙胺同样显示出一定疗效。一项开放标签、多中心、非劣效性 RCT (SANAD II 研究) 纳入 990 例 5 岁及以上新发局灶性发作的癫痫患者, 结果显示, 唑尼沙胺单药治疗在首次达到连续 12 个月无癫痫发作方面不劣于拉莫三嗪; 不良反应方面, 唑尼沙胺因不良反应而治疗失败的可能性显著高于拉莫三嗪 [HR=0.37, 95%CI (0.25 ~ 0.55)], 但因癫痫控制不佳而治疗失败的可能性无显著差异 [HR=0.76, 95%CI (0.50 ~ 1.15)]^[34] (II 级证据)。综上所述, 现有指南推荐及多项高质量随机对照研究均支持唑尼沙胺在儿童和青少年癫痫患者局灶性发作中的应用。无论作为添加治疗还是单药治疗, 唑尼沙胺均显示出明确疗效, 具有较高等级的循证医学依据。

3.2 全面性发作

推荐意见 3: 推荐唑尼沙胺用于全面性强直-阵挛发作、肌阵挛发作、失神发作的添加治疗 (日本已批准相关适应证) (推荐等级: B 级, 共识率 100%)。

3.2.1 全面性强直-阵挛发作 在日本, 唑尼沙胺已被批准用于全面性强直-阵挛发作、强直发作、失神发作的治疗^[35]。2025 年 NICE 指南指出, 对于全面性强直-阵挛发作的癫痫患者, 若一线单药治疗效果不佳, 可考虑使用唑尼沙胺作为二线添加治疗^[16]。2018 年 AES 指南亦提出, 在新发癫痫患者中可考虑使用唑尼沙胺以降低癫痫发作频率^[17]。临床研究方面, 一项对日本 56 个中心历时 7 年开展的 II/III 期对照与非对照临床研究汇总分析, 共纳入 1 008 例患者的疗效数据 (局灶性发作 673 例, 全面性发作 282 例), 结果显示在 46 例全面性强直-阵挛发

作患者中, 唑尼沙胺的应答率为 59%^[24] (II 级证据); 同一研究的回顾性分析进一步纳入 726 例新诊断的癫痫患者, 其中 257 例存在全面性强直-阵挛发作, 接受唑尼沙胺单药治疗 (平均疗程 334.5 $\pm$ 244.7 天) 后, 应答率达 93%^[24] (III 级证据)。此外, 2004 年的一项唑尼沙胺上市后的前瞻性观察研究纳入 1 631 例儿童及成人癫痫患者, 其中 122 例为全面性强直-阵挛发作患者, 结果显示, 11.5% 的患者发作频率减少 $\geq 75\%$, 13.9% 的患者发作频率减少 50% ~ 75%^[25] (III 级证据)。结合现有指南及临床研究证据, 推荐唑尼沙胺作为全面性强直-阵挛发作患者的添加治疗。

3.2.2 肌阵挛发作 2025 年 NICE 指南指出, 对于肌阵挛发作患者, 若一线单药治疗效果不佳, 可考虑使用唑尼沙胺作为单药或者添加治疗^[16]。2023 年中国抗癫痫协会亦推荐唑尼沙胺作为肌阵挛发作的添加治疗药物之一^[36]。在临床研究方面, 一项日本的回顾性 II/III 期对照和非对照研究汇总 (共纳入 1 008 例患者, 1 岁以内 12 例, 2 岁以上 996 例), 在 7 例肌阵挛发作患者中, 唑尼沙胺的应答率为 43%^[24] (II 级证据)。另一项纳入 1 631 例儿童及成人癫痫患者 (1 岁以内 35 例, 2 ~ 15 岁 739 例, 16 岁以上 465 例) 的唑尼沙胺上市后的前瞻性观察研究中, 56 例伴有肌阵挛发作的癫痫患者接受唑尼沙胺治疗 1 年, 其中 19.6% 达到无发作状态, 14.3% 肌阵挛发作频率减少 $\geq 75\%$, 17.9% 肌阵挛发作频率减少 $\geq 50\%$ ^[25] (III 级证据)。此外, 近期一项纳入 127 例发育性癫痫性脑病患者 (2 月龄 ~ 198.9 月龄) 的观察性研究显示, 在 16 例伴肌阵挛发作的患儿中, 接受唑尼沙胺添加治疗 12 月后, 50% (8/16) 癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ^[30] (III 级证据)。总体而言, 尽管目前尚缺乏高质量随机对照试验证据, 但结合现有指南、在日本已获批的全面性发作相关适应证及上市多年的临床研究证据, 推荐将唑尼沙胺用于肌阵挛发作患者的添加治疗。

3.2.3 失神发作 不同于托吡酯可能通过抑制 L 型钙通道加重失神发作, 唑尼沙胺具有抑制 T 型钙通道的作用, 从药理机制角度可用于控制失神发作^[37]。2025 年《新诊断癫痫初始抗癫痫发作药物治疗指南》指出, 若乙琥胺、丙戊酸及拉莫三嗪治疗后仍未能有效控制失神发作, 可考虑使用唑尼沙胺作为添加治疗^[26]。2023 年中国抗癫痫协会的《临床诊疗指南·癫痫病分册 (2023 修订版)》推荐唑尼沙胺作为失神发作的添加治疗药物^[36]。在循证研究方面, 日本一项纳入 1 008 例患者 (1 岁以内 12 例,

2 岁以上 996 例)的Ⅱ/Ⅲ期对照与非对照回顾性研究汇总,13 例失神发作患者使用唑尼沙胺的应答率为 62%^[24](Ⅱ级证据)。另一项单中心回顾性研究分析了 45 例 18 岁以内的失神发作患者,接受唑尼沙胺添加治疗,平均治疗持续时间为 64.8 周(6~154 周),其中 23 例(51.1%)患者达到完全缓解^[38](Ⅲ级证据)。近期一项真实世界观察性研究纳入 127 例儿童发育性癫痫性脑病患者(2 月龄~198.9 月龄),其中 10 例存在失神发作,经过唑尼沙胺添加治疗 12 个月,80%(8/10)患者达到发作缓解^[30](Ⅲ级证据)。此外,一项唑尼沙胺上市后前瞻性观察研究纳入 1 631 例癫痫患者(1 岁以内 35 例,2~15 岁 739 例,16 岁以上 465 例),其中 8 例为失神发作患者,经过 1 年治疗,50% 癫痫患者失神发作完全缓解,12.5% 患者失神发作频率减少 $\geq 75\%$,25% 患者失神发作频率减少 $\geq 50\%$ ^[25](Ⅲ级证据)。在单药治疗方面,一项回顾性分析 726 例新诊断的癫痫患者,其中 34 例为失神发作,唑尼沙胺单药治疗的应答率为 85%^[24](Ⅲ级证据)。总体而言,唑尼沙胺在失神发作中的疗效证据主要来源队列研究及汇总分析,治疗效果较为理想,推荐唑尼沙胺作为失神发作的添加治疗选择。

3.3 癫痫综合征

推荐意见 4:在常规治疗无效时,推荐唑尼沙胺用于自限性癫痫伴中央颞区棘波、青少年肌阵挛癫痫、青少年失神癫痫的治疗(推荐等级: C 级,共识率 100%)。

推荐意见 5:在常规治疗无效时,推荐唑尼沙胺作为肌阵挛-失张力性癫痫(Doos 综合征)的添加治疗(推荐等级: D 级,共识率 100%)。

推荐意见 6:在常规治疗无效情况下,推荐唑尼沙胺作为 Lennox-Gastaut 综合征、婴儿癫痫性痉挛综合征的添加治疗(推荐等级: C 级,共识率 100%);在常规治疗无效情况下,推荐使用唑尼沙胺作为 Dravet 综合征的添加治疗药物,但需警惕其可能引起少汗及体温升高的罕见不良反应(推荐等级: C 级,共识率 100%)。

3.3.1 自限性癫痫伴中央颞区棘波 自限性癫痫伴中央颞区棘波(self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS)为儿童期常见的癫痫综合征,多数患儿预后良好,无需长期 ASMs 治疗。但是对于发作频繁、影响生活或存在日间发作的患儿,可考虑使用 ASMs 治疗,具体选择应根据发作类型及个体情况决定。唑尼沙胺作为广谱 ASMs,在儿童局灶性发作癫痫患者中已显示出良好的疗

效和耐受性。2025 年 NICE 指南指出,如果一线治疗无效,可考虑将唑尼沙胺作为 SeLECTS 患儿的二线单药治疗^[16]。一项纳入 77 例癫痫儿童的回顾性队列研究,4 例 SeLECTS 患儿接受唑尼沙胺单药治疗,所有患者癫痫发作完全缓解或发作间隔时间延长 3 倍^[39](Ⅲ级证据)。总体而言,目前针对 SeLECTS 的直接高质量证据仍较为有限,唑尼沙胺可在常规治疗无效时作为添加治疗选择。

3.3.2 青少年肌阵挛癫痫 青少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)为常见的遗传性全面性癫痫综合征,主要表现为肌阵挛发作、全面性强直-阵挛发作及失神发作。2015 年《新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识》中,推荐唑尼沙胺作为 JME 的二线单药治疗^[29]。一项回顾性研究纳入 15 例 JME 患者,接受唑尼沙胺治疗 2~12 月,结果显示唑尼沙胺单药治疗中 80% 患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$;在添加治疗研究中,1 例患者癫痫发作频率降低了 75%,另 1 例无明显反应^[40](Ⅲ级证据)。总而言之,唑尼沙胺在 JME 患者中可降低癫痫发作频率,但缺乏大样本随机对照试验支持。

3.3.3 青少年失神癫痫 青少年失神癫痫(juvenile absence epilepsy, JAE)属于遗传性全面性癫痫综合征,临床以失神发作为主要表现,常合并全面性强直-阵挛发作。唑尼沙胺具有抑制 T 型钙通道及调节神经递质等作用,从药理机制上可能对失神发作具有一定控制作用。一项纳入 13 例药物难治性青少年失神癫痫的回顾性队列研究,接受唑尼沙胺治疗后所有患者癫痫发作均减少 $\geq 50\%$,23%(3/13)患者癫痫发作减少 $\geq 75\%$,38.5%(5/13)患者达到无发作状态^[41](Ⅲ级证据)。尽管该研究样本量较小且证据等级有限,但结果提示唑尼沙胺对 JAE 患者可能具有一定治疗价值。

3.3.4 肌阵挛-失张力性癫痫 肌阵挛-失张力性癫痫(myoclonic-atonic epilepsy, Doos 综合征)为儿童期起病的癫痫综合征,临床以肌阵挛发作、失张力发作及全面性强直-阵挛发作为主要表现,部分患儿为药物难治性癫痫^[42]。2025 年 NICE 指南指出,可考虑唑尼沙胺作为三线单药或添加治疗,但该指南同时强调相关建议基于专家意见/共识,缺乏高质量随机对照试验证据支持^[16]。目前关于唑尼沙胺在 Doos 综合征中的直接临床证据极为有限,仅有个案或小样本研究提示其具有一定疗效。例如,一项纳入 50 例接受唑尼沙胺添加治疗的癫痫患者中,仅 1 例为 Doos 综合征,使用唑尼沙胺治疗 ≥ 6 月,癫痫发作频率降低了 $\geq 50\%$ ^[24](Ⅳ级证据)。

综上所述,唑尼沙胺在 Doose 综合征中的应用证据有限,可在常规治疗无效时作为添加治疗选择。

3.3.5 Lennox-Gastaut 综合征 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种起病于儿童期的严重发育性癫痫性脑病,其主要特征包括多种发作类型(如强直发作、不典型失神发作、失张力发作、癫痫性痉挛发作、肌阵挛发作、全面性强直-阵挛发作、局灶性发作及非惊厥性癫痫持续状态等)、脑电图特征性发作间期弥漫性 1.5~2.5 Hz 慢棘-慢复合波和睡眠中阵发性棘波节律(10~20 Hz),以及不同程度的智力障碍或发育迟缓。2015 年《新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识》指出唑尼沙胺可作为 LGS 的二线单药治疗^[29]。尽管目前缺乏针对 LGS 的高质量 RCT,一些前瞻性和观察性研究提示,唑尼沙胺在治疗 LGS 中具有一定的疗效^[43]。一项日本 II/III 期临床对照与非对照回顾性队列汇总分析(共纳入 1 008 例癫痫患者,1 岁以内 12 例,2 岁以上 996 例),在 132 例 LGS 患者中,唑尼沙胺作为添加治疗的应答率为 32%^[24](II 级证据)。一项多中心回顾性研究纳入 62 例 LGS 患者(1 月龄~72 月龄,平均 21.2 月龄),接受唑尼沙胺作为添加治疗 12 个月以上,4.8% (3/62) 患者癫痫发作得到完全缓解,22.6% (14/62) 患者癫痫发作频率降低 $\geq 75\%$; 24.2% (15/62) 患者癫痫发作频率减少 50%~75%; 9.7% (6/62) 患者发作频率减少 $< 50\%$ ^[44](III 级证据)。另一项多中心回顾性研究纳入 163 例患者(0.08~13.00 岁,平均 2.47 岁),其中 80 例 LGS 患者,接受唑尼沙胺作为添加治疗 6 个月以上,45% (36/80) 患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$,其中 13.8% (11/80) 患者达到癫痫发作缓解^[45](III 级证据)。此外,一项真实世界观察性研究,纳入 127 例发育性癫痫性脑病患儿(2 月龄~198.9 月龄),其中 11 例 LGS 患儿,接受 1 年唑尼沙胺添加治疗,应答率为 54.6%^[30](III 级证据)。综上,唑尼沙胺在 LGS 中的疗效证据主要来源于观察性研究,对于一线治疗疗效不佳或不耐受的 LGS 患者,可作为添加治疗的选择。

3.3.6 Dravet 综合征 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 为婴儿期起病的难治性癫痫综合征,既往称婴儿严重肌阵挛癫痫 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)。临床特征为发热或环境温度升高诱发的癫痫持续状态,发作类型多样,且多为药物难治性。2022 年中国《Dravet 综合征诊断与治疗的中国专家共识》建议,在一线治疗及一线添加治疗效果不佳时,可考虑使用唑尼沙胺作

为添加治疗药物^[46]。2017 年北美的一项专家共识指出,当一线及二线 ASMs 治疗效果不佳时,可考虑使用唑尼沙胺^[47]。一项纳入 127 例发育性癫痫性脑病患儿(2 月龄~198.9 月龄)的真实世界观察性研究,5 例 DS 患儿,经过 1 年唑尼沙胺添加治疗,应答率达 80%^[30](III 级证据)。2008 年日本的一项多中心回顾性问卷调查研究分析 99 例 DS 患者,在联合用药背景下评估唑尼沙胺预防高热相关癫痫持续状态的作用,结果显示,预防癫痫持续状态的有效率为 13.5%,减少发作频率及持续时间的有效率为 48.1%^[48](III 级证据)。此外,另一项多中心回顾性研究纳入 163 例患者(纳入年龄 1~37 岁,平均 10.7 岁),其中 11 例 DS,接受唑尼沙胺添加治疗 6 个月以上,45.5% (5/11) 患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$,其中 9.1% (1/9) 患者达到癫痫发作缓解^[45](III 级证据)。尽管目前缺乏针对 DS 患者的高质量 RCT,基于上述证据,推荐唑尼沙胺作为 DS 在常规治疗无效情况下的添加治疗选择,但需警惕唑尼沙胺可能引起少汗及体温升高的罕见不良反应。

3.3.7 婴儿癫痫性痉挛综合征 婴儿癫痫性痉挛综合征 (infantile epileptic spasms syndrome, IEISS) 是一组婴儿期起病以癫痫性痉挛为核心特征的癫痫综合征,可伴有高度失律等脑电图异常以及发育停滞或倒退,包括符合癫痫性痉挛、高度失律和发育停滞或倒退三联征的 West 综合征,以及未完全符合 West 综合征诊断标准的婴儿癫痫性痉挛^[49]。德语区神经儿科学会及印度癫痫学会专家共识均建议,在促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotropin, ACTH)、糖皮质激素和氨己烯酸等一线治疗效果不佳或不耐受时,可使用唑尼沙胺作为添加治疗药物^[50, 51]。一项回顾性研究纳入 50 例癫痫患者,其中 14 例为 IEISS 患者,使用唑尼沙胺单药治疗或联合用药(主要联合丙戊酸钠)后,全部患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$,其中 4 例(2 例单药治疗,2 例联合用药)患者癫痫发作完全缓解^[24](III 级证据)。另一项多中心回顾性研究纳入 163 例患者(开始接受唑尼沙胺添加治疗的平均年龄为 6.48 岁,0.58~17.83 岁),其中 26 例 IEISS 患儿,接受唑尼沙胺添加治疗 6 个月以上,26.9% (7/26) 患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ^[45](III 级证据)。另外,一项观察性研究,共纳入 127 例发育性癫痫性脑病患儿(2 月龄~198.9 月龄),其中 41 例为 IEISS 患儿,接受 1 年唑尼沙胺治疗,应答率为 43.9%^[30](III 级证据)。总体而言,目前针对 IEISS 患者缺乏高质量 RCT。在常规治疗无效或不耐受的情况下,唑尼沙

胺可作为添加治疗选择。

3.4 其他罕见病相关癫痫

推荐意见 7: 在常规治疗无效时,可推荐唑尼沙胺作为神经纤维瘤病、结节性硬化症相关癫痫的添加治疗(推荐等级: D 级, 共识率 95.65%); 推荐唑尼沙胺作为 CDKL5 缺乏症相关癫痫的添加治疗(推荐等级: C 级, 共识率 95.65%)。

推荐意见 8: 在合并癫痫及肥胖的 Prader-Willi 综合征患者中, 在一线药物不耐受或疗效不佳时可推荐使用唑尼沙胺治疗(推荐等级: D 级, 共识率 95.65%)。

3.4.1 结节性硬化症 结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)相关癫痫常为药物难治性癫痫, 首选治疗仍为针对婴儿癫痫性痉挛综合征的氨己烯酸及在适应证下应用 mTOR 抑制剂(如西罗莫司或依维莫司)治疗。临床研究方面, 在一项单中心回顾性研究纳入 68 例 6 岁以上难治性癫痫患儿, 其中 6 例为 TSC 患儿, 在接受唑尼沙胺添加治疗后, 66.7% (4/6) 患者癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 或达到完全缓解^[52] (Ⅲ级证据)。综上所述, 在一线治疗疗效不佳, 可根据发作类型使用唑尼沙胺作为添加治疗, 并密切监测疗效与不良反应。

3.4.2 CDKL5 缺乏症 CDKL5 缺乏症(CDKL5 deficiency disorder)是一种罕见的早发性癫痫性脑病, 常于婴儿早期起病, 表现为频繁且难治的癫痫发作, 包括癫痫性痉挛、强直发作、肌阵挛发作及局灶性发作等, 对多种 ASMs 反应欠佳。一项队列研究纳入 8 例 CDKL5 脑病的患者, 采用氨己烯酸联合唑尼沙胺治疗, 随访 3.5 年~13 年, 结果显示 62.5% (5/8) 患者癫痫发作频率降低了 $\geq 90\%$ ^[53] (Ⅲ级证据)。另外一项回顾性研究纳入 39 例 CDKL5 缺乏症相关癫痫患者, 其中 11 例接受唑尼沙胺添加治疗 3 个月, 约 18% (2/11) 患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ^[54] (Ⅲ级证据)。总体而言, 相关研究样本量较小且缺乏对照组, 目前尚无高质量 RCT 证据支持。

3.4.3 神经纤维瘤病 神经纤维瘤病(neurofibromatosis, NF)包括 NF1、NF2 及相关表型, 其中 NF1 患者可合并癫痫发作, 常与皮质发育异常、脑结构病变或肿瘤相关^[55]。NF 相关癫痫的治疗应遵循一般癫痫管理原则, 根据发作类型、脑部影像学特征及合并用药情况个体化选择 ASMs。唑尼沙胺为广谱 ASMs, 在局灶性及全面性发作中均显示出良好疗效, 但目前尚缺乏其在 NF 人群应用的高质量 RCT, 现有证据主要来自个案或小样本研究。一例 NF1 患者经过唑尼沙胺、丙戊酸钠及布立西坦联合

治疗后癫痫发作得到控制^[56] (Ⅳ级证据)。因此, 对于 NF 合并局灶性或多种发作类型且对一线药物疗效不佳或不耐受的患者, 唑尼沙胺可作为添加治疗。

3.4.4 Prader-Willi 综合征 Prader-Willi 综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)是 15q11-q13 父源缺失或印记异常所致的遗传性疾病, 临床表现以肌张力低下、发育迟缓、内分泌异常及进行性暴食与肥胖为主要特征, 部分患者可合并癫痫发作。此外, PWS 儿童和青少年超重及肥胖患病率为 40%, 成年可达 82%~98%^[57]; 其肥胖主要与下丘脑功能异常及食欲调控障碍相关, 治疗较为困难。唑尼沙胺作为广谱 ASMs, 除控制癫痫发作外, 还具有一定的食欲抑制作用, 可能通过调节多巴胺及 5-HT 等神经递质系统参与体重调控。在肥胖及暴食症患者已有高质量证据表明唑尼沙胺可显著抑制食欲及减轻体重^[10, 58, 59], 提示其可能在合并癫痫发作及肥胖的 PWS 患者中具有减少癫痫发作、降低体重及改善进食行为的潜在作用。但是, 目前尚缺乏直接针对 PWS 人群的研究证据。此外, PWS 患者合并双相情感障碍、抑郁、焦虑、强迫、精神病样发作等^[60], 而唑尼沙胺使用过程中可能出现焦虑、抑郁、易怒等情绪障碍, 在合并精神和行为障碍的 PWS 患者应当密切监测心理状况。

4 唑尼沙胺的其他临床应用

推荐意见 9: 对于左旋多巴治疗后运动症状控制不佳的帕金森病患者, 推荐使用唑尼沙胺作为添加治疗(推荐等级: A 级, 共识率 91.30%); 对于常规治疗不耐受或疗效不佳的偏头痛、肥胖患者, 推荐使用唑尼沙胺治疗(推荐等级: B 级, 共识率 91.30%)。

4.1 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以运动迟缓、肌强直、震颤及姿势不稳为特征的神经退行性疾病。2009 年 1 月, 唑尼沙胺在日本获批用于 PD 的添加治疗, 剂量为 25 mg/d 或 50 mg/d^[61]。在循证医学证据方面, 一项 meta 分析纳入 4 项 RCT, 共 1 068 例 PD 患者, 与安慰剂组相比, 唑尼沙胺可显著降低统一 PD 评定量表第三部分(UPDRS-III)评分($P=0.001$)^[62] (Ⅰ级证据)。另一项 meta 分析纳入 16 项 RCT (共 4 314 例 PD 患者), 与安慰剂相比, 唑尼沙胺显著改善 UPDRS-III 评分 [$MD=-2.31$; 95%CI (-3.35, -1.27); $I^2=52\%$; $n=6$ 项研究]^[63] (Ⅰ级证据)。此外, 一项 RCT 纳入 69 例 PD 患者, 相对安慰剂组, 接受唑尼沙胺添加治疗

3月,显著改善患者运动症状^[64](Ⅱ级证据)。综上所述,根据日本适应证及高质量证据,推荐唑尼沙胺作为添加治疗用于左旋多巴治疗后运动症状控制不佳的PD患者。

4.2 路易体痴呆

路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)是一种以认知波动、视觉幻觉及帕金森样运动症状为特征的神经退行性疾病,病理基础与 α -突触核蛋白沉积及多巴胺能神经系统功能障碍密切相关。治疗以胆碱酯酶抑制剂控制认知与精神症状,以及左旋多巴改善运动症状为主。一项meta分析纳入9项RCT、467例DLB患者,相对于安慰剂组,高剂量唑尼沙胺显著改善患者运动症状[MD=-4.10, 95%CI(-7.03, -1.17)]^[65](Ⅰ级证据)。一项纳入335例DLB的RCT显示,相对安慰剂组,唑尼沙胺治疗52周后,25mg及50mg剂量组UPDRS-III评分较基线均显著改善($P<0.001$)^[66](Ⅱ级证据)。此外,一项RCT纳入29例在50~80岁之间的DLB患者,接受长达96周的治疗,相比安慰剂组,唑尼沙胺组(50~100mg/d)显著降低了UPDRS-III总分和各项运动症状评分^[67](Ⅱ级证据)。综上所述,唑尼沙胺作为添加治疗可在一定程度上改善DLB患者的运动症状。

4.3 特发性震颤

特发性震颤(essential tremor, ET)是一种常见的运动障碍性疾病,主要表现为姿势性或动作性震颤,其发病机制涉及小脑-丘脑-皮层环路功能异常。一项纳入20例ET患者的RCT显示,经过4周治疗,唑尼沙胺组较安慰剂组可显著改善患者震颤振幅($P=0.03$)^[68](Ⅱ级证据)。一项随机交叉开放性试验纳入14例ET患者,接受唑尼沙胺治疗2周,唑尼沙胺和阿罗洛尔均可显著改善震颤,且总体疗效相当;然而,唑尼沙胺对颅神经区域的震颤更有效^[69](Ⅱ级证据)。此外,一项纳入22例ET患者的开放标签研究显示,接受唑尼沙胺治疗4周后震颤研究组评分量表(tremor study group rating scale, TSGRS)显著改善($P=0.02$),但主观临床疗效有限,且因不良反应及疗效不足导致的高脱落率(8/22)^[70](Ⅲ级证据)。

4.4 肥胖

肥胖是一种慢性代谢性疾病,我国成人超重及肥胖患病率约50%,儿童约20%^[71]。目前肥胖治疗以生活方式干预(饮食管理、运动及行为干预)为基础。在癫痫患者中,肥胖问题尤为值得关注。癫痫患者中肥胖及超重的患病率显著高于普通人群^[72],

其原因可能与部分ASMs(如丙戊酸、加巴喷丁、氨己烯酸等)明确具有体重增加作用^[72],以及患者活动减少、久坐等生活方式有关。唑尼沙胺为广谱ASMs,其常见不良反应包括食欲下降及体重减轻,提示其在体重管理中可能具有潜在作用。目前尚无直接关于唑尼沙胺治疗癫痫合并肥胖患者的研究,但在非癫痫肥胖患者中,一项纳入60例肥胖患者的RCT显示,接受唑尼沙胺治疗16周后,唑尼沙胺组体重下降幅度大于安慰剂组(体重减轻6% vs. 1%, $P<0.001$),且唑尼沙胺耐受性良好,不良反应少^[10](Ⅱ级证据)。另一项纳入225例肥胖患者的RCT,接受唑尼沙胺治疗1年,患者体重平均减少7.3kg[95%CI(-9.0, -5.6), $P=0.009$]^[59](Ⅱ级证据)。一项为期16周的单中心双盲RCT纳入60例暴食症的患者,分别接受唑尼沙胺或安慰剂治疗,结果显示唑尼沙胺显著降低暴食发作频率($P=0.021$)、减轻体重($P<0.001$)、降低BMI($P=0.001$),并改善暴食症相关行为评分,包括临床总体印象严重程度量表($P<0.001$)、耶鲁-布朗强迫症量表暴食改良版($P<0.001$)和三因素饮食问卷失控量表($P<0.001$)^[58](Ⅱ级证据)。综上,现有证据提示唑尼沙胺具有减重及改善进食行为的作用。然而,唑尼沙胺尚未获批作为单药用于肥胖治疗,对于接受体重增加相关ASMs(如丙戊酸等)治疗后出现明显体重增加的癫痫患者,或合并肥胖且现有ASMs治疗效果不佳的患者,添加唑尼沙胺治疗可能在改善癫痫发作的同时,有助于控制体重增加,但目前缺乏直接临床证据支持,需要在个体化评估基础上应用。

4.5 偏头痛

偏头痛(migraine)是癫痫患者最常见的共患病之一,癫痫患者偏头痛的患病率是同家族中无癫痫个体的2.4倍^[73]。二者共同的病理机制包括神经元兴奋性异常、皮层扩布性抑制、遗传易感性(与钠离子通道或钙离子通道功能异常相关基因)、神经递质功能失衡(如谷氨酸、 γ -氨基丁酸及5-HT系统)等^[74]。基于上述共同机制,唑尼沙胺作为广谱ASMs,可通过调节电压依赖性钠通道和T型钙通道、抑制谷氨酸释放及调节5-HT系统,可能有助于改善偏头痛的临床症状^[75]。在临床研究方面,一项纳入80例偏头痛患者的RCT,接受唑尼沙胺及托吡酯治疗12周,两组患者在头痛严重程度及偏头痛发作频率方面显著改善,但唑尼沙胺组的头痛严重程度改善情况显著优于托吡酯组^[76](Ⅱ级证据)。一项开放标签、前瞻性观察性研究纳入34例不耐受托吡酯的偏头痛患者,经过6个月唑尼沙胺

治疗, 每月平均头痛天数显著减少 ($P<0.001$), 头痛严重程度和功能障碍均显著降低 ($P<0.001$)^[77] (Ⅲ级证据)。此外, 现有循证证据均支持托吡酯、丙戊酸等 ASMs 作为预防治疗偏头痛的推荐用药^[78]。综上所述, 唑尼沙胺在控制癫痫发作的同时, 可能对偏头痛具有一定预防作用。因此, 对于癫痫合并偏头痛且不耐受常规治疗的患者, 推荐使用唑尼沙胺治疗。但需注意, 唑尼沙胺在各国未获批准用于偏头痛适应证, 其应用属于超说明书用药, 使用前应充分告知患者并签署知情同意书。

5 唑尼沙胺剂量以及在特殊人群中的使用

5.1 妊娠期及哺乳期女性

唑尼沙胺具有潜在致畸性及胚胎毒性风险 (动物研究显示), 临床应用需权衡母体获益与胎儿风险。在人群研究方面, 现有证据尚不一致。2025 年的一项 meta 分析纳入 75 项研究、共 16 941 373 例妊娠, 结果提示, 妊娠期间使用唑尼沙胺可能增加新生儿小于胎龄儿的风险, 但唑尼沙胺相关数据有限且样本量少^[79] (Ⅰ级证据)。2016 年 Cochrane 系统评价纳入 50 项临床研究, 未发现唑尼沙胺与先天性畸形风险显著增加相关^[80] (Ⅰ级证据)。此外, 2026 年一项队列研究, 纳入 161 例妊娠晚期使用唑尼沙胺孕妇, 较之妊娠期间未使用 ASMs 的癫痫孕妇, 使用唑尼沙胺孕妇的后代 8 岁时神经发育障碍的累积发病率为 42.6%, 可能增加其后代患有神经发育障碍的风险 [$RR=1.41$, 95%CI (1.06, 1.88)]^[81] (Ⅲ级证据)。总体而言, 现有证据提示唑尼沙胺在妊娠期的安全性尚不明确, 其应用需谨慎评估母体获益与胎儿潜在风险。此外, 唑尼沙胺可经过乳汁排泄, 在乳汁中浓度较高, 虽然尚未明确母乳喂养婴儿出现不良反应的报告, 但数据有限, 哺乳期妇女使用唑尼沙胺时应当慎重。因此, 妊娠期及哺乳期女性使用唑尼沙胺时, 应当权衡治疗的必要性及潜在风险, 在个体化评估基础上谨慎决策, 并加强母体及胎儿/婴儿的监测。

5.2 老年人

唑尼沙胺在老年和年轻健康志愿者的单剂量药代动力学参数相似, 但目前关于临床研究中老年患者纳入比例有限, 因此无法评估药物反应中潜在的年龄差异。然而, 由于老年患者肾功能、肝功能及心功能减退的发生率较高, 且常伴有多种合并症及多重用药情况, 建议老年患者采用“低剂量起始、缓慢滴定”的原则, 并根据临床反应及耐受性进行个体化剂量调整, 同时加强不良反应监测。

6 安全性及不良反应

唑尼沙胺总体耐受性良好, 其不良反应多为轻至中度, 且通常与剂量及用药时间相关。一项多中心、双盲的 RCT, 共纳入 207 例患者, 结果显示唑尼沙胺组总体不良事件发生率为 55.1%, 与安慰剂组 (50%) 相近^[32]。一项纳入 17 项临床研究 (包含 4 项 RCT) 的荟萃分析显示, 接受唑尼沙胺治疗约 1 年的癫痫患儿中, 主要不良反应包括: 食欲下降 (15.6%)、嗜睡 (12.1%)、疲乏 (9.3%)、头晕 (6.0%)、体重下降 (5.8%)、易怒 (5.8%) 和头痛 (5.3%)^[82]。在儿童中, 近期一项观察性研究纳入 127 例癫痫性脑病患儿 (2 月龄 ~ 198.9 月龄), 接受唑尼沙胺治疗的不良事件主要为食欲减退 (7.9%)、易怒 (1.6%) 和少汗 (1.6%)^[30]。此外, 治疗期间受试儿童的骨骼发育情况符合年龄预期, 说明唑尼沙胺未对儿童骨骼发育产生明显不良影响^[33]。唑尼沙胺还可能导致轻度至中度体重减轻, 这可能与唑尼沙胺导致食欲下降有关。

唑尼沙胺的罕见不良反应包括少汗及高热。少汗症及体温调节障碍多见于儿童, 尤其在高温或夏季环境中更易发生, 停药后通常可恢复^[83]。近期一项真实世界观察性研究提示, 儿童患者使用唑尼沙胺后少汗的发生率约为 1.6%^[30]。FDA 的不良事件报告系统分析发现, 美国共报告 6 例与唑尼沙胺相关的少汗和/或发热病例, 所有患者年龄均 ≤ 18 岁, 且血药浓度均偏高^[84]。需特别注意的是, DS 及热敏感癫痫患者对高热敏感, 高热易诱发癫痫持续状态^[85], 因此, 在 DS 或热敏感性癫痫患者中使用唑尼沙胺时, 需加强体温监测。

过敏反应同样罕见。唑尼沙胺含磺酰胺基团, 既往有磺胺类药物严重过敏史 (如 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症等) 的患者应禁用或慎用; 对磺胺类抗生素的一般性过敏 (如皮疹) 不构成绝对禁忌。若患者出现不明原因皮疹, 应立即停用唑尼沙胺^[3]。既往对磺胺类药物过敏的患者使用唑尼沙胺时应谨慎。在欧洲和美国的 RCT 研究中, 2.2% (6/269) 的患者因皮疹而停止治疗^[86]。

唑尼沙胺含有磺酰胺基团, 具有轻微碳酸酐酶抑制作用, 可导致代谢性酸中毒。该不良反应通常程度轻微, 但对于肺功能或者肾功能受损的患者, 应定期监测血清碳酸氢盐水平。与其他碳酸酐酶抑制剂 (如托吡酯) 或生酮饮食合用时, 发生代谢性酸中毒及肾结石的风险可能增加, 临床应加强监测^[3]。



唑尼沙胺与认知功能障碍的关系尚不明确。一般认为,中枢神经系统中对 GABA 能神经传递的调节可能是导致认知损害的重要机制之一^[36]。与托吡酯的明确增强 GABA 能抑制作用而影响认知功能不同^[87],现有研究提示唑尼沙胺对认知功能影响小于托吡酯^[88],其原因可能与唑尼沙胺对 GABA 能系统调节作用较弱有关。在临床研究方面,一项针对 144 例局灶性发作癫痫患儿的双盲 RCT 的开放标签扩展研究报道显示,在唑尼沙胺添加治疗 45~57 周后,患儿的学校表现、儿童行为量表(CBCL)评分和受控言语流畅性测验(COWAT)评分未出现明显的不良认知影响^[33](Ⅱ级证据)。一项纳入 125 例儿童癫痫患者的研究显示,接受高剂量[6~8 mg/(kg·d)]及低剂量[3~4 mg/(kg·d)]唑尼沙胺治疗 24 周后,两组在癫痫发作控制方面疗效基本相似(57.6% vs. 63.1%, $P=0.66$)。然而,与高剂量组相比,低剂量组图片排列测试($P=0.047$)及社交能力($P=0.021$)方面有显著改善,而高剂量组患儿词汇分测试表现较低剂量组差^[89](Ⅲ级证据)。此外,另一项前瞻性、随机、开放标签研究纳入 43 例接受唑尼沙胺单药治疗 1 年的癫痫患者(年龄 15~47 岁),结果显示约 47% 出现认知障碍,主要表现为延迟词语回忆(记忆力)、连线测试 B 部分(注意力)及语言流畅性下降,且与较高剂量相关(>300 mg)^[90](Ⅲ级证据)。总体而言,现有证据未明确唑尼沙胺对认知功能具有显著不良影响,但部分证据提示较高剂量的唑尼沙胺可能影响认知功能,所以在应用唑尼沙胺治疗过程中尽量选择低剂量,当治疗剂量超过 300 mg/d 时,需关注认知功能是否发生变化。

唑尼沙胺在药理机制上可调节多巴胺及 5-HT 水平,可能对情绪障碍相关疾病具有一定潜在作用。然而,目前相关证据主要来源于小样本研究,整体证据强度有限。一项纳入 102 例双相情感障碍患者的 RCT 显示,唑尼沙胺添加治疗与安慰剂相比,在疗效($P=0.88$)及缓解率($P=0.77$)方面均无统计学差异^[91](Ⅱ级证据)。一项开放标签的研究纳入 10 例双相情感障碍抑郁期患者,通过唑尼沙胺添加治疗 4~8 周(最大剂量 300 mg/d),双相抑郁症患者汉密尔顿抑郁量表(HAM-D)评分($P<0.001$)和临床总体印象改善量表(CGI-I)评分($P<0.001$)均显著降低^[92](Ⅲ级证据)。另一项前瞻性、开放标签且无对照组的研究纳入 62 例双相情感障碍患者,结果显示唑尼沙胺添加治疗 8~48 周后躁狂及抑郁症状明显改善($P<0.05$),但由于缺乏对照

组,且有 32% 患者因情绪症状恶化而停药,其结果需谨慎解读^[93](Ⅲ级证据)。对于癫痫患者合并情绪障碍,一项病例队列研究纳入 23 例合并精神疾病的难治性癫痫患者,仅有 1 例患者(4.3%, 1/23)因严重的精神不良反应(重度抑郁症)而停药^[94](Ⅲ级证据)。需特别关注的是,有病例报道提示唑尼沙胺可能诱发或加重情绪障碍及精神异常。2 例局灶性发作癫痫患者在使用唑尼沙胺后出现谵妄、妄想、缄默、嗜睡、言语紊乱及易激惹等精神症状,停药后症状改善^[95](Ⅳ级证据)。此外,研究发现,抑郁(39.3%)及焦虑(44.2%)患病率在罕见病患者中显著高于普通人群(抑郁:10.8%~20.6%;焦虑:16.6%)^[96],与此同时,癫痫是多种罕见病的重要或常见临床表现之一,因此,基于上述情况,对于合并情绪障碍或精神症状高风险的罕见病及癫痫患者,在使用唑尼沙胺治疗过程中应加强精神心理状态监测,必要时进行精神科评估与干预。

罕见不良反应还包括肾结石。FDA 的唑尼沙胺说明书提示相关肾结石发生率约为 3%~4%^[15]。一项纳入 4 项 RCT 的回顾性分析提示,唑尼沙胺治疗 3 月未报告有症状的肾结石,治疗 9 月,有 1.4%(9/626)患者报告有症状肾结石^[97]。综上所述,连续服用唑尼沙胺≥6 个月、有肾结石家族史或同时使用托吡酯、生酮饮食的患者,发生肾结石风险可能增加^[3]。唑尼沙胺并不是肾结石病史患者的禁忌,但需谨慎用药,建议患者保持充足液体摄入维持尿量,必要时监测尿常规。

7 总结

综合现有证据,唑尼沙胺在癫痫治疗中具有明确的临床价值,对于局灶性发作、全面性发作(全面性强直-阵挛发作、肌阵挛发作、失神发作)及部分癫痫综合征(SeLECTS、JME、Doose 综合征、JAE、LGS、IESS、DS)患者,可使用唑尼沙胺治疗。除抗癫痫发作作用外,日本已批准其用于 PD 的治疗,且在肥胖及偏头痛患者也显示出治疗潜力。然而,部分疾病治疗仍然缺乏高质量证据支持。未来仍需要积累更多高水平临床研究数据和临床实践经验,以持续优化唑尼沙胺在多种疾病的临床应用。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。本专家共识的核心目标在于制定系统性策略与构建循证医学框架,以辅助临床医师进行诊疗决策,但其内容并不具备法律层面的强制约束力。在临床实践中,医师需依据患者的具体病情、个体差异及实际需求,独立选择最合适的治疗措施。需特

别说明的是,即使遵循本共识所提供的建议,亦无法保证所有患者均能获得预期的治疗效果。

中国抗癫痫协会结节性硬化症与罕见病专业委员会 (按姓氏拼音排字,排名不分先后)

高峰、何大可、胡越、李保敏、李沁芮、李岩、梁树立、林卫红、刘仕勇、卢强、秦炯、孙丹、陶哲、王梦阳、王群、杨光、杨志仙、张玉琴、赵霞、周东、周水珍、朱国行、嵇志红

参考文献

- [1] Li S, Wang Y, Wang W, *et al.* The national comprehensive governance for epilepsy prevention and control in china[J]. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 27-35.
- [2] Uno H, Kurokawa M, Masuda Y, *et al.* Studies on 3-substituted 1, 2-benzisoxazole derivatives. 6. Syntheses of 3-(sulfamoylmethyl)-1, 2-benzisoxazole derivatives and their anticonvulsant activities [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1979, 22(2): 180-183.
- [3] Gidal BE, Resnick T, Smith MC, *et al.* Zonisamide: a comprehensive, updated review for the clinician[J]. *Neurology Clinical Practice*, 2024, 14(1): e200210.
- [4] Panda PK, Sharawat IK, Panda P, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of zonisamide in children with epileptic spasms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Seizure*, 2021, 91: 374-383.
- [5] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for lennox-gastaut syndrome: current and future strategies[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(1): 61-83.
- [6] Kadian R, Patel P, Kumar A. Zonisamide [Z]. *StatPearls*, 2025.
- [7] Assarzadegan F, Tabesh H, Hosseini-Zijoud SM, *et al.* Comparing zonisamide with sodium valproate in the management of migraine headaches: double-blind randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2016, 18(9): e23768.
- [8] Drake ME, Greathouse NI, Renner JB, *et al.* Open-label zonisamide for refractory migraine[J]. *Clinical Neuropharmacology*, 2004, 27(6): 278-280.
- [9] Xia G, Han Y, Meng F, *et al.* Reciprocal control of obesity and anxiety-depressive disorder via a GABA and serotonin neural circuit[J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(7): 2837-2853.
- [10] Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR, *et al.* Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2003, 289(14): 1820-1825.
- [11] Jing XZ, Yuan XZ, Luo X, *et al.* An update on nondopaminergic treatments for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease[J]. *Current Neuropharmacology*, 2023, 21(8): 1806-1826.
- [12] Li C, Xue L, Liu Y, *et al.* Zonisamide for the treatment of parkinson disease: a current update[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 574652.
- [13] 中华医学学会神经病学分会, 中华医学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[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(2): 108-117. Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association; EEG and Epilepsy Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on combined use of anti-seizure medications[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2024, 57(2): 108-117.
- [14] Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs[J]. *The Lancet Neurology*, 2003, 2(8): 473-481.
- [15] Food and Drug Administration. ZONEGRAN® (zonisamide) capsules description [Z], 2020.
- [16] National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults [Z], 2025.
- [17] 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 american epilepsy society and the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology[J]. *Epilepsy Currents*, 2018, 18(4): 260-268.
- [18] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, *et al.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563.
- [19] 中华医学学会神经病学分会, 中华医学学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(12): 1341-1352. Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association; EEG and Epilepsy Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for standardized diagnosis and treatment of focal epilepsy in adults[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2022, 55(12): 1341-1352.
- [20] Brigo F, Lattanzi S, Igwe SC, *et al.* Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, 7: CD001416.
- [21] Deng NJ, Li XY, Zhang ZX, *et al.* Effectiveness and safety of single anti-seizure medication as adjunctive therapy for drug-resistant focal epilepsy based on network meta-analysis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2025, 16: 1500475.
- [22] Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, *et al.* Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(1): 31-41.
- [23] Lu Y, Xiao Z, Yu W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clinical Drug Investigation*, 2011, 31(4): 221-229.
- [24] Yagi K. Overview of japanese experience-controlled and uncontrolled trials [J]. *Seizure*, 2004, 13(Suppl 1): S11-15.
- [25] Yamauchi T, Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience [J]. *Seizure*, 2004, 13(Suppl 1): S41-S48.
- [26] 中华医学学会神经病学分会. 新诊断癫痫初始抗癫痫发作药物治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2025, 58(11): 1137-1151. Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Guidelines for initial anti-seizure medication therapy in newly diagnosed epilepsy[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2025, 58(11): 1137-1151.
- [27] Baulac M, Brodie MJ, Patten A, *et al.* Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind,



- non-inferiority trial[J]. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(7): 579-588.
- [28] Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy-Japanese experience [J]. *Epilepsy Research*, 2006, 68(Suppl 2): S25-S33.
- [29] 中华医学会儿科学分会神经学组. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(10): 734-737. Neurology Group, Chinese Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on initial monotherapy in newly diagnosed childhood epilepsy[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2015, 53(10): 734-737.
- [30] Liu P, Zhang L, Zeng Q, *et al.* Efficacy and safety of zonisamide addition in children with developmental epileptic encephalopathy/epileptic encephalopathy: a real-world study[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2026, 32(4): e70865.
- [31] Wang S, Sun H, Wang Z, *et al.* Adjunctive treatment for pediatric focal epilepsy: a systematic review[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2025, 81(4): 507-523.
- [32] Guerrini R, Rosati A, Segieth J, *et al.* A randomized phase iii trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1473-1480.
- [33] Guerrini R, Rosati A, Bradshaw K, *et al.* Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 568-578.
- [34] Marson A, Burnside G, Appleton R, *et al.* The SANAD ii study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2021, 397(10282): 1363-1374.
- [35] 住友制药株式会社. 唑尼沙胺片/散说明书 [Z], 2025. Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd. Instructions for Zonisamide Tablets/Powder [Z], 2025.
- [36] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 2023修订版. 癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023. China Association Against Epilepsy. Clinical practice guidelines (2023 revised edition): volume of epilepsy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.
- [37] Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide[J]. *Clinical Neuropharmacology*, 2007, 30(4): 230-240.
- [38] Wilfong A, Schultz R. Zonisamide for absence seizures[J]. *Epilepsy Research*, 2005, 64(1-2): 31-34.
- [39] Seki T, Kumagai N, Maezawa M. Effects of zonisamide monotherapy in children with epilepsy [J]. *Seizure*, 2004, 13(Suppl 1): S26-32.
- [40] Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, *et al.* Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epileptic Disorders*, 2004, 6(4): 267-270.
- [41] Velizarova R, Crespel A, Genton P, *et al.* Zonisamide for refractory juvenile absence epilepsy[J]. *Epilepsy Research*, 2014, 108(7): 1263-1266.
- [42] 北京协和医院罕见病多学科协作组, 中国罕见病联盟. 氯巴占治疗难治性癫痫专家共识[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5): 768-782. Multidisciplinary Team for Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital; China Rare Disease League. Expert consensus on clobazam for the treatment of refractory epilepsy[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2022, 13(5): 768-782.
- [43] 中国抗癫痫协会创新与转化专委会. Lennox-gastaut综合征诊断治疗的中国专家共识[J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 187-195. Special Committee on Innovation and Translation, China Association Against Epilepsy. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Lennox-Gastaut Syndrome[J]. *Journal of Epilepsy*, 2022, 8(3): 187-195.
- [44] You SJ, Kang HC, Kim HD, *et al.* Clinical efficacy of zonisamide in lennox-gastaut syndrome: korean multicentric experience[J]. *Brain & Development*, 2008, 30(4): 287-290.
- [45] Lee YJ, Kang HC, Seo JH, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy[J]. *Brain & Development*, 2010, 32(3): 208-212.
- [46] 中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组. Dravet综合征诊断与治疗的中国专家共识[J]. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 356-365. Special Committee on Innovation and Translation, China Association Against Epilepsy; Rare Diseases Group, Chinese Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Neurology Group, Chinese Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Dravet Syndrome[J]. *Journal of Epilepsy*, 2024, 10(1): 356-365.
- [47] Wirrell EC, Laux L, Donner E, *et al.* Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a north American consensus panel[J]. *Pediatric Neurology*, 2017, 68: 18-34.
- [48] Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, *et al.* Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; dravet syndrome)--a nationwide questionnaire survey in Japan [J]. *Brain & Development*, 2008, 30(10): 629-635.
- [49] 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[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- [50] Sharma S, Kaushik JS, Srivastava K, *et al.* Association of child neurology (AOCN) - indian epilepsy society (IES) consensus guidelines for the diagnosis and management of west syndrome[J]. *Indian Pediatrics*, 2021, 58(1): 54-66.
- [51] Ramantani G, Bolsterli BK, Alber M, *et al.* Treatment of infantile spasm syndrome: update from the interdisciplinary guideline committee coordinated by the german-speaking society of neuropediatrics[J]. *Neuropediatrics*, 2022, 53(6): 389-401.
- [52] Aslan M, Gungor S. Effectiveness of zonisamide in childhood refractory epilepsy[J]. *Child's Nervous System*, 2022, 38(5): 971-976.
- [53] Melikishvili G, Epitashvili N, Tabatadze N, *et al.* New insights in phenomenology and treatment of epilepsy in CDKL5 encephalopathy[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 94: 308-311.
- [54] Muller A, Helbig I, Jansen C, *et al.* Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy[J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, 20(1): 147-151.



- [55] Ren Y, Hu W, Su S, *et al.* Recent advances of epilepsy associated with neurofibromatosis type 1[J]. *Frontiers in Neurology*, 2025, 16: 1640309.
- [56] Fanella M, Morano A, Cerulli Irelli E, *et al.* Idiopathic generalized epilepsy and café-au-lait macules as the predominant features in NF1 mild form[J]. *Journal of Translational Genetics and Genomics*, 2021, 5: 124-129.
- [57] Crino A, Fintini D, Bocchini S, *et al.* Obesity management in prader-willi syndrome: current perspectives[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2018, 11: 579-593.
- [58] McElroy SL, Kotwal R, Guerdjikova AI, *et al.* Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67(12): 1897-1906.
- [59] Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR, *et al.* Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial[J]. *Archives of Internal Medicine*, 2012, 172(20): 1557-1564.
- [60] Whittington J, Holland A. A review of psychiatric conceptions of mental and behavioural disorders in prader-willi syndrome[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2018, 95: 396-405.
- [61] Yang LP, Perry CM. Zonisamide in parkinson's disease[J]. *CNS Drugs*, 2009, 23(8): 703-711.
- [62] Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with zonisamide and antiparkinson drugs for parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 56(4): 1229-1239.
- [63] Aboulatta L, Haidar L, Abou-Setta A, *et al.* Efficacy and safety of MAO-B inhibitors safinamide and zonisamide in parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(11): 941-956.
- [64] Essam M, Hamid E, Abushady E, *et al.* Role of zonisamide in advanced parkinson's disease: a randomized placebo-controlled study[J]. *Neurological Sciences*, 2024, 45(4): 1725-1734.
- [65] Chu CS, Yang FC, Tseng PT, *et al.* Treatment efficacy and acceptability of pharmacotherapies for dementia with lewy bodies: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2021, 96: 104474.
- [66] Odawara T, Hasegawa K, Kajiwarra R, *et al.* Long-term efficacy and safety of zonisamide for treatment of parkinsonism in patients with dementia with lewy bodies: an open-label extension of a phase three randomized controlled trial [J]. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2022, 30(3): 314-328.
- [67] Hasegawa K, Kochi K, Maruyama H, *et al.* Efficacy and safety of zonisamide in dementia with lewy bodies patients with parkinsonism: a post hoc analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021, 79(2): 627-637.
- [68] Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor[J]. *Movement Disorders*, 2007, 22(2): 279-282.
- [69] Morita S, Miwa H, Kondo T. Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2005, 11(2): 101-103.
- [70] Ondo WG. Zonisamide for essential tremor[J]. *Clinical Neuropharmacology*, 2007, 30(6): 345-349.
- [71] Pan XF, Fang ZZ, Zhang L, *et al.* Obesity in china: current progress and future prospects[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2026, 14(2): 178-186.
- [72] Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy--a review [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 9): 42-45.
- [73] Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy[J]. *Neurology*, 1994, 44(11): 2105-2110.
- [74] Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine[J]. *Clinical Therapeutics*, 2003, 25(10): 2506-2538.
- [75] Kochak GM, Page JG, Buchanan RA, *et al.* Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 38(2): 166-171.
- [76] Mohammadianinejad SE, Abbasi V, Sajedi SA, *et al.* Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Clinical Neuropharmacology*, 2011, 34(4): 174-177.
- [77] Villani V, Ciuffoli A, Prosperini L, *et al.* Zonisamide for migraine prophylaxis in topiramate-intolerant patients: an observational study[J]. *Headache*, 2011, 51(2): 287-291.
- [78] 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫共患偏头痛诊断治疗的中国专家共识[J]. *癫痫杂志*, 2019, 5(5): 327-332. Special Committee on Comorbidities, China Association Against Epilepsy. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of epilepsy comorbid with migraine[J]. *Journal of Epilepsy*, 2019, 5(5): 327-332.
- [79] Berry-Noronha A, Manoleehakul P, Rottler A, *et al.* Risk of adverse pregnancy outcomes associated with antiseizure medications and their indications: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2025, 104(3): e210233.
- [80] Weston J, Bromley R, Jackson CF, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 11: CD010224.
- [81] Straub L, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, *et al.* Prenatal antiseizure drug exposure and risk of neurodevelopmental disorders in children: population based cohort study[J]. *British Medical Journal*, 2026, 392: e085725.
- [82] Cross JH, Auvin S, Patten A, *et al.* Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy[J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2014, 18(6): 747-758.
- [83] Low PA, James S, Peschel T, *et al.* Zonisamide and associated oligohydrosis and hyperthermia[J]. *Epilepsy Research*, 2004, 62(1): 27-34.
- [84] Knudsen JF, Thambi LR, Kapcala LP, *et al.* Oligohydrosis and fever in pediatric patients treated with zonisamide[J]. *Pediatric Neurology*, 2003, 28(3): 184-189.
- [85] Horiuchi K, Kudo A, Nakamura S, *et al.* Switching from zonisamide to perampamil improved the frequency of seizures caused by hyperthermia in dravet syndrome: a case report[J]. *Journal of Medical Case Reports*, 2024, 18(1): 3.
- [86] Elan Pharmaceuticals. Zonegran (zonisamide) package insert [Z], 2009.
- [87] Mula M. Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications[J]. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2012, 3(6): 279-289.

- [88] Wandschneider B, Burdett J, Townsend L, *et al.* Effect of topiramate and zonisamide on fMRI cognitive networks[J]. *Neurology*, 2017, 88(12): 1165-1171.
- [89] Eun SH, Kim HD, Eun BL, *et al.* Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy[J]. *Seizure*, 2011, 20(7): 558-563.
- [90] Park SP, Hwang YH, Lee HW, *et al.* Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2008, 12(1): 102-108.
- [91] Dauphinais D, Knable M, Rosenthal J, *et al.* Zonisamide for bipolar depression: a randomized, double blind, placebo-controlled, adjunctive trial[J]. *Psychopharmacology Bulletin*, 2011, 44(2): 73-84.
- [92] Anand A, Bukhari L, Jennings SA, *et al.* A preliminary open-label study of zonisamide treatment for bipolar depression in 10 patients[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66(2): 195-198.
- [93] McElroy SL, Suppes T, Keck PE, *et al.* Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66(5): 617-624.
- [94] Cavanna AE, Seri S. Psychiatric adverse effects of zonisamide in patients with epilepsy and mental disorder comorbidities[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 29(2): 281-284.
- [95] Wu CB, Yao PS, Su LC, *et al.* Two cases of psychiatric symptoms associated with zonisamide antiepileptic treatment[J]. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2026, 24(1): 202-206.
- [96] Boycott KM, Rath A, Chong JX, *et al.* International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2017, 100(5): 695-705.
- [97] Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? [J] *Current Medical Research and Opinion*, 2007, 23(8): 1765-1773.

收稿日期: 2026-06-20 修回日期: 2026-07-07



癫痫持续状态发病危险因素的系统评价和 meta 分析



车力格¹, 孙洪英², 策乐木格¹, 丁晓鹏¹, 毛戩²

1. 内蒙古科技大学包头医学院 (包头 014010)

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 014010)

【摘要】 目的 系统评价癫痫持续状态发病的相关危险因素, 为早期识别与预防提供循证医学依据。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献等数据库有关癫痫持续状态的危险因素的相关研究, 检索时限为建库至 2025 年 12 月。由两名研究者独立完成文献筛选、数据提取以及质量评价。使用 RevMan5.4 和 Stata18.0 软件进行 meta 分析。**结果** 最终共纳入 10 篇文献 (8 篇病例对照研究、2 篇队列研究)。Meta 分析结果显示: 癫痫病史 [OR= 7.64, 95%CI (3.44, 17.00), $P<0.000\ 01$]、服药依从性差 [OR=3.74, 95%CI (2.52, 5.56), $P<0.000\ 01$]、脑血管病 [OR=6.01, 95%CI (3.60, 10.03), $P<0.000\ 01$]、中枢神经系统感染 [OR=4.60, 95%CI (2.58, 8.19), $P<0.000\ 01$]、颅脑损伤 [OR=2.57, 95%CI (1.19, 5.55), $P=0.02$]、脑电图背景活动异常 [OR=2.98, 95%CI (1.90, 4.66), $P<0.000\ 01$] 以及神经影像学异常 [OR=1.98, 95%CI (1.39, 2.83), $P=0.000\ 2$] 等可能是癫痫持续状态发病危险因素。**结论** 癫痫病史、服药依从性差、脑血管病、中枢神经系统感染、颅脑损伤、脑电图背景活动异常以及神经影像学异常可能是癫痫持续状态发病的危险因素。早期识别并干预这些因素对预防癫痫持续状态至关重要。

【关键词】 癫痫持续状态; 危险因素; 病例对照研究; 队列研究; meta 分析

Risk factors for status epilepticus: a systematic review and meta-analysis

Cheliger¹, SUN Hongying², Celemuge¹, DING Xiaopeng¹, MAO jian²

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

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

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the risk factors associated with the incidence of status epilepticus and provide evidence-based medical evidence for early identification and prevention. **Methods** Systematic searches were performed in databases including PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, WanFang, VIP, and CBM for studies investigating risk factors for status epilepticus. The search covered the period from database inception to December 2025. Two researchers independently performed literature screening, data extraction, and quality assessment. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 and Stata 18.0 software. **Results** A total of 10 articles were ultimately included (8 case-control studies and 2 cohort studies). The meta-analysis results indicated that a history of epilepsy [OR= 7.64, 95%CI (3.44, 17.00), $P<0.000\ 01$], poor medication adherence [OR=3.74, 95%CI (2.52, 5.56), $P<0.000\ 01$], cerebrovascular disease [OR=6.01, 95%CI (3.60, 10.03), $P<0.000\ 01$], central nervous system infection [OR=4.60, 95%CI (2.58, 8.19), $P<0.000\ 01$], craniocerebral injury [OR=2.57, 95%CI (1.19, 5.55), $P=0.02$], abnormal background electroencephalogram activity [OR=2.98, 95%CI (1.90, 4.66), $P<0.000\ 01$], and neuroimaging (MRI) abnormalities [OR=1.98, 95%CI (1.39, 2.83), $P=0.000\ 2$] were potential risk factors for status epilepticus. **Conclusion** History of epilepsy, poor medication adherence, cerebrovascular disease, central nervous system infection, craniocerebral injury, abnormal background electroencephalogram activity, and abnormal neuroimaging findings may be risk factors for the

DOI: 10.7507/2096-0247.202604004

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委员会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



onset of status epilepticus. Therefore, early identification of and intervention based on these risk factors are crucial for preventing status epilepticus.

【Key words】 Status epilepticus; Risk factors; Case-control study; Cohort study; Meta-analysis

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是神经系统常见的危急重症,年发病率为61/10万^[1],约4%~16%的癫痫患者在其病程中至少经历一次SE事件,且超过半数的SE患者无癫痫病史。当发作持续时间超过30分钟,病死率可升高至15%~22%^[2]。

1992年,美国癫痫基金会将SE定义为单次发作持续超过30分钟,或两次及以上发作之间意识未恢复至基线水平的病理状态^[3]。2015年,国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)更新了临床定义,引入T1和T2关键时间节点:T1提示癫痫发作自行终止机制的失败或持续发作的机制启动,T2则意味着可能出现长期不良后果,包括神经元死亡、神经元损伤和神经元网络的改变。具体而言,T1对应于强直阵挛发作5分钟,伴意识障碍的局灶性发作10分钟,T2对应于强直阵挛发作30分钟,伴意识障碍的局灶性发作60分钟以上。对于癫痫失神状态,T1设定为10~15分钟,T2尚不明确^[4]。这一时间分层体系明确了干预时间窗,突显了早期识别高危因素的重要性。2025年中国成人惊厥性癫痫持续状态诊治指南进一步强化了早期干预理念:一旦惊厥性发作达到5分钟,应立即启动紧急医疗处理,充分体现了“时间就是大脑”的急救原则^[5]。

SE的发生与感染、癫痫控制不佳、药物依从性差、脑血管病等多种因素相关^[6]。现有关于SE危险因素的观察性研究,因存在单中心、样本量小、混杂因素控制不充分或影响因素覆盖不全等局限,结论尚不一致。目前尚无针对SE发病危险因素的系统评价和meta分析。因此,本研究旨在通过系统检索并整合病例对照和队列研究,运用meta分析方法,全面评估SE的相关危险因素,为临床早期识别与干预提供高质量的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 研究类型为病例对照或队列研究(可为前瞻性或回顾性研究)。病例组为癫痫持续状态患者,对照组为未发生癫痫持续状态的癫痫患者,两组在主要基线特征上具有可比性。语种为中文或英文文献。

1.1.2 研究对象 明确符合ILAE的SE诊断标准的患者,不限种族、性别及年龄。

1.1.3 结局指标 癫痫持续状态发病危险因素的研究。能够提取或计算出病例组与对照组暴露于特定危险因素的人数(二分类变量),并可直接获得或间接计算出比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)作为meta分析的效应量。

1.2 排除标准

①重复发表的文献;②数据不完整、无法获取完整数据或原始数据无法转换的文献;③研究类型不明确,或非病例对照研究或队列研究;④经纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价为低质量的文献;⑤综述、病例报告、学位论文、会议摘要,仅有摘要或无法获得全文的文献;⑥动物实验研究。

1.3 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane library等数据库。检索时限均为建库至2025年12月。使用PICOS原则,研究对象(P=癫痫持续状态的患者)、研究结果(O=疾病的危险因素)。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索。中文检索词主要包括“癫痫持续状态”“临床癫痫持续状态”“电记录的癫痫持续状态”“部分性癫痫持续状态”“复杂部分性癫痫持续状态”“失神持续状态”“全面性癫痫持续状态”“强直-阵挛性癫痫持续状态”“痉挛性癫痫持续状态”“非痉挛性癫痫持续状态”“危险因素”“高危因素”“影响因素”等。英文检索词主要包括“Status Epilepticus”“epileptic state”“Status Epilepticus, Electrographic”“Electrographic Status Epilepticus”“Simple Partial Status Epilepticus”“Status Epilepticus, Simple Partial”“Status Epilepticus, Generalized”“Complex Partial Status Epilepticus”“Status Epilepticus, Complex Partial”“Absence Status”“Status, Absence”“Generalized Status Epilepticus”“Grand Mal Status Epilepticus”“Generalized Convulsive Status Epilepticus”“Status Epilepticus, Generalized Convulsive”“Status Epilepticus, Grand Mal”“Non-Convulsive Status Epilepticus”“Status Epilepticus, Non-Convulsive”

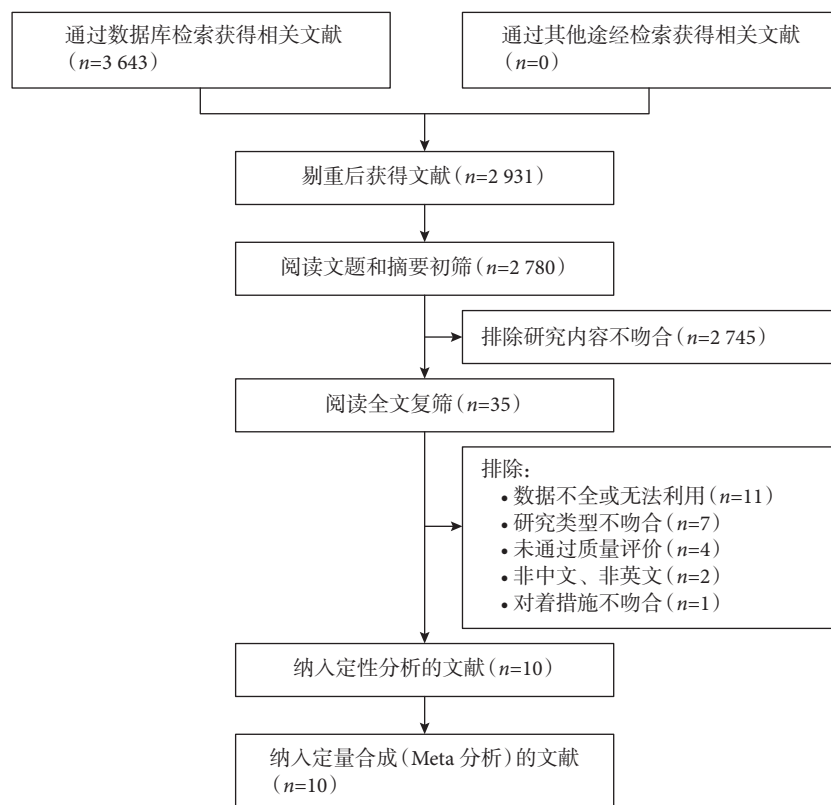


图1 文献筛选流程图

“Status Epilepticus, Subclinical” “Subclinical Status Epilepticus” “Epilepsia partialis continua” “Petit Mal Status” “Status, Petit Mal” “Risk Factors” “risk factor” “Factor, Risk” “Risk Factor” “Population at Risk” “Risk Score” “Score, Risk” “Risk Factor Score” “Score, Risk Factor” “Factor, Social Risk” “Risk Factor, Social” “Social Risk Factor”等。

1.4 文献筛选和资料提取

将检索所得文献导入 Endnote 2025 软件, 由两名研究者根据纳入与排除标准, 独立完成文献筛选, 如遇分歧, 先进行协商讨论, 若无法达成一致, 则需要第三位研究者的帮助。文献筛选时, 首先使用软件去除重复文献, 通过阅读标题和摘要排除明显不相关文献, 进一步阅读全文确定纳入文献。提取的主要信息包括: 第一作者、发表年份、研究国家、研究设计类型、总样本量以及病例组和对照组的样本量, 以及原文经多因素 logistic 回归分析后具有统计学意义 ($P < 0.05$) 的危险因素的 OR 及其 95% CI。

1.5 统计分析

使用 RevMan 5.4 和 Stata 18.0 软件进行 meta 分析。以比值比 (OR) 为效应量, 合并计算总效应量及其 95% CI。采用 Q 检验和 I^2 指标进行异质性

检验: 若 $I^2 < 50\%$ 或 $P \geq 0.1$, 采用固定效应模型进行分析, 反之则采用随机效应模型进行统计分析, 并采用敏感性分析判断结果稳定性。通过漏斗图评估发表偏倚, Egger's Test 对漏斗图的对称性进行检验, 若 $P > 0.05$, 意味着漏斗图对称, 纳入研究间不存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出相关文献 3 643 篇。经逐层筛选后, 最终纳入 10 篇文献, 其中包括英文文献 7 篇、中文文献 3 篇, 文献筛选具体流程见图 1。

2.2 纳入的基本特征及文献质量评价

本研究共纳入 10 篇文献, 其中包括 8 篇病例对照与 2 篇队列研究^[7-16]。所有纳入研究均采用 NOS 量表进行质量评价, 评分均为 ≥ 7 分。共提取 9 项潜在危险因素, 其中 7 项有 ≥ 2 篇研究报道, 纳入 meta 分析; 其余 2 项 (苯二氮草类与左乙拉西坦联合使用、治疗偏离指南) 因研究对象不同, 未进行合并分析, 详细内容在讨论中描述。纳入研究基本特征详见表 1。

2.3 Meta 分析结果

根据纳入文献的研究内容以及独立危险因素可参考的文献数, 本研究选择了癫痫、服药依从性

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年份	国家	研究类型	样本量(病例组/对照组)	危险因素	NOS评分	SE临床分类
苗锐	2011	中国	病例对照	98/98	③④⑤	8	81CSE+17NCSE
王艺	2002	中国	病例对照	77/154	①②⑥	7	77SE
武晓芳	2015	中国	病例对照	79/50	②③④⑤	7	79CSE
Canoui-Poitaine, F.	2011	法国	病例对照	63/189	①④	8	63SE (根据临床表现: 精神错乱56; 意识障碍47; 精神症状27; 运动或感觉障碍24; 肌阵挛22; 锥体综合征20; 失语15; 其他9)
Sánchez Fernández, I.	2014	美国	病例对照	149/913	⑦	7	149SE
Karasalioğlu, S.	2003	土耳其	病例对照	83/166	②⑥	7	83SE
Hesdorffer, D.C.	2013	美国	病例对照	169/102	①⑦	7	169FSE
Tatro, H.A.	2020	美国	病例对照	49/99	⑧	8	49RSE
Tu, T.M.	2013	新加坡	队列研究	21/194	①③	7	21NCSE
Beuchat, I.	2022	奥地利、德国、瑞士	队列研究	545/451	⑨	9	545RSE

注: ①癫痫病史 ②服药依从性差 ③中枢神经系统感染 ④脑血管病 ⑤颅脑损伤 ⑥脑电图广泛性背景活动异常 ⑦核磁共振成像异常 ⑧苯二氮草类药物与左乙拉西坦联合用药 ⑨治疗偏离指南

差、脑血管病、中枢神经系统感染、颅脑损伤、脑电图背景活动异常、核磁共振成像异常等7个危险因素进行 meta 分析。

2.3.1 癫痫病史与 SE 的关系 纳入4篇研究进行 meta 分析, 结果显示各研究之间存在显著异质性 ($I^2=73\%$)。采用逐一剔除法进行敏感性分析以评估结果的稳定性。剔除文献^[13]后异质性降低 ($I^2=47\%$)。继续剔除文献^[8]后研究间无异质性 ($I^2=0\%$)。采用固定效应模型分析显示, 癫痫病史可能是 SE 发生的显著危险因素 [OR=7.64, 95%CI (3.44, 17.00), $P<0.000\ 01$], 见图 2。

2.3.2 服用抗癫痫发作药物依从性差与 SE 的关系 纳入3篇研究进行 meta 分析, 研究间无异质性 ($I^2=0\%$)。采用固定效应模型分析显示, 服用抗癫痫发作药物依从性差可能是 SE 发生的显著危险因素 [OR=3.74, 95%CI (2.52, 5.56), $P<0.000\ 01$], 见图 3。

2.3.3 脑血管病与 SE 的关系 纳入3篇研究进行 meta 分析, 异质性较低 ($I^2=19\%$)。采用固定效应模型分析显示, 患有脑血管病可能是 SE 发生的显著危险因素 [OR=6.01, 95%CI (3.60, 10.03), $P<0.000\ 01$], 见图 4。

2.3.4 中枢神经系统感染与 SE 的关系 纳入3篇研究进行 meta 分析, 研究间无异质性 ($I^2=0\%$)。采用固定效应模型分析显示, 中枢神经系统感染可能是 SE 发生的显著危险因素 [OR=4.60, 95%CI (2.58, 8.19), $P<0.000\ 01$], 见图 5。

2.3.5 颅脑损伤与 SE 的关系 纳入2篇研究进行 meta 分析, 异质性为 47%, 采用固定效应模型分析显示, 颅脑损伤可能是 SE 发病的危险因素 [OR=2.57, 95%CI (1.19, 5.55), $P=0.02$], 见图 6。

2.3.6 脑电图背景活动异常与 SE 的关系 纳入2篇研究的 meta 分析显示研究间无异质性 ($I^2=0\%$)。采用固定效应模型分析显示, 脑电图背景活动异常可能是 SE 发病的重要危险因素 [OR=2.98, 95%CI (1.90, 4.66), $P<0.000\ 01$], 见图 7。

2.3.7 核磁共振成像异常与 SE 的关系 纳入2篇研究的 meta 分析显示研究间存在一定异质性 ($I^2=54\%$)。但 P 值 >0.10 表明异质性在统计学上不显著, 故采用固定效应模型进行分析。结果显示, 核磁共振成像异常可能是 SE 发病的危险因素 [OR=1.98, 95%CI (1.39, 2.83), $P=0.000\ 2$], 见图 8。

2.4 发表偏倚检验

对纳入文献 ≥ 3 篇的研究因素绘制漏斗。通过漏斗图评估发表偏倚, Egger's Test 对漏斗图的对称性进行检验, $P>0.05$, 意味本次分析的研究间不存在发表偏倚。见图 9、图 10。

3 讨论

SE 是一种危及生命的神经系统急症, 具有较高的致残率和死亡率。对于 SE 的认识反映了临床对于干预时效性认识的不断深化。SE 从开始简单定义为发作持续足够长的时间, 或反复频繁发作引起

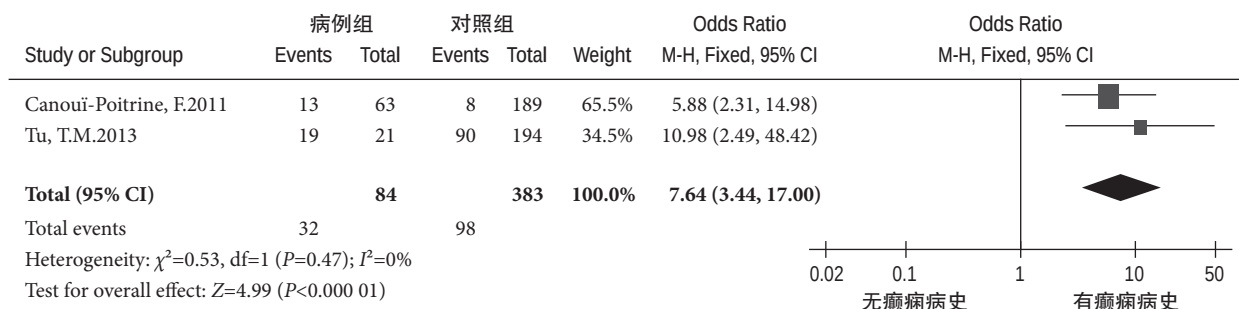


图2 癫痫病史与 SE 关系的 meta 分析

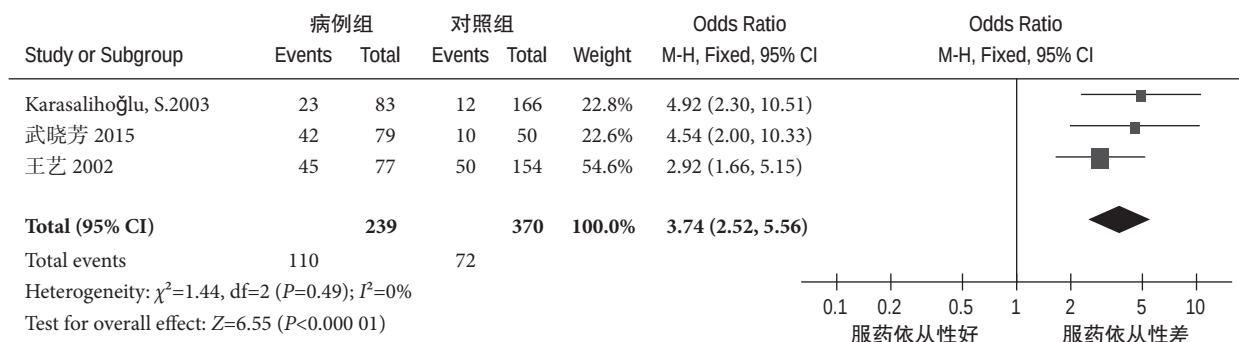


图3 服药依从性差与 SE 关系的 meta 分析

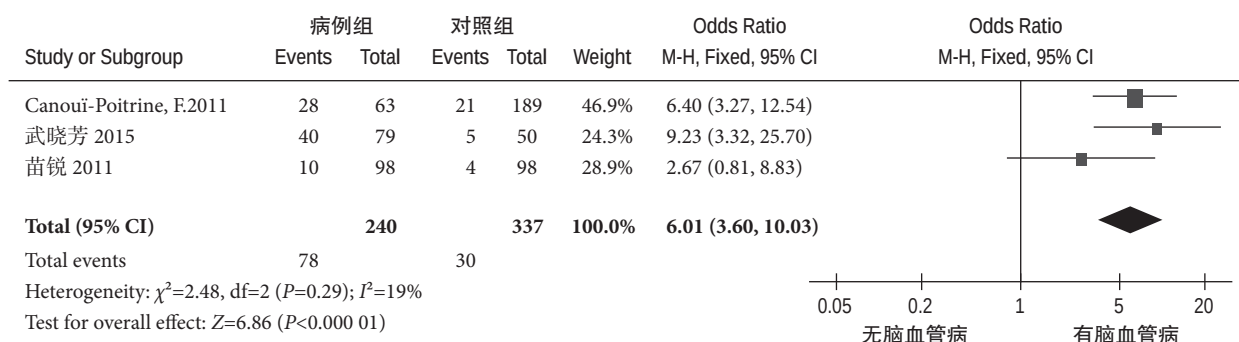


图4 脑血管病与 SE 关系的 meta 分析

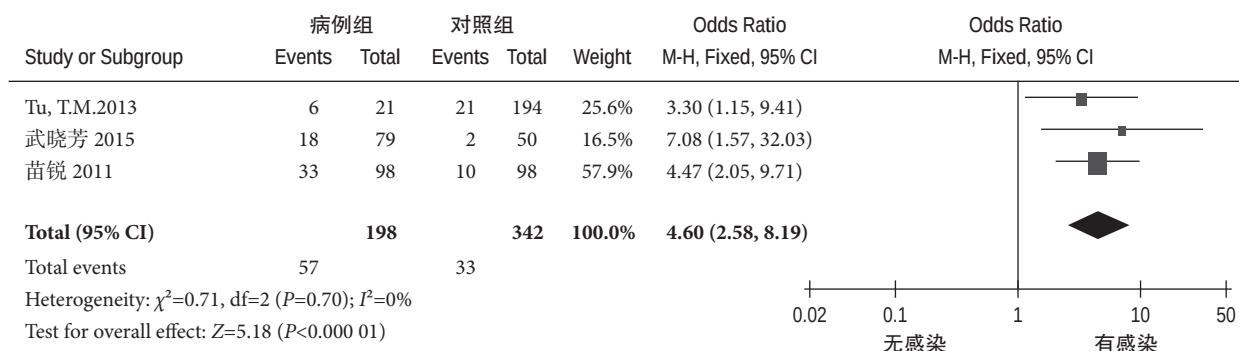


图5 中枢神经系统感染与 SE 关系的 meta 分析

持久的后遗症改变。大约 20 年左右 SE 的定义更新为癫痫发作持续足够长的时间,或频繁发作且发作之间意识水平不能恢复到基础状态。直到 2015 年 ILAE 发布了关于癫痫持续状态的新定义,将 SE 的过程分为两个时间点 (t_1 和 t_2)。根据现行标准,

苯二氮草类药物干预后,发作若仍持续超过 5 分钟,即可确诊为 SE^[17]。临床上,SE 主要分为惊厥性癫痫持续状态(convulsive status epilepticus, CSE)和非惊厥性癫痫持续状态(nonconvulsive status epilepticus, NCSE),CSE 以明显的运动症状为特征^[18],可通过临

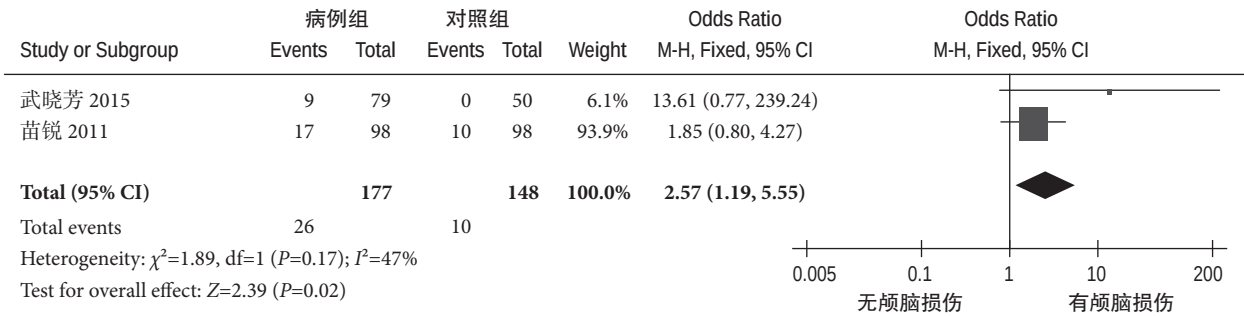


图 6 颅脑损伤与 SE 关系的 meta 分析

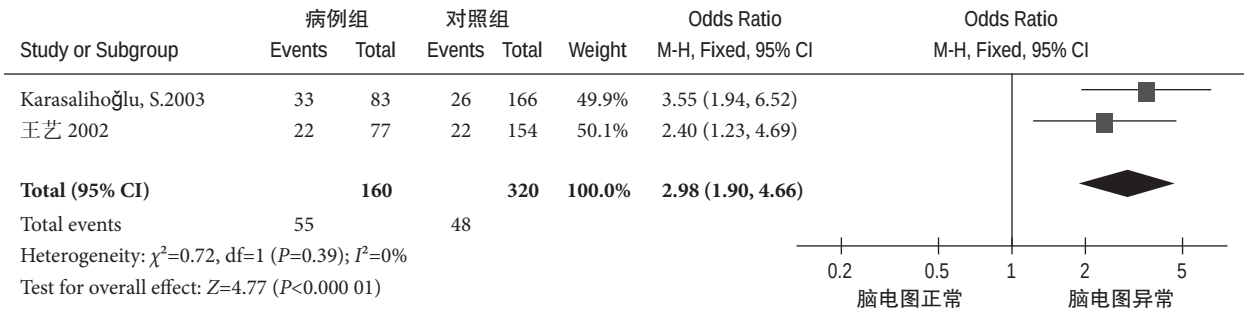


图 7 脑电图异常与 SE 关系的 Meta 分析

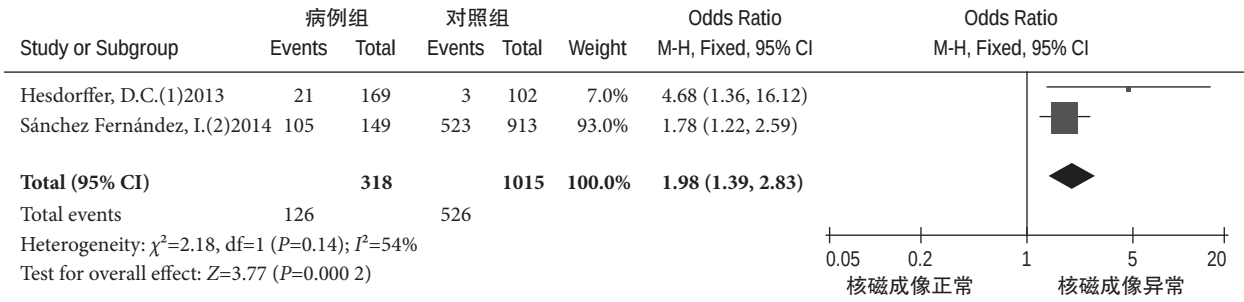


图 8 核磁共振异常与 SE 关系的 meta 分析

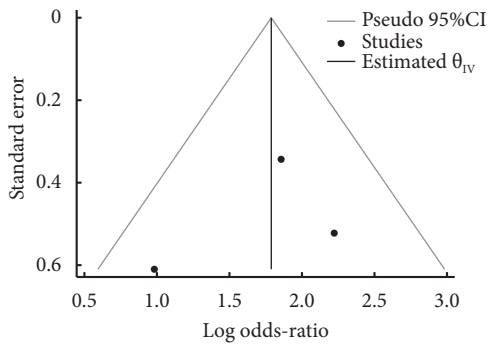


图 9 脑血管病与 SE 的漏斗图

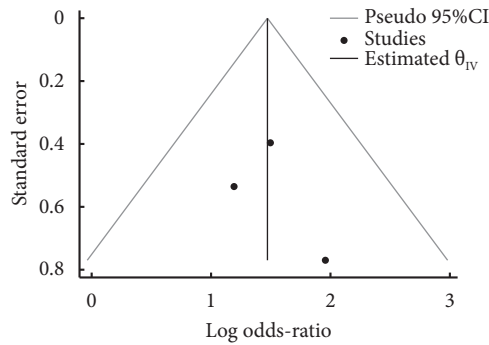


图 10 中枢神经系统感染与 SE 的漏斗图

床表现初步诊断, 而 NCSE 常表现为意识障碍或行为改变, 需依赖脑电图确诊^[19]。目前普遍认为, 在使用一线和二线抗癫痫发作药物后发作仍未控制, 则考虑为难治性癫痫持续状态 (refractory status epilepticus, RSE)^[20], 亦有学者提出, 任何一种标准 SE 治疗方案失败即可视为 RSE^[21]。若在使用麻醉药物治疗 24 小时或更长时间内, 癫痫发作仍未终

止或反复发作, 或者在麻醉药物减量或撤药过程中复发, 则被定义为超难治性癫痫持续状态 (super-refractory status epilepticus, SRSE)^[22]。上述疾病进展过程突显了 SE 治疗的紧迫性与复杂性, 也为探索其危险因素提供了重要的临床背景。

CSE 的主要病因是脑结构异常, 其次为颅内感染、自身免疫性脑炎、代谢紊乱及不明原因。在结

构异常中,脑血管疾病(包括出血性、缺血性及蛛网膜下腔出血)占比最大,既往研究已证实脑血管病是CSE的首要病因,在中风患者中,尤其是大脑半球梗死或出血量超过30 mL者,SE的发生率显著增高。值得注意的是,脑血管疾病不仅是CSE的主要诱因,也是导致死亡的重要危险因素。CSE持续时间是影响严重程度的独立危险因素,这与神经元损伤程度密切相关。发作时间越长,兴奋性毒性(如谷氨酸过度刺激导致钙离子内流及细胞死亡)、代谢失衡、氧化应激及炎症反应越显著,这些因素协同加剧神经元损伤与死亡,进而导致病情加重和预后不良^[23]。临床实践中,对于急性缺血性卒中伴有意识障碍的患者,尤其存在皮层梗死或昏迷时,应高度警惕NCSE的发生,并建议行长程视频脑电图监测^[24]。此外,研究显示,全身性惊厥性SE患者中,进展为SRSE的独立危险因素包括自身免疫性脑炎、颅内感染以及入院时严重昏迷($GCS \leq 8$),而年龄较大则为保护性因素,即年轻患者更易发展为SRSE。综上,针对不同病因及临床表现的SE患者,应重视相应危险因素的识别,以指导早期预警和个体化干预策略^[25]。

本meta分析结果显示,癫痫病史、服药依从性差、脑血管病、中枢神经系统感染、颅脑损伤、脑电图广泛性背景活动异常、核磁共振成像异常等可能是SE发病的主要危险因素。其中癫痫病史和抗癫痫发作药物服药依从性差,排首位危险因素,这与现有报道基本一致^[26]。SE管理的首要目标是及时控制癫痫发作。癫痫发作向SE演变受到多种因素的共同影响,其中有癫痫病史是核心危险因素,且不受年龄限制。研究显示,首次无诱因癫痫发作后再次出现癫痫发作的风险为40%~52%,而经历两次无诱因癫痫发作后发生SE风险可高达73%^[27]。部分癫痫患者可能因为不规律使用抗癫痫发作药物而导致癫痫发作24小时或几天内多次发作^[28]。不规范的服药行为(如漏服、自行减量或突然停药),会导致血药浓度低于有效治疗窗,无法有效抑制大脑神经元的异常放电,进而诱发SE^[29]。尽管多项研究强调规律服药的重要性,仍有30%~50%的癫痫患者存在服药依从性差的问题^[30]。脑血管病是成人SE的主要病因,皮质病变、脑出血、缺血性脑血管病以及脑梗死的出血转化这些因素都容易诱发SE的发生。病情越严重的脑卒中患者,发生SE的概率越高。当SE与脑卒中同时出现,不仅会危及生命,而且会导致患者功能恢复极差^[31]。颅脑损伤后癫痫的患者受到广泛关注,若未能及时有效

控制癫痫发作,可能进展为SE,这是一种危及生命的紧急状况,需高度警惕并及时干预。通常需采用手术与药物的综合治疗以遏制病情恶化,同时必须始终确保患者呼吸道通畅,为抢救生命赢得宝贵时间^[32]。中枢神经系统感染是导致高死亡率与严重神经功能损伤的主要原因之一,SE的发生频率与其潜在的感染病因密切相关^[33]。在各类中枢神经系统感染中,单纯疱疹病毒性脑炎是诱发SE的首要病因,其次是结核性脑膜炎和肉芽肿性病变^[34]。此外,相较于慢性感染,急性感染过程更易诱发SE。背景活动异常包括正常脑波活动减少或消失、脑电活动频率的改变(慢波增多或快波增多)、节律的改变(正常节律消失或出现异常节律性活动)、波幅的改变(明显增高或降低)、波形明显畸变(如多形性慢波)等,也包括脑电活动空间分布和时间分布的异常。任何类型SE的发作期脑电图模式均无特异性。连续脑电监测能实时追踪大脑活动,帮助评估脑功能、鉴别病因,并捕捉潜在异常脑电发作,当出现这类异常的脑电背景活动时,发生SE的风险会增加^[35],确定SE的根本病因是治疗的关键步骤,而脑部核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)起着重要作用。MRI在疾病诊疗中具有双重意义,既能揭示导致发作的潜在病因,也能反映发作本身造成的后果。临床研究表明,在SE发作后的24小时内,绝大多数患者会表现出某种形式的影像学异常。SE的持续时间与MRI异常信号的出现及严重程度呈正相关,即发作持续时间越长,出现影像学异常的可能性越大、范围也越广泛^[36]。

值得注意的是,热性惊厥在儿童中较为常见,是导致儿童SE的重要原因。SE年发病率约为每10万儿童中3至42例^[37],是儿童期需要紧急干预的重要危重症。有研究指出,成人与儿童在SE的定义上并无显著差异,并强调感染与发热是多数儿童SE的基础病因^[38],这为本研究纳入儿童发热相关SE进行meta分析提供了依据。此外,本研究还纳入了2篇针对RSE的原始研究。由于研究对象不同(病例组为RSE患者,对照组为普通SE患者),其数据未与其余研究进行合并分析。这两项研究主要探讨SE向RSE阶段演变的临床过程,为理解SE的临床异质性及进展风险提供了重要补充。其中一项研究表明,苯二氮草类药物与左乙拉西坦联合使用导致的疗效降低是RSE发生的显著危险因素[OR=3.804, 95%CI (1.523, 9.499), $P=0.0042$]。文章中提到,在SE治疗中左乙拉西坦是否应用或

应用时机需进一步探讨^[14]。另一项研究中发现,在SE治疗中如果存在药物剂量不足等问题也会导致RSE,从而增加脑损伤风险^[16]。因此,临床医生应确保患者在第一时间获得足量、规范的救治。

本研究存在一定局限性。首先,纳入文献以病例对照研究为主,仅含2篇队列研究,可能存在一定偏倚。其次,发生SE的部分潜在危险因素,如神经发育迟缓、痴呆、肿瘤、钠代谢紊乱等,因相关研究数量有限、数据不充分而未能纳入分析,未来需更多高质量证据支持。此外,分析过程中未对纳入的所有危险因素绘制漏斗图,主要原因在于相关独立研究数量不足。在结果呈现方面,研究选取了8篇SE主要危险因素的文献进行meta分析,并制作森林图。另有2篇高质量文献虽涉及SE的严重亚型RSE,但因研究对象不同,未参与主效应合并,但仍为理解SE的进展提供了有价值的补充。

SE的危险因素具有高度异质性和多维性,因此,实施针对性的预防策略对降低SE发病率、改善患者长期预后具有重要的临床意义。未来将继续关注前瞻性研究,积累更多高质量证据,以进一步完善SE发生及预后的危险因素的meta分析。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 车力格尔、孙洪英、策乐木格、丁晓鹏和毛戡在论文构思、稿件撰写、文章修改、质量控制、审阅修改等方面进行了合理分工。

参考文献

- [1] Magro G, Laterza V. Status epilepticus: is there a stage 1 plus? [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1560-1567.
- [2] 李袁源, 张鸿. 癫痫持续状态诊疗及预后的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2025, 11(3): 250-255.
LI Yuanyuan, ZHANG Hong. Research progress on diagnosis, treatment and prognosis of status epilepticus [J]. *Journal of Epilepsy*, 2025, 11(3): 250-255.
- [3] Haider HA. Initial management of acute seizures and status epilepticus [J]. *Med Clin North Am*, 2025, 109(2): 497-508.
- [4] Gettings JV, Mohammad Alizadeh Chafjiri F, Patel A A, *et al*. Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo [J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(1): 65-76.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人惊厥性癫痫持续状态诊治指南(2025版) [J]. *中华神经科杂志*, 2025, 58(12): 1250-1258.
Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association; EEG and Epilepsy Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Chinese Adults (2025 Edition) [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2025, 58(12): 1250-1258.
- [6] Meziane-Tani A, Foreman B, Mizrahi MA. Status epilepticus: work-up and management in adults [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 652-660.
- [7] 苗锐, 康静, 王莉, 等. 癫痫持续状态的发病危险因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(10): 1881-1884.
MIAO Rui, KANG Jing, WANG Li, *et al*. Analysis of risk factors for the onset of status epilepticus [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(10): 1881-1884.
- [8] 王艺, 张瑾, 孙道开. 小儿癫痫持续状态危险因素的病例-对照研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2002(06): 33-36.
WANG Yi, ZHANG Jin, SUN Daokai. Case-control study on risk factors of status epilepticus in children [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2002(06): 33-36.
- [9] 武晓芳. 癫痫持续状态相关危险因素分析 [J]. *安徽医学*, 2015, 36(06): 712-714.
WU Xiaofang. Analysis of related risk factors for status epilepticus [J]. *Anhui Medical Journal*, 2015, 36(06): 712-714.
- [10] CAnoui-Poitine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, *et al*. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1849-1856.
- [11] Sánchez Fernández I, Klehm J, An S, *et al*. Comparison of risk factors for pediatric convulsive status epilepticus when defined as seizures ≥ 5 min versus seizures ≥ 30 min [J]. *Seizure*, 2014, 23(9): 692-698.
- [12] Karasalioglu S, Oner N, Celtik C, *et al*. Risk factors of status epilepticus in children [J]. *Pediatr Int*, 2003, 45(4): 429-434.
- [13] Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, *et al*. Risk factors for febrile status epilepticus: a case-control study [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(4): 1147-1151.
- [14] Tatro HA, Hamilton LA, Peters C, *et al*. Identification of risk factors for refractory status epilepticus [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(1): 14-21.
- [15] Tu TM, Loh NK, Tan NC. Clinical risk factors for non-convulsive status epilepticus during emergent electroencephalogram [J]. *Seizure*, 2013, 22(9): 794-797.
- [16] Beuchat I, Rosenow F, Kellinghaus C, *et al*. Refractory status epilepticus: risk factors and analysis of intubation in the multicenter SENSE registry [J]. *Neurology*, 2022, 99(16): e1824-e1834.
- [17] Freedman DA, Roach ES. Status epilepticus [J]. *Pediatr Rev*, 2023, 44(7): 383-392.
- [18] Rubinos C. Emergent management of status epilepticus [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2024, 30(3): 682-720.
- [19] Migdady I, Rosenthal ES, Cock HR. Management of status epilepticus: a narrative review [J]. *Anaesthesia*, 2022, 77(Suppl 1): 78-91.
- [20] 吕振, 黄华. 癫痫持续状态相关并发症的研究进展 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2024, 33(06): 368-371.
LV Zhen, HUANG Hua. Research progress on complications associated with status epilepticus [J]. *Journal of Epilepsy and Neuroelectrophysiology*, 2024, 33(06): 368-371.
- [21] Bleck TP. Refractory status epilepticus [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2005, 11(2): 117-120.
- [22] Cuero MR, Varelas PN. Super-refractory status epilepticus [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(11): 74.
- [23] Tian Z, Xu Y, He R, *et al*. Clinical characteristics and risk factors for severity and prognosis of convulsive status epilepticus [J]. *Brain Behav*, 2025, 15(8): e70681.
- [24] Zhang L, Zheng W, Chen F, *et al*. Associated factors and

- prognostic implications of non-convulsive status epilepticus in ischemic stroke patients with impaired consciousness[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 795076.
- [25] Wang D, Li M, Pan Y, *et al*. Risk factors for super-refractory and mortality in generalized convulsive status epilepticus: a 10-year retrospective cohort study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16: 17562864231214846.
- [26] Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(6): 615-624.
- [27] Lawson T, Yeager S. Status epilepticus in adults: a review of diagnosis and treatment[J]. *Crit Care Nurse*, 2016, 36(2): 62-73.
- [28] Vossler DG. First seizures, acute repetitive seizures, and status epilepticus[J]. *Continuum (Minneap Minn)*, 2025, 31(1): 95-124.
- [29] Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 4): 127-138.
- [30] Brown I, Sheeran P, Reuber M. Enhancing antiepileptic drug adherence: a randomized controlled trial[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(4): 634-639.
- [31] Valton L, Benaiteau M, Denuelle M, *et al*. Etiological assessment of status epilepticus[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(6): 408-426.
- [32] 陈庭亮, 李卫. 重型颅脑损伤合并早期癫痫持续状态的诊断与治疗[J]. *中华神经医学杂志*, 2005, 56(5): 511-512.
CHEN Tingliang, LI Wei. Diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury combined with early status epilepticus[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2005, 56(5): 511-512.
- [33] Singh G. Other central nervous system infections and status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 12): 67-69.
- [34] Misra UK, Kalita J, Nair PP. Status epilepticus in central nervous system infections: an experience from a developing country[J]. *Am J Med*, 2008, 121(7): 618-623.
- [35] Fung FW, Abend NS. EEG monitoring after convulsive status epilepticus[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2020, 37(5): 406-410.
- [36] Meletti S, Monti G, Mirandola L, *et al*. Neuroimaging of status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 2): 113-119.
- [37] Chen D, Zhang Q, Miao H, *et al*. The impact of comorbidities, EEG abnormalities, and ASM use as a predicting outcomes in pediatric status epilepticus[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2025, 21: 1689-1702.
- [38] Zimmern V, Korff C. Status epilepticus in children[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2020, 37(5): 429-433.

收稿日期: 2026-04-17 修回日期: 2026-07-16

• 论 著 •

左乙拉西坦单药治疗中老年新发癫痫的 meta 分析



沈一坚, 施清晓

晋江市医院(上海市第六人民医院福建医院)神经内科(晋江 362200)

【摘要】 目的 系统评价左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)单药治疗中老年(≥ 40 岁)新发癫痫的疗效与安全性。方法 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI 及万方(建库至 2025 年 12 月 31 日), 纳入 LEV 单药对比其他抗癫痫发作药物(antiseizure medications, ASMs)单药治疗中老年(≥ 40 岁)新发癫痫的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。用 Cochrane RoB 2.0 做偏倚风险评估, DerSimonian-Laird 随机效应模型合并风险比(RR)及 95%CI。主要结局为总有效率, 次要结局为 12 个月无发作率和不良反应率, 预设亚组按对照药类型[奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)、卡马西平(carbamazepine, CBZ)/控释卡马西平(controlled-release carbamazepine, CR-CBZ)]分层。结果 共纳入 9 项 RCT($n=1\ 152$, LEV 组 575 例, 对照组 577 例), 年龄 40~95 岁, 随访 6~58 个月, 对照药包括 OXC(4 项)、CBZ(3 项)和 CR-CBZ(2 项)。总有效率(9 项): LEV 组优于对照组[RR=1.192, 95%CI(1.131, 1.257), $Z=6.57$, $P<0.001$, $I^2=0.0\%$]; 亚组分析显示 LEV vs. OXC[4 项, RR=1.185, 95%CI(1.093, 1.285), $I^2=0.0\%$]和 LEV vs. CBZ/CR-CBZ[5 项, RR=1.209, 95%CI(1.111, 1.316), $I^2=27.9\%$]方向一致。12 个月无发作率(5 项, $n=845$): LEV 组优于对照组[RR=1.130, 95%CI(1.023, 1.248), $P=0.016$, $I^2=2.5\%$]。不良反应率(5 项, $n=803$): LEV 组低于对照组[RR=0.586, 95%CI(0.388, 0.887), $P=0.011$, $I^2=45.4\%$]。逐一排除单项研究的敏感性分析结果均稳定。结论 LEV 单药治疗中老年新发癫痫的总有效率和无发作率均优于传统 ASMs, 不良反应率更低。LEV 不经细胞色素 P450 酶(cytochrome P450, CYP)代谢、药物相互作用少, 对合并多种慢病的中老年新发癫痫患者是值得优先考虑的单药选择。但现有研究多来自中国单中心(7/9 项), 结论仍需国际多中心 RCT 验证。

【关键词】 左乙拉西坦; 中老年; 新发癫痫; 单药治疗; 抗癫痫发作药物; Meta 分析

Levetiracetam monotherapy for new-onset epilepsy in middle-aged and elderly patients: a meta-analysis

SHEN Yijian, SHI Qingxiao

Department of Neurology, Jinjiang Municipal Hospital (Shanghai Sixth People's Hospital Fujian), Jinjiang 362200, China

Corresponding author: SHEN Yijian, Email: 348059904@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of levetiracetam (LEV) monotherapy for new-onset epilepsy in middle-aged and elderly patients (aged ≥ 40 years). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang were searched through December 31, 2025 for RCTs comparing LEV versus other antiseizure medications (ASMs) monotherapy in patients aged ≥ 40 years. Cochrane RoB 2.0 and random-effects models (DerSimonian-Laird) were used to assess bias and pool risk ratios (RR). **Results** A total of 9 randomized controlled trials (RCTs) were enrolled, involving 1 152 participants (575 in the LEV group and 577 in the control group). The participants were aged 40–95 years with a follow-up duration of 6–58 months. The control medications included oxcarbazepine (OXC, 4 trials), carbamazepine (CBZ, 3 trials), and controlled-release carbamazepine (CR-CBZ, 2 trials). Pooled overall response rate analysis across all 9 trials demonstrated superior efficacy in the LEV group compared with the control group [relative risk (RR) = 1.192, 95% confidence interval (CI) (1.131, 1.257), $Z=6.57$, $P<0.001$, $I^2=0.0\%$]. Subgroup analyses yielded consistent results: LEV vs. OXC (4 trials, RR=1.185, 95%CI (1.093, 1.285), $I^2=0.0\%$) and LEV vs. CBZ/CR-CBZ (5 trials, RR=1.209, 95%CI (1.111, 1.316), $I^2=27.9\%$). The 12-month seizure-free rate was assessed in 5 trials with 845 subjects, showing a



significantly higher rate in the LEV group [RR=1.130, 95%CI (1.023, 1.248), $P=0.016$, $I^2=2.5\%$]. The adverse event rate, analyzed based on 5 trials enrolling 803 patients, was markedly lower in the LEV group [RR=0.586, 95%CI (0.388, 0.887), $P=0.011$, $I^2=45.4\%$]. Sensitivity analyses by sequential exclusion of individual studies confirmed stable pooled outcomes.

Conclusion LEV monotherapy shows better efficacy and fewer adverse events than traditional ASMs in middle-aged and elderly patients with new-onset epilepsy. Confirmatory international multicenter RCTs are needed.

【Key words】 Levetiracetam; Middle-aged and elderly; New-onset epilepsy; Monotherapy; Antiseizure medications; Meta-analysis

癫痫是常见的慢性神经系统疾病,全球患者约 5 000 万^[1],我国患病率约 7‰,患者总数逾 900 万。中老年人群的新发癫痫同样不少见——60 岁以上人群年发病率可达 100/10 万,居各年龄段前列,随人口老龄化呈上升趋势^[2]。

中老年患者的高血压、糖尿病、脑血管病等慢性病既是常见合并症,也是新发癫痫的危险因素^[3],长期多药联用,抗发作药物 (antiseizure medications, ASMs) 的选择须同时考虑疗效和药物相互作用^[4],还需关注对认知功能的影响^[5]。传统 ASMs 如奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 和卡马西平 (carbamazepine, CBZ) 在老年患者中顾虑较多: 细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP) 诱导导致的药物相互作用^[6]、OXC 相关低钠血症,以及长期用药对骨密度的不利影响。

左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 是新一代广谱 ASMs,作用于突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A)^[6],不经肝脏 CYP 酶代谢,药物相互作用少,理论上适合需长期多药联用的中老年患者。目前 LEV 单药治疗老年癫痫与传统 ASMs 的对比研究样本量较小、结论不一致。本研究采用 meta 分析方法汇总现有随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 证据,评价 LEV 单药对中老年新发癫痫的疗效与安全性,并按对照药类型做亚组分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ① RCT, 要求设有明确对照组 (LEV 单药组 vs. 其他 ASMs 单药组); ② 年龄 ≥ 40 岁、符合 ILAE 诊断标准的新发癫痫患者^[7]; ③ 干预为 LEV 单药对比其他 ASMs 单药; ④ 报告总有效率、无发作率或不良反应率; ⑤ 中/英文文献。

排除标准: ① 非 RCT 研究或两组均接受 LEV 治疗的无对照研究; ② 年龄 < 40 岁; ③ 添加或联合治疗; ④ 安慰剂对照; ⑤ 摘要/会议论文; ⑥ 数据不全; ⑦ 重复发表 (保留数据最完整者)。

关于年龄界定的说明: 本研究将“中老年”界定为年龄 ≥ 40 岁,主要依据为: ① 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 对中老年人的分类标准涵盖 40 岁以上人群; ② 国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 老年癫痫工作组指南指出 40 岁以上人群癫痫发病率明显上升^[8]; ③ 纳入的 Consoli 等^[9]2012 年的研究以 ≥ 40 岁为入组标准; ④ 40 岁以上人群肝肾代谢能力下降、多药联用情况增多,药物安全性考量与青壮年人群存在实质差异。需说明的是,国际老年癫痫指南通常将“老年”界定为 ≥ 60 岁或 ≥ 65 岁,本研究中年龄范围较宽的纳入标准可能包含部分中年患者,其生理代谢与老年人存在一定差异。针对此局限性,本文通过以下方式加以处理: ① 纳入的两项高质量国际 RCT (Werhahn 2015^[10], $n=243$; Pohlmann-Eden 2016^[11], $n=307$) 均为纯老年患者 (≥ 60 岁),其分析结果与总体分析一致; ② 在讨论局限性部分明确指出该差异,并呼吁开展专针对 ≥ 65 岁患者的高质量 RCT。

1.2 检索策略

检索 PubMed、Embase、Cochrane Library (CENTRAL)、CNKI 和万方,时限为建库至 2025 年 12 月 31 日。英文检索词: levetiracetam、epilepsy、seizure、elderly、aged、older adult、monotherapy、new-onset; 中文检索词: 左乙拉西坦、癫痫、老年/中老年、单药、新发。并追溯纳入文献的参考文献。

1.3 数据提取与质量评价

两名研究者独立筛选文献,分歧通过讨论或第三方裁决解决。用 Cochrane RoB 2.0^[12] 从五个维度评价偏倚风险: 随机化过程、偏离干预、缺失数据、结局测量、选择性报告。提取信息包括: 作者、年份、国家、设计、年龄、样本量、LEV 剂量、对照药、随访时间和结局数据。

1.4 统计分析

采用 Python 3.10 进行统计分析,并以 RevMan 5.4 规范格式可视化。二分类结局以 RR 和 95% CI 表示; 以 I^2 和 Cochran Q 检验评价异质性 ($P <$

0.1 或 $I^2 > 50\%$ 提示存在统计学异质性)；采用 DerSimonian-Laird 随机效应模型合并效应量；以漏斗图评估发表偏倚。预设亚组分析：LEV vs. OXC 亚组及 LEV vs. CBZ/CR-CBZ 亚组。预设敏感性分析：① 逐一排除单项研究 (leave-one-out 法)；② 排除总体偏倚风险评为“高风险”研究；③ 排除结局指标定义不完全一致的研究。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索到 295 篇，去重后 222 篇，初筛排除 174 篇 (标题/摘要不符)，全文复筛 48 篇，排除 39 篇 (非 RCT 12 篇、无对照组 8 篇、年龄 < 40 岁 5 篇、数据不全 9 篇、重复发表 5 篇)，最终纳入 9 项 RCT ($n=1\,152$)。筛选流程图见图 1^[13]。

2.2 纳入研究基本特征

纳入研究基本特征见表 1。9 项 RCT 共纳入 1 152 例患者 (LEV 组 575 例，对照组 577 例)，年龄范围 40 ~ 95 岁，随访 6 ~ 58 个月。对照药为 OXC (4 项)、CBZ (3 项) 和 CR-CBZ (2 项)。LEV 日剂量 500 ~ 2 500 mg，多数研究采用逐步滴定至目标剂量的方案。

2.3 偏倚风险评价

Cochrane RoB 2.0 评估结果见表 2。Werhahn 2015^[10] 为双盲 RCT，各维度均为低风险 (整体低风险)；Consoli 2012^[9] 为开放标签 RCT，偏离干预维度“有些担忧”；Pohlmann-Eden 2016^[11] 为事后亚组分析，随机化和选择性报告维度评为“有些担忧”；6 项中文 RCT^[14-19] 分配隐藏描述不清，随机化维度评为“有些担忧”，整体偏倚风险均为“有些担忧”。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 主要结局：总有效率 本研究统一“总有效率”定义为：完全控制+显效+有效，以癫痫发作次数减少 $\geq 50\%$ 为有效标准与多数纳入研究一致。Pohlmann-Eden 2016^[11] 以“治疗保留率” (retention rate) 近似替代有效率，已在敏感性分析中排除验证。需要说明的是，“治疗保留率”与“有效率”在概念上存在本质差异：有效率仅测量发作次数减少 $\geq 50\%$ 的患者比例，是纯粹的疗效指标；而治疗保留率指在研究结束时患者仍坚持服用原始分配药物的比例，综合反映了疗效与药物耐受性——若患者因不良反应或疗效不佳而停药，则不计入“保留”。因此，保留率是一个涵盖耐受性的复合终点，通常比单纯有效率对 LEV 的安全性优势更

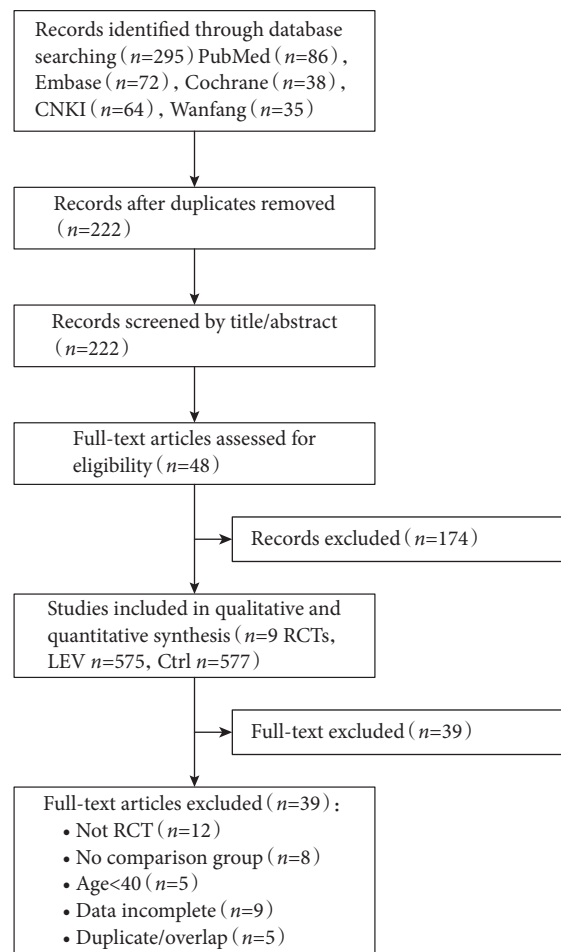


图 1 PRISMA 2020^[13] 文献筛选流程图

为敏感；将其纳入“总有效率”合并分析可能在一定程度上低估了 LEV 在纯疗效指标上的相对优势。鉴于此，我们在敏感性分析中排除了 Pohlmann-Eden 2016^[11]，以评估其对主要结论的影响 (见 2.5 节)。

9 项 RCT ($n=1\,152$) 均报告了总有效率 (图 2)。随机效应 meta 分析显示 LEV 组总有效率高於对照组 [RR=1.192, 95%CI (1.131, 1.257), $Z=6.57$, $P<0.001$], 无异质性 [$I^2=0.0\%$, $P(Q)=0.457$]。

2.4.2 亚组分析：按对照药物分层 LEV vs. OXC 亚组 (4 项 RCT, $n=336$): RR=1.185 [95%CI (1.093, 1.285), $Z=4.13$, $P<0.001$; $I^2=0.0\%$, $P(Q)=0.539$], 四项研究结果一致。

LEV vs. CBZ/CR-CBZ 亚组 (5 项 RCT, $n=816$), [RR=1.209, 95%CI (1.111, 1.316), $Z=4.40$, $P<0.001$; $I^2=27.9\%$, $P(Q)=0.234$], 异质性较低。详见图 3。

需指出，OXC 和 CBZ 主要用于部分性发作的治疗，而多项纳入研究将其用于全面强直阵挛发作 (generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 的对照药。虽然这在临床实践中并不少见 (尤其在基层医疗中

表 1 纳入研究的基本特征

研究 (年份)	国家	设计	年龄 (岁)	LEV (n)	对照 (n)	对照药	随访	发作类型
邓宇春 2016	中国	RCT	45~75	40	39	OXC	13个月	GTCS
程乾 2018	中国	RCT	53~83	55	55	OXC	6个月	GTCS
刘风 2020	中国	RCT	45~75	40	40	OXC	12个月	GTCS
罗辉 2021	中国	RCT	44~81	34	33	OXC	24周	部分性
陈文东 2018	中国	RCT	41~76	50	50	CBZ	6个月	GTCS
孙慧静 2017	中国	RCT	40~80	30	30	CBZ	6个月	混合
Consoli 2012	意大利	开放RCT	≥ 40	52	54	CBZ	54周	卒中后
Werhahn 2015	德/奥/瑞	双盲RCT	60~95	122	121	CR-CBZ	58周	局灶性
Pohlmann-Eden 2016	多国	RCT亚组	≥ 60	152	155	CR-CBZ/VPA-ERZ*	52周	混合

注: GTCS=全面强直阵挛发作; OXC=奥卡西平; CBZ=卡马西平; CR-CBZ=控释卡马西平。*=Pohlmann-Eden 2016为KOMET研究老年(≥60岁)亚组分析,包含两个平行对照亚组: CR-CBZ亚组(LEV 104例 vs. CR-CBZ 103例)和VPA-ER亚组(LEV 48例 vs. VPA-ER 52例)。本研究将两亚组合并纳入(LEV共152例,对照共155例),对照药标注为"CR-CBZ/VPA-ER"。亚组分析中该研究归入"LEV vs CBZ/CR-CBZ"层,但需注意对照组中52例(33.5%)实际使用VPA-ER(缓释丙戊酸钠)而非CBZ类药物

表 2 纳入 RCT 偏倚风险评价 (Cochrane RoB 2.0)

研究	随机化	偏离干预	缺失数据	结局测量	选择报告	总体
邓宇春 2016	有些担忧	低风险	低风险	低风险	低风险	有些担忧
程乾 2018	有些担忧	低风险	低风险	低风险	低风险	有些担忧
刘风 2020	有些担忧	低风险	低风险	低风险	低风险	有些担忧
罗辉 2021	有些担忧	低风险	低风险	低风险	低风险	有些担忧
陈文东 2018	有些担忧	低风险	低风险	低风险	低风险	有些担忧
孙慧静 2017	有些担忧	低风险	低风险	低风险	低风险	有些担忧
Consoli 2012	低风险	有些担忧	低风险	低风险	低风险	有些担忧
Werhahn 2015	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Pohlmann-Eden 2016	有些担忧	低风险	低风险	低风险	有些担忧	有些担忧

CBZ 和 OXC 常被用于控制 GTCS),但严格而言并非 GTCS 的一线推荐用药。因此,LEV vs. OXC/CBZ 在 GTCS 人群中的疗效比较结果应审慎解读。

2.4.3 12 个月无发作率 5 项 RCT ($n=845$) 报道了 12 个月无发作率(图 4)。LEV 组优于对照组[RR=1.130, 95%CI (1.023, 1.248), $Z=2.41$, $P=0.016$; $I^2=2.5\%$, $P(Q)=0.392$], 无异质性。

2.4.4 不良反应发生率 5 项 RCT ($n=803$) 报告了不良反应数据(图 5)。LEV 组不良反应率低于对照组[RR=0.586, 95%CI (0.388, 0.887), $Z=-2.53$, $P=0.011$; $I^2=45.4\%$ ($P(Q)=0.118$)]。

对照药 (OXC 和 CBZ) 的主要不良反应为皮疹、低钠血症 (OXC, 发生率 10%~15%, 老年患者中可引起跌倒和意识混乱) 和共济失调 (CBZ, 增加跌倒骨折风险)。LEV 不良反应率低得多, 原因有 四方面。其一, LEV 不经过 CYP2C9/2C19/3A4 等

肝药酶代谢, 主要靠肾脏水解排泄, 不会诱导或抑制其他药物代谢, 药物相互作用风险大大降低, 这对合并多种慢病的老年患者很重要^[6]。其二, LEV 靶向 SV2A 而非钠通道 (CBZ/OXC 靶点), 避免了钠通道抑制相关的低钠血症、共济失调等不良反应。其三, LEV 不含芳香环结构, 不存在 CBZ 和 OXC 的超敏反应风险 (皮疹、Stevens-Johnson 综合征), 过敏反应极少。其四, LEV 对骨代谢的影响远低于 CYP 酶诱导剂 CBZ, 长期使用对老年患者骨密度的不利影响较小。这几个特点共同决定了 LEV 在中老年多药联用患者中的安全性优势。

2.4.5 结果汇总 三项主要结局的 meta 分析结果汇总见表 3。LEV 在三个结局中均优于对照药: 总有效率提高约 19% (RR=1.192), 12 个月无发作率提高约 13% (RR=1.130), 不良反应率降低约 41% (RR=0.586)。总有效率分析 $I^2=0.0\%$, 结论最为稳健。



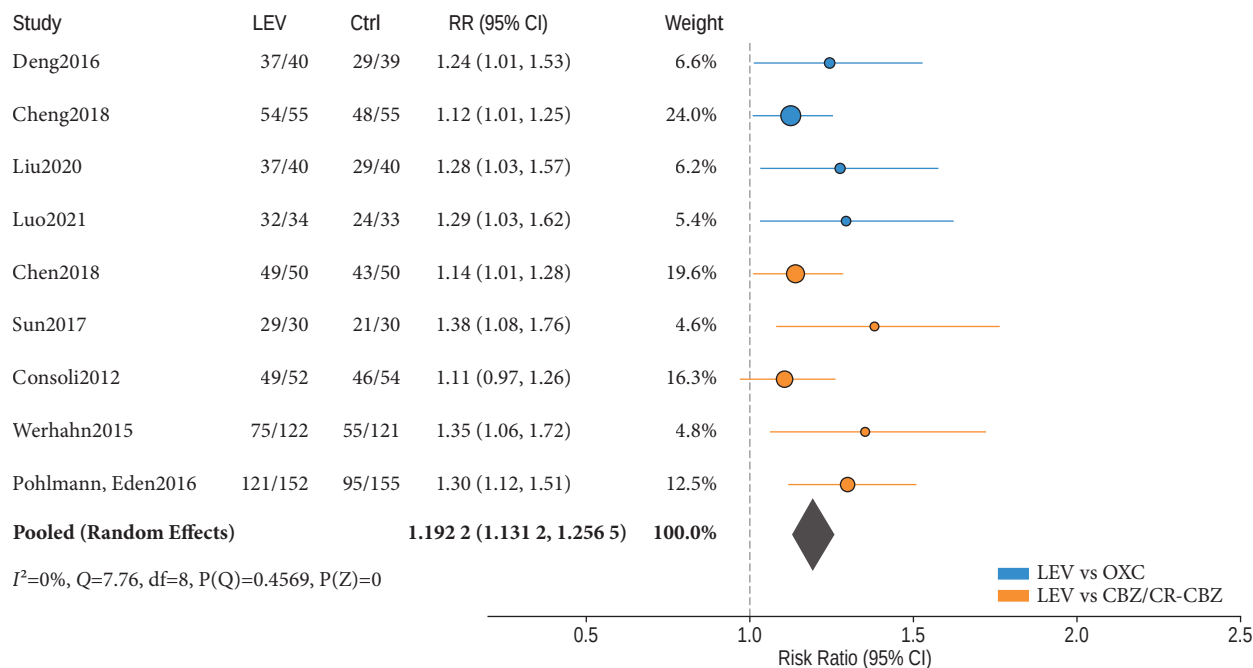


图2 总有效率森林图 (9项 RCT, LEV vs. 其他 ASMs, 随机效应模型)

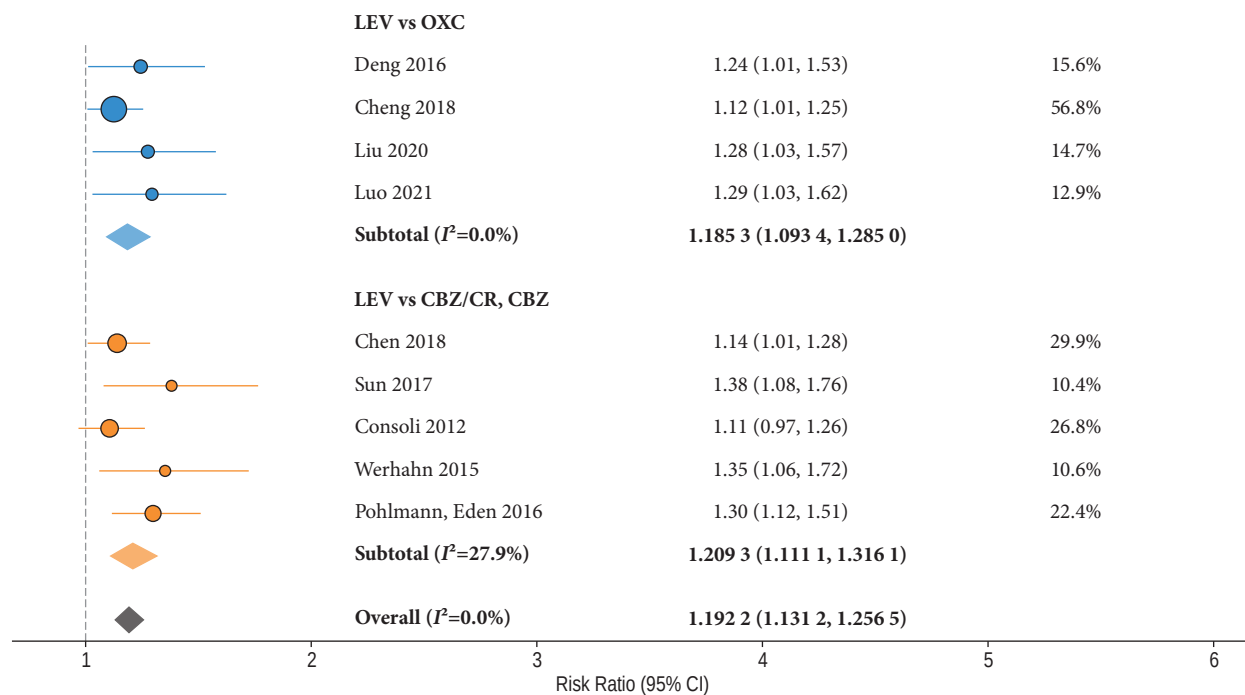


图3 总有效率亚组分析: 按对照药物类型分层 (随机效应模型)

2.5 敏感性分析

采用逐一排除法 (leave-one-out) 进行敏感性分析。逐一排除 9 项研究中的每一项后, 合并 RR 范围为 1.178 ~ 1.214, 所有结果均具有统计学意义 ($P<0.001$), I^2 范围为 0.0% ~ 7.7%, 提示主要结论不受任何单项研究影响, 结果稳定。

此外, 排除以“保留率”替代“有效率”的 Pohlmann-Eden 2016 后: 剩余 8 项研究合并 $RR=1.178[95\%CI(1.114, 1.246)]$, $I^2=0.0\%$, 结果方向

与主分析完全一致。排除偏倚风险较高的 6 项中文小样本 RCT 后: 剩余 3 项研究 (Werhahn 2015、Pohlmann-Eden 2016、Consoli 2012) ^[9-11] 合并 $RR=1.242[95\%CI(1.092, 1.414)]$, $I^2=0.0\%$, LEV 优势更为显著。三项敏感性分析结果一致, 主要结论稳定。

2.6 发表偏倚

漏斗图 (图 6) 散点分布基本对称, 未见明显不对称。由于纳入研究仅 9 项, 检验功效偏低, 解读

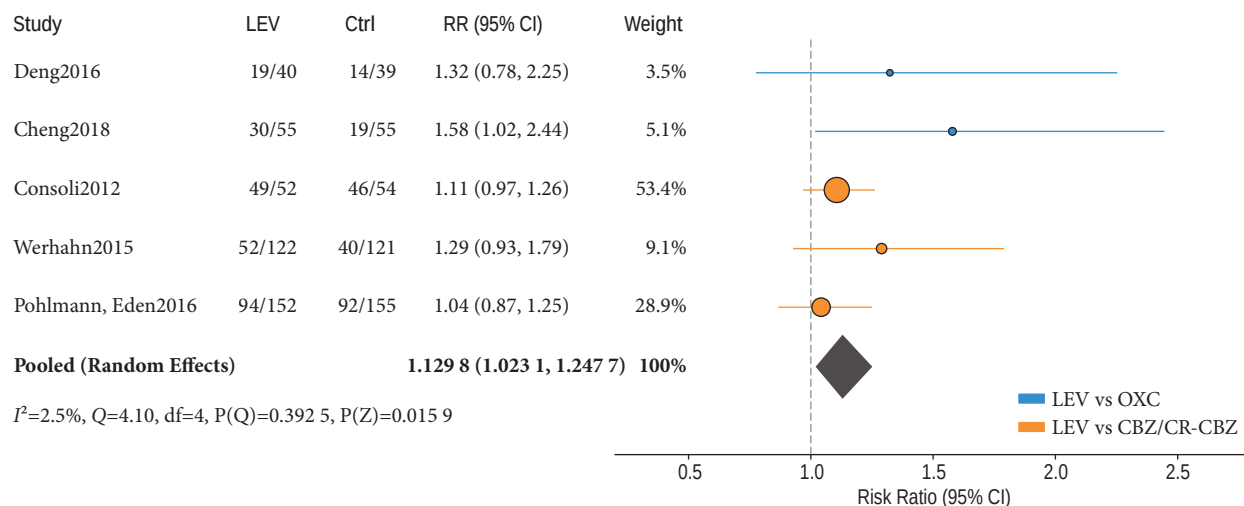
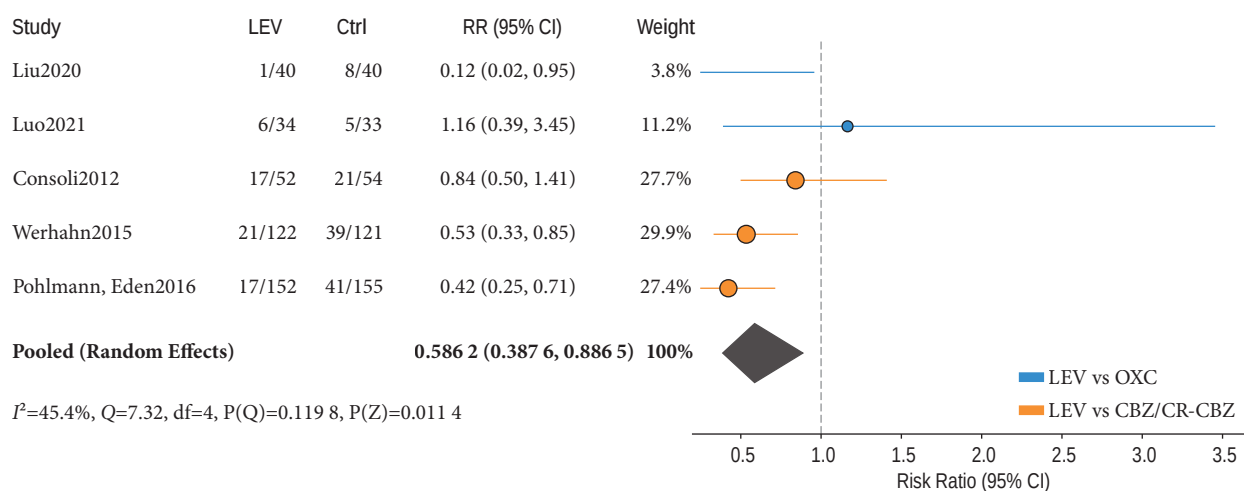
图4 12个月无发作率森林图(5项RCT, $n=845$)

图5 不良反应发生率森林图(5项RCT, 随机效应模型)

表3 Meta分析主要结局汇总

结局指标	研究数(k)	总例数(n)	合并RR	95%CI	I^2 (%)	$P(Q)$	$P(Z)$
总有效率(主分析)	9	1152	1.192	1.131, 1.257	0.0	0.457	<0.001
亚组: LEV vs OXC	4	336	1.185	1.093, 1.285	0.0	0.539	<0.001
亚组: LEV vs CBZ/CR-CBZ	5	816	1.209	1.111, 1.316	27.9	0.234	<0.001
12个月无发作率	5	845	1.130	1.023, 1.248	2.5	0.392	0.016
不良反应发生率	5	803	0.586	0.388, 0.887	45.4	0.118	0.011

注: k =研究数; $I^2 \geq 50\%$ 为高异质性; $P(Q)$ 为异质性检验 P 值; $P(Z)$ 为合并效应检验 P 值

须谨慎。

9项研究中有7项来自中国大陆,仅2项来自欧洲(Werhahn 2015、Consoli 2012)^[9, 10],地区高度集中可能带来偏倚:中国临床研究阳性结果发表倾向强,中文文献在国际系统评价中的检索覆盖率有限。另外,7项中国研究均为单中心小样本,结果的可重复性尚待高质量多中心研究验证。

3 讨论

本研究汇总了9项RCT共1152例中老年新发癫痫患者的证据,比较了LEV单药与传统ASM(s)(OXC、CBZ、CR-CBZ)的疗效与安全性。主要发现:LEV的总有效率优于对照药($RR=1.192$),异质性为零($I^2=0.0\%$),结果最为稳健;12个月无

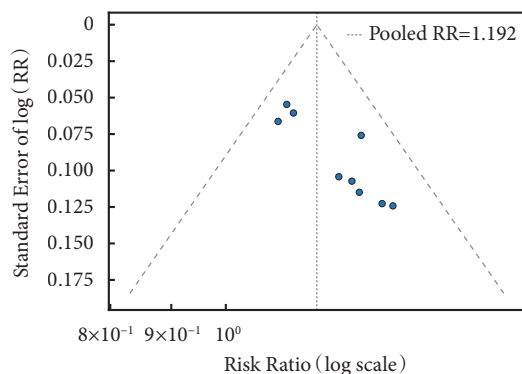


图6 总有效率发表偏倚评估漏斗图 (k=9 项 RCT)

发作率 LEV 更高 (RR=1.130); 不良反应率 LEV 低于对照药 (RR=0.586)。

与关键研究的比较: Werhahn 2015^[10] (STEP-ONE) 是纳入研究中方法学质量最高的 RCT, 双盲设计, 专门入组 ≥ 60 岁老年新发癫痫患者 ($n=243$), 结果支持 LEV 的疗效优势。Pohlmann-Eden 2016^[11] (KOMET 老年亚组) 纳入 ≥ 60 岁患者 307 例, 以 52 周治疗保留率为主要结局, LEV 撤药风险低于 CR-CBZ, 在长期耐受性上有优势。SANAD II 研究^[20, 21] 分别在新诊断局灶性癫痫 (比较 LEV 与拉莫三嗪、唑尼沙胺) 和全面性/不能分类癫痫 (比较 LEV 与丙戊酸钠) 中证实了 LEV 的一线地位。

ILAE 老年癫痫工作组的系统综述^[8] 指出, 老年癫痫的 ASMs 选择需特别关注药物相互作用、认知影响和耐受性, LEV 因其独特的药代动力学特征在老年人群中具有优势^[6, 22]。

关于纳入研究年代较久的说明: 本 meta 分析纳入的 9 项 RCT 发表时间为 2012—2021 年, 其中部分研究发表于 5 年以前。其原因包括: ① LEV 于 1999 年获 FDA 批准上市^[23], 其在老年癫痫单药治疗领域的高质量 RCT 主要集中在 2000—2016 年开展 (如 Werhahn 2015、Pohlmann-Eden 2016^[10, 11] 均为该时期里程碑式研究); ② 近 5 年来, 新药研发重心转向布瓦西坦、西诺巴酯等新一代 ASMs^[24, 25] 及难治性癫痫的添加治疗^[26], 而 LEV 在老年神经系统急症中的应用 (如脑出血后预防性抗癫痫^[27]、老年癫痫持续状态^[28]) 虽有新进展, 但针对老年新发癫痫单药治疗的 RCT 数量减少; ③ 中国老年癫痫单药 RCT 的开展高峰在 2015—2021 年间。尽管纳入研究年代跨度较大, 但敏感性分析证实结果稳定, 且 LEV 的药代动力学特性未随时间改变。

关于 OXC/CBZ 用于 GTCS 对照药的审慎解读: OXC 和 CBZ 的主要适应证为部分性发作, 而本 meta 分析中多项研究将其用于 GTCS 的对照

药。这在临床实践中并不少见——尤其在基层医疗中, CBZ 和 OXC 常被用于控制 GTCS——但严格而言并非 GTCS 的一线推荐用药。临床上 GTCS 的一线用药包括丙戊酸 (VPA) 或 LEV。因此, LEV vs. OXC/CBZ 在 GTCS 人群中的疗效比较结果应审慎解读: LEV 的疗效优势可能部分源于 OXC/CBZ 对 GTCS 的固有疗效不足, 而非完全反映 LEV 本身的绝对疗效优势。

本研究的主要局限性: ① 纳入的 7 项中文 RCT^[14-19] 均为单中心小样本研究, 分配隐藏描述不清, 偏倚风险较高; ② 9 项研究中有 7 项来自中国大陆, 地区高度集中, 可能存在地区性发表偏倚; ③ 各研究对“总有效率”定义不完全统一, Pohlmann-Eden 2016^[11] 采用“保留率”替代“有效率”, 虽经敏感性分析排除后结论不变, 但合并时仍存在概念异质性; ④ 12 个月无发作率仅纳入随访 ≥ 12 个月的 5 项研究 ($n=845$), 排除了随访不足 12 个月的研究, 但各研究报告的“无发作”定义可能不完全一致; ⑤ 现有数据尚不足以评价 LEV 对认知功能、情绪状态及生活质量的长期影响; ⑥ Consoli 2012^[9] 纳入卒中后癫痫患者 (≥ 40 岁), 与其他研究的人群有所差异; 卒中后癫痫的药物预防策略近年来受到关注^[29, 30]。Pohlmann-Eden 2016 的对照组为 CR-CBZ 与 VPA-ER 的混合人群, 其中 VPA-ER 占 33.5%, 在归入“LEV vs CBZ/CR-CBZ”亚组分析时可能引入一定的药物异质性。

4 结论

现有证据表明, LEV 单药对中老年新发癫痫的总有效率 (RR=1.192, 9 项 RCT, $n=1\,152$, $I^2=0.0\%$) 和 12 个月无发作率 (RR=1.130, 5 项 RCT, $n=845$) 优于传统 ASMs, 不良反应率更低 (RR=0.586, 5 项 RCT, $n=803$)。LEV 不经 CYP 酶代谢、药物相互作用少、无低钠血症和芳香环超敏反应风险, 对合并多种慢病的中老年新发癫痫患者是值得优先考虑的单药方案。但现有研究多为中国单中心 (7/9 项), 且部分研究年代较久, 结论仍需针对 ≥ 65 岁老年人群的国际多中心 RCT 验证。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 沈一坚和施清晓在论文构思、稿件撰写、文章修改、质量控制、审阅修改等方面进行了合理分工。

参考文献

- [1] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of

- epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies[J]. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- [2] Xue J, Li X, Zhao Y, *et al*. Global, regional, and national burden of idiopathic epilepsy in older adults, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *BMC Medicine*, 2025, 23(1): 443.
- [3] Pugh MJ, Knoefel JE, Mortensen EM, *et al*. New-onset epilepsy risk factors in older veterans[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2009, 57(2): 237-242.
- [4] Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy [J]. *Neurology*, 2004, 62(5 Suppl 2): S24-S29.
- [5] Chai X, Xiao Z, Zhao Q, *et al*. Cognitive impairment as a comorbidity of epilepsy in older adults: Analysis of global and domain-specific cognition[J]. *Epileptic Disord*, 2023, 25(1): 65-73.
- [6] Hakami T. Neuropharmacology of antiseizure drugs[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021, 41(3): 336-351.
- [7] Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- [8] Piccenna L, Lopes Ferreira Pontes M, Alves Nogueira Fabris M, *et al*. Management of epilepsy in older adults: a critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(3): 567-585.
- [9] Consoli D, Bosco D, Postorino P, *et al*. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project)[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2012, 34(4): 282-289.
- [10] Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, *et al*. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(3): 450-459.
- [11] Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, *et al*. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the KOMET study[J]. *BMC Neurology*, 2016, 16(1): 149.
- [12] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, *et al*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: l4898.
- [13] Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.
- [14] 邓宇春, 刘素萍, 李简书, 等. 左乙拉西坦对中老年癫痫全面强直阵挛发作患者的疗效及安全性分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(36): 92-94.
Deng YC, Liu SP, Li JS, *et al*. Efficacy and safety analysis of levetiracetam in middle-aged and elderly epilepsy patients with generalized tonic-clonic seizures[J]. *China Health Standard Management*, 2016, 7(36): 92-94.
- [15] 程乾. 左乙拉西坦治疗中老年癫痫全面强直阵挛发作的临床研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(20): 3283-3284.
Cheng Q. Clinical study of levetiracetam in the treatment of generalized tonic-clonic seizures in middle-aged and elderly patients with epilepsy[J]. *Modern Diagnosis & Treatment*, 2018, 29(20): 3283-3284.
- [16] 刘凤. 左乙拉西坦治疗中老年癫痫全面强直阵挛发作患者的临床效果 [J]. *中国民康医学*, 2020, 32(5): 12+5.
Liu F. Clinical efficacy of levetiracetam for middle-aged and elderly epilepsy patients with generalized tonic-clonic seizures[J]. *Medical Journal of Chinese People's Health*, 2020, 32(5): 12+5.
- [17] 罗辉, 潘鑫, 张鹏, 等. 左乙拉西坦对中老年部分性发作癫痫的疗效分析[J]. *中国继续医学教育*, 2021, 13(30): 152-156.
Luo H, Pan X, Zhang P, *et al*. Efficacy analysis of levetiracetam in middle-aged and elderly patients with partial-onset epilepsy[J]. *China Continuing Medical Education*, 2021, 13(30): 152-156.
- [18] 陈文东. 左乙拉西坦治疗中老年癫痫全面强直阵挛发作的临床疗效及其对骨密度、骨代谢的影响[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(87): 89-90.
Chen WD. Clinical efficacy of levetiracetam in treating generalized tonic-clonic seizures among middle-aged and elderly epilepsy patients and its effects on bone mineral density and bone metabolism[J]. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*, 2018, 5(87): 89-90.
- [19] 孙慧静, 陈凌, 陈克龙, 等. 左乙拉西坦在中老年癫痫患者中的治疗效果以及对骨代谢的影响 [J]. *中国高等医学教育*, 2017(12): 133+142.
Sun HJ, Chen L, Chen KL, *et al*. Therapeutic effect of levetiracetam and its influence on bone metabolism in middle-aged and elderly patients with epilepsy[J]. *China Higher Medical Education*, 2017(12): 133+142.
- [20] Marson A, Burnside G, Appleton R, *et al*. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1363-1374.
- [21] Anthony Marson, Girvan Burnside, *et al*. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1375-1386.
- [22] Husein N, Langlois-Thérien T, Rioux B, *et al*. Medical and surgical treatment of epilepsy in older adults: a national survey[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 900-909.
- [23] Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2022[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2022, 28(2): 500-535.
- [24] Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2025[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2025, 31(1): 125-164.
- [25] Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy?[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2020, 33(2): 185-190.
- [26] Zhang H, Ou Z, Zhang E, *et al*. Efficacy and safety of add-on antiseizure medications for focal epilepsy: a network meta-analysis[J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(4): 1550-1564.
- [27] Peter-Derex L, Philippeau F, Garnier P, *et al*. Safety and efficacy

- of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet Neurology*, 2022, 21(9): 781-791.
- [28] Sadeghi M, Eshraghi M, Akers KG, *et al.* Outcomes of status epilepticus and their predictors in the elderly—A systematic review[J]. *Seizure*, 2020, 81: 210-221.
- [29] Wolcott ZC, Freund BE, Tatum WO, *et al.* Antiseizure medications for primary and secondary seizure prevention after stroke[J]. *Frontiers in Neurology*, 2025, 16: 1648064.
- [30] Kawamura Y, Trinka E, Quinn TJ, *et al.* Pharmacological strategies for preventing post-stroke seizures and epilepsy[J]. *Frontiers in Neurology*, 2026, 16: 1709077.

收稿日期: 2026-05-23 修回日期: 2026-08-13

西诺氨酯的药理机制及临床研究进展



张俊涛^{1,2}, 万丽君^{1,2}, 刘学伍^{1,2}

1. 山东第一医科大学附属省立医院 神经内科 (济南 250022)

2. 山东大学癫痫病学研究所 (济南 250022)

【摘要】 西诺氨酯 (cenobamate, CNB) 是近年来用于成人药物难治性局灶性癫痫的新型抗癫痫发作药物。其药理作用具有双重特点：一方面可调节电压门控钠通道，从而降低神经元异常兴奋性；另一方面可作为 γ -氨基丁酸 A (γ -aminobutyric acid, GABA-A) 受体正向别构调节剂，增强抑制性神经传递。现有多项研究均显示，CNB 可降低局灶性发作频率，并在提高无发作率方面具有一定优势。其常见不良反应主要为中枢神经系统症状。当前，CNB 最明确的临床定位仍是用于成人药物难治性局灶性癫痫；其在儿童、全面性癫痫及特殊癫痫综合征中的应用仍需更多证据支持。本文对 CNB 的药理机制、药代动力学、临床疗效、安全性及临床定位进行综述，以期为其规范化应用提供参考。

【关键词】 西诺氨酯；药物难治性癫痫；局灶性癫痫；抗癫痫发作药物；药理机制

Pharmacological mechanisms and clinical research progress of cenobamate

ZHANG Juntao^{1,2}, WAN Lijun^{1,2}, LIU Xuewu^{1,2}

1. Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250022, China

2. Epilepsy Research Institute of Shandong University, Jinan 250022, China

Corresponding author: LIU Xuewu, Email: snlxw1966@163.com

【Abstract】 Cenobamate is a new antiseizure medication used in recent years for adult drug-resistant focal epilepsy. Its pharmacological effects have two main features: on the one hand, it can regulate voltage-gated sodium channels, thereby reducing abnormal neuronal excitability; on the other hand, it can act as a positive allosteric modulator of γ -aminobutyric acid-A (GABA-A) receptors and enhance inhibitory neurotransmission. Several existing studies have shown that cenobamate can reduce the frequency of focal seizures and has certain advantages in improving seizure freedom rates. Its common adverse reactions are mainly central nervous system symptoms. At present, the clearest clinical position of cenobamate is still its use in adult drug-resistant focal epilepsy. Its application in children, generalized epilepsy, and special epilepsy syndromes still needs more evidence to support it. This article reviews the pharmacological mechanisms, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety, and clinical position of cenobamate, with the aim of providing a reference for its standardized clinical use.

【Key words】 Cenobamate; Drug-resistant epilepsy; Focal epilepsy; Anti-seizure medication; Pharmacological mechanism

癫痫 (epilepsy) 是常见的慢性神经系统疾病之一，中国现存约 1000 万患者群体，其中约 60% 的患者表现为局灶性发作^[1,2]。尽管抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 持续更新，仍有三分之一患者在接受规范治疗后，癫痫发作依然无法得到有效控制，即药物难治性癫痫 (drug resistant epilepsy, DRE)^[3]。对这部分患者，治疗目标不应仅

限于降低发作频率，而应在可耐受前提下尽可能实现无发作，因为持续发作与生活质量下降、损伤风险增加及死亡风险升高密切相关^[4]。

新型 ASMs 西诺氨酯 (cenobamate, CNB) 是小分子四唑烷基氨基甲酸酯类衍生物^[5]。与传统单一机制药物相比，其兼具抑制异常兴奋和增强抑制性神经传递的双重机制^[5]。有综述研究表明，CNB 在药物难治性局灶性癫痫患者中显示出较好的疗效，为临床提供了新的治疗选择^[6]。

本文从药理机制、药代动力学、临床研究证



据、安全性、药物相互作用及临床定位等方面,对 CNB 的现有证据进行系统综述,旨在为临床规范化应用提供科学、严谨的依据。

1 药理机制与药代动力学特征

1.1 双重药理机制

癫痫发作的本质是脑内局部神经网络异常同步化放电,这种病理学过程通常归因于神经元层面“兴奋性”与“抑制性”信号之间的失衡^[7]。CNB 的抗癫痫作用主要通过调节神经突触兴奋与抑制的平衡实现,具体表现为对电压门控钠离子通道和 γ -氨基丁酸 A (γ -aminobutyric acid, GABA-A) 受体的双重特异性调节^[5]。

CNB 选择性抑制电压门控钠通道。传统的钠离子通道阻滞剂(如卡马西平、拉莫三嗪)主要阻滞负责神经元动作电位上升相的瞬时性钠电流(transient sodium current, INaT)^[8]。体外膜片钳电生理研究表明,CNB 对 INaT 的抑制相对有限,而对持续性钠电流(persistent sodium current, INaP)的抑制更为明显^[9]。INaP 被认为参与多种神经元功能,包括调控兴奋性、增强突触后电位,并参与起搏活动、共振、簇状放电及网络振荡^[10]。同时,CNB 对处于失活状态的通道有着更高的结合亲和力,表现为加速失活进程并延缓失活后恢复,显著加速了整体失活动力学^[9]。

另一方面,CNB 是 GABA-A 受体的正向别构调节剂^[11]。但 CNB 作用位点不同于传统苯二氮卓类药物的结合位点,因其正向调节作用不受苯二氮卓类受体拮抗剂氟马西尼的影响^[11]。近年研究揭示,经典苯二氮卓位点位于 α/γ 亚基胞外界面,同时受体尚存在其他可介导别构调节的结构区域,这为理解 CNB 的非苯二氮卓样调节特点提供了结构学依据^[12]。因此,CNB 通过非苯二氮卓结合位点可以有效增强对 GABA-A 的抑制,这为其稳定异常兴奋网络提供了重要机制基础。

1.2 药代动力学特征

CNB 具有适合长期维持治疗的药代动力学特征。CNB 口服吸收良好,吸收率可达 88% 以上,胃肠道吸收过程不受进食状态干扰^[13]。在 50~400mg/d 的治疗剂量范围内,该药物的终末半衰期长达 40~60 小时,支持每日单次给药方案^[14]。较长半衰期有助于减少血药浓度的剧烈波动,但由于 CNB 不良反应与滴定速度和联合用药背景密切相关,临床仍需遵循低起始、缓慢递增的原则,以提高治疗耐受性^[15]。

2 临床研究证据

2.1 随机对照研究证据

CNB 在一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照、剂量反应研究中表现出优异的疗效,18 周双盲期内,接受 100、200 和 400 mg/d 剂量的局灶性癫痫患者发作频率中位数减少率分别为 35.5% ($P=0.0071$)、55.0% ($P<0.0001$) 和 55.0% ($P<0.0001$),而安慰剂组则为 24.0%^[16]。

一项亚洲多中心研究显示,100、200、400 mg/d CNB 均显示良好的疗效,维持期无发作率分别为 12.4%、30.1% 和 52.4%,安慰剂组为 2.6%^[17]。另一项针对中国患者研究同样支持其抗发作疗效,CNB 可较安慰剂更明显降低癫痫发作频率,其中 100、200 和 400 mg/d 组的中位降幅分别为 39.5%、88.0% 和 100.0%,而安慰剂组为 24.6%^[18]。

这些随机对照证据已经表明,CNB 可显著降低成人药物难治性局灶性发作频率,并在实现完全无发作上有着明显的效果。

2.2 长期疗效证据

来自一项随机、双盲、安慰剂对照剂量反应研究的开放标签延长期随访显示,CNB 的疗效随治疗时间延长,发作频率中位降幅进一步增加,在治疗第 43~48 个月时可达 76.1%;24 个月保留率约为 71%^[19]。进一步分析显示,在第 36~48 个月期间,仍有部分患者维持较高水平的发作控制,其中 10.2% 达到完全无发作,24.3% 达到至少 90% 发作减少^[19]。CNB 在长期观察中显示出持续疗效和较高保留率,但长期无发作数据仍受无对照研究设计和药物动态调整等因素的影响。

2.3 真实世界研究证据

真实世界研究进一步补充了 CNB 在常规临床实践中的有效性证据。一项纳入 7 项真实世界研究、共 229 例 DRE 患者的研究显示,CNB 治疗后约 68% 的患者实现发作减少>50%,16.2% 达到无发作^[20]。另一项纳入 475 例接受 CNB 治疗的癫痫患者的真实世界回顾性观察研究结果显示,61.9% 的患者发作频率降低 $\geq 50\%$,16.5% 的患者在观察期最后 3 个月实现无发作^[21]。由此可见,CNB 在真实世界临床实践中维持了较高的发作应答率,并使部分患者实现无发作。

3 安全性与药物相互作用

3.1 常见不良反应

CNB 常见不良反应以中枢神经系统症状为

主,并呈剂量相关,主要包括头晕、嗜睡、病态疲劳及复视等^[19]。恶心等消化道不良反应也相对常见,有研究显示,西诺氨酯组恶心发生率为11.5%,高于安慰剂组的4.6%^[22]。

3.2 严重不良反应

有大型研究报道约8.1%的患者记录到癫痫、肺炎、跌倒和头晕等严重不良事件^[23]。在早期临床研发中,CNB曾在快速滴定且起始剂量为50 mg/d或更高时报道过嗜酸性粒细胞增多和系统性症状的药物反应(DRESS综合征)病例^[24]。但采用12.5 mg/d起始、每2周递增的低起始、缓慢滴定方案后,可有效降低DRESS发生的风险^[25]。此外,CNB可导致QTc间期缩短,因此禁用于家族性短QT综合征患者,并应谨慎与其他可缩短QT间期的药物联合使用^[26]。同时,有病例报告提示,在CNB与丙戊酸合用背景下出现药物性肝损伤发展为急性脑病的相关报道^[27]。因此,临床用药时应结合联合用药、既往肝病史及相关症状,必要时监测肝功能。

3.3 药物相互作用

CNB对细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶系有着双向调节作用。它既是CYP2C19的中度抑制剂,同时也是CYP3A4/5和CYP2B6的诱导剂,而对CYP2C9影响不明显^[28]。因此,CNB可能降低经CYP3A4/5或CYP2B6代谢药物的暴露,例如咪达唑仑和安非他酮;同时可升高CYP2C19底物的暴露,例如奥美拉唑^[28]。在抗癫痫发作药物联合应用中,这种特征具有明确临床意义:CNB可通过抑制CYP2C19增加苯妥英、苯巴比妥及氯巴占活性代谢产物N-去甲基氯巴占的暴露,从而增加不良反应风险^[29];另一方面,由于CYP3A4诱导药物可能增加口服激素避孕失败风险,育龄期女性在使用CNB时,应考虑额外或替代性避孕措施^[30]。联合用药时,专家共识建议在引入CNB时,对氯巴占、苯妥英和苯巴比妥进行减量;拉考沙胺因同属钠通道相关药物,可能出现药效学叠加不良反应,因此在高剂量使用时也需较早减量^[29]。

4 临床定位与研究局限

4.1 当前临床定位

就现有证据而言,CNB最明确的定位是成人局灶性癫痫,尤其适用于一种或多种抗癫痫发作药物治疗后仍控制不佳的患者^[6]。最新发布的《钠离子通道阻滞剂治疗局灶性癫痫的中国专家共识》(2025版)将其列为局灶性癫痫添加治疗的最高级

别推荐(一级证据,A级推荐)^[8]。同时,多项研究显示,CNB在50%发作应答率和无发作率方面显示出相对优势^[31, 32]。

4.2 特殊人群及拓展应用

局灶至双侧强直-阵挛发作(focal to bilateral tonic-clonic seizure, FBTCS)是局灶性癫痫中需要重点关注的发作类型,其发生是癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)主要危险因素之一^[33]。现有研究均表明,CNB对FBTCS具有较强的控制作用^[34, 35]。在一项高活动度、超难治性局灶性癫痫队列中,55.6%的患者实现了FBTCS的完全控制^[34];一项三期多中心开放标签研究中,观察到的FBTCS完全控制比例随用药时间进一步升高^[35]。

对于儿童、全面性癫痫、Dravet综合征(Dravet syndrome, DS)和Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)等特殊人群,CNB现阶段证据仍有限。成人DS患者已有小样本病例报告提示CNB可显著降低癫痫发作频率,但尚不清楚是否所有DS患者均受益^[36]。LGS中也有回顾性研究显示部分患者服用CNB后发作频率下降^[37, 38]。但是,有儿科DS研究提示CNB疗效不足,甚至出现癫痫发作加重^[39]。因此,CNB在特殊人群中的应用目前仍应视为证据有限的拓展性尝试,而非已经确立的标准治疗选择。

4.3 当前研究局限与未来方向

目前,CNB的临床证据仍存在一定局限。首先,尚缺乏其与其他新型抗癫痫发作药物之间的大样本随机对照研究。其次,长期疗效和安全性研究多来自开放标签延长研究及真实世界研究,可能受到选择偏倚、药物剂量调整等因素的干扰。此外,儿童、全面性癫痫、特殊癫痫综合征等方面研究相对不足。未来研究应重点明确其最佳适用人群、治疗时机及长期获益风险平衡。

5 总结

CNB是近年来成人药物难治性局灶性癫痫治疗中备受关注的新型ASMs。其药理学特点在于同时作用于电压门控钠通道和GABA-A受体,既降低异常兴奋性,又增强抑制性调控。现有临床研究大多支持其在降低发作频率和提高无发作率方面具有疗效。与此同时,CNB的应用需重视缓慢滴定、药物相互作用、QTc缩短风险及个体化联合用药。值得注意的是,目前关于CNB的研究内容主要来自成人局灶性癫痫,尤其是药物难治性人群,而不同研究在人群构成、合并用药背景、观察时间及结



局评价方式等方面仍存在一定差异。因此,未来仍需在保证研究质量的前提下,适度拓展研究对象范围,以明确其更广泛的临床适用边界。总体而言,CNB为成人局灶性癫痫,尤其是既往多种ASMs治疗控制不佳的患者,提供了新的治疗选择,但其长期安全性以及在特殊人群中的应用价值,仍需更多研究进一步明确。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 张俊涛:研究构思与总体框架设计、文献检索、初稿撰写。万丽君:资料整理归纳、文献检索、关键内容补充、稿件修改。刘学伍:研究构思与学术指导、关键内容把关、稿件最终定稿。所有作者均已阅读并同意论文最终稿。

参考文献

- [1] Ding D, Zhou D, Sander JW, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- [2] Ioannou P, Foster DL, Sander J W, *et al.* The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(9): e2589.
- [3] Ben-Menachem E, Schmitz B, Kälviäinen R, *et al.* The burden of chronic drug-refractory focal onset epilepsy: Can it be prevented[J]? *Epilepsy Behav*, 2023, 148: 109435.
- [4] Rosenfeld WE. Epilepsy medication management: Addressing common treatment barriers to adopting cenobamate and other new antiseizure medications[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(Suppl 1): 38-48.
- [5] Sankar R, Ferrari L, Kamin M. Exploration of the mechanism of action of cenobamate[J]. *Seizure*, 2026, 134: 79-85.
- [6] Brigo F, Lattanzi S. Cenobamate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 8(8): Cd014941.
- [7] Kamaraj AK, Szuromi MP. Modelling dysfunction-specific interventions for seizure termination in epilepsy[J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2025, 12(1): 9.
- [8] Yan R, Zhang H, Hong Z, *et al.* Sodium channel blockers for the treatment of focal epilepsy: A Chinese expert consensus[J]. *Seizure*, 2025, 127: 105-114.
- [9] Nakamura M, Cho JH, Shin H, *et al.* Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 175-182.
- [10] Müller P, Draguhn A, Egorov AV. Persistent sodium currents in neurons: potential mechanisms and pharmacological blockers[J]. *Pflügers Arch*, 2024, 476(10): 1445-1473.
- [11] Sharma R, Nakamura M, Neupane C, *et al.* Positive allosteric modulation of GABA(A) receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173117.
- [12] Kim JJ, Gharpure A, Teng J, *et al.* Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines[J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 303-308.
- [13] Steinhoff BJ, Georgiou D, Dietmann D, *et al.* Cenobamate plasma levels in patients with epilepsy: correlation with efficacy and tolerability[J]? *J Clin Med*, 2024, 13(10): e10256.
- [14] Yang E, Sunwoo J, Huh KY, *et al.* Pharmacokinetics and safety of cenobamate, a novel antiseizure medication, in healthy Japanese, and an ethnic comparison with healthy non-Japanese[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(2): 490-500.
- [15] Rissardo J, Fornari Caprara AL. Cenobamate (YKP3089) and drug-resistant epilepsy: a review of the literature[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(8): 12-16.
- [16] 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[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 38-48.
- [17] 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[J]. *Epilepsia*, 2026, 67(2): 660-672.
- [18] Yu P, Wu X, Cui L, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive cenobamate in chinese participants with focal seizure[J]. *Adv Ther*, 2026, 43(2): 688-709.
- [19] Klein P, Aboumatar S, Brandt C, *et al.* Long-term efficacy and safety from an open-label extension of adjunctive Cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures[J]. *Neurology*, 2022, 99(10): e989-e998.
- [20] Makridis KL, Kaindl AM. Real-world experience with cenobamate: a systematic review and meta-analysis[J]. *Seizure*, 2023, 112: 1-10.
- [21] Bosak M, Podraza H, Włoch-Kopeć D, *et al.* Efficacy and safety of Cenobamate: a multicenter, retrospective evaluation of real-world clinical practice[J]. *Seizure*, 2025, 130: 25-31.
- [22] Chung SS, French JA, Kowalski J, *et al.* Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures[J]. *Neurology*, 2020, 94(22): e2311-e2322.
- [23] Sperling M R, Klein P, Aboumatar S, *et al.* Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1099-1108.
- [24] Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratosa JM, *et al.* Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive cenobamate for the treatment of focal epilepsy—expert opinion[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 123: 108270.
- [25] Ferrari L, Rosenfeld WE, Kamin M. A global update on cenobamate based on real-world experience in over 100 000 patients[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 1149-1150.
- [26] Darpó B, Sager PT, Xue H, *et al.* A Phase 1 Clinical study evaluating the effects of cenobamate on the QT interval[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(4): 523-534.
- [27] Giannelli T, Falcicchio G. Drug-induced liver injury during valproic acid and cenobamate coadministration: a direct consequence or an unforeseen event[J]? *Neurol Sci*, 2025, 46(3): 1419-1420.
- [28] Greene SA, Kwak C, Kamin M, *et al.* Effect of cenobamate on the single-dose pharmacokinetics of multiple cytochrome P450 probes using a cocktail approach in healthy subjects[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(4): 899-911.
- [29] Smith MC, Klein P, Krauss GL, *et al.* Dose adjustment of



- concomitant antiseizure medications during Cenobamate treatment: expert opinion consensus recommendations[J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(4): 1705-1720.
- [30] Sunaga T, Cicali B, Schmidt S, *et al.* Comparison of contraceptive failures associated with CYP3A4-inducing drug-drug interactions by route of hormonal contraceptive in an adverse event reporting system[J]. *Contraception*, 2021, 103(4): 222-224.
- [31] Privitera M, Richy FF, Schabert VF. Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 126: 108429.
- [32] Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, *et al.* Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Drugs*, 2022, 82(2): 199-218.
- [33] Cutillo G, Tolba H, Hirsch LJ. Anti-seizure medications and efficacy against focal to bilateral tonic-clonic seizures: a systematic review with relevance for SUDEP prevention[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 117: 107815.
- [34] Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, *et al.* Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: a "real-world" retrospective study[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(5): 1225-1235.
- [35] Rosenfeld WE, Ferrari L, Kamin M. Efficacy of cenobamate by focal seizure subtypes: Post-hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study[J]. *Epilepsy Res*, 2022, 183: 106940.
- [36] Makridis KL, Friedo AL, Kellinghaus C, *et al.* Successful treatment of adult Dravet syndrome patients with cenobamate[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(12): e164-e171.
- [37] Keough K, Romick A. Cenobamate for adjunctive treatment in adult and pediatric patients with refractory Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective chart review[J]. *Neurol Ther*, 2025, 14(4): 1685-1694.
- [38] Falcicchio G, Lattanzi S, Negri F, *et al.* Treatment with cenobamate in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome: a case series[J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 125.
- [39] Cagigal R, Romero-del-Rincon C, Fernandez-Perrone A, *et al.* Lack of effectiveness and seizure worsening with cenobamate in pediatric patients with Dravet syndrome[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(6): e83-e89.

收稿日期: 2026-05-04 修回日期: 2026-05-27

• 综 述 •

癫痫共患注意缺陷多动障碍发病机制研究进展

王千禧¹, 李振光²

1. 湖南中医药大学 (长沙 410208)

2. 湖南省第二人民医院 (湖南省脑科医院) 癫痫中心 (长沙 410007)

【摘要】 癫痫与注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 在儿科人群中呈现高度共患, 全球癫痫患儿中 ADHD 的共病率介于 13% ~ 70%。癫痫共患 ADHD 可显著加重认知功能损伤, 降低生活质量与治疗依从性, 给家庭和社会带来沉重负担。为系统梳理其发病机制进展, 本文检索 2018—2026 年 PubMed、Web of Science、CNKI 等数据库中的高质量临床与基础研究。结果显示, 该共病机制复杂多元, 涉及神经递质系统失衡、共同遗传易感因素、脑结构与功能网络异常、神经炎症与氧化应激过程, 以及下丘脑-垂体-肾上腺轴和线粒体功能障碍等多通路协同作用, 最终导致中枢神经网络兴奋-抑制稳态的破坏。本综述从多维度整合癫痫共患 ADHD 的发病机制、治疗策略与研究争议, 旨在为临床精准诊疗、早期干预及后续基础研究提供理论参考。

【关键词】 癫痫; 注意缺陷多动障碍; 共病; 发病机制; 神经递质; 遗传; 神经影像

Recent advances in research on the pathogenesis of co-occurring epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder

WANG Qianxi¹, LI Zhenguang²

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Epilepsy Center, Hunan Brain Hospital, the Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China

Corresponding author: LI Zhenguang, Email: 405291204@qq.com

【Abstract】 Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are highly comorbid in the pediatric population, with a comorbidity rate of ADHD among children with epilepsy ranging from 13% to 70% worldwide. The co-occurrence of epilepsy and ADHD can significantly exacerbate cognitive impairment, reduce quality of life and treatment adherence, and impose a heavy burden on families and society. To systematically review advances in the pathogenesis of this co-morbidity, this study searched high-quality clinical and basic research articles published between 2018 to 2026 in databases such as PubMed, Web of Science, and CNKI. The results indicate that the mechanisms underlying this comorbidity are complex and multifaceted, involving imbalances in neurotransmitter systems, shared genetic susceptibility factors, abnormalities in brain structure and functional networks, neuroinflammation and oxidative stress processes, as well as the synergistic interaction of multiple pathways such as the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and mitochondrial dysfunction, ultimately leading to the disruption of the excitatory-inhibitory homeostasis of the central nervous system. This review integrates the pathogenesis, treatment strategies, and research controversies surrounding the co-occurrence of epilepsy and ADHD from multiple perspectives, aiming to provide a theoretical framework for precision diagnosis and treatment, early intervention, and future basic research.

【Key words】 Epilepsy; Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Comorbidity; Pathogenesis; Neurotransmitters; Genetics; Neuroimaging

癫痫是以反复发作性脑功能异常为特征的异质性神经系统疾病, 其病因多样, 包括结构性脑损

伤、单基因或多基因变异等^[1, 2]。注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是一种以持续性注意力不集中、多动和冲动为核心症状的神经发育障碍, 临床可分为注意力不集中型 (ADHD-I)、多动/冲动型 (ADHD-HI) 及混合型 (ADHD-C), 其中 ADHD-I 最为常见^[3]。两者均为

DOI: 10.7507/2096-0247.202604014

基金项目: 湖南省自然科学基金 (2024JJ9353); 湖南省卫生健康委项目 (20254222)

通信作者: 李振光, Email: 405291204@qq.com



儿童期高发的神经发育障碍,且常呈现共患关系。全球儿童青少年癫痫患病率约为0.9%,其中13%~70%的癫痫患儿同时符合ADHD诊断标准^[4]。癫痫共患ADHD的发病机制复杂,涉及遗传、神经生物学、脑结构、神经炎症及环境等多因素交互作用^[5]。研究提示其核心病理机制可能包括神经递质系统[尤其是多巴胺与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)]失衡、神经炎症通路[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)异常]以及结构性脑网络损伤,三者协同作用最终导致中枢神经网络兴奋-抑制稳态的破坏^[4, 6, 7]。遗传学研究进一步发现,癫痫与ADHD的风险位点及多基因风险评分存在重叠,提示两者具有部分共享的遗传易感基础^[8]。该共患状态不仅加重患儿的认知功能损害,还显著降低其生活质量与治疗依从性,增加家庭经济与照护负担,且部分患者的症状可持续至成年期^[5, 7, 9, 10]。近年来,随着基因测序、神经影像及电生理监测等技术的发展,研究人员对癫痫共患ADHD的发病机制开展了系统深入的探索。然而,目前两者共患的具体分子机制与病理生理过程尚未完全阐明,其因果关系、相互作用模式以及抗癫痫药物与中枢兴奋剂的相互影响等关键问题仍存在争议。本综述系统整合了近期国内外关于癫痫与ADHD共患发病机制的研究进展与争议,旨在为临床医师及时识别并精准诊治该类共患患者提供理论依据,并为相关基础研究与临床实践提供参考。需要指出的是,不同癫痫亚型与ADHD亚型之间的共患机制及临床特征可能存在异质性,有待后续分层研究进一步阐明。

1 神经生化机制:神经递质失衡的核心作用

大脑神经递质系统的平衡是保障神经功能、认知与行为正常调控的基础。癫痫与ADHD共病的重要病理生理基础表现为多巴胺(dopamine, DA)、GABA、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等关键神经递质的分泌与功能异常,此类异常在两种疾病中具有协同效应,共同推动疾病进展。

1.1 多巴胺与去甲肾上腺素系统

ADHD的发生与儿茶酚胺类神经递质功能异常密切相关,其中DA和NE对前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)的调节作用尤为重要。PFC作为执行功能相关的核心脑区,参与工作记忆、注意力维持及冲动控制,其功能高度依赖DA和NE的精确调节^[11, 12]。近年研究指出,ADHD

的病理表现主要为PFC内儿茶酚胺系统失调,尤其是DA和NE信号调控异常^[13]。神经环路层面,中脑-皮层DA通路对认知调控具有重要作用,DA信号可调控皮层功能网络结构,并直接影响注意与执行功能,提示该通路异常可能是ADHD及其共病(如癫痫)的重要神经生物学基础^[14]。动物研究表明,癫痫模型可造成儿茶酚胺系统功能紊乱,并诱发与ADHD相似的行为特征,这一过程与PFC的NE传递障碍密切相关^[7, 13]。

癫痫发作可通过反复异常放电及神经网络重塑影响中脑-皮层DA系统,导致DA能神经传递功能下降或紊乱,从而参与注意缺陷、多动及冲动行为等ADHD核心症状的发生与加重^[5]。已有研究显示,DA系统对调节皮层和丘脑神经元的兴奋性具有重要作用,其功能异常可能削弱大脑调控异常放电的能力,增加癫痫发作的易感性^[15]。NE系统在调节觉醒水平及神经网络稳定性方面同样发挥关键作用,其功能异常可进一步影响皮层对异常电活动的抑制能力^[16]。流行病学及系统综述研究指出,ADHD与癫痫之间存在显著的双向关联:癫痫患者中ADHD的患病率显著升高,而ADHD患者发生癫痫的风险亦随之增加,提示两者可能通过共同的神经递质及神经网络异常形成相互促进的病理循环^[7, 17]。治疗方面,哌甲酯作为一线治疗药物,通过抑制多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)和去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter, NET),提高突触间隙中DA和NE的水平,从而改善前额叶皮层功能,缓解ADHD症状^[18, 19]。需要注意的是,多项研究表明哌甲酯在癫痫患者中总体安全,且可能通过改善皮层调控功能对发作产生间接影响,但在治疗初期或高剂量条件下,仍需谨慎评估其对神经兴奋性的潜在作用^[7, 20, 21]。上述证据表明,DA与NE系统在前额叶皮层的协同调节作用构成癫痫与ADHD共病的关键神经生物学基础,其功能失衡通过影响皮层的抑制能力及神经网络的稳定性,共同推动两种疾病的发生与发展。

1.2 γ -氨基丁酸与5-羟色胺

GABA是中枢神经系统最主要的抑制性神经递质,其核心生理作用为限制神经元过度兴奋、维持大脑兴奋-抑制(excitation/inhibition, E/I)稳态。GABA功能异常既是癫痫发作的核心病理机制,也直接参与ADHD的发病进程^[22-25]。癫痫共患ADHD患者普遍存在GABA合成不足及受体表达下调,该改变直接导致中枢抑制性神经传导效率下降、大脑整体兴奋性异常升高,既易诱发癫痫样放电与癫痫

发作,也会直接损伤皮层注意力调控与行为抑制功能,诱发并加重 ADHD 的核心症状^[26, 27]。LGI2 基因缺失可直接引发 GABA 能中间神经元功能缺陷及抑制性神经回路调控失衡,在诱发海马神经网络癫痫样电活动的同时引起注意缺陷多动障碍样行为表型^[28]; *SLC6A1* 基因突变会干扰 GABA 的突触再摄取过程,降低突触间隙 GABA 有效浓度,进一步加重大脑兴奋-抑制失衡,显著提升两种疾病共患的风险^[29, 30]。丙戊酸是增强 GABA 能抑制作用的抗癫痫药物,以及左乙拉西坦通过调节突触递质释放和神经网络兴奋性发挥作用的药物,可恢复异常神经网络活动影响癫痫发作及部分行为认知表现。这些临床观察进一步提示,兴奋-抑制平衡障碍可能是癫痫与 ADHD 共患的重要病理基础^[4, 31]。

此外,5-HT 系统也参与 ADHD 的发病进程,尤其在冲动控制、情绪调节相关症状的发生中发挥关键作用^[32]。反复癫痫发作可进一步损害 5-HT 能神经元、加剧 5-HT 分泌不足,从而促进癫痫与 ADHD 共患的发生及病程迁延^[33]。

2 遗传学与分子生物学机制

癫痫与 ADHD 均具有明显的家族遗传倾向,且二者共享部分遗传易感基因,提示遗传因素可能是二者共患的核心驱动力之一。

2.1 单基因与多基因变异

近年来,富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 2 (leucine-rich glioma inactivated 2, *LGI2*) 基因成为癫痫共患 ADHD 研究的热点基因。*LGI2* 在小鼠海马发育过程中呈低到高表达,并主要定位于海马的 GABA 能中间神经元^[28]。海马切片培养显示,*LGI2* 缺失可诱发发育期海马网络发作样活动并改变放电模式;成年 *LGI2* 缺失小鼠出现空间反转学习受损与认知灵活性下降,表现出类似注意及执行控制相关的 ADHD 行为表型^[28]。此外,Zhou 等^[34]研究表明,*Med23* 缺陷可介导齿状回畸形,*Med23* 条件性敲除小鼠可表现出多动、注意力不集中、冲动、感觉门控异常及工作记忆缺陷等典型 ADHD 核心表型,为 *Med23* 参与癫痫-ADHD 共患的机制研究提供了重要动物实验依据。

除单基因高外显率模型外,癫痫与 ADHD 在群体层面亦存在共享的常见变异遗传基础。多项全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 报道癫痫与 ADHD 之间存在显著遗传相关^[35]。在功能缺失变异层面,多种神经发育性癫痫

相关基因可同时导致癫痫表型及注意/行为调控受损,其中与抑制性传递直接相关的代表基因为 *SLC6A1* (编码 GABA 转运体 GAT-1)^[29]。*SLC6A1*/*GAT-1* 负责抑制性突触间隙内 GABA 的再摄取;*SLC6A1* 变异与儿童期起病癫痫及多谱系神经发育问题相关,并在细胞、分子层面表现为 GAT-1 功能、表达及定位异常^[29]。Poliquin 等^[36]进一步表明,特定 *SLC6A1* 错义变异可同时出现癫痫与 ADHD 表型,并伴随 *GAT-1* 部分功能缺失相关的分子缺陷。除 GABA 转运体外,突触调控基因 *IQSEC2* 的致病变异也与婴幼儿及儿童期癫痫、严重智力障碍及自闭谱系相关,提示其可能通过影响突触功能间接参与癫痫与 ADHD 的共患机制^[37]。

2.2 基因-基因与基因-环境交互作用

癫痫与 ADHD 共患的遗传模式具有高度复杂性,主要体现为多基因累加效应而非单一基因致病。ADHD 与癫痫表现出显著的正向遗传相关,两者共享致病变异及重叠的基因组风险位点,提示存在共同的致病脑区及发育起源,包括大脑皮层、黑质、杏仁核及海马体^[38]。在候选易感通路中,多巴胺受体基因 *DRD4* 与 *DRD5* 已被认定与 ADHD 密切相关:*DRD4* 的 7-重复和 5-重复等位基因及 *DRD5* 的 148-bp 等位基因可增加患病风险,而部分亚型具有保护效应,体现了多巴胺系统失衡在 ADHD 发病中的核心地位^[39]。由于癫痫与 ADHD 共病率高且遗传背景高度重叠,两者共同以神经递质调控异常为核心途径^[7, 40]。基因网络富集分析进一步验证,*DRD4* 在 ADHD 及其共病模块中发挥枢纽作用^[41, 42]。尽管 *SCN1A* 与 DA 通路直接相互作用的证据尚有限,但神经递质信号重塑及离子通道兴奋性异常已被视为介导二者共病的关键生物学过程^[7, 41],有待后续多组学与靶向验证进一步厘清因果网络。

在基因-环境交互层面,遗传易感性需与不良环境暴露共同作用方能有效提高癫痫与 ADHD 共病的发生风险。早产、极早产及极低出生体重可干扰大脑发育成熟度,显著增加 ADHD 与癫痫共病的可能性^[43]。Anderson 等^[43]通过个体参与者数据荟萃分析发现,极早产/极低出生体重儿 ADHD 临床确诊率显著高于足月健康对照组。除早产及低体重外,围产期缺氧缺血相关指标亦是 ADHD 的独立高危因素^[44]。丹麦全国队列研究显示,阿普加评分低于 7 分及脐带血 pH 低于 7.20 可显著增加 ADHD 发病风险^[44]。在后天危险因素中,以儿童期创伤性脑损伤为代表的新近获得性脑损伤既是获

得性癫痫的重要危险因素,也与后续 ADHD 诊断发生率的升高相关。Asarnow 等^[45]通过荟萃分析全面证实了儿童创伤性脑损伤与后续 ADHD 临床诊断的关联。环境危险因素可通过干扰神经发育、加剧环路兴奋性失衡,与遗传易感性共同放大共病风险;但环境因素的因果作用、与遗传的交互方式及最佳干预时机仍有待前瞻性队列与因果推断研究进一步明确。

3 神经影像学机制研究进展

3.1 大脑结构异常

在癫痫共患 ADHD 的神经影像学研究中,值得强调的不是单一脑区体积的改变,而是与症状维度紧密关联的额叶-丘脑-基底节回路及海马相关网络的系统性异常。癫痫(尤其是颞叶癫痫)已被视为以海马为核心病变部位、并广泛影响分布式皮层和白质网络的系统性疾病。一项多中心病例对照研究显示,白质微结构改变及皮层萎缩分别与海马萎缩区域的正向和负向功能连接模式相对应,提示颞叶癫痫本质上是网络性疾病,治疗靶点不应局限于海马局部病灶^[46]。颞叶癫痫内部的结构异常存在显著异质性^[47]。基于机器学习的影像分型研究识别出海马主导型和皮层主导型等不同萎缩轨迹,这些轨迹与病程进展及癫痫临床特征存在差异;皮层主导型轨迹可从额叶等新皮层起始,进而累及海马与丘脑^[47]。

在 ADHD 相关领域,结构影像学同样强调效应量较小但可重复的额叶相关改变。一项多中心校正扫描偏差的研究指出,儿童 ADHD 在眶额叶、额下回、额中回等多个额叶区域存在体积差异^[48]。结构网络层面研究显示,ADHD 具有显著异质性,可划分为不同亚型,其主要差异集中于眶额叶-前扣带-苍白球及内侧前额叶-苍白球相关的结构网络指标,且与症状谱及临床发展情况相关联^[49]。癫痫与 ADHD 共病可能更易表现为额叶执行控制系统、丘脑-基底节回路及海马相关网络的结构与功能网络偏离,而注意调节、抑制控制及发作网络传播在理论上共享这些偏离的关键节点。

3.2 大脑功能连接异常

在 ADHD 静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究中,最具一致性的发现并非注意网络自身功能减弱,而是默认模式网络(default mode network, DMN)与任务阳性网络之间拮抗关系的显著下降。Norman 等^[50]开展的大样本荟萃分析显示,ADHD 诊断与 DMN 及

背侧注意网络之间反相关强度减弱显著相关,该结果与 ADHD 的默认模式干扰模型高度吻合,同时指出总体效应量较小。Cortese 等^[51]的高质量荟萃分析发现,ADHD 静息态 fMRI 研究在全脑水平未呈现突出的空间收敛性;尽管多数研究指出 ADHD 存在脑网络功能连接异常,但不同研究报告的高连接与低连接脑区存在差异,样本特征、实验方法及疾病自身异质对异常连接的方向和具体定位具有高度影响。

癫痫领域,DMN 异常是近年来的重要进展之一。Li 等^[52]在儿童癫痫静息态 fMRI 中发现,不同癫痫亚型在 DMN 内部的静态与动态连接均存在下降,并报告不同亚型呈现不同的 DMN 连接扰动模式。结合网络疾病视角,癫痫发作及发作间期异常放电可干扰全脑分布式网络的连接强度与拓扑组织,这为癫痫病程可能进一步加剧注意与抑制控制系统功能不稳定性的假说提供了可检验的影像学依据^[46]。ADHD 的一个重要神经网络特征是 DMN 与背侧注意网络、腹侧注意网络等任务阳性网络之间的功能分离减弱,即二者之间正常的反相关关系减弱;而癫痫则以致痫灶(如海马)为核心的白质-皮层网络重构及 DMN 连接异常为主要特征。当癫痫与 ADHD 共病时,二者可能在相同的控制与注意网络节点产生叠加或交互效应,但该推测仍有待基于癫痫共病 ADHD 的同一队列影像研究进一步验证^[50]。

4 其他相关机制

4.1 炎症反应与氧化应激

现有研究指出,脑炎症与癫痫发作互为因果:反复癫痫发作可诱发脑内局部炎症反应,激活星形胶质细胞和小胶质细胞,释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子,这些促炎因子通过刺激谷氨酸释放并增强突触后兴奋性,加剧神经元毒性,该过程与 ADHD 的发生发展密切相关^[53]。多项荟萃分析显示,ADHD 儿童外周血中 IL-6 水平显著升高、TNF- α 水平降低^[54];成人 ADHD 则可区分为高炎症与低炎症亚型,其中高炎症组与慢性压力水平升高密切相关^[55]。ADHD 伴随的慢性炎症可提高神经元兴奋性、增加癫痫发作风险,反之癫痫发作释放的炎症因子又会进一步加剧神经损伤和神经递质失衡,从而形成炎症与癫痫的恶性循环。已有研究证实,反复炎症与神经损伤的相互作用持续



推动病情加重^[53]。

炎症反应常伴随氧化应激增强,二者协同参与神经元损伤。过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)和自由基可直接氧化神经细胞中的脂质、蛋白质和DNA,破坏中枢神经系统酶和神经递质受体功能,削弱GABA介导的抑制作用^[56, 57]。Frantseva等^[56]研究证实,ROS模拟物过氧化氢(H₂O₂)可显著减少抑制性突触后电位,直接证明ROS能够削弱大脑的抑制调节功能,间接参与癫痫发作的调控。

4.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴与线粒体功能

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴作为核心应激调控系统,其功能失调与癫痫密切相关。HPA轴过度激活可能是癫痫的发病机制之一,癫痫患者(尤其是颞叶癫痫)常表现为基础状态及应激状态下皮质醇水平升高^[58]。与此相反,Chang等^[59]的荟萃分析显示,ADHD儿童的基线皮质醇水平显著低于健康对照,提示存在HPA轴低活性。值得注意的是,癫痫可诱发HPA轴高激活,而癫痫患者血清皮质醇升高与认知功能呈负相关,但两者HPA轴活性的交互效应尚待进一步研究^[60]。长期高皮质醇水平可对脑区神经元造成损伤,动物实验与临床观察表明,过量糖皮质激素会加剧海马、额叶等脑区的神经元损伤并提高神经元兴奋性,可能损害注意力及行为调控相关脑区功能,从而参与二者病理关联的形成^[58, 60]。癫痫与持续应激状态可损伤应激调节脑区,引发HPA轴功能紊乱,而HPA轴异常又通过高皮质醇状态诱发癫痫、加重ADHD症状,形成恶性循环,揭示了压力-癫痫相互作用的内在机制^[58]。

线粒体作为神经元能量代谢与活性氧生成的关键场所,其功能障碍可能是二者共病的分子基础之一。线粒体功能异常可导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成不足、GABA介导的抑制作用减弱,从而降低癫痫发作阈值^[61]。目前相关研究仍较有限,多为推测及动物实验,未来需要更多临床及机制实验明确线粒体在共病中的具体作用。

5 总结与展望

本综述进一步表明,儿童及青少年癫痫患者中ADHD的共病率显著高于普通人群,是临床实践中易被忽视且疾病负担较重的常见神经发育共病之一。ADHD的存在不仅可加重患儿在注意维持、学习效率、行为调控及社会适应等方面的功能损害,还可能影响整体治疗依从性与长期生活质量。因此,在癫痫常规诊疗过程中加强ADHD的

主动筛查、规范评估与早期识别,具有重要的临床意义。现有研究提示,癫痫与ADHD之间可能存在一定程度的共享神经生物学基础。兴奋-抑制失衡可能是连接二者的关键病理环节,主要表现为DA、NE调节异常及GABA能抑制功能不足。特定基因变异、额叶-丘脑-基底节环路及DMN发育异常、神经炎症反应激活和HPA轴应激调控失衡等因素,可能共同参与癫痫共患ADHD的发生与发展。尽管现有证据提示二者在遗传易感性与神经网络层面存在一定重叠,但总体遗传相关性尚不足以完全解释其高共病率,提示癫痫共患ADHD更可能是遗传、发育、神经递质及环境因素共同作用的结果,而非由单一共同机制所驱动。

当前该领域仍存在若干不足。首先,多数证据来源于横断面研究、回顾性观察及动物模型,难以明确癫痫与ADHD共病的时间顺序与因果关系,亦难以区分共同病因、双向影响与疾病进展继发效应之间的边界。其次,不同研究在人群构成、癫痫综合征类型、ADHD诊断标准、评估工具及随访设计等方面存在较大异质性,限制了结果的可比性与外推性。再次,尽管围绕分子机制、细胞事件和脑网络异常的假说不断增多,但能够在体、动态、纵向揭示“分子改变—脑环路异常—临床表型”连续链条的直接证据仍较为缺乏。未来研究需依托多中心、前瞻性、大样本纵向队列,结合多组学、多模态神经影像、脑电及神经心理评估,系统识别癫痫共患ADHD的核心机制、危险因素及发育轨迹,并建立更贴近临床真实表型的共病模型。值得注意的是,人工智能(artificial intelligence, AI)的发展为该领域提供了新的方法学路径。其意义不仅在于提高单一指标的识别效率,更在于能够整合脑电、结构/功能影像、电子病历、可穿戴设备信号及认知行为数据,在同一分析框架下实现高危个体筛查、客观辅助评估、共病风险预测与纵向管理^[62-67]。多模态与多变量建模有望从传统统计方法难以捕捉的复杂高维数据中提取潜在表型、候选数字生物标志物及脑-行为关联模式,从而为识别癫痫与ADHD可能共享的神经网络异常和发育机制提供新的研究线索^[49, 62, 63, 68, 69]。需要强调的是,目前这一层面的证据仍主要来源于癫痫或ADHD的分领域研究,直接面向癫痫共患ADHD专门队列的高质量研究仍显不足,关于共享生物标志物的认识更宜视为候选性发现,而非已被充分证实的定论^[62, 66, 67, 70, 71]。从转化应用角度看,AI在癫痫领域可用于发作检测、连续监测及临床决策支持;在ADHD领域可用于多模态特征提取、

客观辅助识别及异质性分层^[49, 62, 65, 67, 69-71]。然而,当前文献中直接面向癫痫共患 ADHD 人群、并经过多中心外部验证的专门 AI 模型仍明显不足;即便在更广义的 ADHD 预测研究中,真正完成外部验证并具备临床实施基础的模型比例亦较低^[66]。未来应重点构建面向共病人群的可解释、可泛化、可迁移的 AI 模型,推进跨中心数据标准化、统一结局指标及真实世界前瞻性验证,使人工智能真正服务于标准化筛查、精准分型与全程管理,最终改善患者的远期认知结局与生活质量。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 王千禧和李振光在论文构思、稿件撰写、文章修改、质量控制、审阅修改等方面进行了合理分工。

参考文献

- [1] Karadag N, Shadrin AA, O'Connell KS, *et al.* Identification of novel genomic risk loci shared between common epilepsies and psychiatric disorders[J]. *Brain*, 2023, 146(8): 3392-3403.
- [2] Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, *et al.* Early childhood epilepsies: Epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants[J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2879-2891.
- [3] Ono KE, Bearden DJ, Lee SM, *et al.* Interventions for ADHD in children & adolescents with epilepsy: A review and decision tree to guide clinicians[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 135: 108872.
- [4] 王丽君, 张心怡, 刘墨. 儿童及青少年癫痫共患注意缺陷多动障碍的研究进展[J]. *儿科学杂志*, 2025, 31(8): 53-57.
Wang LJ, Zhang XY, Liu Z. Research progress on epilepsy comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents[J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2025, 31(8): 53-57.
- [5] Yadav SK, Bhat AA, Hashem S, *et al.* Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Translational Psychiatry*, 2021, 11(1): 349.
- [6] 李娟, 姚宝珍. 癫痫共患注意缺陷多动障碍发病机制与治疗的研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63(3): 96-100.
Li J, Yao BZ. Research progress on pathogenesis and treatment of epilepsy complicated with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Shandong Medical Journal*, 2023, 63(3): 96-100.
- [7] Fan HC, Chiang KL, Chang KH, *et al.* Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: connection, chance, and challenges[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(6): 5270.
- [8] Ahlqvist VH, Dardani C, Madley-Dowd P, *et al.* Psychiatric comorbidities in epilepsy: population co-occurrence, genetic correlations and causal effects[J]. *General Psychiatry*, 2024, 37(1): e101201.
- [9] Ulriel-Sibony S, Chernuha V, Tokatly Latzer I, *et al.* Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: an overview of etiology, prevalence, and treatment[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2023, 17: 1021605.
- [10] Park KJ, Kim MJ, Yum MS, *et al.* Clinical and neuropsychological characteristics of children with epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2021, 91: 325-331.
- [11] Dela Peña I, Shen G, Shi WX. Droxidopa alters dopamine neuron and prefrontal cortex activity and improves attention-deficit/hyperactivity disorder-like behaviors in rats[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 892: 173826.
- [12] Carboni E. Adolescent stress differentially modifies dopamine and norepinephrine release in the medial prefrontal cortex of adult rats[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2024, 134: 111055.
- [13] Inagaki R, Kita S, Niwa N, *et al.* Aberrant extracellular dopamine clearance in the prefrontal cortex exhibits ADHD-like behavior in NCX3 heterozygous mice[J]. *The Febs Journal*, 2025, 292(2): 426-444.
- [14] Islam KUS, Meli N, Blaess S. The development of the mesoprefrontal dopaminergic system in health and disease[J]. *Frontiers in Neural Circuits*, 2021, 15: 746582.
- [15] Brodovskaya A, Kapur J. Anticonvulsant dopamine type 2 receptor agonist activates inhibitory parvalbumin interneurons[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(9): e147-e152.
- [16] Li B, Sun Q, Ding F, *et al.* Anti-seizure effects of norepinephrine-induced free fatty acid release[J]. *Cell Metabolism*, 2025, 37(1): 223-238. e5.
- [17] Holmes GL. Drug treatment of epilepsy neuropsychiatric comorbidities in children[J]. *Paediatric drugs*, 2021, 23(1): 55-73.
- [18] Tomasi D, Manza P, Demiral ŞB, *et al.* Methylphenidate reorganizes cortical hierarchy through dopaminergic modulation[J]. *Nature Communications*, 2025, 17: 791.
- [19] Nugiel T, Fogleman ND, Lyons MG, *et al.* Methylphenidate stabilizes dynamic brain network organization during tasks probing attention and reward processing in stimulant-naïve children with ADHD[J]. *Translational Psychiatry*, 2025, 15: 488.
- [20] Salpekar JA, Ertenu DD. Common ground: we can comprehensively treat pediatric epilepsy and psychiatric comorbidities[J]. *Epilepsy Currents*, 2024, 24(6): 381-386.
- [21] Eaton C, Yong K, Walter V, *et al.* Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022, 2022(7): CD013136.
- [22] Perucca E, Bialer M, White HS. New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: I[J]. Role of GABA as a modulator of seizure activity and recently approved medications acting on the GABA system[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(9): 755-779.
- [23] Wen Y, Dong Z, Liu J, *et al.* Glutamate and GABAA receptor crosstalk mediates homeostatic regulation of neuronal excitation in the mammalian brain[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 340.
- [24] Ferranti AS, Luessen DJ, Niswender CM. Novel pharmacological targets for GABAergic dysfunction in ADHD[J]. *Neuropharmacology*, 2024, 249: 109897.
- [25] Cediell ML, Stawarski M, Blanc X, *et al.* GABBR1 monoallelic de novo variants linked to neurodevelopmental delay and epilepsy[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2022, 109(10): 1885-1893.



- [26] Aroniadou-Anderjaska V, Figueiredo TH, De Araujo Furtado M, *et al.* Alterations in GABAA receptor-mediated inhibition triggered by status epilepticus and their role in epileptogenesis and increased anxiety[J]. *Neurobiology of Disease*, 2024, 200: 106633.
- [27] Mamiya p C, Richards TL, Edden RAE, *et al.* Reduced glx and GABA inductions in the anterior cingulate cortex and caudate nucleus are related to impaired control of attention in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(9): 22.
- [28] Savonlehto T, Nevalainen E, Kukko-Lukjanov TK, *et al.* Lgi2-deficient mice manifest epileptiform activity in the developing hippocampal network and ADHD-like behavioural comorbidity in adulthood[J]. *Experimental Neurology*, 2026, 396: 115541.
- [29] Stefanski A, Pérez-Palma E, Brünger T, *et al.* SLC6A1 variant pathogenicity, molecular function and phenotype: a genetic and clinical analysis[J]. *Brain*, 2023, 146(12): 5198-5208.
- [30] Mermer F, Poliquin S, Zhou S, *et al.* Astrocytic GABA transporter 1 deficit in novel SLC6A1 variants mediated epilepsy: Connected from protein destabilization to seizures in mice and humans[J]. *Neurobiology of disease*, 2022, 172: 105810.
- [31] Akyüz E, Köklü B, Ozenen C, *et al.* Elucidating the potential side effects of current anti-seizure drugs for epilepsy[J]. *Current Neuropsychopharmacology*, 2021, 19(11): 1865-1883.
- [32] Faraone SV, Ward CL, Boucher M, *et al.* Role of serotonin in psychiatric and somatic comorbidities of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic literature review[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2025, 176: 106275.
- [33] Patodia S, Somani A, Liu J, *et al.* Serotonin transporter in the temporal lobe, hippocampus and amygdala in SUDEP[J]. *Brain Pathology*, 2022, 32(5): e13074.
- [34] Zhou BY, Li ZX, Li YW, *et al.* Central Med23 deficiency leads to malformation of dentate gyrus and ADHD-like behaviors in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2025, 50(8): 1224-1236.
- [35] Stevelink R, Campbell C, Chen S, *et al.* GWAS meta-analysis of over 29, 000 people with epilepsy identifies 26 risk loci and subtype-specific genetic architecture[J]. *Nature Genetics*, 2023, 55(9): 1471-1482.
- [36] Poliquin S, Hughes I, Shen W, *et al.* Genetic mosaicism, intrafamilial phenotypic heterogeneity, and molecular defects of a novel missense SLC6A1 mutation associated with epilepsy and ADHD[J]. *Experimental neurology*, 2021, 342: 113723.
- [37] Brant B, Stern T, Shekhdem HA, *et al.* IQSEC2 mutation associated with epilepsy, intellectual disability, and autism results in hyperexcitability of patient-derived neurons and deficient synaptic transmission[J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(12): 7498-7508.
- [38] Wu Y, Li Y, Zhu J, *et al.* Shared genetics and causality underlying epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Research*, 2022, 316: 114794.
- [39] Li D, Sham PC, Owen MJ, *et al.* Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)[J]. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15(14): 2276-2284.
- [40] Wang S, Yao B, Zhang H, *et al.* Comorbidity of epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Neurology*, 2023, 270(9): 4201-4213.
- [41] Hongyao H, Chun J, Xiaoyan G, *et al.* Associative gene networks reveal novel candidates important for ADHD and dyslexia comorbidity[J]. *BMC Medical Genomics*, 2023, 16: 208.
- [42] Bonvicini C, Cortese S, Maj C, *et al.* DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Translational Psychiatry*, 2020, 10: 70.
- [43] Anderson PJ, De Miranda DM, Albuquerque MR, *et al.* Psychiatric disorders in individuals born very preterm / very low-birth weight: An individual participant data (IPD) meta-analysis[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 42: 101216.
- [44] Pedersen MV, Lindhard MS, Moster D, *et al.* Umbilical cord blood pH level, apgar score, and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *JAMA Network Open*, 2026, 9(1): e2554672.
- [45] Asarnow RF, Newman N, Weiss RE, *et al.* Association of attention-deficit/hyperactivity disorder diagnoses with pediatric traumatic brain injury: a meta-analysis[J]. *JAMA Pediatrics*, 2021, 175(10): 1009-1016.
- [46] Larivière S, Schaper FLWVJ, Royer J, *et al.* Brain networks for cortical atrophy and responsive neurostimulation in temporal lobe epilepsy[J]. *JAMA Neurology*, 2024, 81(11): 1199-1209.
- [47] Jiang Y, Li W, Li J, *et al.* Identification of four biotypes in temporal lobe epilepsy via machine learning on brain images[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 2221.
- [48] ShoU Q, Yamashita M, Hirano Y, *et al.* Brain structure characteristics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder elucidated using traveling-subject harmonization[J]. *Molecular Psychiatry*, 2025, 30(12): 5873-5879.
- [49] Pan N, Long Y, Qin K, *et al.* Mapping ADHD heterogeneity and biotypes by topological deviations in morphometric similarity networks[J]. *JAMA Psychiatry*, 2026, 3: 25.
- [50] Norman LJ, Sudre G, Price J, *et al.* Evidence from “big data” for the default-mode hypothesis of ADHD: A mega-analysis of multiple large samples[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(2): 281-289.
- [51] Cortese S, Aoki YY, Itahashi T, *et al.* Systematic review and meta-analysis: Resting-state functional magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2021, 60(1): 61-75.
- [52] Li Y, Ran Y, Yao M, *et al.* Altered static and dynamic functional connectivity of the default mode network across epilepsy subtypes in children: a resting-state fMRI study[J]. *Neurobiology of Disease*, 2024, 192: 106425.
- [53] Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno MA. Neuroinflammation and epilepsy: From pathophysiology to therapies based on repurposing drugs[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(8): 4161.
- [54] Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, *et al.* Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and meta-analysis[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2022, 118: 110581.
- [55] Schnorr I, Siegl A, Luckhardt S, *et al.* Inflammatory biotype of ADHD is linked to chronic stress: a data-driven analysis of the inflammatory proteome[J]. *Translational Psychiatry*, 2024, 14(1): 37.
- [56] Parsons ALM, Bucknor EMV, Castroflorio E, *et al.* The



- interconnected mechanisms of oxidative stress and neuroinflammation in epilepsy[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 3921.
- [57] Visternicu M, Rarinca V, Burlui V, *et al.* Investigating the impact of nutrition and oxidative stress on attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Nutrients*, 2024, 16(18): 72-76.
- [58] Bian X, Yang W, Lin J, *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and epilepsy[J]. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 2024, 20(2): 131-139.
- [59] Chang JPC, Su KP, Mondelli V, *et al.* Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis[J]. *Translational Psychiatry*, 2021, 11: 430.
- [60] Druzhkova TA, Yakovlev AA, Rider FK, *et al.* Elevated serum cortisol levels in patients with focal epilepsy, depression, and comorbid epilepsy and depression[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(18): 10414.
- [61] Ji D, Mylvaganam S, Ravi Chander P, *et al.* Mitochondria and oxidative stress in epilepsy: advances in antioxidant therapy[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2025, 15: 1505867.
- [62] Cao M, Martin E, Li X. Machine learning in attention-deficit/hyperactivity disorder: new approaches toward understanding the neural mechanisms[J]. *Translational Psychiatry*, 2023, 13: 236.
- [63] Wiebe A, Selaskowski B, Paskin M, *et al.* Virtual reality-assisted prediction of adult ADHD based on eye tracking, EEG, actigraphy and behavioral indices: a machine learning analysis of independent training and test samples[J]. *Translational Psychiatry*, 2024, 14: 508.
- [64] Jeppesen J, Christensen J, Ahrenfeldt Petersen O, *et al.* Seizure detection using wearable electrocardiogram connected to a smartphone: a phase 3 clinical validation study[J]. *eBioMedicine*, 2025, 120: 105952.
- [65] Mikolas P, Vahid A, Bernardoni F, *et al.* Training a machine learning classifier to identify ADHD based on real-world clinical data from medical records[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 12934.
- [66] Salazar De Pablo G, Iniesta R, Bellato A, *et al.* Individualized prediction models in ADHD: a systematic review and meta-regression[J]. *Molecular Psychiatry*, 2024, 29(12): 3865-3873.
- [67] Ho TJ, Ostrem BEL, Hillis JM. Artificial intelligence in wearable seizure detection devices: Current technologies and future directions[J]. *Frontiers in Neurology*, 17: 1756895.
- [68] Vieira S, Bolton TW, Schöttner M, *et al.* Multivariate brain-behaviour associations in psychiatric disorders[J]. *Translational Psychiatry*, 2024, 14: 231.
- [69] Feng A, Zhi D, Feng Y, *et al.* Functional imaging derived ADHD biotypes based on deep clustering: A study on personalized medication therapy guidance[J]. *eClinicalMedicine*, 2024, 77: 102876.
- [70] Yu S, El Atrache R, Tang J, *et al.* Artificial intelligence-enhanced epileptic seizure detection by wearables[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3213-3226.
- [71] Li X, Cui L, Zhang GQ, *et al.* Can big data guide prognosis and clinical decisions in epilepsy?[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(Suppl 2): S106-S115.

收稿日期: 2026-04-29 修回日期: 2026-08-05

• 综 述 •

电压门控钠通道在遗传性癫痫中的致病机制及精准治疗研究进展



杨新宇, 刘超

长沙市第一医院·中南大学湘雅医学院附属长沙医院 神经医学中心 (长沙 410005)

【摘要】 癫痫是全球高发的神经系统疾病, 随着基因检测普及, 遗传因素在癫痫中的重要作用日益凸显, 电压门控钠通道基因突变是遗传性癫痫的主要病因。该通道由 α 和 β 两个亚基组成, 其在中枢神经系统的分布展现出高度的细胞类型特异性和发育时序依赖性。钠通道突变可呈现功能丧失 (loss of function, LOF) 与功能获得 (gain of function, GOF) 双向致病效应: LOF 通过削弱 GABA 能抑制性中间神经元功能引发神经网络去抑制, GOF 直接增强兴奋性锥体神经元放电诱发过度兴奋, 二者共同决定癫痫表型与药物反应。本文系统总结钠通道结构、遗传学特征、双向致病机制、关键亚型 (SCN1A/SCN2A/SCN3A/SCN8A/SCN1B) 表型谱、研究模型及精准治疗策略, 为遗传性癫痫的机制研究与临床个体化精准诊疗提供最新研究进展。

【关键词】 电压门控钠通道; 遗传性癫痫; 功能丧失; 功能获得; 精准治疗

Pathogenic mechanisms and precision therapy research progress of voltage-gated sodium channels in hereditary epilepsy

YANG Xinyu, LIU Chao

Neurology Center, The First Hospital of Changsha·Changsha Hospital Affiliated to Xiangya Medical College, Central South University, Changsha 410005, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao0452@163.com

【Abstract】 Epilepsy is a highly prevalent neurological disorder worldwide. With the widespread application of genetic testing, the critical role of genetic factors in epilepsy has been increasingly recognized. Mutations in voltage-gated sodium channels constitute the primary etiology of hereditary epilepsy. Composed of α and β subunits, these channels exhibit prominent cell-type specificity and developmental temporal dependence in their distribution across the central nervous system. Sodium channel mutations exert bidirectional pathogenic effects, namely loss of function (LOF) and gain of function (GOF). LOF mutations induce network disinhibition by impairing the function of GABAergic inhibitory interneurons, whereas GOF mutations directly amplify the firing of excitatory pyramidal neurons and trigger hyperexcitability. The combined effects of LOF and GOF determine epileptic phenotypes and drug responsiveness. This paper systematically reviews the structure, genetic characteristics and bidirectional pathogenic mechanisms of sodium channels, the phenotypic spectrum of key subtypes (SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN1B), research models, as well as precision therapeutic strategies. It provides up-to-date research advances for mechanistic investigation and individualized precision clinical diagnosis and treatment of hereditary epilepsy.

【Key words】 Voltage-gated sodium channel; Hereditary epilepsy; Loss of function; Gain of function; Precision therapy

癫痫是以自发性反复发作作为特征的神经系统疾病, 全球受累人口估计为 5 000 万至 7 000 万^[1]。流行病学研究表明, 约 70% 的癫痫可能与遗传因素

密切相关^[2]。遗传性癫痫是一类由已知或推测的基因缺陷所导致的疾病, 遗传学与电生理学研究证实, 编码离子通道的基因突变是遗传性癫痫的主要病因^[3]。电压门控钠通道主导神经元动作电位的起始、传导与频率调控, 是癫痫发病机制研究的核心靶点^[4]。哺乳动物钠通道包含 9 种 α 亚型 ($\text{Na}_v1.1$ –

DOI: 10.7507/2096-0247.202604011

基金项目: 长沙市自然科学基金 (kq2403194)

通信作者: 刘超, Email: liuchao0452@163.com



Na_v1.9, 由 SCN1A-SCN5A 和 SCN8A-SCN11A 基因编码)与 4 种 β 辅助亚基 (β 1- β 4, 由 SCN1B-SCN4B 基因编码), 其中 SCN1A/Na_v1.1、SCN2A/Na_v1.2、SCN3A/Na_v1.3、SCN8A/Na_v1.6 与癫痫发病密切相关, 其表达具有严格的细胞特异性与发育依赖性^[5]。钠通道基因突变并非遵循单一的功能缺失 (loss of function, LOF) 或功能获得 (gain of function, GOF) 模式, 而是呈现双向调控特征。具体而言, SCN1A 的 LOF 突变是 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 的主要致病基础, 而 SCN2A 及 SCN8A 的 GOF 突变则与早发性发育性癫痫性脑病 (developmental epileptic encephalopathy, DEE) 密切相关^[6]。该机制突破深刻改变了癫痫的诊疗逻辑, 成为癫痫精准医学的核心基石。本文系统梳理钠通道与遗传性癫痫的最新研究成果, 重点阐述其结构、双向调控机制、亚型表型、研究方法 & 精准治疗, 旨在为基础研究及临床个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

本文为叙述性综述, 旨在系统梳理电压门控钠通道在遗传性癫痫中的致病机制与精准治疗研究进展。文献检索在 PubMed、Web of Science 及中国知网数据库中进行, 检索时间范围为建库至 2025 年 12 月。英文检索词包括: “voltage-gated sodium channel”、“SCN1A/SCN2A/SCN8A/SCN3A/SCN1B”、“epilepsy”、“gain of function / loss of function”、“precision therapy”、“antisense oligonucleotide”; 中文检索词包括: “电压门控钠通道”、“遗传性癫痫”、“精准治疗”、“基因治疗”。语种限制为英文及中文。纳入文献类型包括原始研究、系统综述、meta 分析及权威指南, 排除会议摘要、病例报告及非同行评议文献。文献筛选由两位作者独立进行, 意见分歧时通过讨论决定, 证据提取采用预先设计的标准表格, 重点提取突变功能效应、表型特征及治疗策略等信息。

2 钠通道的分子结构与生理功能

2.1 α 亚基: 通道核心功能单元

电压门控钠通道的孔道核心为 α 亚基, 由约 260 kDa 单链多肽构成, 含 4 个同源结构域 (DI-DIV), 每个结构域含 6 个跨膜 α 螺旋 (S1-S6)^[7]。S4 片段富含精氨酸残基, 作为电压传感器感知膜电位变化, 去极化时向外移动触发通道开放; S5-S6 连接环构成离子选择性滤器, DEKA 氨基酸序列实现钠离子高度选择性通过^[8]。 α 亚基 DIII-DIV 胞内

连接环是快速失活关键区域, 通过“铰链-螺旋”样构象变化在数毫秒内阻断孔道, 环上 IFM 氨基酸序列是失活核心, 突变可消除快速失活, 导致持续性钠电流异常增加^[9]。此外, 钠通道还存在慢失活与再生活性电流特性, 再生活性电流由 β 4 亚基胞内尾肽介导的开放通道阻塞引发^[10]。

2.2 β 亚基: 多功能辅助调节单元

β 亚基为 30-50 kDa 辅助蛋白, 结构包括胞外免疫球蛋白样环、单跨膜段与短胞内尾^[11]。 β 1/ β 3 与 α 亚基非共价结合, β 2/ β 4 通过二硫键共价连接, 实现对 α 亚基的双重调控^[12]。 β 亚基核心功能^[11]: ① 通过与 α 亚基不同结构域相互作用, 改变钠通道的激活/失活电压依赖性及动力学 (如加速或减慢失活), 从而精细调控兴奋性; ② 借助胞外 Ig 环, 作为细胞粘附分子参与发育中的神经元迁移与髓鞘化; 在成熟神经元中介导钠通道在轴突起始段和郎飞结的稳定聚集; ③ 可直接与多种电压门控钾通道结合并改变其门控特性, 独立于钠通道影响神经元放电模式。 β 1 亚基通过与神经束蛋白结合, 锚定钠通道于郎飞结, 保障动作电位跳跃式传导^[13]。

2.3 神经元亚细胞定位的功能特异性

钠通道在神经元内呈极化分布, 轴突起始段 (axon initial segment, AIS) 与郎飞结处密度最高, 亚型定位差异决定功能不同^[14]: Na_v1.2 富集于 AIS 近端, 负责动作电位向胞体、树突反向传播, 参与突触可塑性调控; Na_v1.6 定位于 AIS 远端与郎飞结, 激活阈值更超极化, 优先启动动作电位^[15]。在成熟兴奋性锥体神经元中, Na_v1.6 是 AIS 的优势亚型, 而 Na_v1.2 的表达主要见于发育早期及 AIS 近端区域。在 GABA 能中间神经元中, 其钠通道亚型表达与发育来源密切相关: 内侧神经节隆起来源的 GABA 能中间神经元 (如 PV 阳性) 主要表达 Na_v1.1; 而尾侧神经节隆起来源的抑制性中间神经元则主要表达 Na_v1.2^[16]。发育过程中钠通道 α 亚型的表达呈现有序转换: 胚胎期 Na_v1.3 高表达, 出生后迅速下调; Na_v1.2 在围产期至幼年期于 AIS 和郎飞结聚集成为节点主导亚型; 至成年期, 在致密髓鞘形成的指令下, Na_v1.2 被 Na_v1.6 所取代, 后者成为有髓轴突郎飞结和 AIS 的优势亚型。这一发育动态决定了钠通道相关癫痫的年龄依赖性表型^[17]。

3 癫痫相关钠通道突变的遗传学特征

钠通道基因是遗传性癫痫的突变热点, 其中 SCN1A 突变已超过 1200 个, SCN2A、SCN8A 是仅

次于 *SCN1A* 的最常见致病基因, 而 *SCN1B* 突变相对少见^[18]。多数突变呈常染色体显性遗传, 严重表型 (DS、DEE) 以新发突变为主, 家族性轻症表型 (generalized epilepsy with febrile seizure plus, GEFS⁺) 多为遗传突变^[19]。部分特发性癫痫并非单一高外显率突变所致, 而是多个低效应离子通道变异累积的结果。Klassen 等^[20] 对 291 例癫痫患者与对照的 237 个离子通道基因测序发现, 单核苷酸多态性在两组间无显著差异, 表明常见的癫痫不是某个单一基因缺陷导致的, 而是由许多基因的微小变异共同作用、累积效应引发的复杂遗传模式。突变功能效应的判定是临床诊疗关键, 生物信息学预测存在局限性, 无法区分错义突变导致的蛋白折叠缺陷与门控特性改变^[21]。电生理功能分析是评估突变致病机制的金标准, 需结合实验验证为精准用药提供依据^[22]。

4 钠通道突变的双向致病机制

4.1 功能丧失: 抑制性中间神经元去抑制

LOF 突变主要通过削弱抑制性神经元的调控能力而致病, 这一机制在 Dravet 综合征中得到了最典型的验证。*Scn1a*^{+/−} 杂合小鼠模型显示, GABA 能中间神经元钠电流密度降低约 50%, 动作电位幅度减小、发放频率下降, 中间神经元对兴奋性锥体神经元的抑制性输入显著减弱, 最终引发神经网络过度兴奋^[23]。另一项研究也表明在 DS 小鼠模型中, *Scn1a* 功能缺失突变通过选择性降低 SST 和 PV 阳性中间神经元的 *Na_v1.1* 依赖性兴奋性, 特异性损害抑制性神经环路功能^[24]。GEFS⁺ 相关 *SCN1A* 错义突变 (R1648H) 同样特异性降低双极 GABA 能中间神经元钠电流, 兴奋性锥体神经元的钠电流和兴奋性则基本未受影响, 进一步证实该机制^[25]。

4.2 功能获得: 兴奋性神经元过度兴奋

GOF 突变直接增强神经元兴奋性, 常见于 *SCN2A*、*SCN8A* 及部分 *SCN1A* 突变, 核心改变包括激活阈值超极化、失活延迟、持续性电流与再生活性电流增加^[26]。*SCN2A* GOF 突变 (R1882Q) 在人诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 神经元中表现为动作电位发放频率显著升高^[27]; *SCN8A* GOF 突变 (N1768D) 使皮层锥体神经元产生超高频放电, 直接诱发癫痫^[28]。部分 GOF 突变机制更复杂, 如 *SCN1A* GOF 突变导致的家族性偏瘫性偏头痛 3 型 (familial hemiplegic migraine type 3, FHM3): 突变使 GABA 能中间神经元过度兴奋, 引发细胞外钾离子积聚, 导致抑制性与兴奋性神经元同时出现去极化阻滞, 诱发皮层扩散性去极

化, 而非典型癫痫发作^[29, 30]。

4.3 双向致病机制的细胞类型依赖性及其整合模型

上述 LOF 与 GOF 效应的最终表现高度依赖于突变所在的细胞类型。同一钠通道突变在不同神经元亚型中可产生完全相反的效应, 细胞类型特异性表达是关键因素^[6]。以 *Na_v1.6* 为例, 在动物模型研究中, 通过条件性敲除模拟功能丧失效应, 当在丘脑网状核 (RT) 的 PV 阳性 GABA 能抑制性神经元中特异性敲除 *SCN8A* 时, 会导致该神经元内在兴奋性改变及 RT-RT 复发性突触抑制功能受损, 进而诱发棘慢波放电和失神表型^[31]。值得注意的是, 在该项研究中, 研究者发现仅在皮层兴奋性神经元中敲除 *SCN8A*, 小鼠未出现自发性癫痫发作或明显行为异常^[31]。这一发现清晰地表明, 即使是同一个钠通道亚型的功能缺失, 在不同神经元类型 (抑制性 vs. 兴奋性) 乃至不同脑区 (丘脑 vs. 皮层) 中, 都可能产生截然相反的网络效应, 凸显了细胞类型特异性在解读钠通道突变致病机制中的核心地位。这一规律表明细胞类型、离子通道亚型以及功能效应三维模型, 是解读癫痫表型谱、制定治疗方案的核心依据。钠通道突变导致癫痫的主要致病机制总结如图 1 所示。

5 关键钠通道亚型与癫痫表型谱

5.1 *SCN1A/Na_v1.1*: 癫痫最相关核心基因

SCN1A 是与癫痫关联最强的基因, 表型谱从轻症到重症连续分布^[32]。DS 是一种重症发育性癫痫性脑病, 起病于婴儿期 (通常为 5~8 月龄), 首发特征为发热诱发的长时间惊厥或惊厥持续状态; 病程中逐渐出现肌阵挛、不典型失神、局灶性发作等多种发作类型。患儿表现为精神运动发育停滞, 伴共济失调、肌张力低下等神经系统异常。该病死亡率高达 15%~20%, 其中约半数归因于癫痫不明原因猝死 (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)。约 70%~80% 的患者携带 *SCN1A* 基因新发突变, 其中截短突变 (约占 40%, 通过单倍剂量不足机制致病) 与错义突变 (约占 40%, 大多表现为 LOF) 为主要类型^[33]。GEFS⁺ 轻症表型 (以家族性发作为主), 表现为热性惊厥附加症 (热性惊厥年龄窗延长, 可伴有或无热性全面强直-阵挛发作), 以错义突变为主, 功能效应主要为不同严重程度的功能丧失 (亦有极少数轻度 GOF 报道), 具有常染色体显性遗传伴不完全外显率的特征^[34]。

其他表型: *FHM3* 由 GOF 突变引发, 无典型癫痫^[29]; 新生儿期发作的发育性癫痫性脑病伴运

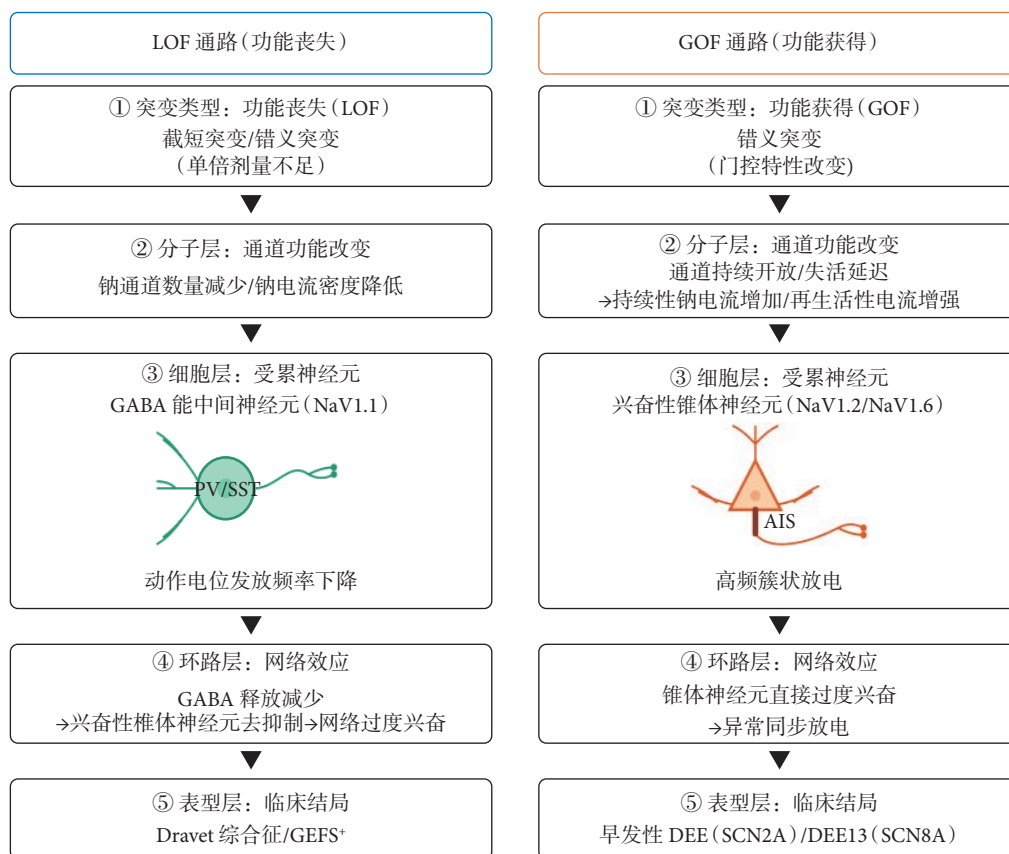


图1 钠通道突变导致癫痫的主要致病机制示意图

动异常 (neonatal-onset developmental and epileptic encephalopathy with movement abnormalities, NDEEMA)、早发性婴儿发育性癫痫性脑病 (early infantile developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE) 及运动障碍 (movement disorder, MD) 为 GOF 突变所致, 对钠通道阻滞剂敏感^[35]。动物模型证实, *Scn1a*^{+/−} 小鼠完全再现 DS 核心表型, 条件性恢复中间神经元 *Na_v1.1* 表达可挽救癫痫表型, 明确中间神经元功能障碍是核心致病机制^[36]。治疗上, DS 应避免使用钠通道阻滞剂, 一线药物为司替戊醇、氯巴占、丙戊酸, 辅助添加药物包括芬氟拉明、大麻二酚^[37, 38]。

SCN1A 基因 LOF 与 GOF 突变所致表型及治疗策略完全相反。临床实践中, 不能仅凭表型严重程度或基因报告的“致病性”判定来推断功能效应, LOF 与 GOF 的鉴别有赖于异源表达系统的电生理验证。对于缺乏电生理证据的 *SCN1A* 错义突变, 选用钠通道阻滞剂须高度审慎, 必要时转诊至具备功能研究能力的癫痫中心。

5.2 *SCN2A/Na_v1.2*: 表型与功能效应精准耦合

SCN2A 表型与突变功能效应、发病年龄高度相关^[39, 40]: 良性家族性新生儿-婴儿期癫痫 (benign

familial neonatal-infantile epilepsy, BFNIE): 轻度 GOF 突变, 3~6 月龄起病, 1 岁内自发缓解; 早发性 DEE: 新生儿/婴儿早期起病, 强功能 GOF 突变, 对钠通道阻滞剂敏感; 晚发性 DEE 伴自闭症: 1 岁后起病, LOF 突变 (单倍剂量不足), 钠通道阻滞剂可能无效甚至加重发作。剪接调控是 BFNIE 自限性的关键: *Na_v1.2* 存在新生儿型与成人型剪接变体, BFNIE 突变在新生儿型中产生显著 GOF, 使兴奋性升至成人型野生型水平, 成年后效应减弱, 癫痫自发缓解^[41]。*SCN2A* GOF 敲入小鼠出现早发性重症癫痫, 反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 下调突变基因可显著延长生存期^[42]。

5.3 *SCN8A/Na_v1.6*: 成年中枢主要亚型

Na_v1.6 是成年大脑最丰富的钠通道亚型, 在兴奋性神经元 AIS 与郎飞结高表达, *SCN8A* 相关疾病谱包括轻症与重症两极^[5]。发育性癫痫性脑病 13 型 (developmental and epileptic encephalopathy 13, DEE13): 强功能 GOF 新发突变所致, 起病年龄中位数 4 个月, 伴难治性癫痫、严重智力障碍、运动障碍, SUDEP 风险高, 复发性突变 (R1872W、N1768D) 为最常见复发性突变^[43]; 良性家族性婴儿癫痫 5 型

(BFIS5): 轻度 GOF 突变, 3~12 月龄起病, 1~3 岁缓解或仅需少量药物; 在人类患者中, *SCN8A* 的 LOF 突变多与无癫痫的孤立性认知障碍或智力障碍相关^[44]。N1768D 突变源自一名携带 *SCN8A* 新发错义突变的癫痫性脑病患儿, 该患儿表现为婴儿期起病的难治性癫痫、发育迟缓、共济失调, 并于 15 岁死于 SUDEP。携带同源 N1768D 突变的杂合子敲入小鼠 (*SCN8A*^{N1768D/+}) 表现出自发性惊厥发作和 SUDEP, 证实了该新发突变的致病性^[28]。此外, 另一项利用条件性敲入小鼠的研究表明, 将 *SCN8A* GOF 突变 (R1872W) 限制在前脑兴奋性神经元 (Emx1-Cre) 中表达即可诱导癫痫及幼年致死, 而在抑制性神经元 (Gad2-Cre 或 Dlx5/6-Cre) 中表达则不产生癫痫表型, 证实了兴奋性神经元在 *SCN8A* 相关脑病致病机制中的核心地位^[45]。治疗上, 高剂量苯妥英、卡马西平对部分 GOF 患者有效, 选择性 *Na_v1.6* 抑制剂 NBI-921352 已进入临床试验^[46]。

5.4 *SCN3A/Na_v1.3*

Na_v1.3 胚胎期高表达, 出生后迅速下调, 病理状态下可重新表达^[47]。*SCN3A* 致病突变主要引发早发性 DEE、严重智力障碍、运动障碍及多小脑回畸形, 功能以 GOF 为主, 少数 LOF 突变对应轻症表型^[48]。研究表明 *Na_v1.3* 在人类胎儿大脑皮层发育早期的神经祖细胞和迁移神经元中高度表达, 突变所致的持续性钠电流增加会干扰神经元的正常迁移与定位, 从而异常调控皮层折叠过程; 通过雪貂动物模型表达人源突变可复现类似的皮层结构缺陷, 直接证明了 *SCN3A* 突变与皮层发育畸形之间的因果关系^[49]。

5.5 *SCN1B/β1* 亚基

SCN1B 编码 β1 亚基, 突变导致 β1 调节功能丧失并干扰神经元迁移^[50]。纯合/复合杂合突变引发早发性发育性癫痫性脑病, 其中 *SCN1B* 相关早发性婴儿癫痫性脑病 52 型 (early infantile epileptic encephalopathy 52, EIEE52) 表型与 DS 重叠但起病更早, 杂合突变与 GEFS⁺ 相关^[51]。钠通道 β1 亚基敲除 (*SCN1B*^{-/-}) 小鼠模型研究表明, 在分子层面引起海马神经元中 *Na_v1.1* 表达下调与 *Na_v1.3* 代偿性上调; 在亚细胞结构层面破坏有髓轴突的郎飞结与旁结区隔膜样连接, 导致结构异常; 在整体功能层面造成复合动作电位快速传导成分显著减慢、共济失调和自发性全身性癫痫发作, 并导致出生后高死亡率^[52]。

5.6 其他相互作用蛋白

除 β 亚基外, 其他可通过调控钠通道功能参与

癫痫发病的相互作用蛋白也日益受到关注。例如, 成纤维细胞生长因子 12 (fibroblast growth factor 12, FGF12) 基因 GOF 突变与早发性癫痫性脑病伴小脑萎缩相关^[53]; 富含脯氨酸的跨膜蛋白 2 (proline-rich transmembrane protein 2, PRRT2) 基因 LOF 突变导致良性婴儿癫痫及发作性运动诱发性运动障碍 (paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD), 卡马西平通常能有效控制发作^[54]; 锚蛋白 3 (ankyrin 3, ANK3) 基因变异则通过干扰 GABA 能中间神经元功能参与癫痫及双相情感障碍的共病机制^[55]。

5.7 主要钠通道亚型及相关调控蛋白特点

主要钠通道亚型及相关调控蛋白与遗传性癫痫的核心特征详见表 1。

6 研究模型与功能分析方法

各研究模型特点详见表 2。

异源表达系统可精准测定通道门控特性, 但缺乏神经元微环境^[56]; iPSC 神经元保留人类遗传背景, 适合疾病模拟与药物测试^[57, 58]; 小鼠模型是神经网络与在体验证的金标准^[59]; 斑马鱼适合高通量药物筛选^[60]; 计算建模可连接分子与网络效应^[61-62]。

7 遗传性癫痫的精准治疗策略

功能分型精准用药详见表 3。

用药推荐基于功能分型的一般原则, 临床应用时需结合患者具体突变位点、电生理功能验证结果及个体反应进行个体化调整。

7.1 前临床与临床转化进展

基因治疗是钠通道相关癫痫病因学干预的重要探索方向, 目前已进入前临床与早期临床转化阶段。在 ASO 领域, 针对 *Scn1a* LOF 突变的 DS 小鼠模型, ASO 通过调控 *SCN1A* 基因表达, 在小鼠模型中被观察到可显著减少发作并降低 SUDEP 发生率^[63]; 针对 *Scn2a* GOF 突变的早发性癫痫小鼠模型, ASO 亦被证实可延长模型动物生存期^[42]。在基因编辑领域, 基于 dCas9 的 *Scn1a* 基因激活策略在 DS 小鼠模型中成功恢复了抑制性中间神经元的兴奋性并减轻了癫痫发作^[64]。通过 AAV 载体在 GABA 能中间神经元中特异性补充 *SCN1A* 基因, 在 DS 小鼠模型中已证实能显著减少癫痫发作并降低死亡率^[65]。利用 AAV 载体特异性上调 GABA 能中间神经元中 *SCN1A* 的表达, 同样在小鼠模型中减少了癫痫发作并延长生存期超过一年, 且在非人灵长类动物中展现了良好的耐受性^[66]。然而, 上述结果均来源于前临床动物实验, 其向人体临床应用

表 1 主要钠通道亚型及相关调控蛋白与遗传性癫痫的核心特征一览

基因/通道	主要表达部位	典型疾病表型	突变功能效应	核心致病机制	治疗原则 (精准用药)
SCN1A/Na _v 1.1	抑制性GABA能中间神经元	Dravet综合征、GEFS ⁺ 、FHM3 ^[32, 35]	以LOF为主; 少数GOF ^[22, 35]	抑制性中间神经元功能下降, 网络去抑制 ^[23, 25]	LOF: 避免使用钠通道阻滞剂; 首选丙戊酸、氯巴占、司替戊醇 ^[37, 38]
SCN2A/Na _v 1.2	兴奋性锥体神经元 AIS近端	BFNIE、早发性DEE、晚发性DEE/自闭症 ^[39, 40]	早发GOF; 晚发LOF ^[39, 40]	GOF: 神经元过度兴奋; LOF: 单倍剂量不足 ^[40]	GOF: 钠通道阻滞剂有效; LOF: 阻滞剂无效/加重, 详见表3
SCN8A/Na _v 1.6	兴奋性锥体神经元 AIS远端、郎飞结	DEE13、BFIS5、智力障碍 ^[43, 44]	GOF多见; 少数LOF ^[43, 44]	持续钠电流增加, 超高频放电 ^[43]	GOF: 高剂量苯妥英/卡马西平有效; 可用Na _v 1.6选择性抑制剂在研 ^[43, 46]
SCN3A/Na _v 1.3	胚胎期大脑皮层	早发性DEE、脑回畸形 ^[48, 49]	以GOF为主 ^[48]	持续性钠电流显著升高 ^[48]	阻滞剂多耐药; 早期高剂量可能有效 ^[48]
SCN1B/β1	全脑辅助调节	EIEE52、GEFS ⁺ ^[50, 51]	调节功能LOF ^[50]	通道门控异常; 神经元迁移缺陷 ^[51]	对症抗癫痫治疗; 避免单一钠通道阻滞剂 ^[50]
FGF12/FHF1	与Na _v 1.6结合	早发性DEE、小脑萎缩 ^[53]	GOF ^[53]	钠通道失活减慢, 电流增加 ^[53]	对症治疗; 阻滞剂效果有限 ^[53]
PRRT2	突触前膜	良性婴儿癫痫、PKD ^[54]	LOF ^[54]	负向调控Na _v 1.2/1.6减弱, 兴奋性升高 ^[54]	卡马西平/奥卡西平效果极佳 ^[54]

表 2 主要研究模型与特点

模型类型	代表模型	优势	主要用途
基因编辑小鼠	Scn1a ^{+/-} ^[23] , SCN8A ^{N1768D+/-} ^[28] , SCN1B ^{-/-} ^[52]	模拟完整神经网络与表型 ^[23]	机制研究、SUDEP、药物筛选、基因治疗 ^[23]
人iPSC神经元	患者来源诱导神经元 ^[57, 58]	保留人类遗传背景 ^[57]	人类特异性机制、药物反应预测 ^[57]
异源表达细胞	HEK293/CHO ^[56]	高通量、电生理精准 ^[56]	突变通道功能鉴定、药物筛选 ^[56]
斑马鱼	scn1lab突变体 ^[60]	发育快、适合高通量 ^[60]	快速药物筛选、活体成像 ^[60]

表 3 功能分型精准用药策略

功能类型	代表基因	临床表型特点	钠通道阻滞剂	推荐治疗药物
功能丧失 (LOF)	SCN1A (多数)、SCN2A (晚发)、SCN1B ^[22, 40, 50]	婴儿期/儿童起病、热敏感、无效/加重脑病 ^[22, 32]	无效/加重 ^[22, 37]	丙戊酸、氯巴占、司替戊醇 ^[34, 37]
功能获得 (GOF)	SCN2A (早发)、SCN8A、SCN3A、SCN1A (少数) ^[35, 39, 43, 48]	新生儿/婴儿早发、难治性癫痫 ^[39, 43]	有效/首选 ^[40, 43]	苯妥英、卡马西平、拉科酰胺、亚型选择性抑制剂 ^[43, 46]

的转化仍面临递送效率、靶向特异性、长期安全性及免疫原性等诸多挑战。目前, ASO 与基因编辑疗法在钠通道相关癫痫中的人体临床试验尚处于起步或探索阶段, 未来需严格设计的临床试验以评估其安全性与有效性。

8 结语

电压门控钠通道是遗传性癫痫的核心致病靶点, 其 LOF 与 GOF 双向机制已成为本领域的里程碑式发现: LOF 通过削弱抑制性中间神经元功能, 导致神经网络去抑制; 而 GOF 则直接增强兴奋性神经元的放电能力。细胞类型特异性表达是解读这些功能效应的关键。SCN1A、SCN2A、SCN8A 等核心亚型的突变表型与功能效应精准耦合, 直接决

定了发病年龄、病情严重程度及药物反应。在治疗层面, ASO 基因沉默、dCas9 基因编辑及 AAV 介导的基因替代等策略已在动物模型中展现出从“对症”走向“病因”的转化潜力。然而, 未来仍面临诸多挑战: 如何建立 LOF 与 GOF 的无创快速鉴别方法, 如何提升基因治疗的脑区与细胞类型靶向性, 以及如何将前临床成功的基因编辑策略安全有效地转化为临床应用。随着功能基因组学与基因治疗技术的持续突破, 钠通道相关癫痫的精准治疗有望从“对症用药”进一步拓展至针对致病基因的“病因治疗”层面。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。
作者贡献声明 杨新宇、刘超在论文构思、稿件撰写、



文章修改、质量控制、审阅修改等方面进行了合理分工。

参考文献

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [2] Thakran S, Guin D, Singh P, *et al.* Genetic landscape of common epilepsies: advancing towards precision in treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7784.
- [3] Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, *et al.* SCN1A mutations and epilepsy [J]. *Hum Mutat*. 2005; 25(6): 535-542.
- [4] Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology[J]. *J Physiol*, 2012, 590(11): 2577-2589.
- [5] Goldin AL. Resurgence of sodium channel research[J]. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63: 871-894.
- [6] Meisler MH, Hill SF, Yu W. Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(3): 152-166.
- [7] Catterall WA, Linares MJ, Gamal El-Din TM. Structure and pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 133-154.
- [8] Heinemann SH, Terlau H, Stühmer W, *et al.* Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations[J]. *Nature*, 1992, 356(6368): 441-443.
- [9] West JW, Patton DE, Scheuer T, *et al.* A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na⁺-channel inactivation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(22): 10910-10914.
- [10] Grieco TM, Malhotra JD, Chen C, *et al.* Open-channel block by the cytoplasmic tail of sodium channel beta4 as a mechanism for resurgent sodium current[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 233-244.
- [11] Brackenbury WJ, Isom LL. Na channel β subunits: overachievers of the ion channel family[J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2: 53.
- [12] Chen C, Calhoun JD, Zhang Y, *et al.* Identification of the cysteine residue responsible for disulfide linkage of Na⁺ channel α and β 2 subunits[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(46): 39061-39069.
- [13] Buffington SA, Rasband MN. Na⁺ channel-dependent recruitment of Na_vβ4 to axon initial segments and nodes of Ranvier[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(14): 6191-6202.
- [14] Rasband MN. The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(8): 552-562.
- [15] Hu W, Tian C, Li T, *et al.* Distinct contributions of Na(v)1.6 and Na(v)1.2 in action potential initiation and backpropagation [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(8): 996-1002.
- [16] Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, *et al.* Na_v1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(22): 5903-5914.
- [17] Boiko T, Rasband MN, Levinson SR, *et al.* Compact myelin dictates the differential targeting of two sodium channel isoforms in the same axon[J]. *Neuron*, 2001, 30(1): 91-104.
- [18] Meng H, Xu HQ, Yu L, *et al.* The SCN1A mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(6): 573-580.
- [19] Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, *et al.* De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(6): 1327-1332.
- [20] Klassen T, Davis C, Goldman A, *et al.* Exome sequencing of ion channel genes reveals complex profiles confounding personal risk assessment in epilepsy[J]. *Cell*, 2011, 145(7): 1036-1048.
- [21] Brunklaus A, Lal D. Sodium channel epilepsies and neurodevelopmental disorders: from disease mechanisms to clinical application[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(7): 784-792.
- [22] Escayg A, Goldin AL. Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(9): 1650-1658.
- [23] Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, *et al.* Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(9): 1142-1149.
- [24] Tai C, Abe Y, Westenbroek RE, *et al.* Impaired excitability of somatostatin- and parvalbumin-expressing cortical interneurons in a mouse model of Dravet syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(30): E3139-E3148.
- [25] Martin MS, Dutt K, Papale LA, *et al.* Altered function of the SCN1A voltage-gated sodium channel leads to gamma-aminobutyric acid-ergic (GABAergic) interneuron abnormalities[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(13): 9823-9834.
- [26] Rusina E, Simonti M, Duprat F, *et al.* Voltage-gated sodium channels in genetic epilepsy: up and down of excitability[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(12): 3872-3890.
- [27] Mao M, Mattei C, Rollo B, *et al.* Distinctive in vitro phenotypes in iPSC-derived neurons from patients with gain- and loss-of-function SCN2A developmental and epileptic encephalopathy[J]. *J Neurosci*, 2024, 44(8): e0692232023.
- [28] Wagnon JL, Korn MJ, Parent R, *et al.* Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(2): 506-515.
- [29] Chever O, Zerimech S, Scalmani P, *et al.* Initiation of migraine-related cortical spreading depolarization by hyperactivity of GABAergic neurons and Na_v1.1 channels [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(21): e142203.
- [30] Lemaire L, Desroches M, Krupa M, *et al.* Modeling Na_v1.1/SCN1A sodium channel mutations in a microcircuit with realistic ion concentration dynamics suggests differential GABAergic mechanisms leading to hyperexcitability in epilepsy and hemiplegic migraine [J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(7): e1009239.
- [31] Makinson CD, Tanaka BS, Sorokin JM, *et al.* Regulation of Thalamic and Cortical Network Synchrony by SCN8A [J]. *Neuron*. 2017;93(5): 1165-1179. e6.
- [32] Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: epilepsy and beyond [J]. *Epilepsia*, 2019, 60 Suppl 3: S17-S24.
- [33] Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, *et al.* The genetics of Dravet syndrome [J]. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 2: 24-29.
- [34] Zhang YH, Burgess R, Malone JP, *et al.* Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum[J]. *Neurology*, 2017, 89(12): 1210-1219.
- [35] Brunklaus A, Brünner T, Feng T, *et al.* The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications[J]. *Brain*, 2022, 145(11): 3816-3831.
- [36] Dutton SB, Makinson CD, Papale LA, *et al.* Preferential inactivation of Scn1a in parvalbumin interneurons increases



- seizure susceptibility[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 49: 211-220.
- [37] 中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组. Dravet综合征诊断与治疗的中国专家共识[J]. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 1-11.
- Special Committee on Innovation and Translation, China Association Against Epilepsy; Rare Diseases Subgroup, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Neurology Subgroup, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of Dravet syndrome[J]. *Journal of Epilepsy*, 2024, 10(1): 1-11.
- [38] 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 [J]. *Lancet*, 2000, 356(9242): 1638-1642.
- [39] Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, *et al*. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders[J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- [40] Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR, *et al*. Progress in understanding and treating SCN2A-mediated disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(7): 442-456.
- [41] Xu R, Thomas EA, Jenkins M, *et al*. A childhood epilepsy mutation reveals a role for developmentally regulated splicing of a sodium channel[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 35(2): 292-301.
- [42] Li M, Jancovski N, Jafar-Nejad P, *et al*. Antisense oligonucleotide therapy reduces seizures and extends life span in an SCN2A gain-of-function epilepsy model[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(23): e152079.
- [43] Larsen J, Carvill GL, Gardella E, *et al*. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy[J]. *Neurology*, 2015, 84(5): 480-489.
- [44] Wagnon JL, Barker BS, Ottolini M, *et al*. Loss-of-function variants of SCN8A in intellectual disability without seizures[J]. *Neurol Genet*, 2017, 3(4): e170.
- [45] Gertler TS, Carvill GL. SCN8A: when neurons are so excited, they just can't hide it[J]. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(4): 269-271.
- [46] Johnson JP, Focken T, Khakh K, *et al*. NBI-921352, a first-in-class, Na_v1.6 selective, sodium channel inhibitor that prevents seizures in SCN8A gain-of-function mice, and wild-type mice and rats [J]. *Elife*, 2022, 11: e72468.
- [47] Beckh S, Noda M, Lübbert H, Numa S. Differential regulation of three sodium channel messenger RNAs in the rat central nervous system during development[J]. *EMBO J*, 1989, 8(12): 3611-3616.
- [48] Zaman T, Helbig KL, Clatot J, *et al*. SCN3A-related neurodevelopmental disorder: a spectrum of epilepsy and brain malformation [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(2): 348-362.
- [49] Smith RS, Kenny CJ, Ganesh V, *et al*. Sodium channel SCN3A (Na_v1.3) regulation of human cerebral cortical folding and oral motor development [J]. *Neuron*, 2018, 99(5): 905-913. e7.
- [50] Meadows LS, Malhotra J, Loukas A, *et al*. Functional and biochemical analysis of a sodium channel beta1 subunit mutation responsible for generalized epilepsy with febrile seizures plus type 1[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(24): 10699-10709.
- [51] Aeby A, Sculier C, Bouza AA, *et al*. SCN1B-linked early infantile developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(12): 2354-2367.
- [52] Chen C, Westenbroek RE, Xu X, *et al*. Mice lacking sodium channel beta1 subunits display defects in neuronal excitability, sodium channel expression, and nodal architecture[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(16): 4030-4042.
- [53] Siekierska A, Isrie M, Liu Y, *et al*. Gain-of-function FHF1 mutation causes early-onset epileptic encephalopathy with cerebellar atrophy[J]. *Neurology*, 2016, 86(23): 2162-2170.
- [54] Fruscione F, Valente P, Sterlini B, *et al*. PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na⁺ channel 1.2/1.6 activity [J]. *Brain*, 2018, 141(4): 1000-1016.
- [55] Lopez AY, Wang X, Xu M, *et al*. Ankyrin-G isoform imbalance and interneuronopathy link epilepsy and bipolar disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10): 1464-1472.
- [56] Bechi G, Scalmani P, Schiavon E, *et al*. Pure haploinsufficiency for Dravet syndrome Na(V)1.1 (SCN1A) sodium channel truncating mutations [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 87-100.
- [57] Jiao J, Yang Y, Shi Y, *et al*. Modeling Dravet syndrome using induced pluripotent stem cells (iPSCs) and directly converted neurons[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(21): 4241-4252.
- [58] Liu Y, Lopez-Santiago LF, Yuan Y, *et al*. Dravet syndrome patient-derived neurons suggest a novel epilepsy mechanism[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(1): 128-139.
- [59] Han S, Tai C, Westenbroek RE, *et al*. Autistic-like behaviour in Scn1a^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission[J]. *Nature*, 2012, 489(7416): 385-390.
- [60] Baraban SC, Dinday MT, Hortopan GA. Drug screening in SCN1A zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2410.
- [61] Hines ML, Carnevale NT. The NEURON simulation environment[J]. *Neural Comput*, 1997, 9(6): 1179-1209.
- [62] Spanpanato J, Aradi I, Soltesz I, *et al*. Increased neuronal firing in computer simulations of sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizures plus[J]. *J Neurophysiol*, 2004, 91(5): 2040-2050.
- [63] Han Z, Chen C, Christiansen A, *et al*. Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(558): eaaz6100.
- [64] Colasante G, Lignani G, Brusco S, *et al*. dCas9-based scn1a gene activation restores inhibitory interneuron excitability and attenuates seizures in Dravet syndrome mice[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(1): 235-253.
- [65] Mich JK, Ryu J, Wei AD, *et al*. Interneuron-specific dual-AAV SCN1A gene replacement corrects epileptic phenotypes in mouse models of Dravet syndrome[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(790): eadn5603.
- [66] Tanenhaus A, Stowe T, Young A, *et al*. Cell-selective adeno-associated virus-mediated SCN1A gene regulation therapy rescues mortality and seizure phenotypes in a Dravet Syndrome mouse model and is well tolerated in nonhuman primates[J]. *Hum Gene Ther*, 2022, 33(11-12): 579-597.

收稿日期: 2026-04-27 修回日期: 2026-08-10

• 综 述 •

经颅时间干涉刺激在癫痫诊疗中的研究进展

訾恒¹, 张璇²

1. 济宁医学院临床医学院(附属医院)神经内科(济宁 272002)

2. 济宁市第一人民医院 神经内科(济宁 272011)

【摘要】 经颅时间干涉刺激(transcranial temporal interference stimulation, tTIS)通过多路频率略有差异的千赫兹交变电流,在脑内形成低频幅度调制电场,为无创调控海马、丘脑等深部癫痫网络提供了新路径。癫痫相关研究已由计算建模和动物实验推进至患者概念验证。在癫痫小鼠中,靶向海马的130 Hz包络刺激可减少发作间期癫痫样放电和病理性快速涟漪。近期一项13例耐药性内侧颞叶癫痫患者研究显示,单次tTIS可在刺激期及短暂刺激后减少颅内脑电记录的癫痫样放电和高频振荡,未报告不良事件。然而,现有证据主要依据替代性脑电终点,尚未证实可长期降低临床发作频率。tTIS的神经生物学机制、深部聚焦优势、载波相关非特异效应、个体化电场剂量及长期安全性仍存在争议。本文综述tTIS的基本原理、癫痫相关临床前研究及人体证据、刺激参数与安全性,并讨论其从脑电生物标志物抑制走向临床发作控制所需的关键研究。

【关键词】 经颅时间干涉刺激; 癫痫; 海马; 无创神经调控; 高频振荡

Research progress of transcranial temporal interference stimulation in epilepsy

ZI Heng¹, ZHANG Xuan²

1. School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining 272002, China

2. Jining NO.1 People's Hospital, Jining 272011, China

Corresponding author: ZHANG Xuan, Email: sdjnzx881@163.com

【Abstract】 Transcranial temporal interference stimulation (tTIS) applies multiple kilohertz alternating currents with slightly different frequencies to generate a low-frequency amplitude-modulated electric field in the brain. This approach may enable non-invasive modulation of deep epileptic networks, including the hippocampus and thalamus. Epilepsy-related research has progressed from computational modeling and animal experiments to early proof-of-concept studies in patients. In mouse models, hippocampal stimulation with a 130 Hz envelope reduced interictal epileptiform discharges and pathological fast ripples. A recent study of 13 patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy found acute and short-term carry-over suppression of intracranially recorded epileptic discharges and high-frequency oscillations without reported adverse events. However, current evidence is based mainly on surrogate electrophysiological outcomes and does not establish long-term seizure reduction. Uncertainties remain regarding biological mechanisms, deep-target focality, carrier-related off-target effects, individualized electric-field dosing, and long-term safety. This review summarizes the principles, preclinical and human evidence, stimulation parameters, and safety of tTIS for epilepsy, and discusses the studies required to translate biomarker suppression into clinically meaningful seizure control.

【Key words】 Transcranial temporal interference stimulation; Epilepsy; Hippocampus; Non-invasive neuromodulation; High-frequency oscillations

耐药性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)是指正确选择并耐受两种抗癫痫发作药物治疗后仍未获得持续无发作^[1]。对不宜切除或切除失败患者,脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)可减少发作,但需植入电极及脉冲发生器^[2]。DBS术后长

期随访显示,发作可随时间增加而进一步减少,但手术相关风险、成本和可及性限制了其广泛应用^[3]。传统经颅电刺激具有无创优势,但却受深度—聚焦度权衡影响,难以选择性调控海马等深部致病网络^[4]。近年来,经颅时间干涉刺激(transcranial temporal interference stimulation, tTIS)由此受到关注。本文聚焦tTIS在癫痫诊疗中的研究,围绕其神经调控依据、分层证据、风险及临床转化障碍进



行综述,并重点区分脑电生物标志物抑制与临床发作控制。

本文定位为叙述性综述。以“temporal interference stimulation”“transcranial temporal interference stimulation”“epilepsy”“seizure”“hippocampus”“safety”及其中文对应词为核心检索词,检索 PubMed 和 Crossref,并核查 ClinicalTrials.gov 注册信息,检索截至 2026 年 7 月 16 日。重点纳入 tTIS 机制与剂量研究、计算建模、动物和人体尸体实验,及健康受试者深部靶向研究、癫痫患者研究、人体安全性综述和注册试验;同一研究同时存在预印本和正式论文时,以正式发表版本为准。本文未按系统综述流程进行重复筛选和偏倚风险量化,结论属于基于现有证据的叙述性综合。

1 tTIS 基本原理与作用机制

1.1 电场形成与深部靶向

tTIS 通常有两对彼此电隔离的头皮电极,分别被施加频率为 f_1 和 f_2 的千赫兹正弦电流,两者频差 Δf 位于神经活动频段。单一路径的高频电场因神经膜低通特性较难直接驱动放电,而两路强度相近、方向适宜的电场在脑区可形成以 Δf 变化的幅度调制包络。Grossman 等^[5]在小鼠中首次系统验证了这一概念,并通过改变电流比例实现刺激焦点的转向。人体头模型研究提示,tTIS 可提高深部靶区的调制电场相对占比,但绝对场强和聚焦度受头皮、颅骨、脑脊液及白质各向异性的影响^[6]。此外,优化多电极传统经颅电刺激同样可达到一定深度,因此 tTIS 是否具有普遍深度优势,取决于评价指标、电流约束和靶点解剖位置^[7]。

1.2 神经生物学机制及争议

tTIS 并非简单地把低频电流“搬运”至深部。计算模型显示,非线性膜过程、轴突整流、钠通道动力学和高频传导阻滞均可能参与神经反应^[8]。脑片和网络模型则提示,包络可通过周期性调制膜极化、放电时序及抑制性网络适应影响神经振荡^[9]。不同机制可能随载波频率、场强、神经元类型和刺激持续时间而变化。较低载波产生更明显的直接高频效应,较高载波虽可改善头皮耐受,却可能需要更高电流才能获得相当神经反应^[8-9]。故“包络特异效应”与“载波本身效应”必须通过未调制千赫兹刺激、常规低频刺激和假刺激等多重对照区分。

2 tTIS 用于癫痫的理论依据

癫痫是由局灶或分布式网络异常同步化导致

的疾病。内侧颞叶癫痫常涉及海马、杏仁核及旁海马区,而丘脑网络参与多种局灶性和全面性癫痫的传播。侵入性海马或丘脑高频刺激能够降低部分耐药性癫痫患者的发作频率^[2-3],为 tTIS 选择相似靶点和包络频率提供了经验依据。130 Hz 可作为模拟抑制性 DBS 高频效应的一种候选包络频率,相关研究以发作间期癫痫样放电 (interictal epileptiform discharge, IED)、病理性高频振荡 (high-frequency oscillation, HFO) 和快速涟漪作为近期生物标志物。不过,IED/HFO 下降与长期临床发作减少并非等价关系,记忆、情绪和睡眠等海马相关功能也需同时评估。

3 癫痫相关研究证据

3.1 动物实验与可转化研究

Missey 等^[10]提出可调整方向的时间干涉刺激,在小鼠海马 CA3 区选择性诱发具有快速放电特征的癫痫样事件。该结果证明深部癫痫网络对 tTIS 敏感,同时提醒刺激方向和参数不当可能产生促痫效应。随后 Acerbo 等^[11]在癫痫小鼠中以 130 Hz 包络刺激内侧颞叶,观察到 IED 和病理性快速涟漪减少;常规经皮 130 Hz 刺激未产生相同幅度的深部效应。该研究还在人体尸体中通过立体脑电图电极测量电位,显示 tTIS 在海马深部相对于皮质具有更有利的调制场分布,为人体转化提供了物理学依据。

3.2 人体深部靶向的验证

Violante 等^[12]结合个体化电场建模、人体尸体颅内测量、功能磁共振和行为实验,证明 tTIS 能够调控健康受试者海马活动并影响情景记忆。该研究不是癫痫治疗试验,但验证了经头皮到达海马的可行性。不同靶点、刺激强度和结局指标仍可能导致不一致结果,因而深部靶点参与不能仅依据头皮感觉或行为变化推定。

3.3 癫痫患者概念验证

Missey 等^[13]纳入 13 例术前评估已植入立体脑电图 (stereoelectroencephalography, sEEG) 电极的耐药性内侧颞叶癫痫患者,采用患者 MRI 驱动电场建模将 tTIS 定位至患侧海马。受试者接受 20 min、130 Hz 包络刺激,载波位于约 1 kHz 或 9 kHz 频段,每对电极电流为 ± 2 mA (峰峰值 4 mA),并以相同电极位置和电流的未调制千赫兹刺激作为对照。刺激期间海马灶及其传播网络的 IED、涟漪和快速涟漪均减少,IED 相对下降 $58.5\% \pm 27.8\%$,个别患者最高达 86.3%;刺激后 20 min 仍可观察到短



表 1 tTIS 在癫痫及相关深部靶向研究中的分层证据

研究/证据层级	对象与靶点	参数及对照	主要终点	主要发现	主要局限
Missey等 ^[10] , 动物	小鼠海马CA3	方向可调TI	癫痫样放电	可局灶诱发快速放电事件	证明靶向可行性, 同时提示促痫风险
Acerbo等 ^[11] , 动物+尸体	癫痫小鼠; 人体尸体海马	130 Hz包络; 常规130 Hz刺激对照	IED、快速涟漪及深部电场	减少IED和快速涟漪; 海马调制场分布较有利	动物疗效与尸体物理验证, 不能代表患者疗效
Violante等 ^[12] , 健康人	健康受试者海马	个体化tTIS; 不同海马靶向条件	fMRI与情景记忆	调控海马网络活动并影响记忆表现	非癫痫人群, 无发作结局
Missey等 ^[13] , 患者概念验证	13例MTLE患者; 患侧海马	20 min, 130 Hz; 约1或9 kHz载波; 未调制载波对照	sEEG记录IED、涟漪和快速涟漪	短时抑制海马灶及传播网络脑电标志物	小样本、替代终点; 24 h随访仅见于部分受试者

注: DRE为耐药性癫痫; EEG为脑电图; IED为发作间期癫痫样放电; MTLE为内侧颞叶癫痫; TI/tTIS为时间干涉刺激/经颅时间干涉刺激

时延续效应; 脑电指标已回到基线, 但 24 h 脑电记录仅在部分受试者或特定中心完成, 故不能外推至全部样本。9 kHz 组未报告明显头皮感觉, 低载波组 3 例中有 2 例出现刺麻感, 未报告不良事件。该研究属短时人体靶点参与及电生理概念验证, 而非临床疗效试验; 其结果不能证明减少长期发作频率, 也不能代表未植入 sEEG 电极的一般癫痫人群。

该研究还显示, 较低频率的未调制千赫兹载波可抑制浅表皮质 IED 和 HFO, 但未有效到达海马灶; 9 kHz 未调制载波的非特异效应较弱, 而低、高载波形成的 130 Hz 幅度调制均可抑制海马灶活动^[13]。该结果不支持将观察到的效应完全归因于载波本身, 但也不能证明包络是唯一机制。未来研究应在相同头皮电流、相近脑内包络剂量及感觉匹配条件下, 比较未调制载波、常规低频刺激、主动假刺激与 tTIS, 并报告靶区和非靶区的载波场与调制场。tTIS 在癫痫及相关深部靶向研究中的分层证据详见表 1。

4 刺激参数、个体化建模与结局评价

tTIS 剂量不能仅以头皮电流表示, 应同时报告电极位置和面积、各通道电流、载波与包络频率、相位、刺激时长、阻抗、个体化头模型参数, 以及靶区和非靶区调制电场。个体间头部解剖差异可明显改变场强和焦点^[14]。多电极和多通道优化能够改善聚焦度^[15], 但应在预设电流密度、总注入电流和非靶区暴露约束下进行。人群模板优化可能接近个体化方案, 但年龄不匹配和样本不足会降低稳定性^[16]。癫痫患者存在海马硬化、术后改变或颅内植入物, 均可能进一步影响电流路径, 故宜优先采用患者 MRI 驱动模型并进行颅内记录验证。

临床试验应形成从靶点参与到患者获益的分层结局体系, 首先验证靶区电场和 IED/HFO 变化,

其次评估 28 d 发作频率、≥ 50% 应答率、无发作天数及发作严重程度, 最后纳入生活质量、认知、情绪、睡眠和抗癫痫发作药物变化。对于内侧颞叶靶向, 记忆安全性必须作为核心结局, 而不能只记录头皮刺麻等即时耐受性。

5 安全性与方法学挑战

人体 tTIS 研究迄今报告的不良反应多为轻度刺麻、瘙痒或头痛, 且高载波通常改善感知阈值。但也有小样本研究未观察到预期中枢效应^[17], 安全与耐受证据主要来自健康人、单次或短疗程研究^[18-21]。电流升高可导致电极—皮肤界面发热、皮肤刺激及非靶向周围神经募集; 脑内安全则涉及局部场强、组织加热和植入物附近电场集中。针对癫痫人群还需关注促发发作, 动物研究表明特定方向和参数可诱发癫痫样活动^[10]。故首次临床试验应在视频脑电监测、标准停机规则和抢救条件下开展。

机制方面, 周围神经实验提示时间干扰刺激 (temporal interference, TI) 反应不一定依赖包络提取, 载波本身即可产生兴奋或阻滞^[22]。后续研究也支持千赫兹整流可能解释部分效应^[23]。这并不否定脑内 tTIS 的调控作用, 却要求研究使用充分对照并盲法评价。主动刺激与假刺激的感觉可能不同, 单纯 0 mA 假刺激容易破盲。可考虑短暂升降电流、未调制高频载波或非治疗性包络作为对照, 同时监测受试者和研究者的盲法猜测。

安全性评价不应局限于即时头皮感觉。2026 年动物研究进一步从神经炎症、星形胶质反应和热损伤等组织学指标评估 TI 暴露, 但其结果仍不能替代重复疗程的人体安全性资料^[24]。最新人体转化综述也指出, tTIS 的长期剂量边界、机制和跨个体稳定性仍待验证^[25]。癫痫试验应分别监测皮肤与温度、周围神经募集、记忆和情绪、睡眠结构、发作恶

表 2 基于现有证据提出的癫痫 tTIS 临床试验设计建议

设计要素	建议
研究阶段	先完成剂量探索与可行性研究,再进入具有临床发作结局的随机对照试验
研究人群	按癫痫类型、致病网络和靶点分层;优先选择发作记录可靠、药物方案稳定的耐药性局灶性癫痫
基线与疗程	设置充分基线观察期;治疗期可初步考虑8~12周,但最终疗程应由剂量探索和可行性结果确定
随机与盲法	随机、双盲、假刺激对照;设置升降电流及主动感觉匹配;记录受试者和研究者的盲法猜测并报告盲法成功率
剂量与靶向	MRI个体化电场建模;预设靶区剂量、非靶区约束和停机阈值;完整报告电极、波形、阻抗、载波场和调制场
主要结局	以28 d临床发作频率变化为核心;IED/HFO用于靶点参与或机制评价,不作为唯一疗效终点
次要结局	≥50%应答率、无发作天数、发作严重度、生活质量、认知、情绪、睡眠及抗癫痫发作药物变化
安全监测	视频EEG、皮肤和温度监测、神经心理评估、发作恶化及严重不良事件独立判定;预设停机和退出标准
统计与监管	预注册方案和统计分析计划;采用意向性分析,处理多重终点和缺失数据;设置独立数据安全监测
可重复性	共享去标识化刺激参数、电场模型、分析代码和阴性结果,并报告个体剂量—反应关系

注:本表为作者基于现有证据提出的研究设计建议,并非已形成的专家共识;具体基线期、治疗期和剂量阈值仍需 I 期及剂量探索研究确定

化、癫痫持续状态及严重不良事件。涉及颅内金属植入物时,还需评估局部电场集中和组织加热。

6 未来临床研究方向

截至目前,tTIS 人体研究总体仍处于早期阶段,系统综述均认为其靶点参与和短期耐受性具有可行性,但患者疗效证据不足^[20-21, 26]。已有邀请颅内电生理研究入组的 NCT06716866^[27],其已发表的 13 例研究结果^[13]。另有已注册、尚未招募的睡眠期双侧海马刺激研究 NCT07434986^[11]。下一步不宜仅重复小样本单次前后比较,而应依次开展剂量探索、可行性研究和随机、双盲、假刺激对照试验。基于现有证据提出的癫痫 tTIS 临床试验设计建议详见表 2。

7 结语

tTIS 为无创调控海马等深部癫痫网络提供了具有吸引力的技术路线。现有证据链支持其物理学可行性、动物效应、人体深部靶点参与及短时脑电标志物抑制,但尚无证据证明其能够持续降低临床发作频率,也不能据此认定其为有效治疗。未来研究的核心不是继续强调“无创 DBS”的概念,而是明确有效机制和脑内剂量,建立可靠假刺激,并通过足够疗程的随机对照试验,验证其在发作控制、功能和生活质量方面的获益。在获得这些证据前,tTIS 应被视为研究性神经调控技术,而非常规癫痫治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 訾恒负责文献检索、资料整理和初稿撰写;张璇负责选题设计、学术指导和稿件审校;两位作者均审阅并同意最终稿。

参考文献

[1] 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[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.

[2] Vetkas A, Fomenko A, Germann J, *et al.* Deep brain stimulation targets in epilepsy: systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(3): 513-524.

[3] Salanova V, Witt T, Worth R, *et al.* Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy[J]. *Neurology*, 2015, 84(10): 1017-1025.

[4] Simula S, Daoud M, Ruffini G, *et al.* Transcranial current stimulation in epilepsy: a systematic review of the fundamental and clinical aspects[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 909421.

[5] Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1029-1041. e16.

[6] Rampersad S, Roig-Solvas B, Yarossi M, *et al.* Prospects for transcranial temporal interference stimulation in humans: a computational study[J]. *NeuroImage*, 2019, 202: 116124.

[7] Huang Y, Parra LC. Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?[J]. *Brain Stimulation*, 2019, 12(1): 30-40.

[8] Mirzakhali E, Barra B, Capogrosso M, *et al.* Biophysics of temporal interference stimulation [J]. *Cell Systems*, 2020, 11(6): 557-572. e5.

[9] Esmaeilpour Z, Kronberg G, Reato D, *et al.* Temporal interference stimulation targets deep brain regions by modulating neural oscillations[J]. *Brain Stimulation*, 2021, 14(1): 55-65.



- [10] Missey F, Rusina E, Acerbo E, *et al.* Orientation of temporal interference for non-invasive deep brain stimulation in epilepsy[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 633988.
- [11] Acerbo E, Jegou A, Luff C, *et al.* Focal non-invasive deep-brain stimulation with temporal interference for the suppression of epileptic biomarkers[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 945221.
- [12] Violante IR, Alania K, Cassara AM, *et al.* Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus[J]. *Nature Neuroscience*, 2023, 26(11): 1994-2004.
- [13] Missey F, Acerbo E, Dickey AS, *et al.* Non-invasive temporal interference stimulation of the hippocampus suppresses epileptic biomarkers in patients with epilepsy: biophysical differences between kilohertz and amplitude modulated stimulation[J]. *Brain Stimulation*, 2026, 19(1): 102981.
- [14] von Conta J, Kasten FH, Curcic-Blake B, *et al.* Interindividual variability of electric fields during transcranial temporal interference stimulation[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 20357.
- [15] Lee S, Park J, Choi DS, *et al.* Multipair transcranial temporal interference stimulation for improved focalized stimulation of deep brain regions: a simulation study[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2022, 143: 105337.
- [16] Yatsuda K, Fernandez-Corazza M, Yu W, *et al.* Population-optimized electrode montage approximates individualized optimization in transcranial temporal interference stimulation [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2025, 192(Pt A): 110223.
- [17] Iszak K, Gronemann SM, Meyer S, *et al.* Why temporal inference stimulation may fail in the human brain: a pilot research study[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(7): 1813.
- [18] Cassarà AM, Newton TH, Zhuang K, *et al.* Recommendations for the safe application of temporal interference stimulation in the human brain Part I: principles of electrical neuromodulation and adverse effects[J]. *Bioelectromagnetics*, 2025, 46(2): e22542.
- [19] Cassarà AM, Newton TH, Zhuang K, *et al.* Recommendations for the safe application of temporal interference stimulation in the human brain Part II: biophysics, dosimetry, and safety recommendations[J]. *Bioelectromagnetics*, 2025, 46(1): e22536.
- [20] Demchenko I, Taylor I, Chegini S, *et al.* Human applications of transcranial temporal interference stimulation: a systematic review[J]. *Brain Stimulation*, 2025, 18(6): 2054-2066.
- [21] Mansourinezhad P, Mestrom RMC, Klooster DCW, *et al.* Systematic review of experimental studies in humans on transcranial temporal interference stimulation[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2025, 22(5): 051001.
- [22] Budde RB, Williams MT, Irazoqui PP. Temporal interference current stimulation in peripheral nerves is not driven by envelope extraction[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2023, 20(2): 026041.
- [23] Opancar A, Ondrackova P, Rose DS, *et al.* The same biophysical mechanism is involved in both temporal interference and direct kHz stimulation of peripheral nerves[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 9006.
- [24] Hou R, Acerbo E, Yoshimoto R, *et al.* Safety assessment of temporal interference stimulation. *Frontiers in Neuroscience* [J], 2026, 20: 1751719.
- [25] Vassiliadis P, Beanato E, Wessel MJ, *et al.* Temporal interference stimulation for deep brain neuromodulation in humans[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2026, 10(7): 1279-1294z.
- [26] Peng J, Du Z, Piao Y, *et al.* Advances in the application of temporal interference stimulation: a scoping review[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2025, 19: 1536906.
- [27] Missey F, Acerbo E, Lagarde S, *et al.* Non-invasive temporal interference stimulation of the hippocampus suppresses epileptic biomarkers in patients with epilepsy: biophysical differences between kilohertz and amplitude modulated stimulation[J]. *Brain Stimulation*, 2025, 18(6): 1124-1136.

收稿日期: 2026-07-16 修回日期: 2026-08-11



远程教学在提升癫痫规范化诊疗中的应用与价值



陆璐, 张齐, 肖静, 熊维希, 周东

四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

【摘要】 癫痫是世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 重点关注的五大神经精神疾病之一。2022 年, WHO 提出癫痫及其他神经系统疾病全球跨部门行动计划 (Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders, IGAP), 以癫痫为抓手, 协调应对措施在全球范围提升神经系统疾病诊疗缺口及服务差距。长期存在的癫痫专科医疗资源分布不均、基层医疗机构诊疗能力不足等问题, 严重制约了全球癫痫患者获得高质量医疗服务。不受时空限制的远程教学模式, 具有巨大的可及性和经济学优势, 在各级癫痫中心水平提升规范化诊疗能力方面展现出巨大潜力。本文系统综述了国内外远程教学在癫痫教育领域的实践与成效, 包括美国“社区医疗结局拓展项目” (Project ECHO)、国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE), ILAE 发布的 ILAE Academy 在线学习体系, 以及中国抗癫痫协会 (China Association Against Epilepsy, CAAE) 引导的“银河计划”与“北斗计划”和脑电图规范化线上培训项目, 探讨了远程教学在提升我国癫痫规范化诊疗中的价值、局限性与未来发展方向, 以期对癫痫远程教学的发展提供参考。

【关键词】 线上教学; 同质化; 规范化诊疗; IGAP; 中国抗癫痫协会

Application and value of tele-education in promoting standardized epilepsy care

LU Lu, ZHANG QI, XIAO Jing, XIONG Weixi, ZHOU Dong

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

Corresponding author: ZHOU Dong, Email: zhoudong66@yahoo.de

【Abstract】 Epilepsy is one of the five neurological and psychiatric disorders prioritized by the World Health Organization (WHO). In 2022, WHO launched the Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders (IGAP), using epilepsy as an entry point to coordinate global, regional, and national efforts to narrow the gaps in the diagnosis, treatment, and care of neurological disorders. Because of the uneven distribution of epilepsy specialists and the limited capacity of primary care institutions, many people with epilepsy still lack access to high-quality, standardized care, and the "treatment gap" persists worldwide. Tele-education, unconstrained by time and geography, offers unique advantages in accessibility and cost-effectiveness and has shown great potential for promoting the homogenization of care across epilepsy centers at all levels. We review the practice and effectiveness of tele-education in epilepsy training in China and abroad, focusing on the Project ECHO (Extension for Community Healthcare Outcomes) in the USA, the International League Against Epilepsy (ILAE) Academy online learning platform of the ILAE, and the "Galaxy Program", the "BeiDou Program", and the standardized online EEG training program led by the China Association Against Epilepsy (CAAE). We further discuss the value, limitations, and future directions of tele-education in promoting the homogenization of epilepsy care in China, aiming to provide a reference for the further development of tele-education in epilepsy care.

【Key words】 Tele-education; Homogenization; Standardized care; Intersectoral Global Action Plan (IGAP); China Association Against Epilepsy (CAAE)

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 全球约

有 5 000 万癫痫患者, 其中约 70% 生活在资源有限地区。我国有癫痫患者 1 000 万, 每年新发 50 万, 约占全球癫痫负担的五分之一^[1]。作为一种需要长期管理的慢性疾病, 癫痫规范化诊疗水平是直接影

DOI: 10.7507/2096-0247.202607004

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82501743)

通信作者: 周东, Email: zhoudong66@yahoo.de



响患者预后与生活质量的重要因素。然而,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的调查结果,全球范围内癫痫专科医疗资源分布不均、基层医疗机构诊疗能力不足问题长期存在。我国既往流行病学调查提示,全国约60%的患者未获得充分治疗,基层医疗机构的癫痫诊疗能力普遍薄弱^[2]。2022年,WHO发布了《癫痫及其他神经系统疾病全球跨部门行动计划(2022–2031)》(Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders, IGAP),旨在通过协调全球、区域和国家层面的应对措施,缩小以癫痫为代表的各类神经系统疾病的诊疗服务差距^[3]。IGAP明确提出,到2031年,全球癫痫治疗覆盖率应提升至80%,并强调通过教育、培训和能力建设来提升基层医疗服务水平。在这一全球行动框架下,远程教学作为一种突破地理与时间限制的教育模式,可为卫生资源匮乏地区提供癫痫专科系统化的继续教育机会,成为实现癫痫诊疗同质化、提升基层规范化诊疗能力的重要路径。

在全球癫痫教育的数字化转型中,目前具有代表性的成功项目包括:美国“社区医疗结局拓展项目”(Project ECHO, Extension for Community Healthcare Outcomes)通过视频网络以“枢纽—辐射”(hub-and-spoke)模式,由专科专家定期为基层医生开展病例导向教学,目前已推广至全球180多个国家^[4];国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)于2020年7月推出ILAE Academy在线学习平台^[5],构建了全球癫痫学专科教育的阶梯化数字化基础设施;中国抗癫痫协会(China Association Against Epilepsy, CAAE)则依托本土优势,建立了脑电图规范化培训体系、“银河计划”和“北斗计划”等远程教学项目,形成了具有中国特色的癫痫专科人才培养模式。

本文旨在综述目前国内外远程教学在提升癫痫规范化诊疗中的实践与成效,总结国际社会及国内癫痫远程教育的经验,探讨远程教学的价值、局限性与未来发展方向,为我国在IGAP框架下推进癫痫诊疗同质化提供参考。

1 远程教学在各类疾病中的教学效能

远程教学在医学教育中的效能已得到系统评价与高等级临床研究证据的支持。2010年柳叶刀发表的教学评述明确指出,教育是解决各国家地区间显著的健康差距和不平等现象的核心支点,然而传统医学教育资源分布不均,在欠发达地区广泛存

在课程设置零散、知识延迟等问题,导致受训者专业技能与患者和人群的需求不匹配^[6]。在信息爆炸新时代,利用信息技术扩大优质教育的可及性,对于促进国家内部及国家之间的健康公平至关重要。Cook等在JAMA发表的meta分析^[7]纳入了201项涉及各类医疗工作者的比较研究,结果显示,与无教学干预相比,基于互联网的学习在知识、技能和行为结局上均有大幅度提升;而与传统非互联网教学方式相比,两者效果总体相当,提示远程教学可作为面授教学的有效替代或补充。

美国新墨西哥大学Arora等于2003年创立的“社区医疗结局拓展项目”(Project ECHO)为这一模式提供了直接数据支持。该项目通过视频网络以“枢纽—辐射”(hub-and-spoke)模式,由专科医生定期为基层医生开展以病例为中心的远程教学。团队2011年的前瞻性队列研究显示,经ECHO模式培训的基层医生和监狱医生治疗丙型肝炎的持续病毒学应答率(sustained virologic respons, SVR)与大学专科门诊相当(SVR 58.2% vs. 57.5%, $P=0.89$),且ECHO站点患者中少数民族裔比例更高(68% vs. 49%, $P<0.01$),提示该模式在保证疗效的同时显著改善了医疗资源匮乏人群的可及性^[4]。此后ECHO模式被推广至全球180多个国家,后续多个国家和地区相继报道了基于ECHO模式的随机对照试验结果。2020年的一项阶梯整群随机临床试验^[8]证实,ECHO用于孤独症基层照护培训可显著提升基层医生的知识、自我效能与筛查实践。喀麦隆及纳米比亚的ECHO项目的开展也显著提升了医务人员的知识达标率及职业满意度。ECHO项目的成功经验表明,远程教学不仅能够传递知识,还可改变临床实践行为并改善患者层面的结局^[9, 10]。

2 远程教学在癫痫教育中的国际实践与实证效果

2.1 美国 Project ECHO 在癫痫专科培训中的应用

美国的Project ECHO目前已经应用于癫痫专科医生培训,一项2021年发表的研究报道了其应用于基层医生癫痫培训的效能:在两年期间,项目开展了20次网络研讨会,内容包括病例展示、专题讲座和实时互动问答。参与者通过个人电脑或手机登录,并可通过回顾讲座PPT重复学习^[11]。研究考虑到基层医生治疗领域广泛、癫痫常被视为次要关注点的现实,将癫痫主题与头痛、卒中、痴呆等一般神经病学主题交替安排,以提高参与度。项目

吸引了 164 名独立参与者, 平均每次 27.5 人, 癫痫发作相关主题最受欢迎。超过 97% 的受访者表示课程提升了他们对癫痫患者的诊疗兴趣, 超过 98% 的受访者报告在治疗此类患者时舒适度和自我效能感提高。该研究证实, 将癫痫教育与其他神经病学主题结合是吸引基层医生参与的有效策略。

2023 年发表的一项研究将 Project ECHO 模式推广至癫痫护理专科教育, 评估其可行性和对知识、自我效能感的影响^[12]。166 名来自 13 个州的学校护士参与了该项目, 大多数拥有超过 15 年职业经验, 服务于郊区或农村地区。参与者在癫痫护理和合并症的心理社会方面知识和信心出现显著提升, 特别是社会心理、共病管理和非癫痫事件识别等领域。该研究表明, ECHO 远程辅导模式不仅适用于医生培训, 也可有效扩展至护理人员和其他医疗辅助人员的教育。

2.2 ILAE 远程医疗工作组和 ILAE 在线学习体系

ILAE 远程医疗工作组于 2023 年发布了《癫痫个体远程医疗建议》, 系统阐述了远程医疗在癫痫诊断、随访和管理中的应用框架。该建议提出首次远程会诊和随访会诊的最低技术要求清单, 包括高速宽带互联网、密码保护访问、端到端加密等, 并将儿童、不熟悉远程医疗者及智力障碍患者等特殊人群纳入考量^[13]。这一技术框架与规范化要求同样为远程教学的基础设施建设提供了标准化参照。

ILAE Academy 是 ILAE 于 2020 年 7 月推出的全球癫痫学在线学习平台, 基于 ILAE 能力本位课程大纲 (7 个知识领域、42 项能力、124 个学习目标) 构建了入门 (Level 1)、熟练 (Level 2)、高级 (Level 3) 三级递进式学习路径^[5, 14, 15]。Level 1 面向初学者, 采用无导师、自定进度的交互式病例学习, 包含 15 个 *Learn from Cases* 课程 (包括全文中文翻译); 对完成课程学员的调查显示, 55.3% 的学习者处于癫痫学入门水平, 42.6% 在其国家或地区无法获得现场培训机会, 97% 愿意向他人推荐该课程。Level 2 于 2022 年 5 月启动, 采用混合式学习模式, 要求学员累积 200 个继续医学教育 (CME) 或等效 ILAE 学分 (在线模块与导师指导课程各 100 学分), 课程整合交互式在线脑电图和 MRI 阅读工具, 并引入自适应学习 (adaptive learning) 技术; 对已完成的自适应课程分析显示, 平均 21% 的学习目标出现 “无意识不胜任” (unconscious incompetence, 即学习者自认为掌握但回答错误), 凸显了继续医学教育中识别知识盲区的价值^[16]。Level 3 于 2024 年 12 月启动, 资助学员赴国际知名

癫痫中心进行最长 3 个月的技能访学, 并向资源有限地区的申请者提供有限经济支持。运行数据显示, 2022—2024 年该平台访问量达 57 000 人次, 创建账户 5 028 个, 2024 年活跃用户 1 240 人, 覆盖 152 个国家和地区; 196 份课程反馈中 47% 为高度积极评价, 仅 6% 为负面评价^[15]。

ILAE 虚拟癫痫学院 (virtual epilepsy academy, VIREPA) 也是平台混合式学习体系的重要组成部分^[16]。该项目最初由欧洲癫痫学院于 2004 年发起, 2010 年 8 月移交 ILAE 管理并进一步扩展。VIREPA 提供由活跃于临床一线的国际专家主持和辅导的在线课程, 主要覆盖脑电图 (基础、高级、儿科)、神经影像学、临床药理学、遗传学以及精神心理等内容; 每门课程分为 6~9 个学习模块、每个模块 3 周, 每班限 30~34 名学员, 采用任务导向的学习场景和虚拟讨论区, 学员需提交本人病例与脑电图样本完成单元任务, 超过 90% 的学员对课程内容表示满意。目前, VIREPA 脑电图课程已纳入 ILAE Academy 学分体系, 并可获得国际认证的 CME 学分。

2.3 其他国际癫痫远程教学的实证证据

日本在新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情期间开展了全国在线脑电图教育项目^[17], 连续举办 31 次每周网络研讨会, 累计 311 名学员参与 (临床医生占 95.1%, 技术人员占 4.8%); 对 192 名完成问卷学员 (应答率 61.7%) 的分析显示, 参与培训次数越多的医生, 其临床行为改变越明显, 包括脑电图检查开具数量增加 ($P=0.024$)、脑电图阅读时间增加 ($P<0.0001$) 及癫痫患者访谈时间增加 ($P<0.0001$)。

加拿大抗癫痫联盟于 2021 年 3 月至 2023 年 9 月期间开展了一项免费虚拟癫痫教育项目, 由加拿大癫痫教学网络组织实施, 共举办了 29 场网络研讨会。参与者主要来自加拿大, 也包括国际学员, 其中医生占 58.9%, 规培生占 22.8%, 基础科学家 2.2%, 护士 2.4%, 其他 13.7%。学员临床病例导向的主题表现出浓厚兴趣。学员报告在治疗管理 (26.8%)、诊断 (22.3%)、术前评估 (9.2%)、遗传病因理解 (6.5%) 等方面显著改善^[18]。

3 中国抗癫痫协会的远程教学实践

依托本土优势, CAAE 构建了多层次、多形式的癫痫专科远程教学体系。该体系以 ILAE 能力本位教育课程大纲为参照, 涵盖脑电图在线培训与认证、癫痫学分级在线培训 (“银河计划”)、高级人才进阶培训 (“北斗计划”) 及持续性线上病例讨论与读图教学等多种模式, 形成了从基础技能到高



级专科知识的完整远程培养路径。其教学项目累计覆盖全国 31 个省市,为逾万人次的医务人员提供了系统化的继续教育机会,在提升基层癫痫规范化诊疗能力方面发挥了重要作用^[19]。

3.1 中国抗癫痫协会全国脑电图规范化培训与认证体系

脑电图 (electroencephalogram, EEG) 是癫痫诊断和评估的核心工具,脑电图技术人员的专业水平直接影响癫痫的规范化诊疗质量。CAAE 脑电图与神经电生理分会自 2012 年起在全国范围内组织开展脑电图学专业培训,2013 年起与国家医学考试中心合作开展年度培训及“脑电图学专业水平考试”,培训采用 6 个月在线学习模块、3 天面授课程与计算机化考试相结合的模式。2013—2020 年,共有 2 359 人参加该项目,1 888 人 (80%) 通过各级水平测试;截至 2024 年,培训班已成功举办十二期,接受培训的学员达 6 932 人次,遍及全国 31 个省、市、自治区,覆盖脑电图室、神经内科、神经外科、小儿神经科、精神科、麻醉科、重症监护病房和急诊科的医、技、护人员,已有 127 人取得高级、2 551 人取得中级、2 123 人取得初级水平证书。这一体系是我国癫痫远程教学最早、最成熟的实践之一,为后续项目的开展积累了宝贵经验。

3.2 “银河计划”在线癫痫学培训项目

“银河计划”是 CAAE 针对癫痫专业医生开展的初、中级水平培训和考试项目,是协会远程教学体系的核心组成部分。该项目以 ILAE 癫痫专科医生教育大纲为蓝本,紧密结合我国临床专业特点和要求编制培训课件,并根据《临床诊疗指南—癫痫病分册》(2023 修订版)进行内容更新。课程采用线上学习模式,学习时长 18 周,分为初级课程 (7 课,每课约 40 分钟,面向神经/全科医生和基层医院医生) 和中级课程 (11 课,每课约 40 分钟,面向具有一定基础的癫痫专业医生)。系统每周推出一课,学员需在两周内完成学习并通过课后练习题,未完成者不能学习后续课程;完成规定课程集满相应“银杏叶”后可获得培训结业证书,并据此报名参加“癫痫专业医生水平考试”,通过者获得相应级别证书。该培训班每年举办一期,已形成稳定的运行机制。2020 年首期 5 个月在线培训即有 773 名学员参加,87 人通过初级、505 人通过中级水平测试;截至 2024 年中,前四期累计 4 629 名临床医生参加线上培训,2 188 人取得中级、967 人取得初级水平合格证书;据 2025 年统计,培训班已成功举办五期,累计培训 5 734 名医生,其中

2 697 人获得中级、1 172 人获得初级水平合格证书,显示出线上分级培训模式在扩大教育覆盖面方面的显著成效。

3.3 “北斗计划”高级癫痫培训课程

“北斗计划”是 CAAE 远程教学体系的进阶课程。该项目以 ILAE 癫痫专科医生教育大纲结合我国临床工作实践制定培训教程,在“银河计划”基础上,增加了流行病学、卫生经济学和管理学、科研思路、医学伦理和医学人文等相关学科内容,并增设实践课程和线下集中培训,形成“线上理论学习+线下实践培训”的复合模式。“北斗计划”的招生要求较高:学员需已取得“银河计划”水平考试中级证书和“脑电图学专业”水平考试中级证书;培训班每两年举办一期。首期培训班从全国各级癫痫中心选拔 55 名医生参与培训,于 2024 年底圆满收官,43 人顺利通过考核,获得“癫痫专业医生高级水平合格证书”。

3.4 中国特色的新媒体远程教学模式

与欧美国家主要依托专业学会付费平台不同,我国的癫痫远程教学呈现出“线上会议平台+新媒体矩阵”的本土化特色。除上述体系化课程外,中国抗癫痫协会还依托新媒体及线上会议平台开展常态化的病例讨论与读图教学。以 2022 年癫痫中心病例展评活动为例,全年共举办 20 场,历时 260 余天,108 名领队和队员、31 名助攻专家及 50 位评委专家参与,超过 5 万人次专业观众线上参加,达到了“展病例、展水平、评思路、评规范、促中心建设”的目的。这种常态化、高频次的线上教学模式,有效弥补了单次集中培训的不足,为基层医生提供了持续学习和专家指导的渠道。在课程承载方面,“银河计划”“北斗计划”及脑电图培训均通过线上平台按周推送课程、组织答疑与考核,学员可利用电脑或移动端灵活学习;全国癫痫中心病例展评、脑电图读图会等学术活动亦依托线上会议平台直播,年度系列活动可覆盖数万人次专业观众。在传播与动员方面,CAAE 通过官方网站、微信公众号等新媒体渠道发布培训通知、课程资源和科普内容,并上线“CAAE 癫痫地图”,引导患者就近选择规范化癫痫中心就诊,实现“医务人员教育”与“公众健康教育”的双线推进。

4 远程教学的局限性与挑战

4.1 认知与技能培养的局限性

尽管远程教学在可及性方面具有显著优势,但在某些需要动手操作的技能培养方面存在局限。



2024年《新英格兰医学杂志》发表的评述指出,面对面教学在培养临床直觉、非语言沟通技巧和复杂操作技能方面仍然具有不可替代的价值^[20]。癫痫的某些诊断技能(如发作期症状的细微观察)和高级脑电图分析技能仍需要面对面的指导和实践。因此,远程教学应定位为面对面教学的补充而非替代,CAAE在“北斗计划”中设立的线下集中培训环节,为技能型能力的培养提供了有效支持。

4.2 数字鸿沟与公平性问题

远程教学的普及受数字基础设施、设备可及性和数字素养等因素制约。在资源有限地区、农村地区和低收入人群中,数字鸿沟问题尤为突出。Sahu等^[21]2026年的范围综述强调,远程医疗研究的证据约70%来自高收入国家,公平性必须被衡量而非假设,需要通过分层关键绩效指标来监测和纠正不平等。这提示远程教学项目在设计和实施过程中必须将公平性作为核心考量,确保远程教学不会加剧而非缓解诊疗资源的不均衡。

4.3 学习动机与完成率挑战

远程学习的自主性虽然带来灵活性,但也对学习者的自律性提出了更高要求。研究表明,在线课程的完成率往往低于面对面课程;基层医生诊疗病种广泛,长时程癫痫专科培训的持续参与度不高^[11]。后续可能通过同伴学习、导师辅导和学分激励等手段进一步提高学习者的参与度和完成率,确保远程教学的实际效果。

4.4 质量控制与标准化难题

远程教学的质量控制涉及课程内容、授课师资、学习评估等多个环节。如何确保不同地区、不同平台的远程教学质量达到统一标准,如何建立有效的学习效果评估体系,如何结合远程与线下教学的优势,是远程教学规模化发展面临的主要挑战,建立统一的质量标准和评估体系尤为重要。

5 远程癫痫教学的未来发展方向

展望未来,远程教学的发展首先应立足现有体系的数字化深化与智能化升级。在借鉴 ILAE Academy 的开展自适应学习模式的基础上,远程教学还可引入人工智能精准分析等新技术精准识别学员的知识盲区,开发交互式脑电图与神经影像学习工具以弥补远程技能培养的不足。人工智能技术的融入将进一步拓展个性化学习路径推荐、虚拟患者模拟、发作视频智能分析与自动化评估反馈等应用,有望提升教学效率与效果评估的及时性,推动远程教学从规模化覆盖走向精准化培养。

目前,中国的癫痫远程教学项目已具备国际推广的基础与价值,推动其组织经验、课程资源与考评标准,可通过课程互认、学分互通、师资共享等机制与 ILAE Academy 等国际平台对接,亦可为其他发展中国家在 IGAP 框架下建立本土癫痫人才培养体系提供可借鉴的中国方案^[22]。推动中国远程教学项目的国际化出海,既是对全球癫痫教育资源的贡献,也是提升我国癫痫学科国际影响力的重要路径。

6 结论

综上所述,在 WHO IGAP 框架下,癫痫作为全球神经系统疾病防治的抓手,其诊疗同质化已成为全球卫生议程的重要组成部分。远程教学以其不受时空限制的可及性和经济学优势,成为提升癫痫规范化诊疗能力、缩小诊疗服务差距的关键工具。

美国 Project ECHO 模式,通过病例导向的持续辅导将专科知识下沉至基层,并在癫痫领域的基层医生和护士培训中验证了提升知识、自我效能与诊疗行为的效果;ILAE Academy 的三级学习体系、VIREPA 辅导课程为全球癫痫学教育提供了结构化、可及性强的解决方案,其基于能力本位的课程设计和自适应学习技术为诊疗同质化提供了标准化的知识框架;CAAE 的脑电图规范化培训、“银河计划”和“北斗计划”则形成了具有中国特色的癫痫专科人才培养模式,从基础到高级、从理论到实践,构建了完整的远程教学体系,为我国癫痫诊疗同质化提供了可复制的本土经验。

然而,远程教学并非万能,其在技能培养、公平性保障和质量控制等方面仍面临挑战。未来的发展方向应是在充分发挥远程教学优势的同时,正视其局限性,通过技术创新、制度完善和国际合作,构建更加公平、高效、可持续的癫痫远程教学体系。正如 ILAE Academy 的设计理念所体现的,远程教学的目标不仅是传授知识,更是培养能力、促进公平、改善患者结局。我们期待,随着远程教学技术的不断进步和实践经验的持续积累,全球癫痫患者将能够获得更加规范化、同质化的医疗服务,最终实现 IGAP 所描绘的美好愿景。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 陆璐负责文献检索、收集整理、分析及论文撰写与修订;张齐和肖静协助负责文献检索和收集整理,熊维希负责论文审阅和修订;周东负责选题设计与论文审阅。



参考文献

- [1] Ding D, Zhou D, Sander JW, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- [2] Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, *et al.* The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study[J]. *Neurology*, 2003, 60(9): 1544-1555.
- [3] World Health Organization. Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022–2031. Geneva, 2023.
- [4] Arora S, Thornton K, Murata G, *et al.* Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2199-2207.
- [5] Blümcke I, Biesel E, Wiebe S, *et al.* Continuing medical education in epileptology: The Level 1-2-3 experience of the ILAE academy[J]. *Epileptic Disord*, 2025, 27(5): 707-717.
- [6] Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, *et al.* Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world[J]. *Lancet Lond Engl*, 2010, 376(9756): 1923-1958.
- [7] Cook DA, Levinson AJ, Garside S, *et al.* Internet-based learning in the health professions: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2008, 300(10): 1181-1196.
- [8] Mazurek MO, Parker RA, Chan J, *et al.* Effectiveness of the extension for community health outcomes model as applied to primary care for autism: a partial stepped-wedge randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(5): e196306.
- [9] Fokom Domgue J, Pande M, Yu R, *et al.* Development, implementation, and evaluation of a distance learning and telementoring program for cervical cancer prevention in cameroon[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2240801.
- [10] Bikinesi L, O'Bryan G, Roscoe C, *et al.* Implementation and evaluation of a project ECHO telementoring program for the Namibian HIV workforce[J]. *Hum Resour Health*, 2020, 18(1): 61.
- [11] McDonald SB, Privitera M, Kakacek J, *et al.* Developing epilepsy training capacity for primary care providers using the project ECHO telementoring model[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 116: 107789.
- [12] Schultz RJ, Shafer PO, Owens S, *et al.* Project ECHO telementoring program in epilepsy for school nurses[J]. *Epilepsy Behav*, 2023, 140: 109114.
- [13] Samia P, Sahu JK, Ali A, *et al.* Telemedicine for Individuals with epilepsy: Recommendations from the International League Against Epilepsy Telemedicine Task Force[J]. *Seizure*, 2023, 106: 85-91.
- [14] Blümcke I, Arzimanoglou A, Beniczky S, *et al.* Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy[J]. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*, 2019, 21(2): 129-140.
- [15] Blümcke I, Biesel E, Bedenlier S, *et al.* A structured, blended learning program towards proficiency in epileptology: the launch of the ILAE Academy Level 2 Program[J]. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*, 2022, 24(5): 737-750.
- [16] Hézer-v. Wehrs V. Le programme de l'éducation à distance VIREPA [J]. *North Afr Middle East Epilepsy J*, 2012, 1(1): 10.
- [17] Neshige S, Ono N, Iryo T, *et al.* Nationwide online EEG education during coronavirus disease 2019 pandemic[J]. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*, 2021, 132(11): 2763-2765.
- [18] D'Onofrio G, Ramachandran Nair R, Reid AY, Kobayashi E, Jones K, Bui E, *et al.* Fostering Education in Epilepsy: A Canadian League Against Epilepsy Teaching Initiative[J]. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*, 2025, 52(1): 135–140.
- [19] Li S, Wang Y, Wang W, Zhou D, Zhang H, Duan L, *et al.* The National Comprehensive Governance for epilepsy prevention and control in China[J]. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 27–35.
- [20] Schelke MW. Face to Face - A Neurologist's Perspective on Teleeducation[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(24): 2286–2287.
- [21] Sahu JK, Coan AC, Chan J, Jovic-Jakubi B, Dhir P, Niveditha M, *et al.* Applications and impact of telemedicine for persons with epilepsy: a scoping review[J]. *Seizure*, 2026, 136: 107–116.
- [22] Lu L, Xiong W, Lin Y, Koubeissi MZ, Hogan RE, Zhou D. National strategies on bridging gaps and health equity in epilepsy care[J]. *Epilepsy Curr*, 2026: 15357597261428841.

收稿日期: 2026-07-20 修回日期: 2026-07-27

自身免疫性癫痫的诊断误区与临床教学策略：两例病例启示



刘旭，安东梅

四川大学华西医院 神经内科（成都 610041）

【摘要】 自身免疫性癫痫的临床诊疗长期面临过度诊断与漏诊并存的困境，这对临床教学提出了特殊挑战。本文通过对两例典型病例的回顾性分析，从教学视角深入剖析其深层原因，归纳为三个方面：概念体系的更新滞后、辅助检查结果的解读偏差，以及认知偏倚所致的诊断路径固化。据此，本文提出四项针对性教学策略，反向教学法、结构化评估框架、模拟临床决策训练与多学科协作讨论，旨在系统提升学习者的综合判断能力。教学重心由此转向培养学生应对临床不确定性的推理能力，通过对典型病例的结构化反思，锻造证据驱动的批判性思维，最终实现从知识灌输向思维训练的根本性转变。

【关键词】 自身免疫性癫痫；自身免疫性脑炎；临床教学；临床思维；病例教学

Diagnostic pitfalls and clinical teaching strategies for autoimmune epilepsy: lessons from two cases

LIU Xu, AN Dongmei

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

Corresponding author: AN Dongmei, Email: dongmeian@scu.edu.cn

【Abstract】 The clinical diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy have long been confronted with the coexistence of overdiagnosis and underdiagnosis, and this dilemma is particularly challenging in clinical teaching. Through a retrospective analysis of two typical cases, this article analyzes in depth the underlying reasons from a teaching perspective, summarizing them into three aspects: lag in updating the conceptual framework, biased interpretation of ancillary test results, and rigid diagnostic pathways caused by cognitive biases. Accordingly, this article proposes four targeted teaching strategies—reverse teaching method, structured assessment framework, simulated clinical decision-making training, and multidisciplinary collaborative discussions—aiming to systematically enhance learners' comprehensive judgment abilities. The focus of teaching should thereby shift toward cultivating students' reasoning skills in dealing with clinical uncertainty, and through structured reflection on typical cases, forging evidence-driven critical thinking, ultimately achieving a fundamental transformation from knowledge transmission to thinking training.

【Key words】 Autoimmune epilepsy; Autoimmune encephalitis; Clinical teaching; Clinical reasoning; Case-based teaching

免疫病因与癫痫发作之间的关联可追溯至数十年前。2002年，Levite在日内瓦国际自身免疫大会上首次系统阐述了“自身免疫性癫痫”的概念，将其界定为由免疫细胞异常活化或自身抗体介导的癫痫发作，相关成果发表于 *Nat Immunol*^[1]。2017年，国际抗癫痫联盟（International League Against

Epilepsy, ILAE）在修订癫痫病因分类体系时，将“免疫性”正式纳入六大病因范畴^[2]，其核心目的在于引导临床医生提升对免疫相关病因的早期识别意识与干预能力。

自身免疫性脑炎本质上是机体免疫系统针对神经系统抗原所产生的异常免疫应答所引发的中枢神经系统炎症性病变^[3]。近年来，随着抗神经元表面或突触蛋白自身抗体的不断发现及检测手段的迅速推广，越来越多的自身免疫性脑炎患者获得



临床诊断。由于自身免疫性脑炎急性期痫性发作率可达 70% 以上^[4, 5]，“自身免疫性癫痫”这一术语在近十年的临床实践和研究中被广泛应用。但必须指出，“癫痫”作为慢性脑功能障碍的疾病诊断，与“癫痫发作”作为急性临床事件的描述，两者在病理生理学含义、治疗策略选择及对患者社会心理影响方面均有本质区别。同时，临床上“自身免疫性癫痫”“自身免疫相关性癫痫”“自身免疫性脑炎相关癫痫”等多个术语交替使用，边界亦不清晰，客观上助长了诊断泛化的趋势。

另一方面，自身免疫性脑炎或自身免疫性癫痫的漏诊同样不容忽视：部分患者早期仅表现为孤立性癫痫发作（局灶性发作），或精神行为异常，缺乏典型的脑炎临床表现，极易被误诊为单纯的癫痫疾病或原发性精神疾病。自身免疫性脑炎或自身免疫性癫痫的漏诊“并不少见”，患者常因此错失有效的免疫治疗时机。过度诊断与漏诊并存的悖论，折射出该领域临床思维训练的迫切性。对于临床教学而言，诊断偏差病例不仅是教训的载体，更是培养临床推理能力的宝贵素材。本文拟通过分析 2 例方向相反的典型病例[研究病例获得四川大学华西医院医学伦理委员会审核批准(2018292)及患者知情同意]，反思教学中的认知盲区，探索以诊断偏差病例为抓手、以临床思维培养为核心的教学策略。

1 资料与分析

病例 1 患者，男，25 岁。因“反复发作性意识改变伴梦境样体验 1 年，抽搐 2 个月余”来我院就诊。患者约 1 年前始发发作性意识改变，发作时意识清晰度下降，能感知外界声音但无法理解言语内容，亦不能言语表达，自觉处于“梦境”状态，每次发作持续数十秒至 2 分钟，每月发作 2~4 次。发作间期完全正常。当地医院头颅核磁共振（magnetic resonance imaging, MRI）、常规脑电图、血清自身免疫性脑炎抗体检查均未见异常，未予特殊治疗。近 2 个月，患者出现全身抽搐伴意识丧失，每次持续约 2~3 分钟，共发作 10 余次。自诉有轻度记忆力下降、无精神行为异常或睡眠障碍。复查头颅 MRI 仍无异常，脑电图提示双侧前头部 θ 慢波轻度增多。腰穿检查示颅内压及脑脊液常规、生化、细胞学、病原学均正常，再次行血清及脑脊液自身免疫性脑炎抗体检查均为阴性。既往史及家族史无特殊。入院神经系统查体无阳性体征。当地医院曾拟诊“抗体阴性自身免疫性脑

炎”，我院最终诊断为“局灶性癫痫（隐源性）”，予抗癫痫发作药物治疗，随访至今无发作。

病例 2 患者，女，25 岁。因“精神行为异常 1+年，加重 1 个月”就诊，患者于 1+年前无明显诱因下出现情绪低落、不自主哭泣，伴发作性恐惧感及对外界呼唤反应减退，偶呈“愣神”状态，当时生活自理能力尚可。近 1 月来症状进行性加重，表现为对外界刺激反应明显迟钝，甚至完全无应答，出现言语内容紊乱，诉“见到已故外婆来家中”“他人议论其婚事”等被害及虚幻体验。同时，患者间断出现双眼上翻凝视、意识短暂丧失，每次持续约 20 余秒，可自行缓解，发作频率波动于每数日 1 次至每日多达数次。近 10 余日，上述精神症状进一步恶化，恐惧感加剧，对外界呼唤无反应时间延长至 40~50 秒，发作后定向力恢复缓慢。病程中，患者食欲尚可，体重无明显下降，精神萎靡，自觉尿频、便秘，无发热、头痛、呕吐。曾于当地多家医院精神科就诊，予“调整情绪药物”（具体药名及剂量不详）口服，症状无明显改善。既往体健，否认精神疾病史、癫痫史及头颅外伤史；否认药物过敏史；否认毒物接触史及特殊用药史。神经专科查体：神志清楚，接触被动，反应迟钝，时间、地点、人物定向力减退，计算力（100-7 连续递减）下降，近期记忆力减退；颅神经、运动、感觉、共济及病理征等检查均未见阳性体征。入我院后完善腰穿，初压：145 mmH₂O，末压：50 mmH₂O，脑脊液抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR）抗体阳性，同步血抗 NMDAR 抗体阳性；糖和氯化物正常；头部 MRI 未见明显异常；脑电图可见 δ 刷；胸部计算机断层扫描（computed tomography, CT）结果未见异常；妇科彩超见左侧卵巢畸胎瘤。最终考虑诊断抗-NMDAR 脑炎，症状性癫痫发作，给予一线免疫治疗、畸胎瘤切除后，病情逐渐好转。

分析：综合上述两则病例及临床诊疗实际，自身免疫性癫痫及相关自身免疫性脑炎在诊断过程中的误诊可归纳为方向相反的两种类型：① 过度诊断：在缺乏免疫学客观证据时过早归因于自身免疫性病因。其本质在于对“免疫性病因”与癫痫发作之间因果关系的过度推定。以病例 1 为典型代表，患者表现为局灶性发作（发作性“梦境状态”）及后期全面性强直-阵挛发作，但多次头部 MRI 未见异常，两次血清及脑脊液自身免疫性抗体检测均为阴性，脑脊液常规、生化及病原学检查亦无炎性提示。尤为关键的是，该患者缺乏边缘系统

受累的核心临床表现(无显著记忆减退、无精神行为异常、无睡眠障碍)。严格对照 2016 年 Graus 等提出的抗体阴性自身免疫性脑炎诊断标准^[3],其临床表型并不满足诊断门槛。当地医院将“病因未明”直接等同于“抗体阴性脑炎”,本身即存在诊断框架的套用错误。该病例提示,在缺乏充分脑炎症状、影像学改变及抗体阳性证据的情况下,仅凭发作类型或难治性等特点即高度怀疑自身免疫性癫痫,属于过度诊断倾向,可能导致患者接受不必要的免疫治疗及相关风险;②漏诊:将自身免疫性脑炎误诊为原发性精神疾病或普通癫痫。其本质在于对“非典型神经精神症状”中免疫学病因的识别不足。以病例 2 为典型代表,患者以进行性精神行为异常、幻觉、恐惧发作及对外界反应迟钝为主要表现,早期癫痫发作隐匿(仅表现为短暂“愣神”或双眼上翻),且缺乏发热、头痛等典型脑炎体征,导致其在多家精神专科医院被长期按“精神疾病”治疗,疗效欠佳。该病例提示,当自身免疫性脑炎(尤其是抗 NMDAR 脑炎)以精神症状为首发且突出表现时,其“伪装性”极强,临床医生易忽视癫痫发作的隐蔽形式(如失神样发作、认知中断),亦未及时将精神异常与边缘系统炎症关联,从而延误腰穿及抗体检测时机,构成典型的“以精神症状掩盖脑炎实质”的漏诊路径。

2 过度诊断和漏诊的深层原因:教学视角的反思

病例 1 与病例 2 构成了方向相反却根源相同的诊断失误,前者在缺乏任何免疫学证据的情况下过度归因于自身免疫病因,后者则在典型脑炎表现面前长期未能识别免疫本质。两种失误提示我们,问题的核心可能在于知识框架、诊断思维与认知习惯三个层面存在系统性的教学缺陷。以下从教学视角逐一剖析。

2.1 概念教学的滞后与混乱:知识框架的根基性缺陷

免疫性病因虽于 2017 年被 ILAE 正式纳入癫痫病因分类^[2],但围绕自身免疫性癫痫概念的术语体系至今尚未统一。“自身免疫性癫痫”、“自身免疫相关性癫痫”、“自身免疫性脑炎相关癫痫”等术语并存,且相互之间的边界在临床实践中缺乏可操作的定义。最核心的混淆在于:自身免疫性脑炎急性期出现的痫性发作与慢性自身免疫性癫痫(是两种截然不同的临床实体,前者以免疫抑制治疗为核心,后者则以抗癫痫发作药物为基础)。

然而在现行教学中,这一关键区分往往未被明确强调,导致学生形成模糊认知。近期出版的有关共识(《免疫性癫痫相关概念:中国专家共识》^[6])解决了概念混乱的燃眉之急。

教学启示:病因分类教学不能仅停留在“记忆分类名称”层面,而应引导学生建立时序维度的认知框架,即区分“免疫病因导致癫痫”(长期)与“免疫炎症触发痫性发作”(急性)两种不同的病理生理机制。具体而言,教学中应明确三类概念的递进关系:①自身免疫性脑炎伴痫性发作;②自身免疫性脑炎后癫痫。只有厘清这两者的诊断标准、治疗策略与预后差异,才能从根本上避免病例 1 中将病因未明强行归因于免疫、病例 2 中将脑炎急性发作误判为原发性精神疾病的两种极端错误。

2.2 辅助检查的教学误区:将“检测结果”等同于“诊断结论”

自身免疫性癫痫抗体检测、头颅 MRI 及脑电图是自身免疫性癫痫诊断的三驾马车,但教学中如果仅强调其“诊断价值”而忽视其“局限性”,则无异于培养学生对辅助检查的盲目依赖。三个重要的教学要点常被忽略:其一,抗体阴性≠排除免疫病因。部分自身免疫性癫痫病例抗体检测可呈阴性(抗体阴性自身免疫性脑炎),且抗体滴度与疾病活动性并非始终平行。病例 1 中多次抗体反复送检,反映出学生(或临床医生)对“阴性结果”含义的理解存在偏差,他们潜意识中将“阴性”等同于“还没查到”,而非“目前证据不支持”;其二,抗体阳性≠确诊免疫性癫痫。抗体阳性需结合临床表型进行综合判断。非特异性抗体阳性可见于多种神经系统疾病甚至健康人群,脱离临床孤立解读阳性结果,是导致过度诊断的重要推手;其三,头部 MRI 和脑电图正常≠脑功能正常。病例 2 中患者早期头部 MRI 及脑电图均未显示明显异常,但脑炎病理过程早已启动。教学中应强调:正常影像学结果在自身免疫性脑炎早期并不罕见,不能作为排除依据。

教学启示:辅助检查的教学应从“记忆正常值”转向“解读检查在临床决策链中的位置”。每一份检查报告都应置于“该患者为什么要做这项检查?”“阳性/阴性结果如何改变我的下一步决策?”的框架中进行分析。具体到抗体送检指征,应教学明确临床触发条件,如新发难治性癫痫、脑炎症状、边缘系统受累的临床表现、不明原因的精神行为异常伴认知减退等,而非将抗体筛查

作为癫痫病因排查的“常规项目”。

2.3 临床推理中的认知偏倚：思维习惯的系统性偏差

从认知心理学与医学教育学的交叉视角来看，上述两病例的诊断失误背后，反映的是三种典型的临床推理偏倚，这些偏倚的形成与教学中缺乏“元认知训练^[7]”直接相关。可得性偏倚^[8]：近年来自身免疫性脑炎领域研究活跃，高影响力期刊的病例报道、学术会议的热点讨论使得这一疾病在临床医生的“心理库”中处于高度可提取状态。当面对病因不明的癫痫患者时，临床医生更容易“想到”自身免疫性病因——病例1中尽管抗体阴性，临床仍反复送检，正是可得性偏倚的直接体现。教学中需要引导学生认识到：临床决策的“容易想到”不等于“大概率正确”，应始终以先验概率为锚点进行病因排序；确认偏倚^[8]：一旦形成“该患者为自身免疫性癫痫”的初步假设，后续的临床行为（包括检查申请、结果判读、治疗决策）往往会无意识地寻找支持该假设的证据，而忽略与之矛盾的线索。病例1中，临床聚焦于“再送一次抗体或许就阳性了”的可能性，却忽视了影像正常、脑脊液无炎症等强有力的反证，即是确认偏倚的典型表现；锚定偏倚^[8]：患者首诊时的诊断标签一旦形成，便成为后续医生难以摆脱的“锚点”。病例2中患者首发症状为精神行为异常，首诊于精神科并被按照“精神疾病”处理，这一初始锚定使得后续医生在长达1年的时间内未能跳出精神疾病的思维框架，直至神经系统症状显著化才得以修正。

教学启示：以上三种偏倚的纠正，不能仅靠“告知学生避免偏倚”，而需要通过结构化的诊断推理训练来实现。教学中应系统引入“疾病脚本对比训练”，将自身免疫性脑炎与原发性精神疾病、隐源性癫痫进行多维度的临床特征对比；同时应教授“诊断暂停”策略，即在关键决策节点（如送检抗体前、启动免疫治疗前）主动列出支持与反对免疫病因的所有证据，进行正反权衡。这种元认知训练有助于学生在面对复杂病例时保持诊断开放性，在“漏诊”与“过度诊断”之间找到合理的平衡点。

3 教学策略

3.1 以病例为载体的反向教学法

传统的病例教学通常采用“正向路径”，从病史、查体到辅助检查，逐步推导出诊断。这种方法训练的是“如何做出正确诊断”，但对“为什么会

做出错误诊断”的训练不足，而这正是病例1（过度诊断）与病例2（漏诊）所暴露的核心问题。因此，建议引入“反向教学法”，具体操作如下：在病例讨论中，首先呈现患者的最终确诊结果，然后呈现诊疗过程中曾被考虑过的错误诊断（如“曾被诊断为精神分裂症”或“曾被怀疑为自身免疫性癫痫”），引导学生回溯分析三个关键问题：①在当时的信息条件下，为什么会得出错误结论？②哪些线索被忽略了？③哪些证据被过度解读了？

3.2 构建“免疫性病因”的结构化评估框架

临床思维的培养不能仅靠零散的病例积累，更需要结构化的思维框架。针对所述概念混乱问题，即“自身免疫性脑炎急性期痫性发作”与“慢性自身免疫性癫痫”界限模糊，建议在教学中帮助学生建立三层递进式的评估框架：第一层：警惕信号识别（何时怀疑免疫病因）。哪些临床特征应提高警惕？包括：新发难治性癫痫发作、颞叶癫痫、伴随认知障碍或精神行为异常、有自身免疫性疾病史或个人史。教学中可引导学生熟悉和使用 APE2^[9] 和 ACES^[9] 评分等临床预测工具，将“怀疑”从主观判断转化为半定量评估；第二层：概念边界辨析（怀疑后如何归类）。面对一例伴有癫痫发作的患者，首先需要回答三个问题：①这是自身免疫性脑炎急性期的痫性发作，还是慢性自身免疫性癫痫？②前者应诊断为“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作^[6, 10]”，后者才可考虑“自身免疫相关性癫痫^[6, 10]”；③两者的治疗策略截然不同，前者以免疫治疗为核心，后者以抗癫痫发作药物为基础。教学中应通过并列对比强化这一区分；第三层：证据的阶梯式评估（如何综合判断）。从临床特征到影像学、脑电图，再到抗体检测和免疫治疗反应，每一层证据都有其敏感性和特异性。教学中应强调：诊断是证据的加权综合，而非单一指标的阳性或阴性。病例1中多次抗体反复送检，正是缺乏对“阴性证据权重”的正确认知。

3.3 模拟诊疗与阶段性决策训练

在传统教学中，辅助检查的教学往往停留在“结果解读”层面，而忽略了“检查决策”本身的教学——即为什么要做这项检查、何时做、结果如何影响后续决策。病例1中反复送检抗体而忽视阴性结果的含义，病例2中未及时送检抗体而延误诊断，均反映出“检查决策”教学环节的缺失。建议在临床带教中引入模拟诊疗与阶段性决策训练，具体操作如下：①选取真实的误诊病例，隐去最

终诊断和部分检查结果；②分阶段向学生呈现临床信息（主诉、现病史、体格检查、初步辅助检查、进阶辅助检查）；③要求学生在每个阶段做出诊断决策并说明理由，包括：目前最可能的诊断是什么？下一步选择哪项检查？如果结果阳性怎么办？阴性怎么办？④在信息逐步释放的过程中，观察学生的诊断路径是否发生修正、何时修正、为何修正。

3.4 多学科病例讨论的教学价值

自身免疫性癫痫及相关脑炎的诊断涉及神经内科、精神科、影像科、妇科等多个学科。病例2中患者在精神专科医院辗转近1年未能确诊，除了认知偏倚外，另一个重要原因是单一专科视角的信息整合局限。精神科医生擅长精神症状的识别与分类，但对癫痫发作的隐蔽形式（如愣神、认知中断）及免疫性病因的识别经验不足。在教学中组织多学科病例讨论，具体操作如下：①邀请神经内科、精神科、影像科等不同专科的教师共同参与病例讨论；②每个专科教师从本专业视角解读同一病例的临床信息；③引导学生观察不同专科视角下的信息筛选差异和诊断权重差异。例如，精神科教师可能更关注精神症状特征，影像科教师可能更关注影像特点，神经科教师则需整合所有信息进行综合判断。

综上，四项策略并非孤立实施，而应形成递进式教学闭环：首先，反向教学法用于暴露思维缺陷，以发现问题；其次，结构化评估框架提供知识工具，以补充理论支撑；再次，模拟决策训练强化操作能力，以训练实践技能；最后，多学科讨论拓展整合视野，以提升临床格局。

4 结语

自身免疫性癫痫的临床教学正面临一个由领域快速演进所带来的特殊挑战：概念、诊断标准与治疗策略持续更新，传统教学内容的“保质期”显著缩短。这一现实倒逼教学目标的重构，不是引导学生掌握一套既定的知识体系，而是训练其在知识不完备的条件下进行合理决策的能力。基于此，具有反思价值的病例成为最佳教学载体，其价值不仅在于展示正确的结论，更在于暴露错误的逻辑。通过对典型病例的深度剖析，学生可直观感知认知偏差、检验辅助检查的效度约束，并反思自身推理路

径的合理性。以结构化的病例反思为支点，培养学生的批判性思维与系统评估能力，是应对该领域复杂性的有效教学路径。最终，使更多医学生成长为具备准确识别与及时干预能力的临床医生。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 刘旭负责病例收集和论文撰写；安东梅负责文章审阅、修改和定稿。

参考文献

- [1] Levite M. Autoimmune epilepsy[J]. *Nature Immunology*, 2002, 3(6): 500.
- [2] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [3] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(4): 391-404.
- [4] Liu X, Guo K, Lin J, *et al.* Long-term seizure outcomes in patients with autoimmune encephalitis: a prospective observational registry study update[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1812-1821.
- [5] Geis C, Planagumà J, Carreño M, *et al.* Autoimmune seizures and epilepsy[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(3): 926-940.
- [6] 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, 刘旭, 洪楨. 免疫性癫痫相关概念: 中国专家共识[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2026, 26(3): 211-219. Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association; EEG and Epilepsy Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association, Liu Xu, Hong Zhen. Consensus of Chinese experts on concepts related to autoimmune epilepsy[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurological Diseases*, 2026, 26(3): 211-219.
- [7] Wang CY, Chen S, Huang MY. Exploring medical students' metacognitive and regulatory dimensions of diagnostic problem solving[J]. *Medical Education Online*, 2023, 28(1): 2210804.
- [8] Saposnik G, Redelmeier D, Ruff CC, *et al.* Cognitive biases associated with medical decisions: a systematic review[J]. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2016, 16(1): 138.
- [9] Dai Y, Han B, Yuan T, *et al.* Antibody prevalence and validation of APE2 and ACES in epilepsy patients with suspected autoimmune origin: a retrospective study[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 154: 114558.
- [10] Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.

收稿日期: 2026-07-20 修回日期: 2026-08-10



• 共识解读 •

癫痫儿童及青少年焦虑与抑郁诊疗共识 建议的要点解读

李芳芳¹, 张晓凡¹, 杨琪²

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 神经内科 (武汉 430030)

2. 松滋市人民医院 神经内科 (松滋 434200)

【摘要】 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 于 2024 年发布了基于系统综述与德尔菲法制定的《儿童及青少年癫痫患者焦虑抑郁的诊断和治疗共识》(以下简称 ILAE 共识), 为临床提供了重要的循证框架。本文围绕癫痫儿童与青少年焦虑抑郁的评估与监测、筛查工具、癫痫相关特殊考量、心理治疗、药物治疗、持续管理等核心节点对 ILAE 共识进行解读。旨在为医护人员提供规范化实践参考, 助力提升癫痫儿童青少年精神共病的早期识别与综合管理水平。

【关键词】 焦虑; 抑郁; 癫痫; 儿童; 青少年; 建议

Key points interpretation of the consensus guidelines for diagnosis and treatment of anxiety and depression in pediatric and adolescent patients with epilepsy by the International League Against Epilepsy

LI Fangfang¹, ZHANG Xiaofan¹, YANG Qi²

1. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

2. Department of Neurology, Songzi People's Hospital, Songzi 434200, China

Corresponding author: YANG Qi, E-mail: 55861326@qq.com

【Abstract】 The International League Against Epilepsy (ILAE) published the "Consensus on the Diagnosis and Treatment of Anxiety and Depression in Children and Adolescent with Epilepsy" (hereinafter referred to as the ILAE Consensus) in 2024, which was developed based on systematic reviews and the Delphi method, a critical evidence-based framework for clinical practice. This article interprets the ILAE Consensus by focusing on key aspects including assessment and monitoring, screening tools, epilepsy-specific considerations, psychotherapy, pharmacotherapy, and ongoing management. The aim is to offer healthcare professionals a standardized reference for practice, thereby facilitating the early identification and comprehensive management of psychiatric comorbidities in children and adolescents with epilepsy.

【Key words】 Anxiety; Depression; Epilepsy; Children; Adolescents; Recommendations

癫痫是神经科常见疾病, 青少年阶段为其发病高峰时间段之一。调查显示, 我国癫痫患者目前已经超过 1 000 万, 其中大约 2/3 为儿童与青少年, 而约 3/4 的癫痫起源于儿童时期。癫痫发作对儿童与青少年身心社灵各方面均造成严重损害, 癫痫合并情绪障碍和行为异常的患儿比率接近 50%^[1]。研究表明, 癫痫患儿中焦虑障碍的共病率达 13%, 抑郁

障碍为 7%, 而仅有 1% 的情绪障碍患儿获得了及时诊断^[2]。这类患儿的情绪障碍往往难以被识别和尽早干预, 不仅会严重损害患儿与家属的生活质量, 还可能引发自杀等严重并发症, 亟待临床与家庭给予高度关注^[3]。

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 综合性精神健康行动计划强调, 生命早期是促进心理健康、预防精神障碍的关键时期, 成人中高达 50% 的精神障碍起病于 14 岁之前^[4]。2019 年全球数据显示, 5~24 岁儿童青少年精神障碍平均患病率为 11.63%, 其中焦虑障碍患病率最高

DOI: 10.7507/2096-0247.202606004

基金项目: 国家自然科学基金 (82071542)

通信作者: 杨琪, E-mail: 55861326@qq.com



(3.35%), 心境障碍患病率随年龄逐步升高^[5]。癫痫儿童及青少年作为特殊慢病群体, 焦虑与抑郁共病率显著高于普通人群及非神经系统慢性病患者, 二者共病现象突出, 可加剧癫痫发作、降低治疗依从性, 还会增加长期精神障碍、自杀行为等不良结局风险。

当前, 尽管已有专科诊疗指南, 但不同层级医疗机构在医护人员培训、实践路径上存在差异, 且精神卫生服务与专业人员短缺, 导致该人群精神共病早期识别不足、管理不规范。国际抗癫痫协会(International League Against Epilepsy, ILAE)于2024年9月发布儿童和青少年癫痫患者焦虑和抑郁的诊断和治疗专家共识, 聚焦筛查时机、工具选择、癫痫相关特殊考量、干预原则、心理治疗、药物治疗、长期管理等核心环节, 根据儿童青少年的生理心理发育特点, 明确癫痫患儿焦虑、抑郁障碍的筛查流程与诊断标准, 细化了心理干预、药物治疗的适用场景与具体方案, 同时强调了家庭、学校在治疗过程中的协同作用, 旨在推动临床对癫痫合并情绪障碍的诊疗实现规范化与精准化^[6]。本文对该共识中的要点进行解读, 旨在为临床医务人员在儿童青少年癫痫合并情绪障碍患者的治疗和管理中提供参考。

1 癫痫儿童焦虑和抑郁的诊断

儿童情绪障碍的症状谱系较广, 除核心的焦虑抑郁症状外, 外化行为问题(如易激惹、攻击性)亦较为常见。由于部分患儿以躯体不适(头痛、腹痛)或心因性非痫性发作为首发表现, 使得情绪困扰往往被躯体症状掩盖, 增加了识别难度。加之患儿常伴有孤立感及自我评价降低, 且这些内化问题在常规诊疗中易被低估, 导致就医现状不容乐观, 仅有不足1/3的共病患儿获得了心理层面的评估与治疗^[7]。

1.1 识别和监测

共识建议所有7岁及以上的新诊断癫痫儿童和青少年, 在确诊时以及此后每年应开展焦虑与抑郁的普遍性筛查。对癫痫患儿开展精神疾病的标准化筛查, 有助于早期识别高危个体, 为后续深化评估与临床管理提供科学依据。早期干预是改善癫痫患儿预后转归的核心举措, 借助标准化筛查及时甄别患儿的心理行为问题, 能够在病情进展恶化前启动针对性干预^[8]。目前我国针对新诊断癫痫儿童青少年的焦虑抑郁情绪普遍性筛查工作整体开展不足, 临床普及率偏低且执行规范性较差, 新诊

断病例首诊常规筛查机制尚未落地。究其原因可能是临床筛查工具选择困难、标准化流程缺失, 儿科及神经内科医师心理筛查专业培训不足、儿童精神科医疗资源匮乏, 同时受患儿家属病耻感影响, 情绪问题主动报告率较低, 共同导致筛查工作落实不到位。参照ILAE对新诊断癫痫患者常规开展焦虑抑郁筛查并定期复查的标准, 国内亟需将情绪筛查纳入新诊断癫痫儿童青少年首诊及随访常规, 统一评估工具、完善转诊机制, 并通过质量控制与绩效考核推动规范化、普遍性筛查的落地实施。

1.2 更密切的监测

ILAE共识提出针对以下情况的癫痫儿童和青少年应进行更密切的心理监测, 增加筛查或临床评估频次: ①12岁以上儿童; ②有精神障碍病史或家族史(如抑郁、焦虑、双相情感障碍、自杀相关行为、物质使用和其他精神疾病)等危险因素的儿童和青少年; ③暴露于重大社会心理压力源的儿童和青少年(如家庭危机、身体和性虐待、忽视和其他创伤史、寄养、收养); ④躯体主诉频繁的儿童和青少年。研究显示, 84%以上的伴非自杀性自伤行为的抑郁症青少年存在童年期创伤, 尤其是情感忽视与虐待^[9]。焦虑、抑郁、应激生活事件是青少年非自杀性自伤行为的独立影响因素^[10]。医务工作者、家庭乃至社会应该给予上述患儿足够的重视和更多的关注, 及时发现异常情绪及心理行为问题, 减少和避免不良事件的发生。

除此之外, 对于癫痫发作加重或治疗方案调整[如启用具有负面精神药物作用的抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)或停用具有积极精神药物作用的ASMs]的癫痫儿童和青少年也应进行更密切的焦虑抑郁监测。

1.3 筛查工具

1.3.1 行为检查表 医务人员需选择规范化的纸质版或电子版筛查问卷, 作为评估儿童和青少年癫痫患者抑郁和焦虑症状的一级筛查工具。儿童行为检查表(child behavior checklist, CBCL)和儿童行为评估系统(behavior assessment system for children, BASC)是国外最常用的较长的宽带行为检查表, 使用比较成熟且认可度高^[11, 12]。有研究对全国22个省市26个单位对24 000余名少年儿童行为问题调查, 汉化修订了儿童行为检查量表, 建立了4~16岁全国常模^[13]。与此同时, 吴立云等^[14]翻译修订了2~3岁婴幼儿版行为检查表。胡煜琦^[15]将国外普遍使用的中学生版行为评定量表(the behavioral assessment system for children third



edition adolescent, BASC-3 A) 进行修订, 研究表面其信效度良好, 可以用于我国中学生行为的研究。

基于临床工作的繁忙性, 共识建议采用分阶段的方法, 首先使用简短的行为检查表如优势和困难问卷 (strengths and difficulties questionnaire, SDQ) 进行初筛。如结果呈阳性, 则必须进行更全面的评定量表 (如儿童行为检查清单、儿童行为评估系统), 或针对抑郁和焦虑的专用评定量表进行复筛, 并对筛查呈阳性的癫痫儿童和青少年进行自杀意念的额外询问。

医疗服务提供者必须依据以下因素选择最适宜的评估量表: 可行性 (如完成所需的时间); 受访者语言; 成本; 评估对象 (幼儿仅需家长参与, 年长儿童及青少年则需家长与儿童共同参与); 量表的熟悉程度。

1.3.2 评分量表 共识建议使用抑郁和焦虑症状量表来评估儿童和青少年癫痫患者症状的存在和严重程度, 以便建立基线, 便于后续对比观察治疗干预应答效果。

在临床实践及科研场景中, 可以选用指定评估工具对癫痫儿童及青少年的抑郁、焦虑自评症状进行量化评估。所选工具必须完成目标人群语言版本的翻译与效度验证。共识推荐的用于评估癫痫儿童及青少年抑郁症状的量表有儿童抑郁量表、Beck 抑郁量表 (I 和 II)、青少年癫痫神经障碍抑郁量表。焦虑症状最常用的评估工具有儿童状态与特质焦虑量表、修订儿童表现焦虑量表、儿童焦虑相关障碍筛查和儿童多维焦虑量表。除此之外, 国内指南推荐的相关量表还有广泛性焦虑障碍量表、医院焦虑抑郁量表、患者健康问卷^[16, 17]。上述量表均有中文调试版本, 医务人员可根据自身专业水平、资源可及性、患者的语言、能力与配合程度等主客观条件选择最合适的量表进行评估。

值得注意的是, 行为检查表与症状评估量表仅为癫痫儿童青少年焦虑抑郁的标准化筛查工具, 不能直接作为临床诊断依据。此类量表仅能量化症状、识别高危人群, 无法区分症状诱因, 且受儿童青少年评估偏差影响易出现假阳性。焦虑抑郁的确诊需严格依据《国际疾病分类 (第 11 次修订本)》与《精神障碍诊断与统计手册 (第 5 版)》标准, 由专业人员通过结构化专科访谈, 整合自评、监护者反馈及临床病史等多源信息, 排除继发因素后确立。临床应规范流程, 杜绝以筛代诊, 避免误诊与过度诊疗。

同时, 医护人员需始终以普通大众易于理解的

语言向癫痫患儿及青少年和家属说明明确症状诊断对优化治疗效果、降低疾病负担至关重要。存在阈下症状但尚未达到抑郁或焦虑诊断标准的癫痫儿童及青少年, 发生上述精神障碍的风险更高, 需对其开展更频繁的评估。

1.4 精神病学访谈

若癫痫儿童及青少年的病史或筛查结果提示存在焦虑、抑郁相关临床问题, 在条件允许的情况下, ILAE 共识强烈建议由精神卫生专业人员 (如精神病学家、心理学家) 进行进一步的专科临床评估比如精神病学访谈。尽可能对儿童/青少年本人及其父母同步进行访谈, 因儿童对症状的表述能力存在局限, 故访谈需结合其年龄与智力水平综合考量。低龄儿童初访时可能需父母陪同, 青少年群体则可能需要家长协助阐释信息的相关性。

1.5 癫痫控制和抗癫痫发作药物的特殊考虑

一旦识别癫痫患儿存在焦虑、抑郁症状, 需先鉴别其是否为发作期相关症状, 此类症状仅短暂出现于发作前后, 不代表患儿真实心理状态, 因家属及患儿常不会主动报告, 临床需主动询问。同时需关注 ASMs 对情绪的影响: 如左乙拉西坦、苯巴比妥等可能加重情绪问题, 而丙戊酸钠、拉莫三嗪可能对情绪有积极作用。ILAE 共识强调, 评估长期心理状态时需排除癫痫发作及 ASMs 所致的短暂症状加重与行为不良反应, 避免干扰判断。然而要想在癫痫儿童青少年中分清“发作间期持续的情绪症状”和“发作前后短暂的情绪波动”并不容易, 尤其是那些频繁发作、药物难治性癫痫的孩子, 所以只要孩子的焦虑/抑郁量表评分超过了警戒值, 就一定要密切观察、持续跟进。

鉴于以上, ILAE 共识建议医务人员在临床工作中应直接向癫痫儿童青少年本人及其父母/主要照护者重点询问记录以下三类核心情况: ① ASMs 治疗后新出现的行为不良反应; ② 原有癫痫症状因服用 ASMs 而加重的现象; ③ 癫痫发作间期出现的抑郁、焦虑等精神心理症状。

2 儿童和青少年癫痫患者抑郁和焦虑的治疗

明确癫痫儿童及青少年焦虑与抑郁的规范化诊断, 是实施精准干预的基础。此类心理共病可显著影响患者发作控制、治疗依从性与远期预后, 因此在完成评估与诊断后, 需尽早启动安全、个体化的综合治疗方案, 以改善临床结局与生活质量。

2.1 治疗的一般原则

针对癫痫儿童和青少年及其照料者的焦虑和/

或抑郁,医务人员必须在综合临床场景及治疗类型的基础上为其制定个性化的诊疗计划。计划必须切实可行并且兼顾癫痫儿童及青少年及其主要照护者的需求、顾虑、信念、宗教信仰、文化背景与资源。对于已开具抗抑郁药物处方的癫痫儿童及青少年,医护人员可以通过与儿童及其家属进行线上/线下访谈的形式来监测其不良反应、自残行为及自杀风险。

2.2 轻度抑郁和焦虑

依据英国国家健康与护理卓越研究所、美国儿科学会及美国心理学会的既往指南,对于患有癫痫的儿童和青少年,若其仅表现为轻度抑郁或焦虑,应考虑对其进行为期4~6周的密切观察与主动监测,在监测期间,若条件允许,需为其提供心理支持或相关干预项目,以提升其心理韧性与应对技能^[18-21]。

由接受过基础培训的团队成员(如护士、社工、初级研究员、住院医师)为合并轻度抑郁或焦虑症状的癫痫儿童及青少年其提供密切主动监测,具体监测和干预内容包括:①每周或每两周通过线下、电话或线上方式进行随访,定期核查症状,遵循阶梯式护理模式,为患者提供主动的监测、教育与支持。这一模式在实际应用中对我中国医务人员构成多方面挑战。一方面,基层及临床医务人员日常诊疗任务繁重,人力、时间资源有限,难以长期维持高频、规范的随访工作,易导致随访依从性下降或内容简化。另一方面,不同地区、不同医疗机构的信息化水平参差不齐,线上随访平台建设不完善,信息记录、数据整合与追踪管理难度较大。此外,患者群体庞大、分布分散,部分患者配合度不足、联系方式变更频繁,也进一步增加了随访落实与症状精准核查的难度。可通过优化随访模式、借助化工具予以改善。如推广分级随访与智能随访平台,根据患者病情轻重调整随访频次,利用短信、小程序等自动化手段辅助提醒与初步筛查,减轻医务人员人工负担。同时建立标准化随访流程,明确内容与时限,提高随访效率与规范性。通过多学科协作、合理分配人力,并加强患者健康教育,提升随访配合度。②采用行为激活疗法(开具运动及休闲活动处方),以增加患者积极行为、减少负性回避行为为核心,通过阶梯式活动安排与行为强化策略,改善其情绪状态与社会功能;③开展睡眠监测,青少年癫痫共病焦虑抑郁患者更容易出现睡眠障碍,影响睡眠结构及睡眠效率,睡眠质量恶化会继续加重抑郁及焦虑症状^[22];④条件允

许时为其安排同伴支持小组;⑤制定针对抑郁/焦虑与癫痫的自我管理目标;⑥为患者及家属提供纸质版或网页版的健康教育资料。

尽管证据级别较低,ILAE依然建议开展社会心理类干预,例如心理健康教育、应对策略训练、提升自我效能感以及改善生活质量,这些方法对癫痫儿童青少年及其照护者均有受益。

2.3 中度至重度抑郁和焦虑

对于合并中重度抑郁、焦虑,以及/或共病精神疾病(如物质滥用)的癫痫儿童及青少年,医护人员必须尽可能咨询精神卫生专家(如精神科医生、心理学家)。若癫痫儿童及青少年等待精神卫生服务的周期较长,主管医护人员需为其提供主动监测支持,监测方式可采用线下、线上或电话随访。癫痫专科门诊/中心需制定临床诊疗路径,以保障癫痫儿童及青少年能够便捷获得心理健康服务。

2.4 心理治疗

鉴于有关心理治疗对癫痫儿童及青少年疗效的证据有限,ILAE鼓励精神卫生服务提供者参考针对无癫痫病史的抑郁、焦虑儿童开展的临床试验结果制定治疗方案。心理治疗方案需符合患者年龄特点,对于低龄癫痫患儿,需让其家庭直接参与治疗过程,或通过家庭治疗结合心理咨询的方式开展干预。

儿童和青少年癫痫患者的社会心理干预应根据患者的需要和抑郁/焦虑发作的严重程度进行调整。在有条件且有指示的情况下,应在评估其适宜性(如人格特征、应对技能、家庭支持、智力水平和社会环境)后提供认知行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)。

心理治疗作为无癫痫的焦虑抑郁患儿的一线治疗方法,其中CBT是最常用于癫痫患儿的治疗手段。研究表明,CBT通过引导患儿觉察并修正负性思维定式,增强其应激应对能力,进而改善整体心理健康状态^[8]。家庭正向行为支持方案可减少癫痫患儿不良情绪行为,提高服药依从性,改善亲子关系与生活质量^[23]。ILAE共识指出CBT可能对有焦虑抑郁症状和障碍的癫痫患儿和青少年有益,由于样本量有限且偏倚风险较高,此条建议的循证等级为中等。未来开展大样本随机对照试验将有助于明确在癫痫儿童和青少年的常规照护中,加入模块化心理干预,相比仅强化评估的常规照护,在改善心理健康问题方面的临床效果和成本效益。

癫痫儿童及青少年的围发作期症状对抗抑郁药物治疗的应答效果较差,围发作期焦虑抑郁的治

疗应以控制癫痫发作为目标。若此类症状与癫痫发作不可预测所导致的失控感相关,建议为患儿及其家庭提供心理支持。

当前我国儿童青少年心理治疗专业人才队伍建设仍面临结构性短缺与发展不均衡等现实挑战。从整体供给来看,具备儿童精神医学资质与系统儿童心理治疗训练的专业人员总量严重不足,儿童精神科医师、注册心理治疗师等核心执业人员远未达到世界卫生组织推荐的服务配比,与日益增长的儿童青少年心理健康诊疗需求形成显著差距^[24-25]。在人员结构上,专业力量高度集中于一线城市及大型医疗机构,基层、中西部地区及普通学校的专业配置普遍薄弱,多数从业者以成人心理服务为主要方向,缺乏针对儿童发育特点、儿童认知行为治疗、游戏治疗及围发作期相关心理行为问题等专项化、规范化训练^[26]。与此同时,行业资质认证、培训体系、督导机制与职业保障体系尚不完善^[27-28],专业化、标准化、同质化的儿童心理治疗服务尚未全面普及,医校社协同服务机制仍待健全。总体而言,我国儿童心理治疗领域正处于需求快速释放与专业供给不足的矛盾期,加强人才培养、完善服务体系、提升专业规范化水平,仍是当前儿童心理健康服务体系建设的核心任务。

2.5 药物治疗

对于无癫痫的儿童及青少年,现有高质量临床指南推荐选择性5-羟色胺再摄取抑制剂[selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs(帕罗西汀除外,首选氟西汀)]作为重度抑郁症的一线用药,也用于6~18岁社交焦虑、广泛性焦虑、分离焦虑及惊恐障碍的患者^[29-31]。用药后数周内需重点监测自杀意念,需要注意的是,即使经过充分治疗仍可能会有情绪低落、失眠、疲劳、易怒等残留症状,残留症状与较高的重度抑郁症复发率和/或发展率相关^[6]。

医务工作者(接受过精神障碍诊疗培训且具备相应技能的神经科医生、癫痫专科医生)在治疗癫痫儿童及青少年的发作间期抑郁/焦虑时,可遵循针对无癫痫病史患者的治疗原则,但需考虑抗抑郁药物与ASMs之间可能存在的相互作用,以及药物导致癫痫发作加重的风险。SSRIs是儿童/青少年癫痫患者焦虑和/或抑郁的一线药物治疗,因其诱发癫痫发作的风险较低,且安全性良好^[32, 33],使用时应采用缓慢滴定给药方式,并配合严密、规范的随访与监测。避免将三环抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂作为治疗儿童和青少年癫痫患者焦虑和/或抑郁的一线治疗。

在为儿童及青少年癫痫患者开具ASMs处方前,必须向患儿及家长充分告知:ASMs存在相关精神药理特性,用药过程中可能出现行为、情绪、认知等方面的不良反应,确保医患双方知情同意后重新启动治疗。

2.6 联合治疗

若临床判断适用,治疗癫痫儿童及青少年的焦虑和/或抑郁时,应采用心理治疗联合药物治疗的方案。联合治疗可能是一种比单独治疗更有效的短期治疗。ILAE共识建议对于重度抑郁障碍、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、社交焦虑、分离焦虑或惊恐障碍,应尽可能采用SSRIs与CBT联合治疗。研究表明,氟西汀联合CBT可改善重度抑郁障碍青少年的抑郁症状^[34],心理治疗联合舍曲林与单独治疗相比改善了患者的原发性焦虑和整体功能^[35]。

当癫痫专科医生和/或儿科神经科医生为患者开具具有不良精神活性作用的新的ASMs时,需与其他医护人员(尤其是精神卫生服务提供者)及时沟通。

2.7 持续管理

医务工作者必须对服用抗抑郁药的癫痫儿童和青少年的不良影响、自残和自杀风险进行监测,可以采用对儿童和家庭成员进行现场或在线访谈随访的形式进行;在繁忙的临床场景下,可以使用包含常见药物不良反应的核查清单,对癫痫儿童及青少年进行用药监测;对家属/主要照护者开展健康教育可保障癫痫儿童及青少年的治疗依从性,同时确保其精神症状与药物不良反应得到妥善监测。

临床试验表明,症状改善与功能恢复并不同步。因此,在评估合并抑郁或焦虑的癫痫儿童及青少年的治疗效果时,需综合考量以下多个维度:①症状减轻;②整体功能(社交及学业表现);③自杀风险;④治疗可能引发的不良反应;⑤治疗依从性;⑥新发或持续存在的环境应激因素(如家庭冲突/功能失调、学业问题、霸凌行为)。

对于因焦虑和/或抑郁接受了12个月治疗的癫痫儿童及青少年,在其精神症状完全缓解后,需对其开展每月1次、为期6~12个月的监测。长期随访在癫痫患儿管理中不可或缺,既能给予持续的心理支持与行为干预,定期监测病情变化、药物副作用及心理行为异常,还能为患儿提供社交技能训练,帮助其顺利适应学校与社会生活^[8]。

若癫痫儿童及青少年出现症状复发,应尽可能转诊至精神卫生专业人员处,医护人员需在最长2年的时间内每月对其进行治疗与监测;接受抗抑

郁/抗焦虑药物治疗 6~8 周后疗效不佳或仅部分有效,建议转诊至精神卫生专业人员;当出现新精神疾病(如焦虑、躁狂、药物滥用)或紧急自杀风险,需要立即转诊或在专门机构进行治疗(例如住院治疗)。

2.8 协作照护模式

癫痫管理团队应持续参与抑郁与焦虑的治疗,以确保患者对治疗的接受度、依从性,并提供相应的咨询与支持。对于合并心理健康障碍的癫痫儿童及青少年,共识推荐采用协作照护模式(shared-care model)。单纯控制癫痫发作并不总能与生活质量的改善成正比;精神疾病、治疗副作用以及更广泛的社会心理因素,往往对患者生活质量起着更为关键的作用。研究显示,医院-家庭联动式童趣化心理干预联合延续性护理可有效提高癫痫患儿的治疗依从性,降低复发率,并且能显著改善患儿的不良情绪,提高对医护的满意度^[36]。因此,癫痫诊疗需采取更具整体性的方案,全面覆盖影响患者健康福祉的各类相关因素^[37]。神经内科、精神心理科、康复科及家庭、学校等应多方协同配合,构建一体化干预体系,早期识别与评估共病问题,同步开展抗癫痫治疗与心理行为干预,从而提高治疗依从性、改善患儿长期预后与生活质量。

共识强调,医护人员需接受专业培训以具备向精神卫生服务提供者转诊的能力,初级卫生保健人员在向癫痫患儿及家属告知诊断与治疗方、减轻精神疾病病耻感方面发挥关键作用;协作式行为健康医疗是由初级医疗与行为健康临床医生协作,以系统且具成本效益的方式为特定人群提供以患者为中心的照护,在此模式下癫痫专科医生将患者转介给行为精神卫生工作者,后者启动评估与治疗流程,团队遵循“阶梯式医疗”策略,对轻症患者在无需转诊的情况下给予及时恰当干预,对病情无改善或复杂病例则升级照护层级,并在治疗全程中动态修订诊断、调整药物、实施简短行为干预及健康教育,必要时持续优化治疗方案直至达成目标,实现心理健康技能的精准应用。

3 小结

本共识由 ILAE 癫痫儿科精神问题工作组遵循系统综述与德尔菲法共识流程制定。尽管癫痫儿童青少年抑郁、焦虑共病高发,但现有证据确定性有限,诊断工具验证研究稀缺,治疗领域亟需大样本随机对照试验以提升证据质量。癫痫患儿精神疾病风险显著高于普通儿童,需常规开展系统筛

查,治疗原则可参照普通患儿指南,同时需重点关注癫痫发作波动及 ASMs 的行为学影响;鉴于精神卫生专业人员短缺,应构建责任共担的协作照护模式。本研究明确了临床管理缺口,未来高质量研究将为临床实践指南与公共政策提供支撑,推荐可适配不同资源水平医疗场景。

作者贡献声明 李芳芳负责论文构思、稿件撰写、文章修改;张晓凡负责质量控制、监督管理;杨琪负责写作指导、审阅修改。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- [1] Karanja SW, Kiburi SK, Kang'Ethe R, *et al*. Emotional and behavioral problems in children with epilepsy attending the pediatric neurology clinic at a referral hospital in Kenya [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 114(Pt A): 107477.
- [2] Reilly C, Atkinson P, Das KB, *et al*. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(6): e1586-e1593.
- [3] Plevin D, Smith N. Assessment and Management of Depression and Anxiety in Children and Adolescents with Epilepsy[J]. *Behav Neurol*, 2019, 2019: 2571368.
- [4] World Health Organization. Comprehensive mental health action plan 2013–2030 [Z]. 2021.
- [5] Kieling C, Buchweitz C, Caye A, *et al*. Worldwide prevalence and disability from mental disorders across childhood and adolescence: evidence from the global burden of disease study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2024, 81(4): 347-356.
- [6] Valente KD, Reilly C, Carvalho RM, *et al*. Consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of anxiety and depression in children and adolescents with epilepsy: A report from the Psychiatric Pediatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(11): 3155-3185.
- [7] 朱寅杰, 王小珊. 儿童失神癫痫的神经精神共患病研究进展[J]. *临床神经病学杂志*, 2025, 38(4): 311-317.
Zhu YJ, Wang XS. Research progress on neuropsychiatric comorbidities in childhood absence epilepsy[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2025, 38(4): 311-317.
- [8] 倪晶, 李伟. 儿童癫痫精神合并症的流行病学特征、危险因素与综合管理[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2025, 44(2): 340-343.
Ni J, Li W. Epidemiological characteristics, risk factors and comprehensive management of psychiatric comorbidities in children with epilepsy[J]. *Journal of Southeast University (Medical Science Edition)*, 2025, 44(2): 340-343.
- [9] 蔡丽飞, 王诗媛, 邵华, 等. 伴有非自杀性自伤行为的抑郁障碍青少年患者的临床特征及心理韧性 - 抑郁双路径模型调查分析[J]. *实用医学杂志*, 2025, 41(24): 3824-3832.
Cai LF, Wang SB, Shao H, *et al*. Clinical characteristics and resilience-depression dual-path model analysis in adolescents with depressive disorder accompanied by non-suicidal self-injury behavior[J]. *J Pract Med*, 2025, 41(24): 3824-3832.
- [10] 董晓杰, 王鹏, 马俊华, 等. 青少年抑郁症患者人格特征与非自

- 杀性自伤行为的相关性分析[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(20): 2848-2853.
- Dong XJ, Wang P, Ma JH, *et al.* Correlation analysis between personality traits and non-suicidal self-injury in adolescents with depressive disorder[J]. The Journal of Practical Medicine, 2024, 40(20): 2848-2853.
- [11] Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies[J]. *Pediatr Rev*, 2000, 21(8): 265-271.
- [12] Bakhtiari R, Hutchison SM, Iarocci G. How do children and youth with autism spectrum disorder self-report on behavior? A study of the validity indexes on the Behavior Assessment System for Children, Second Edition, self-report of personality[J]. *Autism*, 2021, 25(4): 1100-1113.
- [13] 全国儿童行为问题协作组. 全国 22 个省市 26 个单位 24013 名城市在校少年儿童行为问题调查——独生子女精神卫生问题的调查, 防治和 Achenbach's 儿童行为量表中国标准化[J]. 上海精神医学, 1992, 1: 47-55.
- National Collaborative Group for Child Behavioral Problems. A survey on behavioral problems among 24, 013 urban school children from 26 institutions across 22 provinces and municipalities nationwide — Investigation, prevention and treatment of mental health issues in only children and Chinese standardization of Achenbach's Child Behavior Checklist[J]. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 1992, 1: 47-55.
- [14] 吴立云, 姚凯南. 婴幼儿行为检查表 (CBCL) 西安地区的试用报告[J]. 心理科学, 1993(5): 58-61.
- Wu LY, Yao KN. Trial report of the Toddler Behavior Checklist (CBCL) in Xi'an area[J]. *Journal of Psychological Science*, 1993(5): 58-61.
- [15] 胡煜琦. 中学生版行为评定量表的修订及基于 PERMA 模式的干预研究 [D]. 江西师范大学, 2024, 硕士学位论文.
- Hu YQ. Revision of the Behavior Rating Scale for Middle School Students and Intervention Research Based on the PERMA Model [D]. Nanchang: Jiangxi Normal University, 2024. Master's Thesis.
- [16] 周新雨, 洪震, 虞培敏, 等. 癫痫伴焦虑诊断治疗的中国专家共识[J]. 癫痫杂志, 2018, 4(3): 185-191.
- Zhou XY, Hong Z, Yu PM, *et al.* Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of epilepsy with comorbid anxiety[J]. *Journal of Epilepsy*, 2018, 4(3): 185-191.
- [17] 李劲梅. 癫痫伴抑郁诊断治疗的中国专家共识(2022 修订版)[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(6): 488-493.
- Li JM. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of epilepsy with comorbid depression (2022 revised edition)[J]. *Journal of Epilepsy*, 2022, 8(6): 488-493.
- [18] Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, *et al.* Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): Part II. Treatment and ongoing management [J]. *Pediatrics*, 2018, 141(3): e20174082.
- [19] Zuckerbrot RA, Cheung AH, Jensen PS, *et al.* Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): Part I. Practice preparation, identification, assessment, and initial management [J]. *Pediatrics*, 2018, 141(3): e20174081.
- [20] Foy JM, Green CM, Earls MF, *et al.* Mental health competencies for pediatric practice[J]. *pediatrics*, 2019, 144(5): e20192757.
- [21] Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders. Summary of the clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts[J]. *Am Psychol*, 2022, 77(6): 770-780.
- [22] 刘文超, 张开慧, 徐小莲, 等. 青少年癫痫共病焦虑抑郁患者的睡眠特点研究及相关性分析[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2025, 34(1): 27-32.
- Liu WC, Zhang KH, Xu XL, *et al.* Study on sleep characteristics and correlation analysis in adolescents with epilepsy comorbid with anxiety and depression[J]. *Journal of Epilepsy and Electroneurophysiology*, 2025, 34(1): 27-32.
- [23] 秦凯芹, 朱立红. 家庭正向行为支持对学龄前癫痫患儿情绪及行为问题的影响[J]. 癫痫杂志, 2023, 9(5): 375-381.
- Qin KQ, Zhu LH. Effects of positive behavioral family support on emotional and behavioral problems in preschool children with epilepsy[J]. *Journal of Epilepsy*, 2023, 9(5): 375-381.
- [24] 国家卫生健康委员会, 中央宣传部, 中央网信办, 等. 健康中国行动——儿童青少年心理健康行动方案(2023—2030 年)[Z]. 2023.
- National Health Commission of the People's Republic of China, Publicity Department of the Central Committee of the Communist Party of China, Central Cyberspace Affairs Commission, *et al.* Healthy china initiative — action plan for mental health of children and adolescents (2023–2030) [Z]. 2023.
- [25] World Health Organization. Mental health atlas 2024 [Z]. Geneva: WHO, 2024.
- [26] Li F, Cui Y, Li Y, *et al.* Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17, 524 individuals[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(1): 34-46.
- [27] He F, Chen S, Ke X, *et al.* Training status of child and adolescent psychiatrists in China[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 29(1): 83-88.
- [28] 陈祉妍, 郭菲, 王雅芯. 中国国民心理健康发展报告 (2023-2024) [M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2024.
- Chen ZY, Guo F, Wang YX. Report on National Mental Health Development in China (2023–2024) [M]. Beijing: Social Sciences Academic Press, 2024.
- [29] Barican JL, Yung D, Schwartz C, *et al.* Prevalence of childhood mental disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis to inform policymaking[J]. *Evid Based Ment Health*, 2022, 25(1): 36-44.
- [30] Barrett E, Klasen H, Jacobs B, *et al.* The child and adolescent psychiatry: study of training in Europe (CAP-STATE)[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 29(1): 11-27.
- [31] Whitney DG, Peterson MD. US National and state-level prevalence of mental health disorders and disparities of mental health care use in children[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(4): 389-391.
- [32] Luxton R, Kyriakopoulos M. Depression in children and young people: identification and management NICE guidelines[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2022, 107(1): 36-38.
- [33] Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, *et al.* Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 59(10): 1107-1124.
- [34] March J, Silva S, Petrycki S, *et al.* Treatment for adolescents with

- depression study (TADS) Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: treatment for adolescents with depression study (TADS) randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 292(7): 807-820.
- [35] Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, *et al.* Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(11): 1049-1056.
- [36] 亓新华. 医院 - 家庭联动式童趣化心理干预联合延续性护理对癫痫患儿依从性、复发率及不良情绪的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(33): 145-148.
- Qi XH. Effects of hospital-family linkage childlike psychological intervention combined with continuous nursing on compliance, recurrence rate and negative emotions in children with epilepsy[J]. Clinical Medical Research and Practice, 2025, 10(33): 145-148.
- [37] De Iorgi R, Lomax T, Moreno C, *et al.* Epilepsy and mental health disorders: current challenges and potential solutions[J]. Br J Psychiatry, 2025, 20: 1-8.
- 收稿日期: 2026-06-17 修回日期: 2026-07-07

2025 年第 11 卷文题索引

[按栏目顺序排列(作者), 卷(期): 页]

专家共识

中国医师协会神经调控专业委员会, 中国抗癫痫协会神经调控专业委员会. 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(1): 1-11.

中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组. 吡仑帕奈治疗儿童癫痫的中国专家共识. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 277-287.

中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 经皮耳迷走神经刺激治疗成人癫痫及精神共患病的专家共识. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 288-293.

中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫共病睡眠障碍诊断与治疗的中国专家共识. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 369-378.

中国抗癫痫协会青年委员会, 中国抗癫痫协会. 院前紧急终止癫痫发作处理原则的专家共识. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 379-383.

中华医学会儿科学分会脑电图与癫痫学组. 突触囊泡蛋白 2A 结合剂治疗癫痫的中国专家共识. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 457-470.

技术规范

周渊峰, 罗甜, 卢迪, 曹志刚, 吕力琅, 丁铭, 王艺. 儿童无液氦脑磁图仪的临床应用及检测技术规范. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 384-389.

标准规范

中国抗癫痫协会. 分级诊疗体系下迷走神经刺激治疗癫痫的标准化流程推广应用. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 93-95.

中国抗癫痫协会. 迷走神经刺激治疗癫痫标准操作流程(草案). 癫痫杂志, 2025, 11(2): 96-99, 120.

论 著

葛俊良, 林卫红. 针对 N-甲基-D-天冬氨酸受体的新型天然拮抗剂的模拟探索. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 12-22.

郑庆, 王富丽, 国琦, 孙浩罡, 刘松岩. 基于纤维束

示踪的空间统计分析方法评估核磁共振成像阴性癫痫共患睡眠障碍患者脑白质扩散张量的变化. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 23-29.

丰倩, 张冰清, 王海祥, 柏建军, 林久奎, 孙朝晖, 史洁, 周文静. 颞叶低度发育性肿瘤的癫痫特征及手术疗效分析. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 30-34.

王岩, 王品淳, 马欣楠, 陆叶婷, 朱翔毅, 高薇, 徐敏, 李岩, 胡小伟. 癫痫患者驾驶机动车时首次痫性发作五例分析. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 35-40.

贺晶, 周文静, 林久奎, 王海祥, 张冰清, 柏建军. 主要表现为癫痫的 GATOR1 复合物基因突变患者手术分析. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 100-105.

朱寅杰, 李明昊, 蒋佩琳, 王小珊. 儿童失神癫痫发作全程的默认模式网络脑磁图功率变化研究. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 106-113.

徐媛琴, 冯涛, 吴敏. 关于自限性癫痫伴中央颞叶棘波患儿认知功能与核磁共振弥散张量成像关系的探寻. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 114-120.

卢晓庆, 甘玲, 郭芪良, 张晓莉, 李小丽, 关静, 连子硕, 王海艳, 张亚, 李林, 贾天明. 伴中央颞区棘波的自限性癫痫出现睡眠中癫痫电持续状态的危险因素分析及列线图预测模型构建. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 121-126.

潘佳丽, 王静, 闫兆芬, 邓琴琴, 杨玉姣, 王铭惠, 杨华俊, 官楠, 相欢欢, 康盼, 王雄飞, 关宇光, 周健, 栾国明, 王梦阳. 发笑性癫痫发作的临床及脑电图特征与致痫区定位. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 185-195.

连子硕, 张晓莉, 李林, 郭芪良, 贾天明, 董燕, 李小丽, 陈豪, 卢晓庆. 29 例热敏感相关癫痫患儿临床表型及分子遗传学分析. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 202-213.

姚艳阳, 张静雯, 陈志红, 翟琼香, 石港安, 黎雪萍. 应用中药制剂添加治疗儿童难治性癫痫的临床研究. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 214-219.

张欢, 张童, 胡万冬, 刘勇, 任瀛, 金瑞峰, 张洪伟. 生酮饮食治疗遗传性发育性癫痫性脑病的有效性与安全性. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 220-225.



程伟科, 牛悦, 徐兆, 杨志仙. 功率谱密度在婴儿癫痫性痉挛综合征脑电图中的特征分析. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 294-300.

任艺舒, 陈卫碧. 生酮饮食添加治疗难治性癫痫持续状态的安全性分析: 一项小样本的前瞻性研究及系统评价. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 301-309.

姚远, 王秀, 莫嘉杰, 胡文瀚, 张昭, 张凯. 磁共振引导下激光间质热疗治疗颞叶内侧型癫痫的安全性及短期临床疗效观察. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 390-395.

刘银洁. 癫痫患儿生活质量、社会支持、焦虑现状及其相关性分析. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 396-401.

林淳, 陈彦, 刘珍珍, 张甜, 李颖, 朱凤军, 冯国云, 杨小枫, 操德智. 头皮脑电高频振荡对结构性病因婴儿癫痫性痉挛综合征致痫区的定位价值. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 471-476.

张佳盈, 左静雯, 秦学银, 代莹悦, 邵晓秋, 王群, 吕瑞娟. 成人局灶性癫痫抗癫痫发作药物撤药复发风险的研究. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 477-481.

马楠, 李霞, 李蓓, 杨乐, 梁丽丽, 王燕. 吡仑帕奈添加治疗儿童癫痫患者的疗效及安全性: 一项单中心前瞻性队列研究. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 482-487.

佃春红, 陈小娟, 梁玮莹, 尹玉珊, 张琼. 视频脑电图检查患者焦虑、抑郁现状及影响因素研究. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 488-494.

王芳萍, 张静萱, 叶敬花, 袁碧霞, 田小琴. 癫痫患儿照顾者对可穿戴癫痫监测设备的认知与需求现状. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 495-500.

张智慧, 危志敏, 刘子豪, 盛桂梅, 宋文鑫, 李雨桐, 李玉丽. 癫痫患儿身体活动现状及影响因素分析. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 501-507.

共识解读

高慧, 乐治军, 安东梅, 陈佳妮, 陈蕾, 姜维嘉, 李伟, 朱遂强, 汪昕, 周列民, 姜玉武, 张建国, 邓艳春, 丁美萍, 赵国光, 林卫红, 张国君, 丁珂, 王群, 陈阳美, 任连坤, 王小珊, 栾国明, 秦炯, 廖卫平, 王学峰, 肖波, 王玉平, 王艺, 刘晓燕, 周东. 《癫痫发作分类标准更新: 国际抗癫痫联盟立场声明》中国专家解读. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 310-317.

专家解读

王玉平. 《癫痫远程会诊技术规范》解读. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 402-404.

调查研究

阎晓薇, 赵晨阳, 周东, 张建国, 张凯, 吴晔, 关宇光, 孙建广, 吴欣桐. 中国三级诊疗体系下迷走神经刺激术治疗癫痫现状调查. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 226-230.

周文静, 王慧慧, 魏菊荣, 叶园珍, 廖建湘. 中国生酮饮食治疗开展情况的现况调查. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 405-410.

综述

孙鑫彬, 刘智胜, 孙丹. 基于图论的脑网络在发育性癫痫性脑病中的应用. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 45-49.

黄文敏, 操德智. 新型神经调控技术在儿童药物难治性癫痫的应用展望. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 50-56.

邱浩, 薛箕山, 杜鹏. WHO 分类下胶质瘤相关癫痫特征的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 57-62.

张志扬, 徐祖才. 抗癫痫发作方案对癫痫共患睡眠障碍患者影响的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 63-68.

王薇薇, 吴逊. 药物难治性癫痫外科干预的时机及策略. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 127-135.

罗颖婷, 倪冠中, 张赫娱, 龙定菊, 陈子怡. 迷走神经刺激治疗癫痫共患病的临床和机制研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 136-143.

袁庆庆, 操德智. 儿童癫痫手术后停药复发的风险研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 144-148.

汪亚男, 伍芷君. 基于生物节律视角的癫痫临床诊断策略. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 149-157.

唐漆, 田朝阳, 李玲. 吡仑帕奈作用机制与治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫临床疗效的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 158-162.

宋婷婷, 贾春岚, 赵月, 王淇, 慕洁. 磁共振引导聚焦超声治疗药物难治性癫痫的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 163-167.

赵依澜, 赵晓霞, 王昱文, 郑新卉, 周高水, 杨旭红, 李卓岭, 肖馨悦, 鲜嘉雯. Lennox-Gastaut 综合征的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 231-

242.

梁穗玲, 黎伟韬, 陈吉欢, 田若施, 杨燕, 何希瑞. 基于文献探究左乙拉西坦在癫痫治疗中的不良反应. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 243-249.

李袁源, 张鸿. 癫痫持续状态诊疗及预后的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 250-255.

张彩峰, 杨洁. 癫痫儿童及青少年患者身体活动水平的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 256-260.

何心茹, 孙美珍. 基于立体定向脑电图的皮层电刺激在癫痫术前评估中的应用. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 318-323.

胡春辉, 黄丹梅. 神经炎症参与遗传性发育性癫痫性脑病发生发展的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 324-330.

王品淳, 马欣楠, 陆叶婷, 潘圣洁, 徐敏, 胡小伟. 地西洋鼻喷雾剂: 临床应用与研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 331-339.

蔡婉莹, 操德智. 癫痫相关基因突变与外科治疗进展. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 411-418.

吴金凤, 蒋莉. 脑电微状态分析在癫痫中的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 419-424.

夏思洁, 张楠, 崔瑾. 青少年癫痫患者共患睡眠障碍影响因素的范围综述. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 508-514.

梁变变, 成晓婧, 张小冬. 癫痫持续状态生物标记物. 癫痫杂志, 2025, 11(6): 515-518.

述 评

胡小伟, 徐敏, 程庆璋, 汤继宏, 邵国富, 刘建农, 李岩. 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.

经验交流

吴光英, 高海龙, 王双宇. 一例 West 综合征患儿的护理心得. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 69-72.

王文爽, 刘静, 滕金轩, 何川, 李倩. 一例伴意识障碍的非惊厥性癫痫持续状态患者的护理. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 168-171.

张琼, 黄烨雯, 黄昕, 梁玮莹, 尹玉珊. 视频脑电图检查患者舒适度及影响因素研究. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 172-177.

王芳萍, 田小琴, 郭晓翠, 叶敬花, 张静萱. 儿童热

性感染相关性癫痫综合征急性期护理研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 261-265.

伍跃婷, 自文燕, 习丽, 高改, 钟印芹, 李文武, 李苍, 董子梅. 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表的编制及信效度检验. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 362-368.

秦学银, 王文爽, 顾晶晶, 李倩. 育龄期女性癫痫患者生育决策真实体验的质性研究. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 425-429.

教学园地

蔡晓愉, 王翠珊, 周鹏, 李斌, 何娜. 基于 OBE 理念的 PBL 教学法在脑电图教学中的应用探讨. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 73-76.

译 文

YAN Raowei, ZHANG Hesheng, HONG Zhen, 吴欣桐 译, 周东 审. 钠离子通道阻滞剂药物治疗局灶性癫痫的中国专家应用共识. 癫痫杂志, 2025, 11(5): 430-441.

病例分析

庄君, 费凌霄, 李恺辉, 谈庆华. NPRL3 基因突变所致岛叶癫痫二例并文献复习. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 77-82.

马冉, 张丽, 马兰花, 王美燕, 章伟. HIVEP2 基因相关以癫痫为主要表型的常染色体显性智力障碍 43 型一例并文献分析. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 83-88.

甘颖妍. 误诊为抽动障碍的肌阵挛性癫痫三例并文献复习. 癫痫杂志, 2025, 11(1): 89-92.

姜晓霞, 李文凤, 崔晓梅, 祝新莉, 王炎强, 耿建红. PRRT2 基因相关婴儿惊厥伴发作性手足舞蹈徐动征一例并文献回顾. 癫痫杂志, 2025, 11(2): 178-184.

周逸能, 孙明霞, 华颖, 陈李兰. MYT1L 基因变异所致常染色体显性精神发育迟滞 39 型一例临床与遗传学分析. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 266-270.

罗俊霞, 王琳, 侯广舜, 亓芳, 刘露, 高在芬, 陈叶红. FGF13 基因变异致发育性癫痫性脑病的临床及遗传学分析. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 271-276.

王正飞, 孙冉, 任思静, 吴晓钰, 包淑平, 童心华, 孔庆霞. KCNB1 基因新生突变致患儿癫痫性脑



- 病 26 型一例并文献复习. 癫痫杂志, 2025, 11 (4): 346-351.
- 徐瑶, 林珊, 范佛养, 张丽萍, 林滨榕, 周有峰, 胡春辉. 组蛋白 H3F3A 和 H3F3B 基因变异相关发育性癫痫性脑病二例并文献复习. 癫痫杂志, 2025, 11 (4): 352-356.
- 刘希宁, 胡湘蜀, 杨茜蒙, 张阳, 马云燕, 陈令民, 张勇, 陈蕾. 癫痫女性孕期奥卡西平血药浓度的动态变化: 个案报道. 癫痫杂志, 2025, 11 (4): 357-361.
- 高群婷, 葛玲, 杨灿, 李秋波. PCDH19 基因变异致丛集性癫痫三例临床特征及文献复习. 癫痫杂志, 2025, 11 (5): 442-449.
- 王正飞, 王艳丽, 卞婷婷, 包淑平, 孔庆霞. 母子共患 DiGeorge 综合征伴癫痫的病例报道并文献回顾. 癫痫杂志, 2025, 11 (5): 450-456.
- 周辉, 马小丹, 罗媛媛, 黄宏燕, 郝晓婷. 以非惊厥性癫痫持续状态为首表现的 FLAMES 综合征一例. 癫痫杂志, 2025, 11 (6): 519-523.
- 包淑平, 王艳丽, 卞婷婷, 王正飞, 童心华, 孔庆霞. 携带 *TSC1* 基因突变的父女不同临床表型和基因致病分析. 癫痫杂志, 2025, 11 (6): 524-530.
- 周游, 么冬爱, 刘溪. 持续电压抑制背景基础上频繁微小发作的重症脑炎一例. 癫痫杂志, 2025, 11 (6): 531-537.
- 黄宝江, 潘孔, 丁健, 黄国强. *KCNT1* 基因相关的发育性癫痫性脑病一例并治疗进展. 癫痫杂志, 2025, 11 (6): 538-543.

• 消 息 •

《癫痫杂志》近期重点征稿

一、征稿内容

1. 专题栏目：人工智能(AI)与癫痫

围绕人工智能(AI)在癫痫诊断、治疗、预测及基础研究中的应用,征集具有前沿性和创新性的综述与原创研究论著。

2. 专家论坛

邀请癫痫学科领域内专家撰写观点性、评述性文章,探讨癫痫及相关领域的热点问题、发展趋势或争议话题。

3. 健康科普

面向大众和患者群体,征集通俗易懂、科学准确的癫痫相关健康知识、疾病管理、心理支持等内容,提升公众认知与疾病管理水平。

4. 教学园地

征集癫痫及相关领域的教学研究、课程设计、教学方法创新、临床带教经验、教学案例分析等内容,推动神经科学及癫痫专业教育的交流与发展。

各类文章具体格式要求及模板请参见官网投稿指南 [https:// www.journalep.com/news/dxzz/tougaozhinan.html](https://www.journalep.com/news/dxzz/tougaozhinan.html)。

二、征稿优势

1. 优先处理(高质量论著可实现1个月上线);
2. 无版面费;
3. 专业编修;
4. 重点推广。

三、投稿方式

通过唯一官网注册投稿。

网址: <https://www.journalep.com/journal/dxzz>。

热烈欢迎各位从事神经科学及癫痫专业的医务人员、科研人员、教师及学生踊跃投稿!

长期开放征稿,欢迎随时投稿。

