

立体定向脑电图引导下射频热凝治疗 双侧后头部癫痫一例并文献复习



刘一鸥, 丰倩, 周文静

清华大学玉泉医院 癫痫中心 (北京 100040)

【摘要】 目的 探讨立体定向脑电图 (Stereoelectroencephalograph, SEEG) 引导射频热凝治疗应用于后头部癫痫临床价值。方法 文章汇报了一例病毒性脑炎继发癫痫患者的外科手术病例, 该患者经过颅内电极埋藏证实癫痫发作起始于双侧后头部, 而右侧后头部是其主要的致残性癫痫发作的起始。通过一系列完善的术前神经心理评估发现右侧后头部仍有功能保留, 因此, 我们采用创伤性小的射频热凝治疗, 局部损毁发作起始致痫灶。结果 患者术后随访 2 年, 发作症状明显减轻, 患者未出现功能缺失症状。结论 后头部癫痫常见于新生儿脑损伤, 其脑电图显示为双侧后头部放电或发作起源于双侧后头部, 因此术前定侧定位困难。同时该部位涉及功能区, 手术难度大。这种微创治疗方法局部损毁病灶, 最大限度的保护患者功能区, 为今后双侧后头部癫痫, 尤其是出生时缺氧缺血性脑损伤、脑炎等病因引起的症状性癫痫提出了新的外科治疗思路。

【关键词】 后头部癫痫; 立体脑电图; 射频热凝

SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation in the treatment of bilateral posterior cortex epilepsy: a case report and review of the literature

LIU Yi'ou, FENG Qian, ZHOU Wenjing

Epilepsy Center of Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China

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

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation therapy in patients with posterior cortex epilepsy. **Methods** A case of epilepsy secondary to viral encephalitis was reported in this paper, SEEG implantation confirmed that the seizure began in bilateral posterior head, and the right posterior head was the main area of disabling lesion. After a series of complete preoperative neuropsychological assessment, the right posterior head was found to have functional retention. Therefore, we used a minimally invasive radiofrequency thermocoagulation therapy to damage epileptic foci. **Results** The patient were followed up for 2 years after operation, the seizure frequency were significantly reduced, and the patients did not show symptoms of functional loss. **Conclusion** Posterior cortex epilepsy is common in neonates with brain injury. The localization and lateralization of operation is difficult because its EEG showed bilateral discharges, or the seizures start from both sides of posterior head, meanwhile, posterior head involves functional areas, which makes the operation even more difficult. This minimally invasive treatment destroys the lesion and maximizes the protection of the patient's functional areas, which provides a new surgical approach for bilateral posterior cortex epilepsy in the future, especially for symptomatic epilepsy caused by hypoxic-ischemic brain injury and encephalitis.

【Key words】 Posterior cortex epilepsy; SEEG; Radiofrequency thermocoagulation

后头部癫痫 (Posterior cortex epilepsy, PCE) 是指发作起始于枕叶、顶叶和/或颞叶后部的癫痫^[1]。其病因主要包括皮层发育不良、出生时缺氧缺血性

脑损伤、结节性硬化、脑炎、肿瘤等。因 PCE 起病早、药物难治, 且常伴有严重的认知功能损害, 手术治疗逐渐被人们重视。PCE 影像上常有双侧后头部损伤, 最常见于新生儿缺血缺氧脑损伤、脑炎等, 因其脑电图 (EEG) 双侧间期放电或发作起源于双侧、放电传导快、涉及功能区, 术前定侧定位困

DOI: 10.7507/2096-0247.20200079

基金项目: 清华大学自主科研计划 (2015THZ01)

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



难,手术难度大。既往研究显示,起源于双侧后头部的癫痫发作,虽然很难达到完全停药无发作的结果,但若切除了主要的引起致残性发作的责任病灶,患者发作会得到显著控制,生活质量也可以大幅提高。更有学者为了尽可能保留双侧后头部功能,采用多灶局部热凝的方法损毁病灶,达到了满意的疗效且无功能损伤^[2]。

本例患者婴儿期病毒性脑炎继发双侧后头部损伤,经过颅内电极埋藏证实癫痫发作起始于双侧后头部,而右侧后头部是其主要的致残性癫痫发作的起始,通过一系列完善的术前神经心理评估、后头部功能测试发现右后头功能较左侧差,但仍有部分功能保留,因此,我们采用创伤性小的射频热凝治疗,局部损毁发作起始触点,患者术后随访2年,生活质量显著改善,未出现功能缺失症状,现将该病例报道如下,并复习相关文献,以期对相关疾病的临床诊治提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者 女,12岁,右利手,病史11年,出生史正常。首次发病在出生后6个月,发热(38℃)后出现发作性双眼上翻,口唇青紫,四肢僵硬,连续发作数次,当地住院诊断“病毒性脑炎”,昏迷2周,期间也有间断性抽搐发作,经治疗后好转出院。此后一直到3岁发热(38℃)后出现一次四肢抽搐发作,仅十余秒即缓解。6岁后开始再次出现发作性症状,此后反复发作至今,其中包括两种发作形式:①仅表现眼前闪光或黑影,意识清楚,数秒恢复,每天出现数次至十多次,频率不固定;②眼前

闪光或视物变形,迅速意识丧失、摔倒,伴四肢抽搐,4~5次/d。曾服用左乙拉西坦(LEV)、卡马西平(CBZ),最长6~9个月无发作,之后服用多种药物均无效,目前服用丙戊酸钠(VPA)700 mg/d,LEV 1 000 mg/d,苯丁酸氮芥(CLB)15 mg/d。2015年患者于外院行迷走神经刺激术(VNS),调整刺激参数1年以上,未见疗效。患者智力较同龄孩子落后,尤以计算力及记忆力方面为差。

1.2 视频脑电图

发作间期显示双侧半球同步/非同步大量中至高波幅棘-慢波、多棘-慢波放电,双侧后头部显著(图1)。监测中记录到8次癫痫发作,包括两种发作形式:形式1(共3次发作),表现为眼前出现彩色闪光(红色为主)或视物变形,持续10s左右,EEG表现为左枕低波幅快波起始(图2);形式2(共5次发作),表现为眼前出现彩色闪光(红色为主),随后出现发呆、低头,头向一侧偏转(左侧多见),四肢僵硬,持续1~2min缓解,有时继发全身抽搐,EEG表现为右枕低波幅快波起始(图3)。

1.3 影像学

患者头颅核磁共振成像(MRI)表现为Flair像双侧顶、枕及后颞高信号及局部脑萎缩。18F-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖-正电子发射计算机断层显像(¹⁸FDG-PET-CT)表现为双侧顶、枕、后颞代谢减低(图4)。

1.4 颅内电极方案及结果

根据患者的病史、症状学、影像学及头皮EEG结果,双侧后头部,以双枕为主,均需颅内电极进一步验证。选用LEKSELL立体定向仪(Leksell Stereotactic System,瑞典)进行立体定向脑电图

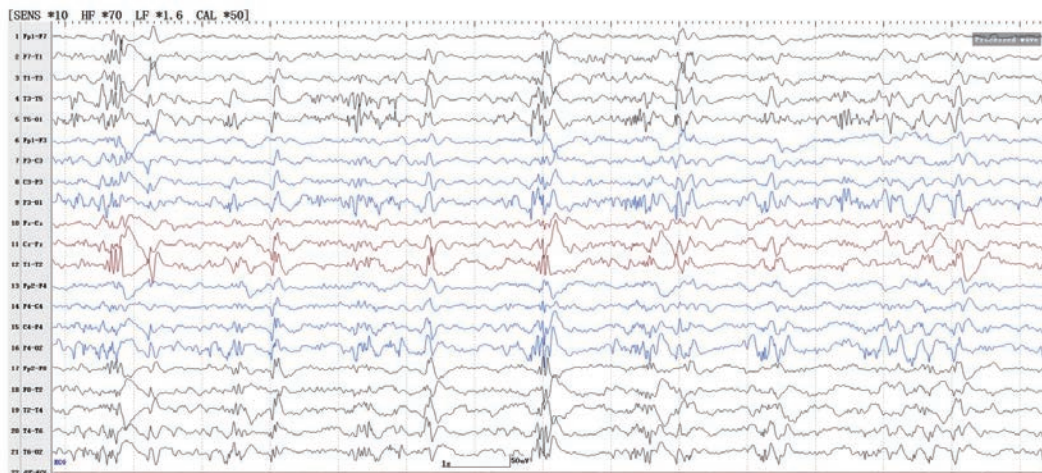


图1 发作间期脑电图

Fig.1 Interictal EEG

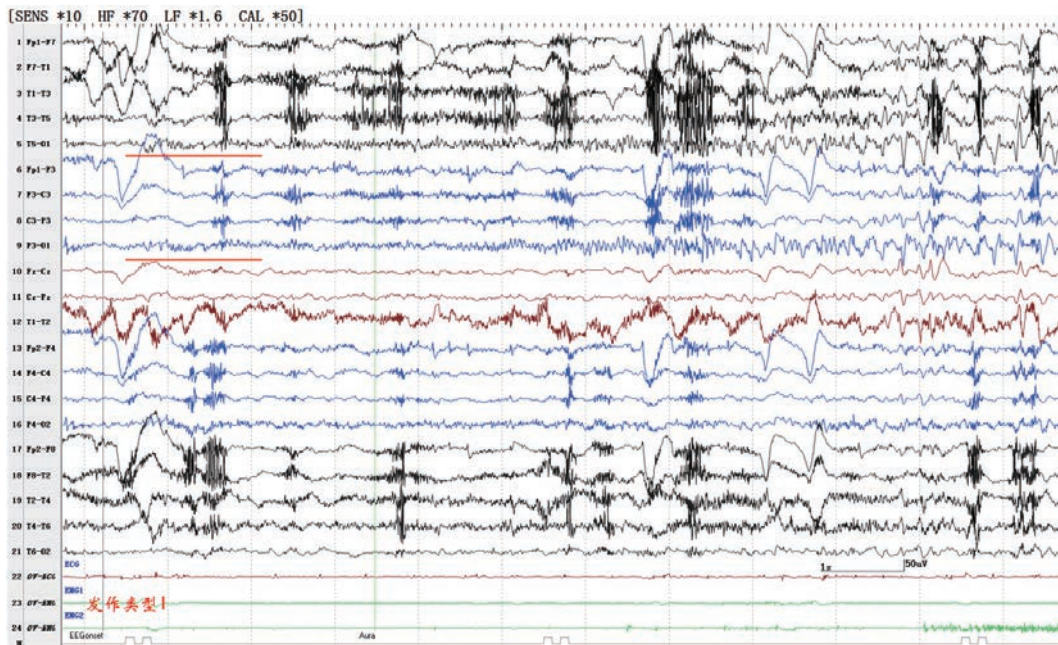


图2 发作期脑电图 (形式1)

Fig.2 EEG during seizures (type 1)

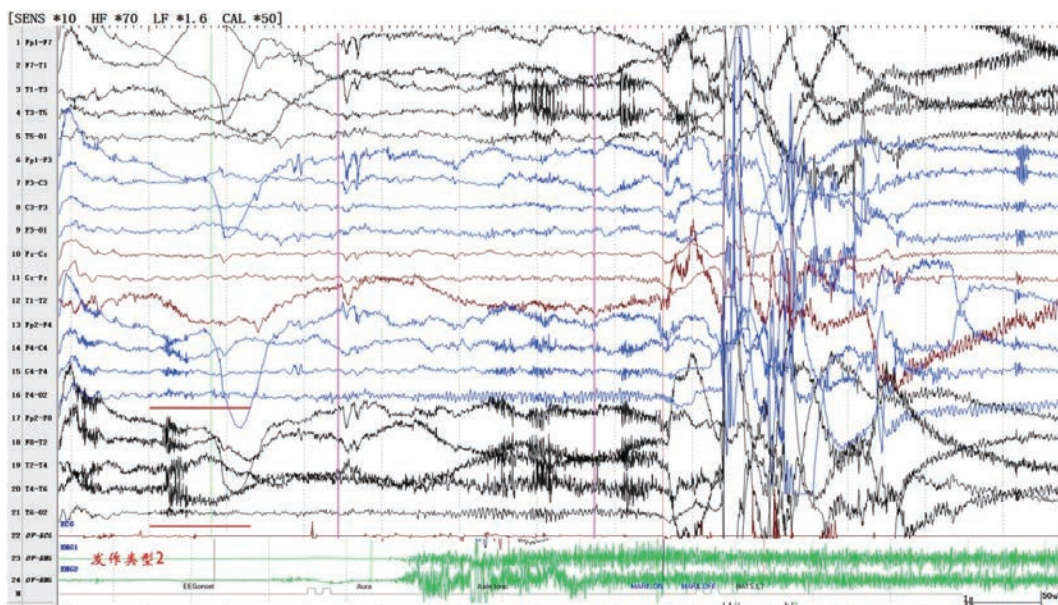


图3 发作期脑电图 (形式2)

Fig.3 EEG during seizures (type 2)

(SEEG)电极双侧置入方案^[3],采用 NeuroTech 软件系统(北京同方鼎欣公司,中国)将患者的多种影像(包括3D T1-MRI、Flair-MRI、PCA-MRI、CT、PET等)进行三维重建,设计每一根电极的路径如图5。

患者 SEEG 电极置入后进行长程视频脑电监测,采用 256 导联脑电图仪(Nihon-Kohden,日本)记录,采样率 2 000 Hz。发作间期可见双侧多灶不同步异常放电,以双侧枕区为著。监测中共记录到 15 次临床发作,其中仅有先兆的发作(形式1)均从

左侧枕叶舌回内侧部位起始,另外一种继发强直阵挛的发作(形式2)均从右侧枕叶舌回内侧发作起始。通过对发作期脑电提取高频信号,并结合高频起始的时间进行定量分析,可以得到反应致痫灶信息的结果,即致痫指数(Epileptogenicity index, EI)^[4,5]。我们使用清华大学医学院自主研发的 Brainquake 软件完成 EI 值的测定,同时将 EI 值和融合到患者的影像中,可更直观地显示发作起始部位(图6)。

监测记录到充分的发作期与发作间期的脑电

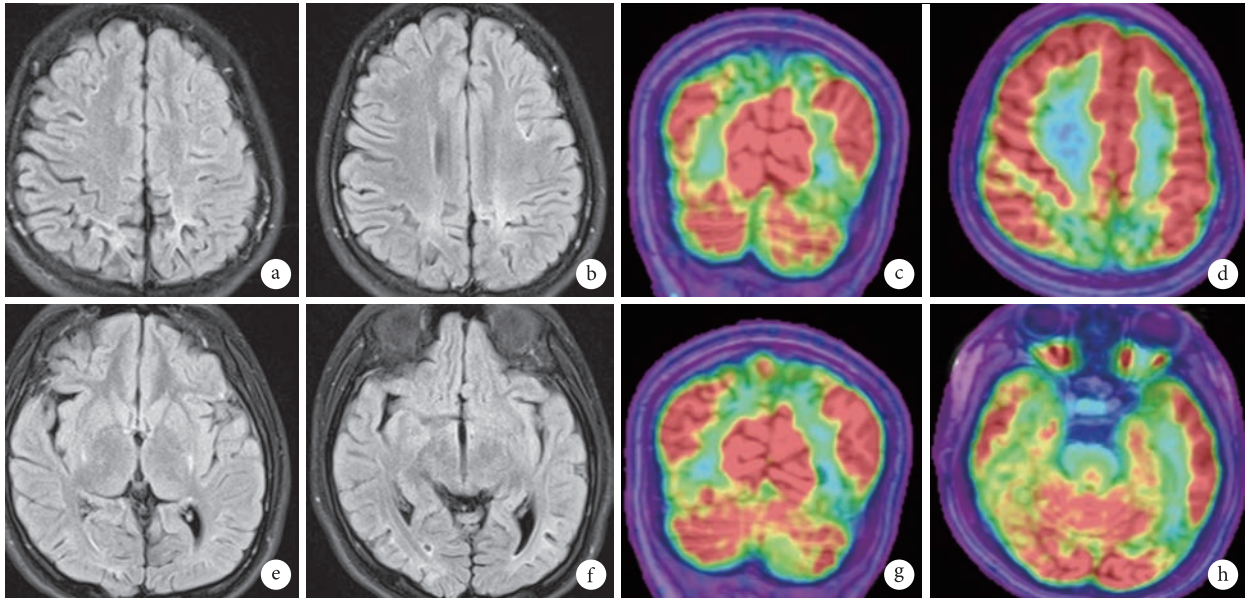


图 4 患者影像学检查 MRI 显示双侧枕及颞后异常信号及局部脑萎缩; MRI-PET 融合可见相应部位低代谢

Fig.4 MRI showed abnormal signals and brain atrophy in bilateral temporal and occipital regions. MRI-PET fusion showed low metabolism at corresponding area

左侧	右侧
A' OcG (BA17)-LgG (BA19) 枕回-舌回	A OcG (BA17)-LgG (BA19) 枕回-舌回
B' SoG (BA19)-Cu (BA17) 枕上回-楔叶	B SoG (BA19)-Cu (BA17) 枕上回-楔叶
C' MOG (BA19)-LgG (BA19) 枕中回-楔叶	C MOG (BA19)-LgG (BA19) 枕中回-楔叶
D' TO (BA37)-RSC (BA30) 颞后枕-压后皮层	D TO (BA37)-RSC (BA30) 颞后枕-压后皮层
E' MTG (BA21)-PHG (BA36) 颞中回-楔叶	E MTG (BA21)-PHG (BA36) 颞中回-海马旁回
F' MOG (BA19)-LgG(BA19) 枕中回-舌回	F ITG(BA20)-HB 颞下回-海马体
G' SPL (BA7)-PCu (BA7) 顶上小叶-楔前叶	G SPL (BA7)-PCu (BA7) 顶上小叶-楔前叶
H' SPL (BA5)-PCC (BA23) 顶上小叶-后扣带回	H SPL (BA5)-PCC (BA23) 顶上小叶-后扣带回
J' SMG (BA40)-MCC (BA31) 缘上回-中扣带回	J SMG (BA40)-MCC (BA31) 缘上回-中扣带回

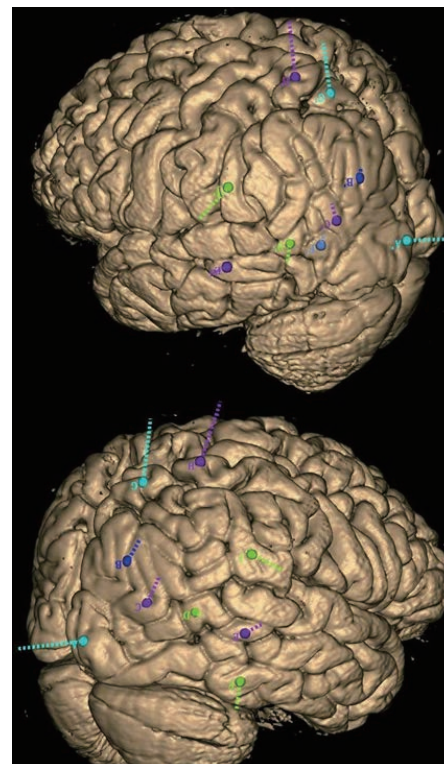


图 5 双侧后头部 SEEG 电极置入方案

Fig.5 The SEEG electrode placement scheme in the bilateral posterior head

信息后, 进行电刺激功能测试 (50 Hz, 1 ~ 3 mA), 发现双枕均有视觉反应 (患者自述眼前闪光等现象), 另外采用任务相关的高频脑电分析方法, 选用简单视觉刺激 (如黑白格)、复杂视觉刺激 (如彩色图片)、图片命名等三种任务, 双枕均有响应, 提示双侧枕叶均保留视觉功能, 术前的视野检查结果

显示右眼鼻侧视野少量缺损, 接近正常。

1.5 术前讨论及手术方案制定

SEEG 电极置入后的脑电检查显示, 患者的临床发作分别双侧枕叶, 其中左枕起始为症状较轻的视幻觉发作, 右枕起始为视幻觉继发强直阵挛发作。虽然 MRI 和 PET 显示双侧顶枕均有损伤和功

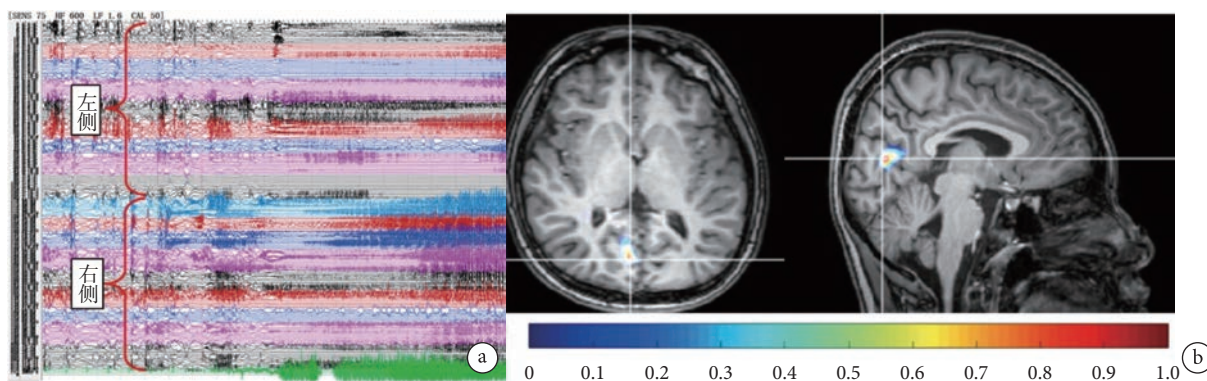


图6 第二种发作形式（继发强直阵挛）的发作期颅内脑电图（a）及EI显示的发作起始部位（b）

Fig.6 Intracranial EEG during the second form of seizures (secondary tonic-clonic seizure) (a) and Seizure onset shown in EI (b)

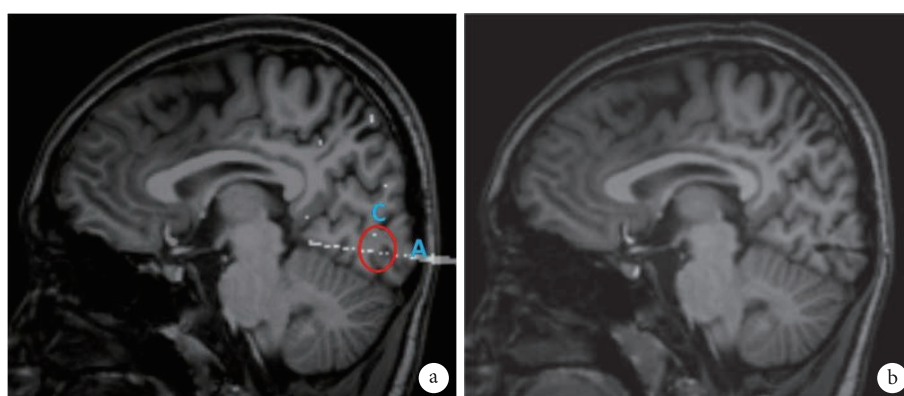


图7 手术前后 MRI 对比

Fig.7 MRI Comparison between pre-operation and post-operation

a. SEEG 电极置入后的 CT 影像与术前 MRI 融合的结果, 红色圆圈内为热凝的靶点; b. 热凝后 1 年复查 MRI, 可见热凝的毁损灶

a. Fusion of CT images after SEEG electrode implantation and preoperative MRI, the target of thermalcoagulation are in the red circle; b. Thermal coagulation damage showed on MRI one year later

能下降, 但颅内电极脑电监测提示双枕均保留视觉功能。初步制定了右侧枕区切除计划, 同时也考虑到, 患者双侧后头部病变, 如果切除右侧枕区, 可能会导致视野的大范围缺损, 而且左侧枕区也存在独立的致痫灶, 术后可能仍然发作, 甚至会继发强直阵挛发作。

右枕起始的发作虽然容易继发强直阵挛, 但起始区较为局限, 采取在手术切除之前, 先进行右侧枕区局部进行 SEEG 电极引导的射频热凝治疗, 观察疗效决定是否进一步病灶切除。

1.6 手术方法及预后

患者在病房床旁行 SEEG 引导下射频热凝治疗, 患者为清醒无麻醉状态, 将右侧发作起始触点连接射频热凝毁损仪, 功率设定为 8 W, 热凝时间限定 20 s。热凝过程顺利, 期间患者自觉眼前闪光现象, 数秒即消失, 无其它不适。一周后拔除电极出院。

患者热凝后至今随访 2 年, 术后仍有轻微的发

作, 表现为眼前闪光, 数秒消失。未出现继发强直阵挛发作。生活质量显著提高, 术前无法正常上学, 目前可以与同龄儿童正常上学, 且智力、记忆力显著提高, 未出现视野缺损症状。图 7 显示为术前、术后的 MRI 对比。

2 讨论

2.1 双侧后头部癫痫的手术治疗

多数症状性后头部癫痫可通过神经影像学发现结构性异常, 病因包括枕叶皮层发育不良、出生时缺氧缺血性脑损伤、低血糖、结节性硬化、肿瘤等。后头部癫痫早期快速传导扩散而易导致定位错误, 同时涉及到功能区, 既往手术病例及相关文献不多。而发作独立起始于双侧后头部的癫痫, 对于外科手术来说更是挑战。本案例患者从症状学、头皮 EEG、影像资料提示为 PCE, 但双侧均有阳性表现, 因此进行了颅内电极植入, 颅内 EEG 结果显示为双侧后头部独立发作起始。这给我们提出一个

难题,如何设计手术方案? Sierra-Marcos 等^[6]曾报道一例类似的病例,9岁女孩,癫痫性脑病、双侧枕区瘢痕脑, PET-CT 显示双侧枕区低代谢,双侧枕区放电,因其右侧枕区病灶较大,术者设计切除了其右侧颞、顶、枕联合皮层,患儿术后癫痫得到控制同时认知功能得到显著改善。也就是说,并非所有的双侧病灶都有致痫性或都能导致致残性发作,设计切除引起患者主要致残性发作的病灶,患者症状往往能得到显著改善,从而提高生活质量。但同时也要和患者及家属沟通,了解他们的意愿,同时明确了解其功能区范围及术后可能造成的功能损伤。

2.2 立体定向脑电图引导下射频热凝治疗

本案例患者迫切希望解决其继发强直阵挛发作问题,而该发作均从右侧起始,因此我们设计了右侧枕区的切除计划。但同时摆在我们面前的是右侧枕区的功能保护问题。术前功能测试表明患者右侧枕区视觉功能接近正常。因此,在常规手术切除之前,我们先采用 SEEG 引导下射频热凝右侧病灶,特别是针对发作起始触点进行热凝。该方法是利用蛋白高温变性原理,热凝毁损致痫灶,或阻断癫痫网络关键节点阻止放电扩散。其优势在于^[7]: ① 直接热凝由 SEEG 确定的癫痫起始区,并可以通过电极对多个病灶进行热凝毁损; ② 重要功能区得到保护同时减少了另外放置毁损电极造成的并发症; ③ 患者完全可以耐受热凝过程,不需要麻醉,如果热凝无效,并不影响后期手术。该病例发作起始点比较局限,且右侧切除范围涉及到枕叶功能皮层区,符合 SEEG 引导下射频热凝治疗条件。患儿术后癫痫得到显著控制,认知得到改善,未进一步行切除手术从而最大程度的保留了枕叶功能。

2.3 小结与展望

双侧后头部独立起始的癫痫发作以前是功能外科手术禁区:术前定位难、涉及功能区,很多患者因此放弃手术治疗。而本病例患者却从中获益,生活质量得到显著改善。这主要基于:脑电及后处理、影像学及后处理、神经心理评估、脑功能测试等一系列完善的术前评估检查,以及微创治疗方法局部毁损病灶,最大限度的保护患者功能区。同时要和患者及家属充分沟通,了解其手术意愿。这为今后双侧后头部癫痫,特别是出生时缺氧缺血性脑损伤、脑炎等病因引起的症状性癫痫提出了新的外科治疗思路。

参考文献

- 1 Blume WT, Whiting SE, Girvin JP. Epilepsy surgery in the posterior cortex. *Ann Neurol*, 1991, 29: 638-645.
- 2 Sierra-Marcos A, Fournier-Del Castillo MC, Álvarez-Linera J, *et al*. Functional surgery in pediatric drug-resistant posterior cortex epilepsy Electro-clinical findings, cognitive and seizure outcome. *Seizure*, 2017, 52: 46-52.
- 3 Talairach J, Bancaud J, Szikla G, *et al*. New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history. *Neurochirurgie*, 1974, 20(Suppl 1): 1-240.
- 4 Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*, 2008, 131: 1818-1830.
- 5 Aubert S, Wendling F, Regis J, *et al*. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*, 2009, 132(11): 3072-3086.
- 6 Georgia Ramantani, Hans Holthausen. Epilepsy after cerebral infection: review of the literature and the potential for surgery. *Epileptic Disord*, 2017, 19(2): 117-136.
- 7 Dave F. Clarke, Kristi Tindall, Mark Lee, *et al* Bilateral occipital dysplasia, seizure identification, and ablation: a novel surgical technique. *Epileptic Disord*, 2014, 16(2): 238-243.

生酮饮食治疗 Dravet 综合征患儿的疗效分析



董晓立, 李花, 赵黎明, 胡湘蜀, 费凌霞, 郭静, 张佩琪, 李恺辉, 彭凯

广东三九脑科医院 癫痫中心 (广州 510510)

【摘要】 目的 评估生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 治疗 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 患儿的临床疗效。方法 回顾性分析 2015 年 6 月—2019 年 10 月广东三九脑科医院收治 DS 患儿的临床资料, 对其临床发作、脑电图 (EEG) 及认知、语言、行为发育进行评估, 按照改良的 Johns Hopkins 方案配制 KD, 监测患儿血糖、血酮, 应用 Engel 分级评估发作减少疗效, 并评价 KD 后患儿 EEG 及认知、语言、运动功能改善情况。结果 共收集 DS 患儿 26 例, 其中男 20 例, 女 6 例, 有效者 15 例 (57.7%), 每例患儿 KD 治疗至少 4 周, 其中 KD 治疗 1 周内起效者 7 例, 2 周内起效者 3 例, 占总有效人数的 66.7% (10/15)。KD 治疗 4、12、24、48 周保留率分别为 26 例 (100%)、24 例 (92.3%)、20 例 (76.9%)、11 例 (42.3%), 有效率分别为 10 例 (38.5%)、13 例 (54.2%)、13 例 (65.0%)、9 例 (81.8%)。16 例 KD 治疗后复查 EEG, 14 例 (87.5%) EEG 提示好转, 其中 3 例发作仍控制在 Engel IV 级。16 例 KD 治疗后行认知、语言、运动功能评估, 10 例 (62.5%) 认知改善, 11 例 (68.8%) 语言改善, 8 例 (50.0%) 运动改善。KD 的主要不良反应包括消化道症状及代谢紊乱。结论 KD 治疗具有起效快, 半数以上患儿可有效减少发作, 部分患儿 EEG 有改善, 部分患儿认知、语言及运动有不同程度的改善, 不良反应可耐受。建议对抗癫痫药物反应效果差的 DS 患儿尽早开启 KD 治疗。

【关键词】 生酮饮食; Dravet 综合征; SCN1A; 儿童

Effect of ketogenic diet in patients with Dravet syndrome

DONG Xiaoli, LI Hua, ZHAO Liming, HU xiangshu, FEI Lingxia, GUO Jing, ZHANG peiqi, LI Kaihui, PENG Kai

The Epilepsy Centre of Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510520, China

Corresponding author: DONG Xiaoli, Email: 965889556@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of Ketogenic diet (KD) in patients with Dravet syndrome (DS). **Methods** The seizures, electroencephalogram (EEG) and cognitive function of 26 DS patients receiving treatment of KD from June 2015 to October 2019 in the Epilepsy Centre of Guangdong 999 Brain Hospital were analyzed retrospectively. Modified Johns Hopkins protocol was used to initiate KD, blood glucose and urinary ketone bodies were monitored in the patients. The effect was evaluated by Engel outcome scale. And the EEG, cognition, language and motor function of the patients were assessed. **Results** 26 DS patients (20 boys, 6 girls) received treatment of KD more than 4 weeks, the seizure of epilepsy were reduced above 50% in 15 patients (57.7%), 2 patients were seizure free. Among them, the effect of KD can be observed in 7 patients within one week and 3 patients within two weeks, accounting for 66.7% (10/15). 26 cases (100%), 24 cases (92.3%), 20 cases (76.9%), 11 cases (42.3%) were reserved in 4, 12, 24, 28 weeks respectively. 26 patients achieved Engel I, II, III, IV grade effect, accounting for 38.5% (10/25), 54.2% (13/23), 65.0% (12/19), 81.8% (9/11) respectively according to Engel scale. The background rhythm of EEG showed obvious improvement in 14 patients within 16 patients who reviewed EEG after KD. 17 patients assessed cognitive, language and motor function after KD, cognitive function was improved in 10 patients, language was enhanced in 11 patients, motor function of 8 patients was enhanced. The main adverse reactions of KD in the treatment process were mainly gastrointestinal symptoms and metabolic disorders. **Conclusion** KD treatment in DS has many advantages, such as fast acting, being effective in more than half of the DS patients and tolerable adverse reactions. Cognitive, language and motor function were improved in some patients. Drug resistant DS patients are suggested to receive KD treatment early.

【Key words】 Ketogenic diet; Dravet syndrome; SCN1A; Children

DOI: 10.7507/2096-0247.20200080

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2019105); 广东三九脑科医院院内课题 (A3902008)

通信作者: 董晓立, Email: 965889556@qq.com

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 又名婴儿重症肌阵挛癫痫 (Severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI), 是一种婴幼儿期发病的药物难治性癫痫, 由 Charlotte Dravet 于 1978 年首次提出^[1], 由于少数患儿病程中可始终不出现肌阵挛发作, 1989 年本病被重新命名为 DS^[2]。DS 是一种较为罕见的癫痫综合征, 发病率为 1/40 000 ~ 1/20 000。DS 多在 1 岁内起病, 常有强直-阵挛、部分性发作、强直、肌阵挛、非典型失神等多种发作形式, 发作具有热敏感特点, 易发生癫痫持续状态 (Status-epilepticus, SE), 发作后逐渐出现智力运动发育落后或倒退, 药物治疗效果差^[3]。DS 具有遗传性, 2001 年, 首次报道了 DS 的致病基因为编码 I 型钠离子通道 α 亚基 (SCN1A) 蛋白的基因^[4], 目前已报道多种基因可导致 DS, 例如 SCN2A、PCDH19、SCN8A、SCN9A、SCN1B、HCN1、KCNA2、GABRA1、GABRG2、HCN1、CHD2、STXBPI 等, 其中, 70% ~ 80% 患者是由位于常染色体 2q24 的 SCN1A 基因突变所致^[5]。

生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 是一种高脂、低碳水化合物和适量蛋白质的饮食方式, 通过模拟饥饿状态, 致使体内酮体成为脑细胞的主要供能来源^[6]。19 世纪 20 年代, KD 已广泛应用于儿童难治性癫痫的治疗^[7]。目前, 已有部分研究报道了 KD 对 DS 患者癫痫发作的疗效, 同时可改善患者认知功能^[8,9]。本研究进一步讨论 KD 治疗对 DS 患者癫痫发作、脑电图 (EEG) 及认知方面的影响。

1 资料及方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 6 月—2019 年 10 月于广东三九脑科医院癫痫中心启动 KD 治疗的 26 例 DS 患儿资料, 其中男 20 例, 女 6 例, 男: 女为 3.3 : 1。26 例患儿中位起病年龄为 5.5 月龄 (3 ~ 10 月龄)。19 例 (73.1%) SCN1A 基因突变阳性, 1 例携带 SCN1A 与 HCN1 基因共同突变, 1 例携带 SCN2A 和 SCN9A 共同突变, 1 例为 chr2q24.3 微缺失, 4 例未行基因检测, 致病基因不明。其中病例 14 和 15 为双胞胎, 含有相同的致病基因位点。25 例患儿均有 2 种及以上发作形式, 其中强直-阵挛发作 23 例、部分性发作 23 例、不典型失神发作 3 例、肌阵挛发作 5 例、失张力发作 1 例、18 例有 SE 病史。所有患儿的发作均有热敏感特点, 13 例低热 (<38 °C) 即会诱发发作, 其中 7 例洗热水澡诱发, 2 例注射疫苗后发作。启动 KD 治疗的平均年龄为 42.1 月

龄 (9 ~ 88 月龄), 治疗前病程平均为 36.2 个月 (6 ~ 82 个月)。26 例患儿随访时间最长 48 周, 最短 12 周, 其中 20 例 KD 治疗前已用 2 种及以上抗癫痫药物 (AEDs), 5 例 KD 开始前只用过一种 AEDs, 1 例曾用过一种 AEDs, 家属自觉无效停药, 来院 KD 时未应用任何 AEDs 物。26 例患儿的平均 AEDs 使用种类 2.3 种 (0 ~ 4 种)。见表 1。

1.2 纳入标准

根据国际抗癫痫联盟 (ILAE) 制定的 DS 临床诊断标准^[10,11]: ① 癫痫家族史或热性惊厥家族史; ② 1 岁以内起病, 首次发作多与发热相关; ③ 持续时间较长的全身或半侧阵挛发作, 常为发热诱发, 发作具有热敏感特点; ④ 1 岁后出现多种形式的无热惊厥, 包括全面性或半侧阵挛或强直阵挛发作、肌阵挛发作、不典型失神、局灶性发作等; ⑤ 病程中常有 SE; ⑥ 早期发育正常, 发病后逐渐出现智力和运动发育落后或倒退; ⑦ 多数患儿对 AEDs 物治疗效果差; ⑧ 病初 EEG 多正常, 1 岁后出现全导棘慢波、多棘慢波或局灶性、多灶性痫样放电。

患儿入组标准: ① 临床诊断 DS; ② 服用 AEDs, 经正规治疗后仍有发作; ③ 既往未曾行 KD 治疗; ④ 家长要求或同意进行 KD 治疗并签署知情同意书。

1.3 生酮饮食治疗

营养师按照改良的 Johns Hopkins 方案配制 KD^[12]。KD 治疗基本原则: ① 完善相关检验及检查: 血、尿常规、肝肾功能、离子、血脂、凝血五项、心电图、腹部泌尿系统彩超、血遗传代谢及尿有机酸分析; ② 热能约为患儿年龄及体重所计算总热量的 75%, 活动量大的患儿, 热能适当增加; ③ 开始脂肪与 (蛋白+碳水化合物) 比例从 2 ~ 4 : 1, 以后根据患者不同情况逐渐调整 KD 比例; ④ 液体入量应小于生理需要量; ⑤ 补充不含糖的钙剂、枸橼酸钾、维生素及微量元素, 耐受不良患儿可服用生酮粉; ⑥ 患儿需住院治疗 5 ~ 7 d 以初步适应 KD 治疗, 及时处理不良反应, 使患儿家属初步掌握 KD 方法及注意观察患者情况、记录发作。大多不禁食, 偶有禁食一餐后引入 KD 治疗。

1.4 观察疗效

① 统计 KD 治疗前患儿癫痫发作的类型、频率以及 SE 的频率; ② KD 期间监护人每天观察并记录患儿癫痫的发作频率、发作形式及癫痫持续时间, 确定 KD 治疗起效时间; ③ KD 疗效: 参照 Engel 分级^[13], I 级: 发作完全缓解; II 级: 仅有稀少的癫痫发作 (发作缓解 90% ~ 100%); III 级: 癫痫发

作得到相当的改善(发作缓解 50% ~ <90%); IV级: 癫痫发作减少不明显(发作缓解<50%)。本次研究以癫痫发作减少 ≥ 50%为有效。KD 治疗第 4、12、24、48 周时分别随访及记录其发作频率及发作类型, 确定疗效等级; ④ KD 治疗对 EEG 的影响: 建议 KD 治疗 4、12、24、48 周以后的患儿复查 4~6 h 视频脑电图 (VEEG), 评价背景节律及间歇期痫样放电频率; ⑤ KD 治疗对认知、语言、运动功能的影响: 通过电话咨询及门诊随访, 至少询问两名患儿监护人, 观察记录患儿 KD 治疗 12 周以上认知功能、语言、运动能力变化情况; ⑥ 评估不良反应:

通过家长描述患儿一般情况及检验结果, 统计其治疗过程中的不良反应。

2 结果

2.1 起效时间

本组病例 KD 治疗有效者 15 例 (57.7%), 其中于 1 周内起效者 7 例, 2 周起效者 3 例, 占总有效人数的 66.7%。

2.2 治疗效果及其影响因素

26 例患儿 KD 治疗 4、12、24、48 周分别为 26 例 (100%)、24 例 (92.3%)、20 例 (76.9%)、11 例

表 1 Dravet 综合征患儿病例资料

Tab.1 Clinical information of Children with Dravet Syndrome

患儿 Case	性别 Gender	发病年龄(月) Onset age (Month)	KD 年龄(月龄) KD age (Month)	病程(月) Disease course (Month)	致病基因 Pathogenic gene	KD 前 AEDs AEDs before KD	发作类型 Onset type
1	男 Male	9	39	30	?	TPM,CZP	GTCS,PS,AS,SE
2	女 Female	6	24	18	?	VPA,LEV	GTCS,SE
3	男 Male	6	58	52	?	VPA,LEV,CZP,TPM	GTCS,PS
4	男 Male	5	68	63	SCN1A	VPA,LEV,LTG	PS,SE
5	女 Female	3	33	30	?	LEV,VPA,CZP	GTCS,PS,MY
6	女 Female	10	41	31	SCN1A	VPA,LEV,TPM	GTCS,PS,MY,AS
7	男 Male	5	69	64	SCN1A	TPM	GTCS,PS,SE
8	男 Male	3	9	6	SCN1A	VPA	PS,SE
9	男 Male	6	45	39	SCN1A	TPM	GTCS,PS,SE
10	男 Male	6	88	82	SCN1A	LEV,CZP	GTCS,PS
11	男 Male	4	22	18	chr2q24.3 微缺失	LEV,VPA	GTCS,PS
12	男 Male	4	13	9	SCN1A	TPM,LEV	GTCS,PS,SE
13	男 Male	5	86	81	SCN1A	自觉无效停药	GTCS,SE
14	男 Male	5	34	29	SCN1A	VPA,TPM	GTCS,PS,SE
15	男 Male	4	34	30	SCN1A	VPA,TPM	GTCS,PS
16	男 Male	6	32	26	SCN1A	VPA,LEV,NZP	GTCS,PS,SE
17	女 Female	6	31	25	SCN2A+SCN9A	VPA,安定片	GTCS,PS,MY,SE
18	男 Male	3	10	7	SCN1A	VPA	PS,SE
19	男 Male	5	27	22	SCN1A	LEV,VPA	GTCS,PS,SE
20	男 Male	6	44	38	SCN1A	VPA,CZP	GTCS,PS,SE
21	女 Female	6	40	34	SCN1A	VPA,TPM,LEV	GTCS,PS
22	男 Male	7	85	78	SCN1A	VPA,TPM,LEV	GTCS,PS,AS,SE
23	男 Male	7	49	42	SCN1A	VPA,LEV,TPM	GTCS,MY
24	女 Female	7	71	64	SCN1A	VPA,TPM,CZP,其他	GTCS,PS,SE
25	男 Male	3	22	19	SCN1A+HCN1	VPA,TPM,LEV	GTCS,PS,MY,ATS,SE
26	男 Male	5	20	15	SCN1A	VPA	GTCS,PS,SE

注: VPA-丙戊酸; TPM-托吡酯; LEV-左乙拉西坦; LTG-拉莫三嗪; NZP-硝西洋; CZP-氯硝西洋; GTCS-全面强直-阵挛发作; PS-部分性发作; AS-失神发作; MY-肌阵挛发作; ATS-失张力发作; SE-癫痫持续状态

(42.3%)，有效率分别为：10例(38.5%)、13例(52.2%)、13例(63.2%)、9例(81.8%)，见表2。1例(17号病例)考虑SCN2A和SCN9A共同突变，KD治疗后一直无发作。3例KD治疗4周疗效在Ⅲ、Ⅳ级者，继续KD治疗，12周时上升至Ⅰ级。1例KD4周时疗效在Ⅲ级，继续KD至12周疗效上升至Ⅱ级。3例KD治疗12周疗效在Ⅲ、Ⅳ级者，继续坚持KD，疗效上升至Ⅰ、Ⅱ级。然而，亦有随着KD时间延长，效果下降者。2例KD起始疗效达Ⅰ级者，24周时降至Ⅲ级。1例KD4周疗效Ⅱ级者，继续KD至24周降至Ⅳ级。17例出现SE者，仅1例患儿KD时由于肺部感染、发热诱发SE，导致DS急性脑病，住院治疗期间停KD治疗，其他患儿均未再出现SE。26例中6例仅尝试一种AEDs后即启动KD治疗患儿，3例有效，3例无效，1例无效者考虑与患儿监护人依从性较差有关。经分析DS患儿的发病年龄、开始KD治疗年龄、病程、KD联合AEDs种类与KD疗效均无明显关系，见表3。

2.3 生酮饮食治疗后脑电图改变

KD治疗前26例患儿均行≥4h EEG监测，其中3例EEG正常，23例EEG间歇期均有不同程度的癫痫波发放。随访的26例患儿中发现，16例(61.5%)KD治疗12周或24周复查了EEG，其中无一恶化，1例EEG一直正常，发作达EngelⅠ级，1例好转不明显，14例癫痫波发放减少>25%。14例EEG好转患儿中，12例KD治疗12周或24周EEG间歇期放电减少≥50%，其中4例24周EEG转正常，疗效分别在Ⅰ、Ⅱ级。1例KD治疗12周EEG无好转，继续KD治疗至24周EEG间歇期放电减少25%~50%，发作控制在EngelⅢ级，见表4。

2.4 生酮饮食对认知功能、语言表达及运动发育影响情况

对26例患儿回访资料分析，17例进行了KD治疗前后患儿认知、语言及运动发育评估，其中部分评估源于患儿监护人的描述。10例认知功能改

善，其中4例发作控制疗效达Ⅰ级，2例在Ⅱ级，2例在Ⅲ级，2例疗效却在Ⅳ级。11例语言表达改善，包括5例发作控制疗效达Ⅰ级，2例达Ⅱ级，4例在Ⅳ级。8例运动功能改善，包括2例发作疗效Engel分级在Ⅰ级，2例Ⅱ级，1例Ⅲ级，3例Ⅳ级。其中4例认知、语言、运动功能均有改善患儿，分别为1例疗效控制在Ⅰ级，2例Ⅱ级，1例Ⅳ级。4例发作疗效Ⅰ级患儿，认知及语言表达有明显改善，运动功能一直正常。

2.5 生酮饮食治疗的不良反应

26例患儿均未见明显不良反应，多为一过性或可治疗的消化道症状和代谢紊乱。3例在KD治疗起始出现一过性低血糖，3例起始出现腹泻。长期KD治疗者，1例频繁拒食，出现体重下降，9例发现血脂轻度升高，1例(12个月)后发现双肾小结石，2例6个月后家属自觉患儿体质差，较容易感冒，1例效果一直较好，后由于患儿需读幼儿园，逐渐停KD。本组患儿未见便秘、肝肾功能受损等不良反应。

3 讨论

DS是一种药物难治性癫痫，会显著影响患儿生长发育。目前已有少数研究评估了DS患儿中的KD应用，表明KD对DS有一定疗效^[14-16]，为进一步评估KD对DS的有效性和耐受性，尤其在KD对癫痫发作频率、持续5min以上的癫痫和SE、EEG及认知功能方面的疗效，我们分析了我院近4年DS患儿的KD资料。

在DS药物治疗方面，钠离子通道阻滞剂会加重DS患儿的发作，甚至会导致SE，增加DS患儿猝死风险。日本一项研究报道司替戊醇、氯巴占、丙戊酸钠联合应用对66.7%的DS患儿有效(发作减少≥50%)，但司替戊醇和氯巴占在中国尚未上市，而单独应用丙戊酸钠的有效率波动在为22.2%~48%^[17]。一项针对中国SCN1A基因突变所致DS患儿的研究发现，应用丙戊酸钠、托吡酯、氯

表2 生酮饮食治疗Dravet综合征患儿有效率及保留率

Tab.2 Efficacy and retention of Children with Dravet syndrome after KD

疗程(周) Course (Week)	病例数(保留率) Retention	Engel 分级				有效(有效率) Efficacy
		Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	
4	26 (100%)	3	2	5	16	10 (38.5%)
12	24 (92.3%)	4	5	4	11	13 (54.2%)
24	20 (76.9%)	6	2	5	7	13 (65.0%)
48	11 (42.3%)	2	5	2	2	9 (81.8%)

巴占和氯硝西泮的有效率分别为 52%、57%、44%、43%^[18]。本研究中 26 例 DS 患儿在 KD 启动前均已尝试过 AEDs, 效果欠佳, 其中 20 例已尝试 2 种及以上药物, 15 例 KD 治疗有效, 有效率 57.7%, 7 例治疗 24 周时疗效达 I、II 级; 因此, 我们认为 KD 在治疗 DS 方面较大多数 AEDs 效果佳。14 例有效患儿中仅 1 例 KD 治疗后因肺炎、发热出现一次 SE, 其余患儿均未再出现 >5min 癫痫发作或 SE, 因此, KD 对 SE 有明显抑制效果, 这与国外一些报道的结果相一致。O'Connor 等^[19]研究发现, KD 对难治性 SE 疗效佳。Dressler 等^[20]亦报道 KD 对 SE 效果最佳, 其所有入组患者在 KD 后 SE 均消失。Yan 等^[15]也发现其入组 20 例 DS 患儿, KD 治疗后 >5 min 癫痫及 SE 未再出现。同样, 我们的研究也发现, KD 能够有效抑制长时间的癫痫发作以及 SE, 可明显降低患儿继发 DS 急性脑病或猝死风险。但患儿监护人对强直、强直-阵挛发作较易认识, 对失神、肌阵挛、失张力发作均不能及时认识、观察及记录, 所以本研究未能统计到 KD 对各种癫痫发作类型效果如何。

2005 年, Caraballo 等^[8]首次报道了 20 例 DS 患儿应用 KD 治疗的有效率, 13 例 (65%) 发作减少 >50%, 并且称 KD 对各种癫痫发作类型的作用无差别。Ko 等^[16]研究发现有发育性脑病和癫痫性脑病的患儿常携带致病基因, KD 对携带 SCN1A、KCNQ2、STXBPI 和 SCN2A 突变的患儿疗效较携带 CDKL5 的患儿佳。Thammongkol 等^[14]对 61 例难治性癫痫患者行 KD 治疗, 发现 KD 治疗 3、6、12、24 个月的有效率分别为 60.0%、57.0%、54.3% 和 50%。Nabbout 等^[21]研究发现, 在 15 例 DS 患者启动 KD 治疗中, 10 例 (66.7%) 在 KD1 个月后发作减少 75%, KD 治疗 3~6 个月后, 发作控制率下降至 53.3%, KD 治疗 12 个月后, 发作控制率下降至 33.3%。Yan 等^[15]报道了 20 例 DS 患儿行 KD 治疗, 分析发现: KD 治疗 3、6 个月的有效率分别为 85.0%、94.2%。本组中 26 例患儿 KD 治疗 4、12、24、48 周的有效率分别为 38.5%、54.2%、65.0%、81.8%, 有效率随着患儿治疗时间延长逐渐增加, 一则 KD 效果差者坚持 12 周后逐渐停止使用, 二则 KD 效果佳者常愿意继续坚持该治疗, 并乐意继续严格管理患儿的饮食结构。

此外, 临床诊断 DS 患儿 (5 号病例) 基因检测结果分析致病基因为 GPR98, 对此尚需进一步分析其家系成员基因检测结果, 其致病基因也尚持怀疑态度。

表 3 影响生酮饮食疗效的因素分析 (n, %)

Tab.3 The related factors with the therapeutic efficacy of KD

	有效 Effect	无效 No effect	P 值
发病年龄 (月龄) Onset age (Month)			>0.05
≤6	13 (52%)	7 (28%)	
>6	1 (4%)	4 (16%)	
启动 KD 年龄 (岁) KD age (Years)			>0.05
≤3	9 (36%)	3 (12%)	
>3	5 (20%)	8 (32%)	
病程 (年) Course (Years)			>0.05
≤1	15 (60%)	3 (12%)	
>1	2 (8%)	8 (32%)	
AEDs 种类 AEDs types			>0.05
0 或 1	1 (4%)	4 (16%)	
2	8 (32%)	4 (16%)	
3	5 (20%)	3 (12%)	
4	2 (8%)	1 (4%)	

表 4 脑电图癫痫波与临床疗效 Engel 分级之间的关系

Tab.4 Correlation between epileptic discharge and clinical efficacy

癫痫波 Spike	Engel I 级	Engel II 级	Engel III 级	Engel IV 级
基本同前	1	0	0	1
减少 25%~50%	0	1	1	0
减少 50%~75%	0	0	0	1
减少 75%~99%	1	3	0	3
减少 100%	2	2	0	0

研究认为 KD 与患儿发病年龄、病程、病因、发作类型及 AEDs 等无明显相关性^[22]。例如, 一项针对 299 例难治性癫痫患儿采用 KD 治疗的研究发现, KD 治疗 12 个月疗效与患儿年龄、病因及发作类型无关^[22]。Suo C 等^[23]研究发现, 10 岁以上患儿 KD3 个月效果较 10 岁以下差, 这种差异在 KD 治疗 6、12 个月时不再显著。Bough 等^[24]对 305 只癫痫大鼠行 KD 治疗 22~126 天, 发现其具有年龄依赖性, 越早开始 KD 治疗者效果越显著。Ismayilova 等^[25]研究认为鉴于 KD 治疗在婴儿患者的高有效率及良好依从性, 建议尽早开始 KD 治疗。在我们的研究中, KD 疗效与年龄、性别、起病年龄、病程及 AEDs 种类无明显相关性。15 例有效者中 14 例发病年龄 ≤6 月龄, 但统计分析显示 KD 治疗效果与年龄无关, 可能与样本量不足有关。但鉴于 KD 治疗在

婴儿中良好疗效及依从性,建议尽早开启 DS 患儿的 KD 治疗。

KD 治疗不仅减少其癫痫发作,而且对患者的 EEG 背景也有改善作用,减少间歇期放电^[26]。KD 治疗时间越久,EEG 背景节律改善越明显^[24]。Li 等^[27]进行的一项针对 31 例药物难治性癫痫患儿行 KD 治疗的研究发现,KD 治疗 1 周 5 例 EEG 发作间歇期减少>50%,1 个月后增加至 14 例,3 个月后增加至 16 例,而且,在发作减少不明显患者中发现 EEG 亦有改善。我们的研究中,16 例 KD 治疗后复查了 EEG,13 例 EEG 好转,8 例 KD 治疗 12 周或 24 周 EEG 间歇期放电减少>75%,6 例疗效达 I、II 级,仍有 2 例发作减少不明显,疗效控制在 IV 级,因此,DS 患儿 EEG 间歇期放电减少与发作频率的关系仍需进一步研究,可能不呈严格正相关。仅 1 例患儿 KD 治疗 12 周 EEG 无好转,随着 KD 时间延长,EEG 放电逐渐减少 50%~75%,发作控制>50%,因此,若患儿 KD 治疗后无明显不耐受,EEG 有好转,建议尽量坚持 KD 治疗。

频繁的癫痫发作导致患者的认知及行为发育受损,研究数据表明 KD 治疗可改善患儿的认知行为能力,包括多动症、注意力不集中和自闭症等^[27]。这种改善可能与癫痫发作减少及 AEDs 的数量有关,甚至在 KD 治疗后发作控制欠佳者也可见行为认知改善^[28]。但这一机制目前尚不明确,有假说认为 KD 调节中枢神经细胞代谢的关键的生化通路^[29]。脑细胞中高酮体可导致抑制性氨基酸 γ -氨基丁酸 (GABA) 维持在较高水平,从而有利于癫痫的控制及行为障碍改善^[30]。在我们的研究中,10 例认知改善,其中 2 例发作控制在 IV 级;11 例语言改善,4 例发作控制在 IV 级;8 例运动功能改善,3 例 IV 级;1 例认识、语言及运动均有改善,发作却控制在 IV 级。由此可见,KD 治疗甚至在发作减少不明显情况下,亦可看到认知功能改善作用,因此,我们认为 KD 治疗改善患儿认知行为不单是由于控制或减少癫痫发作,而是 KD 本身就具有改善患儿行为认知功能。

但本研究不足之处在于部分评定结果来自于患儿监护人的主观体会陈述。

KD 治疗短期不良反应包括低血糖、代谢性酸中毒、脱水、胃肠道症状等,长期 KD 治疗还会有体重下降、抵抗力下降、泌尿系结石、高血脂等。本研究 26 例 KD 治疗患儿中,3 例起始出现一过性低血糖,3 例几天后出现腹泻,2 例半年时监护人自觉患儿抵抗力弱,易感冒。1 例半年,患儿反复拒食,

体重不增长停用。

临床应用中患儿多数不良反应经 KD 调整比例及对症处理均能耐受。

综上,DS 患儿的 KD 治疗是一种有效安全的治疗选择,且对患儿 EEG、认知、语言、运动能力等可不同程度改善,建议将 KD 治疗作为 DS 患儿治疗的早期选择。

参考文献

- 1 Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med*, 1978, 8: 543-548.
- 2 Dravet C. The core dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 2): 3-9.
- 3 Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22, 000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*, 2015, 56(Suppl 1): 36-39.
- 4 Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 2001, 68: 1327-1332.
- 5 Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, et al. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017, 58(11): 1807-1816.
- 6 Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl. 8): 3-5.
- 7 Cervenka MC, Kossoff EH. Dietary treatment of intractable epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19: 756-766.
- 8 Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2005, 46(11): 1539-1544.
- 9 Laux L, Blackford R. The ketogenic diet in dravet syndrome. *J Child Neurol*, 2013, 28: 1041-1044.
- 10 Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Dravet syndrome (Severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau M, Genton P, Dravet C, et al//Editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 5th ed. Paris: John Libbey Eurotext, 2012: 125-156.
- 11 Anwar A, Saleem S, Patel UK, et al. Dravet syndrome: an overview. *Cureus*, 2019, 11(6): e5006.
- 12 Kossoff EH, Drward JL. The modified atkins diet. *Epilepsia*, 2008, 49(8): 37-41.
- 13 Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 8): 3-5.
- 14 Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia*, 2012, 53(1): 55.
- 15 Yan Ni, Xin-Hua Wang, Lin-Mei Zhang, et al. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with dravet syndrome. *Seizure*, 2018, 60: 144-148.
- 16 Ko A, Da EJ, Kim SH, et al. The efficacy of ketogenic diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy. *Front Neurol*, 2018, 9: 530.
- 17 Inoue Y, Ohtsuka Y. STP-1 study group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res*, 2014, 108: 725-731.
- 18 Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, et al. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev*, 2016, 38(1): 40-46.
- 19 O'Connor SE, Ream MA, Richardson C, et al. The ketogenic diet

- for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(1): 101-103.
- 20 Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, *et al*. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in dravet syndrome: comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*, 2015, 109(1): 81-89.
 - 21 Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, *et al*. Ketogenic diet also benefits dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 54-57.
 - 22 Liao J, Qin J, Zhou S, *et al*. Prospective multicenter study on long-term ketogenic diet therapy for intractable childhood epilepsy. *Chin J Pediatr*, 2013, 51: 276-281.
 - 23 Suo C, Liao J, Lu X, *et al*. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure*, 2013, 22(2): 174-178.
 - 24 Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Ephane Auvin S, *et al*. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Child Neurol Soc Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 175-192.
 - 25 Ismayilova N, Leung MA, Kumar R, *et al*. Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure*, 2018, 57(1): 5-7.
 - 26 Kessler SK, Gallagher PR, Renée AS, *et al*. Early EEG improvement after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Res*, 2011, 94(1): 94-101.
 - 27 Li B. Effects of ketogenic diet on the clinical and electroencephalographic features of children with drug therapy-resistant epilepsy. *Exp Therap Med*, 2012, 5(2): 611-615.
 - 28 Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of dravet syndrome. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl. 2): 72-75.
 - 29 Nagisa S, Tsuyoshi I. Electrical control in neurons by the ketogenic diet. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12(2): 208.
 - 30 Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett*, 2017, 637(1): 4-10.

• 论 著 •

颞-顶-枕结合区癫痫的临床特征和致痫灶定位研究



韩彦明¹, 沈云娟², 史哲², 兰正波¹, 刘亚丽², 何文斌¹, 王小强¹, 杨文桢¹, 史雪峰¹, 杨宝慧¹, 王天成³, 门晓旭¹, 张新定¹

1. 兰州大学第二医院 功能神经外科 (兰州 730030)

2. 兰州大学第二医院 神经电生理室 (兰州 730030)

3. 兰州大学第二医院 癫痫内科 (兰州 730030)

【摘要】 目的 初步探讨颞-顶-枕结合区 (Tempor-parietal -occipital junction, TPOJ) 癫痫的临床电生理、发作症状学、多模态影像特征和致痫灶定位。方法 回顾 2015 年 3 月—2018 年 8 月兰州大学第二医院收治的 6 例经分析已被证实为 TPOJ 癫痫患者的发作症状学、头颅核磁共振成像 (MRI) 及正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 及两者融合的表现、长程头皮视频脑电图 (VEEG) 监测结果, 分析其在致痫灶定位中的价值, 并探讨基于立体定向脑电图 (SEEG) 多模态评估在定位致痫灶中的作用。结果 发作首发症状: 6 例患者中 2 例为复杂视幻觉先兆症; 3 例为头眼偏转 (2 例为致痫灶对侧, 1 例为同侧); 1 例为过度运动。头皮 EEG 示: 间歇期癫痫样放电位均为多脑区性, 但能定侧; 发作期脑电 4 例为弥漫性放电, 无侧向性, 2 例能定侧 (1 例为一侧半球起始, 1 例为一侧后头部起始)。影像学表现: 2 例 MRI 为阴性, 2 例外伤后软化灶, 2 例局灶性皮质发育不良 (FCD); MRI 和 PET-CT 融合后均能发现包括 TPOJ 的较大范围低代谢区。6 例患者均行立体定向电极植入, 植入后脑电监测均能明确致痫灶。结论 对于 TPOJ 区癫痫, 发作起始期先兆、多模态影像表现可为定位致痫灶诊断提供重要线索; 头皮 EEG 和除先兆外的首发症状仅提供参考线索; 基于 SEEG 的多模态评估能精准定位发作起始区。

【关键词】 致痫灶; 立体定向脑电图; 颞-顶-枕结合区

To study the clinical characteristics of epilepsy and the lateralization of epileptogenic zone in the tempor-parietal -occipital junction

HAN Yanming¹, SHEN Yunjuan², SHI Zhe², LAN Zhenbo¹, LIU Yali², HE Wenbin¹, WANG Xiaoqiang¹, YANG Wenzhen¹, SHI Xuefeng¹, YANG Bohui¹, WANG Tiancheng³, MENG Xiaoxu¹, ZHANG Xinding¹

1. Department of Functional Neurosurgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

2. Department of Neuroelectrophysiology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

3. Department of Epilepsy Medicine, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: ZHANG Xinding, Email: 1436395149@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical electrophysiology, seizure symptomatology, multimodal imaging characteristics and epileptogenic zone location of the temporal -parietal -occipital junction (TPOJ) epilepsy. **Methods** The seizure symptomatology, head MRI, PET-CT and their fusion manifestations, long-range scalp video EEG monitoring results of 6 cases of TPOJ epilepsy patients from March 2015 to August 2018 were analyzed retrospectively in the Second Hospital of Lanzhou University, and the value of localization of epileptogenic zone was analyzed, and the role of multimodal evaluation based on SEEG in localization of epileptogenic zone was discussed. **Results** The first symptoms: 2 of 6 patients were complicated visual hallucination; 3 were head eye deflection (2 were opposite to epileptogenic focus, 1 was ipsilateral); 1 was excessive movement. EEG of scalp: the epileptogenic potentials in intermittent period were all multi-brain regions, but could be lateralized; in seizure period, the electroencephalogram was diffuse in 4 cases, without lateralization, and could be lateralized in 2 cases (1 case was the beginning of one hemisphere, 1 case was the beginning of one posterior head). Imaging findings: MRI was negative in 2 cases, post-traumatic soft focus in 2 cases, and FCD

DOI: 10.7507/2096-0247.20200081

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”临床拔尖技术研究 (编号: CY2018-BJ12)

通信作者: 张新定, E-mail: 1436395149@qq.com



in 2 cases; after fusion of MRI and PET-CT, low metabolic areas in a large area including TPOJ could be found. Six patients were implanted with stereotactic electrodes, and the epileptogenic focus could be identified by EEG monitoring after implantation. **Conclusion** For TPOJ epilepsy, the manifestations of premonitory and multimodal images at the onset of seizure can provide important clues for the lateralization of epileptogenic zone; scalp EEG and the first symptoms except premonitory can only provide reference clues; multimodal evaluation based on stereoelectroencephalogram can accurately locate the onset of seizure.

【Key words】 Epileptogenic zone; Stereoelectroencephalogram; Tempor-parietal -occipital junction

颞顶枕结合区 (Tempor-parietal -occipital junction, TPOJ) 是指位于外侧裂后缘, 颞叶、顶枕及枕叶交汇脑区, 其包含有各种高级重要功能的脑区, 如语言、计算、阅读、书写、视觉空间、数字处理、工作记忆、音乐记忆、面部及物体的识别等有关^[1,2]。由于 TPOJ 区解剖及功能复杂, 且受研究水平的限制, 对 TPOJ 区癫痫发作症状、脑电特点及癫痫灶定位研究甚少。随着科学技术的进步, 磁共振弥散张量成像技术、正电子发射计算机断层显像 (PET-CT)、先进的影像后处理技术、256 导高分辨率的脑电图 (EEG)、功能核磁共振成像 (fMRI) 及大脑手术中局麻状态下皮质电刺激术的问世, 使得对 TPOJ 区致痫灶及癫痫网络的研究成为可能。本研究回顾分析 6 例已被证实为 TPOJ 癫痫的患者, 探讨该脑区癫痫的临床特征和致痫灶定位。

1 资料与方法

1.1 颞-顶-枕结合脑区解剖学范围

本研究运用 Alessandro De Benedictis^[2] 对 TPOJ 范围的划分法 (图 1), TPOJ 由 a、b 两个梯形组成, 梯形 a 由颞上回后 1/3 和缘上回组成; 梯形 b 由角回、颞中、颞下回后部及枕中、枕下回前部构成。

1.2 入组标准和患者资料

1.2.1 入组标准 ① 药物难治性癫痫患者; ② 经 SEEG 证实癫痫发作起始位于 TPOJ 范围内; ③ 手术切除范围不超过顶下小叶, 颞上、颞中及颞下回后 1/3 及枕中、枕下回前部; ④ 术后随访至少 1 年, 癫痫 Engel 分级为 I 级; ⑤ 病史资料、EEG 资料及影像检查资料完整者。

1.2.2 入组资料 回顾性分析 2015 年 3 月—2018 年 8 月兰州大学第二医院功能神经外科收治的 160 例癫痫患者中 6 例被证实为 TPOJ 癫痫的患者, 男 4 例, 女 2 例。就诊时年龄 13~48 岁, 平均 (23±6) 岁, 癫痫持续时间 6~18 年, 平均 (12±5) 年。见表 1。

1.3 基于立体定向脑电图的癫痫术前多模态的综合评估

基于 SEEG 癫痫术前多模态评估是通过无创性

检查和发作症状的演变, 建立植入电极的完整假设, 包括假定中的癫痫发作起源部分, 癫痫发作传播区域, 发作症状区域, 以及与假定癫痫源重叠或者临近的功能区。然后通过植入电极验证假设从而行致痫灶精准定位。可分为 I 期和 II 期评估, 具体如下:

I 期术前评估: 包括详细的病史 (母孕期、出生史、生长发育史、热惊厥史、外伤史、现病史) 采集、神经病学检查、神经心理评估、多模态影像学检查、头皮长程视频脑电图 (VEEG) 监测。由癫痫外科为基础构建的 (包括癫痫内科、小儿神经科、影像科及心理卫生科) 多学科团队行病例讨论完成 I 期术前评估。若评估结果存在不相符或考虑致痫灶位于重要功能区, 需考虑 SEEG 电极植入。则提出可能的致痫灶和致痫网络假设, 确定电极植入方案。本组患者采用 VEEG 监测系统, 监测时间为 2~10 d, 平均为 7 d, 至少记录到 2 次以上惯常发。采用 3T MRI 扫描: 扫描序列包括 T1、T2 加权像, 液态反转恢复序列 (FLAIR)。PET 检查与 MRI 融合。具体流程图 2。

II 期术前评估: ① SEEG 电极植入, 将 CT、MRI 及增强图像传入手术计划系统, 设计出 SEEG 电极置入路径。颅内电极 (华科恒生深部电极) 外, 分 8、10、12、16 触点, 各触点长 1.5 mm, 在 LECKLELL 头架导航下精确植入。随后行 CT 扫描, 扫描结果与术前 MRI 融合, 由此确定电极外置是否准确及每个触点位置。之后回病房行颅内 EEG 长程监测。记录 SEEG 间歇期, 并捕捉到充足的惯常发作; ② 多学科团队分析 SEEG 植入后脑电结果并结合 I 期讨论情况定位致痫灶, 并提出手术切除方案。具体流程见图 3。

2 结果

2.1 电-临床-影像特点及点位致痫灶价值

2.1.1 发作首发症状 发作的症状复杂, 除先兆症状外, 其余发作症状定位致痫灶价值有限, 具体如下: 6 例患者中 2 例首发症状为复杂视幻觉; 3 例首发症状为头眼部偏转, 其中 2 例头面部对侧偏

转, 1例头眼同侧偏转; 1例为过度运动。

2.1.2 头皮脑电图 癫痫放电弥散, 可定侧但容易被脑电误导, 具体如下: 间歇期癫痫样放电位均为脑区性; 发作期脑电 4 例为弥漫性放电, 无侧向性, 1 例为一侧半球起始, 1 例位于一侧后头部起始。见图 4。

2.1.3 影像学表现 MRI 阳性有一定价值, PET-CT 融合后均能发现包括 TPOJ 的较大范围区低代谢区。见图 4。

2.1.4 致病灶 致病灶位于左侧 2 例, 右侧 4 例。见表 1。

2.2 基于 SEEG 的癫痫术前多模态的综合评估定位致病灶价值

本组 6 例患者致癫痫位置分别为: 颞后枕 4 例, 顶颞 2 例, 顶枕 1 例。见表 1。

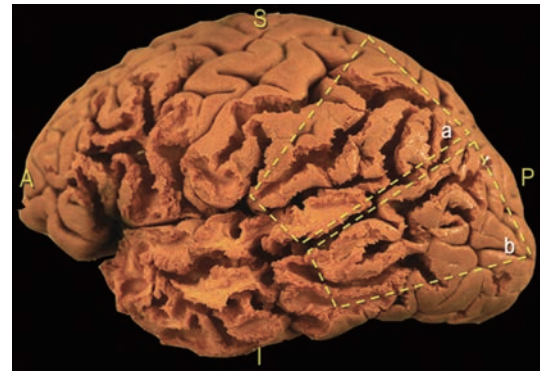


图 1 TPOJ 范围划分

Fig.1 Scope division of TPOJ

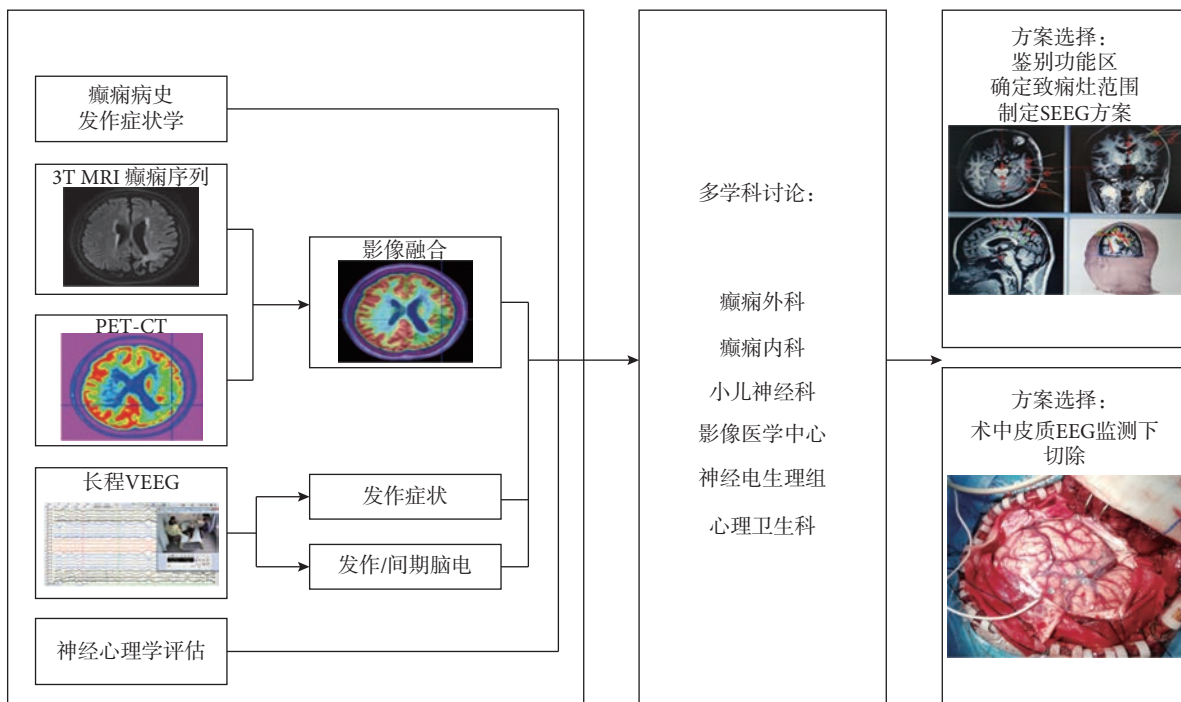


图 2 I 期癫痫术前综合评估流程

Fig.2 stage I of comprehensive preoperative evaluation process for epilepsy

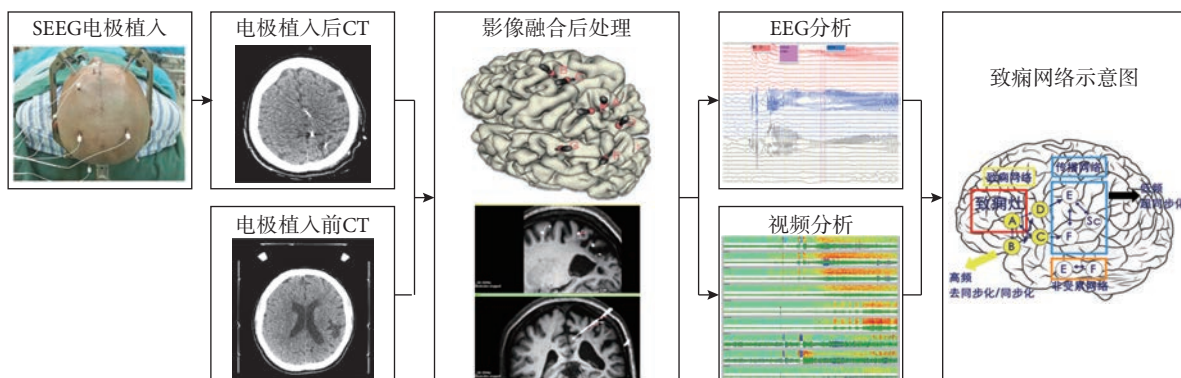


图 3 II 期癫痫术前综合评估流程

Fig.3 stage II of comprehensive preoperative evaluation process for epilepsy

2.3 病理及随访结果

术后病理回报 2 例 FCDIIb、2 例 FCDIIa、2 例为角质增生。术后随访 16 ~ 35 个月, 平均 (28±5) 个月, 全部患者均达到 Engel I 级 (Ia 4 例, Ib 2 例)。

3 讨论

Marossero G 等^[1]较早报道了 TPOJ 区癫痫的手术治疗, 随后关于 TPOJ 区癫痫的研究鲜有报道。由于该脑区解剖及功能复杂, 精准定位致痫灶困难, 多数学者将该部位癫痫归为后头部癫痫或枕叶癫痫 plus^[1]。本研究基于 SEEG 的多模态评估探讨 TPOJ 癫痫的临床电生理、发作症状学、多模态影像特征和致痫灶定位。

头皮 EEG 特点及定位价值: TPOJ 区属于多模式联合皮层, 皮质与周围脑区广泛联系且无明显边界, 皮层下有广泛纤维分布。Benedictis 和 Davide 等^[2,3]报道, 该脑区皮质下纤维从外到内依次为: 中长纵束、下长纵束、下额枕束、上长纵束、视放射等纤维分布, 该脑区与额、顶、枕、颞、岛等脑叶形成广泛的功能联系, 使得该脑区癫痫放电瞬间可弥散至多个脑区。本组 6 例患者间歇期头皮 EEG 癫痫样放电均为多脑区, 但能定侧; 发作期 EEG 无侧向性 4 例, 能定侧 2 例, 但无法精确定位于 TPOJ 区。这与以往其它相关研究相似, 即头皮 EEG 对致痫灶定侧有用, 但很难将致痫灶定位于后头部^[1,4]。更有学者在相关研究中认为头皮 EEG 对致痫灶定侧及定位中帮助不大, 在定位发作起始区时不是可信指标^[5]。由此可见, 头皮 EEG 在该脑区致痫灶定位中仅能提供参考价值且易被脑电误导。

发作症状学特点及定位价值: 发作起始的视觉先兆是后头部癫痫受累的主要线索, 可见于枕叶、颞叶、顶叶及三者交汇区既 TPOJ。复杂视幻觉只有发作累及边缘系统时才出现的临床症状^[4], 这种边缘系统是复杂视幻觉起始的观点得到了颅内电极发作期 EEG 资料的证实^[5-7]。本组有 2 例出现复杂视幻觉, 可能为放电累及边缘系统所致。偏转发作是后头部癫痫常见症状, 与皮质眼球受累有关。对侧偏转发作与前头部运动眼区, 主要为额叶眼区 (Brodmann 8 区) 受累有关^[8,9]。本研究 6 例患者中 2 例记录到对侧偏转, 这可能为癫痫放电通过下额枕束和上长纵束纤维传至额叶所致; 1 例表现为同侧头眼球偏转, 该患者 SEEG 致痫灶定位于颞中/颞上皮质眼区 (Middle temporal/medial superior temporal area, MT/MST) 眼区。MT/MST 位于颞下

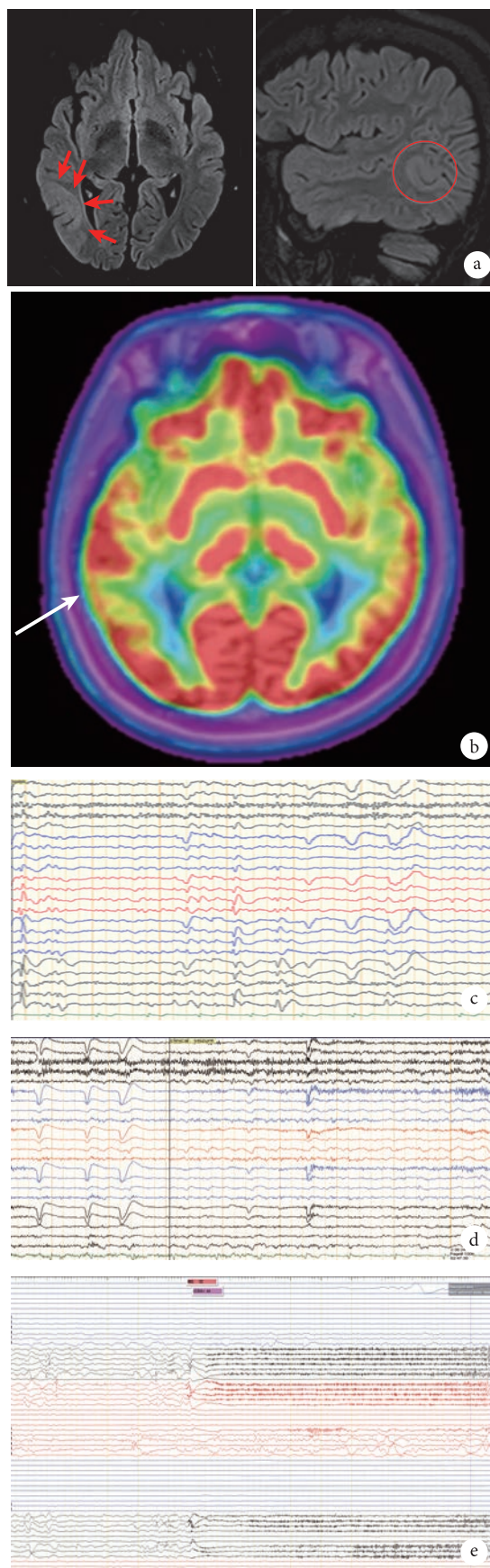


图 4 典型影像学资料

Fig.4 Typical imaging data

a. MRI; b. PET; c, d, e. EEG

表 1 6 例 TPOJ 区癫痫的临床资料

Tab.1 Clinical data of 6 cases of epilepsy in TPOJ area

序列 NO.	性别 Gender	手术年龄 (岁) Operation age (Years)	病程 (年) Course (Years)	发作症状学 Symptoms	VEEG	SEEG 发作起始区 SEEG onset zone	头部 MRI 表现 MRI of head	MRI 与 PET 融合显示低代谢 Fusion of MRI and PET-CT
1	女	25	7	头眼左侧偏转-右侧上肢强直	IID: 左侧半球多脑区棘慢波放电; ID 左半球电位递减, 左后头部著	颞中下回后部与枕中下回交界区	阴性	左侧颞枕及岛叶低代谢
2	男	15	8	双脚蹬踏, 躯干用力重复运动	IID: 右半球大量棘慢波放电; ID: 无侧向性	右侧缘上回及颞上后部	阴性	右侧顶下小叶
3	男	17	12	头脸左侧偏转-自动运动(呃嘴、吞咽)	IID: 右侧前头部大量棘慢波放电, 右颞顶区大量低波幅棘波; ID: 无侧向性	右侧角回及枕中回前部	右顶下小叶 FCD	右顶下小叶右枕
4	女	17	6	复杂视幻觉(蛇)-意识障碍-头脸右偏-GTCS	IID: 全导爆发棘慢波, 双额、左颞著; ID: 弥漫性慢波, 左半球著	左颞后枕	颞顶枕区软化灶	左侧半球
5	男	32	6	复杂视幻觉(情景)-头脸左侧偏转-左侧肢体强直	IID 左侧颞区, 右侧后头部, 双侧额区非同步放电; ID: 弥漫性低波幅快节律起始	右颞后枕及角回	右颞顶枕及岛叶软化灶	右颞顶枕及岛叶
6	男	30	21	头眼右侧偏转-口咽自动-GTCS	IID: 右侧颞区、右侧后头部非同步性放电; ID: 无侧向性	右颞后枕	右颞后枕 FCD	

注: IID: 间歇期癫痫样放电; ID: 发作期脑电图; GTCS: 全面性强直-阵挛发作

沟上升支(部分研究定义为枕前沟), MST 受累是癫痫发作中产生同侧头眼偏转的神经机制; MST/MT 受累可导致痫性眼球运动以辐辏运动形式表现出来^[9]。文献报道顶叶癫痫、枕叶癫痫的偏转无定侧价值, 本研究也表明 TPOJ 区癫痫偏转发作也无定侧价值。1 例患者表现为过度运动, 过度运动常见于额叶癫痫, 岛叶、颞叶及顶盖癫痫的过度运动也有报道。该患者致痫灶 SEEG 定位缘上回和颞上回后部, SEEG 显示放电传至岛叶前及额盖部时出现过度运动症状。本组患者 2 例表现为首发症状后呃嘴、摸索自动症状, 可能为放电累及颞叶内侧结构的所致。

影像特点及定位价值: MRI 阳性对定位致痫灶有重要价值, 但致痫灶范围通常较 MRI 显示范围大; MRI 与 PET-CT 融合既能反映大脑皮质的代谢情况又能克服 PET-CT 解剖结构显示不清的特点, 从而提高致痫灶的检出率, 但低代谢范围通常大于致痫灶范围^[10-12]。

综上, 虽然 TPOJ 区癫痫复杂多变, 术前致痫灶定位困难, 但仍有规律可循。发作起始期先兆、多模态影像表现可为定位致痫灶诊断提供重要线索; 头皮 EEG 能提供参考线索; 基于 SEEG 癫痫

术前多模态评估能精准定位该脑区致痫灶。但本研究纳入病例数较少, 今后尚需开展大样本量、多中心的研究。

参考文献

- 1 F Marossero, GP Cabrini, G Ettore, et al. Stereo-EEG and surgery in partial epilepsy with temporo-parieto-occipital foci. Acta Neurochirurgica, 1980, 30: 113-116.
- 2 Alessandro De Benedictis, Hugues Duffau, Beatrice Paradiso, et al. Anatomico-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective. J Anat, 2014, 225(2): 132-151.
- 3 Davide Tiziano Di Carlo, Nicola Benedetto, Hugues Duffau, et al. Microsurgical anatomy of the sagittal stratum. Acta Neurochirurgica, 2019, 161(11): 2319-2327.
- 4 Gloor P, Olivier A, Quesney LF, et al. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol, 1982, 12(2): 129-144.
- 5 Bien CG, Berminger FO, Urbach H, et al. Localizing value of epileptic visual auras. Brain, 2000, 123(Pt2): 244-253.
- 6 张冰清, 周文静, 王海洋, 等. 起源于颞后-枕交界区癫痫的电-临床研究. 中华神经外科杂志, 2015, 12(3): 176-120.
- 7 吴英, 陈述花, 张玮, 等. 颞-枕叶交界区癫痫的致痫区定位研究. 中华神经外科杂志, 2012, 29(1): 3-6.
- 8 Chong H. Wong, Armin Mohamed, George Larcos, et al. Brain activation patterns of versive, hypermotor, and bilateral asymmetric tonic seizures. Epilepsia, 2010, 51(10): 2131-2139.

- 9 张玮, 龙琦婷, 郭强, 等. 后头部癫痫发作中的痫性眼球运动. 癫痫杂志, 2016, 2(5): 406-413.
- 10 SP Dukelow, JF DeSouza, JC Culham, *et al.* Distinguishing subregions of the human MT+complex using visual fields and pursuit eye movements. *J Neurophysiol*, 2001, 86(4): 1991-2000.
- 11 Ali H Palejwala, Kyle PO Connor, Panayiotis Pelargos, *et al.* Anatomy and white matter connections of the lateral occipital cortex. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2019, 42(3): 315-328.
- 12 Conzalez-Martinez JA. The Stereo-electroencephalography: the epileptogenic zone. *J Neurophysiology*, 2016, 33(6): 522.

• 论 著 •

特发性癫痫患者外周血差异表达基因筛选及相关生物信息学分析



张迎春¹, 何诚成², 段茜萍³

1. 德阳市中江县人民医院 神经内科 (中江 618100)

2. 德阳市中江县人民医院 急诊科 (中江 618100)

3. 成都中医药大学 针灸推拿学院 (成都 610032)

【摘要】 目的 通过生物信息学方法分析特发性癫痫患者外周血中关键的差异表达基因 (Differentially expressed genes, DEGs) 及其生物学功能、细胞定位、参与的信号通路等, 为特发性癫痫的发病机制及其防治研究提供新思路。方法 从基因表达汇编 (Gene expression omnibus, GEO) 数据库下载了于 2020 年 1 月共享的 GEO 数据系列 GSE143272 中的 6 个未用药的特发性癫痫患者外周血样本, 8 个丙戊酸钠治疗有效的特发性癫痫患者外周血样本, 以及 10 个健康对照样本的基因芯片数据; 其次, 在 R 软件中使用 limma 包等筛选鉴定出 DEGs。然后对所有 74 个 DEGs 采用了包括 DAVID、STRING 及 Cytoscape 里的 Cytohubba 应用程序等方法进行了基因功能注释和通路富集分析、PPI 网络分析和关键基因分析。结果 筛选确定了部分重要的关键 DEGs, 包括: TREML3P、KCNJ15、ORM1、RNA28S5、ELANE、RETN、ARG1、LCN2、SLPI、HP、PGLYRP1、BPI、DEFA4、TCN1、MPO、MMP9、CTSG、CXCL8、RNASE3、RNASE2、S100A12、DEFA1B、DEFA1、DEFA3、CEACAM8、MS4A3、PTGS2、PI3、CCL3。这些 DEGs 涉及免疫反应、炎症反应、趋化作用等生物学过程, 同时, 分子功能集中在过氧化物酶活性、趋化因子活性等, 而 KEGG 通路富集分析显示 DEGs 主要参与细胞因子-细胞因子受体相互作用、Toll 样受体信号通路、趋化因子信号通路等。结论 这些重要的关键 DEGs 可能通过多种信号通路及复杂的机制参与特发性癫痫的发生发展。

【关键词】 特发性癫痫; 差异表达基因; 关键基因; 蛋白相互作用网络; 功能富集分析

Identification of differentially expressed genes in peripheral blood of patients with idiopathic epilepsy by bioinformatics analysis

ZHANG Yingchun¹, HE Chengcheng², DUAN Xiping³

1. Department of Neurology, People's Hospital of Zhongjiang, Deyang 618100, China

2. Emergency Department, People's Hospital of Zhongjiang, Deyang 618100, China

3. Grade 2017, College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610032, China

Corresponding author: ZHANG Yingchun, Email: 2447198164@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate key differentially expressed genes (DEGs) in peripheral blood of idiopathic epilepsy patients, as well as their biological functions, cellular localization, involved signaling pathways, through bioinformatics analysis. So to provide new insights for the pathogenesis and prevention of idiopathic epilepsy. **Methods** Firstly, we screened and downloaded microarray data including 6 peripheral blood samples of drug-naive patients with idiopathic epilepsy, 8 peripheral blood samples of responders of idiopathic epilepsy treated with Valproate (VPA), and 10 peripheral blood samples of non-responders of idiopathic epilepsy treated with VPA from Gene Expression Omnibus (GEO) data series GSE143272, which Public in January 2020. Secondly, we identified DEGs via the limma package and others in R software. Then we had gotten 74 DEGs, and subsequently conducted gene ontology and pathway enrichment analysis, PPI network analysis and hub gene analysis, using multiple methods containing DAVID, STRING, and Cytohubba in Cytoscape. **Results** We had identified significant hub DEGs, including TREML3P, KCNJ15, ORM1, RNA28S5, ELANE, RETN, ARG1, LCN2, SLPI, HP, PGLYRP1, BPI, DEFA4, TCN1, MPO, MMP9, CTSG, CXCL8,

DOI: 10.7507/2096-0247.20200082

基金项目: 中江县经济信息化和科技局 2019 年度科技计划项目 (17)

通信作者: 张迎春, Email: 2447198164@qq.com



RNASE3, RNASE2, S100A12, DEFA1B, DEFA1, DEFA3, CEACAM8, MS4A3, PTGS2, PI3, CCL3. The biological processes involved in these DEGs include immune response, inflammatory response, chemotaxis, etc. While, the molecular function is focused on peroxidase activity, chemokine activity, etc. Moreover, KEGG pathway enrichment analysis shows that DEGs were mainly involved in cytokine-cytokine receptor interaction, Toll-like receptor signaling pathway, chemokine signaling pathway and so on. **Conclusion** These important key DEGs may be involved in the onset and development of idiopathic epilepsy through a variety of signaling pathways and complex mechanisms.

【Key words】 Idiopathic epilepsy; Differentially expressed genes; Hub genes; Protein-protein interaction network; Enrichment analysis

癫痫 (Epilepsy) 是一种常见的严重慢性脑部疾病, 全球共约 7 000 万人受到该病的影响^[1], 流行病学调查显示其发病率为 0.5% ~ 0.7%, 我国约有 650 ~ 910 万癫痫患者, 该病可见于各个年龄组, 青少年和老年是癫痫发病的两个高峰年龄段^[2]。而特发性癫痫是由基因突变和某些先天因素所致, 有明显遗传倾向的具体病因尚不清楚的癫痫^[2]。人类遗传物质的变异类型主要有基因突变 (gene mutation)、染色体结构或数目变异, 这些遗传变异均可导致癫痫的发生^[3]。丙戊酸钠 (VPA) 作为一种广谱抗癫痫药物 (AEDs), 可用于多种发作类型的癫痫^[2]。在治疗全面性癫痫或未分类癫痫时, VPA 是最为有效的 AEDs^[4]。目前癫痫尚无好的可用于其早期诊断与预后判断的分子标记物。大多数患者需要长期使用 AEDs 治疗。因为疾病的反复发作性, 癫痫患者多缺乏自信、情绪消极, 严重影响学习、工作和生活。近年来, 利用高通量测序等方法获得了大量生物数据, 而分析不同情况下的差异表达基因 (Differentially expressed genes, DEGs), 能够很好筛选新的有效的分子靶点。目前数据库中有使用基因芯片分析癫痫患者外周血基因改变的研究结果, 我们通过未用 AEDs 治疗的特发性癫痫外周血样本与健康对照样本比对, 及 VPA 治疗有效的特发性癫痫外周血样本与未用药患者比对, 综合相关结果, 试图寻找癫痫患者外周血关键基因及通路改变, 以进一步阐明特

发性癫痫患者的发病及 VPA 治疗相关机制, 为临床上可用的癫痫早期诊断、预后判断和治疗的靶点提供线索。

1 材料与方法

1.1 基因芯片数据

下载于 2020 年 1 月共享在 GEO 数据库的 GEO 数据系列 GSE143272^[5,6]。使用了 GSE143272 中的 6 个未用 (AEDs 治疗) 特发性癫痫患者的外周血样本 (A 组)、8 个丙戊酸钠治疗有效的特发性癫痫患者外周血样本 (B 组)、以及 10 个健康对照样本 (C 组) 的基因芯片数据。GSE143272 是在 GPL10558 (Illumina HumanHT-12 V4.0 expression beadchip) 平台上进行表达谱检测。本研究中所有基因表达数据均从公共数据库下载。本研究中使用的样本信息见表 1。

1.2 数据预处理和差异表达基因的筛选

在 R 软件 (4.0.2 版本) 中对上述基因芯片数据进行了处理。在处理数据时使用了 Biobase 程序包、GEO query 程序包及 limma 程序包^[7]。将 A 组样本与 C 组样本进行对比 (组 1)、同时 B 组样本与 A 组样本 (组 2) 进行对比筛选 DEGs。通过将每个系列矩阵的探针名转换成基因符号、建立比较模型、贝叶斯检验等方法在 R 软件中对上述数据进行对比筛选出 DEGs。用 P 值 < 0.05 及 $| \text{fold change} | > 2$

表 1 研究样本信息

Tab.1 Sample information of the research

A 组 Idiopathic epilepsy patients without drug therapy	B 组 Idiopathic epilepsy patients treated with VPA	C 组 Healthy control
GSM4255792GSM4255816	GSM4255771	GSM4255811GSM425581
GSM4255868GSM4255877	GSM4255774	7GSM4255855GSM42558
GSM4255878GSM4255883	GSM4255805	64GSM4255870GSM4255
	GSM4255809	873GSM4255876GSM425
	GSM4255869	5891GSM4255892GSM42
	GSM4255899	55893
	GSM4255906	
	GSM4255907	

的标准定义 DEGs。

1.3 层次聚类分析

层次聚类分析是一种聚类分析，其目的是建立一个聚类层次，并能在二元树中对相似的元素进行分组。在 R 软件中利用 gplots 程序包和 R Color-Brewer 程序包，提取每个数据集 DEGs 的表达值进行层次聚类分析，并在热图中进行可视化。

1.4 差异表达基因的功能注释及通路富集分析

将组 1、组 2 的 DEGs 取并集进行分析。利用在线工具 DIVID^[8,9] (6.8 版本，网址：<https://david-d.ncifcrf.gov/>) 对这些 DEGs 的进行了基因本体论 (GO) 和通路富集分析，取 P 值 < 0.05 、基因计数 > 2 的结果。

1.5 构建 PPI 网络及关键基因分析

通过将所有 DEGs 导入 STRING 数据库^[10] (11.0 版本，网址：<http://string-db.org>) 并在线计算，分析这些 DEGs 编码的蛋白质之间的相互作用网络。随后，在 Cytoscape 加载 STRING 网络，在 Cytoscape 中使用 CytoHubba 应用程序^[11] (版本 0.1) 通过 MCC 方法计算出相应权重，绘出 PPI 网络图，以使这些关键基因 (hub gene) 更直观可视化。

2 结果

2.1 差异表达基因筛选

以 $P < 0.05$ 和 $| \text{fold change} | > 2$ 作为标准，从组 1 的对比得到了 46 个 DEGs (31 个上调和 15 个下调)，从组 2 的对比得到了 32 个 DEGs (23 个上调和 9 个下调)。对两组结果取交集得到 4 个 DEGs，分别为：*TREML3P* (Triggering receptor expressed on myeloid cells like 3, pseudogene; 髓细胞表达的触发受体样 3, 假基因)、*KCNJ15* (Potassium voltage-gated channel subfamily J member 15; 钾电压门控通道亚族 J 成员 15)、*ORM1* (Orosomuroid 1; 血清类黏蛋白 1)、*RNA28S5*

(RNA, 28S ribosomal 5; 28S 核糖体 RNA 基因 5)。其中 *TREML3P*、*KCNJ15*、*ORM1* 在组 1 中表达上调在组 2 中下调，*RNA28S5* 在组 1 中表达下调，组 2 中上调，见表 2。

2.2 差异表达基因的层次聚类分析

在获得 DEGs 的表达值之后，对 DEGs 进行层次聚类分析。图 1 为组 1 的热图，图 2 为组 2 的热图，如图所示，两组的 DEGs 均可以清楚地区分出实验样本和对照样本。

2.3 差异表达基因的功能注释及通路富集分析

利用在线工具 DAVID 对两组 DEGs 的并集进行分析。得到了这些 DEGs 的生物学过程、细胞成分、分子功能、KEGG (京都基因和基因组百科全书, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路富集结果。在表 3 中列出了结果的前 10 位。图 3、4、5 分别显示了生物学过程、分子功能、KEGG 通路结果。

2.4 PPI 网络分析和关键基因分析

首先，通过将所有 DEGs 导入 STRING 数据库并在 Cytoscape 软件里加载 STRING 网络，74 个 DEGs 中的 57 个被筛选进入到 DEGs PPI 网络复合体中，包含 57 个节点和 260 条连线，其中 17 个候选 DEGs 未进入该 DEGs PPI 网络；随后，在 Cytoscape 中使用 Cytohubba 应用程序通过 MCC 方法得到了 55 个 DEGs 的关键程度并以不同色阶进行展示，如图 6 所示。图 7 则更进一步清晰地展示了前 26 位关键基因。

3 讨论

在本研究中，通过将 A 组样本与 C 组样本对比 (组 1) 以及 B 组样本与 A 组样本对比 (组 2) 筛选 DEGs，发现 *TREML3P*、*KCNJ15*、*ORM1* 在组 1 中表达上调在组 2 中下调，而 *RNA28S5* 在组 1 中表达下调在组 2 中上调。提示 *TREML3P*、*KCNJ15*、

表 2 两组对比实验筛选出差异表达基因

Tab.2 DEGs selected from the two groups

组别 Group	上调的 DEGs Up-regulated DEGs	上调的 DEGs Down-regulated DEGs
组 1 Group 1	<i>ORM1</i> , <i>ARG1</i> , <i>VAV3</i> , <i>MCEMP1</i> , <i>TREML3P</i> , <i>MMP9</i> , <i>SLPI</i> , <i>HP</i> , <i>KCNJ15</i> , <i>ANKRD22</i> , <i>HIST2H2BF</i> , <i>SLC37A3</i> , <i>FCGR1A</i> , <i>PGLYRP1</i> , <i>SLC22A4</i> , <i>ADGRG3</i> , <i>RNA28S5</i> , <i>CCL3L3</i> , <i>FCGBP</i> , <i>MAL</i> , <i>PTGS2</i> , <i>HLA-C</i> , <i>PI3</i> , <i>RFX2</i> , <i>MGAM</i> , <i>MAPK14</i> , <i>CCNJL</i> , <i>F5</i> , <i>CR1</i> , <i>FCGR1B</i> , <i>S100A12</i> , <i>FOSB</i> , <i>SNHG8</i> , <i>SLC25A24</i> , <i>CXCL8</i> , <i>LILRA5</i> , <i>SLC26A8</i> , <i>TPST1</i> , <i>ROPNIL</i> , <i>ANXA3</i> ,	<i>IL7R</i> , <i>LEF1</i> , <i>CCL3</i> , <i>CCR7</i> , <i>CCL3L1</i> , <i>LRRN3</i> ,
组 2 Group 2	<i>DEFA1B</i> , <i>DEFA3</i> , <i>CTSG</i> , <i>DEFA1</i> , <i>ELANE</i> , <i>SIGLEC14</i> , <i>DEFA4</i> , <i>CEACAM8</i> , <i>RNASE3</i> , <i>CEACAM6</i> , <i>MPO</i> , <i>PGM5</i> , <i>BPI</i> , <i>RNASE2</i> , <i>LCN2</i> , <i>RNA28S5</i> , <i>HBA1</i> , <i>RETN</i> , <i>OAS1</i> , <i>HBA2</i> , <i>TCN1</i> , <i>MS4A3</i> , <i>FEZ1</i>	<i>WLS</i> , <i>TECPR2</i> , <i>TRPM6</i> , <i>TREML3P</i> , <i>KCNJ15</i> , <i>LSMEM1</i> , <i>ORM1</i> , <i>FBXL13</i> , <i>OSM</i>

表 3 差异表达基因功能注释及通路富集的前 10 位结果

Tab.3 Top 10 results of functional annotation and pathway enrichment of DEGs

类别 Category	条目 Item	基因数量 Gene number	P 值 P value	基因 Gene
生物学过程 Biological process	免疫反应	16	3.94E-11	CCL3, PGLYRP1, CXCL8, OAS1, HLA-C, IL7R, OSM, CCR7, BPI, DEFA1B, FCGR1A, CEACAM8, FCGR1B, SLPI, DEFA1, CTSG
	对真菌的防御反应	7	6.70E-10	DEFA1B, DEFA4, DEFA3, MPO, DEFA1, CTSG, S100A12
	杀死其他生物体的细胞	5	1.87E-07	DEFA1B, DEFA4, DEFA3, DEFA1, S100A12
	固有免疫反应	12	5.99E-07	LCN2, CR1, DEFA1B, LILRA5, DEFA4, PGLYRP1, DEFA3, SLPI, HLA-C, DEFA1, SIGLEC14, S100A12
	抗菌体液反应	6	6.64E-07	DEFA1B, RNASE3, DEFA4, DEFA3, SLPI, DEFA1
	中性粒细胞趋化	6	5.13E-06	CCL3, VAV3, CCL3L1, CCL3L3, CXCL8, S100A12
	趋化作用	7	6.91E-06	CCR7, CCL3, DEFA1B, RNASE2, MAPK14, CXCL8, DEFA1
	革兰氏阳性细菌的防御反应	6	1.78E-05	DEFA1B, RNASE3, DEFA4, PGLYRP1, DEFA3, DEFA1
	炎症反应	9	9.18E-05	TPST1, ORM1, CCR7, CCL3, PTGS2, CCL3L1, CCL3L3, CXCL8, S100A12
	粘膜固有免疫反应	4	1.14E-04	DEFA1B, RNASE3, DEFA3, DEFA1
分子功能 Molecular function	过氧化物酶活性	4	6.27E-05	PTGS2, MPO, HBA2, HBA1
	趋化因子活性	4	7.00E-04	CCL3, CCL3L1, CCL3L3, CXCL8
	结合珠蛋白结合	2	1.06E-02	HBA2, HBA1
	血红素结合	4	1.28E-02	PTGS2, MPO, HBA2, HBA1
	丝氨酸型内肽酶活性	5	1.28E-02	F5, MMP9, ELANE, HP, CTSG
	IgG 结合	2	3.84E-02	FCGR1A, FCGR1B
	肽酶活性	3	4.08E-02	ELANE, SLPI, CTSG
	氧气运输器活性	2	4.86E-02	HBA2, HBA1
细胞组分 Cellular components	细胞外间隙	25	2.55E-11	CCL3, RNASE3, MMP9, ELANE, CXCL8, HP, TCN1, LCN2, OSM, RETN, ORM1, ARG1, BPI, DEFA1B, F5, CCL3L1, CCL3L3, CEACAM8, DEFA4, DEFA3, MPO, CEACAM6, SLPI, DEFA1, CTSG
	细胞外区	26	1.63E-10	CCL3, RNASE2, RNASE3, MMP9, ELANE, PGLYRP1, CXCL8, HP, HLA-C, HBA2, OAS1, HBA1, IL7R, TCN1, S100A12, LCN2, OSM, ORM1, DEFA1B, F5, CCL3L1, CCL3L3, DEFA4, DEFA3, DEFA1, CTSG
	胞外分泌体	31	1.06E-08	MMP9, PGLYRP1, HP, ARG1, DEFA1B, LILRA5, CEACAM8, CR1, VAV3, RNASE2, RNASE3, ELANE, HLA-C, HBA2, WLS, HBA1, ANXA3, LCN2, ORM1, RETN, BPI, HIST2H2BF, MAPK14, MGAM, PI3, DEFA3, SLPI, MPO, DEFA1, FCGBP, CTSG
	嗜苯胺蓝颗粒腔	3	7.95E-05	DEFA1B, DEFA3, DEFA1
	结合珠蛋白-血红蛋白复合物	3	7.95E-05	HP, HBA2, HBA1
	内吞囊泡腔	3	1.55E-03	HP, HBA2, HBA1
	高尔基体腔	4	5.32E-03	DEFA1B, DEFA4, DEFA3, DEFA1
	早期内涵体膜	4	8.96E-03	FCGR1A, FCGR1B, HLA-C, WLS
	血液微粒	4	1.85E-02	ORM1, HP, HBA2, HBA1
	分泌颗粒	3	3.03E-02	ELANE, MPO, CTSG

续表 3

类别 Category	条目 Item	基因数量 Gene number	P 值 P value	基因 Gene
KEGG 通路	沙门氏菌感染	5	4.25E-04	<i>CCL3, CCL3L1, MAPK14, CCL3L3, CXCL8</i>
KEGG pathway	细胞因子-细胞因子受体相互作用	7	5.31E-04	<i>OSM, CCR7, CCL3, CCL3L1, CCL3L3, CXCL8, IL7R</i>
	查加斯病(美国锥虫病)	5	9.99E-04	<i>CCL3, CCL3L1, MAPK14, CCL3L3, CXCL8</i>
	Toll 样受体信号通路	5	1.07E-03	<i>CCL3, CCL3L1, MAPK14, CCL3L3, CXCL8</i>
	趋化因子信号通路	6	1.13E-03	<i>CCR7, CCL3, VAV3, CCL3L1, CCL3L3, CXCL8</i>
	疟疾	4	1.20E-03	<i>CR1, CXCL8, HBA2, HBA1</i>
	利什曼病	4	3.50E-03	<i>CR1, PTGS2, MAPK14, FCGR1A</i>
	癌症的转录失调	5	5.61E-03	<i>FCGR1A, MMP9, ELANE, CXCL8, MPO</i>
	类风湿性关节炎	4	6.40E-03	<i>CCL3, CCL3L1, CCL3L3, CXCL8</i>
	破骨细胞分化	4	1.88E-02	<i>MAPK14, FCGR1A, LILRA5, FOSB</i>

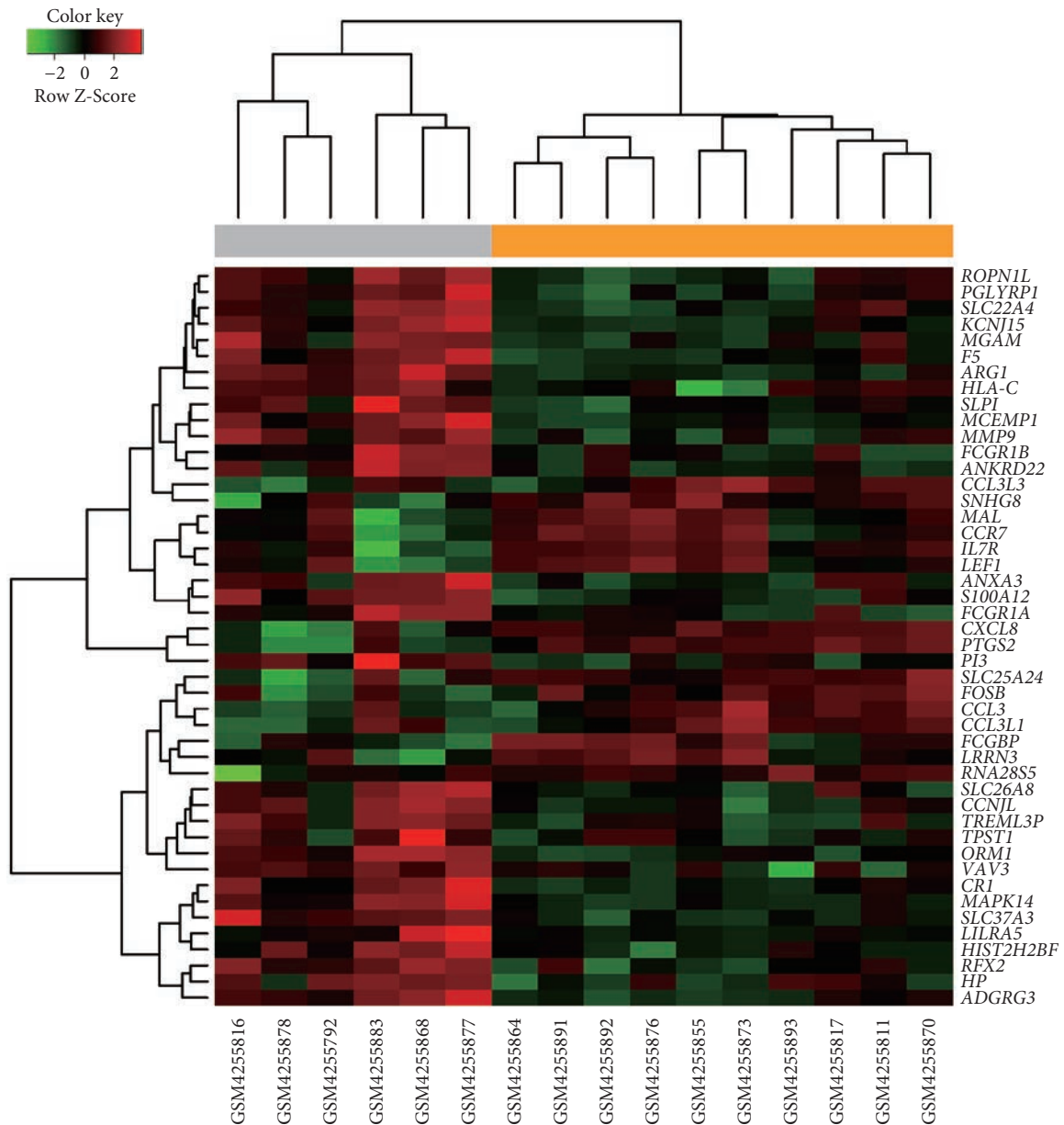


图 1 DN6-HC10

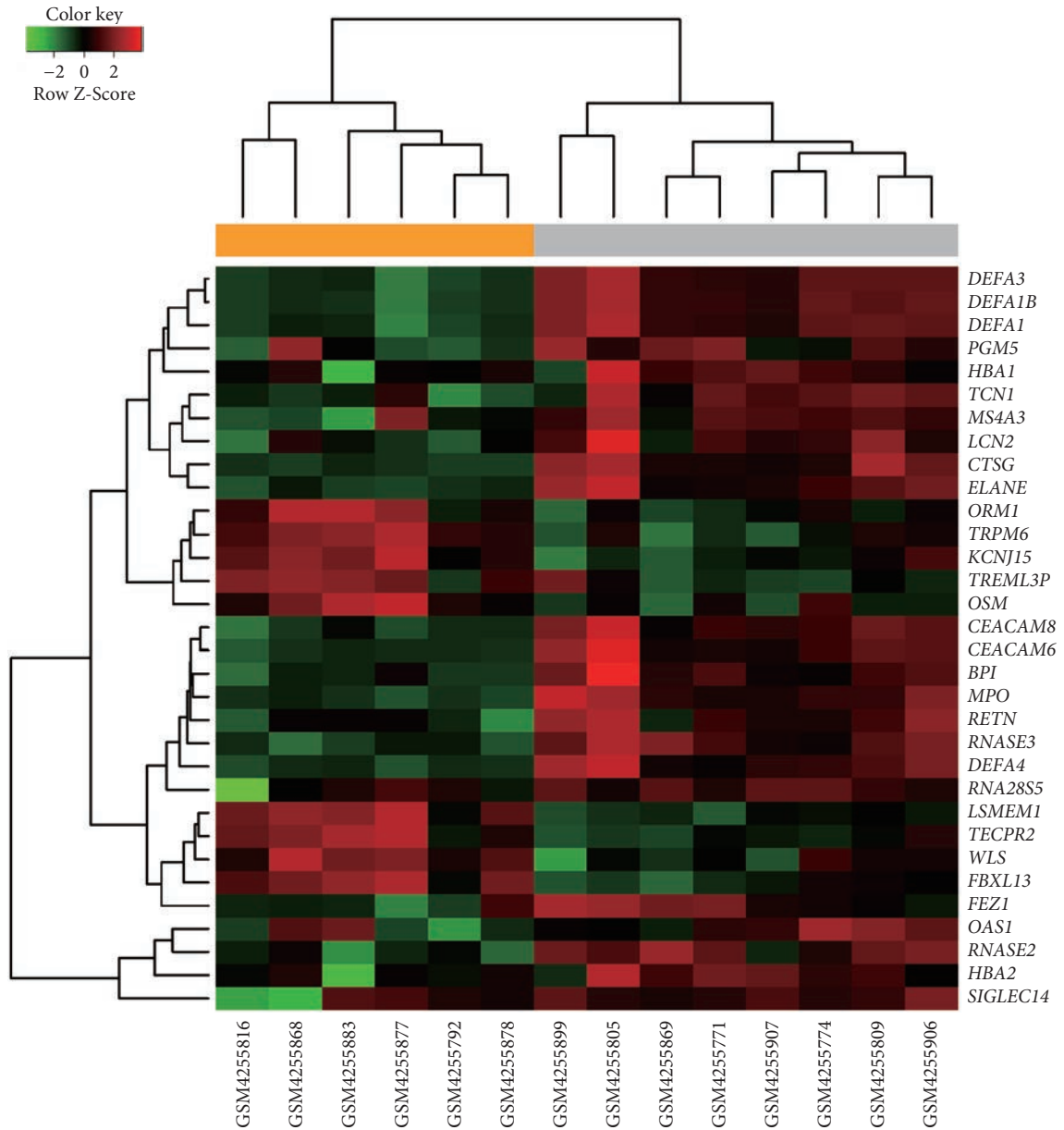


图2 VA8-DN6

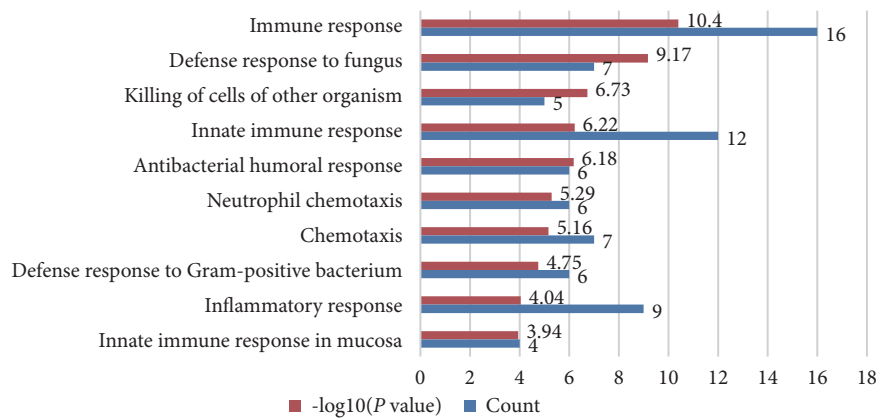


图3 生物学过程

Fig.3 Biological process

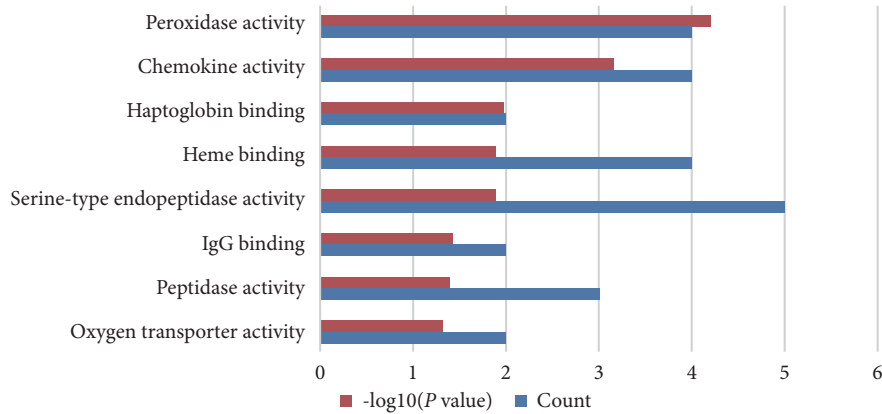


图 4 分子功能

Fig.4 Molecular function

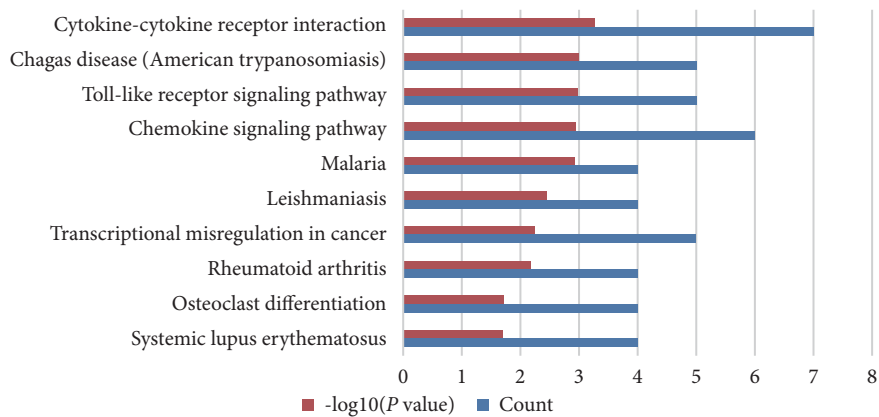


图 5 KEGG 信号通路富集分析

Fig.5 KEGG pathway

ORM1、RNA28S5 可能在特发性癫痫发病机制及丙戊酸钠治疗机制上有一定作用。其中，钾电压门控通道类基因已有研究发现与癫痫有相关^[12,13]。这 4 个基因的具体功能尚待进一步研究。关键基因分析筛选出 26 位关键基因，按权重值由大到小分别为：中性粒细胞表达的弹性蛋白酶 (Elastase, neutrophil expressed, ELANE)、抵抗素 (Resistin, RETN)、精氨酸酶 1 (Arginase 1, ARG1)、脂质运载蛋白 2 (Lipocalin 2, LCN2)、分泌性白细胞肽酶抑制剂 (Secretory leukocyte peptidase inhibitor, SLPI)、结合珠蛋白 (Haptoglobin, HP)、肽聚糖识别蛋白 1 (Peptidoglycan recognition protein 1, PGLYRP1)、杀菌/渗透性增加蛋白 (Bactericidal/permeability-increasing protein, BPI)、防御素 α4 (Defensin alpha 4, DEFA4)、运钴胺素蛋白 1 (Transcobalamin 1, TCN1)、ORM1、髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO)、基质金属肽酶 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP9)、组织蛋白酶 G (Cathepsin G; CTSG)、C-X-C 基序趋化因子配体 8 (C-X-C motif chemokine

ligand 8, CXCL8)、核糖核酸酶 A 家族成员 3 (Ribonuclease A family member 3, RNASE3)、核糖核酸酶 A 家族成员 2 (Ribonuclease A family member 2, RNASE2)、S100 钙结合蛋白 A12 (S100 calcium binding protein A12, S100A12)、防御素 α1B (Defensin alpha 1B, DEFA1B)、防御素 α1 (Defensin alpha 1, DEFA1)、防御素 α3 (Defensin alpha 3, DEFA3)、癌胚抗原相关细胞粘附分子 8 (Carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 8, CEACAM8)、四次跨膜蛋白结构域 A3 (Membrane spanning 4-domains A3, MS4A3)、前列腺素-内过氧化物合成酶 2 (Prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、肽酶抑制剂 3 (Peptidase inhibitor 3, PI3)、C-C 基序趋化因子配体 3 (C-C motif chemokine ligand 3, CCL3)。

我们对上述关键基因与癫痫患者的关系进行的文献检索，对近十年来的相关文献进行查阅，发现我们筛选的一些关键 DEGs 与癫痫发生发展及 VPA 的治疗作用有相关，部分可作为生物标志物进

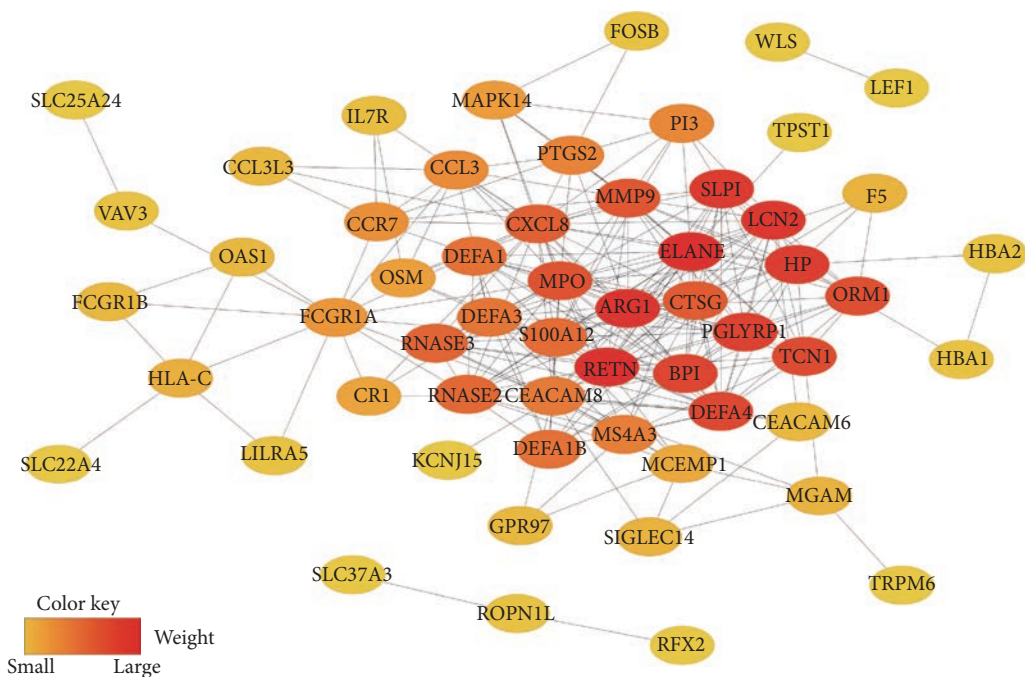


图6 55个DEGs的关键程度

Fig.6 Criticality of 55 DEGs

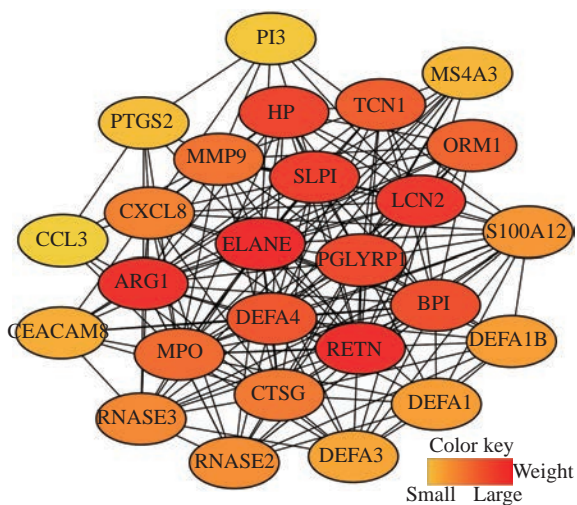


图7 前26位关键基因

Fig.7 Top 26 key genes

行预后判断,例如:有研究发现颞叶癫痫患者外周血中 RETN 水平相对于对照组更低^[14];而另一项研究则发现 RETN 在VPA治疗后的第6、12个月呈下降^[15]。研究发现,结合珠蛋白(HP)与癫痫发作相关^[16,17]。还有研究发现,毛果芸香碱诱发的癫痫小鼠的脑 MPO 表达显著增加^[18]。此外,通过与神经炎症的相互作用,活性氧(Reactive oxygen species, ROS)包括 MPO 在创伤后癫痫的发生中有一定作用^[19]。目前有研究认为 MMP9 和 S100 是血脑屏障功能障碍的生物标志物,发现它们的浓度均在癫痫发作后明显增加^[20],S100B 和 MMP9 浓度与癫痫发

作在时间和解剖学上有相关,可作为神经元损伤的生物标志物并有助于颞叶癫痫的预后判断^[21]。另外,与健康对照相比,颞叶癫痫患者血清中组织蛋白酶 B (cathepsin B)有所增高^[22]。在一些不同病因的癫痫中,CXCL8 呈现升高^[23],而其他一些趋化因子 CCL3 等也参与了癫痫的发生发展^[24]。相比 VPA 治疗无效者,VPA 治疗有效者外周血中 PTGS2 表现出了下调^[6]。现有研究数据支持我们的研究结果,对我们的这项生信分析结果做了部分验证,证明了我们筛选关键 DEGs 的方法是有效的。同时,那些未被深入研究的关键分子在癫痫中的作用及其能否作为癫痫患者诊治与预后判断的生物标志物,均值得我们进一步研究。

而通过 GO 分析显示:DEGs 生物学过程集中在免疫反应、防御反应、炎症反应、趋化作用等,分子功能集中在过氧化物酶活性、趋化因子活性等,而 KEGG 通路富集分析 DEGs 主要参与细胞因子-细胞因子受体相互作用、Toll 样受体信号通路、趋化因子信号通路等信号通路。这提示炎症及免疫机制也与特发性癫痫密切相关。现有研究发现免疫反应^[25]、趋化因子^[24]、细胞因子及炎症信号通路^[23,26]等均参与了癫痫的发生发展。而我们筛选的部分重要的关键 DEGs 可能通过多种信号通路及复杂的机制,从而参与特发性癫痫的发生发展。

综上,现有研究报道支持我们该项生物信息学分析结果。同时,在本研究中仍有很多分子及其在

癫痫发生发展中的作用尚待进一步的验证和研究, 以进一步阐明特发性癫痫的发病机制, 为寻找临床上可用的癫痫早期诊断、预后判断和治疗的靶点提供一定的线索。

参考文献

- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- 吴江主编. 神经病学 (第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2010: 282-308
- 蒋永莉, 杨西爱, 杨颖, 等. 癫痫遗传学研究新进展. *中华神经科杂志*, 2017, 50(6): 470-473.
- 洪震. 丙戊酸钠——癫痫治疗一线用药. *癫痫杂志*, 2017, 3(3): 278-279.
- Rawat C, Kushwaha S, Srivastava AK, *et al.* Peripheral blood gene expression signatures associated with epilepsy and its etiologic classification. *Genomics*, 2020, 112(1): 218-224.
- Rawat C, Kutum R, Kukal S, *et al.* Down regulation of peripheral *ptgs2/cox-2* in response to valproate treatment in patients with epilepsy. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2546.
- Ritchie ME, Phipson B, Wu D, *et al.* Limma powers differential expression analyses for rna-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.
- Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using david bioinformatics resources. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1): 1-13.
- Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, *et al.* The string database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368.
- Chin CH, Chen SH, Wu HH, *et al.* Cytohubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol*, 2014, 8(Suppl 4): S11.
- Pantazis AA-O, Kaneko MA-O, Angelini M, *et al.* Tracking the motion of k(v) 1.2 voltage sensor reveals the molecular perturbations caused by a de novo mutation in a case of epilepsy. [Lid-10.1113/jp280438 \[doi\]](https://doi.org/10.1113/jp280438). 1469-7793 (Electronic).
- Paulhus K, Ammerman L, Glasscock E. Clinical spectrum of *kcnal* mutations: New insights into episodic ataxia and epilepsy comorbidity. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2802.
- Toscano ECB, Lessa JMK, Goncalves AP, *et al.* Circulating levels of adipokines are altered in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 90: 137-141.
- Sonmez FM, Zaman D, Aksoy A, *et al.* The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. *Seizure*, 2013, 22(10): 856-861.
- Gloria-Bottini F, Lucarelli P, Saccucci P, *et al.* Genetic polymorphism and idiopathic generalized epilepsy. Evidence of interaction between haptoglobin and *acp1* systems. *Neuropediatrics*, 2008, 39(6): 357-358.
- Sadrzadeh SM, Saffari Y, Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in epilepsy. *Clin Chem*, 2004, 50(6): 1095-1097.
- Tannich F, Tlili A, Pintard C, *et al.* Activation of the phagocyte nadph oxidase/*nox2* and myeloperoxidase in the mouse brain during pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy and inhibition by ketamine. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(2): 487-497.
- Eastman CL, D'Ambrosio R, Ganesh T. Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, 2020, 172: 107907.
- Ruber T, David B, Luchters G, *et al.* Evidence for peri-ictal blood-brain barrier dysfunction in patients with epilepsy. *Brain*, 2018, 141(10): 2952-2965.
- Meguid NA, Samir H, Bjorklund G, *et al.* Altered s100 calcium-binding protein b and matrix metalloproteinase 9 as biomarkers of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampus sclerosis. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(4): 482-491.
- Simoes PSR, Zanelatto AO, Assis MC, *et al.* Plasma kallikrein-kinin system contributes to peripheral inflammation in temporal lobe epilepsy. *J Neurochem*, 2019, 150(3): 296-311.
- de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, *et al.* Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63: 177-190.
- Cerri C, Caleo M, Bozzi Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy. *Epilepsy Res*, 2017, 136: 77-83.
- van Gassen KL, de Wit M, Koerkamp MJ, *et al.* Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 1055-1065.
- Sanz P, Garcia-Gimeno MA. Reactive glia inflammatory signaling pathways and epilepsy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4096.

解读 ILAE 关于“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作和自身免疫相关性癫痫”最新概念



李艾青¹, 周东¹, 洪楨^{1,2}

1. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

2. 成都上锦南府医院 神经内科(成都 610041)

2020年7月国际抗癫痫联盟(ILAE)自身免疫和炎症工作组在《Epilepsia》杂志第617卷7期上发表论文, 题目为“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作和自身免疫相关性癫痫: 概念性定义”, 针对自身免疫性脑炎急性症状性痫性发作和自身免疫相关性癫痫(Autoimmune epilepsy, AE)的概念进行了定义的规范与更新。在此, 我们对本文进行解读, 旨在改善当前“自身免疫性癫痫”术语滥用的现状, 以期均质化、规范化此类疾病的临床研究与诊疗。同时, 我们也提出了该概念的不足之处, 旨在呼吁更多相关研究为概念的进一步确立、更新而积累证据。

1 免疫与癫痫关系的认识与相关概念的更新

对于免疫和癫痫具有相关性的认识由来已久。早在20世纪60年代, 人们就已经注意到免疫炎性机制参与某些癫痫的发病, 如婴儿痉挛症、获得性失语综合征等均以免疫治疗为一线治疗^[1]。2002年, Levite在日内瓦举行的国际自身免疫大会上首次提出AE的概念, 并将一系列免疫细胞或自身抗体介导的癫痫称之为AE或免疫介导性癫痫(Immune-mediated epilepsy), 同年其在《Nat Immunol》正式发表了关于AE的内容, 并指出这是癫痫病学史上革命性的历史事件^[2]。2014年, 有学者提出对于检出抗神经元抗体、合并有自身免疫性疾病或免疫调节治疗有效的癫痫患者均怀疑AE^[3]。2017年ILAE正式将“免疫性”列为癫痫六大病因(结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫

性、未知)之一, 对AE的定义为: 癫痫发生直接源于自身免疫功能障碍所致的脑部炎性改变, 且痫性发作为其核心临床表现^[4]。

随着大量自身免疫性脑炎抗体的发现及其检测技术在临床的迅速推广应用, 自身免疫性脑炎的患者得以越来越多的临床诊断^[5]。由于自身免疫性脑炎急性期痫性发作率可达60%~100%, “自身免疫性癫痫”术语在近10年来临床实践及研究论文中得以广泛应用^[6-8]。“癫痫”(epilepsy)这一术语指代的是一种慢性的疾病状态, 然而, 多项研究表明自身免疫性脑炎患者的痫性发作往往随着脑炎其它症状的控制而得以控制, 远期反复痫性发作的概率较低^[6-8]。鉴于“癫痫”和“痫性发作”概念上的重要区别, 以及在这两种不同的状态下药使用疗程的重要区别, “自身免疫性癫痫”术语使用的激增招致了学界质疑^[6,9,10]。临床上极易将继发于自身免疫性脑炎急性期的痫性发作诊断为“自身免疫性癫痫”, 造成了不必要的过度抗痫性发作治疗(Anti-seizure medicines, ASMs)^[10]。同时, 慢性癫痫为患者带来的经济负担及社会心理影响也不容忽视^[9,11]。再者, 术语“自身免疫性癫痫”强调病因纯粹是自身免疫性的^[9], 然而, 此类患者也可能并存脑部继发的结构性病因^[12,13], 因此, “自身免疫性癫痫”的术语可能在癫痫的病因方面造成误导。

在上述疾病逐渐认识的背景下, 为顺应提高医疗质量和规范化临床研究的需求, 新的概念性定义应运而生。2020年7月ILAE自身免疫和炎症工作组在《Epilepsia》杂志上发表论文, 首次对上述概念进行了澄清和规范。该论文清晰地将相关概念划分为两个不同的层次, 即术语“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作”(Acute symptomatic

DOI: 10.7507/2096-0247.20200083

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81971213, 81671291); 国家重点研发计划项目(2018YFC1312300)

通信作者: 洪楨, Email: hongzhengoog@aliyun.com



seizures secondary to autoimmune encephalitis) 和术语“自身免疫相关性癫痫”(Autoimmune-associated epilepsy)。该文突出的特点是:

1) 建议使用术语“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作”描述发生于免疫介导脑炎的活动期背景下的痫性发作。

2) 建议使用术语“自身免疫相关性癫痫”描述继发于自身免疫性脑疾病的慢性癫痫。

3) 指出AE可能源于持续存在的脑自身免疫和其相关大脑结构性异常。

4) 指出区分继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作和AE具有临床和治疗意义。

2 术语“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作”的概念解读

该文建议使用术语“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作”描述发生于免疫介导脑炎急性期的痫性发作, 尽管有时痫性发作需数周甚至数月好转^[9]。此时的痫性发作属于急性症状性或诱发性, 而根据2014年ILAE癫痫实用性定义, 症状性或诱发性痫性发作不能被界定为癫痫^[14]。病理生理机制研究表明某些抗细胞膜表面抗原抗体[如, 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(LGI1)、抗 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)、抗接触相关蛋白类似物2(CASPR2)等]对神经功能有直接影响, 免疫治疗旨在下调和消除这些抗体^[15]。大量研究已提示大多数抗细胞膜表面抗原脑炎患者在接受免疫治疗后3个月~1年内可达到完全无痫性发作, 且ASMs最终可被停止, 故而应用术语“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作”是恰当的^[6,8]。

此外, 针对另一研究热点——自身免疫性脑炎的复发, 该文指出“如果临床医生判断脑炎复发时痫性发作是可逆的, 痫性发作仍适合被定义为‘急性症状性痫性发作’再发而非癫痫”^[9]。该定义的出现将会为自身免疫脑炎患者及复发的自身免疫脑炎患者ASMs规范且合理的应用提供参考, 避免ASMs的过度使用和“慢性癫痫”的诊断为患者招致的心理-社会-家庭影响。与此同时, 规范化自身免疫性脑炎患者中痫性发作术语的使用将在一定程度上使此类临床研究更具有可比性。

3 术语“自身免疫相关性癫痫”概念解读

该文建议使用术语“自身免疫相关性癫痫”描述确认继发于自身免疫性脑疾病的慢性癫痫^[9]。

正如该文所述“部分免疫介导脑疾病患者尽管进行了充分免疫治疗仍然持续痫性发作, 这暗示了持续存在致病性”, 契合当前的“癫痫”定义^[14]。在这类情况下, 病理生理机制研究表明神经抗体更多是作为免疫反应副产物存在而非直接发挥致病作用, 而细胞毒性T细胞在发病机理中起着更重要的作用以致神经细胞死亡^[16]。不同于继发于自身免疫性脑炎急性期的痫性发作, 此类患者的痫性发作对ASMs和免疫疗法效果不佳, 这种现象可能更常见于那些抗谷氨酸脱羧酶(GAD)65抗体、抗细胞核内(如, Hu、Ma2、坍塌反应调节蛋白5/CV2)抗体阳性和Rasmussen脑炎患者中^[17-19]。一项Meta分析提示ASMs对总体AE患者的有效率为10%, 其中抗GAD65抗体阳性的患者有效率8%^[20]。病理生理、临床诊治及预后等方面与继发于自身免疫性脑炎急性症状性痫性发作的重要区别提示了上述情况下“慢性癫痫”诊断的合理性。

此外, 新术语“自身免疫相关性癫痫”区别于“自身免疫性癫痫”在强调免疫因素的同时, 警示临床医师注意结构性病因同样存在且在痫性发作的形成中发挥作用, 如海马萎缩或Rasmussen脑炎中多灶性皮层细胞丢失伴神经胶质变性^[12,13]。更有研究表明, 对免疫治疗和ASMs难以长期控制痫性发作的患者而言, 手术和免疫调节联合治疗使50%的AE患者发作频次减少^[13]。该定义将会为临床医生继续应用常规ASMs治疗AE提供依据, 与此同时, 该定义也提示了对AE患者评估癫痫手术指征的必要性。

4 新概念的局限性

遗憾的是, 概念性定义并未说明严格的急性期定义及时间范围, 仅提出“数周甚至数月”, 这为概念的临床应用带来了难度, 尚需进一步深入研究及更多临床经验以确立和证实脑炎急性期或活动期定义。

诚然, 正如文中所言“相比于自身免疫性脑炎, 由于缺乏特异的临床特征, 识别并诊断自身免疫相关性癫痫更为困难”^[9]。该文并未给出明确的自身免疫相关性癫痫诊断标准^[9], 目前该定义也尚未达成统一。AE与自身免疫性脑炎两者的主要关联在于有部分重叠的抗神经元抗体阳性及病程中痫性发作的临床表现, 且均可出现精神和认知障碍^[6]。然而, 这些抗体的存在, 是否以及何时造成结构性损坏, 从而导致慢性的“免疫相关性癫痫”, 临床无法判断这需要临床针对不同抗体阳性

的患者更多的大样本、长期随访研究提供更进一步证据。

最后, 该文提出“AE也可适用于少数超过急性期仍有痫性发作的自身免疫性脑炎患者”^[9]。而目前学界广泛认可的自身免疫性脑炎复发的定义为: 在既往症状好转或稳定至少2个月后出现新发症状或现有症状加重^[21]。那么对于自身免疫性脑炎患者而言, 既往痫性发作在消失或稳定2个月后出现再发或加重, 究竟属于自身免疫性脑炎迁延未愈抑或是复发, 还是已演变为AE, 这一点在临床界定上仍存在难度。

综上, ILAE 提出新定义以识别两个独立的诊断实体, 旨在解决此类疾病临床诊疗中的困境, 在一定程度上解决了临床研究中概念性定义标准不统一的难题, 具有重大的意义。然而, 尚需更多大样本、多中心、设计严谨、长期随访的研究来完善并验证自身免疫性脑炎急性期范围、自身免疫性脑炎复发、AE的临床实用性定义及诊断“金标准”。

参考文献

- 1 李艾青, 龚雪, 林静芳, 等. 自身免疫性癫痫研究新进展. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(8): 502-505.
- 2 Levite M. Autoimmune epilepsy. *Nature Immunology*, 2002, 3(6): 500.
- 3 Ong M, Kohane I, Cai T, *et al.* Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurology*, 2014, 71(5): 569-574.
- 4 Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 5 Graus F, Titulaer M, Balu R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(4): 391-404.
- 6 Geis C, Planagumà J, Carreño M, *et al.* Autoimmune seizures and epilepsy. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(3): 926-940.
- 7 Liu X, Yan B, Wang R, *et al.* Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2104-2111.
- 8 Lin J, Li C, Li A, *et al.* Encephalitis with antibodies against the GABA receptor: high mortality and risk factors. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 1030.
- 9 Steriade C, Britton J, Dale R, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 10 余年, 狄晴. 正确认识自身免疫性癫痫与自身免疫性脑炎的关系. *中华神经科杂志*, 2020, 53(2): 152-156.
- 11 Hong Z, Qu B, Wu X, *et al.* Economic burden of epilepsy in a developing country: a retrospective cost analysis in China. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2192-2198.
- 12 Bien C, Bauer J, Deckwerth T, *et al.* Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in rasmussen's encephalitis. *Annals of Neurology*, 2002, 51(3): 311-318.
- 13 Carreño M, Bien C, Asadi-Pooya A, *et al.* Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies. *Epilepsy Research*, 2017, 129: 101-105.
- 14 Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 15 Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiological Reviews*, 2017, 97(2): 839-887.
- 16 Bien C, Vincent A, Barnett M, *et al.* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain*, 2012, 135: 1622-1638.
- 17 Malter MP, Frisch C, Zeitler H, *et al.* Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*, 2015, 30: 57-63.
- 18 Dalmau J, Graus F, Villarejo A, *et al.* Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain A Journal of Neurology*, 2004, 127: 1831-1844.
- 19 Varadkar S, Bien C, Kruse C, *et al.* Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(2): 195-205.
- 20 Dubey D, Farzal Z, Hays R, *et al.* Evaluation of positive and negative predictors of seizure outcomes among patients with immune-mediated epilepsy: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2016, 9(5): 369-377.
- 21 Titulaer M, Mc Cracken L, Gabilondo I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(2): 157-165.

• 综述 •

抗癫痫药物相关性的精神行为异常在成人癫痫中的研究



杨欣睿, 许韬, 陈阳美

重庆医科大学附属第二医院 神经内科 (重庆 400010)

【摘要】 抗癫痫药物 (AEDs) 是控制癫痫发作的主要治疗手段, 但使用 AEDs 所致的精神和行为异常 (Psychiatric and behavioral side effects, PBSEs) 在癫痫患者 (Patients with epilepsy, PWE) 中较为常见, 这可能会导致 PWE 对 AEDs 不耐受, 以至减药、停药, 严重影响患者的生活质量。但并非每种 AEDs 均会引起 PBSEs。本文根据既往的研究, 现将常用的 AEDs 与成人 PWE 出现 PBSEs 之间的相关性、危险因素、评估方法、治疗措施等方面作一综述。

【关键词】 抗癫痫药物; 癫痫; 精神行为异常; 治疗; 评估

在使用抗癫痫药物 (AEDs) 的癫痫患者 (Patients with epilepsy, PWE) 中精神行为异常 (Psychiatric and behavioral side effects, PBSEs) 较为常见^[1], 主要包括抑郁、焦虑情绪及其他精神症状等, 同时还可引起行为异常的不良反应, 包括易怒、攻击性、暴躁等, 这些副作用可能导致 PWE 的依从性降低, 从而导致 AEDs 的减量或停用^[2]。Du 等^[3]针对 3 074 例中国 PWE 的研究发现, 32.6% 在使用 AEDs 后出现 PBSEs。而 Weintraub 等^[4]的研究表明, 在 1 394 例成人 PWE 中, 有 221 例 (16%) 经历了 PBSEs, 其中 6.1% 的 PWE 减少了 AEDs 剂量, 4.3% 的 PWE 因 PBSEs 停止了 AEDs 使用。目前, AEDs 相关性 PBSEs 是癫痫研究领域的热门话题, 本文从 AEDs 相关性 PBSEs 的危险因素、临床表现、评估方法、治疗措施等方面作一综述。

1 抗癫痫药物与精神行为异常

1.1 抗癫痫药物诱导精神行为异常的非药物危险因素

在服用 AEDs 的 PWE 中, PBSEs 较难预测, 但有证据表明年龄、性别、患者或患者家族的精神病史, 可能是 AEDs 诱导 PBSEs 的非药物性的危险因素^[5]。在部分有关 AEDs 安全性的研究中, 相比于男性 PWE, 女性 PWE 更易出现 AEDs 相关性 PBSEs^[6,7]。此外, 相比无精神疾病的 PWE, 伴有精

神疾病的 PWE 更可能因无法耐受 AEDs 相关的 PBSEs (Intolerable PBSEs, IPBSEs) 而停药^[8]。研究还发现, 难治性癫痫、继发性全面发作、失神发作的患者在服用 AEDs 时更易出现 PBSEs, 但具体机制尚不清楚, 仍需进一步研究^[2]。

1.2 常用的抗癫痫药物与精神行为异常

AEDs 相关性 PBSEs 的机制尚不清楚, 可能涉及 AEDs 影响了癫痫发作与 PBSEs 共有的神经网络, 如杏仁核与海马之间的神经通路, 以及癫痫发作与 PBSEs 共有的离子通道和神经递质系统, 包括谷氨酸和 γ -氨基丁酸 (GABA) 及其受体^[2]。不同作用机制的 AEDs 可导致不同类型的 PBSEs, 现表 1^[3-20]将 AEDs 的作用机制与对应的 AEDs 相关性 PBSEs 进行总结归纳。值得注意的是, 部分 AEDs 的作用机制仍不清楚, 并且大多数 AEDs 有多种作用机制, 这似乎可以解释具有相同机制的 AEDs 不一定具有相同的精神行为效应^[9]。

1.2.1 钠离子通道阻滞剂 既往文献报道, 以阻断钠通道为主导机制的 AEDs 与其他作用机制的 AEDs 相比, 发生 PBSEs 的可能性更小^[16]。拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG)、卡马西平 (Carbamazepine, CBZ)、奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC)、苯妥英 (Phenytoin, PHT) 均是以阻断钠通道为主, 且既往文献提示此类 AEDs 无明显的 PBSEs^[16]。CBZ 不仅能有效地控制癫痫发作, 还可以改善情绪、行为障碍, 被认为是一种心境稳定剂, 可以改善抑郁^[2,8-10]、焦虑^[2,6,8-10]及攻击行为等^[10]。目前, CBZ 已被证实对治疗双向情感障碍有效^[6-7,10], 可用于控制躁狂发作^[21]。值得注意的是, 少数病案报道提示 CBZ 似乎可引

起躁狂症状^[12]，部分观察性研究提示 CBZ 可引起 PWE 出现轻度的攻击性行为^[13]。OXC 也被推荐用于在一线抗精神药物治疗失败的情况下，作为治疗躁狂的替代药物^[9]。OXC 可有效控制攻击性行为^[10,15]和改善抑郁^[2,8-10]、焦虑^[2,8-10]。LTG 则可预防与治疗双相情感障碍患者中的抑郁发作等^[6,8]，且 LTG 是所有 AEDs 中 PBSEs 发生率最低的药物之一 (<1%)^[10]。有研究表明，与其他 AEDs 相比，LTG 对 PWE 情绪改善作用更显著^[8]。但在有智力障碍的 PWE 中，需注意 LTG 引起的行为问题，如攻击行为^[12-14]。PHT 可能有助于治疗躁狂发作^[9]、攻击行为^[9,15]、改善焦虑^[2]、抑郁症状^[9,15]，但目前仍存争议^[9]，需进一步研究来验证。唑尼沙胺 (Zonisamide, ZNS) 与 PBSEs (9.7%) 显著相关^[2]，PBSEs 是导致 ZNS 停药的最常见原因^[21, 22]。最近一项研究表明，

ZNS 相关性 PBSEs 主要包括：抑郁情绪 (2.5%)，攻击行为 (1.8%)，易怒 (1.2%)^[22]。艾司利卡西平 (Eslicarbazine acetate, ESL) 被认为与 CBZ 具有相似功能^[2]，能改善抑郁、焦虑症状^[6]。但也有研究表明，ESL 会引起抑郁、焦虑、攻击行为^[16]。目前，关于 ESL 引起 PBSEs 的研究较少，仍需更多研究来验证。

1.2.2 影响 γ -氨基丁酸电位 在使用氨己烯酸 (Vigabatrin, VGB)、噻加宾 (Tiagabine, TGB)、苯巴比妥 (Phenobarbital, PB) 的 PWE 中，PBSEs 较为常见，尤其是抑郁症状^[11]。VGB 还可引起其他精神症状^[11]。TGB 与易怒^[2]、焦虑^[2]等精神症状风险的增加存在一定相关性^[2,11]。但也有研究表明 PB 可改善患者的焦虑症状^[11]。氯巴占 (Clobazam, CLB) 可显著降低 PBSEs，改善易怒症状^[2]。

表 1 常用抗癫痫药物相关性精神行为异常的比较

作用机制	AEDs	正性作用	负性作用
钠离子通道阻滞剂	拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG)	心境稳定剂, 抑郁 ^[3,8-11] , 焦虑 ^[6,8,10] , 攻击性 ^[6,9,10]	攻击性 ^[12-14]
	卡马西平 (Carbamazepine, CBZ)	心境稳定剂, 抑郁 ^[2,8-10] , 焦虑 ^[2,6,8-10] , 躁狂 ^[5,9] , 攻击性 ^[10]	躁狂 ^[12] , 攻击性 ^[13]
	奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC)	心境稳定剂, 抑郁 ^[3] , 焦虑 ^[2] , 躁狂 ^[9,11] , 攻击性 ^[9]	
	苯妥英 (Phenytoin, PHT)	抑郁 ^[9,15] , 焦虑 ^[2] , 躁狂 ^[9] , 攻击性 ^[9,15]	抑郁 ^[9] , 攻击性 ^[9] , 其他精神症状 ^[9]
	艾司利卡西平 (Eslicarbazine acetate, ESL)	抑郁 ^[6] , 焦虑 ^[6]	抑郁 ^[16] , 焦虑 ^[16] , 攻击性 ^[16]
	唑尼沙胺 (Zonisamide, ZNS)		抑郁 ^[2,5,9,16] , 焦虑 ^[9,16] , 易怒 ^[16] , 攻击性 ^[9] , 其他精神症状 ^[2,9,16]
影响 γ -氨基丁酸电位	氨己烯酸 (Vigabatrin, VGB)		抑郁 ^[11] , 其他精神症状 ^[2,11]
	噻加宾 (Tiagabine, TGB)		抑郁 ^[11] , 易怒 ^[2,14] , 焦虑 ^[2,14] , 其他精神症状 ^[2,11] , 攻击性 ^[14]
	苯巴比妥 (Phenobarbital, PB)	焦虑 ^[5]	抑郁 ^[9,11]
	氯巴占 (Clobazam, CLB)	易怒 ^[2]	
钙离子通道阻滞剂	加巴喷丁 (Gabapentin, GBP)	抑郁 ^[2,11] , 焦虑 ^[2,9,11]	易怒 ^[9,11] , 攻击性 ^[9,11]
	普瑞巴林 (Pregabalin, PGB)	焦虑 ^[9,11]	抑郁 ^[9,16]
突触囊泡蛋白 2A 调节剂	左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV)		易怒 ^[2,6,9,15,17] , 抑郁 ^[2,6,9,11,15-17] , 焦虑 ^[2,6,9,11,15-17] , 攻击性 ^[9,15-17] , 其他精神症状 ^[9,15-17]
谷氨酸受体拮抗剂	吡仑帕奈 (Perampanel, PER)		易怒 ^[9] , 攻击性 ^[9] , 抑郁 ^[9,11,16] , 焦虑 ^[16] , 其他精神症状 ^[11]
多种机制 (影响 γ -氨基丁酸电位、抑制谷氨酸能递质、钠离子和钙离子通道阻滞剂)	丙戊酸钠 (Valproate, VPA)	心境稳定剂, 抑郁 ^[2,8,18] , 焦虑 ^[2,8,18] , 躁狂、恐慌 ^[9,11] , 攻击性 ^[9]	
	托吡酯 (Topiramate, TPM)		抑郁 ^[9,11,15-17] , 焦虑 ^[9,11,15-17] , 攻击性 ^[9,15-17] , 易怒 ^[9,15-17] , 其他精神症状 ^[9,15-17]
促进钠离子通道缓慢失活	拉科酰胺 (Lacosamide, LCM)	抑郁 ^[7,19,20] , 焦虑 ^[7,19,20]	

1.2.3 钙离子通道阻滞剂 加巴喷丁 (Gabapentin, GBP) 和普瑞巴林 (Pregabalin, PGB) 除用于治疗部分性发作及部分继发全面性发作以外, 目前广泛地应用于神经性疼痛的治疗, 此外, 两者均有抗焦虑的作用^[9,11,14,15]。GBP 和 PGB 引起 PBSEs 的风险较低, 但有文献报道 PGB 可导致抑郁风险增加^[9,16], GBP 可能导致合并有智力障碍的 PWE 出现易怒、攻击行为^[9,11]。

1.2.4 突触囊泡蛋白 2A 调节剂 左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 是公认的具有良好癫痫发作治疗效果的一线 AEDs, 但与其它 AEDs 相比, LEV 引起 PBSEs 的发生率最高 (22.1%)^[2], 约 10%~24% 的 PWE 服用 LEV 后出现 PBSEs^[2,4], 7%~9% 的 PWE 因使用 LEV 出现 PBSEs 而中断治疗^[4,16]。LEV 与易怒^[5-6,9,15,17]、抑郁^[2,6,9,11,15-17]、焦虑^[2,6,9,11,15-17]、攻击性^[2,9,15-17]和其他精神症状^[9,15-17]的发生均有相关性。在使用 LEV 的 PWE 中, 易怒是最常见的 PBSEs。有研究报道, 不同剂量的 LEV 引起易怒的发生率是相似的^[2]。但另一方面, 有研究表明, 在 60 岁以上的 PWE 中, LEV 引起 PBSEs 的机率较小^[23]。

1.2.5 谷氨酸受体拮抗剂 吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 是一种选择性的非竞争性谷氨酸受体拮抗剂, 与 LEV 相似, PER 似乎与较高的 PBSEs 发生率有关, 尤其是易怒和攻击性^[9]。易怒与 PRE 剂量显著相关。在一项对 PER 三期试验安全性终点数据分析中, 使用 12 mg/d PER 的 PWE 易怒率为 11.8%, 是安慰剂组 (2.9%) 的 4 倍^[24]。此外, PER 还可引起抑郁^[5,9,16]、焦虑^[16]和其他精神症状^[9]。

1.2.6 多种机制 影响 GABA 电位、抑制谷氨酸能递质、钠离子和钙离子通道阻滞剂。丙戊酸钠 (Valproate, VPA) 是治疗部分或全面性癫痫发作的一线药物, 具有稳定情绪和抗焦虑的特性^[25]。大型研究表明, VPA 相关性的 PBSEs 发生率较低, 故被广泛用于双相情感障碍患者的治疗^[8,18]。在 PWE 中, 托吡酯 (Topiramate, TPM) 常引起 PBSEs^[9,11,15-17]。有文献报道最高可达 23%^[15], 首先是抑郁, 其次是焦虑、易怒、攻击性等, 有时甚至是精神错乱^[9]。然而在非 PWE 中, TPM 可能对抑郁、易怒、攻击性的治疗是有效的^[15]。

1.2.7 促进钠离子通道缓慢失活 拉科酰胺 (Lacosamide, LCM) 是第三代 AEDs, 被用于部分性癫痫发作或部分继发全面性发作的辅助治疗。与 LTG、CBZ、OXC 等钠离子通道阻滞剂不同的是, LCM 可以促进钠离子通道缓慢失活, 从而降低了神经元的兴奋性。一项前瞻性多中心研究表明

LCM 作为附加治疗可以改善抑郁、焦虑症状^[7]。还有随机、对照、小样本研究也表明 LCM 对情绪有积极影响^[19]。

1.3 抗癫痫药物的交叉敏感性

交叉敏感性指特定的 AEDs 引起 PBSEs 的同时增加了另一种 AEDs 相关性 PBSEs 的风险。熟悉并掌握 AEDs 之间的交叉敏感性在临床实践中非常重要, 特别是对于容易出现 PBSEs 的高危患者。在 AEDs 中, 最显著的交叉敏感性存在于 LEV 和 ZNS 之间, 使用 LEV 后出现 PBSEs 的患者与使用 LEV 未出现 PBSEs 的患者相比, ZNS 相关性 PBSEs 的发生率为 24.1% vs. 8.4%; 同样, 使用 ZNS 后出现 PBSEs 的患者, 在使用 LEV 后 PBSEs 发生率为 47.6%, 反之为 20.8%^[18]。既往研究发现, LEV 和 LTG 之间可能也存在交叉敏感性^[18]。交叉敏感性的发生机制及其他的 AEDs 药物之间是否存在交叉敏感性, 仍需进一步研究证实。

2 抗癫痫药物引起精神行为异常的评估

既往研究表明, PBSEs 可能在癫痫发作之前就存在^[26], AEDs 的使用会使情况复杂化。通常当 PBSEs 对自己或他人产生重大影响时, 才会停止 AEDs 的使用^[6]。因此, AEDs 使用前 PBSEs 的评估, AEDs 使用中 PBSEs 的监测显得尤为重要。目前已有许多量表被用来检测 PWE 的精神状态, 但癫痫中的其他因素可能会影响对 PWE 的精神状态的评估^[27]。如 AEDs 引起的注意力下降、疲劳和睡眠障碍等, PWE 中常见的认知问题, 如记忆障碍, 此外, PWE 的情绪障碍的表现模式可能不典型^[27]。考虑到这些混杂因素, 既往研究制定了癫痫相关抑郁量表 (the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy, NDDI-E) 用于筛查 PWE 中的抑郁症状, 其中文翻译版本在中国 PWE 的抑郁筛查方面体现出了良好的敏感性及特异性^[28]。但值得注意的是, NDDI-E 考虑了 AEDs 引起的躯体不良反应, 当使用的 AEDs 的剂量和数量不同时, 可能引起的躯体不良反应程度不同, 从而影响量表的特异性和敏感性^[27]。最近的一项研究发现抑郁筛查量表 (the Patient Health Questionnaire, PHQ-9) 可能是筛选 PWE 情绪障碍的一个较好的工具, 特别是当只服用一种或两种 AEDs 时^[27]。Fiest 等^[29]阐述了通过联合 PHQ-9 以及医院焦虑抑郁量表 (Hospital anxiety and depression scale, HADS) 评分机制, 能较好地提高 PWE 合并抑郁筛查的敏感度和特异性。广泛性焦虑障碍量表 (Generalized

anxiety disorder 7, GAD-7) 也被广泛应用于 PWE 中^[30]。NDDI-E 和 GAD-7 完成耗时短, 在门诊中可作为常规的筛查工具, 可通过让患者在每次就诊时完成这些量表来跟踪治疗的效果。

3 治疗

即使部分 AEDs 可能会增加 PBSEs 的风险, 但不能因为担心此类风险的发生而延误治疗, 采用低起始剂量和缓慢增量可以显著降低 AEDs 相关性 PBSEs 的风险^[17]。有研究表明, 药物的快速滴定是 PBSEs 最重要的变量之一, 特别是当存在其他危险因素, 如精神疾病史时^[31]。既往研究提示, 有抑郁症病史的患者在接受 TPM 后出现抑郁的风险增加会 3.5 倍, 而在既往抑郁症病史基础上, TPM 的快速滴定则使抑郁的风险增加 23.3 倍^[32]。由于 AEDs 相关性 PBSEs 引起 AEDs 的减量、停药或换药可能会导致癫痫发作控制不佳, 此时可选择加用抗精神病类药物, 抗精神病类药物导致癫痫发作病情加重的风险则较低^[33]。

PWE 对五羟色胺再摄取抑制剂 (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 类药物耐受性良好^[17], 并且 SSRIs 可能具有抗惊厥的特性^[34]。舍曲林^[35]和西酞普兰^[36]已被证明可以作为 PWE 抑郁症状的一线治疗。对于焦虑障碍, 西酞普兰和舍曲林也可作为一线治疗^[17]。伍文清等^[37]研究认为, 对成人癫痫合并抑郁障碍患者使用帕罗西汀也是安全有效的, 在其他 SSRIs 中, 由于药物相互作用的风险, 氟西汀和氟伏沙明通常不被推荐。一项系统评价表明, 坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑抑郁具有显著的临床效果及较好的药物安全性, 并且能够降低癫痫的发作频率^[38]。此外, 坦度螺酮可在短时间内快速纠正患者的负性情绪, 提高患者对治疗的依从性^[38]。对于其他不同作用机制的抗抑郁药物, 使用阿米替林、氯丙咪嗪和马普替林诱发癫痫发作的风险相对较高^[39]。有临床研究的数据显示, 马普替林、吗氯贝胺、高剂量三环类抗抑郁药 (>200 mg/d, 尤其是阿米替林和氯丙咪嗪) 以及高剂量安非他酮 (>450 mg/d) 与癫痫发作风险增加有关, 因此不推荐使用^[14, 40]。值得注意的是, 无论是 SSRIs 还是三环类抗抑郁药过量服用均可导致癫痫发作风险增高 (1% ~ 4% vs. 3% ~ 20%)^[41], 因此低起始剂量, 缓慢增量是有必要的。由于 SSRIs 具有更好的耐受性和安全性, 特别是在药物过量的情况下, 因此在 PWE 中, 推荐 SSRIs 作为治疗 PWE 抑郁症的一线药物, 其次是 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂

(Dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)^[33]。

传统的抗精神病药物与癫痫发作风险增加有关, 特别是在高剂量、快速加量和中枢神经系统紊乱的患者中^[11]。一项对有精神类疾病的非癫痫的住院患者的对照试验表明, 仅有氯氮平有显著增加癫痫发作风险^[42]且具有剂量依耐性^[43]。氯氮平有 30% 的风险会导致癫痫发作, 包括癫痫持续状态^[44], 若需使用氯氮平, 低起始剂量、缓慢加量和严格的临床监测是必要的。其他非典型抗精神病药物齐拉西酮、阿立哌唑、利培酮对癫痫发作的发生率无显著影响^[42], 被认为是最适合用于 PWE 的抗精神病药物^[33]。

治疗 PBSEs 的另一个挑战是 AEDs 和抗精神病类药物之间可能存在的药物相互作用, 这可能导致治疗疗效不佳或毒性反应。如第一代 AEDs (如 PB、CBZ 和 PHT) 可通过诱导 CYP 系统降低几乎所有抗精神病药和抗抑郁药物的血药浓度^[17]; 另一方面, 部分精神药物有抑制 AEDs 代谢的潜力, 增加了其毒性作用^[17]。

综上, 在治疗 AEDs 相关性 PBSEs 时, 加用抗精神病类药物应从小剂量开始, 并根据临床反应调整药物的剂量, 特别是当 AEDs 与抗精神病类药物具有相互作用时, 减量或停药都应谨慎小心, 以避免相关毒性作用。认知行为疗法、迷走神经刺激术治疗成人 PWE 的 PBSEs 的资料有限, 仍需进一步研究。

4 小结与展望

不同的 AEDs 对成人 PWE 的精神行为有着不同影响, 更好地了解 AEDs 相关的 PBSEs 可以为医生在选择 AEDs 时更好的权衡利弊, 从而提升患者对药物的依从性, 改善生活质量。在成人 PWE 中, 使用 LEV 和 ZNS 与其他 AEDs 相比引起 PBSEs 的风险更高, 且更有可能因 PBSEs 而停止或减少 AEDs 的剂量。LEV 和 ZNS 之间存在显著的交叉敏感性; 对于因 AEDs 相关性 PBSEs 不得不减量或停药的 PWE, 可以考虑使用 LTG、CBZ、OXC、GBP 和 VPA。抗精神病类药物在 PWE 中使用时应该警惕与 AEDs 之间的相互作用; 西酞普兰和舍曲林可作为 PWE 抑郁焦虑症状的一线治疗, 坦度螺酮治疗癫痫伴焦虑抑郁具有起效快的特点及较好的药物安全性。齐拉西酮、阿立哌唑、利培酮被认为是最适合用于 PWE 的抗精神病药物。AEDs 使用前 PBSEs 的评估、AEDs 的低起始剂量、缓慢增量,

AEDs 使用中 PBSEs 的监测可以减少 AEDs 相关的 PBSEs。关于 AEDs 引起成人 PWE 的 PBSEs 发生率, 机制、药物间的交叉敏感性、规范化的治疗措施等资料目前仍有限, 有待进一步研究。

参考文献

- Du Y, Lin J, Shen J, *et al.* Adverse drug reactions associated with six commonly used antiepileptic drugs in southern China from 2003 to 2015. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 7.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 24-31.
- Du YR, Lin JH, Mei PN, *et al.* Analysis of risk factors for antiepileptic drug-induced adverse psychotropic effects in Chinese outpatients with epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 37-42.
- Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(1): 105-110.
- Wood H. Epilepsy: psychiatric adverse effects of levetiracetam linked to genetic variation in dopamine signalling. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(10): 532.
- Jalihal V, Shankar R, Henley W, *et al.* Eslicarbazepine acetate as a replacement for levetiracetam in people with epilepsy developing behavioral adverse events. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 365-369.
- Rocamora R, Ley M, Molins A, *et al.* Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsy Behav*, 2018, 79: 87-92.
- Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, *et al.* Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(3): 426-430.
- Dussaule C, Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2018, 16(2): 181-188.
- Robertson MM, Trimble MR. Depressive illness in patients with epilepsy: a review. *Epilepsia*, 1983, 24(Suppl 2): S109-116.
- Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(2): 106-116.
- Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*, 2007, 30(7): 555-567.
- Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, *et al.* Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(3): 563-602.
- Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3): 175-188.
- Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 440-449.
- Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*, 2017, 71(Pt A): 73-78.
- Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(12): 44.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, *et al.* Cross-sensitivity of psychiatric and behavioral side effects with antiepileptic drug use. *Seizure*, 2018, 62: 38-42.
- Alfaro A, Asensio M, García-Escrivá A, *et al.* LAM study: effects of lacosamide on behaviour and quality of life in patients with epilepsy. *Neurologia*, 2019, 34(1): 1-6.
- Schmitz B, Dimova S, Zhang Y, *et al.* Tolerability and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy and concomitant psychiatric conditions: post hoc analysis of a prospective, randomized, double-blind trial. *Epilepsy Res*, 2020, 159: 106220.
- Zhu LN, Chen D, Xu D, *et al.* Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy: An indirect comparison. *Seizure*, 2017, 51: 121-132.
- White JR, Walczak TS, Marino SE, *et al.* Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology*, 2010, 75(6): 513-518.
- 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. *Epilepsia*, 2015, 56(3): 450-459.
- Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 1): 13-15.
- Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Neurol Clin*, 2009, 27(2): 429-443.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, *et al.* Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*, 2012, 72(2): 184-191.
- Kim HJ, Jeon JY, Kim HW, *et al.* Comparison between the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy and the Patient Health Questionnaire-9 in patients with epilepsy according to antiepileptic drug load. *Seizure*, 2020, 74: 14-19.
- Tong X, An D, Lan L, *et al.* Validation of the Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (C-NDDI-E) in West China. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 6-10.
- Fiest KM, Patten SB, Jetté N. Screening for depression and anxiety in epilepsy. *Neurol Clin*, 2016, 34(2): 351-361.
- Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, *et al.* Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*, 2007, 167(12): 1240-1245.
- Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, *et al.* Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(5): 659-663.
- Mula M, Hesdorffer DC, Trimble M, *et al.* The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1072-1076.
- Henning OJ, Nakken KO. Psychiatric comorbidity and use of psychotropic drugs in epilepsy patients. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2010, (190): 18-22.
- Hamid H, Kanner AM. Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 261-265.
- Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(3): 417-425.
- Specchio LM, Iudice A, Specchio N, *et al.* Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27(3): 133-136.
- 伍文清, 肖玉莲, 陈葵. 盐酸帕罗西汀治疗癫痫并发抑郁的临床研究. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(2): 169-171.
- 王颖, 孙美珍. 5-羟色胺1A受体激动剂枸橼酸坦度螺酮对癫痫



- 后抑郁与焦虑的疗效研究. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2014, 4(2): 12-15.
- 39 Michaelis R, Tang V, Wagner JL, *et al.* Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10: CD012081.
- 40 Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 147-153.
- 41 Judge BS, Rentmeester LL. Antidepressant overdose-induced seizures. *Psychiatr Clin North Am*, 2013, 36(2): 245-260.
- 42 Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, *et al.* Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(4): 345-354.
- 43 Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55(Suppl B): 153-156.
- 44 Cock HR. Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 76-82.

• 综述 •

癫痫的免疫性病因研究进展



赵腾, 林卫红

吉林大学第一医院 神经内科(长春 130021)

【摘要】 国际抗癫痫联盟(ILAE)于2017年提出了癫痫的六大病因,其中免疫性病因是目前研究的热点。系统性自身免疫性疾病、神经系统自身免疫性疾病、自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)与癫痫的关系均十分密切。其中,AE与癫痫的关系尤为复杂。从癫痫的概念及AE的特点出发,ILAE提出了“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性发作”及“自身免疫相关癫痫”这两个概念,可以更好地从发病机制及临床特点来认识AE与癫痫的关系,为后续的研究理清了思路。

【关键词】 癫痫;免疫性病因;继发于自身免疫性脑炎的急性症状性发作;自身免疫相关癫痫

自身免疫性疾病是因机体自身免疫耐受机制异常,导致自身组织器官受到自身免疫系统损伤的一类疾病,包括系统性自身免疫性疾病及神经系统自身免疫性疾病。这些自身免疫性疾病往往累及多个系统或神经系统多个部位,因此临床症状多样。癫痫是其中一种常见的临床表现。近年来,随着越来越多的抗神经元抗体的发现,自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)和自身免疫性癫痫成为癫痫领域研究的热点。自身免疫性病因已经成为癫痫的一大类独立危险因素^[1]。因此,文章通过复习相关文献,对癫痫的免疫性病因作一综述。

1 系统性自身免疫性疾病相关癫痫

在针对12种最常见的自身免疫性疾病与癫痫相关性的一项调查研究显示,自身免疫性疾病人群合并癫痫的患病率为17.5%,为普通人群的5~9倍。其中抗心磷脂抗综合征和系统性红斑狼疮合并癫痫的风险最高^[2]。另一项Meta分析显示,系统性自身免疫性疾病患者癫痫的风险增加了近3倍^[3]。但这些自身免疫性疾病导致癫痫的具体机制尚不明确,可能与一些非特异性细胞因子等介导的炎症反应有关,也可能与各种特异性抗体介导的抗原抗体反应有关^[4]。

1.1 抗磷脂抗体综合征与癫痫

抗磷脂抗体综合征(Antiphospholipid Syndrome, APS)是一组由抗磷脂抗体介导的自身免疫性疾病,临床主要表现为动静脉血栓形成、血

小板减少及习惯性流产。APS常常合并颅内静脉窦血栓、脑梗死等颅内动脉静脉血栓形成性疾病。这些疾病可能会因大脑皮层水肿、出血、血脑屏障破坏等原因而导致癫痫发作。除此之外,另有研究显示,在一组无APS的癫痫患者中,抗磷脂抗体的阳性率达到了44%^[5]。单纯抗磷脂抗体可能会与神经元的细胞膜磷脂结合,引起抗原抗体反应,在脑组织形成致痫灶。另外,抗磷脂抗体还可影响小胶质细胞的K⁺通道及γ-氨基丁酸(GABA)受体,从而导致癫痫发作^[5]。可见,抗磷脂抗体与癫痫密切相关,其作为病因导致癫痫的机制较多,需要临床进行筛查。

1.2 系统性红斑狼疮与癫痫

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种由多种自身抗体介导,累及多系统、多脏器的自身免疫性疾病。癫痫发作是SLE常见的临床症状。有研究显示,SLE患者中,7%~40%的患者可表现为癫痫发作^[4]。近期一项针对5000例SLE患者和超过25000名对照者的横断面研究显示,SLE组癫痫发作的风险要高出对照组4.7倍^[6]。一项回顾性队列研究也报道,SLE与可使癫痫风险增加5.6倍^[7]。SLE引起癫痫主要与狼疮性脑病有关^[8]。其具体机制较复杂,近年研究显示,狼疮性脑病可能与血脑屏障破坏^[9],多灶性微梗死、微出血,抗核糖体P抗体、抗磷脂抗体和抗神经元抗体介导的脑损伤,多种细胞因子和趋化因子介导的炎症反应,小胶质细胞激活^[10],通过N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)亚硝基化诱导神经元死亡等多种机制的联合作用有关^[11,12]。而上述这些改变均可能影响神经元电位、离子通道、神经网络、神经递质及突触,从而诱发癫痫发作,而遗留的脑损伤

DOI: 10.7507/2096-0247.20200085

基金项目:吉林省科技厅国际合作项目(20180414059G H)

通信作者:林卫红, Email: linweihong321@126.com



及慢性炎性病灶则可能形成永久的致痫灶。

1.3 桥本脑病与癫痫

桥本脑病 (Hashimoto's encephalopathy, HE), 又称自身免疫性甲状腺炎相关的糖皮质激素敏感性脑病 (SREAT), 是与桥本甲状腺炎相关的以脑病为主要表现的疾病, 临床可表现为癫痫发作、肌阵挛、共济失调、精神障碍等。血中抗甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab) 及抗过氧化物酶抗体 (TPO-Ab) 阳性是桥本甲状腺炎的诊断依据, 但这两个抗体阳性的桥本甲状腺炎患者仅 10% 出现 HE。而另外一个更特异的抗体抗 α -烯醇化酶中氨基末端抗体 (抗 NAE) 逐渐引起人们的重视, 有研究显示 65% 的 HE 患者血清中抗 NAE 抗体阳性^[13]。 α -烯醇化酶高度表达于脑血管内皮和甲状腺, 因此, 由抗 NAE 介导的脑血管和甲状腺的交叉抗原抗体反应在 HE 发病中可能起到关键作用。对 HE 的病理报道显示, 在脑内动、静脉壁及小血管周围可见大量淋巴细胞浸润, 以 T 淋巴细胞为主^[14]。这些都说明 HE 发病机制与自身免疫反应介导的中枢神经系统血管炎关系密切。这也是目前比较公认的 HE 发病机制。而有研究显示, 超过 2/3 的 HE 患者会出现癫痫发作^[15], 可能与免疫性脑血管炎及淋巴细胞过度浸润产生的脑水肿及神经元凋亡有关^[16]。

1.4 类风湿性关节炎与癫痫

类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是自身免疫性关节炎最常见的形式, 表现为累及关节和滑膜的慢性炎症性疾病。以人群为基础的研究报道称, 与对照组相比, RA 患者的癫痫风险增加^[17]。最近的一项以人群为基础的研究报道发现, 母亲暴露于 RA 会增加儿童早期或晚期癫痫的风险^[18]。RA 导致癫痫可能与血管炎、中枢神经系统感染、甲氨蝶呤和磺胺嘧啶的使用有关^[19, 20]。

2 神经系统自身免疫性疾病与癫痫

除 AE 及自身免疫性癫痫外, 神经系统自身免疫性疾病还包括重症肌无力 (Myasthenia gravis, MG)、多发性硬化 (Multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎 (Neuromyelitis optica, NMO)、吉兰-巴雷综合征谱系疾病等。MG 的特征是肌无力, 活化的抗体直接针对神经肌肉接头的乙酰胆碱受体。MG 与癫痫发作之间的关系仍有争议。一项队列研究报道, 约 3% 的 MG 患者患有癫痫^[21]。一项基于人群的研究表明, MG 组的癫痫风险是对照组的 4.9 倍^[17]。MG 导致的癫痫被认为与高水平细胞因子有关^[22]。MS 的病理改变为免疫介导的髓鞘破坏, 并伴有轴

突变性和星形胶质细胞增生。早在 1952 年就有报道称 MS 患者癫痫发作的发生^[23]。研究显示, 达 2% 的病例在诊断为 MS 后的 10 年内会出现癫痫, 年轻个体和疾病活动度较高的人群患癫痫的风险较高^[24, 25]。MS 引起的癫痫主要与其影响大脑皮质有关。有研究显示, MS 患者中癫痫发作可能与皮质变薄有关, 尤其在颞叶、岛叶皮质和扣带回^[26]。还有证据表明, MS 病变中多种细胞因子的表达增强, 可能导致癫痫发作^[27]。NMO 是一种主要累及视神经及脊髓的自身免疫性中枢神经系统疾病。抗水通道蛋白 4 (anti-AQP4) 抗体与此病有关。研究表明, 癫痫在 NMO 中可能比在 MS 中更常见^[28]。另有动物实验表明, AQP4 功能障碍降低癫痫发作阈值^[29]。更多的机制尚需进一步研究。

3 继发于自身免疫性脑炎的急性症状性发作

AE 是中枢神经系统蛋白被自身免疫系统识别而产生自身免疫反应进而导致免疫系统对自身正常的神经组织发起特异性的抗原抗体反应而导致的一大类中枢神经系统疾病, 以认知功能障碍、精神异常、癫痫发作、意识障碍等为主要临床表现, 约占所有脑炎患者的 40%^[30]。德国一项回顾性临床研究显示, 在入院后被诊断为 AE 的 50 例患者中, 入院初期被诊断为疑似脑炎仅有 16 例 (32.0%), 其中 9 例 (18.0%) 被怀疑有传染性脑炎, 7 例 (14.0%) 被怀疑 AE; 其余 34 例患者被诊断为其他疾病而非脑炎, 如癫痫、精神疾病、短暂性脑缺血发作、痴呆、脑膜炎和小脑炎等。以上回顾性分析表明, AE 的临床症状谱较广, 需与其它疾病相鉴别, 容易漏诊^[31]。近年来, 越来越多的神经元相关抗体被发现, 让人们逐渐认识了 AE 的临床特点和分类。目前, AE 的诊断需要结合临床表现、头部核磁共振成像 (MRI)、脑电图 (EEG)、脑脊液及血清特异性抗体检测。其中, 特异性抗体检测对诊断至关重要^[32]。根据抗原在中枢神经系统细胞的定位, 将与 AE 相关的抗体分为 3 种, 分别为: ① 抗细胞内、细胞质或核内抗体, 如肿瘤神经蛋白抗体 (Onconeural protein antibodies) Hu、Yo、Ri、Ma1/2、Tr、CRMP5 等; ② 抗细胞内突触位点抗体, 如 Amphiphysin、GAD65; ③ 抗细胞表面或膜结合抗体, 如 NMDAR、AMPA、LG11、CASPR2、GABA_BR、GABA_AR、mGluR1、GlyR、VGCC 等。不同种类抗体引起的 AE 对治疗、分子发病机制、抗体检测方法以及预后的反应各不相同^[33]。

目前临床常见的 AE, 如抗 NMDAR 脑炎、抗



富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(LGI1)抗体相关脑炎等,主要以抗神经元表面抗体为致病因子,其抗体本身具有致病性。这种AE出现的癫痫发作往往是短期的,随着免疫治疗的介入,血液和脑脊液中自身抗体被清除,癫痫发作往往可以消失。仅少数患者由于出现脑结构性损害,在体内抗体清除后仍出现非诱发性癫痫发作,演变为癫痫。流行病学研究显示,这种由AE最终转变为癫痫的比例极小^[34]。因此,对绝大部分AE患者来说,尽管癫痫发作有时需要数周至数月才能缓解,且由于复发等原因,甚至有报道最长达27个月癫痫发作才完全缓解^[34]。但这种非持续性的诱发性癫痫发作具有可逆性,不具备慢性疾病的特点,因此也不能诊断为癫痫^[35]。目前,国际抗癫痫联盟(ILAE)将这种癫痫发作定义为“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性发作”^[36]。下面将根据不同种类的AE分别进行论述。

3.1 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎与癫痫发作

抗NMDAR脑炎是目前最常见的一种AE,最早发现于伴有畸胎瘤的年轻女性患者中。研究显示,约70%的抗NMDAR脑炎患者会出现癫痫发作,可表现为各种形式的癫痫发作。而抗NMDAR脑炎成为目前难治性癫痫中最常见的病因^[37]。NMDA受体是一种配体门控性钙通道,在中枢神经系统广泛表达,其中边缘系统分布较多。通过不同亚基与谷氨酸及甘氨酸这两个配体同时结合,参与调节兴奋性突触传递。当外周存在畸胎瘤等肿瘤导致NMDAR在中枢神经系统外异位表达时,或因外周病毒感染导致NMDAR分子模拟存在时,即可使NMDA受体的免疫耐受被打破,从而使血及脑脊液中出现抗NMDAR抗体。这些抗体的存在就会因发生抗原抗体反应,导致突触部位NMDA受体经过蛋白酶体依赖性途径或者内化作用而使数量减少,影响钙离子内流,使兴奋性突触后电位(EPSP)改变,导致癫痫发作。同时,由于也降低了突触可塑性,因此患者还会出现明显的认知功能障碍^[38,39]。鉴于以上病因及发病机制,去除肿瘤或病毒等诱因,同时给予人免疫球蛋白、糖皮质激素等免疫治疗效果显著,明显优于单独应用抗癫痫药物(AEDs)治疗。

3.2 抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体相关脑炎、抗接触蛋白相关蛋白-2抗体相关脑炎与癫痫发作

抗LGI1抗体相关脑炎是一种由LGI1抗体介导并且与神经元细胞膜表面蛋白相关的AE。临床除表现为认知障碍、癫痫发作及精神功能异常等边缘叶脑炎的症状外,还表现为特征性的面-臂肌张力

障碍(FBDS)及低钠血症。癫痫发作往往是抗LGI1抗体相关脑炎的首发症状,发生率达82%,癫痫发作以颞叶癫痫发作为主,40%的患者会出现肌阵挛发作^[40]。抗接触蛋白相关蛋白-2(Contactin associated protein 2, CASPR2)抗体相关脑炎临床发病率较低,其病变可累及大脑、小脑、神经肌肉接头、周围神经等,表现为大脑症状(认知功能减退、癫痫等)、小脑症状、外周神经高兴奋性、自主神经症状、失眠、神经性疼痛和体重减轻七大症状。CASPR2抗体相关脑炎较为特异的症状为外周神经高兴奋性,构成了Morvan综合征和神经性肌强直的一部分症状^[41]。

作为钾离子通道复合体(Voltage-gated potassium channel, VGKC)的调节蛋白,LGI1和CASPR2在参与调节VGKC的功能方面起到至关重要的作用。LGI1蛋白位于突触间隙内,通过与突触表面蛋白ADAM-22结合,形成膜表面蛋白复合体,而后再与VGKC结合调节其功能。LGI1抗体与LGI1蛋白结合影响其正常功能,从而使钾离子通道激活并快速关闭,使得钙离子内流相对增加,突触前膜去极化,兴奋性突触后电位增加,导致了癫痫发作^[42]。面-臂肌张力障碍样发作(FBDS)则被认为与皮层和皮层下存在的额叶-颞叶-基底节脑网络环路破坏有关^[43]。CASPR2可在中枢及外周神经的轴突上表达。它可以与接触蛋白2结合形成跨膜轴突复合物,该复合物可通过突触后致密蛋白95(PSD-95)调控钾离子通道。抗CASPR2抗体可抑制CASPR2与接触蛋白-2的结合,从而影响脑及周围神经轴突上的钾离子通道,从而影响静息电位的稳定,导致癫痫。而周围神经则出现高兴奋性,导致肌束颤动和痛性痉挛^[44]。

3.3 抗γ-氨基丁酸A/B受体相关脑炎与癫痫发作

抗γ-氨基丁酸A型受体(γ-aminobutyric acid type A receptor, GABA_AR)相关脑炎是2014年才被首次报道的一种罕见的AE,目前全世界报道不足百例。其临床主要表现为癫痫、认知功能障碍、行为异常、意识障碍、不自动运动等^[45]。而癫痫是该类型AE最为突出的症状。有研究显示,近88%的抗GABA_AR相关脑炎患者会出现癫痫发作,发作形式各种各样,其中42%会出现癫痫持续状态。另外,GABA_AR相关脑炎近半数合并肿瘤,其中胸腺瘤最常见^[46]。GABA_AR是广泛分布于中枢神经系统的一种抑制性离子通道受体,与其配体GABA结合后,可导致氯离子通道开放,使氯离子内流,产生抑制性突触后电位(IPSP),参与快速抑制性突触信

号的传递。当因肿瘤或病毒感染导致抗 GABA_AR 抗体产生时,一方面可以抑制 GABA_AR 的功能,另一方面还可以使其数量减少,最终使神经元抑制性突触信号减少,导致癫痫发生^[45]。

抗 γ -氨基丁酸 B 型受体 (γ -aminobutyric acid type B receptor, GABA_BR) 相关脑炎是另外一种少见的 AE,于 2010 年首次报道。目前全世界共报道该类型病例 170 余例,其中半数以上为中国报道^[47]。Meta 分析显示,84% 的 GABA_BR 患者以癫痫起病,其中 9.6% 的患者表现为癫痫持续状态。50% 左右的患者会合并肿瘤,其中最常见的是小细胞肺癌^[47]。GABA_BR 是一种代谢型 G 蛋白偶联受体,主要分布于丘脑、海马和小脑。该受体被激活后通过 G 蛋白偶联促进钾内流,但同时抑制钙通道,产生缓慢的抑制信号。当 GABA_BR 抗体产生后,会导致抑制性信号减弱,导致癫痫发作。而进一步导致的 GABA_BR 数量减少,会引起癫痫持续状态^[45]。

3.4 抗 AMPA 受体相关脑炎与癫痫发作

抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体 (Antia-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazoli-propionic acid receptor, AMPAR) 相关脑炎也是一种少见的 AE。由于 AMPA 受体除分布在边缘系统外,还分布在皮层、壳核、小脑、脑干、脊髓等,因此临床除表现为边缘叶脑炎的症状外,还会出现头晕、行走不稳、双下肢截瘫等。可出现快速进展的脑萎缩,头部 MRI 可见双侧额叶“皮质绸带征”,需要与朊蛋白病相鉴别。有研究显示,约 70% 的 AMPAR 抗体相关脑炎合并肿瘤,以肺癌、乳腺癌及胸腺瘤最为常见。30% 的患者会出现癫痫发作^[48]。AMPA 受体是一种离子型谷氨酸受体,海马中分布较多,是由 4 个亚基组成的四聚体。对钠离子、钾离子、钙离子均有一定的通透性,介导突触的信号传递。当抗 AMPA 受体抗体产生时,会导致 AMPA 受体因内化而致神经元表面数量减少,同时抑制性突触的作用代偿性减弱,使神经元内在兴奋性增高,导致癫痫。另有研究显示,一些抑制性中间神经元 AMPA 受体的减少,可引起大脑对兴奋性神经元正反馈的抑制作用减弱,从而导致癫痫发作^[49]。

4 自身免疫相关癫痫

对于极少数恢复期和后遗症期的 AE 患者来说,虽然体内已无相关抗体的作用,精神症状、锥体外系功能障碍等急性期症状也已消失,但由于出现了脑结构损害,最终演变为癫痫。此演变的潜伏

期尚不确定,但有学者建议对 AE 至少随访 1 年,观察是否最终演变为癫痫^[35]。针对此种癫痫,国际抗癫痫联盟 (ILAE) 又提出了“自身免疫相关癫痫”这一概念^[36]。其实,自身免疫相关癫痫的提出还有更深的意义。从广义上讲,系统性自身免疫性疾病相关的癫痫及 AE 演变成的癫痫都应属于自身免疫相关癫痫的范畴。但狭义上,自身免疫相关癫痫主要是指一类特殊类型的由免疫介导的自身免疫性脑病,它们往往容易合并脑结构性改变,其引起的癫痫发作极易演变为慢性,且对免疫治疗及抗癫痫药物反应不佳。这就是以抗神经元细胞内抗体为标志的一类疾病,如肿瘤神经抗体 (Hu、Yo、Ri、Ma1/2、Tr、CRMP5) 及 GAD65 介导的癫痫和 Rasmussen 脑炎等^[36]。因此,虽然同为 AE 相关癫痫,但有越来越多的证据表明,应将“自身免疫相关癫痫”进行单独分类。以下将对特殊抗体或综合征相关的自身免疫相关癫痫分别进行论述。

4.1 抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体相关癫痫

抗谷氨酸脱羧酶 65 (Anti-glutamate decarboxylase 65, GAD65) 抗体是神经元细胞内抗体的一种,其引起的脑炎是一种少见的 AE。谷氨酸脱羧酶 (GAD) 可以将兴奋性神经递质谷氨酸催化为抑制性神经递质 GABA。抗 GAD 抗体早在 1990 年即被发现,人们发现与抗 GAD 抗体相关的疾病众多,多个系统均可受累,包括 I 型糖尿病、艾迪生病、Graves 眼病、桥本甲状腺炎、RA 等。神经系统疾病包括僵人综合征、小脑性共济失调、脑干症状、周围神经疾病、自主神经疾病以及 AE 等^[50]。GAD 分为 GAD65 和 GAD67 两种亚型,其中 GAD65 主要分布在海马等边缘系统。因此,抗 GAD65 抗体与边缘叶性 AE 密切相关。抗 GAD65 抗体相关脑炎约 25% 的患者合并肿瘤,主要是胸腺瘤和小细胞肺癌。临床主要表现为难治性癫痫,以新发性难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE) 常见,晚期可有认知功能障碍,但精神症状和自主神经症状较少^[50]。另一项针对颞叶癫痫和脑脊液抗 GAD65 抗体阳性的临床研究显示,大部分此类患者会演变为进行性认知障碍和难治性癫痫,而这些后遗症状与早期是否合并其它边缘系统症状无关^[51]。这也说明抗 GAD65 抗体引起的癫痫与常见 AE 引起的癫痫发作及少数遗留的癫痫可能存在不同的机制,并非同一类疾病。

抗 GAD65 血清抗体滴度与其发病部位和程度相关。如在 I 型糖尿病患者中其血清抗体值常低于 20 nmol/L,而出现 AE 时,其血清抗体值可能超过

100 nmol/L。在一项针对 112 例成人不明原因局灶性癫痫患者的研究中, 5.4% 呈现 GAD65 抗体滴度高 (>1000 U/mL)^[52]。通常, GAD65 抗体患者(血清滴度>20 nmol/L 或脑脊液检测)与癫痫的难治性疗程有关。虽然抗体滴度决定了合并疾病的种类, 该疾病的难治性被认为是继发于 T 细胞介导的细胞毒性, 而并非直接的抗体介导的发病机制, 抗 GAD65 抗体可能仅仅是一种特异性标志物^[53]。

4.2 抗神经元细胞内抗体相关癫痫

抗神经元细胞内抗体包括抗胞质或核内抗体, 如 Hu、Yo、Ri、Ma1/2、Tr、CRMP5 等。这些为传统常见的神经系统副肿瘤综合征的标志物。这些抗体阳性患者中, 最常引起癫痫的是抗 Hu 抗体、抗 Ma2 抗体以及抗脑衰蛋白反应媒介蛋白 5 (Collapsin response mediator protein 5, CRMP5) 抗体, 发作类型各异, 以局灶性癫痫、难治性局灶性癫痫持续状态为常见发作类型^[54]。抗 Hu 抗体又称抗神经元核 I 型 (NNA-1) 抗体, 该抗体阳性的患者除出现边缘叶脑炎的症状外, 还可出现脑干脑炎及感觉神经病变, 常合并的肿瘤为小细胞肺癌及膀胱癌。Ma2 抗体又称副肿瘤抗原 ma2 抗体, 除出现边缘叶脑炎的症状外, 白天过度睡眠、发作性睡病、猝倒发作、REM 睡眠异常、进食过量、脑脊液食欲素-1 浓度降低以及下丘脑-垂体功能紊乱等, 临床常合并睾丸癌、乳腺癌、睾丸畸胎瘤。抗 CRMP5 抗体阳性的患者除出现癫痫外, 还可表现为共济失调、舞蹈病、认知功能障碍、周围神经病、视神经炎等, 常合并的肿瘤为淋巴瘤、肺癌、胸腺瘤等^[55]。该类抗体并不致病, 仅为一种特异性标志物, 而其发病机制是由于细胞毒性 T 细胞介导的细胞免疫导致神经元死亡。因此, 这一类疾病往往合并明显的脑结构改变, 如 HS、海马萎缩、多灶性皮质细胞脱落伴有胶质增生等^[56]。

4.3 Rasmussen 脑炎与癫痫

Rasmussen 脑炎是一种多发生于儿童时期的慢性进行性加重的神经功能障碍性疾病, 以炎症局限于一侧大脑半球, 顽固性癫痫, 认知功能进行性受损为特征。该病的平均发病年龄为 6 岁, 大体分为前驱期、急性期和后遗症期。前驱期癫痫发作频率较低, 可有轻偏瘫。急性期可出现频繁的癫痫发作, 癫痫发作形式多样, 其中一半以上的患者会出现局灶性癫痫持续状态。后遗症期可遗留永久性神经功能缺损, 由于一侧大脑半球萎缩, 绝大多数仍有频繁癫痫发作^[56]。Rasmussen 脑炎的病因和发病机制较复杂, 结合近年研究结果综合分析, 认为

其发病主要与免疫反应相关。起初, 部分抗体如抗谷氨酸受体 3 (Glutamate receptor3, GluR3) 抗体及如 α 7nACh 受体抗体等在少数 Rasmussen 脑炎中被发现, 但没有一种固定的抗体在大多数病例中出现。因此, Rasmussen 脑炎可能并非由体液免疫介导, 而与细胞免疫有关^[57]。最近研究表明, 外周 CD8⁺T 淋巴细胞增殖与 Rasmussen 脑炎的严重性密切相关。细胞毒性 T 淋巴细胞释放的颗粒酶 B 细胞可导致神经元凋亡。颗粒酶 B 细胞可附着于神经元和星形胶质细胞, 并使其趋向于淋巴细胞膜。神经元和星形胶质细胞受到细胞毒性 T 细胞的攻击, 导致神经元及星形胶质细胞丢失, 小胶质细胞激活, 从而使神经环路完整性破坏, 神经网络兴奋性增高, 诱导癫痫发作^[58]。

可见, 自身免疫相关癫痫多为 T 淋巴细胞介导的自身免疫因素所致的癫痫, 病理多伴有脑结构性改变, 癫痫症状多较持续, 免疫治疗及 AEDs 效果不佳, 预后不良。

4.4 小结与展望

目前, 癫痫的免疫性病因研究正如火如荼地进行。越来越多新的抗体被发现, 新的发病机制不断被提出。传统意义上的自身免疫性癫痫面临概念上的颠覆, 新的、更科学的概念及分类纷纷被提出。其中, “继发于自身免疫性脑炎的急性症状性发作”与“自身免疫相关癫痫”的提出具有深远的意义, 可以让我们很好地认识 AE 和自身免疫性癫痫的关系。这也必将指导我们对免疫性病因相关癫痫进行更深入、更科学的研究。

参考文献

- 1 Levite M. Autoimmune epilepsy. *Nat Immunol*, 2002, 3(6): 500.
- 2 Ong MS, Kohane IS, Cai T, *et al*. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5): 569-574.
- 3 Man Amanat, Roland D Thijs, Mona Salehi, *et al*. Seizures as a clinical manifestation in somatic autoimmune disorders. *Seizure*, 2019, 64: 59-64.
- 4 Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. *Epilepsy Curr*, 2013, 13(2): 62-68.
- 5 Eriksson K, Peltola J, Keranen T, *et al*. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: A controlled study of 50 cases. *Epilepsy Res*, 2001, 46(2): 129-137.
- 6 Watad A, Tiosano S, Bragazzi NL, *et al*. Epilepsy among systemic lupus erythematosus patients: insights from a large database analysis. *Neuroepidemiology*, 2018, 50(1-2): 1-6.
- 7 Chan PC, Yu CH, Yeh KW, *et al*. Comorbidities of pediatric systemic lupus erythematosus: a 6-year nationwide population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49(2): 257-263.
- 8 Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE.

- Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(6): 338-347.
- 9 Duarte-Delgado NP, Vasquez G, Ortiz-Reyes B L. Blood-brain barrier disruption and neuroinflammation as pathophysiological mechanisms of the diffuse manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(4): 426-432.
 - 10 Bialas AR, Presuney J, Das A, *et al*. Microglia-dependent synapse loss in type I interferon -mediated lupus. *Nature*, 2017, 5(7659): 539-543.
 - 11 Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10): 579-596.
 - 12 Zardi EM, Giorgi C, Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Postgrad Med*, 2018, 130(6): 536-547.
 - 13 Yoneda M, Fujii A, Ito A, *et al*. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *Journal of Neuroimmunology*, 2007, 185(1): 195-200.
 - 14 Graham BR, Shiff N, Nour M, *et al*. Hashimoto Encephalopathy presenting with stroke-like episodes in an adolescent female: a case report and literature review. *Pediatr Neurol*, 2016, 59: 62-70.
 - 15 Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, *et al*. Hashimoto's encephalopathy: a rare proteiform disorder. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(5): 466-476.
 - 16 Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of hashimoto's thyroiditis: Further developments in our understanding. *Hormone and Metabolic Research*, 2015, 47(10): 702-710.
 - 17 Ong MS, Kohane IS, Cai T, *et al*. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5): 569-574.
 - 18 Rom AL, Wu CS, Olsen J, *et al*. Parental rheumatoid arthritis and childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Neurology*, 2016, 87(12): 2510-2516.
 - 19 Loya-de la Cerda DG, Avilés-Solís JC, Delgado-Montemayor MJ, *et al*. Isolated rheumatoid arthritis-associated cerebral vasculitis: a diagnostic challenge. *Joint Bone Spine*, 2013, 80: 88-90.
 - 20 Bourgeois P, Rivest J, Bocti C. Rheumatoid meningitis presenting with stroke-like episodes. *Neurology*, 2014, 82(17): 1564-1565.
 - 21 Lorenzoni PJ, Ducci RD, Tensini TS, *et al*. Treatment of epilepsy in patients with myasthenia gravis: Is really harder than it looks? *J Clin Neurosci*, 2017, 44: 353-356.
 - 22 Uzawa A, Kawaguchi N, Himuro K, *et al*. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 232-237.
 - 23 Williams GH, Nosik WA, Hunter JA. Convulsions as manifestation of multiple sclerosis. *JAMA*, 1952, 150(10): 990-992.
 - 24 Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, *et al*. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Neurol Sci*, 2017, 38: 399-406.
 - 25 Benjaminsen E, Myhr KM, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure*, 2017, 52: 131-135.
 - 26 Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A, *et al*. Epilepsy in multiple sclerosis: the role of temporal lobe damage. *Mult Scler*, 2017, 23: 473-482.
 - 27 Vincent A, Crino PB. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 12-17.
 - 28 Nakano H, Tanaka M, Kinoshita M, *et al*. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epilepsy Res*, 2013, 104: 175-180.
 - 29 Hubbard JA, Szu JI, Binder DK. The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease. *Brain Res Bull*, 2018, 136(1): 118-129.
 - 30 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, *et al*. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
 - 31 Annette Baumgartner, Sebastian Rauer, Tilman Hottenrott. Admission diagnoses of patients later diagnosed with autoimmune encephalitis. *Journal of Neurology*, 2019, 266(1): 124-132.
 - 32 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
 - 33 Keiko Tanaka, Meiko Kawamura, Kenji Sakimura, *et al*. Significance of autoantibodies in autoimmune encephalitis in relation to antigen localization: an outline of frequently reported autoantibodies with a non-systematic review. *Int. J Mol Sci*, 2020, 21: 4941.
 - 34 de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, *et al*. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*, 2019, 92(19): e2185-2196.
 - 35 Geis C, Planagumà J, Carreño M, *et al*. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 926-940.
 - 36 Claude Steriade, Jeffrey Britton, Russell C. Dale, *et al* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
 - 37 Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, *et al*. New-onsetrefractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*, 2015, 85(18): 1604-1613.
 - 38 Fedele L, Newcombe J, Topf M, *et al*. Disease-associated missense mutations in GluN2B subunit alter NMDA receptor ligand binding and ion channel properties. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 957.
 - 39 Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, *et al*. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical features and basic mechanisms. *Adv Pharmacol*, 2018, 82(2): 235-260.
 - 40 Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, *et al*. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 776-785.
 - 41 van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, *et al*. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*, 2016, 87(5): 521-528.
 - 42 Seagar M, Russier M, Caillard O, *et al*. LGI1 tunes intrinsic excitability by regulating the density of axonal Kv1 channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(29): 7719-7724.
 - 43 Iyer RS, Ramakrishnan TCR, Karunakaran, *et al*. Faciobrachial dystonic seizures result from fronto-temporo-basal ganglial network involvement. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2017, 8(1): 47-50.
 - 44 Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 40-51.
 - 45 Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, *et al*. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A

- receptor: a case series, characterization of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 276-286.
- 46 Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, *et al.* Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020.
- 47 Mckay JH, Dimberg EL, Lopez CA. A systematic review of gamma-aminobutyric acid receptor type B autoimmunity. *Neurol Neurochir Pol*, 2019, 53(1): 1-7.
- 48 Osvaldo Laurido-Soto, Matthew R Brier, Laura E Simon, *et al.* Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *Journal of Neurology*, 2019, 266(2): 450-460.
- 49 Adotevi NK, Leitch B. Synaptic changes in AMPA receptor subunit expression in cortical parvalbumin interneurons in the stargazer model of absence epilepsy. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 434.
- 50 Tohid H. Anti glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes. *Neurosci*, 2016, 21(3): 215-222.
- 51 Bastien Joubert, Aude Belbezier, Julie Haesebaert, *et al.* Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *Journal of Neurology*, 2020, 267(7): 2083-2089.
- 52 Lilleker, J. B., V. Biswas, and R. Mohanraj. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*, 2014, 23(8): 598-602.
- 53 Khalil S. Husari1, Divyanshu Dubey. Autoimmune Epilepsy Neurotherapeutics, 2019, 16(3): 685-702.
- 54 余年, 狄晴. 正确认识自身免疫性癫痫与自身免疫性脑炎的关系. *中华神经科杂志*, 2020, 53(2): 152-156.
- 55 Dash D, Pandey S. Movement disorders associated with neuronal antibodies. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(2): 106-117.
- 56 CG Bien, T Granata, C Antozzi, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of rasmussen encephalitis: a european consensus statement. *Brain*, 2005, 128(3): 54.
- 57 Marianna Spatola, Josep Dalmau. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Current Opinion in Neurology*, 2017, 30(1): 104-106.
- 58 Tilman Schneider-Hohendorf, Hema Mohan, Christian G Bien, *et al.* CD8⁺ T cell pathogenicity in Rasmussen encephalitis elucidated by large-scale T-cell receptor sequencing. *Nature Communications*, 2016, 7(1): 153.

儿童失神癫痫的认知功能损害研究进展



孙玉蕾, 王小姗

南京医科大学附属脑科医院 神经内科(南京 210029)

【摘要】 儿童失神癫痫 (Childhood absence epilepsy, CAE) 是一种常见的儿童癫痫综合征, 既往被视为良性癫痫, 预后较好。然而, 研究发现 CAE 患儿有认知和行为障碍等方面的表现, 影响学习和社会适应能力。患儿的长期预后情况并不乐观, 需引起关注与重视。文章对既往 CAE 认知功能方面的研究作一综述, 讨论受损的认知领域, 以及主要影响因素, 期待早期评估和干预, 以提高患儿的生活质量。

【关键词】 儿童失神癫痫; 认知功能损害; 早期干预; 改善预后

儿童失神癫痫 (Childhood absence epilepsy, CAE) 是一种常见的儿童癫痫综合征, 多见于 4~10 岁儿童, 以短暂的意识缺失与 3~4 Hz 的棘慢波 (Spike-and-wave discharges, SWDs) 放电为特征, 长期以来被视为良性癫痫, 大多数患儿经过积极地治疗能够获得较好的预后^[1]。但越来越多的研究表明, 频繁的发作对儿童的认知功能有一定程度的损害^[2], 长期随访研究发现 CAE 患儿即使治愈后在相关认知功能评估方面仍低于正常儿童^[3]。认知功能是指人脑接受外界信息, 进行加工整合, 进而获取知识并运用的能力, 它包括记忆力、语言功能、视空间、执行力、计算力、注意力和理解力等, 其中一项或几项功能受损可视为认知功能受到损害。在 CAE 发作时, 短暂的意识缺损可能不仅仅是一过性的大脑功能异常, 也潜在地损伤了大脑部分结构, 对大脑功能造成了慢性、长期的损害, 影响了认知功能。文章将对 CAE 的认知功能损害研究进行讨论分析。

1 认知功能损害及受损领域

既往大量神经心理学研究结果表明, CAE 患儿的认知功能受到损害, 与正常对照组相比, 患儿组的平均智商低于对照组的儿童, 但总体上处于正常范围^[4]。患儿在视空间、注意力、语言记忆、执行功能和运动功能等认知方面表现较对照组更差, 其中注意力缺陷, 执行能力较差最为常见^[4]。甚至有研究显示, CAE 患儿在社会适应与行为能力等方面存

在障碍, 情感和社会认知受损, 学习成绩和学业表现不佳, 存在长期的不良预后^[5]。除此之外, CAE 患儿与其他癫痫类型的患儿比较, 认知行为表现也存在差异。研究发现, 失神癫痫对认知功能的损害更为突出, 如: 与全面性强直阵挛发作的患儿相比, CAE 患儿在精细运动流畅性任务中的表现更差^[6]。综上, CAE 患儿的大脑部分功能可能受损, 损害了正常的认知功能, 患儿会有一定程度的智商下降, 但一般都在正常范围内, 表现为智能明显减退的并不多见, 大多患儿出现较多的是注意力、执行力和社会适应能力等方面的障碍。

2 认知功能损害与大脑功能的关系

大脑是调节人体功能的器官, 也是意识、精神、语言、学习、记忆和智能等高级神经活动的物质基础。脑中相关结构互相连接、联系, 构成了一个网络系统, 该系统调控着人体的正常认知, 使之对周围事物及自身有意识、觉醒和反应等^[7]。该系统由大多数皮层及皮层下区域组成, 包括内侧额叶、前后扣带回、中央顶叶、外侧额叶、眶额叶、外侧颞顶叶连接区域和丘脑等^[8]。神经功能影像学研究从实际病灶定位与结构异常的层面证实了 CAE 患儿大脑认知功能受损, 其中大多数文献结果表明额叶与正常的认知行为能力关系较大, 额叶区域的信号异常或结构异常通常表现为智商、注意力、信息决策, 行为执行等能力的缺陷^[9]。完整的额叶结构对于执行能力的成功施行尤为重要, 尤其是前额叶皮层, 其背外侧、腹外侧和额极等分区能够发挥相关的特定功能^[10]。除额叶外, 其他脑区结构也参与认知功能的正常调控。如: 辨别词汇类别的流畅性可能与颞叶区域有关^[11]; 基底神经节-丘脑皮

DOI: 10.7507/2096-0247.20200086

基金项目: 国家自然科学基金 (82071455); 江苏省自然科学基金 (BK20191127); 江苏省卫健委医学科技项目 (H2018062)

通信作者: 王小姗, Email: lidou2005@126.com



质回路 (Basal ganglia-thalamocortical, BGT) 辅助复杂高级认知过程的正常进行^[12]; 枕叶皮层在间歇期同步性活动降低和失神发作模型中视觉皮层神经元的发作期同步放电缺失有关^[13]。这些发现证明癫痫相关的认知损害与大脑网络系统有关, 某一认知领域受损可能提示大脑网络系统中相关脑区的功能异常, 而额叶是脑区认知功能调控系统中至关重要的一部分。

3 影响认知功能的主要因素

CAE 等儿童癫痫综合征认知功能的影响因素广泛, 既往研究表明影响认知功能的因素并不是单一的, 而是多种因素共同作用^[14, 15], 可能的因素包括病因学、发作频率、癫痫的持续时间、癫痫的类型、发病年龄、癫痫发作、抗癫痫药物 (AEDs) 不良反应、癫痫样放电, 以及社会心理因素等^[14-16]。综合既往研究将这些影响因素归类分为癫痫疾病本身因素, 癫痫发作相关变量和其他因素等, 逐一阐述与认知功能之间的关系。

3.1 疾病本身因素

3.1.1 病因学 有学者在探究癫痫的类型或发作类型对认知功能的影响是否有差异时发现, 不同的癫痫或发作类型对认知功能的影响是不一致的。在基线水平, 全面性癫痫的患儿较局灶性癫痫的患儿认知得分低, 而非惊厥性发作的患儿认知得分比有惊厥发作的患儿得分更低, 主要表现在语言、记忆、学习成绩等方面^[17]。这些差异可能与不同癫痫的发病机制或病因学有关, 某些类型的癫痫会导致神经损伤和细胞死亡, 而这又会导致认知功能障碍和行为缺陷^[18]。尽管 CAE 发作具体的作用机制尚不明确, 但神经影像学研究表明在失神发作时, 丘脑-皮层网络起着至关重要的作用^[19], 网络中的一些调节重要功能的结构如额叶, 其受到损伤或功能紊乱, 会干扰正常的信息处理和表达, 导致认知障碍等病理状态出现^[20]。另外, 包括 CAE 在内的遗传性全面性癫痫 (Genetic generalized epilepsy, GGE) 存在遗传基因的作用^[21], 如: Chowdhury 等^[22]发现 GGE 患者及其一级亲属在工作记忆、非语言推理、语言流畅性和注意力测试中表现出相似程度的损伤。

3.1.2 失神发作和癫痫样放电 失神发作虽为短暂的, 但在不被认识和治疗的情况下, 可累积成严重的认知损害并影响日常生活功能^[23]。处于癫痫发作期的患儿在学习、智商和自我意识方面的得分低于非癫痫发作期的患儿^[24]。在 12、24 个月的随访研究中, 有癫痫新发作的患儿表现出学习成绩下降, 但

无癫痫复发的患儿在 24 个月的随访中学习成绩有所改善^[25]。这些结果提示, 癫痫发作本身干扰了正常的大脑功能, 对学习等认知行为能力产生了一定的损害, 较长时间的癫痫发作会造成更加严重的认知行为障碍^[20]。癫痫发作时大脑癫痫样放电会延长机体对刺激的反应时间, 导致短暂的认知缺陷, 进而影响行为等^[26]。失神发作时患儿处于无意识状态, 数秒至数十秒的棘慢波广泛持续放电, 影响正常的脑区活动, 会暂时性地破坏反应力、注意力等^[27]。CAE 一天可发作数次到数百次不等, 反复失神发作、短暂的认知损伤累积可能会影响长期的预后, 造成慢性的认知损害, 由一过性的认知功能异常进展为长期的认知功能障碍, 影响患儿的生活质量。

3.2 癫痫发作相关变量

3.2.1 发病年龄 发病年龄指的是癫痫首次发作的年龄。证据显示, 与成人时期开始的癫痫相比较, 癫痫早期发作会增加认知障碍的风险^[28]。如, Hermann 等^[29]报道, 在儿童时期开始有癫痫发作的成人, 其智商低于那些较晚出现癫痫发作的成年人。研究表明, 发生在儿童早期的癫痫常常与相当高的认知和行为障碍发病率相关^[28]。对此较为合理的解释是, 与年长的儿童相比, 年龄较小的儿童大脑功能处于活跃发展中^[30], 如语言功能, 更易受到持续癫痫发作的影响^[31]。年龄较大的儿童可能比年龄较小的儿童有更多的补偿性策略^[32], 他们在成长发育中经过学习, 有了一定的知识储备与经验记忆, 行为表现等测试能够保持较好的成绩。6~15 岁阶段是儿童注意力迅速发展的时期^[33], 而 CAE 的发病年龄段正好在这期间, 发病年龄越小, 自身神经功能发展越不完善, 出现注意力等认知障碍的可能性也就越大。有研究发现, 4 岁之前开始发作的失神癫痫患儿, 其认知功能受损较年长发作的患儿严重, 智商较低, 整体认知、非语言记忆障碍多见, 存在显著的学习缺陷^[34]。相反, Verrotti 等^[35]认为从几个月到 4 岁阶段开始的失神发作为早发性单纯失神癫痫, 是一种独特的癫痫性精神障碍, 患儿具有正常的早期神经发育和正常的智商, 且症状控制良好。需注意的是 CAE 的发病年龄大多在 4~10 岁^[1], 提示 4 岁之前的失神发作可能不属于典型的 CAE^[36]。因此, 在患儿入组时, 4 岁可作为一个年龄节点, 4 岁之前的失神发作是否属于独特类型, 可能需要我们对 CAE 的诊断标准重新构建认识^[36], 这需要更大的样本量去探究早期的发病年龄与认知功能的关系。

3.2.2 发作频率和持续时间 既往研究常用发作频

率和持续时间度量癫痫的疾病严重程度^[37]。一般认为疾病严重程度与认知功能缺陷相关,即癫痫发作频率越高,持续时间越长,出现行为、注意力、学习、语言和记忆等方面认知损害的概率越大,并且损害程度可能越大^[31]。如动物实验观察到约3月龄的WAG/Rij大鼠,其认知和行为障碍随癫痫发作频率和持续时间的增加而加重^[38]。然而,也有研究发现疾病的持续时间与认知损伤之间并无明显的关系^[39],造成这些结果不一致的原因可能为随访的时间较短,且认知测评的项目和要求有所偏差^[39]。发作频率和持续时间损害CAE患儿认知功能的效应可能混杂了癫痫发作和癫痫样放电的作用,发作次数频繁、棘慢波放电长时间持续是癫痫发作的表现形式,实质是发作和放电对大脑神经细胞及结构不断冲击与损伤,破坏大脑正常功能。因此,频繁的癫痫发作可能是认知功能预后不佳的预测因素。

3.2.3 抗癫痫药物 AEDs对认知功能的影响是双向的,当AEDs抑制癫痫样放电、减少发作频率时,可以改善认知功能^[40],然而AEDs抑制发作的作用机制也会损伤正常的认知功能^[41]。在使用AEDs治疗后,患儿的运动流畅度、记忆力、注意力较基线水平(未用药时)有明显提高,认知功能有所改善,AEDs可能通过中止失神发作来改善认知功能^[41,42]。然而更多的研究表明AEDs通常会损害正常的认知功能,且常作为影响认知功能的混杂因素之一^[43]。目前有关CAE的药物治疗,其一线用药为乙琥胺(Ethosuximide, ESM),丙戊酸钠(Valproic acid, VPA)和拉莫三嗪(Lamotrigine, LTG)^[44]。此三种药物中,ESM和VPA对失神发作的控制更加有效,但VPA对注意力等认知领域的损害更常见,且药物不良反应更大,因此,ESM成为CAE的首选用药^[45]。其他可能用于CAE患儿的AEDs,像左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV),托吡酯(Topiramate, TPM),唑尼沙胺(Zonisamide, ZNS)等对认知功能的影响程度不一,结论并不一致^[45]。但经大量实验证实,TPM是新型AEDs中对认知功能损害程度较大的药物,可损害语言表达功能、工作记忆能力和注意力等^[44]。除了药物的作用机理对认知功能产生的主要损害外,AEDs过量或接近中毒水平,多种AEDs不合理的联合应用也可能与认知功能障碍有关^[46]。CAE频发短暂的意识缺失,与认知功能的关系密切,且该年龄段患儿正处于神经功能的发展阶段,药物疗效和不良反应的确定性研究显得尤为重要,在临床中应减少使用对CAE患儿认知功能损害较大的药物(如TPM等),避免多

种AEDs不合理的联合应用。

3.3 其他因素

除了上述因素外,其他因素包括社会及家庭环境,精神心理合并症等也可能影响认知功能。家庭、社会等环境因素对患儿认知行为的影响可能是通过父母对癫痫疾病的了解与配合治疗,排除社会周边的不利干扰,减轻患儿的心理压力与恐惧,帮助发作症状的控制,进而间接减少认知功能的损害。但由于不同研究使用的测量评估方法不同,且这些环境因素主观性强、变异较大,得出的结果差异较大。精神心理合并症,包括不同严重程度的智力残疾、特殊学习障碍、自闭症谱系障碍和注意缺陷多动障碍,常见于癫痫儿童和成人患者,且比癫痫对生活质量的更大影响^[45]。研究发现约22%~32%的CAE患儿存在精神心理等方面的问题^[47],尤其是注意力缺陷障碍。值得注意的是,CAE的研究对象一般为典型的失神发作,需排除精神心理等疾病的存在,否则混杂的、不确定的影响因素很多,难以区分注意力缺陷等是CAE发病的作用还是合并症影响的结果,结论难以考究。

CAE的认知功能影响因素众多,目前仍不确定主要的影响因素具体是哪一个,多种因素综合产生的效应可能大于某单一因素的影响,癫痫本身因素及发作相关变量发挥的作用可能更大。

4 小结与展望

本综述总结分析了CAE的认知功能受损及其影响因素的研究成果,得出大体一致的观点是CAE患儿的认知功能受到了损害,然而受损的确切程度难以估计,且与各影响因素之间的相关程度并不高,这可能是因为各个研究设计的方法各不相同,实验对象的纳入标准控制不严格,而且使用了多种神经心理学测试,妨碍了研究之间的比较。先前的研究存在如下问题:①大多数为横断面研究,纵向的长期随访研究较少;②神经心理学测试的使用项目及评估标准并不统一;③研究对象的纳入标准并不严格,部分合并其他形式的发作;④实验设计中很难就单一影响因素分析,往往混杂其他因素的干扰。

未来的研究可以进一步探究认知功能损伤领域与大脑结构定位、功能的相关关系,从行为学和形态学的角度早期定性识别认知障碍,干预不良认知功能的发展。综合使用神经心理学测试及多模态学影像方法量化认知功能受损程度,制定认知障碍程度分级标准,对有可能会进展为慢性认知损伤

的患儿应早期干预治疗并长期随访。减少家庭和社会中不利的环境因素影响,减轻心理压力负担,以改善患儿的预后,提高生活质量。

参考文献

- 1 Kessler SK, McGinnis E. A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. *Paediatric drugs*, 2019, 21(1): 15-24.
- 2 Verrotti A, D'Alonzo R, Rinaldi VE, *et al.* Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. *World J Pediatr*, 2017, 13(2): 106-111.
- 3 Jackson DC, Jones JE, Hsu DA, *et al.* Language function in childhood idiopathic epilepsy syndromes. *Brain Lang*, 2019, 193(1): 4-9.
- 4 Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, Garcia Garcia ME, *et al.* The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & behavior*, 2018, 89(1): 99-104.
- 5 Fonseca Wald ELA, Klinkenberg S, Voncken TPC, *et al.* Cognitive development in absence epilepsy during long-term follow-up. *Child Neuropsychol*, 2019, 25(8): 1003-1021.
- 6 Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, *et al.* Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47(2): 126-132.
- 7 Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol*, 2012, 11(9): 814-826.
- 8 Wang Z, Lariviere S, Xu Q, *et al.* Community-informed connectomics of the thalamocortical system in generalized epilepsy. *Neurology*, 2019, 93(11): e1112-e1122.
- 9 Cheng D, Yan X, Gao Z, *et al.* Neurocognitive profiles in childhood absence epilepsy: a focus on cognitive dysfunction associated with the frontal lobe. *J Child Neurol*, 2017, 32(1): 46-52.
- 10 Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, *et al.* Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(26): 11073-11078.
- 11 Juliana V Baldo, Sophie Schwartz, David Wilkins, *et al.* Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006, 12(6): 896-900.
- 12 Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*, 1990, 85(2): 119-146.
- 13 Crunelli V, Lorincz ML, McCafferty C, *et al.* Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain*, 2020, 143(8): 2341-2368.
- 14 Wandschneider B, Burdett J, Townsend L, *et al.* Effect of topiramate and zonisamide on fMRI cognitive networks. *Neurology*, 2017, 88(12): 1165-1171.
- 15 Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, *et al.* Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(4): 465-476.
- 16 Ratcliffe C, Wandschneider B, Baxendale S, *et al.* Cognitive function in genetic generalized epilepsies: insights from neuropsychology and neuroimaging. *Frontiers in neurology*, 2020, 11(2): 144.
- 17 Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39(6): 731-735.
- 18 Henshall DC, Simon RP. Epilepsy and apoptosis pathways. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25(12): 1557-1572.
- 19 Miao A, Tang L, Xiang J, *et al.* Dynamic magnetic source imaging of absence seizure initialization and propagation: a magnetoencephalography study. *Epilepsy research*, 2014, 108(4): 468-480.
- 20 Guo JN, Kim R, Chen Y, *et al.* Impaired consciousness in patients with absence seizures investigated by functional MRI, EEG, and behavioural measures: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(13): 1336-1345.
- 21 Helbig I. Genetic causes of generalized epilepsies. *Semin Neurol*, 2015, 35(3): 288-292.
- 22 Chowdhury FA, Elwes RD, Koutroumanidis M, *et al.* Impaired cognitive function in idiopathic generalized epilepsy and unaffected family members: an epilepsy endophenotype. *Epilepsia*, 2014, 55(6): 835-840.
- 23 Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain & development*, 1993, 23(1): 23-30.
- 24 Austin JK, Huster GA, Dunn DW, *et al.* Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life. *Epilepsia*, 1996, 37(10): 1228-1238.
- 25 McNelis AM, Dunn DW, Johnson CS, *et al.* Academic performance in children with new-onset seizures and asthma: a prospective study. *Epilepsy & behavior*, 2007, 10(3): 311-318.
- 26 Oostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A, *et al.* Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain*, 2005, 128(Pt 7): 1546-1555.
- 27 Ung H, Cazares C, Nanivadekar A, *et al.* Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition. *Brain*, 2017, 140(8): 2157-2168.
- 28 Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S, *et al.* Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia*, 2001, 42(2): 268-274.
- 29 Hermann B, Seidenberg M, Bell B, *et al.* The Neurodevelopmental Impact of Childhood-onset Temporal Lobe Epilepsy on Brain Structure and Function. *Epilepsia*, 2002, 43(6): 1062-1071.
- 30 Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol*, 2006, 5(12): 1055-1063.
- 31 Caplan R, Siddarth P, Vona P, *et al.* Language in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(12): 2397-2407.
- 32 Eskritt M, Lee K. "Remember where you last saw that card": Children's production of external symbols as a memory aid. *Developmental Psychology*, 2002, 38(3): 254-266.
- 33 Lin CCH, Hsiao CK, Chen WJ. Development of Sustained Attention Assessed Using the Continuous Performance Test among Children 6-15 Years of Age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1999, 27(4): 403-412.
- 34 Ronen GM, Meaney BF, Cunningham C. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*, 2001, 57(10): 1940.
- 35 Verrotti A, Agostinelli S, Olivieri C, *et al.* Early-onset pure absence epilepsy: a distinct epileptic syndrome. *Acta Paediatr*, 2011, 100(6): 647-650.



- 36 CP P. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions for future research. *Epilepsia*, 2008, 49: 2131-2147.
- 37 Seidenberg M, Beck N, Geisser M, *et al*. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia*, 1986, 27(5): 753-759.
- 38 Sarkisova K, van Luijtelaaar G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression[corrected]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4): 854-876.
- 39 Austin JK, Huberty TJ, Huster GA, *et al*. Does academic achievement in children with epilepsy change over time? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1999, 41(3): 473-479.
- 40 Dubois CM, Gianella D, Chaves-Vischer V, *et al*. Speech delay due to a prelinguistic regression of epileptic origin. *Neuropediatrics*, 2004, 35(1): 50-53.
- 41 Mandelbaum DE, Burack GD, Bhise VV. Impact of antiepileptic drugs on cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Epilepsy & behavior*, 2009, 16(3): 341-344.
- 42 Siren A, Kylläinen A, Tenhunen M, *et al*. Beneficial effects of antiepileptic medication on absence seizures and cognitive functioning in children. *Epilepsy & behavior*, 2007, 11(1): 85-91.
- 43 Bourgeois BF. Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(6): 913-921.
- 44 Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol*, 2005, 20(Suppl 1): S1-56; quiz S59-60.
- 45 Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(1): 74-81.
- 46 Trimble MR, Thompson PJ. Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia*, 1983, 24(Suppl 1): S55-63.
- 47 Berg AT, Levy SR, Testa FM, *et al*. Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter? *Epilepsia*, 2014, 55(3): 551-557.

• Epilepsia 专栏 •

儿童癫痫的 50 年随访研究：医疗结局、发病率和药物治疗

Brorson Lars-Olov, Eriksson Mats, Blomberg Karin, *et al*

覃英杰 译, 慕洁 审

【摘要】 描述儿童癫痫的长期预后, 尤其侧重于癫痫发作缓解、复发、药物治疗、相关神经系统功能障碍、死亡率和死亡原因。针对 1962 年–1964 年间基于人群总数为 195 例癫痫发作儿童队列的一项前瞻性纵向研究。数据均通过医疗记录和调查问卷收集。来自最初队列 94% 的随访数据显示, 无智力或神经功能障碍的患儿, 无癫痫发作的长期预后最好。这些患儿发病较晚, 癫痫发作的持续时间较短, 且通常不使用药物。他们中仅少数曾复发。全面性而非局灶性癫痫, 通常较少复发, 持续用药更短。“真正发病”组, 即在 1962 年–1964 年间纳入的发病患儿, 无癫痫发作的长期预后最好, 90% 在 50 年后癫痫无发作。尽管该组中仅 10% 在随访时仍有发作, 但 22% 仍使用抗惊厥药物, 且常使用传统药物——苯巴比妥或苯妥英钠作为抗癫痫药物之一。整个组的标准化死亡率 (Standardized mortality ratio, SMR) 为 2.61, 且在有无其他神经系统缺陷的患者之间无差异。年轻的死亡患者部分有神经系统损伤, 部分死于癫痫相关的情况, 而年龄较大的患者死亡通常由非癫痫相关疾病导致。发病组中无患者死于癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)。我们 12 年的随访和以往报道相比, 儿童癫痫患者的 50 年长期随访总体显示出更好的癫痫无发作结局。文章报道了癫痫发作较低的复发率, 癫痫发作的缓解并不意味着药物治疗的终止, SUDEP 相关的死亡率也低于以往报道。

【关键词】 死亡原因; 长期随访; 药物治疗; 死亡率; 复发; 癫痫发作

在 1960 年代初期, 人们不仅对儿童癫痫的患病率和发病率了解有限, 对其整个生命中持续发作的预后和社会适应情况的了解也较少。因此, 我们在 1962 年发起了一项流行病学研究, 以鉴定瑞典乌普萨拉所有 21 岁以下患有癫痫的儿童和青少年, 并描述他们的神经、社会和心理状况。这些患儿中的大多数都由儿童神经科医师治疗并且经常随访。最初的队列由 1962 年–1964 年间 195 例有癫痫发作的儿童和青少年组成, 他们在第二次无诱因发作后确诊为癫痫。我们曾报道 19 岁以下儿童的儿童癫痫年发病率为 50/100 000, 活动性癫痫的患病率是 3.5/1 000。芬兰在 1973 年的一项研究中也发现了类似的结果。我们对儿童癫痫患者的身体、社会、神经和心理学评估以及癫痫发作类型分类。在发病组中, 脑性瘫痪 (Cerebral palsy, CP) 占 10%、智力低下 (Intellectual disability, ID) 占 12%。这与 Beghi 等的报道一致, 他们发现约 20% 癫痫患儿伴有 ID。

在一项为期 12 年的随访研究中, 有 6% 的患儿死亡, 而癫痫发作的长期缓解率为 64%。伴神经缺

陷、频繁发作和多种类型的癫痫发作是发作缓解的不良预后因素。随访时, 尽管仅 38% 被归类为活动性癫痫, 但仍有 60% 在服用抗癫痫药物 (AEDs)。

本研究是该队列 50 年后的后续研究, 共通过两篇文章介绍。第一篇文章的目的是在基于人群、非选择性的罹患癫痫的儿童队列中调查癫痫缓解、用药和死亡率的长期预后。第二篇文章, 我们将介绍他们的社会适应水平。

1 方法

1.1 试验设计

这项研究是 1962 年–1964 年间在瑞典乌普萨拉开展的一项针对儿童癫痫的前瞻性纵向研究的一部分, 该研究旨在探讨和描述儿童时期诊断癫痫的患者的终生经历及其对日常生活的进一步影响。先前的报道分别于 1969 年和 1987 年发表。癫痫发作的缓解定义为 5 年无癫痫发作。由于很难找到有代表性的癫痫患儿队列来描述儿童癫痫的自然病程, 因此我们重点介绍 1962 年–1964 年间被诊断的“真正发病”组儿童 (第 1 组)。他们在研究期间被诊断, 是未经选择的癫痫患儿队列, 因此密切反映了儿童癫痫的总体预后。为了研究经选择的癫痫患儿组的不同, 我们对“近期发病的患病



组患儿”（第2组）和“发病较久的患病组患儿”（第3组）进行了研究。

第2组患者于1959年—1961年被诊断癫痫，代表了近乎未选择的癫痫患儿组。在该组中，部分患儿可能有我们不了解的病史，即短期患有易于治疗的癫痫。第3组，对1959年之前诊断的患者，我们选择了一组癫痫较严重、发病较早且在纳入期间仍有癫痫发作的患儿。

目前仅一项基于人群的癫痫患儿的长期随访报道了新确诊患儿长期预后。在其他研究中，存在着随访时间短，抑或是研究对象分组界限不充分或定义不明确等情况。

1.2 研究资料

研究人群包括1962年—1964年195例瑞典乌普萨拉患有癫痫且有持续癫痫发作的患儿。除1例拒绝参加，其他均参加了早期患病率研究，而仍存活的患者也参加了12年后的随访研究（图1）。

本研究中的整个患病人群分为1962年—1964

年癫痫起病组（第1组）、1959年—1961年起病组（第2组）和1959年之前诊断癫痫组（第3组）。

1.3 数据收集

本研究中的数据是根据较早收集和发布的数据以及病历汇编而成。通过邮件向所有仍存活的受试者（除了1例已移民的患者）发送了调查问卷，其中含至多2条提醒信息。问卷是由研究小组根据文献和我们先前的研究构建，包括人口统计学、社会生活相关的以及带病（癫痫）生存有关的问题。对于已死亡的患者，使用医疗记录和瑞典死亡原因登记簿查找死亡原因。

1.4 统计学分析

结果分别针对尚存活和已故的群体呈现。在统计分析时，分别提供了第1、2、3组的数据以及所有这些组之间的比较。此外，还按照上次研究中使用的分类将结果分为4组呈现：患癫痫和有平均智力组（Average intelligence, AI），有智力障碍（Intellectual disability, ID）但无神经系统异常组、

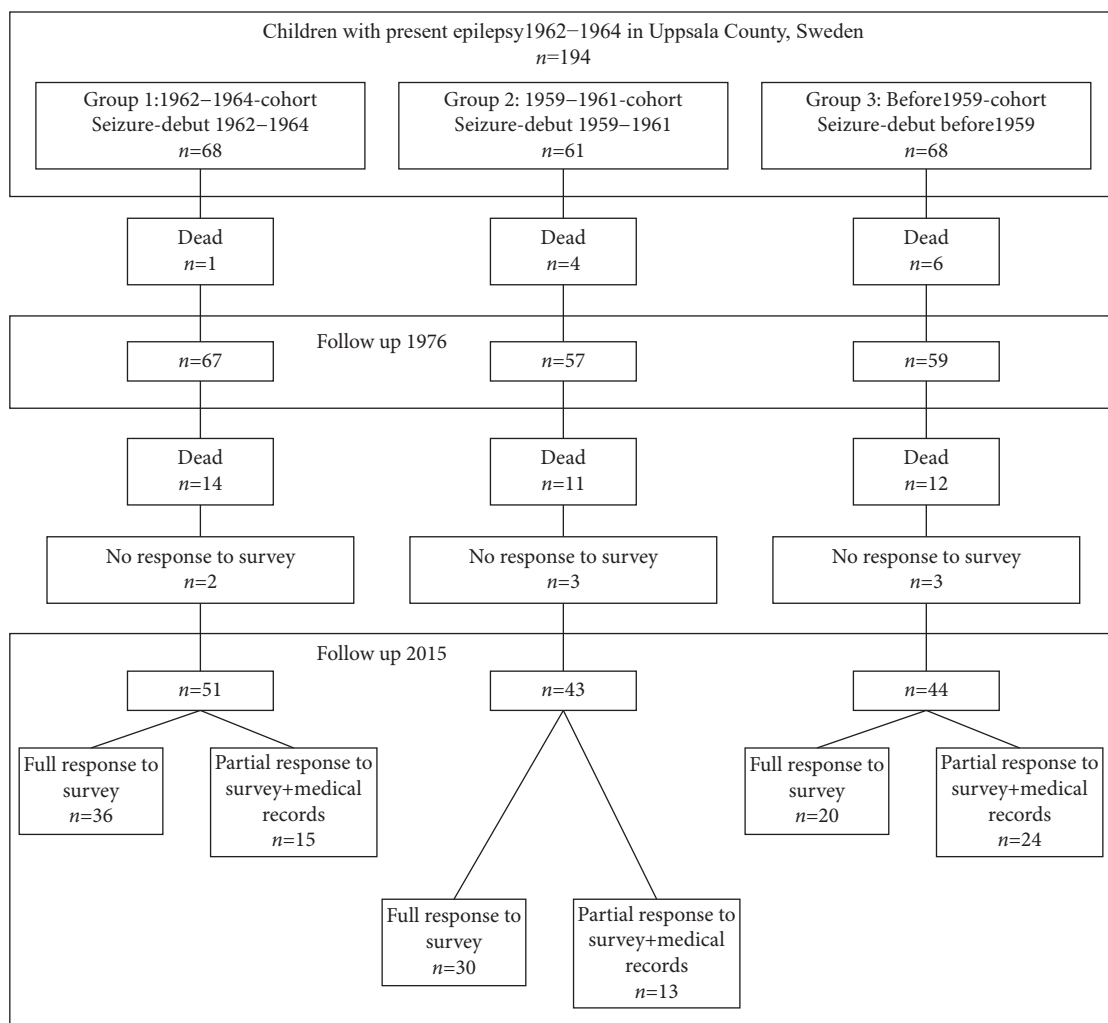


图1 1962年—1964年瑞典乌普萨拉被诊断为癫痫患儿的纳入和随访流程图

有智力障碍和神经系统异常 (Neurologic abnormalities, NA) 组 (ID+NA)、有 AI 和神经系统异常组 (AI+NA)。根据国际抗癫痫联盟 (ILAE) 分类标准而不是癫痫发作类型进一步划分了局灶性癫痫 (Focal epilepsy, FE) 和全面性癫痫 (Generalized epilepsy, GE)。

对问卷和病历收集的数据进行描述性和比较性统计分析, 使用均值±标准差呈现数据。频率以绝对数字和百分比表示。独立样本 *t* 检验用于比较各组之间的均值, χ^2 检验用于比较组间分布的差异。为了与年龄匹配人群的预期死亡率进行比较, 我们计算了标准死亡率 (Standardized mortality ratio, SMR)。

1.5 医学伦理学

这项研究遵守了《赫尔辛基宣言》中概述的伦理原则, 并且获得了乌普萨拉地区伦理审查委员会的研究许可 (法规第 2014/426 号)。在受试者签署知情同意之前, 向受试者提供了有关该研究的书面信息, 并获得了从病历中检索数据的允许。所有受试者均可在无任何理由的情况下随时拒绝继续参加研究。

2 结果

原始研究组中有 48 例受试者 (25%) 死亡。在余下的 146 例患者中, 无论是通过调查问卷或是与其联系人联系后, 86 例完成了完整的调查问卷, 52 例返回了部分答复。通过与病历数据进行比较, 对问卷结果进行补充。8 例受试者失访, 因此最终对 138 例幸存者 (94%) 的数据进行了分析 (图 1)。

2.1 存活组的描述

第 1 组的 AI 比例高于第 2、3 组。与其他组相比, 第 1 组的男性更多。在所有组中, FE 患者比例相似, 尽管我们无法对其中 10 例受试者进行癫痫分类。在神经功能或癫痫分类方面, 组间无显著差异 (表 1)。

2.1.1 诊断时的年龄 受试者的平均年龄为 61.9 岁, 被诊断癫痫的平均年龄为 6.1 岁。

在发病组中, 平均诊断年龄为 8.3 岁 (65% 为 11 岁之前), 明显高于第 2、3 组 (6.1 vs. 3.4, $P=0.001$)。在第 2、3 组中, 74% 和 97% 诊断分别在 11 岁之前。

第 1 组中的 AI 诊断年龄较晚, 其发病年龄也与第 2、3 组有显著差异。此外, 第 1 组中的 FE (平均 9.2 岁) 比第 2、3 组起病晚 (平均 6.7 vs. 3.0, $P=0.001$)。对于 GE 患者, 差异相对不明显 ($P=0.041$)。

2.1.2 癫痫的病程 发病组的平均病程为 9.7 年, 明显短于第 2 组 (20.0, $P=0.012$) 和第 3 组 (33.5,

$P<0.001$)。AI 和 ID+NA 组显示了同样的差异。FE 患者的癫痫病程无显著差异, 但第 1 组中 GE 患者病程为 5.0 年, 明显短于第 2、3 组 (15.2 vs. 40.3, $P<0.001$; 表 2)。

2.1.3 癫痫发作的缓解情况 在随访时, 第 1 组中的幸存者中有 46 例 (90%) 在 5 年内癫痫无发作, 而 1976 年仅为 78%。在第 2、3 组中, 50 年后癫痫无发作的占比分别为 74%、70%。在 1962 年之前诊断的患者 (第 2、3 组) 中, 随访时癫痫无发作的比例为 72%, 而 1976 年为 56%。图 2a 显示各组达到无癫痫发作的累积时间, 并展示了发病组的预后较好。

如图 2b 所示, 发作组中的 AI 达到癫痫无发作的累积时间较短, 癫痫无发作的最佳预后也是第 1 组中的 AI, 其中仅 8% 仍有癫痫发作。图 2c 显示, 与 FE 相比, GE 无癫痫发作的预后更好。

2.1.4 癫痫无发作和用药情况 在发病组中, 有 40 例受试者 (78%) 达到未服药的癫痫无发作状态, 并且在末次癫痫发作后 5 年内停止了药物治疗。另 6 例 (12%) 为癫痫无发作状态但仍在服药。在第 2、3 组中, 即使处于 5 年缓解期, 仍分别有 16% 和 25% 的患者在服药。

与第 2、3 组相比, 第 1 组的 FE 和 GE 均有更好的预后 ($P=0.014$)。在第 1 组中, 92% 的 GE 患者无需药物治疗达到癫痫无发作状态, 而在 FE 患者中为 62%。

2.1.5 复发 第 1 组 3 例 (6%)、第 2 组 4 例 (12%)、第 3 组 4 例 (13%) 患者在癫痫无发作 5 年后复发。在第 1、2 组中, 有 2 例 AI 患者报告了孤立的癫痫发作。在 2014 年的随访中, 他们都达到了至少 5 年癫痫无发作。其余 3 例有神经缺陷和复发的受试者 (第 1 组 1 例, 第 2 组 2 例) 在随访中并非没有达到癫痫无发作。在第 3 组所有 4 例患者都被归为 AI。在 2014 年随访中, 3 例达到 5 年癫痫无发作并有孤立的癫痫发作, 另 1 例仍有癫痫发作。

2.1.6 药物治疗 随访时, 第 1 组有 11 例 (22%) 正在服药。尽管其中有 6 例 (55%) 的癫痫无发作达到 5~48 年, 仍在服药, 且经常使用传统药物, 即苯巴比妥或苯妥英钠作为 AEDs 之一。第 2、3 组中分别有 17 例 (40%) 和 11 例 (53%) 仍在服药, 尽管两组中 48% 的患者癫痫无发作 (组间差异为 $P=0.009$)。

关于第 1 组的神经分类, 尽管癫痫无发作, 8% 的 AI 患者仍在服药, 而在有神经缺陷的患者中则为 4%。第 2 组, 为 16% AI 和 0 例神经缺陷患者。在第 3 组, 为 20% 的 AI 和 4% 神经缺陷患者。

表 1 纳入随访时存活组患者的人口学和医学数据

	总数 (n=138)	第 1 组: 1962 年—1964 年初 诊 (n=51)	第 2 组: 1959 年—1961 年初 诊 (n=43)	第 1 组 vs. 第 2 组 P 值	第 3 组: 1959 年之前的 队列 (n=44)	第 1 组 vs.第 2+3 组 P 值	第 1+2 组 vs. 第 3 组 P 值
心理和神经分类, n (组内%)							
所有组	138 (100)	51 (100)	43 (100)	0.032^a	44 (100)	0.012^a	0.152 ^a
AI	96 (70)	42 (82)	27 (63)		27 (61)		
ID	17 (12)	2 (4)	8 (19)		7 (16)		
ID+NA	17 (12)	4 (8)	4 (9)		9 (20)		
AI+NA	8 (6)	3 (6)	4 (9)		1 (2)		
癫痫分类, n (组内%)							
局灶性癫痫	73 (53)	21 (41)	24 (56)	0.23	28 (64)	0.051	0.077
全面性癫痫	55 (40)	25 (49)	17 (39)		13 (29)		
分类数据缺失	10 (7)	5 (10)	2 (5)		3 (7)		
性别, n (类别内%)							
所有组	75/63 (54/46)	25/26 (49/51)	24/19 (56/44)	0.511	26/18 (59/41)	0.036	0.444
AI	50/46 (52/48)	21/21 (50/50)	14/13 (52/48)		15/12 (56/44)		
ID	12/5 (71/29)	1/1 (50/50)	5/3 (62/38)		6/1 (86/14)		
ID+NA	9/8 (53/47)	2/2 (50/50)	2/2 (50/50)		5/4 (56/44)		
AI+NA	4/4 (50/50)	1/2 (33/67)	3/1 (75/25)		0/1 (0/100)		
局灶性癫痫	43/30 (59/41)	12/9 (57/43)	14/10 (58/42)		17/11 (61/39)		
全面性癫痫	24/31 (44/56)	9/16)	8/9 (47/53)		7/6 (54/46)		
诊断时年龄, 平均年龄 (标准差)							
所有组	6.1 (5.2)	8.3 (5.7)	6.1 (5.2)	0.051	3.4 (2.8)	0.000	0.000
AI	6.8 (5.6)	8.9 (5.8)	7.2 (5.5)	0.218	3.0 (2.8)	0.001	0.000
ID	4.9 (3.7)	9.0 (7.1)	3.6 (4.0)	0.167	5.1 (1.7)	0.098	0.819
ID+NA	4.2 (4.1)	6.2 (5.6)	4.0 (4.8)	0.856	3.4 (3.3)	0.277	0.418
AI+NA	4.0 (3.9)	2.7 (2.3)	5.8 (4.9)	0.363	4.0 (3.9)	0.500	0.457
局灶性癫痫	6.1 (5.1)	9.24 (5.5)	6.7 (5.2)	0.158	3.0 (2.6)	0.001	0.000
全面性癫痫	6.2 (5.5)	7.8 (6.1)	5.4 (5.2)	0.168	4.1 (3.3)	0.041	0.109
病程, 平均年龄 (标准差)							
所有组	20.6 (22.9)	9.7 (16.5)	20.0 (22.4)	0.012	33.5 (23.4)	0.000	0.000
AI	14.6 (18.5)	9.3 (16.8)	12.1 (16.2)	0.493	25.2 (19.4)	0.014	0.000
ID	33.8 (27.5)	3.0 (4.2)	36.0 (26.0)	0.125	40.1 (29.2)	0.092	0.102
ID+NA	40.3 (24.1)	18.2 (22.3)	42.0 (25.3)	0.209	49.3 (19.9)	0.031	0.042
AI+NA	20.9 (26.2)	7.3 (8.4)	19.2 (25.2)	0.475	68.0	0.291	—
局灶性癫痫	22.6 (23.0)	14.2 (20.4)	22.8 (23.6)	0.210	28.6 (23.0)	0.052	0.080
全面性癫痫	16.5 (22.0)	5.0 (10.3)	15.2 (20.0)	0.034	40.3 (23.2)	0.000	0.000

注: AI, average intelligence, 平均智力; AI+NA, average intelligence and neurologic abnormalities 平均智力合并神经异常; ID, intellectual disability 智力低下; ID+NA, intellectual disability and neurologic abnormalities 智力低下合并神经异常
显著性差异加粗显示

a: AI 组和 ID, ID+NA, AI+NA 三组的合并组的比较

表 2 以心理神经和癫痫分类比较癫痫发作状态

	总数 (n=138)	第 1 组: 1962 年-1964 年 初诊 (n=51)	第 2 组: 1959 年-1961 年 初诊 (n=43)	第 1 组 vs. 第 2 组 P 值	第 3 组: 1959 年之前的 队列 (n=44)	第 1 组 vs.第 2+3 组 P 值	第 1+2 组 vs. 第 3 组 P 值
癫痫发作状态n(组内%)							
无药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	85 (62)	40 (78)	25 (58)	0.076	20 (45)	0.007	0.028
伴药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	24 (17)	6 (12)	7 (16)		11 (25)		
持续发作	29 (21)	5 (10)	112 (26)		13 (30)		
心理神经分类相关的癫痫发作状态							
AI	96	42	27	0.192	27	0.052	0.133
无药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	67 (70)	34 (80)	18 (67)		15 (56)		
伴药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	20 (21)	4 (10)	7 (26)		9 (33)		
持续活动性癫痫, n (%)	9 (9)	4 (10)	2 (7)		3 (11)		
ID (n)	17	2	8	0.222	7	0.198	0.186
无药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	7 (41)	2 (100)	3 (38)		2 (29)		
伴药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	2 (12)	-	-		2 (29)		
持续活动性癫痫, n (%)	8 (47)	-	5 (62)		3 (42)		
ID+NA (n)	17	4	4	0.311	9	0.101	0.510
无药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	6 (35)	2 (50)	1 (25)		3 (33)		
伴药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	1 (6)	1 (25)	-		-		
持续活动性癫痫, n (%)	10 (59)	1 (25)	3 (75)		6 (67)		
AI+NA (n)	7	3	4	0.350	1	0.237	0.18
无药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	5 (63)	2 (67)	3 (75)		-		
伴药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	1 (12)	1 (33)	-		-		
持续活动性癫痫, n (%)	2 (25)	-	1 (1)		1 (100)		
癫痫分类相关的癫痫发作状态							
局灶性癫痫 (n)	73	21	24	0.468	28	0.691	0.684
无药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	41 (56)	13 (62)	13 (54)		15 (54)		
伴药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	17 (32)	5 (24)	4 (17)		8 (28)		
持续活动性癫痫, n (%)	15 (21)	3 (14)	7 (29)		5 (18)		
全面性癫痫 (n)	55	25	17	0.087	13	0.007	0.006
无药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	39 (71)	23 (92)	11 (64)		5 (38)		
伴药物治疗无癫痫发作状态, n (%)	6 (11)	1 (4)	3 (18)		2 (16)		
持续活动性癫痫, n (%)	10 (18)	1 (4)	3 (18)		6 (46)		

注: AI, average intelligence, 平均智力; AI+NA, average intelligence and neurologic abnormalities 平均智力合并神经异常; ID, intellectual disability 智力低下; ID+NA, intellectual disability and neurologic abnormalities 智力低下合并神经异常
显著性差异加粗显示

第 1 组癫痫无发作但仍在服药的受试者在 FE (10%) 比 GE (2%) 多, 但差异无统计学意义。

2.2 非存活组的描述

2.2.1 死亡率

随访时 195 例中有 48 例 (24.6%) 死亡 (表 3)。与年龄匹配人口的预期死亡率相比, SMR 为 2.61 [95%CI (1.89, 3.33)]。两组间或性别

之间均无统计学差异。

在第 1、2 组中, 半数的死亡者为 AI, 第 3 组中, 该比例仅为 22%。

第 1 组 FE (6%) 的死亡率与第 2 组 (50%) 和第 3 组 (56%) 相比有显著差异 (P=0.009)。在 GE 组中未发现这种差异。

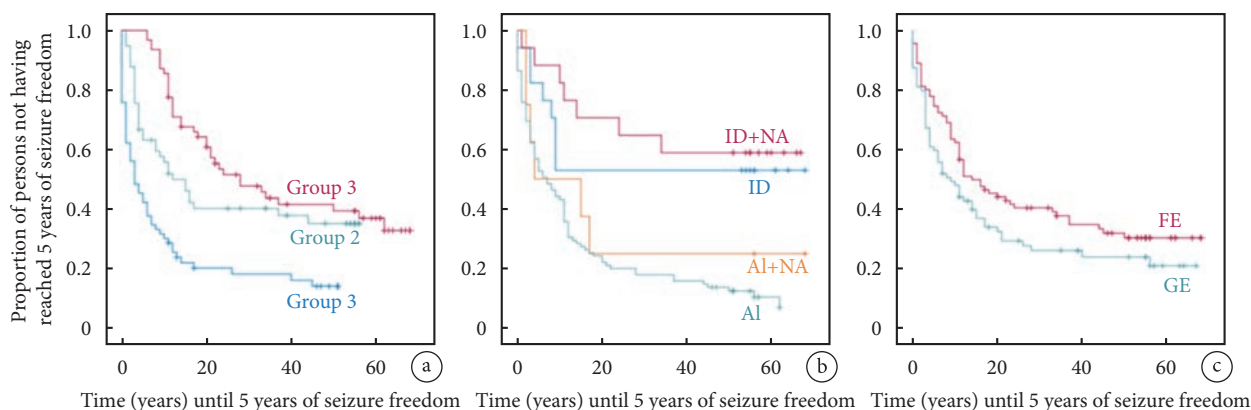


图2 达到5年癫痫无发作的累积时间(年)

a. 第1组(1962年-1964年首次诊断), 第2组(1959年-1961年首次真的)和第3组(1959年之前初诊); b. 心理和神经分类的4组: AI、平均智力; ID、智力障碍; ID+NA、智力障碍伴神经系统异常; AI+NA、平均智力伴神经系统异常; c. 局灶性(FE)和全面性(GE)癫痫。图片显示了在记录时未达到5年癫痫无发作患者的删失数据

2.2.2 死亡年龄 所有组20岁之前死亡的受试者均属于ID+NA。

在21~60岁死亡的患者中,有11例属于第1组(6例AI、5例ID),其中10例属于第2组(3例AI、4例ID、2例ID+NA、1例AI+NA),还有11例属于第3组(4例AI、5例ID、2例ID+NA)。

60岁后死亡患者中,第1组中有4例(2例AI、1例ID、1例ID+NA),在第2组中1例AI,第3组中有4例(1例AI、2例ID、1例ID+NA)。

在第1组中,有31%的患者在40岁之前死亡,第2组中则为43%,第3组中为50%。

FE患者和GE患者死亡的总数或年龄范围分布均无统计学差异。

2.2.3 死亡前癫痫无发作的持续时间 第1组中8例AI中有6例(75%)死亡前的癫痫无发作超过5年(范围5~44年)。而有神经缺陷的患者,该比例为50%(5~48年)。

第2组中50%(5~38年)和第3组中40%(5~47年)的AI患者死亡前发作缓解期超过5年,而神经功能障碍患者中,第2组为0例,第3组为30%(5~52年)。

2.2.4 死亡前癫痫发作的持续时间 第1组死亡前癫痫发作的持续时间较第2、3组短(分别为 $P=0.038$ 和 $P=0.013$)。相同的组间差异仅在智力低下的患者中出现,AI则无。FE患者和GE患者之间无统计学差异(表4)。

2.2.5 死因 第1组中无患者死于SUDEP,仅15例(7%)死亡中仅有1例(AI)与癫痫相关;1例(AI)为自杀死亡,13例(86%)为躯体疾病引起的死亡。

第2组中,1例(AI)在33岁时死于SUDEP

(7%),2例(14%)与癫痫相关(ID和ID+NA);1例(AI)死于自杀,1例(AI)死于意外毒害,9例(64%)死于躯体疾病。

第3组中,5例(28%)死亡归因于SUDEP(2例AI、1例ID、2例ID+NA)(死亡年龄21~66岁),1例(5%)与癫痫相关(ID),12例(67%)为躯体疾病导致。

第1组中,1例GE为癫痫相关的死亡。第2组中有2例GE的死亡归因于癫痫发作,另1例归因于SUDEP。第3组中,死于SUDEP的患者中有3例患有GE,2例患有FE。

3 讨论

对儿童癫痫自然病史的长期研究主要来自芬兰队列以及新斯科舍队列研究,其中芬兰队列定期报告了儿童癫痫的各个方面。儿童癫痫的终生预后研究结果取决于所研究人群的选择和同质性,这个观点也得到了Beghi的支持。既往其他多数研究并非基于人群,因而无法提供有关儿童癫痫自然发展“真实”可比的描述。

我们对一群患儿童癫痫患者的随访超过50年。在12年的随访中没有原始受试的缺失,在50年随访中,仍有94%的初始组数据。资料包括在1962年-1964年纳入期间被确诊为癫痫的未选择的儿童癫痫患者人群,即“真正发病”组;一组新诊断的患儿(1959年-1961年),几乎未经挑选(可能漏掉一些患有易于治疗且持续时间短的癫痫患儿);还有一组经筛选的在1959年之前确诊的患儿。结果清楚地表明了预后的差异取决于筛选的程度。对未筛选的发病组的描述使我们能够回答有关儿童癫痫的一般长期预后的问题。

表 3 在此次随访前死亡 48 例患者的人口学和医学资料

总数 (n=138)	第 1 组: 1962-1964 初诊 (n=51)	第 2 组: 1959-1961 初诊 (n=43)	第 1 组 vs. 第 2 组 P 值	第 3 组: 1959 之前的队列 (n=44)	第 1 组 vs. 第 2+3 组 P 值	第 1+2 组 vs. 第 3 组 P 值	
心理和神经分类, n (组内%)							
所有组	48 (100)	16 (100)	14 (100)	0.696 ^a	18 (100)	0.206 ^a	0.090 ^a
AI	18 (38)	8 (50)	6 (43)		4 (22)		
ID	13 (27)	5 (31)	2 (14)		6 (33)		
ID+NA	15 (31)	2 (13)	5 (36)		8 (44)		
AI+NA	2 (4)	1 (6)	1 (7)		-		
癫痫分类, n (组内%)							
局灶性癫痫	18 (38)	1 (6)	7 (50)	0.009	10 (56)	0.004	0.150
全面性癫痫	24 (50)	11 (69)	5 (36)		8 (44)		
分类数据缺失	6 (12)	4 (25)	2 (14)				
性别, n (类别内%)							
所有组	24/24 (50/50)	5/11 (31/69)	9/5 (64/36)	0.070	10/8 (56/44)	0.066	0.766
AI	11/7 (61/39)	2/6 (25/75)	5/1 (83/17)		4 (100)		
ID	5/8 (38/62)	2/3 (40/60)	1/1 (50/50)		2/4 (33/67)		
ID+NA	8/7 (53/47)	1/1 (50/50)	3/2 (60/40)		4/4 (50/50)		
AI+NA	0/2 (0/100)	0/1 (0/100)	0/1 (0/100)		0		
局灶性癫痫	10/8 (56/44)	0/1 (0/100)	4/3 (57/43)		6/4 (60/40)		
全面性癫痫	11/13 (46/54)	3/8 (27/73)	4/1 (80/20)		4/4 (50/50)		
诊断时年龄, 平均年龄 (标准差)							
所有组	7.1 (6.2)	10.4 (6.5)	8.2 (6.0)	0.340	3.3 (4.0)	0.008	0.001
AI	11.3 (5.3)	12.0 (5.2)	13.3 (3.1)	0.587	7.0 (6.9)	0.649	0.063
ID	5.7 (6.6)	11.4 (7.4)	4 (2.8)	0.248	1.5 (1.9)	0.006	0.026
ID+NA	2.6 (2.9)	0.5 (0.7)	3 (3.9)	0.437	2.9 (2.4)	0.278	0.705
AI+NA	12.5 (0.7)	13.0 (-)	12 (-)	-	-	-	-
局灶性癫痫	5.9 (5.9)	8 (-)	19.1 (6.1)	0.753	2.8 (4)	0.545	0.007
全面性癫痫	9.0 (6.2)	13.0 (5.3)	8.4 (5.2)	0.129	4 (4.3)	0.732	0.003
缺失数据	3 (4.9)	4 (6.1)	1 (0)				

注: AI, average intelligence, 平均智力; AI+NA, average intelligence and neurologic abnormalities 平均智力合并神经异常; ID, intellectual disability 智力低下; ID+NA, intellectual disability and neurologic abnormalities 智力低下合并神经异常
 P 值表示第 1 组和第 2 组间的显著性差异显著性差异加粗显示
 a: AI 组和 ID, ID+NA, AI+NA 三组的合并组的比较

在这个队列中, 儿童癫痫在男女性别中一样普遍, 并且经常在学龄早期出现。与有智力和 (或) 神经功能障碍的患儿相比, 有平均智力的患儿的发病较晚。在研究期开始之前即有持续性癫痫的患儿比发病组的患儿, 癫痫发作的起始年龄更小、病程更长、智力和神经系统损害也更多, 即病情更为严重。然而, AI 和 GE 患儿的癫痫病程明显较短。

发病组 50 年后的总体长期缓解率为 90%, 这比 Sillanpää 的 42 年和 45 年随访报道的结果更好,

其中后者缓解率为 82%, 且比我们 12 年的随访时的 78% 也有所改善。这表明, 如 Novy 等提议的那样, 儿童癫痫患者在晚年可以达到发作缓解。这组患者中癫痫无发作的最佳预后是 AI 组, 其在 50 年后仅 8% 仍有癫痫发作。在达到长期缓解的患者中, 有 78% 不再需要任何药物治疗, 这比既往报道的结果更好 (61%)。在 GE 患儿中, 有 92% 的患者在无需药物治疗的情况下达到癫痫无发作, 优于 FE 患者 (62%)。

表 4 各组患者死因: 第 1 组 (1962 年—1964 年队列)、第 2 组 (1959 年—1961 年队列)、第 3 组 (1959 年前队列) (n)

	总数	SUDEP	癫痫发作	中毒	自杀	躯体疾病
第 1 组	15		1		1	13
AI	7		1		1	5
ID	5					5
ID+NA	2					2
AI+NA	1					1
局灶性癫痫	1					1
全面性癫痫	10		1		1	8
未分类	4					4
第 2 组	14	1	2	1	1	9
AI	6	1			1	3
ID	2		1	1		1
ID+NA	5		1			4
AI+NA	1					1
局灶性癫痫	7		1	1		5
全面性癫痫	5	1	1		1	2
未分类	2					2
第 3 组	18	5	1			12
AI	4	2				2
ID	6	1	1			4
ID+NA	8	2				6
AI+NA						
所有组						
局灶性癫痫	8	3				5
全面性癫痫	10	2	1			7
未分类						

注: AI, average intelligence, 平均智力; AI+NA, average intelligence and neurologic abnormalities 平均智力合并神经异常; ID, intellectual disability 智力低下; ID+NA, intellectual disability and neurologic abnormalities 智力低下合并神经异常; SUDEP, Sudden unexpected death in epilepsy, 癫痫猝死

在 12 年的随访研究中, 发病组中仅 6% 复发。这低于先前报道的 (40%), 可以由未筛选癫痫患儿队列来解释。所有复发的 AI 受试者仅发生了单发的癫痫发作, 并在随访时再无癫痫发作。如先前的研究所示, 那些神经功能缺损复发的患者在再次随访时并非没有达到癫痫无发作状态, 这表明无与癫痫相关的神经功能缺损的患者预后较好。

与 1976 年的结果相比, 在我们 50 年的随访中, 仍在服药的人数比例有所下降。在发病率组中, 尽管仍有半数以上的患者达到癫痫无发作, 但

仍有 22% 在服药, 并且常用传统药物, 即苯巴比妥或苯妥英钠作为 AEDs 之一。考虑到这些药物的长期不良反应, 值得一问的是是否由于使用这些传统药物戒断困难, 或是这些受试者或其治疗医师不愿意尝试停药。

伴 AI 和 FE 患者接受终生服药的风险更大。该结果可能是由于恐惧停止服药会危害他们的社交状况或日常生活 (包括驾驶权), 并导致其失去正常生活。

总体队列的标准死亡率 (SMR) 为 2.61 (总计占 25%), 与既往报道 (24%) 相符, 且男女性别分布平均。发病组中 50% 的死亡患者有神经缺陷。

死亡前癫痫的持续时间和缓解持续时间似乎与并发损害无关。所有在 20 岁之前死亡患者 (14%) 均有严重的神经缺陷, 这与早先的报道是一致的。在 21 ~ 60 岁 (67%) 之间的年龄组中, 死亡患者中有神经缺陷的比例下降到 60%, 60 岁以上为 43%。与正常人群相比, 我们发现了更早的死亡峰值 (40 岁之前), 而据以前的报道该峰值发生在 45 ~ 50 岁之间。年轻的死亡患者要么患有神经缺陷或死于癫痫相关情况, 而死亡较晚的患者通常死于其他躯体疾病。

在发病组中, 未发生 SUDEP 的患者。该数值低于先前报道的 7% 和未达到长期缓解患者中的 12%。在第 2、3 组中, 分别有 7% 和 28% 的患者死于 SUDEP, 这与 Novy 在慢性癫痫患者中报道结果 (18%) 相当。20 岁之前无患者死于 SUDEP。一个有趣的发现是, 那些自杀或中毒死亡的患者均被归类为 AI 组。在患有 GE 或 FE 的患者间死亡原因无统计学差异。

4 小结

为了能够描述儿童癫痫的自然病史, 长期随访研究应为基于人群并有明确定义的队列, 并进行医疗、社会和心理评估。筛选的程度对研究结果至关重要。

通过对一群儿童癫痫患者的长期随访, 我们发现癫痫无发作的长期预后一直持续改善, 尤其是对于那些无神经缺陷和全面性而非局灶性癫痫的患者。这两组的癫痫发作均较晚, 癫痫病程较短, 且更经常达到不用药状态。

癫痫发作的缓解不会自动引向停药, 这意味着需要对药物进行管理, 以平衡确保患者在生活中癫痫无发作的愿望和不必要的治疗风险。

年轻时死亡的受试者患有神经系统损伤或死

于癫痫相关疾病。

声明 我们感谢参加研究的人们的帮助。这项研究得到了厄勒布鲁大学医学院和卫生学院,厄勒布鲁地区县研究委员会和瑞典 Foreningen Margaretahemmet 的资助。

利益冲突声明 没有任何作者有任何利益冲突需要披露。我们确认已阅读杂志关于道德出版涉及问题的立场,并确认本报告与这些准则相符。

参考文献

- 1 Brorson LO. Epilepsi hos barn och ungdom: en klinisk, psykometrisk och social undersökning inom Uppsala län [Epilepsy in children and adolescents: a clinical, psychometric and social investigation within Uppsala County]. In: Brorson L-O, editor *Epileptikervården: integrering med övrig hälso- och sjukvård* [Caring for epilepsy patients: integration with other health care]. Socialstyrelsen redovisar 0346-5799; 12th ed. Stockholm, Sweden: Socialstyrelsen, 1969
- 2 Sillanpää M. Medico-social prognosis of children with epilepsy. Turku, Finland: University of Turku, 1973.
- 3 Beghi E, Camfield P, Camfield C. Epidemiological aspects: lost in transition. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 3): 3-7.
- 4 Brorson LO, Wranne L. Long-term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia*, 1987, 28(4): 324-330.
- 5 Sillanpää M, Schmidt D, Saarinen MM, *et al.* Remission in epilepsy: how long is enough? *Epilepsia*, 2017, 58(5): 901-906.
- 6 Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*, 2006, 129(Pt 3): 617-624.
- 7 Sillanpää M, Anttinen A, Rinne JO, *et al.* Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1774-1783.
- 8 Sillanpää M, Schmidt D. Long-term employment of adults with childhood-onset epilepsy: a prospective population-based study. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1053-1060.
- 9 Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2522-2529.
- 10 Sillanpää M, Saarinen M, Schmidt D. Long-term risks following first remission in childhood-onset epilepsy. A population-based study. *Epilepsy Behav*, 202, 25(2): 145-149.
- 11 Sillanpää M, Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(2): 249-255.
- 12 Sillanpää M, Saarinen M, Schmidt D. Clinical conditions of long-term cure in childhood-onset epilepsy: a 45-year follow-up study. *Epilepsy Behav*, 2014, 37(1): 49-53.
- 13 Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, *et al.* The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain*, 2013, 136(Pt 10): 3187-3199.
- 14 Chin RFM, Cumberland PM, Pujar SS, *et al.* Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years. *Epilepsia*, 2011, 52(8): 1513-1521.
- 15 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 16 Camfield P, Camfield C. Long-term Prognosis for symptomatic (secondary) generalized Epilepsies: a population based study. *Epilepsia*, 2007, 48(6): 1128-1132.
- 17 Camfield P, Camfield C. Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): a population-based cohort with >20 year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(1-2): 61-63.

译自: Brorson LO, Eriksson M, Blomberg K, *et al.* Fifty years' follow-up of childhood epilepsy: Medical outcome, morbidity, and medication. *Epilepsia*, 2019, 60(3): 381-392.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Sons Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

本文版权归属于 John Wiley & Son Australia 公司。John Wiley & Son Australia 公司对文章翻译的准确性概不负责。在未经版权许可的情况下,该文章的任何部分不能通过电子的、手工的、照片的、录音或其它形式进行重新制作、储存或传播。敬请联系 John Wiley & Son Australia 公司 (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com)。

局灶性皮层发育不良的临床病理分类新标准 ——ILAE 诊断方法委员会协作组专家共识



Ingmar Blümcke, Maria Thom, Eleonora Aronica, *et al*

李劲梅 译, 慕洁 审

【摘要】 局灶性皮层发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 是常与癫痫相关的大脑局灶性皮层构层异常疾病, 儿童和成人均可患病。最近, ILAE 专项工作小组就 FCD 的分类新标准达成共识以更好地诠释其临床病理特征。32 名专家重新评价现存癫痫数据库中 FCD 患者的临床电生理表现、影像学数据、手术切除标本的神经病理表现及术后预后。专项工作小组就 FCD 分类提出 3 个亚型。FCD I 型指皮层神经元构层异常的单发病灶, 可以是串珠样小神经元垂直分布异常 (FCD I a 型) 或水平层次横贯性丢失 (FCD I b 型), 累及单一或多个脑叶。FCD II 型除特征性皮层神经元构层异常之外, 还出现异形神经元 (FCD II a 型) 并发现气球样细胞 (FCD II b 型)。相对于旧分类标准, 新分类标准最大的变动是引入 FCD III 型: FCD 合并海马硬化 (FCD III a 型), FCD 合并与癫痫相关的肿瘤 (FCD III b 型), FCD 合并血管畸形 (FCD III c 型), FCD 合并其他早期发生的外伤、卒中或脑炎所遗留的病灶 (FCD III d 型)。新分类标准将为 FCD 患者临床、影像、电生理特征、术后癫痫控制及其分子病理机制研究提供重要依据。

【关键词】 癫痫; 局灶性皮层发育不良; 诊断; 分类; 新标准

局灶性皮层发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 名词首次由 Taylor 等于 1971 年首先报道使用, 10 例耐药性癫痫患者的术后脑组织在镜检下呈现特征性改变; 如皮层结构紊乱, 增大且形态怪异的神经元和气球样细胞 (半数病例中发现)。之后, “FCD” 被广泛用于诊断各种癫痫脑组织病理, 包括皮层构层异常、细胞形态异常和白质异常等。随着癫痫术前评估神经影像学技术的发展, 癫痫术前评估中越来越多不太明显的微小皮层病灶被发现并最终被确定为潜在的致病灶。因而, 临床医生对术后的病理诊断期望值增高, 病理医生惯用的描述性诊断 “非特异性的微小改变” 或 “在正常范围内” 受到质疑, 因此, 病理医生应有理由充分、通用的客观诊断标准。根据现有的相关文献与经验, 国家抗癫痫联盟 (ILAE) 专项工作小组的成员提出 FCD 新分类标准, 期望能对 FCD 临床病理诊断和科学研究有所助益, 进而以提高对 FCD 临床特征和发病机制的理韶。

1 局灶性皮质发育不良临床及影像学特征

FCD 可发生于脑皮层的任何部位, 发生部位累

及范围可大可小, 多个脑叶可同时受累。FCD II 型较常见于颞叶外脑区, 尤其是额叶。FCD 以癫痫为主要临床表现, 除非病灶累及范围广泛, 否则患者不会出现严重的神经系统功能缺损症状。FCD 患者癫痫发作可出现于任何年龄段, 但较常在幼儿时期开始发作且常耐药。癫痫的发作类型与病灶部位相关, 而 I 型和 II 型 FCD 患者癫痫发作频率很高。FCD 患者也可出现精神行为异常, 尤其是癫痫早发的患者, 至于此现象是否与/和颞叶受累有相关性, 仍是重要的研究课题。头皮脑电图 (EEG) 常常可见病灶所在脑区出现局灶性、节律性病样波发放; 最初的皮层电极 (ECoG) 及以后的其他脑内电极记录均证实 FCD 组织, 尤其是 II 型具有其他皮层发育不良疾病所没有的致病性质 (如 FCD II 型患者病灶区即为致病灶, 而其他类型皮层发育不良如 MCD 病灶与致病灶并不一致)。病灶与致病灶不一致也常见于 FCD I 型, 可能与 FCD I 型镜下精确诊断困难有关。

影像学检查是 FCD 临床诊断非常重要的一环。核磁共振成像 (MRI) 上局部皮层增厚或变薄, 灰白质交界模糊, T2 信号增强, 呈放射状线样或倒圆锥样 T2 高信号 (Transmantle 征), 或局部脑萎缩都曾报道。但这些影像学变化都不是 FCD 特征性改变, 脑发育尚未成熟或髓鞘化未完成的脑组



织亦可见类似局灶性或横贯性 T2 高信号, 这些信号为正常改变, 如灰白质交界模糊在新生儿脑则为正常影像。既往研究显示, FCD 旧分类标准 (Palmini) 中 FCD 同一亚型往往有不同的影像学表现, 这与 FCD 定义不统一有关, 而新分类标准对此作了改善, 使影像学结果与组织学特征能更好统一, 以更好地指导临床。

2 局灶性皮质发育不良新分类标准

新标准和分类见表 1。

2.1 FCD I 型

2.1.1 FCD I 型病理特征 皮层构层异常; 可新皮层病灶由成熟神经元成熟过程中移行沿垂直方向 (放射样, radial) 移行异常而产生串珠状 (microcolumn) 排列 (FCD I a), 或是新皮层神经元水平层横贯性 (tangential 或 horizontal) 丢失 (FCD I b), 或两种病变同时具备 (FCD I c)。常伴有第 5 层锥体神经元异位至白质而致灰白质交界模糊。

2.1.1.1 FCD I a 型 特征为常见第 3 层丰富的垂直串珠样排列 (microcolumn)。串珠样排列定义如下: 至少需 8 个以上神经元对齐排列, 组织切面 (厚度 4 μm) 与皮层表面垂直, NeuN 染色, 每个小

神经元面积 ≤ 250 μm (图 1)。串珠样排列与新皮层正常发育期出现的神经元排列相似。串珠状小神经元在皮层正常发育和非癫痫疾病脑标本中少见, 后者常邻近其他原发病灶区中且排列的神经元数目少, 出现时灰白质交界因含异位神经元而较模糊。有时可见异常细胞, 类似于分化不全的小神经元, 或是在第 5 层外出现大锥体神经元。镜下检查颞极皮层时, 因此处皮质颗粒细胞层 (第 2、4 层) 不明显或全无, 诊断 FCD I 亚型时要特别注意, 不能误认为不正常。

2.1.1.2 FCD I b 型 新皮层的 6 个水平层次, 除了第 1 层尚可辨认, 其他水平层均构层异常而不能辨认分层 (在非新皮层区判读要格外小心) (图 2)。有时仅常见第 2 层或第 4 层或两层均受累。第 2 层细胞或全部丢失或仅存少量不成熟小锥体神经元, 导致第 1、2 层之间与第 2、3 层之间分界不明; 第 4 层细胞也可因神经元丢失而均导致分层困难; 灰白质分界因富含神经元而较模糊。有时可见异常细胞, 形态类似于分化不全的小神经元, 在第 5 层外出现肥大锥体神经元, 或是正常神经元树突极向紊乱。

2.1.1.3 FCD I c 型 合并 I a (新皮层神经元垂直排列) 和 I b (新皮层水平层次) 病变, 不合并其他

表 1 FCD 各型的分类病理特征

FCD 类型	病理特征			
FCD I 型 (单发病灶)	皮层构层异常, 串珠样神经元呈垂直排列 (FCD I a 型)	皮层神经元水平层横贯性丢失 (FCD I b 型)	既有垂直排列串珠样神经元又有神经元水平层横贯性丢失 (FCD I c 型)	
FCD II 型 (单发病灶)	异形神经元 (FCD II a 型)		异形神经元及气球样细胞 (FCD II b 型)	
FCD III 型 (混合病灶)	颞叶皮层神经元构层异常合并海马硬化 (FCD III a 型)	皮层构层异常合并胶质瘤或胶质神经元肿瘤 (FCD III b 型)	皮层构层异常合并血管畸形 (FCD III c 型)	皮层构层异常合并幼年遗留病灶, 如外伤、梗死灶、脑炎 (FCD III d 型)
FCD III 型 (NOS)	对于临床怀疑 FCD III 型但病理未证实 FCD 所合并的主要病灶			

注: FCD II a 和 FCD II b 型合并海马硬化、肿瘤或血管畸形的病例不应该诊断为 FCD III 型的任何一种亚型, 而应诊断为双重病理 (dual pathology)

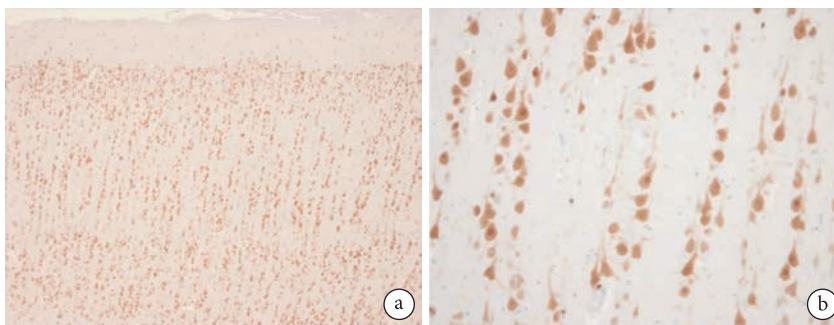


图 1 FCD I a 型 NeuN 染色

a. 皮层神经元垂直排列 (×20); b. 第 3 层小神经元串珠样排列, 排列神经元数目 > 8 (×100)

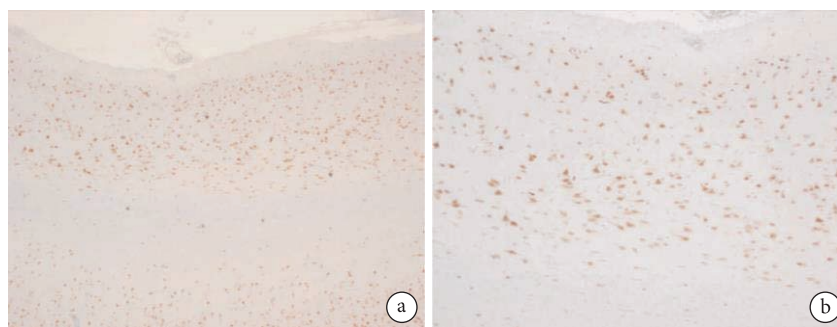


图2 FCD I b型 NeuN 染色

a. 皮层第2层神经元数量减少,第4层神经元缺失,神经元排列紊乱(×20); b.(×40)

病灶。还需明确 FCD I c 型是否与精神发育迟滞和/或多发性先天畸形相关。

2.1.2 FCD I 型临床、电生理及影像学发现 最近的一项研究收集了纳入 215 例单发或合并海马硬化或肿瘤的 FCD (旧分类标准), 比较了临床诊断为难治性癫痫的 FCD 连续病例, 分析单发病灶与 FCD 合并海马硬化 (Hippocampal sclerosis, HS) 或肿瘤患者的电生理、影像和术后预后情况, 作者发现单发 FCD 占 31%, 这类患者癫痫发作较频繁, MRI 常阴性, 常累及多个脑叶, 术后癫痫控制效果也欠佳 (达 Engel 级者 46%); 反之, 合并 HS 或肿瘤 (常累及颞叶) 的 FCD 患者, 其临床表型与没有合并 FCD 的 HS 或肿瘤患者更一致。

单发 FCD I 型的术前 MRI 特征仍有待研究确认。Blumcke 等的一项研究分析了 18 例临床表现为耐药癫痫且累及多个脑叶的 FCD I 型患儿 (平均年龄 7.6 岁) 的 MRI 结果, 发现病侧脑半球发育异常的半球容积比非病侧半球小, 也与垂直排列的串珠样小神经元的出现相关, 提示单发 FCD I a 型单发病灶与存在严重的脑发育不全 (和/或智障) 相关。而应用其他影像学检查技术, 如弥散成像、基千体素分析法、精确测量灰白质分界清晰程度均可发现异常。高磁场 MRI、新的显影剂和 18F-FDG-PET/MRI 比对分析可提高检查敏感性和特异性。磁共振波谱成像, 18F-FDCG-PET 或使用新的 PET 示踪剂 (如 11C-alpha-methyltryptophan) 均可发现此类皮层局灶性异常, 但此类检查异常的特异性仍有待研究确认。

2.2 FCD II 型

2.2.1 FCD II 型病理特征 FCD II 型同时具有皮层构层紊乱和异常形态神经元, 包括 FCD II a 型 (富含异常神经元, 尤气球样细胞) 和 FCD II b 型 (异常神经元和气球样细胞并存)。FCD II 型一定有明显的新皮层构层异常, 只剩第 1 层尚可辨认, 但是

FCD II 型没有 FCD I 型中所见的某层消失或整个皮层变薄现象; FCD II 型皮质厚度可能正常, 而灰白质交界不易区分。病灶附近常见异形神经元结节和异形神经元侵入第 1 层或白质中。

2.2.1.1 FCD II a 型 这一亚型的特征性病理改变是异形神经元, 细胞体和核均明显变大, 皮层内细胞极性紊乱, 尼氏染色质分布异常, 胞浆神经丝蛋白 (neurofilament) 积聚。此亚型不含气球样细胞 (必要时免疫组化确认); FCD II 型病灶内与近旁的新皮层构层异常很明显, 但不能诊断为并存 FCD I 型。

Crome 与 Taylor 等首次报道异形神经元, 其特征如下: ① 神经元胞体直径明显增大 16 ~ 43 μm 不等, 较正常第 3 层正常锥体神经元胞体平均直径 (12 ~ 25 μm) 明显增大; ② 神经元核直径增大 15 ~ 28 μm 不等, 较正常第 3 层锥体神经元核 (10 ~ 18 μm) 明显增大; ③ 尼氏体聚集并异常分布于细胞膜; ④ 磷酸化 (2F11 染色) 和非磷酸化神经丝蛋白单位 (SMI-32 染色) 在神经元胞浆中积聚。异形神经元的细胞形态不能作为诊断 FCD II 型的依据, 因为异形神经元可向锥体神经元或中间神经元方向分化时可出现类似形态细胞。异形神经元可以分布于整个皮层或位于白质内; FCD II a 型病灶与邻近正常皮质的交界可明显分辨或模糊, 后者仍可在距离核心病灶较远的区域见到异形神经元。FCD II 型可有多发性病灶, 而每个病灶都有致病作用。HE 染色尤气球样细胞 (图 3)。

2.2.1.2 FCD II b 型 这一亚型的病理特征是异形神经元和气球样细胞并存于病灶区, 除了第 1 层之外的皮层构层异常, 皮层下白质髓鞘成分减少; 邻近的异常皮层不能诊断为 FCD I 型。相似的病理表现可见于皮层结节性硬化病 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 的异常皮层或其他类型的皮层发育异常如半侧巨脑回综合征和/或脑裂畸形。

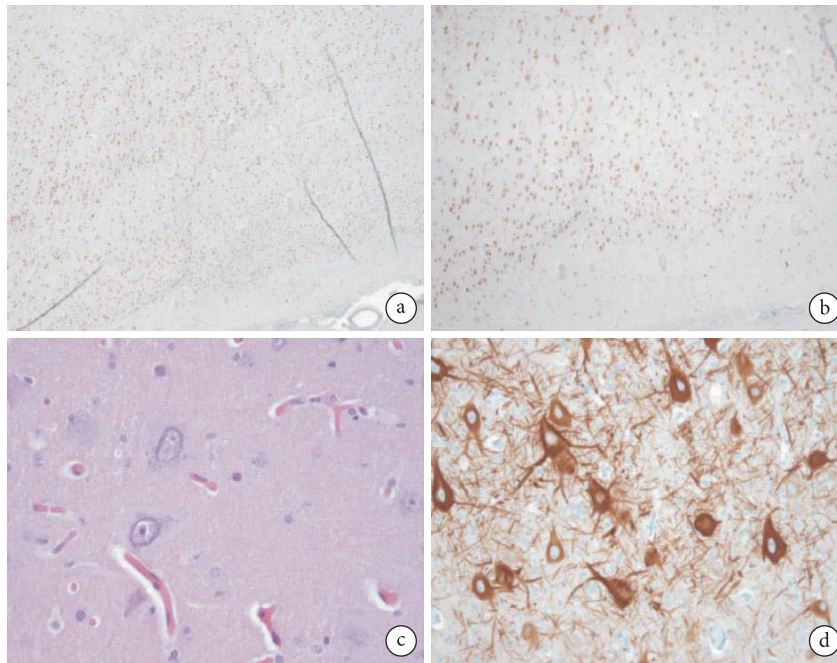


图3 FCD II a型 NeuN 染色

a. 示皮层神经元排列紊乱, 分层不清 ($\times 20$); b. ($\times 40$); c. 分布于皮层中的异形神经元, 胞体增大, 细胞核明显增大, 形态怪异 ($\times 200$); d. 非磷酸化神经丝蛋白示阳性着色神经元 (SMI $\times 200$)

气球样细胞是指肥大的神经元胞体镜下 HE 染色呈乳白色半透明、玻璃样、嗜酸性和曙红改变, 缺乏尼氏体的胞浆 (图 4)。有时可见多核存在, 小核之间彼此相连; 气球样细胞可见于除分子层之外各皮层分层, 也可见于白质; 它们在病灶区聚集成片、或零星分布于邻近看似“正常”的脑组织中。气球样细胞的胞浆见中间丝波形蛋白 (vimentin) 和巢蛋白 (nestin) 积聚; GFAP 和神经丝免疫组化染色程度不一, 往往多变。极少数病例中气球样细胞会共同表达 GFAP 和神经丝蛋白, 提示其来源于胶质和中间神经元的分化, 因此或可称为中间型细胞 (intermediate cells); 气球样细胞也可能表达 GFAP-delta 亚型蛋白, 或者其他干细胞来源的标记物, 如 SOX2、CD133、beta-1 整合素, 或癌胚抗原 CD34。根据 NIH 2000 年共识会议中, 专家共识, 认为气球样细胞和巨细胞 (giant cells) 两者在形态上类似, 有时 HE 染色中难以鉴别, 因此在 FCD 新标准中, 我们将 FCD II b 型所见的这类异常细胞统称为气球样细胞。

FCD II a 和 FCD II b 的异形神经元镜下没有不同。Luxol-Fast-Blue 染色可见病灶皮层下白质中髓鞘成分常减少, 但白质髓鞘成分减少原因至今不明, 也不能因此区别 FCD 的各亚型。

2.2.2 FCD II 型临床、电生理及影像学发现 临床研究显示, FCD II 型较 FCD I 型癫痫发作年龄偏

小, 发作更频繁, 病程更短, 当然这些临床表现也可能受病灶范围大小的影响。癫痫临床表现也与年龄和病灶部位相关。FCD II b 型病灶区在癫痫发作间期可见病波发放, 立体定向脑电图 (SEEG) 常发现背景脑电活动消失, 反复高幅高频棘波发放, 继之高幅慢波, 间或相对平坦脑电波。在非病波发放期可见反复爆发性低幅高频振荡, 间或相对平坦脑电波。类似的脑波也可见于硬膜外或硬膜下 (甚至头皮上) 电极记录。在困倦时和慢波睡眠中, 高频棘波更加突出, 不仅频率加快, 而且有向邻近非病灶区传播趋势。快动眼睡眠期 (REM), 病理波明显减少。

FCD II b 型影像学检查常见皮层下白质髓鞘“减少、脱失或异”, 使 T1 像上灰白质交界模糊和皮层貌似增厚。T2 和 T2-FLAIR 像可见皮层下白质异常高信号区, 常呈一个底面朝向皮层或脑沟而尖朝向脑室的倒锥形, 提示放射状分布的胶质-神经元单元受累, 称为“transmantle”征, 常见于 FCD II b 型。T1、T2 像中上灰白质交界模糊比 FCD I 型更明显。T2 像病灶区脑叶边缘常很清晰; FCD II b 型 3D 重建图像可见脑回曲面及脑沟内异常病灶。有时甚至局限性的蛛网膜下腔扩大也指向发病部位。相比之下, MRI 较难在 FCD II a 型中发现异常。

2.3 FCD III 型

2.3.1 FCD III 型病理特征 皮层构层异常 (FCD I

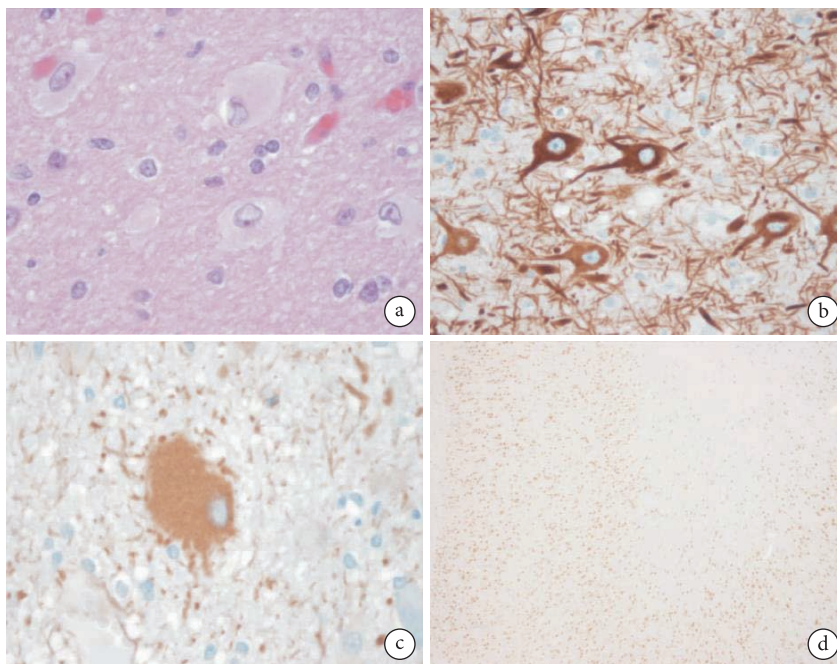


图4 FCD II b型

a. 示气球样细胞, 胞体增大, 乳白色玻璃样变 (HE×200); b. 示阳性着色的异形神经元 (SIM-32×200); c. 中间丝波形蛋白染色阳性的异形神经元, 胞体增大, 细胞形态怪异 (vimentin×400); d. 皮层神经元排列紊乱, 分层不清, 可见神经元异位至白质 (NeuN×40)

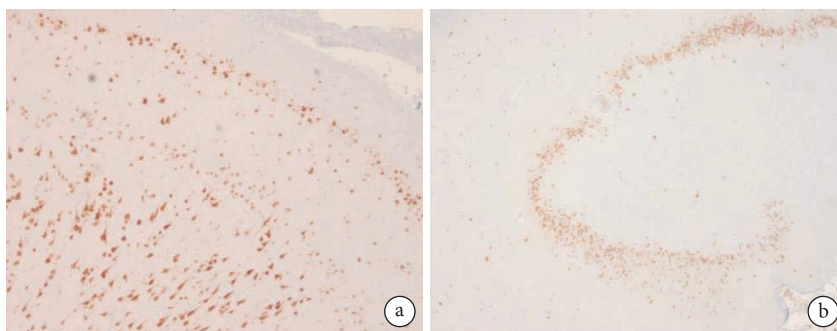


图5 FCD III a型 NeuN 染色 (×20)

a. 示颞叶皮质局灶性皮质发育不良, 第3、4层神经元丢失, 第2层神经元异常积聚呈条带状分布; b. 同一病例严重海马硬化 (Ib型), CA1, CA2, CA3 和 CA4 区神经元明显丢失

型)和其它的主要病灶并存; FCD III型随主要病灶种类(海马硬化、肿瘤、血管畸形和早期脑损伤遗留病灶)分为4个亚型。所谓“并存”是指二者邻近或在同一脑叶; 癫痫活动可能起源于 FCD 病变皮层。虽然 FCD III 型病因和病理机制不明, 病变皮层很可能为主要病灶的继发性改变, 因此诊断时不应诊断为双重病理。

2.3.1.1 FCD III a 型 除了海马硬化外, 颞叶新皮层构层紊乱或是第5层外出现肥大神经元。具有以下病理特征者均归入 FCD III a 型: ① HS 合并颞叶、杏仁核或内嗅皮层神经元丢失(第2、4层)(图5)或第5层外出现肥大锥体神经元(胞浆磷酸化神经丝蛋白积聚); ② HS 合并颞叶硬化; ③ HS 合并颞叶硬化和皮层下深部白质出现异位神经元; ④ HS

合并颞叶硬化和皮层下白质出现小豆状异位 (lentiform heterotopia); ⑤ HS 合并皮层下白质出现小豆状异位。

以下病理特征并不属于 FCD III a 型: ① 颞叶内侧硬化, 仅海马、杏仁核及内嗅皮层的神经元丢失; ② HS 合并颞叶深部白质异位性神经元而尤其其它异常; ③ 异位(第5层异位, 常为病理性致病灶)而尤其其它结构异常; ④ HS 合并颞叶出现另类主要病灶(肿瘤、FCD II a、FCD II b、血管畸形、胶质瘢痕或其他类型 MCD), 可归类为双重病理。

颞叶硬化 (Temporal lobe sclerosis, TLS): 10% 的 HS 患者手术切除的颞叶皮质中可见第2层条带状异常积聚的小颗粒神经元, 称为 TLS。TLS 可能源于皮质在第2、3层中出现严重的神经元丢失和

胶质增生(可 GFAP 染色确认阳性)和构层异常。HE 和 Luxol-Fast-Blue 染色可见水平排列发散的有髓轴突纤维束。40% HS/MTS 患者病变局限在颞极,而 20% 患者累及整个颞叶皮层。FCD III a 型患者 MRI 和病理表现常无相关性。

白质中微小豆状异位神经元结节或异位神经元,HS 患者颞叶白质中有时可见 MRI 难以发现的微小豆状结节样聚集的异位神经元。源于投射神经元(projecting neuron)的神经元常沿灰白质交界呈放射状异位分布和/或位于白质深部。这些异位性灰质必须和颞叶的屏状核(claustrum)明确区分。有时可见散布于白质中的单一异位神经元,虽然常见,但其意义不明。

2.3.1.2 FCD III b 型 邻近肿瘤的新皮层构层异常和/或出现异位性肥大神经元;异位病灶邻近肿瘤,所合并的肿瘤常为与癫痫相关的慢性低级别肿瘤,如神经节细胞胶质瘤、胚胎发育不良神经上皮肿瘤(DNT 或 DNET)或其他,诊断时应明确构层异常非肿瘤侵犯所致(图 6)。

2.3.1.3 FCD III c 型 邻近血管畸形的新皮层构层异常(图 7)和/或出现异位性肥大神经元;血管畸形包含异位发生在邻近血管畸形如海绵状血管瘤、

动静脉畸形、软脑膜血管畸形瘤、局部毛细血管扩张、脑膜血管瘤病等。癫痫发生可能因受累皮层神经网络异常。FCD 可能因脑沟内单一粗大的静脉受压形成。MRI 显示静脉血管瘤,但若怀疑血管瘤却不能被病理检查证实,所见的 FCD 只能诊断为 FCD I 型或 II 型。

2.3.1.4 FCD III d 型 新皮层构层异常和/或异位性肥大神经元合并各种幼年获得性病灶,如脑外伤或围产期脑梗死或脑出血遗留胶质瘢痕(图 8)或炎症(Rasmussen 脑炎、边缘叶脑炎,或细菌型或病毒性血管源性感染)遗留病灶。

FCD III 型合并病灶病理未经证实合并其他病灶[FCD III (NOS) 型]如果临床怀疑有主要病灶的癫痫患者接受病灶切除术后,病理检查全部组织却只发现 FCD I 型而无其它病灶,或因故无法作彻底病灶切除,可诊断为 FCD III (NOS) 型。

2.3.2 FCD III 型临床、电生理及影像学发现
FCD III a 型患者的临床及电生理特征尚尤详尽研究;既往研究报道此类患者发作期和发作间期病样放电常源于多个导联;一项研究发现 FCD I 型合并 HS 患者(旧分类标准)的癫痫发作约 40% 起源于海马及杏仁核,35%起源于颞叶皮质,22%二

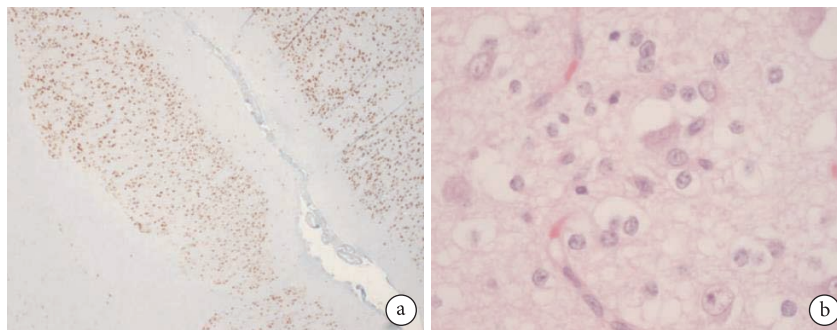


图 6 FCD III b 型

a. 示颞叶皮质局灶性皮层发育不良,第 4、5、6 层神经元丢失(NeuN×20); b. 同一病例胚胎发育不良神经上皮肿瘤,可见类少突胶质细胞增生,粘液湖及其中“漂浮的神经元(HE×200)

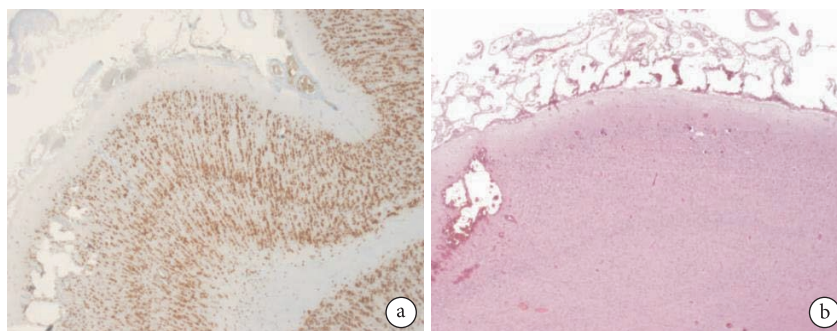


图 7 FCD III c 型

a. 示颞叶皮质局灶性皮层发育不良,神经元串珠状排列,第 4 层神经元异常积聚呈带状分布及神经元白质异位,可见软脑膜血管瘤(NeuN×20); b. 同一病例示软脑膜血管瘤(HE×20)

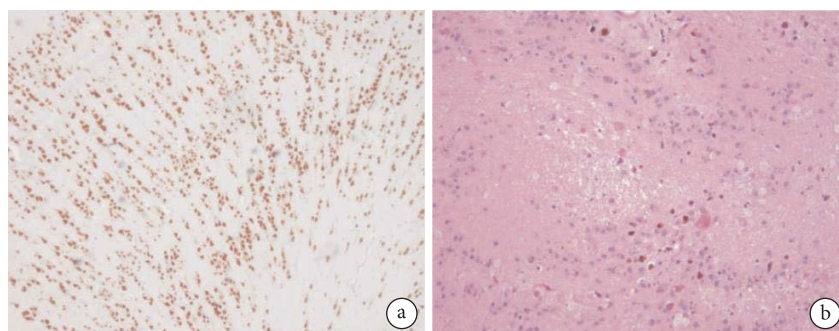


图8 FCD III d 型

a. 示邻近颞叶皮质局灶性皮层发育不良，神经元串珠状垂直排列及神经白质异位 (NeuN×20)；b. 同一病灶示胶质瘢痕组织，核心区域细胞丢失，神经毡空窗样变，周围可见巨噬细胞及淋巴细胞团状分布，胶质细胞增生 (HE×20)

者均受累，而 2% 起源于其他区域，显示异常颞叶新皮层 (FCD I 型) 常为致病灶。

3 新分类标准特点、局限性及其他说明

新分类的主要特点是区分 FCD I 型单发病灶和 FCD III 型混合性病灶。这是目前最可靠的分类策略。例如我们强调 FCD III a 型颞叶皮层病变是继发于 HS 的结果，而不是与 HS 无关的病灶 (双重病理)，单纯 HS 和 FCD III a 型临床特征和术后预后无差别也支持这一观点。皮层构层异常见于邻近梗死灶、慢性脑炎、外伤或血管异常的皮层区域，提示其为继发性病变，有别于原发性的皮层发育不良如多小脑回、巨脑回、尤脑回、神经元异位结节或皮层结节。因此，我们建议原发性的皮层发育不良不应归入 FCD III 型之中。

FCD 其病理机制并不清楚，新分类标准可操作性还需要在临床进行检验，如标本不完整或标本为非主要病变区，诊断也难以确定。建议如不能明确诊断时，应作描述性诊断，而不推荐使用“可能 FCD”的或“可疑似的 FCD”的诊断术语。

致谢 德国埃朗根大学神经病理科 Dr.Ro1and.Coras 所提供图片。

参考文献

- 1 Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, *et al.* Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971, 34(4): 369-387.
- 2 Palmieri A, Najm I, Avanzini G, *et al.* Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 2004, 62(6 Supp13): 2-8.
- 3 Tassi L, Colombo N, Garbelli R, *et al.* Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 2002, 125(Pt8): 1719-1732.
- 4 Tassi L, Garbelli R, Colombo N, *et al.* Type I focal cortical dysplasia:

surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord*, 2010, 12(3): 181-191.

- 5 Gambardella A, Palmieri A, Andermann F, *et al.* Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996, 98(4): 243-249.
- 6 Palmieri A, Gambardella A, Andermann F, *et al.* Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*, 1995, 37(4): 476-487.
- 7 Chassoux F, Devaux B, Landre E, *et al.* Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain*, 2000, 123(Pt 8): 1733-1751.
- 8 Chamberlain A, Cohen ML, Gyure KA, *et al.* Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformations of cortical development). *Epilepsia*, 2009, 50(12): 2593-2598.
- 9 Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, *et al.* A developmental and genetic classification of malformations of cortical development. *Neurology*, 2005, 65(12): 1873-1887.
- 10 Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, *et al.* Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1310-1335.
- 11 Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DE, *et al.* Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*, 1988, 166(1 Pt1): 173-180.
- 12 Krsek P, Maton B, Korman B, *et al.* Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*, 2008, 63(6): 758-769.
- 13 Hildebrandt M, Pieper T, Inkler P, *et al.* Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathol*, 2005, 110(1): 1-11.
- 14 Rakic P, Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: I. Forming the cortical structure. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998, 37(1): 116-117.
- 15 Ding SL, Van Hoesen G, Cassell MD, *et al.* Parcelation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. *J Comp Neurol*, 2009, 514(6): 595-623.
- 16 Blumcke I, Pieper T, Pauli E, *et al.* A distinct variant of focal cortical dysplasia type I characterised by magnetic resonance imaging and neuropathological examination in children with

- severe epilepsies. *Epileptic Disord*, 12(3): 172-180.
- 17 Salamon N, Kung J, Shaw SJ, *et al*. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*, 2008, 71(20): 1594-1601.
 - 18 Andres M, Andre VM, Nguyen S, *et al*. Human cortical dysplasia and epilepsy: an ontogenetic hypothesis based on volumetric MRI and Neu Nneuronaldensity and sizemeasurements. *Cereb Cortex*, 2005, 15(2): 194-210.
 - 19 Chandra PS, Salamon N, Nguyen ST, *et al*. Infantile spasm-associated microencephaly in tuberous sclerosis complex and cortical dysplasia. *Neurology*, 2007, 68(6): 438-445.
 - 20 Crome L. Infantile cerebrialgliosis with giant nerve cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957, 20(2): 117-124.
 - 21 Fauser S, Sisodiya SM, Martinian L, *et al*. Multi-focal occurrence of cortical dysplasia in epilepsy patients. *Brain*, 2009, 132(Pt8): 2079-2090.
 - 22 Sisodiya SM, Fauser S, Cross JH, *et al*. Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives. *Lancet Neurol*, 2009, 8(9): 830-843.
 - 23 Garbelli R, Munari C, DeBiasi S, *et al*. Taylor, scortical dysplasia: a confocal and ultrastructural immunohistochemical study. *Brain Pathol*, 1999, 9(3): 445-461.
 - 24 Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, *et al*. Focal cortical dysplasia of Taylor, sballoon celltype: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*, 2002, 43(1): 33-40.
 - 25 Talos DM, Kwiatkowski DJ, Cordero K, *et al*. Cell-specific alterations of glutamate receptor expression in tuberous sclerosis complex cortical tubers. *Ann Neurol*, 2008, 63(4): 454-465.
 - 26 Martinian L, Boer K, Middeldorp J, *et al*. Expression patterns of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-deltain epilepsy-associated lesional pathologies. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2009, 35(4): 394-405.
 - 27 Fauser S, Becker A, Schulze-Bonhage A, *et al*. CD34-immunoreactive balloon cells in cortical malformations. *Acta Neuropathol*, 2004, 108(4): 272-278.
 - 28 Yasin SA, Latak K, Becherini F, *et al*. Balloon cells in human cortical dysplasia and tuberous sclerosis: isolation of a pathological progenitor-like cell. *Acta Neuropathol*, 120(1): 85-96.
 - 29 Hyman MH, hittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol*, 2000, 57(5): 662-665.
 - 30 Fauser S, Schulze-Bonhage A. Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recordings. *Brain*, 2006, 129(Pt1): 82-95.
 - 31 Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, *et al*. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia*, 2009, 50(1): 125-137.
 - 32 Nobili L, Cardinale F, Magliola U, *et al*. Taylor's focal cortical dysplasia increases the risk of sleep-related epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(12): 2599-2604.
 - 33 Colombo N, Salamon N, Raybaud C, *et al*. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*, 2009, 11(3): 194-205.
 - 34 Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Bollen A, *et al*. Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development. *Neurology*, 1997, 49(4): 1148-1152.
 - 35 Garbelli R, Meroni A, Magnaghi G, *et al*. Architectural (Type IA) focal cortical dysplasia and parvalbumin in immunostaining in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(6): 1074-1078.
 - 36 Thom M, Eriksson S, Martinian L, *et al*. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(8): 928-938.
 - 37 Meroni A, Galli C, Bramerio M, *et al*. Nodular heterotopia: a neuropathological study of 24 patients undergoing surgery for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(1): 116-124.
 - 38 Blumcke I, Vinters HV, Armstrong D, *et al*. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord*, 2009, 11(3): 181-193.
 - 39 Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, *et al*. Electrocorticography discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*, 2007, 107(3): 495-503.
 - 40 Lombroso CT. Can early postnatal closed head injury induce cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2000, 41(2): 245-253.
 - 41 Marin-Padilla M, Parisi JE, Armstrong DL, *et al*. Shaken infant syndrome: developmental neuropathology, progressive cortical dysplasia, and epilepsy. *Acta Neuropathol*, 2002, 103(4): 321-332.
 - 42 Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, *et al*. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1590-1599.
 - 43 Chabardes S, Kahane P, Minotti L, *et al*. The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain*, 2005, 128(Pt 8): 1818-1831.
 - 44 Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, *et al*. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*, 2006, 129(Pt7): 1907-1916.
 - 45 Spreafico R, Blumcke I. Focal cortical dysplasias: clinical implication of neuropathological classification systems. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(3): 359-367.
 - 46 Marusic P, Tomasek M, Krsek P, *et al*. Clinical characteristics in patients with hippocampal sclerosis with or without cortical dysplasia. *Epileptic Disord*, 2007, 9(Suppl1): 75-82.
 - 47 Hart YM, Andermann F, Robitaille Y, *et al*. Double pathology in Rasmussen's syndrome: a window on the etiology? *Neurology*, 1998, 50(3): 731-735.
 - 48 Kremer S, De Saint Martin A, Minotti L, *et al*. Focal cortical dysplasia possibly related to a probable prenatal chemic injury. *J Neuroradiol*, 2002, 29(3): 200-203.

译自：Ingmar Blümcke, Maria Thom, Eleonora Aronica, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyrightowner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

本文版权归属于 John Wiley & Son Australia 公司。John Wiley & Son Australia 公司对文章翻译的准确性概不负责。在未经版权许可的情况下，该文章的任何部分不能通过电子的、手工的、照片的、录音或其它形式进行重新制作、储存或传播。敬请联系 John Wiley & Son Australia 公司 (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com)。

• 案例分析 •

Rasmussen 脑炎合并局灶性脑皮质发育不良一例



邱甜, 王新华

复旦大学附属儿科医院 神经内科(上海 201102)

Rasmussen 脑炎 (Rasmussen encephalitis, RE) 是一种罕见的、儿童期起病为主的、病因仍未明确的疾病, 临床上以局限于一侧大脑半球的炎症、药物难治性局灶性癫痫或持续性局灶性癫痫 (Epilepsia partialis continua, EPC)、以及不同程度的认知功能进行性受损为特征^[1]。常见的癫痫发作类型为局灶性运动性发作, 并常常表现为 EPC。患儿随着病情的逐渐进展, 可出现进行性偏瘫、偏盲和认知功能障碍。由于同一患者癫痫发作形式多种多样, 且认知与运动功能障碍进展速度与严重程度差别较大, 临床非常容易延误诊断。现报道一例儿童期发病, 以多种癫痫发作类型、进行性加重的运动和认知障碍, 脑电图 (EEG) 一侧脑半球慢波, 头部核磁共振成像 (MRI) 提示半侧进行性脑萎缩为特征, 最终得以确诊并尽早手术治疗的 RE 病例。因此, 对于儿童期发病, 表现为药物难治性局灶性癫痫、进行性运动和认知功能受损的患儿, 需要动态监测头部 MRI 以及 EEG 变化, 进而为该病的早期诊断和治疗提供一定的临床启示。

病例介绍 患儿 男, 因“反复抽搐 1 年余”收入我院住院诊治。患儿 3 岁 9 月龄 (2017 年 11 月) 首次出现癫痫发作, 当时表现为呼之不应、双眼向右侧凝视、牙关紧闭、右手强直抖动, 持续约 3 min 后自行缓解。首次发作时有发热, 热峰 39℃, 无呕吐、头痛, 抽搐间歇期精神反应正常。3 岁 11 月龄再次出现癫痫发作, 表现为呼之不应、双眼凝视, 四肢强直抖动, 持续约 2 min 后自行缓解。间歇期精神反应可。之后患儿在 7 个月内癫痫发作 3 次, 并未服用抗癫痫药物 (AEDs) 治疗。患儿从 4 岁 3 月龄开始发作逐渐增多, 两种癫痫发作形式均有, 遂拟诊癫痫并顺序给予左乙拉西坦、奥卡西平抗癫痫治疗, 患儿仍有频繁发作, 约 5 次/周, 病程 6 个

月余时, 患儿逐渐出现口齿不清、语速变慢、语言内容减少。患儿从 4 岁 6 月龄时新出现癫痫发作类型, 表现为双眼凝视, 持续约 10 s, 偶伴有突然向后倾倒, 3~5 次/日; 并出现走路右脚稍跛行, 易摔倒, 小跑时易向右侧倾斜; 遂予停奥卡西平, 加用丙戊酸钠、托吡酯治疗。患儿临床发作较前稍好转。患儿自 4 岁 9 月龄惊厥发作明显增多, 主要表现为呼之不应, 双眼向右侧凝视, 右侧肢体强直, 继而四肢强直, 持续 10 余秒自行缓解, 每日发作 4~5 次。口齿不清、语言减少、行走不稳较前加重。患儿系足月顺产, 发育史基本同正常同龄儿。家族史无特殊。入院查体下腹部可见 4×3 cm 牛奶咖啡斑, 四肢肌张力正常, 右侧上肢和下肢肌力 IV+, 左侧上肢和下肢肌力正常, 双侧腱反射灵敏, 病理征阴性。

辅助检查 外院 2017-12-15 头部 MRI 平扫示: 左侧大脑半球偏小, 脑沟裂明显, 左侧脑室饱满, 脑萎缩? 2017-12-13 EEG 示: 左侧背景慢, 醒睡左侧大量慢波持续发放。2018.9.6 视频脑电图 (VEEG) 示: 右侧半球棘慢波、多棘波、多棘慢波发放。监测到 3 次全面性肌阵挛发作。我院血生化、血尿质谱未发现明显异常。2018-12-22 头部 MRI 3.0T 平扫示: 左侧大脑半球、左小脑半球萎缩样改变 (图 1)。2018-12-25 VEEG 示: 清醒安静时各导弥漫性 4~6 Hz 低-中波幅 θ 波, 背景活动慢 (图 2a)。醒睡各期多量多灶性中-高波幅棘波, 2~3 Hz 棘慢波散发、簇发或连续发放, 左侧额极、额区及右侧颞区著 (图 2b、c)。睡眠期监测到 6 次发作, 临床表现为双眼向右侧凝视、头向右偏, 同步脑电图为弥漫性低波幅快波继而左侧枕区中高波幅尖波节律性发放 (1 次) 继而广泛性 2~3 Hz 慢波阵发 (图 2d~j)。

治疗和随访 根据 Bien 等在 2005 年提出的诊断标准^[2], 考虑患儿为 RE。在完善术前评估后, 患儿于 2019-1-3 行左侧大脑半球切除术 (左侧半球离

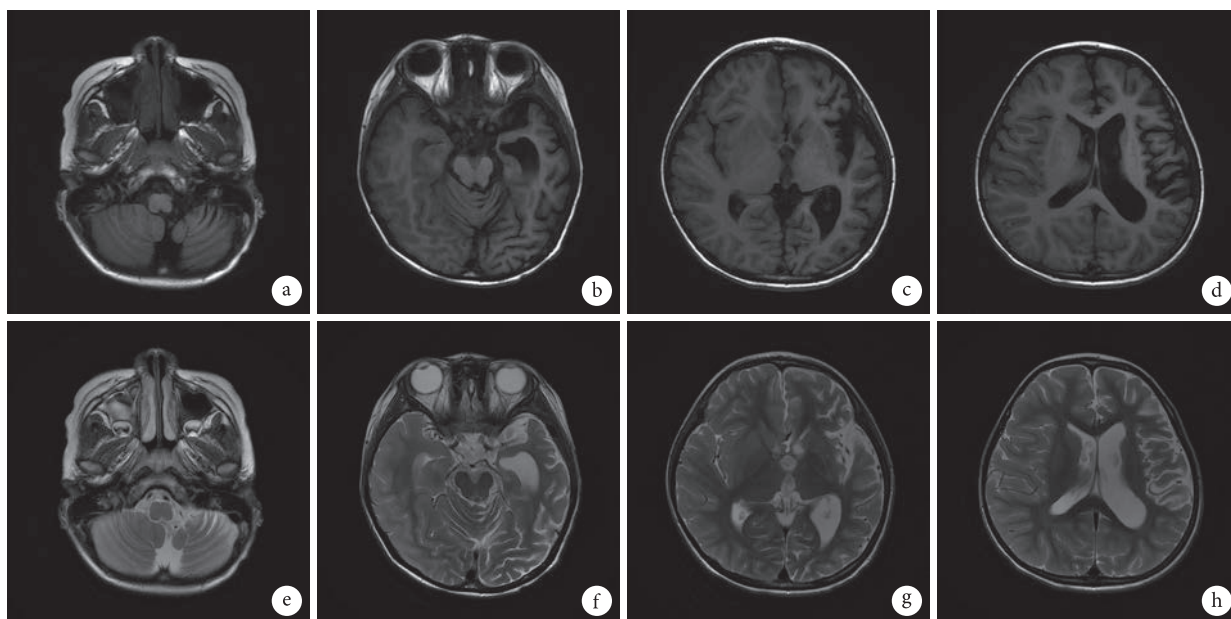


图1 患者头部MRI

2018-12-22 头部 MRI 3.0T 平扫示：左侧大脑半球脑回较细小，脑沟裂增深，皮层较薄。左侧小脑半球脑沟增宽。左侧尾状核头、豆状核及丘脑体积略小。左侧脑室及第三脑室扩大

断术)。术后组织病理学分析显示：部分区大脑皮层层次紊乱，神经元变性，部分区大脑皮层内和小血管周围可见较多淋巴细胞浸润；神经元减少伴神经胶质细胞增生；提示 FCDIII d 型，海马硬化。患儿术后规律门诊随访，AEDs 逐渐减量中，随访 1 年 6 个月无癫痫发作。

讨论 RE 是一种罕见的以单侧大脑半球进行性萎缩、难治性局灶性癫痫发作和进展性神经和认知功能缺陷为特征的癫痫综合征，在 1958 年由 Theodore Rasmussen 首次报道。RE 多在儿童期起病，据报道在 16 岁以下儿童中，年发病率为 0.18/10 万^[9]。

由于患者脑组织内出现的淋巴细胞浸润和小胶质细胞结节等免疫反应，至今为止，RE 被认为是一种免疫介导的疾病，但是确切的病理生理机制和环境因素的作用仍然没有完全阐明。本病可能与病毒感染有关，但究竟是哪种病毒引起的至今尚无定论，并且到目前为止并没有确凿的证据证明病毒感染是引起 RE 的病因^[4]。此外，有研究表明谷氨酸受体 3 自身抗体和 T 淋巴细胞可能与 RE 发病机制有关^[5]。

RE 最常见的癫痫发作类型是局灶性运动性发作，常常会表现为持续性局灶性癫痫。而且对于同一患者，癫痫发作形式可以是多种多样的，到目前为止，临床中报道的包括有不伴意识障碍的局灶性运动性发作、伴有意识障碍的局灶性运动性发作、局灶性运动性发作继发全面强直阵挛发作、躯体感

觉性发作、自动症、全面性强直发作^[6]、成串局灶性痉挛发作^[7]等，多数患儿会出现持续性局灶性癫痫。这些多种多样的发作中，不典型的癫痫发作如全面性发作对本病的早期诊断与识别造成了一定的困难。本例患儿存在多种发作形式，包括伴有意识障碍的局灶性运动性发作、继发全面强直阵挛发作、全面性肌阵挛发作。值得注意的是，AEDs 对 RE 患儿的癫痫发作效果不佳，常常出现药物难治性癫痫。病情进展的过程中，患儿逐渐出现进行性偏瘫，偏盲，认知障碍，若大脑语言优势半球受到影响，则表现为失语。临床监测疾病进展时，轻偏瘫是最有用的指标，因轻偏瘫连贯的存在于病程中^[8]。本例患儿在起病 9 个月余时，出现右侧肢体轻偏瘫，提示运动功能进行性障碍。

EEG 表现通常是非特异性的，可以具有一些提示性特征，例如中央和颞区导联多形性 δ 波，或者单侧大脑半球异常背景、睡眠纺锤波、局灶性慢波，以及多灶性发作性放电等^[8]。RE 的早期神经影像学上的表现通常不显著，这对于诊断造成困难，因此，在病程中患儿若出现进行性认知障碍、偏侧肢体运动功能异常，就需要密切随访头部影像学的变化，尽早发现可能出现的一侧大脑半球的进行性萎缩。本例患儿的病程早期 EEG 提示有左侧背景异常及慢波，头颅 MRI 提示左侧脑室扩大、脑沟明显。随着病情进展，患儿 EEG 出现一侧慢波增多以及多灶放电及头部 MRI 提示脑萎缩进一步加重。

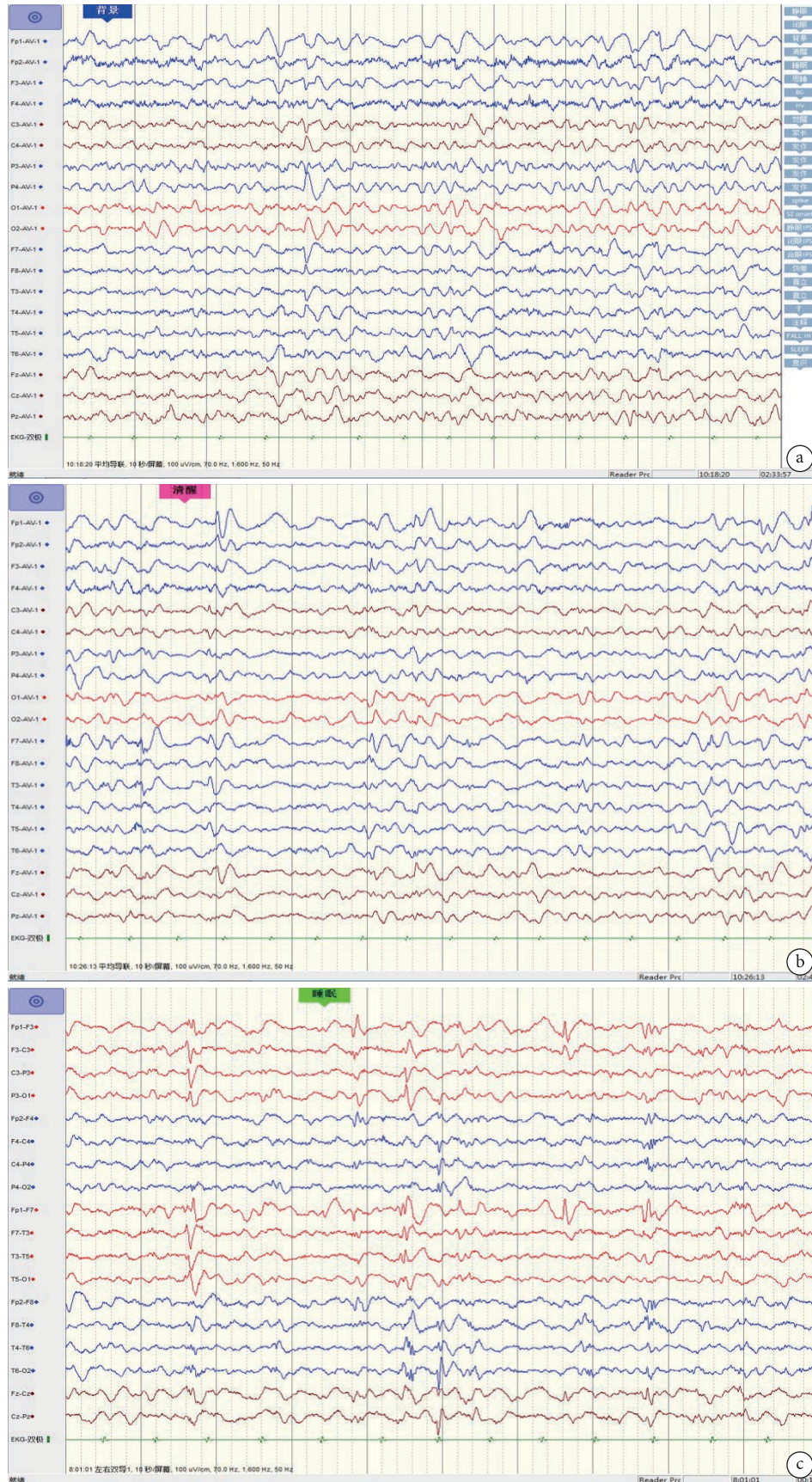
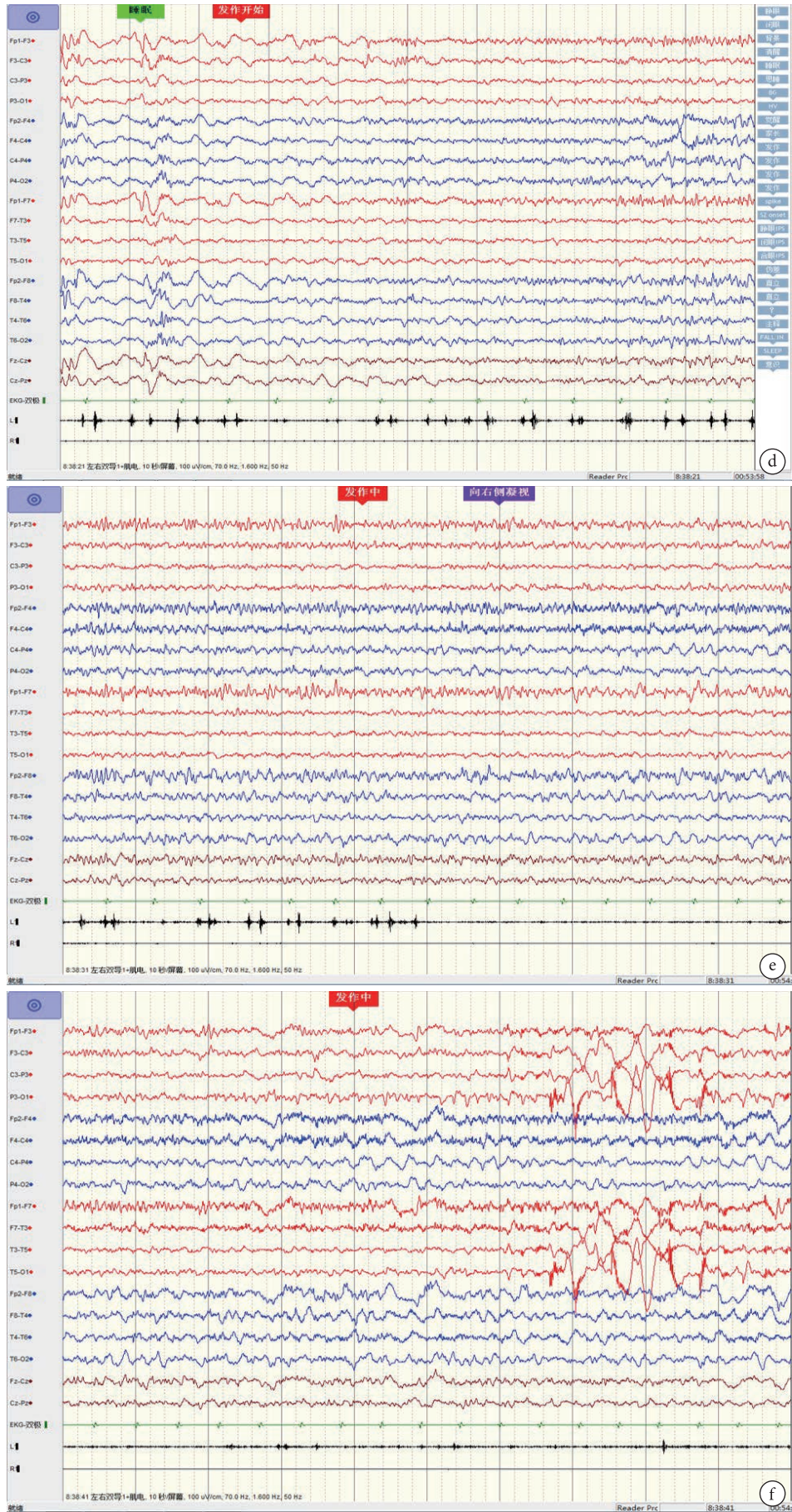
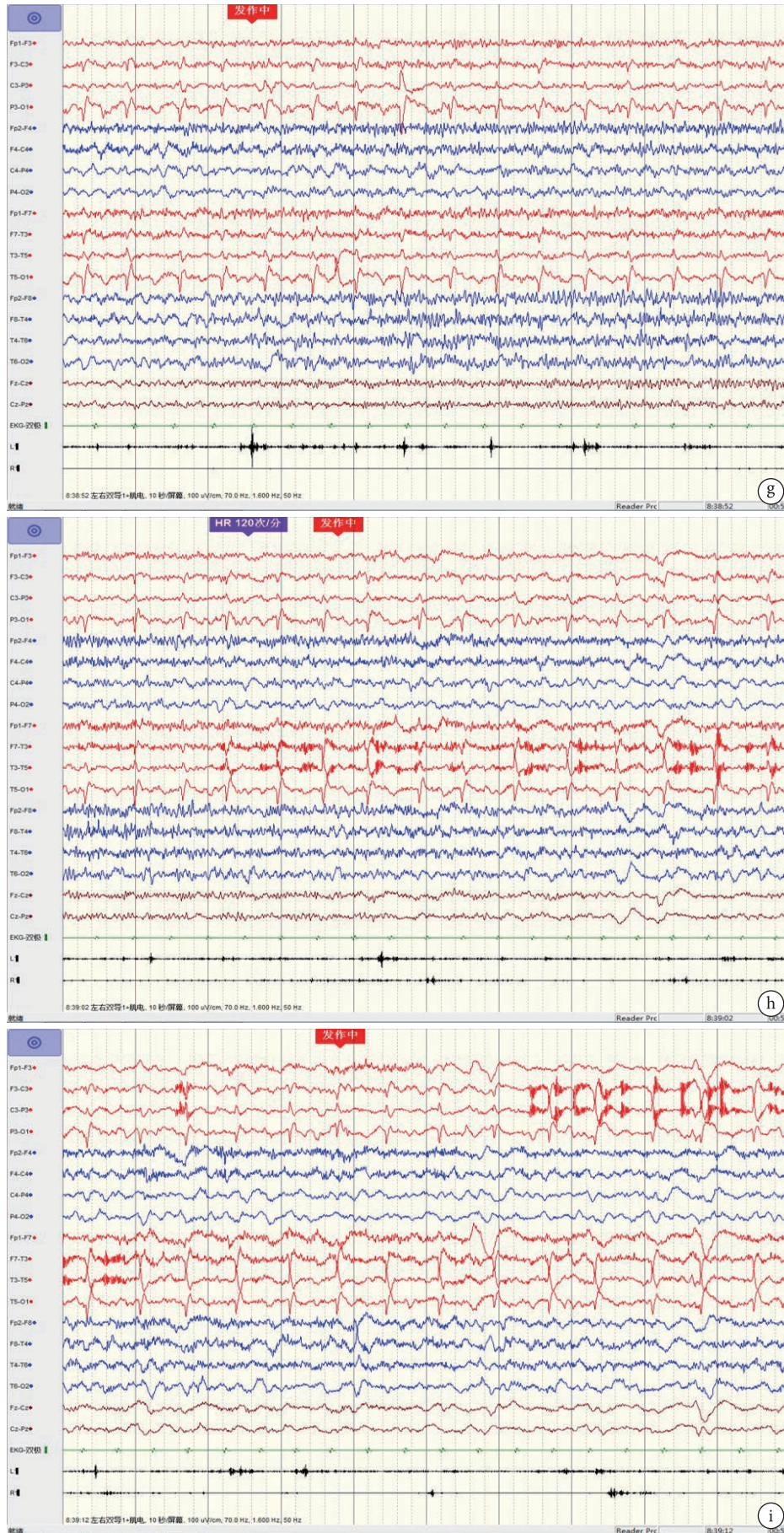


图2 患者脑电图

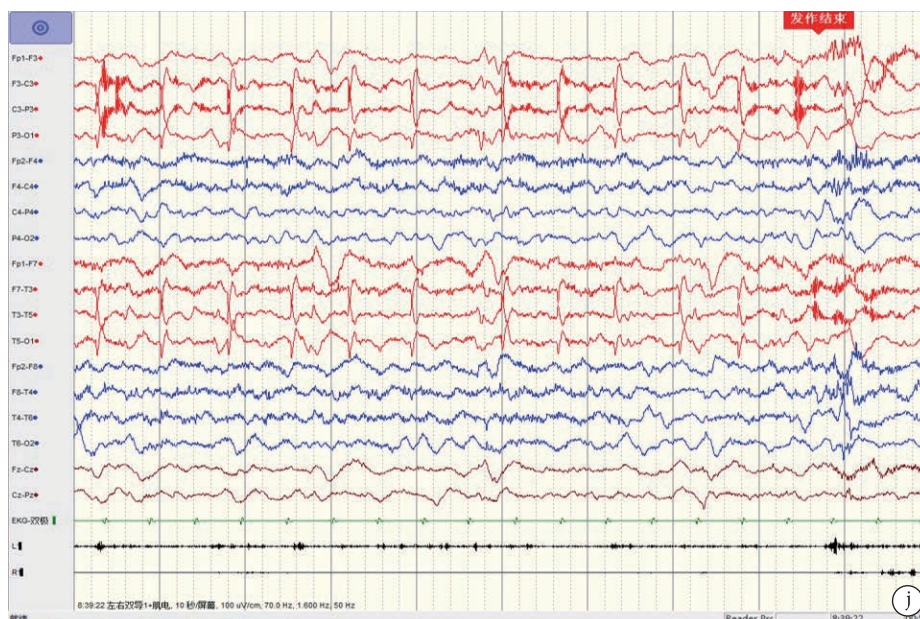
2018-12-25 VEEG: a: 提示清醒安静时各导弥漫性4~6 Hz低-中波幅 θ 波,背景活动慢;b-c: 提示醒睡各期多量多灶性中-高波幅棘波,2~3 Hz棘慢波散发、簇发或连续发放,左侧额极、额区及右侧颞区著;d-j: 睡眠期监测到6次发作,临床表现为双眼向右侧凝视、头向右偏,同步EEG为弥漫性低波幅快波左侧枕区中高波幅尖波节律性发放广泛性2~3 Hz慢波阵发



续图 2 患者脑电图



续图 2 患者脑电图



续图 2 患者脑电图

Bien 等提出的诊断标准包括两部分。A 部分：① 局灶性癫痫（有或无局灶性持续性癫痫）和一侧皮质损伤；② EEG 示一侧脑半球慢波或不伴痫样放电；③ MRI 示一侧半球灶性皮质萎缩伴至少下列之一：灰质或白质 T2/FLAIR 高信号，同侧尾状核头高信号或萎缩。B 部分：① 持续性局灶性癫痫或进行性一侧皮质损害；② MRI 示进行性一侧半球灶性萎缩；③ 组织病理学检查提示脑组织 T 细胞和小胶质细胞浸润，若脑组织中出现较多的巨噬细胞、B 细胞或浆细胞或病毒包涵体则可排除 Rasmussen 脑炎。若具备 A 部分 3 项指标或 B 部分 2 项指标，即可诊断。若不能进行脑组织检查，可行钆强化 MRI 和头部断层扫描 (CT) 检查，来证明缺乏钆的增高和钙化，以排除其他可引起偏瘫的疾病^[2,8]。本例患儿幼儿期起病，病程中存在多种发作类型的药物难治性癫痫，EEG 提示左侧半球慢波及多灶性放电，头部 MRI 进行性左侧脑萎缩，故考虑 RE。

RE 治疗的主要目标是减少癫痫发作和阻止进一步的神经功能损伤。到目前为止，仅依靠 AEDs 无法使 RE 患者的癫痫发作完全停止，尤其是持续性局灶性癫痫。频繁的癫痫发作可能对大脑认知功能造成影响，以及因此带来的癫痫性脑病可能对另一侧正常的大脑造成影响。对于 RE 可能存在的自身免疫过程，皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、他克莫司、利妥昔单抗、环磷酰胺等都被尝试用于 RE 的治疗，这些药物可能能够减缓疾病的进展速度。目前为止，半球切除术是可以达

到完全控制癫痫发作的治疗方法^[9,10]。自 1938 年 McKenzie 首次使用以来，大脑半球切除术用于治疗药物难治性癫痫已近 80 年。但是术后可能造成的偏瘫、手指精细运动异常或偏盲等功能障碍，患者通常需要积极的康复治疗。一般来说，癫痫与手术治疗的间隔时间越短，可能越有利于减少神经功能的下降^[11]。本例患儿经临床确诊后尽快给予手术治疗，随访至今，癫痫发作得到了完全控制，运动及认知功能未见恶化，并逐渐好转。本患儿的术后病理提示同时存在局灶性皮质发育不良 (FCD) 及海马硬化，考虑可能是 RE 造成神经发生和皮质紊乱，导致获得性 FCD IIIId^[12]，即其他早年获得的病损 (如外伤、缺血损害、脑炎等) 附近皮质分层异常。

综上，我们介绍该例存在多种癫痫发作类型且合并 FCD IIIId 的 RE 患儿。提示对于儿童期起病、癫痫发作以局灶性发作为主、且进行性出现认知异常、偏侧运动障碍的患儿，需要动态监测 EEG 及头部 MRI 变化^[13]，以期尽早对 RE 做出诊断及治疗。对于癫痫频繁发作、神经功能快速恶化的患儿，需尽早进行手术治疗，这有益于尽快控制癫痫并减少神经功能降低的程度。

参考文献

- Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus

- statement. *Brain*, 2005, 128(3): 454-471.
- 3 Lamb K, Scott WJ, Mensah A, *et al*. Incidence, prevalence and clinical outcome of Rasmussen Encephalitis in children from the United Kingdom. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 3): 4.
 - 4 Jay V, Becker LE, Otsubo H, *et al*. Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis) Detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Neurology*, 1995, 45(1): 108-117.
 - 5 Watson R, Jiang Y, Bermudez I, *et al*. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in the sera of patients with Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 2004, 63(1): 43-50.
 - 6 Roberto H. Caraballo, Sebastian Fortini, *et al* Rasmussen syndrome: An Argentinean experience in 32 patients. *Seizure*, 2013, 22(5): 360-367.
 - 7 Caraballo RH, Valenzuela GR, Pocięcha J, *et al*. Rasmussen syndrome: an atypical presentation in ten patients. *Epileptic Disord*, 2018, 20(6): 468-478.
 - 8 孙若鹏, 刘心洁. Rasmussen 脑炎诊断标准和治疗方案. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(24): 1743-1744.
 - 9 Foster MT, Das K, May P. Motor cortex relocation after complete anatomical hemispherectomy for intractable epilepsy secondary to Rasmussen's encephalitis. *Br J Neurosurg*, 2019, 33(2): 234-236.
 - 10 William B Harris, H Westley Phillips, Jia Shu Chen, *et al*. Seizure outcomes in children with Rasmussen's encephalitis undergoing resective or hemispheric epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 6(1): 1-10.
 - 11 Rudebeck SR, Shavel-Jessop S, Varadkar S, *et al*. Pre-and postsurgical cognitive trajectories and quantitative MRI changes in Rasmussen syndrome. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1210-1219.
 - 12 Schwab N, Bien CG, Waschbisch A, *et al*. CD8+ Tcell clones dominate brain infiltrates in Rasmussen encephalitis and persist in the periphery. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1236-1246.
 - 13 Klaa H, Ben Younes T, Benhouma H, *et al*. Rasmussen's Encephalitis: A Report of a Tunisian Pediatric Case and Literature Review. *Case Rep Neurol Med*, 2020, 24: 6810237.

双外侧裂综合征伴发作性肢体感觉障碍及手足畸形一例报道



邓馨, 王薇薇, 王利霞, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

双外侧裂综合征 (Bilateral perisylvian syndrome, BPS) 又称先天性双外侧裂综合征 (Congenital bilateral perisylvian syndrome, CBPS), 是少见的皮质发育畸形^[1, 2], 为双侧外侧裂发育异常, 其周围脑回异常, 有皮质增厚及多小脑回^[3-5]。临床症状以假性球麻痹为主, 以及口部运动性失用以致构音困难, 舌部运动减少, 癫痫发作以及智力及运动发育迟滞^[6]。少数有肢体畸形^[6]。国内报道 31 例 BPS, 其中 22 例有不同类型的癫痫发作^[2, 3, 5, 7, 9]。现报道一例经核磁共振成像 (MRI) 证实的 BPS, 肢体发育障碍, 以感觉为主的发作, 但有轻度脑干功能障碍。

病例介绍 患者 女, 15 岁。因“发作性肢体无力”就诊于我院。患者足月顺产, 出生即发现右手双足掌跖关节屈曲畸形, 智力发育正常。目前就读于初中二年级, 成绩中等, 可以参加体育课。2018 年 9 月 (14 岁) 首次发作: 右脚无知觉而后双下肢无力, 但可以行走, 无尿失禁, 神智清楚, 持续 10 余秒。当年 10 月 7 日发作性双下肢无知觉, 而后右上肢无知觉, 并出现无力不能站立。此后至

2019 年共发作 9 次, 每次持续 1~2 min, 发作时神智清楚。未就医未服药。检查: 神智清楚, 语言流利清晰。左侧舌肌肥大、力弱。右手及双足掌 (跖) 指 (趾) 关节屈曲畸形, 右手 < 左手, 双足小 (图 1、2)。视频脑电图 (VEEG) 监测: 清醒期背景活动正常^[10]。睡眠期左中央、双顶、顶中线高波幅负相尖波, 有时呈尖慢复合波 (图 3a、b)。MRI 双外侧裂畸形皮质增厚, 左侧显著 (图 4a、b)。

讨论 BPS 在皮质发育畸形的分类中属于“移行后发育异常”中的侧裂周围多小脑回畸形中的“畸形伴有多小脑回畸形或类似多小脑回畸形”^[11]。

1989 年 Kuzniecky 等已报道类似病例称之为“双侧巨脑回”^[12]。1993 年该作者又报道 31 例首次称之为先天性双外侧裂综合征^[8], 并提出诊断标准: 第一, 必要条件 (100% 患者): ① 口咽舌功能障碍, ② 中至严重构音障碍, ③ 影像学有双侧外侧裂发育异常; 第二, 附加标准 (>85% 患者): ① 发育迟滞; ② 癫痫, 通常为不典型失神及失张力发作; ③ 智力低下; ④ EEG 异常。第三, 其他标准 (≤50% 患者): ① 关节挛缩, ② 其他肢体畸形,



图 1 患者足部表现

a. 右足; b. 左足。双足小, 足弓深, 足背隆起

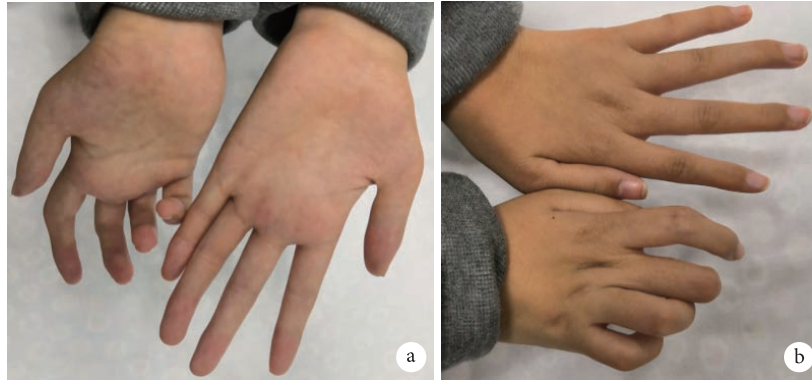


图2 患者手部表现

a. 双手掌面; b. 双手背面。右手小, 右侧第 2-5 指, 掌指关节屈曲, 不能伸直

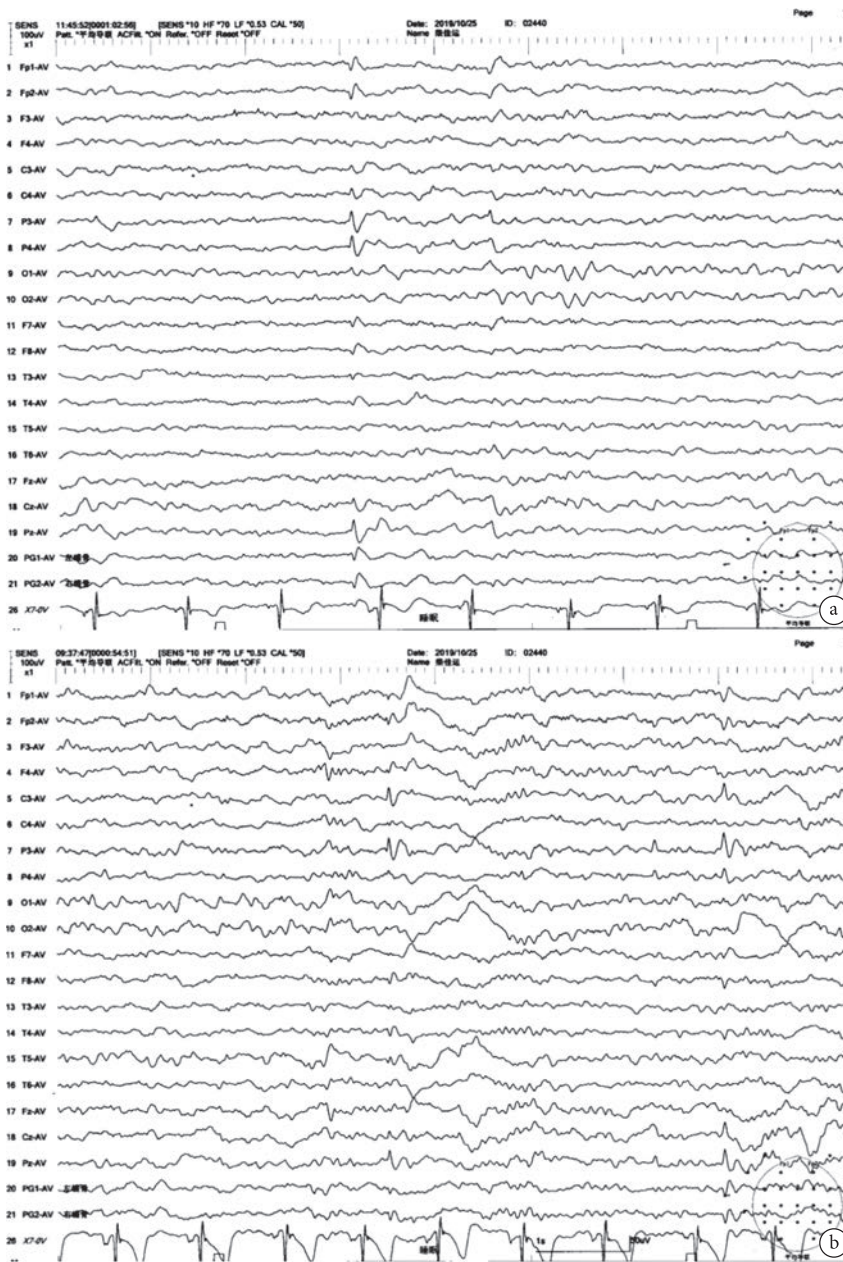


图3 患者脑电图

a. 睡眠期双顶及顶中线同步性尖波; b. 睡眠期左中央、顶、顶中线同步性尖波, 左顶有时为尖慢复合波

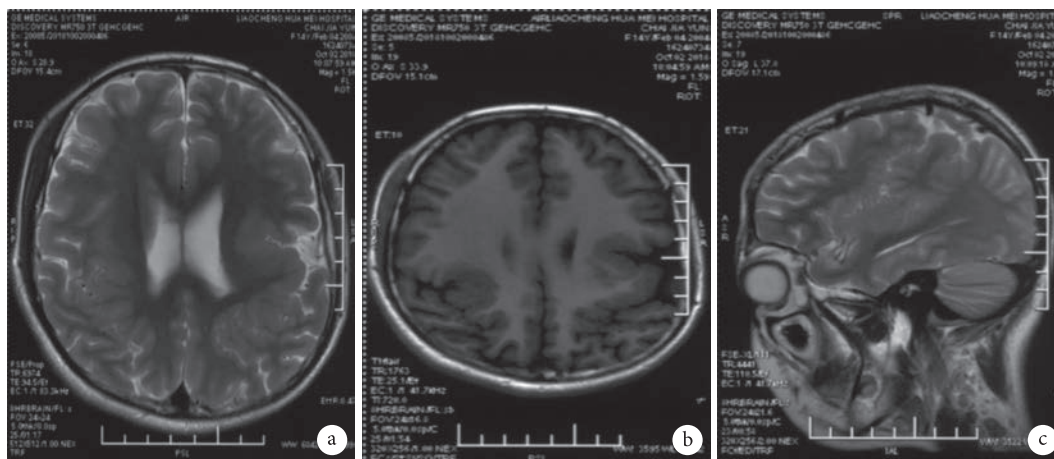


图4 患者头部核磁共振成像

a. T2 加权相轴位; b. T1 FLAIR 相轴位; c. T1 FLAIR 相矢状位(左)。MRI 示双侧外侧裂形态异常, 周围皮质增厚, 左侧著矢状位左岛叶灰质异常增厚, 正常沟回消失

③ 婴儿痉挛。根据国内外报道的病例 MRI 是确定诊断的唯一根据^[1, 3, 12]。在诊断标准中癫痫为附加标准, 又在其他标准中有婴儿痉挛。后者实际为癫痫的一个类型^[13, 14]。也有部分患者无口咽舌功能障碍^[1, 6]。本文报道的 1 例亦无口咽舌功能障碍。

国内报道 31 例 BPS 中 22 例 (68.8%) 有各种形式的癫痫发作^[2, 3, 5, 7, 9]。其中侯梅等^[3]报道 23 例中 15 例 (65.3%)^[3]。Kuzniecky 等^[8]发现在 31 例中 27 例 (87%) 有癫痫发作。因此, 癫痫发作在 BPS 中并非少见。发作类型多种多样, 包括全面性发作^[1, 4, 7, 9], 单纯部分性发作^[6, 7]、继发全面发作^[6], 自动症^[4], 不典型失神, 失张力及强直发作^[8], 以及非惊厥持续状态 (NCSE)^[15]。不同的发作类型可能与发育异常皮质严重性的部位及残留的功能有关^[5]。本文报道的患者为发作性双下肢无知觉, 有时包括右上肢及无力, 这种发作型式尚未见报道。

BPS 无癫痫发作者 EEG 正常, 有发作者在发作间为双侧同步棘波及慢波、多棘波或尖慢复合波, 在中央及顶区著^[8]。该患者为双顶、顶中线及左中央尖波。与过去报道相似, 且与症状吻合。

BPS 的发生机制可能为宫内缺血、先天性巨细胞病毒感染^[1, 4]、遗传因素^[3, 6]、代谢性疾病^[5]等有关。临床症状与病变最显著处有关, 如双侧前岛盖主要控制口及面部运动的障碍, 如在感觉运动区皮质可有偏瘫^[5]。该病例的发作形式可能涉及岛叶^[16]。Paetau 等^[6]用躯体感觉刺激及听刺激做 MEG 溯源发现在异常脑回中于未预期的部位镶嵌有正常功能区, 因此在术前评估时应做功能分布图。

MRI 尤其是高分辨率 MRI 是 BPS 最重要的诊断依据, 可发现双侧裂畸形, 侧裂周围有异常增多

的多小脑回, 以致皮质变厚^[1], 弓状束小或无以及侧脑室扩大^[3]。抗癫痫药物可能减少发作^[4]。胼胝体切开术后也可能有一定效果^[1, 8]。

参考文献

- Eckert M A, Berninger V W, Hoeft F, et al. A case of bilateral perisylvian syndrome with reading disability. *Cortex*, 2016, 76: 121-124.
- 韩春玉, 王玉平. 先天性双侧外侧裂综合征 (附 4 例报告). *脑与神经疾病杂志*, 2008, 16(6): 676-678.
- 侯梅, 王松青, 王珂, 等. 先天性大脑外侧裂周围综合征患儿的临床与影像学特征. *中国康复*, 2013, 28(6): 427-429.
- Molinard-Chenu A, Fluss T, Laurent S, et al. MCF2 is linked to a complex perisylvian syndrome and affects cortical lamination. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020, 7(1): 121-125.
- 张蔚. 先天性双侧大脑外侧裂综合征 2 例. *广东医学杂志*, 1999, 20(7): 510.
- Paetau, R, Saraneva J, Salonen O, et al. Electromagnetic function of polymicrogyric cortex in congenital bilateral perisylvian syndrome. *Neurosurgery & Psychiatry*, 2004, 75(5): 717-722.
- 党利华, 刘晓蓉, 邓宇虹, 等. 先天性双侧裂综合征 1 例. *广州医学院学报*, 2008, 36(3): 59-60.
- Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: Study of 31 patients. The CBPS multicenter collaborative study. *Lancet*, 1993, 341(8845): 608-612.
- 段鸿洲, 张家涌, 鲍圣德. 双侧裂综合征一例. *北京大学学报 (医学版)*, 2008, 40(6): 645-648.
- 吴逊. 北京地区 2357 名健康人脑电图分析报告. *癫痫杂志*, 2019, 5(4): 257-262.
- Barkovich A J, Guerrini R, Kuzniecky R I, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*, 2012, 135(5): 1348-1369.
- Kuzniecky R, Andermann F, Tampieri D, et al. Bilateral central macrogyria: Epilepsy, pseudobulbar palsy, and mental retardation—A recognizable neuronal migration disorder. *Annals of Neurology*, 1989, 25(6): 547-554.

- 13 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- 14 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 15 Tagawa T, Itagaki Y, Kobayashi M, *et al.* Nonconvulsive status epilepticus in a child with congenital bilateral perisylvian syndrome. *Pediatric Neurology*, 1999, 21(2): 579-582.
- 16 Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, *et al.* Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(6): 681-686.

以反复头晕发作为首发症状的癫痫一例



尹蔚芳, 朱永云, 殷康福, 周传彬, 杨兴隆, 任惠

昆明医科大学第一附属医院 老年神经内科(昆明 650032)

前庭性癫痫在临床上被认为较罕见,其典型症状为发作性眩晕,仅以头晕起病的病例少见报道,因其起病较隐匿,且头晕症状涉及的疾病过于广泛,因此,若无其他合并症状,仅以孤立性头晕起病,此类癫痫常常难以早期识别。虽然头晕性癫痫的发病机制目前仍处于研究中,但已取得进展,且其又是较易控制的一类疾病。本文报道一例头晕性癫痫病例并回顾相关研究,以期提高对该疾病的认识。

病例介绍 患者 女,56岁。因“反复发作性头晕3年,加重伴意识丧失、四肢抽搐1次”于2018年12月14日收住昆明医科大学第一附属医院老年神经内科。患者诉近3年无明显诱因下出现头部昏沉感,为阵发性,每月发作1次,每次持续3~5天,每天发作3~4次,每次持续数秒钟后可自行缓解,发作时感头重脚轻、酒醉漂浮感、行走不稳,伴心悸、胸闷、恶心、上肢麻木,伴焦虑、长期睡眠障碍,发作与体位无关,无呕吐、视物旋转、视物模糊、听力下降、肢体无力、意识丧失等,患者曾至当地多家医院门诊、住院治疗,未明确诊断,病情未见好转。入院前3天,患者晚上睡觉时突发意识丧失,其家属诉患者出现肢体抽搐、双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫,无大小便失禁等情况,事后患者不能回忆。既往无特殊病史,无癫痫家族史,无服药史,否认吸烟、嗜酒史。入院查体:生命体征平稳,心肺腹查体无异常,双下肢无水肿。神经系统查体未见异常。Dix-Hallpike实验(-)。

入院初步诊断:1、头晕查因;2、癫痫待诊。

辅助检查:血生化仅提示血脂增高,余未见异常,三大常规、凝血等静脉抽血化验未见异常;头部核磁共振成像(MRI)平扫+弥散张量成像(DWI)+脑血管造影(MRA)提示:①双侧额顶叶皮层下少许白质脱髓鞘改变;②双侧胚胎型大脑

后动脉,余颅内血管未见异常。心脏彩超提示:主动脉升部内径稍宽(建议监测血压)。动态二合一、颈部血管B超未见明显异常。耳鼻喉科就诊未见异常。

拟完善视频脑电图(VEEG),但因检查预约时间较长,暂予对症处理后出院,出院诊断为:未能分类的痫性发作,嘱患者结果回报后再次就诊。患者于2019年1月7日完善15h VEEG示:轻-中度异常 VEEG(右中颞区频发单个中-极高波幅70~250uv的尖波、尖慢复合波,可波及相邻部位),见图1。诊断为前庭性癫痫,予“奥卡西平0.45g,每日两次”口服治疗,患者未再次发作上述症状。2019年7月,患者因停药3天后再次发作意识丧失、肢体抽搐等情况于我科门诊就诊,嘱患者按时服药。同年10月,患者于北京协和医院、北京金海医院就诊,调整服药方案为“奥卡西平0.45g,每日两次、唑尼沙胺片200mg,每日一次”口服治疗。之后患者每月定期随诊,均控制良好,未再次发作。

讨论 结合整个病程对该患者进行分析,基于临床表现、VEEG异常以及对治疗的反应,患者的症状可被认为是癫痫发作。根据2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)新的痫性发作分类,3年来患者的表现应被归类为未能分类发作,其发作时具有癫痫的普遍特征(重复性、发作性、短暂性、刻板性),这也能帮助我们将癫痫性头晕识别出来,但未得到及时的诊断及治疗。新的分类强调根据已有信息进行分类,并根据信息变动而变动分类。3年后患者可被归类为局灶进展至双侧的强直阵挛发作,局灶性发作诊出率较低,新的分类或许在此方面更具指导意义^[1,2]。头晕是临床常见的症状,其被列为急诊室就诊的前十大原因之一。其涉及到的疾病也较复杂,常见的有神经内科疾病、耳鼻喉科疾病、心血管疾病等。患者的头晕常合并其他症状,可以协助疾病诊断和早期识别危急重症,若仅单发的头晕,要查明病因则需全面排查,若诊疗思维不够广泛,有时容易漏诊或延后诊断。本例患者,发作性

DOI: 10.7507/2096-0247.20200091

基金项目:国家自然科学基金地区基金(81960242);昆明医科大学-云南省科技厅联合专项[2019FE001(-048)]

通信作者:任惠, Email: rh-3338@163.com



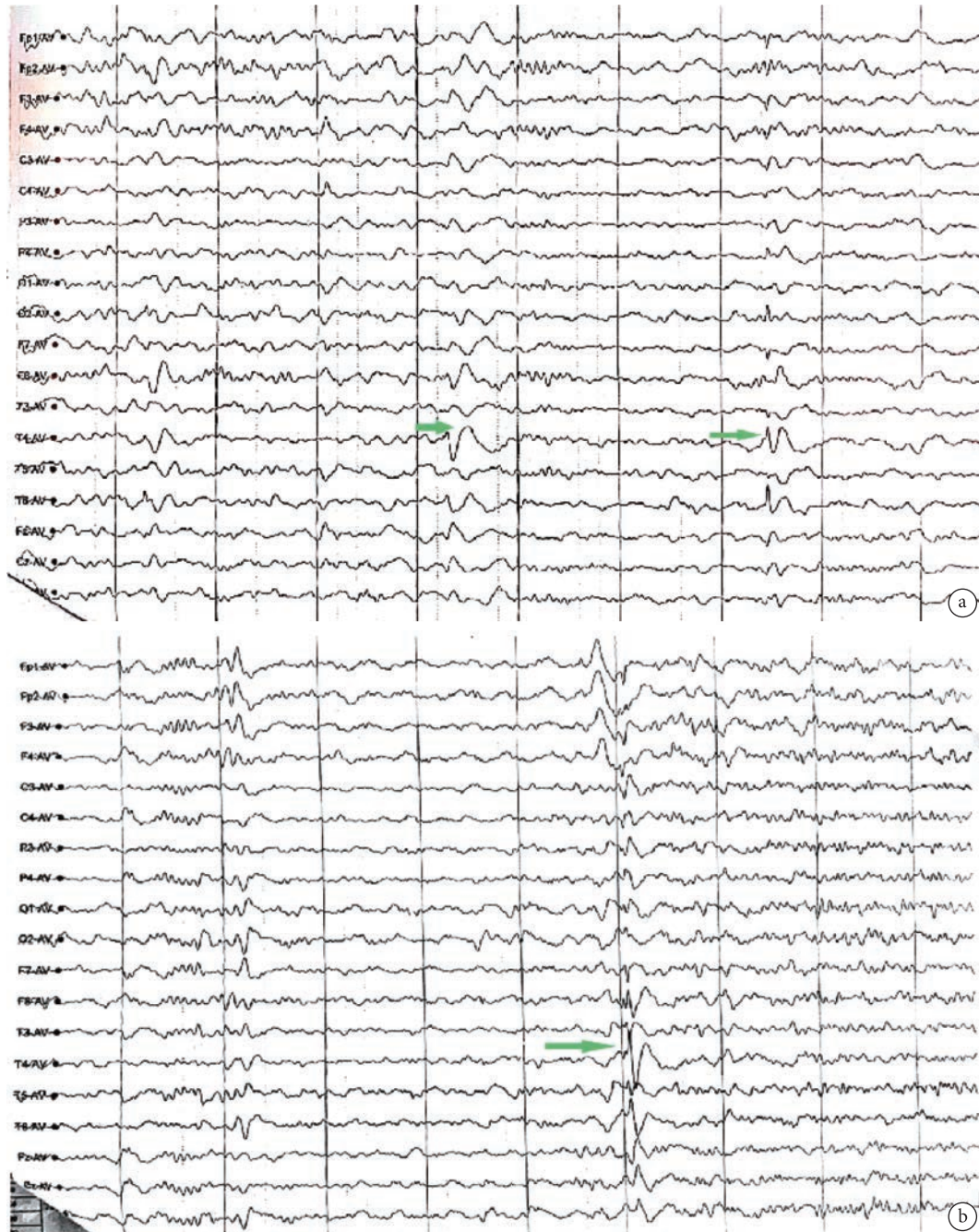


图 1 患者视频脑电图

a. 右颞中区尖慢波；b. 右颞中区棘慢波

头晕 3 年，若无 1 次痫性发作，可能会继续延误诊治。临床上以单发头晕为表现的癫痫病例较少见，但头晕或眩晕与癫痫之间的关系早就由来已久。随着医学发展，临床认识到头晕为前庭功能障碍引起，而癫痫会影响前庭功能，引起从轻微的不稳定到真正的旋转性眩晕之间轻重不一的症状。

在癫痫的临床表现中，前庭症状如本例患者的头晕通常作为伴随症状，一般由已知患有癫痫的患者报告，可能是癫痫发作的先兆症状、抗癫痫药物 (AEDs) 的不良反应或者是其他合并症如前庭性偏

头痛所致。因局灶性癫痫发作诱发的纯粹地以前庭症状起病的临床表现被称为癫痫性头晕或前庭癫痫，被认为较为罕见，常被临床医生忽视。前庭性癫痫从症状出现到明确诊断的平均延误时间为 4 年^[3]。并且，即使伴有其他症状，很多病例也不是由神经内科医师首诊的。前庭性癫痫通常为局灶性发作，以前庭症状为唯一或主要特征，报道的病例多以眩晕起病，并常有伴随症状，较少查见单纯以头晕起病的癫痫。回顾近年来国内报道前庭性癫痫的比较 (表 1)^[4-15]，可以发现，前庭性癫痫患者

表 1 2000 年-2019 年前庭性癫痫 301 例报道

作者	例数 (男:女)	年龄 (岁)	病程	发作频率(例)				持续时间	伴随症状	误诊	脑电图	脑波异常 部位	药物	药物反应 (随访 3 月~1 年)		
				每日 发作	每周 发作	每月 发作	每年 发作							未再发	发作 减少	无效
时霄冰 等 ^[4]	70 例 (47:23)	1~73	1 个月~ 22 年	—	—	1	1	—	—	棘波、尖波、棘 慢波、尖慢波	额颞顶枕区	得里多、妥泰、丙 戊酸钠、苯妥英 钠、鲁米那	6	62	1	30
张晓俊 等 ^[5]	5 例 (3:2)	46~76	3 个月 ~4 年	2	1	1	1	30~ 40 min	视觉症状、恶心、呕吐、 胸闷心慌、上腹不适、 头痛	短暂性脑缺血、后循 环缺血、耳石性眩晕	双额、左额、 右额、蝶骨	卡马西平、 丙戊酸钠	3	2	0	0
徐海蛟 ^[6]	43 例 (27:16)	13~45	2 个月 ~6 年	2	0	36	6	5 min~ 3 h	恶心、呕吐、心慌、多汗 惧动、头痛	(26 例)梅尼埃病、 前庭神经炎、颈性 眩晕、神经官能症	额颞顶枕区	鲁米那、γ-氨基丁 酸、丙戊酸钠、卡 马西平	23	9	3	0
彭梅 等 ^[7]	8 例 (6:2)	3~12	1~4 年	1	3	3	1	5~ 40 min	视物旋转、恶心、呕吐、 心慌多汗、惧动、头痛	(8 例)梅尼埃病、前 庭神经炎、偏头痛 性眩晕	双侧颞区、 额颞区	鲁米那、 γ-氨基丁酸	4	3	1	0
张忠波 等 ^[8]	22 例 (15:7)	12~41	6 个月~ 4 年	—	—	—	—	5~ 50 min	恶心、呕吐、心慌多汗、 惧动、头痛	棘波、尖波	双额、顶枕、 左额、右额、 左额、右额	鲁米那、 γ-氨基丁酸	15	5	2	0
袁晓娟 等 ^[9]	1 例 (0:1)	55	7 年	—	—	—	—	数秒至 数分钟	恶心、呕吐、腹泻、心 悸、大汗	棘波尖波	全头部、额颞 区显著	卡马西平	1	0	0	0
谢艺琴 等 ^[10]	28 例 (17:11)	22~62	1 个月~ 12 年	—	—	—	—	2~ 30 min	视物旋转、恶心、呕吐、 心悸多汗、头痛、幻听	棘慢波、尖慢波	额颞顶枕区	卡马西平、妥泰、 丙戊酸钠、苯巴 比妥	0	25	3	4
杨小芳 ^[11]	54 例 (38:16)	12~71	6 个月~ 18 年	—	—	—	—	50~ 60 min	视物旋转、恶心、呕吐、 耳鸣、出汗、心慌胸闷	棘波、尖波	额、颞、额颞、 额枕	卡马西平、 丙戊酸钠	53	0	1	8
秦琦 等 ^[12]	10 例 (0:10)	45~72	6 个月~ 2 年	—	—	—	—	5~ 60 min	视物旋转、恶心、呕吐、 心慌多汗、惧动、头痛	棘尖波	双额区、双额 顶区、顶枕区	卡马西平、 丙戊酸钠	8	1	1	0
岳云光 等 ^[13]	3 例 (1:2)	27~45	2 个月~ 6 年	3	0	0	0	10 s~ 10 min	视物旋转、恶心、呕吐、 漂浮感、头重脚轻	棘波	全头区	卡马西平、 丙戊酸钠	3	0	0	0
李晓伟 ^[14]	2 例 (2:0)	8~11	1 年	1	0	0	0	5~ 20 min	视物旋转、恶心、呕吐	尖波	—	苯妥英钠	2	0	0	0
谭明贤 ^[15]	1 例 (1:0)	12	2 个月	1	0	0	0	10 min	视物旋转、恶心、呕吐	慢综合波	顶部	苯巴比妥	1	0	0	0

的症状辨识度不高,诊断主要依靠 VEEG,普通 EEG 阳性率不高,除了提高意识,在临床上从其阵发性发作特点出发,对疑诊患者行 VEEG 外,近年来,功能连接网络在局灶性癫痫诊断中的应用或许未来也能为其诊断提供帮助^[16]。值得注意的是,若该症状考虑为癫痫发作,需与前庭综合征、其他癫痫发作、晕厥前综合征等相鉴别,重点排除耳鼻喉科、心内科疾病。

目前,关于前庭性癫痫的发病机制主要集中在癫痫引起大脑皮层中的前庭皮层放电,而致前庭功能障碍。已有研究表明,人类可能有多个皮层区域来处理前庭信息,顶叶、颞叶和额叶都包含了接收前庭输入的区域,其中颞周前庭皮层起主导作用。人类前庭皮层的核心至少由两个在解剖学和功能上分开的区域组成;除了早已研究的对应于非人类灵长类动物的顶-岛前庭皮层(PIVC)外,还存在一个后岛叶皮质区(PIC),并提出了 PIVC+的概念来统称前庭皮质的核心^[17]。关于前庭皮层和癫痫的关系,已有许多来自于皮层电刺激和 VEEG 监测的研究表明,皮层多个部位与前庭功能有关,若前庭癫痫发作表现为其典型表现,即伴有身体或头部旋转或线性眩晕,伴或不伴眼球震颤,此时常对应于顶叶或枕叶癫痫^[18]。癫痫性头晕被认为通常与颞叶癫痫发作有关,常为颞顶枕交界区起源,本例患者也被证实是颞叶起源的癫痫,其究竟是因颞叶与头晕等症状的关联性较高还是因颞叶的流行病学患病率较高所致,目前尚不明确。一项关于局灶性癫痫发作模式的决定因素以及预后的研究通过监测发作时的 EEG 模式,发现 EEG 模式主要由发作区潜在病因以及空间结构所决定,还可以以此来预测术后效果。因此,即使是同一部位,病因不同,EEG 模式也不相同,很难以 EEG 模式倒推癫痫发作部位^[19]。前庭性癫痫患者对 AEDs 普遍反应良好,常将此类癫痫发作称为良性癫痫。对于既往报道中疗效不佳的患者,随着医学发展,可以尝试新型药物,该患者服用的唑尼沙胺,在一种或多种药物无法控制的癫痫患者中使用唑尼沙胺附加疗法可减少局灶性癫痫发作频率^[20]。局灶性癫痫还可采用生物调节基因疗法、闭环脑刺激、射频电凝等疗法^[21]。因此,对于此类癫痫患者的首要任务仍是识别并正确诊断,虽然针对此类病例的研究较少,临床中应该引起足够重视,从其阵发性发作的特点出发,结合相关辅助检查以资鉴别。

参考文献

- 1 Robert S Fisher, J Helen Cross, Jacqueline A French, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- 2 中华医学会神经病学分会. 国际抗癫痫联盟痫性发作新分类中国专家解读. *中华神经科杂志*, 2019, 52(11): 977-980.
- 3 Russell Hewett, Maxime Guye, Martine Gavaret, *et al.* Benign temporo-parieto-occipital junction epilepsy with vestibular disturbance: An underrecognized form of epilepsy? *Epilepsy & Behavior*, 2011, 21: 412-416.
- 4 时霄冰, 郎森阳. 以眩晕为先兆或主要症状的癫痫 70 例分析. *中华耳科学杂志*, 2008, 6(2): 197-200.
- 5 张晓俊, 王炎强, 耿建红, 等. 发作性眩晕为表现的 5 例报道并文献回顾. *中国实用神经病学杂志*, 2019, 22(2): 216-218.
- 6 徐海蛟. 以眩晕为首发症状的癫痫 43 例临床分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(6): 90-91.
- 7 彭梅, 吴中华. 眩晕性癫痫 8 例误诊分析. *现代中西医结合杂志*, 2003, 12(15): 1581.
- 8 张忠波, 姜春梅, 郭海城. 22 例青年性眩晕型癫痫误诊分析. *中国中医药现代远程教育*, 2012, 10(5): 112.
- 9 袁晓娟, 贺光辉, 王超. 以反复发作性眩晕为临床表现的癫痫一例报道. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19(7): 1150.
- 10 谢艺琴, 黄国栋, 张捷, 等. 成人眩晕型癫痫 28 例临床分析. *吉林医学*, 2011, 32(16): 3185-3187.
- 11 杨小芳, 喻明, 聂本刚, 等. 54 例眩晕型癫痫临床分析. *现代医药卫生*, 2009, 25(8): 1132-1133.
- 12 秦琦, 陈金梅, 周维智. 成年人眩晕型癫痫 10 例脑电图分析. *实用医技杂志*, 2008, 15(24): 3314-3315.
- 13 岳云光, 付华袖. 眩晕性癫痫 3 例报告. *职业与健康*, 2007, 23(13): 1114.
- 14 李晓伟. 眩晕性癫痫 2 例报告. *现代电生理学杂志*, 2003, 10(2): 64.
- 15 谭明贤. 眩晕性癫痫 1 例报告. *四川医学*, 2000, 21(5): 439.
- 16 Batil K Alonazi, Simon S Keller, Nicholas Fallon, *et al.* Resting-state functional brain networks in adults with a new diagnosis of focal epilepsy. *Brain Behav*, 2019, 9(1): e01168.
- 17 Sebastian M, Frank Mark, W Greenlee. The parieto-insular vestibular cortex in humans: more than a single area? *J Neurophysiol*, 2018, 120: 1438-1450.
- 18 M Kluge, S Beyenburg, G Fernández, *et al.* Epileptic vertigo: evidence for vestibular representation in human frontal cortex. *Neurology*, 2000, 55(12): 1906-1908.
- 19 Stanislas Lagarde, Sinziana Buzori, Agnès Trebuchon, *et al.* The repertoire of seizure onset patterns in human focal epilepsies. Determinants and Prognostic Values, 2019, 60(1): 85-95.
- 20 Francesco Brigo, Simona Lattanzi, Stanley C Igwe, *et al.* Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 18(10): CD001416.
- 21 Andreas Lieb, Yichen Qiu, Christine L Dixon, *et al.* Biochemical autoregulatory gene therapy for focal epilepsy. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1324-1329.

儿童结节性硬化症研究揭示其基因型和表型关系

丁一峰, 王艺

复旦大学附属儿科医院 神经内科(上海 201102)

背景 结节性硬化综合症(Tuberous sclerosis complex, TSC)(OMIM 54 #191100, #613254)是最常见的神经皮肤综合征,为常染色体显性遗传病,目前已知的致病基因为 *TSC1*(OMIM: 605284)和 *TSC2*(OMIM: 101092)。人群患病率为 1/20 000,发病率为 1/(6 000~10 000)活产婴儿。*TSC1/TSC2* 基因的突变导致 mTOR 通路的异常,从而出现各系统症状。

方法 研究人员对 174 例 TSC 患儿进行临床和遗传学分析。TSC 有多种神经系统表现,包括神经发育障碍,癫痫和智力发育障碍,以及许多结构性病变。共 148/174(85.06%)例患者患有癫痫 [*TSC1*: *TSC2*: 基因检测阴性组(NMI)=24:109:15],其中 65.54%的患者在生命的第一年内出现了癫痫。癫痫发作的表现各不相同,27.70%的患者出现一种以上的癫痫发作类型。44.59%(66/148)的患者表现为婴儿痉挛,52.03%(77/148)的患者为局灶性癫痫发作。67.56%的患者接受了 ≥ 2 抗癫痫药物(AEDs)治疗(中位数:2;范围:0~7)。

结果 与普通人群相比,TSC 患者发生神经精神疾病的风险更高。根据 DSM-5,将所有 IQ <70 的患者定义为智障(ID)患者,共 128 例,占 65.52%(114/174),包括轻度 ID(IQ 51~70)和重度 ID(IQ 36~50)的患者占 50%(87/174),重度 ID(IQ 20~35)和深度 ID(IQ <20)的患者占 15.52%(27/174)。在 97.70%(170/174)患者中,发现了头颅影像学异常。在高达 93.68%(163/174)的患者中发现了皮质结节,可累及整个皮层和浅表白质区域,尤其是额叶。作为 TSC 的主要临床特征,在高达 91.95%(160/174)的患者中,发现了室管膜下结节(SENs),侧脑室旁最常见。在 9/174(5.17%)的患者中诊断出室管膜下巨细胞星状细胞瘤(SEGA)。在 38.89%(35/90)的患者中检出了视网膜星形细胞错构瘤。有 42.68%(76/174)、95.40%(166/174)、

32.76%(57/174)和 3.05%(5/164)的 TSC 患者患有面部血管纤维瘤、色素脱失斑、鲨革斑和甲周纤维瘤。61 例心脏横纹肌瘤患者(35.06%)和 9 例肝错构瘤患者(5.17%)。

在 151 个家庭(86.78%)中发现了 *TSC1/TSC2* 的致病突变。共检出 *TSC1* 突变 31 例,*TSC2* 突变 120 例。共鉴定出 137 种致病突变,*TSC1* 中无义突变(38.71%)、移码突变(29.03%)、错义突变(16.13%)、大缺失(6.45%)、剪切突变(6.45%)和小缺失(3.23%);*TSC2* 中无义突变(25.00%)、错义突变(24.17%)、移码突变(22.50%)、剪切突变(14.17%)、小缺失(6.67%)、大缺失(5.83%)和缺失插入(1.66%)。

49 种(35.77%)是未报道过的新发突变,*TSC1* 10 种,*TSC2* 39 种。*TSC1* 突变中 39% 的突变位于关键区域(N-terminal protein interaction 和 Tuberin interaction coiled-coil domain)。*TSC2* 突变中 59% 突变位于关键区域[N-terminal hamartin interaction 和 GTPase activation protein(GAP)]。与 *TSC1* 相比,*TSC2* 突变更易发生在功能结构域($P < 0.001$)。

TSC1 基因的第 15 外显子具有较高的突变概率(15/31, 48.39%)。*TSC2* 基因的第 41 外显子(17/120, 14.17%)、和第 34 外显子(13/120, 10.83%)具有相对较高的突变概率。提示 *TSC1* 第 15 外显子,*TSC2* 第 41 和 34 外显子可能是 TSC 的热点突变区域,但未发现明显的热点突变位点。

比较了 *TSC1* 基因突变组,*TSC2* 基因突变组和基因检测阴性组(NMI)。*TSC2* 突变患儿的癫痫平均起病年龄为(1.2 \pm 2.4)岁,比 *TSC1* 突变患儿(3.3 \pm 3.8)岁更小($P = 0.003$);74% 的 *TSC2* 突变患儿在 1 岁前发生癫痫较 37.50% 的 *TSC1* 突变患儿明显增多($P = 0.001$),47.46% 的 *TSC2* 突变患儿发生视网膜错构瘤,而 *TSC1* 突变患儿为 6.67%,两者存在明显差异($P = 0.003$);*TSC2* 突变患儿在 3 岁及 3 岁以上患儿面部血管纤维瘤发生也明显高于 *TSC1*

突变患儿 (59.57% vs. 33.33%) ($P=0.027$); 与 NMI 相比, *TSC2* 突变患儿更易发生癫痫 (90.83% vs. 65.22%) ($P=0.003$), 室管膜下结节 (93.33% vs. 65.22%) ($P=0.004$) 和皮质下结节 (92.50% vs. 60.87%) ($P=0.013$)。提示 *TSC2* 突变患儿比 *TSC1* 突变患儿癫痫起病年龄更早, 较 NMI 患儿更易发生癫痫, 更易发生室管膜下结节和皮质下结节。提示可能 *TSC2* 突变患儿临床表型较 *TSC1* 和 NMI 患儿更加严重。三组之间皮肤病变、心脏横纹肌瘤、肾脏系统疾病均无显著性差异。

结论 ① *TSC1* 或 *TSC2* 基因突变是 TSC 发病

的主要原因; ② TSC 患者的总体突变率约为 86.7%; ③ TSC 在临床发现中表现出异质性, 但 *TSC2* 突变在癫痫的发生、起病年龄等比在 *TSC1* 或 NMI 患者中观察到的更多、更早, 提示可能 *TSC2* 患者临床表型更严重; ④ 临床应充分评估患儿的基因型后谨慎预测临床结局。

摘译自: Ding Y, Wang J, Zhou S, *et al.* Genotype and phenotype analysis of chinese children with tuberous sclerosis complex: a pediatric cohort study. *Front Genet*, 2020, 11: 204.

周东教授：70% 临床医生对癫痫共病不够重视

除了要关注癫痫本身，更要关注患者的认知功能、情绪以及心理健康状况。共患病（以下简称“共病”）是指患者同时患有非因果关联的两种及以上疾病，分别达到各疾病的诊断标准。癫痫患者中，共患病极其常见，并且极大地降低了患者的生活质量。近年来，癫痫共病逐渐引起各方重视。

在第八届中国抗癫痫协会（CAAE）国际癫痫论坛上，CAAE 副会长、癫痫共患病专委会主任委员、四川大学华西医院神经内科主任周东教授分享了中国癫痫共病现状进展。

哪些疾病是癫痫共病？

周教授表示，癫痫共病十分常见，30% 的癫痫患者伴有广泛认知障碍，50% 伴有精神障碍，癫痫患者的自杀率为正常人群的 10 倍以上。

癫痫共病主要包括神经共病（偏头痛/头痛、睡眠障碍、运动障碍、脑卒中、痴呆等）、精神共病[抑郁障碍、焦虑障碍、注意缺陷多动障碍（ADHD）、孤独症谱系障碍、双相情感障碍等]、躯体共病[心脏疾病、消化道溃疡、哮喘、高血压、慢性阻塞性肺疾病（COPD）等]。

其中，儿童常见癫痫共病主要为偏头痛、ADHD 和孤独症，成人癫痫共病主要为焦虑、抑郁、头痛和失眠。

癫痫共病有以下特点：① 常涉及多类疾病，加大了诊断处理难度；② 增加了致死率和死亡率，严重影响癫痫患者生存质量。基于以上特点，识别癫痫患者的可防范危险因素，进行疾病治疗，提供全面医疗服务尤为重要。

现况不容乐观，共病诊治亟待转变

周教授表示，癫痫及其共患病好比一个硬币的两面。临床医生一方面要关心癫痫发作的诊治，另一方面也要关心癫痫的非发作症状。而非发作症状则以共病为主。

调查结果表明，目前仅不到 30% 的临床医生关注癫痫共病，70% 以上的临床医生都对共病未予重视。堪忧的是，CAAE 癫痫共病委员会成立以来，癫痫共病的诊治现状尚无明显改变。

造成这一现状的主要原因是患者和基层医生

接受相关教育的不足。周教授指出，我国直到 10 年前才开始关注并接受国外 20 年前就已制定的癫痫共病的分类标准。因此，我国医患仍需持续接受癫痫共病教育，而对癫痫共病的推广、共病理念的消化和吸收以期最终产生质变尚需要 5~10 年的时间，可谓任重道远。

我们做了什么，未来又将何去何从？

距 CAAE 癫痫共病委员会成立至今已有 2 年。在大力推广癫痫共病诊治的过程中已经完整如下工作：

• **制定指南** 周教授强调了指南的重要性，指出没有标准就没有规范。委员会现已制定 7 个规范，纳入儿童和成年人的癫痫共患精神和神经疾病等各方面。已有《儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识》、《癫痫伴焦虑诊断治疗的中国专家共识》、《儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识》出版。

• **学术推广** 在 CAAE 的带领下，委员会每年组织 10 场左右的推广活动，在各大专题、学术会议上普及癫痫共病相关知识，进一步加强对医生、患者和社会的癫痫共病教育，在对癫痫共病的认知度不到 30% 的基础上，力保 3~5 年间将认知度提高 10%，争取接近 50%。

在未来，周教授畅想，不仅可以提升癫痫与共患病“共性”上的诊治，还可以针对癫痫这一疾病的“个性”做出一些改变。

比如，长期污名化导致的社会心理因素是阻碍癫痫诊治的一个重要社会问题。举例说明，普通人患了伤风感冒，可以毫不避讳地在公共场合吃药，高血压患者也可以大方拿出降压药片口服。但癫痫患者在公共场所服药可能会有所顾忌。目前，国际上的一些治疗决策已经决定把“抗癫痫药物”的药品名称替换为“抗发作药物”，这一转变对提高癫痫患者的依从性可能有所帮助。

此外，在未来，委员会希望借助媒体的力量，通过信息传播层面的努力引起公众对于癫痫和共病的关注，如利用明星效应增加疾病的曝光度；组织并宣传各种公益活动以提高公众对于疾病的认

知度等。

最后,周教授呼吁广大临床医生关注癫痫患者身心健康,在今后的诊疗工作中多加关爱癫痫患者,除了要关注疾病症状、不良反应等躯体本身的问题,也要关注患者的认知功能、情绪以及心理健

康状况,为提高癫痫患者生活质量,使他们尽早回归社会作出努力。

(本文经中国抗癫痫协会授权,转载自中国抗癫痫协会官网,原文网址:<http://www.caae.org.cn/news/show/id/295>)

• 作者 • 读者 • 编者 •

《癫痫杂志》2021 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管，四川大学主办，《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊，系中国抗癫痫协会会刊。本刊于2015年7月正式出刊，为双月刊，向国内、外公开发行，在中国抗癫痫协会和各位编委老师的支持和帮助下业已顺利出版发行33期杂志。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态等，报道国内外癫痫科学领域的重大研究成果和研究进展。本刊分为论著、综述、Epilepsia专栏、病例讨论、世界舞台·中国好声音、纪要等栏目，为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台，促进我国癫痫专业领域的科研进展，现将本刊2021年全年各期报道主题公布如下，欢迎各位专家老师踊跃投稿！

网上投稿系统：<http://www.journalep.com>

杂志邮箱：Journalofepilepsy@163.com

地址：四川省成都市武侯区国学巷37号华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话：028-85421227

邮编：610041

《癫痫杂志》编辑部

2020-11

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2020.01.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第二期	2021.03.25	儿科癫痫综合征
第三期	2021.05.25	特殊人群的癫痫治疗，流行病学，癫痫共病及社会心理学问题
第四期	2021.07.25	癫痫的神经电生理、影像学和病理学
第五期	2021.09.25	癫痫基础研究及转化医学
第六期	2021.11.25	癫痫术前评估及外科治疗

2020年第6卷文题索引

[按栏目顺序排列(作者),卷(期):页]

论著

- 儿童局灶性皮质发育不良的磁共振高分辨成像特征(李林,赵建设),6(1):2-6.
- 耐药性癫痫患者外周血 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白表达的研究(郭灿收,王书新,臧若思,等),6(1):7-11.
- 吗啡毒性对家猫脑皮层电活动及线粒体影响的研究(郭韬,武江,陈尧,等),6(1):12-15.
- 综合护理在自身免疫性脑炎患者中的应用效果(黄昕,周丹,黄淡鑫,等),6(1):16-18.
- 超极化激活环核苷酸门控通道在颞叶癫痫的研究新进展(黎银潮,秦家明,林婉蓉,等)6(2):19-25.
- 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波患者的认知损害研究(张琚,孙伟),6(2):93-97.
- 拉考沙胺在儿童难治性癫痫添加治疗的临床效果观察(冯杰,高丽,李岩,等),6(2):98-101.
- 河南省部分癫痫患儿家长用药安全现状调查(武园园,张杭,赵佳,等),6(2):102-107.
- 酸枣仁汤联合丙戊酸钠治疗外伤性癫痫的临床疗效分析(陆维,王文华,徐敏,等),6(2):108-112.
- 基于流程化沟通模式的健康教育对老年患者视频脑电图监测成功率及配合率的影响(舒亚梅,王秀容,喻明),6(2):113-116.
- 颞叶内侧癫痫基因表达的生物信息学分析(黎银潮,林婉蓉,赵怡然,等),6(3):181-187.
- 癫痫发病年龄对结节性硬化症患者影响的多因素分析(郭静,李淡芳,闫宏钧,等),6(3):188-192.
- 133例癫痫患儿撤药后复发危险因素分析(肖彦丽,徐雪娜,雍曾花,等),6(3):193-198.
- 狭颅症合并婴儿痉挛症一例治疗及预后(王萌,史建国,耿贵富,等),6(3):199-204.
- 颞叶海绵状血管瘤继发癫痫的外科治疗(王焕明,胡飞,陈俊,等),6(3):205-209.
- 西藏地区发作性疾病的分类及癫痫发作的相关研究(何世华,卓玛,赵玉华,等),6(3):210-214.
- 人超极化激活环核苷酸门控通道 1 基因启动子区及蛋白的生物信息学分析(黎银潮,林婉蓉,陈树达,等),6(4):296-306.
- 难定位难治性癫痫的颅内脑电图-硬膜下电极脑电图与立体定向脑电图应用比较(李承俊,许明霞,林元相,等),6(4):307-314.
- 人类疱疹病毒 6B 与难治性颞叶内侧癫痫的相关性研究(王焕明,胡飞,罗敏华,等),6(4):315-319.
- 河南省某医院癫痫患儿家长居家照护的分析(武园园,孟洁,余自娟,等),6(4):320-324.
- 颞叶内侧癫痫伽马刀术后引起脑淀粉瘤一例(胡玮冰,李恺辉,费凌霄,等),6(5):396-401.
- 癫痫伴发作间歇期精神分裂症样精神病的临床特点(陈艳艳,吴琼,杨金玉,等),6(5):402-406.
- 丙戊酸钠联合应用拉莫三嗪对癫痫患者血氨的影响(黎银潮,陈树达,林婉蓉,等),6(5):407-409.
- 卒中后癫痫的临床特征和视频脑电图分析(夏敏,余佳佳,孔庆霞),6(5):410-415.
- 30例结节性硬化症患者临床特征分析(殷小静,张君,刘芬,等),6(5):416-419.
- 立体定向脑电图引导下射频热凝治疗双侧后头部癫痫一例并文献复习(刘一鸥,丰倩,周文静),6(6):479-484.
- 生酮饮食治疗 Dravet 综合征患儿的疗效分析(董晓立,李花,赵黎明,等),6(6):485-491.
- 颞-顶-枕结合区癫痫的临床特征和致痫灶定位研究(韩彦明,沈云娟,史哲,等),6(6):492-497.
- 特发性癫痫患者外周血差异表达基因筛选及相关生物信息学分析(张迎春,何诚成,段茜萍),6(6):498-506.

专家共识

- 癫痫共患病筛查工具的中国专家共识(中国抗癫痫协会共患病专业委员会),6(2):89-92.
- 癫痫术前神经心理评估专家共识(中国抗癫痫协会共患病专业委员会),6(5):389-395.

标准规范

- 癫痫外科治疗术前评估规范(草案)(中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会),6(4):273-295.

述评

解读 ILAE 关于“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作和自身免疫相关性癫痫”最新概念 (李艾青, 周东, 洪楨), 6(6): 507-509.

热点解读

关于《女性癫痫的管理》一文的解读 (胡亚卓, 刘永红), 6(1): 49-52.

经验交流

新型冠状病毒肺炎疫情下癫痫病房管理策略 (汪锐, 冯灵, 慕洁, 等), 6(4): 325-328.

新型冠状病毒肺炎疫情下癫痫患儿的多维度药学照护 (吴青, 郭艺, 孔粼), 6(5): 420-422.

综述

成人癫痫与抑郁 (陈艳艳, 桑红, 林卫红), 6(1): 26-33.

癫痫样发作疾病的研究进展 (龙娟, 任惠), 6(1): 34-38.

神经调节蛋白 1/erb-b2 受体酪氨酸激酶 4 与癫痫相关性及其遗传易感性研究进展 (陈新元, 武羽洁, 季雨伟, 等), 6(1): 39-43.

癫痫的侵袭性术前评估 (李承俊, 林元相), 6(1): 44-48.

双侧颞叶癫痫 (王薇薇, 吴逊), 6(2): 117-126.

局灶性皮质发育不良与儿童孤独症谱系障碍的相关性研究进展 (胡俊杰, 廖建湘), 6(2): 127-132.

癫痫的围发作期成像及基于成像治疗癫痫研究进展 (范秉林, 蔺心敬红), 6(2): 133-136.

神经炎症在婴儿痉挛发病机制中的研究进展 (奚晓隽, 汤继宏), 6(2): 137-140.

癫痫患儿停药后复发影响因素的研究进展 (肖彦丽, 雍曾花, 窦云龙, 等), 6(2): 141-144.

靶向脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶 B 信号通路对癫痫的抑制 (张冉冉, 王珂默, 石燕婷, 等), 6(3): 215-219.

儿童急性淋巴细胞白血病合并癫痫发作的研究 (周文杰, 汤继宏), 6(3): 220-223.

维生素 D 在生酮饮食治疗癫痫中的意义 (刘丽琴, 廖建湘), 6(3): 224-227.

脑面血管瘤病并发性状性癫痫的研究进展 (戴玉, 汤继宏), 6(3): 228-231.

免疫性癫痫研究进展 (宋成艳, 李亚军会), 6(3): 232-234.

癫痫共患孤独症谱系障碍的分子遗传学研究进展 (康天, 张月华), 6(4): 329-336.

癫痫对睡眠影响的研究 (李鸽, 张羽康, 刘燕, 等), 6(4): 337-340.

癫痫共患注意缺陷多动障碍发病机制的研究进展 (奚晓隽, 汤继宏): 341-344.

脑炎后癫痫诊断与治疗进展 (陈豆豆, 胡越), 6(4): 345-349.

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病癫痫发作的研究进展 (保健见, 杨兴隆, 吴崇民, 等), 6(4): 350-353.

丙酮酸脱氢酶 E1 α 亚基基因突变所致 Leigh 综合征的临床进展 (张会婷, 廖建湘), 6(5): 423-427.

缺血性卒中后癫痫动物模型的研究进展 (唐青青, 马勋泰) 6(5): 428-430.

基因启动子甲基化在癫痫的研究进展 (黎银潮, 秦家明, 林婉蓉, 等) 6(5): 431-435.

成人癫痫伴焦虑的研究进展 (臧学革, 乔慧, 冯晓娜, 等) 6(5): 436-442.

抗癫痫药物相关性的精神行为异常在成人癫痫中的研究 (杨欣睿, 许韬, 陈阳美), 6(6): 510-515.

癫痫的免疫性病因研究进展 (赵腾, 林卫红), 6(6): 516-522.

儿童失神癫痫的认知功能损害研究进展 (孙玉蕾, 王小姗), 6(6): 523-527.

Epilepsia 专栏

癫痫持续状态长期结局: 一项关键评价 (李思思 译, 童馨 慕洁 审), 6(1): 53-62.

III 期临床试验非盲延期阶段联合使用吡仑帕奈的局灶性癫痫患者的四年药物安全性、耐受性及发作结局: 307 号研究 (覃英杰 译, 熊维希 慕洁 审), 6(1): 63-69.

在癫痫患者的管理中使用结构磁共振成像的建议: 国际抗癫痫神经影像专题工作组的共识报告 (郑舒畅 齐霜 罗洁仪 译, 张志强 秦兵 审), 6(2): 145-156.

AMPA 受体及其拮抗剂在癫痫持续状态中的作用 (张乐 译, 熊维希 慕洁 审), 6(2): 157-165.

抗体介导的自身免疫性脑炎患者的癫痫特点 (陈邓 译, 慕洁 审), 6(3): 235-248.

2017 年国际抗癫痫联盟癫痫分类评论(刘旻 译, 吴逊 审), 6(3): 249-254.

获得性癫痫的遗传易感性的动物模型: 快点燃和慢点燃大鼠(张颖颖 译, 慕洁 审), 6(4): 354-365.

立体定向激光消融术治疗海绵状血管瘤所致癫痫的安全性和有效性(张乐 译, 慕洁 审), 6(4): 366-376.

继发于自身免疫性脑炎的急性症状性发作和自身免疫相关癫痫: 概念性定义(刘丹丹 邵晓秋 译, 吴逊 关宏鸿志 审), 6(5): 443-451.

心因性非痫性发作的精神相关长期预后(林岷涛 译, 慕洁 审), 6(5): 452-459.

儿童癫痫的 50 年随访研究: 医疗结局、发病率和药物治疗(覃英杰 译, 慕洁 审), 6(6): 528-536.

局灶性皮层发育不良的临床病理分类新标准——ILAE 诊断方法委员会协作组专家共识(李劲梅 译, 慕洁 审), 6(6): 537-545.

病例讨论

20 号环形染色体综合征一例(邱鹏玲, 周渊峰, 姚佩丽, 等), 6(1): 70-73.

易误诊为脑囊虫病的一例抗药性播散性(蔡友德, 何前松, 樊梓媛, 等), 6(1): 74-77.

舌咽神经痛诱发癫痫样发作一例(朱永云, 吴崇民, 保健见, 等), 6(2): 166-168.

以面-臂肌张力障碍为主要临床表现的抗 LGI1 抗体脑炎一例(朱永云, 吴崇民, 保健见, 等), 6(3): 255-257.

家族性脑室旁结节性异位症一例 FLNA 基因新位点(c.1119C>G)的从头突变(张琛启, 胡美玲, 黄斌, 等), 6(3): 258-261.

青少年肌阵挛癫痫一例(王燕, 赵斯钰, 郑妍妍, 等), 6(4): 377-380.

伴双侧基底节区异常信号抗多巴胺 D2 受体抗体相关自身免疫性癫痫一例(刘超, 宋成艳, 张咪, 等), 6(4): 381-384.

单卵双胞胎 SCN8A 基因突变致癫痫性脑病二例(孙

莹, 王惠萍, 张霞, 等), 6(5): 460-463.

以癫痫为唯一首发症状的抗 γ -氨基丁酸 B 型受体脑炎一例(史向松, 王守勇, 王超, 等), 6(5): 464-466.

癔症性抽搐误诊为癫痫一例(郑雄, 况时祥, 谢婷婷), 6(5): 467-469.

奥卡西平致 HLA-B*1502 阴性癫痫患者非剥脱性皮炎一例(莫听, 杨兴隆), 6(5): 470-472.

Rasmussen 脑炎合并局灶性脑皮质发育不良一例(邱甜, 王新华), 6(6): 546-552.

双侧外侧裂综合征伴发作性肢体感觉障碍及手足畸形一例报道(邓馨, 王薇薇, 王利霞, 等), 6(6): 553-556.

以反复头晕发作为首发症状的癫痫一例(尹蔚芳, 朱永云, 殷康福, 等), 6(6): 557-560.

世界舞台 中国好声音

GRIN2D 相关发育性癫痫脑病的临床表型及突变功能异质性(相隗文殊, 徐煜宸, 吴晔, 等), 6(1): 78-79.

早产和过期产会增加癫痫的风险吗? 一项 Meta 分析(李宛凌, 彭安娇, 邓舒月, 等), 6(3): 262-262.

局灶性皮质发育不良 II 型脑组织中新候选基因的体细胞变异(张仲斌, 高凯, 刘庆祝, 等), 6(4): 385-386.

切除性手术治疗高龄颞叶癫痫患者的临床疗效与预后因素分析(贺星惠, 周健, 关宇光, 等), 6(5): 473.

儿童结节性硬化症研究揭示其基因型和表型关系(丁一峰, 王艺), 6(6): 561-562.

新型冠状病毒肺炎专栏

新型冠状病毒肺炎疫情期间癫痫患者的管理建议(姜玉武), 6(2): 172-174.

2019 新型冠状病毒肺炎疫情爆发期间癫痫患者的焦虑情绪及原因(赖婉琳, 彭安娇, 张霖, 等), 6(2): 175-178.