

磁共振引导下激光间质热疗术治疗药物难治性癫痫的操作规范



胡文瀚¹, 柏建军², 周文静², 张建国³, 张凯³

1. 北京市神经外科研究所(北京 100070)

2. 清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100040)

3. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科(北京 100070)

【摘要】 激光间质热疗术(Laser interstitial thermal therapy, LITT)由 Bown 于 1983 年首次描述, 1990 年 Sugiyama 首次使用该术式治疗脑部病变, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2007 年批准了 LITT 治疗颅内疾病, Curry 等于 2012 年报道了磁共振引导下激光间质热疗术(MRI-guided laser interstitial thermal therapy, MgLITT)治疗癫痫。此后, MgLITT 治疗癫痫得到了迅速的发展。来自论文的数据显示, 世界范围内共有 1800 多例癫痫患者接受了 MgLITT 手术, 涉及的病理包括下丘脑错构瘤(Hypothalamic hamartoma, HH)、颞叶内侧硬化、局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)、各种发育性肿瘤、海绵状血管畸形等。依据诸多文献报道的结果, MgLITT 治疗多种病理所致癫痫的疗效不劣于传统的开颅切除性手术, 并以安全、准确、微创的优势, 在未来可能改变癫痫外科的手术模式。目前已上市的 MgLITT 设备包括美国 Medtronic 公司的 Visualase 系统和加拿大 Monteris 公司的 NeuroBlate 系统, 我国的 Sinovation 公司于 2020 年研制出国产 MgLITT 系统, 同年完成动物实验并开始了上市前的临床试验。2020 年 8 月 12 日北京天坛医院率先开展了 MgLITT 治疗一例颞叶内侧癫痫, 截止到 2022 年 5 月, 已完成 230 例 MgLITT 治疗不同病理类型癫痫的手术, 初步积累了相关的经验。清华大学玉泉医院于 2020 年 11 月开始开展 MgLITT 治疗难治性癫痫患者, 证实非术中磁共振条件下也可安全有效的开展 MgLITT 治疗。中国抗癫痫协会谭启富基金管理委员会委托北京天坛医院和清华大学玉泉医院相关人员撰写 MgLITT 手术操作规范, 从术前患者筛选、手术流程和术后管理等方面分别介绍, 旨在助力于这一技术未来在中国的规范开展。

1 MgLITT 工作原理

磁共振引导下激光间质热疗术(MRI-guided laser interstitial thermal therapy, MgLITT)的工作原理是将红外激光通过光纤到达散射探头并均匀地散射和加热脑组织, 从而实现消融的目的。术中磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)引导技术是利用质子共振频率的原理, 即共振频率与温度成线性关系, 通过 MRI 温度成像实现实时温度监测^[1-7]。目前在热消融治疗中广泛应用的热剂量模型是基于 Arrhenius 热剂量模型计算出来的^[8, 9], 手术软件可以根据这一模型生成可视化的热力图来判断毁损局部组织温度的变化^[10, 11], 并通过实时分析脑组织的温度及温度持续时间来勾画估算的毁损范围, 具有较高的准确性。

2 术前患者筛选

2.1 适应证

若癫痫患者的致痫区可通过一根或多根光纤热凝后, 能够达到有效的毁损或者离断, 则可考虑 MgLITT^[12]。从病理的角度来说, MgLITT 治疗癫痫常见的适应证包括颞叶内侧硬化、HH、FCD、灰质异位、长期癫痫相关肿瘤(Long-term epilepsy-associated tumor, LEAT)、和海绵状血管畸形(Cavernous malformation, CM)和结节性硬化等。尤其对于 HH, 目前的研究结果表明 MgLITT 是取代开颅手术的最佳选择^[12]。对于某些离断性手术, 如胼胝体切开, 也可以利用 MgLITT 实施。

2.2 禁忌证

(1) 因体内有金属植入物而不能行 MRI 扫描的患者;

(2) 存在严重精神类疾病及认知障碍患者, 慎重考虑手术;

(3) 存在神经外科手术禁忌证患者, 慎重考虑

DOI: 10.7507/2096-0247.202211008

通信作者: 张建国, Email: zjguo73@126.com; 张凯, Email: zhangkai62035@sina.com



手术。

2.3 其它需注意的情况

2.3.1 手术时机的选择 手术患者原则上应符合药物难治性癫痫的诊断^[13]，但需注意的：对 LEAT (主要包括节细胞胶质瘤、胚胎发育不良性神经上皮性肿瘤和多形性黄色星形细胞瘤等) 或 CM 等病因导致的癫痫，如果病变体积不大，在疾病早期通过 MgLITT 完全毁损病变，通常预后良好，即手术治疗可实现无发作，甚至停用抗癫痫发作药物。因此，对于该类患者可建议早期行 MgLITT 手术。

2.3.2 年龄 单从热疗的角度来说，MgLITT 并无年龄限制，但对于低龄儿童，需要考虑凶门闭合情况和颅骨的厚度。因为术中使用头架固定头部时，凶门未闭或者颅骨过薄会增加颅骨骨折的风险，且颅骨过薄也不利于导向螺栓的固定 (建议颅骨最小厚度为 2 mm)。相关文献报道接受 MgLITT 年龄最小的患者为 5 月龄^[5]，北京天坛医院年龄最小的患者为 2 岁 1 月龄，清华大学玉泉医院年龄最小的患者为 3 岁。

2.3.3 发作形式 与开颅切除或离断手术类似，绝大多数接受 MgLITT 的癫痫患者的发作形式为局灶性发作，可伴有或不伴有继发全面性发作。但对于以失张力跌倒发作为主要发作形式的癫痫患者，胼胝体切开术能缓解上述症状，而 MgLITT 是行胼胝体切开的有效微创手段^[14]。

2.3.4 致病病变的质地及大小 某些致病病变的质地硬韧 (如结节性硬化的结节) 或大面积钙化 (如节细胞胶质瘤或 CM)，手术过程中难以用光纤冷却套管穿透这些病变，这时需要合理规划光纤置入路径，便于适形毁损致病病变。因此了解病变的质地及钙化情况是患者选择、术前规划及术中操作的重要环节。激光光纤毁损的范围有限，是一个以光纤为中心的最大直径为 25 mm 的圆柱体，更大体积的病灶则需要置入多根光纤毁损，然而此时需要考虑大范围毁损带来的合并症风险的增加。

3 MgLITT 手术流程

3.1 术前准备

除术前评估中需要的 MRI 扫描序列外，术前需完善的头部血管影像扫描 [可选择三维时间飞跃法磁共振血管成像 (Three dimensional time of flight magnetic resonance angiograms, 3D-TOF MRA)、高时间分辨率动态增强磁共振血管造影 (Time-resolved angiography with stochastic trajectories,

TWIST)、相位对比 MRA (Phase contrast MRA, PCA)，双倍增强 3D T1 序列等]。对于 HH，建议进行矢状面、冠状面及轴面的短时间反转恢复序列 (Short time inversion recovery, STIR) 扫描，用以观察穹隆、乳头体及乳头丘脑束。

3.2 手术计划

MgLITT 的手术计划包括激光光纤路径的设计及热凝参数的设定。光纤路径设计需要考虑安全性和有效性。安全性方面需要使路径与脑内血管、神经以及重要的功能皮质等结构保持安全的距离。在有效性方面，致痫区是否完全毁损是术后疗效的重要影响因素，因此需要调整光纤路径，使其尽可能的贯穿致痫区的长轴。如果单根光纤热凝难以达到完全毁损，可根据情况增加额外的光纤。下文将针对 MgLITT 治疗颞叶内侧硬化、HH 和 II 型 FCD 这三种常见的病理类型阐述光纤的路径设计。

对于颞叶内侧硬化，毁损的范围应该包括钩回、杏仁核、海马、海马旁回以及内嗅区。光纤路径设计一般采用枕部入路，避开脑沟和血管，沿杏仁核-海马复合体长轴置入光纤。由于杏仁核和海马在轴位、冠状位和矢状位平面上均不完全同轴，且沿海马长轴方向，在海马头水平由后外向前内，在海马体水平由后向前，在海马尾水平由后内向前外，因此单根光纤的设计上对海马后部的覆盖有一定困难。因此，对于颞叶内侧硬化，可以采用双光纤置入，扩大毁损范围。在此路径上，需避免损害的结构包括：向上需注意视束、外侧膝状体及丘脑，向外需注意走行在颞干中的视辐射，往内需注意大脑脚、大脑后动脉、脉络膜前动脉、动眼神经、滑车神经和视束。

对于 HH，由于病变的位置及范围并不固定，因此光纤路径需要遵循个体化的原则进行设计，使路径贯穿整个病变的长轴，在离断瘤蒂的前提下尽可能多毁损瘤体。对于双侧附着或瘤体过大的病变，则可以考虑双侧置入光纤进行毁损。由于 HH 的位置深在，周围解剖结构复杂，需要避免损伤的结构包括：下丘脑、视束、乳头体、乳头丘脑束、穹隆和大脑脚等。

对于 II 型 FCD，有研究表明大部分 II 型 FCD 沿脑沟分布，MRI 最明显的异常部分位于沟底^[15]。电生理研究发现该类型 FCD 所在的沟底皮质是致病性最强的部分^[16]。基于上述证据，在 LITT 治疗 II 型 FCD 的术前规划中，毁损范围应重点包含 FCD 所在的沟底皮质。因此，激光光纤应尽可能平

行于病变脑沟的走行方向,贯穿脑沟沟底。对于单根光纤难以覆盖的病变,则需要考虑置入多根光纤。

光纤路径设计完毕后,则根据需要毁损的范围选择光纤探头,目前常用的光纤探头的长度包括5、10、15和20 mm。随后设计光纤探头在路径上的位置、毁损功率及毁损持续时间。手术计划软件可根据上述参数勾勒出预估的毁损范围,但是需要注意的是:软件在计算过程中,是将探头周围的组织假设为导热均匀的组织,并未考虑到脑沟、脑池、血管以及病变本身对导热的影响,因此预估的毁损范围可能与实际情况有所出入,需要在后续的实际热凝过程中动态调整参数。

3.3 光纤置入过程

患者在局麻情况下安装颅骨定位标记物或者立体定向框架,随后行薄层头颅计算机断层扫描(Computer tomography, CT)扫描后将CT数据导入手术计划系统并与术前计划的影像融合。患者进入手术室后,根据患者的配合程度选择局麻或者全麻。头架固定头部后,连接手术机器人或立体定向系统。术区常规消毒铺巾,为了避免头皮的松动导致入点的偏差,使用尖刀在头皮入点处切开小口。然后在套筒的引导下,用颅骨钻在颅骨上钻孔。硬膜电凝针灼烧突破硬膜后,在导向杆的引导下将导向螺栓安装在颅骨上。固定导向螺栓的力度需适宜,过松或过紧都会导致螺栓的导向偏移。随后使用通条在套筒的引导下经由导向螺栓内径于脑组织内制造光纤冷却套管走行的通道。最后将冷却套管顺导向螺栓内径置入,将治疗光纤按照术前规划沿冷却套管放置到指定位置。置入冷却套管和光纤之前,需要进行自检,确定循环管路连接完整没有液体泄漏,光纤通畅,探头可以观察到明亮的红色指示光。

3.4 MRI 引导下致病区热凝

由于实施 MgLITT 的各个中心的硬件条件不一,并非每个中心都具备术中 MRI 扫描仪。因此在置入激光光纤后,既可以不用转移患者直接在 MRI 兼容手术室进行热凝操作,也可将患者转移到 MRI 检查室进行热凝操作。下文分别针对这两种情况阐述具体操作流程。

3.4.1 MRI 兼容手术室热凝操作流程 激光光纤置入完毕后,撤去手术机器人或立体定向系统,将手术器械台、麻醉剂以及其它的手术器械移至5高斯线以外。将光纤及冷却循环管路与激光热凝主机连接,患者头周安装 MRI 线圈完毕后打开磁场屏蔽门,将 MRI 扫描仪的磁体沿导轨移动到手术

床上。首先获取 T1 或 T2 容积解剖图像用以确认光纤的正确位置,并将原始图像沿光纤进行重建,以用于后续的消融监测。获取一期梯度回波序列[如西门子的梯度回波序列(Gradient recalled echo, GRE)或飞利浦的快速场回波序列(Fast field echo, FFE)]用以监测温度,勾画4个恒温区域(毁损区、血管及空气以外的区域)。然后在目标消融范围内设定温度监测点,以及在邻近重要神经、血管或脑区设定温度预警点(42℃以下保护神经,45℃以下保护血管)。设定梯度回波序列扫描方向是通过光纤轴的两个相互垂直的平面,每个平面向断扫描3层,层厚为3 mm。开始梯度回波序列扫描后,首先进行预消融,根据温度监控查看升温区域用以再次确定光纤尖端位置。光纤位置无误后开始致病区激光消融,激光功率一般设置在6~10 w,在梯度回波序列的监控下,手术软件根据组织的温度及持续时间实时勾画毁损范围,当达到预期毁损范围或温度上升超过设定的预警温度后即停止消融。如所需消融范围比较大,单次毁损难以覆盖的致病区。在与光纤垂直平面的方向,可等温度回落到基准体温,重复上述步骤以达到满意的范围。但在该方向,毁损最大直径为25 mm;在与光纤平行平面的方向,可通过回撤光纤一定的距离后再次消融。

3.4.2 MRI 检查室热凝操作流程 若患者配合,可在局部麻醉+镇静镇痛麻醉下,在手术室置入激光光纤冷却套管,待患者完全清醒后用轮椅将患者自手术室转运至 MRI 检查室, MgLITT 手术全程患者清醒;若患者无法配合,可在局部强化麻醉下,在手术室置入激光光纤冷却套管,在便携式监护仪监护下,用平车将患者自手术室转运至 MRI 检查室, MgLITT 手术全程患者保持镇静睡眠状态,监护仪置于检查操作台,监测线缆通过预留通道连接患者,全程监测患者脉搏及血氧饱和度。将患者置于 MRI 检查床,安装 MRI 线圈,置入激光光纤,连接冷却水循环管,将光纤及冷却循环管路与 LITT 主机连接。首先行 3D T1 扫描,并将 3D T1 图像与手术计划图像配准,用以确认光纤的实际位置及与计划的偏差。确认光纤冷却套管位置无误后,将 3D T1 图像沿光纤路径方向进行重建,确定术中观察图像选层(取全程可见冷却套管的两个正交层面),根据 LITT 主机实际扫描参数更新 MRI 扫描参数。获取一期梯度回波序列,勾画4个恒温区域(毁损区、血管、空气以外的区域)。开始梯度回波序列扫描后,首先进行预消融,根据梯度回波序列

的伪彩图像确定升温区域,用以确定工作光纤尖端位置及系统运行正常。光纤位置无误后开始致痫区激光消融,在梯度回波序列的监控下,当达到预期毁损范围或温度上升超过设定的预警温度后即停止消融。根据手术计划,可通过多光纤、多次回撤光纤方法多靶点适形毁损。

3.5 热凝后流程

3.5.1 MRI 兼容手术室热凝后操作流程 消融结束后,30 min 内执行 T2 WI TSE 和 T1 WI 增强扫描,确定消融范围。完毕后退出磁体、取出冷却套管、导向螺栓和颅骨定位参考钉装置后缝合伤口,撤去头架。

3.5.2 MRI 检查室热凝后操作流程 消融结束后行 T1 WI 增强扫描,影像确定消融范围。完毕后将患者退出磁体,断开与 LITT 主机冷却水循环管连接,取出光纤,用平车(患者镇静状态)或轮椅(患者清醒状态)将患者自 MRI 检查室转运至手术室,取出冷却套管、导向螺栓装置后缝合伤口,去除颅骨定位参考钉。

3.6 术后管理

术后 4~6 h 复查头部 CT,确定有无出血等并发症,常规术后护理和康复。对于 HH 患者,术中可能会造成下丘脑损伤,术后应记出入量,监测血电解质和垂体-性腺-甲状腺激素水平,并根据具体的情况进行调整。术后根据患者的恢复情况,一般 2~3 天即可出院。出院后定期随访,复查脑电图、MRI 以及其它相关指标。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Bown SG. Phototherapy in tumors. *World J Surg*, 1983, 7(6): 700-709.
- Sugiyama K, Sakai T, Fujishima I, *et al.* Stereotactic interstitial laser-hyperthermia using Nd-YAG laser. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1990, 54(55): 501-505.
- Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, *et al.* MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 408-414.
- Gross RE, Stern MA, Willie JT, *et al.* Stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2018, 83(3): 575-587.
- Curry DJ, Raskin J, Ali I, *et al.* MR-guided laser ablation for the treatment of hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res*, 2018, 142: 131-134.
- Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, *et al.* MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1590-1598.
- McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA, *et al.* Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: imaging and clinical results. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2016, 12(1): 39-48.
- Patel NV, Frenchu K, Danish SF. Does the thermal damage estimate correlate with the magnetic resonance imaging predicted ablation size after laser interstitial thermal therapy? *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2018, 15 (2): 179-183.
- Garcia-Medina O, Gorny K, McNichols R, *et al.* In vivo evaluation of a MR-guided 980nm laser interstitial thermal therapy system for ablations in porcine liver. *Lasers Surg Med*, 2011, 43(4): 298-305.
- McNichols RJ, Gowda A, Kangasniemi M, *et al.* MR thermometry-based feedback control of laser interstitial thermal therapy at 980 nm. *Lasers Surg Med*, 2004, 34(1): 48-55.
- McNichols RJ, Kangasniemi M, Gowda A, *et al.* Technical developments for cerebral thermal treatment: water-cooled diffusing laser fibre tips and temperature-sensitive MRI using intersecting image planes. *Int J Hyperthermia*, 2004, 20(1): 45-56.
- Wu C, Schwalb JM, Rosenow JM, *et al.* The American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Position Statement on laser interstitial thermal therapy for the treatment of drug-resistant epilepsy. *Neurosurgery*, 2022, 90(2): 155-160.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A T, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- Roland JL, Akbari SHA, Salehi A, *et al.* Corpus callosotomy performed with laser interstitial thermal therapy. *J Neurosurg*, 2019: 1-9.
- Liu Z, Hu W, Sun Z, *et al.* MRI abnormalities predominate in the bottom part of the sulcus with type ii focal cortical dysplasia: a quantitative study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(1): 184-190.
- Hu W H, Zhao B T, Zhang C, *et al.* Focal cortical dysplasia II-related seizures originate from the bottom of the dysplastic sulcus: a stereoelectroencephalography study. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(9): 1596-1603.

棘波自动检测在颞叶癫痫患者长程脑电图中应用价值的初步研究



陆叶婷¹, 来峰¹, 李秉宜², 朱翔毅¹, 潘圣洁¹, 徐敏¹, 方琪¹, 胡小伟¹

1. 苏州大学附属第一医院神经内科(苏州 215006)

2. 苏州科技大学(苏州 215009)

【摘要】 目的 探究 Persyst 自动检测技术在成人颞叶癫痫棘波自动检测中的应用价值。方法 连续选定苏州大学附属第一医院癫痫单元 2019 年 1 月 1 日-2019 年 12 月 31 日期间脑电图数据库中符合纳排标准的患者脑电图记录,由两名高年资、由中国抗癫痫协会认证脑电图技术专家阅读和标记长程脑电图中的发作间期癫痫样放电,将两名专家一致的结果作为棘波判定的“金标准”,与 Persyst11、13、14 三个版本在 0.5~0.9 之间不同感知值下的棘波自动检测结果进行回顾性研究,计算敏感性、假阳性率、减少的工作量。结果 共纳入 7 例颞叶癫痫患者,每例记录时间为 24~25 h,总记录时间为 169 h。两名阅图者总体一致率为 43.09%。自动检测棘波敏感性最高出现于感知值 0.5 时,分别为 62.26%、77.0% 和 67.28%,假阳性率最低出现于感知值为 0.9 时,分别为 0.37 个/min、0.85 个/min、0.46 个/min。借助自动分析最多可减少 14.59%~37.05% 的阅图量。结论 Persyst 自动检测棘波的敏感性较高,假阳性也较高,不同版本间存在区别,与人工阅图进一步结合,减少一定工作量。通过合理的调整 Perception 值可以既减少工作量又保证一定准确性。

【关键词】 癫痫; 发作间期癫痫样放电; 棘波; 自动检测

Application of spike automatic detection in long-term EEG of patients with temporal lobe epilepsy

LU Yeting¹, LAI Feng¹, LI Bingyi², ZHU Xiangyi¹, PAN Shengjie¹, XU Min¹, FANG Qi¹, HU Xiaowei¹

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

2. Suzhou University of Science and Technology, Suzhou 215009, China

Corresponding author: HU Xiaowei, Email: huxiaowei@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of Persyst automatic detection of spike waves in adult patients with temporal lobe epilepsy. **Methods** EEG recordings were continuously concluded from the epilepsy unit of the First Hospital affiliated with Soochow University during 2019. Two EEG experts certified by the Chinese Anti-Epileptic Association marked interictal epileptic discharge in the long-time electroencephalogram that meet the criteria. Consistent results of the two experts were seen as the "golden standard". The sensitivity and false positive rates were calculated compared with the automatic test results of Persyst version 11, 13 and 14. **Results** 7 cases were included, each with a recording time of 24~25 hours and a total of 169 hours. Two expert readers achieved the consistency of 43.09%. Spike waves detected automatically were much more than manually. The sensitivity was as high as 62.26%, 77.0% and 67.28%. The lowest false positive rate was 0.37/min, 0.85/min and 0.46/min respectively. Automatic analysis achieved an average workload reduction of 14.59-37.05%. **Conclusions** Persyst automatic spike detection has the acceptable sensitivity and false positive rate. It differs from versions and need to be further combined with expert readers. Less workload and accuracy can be balanced by setting reasonable perception parameter.

【Key words】 Epilepsy; Interictal epileptic discharge; Spike wave; Automatic detection

DOI: 10.7507/2096-0247.202209011

基金项目: 江苏省科学技术协会调研课题 (JSKXKT2022035);

江苏省老年健康科研项目 (LKM2022019); 中国抗癫痫协会癫痫

科研基金 (CU-2022-023)

通信作者: 胡小伟, Email: huxiaowei@suda.edu.cn

长程脑电图监测在癫痫领域的运用已相当广泛。棘波作为最典型的癫痫样波形,其密度、形态学特点对癫痫的诊断、评估及治疗具有重要的作用^[1]。但是,长程脑电图数据量大,不同棘波存在



差异,有时会与生理性波形如睡眠期顶尖波、心电伪差混淆,人工目测阅图耗时费力,随着神经网络和小波变换等技术逐渐应用于棘波自动检测,大大提高了异常波的检出效率^[2-4]。

Persyst 软件是一种基于单调多层神经网络的脑电波自动分析软件^[5,6],它通过自身的脑电数据训练集模仿人类标记棘波,对拓扑和形态相似的棘波分组,通过设定感知值实现棘波判读的精确和简化(感知值为 0.1~1.0 的 10 个值,如 0.5 的感知值表明,每 100 名专业的阅图者中可能有 50 名会将其标记棘波)。

目前棘波的判定主要依赖熟练的阅图者进行定性识别,尤其在国内外,定量研究极少。棘波的数量与癫痫再发风险的关系存在争议^[7-9],其波形的特点对于抗癫痫用药及病灶性质的指导意义尚处于研究阶段,是未来棘波定量研究的其中一个重要方向。颞叶癫痫作为最常见的局灶性癫痫,目前尚无专门针对成人颞叶癫痫棘波自动检测的相关研究。本文将重点将其自动检测与人工阅图在棘波数量的准确性和差异性进行分析比较,对今后自动检测棘波特点定量分析的研究可行性进行初步探索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续选定 2019 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日苏州大学附属第一医院癫痫单元脑电图数据库中符合纳入和排除标准的患者脑电图记录。

1.1.1 纳入标准 ① 成年患者(≥ 18 岁);② 诊断符合 2014 年国际抗癫痫联盟的癫痫诊断^[10];③ 根据临床表现、发作期脑电图以及影像学特征,且满足:发作间期脑电图可见一侧或双侧颞区的癫痫样放电,诊断为颞叶癫痫^[11,12]的包括初次诊断和复查患者;④ 长程脑电图监测时间 ≥ 24 h,包括一整晚的睡眠监测。

1.1.2 排除标准 存在以下任何一条:① 仅有假性痫性发作;② 全面性癫痫,或诊断为其他部位相关的癫痫综合征,发作类型参考 2017 年国际抗癫痫联盟的标准^[13];③ 脑电图监测质量差,影响脑电图阅读和棘波判定,例如电极脱落、仪器故障等。

脑电图记录采用国际标准 10-20 系统(19 导联)加 T1/2 导联,采样率 1 000 Hz,带通滤波为 0.5~70 Hz,灵敏度为 7 或 10 $\mu\text{V}/\text{mm}$,陷波滤波为 50 Hz;另外附加单导心电图和左右三角肌肌电监测(视频脑电图仪器为 32 导, Cadwell, 美国)。脑电图后处理分析软件(Persyst 公司,美国,

Persyst11、13、14 版本,分别于 2011 年 9 月、2019 年 3 月和 2020 年 4 月发布,以下简称“P11、P13、P14”)。

1.2 研究方法

回顾性汇总患者基线病史资料,包括患者年龄、性别、病因、用药、既往有无癫痫外科手术史、脑电图记录持续时间、报告的棘波总数。本研究获得患者知情同意,并通过苏州大学附属第一医院伦理委员会审核批准。

1.2.1 棘波的判定方法 由两名高年资、由中国抗癫痫协会认证脑电图技术专家阅读和标记长程脑电图中的发作间期癫痫样放电(发作期除外),统称棘波(为了便于标记和报告,所有尖波、尖慢波、棘波和棘慢波均统一标记为棘波)。阅图者结合实际及阅图经验进行棘波判定,读图无时间限制,读图过程中可以自由使用导联设置、导联组合或滤波设置,并可根据需要重新审核脑电图或某个记录的片段,判定方法符合但不仅限于以下标准^[14]:① 突出于背景活动,上升支较下降支陡峭;② 负向波;③ 时限 <200 ms。

1.2.2 棘波的判定标准 两名脑电图阅图者均独立在 P11 软件系统内手动标记棘波,标注点位于棘波波峰前方 200~500 ms 以内,将两位阅图者标记时间差值 <500 ms 作为一致认定的棘波,并将其作为“金标准”,将其与自动分析的结果进行比对。阅图者之间,P11 和金标准比对时,时间相差 200~500 ms 以内的认定两者标注一致;P13 及 P14 和金标准比对时,二者标注时间完全相同一致的认定两者一致。(由于软件不同版本自身设置不同,P11 的标注时间精确到 0.01 ms, P13、P14 精确度到 s)。

1.3 统计与分析

以“金标准”为参考,设置 Persyst 软件的三个版本 11、13、14 在不同感知值下计算自动分析的敏感性、假阳性率。不同版本之间的敏感性及假阳性差异使用单因素方差分析(ANOVA)。SPSS 25.0、Excel 2019 用于统计分析和绘图。Python 3.9.1 用于比对人工与自动分析数据。计算方法参考表 1。

2 结果

2.1 人口学基本资料

根据标准,最终共纳入 7 例颞叶癫痫患者,其中男 5 例、女 2 例,年龄 37~76 岁。癫痫病程 1 个月~20 年,初次诊断颞叶癫痫患者 4 例,明确诊断

后给予抗癫痫发作药物治疗,既往诊断颞叶癫痫患者常规复查 1 例,药物难治性颞叶癫痫 2 例。

2.2 阅图者一致性

患者脑电图记录时间为 24~25 h,总记录时间为 169 h。发作间期痫样放电位于左侧颞区 2 例、右侧颞区 3 例、双侧颞区 2 例。阅图者 A 与 B 分别标记了 11 782 个及 9 469 个棘波,比较不同患者的长程脑电图, A 和 B 两者共标记了 6 399 个一致的棘波,一致性由 18.51%~68.14% 不等,总体一致率为 43.09%。总棘波数越少,阅图者的一致性相对越低。详见表 2。

2.3 自动分析的优势

以人工判定一致的棘波作为暂时的金标准,自动识别的棘波数量远多于人工判定的棘波数。详见图 1、2。

2.3.1 敏感性 最高出现于感知值 0.5 时,分别为 62.26%、77.0%、67.28%

2.3.2 假阳性率 最低出现于感知值为 0.9 时,分别为 0.37 个/min、0.85 个/min、0.46 个/min。随着感知值升高,自动分析与人工判定的棘波数差异明显减小,假阳性率和敏感性也随之下降。不同版本之间的敏感性存在统计学差异,两两比较后 P13 的敏感性较 P11 高 ($P=0.012$), P13、14 之间无差异;假阳性在不同版本间无明显统计学差异 ($P=0.237$)。

2.3.3 工作量 根据版本的不同,可减少 14.59%~37.05% 的阅图量。工作量减少的同时准确性提高,但敏感性下降,即漏检率升高,错检率下降。

3 讨论

本研究共 169 h 的脑电图记录中,两位阅图者总体一致率为 43.09%。在既往比较自动检测与阅图者差异的相关研究中,阅图者一致性在 13.2%~84% 不等^[15-18],差异主要存在于三方面。一是阅图者相关,如读图人数、读图者自身的读图能力。个体阅图者在同一脑电图记录中标记为棘波或尖波的情况经常存在很大差异^[5,19]。阅图人数并没有最佳之说,专家群体的意见一定比个人结果更准确,相关模型显示阅图者达到 10~12 名时判图意见趋于平稳,高于此数量之后将一致性不会有明显变化^[20]。>1.5 年的专业训练、从事学术研究、拥有美国神经电生理资质证书的判图者也会有更好的一致性^[22]。二是选取的脑电图记录相关,如癫痫的类型、选取记录长度及难度。颞区的间期放电更容易被发现^[20]。阅图者肉眼更容易识别陡峭、高波幅的棘波^[11]。多数研究中涉及的读图时间较短,工作量较小,常不

表 1 计算方法

Tab.1 Calculation method

人类阅图/个 Human reader	机器阅图/个 Automatic reader		
	否 No	是 Yes	总数 Total
否 No	A	C	E
是 Yes	B	D	F
总数 Total	H	I	G

注:此处人类阅图为2位阅图专家共同的判定结果。A:人类阅图和机器阅图均判定不是棘波,B:人类阅图判定是棘波,机器阅图判定不是棘波,C:人类阅图判定不是棘波,机器阅图判定是棘波,D:人类阅图和机器阅图均判定为棘波,E:人类阅图者判定为不是棘波的总数量,F:人类阅图者判定为棘波的总数量,G:人类阅图和机器阅图读出的总波形数量,H:机器阅图判定为棘波的总数量,I:机器阅图判定为不是棘波的总数量。计算公式^[15]:敏感性(%)=D/F*100%,准确性(%)=I/G*100%,漏检率(%)=B/F*100%,错检率(%)=C/I*100%,假阳性(个/min)=C/总时间,工作量减少(%)=H/G*100%

Notes: Human reader here is the comprehensive judgment of two expert readers. A: Number of both human reader and automatic readers judging as "not spike", B: Number of human reader judging as "spike" while automatic reader judging as "not spike", C: Number of human reader judging as "not spike" while automatic reader judging as "spike", D: Number of both human reader and automatic reader judging as "spike", E: Total number of human reader judging as "not spike", F: Total number of human reader judging as "spike", G: Total number of waves read by human and automatic reader, H: Total number of spikes determined by automatic reader, I: Total number of automatic readers judging as "not spike". Calculation method^[15]: sensitivity (%)=D/F*100%, accuracy (%)=I/G*100%, missed detection rate (%)=B/F*100%, false-detection rate (%)=C/I*100%, false-positive rate(/min)=C/total time, workload reduction (%)=H/G*100%

足 1 h^[23,24],最短的甚至只有数十秒,癫痫样事件数目较少,判读就会存在极大的不稳定性。本文尽管只采用 2 名读图者,但每份记录持续时间比较长,约 24 h,更符合临床实际,具有指导意义。三是研究的性质。具有较高一致性的研究通常比较的是脑电图定性结果(如是否有背景异常,是否有异常棘波),而不是病理性棘波具体个数的定量研究^[1,18]。

棘波在有经验的阅图者之间尚且存在较大的差距,更凸显出自动化检测的需求,另一方面自动检测其实并不需要超高的准确性,主要是帮助临床医生快速阅读,从筛选出的波形中选取有价值的,方便作出临床诊断。本文的自动检测 Persyst 算法采用感知值(即 Perception 值)来模仿人类专家标记棘波的概率^[5],在 P13 中最高可达 77.9%,敏感性较高,但同时误报率也随之升高。感知值设定为 0.5 时自动分析的棘波数已远大于人工阅图,如感知值设置更低水平,敏感性可以更高,但数量过多

表 2 阅图者 A 与 B 标注棘波数以及一致性比较

Tab.2 Spike numbers and consistency of reader A and B

患者编号 No.	阅图者A Number of reader A	阅图者B Number of reader B	A和B一致 Number of A concordant with B	A和B总数* Total of A and B	一致率* Concordance
1	308	256	183	381	48.03%
2	4889	5248	3199	6938	46.11%
3	786	884	548	1122	48.84%
4	257	108	57	308	18.51%
5	1348	1048	971	1425	68.14%
6	182	154	70	266	26.32%
7	4012	1771	1371	4412	31.07%
合计 Total	11782	9469	6399	14852	43.09%

注：A和B总数=(阅图者A)+(阅图者B)-(A和B一致)；一致率=A和B一致/ A和B总数*100%

Notes: Total of A and B= Number of Reader A+ Number of Reader B; Concordance= (Number of A concordant with B/ Total of A and B)*100%

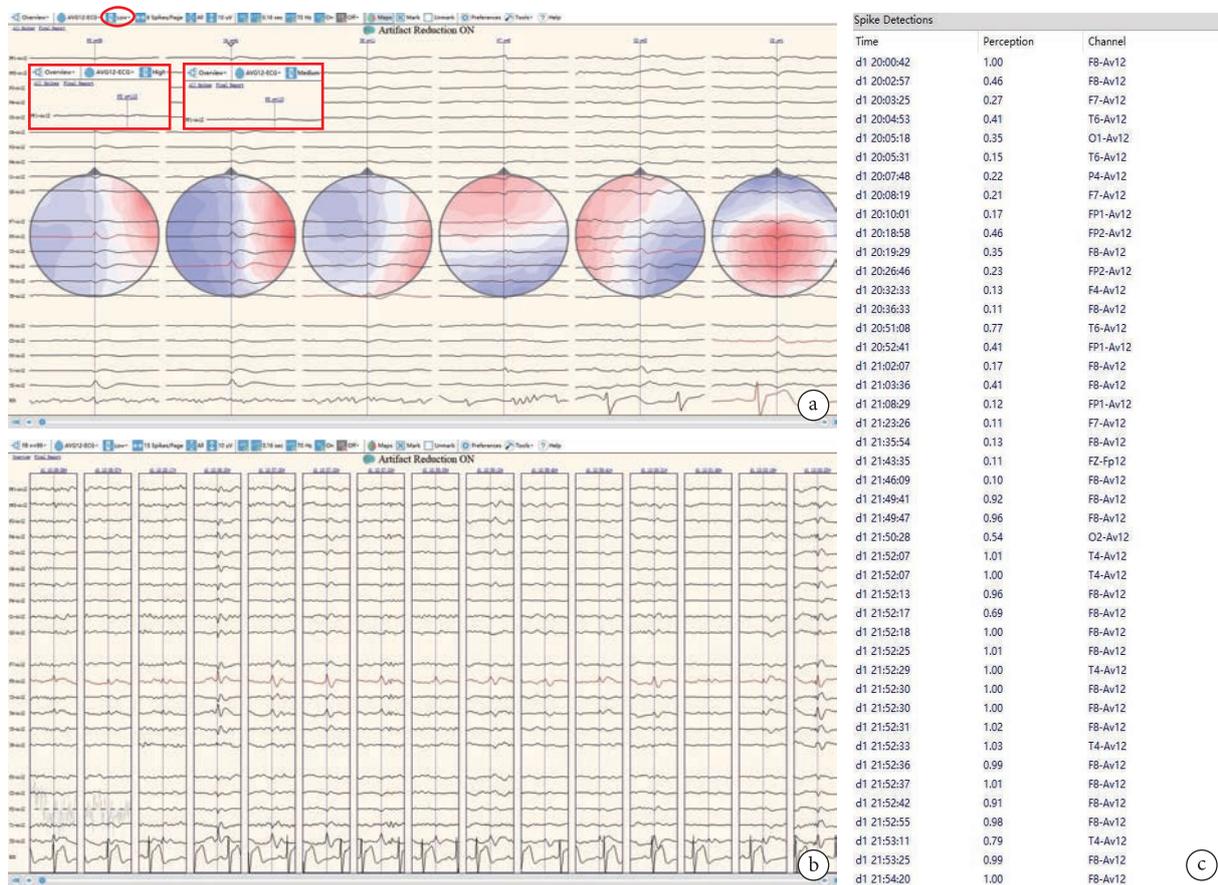


图 1 Persyst 版本 13 软件自动分析界面展示

Fig.1 Presentation of Persyst version 13

图 A 中展示 perception 值设置为 low 时不同位置棘波自动分析结果, 红色圆框处为 perception 值设置处, 有 low、medium、high 三个选项可选, 相当于 0.9、0.4、0.1, 红色方框展示了设置为 medium 及 high 时 F8 电极处的棘波数, 分别为 110, 115 个。图 B 展示 F8 电极处自动分析后不同时间的棘波波形具体展示; 图 C 为该患者所有棘波出现的时间以及其对应的 perception 数值。其余 2 版本与之类似

Figure A shows the automatic analysis results of spikes at different locations when the perception value is set to “low”. The red circle shows the location where the perception value is set. There are three options: low, medium, and high, which are equivalent to 0.9, 0.4, and 0.1. The red box shows the number of spikes at F8 electrodes when the perception value is set to “medium” and “high”, which are 110, 115 respectively. Figure B shows the specific display of spike waveforms at different times after automatic analysis at F8 electrode; Figure C shows the time of all spikes in the patient and their corresponding perception values. Persyst Version 11 and 14 are similar to 13

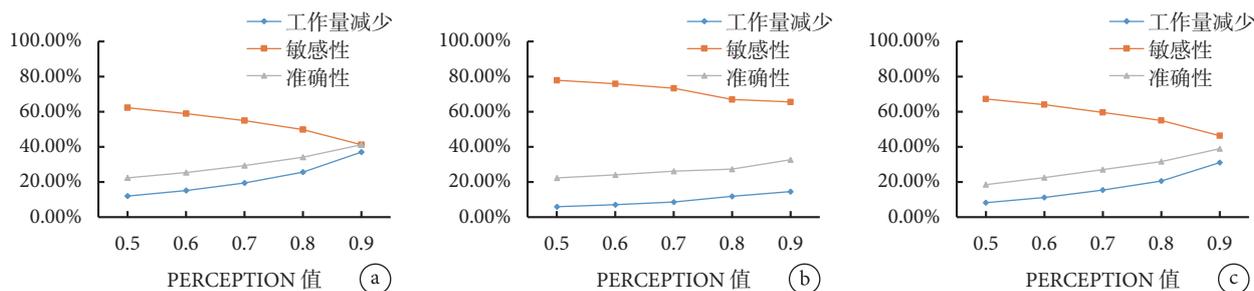


图2 Persyst 棘波自动分析软件 3 个版本在不同 perception 值下的优势比较

Fig.2 Comparison of three versions under different perception value

a: 版本 11; b: 版本 13; c: 版本 14

a: Version 11; b: Version 13; c: Version 14

并不利于提高读图效率。一项前瞻性评价认为在同时选择性选取片段并且结合 P13 自动检测不劣于人工阅图^[3]。在癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波中计算棘慢波指数时不劣于甚至优于人类^[25,26]。不同版本间的差异可能是算法的改进以及训练集增多强化的结果,但没有通用的标准化脑电数据集可以比较用于准确评价性能。有研究将 P11、P12、P13 与 3 名阅图专家进行两两比较,只有 P13 在人类专家范围内具有较高的敏感性^[16]。总体上,自动检测可以帮助缩减一定工作量,在行脑电监测时可同步进行自动分析,阅读自动分析结果所花费的时间,要比单纯人工阅读少得多,对初步的定性诊断有很大帮助。通过合理的调整 Perception 值可以既减少工作量又保证一定准确性。如要进一步对波形进行定量的描述,那么阅读时间也会随之延长。如一定要求准确性,可将 Perception 值放于 0.9,如出于鉴别诊断的目的可将 Perception 值放低至 0.5 或更低。

总体上,借助 Persyst 自动检测棘波,可以减少一定工作量,检测结果敏感性较高,假阳性也较高,版本间存在区别,通过合理的调整 Perception 值可以既减少工作量又保证一定准确性。本研究存在一定局限性,主要在于两方面:一是阅图者存在读图误差,以此作为金标准证据可能不充分;其次为一份脑电图脑电波形过多,包括正常的生理波形及异常波,无法确定总个数,因此假阴性无法计算。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Jing J, Herlopian A, Karakis I, et al. Interrater reliability of experts in identifying interictal epileptiform discharges in electroencephalograms. *JAMA Neurol*, 2020, 77(1): 49-57.

2 Fürbass F, Kural MA, Gritsch G, et al. An artificial intelligence-based EEG algorithm for detection of epileptiform EEG discharges: Validation against the diagnostic gold standard. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(6): 1174-1179.

3 Reus EEM, Visser GH, Cox FME. Using sampled visual EEG review in combination with automated detection software at the EMU. *Seizure*, 2020, 80: 96-99.

4 Golmohammadi M, Harati Nejad Torbati AH, Lopez de Diego S, et al. Automatic analysis of eegs using big data and hybrid deep learning architectures. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 76.

5 Wilson SB, Harner RN, Duffy FH, et al. Spike detection. I. correlation and reliability of human experts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996, 98(3): 186-198.

6 Wilson SB, Turner CA, Emerson RG, et al. Spike detection II: automatic, perception-based detection and clustering. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110(3): 404-411.

7 Hughes JR. The significance of the interictal spike discharge: a review. *J Clin Neurophysiol*, 1989, 6(3): 207-226.

8 Asadollahi M, Noorbakhsh M, Salehifar V, et al. The significance of interictal spike frequency in temporal lobe epilepsy. *Clin EEG Neurosci*, 2020, 51(3): 180-184.

9 Krendl R, Lurger S, Baumgartner C. Absolute spike frequency predicts surgical outcome in TLE with unilateral hippocampal atrophy. *Neurology*, 2008, 71(6): 413-418.

10 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.

11 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.

12 Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 796-803.

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 Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017, 2: 170-185.

- 15 Black MA, Jones RD, Carroll GJ, *et al.* Real-time detection of epileptiform activity in the EEG: a blinded clinical trial. *Clin Electroencephalogr*, 2000, 31(3): 122-130.
- 16 Scheuer ML, Bagic A, Wilson SB. Spike detection: Inter-reader agreement and a statistical Turing test on a large data set. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 243-250.
- 17 Gotman J, Gloor P, Schaul N. Comparison of traditional reading of the EEG and automatic recognition of interictal epileptic activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978, 44(1): 48-60.
- 18 Stroink H, Schimsheimer RJ, de Weerd AW, *et al.* Interobserver reliability of visual interpretation of electroencephalograms in children with newly diagnosed seizures. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(5): 374-377.
- 19 Webber WR, Litt B, Lesser RP, *et al.* Automatic EEG spike detection: what should the computer imitate? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 87(6): 364-373.
- 20 Bagheri E, Dauwels J, Dean BC, *et al.* Interictal epileptiform discharge characteristics underlying expert interrater agreement. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(10): 1994-2005.
- 21 Halford JJ, Arain A, Kalamangalam GP, *et al.* Characteristics of EEG interpreters associated with higher interrater agreement. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(2): 168-173.
- 22 Halford JJ, Westover MB, LaRoche SM, *et al.* Interictal epileptiform discharge detection in eeg in different practice settings. *J Clin Neurophysiol*, 2018, 35(5): 375-380.
- 23 Halford JJ, Pressly WB, Benbadis SR, *et al.* Web-based collection of expert opinion on routine scalp EEG: software development and interrater reliability. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(2): 178-184.
- 24 Halford JJ, Schalkoff RJ, Zhou J, *et al.* Standardized database development for EEG epileptiform transient detection: EEGnet scoring system and machine learning analysis. *J Neurosci Methods*, 2013, 212(2): 308-316.
- 25 Joshi CN, Chapman KE, Bear JJ, *et al.* Semiautomated spike detection software persyst 13 is noninferior to human readers when calculating the spike-wave index in electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol*, 2018, 35(5): 370-374.
- 26 Reus EEM, Visser GH, Cox FME. Determining the spike-wave index using automated detection software. *J Clin Neurophysiol*, 2021, 38(3): 198-201.

添加微信平台的延续护理对生酮饮食患儿、父母及医务人员的影响



黄翠, 王娟

重庆医科大学附属儿童医院 神经内科(重庆 400014)

【摘要】 目的 研究将微信平台添加在延续护理中对生酮饮食患儿生活质量、父母情绪及医务人员时间付出的影响。方法 选取重庆医科大学附属儿童医院神经内科 2014 年 11 月–2022 年 6 月收治的难治性癫痫生酮饮食患儿 140 例, 其中男 116 例、女 24 例, 平均年龄 (8.42±2.44) 岁, 随机取样法分为对照组(常规延续护理) 71 例、干预组(添加微信的延续护理) 69 例, 在出院前、后 3 个月比较两组患儿生活质量[癫痫儿童生活质量评定量表 (Quality of life in children with epilepsy-16, QOLCE-16)], 父母焦虑[焦虑自评量表 (Self-rating anxiety scale, SAS)], 抑郁[抑郁自评量表 (Self-rating depression scale, SDS)], 以及医务人员为两组患者付出的时间。结果 干预前两组患者生活质量、家属情绪无差异; 3 个月后随访两组患儿生活质量明显改善 [(43.59±10.00) vs. (40.14±10.44), $P<0.05$], 干预组较对照组患儿生活质量 QOLCE-16 评分更高 ($P<0.05$)。两组家属情绪 SAS 及 SDS 均有明显改善 [(37.19±2.90) vs. (50.85±3.76), (40.14±3.52) vs. (49.29±3.37), $P<0.01$], 干预组父母焦虑 SAS、抑郁 SDS 评分更低 ($P<0.01$)。医务人员对干预组时间付出更多 [(136.17±7.43) vs. (65.55±7.48), $P<0.01$]。结论 延续护理可改善生酮饮食患儿生活质量及家属的负性情绪, 添加微信平台可进一步强化这种正性效果, 同时需要医护人员付出更多的时间。

【关键词】 微信; 延续护理; 情绪; 生活质量; 生酮饮食

Efficacy of wechat combined with continuing nursing on ketogenic diet children, parents and medical staff

HUANG Cui, WANG Juan

Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Corresponding author: WANG Juan, Email: wangjuannn@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of Wechat combined with continuing nursing on the quality of life of epilepsy children with ketogenic diet, parents' mood and the time commitment of medical staff. **Methods** Data were collected from 140 children with intractable epilepsy with ketogenic diet admitted to the Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University from November 2014 to June 2022, including 116 males and 24 females, with an average age of (8.42±2.44) years. The random sampling method was divided into control group (continuing nursing) 71 cases, intervention group (Wechat combined with continuing nursing) 69 cases. The quality of life of the children (QOLCE-16) in the two groups was compared before discharge and 3 months after discharge, as well as parental anxiety (SAS), depression (SDS), and the amount of time medical staff spent with both groups. **Results** There was no difference in the quality of life and parental emotion between the two groups before intervention. After 3 months, the quality of life of the two groups was significantly improved [(43.59±10.00) vs. (40.14±10.44), $P<0.05$], and the QOLCE-16 score of the intervention group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The parental mood SAS and SDS in both groups were significantly improved [(37.19±2.90) vs. (50.85±3.76), (40.14±3.52) vs. (49.29±3.37), $P<0.01$], and the SAS and SDS scores of anxiety and depression of parents in the intervention group were lower than that of the control group ($P<0.01$). Medical staff spent more time on intervention group [(136.17±7.43) vs. (65.55±7.48), $P<0.01$]. **Conclusion** Continuing nursing can improve the quality of life of children with ketogenic diet and the negative emotions of their

DOI: 10.7507/2096-0247.202211005

基金项目: 2021 教育部重点实验室青年项目 (3000971); 国家自然科学基金 (81701277)

通信作者: 王娟, Email: wangjuannn@126.com

parents. The combination of Wechat and continuing nursing can further strengthen this positive effect, and requires more time of medical staff.

【Key words】 Wechat; Continuing nursing; Mood; Quality of life; Ketogenic diet

癫痫影响着全球约 6 800 万人^[1], 儿童癫痫为儿科神经系统一种常见疾病。来自北京 4 653 名儿童的研究表明, 癫痫患儿共患学习障碍更为突出^[2]。约 25% 的癫痫患儿为药物难治性^[3], 对难治性癫痫的治疗仍然是一项世界挑战。癫痫的反复发作、合并全面性发育迟缓、更易患感染性疾病、儿科患者生活无法自理等复杂情况为家庭造成了物质及心理的负担。一项来自患儿和家长各自的自测量表结果表明癫痫患儿及家长的心理状态和生活状况远远差于正常儿童^[4]。难治性癫痫患儿及家长的压力更胜普通癫痫者, 他们的生活状况应得到重视。生酮饮食疗法 (Ketogenic diet therapy, KDT) 对药物难治性癫痫的疗效获得公认, KDT 可能通过多种机制达到直接或间接抗癫痫作用^[5]。但 KDT 评估疗效长达 3 个月, 这对家长的依从性及心理提出了挑战。口头宣讲、定期复查等均是传统护理内容, 虽有一定效果、但效果有限^[6]。延续护理是由癫痫团队制定的出院后的持续随访计划及随访时的专业指导, 能有效提高患儿及家长的生活质量, 在医护人员与患者家长之间建立有效互动, 促进和维护患者的健康。国外研究提倡延续护理应作为癫痫团队综合服务的一个组成部分^[7]。因为癫痫患者有随时突然发作的特点, 定期的随访似乎无法满足那些发作频繁的药物难治性癫痫患者的专业咨询需求。且因生酮饮食在国内尚未得到广泛应用, 普通人群对该特殊饮食的熟知程度远远不够。尤其国内的食物配料表并未广泛标注升糖指数等信息, 这造成此类特殊患者在食材选择方面的困难。因此, 及时的专业指导尤为重要。得益于我国通信技术的快速发展, 微信作为新的联系手段因其便利性及易操作性在各年龄段及各类学历水平人群中均有广泛使用。若我们将微信平台添加到癫痫团队的随访指导的工具中, 因医护人员可实时回复患者的疑问, 使问题及时得到专业解答, 可能降低对发作、疾病、药物、饮食的担忧。且微信沟通不受时间空间限制, 医生可及时动态了解疾病发作情况、患儿及家长的心理状况, 进行干预疏导鼓励, 增加战胜疾病的信心, 可能提高患儿和家长的生活质量。为验证我们的推测, 本研究选择重庆医科大学附属儿童医院 2014 年 11 月—2022 年 6 月收治的难治性癫痫行 KDT 的患儿为研究对象, 分析添加微

信平台在延续性护理中的价值。本研究的目的在于评价在延续护理中引入微信平台对患儿、父母及医务人员的影响: 使用癫痫儿童生活质量评定量表 (Quality of life in children with epilepsy-16, QOLCE-16)^[8] 评价对患儿生活质量的影响; 使用焦虑自评量表 (Self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表 (Self-rating depression scale, SDS)^[6] 评价对患儿父母心理情况的影响; 以现场面诊和微信线上两个方面以分钟为单位评价医务人员为两组患者付出的时间。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 11 月—2022 年 6 月在重庆医科大学附属儿童医院神经内科住院进行生酮饮食治疗的难治性癫痫患儿, 筛选出 4~18 岁患儿共 140 例纳入研究。纳入标准: ① 药物难治性癫痫标准: 确诊癫痫后已应用 ≥ 2 种抗癫痫发作药物正规治疗, 至少观察 6 个月及以上, 仍不能控制发作; ② 排除生酮饮食禁忌症, 适宜进行 KDT; ③ 年龄 4~17 岁; ④ 患儿监护人自愿参加本研究。排除标准: ① 未达难治性标准的患者; ② 具有生酮禁忌症, 不适宜进行生酮饮食的患者; ③ 年龄 < 4 岁或 > 17 岁; ④ 随访过程中家长不能很好配合。采用随机数字表法将患者分为干预组和对照组。该研究获得重庆医科大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准, 且所有患儿监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 干预方法 难治性癫痫生酮饮食团队由 4 名神经内科医师、4 名在神经内科临床工作 5 年以上的专业护士和 3 名营养师组成。① 在患者进行生酮饮食前由儿童神经专科医生审核患儿既往癫痫相关资料, 包括: 发作频率, 详细询问发作类型, 观看发作期视频, 癫痫综合征演变情况, 抗癫痫发作药物添加顺序及效果。审核头颅影像学、脑电图、血串联质谱、尿有机酸、基因检查、脏器功能、血常规等检查结果。评估患儿发育情况; ② 专科护士收集患者的基本资料, 测量体温、身高、体重、血压等并建立档案。宣教慢性病、癫痫、生酮饮食这 3 个方面的护理注意事项; ③ 营养师依据患儿目前身高、体重、发育情况、日常活动量与神经内

科医师共同商讨患儿每日总热卡方案(一般取标准体重标准热卡的75%~100%)及生酮饮食比例(由2:1开始,依据患儿个体血酮情况调整,一般在2:1~4.5:1)。

1.2.2 对照组 生酮专科护士在出院前告知患儿家属慢性病、癫痫及生酮饮食3方面的护理要点及注意事项,并叮嘱出院后1、3、6、12、18、24个月定期门诊复查。出院1周给家长主动打电话随访询问患儿情况,再次叮嘱做好癫痫笔记、饮食笔记、血糖血酮监测笔记。随访复查面诊时询问患儿发作情况、饮食情况、血糖血酮监测情况、身高体重增长情况、发育情况、服药情况,及时详细的解答癫痫儿童及家长提出的相关问题。随访结束时提醒癫痫儿童及家长按时服用药物、保持平和的心态和按时复诊。

1.2.3 干预组 除上述对照组的延续护理外,由癫痫团队医务人员添加患儿家长微信,告知家长若有需要请随时联系,由儿童神经专业医护人员多对一进行疑问解答和专业指导。每例患儿由1名医生+1名护士+1名营养师共同负责,若出现疑难情况,由癫痫团队讨论后再给予家长答复。

1.3 效果评价

1.3.1 患儿生活质量 参考QOLCE-16量表^[8],涉及认知功能、情绪状况、社交功能、体格运动4个方面。所有问题均采用百分制,分为0、25、50、75、100五个等级。总分为子项目平均分,满分100分,得分越高越好。

1.3.2 患儿家属情绪情况 评估两组家长不良情绪参考Zung编制的SAS焦虑量表和SDS抑郁量表^[9],各量表满分100分,得分愈低愈好。

1.3.3 医务人员时间付出: 累计计算现场随访时面诊及线上累计时间,线上时间包括微信平台语音及消息咨询、电话咨询时间,以分钟为单位。

1.4 统计学方法

应用SPSS22.0软件分析,应用检验进行正态性检验;符合正态分布的计量资料应用t检验,组间对比应用两独立样本t检验,自身前后对照应用配对t检验,结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。不符合正态分布的计量资料应用秩和检验。以P值<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

干预组(69例):男女比例58:11,年龄4~14岁,均值(8.51±2.42)岁;对照组(71例):

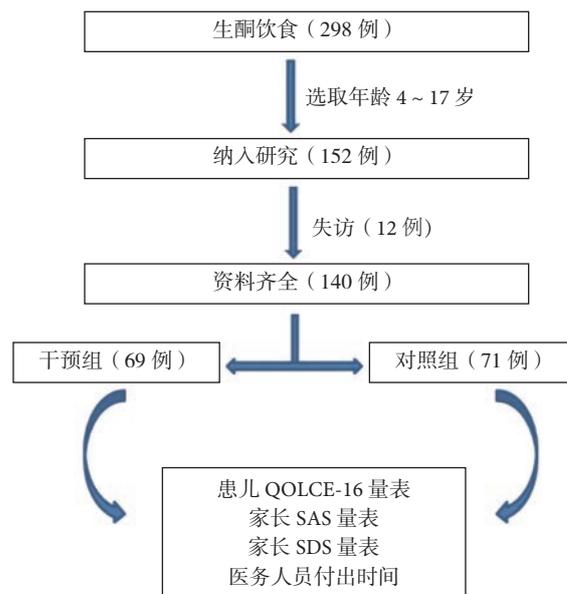


图1 研究流程图

Fig.1 Flow chart of study

男女比例58:13,年龄4~15岁,均值(8.34±2.48)岁;研究流程详见图1。填表人员125(89%)为母亲。两组患儿及家长基线比较:年龄、性别、QOLCE-16、SAS、SDS比较P值分别为:0.66、0.6、0.92、0.95,差别无统计学意义,具有可比性。

2.2 患儿生活质量

干预前比较两组生活质量总分无差异, $P=0.52$;其中认知、情感、社会、运动子项目评分P值分别为0.56、0.53、0.56、0.49,均具有可比性。组内比较,干预后两组生活质量均有提高($P<0.01$),两组患者在社会及运动2个子项目均有明显提升($P<0.05$),干预组还在认知子项目提升明显($P<0.01$),详见表1。组间比较,干预组较对照组QOLCE-16评分提升更高[(43.59±10.00) vs. (40.14±10.44)], $P=0.048$ 。

2.3 家长情绪

干预前比较两组组患儿家属SAS及SDS量表评分P值分别为0.65、0.67,情绪无差异,具可比性。组内比较,干预后两组SAS及SDS评分均明显降低($P<0.01$),详见表2。组间比较,干预组较对照组SAS及SDS评分更低[(37.19±2.90) vs. (50.85±3.76)], (40.14±3.52) vs. (49.29±3.37)], $P<0.01$ 。

2.4 医务人员付出时间

医务人员对两组付出的总时间具有明显差异,干预组付出时间更多(136 min vs. 66 min, $P<0.01$),干预组与对照组付出的差别主要来自线上时间的付出(91 min vs. 19 min, $P<0.01$),详见表3。

表 1 两组生活质量得分比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Scores of QOLCE-16 in two groups ($\bar{x}\pm s$)

	干预组 (n=69) Wechat group (n=69)		P 值 P value	对照组 (n=71) Control group (n=71)		P 值 P value
	干预前 Before intervention	干预后 After intervention		干预前 Before intervention	干预后 After intervention	
认知Cognitive functioning	34.33±10.01	40.85±10.31	<0.01*	33.27±10.50	34.42±10.66	0.55
情感Emotional functioning	63.22±13.24	63.59±11.89	0.72	64.61±13.07	60.92±11.99	0.1
社会Social functioning	18.66±21.18	27.63±19.13	<0.01*	16.55±21.00	27.99±22.00	<0.01*
运动Physical functioning	29.71±26.46	42.30±23.09	<0.01*	26.67±25.77	37.24±24.4	0.03*
总分Total score	36.48±11.07	43.59±10.00	<0.01*	35.28±10.88	40.14±10.44	0.01*

*P<0.05

表 2 患儿家属情绪改善情况比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 SAS and SDS in parents in two groups ($\bar{x}\pm s$)

	干预组 (n=69) Wechat group (n=69)		P 值 P value	对照组 (n=71) Control group (n=71)		P 值 P value
	干预前 Before intervention	干预后 After intervention		干预前 Before intervention	干预后 After intervention	
SAS	68.59±3.24	37.19±2.90	<0.01*	68.61±3.80	50.85±3.76	<0.01*
SDS	58.61±3.30	40.14±3.52	<0.01*	58.61±3.61	49.29±3.37	<0.01*

*P<0.05

表 3 医务人员对两组付出时间比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Time spent by medical staff between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

	干预组 (n=69) Wechat group (n=69)	对照组 (n=71) Control group (n=71)	P 值 P value
线下 Outpatient clinic time	45.09±3.71	46.14±3.73	0.1
线上 Online consultation time	91.09±3.71	19.41±6.64	<0.01*
总时间Total time	136.17±7.43	65.55±7.48	<0.01*

*P<0.05

3 讨论

本研究表明, 延续护理可改善患儿的生活质量和家长的负性心理, 微信平台的引入可强化这种益处。癫痫患儿的生活质量和家长的负性心理需要得到更多的关注, 延续护理强调持续提供各方面护理需求的全维度护理, 适用于难治性癫痫患儿的家庭护理和随访。医务人员通过延续护理可详细掌握患儿出院后疾病恢复情况, 结合实际、酌情调整治疗方案。及时的专业解答可协助患儿家属正确认识疾病、消除对癫痫发作的误解和恐惧心理, 提高认知程度, 确保治疗方案的有效实施。

本研究表明, 添加微信平台的延续护理不仅可以改善患儿生活质量, 还可以改善癫痫患儿家长焦虑抑郁的负性心理情绪。既往研究表明, 微信指导

下的延续护理有利于患者出院后的康复并提高护理质量^[9]。来自成人癫痫患者研究表明, 基于微信平台的延续护理有效缓解了癫痫患者焦虑、抑郁, 提高依从性^[10]。有研究表明, 护理团队通过微信群可提高癫痫患者出院后服药依从性及生活质量, 还可降低患者癫痫再发作风险^[11]。但既往研究多为护理团队进行延续护理及随访, 因儿童患者有其自身特点, 而且生酮饮食的指导也有其专业特点, 仅进行慢性病及癫痫的护理指导无法满足患儿及家长的需求。本研究率先应用微信平台中多对一的方式对患者出院后进行随访管理, 这种神经医生+神经护士+营养师的组合针对 1 例患者的追踪方式, 显著强化了随访团队的专业水平。我们这种多对一的方式, 因其疑问能得到对应专业人员(医疗、护理、营养)的立即解决, 负性情绪可立即得到疏

导,在改善患儿生活质量及家属负性情绪方面有其绝对的时间优势,强化了延续护理的效果。在减轻患儿及家长的心理负担,改善心理应激性方面更为突出。对病情的控制有积极作用,最终达到改善预后的目的,具实践价值。延续护理建立了紧密的医患关系,增加了医患互动,增加了患儿及家长对医护人员的信赖感,改善了患儿和照顾者的心理健康状况。较既往其他研究应用微信群相比,此种及时解决患者疑问和及时心理疏导的方式,进一步强化了解决问题的时效性,降低了负性情绪累积的可能性,提高共同战胜疾病的信心。

本研究采取多对一随时线上咨询的方式要求医务人员对患儿及家长的时间付出明显增多,虽明显提高患儿及家长的体验,但增加了医务人员在休假时段的额外付出,平均为每例患者多付出 71 min。我院地处中国西南,作为发展中国家的欠发达地区,在医患比很低的情况下,专科医生护士紧缺情况更为突出。虽然有医务人员在繁忙的工作间隙,利用休息时间对患儿及家长无私的额外的奉献。即使 3 个月的研究结束后,仍在随时提供专业咨询。期待未来在增加专科医护人员方面出台更多的利好政策,对癫痫儿童的社区护理仍需进一步发展,以造福广大的癫痫儿童和家庭成员。

我们采用 QOLCE-16 量表对患儿生活质量进行评价,该量表由癫痫儿童的看护者代为填写,为针对癫痫儿童有效且可靠的特异性生活质量评价工具^[8],但在国内尚未广泛应用。唐平等^[12]评价了该表的汉化及信效度检验,具有良好的信度和效度,可作为 4~18 岁癫痫儿童健康相关生活质量评估的简易工具。该量表精炼、简便、易操作,本研究率先在国内采用该量表进行癫痫儿童生活质量的评价,期待未来更多大样本研究评价该量表在中国人群的应用。

综上,延续护理可改善 KDT 患儿生活质量及家属的负性情绪。添加微信平台可进一步强化改

善效果,同时医护人员的付出更多。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75: 279-286.
- 2 Dazhi C, Xinyang M, Haiyan W, *et al.* Dyscalculia and dyslexia in Chinese children with idiopathic epilepsy: different patterns of prevalence, comorbidity, and gender differences. *Epilepsia Open*, 2022, 7: 160-169.
- 3 Chung AM, Eiland LS. Use of second-generation antiepileptic drugs in the pediatric population. *Paediatr Drugs*, 2008, 10: 217-254.
- 4 Aycan U, Ayse K, Pakize K, *et al.* Evaluation of quality of life and psychiatric aspects of children with epilepsy and their families using self-assessment questionnaires. *Turk Arch Pediatr*, 2022, 57(3): 282-289.
- 5 Huiyuan Zhu, Dexi Bi, *et al.* Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 11.
- 6 郑鸽. 护理干预对 82 例小儿难治性癫痫坚持生酮饮食治疗的临床影响. *首都食品与医药*, 2018, 25(21): 139.
- 7 Huibrie P, Meagan W, Christine MB. Pediatric and adult epileptologist perspectives and experiences of pediatric to adult epilepsy care transition: "Saying goodbye and opening a door". *Epilepsy & Behav*, 2021, 120: 107981.
- 8 Shane WG, Mark AF, Kathy NS. Development and assessment of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire (QOLCE-16). *Epilepsia*, 2018, 59(2): 668-678.
- 9 Aijuan W, Nan L, Xue F. PDCA circulation combined with continuing nursing guided by wechat on improving the nursing value of patients with gynecological inflammatory diseases during out-of-hospital treatment. *Food Science and Technology*, 2021, 41(3): 737-742.
- 10 张旭芬, 宴玉奎. 微信随访护理在改善成人癫痫患者不良情绪及家属照顾能力中的应用. *中华全科医学*, 2018, 16(11): 1943-1945.
- 11 杨艳红, 曹民娟, 崔秀琴. 基于微信 APP 的追踪护理管理在癫痫患者中的应用. *循证护理*, 2022, 8(10): 1393-1396.
- 12 唐平, 陆群峰, 杨利灵, *等.* 癫痫儿童健康相关生活质量特异性量表的汉化及信效度检验. *中华现代护理杂志*, 2021, 27(29): 3954-3958.

· 论 著 ·

难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性现状及相关性研究

艾丽丽¹, 郁莉斐¹, 顾莺², 周水珍¹, 王双宇¹, 吴敏¹

1. 复旦大学附属儿科医院 神经科(上海 201102)

2. 复旦大学附属儿科医院 护理部(上海 201102)

【摘要】 目的 调查难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性状况及与疗效的相关性,为实施和改善该患者人群生酮饮食长期管理提供支持和依据。方法 选取复旦大学附属儿科医院 2019 年 3 月–2022 年 1 月在生酮多学科门诊随访的生酮饮食治疗患儿及家庭,采用便利抽样法选取 106 个患者家庭,利用一般资料调查表、生酮依从性调查问卷进行调查和随访。结果 难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性平均分为(13.27±3.68);不同疗效及不同认知功能的生酮患儿饮食治疗的依从性分数具有显著差异。依从性分数与疗效、认知水平具有显著的相关性,即依从性分数较高的患儿,其生酮饮食的疗效越高,认知的改善程度越好。结论 难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性有待于进一步提高,提高生酮饮食治疗的依从性对生酮饮食的疗效具有重要意义。医护人员应积极制定相应的干预方案及随访管理模式,进一步提升患儿家庭对治疗的依从性,改善治疗效果,提高患儿家庭的生活质量。

【关键词】 难治性癫痫; 生酮饮食; 依从性

Status of compliance with ketogenic diet in children with refractory epilepsy Study of correlation

AI Lili¹, YU Lifei¹, GU Ying², Zhou Shuizhen¹, WANG Shuangyu¹, WU Min¹

1. Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

2. Nursing Department, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: YU Lifei, Email: yulifei7711@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the compliance of ketogenic diet in children with refractory epilepsy and its correlation with the curative effect, and to provide support and basis for the implementation and improvement of the long-term management of ketogenic diet in this patient population. **Methods** A total of 106 children and their families who were followed up on ketogenic diet in the Department of Pediatrics of Fudan University from March 2019 to January 2022 in the Department of Ketogenic Multidisciplinary Treatment (MDT) were selected by convenience sampling method. General data questionnaire and ketogenic compliance questionnaire were used for investigation and follow-up. **Results** The mean compliance of ketogenic diet in refractory epilepsy children was (13.27±3.68). The compliance scores of ketogenic children with different therapeutic effects and cognitive functions were significantly different. The compliance score was significantly correlated with the therapeutic effect and cognitive level, that is, the higher the therapeutic effect of ketogenic diet in children with higher compliance score, the better the cognitive improvement. **Conclusion** The compliance of ketogenic diet in children with refractory epilepsy needs to be further improved. Improving the compliance of ketogenic diet is of great significance for the efficacy of ketogenic diet. Medical staff should actively develop the corresponding intervention program and follow-up management mode to further improve the treatment compliance of children's families, improve the treatment effect and improve the quality of life of children's families.

【Key words】 Refractory epilepsy; Ketogenic diet; Compliance

DOI: 10.7507/2096-0247.202211006

基金项目: 复旦大学-复星护理科研基金资助(FNF201921)

通信作者: 郁莉斐, Email: yulifei7711@163.com



癫痫是儿童神经系统常见的慢性发作性疾病, 发病率约为 5%^[1], 其中约 20%~30% 的患儿经 2 种及以上抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 合理治疗后仍难以控制而进展为药物难治性癫痫, 给患儿的身心健康带来极大的威胁^[2-3]。生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物和适量蛋白质的特殊饮食方案, 目前已证明是药物难治性癫痫有效的治疗手段并广泛应用于临床。在生酮饮食实施的过程中, 患儿及家长的依从性发挥重要的作用。患儿及其家庭严格按照医生规定的饮食方案制作生酮食品或使用生酮饮食产品, 不随意更改配餐比例, 随意减量或者停用生酮饮食是饮食治疗依从性的重要方面^[4-6]。国内开展生酮饮食治疗至今已有 10 余年时间, 主要研究集中在生酮饮食对难治性癫痫患儿的疗效和安全性方面, 很少有对饮食依从性的调查研究, 因此本文主要利用问卷调查的方法, 对难治性癫痫患儿生酮饮食治疗依从性的现状进行调查, 探讨分析依从性对生酮饮食治疗实施及疗效的影响, 旨在为生酮饮食多学科团队制定完善的干预方案, 改进长程管理模式提供支持和依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用便利抽样法, 选取 2019 年 3 月—2022 年 1 月在复旦大学附属儿科医院生酮多学科门诊随访的生酮饮食治疗患者家庭 106 个作为研究对象。所有患儿及家长均知情同意, 自愿参加本研究并签署知情同意书。本研究通过复旦大学附属儿科医院伦理委员会审批。

1.1.1 纳入标准 ① 知情同意后生酮饮食的患儿, ② 生酮饮食治疗时长 ≥ 3 个月的患儿。照顾者纳入标准: ① 患儿家属或承担患儿主要照顾者角色, 年龄 ≥ 18 岁, 照顾时长 ≥ 1 周; 若同时有几个照顾者, 选择在照顾过程中, 起到主导作用的照顾者。

1.1.2 排除标准 ① 主要照顾者既往有精神病史或认知功能障碍的; ② 照顾者有语言表达障碍的; ③ 照顾者拒绝参加此研究的。

1.2 调查工具及指标

1.2.1 一般资料问卷 主要包括生酮饮食患儿及照顾者的人口学资料。首先建立生酮饮食患儿的个人健康信息档案, 记录患儿的姓名、性别、年龄、出生日期、体重、身高等; 照顾者的人口学资料包括父母的姓名、联系方式、家庭地址、经济状况、主要照顾者职业、学历等; 临床情况包括原发病、发

作类型、认知状况、用药、病程、开始生酮饮食治疗的时间、生酮饮食方案、饮食比例、血糖及血酮情况等。

1.2.2 依从性调查问卷 采用生酮饮食治疗的依从性调查问卷进行依从性调查^[7]。该问卷共包括有 6 个项目, 分别为是否按照医嘱给予合适比例的生酮饮食、是否完成每日生酮饮食所需要的热卡、是否按照规定时间给予饮食、是否按时测量并记录血糖、血酮的值及每餐饮食量、发作情况及不良反应等、是否擅自停止生酮饮食、是否定期门诊随访。每项内容完全做到为 3 分, 基本做到为 2 分, 基本做不到为 1 分, 完全做不到为 0 分^[5]。

1.2.3 患儿临床疗效的评价 采用 Engel 分级, I 级为无癫痫发作, 发作减少 100%; II 级为发作减少 90%~99%; III 级为发作减少 50%~<90%; IV 级为发作减少 <50%。发作减少 50%~99% 定义为治疗有效; 发作减少 <50% 定义为治疗无效; 发作减少 100% 定义为无发作。

1.3 资料收集方法

采用问卷调查法, 由研究者亲自发放。发放前, 向被调查者讲解调查目的、要求、问卷的填写方法, 征得同意后发放问卷。问卷当场发放并填写, 如有填写困难, 由研究者向被调查者逐条进行解释, 根据其口述进行填写, 问卷现场复核并当场收回, 及时补漏, 确保数据完整。

1.4 统计学方法

将所有数据录入 SPSS22.0 软件分析数据, 采用 n 、%、 $\bar{x} \pm s$ 描述生酮饮食治疗患儿及家庭的一般情况及生酮饮食治疗的依从性状况等, 采用 t 检验和方差分析比较不同特征的生酮饮食治疗的依从性状况, 采用 Spearman 秩相关进行关联性分析, 以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2.1.1 生酮饮食治疗患儿的特征及结构 本次调查共发放问卷 108 份, 回收有效问卷 106 份, 有效回收率为 98.15%。患儿中, 男 62 例 (58.5%)、女 44 例 (41.5%), 所调查的患儿年龄范围为 7 月龄~18 岁, 平均 (6.23 \pm 3.30) 岁; 生酮饮食持续时长范围为 3~20 个月, 平均 (6.13 \pm 3.23) 个月; 患儿病程范围 1~99 个月, 平均病程 (19.13 \pm 21.25) 个月; 在 106 例研究对象中, 癫痫综合征 39 例 (36.79%), 包括 West 综合征 27 例 (25.47%)、Dravet 综合征 11 例 (10.33%)、Lennox-Gastaut 综合征 1 例

表 1 生酮患儿家庭资料的特征及结构 (n=106)

Tab.1 The characteristics and structure of the families with ketogenic children (n=106)

项目 Item	组别 Group	例数 (n) Number of cases (n)	百分比 (%) Percentage (%)
居住地 Place of residence	城镇 City or town	73	68.9
	农村 Countryside	33	31.1
家庭结构 Family structure	三代家庭 Three generations of family	71	67
	核心家庭 Core family	34	32.1
	单亲家庭 Single parent family	1	0.9
家庭子女数 The number of children in the family	1个 One	59	55.7
	2个 Two	41	38.7
	3个及以上 Three or more	6	5.7
主要照顾者 The primary caregiver	父母 The parents	76	71.7
	祖父母 The grandparents	28	26.4
	兄弟姐妹 The brothers and sisters	1	0.9
	保姆及其他 The baby sitters or others	1	0.9
照顾者学历 The education of caregiver	小学及以下 Primary school or below	6	5.7
	初中及以下 Junior secondary or below	29	27.4
	高中或中专 High School or technical secondary school	21	19.8
	大专 Junior College	16	15.1
照顾者职业 The occupation of carer	本科及以上 Bachelor degree or above	34	32.1
	不在业 Jobless	38	35.8
家庭经济收入(近一年月收入) The household income (The income in last year)	企事业单位人员 Personnel of enterprises and institutions	22	20.8
	4 000以下 Below 4 000 yuan	11	10.4
	4 001 ~ 8 000元 4 001 ~ 8 000 yuan	22	20.8
	8 001 ~ 1 200元 8 001 ~ 1 200 yuan	27	25.5
	12 000元及以上 12 000 yuan and above	46	43.4

(0.94%); 发作类型中局灶性发作 44 例 (41.5%)、全面性发作 32 例 (30.2%)、多种类型发作 30 例 (28.3%); 在生酮饮食制作方法中, 采用生酮配餐 54 例 (50.94%)、生酮奶 13 例 (12.26%)、混合饮食 39 例 (配餐+奶) 36.79%。

在癫痫发作控制疗效评价方面, 64 例 (60.38%) 治疗有效, 其中 I 级 14 例 (13.21%)、II 级 20 例 (18.87%)、III 级 30 例 (28.30%); 治疗无效者 42 例 (39.62%)。在认知疗效方面, 认知好转 52 例 (49.1%)、认知水平下降 11 例 (10.45%)、认知无明显变化 43 例 (40.6%); 在生酮饮食的不良反应中, 发生恶心呕吐者最多 [27 例次 (14.84%)]、其次为嗜睡 [25 例次 (13.74%)] 和便秘 [25 例次 (13.74%)]、乏力 [21 例次 (11.54%)]、纳差 [19 例次 (10.44%)] 等。

2.1.2 生酮患儿家庭资料的特征及结构 本研究共调查生酮患儿家庭的主要照顾者 106 人, 主要照顾者以父母居多, 占 71.70%; 其中, 居住地为城市者 73 例 (68.90%)、农村 33 例 (31.10%); 本科及以上学历文化程度者占比最高, 为 34 例 (32.10%); 近一年家庭月收入在 1 2000 元以上占比最高, 为 46 例 (43.4%)。详见表 1。

2.2 生酮饮食治疗的依从性情况

本研究中, 生酮饮食治疗的依从性调查问卷总分最低 3 分, 最高 18 分, 平均 (13.27±3.68) 分。从依从性调查问卷的每个项目的得分来看, “是否按照医嘱给予合适比例的生酮饮食” 平均分最高; “是否按时检测血糖及血酮的值、及时记录” 及 “是否擅自停止生酮饮食” 得分相对较低。详见表 2。

表 2 生酮饮食治疗依从性调查问卷得分 (n=106)

Tab.2 The compliance questionnaire scores of Ketogenic diet treatment (n=106)

项目 Item	得分(分) Scores
按照医嘱给予合适比例的生酮饮食 Give the accurate diet plan follow the doctor's instructions	2.63±0.99
完成每日生酮饮食所需要的热卡 Complete the daily calories provided by ketogenic diet	2.43±1.18
按照规定时间给予饮食 Eat at regularly	2.43±1.18
按时检测血糖及血酮的值 Detect he levels of blood glucose and ketone regularly	2.12±1.37
按时完成生酮门诊随访 See doctors in clinic for following-up on time	1.73±1.49
不擅自停止生酮饮食治疗 Do not stop ketogenic diet theraphy without authorization	2.21±1.33
平均分 Average Score	13.27±3.68

表 3 不同生酮患儿特征的依从性比较 (n=106)

Tab.3 The comparison of compliance among children with ketogenic diet therapy (n=106)

患儿特征 Characteristics of the children	组别 Group	例数(%) Number of cases (%)	依从性分数 Compliance scores	t/F值 T/f value	P 值 P value
性别 Gender	男孩 Male	62 (58.5)	13.50±3.47	0.751	0.4550
	女孩 Female	44 (41.5)	12.95±3.98		
临床表现 Clinical manifestations	局灶性发作 Focal seizures	44 (41.5)	12.95±3.87	1.679	0.4810
	全面性发作 Generalized seizures	32 (30.2)	14.25±3.32		
	局灶性合并全面性发作 Combined focal and generalized seizures	30 (28.3)	12.70±3.67		
癫痫发作控制疗效 Efficacy of seizure control	有效 (I级-III级) Effective (Grade I-III)	64 (60.4)	14.25±3.38	3.555	0.0010
	无效 (发作<50%及退出者) No effect (Patients whoes seizure reduction less than 50% and Patients who withdraw from KDT)	42 (39.6)	11.79±3.65		
认知 Awareness	认知较前改善 Cognitive improvement	52 (49.1)	15.12±2.58	17.250	0.0000
	认知下降 Cognitive decline	11 (10.4)	10.64±3.64		
	认知没有进展 No cognitive progress	43 (40.6)	11.72±3.75		
生酮饮食持续时长(月) Duration of ketogenic diet (months)	0~3月 0~3 months	37 (34.9)	12.97±4.00	0.507	0.6070
	3~6月 3~6 months	43 (40.6)	13.60±3.67		
	6~9月 6~9 months	13 (12.3)	12.46±3.43		
	12月及以上 12 or above	13 (12.3)	13.27±3.68		

2.3 不同生酮患儿特征的依从性比较

将具有不同临床特征的生酮患儿的依从性进行比较,结果显示,不同性别、不同临床表现及不同的生酮饮食疗程,其依从性分数差异无统计学意义 ($P>0.05$); 而不同癫痫发作控制疗效及不同认知功能改善疗效的生酮患儿饮食治疗的依从性分数具有显著差异 ($P<0.05$)。详见表 3。

2.4 不同家庭特征的依从性比较

将具有不同家庭特征的依从性进行比较,结果显示,不同家庭居住地、不同家庭结构、不同照顾者学历及不同家庭经济收入水平,其依从性分数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 4。

2.5 难治性癫痫生酮饮食治疗的依从性与疗效、认知的相关性

将生酮饮食治疗的依从性分数分别与癫痫发作控制疗效、认知水平进行 Spearman 秩相关分析,其 Spearman 秩相关系数分别为 0.353、0.493, P 均 <0.05 。

3 讨论

3.1 难治性癫痫生酮饮食治疗的依从性状况

生酮饮食治疗的周期长、起效慢,患儿及家长的依从性对治疗的效果具有重要的影响^[6]。本研究结果显示,难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性

表 4 不同家庭特征的依从性比较 (n=106)

Tab.4 Comparison of compliance among different families (n= 106)

家庭特征 Family characteristics	分组 Group	例数 (%) Number of cases (%)	依从性分数 Compliance scores	t/F 值 T/f value	P 值 P value
家庭居住地Place of residence	城镇 City or town	73 (68.9)	13.60±3.67	0.172	0.536
	农村 Countryside	33 (31.1)	12.55±3.63		
家庭结构 Family structure	三代家庭 Three generations of family	71 (67.00)	12.80±3.79	1.986	0.464
	核心家庭 Core family	34 (32.10)	14.29±3.31		
	单亲家庭 Single parent family	1 (0.90)	12.00±0.00		
家庭子女数 The number of children in the family	1个 One	59 (55.70)	13.07±3.85	0.624	0.569
	2个 Two	41 (38.70)	13.68±3.49		
	3个及以上 Three or more	6 (5.70)	12.50±3.51		
照顾者学历 The education of caregiver	小学及以下 Primary school or below	6 (5.70)	13.00±4.90	0.579	0.253
	初中及以下 Junior secondary or below	29 (27.40)	12.52±3.41		
	高中或中专 High School or technical secondary school	21 (19.80)	14.00±3.46		
	大专 Junior College	16 (15.10)	13.13±4.63		
	本科及以上学历 Bachelor degree or above	34 (32.10)	13.59±3.40		
家庭经济收入(近一年月收入) The household income (The income in last year)	4 000 以下 Below 4 000 yuan	11 (10.40)	13.36±2.80	1.549	0.734
	4 001 ~ 8 000元 4 001 ~ 8 000 yuan	23 (21.70)	13.04±3.46		
	8 001 ~ 1 200元 8 001 ~ 1 200 yuan	27 (25.50)	12.12±4.02		
	12 000元及以上 12 000 and above	46 (43.40)	14.02±3.69		

注：核心家庭(Nuclearfamily)指由一对夫妻及其子女组成，并且共同居住在同一屋檐下的家庭

Notes: A Nuclearfamily is a family consisting of a husband and wife and their children living together under the same roof

有待于进一步提高，尤其是在“按时测量并及时记录血糖、血酮的值、发作情况及饮食完成情况”、“按时生酮门诊随访”两个方面。分析原因可能和患儿不配合，或者家长认知水平有限，认为反复进行血糖及血酮的检测不重要，心疼患儿由于测量而产生的疼痛、记录过于繁琐和枯燥有关。血酮检测的目的在于确保生酮饮食治疗患儿维持有效及安全的酮症范围，以指导医生和营养师及时调整饮食方案，保证生酮饮食治疗有效安全的实施和执行。“不能按时生酮门诊随访”主要由于部分患儿及家长为非在沪居住人员，路途遥远，往返路费等开销较大。近期由于疫情的原因，导致很多外地的家长不能按时来沪进行随访；个别家长由于工作繁忙忘记随访日期。有研究显示 6.9% 的家庭希望医生、护士、营养师在出院后继续给予生酮饮食方面的指导和随访^[5]。但受经济、交通、天气等多种条件制约，患儿常常无法按时复诊，且 73.3% 的患儿来自于低收入家庭，患儿疾患所需巨大的费用给家庭雪上加霜，从而导致规律的门诊随访率不高。随着互联网门诊的发展，我院逐步开展线上复诊模

式，通过电话、文字及视频等方式，了解患儿病情、饮食情况、发作情况及血糖、血酮的水平等，并进行专业指导，提供配药服务。但限于该疾病的特殊性，线上复诊存在一定的局限性，比如不能进行神经系统的体检，无法进行相关的检查及检验，如视频脑电图的定期复查及肝肾功能的检验等。因此，探讨最佳适合的随访模式是后续生酮饮食多学科团队工作的重点。在临床门诊随访中，需要定期对生酮饮食治疗的依从性进行持续评估，分析其不依从的原因，开展个性化的健康教育，进行个体化的行为干预，从而提高生酮饮食治疗的依从性。

3.2 难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性状况与疗效的相关性

生酮饮食结合 ASMs 治疗难治性癫痫有效，不仅可降低癫痫发作次数，也可一定程度改善患儿认知功能。认知功能降低是癫痫患者的常见的临床症状，癫痫患者颞叶痫样放电及其与之相关的病理改变均可引起认知功能的降低，导致患儿出现智力障碍或其他认知功能障碍症状^[8-9]。本研究显示，接受生酮饮食治疗的患儿，不同发作控制疗效及不同

认知功能的生酮患儿饮食治疗的依从性分数具有显著差异。生酮饮食治疗的依从性分数与疗效、认知水平具有显著的相关性,即依从性分数较高的患儿,其生酮饮食的癫痫发作控制疗效越高,认知的改善程度越好。部分患儿在改变饮食习惯后会出现拒食、拒乳的情况,对疾病认知较低的家长表现出焦虑和紧张的情绪,并对治疗效果的显现时间无耐心,担心不良反应,治疗的依从性欠佳,甚至中断饮食的治疗,造成生酮饮食治疗效果不理想,加重病情^[7]。而本研究发现生酮饮食治疗依从性较高的患儿家庭,能够按时坚持门诊随访,严格按照医嘱执行生酮饮食的比例,保证足够多的热卡摄入,同时按时监测患儿血糖及血酮的值,并对发作情况及认知水平进行详细的记录,为医生在随访过程中,对患儿进行评估和疗效判断提供了依据和基础。也有研究表明癫痫患儿生酮饮食治疗的总有效率随着生酮饮食治疗的时长逐渐提高^[10-11];提高生酮饮食治疗的依从性、延长生酮饮食添加治疗保留的时间,可提升生酮饮食的临床疗效^[12]。这均与本研究的结果是一致的。因此,提高其生酮饮食治疗依从性,增强患儿家长对疾病相关知识知晓度,从而有效控制癫痫发作和认知的改善^[6]。

综上,难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性有待于进一步提高,尤其在定期生酮门诊随访及按血糖及血酮的按时检测方面。生酮饮食治疗的依从性与疗效、认知水平具有显著的相关性。生酮饮食治疗依从性分数较高的患儿,其生酮饮食的癫痫发作控制疗效也越高,认知的改善程度越好。医护人员在今后的临床工作中应积极制定相应的干预方案及行之有效的随访管理模式,提高难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性,提高家庭管理能力,

增强其社会支持,进一步改善生酮饮食患儿的治疗效果,提高患儿家庭的生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 武洁,王荃,钱素云,等. 氯胺酮治疗儿童难治性和超级难治性癫痫持续状态的效果分析. 中华儿科杂志, 2020, (4): 295-300.
- 2 Zuperc-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract*, 2008, 23(6): 589-596.
- 3 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 4 王纪文,张娜娜. 生酮饮食疗法的安全性. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(12): 886-887.
- 5 童丽丽,吕明. 电话随访对生酮饮食治疗难治性癫痫患儿的疗效及依从性的影响. 齐鲁护理杂志, 2016, 22(5): 116-118.
- 6 乔红丽,刘晓鸣,李玮玮. 全程个性化干预对难治性癫痫患儿生酮饮食治疗依从性的改善效果. 中国医药, 2019, 14(6): 883-886.
- 7 王娟,郭艺,程敏,等. 两种血酮仪对癫痫生酮饮食患儿的检测结果对比分析. 癫痫杂志, 2018, 4(1): 6-9.
- 8 van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, *et al*. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(6): 1-12.
- 9 黎振声,高曲文,王伟,等. 颞叶内侧癫痫智力损害与发作间期痫样放电扩散区域的相关性. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(1): 6-10.
- 10 Dressler A, Benninger F, Trimme-Schwahofer P, *et al*. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2019, 60(3): 441-451.
- 11 Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, *et al*. Use of the modified atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment. *Seizure*, 2012, 21(1): 45-48.
- 12 梁丽丽,贾珊珊,李霞,等. 生酮饮食添加治疗儿童难治性癫痫的临床效果. 临床医学研究与实践, 郑州大学, 2014, 硕士学位论文.

• 论 著 •

拉考沙胺口服液治疗婴幼儿局灶性癫痫的临床分析



徐晨, 汤继宏, 肖潇, 冯隽, 张兵兵

苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215025)

【摘要】 目的 观察拉考沙胺(Lacosamide, LCM)口服液单药或添加治疗4月龄~4岁婴幼儿局灶性癫痫的疗效和安全性。方法 收集2022年3月—2022年9月于苏州大学附属儿童医院采用LCM口服液单药或添加治疗的局灶性癫痫的20例患儿,其中男9例、女11例,平均年龄(22.4±13.0)月龄,分析LCM口服液治疗后1、2、3、4、6个月的疗效及不良反应。LCM口服液起始剂量为2 mg/(kg·d),每周增加2 mg/(kg·d),维持剂量6~12 mg/(kg·d)。结果 对20例患儿随访6个月时,总有效例为17例(85.00%),无发作的累积控制例数15例(75.00%)。结论 LCM口服液在婴幼儿局灶性癫痫中单药或添加治疗中,可以有效减少癫痫发作频率、疗效明显、不良反应少、安全性高,具有较好的临床应用价值。

【关键词】 拉考沙胺; 局灶性癫痫; 婴幼儿; 疗效

Clinical analysis of lacosamide in the treatment of infantile focal epilepsy

XU Chen, TANG Jihong, XIAO Xiao, FENG Jun, ZHANG Bingbing

Department of Neurology, the Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215025, China

Corresponding author: TANG Jihong, Email: tjhzsh@126.com

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of lacosamide as a monotherapy or as an add-on in the treatment of focal epilepsy in children aged 4 months to 4 years. **Methods** The study included 20 children with focal epilepsy who received oral LCM monotherapy or add-on therapy in Children's Hospital of Affiliated to Soochow University from March 2022 to September 2022, including 9 males and 11 females with an average age of (22.4±13.0) months. The curative effects and adverse reactions at 1, 2, 3, 4, and 6 months after LCM treatment were analyzed. The initial dose of LCM was 2 mg/(kg·d) and increased by 2 mg/(kg·d) every week, maintenance dose 6~12mg/(kg·d). **Results** During the follow-up period of this study, the total effective cases were 17 (85.00%), and the number of control-free cases was 15 (75.00%). **Conclusion** LCM can effectively reduce the frequency of epileptic seizures in the monotherapy or add-on treatment of infants and young children with focal epilepsy, with few adverse reactions and high retention rate, which has high clinical application value.

【Key words】 Lacosamide; Focal Epilepsy; Infants; Efficacy

癫痫为最常见的神经系统疾病之一,儿童及中老年人群为发病年龄的两个高峰^[1]。癫痫发作严重影响儿童的生长发育及生活质量,对家庭及公共医疗都带来了沉重的负担。目前儿科癫痫患者的治疗仍存在许多挑战性,尤其是婴幼儿癫痫临床药物试验及研究受限,真实世界研究(Real-world study, RWS)的关注度日益增加,已成为婴幼儿癫痫临床研究的重要补充,为此,我们开展了非随机、开放

性、不使用安慰剂的婴幼儿癫痫自身对照 RWS 研究。

拉考沙胺(Lacosamide, LCM)作为第三代抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs),2008年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准为局灶性发作继发或不继发全面性强直-阵挛的添加治疗,2014年和2016年又分别被FDA、欧洲药品管理局批准为≥4岁局灶性癫痫患者的单药和添加治疗^[2-3],2021年1月FDA批准为1个月以上的局灶性癫痫患者使用药物^[4]。LCM口服液的药物以分子或离子状态分散在介质中,溶剂型药物的吸收是口服剂型(包括

DOI: 10.7507/2096-0247.202211004

基金项目:苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2019023)

通信作者:汤继宏,Email:tjhzsh@126.com



口服混悬剂)中最快、且较完全的,生物利用度也最高,对婴幼儿而言,口服片剂 ASMs 较困难,口服液更适合,且耐受性良好^[5]。目前国内尚无 LCM 口服液治疗婴幼儿局灶性癫痫的疗效及安全性临床研究,因此,本研究开展了相关前瞻性 RWS 研究。

1 资料与方法

1.1 病例来源

病例来源于苏州大学附属儿童医院的神经内科门诊或住院治疗的患儿,病例均符合婴幼儿局灶性癫痫的入组标准:①年龄 1 月龄~4 岁;②符合癫痫诊断标准,且均为局灶性发作,部分病例可泛化为全面性强直-阵挛发作。所有患儿监护人均签署 LCM 药物使用同意书以及 LCM 超说明知情同意书,该研究获得苏州大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准(伦理编号:2022CS166)。

排除标准:①非癫痫发作者或有可治疗原因的癫痫发作者,如颅内占位病变、电解质紊乱、颅内感染或脑外伤的急性症状性发作、热性惊厥、胃肠炎伴惊厥或中毒性脑病等;②年龄<1 月龄或年龄≥4 岁;③全面性癫痫(继发全面性强直-阵挛发作除外)及不能分类的癫痫;④对 LCM 过敏或严重不耐受;⑤心电图有房室传导阻滞者;⑥不符合上述入选标准者。

1.2 临床资料

20 例患儿就诊时年龄为 4~45 月龄,平均年龄(22.4±13.0)月龄,其中男 9 例、女 11 例。20 例患儿均经手机视频证实典型癫痫发作,家属发现癫痫发作时 12 例(60.0%)表现为局灶性发作,8 例(40.0%)表现为全面性强直-阵挛发作。所有患儿在就诊初期、尚未用 LCM 口服液的基线期,均完善长程视频脑电图检查和头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查。脑电图检查中,2 例为发作期脑电图,即 1 例为左颞起源后迅速扩散到全导,另 1 例为额部起源后扩散到双侧额、中央、颞部的脑电特征;13 例为发作间期局灶性癫痫样放电;5 例为正常脑电图。头颅影像学检查中,头颅 MRI 未见明显异常 13 例、脑叶局部软化症 2 例、脑室周围白质软化症 2 例、结节性硬化 1 例、幕上脑室扩大 1 例、脑皮质发育异常 1 例。治疗中,12 例为单药治疗、6 例为左乙拉西坦控制癫痫发作不佳添加 LCM 口服液治疗、2 例为托吡酯控制癫痫发作不佳添加 LCM 口服液治疗。临床资料见表 1。

表 1 入组患儿的临床资料 [n (%)]

Tab.1 Clinical characteristics of enroll patients [n (%)]

组别 Group	病例数(n=20) Total
性别 Gender	
男 Male	9 (45.0)
女 Female	11 (55.0)
平均起病年龄(月) Onset age (Month)	22.4
平均 LCM 口服液剂量(mg/kg) Mean dosage of LCM	6.7
LCM 口服液治疗方式 Treatment method of LCM	
单药 Single drug treatment	12 (60.0)
添加 Add treatment	8 (40.0)

表 2 LCM 口服液的疗效分析 [n (%)]

Tab.2 Efficacy of LCM liquid [n (%)]

随访时间(月) Time (Month)	控制 Control	有效 Efficient	无效 Invalid
1	18 (90.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
2	17 (85.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
3	16 (80.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
4	15 (75.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
6	15 (75.0)	2 (10.0)	3 (15.0)

1.3 用药方法

本次研究对象使用的均为 LCM 口服液剂型,每瓶 200 mL: 2g, 10 mg/mL, LCM 口服液起始剂量为 2mg/(kg·d), 每隔 1 周增加 1 次剂量 2mg/(kg·d), 目标维持剂量为 6~12 mg/(kg·d), 分两次口服。

1.4 观察指标及随访时间

开始用药后第 1、2、3、4、6 个月定期随访。通过了解患儿一般情况,癫痫发作情况,是否有不良反应,是否已停药及停药原因,目前口服剂量及是否有漏服药物等情况,进而对疗效及不良反应进行分析和判断。另外,所有患儿在就诊初期、尚未用 ASMs 的基线期及在口服药物期间,均完善血常规、肝功能、肾功能、电解质、心电图等项目检查,并信息收集并分析。

1.5 疗效判断

疗效的判断标准如下,根据家长的患儿发作记录患儿治疗前和治疗后 6 个月的癫痫发作频率。癫痫发作频率的百分比改善来定义临床疗效。以每个月为 1 个周期,根据家属记录发作次数来进行比较。在每一个周期内无发作记为无发作,使用 LCM 口服液后无发作为控制;发作频率较上一个周期减少≥50%为有效;发作频率较上一个周期

减少<50%为无效。

2 结果

2.1 疗效

在20例入组患儿中,1例在口服LCM口服液治疗1个月时出现不典型失神发作,故逐渐停用LCM口服液,改用左乙拉西坦治疗,记为无效;总体患儿LCM口服液治疗平均剂量为6.7 mg/kg。20例在随访6个月时,总有效例数为17例(总有效率85.00%),无发作的控制例数15例(控制率75.00%)。LCM口服液的疗效分析见表2。

2.2 不良反应

20例患儿中出现不良反应,表现为嗜睡4例(20.0%)、呕吐2例(10.0%),不良反应均较轻,且为一过性,随药物使用患儿均可耐受,在随诊期间均无明显不良反应。入组患儿在随访期间复查血常规、肝肾功能、电解质和心电图等,均未见异常。

3 讨论

LCM为第三代新型ASMs,作用机制主要为慢钠离子通道阻滞剂,选择性增强电压门控钠离子通道慢性失活,与其他钠离子通道阻滞剂不同的是不影响电压门控钠离子通道快速失活,使得病理性的神经元过度兴奋被抑制^[5];另一种可能的机制为与抗塌陷反应调节蛋白(Collapsin response mediator protein 2, CRMP-2)相互作用,目前尚无明确的研究阐述与CRMP-2相互作用癫痫控制的具体机制,相关研究表明,LCM可影响CRMP-2介导的神经营养作用^[6,7]。

LCM有口服液剂型、片剂、静脉注射剂型,其中口服液剂型非常适合幼儿及成年吞咽功能障碍患者,LCM为一级药代动力学,半衰期约为13 h,血浆蛋白结合率低,几乎无酶诱导作用,与其他ASMs相互作用较少,主要经肾脏代谢,因此中度、重度肾功能不全的患者需适当调整药物剂量^[8]。LCM比较容易透过血脑屏障,有研究表明在使用LCM治疗的癫痫患者中脑脊液中的LCM约为血清中的85%^[9]。在本研究中,纳入患者为4月龄~4岁的婴幼儿,使用LCM口服液剂型耐受良好,未出现因口服困难等原因退出研究者,有利于提高患儿药物依从性。

LCM在全世界各个国家使用的十余年中,已开展许多真实世界癫痫患者的临床研究。Ishikawa等^[10]研究局灶性癫痫患儿使用LCM有效性/耐受性与血药浓度之间的关系,结果表明5 mg/kg以上

的剂量与发作频率减少50%相关且具有统计学意义。Akbar等^[11]研究表明,在婴儿难治性癫痫持续状态中,在使用了左乙拉西坦、苯巴比妥、咪达唑仑无明显改善后,添加使用LCM可使患儿癫痫无发作率明显提高。此外,汤继宏等^[12]研究发现LCM单药治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(Benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECT)总有效率为94.12%,服药12个月累积控制率86.27%,留存率为89.47%。Okanishi等^[13]研究发现,LCM单药治疗18例BECT患者中,在治疗期间,0~3、4~6、7~12个月的无发作率分别为39%、67%、72%。最终83%的患者实现了无癫痫发作,在随访的前4个月,72%的患者实现了癫痫无发作,该研究认为在BECT中LCM单药治疗有良好的疗效,不良反应少,可能是理想的一线ASMs。本研究中,20例局灶性癫痫患儿在随访6个月时,总有效率为85.00%(17/20),无发作的控制率为75.00%(15/20),与上述LCM单药治疗BECT的疗效具有可比性。

在钠离子通道突变相关癫痫也开展了一些研究,Flor-Hirsch等^[14]研究表明在SCN2A相关的难治性新生儿及婴儿癫痫中,使用苯妥英静脉注射后暂时癫痫缓解,予其他ASMs后出现发作难以控制,直至予LCM后癫痫发作控制。廖红梅等^[15]在2例SCN2A基因相关癫痫的婴儿患儿中,在使用咪达唑仑、左乙拉西坦、丙戊酸、奥卡西平、苯巴比妥等后发作不能控制,添加LCM后发作完全控制,并且随诊半年余无发作,无明显药物不良反应。在本研究中,有1例SCN8A基因相关癫痫患儿,先后使用托吡酯、苯巴比妥、左乙拉西坦、生酮饮食治疗后,患儿发作仍无法有效控制,在予LCM添加治疗后,患儿发作在第1、2、3、4个月均有效控制,后逐渐减停左乙拉西坦,患儿目前发作仍有效控制,LCM剂量为6 mg/kg,随访期间患儿无明显不良反应。结合相关文献,提示我们在钠离子通道基因突变相关早发性癫痫脑病患儿中,钠通道阻滞剂在部分功能获得性突变类型中疗效良好。但以上研究均样本数较少,可能存在个体差异,未来需进一步扩大样本量、长期随访进行统计分析。

作为新型ASMs,LCM的不良反较轻,主要为头晕、头痛、嗜睡、复视、心血管异常,皮疹、血液毒性、心律失常、心理症状、自杀风险等^[16-17]。在使用LCM时需警惕严重的心脏疾病,有证据表明^[8,18]高剂量的LCM可轻度延长PR间期。在与I类抗心律失常药物使用时有延长PR间期的风

险。在治疗期间需定期复查心电图。另外,苯丙酮尿症患者尽量避免使用 LCM 口服液^[19],因其中含有阿斯巴甜,为苯丙氨酸的来源。Yang 等^[20]分析 LCM 在各种类型的癫痫患儿中疗效及安全性,发现 LCM 治疗的癫痫患者每 28 天减少了 33.1%,减少 50%、75% 及 100% 的比例分别为 53.3%、28.3% 和 20.4%。31.5% 的患者存在不良反应,常见的不良反应为头晕(15.0%)、头痛(9.9%)和嗜睡(8.3%)。本研究中,不良反应主要为嗜睡 4 例(20%)、呕吐 2 例(10%),不良反应均较轻,且为一过性,未见头晕、头痛、复视等不良反应,可能与患儿年幼表述受限有关。

综上,LCM 口服液在治疗婴幼儿局灶性癫痫患儿中使用具有良好的疗效且不良反应少、安全性高,有效控制率高。可减少患儿的癫痫发作、提高患儿生活治疗。希望未来能开展多中心的研究进一步深入探讨 LCM 口服液的临床应用。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- 2 European Medicines Agency. Lacosamide: summary of product characteristics [EB/OL]. [2020-12-01].
- 3 US FDA. Vimpat@ (lacosamide): highlights of prescribing information [EB/OL]. [2020-11-01].
- 4 French JA, Cleary E, Dlugos D, *et al.* Considerations for determining the efficacy of new antiseizure medications in children age 1 month to younger than 2 years. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2664-2670.
- 5 Harris JA, Murphy JA. Lacosamide and epilepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(6): 678-682.
- 6 Patyar S, Medhi B. Lacosamide, a newer antiepileptic. *Neurosciences*, 2010, 15(1): 3-6.
- 7 Brustovetsky T, Khanna R, Brustovetsky N. CRMP2 is involved in regulation of mitochondrial morphology and motility in neurons. *Cells*, 2021, 10(10): 2781.
- 8 Toupin JF, Lortie A, Major P, *et al.* Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy in paediatric patients: a retrospective single-centre study. *Epileptic Disord*, 2015, 17(4): 436-443.
- 9 May TW, Brandt C, Helmer R, *et al.* Comparison of lacosamide concentrations in cerebrospinal fluid and serum in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1134-1140.
- 10 Ishikawa N, Eguchi Y, Izumo H, *et al.* Clinical impact of the dose and blood concentration of lacosamide in Japanese pediatric patients with epilepsy: A cohort study. *Epilepsy Behav*, 2022, 129: 108614.
- 11 Akbar A, Harthan AA, Creeden S, *et al.* Response of focal refractory status epilepticus to lacosamide in an infant. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(4): e249948.
- 12 冯隽, 汤继宏, 张兵兵, 等. 拉考沙胺单药治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的临床分析. *癫痫杂志*, 2021, 7(6): 477-480.
- 13 Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, *et al.* Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Brain Dev*, 2022, 44(6): 380-385.
- 14 Flor-Hirsch H, Heyman E, Livneh A, *et al.* Lacosamide for SCN2A-related intractable neonatal and infantile seizures. *Epileptic Disord*, 2018, 20(5): 440-446.
- 15 廖红梅, 康庆云, 吴丽文, 等. 拉考沙胺在低龄婴儿钠离子通道相关癫痫中的应用. *中华神经科杂志*, 2022, 55(8): 826-833.
- 16 Li J, Sun M, Wang X. The adverse-effect profile of lacosamide. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(2): 131-138.
- 17 Brodie MJ. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs*, 2015, 29(11): 893-904.
- 18 Stephen LJ, Kelly K, Parker P, *et al.* Adjunctive lacosamide: 5 years clinical experience. *Epilepsy Res*, 2014, 108: 1385-1391.
- 19 Shepard PW, St Louis EK. Seizure treatment in transplant patients. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(4): 332-347.
- 20 Yang C, Yang Y, Peng Y, *et al.* Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108781.

· 论 著 ·

外伤后癫痫患者认知损害的影响因素分析



胡旭, 董吉荣, 徐凤, 孙诗白, 徐小梅, 王玉海

中国人民解放军联勤保障部队第904医院(原解放军第101医院) 神经外科(无锡 214044)

【摘要】 目的 分析外伤后癫痫患者的认知损害的影响因素。方法 回顾性分析2016年1月–2019年1月于中国人民解放军联勤保障部队第904医院神经外科外伤后癫痫(癫痫组)患者45例、健康体检(对照组)患者48例,采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、简明精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE)、听觉词语记忆测验(Audio verbal memory test, AVMT)、Rey-Osterrieth复杂图形测验(Complex figure test, CFT)、连线测验(Trail making test, TMT)进行认知评估。并分析外伤后癫痫患者的性别、年龄、病程、损伤原因、类型、程度及部位,发作频率及抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)对认知损害的影响。结果 分析结果显示,所有量表癫痫组与对照组对比均具有统计学差异($P<0.01$)。癫痫组的影响因素分析:① MoCA及MMSE评分:发作频率及损伤程度组内对比具有统计学差异($P<0.05$);② AVMT、CFT及TMT评分:发作频率、损伤程度及部位、ASMs组内对比具有统计学差异($P<0.05$)。结论 外伤后癫痫可引起患者的认知功能损害,癫痫发作频率较高及外伤损伤程度较重的患者对认知的损害越为严重。损伤部位的不同影响认知损害的范围,颞部损伤易引起记忆功能下降;额部损伤易引起空间结构和执行能力下降,同时,联合使用ASMs对认知功能存在影响。

【关键词】 外伤后癫痫; 认知障碍; 危险因素

Analysis of influencing factors of cognitive impairment after post-traumatic epilepsy

HU Xu, DONG Jirong, XU Feng, SUN Shibai, XU Xiaomei, WANG Yuhai

Department of Neurosurgery, 904th Hospital of PLA, Wuxi 214044, China

Corresponding author: WANG Yuhai, Email: wangyuhai67@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the related factors of cognitive impairment in patients with post-traumatic epilepsy. **Methods** From January 2016 to January 2019, 45 patients with Post-traumatic epilepsy (epilepsy group) and 48 patients with physical examination (control group) at the Department of Neurosurgery, the 904th Hospital of PLA were analyzed retrospectively. Cognitive assessment using the following scales: Montreal cognitive assessment (MoCA), Mini-mental state examination (MMSE), Audio verbal memory test (AVMT), Rey-osterrieth complex figure test (CFT) and Trail making test (TMT). To analyze the gender, age, course of disease, cause, type, degree and location of injury, seizure frequency and Anti-seizure medications (ASMs) on cognitive impairment. **Results** The results showed that there was significant difference between the epilepsy group and the control group ($P<0.01$). Analysis of influencing factors in epilepsy group: ① MoCA and MMSE scores: there was statistical significance in the comparison of seizure frequency and injury degree ($P<0.05$); ② AVMT, CFT and TMT scores: there was statistical significance in the comparison of seizure frequency, injury degree and location, ASMs within the group ($P<0.05$). **Conclusion** Post-traumatic epilepsy can cause cognitive impairment. The more frequent epileptic seizures and the more severe the degree of trauma, the more serious the cognitive impairment. Different injury sites affect the scope of cognitive impairment, temporal lobe injury is easy to cause memory function decline, frontal lobe injury is easy to cause spatial structure and executive ability decline, at the same time, the combined use of ASMs has an impact on cognitive function.

【Key words】 Post-traumatic epilepsy; Cognitive impairment; Risk factors

颅脑创伤 (Traumatic brain injury, TBI) 与癫痫

均可引起患者不同程度的认知功能损害,外伤后癫痫(Post-traumatic epilepsy, PTE)作为TBI常见的并发症,更为甚之,可伴随认知、智力、情绪及情感等改变,严重影响患者的生活质量^[1-2]。PTE的认知



损害的影响因素相关性研究尚较为欠缺, 本文通过常用的认知评估量表进行统计学分析, 并探讨哪些因素对认知的影响相关, 为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2019 年 1 月于联勤保障部队第 904 医院神经外科外伤后癫痫(癫痫组)患者 45 例, 并选取同期健康体检(对照组)患者 48 例。93 例患者中, 男 59 例、女 34 例; 年龄 19~59 岁, 平均(33.34±10.48)岁; 受教育时间 6~22 年, 平均(11.43±3.63)年。两组在性别、年龄及受教育程度之间均无统计学差异($P>0.05$)。本研究获得中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① TBI 后继发晚期癫痫者, 并通过脑电图(Electroencephalography, EEG)明确诊断; ② 格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)5 分患者, 外伤后无语言、听觉及视觉等功能障碍无法完成测试者; ③ 外伤前无发作及癫痫病史。

1.1.2 排除标准 ① 文盲学历; ② 年龄<18 岁或>60 岁; ③ 先天性认知缺陷或语言障碍等无法配合完成检查者; ④ 既往有长期酗酒、吸毒或药物滥用史; ⑤ 全身严重器质性疾病或精神类疾病, 需要长期服用药物者。

45 例癫痫组患者, TBI 病程: 3~18 年, 平均(9.93±3.43)年, 癫痫起病病程: 2~17 年, 平均(9.20±3.43)年。发作频率: 每 4 个月 1 次~每日 3 次, 发作持续时间: 10 s~5 min。TBI 原因: 机动车交通事故 21 例、高处坠落伤 15 例、其他原因 9 例; 损伤类型: 闭合性颅脑伤 27 例、开放性颅脑伤 18 例; 损伤程度: 轻/中型颅脑伤 24 例、重型颅脑伤 21 例; 损伤部位: 额部 20 例、颞部 19 例、其他部位 6 例。药物治疗: 服用 1 种 ASMs 19 例, 服用两种以上 26 例。

1.2 认知评估内容

在安静环境下由专业神经心理评估师进行评估, 采用以下评估量表: ① 认知基础量表: 蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、简明精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE); ② 听觉词语记忆测验(Audio verbal memory test, AVMT)^[3]: 选取短/长延迟记忆为观察指标, 评估师随机读 12 个名词性

词语, 受试者连续学习并回忆 3 次, 给予非词语性测验约 5min 后, 第 4 次回忆 12 个词语, 为短延迟回忆; 再次给予非词语性测验约 20min 后, 第 5 次回忆 12 个词语, 为长延迟回忆; 测评受试者的语言性记忆及组织学习能力; ③ Rey-Osterrieth 复杂图形临摹及回忆测验(Complex figure test, CFT)^[4]: 受试者首先临摹图形, 提醒记忆图形, 20min 后根据回忆重新描绘图形; 回忆测验考察受试者视空间记忆能力, 而临摹测验考察视觉构造能力; ④ 连线测验(Trail making test, TMT)^[5]: 分为 TMT-A 及 TMT-B, TMT-A 要求受试者按顺序将 1~25 的数字连接起来; TMT-B 为数字包含在圆形和正方形的图形中, 要求受试者分别在两个图形中按照顺序连接数字; 用于测评受试者的注意力及执行能力。癫痫组在明确诊断后, 6~18 个月之间进行认知评估。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析。计量变量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 分类变量资料以 n 和 % 表示; 癫痫组与对照组组间的对比采用 t 检验, 癫痫组内的对比均采用 t 检验及单因素方差分析(One-way ANOVA), 以 P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫组与对照组各量表对比结果

癫痫组相对对照组的 MoCA、MMSE、AVMT 短/长延迟记忆、CFT 临摹和回忆测验的评分均下降, 两组之间对比有统计学差异($P<0.01$); TMT-A 及 TMT-B 中, 癫痫组较对照组所用时间延长, 两组对比有统计学差异($P<0.01$)。详见表 1。

2.2 癫痫组内认知基础量表的各影响因素对比结果

MoCA 及 MMSE 在癫痫发作频率及外伤损伤程度中有统计学差异($P<0.05$); 在性别、年龄、外伤及癫痫病史、损伤原因、类型、部位, 以及 ASMs 用量中无统计学差异($P>0.05$)。详见表 2。

2.3 癫痫组内 AVMT、CFT 及 TMT 的各影响因素对比结果

AVMT 短/长延迟记忆、CFT 临摹和回忆、TMT-A 及 TMT-B 在发作频率、损伤程度及部位中有统计学差异($P<0.05$); 在 ASMs 用量中 AVMT 短/长延迟记忆、CFT 回忆、TMT-A 及 TMT-B 有统计学差异($P<0.05$), 而 CFT 临摹测验显示无统计学差异($P>0.05$); 在性别、年龄、外伤及癫痫病史, 损伤原因及类型中无统计学差异($P>0.05$)。详见表 3。



表 1 癫痫组与对照组之间各量表对比结果

Tab.1 Comparison results of various scales between epilepsy group and control group

	MoCA	MMSE	AVMT短延迟记忆 Short delay memory of AVMT	AVMT长延迟记忆 Long delay memory of AVMT	CFT回忆 Recall of CFT	CFT临摹 Copy of CFT	TMT-A (s)	TMT-B (s)
癫痫组 Epilepsy group (n=45)	19.64±3.25*	23.09±2.84*	3.18±1.32*	3.22±1.36*	9.60±2.13*	26.09±4.88*	84.56±9.48*	177.33±26.55*
对照组 Control group (n=48)	24.40±3.25	27.35±2.21	4.94±1.38	5.06±1.12	14.40±1.99	33.19±3.27	63.85±8.17	137.40±17.65
F值	0.150	0.528	0.019	3.854	0.160	5.021	2.412	11.450
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：采用t检验分析；*P<0.01

3 讨论

TBI 为症状性癫痫最常见的原因之一，PTE 平时的发生率为 5% ~ 18.9%，战时可高达 32% ~ 50%^[6-7]。反复癫痫发作不利于神经功能恢复，同时对患者的身心健康造成严重损害，主要表现为认知功能障碍、智力下降、焦虑及抑郁等^[8-9]。研究表明，影响癫痫患者认知功能的相关因素包括：年龄、文化程度、癫痫病程、发作频率、致痫灶部位及用药种类等^[10-12]。目前对 PTE 的研究甚少，本文参考上述相关因素，并结合患者外伤病程，损伤类型、原因、程度及部位等因素，对认知基础量表，记忆、空间结构及执行能力进行分析。

本组数据显示，癫痫组与对照组在 MoCA、MMSE、AVMT 短/长延迟记忆、CFT 临摹和回忆测验、TMT-A 及 TMT-B 中均有差异，提示 PTE 患者的记忆，空间结构及执行等能力明显下降。在所有量表中发作频率>1 次/月、重型颅脑伤相对发作频率<1 次/月、轻/中型颅脑伤的认知损害程度重；损伤部位的不同在 AVMT 短/长延迟记忆、CFT 临摹和回忆、TMT-A 及 TMT-B 中存在差异；在 AVMT、CFT 回忆及 TMT 测验中，使用两种以上 ASMs 相对使用 1 种 ASMs 的患者损害较重；所有量表均在性别，年龄，外伤及癫痫病程，损伤原因及类型中无明显差异。

Shehata 等^[13]报道，癫痫发作频率（每月发作 1 次以上）越频繁，认知损害越严重，与本组结果一致。频繁的神经细胞异常放电，可导致慢性缺氧、酸中毒，甚至神经元凋亡和坏死，从而产生不可逆损伤^[14]。重型颅脑伤为 PTE 发生率的危险因素之

一，可高达 25%，明显高于轻/中型颅脑伤^[15]，本组数据显示，其同时是认知损害的危险因素之一。重型颅脑伤后的继发性脑水肿及炎症因子反应较重，神经环路的受损及修复的时间延长，使癫痫发作的敏感性提高的同时，加重认知功能的损伤^[16]。发作频率及损伤程度在所有量表均有明显差异，提示发作频率高及重型颅脑伤的患者认知损伤范围广泛。

研究表明，颞叶主要与记忆功能相关，额叶主要参与高级认知功能，如注意、执行等功能^[17-18]。我们同样发现，损伤部位的不同引起认识损害的范围有所不同。AVMT 短、长延迟记忆主要反映与优势半球相关的词语记忆能力，而 CFT 回忆测验主要反映与非优势半球相关的视觉空间记忆能力。本组颞部损伤的患者 AVMT 及 CFT 回忆测验评分明显下降，目前主要认为与海马及边缘系统结构的胶质增生及神经元萎缩相关^[19]。CFT 临摹测验常用于评价空间结构能力，TMT 测验为测试执行功能，本组额部损伤的患者 CFT 临摹及 TMT 测验评分与其他部位损伤存在明显差异，其可能与额叶及扣带回功能受抑制或额-顶叶神经环路受损及重建相关^[20]。

Pavel^[21]等报道，多种 ASMs 及高药物浓度可加重认知损害，并具有可逆性。本组使用两组以上 ASMs 的患者在记忆及执行能力上损害较重。笔者认为，使用多种 ASMs 控制发作的患者，说明发作频繁或病情较重，需根据个体化治疗，在安全性的前提下提高疗效，避免造成二次损伤。对于难治性 PTE 患者，可考虑给予如迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS)、脑深部电刺激术 (Deep brain stimulation, DBS) 等神经调控方法，在减少发作的同时，可减轻 ASMs 的副作用。

表 2 癫痫组 MoCA 及 MMSE 组内对比结果
Tab.2 Comparison results of MoCA and MMSE in epilepsy group

	例数[例(%)] Number of cases[cases (%)]	MoCA	MMSE
性别 Gender			
男 Male	29 (64.4)	19.66±3.61	23.10±2.85
女 Female	16 (36.6)	19.63±3.50	23.06±2.91
F 值		0.173	0.105
P 值		0.978 ^a	0.964 ^a
年龄(岁) Age (Years)			
<30	21 (46.7)	19.81±4.08	23.14±3.18
>30	24 (53.3)	19.50±3.05	23.04±2.56
F 值		2.586	0.950
P 值		0.773 ^a	0.907 ^a
外伤病程(年) Course of trauma (Years)			
<10	20 (44.4)	20.25±3.99	23.55±3.03
>10	25 (55.6)	19.16±3.12	22.72±2.67
F 值		1.583	0.354
P 值		0.309 ^a	0.335 ^a
癫痫病程(年) Course of epilepsy (Years)			
<10	25 (55.6)	20.00±3.74	23.40±2.86
>10	20 (44.4)	19.20±3.29	22.70±2.83
F 值		0.474	0.048
P 值		0.456 ^a	0.417 ^a
发作频率(次/月) Seizure frequency (Times/Month)			
>1	22 (48.9)	17.95±2.92 [*]	21.73±2.62 [*]
<1	23 (51.1)	21.26±3.35	24.39±2.43
F 值		0.939	0.472
P 值		0.001 ^a	0.001 ^a
损伤原因 Causes of traumatic			
机动车交通事故 Traffic accident	21 (46.7)	19.95±3.91	23.00±3.33
高处坠落伤 High fall injuries	15 (33.3)	19.80±3.61	23.80±2.34
其他 Others	9 (20.0)	18.67±2.50	22.11±2.21
F 值		0.428	1.018
P 值		0.654 ^b	0.370 ^b
损伤类型 Injury types			
闭合性 Closeness	27 (60.0)	19.70±3.76	23.15±2.92
开放性 Openness	18 (40.0)	19.56±3.26	23.00±2.79
F 值		0.285	0.224
P 值		0.892 ^a	0.866 ^a
损伤程度 Degree of injury			
轻/中型 Mild to moderate	24 (53.3)	21.25±3.65	23.92±2.93

续表 2

	例数[例(%)] Number of cases[cases (%)]	MoCA	MMSE
重型 Severe	21 (46.7)	17.81±2.34*	22.14±2.46#
F 值		4.176	0.244
P 值		0.001 ^a	0.035 ^a
损伤部位 Traumatic location			
额部 Frontal	20 (44.5)	18.35±3.68	22.10±3.19
颞部 Temporal	19 (42.2)	20.63±3.53	23.89±2.60
其他部位 Others	6 (13.3)	20.83±1.17	23.83±0.75
F 值		2.605	2.323
P 值		0.086 ^b	0.110 ^b
ASMs			
1种 1 kind	19 (42.2)	20.84±3.40	23.84±2.54
2种及以上 Above 2 kinds	26 (57.8)	18.77±3.42	22.54±2.96
F 值		0.003	0.969
P 值		0.051 ^a	0.129 ^a

注: ^a 采用t检验分析; ^b 采用单因素方差分析; *P<0.01; #P<0.05

表 3 癫痫组 AVMT、CFT 及 TMT 组内对比结果

Tab.3 Comparison results of AVMT, CFT and TMT in epilepsy group

	例数[例(%)] Number of cases [cases (%)]	AVMT短延迟记忆 Short delay memory of AVMT	AVMT长延迟记忆 Long delay memory of AVMT	CFT回忆 Recall of CFT	CFT临摹 Copy of CFT	TMT-A	TMT-B
性别 Gender							
男 Male	29 (64.4)	3.17±1.39	3.17±1.39	9.62±2.24	25.90±4.90	84.48±9.71	176.38±27.88
女 Female	16 (36.6)	3.19±1.22	3.31±1.35	9.56±1.97	26.44±4.98	84.69±9.37	179.06±24.73
F 值		0.381	0.124	0.099	0.000	0.058	0.769
P 值		0.971 ^a	0.746 ^a	0.931 ^a	0.726 ^a	0.946 ^a	0.750 ^a
年龄(岁) Age (Years)							
<30	21 (46.7)	3.29±1.52	3.24±1.48	9.81±2.54	25.90±5.46	84.38±11.01	176.52±30.52
>30	24 (53.3)	3.08±1.14	3.21±1.29	9.42±1.72	26.25±4.43	84.71±8.16	178.04±23.19
F 值		1.542	0.660	2.501	1.149	2.839	3.789
P 值		0.613 ^a	0.943 ^a	0.542 ^a	0.816 ^a	0.910 ^a	0.851 ^a
外伤病程(年) Course of Trauma (Years)							
<10	20 (44.4)	3.40±1.50	3.45±1.47	10.10±2.53	27.15±5.73	83.00±10.42	172.40±29.19
>10	25 (55.6)	3.00±1.16	3.04±1.27	9.20±1.68	25.24±3.99	85.80±8.68	181.28±24.11
F 值		1.837	1.156	2.248	2.966	1.437	1.772
P 值		0.318 ^a	0.322 ^a	0.161 ^a	0.195 ^a	0.331 ^a	0.270 ^a
癫痫病程(年) Course of epilepsy (Years)							
<10	25 (55.6)	3.32±1.44	3.36±1.41	9.92±2.38	26.76±5.37	83.12±10.42	174.16±28.62
>10	20 (44.4)	3.00±1.17	3.05±1.32	9.20±1.74	25.25±4.17	86.35±8.06	181.30±23.83
F 值		1.242	0.418	1.167	1.126	1.597	1.628

续表 3

	例数[例(%)] Number of cases [cases (%)]	AVMT短延迟记忆 Short delay memory of AVMT	AVMT长延迟记忆 Long delay memory of AVMT	CFT回忆 Recall of CFT	CFT临摹 Copy of CFT	TMT-A	TMT-B
<i>P</i> 值		0.425 ^a	0.455 ^a	0.264 ^a	0.308 ^a	0.261 ^a	0.376 ^a
发作频率(次/月) Seizure frequency (Times/Month)							
>1	22 (48.9)	2.59±1.05 [*]	2.55±1.06 [*]	8.50±1.41 [*]	23.36±2.92 [*]	89.14±7.49 [*]	189.50±23.17 [*]
<1	23 (51.1)	3.74±1.32	3.87±1.33	10.65±2.19	28.70±4.99	80.17±9.23	165.70±24.66
<i>F</i> 值		0.498	1.755	3.343	7.401	1.022	0.551
<i>P</i> 值		0.002 ^a	0.001 ^a	0.000 ^a	0.000 ^a	0.001 ^a	0.002 ^a
损伤原因 Causes of traumatic							
机动车交通事故 Traffic accident	21 (46.7)	3.14±1.59	3.14±1.42	9.52±2.54	25.67±5.09	84.19±10.47	175.81±29.70
高处坠落伤 High fall injuries	15 (33.3)	3.33±1.18	3.47±1.46	9.87±1.96	27.27±5.44	83.87±9.66	175.80±24.97
其他 Others	9 (20.0)	3.00±0.87	3.00±1.19	9.33±1.32	25.11±3.18	86.56±7.20	183.44±22.98
<i>F</i> 值		0.186	0.385	0.195	0.686	0.247	0.288
<i>P</i> 值		0.831 ^b	0.683 ^b	0.824 ^b	0.509 ^b	0.783 ^b	0.751 ^b
损伤类型 Injury types							
闭合性 Closeness	27 (60.0)	3.19±1.39	3.22±1.45	9.52±2.08	25.89±4.79	84.74±10.11	176.63±29.29
开放性 Openness	18 (40.0)	3.17±1.25	3.22±1.26	9.72±2.24	26.39±5.14	84.28±8.73	178.39±22.60
<i>F</i> 值		0.012	0.023	0.454	0.454	0.573	1.566
<i>P</i> 值		0.964 ^a	1.000 ^a	0.757 ^a	0.741 ^a	0.875 ^a	0.830 ^a
损伤程度 Degree of injury							
轻/中型 Mild to moderate	24 (53.3)	3.63±1.41	3.79±1.38	10.38±2.30	28.13±5.22	80.92±9.07	165.46±25.80
重型 Severe	21 (46.7)	2.67±1.02 [#]	2.57±1.03 [*]	8.71±1.52 [*]	23.76±3.22 [*]	88.71±8.31 [*]	190.90±20.57 [*]
<i>F</i> 值		1.647	2.693	2.437	5.219	0.845	3.259
<i>P</i> 值		0.013 ^a	0.002 ^a	0.007 ^a	0.002 ^a	0.005 ^a	0.001 ^a
损伤部位 Traumatic location							
额部 Frontal	20 (44.5)	3.68±1.29	3.74±1.37	10.37±2.01	24.05±4.82 [#]	89.05±7.53 [#]	189.70±21.09 [#]
颞部 Temporal	19 (42.2)	2.55±1.28 [#]	2.55±1.23 [*]	8.65±2.21 [#]	27.47±4.93	81.53±10.77	167.95±30.13
其他部位 Others	6 (13.3)	3.67±0.52	3.83±0.75	10.33±0.52	28.50±1.76	79.17±2.86	165.83±11.86
<i>F</i> 值		4.776	5.232	4.103	3.632	4.932	4.552
<i>P</i> 值		0.014 ^b	0.009 ^b	0.024 ^b	0.035 ^b	0.012 ^b	0.016 ^b
ASMs							
1种 1 kind	19 (42.2)	3.68±1.29	3.74±1.28	10.42±1.98	27.63±4.79	80.21±10.36	163.84±28.13
2种及以上 Above 2 kinds	26 (57.8)	2.81±1.23 [#]	2.85±1.32 [#]	9.00±2.06 [#]	24.96±4.72	87.73±7.49 [*]	187.19±20.78 [*]
<i>F</i> 值		0.001	0.026	0.038	0.157	1.985	2.976
<i>P</i> 值		0.026 ^a	0.029 ^a	0.025 ^a	0.069 ^a	0.007 ^a	0.003 ^a

注: ^a 采用*t*检验分析; ^b 采用单因素方差分析; ^{*} *P*<0.01; [#] *P*<0.05

文献报道, 年龄、文化程度及癫痫病程为癫痫患者认知功能的危险因素, 年龄越小, 文化程度越低或癫痫病程越长, 对认知损害的程度越大^[1, 10]。本研究为了避免结果偏移, 将年龄的入选标准控制

在 18~60 岁之间, 并排除文盲学历及外伤造成的神经功能损伤。此外, 性别、颅脑创伤及癫痫病程, 损伤原因及类型与认知功能的损害程度无关。

本组资料显示, PTE 患者存在认知损害, 主要

表现为记忆、空间结构及执行能力的下降, 认知损害程度与范围与发作频率高、损伤程度重、损伤部位不同及多种 ASMs 的使用相关。对 PTE 患者应早期行认知筛查及测评, 并及时给与心理和功能的康复训练, 提高患者的生存治疗率并改善其生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Semple BD, Zamani A, Rayner G, *et al.* Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 2019, 123: 27-41.
- 2 Liu SY, Han XM, Yan YY, *et al.* Quality of life and its influencing factors in patients with post-traumatic epilepsy. *Chinese Journal of Traumatology*, 2011, 14(2): 100-103.
- 3 郭起浩, 吕传真, 洪震. 听觉词语记忆测验在中国老人中的试用分析. *中国心理卫生杂志*, 2001, 15(1): 13-15.
- 4 郭起浩, 吕传真, 洪震. Rey-Osterrith复杂图形测验在中国正常老人中的应用. *中国临床心理学杂志*, 2000, 8(4): 205-207.
- 5 陆骏超, 郭起浩, 洪震. 连线测验(中文修订版)在早期识别阿尔兹海默病中的作用. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(2): 118-120.
- 6 Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia*, 1999, 40(5): 584-589.
- 7 Englander J, Bushnik T, Duong TT, *et al.* Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2003, 84(3): 365-373.
- 8 Bushnik T, Englander J, Wright J, *et al.* Traumatic brain injury with and without late posttraumatic seizures. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2012, 27(6): E36-E44.
- 9 Mazzini L, Cossa FM, Angelino E, *et al.* Posttraumatic epilepsy: neuroradiologic and neuropsychological assessment of long-term outcome. *Epilepsia*, 2003, 44(4): 569-574.
- 10 虞培敏, 郭起浩, 丁玎, 等. 癫痫患者认知功能影响因素的研究. *中国临床神经科学*, 2007, 15(1): 41-45.
- 11 刘阳, 孙涛, 徐文中, 等. 75例癫痫患者认知功能与影响因素分析. *临床神经外科杂志*, 2014, 11(6): 409-411.
- 12 郭韬, 张波, 武江, 等. 药物难治性额叶、颞叶癫痫患者认知功能评估及影响因素对照分析. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(10): 1004-1010.
- 13 Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 2004, 3(11): 663-672.
- 14 Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*, 2002, 58(8): S21-26.
- 15 Piccenna L, Shears G, O'Brien TJ. Management of post-traumatic epilepsy: an evidence review over the last 5 years and future directions. *Epilepsia Open*, 2017, 2(2): 123-144.
- 16 Hunt RF, Boychuk JA, Smith BN. Neural circuit mechanisms of post-traumatic epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013, 18(7): 89.
- 17 Rosenbaum RS, Moscovitch M, Foster JK, *et al.* Patterns of autobiographic memory loss in medial-temporal lobe amnesic patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, 20(8): 1490-1506.
- 18 郭翠萍, 席春华, 朱幼玲, 等. 轻度认知功能损害患者的执行能力和工作记忆研究. *中华神经科杂志*, 2009, 42(4): 237-240.
- 19 Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, *et al.* Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure*, 2015, 33: 13-23.
- 20 Ventre-Dominey J, Bailly A, Lavenne F, *et al.* Double dissociation in neural correlates of visual working memory: a PET study. *Cognitive Brain Research*, 2005, 25(3): 747-759.
- 21 Helmstaedter C, Witt JA, Ortinski P, *et al.* Comments on cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5(Suppl. 1): 60-65. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 40: 29-31.

局灶性皮质发育不良与癫痫：局灶性皮质发育不良分类及诊断更新



甘亚静¹, 李国艳¹, 刘超¹, 冯研¹, 魏子涵¹, 邓艳春^{1,2}

1. 空军军医大学第一附属医院 神经内科 (陕西 710032)

2. 陕西西京癫痫脑病研究所 (陕西 710032)

【摘要】 局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 属于皮质发育畸形的一种, 由神经元移行或增殖障碍所导致, 是儿童难治性癫痫最常见的原因。2011 年国际抗癫痫联盟对 FCD 进行了详细的分类, 被广泛应用于临床诊断和研究。但随着遗传学和病理学的快速发展, 学者们对该分类不断进行修订, 并建议增加遗传学诊断内容, 以获得基因型-表型的综合诊断。此外 FCD 的表型以及诊治方案也在不断的更新, 本文对 FCD 分类方案的更新以及其发病机制、病理表现、临床表型、诊断和治疗的进展作一综述, 以期对 FCD 的规范诊疗提供一定参考。

【关键词】 局灶性皮质发育不良; 癫痫; 分类; 诊断

1971 年 Taylor 等^[1] 学者报道了 10 例接受手术治疗的难治性癫痫患者, 脑组织病理学检查可见除第一层外的其他皮质散在大而畸形的神经元, 于是将其定义为局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD)。FCD 属于皮质发育畸形 (Malformations of cortical development, MCD) 的一种, 由脑皮质神经元移行障碍、细胞增殖障碍所导致, 可累及局部皮质、多个脑叶甚至整个大脑半球。FCD 是儿童难治性癫痫最常见的原因。在局灶性癫痫中, FCD 的患病率约为 5% ~ 25%^[2]。在癫痫外科中, 约 40% ~ 50% 的癫痫手术患儿和 20% 的癫痫手术成年患者为 FCD^[3-4]。

1 局灶性皮质发育不良的分类及更新

2004 年, Palmieri 等^[5] 根据是否存在畸形神经元将 FCD 分为两类, 即 FCD I 型 (无畸形神经元) 和 FCD II 型 (有畸形神经元)。2011 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 提出了更加详细的三级分类系统, 其中 FCD I 型包括径向分层紊乱 (FCD I a)、切向分层紊乱 (FCD I b) 和两种变种的组合 (FCD I c)^[6]; FCD II 除皮质分层异常外还伴有特殊细胞形态学异常, 包括有 (FCD II b) 或无气球细胞 (FCD II a)^[6]; FCD III 型与早期获得的致病性损害有关, FCD III a 和 FCD III b

型分别与海马硬化和癫痫相关肿瘤合并发生, FCD III c 型与血管畸形相邻, FCD III b 与生命早期获得的其他主要病变相关^[6]。

虽然 ILAE 更新的 FCD 分类方案被广泛用于临床诊断和研究, 但该分类系统主要取决于病理组织的显微镜检查, 诊断方式较为单一。近年来, 随着神经影像学 and 遗传学技术的快速发展, 学者们结合新的技术不断对 FCD 分类进行了改善 (对近年来 FCD 分类的更新见表 1)。2018 年, 有学者提出了一种基于组织病理学、影像学 and 遗传学的综合诊断方案, 将预后良好的沟底 FCD 归类为 FCD II b 型, 并引入了围产期缺血缺氧性损伤导致的枕叶第四层神经元丢失这一临床实体, 更好的定义了 FCD 的表型谱^[7-8]。2021 年, Blümcke 等^[9] 设计了一项迭代组织病理学一致性实验, 以验证 2011 年 FCD 分类的不足。他们将轻度皮质发育畸形 (Mild malformations of cortical development, mMCD) 伴少突胶质细胞增生症 (Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia, MOGHE) 与 mMCD 伴异位神经元过多归类为脑白质病变^[9-10]。并确定了 *SLC35A2* 基因突变为 MOGHE 的遗传标记, 7 个 mTOR 途径的基因变异为 FCD II 型的遗传标记^[10-11]。最终 Blümcke 等^[9] 建议将遗传学结果引入到 ILAE 的分类方案中, 以获得综合的基因型-表型诊断。

2 局灶性皮质发育不良的发病机制

在胚胎发育的第 8 ~ 24 周, 未分化细胞进行增

DOI: 10.7507/2096-0247.202209014

基金项目: 国家自然科学基金 (81871007); 科技部国家重点研发计划精准医学研究 (2017YFC0907702)

通信作者: 邓艳春, Email: yanchund@fmmu.edu.cn



表 1 FCD 分类方案的更新

FCD分型	组织学表现
FCD I 型	① 异常径向皮质分层 (FCD I a) ; ② 异常切向皮质分层 (FCD I b) ; ③ 异常径向和切向皮质分层 (FCD I c)
FCD II 型	① 畸形神经元 (FCD II a) ; ② 畸形神经元和气球细胞 (FCD II b)
FCD III 型	① 海马硬化症相关的颞叶皮质分层异常 (FCD III a) ; ② 临近神经胶质瘤的皮质分层异常 (FCD III b) ; ③ 临近脑血管畸形的皮质分层异常 (FCD III c) ; ④ 与生命早期获得的任何其他病变相邻的皮质分层异常 (FCD III d) (枕叶第四层神经元丢失为FCD III d的单独变体)
脑白质损害	① 异位神经元过多的mMCD; ② mMCD伴MOGHE
无FCD	组织病理学与FCD I、II、III型不兼容

殖,神经母细胞迁移并且分化成为神经元和神经胶质细胞^[12]。该时期任一阶段出现障碍,都会导致皮质发育畸形。

在人体内,雷帕霉素靶蛋白复合体(Mechanistic target of rapamycin, mTOR)整合了来自生长因子、激素、能量状态等多种信号。首先 RAS-MAKP、PI3K-AKT、和 AMPK 途径汇聚整合于 TSC1/TSC2 复合体,而 TSC1/TSC2 复合体可抑制 mTOR 控制细胞的生长和分化、能量代谢和蛋白质合成^[13]。上游调节因子(TSC1、TSC2、Strada、PTEN 或 NF-1)、聚集在 TSC1/2 通路上的组件和 mTOR 基因突变导致 mTOR 途径过度活跃,使细胞生长和增殖异常并改变细胞膜的兴奋性和突触组织,导致神经元兴奋性增高和皮质发育不良的发生^[13]。值得注意的是,在 FCD IIb 型患者中发现了人乳头瘤状病毒 16 E6 (Human papilloma virus type 16 E6, HPV E6) 癌蛋白,该蛋白是 mTOR 信号传导的有效激活剂^[14]。动物实验表明,HPV16 E6 可激活 PDK1 和 AKT 从而抑制 TSC1/2^[15]。由 DEPDC5、NPRL3 或 NPRL2 组成的 GATOR1 蛋白复合物也有抑制 mTOR 复合物的活性,该三种基因突变可导致 mTOR 过度活跃而发生癫痫^[16]。

Giorgi 等^[17]研究发现,在 FCD I a/III a 患者中,γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)氨基酸能神经元钙结合蛋白表达增加。FCD 伴癫痫患者的病灶区 GABA 水平显著高于对侧区,也提示 GABA 可能参与了 FCD 伴癫痫的发病机制^[18]。氧化应激在 MCD 致病性脑组织中很明显,在 FCD II 型患者中也持续存在抗氧化信号的激活和调节障碍^[19]。

3 局灶性皮质发育不良的病理表现

FCD I 的特征是皮质分层障碍,组织结构紊乱。在 FCD I a 中可见丰富的微柱状组织,通常伴有白质边界模糊,可能会出现小直径神经元和第 5 层外肥大的椎体神经元^[6]。FCD I b 异常细胞与 FCD I a 相同,此外还会出现树突方向紊乱的正常神经元^[6]。FCD II 除皮质分层异常外还可伴有畸形神经元。FCD II a 只有畸形神经元无气球样细胞,畸形神经元可见胞体和胞核显著增大,胞浆内聚集有尼氏物质和神经丝蛋白^[6]。FCD II b 型除畸形神经元外还具有特征性的胞浆乳白色的气球细胞^[6]。FCD III 型是与主要病变相关的皮质结构异常,病理学主要表现为病变周围的皮质分层障碍、六层结构的发育不良和神经元肥大^[6]。

4 局灶性皮质发育不良的临床表型

FCD I 型是由于皮层结构形成障碍所导致,通常于婴儿期或儿童早期即出现局灶性癫痫伴发育迟缓^[20-21]。且 FCD I 型发生自闭症谱系障碍的倾向比 FCD II 型更加强烈^[22]。相比于 FCD I b 型, FCD I a 起病晚且症状轻,主要位于颞叶,但 FCD I a 智力水平更低,容易出现行为障碍^[21-23]。FCD I 型 MRI 多为阴性,仅 52% 的 FCD I a 患者、14% 的 FCD I b 型患者可显示出 Flair 相信号的改变,包括灰白质交界处模糊、轻微白质信号改变和局灶性白质体积缩小^[21-23]。而在 MRI 阴性的患者中,氟脱氧葡萄糖(Fluorodeoxyglucose, FDG)-正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)的敏感度可高达 78%^[24]。在最新分类中,MOGHE 属于

一种独立的临床实体,其影像学表现随年龄而进行变化,在1.5~5岁之间,患者MRI通常表现为皮质髓质交界处T2相和FLAIR相信号增加,在3.5~20岁表现为皮质髓质分化减少^[11-25]。

FCD II型更常见于额叶,起病年龄早于FCD I型,平均发病年龄为11岁^[26]。FCD II通常癫痫发作频率更高,且认知障碍和神经功能缺损更为常见^[21-27]。其MRI表现为皮质厚度改变和灰白质模糊,其中FCD II b型存在特异性的“Transmantle征”(即从脑回到脑室呈漏斗状高信号)^[23-26]。约有1/3的FCD II型患者影像学表现为阴性,但7.0T MRI可发现16%~32%先前1.5T和3.0T MRI阴性的患者^[28]。Bartolini等^[29]发现7.0T MRI可见FCD II型皮质内有一条特殊的低信号带,该低信号带是否完全切除与手术疗效相关。此外PET/CT也能发现先前影像学检查未发现的细微的FCD病变^[30]。枕叶FCD II型患者脑电图多数无明显改变,而颞叶FCD II可出现节律性慢波和重复棘波/尖波^[31-32]。因此体表脑电监测的癫痫发作模式有助于癫痫灶的定位以及术前评估^[32]。

目前文献关于FCD III型患者的报道并不多。FCD III a与海马硬化相关,主要为热性癫痫发作,起病较FCD III b晚且病程较短^[31]。研究表明,约40%的FCD III a型癫痫发作来自杏仁核/海马体复合体,35%来自颞叶新皮质^[33]。肿瘤生长缓慢的FCD III b患者的癫痫发生率接近100%,目前仅发现一例FCD III b不伴癫痫发作的患者^[31-34]。总之,FCD III的临床表现和电临床表现尚未确定,也缺乏区分FCD III a和海马硬化伴颞叶癫痫的分子标记物。

5 局灶性皮质发育不良的诊断及治疗

FCD是导致儿童早期药物难治性癫痫最重要的原因之一。FCD患者的癫痫发作频率不等,最高每天可达几十次,且有32.99%的患者会产生耐药性癫痫^[35]。目前FCD的治疗主要包括癫痫治疗和神经功能障碍治疗。由于多耐药基因-1、P-糖蛋白和多耐药相关蛋白1在脑组织中过度表达,主穹窿蛋白在畸形神经元中过度表达,导致32.99%的FCD产生耐药性癫痫^[36-37]。约25%~33%的患者对抗癫痫药有一过性反应,且主要发生于治疗的第一年^[38]。mTOR抑制剂是治疗FCD癫痫发作的一种新的靶向治疗选择。FCD II型使用mTOR抑制剂西罗莫司治疗,可使局灶性癫痫发作的频率下降近25%,但没有达到预定的统计学意义^[39]。Lortie等^[40]报道了28例FCD患者,其中11例患者出现

了癫痫痉挛,用氨己烯酸和ACTH较容易控制,1例患者药物控制不佳。一项Meta分析表明FCD伴难治性癫痫患者静脉注射丙种球蛋白可明显控制癫痫发作^[25]。由于使用丙种球蛋白的患者数量少,其有效性仍需要进一步的验证。总体来说,FCD患者药物治疗达到控制癫痫发作,保持正常发育的概率较低,应尽早考虑手术治疗^[40]。

手术切除是治疗FCD耐药性癫痫最佳的治疗方法,整体预后较好,癫痫复发的风险仅限于术后第一年,80%的患者术后第一年的随访结果与长期结果保持稳定^[33]。术后1年达到Engel I级的概率为(55.8±16.2)%,其中以FCD II b型患者的预后最好^[41-42]。且颞叶FCD患者癫痫发作缓解率高于颞叶以外者^[43]。研究表明,FCD I型和mMCD术后癫痫控制最差^[44]。虽然FCD I的组织病理形态比FCD II轻,但由于FCD I的病灶比较广泛,EEG和MRI定位较为困难,手术不能完全切除病灶,因此部分FCD I患者术后仍有癫痫发作,且多数会遗留智力障碍、学习障碍^[6-26]。总的来说,FCD致病病灶的完全切除是术后无癫痫发作的决定性因素,致病灶完全切除者术后癫痫控制的概率是不完全切除者的6倍,并且可以改善患者的认知功能^[42]。

立体定向脑电图(Stereoencephalography, SEEG)引导下射频热凝(Radiofrequency thermo-coagulation, RF-TC)治疗的FCD患者也观察到了良好的结果。Bourdillon等^[45]纳入了162例采用SEEG引导下RF-TC治疗的患者,结果25%的患者在术后2个月内达到无癫痫发作,7%在1年内无癫痫发作并且患者术后达到Engel I级的阳性预测值为93%。郭强等^[46]报道了22例RF-TC治疗的FCD患者,77.3%在术后1~3年内达到了Engel I级,热凝过程中有患者出现肌力下降、语速减慢,但仅1例患者出现轻偏瘫后遗症。Mirza等^[47]也报道了4例采用RF-TC治疗的患者,其中3例术后达到无癫痫发作,仅1例仍有明显癫痫发作。

磁共振引导下激光间质热疗(Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT)可以在温度控制下利用激光的光凝固和高热效应破坏病变间质组织,达到抗癫痫的作用^[48]。Lewis等^[49]报道17例局灶性皮质发育不良患者,术后平均随访16.1个月,约41%达到Engel I级。目前仍需进一步的研究来确定MRgLITT的疗效。

6 小结与展望

综上,对2011年FCD分类方案的更新有利于

综合诊断 FCD, 促进对 FCD 潜在病理机制的认识, 促进癫痫治疗的个体化。目前 FCD 是药物难治性癫痫的常见病因之一, mTOR 抑制剂对该类患者可能有效。对于药物治疗不佳的患者可以考虑手术治疗, 手术疗效与致痫灶是否完全切除相关。而 SEEG 引导下的 RF-TC 和 MRgLITT 的有效性仍需要进一步的研究来验证。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, *et al.* Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1971, 34(4): 369-387.
- Bast T, Ramantani G, Seitz A, *et al.* Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006, 113(2): 72-81.
- Kloss S, Pieper T, Pannek H, *et al.* Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics*, 2002, 33(1): 21-26.
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, *et al.* Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17): 1648-1656.
- Palmini A, Najm I, Avanzini G, *et al.* Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 2004, 62(6 Suppl 3): S2-8.
- 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.
- Wang D-D, Piao Y-S, Blumcke I, *et al.* A distinct clinicopathological variant of focal cortical dysplasia IIIc characterized by loss of layer 4 in the occipital lobe in 12 children with remote hypoxic-ischemic injury. *Epilepsia*, 2017, 58(10): 1697-1705.
- Najm IM, Sarnat HB, Blümcke I. Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia - a critical update 2018. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2018, 44(1): 18-31.
- Blümcke I, Coras R, Busch RM, *et al.* Toward a better definition of focal cortical dysplasia: an iterative histopathological and genetic agreement trial. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1416-1428.
- Baldassari S, Ribierre T, Marsan E, *et al.* Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathologica*, 2019, 138(6): 885-900.
- Bonduelle T, Hartlieb T, Baldassari S, *et al.* Frequent SLC35A2 brain mosaicism in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (MOGHE). *Acta Neuropathologica Communications*, 2021, 9(1): 3.
- Crino PB, Eberwine J. Cellular and molecular basis of cerebral dysgenesis. *Journal of Neuroscience Research*, 1997, 50(6): 907-916.
- Marin-Valencia I, Guerrini R, Gleason JG. Pathogenetic mechanisms of focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 970-978.
- Chen J, Tsai V, Parker WE, *et al.* Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type IIB. *Annals of Neurology*, 2012, 72(6): 881-892.
- Spangle JM, Münger K. The human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein activates mTORC1 signaling and increases protein synthesis. *Journal of Virology*, 2010, 84(18): 9398-9407.
- Iffland PH, Carson V, Bordey A, *et al.* GATORopathies: the role of amino acid regulatory gene mutations in epilepsy and cortical malformations. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2163-2173.
- Kuchukhidze G, Wieselthaler-Hölzl A, Drexel M, *et al.* Calcium-binding proteins in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1207-1216.
- Gong T, Liu Y, Chen Y, *et al.* Focal cortical dysplasia in epilepsy is associated with GABA increase. *NeuroImage. Clinical*, 2021, 31: 102763.
- Zimmer TS, Ciriminna G, Arena A, *et al.* Chronic activation of anti-oxidant pathways and iron accumulation in epileptogenic malformations. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2020, 46(6): 546-563.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, *et al.* A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 2005, 65(12): 1873-1887.
- Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, *et al.* Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Research*, 2005, 67(1-2): 25-33.
- Fujimoto A, Enoki H, Niimi K, *et al.* Epilepsy in patients with focal cortical dysplasia may be associated with autism spectrum disorder. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 120: 107990.
- 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.
- Chassoux F, Landré E, Mellerio C, *et al.* Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*, 2012, 53(2): 349-358.
- Al Amrani F, Dudley R, Bello-Espinosa LE, *et al.* Intravenous immunoglobulin as a treatment for intractable epilepsy secondary to Focal Cortical Dysplasia: a Meta-analysis. *Pediatric Neurology*, 2017, 76: 79-81.
- Crino PB. Focal cortical dysplasia. *Seminars in Neurology*, 2015, 35(3): 201-208.
- Isler C, Kucukyuruk B, Ozkara C, *et al.* Comparison of clinical features and surgical outcome in focal cortical dysplasia type 1 and type 2. *Epilepsy Research*, 2017, 136: 130-136.
- Trattinig S, Bogner W, Gruber S, *et al.* Clinical applications at ultrahigh field (7 T). Where does it make the difference?. *NMR in biomedicine*, 2016, 29(9): 1316-1334.
- Bartolini E, Cosottini M, Costagli M, *et al.* Ultra-high-field targeted imaging of focal cortical dysplasia: the intracortical black line sign in type IIB. *American Journal of Neuroradiology*, 2019, 40(12): 2137-2142.
- Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, *et al.* Neuroimaging of epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology*, 2016, 136: 985-1014.
- Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 15(1): 34-39.
- Thamcharoenvipas T, Takahashi Y, Kimura N, *et al.* Localizing and Lateralizing Value of Seizure Onset Pattern on Surface EEG in FCD Type II. *Pediatric Neurology*, 2022, 129: 48-54.
- Fausser S, Essang C, Altenmüller D-M, *et al.* Long-term seizure

- outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 66-76.
- 34 MacLean MA, Easton AS, Pickett GE. Focal cortical dysplasia type IIIb with oligodendroglioma in a seizure-free patient. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2018, 45(3): 360-362.
- 35 Siedlecka M, Grajkowska W, Galus R, *et al.* Focal cortical dysplasia: Molecular disturbances and clinicopathological classification. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016, 38(5): 1327-1337.
- 36 Sisodiya SM, Martinian L, Scheffer GL, *et al.* Major vault protein, a marker of drug resistance, is upregulated in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(11): 1388-1396.
- 37 Sisodiya SM, Lin WR, Squier MV, *et al.* Multidrug-resistance protein 1 in focal cortical dysplasia. *Lancet (London, England)*, 2001, 357(9249): 42-43.
- 38 Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, *et al.* Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1669-1686.
- 39 Kato M, Kada A, Shiraishi H, *et al.* Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2022, 9(2): 181-192.
- 40 Lortie A, Plouin P, Chiron C, *et al.* Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Research*, 2002, 51(1-2): 133-145.
- 41 Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, *et al.* A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *Journal of Neurosurgery*, 2012, 116(5): 1035-1041.
- 42 Choi SA, Kim SY, Kim H, *et al.* Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 2018, 139: 54-59.
- 43 Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, *et al.* Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *Journal of Neurosurgery*, 2013, 119(1): 37-47.
- 44 Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, *et al.* Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet. Neurology*, 2020, 19(9): 748-757.
- 45 Bourdillon P, Rheims S, Catenoux H, *et al.* Surgical techniques: Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency-thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC). *Seizure*, 2020, 77: 64-68.
- 46 郭强, 谭红平, 陈俊喜, 等. 立体定向脑电图引导下的适形热凝治疗功能区局灶性皮质发育不良所致癫痫效果及安全性评价. *中华医学杂志*, 2021, 101(41): 3393-3398.
- 47 Mirza FA, Hall JA. Radiofrequency thermocoagulation in refractory focal epilepsy: the montreal neurological institute experience. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2021, 48(5): 626-639.
- 48 Wicks RT, Jermakowicz WJ, Jagid R, *et al.* Laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 2016, 79(Suppl 1): S83-S91.
- 49 Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, *et al.* MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1590-1598.

• 综述 •

癫痫共患抑郁症的研究进展



曹玮, 张鸿

中国医科大学附属盛京医院 神经内科(沈阳 110004)

【摘要】 癫痫是常见的神经系统慢性疾病之一, 癫痫共患病越来越引起重视, 其中癫痫患者 (People with epilepsy, PWE) 共患精神疾病非常普遍, 抑郁症是 PWE 最常见共患的精神疾病, 其进一步恶化了癫痫的结局, 加剧了不良社会后果。目前, 癫痫共患抑郁存在着高发病率、低诊断率、低治疗率的现状, 癫痫共患抑郁的筛查、评估和管理应成为癫痫临床不可或缺的组成部分。现对目前癫痫共患抑郁症研究进展进行综述, 包括流行病学、危险因素、潜在机制、临床表现、诊断、治疗等方面。

【关键词】 癫痫; 抑郁; 共患病; 诊断; 治疗; 潜在机制

抑郁症是癫痫患者 (People with epilepsy, PWE) 最常见共患的精神疾病, 癫痫与抑郁之间存在双向联系, 二者互为危险因素。目前, 对癫痫共患抑郁患者存在治疗效果不乐观[包括抗癫痫发作药物 (Anti seizure medications, ASMs) 的耐受性低、服药依从性低、不良反应、使用或停止使用特定 ASMs、生活质量下降、认知功能出现障碍、自伤、自杀以及其他慢性疾病出现风险增加等]。现对癫痫共患抑郁研究进展作一综述, 旨在指导临床医师对癫痫共患抑郁患者及时发现、正确诊断和适当处理, 以便最大限度地提高患者生活质量。

1 流行病学

癫痫是脑部神经元异常同步化放电引起的反复发作的神经系统慢性疾病, 影响全球超 7 000 万人。PWE 常见共患疾病包括神经系统疾病、精神系统疾病及躯体化疾病。癫痫精神系统共患病包括抑郁、焦虑、注意缺陷多动障碍、自闭症、精神发育迟滞、精神性厌食症、双相障碍等^[1], 其中, 最常见的精神系统共患病即为抑郁症^[2,3]。据文献报道, PWE 同时合并抑郁症占 20%~55%^[4-6], 区间范围的差异在于研究类型不同 (人口研究、实践研究、调查研究等)、对抑郁的观察期不同 (点患病率、期患病率、终生患病率)、调查对象 (住院患者、术前患者、门诊患者) 不同、样本量不同、轻重程度不同以及采用的诊断评分标准不同等均影响了发病率的统计。在所有的癫痫类型中, 颞叶癫痫 (Temporal

lobe epilepsy, TLE) 的抑郁发病率最高^[7], 值得注意的是, 抑郁症状常被认为比疾病变量 (如癫痫发作类型、频率或控制水平) 更能解释健康相关生活质量的差异。因此, 有必要了解、检测和管理癫痫共患抑郁患者。

2 危险因素

癫痫共患抑郁症危险因素包含多方面因素的影响, 心理社会因素、神经生物学因素、治疗因素、疾病因素、遗传因素等构成主要方面。心理社会因素关注的方面包括女性、教育程度低、失业、经济压力、社会孤立和内心自卑、耻辱等^[7-9]。神经生物学因素注重患者脑区的成像异常, 显示了几个大脑区域的结构和/或功能异常, 包括海马、杏仁核、眶额皮质和前扣带回皮质等。治疗方面, 抑郁症病史与 ASMs 治疗和/或癫痫手术导致癫痫控制不良的风险较高有关, 这可能是这种双向关系的另一种表现形式^[10]。最常见的相关因素是癫痫发作频率, 所有研究都表明癫痫发作频率与抑郁症呈显著正相关, 每个月增加一次癫痫发作即增加 38% 的抑郁发作可能性^[11]。遗传方面, 有研究发现遗传因素的潜在作用, 但尚不清楚癫痫共患抑郁与“家族史”之间的联系, 还需进一步研究^[12]。

3 潜在机制

近年癫痫共患抑郁症相关研究取得一定进展, 但目前研究表明未有确切机制解释癫痫共患抑郁症, 各种机制纵横交错、相互影响, 可能共同支持共病的发生发展过程, 包括神经生物学机制、免疫和炎症机制、神经网络机制、遗传机制等。

DOI: 10.7507/2096-0247.202210003

基金项目: 辽宁省重点研发计划联合计划 (2020JH 2/10300154)

通信作者: 张鸿, Email: hongzhang@cmu.edu.cn



3.1 神经生物学机制

研究发现多种神经递质参与共病过程,其中5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、谷氨酸(Glutamic acid, Glu)及 γ 氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)在癫痫及抑郁症的发病中起重要作用。多项临床与基础研究表明,5-HT系统效能低下与共病机制最密切相关,包括5-HT在突触间传递异常、5-HT活性降低和5-HT受体亲和力下降等导致5-HT含量异常。下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴)过度兴奋在癫痫共病抑郁症中起到了重要的作用,癫痫发病激活白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β)信号通路,使HPA轴过度活跃,导致血液中皮质醇的升高,是抑郁发作的机制之一;与抑郁症的严重程度呈正相关^[13]。共患抑郁症发生也与Glu的代谢水平相关,Glu活性增加、Glu转运体蛋白功能障碍、皮质Glu浓度异常等可能导致抑郁的发生,由于Glu分解酶和谷氨酰胺合成酶在PWE的星形胶质细胞中减少,使脑内Glu含量增多,代谢水平下降,增加共患抑郁的风险,且与抑郁的严重程度相关。GABA是中枢神经系统抑制性神经递质,GABA合成减少、抑制5-HT的分泌等对抑郁的发作起到一定的作用,现有研究结果表明共病抑郁症的TLE患者脑脊液和血浆中GABA含量下降^[14,15]。

此外,近年来对水通道蛋白-4(Aquaporin-4, AQP-4)的研究发现,AQP-4下降可导致离子调节功能障碍而诱发癫痫,AQP-4表达缺失同时伴有星形胶质细胞减少及海马神经细胞再生障碍,可加重抑郁症状^[16]。对儿童以及青少年PWE的研究表明,部分患者癫痫发作后,生长激素水平下降可影响生长发育,而生长激素的减少,可导致患者癫痫后抑郁的发作^[17]。

3.2 免疫和炎症机制

炎症在癫痫中的重要作用已广泛证实,包括血脑屏障的通透性增加、促炎性细胞因子产生、炎性介质激活、趋化因子的释放都起到重要作用^[18]。临床试验证实,促炎性细胞因子,如IL-1 β 、IL-2、IL-6、转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)等是引起抑郁症发病机制重要组成部分,重度抑郁症(Major depressive disorder, MDD)患者中这些炎症因子血清浓度较高^[19]。抗抑郁药物治疗可以逆转这一过程。在最新的研究中提倡抗炎疗法和ASMs治疗作

为安全有效的方法治疗癫痫共患抑郁症^[20]。

3.3 神经网络机制

癫痫是一种以神经元活动显著变化为特征的神经网络障碍。越来越多新出现的研究证据表明,神经网络水平的变化与PWE的精神疾病有关。大多数研究都集中在临床表现发作期活动的产生上。HPA轴功能障碍可能涉及癫痫的脑网络中断和负面结果^[21]。此外,有动物模型研究阐明了前额叶皮层、腹侧纹状体、杏仁核、腹侧被盖区和腹侧海马之间的网络交流模式,这些模式表明可能抑郁症等精神疾病和不良生活事件之间的相互作用有关。此外,联合脑电图和功能性磁共振成像(functional Magnetic resonance imaging, fMRI)研究表明,这些网络的异常与PWE的癫痫发作有关。涉及精神疾病和癫痫的大脑区域之间网络链接的共性表明,这些网络中的损伤可能会增加对PWE精神疾病的易感性,并可能导致共患病^[22,23]。

3.4 遗传机制

有研究表明癫痫及抑郁两者均有遗传因素参与,而共同遗传易感性的假设尚未得到明确证明,因为它可能是一种复杂的多基因多因素遗传,并且基因-环境相互作用起着至关重要的作用。在癫痫-偏头痛与精神疾病研究发现ATP1A2、SCN1A和CACNA1A基因的突变为共患病提供可能依据^[24],以及在神经疾病及精神疾病关联基因研究中发现VRK2基因是两者发病共同的重要因素。目前遗传方向研究有限,因此必须做进一步研究,最终目标是获得针对癫痫共患抑郁的靶向药物^[25]。

4 临床表现

癫痫共患抑郁症患者的临床表现根据与时间关系分为发作间期、发作前期、发作期和发作后期。发作前期表现出现烦躁、易激惹等前驱焦虑抑郁情绪改变,并随着发作而消退。发作间期是PWE最常见的抑郁形式,表现形式多样,与癫痫发作无明确时间相关性,包括严重抑郁、心境恶劣或情感障碍等^[26],临床医师应重点关注此期。发作期的抑郁表现作为癫痫发作本身的一部分发生,伴随癫痫发作而突发,表现为情绪低落、活力缺失、悲伤、失眠、自卑等不同程度的抑郁症表现。发作期抑郁症已被普遍描述,文献报道该患者群体的发病率约为10%,通常归因于导致癫痫活动停止的抑制机制^[26-28]。发作后期抑郁表现是第二常见的表现形式,见于单侧额叶或颞叶病灶,在TLE患者中,抑郁症状持续时间短暂,可自行缓解。

5 诊断

5.1 诊断标准

癫痫共患抑郁症的诊断应同时符合癫痫和抑郁的诊断标准。癫痫按照 2014 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 的定义^[29]: ① 至少两次间隔 >24 h 的非诱发性 (或反射性) 发作; ② 一次非诱发性 (或反射性) 发作, 并且在未来 10 年内, 再次发作风险与两次非诱发性发作后的再发风险相当时 ($\geq 60\%$); ③ 诊断某种癫痫综合征。

抑郁症诊断标准: 符合世界卫生组织国际精神与行为障碍分类 (ICD-10) 或美国抑郁症的诊断标准 (DSM-V)。ICD-10 需要至少三个核心症状 (情绪低落、快感缺乏和能量损失) 中的两个及七个其他常见症状 (集中注意能力降低、自我评价和自信降低、自罪观念和无价值感、认为前途暗淡悲观、自伤或自杀的观念或行为、睡眠障碍、食欲下降) 中的两个确诊。DSM-V 需要至少存在三个核心症状 (心境低落、丧失兴趣及丧失愉悦感) 之一及九个其他常见症状 (心境抑郁、兴趣或乐趣明显减少、体重明显变化、睡眠障碍、精神运动性迟滞或激越、疲劳或精力不足、过分内疚及无价值感、思考或注意能力减退、反复出现关于死亡及自杀的想法或行动) 确诊。同时 ICD-10 及 DSM-V 均要求患者病程 ≥ 2 周。

5.2 常用量表

量表是目前针对 PWE 共患抑郁症最方便有效的筛查方法。许多专门为 PWE 设计的量表提供了 PWE 共患抑郁症完整视角, 现研究公认最常应用有效的筛查量表为神经系统疾病伴抑郁量表-供癫痫患者 (Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E), 因为其简短易于使用, 便于临床管理, 已经多种语言验证, 中文版癫痫抑郁量表 (Chinese neurological disorders depression inventory for epilepsy, C-NDDI-E) 用于 PWE 共患抑郁的筛查, 以总分 >12 分为界值, 具有高度的特异度和敏感度。简明国际神经精神访谈 (Mini international neuropsychiatric interview, MINI) 是最常用的参考标准^[30]。多个筛查量表可协助共患抑郁症的临床快速筛查诊断, 量表侧重不同, 中文版患者健康问卷 (Patient health questionnaire, PHQ) 中抑郁症状量表 (PHQ-9) 可用于抑郁症的诊断以及严重程度、抗抑郁药物治疗效果的评定; 汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression rating scale, HAMD)、

贝克抑郁量表 (Beck depression inventory, BDI) 可用于抑郁的临床诊断和调查研究^[31]; 中心流行病学研究抑郁量表 (Center for epidemiological studies depression Scale, CES-D) 广泛用于抑郁症状的初步筛查, 针对老年患者可选择老年抑郁量 (the Geriatric depression scale, GDS) 筛查。临床应重视筛查, 临床医师需要规范化使用量表对 PWE 进行筛查, 以便尽早诊断和治疗癫痫共患抑郁患者。

6 预防及治疗

6.1 预防

PWE 抑郁症的治疗目标是实现控制癫痫发作及完全缓解抑郁症状。治疗策略包括药物治疗及非药物治疗。由于 PWE 经常出现医源性抑郁发作, 在治疗时要考虑药物、手术等方面来预防病情进展。对于有精神疾病家族和/或个人病史的患者, 避免使用具有负性精神药物特性的 ASM (苯二氮卓类药物、巴比妥类药物、唑尼沙胺、托吡酯、左乙拉西坦)。监测有精神疾病个人和/或家族史的患者停用具有情绪稳定特性的 ASM (丙戊酸、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪)。通过引入酶诱导 ASM (卡马西平、苯妥英) 来调整抗抑郁药的剂量。监测接受癫痫手术且有情感障碍病史的患者^[32]。

6.2 药物治疗

6.2.1 抗癫痫发作药物 目前研究关于 ASM 在共患抑郁患者中研究非常有限, 主要集中在患者生活质量而非抑郁症的药物治疗。目前部分 ASM 不仅获准用于治疗癫痫, 还用于治疗情绪障碍、焦虑和抑郁, 如拉莫三嗪、普瑞巴林等^[33-34]。我国专家共识提出对癫痫共患抑郁患者, 特发性全面性发作的首选用药为丙戊酸与拉莫三嗪, 继发性部分性发作的首选用药为拉莫三嗪、奥卡西平与卡马西平。

6.2.2 抗抑郁药物 迄今为止, 关于 PWE 共患抑郁的抑郁药物治疗的可用数据有限, 证据水平低。6 大类抗抑郁药物中, 主要涉及三环类抗抑郁药 (Tricyclic antidepressant, TCA)、选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、5-HT-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)。所有研究表明 SSRI 和 SNRI 是癫痫共患抑郁治疗的一线药物, 因其引起癫痫发作可能性低、副作用少、耐受性良好, 特别是舍曲林和西酞普兰, 具有良好的疗效和安全性^[35-36]。Gilliam 等^[37] 研究显示 52.8% 接受舍曲林单药治疗的 PWE 抑郁症得到缓解。

Hovorka 等^[38]评估了西酞普兰在 43 例患有抑郁症的 PWE 中的疗效,他们发现 HAMD 评分在 4 周时从 21.5 显著降低至 14.5 ($P < 0.001$),在八周时为 9.9 ($P < 0.001$)。

6.2.3 药物相互作用 ASMs 具有不同的药代动力学相互作用潜力。在第一代 ASMs 中,卡马西平、苯妥英钠和巴比妥酸盐是 CYP 酶 (Cytochrome P450, CYP 酶) 系统诱导剂,而丙戊酸盐是 CYP 酶的抑制剂^[39]。在第二代 ASMs 中,奥卡西平是一种弱酶诱导剂,而托吡酯在每天超过 200 毫克的剂量下具有诱导性。第三代 ASMs 具有更好的药代动力学特征,药代动力学相互作用的倾向较低。相反,大多数抗抑郁药具有复杂的代谢,其中一些可以抑制某些代谢途径。一般而言,具有酶诱导特性的 ASMs 增强抗抑郁药的清除,所以 ASMs 可使 SSRI、米氮平和文拉法辛的血液水平降低约 25%^[40]。SSRI 类尤其是氟西汀和氟伏沙明,是 CYP2C9 抑制剂,可能与苯妥英钠和丙戊酸盐相互作用,而其他较新的抗抑郁药似乎具有较低的药代动力学相互作用^[41]。

6.3 手术治疗

PWE 中耐药性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 患者共患抑郁症的发病率高达 62%,其中 MDD 的发病率约 30%~50%^[42]。手术治疗是 DRE 患者共患抑郁症最适合的选择,早期手术可以提高患者的整体生活质量、改善预后,降低共患抑郁的风险。通过手术获得无癫痫发作的机会明显高于药物治疗。在一项对 615 例接受癫痫手术的患者进行的长期研究中,50% 的患者在 10 年后仍然没有癫痫发作^[43],改善了患者手术前的抑郁症状。此外,立体定向颅内多靶点联合毁损手术治疗对 DRE 共患抑郁症是一种安全、有效、微创的治疗方法,能够有效改善 PWE 共病症状。

6.4 心理治疗

心理治疗对癫痫共患抑郁患者的干预层面包括心理干预、自我/家庭管理和依从性干预、依从性干预、教育干预。认知行为疗法、家庭治疗、心理教育 (团体或个人形式) 等方法较多被应用,心理治疗对共病患者生活质量有显著改善。ILAE 心理学工作组的一份报告证实,即使证据水平仍属中等,需要进一步研究,但建议对癫痫共患轻度至中度抑郁症患者进行心理治疗干预^[44]。对自杀风险增加的抑郁发作、出现精神症状、双相情感障碍的抑郁发作以及经两次最佳剂量的不同类别的抗抑郁药物治疗后症状未能完全缓解的患者,应将患者转诊至经验丰富的精神科医生。

6.5 神经刺激疗法

对于标准的药物治疗无效、精神科辅助治疗效果不佳等常规疗法失败时,可以考虑神经刺激疗法,包括电休克疗法 (Electro-convulsive therapy, ECT)、迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 和重复经颅磁刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。其中 ECT 是治疗急性重度难治性抑郁症的首选方法,并已被证明在 PWE 中是安全有效的^[16]。研究证实 VNS 在治疗 DRE 共患抑郁患者中的有益作用^[45]。rTMS 具有非侵入技术优势,但目前无明确疗效证据。

6.6 饮食疗法

目前饮食疗法中生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 在减少癫痫发作方面的功效已得到充分证明,而且可能对全面性发作更有效^[46]。KD 对精神疾病的情绪调节有多种机制,与 ADEs 机制相符,并有多重潜在机制,尽管相关机制还需进一步研究,但其支持了作为治疗癫痫共患抑郁患者的可行性^[47]。

7 展望及前景

综上,现对 PWE 共患抑郁症的关注度越来越高,但研究进展有限,其具体的病因和机制仍不清楚,这一直是神经科医师所面临的巨大挑战。未来研究应更加关注炎症相关机制,有助于开发治疗干预措施以及降低 PWE 共患抑郁症发病率和过早死亡率等不良结果风险。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. *Current Treatment Options in Neurology*, 2017, 19(12): 44.
- 2 Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- 3 Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(4): 207-220.
- 4 Munger Clary HM. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(5): 445.
- 5 Engel J, Jr. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disord*, 2019, 21(5): 391-409.
- 6 Fisher PL, Noble AJ. Anxiety and depression in people with epilepsy: The contribution of metacognitive beliefs. *Seizure*, 2017, 50: 153-159.
- 7 Cavanna AE, Cavanna S, Bertero L, *et al.* Depression in women with epilepsy: clinical and neurobiological aspects. *Funct Neurol*, 2009, 24(2): 83-87.
- 8 Economou M, Madianos M, Peppou LE, *et al.* Suicidal ideation and

- reported suicide attempts in Greece during the economic crisis. *World Psychiatry*, 2013, 12(1): 53-59.
- 9 Lacey CJ, Salzberg MR, D'Souza WJ. Risk factors for depression in community-treated epilepsy: systematic review. *Epilepsy Behav*, 2015, 43: 1-7.
 - 10 Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, *et al.* Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(2): 156-168.
 - 11 Naess S, Eriksen J, Tambs K. Psychological well-being of people with epilepsy in Norway. *Epilepsy Behav*, 2007, 11(3): 310-315.
 - 12 Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, *et al.* The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 213-219.
 - 13 Asadi-Pooya AA, Kanemoto K, Kwon OY, *et al.* Depression in people with epilepsy: How much do Asian colleagues acknowledge it? *Seizure*, 2018, 57: 45-49.
 - 14 Rocha L, Alonso-Vanegas M, Martínez-Juárez IE, *et al.* GABAergic alterations in neocortex of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy can explain the comorbidity of anxiety and depression: the potential impact of clinical factors. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 442.
 - 15 Kang JQ, Barnes G. A common susceptibility factor of both autism and epilepsy: functional deficiency of GABA A receptors. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(1): 68-79.
 - 16 Conway CR, Udaiyar A, Schachter SC. Neurostimulation for depression in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 88s: 25-32.
 - 17 Butler T, Harvey P, Cardozo L, *et al.* Epilepsy, depression, and growth hormone. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 297-300.
 - 18 Vezzani A, French J, Bartfai T, *et al.* The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(1): 31-40.
 - 19 Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, *et al.* Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 458-464.
 - 20 Singh T, Goel RK. Epilepsy associated depression: an update on current scenario, suggested mechanisms, and opportunities. *Neurochem Res*, 2021, 46(6): 1305-1321.
 - 21 Colmers PLW, Maguire J. Network Dysfunction in Comorbid Psychiatric Illnesses and Epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(4): 205-210.
 - 22 Hultman R, Ulrich K, Sachs BD, *et al.* Brain-wide electrical spatiotemporal dynamics encode depression vulnerability. *Cell*, 2018, 173(1): 166-180.e114.
 - 23 Gil F, Padilla N, Soria-Pastor S, *et al.* Beyond the epileptic focus: functional epileptic networks in focal epilepsy. *Cereb Cortex*, 2020, 30(4): 2338-2357.
 - 24 Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurological Sciences*, 2017, 38(S1): 73-76.
 - 25 Yuan F, Jia R, Gao Q, *et al.* Early predictors of drug-resistant epilepsy development after convulsive status epilepticus. *European Neurology*, 2018, 79(5-6): 325-332.
 - 26 Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(5): 1084-1092.
 - 27 Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia*, 1999, 40(Suppl 10): 21-47.
 - 28 Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav*, 2000, 1(1): 37-51.
 - 29 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
 - 30 Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, *et al.* Depression screening tools in persons with epilepsy: a systematic review of validated tools. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 695-705.
 - 31 McPherson A, Martin CR. A narrative review of the Beck Depression Inventory (BDI) and implications for its use in an alcohol-dependent population. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 2010, 17(1): 19-30.
 - 32 Zapata Barco AM, Restrepo-Martínez M, Restrepo D. Depression in People with Epilepsy. What is the Connection? *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*, 2020, 49(1): 53-61.
 - 33 Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, *et al.* Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr*, 2016, 21(5): 403-418.
 - 34 Fountoulakis KN, Karavelas V, Moysidou S, *et al.* Efficacy of add-on pregabalin in the treatment of patients with generalized anxiety disorder and unipolar major depression with an early nonresponse to escitalopram: a double-blind placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*, 2019, 52(4): 193-202.
 - 35 Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure*, 2017, 44: 184-193.
 - 36 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.
 - 37 Gilliam FG, Black KJ, Carter J, *et al.* A Trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. *Ann Neurol*, 2019, 86(4): 552-560.
 - 38 Hovorka J, Herman E, Nemcová II. Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2000, 1(6): 444-447.
 - 39 Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 508-536.
 - 40 Chentouf A. Depression in patients with epilepsy: screening, diagnosis and management. *Tunis Med*, 2021, 99(5): 518-524.
 - 41 Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*, 2016, 106: 72-86.
 - 42 Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, *et al.* Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1994, 35(2): 336-343.
 - 43 de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, *et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1388-1395.
 - 44 Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, *et al.* Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1282-1302.
 - 45 Spindler P, Bohlmann K, Straub HB, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on symptoms of depression in patients with difficult-to-treat epilepsy. *Seizure*, 2019, 69: 77-79.
 - 46 McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 1018-1031.
 - 47 Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and neuroinflammation. *Epilepsy Res*, 2020, 167: 106454.

岛叶癫痫的研究进展



张洪伟, 张童, 金瑞峰, 高在芬, 刘勇

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 癫痫中心(济南 250022)

【摘要】 随着立体定向脑电图(Stereoencephalography, SEEG)技术的广泛使用, 岛叶癫痫逐渐被认识, 其症状学也逐渐被描述清楚。在岛叶癫痫的研究中, 主观症状(如上腹部感觉、听觉和躯体感觉等)对于识别岛叶癫痫至关重要, 客观的运动成分也比较突出。岛叶癫痫症状学的多样性与其特殊的皮层构筑特点、广泛的功能连接和致痫网络有关。由于岛叶特殊的位置关系, 切除手术有一定的风险, SEEG引导下立体定向脑电图引导下射频热凝毁(Radio frequency thermocoagulation, RF-TC)、激光间质热疗法(MRI-guided laser interstitial thermal therapy, LITT)具有接近于切除性手术的有效性, 同时具有更高的安全性。这种精准、微创的治疗方法有可能会部分取代传统的切除性外科手术, 使更多的癫痫患者获益, 但目前来说该技术仍然只是一种尝试。

【关键词】 岛叶癫痫; 立体定向脑电图; 症状学; 治疗

岛叶癫痫的概念被 Guillaume 和 Mazars 教授在 20 世纪 40 年代首先提出, 紧接着 Penfield 和 Jasper 教授也注意到了岛叶癫痫, 他们认为岛叶癫痫可以模仿颞叶癫痫, 两种类型发作的混淆可以部分解释颞叶癫痫手术失败的原因。证据主要来自于皮层脑电图监测(Electrocorticography, ECoG), 约有一半的患者可以监测到岛叶皮层频繁的发作间期放电, 直接电刺激岛叶皮层可以诱发出这些病人的惯常发作。然而由于 Penfield 等从未成功记录到岛叶皮层自发的发作, 也没有颞叶癫痫手术失败后切除岛叶皮层改善预后的证据, 因此岛叶癫痫研究被搁置, 仅有少量的个案报道^[1]。随着立体定向脑电图(Stereoencephalography, SEEG)技术的发展, 人们对于岛叶癫痫有了新的认识, 而且由于岛叶位置的特殊性, 由 SEEG 衍生的微创治疗技术也逐渐应用到药物难治性岛叶癫痫的治疗中, 取得了一定的效果。

1 岛叶解剖与功能连接

岛叶是大脑皮层的一部分, 大脑发育过程中因周围皮层发育过快, 岛叶受到内卷力影响, 被埋在大脑深部, 遮盖岛叶部分称为岛盖, 包含额盖、顶盖与颞盖。岛叶呈现倒立的三角形, 借助周围的上环岛沟、前环岛沟和下环岛沟与岛盖进行分界。岛叶被岛中央沟分割为岛前小叶和岛后小叶; 分别

由前、中、后短岛回和前、后长岛回组成, 最前方是岛横回和岛副回; 三个岛短回形成汇聚隆起称为岛顶^[2]。根据神经元的组织、形状、数量和类型, 岛叶皮层从后上向前下呈渐变分布, 从颗粒细胞层到乏颗粒细胞层, 再到无颗粒细胞层^[3-5]。Morel 等^[6]将岛叶皮层分为七个细胞构筑亚区, 分别为超颗粒皮层(hyper-Granular field, G)、颗粒皮层(granular Insula, Ig)、乏颗粒皮层(dysgranular Insula, Id) 1-3、无颗粒皮层(agranular Insula, Ia) 1-2, 具有超颗粒细胞到无颗粒细胞变化的后背侧到前腹侧的梯度。所有细胞构造和连接性数据均反映了岛叶的功能和结构梯度从前腹侧到后背侧变化, 这是目前普遍认可的一个分区方法。2016 年中科院绘制了脑网络组图谱(Brainnetome atlas, BNA), 在此图谱中, 岛叶皮层被细分为 6 个亚区, 这些亚区与以前的岛叶皮层功能和组织学图谱紧密相关。岛叶属于旁边缘皮层的一部分, 在其中起着中心作用^[7]。旁边缘皮层是一个与边缘结构直接相连的细胞结构独立的系统, 也被称为中间皮层, 由 3~6 层结构组成, 它提供了从初级边缘区到高级新皮层区域的逐渐过渡。

岛叶跟其它大脑区域的联系非常密切, 岛叶跟额叶(眶额回和前额叶、扣带回和辅助运动区)、顶叶(初级和次级躯体感觉皮层)和颞叶(颞极、听觉、前嗅和内嗅皮质)有广泛的纤维联系, 与皮层下结构如丘脑、海马体、杏仁核、壳核、尾状核、伏隔核、苍白球等也有清晰联系, 与楔叶和舌回之间的联系较小。弥散加权成像显示岛叶结构连接的前后差异与猕猴的相似, 岛叶前部主要与前扣带



回、额叶、眶额叶和前颞叶相连接，而岛叶后部主要与后颞叶、顶叶和感觉运动区相连接。弥散研究也发现了岛叶中部“过渡区”，显示了与前和后岛叶皮层相似的结构连接^[8-9]。

岛叶在各种功能中发挥作用，包括感觉运动整合、嗅觉、听觉、语言、内脏感觉处理、动机、渴望、成瘾，以及情绪，如疼痛、厌恶、共情、快乐和焦虑。皮层电刺激是研究岛叶功能的重要方法，Jobst等^[10]总结222例SEEG手术患者的岛叶皮层电刺激结果，躯体感觉最常见，位于岛叶后部，包括非疼痛感觉、非热感觉、热感觉和疼痛感觉，其次为内脏感觉，多位于岛叶前部，包括收缩感、内脏自主神经表现和恐惧相关的内脏沉重感，最少见的前庭感觉、听觉、言语障碍、嗅觉。后(颗粒状皮层)岛叶接收来自疼痛、温度、内脏、前庭和其他感觉通路的输入；这种多模态的感觉表征在岛叶中部(乏颗粒状皮层)中被进一步阐述，然后传递到前(无颗粒状皮层)岛叶，它进一步处理这些信息，并与涉及认知和情绪控制的区域相互作用。基于功能神经成像研究的荟萃分析结果，Kurth等将这些功能分为四种不同的组：感觉运动、嗅觉、社会情绪和认知功能^[4-5, 11-14]。综上，岛叶并不是一个孤立的“岛”，而是一个完整的大脑中枢，连接着感觉、情感、动机和认知处理背后的不同功能系统。在岛叶皮层内，来自感觉、边缘、自主神经和额叶大脑区域的传入神经汇聚并融合，为跨模态和跨功能关联以及可能的结合奠定了基础。

2 岛叶癫痫症状学

过去的几十年里，岛叶癫痫仅有少量的个案报道，SEEG的发展使人们开始认识岛叶癫痫。2000年Isnard等^[15]通过SEEG发现大约10%的颞叶癫痫患者实际为岛叶起始，这些患者的颞叶癫痫症状可以通过岛叶放电向周围颞叶结构的二次传播来解释。2004年Isnard等^[1]又报道了6例发作起始于岛叶的癫痫患者，对症状进行了系统分析，发现岛叶癫痫特点包括意识清醒；咽喉部紧缩感，伴有窒息或呼吸困难；躯体感觉先兆多见为局限于口周或范围很大的不愉快的电流感和热灼感；还有构音障碍以及躯体运动症状。由此开始越来越多的岛叶癫痫被发现，人们对于岛叶癫痫的认识更加深刻，然而单纯的岛叶癫痫比较少见，往往与岛盖同时做为致痫区出现，Wang等^[16]对22例岛叶-岛盖癫痫的患者研究发现，16例早期出现面部和/或颈部的局灶性强直发作，是最常见的早期客

观体征，根据EI分析，岛叶-岛盖癫痫可分为岛叶-岛盖癫痫(50%)、岛盖癫痫(41%)和岛叶皮层癫痫(9%)。岛叶的不同区域产生的癫痫症状学也不相同，Peltola等^[17]总结了岛前小叶和岛后小叶起始的发作症状学，最常见的症状包括非疼痛性躯体感觉、植物神经症状、言语相关症状，还有同侧眨眼症状，过度运动、言语障碍、内脏感觉症状常见于岛前小叶；疼痛、双侧不对称强直、局灶性痉挛、强直症状常见于岛后小叶。岛叶的症状学复杂多样，聚类分析的方法可以将岛叶癫痫的症状学跟脑区联系起来，Singh等^[18]分析9例发作起始局限于岛叶和3例发作起始岛叶仅累及最深侧岛盖部的癫痫病例，发现发作局限于岛叶的时候，临床仅表现为先兆和自主神经症状，先兆对于鉴别岛叶癫痫发作起始至关重要，并与岛叶功能细化有关，但岛叶外和对侧扩散很早就发生。聚类分析发现有前、中、后岛叶发作组，主成分分析发现了是可以区分前后岛叶的症状学，前岛叶的特征是早期过度运动、早期恢复和无先兆，后岛叶为早期肌张力障碍、早期强直症状和感觉运动先兆。Wang等^[19]基于中科院的BNA对目前报道的最大的一组37例岛叶或岛叶癫痫发作患者，应用症状分级聚类，描述了4种癫痫发作模式：分别为前腹侧、后腹侧、岛叶中间部分和后背侧。2021年Ryvlin等^[20]在此基础上对已报道的岛叶癫痫的病例进行了总结，将岛叶癫痫分成5种模式，增加了一个前背侧组，具体分组为：①前背侧(前+中短回)：主要有缺乏先兆或认知先兆/恐惧、早期过度运动；②背侧中(后+中短回)，表现为具有明显的额盖受累表型，包括喉部感觉、流涎、基本口面运动和其他内脏感觉征象等；③后背侧(前长回)，其特征是明显的体感体征、疼痛、味觉、反射成分和强直/肌张力障碍姿势，也可出现过度运动；④前腹侧(长回)，其特征是上腹感觉和情绪听觉，对应之前的颞岛/颞加模式相对应；⑤后腹侧(后长回)，其特征是听觉体征和明显的强直/肌张力异常姿势。

通过目前SEEG的发现，岛叶癫痫的特征有夜间发作，大部分每日均有发作，发作开始时有意识。岛叶癫痫大部分患者有明显的主观症状，最常见的是非疼痛的躯体感觉和喉部感觉，其次为上腹部感觉、听觉、味觉、情绪(恐惧、焦虑)和痛觉，这些主观症状有利于识别岛叶癫痫。一小部分病例中观察到反射成分，可以由声音、进食或体感刺激触发，很少有局灶性进展为双侧强直阵挛性癫痫发作^[19-20]。对于岛叶癫痫患儿，因为年龄小，对于先兆

等主观症状,通常表述不清。Dylgieri等^[21]研究10例岛叶癫痫患儿发现,癫痫首发年龄多在生后1年内,以微小癫痫发作如痉挛、肌阵挛发作为特征,而后以自主神经症状、不对称强直和过度运动发作(Hypermotor seizures, HMS)为特征。目前的文献报道对于儿童岛叶癫痫的症状学描述为客观症状,运动性成分突出,且缺少系统的研究。

3 岛叶癫痫脑电图特点及致病网络

目前岛叶癫痫的脑电图特点报道较少,有限的报道提供了其偏侧化和前后岛叶的区别。Wang等^[16]报道发作间期和发作期头皮脑电图的癫痫放电主要表现为同侧外侧裂周围分布,发作期脑电图常见低波幅快活动、脑电图变化不明显或运动伪迹。Proserpio等^[22]发现脑电图提供了大多数岛叶癫痫患者的偏侧化信息。SEEG显示癫痫放电同时涉及岛叶皮层和岛盖区域,发作期放电表现为向额叶(扣带回、额上回和辅助运动区)和(或)向内侧和新皮层颞叶结构扩散。Levy等^[23]分析前后岛叶头皮脑电图与颅内脑电图(硬膜下电极)的区别,发现发作间期头皮脑电图同样呈偏侧性,前岛叶为额、颞分布,后岛叶主要分布在颞叶;颅内脑电图显示出大量的放电,局限于岛叶盖区或涉及额颞叶(前岛叶)和颞顶叶(后岛叶)的远隔区域,发作期开始时脑电局限于岛叶或同时涉及眶额皮层(前岛叶)和额顶盖(后岛叶),前岛叶向额颞叶、后岛叶向颞顶叶传播。岛叶癫痫症状学的多样化和脑电图扩散模式与其不同的致癫痫网络有关。Hagiwara等^[24]通过非线性回归分析两例仅表现为岛叶症状学的患者显示了岛叶和扣带回之间的耦合,而3例表现为额叶症状学的岛叶癫痫患者与额叶内侧和扣带回表现出强烈的耦合,包括内侧眶额皮层、前辅助运动区(Supplementary motor area, SMA)和前到后扣带。Wang等^[25]总结顶盖癫痫发作的症状学特点:特异性躯体感觉为先兆,随后出现频繁的夜发性的过度运动或致痫灶对侧的局灶性运动性发作,其症状学特点取决于顶盖癫痫的致病网络,一种为顶盖-额中央内侧面网络;一种为顶盖-侧裂网络。除了皮层结构,岛叶癫痫的致病网络往往也涉及皮层下结构,如基底节、脑干等,通过正电子发射型计算机断层显像(Positron emission computed tomography, PET)定量分析的结果显示,岛叶-岛盖癫痫患者左侧岛叶皮层、中央额盖皮层、双侧尾状核头、双侧壳核和内侧额叶皮层(中扣带回和SMA)均有明显的低代谢^[16]。因此,岛叶是一个伟

大的模仿者,其癫痫传播范围广泛,症状复杂多样,可表现出类似于顶叶发作相关的躯体感觉症状,类似于颞叶发作相关的内脏感觉或内脏运动症状,以及类似于额叶发作引起的过度运动症状,其症状学这取决于致病网络和癫痫发作的扩散的模式:额叶模式;围外侧裂模式;颞叶模式和皮层下模式^[10]。

4 岛叶癫痫的治疗

岛叶深藏在大脑深部,其表面有众多血管网络,岛叶盖部皮层属于高表达皮层,内侧又毗邻基底节、内囊等重要的神经纤维传导束,之间缺乏明显界限,因此岛叶癫痫一直以来都是癫痫外科最具挑战的领域之一,其手术难度和风险很大,直接切除手术治疗可能导致永久的功能损伤,如偏瘫、语言障碍等^[26-27]。Kerezoudis等^[28]对岛叶癫痫切除术后结果进行了荟萃分析,至最后一次随访时,60%的患儿和69%的成人患者无癫痫发作,43%的病例出现神经功能障碍(其中10%为永久性),最常见的功能障碍为肢体轻瘫,其次是面瘫,左侧手术患者语言障碍更为常见。

因为岛叶手术的高风险,近几年已经尝试了替代切除手术的微创手术选择,包括MRI成像引导的激光间质热疗法(MRI-guided laser interstitial thermal therapy, LITT)、立体定向脑电图引导下射频热凝毁(Radio frequency thermocoagulation, RF-TC)等。总的来说,与开放式手术相比,微创手术后癫痫无发作率相对略低,但神经功能缺损的发生率低,而且绝大部分是一过性的。SEEG引导的RF-TC是一种微创技术,通过植入深部电极在每一个处理过的电极接触处形成直径5~7mm的毁损灶,在切除手术不可行的情况下可精确地制造脑损伤并破坏致痫灶,其最早于2001年用于药物难治性癫痫的外科治疗,并取得了好的效果^[29-30]。最大的一组对19例经过RF-TC治疗的岛叶癫痫患者的研究显示^[31],术后有53%达到了Engel I级,总体有效率为89%,42%患者观察到短暂的术后缺陷(轻度偏瘫、构音障碍、感觉减退、味觉障碍),仅1例有持续的轻度构音障碍,神经功能缺损与较多的RF-TC手术次数和体积有关。国内有学者利用改良的SEEG引导下立体交叉射频热凝毁损治疗药物难治性岛叶癫痫,同样取得了较高的无发作率^[32]。

LITT于1983年首次提出,其原理是将红外激光通过光纤到达散射探头并均匀地散射和加热脑组织,从而实现消融的目的。LITT于1990年首次



用于治疗神经外科病变,但由于无法有效控制其对周围脑组织的热损伤,该技术的应用受到限制,直至2012年才首次应用于癫痫的治疗中^[33]。2014年Hawasli等^[34]报道了第1例经LITT治疗药物难治性岛叶癫痫,术后患者没有癫痫发作,但有轻微的语言和记忆缺陷。最大的一组病例^[35]对20例LITT治疗的岛叶癫痫患儿进行了随访,术后10例(50%)为Engel I级,7例出现了功能损伤(6例轻度偏瘫,6个月后完全恢复或有最小残留功能障碍,1例术后出现语言障碍,3个月后恢复)。

还有其它的一些微创治疗技术如反应性神经电刺激(Responsive neurostimulator system, RNS)、伽玛刀手术(Gamma knife surgery, GKS)等,例数较少,尚需要进一步的观察^[20]。对于药物难治性岛叶癫痫,微创的手术技术有可能会取代传统的岛叶岛盖切除性手术,使更多的癫痫患者获益,但目前缺乏系统性的研究。

综上,由于SEEG技术、影像学技术、外科微创手术的发展,在岛叶癫痫的识别和手术治疗方面取得了非常大的进展。对岛叶症状学和致痫网络的理解有助于优化颅内电极的方案。目前微创手术已逐渐应用于岛叶性癫痫患者的手术治疗,取得了一定效果,未来的研究将需要确定这些方法的影响因素,获得更高的受益风险比。

利益冲突说明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Isnard J, Guénot M, Sindou M, *et al.* Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1079-1090.
- 2 Varnavas GG, Grand W. The insular cortex: morphological and vascular anatomic characteristics. *Neurosurgery*, 1999, 44(1): 127-138.
- 3 Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol*, 1982, 212(1): 1-22.
- 4 Benarroch EE. Insular cortex: Functional complexity and clinical correlations. *Neurology*, 2019, 93(21): 932-938.
- 5 Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol*, 2017, 27(12): R580-R586.
- 6 Morel A, Gally MN, Baechler A, *et al.* The human insula: architectonic organization and postmortem MRI registration. *Neuroscience*, 2013, 236: 117-135.
- 7 Fan L, Li H, Zhuo J, *et al.* The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connective architecture. *Cereb Cortex*, 2016, 26(8): 3508-3526.
- 8 Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, *et al.* The Corticocortical structural connectivity of the human insula. *Cereb Cortex*, 2017, 27(2): 1216-1228.
- 9 Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, *et al.* Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8596.
- 10 Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, *et al.* The insula and its epilepsies. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(1): 11-21.
- 11 Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, *et al.* Structure and function of the human insula. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(4): 300-306.
- 12 Shelley BP, Trimble MR. The insular lobe of Reil—its anatomico-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans—a review. *World J Biol Psychiatry*, 2004, 5(4): 176-200.
- 13 Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. *Prog Brain Res*, 2012, 195: 123-163.
- 14 Kurth F, Zilles K, Fox PT, *et al.* A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5-6): 519-534.
- 15 Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, *et al.* The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2000, 48(4): 614-623.
- 16 Wang X, Hu W, McGonigal A, *et al.* Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(7): 1165-1177.
- 17 Peltola ME, Trébuchon A, Lagarde S, *et al.* Anatomoelectroclinical features of SEEG-confirmed pure insular-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 105: 106964.
- 18 Singh R, Principe A, Tadel F, *et al.* Mapping the insula with stereo-electroencephalography: the emergence of semiology in insula lobe seizures. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 477-488.
- 19 Wang H, McGonigal A, Zhang K, *et al.* Semiologic subgroups of insulo-opercular seizures based on connective architecture atlas. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 984-994.
- 20 Rylvlin P, Nguyen DK. Insular seizures and epilepsies: ictal semiology and minimal invasive surgery. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 153-165.
- 21 Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, *et al.* Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure*, 2014, 23(4): 300-308.
- 22 Proserpio P, Cossu M, Francione S, *et al.* Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1781-1791.
- 23 Levy A, Yen Tran TP, Boucher O, *et al.* Operculo-insular epilepsy: scalp and intracranial electroencephalographic findings. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(5): 438-447.
- 24 Hagiwara K, Jung J, Bouet R, *et al.* How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(5): 780-791.
- 25 Wang H, David O, Zhou W, *et al.* Distinctive epileptogenic networks for parietal operculum seizures. *Epilepsy Behav*, 2019, 91: 59-67.
- 26 [Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, *et al.* Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: is it effective? . *J Neurosurg*, 2019, Sep 20: 1-10.
- 27 Ikegaya N, Iwasaki M, Kaneko Y, *et al.* Cognitive and developmental outcomes after pediatric insular epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 26(5): 543-551.
- 28 Kerezoudis P, Singh R, Goyal A, *et al.* Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level meta-analysis. *J Neurosurg*, 2021: 1-13.
- 29 中国医师协会神经外科分会功能神经外科学组, 中国抗癫痫协

- 会, 国家神经外科手术机器人应用示范项目专家指导委员会. 立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. 中华医学杂志, 2021, 101(29): 2276-2282.
- 30 邓劫, 方铁, 解自行, 等. 立体脑电图引导的射频热凝术治疗儿童药物难治性癫痫的疗效 (附71例报告). 中华神经外科杂志, 2020, 36(4): 342-347.
- 31 Mullatti N, Landre E, Mellerio C, *et al.* Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: lessons from successes and failures. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1565-1579.
- 32 戴阳, 王逸鹤, 安阳, 等. 立体定向脑电图引导下立体交叉射频热凝毁损治疗药物难治性岛叶癫痫的安全性及有效性观察. 中华医学杂志, 2021, 101(41): 3386-3392.
- 33 胡文瀚, 莫嘉杰, 刘畅, 等. 磁共振引导激光间质热疗治疗药物难治性癫痫的手术策略及疗效. 中华神经外科杂志, 2021, 37(8): 764-770.
- 34 Hawasli AH, Bandt SK, Hogan RE, *et al.* Laser ablation as treatment strategy for medically refractory dominant insular epilepsy: therapeutic and functional considerations. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2014, 92(6): 397-404.
- 35 Perry MS, Donahue DJ, Malik SI, *et al.* Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy as treatment for intractable insular epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 20(6): 575-582.

• 综 述 •

癫痫患者病耻感对社交回避和苦恼影响的研究进展



汪亚男¹, 伍芷君², 陈丽坚³, 俞芳芳⁴, 梁丽华⁵, 何雪梅⁶, 郭见仪², 林碧燕¹, 郭健青¹

1. 广州医科大学附属脑科医院 神经外科 (广州 510100)
2. 广州医科大学附属脑科医院 神经内一区 (广州 510100)
3. 广州医科大学附属脑科医院 神经科科部 (广州 510100)
4. 广州医科大学附属脑科医院 重症监护室 (广州 510100)
5. 广州医科大学附属脑科医院 老年精神神经科学病房 (广州 510100)
6. 广州医科大学附属脑科医院 脑血管病区 (广州 510100)

【摘要】 癫痫是一种常见的神经系统疾病,其患者往往伴随有焦虑、抑郁、自卑等消极情绪导致了对社交回避和苦恼,产生了较强的病耻感,严重影响其身心健康和生活质量。本文聚焦于癫痫患者这一特殊的社会群体,认真梳理了癫痫患者的病耻感产生的根本原因,详细阐述了病耻感对其生活质量、病情恢复、社会关系等方面的负面影响,分析了病耻感对其社交回避、苦恼的所产生的直接作用;最后,笔者根据前文分析的问题以及原因情况,并结合对癫痫患者的治疗实践,提出了改善癫痫患者社交状况、降低病耻感的具体干预措施,即帮助患者培养良好的自尊和缓解患者心态,以期为提高癫痫患者这一特殊社会群体的社会认可度和生活幸福度提供些许参考。

【关键词】 癫痫;病耻感;社交回避及苦恼;综述

如今社会上有很多特殊群体由于多重因素,孤立于社会环境中,不愿与他人沟通,严重影响患者的身心健康,并使患者的生活质量下降。本文主要针对癫痫这一特殊社会群体因疾病产生的病耻感对社交回避和苦恼的影响,并积极寻求干预措施有着非常重要的意义。癫痫作为一种常见的神经系统疾病之一,在临床上严重危害人体健康系统。据不完全统计,约有7000万癫痫患者遍布于世界各地,其中约80%的癫痫患病率来自于发展中国家,而我国约占5%^[1]。据国内流行病学资料调查显示^[2],我国癫痫的患病率为4‰~7‰,年发病率在30/10万。我国现有活动性癫痫患者约有600万人,每年新增癫痫患者约有40万人。

癫痫是一种由多种原因引起的高度同步的脑神经细胞异常放电的临床综合征候群,具有发作短暂以及重复刻板的特点。长期频繁的发作可影响患者的身心健康及生活质量,严重者甚至危及到生命^[3-4]。因癫痫发作固有的突发性、不可控性、不美观性,以及人们对癫痫的错误认知及消极态度,使癫痫患者常常受到来自社会的排斥和歧视,导致癫痫患者普遍存有不同程度的病耻感。病耻感指因

患某种疾病而产生的内心病耻感体验,表现为患者因疾病而被贴上标签、被歧视与贬低、被疏远与回避、不被理解与接受的感觉^[5-6]。很多疾病的患者都有病耻感且对他们的社交存在一定程度的影响。社交活动渗透到人们的日常生活,有研究证实^[7],要想保证患者正常的社交活动的关键是帮助患者重新回归社会、提高其生活质量。石锦娟等^[8]的研究指出,病耻感对抑郁症患者的社交造成严重影响,而针对病耻感制定的心理护理干预措施,显著影响到了抑郁症患者的康复治疗。此外,银屑病患者也具有严重的病耻感,并对患者的社会交往活动造成严重影响,往往因他们对社会持怀疑态度,担心他人不接纳、看不起自己^[9]。有研究对重性精神疾病患者进行调查发现,对于患有精神疾病患者的病耻感主要表现在社交回避方面,大部分患者不愿主动来院就诊,不愿承认自身疾病,究其原因主要是担心遭到来自社会上的歧视,这种抵触心理延误了疾病的发生,严重影响到个人的家庭社会生活^[10]。而据相关研究调查显示,癫痫患者相较于其他慢性神经系统疾病患者更易存在病耻感^[11]。据报道,全国城镇和农村地区癫痫患者病耻感发生率分别为71%和89%^[12]。病耻感可导致患者产生焦虑、抑郁、自卑等消极情绪,并在一定程度上限制了患者寻求社会支持,使癫痫患者的康复、预后及生活质

DOI: 10.7507/2096-0247.202210008

基金项目:广州市卫生健康科技项目(2020A011044)

通信作者:陈丽坚, Email: chenlijian3@163.com



量受到很大影响。

1 国内外研究显示癫痫患者病耻感的研究

1997 年全球抗癫痫运动“癫痫：走出阴影”还特别强调了预防和消除癫痫对患者病耻感的重要性和必要性。1963 年社会学家 Goffman^[13]首次对病耻感的概念作出定义，指的是“个体因具有被社会怀疑的属性而被排斥的现象，是由于他人的反应而损害其正常身份的过程”。对于癫痫患者而言，这一属性就是癫痫疾病本身。2006 年 Weiss 等^[14]进一步将健康领域的病耻感污名化定义为：“一种社会过程或相关的个人经历，其特征是由于经历或预期社会对其特定健康问题的个人或群体的负面评价而形成的拒绝、排斥、指责或贬低”。在这一定义中，它强调个人因特定健康状况而遭受污名的重要性。

Yang^[15]则以中国传统文化为背景阐述了病耻感的产生机制，他认为病耻感的产生是由三部分组成，即他人对患者的直接歧视，患者内化的消极刻板印象和现存社会制度上的歧视；他还指出受中国传统文化熏陶的大众对精神疾病患者的错误认知和“面子”思想都会催生了病耻感的诞生。张宝山等^[16]在 2007 年阐述了病耻感的产生与患者是同性恋、残疾、吸毒等特殊的身分、外表和行为有关，是群体中不受欢迎的个体特征。

自 20 世纪 80 年代以来，业内学者们对癫痫患者病耻感的概念进行了划分。1989 年，基于癫痫病耻感隐匿痛苦模型，Scambler^[17]将癫痫患者病耻感的概念划分为 2 个部分：实际病耻感(enacted stigma/external stigma/discrimination)和感知病耻感(felt or perceived stigma/selfstigmatization)。实际病耻感是指因癫痫病而遭受到别人不公正待遇的体验；感知病耻感是指与癫痫病有关的羞耻感以及害怕预期的实际病耻感。Jacoby 在对二者概念的研究中提出，即便没有实际病耻感，也可存在感知病耻感，因为感知病耻感不仅来源于癫痫引起的歧视，还来自于对癫痫的态度^[18]，因而癫痫患者中感知病耻感较实际病耻感更常见^[18-19]。Muhlbaier^[20]于 2002 年通过对精神病患者家属的定性研究，将病耻感的概念分为三个部分。2012 年 Guo 等^[21]的一项人种学研究证明了癫痫患者病耻感的概念同样也可划分为内在病耻感、人际病耻感和机构病耻感三个部分。内在病耻感是指个体因癫痫而感知的病耻感，反映个体异于常人的感受、想法、观念和恐惧；人际病耻感是指个体与他人交流过程

中因癫痫而受到的差异和消极对待；机构病耻感是指癫痫患者在大型群体中被视为一个群体区别对待的间接表述，是规则、政策和程序限制了癫痫患者权利和机会。

2 癫痫患者病耻感的影响因素复杂多样

2012 年 Guo 等^[21]对癫痫患者及其家属、邻居、教师、雇佣者、社区管理者、医护人员等 106 人通过一对一深度访谈法和小组讨论法进行调查，探讨癫痫患者病耻感的来源及相关的社会文化因素。结果显示病耻感对患者来说是一种非常消极的自我感受，其形成和严重程度是由多种复杂多样的原因所决定的。

2.1 病耻感降低患者的生活质量

据 Angermeter^[22]报道称，患者在病耻感的驱动下更倾向于采取消极的方式如回避社会、封闭自我、将病情保密等去应对，这样就容易失去最佳的治疗时机。此外病耻感还会让患者产生逆反心理，否认自己患有疾病并拒绝接受治疗，进而形成恶性循环，最终结果均是导致病情进一步的恶化。在徐芳芳^[23]的研究指出，与常模^[24]相比，社交上在应对他人排斥时，肠造口患者首选的应对策略是回避和顺从。在徐晖等^[25]和李江婵等^[26]的研究上也显示出，患者病耻感强烈程度与患者应对方式成正比，即患者内心的病耻感越强烈，患者的应对方式越消极化。此外 Caltado 等^[27]和 Wan 等^[28]的研究均也指出病耻感与生活质量之间存在负相关关系，即患者病耻感水平越高，其生活质量就越差。

2.2 病耻感降低患者服药依从性，对患者的康复起到消极作用

Hudson 等^[29]报道病耻感会在一定程度上影响了患者的服药依从性。经过朱丽^[30]的调查发现，患有精神分裂症的患者内心极易产生羞耻感，患者出院后的服药依从性与其保密程度、误解维度有明显的负相关关系。这也被张红彩^[31]的研究结果所证实。Lee 等^[32]指出患者的服药相关性病耻感在服药依从性上作用十分明显，临床主要表现为服药后药物的副作用引发如疾病暴露等各种负面情况的发生，担心遭受到来自同事或同学的嘲弄，求职被拒，以及工作水准的严重降低。因此，患者往往会增减药物剂量，甚至自行停药，从而加重病情，阻碍患者其康复和重返社会。

2.3 病耻感破坏患者的社会关系，降低其社会地位

根据李婷等^[33]的调查显示，慢性乙型肝炎患者是普遍存有自卑心理的，在会餐和集体活动中

往往表现为遭受来自社会上其他人的排斥和孤立,进而发展成为不愿与他人进行沟通。李荣等^[34]发现,患有宫颈癌的年轻女性在病耻感的驱使下往往将疾病归咎于自己,认为“自己不完整”甚至“自己不是女人”,自尊心严重受挫,伴随而来的是羞愧、孤独、自卑等消极情绪,从而回避正常的社交活动。Reese等^[35]调查发现,肠造口术后需终身佩戴造口袋的患者普遍存有病耻感,且患者往往因体形的改变和排泄失控而产生气味、声音等均导致不被来自社会上其他人的理解和接纳甚至被他人排斥和回避,由此导致患者社会关系恶化,这与Danielsen等^[36]的研究结果相符。

综上所述,病耻感不仅对于患者的生活质量造成了一定的影响,更是对降低服药依从性、自尊和社会关系也有一定的影响,还会促使患者普遍采取封闭自己、回避社会、隐瞒病情等消极应对方式。

3 癫痫对患者的不良影响

3.1 癫痫导致患者产生病耻感

有别于其他如高血压、糖尿病等这类的慢性疾病,癫痫发作是突发性的、不可预测的和无法控制的^[37],患者会出现突发跌倒、四肢抽搐、口吐白沫等一系列缺乏美感的表现,不易被目击者所理解从而产生恐惧心理,患者因此而产生病耻感。

癫痫不仅是一种临床诊断,同时也有对癫痫错误观念的输出而形成的社会标签^[37]。几个世纪以来人们对癫痫一直存有认知误区,往往将癫痫与精神疾病和认知障碍联系在一起^[19],甚至有人认为癫痫具有遗传性和传染性^[21,38]。社会对癫痫的错误观念导致了社会上消极态度的产生,据研究显示有14%的父母不希望自家小孩与癫痫患儿玩耍,高达75%的父母不愿意自家小孩与癫痫患者结婚,近1/3的教师认为癫痫就是一种精神病^[39]。这使得患者经常遭受社会的不信任、歧视和排斥,在接受教育、组织家庭和求职上面存在困难,严重影响着患者的社会融入和社会支持来源,导致了患者病耻感的滋生。对于常伴有心里共患疾病和认知障碍的癫痫患者来说,其心理和社会功能都会遭到不同程度的破坏。其中最显著的则是患者较高水平的病耻感以及抑郁焦虑等表现,并长期承受负性的情绪负担;与此同时,长期反复发作的癫痫症状会对患者神经功能有一定程度损伤,影响其认知功能,主要临床表现在观察、理解与表达能力的下降,抽象空间与结构的综合能力的减退,导致患者行为及肢体运动功能性障碍,至此,患者综合社会适应能力

降低、主动性较差,严重影响其日常生活和工作,使其生活质量降低。

癫痫患者因对癫痫存有错误认知而自觉是有生理缺陷、有依赖性的,认为自己低人一等,并经常质疑自己学习和工作的能力,导致自我效能感降低;同时患者因癫痫而对未来的职业生涯和社会生活充满担忧,滋生病耻感^[21,40]。此外,患者家属因担心过度保护患者,使患者自卑,加重了患者的病耻感^[11]。

3.2 癫痫患者的病耻感对社交回避的直接作用

癫痫因其独特的发作形式及社会人员对癫痫的认识误区,容易使患者遭受疏远和歧视,产生严重的自卑感和羞耻感^[41]。癫痫发作的特性使得人们对癫痫患者存有错误观念和消极态度,影响其正常社交。社交交往是人们日常生活的一部分。生活在社会大群体中避免不了与人交往,正常的社交活动使人倍感身心愉悦、生活愉快;不良的社交行为对患者的情绪和身体健康都存在一定的健康威胁。社交回避是指不愿参与社会交往行为的个体产生持续而显著的回避倾向;社交苦恼是指身处社交环境的个体会产生如烦闷不悦等有关的负性情感和苦恼感受^[42]。作为一个特殊的社会群体,很多癫痫患者通常在公众场所会感到不适应,想要回避,甚至不知道如何沟通。社会不良行为会使患者产生焦虑、抑郁等消极情绪。限制患者寻求社会支持,使癫痫患者的康复、预后和生活质量受到很大影响。

3.3 癫痫患者的病耻感对苦恼的直接作用

理性情绪理论认为,人们对事件的看法和态度是引起人们情绪和行为问题的原因,而不是事件本身,受到疾病的打击使患者不能理性看待问题,并因疾病的存在而产生病耻感,这种态度是导致患者回避社交和产生苦恼情绪的重要原因。病耻感在很多患有慢性疾病的患者上都或多或少存在,它是患者内心产生的耻辱感体验。在社会个体活动与他人做比较时,患者会进行自我羽翼的保护。患者因内心存在病耻感而刻意回避他人,减少社会上的相互交流^[43]。根据压抑理论^[44],个体主动压抑和隐瞒消极的心理体验或创伤性经历需要消耗大量的心理能量,并且这种不良的情感体验经常性去压抑和隐瞒最终会导致不良的生理和心理结果。

4 展望

4.1 培养良好的自尊,减轻癫痫患者的病耻感

自尊是每个人都必须具备的一种良好心理品

质,良好的自尊则需要一个度,在人际交往中过度的自尊容易导致狂妄自大,自尊不足则会自卑懦弱,两者都会引来社会上其他人的反感与不适。因此,保持正确健康的自尊是维持社交的必要条件。自尊水平较低的个体则在社会交往中更容易出现焦虑情绪和回避行为。因此,要想维持正常社交,积极地参加人际沟通,需改善癫痫患者的自尊情况。心理弹性是一种心理自我调节的能力,它能够使个体在面对生活的不幸事件、逆境或其他生活重创时,可迅速进行自我调节进而恢复正常心理状态。

因此,要想维持正常社交,积极地参与人际沟通,需改善癫痫患者的自尊情况。心理弹性是一种心理自我调节的能力,它能够使个体在面

4.2 正确认识癫痫,给予患者及照料者心理照护

为消除或减少社会人员对其疾病的错误认知,临床医护人员在对患者的照护过程中应给予更多的心理照护,给予患者及照料者详细的疾病知识介绍和指导。同时,呼吁医疗管理层加强对癫痫疾病正确认知的宣传,降低社会人员对癫痫病患者的歧视与认识误区,为癫痫病患者营造更加宽松、更加人性化的生活环境和就诊环境,促进其整体生活质量的提高。病耻感对癫痫患者生活质量的直接影响是通过强化其消极的内心体验来扭曲其对疾病和自我认知的正确态度和行为。癫痫患者的心理弹性在病耻感与生活质量之间的中介作用可能是病耻感低的患者往往能保持正确的自我意识,采取适当的社会生活方式,面对疾病,积极地配合治疗,心理健康良好,从而产生较高的心理弹性,此外,心理弹性高的患者有良好的心理调节能力,能正确看待疾病本身以及周围人的歧视和误解,并倾向于采取积极、乐观的方式有效应对各种突发事件,其生活满意度和幸福感指数也与之相关,因而能够提高其生活质量水平。

5 小结

病耻感会使患者的心理状态受到影响,患者会出现自卑、沮丧、焦虑等负面情绪。一方面,影响患者的治疗依从性与积极性,甚至导致治疗抵抗,严重影响预后;另一方面,由于内心的羞耻感,患者会出现排外交往、自我封闭等社恐行为,导致长期缺乏正常的工作学习、社交活动等社会功能,造成生活质量严重下降。病耻感、自我隐瞒、自尊和社交之间的关系复杂,调查癫痫患者的病耻感、自我隐瞒、自尊和社交回避及苦恼的现状,分析其影响因素,并探讨患者病耻感对社交回避和苦恼影响

的路径关系,为临床护理制定合理的措施提供参考依据具有临床实用性意义。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Ngugi AK, Bottomley C, Fegan G, *et al*. Premature mortality in active convulsive epilepsy in rural Kenya: causes and associated factors. *Neurology*, 2014, 82(7): 582-589.
- 2 洪震. 癫痫流行病学研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, (11): 919-923.
- 3 佐桂芳, 孙磊, 刘召英. 护理干预对癫痫患者家属心理状态的影响. *齐鲁护理杂志*, 2012, 18: 118-119.
- 4 宋秀峰. 癫痫患儿家长的抑郁水平与其癫痫知识知晓度的相关性分析. *中国实用护理杂志*, 2012, 28(15): 2.
- 5 张芳, 李晓萍, 曾庆枝, 等. 病耻感量表现状. *医学综述*, 2015, 21(2): 286-288.
- 6 Stuber J, Meyer I, Link B. Stigma, prejudice, discrimination and health. *Soc Sci Med*, 2008, 3(67): 351-357.
- 7 周开颜, 莫玉梅, 赵海燕, 等. 截瘫患者回归社会的护理干预研究. *河北医学*, 2014, 20(10): 1734-1735.
- 8 石锦娟, 邢博. 病耻感心理护理对抑郁症患者的康复效果. *护理实践与研究*, 2012, 9(3): 118-119.
- 9 王婷, 李东升, 宗世琴. 心理干预对武汉市某医院银屑病患者病耻感的影响. *医学与社会*, 2015, 28(8): 95-97.
- 10 李茂生, 邹志美. 我国重性精神疾病患者病耻感问题及对策分析. *中国医学伦理学*, 2017, 30(3): 383-387.
- 11 Ak PD, Atakli D, Yuksel B, *et al*. Stigmatization and social impacts of epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav*, 2015, (50): 50-54.
- 12 Kleinman A, Wang WZ, Li SC, *et al*. The social course of epilepsy: chronic illness as social experience in interior China. *Soc Sci Med*, 1995, 40(10): 1319-1330.
- 13 Goffman E. *Stigma: notes on the management of spoiled identity*. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1963.
- 14 Weiss MG, Ramakrishna J, Somma D. Health-related stigma: rethinking concepts and interventions. *Psychol Health Med*, 2006, 11(3): 277-287.
- 15 Yang LH. Application of mental illness stigma theory to Chinese societies: synthesis and new directions. *Singapore Med J*, 2007, 48(11): 977-985.
- 16 张宝山, 俞国良. 污名现象及其心理效应. *心理科学进展*, 2007, 15(6): 993-1001.
- 17 Scambler G. *Epilepsy*. London: Tavistock, 1989.
- 18 Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol*, 2005, 4(3): 171-178.
- 19 McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res*, 2009, 86(1): 1-14.
- 20 Muhlbauser S. Experience of stigma by families with mentally ill members. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*, 2002, 8(3): 76-83.
- 21 Guo W, Wu J, Wang W, *et al*. The stigma of people with epilepsy is demonstrated at the internalized, interpersonal and institutional levels in a specific sociocultural context: findings from an ethnographic study in rural China. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(2): 282-288.
- 22 Angermeyer MC. The stigma of mental illness from the patients'

- view-an overview. *Psychiatr Prax*, 2003, 30(7): 358-366.
- 23 徐芳芳. 直肠癌永久性肠造口患者病耻感与应对方式、造口适应、生活质量的相关性研究. 合肥: 安徽医科大学, 硕士学位论文, 2016.
- 24 沈晓红, 姜乾金. 医学应对方式问卷中文版701例测试报告. *中国行为医学科学*, 2000, 9(1): 18-20.
- 25 徐晖, 李栓荣, 李峥. 精神疾病患者歧视感知状况及应对方式的研究. *中国全科医学*, 2012, 15(28): 3281-3283.
- 26 李江婵, 姚素华, 谢秀东, 等. 认知行为治疗对抑郁症患者病耻感和应对方式的影响研究. *中国全科医学*, 2015, 18(4): 463-465.
- 27 Cataldo JK, Jahan TM, Voranan L, Pongquan. Lung cancer stigma, depression, and quality of life among ever and never smokers. *European Journal of Oncology Nursing*, 2012, 16(3): 264-269.
- 28 Wan X, Wang C, Xu D, *et al.* Disease stigma and its mediating effect on the relationship between symptom severity and quality of life among Community-dwelling women with stress urinary incontinence: a study from a Chinese city. *J Clin Nurs*, 2014, 23(15-16): 2170-2179.
- 29 Cinculova A, Prasko J, Kamaradova D, *et al.* Adherence, self-stigma and discontinuation of pharmacotherapy in patients with anxiety disorders cross-sectional study. *Neuro endocrinology letters*, 2017, 38(6): 429-426.
- 30 朱丽. 恢复期精神分裂症患者病耻感与服药依从性的相关性. *皖南医学院学报*, 2014, 33(5): 455-458.
- 31 张红彩. 精神分裂症患者的病耻感与服药依从性关系的研究. 北京: 中国协和医科大学, 硕士学位论文, 2010.
- 32 Lee S, Chiu MY, Tsang A, *et al.* Stigmatizing experience and structural discrimination associated with the treatment of schizophrenia in Hong Kong. *Social Science & Medicine*, 2006, 62(7): 1685-1696.
- 33 李婷. 慢性乙型肝炎病毒感染者病耻感现状与社会支持及自尊的相关研究. 长春: 吉林大学, 硕士学位论文, 2017.
- 34 李荣, 李广庆, 闫荣, 等. 宫颈癌患者病耻感现状及其相关影响因素分析. *现代临床护理*, 2016, 15(4): 1-5.
- 35 Reese JB, Finan PH, Haythornthwaite JA, *et al.* Gastrointestinal ostomies and sexual outcomes: a comparison of colorectal cancer patients by ostomy status. *Support Care Cancer*, 2014, 22(2): 461-468.
- 36 Danielsen Ak, Soerensen EE, Burcharth K, *et al.* Impact of a temporary stoma on patients' everyday lives: feelings of uncertainty while waiting for closure of the stoma. *Clin Nurse*, 2013, 22(9-10): 1343-1352.
- 37 Bifftu BB, Dachew BA, Tiruneh BT. Perceived stigma and associated factors among people with epilepsy at Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *Afr Health Sci*, 2015, 15(4): 1211-1219.
- 38 Elafros MA, Bowles RP, Atadzhanov M, *et al.* Reexamining epilepsy-associated stigma: validation of the Stigma Scale of Epilepsy in Zambia. *Qual Life Res*, 2015, 24(6): 1483-1489.
- 39 Gzirishvili N, Kasradze S, Lomidze G, *et al.* Knowledge, attitudes, and stigma towards epilepsy in different walks of life: a study in Georgia. *Epilepsy Behav*, 2013, 27(2): 315-318.
- 40 Aydemir N, Kaya B, Yildiz G, *et al.* Determinants of felt stigma in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, (58): 76-80.
- 41 张咪. 癫痫患者对癫痫知晓程度及精神共患病与生活质量的研究. 西安: 西安医学院, 硕士学位论文, 2020.
- 42 DB, Wright, RH, Busnello, LG, Buratto. Are valence and social avoidance associated with the memory. *Acta Psychol*, 2012, 141(1): 78-85.
- 43 Von C, Brener L, Horwitz R. Implicit and explicit internalized stigma Relationship with risky. *Addict Behav*, 2017, 76: 305.
- 44 齐玲, 王婧, 杨梅, 等. 自我隐瞒与健康关系研究现状及发展趋势. *中国社会医学杂志*, 2015, 32(1): 45-47.

新型冠状病毒感染伴发癫痫及其发病机制与脑电图改变



殷全喜

菏泽市第三人民医院 神经电生理室(菏泽 274031)

【摘要】 新型冠状病毒感染 (Corona virus disease 2019, COVID-19) 是一种由冠状病毒 (SARS-CoV-2) 导致的新颖传染性疾病。关于 COVID-19 与癫痫之间的关系, 有研究认为癫痫发作和 COVID-19 无明显关系; 但也有不少学者认为, 癫痫发作是 COVID-19 的继发症状, 甚至是早期症状。COVID-19 患者中癫痫发作发生率为 0.08% ~ 1.9%。COVID-19 出现癫痫发作的直接发病机制是, SARS-CoV-2 能够直接进入并感染中枢神经系统, 引起脑膜炎和脑炎, 从而引起癫痫发作。间接发病机制包括: 中枢神经系统炎症 (细胞因子风暴)、血-脑屏障的破坏、凝血异常、脑卒中、线粒体功能异常、电解质紊乱。新发作和频发癫痫发作的患者可能导致预后更差, 死亡率更高。COVID-19 伴发癫痫患者中脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 改变的主要表现为: 基本节律不同程度的慢化、节律性慢活动、癫痫样放电 (包括周期性放电和散在性棘波、尖波等)。癫痫患者 EEG 的异常部位主要分布在额叶, 然而, 异常 EEG 表现并无特异性。

【关键词】 新型冠状病毒感染; 癫痫; 脑电图; 癫痫样放电; 发病机制

新型冠状病毒感染 (Corona virus disease 2019, COVID-19) 是一种由冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引起的新颖传染性疾病。COVID-19 不仅发现于呼吸道, 还发现于包括大脑在内的多个器官的细胞之中^[1]。COVID-19 感染导致了一些神经系统症状, 危重病人常发展为多因素引起的脑病^[2]。COVID-19 与任何严重的病毒感染一样, 都有传播到中枢神经系统的风险^[3]。既往患有神经系统疾病并感染 COVID-19 的患者, 可出现中枢神经系统损害或神经系统症状的恶化^[4], 并出现严重的 COVID-19^[5]。患 COVID-19 前无明显中枢神经系统症状的患者, 会出现中枢神经系统损害^[6-8]。研究表明, 在急性冠状病毒感染中少突胶质细胞可在中枢神经系统中诱导长期的炎症反应^[9]。COVID-19 包括共病疾病, 如缺血缺氧性脑病、低氧血症、呼吸衰竭、代谢或电解质异常、潜在的炎症和感染性疾病、新的急性神经损伤等, 其中任何一种都可能增加癫痫发作及脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 癫痫样放电的风险^[10]。COVID-19 引起的急性症状性癫痫发作与其他病毒性疾病相比并不特别常见, 但是发作频繁的癫痫与死亡率风险有明显的相关性^[11]。定量 EEG 可能有助于诊断和预测 COVID-19 危重病患

者的预后^[5]。

1 癫痫在 COVID-19 的发生率

癫痫是一种以发作性、短暂性、重复性、刻板性为特征的疾病, 是较常见的慢性神经系统疾病之一, 许多疾病都可以诱发。一些研究调查报道了共计 21 718 例 COVID-19 患者, 其中出现癫痫发作 218 例, 癫痫发生率为 1.0% (0.08% ~ 1.9%)^[12-17]。低于 SARS (2.7%) 和中东呼吸系统综合征 (8.6%) 的癫痫发生率, 这表明 COVID-19 引起的急性症状性癫痫发作与其他病毒性疾病相比并不十分常见^[11]。Ji 等^[17] 纳入 7 341 例 COVID-19 患者, 在 954 例重症患者中癫痫患者 35 例 (3.7%), 6 387 例非重症患者中癫痫患者 96 例 (1.5%), 两者间有显著的统计学差异 ($P < 0.001$), 表明重症 COVID-19 患者更易出现癫痫发作。

2 癫痫和 COVID-19 的临床关系

2.1 癫痫发作和 COVID-19 无明显关系

Lu 等^[18] 研究的 304 例 COVID-19 患者中 108 例病情严重, 均无癫痫病史, 均未观察到急性症状性癫痫发作和癫痫持续状态, 2 例在住院期间因急性应激反应和低钙血症而出现类似癫痫发作的症状。病毒和既往癫痫发作的潜在危险因素似乎不会增加 COVID-19 急性症状性癫痫的发作。



遗憾的是未记录常规或长时间 EEG。Granata 等^[19]认为 COVID-19 对癫痫无显著影响。在 COVID-19 爆发期间,未感染 COVID-19 的癫痫患者的压力增加,心理负担过重及其他因素,导致癫痫发作频率增加。几乎没有任何证据表明癫痫患者易感染 COVID-19,在 COVID-19 中,癫痫复发主要是因为患者不按规定服用抗癫痫发作药物^[13]。国内学者报道,我国的癫痫发作频率增加 8.3%~9.0%^[20-21],而国外增加的比例则为 18.0%~29.5%^[22-23],显著高于我国。造成这种差异的主要原因在于对待疫情方面,由于我国政府高度重视、措施得力,国内的百姓包括癫痫患者人群的心理压力较国外人群明显偏低。

2.2 癫痫发作是 COVID-19 的继发症状

研究显示,有癫痫发作的人群 COVID-19 的发病率高于无癫痫发作的人群。在 COVID-19 伴发癫痫发作的病例中,癫痫常常发作者与不常发作者相比,其死亡率更高^[13]。无癫痫病史的 COVID-19 患者可能出现癫痫发作,其原因可能因缺氧、代谢紊乱、器官衰竭,甚至神经侵犯或脑损伤而出现癫痫发作^[14]。癫痫 EEG 异常很常见,EEG 的检查结果与临床表现有关联,在 COVID-19 治疗过程中出现脑损伤或代谢紊乱,已知会增加癫痫发作的风险^[18, 24-25]。COVID-19 患者可能出现新癫痫发作,并可能以多种形式发生(如局灶性运动、强直阵挛、临床或亚临床急性症状性癫痫发作、癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态(Nonconvulsive status epilepticus, NCSE)和自身免疫性脑炎与新发难治性癫痫持续状态^[5, 7]。Lin 等^[24]报道的 197 例 COVID-19 患者中有 96 例(48.7%)EEG 出现癫痫样放电,包括 NCSE。197 例患者中的 19 例出现临床癫痫发作(9.6%)。

2.3 癫痫发作是 COVID-19 的早期症状

有研究分析报道了共计 240 例 COVID-19 患者,其中有 48 例癫痫是首发症状^[16, 25-27]。还有部分个案报道了 11 例首发症状为癫痫发作的 COVID-19 患者。这些患者共同特征是,因癫痫发作至医院就诊,癫痫发作形式常见部分性发作、癫痫持续状态,EEG 显示与临床相对应的癫痫样放电^[15, 28-30]。上述报道的共计 59 例患者中,53 例(89.8%)无癫痫病史,28 例(47.5%)出现癫痫持续状态,就诊时无任何症状支持诊断为 COVID-19。患者多在 3~7 天 SARS-CoV-2PCR 检测呈阳性,其中有 6 例脑脊液中检出。癫痫发作可能是 COVID-19 疾病的一种中枢神经系统表现,急性症状性癫痫发作可能是病毒所致的神经变性缺陷的结果,也可能是

COVID-19 本身严重程度的标志,因为中枢神经系统症状主要发现于 COVID-19 严重疾病患者^[28, 31-37]。无癫痫史的患者却出现过临床或 EEG 癫痫发作,大脑影像学支持病毒感染可能直接导致癫痫发作^[25]。

3 COVID-19 癫痫患者的 EEG 表现

综合一些学者研究观察的共计 816 例 COVID-19 伴发癫痫患者的 EEG 改变(表 1)主要表现为:①基本节律不同程度的慢化(86.1%);②癫痫样放电(24.9%);③节律性慢活动(23.0%);④全面性或部分性癫痫发作、NCSE 及其他部位的电发作(7.1%)^[38-42]。COVID-19 阳性患者的 EEG 有不同形式的癫痫样异常放电^[28]。COVID-19 癫痫患者 EEG 的异常部位主要分布在额叶,包括周期性放电和散在性棘波、尖波等^[12, 25-26, 34, 38, 42-43],1/2 的癫痫持续状态和局灶性减慢起源于额叶^[34]。虽然在 COVID-19 中可能会出现癫痫发作和癫痫持续状态,COVID-19 危重患者临床和 EEG 之间的相关性无统计学意义^[12]。EEG 异常的程度与 COVID-19 的诊断、监测时间、已存在的癫痫等神经系统疾病与疾病的严重程度相关。影响额叶的 EEG 异常似乎在 COVID-19 脑病中很常见,已被认为是一种潜在的生物标志物^[34]。COVID-19 伴发癫痫患者的 EEG 异常率高达 90.0% 以上,然而,异常 EEG 表现是非特异性的^[3, 12, 36, 38, 42]。使用逻辑回归分析评估 EEG 检查结果与功能结果(疾病的严重程度)之间的相关性,结果显示两者之间无显著相关性^[12]。EEG 是检测 COVID-19 神经系统表现的患者,尤其是脑病、癫痫发作和癫痫持续状态的重要工具^[34]。

4 癫痫在 COVID-19 的发病机制

4.1 直接机制

部分 COVID-19 的脑炎患者的脑脊液 SARS-CoV-2 呈阳性,或患有多种非增强的脱髓鞘病变。表明 SARS-CoV-2 能够直接进入并感染中枢神经系统,引起脑膜炎和脑炎,从而引起癫痫发作^[32]。在患者人群中的癫痫发作可能是病毒性神经入侵的结果,详细的临床、神经学、影像学和电生理学研究以及从脑脊液中分离 SARS-CoV-2 病毒,可能为进一步阐明该病毒在导致这些患者癫痫发作中所起的作用提供证据^[14]。

SARS-CoV2 经鼻感染后,通过嗅球进入中枢神经系统,引起炎症和脱髓鞘病变。一旦感染确定,病毒可以在 7 天内到达全脑和脑脊液。SARS-CoV2 引起的 COVID-19,与之相关的脑(膜)炎伴有癫痫

表 1 COVID-19 癫痫患者脑电图改变

	病例数	年龄	性别		背景EEG						非周期性慢活动			
			男	女	正常	基本节律慢化	局灶慢化	广泛性Alpha	后头部Alpha缺如	广泛性低电压	局灶	多灶	广泛性	
Danoun ^[12]	110	63	70	40	5	91	30							
Lin ^[24]	197	65	118	79	11	167								
Pellinen ^[25]	111	64	79	32	5	106	27				12	6	5	
Louis ^[28]	22	66.5	14	8		9								
Aristea ^[33]	22	63.2	5	14	8		22					5		
Lambrecq ^[36]	78	61	57	21	9	63					35			
Ayub ^[38]	37	66	27	10		37		6	34		3		31	
Skorin ^[40]	62	59.7	34	28	9	62				3	13	3		
Roberto ^[42]	177	68.8	125	52	6	113	14		18					
合计	816		538	278	45	670	71	6	52	11	63	14	36	
%	100.0		65.9	34.1	5.5	82.1	8.7	0.7	6.4	1.3	7.7	1.7	4.4	

	节律性慢活动			癫痫样放电							EEG电发作		临床发作
	单侧节律性δ活动	广泛性节律性δ活动	三相波	单侧周期性放电	广泛性周期性放电	双边独立的周期性放电	局灶性放电	广泛性放电	爆发性抑制	其他癫痫异常放电	不同脑区电发作	NCSE	局灶或全面性发作
Danoun ^[12]	1	20	23	32	10	1	7	4			3	4	10
Lin ^[24]	11	36					12	4		3	19	11	
Pellinen ^[25]	4	7		2	11					35	5	2	8
Louis ^[28]			5				2	2			5		5
Aristea ^[33]				4			9		1				
Lambrecq ^[36]		23			6					4			
Ayub ^[38]		5	9						5			1	
Skorin ^[40]		34								14		2	
Roberto ^[42]	1	7	2	13	13	1			1	7		5	3
合计	17	132	39	51	40	2	30	10	7	63	32	25	26
%	2.1	16.2	4.8	6.3	4.9	0.2	3.7	1.2	0.9	7.7	3.9	3.1	3.2

发作，并在脑脊液中检测到 SARS-CoV2 RNA。脑脊液检测 SARS-CoV2 PCR 呈阳性的病例中，在临床过程中易发生癫痫持续状态^[29]。在 COVID-19 的患者中，通过血管紧张素转换酶 2 受体对神经细胞造成损伤，中枢神经系统可能是 SARS-CoV2 侵犯的潜在靶点，因为在胶质细胞和神经元表面检测到血管紧张素转换酶 2 受体^[44-45]。越来越多的证据表明，SARS-CoV2 及其家族的神经取向性是 SARS-CoV2 的一个共同特征，这种取向性得到了脑组织中血管紧张素转换酶 2 的支持。对大脑血管紧张素转换酶 2 的局部抑制可导致敏感性的降低，这种受体的激活可能会导致大脑血流功能障碍，并使癫痫发作阈值敏感^[3, 7, 27, 46-47]。

4.2 间接机制

潜在的神经系统疾病可能会使它们更容易受到 COVID-19 的间接损害。① 中枢神经系统炎症（细胞因子风暴）与癫痫^[11, 29, 37, 44, 48-49]：有研究表明，急性呼吸窘迫综合征和器官衰竭是 COVID-19 感染细胞因子风暴的最终结果^[26-27]。发热、缺氧、代谢紊乱、器官衰竭，与先前存在的神经炎症的结合会对海马体和大脑皮层造成严重的损伤，从而导致神经元的癫痫活动，甚至出现 NCSE^[50]。② 血-脑屏障完整性损坏与癫痫^[26, 37, 49]：COVID-19 感染破坏了血-脑屏障的完整性，严重损害脑稳态，导致神经元凋亡。另一方面，血-脑屏障的破坏会导致血细胞和蛋白质的迁移，如白蛋白，从而破坏中枢神经系

统的渗透平衡,并导致癫痫发作^[12, 31]。血-脑屏障分解是周围细胞因子进入大脑的另一种途径。COVID-19 导致血-脑屏障破坏和癫痫发作的另一个原因是发烧和体温过高。③ 异常凝血、脑卒中与癫痫^[16, 32, 49]: 感染 COVID-19 的患者表现出一些凝血异常,其特征是凝血酶原时间延长、D-二聚体水平增加和弥漫性血管内凝血。缺血性脑病会对 γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutanoic acid, GABA) 能系统造成损伤,纹状体特别容易受到短暂的前脑缺血的影响,背侧纹状体具有严重的神经元坏死,与 GABA 合成的显著减少相关。GABA 受体的减少也可能导致神经网络的过度兴奋性和癫痫发作的。研究还表明,由脑缺血引起的缺氧可能在癫痫的发作中发挥重要作用,这取决于癫痫的持续时间。脑皮层血管血栓形成的形成、代谢物的聚集以及由病毒和炎症引起的脑水肿也可能影响神经细胞膜的稳定性,并可能出现中枢神经系统的症状并导致癫痫发作。④ 线粒体紊乱与癫痫^[49]: 在 COVID-19 感染期间,线粒体、氧化应激和炎症之间存在着相互作用。炎症性细胞因子增加了线粒体中活性氧的产生。线粒体功能障碍与癫痫之间存在着相互的、原因或后果的关系。在大多数类型的癫痫中,线粒体都有继发性损伤。线粒体功能障碍在癫痫的发展中起着重要的作用。⑤ 电解质失衡和癫痫^[29, 49]: 癫痫发作是电解质紊乱的最重要的临床症状,在低钠血症、低钙血症和低镁血症患者中更为常见。在这些个体中,癫痫发作的成功治疗始于准确地诊断潜在的电解质紊乱。早期发现和纠正这些疾病对控制癫痫发作和预防永久性脑损伤至关重要。若电解质紊乱持续存在,仅用抗癫痫发作药物不足以控制癫痫发作。

5 癫痫与 COVID-19 预后关系

在多变量分析中,癫痫电发作与 COVID-19 患者的总死亡率增加相关。癫痫发作是否是死亡率的危险因素尚不明确,仍仅是严重脑损伤的导致死亡的生物标志物。此外,在各项风险分析中,NCSE 在 EEG 电发作发生后 30 天内出院的可能性显著降低;值得注意的是,与 EEG 电发作相比,临床癫痫发作作为表现症状与死亡率的显著变化无关。即使在存在其他轻微疾病的情况下,也可能反映了皮质高兴奋性,而 EEG 电发作可能反映了 COVID-19 系统性疾病的严重性^[21]。EEG 背景活动有很好的反应性,则预后良好,而背景活动无反应性,或 EEG 呈现弥漫性低电压活动,均与不良预后相关^[31]。

无癫痫病史的新癫痫发作组的死亡率高于有癫痫病史的发作组和有癫痫病史但未出现癫痫发作的组。复发性癫痫患者比有癫痫病史但无癫痫发作的患者有更多潜在的神经系统疾病。新发作和复发性癫痫发作患者出现更严重的 COVID-19,可能导致预后更差,死亡率更高^[16, 20]。多项神经系统疾病,包括癫痫,可能是 COVID-19 的危险因素。发作频繁的癫痫是 COVID-19 发病率和死亡率的一个独立危险因素。在该项研究中,发作频繁的癫痫与死亡率风险有明显的相关性^[11]。定量 EEG 对刺激(声音刺激、拍手、触觉、胸骨摩擦、斜方肌压力和用拭子刺激鼻子等)的反应性、脑电功率增加和反应时间方差增加,与预后良好结果的高概率相关^[50]。定量 EEG 可能有助于诊断和预测 COVID-19 危重病患者的预后^[5]。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突

参考文献

- 1 Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: associations and important considerations. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 108: 107122.
- 2 Rodrigo-Armenteros P, Uterga-Valiente JM, Zabala-Del-Arco J, *et al.* Non-convulsive status epilepticus in a patient with COVID-19 infection. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(11): 2588-2590.
- 3 Besnard S, Nardin C, Lyon E, *et al.* Electroencephalographic abnormalities in SARS-CoV-2 patients. *Frontiers in Neurology*. 2020, 11: 582794.
- 4 Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: a systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2021, 200: 106349.
- 5 Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahsavandi M, *et al.* COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurological Sciences*, 2021, 42(2): 415-431.
- 6 Mao L, Jin HJ, Wang MD, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 2020, 77(6): 683-690.
- 7 Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*, 2020, 79: 49-52.
- 8 Ding H, Yin SY, Cheng YH, *et al.* Neurologic manifestations of nonhospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *MedComm*, 2020, 1(2): 1-4.
- 9 Pan RG, Zhang QR, Anthony SM, *et al.* Oligodendrocytes that survive acute coronavirus infection induce prolonged inflammatory responses in the CNS. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(27): 15902-15910.
- 10 Sugrue W, Yozawitz E, Mehler MF, *et al.* Response: epileptic discharges in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19 and the absence of evidence. *Epilepsia Open*, 2020, 5: 618-621.
- 11 Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: updated evidence and

- narrative review. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 116: 107785.
- 12 Danoun OA, Zillgitt A, Hill C, *et al.* Outcomes of seizures, status epilepticus, and EEG findings in critically ill patient with COVID-19. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 118: 107923.
 - 13 Cabezudo-García P, Lundahl N, Petersen C, *et al.* Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology*. 2020, 95 (10): e1417-e1425.
 - 14 Emami A, Fadakar N, Akbari A, *et al.* Seizure in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*, 2020, 41(11): 3057-3061.
 - 15 Anand P, Al-Faraj A, Sader E, *et al.* Seizure as the presenting symptom of COVID-19: a retrospective case series. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107335.
 - 16 Sun MX, Ruan XY, Li YY, *et al.* Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: a retrospective study in Wuhan. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 103: 647-653.
 - 17 Ji WJ, Huh KG, Kang MS, *et al.* Effect of underlying comorbidities on the infection and severity of covid-19 in Korea: a nationwide case-control study. *Journal of Korean Medical Science*, 2020, 35(25): e237.
 - 18 Lu L, Xiong WX, Liu D, *et al.* New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 2020, 61(6): e49-e53.
 - 19 Granata T, Bisulli F, Arzimanoglou A, *et al.* Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy? *Epileptic Disord*, 2020, 22 (4): 439-442.
 - 20 Zeng C, Meng HM, Zhu YL, *et al.* Correlation of seizure increase and COVID-19 outbreak in adult patients with epilepsy: findings and suggestions from a nationwide multi-centre survey in China. *Seizure*, 2021, 88: 102-108.
 - 21 Huang SS, Wu CM, Jia YC. *et al.* COVID-19 outbreak: the impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2020, 61(9): 1884-1893.
 - 22 Assenza G, Lanzone J, Brigo F, *et al.* Epilepsy care in the time of COVID-19 pandemic in Italy: risk factors for seizure worsening. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 737.
 - 23 Alkhotani A, Siddiqui MI, Almunashri F, *et al.* The effect of COVID-19 pandemic on seizure control and self-reported stress on patient with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107323.
 - 24 Lin L, Al-Faraj A, Ayub N, *et al.* Electroencephalographic abnormalities are common in COVID-19 and are associated with outcomes. *American Neurological Association*, 2021, 89(5): 872-882.
 - 25 Pellinen J, Carroll E, Friedman D, *et al.* Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2097-2105.
 - 26 Hepburn M, Mullaguri N, George P, *et al.* Acute symptomatic seizures in Critically Ill patients with COVID-19: is there an association? *Neurocritical Care*, 2021, 34(1): 139-143.
 - 27 Vollnoa C, Rollob E, Romozzi M, *et al.* Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure*, 2020, 78: 109-112.
 - 28 Louis S, Dhawan A, Newey C, *et al.* Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(11): 2651-2656.
 - 29 Carroll E, Melmed KR, Frontera J, *et al.* Cerebrospinal fluid findings in patients with seizure in the setting of COVID-19: a review of the literature. *Seizure*, 2021, 89: 99-106.
 - 30 Saeed A, Shorafa E. Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy: case report and review of the literature. *IDCases*, 2020, 22: e00942.
 - 31 Niguet JP, Tortuyaux R, Garcia B, *et al.* Neurophysiological findings and their prognostic value in critical COVID-19 patients: an observational study. *Clinical Neurophysiology*, 2021, 132(5): 1009-1017.
 - 32 Narula N, Joseph R, Katyal N, *et al.* Seizure and COVID-19: association and review of potential mechanism. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 2020, 38: 49-53.
 - 33 Aristeo SG, Ferastraoaru V, Daniel JC, *et al.* EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: a small case series preliminary report. *Epilepsia Open*, 2020, 5: 314-324.
 - 34 Antony AR, Haneef Zulfi. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure*, 2020, 83: 234-241.
 - 35 Haddad S, Tayyar R, Risch L, *et al.* Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient. *IDCases*, 2020, 21: e00814.
 - 36 Lambrecq V, Hanin A, Pharm D, *et al.* Association of clinical, biological, and brain magnetic resonance imaging findings with electroencephalographic findings for patients with COVID-19. *JAMA Network Open*, 2021, 4(3): e211489.
 - 37 Sohal S, Mansur M. COVID-19 presenting with seizures. *IDCases*, 2020, 20: e00782.
 - 38 Ayub N, Cohen J, Jing J, *et al.* Clinical electroencephalography findings and considerations in hospitalized patients with coronavirus SARS-CoV-2. *Neurohospitalist*, 2021, 11(3): 204-213.
 - 39 Chen WD, Toprani S, Werbaneth K, *et al.* Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: a case series. *Seizure*, 2020, 81: 198-200.
 - 40 Skorin I, Carrillo R, Carmen P, *et al.* EEG findings and clinical prognostic factors associated with mortality in a prospective cohort of inpatients with COVID-19. *Seizure*, 2020, 83: 1-4.
 - 41 Scullen T, Keen J, Mathkour M, *et al.* Coronavirus 2019 (COVID-19) associated encephalopathies and cerebrovascular disease: the new orleans experience. *World Neurosurgery*, 2020, 141: e437-e446.
 - 42 Roberto KT, Adrian IE, Marc LL, *et al.* Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: a systematic review. *Seizure*, 2020, 82: 17-22.
 - 43 Vellieux G, Sonnevile R, Vledouts S, *et al.* COVID-19-associated neurological manifestations: an emerging electroencephalographic literature. *Frontiers in Physiology*, 2021, 11: 622466.
 - 44 Kubota T, Gajera PK, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 115: 107682.
 - 45 Zeynep BG, Atakli HD. Effect of the COVID-19 pandemic on drug compliance and stigmatization in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 114: 107610.
 - 46 Gelisse P, Rossetti AO, Genton P, *et al.* How to carry out and interpret EEG recordings in COVID-19 patients in ICU? *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(8): 2023-2031.
 - 47 Balloy G, Leclair-Visonneau L, Yann PP, *et al.* Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(8): 2059-2061.
 - 48 Vohora D, Jain S, Tripathi Manjari, *et al.* COVID-19 and seizures:

is there a link? *Epilepsia*, 2020, 61(8): 1840–1853.

- 49 Nikbakht F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E, *et al.* How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2020, 46: 102535.
- 50 Pati S, Toth E, Chaitanya G. Quantitative EEG markers to prognosticate critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(8): 1824-1826.

Lennox-Gastaut 综合征的肾上腺皮质激素治疗进展



刘余财, 钟建民

江西省儿童医院 神经内科(南昌 330006)

【摘要】 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是难治性癫痫之一, 预后差, 几乎所有的患儿都有发育停止或倒退, 甚至生活无法自理, 严重影响生活质量。当抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 无效时, 可选用非药物治疗, 如迷走神经刺激术、病灶切除术、生酮饮食等, 但大多数 LGS 病例仍无法控制发作。肾上腺皮质激素在 LGS 的治疗作用并未得到应有的重视。已有临床研究显示激素治疗的疗效优于常规 ASMs 治疗, 但也存在复发率高, 在药物选择、最佳剂量和疗程等方面均未达成共识。本文重点综述激素治疗 LGS 的进展。

【关键词】 Lennox-Gastaut 综合征; 肾上腺皮质激素; 皮质类固醇激素

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种严重的电-临床综合征, 具有典型三联征: 多种发作类型、脑电图清醒发作间期 < 2.5 Hz 慢棘慢波和睡眠期阵发广泛性 10 ~ 20 Hz 快波及存在认知和行为停止或倒退^[1]。尽管有多种治疗方法相继应用于临床, 但 LGS 的预后仍差, 随着 LGS 免疫炎症机制发现, 免疫治疗成为研究热点, 本文主要围绕肾上腺皮质激素治疗 LGS 展开, 为临床诊疗提供依据。

1 概述

LGS 在所有癫痫患者中的患病率在 1% ~ 2%, 在儿童癫痫患者中的患病率在 4% ~ 10%^[2], 在智力障碍的儿童中占 7%, 癫痫发作通常起始于 1 ~ 8 岁之间, 起病高峰年龄 3 ~ 5 岁, 男女比例约为 5 : 1^[3]。

在 LGS 患者中 10% ~ 25% 的有 West 综合征 (West syndrome, WS) 病史^[3], 而 15% ~ 54% 的 WS 将转为 LGS^[4]。65% ~ 75% 的 LGS 患儿可有明确病因, 包括缺氧缺血性脑病、脑膜炎、脑炎、结节性硬化症、大脑发育畸形、肿瘤或特发性颅内压增高等^[5]。有研究表明在已明确病因的病例中围产期并发症占 25% (包括缺氧缺血性损伤、败血症、低出生体重和高胆红素血症), 中枢神经系统感染占 3.7%, 严重头部外伤病史不到 1%, 而代谢性性疾病则更为罕见^[5]。此外, 约 25% 的 LGS 可能存在遗传

因素, 如拷贝数变异, *SCN2A*、*KCNT1*、*GABRA1*、*CACNA1A* 等离子通道相关基因, *CHD2*、*IRF2BPL*、*FOXG1* 等转录调控基因, *STXBP1*、*IQSEC2*、*DNMI*、*SHANK3* 等突触传递相关基因, *SLC6A1* 等转运体相关基因等^[6]。

尽管 LGS 的治疗方法越来越多, 但其预后仍然不乐观, 诊断时已有认知发育落后者占 20% ~ 60%, 起病 5 年时的发育落后达 75% ~ 99%^[2], 几乎所有患儿都有认知和行为问题, 80% ~ 90% 的患儿持续癫痫发作直至成年^[7]。LGS 患者的病死率至少在 5% 以上, 通常与意外或癫痫状态有关^[7]。也有研究表明, 在确诊 20 年后, 约 25% 的 LGS 病例死亡。亚特兰大流行病学研究所对 10 岁患儿的随访研究发现, 经年龄、性别和种族调整后的死亡率几乎是普通人群的 14 倍^[8]。因此, 寻找新的有效治疗方案已经迫在眉睫, 与 LGS 同样存在炎症免疫发病机制的 WS, 激素治疗已取得很好的疗效并成为首选治疗, LGS 短程激素治疗发作控制率为 51.1% ~ 70%^[9-13], 优于大多数其他治疗方法, 但其在 LGS 治疗中的作用并未得到应有的重视, 所开展的临床研究也不够充分, 现就肾上腺皮质激素在 LGS 中的综述如下。

2 LGS 与免疫炎症发病机制

LGS 的发病机制至今尚未阐明, 但越来越多的证据显示可能与免疫炎症机制相关。1975 年, Smeraldi 等^[14]报道 LGS 患者的 HLA-A7 抗原频率较父母和兄弟姐妹显著增加, 呈现明显的家系共分



离现象, 因该基因也常见于与免疫相关的枯草热 (ragweed hay fever) 和乳糜泻 (coeliac disease) 病例, 提示 LGS 可能存在免疫遗传异常。而 van Engelen 等^[15-16] 通过与 1 661 名高加索人的正常对照组的 HLA 分型进行比较, 发现在 LGS 组中 HLA-DR5 抗原的频率显著增加而 HLA-DR4 则明显减少, 并进一步研究了 12 例隐源性 LGS 患者外周血免疫抗体, 发现 LGS 患者 IgG 显著高于正常人群, 且与抗原结合的体液免疫反应功能受损, 提示可能存在体液免疫失衡和自身免疫基础。Mota 等^[17] 对 LGS 患者研究发现存在高水平的抗脑抗体和白细胞移动抑制试验阳性, 提示 LGS 患者同时存在体液免疫和细胞免疫异常。Haraldsson 等^[18] 发现癫痫患儿血清 IgG、IgM 平均浓度比对照组高, 而血清总免疫球蛋白、IgG 和 IgM 的 κ/λ 比值比对照组降低, 但这种抗原抗体增加是 LGS 的致病机制还是外来物质刺激大脑导致的抗原释放尚不清楚。同时有研究应用静脉丙种球蛋白治疗 LGS 患者, 癫痫发作明显减少, 有效率为 43.2% ~ 77.8%, 丙种球蛋白的免疫调节治疗有效也进一步印证了免疫失衡是 LGS 的发病机制之一^[19]。免疫系统失衡可改变神经功能; 同样神经系统疾病也可改变免疫功能, 即癫痫所致中枢神经系统损伤有可能使其抗原暴露并触发免疫反应; 免疫系统和神经系统的紊乱可能存在共同的潜在神经生物学基础。HLA-A7、HLA-DR5、IgG、IgM 的异常升高以及 IgG 和 IgM 的 κ/λ 比值降低可能与 LGS 免疫失衡相关^[20]。

同时 LGS 与其他癫痫性脑病 (Epileptic encephalopathy, EE) 可能存在共同的炎症发病机制。LGS 的神经炎症由多种炎症介质介导的, 可以是癫痫的病因或诱因, 也可以是癫痫发作所激发炎症介质的释放。炎症介质包括细胞因子、趋化因子以及脂质介质, 通过影响谷氨酸的释放和再摄取机制, 刺激细胞外谷氨酸的增加, 增强离子型谷氨酸受体的功能, 以及增加氧化应激介质的产生等导致癫痫或者增加癫痫易感性^[21]。陈辉等^[22] 通过检测泼尼松治疗 WS 前后免疫功能, 结果显示血清 IL-2R、IL-8、TNF- α 水平, 以及 CD4+ 比例、CD4+/CD8+ 比值均较治疗前明显下降, CD8+ 比例较治疗前升高, 提示泼尼松能通过调节免疫细胞及其细胞因子从而达到治疗癫痫的目的。因此, 糖皮质激素治疗 LGS, 也可能与免疫紊乱的调节、炎症反应的抑制有关。

3 肾上腺皮质激素在 LGS 中应用机制

目前肾上腺皮质激素治疗 LGS 的机制仍然存

在争议, 主要有以下几种假说: ① Kendall 等^[23] 通过给予切除双侧肾上腺大鼠促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 发现外源性的 ACTH 增加可以增加 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的结合和增加 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的摄取从而抑制癫痫发生; ② Vreugdenhil 等^[24] 在大鼠海马中发现 200 多个类固醇反应基因, 涉及轴突发生、细胞粘附和信号转导等, 皮质类固醇对发育中的成神经细胞生长、髓鞘形成和新陈代谢有多种调节作用, 如 Huttenlocher 等^[25] 通过幼鼠实验发现在发育晚期皮质类固醇激素可以增加 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, Molteni 等^[26] 证明皮质类固醇可上调大鼠不同脑区以及培养的星形胶质细胞中成纤维细胞生长因子-2 的表达, 以此促进大脑发育等; 而 LGS 作为年龄依赖性 EE, 恢复其脑的结构和网络发育异常则有可能减少或控制癫痫的发作; ③ ACTH 还具有直接抗惊厥的作用, 并能通过下调促肾上腺皮质激素释放激素水平抗惊厥^[27]; ④ Vidal 等^[28] 通过动物实验提示海马区是糖皮质激素的主要靶区, 能够使海马区锥体细胞超极化而降低兴奋性, Joels 等^[29] 进一步研究发现糖皮质激素进入中枢神经系统后, 对静息状态下的神经元电活动无影响, 但对于去极化和超极化的神经元, 糖皮质激素受体的短暂激活, 则可导致钙的内流, 有助于缓慢地逆转暂时提高的电活动而降低神经元的兴奋性, 此外保持稳定的电活动, 还有可能改变海马的网络功能, 从而有助于应激行为适应, 进一步减少癫痫发生。同时糖皮质激素还可通过纠正缺乏或功能失调的酶、改变细胞内-细胞外电解质比率、纠正细胞内低糖、减少脑含水量以及调节细胞内腺苷和神经类固醇的产生减少癫痫发作^[30]。

4 肾上腺皮质激素在 LGS 的临床应用

LGS 是一种难治性癫痫, 最重要的是抗发作治疗。LGS 药物治疗以抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 为主, 目前认为丙戊酸作为一线药物, 拉莫三嗪、托吡酯、芦非酰胺、氯巴占、大麻二酚等可作为添加治疗药物^[2], 药物治疗的无发作率为 2% ~ 30%, 有效率为 33% ~ 87.5%^[31]; 其他治疗方式还包括生酮饮食^[32]、迷走神经刺激术^[33]、胼胝体切开术以及致痫灶切除手术等^[34], 有效率可达 60% ~ 91%, 无发作率为 9% ~ 59%^[2]。尽管多种治疗方式应用于 LGS, 其预后仍然不佳。近年来, 随着 LGS 的免疫炎症机制被发现, 免疫治疗开始成为研

究热点,已有 ACTH、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙等应用于治疗 LGS 的报道^[10-13],疗程长短不一,短则 2 个月,最长为 6 个月,大部分疗程为 3 个月,有效率在 50%~93.3%,无发作率为 51.1%~70%,优于大多数 ASMs 治疗效果。但超过 90% LGS 患者使用后出现感染、体重增加、低血钾、高血压、库欣综合征、行为异常等。因此肾上腺皮质激素仅被推荐作为 LGS 急性或亚急性期恶化的四线治疗^[35]。

4.1 促肾上腺皮质激素

ACTH 治疗 LGS 要早于 WS,1950 年 Klein 和 Livingston^[36]就报道了 ACTH 治疗 6 例癫痫患儿,其中包括一例有频繁轻微的精神运动发作和脑电图的微小变异,在 ACTH 治疗期间临床发作停止。此后,Yamatogi 等^[9]应用 ACTH,每日剂量婴儿为 10 IU 或 0.25 mg,较大儿童为 30 IU 或 0.75 mg,每天早晨肌肉注射,持续时间为 10~57 天,治疗 45 例 LGS 患儿,随访 7 个月~18 年 4 个月,最终 93.3% (42/45) LGS 患儿达到发作频率减少>50%,其中无发作者占 51.1% (23/45),且 21.74% (5/23) 患儿在治疗后 1~14 年内无复发,但大部分病例在停药 6 月内复发,复发率约 78.2% (18/23)。Yamatogi 等^[9]分析还发现治疗年龄<4 岁、发病时间与治疗时间<1 年、无获得性病因、智力较好、WS 转变而来的 LGS 患儿对于 ACTH 反应好,而睡眠期强直发作治疗效果不佳,并建议疗程尽可能延长至脑电图弥漫性放电完全消失,存在严重副作用时可改间歇使用或停用类固醇激素。1992 年,Charuvanij 等^[37]同样使用 ACTH,剂量为 (47.7±16.7) IU/d,肌肉注射,疗程 5 周,治疗 21 例难治性癫痫患儿,包括 18 例 LGS,22.22% (4/18) LGS 患儿最终达到无发作状态,4.76% (1/21) 发作频率减少>50%,且起病前及 ACTH 治疗前发育正常,无神经功能缺损的患儿具有更好的疗效,但 40% (2/5) 患儿复发,且 87% 患儿出现体重增加,低血钾、高血压和感染发生率分别为 42.9%、33.3% 和 19.1%,2 例患儿因高血压减量,1 例因感染患脓毒血症而停药。研究还发现大剂量 ACTH 较小剂量更易出现不良反应^[37]。Haberlandt 等^[38]将 ACTH 先增后减方案应用于 14 例难治性癫痫患儿,包含 3 例 LGS,肌肉注射 ACTH 15~20 IU/d 1~2 周,后每 2 周增加 20 IU/d,最高剂量可达 120 IU/d;当发作频率减少>50% 后则每 2 周减少 20 IU/d,总疗程为 8~16 周。66.67% (2/3) LGS 患儿发作频率减少>50%,高血压发生率高达 71.4%,其次是心肌肥厚、电解

质紊乱、肝功能异常,分别为 57.1%、57.1% 及 35.7%。通过与试验组地塞米松冲击治疗对比,Haberlandt 等^[38]发现 ACTH 更易导致不良反应,耐受性更差。

通过对比上述 ACTH 方案,Yamatogi 等^[9]治疗方案 10~30 IU,每日清晨肌肉注射,持续 10~57 天在疗效方面更优,但其未提及安全性,Charuvanij 等^[37]及 Haberlandt 等^[38]研究均提示大剂量 ACTH 不良反应发生率会高于小剂量 ACTH,故 ACTH 在应用 LGS 可以考虑小剂量短期应用,且对于智力障碍程度轻、隐源性 LGS 具有更好的疗效。

4.2 泼尼松

Sinclair 等^[12]在常规 ASMs 治疗的基础上加用泼尼松治疗 28 例难治性癫痫,包括 10 例 LGS 患者,给予泼尼松 1 mg/(kg·d) 维持 6 周,再逐渐减量,疗程 12 周,最终无发作率高达 70% (7/10),有效率为 80% (8/10),30% (3/10) LGS 患者出现不良反应,表现为易激惹、体重增加,但未随访复发例数。泼尼松治疗是一种安全有效的癫痫添加治疗方法,且患有不典型失神发作的患儿或早期 LGS 的儿童效果更好。

4.3 泼尼松龙

You 等^[13]对隐源性 EE 患者,其中包括 32 例 LGS,给予添加泼尼松龙治疗,在 ASMs 基础上加用泼尼松龙 2 mg/(kg·d),维持 6 周,后 2 周逐渐减量,与 Sinclair 等^[12]不同的是采取更大剂量的泼尼松龙,无发作率达 63% (20/32),癫痫发作减少>50% 为 81% (26/32),所有 LGS 患者均出现库欣体征,有 2 例患者分别因消化道出血、脓毒血症停止泼尼松龙治疗。随访过程中,You 等^[13]发现在泼尼松龙减量过程中,无发作的 LGS 患者复发人数逐渐增多,在随访终点仅 20% (4/20) LGS 患者能保持无发作,复发率为 80% (16/20),超过 50% LGS 患者在泼尼松减量后 12 月内复发。Yang 等^[39]对 44 例 LGS 患者,在 ASMs 基础上口服泼尼松龙 60 mg/次,1 日 1 次,2 周后改为隔天 1 次 60 mg 的泼尼松龙,持续 12 周,后在 3 月内逐渐减量至停用。在使用泼尼松龙 14 周时,有效率为 68.2% (30/44),无发作率为 59.1% (26/44),随访至 1 年时,无发作 LGS 患者仍有 45.5% (20/44) 保持无发作,复发率仅为 23.01% (6/26);不良反应主要表现为库欣体征、易激惹,分别为 100%、63.8%,2 例患者出现脓毒血症,无 1 例患者出现胃肠道出血等严重不良反应。Yang 等^[39]通过对比 You 等^[13]研究,



发现,通过长期泼尼松龙治疗,在保证疗效的同时,复发率明显降低,而不良反应未增加,认为 Yang 等^[39]长期泼尼松龙方案更值得推荐。

4.4 甲基泼尼松龙

大剂量糖皮质激素冲击治疗已被用于 Landau-Kleffner 综合征、伴慢波睡眠中持续棘慢波的癫痫、WS 等 EE 中并已取得较好的疗效。Pera 等^[30]给予 11 例 EE 患者甲基强的松龙冲击治疗,包括 5 例 LGS, 15 ~ 30 mg/kg, 每日一次,连续冲击 3 天为 1 个疗程,共 4 个疗程。治疗结束时,20% (1/5) LGS 患者达到无发作,60% (3/5) 发作频率减少 >50%, 仅有 18.18% (2/11) 患者出现不良反应,分别为一过性高血糖、体重增加。黄铁栓等^[10]对 22 例 LGS 患者应用甲基泼尼松龙 15 ~ 30 mg/(kg·d), 每日一次,连用 3 天,间期口服泼尼松 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 维持治疗,若 1 次冲击治疗无效,1 周后重复治疗 1 次,泼尼松口服维持治疗 1 ~ 3 月逐渐减停。在 22 例 LGS 患者中,36.36% (8/22) 接受 1 次冲击治疗,63.64% (14/22) 接受 2 次冲击治疗,40.91% (9/22) 发作频率减少 >50%, 无发作控制病例,不良反应发生率为 18.18% (4/22), 主要为高血压、体重增加。在另一项甲基泼尼松龙冲击治疗 57 例难治性癫痫患者的研究中,包括 6 例 LGS, 甲泼尼松 20 mg/(kg·d), 每疗程用 3 天,停 4 天,连用 3 个疗程,疗程间隔期间给予泼尼松口服 2 mg/(kg·d), 出院后继续泼尼松序贯治疗,4 ~ 12 周减量,总疗程 4 ~ 6 月,疗程结束时,50% (3/6) LGS 患儿发作频率减少 >50%, 不良反应主要为库欣体征、食欲增加,无严重不良反应^[11]。故甲基泼尼松龙冲击治疗可用于正规应用 2 种及以上 ASMs 无效的患者,能够尽快减少发作,减轻癫痫放电对患儿认知及智力的损害,但对于后续疗效维持尚需要进一步探讨。

5 小结与展望

LGS 作为难治性癫痫之一,其预后极差,对于 LGS 患者,治疗目标是尽可能降低癫痫发作的频率和严重程度,以改善生活质量。随着 LGS 免疫炎症机制的发现,免疫治疗有可能为其另一种有效治疗选择方法,但无相关指南对肾上腺皮质激素的使用进行推荐。现有的临床研究证明 ACTH、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松短程治疗 LGS 是有效的,但主要问题是复发率高,延长激素治疗时间可能降低 LGS 复发率,但长期激素应用又可能增加不良反应,目前对于皮质激素治疗 LGS 的药物选择、最佳剂量、疗程尚未达成共识。因此,亟待进

一步优化激素治疗方案,从而达到提高疗效、降低不良反应,改善患儿的生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Chourasia N, Maheshwari A, Kalamangalam G. Cognitive and functional status in late-onset Lennox-Gastaut syndrome: variation on a classic phenotype. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 102: 106660.
- 2 季涛云,姜玉武,蒋莉,等. Lennox-Gastaut综合征诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 187-195.
- 3 Mastrangelo M. Lennox-gastaut syndrome: a state of the art review. *Neuropediatrics*, 2017, 48(3): 143-151.
- 4 Shandra O, Moshé SL, Galanopoulou AS. Inflammation in epileptic encephalopathies. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 2017, 108: 59-84.
- 5 Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*, 2018, 39(3): 403-414.
- 6 宫玉哲,王天成. Lennox-Gastaut综合征相关致病基因研究进展. *山东医药*, 2020, 60(20): 94-97.
- 7 Bourgeois BFD, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*, 2014, 55: 4-9.
- 8 Resnick T, Sheth RD. Early diagnosis and treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 2017, 32(11): 947-955.
- 9 Yamatogi Y, Ohtsuka Y, Ishida T, et al. Treatment of the Lennox syndrome with ACTH: a clinical and electroencephalographic study. *Brain & Development (Tokyo)*, 1979, 1(4): 267-76.
- 10 黄铁栓,朱金兰,胡雁,等. 甲基泼尼松龙冲击治疗Lennox-Gastaut综合征合并睡眠期癫痫性脑电持续状态. *中国当代儿科杂志*, 2005, (3): 231-232.
- 11 滕雪宝,袁宝强,雍曾花,等. 大剂量激素冲击治疗57例难治性癫痫的疗效观察. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(7): 1103-1106.
- 12 Sinclair DB. Prednisone therapy in pediatric epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2003, 28(3): 194-198.
- 13 You SJ, Jung DE, Kim HD, et al. Efficacy and prognosis of a short course of prednisolone therapy for pediatric epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2008, 12(4): 314-320.
- 14 Smeraldi E, Smeraldi RS, Cazzullo CL, et al. Immunogenetics of the Lennox-Gastaut Syndrome: Frequency of HLA antigens and haplotypes in patients and first-degree relatives. *Epilepsia*, 1975, 16(5): 699-703.
- 15 van Engelen BG, de Waal LP, Weemaes CM, et al. Serologic HLA typing in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy research*, 1994, 17(1): 43-47.
- 16 van Engelen BG, Weemaes CM, Renier WO, et al. A dysbalanced immune system in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. *Scand J Immunol*, 1995, 41(2): 209-213.
- 17 Mota NG, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli M T, et al. Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 1984, 42(2): 126-131.
- 18 Haraldsson A, van Engelen BG, Renier WO, et al. Light chain ratios and concentrations of serum immunoglobulins in children

- with epilepsy. *Epilepsy Research*, 1992, 13(3): 255-60.
- 19 Carvalho KS, Walleigh DJ, Legido A. Generalized epilepsies: immunologic and inflammatory mechanisms. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2014, 21(3): 214-220.
- 20 Papadopoulou-Alataki E, Garganis K, Dalpa E, *et al.* Intravenous immunoglobulin for the management of intractable epilepsy in a boy. *Hippokratia*, 2017, 21(1): 55-57.
- 21 Vezzani A. Brain inflammation and seizures: evolving concepts and new findings in the last 2 decades. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(suppl 6): 40-43.
- 22 陈辉, 钟建民, 易招师, 等. 泼尼松治疗婴儿痉挛症的免疫机制研究. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(10): 1044-1050.
- 23 Kendall DA, McEwen BS, Enna SJ. The influence of ACTH and corticosterone on [3H]GABA receptor binding in rat brain. *Brain Res*. 1982;236(2): 365-374.
- 24 Vreugdenhil E, de Kloet E R, Schaaf M, *et al.* Genetic dissection of corticosterone receptor function in the rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001, 11(6): 423-430.
- 25 Huttenlocher PR, Amemiya IM. Effects of adrenocortical steroids and of adrenocorticotrophic hormone on (Na⁺-K⁺)-ATPase in immature cerebral cortex. *Pediatr Res*, 1978, 12(2): 104-107.
- 26 Molteni R, Fumagalli F, Magnaghi V, *et al.* Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity. *Brain Res Brain Res Rev*, 2001, 37(1-3): 249-258.
- 27 Bagla S, Dombkowski AA. Neuroinflammatory nexus of pediatric epilepsy. *J Pediatr Epilepsy*, 2018, 7(2): 32-39.
- 28 Vidal C, Jordan W, Zieglansberger W. Corticosterone reduces the excitability of hippocampal pyramidal cells in vitro. *Brain Res*, 1986, 383(1-2): 54-59.
- 29 Joels M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol*, 2001, 13(8): 657-669.
- 30 Pera MC, Randazzo G, Masnada S, *et al.* Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol*, 2015, 30(3): 173-179.
- 31 Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for lennox-gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS Drugs*, 2021, 35(1): 61-83.
- 32 Na JH, Kim HD, Lee YM. Effective and safe diet therapies for Lennox-Gastaut syndrome with mitochondrial dysfunction. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286419897813.
- 33 Dibué M, Greco T, Spoor JKH, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(5): 497-508.
- 34 宫玉哲, 王天成. Lennox-Gastaut综合征治疗研究进展. *医学综述*, 2020, 26(9): 1802-1807.
- 35 Schmidt D, Bourgeois B. A risk-benefit assessment of therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Drug Saf*, 2000, 22(6): 467-477.
- 36 Klein RLS. The effect of adrenocorticotrophic hormone in epilepsy. *J Pediatr*, 1950, 37: 733-742.
- 37 Charuvanij A, Ouvrier RA, Procopis PG, *et al.* ACTH treatment in intractable seizures of childhood. *Brain Dev*, 1992, 14(2): 102-106.
- 38 Haberlandt E, Weger C, Sigl SB, *et al.* Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(1): 21-27.
- 39 Yang D, Na J, Kim S H, *et al.* Efficacy and prognosis of long-term, high-dose steroid therapy for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Research*, 2022, 179: 106847.

• 案例分析 •

神经外科机器人辅助立体定向脑电图定位手术治疗顽固性枕叶癫痫一例



王焕明, 胡飞, 熊玉波

武汉脑科医院·长航总医院神经外科(武汉 430010)

立体定向脑电图(Stereoencephalography, SEEG)是一种介入方法和分析方法,它主要探讨影像解剖学-电生理-临床症状学相互之间的关系,用于耐药性局灶性癫痫的定位。它是采用立体定向的方法,向脑内植入深部电极,利用深部电极对癫痫放电在三维空间内进行实时记录并提供客观依据,从时间和空间上对癫痫样放电进行评估,以明确癫痫放电的起源灶、传播形式及所涉及的皮层结构,从而精确定位致痫灶,为“解剖-电-临床关联分析”及精确外科切除致痫灶提供依据^[1]。武汉脑科医院神经外科于2021年12月对一例顽固性癫痫患者在神经外科机器人辅助下行SEEG定位致痫灶,随后开颅切除左枕叶致痫灶,取得了满意的效果,现报道如下。

病例介绍 患者 女,23岁,因“发作性愣神14年余”于2021年12月1日入院。患者于14年前开始出现愣神发作,表现为发作前眼前视野变为“淡黄色波纹状”,其后神志不清,并出现“喉部咕噜”声,然后出现动作停止,愣神,双眼无神,手中持物掉落,无倒地,持续约1~2s后,愣神恢复。其后患者“自行上厕所”或“自行回房间睡觉”,此时意识模糊,休息约1h后可完全恢复。患者诉感冒、发热或月经期时更易发作。发病早期癫痫发作频繁,曾到多家医院就诊,诊断为“癫痫”,予口服抗癫痫药物治疗,刚开始治疗有效,经过约半年左右后难以控制,多次调整药物治疗无效。入院前口服“丙戊酸钠缓释片0.5g 每日两次,拉莫三嗪100mg 每日两次,左乙拉西坦0.5g 每日两次,吡仑帕奈2mg 每日一次”,发作频率2~3次/月。患者既往左侧眼睑下垂,6岁时曾行手术治疗,母孕期有发热史,患者婴幼儿期及童年期有热性惊厥史,否认药物过敏史。

入院查体:神志清晰,精神不佳,对答可。双瞳孔等大等圆,D=3mm,光反射存在。左侧眼睑顺目较右侧少,鼓腮左侧漏气,示齿口角稍右偏。脑膜刺激征阴性。四肢可自主活动,肌力5级,肌张力正常。病理征阴性。视野缺损。入院后查头部计算机断层扫描(Computerized tomography, CT)及核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)提示:双侧枕叶软化灶。磁共振波谱(Magnetic resonance spectroscopy, MRS)检查提示:左侧海马代谢较右侧低(图1)。长程视频脑电图(Videoencephalography, VEEG)提示:发作间期右侧额极、额区、左侧额极、额区、颞区及额中线少量不同步中低波幅尖波散发出现,左枕区及后颞区可见部分低波幅尖波;视频脑电图监测发作期表现为愣神-咂嘴-右手摸索动作,持续约30s后出现咳嗽,意识逐步好转,但此时意识尚未完全恢复清楚,此后患者自行摘除网帽,事后不自知。发作期视频脑电图表现为刚开始在右枕(O2)、右后颞区(T6)出现低波幅快节律改变,波幅压低,其后双侧额颞区出现高波幅慢波节律(图2)。

2021年12月3日在全麻下行神经外科手术机器人辅助下行SEEG植入手术,共植入4根电极,分别为左侧海马、左枕舌叶、左枕楔叶和右侧枕叶,术后复查提示电极位置良好(图3、4、5)。植入电极后监测72h,监测过程中共监测到三次发作,致痫灶定位于左侧枕叶(图6)。遂再次于2021年12月6日在全麻下行右枕叶致痫灶切除术+脑深部电极拔除术,手术顺利,术后患者恢复良好,术后病理报告提示:脑软化灶伴急慢性炎性渗出。术后继续口服抗癫痫发作药物,随访半年复查头部CT及MRI提示:术后改变(图7)。未再有癫痫发作。

讨论 本例患者发作前有视觉先兆,致痫灶可能在枕叶,但是发作表现为愣神(知觉障碍)-咂嘴、右手摸索(自动症)-咳嗽(自主神经发作)-发作

DOI: 10.7507/2096-0247.202206004

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研基金项目(WJ2019M036)

通信作者:王焕明, Email: 1808381741@qq.com



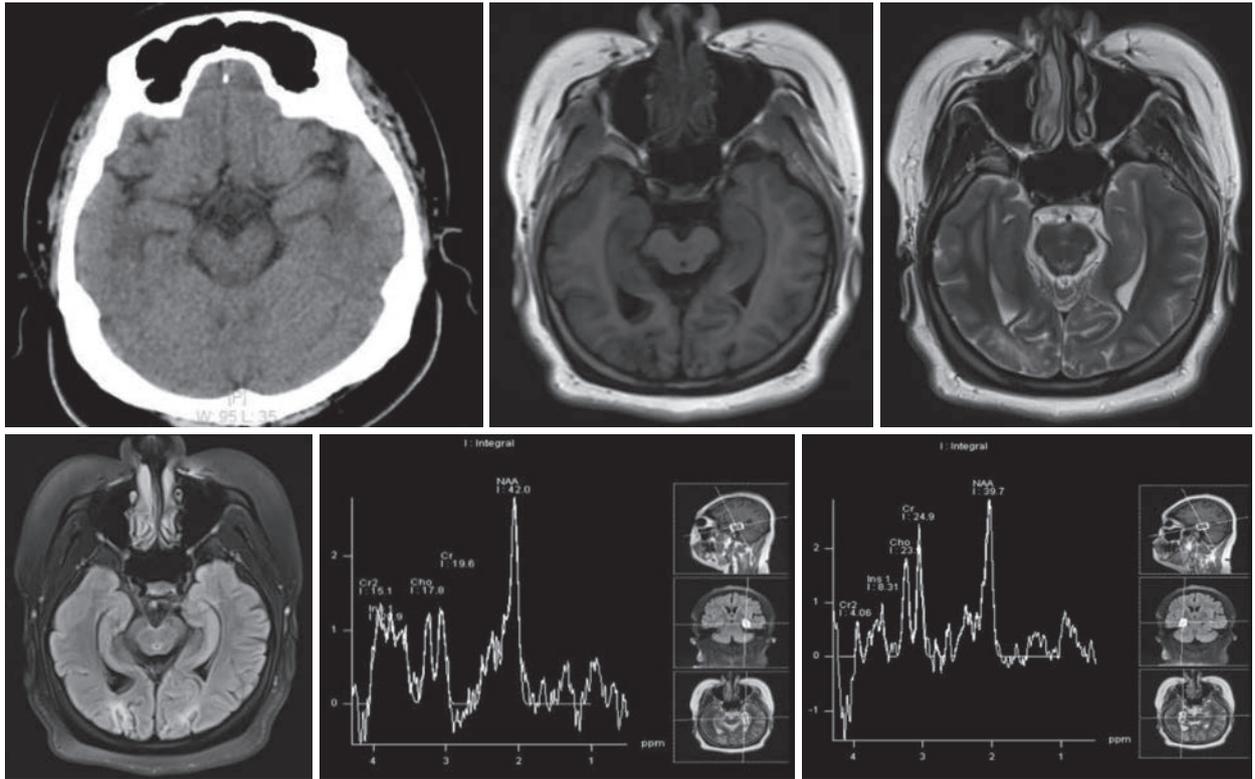


图1 患者头部CT、MRI及MRS

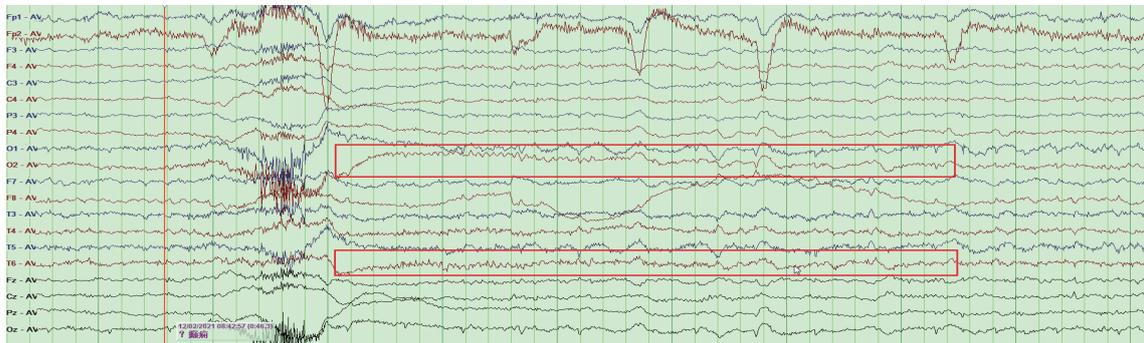


图2 患者VEEG监测

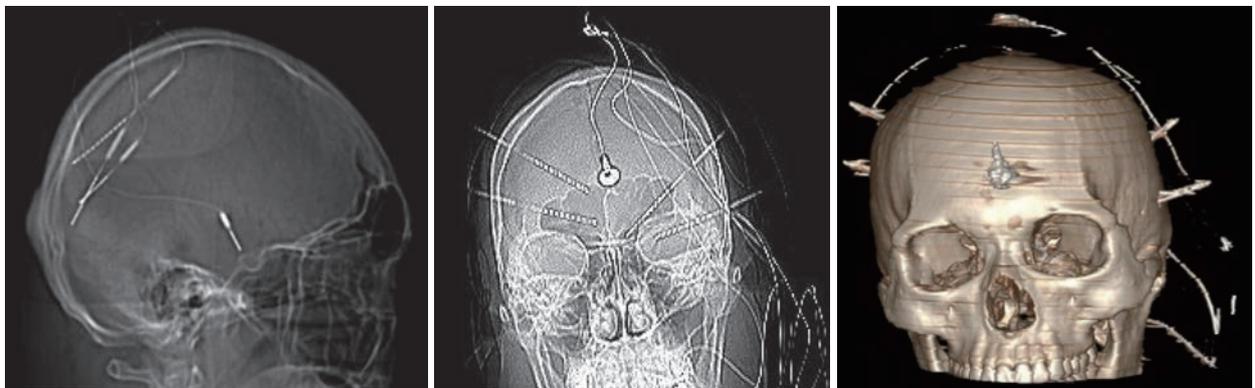


图3 神经外科机器人SEEG术后X线片及CT

后无意识活动，不能排除致痫灶在颞叶。而视频脑电图监测发现发作间期双枕、双侧额颞尖波散发，

左侧为主；发作期见异常放电在右枕、右后颞；CT和MRI检查提示：双侧枕叶软化灶。MRS检

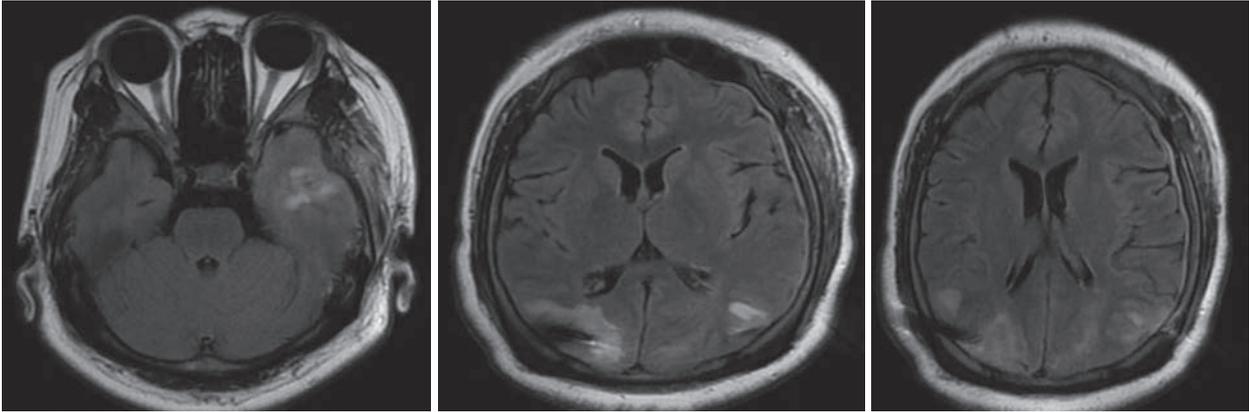


图4 神经外科机器人 SEEG 术后 MRI

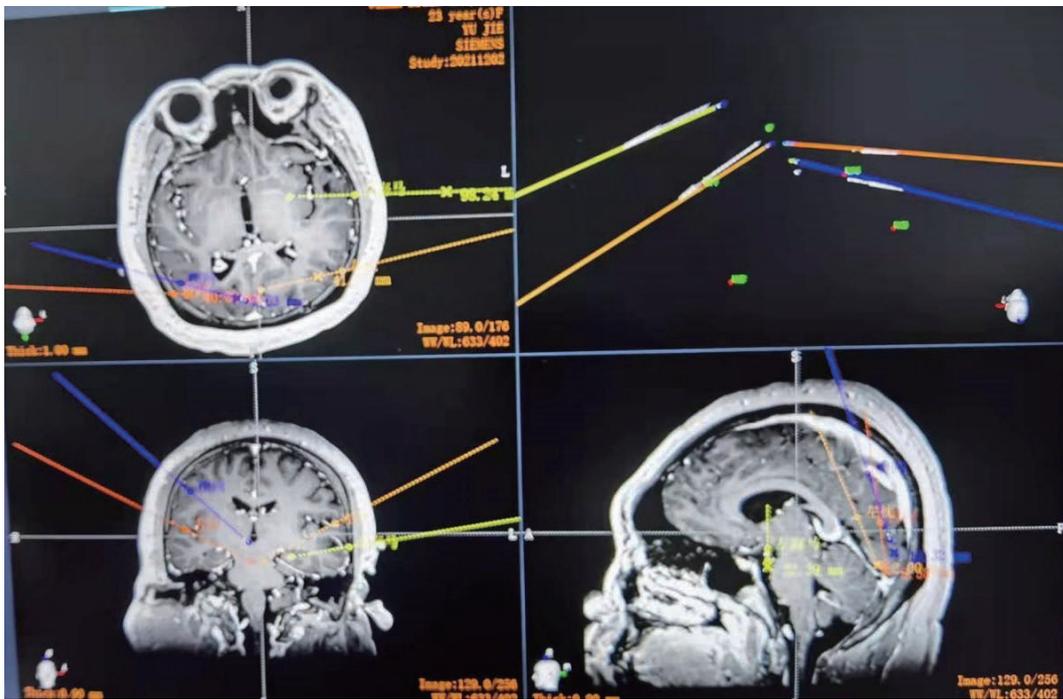


图5 SEEG 电极植入术后融合

查提示：左侧海马代谢较右侧低。根据症状学及发作期视频脑电图枕叶癫痫可能性大，患者双侧枕叶有软化灶，发作间期脑电提示双侧放电，左侧为著；MRS 左侧海马代谢较右侧低，且存在颞叶症状学。从以上检查结果，很难定位致痫灶，故采用 SEEG 来明确癫痫起源，共植入 4 根电极，双侧枕叶（病灶区）、左侧颞叶。术后视频脑电图监测明确致痫灶在左枕叶，经过再次手术切除后，患者癫痫发作满意控制，说明 SEEG 在难治性枕叶癫痫定位致痫灶中有明显的优势。

枕叶癫痫最常见的主观症状为视觉先兆，主要为单纯视觉幻觉，其次是视觉幻觉、复杂视觉幻觉和视力模糊。视幻觉通常被描述为从对侧移动到同侧的偏野，枕顶型的视觉幻觉和黑蒙病更为常

见。枕颞型的患者往往表现出复杂的视觉幻觉和视觉模糊，最常见的早期发作运动体征是眼部偏移，其次是头部偏移（同侧/对侧）和眨眼。在大多数患者中，眼偏移位于枕叶发作区对侧，超过一半的患者存在意识障碍，早期意识障碍可能表明致痫灶的组织范围更广泛，还有部分枕叶癫痫患者会出现颞叶症状或额叶运动症状^[2]。

枕叶致痫灶很多位于皮层深部，且容易远端快速传导，导致头皮脑电图定位的困难^[3]。枕叶的致痫指数由高到低分别是：① 梭状回的枕叶部分；② 枕背外侧区和舌回；③ 楔叶和枕外侧回。枕叶外致痫指数由高到低分别是：① 颞叶最高的是中颞区；② 顶叶最高的是楔前叶。枕叶癫痫分为两种类型：① 单纯枕叶型：致痫指数最高的是舌回，

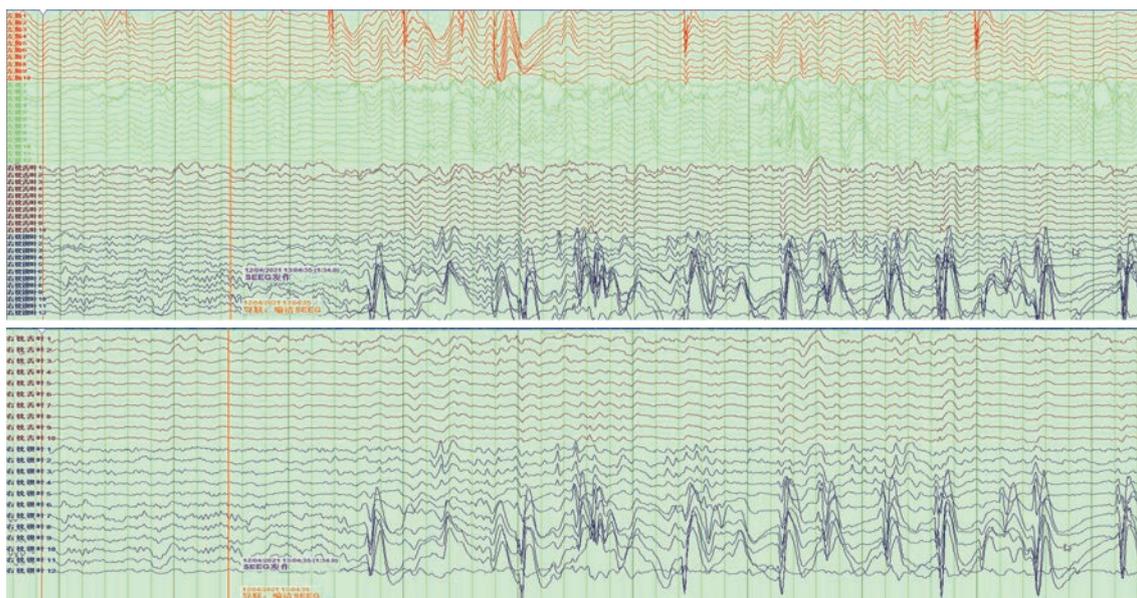


图 6 SEEG 术后脑电图监测

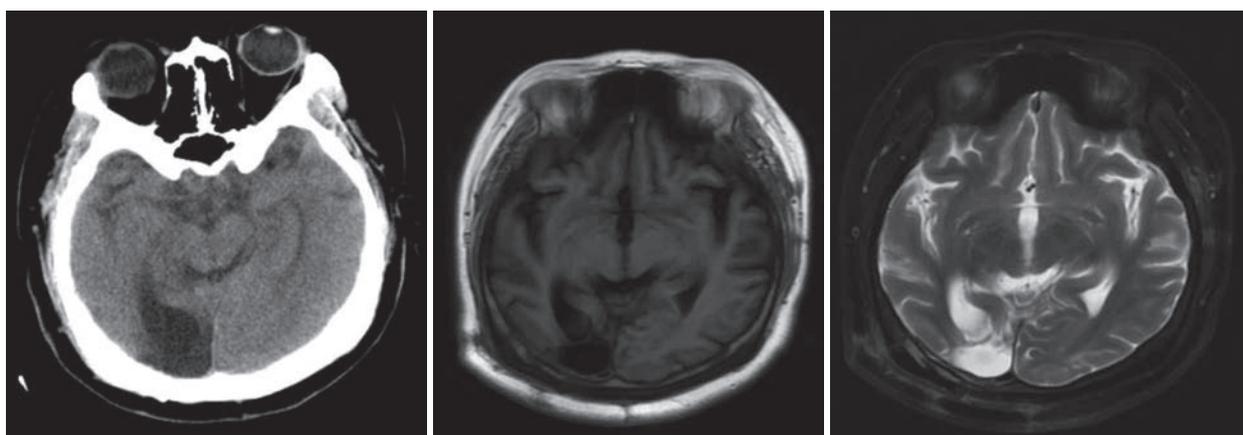


图 7 术后半年随访 CT 及 MRI

其次是梭状回；②枕叶(+)型(第一大致痫区是梭状回的枕叶部分)：1)枕颞叶型：第二大致癫痫区域是枕外侧回；2)枕顶叶型：第二大致癫痫区域是枕叶背侧区域。起源于距状裂上下的癫痫发作倾向于分别通过额枕下束(Inferior fronto-occipital fasciculus, IFOF)直接扩散到额顶叶上区域，并通过下纵束(Inferior longitudinal fasciculus, ILF)扩散到颞下结构。

SEEG在顽固性癫痫患者的定位致痫灶有其独到的优势。郭强等^[4]通过对78例患者临床资料的分析发现，SEEG相较于硬膜下电极脑电图有如下优势：①SEEG电极更容易完成对深部结构(颞叶内侧、额叶内侧面、岛叶、脑沟内皮质甚至白质束等)的探测；②SEEG无需开颅，并且得益于术前计划的精准、手术的精细及电极制作的精良工艺，故远较硬膜下电极技术微创；③对于需要双侧、大

范围置入电极者或一些粘连严重的二次手术患者置入电极，运用硬膜下电极置入术常十分困难，而SEEG技术无须开颅，更显优势。Fierain等^[5]分析了18例外伤性癫痫患者的发作期SEEG监测结果，发现致痫灶大部分在颞叶，其次是额叶，半数患者癫痫灶的范围小于MRI显示的范围，行裁剪式切除患者均取得了良好的疗效，3例患者因为双侧致痫灶未行手术治疗。15例手术患者中10例(67%)术后癫痫控制达到了Engel I，提示SEEG在外伤性癫痫患者术前评估具有其独特的优势，对裁剪式切除致痫灶有一定的指导意义。

SEEG除了能定位致痫灶外，还可以进行致痫灶的微创手术治疗。关宇光等^[6]分析了33例药物难治性癫痫的临床资料，对视频脑电图、MRI、脑磁图和正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)检查仍不能明确致痫灶的患者

行 SEEG 记录,以更好的确定致痫灶。所有患者均采用 SEEG 引导下射频热凝毁损术治疗,射频毁损靶点为 SEEG 监测下的癫痫起始区或癫痫网络中频繁放电的电极位点。结果发现 SEEG 记录显示 33 例中 5 例为单电极起始(同一电极的 1~3 个触点),15 例为单脑区/部位起始(多根电极起始,但局限于同一脑区或病灶部位),6 例为相邻多脑区起始,7 例为不同脑区的多部位弥漫起始区。每例患者射频毁损 1~11 个靶点,手术期间未观察到严重不良反应。术后随访 6~15 个月,4 例癫痫发作停止、3 例发作减少 80% 以上、10 例减少 50%~79%、8 例减少 10%~49%、8 例较术前无明显缓解,提示 SEEG 引导下射频热凝毁损术是药物难治性癫痫安全有效的治疗方法。冯韬等^[7]分析了 17 例下丘脑错构瘤继发癫痫患儿的临床资料,所有的患儿均行 SEEG 检查及 SEEG 引导下射频热凝治疗。采用 Engel 分级评估患儿术后的疗效。结果 17 例患儿共植入 62 根电极,每例植入 1~6 根电极,平均(3.6±1.4)根。随访时间为 24~68 个月,平均(33.9±11.6)个月。术后 9 例患儿癫痫得到完全控制(Engel I 级),5 例术后发作部分改善(Engel III 级),3 例患儿经射频热凝治疗后癫痫无明显改善(Engel IV 级)。所有病例均未发生永久性神经功能缺损,提示 SEEG 引导射频热凝毁损术是儿童下丘脑错构瘤继发癫痫安全、有效的治疗方式。

目前研究显示,SEEG 并发症发生率较低^[8-9],在定位致痫灶方面安全性相对较高。Miller 等^[10]研究了 2019 年-2019 年多家癫痫中心 131 例患者的 152 次 SEEG 次植入手术,这 131 例患者共植入 1603 根电极,平均每例患者植入 10.5 根电极,大多数患者(84%)在行了 SEEG 后都做了切除手术,其中只有 6 例患者出现严重的并发症:3 例患者出现

电极保留,2 例出现术后再出血,1 例术后电极无法探测,但最终仅 1 例患者出现永久神经功能障碍。63.3% 的患者在一年以上的随访中癫痫控制达到 Engel I 级。综上,SEEG 是一种安全有效的评估方法,对于难治性癫痫的术前准确定位致痫灶,以及使手术获得满意的结果^[9],提供了可靠的技术保证。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, *et al.* Defining epileptogenic networks: contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1131-1147.
- 2 Harward SC, Chen WC, Rolston JD, *et al.* Seizure outcomes in occipital lobe and posterior quadrant epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*, 2018, 82(3): 350-358.
- 3 Angus-Leppan H, Clay TA. Adult occipital lobe epilepsy: 12-years on. *J Neurol*. 2021, 68(10): 3926-3934.
- 4 郭强,朱丹,张玮,等.立体脑电图在药物难治性癫痫患者术前评估中的应用. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(3): 261-264.
- 5 Fierain A, McGonigal A, Lagarde S, *et al.* Stereoelectroencephalography (SEEG) and epilepsy surgery in posttraumatic epilepsy: a multicenter retrospective study. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107378.
- 6 关宇光,于思科,刘长青,等.立体定向脑电图引导下射频热凝毁损术治疗药物难治性癫痫. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(6): 369-372.
- 7 冯韬,卢超,孟飞,等.立体定向脑电图在儿童致痫性下丘脑错构瘤中的应用. *中华临床医师杂志*, 2021, 15(8): 584-590.
- 8 Minotti L, Montavont A, Scholly J, *et al.* Indications and limits of stereoelectro-encephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 15-24.
- 9 Mullin JP, Shriver M, Alomar S, *et al.* Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 386-401.
- 10 Miller C, Schatmeyer B, Landazuri P, *et al.* SEEG for expansion of a surgical epilepsy program: safety and efficacy in 152 consecutive cases. *Epilepsia Open*, 2021, 6(4): 694-702.

SPTAN1 基因变异所致早发性癫痫性脑病一例并文献复习



陈辰, 邹丽萍, 高敬, 陈健, 王静

解放军总医院儿科学部第一医学中心 儿科 (北京 100853)

早发性癫痫性脑病 (Early-onset epileptic encephalopathies, EOEE) 是一种严重的儿童神经系统疾病, 指在新生儿期或婴儿早期出现的持续反复癫痫发作伴异常脑电活动, 从而导致进行性认知、运动全面发育落后^[1-2]。EOEE 可能与脑畸形、代谢紊乱或遗传缺陷有关。近年来, 随着基因检测技术的深入发展, EOEE 的致病基因, 如 *STXBPI*, *KCNQ2*, *SCN2A*, *SCN8A* 等已多被报导^[3], 目前也认为很大一部分隐源性 EOEE 也为有待发掘的单基因疾病^[4-5]。本案例所报道的 *SPTAN1* 基因 c.6908-6916dup/p.D2303-L2305dup 杂合变异所致, 是新发变异, 在国内尚未见报道。

病例资料 患儿 男, 6 月龄 28 天, 因“生后发育落后, 点头样发作 6 月余”于 2021 年 11 月就诊于中国人民解放军总医院儿科学部第一医学中心儿科。患儿生后呈特殊面容、小头畸形、喉喘鸣、易激惹, 生后 20 天出现发作性双下肢强直伴抖动数秒。42 天体检发现不追视、不追听。脑电图提示异常, 醒睡各期、双侧枕区棘慢波/尖慢波, 可波及临近导联。颅脑核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 提示: 双侧顶枕叶髓质略少, 部分稍长 T2 信号; 脑白质髓鞘化落后; 部分脑腔隙较宽。出生后 2 月龄 15 天患儿发作性哭闹, 伴点头拥抱样动作, 有时双下肢强直, 或仰头上肢外展, 每日十余次。发育无进步, 竖头不稳, 出现喂养困难。脑电图提示发作间期不典型高度失律, 监测到数次痉挛发作, 明确诊断为婴儿痉挛症。血、尿代谢筛查未见异常。予托吡酯片口服无效, 发作增多并成串, 每串 5~20 余次, 每日 3~6 串。加用丙戊酸钠口服溶液治疗, 成串发作消失, 单次痉挛发作, 每日 20 余次。核心家系全外显子组测序显示: *SPTAN1* NM-001130438.2 c.6908-

6916dup/p.D2303-L2305dup 杂合疑似致病 (Likely pathogenic, LP) 常染色体显性 (Autosomal dominant, AD) 新生突变。患儿为第 2 胎第 1 产, 第一胎胚胎停育。母孕期患妊娠期甲状腺功能减低, 口服左甲状腺素钠片控制良好, 孕 6 个月胎儿超声提示侧脑室增宽。评估孕周小于实际孕周 1 周。足月顺产 (40+5 周), 出生体重 2.9 kg, 无出生窒息。生后混合喂养, 近 4 个月食量减少、体重不增。发育落后, 5 月龄短暂竖头, 6 月龄靠坐、不能翻身、无追声追视。父母非近亲婚配, 否认家族性遗传病史。详见图 1~5。

入院体格检查: 身高 64 cm, 体重 5.9 kg, 颅骨外观不规整, 小头 (头围 40 cm)、前额窄而突出、眼距宽、鼻梁扁平、帐篷唇、高腭弓。可闻喉鸣音, 肺部未闻及湿罗音, 心腹无异常, 四肢无畸形, 不自主活动多, 双上肢肌张力无异常, 双下肢肌张力减低。

诊疗过程及随访: 患儿于 2021 年 11 月予以促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 联合硫酸镁静滴治疗 21 天。同时继续口服抗癫痫发作药物托吡酯片、丙戊酸钠口服溶液治疗。ACTH 治疗呈部分有效, 发作次数减少约 30%, 脑电图高峰失律有改善。加用氨己烯酸片治疗 2 个月时, 痉挛发作减少为每日 3~4 次, 出现不自主咧嘴张口或左上肢上抬, 发作每日 15~20 次, 经视频脑电图排除癫痫发作性事件, 考虑为不自主运动, 但精神运动发育仍无明显进步。建议尝试生酮治疗, 因患儿喂养困难, 家属暂拒绝, 现小儿神经内科门诊定期随诊中。

讨论 本患儿全外显子组基因检测发现 *SPTAN1* 基因的新发杂合变异, NM_001130438.2: c.6908_6916dup (p.D2303_L2305dup)。即编码区第 6908_6916 位碱基重复, 该变异导致编码蛋白的第 2303_2305 位氨基酸重复。该基因位点的变异经 mutation taster 预测为致病。*SPTAN1* 基因与常染





图1 SPTANI 基因变异患儿外貌特征

颅骨发育不平整, 头顶有凹凸不平感、小头(头围 40 cm)、前额窄且突出、眼距宽、鼻梁扁平、帐篷唇(已获监护人授权的患儿肖像权)

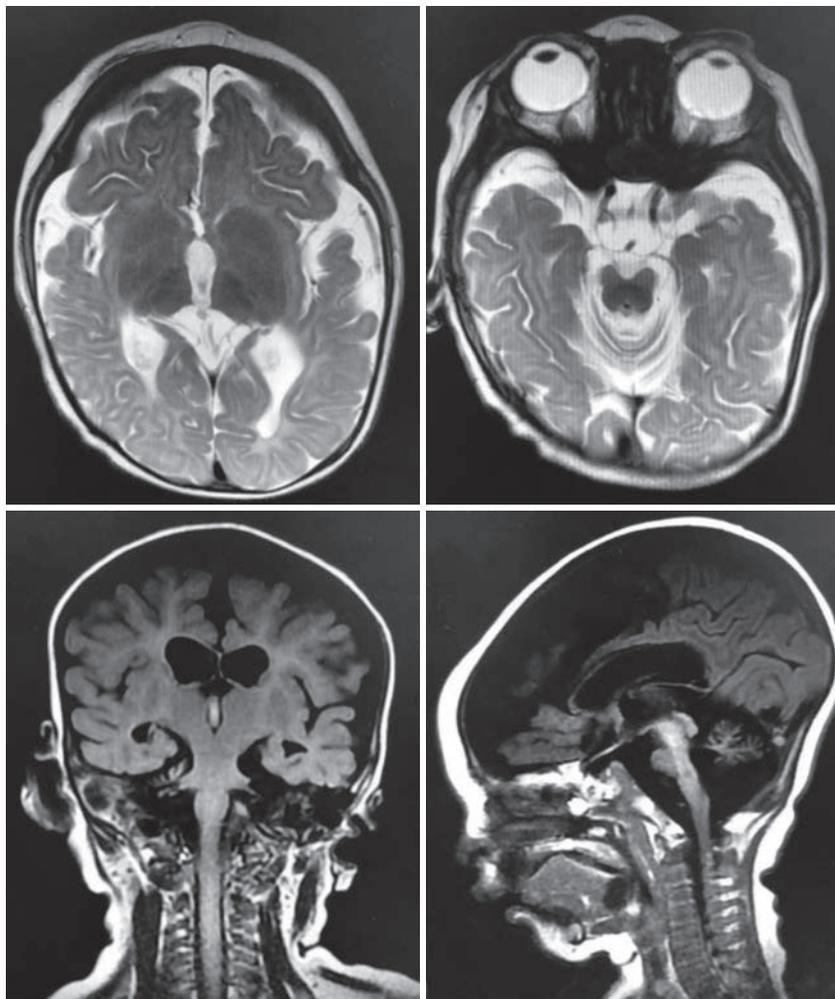


图2 SPTANI 基因变异患儿头颅 MRI

MRI 提示: 蛛网膜下腔增宽, 脑室扩大

染色体显性遗传的发育性和癫痫性脑病 5 型的发生相关。主要特征为小头畸形、喂养困难、精神运动及智力发育严重受损, 脑性瘫痪, 癫痫发作, 脑电图高峰失律, 颅脑 MRI 显示脑干和小脑萎缩, 髓鞘形成不良。除一例房间隔缺损的报道外, 未发现内

脏器官受累^[5]。本例的 c.6908_6916dup (p.D2303_L2305dup) 为人类遗传疾病突变数据库 (Human gene mutation database, HGMD) 收录的已知变异, 曾报道一例 West 综合征伴脑髓鞘发育不良的患儿检出此杂合新生变异。本例发现的突变与已报道

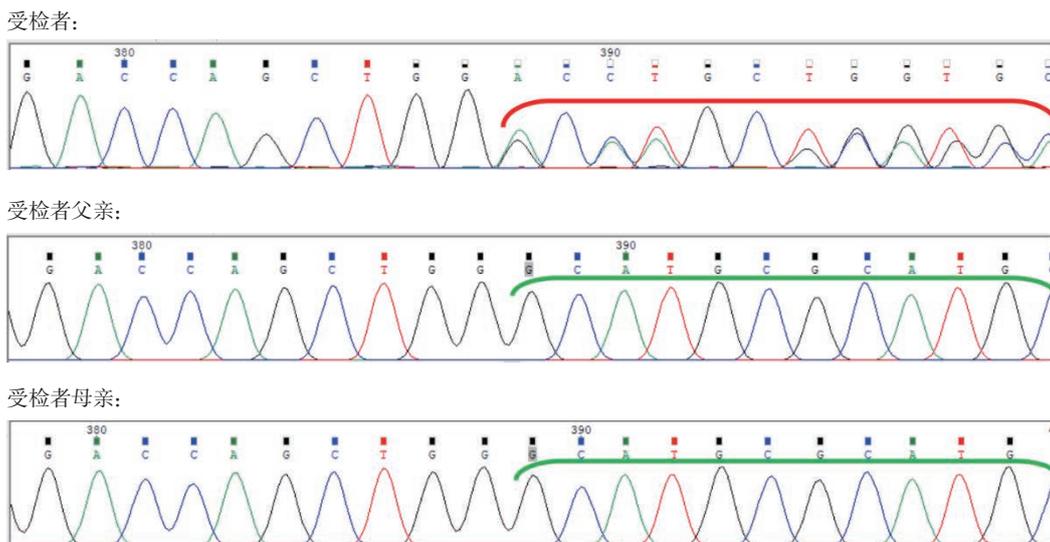


图3 SPTANI 基因变异患儿及其父母 SPTANI 基因 Sanger 测序
 Sanger 测序提示: SPTANI 基因 c.6908_6916dup (p.D2303_L2305dup) 新生杂合变异

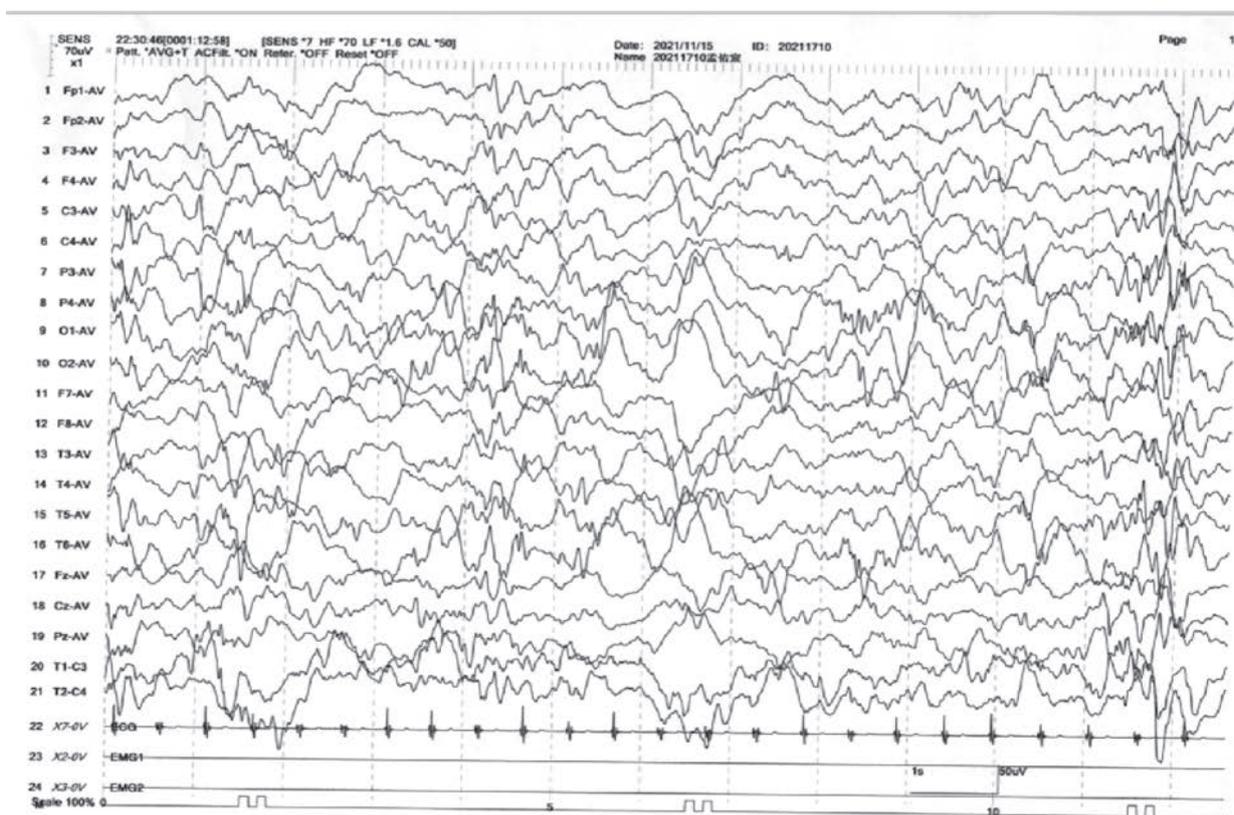


图4 SPTANI 基因变异患儿脑电图
 脑电图提示: 多灶性癫痫样放电, 伴高峰失律

病例相似, 本患儿临床电生理特征及影像均与 SPTANI 基因相关脑病相符, 考虑致病性变异。该患儿前额窄突、眼距宽、鼻梁扁平、帐篷唇等面容特点未有文献报道。

SPTANI 编码蛋白为血影蛋白, 是稳定和激活膜通道、受体和转运蛋白的结构平台^[6-7]。由 α 和

β 亚基组成的柔性长分子, 两个亚基链反向平行排列成异二聚体, 两个异二聚体连接成四聚体^[8]。其中 α -II 血影蛋白在非红细胞中表达, 在保持有髓轴突的完整性中起重要作用, 因此也解释了影像学的特征^[9-10]。目前研究结果表明, SPTANI 单倍体不会导致癫痫性脑病或脑干小脑病变, 特定位置的框

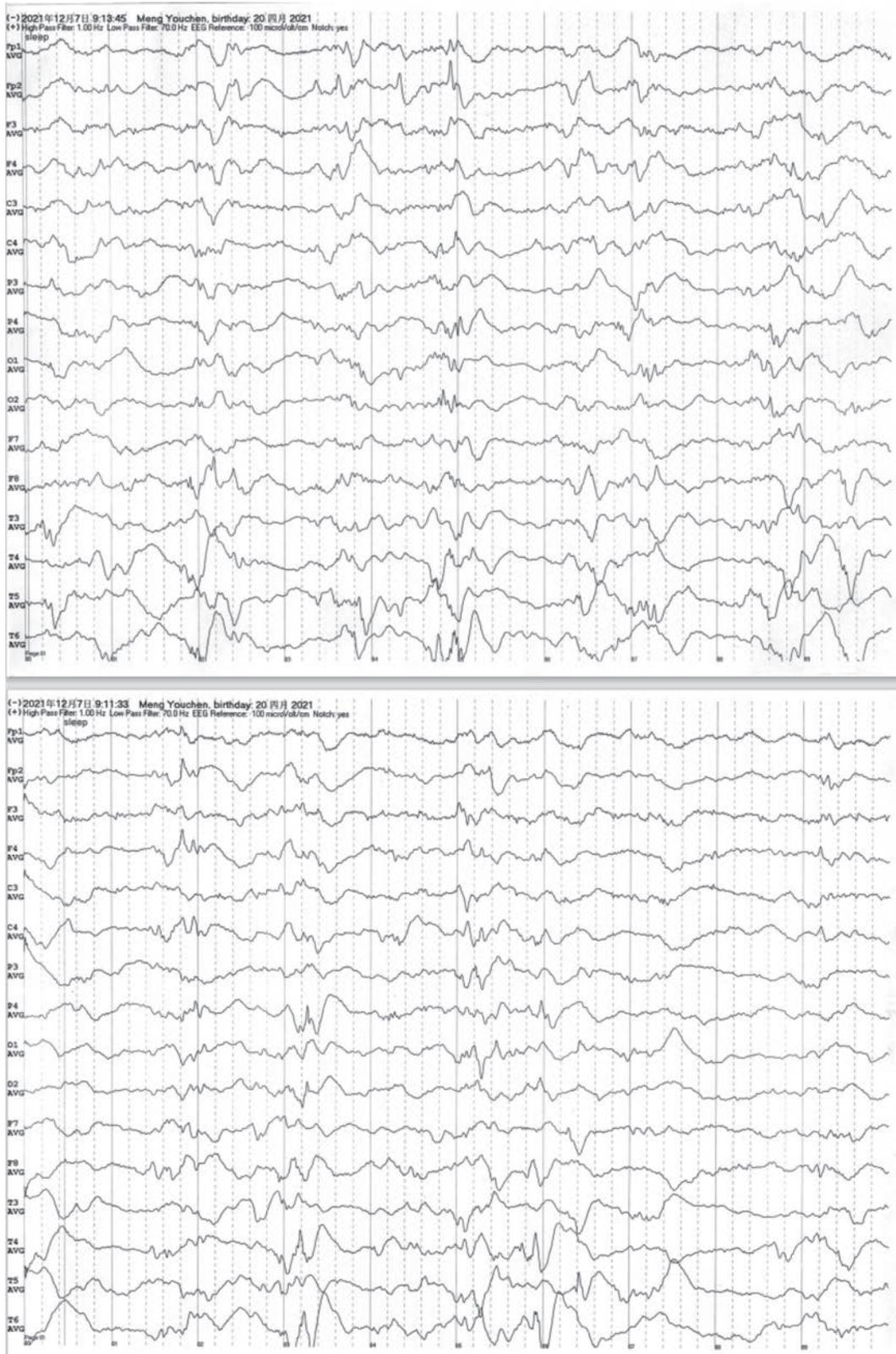


图5 ACTH联合硫酸镁治疗3周后脑电图
 脑电图提示：多灶性癫痫样放电，无高峰失律

内 *SPTAN1* 突变才能显性负向的导致特定表型即 *SPTAN1* 脑病^[7]。*SPTAN1* 框内突变也被认为可导致癫痫性脑病和不由自主运动^[8]，本例存在不自在运

动情况，不自主咧嘴张口及肢体动作，视频脑电图可排除癫痫发作性事件。

截至2021年12月，共有14例因 *SPTAN1* 基因

变异所致的婴儿癫痫性脑病患者报道^[5, 11-12], 其中 13 例患有严重的神经发育障碍, 4 例在幼儿期死亡, 其中 1 例表现为严重的神经发育障碍, 包括小头畸形、智力障碍、癫痫发作、听力和视力丧失、胼胝体发育不全和小脑发育不全。有影像学研究表明, 神经损伤和癫痫的严重程度与结构异常以及突变类型和位置相关。

在这 14 例 *SPTAN1* 基因变异所致的婴儿癫痫性脑病患者中确诊为 WEST 综合征的共 10 例。他们具有 7 种不同类型的框内突变^[5, 11-13], 分别为: c.6619_6621del p.(Glu2207del); c.6622_6624del p.(Asn2208del) De novo; c.6811G>A p.(Glu2271Lys) De novo; c.6908_6916dup p.(Asp2303_2305dup) De novo; c.6907_6915dup p.(Asp2303_2305dup) De novo; c.6910_6918del p.(Gln2304_Gly2306del) De novo; c.6923_6928dup p.(Arg2308_Met2309dup) De novo。患儿均有不同形式的痉挛发作。

这 10 例 West 综合征的患儿中 7 例具有详细病历资料^[5, 11]。其中 6 例婴儿早期 (3 周 ~ 3 月龄) 诊断了 West 综合征, 均有痉挛发作, 还伴其他发作形式, 2 例肌阵挛发作、3 例强直发作、1 例新生儿期全面性癫痫发作。均为足月出生, 无窒息, 出生体重、身长均正常, 均出现小头畸形。脑电图均高峰失律, 头颅影像提示严重的髓鞘、胼胝体发育不全、皮质、脑干和小脑萎缩。1 例患儿在儿童时期出现难治性全面性癫痫。

各种抗癫痫发作药物和激素疗法均无法完全控制 *SPTAN1* 相关的癫痫发作^[5, 11]。有报道 ACTH 治疗 (2 例), 生酮饮食 (1 例) 部分有效。1 例 2 岁发病的全身性强直阵挛发作和失神发作的患儿, 丙戊酸治疗有效。本案例患儿先口服抗癫痫发作药物托吡酯效果不佳, 联合丙戊酸钠后部分有效, ACTH 联合硫酸镁静滴 3 周、并添加氨己烯酸治疗, 抽搐发作程度有所减轻, 脑电图高峰失律有改善, 可作为抗癫痫发作药物选择方案的推荐。

综上, 根据特殊面容, 特征性临床表现及影像学改变特点, 均可提示及时进行基因检测, 结合 *SPTAN1* 基因突变的致病性分析, 可做出正确诊断, 抗癫痫发作药物难以终止癫痫发作, 建议选择静脉用 ACTH 联合硫酸镁、氨己烯酸片、丙戊酸钠

等药物。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, *et al.* Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXB1 mutations. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1828-1834.
- 张赞健, 周水珍. 早发性癫痫性脑病基因突变研究与诊治. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(7): 492-497.
- Cabasson S, F Villéga, Gils JV, *et al.* Early-onset epileptic encephalopathy related to germline piga mutations: a series of four patients. *Neuropediatrics*, 2019, 50(S1): 214-220.
- 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(Suppl 2): 512-521.
- Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, *et al.* *SPTAN1* encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *Journal of Human Genetics*, 2015, 60(4): 167-173.
- Bennett T, Vann M, Baines O, *et al.* Spectrin and Ankyrin-based pathways: metazoan inventions for integrating cells into tissues. *Physiological Reviews*, 2001, 81(3): 1353-1392.
- Bennett V, Healy J. Organizing the fluid membrane bilayer: diseases linked to spectrin and ankyrin. *Trends in Molecular Medicine*, 2008, 14(1): 28-36.
- Machnicka B, Czogalla A, Hryniewicz-Jankowska A, *et al.* Spectrins: a structural platform for stabilization and activation of membrane channels, receptors and transporters. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2014, 1838(2): 620-634.
- Fleur I, Meary T, Sylvain B, *et al.* A Mutant α II-spectrin designed to resist calpain and caspase cleavage questions the functional importance of this process in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(19): 14226-1437.
- Voas MG, Lyons DA, Naylor SG, *et al.* AlphaII-spectrin is essential for assembly of the nodes of Ranvier in myelinated axons. *Current biology*, 2007, 17(6): 562-568.
- Writzl K, Primec ZR, Stražišar BG, *et al.* Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with *SPTAN1* mutation. *Epilepsia*, 2012, 53(6): e106-e110.
- Hamdan FF, Saitsu H, Nishiyama K, *et al.* Identification of a novel in-frame de novo mutation in *SPTAN1* in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. *European Journal of Human Genetics*, 2012, 20(7): 796-800.
- Campbell IM, Yatsenko SA, Hixson P, *et al.* Novel 9q34. 11 gene deletions encompassing combinations of four Mendelian disease genes: *STXB1*, *SPTAN1*, *ENG* and *TOR1A*. *Genetics in Medicine*, 2012, 14(10): 868-876.

• 案例分析 •

以癫痫为首发症状的抗 γ -氨基丁酸 B 型受体脑炎二例

李溪¹, 张彦可²

1. 济宁医学院临床医学院 (济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)

癫痫是大脑神经元突发性异常放电所导致的短暂大脑功能障碍的一种慢性疾病。癫痫病因复杂多样,自身免疫性因素越来越受到重视。抗 γ -氨基丁酸 B 型 (γ -aminobutyric acid B, GABAB) 受体脑炎属于自身免疫性脑炎的一种少见类型,多见于老年人,临床表现以癫痫、精神行为异常、认知功能损害为主,常伴有小细胞肺癌。现报道两例抗 GABAB 受体脑炎患者的临床发病特点以及影像学等检查结果,以提高对该疾病的认识。

病例介绍 例 1 男,56 岁。因“发作性意识不清 11 个月余”入院。患者 11 个月前晨起后突发意识不清,并摔倒在地,伴肢体抽搐,无尿失禁,持续约 10 min 自行缓解。当地医院颅脑计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 示“硬膜下血肿”,给予手术治疗。分别于 5、6、9 个月前出现癫痫发作,均在清醒时发作,表现同前,于当地医院诊断为“癫痫”,给予“左乙拉西坦 500 mg 每日两次、丙戊酸钠缓释片 500 mg 每日两次”,未再发作。为明确病因,来我院就诊。患者既往体健。查体:体温 36.3℃,脉搏 57 次/分,呼吸 20 次/分,血压 127/88 mmHg。神志清,精神可,近期记忆力减退,余神经系统查体未见阳性体征。初步诊断为“症状性癫痫”。入院后辅助检查回示:头部磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 示:① 左侧额颞叶脑损伤后软化、变性;② 右侧颅骨术后改变;③ 轻度脑萎缩。头部脑血管磁共振成像 (Magnetic resonance angiography, MRA) 未见明显异常。脑脊液检查:脑压 105 mmH₂O。其余检查结果见表 1。自身免疫性脑炎自身抗体谱检测:血清 GABABR 抗体 IgG: 阳性 1: 1 000+, 脑脊液 GABABR 抗体 IgG: 阳性 1: 10++。脑电图示:睡

眠期可见慢波增多。患者胸部 CT 示:气管隆突下结节,考虑增大淋巴结。完善正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography CT, PETCT) 示:纵隔内气管隆突下结节,代谢增高,结合病理,符合小细胞癌表现。患者诊断为自身免疫性脑炎,予以甲强龙及抗癫痫发作药物 (Anti seizure medications, ASMs) 治疗,随访 3 个月未再癫痫发作,目前肺癌治疗中。

例 2 男,67 岁。因“发作性意识不清 12 天”入院。患者于 12 天前无明显诱因突发意识不清,伴肢体抽搐,持续约 5 min 意识转清。1、2、10 天前各再发癫痫 1 次,症状同前。晨时开始频繁发作意识不清、呼之不应,双眼上翻、口吐白沫、四肢抽搐,伴小便失禁,持续约 1 min 抽搐缓解,共发作约 10 次,发作间期意识不清,遂入院。查体:体温 38.3℃,脉搏 71 次/分,呼吸 18 次/分,血压 122/74 mmHg。昏睡状态,颈软,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在。脑膜刺激征、双侧巴氏征均阴性。头部 MRI 示:右侧海马增大并异常信号,脑炎可能,低级别胶质瘤待排除 (图 1)。脑脊液检查:脑压 204 mmH₂O。其余检查结果见表 2。自身免疫性脑炎自身抗体谱检测:血清 GABABR 抗体 IgG: 阳性 1: 1 000+++。脑脊液 GABABR 抗体 IgG: 阳性 1: 100+++。脑电图示:慢波增多,右侧额极、额、前颞区低幅快波,夹杂低中幅尖波 (图 2)。胸部 CT 示肺部结节影,针吸液基细胞学可见异形细胞 (图 3)。予以激素治疗及 ASMs 治疗,随访 3 个月未再癫痫发作,肺癌未诊治。

讨论 GABA 是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,在调节神经元活动中起着关键作用,与学习、记忆和认知功能有关,其功能障碍可能导致癫痫、认知障碍和行为异常^[1]。抗 GABAB 受体脑炎患者通常亚急性起病,发病年龄为 18~85 岁,以 60~70 岁多见。有研究者按照其临床表现分为

DOI: 10.7507/2096-0247.202209003

基金项目: 国家青年科学基金 (81901324)

通信作者: 张彦可, Email: g884455@126.com



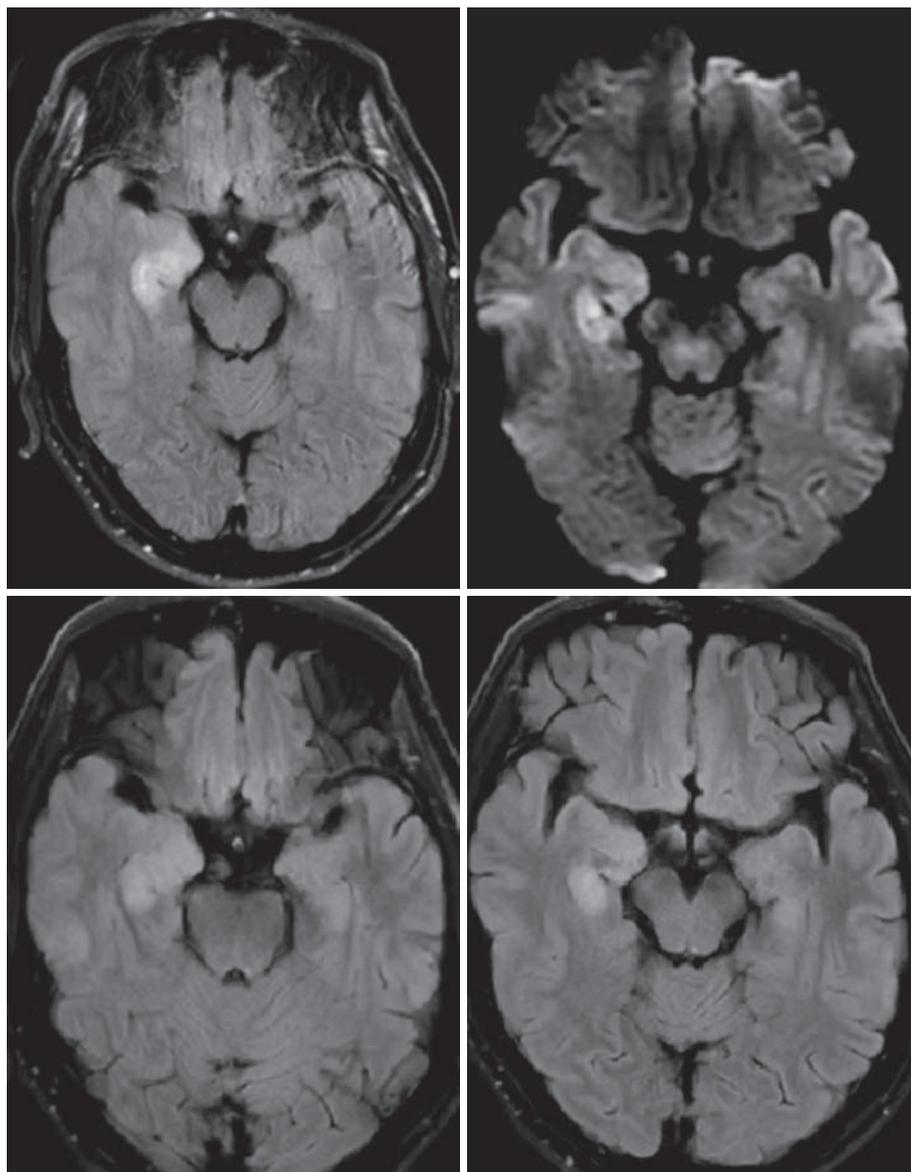


图1 例2患者头部MRI
提示右侧海马增大伴异常信号

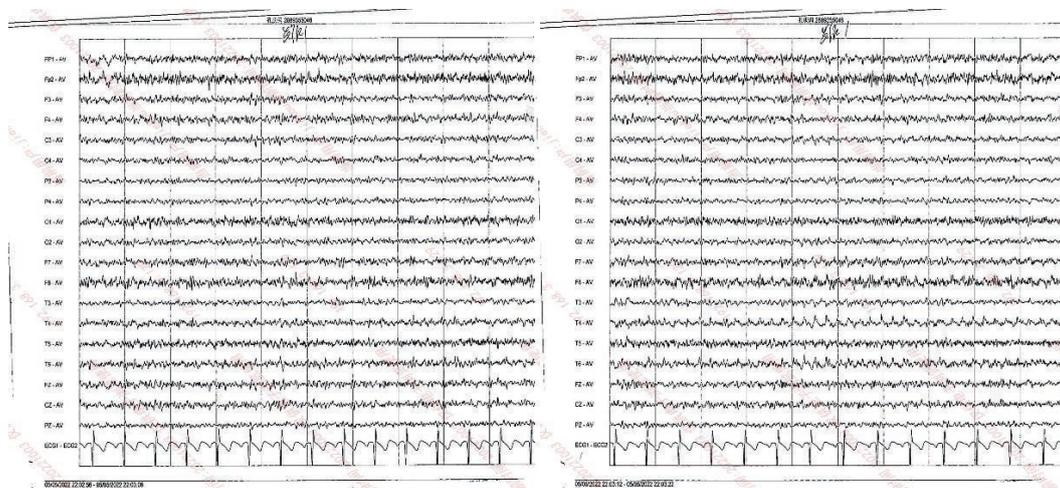


图2 例2患者脑电图
提示慢波增多, 右侧额极、额、前颞区低幅快波, 夹杂低中幅尖波



癫痫期和脑炎期，首发症状以癫痫最常见，且通常为反复发作^[2]。本文报道的两例患者，发病年龄在60岁左右，均以癫痫发作为首发症状，且癫痫反复发作，其中一例伴有记忆力减退，另一例伴有脑炎最常见症状：发热和头痛。本病临床表现往往缺乏特异症状，所以对新发难治癫痫、记忆力减退、精神行为异常的患者要考虑抗 GABAB 受体脑炎的可能。

血清和/或脑脊液抗 GABAB 受体抗体阳性是确诊抗 GABAB 受体脑炎的主要依据^[3]。抗体滴度的变化与临床病程密切相关，且临床表现与滴度有关，高滴度表现为脑炎，而低滴度表现为癫痫发作^[4]。本文报道的病例验证了此说法。两例患者在完善脑脊液检查后得以确诊，且例 2 脑脊液滴度高，脑炎症状较重。有报道称抗 GABAB 受体滴度下降能反映治疗稳步改善。

MRI 检测有助于抗 GABAB 受体脑炎的诊断。在抗 GABAB 受体脑炎早期通常 MRI 正常，即使出现边缘系统症状后，仍有 27%~44% 患者头部 MRI 无异常表现^[5]。头部 MRI 检查结果阳性率较低，MRI 结果与症状并不完全相符，可能是由于抗 GABAB 受体脑炎患者发病初仅有功能障碍未引起结构改变^[6]。因此，头部 MRI 结果阴性并不排除抗 GABAB 受体脑炎可能，如例 1，虽然 MRI 无明确病灶，但结合脑脊液检查仍可明确诊断。但 MRI 表现可在一定程度上反映病情进展情况，不难看出，例 2 较病例 1 病情重，进展快。

癫痫发作是抗 GABAB 受体脑炎的主要临床表现，但脑电图特征是非特异性的^[7]，多数患者可出现慢活动增多，少数脑电图示颞区局灶性慢波或痫样放电，或表现为起源于额颞部的局灶性癫痫发作。研究发现慢波活动的分布范围在恢复期缩小，慢波活动的分布范围反映了抗 GABAB 受体脑炎的严重程度^[8]。当发现神经元表面抗体相关脑炎患者的脑电图电活动与头部 MRI 表现不匹配时，应密切随访。

抗 GABAB 受体脑炎患者中，约 50% 有小细胞肺癌^[9]。发病机制可能与各种原因诱导产生自身抗体和 CD8+T 细胞致病作用有关^[10]。抗 GABAB 受体的滴度与肿瘤有关，通常为 1:10 至 1:240。不伴肿瘤患者抗体水平较低，有时仅存在于血清。伴有肿瘤患者抗体滴度高，可达非肿瘤患者的 50 倍^[11]。本文报道的两例患者，抗体滴度都很高，且例 1 完善 PETCT 示小细胞肺癌，例 2 针吸细胞学也找到了异形细胞。肿瘤在治疗后，抗 GABAB 受体的滴度也会随之下降。建议早期识别肿瘤和积极治疗

表 1 例 1 患者脑脊液检查结果

项目名称	结果	单位	参考值范围
脑脊液免疫球蛋白A	7.33*	mg/L	0~5
脑脊液免疫球蛋白G	71.7*	mg/L	0~34
脑脊液免疫球蛋白M	2.76*	mg/L	0~1.3
脑脊液微量白蛋白	447*	mg/L	0~350
乳酸脱氢酶	20	U/L	3~40
葡萄糖	3.23	mmol/L	2.5~4.5
氯	128	mmol/L	120~130
腺苷脱氢酶	0.2	U/L	0~8
脑脊液蛋白	0.69*	g/l	0~0.4

表 2 例 2 患者脑脊液检查结果

项目名称	结果	单位	参考值范围
脑脊液免疫球蛋白A	2.58*	mg/L	0~5
脑脊液免疫球蛋白G	34*	mg/L	0~34
脑脊液免疫球蛋白M	0.53*	mg/L	0~1.3
脑脊液微量白蛋白	141*	mg/L	0~350
颜色性状	无色		
透明度	清晰		清晰
凝块	无色		无
潘氏试验	阴性		阴性
白细胞	16*	×10 ⁶	0~8
多个核细胞百分比%	60	%	
单个核细胞百分比%	40	%	
褶皱红细胞	无		无

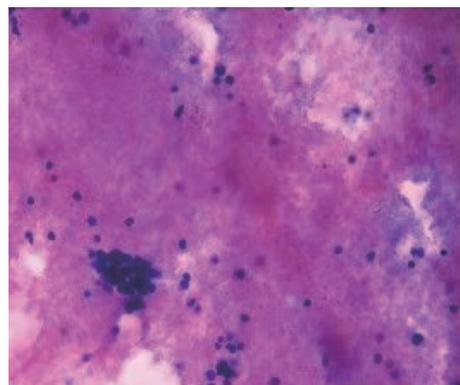


图 3 例 2 患者肺结节的针吸液基细胞学检查可见异形细胞

肿瘤是改善预后的重要措施^[12]。

抗 GABAB 受体脑炎引起的癫痫发作往往对 ASMs 耐药，而对免疫治疗的反应良好^[13]。目前，针对抗 GABAB 受体脑炎的一线免疫疗法包括甲强龙

冲击疗法、静脉注射免疫球蛋白、血浆替代疗法及上述疗法的组合。二线免疫治疗包括环磷酰胺和/或利妥昔单抗。联合免疫疗法在降低复发率、提高恢复程度方面可能优于单一疗法^[14]。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Wang Y, Yu Y, Hu Y, *et al.* Clinical and electroencephalographic features of the seizures in neuronal surface antibody-associated autoimmune encephalitis. *Front Neurol*, 2020, 11: 280.
- 2 Yeshokumar AK, Coughlin A, Fastman J, *et al.* Seizures in autoimmune encephalitis—a systematic review and quantitative synthesis. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 397-407.
- 3 Romoli M, Krashia P, Sen A, *et al.* Hippocampal epileptogenesis in autoimmune encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(11): 2261-2269.
- 4 Geis C, Planaguma J, Carreno M, *et al.* Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 926-940.
- 5 Kyritsis AP, Markoula S, Alexiou G, *et al.* Diagnosis and treatment of limbic encephalitis in the cancer patient. *Future Oncol*, 2020, 16(22): 1647-1655.
- 6 Si Z, Wang A, Liu J, *et al.* Typical clinical and imaging manifestations of encephalitis with anti-gamma-aminobutyric acid B receptor antibodies: clinical experience and a literature review. *Neurol Sci*, 2019, 40(4): 769-777.
- 7 McKay JH, Dimberg EL, Lopez Chiriboga AS. A systematic review of Gamma-aminobutyric acid receptor type B autoimmunity. *Neurol Neurochir Pol*, 2019, 53(1): 1-7.
- 8 Kurukumbi M, Dave RH, Castillo J, *et al.* Rituximab for autoimmune encephalitis with epilepsy. *Case Rep Neurol Med*, 2020, 2020: 5843089.
- 9 Yao L, Yue W, Xunyi W, *et al.* Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: a follow-up study in East China. *J Clin Neurosci*, 2019, 68: 73-79.
- 10 Brandle SM, Cerina M, Weber S, *et al.* Cross-reactivity of a pathogenic autoantibody to a tumor antigen in GABAA receptor encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(9).
- 11 Akiyama N, Miwa Y, Umeda Y, *et al.* Paraneoplastic anti-gamma aminobutyric acid (GABA)B receptor antibody limbic encephalitis associated with small cell lung cancer presenting as new-onset status epilepticus: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*, 2020, 60(12): 869-873.
- 12 Maureille A, Fenouil T, Joubert B, *et al.* Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABAB receptor encephalitis. *J Neurol*, 2019, 266(1): 195-206.
- 13 Wang Y, Li X, He P, *et al.* Characteristics and outcome-related factors of seizure at the first onset of autoimmune encephalitis: a retrospective study. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(6): 694-701.
- 14 Cui J, Bu H, He J, *et al.* The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Int J Neurosci*, 2018, 128(7): 627-633.

• 案例分析 •

Xq28 区域新基因突变导致的智力残疾/共济失调癫痫一例并文献复习



姜燕, 孔庆霞

济宁医学院临床医学院(济宁 272067)

X 连锁智力残疾综合征(X-linked intellectual disability, XLID)是一种基因遗传病,约占男性智力障碍(Intellectual disability, ID)的 10%^[1]。导致 XLID 病因有很多种,其中最常见的原因是 X 染色体的拷贝数变异,主要包括点突变(移码、无义和错义)、微缺失、重复和易位^[2-3]。在拷贝数变异(Copy number variation, CNV)中最常见的是 Xq28 区域内的基因重复突变^[2]。由于 Xq28 区域内含有丰富的基因,这些基因形成低拷贝重复序列(Low-copy repeat, LCR),在遗传过程中,容易出现反复重排现象,最终导致不同的基因遗传病,统称为 Xq28 重复综合征^[4]。

Xq28 重复综合征临床表型多种多样,主要包括智力障碍、早发性肌张力降低、低眼压、轻度面部发育畸形、言语障碍、共济失调、反复呼吸道感染和进行性痉挛等^[1, 3-5]。当患者 Xq28 区域出现大量重复基因时,临床表现更为严重,包括小头畸形、脑发育畸形、癫痫、发育迟缓、生殖器异常等等^[4]。目前全世界所报道的案例中,临床表型主要表现在男性患者中,而女性携带者通常无症状^[6],可能与 X 染色体的偏斜失活有关(>80: 20),因为男性患者是半合子,女性携带者为杂合子。杂合子的女性会经历含有复制或缺失的 X 染色体的偏斜失活,削弱了她们的临床表型而不发病^[7-9]。但也有部分女性携带者可表现出神经精神症状,如广泛性焦虑、抑郁症和强迫症等^[10]。

相关文献报道,Xq28 重复综合征遗传方式主要为 X 染色体连锁隐性遗传。通常男性患者的父亲基因正常,患者的母亲为重复基因携带者,即杂合子。在 Xq28 重复综合征中,当母亲为杂合子

时,每次怀孕遗传致病基因的机会是 50%,则得到母亲致病基因的儿子 100% 患病,女儿为致病基因携带者,则不患病。在临床当中,若母亲为致病基因携带者时,可利用产前诊断来确诊 Xq28 重复综合征^[11]。

既往病例报道中,Xq28 重复综合征遗传方式大多数为母系遗传。在这篇文章中,我们利用全基因组测序,在一名患有认知功能障碍、言语障碍、智力低下、肌张力低下和癫痫的男孩中发现了 Xq28 区域重复变异。此外,还鉴定了该患者父母定量 PCR(QPCR)分析,结果显示,父母基因均为正常。该患者遗传方式为自身基因突变,十分罕见。因此,本文主要分析新生突变的 Xq28 重复综合征与母系遗传在临床表现、影像学、脑电图之间的差异,并分析 Xq28 区域所含突变的基因会导致哪些临床表型,进而帮助临床医生对该疾病认识及提供更专业的遗传咨询,尽早对疾病进行准确的诊断,改善患者的预后。

病例资料 患者 男,5 岁。因“发作性歪倒在地 2 个月余”于济宁医学院附属医院儿科就诊。约 2 个月前经常出现歪倒在地,双下肢突然无力,伴头部下垂,继之向前摔倒或坐在地上,数秒钟自行缓解,有时表现为手抖动、瞪视,每天发作 3~5 次左右。院外未系统诊治。自小智力低下,至今不会说话,不能独立行走,需他人扶持,伴有认知功能障碍,注意力差。患儿足月顺产,父母体健,非近亲结婚。母孕期平顺,否认围生期缺氧窒息史。既往 2018 年、2019 年因“支气管肺炎”于我院儿科住院治疗。否认传染病史、家族遗传病史。

体格检查:神志清,精神可,言语不能,颈软,无抵抗,竖颈较差,颅神经未见异常,四肢肌张力降低,肌力 5-级,双巴氏征阴性。

辅助检查:血常规、电解质、肝功、肾功、血

DOI: 10.7507/2096-0247.202207011

基金项目:国家自然科学基金(81901324)

通信作者:孔庆霞,Email:kxdqy8@sohu.com



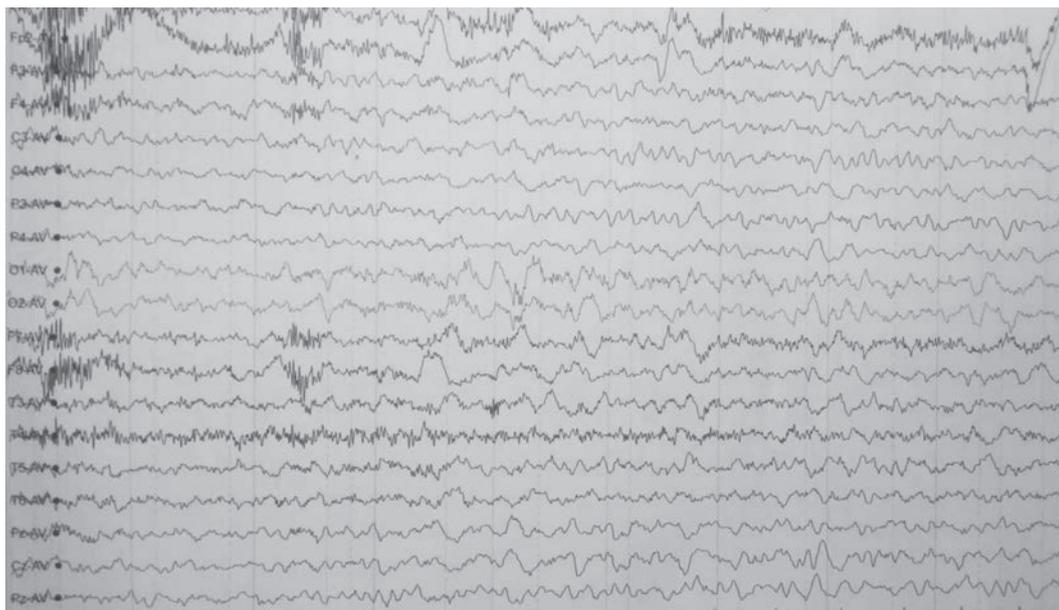


图1 患儿脑电图

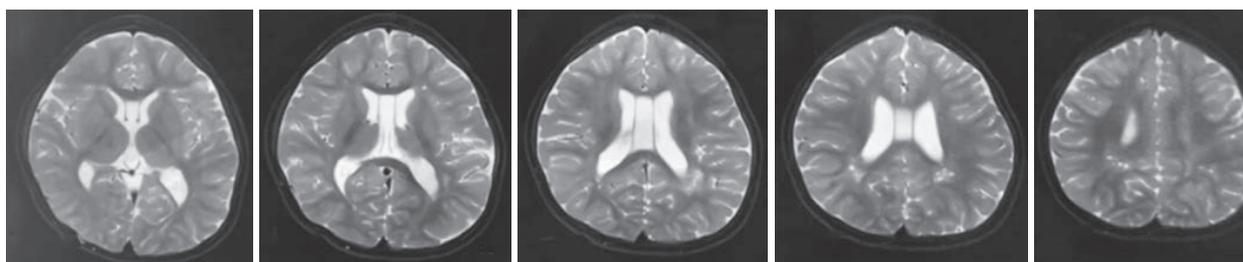


图2 患儿头部磁共振成像

糖、血丙戊酸钠浓度等均大致在正常范围内。视频脑电图示异常儿童脑电图，各导联广泛性尖慢、棘慢，多棘波综合波，片断性高度失律（睡眠期）（图1）。外院颅脑磁共振成像提示：① Dandy-Walker 综合征；② 透明隔囊肿；③ 侧脑室后角异常信号（图2）。我院颅脑磁共振成像+癫痫序列提示：① 双侧侧脑室三角区周围异常信号：考虑髓鞘发育不全、血管周围间隙扩张，较前略进展；② 透明隔腔增宽，较前相仿；双侧颞部脑外间隙增宽，较前减轻；③ 脑室系统略扩大及大枕大池，变异型 Dandy-Walker 待排，较前相仿；④ 副鼻窦炎、腺样体肥大。小儿神经心理测试提示反应差、合作差、注意力及情绪一般。婴儿-初中生社会生活能力心理提示重度异常。

征得患儿监护人知情同意后，抽取患儿静脉血，行低深度全基因组测序技术进行基因检测，由北京康旭医学检验所完成。结果显示患儿 X 染色体长臂 Xq28 区域存在重复，重复片段长度为 0.42 Mb，seq[GRCh37/hg19]Xq28 (153,205,141-153,624,207) x2，即患儿 X 染色体长臂 2 区 8 带存在 2 个拷贝的

重复片段，重复片段定位于 153,205,141-153,624,207，该区域包含 OMIM 基因库中 AVPR2 基因（编号：300538）等在内的 3 个基因：OPN1LW、OPN1MW、EMD，和临床上于该疾病相关的致病基因：MECP2、FLNA、HCFC1，涉及 Xq28 重复综合征疾病区域。根据患儿临床表现及相关辅助检查，结合基因组测序分析结果，确诊为 Xq28 重复综合征。后对其父母相应基因通过拷贝数变异验证（qPCR-SYBR Green I 染料法），报告显示患儿父母基因均正常，并未发现上述基因变异，该变异为新生变异（De novo）。

讨论 在 Xq28 重复综合征中，不同基因发生突变所产生的临床表型也不相同。查阅现有病例报道后，主要包括 MECP2、LICAM、FLNA、GDI1、IKBK、IRAK1 等^[2,12]。其中 MECP2 基因重复所致 MECP2 重复综合征（MECP2 duplication syndrome, MECP2DS）最为常见。本例患儿 Xq28 区域重复基因主要为 MECP2、FLNA 及 HCFC1。

MECP2 基因位于 Xq28 区域，为甲基化 CpG 结合蛋白家族的一员，其主要功能为编码 MECP2

蛋白。MECP2 蛋白是一种染色体蛋白，专门与甲基化的 DNA 结合，并将组蛋白去乙酰化酶，和 SIN3a 等辅助抑制蛋白招募到靶基因的启动子上发挥作用^[6,13]。相关研究表明，重复的 *MECP2* 基因会抑制甲基化启动子的转录，进而导致小鼠和人类中的 X 染色体失活^[14]。*MECP2* 基因作为转录抑制或激活因子，具有控制染色质结构和调节 RNA 剪接的功能，是大脑发育中突触和神经元可塑性调节器^[5]。所以该蛋白的上调和下调都会导致重叠的神经功能障碍，因此在神经发育和成年期，*MECP2* 的水平受到严格的调控^[15]。疾病表型不同是由突变区域的一个或多个敏感基因的表达降低或升高所引起的^[16]。即当 *MECP2* 基因片段或拷贝数发生重复时，其所表达的蛋白在体内上调，则导致 MECP2DS 疾病的发生。另外 *MECP2* 基因功能缺失突变是大多数 Rett 综合征的原因^[17]。

1999 年 Lubs 等^[18]首次报道了 X 连锁 MECP2DS 这一疾病。具体临床表现包括全面发育落后、中度到重度智力低下、语言匮乏甚至终身无语言、伴孤独症样表现、癫痫发作、早发肌张力低下、面部畸形、低眼压、行走困难、易反复感染、长期便秘、喂养困难、异常^[19,20]。查阅相关文献，还报道了一例促性腺激素依赖性性早熟的患者^[21]。多数患者影像学表现也具有一定的特点，如深部白质信号异常、胼胝体异常、脑萎缩、隔腔持续存在、小脑萎缩、白质体积缩小、血管周围间隙扩张等^[22]。本例患儿存在 *MECP2* 基因重复，临床表型主要为言语障碍、智力低下、早发肌张力低、癫痫，符合 MECP2DS 的临床表型。影像学方面除透明隔囊肿、血管周围间隙扩张符合上述特点外，还具 Dandy-Walker 综合征：脑室系统略扩大及大枕大池、侧脑室后角异常信号等。据报道，90% 以上 MECP2DS 的儿童在他们进入青春期时会经历癫痫发生，高达 75% 的患者可能发展为难治性癫痫。严重的癫痫脑病表现为晚发性痉挛、肌阵挛-不稳定癫痫或 Lennox-Gastaut 综合征。头部或躯干突然失去张力是最具代表性的发作类型。全身性强直阵挛发作罕见。典型的发作间期脑电图表现为异常的背景活动，表现为以额颞部占优势的广泛性慢波非同步放电。睡眠期脑电图也显示异常的背景活动，纺锤波和 K 波群的形态和波幅经常异常^[23]。本例患儿癫痫发作表现为双下肢突发无力，伴头部下垂，继之向前摔倒或坐在地上，类似“点头”，视频脑电图表现为发作间期清醒状态下，各导联广泛中高幅尖慢、棘慢、多棘慢综合波散发、簇发或连续发放；睡眠状态下，各导

联广泛性尖慢、多棘波综合波，片断性高度失律（睡眠期），也是比较符合上述特点。

丝蛋白 A (filamin A, FLNA)，一种参与细胞骨架重组以影响细胞迁移的肌动蛋白结合蛋白，在神经元迁移中发挥重要作用。X 连锁 FLNA 基因的突变可导致多发性畸形和神经元迁移异常介导的神经系统疾病脑室周围异位，进而影响智力^[6]。还可以导致耳腭指综合征 I (OMIM 311300) 或 II (OMIM 304120)、额干骺端发育不良 (OMIM 305620) 或梅尔尼克-针叶综合征 (OMIM 309350)^[16]。有文献还报道个别案例 FLNA 基因重复突变会导致肠道功能障碍，主要表现为严重便秘及假性肠梗阻^[24]，本例患儿发育不良及智力低下，猜测可与此基因重复有关。

HCFC1 基因突变主要特征为神经症状，包括顽固性癫痫、癫痫发作、严重的发育延迟及智力障碍等^[6]。本例患儿智力低下猜测与此基因重复突变有关。

Xq28 重复综合征目前无有效手段进行治疗，只能对症处理，产前诊断及遗传咨询在此病预防方面越来越重要。因为大多数女性为无症状携带者，筛选起来十分困难，需要对携带 Xq28 重复的高危女性的表型进行大规模流行病学研究，以确定与 Xq28 重复相关的症状在女性中的出现频率，并为家庭提供更准确的风险评估，以便进行遗传和产前咨询^[10]。染色体核型分析及基因芯片分析有助于临床分析胎儿出生后预后^[25]。所以在临床中一定要注重遗传咨询和产前诊断，才能从根源预防此疾病的发生，减少家庭及社会负担。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 El-Hattab A, Schaaf C, Fang P, *et al*. Clinical characterization of int22h1/int22h2-mediated Xq28 duplication/deletion: new cases and literature review. *BMC Medical Genetics*, 2015, 16(1): 12.
- 2 Ward D, Buckley B, Leon E, *et al*. Intellectual disability and epilepsy due to the K/L-mediated Xq28 duplication: Further evidence of a distinct, dosage-dependent phenotype. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(3): 551-559.
- 3 Yon K, Park J, Kim S, *et al*. A sibship with duplication of Xq28 inherited from the mother; genomic characterization and clinical outcomes. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 30.
- 4 Sinibaldi L, Parisi V, Lanciotti S, *et al*. Delineation of MidXq28-duplication syndrome distal to MECP2 and proximal to RAB39B genes. *Clin Genet*, 2019, 96(3): 246-253.
- 5 Miguet M, Faivre L, Amiel J, *et al*. Further delineation of the MECP2 duplication syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features. *J Med Genet*, 2018, 55(6): 359-371.

- 6 Ha K, Shen Y, Graves T, *et al.* The presence of two rare genomic syndromes, 1q21 deletion and Xq28 duplication, segregating independently in a family with intellectual disability. *Mol Cytogenet*, 2016, 9: 74.
- 7 Ballout R, Dickerson C, Wick M, *et al.* Int22h1/Int22h2-mediated Xq28 duplication syndrome: de novo duplications, prenatal diagnoses, and additional phenotypic features. *Hum Mutat*, 2020, 41(7): 1238-1249.
- 8 El Chehadeh S, Faivre L, Mosca-Boidron A, *et al.* Large national series of patients with Xq28 duplication involving MECP2: Delineation of brain MRI abnormalities in 30 affected patients. *Am J Med Genet A*, 2016, 170A(1): 116-129.
- 9 Marafi D, Suter B, Schultz R, *et al.* Spectrum and time course of epilepsy and the associated cognitive decline in MECP2 duplication syndrome. *Neurology*, 2019, 92(2): e108-e114.
- 10 El Chehadeh S, Touraine R, Prieur F, *et al.* Xq28 duplication including MECP2 in six unreported affected females: what can we learn for diagnosis and genetic counselling? *Clin Genet*, 2017, 91(4): 576-588.
- 11 Ballout R, El-Hattab A, Schaaf C, *et al.* Xq28 Duplication syndrome, int22h1/int22h2 mediated. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2016 Mar 10 [updated 2021 Feb 25]. .
- 12 Lin D, Chuang T, Chiang M, *et al.* De novo MECP2 duplication derived from paternal germ line result in dysmorphism and developmental delay. *Gene*, 2014, 533(1): 78-85.
- 13 Li X, Xie H, Chen Q, *et al.* Clinical and molecular genetic characterization of familial MECP2 duplication syndrome in a Chinese family. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 131.
- 14 Sandweiss A, Brandt V, Zoghbi H. Advances in understanding of Rett syndrome and MECP2 duplication syndrome: prospects for future therapies. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(8): 689-698.
- 15 Gulmez K, Brito D, Oliveira A. MeCP2: A Critical regulator of chromatin in neurodevelopment and adult brain function. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4577.
- 16 Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker A, *et al.* Structural variation in Xq28: MECP2 duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(4): 444-453.
- 17 Zhang Q, Zhao Y, Yang Y, *et al.* MECP2 duplication syndrome in a Chinese family. *BMC Med Genet*, 2015, 16: 112.
- 18 van Baelen A, Verhoustraeten L, Kenis S, *et al.* Sleep-disordered breathing and nocturnal hypoventilation in children with the MECP2 duplication syndrome: a case series and review of the literature. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(10): 2437-2441.
- 19 章清萍, 包新华. MECP2重复综合征研究进展. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(3): 426-429.
- 20 Honda S, Hayashi S, Nakane T, *et al.* The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(6): 1292-1303.
- 21 Tsuji-Hosokawa A, Matsuda N, Kurosawa K, *et al.* A case of mecp2 duplication syndrome with gonadotropin-dependent precocious puberty. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(4): 271-276.
- 22 Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, *et al.* Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci*, 2021, 422: 117321.
- 23 Vignoli A, Borgatti R, Peron A, *et al.* Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1146-1155.
- 24 Fernandez R, Nunez-Torres R, Gonzalez-Meneses A, *et al.* Novel association of severe neonatal encephalopathy and Hirschsprung disease in a male with a duplication at the Xq28 region. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 137.
- 25 李晓青, 游艳琴, 栾秀丽, 等. Xq28重复综合征1例报道. *解放军医学院学报*, 2017, 38(1): 96-97.

• 案例分析 •

以癫痫为主要表现的继发性甲状旁腺功能减退一例



陈林波, 张琳, 马勋泰

成都医学院第一附属医院 神经内科(成都 610000)

甲状旁腺功能减退症(Hypoparathyroidism, HP)是由于甲状旁腺素(Para-thyroid hormone, PTH)合成、分泌或作用障碍而引起机体钙磷代谢紊乱的一组临床综合征,其最常见的早期症状是口周区和指尖感觉异常或麻木和刺痛,肌肉僵硬、抽筋和痉挛也很常见,神经精神症状包括困惑、愤怒、抑郁、头昏眼花和易怒,严重的神经兴奋性可能导致癫痫发作、充血性心力衰竭、支气管痉挛和喉痉挛^[1]。术后HP是最常见的甲旁减原因^[2]。本文报道以癫痫发作为主要临床表现一例,分析该病相关致病机制并回顾该病诊断标准及治疗原则,为临床诊治提供一定的思路。

病例资料 患者女,47岁。因“发作性四肢抽搐伴呼之不应5年”于2022年5月12日至成都医学院第一附属医院住院治疗。患者2017年前因“甲状腺乳头状癌”相继于外院行手术治疗,术后1个月患者于夜间睡眠中突发四肢抽搐、牙关紧闭、双眼向上凝视、嘴角流涎,呼之不应,无大小便失禁,约1min后自行缓解,意识恢复后患者不能忆起发病前情况,家属遂将其送至当地医院就诊,考虑为“癫痫”并予以对症治疗后好转出院,院外未服抗癫痫发作药物,后患者抽搐症状反复发作,约10天发作1次,症状同前,每次发作约1min后自行缓解。1年前患者再次发作抽搐后于外院治疗,长期口服丙戊酸钠缓释片0.375g,每日两次,控制癫痫,后长期于我院门诊就诊,服用丙戊酸钠缓释片0.5g,每日两次,但症状仍有反复发作。3天前因劳累后上述症状再发至我院就诊。否认脑外伤病史。否认癫痫及其它遗传病家族史。

入院查体: T: 36.6°C, P: 75次/分, R: 20次/分,

BP: 145/85 mmHg。身高158 cm, 体质量63 kg, 体重指数: 25.2 kg/m²。心肺腹查体未见明显异常,面神经叩击征及束臂加压试验阴性,神经系统查体未见阳性体征。实验室检查: 血清钾3.47 mmol/L、氯105.4 mmol/L、钠145.3 mmol/L、钙1.21 mmol/L、磷2.17 mmol/L、镁0.64 mmol/L、铁9.90 mg/L, 甲状旁腺激素17 pg/mL, 甲状腺功能、25羟维生素D3未见异常。心电图示: 窦性心律, 大致正常心电图。普通脑电图示: 轻度异常脑电图。甲状腺及颈前区淋巴结彩色超声示: ① 甲状腺全切术后; ② 双侧颈前区查见淋巴结, 结构未见明显异常。颅脑计算机断层扫描(Computed tomography, CT)示: 右侧侧脑室前角旁条状致密影, 钙化? 其他?(图1)。颅脑核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)示: 右侧侧脑室前角旁见小片状T1加权成像稍高信号影, T2加权成像、液体衰减反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)呈高信号影, 出血? 其他?。结合患者病史及辅助检查考虑继发性甲状旁腺功能减退, 予葡萄糖酸钙、碳酸钙、骨化三醇补钙, 复查血清电解质: 钾3.95 mmol/L、氯98.7 mmol/L、钠139.4 mmol/L、钙2.18 mmol/L、磷2.10 mmol/L、镁0.91 mmol/L、铁11.51 mg/L。病情好转出院, 随访4个月患者未在癫痫发作。本研究已通过成都医学院第一附属医院伦理委员会审核批准。

讨论 本例患者为甲状腺乳头状癌术后癫痫发作、低钙血症、高磷血症, 但PTH测定值正常, 考虑低钙血症对甲状旁腺是一种强烈的刺激, PTH测定值在正常范围内, 仍属于HP^[3]。患者以癫痫发作为主要临床表现, 影像学表现可见颅内钙化, 结合相关文献检索, 目前分析其主要原因如下:

1. 颅内钙化

HP的临床表现是由于两个主要靶器官: 骨骼和肾脏缺乏生理作用。肾脏、大脑和其他软组织中的钙化很常见。颅内钙化在成人和儿童常见, 指的

DOI: 10.7507/2096-0247.202209007

基金项目: 四川省医学会科研课题计划(S18024); 四川省应用心理学研究中心项目(CSXL-202A14); 成都医学院资助项目(CYZ18-21)

通信作者: 马勋泰, Email: maxuntai2002@126.com



是脑实质或血管系统内的钙化,可分为几大类:生理性、营养不良、先天性疾病、感染性、血管性、肿瘤性、代谢性、炎症性和毒性疾病^[4]。生理性钙化通常见于松果体、脉络丛、大脑镰和小脑幕^[5-6]。甲状旁腺机能减退症大脑钙化影响最显著的是双侧基底节,最常见的是苍白球。齿状核、放射冠、皮质下白质和丘脑可能发生钙化,钙化现被认为是由长期高磷血症引起的,但确切的病因尚不清楚^[7-8]。本例中颅内钙化见于右侧侧脑室旁,钙化不明显,考虑和病程短有关。

2. 低钙血症和癫痫发作

低钙血症会降低动作电位放电的阈值,神经肌肉兴奋性增强,刺激自发高频放电,导致肌肉痉挛^[9]。高兴奋性发生在外周神经元和中枢神经中,经典的 Chvostek 征和 Trousseau 征是外周神经元兴奋性增高的特殊表现; Chvostek 征通过轻敲耳部的面神经并看到同侧面部肌肉上翻抽搐而诱发的,但敏感性不高; Trousseau 征敏感性和特异性较高,超过 90% 的低血钙患者和仅约 1% 的正常血钙患者表现出该征^[10]。若将血压袖带充气至略高于收缩压 3 min 后引发腕部痉挛,则 Trousseau 征为阳性。癫痫发作是中枢神经元兴奋性增高的表现,癫痫发作可能是低钙血症的唯一临床表现^[11],主要发作类型有局灶性发作或全身性发作,非惊厥性癫痫持续状态也有报道^[12]。

术后 HP 诊断标准为^[13]: ① 颈部手术史是术后甲旁减诊断的必备条件; ② 术后 HP 的临床症状以及体征主要与低血钙相关,常见症状包括手指脚趾刺痛感、口周麻木、手足搐搦、注意力不集中等,严重者可出现喉痉挛、癫痫样抽搐、心律失常等; 典型体征包括面神经叩击征 (Chvostek 征) 和束臂加压征 (Trousseau 征) 阳性; ③ 生化学异常即校正后血清钙或离子钙低于正常值下限、低水平的 PTH, 可伴有血磷和尿钙升高,这是诊断 HP 的重要依据。

HP 治疗原则为纠正低钙血症,减少并发症^[14]。对于颈部手术患者预防 HP 远比治疗 HP 经济,防远重于治。术中应避免误切甲状旁腺或损伤甲状旁腺血供,对低钙血症发生高风险者,术后可经验性补钙,或根据术后血钙/PTH 的监测结果给予治疗,维持正常血钙水平,并在恰当时机减量甚至停药,术后 6 个月仍不能恢复的 HP,意味着永久性 HP。有研究显示 PTH 替代疗法治疗 HP 更为安全及有效^[15]。

本例表现为癫痫发作,实验室检查提示低血

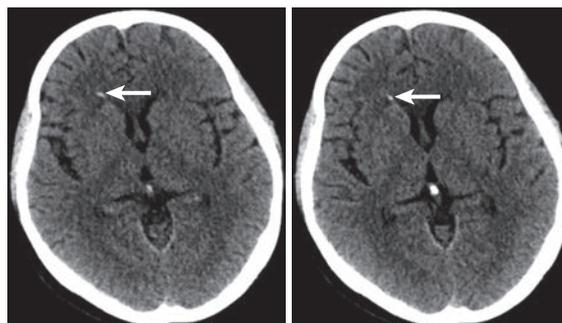


图 1 头颅 CT 提示右侧侧脑室前角旁钙化

钙、高血磷、正常值范围的甲状旁腺激素及 25 羟维生素 D3, 颅脑 CT 及 MRI 示颅内发钙化灶,误诊为原发性癫 5 年,确诊为继发性 HP 后给予补钙、维生素 D3 治疗后 4 个月内未出现发作性四肢抽搐等症状。建议对反复发作的口周区及指尖感觉异常、抽筋和痉挛、癫痫发作、软组织钙化,特别是头颅基底结钙化的患者及时行血钙、血磷、血清 PTH 测定及颅脑 CT、MRI 检查以明确诊断,避免误诊。甲状腺外科医生必须采取措施,尽量减少和预防甲状腺切除术后低 PTH。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American thyroid association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid*, 2018, 28(7): 830-841.
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2284-2299.
- 罗永起, 孟云辉, 吴菁. 特发性甲状旁腺功能减退症误诊为癫痫 1 例. *中华保健医学杂志*, 2018, 20(2): 159.
- Saade C, Najem E, Asmar K, et al. Intracranial calcifications on CT: an updated review. *Radiol Case Rep*, 2019, 13(8): 1-18.
- Grech R, Grech S, Mizzi A. Intracranial calcifications: a pictorial review. *The Neuroradiology Journal*, 2012, 25(4): 427-451.
- Whitehead MT, Raju A, Choudhri AF, et al. Physiologic pineal region, choroid plexus, and dural calcifications in the first decade of life. *American Journal of Neuroradiology*, 2015, 36(3): 575-580.
- Dinizio AM, Vincent JK, Nickerson JP. Intracranial calcifications in the pediatric age group: an imaging review. *Journal of Pediatric Neuroradiology*, 2015, Sep, 4(3): 49-59.
- John DR, Suthar PP. Radiological features of long-standing hypoparathyroidism. *Polish Journal of Radiology*, 2016, 81: 42.
- Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res*, 2019, 51: 109-126.
- Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): 1722-1736.
- Maeda K, Sekine O. Reading epilepsy as the initial symptom of

- idiopathic hypoparathyroidism. *Intern Med*, 2011, 50(11): 1235-1237.
- 12 Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, *et al.* Non-convulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *Emerg Med*, 1998, 16(5): 715-718.
- 13 王紫霄, 关海霞. 《美国甲状腺学会关于成人术后甲状旁腺功能减退症的诊断、预防和管理的声明》解读. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(10): 1153-1156.
- 14 Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, *et al.* European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(2): 1-20.
- 15 Eremkina AK, Mokrysheva NG, Kovaleva EV, *et al.* Recombinant human parat-hyroid hormone in the therapy of hypoparathyroidism. *Ter Arkh*, 2017, 89(10): 80-86.

“癫痫中心脑电图质控相关工作调研结果”的分析报告

【摘要】 为了促进临床脑电图技术的进一步规范化,加强脑电图操作和记录的质量控制,从而提升我国整体脑电图阅图和癫痫诊疗水平,中国抗癫痫协会计划在全国范围内开展“脑电图质控”工作,为了充分了解各中心对质控工作的态度,广泛收集各中心的建议,制定合格的质控方案,我们对部分癫痫中心进行了调研,现将调研结果公布并做出简单的分析。

1 基本方法

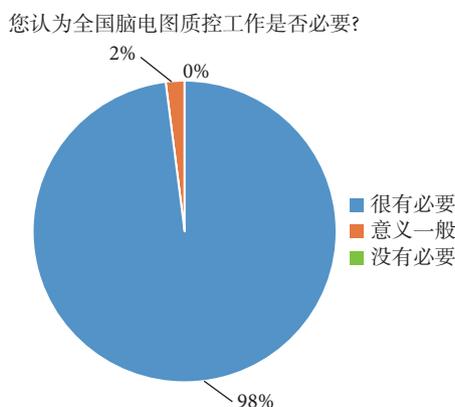
本次调研对象是经过中国抗癫痫协会行业评价并挂牌的 255 家“一二级癫痫中心”,覆盖全国 31 个省市自治区。在规定的时间内收回问卷 236 份,反馈率为 92.55%。

调查内容包括:①“脑电图质控”工作的必要性;②各中心参加质控工作的意愿性和建议;③临床脑电图工作中常见的困难和需求;④各中心处理疑难脑电病例的现状和远程会诊需求;⑤对使用规范化《临床脑电图电子报告系统》的态度和意愿。

2 结果与分析

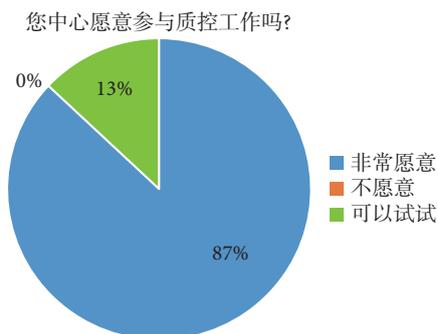
2.1 关于脑电图质控工作的必要性

认为“很有必要”的 231 家(98%),认为“意义一般”的 5 家(2%),没有中心选择“没有必要”。可以看出,大家对“脑电图质控”工作必要性的认识是一致的,这是来自临床脑电图工作的深刻体会。



2.2 关于各中心参与“脑电图质控”工作的意愿

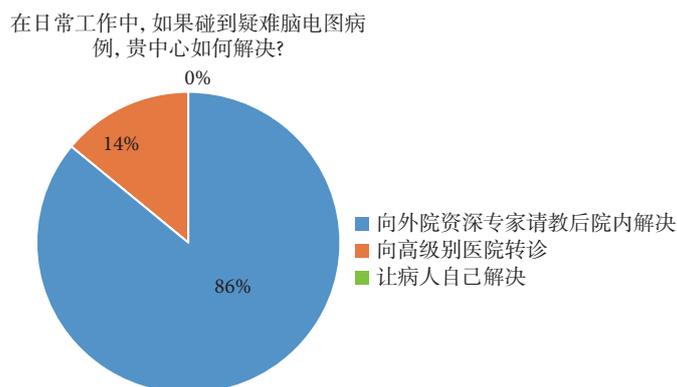
结果显示,“非常愿意”参与的 206 家(87%),“可以试一试”的 30 家(13%),没有不愿意参与质控工作的中心。这与上一个问题的结果高度一致,各中心对参与质控工作的态度非常积极。



2.3 关于临床工作中碰到疑难病例如何解决?

对于如何解决临床工作中碰到的疑难病例? 选择“向外院资深专家请教后院内解决”的202家(85.6%), 选择“向高级别医院转诊”的33家(14%), 只有1家选择“让患者自己解决”。

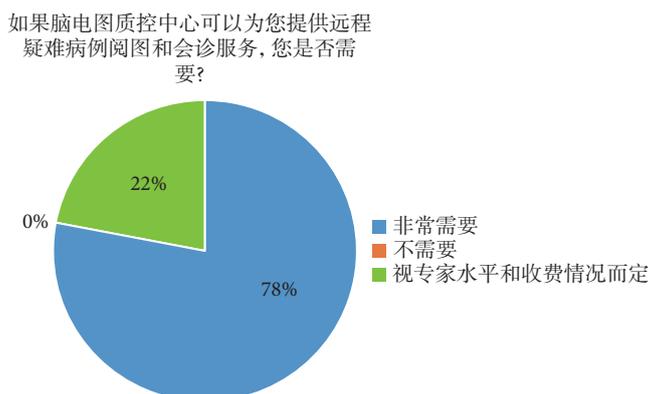
这个问题的调查结果可能存在偏倚, 特别是“让病人自己解决”的这个选项可能不愿意选择。但结果可以表明, 大部分中心在临床工作中普遍希望得到资深专家和高级别中心的支持。目前癫痫和脑电图专业的优质医疗资源短缺且分布不均衡、高水平专家主要集中在大城市和高级别癫痫中心, 基层癫痫中心的需求是否能得到支持以及支持的时效性, 需要进一步的研究。



2.4 关于各中心对远程疑难病例阅图和会诊服务的需求

如果两级(CAAE级和省级)脑电图质控中心可以提供疑难病例阅图和会诊服务, 贵中心是否需要? 选择“非常需要”的185家(78.4%), 选择“视专家水平和收费情况而定”的51家(21.6%), 没有中心选择“不需要”。

这个问题与上一个问题结果相似, 各中心对疑难病例阅图和会诊服务很有需求。但专家水平和收费情况是一个重要的变量。如果优质专家资源的可及性问题能得到解决, 患者的疾病负担能够减轻, 这将是一个惠及患者和基层癫痫中心的非常好的举措。

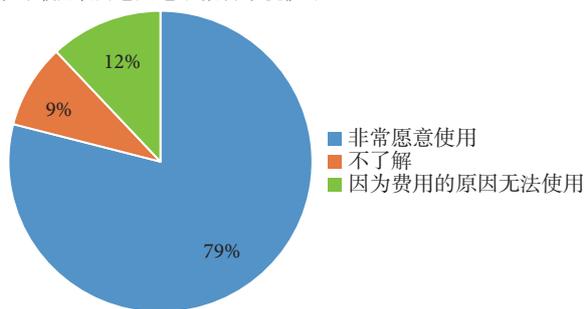


2.5 关于使用《临床脑电图电子报告系统》的意愿性

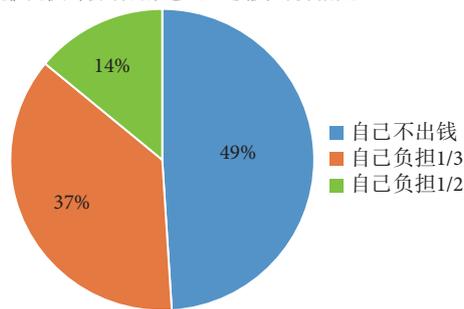
结果显示: 对于《临床脑电图电子报告系统》的使用意愿, 187家(79.2%)选择“非常愿意使用”, 22家(9.3%)选择“不了解”, 27家(11.5%)选择“因为费用的原因无法使用”。从中可以看出, 绝大部分中心对于使用《临床脑电图电子报告系统》是非常愿意接受的, 但费用问题是一个变量。

为了帮助解决部分中心引进《临床脑电图电子报告系统》时的费用负担, 协会考虑对纳入质控范围的中心进行部分补贴。对于补贴比例, 调查显示: 选择“不出钱”的116家(49.1%), 选择“可以负担1/3”的88家(37.3%), 选择“可以负担1/2”的32家(13.6%)。对于这一结果所反映的实际情况及解决方案, 将在后面探讨。

您愿意使用由 CAAE 脑电图分会编制并推荐的《临床脑电图电子报告系统》吗?



纳入质控范围后, 协会对《临床脑电图电子报告系统》提供部分补贴, 您可以接受的价格是



2.6 关于各中心在临床脑电图工作中常见的问题

这是一个开放性的问题, 各中心反馈了许多意见和建议, 经过梳理和归纳, 重点分为以下几类:

◆**人员方面:** 工作繁忙, 人手不够; 脑电图技师力量薄弱; 脑电图医生晋升存在困难; 脑电图室出报告的人员和临床医师脱节; 工作太忙无法外出培训。

◆**能力方面:** 人员操作和阅图能力参差不齐; 某些脑电图判读困难; 部分癫痫综合征诊断困难; 结合临床解读脑电图的能力需要提高; 欠缺脑电图资料的归纳和统计以及脑电图数据管理和分类。

◆**规范性方面:** 各医院的报告有差异; 图的质量不一致; 脑电图报告书写不规范; 脑电操作技术不规范。

◆**接受指导方面:** 想与外院专家交流, 但找不到名师指导; 都是依靠个人关系找上级专家会诊; 经常碰到不确定的图形难以判断, 但不能及时得到指导; 经费限制会诊交流。

◆**患者方面:** 患者依从性差; 病人太多, 操作难以规范; 儿童检查配合度低。

◆**设备方面:** 脑电图仪器不同, 质量不同; 设备不足或老化; 数据存储空间有限, 资料容易丢失。

◆**费用方面:** 脑电图收费低廉; 医保问题。

2.7 关于对“脑电图质控”工作的建议

这是一个开放性的问题, 从中重点归纳出以下几类:

(1) 希望严格落到实处, 要常态化; 要分级管理, 定期考核; 对各医院不规范的脑电图报告进行干预、督促其整改;

(2) 要制定全国统一标准进行推广; 统一脑电图报告;

(3) 建立健全疑难脑电图病例远程会诊流程和规范;

(4) 设置更多的脑电图培训基地及质控单位; 脑电图基地要有考核方案和退出机制; 让脑电图培训基地进行一对一帮扶, 可以进行双向选择;

(5) 协会要加强规范化培训; 多提供标准化的读图培训; 复杂病例讨论和基本操作标准化培训同等重要;

(6) 西部医疗资源薄弱, 希望多给予帮扶和资助; 能让患者不出地区即可以得到高质量的脑电图监测。

3 调研结论

综合以上的结果和分析, 可以看出几乎所有的被调查的中心对“脑电图质控”工作的态度是积极的, 认为非常有必要, 期待尽快落实, 可以有效解决目前临床脑电工作中面临的实际问题, 提升各中心的能力和水平。在工作中遇到的疑难病例及相关问题, 各中心普遍希望得到上级癫痫中心和资深专家的指导和帮助。对于质控方案的设计, 大家也提出很多好的建议。

4 对未来工作的思考和规划

4.1 “脑电图质控”工作与“癫痫质控”工作

目前, 由四川大学华西医院周东教授牵头组织实施“癫痫质控”工作已经开展多年, 在全国 31 个省市的 123 家医疗机构进行。“癫痫质控”确定了 10 项具有循证依据、符合我国国情的癫痫医疗质量控制指标, 包括: 发作频率、药物规范化服用率、药物不良反应率、患者病因学检查完成率、共病筛查率、育龄期女性患者妊娠宣教执行率、择期手术院内死亡率、术后并发症发生率、术后病理明确率、术后患者出院时继



续药物治疗率等。其中6项是内科指标、4项是外科指标。“脑电图质控”是针对脑电图操作、阅图和诊断的质量控制,是对“癫痫质控”工作的有力补充。

4.2 “脑电图质控”范围的选择

本次调研对象是经过中国抗癫痫协会行业评价的255家CAAE一二级癫痫中心,而计划中的质控范围也正是这些中心。随着中抗癫痫中心规范化建设的进程,一、二级中心不断补充完善,质控范围也将不断扩大,预计到2025年将扩大到500家左右的癫痫中心,基本涵盖全国的癫痫诊疗机构。癫痫中心的挂牌不是目的,如何对其进行动态评价和管理、督促其不断建设和提高是协会需要面对的一项重要课题。除了其他考核措施外,“脑电图质控”工作将直击部分中心的痛点和薄弱环节,成为促进各中心提高脑电图水平的一项常态化工作。洪震会长在第八届脑电图大会讲话中指出:“脑电图是癫痫临床诊疗的必须手段和重要依据,脑电图的操作和判读是癫痫诊疗的基本功。基本功不扎实、不规范,癫痫中心的水平很难提高”。

4.3 “脑电图质控”工作的时机已经成熟

(1)党的二十大胜利召开,各行各业在党的二十大确定的目标的指引下,正携手奋进,在新的历史阶段实现高质量发展。协会作为卫生领域的行业组织,引领行业规范化发展是一项重要的使命;

(2)医疗卫生体制改革已进入深水区、脑科学的时代已经来临,特别是疫情对我们工作和行为的改变;

(3)前期已经为此项工作开展进行了大量的积累,打下坚实基础。如:“三级癫痫中心网”的形成,构建起质控工作的组织体系;持续11年的脑电图学专业培训和考试,培养了大量脑电图专业人才;已经通过和正在评审的“脑电图培训基地”发挥了对区域的辐射带动作用;编写发布《临床脑电图技术操作指南》、开发《临床脑电图电子报告系统》等,都为“脑电图质控”工作打下很好的基础。

4.4 对“脑电图质控”工作的基本规划

“脑电图质控”工作不是一个短期项目,而是一项长期的系统性工程,真正落实很关键并需要常态化开展。但其难度也是可预见的,需要多方共同努力和付出。

质控工作的有效落实,需要一系列的配套措施:

(1)建立两级质控体系:即以CAAE脑电图分会为依托的“全国脑电图质控中心”和以脑电图培训基地为依托的“省级脑电图质控中心”。要明确各级中心的责权利,积极开展分工合作;

(2)以《临床脑电图技术操作指南》为基础,制定全国统一的质控考核标准,并进行推广和普及。质控中心要定期对各中心的脑电图病例质量抽检,对不合格的提出整改要求,考核指标将作为癫痫中心动态管理和评价的依据;

(3)加强各种形式的脑电图规范化培训,继续开展“脑电读图会”等线上线下活动,提高各中心的脑电图诊断水平;

(4)建立疑难病例的会诊和转诊渠道,为纳入质控范围的一、二级癫痫中心提供远程读图和病例会诊服务。

4.5 关于引进《临床脑电图电子报告》的费用问题

《临床脑电图电子报告》是协会脑电图分会与华科公司合作,历时数年开发的具有知识产权的专业软件,各方为此投入了很多资金和人力,后期的安装维护也会产生一定费用。该系统的使用将极大推动脑电图报告的规范化和同质化,也有利于交流、会诊和统计等工作。

在本次调查中,大多数参调人员希望能使用该报告系统,但11.5%的中心因为费用的原因无法使用,49.1%的中心希望使用但不希望承担费用。解决这个问题需要多方面的努力。

(1)首先是癫痫中心要取得医院(含科室)领导对脑电图和癫痫专业工作的支持。协会青委会开展西部行十年,去了近百家基层医院(市级、县级)。每到一处,都要和院领导开座谈会。目的就是让院领导了解癫痫专业的全国发展现状和态势,希望院领导支持本院癫痫学科的发展,也为我们癫痫医生撑腰打气,可谓用心良苦。各医院的癫痫医生也应该积极主动向院领导汇报和进行说服工作,使上级领导了解这项工作的意义和对本单位学科发展的重要性,争取获得资金、设备和人员等方面的支持。

(2)中国抗癫痫协会作为行业性社会组织,一直积极支持各地癫痫中心的建设工作。尽管国家对行业

协会没有拨款,开展质控工作需要自筹经费,但考虑到部分基层中心的实际困难,协会准备筹资对使用《临床脑电图电子报告系统》的部分中心进行补贴。

(3) 负责开发系统的企业也将从社会公益的角度,对本质控工作中使用的电子报告系统适当降低费用。

通过以上多方面的努力,我们认为医院负担 1/3 的费用是一个比较合理的方案。如果免费,既不能体现医院对该项工作重视和支持,也是对知识产权的不尊重。

执笔: 段立嵘 审校: 刘晓燕、张慧

本文转载自中国抗癫痫协会公众号,经中国抗癫痫协会授权发布。

• 作者 • 读者 • 编者 •

《癫痫杂志》2023 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。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、专家共识、专家述评、Epilepsia 专栏、病例讨论、经验交流、教学园地、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 2023 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

2023-01

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2023.01.25	儿科癫痫综合征
第二期	2023.03.25	癫痫术前评估及外科治疗
第三期	2023.05.25	癫痫脑电图、神经电生理、影像学
第四期	2023.07.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第五期	2023.09.25	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
第六期	2023.11.25	癫痫基础研究、病理学及转化医学

