

普瑞巴林单药对局灶性癫痫患者睡眠的影响



王一淇¹, 范秀琴², 王琼², 雒晨宇¹, 孙美珍²

1. 山西医科大学 临床医学院 (太原 030001)

2. 山西医科大学第一医院 神经内科 (太原 030001)

【摘要】 目的 观察抗癫痫发作药物普瑞巴林单药治疗对局灶性癫痫患者睡眠结构和睡眠质量的影响。方法 收集新诊断为局灶起源的成人癫痫患者, 采用普瑞巴林单药治疗, 观察该药治疗前后多导睡眠-视频脑电图 (Polysomnography and video-electroencephalography, PSG-VEEG)、匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、失眠严重指数 (Insomnia severity index, ISI) 及 Epworth 嗜睡量表 (Epworth sleepiness score, ESS) 评分的变化。结果 普瑞巴林治疗显著改善癫痫患者的睡眠结构参数: 总睡眠时间增加 ($P<0.001$)、睡眠潜伏期减少 ($P<0.001$)、睡眠效率提高 ($P<0.001$)、入睡后清醒时间减少 ($P<0.001$)、睡眠维持效率提高 ($P<0.001$)、N3 期比例增加 ($P<0.001$)。低睡眠效率组中, 86.7% 的患者治疗后的睡眠效率提高到 85% 以上, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。普瑞巴林治疗后 PSQI 评分明显改善 ($P<0.001$), ISI 评分显著降低 ($P<0.001$), ESS 评分无显著变化 ($P>0.05$)。结论 普瑞巴林可增加癫痫患者的慢波睡眠, 提高睡眠质量, 改善失眠, 且不会导致日间嗜睡。

【关键词】 普瑞巴林; 癫痫; 睡眠结构; 睡眠质量

Effect of pregabalin monotherapy on sleep structure and quality of patients with focal epilepsy

WANG Yiqi¹, FAN Xiuqin², WANG Qiong², LUO Chenyu¹, SUN Meizhen²

1. School of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Neurology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: SUN Meizhen, Email: sunmeizhen213@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of anti-seizure medications (ASMs) pregabalin (PGB) monotherapy on sleep structure and quality of patients with focal epilepsy. **Methods** Adult patients whom newly diagnosed focal epilepsy were collected and treated with PGB monotherapy. The main outcome measures were the changes of polysomnography and video-electroencephalography (PSG-VEEG), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) in epilepsy patients with PGB and baseline. **Results** PGB improved significantly sleep structural parameters, including increased total sleep time ($P<0.001$), decreased sleep latency ($P<0.001$), improved sleep efficiency ($P<0.001$), reduced wake time after sleep onset ($P<0.001$), increased sleep maintenance efficiency ($P<0.001$) and proportion of N3 sleep stage ($P<0.001$). In the group with poor sleep efficiency, 86.7% of patients achieved sleep efficiency $>85\%$ after PGB treatment. The difference was statistically significant ($P<0.01$). PGB reduced significantly PSQI score ($P<0.001$) and ISI score ($P<0.001$). No significant change in ESS score was observed ($P>0.05$). **Conclusions** PGB could enhance slow-wave sleep (SWS), increase sleep quality and improve insomnia in patients with epilepsy without causing daytime sleepiness.

【Key words】 Pregabalin; Epilepsy; Sleep structure; Sleep quality

睡眠障碍是癫痫患者常见共病之一, 成人癫痫患者觉醒/睡眠障碍的发生率是普通人群的 2~3 倍^[1], 且与癫痫患者生活质量降低^[2], 癫痫发作频繁, 发作控制不佳相关^[3], 早期识别和治疗有助于改善癫

痫发作频率, 降低癫痫猝死风险^[4]。癫痫和睡眠之间存在相互作用, 并受性别、年龄、药物等多种因素影响^[5]。相比于传统抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs), 部分新型 ASMs 在控制癫痫发作的同时, 有改善癫痫患者夜间睡眠的优势。普瑞巴林 (Pregabalin, PGB) 是第二代新型 ASMs, 在添加治疗研究中该药可以改善睡眠结构,

DOI: 10.7507/2096-0247.202209005

基金项目: 山西省重点研发计划 (指南) 项目 (No.201803D421069)

通信作者: 孙美珍, Email: sunmeizhen213@126.com



提高睡眠质量^[6]，在单药治疗研究中 PGB 可有效降低成人局灶性癫痫的发作频率^[7]，但对睡眠结构和睡眠质量的影响尚不清楚。本研究目的在于观察 PGB 对成人新发局灶性癫痫患者的睡眠结构与睡眠质量影响，为新发癫痫共患睡眠障碍患者的治疗提供重要试验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 11 月—2021 年 1 月于山西医科大学第一医院神经内科门诊新诊断为局灶性癫痫的成人患者 27 例，告知患者及家属研究目的、治疗方案和风险，获取知情同意。本研究经山西医科大学第一医院伦理委员会审核批准（注册号：ChiCTR1900028636）。

1.2 纳入标准

① 年龄 18 ~ 70 岁；② 依据 2017 年国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy, ILAE）的诊断标准确诊为局灶性癫痫；③ 治疗之前未服用任何 ASMs。

1.3 排除标准

① 全面性癫痫发作、局灶起源的肌阵挛发作、失张力发作；② 进展性中枢神经系统疾病；有严重心、肝、肺、肾脏疾病；③ 摄入酒精、烟草、茶叶、咖啡，使用镇静催眠类药物、精神类药物、抗生素、免疫抑制剂等影响睡眠的食物及药物；④ 哺乳期、妊娠期以及未进行避孕的妇女。

1.4 治疗方案

对符合入排标准的患者用药前进行夜间 14h 多导睡眠-视频脑电图（Polysomnography and video-electroencephalography, PSG-VEEG）监测、匹兹堡睡眠质量指数（Pittsburgh sleep quality index, PSQI）、失眠严重指数（Insomnia severity index, ISI）及 Epworth 嗜睡量表（Epworth sleepiness score, ESS）测评。PGB 初始剂量为 75 mg/次，一日两次口服；一周后增加至目标剂量 150 mg/次，一日两次口服，然后维持治疗 4 周后复查 PSG-VEEG、PSQI、ISI 及 ESS 测评。

1.5 评估方法

PSG-VEEG 用于分析患者 14 h 包括清醒和夜间睡眠状态及脑电波（6:00 pm 至次日 8:00 am）。睡眠效率 < 85% 定义为睡眠效率降低，睡眠潜伏期 > 20 min 定义为睡眠潜伏期延长^[8]。PSQI 量表用于评估患者近一个月内的睡眠质量，得分 > 5 表明整体睡眠质量下降。ISI 量表用于评估患者近 1 个月

表 1 22 例癫痫患者一般资料

| 病例特征 | n (%) |
|----------|---------------------|
| 年龄 (岁) | 36.4±14.3 (18 ~ 65) |
| 女性 | 11 (50.0%) |
| 病因 | |
| 结构性 | 2 (9.1%) |
| 未知 | 20 (90.9%) |
| 癫痫类型 | |
| 局灶性癫痫 | 22 (100%) |
| 颞叶癫痫 | 12 (54.5%) |
| 额叶癫痫 | 4 (18.2%) |
| 多灶性癫痫 | 6 (27.3%) |
| 发作频率 | |
| <2次/周 | 19 (86.4%) |
| 2 ~ 5次/周 | 2 (9.1%) |
| >5次/周 | 1 (4.5%) |
| 发作前状态 | |
| 清醒 | 10 (45.5%) |
| 睡眠 | 7 (31.8%) |
| 清醒/睡眠 | 5 (22.7%) |

内是否存在失眠，得分 > 7 提示失眠，得分 > 14 表明中-重度失眠。ESS 量表用于评估患者近三个月内不同情况下的日间睡眠倾向，总分 ≥ 5 提示白天嗜睡，总分 > 12 表明日间中-重度嗜睡。

1.6 统计学分析

所有数据采用 SPSS 23.0 软件进行统计。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料以构成比表示。对普瑞巴林治疗前后的睡眠结构参数和各量表评分的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验或 McNemar's 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

5 例退组患者中 2 例因经济问题、1 例意外一氧化碳中毒停用该药、1 例因出现不能耐受头晕、1 例因嗜睡副作用停药。22 例患者完成随访，其中男 11 例、女 11 例，平均年龄为 (36.4±14.3) (18 ~ 65) 岁。头颅核磁检查：1 例右侧额顶叶脑梗后软化灶，另 1 例双侧额叶外伤后软化灶，余 20 例阴性。脑电图出现癫痫样放电异常 22 例。颞叶癫痫 12 例、额叶癫痫 4 例、多灶性癫痫 6 例。除 3 例患者每月发作次数在 15 次以上，其余患者发作频率为 (1.8±0.9) (1 ~ 4) 次/月，详见表 1。

2.2 治疗前后各睡眠结构参数的比较

2.2.1 总睡眠时间 PGB 治疗后的总睡眠时间 (Total sleep time, TST) 显著增加 [(376.9±82.7) min vs. (465.6±82.2) min, $P<0.001$]。发作控制组与癫痫发作控制不佳组比较, TST 明显增加 ($P<0.001$), 见表 2。

2.2.2 睡眠潜伏期 PGB 的治疗显著降低睡眠潜伏期 (Sleep latency, SL) [(40.7±32.6) min vs. (13.3±8.3) min, $P<0.001$]。16 例 (72.7%) 基线水平 SL 超过 20 min 的患者, 经治疗后其 SL 明显缩短 ($P<0.001$)。发作控制组的 SL 明显减少 ($P<0.001$), 控制不佳组治疗前后的 SL 改善不明显 ($P=0.273$), 见表 3。

2.2.3 睡眠效率 PGB 显著提高了睡眠效率 (Sleep efficiency, SE) [(75.3±11.9) % vs. (89.6±5.6) %, $P<0.001$]。在基线 SE 降低的患者中 ($n=15$), 有 86.7% 的患者治疗后的 SE > 85% ($P=0.002$ vs. 基线)。癫痫发作控制组患者的 SE 得到明显改善 ($P<0.001$), 见表 4。

2.2.4 睡眠维持效率 PGB 显著提高了睡眠维持效率 [(82.4±9.4) % vs. (92.5±4.9) %, $P<0.001$]。其中, 发作控制组患者的睡眠维持效率得到明显提升 ($P=0.001$), 而癫痫发作控制不佳的患者其睡眠维持效率无明显改善 ($P=0.273$ vs. 基线), 见表 5。

2.2.5 入睡后觉醒时间 PGB 治疗后的入睡后觉醒时间 (Wake time after sleep onset, WASO) 显著减少 [(84.2±58.8) min vs. (39.2±25.7) min, $P=0.004$]。与基线水平相比, 发作控制组的 WASO 显著下降 ($P=0.008$), 而控制不佳组患者治疗前后 WASO 的差异无统计学意义 ($P=0.273$), 见表 6。

2.2.6 N3 期 PGB 显著增加了 N3 期比例 ($n=22$, $P<0.001$)。其中, 癫痫发作控制组患者的 N3 期比例显著提高 ($n=18$, $P<0.001$), 而发作控制不佳组患者的 N3 期比例增加不明显 ($n=4$, $P=0.068$)。在整体研究人群、癫痫发作控制组与控制不佳组的患者中, PGB 治疗后的 N1、N2 和 REM 期的比例均无显著变化。

PGB 干预前后典型病例的睡眠趋势结构图见图 1 (病例 14)、图 2 (病例 15)。

2.3 治疗前后主观睡眠质量的比较

14 例 (63.6%) 主观睡眠质量下降 (PSQI>5) 的患者接受 PGB 干预后, 8 例患者整体睡眠质量恢复正常, 其余 6 例 (27.3%) 患者的 PSQI 评分均较前降低, 差异具有统计学意义 ($P=0.008$)。PGB 治疗后的 PSQI 评分得到显著改善 [(7.4±3.7) 分 vs. (4.4±3.2) 分, $P<0.001$]。癫痫发作控制良好的患

表 2 普瑞巴林治疗前后总睡眠时间的变化

| 组别 | 例数 | TST (min) | | Z | P |
|---------|----|------------|------------|--------|--------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 整体干预组 | 22 | 376.9±82.7 | 465.6±82.2 | -3.750 | <0.001 |
| 癫痫控制良好组 | 18 | 375.1±87.0 | 470.1±81.1 | -3.549 | <0.001 |
| 癫痫控制不佳组 | 4 | 385.0±69.6 | 445.2±96.4 | -1.461 | 0.144 |

表 3 普瑞巴林治疗前后睡眠潜伏期的变化

| 组别 | 例数 | SL (min) | | Z | P |
|---------|----|-----------|----------|--------|--------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 整体干预组 | 22 | 40.7±32.6 | 13.3±8.3 | -3.945 | <0.001 |
| 癫痫控制良好组 | 18 | 45.9±33.9 | 13.2±8.3 | -3.724 | <0.001 |
| 癫痫控制不佳组 | 4 | 17.4±6.6 | 13.9±9.8 | -1.095 | 0.273 |

表 4 普瑞巴林治疗前后睡眠效率的变化

| 组别 | 例数 | SE (%) | | Z | P |
|---------|----|-----------|----------|--------|--------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 整体干预组 | 22 | 75.3±11.9 | 89.6±5.6 | -3.880 | <0.001 |
| 癫痫控制良好组 | 18 | 75.0±12.2 | 90.7±5.1 | -3.681 | <0.001 |
| 癫痫控制不佳组 | 4 | 76.7±11.7 | 84.8±5.6 | -1.095 | 0.273 |

表 5 普瑞巴林治疗前后睡眠维持效率的变化

| 组别 | 例数 | 睡眠维持效率 (%) | | Z | P |
|---------|----|------------|----------|--------|--------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 整体干预组 | 22 | 82.4±9.4 | 92.5±4.9 | -3.621 | <0.001 |
| 癫痫控制良好组 | 18 | 82.9±9.7 | 93.9±4.1 | -3.377 | 0.001 |
| 癫痫控制不佳组 | 4 | 80.3±8.9 | 86.4±3.7 | -1.095 | 0.273 |

表 6 普瑞巴林治疗前后入睡后觉醒时间的变化

| 组别 | 例数 | WASO (min) | | Z | P |
|---------|----|------------|------------|--------|-------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 整体干预组 | 22 | 84.2±58.8 | 39.2±25.7 | -2.906 | 0.004 |
| 癫痫控制良好组 | 18 | 79.6±60.8 | 33.7±23.8 | -2.635 | 0.008 |
| 癫痫控制不佳组 | 4 | 502.2±63.7 | 523.4±97.5 | -1.095 | 0.273 |

者, 其主观睡眠质量明显提高 [(7.7±4.0) 分 vs. (4.7±3.4) 分, $P<0.001$]。

2.4 治疗前后夜间失眠情况的比较

7 例 (31.8%) 存在失眠问题 (ISI>7) 的患者在 PGB 治疗后, 6 例患者的失眠症状明显改善, 余 1 例患者的失眠程度由中重度缓解为轻度, 差异具有统计学意义 ($P=0.008$)。PGB 干预后的 ISI 评分明显降低 [(7.4±3.7) 分 vs. (4.4±3.2) 分, $P<0.001$]。癫痫发作控制良好患者的失眠症状改善显著

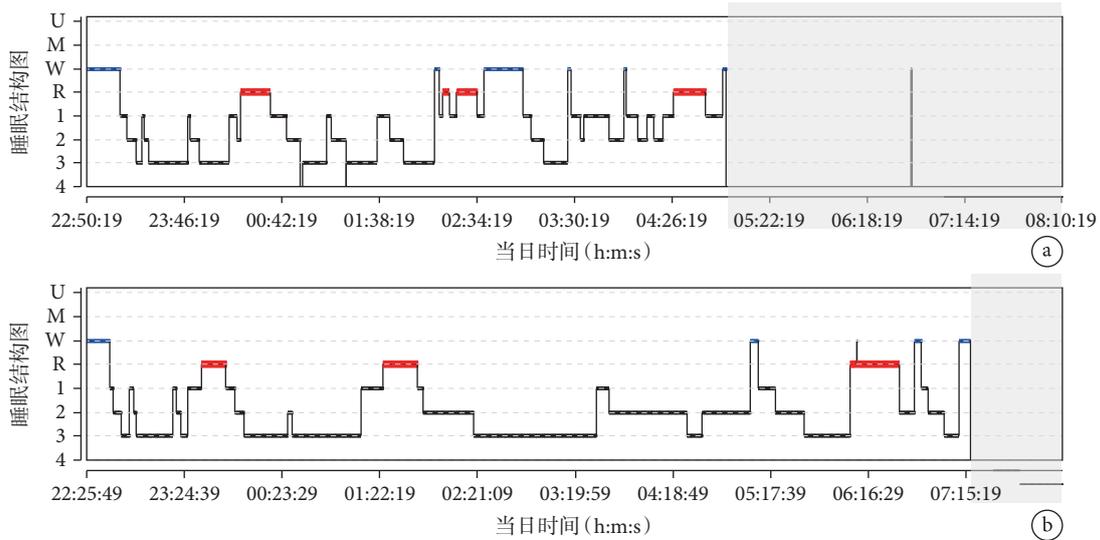


图1 普瑞巴林治疗前后睡眠结构趋势图的变化(例14)

注: a. PGB 治疗前; b. PGB 治疗后

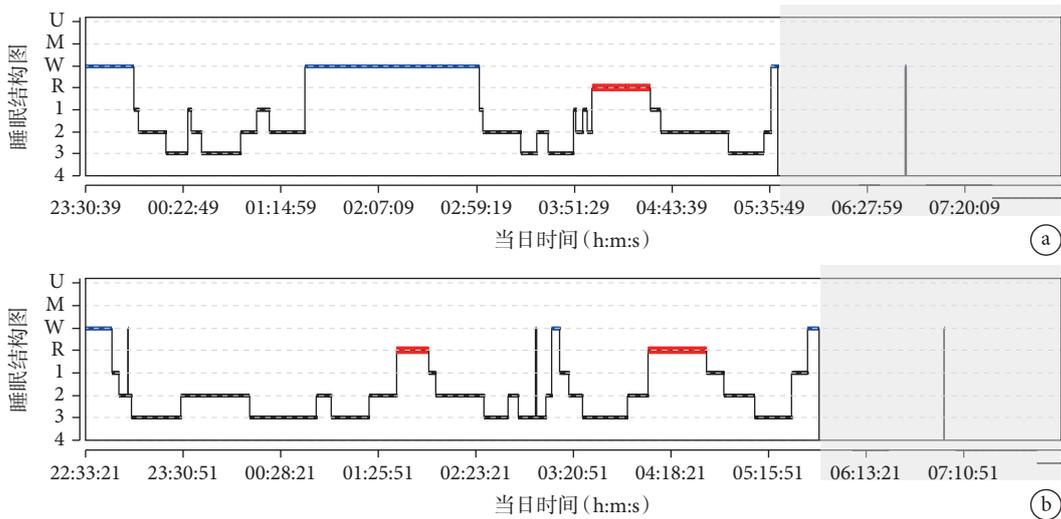


图2 普瑞巴林治疗前后睡眠结构趋势图的变化(例15)

注: a. PGB 治疗前; b. PGB 治疗后

[(7.7±4.0)分 vs. (4.7±3.4)分, P<0.001]。

2.5 治疗前后日间嗜睡的比较

18例(81.8%)患者报告了白天嗜睡(ESS≥5),其中2例(9.1%)患者有中-重度的日间嗜睡(ESS>12)。PGB的治疗未引起基线ESS评分的显著改变[(7.5±3.9)分 vs. (7.7±4.3)分, P=0.586]。在基线ESS评分正常组的患者中,治疗后的ESS评分无明显差异性(P=0.564 vs. 基线)。癫痫发作控制组(P=0.856)与控制不佳组(P=0.257)患者干预前后的ESS评分均未见统计学差异。

3 讨论

癫痫治疗的主要目标是在消除癫痫发作的同

时,尽量减少ASMs相关不良反应^[9],某些ASMs可引起癫痫患者出现不同程度的困倦、嗜睡,甚至失眠^[10]。本研究结果提示PGB单药治疗后,癫痫患者的TST、SE、睡眠维持效率和N3期比例均明显增加,SL和WASO显著减少,尤其在癫痫发作控制好的患者中,效应更显著。基线SE低于85%和/或SL超过20min的患者经PGB治疗后,异常SE和SL可恢复至正常水平。同时,PGB可显著提高癫痫患者的总体睡眠质量,减少失眠症状,不增加日间嗜睡。

关于PGB对癫痫患者睡眠影响的临床研究较少。Hindmarch等^[11]研究评估了PGB对健康成人睡眠的影响,24例受试者给予PGB(150mg/d)连

续口服3天后,其SE提高,N3期比例增加,WASO减少。本研究结果与其研究结果一致。然而不同的是,健康成人接受PGB干预后的REM期比例减少,这可能与本研究对象为癫痫患者,而他们的研究人群是健康人群有关。

此外,有两项研究评估了PGB添加治疗癫痫合并失眠及其他睡眠障碍患者的疗效,Bazil等^[12]纳入了9例癫痫发作控制良好的局灶性癫痫合并失眠的患者,给予PGB(300 mg/d)治疗2周后,N3期比例明显增加,N1期比例减少,SE呈提高趋势,但差异无统计学意义。然而本研究在癫痫发作控制良好的患者中观察到SE的显著提高,此差异可能与干预时间长短、是否合并有失眠及病例数多少有关,随着治疗时间的增加,PGB对癫痫患者SE的改善可能更为明显。De Hass等^[13]对17例局灶性癫痫控制良好的患者进行PGB(300 mg/d)治疗4周后,发现其SE提高,WASO时间和次数减少,然而睡眠结构无明显变化,本研究与其结论不一致的原因可能在于,本研究是PGB单药治疗新发局灶性癫痫对睡眠的影响,而他们的研究是在原有ASMs控制癫痫发作良好的前提下添加PGB后对睡眠的影响。

另一项研究评估了PGB作为添加治疗对耐药性局灶性癫痫患者的客观睡眠结构及日间嗜睡的影响,Romigi等^[14]对12例癫痫患者给予PGB(150~375 mg/d)治疗3个月后,发现其REM期增加,N2期减少,ESS评分明显增加,日间嗜睡显著。本研究与其结果不一致,原因可能与PGB剂量和疗程有关,Romigi等研究的PGB最大剂量是375 mg/d,疗程为12周,而我们研究的PGB最大剂量是300 mg/d,疗程为4~12周;此外,本研究纳入的是新发局灶性癫痫患者,他们研究纳入的是对其他ASMs治疗反应差的局灶性癫痫患者。以上提示PGB对睡眠结构和日间嗜睡的影响可能与其剂量及疗程有关,也与普瑞巴林单用或联用等因素有关,需要进一步探究。

本研究创新性在于首次观察普瑞巴林对新发局灶性癫痫睡眠结构与睡眠质量的影响。但也存在局限性:①样本量较小,未来需要进行大样本同类研究;②研究时间较短,以后需要观察长期用普瑞巴林对新发局灶性癫痫患者的睡眠结构与睡眠质量影响。

综上,PGB可增加癫痫患者的TST,提高SE,缩短SL,减少WASO,提高睡眠维持效率,增加N3期比例,促进入睡和维持睡眠,增加睡眠深度。

此外,PGB能有效降低癫痫患者的PSQI评分和ISI评分,提高总体睡眠质量,改善失眠,其对ESS评分无明显影响,不会引起或加重日间嗜睡。对于发作控制良好的癫痫患者,PGB对其睡眠结构、睡眠质量和失眠的改善效果更为明显。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 116: 107735.
- 2 Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Sleep and epilepsy: practical implications. *Neurologic clinics*, 2022, 40(4): 769-783.
- 3 Tian N, Wheaton AG, Zack M, *et al.* Sleep duration and quality among U. S. adults with epilepsy: National Health Interview Survey 2013, 2015, and 2017. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 122: 108194.
- 4 Roliz AH, Kothare S. The interaction between sleep and epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*, 2022, 22(9): 551-563.
- 5 Samsensen C, Sand T, Brathen G, *et al.* The impact of sleep loss on the facilitation of seizures: a prospective case-crossover study. *Epilepsy research*, 2016, 127: 260-266.
- 6 Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 26-37.
- 7 Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81.
- 8 Merica H, Gaillard JM. Statistical description and evaluation of the interrelationships of standard sleep variables for normal subjects. *Sleep*, 1985, 8(3): 261-273.
- 9 Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- 10 Roebber JK, Lewis PA, Crunelli V, *et al.* Effects of anti-seizure medication on sleep spindles and slow waves in drug-resistant epilepsy. *Brain Sciences*, 2022, 12(10): 12110.
- 11 Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep*, 2005, 28(2): 187-193.
- 12 Bazil CW, Dave J, Cole J, *et al.* Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy & Behavior*, 2012, 23(4): 422-425.
- 13 de Haas S, Otte A, de Weerd A, *et al.* Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2007, 3(5): 473-478.
- 14 Romigi A, Izzi F, Marciani M G, *et al.* Pregabalin as add-on therapy induces REM sleep enhancement in partial epilepsy: a polysomnographic study. *European Journal of Neurology*, 2009, 16(1): 70-75.



• 论 著 •

癫痫持续状态的预后分析



李琪¹, 王旭¹, 晁丽娜¹, 刘晓晴¹, 刘美丽¹, 张庆²

1. 山东省第二人民医院 神经内科 (济南 250022)
2. 宁夏医科大学总医院 神经内科 (银川 750000)

【摘要】 目的 研究影响癫痫持续状态预后的相关因素, 提高临床医师对其认识, 以期改善患者的预后。方法 回顾性分析 2010 年 9 月—2016 年 9 月在宁夏医科大学总医院及宁夏医科大学总医院附属心脑血管病医院神经内科住院治疗的癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 患者, 收集其临床资料, 用 SPSS17.0 软件对相关数据进行统计分析。使用癫痫持续状态严重评分量表 (Status epilepticus severity score, STESS) 对患者的预后进行评估。结果 共纳入 57 例患者, 53 例好转, 4 例自动出院, 电话随访得知 4 例自动出院者均死亡, SE 病死率为 7.02%。SE 发病原因中最常见的是急性脑血管病 (17.54%), 其次为颅内感染 (10.53%); 发病诱因中最常见的是不规则服药、自行减药、停药 (15.79%)。年龄、意识状态及并发感染与预后 (好转/死亡) 相关 ($P < 0.05$)。STESS 评分为 0~2 分者 45 例, 全部好转; 评分为 3~5 分者 12 例, 8 例好转、4 例死亡。不同评分的两组患者预后具有显著性差异 ($P < 0.05$)。结论 年龄、意识状态、感染与 SE 患者的预后相关, ≥ 65 岁的老年人、意识状态为昏睡或昏迷、合并感染者预后差。STESS 量表可有效预测患者的预后。

【关键词】 癫痫持续状态; 预后; 癫痫持续状态严重评分量表

Prognostic analysis of status epilepticus

LI Qi¹, WANG Xu¹, CHAO Lina¹, LIU Xiaojing¹, LIU Meili¹, ZHANG Qing²

1. Department of Neurology, Shandong Second Provincial General Hospital, Ji'nan 250022, China
2. Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, China
Corresponding author: ZHANG Qing, Email: nxzhangqing@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To study the factors that affect the prognosis of status epilepticus (SE) and to improve the understanding of clinicians. **Methods** A retrospective analysis of 57 patients with SE from the General Hospital of Ningxia Medical University and Cardio-cerebrovascular Disease Hospital were carried out to collect their clinical data. The data were analyzed by SPSS 17.0 software. The prognosis of the patients was assessed by the Status epilepticus severity score (STESS) scale. **Results** A total of 57 patients were included, 53 cases improved, 4 cases were automatically discharged. Telephone follow-up showed that 4 cases of automatic discharge were dead. The mortality rate of SE was 7.02%. The most common cause of SE was acute cerebrovascular disease (17.54%), followed by intracranial infection (10.53%); The most common incidence were the occasional medication, self-medication, withdrawal (15.79%). Age, state of consciousness and concurrent infection were associated with prognosis (improvement/death) ($P < 0.05$). STESS score of 0 to 2 points were 45 patients, all improved; score of 3 to 5 points were 12 patients, 8 patients improved, 4 patients died. There were significant differences in the prognosis between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Age, state of consciousness, concurrent infection were related to prognosis, more than 65 years, the state of consciousness for the sleeping or coma had the poor prognosis. STESS scale can predict the prognosis of patients effectively.

【Key words】 Status epilepticus; Prognosis; Status epilepticus severity score scale

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 是指由于终止癫痫发作的机制失灵或者新的致痫机制启动从而导致癫痫发作持续时间异常久 ($> t_1$) 的疾病状

态; 该定义认为, 发作时间超过 t_1 为持续状态, 超过 t_2 可引起永久性损害。并且根据不同的癫痫发作类型, 基于当前的证据制定出 t_1 和 t_2 的具体数值 (t_1 是指可能导致持续状态的时间, t_2 是指可能导致神经系统永久性损害的时间) (表 1)^[1]。随着动物实验以及临床研究的进展, 该数值在将来有可

DOI: 10.7507/2096-0247.202212011
基金项目: 国家自然科学基金 (82060251)
通信作者: 张庆, Email: nxzhangqing@aliyun.com

能会发生变化。

SE 为脑神经元持续性异常放电所引起，是神经科的危急重症之一。SE 具有较高的发病率、致残率及致死率，其发病率为 6.8/10 万 ~ 41/10 万^[2-3]，病死率达 3 ~ 40%^[4]。很多患者发生 SE 后，常常遗留严重的神经功能缺损、认知功能障碍等，给其家庭带来沉重的经济及精神压力，亦给社会造成极大的负担。为了进一步研究宁夏及周边地区影响 SE 预后的危险因素，本研究纳入了自 2010 年 9 月—2016 年 9 月于宁夏医科大学总医院及心脑血管医院神经内科住院的 SE 患者，对其临床资料进行总结分析，以期有助于临床医师提高对 SE 的认识程度，从而改善患者的预后。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入 2010 年 9 月—2016 年 9 月在宁夏医科大学总医院及宁夏医科大学总医院附属心脑血管病医院神经内科住院治疗的 57 例 SE 患者为研究对象。本研究通过了宁夏医科大学总医院医学伦理委员会批准，所有研究对象均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ① 纳入的 SE 患者均符合 2015 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 提出的最新诊断标准^[1]，即：对于全身强直-阵挛性 SE，t1 为 5 min；对于意识障碍的局灶性 SE，t1 为 10 min；② 病历资料相对完整。

1.1.2 排除标准 ① 不符合 2015 年 SE 最新诊断标准^[1] 的患者；② 病史记载不详者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集与分析 搜集患者的临床资料，包括年龄、性别、既往病史 (有无癫痫病史、脑外伤、颅脑手术史、脑肿瘤史等)、病因、诱因、发作类型、脑电图表现、头颅影像学检查、脑脊液改变、其他辅助检查、药物治疗情况、并发症及预后等，对上述资料进行整理归纳并分析总结。

1.2.2 SE 严重程度评分 通过癫痫持续状态严重程度评分量表 (Status epilepticus severity score, STESS)^[5] 对患者进行评分，进一步研究该评分评估预后的有效性。STESS 具体内容见表 2。

1.3 预后判定标准

根据患者住院期间及出院时的临床表现及意识改善情况，预后判定分为好转及死亡。其中，好转是指抽搐停止，意识状态较入院时有所恢复。

1.4 统计方法

数据分析使用 SPSS17.0 统计软件。计数资料

表 1 SE 不同发作类型的 t1 和 t2 数值表^[1]

| 发作类型 | t1 | t2 |
|-----------|-------------|---------|
| 全身强直-阵挛性 | 5 min | 30 min |
| 伴意识障碍的局灶性 | 10 min | >60 min |
| 失神性 | 10 ~ 15 min | 目前暂未确定 |

表 2 癫痫持续状态严重程度评分量表

| 内容 | STESS评分 | |
|---------|--------------------------|----|
| 意识状态 | 清醒、嗜睡或意识模糊 | 0分 |
| | 昏睡或昏迷 | 1分 |
| 最严重发作类型 | 单纯部分发作、复杂部分发作、失神发作、肌阵挛发作 | 0分 |
| | 全面性痉挛 | 1分 |
| | 伴意识障碍的非惊厥性SE | 2分 |
| 年龄 | <65岁 | 0分 |
| | ≥65岁 | 2分 |
| 既往发作史 | 有发作史 | 0分 |
| | 无发作史或未知 | 1分 |

注：0 ~ 2分预测患者存活的可能性大，3 ~ 6分预测患者死亡的可能性大

的描述性分析采用构成比，计量资料的描述性分析采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$)。将预后分为好转组和死亡组，计数资料的比较采用 χ^2 检验，对有关变量进行单因素分析，选出对预后影响的变量作为自变量，再进行多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本次回顾性研究共纳入患者 57 例。其中，男 31 例 (54.39%)、女 26 例 (45.61%)，男：女 = 1.19 : 1。将性别分组 (男/女)，与预后 (好转组/死亡组) 进行 χ^2 检验， $\chi^2 = 1.497$ ， $P = 0.322$ 。57 例患者年龄范围 14 ~ 80 岁，平均年龄 (45.11 ± 17.25) 岁。其中，青年患者 (14 ~ 44 岁) 29 例 (50.88%)、中年患者 (45 ~ 64 岁) 20 例 (35.09%)、老年患者 (≥ 65 岁) 8 例 (14.03%)，经 χ^2 检验， $\chi^2 = 13.465$ ， $P = 0.001 < 0.05$ 。本研究的 57 例患者中，53 例好转，4 例自动出院。通过电话随访得知 4 例自动出院患者均死亡，SE 病死率为 7.02%。详见表 3。

2.2 发作类型、癫痫病程与预后的关系

收集的 57 例患者中，惊厥性 SE (Convulsive status epilepticus, CSE) 52 例，均为全面强直-阵挛性发作；非惊厥性 SE (Nonconvulsive status

epilepticus, NCSE) 5 例, 其中, 复杂部分性发作 4 例, 部分性发作继发全面性发作 1 例, 经 χ^2 检验, $\chi^2=0.414, P=1.000$ 。57 例患者中, 首次发作即为 SE 者 33 例 (57.89%), 有癫痫病史者 24 例 (42.11%)。其中, 癫痫病程 ≤ 5 年者 9 例 (37.5%), 6~10 年者 3 例 (12.5%), >10 年者 12 例 (50%)。将病史进行分组 (既往有癫痫发作史组/既往无癫痫发作史组), 与预后进行 χ^2 检验, $\chi^2=3.129, P=0.130$ 。详见表 4。

2.3 发作持续时间、治疗前意识状态与预后的关系

57 例患者中, 癫痫发作持续时间最短为 10 min, 最长为 4h 余。持续时间 <1 h 者 38 例 (66.67%), ≥ 1 h 者 19 例 (33.33%)。 $\chi^2=3.361, P=0.103$ 。治疗前意识为清楚者 24 例 (42.11%), 嗜睡者 21 例 (36.84%), 昏睡者 3 例 (5.26%), 昏迷者 9 例 (15.79%)。意识状态为清楚或嗜睡患者 45 例 (78.95%), 意识状态为昏睡或昏迷患者 12 例 (21.05%)。详见表 5。

2.4 并发症与预后的关系

2.4.1 感染 57 例患者中, 并发感染者 23 例 (40.35%)。其中, 单纯肺部感染者 15 例 (65.22%), 单纯泌尿系感染者 3 例 (13.04%), 肺部感染合并泌尿系感染者 3 例 (13.04%), 肺部感染合并泌尿系感染及口腔真菌感染者 2 例 (8.70%), $\chi^2=3.973, P=0.046$, 详见表 6。

2.4.2 呼吸抑制 57 例患者中, 无呼吸抑制者 50 例 (87.72%), 合并呼吸抑制者 7 例 (12.28%), 其中气管插管 6 例、气管切开 1 例。

2.4.3 其他并发症 本研究中, 57 例患者中, 合并电解质紊乱者 35 例 (61.40%), 其中, 低钠血症 18 例、低钾血症 17 例、低氯血症 16 例、高氯血症 5 例、高钠血症 3 例。肝功能异常者 17 例 (29.82%)、应激性溃疡 6 例 (10.53%)、肾功能异常者 5 例 (8.77%)、褥疮 5 例 (8.77%)、椎体压缩性骨折 2 例 (3.51%)。详见图 1。

2.5 多因素 Logistic 回归分析

通过单因素方差分析得知: 年龄、并发感染、治疗前意识状态与预后有关, 将三者作为自变量, 预后 (好转组/死亡组) 作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析, 得出: $P>0.05$ 。详见表 7。

3 讨论

SE 可导致体内一系列变化, 如肌肉剧烈收缩, 血 PH 值降低, 脑代谢增快, 氧和葡萄糖消耗增多, 大量神经毒性产物蓄积, 导致不可逆性神经元

表 3 性别、年龄与预后的相关性

| 项目 | 预后 | | 总例数 (%) | χ^2 值 | P 值 |
|------------------|------------|---------|-------------|------------|-------|
| | 好转组 (%) | 死亡组 (%) | | | |
| 性别 | | | | | |
| 男 | 30 (56.60) | 1 (25) | 31 (54.39%) | 1.497 | 0.322 |
| 女 | 23 (43.40) | 3 (75) | 26 (45.61%) | | |
| 年龄 (岁) | | | | | |
| 青年 (14~44) | 29 (54.72) | 0 (0) | 29 (50.88%) | 13.465 | 0.001 |
| 中年 (45~64) | 19 (35.85) | 1 (25) | 20 (35.09%) | | |
| 老年 (≥ 65) | 5 (9.43) | 3 (75) | 8 (14.03%) | | |

表 4 发作类型、癫痫病史与预后的相关性

| 项目 | 预后 | | χ^2 值 | P 值 |
|------|------------|---------|------------|-------|
| | 好转组 (%) | 死亡组 (%) | | |
| 发作类型 | | | | |
| CSE | 48 (90.57) | 4 (100) | 0.414 | 1.000 |
| NCSE | 5 (9.43) | 0 (0) | | |
| 癫痫病史 | | | | |
| 无 | 29 (54.72) | 4 (100) | 3.129 | 0.130 |
| 有 | 24 (45.28) | 0 (0) | | |

表 5 发作持续时间、意识状态与预后的关系

| 项目 | 预后 | | 总例数 (%) | χ^2 值 | P 值 |
|------------|------------|---------|------------|------------|-------|
| | 好转组 (%) | 死亡组 (%) | | | |
| 发作持续时间 | | | | | |
| <1 h | 37 (69.81) | 1 (25) | 38 (66.67) | 3.361 | 0.103 |
| ≥ 1 h | 16 (30.19) | 3 (75) | 19 (33.33) | | |
| 意识状态 | | | | | |
| 清醒或嗜睡 | 44 (83.02) | 1 (25) | 45 (78.95) | 2.169 | 0.026 |
| 昏睡或昏迷 | 9 (16.98) | 3 (75) | 12 (21.05) | | |

表 6 感染与预后的关系

| 感染 | 预后 | | χ^2 值 | P 值 |
|--------------------|------------|---------|------------|-------|
| | 好转组 (%) | 死亡组 (%) | | |
| 肺部感染 | | | | |
| 无 | 34 (64.15) | 0 (0) | 3.973 | 0.046 |
| 有 | 13 (24.53) | 2 (50) | | |
| 泌尿系感染 | 3 (5.66) | 0 (0) | | |
| 肺部感染合并泌尿系感染 | 2 (3.77) | 1 (25) | | |
| 肺部感染合并泌尿系感染及口腔真菌感染 | 1 (1.89) | 1 (25) | | |

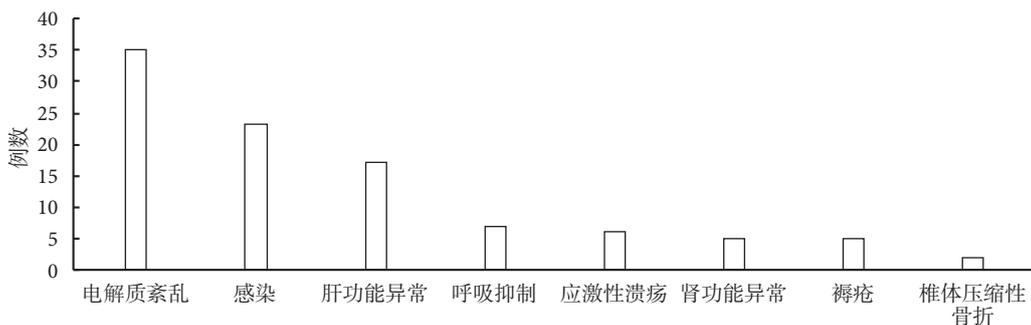


图1 SE的并发症

损害；去甲肾上腺素及肾上腺素水平迅速升高，造成心律失常、水电解质紊乱等一系列变化，从而加重了脑水肿；而脑水肿又可继发癫痫发作，形成一种恶性循环，这是造成SE患者死亡的重要原因之一^[6]。患者发生抽搐后口腔、鼻道内分泌物不易排出，尤其是对于合并意识障碍者，易误吸引起吸入性肺炎，如发现不及时，则可能导致呼吸衰竭甚至窒息死亡。SE患者死亡的原因往往是原发病、重症感染、呼吸循环衰竭、治疗不及时、药物过量、肝肾功能损伤、脑水肿、脑疝等等。因此，临床医师应充分认识影响SE预后的相关因素，及早识别并及时处理，以减少并发症，改善患者的预后。

3.1 预后相关因素分析

3.1.1 性别与预后 近期美国一项关于SE的流行病学研究提示：男性发病的平均年龄要早于女性（男性38.3岁、女性43.6岁），且男性[OR=9.3；95%CI(9.2, 9.4)]的死亡率高于女性[OR=9.0；95%CI(8.9, 9.1)]^[7]。这可能是由于男性发病危险因素较多，如头部外伤、过度劳累、酗酒的机会相比女性大等。然而，也有研究认为，SE患者中女性发病率高于男性，且女性死亡率亦高于男性^[8]。另有报道认为女性对SE具有保护作用，在发病的最初3周内，男性的死亡风险高于女性^[9]。本研究中，男女预后无显著性差异(P=0.322)，SE预后在性别方面无明显差异。

3.1.2 年龄与预后 SE的发病呈双峰分布(U型分布)，即<10岁的儿童以及≥60岁的老年人发病率最高^[3, 10]。同时，年龄也是预测死亡的一项重要指标。Dham等^[7]一项32年的流行病学调查表明，虽然儿童的发病率高，但是儿童的死亡率并不高。既往多项研究报道了老年人的病死率高^[5, 10-11]。在本研究中，同样得出超过65岁的老年患者病死率最高，为44.4%，P=0.000，差异具有统计学意义，年龄与预后具有相关性。这可能是由于老年人得脑血管病和脑肿瘤的可能性更大，而这些均是导致死

表7 影响SE预后的多因素回归分析

| 纳入因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald值 | P | OR |
|------|---------|----------|-------|-------|-------|
| 年龄 | 17.005 | 3671.916 | 0.000 | 0.996 | 2.427 |
| 感染 | 33.734 | 6648.543 | 0.000 | 0.996 | 4.473 |
| 意识状态 | -14.990 | 3671.917 | 0.000 | 0.997 | 0.000 |

亡的重要因素；除此之外，老年人基础病及并发症多、心肺功能差、对抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)不耐受、易发生呼吸抑制等，均是加重老年患者病情甚至导致死亡的因素。因此，临床医护人员对于老年患者应加强护理，积极预防并控制并发症。

3.1.3 发作类型与预后 发作类型对预后也有一定的影响。根据有无明显的运动症状，SE分为CSE和NCSE，在所有的发作类型中，CSE最为危重，表现为肢体持续的强直收缩、阵挛或强直一阵挛性发作，并伴有不同程度的意识损害^[12]。有研究表明，CSE更易造成神经元损害及系统性并发症^[13-14]，因此死亡率更高。本研究中，CSE明显多于NCSE(52 vs. 5)，而死亡的4例患者均为CSE。除了CSE发病率高外，还与出现明显的运动症状后，患者及家属通常认为病情危重，因此重视程度高，就医需求迫切有关。而当人们出现发作性或持续性非运动症状，如认知障碍、精神行为异常时，尤其是症状轻微的老年人，则常常未能引起足够的重视。因此，对于不明原因的意识障碍、精神异常或者行为改变的患者，应重视病情，并及时就诊于神经内科行脑电图检查以减少NCSE的漏诊及误诊。

3.1.4 癫痫病程与预后 本研究的57例患者中，首次发作即为SE者33例(57.89%)，有癫痫病史者24例(42.11%)，死亡的4例患者既往均无癫痫病史。将有无病史进行分组，与预后进行卡方检验，P>0.05。因此，我们得出癫痫病程与预后无相关性。既往有研究报道称癫痫病史是SE的潜在危险因素^[15]。对于既往有癫痫发作史的患者，应强调

遵医嘱规律用药,切勿自行减药、停药,保证充足的休息及睡眠,避免劳累,减少癫痫发作次数,避免持续状态的诱发因素。

3.1.5 发作持续时间与预后 癫痫发作的持续时间也可影响预后。本组 57 例患者中,癫痫发作持续时间最短为 10 余 min,最长为 4 h 余。持续时间 <1 h 者 38 例 (66.67%), ≥1 h 者 19 例 (33.33%)。死亡的 4 例患者中,3 例发作时间 ≥1 h,1 例发作时间 <1 h。患者癫痫发作的时间越久,越容易产生并发症,可能预后越差。因为随着 SE 发作时间的延长,发作将越难控制,肢体抽搐将转为轻微的运动性发作或脑电发作形式^[16](脑电图提示痫样放电而临床无明显的运动性症状)。Tsakiri 等^[17]报道,若无法及时终止发作,持续时间 ≥1 h 的患者比持续时间 <1 h 的患者预后更差,死亡率更高。持续时间越长,大脑缺血缺氧越严重,控制痫性发作的难度就越大,越易出现各种并发症,病情也越危重^[18]。上述研究均强调了发作时间长者预后较差。因此,应早期干预,尽快选择起效快、持续时间长的药物及时终止发作。

3.1.6 治疗前意识状态与预后 本研究的 57 例患者中,治疗前意识为清醒或嗜睡者 45 例 (78.95%)、昏睡或昏迷者 12 例 (21.05%)。将有二者分组,与预后(好转组、死亡组)进行卡方检验,得出: $\chi^2=6.656$, $P=0.034$, 差异有统计学意义,治疗前意识状态与预后存在明显相关。与既往相关报道一致^[19-22]。有研究回顾性分析了 1997 年-2004 年期间住院的 SE 患者,发现存在意识障碍是导致死亡的重要因素 ($P=0.04$)^[7, 23]。意识障碍合并机械通气是短期预后不良(死亡/昏迷)的独立危险因素^[24]。本研究亦得出合并意识障碍者,预后较差,考虑为合并意识障碍者本身病情相对危重,且意识障碍可导致误吸、呼吸困难、营养不良、电解质代谢紊乱、酸碱平衡失调等,更加重了患者的病情。因此,对于 SE 合并意识障碍的患者,应积极预防并处理并发症,必要时给予静脉营养支持及呼吸机辅助通气,密切监测患者的各项生命体征变化,及时予以处理。

3.1.7 并发症与预后 一项长达 9 年的回顾性研究表明 SE 患者最常见的住院并发症为呼吸抑制 (32.3%) 和肺部感染 (9.7%)^[25]。同样的,美国一项研究也表明 SE 患者住院期间最常见的并发症为肺炎^[7]。本研究中最常见的并发症为电解质紊乱,可能与癫痫发作后进食差、既往服用 ASMs、大量出汗及应激等有关。感染是第二大常见的并发症,且

是否并发感染与预后存在明显的相关性 ($P<0.05$)。Sutter 等^[26]研究提示,SE 后并发感染与癫痫发作持续时间延长、增加 ICU 住院时间、进展成难治性癫痫持续状态、死亡率增高相关。最常见的感染为肺部感染,其次为泌尿系感染,与既往相关报道一致^[13]。因此,对于合并感染的患者,应早期积极应用抗生素抗感染治疗,并同时完善相关细菌培养,根据药敏结果调整抗感染治疗。

3.2 STESS 评分

本研究的 57 例患者,STESS 评分在 0~2 分者 45 例,全部好转;评分在 3~6 分者 12 例,其中 8 例好转、4 例死亡, $P<0.05$, 差异有统计学意义,与既往研究结果一致^[27]。因此,STESS 评分可应用于临床评估患者的危重程度^[5],以判断患者的预后。

3.3 多因素 Logistic 回归分析

将年龄、意识状态、是否并发感染作为自变量,预后(好转/死亡)作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,得出 $P>0.05$ 。因此,年龄、意识状态、感染并非影响 SE 预后的独立危险因素,三者彼此之间存在相互影响。然而,既往报道称治疗前意识状态、老年、并发感染是影响 SE 的独立危险因素^[23]。分析可能原因如下:本研究为临床回顾性研究,纳入的 SE 患者是从住院诊断为癫痫的 926 例患者中根据 2015 年 Trinko 等^[1]发表在 *Epilepsia* 的最新定义中筛选而出,因过去对 SE 的诊断标准不一、病史资料记载不详、患者失访等,导致病例纳入时存在漏诊。因此,在收住院时,应详细询问病史,提高临床医师对 SE 的认识,扩大样本量,进一步完善研究设计。

综上,年龄、意识状态、感染与癫痫持续状态患者的预后相关, ≥65 岁的老年人、意识状态为昏睡或昏迷、合并感染者预后差。临床医师应提高对 SE 的认识并早期采取措施,以期改善患者的预后。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Trinko E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 2 De Lorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, et al. Epidemiology of status epilepticus. *Clin Neurophysiol* 1995, 12: 316-325.
- 3 Wu YW, Shek DW, Garcia PA, et al. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*, 2002, 58: 1070-1076.

- 4 Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav*, 2009, 15: 10-14.
- 5 Rossetti A O, Logroscino G, Milligan T A, *et al.* Status epilepticus severity score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *Journal of Neurology*, 2008, 255(10): 1561-1566.
- 6 李海峰. 癫痫持续状态63例急诊救治体会. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, (16): 68-69.
- 7 Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the united states. *Neurocritical Care*, 2014, 20(3): 476-483.
- 8 Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, *et al.* Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: a 2-year population-based study. *Eur J Neurol*, 2005, 12(11): 897-902.
- 9 Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, *et al.* Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study. *Arch Neurol*. 2008, 65 (2) : 221-224.
- 10 宿英英, 黄旭升, 潘速跃, 等. 惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 25(11): 25-31.
- 11 Hussain N, Appleton R, Thorburn K. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. *Seizure*, 2007, 16(4): 305.
- 12 Brophy GM, Bell R, Claassen J, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *NeurocritCare*, 2012, 17: 3-23.
- 13 Mayer SA, Claassen J, Lokin J, *et al.* Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Archives of Neurology*, 2002, 59(2): 205-210.
- 14 Walker MC. Status epilepticus in the intensive care unit. *Neurol*, 2003, 250: 401-406.
- 15 冯鸽. 86例癫痫持续状态的临床分析. 吉林大学, 硕士学位论文, 2011.
- 16 Wu HM, Huang CC, Chen SH, *et al.* Herpes simplex virus type 1 inoculation enhances hippocampal excitability and seizure susceptibility in mice. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(12): 3294-3304.
- 17 Tsakiri N, Kimber I, Rothwell NJ, *et al.* Mechanisms of interleukin-6 synthesis and release induced by interleukin-1 and cell depolarization in neurones. *Mol Cell Neurosci*, 2008, 37(1): 110-118.
- 18 Sugai K. Treatment of convulsive status epilepticus in infants and young children in Japan. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(4): 62-70.
- 19 Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurology*, 2015, 14(6): 615-624.
- 20 Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*, 2003, 61: 1066-1073.
- 21 Hocker S, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Refractory status epilepticus: new insights in presentation, treatment, and outcome. *Neurol Res*, 2013, 35: 163-168.
- 22 Legriel S, Mourvillier B, Bele N, *et al.* Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Medicine*, 2008, 34(3): 476-480.
- 23 Rossetti A O, Hurwitz S, Logroscino G, *et al.* Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 2006, 77(5): 611-615.
- 24 Koubeissi M, Alshekhlee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology*, 2007, 69(9): 886-893.
- 25 Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, *et al.* Incidences and outcomes of status epilepticus: A 9-year longitudinal national study. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 49: 135-137.
- 26 Sutter R, Tschudin-Sutter S, Grize L, *et al.* Associations between infections and clinical outcome parameters in status epilepticus: a retrospective 5-year cohort study. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1489-1497.
- 27 何军. 癫痫持续状态严重程度评分量表在癫痫持续状态预后判断中的作用与价值. *临床合理用药杂志*, 2014, (12): 106-110.

· 论 著 ·

吡仑帕奈单药治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效研究



陈李兰, 王健彪, 周逸能, 孙明霞

江南大学附属儿童医院(无锡市儿童医院)儿童神经内科(无锡 214000)

【摘要】 目的 探讨吡仑帕奈(Perampanel, PER)单药治疗在儿童局灶性癫痫的疗效及安全性。方法 选取2021年1月—2022年6月在无锡市儿童医院神经内科就诊新发、既往未使用过抗癫痫发作药物的局灶性癫痫患儿46例,其中男24例、女22例,平均年龄(7.2±2.4)岁,PER单药治疗组为PER组(23例),左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)单药治疗组为LEV组(23例),对比两组的临床疗效及不良反应发生情况。结果 3个月PER组总有效率为87.0%(20/23),LEV组总有效率为73.9%(17/23), $P<0.05$,差异有统计学意义;6个月PER组总有效率为78.3%(18/23),LEV组总有效率为60.9%(14/23), $P<0.05$,差异有统计学意义。PER组有2例患儿出现不良反应,其中嗜睡1例、头晕1例,通过暂时减少药物剂量、减慢加药速度,不良反应均消失。LEV组有3例患儿出现不良反应,均为不同程度的暴躁易怒,通过减慢加药速度,3~6个月期间2例患儿症状消失,1例患儿症状减轻。结论 新型抗癫痫发作药物PER对于局灶性癫痫具有较好的抗癫痫效果,优于LEV,两种药物不良反应均较少、程度较轻,临床可酌情选择。

【关键词】 吡仑帕奈; 左乙拉西坦; 局灶性癫痫

Clinical efficacy of perampanel monotherapy in children with focal epilepsy

CHEN Lilan, WANG Jianbiao, ZHOU Yineng, SUN Mingxia

Department of Pediatric Neurology, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University (Wuxi Children's Hospital), Wuxi 214000, China

Corresponding author: WANG Jianbiao, Email: wjb00883@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of Perampanel (PER) monotherapy in children with focal epilepsy. **Methods** Forty-six children with focal epilepsy who were newly diagnosed in the Department of Neurology of Wuxi Children's Hospital and had not used anti-seizure medications during January 2021 to June 2022 were selected, including 24 males and 22 females, with an average age of (7.2 ± 2.4) years old. Mono-therapy of PER as the PER group (23 cases), mono-therapy of Levetiracetam (LEV) as the LEV group (23 cases). Compare the clinical efficacy and adverse reactions between the two groups. **Result** The total effective rate was 87.0% (20/23) in PER group and 73.9% (17/23) in LEV group after 3 months of treatment ($P<0.05$); the total effective rate in the PER group was 78.3% (18/23), and 60.9% (14/23) in the LEV group after 6 months of treatment ($P<0.05$). The differences were statistically significant. In the PER group, 2 children had adverse reactions, 1 case was lethargic, and 1 case was dizziness. By temporarily reducing the drug dose and slowing the rate of dosing, the adverse reactions disappeared. In LEV group, 3 children had adverse reactions, all of who were irritable in varying degrees. By slowing down the rate of drug addition, 2 children's symptoms disappeared and 1 child's symptoms relieved during 3 ~ 6 months. **Conclusion** The new anti-seizure medication — PER has a better anti-epileptic effect on focal epilepsy, which is better than LEV. The adverse reactions of both drugs are less and mild, and can be selected according to clinical conditions.

【Key words】 Perampanel; Levetiracetam; Focal epilepsy

癫痫是大脑神经元异常过度放电导致的中枢

神经系统功能失常的慢性脑部疾患,儿童发病率高
于成人,是小儿神经科的常见病、多发病,具有慢
性、反复发作的特点,对患儿的认知、心理及社会
功能均具有不良影响^[1-3]。吡仑帕奈(Perampanel,

PER)是非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate acid, AMPA)受体拮抗剂^[4],通过抑制兴奋性神经递质谷氨酸传递来降低神经元兴奋性,进而产生抗癫痫作用^[5]。作为第三代抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs),目前我国批准的适应证为4岁及以上儿童局灶性癫痫或不伴继发全面性发作的治疗^[6],本文通过临床研究分析吡仑帕奈的疗效及不良反应,以期能为后续使用者提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入2021年1月-2022年6月就诊于无锡市儿童医院小儿神经内科学的局灶性癫痫患儿,该研究获得无锡市儿童医院医学伦理委员会批准,并获得患儿监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 ①年龄4~18岁;②初发的局灶性癫痫(伴或不伴继发全面性发作)(按抗癫痫联盟分类标准对癫痫发作类型进行分类^[7]);③既往未使用过ASMs。

1.1.2 排除标准 ①存在肝肾心功能异常等基础疾病;②精神、运动发育迟滞;③药物依从性差者。

1.2 治疗方法

PER组以PER为单药治疗,给药剂量:起始:体质量<20 kg 给药0.5 mg/d, 20~30 kg 给药1 mg/d, >30 kg 给药2 mg/d,均为每晚一次,每2周加量1次,剂量范围为2~8 mg/d;LEV组以左乙拉西坦作为单药治疗,给药剂量:起始:5~10 mg/(kg·d),每日两次,每周加量1次,剂量范围为20~60 mg/(kg·d)。加量速度及维持剂量根据临床疗效及患儿耐受程度进行个体化调整。

1.3 观察指标

分别随访观察使用PER、LEV治疗3、6个月的癫痫发作控制情况。疗效判定:显效:治疗后癫痫发作频率减少 $\geq 75\%$;有效:癫痫发作减少 $\geq 50\%$, <75%;无效:癫痫发作减少<50%,或发作增加。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。同时注意观察药物不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用spss20.0统计学软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行t检验;计数资料以例数表示,行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 PER、LEV治疗3个月临床疗效情况

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|----------|----|-------|-------|-------|---------|
| 研究组 | 23 | 14 | 6 | 3 | 87.0 |
| 对照组 | 23 | 11 | 6 | 6 | 73.9 |
| χ^2 | | 3.641 | 2.069 | 1.781 | 4.874 |
| P | | 0.021 | 0.527 | 0.036 | 0.041 |

表2 PER、LEV治疗6个月临床疗效情况

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|----------|----|-------|-------|-------|---------|
| 研究组 | 23 | 12 | 6 | 5 | 78.3 |
| 对照组 | 23 | 7 | 7 | 9 | 60.9 |
| χ^2 | | 3.557 | 1.736 | 2.527 | 4.862 |
| P | | 0.031 | 0.551 | 0.206 | 0.019 |

2 结果

2.1 疗效评估

随访3个月:PER组:总有效率87.0%(20/23),其中显效者14例、有效6例、无效3例。LEV组:总有效率73.9%(17/23),其中显效者11例、有效者6例、无效者6例。总有效率 $P<0.05$,差异有统计学意义,PER组优于LEV组(表1)。

随访6个月:PER组:总有效率78.3%(18/23),其中显效者12例、有效6例、无效5例。LEV组:总有效率60.9%(14/23),其中显效者7例、有效者7例、无效者9例。总有效率 $P<0.05$,差异有统计学意义,PER组优于LEV组(表2)。

2.2 安全性

PER组有2例患儿出现不良反应,其中嗜睡1例、头晕1例,均发生在加药0~3个月,通过暂时减少药物剂量、减慢加药速度,不良反应均消失。LEV组有3例患儿出现不良反应,均为不同程度的脾气暴躁、易怒,通过减慢加药速度,3~6个月期间2例患儿症状消失、1例患儿症状减轻。

3 讨论

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征,儿童及青少年发病率高^[8],目前癫痫的治疗手段包括:ASMs治疗、免疫调节治疗、生酮饮食、迷走神经刺激术、经颅磁刺激术、手术治疗等,药物是最基础、最主要的治疗方法,往往为首选治疗。约70%新诊断的癫痫患者通过服用单一ASMs发作可得以控制,初始药物选择非常重要,正确选药可以增加治疗的成功

率。谷氨酸是大脑中最主要的兴奋性神经递质,参与多种神经系统功能紊乱的发生,谷氨酸与AMPA类受体结合,在癫痫的发生和扩散过程中起着非常重要的作用^[9]。PER是第三代新型ASMs,是高选择性、非竞争性突触后膜AMPA受体拮抗剂,通过作用于突触后膜AMPA受体以抑制谷氨酸引起的兴奋性传递,从而发挥抗癫痫作用^[10]。目前未发现PER可作用于包括NDMA受体在内的其他谷氨酸受体,故不会导致部分NDMA受体拮抗剂所引起的拟精神病效应^[11]。2012年PER被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,也是ASMs中首个被批准上市的AMPA受体拮抗剂,目前国内已批准用于成人及4岁以上儿童癫痫局灶性发作(伴或不伴继发性全面性发作)的治疗。PER蛋白结合率高^[12],有较好线性动力学,口服给药后吸收迅速且完全,首过效应可忽略,食物不影响吸收程度,仅减慢吸收速度,是ASMs中较好的选择。但需注意的是PER代谢通过P450(CYP)3A4介导葡萄糖醛酸氧化被广泛代谢^[13],当具有CYP450诱导作用的ASMs如奥卡西平与之联合使用时应注意剂量调整。PER的Ⅲ期临床研究中,进行了3项(304、305和306研究)随机对照研究,分别纳入了388、386、706例12岁以上难治性癫痫患者,显示PER药效明显优于安慰剂组^[14]。PER上市以后,单药治疗临床数据较少,有文献报道,作为添加治疗,PER治疗3、6个月的有效率分别为55%和42.9%,无发作率分别为35%和35.7%,提示作为添加治疗具有较好疗效^[15]。本研究中,PER组23例患儿3、6个月总有效率分别为87.0%、78.3%,均高于LEV组,提示若根据患儿年龄、发作类型、脑电图放电情况进行恰当选择初始药物,PER可获得较好临床疗效。在药物说明书中,十分常见的不良反应为头晕、嗜睡^[6],本研究与之相符,通过减少药物剂量、减慢加药速度,不良反应均消失,值得重点关注的不良反应为自杀想法、行为,在我科使用该药的患儿中(非入

组患儿),其中1例青春期女孩,用药后出现自杀想法,立即停药后消失,那么在临床中若遇到青春期患儿,自身有焦虑、抑郁倾向,该药选择需慎重,总体来说,PER疗效可、不良反应较少,值得推荐。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy. Nature Reviews Disease Primers, 2018, 1: 27-31.
- 2 Melchers NV, Mollenkopf S, Colebunders R, *et al.* Burden of onchocerciasis-associated epilepsy: first estimates and research priorities. Infectious Diseases of Poverty, 2018, 7(1): 55-58.
- 3 Carlson J M, Miller P A. Family burden, child disability, and the adjustment of mothers caring for children with epilepsy: Role of social support and coping. Epilepsy & Behavior, 2017, 68: 168-173.
- 4 Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, *et al.* Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia, 2011, 52(7): 1331-1340.
- 5 Jerry S, Tatum M, Leslie R. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. Therapeutics & Clinical Risk Management, 2013, 56: 156-162.
- 6 卫材(中国)药业有限公司. 吡仑帕奈药品说明书. 2021.
- 7 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.
- 8 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 人民卫生出版社, 2015.
- 9 Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy Currents, 2011, 11(2): 56-63.
- 10 Potschka H. Perampanel: does it have broad-spectrum potential? Epilepsia, 2019, 60 (Suppl 1): 22-36.
- 11 Satlin A, Kramer LD, Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl, 2013, 127(s197): 3-8.
- 12 史卫忠, 徐春敏, 韩容. 新型口服抗癫痫药吡仑帕奈. 药品评价, 2012, (29): 5-8.
- 13 向魏坪. 新型抗癫痫药物在儿科人群中药代动力学研究进展. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(24): 2323-2325.
- 14 杜玲玲, 徐佳骏, 崔岚. 选择性AMPA受体拮抗药吡仑帕奈概述. 中国药师, 2013, (8): 3-5.
- 15 麦子荆, 崔晗, 樊彩芳, 等. 吡仑帕奈治疗儿童癫痫局灶性发作的疗效及安全性. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 15(2): 25-29.

儿童中枢神经系统白血病 2 次复发并发癫痫病例报道并文献复习



黄玲玲, 王宁玲, 储金华, 谢志伟, 吴正玉, 刘亢亢

安徽医科大学第二附属医院 儿科(合肥 230601)

【摘要】 目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)治疗后出现中枢神经系统白血病(Central nervous system leukemia, CNSL)复发时并发症状性癫痫的临床特点和诊治方法。方法 回顾性分析 2020 年 12 月—2023 年 2 月安徽医科大学第二附属医院儿科收治的 1 例儿童 ALL 治疗后发生 CNSL 2 次复发并发性癫痫的临床资料, 结合相关文献复习进行讨论。结果 患儿系 ALL 治疗后近 2 年出现中枢神经系统白血病复发并发性癫痫, 2 次中枢神经系统白血病复发时首发症状均为痫性发作, 其中首次复发时呈癫痫持续状态, 第二次复发时痫性发作并发肢体偏瘫症状, 脑脊液、头颅核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)及脑电图异常改变与临床特征相符合, 期间动态监测头颅 MRI 病灶及脑电图异常改变均未能消失, 给予原发病治疗化疗、鞘内注射及放疗, 后续联合嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T), 并先后联合丙戊酸、左乙拉西坦治疗, 目前癫痫发作得到控制。结论 对于儿童 ALL 患儿, 在治疗后出现癫痫发作需警惕中枢神经系统白血病复发, 及时完成脑脊液、头颅影像学及脑电图检查明确诊断, 若治疗后头颅影像学病灶持续存在及脑电图异常放电不消失, 痫性发作反复时需警惕中枢神经系统白血病二次复发可能, 积极原发病治疗基础上联合抗癫痫发作药物治疗可取得较好疗效。

【关键词】 中枢神经系统白血病复发; 癫痫; 儿童

Secondary recurrence of central nervous system leukemia complicated with epilepsy in children: a case report and literature review

HUANG Lingling, WANG Ningling, CHU Jinhua, XIE Zhiwei, WU Zhengyu, LIU Kangkang

Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of symptomatic epilepsy complicated with central nervous system leukemia (CNSL) recurrence after acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment in children. **Methods** The clinical data of a child with secondary recurrence of CNSL complicated with symptomatic epilepsy after ALL treatment admitted to the Department of Pediatrics of the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from December 2020 to February 2023 were retrospectively analyzed, and the relevant literature was reviewed and discussed. **Results** Patient was ALL for nearly two years after treatment in the central nervous system leukemia relapse of concurrent symptomatic epilepsy, two of the central nervous system leukemia relapse when starting symptoms are seizure, the first recurrence was status epilepticus, second recurrence of concurrent limb hemiplegia symptoms, cerebrospinal fluid, cranial magnetic resonance (MRI) and abnormal changes of electroencephalogram and clinical features, the abnormal changes of brain MRI lesions and electroencephalogram did not disappear. Chemotherapy, intrathecal injection and radiotherapy were given for the primary treatment, follow up CAR-T immunotherapy, and the treatment was successively combined with valproate and levetiracetam. Currently, the seizures were controlled. **Conclusion** For children with ALL, the recurrence of CNSL should be warned after the end of treatment. Cerebrospinal fluid, cranial imaging and electroencephalogram examination should be completed in time to confirm the diagnosis. If the crania imaging lesions persist after treatment and abnormal electroencephalogram discharge does not disappear, the possibility of CNSL recurrence should be warned when the epileptic seizures are repeated. On the basis of primary disease active treatment, combination of antiseizure medications is preferable.

【Key words】 Relapse of nervous system leukemia; Epilepsy; Children

DOI: 10.7507/2096-0247.202302004

基金项目: 白求恩医学科学研究基金(SCE128EN)

儿童恶性肿瘤疾病中以急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 最为多见,一旦白血病细胞浸润脑膜、脑神经、脑组织及脊髓时即可发生中枢神经系统白血病 (Central nervous system leukemia, CNSL), CNSL 具有起病急、进展快的临床特点,严重威胁患儿生命安全,在复发患儿中大约 30%~40% 的患儿会出现中枢神经系统受累^[1], 并发 CNSL, 预后差, 可导致复发白血病患者死亡的不良后果。癫痫发作是白血病治疗过程中的较为常见并发症, 其中大多数患儿系急性痫性发作, 并发癫痫较为少见^[2]。现对本例 CNSL 并发症性癫痫患儿的临床资料进行总结, 分析临床表现、脑脊液、头颅核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 及脑电图资料, 提高临床上对儿童急淋中枢神经系统复发并发癫痫的认识。

1 资料来源

1.1 第一次中枢神经系统白血病复发资料

1.1.1 病史 患儿, 男, 5 岁 1 月龄, 因“间断抽搐 4 天”入院。儿童 ALL 相关研究通过医院伦理审核及患儿监护人知情同意。患儿于 2020 年 12 月 22 日早晨患儿突发左下肢无力, 逐渐延伸至左上肢无力, 随后出现间断抽搐数次, 均表现为“双眼凝视、面色苍白、口吐白沫、呼之不应、左侧肢体抖动”, 持续数分钟缓解, 就诊外院完善头颅计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 示: ① 右侧顶叶高密度微出血?; ② 后纵裂密度增高, 脑电图示异常儿童脑电图, 右侧后头部弥漫性慢波, 监测到频繁局灶发作或电发作。头颅 MRI 示: ① 右侧顶枕叶异常信号; ② 两侧额顶叶白质区异常信号; ③ 右侧后交通动脉显示欠清。外院给予抗感染、改善脑代谢、利尿降颅压等治疗, 仍有抽搐反复发作, 转入我院, 拟“癫痫持续状态, 症状性癫痫 (中枢神经系统感染? 中枢神经系统白血病?)”收住。病程中无发热、皮疹、骨痛, 否认近期头颅外伤史, 大小便正常。

1.1.2 既往史 2017 年 12 月因颈部淋巴结肿大就诊外院, 完善骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学检查 (Cell morphology、immunology、cytogenetics、molecular biology, MICM) 提示: ① 骨髓细胞学提示符合急性淋巴细胞白血病骨髓象; ② 骨髓免疫分型示 B-ALL; ③ 骨髓融合基因全套阴性, FISH 探针未见异常信号, *IKZF1* 基因外显子 4-7 检测到杂合缺失, *Ph-ABL* 基因检测阴性; ④ 骨髓染色体示 46, XY。当地医院危险度评

估为中危, 已完成的化疗方案包括含地塞米松、长春新碱、柔红霉素、门冬酰胺酶的诱导化疗 (VDPAP)+鞘注治疗 4 次、含环磷酰胺、巯嘌呤、阿糖胞苷的巩固化疗 (CAM)×2+鞘注治疗 2 次、大剂量甲氨蝶呤化疗 (HD-MTX) (4 g/m²) +鞘注治疗 1 次, 化疗第 13 天评估骨髓微小病变残留 (Minimal lesion residual, MRD) 0.5%, 化疗第 31 天评估骨髓 MRD<0.1%, 2018 年 5 月转至我科, 按照中国儿童肿瘤协助组 (China pediatric cancer collaboration group, CCG)-ALL-2015 中危方案化疗, 先后给予 HD-MTX×2 轮、间期治疗×5 轮、再诱导、维持治疗 1×5 轮、维持治疗 2×7 轮、AB 共同维持治疗方案化疗。2018 年 11 月 24 日头颅 MRI 示: 双侧脑室旁少许片状异常信号。2020 年 10 月 9 日头颅 MRI 平扫未见明显异常, 2020 年 10 月结束化疗。

1.1.3 体格检查 神清, 反应欠佳, 未见皮疹、出血点, 浅表淋巴结未及肿大, 心肺听诊阴性, 腹软, 肝脾不大, 颈亢, 巴氏征阴性, 克氏征阴性, 左下肢肌力四级, 余肢体肌力正常。

1.1.4 实验室检查 血常规示白细胞 5.35×10⁹/L, 血红蛋白 124 g/L, 血小板 418×10⁹/L。肝肾功能、电解质、血栓与止血等检查均正常。脑脊液白细胞 48×10⁶/L, 涂片可见幼稚淋巴细胞。骨髓细胞学及 MRD 正常。

1.1.5 影像学检查 2021 年 1 月 21 日头颅 MRI 示: 右侧顶枕叶可见斑片状异常信号, 结合病史考虑白血病浸润可能。

1.1.6 脑电图检查 2021 年 1 月脑电图示: 右侧后头部弥漫性慢波, 频繁局灶发作或电发作。

1.1.7 诊断及治疗 入院后结合病史、脑脊液、头颅 MRI 及脑电图等相关检查, 诊断为: ① 中枢神经系统白血病复发 [早期复发, 中枢神经系统白血病 3 级 (Central nervous system leukemia, CNSL-3 级, CNS3), 中危]; ② 癫痫。按照 CCG Relapsed ALL 2017 方案 (2020 更新) 给予化疗, 同时鞘注治疗, 鞘注 5 次后脑脊液涂片检查转阴性, 丙戊酸 [逐步滴定剂量至 20 mg/(kg·d)] 抗发作治疗。癫痫控制, 一般情况恢复良好, 维持化疗期间按方案要求于 2021 年 10 月开始头颅放疗治疗, 放疗共 10 次, 放疗剂量 18Gy。期间监测头颅 MRI 示: 右侧顶枕部异常信号变化不明显。脑电图一直显示异常脑电图, 可见棘波、尖波、棘慢波发放。2022 年 2 月患儿再次出现局部肢体抖动, 评估血常规正常, 头颅 MRI 较前无明显变化, 脑脊液阴

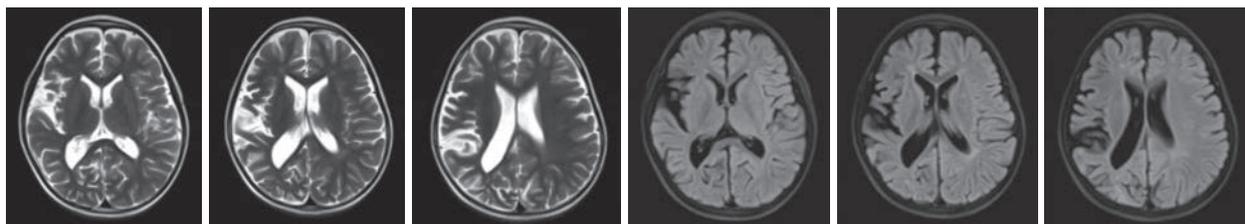


图1 患儿头颅MRI

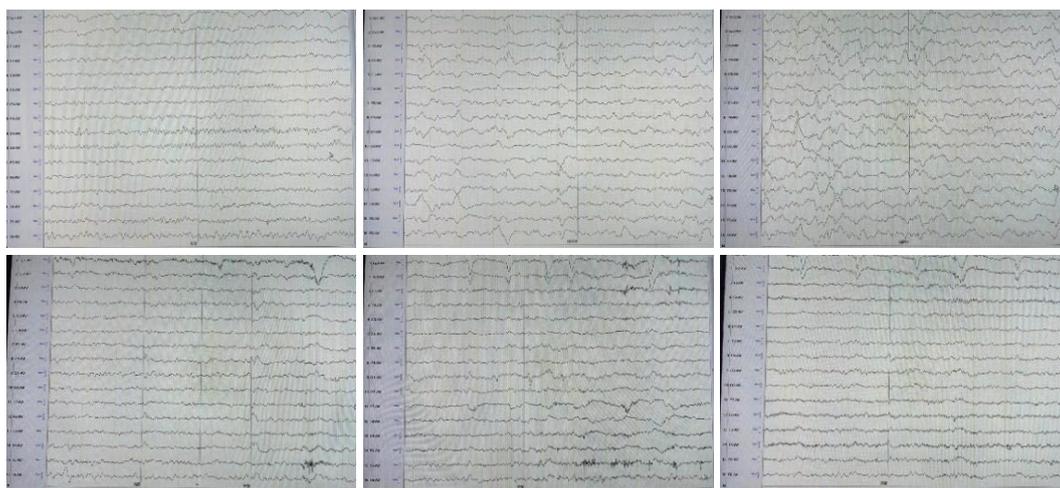


图2 患儿脑电图

性，血丙戊酸浓度 82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，考虑癫痫未完全控制，给予联合左乙拉西坦治疗，2022 年 5 月监测脑电图示：异常脑电图，多灶性慢波、棘波、尖波、棘慢波发放，监测到睡眠期 2 次右侧额区起始的电发作趋势 \rightarrow 电发作。当时临床无异常表现，给予上调左乙拉西坦至最大量[60 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]治疗，监测丙戊酸浓度 71 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，丙戊酸剂量维持前量，治疗 1 个月左右复查脑电图示：未见电发作，仍可见棘波、尖波及广泛性混合慢波发放。

1.2 第二次中枢神经系统白血病复发资料

1.2.1 病史 患儿 6 岁 7 月龄时因“确诊中枢神经系统白血病一年余，发热半天，抽搐数分钟伴左侧肢体肌力下降”入院。1 年半前患儿因频繁抽搐完善相关检查，诊断“中枢神经系统白血病复发（早期复发，CNS3，中危）、症状性癫痫”，治疗按照 CCCG Relapsed ALL 2017 方案（2020 更新）给予化疗、鞘注、放疗，同时先后联合丙戊酸、左乙拉西坦抗发作治疗。今日无间患儿无明显诱因下出现敌人、流通，晚间抽搐一次，表现为“意识不清、双眼上翻、四肢抖动”同时左侧肢体不能活动，急诊入院，病程中无头晕头痛、呕吐等其它不适。

1.2.2 体格检查 神志清楚，精神反应一般，未见皮疹、出血点，额纹正常，鼻唇沟对称，伸舌左偏，口角右偏，浅表淋巴结未及肿大，心肺听诊阴性，

腹软，肝脾肋下未及，左侧上肢、上肢肌力 2 级，左侧巴氏征阳性。

1.2.3 实验室检查 血常规、肝肾功能、血栓与止血等常规血检均无明显异常。2022 年 7 月 5 日脑脊液常规白细胞 $283\times 10^6/\text{L}$ ，涂片可见幼稚淋巴细胞。骨髓细胞学及骨髓 MRD 正常。

1.2.4 影像学检查 2022 年 7 月 5 日头颅 MRI 示：右侧顶枕叶异常信号，较 2022 年 5 月 18 日片相仿（图 1）。2022 年 7 月 11 日头颅+脊柱 MRI 增强示：右侧顶叶异常强化灶，结合磁共振波谱分析（Magnetic resonance spectrum, MRS），考虑脱髓鞘病变可能，腰段软脊膜增厚稍强化。

1.2.5 脑电图检查 2022 年 7 月 1 日脑电图示：异常脑电图，清醒期多灶性棘慢波、棘波、尖波、慢波发放（图 2）。

1.2.6 诊断、治疗及随访 入院后完善脑脊液、头颅影像学等相关检查，诊断：中枢神经系统白血病 2 次复发（CNS3）、癫痫，给予鞘内注射治疗、脱水降颅压、静脉注射丙戊酸及左乙拉西坦抗发作治疗。痫性发作未再出现，鞘注 24 h 后左侧肢体肌力明显恢复评估肌力 4 级，鞘注治疗 72 h 后机体肌力完全恢复，丙戊酸级左乙拉西坦继续口服治疗，4 次鞘内注射治疗后脑脊液涂片结果转阴性。因影像学监测头颅病灶一直存在，给予完善 MRI 增强

及 MRS 检查, 并请放射科、神经外科联合会诊, 评估颅内病灶暂无手术指征, 建议后期随访。2022 年 7 月完成嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 治疗, 期间并发细胞因子释放综合征 (Cytokine Release Syndrome, CRS) 1 级, 对症处理后恢复。2022 年 10 月 (即 CAR-T 治疗 3 个月) 复查头颅 MRI 平扫+增强提示: 右侧顶叶强化灶较前缩小。2022 年 11 月 (即 CAR-T 治疗 4 个月) 脑电图示: 异常脑电图, 清醒期多灶性棘慢波、棘波、慢波发放。

2 讨论

ALL 是儿童最常见的恶性肿瘤之一, 近年来数据显示平均年新发白血病登记率为 4.29/100 万, 其中 ALL 占 72.4%, 随着儿童白血病治疗技术不断更新进步, 目前儿童白血病的治疗缓解率逐年上升, 儿童白血病可治、可控^[3]。而伴有中枢神经系统受累的白血病预后仍较差, 对患儿的生命造成严重危险且对患儿的生存质量产生负面影响, 癫痫发作是各种疾病中枢神经系统受累时临床症状之一, 其中少部分患儿可并发癫痫, 影响患儿的认知功能及预后。癫痫发作可发生在白血病早期或治疗过程中, 其中大多数发生在化疗诱导期^[4], 与化疗药物副反应、代谢紊乱等因素相关, 大部分系急性病程, 解除诱因对症处理后可得到良好控制, 多数发作在 24 h 内消失, 但少部分患儿可反复发作继发性癫痫, 有研究显示 30 例 ALL 患儿治疗后伴癫痫发作的有 8 例继发性癫痫, 继发性癫痫占比 26.7%^[2]。白血病细胞直接侵犯中枢神经导致癫痫的报道较为少见^[5], 中枢神经系统白血病临床表现则根据白血病细胞浸润神经系统的部位和范围不同表现多样, 以头痛、四肢无力、面瘫、视物模糊或重影多见^[6]。本例患儿系白血病结疗后早期中枢复发, 反复惊厥发作, 继发癫痫。首次复发时主要症状为反复抽搐, 发生癫痫持续状态, 二次复发时除痫性发作外尚出现肢体瘫痪症状, 经止惊、鞘内注射、化疗等治疗后, 痫性发作控制, 肢体瘫痪完全恢复。

目前脑脊液常规细胞学检查找到白血病细胞仍是中枢神经系统白血病诊断的金标准, 头颅影像学具有无创、易操作、可接受度高的特点, 可系统性显示颅内病变, 临床应用广泛, 其中头颅 MRI 检查具有分辨率高、无辐射的特点, 与 CT 相比组织分辨率更高, 故在白血病中枢受累时可清晰显示脑

组织、脑血管、脑神经特征。白血病细胞浸润中枢神经系统可累及软脑膜或者脑实质, 在头颅 MRI 检查中可表现为 T1W1 呈低信号, T2W1、T2-FLAIR、DWI 呈高信号, 以软脑膜受累多见, 脑实质受累可有脑白质受累及脑实质内单发或多发肿块影两种表现形式^[7]。脑电图系癫痫诊断的重要依据, 也是鉴别痫性发作与非痫性发作的重要检查方法。本例患儿初诊白血病时头颅影像学检查及脑脊液检查均阴性, 没有中枢神经系统受累, 化疗结疗后近 2 年时出现反复痫性发作, 脑电图见痫性放电, 头颅 MRI 出现肿块影, 脑脊液涂片可见幼稚淋巴细胞, 骨髓细胞学及 MRD 阴性, 系早期中枢神经系统白血病复发, 给与鞘内注射、化疗及放疗治疗, 随访头颅 MRI 肿块影变化不明显, 持续存在, 二次中枢复发时头颅 MRI 监测仍无明显变化, 且脑电图监测也持续异常未能转阴, 提示临床颅内病灶持续存在并伴有脑电异常时, 临床若惊厥症状再度出现需警惕中枢肿瘤二次复发, 这类患者在随访时可适当增加随访频率, 并注意动态监测脑脊液检查。

中枢神经系统白血病传统治疗包括鞘内注射、放疗、造血干细胞移植等, 新的治疗方案包括 CAR-T 细胞疗法、靶向药物如帕纳替尼等。CNSL 并发性癫痫时应积极给予抗发作治疗, 目前丙戊酸、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯、苯巴比妥、硝西泮等药物治疗 ALL 并发性癫痫均有报道^[3,8-9]。丙戊酸系最常用的抗癫痫发作药物, 适合各种发作类型癫痫患者, 对于白血病患者而言, 丙戊酸可以协同阿糖胞苷抗白血病作用^[9], 还可以增强其他化疗药物的抗肿瘤作用, 其机制包括调节细胞周期、诱导肿瘤细胞坏死、促进凋亡等^[10]。但丙戊酸具有血液系统副反应, 如可引起粒细胞、淋巴细胞、血小板减少等, 故白血病患者使用过程中应注意监测。本例患儿给予丙戊酸治疗 3 年, 监测未发现明显不良反应, 因丙戊酸单药控制不佳, 后续联合左乙拉西坦治疗, 目前两药联合使用时间近半年, 无明显不良反应发生。该患儿后续拟行 CAR-T 治疗, 该治疗具有神经系统毒副反应, 严重时可能出现癫痫发作, 故对该患儿来说 CAR-T 治疗时神经系统毒副反应发生率可能高于普通患儿, 故治疗时应严密监测神经系统相关症状、体征, 及早干预。

综上, 中枢神经系统白血病复发时可以痫性发作为首发表现, 并可继发癫痫, 对于儿童急性淋巴细胞白血病治疗或治疗后出现急性痫性发作的患者应及时完善脑脊液、头颅 MRI 及脑电图检查, 尽快明确诊断, 积极治疗, 争取尽可能好的预后。治

疗上除积极原发病治疗外, 癫痫可给予丙戊酸钠、左乙拉西坦等药物治疗, 副作用可控, 疗效较为理想。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Correia CE, Schaff LR, Grommes C. Central nervous system lymphoma: approach to diagnosis and treatment. *Cancer J*, 2020, 26(3): 241-252.
- 2 徐敏, 周文杰, 汤继宏, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病伴癫痫发作 51 例临床分析. *临床儿科杂志*, 2022, 40(2): 118-122.
- 3 张娜, 沈树红, 王宁玲, 等. 年长儿童及青少年急性淋巴细胞白血病多中心临床研究. *中华血液学杂志*, 2018, 39(9): 717-723.
- 4 Millan NC, Pastrana A, Gutter MR, *et al.* Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Pes*, 2018, 65(2): 86-93.
- 5 Graham MS, Pudusseri A, Helgager J, *et al.* A Woman in her 40s with headache and new-onset seizures. *JAMA Neurol*, 2017, 74(4): 476-480.
- 6 金香淑, 杨岚, 汪变红, 等. 急性淋巴细胞白血病中枢神经系统白血病 21 例临床特征与预后分析. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(6): 1675-1682.
- 7 李竹强, 赵忠虎, 王娜. 儿童白血病中枢神经系统并发症的 CT 及 MRI 表现. *影像研究与医学应用*, 2022, 6(3): 173-175.
- 8 李蕊, 汤继宏, 周文杰, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病并发癫痫发作 (附 2 例报告及文献复习). *中国临床神经病学杂志*, 2021, 29(5): 557-564.
- 9 Xie C, Edwards H, Xu X, *et al.* Mechanisms of synergistic antileukemic interactions between valproic acid and cytarabine in pediatric acute myeloid leukemia. *Clin cancer Res*, 2010, 16(22): 5499-5510.
- 10 Hrebackova J, Hrabeta J, Eckschlager T. Valproic acid in the comple therapy of malignant tumors. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(3): 361-379.

• 论 著 •

功能磁共振联合 Wada 实验在难治性癫痫术前语言评中应用

闫宏钧¹, 张瀚卿², 李恺辉¹, 庄君¹, 胡湘蜀³, 谈庆华¹

1. 广东三九脑科医院 癫痫中心(广州 510510)

2. 华南师范大学 脑科学与康复医学研究院(广州 510510)

3. 广东省第二人民医院 神经外科(广州 510317)

【摘要】 目的 根据有效任务组的功能磁共振 (functional Magnetic resonance, fMRI), 结果与 Wada 语言区的定侧的一致性, 探讨任务组在语言评估的推广。方法 收集 2018 年 12 月 13–2020 年 1 月 3 日期间于广省三九脑科医院癫痫中心可能需要进行术前语言功能评估的 90 例难治性癫痫患者。使用了两种较为简单的 fMRI 任务, 完成 fMRI 检查, 其中 25 例患者完成 Wada 实验检查。采用 Block 实验设计, ABBA 方式呈现, 使用 Analysis of Functional NeuroImages (AFNI) 软件处理 fMRI 数据, 偏侧化指数计算, 多重回归分析。结果 25 例患者中 10 例 (40%) 右侧半球为语言优势半球、1 例 (4%) 为双侧语言优势半球、14 例 (56%) 为左侧语言优势半球。通过对 fMRI 偏侧化指数计算, 其中句子任务总共有 15 个有效数据, 与 Wada 实验结果的一致性为 80% (12/15), 图片命名任务中 fMRI 结果与 Wada 实验的一致性为 75% (18/24), 句子和图片任务共同判断语言优势半球结果与 Wada 实验的一致性为 93.3% (14/15)。结论 相较于单一任务的结果, 综合多个 fMRI 任务的结果, 在激活范围和语言优势半球的判断中, 都更加稳定。fMRI 与 Wada 语言区定侧准确率 93.3%, fMRI 任务定侧有效并具有推广价值。

【关键词】 术前功能磁共振; Wada 实验; 药物难治性癫痫

Application of fMRI in combination with Wada test in preoperative assessment of speech function in medically refractory epilepsy

YAN Hongjun¹, ZHANG Hanqing², LI Kaihui¹, ZHUANG Jun¹, HU Xiangshu³, TAN Qinghua¹

1. Epilepsy Center, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, China

2. South China Normal University, Guangzhou 510510, China

3. Department of Neurosurgery, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

Corresponding author: YAN Hongjun, Email: yhj8441285@qq.com; HU Xiangshu, Email: hxs75@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the task group's effectiveness in language evaluation based on the task group's functional Magnetic resonance (fMRI) results' agreement with the fixation side of the Wada language area. **Methods** We collected 90 patients with intractable epilepsy of 90 patients from December 13, 2018 to January 3, 2020 from the Epilepsy Center of Guangdong 999 Brain Hospital. We used two simple fMRI tasks. Among them, 25 patients completed the Wada experimental examination, and 8 patients completed the electrode implantation and subsequent preoperative language area mapping. Adopt block experimental design, ABBA style presentation, and use AFNI software to process fMRI data, lateralization index calculation, and multiple regression analysis. **Results** fMRI results from 90 patients showed that the results from both the sentence-completion task and the image-naming task were more stable than those from either task. The results were then compared with the results of the "gold standard" Wada test in 25 patients with fMRI-located language dominance in the hemisphere. The results showed that the accuracy of the single task was between 70% and 80%, but the accuracy of the combined results of the two tasks was 93.3%. **Conclusions** Compared with the results of a single task, the results of multiple fMRI tasks are more stable in the judgment of activation range

DOI: 10.7507/2096-0247.202303012

基金项目: 广州市科技计划项目 (202102080024)

通信作者: 闫宏钧, Email: yhj8441285@qq.com; 胡湘蜀, Email: hxs75@126.com



and language dominance hemisphere. fMRI and Wada language area siding accuracy 93.3%, fMRI task siding valid and replicable.

【Key words】 Preoperative fMRI; Wada test; Medically refractory epilepsy

难治性癫痫比较有效的治疗是手术,但是存在术后语言功能障碍的风险。如何有效的将语言区与病灶组织区分开,是神经外科医生在手术前不得不面临的一个巨大挑战。在过去的几十年间,功能磁共振(functional Magnetic resonance, fMRI)、Wada实验(又称异戊巴比妥钠实验)、皮层电刺激被广泛的应用在神经外科手术前的功能评估中,但是每种方法都有自身的局限性。如何将三种检测手段结合起来,取长补短,提高语言的检出率是本课题的目的。

Wada试验语言优势半球检查的“金标准”,但只能定侧,空间分辨率较低,操作过程耗时、耗力,有创性。fMRI具有很高的空间分辨率,但fMRI结果的敏感性、特异性在不同阈值情况下会发生很大的波动。fMRI阈值设定还没有明确和统一的标准,这些都限制了fMRI在术前语言区定位中的应用^[1-3]。fMRI任务的选择非常重要,尤其是对于存在认知功能受损的患者或者儿童患者来说。国外已经有众多研究讨论用fMRI代替Wada实验,作为术前语言优势半球的检查的方法。但是国内尚未将fMRI广泛应用于术前语言优势半球的检查。尚未建立有效、稳定,统一的任务组。

在本研究中,首先通过分析不同被试间不同fMRI任务和额叶和颞叶的激活范围,确认本研究中所使用的fMRI任务稳定性。偏侧化指数(lateralization index, LI)是目前临床上应用任务fMRI作为术前语言评估的一个主要指标。通过比较由fMRI结果得到的LI与语言优势半球评估的“金标准”Wada实验的结果之间的一致性,有效性,将fMRI广泛应用于术前语言优势半球的检查,研究取代有创的Wada实验。同时为下一步根据有效任务组的fMRI结果引导颅内电极的植入,提高电刺激对必要语言区的检出率,提供一个重要参考。验证任务组的有效性并推广应用,是本研究的重点。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2018年12月13–2020年1月3日期间于广东省三九脑科医院癫痫中心可能需要进行术前语言功能评估的90例难治性癫痫患者。在这90例

完成fMRI检查的患者中,其中25例患者完成Wada实验检查。本实验通过广东三九脑科医院医学伦理委员会审核批准及患者知情同意。

1.2 功能磁共振实验设计和数据采集

本次实验采用Block实验设计,为了减小任务预期效应对fMRI结果的影响,在本次实验中刺激条件和控制条件以ABBA方式呈现,对实验条件和控制条件进行平衡。在扫描前还需要确定患者前一天是否有癫痫发作或者是否进行了Wada实验,另外在扫描过后,需要与患者确定任务的完成情况,如果在某个任务中,患者有五分之一以上的刺激条件未能完成,则这个任务不纳入到后面的数据分析中。扫描参数,实验扫描设备为GE(General electric)3.0T磁共振成像仪。在本研究中,除了扫描了所有患者的高分辨率T1加权结构图像,还使用T2加权的EPI(echo planar imaging)序列采集了患者全脑功能图像($TR/TE/\theta=2000ms/30ms/90^\circ$, $FOV=240mm$, $matrix\ size=64\times64$, $slice\ thickness=3\ mm$, $36\ slices$, $3.75\times3.75\times3$)。

1.2.1 句子完成任务 在句子完成任务中包括了两种条件,每种条件包含5个block,每个block有4个试次,每个试次呈现时间为4s,block之间的间隔为10s,总共时间为4min30s。

1.2.2 图片命名任务: 在图片命名任务中包括了两种条件,每种条件包含6个block,每个block有6个试次,每个试次呈现时间为3s,block之间的间隔为10s,总共时间为5min46s。

1.2.3 Wada实验 在本次研究中,Wada实验由癫痫中心的神经外科医生负责操作。在Wada实验过程中,临床医生通过分别向双侧颈内动脉定量异丙酚(根据患者的耐受性以及患者的年龄确定)有选择的阻断一侧大脑功能,同时患者需要完成图片命名任务。导致患者无法配合完成Wada实验或者对患者的生命健康造成严重威胁时,停止后续操作并由临床医生进行紧急处理。

在左侧颈内动脉注射8mg异丙酚时患者出现语言抑制。在右侧颈内动脉注射6mg异丙酚时,患者出现语言抑制。根据Wada的结果,该例患者的语言优势半球为双侧

1.3 数据分析

1.3.1 功能磁共振数据分析 本次研究使用开源



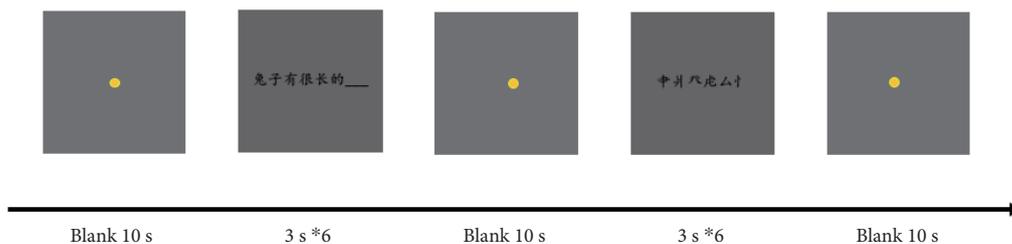


图 1 句子完成任务

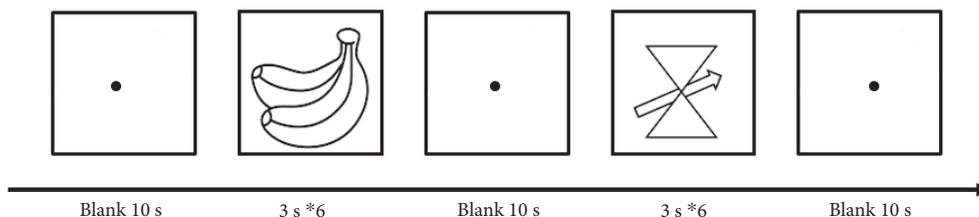


图 2 图片命名任务

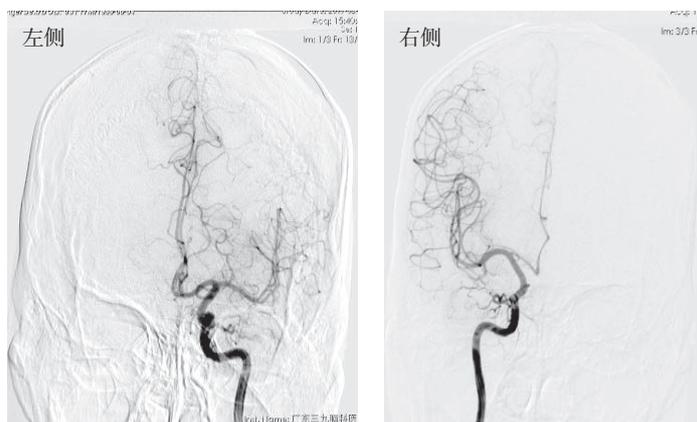


图 3 患者 2 的 Wada 实验

的功能成像分析软件 AFNI, 对任务态 fMRI 数据进行处理。

1.3.2 偏侧化指数计算 LI 根据左右半球感兴趣区内激活体素数量来计算。LI 的阈值: ① $LI > 0.2$ 语言优势半球为左半球; ② $LI < -0.2$ 语言优势半球为右侧; ③ $LI = -0.2 \sim 0.2$ 语言优势半球为双侧。

2 结果

90 例难治性癫痫患者中女 31 例、男 59 例, 年龄 6 ~ 49 岁之间, 平均年龄为 (24.7±10.0) 岁。通过标准化的爱丁堡利手问卷中文版量表的测量, 其中有 3 例为双利手、9 例为左利手、78 例为右利手。患者在术前或者住院期间通过韦氏智力成人 (Wechsler adult intelligence scale, WAIS) 和儿童量表 (Wechsler intelligence scale for children, WPPSI) 测量患者一般的认知能力, 通过 MRI 检查明确可能存在的脑损伤范围 (由专业的影像科医生给出具

表 1 功能磁共振实际完成情况

| 任务完成情况 | 句子完成任务 | 图片命名任务 |
|--------|------------|------------|
| 未见激活 | 6 (9.2%) | 8 (10.3%) |
| 完成 | 59 (90.8%) | 72 (89.7%) |
| 总计 | 65 | 80 |

体的报告)。详见图 1、2、3。fMRI 任务的稳定性及有效性详见表 1、2、3。

3 讨论与展望

在本研究中, 针对癫痫患者可能存在的认知或者记忆力损伤的情况, 我们设计了句子完成任务和图片命名任务两种 fMRI 任务。其中句子完成任务对患者的主动性要求更高, 但是对于不识字或者认字较少的儿童来说无法很好的完成, 图片命名任务更易完成, 且普适性更广, 这也与 2017 年美国放射功能神经放射学会中强调的 fMRI 任务对患者适应

性要求一致^[4]。

在确保患者可以顺利完成 fMRI 任务后, 随后我们从两个方面评估本研究中所设计的 fMRI 任务的有效性。第一, 评估了 fMRI 激活脑区的稳定性。在这次研究中, 所有患者 fMRI 数据都是基于其个体空间中进行数据分析。首先, 我们根据每个患者 fMRI 激活图, 统计了每个任务在外侧裂周围的脑区激活的情况。根据对每个患者 fMRI 激活图进行统计, 结果显示相较于句子完成任务, 图片命名任务能够激活更多脑区, 但是这两个任务中的任何一个, 单独作为术前语言功能评估的结果时, 都不能同时稳定激活额叶和颞叶的语言区, 依然会有一半左右患者会出现遗漏, 这对全面评估癫痫患者的语言区是一个很不好结果。随后, 综合两个任务结果考虑时, 额叶或者颞叶的语言区都有 70% 以上的患者 fMRI 结果可见激活, 而且综合两个任务的结果中有 75.4% 患者可以同时激活额叶和颞叶与语言加工脑区, 基本达到了 fMRI 用于术前语言功能评估的前提条件^[5]。综合这些结果来看, 虽然图片命名任务更加简单、普适性更好、激活范围也更广泛, 但是仍会出现遗漏的情况。而对于两个任务综合的结果来说, 无论是只需要评估额叶或颞叶, 还是这两个脑区同时需要评估时, 综合任务结果相较于任何一个单一任务结果, 都更加稳定可靠且全面, 可以为癫痫患者的手术提供更加稳定的语言评估结果, 对于手术计划的制定以及语言功能保护有着非常重要的意义^[4-6]。虽然, 本研究中所设计的 fMRI 任务能够稳定激活外侧裂周围脑区, 只是临床应用的前提条件。如果根据 fMRI 结果无法准确的判断语言优势半球, 那么其结果也将是毫无临床应用价值, 甚至可能还会额外增加患者术后语言功能障碍的风险。第二, 评估了本研究中 fMRI 任务定位语言优势半球的准确率。Wada 实验一直以来作为鉴别语言优势半球的“金标准”^[7], 在此次研究中, 总共收集了 25 例患者的 Wada 实验的结果。同时, 根据这 25 例患者的 fMRI 结果算出偏侧化指数, 最终得到每个 fMRI 任务语言优势半球检查结果。将每个 fMRI 任务得到的结果与“金标准”的 Wada 实验去比较的结果显示, 句子完成任务与 Wada 实验的一致性为 80%, 图片命名任务与 Wada 实验的一致性为 75%。此外, 还将两个任务综合检查结果与 Wada 实验进行比较, 结果显示多任务结果 Wada 实验的一致性提高到 93.3%, 这个结果与前人研究一致^[8,9], 也表明了综合任务的结果更加稳定和准确。

表 2 功能磁共振任务激活外侧裂周围脑区的数量和百分比

| 脑区 | 句子完成任务 | 图片命名任务 | 句子+图片任务 |
|---------|---------------|---------------|---------------|
| 左侧额下回后部 | 37/65 (56.9%) | 52/80 (64.2%) | 48/61 (78.7%) |
| 左侧颞叶后部 | 35/65 (53.8%) | 35/80 (43.2%) | 45/61 (73.8%) |
| 左侧顶下小叶 | 9/63 (13.8%) | 7/80 (9%) | 14/61 (22.9%) |
| 右侧额下回后部 | 9/38 (13.8) | 30/80 (37%) | 21/61 (34.4%) |
| 右颞叶后部 | 14/65 (21.5%) | 16/80 (20%) | 16/61 (26.2%) |
| 右侧顶下小叶 | 4/65 (6%) | 4/80 (5%) | 5/61 (8.2%) |

表 3 功能磁共振结果与 Wada 实验完成表

| 患者 | 句子完成任务 | 图片命名任务 | 句子+图片任务 | Wada结果 |
|-----|-------------|-------------|---------------|--------|
| 1 | 右侧 | 左侧 | 双侧 | 双侧 |
| 2 | 右侧 | 左侧 | 双侧 | 双侧 |
| 3 | 左侧 | 左侧 | 左侧 | 左侧 |
| 4 | 左侧 | 左侧 | 左侧 | 左侧 |
| 5 | 左侧 | 左侧 | 左侧 | 左侧 |
| 6 | / | 左侧 | / | 左侧 |
| 7 | 左侧 | 左侧 | 左侧 | 左侧 |
| 8 | / | 右侧 | / | 右侧 |
| 9 | 右侧 | 右侧 | 右侧 | 右侧 |
| 10 | 右侧 | 右侧 | 右侧 | 右侧 |
| 11 | / | 右侧 | / | 左侧 |
| 12 | / | 左侧 | / | 左侧 |
| 13 | 左侧 | 左侧 | 左侧 | 左侧 |
| 14 | / | 右侧 | / | 右侧 |
| 15 | 右侧 | 右侧 | 右侧 | 右侧 |
| 17 | 右侧 | 右侧 | 右侧 | 右侧 |
| 18 | 左侧 | / | / | 左侧 |
| 19 | 左侧 | 左侧 | 左侧 | 左侧 |
| 20 | / | 双侧 | / | 左侧 |
| 21 | / | 左侧 | / | 左侧 |
| 22 | / | 右侧 | / | 右侧 |
| 23 | / | 左侧 | / | 左侧 |
| 24 | / | 右侧 | / | 右侧 |
| 25 | 左侧 | 右侧 | 双侧 | 左侧 |
| 总计 | 15 | 24 | 14/15 | 25 |
| 一致性 | 12/15 (80%) | 18/24 (75%) | 14/15 (93.3%) | |

注: 共25例患者接受了Wada实验检查。“/”表示患者在这个fMRI任务中没有有效的激活或者没有有效的磁共振数据

在前面我们已经讨论了本研究中 fMRI 任务的稳定性和定位语言优势半球的准确性。但在此前的研究中, fMRI 因为其自身局限性, 很少直接用于

术前语言区定位, 国外更多用于代替 Wada 实验检查。本课题组为了更好发挥 fMRI 高空间分辨率和皮层电刺激直接检查大脑功能的优点。我们在后面的研究中, 讨论 fMRI 引导颅内电极 (stereo-Electroencephalogram, sEEG) 在语言区植入的可能性。

针对本次研究局限, 在后续的研究中, 我们希望设计更多 fMRI 任务, 形成一套完整的 fMRI 任务集, 可以针对不同类型患者选择更为合适的任务, 且能够在更多的神经外科手术中, 应用这种方法, 从而降低患者功能受损的风险。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Rutten GJM, Ramsey NF, Van Rijen PC, *et al.* Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Annals of Neurology*, 2002, 51(3): 350-360.
- 2 Meier M P, Ilmberger J, Fesl G, *et al.* Validation of functional motor and language MRI with direct cortical stimulation. *Acta Neurochirurgica*, 2013, 155(4): 675-683.
- 3 Babajaniferemi A, Narayana S, Rezaie R, *et al.* Language mapping using high gamma electrocorticography, fMRI, and TMS versus electrocortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(3): 1822-1836.
- 4 Black DF, Vachha B, Mian A, *et al.* American society of functional neuroradiology-recommended fmri paradigm algorithms for presurgical language assessment. *American Journal of Neuroradiology*, 2017, 38(10): E65-E73.
- 5 Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy & behavior*, 2011, 20(2): 214-222.
- 6 Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, *et al.* Practice guideline summary: use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy. *Neurology*, 2017, 88(4): 395-402.
- 7 Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *Journal of Neurosurgery*, 1960, 17(2): 266-282.
- 8 Janecek JK, Swanson SJ, Sabsevitz DS, *et al.* Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: rates and predictors of discordance. *Epilepsia*, 2013, 54(2): 314-322.
- 9 Arora J, Pugh K, Westerveld M, *et al.* Language lateralization in epilepsy patients: fMRI validated with the Wada procedure. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2225-2241.

7例脑深部电刺激术治疗迟发性运动障碍的护理分析



覃洁¹, 范凤珍¹, 汪亚男¹, 陈丽坚²

1. 广州医科大学附属脑科医院 神经外科 (广州 510370)

2. 广州医科大学附属脑科医院 神经内科 (广州 510370)

【摘要】 目的 探讨脑深部电刺激术 (Deep brain stimulation, DBS) 治疗严重迟发性运动障碍 (Tardive dyskinesia, TD) 的最佳护理方案。方法 分析广州医科大学附属脑科医院神经外科 2018 年 1 月—2019 年 8 月 7 例 DBS 对 TD 患者治疗的临床护理资料, 术前对患者进行病情评估、运动障碍护理、心理护理、术前准备、术前指导等; 术后进行一般护理、并发症的观察与护理、心理护理、安全管理、肢体功能康复训练等; 出院予出院指导、日常生活指导、DBS 装置相关教育等出院后的延续性护理, 帮助患者改善生活质量。用异常不自主运动量表 (Abnormal involuntary movement scale, AIMS) 评分评定迟发性运动障碍症状的变化, 用精神科护理观察量表 (Nurses' observation scale for inpatient evaluation, NOSIE) 评定护理效果, 用日常生活能力评定量表 (Activity of daily living scale, ADL) 评定自理能力。结果 7 例 TD 患者术后均得到良好恢复, 未出现因护理不当导致的并发症, 迟发性运动障碍症状缓解。患者的 AIMS 评分和 NOSIE 评分与术前相比, 在术后 1、3 个月及术后一年均有下降趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ADL 评分与术前相比均有上升趋势 ($P < 0.05$)。结论 通过 DBS 手术治疗 TD 患者, 要重视围手术期针对性护理和出院后的延续性护理, 这对减轻 TD 患者不自主运动症状、改善患者的精神状态、提高自理能力有着十分重要的意义, 值得在临床上进行大范围的应用和推广。

【关键词】 脑深部电刺激术; 迟发性运动障碍; 护理

Nursing analysis of 7 cases with Tardive dyskinesia treated by deep brain stimulation

QIN Jie¹, FAN Fengzhen¹, WANG Yanan¹, CHEN Lijian²

1. Department of Neurosurgery, the Affiliated of Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

2. Department of Neurology, the Affiliated of Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

Corresponding author: CHEN Lijian, Email: chenlijian3@163.com

【Abstract】 Objective To explore the best nursing regimen for patients with severe Tardive dyskinesia (TD) after deep brain stimulation (DBS). **Methods** To analyze the clinical nursing data of 7 patients with TD treated by DBS in our department from January 2018 to August 2019, preoperative assessment of the patient's condition, dyskinesia care, psychological care, preoperative preparation, preoperative guidance, etc. General nursing, observation and nursing of complications, psychological nursing, safety management and rehabilitation training of limb function were carried out after operation discharge to discharge guidance, daily life guidance, DBS device-related education and other post-discharge continuous care to help patients improve quality of life. The changes of TD symptoms were assessed with the abnormal involuntary movement scale -LRB-AIMS, the nursing effect was assessed with the psychiatric nursing observation sc-Nosiee (NOSIE), and the self-care ability was assessed with the ability of daily livin-ADL- scale (ADL). **Results** All of the 7 TD patients recovered well after operation, without complications caused by improper nursing, and the TD symptoms were relieved. The AIMS and NOSIE scores were significantly lower at 1 month, 3 months and 1 year after operation than those before operation ($P < 0.05$). The ADL scores were significantly higher than

those before operation ($P < 0.05$). **Conclusion** In order to treat TD patients with DBS operation, we should pay attention to the pertinent nursing in perioperative period and the continuous nursing after discharge, it is of great significance to relieve the symptoms of involuntary movement, improve the mental state and improve the self-care ability of patients with TD.

【Key words】 Deep brain stimulation; Tardive dyskinesia; Nursing

迟发性运动障碍 (Tardive dyskinesia, TD), 是精神疾病患者长期服用抗精神病药物 (Antipsychotic drug, APD) 产生的一种异常不自主的运动综合征, 按照不自主运动发生的部位可分为 4 种类型: 口-舌-颊三联征 (或颊-舌-咀嚼综合征); 肢体不自主、无目的抽动; 肌张力低-麻痹型; 全身躯干运动不协调^[1-2]。慢性精神分裂症 TD 的发病率或致残率较高, 部分地区流行病学研究证实 TD 发病率超过 4.85%^[3]。药物治疗在 TD 整体性治疗过程中发挥重要作用, 能够在短期内改善患者的精神神经系统症状, 缓解肌张力, 稳定外周运动神经元。但长期研究发现, 单纯药物性治疗后, TD 患者的病情缓解率或者治疗总体有效率水平仍然较低, 异常不自主运动量表 (Abnormal involuntary movement scale, AIMS) 评分仍然较高^[4]。脑深部电刺激 (Deep brain stimulate, DBS) 出现于 20 世纪 50 到 70 年代, 是一种用于治疗于神经变性和神经精神疾病有关的神经症状外科手术^[5]。DBS 是利用立体定向技术, 通过磁共振扫描定位, 将刺激电极植入定位的神经核团, 外置神经刺激器植入胸部皮下, 再通过导线连接电极与刺激器, 使用遥控器启动刺激器, 通过脉冲发射产生刺激作用, 从而刺激神经核团使患者肌张力改善, 以达到提高生活质量、延长寿命的目的。与损毁手术相比, DBS 具有靶点明确、可调、可逆等优点, 故具有很好的治疗效果^[6]。在临床实践中, DBS 作为一种有效治疗手段受到临床医师的重视, 且被广泛应用。1997 年, 其在神经系统疾病和精神疾病治疗上的临床应用在美国通过了认证, 并取得了其他内科治疗或手术治疗无法替代的作用^[7]。2011 年 EFNS 发表的《原发性肌张力障碍诊断与治疗指南》^[8] 明确推荐: DBS 可用于治疗迟发性肌张力障碍。近年来循证医学证据表明 DBS 对难治性迟发性运动障碍安全有效^[9-11]。DBS 治疗不破坏脑组织, 不影响今后新的治疗方法, 手术安全, 是一种可逆性的治疗方法。广州医科大学附属脑科医院神经外科自 2018 年 1 月—2019 年 8 月采用 DBS 技术治疗 TD 患者 7 例, 通过对患者的护理配合治疗, 获得了良好的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2018 年 1 月—2019 年 8 月于广州医科大学附属脑科医院神经外科采用 DBS 技术治疗的 TD 患者 7 例, 其中男 5 例、女 2 例。本研究获得广州医科大学附属脑科医院伦理委员会审核批准, 所有患者知情同意。

1.2 脑深部电刺激适应证

① 入选的患者临床诊断符合典型的迟发性运动障碍; ② 年龄 20~75 岁; ③ 无手术禁忌症; ④ 病程 >1 年; ⑤ 采用药物控制症状不满意、药物疗效下降或出现并发症; ⑥ 患者依从性良好, 能够配合完成手术后回访要求; ⑦ 患者或家属能够充分理解该疗法并且签署知情同意书。

1.3 电极植入方法

静脉麻醉后对患者进行 Leksell 立体定位头架的安设, 送电子计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 室行头部 CT 薄层扫描, 按照 CT 扫描数据、结合之前患者 MR 扫描数据, 使用手术计划软件计算患者双侧苍白球腹后部立体定向三围坐标及手术路径 (靶点坐标: 原点前 2 mm, AC-PC 旁开 20 mm, 下 5 mm), 首先经额部进行颅骨钻孔, 沿计划的手术路径使用微电极记录系统记录电生理信号, 确定靶点, 然后退出微电极, 按穿刺道在双侧苍白球腹后部植入脑深部刺激电极, 将左侧刺激电极外端通过皮下隧道牵入右侧头部切口内, 将脉冲发生器置入右胸壁皮下囊袋, 打开右额头皮切口, 将切口内的两条脑深部刺激电极外端通过皮下隧道牵入右耳后切口内, 使用电极连接线经颈部的皮下隧道连接右耳后切口内的两条脑深部刺激电极和右胸壁皮下囊袋内的脉冲发生器, 连接完毕经测试通路良好后缝合头、颈及胸部切口。

1.4 治疗方法

待手术结束 1 个月余、基本没有手术的微毁损效应后, 打开刺激发生器, 并对其展开连续电刺激。即手术后至半年内每月进行 1 次电话随访, 手术半年之后每 3 个月进行 1 次电话随访; 若患者病情有所变化, 立即安排门诊随访, 如发现电量不

足,及时手术更换新的刺激发生器。

2 护理

2.1 术前护理

2.1.1 病情评估 本组7例患者中精神分裂症3例、双相情感障碍2例、焦虑症2例,均存在不同程度、不同部位的运动障碍,其中口-舌-颊三联征1例;腭部异常运动,声音改变,吞咽困难,进食呛咳1例;逐渐加重的双上肢不自主运动伴有头颈部不自主后仰2例;双上肢不自主运动、颈部不自主后仰伴躯干扭转性运动2例;进展性全身不自主运动、颜面部肌肉抽动、磨牙、双上肢不自主运动、躯干频繁扭动、站立及行走时身体前倾1例。7例患者睡眠时身体不自主运动均消失。

在治疗TD的过程中,不能忽视对原疾病症状的评估及护理。TD的治疗方案中需减少或停用APD,增加了精神病性症状复发的概率,TD导致的运动障碍是患者生活的又一重大应激事件,会导致严重的情绪障碍,因此,术前除了对患者生理症状进行评估外,同样要做好精神疾病症状的评估。

2.1.2 运动障碍护理

2.1.2.1 口-舌-颊三联征、吞咽困难、进食呛咳护理

当患者在进食过程中出现吞咽困难、窒息、咳嗽等症状时,定期对患者进行吞咽障碍评估,使用冰水试验法,即患者口中含3 mL冰水,评估他们口腔的运动,看他们是否能吞咽而不窒息或咳嗽。在吞咽过程中,观察是否触发延迟吞咽动作,喉部是否有>1 cm的向上运动,吞咽后是否有咳嗽,并使用电子喉镜检查喉部是否有分泌物残留。吞咽功能障碍者可引起吸入性肺炎、营养不良,甚至窒息等并发症,严重者可危及生命。尽量鼻饲流质食物,吞咽困难症状改善后逐渐过渡到口服。

日间每4 h一次进行吞咽功能锻炼,使用冰刺激患者的咽侧壁及K点刺激会厌板抬放,训练喉头的上下完整运动并使用手法松解颈前肌群,按摩下颌肌群等,释放参与吞咽的颈前肌群,降低肌张力,帮助舌体恢复自由活动度。

进行呼吸肌力量训练,加强呼吸肌功能,协调膈肌和腹肌运动,提高肺活量,增加有效咳嗽,清除气道内误吸物质,减少吞咽障碍引起的误吸和喉漏。

饮食护理主要包括口腔清洁、饮食姿势调整、食物的选择、饮食速度控制。卧床的患者在进食时应将床头抬高一定角度,以减少口腔食物残留,降低误吸的发生率。以坐姿进食的患者应避免在进食后15 min内进行可能导致反流的卧位或大幅度

弯曲运动。食物的选择不易使糊状食物变形(如浓粥、鸡饼),食物不宜过稀,避免进食和饮水,饮水或漱口引导患者低头。在确定了一口的适量后,固定好餐具,待食物完全吞下后再吃下一口,避免食物重叠进入口腔。

2.1.2.2 肢体、躯干不自主运动、站立及行走时身体前倾护理 患者因存在不自主运动,动作不协调,容易发生跌伤,首先,采用跌倒评估量表对患者进行评估,床头挂置防外伤、防跌倒警示牌,加用床栏。嘱患者活动时动作要慢,起床站稳后缓慢行走,下床时要求穿平底防滑鞋,行走时需要护士或家属搀扶,必要时限制其活动或使用轮椅,如厕时给予协助。将日常用品放置在易取之处,清除环境内的障碍物,避免接触热水及锐器等易伤害物品,以防外伤。要求家属24 h陪护,护士加强巡视。

2.1.3 心理护理 由于TD是长期服用APD所导致,患者对药物的使用会产生一定的心理抗拒,既担心继续使用APD导致更严重的迟发性运动障碍症状,又担心停用或改用APD使精神病症状复发,患者在治疗精神症状的同时还需治疗运动障碍,生理及心理均承受着巨大的压力,患者情绪紧张会加重运动障碍症状,加之药物治疗效果不佳,患者深受疾病折磨。此外,DBS手术材料费用高,担心手术效果不理想,患者容易出现烦躁、情绪低落、无助等情绪障碍。护理过程中,针对患者的性格特点、文化程度及存在的心理问题,营造一种关怀、温暖、真诚的气氛,与患者建立良好的护患关系。护士积极向患者和家属详细介绍TD疾病相关知识、手术过程、术后护理配合及其有可能出现的所有情况,做到及时有效的沟通,使其消除顾虑。同时可向患者介绍手术成功案例,增强患者对抗疾病的信心,以最佳的心态正确的面对手术,积极配合手术治疗,保证手术的成功。

2.1.4 术前准备 术前按照神经外科护理常规行术前准备,对患者完善各项检验、检查。于术前1 d洗漱更换洁净衣物,术前12 h内禁食,术前8 h禁水,术前2 h内做好理发、胸部皮肤准备。完善各项生化指标及CT、核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)检查。详细做好手术健康宣教工作,将术中的配合方法以及术后的康复须知向患者及其家属说明。

2.1.5 术前指导 呼吸功能锻炼,教会患者缩唇呼吸及咳痰方法,防止术后坠积性肺炎的发生。

2.2 术后护理

2.2.1 一般护理 术后平卧位4~6 h,患者无呕吐

反应时采取头高位,床头抬高 $15^{\circ} \sim 30^{\circ}$,减少静脉回流,减轻脑水肿。植入脉冲器侧上肢制动、禁止量血压,避免大幅度扭动颈部,以免造成电极移位及局部皮下血肿。

2.2.2 并发症的观察与护理 有报道显示, DBS术后并发症发生率可高达42.86%,需加强术后护理与观察^[12]。手术之后应加强对患者的意识状态、瞳孔、生命特征的变化及肢体活动状态注意观察,有异常情况及时通知医生。做好手术伤口的护理,预防感染的发生,同时做好颅内出血、癫痫等并发症的发生。

2.2.3 心理护理 术后密切关注患者的心理变化,观察患者的精神症状,鼓励患者主动说出心理感受。向患者及家属讲解术后护理关键及配合要点,鼓励患者家属积极参与患者长期的康复治疗中,遇见问题时及时有效的沟通,使其消除顾虑。

2.2.4 安全管理 TD患者由于运动障碍,故改变体位时应遵守“三步曲”:即平躺30 s、坐起30 s、站立30 s。严密观察不自主运动的严重程度, DBS术后患者可在帮助下对四肢逐渐进行活动。患者于术后1~2 d可鼓励其开展自理能力训练。定时做放松训练,缓解紧张情绪,放松肌肉,告知患者不要做剧烈的运动,进行康复锻炼时,需有护士陪伴指导;让患者穿着轻便舒适的软底鞋,以防跌倒。对于有吞咽障碍的患者每日评估患者的吞咽情况,在护士看护下进食,并记录交班。加强饮食管理,将患者三餐饮食研碎后进食,嘱其控制进食速度,勿进食干、硬、油炸食品。教会患者自我观察是否有吞咽困难现象,若存在吞咽困难勿强行继续进食。教会患者做口唇舌运动:鼓腮、吸吮、磕牙,做深呼吸、咳嗽动作训练,增强颊肌、咽部内收肌的自我控制能力,舌部前伸、后缩、侧方摆动和舌背卷曲运动,增强舌部灵活性,每个动作做5次为1组,每日做2组。7例患者住院期间未出现跌倒、噎食等护理不良事件。

2.2.5 肢体功能康复训练 ①物理治疗医师或家属进行周期为3次/d,每次30 min的四肢肌肉按摩;②对患者大小关节的顺位活动,周期为3次/d,每次安排10 min,③行走锻炼:待病情逐步稳定后,患者可选择在护理人员或者家属的帮助下开展锻炼,改善体质状况,加强体力,使患者达到康复全面化。

2.3 出院宣教

2.3.1 出院指导 ①DBS手术不能替代药物治疗,和药物是协同作用,告知患者需按医嘱继续服用药

物,切记勿私自减药、停药或更改药物;②待术后一月开机,患者应回医院开始首次开机程控,以免出现因电极植入引发的神经细胞水肿、损毁效应等;③定时随访:术后前8周,为实现最优症状控制以及不良反应达到最小,调控频率为每2周一次;之后每年安排1~3次随访,对患者开展调控检测。

2.3.2 日常生活指导 ①活动:避免抬手过肩和过度拉伸颈部;逐步恢复正常生活,不要从事强烈的活动;跌倒可能会导致植入系统的部件损坏。②用药指导:指导患者按时、按量规律服药,不可自行停药、更换药物。③随身带“识别卡”。该卡有患者佩戴的脉冲发生器的基本情况,以及责任医师的信息。发生意外时,这张卡会提示医护人员患者体内植有器械;向安检人员出示该卡,可以避开机场等的安检门或扫描装置。

2.3.3 DBS装置相关教育 ①电磁干扰指导:远离会产生电磁的设备或物体;若可能,关闭该设备或物体;若必要,可将刺激器关闭后再接近。②告知患者生活中会对DBS装置造成干扰和不会影响DBS装置的设备。③患者在进行其他诊疗时告知医护人员体内有DBS装置,以避免相关禁忌检查。④因患者控制磁铁会损坏电视机、信用卡、手表等,应妥善保存。⑤出现下列症状需立即就诊:植入部位有痛、红或肿等现象出现。

2.4 评价指标

采用异常不自主运动量表(Abnormal involuntary movement scale, AIMS)评定TD患者症状的变化、用精神科护理观察量表(Nurses' observation scale for inpatient evaluation, NOSIE)评定护理效果、用日常生活能力评定量表(Activity of daily living scale, ADL)评定自理能力。分别在术前、术后1个月、术后3个月和术后1年各评定1次。

2.5 统计学方法

应用SPSS 22.0统计软件包进行统计分析,主要行治疗前疗后配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

本组病例7例,其中男5例、女2例。年龄在23~69岁,平均 (50.43 ± 18.49) 岁。TD病程1年10个月~9年,平均 (4.54 ± 2.76) 年。从服用导致TD的药物至TD出现的时间为9个月~11年,平均 (1.96 ± 1.44) 年,所有患者内科规范化治疗TD时间均超过1年半。原有精神疾病为精神分裂症3例、双相情感障碍2例、焦虑症2例。7例患者均

以长期服用 APD 后逐渐出现肢体不自主运动及肌张力障碍为主要症状, 经过 3 种以上抗 TD 药物规范化、足疗程治疗, 临床症状无明显改善。7 例患者均无其他躯体疾病, 头颅 MRI 检查均正常。

7 例患者均一次手术成功, 术后未出现颅内出血、感染、癫痫、电极移位、断裂等并发症。① 术后患者异常不自主运动障碍症状得到明显好转, 异常不自主运动评分均降低, 术前不自主运动平均评分为 (31.14±2.73) 分, 术后不自主运动平均评分为 (9.86±0.90) 分; ② 患者护理效果良好, NOSIE 评分明显减低, 术前 NOSIE 平均评分为 (27.29±1.11) 分, 术后平均评分为 (17.71±1.70) 分; ③ 患者自理能力明显提升, 日常生活能力评分提升, 术前 ADL 平均评分为 (72.14±15.77) 分, 术后平均评分为 (89.29±15.39) 分。出院后通过延续护理, 按照生活自理能力评估量表评定, 3 例患者需轻度依赖, 4 例患者达到无需依赖。与术前相比, 7 例患者在术后 1 个月、3 个月及 1 年时有明显的改善 ($P<0.05$), 见表 1。

4 讨论

TD 是与长期服用多巴胺受体阻滞剂 (Dopamine receptor blocking agent, DRBA) 相关的一种异常不自主运动, 可累及面颈部, 引起伸舌、咀嚼、噉嘴、歪颌或转颈, 也可累及四肢和躯干, 表现为舞蹈样动作。TD 是神经系统的常见病, 病程迁延、病情较重, 患者同时饱受身体及精神的双重压力, 严重影响着患者的生活质量。67%~89% 的 TD 患者不自主运动状态永久存在, 具有较高的致残率^[13]。在应用 APD 的患者中, 估测 TD 的平均患病率为 25.3%^[14]。DBS 手术是治疗 TD 的一种有效而创伤小的治疗方法, 该方法可有效地治疗该疾病, 对患者症状的控制可达到最佳, 具有可调节性及可逆性。但也有可能发生一些术后并发症: 如立体定向手术并发症、刺激靶点相关并发症等, 同时由于刺激器的价格相对较高, 实施该疗法的患者须要与医院保持终生实时随访与维护, 这使得很多患者很难接受。本组 7 例患者正确的评估与均选择采用精神-神经外科相结合方法来进行诊疗及护理, 术前全面收集患者资料, 掌握患者详细病情, 认真落实手术指针, 做好心理指导, 必要时进行全科护理疑难病例会诊及讨论, 并制订个性化的护理措施, 术后加强病情观察、心理护理、预防并发症发生, 做好 DBS 装置使用的相关教育, 若有异常情况及时发现及处理, 把风险降到最低, 保证了患者手术

表 1 各时间点评估量表的比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 量表 | 术前 | 术后1个月 | 术后3个月 | 术后1年 |
|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| AIMS | 31.14±2.734 | 19.14±1.464 | 12.00±1.915 | 9.86±0.900 |
| NOSIE | 27.29±1.113 | 21.14±2.193 | 20.57±2.440 | 17.71±1.704 |
| ADL | 72.14±15.774 | 80.71±12.392 | 85.00±13.229 | 89.29±15.392 |

的成功。因此, 对于通过 DBS 手术治疗 TD 患者, 在围手术期给予针对性护理, 同时在出院后为其提供延续性的护理, 可以有效提升疾病康复整体效果、提高患者生活自理能力, 值得临床推广。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 沈渔邨. 精神病学 (第 3 版). 北京: 人民卫生出版社, 1995: 929.
- 2 管晓波, 陆峥, 王宇卉. 迟发性运动障碍的诊疗进展. 医药专论, 2012, 33(10): 595-599.
- 3 Seigneurie AS, Sauvanaud F, Limosin F. Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques: données actuelles sur leur prévention et prise en charge. L'Encéphale, 2016, 42(3): 248-254.
- 4 Correll CU. Epidemiology and prevention of tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry, 2017, 78(9): e1426.
- 5 Trster A. Some clinically useful information that neuropsychology provides patients, carepartners, neurologists, and neurosurgeons about deep brain stimulation for parkinson's disease. Archives of Clinical neuropsychology, 2017, 32(7): 810-828.
- 6 Ashkan K, Rogers P, Bergman H, et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. Nat Rev Neurol, 2017, 13(9): 548-554.
- 7 North RB, Mcnamee JP, Wu L, et al. Artificial neural networks: application to electrical stimulation of the human nervous system. Neurosurg Focus, 1997, 2(1): 100250.
- 8 Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol, 2011, 18(1): 5-18.
- 9 Zhan SK, Sun FF, Pan YX, et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in primary Mays syndrome. J Neurosurg, 2018, 128(3): 897-902.
- 10 Cao CY, Pan Y, Li DY, et al. Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. Mov Disord, 2013, 28(13): 1877-1882.
- 11 Deng ZD, Li DY, Zhang CC, et al. Long-term follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for refractory tardive dystonia. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 41: 58-65.
- 12 王娟, 贺慧兰, 廉海平, 等. 脑深部电刺激治疗帕金森病术后并发症的观察及护理. 护理研究, 2015, 29(2): 622-623.
- 13 Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive syndromes are rarely reversible after discontinuing dopamine receptor blocking agents: experience from a university-based movement disorder clinic. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2014, 4: 266.
- 14 Carbon M, Hsieh C H, Kane J M, et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. Journal of Clinical Psychiatry, 2017, 78(3): e264-e278.

• 综述 •

吡仑帕奈临床应用研究进展

张凯月, 郑昭时, 王涵, 刘松岩

吉林大学中日联谊医院 神经内科(长春 130033)



【摘要】 癫痫是一种常见的神经系统慢性疾病, 其对患者的认知、心理及社会功能都有着一定的不良影响。迄今为止, 抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 仍是癫痫的一线治疗选择, 而在癫痫患者人群中, 仍有许多癫痫患者在多种 ASMs 联合使用的情况下仍无法有效控制癫痫发作, 因此迫切需要一种新型作用靶点及机制的 ASMs 来为难治性癫痫患者人群带来新的治疗选择与希望。吡仑帕奈作为一种新型第三代 ASMs, 相比于第二代 ASMs 主要倾向于通过调节离子通道或增强 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 作用等相关机制来发挥抗癫痫发作作用, 吡仑帕奈主要是通过针对兴奋性神经递质-谷氨酸来发挥作用。吡仑帕奈是第一个选择性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑啉 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA) 受体拮抗剂, 也是第一个选择性抑制兴奋性突触后功能的 ASMs, 由于其独特的作用靶点及机制, 已被世界上许多国家批准用于局灶性及全面性癫痫患者的辅助添加治疗与单药治疗。另外, 随着对吡仑帕奈神经保护、抗氧化、神经递质调节等作用的发现, 也为其他疾病治疗提供了新的潜在选择。本文主要对吡仑帕奈作用机制、药代动力学、临床试验研究以及用于癫痫以外其他疾病治疗研究等进行综述。

【关键词】 吡仑帕奈; 癫痫; 抗癫痫发作药物; 临床研究

Research progress of clinical application of perampanel

ZHANG Kaiyue, ZHENG Zhaoshi, WANG Han, LIU Songyan

Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China

Corresponding author: LIU Songyan, Email: liu_sy@jlu.edu.cn

【Abstract】 Epilepsy is a common chronic disease of the nervous system, which has certain adverse effects on the cognitive, psychological and social functions of the patients. To date, anti-seizure medications (ASMs) remain the first-line treatment option for epilepsy, but many patients with epilepsy still do not have effective seizure control when multiple ASMs are used in combination. Therefore, there is an urgent need for a new target and mechanism ASMs to bring about new treatment options and hope for patients with intractable epilepsy. Perampanel, a new third-generation ASMs, whereas second-generation ASMs tend to exert anti-seizure effects mainly by regulating ion channels or enhancing related mechanisms such as gamma-aminobutyric acid (GABA) effects, perampanel exerts its effects mainly by targeting the excitatory neurotransmitter glutamate. Perampanel is the first selective α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) receptor antagonist and the first selective inhibitory ASMs for excitatory postsynaptic function. Because of its unique target and mechanism, it has been approved by many countries in the world for adjuvant additive therapy and monotherapy for patients with focal and general epilepsy. In addition, with the discovery of the neuroprotective, antioxidant, neurotransmitter regulation effects of perampanel, it also provides a new potential choice for the treatment of other diseases. This article mainly reviews the mechanism of action, pharmacokinetics, clinical trials and treatment of other diseases other than epilepsy of perampanel.

【Key words】 Perampanel; Epilepsy; Anti-seizure medications; Clinical research

癫痫是常见的神经系统慢性疾病之一, 影响着全球 7 000 多万人健康, 其发病率呈双峰分布, 在婴幼儿和老年人群中风险最高, 癫痫的一线治疗

选择包括 20 多种抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs), 但约 30% 的癫痫患者仍无法有效控制癫痫发作, 称为难治性癫痫^[1]。ASMs 迭代更新为难治性癫痫患者带来希望。吡仑帕奈 (Perampanel, PER), 一种新型第三代 ASMs, 是一种潜在的广谱 ASMs, 具有新颖的作用机制, 对于

DOI: 10.7507/2096-0247.202303008

基金项目: 吉林省发展改革委员会产业技术研究与开发项目 (2021CC-6)

通信作者: 刘松岩, Email: liu_sy@jlu.edu.cn



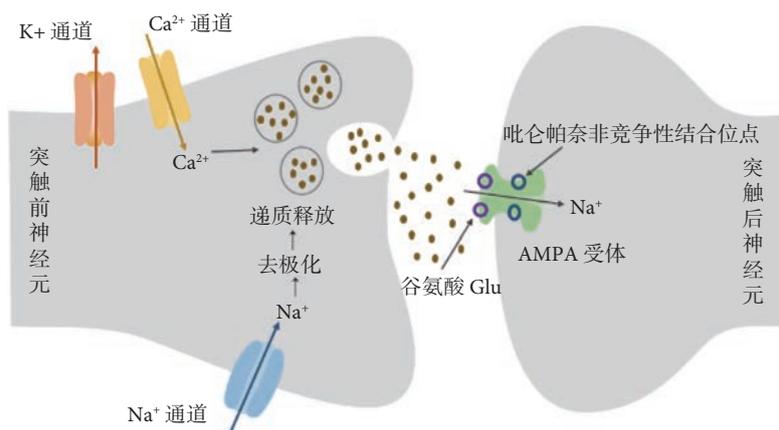


图1 吡仑帕奈作用机制示意图

各种癫痫发作类型的癫痫患者来说可能是一种有效的补充,另外对PER神经保护、抗氧化、神经递质调节等作用的发现,也为其他疾病治疗提供了新的可能选择。本文主要对PER作用机制、药代动力学、相关临床试验以及用于癫痫以外其他疾病治疗研究等进行综述。

1 吡仑帕奈作用机制

中枢神经系统的兴奋性突触传递主要是由谷氨酸受体介导的,其包括离子型谷氨酸受体和代谢型谷氨酸受体^[2],离子型谷氨酸受体在癫痫发作的产生和扩散中起着关键作用,因此其一直是ASMs开发的一个活跃靶点。离子型谷氨酸受体分为三种,即 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA)受体、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体、红藻氨酸(Kainate, KA)受体。其中AMPA受体已被证实在癫痫的产生与发展过程中有重要作用,AMPA受体是谷氨酸受体(Glutamate receptor, GluR)1~4四个亚基组成的四聚体,绝大多数是GluR1/2和GluR2/3异构体^[3],而GluR2亚基由于缺乏对Ca²⁺的渗透性,其决定了受体的关键生物物理性质,并在多种形式的长期突触可塑性中起关键作用^[4]。

PER是一种高选择性AMPA受体拮抗剂,通过与突触后膜上的AMPA受体非竞争性结合,从而抑制谷氨酸诱导的过度神经传递,发挥抗癫痫作用^[5-6],具体作用机制见图1^[7]。PER已被多个国家批准适用于≥4岁局灶性癫痫患者伴或不伴继发性全面性癫痫发作的添加治疗与单药治疗,以及适用于≥12岁原发性全面性强直-阵挛发作癫痫患者的辅助添加治疗。另外,PER许多其他作用也陆续被

发现:Chen等^[8]通过大鼠创伤性脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)模型试验表明PER减弱了TBI诱导的脑水肿,脑挫伤量和粗大运动功能障碍,改善了TBI后的认知功能;研究表明AMPA受体拮抗剂PER可通过抗氧化和抗炎活性减轻创伤性脑损伤,并且PER可通过Akt/GSK3 β 信号传导调控皮层神经元急性创伤性损伤后的神经元坏死^[9];还有研究发现通过调节Sirt3来保护神经血管单元免受外伤性损伤^[10]。2022年Kawakita等^[11]也提出了AMPA受体拮抗剂PER可减少小鼠蛛网膜下腔出血后的急性血脑屏障破坏。这都表明PER对创伤性脑损伤、蛛网膜下腔出血等患者具有很大的治疗潜力。

2 药代动力学

PER是一种选择性的、中枢作用的、负变构的AMPA受体拮抗剂,具有良好的口服生物利用度和良好的药代动力学特性。它主要在肝脏中广泛代谢,主要由CYP3A4和CYP3A5代谢,临床研究的半衰期从53~136h不等,平均半衰期为105h,但在强诱导剂(如卡马西平)存在的情况下半衰期可缩短^[12]。另外不同剂量的PER(2、4、8、12mg)对肝功能没有临床上重要的影响,是一种药物诱导的肝毒性潜力较低的ASMs^[13]。

PER不影响伴随ASMs的血浆浓度,然而II期临床研究的人群药代动力学分析表明,卡马西平、奥卡西平和苯妥英钠对PER的代谢有诱导作用,导致较低的血药浓度^[14]。Patsalos等^[15]发现PER呈线性剂量-浓度关系,血清PER浓度与年龄和性别无关,并且酶诱导型ASMs剂量依赖性降低PER浓度,其中卡马西平和奥卡西平可以显著降低PER浓度,其平均值分别降低了69%和37%,这可能是

通过诱导 CYP3A4 介导的代谢。

关于 PER 在特殊人群(妊娠、儿童、老年)治疗方面, PER 在动物模型中没有显示出对生育或致畸作用有显著影响,有实验表明 PER 在怀孕的大鼠和兔中没有观察到与药物相关的对生育和早期胚胎发育的影响,但与肠道憩室和特定的身体发育延迟(比如男性包皮分离、女性阴道张开)有关。另外有关妊娠妇女的药代动力学模型及多剂量模拟预测显示,在怀孕期间,PER 总暴露剂量会减少(在怀孕结束时比非怀孕妇女低四倍,游离 PER 暴露量预计会降低三倍)。总之,有关怀孕期间 PER 应用数据还是有限,需要进一步临床试验研究提供证据支持,但是在可能的情况下监测 PER 药物水平,以保持与非妊娠情况下类似的暴露剂量水平对防止怀孕期间癫痫发生还是很有必要的^[16]。

在儿童人群中,一项 PER 相关研究的群体药代动力学分析显示,PER 药代动力学特性与年龄、体重或肝功能变化无关,不需要基于年龄或体重给药,并且可以给予儿童与青少年、成年人相同的剂量,以实现有效的 PER 暴露^[17]。

在老年人群中,日本一项前瞻性大样本观察研究纳入 ≥ 65 岁患者 690 例,与纳入的 3 026 例 <65 岁患者组相比,年龄 ≥ 65 岁的患者症状改善率及癫痫发作控制率要高于 <65 岁的患者,且耐受性良好^[18]。一项意大利研究回顾性分析了 92 例中位年龄为 69 岁的患者,53 例(57.6%)患者达到应答标准,22 例(23.9%)患者癫痫无发作^[19]。多个试验结果显示添加 PER 治疗与癫痫发作控制的改善及良好耐受性相关,可以作为老年癫痫患者的一种治疗选择,但需要密切监测不良事件的发生。

3 临床研究

3.1 局灶性癫痫

Krauss 等^[20]进行的 206、208 两项研究都早已观察到了 PER 有效性的初步证据,Ⅲ期 304 试验也提供了 I 类证据表明 8 mg 与 12 mg 剂量的 PER 比安慰剂显著降低了癫痫中位发作频率,并且癫痫发作减少的幅度与其他最近批准的 ASMs 的临床疗效试验报道相当^[21]。另外,同样评估 PER 有效性及耐受性的Ⅲ期临床试验 305^[22]、306^[14]、335^[23]也显示出相同结果。一系列相关研究结果都表明,PER 剂量耐受性良好,是安全可接受的,在人群中显示了良好的风险/效益比^[14, 21-22]。但在耐受性方面,研究显示快速滴定到高剂量可能会加剧不良事件发生,因此在临床实践中,临床医生可以通过更缓慢的滴定

来减弱或消除不良事件。另外,PER Ⅲ期试验 335 与之前的 PER 临床试验研究有些不同,不同之处在于:一是与之前的Ⅲ期研究相比,研究 335 结果显示 8 mg 组 PER 的疗效相似,但 12 mg 的疗效更大;二是与高剂量相比,335 试验中 PER 4 mg 与安慰剂相比与癫痫发作频率的显著减少无关。这种差异可能归因于研究 335 中更难治的癫痫人群比例更高,此外可能与服用酶诱导型抗癫痫发作药物(Enzyme-induced anti-seizure medications, EIAsMs)的患者比例以及各剂量 PER 组服用 EIAsMs 的患者数量比例不平衡等有关^[23]。除此之外,在扩展阶段研究中,PER 治疗也显示出良好的保留率(可达 58.5%),以及较好的耐受性,并且有大约 5% 的患者实现了至少 1 年的无癫痫发作^[24]。

3.2 全面性癫痫

关于 PER 在全面性癫痫患者人群中的研究,试验 332 纳入了 164 例诊断为原发性全面强直-阵挛癫痫发作(Primary generalized tonic-clonus seizures, PGTCs)的患者,研究显示 PER 组每 28 天的癫痫发作频率的中位数百分比变化更大,并且有着更高的 50% 应答率^[25]。其中有 138 例患者进入了其开放标签延伸阶段(Open label extension study, OLEX)^[26],结果显示 PER 组每 28 天全面强直-阵挛发作(Generalized tonic-clonus seizures, GTCS)减少的中位数百分比分别为 77%(第 1~13 周)和 90%(第 40~52 周),保留率分别为 88%(6 个月)和 75%(12 个月)。同时 Brandt 等人对 332 研究双盲和 OLEX 阶段辅助性 PER 对肌阵挛和失神发作结局的影响进行了事后分析,结果显示在双盲或 OLEX 阶段,PER 与失神发作的总体恶化无关,并且与安慰剂相比,PER 组失神发作的减少幅度更大^[27]。西班牙一项回顾性研究结果显示在 12 个月时,所有癫痫发作类型的无癫痫发作率为 59%,全面强直-阵挛发作为 63%,肌阵挛性癫痫发作为 65%,失神发作为 51%,指出了无论癫痫综合征、伴随 ASMs 和既往 ASMs,PER 均有效^[28]。

总之,这一系列研究都为 PER 可作为广谱 ASMs 提供了证据支持,PER 在任何癫痫发作或癫痫类型中,没有导致癫痫发作恶化或加重,并且在特发性全身性癫痫(Idiopathic generalisiertern epilepsy, IGE)患者中,PER 在有着好耐受性的同时,改善了全面强直-阵挛性发作、肌阵挛性癫痫发作和失神发作的癫痫发作结局^[29]。

3.3 吡仑帕奈首次添加治疗及单药治疗

一项多中心回顾性研究收集了数例使用 PER

作为首次添加治疗的局灶性癫痫或全面性癫痫患者的数据, 12个月时 PER 首次添加治疗保留率为 79.2%, 其中 84.6% 患者对 PER 治疗有应答, 45.6% 患者达到了完全无癫痫发作^[30]。另外一项多中心、前瞻性研究结果表明在纳入的 85 例伴或不伴继发全面强直-阵挛发作 (Focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCS) 的局灶性癫痫患者中, 维持期间 80.0%、71.8% 和 47.1% 的患者癫痫发作减少率分别为 50%、75% 和 100%^[31]。另外, Satoru Takahashi 等^[32]也回顾性分析了 PER 作为第一个添加 (仅一个先前的 ASMs) 和晚期添加 (≥ 2 个先前的 ASMs) 治疗的效果差异, 结果显示使用 PER 作为第一次添加治疗的患者连续接受 PER 治疗 6、12 个月时的无癫痫发作率要明显高于使用 PER 作为晚期添加治疗的患者。PER 作为局灶性癫痫患者首次添加治疗被证明具有良好的疗效和安全性, 当 PER 被用作第一次而不是第二次或更晚的添加治疗时, 无癫痫发作率更好, 并且在与强酶诱导或强酶抑制的 ASMs 结合时, 调整 PER 剂量可优化癫痫控制。

此外, 关于 PER 单药治疗, 已有许多研究表明 PER 单药治疗的疗效, 研究 342 纳入 89 例局灶性癫痫患者, 维持期 26 周的无癫痫发作率为 63.0%, 耐受性方面较良好^[33]。Rafael 等人进行的一项多中心回顾性研究纳入 98 例 PER 单药治疗患者, 3、6、12 个月以及最后一次随访的保留率分别为 93.8%、89.3%、80.9% 和 71.4%。这表明对于初诊为局灶性癫痫伴或不伴 FBTCS 的患者, PER 单药治疗是有效的, 并且耐受性良好, 无新发不良事件信号, 与已知的安全性一致。

这些研究都提供了一定证据, 表明 PER 在用作添加治疗或单药治疗时都显示出良好的有效性和安全性。

3.4 癫痫持续状态

已有相关动物试验证明 PER 终止癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 的作用^[34], 2017 年有研究指出 PER 在药物难治性癫痫持续状态动物模型中表现出很强的神经保护作用, 其主要采用锂-毛果芸香碱大鼠模型, 结果显示与地西洋组相比, PER 可更好的终止 SE, 在试验分析的海马、梨状皮层、丘脑背内侧核三个脑区, PER 组的神经元保存率显著高于地西洋组, 且在更高剂量水平下能更大程度防止神经元丢失^[35]。另外有研究表明在毛果芸香碱诱导的 SE 动物模型中, 与 NMDA 受体拮抗剂 (金刚烷胺) 相比, PER 在治疗早期与晚期都可显著降低癫痫发作的活性, 同时逆转空间和识别记忆缺

陷, 延缓自发性反复发作 (Spontaneous recurrent seizures, SRS) 的出现, 减少 SE 所致的海马细胞死亡, 研究结果显示 PER 可通过阻断 AMPA 受体改变 SE 诱导的长期后果^[36]。这些可能为 PER 治疗 SE 的潜在临床应用提供理论依据。Lim 等^[37]回顾性分析了 81 例接受 PER 治疗的难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE) 和超难治性癫痫持续状态 (Super refractory status epilepticus, SRSE) 重症监护患者, 结果显示 PER 有应答者 27 例、无应答者 54 例, RSE 或 SRSE 患者的 PER 初始剂量与治疗反应呈正相关, 而最大剂量与治疗反应呈负相关, 在已建立的 RSE 和 SRSE 的紧急治疗中, PER 是有效的, 并且具有令人满意的安全性。Ho 等^[38]回顾性研究了 67 例连续 RSE 患者, 其中 22 例接受 PER 治疗, 22 例 RSE 患者中有 8 例 (36.4%) 对 PER 治疗有反应, 且 PER 对局灶性运动持续状态和惊厥性癫痫持续状态可能比非惊厥性癫痫持续状态更有效。此外, 一项单中心、回顾性观察性研究显示 75 例接受 PER 治疗 RSE 和 SRSE 患者在 PER 开始后 72 h 内的明确有应答率为 41.3%, 并且对 PER 有明确反应的组死亡率低于对 PER 有部分反应或无反应的组^[39]。这些研究都支持 PER 可作为癫痫持续状态治疗可能的一种选择, 但需要进一步研究来确定 PER 对癫痫持续状态治疗的时机、剂量等。

3.5 特殊的癫痫综合征

国际抗癫痫联盟 2017 年将癫痫综合征 (Epilepsy syndrome, ES) 重新定义为“一组具有特征性临床和脑电图表型, 且通常具有特定病因 (结构、遗传、代谢、免疫及感染) 的癫痫疾病”^[40]。大部分 ES 患者预后仍较差, 严重影响患者健康并带来沉重的家庭与社会负担。PER 的出现可能会为 ES 患者提供新的 ASMs 选择。一项研究回顾性分析了 71 例使用 PER 的 Lennox-Gastaut 综合征患者, 结果显示约 2/3 的患者是应答者, 其中 35.2% 的患者癫痫发作减少 $\geq 75%$, 16.9% 的患者下降了 $\geq 90%$, 虽然 50% 的患者至少出现了一种不良事件, 但该研究提供了 PER 可能对 Lennox-Gastaut 综合征有帮助的证据^[41]。Auvin 等^[42]的一项前瞻性研究纳入 13 例 Lennox-Gastaut 综合征患者接受 PER 治疗, 有 9 例患者 (69.2%) 总癫痫发作频率降低 $\geq 50%$ 。这些研究表明对于控制不显著的 Lennox-Gastaut 综合征患者, 可尝试使用 PER, 但应注意其药物不良反应影响导致的使用限制。

Dravet 综合征 (婴儿期严重肌阵挛性癫痫),

是一种难治性 ES, 迄今为止, 大麻二酚、司替戊醇、芬氟拉明已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 Dravet 综合征, 有研究表明在 Dravet 综合征小鼠模型中, PER 降低了 SRS 的发生, 可明显提高体温耐受能力和改善癫痫发作频率及放电时间, 并且当 PER 与丙戊酸或司替戊醇联合使用时, 对高热诱导的癫痫发作具有更显著的治疗效果^[43]。2019 年一项研究回顾性分析了 10 例 Dravet 综合征患者在 PER 治疗后癫痫发作频率和不良反应的数据, 结果显示 5 例患者 (50%) 的癫痫发作频率降低了 50% 以上, 10 例患者中有 7 例观察到不良事件 (大多数事件是轻微的)^[44]。PER 治疗可能对治疗 Dravet 综合征有希望, 需要进一步的研究来验证 PER 对 Dravet 综合征的实际疗效。

3.6 吡仑帕奈用于癫痫发作的其他相关研究

有研究表明 PER 可通过下调 AKT 和 ERK 途径抑制神经母细胞瘤细胞增殖, 具有治疗神经母细胞瘤的潜力^[45]。2019 年 Lange 等^[46] 用四种 ASMs (左乙拉西坦、丙戊酸、卡马西平和 PER) 对四种患者来源的胶质母细胞瘤低传代细胞系和三种脑转移细胞系进行干预, 结果发现四种 ASMs 中只有 PER 对细胞增殖显示出系统的抑制作用, 并且减弱了肿瘤细胞培养物的葡萄糖摄取和细胞外谷氨酸水平, 而所有其他 ASMs 都未能抑制胶质瘤和体外转移细胞生长, 这提示我们 PER 作为 ASMs 同时, 另外可能介导抗肿瘤作用, 为胶质母细胞瘤患者 ASMs 治疗提供了新选择。

有部分研究表明, AMPA 拮抗剂 PER 可显著减少 Lafora 病患者癫痫发作和肌阵挛, 并改善日常生活活动^[47,48]。Danielle 等^[49] 进行了一项多中心、开放标签试验, 纳入 10 例 Lafora 病患者, 其中 7 例的肌阵挛有明显改善, 组内调整后的肌阵挛强度总分从基线时的 7.01 降至 3 个月和 9 个月时的 5.67 和 5.18, 但残疾和认知能力没有明显改善。PER 辅助治疗似乎有着其他 ASMs 对 Lafora 病癫痫发作和肌阵挛所不常见的特殊益处, 可改善 Lafora 病的极度致残性肌阵挛。另外 GABA 能皮层神经元的丢失是 Lafora 病神经病理的基础, 有研究认为 GABA 能和谷氨酸能神经元的比例失衡可能与 Lafora 病的发生有关^[50], 因此 PER 治疗 Lafora 病可能与其阻断 AMPA 受体, 一定程度使皮层和小脑兴奋性神经传递抑制失衡正常化有关^[51]。除此之外, 有系统评价收集了 104 例进行性肌阵挛癫痫患者, 超过一半接受 PER 的患者表现出进行性肌阵挛癫痫的改

善, 几乎所有纳入癫痫患者都实现了癫痫发作频率的显著降低, PER 在进行性肌阵挛癫痫残疾和癫痫发作方面显示出有益效果, 并且在进行性肌阵挛癫痫患者中耐受性良好, 独立于其遗传诊断, 但鉴于科学证据有限, 需要更广泛的前瞻性试验^[52]。

3.7 PER 用于其它疾病的相关研究

3.7.1 帕金森病 先前有研究表明, AMPA 受体拮抗剂在帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 动物模型中显示出减轻运动症状的疗效证据^[53-55], 并且结果显示 PER 可改善接种 α 突触核蛋白预制原纤维的野生型小鼠中 α 突触核蛋白病理学的发展, 而神经元活动的调节可能是帕金森病的一个有希望的治疗靶点, 因此 PER 可能是帕金森病的新型疾病修饰药物^[56]。一项随机安慰剂对照研究纳入 263 例患者, 被随机分配到每日一次的 0.5 mg、1 mg、2 mg PER 或安慰剂组, 结果显示 PER 耐受性良好, 但与安慰剂相比, 任何 PER 组的运动障碍或认知功能均无显著变化^[57]。两项多中心随机、双盲、安慰剂对照、平行组 III 期研究评估了辅助性 PER 在帕金森病和运动波动患者中的疗效和安全性, 对于任何疗效终点, PER 2 mg 或 4 mg 并不优于安慰剂, 且未能显著改善运动症状, 对左旋多巴诱导的运动障碍的持续时间或残疾也没有影响^[58]。目前证据尚不足够, 仍需进一步广泛的研究来评估 PER 对帕金森病患者的潜在影响。

3.7.2 肌萎缩性侧索硬化症 肌萎缩性侧索硬化症 (Amyotrophic lateralizing sclerosis, ALS) 是一种由运动神经元退行性病变所引起的致命性疾病, 有研究表明 TAR DNA 结合蛋白 43 (TAR DNA binding protein-43, TDP-43) 病理学和 AMPA 受体亚基 GluR2 的 RNA 编辑失败伴随在大多数 ALS 患者的运动神经元中, PER 可通过选择性非竞争性拮抗 AMPA 受体阻止 ALS 表型的进展, 并使小鼠运动神经元的 TDP-43 病理学相关死亡正常化, 同时也可通过拮抗 AMPA 受体而改善 Ca^{2+} 流入增加, 因此 PER 可能是一种潜在的 ALS 疗法^[59]。一项多中心随机双盲 II 期临床研究纳入 66 例 ALS 患者, 随机分配接受安慰剂、PER 4 mg/日及 8 mg/日, 持续 48 周, 结果显示安慰剂组和 PER 8 mg 组间肌萎缩侧索硬化功能评分 (Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised, ALSFRS-R) 的变化有显著差异, 且重症不良事件在 PER 8 mg 组中更常见, PER 在散发性 ALS 中没有显示出疗效, 相反, 结果表明可能有潜在的有害影响^[60]。目前尚没有足够的证据支持 PER 在改善 ALS 患者功能状态方面

的作用,需要进一步研究 PER 在 ALS 病程早期的作用,排除具有额颞叶变性特征和 C9ORF72 基因重复扩增的 ALS 患者,并使用渐进的药物滴定方案来评估 PER 在 ALS 中的潜在益处^[61]。

3.7.3 不宁腿综合征 不宁腿综合征 (Restless legs syndrome, RLS) 的一线治疗是使用低剂量多巴胺激动剂,然而在使用多巴胺受体激动剂长期治疗期间,多巴胺能增强的发生和症状严重程度的总体增加正在导致转向非多巴胺能替代药物作为初始治疗^[62]。一项前瞻性开放性试验纳入 22 例被诊断为特发性 RLS 的先前未经治疗的患者,并开始接受 PER 治疗,在 8 周的治疗期间内,12 例患者完全有效、4 例患者部分有效,国际 RLS 等级评估量表 (International restless leg syndrome rating scale, IRLS) 评分、睡眠中周期性腿动 (Periodic leg movements in sleep, PLMS) 指数和周期性肢体运动 (Periodic limb movements, PLM) 唤醒指数等均有所改善,且治疗过程中耐受性很好,主要副作用为头晕、嗜睡、头痛和易怒^[63]。这些研究初步结果表明,PER 对 RLS 感觉和运动症状都有一定的治疗作用,如果得到未来进一步研究的证实,PER 可能成为现有多巴胺能治疗的有希望的替代选择^[63]。

4 小结

PER 作为一种高选择性非竞争性 AMPA 受体拮抗剂,其抗癫痫发作的作用已被证实,对局灶性癫痫患者治疗有着良好疗效与安全耐受性,并有着广谱 ASMs 的潜力,但仍需 PER 单药治疗及全面性癫痫患者治疗等方面的进一步广泛研究。另外随着有关 PER 在神经保护、抗氧化及神经递质调节等方面研究的深入,也为 ALS、PD、创伤后癫痫、RLS 等疾病治疗提供了潜在选择。由于 PER 独特的作用机制,PER 有着巨大的潜力为癫痫患者及其他系统疾病提供新的研究思路及治疗选择。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Vezzani A, Ravizza T, Bedner P, *et al.* Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(12): 707-722.
- 2 Keller BU, Hollmann M, Heinemann S, *et al.* Calcium influx through subunits GluR1/GluR3 of kainate/AMPA receptor channels is regulated by cAMP dependent protein kinase. *EMBO J*, 1992, 11(3): 891-896.
- 3 Hanley JG. Subunit-specific trafficking mechanisms regulating the synaptic expression of Ca²⁺-permeable AMPA receptors. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 27: 14-22.
- 4 Isaac JTR, Ashby MC, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*, 2007, 54(6): 859-871.
- 5 Barygin OI. Inhibition of calcium-permeable and calcium-impermeable AMPA receptors by perampanel in rat brain neurons. *Neurosci Lett*, 2016, 633: 146-151.
- 6 史卫忠, 徐春敏, 韩容. 新型口服抗癫痫药吡仑帕奈. *药品评价*, 2012, 9(29): 33-37.
- 7 Faulkner MA. Perampanel: a new agent for adjunctive treatment of partial seizures. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71(3): 191-198.
- 8 Chen T, Dai S, Jiang Z, *et al.* The AMPAR antagonist perampanel attenuates traumatic brain injury through anti-oxidative and anti-inflammatory activity. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1): 43-52.
- 9 Chen T, Yang L, Zhu J, *et al.* The AMPAR antagonist perampanel regulates neuronal necroptosis via Akt/GSK3 β signaling after acute traumatic injury in cortical neuron. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 20(3): 266-272.
- 10 Chen T, Liu W, Qian X, *et al.* The AMPAR antagonist perampanel protects the neurovascular unit against traumatic injury via regulating Sirt3. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2021, 27(1): 134-144.
- 11 Kawakita F, Kanamaru H, Asada R, *et al.* Inhibition of AMPA (alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionate) receptor reduces acute blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in mice. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(2): 326-337.
- 12 Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2013, (197): 19-24.
- 13 Laurenza A, Yang H, Williams B, *et al.* Absence of liver toxicity in perampanel-treated subjects: pooled results from partial seizure phase III perampanel clinical studies. *Epilepsy Res*, 2015, 113: 76-85.
- 14 Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, *et al.* Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012, 78(18): 1408-1415.
- 15 Patsalos PN, Gougoulaki M, Sander JW. Perampanel serum concentrations in adults with epilepsy: effect of dose, age, sex, and concomitant anti-epileptic drugs. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(3): 358-364.
- 16 Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, *et al.* Perampanel and pregnancy. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 698-708.
- 17 Renfro JB, Mintz M, Davis R, *et al.* Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from ≥ 2 to <12 years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. *J Child Neurol*, 2019, 34(5): 284-294.
- 18 Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, *et al.* Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. *Epileptic Disord*, 2022, 24(1): 123-132.
- 19 Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, *et al.* Adjunctive perampanel in older patients with epilepsy: a multicenter study of clinical practice. *Drugs Aging*, 2021, 38(7): 603-610.
- 20 Krauss GL, Bar M, Biton V, *et al.* Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(1): 8-15.
- 21 French JA, Krauss GL, Biton V, *et al.* Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304.

- Neurology, 2012, 79(6): 589-596.
- 22 French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, *et al.* Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 117-125.
 - 23 Nishida T, Lee SK, Inoue Y, *et al.* Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(4): 392-399.
 - 24 Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, *et al.* Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1058-1068.
 - 25 French JA, Krauss GL, Wechsler RT, *et al.* Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: a randomized trial. *Neurology*, 2015, 85(11): 950-957.
 - 26 French JA, Wechsler RT, Trinka E, *et al.* Long-term open-label perampanel: generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, 2022, 7(3): 393-405.
 - 27 Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, *et al.* Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 2020, 80: 115-123.
 - 28 Villanueva V, Montoya J, Castillo A, *et al.* Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: the 12-month GENERAL study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1740-1752.
 - 29 Trinka E, Lattanzi S, Carpenter K, *et al.* Exploring the evidence for broad-spectrum effectiveness of perampanel: a systematic review of clinical data in generalised seizures. *CNS Drugs*, 2021, 35(8): 821-837.
 - 30 Santamarina E, Bertol V, Garayoa V, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure*, 2020, 83: 48-56.
 - 31 Kim JH, Kim DW, Lee SK, *et al.* First add-on perampanel for focal-onset seizures: an open-label, prospective study. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(2): 132-140.
 - 32 Takahashi S, Shimizu K, Inaji M, *et al.* Effectiveness of perampanel as a first add-on antiepileptic drug for the treatment of partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 100 (Pt A) : 106492.
 - 33 Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: the open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 274-284.
 - 34 Hanada T, Ido K, Kosasa T. Effect of perampanel, a novel AMPA antagonist, on benzodiazepine-resistant status epilepticus in a lithium-pilocarpine rat model. *Pharmacol Res Perspect*, 2014, 2(5): e00063.
 - 35 Wu T, Ido K, Osada Y, *et al.* The neuroprotective effect of perampanel in lithium-pilocarpine rat seizure model. *Epilepsy Res*, 2017, 137: 152-158.
 - 36 Mohammad H, Sekar S, Wei Z, *et al.* Perampanel but not amantadine prevents behavioral alterations and epileptogenesis in pilocarpine rat model of status epilepticus. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 2508-2523.
 - 37 Lim SN, Wu T, Tseng WJ, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. *J Neurol*, 2021, 268(10): 3744-3757.
 - 38 Ho CJ, Lin CH, Lu YT, *et al.* Perampanel treatment for refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Neurocrit Care*, 2019, 31(1): 24-29.
 - 39 Alsherbini K, Abhi Pandhi F, Goyanes J, *et al.* A retrospective, observational study of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus. *J Neurol Sci*, 2020, 419: 117214.
 - 40 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
 - 41 Crespel A, Tang NPL, Macorig G, *et al.* Open-label, uncontrolled retrospective study of perampanel in adults with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*, 2020, 75: 66-69.
 - 42 Auvin S, Dozieres B, Ilea A, *et al.* Use of perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 74: 59-63.
 - 43 Ho S, Lin L, Chen IC, *et al.* Perampanel reduces hyperthermia-induced seizures in dravet syndrome mouse model. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 682767.
 - 44 Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*, 2019, 154: 34-38.
 - 45 Nozawa A, Ozeki M, Matsuoka M, *et al.* Perampanel inhibits neuroblastoma cell proliferation through down-regulation of AKT and ERK pathways. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3595-3599.
 - 46 Lange F, Wesslau K, Porath K, *et al.* AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0211644.
 - 47 Obara K, Abe E, Toyoshima I. Frontal Hypoperfusion and the Effectiveness of Perampanel in Long-Lived Patient with Lafora Disease. *Case Rep Neurol*, 2021, 13(1): 211-217.
 - 48 Schorlemmer K, Bauer S, Belke M, *et al.* Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav*, 2013, 1: 118-121.
 - 49 Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav*, 2016, 62: 132-135.
 - 50 Ortolano S, Vieitez I, Agis-Balboa RC, *et al.* Loss of GABAergic cortical neurons underlies the neuropathology of Lafora disease. *Mol Brain*, 2014, 7: 7.
 - 51 Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, *et al.* Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy & Behavior Case Reports*, 2014, 2: 164-166.
 - 52 Assenza G, Nocerino C, Tombini M, *et al.* Perampanel improves cortical myoclonus and disability in progressive myoclonic epilepsies: a case series and a systematic review of the literature. *Front Neurol*, 2021, 12: 630366.
 - 53 Marin C, Jiménez A, Bonastre M, *et al.* LY293558, an AMPA glutamate receptor antagonist, prevents and reverses levodopa-induced motor alterations in Parkinsonian rats. *Synapse*, 2001, 42(1): 40-47.
 - 54 Klockgether T, Turski L, Honoré T, *et al.* The AMPA receptor antagonist NBQX has antiparkinsonian effects in monoamine-depleted rats and MPTP-treated monkeys. *Ann Neurol*, 1991, 30(5): 717-723.
 - 55 Konitsiotis S, Blanchet PJ, Verhagen L, *et al.* AMPA receptor blockade improves levodopa-induced dyskinesia in MPTP monkeys. *Neurology*, 2000, 54(8): 1589-1595.
 - 56 Ueda J, Uemura N, Sawamura M, *et al.* Perampanel inhibits α -

- synuclein transmission in parkinson's disease models. *Mov Disord*, 2021, 36(7): 1554-1564.
- 57 Eggert K, Squillacote D, Barone P, *et al*. Safety and efficacy of perampanel in advanced Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2010, 25(7): 896-905.
- 58 Lees A, Fahn S, Eggert KM, *et al*. Perampanel, an AMPA antagonist, found to have no benefit in reducing "off" time in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27(2): 284-288.
- 59 Akamatsu M, Yamashita T, Hirose N, *et al*. The AMPA receptor antagonist perampanel robustly rescues amyotrophic lateral sclerosis (ALS) pathology in sporadic ALS model mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 28649.
- 60 Aizawa H, Kato H, Oba K, *et al*. Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 2022, 269(2): 885-896.
- 61 Turalde CWR, Moalong KMC, Espiritu AI, *et al*. Perampanel for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 2022, 43(2): 889-897.
- 62 Garcia D, Cano I. New concepts in the management of restless legs syndrome. *BMJ*, 2017, 356: j104.
- 63 Garcia D, Cano I, Granizo J. Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med*, 2017, 34: 105-108.

• 综述 •

吡仑帕奈治疗儿童癫痫的研究进展

孙玉瑶¹, 杨欣伟²

1. 西安医学院 (西安 710000)

2. 空军军医大学第一附属医院 儿科 (西安 710000)

【摘要】 吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 是第三代新型抗癫痫发作药物, 是突触后神经元 α -氨基-3-羟基-5-甲基 4-异恶唑 (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体拮抗剂, 通过抑制谷氨酸诱导的神经过度传递, 进而有效控制癫痫发作。PER 不仅可以用于 4 岁及以上局灶性癫痫的添加治疗, 也可单药用于儿童 (≥ 4 岁) 的药物治局灶性癫痫患者, 其疗效及安全性相对较好, 目前已在多个国家进行临床使用, 文章从 PER 的药物代谢动力学、机制, 以及在儿童癫痫不同癫痫类型中的添加及单药治疗等方面作一综述, 以为临床用药提供参考, 为癫痫患儿提供个体化治疗。

【关键词】 儿童癫痫; 吡仑帕奈; 抗癫痫发作药物; 疗效

Research progress of perampanel in the treatment of childhood epilepsy

SUN Yuyao¹, YANG Xinwei²

1. Xi'an Medical College, Xi'an 710000, China

2. Department of Paediatrics, the First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710000, China

Corresponding author: YANG Xinwei, Email: 693647291@qq.com

【Abstract】 Perampanel (PER) is a third-generation novel anti-seizure drug, a postsynaptic neuronal (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) receptor antagonist, which effectively controls seizures by inhibiting glutamate-induced neurological hypertransmission. PER can not only be used for the addition of focal epilepsy 4 years old and above, but also monotherapy for children (≥ 4 years old) for the treatment of focal epilepsy patients, its efficacy and safety is relatively good, has been used clinically in many countries, the article overviewed the pharmacokinetics, mechanism, and the addition and monotherapy in different epilepsy types of childhood epilepsy and other aspects, in order to provide a reference for clinical medication, and provide individualized treatment for children with epilepsy.

【Key words】 Epilepsy children; Perampanel; Antiseizure medications; Efficacy

癫痫是一种因中枢神经系统异常放电导致的慢性神经系统疾病, 具有发作性和复发性的特点。发作过程中神经元的过度激活可造成兴奋毒损伤, 在儿童生长发育中, 长期难以控制的癫痫反复发作会造成认知障碍、行为和心理健康问题, 严重影响患者生活质量^[1]。反复的癫痫发作尽管致死率不高, 但由于其发作的不可预测性和发作时的不受控性, 对患者个人、家庭和社会都可带来严重的负面影响^[2]。

癫痫是儿童常见的神经系统疾病, 患病率 0.5% ~ 1.0%, 约有 3/4 的癫痫患者于儿童时期起病, 影响着全世界 5 000 万人^[3]。我国癫痫患者约

900 万人, 儿童癫痫 (不含热性惊厥) 的发病率为每年 151/10 万, 患病率为 3.45 %^[4]。目前癫痫的治疗多采用药物治疗^[5], 常用的抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 包括丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平等。尽管由多种药物可供选择, 但仍有 1/3 的患者癫痫发作难以控制^[6]。迫切的需要一种新机制的 ASMs。吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 作为新上市的新机制的 ASMs, 具有潜在的广谱疗效, 2017 年 7 月, 美国食品和药物管理局 (Food and drug administration, FDA) 也批准用于 12 岁及以上患者原发性全面强直阵挛发作 (Primary generalized tonic-clonic seizures, PGTCs) 的辅助治疗^[7]。2020 年 10 月欧洲药品管理局 (European medicines agency, EMA) 批准用于: 4 岁及以上, 部



分性发作的添加治疗, 7岁及以上原发性全面强直-阵挛发作的添加治疗。2021年7月中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于:成人和4岁及以上儿童癫痫部分性发作患者(伴有或不伴有继发全面性发作)的治疗。

1 药理学和药代动力学

PER是一种新型ASMs,是首个以 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)^[8]受体拮抗剂,它通过靶向突触后膜谷氨酸活动,抑制兴奋性神经传递,从而发挥抗癫痫发作作用^[9]。AMPA受体是一类位于突触后神经元的离子型谷氨酸受体。谷氨酸是大脑中主要的兴奋性神经递质,谷氨酸能系统与多种神经系统疾病的发病机制相关。在癫痫患者发作之前和发作期间,海马中的细胞外谷氨酸浓度持续升高,谷氨酸的突触后作用主要由三种离子受体介导,分别为AMPA受体、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体和海人酸(Kainic acid, KA)受体^[10]。在动物实验中,PER表现出了抗氧化和抗炎作用,对神经损伤和神经功能障碍具有一定的保护作用^[11]。无论是分子生物学实验还是动物实验都有力地佐证了PER的上述作用^[12]。

PER给药途径为口服给药,口服后易被吸收,体外研究显示,大约有95%的PER与血浆蛋白相结合。90%的PER经肝脏CYP3A4和CYP3A5酶代谢,代谢产物70%经肠道排泄,30%经肾脏排泄,血浆半衰期为105小时,肝功能不全者半衰期延长。PER符合一级药代动力学,血药浓度随给药剂量的增加而升高^[13]。在一项1748例PER添加治疗局灶性发作的研究中^[14],对受试者的药代动力学/药效动力学分析,药代动力学/药效动力学数据分析发现,PER稳态平均血药浓度每增加1 μ g/mL,平均28天发作频率较基线降低0.502(对数刻度),PER的剂量与血药浓度呈线性关系,患者癫痫发作频率随PER暴露的增加而降低。由于PER半衰期较长,平均为105h,推荐每日一次;PER的成人初始剂量为每日一次,2mg/d,睡前给药。可以2mg为单位进行加量,需注意的是:不能在1周内增加药量到4~8mg/d。最佳剂量包括4~12mg/d,4mg/d更易耐受,8mg/d为最常用剂量。服用PER的患者应避免同时服用酶诱导剂,若患者同时服用酶诱导剂,推荐初始剂量为4mg/d。肾功能不全

表1 儿童癫痫患者使用吡仑帕奈起始剂量的专家推荐^[13]

| 年龄 | 患者体重 | 起始剂量 | 滴定速度 | 维持剂量 |
|-------|----------|----------|---------------------|---|
| 4~12岁 | >30 kg | 2 mg/d | \geq 2周, 增加1个起始剂量 | 最低有效剂量维持, 推荐维持剂量范围为2~8 mg; 根据药物疗效和儿童癫痫患者对药物的耐受程度进行个体化调整 |
| | 20~30 kg | 1 mg/d | | |
| | <20 kg | 0.5 mg/d | | |
| <4岁 | | 0.5 mg/d | | |

者,应考虑温和的调整用量;肝功能不全者,可根据药品说明调整剂量^[15]。

2 建议的治疗剂量

根据专家建议,PER用于儿童(年龄 \geq 4岁)及青少年的单药和添加治疗剂量^[13]。

① 起始剂量:不需要根据公斤体重调整剂量,但可以根据体重范围分层。对于4~12岁的儿童癫痫患者,若体重>30 kg,推荐以2 mg/d作为起始剂量,若体重为20~30 kg,推荐以1 mg/d作为起始剂量。对于4岁以下或20 kg以下的小年龄、低体重患者,尚缺乏足够的临床数据,根据现有数据和用药经验,可考虑以0.5 mg/d作为起始剂量(表1)^[13]。

② 加量速度:推荐加量间期不短于2周,每次加量增加1个起始剂量。

③ 维持剂量:推荐以最低有效剂量维持滴定,推荐维持剂量范围为2~8 mg。加量速度和维持剂量应根据药物疗效和儿童癫痫患者对药物的耐受程度进行个体化调整。

3 不良反应事件

PER最常见的不良反应事件(Treatment-emergent adverse events, TEAEs)为头晕、嗜睡、头痛、疲劳、易怒、恶心和跌倒^[16]。PER不良反应与血药浓度的关系。一项病例对照研究中,共纳入763例癫痫患者(包括儿童、青少年和成人)的4224份血清样本进行常规治疗药物监测^[17],评价联用ASMs对PER血药浓度的影响,并探讨PER血药浓度与临床疗效和耐受性之间的关系。结果显示:血清浓度>600 ng/mL的患者不良事件发生率为7.94倍。

4 吡仑帕奈在儿童癫痫中的疗效研究状况

4.1 吡仑帕奈用于儿童在不同癫痫发作类型(局灶性发作及全面性强直阵挛发作)的疗效

目前,越来越多的研究表明PER在儿童癫痫

中的疗效与安全性。在一项全球、多中心、开放标签研单臂研究(311研究)^[14], 纳入180例患者, 用以评估PER添加治疗(4至<12岁)局灶起源痫性发作(Focal-onset seizures, FOS)继发或不继发全面性痫性发作(Focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCs)的患者或全面强直阵挛发作(Generalized tonic-clonic seizures, GTCS)的患者安全性、耐受性、药代动力学(Pharmacokinetics, PK)及药效动力学(Pharmacodynamics, PD), 治疗期为23周(11周滴定期、12周维持期), 未联用酶诱导类抗癫痫发作药物(EIAsMs)的患者起始剂量2 mg/d, 滴定至8 mg/d, 联用者起始剂量2 mg/d或4 mg/d, 滴定至12 mg/d, 滴定速度不超过每周2 mg/d, 随访期为4周。局灶性发作总体有效率、无发作率分别为44.0%和11.0%, 全面强直阵挛发作总体有效率、无发作率分别为39.0%和16.0%。PER可有效控制儿童癫痫患者局灶性发作(伴或不伴双侧强直痉挛发作)及全面性强直阵挛发作。342研究纳入癫痫局灶性发作患者89例^[18], 维持期内癫痫完全不发作率为74.0%(95%置信区间: 62.4~83.5), 证实了PER单药治疗青少年及成人癫痫局灶性发作的有效性和安全性。

局灶性癫痫首个添加PER的一项多中心的前瞻性研究发现^[19]: 在分析的85例患者中, 继发性全身性强直阵挛发作患者的50%、75%和100%缓解率分别为87.5%、87.5%和75.0%。最常见的TEAEs为头晕(50.0%)、嗜睡(9.8%)和头痛(8.8%)。慢滴定时, PER的疗效结果和安全性更有利。PER作为单药治疗的第一个附加药物对局灶性癫痫发作伴或不伴继发性全面性癫痫发作患者有效且耐受性良好。

一项纳入149例≥12岁特发性全面性癫痫患儿的多中心、回顾性观察研究^[20], 针对全面强直阵挛发作治疗12个月的无发作率为63%(72/115)、肌阵挛发作无发作率为65%(31/48)、失神发作无发作率为51%(24/47)。在总体上, PER除了用于局灶性发作、全面强直阵挛发作以外, 也可用于失神发作、肌阵挛发作、痉挛发作等其他发作类型。

4.2 吡仑帕奈用于儿童药物难治性癫痫的疗效

在一项欧洲回顾性关于PER治疗儿童难治性癫痫的研究中^[21], 纳入858例患者(平均年龄10.5岁), 纳入各种难治性癫痫, 包括局灶性癫痫、未分类的广泛性癫痫、Lennox-Gastaut综合征、West综合征和Dravet综合征。3个月后, 应答率为31%, 9%的患者实现无癫痫发作。虽然每组患

者数量较少, 但根据病因、综合征或癫痫发作类型分析发现, 结构代谢性癫痫(反应38%)或病因不明的癫痫(29%)比遗传性癫痫(18%)有更好的结果。Dravet综合征(50%)、Lennox-Gastaut综合征(40%)、局灶性癫痫(33%)或未分类的广泛性癫痫(25%)患者的疗效优于West综合征(0%)。在致残性癫痫发作中, 癫痫性痉挛(67%)、全身性肌阵挛发作(50%)、非典型失神发作(50%)、局灶性发作(30%)、全身性强直发作(25%)的患者比肌阵挛性失神发作(0%)的患者有更好的反应。6岁及以上的儿童往往比年幼的儿童有更好的反应(36%对9%)。5例患者(9%)癫痫发作加重。

一项国内前瞻性队列研究^[22], 纳入45例1~19岁、确诊为难治性癫痫、添加PER治疗的患者, 有7例患儿临床发作完全控制, 总有效率达到73.33%; 45例难治性癫痫患儿中, 明确诊断癫痫综合征的有7例, 其中有5例为SCN1A突变的Dravet综合征患儿、1例为Lennox-Gastaut综合征患儿、1例为婴儿痉挛症患儿。此外, 有2例为脑炎后继发难治性癫痫患儿。此9例在添加PER治疗后, 临床发作均减少50%以上, 其中1例Dravet综合征患儿及1例脑炎后继发难治性癫痫患儿经使用PER添加治疗后临床发作得到控制, 6个月内无发作。PER添加治疗难治性癫痫具有良好的有效性。

在一项韩国多中心研究中^[23]: PER对4岁或以上癫痫儿童患者的真实疗效和耐受性。共纳入220例4~20岁的儿童和青少年, 大多数(84%)患者患有难治性癫痫, PER治疗持续时间为(11.5±6.9)个月。PER总体有效率为43.6%, 无发作率为17.7%, 其中针对4~16岁儿童组别(129例)的有效率为44.2%。安全性: 88例(40%)出现了不良事件, 但大多为轻度严重, 并在降低剂量或停用PER后缓解。表明PER添加治疗难治性癫痫能有效减少临床发作。

4.3 吡仑帕奈在癫痫综合征的应用效果

在一项PER对患有耐药性癫痫的儿童和青少年的疗效和安全性的研究中^[24], 其中5例Dravet综合征患者, 4例(80%)发作减少≥50%、1例(20%)无发作。国内的一项研究中, 纳入了13例明确诊断癫痫综合征的患儿, 包括婴儿痉挛症6例、Lennox-Gastaut综合征2例、睡眠中癫痫性电持续状态(Electrical status epilepticus during sleep, ESES)相关性脑病3例、Rasmussen脑炎2例, 有效率分别为33.3%、50%、66.7%、50%, 3例ESES相关性脑病, 1例伴中央颞区棘波的自限性癫痫

(SeLECTS) 变异型, 患儿基线期发作为局灶性发作 2~3 次/周, 末次随访至 8 个月未观察到明确发作; 1 例 SeLECTS 变异型患儿基线期发作为局灶性发作 3~6 次/月、不典型失神发作 7~8 次/d, 末次随访至 9 个月时, 已近 9 个月未观察到明确发作; 1 例癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波基线发作为不典型失神发作 8~10 次/d, 末次随访至 10 个月时发作无减少^[25]。国内的一项研究结果显示: 其中伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (Self-limited epilepsy with central temporal spikes, SeLECTS)、SeLECTS 合并 ESES 和额叶癫痫 (FLE) 的有效率分别为 88.89%、72.73% 和 66.67%, 对于 SeLECTS 及 SeLECTS 合并 ESES 的有效率较高^[26]。

在成人 Lennox-Gastaut 综合征 PER 的回顾性研究中, 纳入 71 例 LGS 患者, 平均 PER 暴露时间为 (538.9±425) 天 (中位数 429), 44 例患者 (62%) 在最后一次随访时接受 PER。46 例患者 (64.8%) 是有反应的, 癫痫发作频率减少 ≥ 50%, 包括 25 例患者 (35.2%) 癫痫发作减少 ≥ 75%。其中 12 例 (16.9%) 下降 ≥ 90%。PER 在 14 例患者中无改善; 5 例反应低于 50%, 6 例癫痫发作加重。因此, 25 例 (35.2%) 被视为无反应者^[27]。

4.4 吡仑帕奈在儿童单药治疗的应用

目前单药治疗是治疗新诊断癫痫的金标准, 同时单药治疗在依从性、药物之间的相互作用和可能的成本方面优于多药治疗, 约 50%~70% 的患者通过单药治疗获得癫痫缓解^[28]。PER 在 2021 年 7 月被中国国家药品监督管理局批准用于 4 岁以上儿童部分性癫痫发作的单药治疗。此外, 国外对单药治疗做了相关研究, 注册 504 研究^[29]: 纳入 60 例诊断为癫痫的患者, 接受 PER 初始或次级单药治疗作为常规临床治疗。PER 单药治疗 3 个月后, 每 28 天癫痫发作频率降低的中位数比例为 82%; 50% 有效率为 80%; 癫痫无发作率为 45%。在研究截止日期, 68% 的个体继续接受 PER 单药治疗 (次要单药治疗: 55%)。安全性: PER 单药治疗安全性相对更好, 耐受性良好, 12 个患者在单药治疗期间出现了 TEAEs, 其中最常见 TEAEs 为头晕 (5%)。西班牙 RWS: PER 单药治疗局灶性和全身性强直阵挛发作的有效性和安全性^[30]。纳入 98 例 ≥ 12 岁接受 PER 作为主要单药治疗或通过逐步减少背景抗癫痫药物转换为 PER 单药治疗的局灶性癫痫发作或 GTCS 患者, 其中 PER 单药 (20 例) 或逐步替换为 PER 单药 (78 例)。总的治疗期为 14 个月, 3、6 和 12 个月的应答率分别为 79.6%、70.1% 和 52.8%; 3、

6 和 12 个月的癫痫无发作率分别为 62.7%、56.1% 和 41.5%。多项研究表明 PER 单药治疗儿童癫痫仍有巨大潜力。

5 安全与耐受性

由于青少年正处于神经和行为发育的过程中, 确定不良反应及安全性对认知和发展的影响是很重要的。多项研究表明, PER 对儿童认知功能的影响较小^[31]。一项关于 PER 添加治疗局灶性癫痫的认知效果的随机试验结果, PER 治疗组与安慰剂组在认知药物研究系统总体认知评分、工作记忆质量或注意能力方面没有显著性差异^[31]。PER 治疗 1 年, CDR 系统总体认知评分、注意力持续性、情景记忆质量、工作记忆质量或记忆速度没有明显影响^[32]。关于认知和精神方面的 TEAE, III 期癫痫局灶性发作研究结果指出, 随机接受 PER 8 mg/d、12 mg/d 和安慰剂治疗各组的神经精神类 TEAEs 发生率分别为 17.2%、22.4% 和 12.4%, PER 药物的安全性和攻击相关的 TEAEs 的发生率分别为 12%、20% 和 6%, 其他的神经精神类的 TEAEs 包括失眠、焦虑、愤怒、抑郁、欣快感、躁动和冷漠^[33]。监管试验中报告的 PER 最常见的不良反应是头晕、嗜睡、疲劳、易怒、恶心和跌倒等^[16]。相较于整个人群, 攻击性行为 (或易怒)、嗜睡、乏力在儿童患者中更为多见^[34]。总 PER 用于儿童癫痫患者的安全性与青少年/成人无显著差异。一项观察性研究, 纳入 84 例患者, 年轻组 (<12 岁) 的平均年龄为 (7.1±3.3) 岁, 而年长组 (>12 岁) 的平均年龄为 (16.4±3.7) 岁。PER 起始剂量为 0.04 mg/kg/d, 每隔 2~4 周增加一次; 给药后 12~18 h 采血, 评估 PER 的疗效、不良事件及血药浓度。>12 岁 (n=40) 的 TEAEs 发生率 22.5%, <12 岁 (n=44) 的 TEAEs 发生率 22.7%。年长者与年轻者 TEAEs 发生率基本相当。其中最常见 TEAEs 为嗜睡 (9.5%), 其次为癫痫加重 (7.1%) 和易怒 (3.6%), 15.5% 的患者因 TEAEs 而停用 PER 年轻组患者与年长组患者 TEAEs 无显著差异^[35]。总体上, TEAEs 发生率为 22.6%~60.6%^[23]。

6 小结与展望

PER 作为第三代 ASMs, 拥有新的抗癫痫发作机制, 目前在儿童难治性癫痫的添加治疗中发挥了良好的疗效。PER 同样在癫痫患者单药治疗方面具有良好的疗效和耐受性, 因此 PER 可在相关癫痫患者单药治疗及添加治疗中有很好的选择,

PER对认知功能无不良影响,这一点对儿童的药物选择有很大的作用支持。目前国内PER的治疗适应证为已获批成人和4岁及以上儿童癫痫部分性发作患者(伴有或不伴有继发全面性发作)的治疗。国内外多项关于PER治疗儿童难治性癫痫的疗效和安全性分析结果表明,对于难治性癫痫的儿童和青少年来说,PER是一种有效且相对耐受性良好的ASMs。目前国内暂无关于PER单药治疗儿童癫痫的研究报道。国内PER的应用前景广泛,尚需进一步深入探索适用于国内儿童的剂量标准。此外,由于PER是一类具有独特作用机制和广谱疗效潜力的ASMs,它是难治性局灶性癫痫(有或没有继发泛化)和原发性全面强直阵挛癫痫患者的有用辅助治疗,对于其他类型儿童癫痫(如Lennox-Gastaut综合征)、Dravet相关婴幼儿难治性癫痫,结果表明PER对于以上类型癫痫具有一定的疗效,但样本数较小,虽有一定的参考价值,但仍需后续更进一步深入研究。未来尚需不断探索PER与其他ASMs的协同作用。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Soleman J, Knorr C, Datta AN, *et al.* Early vagal nerve stimulator implantation in children: personal experience and review of the literature. *Child's Nervous System*, 2018, 34(5): 893-900.
- 孙丰森, 张世鹏, 许述, 等. 4种抗癫痫新药的研究和开发. *国际药理学研究杂志*, 2018, 45(11): 845-851.
- Omran A, Elimam D, Yin F. MicroRNAs: new insights into chronic childhood diseases. *BioMed Research International*, 2013, 18(29): 1-13.
- 秦炯. 导言: 中国儿童癫痫诊治现状与专家共识. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2010, 31(8): 5.
- David G. Vossler MFMW, PharmD BEGP. working toward a world without epilepsy. *American Epilepsy Society*, 2018, 18(2): 1-26.
- BRODIE MJ, BARRY SJE, BAMAGOUS GA, *et al.* Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2012, 78(20): 1548-1554.
- 何伟亮, 吴惠珍, 刘平, 等. 吡仑帕奈抗癫痫的药理作用和临床评价. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(3): 138-142.
- 查彩慧, 郭国庆. 突触后神经元AMPA受体循环的机制. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2018, 39(04): 277-286.
- Potschka H, Trinka E. Perampanel: does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60: 22-36.
- Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr*, 2011, 11(2): 56-63.
- Niu H, Wang J, Wang D, *et al.* The orally active noncompetitive ampar antagonist perampanel attenuates focal cerebral ischemia injury in rats. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2018, 38(2): 459-466.
- Leo A, Giovannini G, Russo E, *et al.* The role of AMPA receptors and their antagonists in status epilepticus. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1098-1108.
- 吴晔, 操德智, 冯建华, 等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议. *癫痫杂志*, 2022, 8(2): 95-98.
- Fogarasi A, Flamini R, Milh M, *et al.* Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 125-137.
- De Liso P, Moavero R, Coppola G, *et al.* Current role of perampanel in pediatric epilepsy. *Italian Journal of Pediatrics*, 2017, 43(1): 1-6.
- Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1481-1489.
- Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, *et al.* Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 181-186.
- Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: the open-label study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 274-284.
- Kim JH, Kim DW, Lee SK, *et al.* First add-on perampanel for focal-onset seizures: an open-label, prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2019, 141(2): 132-140.
- Villanueva V, Montoya J, Castillo A, *et al.* Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: the 12-month GENERAL study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1740-1752.
- Biró A, Stephani U, Tarallo T, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*, 2015, 46(02): 110-115.
- 张宇昕, 翟琼香, 张静雯, 等. 应用吡仑帕奈对小儿难治性癫痫添加治疗的临床研究. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 232-235.
- Hwanga S, Yun-Jin Lee C, Sang Ook Namb C, *et al.* Real-life effectiveness and tolerability of perampanel in pediatric patients aged 4 years or older with epilepsy: a Korean national multicenter study. *Journal of Clinical Neurolog*, 2020, 16(1): 53-59.
- Lin K, Lin J, Chou M, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: the first real-world evaluation in asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 85: 188-194.
- 张捷, 吴晔, 谢涵, 等. 基于随访6个月疗效结局的加用吡仑帕奈治疗儿童药物难治性癫痫的单中心前瞻性队列研究. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(4): 269-274.
- Dan Li SHXW. Efficacy and adverse reactions of perampanel in the treatment of epilepsy in children. *Frontiers in Neurology*, 2013, 12: 924057.
- Crespel A, Tang NPL, Macorig G, *et al.* Open-label, uncontrolled retrospective study of perampanel in adults with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*, 2020, 75: 66-69.
- Gschwind M, Seeck M. Modern management of seizures and epilepsy. *Swiss Medical Weekly*, 2013 (10.1155/2013/291826).
- Gil-Nagel A, Burd S, Toledo M, *et al.* A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. *Seizure*, 2018, 54: 61-66.
- Toledano Delgado R, García Morales I, Parejo Carbonell B, *et al.*

- Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: experience from a national multicenter registry. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1109-1119.
- 31 Meador KJ, Yang H, Pina-Garza JE, *et al.* Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 243-251.
- 32 Piña-Garza JE, Lagae L, Villanueva V, *et al.* Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 83: 50-58.
- 33 Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, *et al.* Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1252-1263.
- 34 Trinko E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, *et al.* Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 133(3): 160-172.
- 35 Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, *et al.* Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure*, 2019, 73: 75-78.

• 综述 •

肠道菌群与癫痫相关性研究及临床应用的进展



邓宇虹^{1,2,3}, 洪桢⁴, 操德智⁵, 李世绰⁶

1. 广州医科大学附属第二医院 临床营养科 (广州 510260)
2. 广州医科大学附属第二医院 神经科学研究所 神经内科 (广州 510260)
3. 教育部和广东省神经致病基因与离子通道病重点实验室 (广州 510260)
4. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610000)
5. 广东省深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 5180038)
6. 中国抗癫痫协会 (北京 100044)

【摘要】 肠道菌群与癫痫的相关性是目前研究的热点。本综述旨在总结生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 对肠道微生物的影响, 使用粪菌移植 (Fecal microbiota transplants, FMT) 和益生菌 (Probiotics) 干预癫痫的临床前及临床进展, 为临床提供参考。研究发现, 肠道菌群介导了生酮饮食的抗癫痫作用, 较多研究发现癫痫患者的拟杆菌减少, 生酮饮食可增加拟杆菌丰度, 可能是其有效机制之一。FMT 或益生菌对多个不同发病机制的癫痫模型鼠均有抗癫痫发作的作用, 说明肠道菌群可能是不同癫痫治疗的共同、重要靶点。小样本的初步临床研究提示: 使用益生菌可有效治疗难治性癫痫及自身免疫相关性癫痫, 还可改善患者共患病, 未发现癫痫患者服用益生菌有严重及长期副作用。未来需要更多高质量的研究进一步明确其疗效和机制, 这将给癫痫治疗带来新策略, 并刷新我们对癫痫病因的认知。

【关键词】 癫痫; 肠道菌群; 生酮饮食; 粪菌移植; 益生菌

Progress in the study of correlation between gut microbes and epilepsy and its clinical application

DENG Yuhong^{1,2,3}, HONG Zhen⁴, CAO Dezhi⁵, LI Shichuo⁶

1. Department of Clinical Nutrition, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China
2. Institute of Neuroscience and Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China
3. Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou, 510260, China
4. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan university, Chengdu 610000, China
5. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 5180038, China
6. China Association Against Epilepsy, Beijing 100044, China

Corresponding author: DENG Yuhong, Email: 1376708863@qq.com

【Abstract】 The correlation between gut microbes and epilepsy is a hot research topic. This review aims to summarize the effects of Ketogenic diet (KD) on gut microbes and the preclinical and clinical progress of the use of Fecal microbiota transplants (FMT) and Probiotics in the intervention of epilepsy to provide clinical reference. Gut microbes mediates the antiepileptic effect of KD. Many studies have found that bactericides decreased in epileptic patients, and KD can increase bactericides abundance, which may be one of its effective mechanisms. Both FMT and probiotics showed antiepileptic effects on epileptic model mice with different pathogenesis, suggesting that gut microbes is an important target for epilepsy treatment. Preliminary clinical studies of small samples suggest that the use of probiotics can effectively treat refractory epilepsy and autoimmune-associated epilepsy, and can improve comorbidities. No serious and long-term side effects of probiotics have been found in epileptic patients. In the future, more high-quality studies are needed

DOI: 10.7507/2096-0247.202301001

基金项目: 中国抗癫痫协会癫痫科研基金 (CU-C-2021-02)

通信作者: 邓宇虹, Email: 1376708863@qq.com



to further clarify its efficacy and mechanisms, which could lead to new strategies for epilepsy treatment and refresh our understanding of the causes of epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Gut microbes; Ketogenic diet; Fecal microbiota transplants; Probiotics

近年来菌群-肠-脑轴的概念引起了人们极大的兴趣,肠道菌群和大脑通过免疫系统、代谢系统、神经系统相互交流^[1]。使用肠道菌群治疗神经系统疾病的临床前和临床研究展现了极大的潜力^[2]。本综述旨总结生酮饮食(Ketogenic diet, KD)对肠道微生物的影响,使用粪菌移植(Fecal microbiota transplants, FMT)和益生菌(Probiotics)干预癫痫的临床前及临床进展,为临床提供参考。

1 临床前研究

1.1 生酮饮食、粪菌移植与癫痫治疗

KD治疗癫痫的机理不明。2018年Olson等^[3]报道,在KD治疗后4天,就可见6 Hz诱导癫痫模型小鼠的肠道微生物群改变,如 α 多样性减少,嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)和副拟杆菌属(*Parabacteroides*)丰度增加;KD对无菌/抗生素负荷小鼠(消除了微生物)无抗癫痫作用,但使用以上二菌定植又可恢复KD的抗癫痫作用;更重要的是通过FMT(供体来自接受过KD治疗后的小鼠的粪便)或同时使用以上二菌喂食给正常饮食的癫痫模型小鼠,则可以提高其癫痫发作阈值,疗效与KD类似。以上现象在电压依赖性钾通道基因敲除小鼠(*Kcna1* *-/-*)模型中同样可见,这提示遗传性离子通道病也可能会通过影响肠道功能紊乱而引发癫痫。2021年Citirad等^[4]报道,WAG/Rij大鼠(一种失神性癫痫遗传模型)在所有年龄阶段的肠道菌群的 β 多样性和特定系统发育型与正常鼠均存在差异,厚壁菌门/拟杆菌门比率显著升高,通过FMT(供体来自正常鼠或经乙琥胺治疗后的WAG/Rij鼠的粪便)可以显著减少WAG/Rij鼠的癫痫发作次数和持续时间;组织学结果表明:WAG/Rij鼠在1个月大时(在癫痫发作之前)就出现了肠绒毛破坏和炎症浸润,粪菌移植则部分恢复了其肠道形态。这一研究再次提示:在一些被认为是遗传决定的癫痫中,最先损害的可能是肠道功能,其中肠道菌群也可能被改变,且对癫痫发作有一定的贡献。2018年Medel-Matus等^[5]发现,将长期应激鼠的肠道微生物群移植到无应激小鼠可以加速杏仁核点燃诱发癫痫的速度,并增加点燃癫痫发作的持续时间;将微生物群从无应激小鼠移植到应激小鼠中,则抵消了应激对癫痫的影响,这

说明肠道微生态失调在压力诱发的癫痫中也具有重要作用。上述3个研究证明了肠道菌群对多个不同发病机制的癫痫模型鼠均有抗癫痫发作的作用,说明肠道菌群可能是不同癫痫治疗的共同、重要靶点。

1.2 益生菌与癫痫治疗

第一个使用益生菌干预癫痫的动物实验是2019年Bagheri等^[6]报道的,他们使用混合益生菌制剂包括鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)和婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)显著降低了戊四唑引起的化学点燃癫痫模型小鼠的癫痫活动水平和严重程度;同时还部分改善了点燃大鼠的空间学习和记忆,降低了脑组织的一氧化氮(Nitric oxide, NO)和丙二醛(Malondialdehyde, MDA),并增加了脑组织的总抗氧化能力(Total antioxidant capacity, TAC)和抑制性神经递质(Gamma-aminobutyric acid, GABA)浓度。2020年Tahmasebi等^[7]报道了使用混合益生菌干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、双歧杆菌(*Bifidobacteria*),及百里醌活性成分(*Nigella sativa*)同样减轻了戊四唑引起的化学点燃癫痫模型小鼠的癫痫发作,还可改善模型大鼠的突触可塑性和学习记忆的损伤。2021年Eor等^[8]报道了单一使用乳酸菌株MSK408也可减少戊四唑诱发的急性癫痫发作。这些研究提示了使用特殊益生菌制剂与粪菌移植一样,在戊四唑模型小鼠上也有一定的抗癫痫作用。由于益生菌制剂比粪菌移植更易获得、安全和价廉,这将是一个更有前途的方向。

2 临床研究

2.1 癫痫患者的肠道菌群特征及生酮饮食治疗后的改变

由于测序成本的降低,近年大量的观察性研究对癫痫患者的粪便微生物进行了基因组测序并与数据库进行对比,以期发现癫痫患者与健康人肠道菌群的不同,并通过研究KD后肠道菌群的变化,寻找可能有抗癫痫作用的菌株(表1)^[9-19]。然而,各研究得出的结论并不一致,研究中报道 α 多样性升高的有3个、下降的有3个、没变化的2个;而从菌属/种/株水平上则没有一致的变化,这反映了肠

表 1 癫痫患者的肠道菌群特征及生酮饮食治疗后的改变

| 发表时间 (年) | 作者信息 | 患者特征 (诊断, 例数, 年龄: 均数±标准差或四分位间距P25、P75) | 与正常相比, 癫痫患者微生物群的变化 | 参考文献 |
|----------|------------------|--|---|------|
| 2017 | Xie G (中国) | 儿童耐药性癫痫 (14例, 1.9±3.1月龄), 健康对照组 (30例, 最大3岁) | α多样性无变化, 变形菌 (<i>Proteobacteria</i>) 增加, 拟杆菌 (<i>Bacteroides</i>) 减少, KD治疗后变形菌 (<i>Proteobacteria</i>) 减少, 拟杆菌 (<i>Bacteroides</i>) 增加 | [9] |
| 2018 | Peng A (中国) | 成年耐药性癫痫患者 (42例, 28.4±12.4岁), 药物敏感性癫痫患者 (49例, 25.1±14.6岁), 健康对照组 (配偶65例, 29.4±13.8岁)。 | 药物敏感性癫痫与正常人类似, 耐药性癫痫α多样性增加, 稀有菌如梭状芽孢杆菌 (<i>Clostridium</i>) 等增加, 厚壁菌门 (<i>Firmicutes</i>) 和疣微菌门 (<i>Verruciformis</i>) 增加, 拟杆菌 (<i>Bacteroides</i>) 减少 | [10] |
| 2019 | Huang C (中国) | 小儿脑瘫和癫痫患者 (25例, 108.1±42.8月龄), 健康对照组 (21例, 70.4±20.9月龄) | α多样性升高, 双歧杆菌属 (<i>Bifidobacterium</i>)、链球菌属 (<i>Streptococcus</i>)、阿克曼氏菌属 (<i>Akkermansia</i>)、肠球菌属 (<i>Enterococcus</i>)、普雷沃氏菌属 (<i>Prevotella</i>)、韦荣氏菌属 (<i>Veillonella</i>)、罗氏菌属 (<i>Rothia</i>) 和梭菌属IV (<i>Clostridium IV</i>) 增加, 而拟杆菌属 (<i>Bacteroides</i>)、粪杆菌属 (<i>Faecalibacterium</i>)、布劳氏菌属 (<i>Blautia</i>)、瘤胃球菌属 (<i>Ruminococcus</i>)、罗斯拜瑞氏菌属 (<i>Roseburia</i>)、厌氧棒状菌属 (<i>Anaerostipes</i>) 和副萨特氏菌属 (<i>Parasutterella</i>) 减少 | [11] |
| 2020 | Safak B (土耳其) | 成人特发性局灶性癫痫患者 (30例, 41.3±12.2岁), 健康对照组 (10例, 31.7±6.8岁) | α多样性升高, 变形菌门 (<i>Proteus</i>)、弯曲杆菌属 (<i>Campylobacter</i>)、代尔夫特菌属 (<i>Delft</i>)、嗜血杆菌属 (<i>Haemophilus</i>)、劳氏杆菌属 (<i>Genus Laurella</i>)、奈瑟氏菌属 (<i>Neisseria</i>)、梭杆菌门 (<i>Fusobacterium</i>) 增加, 厚壁菌门 (<i>Firmicutes</i>)、拟杆菌门 (<i>Bacteroidetes</i>)、放线菌门 (<i>Actinobacteria</i>) 减少 | [12] |
| 2019 | Lindfeldt M (瑞典) | 小儿癫痫患者 (12例, 7.7±4.5岁), 健康对照组 (11例, 父母) | α多样性下降。拟杆菌门 (<i>Bacteroides</i>) 和变形菌门 (<i>Proteobacteria</i>) 减少, 厚壁菌门 (<i>Firmicutes</i>)、放线菌门 (<i>Actinobacteria</i>) 增加, KD治疗后放线菌 (<i>Actinobacteria</i>) 降低, 变形菌 (<i>Proteobacteria</i>)、大肠杆菌属 (<i>Escherichia coli</i>) 增加 | [13] |
| 2020 | Lee K (韩国) | 儿童难治性癫痫 (8例, 1-7岁), 年龄匹配的健康对照组 (32例) | α多样性下降, 拟杆菌 (<i>Bacteroides</i>)、放线菌 (<i>Actinobacteria</i>)、变形菌 (<i>Proteobacteria</i>) 的降低, 疣微菌 (<i>Verrucomicrobia</i>) 比例增加 | [14] |
| 2022 | 龚帅正 (中国) | 儿童局灶性癫痫 (10例, 5 (4, 8) 岁, 健康对照组 (14例, 6 (5, 9) 岁) | α多样性升高, 埃希菌属 (<i>Escherichia</i>)、志贺菌属 (<i>Shigella</i>)、链球菌属 (<i>Streptococcus</i>)、龙包茨氏菌属 (<i>Romboutsia</i>)、柯林斯菌属 (<i>Collinsell</i>) 和巨单胞菌属 (<i>Megamonas</i>) 增加, 粪杆菌属 (<i>Megamonas</i>) 和普雷沃菌属 (<i>Prevotella</i>) 减少, 奥卡西平治疗后多样性及上述增高的菌属减少, 粪杆菌属和普雷沃菌属增加 | [15] |
| 2018 | 郭晨 (中国) | 难治性颞叶癫痫21例, 26 (18, 40) 岁, 健康对照 (21例家属, 27 (24, 33) 岁) | α多样性下降, 梭菌门 (<i>Clostridium</i>) 增加, 粪球菌属 (<i>Coprococcus</i>)、瘤胃球菌属 (<i>Ruminococcus</i>) 减少 | [16] |
| 2020 | 黄晓利 (中国) | 癫痫儿童 (96例, 13.58±6.48岁) 健康对照 (20例, 14.32±7.19岁) | 拟杆菌 (<i>Bacteroides</i>)、放线菌 (<i>Actinobacteria</i>)、粪杆菌 (<i>Faecalibacterium</i>) 属减少, 厚壁菌 (<i>Firmicum</i>)、变形菌 (<i>Proteus</i>)、阪崎肠杆菌属 (<i>Cronobacter</i>) 增加; | [17] |
| 2021 | 牛迪 (中国) | 癫痫 (12例, 38.67±18.52岁), 正常对照 (14例, 41.16±15.49岁) | α多样性无差异, 幼婴粪杆菌属 (<i>coprobacter</i>)、厌氧球形菌属 (<i>Anaeroglobus</i>)、梭菌属IV (<i>Clostridium IV</i>)、埃希氏菌属 (<i>Escherichia</i>) 减少, 丁酸球菌属 (<i>Butyricoccus</i>), 副普雷沃氏菌属 (<i>Paraprevotella</i>)、布劳氏菌属 (<i>Blautia</i>) 增加 | [18] |
| 2018 | Zhang Y (中国) | 癫痫 (20例, 4.2 (1.2-10.3岁), KD治疗后 | α多样性指数下降 KD后厚壁菌门 (<i>Firmicutes</i>) 丰度显著降低, 拟杆菌门 (<i>Bacteroides</i>) 水平升高 | [19] |

道生态系统的复杂性以及检测技术可能存在的缺陷, 这也提示我们, 目前的粪菌检测对于临床癫痫患者的临床诊断和治疗来说, 可能价值不大。但较为突出的是拟杆菌在较多报道中 (6/11 篇) 表现

为减少, 生酮饮食则增加拟杆菌 (2/2 篇), 我们推测, 这可能是生酮饮食有效机制之一。

2.2 粪菌移植治疗癫痫

我国学者 Zhao 等^[20] 2017 年报道了全世界第

1 例粪菌移植成功用于治疗癫痫的临床病例。22 岁女性,有 17 年癫痫病史,在漏服丙戊酸钠的时候,她每年仍有 2-3 次癫痫发作,由于治疗克罗恩病,进行了 3 次粪菌移植,此后在停用丙戊酸钠的基础上,保持了 20 个月无发作,这提示粪菌移植可能治愈了其癫痫。这一病例报道上引起了人们对使用粪菌移植治疗癫痫的兴趣。但粪菌移植的缺陷在于难以获得大量正常的粪便,以及依赖于供体健康状况的安全性和疗效的不确定,实施较为困难。尽管有一些消化科医生已经开始尝试使用该技术治疗癫痫,但是目前未见更多的报道。

2.3 益生菌治疗癫痫

2019 年 Yeom 等^[21]报道:新生儿的轮状病毒感染增加了癫痫发作的风险 4.46 倍,根据出生是否立即使用益生菌进行分层,发现布拉氏酵母菌和干酪乳杆菌可将轮状病毒阳性新生儿癫痫发作的风险降低 10 倍,这一研究也提示补充特定益生菌有降低病毒感染导致癫痫的作用。2018 年 Gómez-Eguílaz 等^[22]发表了首个益生菌干预癫痫的 4 个月单臂临床试验,使用混合益生菌制剂,包括嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus* DSM32241)、植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum* DSM32244)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei* DSM32243)、瑞士乳杆菌 (*Lactobacillus helveticus* DSM32242)、短乳杆菌 (*Lactobacillus brevis* DSM11988)、动物双歧杆菌乳亚种 (*Bifidobacterium lactis* DSM32246)、乳双歧杆菌 (*B. lactis* DSM32247)、唾液链球菌嗜热亚种 (*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* DSM32245)

添加治疗 43 例耐药性癫痫(既往平均用药 5.8 种,合并平均用药 2.8 种),反应率(减少发作 >50%)为 28.9%,只有 3 例患者报告不良事件:2 例为腹泻,但是可自愈,无需任何干预,另一例呼吸道感染认为与试验不相关,它被认为是一个安全有效的疗法。2021 年邓宇虹等^[23]报道:使用拟杆菌属的脆弱拟杆菌 839 (*Bacteroides fragilis*, Bf839)添加治疗 47 例难治性癫痫的 4 个月单臂临床试验,反应率为 61.1%,而且有效组的用药种类显著低于无效组 (3.23 ± 1.51 vs. 4.29 ± 2.04 $P=0.013$)。这一疗效高于 Gómez-Eguílaz^[22]的报道,这可能是菌株功效的特异性所致,但也可能是由于后者用药种类较少导致,众所周知,用药数量少提示病程更短或者病情更轻,更容易控制发作。该研究还进行了 12 个月的随访,12 个月的保留率为 57.4% (27/47),早期有 4 例患者报告了腹泻、便秘胃肠道反应,3 例不严重且可自愈,仅 1 例由于腹泻而退

出,未见其它严重和长期副作用。

2022 年邓宇虹等^[24]继续报道了一个单独使用益生菌 (Bf839),治疗 15 例诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”新诊患者的回顾性研究。在 14 ~ 33 个月的随访期间,73.33% (11/15) 患者在随访期达到了 1 年缓解,这一数据甚至高于 Chen 等^[25]报道的单药治疗新诊癫痫的无发作率 50%。此外,有 5 例患者在停止服菌后,在后续的随访期 6 ~ 15 个月间仍能保持无发作,这与我国张发明^[20]报道的短期使用粪菌移植后,患者停药抗癫痫药后仍保持了随后 20 个月的无发作一致,提示益生菌有可能改变癫痫病理进展,患者不需要终身服药。研究发现:脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 可以调节辅助 T 细胞 (Th1/Th2 细胞) 的平衡^[26]; 激活调节性 T 细胞 (Regulatory cells, Tregs), 抑制炎症反应^[27], 在动物实验和临床报道中发现它在自身免疫性疾病中赋予患者好处^[28-29], 这可能是该菌在自身免疫相关性癫痫中取得明显疗效的原因。近年来癫痫的免疫性病因而得到越来越多的重视。有学者认为^[30]: 在没有急性脑炎表现的情况下,越来越多的证据支持癫痫发作的自身免疫基础。尽管早期的免疫治疗与良好的预后相关^[31], 但国际抗癫痫联盟^[32] 最近却指出: 自身免疫相关性癫痫的诊断是一个有挑战性的难题,且对抗癫痫药和免疫治疗效果均不佳,这可能由于没有针对病因和诊断延迟导致。由于益生菌较低的不良反应和依从性高,上述研究提示我们它有潜力作为诊断性治疗工具使用,这对提高自身免疫相关性癫痫的早期诊断率和缓解率、避免患者发展成难治性癫痫具有重要意义。

大约 50% 的成人和 80% 的儿童癫痫患者患有共病 (Comorbidity)^[33]。在邓宇虹等的两项研究中发现,有 48% ~ 73% 患者自我报告共患病好转,包括认知改善、食欲好转、体重增加、情绪改善、睡眠改善、月经恢复正常、减少入院次数、频发口腔溃疡/扁挑体炎/唇炎/过敏性鼻炎/中耳炎消失或好转、腹痛减轻、头痛好转^[23-24]。尤其是对认知的改善,这一结果与邓宇虹等在动物实验中发现 BF839 可改善明显脆性 X 综合征基因敲除 (Fmr1KO) 小鼠的学习记忆能力一致^[34]。这些发现提示这些共患病可能与癫痫有共同的上游发病机制,尤其是免疫机制,因此才会一并改善,未来需要更多的高质量研究进一步观察。

雷特综合征 (Rett syndrome) 是一种 X 染色体上的 MeCP2 基因发生突变,导致智力低下和癫痫发作的遗传性疾病。有研究发现^[35] Rett 患者的肠道

微生物 α 多样性降低, 其厚壁菌门/拟杆菌门比率显著增加, 因此有学者推测可能通过调节肠道菌群来治疗该病^[36]。邓宇虹等^[23]的研究还报道了 BF839 对 2 例 Rett 患者的抗癫痫作用效果显著, 证实了这一猜想。如果在临床前^[6,7]和临床试验中我们都观察到肠道菌群对肯定的遗传性癫痫有抗癫痫作用, 这提示一些遗传性癫痫也可能通过复杂的菌群-肠脑轴机制来致病。由于遗传性疾病普遍存在治疗困难的现状, 这一方法值得进一步尝试观察。

3 小结与展望

动物和临床研究均证实使用粪菌移植和特殊益生菌有抗癫痫的作用, 且无严重及长期副作用, 还可能改善共患病, 部分患者停止治疗还能保持一段时间不发作, 因此, 这将是一个可能改变癫痫病理进展的新疗法, 作为诊断性治疗工具的早期使用, 还有望提高自身免疫相关癫痫的早期诊断率和治愈率。未来迫切需要更多高质量的研究确认其疗效及揭示其机制。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, *et al.* The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, *et al.* A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(1): e0033820.
- Olson CA, Vuong HE, Yano JM, *et al.* The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 2018, 173(7): 1728-1741.
- Citraro R, Lembo F, De Caro C, *et al.* First evidence of altered microbiota and intestinal damage and their link to absence epilepsy in a genetic animal model, the WAG/Rij rat. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 529-541.
- Medel-Matus JS, Shin D, Dorfman E, *et al.* Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 290-294.
- Bagheri S, Heydari A, Alinaghipour A, *et al.* Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 43-50.
- Tahmasebi S, Oryan S, Mohajerani HR, *et al.* Probiotics and Nigella sativa extract supplementation improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats. *Epilepsy Behav*, 2020, 104 (PtA): 106897.
- Eor JY, Tan PL, Son YJ, *et al.* Gut microbiota modulation by both *Lactobacillus fermentum* MSK 408 and ketogenic diet in a murine model of pentylenetetrazole-induced acute seizure. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106506.
- Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, *et al.* Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(33): 6164-6171.
- Peng A, Qiu X, Lai W, *et al.* Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*, 2018, 147: 102-107.
- Huang C, Li Y, Feng X, *et al.* Distinct Gut Microbiota Composition and Functional Category in Children With Cerebral Palsy and Epilepsy. *Front Pediatr*, 2019, 7: 394.
- Safak B, Altunan B, Topçu B, *et al.* The gut microbiome in epilepsy. *Microb Pathog*, 2020, 139: 103853.
- Lindfeldt M, Eng A, Darban H, *et al.* The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2019, 5(1): 5.
- Lee K, Kim N, Shim JO, *et al.* Gut Bacterial Dysbiosis in Children with Intractable Epilepsy. *J Clin Med*, 2020, 10(1): 5.
- 龚帅正, 仇君, 吴丽文, 等. 局灶性癫痫患儿治疗前后肠道菌群的变化及意义. *中国当代儿科杂志*. 2022, 4(3): 290-295.
- 郭晨, 张宇, 刘备, 等. 难治性颞叶癫痫患者的肠道菌群分析. *立体定向和功能性神经外科杂志*. 2018, 31(6): 333-336.
- 黄晓利, 曾定元, 龙易勤, 等. 癫痫儿童肠道菌群种类及Th17细胞水平的临床研究. *免疫学杂志*. 2020, 36(1): 64-68.
- 牛迪. 癫痫患者肠道菌群与脑脊液代谢组学分析. 硕士电子期刊出版信息: 2021年第03期网络出版时间: 2021-02-16—2021-03-15. 10.26994/d.cnki.gdlyu.2020.000453.
- Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, *et al.* Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168.
- Zhao FM, Cui BT, Zhang T, *et al.* Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568.
- Yeom JS, Park JS, Kim YS, *et al.* Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev*, 2019, 41(1): 19-28.
- Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, *et al.* The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes*, 2018, 9(6): 875-881.
- 邓宇虹, 林楚慧, 操德智. 脆弱拟杆菌 (BF839) 辅助治疗难治性癫痫有效性的初步临床研究. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 288-295.
- 林楚慧, 曾婷, 吴倩仪, 等. 脆弱拟杆菌 BF839 治疗新诊断“可能的自身免疫相关癫痫”的疗效. *癫痫杂志*, 2022, 8(4): 298-304.
- 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(3): 279-286.
- Bowman LM, Holt PG. Selective enhancement of systemic th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infection & Immunity*, 2001, 69(6): 3719-27.
- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(27): 12204-12209.
- Erturk-Hasdemir D, Kasper DL. Finding a needle in a haystack: *Bacteroides fragilis* polysaccharide A as the archetypical symbiosis factor. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1417(1): 116-129.
- 林楚慧, 曾婷, 邓宇虹, 等. 脆弱拟杆菌 BF839 治疗寻常型银屑病: 一项单臂、开放初步临床试验. *生物工程学报*, 2021: 3828-3835.

- 30 Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133: 219-45.
- 31 Toledano M, Britton JW, McKeon A, *et al*. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, 2014, 82(18): 1578-1586.
- 32 Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al*. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmuneassociated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 33 Shlobin NA, Sander JW. Learning from the comorbidities of epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35(2): 175-180.
- 34 林楚慧, 曾婷, 林键泓, 等. 脆弱拟杆菌BF839可改善Fmr1KO小鼠的学习记忆能力及社交新奇偏好能力. *中华神经医学杂志*. 2022, 21 (4): 341-34.
- 35 Strati F, Cavalieri D, Albanese D, *et al*. Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*, 2016, 4 (1): 41.
- 36 Borghi E, Borgo F, Severgnini M, *et al*. Rett Syndrome: A Focus on Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 344.

• 综 述 •

颞叶癫痫的执行功能研究进展

韩清梅¹, 王菊莉²

1. 佳木斯大学 康复医学院 (佳木斯 154003)
2. 佳木斯市中心医院 癫痫科 (佳木斯 154003)

【摘要】 颞叶癫痫是临床最常见的癫痫类型, 近年来, 越来越多研究发现颞叶癫痫患者在执行功能相关领域有不同程度的影响, 这一影响不一定只存在于执行功能相关的某一项领域, 可能在几项领域均有受影响, 并且可能与癫痫发作起源部位等有关。然而目前为止, 关于执行功能的组成还没有统一的标准, 其中主要由工作记忆、抑制控制和认知灵活性/转换 3 个核心成分组成的理论被广泛接受。此外, 2010 年国际抗癫痫联盟提出新的定义, 癫痫是一种脑网络疾病。而脑神经网络与认知障碍之间有着紧密联系。从认知领域划分, 脑神经网络可分为 6 个, 默认模式网络、突显网络、执行控制网络、背侧注意网络、躯体运动网络和视觉网络。近年来, 越来越多的证据表明四个相关的内在大脑网络, 参与一系列的认知过程。颞叶癫痫的执行功能障碍可能与神经网络的功能连通性变化有关, 并且可能与左侧钩束有关。本文将从工作记忆、抑制控制和认知灵活性/转换 3 个方面对颞叶癫痫的执行功能相关研究进展进行回顾, 并探讨颞叶癫痫神经网络改变与执行功能研究中的相关情况。

【关键词】 颞叶癫痫; 执行功能; 工作记忆; 默认模式网络

Research progress of executive function in temporal lobe epilepsy

HAN Qingmei¹, WANG Juli²

1. School of Rehabilitation Medicine, Jiamusi University, Jiamusi 154003, China
 2. Department of Epilepsy, the Central Hospital of Jiamusi, Jiamusi 154003, China
- Corresponding author: WANG Juli, Email: wjl198981@163.com

【Abstract】 Temporal lobe epilepsy is the most common type of epilepsy in clinic. In recent years, many studies have found that patients with temporal lobe epilepsy have different degrees of influence in executive function related fields. This influence may not only exist in a certain field of executive function, but may be affected in several fields, and may be related to the origin site of seizures. However, up to now, there is no unified standard for the composition of executive function, and it is widely accepted that the three core components of executive function are working memory, inhibitory control and cognitive flexibility/switching. In addition, the International League Against Epilepsy proposed a new definition in 2010, and epilepsy is a brain network disease. There is a close relationship between brain neural network and cognitive impairment. According to the cognitive field, the brain neural network can be divided into six types: default mode network, salience network, executive control network, dorsal attention network, somatic motor network and visual network. In recent years, there has been increasing evidence that four related internal brain networks are series in a range of cognitive processes. The executive dysfunction of temporal lobe epilepsy may be related to the changes of functional connectivity of neural network, and may be related to the left uncinatus fasciculus. This article reviews the research progress related to executive function in temporal lobe epilepsy from working memory, inhibitory control and cognitive flexibility, and discusses the correlation between the changes of temporal lobe epilepsy neural network and executive function research.

【Key words】 Temporal Lobe Epilepsy; Executive Function; Working Memory; Default Mode Network

颞叶癫痫是临床最常见的癫痫类型, 有研究显示, 25% ~ 75% 的颞叶癫痫患者在标准神经心理测

量上表现出明显的执行功能障碍^[1]。执行功能指的是管理和调控个体认知、情绪及行为的一系列自上而下的心理过程^[2]。目前为止, 关于执行功能的组成还没有统一的标准, 其中以 Miyake 等^[3]提出的 3 个核心成分: 工作记忆、抑制控制和认知灵活性

的理论被广泛接受。自从 2010 年国际抗癫痫联盟对癫痫定义进行修改并提出癫痫是一种脑网络疾病^[4]，神经网络与认知障碍之间的研究也逐渐被重视。本文主要关注颞叶癫痫的执行功能研究进展，将从工作记忆、抑制控制和认知灵活性三方面进行回顾，并探讨颞叶癫痫神经网络改变与执行功能研究中的相关情况，进而了解颞叶癫痫执行功能障碍的机制，为临床评估与改善提供理论基础。

1 颞叶癫痫的执行功能研究

1.1 工作记忆

工作记忆是执行功能的一个组成部分，是记住信息并处理或更新信息，根据其内容可分为非言语工作记忆和言语工作记忆^[2]。Zamarian 等^[5]对 28 例颞叶癫痫患者和 20 名对照者进行一系列神经心理测量，结果显示与对照组相比，颞叶癫痫患者在言语工作记忆、认知灵活性、语言流畅性和计划等测试中表现较差。Longo 等^[6]对 47 例难治性颞叶癫痫青少年患者进行一些执行功能测量，研究发现颞叶癫痫在工作记忆和注意力任务上均显著低于正常值水平，尤其是在听觉工作记忆方面。此外，Pan 等^[7]对 52 例颞叶癫痫患者和 35 名健康对照者进行工作记忆任务的同时记录脑电图信号，结果发现颞叶癫痫患者在工作记忆编码阶段 θ 功率降低，使工作记忆的准确性下降。综上所述，颞叶癫痫患者存在工作记忆方面的执行功能受影响，可能与某些因素，如相关的神经振荡改变有关。

1.2 抑制控制

抑制控制也称为抑制，是控制一个人的注意力、行为、思想和情绪，以克服强烈的内部倾向或外部诱惑，包括了自我控制（行为抑制）和干扰控制（选择性注意和认知抑制）^[2]。Joplin 等^[8]对 23 例颞叶癫痫患儿和 28 名发育正常儿童进行一系列神经心理测试，结果显示颞叶癫痫患儿在抑制控制、工作记忆、复杂注意力等相关执行功能测试中表现比发育正常的儿童更差。Celiker Uslu 等^[9]对比了内侧颞叶癫痫伴海马硬化的患者和健康对照者之间执行功能情况，结果显示内侧颞叶癫痫伴海马硬化的患者存在抑制控制相关的执行功能障碍，且与药物治疗效果无关。然而，Esteso Orduña 等^[10]对 22 例结构性颞叶癫痫患儿和 36 名健康儿童进行神经心理评估，研究发现结构性颞叶癫痫患儿在计划、认知灵活性等其他执行功能相关方面显著降低，但在抑制控制方面无明显差异。综上所述，颞叶癫痫患者存在执行功能障碍，但在抑制控制方面

不一定均有损害，这可能与颞叶癫痫患者是否存在结构性改变以及结构性改变的部位有关，如海马硬化、杏仁核损伤等。

1.3 认知灵活性/转换

认知灵活性被称为转换或心理灵活性，其作用是改变问题的视角或方法，灵活地适应新的需求、规则或优先级（如在任务之间切换）。Bjørke 等^[11]对 21 例新诊断非病理性颞叶癫痫患者和 21 名健康对照者进行神经心理评估，结果显示颞叶癫痫患者在与转换相关的执行功能任务方面的表现低于对照组，但在注意、工作记忆等其他执行功能方面无差异。Lima 等^[12]评估了颞叶癫痫伴海马硬化、儿童良性癫痫伴中央区棘波与发育正常儿童之间执行功能情况，结果显示，颞叶癫痫伴海马硬化的患儿在认知灵活性和语言流畅性方面较对照组差，在认知灵活性、概念形成和工作记忆方面较儿童良性癫痫伴中央区棘波患者差。此外，Zamarian 等^[5]研究发现左侧颞叶癫痫患者在认知灵活性、语言流畅性等方面显著低于对照组，并且在语言流畅性方面左侧颞叶癫痫患者明显低于右侧颞叶癫痫患者。综上所述，颞叶癫痫患者在认知灵活性方面受影响，患者即使没有任何结构性改变，也可能在诊断时就已有轻微的认知缺陷，并且可能与左侧起始的颞叶癫痫有关。

2 颞叶癫痫中神经网络与认知功能改变的关系

2.1 神经网络概述

最近一项 Meta 分析将脑网络分为 6 个，从认知领域来说分别为默认模式网络 (Default mode network, DMN)、突显网络 (Salient network, SN)、执行控制网络 (Executive control network, ECN)、背侧注意网络 (Dorsal attention network, DAN)、躯体运动网络 (Somatomotor network) 和视觉网络 (Visual network)^[13]。近年来，越来越多的证据表明四个相关的内在大脑网络，即 DMN，突显网络，认知控制网络和 DAN 参与一系列的认知过程^[14-15]，其中涉及执行功能相关领域。值得注意的是，在颞叶癫痫相关研究中发现这些脑神经网络功能连通性变化，且可能与认知异常有关^[16]。因此，探讨颞叶癫痫患者执行功能受损时脑网络共性和特异性改变，有助于了解颞叶癫痫执行功能的病理生理学机制。

2.2 颞叶癫痫中神经网络内的改变与执行功能的关系

2.2.1 默认模式网络的改变 默认模式网络主要

由后扣带回与楔前叶、内侧前额叶皮质、双侧顶下小叶后部等组成,在主动认知任务或静息状态中显著激活,而在执行特定复杂认知任务时被抑制。Oyegbile 等^[17]研究颞叶癫痫患儿在 N-back 任务时 DMN 区域的失活情况,结果显示颞叶癫痫组在任务过程中 DMN 失活明显低于对照组,特别是在左侧顶下小叶区域最为明显。姜家奇等^[18]评估单侧颞叶癫痫患者的 DMN 的功能连通性与执行功能情况,结果显示左侧颞叶癫痫患者较右侧颞叶癫痫患者存在更严重的执行功能障碍,且 DMN 静息态功能连接异常脑区分布更广。另有研究者对颞叶癫痫患者中 DMN 的网络同质性的改变研究发现,左侧颞叶癫痫患者存在执行功能障碍,并且 DMN 中左侧颞下回和海马的网络同质性值较低^[19]。综上所述,左侧颞叶癫痫患者 DMN 内的功能连通性异常可能与其所涉及的执行功能障碍有关。因此推测,左侧颞叶癫痫患者可能因 DMN 相应的功能连通性降低,进一步导致在执行相关任务时 DMN 抑制减弱,从而影响执行功能。

2.2.2 执行控制网络的改变 ECN 和 DMN 作用相反,DMN 在休息时最活跃,而 ECN 在认知任务中最活跃。ECN 因其广泛作用于执行、目标导向、控制大脑信息流而被称为“执行控制网络”,包括背外侧前额叶皮质、顶下小叶前部、颞下回等^[13]。Winston 等^[20]研究单侧颞叶癫痫伴海马硬化患者工作记忆与执行控制网络之间的关系,结果显示与对照组相比,左侧颞叶癫痫伴海马硬化患者存在工作记忆障碍,且在工作记忆任务中双侧 ECN 激活减少。同时,Oyegbile 等^[21]采用功能磁共振成像对比 17 例颞叶癫痫患儿和 18 名健康对照者在进行 N-back 任务时执行控制网络的激活情况,结果显示与健康对照组相比,颞叶癫痫患儿表现出执行功能障碍,且在 ECN 中的额叶激活也显著减少。Zhang 等^[22]对 40 例左侧颞叶癫痫患者和 23 名健康对照者均采用静息状态功能磁共振成像检查,结果显示与健康对照组和左侧颞叶癫痫不伴执行功能障碍组相比,左侧颞叶癫痫伴执行功能障碍的患者在 ECN 和 DMN 之间的功能连接降低。综上所述,左侧颞叶癫痫患者存在执行功能障碍,可能与 ECN 的激活减少或者其与另外脑网络之间的连通性改变有关。

2.2.3 突显网络的改变 SN 核心区域为双侧前岛叶和前扣带回,参与拦截意识、行为相关的环境显著刺激的检测^[13, 23]。Zhou 等^[24]通过分析大脑的 SN 在右侧颞叶癫痫患者功能连通性与注意缺陷的

相关性,研究发现右侧颞叶癫痫患者注意力方面存在缺陷,且其前扣带回显示左侧额中回和左侧中央前回的功能连通性增加,右侧岛叶显示右侧楔前回和右侧枕上回的功能连通性减少。Burianová 等^[16]同时使用脑电图-功能磁共振成像调查内侧颞叶癫痫患者在静息状态时网络的功能连接情况,结果显示相比于健康对照组而言,内侧颞叶癫痫患者表现出与双侧岛叶的连通性显著降低,与前扣带回的连通性减少,以及与丘脑的连通性增加。另一项研究也有类似的发现,与健康对照组相比,右侧颞叶癫痫患者存在执行功能障碍,且表现出从左丘脑到左岛叶的兴奋效应^[25]。尽管颞叶癫痫执行功能与 SN 的相关性的研究有限,但根据上述结果可知,右侧颞叶癫痫患者执行功能障碍可能与 SN 内连通性改变有关。

2.2.4 背侧注意网络的改变 DAN 包括顶内沟、额叶动眼区,调节自上而下的注意导向^[13]。研究表明,DAN 与工作记忆等方面的执行功能过程密切相关^[26]。Strýček 等^[27]记录 19 例颞叶癫痫伴海马硬化患者和 10 名健康对照者在进行相关认知任务时的脑电图计算脑部功能连通性并分析相关性,结果发现左侧颞叶癫痫患者在进行与抑制相关执行功能任务时部分结构功能连通性改变,其中包括部分 DAN。在一项关于检查内侧颞叶癫痫患者的脑网络连接性变化和发作间期峰值之间关系的研究中发现,在发作间期棘波发作之前,颞叶癫痫患者表现出 DAN 内的连通性降低,且可能与执行和工作记忆任务中目标驱动的注意力下降有关^[16]。尽管目前相关研究有限,但根据已有研究结果可知,颞叶癫痫患者 DAN 连通性改变可能与部分执行功能障碍有关,并且可能与左侧起始的 TLE 癫痫发作有关。

2.3 颞叶癫痫中神经网络间的改变与执行功能的关系

越来越多的证据表明,各个脑网络之间存在动态交互。钩束是额叶与颞叶之间连接的主要白质纤维束之一,有研究结果显示,钩束可能与语言流畅性方面的执行功能有关^[28]。Diao 等^[29]对 14 例左侧颞叶癫痫患者和 15 名健康对照者进行执行功能评估,并分析执行功能损伤与钩束 DTI 参数的关系,研究发现与健康对照组相比,左侧颞叶癫痫组中左侧钩束的各向异性值显著降低,且与语言流畅性和工作记忆方面的执行功能呈正相关。王后芬等^[30]对 21 例 MRI 阴性的左侧颞叶癫痫患者和 21 例健康对照者进行执行功能评估,并分析其与脑白质纤维束微观结构完整性的关系,结果发现磁共振成像

阴性的左侧颞叶癫痫患者存在执行功能障碍,且左侧颞叶癫痫组双侧钩束平均弥散率值升高。Xu等^[31]通过对24例颞叶癫痫患者和12名健康对照者进行认知能力测试和脑白质结构检查,研究发现颞叶癫痫患者存在执行功能障碍,其中左侧颞叶癫痫组双侧钩束的各向异性值下降,左侧钩束平均弥散率值和轴向扩散系数值均显著升高。综上所述,左侧颞叶癫痫患者广泛存在执行功能障碍,且部分执行功能的损伤与左侧钩束的微观结构变化有关。

3 小结与展望

综上,颞叶癫痫患者存在执行功能障碍,并且左侧颞叶癫痫患者存在更广泛、更严重的执行功能障碍。同时,左侧颞叶癫痫患者执行功能受损时存在部分脑网络连通性改变,且可能与左侧钩束的微观结构变化有关;而右侧颞叶癫痫患者执行功能受损可能与突显网络连通性改变有关。值得注意的是,颞叶癫痫患者不一定只在执行功能相关的某一领域发生改变,可能在几项领域均有受影响,因为执行功能相关领域之间可以相互影响。例如,工作记忆与抑制控制是相互支持的,认知灵活性是建立在工作记忆和抑制控制基础上的。因此,深入研究颞叶癫痫患者的执行功能各领域改变情况,了解颞叶癫痫患者在执行功能哪些方面受影响,与癫痫发作起源部位、结构性改变、脑网络连通性改变之间的关系,有助于了解颞叶癫痫执行功能的病理生理学机制,并且脑网络连通性改变为临床评估执行功能变化提供一种新的方法。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2012, 98(1): 1-13.
- Diamond A. Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 2013, 64(1): 135-168.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 2000, 41(1): 49-100.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- Zamarian L, Trinka E, Bonatti E, et al. Executive functions in chronic mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2011, 11: 1-11.
- Longo CA, Kerr EN, Smith ML. Executive functioning in children with intractable frontal lobe or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 26: 102-108.
- Pan L, Guo D, Wang J, et al. Alterations in neural oscillations related to working memory deficit in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 121: 108-116.
- Joplin S, Gascoigne M, Barton B, et al. Accelerated long-term forgetting in children with temporal lobe epilepsy: a timescale investigation of material specificity and executive skills. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 129: 108-113.
- Celiker Uslu S, Yuksel B, Tekin B, et al. Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 90: 162-167.
- Esteso Orduña B, Fournier del Castillo M de la C, Cámara Barrio S, et al. Cognitive and behavioral profiles of pediatric surgical candidates with frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 117: 107-118.
- Bjørke AB, Østby Y, Grahl SG, et al. Cognition in adult patients with newly diagnosed non-lesional temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 116: 107-111.
- Lima EM, Rzezak P, Guimarães CA, et al. The executive profile of children with benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 72: 173-177.
- Uddin LQ, Yeo BTT, Spreng RN. Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks. *Brain Topography*, 2019, 32(6): 926-942.
- Li R, Zhang S, Yin S, et al. The fronto-insular cortex causally mediates the default-mode and central-executive networks to contribute to individual cognitive performance in healthy elderly. *Human Brain Mapping*, 2018, 39(11): 4302-4311.
- Van Calster L, D'Argembeau A, Salmon E, et al. Fluctuations of attentional networks and default mode network during the resting state reflect variations in cognitive states: evidence from a novel resting-state experience sampling method. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2017, 29(1): 95-113.
- Burianová H, Faizo NL, Gray M, et al. Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2017, 137: 45-52.
- Oyegbile TO, VanMeter JW, Motamedi GK, et al. Default mode network deactivation in pediatric temporal lobe epilepsy: relationship to a working memory task and executive function tests. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 94: 124-130.
- 姜家奇, 殷宏宇, 王晓虹. 单侧颞叶癫痫患者脑电图网络变化与执行功能的关系. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(5): 84-88.
- Gao Y, Zheng J, Li Y, et al. Abnormal default-mode network homogeneity in patients with temporal lobe epilepsy. *Medicine*, 2018, 97(26): e11239.
- Winston GP, Stretton J, Sidhu MK, et al. Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1143-1153.
- Oyegbile TO, VanMeter JW, Motamedi G, et al. Executive dysfunction is associated with an altered executive control network in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 86: 145-152.
- Zhang C, Yang H, Qin W, et al. Characteristics of resting-state functional connectivity in intractable unilateral temporal lobe epilepsy patients with impaired executive control function. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2017, 11: 609.
- Bi B, Che D, Bai Y. Neural network of bipolar disorder: toward

- integration of neuroimaging and neurocircuit-based treatment strategies. *Translational Psychiatry*, 2022, 12(1): 143.
- 24 Zhou X, Zhang Z, Yu L, *et al.* Disturbance of functional and effective connectivity of the salience network involved in attention deficits in right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 124: 108-118.
- 25 Zhang Z, Zhou X, Liu J, *et al.* Aberrant executive control networks and default mode network in patients with right-sided temporal lobe epilepsy: a functional and effective connectivity study. *International Journal of Neuroscience*, 2020, 130(7): 683-693.
- 26 Majerus S, Péters F, Bouffier M, *et al.* The dorsal attention network reflects both encoding load and top-down control during working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2018, 30(2): 144-159.
- 27 Strýček O, Lamoš M, Klimeš P, *et al.* Cognitive task-related functional connectivity alterations in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107-119.
- 28 Narenmandula B, Zhou X, Li Y, *et al.* Effects of white matter microstructure lesions on language and memory function in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy determined by diffusion tensor imaging. *Neurol India*, 2016, 64(6): 1233-1242.
- 29 Diao L, Yu H, Zheng J, *et al.* Abnormalities of the uncinate fasciculus correlate with executive dysfunction in patients with left temporal lobe epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, 2015, 33(5): 544-550.
- 30 王后芬, 黄书蕾, 黄明明, 等. 左侧颞叶癫痫患者脑白质纤维结构完整性与执行功能研究. *第三军医大学学报*, 2020, 42(14): 1414-1420.
- 31 Xu S, Xi J, Lin C, *et al.* Cognitive decline and white matter changes in mesial temporal lobe epilepsy. *Medicine*, 2018, 97(33): e11803.

GABRG2 基因突变致遗传性癫痫伴热性惊厥附加症的分子遗传学研究进展



李信晓^{1,2}, 郭胜楠³, 蒋战胜^{1,2}, 李培栋^{1,2}

1. 郑州大学第五附属医院 神经外科(郑州 450052)
2. 河南省癫痫系统化诊疗中心(郑州 450052)
3. 郑州大学第五附属医院 康复医学科(郑州 450052)

【摘要】 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 (Genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) 是一种新型遗传性癫痫综合征, 具有明显的家族遗传史。临床表现常为热性惊厥, 其次是热性惊厥附加症及伴或不伴失神发作、局灶性发作及全身强直-阵挛性发作等。利用聚合酶链反应、外显子测序、单核苷酸多态性分析等技术研究发现, 其发生主要与 γ -氨基丁酸 A 型受体的 $\gamma 2$ 亚基 (Gamma aminobutyric acid type A receptor gamma 2 subunit, GABRG2) 基因突变有关, 但其发病机制仍未阐明。GABRG2 突变类型主要有错义突变、无义突变、移码突变、点突变及剪接体位点突变等。其所有类型的突变均会降低细胞膜上相关离子通道的功能, 但引起功能障碍的程度和机制并不相同, 这可能是致病的主要机制。文章将重点综述近年来研究发现的该基因突变类型与 GEFS+ 相关性, 为辅助临床精确诊断、抗癫痫治疗策略及新药开发具有重要意义。

【关键词】 GABRG2; 基因突变; 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症

Advances in molecular genetics of genetic epilepsy with febrile seizure plus caused by GABRG2 mutation

LI Xinxiao^{1,2}, GUO Shengnan³, JIANG Zhansheng^{1,2}, LI Peidong^{1,2}

1. Department of Neurosurgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
2. Systematic Epilepsy Treatment Center in Henan, Zhengzhou 450052, China
3. Department of Rehabilitative Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: LI Xinxiao, Email: lxx985@163.com

【Abstract】 Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) is a new type of genetic epilepsy syndrome with a marked hereditary tendency. Febrile seizure is the most common clinical symptom, followed by febrile seizure plus, and with/without absence seizures, focal seizures, and generalized tonic-clonic seizures. Results of the polymerase chain reaction (PCR), exon sequencing and single nucleotide polymorphism (SNP) analysis showed that the occurrence of GEFS+ is mainly related to the mutation of gamma aminobutyric acid type A receptor gamma 2 subunit (GABRG2), but its pathogenesis was still unclear. The main types of GABRG2 mutations include missense mutation, nonsense mutation, frameshift mutation, point mutation and splice site mutation. All these types of mutations can reduce the function of ion channels on cell membrane, but the degree and mechanism of dysfunction are different, which may be the main mechanism of epilepsy. This article will focus on the relationship between GEFS+ and the mutation types of GABRG2 in recent years, which is of great significance for clinical accurate diagnosis, anti-epileptic treatment strategy and new drug development.

【Key words】 Gamma aminobutyric acid type A receptor gamma 2 subunit; Gene mutation; Genetic epilepsy with febrile seizures plus

癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病之一。

大脑中以谷氨酸为代表的兴奋性递质升高或以 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 为主的抑制性递质降低均会增加神经系统的兴奋性, 促使神经元电活动异常, 诱发癫痫。遗传性癫痫伴热

DOI: 10.7507/2096-0247.202303007

基金项目: 中国抗癫痫协会癫痫科研基金 (CU-2022-002)

通信作者: 李信晓, Email: lxx985@163.com



性惊厥附加症 (Genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) 是一种多见于儿童期发病的遗传性癫痫综合征。Scheffer 等^[1] 首次发现热性惊厥伴全身性癫痫遗传家系患者, 多在儿童中期 (平均 11 岁) 发作终止, 将其称为全身性癫痫伴热性惊厥附加症。2001 年, 国际抗癫痫联盟将全身性癫痫伴热性惊厥附加症作为一种新型综合征纳入癫痫综合征分类中^[2]。随着研究深入, 将全身性癫痫伴热性惊厥附加症概念更名为 GEFS+, 并得到认可^[3-7]。GEFS+ 与电压门控性钠离子通道 (Voltage-gated sodium channels, VGSCs) 组成孔区的 $\alpha 1$ 亚基 (Nav1.1 sodium channel, SCN1A) 和配体门控性 γ 氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的受体亚基突变密切相关。近年来, 癫痫的分子遗传学研究进展迅速, 揭示了多种与遗传性癫痫相关的突变基因, 为人们进一步研究发病机制及其功能奠定了基础, 从而促进癫痫的诊治。目前已发现多种 GABA_A 受体基因突变可导致 GEFS+, 本文重点对 GABA_A 受体 $\gamma 2$ 亚单位 (GABRG2) 基因突变在 GEFS+ 中的突变类型及其致病性研究进行总结, 旨在为 GEFS+ 的认识和治疗提供指导。

1 GABRG2 受体结构及生物学功能

GABA_A 受体是由 5 个亚基 (来自 8 个亚基族, 分别是 $\alpha 1-6$ 、 $\beta 1-4$ 、 $\gamma 1-3$ 、 δ 、 ϵ 、 π 、 θ 和 $\rho 1-3$) 组成的五边形异质性多肽寡聚体构成^[8]。其介导中枢神经系统的快速抑制性突触传递功能, 编码的基因发生突变可导致其构象或蛋白表达出现功能障碍, 破坏神经系统的兴奋-抑制平衡, 造成神经元兴奋性异常。GABA_A 受体同一亚基族不同亚单位之间的相似度可以达到 60% ~ 80%。GABRG2 基因的拓扑结构由一个参与内源性配体结合的大的 N-端胞外结构域 (Extracellular domain, ECD)、一个由四个 α 螺旋区组成的疏水跨膜结构域 (TM1-4) 及一个胞外 C 端组成。它的 M2 区形成离子通道孔, 疏水性的 M 区通过位于 M1 和 M2 之间的胞内小环和 M3 与 M4 之间较大的胞内环连接, 对其他各亚单位受体的功能结构及胞内蛋白的相互作用至关重要^[9]。每个跨膜结构域之间通过亲水性的氨基酸相连, 其中跨膜结构域 M2 是氯离子通道形成的结构域, 它可以选择性地通过带负电荷的氯离子。

$\gamma 2$ 亚基参与编码 GABA_A 受体的复合配体门通道, 是 GABA_A 受体的主要组成部分。最常见的 GABA_A 受体类型是 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 、 $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ 和 $\alpha 3\beta 3\gamma 2$, 海马和皮质中 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 分布最多, ; 其次为 $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ 和

$\alpha 3\beta 2\gamma 2$, 海马、杏仁核、纹状体及脊髓运动神经元中分布最多。 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 具有 I 型苯二氮草类的药理特征; 含有 $\alpha 2\beta \gamma 2$ 、 $\alpha 3\beta \gamma 2$ 或 $\alpha 5\beta \gamma 2$ 亚型的受体则形成 II 型苯二氮草受体^[10]。GABA_A 受体是细胞膜上一种重要的氯离子通道受体, 在维持细胞内外电平衡中具有重要作用。该受体在细胞膜上有三种开放状态, 平均持续时间分别约为 0.5、2.5 和 8 ms。通道开放和关闭的状态依据于不同的亚单位重组情况, $\alpha 1\beta 1\gamma 2$ 受体形成的单通道电流有多个开放和关闭状态, 而 $\alpha 1\beta 1\delta$ 受体形成的单通道电流较小, 在突发情况下通道处于关闭状态^[11]。利用基因敲除技术抑制 $\alpha 1$ 或 $\gamma 2$ 亚单位表达时, GABA_A 受体表达数量显著降低, 同时也对 GABA 的亲合力明显降低, 而痫性发作的易感性明显增加。虽然对 GABA_A 受体及其组成的亚单位结构有一定的认识, 但是不同的物种和细胞类型, 其受体的亚单位重组顺序和组合仍存在很大变异, 其具体机制仍有待深入研究。

2 GEFS+ 的临床进展

通过对 GEFS+ 高发家族患者进行外显子测序研究显示, 该病为常染色体显性遗传, 具有明显的遗传和表现异质性。由于其不完全外显率和遗传表现程度不同, 是导致临床表现各异的主要原因。

2.1 GEFS+ 的临床表现

按照国际抗癫痫联盟对癫痫发作和癫痫综合征分类标准^[12-14], GEFS+ 最常见的临床表现为热性惊厥 (Febrile seizure, FS), 患儿在 3 月龄 ~ 6 岁之间发热 ($\geq 38^\circ\text{C}$) 时可出现全身强直阵挛性癫痫发作 (Generalized tonic-clonic seizures, GTCS)^[15]; 其次是热性惊厥附加症 (febrile seizure plus, FS+), 发热超过 6 岁或无发热性 GTCS, 但不同于典型的高热惊厥综合征。除最常见的热性惊厥和热性惊厥附加症外, 还包括其伴发的失神发作及最严重的肌阵挛-猝倒发作性癫痫 (Myoclonic-astatic epilepsy, MAE) 和少见的婴儿重症肌阵挛性癫痫 (Severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI) 等^[1, 15-19]。Zhang 等^[19] 对 31 个 GEFS+ 家族共 201 例的研究显示, FS 和 FS+ 分别占 41% 和 20%, 首次发作的中位年龄分别是 12 个月和 14 个月, 发作结束的年龄分别是 2 岁和 6 ~ 34 岁之间。其中 FS+ 有三种表现形式: ① 均有 FS, 持续超过 6 岁; ② 除 FS 外伴有 GTCS; ③ 6 岁以后仅有 FS。Polizzi 等^[18] 对 8 个 GEFS+ 家族的研究显示, 患者临床表现的异质性受基因修饰和环境因素影响, 进而影响疾病的临床表现和自然史。

2.2 GEFS+的诊断

首先对患者进行详细的电-临床评估,包括头皮脑电图、视频脑电图和颅脑 MRI;临床发作资料评估,从父、母或目击者处获得,再进行癫痫问卷调查;对先证者和家族患病成员血样采集,进行分子遗传学分析^[18-19]。纳入标准:家族中有 2 个或 2 个以上成员表现为 GEFS+症状,至少有一人患有 FS+;或家族中未有 FS+,但 3 个或 3 个以上患者出现 GEFS+的症状,如 FS 或 MAE。排除标准:仅有 FS;先证者家族患有 Dravet 综合征。

3 GABRG2 基因突变类型及致病机制

GEFS+的发生与基因和环境因素密不可分,病理机制比较复杂,包括常见的发热因素、炎症和遗传易感性等,其中遗传因素及相应分子的改变是该疾病发生的重要原因。分子遗传学机制除编码配体门控性的氯离子通道外,还有编码电压门控性的钠离子通道基因 (*SCN1A/SCN2A/SCN1B*)^[20-23] 及促炎或抗炎性因子基因^[24] 等基因的突变。这些基因的突变只发生在某些大的致病家系中,很多并不遵循孟德尔遗传定律,且抗癫痫类药物对少数表型的治疗效果欠佳。患者中 GEFS+的发生率多见于文献报道中的小家系^[5]。尽管上述提到的钠离子通道和氯离子通道相关的基因突变或多态性与 GEFS+的发病有关,但相关的发病机制和具体机理还缺乏有力证据。

3.1 GABRG2 与错义突变

Wallace 等^[25] 对儿童失神性癫痫和热性惊厥家族进行外显子测序研究,发现位于 *GABRG2* 第 2 外显子区发生错义突变 (c.245G→A; R43Q),该突变在成熟 *GABRG2* 蛋白的 43 残基处将高度保守的精氨酸转变为谷氨酰胺。R43Q 突变位于 GABA 受体前两个高亲和力的苯二氮草结合域内,该突变并不改变 Cl⁻ 电流对 GABA 的反应性,但对地西洋和氟硝西洋的敏感性降低,而对咪唑吡啶类药物如唑吡坦的敏感性增高,这为预防癫痫的发生提供了生理基础^[25-27]。体内、外研究显示, R43Q 突变使细胞表面 GABA_A 受体表达减少,其介导的突触电流显著减小,降低突触抑制,导致神经元兴奋性增加^[28-31]。Witsch 等^[32] 研究发现, R43Q 突变小鼠大脑皮层的第 2/3 层和第 5/6 层锥体神经元自发性放电活动比野生小鼠明显增加。R43Q 突变也可以通过 GABA_A 受体拮抗剂使其内吞作用减弱,影响受体在细胞上的运输^[33]。此外, R43Q 突变可以影响神经元的发育,从而影响整个脑网络的稳定。因此,逆转脑发

育功能障碍并不单纯是补偿缺陷的受体^[34];也可改变海马齿状回神经元的密度,致使海马结构改变,体积缩小^[35],改变皮层的微回路^[36],使大脑皮层神经元之间的连接降低^[37],导致神经元的抑制活动减弱和癫痫发生。Audenaert 等^[38] 发现位于 $\gamma 2$ 亚基 N 端两个苯二氮草结合位点之一处发生突变 (R139G),对苯二氮草的敏感性降低,该突变位点导致的临床症状仅有热性惊厥。R139G 残基为 $\gamma 2$ 亚基保守氨基酸残基,在半胱氨酸环受体家族中,极性和带电氨基酸残基发生于该位点。

Baulac 等^[39] 首次在 GEFS+家系中发现位于 GABA_A 受体 $\gamma 2$ 亚基的 K289M 发生突变,位于第 2 与第 3 跨膜结构域之间的胞外短环。在第 8 外显子区碱基 A→T 发生转换,导致带正电荷的赖氨酸被中性的蛋氨酸取代。其突变区域与配体门控离子通道的门控有关,也是全身性癫痫常染色显性遗传重要发生区域。K289M 突变后, GABA_A 受体的电流失活更快,其通道开放的平均时间减少,对 GABA 快速诱发电流的持续时间缩短,导致抑制性突触后电流的持续时间减少,降低神经元的抑制作用,进而诱发癫痫^[40-42]。Eugène 等^[43] 研究显示, K289M 突变对细胞膜的运输和重组 $\gamma 2$ 突触聚集无显著影响,但加速了突触电流的衰减,可能对 GABA 能的信号通路产生不同的影响。随着温度升高,表达 K289M 突变的神经元 GABA_A 受体簇数量和微小抑制性突触后电流频率明显减少,触发受体从突触后逃逸,进一步降低 GABA 能的抑制作用^[17]。国内的研究显示,在儿童热性惊厥和 GEFS+家族中 K289M 突变较少见^[44]。

N79S、R82Q、P83S 和 R177G 错义突变均位于 $\gamma 2$ 亚基胞外的 N 端环内^[45-47],每个突变都在不同程度上损害了 GABA_A 受体的正常组装功能。研究显示, $\gamma 2$ (N79S) 亚基可以被有效的组装成 GABA_A 受体,其正常受体转运仅有微小改变,可见 N79S 突变是一种罕见或易感性变异;而 R82Q 和 $\gamma 2$ (P83S) 却可以损害五聚体的正常组装,使合成的受体滞留于内质网并降解,使正常的 GABA_A 受体合成减少。野生型或突变型的 $\gamma 2$ 亚基与 $\alpha 1$ 和 $\beta 2$ 的共表达试验显示,在 30℃ 孵育 24 h 野生型和突变型 $\gamma 2$ 亚基蛋白的细胞膜表达和总体表达水平升高,表明较低温度可增加 GABA_A 受体的稳定性。Todd 等^[46] 在一个复杂性热性惊厥家族通过检测发现 $\gamma 2$ (R177G) 发生突变。其突变后致使 $\gamma 2$ 亚基滞留于内质网中,并被泛素-蛋白酶体系统降解,导致 GABA_A 受体表面合成障碍,对神经元的抑制功能



降低,促使神经元兴奋性增高。

Shi 等^[48]对 140 例儿童癫痫患者进行基因筛查分析显示,其中 1 例 GTCS 患者发生 $\gamma 2$ (c.236A>G; p.N40S) 突变。*N40S* 突变影响位于成熟的 $\gamma 2$ 亚基 40 氨基酸残基处的天冬酰胺 (Asn), 被丝氨酸 (Ser) 取代。该突变区域与 $\gamma 2$ 亚基两个高亲和力苯二氮草结合域的第一个毗邻, 导致离子通道功能障碍, 促使 GTCS 发生。Migita 等^[49]发现, *N40S* 突变导致 *N40S* 受体的 Hill 系数明显增大, 引起 GABA 发生浓度-效应改变, 产生癫痫。2017 年, Shen 等^[50]通过下一代测序技术对确诊为癫痫脑病的患者进行测序发现, *GABRG2* 出现 6 个错义突变 (*A106T*、*I107T*、*P282S*、*R323W*、*F343L* 和 *R323Q*)。体外试验显示, 含 $\gamma 2$ (*R323Q*) 突变的 GABA_A 受体在细胞表面的表达减少, 由 GABA 诱发的全细胞电流振幅降低, 但不同突变类型导致电流幅度降低的程度不同, 表明 GABA 能神经递功能障碍参与了遗传性癫痫的发病过程^[50-52]。此外, Zou 等^[53]的研究显示, $\gamma 2$ (*A106T*) 发生突变除了常见的热性惊厥症状外, 还有伴有其他严重表型, 如首次癫痫发作时间早、显著的运动和语言功能迟缓、智力障碍、肌张力减退、运动障碍、畸形和视力障碍等。与 $\gamma 2$ (*P282S*) 突变位点类似的是 $\gamma 2$ (*P282T*), 全外显子测序显示该突变位于 *GABRG2* 跨膜结构域 M1 处 (c.844C>A; p.P282T)^[54]。*P282S* 突变致使编码 282 处的苏氨酸被丝氨酸取代。苏氨酸和丝氨酸都属于极性氨基酸, 两者多蛋白结构的影响非常相似。 $\gamma 2$ (*P282T*) 对蛋白结构和功能的影响与 $\gamma 2$ (*P282S*) 相似, 除了 $\gamma 2$ (*P282T*) 患者患有神经退行性变的临床特征外, 二者突变导致患者具有相似的表现。Hernandez 等^[55]对 1 例 Dravet 综合征患者基因进行下一代测序发现, 位于 $\gamma 2$ 亚基跨膜域 M2 段的胞质内编码亮氨酸的碱基发生突变 (c.905C>T; *P302L*), 其影响位于 GABA_A 受体 $\gamma 2$ 亚基孔域内的跨膜段 M2 的高度保守性。 $\gamma 2$ (*P302L*) 突变通过影响受体传导途径中离子通道的关闭、开放和电流脱敏状态导致 GABA_A 受体丧失约 90% 的功能, 最终使神经元的兴奋性增加。研究显示^[54], 位于 $\gamma 2$ 亚基跨膜域 M2 段发生突变 (c.917C>T; p.S306F)。该突变位点与 $\gamma 2$ (*P302L*) 临近, 二者为常见的孔衬残基, 成为 $\gamma 2$ 亚基孔隙的内面一部分, 但其致病机制还需进一步研究。

Audenaert 等^[58]对 14 例诊断为 FS 的患者取外周血提取 DNA, 将 PCR 产物进行基因分析, 结果发现在 *GABRG2* 第 4 外显子区 c.529C>G 发生转换

(c.529C>G; *R139G*), 导致位于 $\gamma 2$ 亚基第二个苯二氮草结合位点 139 位处成熟肽段上高度保守的精氨酸被甘氨酸取代。电生理试验表明, *R139G* 突变改变了电流脱敏, 并使苯二氮草的增强作用降低。快速脱敏阶段是抑制性突触后电流形成的主要因素, 增加快速脱敏阶段会引起抑制性突触后电流振幅降低, 导致癫痫。Boillot 等^[56]对一个 FS 家族伴早期失神发作和 GTCS 患者进行外显子测序研究发现, 位于 *GABRG2* 基因第 5 外显子区的 c.595A>G (c.595A>G; p.Met199Val) 发生错义突变。p.Met199Val 突变位于 $\gamma 2$ 蛋白胞外环的 N 端, 该突变位点的发现进一步扩大了 *GABRG2* 基因突变的遗传谱。

3.2 *GABRG2* 与无义突变

Johnston 等^[57]对 80 个确诊癫痫的家族进行基因研究时发现, 位于 *GABRG2* 基因第 406 位点的核苷酸序列由碱基 C 替换为 T (c.406 C>T), 并在未成熟的 *GABRG2* 多肽序列第 136 位高度保守 (p.R136*) 的精氨酸残基处引入一个提前终止密码子 (TGA)。该突变导致 *GABRG2* 蛋白链缩短, 四个跨膜结构域和 C 端全部丢失, N 端部分保留^[38, 56]。体外试验结果显示, $\gamma 2$ (p.R136*) 突变后导致其受体转运功能障碍, 细胞表面和总表达量减少, 而胞核和内质网内大量聚集, 这可能是引起癫痫的原因^[57, 58]。在一些重度癫痫综合征患者中发现, 在 $\gamma 2$ 亚基 mRNA 中编码第一个氨基酸的位置产生一个翻译提前-终止密码子 (PTC), 导致 $\gamma 2$ 突变 (c.118C>T; p.Q40X)^[59-61]。 $\gamma 2$ (*Q40X*) 突变 mRNA 可以被无义介导的 mRNA 降解, 未被降解的突变 mRNA 则翻译成缩短的肽段, 类似于信号肽。 $\gamma 2$ (*Q40X*) 突变型亚基不能组装成正常功能的受体, 使 GABA 诱发电流振幅降低。此外, 含 *Q40X* 突变表达的神经元显示突变会 GABA_A 受体 $\alpha 1$ 和 $\beta 2$ 亚基的轴突运输受损。2008 年, Sun 等^[62]对 GEFS+ 患者进行研究时发现 *GABRG2* 基因的第 9 外显子出现杂合突变 (c.1287G>A; p.W390X), 由 TGG 变为 TGA, 导致第 390 位的色氨酸被终止密码子替换, 使位于第 3 和第 4 跨膜结构域之间的胞内环通道蛋白缩短。孙慧慧等^[63]也在 GEFS+ 患者中发现 $\gamma 2$ (*W390X*) 突变, 家系符合常染色体显性遗传伴不完全性外显率, *W390X* 突变可能是中国 GEFS+ 患者致病的基因之一。

Harkin 等^[64]首次在 GEFS+ 家系中发现位于 *GABRG2* 基因第 3 与第 4 跨膜结构域的胞内环中, cDNA 测序显示第 1168 核苷酸处发生碱基 C>T 置

换(c.1168C>T; Q351X)。该单碱基替换在成熟的 Gabrg2 蛋白第 351 氨基酸处引入一个提前终止密码子,导致 GABRG2 蛋白完全失去第 4 跨膜结构域,引起合成的 GABRG2 蛋白变短。体外试验表明 $\gamma 2$ (Q351X) 突变对 GABA 的敏感性消失,其表达的蛋白滞留于内质网中,对受体转运、聚集、组装和突触维持造成功能障碍,导致 GABA_A 受体通道功能受损,降低癫痫发作阈值^[64-66]。Kang 等^[67] 在体外利用含 Q351X 突变的大鼠皮层神经元研究显示,其突变可以形成高分子量的蛋白,这是 GABA_A 受体亚基蛋白缩短或错误折叠常见的现象,引起 GABA_A 受体运输功能障碍,导致 GABA_A 受体通道功能降低。与许多其他突变导致的蛋白链缩短机制类似,在未成熟的 $\gamma 2$ (Q390X) 亚基突变中包含 39 个氨基酸残基的信号肽序列,当 Q390X 突变不包括 39 个氨基酸残基信号肽序列时也称为 GABRG2 (Q351X) 突变^[68]。 $\gamma 2$ (Q390X) 突变与 Dravet 综合征有关,利用 *Gabrg2*^{+Q390X} 基因敲入 (knock in, KI) 小鼠模型研究发现,其除了损害抑制性神经递质的传递外,还可以造成 $\gamma 2$ (Q390X) 亚单位在胞内积累和聚集,并激活 caspase 3,引起广泛的、年龄依赖性神经退行性变^[68-70]。Warner 等^[71] 研究显示, $\gamma 2$ (Q390X) 基因 KI 小鼠随温度升高可表现出肌阵挛性抽搐、GTCS 及焦虑症状,提示 GABRG2 (Q390X) 突变可能改变了大脑的温度调节,并在温度升高过程中诱发癫痫发作。*Gabrg2*^{+Q390X} KI 小鼠的皮层抑制降低并出现棘波放电,由戊四氮诱发的癫痫发作阈值降低,利用过表达的野生型 $\gamma 2$ 亚基可以增加 $\gamma 2$ (Q390X) KI 小鼠的微小抑制性突触后电流,降低癫痫发作^[72]。Warner 等^[73] 发现,司替戊醇联合地西洋可以明显改善 *Gabrg2*^{+Q390X} KI 小鼠的癫痫发作及增加其生存率,但司替戊醇单药使用对大多数癫痫症状无效,其只能作为 GABA_A 受体功能缺陷疾病的辅助用药。

3.3 GABRG2 与剪切位点突变

Kananura 等^[74] 在儿童失神发作和 FS 患者中发现 GABRG2 (IVS6+2T>G) 剪切位点突变。直接测序结果显示,在内含子 6 的剪切供体位点出现一对碱基颠换,鸟嘌呤替代胸腺嘧啶 (IVS6+2T>G) 其突变破坏了内含子 6 的保守剪切位点基序 (GT),使其变成了 (GG)。内含子剪切位点突变是另外一种 PTC 产生的突变类型,还包括无义突变、删除突变和移码突变^[9]。体外试验表明, $\gamma 2$ (IVS6+2T>G) 突变是通过降低 GABRG2 的转录水平,产生一种稳定、无功能的缩短型 $\gamma 2$ 亚基,从而影响 GABA_A 受

体的组装,降低 GABA 能的抑制作用^[75]。Reinthal 等^[51] 在 2 例典型的 Rolandic 癫痫患者中发现 GABRG2 (c.549-3T>G),但由于 GABRG2 在人血液中表达丰度较低,无法评估 c.549-3T>G 剪切位点变异对患者 RNA 可能的致病作用。

3.4 GABRG2 与移码突变

Tian 等^[76] 在一个 GEFS+ 家系中发现位于 GABRG2 最后一个外显子区突变 (c.1329delC),引起 Ser443 密码子 TCC 缺失一个胞嘧啶核苷酸,使开放阅读框架移位,导致天然的终止密码子丢失,并在 3' 非翻译区 (Untranslated region, UTR) 产生一个新的终止密码子 (p.Tyr444MetfsX51)。该突变导致 $\gamma 2$ 亚基丢失 C 端 24 个氨基酸,又重新获得 50 个不同于天然变异的氨基酸,从而降低了 C 端的疏水性。 $\gamma 2$ (c.1329delC) 突变亚基不表达于细胞膜表面而滞留于内质网中,使其总表达量降低,影响 GABA_A 受体在细胞表面的功能。Boillot 等^[56] 对 107 个 FS+ 家族进行外显子测序研究,发现 2 个新的 GABRG2 移码突变 (p.Val462fs*33 和 p.Pro59fs*12),其突变在阅读框架中引入一个错误的终止密码子,导致 $\gamma 2$ 蛋白链缩短,引起 GABRG2 功能障碍,进一步证实 GABRG2 突变是遗传性癫痫的重要致病因素。此外,该研究中还发现其他不常见的突变如 $\gamma 2$ (p.Glu402fs*3) 和突变类型,如外显子缺失等。

4 GABRG2 基因突变对癫痫临床诊断及治疗工作的启示

由于 GABRG2 基因突变为常染色体显性遗传,但伴有不完全性的外显率。携带相应基因突变的小家系中也发现一些家族成员发病而可能被诊断为散发的局灶性癫痫。近年来,国内、外的研究提示,不同国家、种族和地区 GEFS+ 家系的临床表现和基因突变存在显著的异质性。GABRG2 突变在我国 GEFS+ 家族人群中并不少见,但因其其在临床中的表现复杂多样,需在临床诊疗中引起高度重视。临床工作中,应该在人类基因组成果基础之上,对有典型 GEFS+ 家族遗传史患者首先进行靶基因测试,如果阴性可以采用基因 Panel 检测;对于非典型 GEFS+ 表现患者首先进行染色体微阵列检测、再行基因 Panel 检测,如果二者为阴性,可以使用基因测序技术筛选突变位点,如全基因组测序 (Whole genome sequencing, WGS) 和全外显子测序 (Whole exome sequencing, WES) 等^[77, 78]。国内针对遗传病检测采用下一代测序技术已经制定临床应用专家共识,也有力推动了遗传病的分子诊断和治疗工



作^[79]。尽管 *GABRG2* 突变类型多样, 但不同的突变类型有很多相似的病理生理机制, 主要其突变后可导致 GABA_A 受体正常的组装、运输和表达功能受损, 造成抑制性的突触受体减少, 神经元的兴奋性增高。*GABRG2* 基因突变相关癫痫患者中药物难治性癫痫的比例相对较高, 但目前有关治疗方面的研究仍较少。利用司替戊醇联合地西洋可以有效患者的临床症状^[73]; 伏立诺他 (Vorinostat) 已经应用由 *GABRA1* 突变引起的癫痫治疗, 研究显示其可以改善由 $\gamma 2$ 错义突变引起的抑制性突触损伤, 可考虑作为 *GABRG2* 突变引起的癫痫治疗^[80]; 通过构建过表达的 $\gamma 2$ 野生型亚单位受体, 可显著降低 Dravet 综合征小鼠的死亡率^[72]。此外, 我们也成功构建了 *GABRG2* 基因敲除的细胞和动物模型, 将为进一步揭示 GEFS+ 的致病机制提供良好的研究载体^[81-83]。

5 总结与展望

综上, *GABRG2* 突变导致的 GEFS+ 在临床诊疗过程中仍有很多问题值得探索。作为一种由氯离子通道编码基因突变所导致的疾病, 具有不同于经典的单基因遗传癫痫的遗传学特征和临床表现, 这也进一步拓宽了人们对遗传性癫痫的认识。遗传性癫痫的病理生理学机制、精准诊疗, 还需依赖于基因诊断和分子诊断水平技术的进步, 基因克隆手段的成熟及 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的临床应用, 也将为 GEFS+ 的诊断、治疗和预防提供新的理论依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 1997, 120(Pt3): 479-490.
- Engel JJr. 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.
- Singh R, Scheffer IE, Crossland K, *et al.* Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*, 1999, 45(1): 75-81.
- Lerche H, Weber YG, Baier H, *et al.* Generalized epilepsy with febrile seizures plus: further heterogeneity in a large family. *Neurology*, 2001, 57(7): 1191-1198.
- Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, *et al.* Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev*, 2009, 31(5): 394-400.
- Scanlon A, Cook SS. Febrile seizures, genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus, and Dravet's syndrome. *J Spec Pediatr Nurs*, 2010, 15(2): 154-159.
- Lin H, Li J, Wang M, *et al.* Mutation screening of three Chinese families with genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Neurosci Lett*, 2011, 500(2): 123-128.
- Whiting PJ. The GABA_A receptor gene family: new targets for therapeutic intervention. *Neurochem Int*, 1999, 34(5): 387-390.
- Kang JQ, Macdonald RL. Molecular pathogenic basis for *GABRG2* mutations associated with a spectrum of epilepsy syndromes, from generalized absence epilepsy to Dravet Syndrome. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 1009-1016.
- McKernan RM, Whiting PJ. Which GABA_A receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci*, 1996, 19(4): 139-143.
- Haas KF, Macdonald RL. GABA_A receptor subunit gamma2 and delta subtypes confer unique kinetic properties on recombinant GABA_A receptor currents in mouse fibroblasts. *J Physiol*, 1999, 514(Pt1): 27-45.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 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.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, *et al.* Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with *SCN1B* mutations. *Brain*, 2007, 130(Pt1): 100-109.
- Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus GEFS+. *Epileptic Disord*, 2015, 17(2): 124-133.
- Bouthour W, Leroy F, Emmanuelli C, *et al.* A human mutation in *Gabrg2* associated with generalized epilepsy alters the membrane dynamics of GABA_A receptors. *Cereb Cortex*, 2012, 22(7): 1542-1553.
- Polizzi A, Incorpora G, Pavone P, *et al.* Generalised epilepsy with febrile seizures plus GEFS+: molecular analysis in a restricted area. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(1): 141-145.
- Zhang YH, Burgess R, Malone JP, *et al.* Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology*, 2017, 89(12): 1210-1219.
- Kivity S, Oliver KL, Afawi Z, *et al.* *SCN1A* clinical spectrum includes the self-limited focal epilepsies of childhood. *Epilepsy Res*, 2017, 131: 9-14.
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, *et al.* Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na^+ -channel beta1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet*, 1998, 19(4): 366-70.
- Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, *et al.* Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet*, 2000, 24(4): 343-345.
- Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, *et al.* A missense mutation of the Na^+ channel alpha II subunit gene *Na (v) 1. 2* in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(11): 6384-6389.
- Chou IC, Lin WD, Wang CH, *et al.* Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures. *J Clin*

- Lab Anal, 2010, 24(3): 154-159.
- 25 Wallace RH, Marini C, Petrou S, *et al.* Mutant GABA_A receptor γ 2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*, 2001, 28(1): 49-52.
 - 26 Bowser DN, Wagner DA, Czajkowski C, *et al.* Altered kinetics and benzodiazepine sensitivity of a GABA_A receptor subunit mutation [γ 2 (R43Q)] found in human epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(23): 15170-15175.
 - 27 Nicolazzo JA, Steuten JA, Charman SA, *et al.* Brain uptake of diazepam and phenytoin in a genetic animal model of absence epilepsy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(5-6): 647-649.
 - 28 Sancar F, Czajkowski C. A GABA_A receptor mutation linked to human epilepsy (γ 2R43Q) impairs cell surface expression of $\alpha\beta\gamma$ receptors. *J Biol Chem*, 2004, 279(45): 47034-47039.
 - 29 Kang JQ, Macdonald RL. The GABA_A receptor γ 2 subunit R43Q mutation linked to childhood absence epilepsy and febrile seizures causes retention of $\alpha 1\beta 2\gamma 2S$ receptors in the endoplasmic reticulum. *J Neurosci*, 2004, 24(40): 8672-8677.
 - 30 Hales TG, Tang H, Bolland KA, *et al.* The epilepsy mutation, γ 2 (R43Q) disrupts a highly conserved inter-subunit contact site, perturbing the biogenesis of GABA_A receptors. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29(1): 120-127.
 - 31 Tan HO, Reid CA, Single FN, *et al.* Reduced cortical inhibition in a mouse model of familial childhood absence epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(44): 17536-17541.
 - 32 Witsch J, Golkowski D, Hahn TT, *et al.* Cortical alterations in a model for absence epilepsy and febrile seizures: in vivo findings in mice carrying a human GABA (A) R gamma2 subunit mutation. *Neurobiol Dis*, 2015, 77: 62-70.
 - 33 Chaumont S, André C, Perrais D, *et al.* Agonist-dependent endocytosis of γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors revealed by a γ 2 (R43Q) epilepsy mutation. *J Biol Chem*, 2013, 288(39): 28254-65.
 - 34 Chiu C, Reid CA, Tan HO, *et al.* Developmental impact of a familial GABAA receptor epilepsy mutation. *Ann Neurol*, 2008, 64(3): 284-293.
 - 35 Richards KL, Kurniawan ND, Yang Z, *et al.* Hippocampal volume and cell density changes in a mouse model of human genetic epilepsy. *Neurology*, 2013, 80(13): 1240-1246.
 - 36 Wimmer VC, Li MY, Berkovic SF, *et al.* Cortical microarchitecture changes in genetic epilepsy. *Neurology*, 2015, 84(13): 1308-1316.
 - 37 Currie SP, Luz LL, Booker SA, *et al.* Reduced local input to fast-spiking interneurons in the somatosensory cortex in the GABA_A γ 2 R43Q mouse model of absence epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 597-607.
 - 38 Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, *et al.* A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology*, 2006, 67(4): 687-690.
 - 39 Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, *et al.* First genetic evidence of GABA_A receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the γ 2-subunit gene. *Nat Genet*, 2001, 28(1): 46-48.
 - 40 Bianchi MT, Macdonald RL. Agonist trapping by GABA_A receptor channels. *J Neurosci*, 2001, 21(23): 9083-9091.
 - 41 Bianchi MT, Song L, Zhang H, *et al.* Two different mechanisms of disinhibition produced by GABA_A receptor mutations linked to epilepsy in humans. *J Neurosci*, 2002, 22(13): 5321-5327.
 - 42 Macdonald RL, Bianchi MT, Feng H. Mutations linked to generalized epilepsy in humans reduce GABA_A receptor current. *Exp Neurol*, 2003, 184(Suppl 1): 58-67.
 - 43 Eugène E, Depienne C, Baulac S, *et al.* GABAA receptor γ 2 subunit mutations linked to human epileptic syndromes differentially affect phasic and tonic inhibition. *J Neurosci*, 2007, 27(51): 14108-14116.
 - 44 Xiumin Wang, Meichun Xu, Lizhong Du. Association analysis of γ 2 subunit of gamma-aminobutyric acid (GABA) type A receptor and voltage-gated sodium channel type II alpha-polypeptide gene mutation in southern Chinese children with febrile seizures. *J Child Neurol*, 2007, 22(6): 714-719.
 - 45 Huang X, Hernandez CC, Hu N, *et al.* Three epilepsy-associated GABRG2 missense mutations at the γ +/ β - interface disrupt GABA_A receptor assembly and trafficking by similar mechanisms but to different extents. *Neurobiol Dis*, 2014, 68: 167-179.
 - 46 Lachance-Touchette P, Brown P, Meloche C, *et al.* Novel $\alpha 1$ and $\gamma 2$ GABAA receptor subunit mutations in families with idiopathic generalized epilepsy. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(2): 237-249.
 - 47 Todd E, Gurba KN, Botzolakis EJ, *et al.* GABA_A receptor biogenesis is impaired by the γ 2 subunit febrile seizure-associated mutation, GABRG2 (R177G). *Neurobiol Dis*, 2014, 69: 215-224.
 - 48 Shi X, Huang MC, Ishii A, *et al.* Mutational analysis of GABRG2 in a Japanese cohort with childhood epilepsies. *J Hum Genet*, 2010, 55(6): 375-378.
 - 49 Migita K, Yamada J, Nikaido Y, *et al.* Properties of a novel GABA_A receptor γ 2 subunit mutation associated with seizures. *J Pharmacol Sci*, 2013, 121(1): 84-87.
 - 50 Shen D, Hernandez CC, Shen W, *et al.* De novo GABRG2 mutations associated with epileptic encephalopathies. *Brain*, 2017, 140(1): 49-67.
 - 51 Reinthaler EM, Dejanovic B, Lal D, *et al.* Rare variants in γ -aminobutyric acid type A receptor genes in rolandic epilepsy and related syndromes. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 972-986.
 - 52 Absalom NL, Ahring PK, Liao VW, *et al.* Functional genomics of epilepsy-associated mutations in the GABAA receptor subunits reveal that one mutation impairs function and two are catastrophic. *J Biol Chem*, 2019, 294(15): 6157-6171.
 - 53 Zou F, McWalter K, Schmidt L, *et al.* Expanding the phenotypic spectrum of GABRG2 variants: a recurrent GABRG2 missense variant associated with a severe phenotype. *J Neurogenet*, 2017, 31(1-2): 30-36.
 - 54 Komulainen-Ebrahim J, Schreiber JM, Kangas SM, *et al.* Novel variants and phenotypes widen the phenotypic spectrum of GABRG2-related disorders. *Seizure*, 2019, 69: 99-104.
 - 55 Hernandez CC, Kong W, Hu N, *et al.* Altered channel conductance states and gating of GABA_A receptors by a pore mutation linked to Dravet syndrome. *eNeuro*, 2017, 4(1): 025116.
 - 56 Boillot M, Morin-Brureau M, Picard F, *et al.* Novel GABRG2 mutations cause familial febrile seizures. *Neurol Genet*, 2015, 1(4): e35.
 - 57 Johnston AJ, Kang JQ, Shen W, *et al.* A novel GABRG2 mutation, p. R136*, in a family with GEFS+ and extended phenotypes. *Neurobiol Dis*, 2014, 64: 131-141.
 - 58 Wang J, Shen D, Xia G, *et al.* Differential protein structural disturbances and suppression of assembly partners produced by nonsense GABRG2 epilepsy mutations: implications for disease phenotypic heterogeneity. *Sci Rep*, 2016, 6: 35294.
 - 59 Huang X, Tian M, Hernandez CC, *et al.* The GABRG2 nonsense mutation, Q40X, associated with Dravet syndrome activated NMD and generated a truncated subunit that was partially rescued by

- aminoglycoside-induced stop codon read-through. *Neurobiol Dis*, 2012, 48(1): 115-123.
- 60 Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy Res*, 2006, 70(Suppl 1): S206-217.
- 61 Ishii A, Kanaumi T, Sohda M, *et al.* Association of nonsense mutation in GABRG2 with abnormal trafficking of GABA_A receptors in severe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 420-432.
- 62 Sun H, Zhang Y, Liang J, *et al.* SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutation analysis in Chinese families with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Hum Genet*, 2008, 53(8): 769-774.
- 63 孙慧慧, 张月华, 刘晓燕, 等. 一个全面性癫痫伴热性惊厥附加症家系临床表型及GABRG2基因突变分析. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(6): 611-615.
- 64 Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, *et al.* Truncation of the GABA_A receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(2): 530-536.
- 65 Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. Why does fever trigger febrile seizures? GABA_A receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *J Neurosci*, 2006, 26(9): 2590-2597.
- 66 Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. The GABRG2 mutation, Q351X, associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus, has both loss of function and dominant-negative suppression. *J Neurosci*, 2009, 29(9): 2845-2856.
- 67 Kang JQ, Shen W, Lee M, *et al.* Slow degradation and aggregation in vitro of mutant GABA_A receptor $\gamma 2$ (Q351X) subunits associated with epilepsy. *J Neurosci*, 2010, 30(41): 13895-13905.
- 68 Kang JQ, Shen W, Zhou C, *et al.* The human epilepsy mutation GABRG2 (Q390X) causes chronic subunit accumulation and neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 988-996.
- 69 Warner TA, Shen W, Huang X, *et al.* Differential molecular and behavioural alterations in mouse models of GABRG2 haploinsufficiency versus dominant negative mutations associated with human epilepsy. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(15): 3192-3207.
- 70 Zhang CQ, McMahon B, Dong H, *et al.* Molecular basis for and chemogenetic modulation of comorbidities in GABRG2-deficient epilepsies. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1137-1149.
- 71 Warner TA, Liu Z, Macdonald RL, *et al.* Heat induced temperature dysregulation and seizures in Dravet Syndrome/GEFS+ Gabrg2^{+Q390X} mice. *Epilepsy Res*, 2017, 134: 1-8.
- 72 Huang X, Zhou C, Tian M, *et al.* Overexpressing wild-type $\gamma 2$ subunits rescued the seizure phenotype in Gabrg2^{+Q390X} Dravet syndrome mice. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1451-1461.
- 73 Warner TA, Smith NK, Kang JQ. The therapeutic effect of stiripentol in Gabrg2^{+Q390X} mice associated with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res*, 2019, 154: 8-12.
- 74 Kananura C, Haug K, Sander T, *et al.* A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol*, 2002, 59(7): 1137-1141.
- 75 Tian M, Macdonald RL. The intronic GABRG2 mutation, IVS6+2T>G, associated with childhood absence epilepsy altered subunit mRNA intron splicing, activated nonsense-mediated decay, and produced a stable truncated $\gamma 2$ subunit. *J Neurosci*, 2012, 32(17): 5937-5952.
- 76 Tian M, Mei D, Freri E, *et al.* Impaired surface $\alpha\beta\gamma$ GABA (A) receptor expression in familial epilepsy due to a GABRG2 frameshift mutation. *Neurobiol Dis*, 2013, 50: 135-141.
- 77 Dunn P, Albury CL, Maksemous N, *et al.* Next generation sequencing methods for diagnosis of epilepsy syndromes. *Front Genet*, 2018, 9: 20.
- 78 Hoelz H, Herdl C, Gerstl L, *et al.* Impact on clinical decision making of next-generation sequencing in pediatric epilepsy in a tertiary epilepsy referral center. *Clin EEG Neurosci*, 2019, 51(1): 61-69.
- 79 中国医师协会医学遗传医师分会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 等. 全基因组测序在遗传病检测中的临床应用专家共识. *中华儿科杂志*, 2019, 57(6): 419-423.
- 80 Durisic N, Keramidas A, Dixon CL, *et al.* SAHA (Vorinostat) corrects inhibitory synaptic deficits caused by missense epilepsy mutations to the GABA_A receptor $\gamma 2$ subunit. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 89.
- 81 Li X, Guo S, Liu K, *et al.* GABRG2 deletion linked to genetic epilepsy with febrile seizures plus affects the expression of GABA_A receptor subunits and other genes at different temperatures. *Neuroscience*, 2020, 438: 116-136.
- 82 郭胜楠, 李信晓, 王峰, 等. 海马与新皮质组织特异性 GABRG2 基因敲除小鼠模型的构建及其在遗传性癫痫伴热性惊厥附加症中的初步研究. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(3): 9-20.
- 83 Li X, Guo S, Xu S, *et al.* Neocortex- and hippocampus-specific deletion of Gabrg2 causes temperature-dependent seizures in mice. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 553.

p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路 在癫痫中的研究进展



杨灿¹, 李学斌¹, 孔庆霞², 李秋波³

1. 济宁医学院 临床医学院 (济宁 272000)
2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)
3. 济宁医学院附属医院 儿科 (济宁 272000)

【摘要】 癫痫是大脑神经元突发异常放电导致的短暂功能障碍的一种疾病,属于神经系统的常见疾病。尽管多数患者经药物治疗后症状可缓解,但仍有约 20%~30% 的患者药物治疗效果不佳,进展为难治性癫痫。癫痫病因复杂,具体发病机制尚未明确。目前的研究探究了癫痫发生的病理生理学机制,从而为确定癫痫潜在治疗靶点提供依据,推动了癫痫的精准治疗。丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是一类保守的激酶,在细胞外各种刺激下通过调节细胞内基因表达水平、细胞分裂、分化和细胞凋亡,以介导细胞内信号级联反应,参与许多生理/病理过程。p38 MAPK 信号通路是 MAPK 的亚家族之一,介导炎症反应、凋亡、组织水肿等生物过程,参与中枢神经系统疾病的发生发展。现对 p38 MAPK 信号通路通过不用途径对参与癫痫的发生发展过程进行综述,为癫痫治疗寻找新的潜在靶点,提供临床精准诊治。

【关键词】 p38; 丝裂原活化蛋白激酶; 癫痫; 炎症; 凋亡

Advances in the p38 Mitogen-activated protein kinase signalling pathway in epilepsy

YANG Can¹, LI Xuebin¹, KONG Qingxia², LI Qiubo³

1. Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining 272000, China
 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
 3. Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
- Corresponding author: LI Qiubo, Email: Lqb0072@126.com

【Abstract】 Epilepsy is a disorder of the brain in which sudden abnormal discharges of neurons cause transient dysfunction and is a common disorder of the nervous system. Although most patients experience remission of symptoms with medication, about 20 ~ 30% of patients still have poor outcomes with medication and progress to refractory epilepsy. The etiology of epilepsy is complex and the exact pathogenesis is not yet clear. Current research has explored the pathophysiological mechanisms underlying epileptogenesis, thus providing a basis for identifying potential therapeutic targets for epilepsy and advancing the precision treatment of epilepsy. p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathway is a conserved class of kinases involved in many physiological/pathological processes by regulating intracellular gene expression levels, cell division, differentiation and apoptosis in response to various extracellular stimuli in order to mediate intracellular signalling cascades. The p38 MAPK signalling pathway is one of the subfamilies of MAPK that mediates inflammatory responses, apoptosis, tissue edema and other biological processes involved in the development of central nervous system diseases. The p38 MAPK signalling pathway is now reviewed for its involvement in the development of epilepsy through unused pathways, in order to identify new potential targets for epilepsy treatment and provide clinical precision.

【Key words】 p38; Mitogen-activated protein kinase; Epilepsy; Inflammation; Apoptosis

DOI: 10.7507/2096-0247.202302001

基金项目: 济宁市重点研发计划项目 (2021YXNS092); 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金 (JYHL2021FMS18)

通信作者: 李秋波, Email: Lqb0072@126.com

癫痫是大脑神经元异常同步化放电导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性神经系统疾病。其发病机制复杂多样,目前尚未完全明确,主要涉及到氧化应激、炎症反应、神经元损伤、苔藓发芽、胶质



细胞增殖、细胞凋亡等过程。持续的癫痫发作能产生脑部持久性改变,并出现相应的神经生物学、认知、心理学以及社会等方面的后果,严重威胁着人类的健康。全世界约有7 000万人患有癫痫,已成为全球性健康问题,给家庭、社会带来巨大的负担。目前的抗癫痫药物可以控制大部分的癫痫发作,约20%~30%的患者对药物疗效不佳而进展为难治性癫痫,其发作时间不定、发作症状复杂、对药物不敏感特点,给患者生理及心理上带来了沉重的负担,而联合用药有增加并发症的风险,寻找更为精准的抗癫痫发作药物仍然是当下研究的重点。

丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一类丝氨酸/苏氨酸激酶,在进化过程中表现出高度的保守性,通过调节细胞内基因表达水平、细胞分裂、分化和细胞凋亡,介导细胞内信号级联反应以响应各种刺激。p38 MAPK信号通路作为MAPK的亚家族之一,介导炎症反应、凋亡、组织水肿等生物过程。本文就p38 MAPK信号通路在癫痫发生发展中的作用进行综述,以期为难治性癫痫的提供新的治疗靶点。

1 p38 MAPK 信号通路概述

MAPK是一种细胞内的激酶,它将细胞外环境中的信号转化为细胞内级联,同步调控细胞间的各种生理过程,如细胞生长、分化、衰老、凋亡、死亡和功能等。MAPK信号传导由三种分子组成:MAPKKK激酶(MAP kinase kinase kinase, MAPKKK)、MAPK激酶(MAP kinase kinase, MAPKK)和MAPK,上游因子激活下游形成一个信号转导网络,共同调节多种生理/病理效应。MAPKKK通过与小GTPase和/或其他蛋白酶相互作用而被激活,从而将MAPK和细胞表面的受体以及胞外的信号联系在一起。在哺乳动物中,MAPK信号通路包括四个亚家族:ERKs、JNK/SAPK、BMK1和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 Mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)^[1]。

p38 MAPK是一类保守进化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要由细胞外的炎症因子、应激刺激和谷氨酸激活。丝裂原活化蛋白激酶激酶3(MAP kinase kinase 3, MAP2K3或MKK3)和丝裂原活化蛋白激酶激酶6(MAP kinase kinase 6, MAP2K6或MKK6)是p38 MAPK的直接上游激活剂。所有p38 MAPK都具有Thr-Gly-Tyr双磷酸化结构域,受到上游激活剂MKK3/6刺激发生磷酸化,使

p38发生折叠形成稳定的构象改变,并且促使小叶间旋转,增强底物识别能力和激酶活性^[2],进一步地通过诱导转录因子促进细胞凋亡,抑制细胞增殖。哺乳动物p38 MAPK家族主要由p38 α 、p38 β 、p38 γ 和p38 δ 组成,p38 α 和p38 β 广泛存在于动物全身的组织和细胞中,而p38 γ 和p38 δ 具有组织特异性。在大脑中p38 α 主要存在于小胶质细胞,p38 β 主要存在星形胶质细胞中^[3]。

p38 MAPK信号通路是参与调控炎症反应的重要信号系统,以往的研究表明p38 MAPK通路参与神经变性、癌症和缺血缺氧性脑损伤等疾病的发展。癫痫发作后大鼠的海马组织CA1和CA3区出现神经元细胞坏死,p38和p-p38在海马组织中高表达。p38 MAPK内源性抑制对脑缺血再灌注损伤具有神经保护作用。实验证明,p38 MAPK内源性抑制可以抑制海马细胞凋亡,减少缺血半暗带,改善神经行为缺陷^[4]。在缺血性脑损伤中报道了H₂S抑制ASK1-MKK3-P38 MAPK信号通路,减轻大鼠海马神经元的损伤^[5]。张富慧等^[6]在缺血性卒中大鼠的研究中证明菊苣酸抑制p38 MAPK/NF- κ B/NLRP3信号通路,抑制炎症反应,减少神经元凋亡。另外,p38 MAPK是淀粉样蛋白 β 诱导的小胶质细胞IL-6分泌的主要调节因子,提示p38 MAPK调节淀粉样蛋白 β 积累表达,减轻了阿尔兹海默症的神经炎症^[7]。

2 p38 MAPK 在癫痫中的作用

2.1 炎症反应与血管源性水肿

癫痫发作导致小胶质细胞激活和单核细胞浸润,促使大脑发生炎症反应。活化的小胶质细胞会分泌白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α),导致神经元兴奋性增高和神经元损伤,加速癫痫的进程^[8]。然而,p38 MAPK信号通路作为调节炎症反应的重要途径,通过调节促炎性细胞因子/趋化因子的产生参与单核细胞浸润等过程^[9]。MicroRNAs(MiRNAs)可以通过调节基因表达,参与小胶质细胞的激活和极化。Yu等^[10]的研究表明miR-106B-5p激活了p38 MAPK信号通路,促进小胶质细胞M1极化,促进IL-1 β 、IL-6的分泌,产生炎症反应^[11-12],促进癫痫的发生。2-氰基-3,12-二氧代齐墩果-1,9-二烯-28-酸甲酯(2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic Acid, CDDO-ME)可以调节细胞内氧化还原反应,具有抑制小胶质细胞增殖和活化的抗炎特性。研究证实CDDO-ME通过抑制p38 MAPK

的磷酸化,抑制小胶质细胞活化和增殖,抑制 TNF- α 的产生,从而发挥其抗炎作用^[13]。此外,枣糖苷 A 是一种用于治疗失眠和焦虑的中草药枣仁的有效成分,它可减轻癫痫大鼠癫痫发作的进展和减轻行为缺陷,这一作用是枣糖苷 A 通过抑制 p38 和 ERK1/2 信号通路的激活,减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和髓过氧化物酶表达,从而改善氧化应激和炎症反应^[14]。

此外,小胶质细胞还会释放趋化因子(比如单核细胞趋化蛋白)募集中性粒细胞、单核细胞等透过血脑屏障进入脑实质,促进炎症反应,导致血管源性水肿。血管源性水肿会引起神经炎症、阵发性神经元放电以及星形胶质细胞功能障碍,增加了癫痫发作的可能性。血管源性水肿可发生颅内高压、神经元兴奋性改变等预后不良的并发症。有研究表明,p38 MAPK/血管内皮生长因子通路促进瞬时受体电位典型通道-3 增加,进而激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路,最终导致血管源性水肿^[15]。层粘连蛋白通过增加和 p38 MAPK/血管内皮生长因子的活性破坏血脑屏障,从而引起血管源性水肿^[16]。小胶质细胞的活化与癫痫的发生密切相关,在此基础上,我们认为如何精准通过 p38 MAPK 通路抑制小胶质细胞活化,抑制炎症反应将成为下一步癫痫治疗的研究热点。

2.2 细胞凋亡

凋亡是细胞的程序性死亡,是以染色质调节、细胞骨架蛋白降解、核膜破裂、DNA 断裂和邻近细胞表面产生凋亡小体为特征的核形态学变化^[17]。细胞凋亡可以在多种物质的刺激而产生的不同的信号级联。在过度氧化应激、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、线粒体功能障碍和内质网应激下,细胞出现错误折叠的蛋白质聚集体,促进半胱天冬蛋白酶(Caspase)活化,加速细胞凋亡,从而导致神经细胞死亡^[18]。目前普遍认为癫痫后脑神经元死亡的主要形式是细胞凋亡。p38 MAPK 通过干预凋亡相关基因,加速凋亡进程。p38 激活促进 Bax/Bcl-2 表达,使线粒体膜通透性增加,促进细胞色素 C 释放到胞质中,与 caspase 结合形成凋亡小体,最终导致细胞凋亡,诱导神经细胞损伤。在 Sun 等^[19]的研究表明,P38 MAPK 磷酸化可导致线粒体细胞色素 C 的释放,进而引起 caspase 的激活,加速神经元凋亡过程,促进癫痫发生。Huang 等^[20]发现在戊四氮点燃的小鼠模型中,抑制剂组 p-p38 的下调导致 caspase 3 水平的下调,并且在 Morris 水迷宫试验中小鼠的逃逸潜伏期和空间探针测试中较癫

痫组明显好转,从而证明 p38 MAPK 通过促进凋亡进程,进而导致了癫痫后的学习记忆功能障碍。另外有研究表明,miR-181b 通过抑制 TLR 的表达,抑制 p-p38 表达,使凋亡蛋白(Bax、Caspases 3)表达下调,抗凋亡蛋白(Bcl-2)表达上调,从而抑制海马细胞凋亡,发挥神经保护作用^[21]。灵芝酸 A 使戊四氮诱导癫痫大鼠模型中 p-p38 的表达下调,进而降低 caspase-3 和 Bax 的表达,抑制凋亡过程,从而发挥抗癫痫作用^[22]。同样,姜黄素作为一种天然抗氧化化合物,当其与固体脂质纳米粒结合时,也通过抑制 p38 MAPK 的表达,从而减少细胞凋亡、更好的发挥神经保护作用^[23]。程序性细胞死亡因子 4(Programmed cell death factor 4, PDCD4)是一种凋亡相关分子,广泛参与肿瘤发生和炎症性疾病。近期实验证实,在小鼠神经炎症模型中损伤的神经元及活化的小胶质细胞中 PDCD4 的表达均升高。抑制 PDCD4 可显著抑制 MAPKs(p38、ERK 和 JNK)的磷酸化,抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达,从而减弱脂多糖诱导的小胶质细胞炎症活化;脂多糖模型中激活 MAPK 信号通路可促进小胶质细胞中 PDCD4 的表达^[24]。小胶质细胞 PDCD4-MAPK 正反馈环可能作为神经炎症与神经凋亡的关键信号通路。

p38 MAPK 能够调节细胞生命周期、加速凋亡的发生,促使神经元损伤,导致癫痫的发生。灵芝酸、姜黄素等物质可以通过调节 p38 MAPK 信号通路而调节细胞凋亡,从而发挥其抗癫痫作用。因此,通过抑制 p38 MAPK 信号通路或干预凋亡相关基因,或许可以减缓癫痫的进程甚至减少癫痫的发生。

2.3 神经元兴奋性毒性

神经递质失衡是癫痫发作的重要机制之一。谷氨酸(Glutamic acid, Glu)是哺乳动物中枢神经系统中的主要兴奋性氨基酸神经递质。在病理条件下,Glu 的过度释放和积累会过度激活 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体,导致细胞内 Ca²⁺过载和酶级联事件,最终通过线粒体膜崩溃、内质网应激、ROS 的形成增加导致细胞死亡、活性氮、一氧化氮、脂质过氧化和 DNA 损伤。此过程通常称为兴奋性毒性。癫痫发作可诱导 Glu 从细胞内向细胞外释放,使神经元中的 Ca²⁺和 Na⁺发生内部流动,产生神经递质失衡状态,从而使神经元处于过度兴奋状态。生理状态下,Glu 通过兴奋性氨基酸转运体(Excitatory amino acid transporter, EAATs)进行神经传递,在细胞外

维持低浓度的 Glu, 可避免神经元的兴奋性毒性。研究表明, p38 MAPK 下调可促进 EAAT2 表达, 维持细胞外低 Glu 水平, 避免神经元过度兴奋, 降低癫痫发生的可能^[25]。另外, Glu 与 NMDA 受体结合, 促进 p38 表达, 导致海马细胞凋亡。Humanin 是一种神经保护因子, 可保护神经元免受 NMDA 诱导的毒性。研究证实, 在动物模型中 Humanin 的神经保护作用是通过降低细胞内 Ca²⁺ 水平、减弱 ROS 的过度生成和调节 JNK/p38 MAPK 信号通路减弱 NMDA 诱导的兴奋性毒性^[26]。

腺苷是脑内的神经保护剂, 有内源性抗惊厥作用, 其活性依赖于激活突触前膜上的腺苷 A1 受体 (Recombinant adenosine A1 receptor, A1R) 以阻断兴奋性递质 Glu 的释放。腺苷的抗惊厥作用主要由 A1R 和腺苷 A2A 受体介导, 在正常大脑中, 两种受体处于动态平衡, 维持腺苷系统发挥抑制作用。另外, 腺苷水平的双向调节也依赖于 1 型平衡核苷转运体 (Equilibrative nucleoside transporter proteins 1, ENT1)^[27]。有研究提出 p38 抑制剂降低 A1R 和 ENT1 蛋白水平, 减少 Glu 的释放, 降低兴奋性毒性, 从而能减轻大鼠海马神经元病理损伤, 延长癫痫发作潜伏期, 减少癫痫发作频率^[28]。p38 MAPK 通过不同途径抑制 Glu 释放、转运, 共同维持细胞外低 Glu 水平, 降低神经元发生兴奋性毒性的可能。但 p38 介导不同受体的作用是否会产生叠加效应, 或某一受体发挥主要作用目前尚不清楚。

3 小结与展望

综上, p38 MAPK 信号通路在调节基因表达、炎症反应、凋亡过程、神经元兴奋性等过程中发挥重要作用。p38 MAPK 可以激活小胶质细胞活化, 促进炎症因子的释放, 参与炎症反应的发生。p38 MAPK 通过调节细胞周期, 促进凋亡相关基因表达, 促进凋亡小体的形成, 加速凋亡进程。细胞外谷氨酸水平依赖于 p38 MAPK 的调节, p38 下调谷氨酸受体表达, 以维持细胞外低谷氨酸水平, 减弱神经元兴奋性毒性。p38 MAPK 通路通过多种途径参与癫痫的发生发展, 不同的途径或可起到联合作用。炎症反应、凋亡和兴奋性毒性三者相互联系, 相辅相成。尽管 p38 MAPK 信号通路更多的作为中间媒介, 但其多样的生理作用值得我们更深的挖掘它们之间的关系。我们将进一步探究 p38 MAPK 通路对于延长癫痫发生的潜伏期、减缓癫痫进程以及减少并发症的发作的作用, 结合临床大数据、多中心研究, 为癫痫精准治疗提供新思路。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Wen X, Jiao L, Tan H. MAPK/ERK pathway as a central regulator in vertebrate organ regeneration. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1464.
- 2 Martinez-Limon A, Joaquin M, Caballero M, *et al*. The p38 pathway: from biology to cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1913.
- 3 张奎明, 崔应麟, 葛鸾蝶, 等. p38 MAPK 信号通路对缺血性脑卒中作用的研究进展. *医学综述*, 2021, 27(9): 1691-1695.
- 4 Hou K, Xiao ZC, Dai HL. p38 MAPK endogenous inhibition improves neurological deficits in global cerebral ischemia/reperfusion mice. *Neural Plast*, 2022, 10: 3300327.
- 5 Li H, Luo XB, Xu Y, *et al*. A brief ischemic postconditioning protects against amyloid-beta peptide neurotoxicity by downregulating MLK3-MKK3/6-P38MAPK signal in rat hippocampus. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(2): 671-684.
- 6 张富慧, 郝静峰, 张自艳, 等. 菊苣酸调控 p38 MAPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路对缺血性脑卒中大鼠神经元凋亡及炎症反应的影响. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(8): 694-698.
- 7 Lin H, Dixon S G, Hu W, *et al*. p38 MAPK is a major regulator of amyloid beta-induced IL-6 expression in human microglia. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(9): 5284-5298.
- 8 郭鸿儒, 陈燕惠. 炎症免疫与癫痫. *癫痫杂志*, 2021, 7(5): 426-430.
- 9 Kim J E, Park H, Choi S H, *et al*. Roscovitine attenuates microglia activation and monocyte infiltration via p38 mapk inhibition in the rat frontoparietal cortex following status epilepticus. *Cells*, 2019, 8(7): 746.
- 10 Yu T, Huo L, Lei J, *et al*. Modulation of microglia M2 polarization and alleviation of hippocampal neuron injury by MiR-106b-5p/RGMA in a mouse model of status epilepticus. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2223-2242.
- 11 Plastira I, Bernhart E, Joshi L, *et al*. MAPK signaling determines lysophosphatidic acid (LPA)-induced inflammation in microglia. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 127.
- 12 Liu Q, Zhang Y, Liu S, *et al*. Correction to: cathepsin C promotes microglia M1 polarization and aggravates neuroinflammation via activation of Ca (2+) -dependent PKC/p38MAPK/NF-kappaB pathway. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 14.
- 13 Kim J E, Park H, Lee J E, *et al*. CDDO-me inhibits microglial activation and monocyte infiltration by abrogating NF kappaB- and p38 MAPK-mediated signaling pathways following status epilepticus. *Cells*, 2020, 9(5): 1123.
- 14 Lu W, Wu Z, Zhang C, *et al*. Jujuboside a exhibits an antiepileptogenic effect in the rat model via protection against traumatic epilepsy-induced oxidative stress and inflammatory responses. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 12: 7792791.
- 15 Kim JE, Park H, Lee JE, *et al*. Blockade of 67-kDa laminin receptor facilitates AQP4 down-regulation and BBB disruption via ERK1/2- and p38 MAPK-mediated PI3K/AKT activations. *Cells*, 2020, 9(7): 1670.
- 16 Kim JE, Park H, Jeong MJ, Kang TC. Epigallocatechin-3-gallate and PEDF 335 peptide, 67LR activators, attenuate vasogenic edema, and astroglial degeneration following status epilepticus. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 854.
- 17 Tower J. Programmed cell death in aging. *Ageing Res Rev*, 2015,

- 23 (Pt A): 90-100.
- 18 Erekat NS. Apoptosis and its therapeutic implications in neurodegenerative diseases. *Clin Anat*, 2022, 35(1): 65-78.
 - 19 Sun X, Kong L, Zhou L. Protective effect of fructus corni polysaccharide on hippocampal tissues and its relevant mechanism in epileptic rats induced by lithium chloride-pilocarpine. *Exp Ther Med*, 2018, 16(1): 445-451.
 - 20 Huang Q, Liu X, Wu Y, *et al.* P38 MAPK pathway mediates cognitive damage in pentylenetetrazole-induced epilepsy via apoptosis cascade. *Epilepsy Res*, 2017, 133: 89-92.
 - 21 Wang L, Song LF, Chen XY, *et al.* MiR-181b inhibits P38/JNK signaling pathway to attenuate autophagy and apoptosis in juvenile rats with kainic acid-induced epilepsy via targeting TLR4. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(1): 112-122.
 - 22 Pang W, Lu S, Zheng R, *et al.* Investigation into antiepileptic effect of ganoderic acid a and its mechanism in seizure rats induced by pentylenetetrazole. *Biomed Res Int*, 2022, 12: 5940372.
 - 23 Huang R, Zhu Y, Lin L, *et al.* Solid lipid nanoparticles enhanced the neuroprotective role of curcumin against epilepsy through activation of Bcl-2 family and P38 MAPK pathways. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(13): 1985-1995.
 - 24 Chen Q, Lu H, Duan C, *et al.* PDCD4 simultaneously promotes microglia activation via PDCD4-MAPK-NF- κ B positive loop and facilitates neuron apoptosis during neuroinflammation. *Inflammation*. 2022, 45 (1): 234-252.
 - 25 Yang Z, Wang J, Yu C, *et al.* Inhibition of p38 MAPK signaling regulates the expression of eaat2 in the brains of epileptic rats. *Front Neurol*, 2018, 9: 925.
 - 26 Yang X, Zhang H, Wu J, *et al.* Humanin attenuates NMDA-induced excitotoxicity by inhibiting ROS-dependent JNK/p38 MAPK pathway. *Int J Mol Sci*. 2018, 19 (10): 2982.
 - 27 Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia*, 2012, 60(8): 1234-1243.
 - 28 Zhou X, Chen Q, Huang H, *et al.* Inhibition of p38 MAPK regulates epileptic severity by decreasing expression levels of A1R and ENT1. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5348-5357.

• 共识解读 •

国际共识：CDKL5 缺乏症患者的评估和管理建议解读



周芳, 崔玉霞, 汪希珂, 刘开宇, 周浩

贵州省人民医院 儿科 (贵阳 550002)

【摘要】 CDKL5 缺乏症 (CDKL5 deficiency disorder, CDD), 又被称为发育性癫痫性脑病, 是一种 X-连锁显性遗传的神经系统罕见病。其主要临床表现包括: 难于控制的癫痫发作、认知障碍、运动发育落后、视觉受损、睡眠障碍、胃肠道功能损害、自主神经功能障碍及孤独症样表现等, 其致残率高、疾病负担重, 给社会和家庭带来了沉重负担。但目前国内外对该病的研究主要集中在临床表型和发病机制方面, 鲜少有涉及各系统的规范的临床管理相关研究。因此, 由美国、欧洲和英国的 CDD 专家组成的核心委员会进行了为期 6 个月的调查 (2020 年 8 月–2021 年 1 月), 根据德菲尔研究方法制定了《国际共识: CDKL5 缺乏症患者的评估和管理建议》(以下简称《共识》)。本《共识》邀请了多学科专家针对 CDD 的诊断、治疗及全身各系统的临床管理提出了诊疗建议, 这将为规范临床医生对 CDD 的诊疗行为提供了循证依据。本文对该《共识》进行解读, 便于该病的长程管理。

【关键词】 CDKL5 缺乏症; 评估; 管理; 国际共识

Interpretation of international consensus: recommendations for the assessment and management of individuals with CDKL5 deficiency disorder

ZHOU Fang, CUI Yuxia, WANG Xike, LIU Kaiyu, ZHOU Hao

Department of Pediatrics, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Corresponding author: ZHOU Hao, Email: haoye320@163.com

【Abstract】 CDKL5 deficiency disorder (CDD), also known as developmental epileptic encephalopathy, is a rare X-linked dominant disease of the nervous system. Its main clinical manifestations include: uncontrollable seizures, cognitive impairment, motor retardation, visual impairment, sleep disorders, gastrointestinal impairment, autonomic nervous dysfunction, and autistic like manifestations. Its high disability rate and heavy disease burden bring heavy burden to society and family. However, the current domestic and foreign studies on this disease mainly focus on the clinical phenotype and pathogenesis, and there are few studies involving the standard clinical management of various systems. Therefore, a core committee composed of CDD experts from the United States, Europe, and the United Kingdom conducted a six-month investigation (August 2020–January 2021) and developed the international consensus: recommendations for the assessment and management of CDKL5 deficiency patients (hereafter referred to as the Consensus) based on the Durfel research methodology. This consensus invites multidisciplinary experts to put forward diagnosis and treatment suggestions for the diagnosis and treatment of CDD as well as the clinical management of various systemic systems, which will provide evidence-based basis for regulating the diagnosis and treatment behaviors of clinicians for CDD. In this paper, the consensus was interpreted to facilitate the long-term management of the disease.

【Key words】 CDKL5 deficiency disorder; Assessment; Management; International consensus

CDKL5 缺乏症 (CDKL5 deficiency disorder, CDD) 是由 *CDKL5* 基因功能缺失所导致的一种罕见的 X-连锁显性遗传病^[1], 通常被称为发育性癫痫性脑病 (Developmental epileptic encephalopathy,

DEE)。CDKL5 基因主要位于细胞核中, 广泛分布于大脑皮层、海马体、小脑、丘脑和脑干, 是细胞周期调控的重要因子, 参与神经元的迁移、形成和生长, 以及大脑成熟过程中突触的发育和功能^[2], 它的致病性变异会导致从婴儿期开始的癫痫发作和严重的神经发育迟缓。全世界 CDD 患者至今估计超过 2 万, 女性发病更为常见, 男女发病率约为

DOI: 10.7507/2096-0247.202302006

通信作者: 周浩, Email: haoye320@163.com



4:1~12:1之间^[3],主要表现为严重的早发性癫痫^[4],男性患者的临床症状更为严重。CDD患者癫痫发作的中位年龄为6周,大多数儿童发病年龄为3个月^[1]。CDD患者临床表现多样,在婴儿期和儿童期,主要的非癫痫临床表现包括认知障碍、运动发育落后、视觉受损、睡眠障碍、胃肠道功能损害、自主神经功能障碍及孤独症样表现等^[5-6]。皮质性视觉损伤影响>75%的患者,常常伴有视觉接触不良和视觉追踪受损^[7]。目前国内外对该病的研究主要集中在临床表型和发病机制方面,鲜少有涉及各系统的规范的临床管理相关研究。因此,《国际共识:CDKL5缺乏症患者的评估和管理建议》(以下简称《共识》)在缺乏大型的、基于人群的研究来为治疗提供决定性证据的情况下,邀请了美国、欧洲和英国的CDD专家组成了专家委员会,包含了儿科医生、儿童神经学医生、眼科医生、发育行为医生、遗传学专家、骨科医生、成人神经科医生、康复科医生、消化科专家和营养科专家等,进行了为期6个月(2020年8月-2021年1月)的调查,使用德尔菲研究方法,针对CDD的诊断、治疗及全身各系统的临床管理提出了诊疗建议,这将为规范临床医生对CDD的诊疗行为提供了循证依据。本文对该《共识》进行翻译和总结,便于该病的长程管理。

1 神经系统评估

1.1 临床管理

CDD是一种与DEE相关的疾病,癫痫发作通常以痉挛的形式出现,脑电图提示有或没有高幅失律、强直性癫痫发作、过度运动性(混合型)癫痫发作^[7-10]。除此之外,有些个体还表现为肌张力减退^[11]。有研究表明,携带CDKL5突变的男童的临床表现更为严重,发生婴儿痉挛和脑萎缩的频率更高^[12]。既往研究也曾报道,CDD患者会发生癫痫猝死症(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP),发病率虽低于Dravet综合征或SCN8A-DEE^[13-15],但具体的发病风险目前还没有相关研究进行证实。

针对癫痫发作的临床表型,《共识》给出了临床管理的建议:①当CDD患者出现癫痫发作时应该到儿童癫痫专科就诊,并建立档案进行定期随访;②当CDD患者出现癫痫发作的临床表现时,医生应该告知患者有发生SUDEP的风险;③为了减少CDD相关共患病的风险,患者在明确诊断时应该进行血细胞计数、维生素D、尿素和肌酐的监测,同时应该评估胃肠道功能和发生骨折风险。

1.2 神经影像学

目前关于CDD患者神经影像学方面的研究甚少,根据Buisson N等^[6]对20例CDD女孩的头颅MRI的回顾性研究发现,有13例存在皮质萎缩,与白质中T2信号增加的区域有关,且主要发生在颞叶。国内也有研究报道4例CDD患儿中头颅MRI有1例提示脑外间隙增宽,其余3例均提示正常^[17]。

针对神经影像学的相关表现,《共识》给出的临床管理建议为:①对于从未进行过头颅MRI检查的CDD患者,在出现临床症状时应该进行头颅MRI检查;②目前没有相关证据证明是否需要患者在出现临床症状时完善磁共振弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)检查,但DTI是现在研究的一个热点领域,需要儿科学或神经学专家开展单中心或多中心的临床研究来进一步证实。

1.3 电临床表现和脑电图的检查

CDD患者通常在出生后4个月内表现为癫痫性痉挛,随后表现为癫痫性脑病^[18]。出生后第一年的电临床表现包括一种特殊的癫痫发作模式“持续的”全身性强直-阵挛,持续2~4 min,包括强直-震颤性收缩,随后是一系列痉挛的阵挛期,最后逐渐过渡为重复性远端肌阵挛性抽搐^[19]。癫痫发作期间的脑电图显示双侧同步低平电位,随后反复出现尖波和棘波。非典型轻度高幅失律常见于婴儿期,在老年人中多为多灶性异常^[11]。典型的脑电图表现随着时间的推移而发展,在幼儿中不明显,这可能反映了婴幼儿的皮层组织功能不成熟。皮层组织功能是传播和维持放电所必需的物质基础,同时由于联络区发育不成熟导致大脑半球间传输受限^[20, 21]。早期脑电图表现可以从正常背景到中度缓慢,伴有重叠的局灶或多局灶间期放电,很少出现爆发抑制模式^[19]。在对3岁以上儿童的随访中,大约一半的儿童服用抗癫痫药物后癫痫发作得到缓解,另一半儿童则出现顽固性痉挛,但通常与多灶性和肌阵挛性癫痫发作有关^[11, 18]。

针对以上电临床表现,《共识》给出的临床管理建议为:①无论CDD患者癫痫发作情况如何,在出现临床症状时均要进行脑电图的检查;②对于癫痫发作症状不典型的患者,应该重复进行脑电图的检查来帮助临床诊断;③《共识》中对脑电图监测的时间没有达成一致意见,但多数建议仅需完成常规脑电图即可,且监测时间在2h以内。

1.4 癫痫发作的管理——抗癫痫发作药物的使用和生酮饮食

与CDD相关的癫痫发作通常出现在婴儿早

期,具有广泛的神经学特征,且通常难以治疗^[22]。CDD 中最常见的发作类型是癫痫性痉挛(通常没有高幅失律)和持续性的强直发作^[7]。目前没有相关研究能证明 CDD 患者发生癫痫痉挛的风险值,但有一项研究在 73 例癫痫痉挛的患者中发现了 3 例 *CDKL5* 病理变异的患者^[23]。也有相关研究报告, CDD 患者中也存在其他类型的癫痫发作,如失张力性发作、不典型失神发作、局灶性运动发作、肌阵挛、典型失神发作和强直阵挛^[24]。目前也有研究被发现 *CDKL5* 出现病理性变异而无相关癫痫发作的情况,但是极为罕见^[1]。

癫痫痉挛的治疗需要综合考虑以下几个因素:癫痫发作控制、药物使用的副作用和对远期神经系统发育的影响。本《共识》并没有对癫痫性痉挛的一线、二线、三线及四线药物的选择排序达成共识,但专家倾向性的选择方案有以下几点:① 一线治疗:联合使用类固醇激素和替可克肽的支持率为 37.5%;单独使用类固醇激素的支持率为 35%;单独使用替可克肽的支持率为 27.5%;② 二线治疗:近 25% 的参与者支持生酮饮食作为二线治疗,且将其作为三线和四线治疗的支持率更高,分别占到 54.8% 和 41.7%;③ 加奈索酮的使用:加奈索酮是异孕烯醇酮的合成甲基衍生物,是一种神经类固醇激素,也是 GABA_A 受体的高亲和性变构调节剂,可用于癫痫痉挛、癫痫持续状态和原钙黏蛋白 19 相关癫痫的治疗^[25],是美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)批准的治疗 CDD 相关癫痫发作的一种新药,可用于 2 岁及以上的 CDD 患儿,其耐受性好,嗜睡是主要的不良反应^[26]。

因此,《共识》根据以上治疗特点给出了临床管理的建议:① 专家推荐的一线治疗倾向于类固醇激素联合替可克肽;② 一线治疗癫痫痉挛失败后,应该接受生酮饮食的治疗;③ 除了一线药物的选择和生酮饮食外,专家强有力的推荐 CDD 患者使用大麻二酚(Cannabidiol, CBD)制剂进行抗癫痫治疗,它可以降低混合因素所致的难治性癫痫的疾病发作负担;④ 条件允许的情况下专家一致推荐使用加奈索酮治疗 CDD 患儿的癫痫发作。

1.5 癫痫手术

目前有关研究已经得到证实迷走神经刺激(Vagus nerve stimulation, VNS)和胼胝体切开术可以用于治疗难治性癫痫。其中一项有关 *CDKL5* 变异患者的研究中,17% 的患者曾经或正在使用 VNS 治疗,其中 69% 的癫痫发作得到控制,68% 的

发作频率有所改善,72% 的持续时间有所改善,60% 的发作强度有所改善^[27]。还有研究证明对于在大脑半球间出现泛化现象的难治性癫痫,可以考虑给予胼胝体切开术,它可以降低癫痫自由发作和完全强制发作的频率^[28]。

根据以上临床研究,《共识》给出了有关 CDD 手术治疗的临床管理建议:① 当癫痫发作对药物治疗无效时,可以选择进行 VNS 治疗;② 当癫痫发作对药物治疗无效时,也可选择进行胼胝体切开术。

1.6 刻板运动和运动障碍

据报道,CDD 患者中有 80% 的个体存在手部刻板行为,并对 59% 的女性和 12.5% 的男性手部运动功能产生负面影响^[1]。也有报道发现,在癫痫控制期间会出现未量化发作的、持续性的、严重的舞蹈手足徐动症,静坐障碍,肌张力障碍和帕金森氏综合症,这些症状也有可能在使用抗癫痫药物治疗期间出现^[25]。

根据以上临床表现,《共识》给出了临床管理建议:① CDD 患者在明确诊断时,应该进行运动障碍方面的筛查,并且每年定期筛查一次;② 当 CDD 患者出现运动障碍表现时,应该给予运动障碍的对症药物治疗,可供选择药物的支持率如下:加巴喷丁(62.5%)、奎尼丁(54.2%)、苯二氮卓类(41.7%)。

1.7 有关睡眠及神经心理评估

有研究显示超过 85% 的 CDD 患者存在睡眠障碍,夜间惊醒的发生率高达 58.5%,男性表现更严重^[6]。有关 CDD 的个体和小鼠模型的研究中都分别出现了睡眠呼吸暂停表现^[29,30],而且 5~10 岁组睡眠困难的发生率明显高于 5 岁以下组^[6]。

鉴于以上睡眠障碍表现,《共识》给出了以下临床管理建议:① 当患者诊断 CDD 时,应该进行神经心理评估,且应该定期进行;② 当患者诊断 CDD 时,应该进行睡眠障碍评估,且应每年进行一次;③ 当患者出现睡眠障碍时,可以考虑给予药物治疗,推荐药物为褪黑素(53.8%)和可乐定(24.6%)。

2 治疗和干预措施评估

2.1 神经康复评估

神经康复评估是 CDD 患者康复评估的一个部分,有时又被称为神经发育或神经缺陷评估。有研究发现,神经功能的评估和对治疗反应的评估对指导 CDD 患者的治疗起着至关重要的作用^[31]。目前由 Saldaris 等^[32]设计出的标准化评估方法—CDD

临床严重程度评估 (CDD clinical severity assessment, CCSA) 是基于证据的 CDD 管理选择和当前患者需求的识别。该项目已经通过了 FDA 的认证, 它共有 53 个项目, 具体评估粗大运动、手部功能、沟通能力和行为发育, 其中 26 项是临床医生对患者的运动、认知、行为、视觉、语言和自主功能领域的描述, 另外 27 项是家长主导的评估, 作为补充临床医生评估的设计和结构。

根据患者临床表现, 《共识》给出了有关神经康复方面的临床管理建议: ① 当 CDD 患者出现神经功能障碍或缺陷后应该转诊到神经康复科进行神经康复评估, 去评估、诊断和改善手部运动功能, 防止发生挛缩; ② 神经康复科应该为患者建立档案, 并每年定期进行康复评估。

2.2 发育评估

CDD 患者中的大多数包含了智力发育障碍在内的全身性发育迟缓。一项收集了国际 CDKL5 疾病数据库登记的 108 例女性和 16 例男性的数据^[1]显示, 超过 1/2 的女性只能坐在地上, 近 1/4 的女性只可以走 10 步, 大多数女性和少数男性能够捡起一个大物体, 那些具有晚期截断变异的人比功能性蛋白质缺失的人表现出更好的能力水平。另外一项关于基因型-表型的扩展队列研究^[33], 数据同样来自国际 CDKL5 疾病数据库, 这项研究确定了变异和表型之间的趋势。它观察了 385 名 CDD 患者的基因型-表型结果, 然后评估了 13 个复发性 CDKL5 变异的基因型-表型关系, 并将其与先前分析的历史变异组进行了比较, 其中携带错义变异 p.Arg178Trp 的患者在 CCSA 评估中得到了最高适应分数和最低发育分数。除此之外, 该研究还发现 p.Arg559* 和 p.Arg178Gln 产生了基因中断的表型, 而 p.Arg134*, p.Arg550* 和 p.Glu55Argfs* 产生更温和的表型。还有研究显示, 如果出现发育迟缓, 通常与癫痫发作控制的恶化和并发癫痫性脑病有关^[34], 在女性中, 22% 会走路, 49% 在 5 年内会握紧钳子, 13% 仅可抓握钳子^[35]。

根据发育评估方面的研究, 《共识》给出的临床管理建议如下: ① 所有 CDD 患者均应进行发育评估; ② CDD 患者应该在关键的发育阶段和过渡时期进行重复的发育评估, 如婴幼儿期 (0~3 岁)、学龄前期 (3~6 岁)、学龄期 (6~9 岁)、青少年期 (12~16 岁)、成人早期 (18~25 岁) 以及之后需要评估的年龄阶段。

2.3 视觉评估

CDD 患者常伴有皮层性视损伤, 有研究显示

约有 75% 的 CDD 患者存在皮层性视损伤^[7]。根据视觉评估, 《共识》给出了临床管理的建议: ① CDD 患者应该在明确诊断时进行视觉评估, 且每年进行一次; ② CDD 患者的视觉评估应该由熟悉皮层性视损伤的眼科专家来完成, 并对患者建立个人档案, 进行定期随访。

2.4 语言评估

CDD 患者会出现语言沟通障碍表现^[1]。有一项关于 CDD 患者的研究发现, 有 44% 在 6 岁时会咿呀学语, 16% 在 7 岁时会说单个单词, 只有 7.5% 的人能说出完整的句子, 其中男性使用高级沟通方法的可能性比女性低 80%^[1]。在评估和分类最高沟通能力时发现, 有 26% 的人能够使用口语、手语和抽象符号; 39% 的人能够使用复杂的手势、发声和具体的符号; 33% 的人能够进行简单的交流, 如肢体语言、早期声音、面部表情和简单的手势。虽然语言沟通障碍是自闭症的临床表现之一, 但在严重的全身发育迟缓的情况下, 很少将 CDD 患儿的语言沟通障碍归类为自闭症^[25]。

目前关于非语言沟通辅助技术在 CDD 患者中应用的研究甚少。Ison 等人未发表的数据回顾了基于眼睛凝视技术的通信辅助设备的使用, 他们发现, 在那些没有发生皮层性视损伤或轻度损伤的患者中, 使用这种设备能够帮助 CDD 患者进行语言沟通。

基于 CDD 患者语言沟通障碍表现, 《共识》给出了临床管理的建议: CDD 患者应该进行语言发育的检查和评估, 以方便获得增强和辅助沟通的设备, 如开关、触摸板或眼球注视辅助工具等。

2.5 骨科评估、物理治疗和职业治疗

CDD 患者存在的骨科方面的问题主要是肌张力减退的一个潜在后果, 68.5% 人会出现脊柱侧弯^[6]。《共识》根据骨骼方面的评估给出了临床管理的建议: ① 如果出现肌张力减退的临床表现时应该进行髋关节和脊柱 X 线的检查; ② 当无骨科相关临床表现时, 不建议 CDD 患者进行常规的骨科专科检查; ③ 当有临床需要时 (如生活能力下降或生酮饮食时) 可以进行骨质减少的筛查, 如手腕 X 线或双能 X 线吸收法 (Dual energy x-ray absorptiometry, DEXA 扫描); ④ CDD 患者被诊断存在骨科情况时, 应该接受物理治疗评估, 而且应该建立档案进行定期随访; ⑤ 当 CDD 患者被诊断存在骨科情况时, 应该接受职业治疗评估, 也应该建立档案进行定期随访。

2.6 有关教育的评估

CDD 患者面临着语言沟通障碍和皮层性视损

伤等实际困难,视觉注意追踪器的使用能够为 CDD 患者接受教育干预提供有益的服务^[36]。因此《共识》鉴于 CDD 患者接受教育干预方面的研究给出了临床管理的建议:①应该为 CDD 患者进行教育相关的评估,并提供视力障碍的教育设施;②根据教育评估情况对 CDD 患者制定教育计划;③以上评估及计划的制定应该每年进行一次。

3 全身各系统评估

3.1 生长发育评估

据报道,CDD 患者在出生时头围正常,在随后的 2 年里出现小头畸形^[34]。同样,在一项对 20 例 CDD 患者的研究中发现,有 11 例(55%)患者头部生长减速^[11]。Lin 等^[37]的研究显示小头畸形与功能损伤程度的增加有关。鉴于 CDD 患者生长发育的特点,《共识》给出了临床管理的建议:当 CDD 患者诊断明确时应该进行身高、体重及头围的测量,而且每年进行一次评估。

3.2 胃肠道管理和评估

CDD 患者可能会出现吞咽困难,需要进行胃造口术^[25]。有研究表明,对存在神经功能障碍的儿童患者进行胃造瘘管喂养可能会降低死亡风险^[38]。欧洲儿童胃肠病指南指出,当儿童存在神经功能障碍合并营养相关并发症时,建议采用肠内管喂养,且胃造口术是提供长期营养支持的首选方法。胃造口管可改善护理人员的生活质量,协助输液和/或生酮饮食,并通过药物和/或生酮饮食的依从性来减轻癫痫发作负担^[39,40]。对 CDKL5 疾病数据库患者的回顾发现,仅有 20.7% 的患者通过胃造口术或鼻胃管进行喂养^[6],但美国的使用率高达 43%^[41]。另一项关于 CDD 患者生活质量领域的小规模研究中,有多达 56% 的患者进行了胃造口术^[42]。

根据 CDD 患者胃肠道功能的评估,《共识》给出了临床管理的建议:①CDD 患者应在每年每次门诊就诊时评估胃肠道相关并发症,如便秘、嗝气和反酸等;②CDD 患者胃肠道功能的评估应该在胃肠道专科门诊进行;③CDD 患者营养学评估应该在营养学专科门诊进行;④当 CDD 患者诊断明确时,应该进行吞咽功能的评估,且每年进行一次;⑤当 CDD 患者出现体重或 BMI 指数下降和(或)评估吞咽不安全时,应该考虑进行胃造口术。

3.3 呼吸系统评估

有研究报道,CDD 的呼吸异常表现包括 13.6% 的过度换气、26.4% 的屏气发作和 22.6% 的误吸^[6]。根据 CDD 患儿呼吸异常的表现,《共识》给

出的临床管理建议:①当 CDD 患者出现呼吸异常的临床表现时,应该就诊于呼吸专科,由呼吸专科医生进行呼吸专项检查,包括睡眠监测;②呼吸异常的评估应该每年进行一次,如评估是否存在过度换气、屏气发作或其他呼吸异常等。

3.4 心血管系统评估

CDD 患儿的父母有发生心律失常的风险。据报道,对 29 例 CDD 患儿的父母进行心电图检查,其中有 11 例存在心律失常^[43],但目前缺乏对 CDD 患儿发生心律失常风险的相关数据。因此,《共识》给出了临床管理的建议:①当患儿明确诊断 CDD 时,应该常规进行心血管系统的检查和评估,但不必每年进行;②当患儿明确诊断 CDD 时,应该常规进行心电图的检查;③当患儿明确诊断 CDD 时,不用常规进行超声心动图的检查。

3.5 皮肤科评估

《共识》根据 CDD 患者的临床表现给出的有关皮肤管理的建议:①当患者明确诊断 CDD 时,应该进行常规皮肤检查,如是否存在压疮或皮肤皴裂;②CDD 患者皮肤评估应该每年定期进行,当有压疮或皮肤皴裂时应该建立档案定期随访。

3.6 泌尿系评估

《共识》根据 CDD 患者临床表现给出的泌尿系统临床管理建议:CDD 患者应该定期进行泌尿系评估,了解是否存在尿潴留或泌尿系感染。

3.7 听力评估

《共识》根据 CDD 患者临床表现给出的听力系统临床管理建议:应该通过脑干诱发电位对 CDD 患者进行听力评估。

3.8 牙科评估

《共识》根据 CDD 患者临床表现给出的牙科临床管理建议:患者在明确诊断 CDD 时应该进行牙科检查和评估,而且应该定期进行随访。

4 经济负担评估

参与《共识》制定的专家一致认为当患者明确诊断 CDD 时,应该对患儿家庭经济负担进行评估,且每年应该进行一次综合评估。

CDD 是一种临床罕见的遗传代谢性疾病,可累及全身各系统,会给家庭造成严重的经济负担和精神负担。本《共识》基于该病的临床表现和现有研究给出了在诊断、治疗和全身各系统的临床管理建议。但该病作为一种遗传代谢性疾病,关于遗传方面的咨询在本《共识》中没有达成共识,需要全世界的儿科专家重点关注该领域的相关研究,制

定出 CDD 患儿的遗传咨询方案, 为优生优育工作的开展提供循证医学依据。根据《共识》和目前研究, 目前诊断 CDD 并不困难, 但临床用药的选择存在争议, 迫切需要开展大量的临床研究来明确临床药物的选择方案, 以便为临床医生提供临床管理的证据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Fehr S, Wilson M, Downs J, *et al.* The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(3): 266-273.
- 2 Fuchs C, Trazzi S, Torricella R, *et al.* Loss of CDKL5 impairs survival and dendritic growth of newborn neurons by altering AKT/GSK-3 β signaling. *Neurobiol Dis*, 2014, 70(100): 53-68.
- 3 Gursoy S, Ercal D. Diagnostic approach to genetic causes of early-onset epileptic encephalopathy. *J Child Neurol*, 2016, 31(4): 523-532.
- 4 Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, *et al.* Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*, 2019, 142(8): 2303-2318.
- 5 Hagebeuk EE, van den Bossche RA, de Weerd AW. Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(5): 480-484.
- 6 Mangatt M, Wong K, Anderson B, *et al.* Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11: 39.
- 7 Demarest ST, Olson HE, Moss A, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1733-1742.
- 8 Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, *et al.* Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 1079-1093.
- 9 Artuso R, Mencarelli MA, Polli R, *et al.* Early-onset seizure variant of Rett syndrome: definition of the clinical diagnostic criteria. *Brain Dev*, 2010, 32(1): 17-24.
- 10 Archer HL, Evans J, Edwards S, *et al.* CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet*, 2006, 43(9): 729-734.
- 11 Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, *et al.* Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*, 2008, 131 (Pt 10): 2647-2661.
- 12 Liang JS, Huang H, Wang JS, *et al.* Phenotypic manifestations between male and female children with CDKL5 mutations. *Brain Dev*, 2019, 41(9): 783-789.
- 13 Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, *et al.* Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 43-47.
- 14 Johannesen KM, Gardella E, Scheffer I, *et al.* Early mortality in SCN8A-related epilepsies. *Epilepsy Res*, 2018, 143: 79-81.
- 15 Verducci C, Hussain F, Donner E, *et al.* SUDEP in the North American SUDEP Registry: the full spectrum of epilepsies. *Neurology*, 2019, 93(3): e227-e236.
- 16 Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, *et al.* The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 1027-1037.
- 17 胡春辉, 马洁卉, 邓小龙, 等. 基因突变相关早发性癫痫脑病4例的临床特征. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19): 1506-1509.
- 18 Mei D, Marini C, Novara F, *et al.* Xp22. 3 genomic deletions involving the CDKL5 gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 647-654.
- 19 Melani F, Mei D, Pisano T, *et al.* CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(4): 354-360.
- 20 Hirsch E, Velez A, Sellal F, *et al.* Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol*, 1993, 34(6): 835-841.
- 21 Guerrini R, Parrini E. Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXP1-gene-related encephalopathies. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 2067-2078.
- 22 Muller A, Helbig I, Jansen C, *et al.* Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(1): 147-151.
- 23 Boutry-Kryza N, Labalme A, Ville D, *et al.* Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasms syndrome. *Eur J Med Genet*, 2015, 58(2): 51-58.
- 24 Devinsky O, King L, Schwartz D, *et al.* Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. *Epilepsia*, 2021, 62(7): e98-e102.
- 25 Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight E M, *et al.* Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: clinical review. *Pediatr Neurol*, 2019, 97: 18-25.
- 26 Knight E, Amin S, Bahi-Buisson N, *et al.* Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2022, 21(5): 417-427.
- 27 Lim Z, Wong K, Downs J, *et al.* Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*, 2018, 146: 36-40.
- 28 Chan AY, Rolston JD, Lee B, *et al.* Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg*, 2018: 1-10.
- 29 Hagebeuk EE, Duran M, Abeling NG, *et al.* S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in plasma and cerebrospinal fluid in Rett syndrome and the effect of folinic acid supplementation. *J Inher Metab Dis*, 2013, 36(6): 967-972.
- 30 Lo MV, Alvente S, Bastianini S, *et al.* CDKL5 deficiency entails sleep apneas in mice. *J Sleep Res*, 2017, 26(4): 495-497.
- 31 Brod M, Tesler L E, Christensen T L. Qualitative research and content validity: developing best practices based on science and experience. *Qual Life Res*, 2009, 18(9): 1263-1278.
- 32 Saldaris J, Weisenberg J, Pestana-Knight E, *et al.* Content validation of clinician-reported items for a severity measure for CDKL5 deficiency disorder. *J Child Neurol*, 2021, 36(11): 998-1006.
- 33 MacKay CI, Wong K, Demarest ST, *et al.* Exploring genotype-phenotype relationships in the CDKL5 deficiency disorder using an international dataset. *Clin Genet*, 2021, 99(1): 157-165.
- 34 Russo S, Marchi M, Cogliati F, *et al.* Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics*, 2009, 10(3): 241-250.

- 35 Fehr S, Leonard H, Ho G, *et al.* There is variability in the attainment of developmental milestones in the CDKL5 disorder. *J Neurodev Disord*, 2015, 7(1): 2.
- 36 Benson-Goldberg S, Erickson K. Eye-trackers, digital-libraries, and print-referencing: a single case study in CDKL5. *Res Dev Disabil*, 2021, 112: 103913.
- 37 Cutri-French C, Armstrong D, Saby J, *et al.* Comparison of core features in four developmental encephalopathies in the rett natural history study. *Ann Neurol*, 2020, 88(2): 396-406.
- 38 Lin JL, Rigdon J, Van Haren K, *et al.* Gastrostomy tubes placed in children with neurologic impairment: associated morbidity and mortality. *J Child Neurol*, 2021, 36(9): 727-734.
- 39 Howard C, Macken WL, Connolly A, *et al.* Percutaneous endoscopic gastrostomy for refractory epilepsy and medication refusal. *Arch Dis Child*, 2019, 104(7): 690-692.
- 40 Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*, 2005, 32(2): 81-83.
- 41 Olson HE, Daniels CI, Haviland I, *et al.* Current neurologic treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder. *J Neurodev Disord*, 2021, 13(1): 40.
- 42 Tangarorang J, Leonard H, Epstein A, *et al.* A framework for understanding quality of life domains in individuals with the CDKL5 deficiency disorder. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(2): 249-256.
- 43 Amin S, Majumdar A, Mallick AA, *et al.* Caregiver's perception of epilepsy treatment, quality of life and comorbidities in an international cohort of CDKL5 patients. *Hippokratia*, 2017, 21(3): 130-135.

一例儿童亚急性硬化性全脑炎的脑电演变及临床特点



罗小青², 江军², 孙丹²

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 神经电生理室(武汉 430016)

2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 神经内科(武汉 430016)

亚急性硬化性全脑炎(Subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)是一种由有缺陷的麻疹病毒持续感染所致的中枢神经系统慢性进行性退行性致死性疾病,其预后差,病死率极高。世界卫生组织报道在麻疹患者中SSPE发病率为4/10万~11/10万,其中男性发病率是女性的两倍^[1]。一般在感染麻疹4~10年出现SSPE临床症状^[2-3]。SSPE典型临床表现分为4期^[4]: I期:行为及精神障碍期,多表现为性格、行为和人格异常,包括嗜睡、情绪异常、学习困难等,持续时间约为数周至数年,多起病和进展隐匿而被忽略; II期:运动障碍和抽搐,本期的特征性症状是肌阵挛,发生在清醒期,典型的肌阵挛是刻板的、周期性的。肌阵挛通常是全身性的,偶尔是局部的,在早期阶段,肌阵挛很轻微,难以肉眼辨别,轻微的肌阵挛可以在患者伸展上肢或进行指鼻测试中观察出来^[5]。还可出现舞蹈样动作、共济失调,运动和语言减少,但理解力不受影响,半数可有眼部症状,持续时间约3~12个月; III期:严重锥体束和锥体外系临床表现,并逐渐出现意识障碍,维持约1~4个月; IV期:终末期:缄默、四肢瘫痪,呈植物人状态,最后因循环衰竭或继发感染而死亡。SSPE的确诊主要依靠脑脊液麻疹抗体IgG(>1:8),同时脑电图中特征性周期性复合波(Periodic complexes, PCs)对SSPE诊断也起着非常主要的提示作用。本文对一例儿童SSPE脑电图的演变及临床表现转变进行分析,进一步以提高脑电图医师对SSPE脑电演变特点的认识,有助于SSPE的早期诊断。

病例介绍 患儿女,5岁7月龄。因“间断点头、身体前倾样发作伴语言迟缓、运动倒退半月”就诊华中科技大学同济医学院附属武汉儿童

医院。近半个月来患儿主要表现为快速点头一下伴身体前倾,单下发作,7~8次/日,患儿语速变慢,吐词欠清晰,语言理解能力如常;走路缓慢。表情减少,无明显情绪改变。平素身体健康,无特殊疾病史,G1P1,出生体质量2700g,自然产,无窒息史,生长发育史正常。曾祖母,爷爷、姑奶奶、爸爸、表姑妈等紧张、运动时出现震颤。家长否认其他特殊病史。患儿神清,反应一般,心肺腹未见明显异常。神经系统:四肢肌张力正常,肌力正常,膝腱反射正常引出,双侧巴氏征阴性;震颤,持物手抖,入睡消失,运动紧张加重,指鼻实验不准,行走步态缓慢,紧张步态,语言理解能力尚可,语速慢,吐词欠清晰。辅助检查:血生化:血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶谱、血糖、血氨大致正常。乳酸:2.73 mmol/L(稍高)。血免疫相关指标:血清肿瘤标志物(CEA、CA125、CA199、AFP)阴性;NSE 21.18(稍高)。血清抗核抗体全体8项:阴性。脑脊液及血相关抗体检查:脑脊液常规、生化正常;脑脊液+血液自免抗体(抗NMDAR抗体、抗AMPA1.2抗体、抗LGI1抗体、抗CASPR2抗体、抗GABABR抗体)阴性;脑脊液+血液脱髓鞘四项(MBP、MOG、GFAP、AQP4)阴性。代谢:血氨基酸串联质谱:未见明显异常。尿有机酸气相质谱:丙戊酸及相关有机酸增高,可能与抗癫痫发作药物有关。头颅磁共振(MRI)+DWI未见明显异常。体感诱发电位正常。心脏彩超未见明显异常;心电图正常。入院时脑电图:较多量广泛、多灶性棘波、尖波、棘慢波、尖慢波、慢波,前头部突出,监测到数十次肌阵挛发作、连续肌阵挛发作。初步诊断:癫痫,肌阵挛发作,免疫性脑炎不能排除。静滴丙球2天及抗癫痫治疗1周,症状无明显改善。追问病史:患儿点头发作可能3个月前开始,病初不频繁,家长未重视。病史总结:学龄前期女童,慢性病程,临床特点:癫



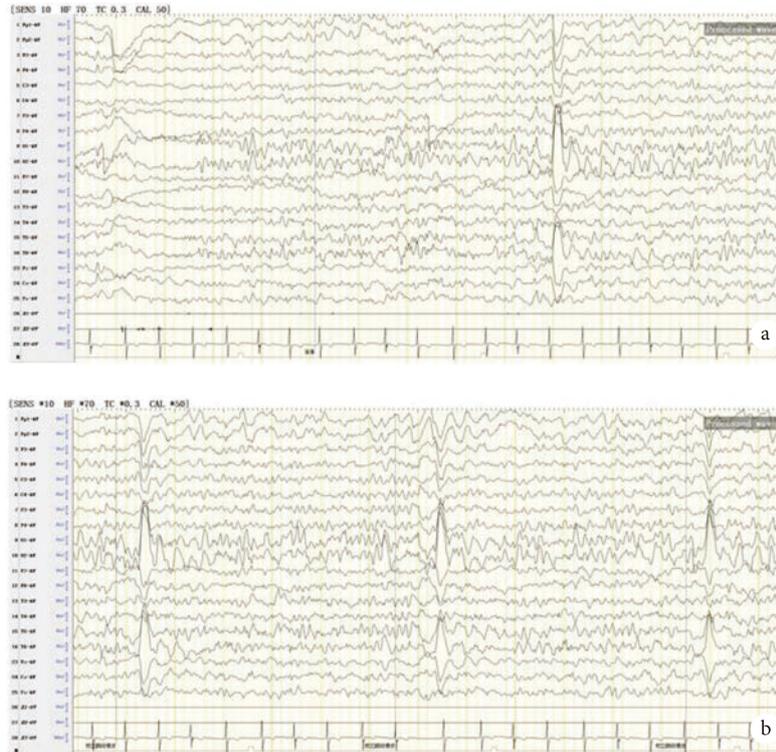


图1 入院当天脑电图检查

a. 清醒安静闭目周期优势节律 6~8 Hz; b. 瞬目相关一过性后头部慢波。X1, X2: 双侧三角肌肌电; X3: 心电。灵敏度为 10 μV/mm

痫发作(肌阵挛发作)、表情减少、语速慢、步态不稳、震颤、家族性震颤, 诊断: 家族性皮质肌阵挛性震颤伴癫痫? 进一步辅助检查: 头颅 MRI+DWI: 未见明显异常。全外显子+CNV(家系)未发现致病性变异。治疗 8 天后脑电图示: 大量广泛、多灶性尖慢波、棘慢波、多棘慢波、慢波, 前头部突出, 监测到清醒期较频繁不典型失神发作(伴失张力成分)及失张力发作。继续抗癫痫治疗 8 天后, 患儿临床症状进展, 癫痫发作无明显改善, 运动技能出现进行性倒退, 行走不能, 独坐不稳, 进食慢, 咀嚼障碍, 进食少, 意识清楚, 语言理解能力倒退, 几乎少有语言表达。脑电图提示背景慢波活动增多, 较多量广泛、多灶性尖慢波、棘慢波。多棘慢波、慢波阵发, 前头部突出, 睡眠期著, 监测到清醒期较多次轻微失张力发作。12 天后脑电图示: 背景为弥漫性慢波活动, 大量广泛、多灶性尖慢波、棘慢波、多棘慢波、慢波阵发, 前头部突出, 监测到清醒期较频繁痉挛发作(具有周期性)。由于 SSPE 脑电经验不足, 早期没有压缩脑电图形, 未及时观察到 SSPE 长周期波特点。进一步追问病史并完善检查: 既往 5 月龄曾患麻疹, 外周血麻疹抗体强阳性, 脑脊液麻疹抗体阳性, 最终诊断为 SSPE。

再次回顾性分析患儿四次脑电图: 入院第 1 天脑电图示: 背景枕区优势节律为低-中波幅

6~8 Hz(图 1a), 双侧枕、顶、后颞区较多量低波幅 14~17 Hz 节律, 清醒期后头部瞬目相关的慢波明显, 有间隔 4~10 s 反复出现(图 1b), 周期性复合波为广泛性高波幅 1.5~3Hz 棘慢波、尖慢波阵发 3~5 s, 前头部突出(图 2a), 有时伴随点头及肢体抖动, 间隔 4~10 s 反复出现, 其中入睡期间隔时间相对规整(图 3a), 有时周期性复合波紧跟在瞬目相关的慢波后面(图 2b), 睡眠纺锤及顶尖波消失, 睡眠周期消失, 睡眠期为低波幅快波与广泛性高波幅复合波交替出现(图 3b)。睡眠期未观察到明显发作。入院第 8 天脑电图示: 背景枕区优势节律 6~8 Hz, 清醒期稍多量慢波活动, 清醒期多量广泛、多灶高波幅尖波、棘波、2~4 Hz 棘慢波、尖慢波、尖波散发或阵发 2~10 s(图 4a), 间隔时间不规整, 有时局限前头部, 睡眠期为较持续异常放电, 前头部突出(图 4b), 睡眠纺锤及顶尖波消失, 睡眠周期消失。清醒期广泛性异常放电阵发时伴频繁低头、眼睑下垂, 手下垂, 阵发时间较长时伴意识减低, 动作停止。睡眠期未观察到明显发作。入院第 16 天脑电图示: 背景枕区优势节律 6~8 Hz, 清醒期慢波活动增多, 清醒期较多量较广泛性高波幅尖波复合 1 Hz 左右慢波阵发 1~2 s, 左侧额极、额、额中线区突出, 间隔 4~16 s 反复出现, 伴头轻微下垂, 手下垂(图 5a、5b), 睡眠期间

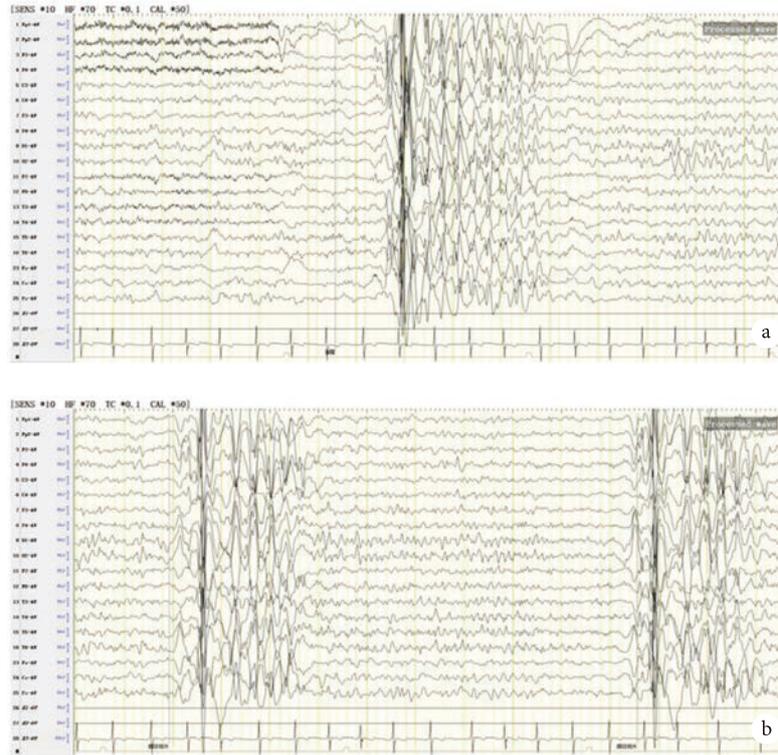


图2 入院当天脑电图检查

a. 清醒期广泛性高波幅棘慢波、慢波阵发；b. 周期性复合波与瞬目的关系。X1, X2: 双侧三角肌肌电；X3: 心电。灵敏度为 10 μV/mm

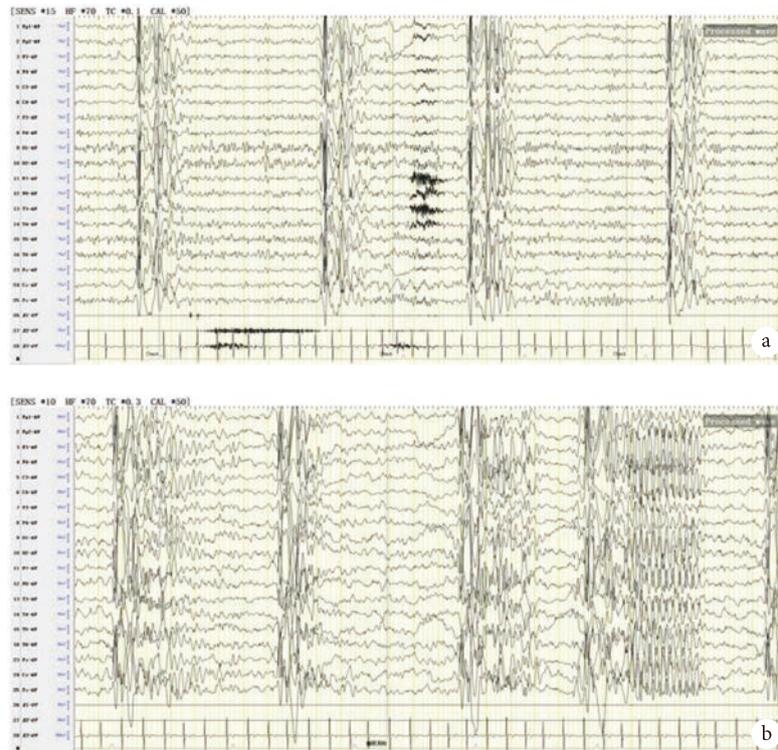


图3 入院当天脑电图检查

a. 清醒期周期性广泛性高波幅棘慢波、慢波阵发，时间分辨率为 30 s (30 s/p)；b. 睡眠期广泛性高波幅棘慢波、时间分辨率为 30 s (30 s/p)。X1, X2: 双侧三角肌肌电；X3: 心电。灵敏度为 10 μV/mm

隔比清醒期规整。与第二次相比，睡眠期前头部突出尖波、棘波减少。入院第 28 天脑电图示：清醒

期为弥漫性高波幅 2 ~ 5 Hz 慢波复合左侧前头部突出中-高波幅尖波，周期性复合波持续 1 ~ 2 s，间隔

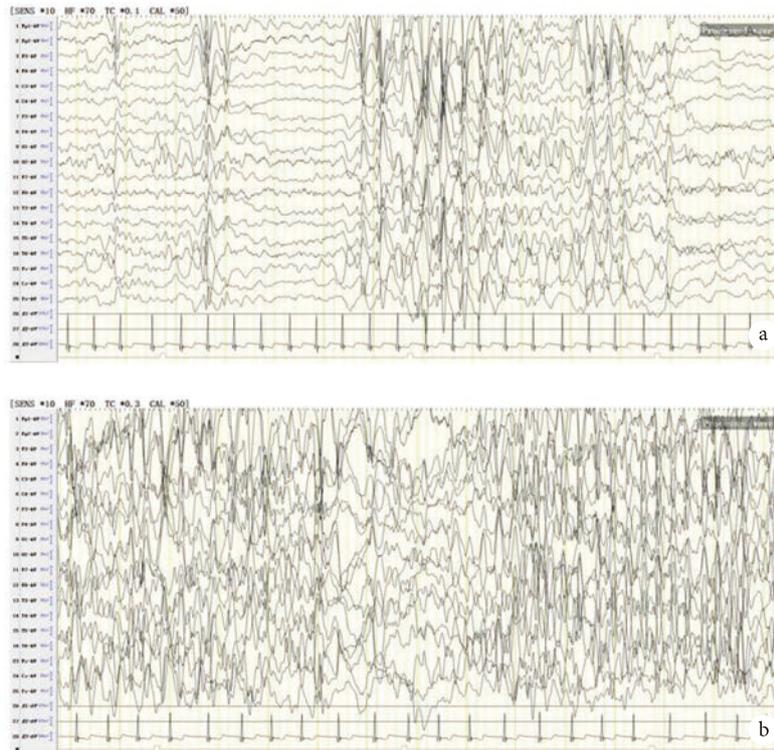


图4 入院第8天脑电图

a. 清醒期广泛、多灶性高波幅尖波、棘慢波、慢波阵发；b. 睡眠期持续广泛、多灶性痫性放电。X1, X2: 双侧三角肌肌电；X3: 心电。灵敏度为 10 μ V/mm

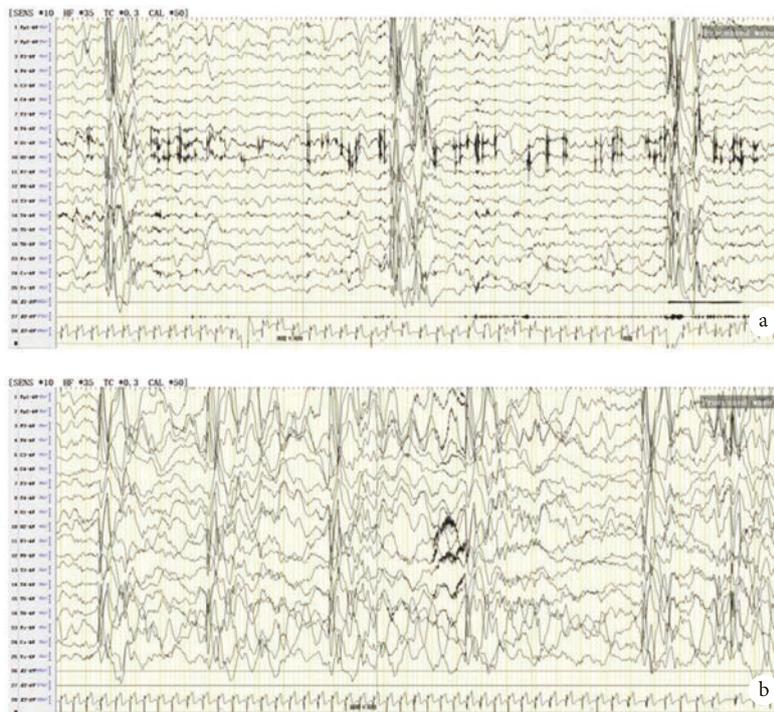


图5 入院第16天脑电图

a. 清醒期周期性广泛性高波幅尖波、尖慢波，时间分辨率为 30 s (30 s/p)；b. 睡眠期广泛性高波幅尖慢波，时间分辨率为 30 s (30 s/p)。X1, X2: 双侧三角肌肌电；X3: 心电。灵敏度为 10 μ V/mm

4 ~ 6 s, 伴随痉挛样动作(图 6a)。睡眠期周期性复合波(左侧前头部尖波复合 1Hz 左右慢波)持续

1 ~ 2 s, 间隔 4 ~ 6 s, 间期睡眠期前头部突出尖波、棘波大量增加, 接近持续状态(图 6b)。

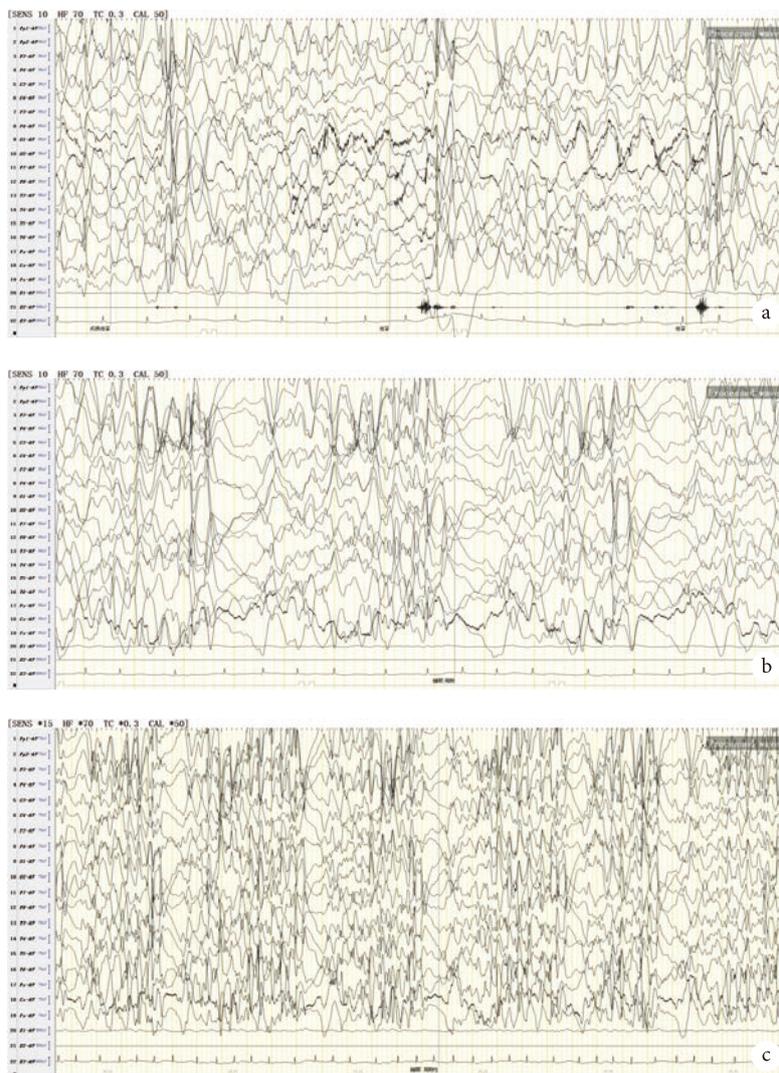


图6 入院第28天脑电图

a. 清醒期周期性复合波, 时间分辨率为 10 s (10 s/p), 灵敏度为 10 μ V/mm; b. 睡眠期周期性复合波, 时间分辨率为 10 s (10 s/p), 灵敏度为 10 μ V/mm; c. 睡眠期周期性复合波, 时间分辨率为 30 s (30 s/p), 灵敏度为 15 μ V/mm。X1, X2: 双侧三角肌肌电; X3: 心电

讨论 SSPE 是一种罕见的慢性进行性退行性致死性中枢神经系统疾病, 本病例 1 岁时感染麻疹, 5 岁 4 月龄发病, 发病的时间与文献报道的一致。SSPE 典型临床表现分为 4 期^[4]。该例患儿 I 期症状不明显, 入院时的临床表现有肌阵挛发作, 表情少, 语言表达障碍 (语言理解能力可, 语速慢), 临床上已经处于 II 期阶段。此外, 有文献报道约 10% 的 SSPE 患者表现出非典型的临床特征, 如全身性抽搐、偏瘫、局部持续性癫痫、急性脑病伴意识丧失、小脑共济失调、急性播散性脑脊髓炎、帕金森表现或视力丧失^[6-11]。

PCs 对 SSPE 的诊断起着重要提示作用^[12-13]。PCs 可出现在病程的任何阶段, 多见于 II ~ III 期。随着疾病的进展, 感染细胞数量的增加以及未成熟病毒结构的不断积累, 脑电会逐渐恶化。病程初期

脑电背景活动解体, 出现弥漫性、局灶性或一侧性慢波, 可不对称。以后发展为多形性 δ 波, 间断出现额区为主的单一节律的慢波活动, 伴有局灶或广泛性癫痫样放电。本例患儿入院时脑电图背景枕区优势节律偏慢, 慢波活动逐渐增多, 28 天为弥漫性慢波活动。间期前头部突出的癫痫样异常放电范围从广泛变成广泛、多灶, 数量从较多量变成大量。SSPE 正常睡眠周期会消失, 为低波幅快波伴与不伴睡眠纺锤, 与高波幅慢波交替出现, 后期纺锤波、顶尖波 K-综合波等睡眠波形均消失。本病例入院时脑电睡眠周期消失, 睡眠波形也消失, 也表现为低波幅快波与高波幅慢波交替出现。SSPE 典型的 PCs 是广泛的同步的大 δ 慢波、大 δ 慢波和棘波组成, 或快活动或棘波伴大 δ 慢波组成。多位相放电持续约 0.5 ~ 2 s, 波幅高 (300 ~ 1 500 mV),

间隔 4~15 s 周期性发放。最初 PCs 的间隔不规律,以后逐渐规律^[14-15]。PCs 可伴有周期性肌阵挛或痉挛抽动,也可伴瞬间运动抑制导致周期性失张力跌倒,睡眠中周期性运动消失而 PCs 依然持续。地西洋不能抑制周期性高振幅慢波复合物是 SSPE 的特征性脑电图征象^[15]。本病例入院时 PCs 为广泛性高波幅 1.5~3 Hz 棘慢波、尖慢波阵发 3~5 s,前头部突出,有时伴随点头及肢体抖动,间隔 4~10 s 反复出现,其中入睡期持续时间、间隔时间相对规整,睡眠期持续时间及间隔时间不规则。8 天后清醒期多量广泛、多灶高波幅尖波、棘波、2~4 Hz 棘慢波、尖慢波、尖波散发或阵发 2~10 s,有时限局前头部,睡眠期为持续异常放电,前头部突出,醒睡各期持续及间隔时间均不规整。清醒期广泛性异常放电阵发时伴频繁低头、眼睑下垂,手下垂,阵发时间较长时伴意识减低。8 天后 PCs 较广泛性高波幅尖波复合 1 Hz δ 慢波阵发 1~2 s,左侧额极、额、额中线区突出,间隔 4~16 s 反复出现,伴头轻微下垂,手下垂。醒睡各期间隔时间比持续时间规整,睡眠期间隔时间比清醒期规整。12 天后,PCs 较广泛性高波幅尖波复合 1 Hz δ 慢波阵发 1~2 s,间隔 4~6 s,伴随痉挛样动作。醒睡各期持续时间及间隔时间均较规整。睡眠期均未观察到明显发作。提示 SSPE 病程中脑电背景活动可快速恶化,间期异常放电可快速增多,并伴随发作表现转变。随着病情的进展,周期性复合波的持续时间、间隔时间会变得更加规整,在疾病早期范围跨度较大,睡眠期间隔时间比清醒期出现的早,可能与清醒期 PCs 易受外界因素影响有关。SSPE 晚期,背景活动衰减,出现爆发-抑制波形,最后 PCs 消失。本例患儿出院后未再来我院就诊。此外,该患儿早期清醒期后头部瞬目相关的慢波明显,提示早期枕区皮层兴奋性增高。有时 PCs 出现在瞬目相关的慢波后面,提示 SSPE 的早期 PCs 可能具有瞬目诱发特性。

在一项研究中,多达 1/3 的 SSPE 患者观察到不典型的周期性复合波改变:不对称周期性复合波、持续 4~7 s 的尖慢波和慢波伴 1~4 s 电压抑制;不对称 PCs 周期复合物包含 4 或 5 个尖波,间隔 2 s;额区尖慢波、尖波、慢波复合波,间隔 1~2 s; α 频段快活动结合放电周期性出现^[16]。在该研究中观察到的非典型脑电图模式在 III 期、急性期更为常见,且非典型脑电图患者的病程可能较长。关于 PCs 的起源解剖位置,目前尚无共识。有报道称,PCs 与肌阵挛的密切联系表明它们可能来源于

皮质,同时还表明肌阵挛是由于皮质神经元的退化而不是炎症反应引起^[17]。然而,也有研究假设它们起源于丘脑深部或中脑-网状结构,具有相对皮质完整性或由于灰质和白质同时受累,导致正常的皮质-皮质下电相互作用紊乱或继发于白质病变,使绝缘效应消失^[18]。另有研究者认为脑干结构起着起搏器的作用,或起搏器位于丘脑附近^[19-20]。

综上,SSPE 的发作表现可随着疾病的进展而转变,周期性复合波的持续时间及间隔时间不是一成不变的,早期跨度较大,随着疾病的进展发生改变,时间跨度逐渐缩小,变得更加规整。同时早期脑电图可出现明显的瞬目相关的一过性后头部慢波,有时周期性复合波紧跟其后,提示 SSPE 早期枕区皮层兴奋性增高,周期性复合波可被瞬目诱发,这一特点对 SSPE 的早期鉴别诊断也可起着重要的提示作用。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, *et al.* Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(2): 226-232.
- 2 Mekki M, Eley B, Hardie D, *et al.* Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(10): 1139-1144.
- 3 Hashimoto K, Hosoya M. Advances in antiviral therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Molecules*, 2021, 26(2): 427.
- 4 Ali S, Kumar H, Ullah S, *et al.* Electroencephalography patterns of subacute sclerosing panencephalitis. *Cureus*, 2021, 13(6): e15728.
- 5 Lebon P, Gelot A, Zhang SY, *et al.* Measles sclerosing subacute panencephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(9): 1059-1068.
- 6 Jafri SK, Kumar R, Ibrahim SH. Subacute sclerosing panencephalitis - current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*, 2018, 9: 67-71.
- 7 Salehi HR, Delgado E, Wolf SM, *et al.* Subacute sclerosing panencephalitis with atypical features. *Pediatr Neurol*, 2005, 33: 280-282.
- 8 Demir E, Aksoy A, Anlar B, *et al.* Atypical presentations of SSPE: a clinical study in four cases. *Turk J Pediatr*, 2007, 9: 295-300.
- 9 Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, *et al.* Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an insight into the diagnostic errors from a tertiary care university hospital. *J Child Neurol*, 2007, 22: 683-688.
- 10 Bozlu G, Cobanogullari Direk M, Okuyaz C. Subacute sclerosing panencephalitis with parkinsonian features in a child: a case report. *Brain Dev*, 2015, 37(9): 901-903.
- 11 Arora SC, Al-Tahan AR, Al-Zeer A, *et al.* Subacute sclerosing panencephalitis presenting as acute disseminated encephalo-

- myelitis: a case report. *J Neurol Sci*, 1997, 146(1): 13-18.
- 12 Dounia C, Virginie MS, Laurent R, *et al*. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr*, 2002, 161: 438-441.
 - 13 Liao S, Zhong M, Zou N, *et al*. Seizures as onset symptoms and rapid course in preschool children with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Behav*, 2021, 11(4): e02051.
 - 14 Dunand AC, Jallon P. EEG-mediated diagnosis of an unusual presentation of SSPE. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(4): 737-739.
 - 15 Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, *et al*. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*, 2019, 29(5): e2058.
 - 16 Ekmekci O, Karasoy H, Gökçay A, *et al*. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(8): 1762-1767.
 - 17 Storm van Leeuwen W. Electroencephalographical and neurophysiological aspects of subacute sclerosing leucoencephalitis. *Psychiatry Neurol Neurochir* 1964;67: 312-22.
 - 18 Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, *et al*. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(9): 1947-1954.
 - 19 Lenard HG, Yaneza PL, Reimer M. Polygraphic recordings in subacute sclerosing panencephalitis: a study of the pathophysiology of the periodic EEG complexes. *Neuropadiatrie*, 1976, 7: 52-65.
 - 20 Yagi S, Miura Y, Kataoka N, *et al*. The origin of myoclonus and periodic synchronous discharges in subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Paediatr Jpn*, 1992, 34(3): 310-315.

• 病例分析 •

抗髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性脑炎一例并文献复习



聂琼¹, 赵昊天², 闫琳琳², 宋宁宁², 文世行¹, 王新宇¹, 张璇²

1. 济宁医学院临床医学院 (济宁 272067)

2. 济宁市第一人民医院 神经内科 (济宁 272011)

【关键词】 自体免疫性脑炎; 抗髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白抗体; 中枢神经系统; 癫痫

抗髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白抗体 (Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, MOG- Abs) 阳性脑炎一种罕见的自身免疫性疾病, 它是 MOG- Abs 攻击大脑造成, 临床症状为头痛、发热、嗜睡及癫痫发作^[1]。我们发现, 科学文献数据鲜有关于 MOG- Abs 阳性脑炎的信息, MOG 抗体阳性脑炎在临床上非常罕见, 易漏诊、误诊。在此, 我们报道 1 例 MOG 抗体阳性的皮质脑炎的诊断和治疗, 以期 MOG 抗体相关疾病 (Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD) 的诊治提供参考。

病例资料 患者, 女, 25 岁, 因“发热、头痛 7 天”入院。该研究获得济宁市第一人民医院医学伦理委员会审核批准及患者知情同意。患者 7 天前无明显诱因出现发热、头痛, 体温 37℃~38℃ 之间, 头痛为胀痛, 以左侧额部为著, 呈持续性, 不伴有恶心、呕吐, 无头晕、肢体麻木、肢体无力, 无意识障碍、四肢抽搐。为进一步诊疗来我院急诊, 急诊以“病毒性脑膜炎”收入院。既往 4 个月前有类似发病史, 在当地医院住院行颅脑磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 示: 双额顶颞叶、岛叶、右侧丘脑、脑干皮层区脑组织稍肿胀, 见斑片状, T1WI 稍低 (图 1a)、T2WI 稍高信号影 (图 1b), T2-FLAIR 呈稍高信号 (图 1c), 边缘欠清, DWI 呈稍高信号 (图 1d), T2-FLAIR 示脑沟裂池内见线状强化影, 考虑脑膜脑炎, 其他检查未见明显异常, 住院 10 天后再次行颅脑 MRI 较上一次比较, 脑组织肿胀较前减轻, T2-FLAIR 示脑沟裂池内增强的带状阴影较前减少, 住院期间给予抗病毒治疗, 症状稍好转出院, 否认高血压、糖尿病、冠

心病、脑梗死病史。否认家族中有类似病史。入院查体: 体温 37.1℃, 脉搏 85 次/min, 呼吸 14 次/min, 血压 105/62 mmHg。神志清, 精神差, 急性病容, 面色苍白, 反应迟钝, 言语慢, 记忆力、理解力、定向力、判断力正常。颅神经检查未见明显异常。四肢肌力、肌张力正常。四肢、躯干感觉及共济运动正常。四肢腱反射双侧等叩 (++)。双侧病理征 (-)。颈软, 双侧 Kernig's sign (-)。皮肤划痕征 (-)。入院后对患者进行了凝血五项、甲功七项、肾功+钾+钠+氯+CO₂-CP+肝功、降钙素原测定、HIV 加梅毒抗体 (发光)、C3+C4+抗链球菌溶血素 ASO+免疫球蛋白测定+类风湿因子 RF 测定、丙肝抗体 (发光)、血沉、抗中性粒细胞、抗核抗体定量测定、抗核抗体谱、呼吸道病毒系列、EB 病毒抗体测定、抗心磷脂抗体测定、TORCH-IgM/IgG 结果是正常的, 此外, 对患者行颅脑 MRI 检查示脑实质平扫未见明显异常。入院第五天对患者进行腰椎穿刺进行脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 分析, 结果显示 CSF 蛋白定量 0.44 g/L, CSF 免疫球蛋白 G 51.60 mg/L, CSF 常规检查示葡萄糖 2.48 mmol/L、白蛋白总数 79×10⁶/L, 脑脊液压力 235 mmH₂O。我们进一步对患者的血清 MOG 抗体进行检测。结果表明, 患者血清中 MOG 抗体 IgG 阳性, 效价均为 1:100+ (图 2)。因此, 该患者被诊断为 MOG 抗体脑炎。

入院后, 给予甘露醇以降低颅内压, 并给予 80 mg, 每日一次的甲泼尼龙进行皮质类固醇治疗。2 天后患者的体温逐渐恢复正常。头痛在住院的第六天逐渐恢复正常。在随后的治疗过程中, 患者没有再出现发烧和头痛的症状。10 天后患者病情好转出院, 出院后泼尼松片 60 mg, 2 周后每周减少 1 片, 两个月后的随访评估显示该疾病的临床进展良好。

DOI: 10.7507/2096-0247.202302008

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFC0105900)

通信作者: 张璇, Email: sdjnxz881@163.com



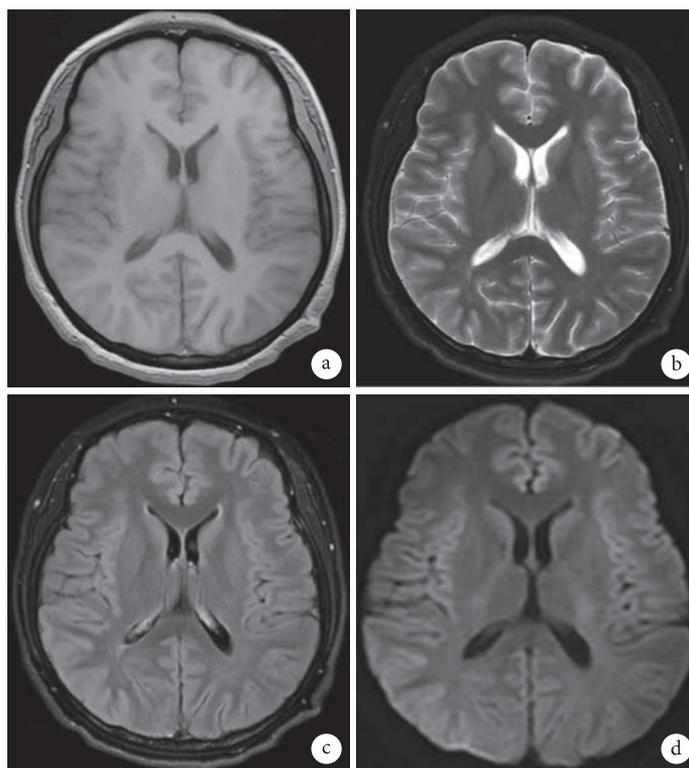


图1 患者头部MRI

a. T1WI 稍低; b. T2WI 稍高信号影; c. T2-FLAIR 呈稍高信号; d. 边缘欠清, DWI 呈稍高信号

讨论 MOGAD 是一种少突胶质细胞病,也是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,由 MOG-IgG 血清阳性定义,表现为与 MOG-IgG 抗体相关的广谱临床表型^[2-4]。MOG 蛋白是一类存在于中枢神经系统的髓鞘少突胶质细胞糖蛋白,尽管 MOG 仅占髓鞘的一小部分,但它位于髓鞘的最外层和少突胶质细胞表面,具有很高的免疫原性,可以在许多炎性脱髓鞘疾病的实验模型中引发脱髓鞘免疫反应^[5-6]。

MOGAD 的临床表型包括单相或复发性视神经炎、脊髓炎、脑干脑炎或急性播散性脑脊髓炎^[2, 4, 7]。因此,MOG 阳性患者的临床表现多样而复杂,成人和儿童症状有差异。成人多为视神经—脊髓表型(视神经炎、脊髓炎、脑干脑炎),而儿童多表现急性播散性脑脊髓炎样症状。在 MOG 抗体阳性儿童中,除了视神经脊髓炎谱系障碍和急性播散性脑脊髓炎(Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)的重叠症状如视力下降、头痛、感觉异常和截瘫外,还有癫痫、脑神经病变和无菌性脑膜炎等罕见的临床表现^[8-9]。

MOG 抗体脑炎的 MRI 影像学表现多变。可归纳为以下六点中的一项或多项:① 边缘不清的多灶性病变,同时累及灰质和白质,一般累及小脑中叶;② 主要累及脊髓和/或视神经,而颅内病变很

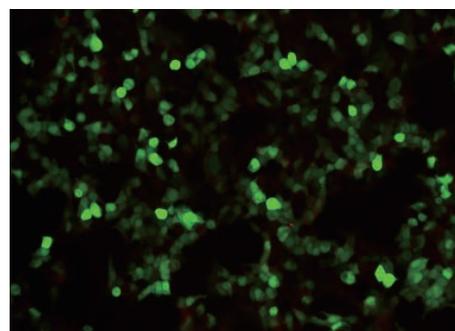


图2 MOG 抗体阳性(1:100+)

轻,或仅表现为非特异性的白质病变;③ 脑室周围存在广泛性脑白质病变,呈现出“脑白质营养不良样”影像学改变;④ 皮质脑炎伴软脑膜强化;⑤ 病灶无弥散受限;⑥ 无病灶造影增强^[10-12]。

MOG 抗体脑炎的实验室检查中,最重要的是 MOG-IgG 检测。MOG-IgG 是 MOGAD 的诊断生物学标志物。目前国际推荐的 MOG-IgG 检测方法是细胞法(Cell-based assay, CBA)。MOG 抗原必须使用全长人 MOG。同时建议使用 Fc 特异性二抗,以避免 IgM 和 IgA 抗体发生交叉反应。因 MOG-IgG 在外周血产生,故血清是首选的检测样品。CSF 检测仅提供补充信息^[13-14],在临床表现符合 MOGAD 的临床表型情况下的血清 MOG 抗体阳性,对确诊 MOG 抗体脑炎具有重要意义。

MOG 抗体脑炎的诊断可参考《抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识》^[5]的中国专家组建议的 MOGAD 诊断标准。符合以下所有标准：(1) 用全长人 MOG 作为靶抗原的细胞法检测血清 MOG-IgG 阳性；(2) 临床有下列表现之一或组合① 视神经炎，包括慢性复发性炎性视神经病变；② 横贯性脊髓炎；③ 脑炎或脑膜脑炎；④ 脑干脑炎；(3) 与中枢神经系统脱髓鞘相关的 MRI 或电生理检查结果（孤立的视神经炎患者视神经诱发电位）；(4) 排除其他诊断。

由于 MOG 抗体阳性脑炎临床表现复杂，所以鉴别诊断范围很广，从病毒、细菌、真菌和寄生虫感染到其他形式的免疫介导性疾病，如 ADEM^[1]。许多 MOG 脑炎病例以前可能被诊断为 ADEM 或复发性 ADEM，因为当 MOG 抗体病累及大脑时，其表型类似于 ADEM，但随着自 2015 年以来 MOG 抗体检测结合放射学，误诊的概率在急剧下降，经典 ADEM 的特点是白质和灰质的融合性广泛病变，而 MOG 抗体脑炎病变往往更明确，基于皮质或甚至完全不存在^[16]。

MOG 抗体脑炎是一种依赖激素的疾病。皮质类固醇和/或血浆置换或免疫球蛋白的急性治疗是目前治疗 MOG 抗体脑炎的标准。大部分病例采用静脉注射甲基强的松龙，然后缓慢口服泼尼松，完全恢复，有些病例采用静脉免疫球蛋白或血浆置换进行额外治疗^[17-20]。MOG 疾病在治疗上依赖激素，在快速停药后有复发趋势。治疗 MOG 抗体脑炎时，建议在严密监控下缓慢减少类固醇剂量。

该例青年女性患病后出现发热、头痛，后出现肢体抽搐，行颅脑平扫示双额顶颞叶、岛叶、右侧丘脑、脑干皮层区脑组织稍肿胀，见斑片状 T1WI 稍低、T2WI 稍高信号影，T2-FLAIR 呈稍高信号，边缘欠清，DWI 呈稍高信号，行血清 MOG 抗体 IgG 阳性 1:100+，并且对激素治疗有效，符合《抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识》的中国专家组建议的 MOGAD 诊断标准，所以我们诊断为 MOG 抗体脑炎。

MOGAD 在中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病中的地位越来越清楚，MOG 抗体阳性脑炎被越来越多的人所重视，我们对 MOG 抗体阳性相关大脑皮质脑炎的病例研究和文献进行复习发现 MOG 抗体脑炎的临床表现很复杂，且不能排除此类患者后期复发的可能性，因此需要临床医生长期随访。大多

数 MOGAD 的患者在发病后恢复良好，但也有一部分患者会留下严重的永久性残疾。因此，加强对这类病例的了解将对此类疾病的诊断和治疗方法改进有很大的帮助。结合符合 MOGAD 的临床表型的临床表现与神经影像特征，以及血清 MOG 抗体检查有助于我们做出正确的诊断。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel EM, *et al.* Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(4): e731.
- 2 Caparo-Zamalloa C, Alvarez-Toledo K, Yamunaque-Chunga C, *et al.* Autoimmune neurology: co-occurrence of anti-NMDAR encephalitis and anti-MOG associated disease, report of a case. *J Neuroimmunol*, 2021, 358: 577663.
- 3 Banks SA, Morris PP, Chen JJ, *et al.* Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 6(1): 14-18.
- 4 Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1279166703.
- 5 Peschl P, Bradl M, Hoftberger R, *et al.* Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol*, 2017, 8: 529.
- 6 Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2): 89-102.
- 7 Jarius S, Paul F, Aktas O, *et al.* MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Nervenarzt*, 2018, 89(12): 1388-1399.
- 8 Ferilli M, Valeriani M, Papi C, *et al.* Clinical and neuroimaging characteristics of MOG autoimmunity in children with acquired demyelinating syndromes. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 50: 102837.
- 9 Tian F, Liu X, Yang C, *et al.* MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis: two case reports and literature review. *Int J Dev Neurosci*, 2021, 81(4): 342-351.
- 10 崔东清, 左瑶, 刘燕霞, 等. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的临床及影像学特点. *中华神经科杂志*, 2020, 53(1): 19-24.
- 11 刘举, 潘佳丽, 杨晓艳, 等. 成人 MOG 抗体阳性脑炎患者临床及影像学特征分析. *中国临床神经科学*, 2022, 30(2): 209-215.
- 12 Denève M, Biotti D, Patsoura S, *et al.* MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *Journal of Neuroradiology*, 2019, 46(5): 312-318.
- 13 Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, *et al.* Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol*, 2018, 75(11): 1355-1363.
- 14 Jarius S, Paul F, Aktas O, *et al.* MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 134-140.
- 15 中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫

- 球蛋白 G 抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(2): .91-92.
- 16 Salama S, Khan M, Pardo S, *et al.* MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis. *Mult Scler*, 2019, 25(11): 1427-1433.
 - 17 Hamid S, Whittam D, Saviour M, *et al.* Seizures and encephalitis in Myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs Aquaporin 4 IgG disease. *Jama Neurol*, 2018, 75(1): 65-71.
 - 18 Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, *et al.* MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(2): e322.
 - 19 Fujimori J, Takai Y, Nakashima I, *et al.* Bilateral frontal cortex encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(6): 534-536.
 - 20 Wang L, Zhangbao J, Zhou L, *et al.* Encephalitis is an important clinical component of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated demyelination: a single-center cohort study in Shanghai, China. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1): 168-174.

• 科普专栏 •

除了酒驾和毒驾，还有病驾——癫痫与驾驶

胡小伟^{1,2}, 徐敏^{1,2}, 李岩^{2,3}

1. 苏州大学附属第一医院 神经内科(苏州 215006)

2. 苏州市抗癫痫协会(苏州 215006)

3. 苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215006)

癫痫怎么会和驾驶机动车联系在一起？事实上每隔一段时间便会发生一起癫痫患者驾驶机动车导致的严重交通事故，令人扼腕叹息！癫痫患者能否开车？答案是不能，在中国是禁止癫痫患者驾驶机动车的。

1 典型案例

1.1 案例 1

时间：2020 年 3 月 31 日

地点：苏州城区

下午 14 点左右，突发一起恶性交通事故，一辆私家车在市区以极快的速度横冲直撞，几辆等红绿灯的轿车被撞。事故造成多车受损，其中一辆被撞轿车车主受伤严重，送医抢救无效死亡，严重撞击的过程被路边商家的监控视频拍下，现场画面惊心动魄。从视频中可以看出，肇事车速度非常快，直接撞向前方正在等红灯的车辆，巨大的冲击力导致两车直接翻车，并连环追尾前方另外两辆车（视频另附，如侵权）。事故发生后，现场聚集了大量围观群众，谣言四起。随后不久，官方发布了事故通报。有网友评论：“如果不是酒驾、毒驾，搞不懂为什么会这样？无辜的人受伤、死亡，真是不知道意外和明天哪个先来”。

交警在案件调查中排除了酒驾和毒驾，却发现另有蹊跷，事故过程中肇事者意识不是完全清楚。此种情况可能属于一种发作性疾病，咨询专业医师后建议完善脑电图检查。长程视频脑电图检查发现癫痫样放电（图 1），追问肇事者，其既往有类似发作史，因为发作时间短，自行恢复，未予以重视，没有到医院进一步就诊和检查。经过癫痫专科医

师的综合判断，肇事者初步诊断为癫痫，交通事故发生时其很大可能是在发病，肇事者存在一定程度的意识障碍，不能完全控制车辆，导致事故发生。这里需要澄清的是：不是所有的癫痫患者都会四肢抽搐；多数成人发病的癫痫属于大脑局部病变引起，可能整个病程中都没有全身四肢抽搐的发生，仅表现为意识不清、愣神，也可伴有局部抽动或伴有肢体无目的的动作，后者医学术语称为“自动症”。案件在进一步鉴定和审理中^[1]。

1.2 案例 2

时间：2021 年 2 月 1 日

地点：杭州城区

2021 年 2 月 1 日下午，发生在杭州市区道路上一起交通事故令人心痛，33 岁小伙在人行道上被高速通过的机动车撞飞，年轻的生命戛然而止。2 月 2 日下午 15 时 30 分，杭州市公安局交通警察召开新闻通报会，公布调查进展。肇事者驾驶小型普通客车，在某路口撞上正在人行横道上的受害者，后继续逆向行驶至某高架桥下停车场处，车头撞上高架桥墩才停下。事故造成行人重伤，经医院抢救无效死亡。

事发后，杭州交警对肇事者进行了毒驾和酒驾的检测，其血液酒精含量为零，毒物检测未发现冰毒和吗啡等。肇事者男性，准驾车型为 C1，2004 年在杭州初次申领驾驶证。警方调查证实，肇事者在杭州某大医院就有三次医疗就诊记录，分别为 2014 年 1 次、2017 年 2 次，诊断均为癫痫，其余诊疗情况尚在调查之中。自 2017 年以来，还有多次药店购买抗癫痫治疗类药物的记录。同时，警方在访问相关证人、肇事者家属时，证实肇事者存在癫痫病史，且日常需服药控制。从肇事者提交的驾驶证申请资料显示，存在隐瞒疾病、未如实申告不得申领机动车驾驶证的情形。根据《中华人民共和国刑法》第一百一十四条规定，以涉嫌“危险方法危害公共安全罪”立案，对肇事者采取刑事强制措施^[2]。

DOI: 10.7507/2096-0247.202212007

基金项目：中国抗癫痫协会癫痫科研基金（CU-2022-023）；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）

通信作者：胡小伟，Email: huxiaowei@suda.edu.cn





图1 患者长程视频脑电图

长程视频脑电图监测过程中肇事者无临床发作，但是记录到发作间期癫痫样放电，又称为癫痫波，诊断癫痫的特异性高；放电的模式对于癫痫发作类型的判断也有帮助，图中为局灶性的放电，提示肇事者诊断为局灶性癫痫，其癫痫发作形式可能没有全身四肢抽搐出现

综上所述，两起恶性交通事故均与癫痫患者驾驶机动车有关，第一例处理极为困难，因为肇事者无就诊经历，案发前没有医院的明确诊断；但是在本案发生前肇事者已有数次类似发作，却一直未引起重视，没有及时去医院检查和治疗，按照肇事者智力水平，理应预见到此状态若发生在驾车时可能会导致严重后果，因此难辞其咎，必将受到法律的严惩。那么我国法律是如何规定的呢？

2 中国法律法规

根据《机动车驾驶证申领和使用规定》（公安部令第139号）第十三条、第七十七条、第八十二条和第八十七条规定：患有器质性心脏病、癫痫病、美尼尔氏症、眩晕症、癔病、震颤麻痹、精神病、痴呆以及影响肢体活动的神经系统疾病等，妨碍安全驾驶疾病的，不能驾驶机动车辆，应当注销其机动车驾驶证。驾驶证申请人应当如实申告，如患有癫痫病等妨碍安全驾驶的，不得申请机动车驾驶证^[3]。另外，《中华人民共和国道路交通安全法》第二十二条第二款亦明确规定：“饮酒、服用国家管制的精神药品或者麻醉药品，患有妨碍安全驾驶机动车的疾病，或者过度疲劳影响安全驾驶的，不得驾驶机动车”。可见中国法律和法规均严格禁止癫痫患者持有驾照和驾驶机动车。

3 中国癫痫与驾驶相关问题的现状

随着城市化的进程，汽车已经成为现代人生活

中不可或缺的重要部分，居民收入的稳步增长使汽车日益普及，官方数据表明近年我国机动车保有量和驾驶人数量持续高速增长。公安部发布最新统计数据提示截至2021年9月，全国机动车保有量达3.90亿辆，其中汽车2.97亿辆；全国机动车驾驶人4.76亿，其中汽车驾驶人4.39亿。笔者所在的江苏省苏州市，至2020年底苏州汽车保有量为443.3万辆，排在北京、成都、重庆之后，位列全国第四位。按照2019年常住人口计算汽车普及率，苏州常住人口1074.99万，汽车普及率为2.42，即每2.42人拥有一辆车，排名全国第一位。而癫痫是常见的神经系统疾病，患病率约为4‰~7‰，全世界约5000万人患有癫痫，我国约有1000万癫痫患者，每年有40万新发病例。如此庞大的患者群体，他们的机动车驾驶状况必将日益受到社会各界的关注，因为癫痫患者驾驶潜在危及患者本人和公众的安全。某些国家和地区规定，癫痫患者若6~24个月无发作，可有限制的持有驾照，与中国完全禁止癫痫患者持有驾照和驾驶机动车有所不同。

尽管明文禁止，2014年发表的调查却发现中国西部675例成年癫痫患者中，176例（26.8%）持有驾照，2010年人口普查数据和中华人民共和国公安部的数据表明中国成年人的持证（驾驶证）率约为24.7%，即癫痫患者和普通人群比较并无明显差异；而且其中81例（46.0%）驾照是在癫痫确诊后获得的，令人震惊。其他令人瞠目结舌的数据包括：128例患者在过去的1年内有驾驶经历，其中

80例(62.5%)在此期间至少有1次癫痫发作;86例(67.2%)开车上班,41例(32.0%)知道限驾规定,49例(38.3%)曾就驾驶咨询过医师,仅有1例(0.8%)咨询过驾校。全部癫痫患者中共有19次癫痫发作发生于驾驶过程中,10起交通事故被报告,其中8起导致癫痫患者和其他人员受伤,6例癫痫患者收到保险的理赔,仅2例癫痫患者在事故发生后停止驾驶。所有癫痫患者均从未向执法部门汇报病情^[4]。可见患者担心永久的丧失驾驶的权利,因而选择隐瞒癫痫病史。癫痫患者驾驶机动车潜在的威胁自身和公众安全,对医疗系统和执法部门提出新的挑战。

不仅患者对我国限制癫痫人群驾驶机动车法规知晓率低,医务人员知晓率也不容乐观。笔者曾经调查了126名正在参加规范化培训的住院医师(医学生毕业走上工作岗位,职业生涯的初级阶段)对癫痫患者驾驶的认知;仅18名(14.3%)知晓中国有相关法律涉及癫痫与驾驶;而在86名持有驾照的住院医师中,竟然仅10例(11.6%)明确知晓癫痫与驾驶的法律规定。调查的结论是住院医师对癫痫患者驾驶认可的态度趋于保守;无论是否持有驾照,住院医师对我国癫痫与驾驶的相关法律知晓率低。由此可以认为住院医师应加强对癫痫与驾驶的认识,从而给予癫痫患者正确的指导和宣教^[5]。癫痫这一疾病属于神经内科范畴,因此另有研究在中国神经内科医师中进行了一项在线问卷调查,结果发现也只有50.3%的神经科医师表示知道中国限制癫痫患者驾驶的法律^[6]。

4 解决之道

笔者曾经撰写题为“癫痫与驾驶”的文章发表在2018年的《中华医学杂志》^[7],阐明癫痫患者驾驶机动车潜在增加交通事故的风险,但如癫痫发作得到控制,西方国家和日韩等国规定可有限制的持有驾照。我国的法律仍然禁止癫痫患者获得驾照和驾驶机动车。法规得以遵守,最重要的是报告制度,即向执法部门报告患者的情况,分为医师报告制度和患者自行报告制度两种。

4.1 医师报告制度

某些欧洲国家如瑞典、卢森堡、奥地利、丹麦和西班牙,强制规定医师有义务向管理机构报告,判定癫痫患者是否适合驾驶机动车。但是执行强制医师报告制度有效性的证据尚不充分。加拿大的研究提示执行强制医师报告的省份癫痫患者交通事故发生的比率并未显著降低。强制医师报告

制度很早便饱受争议,例如侵犯患者隐私权,令医师不合适的卷进警察的执法过程,也只是让小部分驾驶者进入管理机构的视线,却由于癫痫患者的因素导致医师被误认为不诚实。在向相关执法部门报告方面,中国绝大多数神经科医师不会选择直接报告。被调查的医师多数不同意制定医师报告制度,主要原因包括缺乏相应的法律法规,也没有相应的细则指导医师如何汇报。

4.2 患者报告制度

英国、加拿大、澳大利亚和新西兰规定癫痫患者有义务向执法机构报告自己的状况,例如英国癫痫患者如未向管理部门汇报,首先面临罚款,如造成交通事故,癫痫患者将面临司法指控。

中国《机动车驾驶证申领和使用规定》均有明确细则,第四条规定,申请办理机动车驾驶证业务的人,应当如实向车辆管理所提交规定的材料,如实申告规定的事项,并对其申请材料实质内容的真实性负责。如患者违规持有驾照并驾驶机动车,造成严重后果的需承担相应法律责任。据此理解,中国实行的是强制患者自我报告制度。这一点得到交警部门的肯定,我国目前申领驾驶证采取的是患者报告制度,即准备申领驾驶证的人自行在一张表格上填写有无妨碍驾驶的疾病。对于患者是申领驾驶证之后患癫痫的,法律应更加细则化,指导患者主动、及时申报,注销其驾驶证。调查也提示90.8%的中国神经内科医师认为癫痫患者有责任自行报告,但是仅7%的医师会建议患者自行向执法机构汇报。患者自我报告制度的前提,是医师告知患者其病情的性质,相关风险以及患者个人的法律义务,因此也有必要同时加强癫痫专科医师的培训,把专业的问题交给专业的人员判定。

4.3 加强执法监管

执法部门加大对与癫痫相关交通事故的处罚,以儆效尤。例如2014年5月1日下午,湖北省宜昌市发生一起恶性交通事故,最终导致4人死亡、8人受伤。交警调查发现早在2012年3月,肇事司机就被诊断患有癫痫病,但他没有按照相关法律规定,向交警部门反映该情况,在接下来的车辆年审时,还隐瞒了患病的事实。为此,公安机关和检察机关没有选择“交通肇事罪”,而是选择量刑更重的“以危险方法危害公共安全罪”,对肇事者提起公诉。2015年5月22日,宜昌市中级人民法院经审理,根据以上情节,以“危险方法危害公共安全罪”判处肇事者无期徒刑,剥夺政治权利终身。这一案例为所有违规驾驶的癫痫患者敲响了警钟。

为了癫痫病患者自身安全和公共安全，只是事后严惩还是不够的，还应该把关口前移，做好事前的预防工作。《机动车驾驶证申领和使用规定》中第二十六条规定车辆管理所对申请人的申请条件及提交的材料、申告的事项有疑义的，可以对实质内容进行调查核实。建议进一步明确申请人没有癫痫等妨碍驾驶的疾病。加强信息交流，打破机构间壁垒，交管部门和医疗卫生机构、医保等部门实现数据共享，避免癫痫患者首次申领或继续持有驾照。

有人甚至建议，可以考虑在申领驾照时增加一项脑电图的检查，即使申领驾照时不普遍要求做脑电图检查，但申领人如果申请客车或者公交车驾照，就应该把癫痫病的检查作为必备环节。人类癫痫有两个特征，即脑电图上的癫痫样放电和癫痫的临床发作，因为发作时间的短暂性，多数持续数秒至几分钟，因此病史是诊断癫痫的主要依据，需要详细的了解病史来进行综合的判断；脑电图上的癫痫样放电是诊断癫痫的主要佐证，理论上任何一种癫痫发作都能用脑电图记录到发作或者发作间期的癫痫样放电，但实际工作中由于记录时间、设备技术等局限性，常规头皮脑电图仅能记录到约49.5%患者的癫痫放电，通过延长记录时间和多次记录可提高阳性率，不能单纯依据脑电图正常从而否定癫痫的诊断。因此脑电图检查对驾照申领的参考价值有待商榷。

5 未来的发展方向

中国需要更详细、更具操作性的癫痫与驾驶的法律法规，包括患者自我报告、驾照限制、撞车监控以及对与癫痫相关的撞车事故的处罚。但是在现代社会，无论从经济角度还是从社会角度来看，

驾驶都是生活中不可或缺的一部分，驾驶对独立生活、社会活动和职业机会日益重要。笔者在实际工作中发现越来越多癫痫患者被告知不能开车后，非常困惑和沮丧，甚至认为自己“不能开车就如同废人”，与笔者在国外学习期间遇到的情形完全一致。未来我国是否会借鉴西方国家的经验？在患者的生活质量和公众的安全之间寻找平衡，修改法律允许一部分癫痫控制很好的患者暂时的、有限制的持有驾照？我们拭目以待！

未来无人驾驶汽车或许是癫痫患者的福音。无人驾驶汽车通过摄像头、雷达和激光雷达等传感器来感知世界，人工智能取代人力的场景已经成为现实。尽管如此，在无人驾驶未普及之前，癫痫患者仍然应该严格遵守我国的法律法规，即文中已反复强调的不能开车，避免“带病驾驶，害人害己！”。

参考文献

- 1 突发恶性车祸，一死，现场画面惊心动魄！腾讯新闻，<https://xw.qq.com/cmsid/20200402a0b42z00>, 2020-03-31
- 2 33岁小伙被撞身亡最新通报：肇事司机2004年申领驾照，存在隐瞒癫痫病的情况。钱江晚报，<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1690568671412375939&wfr=spider&for=pc>, 21-02-02 15:42
- 3 中华人民共和国公安部令139号，公安部关于修改《机动车驾驶证申领和使用规定》的决定。中华人民共和国公安部，http://www.gov.cn/gongbao/content/2016/content_5070752.htm, 2016-01-29
- 4 Chen J, Yan B, Lu H, *et al.* Driving among patients with Epilepsy in West China. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 331-336.
- 5 王怡青, 黄适存, 徐月娟, 等. 住院医师对癫痫与驾驶认知和态度的问卷调查. *临床神经病学杂志*, 2019, 32(2): 17-20.
- 6 Fang J, Jirsch J, Wang S, *et al.* Neurologists' attitudes toward driving among persons with Epilepsy in China: A pilot electronic survey. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 47-51.
- 7 徐月娟, 胡小伟, 方琪. 癫痫与驾驶. *中华医学杂志*, 2018, 98(3): 231-233.

• 通 知 •

关于举办“中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会第三届学术年会”的通知（第一轮）

各位会员、各相关专业人员：

中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会于2021年5月成立，专委会致力于推动国内药物治疗癫痫的规范化发展，促进国内科研及临床治疗水平与国际接轨。在专委会成立后，创办了《癫痫药物时讯》、开展了《虎年金牌讲座》等交流活动。过去的一年，专委会委员在全国先后举行了130多次癫痫药物治疗的专题讲座，将2000余篇有关癫痫药物治疗的英文文献译成中文，并向全国推广，专委会委员与国内同行一起发表了专家共识1篇以及88篇被SCI收录的癫痫药物科研论文，推动了我国在该领域的长足进步，营造了活跃的学术氛围，极大地提升了我国药物治疗癫痫的学术水平。

现定于2023年5月20-21日在广州市召开“中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会第三届学术年会”。本次大会邀请到国际抗癫痫联盟主席Helen Cross教授、国际抗癫痫联盟前任主席Emilio Perucca教授、澳大利亚墨尔本大学神经系Patrick Kwan教授以及国内权威专家到会发表演讲并开展讨论。

欢迎从事癫痫诊疗及药物研究相关领域的专业人员积极参会，本次会议授予国家级一类继续教育学分。现将会议相关事宜通知如下：

一、会议组织

主办单位：中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

二、会议时间

2023年5月20-21日，19日全天报到，21日下午返程。

三、会议地点

广州白云宾馆（地址：广州越秀区环市东路367号，电话：020-83333998）

四、会议日程安排见第二轮通知

五、会议注册

1、参会者请向大会秘书处注册，填写注册表，通过E-mail注册。

2、注册费标准：普通参会人员1000元/人，协会注册会员800元/人，包括：参加全体会议，会议相关资料、会议茶休和用餐等，不含住宿费。

3、请填写回执于5月5日前报名，如未在规定时间内报名，不能保证您正常参会及住房需求，会议现场不接受报名。

4、“中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会”委员免收注册费，参会仍需提交注册表。

5、如果已经交纳注册费，因故不能参加或因重复注册需要退费，须按照以下规定执行：5月18日（含18日）前提出退费申请，扣除20%的费用；5月18日以后提出申请，扣除50%的费用。

六、汇款地址

中国抗癫痫协会，账号：0200000709014496245

开户行：中国工商银行北京国家文化与金融合作示范区金街支行

注意事项：汇款时一定要写明参会者姓名及单位。

七、联系方式

协会秘书处 田川、王子鹤 010-65250423 Email: office@caae.org.cn

中国抗癫痫协会
药物治疗专业委员会

2023.4.10