

# 立体定向脑电图在难治性脑室旁结节状灰质异位相关癫痫中的应用



王晓<sup>1,2</sup>, 陈俊喜<sup>1</sup>, 王世勇<sup>2</sup>, 李卫<sup>2</sup>, 金洋<sup>3</sup>, 胡湘蜀<sup>3</sup>

1. 广东三九脑科医院 癫痫中心 (广州 510510)
2. 暨南大学附属第一医院 癫痫中心 (广州 510630)
3. 广东省第二人民医院 神经外科 (广州 510320)

**【摘要】** 目的 探讨立体定向脑电图 (Stereoelectroencephalography, SEEG) 在难治性脑室旁结节状灰质异位 (Periventricular nodular heterotopia, PNH) 相关癫痫中的应用。方法 纳入 2017 年 4 月–2021 年 2 月于广东三九脑科医院和暨南大学附属第一医院癫痫中心收治的 10 例药物难治性 PNH 相关癫痫患者, 经无创性术前评估后行电极置入, 并行 SEEG 长程监测。基于发作期 SEEG, 致痫区 (Epileptogenic zone, EZ) 模式被分为四类: A. 仅结节起始; B. 结节和皮层同步起始; C. 皮层起始快速传导至结节; D. 仅皮层起始。根据 SEEG 监测结果行射频热凝 (Radiofrequency thermocoagulation, RFTC) 治疗, 随访至少 12 个月以上。结果 10 例 PNH 均为多发结节。单侧 4 例, 双侧 6 例; 后头部型 8 例, 前头部型和弥漫性各 1 例; 单纯型 7 例, 附加型 3 例。经发作期 SEEG 确认, 6 例患者 EZ 模式为纯 A 型, 2 例为纯 B 型, 1 例为 A+B 型, 1 例为 A+B+C 型。8 例患者仅毁损结节, 2 例患者同时毁损结节和相关皮层。术后平均随访 (33.4±14.0) 个月 (范围 12~58 个月), 8 例患者 (纯 A 型或包含 A 型) 完全缓解, 2 例患者有效控制。所有患者均未见明显并发症或后遗症。结论 PNH 相关癫痫的致病网络通常是个体化的, 并非所有异位结节均致病, 每个结节在癫痫网络中的作用可能不同, 在同一患者可同时出现多种致病模式。SEEG 可提供个体化诊断和治疗, 并有助于判断预后。

**【关键词】** 癫痫; 立体定向脑电图; 脑室旁结节状灰质异位; 致病性; 射频热凝

## Application of stereoelectroencephalography in the refractory epilepsy related to periventricular nodular heterotopia

WANG Xiao<sup>1,2</sup>, CHEN Junxi<sup>1</sup>, WANG Shiyong<sup>2</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, JIN Yang<sup>3</sup>, HU Xiangshu<sup>3</sup>

1. Epilepsy center of Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou, 510510, China
  2. Epilepsy center of the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, 510630, China
  3. Department of Neurosurgery, the Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, 510320, China
- Corresponding author: HU Xiangshu, Email: hxs75@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the application of stereoelectroencephalography (SEEG) in the refractory epilepsy related to periventricular nodular heterotopia (PNH). **Methods** Ten patients with drug-resistant epilepsy related to PNHs from Guangdong Sanjiu Brain Hospital and the First Affiliated Hospital of Jinan University from April 2017 to February 2021 were studied. Electrodes were implanted based on non-invasive preoperative evaluation. Then long-term monitoring of SEEG was carried out. The patterns of epileptogenic zone (EZ) were divided into four categories based on the ictal SEEG: A. only the nodules started; B. nodules and cortex synchronous initiation; C. the cortex initiation with early spreading to nodules; D. only cortex initiation. All patients underwent SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation (RFTC), with a follow-up of at least 12 months. **Results** All cases were multiple nodules. Four cases were unilateral and six bilateral. Eight cases were distributed in posterior pattern, and one in anterior pattern and one in diffused pattern, respectively. Seven patients had only PNH (pure PNH) and three patients were associated with other overlying cortex malformations (PNH plus). The EZ patterns of all cases were confirmed by the ictal SEEG: six patients were in pure type A, two patients were in pure type B, one patient in type A+B and one in type A+B+C, respectively. In eight patients

DOI: 10.7507/2096-0247.202305010

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金 (A2020067)

通信作者: 胡湘蜀, Email: hxs75@126.com

SEEG-guided RF-TC was targeted only to PNHs; and in two patients RFTC was directed to both heterotopias and related cortical regions. The mean follow up was (33.4±14.0) months (12 ~ 58 months). Eight patients (in pure type A or type A included) were seizure free. Two patients were effective. None of the patients had significant postoperative complications or sequelae. **Conclusion** The epileptic network of Epilepsy associated with nodular heterotopia may be individualized. Not all nodules are always epileptogenic, the role of each nodule in the epileptic network may be different. And multiple epileptic patterns may occur simultaneously in the same patient. SEEG can provide individualized diagnosis and treatment, be helpful to prognosis.

**【Key words】** Epilepsy; Stereoelectroencephalography; Periventricular nodular heterotopia; Epileptogenicity; Radiofrequency thermocoagulation

脑室旁结节状灰质异位 (Periventricular nodular heterotopia, PNH), 也称为室管膜下结节状灰质异位 (Subsuming periventricular nodular heterotopia, SEH), 是与神经元迁移障碍有关的皮层发育畸形, 也是最常见的灰质异位类型。PNH 在头颅 MRI 表现为单侧或双侧、孤立或连续、单个或多发、大小不一的异位结节, 此外尚可合并覆盖皮层 (Overlying cortex) 的发育异常 (以多小脑回畸形最常见)<sup>[1]</sup>。因此, PNH 被分为单纯型 PNH (仅有 PNH) 和附加型 PNH (合并覆盖皮层发育异常)。临床上 PNH 常因局灶性发作、药物难治性癫痫需要外科干预。随着射频热凝 (Radiofrequency thermocoagulation, RFTC) 技术在国内的逐渐推广, PNH 作为立体脑电图 (Stereo electro encephalography, SEEG) 引导 RFTC 的 A 类适应证 (最优选治疗方式) 之一已被写进中国专家共识<sup>[2]</sup>。然而, 与 PNH 相关的癫痫具有异质性和复杂性<sup>[1-7]</sup>, 目前国内报道主要集中在临床特征、影像学 and 头皮脑电图方面<sup>[7-12]</sup>, 而鲜见关于颅内脑电图的报道<sup>[13-14]</sup>。目前国内仅有一篇 SEEG 引导下 RFTC 治疗 PNH 相关癫痫的系统性报道, 该研究纳入 5 例均为单纯型 PNH<sup>[13]</sup>, 而更为复杂的附加型 PNH 手术疗效仍未涉及。本研究回顾性分析广东三九脑科医院和暨南大学附属第一医院癫痫中心 2017 年 4 月—2021 年 2 月收治的 10 例药物难治性 PNH 相关癫痫患者, 采用 SEEG 引导下 RFTC 治疗后随访, 探讨 SEEG 在难治性 PNH 相关癫痫中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究中均为药物难治性癫痫患者, 且经颅脑核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 诊断为 PNH 相关癫痫。纳入标准: ① 具备完整无创性术前评估资料, 包括: 病史采集、神经系统查体、视频脑电图 (Video electro-encephalogram, VEEG) 长程记录 3 次以上惯常发作、颅脑 MRI (1.5

或 3.0T) 和 PET-CT 扫描以及神经心理学评估; ② 在无创性术前评估基础上行立体定向电极置入术, 至少有一根电极位于一个异位结节内; ③ SEEG 长程监测记录到惯常临床发作; ④ RFTC 治疗后随访至少 12 个月以上。资料不完整者被排除在外。本研究经广东三九脑科医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 影像学检查及后处理

头颅 MRI 薄层扫描 (层厚 1.0 ~ 3.0 mm), 包括 3D-T1、T2 加权 (冠状位和轴位)、3D-液体衰减反转恢复序列 (FLAIR)、扩散张量成像 (DTI) 和血管像 (T1+C)。颅脑 PET-CT 扫描 (18FDG, GE, 美国) 要求检查前至少 24 h 内无癫痫发作。常规将 PET 与 MRI 进行配准融合后视觉评估<sup>[15]</sup>。

根据 MRI 数据对 PNH 进行解剖上的分类:

- (1) 根据结节数量分为单发 (仅有单个结节) 和多发 (2 个及以上孤立结节)。
- (2) 根据结节分布侧别分为单侧和双侧, 双侧进一步分为对称性和非对称性。
- (3) 根据解剖上前-后分布分三类<sup>[16]</sup>: ① 后头部: 分布在后头部 (枕角、三角区和颞角后部) 或以后头部分布为主; ② 前头部: 分布在前头部 (额角和颞角前部) 或以前头部为主; ③ 弥漫性: 在前头部几乎均匀分布。

(4) 根据 PNH 是否合并覆盖皮层 (Overlying cortex) 发育异常, 涉及脑裂畸形、多微小脑回畸形 (Polymicrogyria, PMG)、皮层下结节状灰质异位 (Subcortical nodular heterotopia, SNH) 等<sup>[1]</sup>, 分为两类: ① 单纯型: 仅有 PNH; ② 附加型: 同时合并覆盖皮层发育异常。

### 1.3 SEEG 电极置入

在无创性评估基础上经多学科团队讨论, 提出致病网络假设, 并建立 SEEG 工作假设和电极置入方案, 根据 Talairach 立体定向方法、个体化置入电极, 采用高密度电极阵列以尽可能覆盖异位灰质结节、兼顾覆盖皮质, 以及可能涉及的皮层 (包括远

隔皮质);拟毁损部位采用进口电极(法国 Alcis),其余部位采用国产电极(北京华科)。电极置入后采用术后 CT 和 T1 融合核实电极位置。

#### 1.4 SEEG 数据记录和分析

电极置入术后第 2 天开始行 SEEG 长程监测(128 或 256 通道,日本 Kohden 系统),至少记录 3 次以上惯常发作。在间歇期,分析结节与相关皮层放电的同步性、关注持续性或近乎持续性放电的异位结节(显著放电结节)。在发作期,分析惯常临床发作的脑电图演变过程,致痫区(Epileptogenic zone, EZ)定义为 SEEG 发作起始区和早期扩散区<sup>[17]</sup>。

基于发作期 SEEG,PNH 的 EZ 模式被分为四类:A. 结节独立起始;B. 结节和皮层同步起始;C. 皮层起始快速传导至结节;D. 皮层独立起始(结节未参与发作起始)。这里的皮层既可以是在解剖上与异位结节毗邻的皮层(覆盖在异位结节表面的覆盖皮层,或位于异位结节深部的内侧边缘系统结构),还可以是距离较远的远隔皮层。明确 EZ 后,尽可能行皮层电刺激,刺激频率为 50 Hz,波宽 0.3 ms,刺激时间为 3 s,刺激强度从 0.1~5 mA 调节。

#### 1.5 SEEG 引导下 RFTC

在 SEEG 结果引导下制定个体化 RFTC 方案,同时注意避免重要功能的损伤。RFTC 靶点选择原则:① A 型:仅选择 EZ 相关结节,不参与 EZ 的结节不处理;② B 型:首要处理 EZ 相关结节,而相关皮层是否处理,需结合其他检查结果(是否存在结构性异常;毁损结节后,相关皮层放电数量是否减少;是否涉及重要功能等);③ C 型:需同时处理皮层和结节;④ D 型:仅处理皮层,不涉及结节。

RFTC 实施:在单根电极上或相邻两根电极上相邻 2 个电极触点间实施双极热凝毁损,毁损功率为 3.5 W,毁损时间为 30~60 s。毁损后常规复查 SEEG 观察毁损效果,若 EZ 所在电极触点上仍有异常放电或发作,则考虑追加毁损次数。至 EZ 所在电极触点放电消失后拔除电极。

#### 1.6 术后随访和疗效分析

术后定期门诊复查或电话随访至少 12 个月以上,术后疗效判定:完全缓解(无发作)、有效控制(发作频率减少 50% 及以上)和效果不佳(发作减少不足 50%)<sup>[2,18]</sup>。

#### 1.7 无创评估与 EZ 一致性分析

通过“解剖”(MRI)、“电”(VEEG)、“临床”(发作症状学)和功能代谢(PET)评估与实际

EZ 进行一致性分析:(1)致痫性确认:分析 MRI 上异位结节和异常覆盖皮层:① 是否都参与 EZ;② PET 上代谢情况与 EZ 的一致性分析(参与 EZ 的结节或覆盖皮层应为无代谢或低代谢,不应出现等代谢;若未参与 EZ 应为等代谢或低代谢,不应出现无代谢);(2)EZ 定侧一致性分析:分别对间歇期放电(Interictal discharge, IID)、发作期放电(Ictal discharge, ID)、发作症状学和 PET(全脑总体皮层低代谢)定侧与实际 EZ 侧别进行一致性分析;(3)定位分析:通过 IID 和 ID 对 EZ 的大致定位与实际 EZ 进行一致性分析(IID 或 ID 应包含所有 EZ)。

## 2 结果

### 2.1 无创性术前评估

共纳入 10 例患者,男女各 5 例,平均起病年龄(14.8±2.3)岁(范围 11~19 岁)。平均病程(7.8±6.4)年(范围 2~23 年)。手术评估前同时服用 2 种及以上抗癫痫发作药物仍每月发作 1 次以上。手术时平均年龄(22.6±5.4)岁(范围 18~36 岁)。详见表 1。

**2.1.1 神经影像学发现** 10 例均为多发结节,单侧 4 例,双侧 6 例(5 例为非对称性,左侧优势 4 例,右侧优势 1 例)。异位结节分布:以后头部最多(8 例),前头部和弥漫性各占 1 例(详见图 1)。单纯型 PNH 7 例,附加型 PNH 3 例(其中 2 例还合并 SNH)。

异位结节在 PET/MRI 呈多样化代谢:2 例单侧单纯型 PNH 异位结节呈无代谢,3 例双侧 PNH 患者异位结节为无代谢和低代谢并存,余 4 例患者为无代谢、低代谢和等代谢并存。异常覆盖皮层代谢情况:2 例为低代谢和等代谢并存,1 例为低代谢。SNH 代谢情况:1 例为无代谢和低代谢并存,1 例为无代谢、低代谢和等代谢。此外,颞叶内侧代谢降低见于所有患者,颞极和岛叶代谢降低见于 9 例患者,颞叶底面代谢降低见于 7 例患者。

**2.1.2 VEEG 长程监测** 人均记录(8.4±5.3)天(范围 1~16 天)。所有患者背景活动正常。7 例患者可见慢波活动增多,其中 4 例定位在颞区。在间歇期均记录到癫痫样放电(半球性或多脑区),其中 5 例以颞区显著。单侧 PNH 均记录到 PNH 侧放电;双侧 PNH 中有 5 例为双侧放电,1 例仅单侧放电。

在发作期,5 例患者(4 例为双侧 PNH)记录到 2 种及以上发作症状学。6 例患者报告 1~2 种



表 1 10 例患者的主要临床、神经影像学 and 头皮脑电图特征

Tab.1 Main clinical, neuroradiological and scalp electroencephalographic features of the ten cases

病例	性别	起病年龄 (年)	病程 (年)	发作频率	药物种类	MRI		PET			VEEG		相关医学情况							
						PNH 位置	PNH 对称性	PNH 分布	PNH 分型	异常覆盖皮层	其他信号	全脑总代谢		PNH 代谢	异常覆盖皮层	颞内低代谢	发作类型	ID	IID	
01	女	15y	7	每周 2	双侧枕角、三角区、颞角	左著	左著	1	1	-	左颞极、颞内	双侧、左著	双侧、左著	2	2	多脑区, 双颞著	左半球	1	先兆(头部不适感)→自动运动(口-消化道, 眨眼)→双侧强直-肌张力障碍→左侧偏斜→BATS(右)→GTCS	无
02	男	15y	5	每月 3	双侧颞角、三角区、枕角	对称	-	1	1	-	-	双侧, 左著	3	3	多脑区, 左后头部著	左后头部	2	①先兆(视觉)→右上肢运动减少→双眼右视→自动运动(口-消化道, 眨眼)→言语→植物神经症状; ②眼球运动(反复双眼上视)→复杂运动→植物神经症状	先天性斜视; 胼胝体发育不良	
03	女	13y	23	每天 3	左侧三角区、枕角	-	左颞极、颞内	1	1	-	左颞极、颞内	双侧, 左著	1	1	左半球, 左颞著	左半球	1	先兆(莫名害怕、心慌、胸闷)→自动运动(口-消化道, 眨眼, 双手)→言语→右侧肌张力障碍→左侧偏斜	无	
04	女	12y	9	每天 4	双侧三角区、颞角及右侧枕角	左著	-	3	1	-	-	双侧, 左著	2	2	多脑区, 双颞著	左半球, 无侧向性; 无改变	3	①先兆(心慌, 胸闷, 看到闪光)→植物神经症状→自动运动(口-消化道, 眨眼)→复杂运动; ②自动运动(口-消化道, 眨眼)→复杂运动; ③先兆(恐惧)	颅骨发育异常、透明隔部分缺如和胼胝体发育不良; 脑积水脑室腹腔分流术后; 先天性头枕部脑膜膨出术后	
05	男	16y	11	每天 2	双侧枕角、颞角、三角区及左侧体部	左著	左颞叶、左中央顶盖	1	2	-	双颞叶、左中央顶盖	双侧, 左著	1	1	多脑区, 双颞著	右颞, 左半球	2	①先兆(双眼视物重影, 左耳听力下降)→自动运动(口-消化道, 眨眼)→植物神经症状→左上肢不动→左侧面肌GTCS→GTCS; ②先兆(天旋地转感, 回想往事)→自动运动(口-消化道, 眨眼, 右手)→左侧偏斜→右上肢肌张力障碍→植物神经症状	FS: 表哥癫痫	
06	男	15y	3	每月 5	双侧颞角及左枕角、三角区	左著	左颞极、颞内	1	1	-	左颞极、颞内	双侧, 左著	2	2	左半球, 左颞著	左半球	1	眼球运动(双眼上视)→自动运动(口-消化道, 眨眼, 左手)→右侧偏斜→右颞GTCS	无	
07	男	19y	2	每月 2	双侧枕角、三角区、颞角、颞角、体部	右著	右缘上、回	1	2	-	右缘上、回	双侧, 左著	3	3	多脑区, 右中后颞、中后颞著	右半球, 右后颞著	2	①自动运动(口-消化道, 双手)→头眼左偏→左上肢不动→咽喉部阵挛; ②BATS(左)→GTCS	无	
08	女	15y	3	每周 3	左三角区、枕角	-	-	1	1	-	-	双侧, 左著	3	3	多脑区, 左后头部著	左后头部	1	眨眼, 眼球震颤→复杂运动→双上肢强直(右著)	双眼先天性白内障、听力下降	
09	女	11y	12	每周 3	右颞角、枕角、三角区	-	右半球	1	2	-	右半球	双侧, 右著	3	3	右半球, 右颞、前头部著	右半球	1	先兆(似曾相识感、害怕)→植物神经症状→左侧强直-肌张力障碍→右侧复杂运动→自动运动(口-消化道, 右手)→左侧偏斜→GTCS	视野缺损; 脑室发育异常	
10	男	17y	3	每天 2	右颞角	-	右颞岛	1	1	-	右颞岛	右侧	1	1	多脑区, 右前头部著	右前头部	2	①头眼右偏斜→左手肌张力障碍→复杂运动→植物神经症状; ②左侧偏斜→GTCS	FS: 史; 双侧颞极蛛网膜囊, 左著	

注: PNH分布: 1为后头部, 2为前头部, 3为弥漫性; PNH分型: 1为单纯型, 2为附加型; PNH代谢: 1为无代谢, 2为无代谢和低代谢并存, 3为无代谢、低代谢和等代谢并存; 4为低代谢和等代谢并存; 5为等代谢。BATS: 双侧非对称性强直发作; GTCS: 全身性强直-阵挛发作; TCS: 强直-阵挛发作

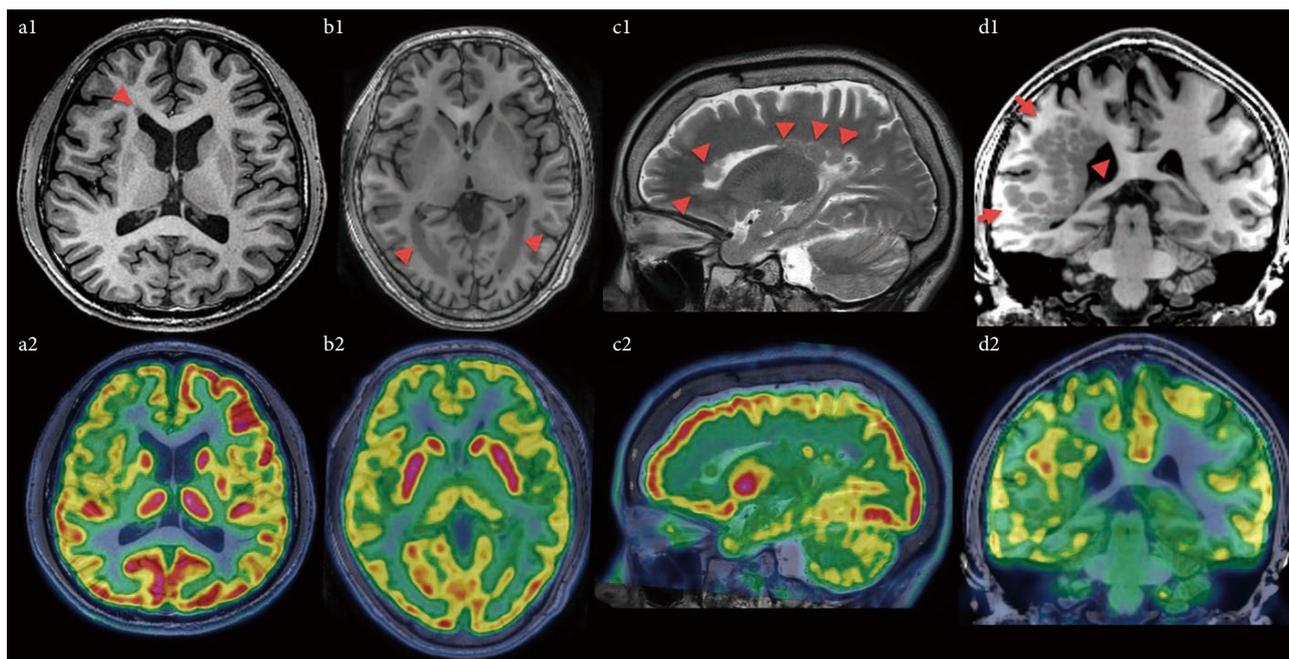


图 1 4例患者的结构和功能影像学

Fig.1 Structural and functional neuroimaging of four cases

a-d 分别代表 4 例患者 (依次为病例 10、2、4 和 9); (1MRI, 2PET) a. 前头部 PNH: a1 图中三角箭头所指为右侧脑室额角结节; a2 示该结节无代谢。b. 后头部 PNH: b1 图中三角箭头所指为双侧脑室枕角及三角区结节; b2 示左侧结节前部无代谢, 后部为低代谢, 右侧结节为等代谢。c. 弥漫性 PNH: c1 三角箭头所指为侧脑室弥漫性分布结节; c2 示结节代谢并不均一, 多数为无代谢, 部分为低代谢或等代谢。d. 附加型 PNH: d1 为右侧脑室三角区结节合并覆盖皮层脑裂畸形、SNH 和 PMG; d2 示结节和覆盖皮层代谢的多样性

发作预感。6 例患者继发 GTCS。单侧 PNH 根据发作期 EEG 和症状学均定侧于 PNH 侧; 双侧 PNH 较为复杂: 发作症状学提示 3 例单侧起始, 1 例双侧独立起始, 2 例患者各有一种发作症状学无法定侧; 发作期 EEG 提示 4 例单侧起始, 1 例双侧独立起始, 1 例患者有一种发作类型无法定侧, 1 例患者有一种发作类型在发作期未见明显异常改变(病例 4)。

**2.1.3 神经心理学测试** 9 例患者配合进行韦氏智力和韦氏记忆量表测试, 正常 6 例 (4 男 2 女)。1 例患者全量表和 2 例患者记忆力低于正常范围。

**2.2 电极置入和 SEEG 长程监测**

共置入 127 根电极[人均 (12.7±3.9) 根], 左侧 66 根, 右侧 61 根, 覆盖 PNH 电极共计 87 根[人均 (8.7±4.3) 根], 占电极总数 68.5%。所有患者均在颞、顶叶置入电极, 9 例患者在枕叶置入, 8 例在岛叶置入电极, 4 例患者在额叶置入电极。详见表 2。

人均记录 (18.7±7.1) 天 (范围 9~32 天)。在间歇期, 10 例患者均在 PNH 和异常覆盖皮层记录到数量不等的、同步或非同步性痫样放电。显著放电结节以三角区 (8 例)、颞角 (6 例) 和枕角 (4 例) 多见。3 例双侧 PNH 显著放电结节成偏侧化分布。

颞叶内侧结构痫样放电见于 9 例患者, 放电可与结节同步或非同步、且波幅显著高于结节电位。

发作期记录到 3 种 EZ 模式: A 型 (8 例)、B 型 (4 例) 和 C 型 (1 例), 本组未发现 D 型。10 例患者中, 6 例为纯 A 型, 2 例为纯 B 型, 1 例同时存在 A 型和 B 型 (A+B 型), 1 例为 A+B+C 型。单纯型 PNH 的 EZ 模式有纯 A 型 (5 例)、纯 B 型 (1 例) 和 A+B 型 (1 例); 附加型 PNH 的 EZ 模式有纯 A 型、纯 B 型和 A+B+C 型 (各 1 例)。7 例患者行皮层电刺激, 2 例患者在结节诱发出惯常先兆。详见图 2。

**2.3 治疗方案**

8 例患者仅毁损结节, 2 例患者同时毁损结节和相关皮层。共毁损 425 个电极触点。人均毁损 (3.0±0.8) 次 (范围 2~5 次)。详见表 2。

**2.4 随访与疗效**

RFTC 后平均随访 (33.4±14.0) 个月 (范围 12~58 个月), 8 例患者无发作, 2 例患者发作有效控制。所有患者术后均未见明显并发症或后遗症。

**2.5 无创评估与 EZ 一致性分析**

仅 1 例患者 (单侧单纯型 PNH) 经无创性综合评估后可准确定位 EZ。3 例患者被证实并非所有结节均致病。3 例患者被证实异常覆盖皮层不致



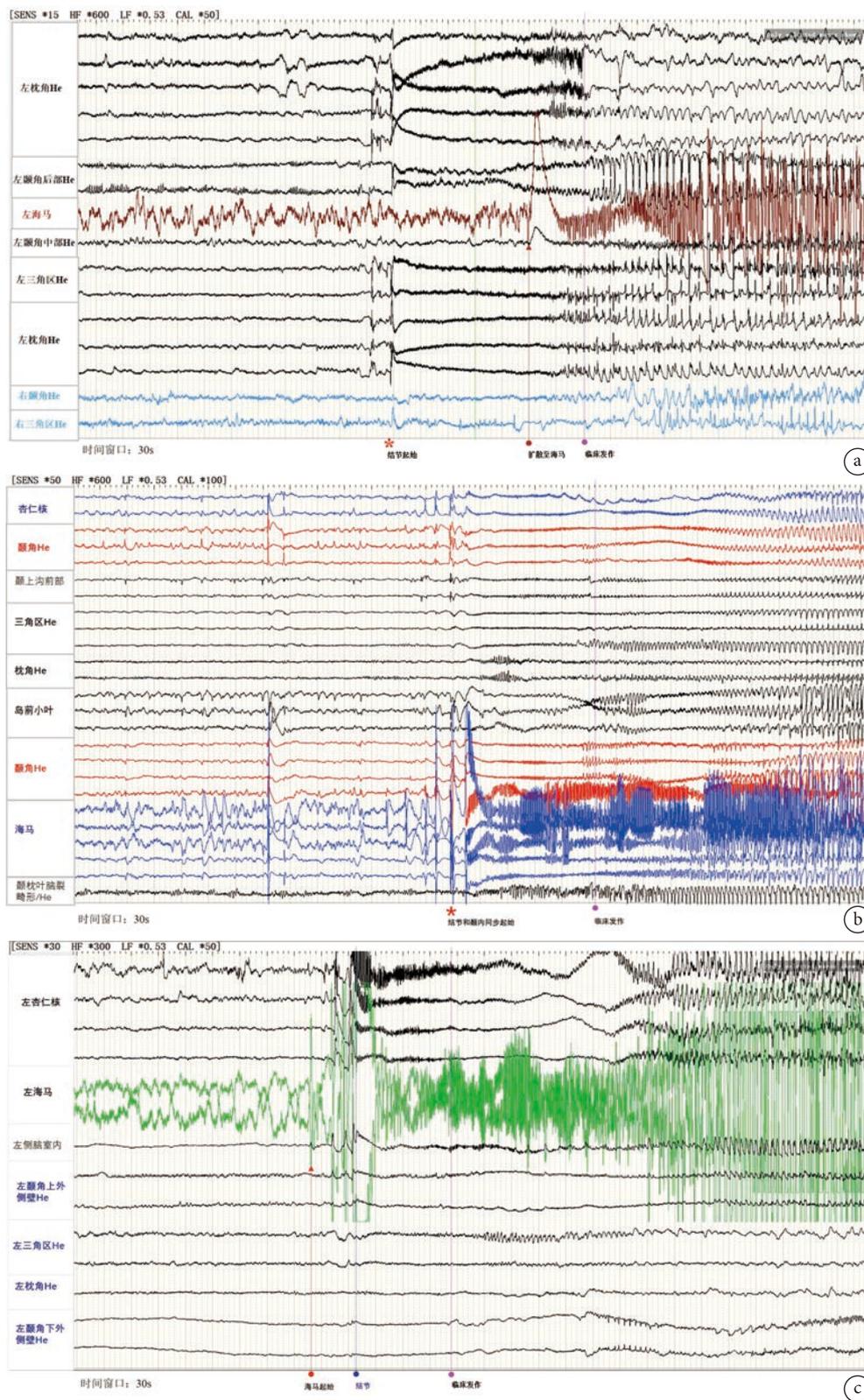


图 2 基于发作期 SEEG 的 EZ 模式分类

Fig.2 Epileptogenic patterns based on the Ictal SEEG

a. 结节独立起始 (病例 1) ; b. 结节和皮质同步起始 (病例 9) ; c. 皮质起始快速传导至结节 (病例 5)

痫。定侧与 EZ 侧别不一致的 5 例患者均为双侧 PNH(单纯型 4 例、附加型 1 例)。各有 9 例患者通

过 IID 或 PET (全脑总体皮质低代谢)定侧与 EZ 侧别一致。详见表 3。

表 3 无创评估与 EZ 一致性分析

Tab.3 Concordance of noninvasive examination in 10 patients

EZ 模式	病例 编号	MRI						PET			VEEG						无创 评估 综合 分析			
		PNH特征			致病性			定侧			致病性			定侧				定位		
		侧别	分型	分布	PNH	异常 覆盖 皮层	小结	全脑总 体低代 谢皮层	PNH	异常 覆盖 皮层	小结	IID	症状 学	ID	小结	IID		ID	小结	
纯A	01	双,左著	单纯型	后头部	Y	-	Y	Y	Y	-	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	
	02	双,对称	单纯型	后头部	Y	-	Y	Y	N	-	N	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	
	03	左	单纯型	后头部	N	-	N	Y	N	-	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	
	06	双,左著	单纯型	后头部	Y	-	Y	Y	Y	-	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	
	07	双,右著	附加型	后头部	N	N	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	
	10	右	单纯型	前头部	Y	-	Y	Y	Y	-	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
纯B	08	左	单纯型	后头部	Y	-	Y	Y	N	-	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	
	09	右	附加型	后头部	N	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	
A+B	04	双,左著	单纯型	弥漫性	Y	-	Y	Y	Y	-	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	
A+B+C	05	双,左著	附加型	后头部	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	N	

注：① 致病性确认：分析MRI上异位结节和异常覆盖皮层是否都参与EZ、PET上代谢情况与EZ的一致性；② 定侧一致性分析：与实际EZ侧别一致性分析；③ 定位分析：EEG大致定位与实际EZ进行一致性分析。“Y”代表“是”、“N”代表“否”

### 3 讨论

PNH 是基于 MRI 诊断的、最常见的灰质异位类型<sup>[16]</sup>，是难治性局灶性癫痫的常见病因<sup>[7, 19]</sup>。由于 PNH 解剖-电-临床的特殊性，导致无创性术前评估常出现多样化、矛盾性、异质性结果，临床工作中难以对 EZ 和致病网络进行具体描绘。临床上最常见为后头部 PNH，其电-临床特征常提示发作起始于颞叶内侧或新皮层和顶-枕叶。由于其频繁的颞叶发作症状学和头皮脑电图结果，常被误诊为颞叶癫痫后行颞叶切除手术，但术后少有获益<sup>[20]</sup>。

对于 PNH 相关癫痫而言，颅内脑电图研究往往是定位 EZ 和描绘致病网络所必需的。颅内脑电发作期模式以异位结节和与其存在功能连接的皮层同步起始最为常见，其次为异位结节单独起始，癫痫发作时多个异位结节同时受累的情况并不少见<sup>[21]</sup>，而覆盖皮层单独起始很少见<sup>[1, 22]</sup>。而在临床中常观察到两类情况：① PNH 致病，产生间歇期和发作期癫痫活动 (Epileptic activity, EA)，随后可扩散到皮层，通过手术完全去除或破坏 PNH 后可达到发作减少或甚至无发作；② PNH 和皮质同时致病，二者之间的异常连接在 EA 的放大和同步中起着关键作用，致癫痫网络常较为广泛，PNH 促进大脑区域之间病理交流，需要同时去除主要的皮层 (常广泛) 和 PNH (常多发) 以达到治疗的目的。因

此，PNH 相关癫痫的发生可能与皮层过度兴奋和与 PNH 结节的异常连接有关<sup>[3]</sup>。

但 PNH 相关难治性癫痫的治疗仍存在巨大挑战，其主要原因在于异位结节在癫痫发作和 EA 生成中的作用仍然存在争议<sup>[3, 23]</sup>。既往研究仅对 PNH 的 EZ 模式进行大体描述，而关于所有的异位结节是否都致病、每个异位结节在癫痫发作时是否起同样的作用，尚不清楚。Thompson 等<sup>[24]</sup> 报道中的一例双侧 PNH (附加型) 为纯 B 型，仅右侧结节参与发作，左侧结节与发作无关。本研究中 3 例患者 (病例 3、7、9) 被证实并非所有结节均致病。以病例 7 为例，经 SEEG 证实 EZ 仅涉及右侧异位结节，故仅对右侧异位结节行 RFTC，而右侧覆盖皮层和左侧异位结节均未予处理。此外，本研究中发现结节间存在电传导，5 例患者可见双侧半球结节间电传导，1 例患者双侧结节独立致病，这提示不同结节的致病性和其在致病网络中的作用存在差异的可能性，这与功能磁共振 (fMRI) 研究结果一致<sup>[21]</sup>。

另一方面，无创性术前检查出现多样化、矛盾性结果是否提示在同一患者出现多种 EZ 模式的可能。Mirandola 等<sup>[1]</sup> 报道 20 例 PNH 病例，是目前 SEEG 发作期病例数中最多的，该研究中有 3 例单纯型 PNH 患者 EZ 模式为 A+B 型。本研究中亦有 2 例患者 (病例 4、5) 同时存在 2 种及以上 EZ 模式。此外，本研究中病例 4 和 7 中还发现即便是同

一种 EZ 模式,也可通过不同的癫痫网络传导。由此可见,在同一患者可存在多种 EZ 模式和不同的致痫网络传导。

本研究组认为,PNH 相关癫痫四种 EZ 模式在大体上揭示了异位结节致痫性的差异:A 型为主动性结节,B 型为半主动性结节,C 型为被动性结节,D 型为无关联节。从致痫等级上看,毁损主动性结节更容易达到治疗效果。本研究所有 EZ 模式为纯 A 型或包含 A 型的患者均在 RFTC 术后实现无发作,这可能跟主动性结节在发作起始中的主导或核心作用有关,毁损后导致其相关的癫痫网络被中断或破坏而起到治疗作用。而非 A 型提示 EZ 可能更为广泛(B 型或 C 型),或与结节无关(D 型)。当然,RFTC 术后无发作的影响因素还有很多,比如电极覆盖是否完全、毁损是否足够有关等。

本研究通过 PNH 在 MRI 上分布特征从多维度进行系统而全面的分类,基于 SEEG 对 PNH 相关癫痫的 EZ 模式进行初步探索,是目前国内 SEEG 引导下 RFTC 治疗 PNH 相关性癫痫病例数最多、随访时间最长的研究报道。本研究通过个体化分析每个异位结节在癫痫发作中作用,揭示不同异位结节的致痫性和其在致痫网络中的作用可能存在差异,以及在同一患者可能存在多种 EZ 模式和不同的致痫网络传导,尤其是在无创性术前评估出现多样化的结果时。此外,PET 结果表明颞叶内侧结构在 PNH 相关癫痫网络的高度参与性,提示在设计 SEEG 电极方案时需加以关注。当然,本研究仍然存在病例数不足(前头部病例数少;B 型和 C 型发作模式病例数少;无 D 型病例)、部分病例随访时间短,未来还需要更多病例、更长随访时间的验证。

综上,与 PNH 相关的癫痫具有异质性和复杂性,可涉及所有结节或部分结节(当有多个结节时),甚或涉及覆盖皮层或远隔皮层<sup>[1]</sup>。每个 PNH 相关癫痫患者都有其独特的致痫网络,与结节的数量、大小或位置无关,也与覆盖皮层发育畸形无关<sup>[1]</sup>。无创性术前评估手段能提供的信息往往有限,通常需要 SEEG 来定位 EZ 和描绘致痫网络。SEEG 可为药物难治性 PNH 相关癫痫患者提供个体化诊断和治疗,并有助于判断预后。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

1 Mirandola L, Mai RF, Francione S, *et al.* Stereo-EEG: diagnostic

- and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1962-1971.
- 2 中国医师协会神经外科分会功能神经外科学组,中国抗癫痫协会,国家神经外科手术机器人应用示范项目专家指导委员会.立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. *中华医学杂志*, 2021, 101(29): 2276-2282.
- 3 Khoo HM, Gotman J, Hall JA, *et al.* Treatment of epilepsy associated with periventricular nodular heterotopia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(12): 59.
- 4 Cvetkovska E, Martins WA, Gonzalez-Martinez J, *et al.* Heterotopia or overlying cortex: What about in-between? *Epilepsy Behav Case Reports*, 2019, 11: 4-9.
- 5 Cossu M, Fuschillo D, Casaceli G, *et al.* Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases. *J Neurosurg*, 2015, 123 (6): 1358-1367.
- 6 Cossu M, Mirandola L, Tassi L. RF-ablation in periventricular heterotopia-related epilepsy. *Epilepsy Res*, 2018, 142: 121-125.
- 7 耿俊红,侯群,蒋艳.脑室旁结节状灰质异位相关癫痫的研究进展. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(9): 960-962.
- 8 邓馨,王利霞,王薇薇,等.灰质异位伴癫痫发作5例报告及文献复习. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(8): 743-745.
- 9 邓馨,王薇薇,吴逊.灰质异位与癫痫发作. *癫痫杂志*, 2018, 4(6): 497-504.
- 10 刘文钰,安东梅,周东.中国西部70例室管膜下型灰质异位症伴癫痫患者的回顾性研究. *癫痫杂志*, 2017, 3(6): 459-464.
- 11 Liu W, Yue Q, Tian Y, *et al.* Neural functional connectivity in patients with periventricular nodular heterotopia-mediated epilepsy. *Epilepsy Research*, 2021, 170(1247): 106548.
- 12 林绍鹏,邓宇虹,刘晓蓉,等.双侧脑室旁结节状灰质异位症患者11例影像与临床研究. *中华神经科杂志*, 2008, 41(1): 29-32.
- 13 刘畅,王亮,桑林,等.立体脑电图引导射频热凝毁损治疗脑室旁结节状灰质异位相关癫痫. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(12): 1222-1226.
- 14 华刚,谭红平,姜楠,等. SEEG引导下射频热凝毁损术在癫痫外科中的应用. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2020, 33(2): 69-73.
- 15 Alis C, Alis D, Uslu Besli L, *et al.* The analysis of 18 F-FDG PET/MRI, electroencephalography, and semiology in patients with gray matter heterotopia: a pilot study. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(5): 662-670.
- 16 Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, *et al.* A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain A Journal of Neurology*, 2012, 135(5): 1348-1369.
- 17 Kahane P, Elisabeth Landré, Minotti L, *et al.* The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: A working hypothesis. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 2006, 8 (suppl 2): S16-26.
- 18 Bourdillon P, Cucherat M, Isnard J, *et al.* Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59 (12): 2296-2304.
- 19 Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S, *et al.* Periventricular nodular heterotopia: classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. *Epilepsia*, 2010, 47(1): 86-97.
- 20 Li LM, Dubeau F, Andermann F, *et al.* Periventricular nodular heterotopia and intractable temporal lobe epilepsy: poor outcome

- after temporal lobe resection. *Ann Neurol*, 1997, 41(5): 662-668.
- 21 Khoo HM, von Ellenrieder N, Zazubovits N, *et al.* Internodular functional connectivity in heterotopia-related epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(6): 1010-1023.
- 22 Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J, *et al.* The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. *Brain*, 2005, 128(3): 641-651.
- 23 Tassi L, Colombo N, Cossu M, *et al.* Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain*, 2005, 128(2): 321-337.
- 24 Thompson SA, Kalamangalam GP, Tandon N. Intracranial evaluation and laser ablation for epilepsy with periventricular nodular heterotopia. *Seizure*, 2016, 41: 211-216.

# 起源于对角沟的癫痫发作的临床特点及电生理特征



庄君<sup>1</sup>, 费凌霄<sup>1</sup>, 李少春<sup>2</sup>, 华刚<sup>2</sup>, 蔡美玲<sup>1</sup>, 黎思娴<sup>3</sup>, 王圆庆<sup>3</sup>

1. 广东三九脑科医院 癫痫内科 (广州 510510)
2. 广东三九脑科医院 癫痫外科 (广州 510510)
3. 深圳市第二人民医院 功能神经科 (深圳 518035)

**【摘要】** 目的 研究起源于对角沟的癫痫发作的常见临床表现, 电生理特征, 提高额叶癫痫的诊断能力及治疗水平。方法 回顾性分析 2010 年 4 月—2022 年 8 月在广东三九脑科医院及深圳市第二人民医院进行手术评估的癫痫患者, 经立体定向脑电图 (Stereo-electroencephalography, SEEG) 证实为对角沟起源的癫痫患者共 5 例, 均有详细的病史记录, 完整的头部核磁共振成像 (Magnetic resonance, MRI) 及正电子发射计算机断层成像 (Positron emission computered tomography, PET-CT) 检查, 头皮脑电图均记录到多次典型临床发作, 仔细阅读间歇期脑电图、发作期脑电图并仔细分析发作期症状学。结果 5 例患者根据 SEEG 监测结果, 可分为沟底型 (3 例) 和非沟底型 (2 例), 临床特点以强直发作合并复杂运动为特点, 起源于左侧对角沟的患者强直症状相对突出, 起始于右侧对角沟的患者强直症状可缺如。间歇期放电分布: 沟底型间歇期放电相对较弥漫, 可呈半球性或弥漫性癫痫样放电, 非沟底型放电相对局限于前头部, 但多侧裂上下同时受累及; 发作期脑电图符合新皮层发作的特点, 起始为电压性低减, 沟底型发作起始较弥漫, 非沟底型发作起始于前头部, 侧裂上下同时受累及。结论 起始于对角沟的癫痫发作以强直发作合并复杂运动为特点, 可以分为沟底型和非沟底型, 沟底型与非沟底型具有不同的电生理特点。

**【关键词】** 对角沟; 额叶癫痫; 立体定向脑电图; 临床特点; 电生理特征

## Clinical and electrophysiological characteristics of epileptic seizures arising from diagonal sulci

ZHUANG Jun<sup>1</sup>, FEI Lingxia<sup>1</sup>, LI Shaochun<sup>2</sup>, HUA Gang<sup>2</sup>, CAI Meiling<sup>1</sup>, LI Sixian<sup>3</sup>, WANG Yuanqing<sup>3</sup>

1. Department of Epilepsy, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, China
2. Department of Epilepsy Surgery, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, China
3. Department of Functional Neurology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China

Corresponding author: ZHUANG Jun, Email: nuanyun1983@163.com

**【Abstract】 Objective** To research clinical manifestations, electrophysiological characteristics of epileptic seizures arising from diagonal sulci (DS), to improve the level of the diagnosis and treatment of frontal epilepsy. **Methods** We reviewed all the patients underwent a detailed presurgical evaluation, including 5 patients with seizures to be proved originating from diagonal sulci by Stereo-electroencephalography (SEEG). All the 5 patients with detailed medical history, head Magnetic resonance (MRI), the Positron emission computered tomography (PET-CT) and psychological evaluation, habitual seizures were recorded by Video-electroencephalography (VEEG) and SEEG, we review the intermittent VEEG and ictal VEEG, analyzing the symptoms of seizures. **Results** 5 patients were divided into 2 groups by SEEG, group 1 including 3 patients with seizures arising from the bottom of DS, group 2 including 2 patients with seizures arising from the surface of DS, all the tow groups with seizures characterized by both having tonic and complex motors, tonic seizures were prominent in seizures from left DS, and tonic seizures may absent in seizures from right DS. Intermittent discharges with group1 were diffused, and intermittent discharges with group 2 were focal, but both brain areas of frontal and temporal were infected. Ictal EEG findings were consistent with the characteristics of neocortical



seizures, the onset EEG shows voltage attenuation, seizures from bottom of DS with diffused EEG onset, and seizures from surface of DS with more focal EEG onset, but both frontal and anterior temporal regions were involved. **Conclusion** the symptom of seizures arising from DS characterized by tonic and complex motor, can be divided into seizures arising from the bottom of DS and seizures from the surface of DS, with different electrophysiological characters.

**【Key words】** Diagonal sulci; Frontal epilepsy; Stereo-electroencephalography; Clinical characteristics; Electrophysiological characteristics

额叶癫痫在临床上相对常见, 发作表现多样, 额叶不同部位的发作, 具有相对特异性的发作期症状学、发作期及间歇期脑电图表现<sup>[1]</sup>, 本文旨在研究对角沟发作的症状学特点, 电生理特征, 进一步提高对于额叶癫痫的诊断及定位水平, 提高癫痫的诊断能力及治疗水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2009 年 4 月—2022 年 8 月在广东三九脑科医院及深圳市第二人民医院进行手术评估的癫痫患者, 凡临床表现符合额叶癫痫的患者, 经立体定向脑电图 (Stereo-electroencephalography, SEEG) 证实为对角沟起源的癫痫患者共 5 例作为研究对象。纳入标准: ① 均有完整的病史及影像学资料, 包括头部核磁共振成像 (Magnetic resonance, MRI) 及正电子发射计算机断层成像 (Positron emission computered tomography, PET-CT); ② 视频脑电图均记录到惯常性癫痫发作; ③ 均进行 SEEG 植入, 对角沟及额叶其他脑区均有电极植入, 发作期 SEEG 证实起源于对角沟。本研究已获得广东三九脑科医院伦理委员会批准, 所有患者知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料** 通过医院电子病例系统收集并总结患儿的就诊年龄、性别、详细病史, 均有视频脑电图记录间歇期放电、发作期脑电图及发作期症状学, 均具有完整的头部 MRI 及头部 pet 检查结果。癫痫发作期症状学分析均参照 Luder's 症状学分类标准<sup>[1]</sup>。发作期症状学分类、头皮脑电图及 SEEG 的阅读均由 2 名以上具有 5 年以上工作经验的电生理医师及癫痫专科医师共同决定。

**1.2.2 头皮脑电图间歇期及发作期定位标准** 头皮脑电图记录使用的电极安放法均采用国际 10-20 系统, 脑电图定位参照北美学派脑电图分类标准, 异常放电根据起源位置分为脑区性、多脑区性、半球性及弥漫性, 脑区性: 位于一个脑叶或一个脑叶的一部分, 或者两个相邻的脑叶, 本文中提

到的前头部放电为脑区性, 包括侧裂上/下脑区, 对应国际 10-20 标准导联中的 FP1-F3-F7/FP2-F4-F8, 弥漫性放电一般提示双侧半球所有导联均受到累及。

**1.2.3 头部 MRI** 该研究中所有患者采用 T2flair 序列, 以 AC-PC 为轴, 进行轴、冠、矢三个层面的扫描, 层厚 3 mm。头部 MRI 判读结果由具有 5 年以上工作经验的癫痫内科医师、影像科医师及癫痫外科医师共同决定。

**1.2.4 头部 PET-CT** 禁食 6 h 以上, 静脉注射<sup>18</sup>F-FDG, 静卧 40 min 后行 PET-CT 断层显像。头部 PET-CT 判读结果由具有 5 年以上工作经验的癫痫内科医师、影像科医师及癫痫外科医师共同决定。

**1.2.5 SEEG 植入** 植入方案根据评估时症状学、头皮脑电图记录及影像资料, 综合分析, 电极覆盖对角沟沟底、对角沟前后壁及额叶其他相关脑区, 电极方案均由癫痫中心专家共同讨论后确定。

### 1.3 统计学分析

采用描述性分析、偏态分布的计量资料以均数±标准差表示。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及临床表现

5 例患者中男 4 例、女 1 例。平均年龄 (13.8±5.8) 岁, 发病年龄 (6.2±2.9) 岁。均为右利手。癫痫发作均以运动发作为主, 持续时间短暂, 夜间多发, 丛集性发作。核心表现: 4 例患者 (例 1、2、3、5) 发作期表现为: 轴性强直或轴-肢带性强直 (累及面肌、颈肌、躯干及上肢近端), 伴随复杂运动, 1 例 (例 4) 患者以复杂运动为主要表现。另外, 常见的症状: 宪兵帽征 (chapeau), 哭笑/痴笑发作, 发声, 对侧凝视, 同侧凝视, 眨眼, 对侧偏转, 部分可继全面强直-阵挛性发作。3 例起源于左侧对角沟的发作的患者中 2 例 (例 1、2) 伴随语言表达障碍。视频脑电图检查 (头皮) 详见表 1。患者头部 MRI 及头部 PET-CT 检查结果详见表 2。

### 2.2 SEEG 监测结果及基于 SEEG 的致病网络分析:

5 例患者平均放置颅内电极 (10.2±2.8) 根, 不同程度地覆盖对角沟沟底、前后壁、额下回、额叶

表 1 头皮脑电图表现

例序	背景活动	间歇期放电	发作期症状学	发作期放电
1	正常	左半球, 左前头部著	强直(轴-肢带型*)→复杂运动→发声→左侧凝视→右侧偏转→双侧强直-阵挛	弥漫性, 左半球著
2	正常	弥漫性, 左前头部著	强直(轴-肢带型*)→复杂运动→哭笑发作	弥漫性, 左半球著
3	正常	脑区性, 右前头部	宪兵帽征→右侧凝视→强直(轴-肢带型*)→节律性眨眼→复杂运动	脑区性, 右前头部
4	正常	脑区性, 右前头部	复杂运动→痴笑	脑区性, 右前头部
5	正常	弥漫性, 左半球著	宪兵帽征→强直(轴-肢带型*)→复杂运动→痴笑	弥漫性, 左半球著

注: \*轴-肢带型(强直累及面肌、颈肌及肢体近端)

表 2 患者头部 MRI 及头部 PET-CT 检查结果

例序	头部MRI	头部PET-CT
1	未发现异常	左侧额下回、颞极及岛叶低代谢
2	左侧对角沟局灶性皮层发育不良	左侧额下回及岛叶低代谢
3	未发现异常	右侧对角沟局灶性低代谢
4	右侧对角沟局灶性皮层发育不良	右侧对角沟局灶性低代谢
5	未发现异常	左侧额盖部及岛叶低代谢

内侧面、眶回、旁中央区、岛叶及颞极等脑区, 根据 SEEG 监测结果, 提示 3 例(例 1、2、5)发作起源于对角沟沟底, 为沟底型发作, 2 例(例 3、4)起源于对角沟沟壁, 为非沟底型发作。根据 SEEG 监测, 分析起源于对角沟的癫痫发作的致痫网络为: 对角沟向额眶回、岛前小叶、前额叶内侧面、SMA、pre-SMA、前扣带回后部及中扣带回等脑区传导。典型脑电图、症状学、影像学检查详见图 1~6。

### 3 讨论

本研究纳入的 5 例患者男女比例为 4:1, 均在儿童及儿童早期起病, 发作期症状学符合 Chauvel 教授团队总结的额叶 4 组发作类型中的第 2 组的表现<sup>[2-3]</sup>, 多同时有强直发作及复杂运动, 本研究发现, 起源于左侧对角沟的患者强直症状相对突出(例 1、2、5), 起始于右侧对角沟的患者强直症状可缺如(例 4)。间歇期放电: 沟底型(例 1、2、5)间歇期放电相对较弥漫, 呈半球性或弥漫性癫痫样放电, 非沟底型(例 3、4)的对角沟发作, 间歇期放电局限于前头部, 但侧裂上下同时累及; 发作期脑电图: 脑电图发作起始为电压性低减, 符合新皮层发作的特点, 沟底型发作起始较弥漫, 呈半球性或弥漫性癫痫样放电, 非沟底型(例 3、4)的对角沟发作, 间歇期放电局限于前头部, 但侧裂上下同时累及。5 例患者中有 3 例(例 1、3、5)头部 MRI 阴性, 2 例根据头部 MRI 表现, 符合对角沟局部皮层发育不良表现, 5 例患者头部 PET-CT 检查

中 2 例为局灶性低代谢(例 3、4), 3 例(例 1、2、5)低代谢范围较广, 累及额下回、岛叶及颞极, 根据 SEEG 监测结果提示起源于对角沟的癫痫发作致痫网络相对广泛, 可向相邻脑区扩散, 症状学的产生是脑网络激活的结果<sup>[4-6]</sup>。

对角沟位于额下回盖部, 中央前沟下降支与侧裂前升支之间, 但部分对角沟解剖上存在一定的变异, 可缺如, 或者与中央前沟下降支融合, Brodmann 分区位于 44 区, 细胞构筑属于新皮层的乏颗粒层<sup>[7-8]</sup>, 属于原始运动皮层向多模式联合皮层的过度皮层, 对角沟与周围脑组织及远隔脑组织均存在广泛的功能联系及结构联系<sup>[9]</sup>, 该区与周围脑组织的结构联系主要通过弓状束、上纵束及额斜束, 通过弓状束与上纵束向后投射至颞中回并包裹外侧裂, 并发出分支至听觉皮层及颞上回后部, 通过额斜束与额上回及额叶内侧面联系。与额叶眶回、背外侧面及三角部之间有脑叶间 U 形纤维联系。据研究<sup>[2-3, 10]</sup>, 经典的额叶发作分为 4 组发作类型, 第 1 组临床表现为原始的运动症状, 如阵挛、对侧强直、对侧偏转及非对称的强直姿势等, 不伴有整合的复杂运动、过度运动及情感反应, 提示起始于额叶的辅助运动区或运动前区; 第 2 组临床表现为原始运动症状伴随非协调性的复杂运动, 该种发作提示额叶前运动区及背外侧区域同时受累及; 第 3 组临床表现为协调性的复杂运动, 可伴有远端肢体刻板性动作, 该种发作提示起源于额叶前外侧面及额叶内侧面; 第 4 组临床表现为过度运动伴恐

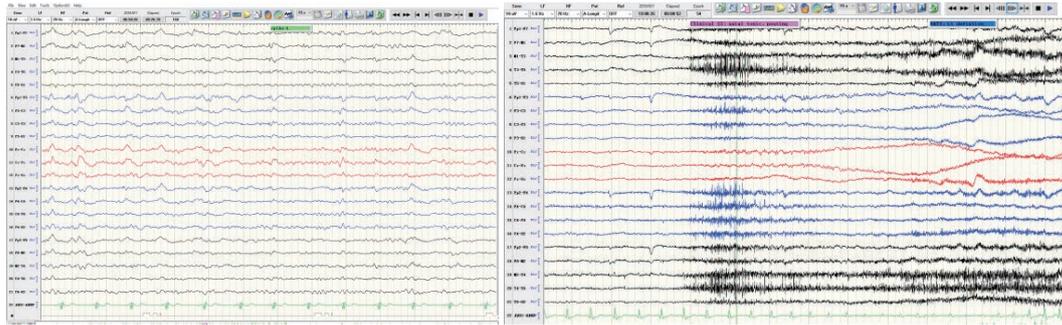


图1 例1脑电图

间歇期脑电图提示左侧半球棘-慢波、多棘-慢波。睡眠期左侧半球可见棘-慢波节律，前头部著（左）；发作期脑电图提示双侧半球弥漫性电压低减，左侧半球著（右）



图2 例1发作期症状学

可见面部、颈肌、躯干及双上肢近端强直，双手及躯干复杂运动，无情感反应

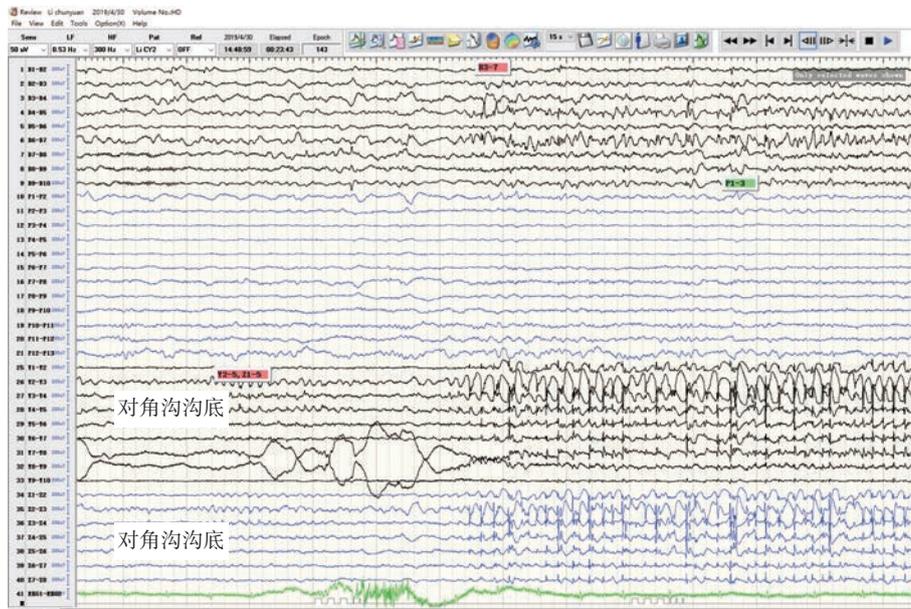


图3 例1立体定向脑电图

提示发作起源于对角沟沟底

惧性情感反应，通常起源于额眶回及内侧前额叶。对角沟位于 Brodmann 分区第 44 区，额叶背外侧面，属于额叶发作四种类型中的第 2 组，多同时出

现强直及复杂运动，但本研究发现起源于左侧对角沟的发作强直症状更显著，起源于右侧对角沟的发作可有强直症状缺如，但因病例数较少，是否具有

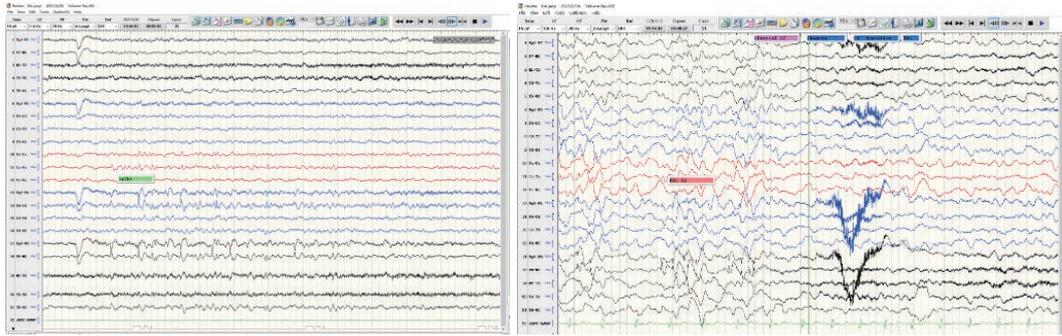


图4 例3脑电图

间歇期放电提示右侧前头部棘-慢波、多棘-慢波及棘-慢波节律(左); 作期脑电图提示右侧前头部低波幅快节律(右)



图5 例3发作期症状学

显示面部强直(chapeau征), 颈部及躯干强直, 上肢可见复杂运动

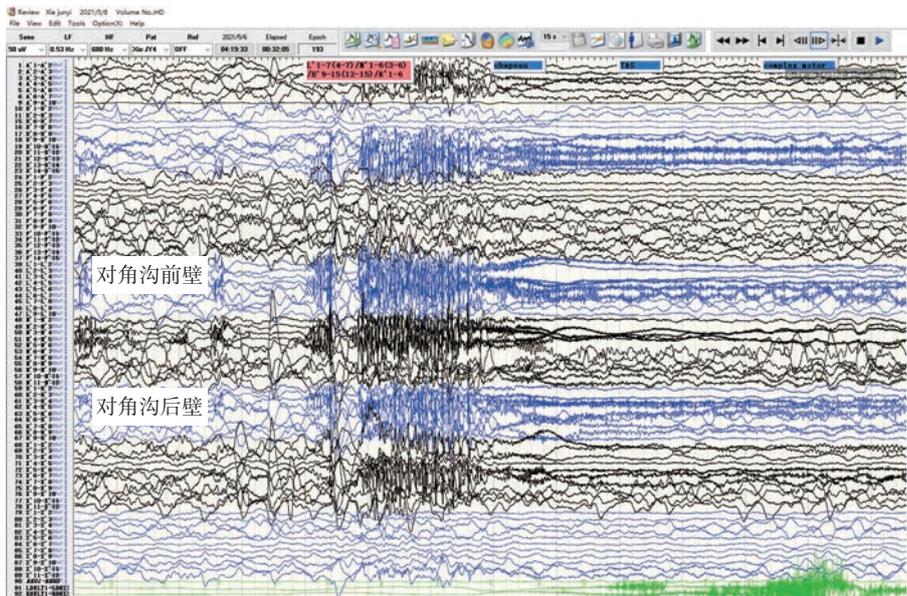


图6 例3立体定向脑电图

提示发作起源于对角沟前后壁

该种趋势需进一步扩大样本量进行分析。根据SEEG监测结果, 起源于对角沟的发作, 无论沟底型, 还是非沟底型, 发作期脑网络均可广泛扩散至额眶回、岛前小叶、前额叶内侧面、SMA、pre-SMA、

前扣带回后部及中扣带回等脑区, 推测部分患者伴随宪兵帽征及哭笑/痴笑发作, 考虑前扣带回及岛前小叶受累及, 对侧凝视及偏转, 考虑向背外侧传导(额斜束、上纵束及局部的脑回间U形纤维联

系),同侧凝视,考虑传导至颞叶(通过弓状束)传导至颞中回侧视中枢所致。另外可通过弓状束及上纵束向围侧裂区、岛盖部传导,可出现盖部及岛叶症状(眨眼、面肌强直)。5例患者中有3例位于左侧半球(优势半球),这其中2例伴有轻度语言表达障碍,考虑对角沟与Broca区位置临近,纤维联系密切,Broca区为易激惹区。

头皮脑电图发现,沟底型发作间歇期放电相对弥漫,考虑对角沟沟底通过各种纤维联系与额叶内外侧面、眶回及侧裂下广泛纤维联系,所以易激惹区比较广泛,分布不典型。而起源于对角沟表面的发作,因位置相对表浅,更容易出现局灶性放电。支持依据:沟底型在头部PET-CT上低代谢范围较广,可累及侧裂上下及岛叶,非沟底型低代谢区相对局限。

对角沟属于新皮层,发作期脑电图表现为电压减低或低波幅快节奏,沟底型因纤维联系多,传导速度快,发作起始呈半球性或弥漫性,而非沟底型,因位置相对表浅,发作起始局限于前头部。

该研究局限在于纳入的病例数相对较少,SEEG植入无法充分覆盖脑网络中的每一个节点,具有局限性。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Lüders H, Acharya J, Baumgartner C. Semiological Seizure Classification. *Epilepsia*, 1998, 39(9): 1006-1013.
- 2 Chauvel P, Trottier S, Vignal JP, *et al.* Somatomotor seizures of frontal lobe origin. *Adv Neurol*, 1992, 57: 185-232.
- 3 Chauvel P, Kliemann F, Vignal JP, *et al.* The clinical signs and symptoms of frontal lobe seizures. Phenomenology and classification. *Adv Neurol*, 1995, 66: 115-125; discussion 125-126.
- 4 Amiez C, Kostopoulos P, Champod AS, *et al.* Local morphology predicts functional organization of the dorsal premotor region in the human brain. *Neurosci*, 2006, 26: 2724-2731.
- 5 Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, *et al.* Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *Comp Neurol*, 1999, 412: 319-341.
- 6 Trisanna SM, Michael P. Morphological patterns and spatial probability maps of two defining sulci of the posterior ventrolateral frontal cortex of the human brain: the sulcus diagonalis and the anterior ascending ramus of the lateral fissure. *Brain Structure and Function*, 2018, doi. org/10.1007/s00429-018-1733-y.
- 7 Cordell M, Baker MD, Joshua D, *et al.* A connectomic atlas of the human cerebrum—chapter 2: the lateral frontal lobe. *J Operative Neurosurgery*, 2018, 15: S10-S74.
- 8 Coderre EL, Smith JF, van Heuven WJ, *et al.* The functional overlap of executive control and language processing in bilinguals. *Biling (Camb Engl)*, 2016, 19(3): 471-488.
- 9 Cordell M Baker, Joshua MD, Burks M, *et al.* Connectomic Atlas of the Human Cerebrum—Chapter 5: The Insula and Opercular Corte. *Operative Neurosurgery*, 2018, 15(Suppl 1): S175-S244.
- 10 Francesca B, Aileen Mc, Agnes T, *et al.* Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 264-277.

# 阿戈美拉汀联合右佐匹克隆治疗癫痫共病失眠的临床疗效和安全性研究



毕锦玉<sup>1</sup>, 杜涛涛<sup>1</sup>, 雒晨宇<sup>1</sup>, 孙美珍<sup>2</sup>

1. 山西医科大学第一临床医学院 (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 探讨阿戈美拉汀联合右佐匹克隆治疗癫痫共病失眠患者的临床疗效和安全性。方法 收集 2021 年 12 月—2022 年 10 月于山西医科大学附属第一医院神经内科门诊就诊的癫痫共病失眠患者 69 例。随机将患者分为对照组 34 例和观察组 35 例。对照组患者口服右佐匹克隆片 1.5 ~ 3 mg (3 ~ 5 次/周), 观察组口服阿戈美拉汀片 25 mg (1 次/日) 加右佐匹克隆片 1.5 ~ 3 mg 治疗 (3 ~ 5 次/周)。两组患者在研究期间保持原有的抗癫痫发作药物治疗方案不变, 疗程 12 周。采用匹兹堡睡眠质量指数量表 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、失眠严重指数量表 (Insomnia severity scale, ISI)、患者健康问卷抑郁量表 (Patient health questionnaire-9, PHQ-9)、广泛性焦虑量表 (Generalized anxiety disorder-7, GAD-7) 比较两组患者在治疗前及接受治疗 4、12 周主观睡眠质量、失眠严重程度、抑郁及焦虑症状的差异。统计治疗前后患者癫痫发作次数变化来评价癫痫控制情况, 并记录两组患者服药期间的不良反应。**结果** 治疗 4、12 周后两组 PSQI、ISI、PHQ-9、GAD-7 评分较治疗前明显下降, 观察组在治疗后第 4、12 周 PSQI、ISI、PHQ-9、GAD-7 评分较对照组明显减低 ( $P < 0.05$ )。不良反应发生率对照组 13.33%、观察组 15.63%。**结论** 阿戈美拉汀联合右佐匹克隆治疗能显著提高癫痫患者主观睡眠质量、减轻失眠严重程度, 并可缓解患者抑郁焦虑情绪, 具有良好的安全性。

**【关键词】** 癫痫; 失眠; 阿戈美拉汀; 右佐匹克隆; 抑郁; 焦虑

## Clinical efficacy and safety study of agomelatine combined with eszopiclone in the treatment of epilepsy complicated by insomnia

BI Jinyu<sup>1</sup>, DU Taotao<sup>1</sup>, LUO Chenyu<sup>1</sup>, SUN Meizhen<sup>2</sup>

1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

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

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

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical effect and safety study of agomelatine combined with eszopiclone in the treatment of epilepsy complicated by insomnia. **Methods** 69 epilepsy complicated by insomnia patients were collected in the outpatient of the Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University from December 2021 to October 2022. Patients were randomly divided into control group (34 cases) and observation group (35 cases) Patients in control group were given eszopiclone, 1.5 ~ 3 mg (3 ~ 5 times/week). Patients in observation group were given agomelatine 25 mg (1 time/day) and eszopiclone 1.5 ~ 3 mg (3 ~ 5 times/week). Patients in both groups maintained their original anti-seizure medications treatment regimen for 12 weeks during the study. Pittsburgh sleep quality index (PSQI), Insomnia severity scale (ISI), Patient health questionnaire-9 (PHQ-9) and Generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) were used to compare differences in subjective sleep quality, insomnia severity, depression and anxiety symptoms before treatment and at the end of 4 and 12 weeks of treatment. The change of seizure frequency before and after treatment was statistically evaluated to assess epilepsy control. The adverse effects after medication were recorded in both groups. **Results** After 4 weeks and 12 weeks of treatment, the scores of PSQI, ISI, PHQ-9 and GAD-7 of both groups were significantly lower than those before treatment, and the scores of PSQI, ISI, PHQ-9

and GAD-7 in the combined group at the 4th week and 12 weeks after treatment were significantly lower than those in the single-drug group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions was 13.33% in the single-agent group and 15.63% in the combined group. **Conclusions** Agomelatine combined with eszopiclone improve subjective sleep quality, insomnia severity, depression and anxiety symptoms of patients more significantly.

**【Key words】** Epilepsy; Insomnia; Agomelatine; Eszopiclone; Depression; Anxiety

中国约有近 1 000 万癫痫患者<sup>[1]</sup>。睡眠障碍是癫痫常见的共患病之一，成人癫痫患者睡眠障碍的发生率约为普通人群的 2~3 倍<sup>[2]</sup>，严重影响患者的精神心理、日常工作生活等方面。因此早期诊断并进行合理性治疗对于提高癫痫共病睡眠障碍患者的生活质量是重要的，应引起临床医生的广泛重视。

癫痫与睡眠间关系密切，早在上世纪 90 年代许多研究者对两者之间的关系进行了深入研究。痫性发作可引起睡眠觉醒周期紊乱，导致睡眠质量下降、睡眠结构紊乱<sup>[3]</sup>。而睡眠障碍是癫痫发作的诱发因素之一<sup>[4]</sup>，可增加癫痫发作频率及严重程度，长期睡眠不佳还会降低癫痫患者的认知功能<sup>[5]</sup>，癫痫共病睡眠障碍还加重患者焦虑抑郁症状<sup>[6]</sup>。此外，抗癫痫发作药物对于睡眠结构也会产生影响<sup>[7]</sup>，因此临床医生在选用抗癫痫发作药物时应兼顾不加重睡眠障碍的原则。

癫痫共患失眠在临床上主要为非药物及药物治疗。认知行为疗法是非药物治疗的主要手段之一，虽然多项研究证实其治疗失眠的有效性<sup>[8-9]</sup>，但认知行为疗法在临床使用率较低，实施治疗存在一定局限性。因此，目前治疗癫痫共患失眠主要方案仍为药物治疗。右佐匹克隆是一种常见的非苯二氮草类药，它能够有效地缩短入睡潜伏期、增加睡眠总时间、降低夜间觉醒和早醒的频次<sup>[10]</sup>，在失眠患者中有广泛应用。但对于慢性失眠患者来说，失眠病程较长，右佐匹克隆单药治疗作用效果往往不显著，尤其是对于合并有抑郁、焦虑症状的患者，使用受到一定限制。因此，积极寻找疗效更佳的联合治疗方法对于慢性失眠患者的临床治疗意义重大。阿戈美拉汀是一种褪黑素受体激动剂，它能够使昼夜节律再同步化，有效改善睡眠质量并增加睡眠连续性，同时还可拮抗 5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) 2C 受体，表现出强大的抗抑郁作用<sup>[11]</sup>。目前关于阿戈美拉汀改善睡眠作用的研究多是在抑郁障碍患者中进行，尚未见针对癫痫共病失眠患者的研究。本研究以单用右佐匹克隆作为对照，探讨阿戈美拉汀联合右佐匹克隆治疗癫痫共病失眠患者的临床有效性及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集自 2021 年 12 月至 2022 年 10 月在山大一院神经内科门诊诊治的癫痫共病失眠的患者为研究对象，符合纳入及排除标准的患者共 69 例。该研究获得山西医科大学第一临床医学院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准：① 受试者年龄在 18~65 周岁之间；② 符合 2017 年国际抗癫痫联盟的癫痫诊断；③ 正规服用抗癫痫发作药物半年以上，且近 3 个月药物剂量稳定；④ 符合《中国成人失眠诊断与治疗指南 (2017 版)》<sup>[12]</sup> 慢性失眠的诊断且 PSQI > 7 分；⑤ 受试者入组前 1 周末口服任何安眠和抗精神疾病药物；⑥ 入组前患者血常规、肝肾功、电解质及心电图检查均为正常；⑦ 均签署知情同意书。

排除标准：① 乙型肝炎、丙型肝炎、乙肝病毒携带者和丙肝病毒携带者、肝功能不全者；② 妊娠期或哺乳期妇女；③ 合并有严重心、肝、肾等慢性基础疾病患者；④ 对研究药物过敏；⑤ 有严重精神疾病及家族史。

### 1.2 治疗方法

将纳入本研究的患者随机分为对照组及观察组，对照组 34 例、观察组 35 例。收集两组患者的人口统计学资料，包括姓名、年龄、性别、癫痫病程、癫痫发作类型、抗癫痫发作药物使用、癫痫发作频率。对所有入组患者完成主观睡眠质量、失眠严重程度、抑郁焦虑的基线评估，并记录所有患者入组前 3 个月的癫痫发作次数。

研究过程中，使用以下两种药物：右佐匹克隆片 (由江苏天士力帝益药业有限公司生产，药材规格为 3 mg)；阿戈美拉汀片 (由江苏豪森药业集团有限公司生产，药材规格为 25 mg)。对照组口服右佐匹克隆片 1.5~3 mg (3~5 次/周，按需服用)，睡眠口服；观察组口服阿戈美拉汀片 25 mg (1 次/日) 和右佐匹克隆 1.5~3 mg (3~5 次/周，按需服用) 治疗，睡眠口服。两组患者在研究期间均保持原有的抗癫痫发作药物治疗方案不变，观察时

间为 12 周。在治疗过程中两组患者均不再联用其他催眠药物或具有催眠效应的抗抑郁药物。

### 1.3 疗效及安全性评定

① 睡眠情况：通过 PSQI、ISI 量表评估两组患者治疗前及治疗 4 周、12 周后的主观睡眠质量及失眠严重程度；② 抑郁和焦虑状况：采用 PHQ-9、GAD-7 量表评估患者治疗前及治疗后 4、12 周的抑郁、焦虑程度；③ 癫痫发作频率：规定发作频率为近 3 个月的发作次数，记录治疗前及治疗后的癫痫发作次数变化；④ 不良反应评估：所有受试者在治疗结束后复查血常规、肝肾功、电解质化验及心电图检查，并观察患者在研究期间药物不良反应的发生情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 数据统计分析软件对数据进行分析。呈正态分布的计量资料用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组内各时间点比较采用重复测量方差分析，组间对比采取独立样本 *t* 检验；计数资料以例数和百分比 *n* (%) 表示，采用  $\chi^2$  检验。癫痫发作频率为非正态分布，以中位数和四分位数间距表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线临床资料比较

本次研究共纳入患者 69 例，将入组患者随机分为对照组和观察组。在研究过程中对照组失访 2 例、无效自行退出 1 例，因上夜班无法按时服药要求退出研究 1 例；观察组失访 1 例、因药物价格昂贵自行停药 2 例。最终共有 62 例受试者完成研究，其中对照组 30 例、观察组 32 例。在年龄、性别构成、癫痫病程、发作类型、抗癫痫发作药物治疗方案方面，两组相比差异无统计学意义 (*P*>0.05)。详见表 1。

### 2.2 两组 PSQI、ISI 评分比较

治疗前两组患者 PSQI 评分比较差异无统计学意义 (*P*=0.923)；治疗 4 周后，两组患者 PSQI 评分与治疗前相比均有降低，差异有统计学意义 (*P*均<0.05)，观察组相较于对照组降低更显著，两组间差异有统计学意义 (*P*=0.008)。治疗 12 周后两组患者 PSQI 评分差异与治疗前相比显著降低，差异有统计学意义 (*P*均<0.05)，观察组评分显著低于对照组，两组间比较有统计学意义 (*P*=0.018)。见表 2。

治疗前两组患者 ISI 评分比较差异无统计学意

表 1 入组患者人口统计学资料比较 ( $\bar{x} \pm s, n, \%$ )

类别	对照组 (n=30)	观察组 (n=32)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄 (年)	37.83±12.44	41.38±14.56	1.026	0.309
性别			0.061	0.806
男	15 (50.00)	15 (46.88)		
女	15 (50.00)	17 (53.13)		
癫痫病史 (年)			0.557	0.757
<5	6 (20.00)	8 (25.00)		
5~10	14 (46.67)	12 (37.50)		
>10	10 (33.33)	12 (37.50)		
癫痫发作类型			0.329	0.848
全面性发作	5 (16.67)	6 (18.75)		
部分性发作	17 (56.67)	16 (50.00)		
全面+部分性发作	8 (26.67)	10 (31.25)		
用药			0.517	0.472
单药	11 (36.67)	9 (28.13)		
≥2种药物	19 (63.33)	23 (71.88)		

注：*P*均>0.05

表 2 两组患者治疗前后 PSQI、ISI、PHQ-9、GAD-7 评分的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

评分	对照组 (n=30)	观察组 (n=32)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PSQI评分				
治疗前	14.00±2.56	13.94±2.50	0.097	0.923
治疗4周后	11.17±2.79 <sup>a</sup>	9.44±2.11 <sup>a</sup>	2.762	0.008
治疗12周后	8.70±2.72 <sup>a</sup>	7.22±2.06 <sup>a</sup>	2.428	0.018
ISI评分				
治疗前	15.50±3.29	15.81±4.46	-0.312	0.756
治疗4周后	12.67±3.23 <sup>a</sup>	10.84±3.73 <sup>a</sup>	2.052	0.044
治疗12周后	9.37±2.87 <sup>a</sup>	7.25±3.00 <sup>a</sup>	2.838	0.006
PHQ-9评分				
治疗前	13.53±5.26	13.31±6.43	0.147	0.883
治疗4周后	10.93±4.78 <sup>a</sup>	8.44±4.59 <sup>a</sup>	2.099	0.04
治疗12周后	8.00±4.10 <sup>a</sup>	5.88±3.38 <sup>a</sup>	2.233	0.029
GAD-7评分				
治疗前	11.83±4.50	11.25±5.24	0.469	0.641
治疗4周后	9.43±3.68 <sup>a</sup>	7.50±3.65 <sup>a</sup>	2.074	0.042
治疗12周后	6.97±3.02 <sup>a</sup>	4.72±2.51 <sup>a</sup>	3.197	0.002

注：<sup>a</sup>与同组治疗前比较，*P*<0.05

义 (*P*=0.756)；治疗 4 周后，两组患者 ISI 评分与治疗前相比均有降低，差异有统计学意义 (*P*均<0.05)，观察组相较于对照组降低更显著，两组间差

异有统计学意义 ( $P=0.044$ )；治疗 12 周后两组患者 ISI 评分差异与治疗前相比显著降低, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )，观察组评分显著低于对照组, 两组间比较有统计学意义 ( $P=0.006$ )。见表 2。

### 2.3 两组 PHQ-9、GAD-7 评分比较

治疗前, 两组患者 PHQ-9 和 GAD-7 评分差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )；治疗 4、12 周后, 两组患者 PHQ-9 和 GAD-7 评分均分别低于同组治疗前, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )；观察组患者治疗 4、12 周后 PHQ-9 评分均分别低于同期对照组, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )；观察组患者治疗 4、12 周后 GAD-7 评分均分别低于同期对照组, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 癫痫发作频率的比较

经过 12 周的治疗, 对照组及观察组癫痫发作频率较治疗前减少, 差异具有统计学意义 (对照组:  $Z=-4.206, P<0.01$ ；观察组:  $Z=-4.123, P<0.01$ )。两组治疗前及治疗后发作频率组间比较无统计学差异 (治疗前:  $Z=-0.659, P=0.510$ ；治疗后:  $Z=-0.635, P=0.526$ )。见表 3。

### 2.5 不良反应比较

治疗期间两组均发生不同程度的不良反应, 均可耐受, 未经特殊处理均自行逐渐缓解。其中对照组患者出现的不良反应包括: 头晕 (1 例)、嗜睡 (2 例)、消化道不适症状 (1 例), 对照组总不良反应发生率为 13.33%。观察组患者出现嗜睡 2 例, 胃肠道不适 2 例, 肝功能异常 1 例, 观察组总不良反应发生率为 15.63%。对照组和观察组患者总体不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

癫痫是一种中枢神经系统慢性发作性疾病, 长期癫痫发作易共患其他慢性疾病。睡眠参与维持人体正常生理功能, 睡眠欠佳对于日常生活质量的影响较大。睡眠障碍是癫痫常见的共患病之一, 两者可共存并相互影响。与正常人相比, 癫痫共病睡眠障碍风险较高, 有研究指出癫痫患者睡眠障碍的发生率是普通人群的 2 倍左右<sup>[2]</sup>。近年来, 癫痫与睡眠之间的关系受到了越来越多的临床关注, 一方面, 痫性发作及发作间期痫样放电会影响癫痫患者的睡眠结构、睡眠效率。另一方面, 睡眠是癫痫发作及发作间期痫样放电的诱发因素之一, 睡眠剥夺增加发作间期痫样放电的检出率<sup>[13]</sup>。此外, 长期睡

表 3 两组患者癫痫发作频率的变化 [  $M ( P25, P75 )$  ]

组别	治疗前	治疗12周后	Z 值	P 值
对照组 (n=30)	2 (1, 3)	1 (0, 1)	-4.206	<0.01
观察组 (n=32)	1 (1, 2)	0 (0, 1)	-4.123	<0.01
Z 值	-0.659	-0.635		
P 值	0.501	0.526		

表 4 两组患者不良反应比较 (  $n, %$  )

组别	头晕	嗜睡	胃肠道症状	肝功能异常	总不良反应
对照组	1 (3.33)	2 (6.67)	1 (3.33)	0	4 (13.33)
观察组	0	2 (6.67)	2 (6.25)	1 (3.13)	5 (15.63)

眠障碍还会降低癫痫患者的认知功能<sup>[5]</sup>。睡眠质量与癫痫患者生活质量息息相关, 因此在控制患者癫痫发作的同时应兼顾改善睡眠质量, 癫痫患者的睡眠问题应成为临床医生关注的重点。

成年癫痫患者共患失眠的患病率为 28.9% ~ 74.4%<sup>[14]</sup>。对于失眠的治疗, 临床上主要为非药物及药物治疗, 非药物治疗的方法主要是认知行为疗法, 但其在临床治疗实施方面存在诸多不便, 因此目前对于癫痫共患失眠的主要治疗仍为药物治疗<sup>[12]</sup>。苯二氮草类药物催眠、抗焦虑及抗惊厥作用显著<sup>[15]</sup>, 可改善失眠患者的入睡困难、增加总睡眠时间, 但该类药物治疗改变患者正常的睡眠结构, 且存在诸多不良反应, 例如戒断症状和反跳性失眠<sup>[16]</sup>, 故在癫痫患者中不作为首选。

右佐匹克隆片为非苯二氮草类药物, 起效迅速, 被批准用于入睡困难及睡眠维持障碍的治疗<sup>[17]</sup>。其可缩短入睡潜伏期、增加睡眠时间、提高患者睡眠效率, 且药物半衰期适中、口服生物利用度高及药物依赖的风险低<sup>[18-19]</sup>。但对于慢性失眠患者来说, 失眠病程较长, 右佐匹克隆单药治疗作用往往不能达到理想效果, 尤其是对于合并有抑郁、焦虑症状的患者, 使用受到一定限制。因此, 积极寻找疗效更佳的联合治疗方法对于慢性失眠患者的临床治疗意义重大。阿戈美拉汀通过激活褪黑素受体可同步调节昼夜节律, 改善夜间睡眠质量和日间功能。Tchekalarova 等<sup>[20]</sup>研究发现阿戈美拉汀治疗可恢复褪黑素缺乏大鼠模型的昼夜节律、纠正睡眠结构及睡眠-觉醒周期紊乱, 并增加了脑源性神经营养因子在海马中的表达。Mi 等<sup>[21]</sup>纳入 30 例重度抑郁症患者为研究对象, 探索阿戈美拉汀对重度抑郁症患者睡眠的影响, 研究中采用多导睡眠图检查客观评估患者睡眠情况, 结果表明阿戈

美拉汀的使用显著增加睡眠总时间、提高患者睡眠效率,非快速眼动期(Non-rapid eye movement, NREM) II期、NREM III期及快速眼动期睡眠占比增加,且入睡后觉醒次数减少。一项研究<sup>[22]</sup>调查了抑郁症患者经阿戈美拉汀治疗后睡眠纺锤波的变化,给予15例抑郁症患者阿戈美拉汀(25~50 mg/日)治疗8周后,多导睡眠图检查提示睡眠纺锤波密度增加、睡眠碎片化减少、睡眠连续性得以改善。Zajecka等<sup>[23]</sup>进行的一项包括511例受试者的多中心随机双盲对照试验显示,与安慰剂组相比,阿戈美拉汀在改善患者主观睡眠的方面发挥显著有益作用。

在我们的研究中,对照组在抗癫痫发作药物基础上单独应用右佐匹克隆治疗,随访4、12周后PSQI、ISI评分较治疗前基线水平平均下降,观察组患者予以阿戈美拉汀联合右佐匹克隆治疗,随访4、12周后PSQI、ISI评分较治疗前基线水平平均下降。两组患者主观睡眠质量及失眠程度较前有一定的改善,说明两种治疗方案均可在一定程度上发挥改善癫痫患者睡眠的作用。与对照组相比,随访4、12周后观察组患者主观睡眠质量及失眠程度改善显著,两组组间比较差异显著,由此可见阿戈美拉汀联合右佐匹克隆治疗对于改善睡眠的疗效上有更显著的优势。

癫痫共患抑郁焦虑患病率较高,长期睡眠障碍患者也往往共患抑郁焦虑情绪,抑郁、焦虑情绪对于癫痫患者癫痫发作的控制及失眠症状的改善不利,这提示我们在临床规范化诊治中须关注患者心理及情绪变化。阿戈美拉汀通过拮抗5-HT<sub>2C</sub>受体,增强前额叶皮质多巴胺和去甲肾上腺素的神经传递,表现出强大的抗抑郁作用<sup>[24]</sup>。Cipriani A等<sup>[25]</sup>的研究探讨21种常用的抗抑郁药物治疗抑郁患者的疗效及安全性的荟萃分析表明,阿戈美拉汀、艾司西酞普兰等药物的有效性较其他抗抑郁药物更好。魏昆岭等<sup>[26]</sup>在比较阿戈美拉汀与帕罗西汀治疗抑郁症伴失眠症状的临床研究中发现,阿戈美拉汀治疗抑郁症较帕罗西汀起效更快、抗抑郁效果更强。梁炜等<sup>[27]</sup>比较不同剂量组阿戈美拉汀治疗广泛性焦虑障碍的短期疗效发现,阿戈美拉汀疗效优于丁螺环酮。本研究发现对照组患者治疗后PHQ-9、GAD-7评分较治疗前均有一定程度上的降低,这表明右佐匹克隆单药治疗组患者在主观睡眠质量及失眠症状得以改善的同时,抑郁焦虑情绪也有缓解。在第4、12周末组间比较,观察组较对照组评分降低更显著,说明阿戈美拉汀联合右佐

匹克隆治疗对于改善患者焦虑抑郁情绪临床疗效更显著。

多项基础研究报告阿戈美拉汀的抗惊厥作用。Aguiar等<sup>[28]</sup>早在2012年发现阿戈美拉汀在戊四唑及毛果芸香碱诱发的癫痫小鼠模型中有抗惊厥作用。Ethemoglu等<sup>[29]</sup>研究阿戈美拉汀在青霉素诱导的癫痫模型中的慢性抗惊厥作用,结果表明50 mg/kg阿戈美拉汀给药降低了青霉素引起的神经元超同步放电的峰值频率。Azim等<sup>[30]</sup>报道了阿戈美拉汀在戊四唑诱导的小鼠癫痫模型中的抗惊厥作用,他们发现阿戈美拉汀(10 mg/kg,口服)有效减轻癫痫发作的严重程度;此外,阿戈美拉汀预处理显著降低了小鼠皮质和海马丙二醛水平,并提高了谷胱甘肽水平,由此推测其抗惊厥作用与抗氧化应激有关。Tchekalarova等<sup>[31]</sup>在2017年的研究表明阿戈美拉汀减轻癫痫持续状态诱导的神经元丢失。在临床中尚未见到关于右佐匹克隆抗癫痫发作作用的报道。尽管以上基础研究证实了阿戈美拉汀的抗惊厥作用,但临床上暂无有关于阿戈美拉汀对癫痫患者癫痫发作影响的研究文献。我们研究发现经过12周治疗,对照组及观察组癫痫发作频率均减少,但两组组间比较无统计学差异,我们推测经过治疗后两组患者睡眠及抑郁焦虑症状的改善对于癫痫发作控制有益,尚需要更高质量临床研究明确阿戈美拉汀在癫痫中的治疗作用。

研究表明右佐匹克隆常见的不良反应包括头晕、嗜睡、恶心、乏力及轻度消化系统不适症状<sup>[32]</sup>,以上症状轻微且持续时间短,一般不会对学生的日常生活产生影响。有研究发现阿戈美拉汀治疗引起的消化道不适症状、头痛头晕、性功能障碍、体重改变等不良反应较少见,其耐受性良好、撤药反应小<sup>[33]</sup>。在我们的研究过程中,两组患者在研究期间出现的不良反应临床表现较轻,且均可耐受,组间不良反应发生率无统计学差异,头晕、嗜睡、胃肠道症状未经过特殊处理均自行缓解。观察组出现1例肝功能轻度升高,门冬氨酸氨基转移酶升高(49 U/L,检验正常范围为0~40 U/L),2周后复查恢复正常范围。

综上所述,阿戈美拉汀联合右佐匹克隆治疗显著改善睡眠质量、减轻失眠严重程度,且可缓解抑郁焦虑情绪,可为癫痫共病失眠的临床治疗提供新选择。值得注意的是,在临床使用阿戈美拉汀中需关注它对肝功能损害的情况。

本研究存在局限性。首先,研究纳入的研究对象较少,未来需进一步扩大样本量,设计更严谨的

临床试验评估该联合方案的长期疗效及安全性；第二，睡眠问题常影响患者认知功能，本研究缺少对患者认知功能的评估，以后的研究需要评估不同的治疗方案对失眠患者认知功能影响的差异；第三，因条件受限未进行多导睡眠图检查，仅有主观睡眠质量的评估，缺乏客观睡眠情况的评估，未来的研究需增加多导睡眠图检查进行进一步研究。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, *et al.* The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*, 2003, 60(9): 1544-1545.
- van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. *Sleep Med Rev*, 2011, 15(6): 357-368.
- Nobili L, Frauscher B, Eriksson S, *et al.* Sleep and epilepsy: a snapshot of knowledge and future research lines. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13622.
- Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, *et al.* Sleep and epilepsy: a focused review of pathophysiology, clinical syndromes, comorbidities, and therapy. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 170-180.
- Chakravarty K, Shukla G, Poornima S, *et al.* Effect of sleep quality on memory, executive function, and language performance in patients with refractory focal epilepsy and controlled epilepsy versus healthy controls - a prospective study. *Epilepsy Behav*, 2019, 92: 176-183.
- 丁玎, 洪震, 丁美萍, 等. 癫痫共患睡眠障碍诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2019, 5(06): 417-423.
- Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep Med Rev*, 2021, 60: 101559.
- Rios P, Cardoso R, Morra D, *et al.* Comparative effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological interventions for insomnia: an overview of reviews. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 281.
- Koffel EA, Koffel JB, Gehrman PR. A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Med Rev*, 2015, 19: 6-16.
- Rösner S, Engbrecht C, Wehrle R, *et al.* Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD010703.
- Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrang P, *et al.* Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(15): 3604-3619.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版). *中华神经科杂志*, 2018, 51(5): 324-335.
- Al-Biltagi MA. Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr*, 2014, 3(3): 45-53.
- Macêdo PJOM, Oliveira PS, Foldvary-Schaefer N, *et al.* Insomnia in people with epilepsy: a review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors. *Epilepsy Res*, 2017, 135: 158-167.
- Nielsen S. Benzodiazepines. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 34: 141-159.
- Matheson E, Hainer BL. Insomnia: pharmacologic therapy. *Am Fam Physician*, 2017, 96(1): 29-35.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, *et al.* Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(2): 307-349.
- Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, *et al.* Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*, 2012, 345: e8343.
- Rosenberg R, Caron J, Roth T, *et al.* An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med*, 2005, 6(1): 15-22.
- Tchekalarova J, Kortenska L, Ivanova N, *et al.* Agomelatine treatment corrects impaired sleep-wake cycle and sleep architecture and increases MT (1) receptor as well as BDNF expression in the hippocampus during the subjective light phase of rats exposed to chronic constant light. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(2): 503-518.
- Mi WF, Tabarak S, Wang L, *et al.* Effects of agomelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional connectivity analyses. *Sleep*, 2020, 43(11): 384-386.
- Porteous M, Fogel S, Ray L, *et al.* Increased spindle density correlates with sleep continuity improvements following an eight-week course of a melatonin agonist in people with depression: A proof-of-concept study with agomelatine. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(3): 5112-5119.
- Zajacka J, Schatzberg A, Stahl S, *et al.* Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(2): 135-144.
- Arango C, Buitelaar JK, Fegert JM, *et al.* Safety and efficacy of agomelatine in children and adolescents with major depressive disorder receiving psychosocial counselling: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial in nine countries. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 113-124.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366.
- 魏昆岭, 孙秀丽, 张彦恒, 等. 阿戈美拉汀片与帕罗西汀片治疗抑郁伴失眠症状的临床研究. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(23): 3009-3012.
- 梁伟, 张迎黎, 张红梅. 固定剂量阿戈美拉汀短期治疗广泛性焦虑障碍的临床对照试验. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(07): 544-547.
- Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, *et al.* Anticonvulsant effects of agomelatine in mice. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(3): 324-328.
- Ethemoglu MS, Kutlu S, Seker FB, *et al.* Effects of agomelatine on electrocorticogram activity on penicillin-induced seizure model of rats. *Neurosci Lett*, 2019, 690: 120-125.
- Azim MS, Agarwal NB, Vohora D. Effects of agomelatine on pentylenetetrazole-induced kindling, kindling-associated oxidative stress, and behavioral despair in mice and modulation of its actions by luzindole and 1-(m-chlorophenyl) piperazine. *Epilepsy Behav*, 2017, 72: 140-144.

- 31 Tchekalarova J, Atanasova D, Nenčovska Z, *et al.* Agomelatine protects against neuronal damage without preventing epileptogenesis in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2017, 104: 1-14.
- 32 Borchert JS, Wang B, Ramzanali M, *et al.* Adverse events due to insomnia drugs reported in a regulatory database and online patient reviews: comparative study. *J Med Internet Res*, 2019, 21(11): e13371.
- 33 Oliva V, Lippi M, Paci R, *et al.* Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110266.

• 论 著 •

# 自身免疫性脑炎癫痫发作的危险因素以及预测价值评估



焦腾飞, 范彩霞, 热娜·阿不都萨拉木, 茹姗, 何丹, 韩登峰

新疆医科大学第一附属医院 神经内科(乌鲁木齐 830054)

**【摘要】** 目的 分析自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)患者的癫痫发作的危险因素,并评估其对癫痫发作的预测价值。方法 收集2016年1月—2023年3月于新疆医科大学第一附属医院就诊的74例AE患者,分为癫痫发作组(56例)和非癫痫发作组(18例),比较两组患者的一般临床信息、实验室检查和影像学检查等相关资料。采用多因素Logistic回归分析AE患者癫痫发作的危险因素,并通过受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线评估其预测价值。结果 与非癫痫发作组相比,癫痫发作组的基本人口学中的急性起病情况比例较高( $P < 0.05$ )。实验室资料中两组间中性粒细胞计数、降钙素原、乳酸脱氢酶、C反应蛋白、同型半胱氨酸和白细胞介素-6比较,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。对以上差异性指标采用多因素Logistic回归分析显示,C反应蛋白增高[比值比(Odds ratio, OR)=4.621, 95%CI (1.123, 19.011),  $P=0.034$ ]、高同型半胱氨酸[OR=12.309, 95%CI (2.217, 68.340),  $P=0.004$ ]和起病情况[OR=4.918, 95%CI (1.254, 19.228),  $P=0.022$ ]是AE患者癫痫发作的危险因素,三项指标联合预测AE患者癫痫发作的ROC曲线下面积为0.856[95%CI (0.746, 0.966)],敏感度为73.2%,特异度为83.3%。结论 高C反应蛋白、高同型半胱氨酸和急性起病是AE患者癫痫发作的独立危险因素,三项指标联合可较好地预测患者的癫痫发作状况。

**【关键词】** 自身免疫性脑炎; 癫痫发作; 危险因素; 联合指标

## Risk factors for seizures in autoimmune encephalitis and assessment of predictive value

JIAO Tengfei, FAN Caixia, Rena Abudusalamu, RU Shan, HE Dan, HAN Dengfeng

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830054, China

Corresponding author: HAN Dengfeng, Email: 32193860@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the risk factors for seizures in patients with autoimmune encephalitis (AE) and to assess their predictive value for seizures. **Methods** Seventy-four patients with AE from the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2016 to March 2023 were collected and divided into seizure group (56 cases) and non-seizure group (18 cases), comparing the general clinical information, laboratory tests and imaging examinations and other related data of the two groups. The risk factors for seizures in AE patients were analyzed by multifactorial logistic regression, and their predictive value was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The seizure group had a higher proportion of acute onset conditions in the underlying demographics compared with the non-seizure group ( $P < 0.05$ ). Laboratory data showed statistically significant differences in neutrophil count, calcitoninogen, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, homocysteine, and interleukin-6 compared between the two groups (all  $P < 0.05$ ). Multi-factor logistic regression analysis of the above differential indicators showed that increased C-reactive protein [Odds ratio (OR)=4.621, 95% CI (1.123, 19.011),  $P=0.034$ ], high homocysteine [OR=12.309, 95%CI (2.217, 68.340),  $P=0.004$ ] and onset of disease [OR=4.918, 95% CI (1.254, 19.228),  $P=0.022$ ] were risk factors for seizures in AE patients, and the area under the ROC curve for the combination of the three indicators to predict seizures in AE patients was 0.856 [95% CI (0.746, 0.966)], with a sensitivity of 73.2% and a specificity of 83.3%. **Conclusion** High C-reactive protein, high homocysteine and acute onset are independent risk factors for seizures in patients with AE, and the combination of the three indices can better predict seizure status in patients.

**【Key words】** Autoimmune encephalitis; Seizure; Risk factors; Joint indicators

DOI: 10.7507/2096-0247.202304007

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金-青年科学基金项目(2022D01C759)

通信作者: 韩登峰, Email: 32193860@qq.com



自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 是一种具有神经和精神特征的自身免疫性疾病,其特征是产生针对神经元或突触抗原的自身抗体<sup>[1]</sup>。该病表现为急性或亚急性起病,一般在2周至数周内达高峰,可有发热和头痛等前驱症状。主要表现精神行为异常,也会出现运动障碍、癫痫发作、意识水平下降,也可能发生中枢性通气不足和自主神经功能障碍,严重时危及患者生命<sup>[2]</sup>。相关研究表明,约75%的AE患者会出现癫痫发作,且难治性状态癫痫可导致神经元死亡<sup>[3]</sup>。虽然早期诊断和免疫抑制治疗可以改善预后,但7.3%~22%的患者在随访期间预后较差,死亡率为2.7%~11.5%<sup>[4-5]</sup>。该研究主要以抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎、抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(Leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1)脑炎、抗γ-氨基丁酸B型受体(γ-amino butyric acid type B receptor, GABA<sub>B</sub>R)脑炎和抗接触蛋白相关蛋白2(Contactin associated protein2, CASPR2)脑炎患者为研究对象,探究AE患者癫痫发作的危险因素指标并评估其预测价值,为临床发现AE患者癫痫发作的高危个体并及时针对性治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集2016年1月—2023年3月于新疆医科大学第一附属医院就诊的74例AE患者资料,并进行回顾性分析。其中包括抗NMDAR脑炎患者28例(37.8%)、抗LGI1脑炎患者13例(17.6%)、抗GABA<sub>B</sub>R脑炎患者17例(23.0%)和抗CASPR2脑炎患者16例(21.6%)。纳入标准:符合中国自身免疫性脑炎<sup>[2]</sup>、癫痫<sup>[6]</sup>诊治专家共识诊断标准的病例。排除标准:其他疾病引起的脑炎、临床和实验室资料不全者,未进行脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)检测等病例。该研究已通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准,所有患者知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料** 收集患者入院的一般资料(年龄、性别)、AE脑炎的抗体类型(NMDAR、LGI1、GABA<sub>B</sub>R、CASPR2)、起病情况、首发症状(认知障碍、精神行为异常、癫痫、发热、头晕、头痛、运动障碍)、头颅核磁共振成像、合并肿瘤、合并症(肺部感染、甲状腺功能异常),此外,收集研究对象的血常规、脑脊液常规、C反应蛋白、降钙素原、同型半胱氨酸、白细胞介素-6、血液生化、脑脊液AE相

表1 两组患者的一般资料比较

项目	癫痫发作组 (n=56)	非癫痫发作组 (n=18)	χ <sup>2</sup> /Z值	P值
年龄[岁, (%) ]			0.228	0.599
≥14	38 (67.9)	11 (61.1)		
<14	18 (32.1)	7 (38.9)		
性别[n, (%) ]			0.952	0.329
男	26 (46.4)	6 (33.3)		
女	30 (53.6)	12 (66.7)		
抗体类型[n, (%) ]				
NMDAR	21 (37.5)	7 (38.9)	0.011	0.916
LGI1	9 (16.1)	4 (22.2)	—	0.722
GABA <sub>B</sub> R	14 (25.0)	3 (16.7)	—	0.540
CASPR2	12 (21.40)	4 (22.2)	—	1.000
起病情况[n, (%) ]			8.989	0.003
急性	38 (67.9)	5 (27.8)		
非急性	18 (32.1)	13 (72.2)		
首发症状[n, (%) ]				
认知障碍	5 (8.9)	5 (27.8)	—	0.056
精神异常	11 (19.6)	6 (33.3)	—	0.333
癫痫发作	20 (35.7)	0	—	0.002
发热	8 (14.3)	1 (5.6)	—	0.439
头晕	7 (12.5)	2 (11.1)	—	1
头痛	2 (3.6)	3 (16.7)	—	0.089
运动障碍	3 (5.4)	1 (5.6)	—	1
头颅磁共振异常[n, (%) ]	38 (67.9)	8 (44.4)	3.175	0.075
合并肿瘤[n, (%) ]	2 (3.6)	1 (5.6)	—	1
合并症[n, (%) ]				
肺部感染	25 (44.6)	5 (27.8)	1.607	0.205
甲状腺功能异常	13 (23.2)	2 (11.1)	—	0.333

注: NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; LGI1: 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1; GABA<sub>B</sub>R: γ-氨基丁酸B型受体; CASPR2: 接触蛋白相关蛋白2; “—”: 无统计量

关自身抗体等实验室检查。

**1.2.2 仪器和试剂** 所有的研究对象均在确诊为AE的次日清晨抽取外周静脉血进行实验室检查。常规检测项目包括:血常规、尿常规、粪便常规、脑脊液常规、血液生化指标、凝血功能、甲状腺功能、同型半胱氨酸、C反应蛋白、白细胞介素-6、降钙素原等。血常规采用日本SYSMEX公司生产的XE-2100型血细胞分析仪检测,方法为电阻法和荧光法;血液生物化学指标采用日立7600全自动生物化学分析仪,其中不同项目的检测方法不同,包括

表 2 两组患者的实验室资料比较

项目	癫痫发作组 (n=56)	非癫痫发作组 (n=18)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
脑脊液检测				
压力增高[n, (%) ]	20 (18.9)	5 (6.1)	0.384	0.536
蛋白定量增高[n, (%) ]	27 (29.5)	12 (9.5)	1.861	0.173
白细胞总数[ $\times 10^6/L$ ]	6.0 (2.0, 14.5)	2 (2.0, 8.0)	-1.633	0.102
糖[mmol/L]	3.4 (3.0, 3.9)	3.3 (2.9, 3.8)	-1.232	0.218
氯[mmol/L]	124.5 (121.9, 126.7)	122.0 (119.9, 125.7)	-1.915	0.055
白细胞计数[ $\times 10^9/L$ ]	8.4 (6.7, 11.5)	7.2 (5.4, 9.6)	-1.537	0.124
中性粒细胞计数[ $\times 10^9/L$ ]	5.8 (3.6, 7.7)	3.4 (3.1, 6.1)	-2.048	<b>0.041</b>
血红蛋白[g/L]	129.0 (122.3, 140.0)	127.5 (120.3, 137.3)	-0.574	0.566
血小板计数[ $\times 10^9/L$ ]	297.0 (212.8, 338.0)	294.5 (225.3, 437.5)	-1.115	0.265
高降钙素原[n, (%) ]	30 (25.7)	4 (8.3)	5.39	<b>0.020</b>
肌酐[ $\mu\text{mol/L}$ ]	47 (31.9, 65.3)	48.5 (32.8, 69.4)	-0.031	0.975
谷草转氨酶[U/L]	26.3 (17.5, 36.0)	23.4 (16.3, 31.3)	-0.787	0.431
谷丙转氨酶[U/L]	23.2 (15.1, 48.7)	19.5 (13.6, 36.1)	-0.775	0.438
碱性磷酸酶[U/L]	75.2 (55.7, 137.7)	70.6 (46.2, 135.8)	-0.605	0.545
乳酸脱氢酶[U/L]	217.4 $\pm$ 59.5	191.0 $\pm$ 32.5	2.391	<b>0.020</b>
肌酸激酶[U/L]	65.5 (36.3, 163.1)	54.3 (39.1, 91.0)	-0.403	0.687
尿酸[ $\mu\text{mol/L}$ ]	200 (146.3, 254.5)	216.2 (174.3, 259.3)	-0.863	0.388
尿[mmol/L]	4.6 (3.4, 5.8)	4.8 (4.0, 6.0)	-0.693	0.488
总蛋白[g/L]	65 (58.8, 71.8)	67.0 (57.7, 69.5)	-0.183	0.855
白蛋白[g/L]	36.7 (31.8, 41.4)	39.6 (36.0, 42.2)	-1.216	0.224
甘油三酯[mmol/L]	1.0 (0.7, 1.5)	1.1 (0.7, 1.4)	-0.498	0.619
高密度脂蛋白[mmol/L]	1.0 (0.8, 1.3)	1.1 (0.9, 1.6)	-1.178	0.239
低密度脂蛋白[mmol/L]	2.6 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.6	1.134	0.260
间接胆红[ $\mu\text{mol/L}$ ]	5.9 (5.2, 11.2)	5.5 (0.3, 21.4)	-0.586	0.558
直接胆红[ $\mu\text{mol/L}$ ]	1.6 (1.4, 2.2)	2.1 (1.2, 5.5)	-1.324	0.185
高C反应蛋白[n, (%) ]	33 (41.4)	4 (22.2)	7.341	<b>0.007</b>
高同型半胱氨酸[n, (%) ]	32 (57.1)	2 (11.1)	11.622	<b>0.001</b>
白细胞介素-6[n, (%) ]	28 (51.9)	15 (83.3)	5.562	<b>0.018</b>

速率法、双缩脲法、溴甲酚绿终点法、钒酸氧化法、酶显色法、反应促进剂-过氧化物清除法、免疫比浊法、尿酸酶-POD 法、乳酸基质速率法、N-乙酰半胱氨酸法、免疫抑制法、离子选择电极法、偶氮钾 III 终点法、葡萄糖氧化酶终点法、免疫透射比浊终点法、邻苯三酚红终点法；甲状腺功能采用罗氏 e601 化学发光仪及试剂盒定量检测；患者脑脊液外送北京海思特医学检验实验室进行抗体检测。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS26.0、GraphPad Prism 9.4.1 软件统计

分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示，两组比较采用独立样本  $t$  检验；不满足正态分布的采用  $M(P_{25}, P_{75})$  采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料采用频数和构成比表示，采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确认概率法。对于单因素分析有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 的研究指标，采用多因素 Logistic 回归模型分析 AE 患者癫痫发作的危险因素，并通过 ROC 曲线评估其预测效能，以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的临床特征比较

AE 患者癫痫发作组与非癫痫发作组的起病情况、首发症状(癫痫发作)存在统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组间的年龄、性别、抗体类型、首发症状(认知障碍、精神异常、发热、头晕、头痛、运动障碍)、头颅核磁共振、合并肿瘤及其他相关合并症等其他指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 两组患者的实验室指标比较

分析两组 AE 患者的血常规、血清生化、脑脊液常规, 两组间中性粒细胞计数、乳酸脱氢酶、降钙素原、同型半胱氨酸、白细胞介素-6 进行比较, 癫痫发作组均高于非癫痫发作组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而两组的其余实验室指标水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 2)。

### 2.3 AE 患者癫痫发作的相关影响多因素的 Logistic 回归分析

对以上单因素筛选出来的差异性有统计学意义的指标作为自变量, 以 AE 癫痫发作的情况为因变量, 采用 Logistic 向前逐步回归的方法构建回归模型。模型最终输出 3 个指标, 分别为起病情况 OR 值为 4.918[95%CI (1.254, 19.228)]、高 C 反应蛋白 OR 值为 4.621[95%CI (1.123, 19.011)] 和高同型半胱氨酸 OR 值为 12.309[95%CI (2.217, 68.340)], 差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ) (表 3)。

### 2.4 AE 患者癫痫发作的危险因素的预测效能评估

AE 患者的起病情况的 ROC 曲线下面积 (Area under curve, AUC) 为 0.700[95%CI (0.561, 0.840)], 敏感度 67.9%, 特异度为 72.2%, 约登指数为 0.401; 高 C 反应蛋白的 AUC 值为 0.684[95%CI (0.546, 0.821)], 敏感度为 58.9%, 特异度为 77.8%, 约登指数为 0.367; 高同型半胱氨酸的 AUC 值为 0.730[95%CI (0.607, 0.854)], 敏感度为 57.1%, 特异度为 88.9%, 约登指数为 0.460; 上述三项指标联合的 AUC 为 0.856[95%CI (0.746, 0.966)], 敏感度为 73.2%, 特异度为 83.3%, 约登指数为 0.565 (表 4、图 1)。

## 3 讨论

AE 是神经系统中常见的神经免疫疾病, AE 患者的确诊数量也随着对此疾病的不断认识、完善, 而在逐渐增加。对于 AE 与癫痫发作的机制在当前研究中仍不明确。AE 伴发的癫痫发作也使得该疾病对患者的身体损害进一步加重。有相关的研究

表 3 AE 患者癫痫发作的多因素 Logistic 向前逐步回归分析

指标	β值	SE值	Wald值	OR 值 (95% CI)	P 值
高C反应蛋白	1.531	0.722	4.499	4.621 (1.123, 19.011)	0.034
高同型半胱氨酸	2.510	0.875	8.239	12.309 (2.217, 68.340)	0.004
起病情况	1.593	0.696	5.244	4.918 (1.254, 19.228)	0.022

表 4 不同指标的评估效能以及 ROC 曲线

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC值 (95% CI)
高C反应蛋白	58.9	77.8	0.367	0.684 (0.546, 0.821)
高同型半胱氨酸	57.1	88.9	0.460	0.730 (0.607, 0.854)
起病情况	67.9	72.2	0.401	0.700 (0.561, 0.840)
三项联合诊断	73.2	83.3	0.565	0.856 (0.746, 0.966)

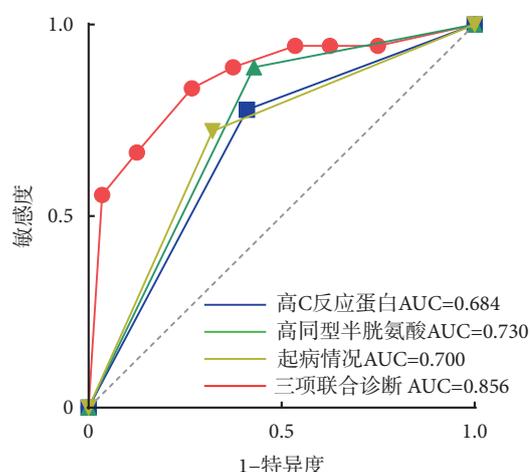


图 1 各项指标以及三项联合诊断 AE 患者癫痫发作的 ROC 曲线

发现, 尿素、高密度脂蛋白、C 反应蛋白可能是 AE 患者癫痫发作的危险因素<sup>[7-8]</sup>, 并且也有研究发现上述因素与 AE 癫痫发作无关<sup>[9]</sup>。当前对于 AE 患者癫痫发作的危险因素研究较少, 因此该研究从临床一般资料、实验室检查和影像学资料等多个方面, 进行影响 AE 患者癫痫发作的危险因素的探究, 为今后临床 AE 癫痫发作采取针对性的预防和治疗。

该研究结果显示, 患者急性起病情况与 AE 患者癫痫发作存在相关性, 并且为 AE 患者癫痫发作的独立危险因素。对于 AE 患者的急性起病与癫痫发作的关系暂时还没有统一的定论。有研究发现在抗 NMDAR 脑炎的患者中急性起病的患者癫痫发作频率较高<sup>[10]</sup>, 也有研究显示患者的起病情况与癫痫的发作未见相关性<sup>[11]</sup>。该研究中急性起病的患者出现癫痫发作明显高于非急性起病的患者。提示急性起病的 AE 患者出现癫痫发作的可能性越

高,因此对于急性起病的 AE 患者需及时的给予高度的关注。同时,该研究结果显示,C 反应蛋白的增高是 AE 患者癫痫发作的独立危险因素。有相关学者的研究中发现 C 反应蛋白增高可能是预测 AE 患者癫痫发作的简单有效指标<sup>[8,12]</sup>。其他学者的研究表明出现癫痫发作的患者的外周血中的 C 反应蛋白明显增高<sup>[13-14]</sup>。上述研究发现与该研究结果相一致。C 反应蛋白是炎症反应中常见的蛋白质因子,C 反应蛋白可以激活补体和加强吞噬细胞而发挥调理作用<sup>[15]</sup>,有学者在对 AE 研究中发现,AE 作为神经系统的免疫反应可以激活小胶质细胞炎症反应机制,从而释放出 C 反应蛋白、白介素-6 等炎症因子<sup>[16-17]</sup>。在该研究中发现癫痫发作组的 C 反应蛋白明显高于非癫痫发作组,这表现出 C 反应蛋白的增高可能对 AE 患者的癫痫发作作为一项预测评估指标。因此在对 AE 患者癫痫发作的机制研究中,推测可能 C 反应蛋白通过介导大脑神经免疫而参与 AE 患者的癫痫发作。

同型半胱氨酸是一种非必需的含硫氨基酸,被认为是一种促炎和免疫调节分子<sup>[18-19]</sup>。有学者的研究表明,同型半胱氨酸可以刺激脑部神经受体而导致血脑屏障的破坏<sup>[20]</sup>,并诱导大脑神经元的损伤<sup>[21]</sup>。在本文的研究中通过多因素 Logistic 分析同型半胱氨酸增高也是 AE 患者癫痫发作的独立危险因素,对 AE 患者的癫痫发作的情况影响较大,在疾病的治疗过程中需引起注意。同型半胱氨酸的增高在 AE 患者癫痫发作组中表现明显,同型半胱氨酸的 ROC 曲线下 AUC 也说明可以作为 AE 患者癫痫发作的一种预测指标。有研究发现同型半胱氨酸与癫痫发作存在明显的相关性,并且在癫痫发作患者的血清中明显升高<sup>[22-24]</sup>。该研究的结果与上述研究结果一致。亚甲基四氢叶酸还原酶 (Methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是叶酸和同型半胱氨酸代谢的关键酶之一,参与神经、精神疾病的发生过程<sup>[25]</sup>。有学者研究发现, MTHFR C677T 基因的多态性与高同型半胱氨酸血症癫痫患者的癫痫发作控制有关,具有 MTHFR 基因多态性的个体表现出更高频率的癫痫发作<sup>[26-28]</sup>,并且进一步研究发现 MTHFR C677T 纯合子的男性患高同型半胱氨酸血症的癫痫发作风险似乎高于具有该基因型的女性<sup>[29]</sup>。但该研究仅限于患者的一般临床资料和相关的实验室检查,并未对 MTHFR C677T 基因型进行检测。这是该研究的局限性之一,在之后的研究中需要进一步的探究。事实上,同型半胱氨酸在 AE 患者的癫痫发作的作用机制尚不清楚。神

经免疫炎症的激活可能导致同型半胱氨酸的增加,同型半胱氨酸可能作为促炎和免疫刺激因子,在 AE 患者中可能对相关的器官和组织(如海马、颞叶)的损伤发挥作用。

综上,该研究通过回顾性研究表明,患者的起病情况、同型半胱氨酸和 C 反应蛋白的水平有可能预防 AE 患者的癫痫发作情况,并有助于确定疾病的严重程度和预后。ROC 曲线显示联合评估起病情况、同型半胱氨酸和 C 反应蛋白水平对预测癫痫发作的价值显著高于单独指标的评估,对 AE 患者癫痫发作的预测效能显著提高,AUC 值为 0.856。该研究不仅对 AE 患者的一般临床资料进行研究,同时对常见的实验室指标也做了较为详细的分析评估,筛选出两者的综合预测指标,为 AE 患者的癫痫发作提供了较为客观有效的预测思路,在临床中识别出癫痫发作的高危个体,以及为积极的治疗提供依据。该研究局限性在于,所纳入的研究对象数量较少,可能存在选择偏倚,在之后的研究中还需要进一步大样本研究验证。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al*. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(4): 391-404.
- 2 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版). *中华神经科杂志*, 2022, 55(9): 931-949.
- 3 Geis C, Planagumà J, Carreño M, *et al*. Autoimmune seizures and epilepsy. *The Journal of clinical investigation*, 2019, 129(3): 926-940.
- 4 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, *et al*. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(2): 157-165.
- 5 Chi X, Wang W, Huang C, *et al*. Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2017, 136(4): 298-304.
- 6 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al*. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 7 Liu F, Huang T, Wang B, *et al*. Low high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein AI levels are associated with poor outcome and relapse in autoimmune encephalitis. *Neuroscience Letters*, 2022, 775: 136546.
- 8 Shen CH, Fang GL, Yang F, *et al*. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGII, and anti-GABABR encephalitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020, 7(8): 1392-1399.
- 9 Shu Y, Chen C, Chen Y, *et al*. Serum complement levels in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *European Journal of*

- Neurology, 2018, 25(1): 178-184.
- 10 Qu X, Vidaurre J, Peng X, *et al.* Seizure characteristics, outcome, and risk of epilepsy in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pediatric Neurology*, 2020, 105: 35-40.
  - 11 Shi X, Cai W, Zhang X, *et al.* Early predictors of new-onset immune-related seizures: a preliminary study. *BMC Neurology*, 2022, 22(1): 503.
  - 12 Zou C, Pei S, Yan W, *et al.* Cerebrospinal fluid Osteopontin and inflammation-associated cytokines in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 519692.
  - 13 Zhong R, Chen Q, Li M, *et al.* Elevated blood C-reactive protein levels in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 974.
  - 14 Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, *et al.* Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure*, 2015, 25: 136-140.
  - 15 Ji S R, Zhang S H, Chang Y, *et al.* C-reactive protein: the most familiar stranger. *The Journal of Immunology*, 2023, 210(6): 699-707.
  - 16 Shao W, Zhang S, Tang M, *et al.* Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via  $\alpha$ B-crystallin. *Nature*, 2013, 494(7435): 90-94.
  - 17 Barbierato M, Facci L, Argentini C, *et al.* Astrocyte-microglia cooperation in the expression of a pro-inflammatory phenotype. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 2013, 12(5): 608-618.
  - 18 Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, *et al.* The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(4): 867.
  - 19 Moretti R, Giuffr  M, Caruso P, *et al.* Homocysteine in neurology: a possible contributing factor to small vessel disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(4): 2051.
  - 20 Kamath A F, Chauhan A K, Kisucka J, *et al.* Elevated levels of homocysteine compromise blood-brain barrier integrity in mice. *Blood*, 2006, 107(2): 591-593.
  - 21 Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS letters*, 2006, 580(13): 2994-3005.
  - 22 Tao H, Gong Y, Yu Q, *et al.* Elevated serum matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, hypersensitive C-reactive protein, and homocysteine levels in patients with epilepsy. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2020, 40(3): 152-158.
  - 23 Shakir S, Ali N, Udin Z, *et al.* Vitamin B6 and homocysteine levels in carbamazepine treated epilepsy of Khyber Pakhtunkhwa. *African Health Sciences*, 2017, 17(2): 559-565.
  - 24 Fontes L P, Fontes M P, Jim nez P Q, *et al.* Comparative case-control study of homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels in patients with epilepsy. *Neurolog a (English Edition)*, 2017, 32(7): 440-445.
  - 25 高慧, 顾燕, 华深, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与精神分裂症伴抑郁的关系. *临床精神医学杂志*, 2022, 32(3): 169-171.
  - 26 Zou R, Dai Y, Wang D, *et al.* Association between MTHFR polymorphism and seizure control in epileptic patients with hyperhomocysteinaemia. *Epileptic Disorders*, 2022, 24(5): 889-897.
  - 27 Chango A, De Courcy GP, Boisson F, *et al.* 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU. VI. MAX) cohort. *British Journal of Nutrition*, 2000, 84(6): 891-896.
  - 28 Karatoprak E, Sozen G, Yilmaz K, *et al.* Interictal epileptiform discharges on electroencephalography in children with methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms. *Neurological Sciences*, 2020, 41: 631-636.
  - 29 Kluijtmans LAJ, Young IS, Boreham CA, *et al.* Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood*, 2003, 101(7): 2483-2488.

• 论 著 •

# 中国癫痫患者自我管理影响因素、干预措施和管理模式的循证评价

杨春松<sup>1,2</sup>, 张伶俐<sup>1,2</sup>, 杨亚亚<sup>1,2</sup>, 陶秋吉<sup>3</sup>, 俞丹<sup>3</sup>

1. 四川大学华西第二医院 药学部/循证药学中心(成都 610041)

2. 四川大学出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室(成都 610041)

3. 四川大学华西第二医院 神经内科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 系统评价中国癫痫患者自我管理影响因素、干预措施和管理模式现状,为保障癫痫患者的治疗效果提供证据支撑。方法 系统检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、CBM、CNKI、VIP 和万方等国内外数据库,检索时间为建库至 2023 年 3 月,纳入针对中国癫痫患者的自我管理行为影响因素、干预措施和管理模式的文献。采用描述性方法对结果进行分析。结果 共纳入 21 篇文献,其中影响因素文献 2 篇、干预措施研究 14 篇、管理模式 5 篇。20 篇文献的研究对象为成人癫痫患者,1 篇为 13~17 岁青少年癫痫,样本量为 40~327 例,中位样本量为 70 例。结果显示:自我管理行为与自我效能、本科及以上学历、女性和手术时长<3 h 呈正相关,与 30~50 岁呈负相关。干预组的自我管理行为量表评分、服药依从性、治疗满意度、生活质量、癫痫发作频率、症状自评量表、焦虑、抑郁评分等指标优于对照组;自我管理模式干预后,干预组的自我管理得分、治疗有效率、生活质量和用药依从性等结局指标均优于对照组。结论 中国癫痫患者自我管理水平不足,且影响因素和干预措施单一,缺乏基于个人、家庭、医疗系统和社会不同层面的整合干预措施和管理模式。建议循证构建癫痫患者自我管理模式,提升自我效能和自我管理水平。

**【关键词】** 癫痫;自我管理;循证评价

## Evidence-based evaluation of influencing factors, intervention measures and management mode of epilepsy patients in China

YANG Chunsong<sup>1,2</sup>, ZHANG Lingli<sup>1,2</sup>, YANG Yaya<sup>1,2</sup>, TAO Qiuji<sup>3</sup>, YU Dan<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu 610041, China

3. Department of Pediatric Neurology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHANG Lingli, Email: zhlingli@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To systematically evaluate the influencing factors, intervention measures and management mode of epilepsy patients in China, so as to provide evidence support for ensuring the therapeutic effect of epilepsy patients. **Methods** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP, Wanfang and other domestic and foreign databases were systematically searched, and the literature on influencing factors, intervention measures and management modes of self-management behavior of epilepsy patients in China was included. Descriptive methods were used to analyze the results. **Results** A total of 21 studies were included, including 2 studies on influencing factors, 14 studies on intervention measures and 5 studies on management mode. The participants of 20 studies is adult epilepsy patients, and one study is adolescent epilepsy aged 13~17, with a sample size of 40~327 cases and a median sample size of 70 cases. The results showed that self-management behavior is positively correlated with self-efficacy, bachelor degree or above, female and operation duration < 3 hours, and negatively correlated with 30~50 years old. The self-management behavior scale score, medication compliance, treatment satisfaction, quality of life, seizure frequency, symptom checklist, anxiety and depression score in the intervention group were better than those in the control group. After the intervention of self-

DOI: 10.7507/2096-0247.202304005

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(72004151);四川省科技计划项目(重点研发项目)(2020YFS0035)

通信作者:张伶俐, Email: zhlingli@sina.com



management mode, the self-management score, treatment efficiency, quality of life and medication compliance of the intervention group were better than those of the control group. **Conclusions** The level of self-management of epilepsy patients in China is insufficient, and the influencing factors and intervention measures are single, lacking integrated intervention measures and management models based on different levels of individuals, families, medical system and society. It is suggested that the self-management model of epileptic patients should be constructed based on evidence to improve self-efficacy and self-management level.

**【Key words】** Epilepsy; Self-management; Evidence-based evaluation

癫痫是一种常见的慢性中枢神经系统疾病,是由脑部神经元高度同步化异常放电而引起的阵发性脑功能障碍,其主要临床表现为癫痫发作,通常以突发性、反复性、病程长和致残率高为特点<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告,全球约有5 000万人患有癫痫,其中以儿童和老年人的发病率最高,有近80%生活在低收入和中等收入国家,大多数低收入国家的治疗缺口超过75%,大多数中等收入国家的治疗缺口超过50%<sup>[1]</sup>。癫痫的反复发作、长期服药、社会歧视等情况给患者个人及其家庭带来沉重的心理和社会负担。抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)是当前治疗儿童癫痫的重要方法之一,通过适当的管理和有效的药物治疗,约70%患者的症状可以控制<sup>[2]</sup>。

控制癫痫发作需要正确的诊断、规律的治疗和长期的随访,最终以改善患者的生活质量。除卫生体系与社会层面的干预与支持外,患者具备良好的自我管理能力和改善预后和减少死亡率的重要影响因素之一<sup>[3-4]</sup>。自我管理是指在医务工作人员的支持下,患者通过自我监测疾病的症状及其发展情况,以缓解疾病对自身生理、心理和社会等方面的影响,从而维持良好的生命质量,旨在支持人们更主动积极地参与疾病管理,最早由Lorig等<sup>[5]</sup>引入慢性病领域,目前已被证明可改善患者健康状况和节省医疗卫生资源。自我管理的核心是患者的自我效能,即采取有效行动并达成预期特定目标的信心和勇气,突出了患者在疾病管理过程中的主体地位。对于癫痫患者而言,自我管理可以帮助其更好地识别和管理癫痫发作的触发因素,提高自我效能和用药依从性,从而减少发作频率,降低就诊次数和医疗成本<sup>[6,7]</sup>。与许多慢性病类似,癫痫患者自我管理可能受到疾病认识不足、教育水平低下、社会支持欠缺、共患病、药物不良反应等方面的影响,尤其儿童及青少年患者心智发育尚未成熟、社会功能较弱、对自我管理的兴趣与主观能动性较低,进一步使自我管理计划的制定与实施复杂化<sup>[8-9]</sup>。多

项系统评价均指出,现有的癫痫患儿自我管理计划仍存在较大的异质性,亟需更高质量的证据来指导自我管理在儿童人群中的应用<sup>[7,10,11]</sup>。且缺乏基于中国癫痫患者自我管理影响因素、干预措施和管理模式的研究,故本研究采用系统评价的方法,全面评价中国癫痫患者自我管理影响因素、干预措施和管理模式的研究现状,以期构建癫痫自我管理模式提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

系统检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、CBM、CNKI、VIP和万方等国内外数据库,检索时间为建库至2023年3月,同时查看纳入文献的参考文献。中文检索词为“癫痫”、“自我管理”,英文检索词为“Epilepsy”,“self-management”。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①研究人群:确诊为癫痫的中国患者;②研究内容:癫痫患者自我管理行为、影响因素、作用机制、干预措施和管理模式的文献;③研究类型:随机对照试验、队列研究、横断面调查等;排除标准:信息不全和资料不能提取的研究。

### 1.3 文献筛选、数据提取和分析

两名研究者通过独立阅读文献的题目和摘要,初步筛选和排除不相关的文献,对不确定的文献,通过阅读全文并参考纳排标准进行复筛。如与不确定的文献,与第三人讨论确定。设计统一的资料提取表,开展资料提取,提取内容包括作者、年份、研究设计、研究目的、研究内容、研究人群、样本量、理论支撑、自我管理测量、时间点、干预组、对照组、统计方法和主要研究结果。采用描述性方法对结果进行分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献基本特征

共纳入21篇文献,其中影响因素文献2篇、干预措施研究14篇、管理模式5篇。研究发表年限

2008—2022年,随机对照试验9篇,前后对照研究7篇,队列研究2篇,横断面调查2篇,问卷调查、文献查阅和功能调研等多种方法1篇。20篇文献的研究对象为成人癫痫患者、1篇为13~17岁青少年癫痫,样本量为40~327例,中位样本量为70例。所有影响因素、干预措施和管理模式的研究设计均无理论依据。13项研究采用自定义标准测量自我管理水平和5项采用自我管理量表ESMS、1项采用自我护理能力测定量表ESCA、2项无具体标准。所有研究的统计分析方法为 $t$ 检验、 $\chi^2$ 分析或者多因素分析。详见表1<sup>[12-32]</sup>。

## 2.2 影响因素分析结果

两项研究报道了癫痫患者自我管理的影响因素,一项研究发现患者自我管理行为与自我效能呈正相关关系<sup>[12]</sup>,另一项研究自我管理能力和本科及以上学历、女性和手术时长 $<3$  h呈正相关,与30~50岁呈负相关<sup>[13]</sup>。

## 2.3 干预措施分析结果

针对干预措施研究,50%(7/14)为护理结局分类、14.3%(2/14)为自我管理APP组、7.1%(1/14)为个体化教育、7.1%(1/14)为健康教育、7.1%(1/14)为量化评估策略下护理干预、7.1%(1/14)为自我管理干预、7.1%(1/14)为叙事护理。57.1%(8/14)报道具体的随访时间,时间范围为1~12个月。结果显示,干预组的自我管理行为量表评分、服药依从性、治疗满意度、生活质量、癫痫发作频率、症状自评量表、焦虑、抑郁评分等指标优于对照组。但在患者社会适应、生活质量评分指标上:两组差异无统计学意义。

## 2.4 管理模式分析结果

针对管理模式研究,5项研究探讨了自我管理对癫痫患者的疾病结局影响,1项研究构建的管理模式包括在线管理诊疗记录,设置服药提醒,建立癫痫日记,在线查看血药浓度检测报告单,免费咨询等功能<sup>[28]</sup>。另外4项研究的自我管理模式内容包括自定义的自我管理模式(评估与了解、讲解与劝说、自查与训练、治疗与康复)、以互联网为基础自我行为管理模式和强化自我管理教育策略<sup>[29-32]</sup>。80%(4/5)报道具体的随访时间,时间范围为3~12个月。研究结果显示,经过自我管理模式的干预后,干预组的自我管理得分、治疗有效率、生活质量和用药依从性等结局指标均优于对照组。

## 3 讨论

本研究采用循证评价的方式,评价了中国癫痫

患者自我管理影响因素、干预措施和管理模式的文献现状,经全面文献检索,最终纳入21篇文献,其中干预措施的文献最多( $n=14$ ),其次是管理模式( $n=5$ )和影响因素( $n=2$ )。干预措施研究中,最多的干预方式是护理结局分类,大多以护理为主导的干预,结果显示,经过干预,癫痫患者的自我管理水平和用药依从性、生活质量和癫痫发作频率等指标得到有效改善。然而用药管理是癫痫患者自我管理中的重要内容,但药师参与的干预研究极少。管理模式研究中,虽然研究结果显示,经过管理模式的实施,干预组的自我管理得分、治疗有效率、生活质量和用药依从性等指标均得到有效改善,但绝大部分研究未报道管理模式的构建过程,缺乏相应的理论框架。影响因素是制定自我管理干预措施的重要参考内容,但仅有2项研究报道了相关的影响因素,且影响因素的设计也缺乏相应的理论指导。

纳入研究尚存在较明显的局限性:①研究设计:大部分研究缺乏心理行为理论支撑,多采用横断面研究或者随机对照设计,未追踪自我管理行为变化趋势;②研究内容:缺乏基于影响因素研究结果制定多维度的患者自我管理干预措施;③统计方法:大部分研究采用相关或回归分析探索影响因素,未考虑各因素间的相互作用,尚未识别核心影响因素和明确作用机制。

大部分研究纳入对象都为成年患者,缺乏中国儿童癫痫患者自我管理的研究。儿童癫痫患者作为特殊的群体,其自我管理应该得到重视。国外有大量关于儿童癫痫自我管理的研究,2017年,癫痫管理优化网络的儿科癫痫自我管理工作组,基于系统评价,认为任何应对或管理癫痫及其共患病的措施均属于自我/家庭管理干预(如认知-行为干预、依从性干预、应对技能干预等)<sup>[10]</sup>。2018年Cochrane系统评价发现,对受癫痫影响的儿童、青少年和家庭实施的自我管理干预措施,在个人与服务提供者间建立伙伴关系,及针对特定人群(如儿童或青少年)最为有效<sup>[33]</sup>。2021年儿童癫痫自我管理的定性系统评价,共纳入14项研究,结果发现自我管理的措施包括隐藏身份、用药依从性、自我监测行为、寻求社会支持四个方面,虽然癫痫患者采用特定的自我管理策略,但儿童自我管理及其使用过程的证据也缺乏<sup>[34]</sup>。

综上,中国癫痫患者自我管理水平不足,且影响因素和干预措施单一,缺乏基于个人、家庭、医疗系统和社会不同层面的整合干预措施和管理模

表 1 癫痫患者自我管理影响因素、干预措施和管理模式资料提取表格

作者/年份	研究设计	研究目的	研究内容	研究人群	样本量 (例)	理论支撑/自我管理测量/时间点	干预组	对照组	统计方法	主要研究结果
张晓艳 2008 <sup>[12]</sup>	横断面调查	探索自我效能与自我管理行为之间的关系	影响因素	18~59岁癫痫患者	150	无/自定义标准/无	无	无	相关分析	患者自我效能与其自我管理行为得分较低,且呈高度正相关
金莺 2023 <sup>[13]</sup>	横断面调查	了解神经外科手术期癫痫患者自我管理行为并分析其影响因素	影响因素	41.61±14.23岁癫痫患者	208	无/自我管理量表ESMS/无	无	无	单因素方差分析、多元逐步线性回归	自我管理行为与本科及以上学历、女性和手术时长<3 h呈正相关,与30~50岁呈负相关
王彩霞 2021 <sup>[14]</sup>	随机对照试验	基于癫痫日记应用程序(APP)的远程干预应用于青少年癫痫患者的效果评价	干预措施	13~17岁青少年癫痫患者	81	无/自定义标准/6个月	APP包括自我管理、健康教育基本知识、人文关怀、健康档案管理、日记添加和病友社区+常规护理干预	常规护理	$\chi^2$ 检验, t检验	1.自我管理行为量表: 干预组优于对照组 2.心理弹性水平: 干预组优于对照组 3.自尊感和认知功能: 干预组优于对照组
袁晓莉 2010 <sup>[15]</sup>	随机对照试验	探讨健康教育对癫痫患者自我管理行为的影响	干预措施	18~59岁癫痫患者	76	无/自定义标准/不清楚	个体化教育	常规的健康教育	$\chi^2$ 检验	1.坚持服药治疗、按时回来院复查指导、避免诱发因发作时家庭处理、心理障碍: 干预组优于对照组 2.有效率: 干预组优于对照组
夏季 2016 <sup>[16]</sup>	随机对照试验	分析健康教育对癫痫患者自我管理行为的影响	干预措施	19~64岁癫痫患者	70	无/自定义标准/不清楚	健康教育+常规护理	常规护理	$\chi^2$ 检验, t检验	1.自我管理优良率: 干预组优于对照组 2.满意度: 干预组优于对照组
胡铭 2018 <sup>[17]</sup>	随机对照试验	探讨基于量化评估策略的护理干预对癫痫患者自我管理行为及生活质量的影响	干预措施	18~62岁癫痫患者	114	无/自定义标准/6个月	量化评估策略下护理干预+常规护理	常规护理	$\chi^2$ 检验, t检验	1.自我管理行为: 干预组优于对照组 2.生活质量评分, 干预组优于对照组
王晓娟 2012 <sup>[18]</sup>	随机对照试验	探讨自我管理干预对成年癫痫患者心理健康水平及生活质量的影响	干预研究	18~68岁癫痫患者	100	无/无/6个月	自我管理干预	基础知识教育	t检验	1.生活质量量表, 干预组优于对照组 2.症状自评量表, 干预组优于对照组
刘秀英 2022 <sup>[19]</sup>	随机对照试验	探究叙事护理应用于成人癫痫病人的临床效果	干预研究	41.81±7.27岁癫痫患者	72	无/自我管理量表ESMS/12个月	叙事护理+常规护理	常规护理	$\chi^2$ 检验, t检验	1.焦虑自评量表、抑郁自评量表: 干预组优于对照组 2.自我管理行为: 干预组优于对照组 3.生活质量: 干预组优于对照组
唐珊 2015 <sup>[20]</sup>	前后对照研究	探讨原发性癫痫病人自我管理现状及其影响因素	干预研究	19~69岁癫痫患者	58	无/自定义标准/不清楚	护理结局分类	无	t检验	1.疾病知识: 干预组优于对照组 2.用药依从性: 干预组优于对照组 3.自我管理行为: 干预组优于对照组
阮丽芬 2016 <sup>[21]</sup>	前后对照研究	探讨护理结局的分类在原发性癫痫患者自我管理情况的应用	干预研究	22~67岁癫痫患者	58	无/自定义标准/不清楚	护理结局分类	无	t检验	1.自我管理行为: 干预组优于对照组
王影 2016 <sup>[22]</sup>	前后对照研究	探讨护理结局的分类在原发性癫痫患者自我管理情况的应用	干预研究	18~73岁癫痫患者	66	无/自定义标准/不清楚	护理结局分类	无	t检验	1.自我管理行为: 干预组优于对照组

续表 1

作者/年份	研究设计	研究目的	研究内容	研究人群	样本量 (例)	理论支撑/自我管理测量/时间点	干预组	对照组	统计方法	主要研究结果
钟志静 2017 <sup>[23]</sup>	前后对照研究	探讨护理结局的分类在原发性癫痫患者自我管理情况的应用	干预研究	24 ~ 65岁 癫痫患者	48	无/自定义标准/1个月	护理结局分类	无	t检验	1. 自我管理能力、患者疾病知识、用药依从性: 干预组优于对照组 2. 患者社会适应、生活质量评分: 两组无差异
王斯君 2017 <sup>[24]</sup>	前后对照研究	探讨护理结局的分类在原发性癫痫患者自我管理情况的应用	干预研究	23 ~ 66岁 癫痫患者	40	无/自定义标准/1个月	护理结局分类	无	t检验	1. 自我管理能力、患者疾病知识、用药依从性: 干预组优于对照组 2. 社会适应和日常生活水平质量: 两组无差异
陈小利 2021 <sup>[25]</sup>	前后对照研究	探讨护理结局的分类在原发性癫痫患者自我管理情况的应用	干预研究	23 ~ 54岁 癫痫患者	40	无/自定义标准/2个月	护理结局分类	无	t检验	1. 自我管理能力: 干预组优于对照组
邵春晓 2019 <sup>[26]</sup>	前后对照研究	探讨护理结局的分类在原发性癫痫患者自我管理情况的应用	干预研究	22 ~ 68岁 癫痫患者	60	无/自定义标准/不清楚	护理结局分类	无	t检验	1. 疾病知晓、用药依从性及自我管理能力: 干预组优于对照组
Si Yang 2020 <sup>[27]</sup>	随机对照试验	评估基于智能手机应用程序 (app) 改善成人癫痫的自我管理和发作控制	干预研究	32.3±11.0岁 癫痫患者	327	无/自我管理量表ESMS/6个月	自我管理APP组	常规组	χ <sup>2</sup> 检验, t检验, 秩和检验	1. 自我管理得分: 干预组优于对照组 2. 癫痫发作频率: 干预组优于对照组
王鸣璐 2019 <sup>[28]</sup>	问卷调查、文献查阅和调研	构建基于治疗药物监测数据的管理模式	管理模式	癫痫患者	无	无/自定义标准/无	无	无	无	在线管理诊疗记录, 设置服药提醒, 建立癫痫日记, 还可在线查看 TDM报告单, 向医生、药师免费咨询
刘春兰 2014 <sup>[29]</sup>	随机对照试验	探讨疾病自我管理模式对癫痫患者日常生活质量的影响	管理模式	22 ~ 69岁 癫痫患者	70	无/自我管理量表 (ESCA) /3个月	自我管理模式的评估与讲解、自我训练、治疗与康复	常规护理模式	t检验	1. 自我管理量表得分: 干预组优于对照组 2. 生活质量: 干预组优于对照组
郭玉洁 2022 <sup>[30]</sup>	队列研究	探讨自我管理模式在接受迷走神经刺激术的药物难治性癫痫患者中的应用及效果	管理模式	大于18岁 癫痫患者	40	无/自我管理量表ESMS/12个月	自我管理模式	常规模式	t检验或非参数检验	1. 有效率: 差异无统计学意义 2. 生活质量: 干预组优于对照组 3. 自我效能: 干预组优于对照组 4. 自我管理得分: 干预组优于对照组
陈莎莎 2020 <sup>[31]</sup>	队列研究	探讨以互联网为基础的自我管理为管理模式在癫痫患者中的可行性	管理模式	18 ~ 46岁 癫痫患者	70	无/自我管理量表ESMS/6个月	以互联网为基础自我管理行为管理模式	常规教育干预	t检验或非参数检验	1. 自我管理得分: 干预组优于对照组 2. 依从性: 干预组优于对照组 3. 生活质量: 干预组优于对照组
Hu Meiling 2020 <sup>[32]</sup>	随机对照试验	探讨强化自我管理教育策略对癫痫发作频率和生活质量的影响	管理模式	28.69±7.29岁 癫痫患者	92	无/无/1年	强化自我管理教育策略	常规教育	χ <sup>2</sup> 检验, t检验, 秩和检验	1. 癫痫发作频率: 干预组优于对照组 2. 用药依从性: 干预组优于对照组 3. 生活质量: 干预组优于对照组

式。建议循证构建癫痫患者自我管理模式,提升自我效能和自我管理水平。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. 2019.
- World Health Organization. Improving the lives of people with epilepsy: a technical brief. 2022.
- Samsonsen C, Reimers A, Bråthen G, *et al*. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia*, 2014, 55(11): 125-128.
- Devinsky O, Ryvlin P, Friedman D. Preventing sudden unexpected death in epilepsy. *JAMA Neurol*, 2018, 75(5): 531-532.
- Allegrante JP, Wells MT, Peterson JC. Interventions to support behavioral self-management of chronic diseases. *Annu Rev Public Health*, 2019, 40: 127-146.
- Luedke MW, Blalock DV, Goldstein KM, *et al*. Self-management of epilepsy: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2019, 171(2): 117-126.
- Fleeman N, Bradley PM, Panebianco M, *et al*. Care delivery and self-management strategies for children with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4): CD006245.
- Lewinski AA, Shapiro A, Gierisch JM, *et al*. Barriers and facilitators to implementation of epilepsy self-management programs: a systematic review using qualitative evidence synthesis methods. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 92.
- Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*, 2012, 129(2): 256-264.
- Wagner JL, Modi AC, Johnson EK, *et al*. Self-management interventions in pediatric epilepsy: what is the level of evidence? *Epilepsia*, 2017, 58 (5): 743-754.
- Smith G, Modi AC, Johnson EK, *et al*. Measurement in pediatric epilepsy self-management: a critical review. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 509-522.
- 张晓艳, 楚平华, 魏贵明. 癫痫患者自我效能与自我管理行为的相关性研究. *护理管理杂志*, 2008, (1): 4-6.
- 金莺, 陈蓓妮, 金笑言, 等. 上海华山医院神经外科手术期癫痫患者自我管理影响因素分析. *复旦学报(医学版)*, 2023, 50(1): 108-113.
- 王彩霞, 赵佳维, 王晓新, 等. 基于癫痫日记APP的远程干预应用于青少年癫痫患者的效果. *中西医结合护理(中英文)*, 2021, 7(4): 76-78.
- 袁晓莉, 袁清. 健康教育对癫痫患者自我管理行为的影响. *慢性病学杂志*, 2010, 12(7): 654-655.
- 夏季, 任兴乾. 健康教育对癫痫患者自我管理行为的影响体会. *现代养生*, 2016, (12): 208.
- 胡铭, 杨秀华, 徐翠福, 等. 量化评估策略下护理干预对癫痫患者自我管理行为及生活质量的影响. *世界临床医学*, 2018, 12(1): 45-46, 48.
- 王晓娟, 胡永芳, 雍莉, 等. 成年癫痫患者自我管理干预研究. *护士进修杂志*, 2012, 27(18): 1669-1672.
- 刘秀英, 陈锁红, 费网华, 等. 叙事护理对成人癫痫病人不良情绪、自我管理能力和生活质量的影响研究. *全科护理*, 2022, 20(4): 526-529.
- 唐珊, 杨辉. 护理结局分类在原发性癫痫病人自我管理状况评价中的应用. *护理研究*, 2015, 29(35): 4466-4467.
- 阮丽芬, 周斯敏, 谢艳秋, 等. 护理结局分类在原发性癫痫患者自我管理状况评价中的应用价值研究. *中医临床研究*, 2016, 8(12): 33-35.
- 王影. 护理结局分类在原发性癫痫患者自我管理状况评价中的应用价值研究. *中国医药指南*, 2016, 14(34): 200-201.
- 钟志静. 护理结局分类在原发性癫痫患者自我管理状况评价中的应用价值研究. *实用临床护理学电子杂志*, 2017, 2(18): 3-4.
- 王靳君, 姚兰, 王莹, 等. 护理结局分类在原发性癫痫患者自我管理状况评价中的应用效果观察. *中国现代医生*, 2017, 55(6): 154-156.
- 陈小利. 护理结局分类在原发性癫痫患者自我管理状况评价中的效果. *当代临床医刊*, 2021, 34(5): 106+85.
- 邵春晓, 郑珊珊. 护理结局分类在原发性癫痫患者自我管理状况评价中的效果. *包头医学院学报*, 2019, 35(03): 84-86.
- Yang Si, Xiaoqiang Xiao, Cai Xia, *et al*. Optimising epilepsy management with a smartphone application: a randomised controlled trial. *Med J Aust*, 2020, 212(6): 258-262.
- 王鸣璐, 王环鑫, 刘世浩, 等. 基于治疗药物监测数据的癫痫自我管理移动应用程序的开发设计. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(8): 86-89+92.
- 刘春兰, 郭巧容, 何小青. 疾病自我管理模式对癫痫患者自理能力和生活质量的影响. *广东医学院学报*, 2014, 32(3): 397-398.
- 郭玉洁, 陈小利, 解紫晋, 等. 药物难治性癫痫患者迷走神经刺激术后自我管理模式的应用探讨. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2022, 31(6): 341-346.
- 陈莎莎. 以互联网为基础自我行为管理模式用于癫痫患者的可行性研究. *护理实践与研究*, 2020, 17(22): 43-45.
- Meiling Hu, Chenqi Zhang, Xiaoqiang Xiao, *et al*. Effect of intensive self-management education on seizure frequency and quality of life in epilepsy patients with prodromes or precipitating factors. *Seizure*, 2020, 78: 38-42.
- Fleeman N, Bradley PM. Care delivery and self management strategies for children with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3: CD006245.
- Orla Mooney, Aoife McNicholl, Veronica Lambert, *et al*. Self-management in children and young people with epilepsy: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *J Health Psychol*, 2021, 26 (1): 126-139.

## • 综述 •

# 外泌体在癫痫的诊断与治疗中的应用



卢倩<sup>1,2</sup>, 张淇<sup>1,2</sup>, 王秋红<sup>1,2</sup>, 敦硕<sup>1,2</sup>, 王嘉<sup>1,2</sup>, 邹丽萍<sup>1,2</sup>

1. 解放军医学院(北京 100853)

2. 解放军总医院第一医学中心 儿内科(北京 100853)

**【摘要】** 癫痫是一种常见的神经系统疾病,病因复杂,发作形式多样,不同年龄均可患病。目前虽然有多种抗癫痫发作药物可用,但仍有 1/3 的患者药物治疗效果差。因此,对癫痫更好的诊断和治疗显得尤为重要。外泌体是直径在 30 ~ 150 nm 的细胞外囊泡,具有强大细胞间信息传递功能,在中枢神经系统中也具有重要的作用。神经细胞释放的外泌体在局部的微环境中能够参与神经的发育和可塑性,调节神经炎症,减少神经元的丢失。而且,研究发现外泌体中的某些蛋白或微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)与癫痫高度相关,在癫痫的发生发展中出现改变,使其在癫痫的预防和早期诊断中发挥重要的临床意义。此外,外泌体具有更好的生物相容性和更低的免疫原性,其体积小,可以有效地避免单核巨噬细胞的吞噬作用,并且表面携带的蛋白质具有很强的靶向组织或细胞的归巢能力,其还可以穿过血脑屏障到达颅内,因此外泌体具有天然药物输送的优势。本文就外泌体在癫痫领域的应用进行综述,提高科研及临床工作者对外泌体的认识。

**【关键词】** 外泌体; 癫痫; 诊断; 治疗

## Application of exosomes in the diagnosis and treatment of epilepsy

LU Qian<sup>1,2</sup>, ZHANG Qi<sup>1,2</sup>, WANG QiuHong<sup>1,2</sup>, DUN Shuo<sup>1,2</sup>, WANG Jia<sup>1,2</sup>, ZOU Liping<sup>1,2</sup>

1. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

2. Department of Pediatrics, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZOU Liping, Email: zouliping21@sina.com

**【Abstract】** Epilepsy is a common neurological disease with complex etiology and various seizure forms. It can affect people of all ages. Although a variety of antiseizure medications are available, one-third of patients still have poor drug treatment. Therefore, better methods for the diagnosis and treatment of epilepsy are particularly important. Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 30 ~ 150 nm that have powerful intercellular information transmission functions and also play an important role in the central nervous system. Exosomes released by nerve cells in the local microenvironment can participate in nerve development and plasticity, regulate neuroinflammation, and reduce neuronal loss. Moreover, some proteins or micro ribonucleic acid (miRNA) in exosomes are highly correlated with epilepsy and are changed in epileptogenesis, so they play an important role in the prevention and early diagnosis of epilepsy. In addition, exosomes have better biocompatibility and lower immunogenicity. Its small size can effectively avoid the phagocytosis of mononuclear macrophages. Moreover, the proteins carried on its surface have a strong homing ability to target tissues or cells and can penetrate the blood-brain barrier to the intracranial, so exosomes have the advantage of natural drug delivery. Therefore, this study reviews the application of exosomes in epilepsy to improve the understanding of exosomes in scientific research and clinical workers.

**【Key words】** Exosomes; Epilepsy; Diagnosis; Treatment

癫痫是一种常见且严重的神经系统疾病,由于神经元超同步化放电导致的,以反复癫痫发作为特征<sup>[1]</sup>。全球的癫痫患者超过 7 000 万人,癫痫发作形式多

样,不同年龄均可患病,但多在 1 岁前起病<sup>[1-2]</sup>。癫痫病因复杂,主要分为六类,分别为结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和病因不明<sup>[3]</sup>。目前临床上 20 多种不同的抗癫痫发作药物,经过适当的治疗,多数患者的癫痫发作可以得到控制,但仍有 1/3 的患者会发展成为药物难治性癫痫<sup>[1]</sup>。因此对癫痫的诊断和治疗是研究的热点和难点。

DOI: 10.7507/2096-0247.202304010

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC1000707); 北京亦城合作发展基金会(YCXJ-JZ-2022-007)

通信作者: 邹丽萍, Email: zouliping21@sina.com



外泌体是具有双层脂质膜,直径为 30~150 nm 的细胞外囊泡<sup>[4]</sup>。外泌体在绵羊网织红细胞的体外培养过程中首先发现,最初外泌体被认为是细胞损伤而产生的细胞废物,或者是用于维持细胞稳定的产物,往往被研究者忽视<sup>[5]</sup>。近年来,由于外泌体强大细胞间信息传递功能而受到越来越多的关注。在中枢神经系统中,神经细胞释放的外泌体在局部微环境中发挥作用,参与神经发育和可塑性,调节神经炎症,减少神经元丢失等<sup>[6-7]</sup>。外泌体在癫痫的诊断和治疗中发挥重要作用,本文就外泌体在癫痫中的应用进行综述,提高科研及临床工作者的认识。

## 1 外泌体概述

外泌体是由多泡体分泌。细胞首先内吞形成早期内体,早期内体膜向内以出芽方式形成内囊泡,后多泡体与细胞膜融合,内囊泡被释放到细胞外空间,称为外泌体<sup>[8]</sup>。外泌体属于细胞外囊泡的一种,不同于微囊泡和凋亡小体。微囊泡是细胞以出芽方式产生,直径为 150~1 000 nm;凋亡小体直径 1~5 μm,包含多种细胞内片段、细胞器和胞浆内容物等<sup>[4]</sup>。

外泌体中包含多种成分,如脂质、蛋白质、DNA、mRNA、微小核糖核酸(micro Ribonucleic acid, miRNA)等,可以反映亲代细胞的病理生理特点<sup>[9]</sup>。外泌体中富含具有各种功能蛋白质,比如参与细胞侵袭、融合的跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81 和 CD82);参与膜转运相关蛋白 Rab 蛋白等<sup>[4]</sup>。外泌体中还含有多种类型 RNA,2007 年首次报道了来源肥大细胞的外泌体中含有 mRNA 和 miRNA<sup>[10]</sup>。在人血浆的外泌体 RNA 种类中 miRNAs 含量最多。miRNA 是一类非编码 RNA,长度约为 22 个核苷酸,通过与靶 mRNA 的 3'-UTR 结合,降低其稳定性,下调翻译,参与转录后水平基因表达调控<sup>[11]</sup>。单独 miRNA 即可影响数百个靶基因表达<sup>[11]</sup>。大约 70% 的 miRNAs 在中枢神经系统中表达,对中枢神经发育中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。

几乎所有的细胞都可以产生外泌体,外泌体也广泛存在于血液、脑脊液等各种体液中<sup>[13]</sup>。目前,不同的外泌体分离技术各有其优缺点<sup>[14]</sup>,其中应用最广泛、最靠谱的方法是差速离心法,经过一系列离心步骤纯化得到外泌体。

外泌体被邻近的靶细胞摄取或通过循环系统运输到其他部位而发挥功能。靶细胞摄取外泌体有三种方式:与质膜融合、受体-配体结合、内吞的

方式<sup>[12]</sup>。神经细胞间的外泌体摄取具有高度特异性。例如来自神经母细胞瘤的外泌体可以与神经元和神经胶质细胞结合,但优先被神经胶质细胞摄取;来自皮层神经元的外泌体则完全被神经元摄取<sup>[15]</sup>。这种特异性的摄取外泌体的具体机制尚不清楚,可能是外泌体和靶细胞表面分子相互作用的结果<sup>[9]</sup>。

## 2 中枢神经系统中不同细胞来源外泌体的研究

不同神经细胞来源的外泌体对中枢神经系统的影响不同。神经元来源的外泌体在神经发育过程中调节轴突、树突的生长而影响神经传递<sup>[14,16]</sup>。神经元可分泌含有 miRNA Let-7c 和 miRNA-21 的外泌体,其与 Toll 样受体 7(Toll-like receptor-7, TLR-7)结合,而 TLR-7 的激活将抑制树突和轴突的生长,而在 TLR-7 敲除小鼠中这种抑制作用消失<sup>[16]</sup>。有研究发现用 γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)受体拮抗剂处理可使皮层神经元的外泌体分泌增加,而使用 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体拮抗剂或 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂则外泌体分泌减少,表明外泌体分泌受谷氨酸能突触活性的调节<sup>[14]</sup>。神经元可以分泌含有脯氨酸的跨膜蛋白(Proline-rich 7, PRR7)的外泌体,相邻神经元通过摄取含有 PRR7 的外泌体减少谷氨酸能突触的数量<sup>[14]</sup>。

星形胶质细胞来源外泌体包含成纤维细胞生长因子 2 和血管内皮生长因子,具有神经保护作用<sup>[17]</sup>。在缺氧和缺少葡萄糖情况下,星形胶质细胞分泌外泌体可以抑制神经元凋亡,增强神经元活力,改善神经元损伤<sup>[18]</sup>。

小胶质细胞占总胶质细胞的 10%,相当于大脑和脊髓的巨噬细胞,具有促炎表型的小胶质细胞分泌的外泌体,利于神经炎症的发展。小胶质细胞暴露于脂多糖中可使包含促炎性细胞因子、miRNA-155、miRNA-357 的外泌体分泌增加<sup>[14]</sup>。少突胶质细胞形成髓鞘,使得动作电位沿轴突快速的传播。少突胶质细胞分泌外泌体具有神经保护功能<sup>[19]</sup>。

已证明来自神经祖细胞的外泌体可通过 miRNA-21a 促进神经元分化及神经发生<sup>[20]</sup>。将啮齿动物外泌体注射到生后 4 天的小鼠的侧脑室中,发现外泌体使得齿状回颗粒细胞层细胞增殖<sup>[21]</sup>。将人类诱导多能干细胞分化神经元分泌的外泌体加入

到人类原代神经培养物中, 结果发现外泌体可以促进细胞增殖和神经元分化、神经发生<sup>[21]</sup>。

### 3 外泌体在癫痫诊断中的研究

外泌体是可以用于癫痫诊断和预后的潜在的高敏感生物标志物, 在人和动物模型的研究表明外泌体的某些 miRNA 与癫痫高度相关, 为癫痫的早期诊断和预防具有重要的临床意义。在小鼠海人酸癫痫模型中发现小鼠脑内外泌体分泌增加, 在癫痫持续状态后 2 周仍可检测到增多的外泌体<sup>[22]</sup>。外泌体可以反映亲代细胞的状态, 大量数据表明外泌体所含有的蛋白或 miRNA 在癫痫中发生发展中发生改变, 因此外泌体是理想的非侵入性生物标志物。

在癫痫患者和健康对照人群血清外泌体进行蛋白质检测, 发现 76 种蛋白质差异表达, 其中 6 种蛋白质表达增加, 通过大量临床样本和慢性癫痫小鼠模型中分析, 发现凝血因子 IX (coagulation factor IX, F9) 和血小板反应蛋白-1 (Thrombospondin-1, TSP-1) 具有显著差异, 可用于癫痫诊断的生物标志物<sup>[23]</sup>。

在颞叶癫痫大鼠模型中发现包含 miRNA-346 和 miRNA-331-3p 的外泌体在前脑部位减少<sup>[24]</sup>。通过比较颞叶癫痫、海马硬化患者与健康人血浆外泌体 RNA 含量, 发现 miRNA-3613-5p、miRNA-4668-5p、miRNA-8071、miRNA-197-5p 的表达存在差异<sup>[25]</sup>。还有研究发现颞叶癫痫患者癫痫发作后血浆中 miRNA-328-3p 比例增加<sup>[26]</sup>。在 9 例局灶性皮层发育不良患者和 4 名健康对照者的外周血分离血清外泌体, 通过测序分析, 发现 miRNA194-2-5p、miRNA-15a-5p、miRNA-132-3p 和 miRNA-145-5p 在局灶性皮层发育不良患者中均表达上调, 其可能是局灶性皮层发育不良和难治性癫痫患者潜在的生物标志物<sup>[27]</sup>。79 例遗传性癫痫患者和 67 名健康对照者血清 miRNA 表达情况分析, 癫痫患者的 miRNA-146a 和 miRNA-155 表达水平明显上调, 有可能参与癫痫发生<sup>[28]</sup>。在一项针对儿童癫痫患者的研究中, 选取同性别、同年龄的健康儿童作为健康对照组, 两组人群空腹状态下采集血清样本并提取外泌体, 结果发现癫痫组儿童血清外泌体 miRNA-155 表达水平明显更高, 并且与癫痫病程、脑电图异常程度呈正相关, 即随着癫痫病程的延长, 脑电图异常越严重, miRNA-155 表达水平逐渐升高<sup>[29]</sup>。

### 4 外泌体在癫痫治疗中的研究

外泌体来源于人体, 理论上具有更好的生物相

容性和更低的免疫原性, 其体积小, 可有效避免单核巨噬细胞的吞噬作用。外泌体表面携带的蛋白质具有很强的靶向组织或细胞的归巢能力, 还可以穿过生物屏障 (如血脑屏障), 因此具有天然药物输送的优势, 是具有前景的靶向药物载体<sup>[30]</sup>。因此, 外泌体应用于多种疾病的治疗中, 如心血管疾病、肿瘤疾病、免疫性疾病, 神经系统疾病如癫痫等<sup>[31-34]</sup>, 多数仍处于进行中, 一些初步的研究结果显示出外泌体治疗的安全性和有效性。

海人酸癫痫模型中, 在癫痫持续状态后通过鼻内给药的方式, 给予人骨髓间充质干细胞来源的外泌体, 结果发现外泌体可以有效的分布到双侧前脑多个区域的神经元和小胶质细胞内, 并且脑损伤区域神经元对外泌体摄取更高<sup>[35]</sup>。从人骨髓间充质干细胞中纯化 A1 外泌体, 其具有强大的抗炎特性。在小鼠匹鲁卡品癫痫模型中, 将 A1 外泌体通过鼻内给药的方式, 结果显示谷氨酸能和 GABA 能神经元损伤减少, 并大大减轻了海马的炎症反应, 有效预防癫痫持续状态诱导的认知和记忆障碍<sup>[36]</sup>。间充质干细胞来源外泌体通过 Nrf2-NF- $\kappa$ B 信号通路参与调节星形胶质细胞活化, 在癫痫模型小鼠中可以减弱反应性星形胶质细胞增生和炎症反应<sup>[37]</sup>, 发挥抗癫痫作用。

### 5 小结与展望

外泌体是纳米医学领域的一种有前途的工具, 在癫痫的诊断和治疗方面发挥重要作用。但外泌体的临床应用仍处于起步阶段, 在临床充分发挥其潜力之前, 外泌体的分离、纯化、生产等仍存在一些困难, 当使用外泌体治疗时, 必须实现大规模稳定的制备方法。充分了解外泌体生物学的基本方面 (外泌体产生、靶细胞等) 和下游的信号转导, 是外泌体在癫痫的诊断和治疗中应用的关键。如何更好地将外泌体应用于癫痫疾病领域, 将来仍然需要进一步全方位、多方面的研究。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Milligan TA. Epilepsy: a clinical overview. *The American Journal of Medicine*, 2021, 134(7): 840-7.
- 2 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet* (London, England), 2019, 393(10172): 689-701.
- 3 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.
- 4 Shahraki K, Boroumand PG, Lotfi H, *et al.* An update in the

- applications of exosomes in cancer theranostics: from research to clinical trials. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2023, 12(1): 152-163.
- 5 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, *et al.* Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *The Journal of Biological Chemistry*, 1987, 262(19): 9412-20.
- 6 Venturini A, Passalacqua M, Pelassa S, *et al.* Exosomes from astrocyte processes: signaling to neurons. *Frontiers in pharmacology*, 2019, 10: 1452.
- 7 Zhang Y, Xu C. Effects of exosomes on adult hippocampal neurogenesis and neuropsychiatric disorders. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(7): 6763-6777.
- 8 高振橙, 刘欣. 间充质干细胞外泌体在神经系统疾病修复过程中的作用与应用. *中国组织工程研究*, 2020, 24(19): 7.
- 9 He C, Zheng S, Luo Y, *et al.* Exosome theranostics: biology and translational medicine. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-255.
- 10 Valadi H, Ekström K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(6): 654-659.
- 11 Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- 12 Yu Y, Hou K, Ji T, *et al.* The role of exosomal microRNAs in central nervous system diseases. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2021, 476(5): 2111-2124.
- 13 Wei N, Zhang H, Wang J, *et al.* The progress in diagnosis and treatment of exosomes and micrnas on epileptic comorbidity depression. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 11: 405.
- 14 Kumari M, Anji A. Small but mighty-exosomes, novel intercellular messengers in neurodegeneration. *Biology*, 2022, 11(3): 123-126.
- 15 Xiao L, Hareendran S, Loh YP. Function of exosomes in neurological disorders and brain tumors. *Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids*, 2021, 2: 55-79.
- 16 Liu HY, Huang CM, Hung YF, *et al.* The microRNAs Let7c and miR21 are recognized by neuronal Toll-like receptor 7 to restrict dendritic growth of neurons. *Experimental Neurology*, 2015, 269: 202-12.
- 17 Ahmad S, Srivastava RK, Singh P, *et al.* Role of extracellular vesicles in glia-neuron intercellular communication. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2022, 15: 844194.
- 18 Pei X, Li Y, Zhu L, *et al.* Astrocyte-derived exosomes suppress autophagy and ameliorate neuronal damage in experimental ischemic stroke. *Experimental Cell Research*, 2019, 382(2): 111474.
- 19 Krämer-Albers EM. Superfood for axons: glial exosomes boost axonal energetics by delivery of SIRT2. *Neuron*, 2021, 109(21): 3397-3400.
- 20 Ma Y, Li C, Huang Y, *et al.* Exosomes released from neural progenitor cells and induced neural progenitor cells regulate neurogenesis through miR-21a. *Cell Communication and Signaling*, 2019, 17(1): 96.
- 21 Sharma P, Mesci P, Carromeu C, *et al.* Exosomes regulate neurogenesis and circuit assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(32): 16086-16094.
- 22 Batool A, Hill TDM, Nguyen NT, *et al.* Altered biogenesis and microRNA content of hippocampal exosomes following experimental status epilepticus. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 1404.
- 23 Lin Z, Gu Y, Zhou R, *et al.* Serum exosomal proteins F9 and TSP-1 as potential diagnostic biomarkers for newly diagnosed epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 737.
- 24 Gitai DLG, Dos Santos YDR, Upadhy R, *et al.* Extracellular vesicles in the forebrain display reduced miR-346 and miR-331-3p in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy. *Molecular Neurobiology*, 2020, 57(3): 1674-1687.
- 25 Yan S, Zhang H, Xie W, *et al.* Altered microRNA profiles in plasma exosomes from mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4136-4146.
- 26 Raof R, Bauer S, El Naggat H, *et al.* Dual-center, dual-platform microRNA profiling identifies potential plasma biomarkers of adult temporal lobe epilepsy. *EBioMedicine*, 2018, 38: 127-141.
- 27 Chen SD, Pan HY, Huang JB, *et al.* Circulating microRNAs from serum exosomes may serve as a putative biomarker in the diagnosis and treatment of patients with focal cortical dysplasia. *Cells*, 2020, 9(8): 126201.
- 28 Martins-Ferreira R, Chaves J, Carvalho C, *et al.* Circulating microRNAs as potential biomarkers for genetic generalized epilepsies: a three microRNA panel. *European Journal of Neurology*, 2020, 27(4): 660-666.
- 29 Liu Y, Yu G, Ding YY, *et al.* Expression of miR-155 in serum exosomes in children with epilepsy and its diagnostic value. *Disease Markers*, 2022, 22: 7979500.
- 30 Zhang Y, Bi J, Huang J, *et al.* Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 6917-6934.
- 31 Yin S, Ji C, Wu P, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells and exosomes: bioactive ways of tissue injury repair. *American Journal of Translational Research*, 2019, 11(3): 1230-1240.
- 32 Heo J, Kang H. Exosome-based treatment for atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(2): 652-661.
- 33 Kanchanapally R, Deshmukh SK, Chavva SR, *et al.* Drug-loaded exosomal preparations from different cell types exhibit distinctive loading capability, yield, and antitumor efficacies: a comparative analysis. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, 14: 531-541.
- 34 Zhang H, Wang L, Li C, *et al.* Exosome-induced regulation in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1464.
- 35 Kodali M, Castro OW, Kim DK, *et al.* Intranasally administered human msc-derived extracellular vesicles pervasively incorporate into neurons and microglia in both intact and status epilepticus injured forebrain. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 21(1): 235-238.
- 36 Long Q, Upadhy D, Hattiangady B, *et al.* Intranasal MSC-derived A1-exosomes ease inflammation, and prevent abnormal neurogenesis and memory dysfunction after status epilepticus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(17): e3536-e3545.
- 37 Xian P, Hei Y, Wang R, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice. *Theranostics*, 2019, 9(20): 5956-5975.

## • 综述 •

# 拉考沙胺与奥卡西平治疗儿童局灶性癫痫的研究进展



衡娅婷<sup>1</sup>, 杨欣伟<sup>2</sup>, 孙玉瑶<sup>1</sup>

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】** 癫痫 (Epilepsy, EP) 是儿童和青少年时期最常见慢性神经系统疾病之一, 患病率为 0.76%, 约有 3/4 的癫痫患者于儿童时期起病。目前, 关于治疗癫痫发作的手段有多种, 比如口服抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs)、手术治疗、生酮饮食等。然而, ASMs 是大部分癫痫患者首选的治疗方式, 也是最重要、最基本的治疗。奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC) 与拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 都属于钠通道阻滞剂, 其前者是第二代的 ASMs, 是一种快钠通道阻滞剂, 而后者是作为第三代的 ASMs, 是一种慢钠通道阻滞剂。钠通道的快失活是以毫秒为单位, 由内孔球链机制介导, 有助于动作电位的终止和不期期的调节, 是正常生理状态下主要的失活方式。与钠通道快失活不同的是, 慢失活是以秒/分钟为单位, 可能涉及内孔结构的重排, 增加动作电位阈值调节膜的兴奋性, 通常在病理状态下, 钠离子通道更易进入慢失活状态。目前, OXC 和 LCM 已被美国食品药品监督管理局、欧盟药品管理局和中国国家药品监督管理局批准用于 4 岁及以上癫痫患者局灶性起源 (伴有或不伴有继发性全面发作) 的单药或添加治疗。本文将对 LCM 和 OXC 在治疗儿童癫痫的药代动力学、有效性及安全性等方面的研究做出了重点介绍。

**【关键词】** 儿童; 药物治疗; 拉考沙胺; 奥卡西平

## Research advances in lacosamide and oxcarbazepine in the treatment of focal epilepsy in children

HENG Yating<sup>1</sup>, YANG Xinwei<sup>2</sup>, SUN Yuyao<sup>1</sup>

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

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

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

**【Abstract】** Epilepsy (EP) is one of the most common chronic nervous system disease in childhood and adolescence, with a prevalence rate of 7.6%. About 3/4 of epilepsy patients begin to get sick in childhood. At present, there are many ways to treat epilepsy, such as oral anti-seizure medications (ASMs), surgical treatment, ketogenic diet, etc. However, ASMs are the preferred treatment for most epilepsy patients and the most important and basic treatment. Oxcarbazepine (OXC) and Lacosamide (LCM) are both sodium channel blockers. The former is a second-generation ASMs, a fast sodium channel blocker, while the latter is a third-generation ASMs, a slow sodium channel blocker. The rapid inactivation of sodium channel is mediated by the inner pore ball chain mechanism in milliseconds, which is helpful to the termination of action potential and the regulation of refractory period. It is the main inactivation mode under normal physiological conditions. Different from the rapid inactivation of sodium channels, the slow inactivation is in seconds per minute, which may involve the rearrangement of the inner pore structure and increase the excitability of the action potential threshold regulating membrane. Generally, under pathological conditions, sodium channels are more likely to enter the slow inactivation state. Now, OXC and LCM have been approved by the US Food and Drug Administration, the European Union Drug Administration, and the National Drug Administration of China for monotherapy or additive therapy of focal origin (with or without secondary generalized seizures) in epilepsy patients aged 4 years and above. This article will focus on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of LCM and OXC in the treatment of childhood epilepsy.

**【Key words】** Children; Medical therapy; Lacosamide; Oxcarbazepine

DOI: 10.7507/2096-0247.202305004

通信作者: 杨欣伟, Email: 693647291@qq.com



癫痫 (Epilepsy, EP) 是儿童最常见的、慢性的、严重的神经系统疾病, 在儿科人群中的发病率约占 0.5% ~ 1%, 来自社会歧视、误解、生活压力、费用等方面给患者及家人所带来的沉重负担。目前关于治疗癫痫的手段有多种, 比如口服抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs)、手术治疗、生酮饮食等。药物治疗的临床价值仍是不可替代的, 大部分癫痫患者的治疗手段主要依赖于口服 ASMs, 而在药物治疗中首选单药治疗<sup>[1-4]</sup>。奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC) 作为治疗局灶性癫痫发作的常用药物, 是一种快钠通道阻滞剂。随着时间的推移, 作为第三代 ASMs 的拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 是目前临床实践中唯一的慢钠通道阻滞剂。它不仅增加了癫痫药物治疗选择广度而且具有理想 ASMs 的药代动力学。因此, 获得了越来越多的关注和接受。现将对 LCM 和 OXC 在治疗儿童癫痫的药代动力学、有效性及安全性等方面的研究做出重点介绍。

## 1 药物概况、药效学和药代动力学

### 1.1 奥卡西平

OXC 是卡马西平的 10 酮衍生物, 主要通过阻断钠离子通道, 抑制高频重复神经元放电, 还可以增加钾离子的传导性及调节钙离子通道, 也可抑制谷氨酸的释放来预防癫痫发作, 其疗效类似于卡马西平, 但安全性及耐受性高于卡马西平<sup>[5,6]</sup>。OXC 于 1990 年首次在丹麦被批准为 ASMs, 2000 年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 正式批准为 ≥ 4 岁儿童局灶性癫痫发作的单药治疗, 或作为 ≥ 2 岁儿童的辅助治疗。在儿童患者中, OXC 是目前已知唯一一种具有 I 级疗效/有效性的 ASMs 作为儿童局灶性癫痫发作的初始单药治疗, 口服混悬液是临床医生开处方的常用剂型<sup>[7]</sup>。一项药代动力学模型表明, 对于大多数儿童患者每天给予 20 ~ 30 mg/kg 的给药方案可达到 OXC 代谢物的治疗范围<sup>[8]</sup>。有报道指出, 高剂量 OXC 疗效明显优于低剂量 OXC<sup>[9]</sup>。OXC 在口服给药后被肝脏中的胞浆酶完全吸收 (>95%), 并迅速转化为其活性代谢产物 10-羟基卡西平, 也称利卡巴泽平。由于其快速代谢, OXC 的浓度-时间曲线下面积比体内 10-羟基卡西平低至少 90%。因此, OXC 的有效性主要通过测量 10-羟基卡西平浓度来确定。OXC 给药后, 10-羟基卡西平浓度在约 2 ~ 4 h 内达峰值。10-羟基卡西平的蛋白结合率低 (39%), 其分布体积在 0.3 ~ 0.8 L/kg 之间。10-羟基卡西平在尿

液中无变化的排出 (27%), 尿苷二磷酸葡萄糖基转移酶结合后排出 (49%), 只有一小部分 (4%) 被氧化为二羟基衍生物, 而 OXC 及其结合代谢物 (9%) 在尿液中排出<sup>[10]</sup>。

### 1.2 拉考沙胺

LCM 具有独特的作用机制, 它选择性地增强电压门控钠通道的缓慢失活, 从而稳定过度兴奋的神经细胞膜, 抑制重复的神经元放电, 这也不同于传统的钠通道阻滞剂抑制如: 卡马西平、OXC、拉莫三嗪等, 他们作用于钠通道的快速失活<sup>[11]</sup>。此外, LCM 也与塌陷素反应中介蛋白 2 结合, 而塌陷素反应中介蛋白 2 与癫痫发生有关<sup>[12]</sup>。它已被美国食品药品监督管理局、欧盟药品管理局和中国国家药品监督管理局批准用于 4 岁及以上癫痫患者局灶性起源 (伴有或不伴有继发性全面发作) 的单药或添加治疗<sup>[13,14]</sup>。LCM 在机体内的代谢特点, 口服后迅速完全吸收, LCM 给药后 0.5 ~ 4 h 达血药浓度, 具有很高的生物利用度 (接近 100%), 个体间和个体内变异小, 吸收不受食物影响, 分布体积 (约 0.6 L/kg), 血浆蛋白结合较低 (<15%), 药物动力学与剂量呈线性比例, 个体间和个体内变异较低。LCM 原药的血浆半衰期约为 13 h, 对 P450 酶没有诱导和抑制作用, 不影响其他药物的代谢, 由于 LCM 不是酶诱导的, 所以发生药物之间相互作用比较低, 代谢主要从体循环由肾排泄和生物转化消失, 约 40% 的剂量以原型排泄, 30% 通过其主要代谢物 (O-去甲基-1 LCM) 进行排泄, 它失去已知的药物活性<sup>[15]</sup>。目前 LCM 在中国上市的剂型有片剂、口服液、注射液。

## 2 药物的疗效及耐受性

### 2.1 OXC 的疗效及耐受性

OXC 混悬液对 2 ~ 14 岁新诊断为局灶性癫痫的儿童具有与卡马西平片剂相当的临床疗效, 但 OXC 混悬液的不良事件较少, 安全性更高<sup>[16]</sup>。Zhu<sup>[17]</sup> 等比较了成年患者以 OXC (113) 和左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) (100) 作为单药治疗局灶性癫痫的疗效, 发现 80.5% 接受 OXC 和 62.0% 接受 LEV 治疗的患者在 12 周时实现了无癫痫发作 ( $P > 0.05$ ), 但与 LEV 相比, OXC 组完成 24 个月且癫痫无发作的患者比例更高, 这一差异是由于 LEV 组因不良事件退出的患者多于 OXC 组。治疗过程中报道的不良事件有头晕、头痛、皮疹、嗜睡, 通常都是轻度至中度。OXC 被批准用于治疗成人局灶性癫痫的药物, 其疗效可以外推到 1 个月及以上的儿童

童患者。因此,它不再需要在儿科人群中进行独立的疗效试验<sup>[18]</sup>。一项对初诊1~70岁局灶性癫痫患者真实世界的研究表明:OXC组的3年癫痫无发作率26.2%,停药率为50.8%<sup>[19]</sup>。另一项研究评估了OXC(83)与LEV(78)单药治疗新诊断婴儿局灶性癫痫的有效性及安全性。经过12个月的随访,OXC组癫痫无发作率为73.5%(61/83),OXC组癫痫无发作率为41%(32/78)。OXC和LEV相关的不良事件耐受性良好。OXC单药治疗可被视为<12月龄患者和无发育性和癫痫性脑病的癫痫患者的一线治疗<sup>[20]</sup>。一项荟萃分析评估了OXC治疗儿童癫痫的疗效及安全性,结果显示OXC组和其他ASMs组的无癫痫发作率分别为39.0%和37.7%。差异无统计学意义[RR=1.06,95%CI(0.94,1.20),P=0.366]<sup>[21]</sup>。在OXC单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫方面,国内有学者研究了关于拉莫三嗪(Lamotrigine,LTG)与OXC初始单药治疗新诊断伴中央颞区棘波的自限性癫痫的疗效及安全性,结果显示:LTG组与OXC组癫痫无作率分别为85.3%和82.4%,差异无统计学意义( $\chi^2=1.892$ , $P>0.05$ )<sup>[22]</sup>。国外也有学者研究了关于LEV(32)和OXC(32)单药治疗伴中央颞区棘波自限性癫痫的疗效其报告指出,在治疗3和6个月后,OXC组的有效治疗率显著高于LEV组(分别为50.00% vs. 37.50%和78.12% vs. 53.12%)。两组在治疗3个月时疗效无统计学差异( $P=0.313$ ),然而两组在治疗6个月时疗效有统计学差异( $P=0.035$ )。在治疗3、6个月后,OXC组和LEV组脑电图改善的有效率(分别为40.63% vs. 31.25%和59.38% vs. 43.75%)。两组的脑电图改善率无统计学差异。在智力和认知发展方面,OXC组患儿的选择反应时间、心理旋转和威斯康星卡片分类测试结果均有显著改善( $P<0.05$ )。LEV和OXC均耐受性良好,分别有18.75%和21.88%的儿童报告轻度不良事件( $P=0.756$ )<sup>[23]</sup>。

一项纳入11项随机对照试验以1241例儿童和青少年为研究对象的Meta分析指出:治疗期间出现的不良事件(Treatment emergent adverse event, TEAE)的发生率为49.2%,最常见的是恶心、呕吐、视力模糊或复视、头痛和皮疹。这些TEAE也会随着时间或优化剂量而减弱。通常停用奥卡西平的常见原因是皮疹<sup>[21]</sup>。有病例报道,长期使用OXC可能会导致低丙种球蛋白血症<sup>[24]</sup>。据报道指出,OXC和LEV能改善癫痫患儿的焦虑和抑郁情况<sup>[17]</sup>。值得注意的是,有研究表明OXC比卡马西平更易发生低钠血症,它通常是无症状性,但可导

致癫痫发作频率增加、呼吸窘迫,严重者可发生昏迷,用药时间越长,越容易发生低钠血症,血清钠浓度与OXC治疗持续时间呈显著负相关( $r=-0.427$ , $P=0.017$ ),OXC治疗每增加1年发生低钠血症的风险增加1.3倍[OR=1.326,95%CI(1.027,1.712), $P=0.031$ ],其他因素(性别、年龄、多药、OXC剂量和血药浓度)与低钠血症的发生没有相关性<sup>[25,26]</sup>。对于伴中央颞区棘波的自限性癫痫的治疗一些国家推荐OXC、LEV、卡马西平、丙戊酸钠和LTG作为一线药物。然而,其中一些药物与认知能力下降有关。然而,有研究评估了关于奥卡西平单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫前后对认知功能的影响研究显示:十个认知测试分数中有五个有所改善,包括视觉追踪、配对相关学习(语言)、配对相关学习(数字)、单词语义和简单减法。在有关生活质量的心理心理学数据中,观察到情绪、生活质量QOLIE-social和QOLIE-total有明显的改善。OXC是安全的,不会损害神经心理功能,对患有伴中央颞区棘波的自限性癫痫的儿童没有明显的情绪负担。最重要的是,OXC对儿童对生活质量的提升有积极影响,特别是在幸福感和生活满意度方面<sup>[23]</sup>。有学者研究了关于OXC对新诊断小儿癫痫患者语言功能的影响,结果显示OXC对成人和儿童都是一种有效的ASMs,并且使用安全而不会引起语言或认知不良反应<sup>[27,28]</sup>。服用ASMs会导致甲状腺功能异常。尤其是第一代的ASMs,如:苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠影响甲状腺的功能,最常见的临床表现为亚临床甲减<sup>[29]</sup>。在一项长达5年关于OXC对癫痫儿童和青少年甲状腺功能影响的研究,中位随访时间为51个月,使用OXC后,血清 $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_4$ 水平显著降低( $P<0.001$ )。但促甲状腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)水平在OXC治疗期间无明显变化。血清 $T_3$ 和 $FT_4$ 水平急剧下降出现在OXC治疗的前两年<sup>[30]</sup>。

## 2.2 LCM的疗效及耐受性

LCM对4~17岁局灶性癫痫患儿添加治疗的疗效已在多中心随机双盲安慰剂对照期临床研究SP0969得到了证实,经过6周滴定期及10周的维持期后,结果显示安慰剂于拉考沙胺组每4周发作频率减少分别为21.7%和51.7%( $P<0.001$ ),有效率分别为33.3%和52.9%( $P<0.001$ )<sup>[31]</sup>。巴西一个癫痫中心收集26例患者进行回顾性研究显示,纳入年龄<16岁的难治性癫痫患者作为研究对象,给予LCM添加或单药治疗3、9个月后进行随访发作频

率降低 $\geq 50\%$ 分别为73.1%、73.9%。有2例患儿出现轻度(如嗜睡和行为改变)或(癫痫发作恶化)的不良反应<sup>[32]</sup>。在中东一项纳入50例平均年龄10岁的局灶性癫痫患儿作为研究对象的研究中指出:其基线期间平均发作情况36.2次/月,在添加LCM治疗6、12、24个月时随访,无癫痫发作频率分别为32.8%、29.7%、12.5%。在最后一次随访时超过74.1%的患者仍维持LCM治疗。最常见的不良反应包括头晕、嗜睡、恶心、呕吐和偶有重影。有4例患儿患者在从基线ASM<sub>s</sub>切换后,由于缺乏疗效或耐受性而停止使用LCM单药治疗<sup>[33]</sup>。一项关于LCM治疗儿童癫痫的安全性、有效性和耐受性研究表明,50例(69%)癫痫发作频率减少50%以上。随着时间的推移,无癫痫发作率增加,在3、6和12个月分别为14%、19%和20%,与此前的报道一致。该研究还揭示患者的癫痫是否缓解与基线ASM<sub>s</sub>和LCM的引入顺序有关( $P<0.05$ )。越早引入LCM,癫痫越容易缓解。在整个LCM治疗期间,22例患儿(30.5%)发生至少1次不良反应<sup>[34]</sup>。虽然在澳大利亚关于儿童使用LCM的报道比较少,但在疗效及耐受性方面与其他国家报道的一致<sup>[35]</sup>。一项包括21项研究的Meta分析是以纳入1230例儿科患者为研究对象,来研究LCM治疗任何类型癫痫患儿的有效性及其安全性。结果显示:LCM治疗患者每28天癫痫发作频率降低33.1%,31.5%的患者报告了TEAE,最常见TEAE是嗜睡(15.0%)、头晕(9.9%)和嗜睡(8.3%)<sup>[36]</sup>。日本学者<sup>[37]</sup>及中国学者<sup>[38]</sup>研究发现,LCM单药治疗儿童伴中央颞区棘波的自限性癫痫的总有效率为 $\geq 70\%$ 、疗效明显、不良反应轻、安全性高、具有较高的临床应用价值。拉考沙胺口服液可有效控制儿童癫痫发作,所有年龄段患儿接受LCM治疗后发作频率均有降低,21.7%的患儿发作频率降低 $\geq 50\%$ <sup>[39]</sup>。国内一项研究以60例新诊断和难治性局灶性癫痫患儿为研究对象,以常规治疗为对照组(30例)和LCM治疗为研究组(30例),结果表明:LCM单药治疗儿童局灶性癫痫的疗效明显高于对照组,两组智商、生理功能、学校功能、情感功能比较,治疗组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[40]</sup>。在荷兰一项纳入79例儿童患者的观察性研究中,LCM在第3、12、24个月时的保留率分别为:89.9% ( $n=71$ )、68.4% ( $n=54$ )、54.4% ( $n=43$ )。LCM在第3、12、24个月时的有效率分别为60.5%、67.9%、71.4%,停药的主要原因是无效或加重,其次是副作用

用,在治疗过程中出现最常见的不良反应:嗜睡(18.2%),行为改变(15.6%)、头痛(9.1%)和头晕(9.1%)<sup>[41]</sup>。有报告指出,LCM对日本小儿局灶性癫痫的治疗是有效的,其疗效随剂量的增加而增加,在此前的报道中提到相对较高的LCM剂量对儿科患者有效,在这篇报道中大部分患者的维持剂量是 $>5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,结果 $\geq 50\%$ 的患者发作频率降低50%。尽管在LCM治疗过程中出现了癫痫加重可能伴有或不伴有烦躁或嗜睡,但剂量与TEAE之间没有任何关系。对于癫痫控制不佳的患者,LCM应给予最大可耐受剂量(需逐渐增加剂量)<sup>[42]</sup>。Yorns等<sup>[43]</sup>对5~15岁的难治性局灶性癫痫患儿进行了一项前瞻性研究,这些患儿都经历了两种或两种以上的ASM<sub>s</sub>治疗失败后添加LCM治疗,其中6%的患者无癫痫发作,41%的患者癫痫发作频率减少50%,4%的患者癫痫发作次数减少,1%的患者对癫痫发作没有反应。在一项回顾性观察性研究中,有65%的儿童继续使用LCM治疗12个月或更长时间。对任何类型癫痫患儿(如:局灶性和全面性癫痫、各种癫痫类型等)有类似的保留率。4例特发性全身性癫痫患儿的保留率为100%。LCM主要因无效而停药;只有18%的患儿因不良事件而停用LCM。总的来说,不良事件很少发生(13%)<sup>[44]</sup>。

LCM常见不良事件为头晕、嗜睡,通常为轻度至中度,头晕和嗜睡主要发生在滴定期<sup>[45]</sup>。SP657和SP1001两项生物等效性试验中LCM口服液添加治疗在儿童中的安全性良好,不良事件与成人研究中观察到的不良事件一致,未发现新的安全性问题<sup>[31]</sup>。LCM治疗期间,失眠为最常见的精神类不良事件,但发生率仅2.3%且与用药无关,未见CLM相关自杀倾向事件,未报告有精神分裂、记忆缺陷、健忘、认知障碍等不良精神心理不良事件<sup>[46]</sup>。有病例报道,LCM可能会加重失神或肌阵挛发作<sup>[47]</sup>。抑郁的发生也常与癫痫类型相关,局灶性癫痫比全面性癫痫更易共患抑郁,而LCM既对抑郁有正向作用,又能改善患儿的情绪与认知<sup>[48]</sup>。LCM在改善癫痫患儿的执行功能及言语记忆等方面有明显的积极作用<sup>[49]</sup>。Pasha等<sup>[50]</sup>和Farkas等<sup>[31]</sup>研究表明:LCM治疗后Connor's行为评定量表(临床指数)和CBCL儿童行为量表评分明显改善具有统计学差异。LCM对血脂无影响<sup>[51]</sup>、肝酶升高<sup>[52]</sup>、低钠血症<sup>[53]</sup>、骨密度减低<sup>[54]</sup>、心律失常<sup>[55]</sup>(如:心房颤动、QRS延长)、中性粒细胞显著降低(但都在正常范围内)、免疫球蛋白A显著升高(但未出现临床表现)<sup>[56]</sup>。肝酶升高,低钠血症、心律失常都是在中老年患者



中报道的,而血脂、中性粒细胞降低、免疫球蛋白A升高是在儿童青少年患者中报道的。LCM对体重和食欲影响最小<sup>[57]</sup>。有病例报道,LCM治疗剂量越大,发生药物诱导性运动障碍的风险越高<sup>[58]</sup>,LCM可引起结节性脂膜炎<sup>[59]</sup>。

### 3 小结与展望

目前研究表明,LCM和OXC治疗儿童癫痫患者具有良好的疗效及安全性。因此,LCM和OXC对于儿童癫痫患者的选择是有价值的。将来仍需大量研究进一步探索LCM对儿童青少年肝酶、骨密度、心律失常方面的问题。第三代ASMs对认知影响比较小,无药物之间的相互作用。由于儿科群体的特殊性,往往需要根据按公斤体重计算每日给药,然而LCM和OXC都有口服液制剂,在儿科使用也比较便利。对于难治性癫痫越早添加LCM,实现癫痫缓解的可能性越大。很多家长比较关心体重与食欲问题,然而LCM和OXC对体重和食欲影响比较小。癫痫患儿服用OXC治疗期间应复查TSH和FT<sub>4</sub>,可在头两年每3个月进行一次,之后每年进行一次。LCM和OXC除了在癫痫领域的应用前景,然而在其他领域的应用前景有待进一步研究。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Iapadre G, Balagura G, Zagaroli L, *et al.* Pharmacokinetics and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatric Drugs*, 2018, 20(5): 429-453.
- Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, *et al.* Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort Study. *Pediatrics (Evanston)*, 2017, 139(5): E20163908.
- Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191.
- 中国抗癫痫协会. 临床诊断指南·癫痫病分册(2015修订版), 2015: 134.
- Maiti R, Mishra BR, Sanyal S, *et al.* Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on serum neuron-specific enolase in focal seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsy Research*, 2017, 138: 5-10.
- Preuss RGWT. Oxcarbazepine. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022.
- Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*, 2013, 27(4): 273-286.
- Chen C, Zhou Y, Cui Y, *et al.* Population pharmacokinetics and dose simulation of oxcarbazepine in Chinese paediatric patients with epilepsy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2019, 44(2): 300-311.
- Beydoun A, Dupont S, Zhou D, *et al.* Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 251-263.
- Chen YT, Wang CY, Yin YW, *et al.* Population pharmacokinetics of oxcarbazepine: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(7): 853-864.
- Rogawski MA, Tofighty A, White HS, *et al.* Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Research*, 2015, 110: 189-205.
- Wilson SM, Khanna R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 599-609.
- Arzimanoglou A, Cruz ON, Nordli D, *et al.* A review of the new antiepileptic drugs for focal-onset seizures in pediatrics: role of extrapolation. *Pediatric Drugs*, 2018, 20(3): 249-264.
- 贺欢, 肖农. 拉考沙胺在儿童癫痫治疗中的研究进展. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(05): 406-410.
- Cawello W, Stockis A, Andreas J, *et al.* Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2014, 1329(1): 18-32.
- Wang Y, Chen Y, Zhang Y, *et al.* Oxcarbazepine oral suspension in pediatric patients with partial seizures and/or generalized tonic-clonic seizures: a multi-center, single arm, observational study in China. *World Journal of Pediatrics*, 2017, 13(6): 551-559.
- Zhu H, Deng X, Feng L, *et al.* Efficacy comparison of oxcarbazepine and levetiracetam monotherapy among patients with newly diagnosed focal epilepsy in China: a multicenter, open-label, randomized study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2022, 28(7): 1072-1080.
- Mehrotra S, Bhattaram A, Krudys K, *et al.* Extrapolation of efficacy from adults to pediatric patients of drugs for treatment of partial onset seizures: a regulatory perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 112(4): 853-863.
- Li R, Zhou Q, Ou S, *et al.* Comparison of long-term efficacy, tolerability, and safety of oxcarbazepine, lamotrigine, and levetiracetam in patients with newly diagnosed focal epilepsy: An observational study in the real world. *Epilepsy Research*, 2020, 166: 106408.
- Zhao B, Liao S, Zhong X, *et al.* Effectiveness and safety of oxcarbazepine vs. levetiracetam as monotherapy for infantile focal epilepsy: a longitudinal cohort study. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 909191.
- Geng H, Wang C. Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Research*, 2017, 13: 685-695.
- 赵斯钰, 岩吴. 拉莫三嗪与奥卡西平初始单药治疗新诊断BEC T药物保留率及疗效研究. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(12): 1782-1787.
- Suo G, Zheng Y, Wu Y, *et al.* Effects of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy on intellectual and cognitive development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Acta Neurologica Belgica*, 2021, 121(5): 1265-1273.
- Toohy CV, Middleman AB. Hypogammaglobulinemia associated with oxcarbazepine use in a teen. *Pediatric Neurology*, 2022, 134: 67-70.
- iauškaitė J, Gelžinienė G, Jurkevičienė G. Oxcarbazepine and hyponatremia. *Medicina*, 2022, 58(5): 559.
- Ley APRR. Efectos a largo plazo de las dibenzacepinas sobre los

- parámetros metabólicos: comparación retrospectiva de carbamacepina, oxcarbacepina y acetato de eslicarbacepina en el mundo real. *Rev Neurol-FRANCE*, 2020, 71(2): 54-60.
- 27 Han, Min Jeong *et al.* Effect of oxcarbazepine on language function in patients with newly diagnosed pediatric epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, 2023, 19(1): 76.
  - 28 Eun S, Kim HD, Chung HJ, *et al.* A multicenter trial of oxcarbazepine oral suspension monotherapy in children newly diagnosed with partial seizures: a clinical and cognitive evaluation. *Seizure*, 2012, 21(9): 679-684.
  - 29 Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: causes and implications. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2015, 8(6): 741-750.
  - 30 Park H, Heo J, Kim MJ, *et al.* The longitudinal effect of oxcarbazepine on thyroid function in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(12): 3148-3155.
  - 31 Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019, 93(12): e1212-e1226.
  - 32 Romão TT, Angelim AIM, Prado HJPD, *et al.* Use of lacosamide in children: experience of a tertiary medical care center in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2022, 80(11): 1090-1096.
  - 33 Hmameess G, Sabbagh S, Dirani M, *et al.* Efficacy and tolerability of treatment with lacosamide in children: postmarketing experience from the middle east. *Seizure*, 2020, 79: 75-79.
  - 34 Zhao T, Li H, Ma L, *et al.* Safety, efficacy, and tolerability of lacosamide for the treatment of epilepsy in pediatric patients in Uygur, China. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 117: 107814.
  - 35 Gulati P, Cannell P, Chia T, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy in treatment-resistant epilepsy in childhood. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2015, 51(8): 794-797.
  - 36 Yang C, Yang Y, Peng Y, *et al.* Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 134: 108781.
  - 37 Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, *et al.* Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain and Development*, 2022, 44(6): 380-385.
  - 38 冯隽, 汤继宏, 张兵兵, 等. 拉考沙胺单药治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的分析. *癫痫杂志*, 2021, 7(6): 477-480.
  - 39 Ferreira J A, Le Pichon J, Abdelmoity A T, *et al.* Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures – an open-label trial. *Seizure*, 2019, 71: 166-173.
  - 40 吉明明, 温冬香, 廖瑶琪, 等. 拉考沙胺治疗局灶性癫痫发作患儿的效果观察. *中国医学创新*, 2022, 19(20): 30-34.
  - 41 Driessen JT, Wammes Van DHEA, Verschuure P, *et al.* Effectiveness and tolerability of lacosamide in children with drug resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior Reports*, 2023, 21: 100574.
  - 42 Ishikawa N, Eguchi Y, Izumo H, *et al.* Clinical impact of the dose and blood concentration of lacosamide in Japanese pediatric patients with epilepsy: a cohort study. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 129: 108614.
  - 43 Yorns WR, Khurana DS, Carvalho KS, *et al.* Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2014, 29(1): 23-27.
  - 44 Rügger, Andrea D *et al.* Lacosamide in children with drug-resistant epilepsy. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2019, 55(2): 194-198.
  - 45 Biton V, Gil-Nagel A, Isojarvi J, *et al.* Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 52: 119-127.
  - 46 Li K, Huang L, Chang Y, *et al.* The effects of lacosamide on cognitive function and psychiatric profiles in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 113: 107580.
  - 47 Bosak M, Wężyk K, Słowik A. Lacosamide and myoclonic seizures: what is the risk of aggravation? *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 2021, 55(1): 107-109.
  - 48 Gul A, Mehreen S. Effectiveness of Lacosamide on every day cognitive deficits, psychiatric symptoms and resilience in patients with epilepsy. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 2020, 70(9): 1611-1615.
  - 49 Meschede C, Witt J, Rademacher M, *et al.* Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*, 2018, 58: 141-146.
  - 50 Pasha I, Kamate M, Suresh DK. Safety of lacosamide in children with refractory partial epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2015, 23(5): 556-561.
  - 51 Panda PK, Sharawat IK. Impact of carbamazepine and lacosamide on serum lipid levels. *Epilepsia*, 2021, 62(4): 1034-1035.
  - 52 Matsudaira T, Terada T, Araki Y, *et al.* HyperCKemia associated with lacosamide therapy in an elderly patient with focal onset epilepsy. *Seizure*, 2018, 63: 14-16.
  - 53 Gupta SS, Patti R, Lindsay D, *et al.* Lacosamide: associated hyponatremia. *Am J Ther*, 2018, 25(6): e729-e730.
  - 54 Simko J, Fekete S, Malakova J, *et al.* The effect of lacosamide on bone tissue in orchidectomised male albino Wistar rats. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(3): 394-399.
  - 55 Yadav R, Schrem E, Yadav V, *et al.* Lacosamide-related arrhythmias: a systematic analysis and review of the literature. *Cureus*. 2021;13(12): e20736
  - 56 Tateishi Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, *et al.* Effect of Lacosamide therapy on blood cells and IgA levels in children and adolescents with epilepsy in a clinical setting. *Epilepsy Research*, 2022, 187: 107030.
  - 57 Buraniqi E, Dabaja H, Wirrell E C. Impact of antiseizure medications on appetite and weight in children. *Paediatric drugs*, 2022, 24(4): 335-363.
  - 58 Madani N, O Malley JA, Porter B E, *et al.* Lacosamide-induced dyskinesia in children with intractable epilepsy. *Journal of child neurology*, 2020, 35(10): 662-666.
  - 59 Zhao X, Liu Y, Xu Z. A paediatric case of lacosamide-induced panniculitis. *Australasian Journal of Dermatology*, 2022, 63(1): e107-e109.

## • 综 述 •

# 癫痫儿童情绪行为问题及护理干预的研究进展

秦凯芹<sup>1</sup>, 朱立红<sup>2</sup>

1. 江南大学附属无锡市儿童医院 神经内科(无锡 214001)

2. 江南大学附属无锡市儿童医院 院长办(无锡 214001)

**【摘要】** 儿童期是心理行为发育的关键时期,这一时期心理行为的变化对青少年甚至成人后的心理行为模式产生重大影响。癫痫是一种反复发作的慢性疾病,严重影响癫痫儿童的情绪行为发育,了解癫痫儿童情绪行为问题发生的原因和情境,有针对性地采取相应的干预措施,可有效减少癫痫儿童的负性情绪及行为问题。本文从癫痫患儿负性情绪、行为问题的产生因素、测评工具、护理干预措施等方面进行阐述,并提出护理干预对策,以期改善癫痫患儿的情绪及行为问题,提高癫痫患儿生活质量。

**【关键词】** 癫痫; 儿童; 负性情绪; 行为问题; 护理干预

## Research progress of emotional behavior problems and nursing intervention in children with epilepsy

QIN Kaiqin<sup>1</sup>, ZHU Lihong<sup>2</sup>

1. Department of Pediatric Neurology, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214001, China

2. Director of Hospital Office, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214001, China

Corresponding author: ZHU Lihong, Email: zlhfb@126.com

**【Abstract】** Childhood is the key period of psychological and behavioral development of children. The changes of children's psychological behavior during this period have an impact on the psychological and behavioral patterns of adolescents and even adults. Epilepsy is a chronic and recurrent disease, which affect the development emotional behavior problem of children with epilepsy seriously. This paper reviewed the influencing factors, measuring methods and intervention of emotional behavior problems in children with epilepsy so as to alleviate the negative emotion and behavior problems and provide quality of life in children with epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Children; Negative emotion; Behavior problems; Nursing intervention

癫痫(Epilepsy, EP)是由多种原因引起大脑神经元异常放电的慢性脑部疾病,具有长期、反复、累积等特征,是儿童时期最常见且危害最大的神经系统疾病之一<sup>[1]</sup>,多数癫痫在儿童期发病<sup>[2]</sup>。儿童期是心理和行为发展的关键时期,部分患儿因癫痫反复发作出现负性情绪及行为问题。负性情绪(Negative emotions, NE)也称为消极情绪,心理学上把沮丧、悲伤、痛苦、紧张、焦虑、愤怒等情绪统称为负性情绪<sup>[3]</sup>,焦虑、抑郁是癫痫儿童最常见的负性情绪<sup>[4]</sup>。儿童行为问题是指儿童期出现

的在严重程度和持续时间上都超过了相应的年龄所允许的正常范围的异常行为<sup>[5]</sup>,癫痫儿童最常见的行为问题是注意缺陷多动障碍<sup>[6]</sup>。癫痫儿童情绪和行为问题的患病率为46.3%<sup>[7]</sup>,发生情绪障碍的概率是普通儿童的5倍,行为问题异常率高达25%~30%,显著高于正常儿童和患其它慢性疾病的儿童<sup>[8]</sup>。癫痫患儿情绪及行为问题所导致的不良后果超过癫痫疾病本身,严重影响患儿及家庭成员心理发育、学习能力、疾病转归、生活质量等<sup>[9]</sup>。因此,如何改善癫痫患儿的情绪行为问题,促进癫痫患儿生理、心理、行为的正常发育十分重要。本文就癫痫患儿的情绪行为问题及其护理干预进行综述,以期能更好促进癫痫患儿康复与成长。

DOI: 10.7507/2096-0247.202305001

基金项目: 无锡市卫健委青年项目(Q202258)

通信作者: 朱立红, Email: zlhfb@126.com



## 1 癫痫患儿情绪行为问题产生的相关因素

### 1.1 患者因素

Kwong 等<sup>[10]</sup> 研究显示 10 岁及以上的大龄儿童出现情绪和行为问题的可能性是其他儿童的三倍。Carlo 等<sup>[11]</sup> 将 7~19 岁的癫痫患儿按照年龄分组, 结果表明高年龄组癫痫患儿是焦虑、抑郁行为的高发人群。但 Dunn 等<sup>[12]</sup> 研究指出年龄是小儿癫痫行为问题的不可靠预测指标。蔡伦等<sup>[13]</sup> 指出癫痫患儿随着年龄的增长, 心理发育较为敏感, 由于无法正常活动、学习、以及对疾病的耻辱感会影响心理行为发育。此外还有研究显示患儿的高精神质、情绪不稳定、内向等与情绪行为密切相关<sup>[14]</sup>。因此尽早识别并及时干预癫痫患儿的心理行为可改善癫痫患儿的远期生活质量。

### 1.2 药物因素

药物治疗是抗癫痫治疗的首选, 但同时抗癫痫发作药物的不良反应对患儿的情绪及生活质量有负面影响。研究表明抗癫痫发作药物的不良反应是影响生活质量最重要的独立危险因素<sup>[15]</sup>。闫琳等<sup>[16]</sup> 研究显示部分抗癫痫发作药物在抑制大脑异常放电的同时, 也会抑制大脑正常电活动, 从而导致情绪、认知行为障碍。如巴比妥类、苯二氮卓类药物可引起抑郁、行为障碍、注意缺陷多动障碍, 左乙拉西坦、托吡酯类药物可引起抑郁、焦虑、行为异常, 拉莫三嗪可引起焦虑、行为异常。因此科学地规范诊治和指导正确服用抗癫痫发作药物十分重要。

### 1.3 家庭社会因素

家庭是儿童接触社会的第一场所, 是影响儿童心理及行为的重要因素之一。马梅等<sup>[17]</sup> 通过多因素分析结果得出照护者负担的总分及两个维度的得分与社会支持总分呈负相关, 沉重的照顾负担给癫痫患儿主要照顾者带来焦虑、抑郁、自卑等负性情绪, 而癫痫儿童情绪状态与主要照顾者焦虑水平呈正相关, 因此家庭照护者的心理状态与癫痫患儿的情绪状态密切相关。另有研究报道父母因担心长期使用抗癫痫发作药物会影响患儿智力及患儿癫痫随时发作等, 导致患儿家长对其过度保护, 这些因素均会影响患儿情绪<sup>[18]</sup>。除此之外由于社会大众对癫痫认识不全面, 患儿常遭受社会的歧视, 易使其逃离社会、回避现实, 从而导致患儿出现严重的情绪行为障碍。朱培培等<sup>[19]</sup> 对 60 例癫痫儿童进行焦虑、抑郁、社会支持及幸福感量表评分, 结果显示焦虑、抑郁总分与幸福感总分、社会支持及其各维度得分呈负相关, 社会支持总分及其各维度与幸福感量表

总分均呈正相关, 表明癫痫儿童社会支持减少会造成抑郁、焦虑, 降低幸福感。提示加强家庭支持, 重视照护者情绪及需求, 建立健全社会支持网络, 鼓励患儿多参加集体活动可缓解患儿情绪行为问题。

## 2 评估工具

### 2.1 长处与困难问卷

长处与困难问卷 (Strengths and difficulties questionnaire, SDQ) 于 2006 年由刘书君等翻译成中文并进行信效度检测, 分为家长、教师、儿童三个版本, 适用年龄在 3~17 岁, 用于评估儿童青少年的行为和情绪问题, 共有 25 个条目, 包含 5 个维度: 品行问题、多动注意缺陷、情绪症状、同伴关系问题和亲社会行为<sup>[20]</sup>。该量表被世界精神病学协会推荐用于对儿童青少年情绪行为的评估<sup>[21]</sup>。

### 2.2 儿童行为量表

儿童行为量表 (Child behavior checklist, CBCL) 是目前儿童行为问题评估的主要工具, 分为 CBCL/1.5~5 岁及 CBCL/4~16 岁版本, 1992 年上海市精神卫生中心修订了美国版本的 CBCL 量表, 制定了我国 4~16 岁儿童常模, 该量表内容包括社会功能和行为问题两部分, 共计 113 个条目<sup>[22]</sup>。分属 8~9 个行为症状因子: 社交问题、退缩、躯体主诉、焦虑/抑郁、思维问题、注意问题、违纪行为、攻击性行为 and 性问题, 不同儿童年龄和性别的症状因子及组成不尽相同。

### 2.3 儿童抑郁量表

儿童抑郁量表 (Children's depression inventory, CDI) 适用年龄在 7~17 岁, 共 27 个条目, 分为 5 个分量表: 快感缺乏、负性情绪、低自尊、低效能、人际问题。能够有效地区分抑郁症和其他行为问题或厌食症等心理疾病<sup>[23]</sup>。CDI 是目前儿童抑郁症状自我报告的金标准<sup>[24]</sup>。

### 2.4 儿童焦虑性情绪障碍筛查表

儿童焦虑性情绪障碍筛查表 ((The screen for child anxiety related emotional disorders, SCARED)) 适年龄在 9~18 岁, 于 2002 年由王凯等翻译并成中文并进行信效度检测。该量表共计 41 个条目, 分为躯体化惊恐、广泛性焦虑、分离性焦虑、社交恐怖、学校恐怖 5 个因子。该量表项目数量适度, 内容简单易评, 对焦虑儿童的诊断较敏感<sup>[25]</sup>。

## 3 癫痫儿童负性情绪的护理干预

### 3.1 认知行为疗法

认知行为疗法 (Cognitive behavior therapy,

CBT)是一组短程心理治疗方法,通过改变信念或思维和行为的方法来改变不良认知,从而消除不良情绪和行为<sup>[26]</sup>。大量研究表明该疗法有利于缓解癫痫患儿焦虑抑郁症状<sup>[27-29]</sup>。席洁等<sup>[30]</sup>通过3个阶段4周的认知行为干预,对癫痫患儿进行信息给予、认知重组、行为干预等方法,结果表明该方法有效改善了学龄期癫痫患儿的焦虑、抑郁情绪,提高了患儿的服药依从性。Au等<sup>[31]</sup>对17例癫痫患儿进行认知行为干预,每周8次,每次2h,结果显示3个月后干预组癫痫自我效能得分较低且生活质量得分高于对照组。马婧等<sup>[32]</sup>对45例癫痫患儿实施基于创伤聚焦的认知行为管理干预表明该方法可提高患儿自我概念水平和治疗依从性,改善其生活质量和心理状态。王响亮等<sup>[33]</sup>通过认知行为疗法对癫痫患者抑郁症状影响的Meta分析表明该方法能够显著改善少年人群和壮年人群中癫痫患者的抑郁症状,该结果和Thompson等<sup>[34]</sup>的研究结论相同。综上得知认知行为疗法作为一种有效的干预模式可减轻其抑郁、焦虑水平,缓解行为问题,有效改善癫痫患儿的生活质量。

### 3.2 健康行为训练

健康行为训练护理主要运用于具有精神分裂症疾病的患者,通过实施改善其社会功能,缓解精神症状,提高生活质量。许多研究表明健康行为训练可改善患儿的不良心理<sup>[35-37]</sup>。盛卫月等<sup>[38]</sup>对112例癫痫患儿进行健康行为训练,结果表明该方法可显著提高学龄期癫痫患儿的社会适应能力及自我概念水平。李留芝等<sup>[39]</sup>结合循证护理理论对112例癫痫患儿制订个性化健康行为训练教育处方,结果表明该方法对患儿健康相关行为有正性影响,能提高患儿的社会适应能力,是一种有效、快速、简便的康复训练方法。张子友等<sup>[40]</sup>使用健康行为训练联合托吡酯对60例癫痫患儿进行干预试验,结果表明了健康行为训练在托吡酯药物治疗的基础上可以帮助患儿重新认识自我,增强自信心,积极配合治疗,提高了服药的依从性。综上所述,对情绪障碍的癫痫儿童采取健康行为训练措施,可提高癫痫儿童社会适应能力及生活质量。

### 3.3 心理护理

2018年《成人和儿童癫痫的心理治疗:国际抗癫痫心理工作组的循证建议》提高健康相关生活质量、药物依从性和共病精神健康症状(焦虑、抑郁和破坏性行为)的心理干预已被推荐为综合癫痫护理的一部分<sup>[41]</sup>。心理护理的实施可分为以下三方面:

**3.3.1 患儿方面** 崔伟伟等<sup>[42]</sup>的研究将100例癫痫患儿分为对照组和观察组,对照组给予常规护理,观察组予常规+心理护理,心理护理内容包括加强疾病相关知识的健康教育、对已产生负性情绪的患儿进行心理疏导、建立心理咨询平台,结果发现观察组患儿住院期间的主动配合率为86%,出院后完全依从率为76%,显著高于对照组患儿的48%和54%,说明强化心理护理可改善患儿心理状态,达到更好治疗效果。与伍丽华等<sup>[43]</sup>的研究结果一致。Bennett等<sup>[44]</sup>对患有精神健康障碍的116例3~18岁癫痫儿童提供10~22次为期6个月的模块化心理干预,结果显示癫痫患儿的情绪、行为障碍目标至少下降5分。

**3.3.2 家庭方面** 癫痫儿童的直接照顾者由于缺乏癫痫相关知识,容易产生担心、焦虑、抑郁、恐惧及自责等不良情绪,进而影响患儿康复,因此对患儿直接照顾者的不良情绪采取干预十分重要。许多研究表明加强对患儿照顾者的心理护理可增强照顾者信心,便于家长正确引导子女的心理发育,从而减少患儿的心理负担,增加其对治疗的依从性<sup>[45-47]</sup>。余祖琳等<sup>[48]</sup>对150例癫痫患儿的150名直接照顾者采取随机分组研究,试验组给予赋能心理护理,结果表明干预后试验组直接照顾者生理领域、心理领域、独立性领域、社会关系领域得分及总分均高于对照组。父母的焦虑情绪是影响癫痫患儿生活质量的极重要因素,给患儿及家属提供心理护理,对癫痫患儿家庭的生活质量有很大帮助。

**3.3.3 社会方面** 社会支持被认为是缓冲压力影响和促进身心健康的重要外部资源,随着患儿年龄的增加从外界获得的信息越多,但社会存在对癫痫的误解和对癫痫患者的歧视,年龄较大患儿会感知到明显的病耻感,易合并焦虑、抑郁等负性情绪,因此加强社会支持有利于缓解患儿的负性情绪。陈迎新等<sup>[49]</sup>研究结果显示,青少年癫痫患者社会支持得分为(38.60±13.16)分,处于中等水平,医护人员可定期开展病友会、提供同伴教育及家庭培训等活动,提高青少年癫痫患者社会支持度,从而改善其不良心理状态,生活质量及治疗结局。McKinlay等<sup>[50]</sup>研究发现,良好的社会支持可以培养积极乐观的心态,提高自我管理效能,减少发作,进而改善患儿生活质量。

### 3.4 家庭系统治疗

家庭作为患儿的重要支持力,对患儿的心理及身体康复起到至关重要的作用。系统式家庭治疗是一种以家庭为治疗单位的集体心理治疗。该疗

法将整个家庭系统作为治疗单位, 焦点在于干预家庭互动模式、行为模式、交流模式, 促进家庭成员内部谅解, 增进情感交流, 以改善家庭动力、家庭功能、家庭人际互动与关系、社会支持<sup>[51]</sup>。有研究对 120 例癫痫患儿家庭功能及家庭管理方式进行横断面调查, 发现癫痫患儿父母疾病管理负担较重, 家庭管理方式属于忍耐型, 严重影响了癫痫患儿及父母的生活质量, 需采取相关干预措施来改善家庭动力及管理模式<sup>[52]</sup>。大量研究表明通过家庭系统治疗可改变家庭无序动力, 改善家庭管理模式, 促进慢性病患儿的疾病康复, 显著提高家庭生活质量<sup>[53-54]</sup>。有研究将 104 例患有焦虑、抑郁的癫痫青少年随机分为 2 组, 对照组只给予抗癫痫发作药物治疗, 干预组给予系统式家庭治疗联合抗癫痫发作药物治疗。结果表明家庭系统治疗联合抗癫痫发作药物治疗较单用抗癫痫发作药物治疗疗效更好, 不仅降低了癫痫发作频率, 而且改善了家庭功能及患儿焦虑、抑郁情绪<sup>[55]</sup>。该结论与 Goodwin 等<sup>[56]</sup>的研究结果一致。综上, 临床护理人员应关注癫痫患儿的家庭环境、家庭管理方式和亲子关系, 从完整的家庭系统中找到心理行为问题产生的根源并进行系统的健康危害行为干预, 从而改善儿童的心理行为问题。

#### 4 小结

《儿童癫痫长程管理专家共识》指出, 对癫痫儿童要实施综合治疗及长程管理, 重视并及时干预情绪行为障碍, 最大限度地减轻对患儿身心健康的不良影响<sup>[57]</sup>。临床护理人员及主要照护者应重视癫痫患儿心理, 早发现、早评估并及时采取个性化的护理干预来缓解患儿的负性情绪及行为问题。本文通过综述癫痫患儿情绪行为问题的原因、评估量表及其护理干预现状, 发现目前对癫痫患儿情绪行为问题的护理干预未持续追踪并不断优化, 今后应根据癫痫患儿疾病不同时期的心理及行为变化采取个性化的护理干预措施, 持续优质护理, 加强人文关怀, 为患儿及家属提供心理、社会方面的支持, 提高癫痫患儿身心健康水平。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(第7版). 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1850-1863.
- Gu L, Liang B, Chen Q, *et al*. Prevalence of epilepsy in the People's Republic of China: a systematic review. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1-2): 195-205.
- 钱松梅, 祁娟, 周婧等. 癌症患者负性情绪表现及干预措施研究进展. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(26): 3301-3305.
- Fiest KM, DYkeman J, Patten SB, *et al*. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 80(6): 590-599.
- 李雪荣. 儿童行为与情绪障碍. 上海: 上海科学技术出版社, 1987, 1.
- Elhady M, Elattar RS, Elaidy A, *et al*. Role of inflammation in childhood epilepsy and ADHD comorbidity. *Appl Neuropsychol Child*, 2020, 13: 1-6.
- Karanja SW, Kiburi SK, Kang'ethe R, *et al*. Emotional and behavioral problems in children with epilepsy attending the pediatric neurology clinic at a referral hospital in Kenya. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 114 (Pt A): 107477.
- 余卫红, 潘月, 年士翠, 等. 癫痫儿童情绪行为问题现状及影响因素分析. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31(2): 210-214.
- Zamani G, Mehdizadeh M, Sadeghi P. Attempt to suicide in young ages with epilepsy. *Iran J Pediatr*, 2012, 22(3): 404-407.
- Kwong KL, Lam D, Tsui S, *et al*. Anxiety and depression in adolescents with epilepsy. *J Child Neurol*, 2016, 31(2): 203-210.
- Cianchetti C, Bianchi E, Guerrini R, *et al*. Symptoms of anxiety and depression and family's quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 79: 146-153.
- Dunn DW, Austin JK. Behavioral issues in pediatric epilepsy. *Neurology*, 1999, 53(Suppl.2): S96-100.
- 蔡伦, 秦明芳. 癫痫患儿伴抑郁研究进展. *临床儿科杂志*, 2017, 35(1): 69-72.
- 吴革菲, 刘智胜, 胡家胜, 等. 癫痫患儿的焦虑情绪及影响因素分析. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(11): 1142-1146.
- 许蓓, 周洋, 贾晓彧, 等. 癫痫儿童生活质量的影响因素及家庭干预的疗效分析. *河北医科大学学报*, 2018, 39(4): 420-424.
- 闫琳. 抗癫痫药物对学龄期癫痫儿童情绪行为影响的研究. 青岛大学, 2017, 硕士学位论文.
- 马梅, 惠沼沼, 张月, 等. 癫痫患儿主要照护者负担与社会支持的相关性研究. *解放军护理杂志*, 2018, 35(2): 25-29.
- 余祖琳, 潘月瑛, 胡艳艳, 等. 癫痫患儿直接照顾者心理状况及其相关影响因素研究. *护理实践与研究*, 2020, 17(10): 5-8.
- 朱培培, 卓文燕, 陈玲, 等. 癫痫患者焦虑抑郁、社会支持状况与主观幸福感的相关性. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(9): 527-531.
- 刘书君. 长处和困难问卷(SDQ)中文版的信度和效度研究. 四川大学, 2006, 硕士学位论文.
- 上海市心理咨询中心. 译. 儿童青少年情绪和行为治疗手册, 2000: 11.
- 郭兰婷, 张志群. 青少年自评量表与儿童行为量表相关性研究. *中国心理卫生杂志*, 2002, 16(9): 636-639.
- 俞大维, 李旭. 儿童抑郁量表(CDI)在中国儿童中的初步运用. *中国心理卫生杂志*, 2000, 14(4): 225-227.
- Guilfoyle SM, Monahan S, Wesolowski C, *et al*. Depression screening in pediatric epilepsy: evidence for the benefit of a behavioral medicine service in early detection. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 44: 5-10.
- 王凯, 苏林雁, 朱焱, 等. 儿童焦虑性情绪障碍筛查表的中国城市常模. *中国临床心理学杂志*, 2002, 10(4): 270-272.
- Cuijpers P, van Straten A, Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review. *Journal of Behavioral Medicine*, 2008, 31(2): 169-177.

- 27 牛智领,郭涵响,任仙,等. 认知行为疗法联合奥卡西平治疗癫痫临床观察. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(3): 325-329.
- 28 Batista Maja, Mestrovic Antonela, Vekic Ana Marija, *et al.* Coping skills in children with epilepsy-evaluation of cognitive behavioral therapy intervention. *Acta Clinica Croatica*, 2015, 54(4): 467-474.
- 29 姜一心,王莉,索军芳,等. 认知行为疗法联合奥卡西平对癫痫患儿认知功能及血清BDNF、Hcy、IGF-1水平的影响. 中国合理用药探索, 2021, 18(4): 85-90.
- 30 席洁,黄云娟,潘星南,等. 认知行为疗法对学龄期癫痫患儿负性情绪及服药依从性的影响. 中华现代护理杂志, 2019, 25(17): 2120-2123.
- 31 Au A, Chan F, Li K, *et al.* Cognitive behavioral group treatment program for adults with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behav*, 2003, 4: 441-446.
- 32 马婧,袁畅,张蓉,等. 基于创伤聚焦的认知行为管理在癫痫患儿中的应用. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(20): 90-93.
- 33 王响亮. 认知行为疗法对癫痫患者抑郁症状的影响: 系统综述与 Meta 分析. 吉林大学, 2022, 博士学位论文.
- 34 Thompson NJ, Walker ER, Obolensky N, *et al.* Distance delivery of mindfulness-based cognitive therapy for depression: project UPLIFT. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 19(3): 247-254.
- 35 刘大伟,仇爱珍. 健康行为训练对学龄期癫痫患儿的自我概念、适应行为及自尊水平的影响. 检验医学与临床, 2018, 15(10): 1469-1472.
- 36 楚平华,闫景新,魏责明,等. 健康行为训练对提高学龄期癫痫患儿自尊水平的研究. 护理管理杂志, 2008, 8(9): 9-11.
- 37 孙晓娟,赵金华,杨秀,等. 基于适应行为商数指导下的分层健康行为训练在学龄期癫痫患儿中的应用研究. 实用医院临床杂志, 2021, 18(4): 123-126.
- 38 盛卫月,楚平华. 健康行为训练对学龄期癫痫患儿自我概念及适应行为的影响. 国际护理学杂志, 2015, 21, (13): 1805-1808.
- 39 李留芝,楚平华,李冬梅,等. 健康行为训练对学龄期癫痫患儿心理及自我概念的影响. 中华现代护理杂志, 2009, 15(20): 1931-1934.
- 40 张子友,冯乃超,王博雄,等. 健康行为训练联合托吡酯对癫痫患儿的应用效果分析. 医学理论与实践, 2017, 30(22): 3436-3437.
- 41 Shafran Roz, Bennett Sophie, Coughtrey Anna, *et al.* Optimising evidence-based psychological treatment for the mental health needs of children with epilepsy: principles and methods. *Clinical Child And Family Psychology Review*, 2020, 23(2): 284-295.
- 42 崔伟伟,贺秋平,高玉娜,等. 强化心理护理对癫痫患儿治疗依从性及自我效能的影响探讨. 医学理论与实践, 2019, 32(1): 145-147.
- 43 伍丽华,杜韵华,吴秀婷,等. 强化心理护理对癫痫患儿治疗依从性及不良情绪的影响分析. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(20): 2622-2623.
- 44 Bennett SD, Cross JH, Coughtrey AE, *et al.* M. I. C. E-Mental Health Intervention for Children with Epilepsy: a randomised controlled, multi-centre clinical trial evaluating the clinical and cost-effectiveness of MATCH-ADTC in addition to usual care compared to usual care alone for children and young people with common mental health disorders and epilepsy-study protocol. *Trials*, 2021, 22 (1): 132.
- 45 温旭,邓璐瑶,曾珊,等. 多站式延续性护理在学龄前癫痫患儿出院后主要照顾者中的应用. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(24): 37-39.
- 46 谭玲芳,曾珊,刘花艳,等. 聚焦解决模式在癫痫患儿主要照顾者中的应用效果. 国际护理学杂志, 2021, 40(12): 2156-2160.
- 47 张晓. 癫痫患儿家庭照顾者焦虑状况研究及护理对策. 全科护理, 2015, (8): 680-682.
- 48 余祖琳,胡素君,潘月蓉,等. 赋能心理护理干预在癫痫患儿直接照顾者中的应用. 中华现代护理杂志, 2021, 27(13): 1797-1801.
- 49 陈迎新,张霄,吕仕杰,等. 决策冲突在青少年癫痫患者社会支持与医疗决策参与满意度间的中介效应研究. 护理管理杂志, 2022, 22(4): 229-234.
- 50 McKinlay AR, Ridsdale LL. Views of people with epilepsy about web-based self-presentation: a qualitative study. *Interactive Journal of Medical Research*, 2018, 7(2): e10349.
- 51 Combrinck-Graham L. Developments in family systems theory and research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990, 29(4): 501-512.
- 52 郝庆甫. 学龄前期癫痫患儿家庭管理方式现状及影响因素研究. 山东第一医科大学, 2019, 硕士学位论文.
- 53 Liu H, Song QQ, Zhu LH, *et al.* Family management style improves family quality of life in children with epilepsy: a randomized controlled trial. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2020, 52(2): 84-90.
- 54 Nemati H, Mahdavi KZ, Ghasempour M, *et al.* The effect of family empowerment model on quality of life in children with epilepsy in south of iran, 2018: a randomized controlled clinical trial. *Iranian Journal of Child Neurology*, 2021, 15(4): 55-65.
- 55 李静. 癫痫青少年共病焦虑、抑郁相关因素研究及系统式家庭治疗. 重庆医科大学, 2014, 硕士学位论文.
- 56 Goodwin SW, Wilk P, Karen CM, *et al.* Emotional well-being in children with epilepsy: Family factors as mediators and moderators. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1912-1919.
- 57 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童癫(痫)长程管理专家共识. 中华儿科杂志, 2013, 51(9): 699-703.

# 线粒体途径与癫痫发病相关性研究进展



吕家华<sup>1</sup>, 刘瑞寒<sup>2</sup>, 孔庆霞<sup>3</sup>

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

**【摘要】** 癫痫是一种复杂的疾病谱系, 因其长期发作而影响患者的生存和生活质量, 但目前的治疗方法多数仅能控制症状而难以控制病情进展, 因而对癫痫的发病机制仍需进行深入探索, 以求找到合适的治疗靶点。该综述从能量耗竭、氧化应激损伤、钙稳态受损和谷氨酸释放增多、线粒体 DNA 突变、辅酶 Q10 缺乏、线粒体移动变化异常等方面对线粒体途径相关的癫痫发病机制进行了讨论并提出了相关治疗思路。本文表明线粒体功能从各种途径影响着癫痫的发作, 进一步了解线粒体与癫痫发病的关系, 有利于寻找新的治疗靶点, 开发超越癫痫控制的新疗法。

**【关键词】** 癫痫; 线粒体; 发病机制; 三磷酸腺苷; 辅酶 Q10

## Research progress on the correlation between mitochondrial pathway and epilepsy

LV Jiahua<sup>1</sup>, LIU Ruihan<sup>2</sup>, KONG Qingxia<sup>3</sup>

1. Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining 272000, China
  2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
  3. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
- Corresponding author: KONG Qingxia, Email: kxdqy8@sohu.com

**【Abstract】** Epilepsy is a complex disease spectrum, because of long-term recurrent seizures and seriously affect the quality of life of patients, it is of great significance to explore the pathogenesis of epilepsy and actively seek new therapeutic targets. In this paper, the pathogenesis of epilepsy related to mitochondrial pathway was discussed from the aspects of energy depletion, oxidative stress damage, impaired calcium homeostasis, increased glutamic acid release, mitochondrial DNA mutation, Coenzyme Q10 deficiency, abnormal mitochondrial movement and change, and relevant therapeutic ideas were proposed. This paper shows that mitochondrial function affects the onset of epilepsy from various ways. Further understanding of the relationship between mitochondria and the onset of epilepsy is beneficial to find new therapeutic targets and develop new therapies beyond the control of epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Mitochondria; Pathogenesis; Adenosine-triphosphate; Coenzyme Q10

癫痫是一组表现为短暂性、反复发作、突发性、刻板样发作的病因范围较广的异质性脑部疾病, 其特征是, 约对全球 7 000 万人造成了影响<sup>[1]</sup>。已知的癫痫发展的危险因素主要分为两大类, 一类是遗传因素, 另一类是后天因素。癫痫可由遗传异常引起, 如多态性、拷贝数变异; 也可因脑损伤而导致<sup>[2]</sup>。目前临床常用的经典抗癫痫发作药物主要是靶向离子通道或神经递质系统发挥作用<sup>[3]</sup>, 这仅提供对症治疗, 很难改变疾病进展, 还会带来一些副作用

(如疲劳、易怒、头晕), 约 30% 的癫痫为药物难治性癫痫, 这反映了癫痫发病机制的复杂性以及开发新的治疗策略这一迫切需要。准确了解癫痫发生和复发的机制仍然是大量临床前和临床研究的主题, 这将为新的治疗策略开辟道路<sup>[4]</sup>, 从而有利于寻找新的治疗靶点以控制癫痫发作的进展并预防癫痫。本文对线粒体途径相关的癫痫发病机制进行综述, 旨在进一步了解线粒体功能在癫痫发作和发展过程中的作用, 以期开辟新的治疗途径。

## 1 线粒体与癫痫的关系

线粒体是合成三磷酸腺苷 (Adenosine-

DOI: 10.7507/2096-0247.202303001

基金项目: 国家自然科学基金 (No.81901324); 济宁市重点研发计划 (2021YXNS057)

通信作者: 孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com



triphosphate, ATP) 和氧化磷酸化的重要部位。线粒体通过产生能量, 来维持神经元细胞的电活动以及合成谷氨酸等神经递质。作为终末分化细胞, 神经元再生能力相对欠缺, 且由于自身的高能量需求, 它们更容易出现线粒体功能障碍。癫痫发作与线粒体功能障碍相互作用, 互为因果<sup>[5]</sup>。因而了解线粒体中何种途径在癫痫发病过程中发挥作用十分重要, 这有利于未来针对患者选择适宜的抗癫痫发作药物<sup>[5]</sup>。线粒体中与癫痫发病有关的机制除目前经典的离子通道、神经递质、能量耗竭和氧化应激等, 线粒体遗传物质突变、移动变化障碍等也与之密切相关。

## 2 线粒体影响癫痫发作的途径

### 2.1 能量耗竭

线粒体生物氧化呼吸链是能量产生的最后共同通路, 由两个移动电子载体和 5 种膜蛋白复合体组合而成, 通过进行电子传递, 完成氧化磷酸化而产生 ATP。呼吸链酶活性或结构的改变都可能引起其功能障碍从而干扰氧化磷酸化的过程并损害  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP 酶活性, 导致膜电位减低, 神经元过度兴奋, 从而引发癫痫。突触是 ATP 消耗的主要部位, ATP 可为发生在突触前的较多耗能过程提供动力, 例如, 在—项大鼠海马切片实验中发现, 神经递质释放所需的主要能量来自于氧化磷酸化<sup>[6]</sup>。这表明线粒体来源的 ATP 对突触囊泡循环具有十分重要的支持作用, 线粒体的能量耗竭会导致突触传递障碍, 使得兴奋-抑制神经递质传递平衡被打破而导致癫痫发作。线粒体 DNA 和核 DNA 的突变可导致氧化磷酸化功能障碍, 在 5 种复合物中, 编码 NADH/辅酶 Q 氧化还原酶复合体(线粒体复合物 1) 的基因突变是更多见的导致癫痫的原因<sup>[7]</sup>。人脑组织本身就是高耗能区, 癫痫的发作会进一步消耗能量, 因此, 呼吸链功能障碍与癫痫发作之间会形成不良循环, 二者相互影响, 加剧病情。

目前主流的代谢疗法-生酮饮食可以通过增加乙酰辅酶 A 等途径增强线粒体 ATP 的产生, 有研究发现在生酮饮食治疗开始后三个月, 观察到癫痫发作的减少率达 85%<sup>[8]</sup>, 最近的一项临床研究中, 使用生酮饮食改进的阿特金斯饮食疗法治疗 24 周后, 成年患者在 12 周内表现出显著的癫痫发作减少<sup>[9]</sup>。

### 2.2 氧化应激损伤

作为活性氧的主要产生场所, 线粒体极易被强活性的自由基损伤而导致功能缺失。活性氧的增

高, 可造成线粒体呼吸减少, 脂质过氧化、蛋白质和酶活性降低以及细胞损伤<sup>[10]</sup>, 蛋白质被氧化会导致一些关键酶的活性降低, 甚至其功能结构也会被改变。脂质过氧化会使细胞膜受损, 细胞膜通透性和蛋白活性发生改变<sup>[11]</sup>。有研究表示活性氧造成的最严重的损害是脂质的过氧化, 脂质过氧化的传播是癫痫样活动进展的原因<sup>[12]</sup>。由于线粒体丰富, 耗氧量高, 铁含量较高且抗氧化酶含量低导致清除自由基能力差<sup>[11]</sup>, 大脑常因承载过量的活性氧等导致神经细胞的死亡, 进一步出现癫痫发作。

导致癫痫表型的线粒体 DNA 改变是癫痫与氧化应激或线粒体功能障碍之间联系的最有力证据。其中最常见包括肌阵挛癫痫伴破碎红纤维病(Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF)、亚急性坏死性脑脊髓病(Leigh 综合征)和阿-斯综合征(Albers - huttenlocher, AHS)综合征。MERRF 是由影响电子传递链的复合体 I 的 tRNALys 基因的改变引起的, 有证据表明培养的 MERRF 患者细胞活性氧升高而 ATP 减少的同时抗氧化基因的表达也增多<sup>[13]</sup>。另一项研究表明, 氧化应激的遗传和药理靶向作用可以减弱与 Leigh 综合征相关的神经退行性变<sup>[14]</sup>。

上述研究表明, 过量的线粒体超氧化物产生是癫痫发作和发展的一个重要因素, 使用各种降低氧化应激的化合物治疗可以防止癫痫诱发的神经元死亡。目前线粒体靶向抗氧化剂、多酚、维生素、硫醇和核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 激活剂在癫痫中的神经保护作用均对此有所证实<sup>[15]</sup>。

### 2.3 钙稳态受损与谷氨酸释放增多

线粒体储存细胞内的钙离子, 神经元钙离子可调节细胞兴奋性以及神经细胞突触传递, 因此在线粒体功能障碍导致钙稳态受损时, 癫痫便容易发生。癫痫发作时谷氨酸大量释放, 聚集在神经细胞突触部位, 与 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体结合, 激活 NMDA 受体使钙通道打开, 大量钙离子进入细胞, 造成神经细胞钙超载<sup>[16]</sup>。有研究将嗜铬细胞瘤细胞暴露于谷氨酸中, 观察发现细胞内钙离子含量升高, 通过药物抑制谷氨酸释放后, 胞内钙离子含量明显减低, 证明了谷氨酸诱导细胞损伤的作用与钙离子内流有关<sup>[16]</sup>。钙离子升高还可以压制抑制性突触的传递, 促进钙离子内流及兴奋性突触长时程增强<sup>[17]</sup>。过量的钙离子在细胞内长期存在容易导致细胞结构和功能的可塑性改变, 影响神经细胞的兴奋和突触传

递,引起癫痫发作。线粒体钙超载也会进一步造成线粒体损伤、线粒体通透性转换以及促凋亡蛋白的释放<sup>[18]</sup>,除了谷氨酸的兴奋性毒性外,钙超载还通过氧化应激,激活内质网应激的方式诱导神经元死亡。

因此,提高脑中的抑制性神经递质如 $\gamma$ -氨基丁酸,抑制细胞中谷氨酸的含量以及过量的钙是癫痫发作的可靠治疗方法,例如可调节细胞内钙的左乙拉西坦已被证实成人卒中后癫痫患者、小儿癫痫患者的治疗中发挥了作用<sup>[19]</sup>。

## 2.4 线粒体 DNA 突变

线粒体拥有自己的 DNA,即线粒体 DNA (Mitochondrial, mtDNA),虽然结构简单,但编码许多关键的蛋白质组装。线粒体 DNA 被许多蛋白质包裹,形成一个均匀分布在线粒体基质内的类核<sup>[20]</sup>,但其与内膜呼吸链过于接近,容易因环境导致突变频率较高。在由 mtDNA 基因突变引起的 MERRF 和线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作 (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) 等综合征中均有癫痫发作的表现<sup>[21]</sup>。比如 MERRF 主要是由 mtDNA 中的 m.8344A>G 突变引起的<sup>[22]</sup>而 m.3243A>G 的突变则与 MELAS 相关。有研究表示,在儿童原发性线粒体病患者中综合征性(尤其 MELAS) mtDNA 基因变异及参与 mtDNA 维持/表达/翻译机制的基因变异者更容易共患癫痫<sup>[23]</sup>。mtDNA 突变导致癫痫的具体机制也与此前提及的三种机制有密切关系,线粒体 DNA 突变造成其呼吸链功能障碍,机体能量供应不足,易累及能量需求较大的脑组织而出现癫痫发作,反复或持续的癫痫发作引起的氧化应激又会使线粒体 DNA 暴露于高活性氧的环境中,使其更容易被攻击受损而出现核酸链断裂或碱基改变,导致突变<sup>[24]</sup>。此外,西班牙的一项研究发现证实了 MELAS 综合征患者脑脊液中兴奋性神经递质谷氨酸水平的升高<sup>[25]</sup>。

目前对 mtDNA 突变导致的癫痫主要采取对症支持疗法,效果不佳。对于此类疾病的治疗也因分子生物学领域研究的不断进步有了新思路,例如可以运用基因组编辑技术修复突变的线粒体基因,研究表示长期雷帕霉素治疗也能显著改善中等突变负荷的成纤维细胞线粒体呼吸,完全挽救其生物能缺陷<sup>[26]</sup>。

## 2.5 辅酶 Q10 缺乏

辅酶 Q10 (Coenzyme Q10, CoQ10) 是一种内源性合成的脂类物质。CoQ10 的主要功能是将电子从线粒体复合物中穿梭到线粒体呼吸链的泛素细

胞色素 c 还原酶(复合体 3)。泛素是泛素酮的还原形式,它也含有抗氧化特性,使蛋白质、膜中的脂质和 mtDNA 免受损伤。伊朗的一项对照研究中,39 例癫痫发作患者和 35 名健康对照者对比,癫痫发作患者的 CoQ10 水平显著降低,推断 CoQ10 缺乏可能是癫痫患者临床表现的重要因素<sup>[27]</sup>。癫痫是一些 CoQ10 代谢异常相关的线粒体疾病中较为常见的发作表型<sup>[28]</sup>,例如辅酶 Q4 (COQ4) 基因变异致原发性辅酶 Q10 缺乏症的患儿,其主要的临床表现就包括癫痫发作<sup>[29]</sup>。

在癫痫持续期和自发发作期,注射海藻酸盐可使小鼠模型的癫痫发作更为严重,CoQ10 预处理可明显改善癫痫的严重程度并减少发病率<sup>[30]</sup>。亚慢性剂量(100 mg/kg)口服 CoQ10 可延缓腹腔注射戊四氮(25 mg/kg)引起的阵挛性发作和肌阵挛性发作,也可减少电休克诱发癫痫模型中强直性癫痫发作的发生<sup>[31]</sup>,CoQ10 可能通过抑制小胶质细胞与其引起的神经炎症发挥神经保护作用<sup>[30]</sup>。因此,具有抗炎活性或能够防止神经胶质细胞激活的 CoQ10 药物可能是治疗癫痫的希望。

## 2.6 线粒体移动异常

膜电位在线粒体受到损伤时下降明显,伴随着线粒体通透性升高,细胞色素 C 与凋亡诱导因子被转运到细胞质中诱导细胞凋亡,而细胞凋亡又会致神经元对于癫痫造成的损伤更加敏感<sup>[32]</sup>。所以,受损线粒体的及时清除非常关键。线粒体移动可以清除因各种原因受损而难以发挥正常作用的线粒体,线粒体移动可以将受损的线粒体逆向运送到细胞质进行降解和循环利用,健康的线粒体也会顺向运动至神经元的作用部位来发挥作用。线粒体通过移动使得细胞内的线粒体处于正确的位置以发挥其重要的作用,在出现病理损伤时,线粒体也是通过移动至合适的位置来进行应对<sup>[33]</sup>。

可在神经元中与一些衔接蛋白形成复合物来调节线粒体沿微管长距离移动的 Miro 蛋白是线粒体外膜主管运动的蛋白质,在线粒体的移动变化中发挥桥梁作用,此外还有研究显示 Miro 的表达量也与线粒体的移动活力呈一定程度的正相关<sup>[34]</sup>。研究表明提高线粒体 Miro1 的表达不仅可以促进损伤线粒体的静止与自噬,还能降低脑组织的氧化应激损伤,从而减少神经元细胞凋亡,这可能会是癫痫发作后神经保护新靶点<sup>[35]</sup>。

## 2.7 免疫功能异常

线粒体功能障碍导致多发性硬化症与 1 型糖尿病表明其和免疫功能障碍之间存在联系<sup>[35, 36]</sup>。有

报道表示 *POLG* 突变的 AHS 综合征患者脑脊液中的炎症因子与自身抗体都有所增高, 此外免疫病理机制和能量代谢相依赖这一过程也在有关癫痫综合征和拉斯穆森 (Rasmussen) 脑炎的病因研究中被提及, 因此免疫功能障碍或许是一个尚未深入研究的因素。

### 3 小结与展望

线粒体功能与癫痫之间关系复杂, 线粒体呼吸链障碍导致 ATP 的生成不足从而使神经元发生去极化而兴奋, 促使癫痫发作, 后者又会在短时间内消耗较多的能量, 它们互相作用从而导致病情更为严重; 线粒体氧化应激导致的细胞膜脂质过氧化, 也会诱导神经元的凋亡, 增加癫痫易感性; 谷氨酸过多与钙稳态破坏导致脑内兴奋-抑制性平衡被打破而诱发癫痫; 线粒体遗传物质突变与 CoQ10 的缺乏, 会导致呼吸链的功能障碍与氧化损伤, 导致线粒体功能障碍, 线粒体免疫功能与移动变化障碍也与癫痫有着密切的联系。从线粒体途径去探讨癫痫形成, 是了解癫痫发病机制的新角度, 探讨线粒体相关分子机制和结构功能障碍以及 mtDNA 的改变, 可以帮助寻找抗癫痫药物的新靶点。癫痫具有多种发作类型, 临床表现也较为多变, 目前许多针对线粒体这一途径给药的研究仍停留在动物模型上, 具有一定局限性。未来应进一步探索线粒体在癫痫发病中的作用, 以研制不良反应更少、治疗效果更佳、能改变疾病进程甚至逆转耐药性癫痫发生的新药物。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- Klein P, Dingleline R, Aronica E, *et al.* Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia*, 2018, 59 (1): 37-66.
- Simonato M. Epilepsy an update on disease mechanisms: the potential role of MicroRNAs. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 176.
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2019, 15(8): 459-472.
- Jerath NU, Shy ME. Asymmetric ataxia, depression, memory loss, epilepsy, and axonal neuropathy associated with a heterozygous dna polymerase gamma variant of uncertain significance, c1370G>a (R457Q). *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2018, 5(1): 99-104.
- Li S, Sheng ZH. Energy matters: presynaptic metabolism and the maintenance of synaptic transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, 2022, 23(1): 4-22.
- 刘楠, 邢岩, 张洁. 1例NDUFA1基因突变所致Leigh综合征及家系报道. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(6): 369-371.
- Martin-McGill K, Bresnahan R, Levy R, *et al.* Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, 6(6): CD001903.
- De Souza Neves G, Dos Santos Lunardi M, Papini Gabiatti M, *et al.* Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified atkins ketogenic diet for adult patients with pharmacoresistant epilepsies in a middle-income country. *Epilepsy Research*, 2020, 160: 106280.
- 包钟元, 季晶. 铁死亡在颅脑外伤中的研究进展. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2022, 42(2): 270-278.
- Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(6): 333-347.
- Srivastava NK, Mukherjee S, Sharma R, *et al.* Altered lipid metabolism in post-traumatic epileptic rat model: one proposed pathway. *Molecular Biology Reports*, 2019, 46(2): 1757-1773.
- Goyal A, Gopika S, Agrawal N. Basic leucine zipper protein nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as a potential therapeutic target in brain related disorders. *Protein and peptide letters*, 2022, 29(8): 676-691.
- Liu L, Zhang K, Sandoval H, *et al.* Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*, 2015, 160(1-2): 177-190.
- Yang N, Guan QW, Chen FH, *et al.* Antioxidants targeting mitochondrial oxidative stress: promising neuroprotectants for epilepsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 6687185.
- 李传朋, 高颖, 高永红, 等. 脑缺血再灌注损伤中钙超载相关通路研究进展. *中国医药导报*, 2022, 19(12): 46-50.
- Cappuccio G, Pinelli M, Alagia M, *et al.* Biochemical phenotyping unravels novel metabolic abnormalities and potential biomarkers associated with treatment of GLUT1 deficiency with ketogenic diet. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184022.
- Depp C, Bas-Orth C, Schroeder L, *et al.* Synaptic activity protects neurons against calcium-mediated oxidation and contraction of mitochondria during excitotoxicity. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2018, 29(12): 1109-1124.
- 符敏峰. 小儿癫痫应用丙戊酸钠结合左乙拉西坦治疗的效果. *吉林医学*, 2021, 42(6): 1423-1424.
- Yan C, Duanmu X, Zeng L, *et al.* Mitochondrial DNA: distribution, mutations, and elimination. *Cells*, 2019, 8(4): 379-379.
- 孙翀, 陆珺, 奚剑英, 等. 线粒体基因8344A >G突变相关肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维-Leigh叠加综合征一例. *中华神经科杂志*, 2021, 54(10): 1059-1063.
- Finsterer J. Photosensitive epilepsy and polycystic ovary syndrome as manifestations of MERRF. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2020, 2020: 8876272.
- 李生瑞. 儿童原发性线粒体病相关癫痫的临床/遗传学特征及危险因素分析. 重庆医科大学, 2022, 硕士学位论文.
- Wang L, Lu Z, Zhao J, *et al.* Selective oxidative stress induces dual damage to telomeres and mitochondria in human T cells. *Aging Cell*, 2021, 20(12): e13513.
- Guerrero-Molina MP, Morales-Conejo M, Delmiro A, *et al.* Elevated glutamate and decreased glutamine levels in the cerebrospinal fluid of patients with MELAS syndrome. *Journal of Neurology*, 2022, 269(6): 3238-3248.
- Capristo M, Del Dotto V, Tropeano CV, *et al.* Rapamycin rescues

- mitochondrial dysfunction in cells carrying the m. 8344A > G mutation in the mitochondrial tRNA. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass. )*, 2022, 28(1): 90-90.
- 27 Simani L, Rezaei O, Ryan F, *et al.* Coenzyme Q10 insufficiency contributes to the duration and frequency of seizures in epileptic patients. *Basic and Clinical Neuroscience*, 2020, 11(6): 765-771.
- 28 Arntsen V, Sand T, Hikmat O, *et al.* A characteristic occipital epileptiform EEG pattern in ADCK3-related mitochondrial disease. *Epileptic Disorders*, 2021, 23(2): 281-290.
- 29 陈先睿, 许锦平, 姚拥华. 原发性辅酶Q10缺乏7型一例并文献复习. *中华儿科杂志*, 2020, 58(11): 928-932.
- 30 Bhardwaj M, Kumar A. Neuroprotective mechanism of Coenzyme Q10 (CoQ10) against PTZ induced kindling and associated cognitive dysfunction: possible role of microglia inhibition. *Pharmacological Reports*, 2016, 68(6): 1301-1311.
- 31 Pradhan N, Singh C, Singh A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2021, 394(11): 2197-2222.
- 32 Han Y, Lin Y, Xie N, *et al.* Impaired mitochondrial biogenesis in hippocampi of rats with chronic seizures. *Neuroscience*, 2011, 194(1): 234-240.
- 33 张海峰. 匹罗卡品致痫小鼠海马神经元线粒体移动变化研究. 郑州大学, 2016, 博士学位论文.
- 34 Saotome M, Safiulina D, Szabadkai G, *et al.* Bidirectional Ca<sup>2+</sup>-dependent control of mitochondrial dynamics by the Miro GTPase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(52): 20728-20733.
- 35 Vig S, Lambooj JM, Zaldumbide A, *et al.* Endoplasmic reticulum-mitochondria crosstalk and beta-cell destruction in type 1 diabetes. *Frontiers in immunology*, 2021, 12: 669492.
- 36 Varhaug KN, Vedeler CA, Tzoulis C, *et al.* Multiple sclerosis-a mitochondria-mediated disease? *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening*, 2017, 137 (4): 284-287.

## • 综 述 •

## 脑淀粉样变血管病在癫痫中的研究进展



柴长凤, 蒋建明

海军军医大学第一附属医院 神经内科(上海 200433)

**【摘要】** 脑淀粉样血管病 (Cerebral amyloid angiopathy, CAA) 是年龄依赖性疾病, 主要影响老年患者, 其特征为脑叶出血、脑微出血、非创伤性蛛网膜下腔出血和皮质表面铁沉着症, 是一组异质性较高的疾病, 老年人自发性颅内出血的主要原因, 如患者出现痴呆、精神症状、反复或多发性脑叶出血应考虑 CAA 的可能性。癫痫可能是这种疾病的后遗症之一, 文献研究发现 CAA 患者的癫痫发作可能与 CAA 一种独特的亚型即 CAA 相关性炎症 (CAA-related inflammation, CAA-ri) 有关, 这是一种炎症形式, 是散发性 CAA 少见的临床表现。CAA-ri 是中枢神经系统血管炎的一种特殊类型, CAA 患者有时候出现一些不典型的临床表现, 即其临床表现无特异性, 比如头痛、癫痫、行为改变、局灶性神经体征、意识受损合并不对称 T2 加权磁共振成像高信号病变等, 临床医生就得考虑是 CAA-ri。虽然 CAA-ri 较为少见, 但是及时诊断很重要, 因为一旦出现癫痫发作, 表面 CAA 患者的炎症可能已经到了一个很严重的地步, 因此及时识别和加以处理尤为重要, 文献表明, 大多对免疫抑制剂反应良好。由于其少见性, 目前对 CAA 中癫痫发生的研究多集中在病例报道, 对其病理机制、治疗和预后等方面争议较多, 本文对其发病率、病理机制、治疗和预后等方面进行研究。

**【关键词】** 脑淀粉样血管病; 脑淀粉样血管病相关性炎症; 癫痫

## Research of cerebral amyloid angiopathy in epilepsy

CHAI Changfeng, JIANG Jianming

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: JIANG Jianming, Email: 513754862@qq.com

**【Abstract】** Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is an age-dependent disease affecting older subjects. CAA is characterized by lobar intracerebral hemorrhage (ICH), lobar cerebral microbleeds (CMBs), nontraumatic subarachnoid hemorrhage, and cortical superficial siderosis (cSS), which is the main causes of spontaneous intracranial hemorrhage in the elderly. If a patient had experienced dementia, psychiatric symptoms, recurrent or multiple lobar hemorrhage, the possibility of CAA should be considered. Epilepsy can be associated with CAA. Literature studies had found that CAA-related inflammation are predisposing factors for the development of epilepsy. It is a unique subtype of CAA, which is a form of inflammation and a rare clinical manifestation of sporadic CAA. CAA-ri is a special type of central nervous system vasculitis. Once CAA patients had exhibited atypical clinical manifestations, such as headache, epilepsy, behavioral changes, focal neurological signs, consciousness impairment combined with asymmetric T2 weighted magnetic resonance imaging high signal lesions, clinicians had to consider it maybe CAA-ri. Although CAA-ri is rare, timely diagnosis is important because once seizure had occurred, which may indicated the inflammation in CAA patients may had reached a very serious level. Therefore, timely identification and treatment are particularly important. Literature shows that most patients responded well to immunosuppressants. Because of its uncommon, researches on epilepsy in CAA mainly focused on case reports currently, and there were many controversies about its pathological mechanism, treatment and prognosis. This article mainly reviews the incidence rate, pathological mechanism, treatment and prognosis of epilepsy in CAA.

**【Key words】** Cerebral amyloid angiopathy; CAA related inflammation; Epilepsy

脑淀粉样血管病 (Cerebral amyloid angiopathy, CAA) 通常是指淀粉样蛋白  $\beta$  (Amyloid  $\beta$ , A $\beta$ )<sup>[1]</sup> 在

脑膜和皮层的小血管壁内沉积, 主要见于小动脉和毛细血管, 偶可发生于小静脉, 进而导致血管壁破裂, 增加了脑出血的风险。CAA 有些是遗传的, 主要是由 A $\beta$  前体蛋白基因的错义突变引起<sup>[2]</sup>, 但是大多数都是散发的。如果患者有认知功能障碍或

DOI: 10.7507/2096-0247.202303011

通信作者: 蒋建明, Email: 513754862@qq.com



有脑叶出血,可能很容易想到CAA,但是本病也可以和阿尔茨海默病共存。

继发于A $\beta$ 沉积的病理改变,临床表现范围广泛,除了认知功能下降、脑叶出血外,患者也可能出现短暂的局灶性神经系统体征发作(反复发生的、刻板、短暂的感觉异常、麻木或无力,通常持续几秒到几分钟,通常在类似的时间内消失)<sup>[2-4]</sup>等。CAA的特征是脑叶出血、大脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)、非创伤性蛛网膜下腔出血和皮质浅表铁质沉着症(cortical superficial siderosis, cSS)<sup>[5]</sup>等。目前,CAA确定诊断多来源于死后病理解剖大脑组织,随着神经影像的进步,目前已有神经影像学诊断标准即波士顿2.0诊断标准,使得CAA的生前诊断成为可能<sup>[6]</sup>。目前也有文献报道,CAA患者可发生癫痫,可能是其并发症之一<sup>[5, 7-8]</sup>。CAA相关性炎症(CAA-related inflammation, CAA-ri)是CAA一种独特的亚型,是中枢神经系统血管炎的一种特殊类型,CAA患者有时候出现一些不典型的临床表现,比如头痛、癫痫、行为改变、局灶性神经体征、意识受损合并不对称T2加权磁共振成像高信号病变等<sup>[4]</sup>,可能就是与CAA-ri有关。本文就CAA中癫痫的研究进展进行综述。

## 1 发病率

目前有关CAA患者中有癫痫发作的文章比较少,大多集中在病例报道,而且推测与CAA-ri有关。有系统综述共纳入67篇研究CAA-ri文章,共有155例患者,平均年龄为66.9岁,其中53.5%为男性,最常见的临床表现是认知功能障碍(48.0%),其次是头痛的发生率为38.7%、癫痫发作率36.7%和锥体束征出现率为20.0%<sup>[9]</sup>。来自意大利的回顾性观察性研究,一共纳入96例招募的CAA病例中,33例(34.4%)在随访期间出现癫痫发作<sup>[10]</sup>。故本作者推断,CAA患者中癫痫的发生率可能为1/3左右,随着研究深入和纳入病例数的增多,其发病率必将有所更新,未来可能会有CAA中癫痫发生率的研究数据更新。但是,CAA患者出现脑叶出血后出现卒中后癫痫的几率增加,患者可能随后长期口服抗癫痫发作药物,故临床上可能观察不到CAA患者的癫痫发作,且文献研究其发作形式多为非惊厥性癫痫发作,故有可能会低估CAA患者中癫痫的发生率。

## 2 病理机制研究

尽管CAA患者发生癫痫的确切病理机制不

详,但是有文献推测可能与血管损伤有关,或者与CAA-ri有关,有文献比较CAA-ri阳性和CAA患者中癫痫的发生率,也同样表明,CAA-ri阳性患者更容易出现癫痫发作<sup>[10]</sup>。既往CAA-ri曾被描述为CAA相关的原发性中枢神经系统血管炎、脑淀粉样血管炎和脑淀粉样炎症性血管病<sup>[11-13]</sup>,主要是针对血管壁内A $\beta$ 的免疫反应起到关键作用。CAA-ri常见的临床表现为亚急性认知能力下降、头痛和癫痫发作,而不是典型的CAA相关的慢性痴呆或脑叶出血,且CAA-ri平均发病年龄约为68岁,明显小于出血性CAA,此外此类患者腰穿抽取脑脊液通常是正常,有时候脑脊液中蛋白质可能会升高,但是比较罕见的是有核细胞数增多<sup>[10]</sup>,也有文献报道44%的患者有核细胞数增高<sup>[14]</sup>。因为CAA-ri主要是由抗A $\beta$ 自身抗体介导的血管周围A $\beta$ 沉积炎症反应<sup>[15-16]</sup>,因此可以推测免疫因素在CAA-ri癫痫的病因中可能也发挥了一定作用<sup>[17]</sup>。比如这篇报道中的患者发生癫痫,最终经甲泼尼龙治疗后好转<sup>[18]</sup>。此外,cSS可能发挥致癫痫作用<sup>[19-20]</sup>,文献表明,无论是局灶性还是弥漫性cSS,均增加了CAA-ri阳性患者癫痫发作的风险<sup>[10]</sup>,但是cSS的出现,脑叶出血的风险亦增加,必然会导致由于脑出血引起的癫痫发生率增加。所以,我们推测,参与CAA-ri病理过程的炎症在癫痫发生中发挥了关键性的作用,cSS在癫痫的发生中是协同作用,但是仍需要大量的临床研究和实验室数据来明确CAA患者中癫痫发生的具体致病因素。

## 3 癫痫发作形式

一例87岁的老年女性因癫痫发作入院,既往有痴呆病史,最终死后病理确诊为CAA-ri,但文章有没有具体交代患者的癫痫发作类型<sup>[21]</sup>。来自美国的研究,报道了一例由CAA-ri导致的非惊厥性癫痫持续状态发作的病例<sup>[18]</sup>。随后来自日本的学者报道了一例经活检确认为CAA-ri的78岁的男性患者,癫痫发作类型表现为非惊厥性癫痫发作持续状态<sup>[22]</sup>。也有文献报道一例67岁的老年女性因为行为异常和癫痫发作就诊于急诊,癫痫发作形式有非惊厥性癫痫发作和全面性发作,最终经活检确认为CAA-ri相关所致的癫痫发作<sup>[23]</sup>。来自意大利的学者报道了2例以癫痫为首表现的患者,最终诊断为CAA,这两例患者均是局灶性继发全面发作的发作类型<sup>[24]</sup>。同样来自意大利的回顾性观察性研究,发现纳入研究的CAA患者在随访期间内发生癫痫的,其中局灶性发作占81.3%,6.1%为耐药性

癫痫,在后续的随访时间,很小一部分进展为癫痫持续状态,而且在癫痫组和非癫痫组均发现局灶性慢波,以及普遍存在慢波<sup>[10]</sup>。因此,我们推测CAA中的癫痫发作形式表现多样,可能以非惊厥性癫痫发作更为多见,此时完善脑电图显得至关重要。

#### 4 治疗和预后

影像学诊断上,CAA-ri以不对称T2加权高信号为本病特征,如果此时患者临床表现有多种临床症状,包括头痛、记忆下降、精神错乱、癫痫发作等,则要考虑CAA-ri所致,但是其表现无特异性,很容易误诊。对于本病的诊断,脑组织病理学检查是确诊的金标准,目前已有临床放射学诊断标准,其敏感性和特异性分别为82%和100%,使得生前诊断可能性增加,此外根据此标准,该作者亦提出如果患者3周内对类固醇类激素治疗不敏感,推荐对脑组织进行活检<sup>[25]</sup>。尽管罹患CAA后脑出血风险增加,但CAA-ri通常通过调节炎症反应来控制,故大剂量类固醇类激素是治疗本病的主要药物,有研究提出对于“很可能CAA-ri”的患者可经验性使用免疫抑制剂避免活检<sup>[25-27]</sup>。也有病例活检确诊后采用甲泼尼龙冲击治疗后续血浆置换患者症状戏剧性好转,后利妥昔单抗维持治疗患者病情恢复到病前基线水平<sup>[23]</sup>。也有文献报道,CAA-ri有一定的自限性,其中的机理尚不明确<sup>[28-29]</sup>。但本病的最佳治疗方法目前还没有定案,有文献提出环磷酰胺静滴也可以,且应用更为广泛,此外甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯也有在用,但是具体药物维持时间和如何减量仍不明确,也有减药后复发的病例报道<sup>[11, 22]</sup>。也有文献指出,使用激素(联用环磷酰胺或未同时联用)的患者预后与未使用激素的患者相比,预后更佳<sup>[11, 30]</sup>。由此可见,对于本病的治疗方法和维持时间、预后还不是很清楚,目前仍缺乏长期随访结果。

CAA-ri是一种比较少见但高度可治疗的原因,在40岁后新发癫痫的鉴别诊断中<sup>[25]</sup>,与波动性多灶T2上高信号且病灶具备波动性和病灶较多同时可见脑微出血则高度怀疑此病,所以早期识别并早期治疗对预后可能有一定的帮助。CAA-ri的诊断同样也需排除其他疾病,主要包括中枢神经系统感染、自身免疫性脑炎、副肿瘤综合征等。曾有文献报道,CAA-ri由于癫痫发作入院,作者初始考虑颅内多发胶质瘤,最终经活检病例确诊<sup>[22]</sup>。

有关CAA患者出现癫痫发作,如何选择抗癫痫药物,有文献报道,33例CAA患者随访期间出

现癫痫发作,其中有31例患者使用抗癫痫发作药物,15例使用超过1种抗癫痫发作药物,其中有2例患者失随访抗癫痫发作药物,最常使用的抗癫痫发作药物是左乙拉西坦(71%),其次是丙戊酸钠(22.6%)、拉考沙胺(22.6%)、奥卡西平(19.4%)、吡仑帕奈(6.5%)、氯巴占(3.2%)、托吡酯(3.2%)、拉莫三嗪(3.2%),但是只有2例发展为药物难治性癫痫<sup>[10]</sup>,这表明大部分CAA中的癫痫对抗癫痫发作药物反应比较好。

此外,如果CAA患者出现癫痫发作,临床医生则需要注意,表明CAA患者的炎症可能已经到了一个很严重的地步,应及时识别和加以处理,以免产生严重后果<sup>[26]</sup>。

#### 5 总结

癫痫是一种以反复发作为特征的慢性疾病,是神经科第三大最常见的疾病,与脑血管病和认知障碍关系密切。如在CAA患者中出现,表明CAA患者的炎症可能已经到了一个很严重的地步,应及时识别和加以处理,是致死和致残的重要原因<sup>[31]</sup>,虽然各个年龄段均有可能发生,但是发病率最高的仍是老年患者,从50岁开始发生的癫痫即晚发性癫痫(Late-onset epilepsy, LOE)发生率增高<sup>[32]</sup>。文献研究表明,脑血管病是致LOE的主要原因<sup>[33]</sup>。国际抗癫痫联盟神经影像工作小组亦推荐如怀疑癫痫病因为肿瘤、血管畸形或炎症所致,推荐对此类患者采用对血氧水平较为敏感磁共振采集序列<sup>[34]</sup>,此种序列对于基于临床-影像学的诊断标准来说提升了临床诊断的敏感性和特异性。CAA-ri自从1995年被首次报道以来,至今近20年,虽然目前CAA中癫痫的发作病例多数集中在病例报道阶段,随着临床医生对其认识的深入,必然提高对本病的认识率,如能及早治疗,必然减轻其恶性结果。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Attems J, Jellinger K, Thal DR, *et al*. Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37: 75-93.
- Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, *et al*. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16: 30-42.
- Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, *et al*. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology*, 1993, 43: 2073-2079.
- Wermer MJH, Greenberg SM. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31: 28-35.

- 5 Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4): 343-350.
- 6 Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, *et al*. The Boston criteria version 2. 0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*, 2022, 21(8): 714-725.
- 7 Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*, 2011, 7(1): 1-9.
- 8 Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*, 1987, 18(2): 311-324.
- 9 Castro Caldas A, Silva C, Albuquerque L, *et al*. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: report of 3 cases and systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(9): 2039-2048.
- 10 Tabaei Damavandi P, Storti B, Fabin N, *et al*. Epilepsy in cerebral amyloid angiopathy: an observational retrospective study of a large population. *Epilepsia*, 2023, 64(2): 500-510.
- 11 Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, *et al*. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 20-26.
- 12 Fountain NB, Eberhard DA. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature. *Neurology*, 1996, 46: 190-197.
- 13 Harkness KA, Coles A, Pohl U, *et al*. Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy. *Eur J Neurol*, 2004, 11: 59-62.
- 14 Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: a systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke*, 2018, 13: 257-267.
- 15 DiFrancesco JC, Brioschi M, Brighina L, *et al*. Anti-A $\beta$  autoantibodies in the CSF of a patient with CAA-related inflammation: a case report. *Neurology*, 2011, 76(9): 842-844.
- 16 Piazza F, Greenberg SM, Savoirdo M, *et al*. Anti-amyloid  $\beta$  autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol*, 2013, 73(4): 449-458.
- 17 Husari KS, Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 685-702.
- 18 Tolchin B, Fantaneanu T, Miller M, *et al*. Status epilepticus caused by cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2016, 6: 19-22.
- 19 Boling W, Kore L. Subarachnoid hemorrhage-related epilepsy. *Acta Neurochir Suppl*, 2020, 127: 21-25.
- 20 Hirano T, Enatsu R, Iihoshi S, *et al*. Effects of hemosiderosis on epilepsy following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2019, 59(1): 27-32.
- 21 Greenberg SM, Rapalino O, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2010. An 87-year-old woman with dementia and a seizure. *N Engl J Med*, 2010, 22;363(4): 373-81.
- 22 Kusakabe K, Inoue A, Matsumoto S, *et al*. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with epilepsy mimicking a presentation of brain tumor: a case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*, 2018, 48: 95-100.
- 23 Alokley AA, Alshamrani FJ, Alabbas FM, *et al*. When brain biopsy solves the dilemma of diagnosing atypical cerebral amyloid angiopathy: a case report. *Am J Case Rep*, 2021, 22: e933869.
- 24 Neri S, Ascoli M, Africa E, *et al*. The relevance of MRI blood-sensitive sequences in the diagnostic assessment of late-onset epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(4): 1178-1182.
- 25 Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, *et al*. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol*, 2016, 73(2): 197-202.
- 26 Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, *et al*. Spontaneous ARIA-like events in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a multicenter prospective longitudinal cohort study. *Neurology*, 2021, 97(18): e1809-e1822.
- 27 Regenhardt RW, Thon JM, Das AS, *et al*. Association between immunosuppressive treatment and outcomes of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol*, 2020, 77(10): 1261-1269.
- 28 Martucci M, Sarria S, Toledo M, *et al*. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome. *Neuroradiology*, 2014, 56: 283-289.
- 29 Tetsuka S, Hashimoto R. Slightly symptomatic cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with spontaneous remission in four months. *Case Rep Neurol Med*, 2019, 20: 5308208.
- 30 S. Ronsin, G. Deiana, A. F. Geraldo, *et al*. Pseudotumoral presentation of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*, 2016, 86: 912-919.
- 31 GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357-375.
- 32 DiFrancesco JC, Labate A, Romoli M, *et al*. Clinical and instrumental characterization of patients with late-onset epilepsy. *Front Neurol*, 2022, 13: 851897.
- 33 Cloyd J, Hauser W, Towne A, *et al*. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res*, 2006, 68(Suppl 1): S39-48.
- 34 Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, *et al*. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, 2019, 60 (5): 1054-1068.

## • 综述 •

# 热性惊厥与难治性癫痫的相关性研究进展



乔启程<sup>1</sup>, 谭新璐<sup>1</sup>, 杨灿<sup>1</sup>, 李学斌<sup>1</sup>, 李秋波<sup>2</sup>

1. 济宁医学院临床医学院 (济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 儿科 (济宁 272000)

**【摘要】** 热性惊厥 (Febrile seizures, FS) 是儿科最常见的神经系统疾病之一, 常见于 3 月龄 ~ 5 岁的儿童。大部分的 FS 患儿预后较好, 但是有的热性惊厥后会向着难治性癫痫 (Refractory epilepsy, RE) 发展。癫痫一种常见的慢性神经系统疾病, RE 大约占据癫痫的 1/3, 目前 RE 的病因复杂多样, 其机制尚不完全明确, FS 后会有很多病理生理变化, 如炎症反应、血脑屏障的变化和氧化应激等, 而这些变化会后续有可能导致 RE 的发生, 而炎症是始终串联所有生理变化的主要反应。本文主要对于 FE 后所导致的 RE 的发病机制进行了分析。

**【关键词】** 热性惊厥; 难治性癫痫; 炎症; 血脑屏障; 海马硬化; 氧化应激

## Progress in the study of the correlation between febrile convulsions and refractory epilepsy

QIAO Qicheng<sup>1</sup>, TAN Xinlu<sup>1</sup>, YANG Can<sup>1</sup>, LI Xuebin<sup>1</sup>, LI Qiubo<sup>2</sup>

1. Clinical Medicine College, Jining Medical University, Jining 272000, China

2. Departments of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China

Corresponding author: LI Qiubo, Email: lqb0072@126.com

**【Abstract】** Febrile seizures (FS) are one of the most common neurological disorders in pediatrics, commonly seen in children from three months to five years of age. Most children with FS have a good prognosis, but some febrile convulsions progress to refractory epilepsy (RE). Epilepsy is a common chronic neurological disorder, and refractory epilepsy accounts for approximately one-third of epilepsies. The etiology of refractory epilepsy is currently complex and diverse, and its mechanisms are not fully understood. There are many pathophysiological changes that occur after febrile convulsions, such as inflammatory responses, changes in the blood-brain barrier, and oxidative stress, which can subsequently potentially lead to refractory epilepsy, and inflammation is always in tandem with all physiological changes as the main response. This article focuses on the pathogenesis of refractory epilepsy resulting from post-febrile convulsions.

**【Key words】** Febrile seizures; refractory epilepsy; Inflammation; Blood-brain barrier; Hippocampal sclerosis; Oxidative stress

热性惊厥 (Febrile seizures, FS) 是儿童中最常见的神经系统疾病之一, 被定义为发热至少 38℃ 且没有中枢神经系统感染和电解质紊乱的惊厥发作<sup>[1]</sup>。FS 可分为 2 类, 单纯性 FS 是 24 h 内发作一次, 全身性发作, 持续时间 < 15 min; 而复杂性 FS 是 24 h 内反复发作, 局灶性发作, 持续时间 > 15 min<sup>[2]</sup>。70% 的 FS 为单纯性, 25% 为复杂性, 5% 被归类为热性惊厥持续状态 (Febrile status epilepticus, FSE)<sup>[1]</sup>。

但是发病机制现在依然不是很确切, 许多研究表明神经炎症反应, 尤其是涉及细胞因子的神经炎症反应与发热期间的 FS 有关, 细胞因子是参与多种感染和免疫现象的蛋白质, 活化的细胞因子网络可能在 FS 的发病机理中起作用<sup>[3]</sup>。

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病, 并影响至少全世界约 5 000 万人<sup>[4]</sup>。难治性癫痫 (Refractory epilepsy, RE) 定义为 2 种适当且足够的抗癫痫发作药物并且在体内达到最佳有效浓度之后未能控制癫痫发作<sup>[5]</sup>。RE 发生在癫痫病例的 30% 中, 与行为和社会经济困难有关<sup>[6]</sup>。目前 RE 的发病机制尚不清楚。

DOI: 10.7507/2096-0247.202303006

基金项目: 济宁市重点项目 (2021YXNS092); 济宁市重点项目 (JYHL2021FMS18)

通信作者: 李秋波, Email: lqb0072@126.com



有研究表明单纯性 FS 的儿童中有 1%~2% 会发展为癫痫,而无 FS 病史的儿童中约有 0.5% 会发展为癫痫,复杂性 FS 的儿童风险更高,有 6%~8% 的儿童后来被诊断为癫痫<sup>[1]</sup>。Symonds 等<sup>[7]</sup> 在一项为期 9 年的随访研究中,长时间的 FS 后癫痫的发生率为 14%,并且长时间的 FS 通常是在 2 年内诊断为癫痫。长期的 FS 或 FSE 所导致的癫痫多为颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE)<sup>[8]</sup>。而成年 TLE 的成年病例常伴有长期 FS 的病史<sup>[9]</sup>。TLE 通常是难治性的,并且与严重的认知和情绪问题有关<sup>[9]</sup>。RE 的发病机制有多药耐药基因和多药耐药相关蛋白<sup>[10]</sup>、神经网络假说<sup>[11]</sup>、线粒体功能异常<sup>[12]</sup>、海马硬化<sup>[13]</sup>、炎症机制<sup>[14]</sup>、血脑屏障<sup>[15]</sup> 和氧化应激<sup>[16]</sup>。而与 FS 后导致 RE 的有关的机制有炎症机制<sup>[14]</sup>、血脑屏障<sup>[17]</sup>、氧化应激<sup>[18]</sup> 和微血管<sup>[19]</sup> 等有关。以下是本篇综述对 FS 后导致 RE 发病机制的回顾研究,为预防 FS 后的难治性癫痫发作提供参考依据。

## 1 炎症介质

在 FS 发作时对发热起到重要作用的是炎症细胞因子水平的升高<sup>[20]</sup>。且促炎和抗炎细胞因子都会产生,参与诱导急性期炎症反应<sup>[2]</sup>。FS 患儿血清促炎性细胞因子  $\gamma$ -干扰素 (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 及抗炎性细胞因子白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素 1 受体拮抗剂 (Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra) 水平明显升高<sup>[21]</sup>。这些被产生和释放的细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 和 IL-6, 是来源于活化后的小胶质细胞<sup>[22-23]</sup>。星形胶质细胞也能产生多种促炎介质,包括细胞因子和趋化因子,从而激活先天免疫和适应性免疫应答<sup>[24]</sup>。炎症反应的发生是以产生巨噬细胞和中性粒细胞等白细胞来激活的,来抵抗由病原体入侵引起的感染,紧随其后将细胞因子释放到被感染的局部区域<sup>[23]</sup>。巨噬细胞释放的促炎细胞因子包括 IL-6 和 IL-1 等,这些促炎细胞因子与抗炎细胞因子将同一时间释放<sup>[25]</sup>。如果局部区域的炎症控制不住,促炎介质将会到整个循环当中去,其结果就是会产生整体的炎症反应,进而致使细胞因子在整体循环中的产生和释放的增加,而与血脑屏障细胞可以相互作用的外周细胞因子水平也会被进一步提高,致使这些细胞因子进入人体的中枢神经系统<sup>[23]</sup>。白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 是炎症反应的重要调节因子,也是一种众所周知的内源性热原,IL-1 $\beta$  有

助于发热的产生<sup>[25-26]</sup>。而且,发热导致大脑中这种细胞因子的产生,释放时,IL-1 $\beta$  与海马和其他对癫痫敏感区域的神经元表达的白细胞介素-1 受体 (Interleukin-1 receptor, IL-1R) 结合,导致神经元兴奋性增强,导致可能的耐药性和癫痫阈值降低<sup>[26]</sup>。

Westbrook 等<sup>[27]</sup> 报道的病例被认为是第二例因 FS 对 IL-1 型受体拮抗阿那白滞素有反应的超 RE 状态,也是第一例成年患者的此类病例,所以在未来可以多应用抗炎剂或者受体拮抗剂,如 IL-1 型受体拮抗剂阿那白滞素等来缓解 FS 后的炎症反应来降低 RE 的易感性。Megan 等<sup>[9]</sup> 通过使用临床上可用的抗炎剂抑制炎症介质来减轻 FS 诱导的海马兴奋性。

## 2 氧化应激

神经炎症和氧化应激是严格相关的,可以相互加强<sup>[28-30]</sup>。FS 后的炎症反应和氧化应激也是互相影响的,即 FS 后产生的一系列炎症和氧化应激为之后的可能的 RE 的发作的易感性提供可能的参考,FS 的发生有炎症反应和氧化应激,而炎症反应又和氧化应激相关联,所以氧化应激也可能是 FS 后导致 RE 易感性增加的原因<sup>[18]</sup>。氧化应激 (Oxidative stress, OS) 是由活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 产生和清除之间的不平衡产生的,最终通过异常脂质过氧化或蛋白质氧化等过程对细胞内成分造成潜在损害<sup>[28]</sup>。

在发热感染期间 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 的激活可通过诱导质膜中 NADPH 氧化酶 (NADPH Oxidases) 的转录和磷酸化或通过增加线粒体中 OS 的产生而导致活性氧的产生,并通过诱导酶诱导型一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS) 产生反应性氮 (Reactive nitrogen species, RNS)<sup>[31]</sup>。反过来,氧化应激通过促进其与硫氧还蛋白相互作用蛋白的解离来激活抗氧化蛋白硫氧还蛋白,从而导致 Nod 样受体 3 (NOD-like Receptor-3, NLRP3) 炎症小体的激活<sup>[30]</sup>。有研究表明,抑制 ROS 或 RNS 的产生可改善癫痫持续状态后的存活率和认知缺陷,并减少神经元损伤<sup>[16, 29]</sup>。高迁移率族蛋白 1 (High mobility group box 1 protein, HMGB1) 是通过氧化神经元损伤释放的常见损伤相关分子模式 (Damage associated molecular patterns, DAMPs); HMGB1 细胞质易位启动炎症小体激活并释放到细胞外空间,这种机制被证明是癫痫发作的诱因<sup>[28]</sup>。细胞外 HMGB1 的存在会导致神经元亚群的选择性脆性 (如锥体和颗粒细胞神经



元)在炎症环境中过度兴奋和突触功能障碍,进一步增强癫痫发作活性<sup>[29]</sup>。抑制大脑中核因子-kB (Nuclear factor-k-gene binding, NF-kB)信号转导可降低脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的NADPH氧化酶和iNOS在不同外周细胞中的表达<sup>[32]</sup>。OS也是导致葡萄糖代谢减少而引起癫痫发作的原因<sup>[32]</sup>。NADPH氧化酶介导的活性氧异常产生是癫痫氧化应激的一个主要来源,并进一步与发作间期葡萄糖代谢低下有关<sup>[29]</sup>。而癫痫持续状态或创伤引起的NADPH氧化酶活性升高直接或间接通过利用谷胱甘肽还原所需的NADPH增加稳态的过氧化氢水平,导致糖酵解抑制,增加细胞对氧化应激的敏感性<sup>[28]</sup>。

### 3 血脑屏障

血脑屏障是将全身血液与脑实质分开的复杂屏障,由多种类型细胞组成,主要由内皮细胞之间的紧密连接以及周细胞和神经胶质末端形成,因此,它代表了一种复杂且高度绝缘的屏障<sup>[33]</sup>。FS好发于儿童,而儿童的血脑屏障发育的不够完善,即血脑屏障不够完整,这也是FS的病因之一<sup>[9]</sup>。血脑屏障是维持大脑内环境稳定,以维持大脑最佳状态的保证,FS发病后会有血脑屏障完整性的破坏,以至于血脑屏障的渗透性增加<sup>[3]</sup>。

小胶质细胞已被证明也会表达TLRs,如TLR-3和TLR-4,它们识别病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),包括病毒感染或LPS的成分,导致小胶质细胞被激活表达Toll样受体,进而影响血脑屏障的完整性<sup>[24, 34]</sup>。LPS不仅是革兰氏阴性细菌细胞壁外壁的组成成分,也是TLR-4的配体,血脑屏障也会收到LPS的破坏,并且血脑屏障的功能也会受其影响,在发热感染期间TLRs识别LPS成分,天然免疫反应会被激活,致使促炎和抗炎细胞因子的表达<sup>[34, 35]</sup>,并且通过改变内皮细胞的紧密连接,影响星形胶质细胞的功能和结构变化,导致血脑屏障的通透性增加,导致炎症因子水平升高<sup>[36]</sup>。通过血脑屏障进入的细胞因子也会激活小胶质细胞<sup>[37]</sup>,有研究表示驻留在易癫痫发作的大脑区域的小胶质细胞中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的短暂增加可以诱导大脑中持久而深刻的突触变化,此事件链有助于产生和建立可过度兴奋的神经网络,导致癫痫阈值的下降,从而导致癫痫发作<sup>[14]</sup>。

血脑屏障功能障碍最后的结果通常是血管周围脑组织中白蛋白的外渗<sup>[38]</sup>,这种现象导致血管周围星形胶质细胞中转化生长因子- $\beta$  (Transforming

growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )受体2和相关的SMAD2信号激活<sup>[39]</sup>。随后一系列基因的转录变化极大地改变了星形细胞的功能;变化包括内向整流钾通道的下调、水通道蛋白4(Aquaporin Protein 4, AQP4)通道以及谷氨酸转运体1((Glial glutamate transporter 1, GLT1)和谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白(Glutamate-aspartate transporter, GLAST),因此,细胞外钾和谷氨酸增加,水稳态被破坏,促进神经元网络过度兴奋、降低癫痫发作阈值和耐药性<sup>[33]</sup>。有些证据表明星形胶质细胞中的TGF $\beta$ 信号传导还参与细胞外基质重塑、抑制性神经元周围神经周神经内网的降解和反应性兴奋性突触形成,这有可能导致癫痫发作和耐药性<sup>[40]</sup>。

### 4 微血管病变

微血管病变与癫痫中的血脑屏障功能障碍和神经炎症相关,主要是由于FS后血脑屏障的通透性的改变<sup>[19, 41]</sup>。在各种啮齿动物癫痫模型中,海马、杏仁核和新皮质的微血管密度增加,并伴有血脑屏障渗漏<sup>[42]</sup>。在人TLE中,已观察到传入血管减少、形态异常血管和内皮基底膜增加,临床和实验证据都表明,基底膜的变化,如弦状血管和突起,表明并可视化了内皮细胞增殖和屏障生成之间的不平衡<sup>[43-44]</sup>。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)似乎起着至关重要的作用<sup>[43]</sup>。VEGF由内皮细胞和其他细胞分泌,以响应缺氧,它还促进炎症细胞向损伤部位的动员,维持局部炎症过程并诱导内皮细胞合成促血管生成因子<sup>[45-46]</sup>。血管的生成与VEGF诱导的炎症与血脑屏障通透性增加相关,影响局部血管网络,从而触发神经炎症因子,并促进癫痫发作进展<sup>[47]</sup>。反复发作会导致小动脉和毛细血管中的周细胞损伤、神经血管脱钩。血管解剖结构改变后,其生理功能会受到影响,表现为神经血管脱钩,随后导致低灌注、破坏实质稳态并可能导致癫痫发作<sup>[41, 43]</sup>。

### 5 海马病变

海马结构是大脑边缘系统的一部分,是记忆、学习和情感等高级的神经活动过程中起到主要作用的组织器官<sup>[48]</sup>。FS尤其是FSE与日后的海马硬化,特别是TLE的患病风险的增加是有关的<sup>[8]</sup>。TLE是常见的难治性癫痫,通常需要手术切除以缓解癫痫发作,其主要病理基础是海马硬化,而海马硬化的特征是海马神经细胞丧失和海马神经胶质增生<sup>[8]</sup>。FS可导致海马CA3区神经元缺失和胶质

增生<sup>[49]</sup>。所以在海马硬化症中 CA4 区和 CA3 区中会有部分神经轴突的减少,其原因或许是苔藓纤维发芽和颗粒细胞脱失的代偿结果,癫痫的发作与这些病理改变是密不可分的<sup>[48]</sup>。在海马硬化症中,会有局部区域的回路,可以导致神经元同步化,是由齿状回的分子层中会有苔藓纤维侧枝与顶端树突和颗粒细胞棘形成的兴奋性突触,这些改变可能与神经元的减少有关<sup>[50]</sup>。所以海马内异常的兴奋性回路的形成是由苔藓纤维的出芽引起的,也是颞叶癫痫的重要的病理学基础<sup>[50]</sup>。

## 6 小结和展望

综上,炎症反应虽然是机体的防御机制,但是也会对中枢系统造成损伤,FS 会影响癫痫的发病率,尤其是 RE,FS 的发生导致很多炎症介质、细胞因子以及在病原体上表达的 PAMPs,会提高神经系统的兴奋性而降低癫痫发病的阈值,也会破坏血脑屏障的完整性使渗透增加,造成氧化应激反应来增加 RE 的易感性。FS 后的炎症反应贯穿着其他机制,所以在 FS 后的抗炎治疗和抗氧化治疗对于 RE 的还是有待研究。以上的发病机制为预防 FS 后的难治性癫痫提供了良好的基础,炎症介质、血脑屏障、氧化应激等每一个发病机制都互有联系和影响,因此深入探讨 FS 后的难治性癫痫的发病机制,来以此实施难治性的针对性治疗方案,在未来仍需进一步研究。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: A review. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 2022, 3(4): e12769.
- Kwon A, Kwak BO, Kim K, *et al.* Cytokine levels in febrile seizure patients: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2018, 59: 5-10.
- Ha J, Choi J, Kwon A, *et al.* Interleukin-4 and tumor necrosis factor-alpha levels in children with febrile seizures. *Seizure*, 2018, 58: 156-162.
- Tang H, Wang X. PD-1 is an immune-inflammatory potential biomarker in cerebrospinal fluid and serum of intractable epilepsy. *BioMed Research International*, 2021, 2021: 1-10.
- Naimo GD, Guarnaccia M, Sprovieri T, *et al.* A systems biology approach for personalized medicine in refractory epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(15): 3717.
- Kumar P, Shih DCW, Lim A, *et al.* Proinflammatory IL-17 pathways dominate the architecture of the immunome in pediatric refractory epilepsy. *JCI Insight*, 2019, 4(8): e126337.
- 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.
- Chen KD, Hall AM, Garcia-Curran MM, *et al.* Augmented seizure susceptibility and hippocampal epileptogenesis in a translational mouse model of febrile status epilepticus. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 647-658.
- Garcia-Curran MM, Hall AM, Patterson KP, *et al.* Dexamethasone attenuates hyperexcitability provoked by experimental febrile status epilepticus. *eneuro*, 2019, 6(6): 430.
- Wang L, Song L, Chen X, *et al.* microRNA-139-5p confers sensitivity to antiepileptic drugs in refractory epilepsy by inhibition of MRP1. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2020, 26(4): 465-474.
- Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in Neurology*, 2017, 8: 301.
- Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2020, 24: 47-52.
- Dombroski TCD, Peixoto-Santos JE, Maciel K, *et al.* Drebrin expression patterns in patients with refractory temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2020, 61(8): 1581-1594.
- Fu M, Tao J, Wang D, *et al.* Downregulation of MicroRNA-34c-5p facilitated neuroinflammation in drug-resistant epilepsy. *Brain Research*, 2020, 1749: 147130.
- Froklage FE, Postnov A, Yaqub MM, *et al.* Altered GABA<sub>A</sub> receptor density and unaltered blood-brain barrier [<sup>11</sup>C]flumazenil transport in drug-resistant epilepsy patients with mesial temporal sclerosis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2017, 37(1): 97-105.
- Ethemoglu O, Calik M, Koyuncu I, *et al.* Interleukin-33 and oxidative stress in epilepsy patients. *Epilepsy Research*, 2021, 176: 106738.
- Mosili P, Maikoo S, Mabandla M Vuyisile, *et al.* The pathogenesis of fever-induced febrile seizures and its current state. *Neuroscience Insights*, 2020, 15: 263310552095697.
- El-Masry HMA, Sadek AA, Hassan MH, *et al.* Metabolic profile of oxidative stress and trace elements in febrile seizures among children. *Metabolic Brain Disease*, 2018, 33(5): 1509-1515.
- Klement W, Blaquiére M, Zub E, *et al.* A pericyte-glia scarring develops at the leaky capillaries in the hippocampus during seizure activity. *Epilepsia*, 2019, 60(7): 1399-1411.
- Liu Z, Xian H, Ye X, *et al.* Increased levels of NLRP3 in children with febrile seizures. *Brain and Development*, 2020, 42(4): 336-341.
- Kim K, Kwak BO, Kwon A, *et al.* Analysis of plasma multiplex cytokines and increased level of IL-10 and IL-1Ra cytokines in febrile seizures. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 200.
- Şahin S, Uysal S, Yentür SP, *et al.* Reduced cerebrospinal fluid levels of interleukin-10 in children with febrile seizures. *Seizure*, 2019, 65: 94-97.
- Zhu H, Wang G, Bai Y, *et al.* Natural bear bile powder suppresses neuroinflammation in lipopolysaccharide-treated mice via regulating TGR5/AKT/NF-κB signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 289: 115063.
- van Scheppingen J, Mills JD, Zimmer TS, *et al.* miR147b: A novel key regulator of interleukin 1 beta-mediated inflammation in human astrocytes. *Glia*, 2018, 66(5): 1082-1097.
- Alvim MKM, Morita-Sherman ME, Yasuda CL, *et al.* Inflammatory and neurotrophic factor plasma levels are related to

- epilepsy independently of etiology. *Epilepsia*, 2021, 62(10): 2385-2394.
- 26 Yu X, Zhang N, Liu S, *et al.* Polymorphisms in the interleukin-1 $\beta$  (IL-1B) and interleukin-1 $\alpha$  (IL-1A) genes on risk of febrile seizures: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 2018, 39(9): 1529-1536.
- 27 Westbrook C, Subramaniam T, Seagren RM, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (fires) treated successfully with anakinra in a 21-year-old woman. *Brain & Dev*, 2020, 10: 216-223.
- 28 Parsons ALM, Bucknor EMV, Castroflorio E, *et al.* The interconnected mechanisms of oxidative stress and neuroinflammation in epilepsy. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 157.
- 29 Fabisiak T, Patel M. Crosstalk between neuroinflammation and oxidative stress in epilepsy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 976953.
- 30 Zilberter Y, Popova I, Zilberter M. Unifying mechanism behind the onset of acquired epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2022, 43(2): 87-96.
- 31 Kösem A, Yücel Ç, Titiz AP, *et al.* Evaluation of serum thiol-disulphide homeostasis parameters as oxidative stress markers in epilepsy patients. *Acta Neurologica Belgica*, 2021, 121(6): 1555-1559.
- 32 Yang N, Guan QW, Chen FH, *et al.* Antioxidants targeting mitochondrial oxidative stress: promising neuroprotectants for epilepsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 1-14.
- 33 Süße M, Gag K, Hamann L, *et al.* Time dependency of CSF cell count, lactate and blood-CSF barrier dysfunction after epileptic seizures and status epilepticus. *Seizure*, 2022, 95: 11-16.
- 34 Gao C, Yu Y, Wen C, *et al.* Nonstructural protein nss activates inflammasome and pyroptosis through interaction with NLRP3 in human microglial cells infected with severe fever with thrombocytopenia syndrome bandavirus. *Journal of Virology*, 2022, 96(13): e00167-22.
- 35 Hu A, Yuan H, Qin Y, *et al.* Lipopolysaccharide (LPS) increases susceptibility to epilepsy via interleukin-1 type 1 receptor signaling. *Brain Research*, 2022, 1793: 148052.
- 36 Kodali MC, Chen H, Liao FF. Temporal unsnarling of brain's acute neuroinflammatory transcriptional profiles reveals panendothelitis as the earliest event preceding microgliosis. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(8): 3905-3919.
- 37 Cousins O, Hodges A, Schubert J, *et al.* The blood-CSF-brain route of neurological disease: The indirect pathway into the brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2022, 48(4): e12789.
- 38 Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, *et al.* SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(6): 951-961.
- 39 Dürr M, Nissen G, Sühs KW, *et al.* CSF findings in acute nmdar and Igi1 antibody-associated autoimmune encephalitis. *neurology-neuroimmunology. Neuroinflammation*, 2021, 8(6): e1086.
- 40 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2019, 15(8): 459-472.
- 41 van Lanen RH, Melchers S, Hoogland G, *et al.* Microvascular changes associated with epilepsy: A narrative review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2021, 41(10): 2492-2509.
- 42 Feng L, Shu Y, Wu Q, *et al.* EphA4 may contribute to microvessel remodeling in the hippocampal CA1 and CA3 areas in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 15(1): 37-46.
- 43 Castañeda-Cabral JL, Colunga-Durán A, Ureña-Guerrero ME, *et al.* Expression of VEGF- and tight junction-related proteins in the neocortical microvasculature of patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Microvascular Research*, 2020, 132: 104059.
- 44 Prager O, Kamintsky L, Hasam-Henderson LA, *et al.* Seizure-induced microvascular injury is associated with impaired neurovascular coupling and blood-brain barrier dysfunction. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 322-336.
- 45 Nuñez-Lumbreras M de los Á, Castañeda-Cabral JL, Valle-Dorado MG, *et al.* Drug-resistant temporal lobe epilepsy alters the expression and functional coupling to Gai/o proteins of CB1 and CB2 receptors in the microvasculature of the human brain. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2021, 14: 611780.
- 46 Ureña-Guerrero ME, Castañeda-Cabral JL, Rivera-Cervantes MC, *et al.* Neuroprotective and neurorestorative effects of Epo and VEGF: perspectives for new therapeutic approaches to neurological diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 2020, 26(12): 1263-1276.
- 47 Baruah J, Vasudevan A, Köhling R. Vascular integrity and signaling determining brain development, network excitability, and epileptogenesis. *Frontiers in Physiology*, 2020, 10: 1583.
- 48 Whitebirch AC, LaFrancois JJ, Jain S, *et al.* Enhanced excitability of the hippocampal CA2 region and its contribution to seizure activity in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuron*, 2022, 110(19): 3121-3138.e8.
- 49 Yu YH, Lee K, Sin DS, *et al.* Altered functional efficacy of hippocampal interneuron during epileptogenesis following febrile seizures. *Brain Research Bulletin*, 2017, 131: 25-38.
- 50 Freiman TM, Häussler U, Zentner J, *et al.* Mossy fiber sprouting into the hippocampal region CA2 in patients with temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 2021, 31(6): 580-592.

# 伴发癫痫的侧脑室脉络丛黄色肉芽肿一例



廖伟豪<sup>1,2</sup>, 陆璐<sup>1</sup>, 慕洁<sup>1</sup>, 周东<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

2. 四川大学华西临床医学院(成都 610041)

【关键词】 侧脑室; 脉络丛黄色肉芽肿; 癫痫

黄色肉芽肿(Xanthogranulomas, XG)是一种良性的特发性组织细胞赘生物,以胆固醇裂隙、含铁血黄素沉着、巨噬细胞(黄色瘤细胞)、淋巴细胞浸润和纤维增生为特征<sup>[1]</sup>。XG于1900年被Blumer首次报道<sup>[2]</sup>。XG通常是偶然发现的。研究显示,XG在1.6%~7%的大体活检中被发现<sup>[3]</sup>。XG常表现为2岁以下儿童的皮肤病变,而中枢神经系统XG罕见<sup>[1]</sup>。中枢神经系统XG的发生部位包括第三脑室、侧脑室、鞍上区和鞍旁区、大脑和小脑实质、第四脑室和硬脑膜<sup>[4]</sup>。其中,大多数中枢神经系统XG发生在侧脑室脉络丛并且没有症状<sup>[5]</sup>。本文报道了一例罕见的伴发癫痫的侧脑室脉络丛黄色肉芽肿(Xanthogranulomas of the choroid plexus, XGCP)病例,旨在探讨侧脑室XGCP的诊断和鉴别诊断,以及可能伴发的癫痫的诊疗。

**病例资料** 患者女,35岁,因“发作性脑鸣、呼之不应9个月”入院。患者分别于9个月前和2天前出现两次发作性症状,表现为先出现无明显诱因的脑鸣,伴头晕不适感,后出现倒地、呼之不应,伴双眼凝视、牙关紧闭,伴口吐白沫,伴四肢抽搐,症状持续3 min左右,20 min后人完全清醒,醒后不能回忆当时情况。两次发作基本相似。既往史、个人史、生育史未见异常。神经系统查体未见明显异常。24 h视频脑电图监测未见发作,但背景见右侧颞区和左侧颞-后颞区间断性慢波和发作间期睡眠期右侧后颞区T6>TP10>T4尖波(图1)。头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)示双侧侧脑室三角区结节(图2)。其他检查未见与本病明显相关异常。未进行病理学检查。临床诊断为:①非难治性癫痫,不伴有癫痫持续状态;②XGCP。入院后予左乙拉西坦片每次0.5 g,

每日两次,口服。无癫痫发作,8天后带药出院。

**讨论** 目前颅内XGCP的诊断和鉴别诊断主要是基于计算机断层扫描(Computed tomography, CT)、MRI的影像学结果以及术后标本或尸体的病理学结果。脑部MRI是XGCP的重要参考。XGCP的MRI结果为T1WI显示低信号,T2WI显示高信号<sup>[6]</sup>。然而,XGCP很少出现无需手术标本即可进行诊断的典型放射学特征<sup>[7]</sup>。对于MRI结果不典型的侧脑室XGCP与其他侧脑室肿块的鉴别诊断有一定困难<sup>[8]</sup>。虽然本例患者因未行手术无病理学结果,但由于MRI结果符合XGCP的典型特征,结合临床信息,考虑该患者患双侧侧脑室XGCP可能性大。

临床上应注意侧脑室XGCP引发癫痫的可能。虽然侧脑室脉络丛是XG最常见的颅内受累部位,但有症状者多累及第三脑室脉络丛,症状性侧脑室XGCP更罕见。XGCP主要引起梗阻性脑积水,可能会出现神经症状,如头痛、视乳头水肿、步态不稳、认知障碍和泌尿紊乱<sup>[8]</sup>。据一项2020年的系统评价,18例症状性侧脑室XGCP患者中7例患者出现癫痫发作,占比为39%<sup>[4]</sup>。本例患者也伴发癫痫。上述提示癫痫发作可能是罕见的症状性侧脑室XGCP的常见症状之一。

无症状性XGCP通常无需处理,而目前症状性XGCP的主要治疗方式是外科手术切除,还没有被广泛认可的其他治疗方式<sup>[1]</sup>。Yan等<sup>[9]</sup>总结了有关症状性侧脑室XGCP治疗的报道,发现绝大多数为常规开颅手术,放射外科手术和磁共振引导激光间质热疗仅各1例,并报道了1例脑室镜入路的创新性切除。单纯药物治疗症状性XGCP的国外报道极少。师璐等<sup>[10]</sup>对1例伴颅内压升高的XGCP患者仅采取甘露醇脱水降低颅内压等内科对症治疗,取得较好疗效,未再行外科手术切除。本例患者仅伴癫痫,入院仅接受抗癫痫发作药物左乙拉西

DOI: 10.7507/2096-0247.202305006

基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展135工程项目(ZYGD20011)

通信作者:慕洁, Email: mujie2010@foxmail.com



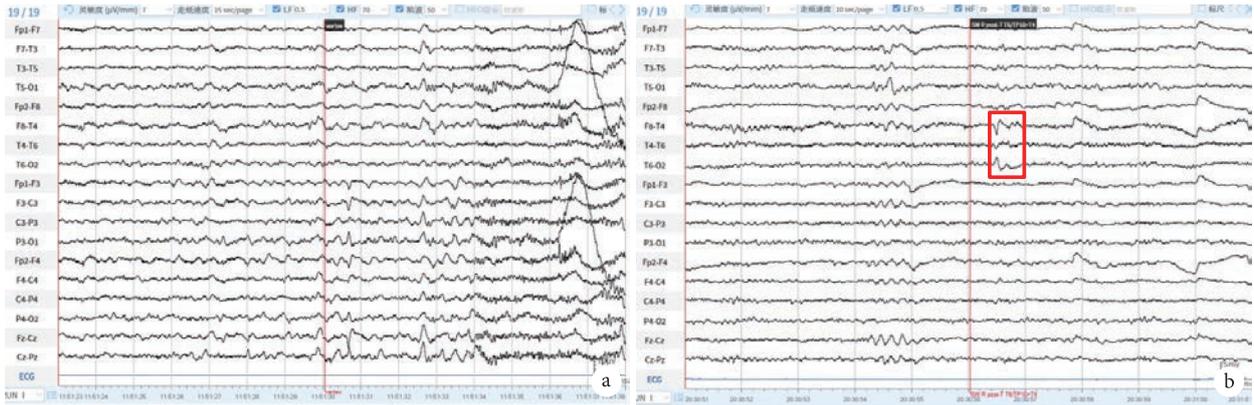


图1 视频脑电图

a. 背景中度异常：右侧颞区和左侧颞-后颞区可见间断性慢波；b. 发作间期放电：睡眠期右侧后颞区 T6>TP10>T4 尖波（红色方框所示）

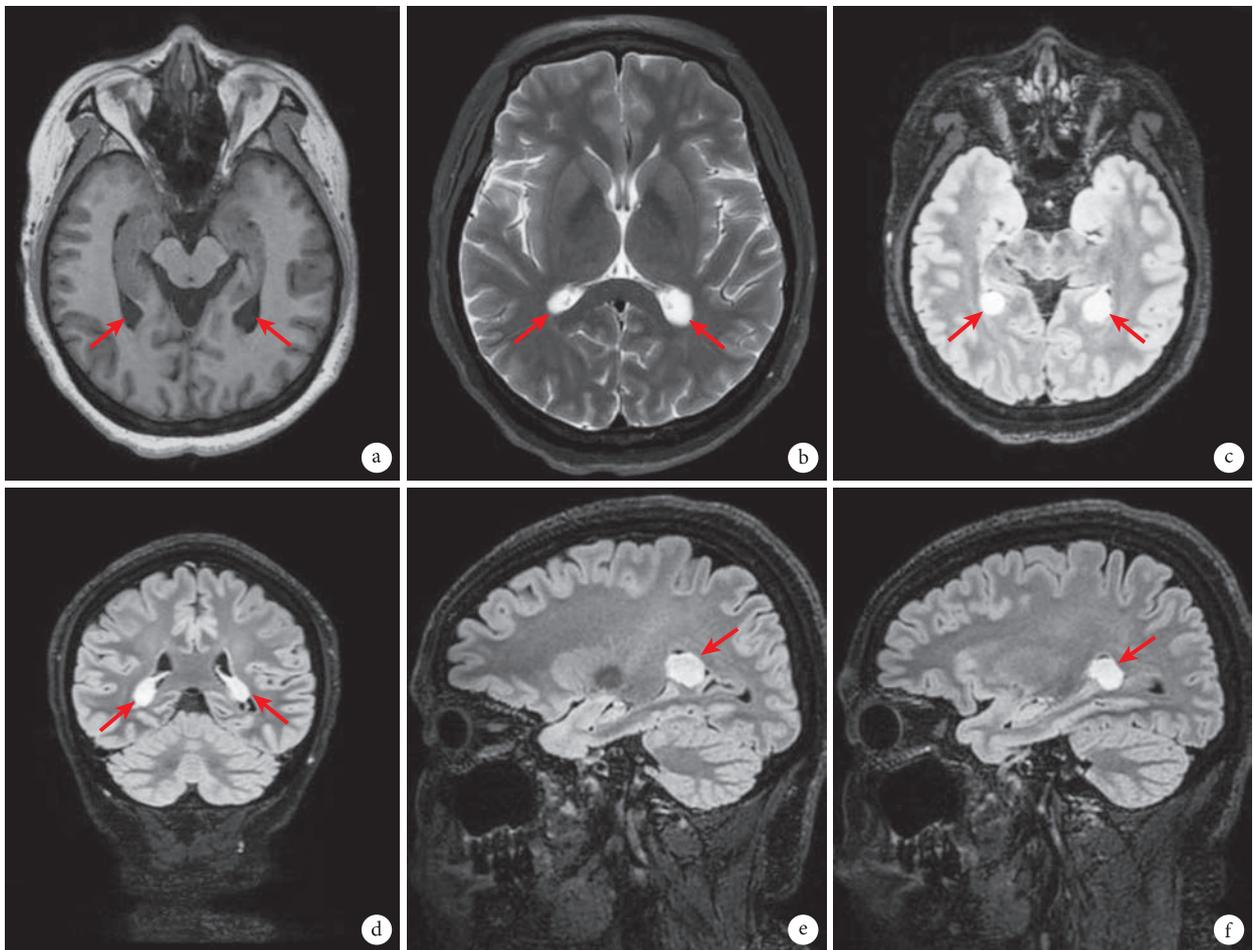


图2 头颅 MRI

a. 横轴面 T<sub>1</sub>WI 示双侧侧脑室三角区结节影，呈较低信号（箭头所示）；b. 横轴面 T<sub>2</sub>WI 示病灶呈高信号（箭头所示）；c. 横轴面 T<sub>2</sub>-FLAIR 示病灶呈高信号（箭头所示）；d. 冠状面 T<sub>2</sub>-FLAIR 示病灶高信号（箭头所示）；e. 矢状面 T<sub>2</sub>-FLAIR（示右侧侧脑室）示右侧病灶呈高信号（箭头所示）；f. 矢状面 T<sub>2</sub>-FLAIR（示左侧侧脑室）示左侧病灶呈高信号（箭头所示）

坦治疗，住院期间无癫痫发作。鉴于其住院观察期较短，是否需外科手术切除尚待评估。

鉴别病因对于指导侧脑室 XGCP 的并发症，尤其是侧脑室 XGCP 引发的癫痫的内外科治疗选择

很重要。以往文献表明侧脑室 XGCP 通常会导致脑室扩张，不伴脑室扩张者极少<sup>[11]</sup>。据此推测，占位效应可能是侧脑室 XGCP 引起包括癫痫在内的并发症的主要原因。从解除侧脑室 XGCP 占位效

应的角度来看, 外科手术切除是一个选择。然而, 从本质上看, XG 是良性病变, 可以保持稳定多年而不会产生症状或者症状轻微, 尸检或无关影像学检查过程中的偶然发现证明了这一点<sup>[8]</sup>。据此考虑, 某些轻症的侧脑室 XGCP 或许仅内科治疗即可; 而其他侧脑室病变, 尤其是各类侧脑室肿瘤, 往往进展更快, 所以更需要外科手术切除, 需注意鉴别。当然, 若侧脑室 XGCP 出现严重的并发症, 则需采取外科手术治疗。根据国际抗癫痫联盟的最新癫痫病因分类, 侧脑室 XGCP 引发的癫痫显然属于结构病因相关癫痫, 如果两个药物治疗失败, 成为耐药性癫痫, 应行手术切除治疗<sup>[12]</sup>。

综上, MRI 是诊断和鉴别诊断侧脑室 XGCP 的重要参考; 虽然侧脑室症状性 XGCP 罕见, 但侧脑室症状性 XGCP 可能表现出的癫痫发作, 仍需要同侧脑室肿瘤及其他病因引起的癫痫相鉴别; 侧脑室 XGCP 引发的耐药性癫痫应给予手术切除治疗。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Oktay K, Baykara O, Acikalin A, *et al.* Symptomatic bilateral choroid plexus xanthogranuloma in a pediatric patient. *Childs Nerv Syst*, 2022, 38(7): 1377-1380.
- Blumer G. Bilateral cholesteolomatous endothelioma of the choroid plexus. *Johns Hopkins Hosp Rep*, 1900, 9: 279-290.
- Pear BL. Xanthogranuloma of the choroid plexus. *AJR Am J Roentgenol*, 1984, 143(2): 401-402.
- Mathkour M, Michael A, Scullen T, *et al.* Symptomatic xanthogranuloma of the lateral ventricle in a pregnant patient treated with delayed resection: A case report and systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198: 106143.
- Shuangshoti S, Netsky MG. Xanthogranuloma (xanthoma) of choroid plexus. The origin of foamy (xanthoma) cells. *Am J Pathol*, 1966, 48(3): 503-533.
- Guermazi A, De Kerviler E, Zagdanski AM, *et al.* Diagnostic imaging of choroid plexus disease. *Clin Radiol*, 2000, 55(7): 503-516.
- Jung CS, Schänzer A, Hattingen E, *et al.* Xanthogranuloma of the sellar region. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006, 148(4): 473-477.
- Moreau E, Lefrancq T, Saint-Martin P. Incidental bilateral xanthogranuloma of the lateral ventricles at autopsy-a case report. *J Forensic Leg Med*, 2013, 20(6): 647-649.
- Yan C, Zhu S, Sun H, *et al.* Neuronavigator-guided ventriculoscopic approach for symptomatic xanthogranuloma of the choroid plexus in the lateral ventricle. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e14718.
- 师璐, 段建钢, 吉训明. 伴颅内压升高的侧脑室黄色肉芽肿一例. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(12): 906-909.
- Emon ST, Ozturk E, Meric K, *et al.* Symptomatic Bilateral Xanthogranuloma of the Choroid Plexus. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8(Suppl 1): s123-s126.
- 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.

## • 案例分析 •

# COL4A1 基因变异致伴或不伴眼部异常的脑小血管病 1 型一例



任瀛, 胡万冬, 刘勇, 张洪伟

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 癫痫中心(济南 250022)

【关键词】 COL4A1 基因; 伴或不伴眼部异常的脑小血管病 1 型; 婴儿痉挛症

伴或不伴眼部异常的脑小血管病 1 型(Brain small vessel disease 1 with or without ocular anomalies, BSVD1)是由 COL4A1 基因变异导致的 IV 型胶原蛋白异常相关的疾病<sup>[1-2]</sup>。该基因变异导致的表型谱非常广泛,包括脑白质病、脑穿通畸形、脑裂畸形、脑出血、脑钙化、遗传性血管病伴肾病、先天性白内障、成人中风以及其他的神经系统异常,如癫痫、婴儿偏瘫、智力低下、肌张力障碍等<sup>[3-4]</sup>。研究者们常常将其与 COL4A2 基因变异所致的表型一起描述。与 COL4A1/2 基因变异相关的神经系统表型中,儿童期起病的局灶性癫痫是最常见的表型,常伴有癫痫持续状态和难治性癫痫<sup>[4-5]</sup>。本研究于 2022 年 10 月通过高通量测序技术对 1 例临床表现为胎儿期颅脑发育异常,出生后 10 个月出现婴儿痉挛症等表现的患儿进行全外显子基因检测,并应用 Sanger 测序进行家系验证,结果显示该患儿 COL4A1 基因存在 1 个新发杂合变异(c.3629G>C),为该患儿明确了遗传学病因,为该家庭后期的遗传咨询提供了理论依据。该基因变异位点尚未报道,现报道如下。

**病例资料** 患儿 男,1 岁 2 月龄,因“反复癫痫发作 4 个月”就诊于山东大学附属儿童医院癫痫中心,入院诊断为婴儿痉挛症、发育迟缓、颅脑发育畸形。查体:身高 81 cm,体质量 10.5 kg,头围 44.3 cm,发育迟缓,双眼追视不灵活,眼球右转受限,四肢肌力正常,肌张力未见明显异常,病理反射未引出。患儿系第 2 胎,第 2 产,足月顺产,生后无窒息病史。父母表型正常,非近亲婚配,有 1 个姐姐,身体健康。患儿母亲妊娠 34 周时彩超提示胎儿双顶径及头围与孕期不符、右侧侧脑

室略增宽;胎儿颅脑磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)提示:额叶血肿、侧脑室额角扩张(软化灶伴穿通畸形)。患儿生后 1 天完善颅脑 MRI 提示:新生儿脑内动脉血管纤细、左侧额叶陈旧性出血、脑内多发异常信号考虑为脑梗死,4 月龄时复查颅脑 MRI 提示:除左侧额叶陈旧性出血及脑动脉远端稀疏之外,还出现双侧脑室扩张伴左侧基底节区异常改变、胼胝体形态相对细小的表现。患儿自 10 月龄起出现反复癫痫发作,表现为清醒时突然点头一下,病初每日发作 1~2 次,逐渐频繁,严重时每日发作 30~40 次。外院完善脑电图提示高度失律,并监测到 1 次痉挛发作,诊断为婴儿痉挛症,口服“托吡酯胶囊”治疗,逐渐增加剂量至 7.14 mg/kg,控制欠佳,每天均有痉挛发作,故于 2022 年 10 月就诊于我院。入院后完善脑电图提示:背景明显慢于同龄正常标准、睡眠周期被大量异常放电掩盖不易分辨、发作间期为多灶性(后头部著)放电、并监测到 10 余次全面性癫痫性痉挛发作(图 1、2);复查头颅 MRI 提示:胶质增生、胼胝体较细、两侧脑室不规则增宽、左侧尾状核头及内囊前肢未见确切显示、右侧侧脑室体前部异常信号(图 3);Gesell 发育量表提示:适应性、大运动、精细动作、个人社交为轻度发育迟缓,语言为中度发育迟缓;泌尿系彩超提示:双肾体积大;尿常规及肌酸激酶未见明显异常。家系全外显子组基因检测显示患儿 COL4A1 基因存在 1 个杂合变异,此变异导致 COL4A1 基因第 3629 位核苷酸 G 被替换为 C(c.3629G>C),导致第 1210 号氨基酸由甘氨酸变成丙氨酸(p.Gly1210Ala),该变异为错义变异,该变异位点经 Sanger 验证为新发变异,由于 Sanger 图采用正向 5' 翻转处理,所以峰图只显示正向链上序列变异(图 4)。该变异为新发变异,符合强致病性证据(PS2);该变异位于关键功能域,

DOI: 10.7507/2096-0247.202305009

基金项目: CAAE 癫痫科研基金-奇酮基金(CJ-2022-008)

通信作者: 张洪伟, Email: zhw850510@163.com



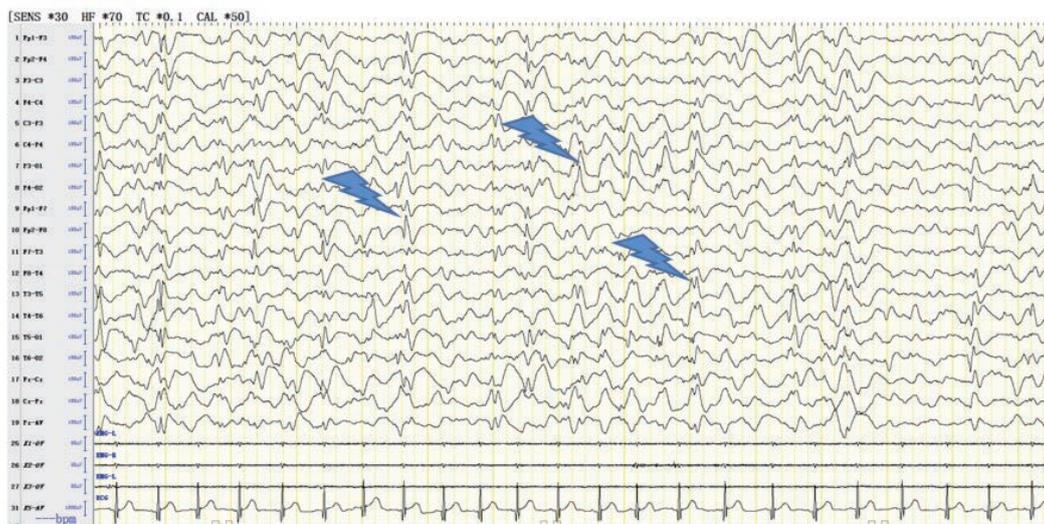


图1 伴或不伴眼部异常的脑小血管病1型患儿发作间期脑电图示多灶性放电

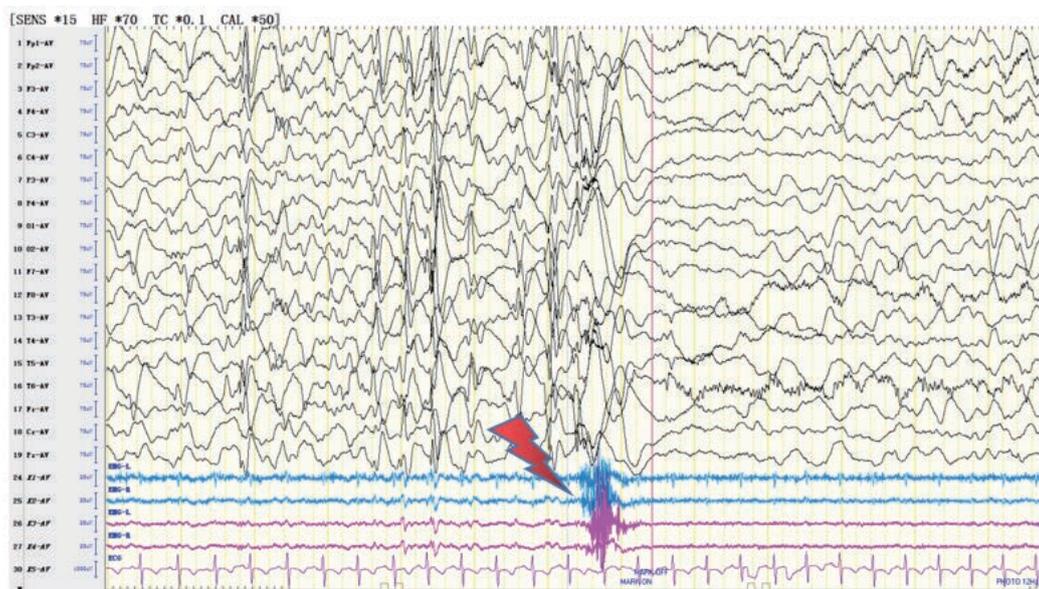


图2 伴或不伴眼部异常的脑小血管病1型患儿发作期脑电图示癫痫性痉挛发作

符合中等致病性证据 (PM1)；GnomAD 数据库中未收录该变异在人群中的频率，符合中等致病性证据 (PM2)；多种生物信息方法预测该变异会对基因或基因产物造成有害的影响，符合支持致病性证据 (PP3)。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 指南<sup>[6]</sup>，该变异判定为疑似致病性变异。根据患儿病史、实验室检查及基因检测结果，患儿诊断为：① 伴或不伴眼部异常的脑小血管病 1 型；② 癫痫 (全面性癫痫性痉挛发作，婴儿痉挛症，遗传性及结构性病因)；③ 全面发育迟缓；④ 颅脑发育畸形。本研究通过山东大学附属儿童医院医学伦理委员会批准 (批准文号：SDFE-IRB/P-2022007)，患儿监护人签署知情同意书。

**治疗及随访** 患儿自 10 月龄开始口服“托吡

酯胶囊”治疗，入院时口服剂量为“7.14 mg/kg”，效果欠佳，每天均有痉挛发作，入院后给予促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 25 U/d 治疗 14 天，出院时仍有癫痫发作，故给予生酮饮食治疗，出院后 3 个月随访，仍有癫痫发作，后逐渐添加丙戊酸钠口服液 (26.7 mg/kg) 以及氯巴占 (0.48 mg/kg)，癫痫发作仍未完全缓解。

**讨论** BSVD1 是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病，是由 COL4A1 基因变异导致的 IV 型胶原蛋白异常相关的疾病<sup>[1,2]</sup>。该基因变异导致的表型谱非常广泛，研究者们常常将其与 COL4A2 基因变异所致的表型一起描述。这两个基因变异会导致一种多系统疾病，通常以存在眼部、肾脏和肌肉受累的脑血管疾病为特征，具有临床异质性和家族

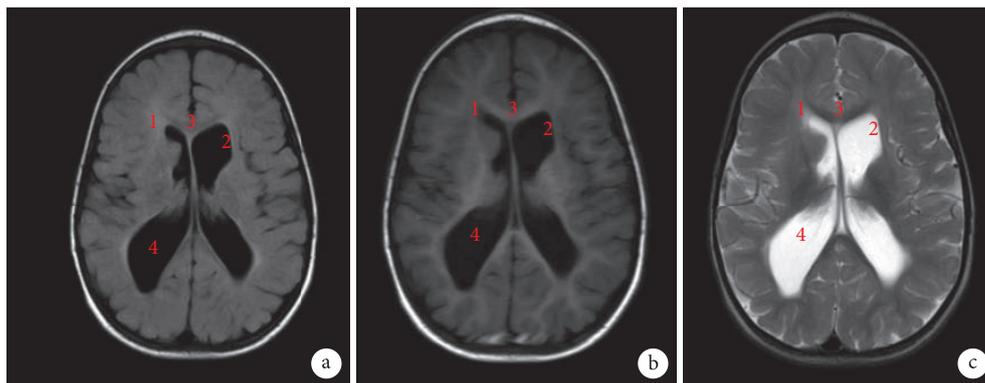


图3 复查颅脑 MRI

MRI 提示：① 侧脑室旁胶质增生；② 左侧尾状核异常；③ 胼胝体纤细；④ 侧脑室增宽

内可变表达的特点。这可能是由于基底膜中的变异体以组织特异性的方式导致病理变化，影响特定功能亚域的变异导致了 COL4A1/A2 综合征的不同方面<sup>[7]</sup>。但是有资料显示，COL4A2 基因变异较 COL4A1 基因变异具有更轻的临床表现<sup>[8]</sup>。与 COL4A1/2 基因变异相关的神经系统表型中，儿童期起病的局灶性癫痫是最常见的表型，也可表现为婴儿痉挛症，常伴有癫痫持续状态和难治性癫痫<sup>[4,5]</sup>。

本例患儿表现为频繁癫痫发作、发育迟缓、胎儿头颅 MRI 出现颅内出血伴侧脑室额角扩张（软化灶伴穿通畸形），生后定期复查头颅 MRI 逐渐出现脑内动脉血管纤细、脑梗死、左侧基底节区异常改变、胼胝体形态细小、右侧侧脑室体前部异常信号等表现；脑电图提示异常放电，并监测到全面性癫痫性痉挛发作；泌尿系彩超提示双肾体积大。但其父母表型正常，母孕期无宫内感染、毒物及放射线接触史，无遗传性疾病家族史。根据患儿临床表现，应用家系全外显子组基因检测技术进行病因学检测，发现患儿 COL4A1 基因存在 1 个杂合变异，此变异导致 COL4A1 基因第 3629 位核苷酸 G 被替换为 C (c.3629G>C)，导致第 1210 号氨基酸由甘氨酸变成丙氨酸 (p.Gly1210Ala)，该变异被判定为疑似致病性变异。

COL4A1 基因位于 13q34，含有 52 个外显子，编码由 1669 个氨基酸残基构成的 IV 型胶原蛋白的 α1 链。2 个 α1 链和 1 个由 COL4A2 基因编码 α2 链组装成异三聚体，它们是最丰富的 IV 型胶原成分<sup>[3]</sup>。IV 型胶原蛋白是基底膜的结构成分，表达于所有组织中，尤其是在脉管系统中<sup>[3,4]</sup>。胶原蛋白的 α 链由氨基端区 (7S)、羧基端区 (NC1) 和三螺旋区域 (THR) 3 个结构域组成。THR 是 IV 型胶原的主要组成部分，由氨基酸三联体重复序列 (Gly-Xaa-Yaa) 组成，第一个是甘氨酸 (Gly)，其他两个是任意氨

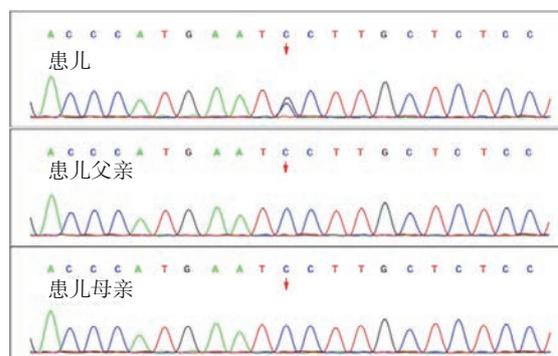


图4 Sanger 测序

患儿被检测到 COL4A1 基因杂合变异，为新发变异（由于 Sanger 图采用正向 5' 翻转处理，所以峰图只显示正向链上序列变异）

氨酸，大多数致病性 COL4A1/2 变异是错义的，导致一个甘氨酸被不同的氨基酸取代。COL4A1 基因变异使血管基底膜不稳定，血管容易受到环境因素的影响，如出生创伤、脑损伤、过度运动和抗凝血剂的使用，眼睛、肾脏、骨骼肌，特别是大脑的血管都会受到影响，中枢神经系统以外的征象可为 COL4A1 相关疾病的诊断提供线索<sup>[4]</sup>。早在 2005 年，Gould 及其同事就发现了小鼠的 COL4A1 基因杂合变异可以抑制 IV 型胶原蛋白的合成、分泌进而影响血管基底膜的稳定性，导致小鼠围产期脑出血，部分变异体出现脑穿通畸形甚至死亡<sup>[1]</sup>。另外，COL4A1 基因变异还被发现与肿瘤的发生及进展相关，例如 COL4A1 通过激活 FAK-Src 信号通路促进肝细胞癌的生长和转移<sup>[9]</sup>，并且 COL4A1 表达升高与低级别胶质瘤、胰腺腺癌、皮肤黑色素瘤和胃腺癌患者的低生存率相关<sup>[10]</sup>，提示 COL4A1 可能会成为癌症靶向治疗的一个新靶点或者癌症治疗中有价值的分子标志物<sup>[11]</sup>。

目前 COL4A1 基因已有 300 余个变异位点，本研究中发现的基因变异为错义变异，导致第 1210

号氨基酸由甘氨酸变成丙氨酸,与大多数致病性变异一致<sup>[4,9]</sup>,都是甘氨酸被替代。人类遗传疾病突变数据库(Human gene mutation database, HGMD)收录的已知变异中,有该基因 3629G>T 的变异报道,患者表现为大脑性瘫痪、癫痫和发育迟缓等。但是, c.3629G>C 变异类型未见报道<sup>[12]</sup>。迄今为止报道过的 COL4A1/2 基因变异相关脑病患者已经超过百例,几乎所有人都是在出生后确诊<sup>[3,4]</sup>。既往的报道中,与 COL4A1 变异相关的脑 MRI 结果是非特异性的,包括脑穿通畸形、脑室扩张、脑室周围白质软化、脑白质减少、侧脑室或基底神经节不对称、结节状灰质异位、脑裂畸形、后颅窝畸形、脑梗死、多小脑回、局灶性皮质发育不良等<sup>[4]</sup>。本例患儿胎儿期出现的颅内出血、脑穿通畸形都属于该基因常见的临床特征<sup>[13]</sup>。但是,并不是所有携带该基因变异患者均出现脑穿通畸形,因此考虑 COL4A1 基因变异与环境因素共同作用导致了该疾病,比如阴道分娩时巨大的机械压力导致大量的脑出血。因此可以建议携带 COL4A1 变异基因的高危家庭,进行剖宫产或者额外的围产期护理,避免创伤性分娩、减少脑出血风险。

本例患儿并没有获得癫痫的完全缓解。到目前为止,还没有与 COL4A1 变异相关的癫痫发作的靶向治疗方法。对于婴儿痉挛症的 2 种一线治疗药物 ACTH 及氨己烯酸,也仅仅对一部分患儿有效<sup>[4]</sup>。也有功能性大脑半球切除术成功治疗 COL4A1 变异相关的癫痫性脑病的报道<sup>[14]</sup>。本例患儿确诊为婴儿痉挛症,院外给予托吡酯胶囊治疗后效果差,于我院接受 ACTH 治疗 14 天,癫痫发作仍未控制。出院后生酮饮食治疗,并逐渐添加丙戊酸钠口服液以及氯巴占治疗,癫痫发作仍未完全缓解,仍需要继续调整抗癫痫发作药物或行术前评估。COL4A1 基因变异还可以导致眼部、肾脏和肌肉受累,该患儿尿常规未见明显异常,也没有肌酸激酶的升高,但是泌尿系彩超提示双肾体积大,后期需继续随访。

本例患儿的 COL4A1 基因变异类型(c.3629G>C)尚未被报道,这为后期研究该基因的基因型与表型相关性提供了临床依据。由于 COL4A1 变异具有明显的不完全外显率和较高的家族内变异性,而且环境因素可能是脑出血的诱因,因此早期基因检测有助于早期识别疾病的病因,通过剖宫产可避免脑血管疾病的发生或降低脑出血的严重程度。本例患儿并没有获得癫痫的完全缓解,希望更多的临床医生进行基础研究,可以提出更好的治疗方案。总之,本研究说明基因检测可以为颅脑发育畸形、婴

儿痉挛症及发育迟缓的患儿提供病因诊断的依据,有利于家庭的优生优育及产前咨询。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, *et al.* Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science*, 2005, 308(5725): 1167-1171.
- Breedveld G, de Coo IF, Lequin MH, *et al.* Novel mutations in three families confirm a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly. *J Med Genet*, 2006, 43(6): 490-495.
- Itai T, Miyatake S, Taguri M, *et al.* Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet*, 2021, 58(8): 505-513.
- Wang QH, Zou LP, Zhang MN, *et al.* Phenotypic characterization of COL4A1-related West syndrome. *Epilepsy Res*, 2020, 164: 106349.
- Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, *et al.* Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology*, 2018, 91(22): e2078-e2088.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- Labelle-Dumais C, Schuitema V, Hayashi G, *et al.* COL4A1 Mutations cause neuromuscular disease with tissue-specific mechanistic heterogeneity. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(5): 847-860.
- Murray LS, Lu Y, Taggart A, *et al.* Chemical chaperone treatment reduces intracellular accumulation of mutant collagen IV and ameliorates the cellular phenotype of a COL4A2 mutation that causes haemorrhagic stroke. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(2): 283-292.
- Wang T, Jin H, Hu J, *et al.* COL4A1 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by activating FAK-Src signaling. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 148.
- Shin HJ, Gil M, Lee IS. Association of elevated expression levels of COL4A1 in stromal cells with an immunosuppressive tumor microenvironment in low-grade glioma, pancreatic adenocarcinoma, skin cutaneous melanoma, and stomach adenocarcinoma. *J Pers Med*, 2022, 12(4): 534.
- Cui X, Shan T, Qiao L. Collagen type IV alpha 1 (COL4A1) silence hampers the invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of gastric cancer cells through blocking Hedgehog signaling pathway. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8972-8981.
- Li N, Zhou P, Tang H, *et al.* In-depth analysis reveals complex molecular aetiology in a cohort of idiopathic cerebral palsy. *Brain*, 2022, 145(1): 119-141.
- Gubana F, Christov C, Coste T, *et al.* Prenatal diagnosis of COL4A1 mutations in eight cases: further delineation of the neurohistopathological phenotype. *Pediatr Dev Pathol*, 2022, 25(4): 435-446.
- Hino-Fukuyo N, Kikuchi A, Iwasaki M, *et al.* Dramatic response after functional hemispherectomy in a patient with epileptic encephalopathy carrying a de novo COL4A1 mutation. *Brain Dev*, 2017, 39(4): 337-340.

## • 案例分析 •

# 重复经颅磁刺激导致神经不良反应一例



卢惠苹, 刘丽金, 卞智淮, 方倩颖, 罗幼芳, 陈昕

厦门大学附属福州第二医院 康复科 (福州 350007)

【关键词】 经颅磁刺激; 脑血管意外; 癫痫; 不自主运动

经颅磁刺激 (Transcranial magnetic stimulation, TMS) TMS 是一种新兴的非侵入式的电生理刺激技术, 神经科、康复科主要将其用于脑血管意外后的所致的各种功能障碍康复, 特别是对于运动、言语和认知障碍的康复, 疗效显著。重复经颅磁刺激 (repetitive TMS, rTMS) rTMS 对脑血管意外的作用和机制有大量的基础和临床研究, 已经在国际经颅磁刺激协会制定的治疗指南中被作为 A 级推荐, 并且于 2018 年获得了国内神经病学分会的 rTMS 治疗专家共识。尽管如此, rTMS 仍不可避免有少量的不良反应, 常见的有: 癫痫、躁狂、晕厥、头痛、听力改变、神经心理改变、颅内设备损坏、头皮电极烧伤等。本病例是一个明确的脑出血患者, 根据其应用 TMS 治疗的回顾性分析, 患者应用 TMS 后出现不自主的重复点头运动, 并且与体位相关, 与 TMS 常见的副作用癫痫的典型表现不同, 一度以 rTMS 治疗诱发的“锥体外系疾病”对症治疗, 后通过临床表现和多种辅助检查方明确为“局灶性癫痫性痉挛”, 并予抗癫痫治疗后方缓解。由于罕见, 特此报道并讨论, 旨在为临床应用 TMS 的安全性及有效预防、诊断和治疗 rTMS 导致的癫痫提供参考。

**病例资料** 患者 男, 64 岁。因“右侧肢体无力 3 周余”于 2021 年 11 月 11 日入院。缘于 3 周余前饮酒后出现右侧肢体无力、言语含糊, 就诊我院, 测血压示 179/98mmHg, 查颅脑 CT 示: 左侧丘脑出血破入脑室。收住神经外科后予药物止血、控制血压、脱水降颅压、预防癫痫及对症治疗后病情好转后出院。因患者仍有右侧肢体无力, 伴言语稍含糊, 日常生活依赖。于 2021 年 11 月 11 日就诊我科。该研究已经获得福州市第二医院医学伦

理委员会审核批准。

入院查体: 体温 36.5℃, 心率 60 次/分, 呼吸 18 次/分, 血压 125/79 mmHg。神志清楚, 言语稍含糊, 对答基本切题, 查体合作, 记忆力、定向力、计算力、理解力下降。视力视野粗测正常, 双睑裂对称, 上睑无下垂, 双眼球居中, 无斜视、凝视, 双眼球活动正常。双侧瞳孔等大等圆, 直径 2.5 mm, 对光反射灵敏, 调节反射存在。右侧额纹、鼻唇沟较对侧稍浅, 鼓腮漏气、露齿右侧较左侧差, 咽反射灵敏, 伸舌居中。右侧耸肩稍无力, 右上肢肌力 2 级, 右髂腰肌肌力 2+级, 右股四头肌肌力 2 级, 右胫前肌、小腿三头肌肌力 1 级。四肢肌张力 0 级 (Ashworth 法)。右侧肢体深浅感觉减弱, 温度觉正常。右侧协调试验无法完成, 左侧协调试验欠稳准。右侧肱二头肌、肱三头肌腱反射较对侧减弱, 双膝腱、跟腱反射正常, 双髌阵挛、踝阵挛阴性。克氏征阴性。双侧病理征阴性。

**辅助检查:** 颅脑计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 示: 左侧丘脑出血破入脑室; 轻度脑萎缩 (图 1)。心脏彩超示: ① 二、三尖瓣少量反流; ② 左室舒张功能减低; ③ 心动过缓。

**临床诊断:** ① 脑出血恢复期; ② 偏瘫; ③ 高血压病 2 级; ④ 痛风; ⑤ 心动过缓。

**诊疗经过:** 入院后完善各项检查, 生化全套示: 尿酸 480.2 μmol/L, 甘油三酯 2.18 mmol/L; D 二聚体 1.32 mg/L, 血沉 73 mm/hr, 血常规示: 血红蛋白 105 g/L; 心电图示: 窦性心动过缓, 左心室高电压; P300 示: 潜伏期 514 ms; 颅脑 CT 复查示: 左侧丘脑出血破入脑室, 与前比较较前吸收, 轻度脑萎缩 (图 2)。予药物控制血压、改善脑循环、改善认知、营养神经、提高血红蛋白等治疗。康复治疗安排运动疗法、生物反馈、等速肌力训练改善患侧肢体功能, 电动起立床改善站立平衡, 作业疗法改善日常生活能力, 言语训练改善言语功能, 理疗、针灸等改善循环、防止右侧肢体肌

DOI: 10.7507/2096-0247.202304009

基金项目: 福建省创伤骨科急救与康复临床医学研究中心项目 (2020Y2014)

通信作者: 陈昕, Email: cxin2670@126.com

肉萎缩、促通筋络。

为进一步改善脑功能,促进患者肢体和言语功能的恢复,2021年11月24日,行rTMS治疗,采用的经颅磁刺激仪治疗仪为北京脑泰科技发展有限公司制造的MT20,“8”字型线圈。治疗参数为10 Hz 80%MT,刺激左侧M1区(原始运动皮层区),30分钟,1次/日。患者于当天晚上开始出现不自觉的小幅、重复点头运动,每于坐位时明显,持续发作,平躺休息后症状消失。复查颅脑CT示:左侧丘脑出血破入脑室,较前吸收;轻度脑萎缩。患者自诉曾于喝酒后也曾有类似发作,考虑帕金森综合征可能,治疗上予“多巴丝肼片”0.125 g每日三次,口服。同时,目前症状考虑也可能与脑部异常放电有关,予以完善脑电图以明确诊断及病情变化。视频脑电图示:异常脑电图,左侧中央、顶区较多散发小尖波及尖慢复合波,睡眠期偏胜。异常区域与原发病灶相符(图3)。立即停用rTMS治疗。4天后,因患者不自主点头症状明显缓解,停用多巴丝肼片。并嘱患者调整身心,陶冶情志,改善不良生活方式,减轻压力,避免劳累激动。继续观察病情变化。

2021年12月14日患者再次出现不自主点头动作,无头痛头晕。查体:体温36.6℃,心率60次/分,呼吸17次/分,血压125/80 mmHg。神志清楚,言语稍含糊,对答基本切题,查体合作,记忆力、定向力、计算力、理解力下降。视力视野粗测正常,双睑裂对称,上睑无下垂,双眼球居中,无斜视、凝视,双眼球活动正常。双侧瞳孔等大等圆,直径2.5 mm,对光反射灵敏,调节反射存在。右侧额纹、鼻唇沟稍浅,鼓腮漏气、露齿右侧较左侧稍差,咽反射灵敏,伸舌居中。右侧耸肩稍无力,右上肢肌力3级,右髂腰肌肌力3级,右股四头肌肌力2+级,右胫前肌、小腿三头肌肌力1+级。四肢肌张力0级(Ashworth法)。右侧肢体深浅感觉减弱,温度觉正常。右侧协调试验无法完成,左侧协调试验欠稳准。右侧肱二头肌、肱三头肌腱反射较对侧减弱,双膝腱、跟腱反射正常,双髌阵挛、踝阵挛阴性。克氏征阴性。双侧病理征阴性。患者再次出现不自觉点头动作,结合既往脑电图检查,考虑脑中风后由于rTMS治疗导致异常放电引起的癫痫样发作,治疗上予加用丙戊酸钠缓释片0.5 g每日三次,口服控制发作。嘱避免劳累刺激,注意休息。经以上治疗后,患者不自主动作发作逐渐缓解。

**讨论** rTMS是一种近年新兴的非侵入式的电生理刺激技术,是通过体外电流产生的不同频率的

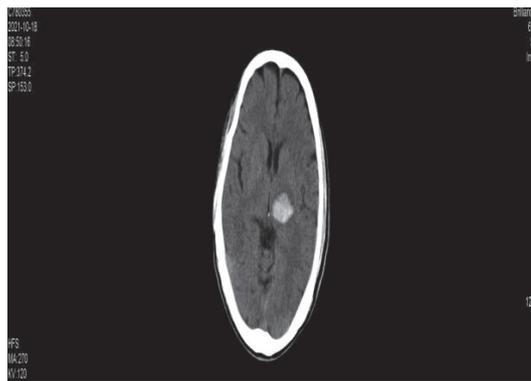


图1 颅脑CT(2021-10-18)

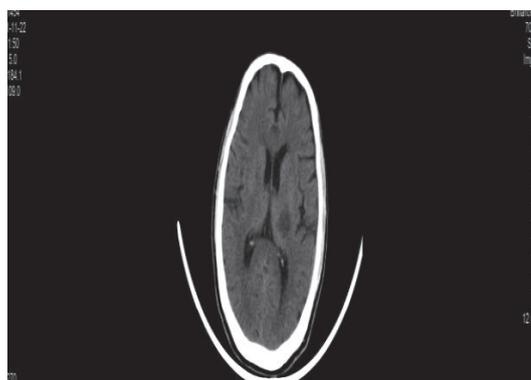


图2 颅脑CT(2021-11-22)

磁场在大脑网络中产生不同大小的感应电流通过神经元,从而产生兴奋性或抑制性的突触电位,继而对大脑皮层起到兴奋或抑制作用<sup>[1]</sup>。rTMS通过不同的频率与强度改变和调节大脑皮层活动,已经成为治疗神经和精神疾病的一种富有潜力的方法。

脑血管意外常后遗各种不同的功能障碍,阻碍患者的独立生活能力。本病例为脑出血患者,除了伴有常见的运动功能障碍、言语障碍,通过Moca量表及P300的潜伏期的检测明确还有轻度的认知功能障碍。rTMS对脑血管意外引起的功能障碍的治疗作用肯定,并已于2014年得到欧洲神经病学分会的rTMS指南推荐<sup>[2]</sup>,2018年获得了国内神经病学分会的rTMS治疗专家共识<sup>[3]</sup>。依据指南和共识,根据患者目前所处的亚急性期、损伤的部位、程度及临床表现,选择rTMS治疗参数为:频率10 Hz,强度80% MT,刺激位置为左侧M1区(原始运动皮层区),时长30 min,每日1次。

rTMS对于脑卒中的治疗效果毋庸置疑,但在治疗过程中,对于极少数患者rTMS有时也会产生一些副作用,癫痫就是最常见的一种。但因为发生比率低,有的甚至只是一过性的,因此rTMS还是被认为是一种安全的治疗方法<sup>[3]</sup>。

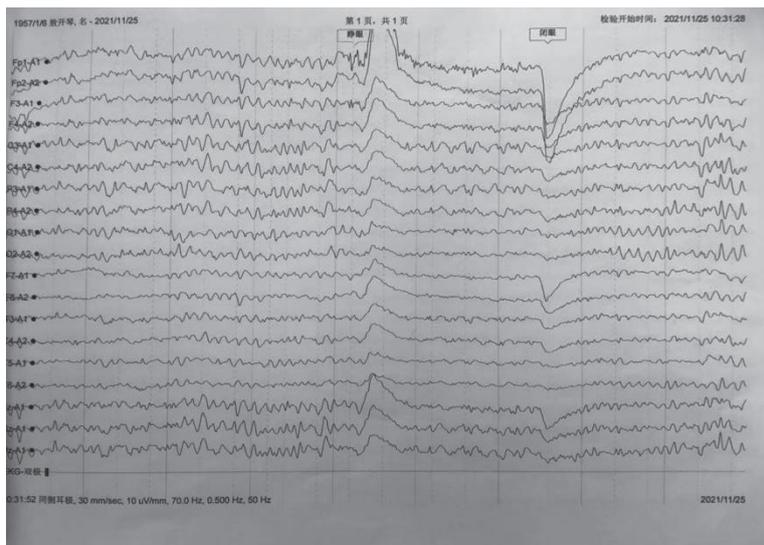


图3 视频脑电图 (2021-11-25)

该患者行一次 rTMS 治疗后, 就出现了不自主的小幅、重复点头运动, 每于坐位时明显, 持续发作, 平躺休息后症状消失。但患者无并发意识障碍, 无全身性或局部的躯干或肢体的强直阵挛等癫痫发作的典型症状, 急诊头颅 CT 也并未发现新病灶。结合脑出血的部位丘脑为锥体外系的一部分, 因此一开始考虑该患者由于 rTMS 治疗诱发的“锥体外系疾病”的可能性较大。以往也有极少数由 rTMS 治疗产生不自主运动的类似研究报道, 但无法归因, 只能用出现的症状去命名: 单臂投掷运动<sup>[4]</sup>、不适的肌肉收缩<sup>[5]</sup>、手的静息性震颤<sup>[6]</sup>。由于癫痫是 rTMS 最常见的并发症, 为了进一步明确, 也安排了脑电图这一明确癫痫诊断的金标准。结果竟然符合癫痫局部发作的表现。巧合的是上述那些 rTMS 治疗后出现不自主运动的研究群体都有癫痫发作的基础病史<sup>[4-6]</sup>。

该患者第一次不自主点头运动发作, 我们按照“锥体外系疾病”进行处理: 立即停用 rTMS 治疗, 给予多巴丝肼, 辅助休息、心理等治疗。经过治疗, 患者症状完全缓解。但半个月后, 患者不自主点头症状复发甚至出现了伴随的躯干的不自主抽动。此时结合患者既往病史, 特别是脑电图的检测, 转而考虑“癫痫”的诊断, 予药物“丙戊酸钠”治疗, 安静休息等处理后十余天后方才逐渐缓解。并且为避免复发, 嘱持续服用该药。

癫痫的发作有多种临床表现, 该患者的症状不属于典型的常见的癫痫发作, 根据国际抗癫痫联盟癫痫发作分类的标准<sup>[7]</sup>, 该患者的发作情况可以归属为“局灶性癫痫性痉挛”。此种类型的特点就是: 躯干肌肉和肢体近端的突然屈曲、伸展或屈

曲-伸展混在一起, 局部的发作可表现为发作性点头。TMS 诱发的癫痫发生率很低, 通常是由于较高的频率和较短的刺激间隔引起。发生的机理是由于 TMS 作用引起灰质神经元兴奋和抑制的突触活动失平衡, 兴奋性占优势导致神经元过度同步化放电造成<sup>[8]</sup>。

与以往相关的研究和 TMS 指南推荐的刺激参数安全范围相比, 分析该患者发生癫痫的原因为: 刺激强度较大, 刺激频率较高, 持续时间较长。因为 rTMS 原本着眼于瘫痪肢体的运动功能和认知功能的恢复, 所以此次的治疗参数选择以兴奋皮层电位活动为主, 但这也相对容易诱发癫痫。

通过该病例的分析, 对于要进行 TMS 的脑血管意外患者, 为了预防癫痫的出现, 需要选择合适的病例, 治疗前进行有效的沟通, 选择合适安全的 TMS 参数, 按照规范的流程操作。即所有的步骤都必须按照国际经颅磁刺激协会 2009 年制定的 TMS 临床应用安全指南要求规范化治疗进行<sup>[9]</sup>: ① 主管医师提交 rTMS 治疗申请单, 由 TMS 的医师筛选合适的脑卒中患者, 重点是排除有癫痫病史或者高危的人群 (脑电图提示癫痫特异性波的异常脑电图); ② 与患者及家属进行治疗前的有效沟通, 签署知情同意书, 包括告知诱发癫痫的可能, 但发生率低, 通常是暂时有限的, 无远期影响, 避免患者恐慌, 最大程度有效配合治疗; ③ 按照指南推荐进行规范化治疗, 包括运动阈值的测定、刺激强度和刺激频率的选择、持续时间等参数的设定; ④ 具体仪器设备的规范化操作, 包括刺激部位的选择、操作步骤及注意事项。

治疗过程中或治疗结束后一旦出现癫痫, 应立

即停止治疗,对于出现的晕厥抽搐需及时对症处理。一般不用抗癫痫发作药物,可自行恢复。但癫痫若无法停止,需根据发作情况选择抗癫痫发作药物治疗<sup>[10]</sup>。

综上,rTMS在临床上对脑血管意外的应用疗效显著,副作用较少,影响较大的癫痫,发生率也很低。本案例是由rTMS诱发的很罕见的一种特殊形式的癫痫(患者既往酒后也曾有类似的发作),反复发作并且加重,由抗癫痫发作药物系统治疗方才缓解。通过本案例的经验和教训,如何有效预防、诊断和治疗rTMS导致的癫痫成为了关注的重点。

**利益冲突** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2015, 58(4): 208-213.
- 2 Lefaucheur JP, Nathalie AO, Andrea A, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(11): 2150-2206.
- 3 许毅,李达,谭立文,等.重复经颅磁刺激治疗专家共识. *转化医学杂志*, 2018, 7(1): 4-9.
- 4 Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, *et al.* Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 1994, 44: 1697-700.
- 5 Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, *et al.* Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1994, 44(2): 269-273.
- 6 Santiago-Rodríguez E, Cárdenas-Morales L, Harmony T, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure*, 2008, 17(8): 677-683.
- 7 陈佳 译,王玉平 吴逊 审. 2016年国际抗癫痫联盟癫痫发作分类的更新及介绍. *癫痫杂志*, 2017, 3(1): 60-69.
- 8 Debra JS, Savanna O, Tyler B, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety with respect to seizures: a literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2020, 16: 2989-3000.
- 9 Simone R, Mark H, Paolo MR, *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 2009, 120(12): 2008-2039.
- 10 Simone R, Andrea A, Sven B, *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 2021, 132(1): 269-306.

## • 专家论坛 •

# 癫痫的神经心理学与社会心理学



李世绰

中国抗癫痫协会 (北京 100010)

在癫痫的日常诊断与治疗当中,医生的关注点往往在于如何控制发作以及药物或其它治疗方案的调整等,对于癫痫患者的心理学障碍,虽然时常遇到并处置,但多缺乏深入地探究。其实,癫痫患者的神经心理学与社会心理学障碍,当然其中包括了我们熟知的“病耻感(或污名化)”,是治疗癫痫和提高患者生活质量的一个重要方面。国内外文献对此已有大量报道,本文的目的旨在提示癫痫专业工作者,在临床实践中更加重视这一问题。

## 1 基本概念

心理学研究涉及到了情绪、行为、认知、知觉、情绪、人格、社会关系、人际关系等众多领域,也与日常生活——家庭、教育、健康、社会等许多领域发生关联<sup>[1-2]</sup>。一方面,心理学尝试用大脑运作来解释个体基本的行为与心理机能,同时,心理学也尝试解释个体心理机能对社会动力与社会行为中的角色;同时它也与医学、神经科学、生物学等学科有关,因为他们所探讨的生理作用会影响个体的心智<sup>[1-2]</sup>。

心理学的研究领域包括:人格心理学、学习心理学、比较心理学、**感觉与知觉心理学**、文化心理学、发作心理学、**认知心理学**、**社会心理学**、胜利心理学、进化心理学、**临床心理学**、**行为心理学**及犯罪心理学等领域。本文所涉及的范围,与上文中斜体加黑的分支学科,关系较为密切<sup>[1-2]</sup>。

神经心理学(Neuropsychology)与神经生理学不同,并非单纯地解释脑本身的生理活动,也与心理学不同,并非单纯地分析行为或心理活动本身<sup>[1-2]</sup>。神经心理学是从神经科学的角度来研究心理学的问题,人们需要了解人脑是如何反映外界环境中的事物、社会现象、产生心理活动以及大脑生理活动与这些心理活动之间存在着如何的关系。神经心理学则正是研究物质本体——大脑和心理/行为的关系<sup>[1-2]</sup>。

社会心理学(Sociopsychology)是研究个体与群体之间的社会心理现象心理学的分支<sup>[1-2]</sup>。个体社会心理现象是指受他人与群体制约的个人的思想、感情和行为,例如人际吸引、人际知觉、社会促进与抑制、顺从等,简单地来说,它是一种社会中个体的心理现象<sup>[1-2]</sup>。社会心理学研究的对象并不是社会,它并非是一种以社会为代表的心理学研究,而是研究个体或者是某些群体在社会属性表象的反应<sup>[1-2]</sup>。然而,这种心理学影响的模式往往是呈现出逆向的,是社会环境对于个体的外在影响,而进一步形成了综合的心理素质<sup>[1-2]</sup>。

## 2 癫痫患者的神经心理学障碍

文献中提示,癫痫的反复发作会在一定程度上对大脑功能造成损害,导致神经心理障碍,并会导致法语、认知功能和这些功能的连接性暂时亦或是永久性下降<sup>[3]</sup>。

### 2.1 认知障碍

认知障碍常常表现在注意力、智力、执行力、解决问题的能力、视觉空间技能、语言和非语言记忆的表现能力以及行动反应速度的下降<sup>[4]</sup>。例如,有研究发现,新诊断为癫痫的患者,仅1年后,精神运动速度、记忆和认知灵活性就呈现出显著地下降。癫痫能够通过干扰信息存储和抽象进而影响患者学习,例如通过降低警觉性。频繁和未控制的癫痫发作会妨碍患者学习新信息并在一定程度上损害患者的语言功能<sup>[5]</sup>,例如,各种各样的记忆障碍是癫痫患者(尤其是颞叶癫痫)一个重要的认知问题。据研究显示,智力迟钝、注意力缺陷、认知功能障碍等与额叶癫痫地相关性更大<sup>[6-7]</sup>。癫痫发作主要会影响个体早期的认知过程的发展,并会导致学习障碍、智力迟钝和学业缺陷<sup>[8]</sup>。一般来说,神经心理障碍是一种重要的慢性癫痫的共患病<sup>[4]</sup>。认知障碍也可能是各种抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)的副作用,这些药物可能会与患者的学习困难、行为改变和记忆障碍等情况有关<sup>[8-9]</sup>。

癫痫导致的神经心理变化是多种多样的,而当患者的癫痫病程较长,癫痫发作的次数较多,那么患者的神经心理学改变会愈发明显。癫痫患者的神经心理改变大概有以下几个方面<sup>[1-2]</sup>:

(1)智力障碍:智力障碍常常表现为个体综合能力的下降,这种综合能力的下降在难治性癫痫患者中尤为常见。癫痫发作的频率、病程的长短、脑损害的范围及程度都与智力障碍之间有着密切的关联,最严重的可能会发展为痴呆,主要表现为记忆力、计算力、常识、注意力、判断理解力以及综合分析能力的全面减退<sup>[1-2]</sup>。

(2)语言功能障碍:语言障碍经常在难治性癫痫患者中表现更为明显,主要在语言表达、交流和运用能力等方面表现出下降<sup>[1-2]</sup>。

(3)认知障碍:认知障碍在癫痫患者中也可能出现,认知障碍可表现出个人认知的某一方面,比如说注意力、精神运动、记忆力和学习能力,也可能是执行功能和学习等方面<sup>[1-2]</sup>。

(4)运动障碍:一般来说,癫痫患者发生运动障碍的情况比较少,并且程度也较轻(癫痫病灶直接位于运动区的情况除外),一般情况下,表现为两类,即简单精神运动障碍、复杂精神运动障碍<sup>[1-2]</sup>。

(5)注意力与记忆力障碍:注意力与记忆力障碍是难治性癫痫的又一特征性表现,这类患者常常难以长时间集中注意力,并且极易受到外界干扰从而转移注意力,难以掌握新的学习内容是其特征性的表现<sup>[1-2]</sup>。

(6)情绪和人格障碍:情绪和人格障碍亦是在难治性癫痫中较为常见的一种障碍,我们也称之为癫痫人格,主要表现为情绪的不稳定、低落、易激惹、易冲动,也可以表现为焦虑、抑郁以及对自身人格缺陷缺乏认识等<sup>[1-2]</sup>。

(7)社会适应能力障碍:社会适应能力障碍在癫痫患者中所涉及的方面较为广泛,例如在生活自理能力、社交、教育、升学、就业等诸多方面<sup>[1-2]</sup>。

## 2.2 癫痫患者认知功能的影响因素

不同癫痫的患者认知功能障碍的程度也有所不同,有学者研究发现,在癫痫和非癫痫的多因素共同作用导致了癫痫患者产生认知功能障碍,这些因素包括癫痫的起源部位、发作频率、发作类型、首发年龄、持续时间、严重程度、特发性癫痫综合征、遗传与社会心理因素、治疗方式等<sup>[1,7-8]</sup>。

(1)癫痫起源部位:大量研究报道称,颞叶癫痫可能会导致记忆、视觉辨认力、面部识别等方面

障碍以及情绪改变;其中左侧颞叶癫痫可表现为语言功能下降及命名困难,而右侧颞叶癫痫可表现为语言功能障碍及视觉记忆受损。额叶癫痫患者主要表现为计划与执行功能的降低,并且会引起运动性共济失调,认知功能受损会比颞叶癫痫更为严重。枕叶癫痫患者则主要表现为注意力不集中及记忆力呈现明显的衰退<sup>[1,7-8]</sup>。

(2)发作频率及类型:现有研究表明,较易引起认知功能损害的癫痫发作类型主要分为两种——局灶性发作伴知觉障碍与局灶性继发双侧强直阵挛发作。其中部分性发作继发全面性发作导致的认知功能损害最为严重,而复杂部分性发作对认知功能的影响则表现为当癫痫患者发作频率很高时,记忆力与执行能力会有所衰退<sup>[1,7-8]</sup>。

(3)首发年龄:通常情况下,当癫痫患者的首发年龄越小,其认知功能的损害程度越严重,这可能是由于在儿童期,大脑发育尚未完全成熟,癫痫发作导致神经元发生反复的异常放电,对正处于发育中的神经元造成了损害,导致中枢神经系统的结构与生理功能出现了改变,进而造成了认知功能的改变;也可能是因为在各个不同的年龄层面,神经系统对认知功能损害的敏感度及相应的代偿能力存在着一定的差异<sup>[1,7-8]</sup>。

(4)特发性癫痫综合征:近期大量的研究表明,尽管特发性癫痫综合征患者的预后较为良好,但认知功能仍旧有着不同程度的损害,这与以往的观点相悖。特发性癫痫综合征主要包括了儿童失神癫痫、伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫、特发性儿童枕叶癫痫等<sup>[1,7-8]</sup>。

(5)遗传与社会心理因素:在这里我们需要特别指出的是,社会心理因素在一定程度上会对癫痫患儿的认知功能有所影响,其在施展学习方面的潜能可能会受到限制,这些因素可能对其学习能力也会产生不利得影响,导致其学业下降。还有研究表明,母系癫痫会导致其所生子女出现认知功能障碍的概率有所升高,在30%~50%癫痫患者所生子女的智商遗传于其母亲并伴有异常的脑电活动<sup>[1,7-8]</sup>。

(6)不同癫痫治疗方式:目前癫痫最普遍的治疗方法是药物治疗。ASMs通过降低神经元的兴奋性而产生抑制神经元异常放电、抗癫痫的作用,但由于特异性的缺乏,ASMs对于认知功能的影响也具有两面性,即在抑制异常神经元放电的同时,也抑制了正常神经元的电活动。近期的研究表明,部门的ASMs本身可能就会导致不同程度的认知功能障碍,而大剂量、长时程、多药联合以及血药浓度

超出治疗范围等因素会对认知功能造成更加严重的损害。例如,有秩和检验结果显示,丙戊酸钠、托吡酯、卡马西平这三种药物单药服药时,各药物组之间的认知水平无统计学差异,但两种药物联合治疗组的认知水平较单药组更低,而当三种药物联合治疗所导致的认知障碍最为严重<sup>[9-10]</sup>。

手术治疗适用于难治性癫痫,其中颞叶切除术占比最多。通过脑电图检测、术前评估及手术部位的准确定位,手术患者的认知功能在术后普遍会得到一定程度上的改善。研究也表明,颞叶切除术对患者的认知功能及心理状况并无影响,但也有研究表明,颞叶切除术之后患者的语言学习、记忆功能等显著下降,这可能与手术切除灶的位置有一定相关性<sup>[9-10]</sup>。

(7)其他因素:部分癫痫患者在痫性发作前,颅内就已经存在着原发性的可能会导致认知功能损害的病变,例如脑肿瘤、脑血管病以及脑变性疾病等,而癫痫发作也可能在一定程度上影响颅内病变的进程。此外,癫痫患者的认知功能受损程度与其受教育水平也有着较大的关系。另外,各人群差异的认知功能受损程度也有所不同,如儿童、孕妇、老年人等的认知功能更易受到损害<sup>[8-10]</sup>。

### 2.3 癫痫导致认知功能损害的机制

癫痫导致患者出现认知功能障碍的机制十分复杂,错综复杂的因素相互作用,对患者的认知功能造成了综合性的影响<sup>[11]</sup>。癫痫所导致的认知功能障碍主要机制有如下3种,临床上应具体情况具体分析,根据个体的不同角度进行分析:

(1)神经递质异常:癫痫发作往往是以局部的兴奋性递质——谷氨酰胺与抑制性递质—— $\gamma$ -氨基丁酸之间失去平衡而开始的。研究发现,胶质细胞增生和海马区细胞增生常常是导致了癫痫患者发生认知功能障碍的原因。大脑神经元反复放电导致了点燃效应,突触重组的发生,神经元轴索发生变性,从而导致了患者脑内神经递质的失衡,例如儿茶酚胺、 $\gamma$ -氨基丁酸等神经递质的释放以及慢性应激状态。还有部分患者由于癫痫发作后出现低氧,引起了乳酸堆积、低氧血症、高碳酸血症以及神经递质的大量释放,导致了神经元的变性和坏死,最终对患者的认知功能造成了不利影响<sup>[11]</sup>。

(2)痫样放电与脑组织异常:痫样放电能够阻挠神经元的正常活动,导致一过性的认知功能损伤,还可能引起突触连接以及神经回路的生长,进而引起神经元紊乱和脑组织持续性的损害,最终导致了不可逆的认知功能障碍。痫样发作还有可能

引起海马区神经元变性坏死,海马区出现神经元的缺失,导致了神经元之间的连续中断、连接强度下降,从而引起了记忆功能与学习能力的受损<sup>[11]</sup>。

(3)氧化应激:当癫痫发作时,神经元异常放电以及兴奋性氨基酸的毒性作用引起了脑内活性氧自由基有所增加,抗氧化能力减弱,机体内氧化-抗氧化作用的稳态发生了失衡,产生了氧化应激,而过度堆积的活性氧自由基会对神经元的结构和功能造成极大地损伤,最终发展为认知功能损害<sup>[11]</sup>。

### 2.4 癫痫的神经心理学评估

神经心理学评估在确定癫痫患者认知功能、处理疾病过程中发生的神经心理学问题、患者诊断治疗过程当中以及癫痫外科手术中的作用十分重要<sup>[12]</sup>。在对于癫痫患者的临床实际治疗中,我们有时会忽略由于该类疾病所导致的认知神经心理问题。因此,神经心理评估在癫痫治疗过程中的重要性应该更进一步加深,以评估癫痫对神经心理功能所造成的影响。神经心理学专家在进行评估得时候,必须确定这些癫痫发作网络与不断发展的认知网络之间的相互重叠与作用的程度<sup>[11-12]</sup>。

当怀疑癫痫患者有认知方面的缺陷时,无论癫痫灶是否局限于特定的区域,神经心理评估可提供针对于该类缺陷整体或局部焦点的测量方法。神经心理学评估的主要目的在不考虑病因的情况下,评测患者当前的认知功能。另一方面,认知功能缺陷或癫痫发作网络的定位提供了关于癫痫综合征的关键信息,例如局灶性症状的表现、记忆困难以及其它认知障碍<sup>[11-13]</sup>。神经心理学检查是癫痫术前和术后评估的重要组成部分。

神经心理学评估是癫痫手术治疗的术前评估以及术后评估的重要组成部分,它能够提供给患者认知功能及认知障碍的概况、癫痫的发作特征、焦点和偏侧性,或预测可能发生在癫痫患者术后的认知障碍<sup>[11-15]</sup>。一直以来,该评估便是描述癫痫患者认知障碍的性质及程度的最佳方法,对于检测其他评估方法(如 EEG 和 MRI)无法检测到的信息也十分的重要<sup>[5]</sup>。神经心理学专家在评估癫痫患者方面和在评估其他神经系统疾病方面的作用几乎相当。当采用其他的检测方法对神经心理学结果进行评估时,其重要性增加,在临床上显得更为重要。因此,神经病学家、神经心理学家、影像科及神经外科医生协同参与工作是十分有必要的以及有利的<sup>[12]</sup>。

神经心理学评估包括一种目的在于对所有认知功能进行评估的综合测试<sup>[16]</sup>,在癫痫患者的神经心理评估中,我们应当进行涉及到全方位、所有基

本认知功能的综合检查,并结合患者年龄、主诉、基本问题、学业成就、情绪-心理功能、健康生活质量等等方面进行考虑<sup>[17]</sup>。神经心理测试用于确定手术的适应证和临床决定的风险程度,并预测认知康复或精神治疗的需要<sup>[17]</sup>。

癫痫患者的神经心理测试结果可评估癫痫的潜在原因(如肿瘤、卒中、头部创伤)、疾病过程、药物治疗的副作用以及情绪-心理调整的影响<sup>[17]</sup>,患者的病情、体力和弱点皆可确定。综上,它在精神功能的康复、抗癫痫发作治疗效果的评估、手术适应患者的选择、下一疾病阶段的监测等诸多方面皆有着重要意义<sup>[18]</sup>。

### 2.5 癫痫的神经心理学障碍的治疗

认知功能障碍是癫痫患者远期不良预后的重要因素之一,预防或减少其发生是癫痫综合治疗过程中必不可少的一部分。针对于癫痫病因的治疗以及积极控制癫痫发作(包括亚临床型痫样放电),可以有效地减少对于脑组织的损伤,这一点对于学龄前及学龄期的儿童患者显得尤为重要。规范、合理地使用 ASMs,包括 ASMs 的选择、剂量的确定、充分的疗程、合理的联合用药、血药浓度的测定、药物不良反应的监测。此外,对于有手术适应证的患者,应当尽早进行手术治疗和采用心理治疗与社会干预措施,这一点也很重要。认知功能障碍常用的两种康复方法包括:“再训练法”(Retraining method)与“代偿法”(Compensation method)<sup>[19-20]</sup>。

## 3 癫痫患者的社会心理学障碍——癫痫“病耻感”之溯源与应对策略

神经病学和癫痫学先驱——威廉·G·伦诺克斯(William G. Lennox)曾说:我们当中研究癫痫和治疗患者的人必须“将新药和外科治疗与实际可行的社会心理学疗法匹配起来”,并且“不止关心混乱的脑波,而且要关心被扰乱的情感”<sup>[20]</sup>。

了解癫痫的历史能让我们更好地理解当今多种文化对癫痫产生误解的原因和其怪诞的起源。这些错误的观念会让患者持续地对罹患癫痫感到耻辱,并可能导致患者被社会孤立、延迟治疗、失业、贫困和心理障碍等一系列问题。识别和消除对病耻感的成因的误解是减少病耻感的第一步。

病耻感是危害癫痫患者生理和心理健康的一个重要因素,并且单靠一种方法是无法改善的,亟需一种多管齐下的适应文化的、多部门协作的战略给予应对<sup>[21]</sup>。

### 3.1 病耻感

“病耻感”,英语“stigma”。既往,对此字的翻译,我国有过不少版本:烙印感、羞耻感、污名化等等。在我国香港和韩国,译为“烙印”,在日本,译为“污名”、“耻辱”。由于世界上任何两种语言,都不会字字对应, stigma 的翻译,难于找到能确切表达其含义的单一词汇。本世纪初,世界卫生组织(WHO)中文翻译组,将其译为“病耻感”,尽管其含义与原文并不甚契合,也未达成社会共识,但针对癫痫患者及其照护者来说,此译法较为贴切、容易理解,故被中国抗癫痫协会(CAAE)接受并规定在业内统一使用<sup>[22]</sup>。

### 3.2 病耻感相关研究

关于癫痫相关病耻感的研究,始终是癫痫学科重要和热门课题之一,因其与癫痫患者的社会学预后和生活质量紧密关联<sup>[23]</sup>。但迄今为止,对其全面且深入的研究尚显不足。以下综合已有的研究成果,探索不同社会经济发展阶段、不同文化背景国家的癫痫相关病耻感的根源、表象及其相关的因素,找出有效、具体、深入的消除措施即癫痫相关病耻感的应对策略。

(1)“病耻感”的定义:病耻感有着古老的历史渊源,可追溯到古希腊时代,原意是热铁烙下的标记。这些标记通常被打在奴隶、罪犯或叛徒、不洁者身上。我国古代也有类似做法,给犯人脸上盖烙印,充军。这个词的引申义后被广泛使用,成为耻辱和诋毁的标志<sup>[23]</sup>。

1960年代,美国社会学家 Erving Goffman 给病耻感做出了以下的定义:“由于个体或群体具有某种社会不期望或不名誉的特征,这些特征包括不被他们所属文化接受的属性、品质、特点或行为,从而被他们所属的社会打上烙印,使他们产生了羞愧、耻辱乃至犯罪感,并导致了社会对他们的不公正待遇”。或简化为“非想望的差异(an undesired differentness)”、或“有失尊严的标记”,意即病耻感<sup>[24]</sup>。

(2) Goffman<sup>[24]</sup>将病耻感主要分为以下三类:

- A. 躯体的缺陷:如残疾,畸形等;
- B. 个体特征的污点:如精神疾患和癫痫,物质滥用成瘾,失业等;
- C. 部落特征:包括种族,性别,宗教或国籍等。

(3) Jones EE 等<sup>[25]</sup>认为,病耻感主要包括以下六个方面:

- A. 可隐蔽性(Concealability):该特征是否容易被发现或隐藏;

B. 干扰性 (Disruptiveness)：该特征是否破坏人际关系；

C. 进程性 (Course of the mark)：该特征是否越来越明显及最终结果；

D. 审美性 (Aesthetics)：该特征是否遭其他人从美学角度的排斥；

E. 危险性 (Peril)：该特征对他人是否具有伤害性。

F. 来源性 (Origin)：该特征是从何人及如何获得的；

(4) 健康相关病耻感 (含癫痫相关病耻感) 及分类：

A. Graham Scambler 对“健康相关病耻感” (Health-related stigma) 单独进行了阐述：通常特征是排斥、拒绝、责备或贬低的一个社会过程，其来源于对个人或群体的负面社会判断的经验、感知或合理预期<sup>[26]</sup>。这种判断是基于健康问题或健康问题导致的持久特征，且该判断在医学上是无根据的。其中涉及癫痫相关的病耻感。他将癫痫相关病耻感分类为：a, 现实的病耻感：指因为遭受到现实的歧视而使癫痫患者产生的病耻感，即受到歧视；和 b, 自我病耻感：指癫痫患者对未来有可能遭受的现实歧视的恐惧和对自身缺陷的羞愧。可以理解为蒙羞 (shame)<sup>[26]</sup>。

B. 2019 年 WHO 发表的“全球癫痫报告 (GER)：癫痫 - 公共卫生的一项当务之急”关于“癫痫相关病耻感”提出如下的分类<sup>[21]</sup>：

a, 自我病耻感 (Felt stigma)：因为罹患癫痫而感到羞愧、尴尬、自卑或害怕被别人歧视。

b, 现实病耻感 (Enacted stigma)：由于癫痫诊断而导致的歧视的实际事例 (例如，在工作中癫痫发作后被解雇；大学入学条件限制癫痫患者)。

c, 内化病耻感 (Internalized stigma)：癫痫患者的内心感受，反映在他 (她) 们的感觉、思想、信念和异于他人的恐惧。

d, 制度化病耻感 (Institutionalized stigma)：社会地位剥夺，体现在律例 (law and statues) 中。

e, 反射性病耻感 (Reflected stigma)：因社会交往而影响到家庭成员、健康照护者和医务人员的病耻感。

f, 人际间病耻感 (Interpersonal stigma)：重要人员 (家庭成员之间或之外) 对癫痫患者的消极行为和反应。

(5) 有过癫痫病史的 Eadie and Bladin (2001) 写道：“保守地说，癫痫一直是最不被理解和最恶

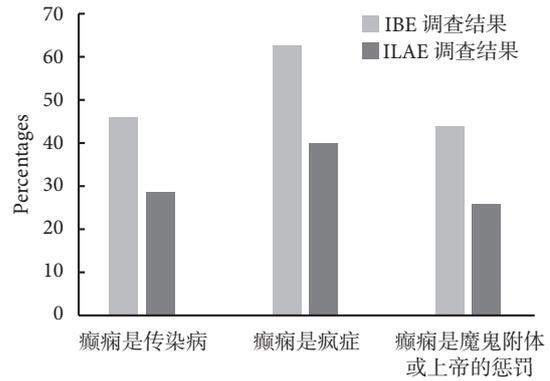


图 1 常见的对癫痫的误解  
浅灰柱为 IBE 调查结果；深灰柱为 ILAE 调查结果

表 1 癫痫患者对癫痫病因的认识 (中国农村问卷调查的回答比率 %)

设想的病因	%	设想的病因	%
生气	23	饮食不当	5
神鬼附体	19	报应	5
惊吓	16	上天的旨意	3
脑外伤	16	遗传	4
运气不好	8	感染	3
贫穷	8	天生的	1
劳累	8	其它原因	25

表 2 癫痫对患者及家庭的影响 (中国)

项目	患者 (%)	家庭城员 (%)
病耻感	89	76
认为丢脸	66	43
精神压力	98	99
家庭矛盾	60	58
经济问题	76	81
工作问题	85	31
失学	26	4
邻里关系	73	56
生活质量低	79	68

性的医学问题”<sup>[27]</sup>。由此可见，癫痫病自古就被认为与超自然力相关，形成了一定“神秘感”，癫痫患者和家庭成员因此会感觉到内疚、社会隔离、尴尬、恐惧 (尤其是在公众场合发病) 和被歧视。加上发作时的异常状态、发作的不可预测性、目击者的无助、病程长且治疗困难、有一定遗传性等，逐渐造成病耻感 (羞耻化) 的产生<sup>[28-30]</sup>。关于癫痫有传染性的观念，也是癫痫病耻感产生的原因之一，此观念现在在西方发达国家已被摒弃，但在一些发展

表 3 社会人群对癫痫患者的态度 (不同国家和地区问卷调查的回答比率 %)

回答的问题	中国	台湾	美国	意大利	德国	阿联酋	沙特阿拉伯	印度	缅甸	马来西亚, 两个研究
不愿孩子和PWE接近	57	18	6	11	23	7		43	44	9, 20
不应雇佣PWE	53	31	9	30	20	10	47*		71	14, 58
不同意子女与PWE结婚	87	72	18			68	39	66	86	43, 48

\* 包括42.7%的雇主同意雇佣两年以上不发作的PWE

表 4 亚洲国家和地区病耻感研究比较 (对问题回答“是”的 %)

问题	印尼	泰国	马来西亚	新加坡 (华人)	印度	台湾	中国大陆 (河南)
PWE不能和别人一起工作	43	未答	58	38	未答	31	53
你愿意你的小孩和癫痫儿童一起玩吗	75	95	80	73	57	66	32
你同意你的孩子和PWE结婚吗?	44	41	43	52	34	15	3

表 5 非洲撒哈拉沙漠以南地区\*的研究结果

分类	举例
就业	反对雇佣癫痫患者, 因其有精神病
限制与约束	癫痫患者要与其他学生分开、另外安排学校和班级, 不能参加运动
癫痫病因与性质	癫痫是魔鬼、邪灵附身, 癫痫是精神病, 癫痫可由唾液传染, 癫痫是血液疾病 (癫痫患者血液疲弱)
治疗	癫痫是不治之症, 传统治疗师治疗, 佩带护身符 (辟邪物)
发作的急救	奉献给上帝, 顺从文化禁忌, 划根火柴让其闻烟, 往脸上泼水, 往身上撒橄榄油, 用勺子放在上下牙齿间, 在发作期间喂糖吃
融入社区	拒绝和癫痫患者结婚, 癫痫患者不得与“正常”人一起玩耍, 癫痫患者有传染性

\* 含尼日利亚、喀麦隆、乌干达、赞比亚、埃塞俄比亚、坦桑尼亚联合共和国、肯尼亚、加纳、津巴布韦、贝宁和马里等国

中及欠发达国家, 仍广泛存在<sup>[31]</sup>。

### 3.3 世界各国癫痫病耻感的现状

不同社会经济发展阶段、不同文化背景的国家, 癫痫患者 (People with epilepsy, PWE) 病耻感的表现及其程度有所不同。

(1) 关于患者及其亲属和社会人群对癫痫病因的认识, 从上个世纪开始, 许多国家已经做过不少研究。国际抗癫痫联盟 (International League against Epilepsy, ILAE) 和国际癫痫病友会 (International Bureau for Epilepsy, IBE) 也做了大规模的调查研究, 其结果显示最常见的对癫痫的误解, 如图 1 所示<sup>[21]</sup>。

(2) 中国关于癫痫患者对癫痫病因的认识, 做过一些调查研究, 其结果如表 1 所示<sup>[32]</sup>。

(3) 癫痫患者自我感受 (含自我病耻感、内化病耻感和人际间病耻感)<sup>[33-34]</sup>:

(4) 癫痫病耻感的后果 (含现实病耻感和制度化病耻感):

癫痫病耻感导致的后果与危害可以概括为以下几点:

**人格歧视:** 对于癫痫患者的人格歧视主要表现在人们公开或背后议论患者的病情, 将患者发病情形当作闲谈取笑话题。这往往使患者远离人群, 不愿参加集体活, 变得孤僻, 加重患者自卑感。

**婚姻歧视:** 人们认为和癫痫患者结婚不但要担负起他 (她) 的日常照顾; 还要和他 (她) 一起忍受其他人的不理解和嘲笑; 更重要的是认为该病会遗传, 对下一代的健康造成极大的危害。造成癫痫患者难以找到理想的婚姻生活。

**生育问题:** 一般民众、患者以及基层医务人员认为癫痫是遗传病, 父或母有癫痫孩子就会得癫痫。患者对妊娠、生育存在疑虑。中国传统文化“不孝有三, 无后为大”, 不能生育者往往受到歧视。

**教育歧视:** 很多人将癫痫等同于智力低下, 学校教师怕影响班级成绩不愿意接受患癫痫的学生, 患癫痫的学生常受到同学的讥笑和歧视, 其它学生家长不愿意自己的孩子与癫痫儿童玩耍, 家长过度保护使一些癫痫患儿学习成绩差, 目前中国高等学校入学考试对癫痫患者有一定的限制。

**就业歧视:** 雇主视癫痫患者为负担, 因而不愿

意雇用；癫痫病本身限制就业范围。

例如，根据吉隆坡马大医院的一个研究，比起病患的兄妹，癫痫病患者失业多了 13 倍，贫穷多了 5 倍，不婚多了 3 倍，大专前停学多了 2.5 倍。

上述这些歧视的造成患者与社会隔离，在家庭受到不同对待、厌弃或过度保护、人际关系紧张等，以致患者存在严重自卑感。癫痫患者约有 55% 在发作期间伴发抑郁症，约有 10%~25% 伴发焦虑症，导致癫痫患者自杀较普通人群高出 3 倍以上。

有关病耻感对 PWE 的后果研究结果，见表 2~5<sup>[35-40]</sup> 及图 2。

### 3.4 与癫痫病耻感相关的社会心理、历史与文化因素

一项针对可以预测病耻感的文化、人口统计学、疾病相关因素和社会心理因素等 25 项定量研究表明，通常确定的现实病耻感的预测因子包括癫痫知识水平低，教育水平低，社会阶层和社会经济地位低，农村或宗教群体生活<sup>[39]</sup>。

不同地域间以及区域和国家间癫痫病耻感的差异也很重要。对疾病有强烈文化认知并依赖于非科学解释的地区，如将癫痫归因于精神的、传染性的或是精神错乱的一种形式（如在亚洲和非洲地区），往往对癫痫患者的态度较差<sup>[40]</sup>。

(1) 归纳起来，与癫痫病耻感相关的诸多因素如下：

- A, 公众对癫痫缺乏科学、正确的认识
- B, 患者自身包括家属、照护者对癫痫病的认识偏差与误解
- C, 患者的社会经济地位与状况
- D, 公众对癫痫患者的偏见和歧视
- E, 国家相关法规不完善
- F, 医疗服务的可及性和经济负担
- G, 传统文化对患者、照护者及公众的影响

(2) 以上诸因素中，传统文化是较为深刻、复杂和隐秘性强的因素。

传统文化对社会群体的世界观、人生观、哲学思想和人际关系等的形成有很大的影响，在病耻感、包括健康相关病耻感的形成、表现形式及应对等方面，亦有不可忽视的作用。

### 3.5 应对策略 - 如何削弱与消除癫痫病耻感

(1) 全球癫痫报告 (GER) 提出减少病耻感的起步措施<sup>[21]</sup>：

- A, 个人与家庭：提供增进健康的文字信息和帮助应付癫痫发作无法预测的恐惧。
- B, 癫痫患者支持与自助群体：通过同伴互帮

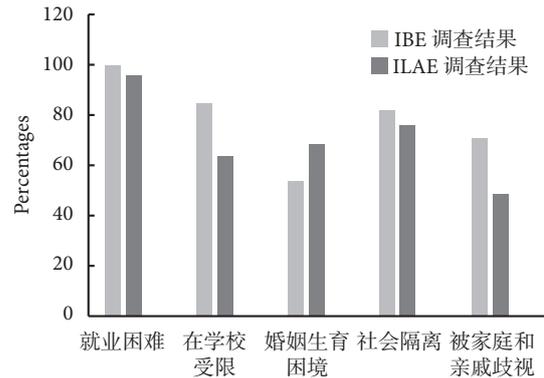


图 2 癫痫相关病耻感的结果

浅灰色柱为 IBE 调查结果；深灰色柱为 ILAE 调查结果

使癫痫患者发展灵活应变和快速恢复能力，通过群体会议、虚拟聊天室和私人论坛等形式，让其能够暂时撇开病耻感影响在群内交换和学习应对策略，分享“坚韧不拔”气质的故事同样可以增强癫痫患者（战胜病耻感）的力量。

C, 学校教育项目：对教师和学生的教育通常被提倡是减少学校里对癫痫的误解、增进相关知识和把患癫痫的儿童保留在教室里受教育并发展友谊及社会技能的最好途径。

D, 对卫生与社会服务提供者的（克服）病耻感培训：适当的关于癫痫的教育和培训可以帮助护士、基层保健人员、接生员、精神卫生工作者、社会工作者、药剂人员、社区卫生工作者理解癫痫对患者及其家庭成员的社会心理方面的伤害。

E, 提高癫痫知晓的宣传运动：在中低收入国家降低癫痫治疗缺口的一个主要障碍是围绕这一情况的对癫痫的误解。教育公众提高、矫正对癫痫的认识是关键的重点工作，包括更多了解人们对癫痫的知识和现实的态度，据此制定针对目标受众的、相关的和实用的纠正知识缺口的关键信息和交流材料。约定当地、国家级和国际水平的利益相关者共同行动以确保此种宣传活动的持续性是另一关键<sup>[41]</sup>。

F, 立法：通过立法、提供资金和规律运行对癫痫患者及其照护者权益的正式认可将帮助减少歧视性的现实情况<sup>[21]</sup>。

(2) 良好控制癫痫发作，是减少和消除病耻感的首要措施：包括提高诊断治疗水平，提供医疗保障，提高 ASM 可及性，建立良好的医患沟通机制，患者的心理治疗与咨询服务等。

然而，韩国的一项研究表明，五分之一已经两年以上无发作的癫痫患者，与对照组（过去两年每年发作一次）比较，虽然“健康相关生活质量

表 6 社区培训前后对癫痫 KAP 问卷的回答\*

问题	回答	培训前 (%)	培训后 (%)	P
哪些人不应与PWE接触	儿童	26.7	16.5	<0.01
	孕妇	17.6	9.8	
	任何人都不	12.2	6.8	
	任何人都可	42.7	66.9	
你相信服药可以控制发作吗?	是	89.5	95.5	<0.01
	否	9.0	4.5	
你相信要终生服ASM吗?	是	62.4	87.2	<0.01
	否	37.6	12.8	
你认为癫痫儿童应该上学吗?	是	72.2	93.2	<0.01
	否	27.8	6.8	
你相信PWE可以上大学吗?	是	75.9	95.5	<0.01
	否	24.1	4.5	
你相信PWE可以结婚吗?	是	80.1	94.7	<0.01
	否	19.8	5.3	
你认为PWE应当生育子女吗?	是	80.4	96.2	<0.01
	否	18.0	3.8	

\*对原表有删减

(HRQoL)”显著好于后者,但其“自我病耻感”并无明显差别。导致此结果的最重要的因素是“现实病耻感”的经历与神经质的个性和遗传特质<sup>[42]</sup>。

(3)有针对性的宣传教育,是减少和消除病耻感的关键措施:包括对癫痫患者的教育,患者家属的教育,学校教师的教育,医务工作者、特别是基层社区医务工作者的教育,社会大众的教育等。

南美洲玻利维亚一项关于“社区癫痫知晓教育”的研究,有一定意义。从表6中显示的人们在培训前后对问卷回答的差别,可以看出此项目对减少癫痫病耻感的作用,是显著的<sup>[43]</sup>。

A, 学龄前儿童患者:教育对象包括患儿及父母或监护人、兄妹、保姆、以及其他家庭成员。教育内容包括:限制活动;正视现实;向患儿解释病情;按医嘱服药及监督;向亲戚朋友解释病情;告知朋友和保姆有关防护措施(急救、选择安全活动项目、发作日记和服药注意事项)。

B, 学龄儿童患者:教育对象为患儿及其父母或监护人、教师和同学。教育内容包括:讲述什么是癫痫;吃药和安全选择;如何向老师解释急救;安全特点、发作日记和服药监督;如何向室友解释病情及急救措施。

C, 青少年患者:教育对象为癫痫少年及其父母或监护人、朋友和老师等。教育内容包括:向亲友解释病情;各种资格认证;约会(约会时发作怎么办、性与发作、ASMs与避孕);饮酒及其他相关

药物。

D, 成人患者:教育对象包括患者及其室友、朋友、宿舍管理员和大学教员。教育内容包括:独立生活(向他人解释病情和正确的饮食和睡眠习惯);服药与监督;约会;饮酒及其他有关药物。

E, 准备结婚的患者:教育对象有患者及其婚配对象,配偶的家庭成员。教育内容包括告知配偶及家庭成员病情;性与发作;怀孕及遗传可能性;如何做好父母。

F, 有子女的患者:教育对象包括患者及其配偶、子女、邻居和子女的朋友。教育内容包括如何向子女提供安全的照顾;履行父母的责任;如何向子女解释病情;安全与急救;向邻居和其他社区服务人员解释病情。包括患者及其雇主或雇员、朋友、职业康复顾问等。教育内容包括就业(限制和可选择性、偏见和歧视);工作申请和面试;就业市场需求情况;告知雇主病情及急救措施;保险等。

(4)建立患者教育与关爱的团体,如“病友会”、“癫痫关爱中心”等,是减少和消除病耻感的一种组织形式。

其目标是聚合全社会的力量,关爱癫痫患者,使患者接受及时、正规的治疗;保护患者合法权益,使之享有平等机会服务社会;提高癫痫患者及其家属的生活质量、减轻其家庭及社会负担;开展各类适宜的“癫痫患者关爱活动”;同时,协调社会各界有关机构与组织,共同承担起癫痫患者教育

与关爱工作,使之走出世俗偏见的阴影,克服及消除病耻感<sup>[44]</sup>。

(5)“健康行为训练对癫痫患儿羞耻感及内心希望水平的影响”。有研究将112例癫痫患儿随机分为研究组(56例)和对照组(56例)。对照组采用常规实施健康教育,研究组在常规健康教育基础上进行健康行为训练,于干预前及干预后1年采用Herth希望指数量表、羞耻感量表进行效果评价。结果显示干预后研究组患儿希望指数量评分明显高于对照组,差异具有统计学意义;行为羞耻评分显著低于对照组,差异具有统计学意义,而个性、羞耻和羞耻维度的评分与对照组之间的差异并无统计学意义。最终发现健康行为训练可显著提高癫痫患儿的内心希望水平,且能降低其羞耻感,真正提高患儿的生活质量。

(6)政府和卫生行政部门的领导与支持,是减少和消除病耻感的体制保障。政府的责任:保护患者权益的立法,教育、就业(包括驾驶机动车的资格)、婚姻生育方面的政策制定,应有科学依据,全面、细致、合理,克服偏见与歧视,以保护癫痫患者的正当权益。

### 3.6 癫痫患者的社会心理问题及其解决途径:

(1)马斯洛的需要层次论:人类的五大需求:第一,生理需要。即安排好自己的衣食住行,满足自己的温饱,从而保证人们继续作为一个健康的个体存活下来。这类需求的级别较低,但它对于一个人的生存发展起着决定性的基础作用。第二,安全需要。是指一个人对自身的人身安全、生活稳定有一定的需要。同时,也希望免遭痛苦、远离威胁或者摆脱疾病。成语中所说的“安居乐业”所要表达的就是这层含义。第三,归属和爱的需要。在前两个需要得到满足之后,归属和爱的需要就显现出来了。它是指一个人希望有和睦的家庭,有来自父母和其他亲人的关爱,有心灵的归属感。年龄越小,这种需要就越强烈。随着年龄的增长,这种需要的对象将会逐渐扩大到朋友、伴侣身上,这一需要是与前面两个层次截然不同的另一层次。第四,尊重需要。尊重需要既包括自己对自己的认同,也包括他人对自己的尊重与认可。有这种需要的人希望别人能接受他们,并认为他们有能力,他们关心的是成就、名声、地位和晋升机会。第五,自我实现的需要。自我实现的需要,想要达到这一层次的人主要表现在工作学习和生活的追求。随着前四种需求的满足,人们开始寻找生活的乐趣,开始学习更多的知识,尽量地享受工作外的精神生活,

例如,发展个人兴趣爱好,以及环游世界等各类休闲乐活动。

克服癫痫患者的病耻感,也应当根据此需要层次论,逐步满足他(她)们第二、三、四层次的需要,至于第五层次,则可能只有极少人达到,例如我们知道的凯撒大帝、拿破仑、列宁、梵高、王羲之等。为此,除了上述一些措施和手段外,需要深入探讨的是对癫痫患者的心理治疗与护理。

#### (2) 癫痫患者的心理治疗:

癫痫患者因自身和现实社会的病耻感而产生心理问题,如孤立感、社会隔绝感、被戏弄和羞耻感等。因而需要给予需要心理治疗。心理治疗是应用心理学的原理及方法、技巧来改善患者精神上的安慰、支持、劝解、保证、疏导和环境调整等,并对他们进行启发、诱导、教育,帮助他们认识疾病,了解发病的原因及症状,提高他们的认识水平,增加对疾病治愈的信心,促使疾病的恢复。

心理治疗是指医生或家长通过引导和劝慰,精神干预及行为修饰,使癫痫患者恢复对环境的正常适应性。一般说来,对癫痫患者的心理治疗应当从自身、家庭、社会三方面着手。

A,患者自身方面:我们应当积极鼓励癫痫患者主动学习并了解癫痫病学相关知识,正确的面对癫痫,保持积极乐观的心态和战胜癫痫的勇气,乐观积极地进行治疗,使得生活质量得到优化和提高。

B,家庭方面:家人应加强对于癫痫患者的关心和爱护,多与其沟通,给患者战胜癫痫的信心和勇气。与此同时,还可以加强癫痫学科相关知识的学习,在积极、科学的临床治疗同时,兼顾细心照顾患者的生活起居,尽可能在生活中避免癫痫的诱发因素,以及对其交易造成伤害的事物,但也无需“过度保护”。

C,社会方面:癫痫问题不仅涉及医学领域,而且与全社会有关。而现目前,社会大众对于癫痫疾病的认识尚有所局限,癫痫患者的生活、学习、社会活动,应当受到全社会的关怀与支持。因此,改善大众对癫痫患者的态度是全社会人员的共同责任。

现实生活中,某些情况下癫痫患儿会受到不同程度的偏见,在人际交往过程中显得不那么受欢迎,对其而言,这些周遭的态度可能会成为其心理障碍的形成原因。努力改善大众对癫痫及患儿的态度是医务工作者和社会工作者共同的责任。

D,癫痫患者心理护理:注意事项主要有以下方面:

a, 要养成良好的习惯。

b, 不能过于劳累并避免意外打击与精神刺激, 能适当安排些较为轻松工作最好。

c, 不让患者参加带有一定危险性的活动, 如攀高、游泳、驾驶车辆、带电工作等。

d, 指导患者自我调节, 适宜地开展心理治疗, 增强战胜疾病的信心, 配合治疗。

e, 正确使用治疗 ASMs, 每日按时按量服药 (提醒不可忘记)。如果患者行动不便, 家属或其他健康人一定亲自帮助患者把药吃完。

f, 注意了解所服用药物的副作用, 做到心中有数。

### 参考文献

- 1 逄悦, 郑维红. 癫痫与认知功能障碍研究进展. 中国全科医学, 2017, 20(15): 1818-1822.
- 2 逄悦. 颞叶癫痫患者认知功能评估及影响因素分析. 福建中医药大学, 2018, 硕士学位论文.
- 3 Dodrill B, Waldron B, Kanauss K, et al. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5: s21-s24.
- 4 Elger C, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 2004, 3(11): 663-672.
- 5 Hassan AM. Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery- a cross-cultural perspective. Stevanovic D (ed). *Epilepsy—histological, electroencephalographic and psychological aspects* Intech Open, 2012: 176-194.
- 6 Tracy JL, Lippincott C, Mahmood T, et al. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure*, 2006, 15(4): 227-234.
- 7 Helmstaedler C, Glosser D, Sperling M, et al. Impact of epilepsy on cognitive functions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2013, 84: 256-262.
- 8 Lagae L, Van Rijckevorsel K. Cognitive side effects of antiepileptic drugs the relevance in childhood epilepsy. *Seizure*, 2006, 15: 235-241.
- 9 Motamedi GK, Meador KJ. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5: 435-439.
- 10 陈湛愔, 陆兵勋. 不同抗癫痫药物对癫痫患者认知功能障碍的影响. 南方医科大学学报, 2008, 28(8): 1394-1397.
- 11 Nargiz Jafarzade. Neuropsychology of epilepsy disease. *Academia Letters*, 2022, 69: 328-336.
- 12 Morgan JE, Ricker JH. *Textbook of Clinical Neuropsychology* (2nd ed), New York: Routledge, 2018.
- 13 Wilson J, Baxendale S, Barr W. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE neuropsychology task force, diagnostic methods commission, 2013-2017. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 674-668.
- 14 Benke T, Baumgartner L, Bodner T, et al. Epilepsicerrahisi öncesi teşhis sürecinde nöropsikolojik değerlendirme. *Epilepsia*, 2009, 15(1): 41-50.
- 15 Loring WJ Meador. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery. *Neurosciences*, 2000, 5(3): 143-150.
- 16 Lee GP. *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery*. New York, Oxford University Press, Inc, 2010.
- 17 Vogt L, Aikia B, Boon B. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 2017, 48(12): 2327-2335.
- 18 Baker A, Goldstein H. The dos and donts of neuropsychological assessment in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5: s77-s80.
- 19 于欢, 洪震. 癫痫患者的认知功能障碍. 中国临床康复, 2004, 8(22): 4586-4588.
- 20 William G Lennox. The sociopsychological treatment of epilepsy. *JAMA*, 1953, 152(18): 1690-1694.
- 21 世界卫生组织, 国际抗癫痫联盟, 国际癫痫病友会: 癫痫: 公共卫生的当务之急 (全球癫痫报告); WHO单行本WHO/MSD/MER/19.2.
- 22 Shichuo Li, Jianzhong Wu. Stigma and epilepsy: the Chinese perspective. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 17: 242-245.
- 23 Dee Snape, Ann Jacoby, Gus A Baker. Epilepsy stigma and social issues, in Atlas - Epilepsy care in the world. *Psychiatry*, 2005: 157 - 164.
- 24 Erving Goffman. *Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity*. Prentice-Hall//In, 1963.
- 25 Jones EE, Farina A, Hastorf AH, et al. *Social stigma: the psychology of marked relationships*. New York Freeman//In, 1984.
- 26 Graham Scambler. Health-related stigma. *Sociol Health Illn*, 2009, 31(3): 441-455.
- 27 Mervyn Eadie, Peter Bladin. *A disease once sacred : a history of the medical understanding of epilepsy*. Eastleigh : John Libbey, 2001.
- 28 中国抗癫痫协会 译. 癫痫之面面观 - 促进健康与理解. (美国) 国家科学院出版社, 500 Fifth Street, NW • Washington, DC 2001 .
- 29 李世焯: 认识癫痫, 战胜癫痫(上). 癫痫杂志, 2015, 1 (1) : 2-4.
- 30 李世焯: 认识癫痫, 战胜癫痫(下). 癫痫杂志, 2015, 1 (2) : 97-100.
- 31 Awaritefe A. Epilepsy: the myth of a contagious disease. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 1989, 13: 449-456.
- 32 王文志, 李世焯, 程学铭, 等. 癫痫患者心里社会问题研究. 中国心理卫生杂志, 1995, 9(3): 129-131.
- 33 Lim KS, Wo SW, Wong E, et al. Impact of epilepsy on employment in Malaysia. *Epilepsy Behavior*, 2013, 27: 130-134.
- 34 Lai CW, Blixen C, Lhatoo S, et al. Survey of public awareness, understanding, and attitudes toward epilepsy in Henan Province, China. *Epilepsia*, 2005, 31(2): 182-199.
- 35 Nawal F, Abdel Ghaffar, Munabi IG, et al. Improving public stigma, sociocultural beliefs, and social identity for people with epilepsy in the Aseer region of Saudi Arabia. *Epilepsy & Behavior Reports*, 2021, 16: 100442.
- 36 Yi-Jing Lim, Sui-Yung Chan, Yu Ko, et al. Stigma and health-related quality of life in Asian adults with epilepsy. *Epilepsy Research*, 2009, 87: 107-119.
- 37 Aldy S Rambi, Hasan Sjahrir. Awareness, attitudes and understanding towards epilepsy among schoolteachers in Medan, Indonesia. *Neurol J Southeast Asia*, 2002, 7: 77-80.
- 38 Kaddumukasa M, Kaddumukasa MN, Buwembo W, et al. Epilepsy misconceptions and stigma reduction interventions in sub-Saharan Africa, a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2018, 85: 21-27.
- 39 Baker D, Eccles FJR, Caswell HL. Correlates of stigma in adults with epilepsy: a systematic review of quantitative studies. *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 67-80.
- 40 Lim KS, Lim CH. Attitudes towards epilepsy: asystematic review.

Neurology Asia, 2011, 16: 269-280.

- 41 WHO Information Kit on Epilepsy, 2015.
- 42 Sang-Ahm Lee, On behalf of Korean QoL in Epilepsy Study Group. Felt stigma in seizure-free persons with epilepsy: associated factors and its impact on health-related quality of life. *Epilepsy Behav*, 2021, 122: 108186.
- 43 Loretta Giuliano, Calogero Edoardo Cicero. Knowledge, stigma, and quality of life in epilepsy: Results before and after a community-based epilepsy awareness program in rural Bolivia. *Epilepsy & behavior*, 2019, 92: 90-97.
- 44 中国抗癫痫协会. 中国癫痫患者教育与关爱工作规范(试行). *癫痫杂志*, 2021, 7(5): 417-421.

# 神经影像教学：脑室旁结节状灰质异位伴“Transmantle 带”征



李楠楠, 唐颖莹

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

患者 女, 26 岁, 右利手, 药物难治性癫痫病史 5 年, 发作症状学为局灶性知觉障碍伴自动症, 约 2~3 次/月发作, 以及似曾相识感后进展为全面强直阵挛性发作, 约 1~2 年 1 次。长程脑电监测见发作间期左侧额极及前中颞区高幅尖波或/和尖慢复合波间断发放。头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 3D T1 加权相及 3D Flair 相见左侧侧脑室额脚灰质异位结节, 呈分叶状, 伴拖尾征与上覆皮层相连 (图 1a、1b、1c), 也称为 “Transmantle 带”<sup>[1]</sup>。该异位灰质结节在正电子发射计算机断层扫描-MRI (Positron emission tomography, PET-MRI) 上呈现与皮层相似的代谢信号 (图 1d), 提示其可能为致痫性结节<sup>[2-3]</sup>。在冠状位上的不同层面上, “Transmantle 带” 可表现

为结节状<sup>[1]</sup> (图 1e、1f), 表征了组织学上迁移障碍的异位神经元<sup>[2-7]</sup>。对患者的 3D T1 加权相进行基于体素的形态学分析 (Voxel based morphometry, VBM)<sup>[4-7]</sup>, 检测到异常灰质向白质的延伸 (图 2a), 增厚的灰质带 (图 2b) 及结节周围的灰白质分界不清 (图 2c), 而 “Transmantle 带” 样拖尾征在图 2c 上显示最为明显。将上述三个 VBM 统计参数图相结合与 T1 加权相图像融合, 可以清晰地显示异位的灰质结节本身及其 “Transmantle 带” 样的拖尾征 (图 2d、2e、2f)。将 VBM 统计参数图分别与 T1 加权相图像融合, 可见 Extension File 阳性标记的是异位的灰质结节本身 (图 2g、2h), 而 Junction File 阳性标记的则是与灰质结节相连的 “Transmantle 带” (图 2i、2j)。

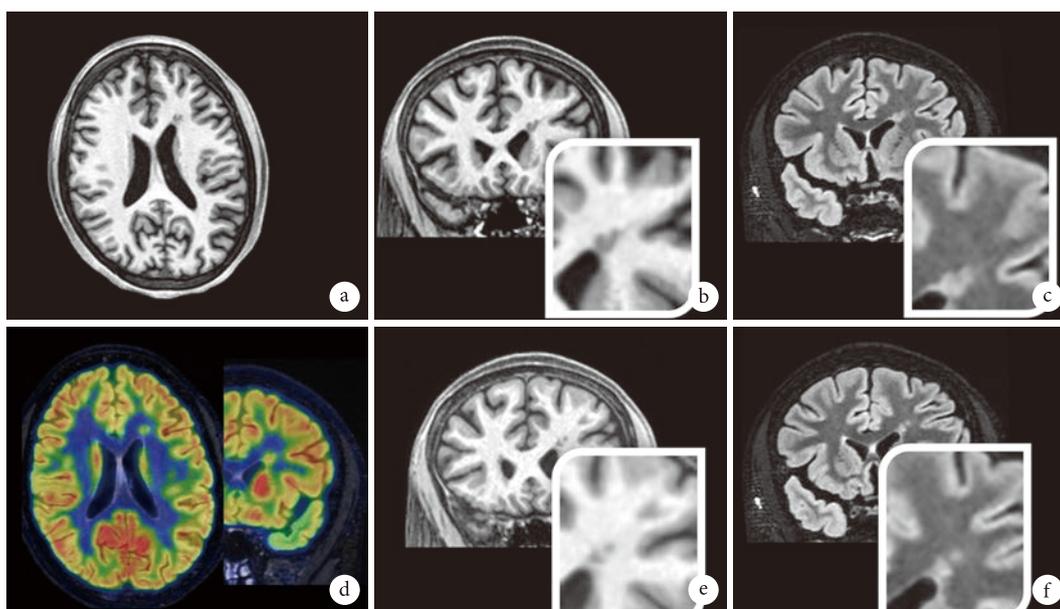


图 1 脑室旁结节状灰质异位伴 “Transmantle” 征

DOI: 10.7507/2096-0247.202305002

基金项目: 四川大学华西医院学科卓越发展 1-3-5 工程临床研究基金 (2023HXFH033)

通信作者: 唐颖莹, Email: 20745889@qq.com

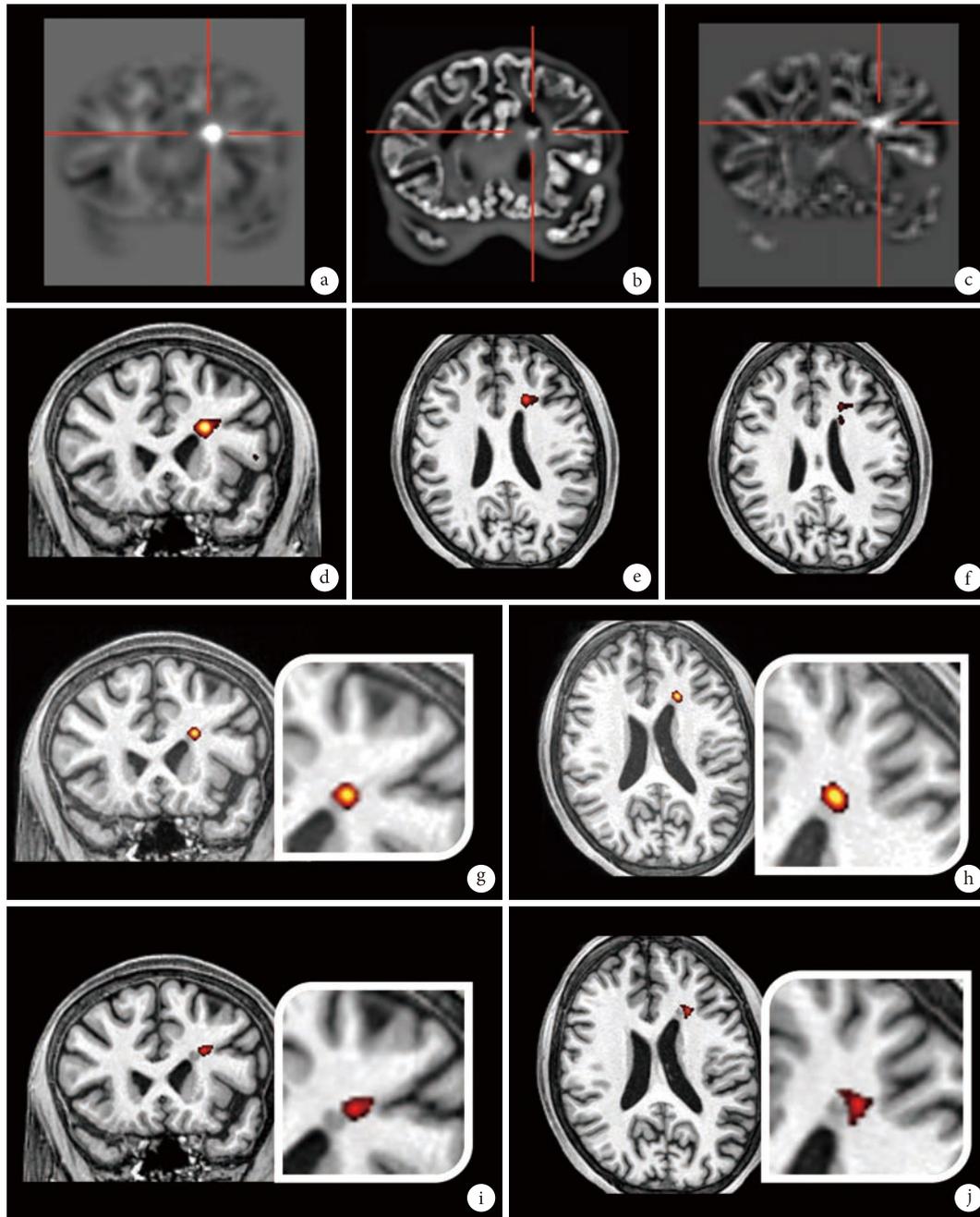


图 2 基于体素的形态学分析图像

参考文献

- 1 Hainc N, Alcaide-Leon P, Willinsky RA, *et al.* Periventricular nodular heterotopia associated with a “transmantle band sign” in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2023. doi: 10.1111/epi.17604. Online ahead of print.
- 2 Tassi L, Colombo N, Cossu M, *et al.* Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain*, 2005, 128 (Pt 2): 321–337.
- 3 Popescu CE, Mai R, Sara R, *et al.* The Role of FDG-PET in patients with epilepsy related to periventricular nodular heterotopias: diagnostic features and long-term outcome. *J Neuroimaging*, 2019, 29(4): 512-520.
- 4 Mirandola L, Mai RF, Francione S, *et al.* Stereo-EEG: diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1962-1971.
- 5 Cvetkovska E, Martins WA, Gonzalez-Martinez J, *et al.* Heterotopia or overlying cortex: what about in-between? *Epilepsy & Behavior*, 2019, 11: 4–9.
- 6 Pizzo F, Roehri N, Catenox H, *et al.* Epileptogenic networks in nodular heterotopia: A stereoelectroencephalography study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2112-2123.
- 7 Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, *et al.* Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 1060-1075.

• 通 知 •

# 关于“癫痫专业医生能力建设项目——银河计划”第四期培训班报名的通知

各位会员及相关专业人员、各相关单位：

为了提升全国各级医疗机构癫痫诊疗的专业水平和综合能力，探索适合我国特点的三级癫痫中心分级管理模式，我协会于2020年开始实施“癫痫专业医生能力建设项目——银河计划”。目前已成功举办了三期培训班，共计3457名临床医生参加了线上培训和考试，1711人取得“癫痫专业医生中级水平考试合格证书”、700人取得“癫痫专业医生初级水平考试合格证书”。考试结果客观反映出考生的实际水平和能力，作为重要的依据，在“一、二级癫痫中心建设和评审工作”中发挥着重要的作用。

按照整体工作部署，2023年“癫痫专业医生能力建设项目——银河计划”将继续进行，第三期培训班将于7月10日开课，现将报名工作通知如下：

## 一、课程介绍

“银河计划”培训课程，是以“国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫专科医生教育大纲”为蓝本，紧密结合我国的临床专业实践特点和要求，由“银河计划”专家组成员编制，今年根据刚刚出版发行的《临床诊疗指南-癫痫病分册》(2023修订版)，培训课件进行了更新。课程内容覆盖全面、知识点新、紧密结合临床工作、形式活跃新颖，可以同时满足基层医生和专科医生的学习和提高需求。课程学习时长18周，课程结束后还将进行“癫痫专业医生水平考试”。

## 二、培训班报名要求

### (一) 报名对象

1、继续配合“一、二级癫痫中心”的评审工作，对2023年已申报“一、二级癫痫中心”的单位(初次申报)，培训费由协会统一支持，名额限定如下：(1)申报参加“二级癫痫中心评审”的医院限额3人；(2)申报参加“一级癫痫中心评审”的医院限额2人；(3)参加培训的人员由各申报单位推荐，癫痫中心负责人书面签字确认；(4)被推荐人员必须是中国抗癫痫协会注册会员。

2、应广大专业人员的要求，今年的培训班还将继续面向所有从事癫痫专业的医生开放，符合条件的临床医生均可报名参加学习，但需缴纳培训费。

### (二) 报名条件

报名参加培训班的人员必须是临床医生(具有医师执业证书)，在各级卫健委批准的正规医疗单位工作。

## 三、报名及缴费

### (一) 报名方式及报名截止日期

1、2023年6月12日-28日，学员登录“银河计划报名和培训系统”(网址：[www.caae.org.cn](http://www.caae.org.cn))进行报名，报名截止时间为6月28日下午17:00。

2、2023年已申报“一、二级癫痫中心”单位所推荐的学员，在报名时须填写《2023年“银河计划”培训学员单位推荐表》(见附件)，由癫痫中心负责人签字后扫描或拍照发协会邮箱：[office@caae.org.cn](mailto:office@caae.org.cn)。

3、通过审核的学员登录报名系统，按要求缴纳培训费，缴费成功后将会收到报名成功短信(注：不需缴纳培训费的将自动跳过缴费环节)。

### (二) 缴费方式及发票

1、培训费：非会员1600元/人，协会注册会员1300元/人。

注：如往期已取得初级培训结业证书，本期只参加中级培训，费用为700元/人。

2、学员可通过微信、支付宝、电子银行转账或银行柜台汇款四种方式交费；汇款时务必注明培训人员姓名。

3、缴费时在发票信息栏内注明发票信息及邮箱，电子发票将通过邮件形式推送至学员邮箱；如暂不开具发票也请备注。

4、如已缴纳培训费，因故不能参加学习的学员，需在培训开班前提出申请，退费时将扣除 10% 手续费。培训班开课后，如因个人原因未能完成培训课程，不予退还培训费。

#### 四、学习要求

课程分为初级课程和中级课程，学员可以根据自己的实际情况选择学习。初级课程主要是针对神经(全)科医生和基层医院的医生，共 7 课，每课约 40 分钟。中级课程主要是针对具有一定基础的癫痫专业医生，共 11 课，每课约 40 分钟。每周一课(系统每周一推出新课程)，要求学员在两周内必须学完并完成课后练习题。如未完成，则不能学习后面的课程。

每完成一课学习，可以获得一枚银杏叶，在规定的时间内集满七枚银杏叶后，即可获得初级培训结业证书。未获得初级培训结业证书的，不能参加中级课程的学习。在规定的时间内集满十八枚银杏叶后，即可获得中级培训结业证书。第四期培训课程将于 11 月底前全部结束。

取得初级培训结业证书的，方可报名参加“癫痫专业医生初级水平考试”；取得中级培训结业证书的，方可报名参加“癫痫专业医生中级水平考试”。

#### 五、其他

1、在报名过程中如遇到问题，请及时拨打秘书处电话或发送邮件至：[office@caae.org.cn](mailto:office@caae.org.cn)。

2、关于“癫痫专业医生初中级水平考试”报名工作另行通知。

#### 六、联系方式

中国抗癫痫协会秘书处电话：010-68308546、65250423

邮箱：[office@caae.org.cn](mailto:office@caae.org.cn)

中国抗癫痫协会  
2023 年 6 月 7 日

• 通 知 •

# 关于举办“第七届 CAAE 癫痫精准医学论坛”及“癫痫全外显子测序结果分析培训班”的通知（第二轮）

各位会员、各相关专业人员：

定于 2023 年 7 月 8—9 日，在内蒙古呼和浩特市召开“第七届 CAAE 癫痫精准医学论坛”。

随着精准医学的快速发展，目前已经有近 3000 个癫痫相关的致病基因得以发现，这些新发现的基因对于癫痫的临床诊疗或将起到颠覆性的作用。各国的癫痫诊疗指南中也相继加入了有关基因检查进行病因诊断和精准治疗的内容，为临床实践提供了指导。

为了促进我国癫痫精准医学的规范化发展，“中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专委会”搭建起了全国性的学术交流和合作研究的平台，“癫痫基因 1.0 项目”已经取得了丰硕的成果。

本次论坛是专委会的学术例会，会议主题为“癫痫新基因的临床意义”，将聚焦癫痫新基因发现后的精准诊断、治疗、预后判定等相关内容，促进前沿研究向临床应用进行转化。会议将邀请相关权威专家深入研讨，欢迎从事癫痫及相关专业的临床和科研人员积极参会，分享研究成果和临床经验，参会人员将授予国家级一类继续教育学分。会议期间还将召开专委会全体委员会议，要求委员按时参加。

目前我国基因检测与判读领域人才较缺乏，为了促进优秀青年人才成长，培养一批懂基因会判读报告的专家，在总结前两次学习班经验的基础上，专委会将继续在论坛前举办“癫痫全外显子测序结果分析培训班”，欢迎大家踊跃报名参加。

现将相关事宜通知如下：

## 一、主办单位

中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会

## 二、会议时间

癫痫全外显子测序结果分析培训班：

2023 年 7 月 7 日全天，7 月 6 日报到；

癫痫精准医学论坛：

2023 年 7 月 8—9 日，7 日全天报到，8 日全天和 9 日上午会议，9 日下午返程。

## 三、会议地点

内蒙古呼和浩特巨华国际大酒店（呼和浩特市新城区成吉思汗大街 20 号，0471-3288888）

## 四、学习班及会议日程见附件

## 五、会议注册

1、注册方式：参会者请向大会秘书处注册，填写注册表（见附件），通过 E-mail 注册：office@caae.org.cn。

2、注册时间：参会人员需在 6 月 25 日前注册、缴费并预订住房，本次会议不接受现场注册。未缴纳注册费的人员不接受住房预定。

## 3、注册费标准：

(1) 只参加培训班：普通参会人员 1000 元/人，协会注册会员 800 元/人。

(2) 只参加精准论坛：普通参会人员 1000 元/人，协会注册会员 800 元/人。

(3) 两项均参加：普通参会人员 1800 元/人，协会注册会员 1500 元/人。

4、汇款账号：中国抗癫痫协会，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：汇款时务必写明参会者姓名及参加会议名称。

## 5、关于注册费退费的规定

如果已经缴纳注册费,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:7月5日(含5日)前提出退费申请,扣除20%的费用;7月5日以后或现场提出申请,扣除50%的费用。

六、联系方式

中国抗癫痫协会秘书处 田川、王子鹤 010-65250423

Email: office@caae.org.cn

附件一、征文须知

附件二、学习班日程

附件三、会议日程

附件四、学习班及会议注册表

以上附件详见中国抗癫痫协会官网。

中国抗癫痫协会  
精准医学与药物不良反应监测专业委员会  
2023年6月12日