

生酮饮食治疗睡眠中癫痫性电持续状态相关癫痫综合症的疗效及脑电图变化



陈曼, 岳璇, 刘娜, 陈娇, 刘晓鸣

徐州医科大学附属徐州儿童医院 神经内科(徐州 221000)

【摘要】 目的 分析生酮饮食治疗睡眠中癫痫性电持续状态(Electrical status epilepticus during sleep, ESES)相关癫痫综合症的疗效及脑电图变化。方法 收集2020年3月–2022年6月徐州市儿童医院门诊及住院收治的58例ESES相关癫痫综合征伴认知损害患儿的临床资料,使用随机数字表法分为观察组(A组)和对照组(B组),每组29例;在不改变原有抗癫痫发作药物治疗的基础上,A组采用生酮饮食治疗,B组采用激素治疗;观察生酮饮食及激素治疗前及治疗后3、6个月ESES相关癫痫综合征患儿的临床疗效、认知及脑电图棘慢波指数(Spike-wave index, SWI)变化。结果 A组治疗3个月时临床总有效率、控制率;脑电图总有效率、显效率及韦氏儿童智力量表测得言语商、操作商及总智商均明显低于B组,差异具有统计学意义($P<0.05$);但治疗6个月时A组临床总有效率、控制率;脑电图总有效率、显效率及韦氏儿童智力量表测得言语商、操作商及总智商与B组相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组患儿随访期内未出现脑电图SWI及临床症状反复病例;B组患儿在治疗6个月时脑电图SWI反复率55.2%,临床症状反复率37.9%。治疗期间两组患儿均未发生严重不良反应,A组在启动期有约27.6%(8例)的患儿出现胃肠道不适症状,但均较轻、且很快缓解,维持期未发生严重不良反应;但B组中有89.7%(26例)的患儿出现不同程度的体重增长,其中69%(20例)的患儿呈满月脸、水牛背等柯兴容貌。结论 生酮饮食可改善ESES相关癫痫综合征患儿的疗效及脑电图变化,改善认知;与激素冲击治疗比较,生酮饮食治疗ESES相关癫痫综合征反复率低,不良反应相对轻且发生率低。

【关键词】 睡眠中癫痫性电持续状态;生酮饮食;癫痫综合征;儿童

The duration of epilepsy in sleep effect of progesterone diet on epilepsy syndrome in sleep and recurrent epilepsy syndrome and EEG changes

CHEN Man, YUE Xuan, LIU Na, CHEN Jiao, LIU Xiaoming

Department of Neurology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: LIU Xiaoming, Email: xzlrxm@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy of ketogenic diet (KD) in the treatment of epilepsy syndrome associated with Electrical status epilepticus during sleep (ESES) and the changes of electroencephalogram (EEG). **Methods** The clinical data of 58 children with ESES-related epilepsy syndrome and cognitive impairment admitted to the outpatient and inpatient department of Xuzhou Children's Hospital from March 2020 to June 2022 were collected. They were divided into observation group (group A) and control group (group B) by random number table method, with 29 cases in each group. On the basis of not changing the original anti-seizure drugs, group A was treated with ketogenic diet, and group B was treated with hormone. The clinical efficacy, cognitive function and Spike-wave index (SWI) of children with ESES-related epilepsy syndrome were observed before and 3 and 6 months after ketogenic diet and hormone treatment. **Results** The total clinical effective rate and control rate of group A after 3 months of treatment; The total effective rate and significant efficiency of EEG and the verbal quotient, operation quotient and total intelligence quotient of Wechsler Intelligence Scale for children were significantly lower than those of group B, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, the total clinical effective rate and control rate of group A after 6 months of treatment; The total effective rate and significant efficiency of electroencephalogram and the verbal quotient, operation

DOI: 10.7507/2096-0247.202308004

基金项目:江苏省妇幼健康科研项目(F201726)

通信作者:刘晓鸣, Email: xzlrxm@163.com



quotient and total intelligence quotient measured by Wechsler Intelligence Scale for children were similar to those of group B, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There were no cases of EEG SWI and recurrent clinical symptoms in group A during the follow-up period; In group B, the recurrence rate of EEG SWI was 55.2%, and the recurrence rate of clinical symptoms was 37.9% after 6 months of treatment. There were no serious adverse reactions in the two groups during the treatment period. In group A, about 27.6% (8 cases) of the children had gastrointestinal symptoms, but they were mild and quickly relieved, and no serious adverse reactions occurred in the maintenance period. However, 89.7% (26 cases) of the children in group B showed different degrees of weight gain, and 69% (20 cases) of them showed kexing features such as full moon face and buffalo back. **Conclusions** Ketogenic diet can improve the curative effect and EEG changes of children with ESES related epilepsy syndrome, and improve their cognition. Compared with hormone pulse therapy, the recurrence rate of ESES related epilepsy syndrome in the treatment of ketogenic diet is lower, and the incidence of adverse reactions is relatively mild and low.

【Key words】 Electrical status epilepticus during sleep; Ketogenic diet; Epilepsy syndromes; Children

睡眠中癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus during sleep, ESES) 是脑电图检查中的一种特殊脑电现象, 指伴有睡眠诱发的癫痫放电和可能伴有的获得性认知或行为障碍^[1]。ESES 是指一类病理生理、临床症状相似的疾病, 临床上常见的 ESES 相关癫痫综合征主要包括自限性局灶性癫痫 (Self-limited focal epilepsies, SeLFE)、睡眠中伴有棘慢波活动的发育性癫痫性脑病 (epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep, EE-SWAN) 包括 Landau-Kleffner 综合征 (Landau-Kleffner Syndrome, LKS) 和癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波 (Epilepsy with continuous spike and wave during slow-wave sleep, CSWS)^[2-3]。既往认为 SeLFE 为儿童良性癫痫, 预后良好, 但新近研究提示 SeLFE 患儿并非均有良好的结局, 部分患儿可能遗留认知损害等神经系统后遗症^[4]。LKS 的特征是语言区域发育退化, 表现为既往发育正常的患儿出现急性或亚急性言语听觉失认为主的失语, 约 3/4 的患儿可见癫痫发作, 行为障碍也是其临床表现的一部分^[3,5-8]。CSWS 患儿除临床癫痫发作外, 均合并有神经认知功能障碍^[1], 通常表现为在临床癫痫发作之后发育迟缓、发育停滞、认知障碍或行为退化变得明显, 多在两年内进展为严重的癫痫性脑病^[9-12]。ESES 通常用 SWI 表示放电数量, 但对于其诊断标准目前国内外均没有统一的共识, 国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 只是提出其入睡后有较强的痫性放电特征, 一直以来 SWI $\geq 85\%$ 是比较公认的 ESES 诊断标准, 其反应了被棘波覆盖的睡眠百分比。

目前临床上对于 ESES 相关癫痫综合征的治疗多采用抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 联合激素冲击治疗, 其短期有效率可高达 80% ~ 90%, 但停药后复发率高达 30% ~ 50%^[7-8,13-15],

且疾病病程复杂多变, 大部分患儿均需长时间持续用药、以减少或避免复发可能; 但长期使用激素可造成患儿肥胖、高血压、高血脂、甚至股骨头坏死等并发症, 使得患儿及家长难以接受^[10,16-21]。生酮饮食作为癫痫治疗的非药物疗法, 既往多用于难治性癫痫的治疗, 但近年来国外少数报道提示其对 ESES 现象也有一定疗效, 可能为 ESES 相关癫痫综合征患儿提供新的治疗选择^[14,22-25], 但治疗例数较少, 未进行系统研究。传统生酮饮食方案因其对热卡及液体量限制较为严格, 导致口感差、在学龄期儿童中较难实施, 而改良阿特金斯饮食 (Modified Atkins diet, MAD) 疗法不限制热卡及蛋白质总量, 因而其副作用较低、口感相对良好, 且可起到与传统生酮饮食相当的抗癫痫效果, 更易于在儿科施行^[2]。本研究拟通过前瞻性随机对照方法, 分析 MAD 与激素治疗儿童 ESES 相关癫痫综合征的疗效及脑电图变化, 探讨生酮饮食在 ESES 相关癫痫综合征的治疗价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 3 月—2022 年 6 月徐州医科大学附属徐州儿童医院门诊及住院收治的 58 例 ESES 相关癫痫综合征伴认知损害患儿为研究对象。入组患儿均符合纳入标准和排除标准, 本研究经我院伦理委员会批准, 批准文号: (2019) 伦理第 (1-20) 号。

1.1.1 纳入标准 ①符合 ILAE 对 ESES 相关癫痫综合征 (包括 SeLFE、LKS、CSWS) 的诊断标准, SWI $\geq 85\%$; ②经 2 种或 2 种以上 ASMs 正规治疗仍发作, 且入组前 1 月发作 ≥ 1 次/月; ③4 岁 \leq 年龄 \leq 14 岁, 经韦氏儿童智力量表评估总智商值 < 90 分; ④患儿家属了解研究内容, 签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①有明确围产期脑损伤史、明确

头部外伤、手术史或结核等严重感染者；②合并消化系统、泌尿系统及代谢性疾病者；③体质差、无法维持自身营养者，或不能耐受生酮饮食治疗者。

1.2 治疗方法

A组患儿在原有 ASMs 治疗基础上加用 MAD，在第1个月将碳水化合物摄入量限制在 10 g/d，鼓励食用高脂肪食物，不鼓励食用低碳水化合物成品制品；在1个月后每个月再添加 5 g/d 碳水化合物，碳水化合物最高摄入量为 30 g/d，并可逐渐食用低碳水化合物成品制品，在治疗期间补充钙剂、肉碱、多种维生素等。B组患儿在不改变原有 ASMs 治疗的基础上给予甲泼尼龙 15~20 mg/(kg·d) 静脉滴注（每天总量不超过 800 mg），连用3天后停静脉用激素、口服4天醋酸泼尼松龙 2 mg/(kg·d)（每天总量不超过 60 mg），如此一周为一疗程，3个疗程静脉激素后改口服醋酸泼尼松龙续贯治疗，4周后逐渐减量，总疗程6个月。

1.3 观察指标及疗效标准：

① 临床疗效：所有入组患儿由监护人记录每日发作次数，以癫痫不再发作、且无反复为控制，次数减少 ≥ 50% 为有效，癫痫发作次数减少 < 50% 或增多为无效，总有效率=控制率+有效率；② 脑电图监测情况：采用日本光电 EEG-1200C 视频脑电图仪，按照国际 10-20 系统安放 19 导电极，对患儿进行至少 15 小时脑电监测，记录睡眠周期中 SWI 等脑电图特征，以 SWI 减少 ≥ 50% 为显效，25% ≤ SWI 减少 < 50% 为有效，SWI 减少 < 25% 或增加为无效，总有效率=显效率+有效率；③ 智力测试：接受中国修订韦氏儿童智力量表测试，经量表测试后获得言语量表分、操作量表分及总量表分，再经计算机计算得出言语商、操作商及总智商；④ 所有患儿治疗前后均监测体重变化；查血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、血脂、血氨、血乳酸、血酮、结核感染 T 细胞检测，观察患儿有无贫血、低血糖、酸中毒、高血脂、肝肾功能损害、结核感染情况；行腹部彩超、泌尿系统彩超检查，监测有无泌尿系结石、脂肪肝的发生。B组患儿行 X 线检查监测有无股骨头受损征象。分别在治疗前、治疗后 3、6 个月时予临床疗效、脑电图改善情况及智力情况评估。

1.4 统计学分析：

采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验，符合正态分布的资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组比较采用独立样本 *t* 检验，多组比较采用单因素方差分析法检验；不符合

表 1 两组患儿一般资料比较

一般资料	A组 (n=29)	B组 (n=29)	t/Z/ χ^2	P
性别			0.624	0.430
男	15 (51.7)	12 (41.4)		
女	14 (48.3)	17 (58.6)		
年龄(岁)	8.3±1.2	8.6±1.3	-0.925	0.359
平均病程(月)	16 (4.5)	17 (5.5)	0.914	0.364
ASMs种类	2.1±0.3	2.1±0.4	-3.97	0.429
癫痫综合征			0.283	0.868
SeLFE	16 (55.2)	14 (48.3)		
LKS	8 (27.6)	9 (31.0)		
CSWS	5 (17.2)	6 (20.7)		

正态分布的资料均采用中位数（四分位数间距）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类计数资料均采用例数（百分比）表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。对两组患儿治疗前后智商情况比较，采用 Bonferroni 法校正检验水准，矫正后的检验水准 $\alpha = 0.01$ 。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

两组患儿性别、不同 ESES 癫痫综合征类型病例占比经 χ^2 检验结果显示，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿年龄、入组前口服 ASMs 数目经独立样本 *t* 检验结果显示，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿平均病程经 Mann-Whitney U 检验结果显示，差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿基线资料基本一致，具有可比性。详见表 1。

2.2 两组患儿临床疗效比较

两组患儿治疗 3 个月、6 个月临床疗效显效率、总有效率经 χ^2 检验结果显示：B 组治疗 3 个月显效率、总有效率均明显高于 A 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，两组患儿治疗 6 个月显效率、总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 2、图 1。

2.3 两组患儿脑电图改善情况比较结果

两组患儿治疗 3 个月、6 个月脑电图显效率、总有效率经 χ^2 检验结果显示：B 组治疗 3 个月显效率、总有效率明显高于 A 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，两组患儿治疗 6 个月显效率、总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 3、图 2。

2.4 两组患儿治疗前后认知情况比较结果

相同时点两组间操作智商、言语智商、总智商经独立样本 *t* 检验结果显示：两组患儿治疗前、治

表 2 两组患儿临床疗效比较

时点	疗效	A组 (n=29)	B组 (n=29)	χ^2	P
治疗3个月	无效	16 (55.2)	3 (10.3)	-	-
	有效	7 (24.1)	5 (17.3)	-	-
	控制	6 (20.7)	21 (72.4)	15.591	<0.001
	总有效率	44.8 (13/29)	89.7 (26/29)	13.228	<0.001
治疗6个月	无效	12 (41.4)	8 (27.6)	-	-
	有效	6 (20.7)	8 (27.6)	-	-
	控制	11 (37.9)	13 (44.8)	0.284	0.594
	总有效率	58.6 (17/29)	62.1 (18/29)	0.072	0.788

表 3 两组患儿脑电图改善情况比较

时点	疗效	A组 (n=29)	B组 (n=29)	χ^2	P
治疗3个月	无效	17 (58.6)	4 (13.8)	-	-
	有效	6 (20.7)	3 (10.3)	-	-
	显效	6 (20.7)	22 (75.9)	17.676	<0.001
	总有效率	41.4 (12/29)	86.2% (25/29)	12.615	<0.001
治疗6个月	无效	13 (44.8)	12 (41.4)	-	-
	有效	6 (20.7)	8 (27.6)	-	-
	显效	10 (34.5)	9 (31.0)	0.078	0.780
	总有效率	55.2% (16/29)	58.6% (17/29)	0.070	0.791

表 4 两组患儿治疗前后认知情况比较

智商	时点	A组 (n=29)	B组 (n=29)	t	P
操作智商	治疗前	82.28±6.14	81.86±5.50	0.270	0.788
	治疗3个月	86.79±5.39	96.28±8.64	-5.014	0.001
	治疗6个月	89.48±5.48	90.41±7.63	-0.534	0.595
	F	11.932	28.030	-	-
	P	<0.001	<0.001	-	-
言语智商	治疗前	78.79±12.17	80.31±9.45	-0.530	0.598
	治疗3个月	89.59±6.86	97.31±8.76	-3.738	0.001
	治疗6个月	92.41±6.21	93.17±8.91	-0.376	0.708
	F	19.237	27.874	-	-
	P	<0.001	<0.001	-	-
总智商	治疗前	78.07±7.95	79.86±7.29	-0.896	0.374
	治疗3个月	85.86±5.66	95.03±8.61	-4.796	0.001
	治疗6个月	88.66±5.58	90.34±8.47	-0.897	0.374
	F	20.737	26.378	-	-
	P	<0.001	<0.001	-	-

疗 6 个月操作智商、言语智商、总智商差异均无统计学意义 ($P>0.05$), A 组治疗 3 个月操作智商、言语智商、总智商均明显低于 B 组, 差异均有统计学

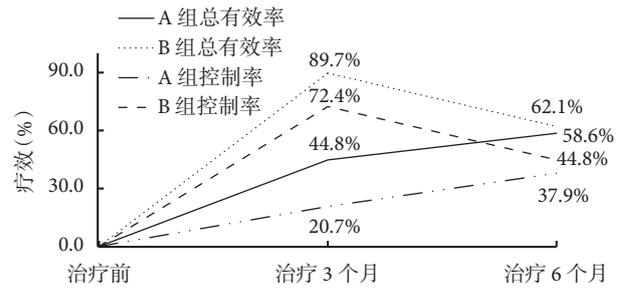


图 1 两组患儿临床疗效结果折线图

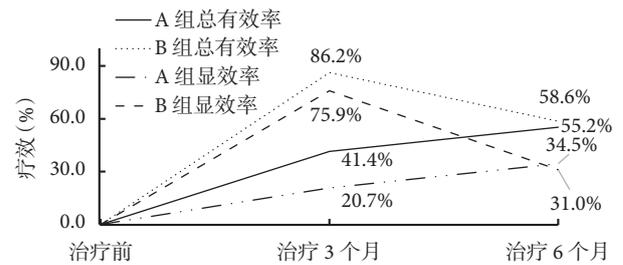


图 2 两组患儿脑电图监测情况折线图

意义 ($P<0.05$)。

相同组间不同时点操作智商、言语智商、总智商经单因素重复测量方差分析结果显示, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 两组患儿治疗 3 个月、6 个月操作智商、言语智商、总智商均明显高于治疗前, A 组治疗 6 个月操作智商、言语智商、总智商均明显高于治疗 3 个月, B 组治疗 6 个月操作智商、言语智商、总智商均明显低于治疗 3 个月, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。详见表 4, 图 3、4、5。

2.5 反复率

SWI 方面: A 组患儿随访期内未出现 SWI 反复增高现象; B 组患儿在治疗 6 个月时观察到部分患儿的 SWI 出现反复增高现象, 其中治疗 3 个月有效患儿中有 2 例至治疗 6 个月时 SWI 恢复到激素治疗前水平, 3 个月显效患儿中有 10 例 SWI 恢复到激素治疗前水平、4 例患儿 SWI 较治疗 3 个月时有增加现象, SWI 反复率达到 55.2%。

临床发作方面: A 组患儿随访期内未出现癫痫反复发作现象; B 组治疗 3 个月有效患儿中有 2 例在随访到治疗 6 个月时发作次数恢复到激素治疗前水平, 治疗 3 个月控制患儿中有 6 例在随访到治疗 6 个月时发作次数恢复到激素治疗前水平, 3 例仍有临床发作, 临床发作反复率达 37.9%。

2.6 不良反应发生情况

A 组患儿在治疗期间有 8 例出现了腹痛、便秘等胃肠道反应 (27.6%), 通过调整生酮比例及增加饮食中膳食纤维的含量症状很快缓解; 未出现低血糖、严重酸中毒、高脂血症、泌尿系结石等严重

并发症。B组患儿中有26例(89.7%)出现了不同程度的体重增加,其中有20例(69%)出现了满月脸、水牛背、多毛等库欣面容,1例出现了感染(3.4%),经抗感染治疗后很快恢复,未出现低血钾、股骨头坏死、高血压等严重不良反应。

3 讨论

生酮饮食作为癫痫治疗的非药物疗法,至今已有百年的治疗历史,既往多用于难治性癫痫的治疗中,但近年来研究发现其对婴儿痉挛症等癫痫综合征同样有效,少数报道其在ESES相关癫痫综合征中的有效应用,因此越来越受到癫痫专科医生的重视。随着精准医学的不断发展,人们对于治疗的要求也在不断提升,因此ESES相关癫痫综合征的治疗不仅需要控制癫痫发作,更应同时兼顾治疗ESES现象,从而在控制癫痫发作的同时、最大限度的保护认知功能,改善患儿的生活质量^[2]。生酮饮食治疗主要能量来源为脂肪酸/酮体,酮体代谢可促进神经递质和神经元膜电位变化,降低神经兴奋性^[20,24]。另有研究指出,生酮饮食治疗可降低丙二醛水平,提高总抗氧化能力水平,增强机体抗氧化能力,抑制细胞凋亡,保护神经功能,最终利于认知情况改善^[17-19]。γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸分别为主要的抑制性和兴奋性神经递质,酮体可能导致癫痫发作减少的一种机制可能是通过更有效的谷氨酸回收^[5,9]。另外生酮饮食建立了一种模拟禁食效果的合成代谢状态。这个过程对钾通道产生益处,钾通道对三磷酸腺苷、腺苷和GABA能量活性敏感;增加脑源性神经营养因子的表达;扩大能源储备,并改善线粒体功能,确保神经元动作电位的稳定。在认知方面,这些好处可以转化为语言和识别记忆、语言流畅性、执行功能和全局认知的增加^[11,15-16]。

本研究中以SWI指数减少为标准,激素治疗3个月时脑电图显效率达75.9%,总有效率达86.2%,且SWI指数改善同时患儿认知功能同样明显好转,与既往研究报道激素有效相符合;既往文章中同样提示激素撤药后ESES现象反复率高达50%^[13],与本研究中SWI反复率达55.2%比例相当;提示激素对ESES现象的短期疗效虽然显著,但复发率较高。另外,MAD组治疗3个月时临床总有效率达44.8%,虽低于激素组3个月总有效率89.7%,但由于激素治疗后复发率高,且随着随访时间的延长复发病例增多,到随访6个月时MAD组总有效率已与激素治疗组相当;且MAD组患儿的操作智

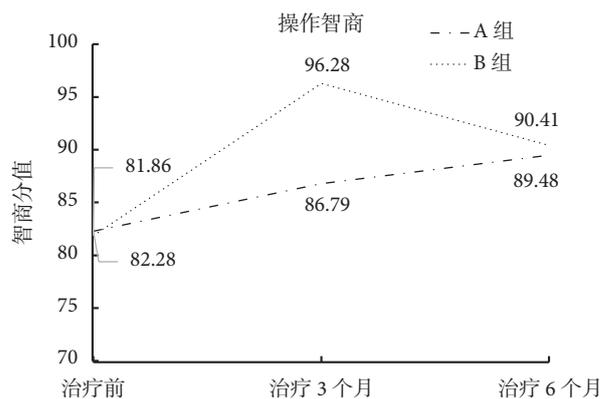


图3 两组患儿治疗前后操作智商情况折线图

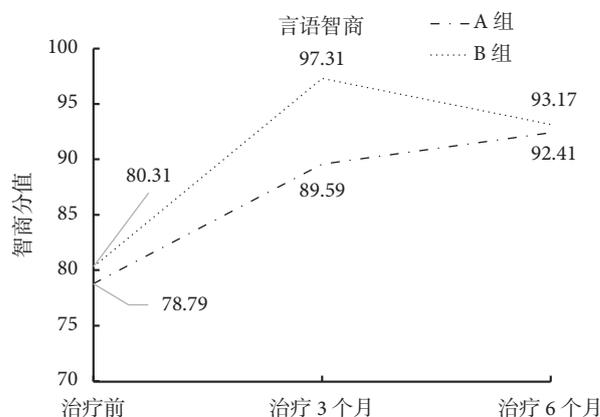


图4 两组患儿治疗前后言语智商情况折线图

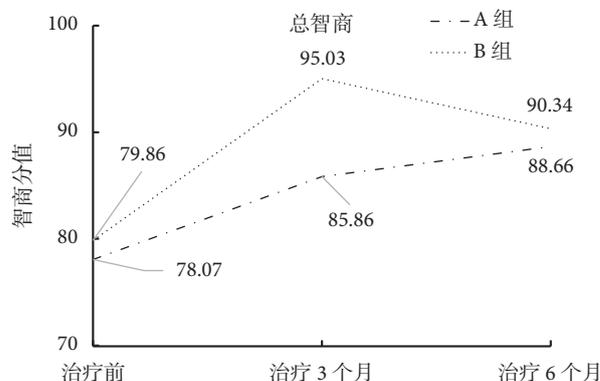


图5 两组患儿治疗前后总智商情况折线图

商、言语智商及总智商随着SWI指数改善同样有好转,到治疗6个月时与激素治疗组无统计学差异。MAD组随访期内暂未见复发病例,可能与其治疗起效慢、随访时间短有一定关系。本组使用生酮饮食治疗的患儿中有8例(27.6%)在食用初期出现了拒食、恶心、便秘、腹痛的现象,通过调整生酮比例及增加饮食中膳食纤维的含量症状很快缓解;没有患儿出现低血糖、酸中毒、高脂血症、泌尿系结石等严重并发症。激素治疗组中有26例(89.7%)的患儿出现不同程度的体重增长,其中

20例(69%)的患儿呈满月脸等柯兴面容,1例出现了感染(3.4%)、经抗感染治疗后很快恢复,未出现低血钾、股骨头坏死、高血压等严重不良反应。综合本试验以上结果,显示MAD用于治疗ESES相关癫痫综合征6个月时临床疗效与激素冲击相当,而其不良反应发生率和复发率低于激素冲击治疗组,因此提示生酮饮食可能成为ESES相关癫痫综合征患儿的治疗新选择。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Grube E, Schuler G, Buellfeld L, *et al.* Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *Elsevier*, 2007, 50(1): 69-76.
- 杨志仙. 从年龄角度看癫痫综合征新的分类. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2022, 31(6): 321-324.
- Xiao L. Spectrum of epileptic syndromes with electrical status epilepticus during sleep in children. *Pediatric Neurology*, 2000, 22(5): 371-379.
- Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(10): 1673-1685.
- Thavendiranathan P, Chow C, Cunnane S, *et al.* The effect of the 'classic' ketogenic diet on animal seizure models. *Brain Research*, 2003, 959(2): 206-213.
- Ilahi S, Beriwal N, Ilahi TB. Physiology, Pineal Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island. StatPearls Publishing, 2020 28(1): 211-217.
- 王朋朋, 谢鹤, 吴淑庄, 等. 甲泼尼龙冲击对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的治疗效果观察. *临床医学工程*, 2015, 22(2): 172-173.
- Meng LP, Dai YY. A clinical analysis of electrical status epilepticus during sleep in children and a follow-up study of methylprednisolone pulse therapy. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2019, 21(4): 348-353.
- Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 2009, 5(7): 380-391.
- Ozawa T, Koide R, Nakata Y, *et al.* A novel WDR45 mutation in a patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA). *Wiley-Blackwell Online Open*, 2014, 164(9): 2388-2390.
- Zare Mehrjerdi F, Niknazar S, Yadegari M, *et al.* Carvacrol reduces hippocampal cell death and improves learning and memory deficits following lead-induced neurotoxicity via antioxidant activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2020, 393(7): 1229-1237.
- Mott SH, Morse RP, Burroughs SA, *et al.* Functional brain connectivity in electrical status epilepticus in sleep. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 2020, 21(1): 55-64.
- Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*, 2009, 50(6): 17-24.
- Caraballo RH, Flesler S, Armeno M, *et al.* Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Research*, 2014, 108(10): 1912-1916.
- Liu DH, Agbo E, Zhang SH, *et al.* Anticonvulsant and Neuroprotective Effects of Paeonol in Epileptic Rats. *Neurochemical Research*, 2019, 44(11): 2556-2565.
- Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, *et al.* Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*, 2021, 24(4): 307-316.
- Mcmanus EJ, Mccoy S, Lynch CDP, *et al.* Ketogenic diet in drug-resistant epilepsy with encephalopathy. *Internal Medicine Journal*, 2020, 50(2020): 1591-1593.
- Kadis DS, Stollstorff M, Elliott I, *et al.* Cognitive and psychological predictors of everyday memory in children with intractable epilepsy. *Epilepsy & Behavior E & B*, 2004, 5(1): 37-43.
- Liu YMC, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J*, 2013, 36(1): 9-15.
- Dorris L, O'Regan M, Wilson M, *et al.* Progressive intellectual impairment in children with Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep. *Epileptic disorders*, 2019, 21(S1): 88-96.
- 陈静, 杨志仙, 刘晓燕, 等. 甲泼尼龙冲击治疗对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的疗效. *中华儿科杂志*, 2014, 52(009): 678-682.
- Sourbron J, Klinkenberg S, Kuijk SMJV, *et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child, s Nervous System*, 2020, 36(6): 1099-1109.
- Jansen F, Nikanorova M, Peltola M. Current treatment options for Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep. *Epileptic disorders*, 2019, 21(S1): 76-81.
- Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, *et al.* Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 51-58.
- Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Research*, 2016, 11(27): 339-343.

生酮饮食治疗皮质发育畸形导致儿童药物难治性癫痫的有效性和安全性



张洪伟, 赵芬, 胡万冬, 张欢, 刘勇, 金瑞峰

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)癫痫中心(济南 250022)

【摘要】 目的 探究生酮饮食(Ketogenic diet, KD)疗法在皮层发育畸形(Malformations of cortical development, MCD)致儿童药物难治性癫痫的有效性和安全性。方法 回顾性分析2021年5月–2023年2月山东大学附属儿童医院癫痫中心收治的10例MCD致药物难治性癫痫患儿的临床资料,均为首次接受经典KD治疗。分别于KD治疗后1、3、6、12个月对患儿进行随访,采用Engel分级评估临床疗效,同时记录不良反应情况。结果 本研究10例患者,男女各5例,起病年龄为0.2~36.0(10.3±11.1)月龄,病程2.0~31.0(9.7±8.5)个月,开始KD的年龄为3.0~50.0(20.0±15.7)个月。头颅影像学提示:2例为半侧巨脑症、1例为无脑回、1例为巨脑回合并多微小脑回畸形、6例FCD、3例有基因异常(2例DEPDC5基因、1例ARX基因),所有患儿KD治疗前均有不同程度的发育迟缓。KD治疗前服用的抗癫痫发作药物为2.0~5.0(3.2±0.9)种,KD治疗3个月的无发作为20%(2/10),有效率为50%(5/10)。发育改善率:3个月为50.0%(5/10)。5例有轻微的不良副反应(50%),其中1例为低钾、4例为胃肠道反应,均在下调KD饮食比例后缓解,没有患儿因不良副反应停用KD。结论 KD疗法是一种治疗MCD致儿童药物难治性癫痫的安全有效的方法,部分患儿可改善发育水平。

【关键词】 生酮饮食; 皮层发育畸形; 癫痫; 疗效

The efficacy and safety of ketogenic diet in the treatment of drug-resistant epilepsy in children with malformations of cortical development

ZHANG Hongwei, ZHAO Fen, HU Wandong, ZHANG Huan, LIU Yong, JIN Ruifeng

Epilepsy Center, Children's Hospital Affiliated to Shandong University (Jinan Children's Hospital), Jinan 250022, China

Corresponding author: JIN Ruifeng, Email: 13953174587@163.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of ketogenic diet (KD) in the treatment of drug-resistant epilepsy in children with malformations of cortical development (MCD). **Methods** The clinical data of 10 children with drug-resistant epilepsy caused by MCD treated in the Epilepsy Center of Children's Hospital affiliated to Shandong University from May 2021 to February 2023 were analyzed retrospectively. All of them received classical KD treatment for the first time. The patients were followed up at 1, 3, 6 and 12 months after KD treatment. The clinical efficacy was evaluated by Engel grade and the adverse reactions were recorded at the same time. **Results** There were 10 patients in this study, including 5 males and 5 females. The age of onset was 0.2~36.0 (10.3±11.1) months, 2.0~31.0 (9.7±8.5) months, and the age of starting KD was 3.0~50.0 (20.0±15.7) months. Cranial imaging showed that there were 2 cases of hemimegalencephaly, 1 case of lissencephaly, 1 case of pachygyria combine polymicrogyria, and 6 cases of FCD, 3 had gene abnormality (2 cases of DEPDC5 gene, 1 case of ARX gene). All children had different degrees of developmental retardation before KD treatment. The antiseizure medications taken before KD treatment were 2.0~5.0 (3.2±0.9). 5/10 (50%) children had a >50% reduction in seizure frequency at 3 months on the diet, 2/10 (20%) children had a seizure free response. The rate of development improvement was 50.0% (5/10) at 3 months. 5 cases had mild adverse reactions (50%), including 1 case of hypokalemia and 4 cases of gastrointestinal reactions, all of which were relieved after the reduction of the proportion of KD diet. None of the children stopped using KD. **Conclusion** KD therapy is a safe and effective method for the treatment of drug-resistant epilepsy in children caused by MCD, and some children can improve their

DOI: 10.7507/2096-0247.202307009

基金项目: 中国抗癫痫协会 CAAE 癫痫科研基金-奇酮基金(CJ-2022-008); 济南市卫生健康委员会科技计划项目(2018-2-34)

通信作者: 金瑞峰, Email: 13953174587@163.com



developmental level.

【Key words】 Ketogetic diet; Malformations of cortical development; Epilepsy; Efficacy

皮质发育畸形 (Malformations of cortical development, MCD) 是一组罕见的先天脑发育障碍疾病, 包括由各种病因 (遗传、感染、血管或代谢) 引起的一大群不同种类的大脑皮质形成障碍^[1]。MCD 相关癫痫患者超过 60% 为药物难治性^[2]。生酮饮食 (Ketogetic diet, KD) 是对饥饿疗法一种模拟, 利用产生的酮体在 mTOR 通路、离子通道、神经递质、肠道菌群等多途径发挥抗癫痫发作作用^[3]。本研究总结了 10 例经 KD 治疗 MCD 相关药物难治性癫痫患儿临床资料, 总结临床表现, 观察临床疗效及不良反应, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性病例分析研究, 收集 2021 年 5 月—2023 年 2 月于山东大学附属儿童医院癫痫中心经 KD 治疗 MCD 致药物难治性癫痫患儿, 共 10 例患儿符合标准纳入本研究。本研究经山东大学附属儿童医院伦理委员会同意, 所有患儿家属均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ① 年龄 ≤ 18 岁; ② 符合 2010 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 药物难治性癫痫诊断标准^[4]; ③ 影像学提示 MCD^[1]; ④ 首次接受 KD 治疗, 且持续 ≥ 3 个月。

1.1.2 排除标准 ① 存在原发性肉毒碱缺乏病、肉毒碱转运酶缺乏症、丙酮酸羧基酶缺乏症等生酮饮食禁忌症者; ② 患儿或家属配合性较差者。

1.2 KD 启动方案

完善血尿串联质谱分析等检查排除禁忌症后, 启动 KD。所有患儿均采用经典 KD 方案, 不禁食方式启动, 从总量的 1/3 开始逐渐过度到全量生酮饮食; 自由饮水; 根据癫痫发作情况、不良反应及 KD 耐受情况、血酮波动情况逐步调整饮食比例, 生酮比例从 2:1 过渡到 4:1 饮食, 以癫痫控制及尽可能的最佳生活质量为目标进行个体化的饮食比例的调整。住院期间每日监测血酮和血糖, 稳定以后每周 1 次; 同时补充多种矿物质、枸橼酸钾、维生素及钙等。血酮稳定且无严重不良反应者出院, 院外继续 KD。

1.3 KD 随访和评估方法

治疗期间患儿及家长在 1、3、6、9、12 个月至

医院随访 KD 治疗依从情况, 有不良反应者及时给予对症处理。癫痫发作情况根据家长描述及每日癫痫发作的记录来进行评估, 以入组前 3 个月平均癫痫发作频率作为基线水平。临床疗效判断标准参考 Engel 分级, I 级: 完全控制, 治疗后无发作; II 级: 明显改善, 发作减少 90%~99%; III 级: 改善, 发作减少 50%~89%; IV 级: 无效即发作减少 < 50%。总有效率 = (Engel I、II 及 III 级) / 患儿总数 × 100%。发育改善情况在 KD 治疗后 3 个月后根据看护者对患儿的总体描述和观察进行综合评估。不良反应的评估根据看护者描述不良反应的发生情况及危害性进行评估。

2 结果

2.1 临床资料

本研究 10 例患者, 男女各 5 例, 起病年龄为 0.2~36.0 (10.3±11.1) 个月, 病程为 2.0~31.0 (9.7±8.5) 个月, 开始 KD 的年龄为 3.0~50.0 (20.0±15.7) 个月。综合征: 5 例婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasms syndrome, IESS), 2 例为早发性婴儿发育性癫痫性脑病 (Early-infantile developmental and epileptic encephalopathies, EIDEE), 1 例为发育性癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活 (DEE with spike-and-wave activation in sleep, DEE-SWAS), 2 例不能归类为综合征。头颅影像学: 2 例为半侧巨脑症, 1 例为无脑回畸形, 1 例为巨脑回合并多微小脑回畸形, 6 例为局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD)。3 例有基因异常 (2 例 *DEPDC5* 基因, 1 例 *ARX* 基因), 所有患儿 KD 治疗前均有不同程度的发育迟缓, 其中 1 例为轻度发育迟缓, 6 例为中度发育迟缓, 2 例为重度发育迟缓, 1 例中-重度发育迟缓。KD 治疗前服用的抗发作药物为 2.0~5.0 (3.2±0.9) 种。详见表 1。

2.2 KD 有效性及安全性

KD 持续时间 3~15 个月; KD 比例: 2:1~4:1 不等。坚持 KD 时间: 10 例患儿均超过 3 个月, 6 例患儿超过 6 个月; 2 例超过 12 个月; KD 治疗 1 个月的无发作率为 20% (2/10), 有效率为 60% (6/10); KD 治疗 3 个月的无发作率为 20% (2/10), 有效率为 50% (5/10); KD 治疗 6 个月的无发作率为 16.7% (1/6), 有效率为 50% (3/6)。发育改善方面: 10 例患儿中 5 例经 KD 治疗后发

表 1 MCD 患儿一般情况

编号	性别	起病年龄	KD启动年龄	综合征	MRI	基因异常	发育测试	ASMs (种)
1	男	1岁2月龄	2岁5月龄	IESS	FCD	无	轻度落后	2
2	女	4月龄	1岁4月龄	无	HMG	无	中度落后	2
3	女	4月龄	6月龄	IESS	无脑回	ARX	重度落后	3
4	女	2岁	3岁	无	FCD	无	中度落后	3
5	男	5月龄	3岁	IESS	FCD	无	中度落后	5
6	女	3岁	4岁2月龄	DEE-SWAS	巨脑回伴多微小脑回	无	中度落后	4
7	男	6天	3月龄	EIDEE	FCD	DEPDC5	中度落后	4
8	女	3月龄	9月龄	IESS	FCD	DEPDC5	中-重度落后	3
9	男	1月龄	3月龄	EIDEE	HMG	无	重度落后	3
10	男	10月龄	1岁	IESS	FCD	无	中度落后	3

注: DEE-SWAS: 发育性癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活; EIDEE: 早期婴儿发育性癫痫性脑病; FCD: 局灶性皮层发育不良; HMG: 半侧巨脑症; IESS: 婴儿癫痫性痉挛综合征; MRI: 核磁共振; ASMs: 抗癫痫发作药物

表 2 MCD 致药物难治性癫痫患儿 KD 坚持情况及疗效

编号	持续时间	饮食比例	发作期减少情况				发育改善情况	不良反应
			1个月随访	3个月随访	6个月随访	12个月随访		
1	15	2 : 1	100	100	100	100	有改善	便秘
2	4	3 : 1	<50	<50	-	-	无	无
3	6	3 : 1	>50	>50	<50	-	有改善	便秘、腹泻
4	10	4 : 1	>50	>50	<50	-	有改善	无
5	6	3 : 1	0	0	0	-	无	低钾
6	15	3 : 1	100	100	>50	>50	无	无
7	4	3 : 1	<50	<50	-	-	无	腹泻
8	3	4 : 1	<50	<50	-	-	无	无
9	3	2 : 1	>50	<50	-	-	有改善	无
10	7	4 : 1	>50	>50	>50	-	有改善	消化不良

育改善, 改善率为 50.0% (5/10)。不良反应方面: 有 5 例 (50%) 在 KD 治疗早期出现不良反应, 其中 4 例为胃肠道症状, 主要是便秘、腹泻、消化不良, 1 例出现低血钾, 均经处理和逐渐适应后好转。没有患儿因不能耐受不良反应而停用 KD。详见表 2。

3 讨论

大脑皮质发育可以分为三个重叠的阶段: 细胞增殖和凋亡、细胞迁移和迁移后发育, 三个阶段的分界并不截然, 任何一个阶段的破坏都可能导致 MCD^[5]。MCD 包括不同类型的脑结构异常, 与复杂的神经发育障碍以及不同的遗传和非遗传因素有关^[6]。Barkovich 等^[7]在 1996 年提出了第一个基于影像和发育过程的 MCD 分类, 随后又进行了数次更新 (2001 年、2005 年、2012 年)。根据

2012 年的分类按照主要受累的发育阶段, MCD 目前分为三组^[5]: 第一组: 神经元和胶质细胞异常增殖或凋亡; 第二组: 神经元移行异常所致畸形; 第三组: 移行后发育异常。MCD 可在任何年龄段发病, 文献报道至少 75% 的 MCD 患者会发生癫痫发作^[8], 多见于儿童早期到成年早期, 本组患儿其癫痫发作年龄均为 3 岁以内, 与文献报道相符。

高达 40% 的儿童药物难治性癫痫是由于 MCD 导致的^[1]。对于 MCD 所致药物难治性癫痫, 可进行外科手术切除, 但其术后无发作为 60% 左右^[9], 而且部分 MCD 患儿无法进行手术治疗, 对于这部分患儿的治疗是临床治疗的难点。目前 KD 已被认为是治疗药物难治性癫痫的一种安全有效的疗法^[3], 其机制包括减少炎症介质和活性氧数量、神经元髓鞘的恢复、线粒体的形成和再生、改善大

脑神经元代谢、为大脑神经元提供酮体的影响、降低葡萄糖和胰岛素浓度、诱导自噬,小胶质细胞激活的减轻、减少过度激活的神经元、调节肠道微生物群、调节离子通道、抑制 DNA 甲基化、减少多巴胺的产生和促进谷氨酰胺转化为 γ -氨基丁酸等^[10-13]。除去上述机制外,动物实验证实 KD 还能够抑制过度激活的 mTOR 通路,进行 KD 的啮齿类动物,其脑和肝脏中 mTOR 通路激活标志物核糖体蛋白 S6 磷酸化 (pS6) 的表达降低^[14-15]。mTOR 通路目前已被发现是生长、增殖、生存的主调节器,在大脑中是神经干细胞分化、神经前体细胞增殖、树突形成、突触传递和可塑性以及神经网络活动发展所必需的,在大脑发育期 mTOR 通路的过度激活可导致皮质过度生长,与 MCD 发病密切相关^[16]。

既往有研究证实生酮饮食对于 MCD 相关药物难治性癫痫有一定的疗效。Pasca 等^[17] 使用 KD 治疗 MCD 相关药物难治性癫痫患者,将 45 例患者分为 3 组(神经元增殖异常组、移行异常组、移行后组),KD 的持续时间 4~96 个月,其中 20 例(44%)有效。Jung 等^[18] 报道经典 KD 方案治疗 47 例 FCD 导致药物难治性癫痫患者,3 个月有效率为 61.7%,无发作率为 44.7%;随访 2 年时无发作率为 34.2%,10 例(21.2%)停止后 KD 无发作。Kang 等^[19] 研究 FCD 导致的婴儿癫痫性痉挛综合征患儿,其中 21 例使用了 KD,最终 7 例无发作,无发作率为 33.3%。Ko 等^[20] 研究显示既往经病理证实的 FCDII 型患儿,KD 治疗 3 个月后,检测到 mTOR 通路突变(12 例,1 例生殖细胞和 11 例体细胞)的患者中的疗效优于未检测到突变者(13 例),但差异无统计学意义(应答率为 58.3% vs. 38.5%)。本组 10 例 MCD 药物难治性癫痫患儿经 KD 治疗 3 个月的无发作率为 20%,有效率为 50%,结合既往的研究提示 KD 对于 MCD 相关药物难治性癫痫可能是一种有效的治疗方法,对于外科手术后仍有发作或无法进行手术的患儿,是一种有潜力的治疗方法。

MCD 患儿大多伴随不同程度的发育迟缓^[1],本组 10 例患儿均表现为药物难治性癫痫,伴随发育迟缓,发育迟缓程度大多为中至重度,已有研究证实 KD 能够改善癫痫患儿的认知情况^[21],本研究中 10 例患儿经过 KD 治疗,5 例患儿发育改善,也证实了 KD 在改善 MCD 患儿发育方面有一定的效果。对于 MCD 导致药物难治性癫痫患儿,其治疗目标除了减少癫痫发作类型频率,更应该注意改善患儿生活质量。本组 5 例患儿使用 KD 疗法后出现

了不良反应,均为早期发生,常见为胃肠道反应,不良反应经对症处理后均好转,没有患儿因不良反应停用 KD,提示 KD 对于儿童药物难治性癫痫是一种安全、有效的治疗方案,但尚需长期的随访明确其远期不良反应。

综上,由于目前影像学技术的发展,在 MCD 的识别方面取得了非常大的进展,但其治疗目前仍然是临床难题。KD 基于其多方面的抗癫痫发作机制,对 MCD 相关药物难治性癫痫患儿来说,可能是一种有效的治疗方案,为不能手术或手术失败的 MCD 患儿提供了一种新的治疗选择。

利益冲突说明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Severino M, Geraldo AF, Utz N, *et al.* Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain*, 2020, 143 (10): 2874-2894.
- Licchetta L, Vignatelli L, Toni F, *et al.* Long-term outcome of epilepsy and cortical malformations due to abnormal migration and postmigrational development: a cohort study. *Neurology*, 2022, 99 (1): e23-e32.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018, 3 (2): 175-192.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51 (6): 1069-1077.
- Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, *et al.* A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*, 2012, 135 (Pt 5): 1348-69.
- Juric-Sekhar G, Hevner RF. Malformations of cerebral cortex development: molecules and mechanisms. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 293-318.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, *et al.* A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*, 1996, 27 (2): 59-63.
- Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, *et al.* Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology*, 1999, 53 (4): 715-22.
- Li H, Ji S, Dong B, Chen L. Seizure control after epilepsy surgery in early childhood: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2021, 125: 108369.
- Dyńska D, Kowalcze K, Paziewska A. The role of ketogenic diet in the treatment of neurological diseases. *Nutrients*, 2022, 14 (23): 5003.
- Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, *et al.* Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients*, 2019, 11 (10).
- Yang H, Shan W, Zhu F, *et al.* Ketone bodies in neurological diseases: focus on neuroprotection and underlying mechanisms. *Front Neurol*, 2019, 10: 585.

- 13 Goswami JN, Sharma S. Current Perspectives on the role of the ketogenic diet in epilepsy management. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 3273-3285.
- 14 McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, *et al*. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*, 2011, 52 (3): e7-e11.
- 15 Genzer Y, Dadon M, Burg C, *et al*. Ketogenic diet delays the phase of circadian rhythms and does not affect AMP-activated protein kinase (AMPK) in mouse liver. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 417: 124-130.
- 16 邓艳春, 乔晓枝. mTOR信号通路异常与癫痫. *中华神经科杂志*, 2020, 53 (10): 829-835.
- 17 Pasca L, Caraballo RH, De Giorgis V, *et al*. Ketogenic diet use in children with intractable epilepsy secondary to malformations of cortical development: a two- centre experience. *Seizure*, 2018, 57: 34-37.
- 18 Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics*, 2008, 122 (2): e330-e333.
- 19 Kang JW, Rhie SK, Yu R, *et al*. Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia. *Brain Dev*, 2013, 35 (8): 816-820.
- 20 Ko A, Sim NS, Choi HS, *et al*. Efficacy of the ketogenic diet for pediatric epilepsy according to the presence of detectable somatic mTOR pathway mutations in the brain. *J Clin Neurol*, 2022, 18 (1): 71-78.
- 21 van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: a systematic overview. *Epilepsy Behav*, 2018, 87: 69-77.

• 论 著 •

四例 Dyke-Davidoff-Masson 综合征 癫痫发作及视频脑电图特点

李广丽¹, 王中鸣¹, 李振光², 卢军², 彭琼²

1. 湖南中医药大学 临床医学院 (长沙 410036)

2. 湖南省脑科医院 癫痫中心 (长沙 410021)

【摘要】 目的 旨在总结 Dyke-Davidoff-Masson 综合征 (Dyke-Davidoff-Masson syndrome, DDMS) 癫痫发作及视频脑电图 (Video electroencephalogram, VEEG) 特点。方法 回顾性分析 2022 年 3 月—2023 年 3 月在湖南省脑科医院癫痫中心就诊的 4 例 DDMS 患者的病例资料, 总结其癫痫发作的临床表现及 VEEG 特点。结果 1 例症状性癫痫, 局灶性发作; VEEG 表现背景活动 α 节律调节、调幅欠佳, 左侧额、颞区慢波活动分布增多; 双侧额中央、前颞区 (左侧为甚), 尖慢复合波发放。2 例症状性癫痫, 局灶性发作进展全面性发作; 其中一例 VEEG 表现为: 背景活动 α 节律调节、调幅可, 左额、中央、前颞区慢波增多; 左侧额中央、顶前颞区尖样慢波活动夹杂尖波、尖慢复合波短-中程发放; 另一例 VEEG 表现为: 背景活动 α 节律调节、调幅可, 右额中央、前颞区慢波增多; 右侧额、中央及前颞区为著中-极高等波幅慢波活动夹杂尖波、尖慢复合波呈短-中程频繁发放。1 例症状性癫痫, 全面性发作; VEEG 表现双侧枕区节律不对称, 右侧枕区 < 50% 左侧, 调节、调幅欠佳; 双侧额极、额区、前颞区尖、棘慢复合波放电 (右侧为著), 右侧蝶骨电极、前颞、中颞尖波、尖慢波放电。**结论** 癫痫发作为 DDMS 临床主要表现之一, 且大多数因癫痫发作后就诊, 其癫痫发作类型往往是局灶性发作或进展为全面性发作, 大多数是难治性癫痫。VEEG 监测结果多见背景活动异常, 慢波活动增多, 致痫样波放电部位多与头颅 MRI 所示的脑软化灶或萎缩侧部位一致。

【关键词】 Dyke-Davidoff-Masson 综合征; 大脑半球萎缩; 癫痫; 视频脑电图

Four cases of Dyke-Davidoff-Masson syndrome seizures and video electroencephalogram features

LI Guangli¹, WANG Zhongming¹, LI Zhenguang², LU Jun², PENG Qiong²

1. Clinical Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410036, China

2. Epilepsy Center, Brain Hospital in Hunan Province, Changsha 410021, China

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

【Abstract】 Objective The aim was to summarize the seizure and video electroencephalogram (VEEG) characteristics of Dyke-Davidoff-Masson syndrome (DDMS). **Methods** The case data of four patients with Dyke-Davidoff-Masson syndrome (DDMS) who attended the Epilepsy Center of Hunan Provincial Brain Hospital from March 2022 to March 2023 were retrospectively analyzed to summarize the clinical manifestations of their seizures and the characteristics of their video electroencephalogram (VEEG). **Results** One case of symptomatic epilepsy with focal seizures; VEEG showed poor background activity alpha rhythmic modulation, amplitude modulation, and increased distribution of slow wave activity in the left frontal and temporal regions; bilateral frontal-central and anterior-temporal regions (more so on the left side), with sharp and slow composite wave issuance. Two cases of symptomatic epilepsy with focal seizures progressing to generalized seizures; in one case, the VEEG showed: background activity α -rhythmic modulation, amplitude modulation is possible, the left frontal, central, anterior temporal region slow wave increase; the left frontal central, parietal anterior temporal region spike-like slow wave activity mixed with spike wave, spike-slow complex wave short-medium-range issuance; the other VEEG showed: background activity α -rhythmic modulation,

DOI: 10.7507/2096-0247.202309001

基金项目: 湖南省临床技术创新引导项目 (2018SK50604); 湖南省自然科学基金 (2023JJ60291)

通信作者: 李振光, Email: 405291204@qq.com



amplitude modulation is possible, the right frontal central, anterior temporal region slow wave increase; right frontal, central, and anterior temporal region for the famous medium-extremely high-high-amplitude slow wave activity mixed with spike wave, spike-slow complex wave short-medium-range issuance. One case of symptomatic epilepsy with generalized seizures; VEEG showed bilateral occipital alpha rhythm asymmetry, right occipital region <50% of the left side, poor regulation and amplitude modulation; bilateral frontal pole, frontal region, anterior temporal region spike and spiking slow complex wave discharges (right side was prominent), and right pterionic electrodes, anterior temporal and mesial temporal spike and spiking slow wave discharges. **Conclusions** Epileptic seizures are one of the main clinical manifestations of DDMS and most of them are consulted after a seizure, and their seizure types tend to be focal seizures or progress to generalized seizures, and most of them are drug-refractory epilepsies. The results of VEEG monitoring tend to be characterized by abnormal background activity, increased slow-wave activity, and the site of epileptogenic wave-like discharges tends to be in line with the site of cerebral softening foci or the site of the atrophic side of the brain as shown by cranial MRI.

【Key words】 Dyke-davidoff-masson syndrome; Cerebral hemispheric atrophy; Epilepsy; Video electroencephalography

Dyke-Davidoff-Masson 综合征 (Dyke-Davidoff-Masson syndrome, DDMS) 是一种罕见的神经发育异常综合征。它主要特征是一侧大脑半球在发育或萎缩方面存在不同程度的异常,同时伴随着颅骨的代偿性改变^[1]。Dyke、Davidoff 和 Masson 于 1933 年首次报道了该病, DDMS 在临床上可能表现为偏瘫、智力发育迟缓、抽搐、语言障碍和面部不对称等症状^[2]。近年来,随着科学和经济的发展,电子计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 和磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 等医学影像技术在临床应用中得到了广泛的应用。这也导致了与 DDMS 相关的病例报道逐渐增多。目前国内外相关病例报道仅百余例^[3]。本文总结我院确诊的 4 例 DDMS 病例临床表现 (尤其是癫痫发作) 及视频脑电图 (Video-electroencephalogram, VEEG) 痫样放电特点等资料并进行相关文献复习,探讨 DDMS 的癫痫发作特点、VEEG 放电情况、治疗及效果,以期为临床诊治 DDMS 提供一些参考。

病例资料 患者 1 女, 19 岁, 因“右侧肢体抽搐伴疼痛 3 个月余, 加重 10 天”入院。自备抗癫痫发作药物左乙拉西坦 0.5 g 口服, 每日两次。患者足月出生, 无难产史, 无明显外伤史, 其父母非近亲结婚, 家族中无特殊、类似及遗传病史可询。家属代诉 2 岁时“流行性乙型脑炎”病史, 遗留右侧肢体活动不利, 从小学开始学习困难, 记忆力与理解力较同龄人稍差, 中专在读。体格检查: 面部对称, 左侧肢体肌力、肌张力正常。右侧上、下肢近端肌力均为 4 级, 远端肌力均为 3 级, 右侧肌肉稍萎缩, 肌张力正常, 呈右侧轻偏瘫步态。住院期间右侧肢体间断抽搐, 每天发作数次, 持续约 30 s。诊断: 症状性癫痫, 局灶起始伴知觉保留肌

阵挛发作。

患者 2 女, 14 岁, 因“脑外伤后反复发作性意识丧失伴肢体抽搐 13 年余”入院。自备抗癫痫发作药物奥卡西平片 0.6 g、左乙拉西坦片 1.0 g、托吡酯片 25 mg, 均为口服, 每日两次。患者足月出生, 无难产史, 其父母非近亲结婚, 家族中无特殊、类似及遗传病史可询。家属代诉 1 岁时有“头部外伤史”, 自此智力低下, 学习困难, 小学学历。体格检查: 面部不对称, 左侧鼻唇沟变浅, 右侧肢体肌力、肌张力正常, 左上肢近端肌力 3 级, 远端肌力 2 级, 手指精细运动差。左下肢近端肌力 4 级, 远端肌力 2 级, 左侧肌肉稍萎缩, 左侧肢体肌张力正常, 呈左侧偏瘫步态。诊断: 症状性癫痫, 全面性起始伴运动症状强直-阵挛发作; 脑外伤后遗症。

患者 3 女, 24 岁, 因“反复发作性意识障碍伴肢体抽搐 22 年余, 伴精神行为异常 3 个月”入院。自备抗癫痫发作药物左乙拉西坦片 0.5 g 口服, 每日两次。患者足月出生, 无难产史, 其父母非近亲结婚, 家族中无特殊、类似及遗传病史可询。家属代诉 2 岁“脑外伤史”, 自幼学习能力差, 智力偏低, 反应迟钝。体格检查: 面部对称, 左侧上肢近端肌力 4 级, 远端肌力 3 级, 肌张力增高, 长期保持于胸前, 呈爪型手姿势, 无法行手指精细运动。左下肢肌力、肌张力正常, 右侧肢体肌力、肌张力正常。步态正常。诊断: 症状性癫痫, 局灶起始伴知觉障碍强直进展为全面性强直-阵挛发作; 脑外伤后遗症。

患者 4 女, 6 岁, 因“间断抽搐 17 个月余”入院。自备抗癫痫发作药物左乙拉西坦片 0.25 g、奥卡西平片 0.3 g, 均为口服, 每日两次。患者足月出

表 1 4 例患者头颅 MRI、VEEG、临床表现及治疗

患者	头颅MRI	VEEG	发作类型	发作具体形式	治疗方案及随访
患者1	左侧大脑萎缩、左侧颅骨略增厚、左侧额窦扩大, 如图1a	背景活动 α 节律调节、调幅欠佳, 左侧额、颞区慢波活动分布增多; 双侧额中央、前颞区(左侧为甚)中-极高波幅慢波活动夹杂尖波、尖慢复合波短程或单个发放, 如图3a	局灶起始伴知觉保留肌阵挛发作	右侧肢体阵发性抽搐伴疼痛, 严重时伴意识丧失, 不伴口吐白沫、双眼上翻、大小便失禁等不适, 持续30 s ~ 1 min 后自行缓解, 发作后感觉肢体疼痛, 每天发作数次	苯巴比妥注射液0.1 g每12 h 一次, 肌注, 口服拉莫三嗪片: 50 mg每日两次、吡仑帕奈4 mg每晚一次。出院时停用苯巴比妥注射液, 改用口服苯巴比妥片0.06 g每日两次过渡替代治疗。出院后随访1年, 随访期间平均1 ~ 2个月出现癫痫发作一次, 发作形式相似
患者2	右侧大脑半球体积缩小脑沟增宽, 右侧脑室扩大, 右侧额、颞、顶部颅骨增厚, 右侧额窦扩大, 如图1b	双侧枕区 α 节律不对称, 右侧枕区<50%左侧, 调节、调幅欠佳; 双侧额极、颞区、前颞区可见较多不同步的尖/棘慢波放电, 以右侧为著; 右侧蝶骨电极、前颞、中颞区可见较多尖波、尖慢波放电, 如图3b	全面性起始伴运动症状强直-阵挛发作	突然意识丧失伴四肢抽搐, 伴双眼上翻、牙关紧闭、流涎、面色发绀等, 严重时伴小便失禁, 持续约1 ~ 2 min后自行缓解, 发作后感觉四肢肌肉酸痛、乏力、头痛、对事物反应变慢, 记忆力减退, 数天发作1次, 严重时每天可有发作	手术前治疗方案: 奥卡西平片0.6 g每日两次、左乙拉西坦片1.0 g每日两次、托吡酯片25 mg每日两次。在院行右侧额颞顶部开颅手术颅内皮层脑电图(ECOG)监测下右侧大脑半球离断术。术后治疗方案: 奥卡西平片0.6 g每日两次、左乙拉西坦片1.0 g每日两次、拉考沙胺片100 mg每日两次。出院后随访半年, 随访期间未出现癫痫发作, 肢体肌力、功能恢复如前, 如图2
患者3	右侧大脑半球体积缩小, 伴右侧颅骨增厚及右侧蝶窦、额窦扩大, 如图1c	背景活动 α 节律调节、调幅可, 右额中央、前颞区慢波增多; 右侧额、中央及前颞区为著中-极高等波幅慢波活动夹杂尖波、尖慢复合波呈短-中程频繁发放, 如图3c	局灶起始伴知觉障碍强直进展为全面性强直-阵挛发作	突然意识丧失、左侧肢体抽搐, 继而全身抽搐, 伴眼瞪大、眼球上翻、口吐白沫、头、眼球、嘴角偏向左侧, 不伴大小便失禁, 约持续2 min自行缓解, 发作后意识模糊, 持续约10 min后意识完全恢复, 并诉头痛、全身肌肉酸痛, 对发作不能回忆, 发作前无明显先兆, 每个月发作1 ~ 2次	左乙拉西坦片0.5 g每日两次、奥卡西平0.6 g每日两次。出院后随访3个月, 随访期间未见癫痫发作, 精神行为异常好转
患者4	左侧大脑半球萎缩, 伴左侧脑室扩大、左侧额窦扩大, 左侧颅骨略增厚, 左侧额、颞岛叶软化灶, 如图1d	背景活动 α 节律调节、调幅可, 右额中央、前颞区慢波增多; 左侧额中央、顶前颞区尖样慢波活动夹杂尖波、尖慢复合波短-中程发放, 如图3d		右侧肢体阵挛, 伴或不伴左侧肢体阵挛或不伴意识障碍, 伴或不伴右侧嘴角、眼角抽动, 每次约持续30 min左右均不伴发热, 均伴有大小便失禁, 缓解后均无失语以及运动障碍, 每周发作1 ~ 2次	左乙拉西坦片0.5 g每日两次、奥卡西平片0.45 g每晚一次。出院后随访半年, 随访期间平均2 ~ 3个月发作一次

生, 无难产史, 其父母非近亲结婚, 既往“新生儿脑损伤”病史。3岁11月龄时有1次“热性惊厥”病史。查体: 面部对称, 右上肢近端肌力4级, 远端肌力3级, 手指精细运动差, 右下肢肌力5级, 右足内翻畸形, 肌张力稍增高, 肌肉萎缩。左侧肢体肌力、肌张力正常, 呈右侧偏瘫步态。诊断: 症状性癫痫, 局灶起始伴知觉障碍强直进展为全面性强直-阵挛发作; 左侧额、顶叶脑软化灶。4例患者颅脑影像学及脑电图表现见表1和图1、2、3。

讨论 DDMS是一种罕见的中枢神经系统疾病, 其诊断是基于影像学和临床表现的综合诊断。

其影像学典型表现为: 单侧大脑半球萎缩、同侧侧脑室扩张、同侧颅骨增生、鼻窦及乳突窦增大^[4]。本文总结的4例DDMS患者均符合该影像学表现。其临床表现包括难治性癫痫、对侧偏瘫或无力、智力低下及面部不对称, 智力低下和面部不对称等表现通常在脑萎缩或明显发育不良的患者中更为常见。少数患者出现感觉异常、言语障碍、认知障碍和情感不稳定等症状。在极少数情况下, DDMS可能与甲状腺功能减退或肾上腺功能减退等内分泌系统问题相关联^[5]。本文4例DDMS患者临床表现均为癫痫发作、智力低下、学习困难, 3例患者存在偏瘫步态, 1例患者面部不对称, 其中1例患者精

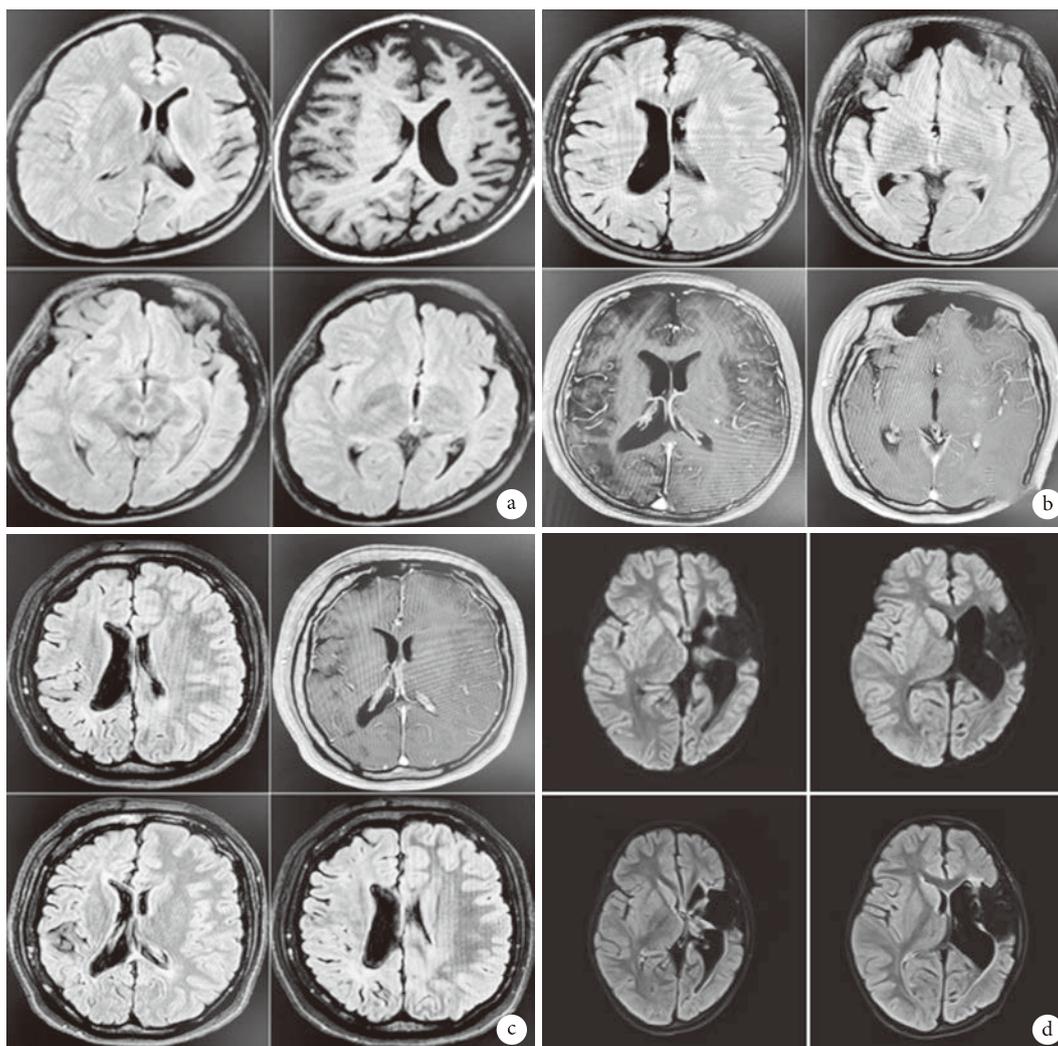


图1 4例患者的头颅MRI结果

a. 患者1 左侧大脑萎缩、左侧颅骨略增厚、左侧额窦扩大；b. 患者2 右侧大脑半球体积缩小脑沟增宽，右侧脑室扩大，右侧额、颞、顶部颅骨增厚，右侧额窦扩大；c. 患者3 右侧大脑半球体积缩小，伴右侧颅骨增厚及右侧蝶窦、额窦扩大；d. 患者4 左侧大脑半球萎缩，左侧脑室扩大、左侧额窦扩大，左侧颅骨略增厚，左侧额、颞岛叶软化灶

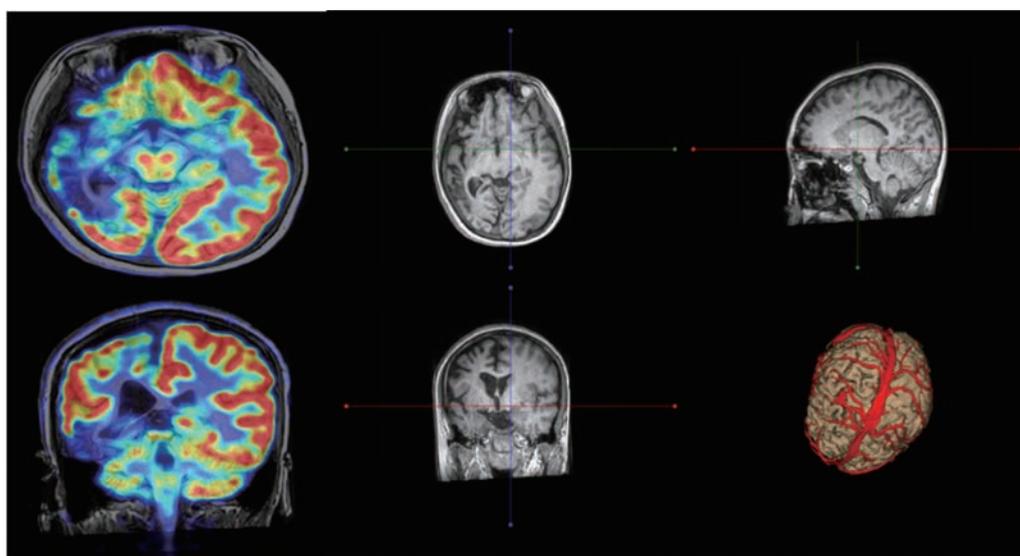


图2 患者2的PET-CT及MRI（癫痫序列）

脑部PET-CT：右侧额颞顶枕叶放射性分布较左侧减低，右侧脑萎缩，头颈部其他部位未见明显异常

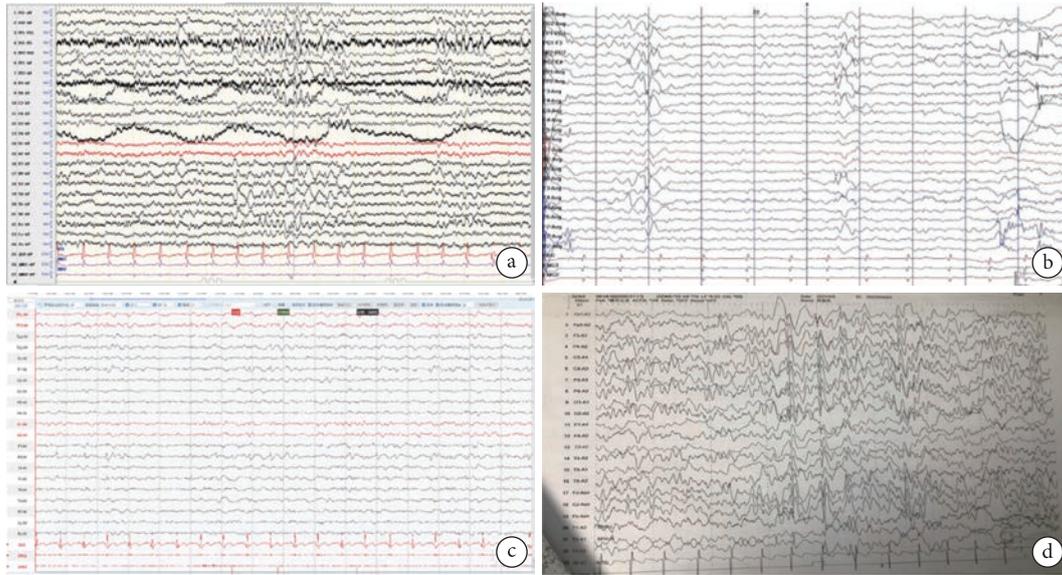


图3 4例患者的视频脑电图

a. 患者1 左侧额、颞区慢波活动分布增多；双侧额中央、前颞区（左侧为甚），尖慢复合波发放；b. 患者2 双侧额极、额区、前颞区尖、棘慢复合波发放（右侧为著），右侧蝶骨电极、前颞、中颞尖波、尖慢波发放；c. 患者3 右侧额、中央及前颞区为著中-极高等波幅慢波活动夹杂尖波、尖慢复合波呈短-中程频繁发放；d. 患者4 左侧额中央、顶前颞区尖样慢波活动夹杂尖波、尖慢复合波短-中程发放

神行为异常。

DDMS 病因众多，研究者通常将其分为原发型和继发型^[6]。原发型可能是由胎儿期或婴儿期宫腔内血管损伤引起的。这种损伤可能是由于脑动脉异常或缺血性事件导致的血供不足，从而影响了脑半球的正常发育。继发型可能是由其他原因引起的，如脑外伤、感染、脑血管疾病或神经退行性疾病等。这些因素导致的 DDMS 在病因和临床表现上可能与原发型有所不同^[7]。本文 4 例 DDMS 患者均为女性，患者 1 既往“流行性乙型脑炎”病史，患者 2 和 3 既往“脑外伤”病史，患者 4 既往“新生儿脑损伤、热性惊厥”等病史，病因学上均考虑继发性 DDMS。

癫痫是一种慢性脑部疾病，具有不同的病因基础和临床表现，但其共同特征是反复发作的癫痫发作。其病因学大致可以归纳为以下几个方面：结构性、代谢性、免疫性、感染性以及病因不明。这些因素都可能导致脑部功能异常，从而引发癫痫发作的发生^[8]。本文 4 例 DDMS 患者均诊断为症状性癫痫，从病因学上属于结构性病变。

癫痫的诊断不仅仅依据患者典型的临床表现，更重要的是通过脑电图监测。脑电图痫样放电被认为是目前诊断癫痫的金标准。根据国际抗癫痫联盟的定义，癫痫发作的分类基于脑电图放电的起源部位，即放电是起源于一侧大脑半球还是同时涉及双侧大脑皮质的致病网络。根据这个分类，癫痫发作可以分为局灶性发作和全面性发作^[9]。因此，

脑电图痫样波放电范围与癫痫发作特点是密不可分的。本文 4 例 DDMS 患者均存在典型的痫样放电。患者 1 VEEG 显示双侧额中央、前颞区（左侧为甚）痫样放电，痫样放电范围双侧大脑皮质额中央，左侧前颞区为主，其癫痫发作特点是局灶性发作，右侧肢体抽搐伴疼痛，考虑未采集发作间期的 VEEG，无法判断癫痫放电从哪里起源，高度怀疑起源于左侧大脑皮质致病网络区。患者 2 VEEG 显示双侧额极、额区、前颞区可见痫样放电，右侧蝶骨电极、前颞、中颞区也可见痫样放电，且以右侧为主。其癫痫发作特点是全面性发作，意识丧失伴四肢抽搐，右侧肢体抽搐更为厉害。VEEG 痫样放电范围与患者临床癫痫发作基本一致。患者 3 VEEG 显示右侧额、中央及前颞区痫样放电，痫样放电仅局限于右侧额、中央、前颞区，其癫痫发作特点意识丧失、左侧肢体抽搐，继而全身抽搐，考虑采集 VEEG 时患者未出现癫痫发作，高度怀疑发作期 VEEG 痫样放电由右侧大脑半球传导至对侧而出现的临床表现。患者 4 VEEG 显示左侧额中央、顶前颞区痫样放电，痫样放电仅局限于左侧额中央、顶前颞区，其癫痫发作特点右侧肢体阵挛，伴或不伴左侧肢体阵挛，考虑 VEEG 采集时患者未出现癫痫发作，高度怀疑发作期 VEEG 痫样放电由左侧大脑半球传导至对侧而出现的临床表现。

目前，控制 DDMS 癫痫发作的治疗方案主要包括药物治疗、手术治疗、神经调控和生酮饮食等。药物治疗是最常见和常规的治疗方式，通过使

用抗癫痫发作药物来减少癫痫发作的频率和严重程度。如果药物治疗无效或存在严重的副作用,手术治疗可以考虑^[10]。本文4例DDMS患者的抗癫痫发作治疗方案:患者1、患者3及患者4以联合多种抗癫痫发作药物控制癫痫发作,患者1发作间期VEEG大脑皮质双侧均有痫样放电,临床发作特点属于顽固性局灶性发作,住院期间首先选用拉莫三嗪片无法控制右侧肢体抽搐症状,后口服加用吡仑帕奈片也不能完全控制症状,仍有轻微右上肢抽搐症状,最后苯巴比妥注射液每12h一次,完全控制症状。出院后停用苯巴比妥注射液,加用苯巴比妥片。患者2属于难治性癫痫,1岁左右出现癫痫发作,期间反复调整抗癫痫药物及联合3~4种抗癫痫发作药物仍不能控制癫痫发作,基本每天出现癫痫发作数次,最后予以外科手术行大脑半球离断术,术后继续口服奥卡西平片、左乙拉西坦片、拉考沙胺片等抗癫痫药物治疗。患者3发作间期VEEG痫样放电局限于右侧大脑半球皮质,入院前口服奥卡西平不能完全控制癫痫发作症状,后加用左乙拉西坦片可控制癫痫发作。患者4既往新生儿脑损伤、热性惊厥等病史,本次发作间期VEEG痫样放电局限于左侧大脑半球皮质,首先使用左乙拉西坦不能控制癫痫发作,后加用奥卡西平控制癫痫发作。以上4例DDMS患者住院期间调整抗癫痫发作治疗方案后,出院随访仍有间断发作情况,总体而言癫痫发作控制较满意。

DDMS是一种罕见的脑部综合征,会导致癫痫发作。治疗的主要目标是控制癫痫发作。为了提高疾病预后,癫痫专科医生应该增强对DDMS的认识,提高该疾病的诊断率,并在早期发现和早期诊断方面做好工作,以便进行合理的治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Jain MJ, Kovala RK. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Pan Afr Med J*, 2021, 39: 256.
- 2 Lanska DJ. Cruveilhier's unrecognized case (c1831) of Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Eur Neurol*, 2021, 84 (4): 300-306.
- 3 朱凌,徐银,韩永升. Dyke-Davidoff-Masson综合征的临床与影像学特征. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18 (3): 176-178.
- 4 张小旭,刘雅文,杨艳萍,等. Dyke-Davidoff-Masson综合征一例. *磁共振成像*, 2022, 13 (9): 100-101.
- 5 Al-Attas AA, Alwazna EO. Presentation of Dyke-Davidoff-Masson Syndrome in adult male. *Neurosciences (Riyadh)*, 2023, 28 (2): 143-147.
- 6 Nand N, Venu S, Yadav M, et al. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64 (4): 71.
- 7 郝竞汝,李建瑞,张志强. Dyke-Davidoff-Masson综合征一例. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21 (8): 701-703.
- 8 Kanner AM, Bicchi MM. Antiepileptic medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*, 2022, 327 (13): 1269-1281.
- 9 Feyissa AM, Tatum WO. Adult EEG. *Handb Clin Neurol*, 2019, 160: 103-124.
- 10 Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*, 2017, 264 (8): 1811-1824.

• 经验交流 •

护理可穿戴设备在长程视频脑电监测中的 实践研究

李银萍^{1,2}, 文楠^{1,2}, 陈静^{1,2}, 陈佳妮¹

1. 四川大学华西护理学院(成都 610041)

2. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨护理可穿戴设备在长程视频脑电监测的应用效果。方法 通过回顾性观察 2021 年 11 月–2022 年 3 月期间在四川大学华西医院癫痫中心进行长程视频脑电监测的 100 例癫痫患者的视频录像, 统计和记录四川大学华西医院癫痫中心医护人员在患者癫痫发作后是否到达床旁、到达床旁时间及不良事件发生情况。结果 回顾分析了 100 例癫痫患者, 589 次发作, 其中 226 次(38.4%)发作医护人员到达了床旁, 在患者发作 30s 内到达床旁的有 191 次(52.7%)发作, 未发生跌倒、坠床、舌咬伤等不良事件。结论 护理可穿戴设备能有效辅助长程视频脑电监测的开展, 提高了医护人员的主动护理与干预效率, 缩短了护士的平均应答时间, 为癫痫患者提供更为安全的护理保障。

【关键词】 可穿戴设备; 视频脑电图; 癫痫; 护理

癫痫(epilepsy)是一种中枢神经系统常见的慢性疾病,其特征是大脑活动异常,导致痫性发作或异常的行为、感觉,有时还会丧失意识^[1]。长程视频脑电图监测(Video electroencephalogram, VEEG)因有行为学方面的视频监控,为识别和判断各种伪差及其来源提供了可靠的依据,在癫痫诊断与治疗方面的重要性日益被人们所认识^[2]。现如今,临床上多使用长程 VEEG 来监测癫痫患者发作时的脑电图表现以及临床症状和体征,之后可通过视频录像反复回顾患者当时的发作情况,完善发作症状及同步脑电。VEEG 在癫痫定性,定位,定型,定因四个方面诊断中发挥很重要的作用^[3]。因此,确保 VEEG 监测质量对癫痫的诊断、分类及手术方法的选择具有重要的意义。可穿戴技术被广泛地定义为佩戴或附着的任何身体上的设备,并能够为用户提供可用的数据,为佩戴在身体上的信息交互设备,越来越广泛地应用于医疗领域^[4]。目前国内对可穿戴设备的研究主要集中在患者可穿戴设备的使用^[5],而针对护理人员的可穿戴设备研究较少,用于护理可穿戴设备在癫痫长程 VEEG 监测中国内外尚无研究。故本研究主要针对护理人员可穿戴设备在长程 VEEG 监测的应用情况进行调查,通过调查数据分析护士在患者癫痫发作时到达床

旁的的时间、护士到达床旁时患者仍在发作的时间、不良事件发生率,了解护理可穿戴设备的使用情况,为今后改进及提高 VEEG 监测有效性提供参考,现报道如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2021 年 11 月–2022 年 3 月期间在四川大学华西医院癫痫中心进行长程 VEEG 监测的 100 例癫痫患者。所有研究人员(包括医生、护士)在进入癫痫中心轮转之前都接受过培训。

1.2 护理可穿戴设备的使用与管理

1.2.1 护理可穿戴设备的使用方法 本病区在每张行长程 VEEG 监测病床床头均安装患者呼叫终端,并配置 3 只腕表作为接收终端,由责任护士上班时佩戴。当患者有癫痫发作的先兆或已发作时,患者或家属按下床头的“呼叫”按钮,腕表第一时间通过振动向责任护士传递呼叫信号并显示呼叫床位,责任护士能够立即确定床位并迅速到达病床前按下“取消”按钮为完成应答,同时通知医生并进行发作期查体,以便对癫痫患者的发作症状进行补充,有利于后期的诊断与治疗。同时,医护人员能够及时处理患者的发作性事件,减少不良事件的发生,从而保障患者的安全。

1.2.2 护理可穿戴设备的管理流程 ① 癫痫患者入院行长程 VEEG 监测史时,向患者及家属介绍床

DOI: 10.7507/2096-0247.202309011

基金项目: 四川大学华西护理学科发展专项基金(HXHL20004)

通信作者: 陈佳妮, Email: 76381627@qq.com



头呼叫设备的设置及用法,如在什么情况下需要按铃,以提高护士的呼叫接受率;②将各个腕表与白班责任护士分管的VEEG检测床位设置绑定,使行VEEG监测的癫痫患者或家属直接呼叫到佩戴腕表的责任护士,提示医护人员“我要发作了”或是“我在发作了”,其他普通床位的呼叫不会引起腕表振动,避免了对非分管VEEG监测床位护士的干扰;③责任护士每周一核对腕表信息设置情况,分管行VEEG监测床位的白班护士(工作时间8:00~17:30)佩戴责任腕表并完成呼叫应答,中午交接班时由中班护士(工作时间11:30~14:00)护士佩戴,由中班护士交予夜班护士(工作时间18:00~02:00,02:00~08:00)。夜班结束进行晨间交接班时,夜班护士再将腕表交给2名早晚班护士,完成班班交接并保持腕表在有电工作状态。

1.3 观察指标

通过反复观看脑电图视频录像,统计和记录患者发作时长、发作时是否按下打标器、发作起始到医护人员到达床旁时间、不良事件发生情况。

2 统计学方法

采用SPSS 22.0进行统计学分析,使用频率和百分比描述癫痫患者的一般资料,包括年龄、性别、癫痫发作类型、是否有医务人员到达床边、是否按下打标器、癫痫发作时间。此外,还分析了医务人员到达床边的时间以及不良事件发生率。

3 伦理审查

本研究已获四川大学华西医院伦理委员会批准(No. 2020-988)。研究者告知了所有参与者研究的目的,并取得了其书面知情同意。同时确保了参与者的匿名性。

4 研究结果

4.1 患者癫痫发作一般资料

本研究回顾了2021年11月-2022年3月期间100例癫痫患者的发作情况共计589次发作。纳入的癫痫患者年龄3~77岁,平均年龄(25.8±12.8)岁,共有55例男性、45例女性参与者。589例癫痫发作中,局灶性癫痫发作占93.7%,强直阵挛性癫痫发作占6.3%。患者使用打标器(有帮助在脑电图上做标记和呼叫的功能)的有312次(53%)发作。医务人员到达床旁的有226次(38.4%)。在发作的时间分布中,白班在08:00~20:00期间发作220例(37.3%),夜班在20:00~08:00期间发作369例

表1 患者一般资料及癫痫发作情况

变量	类别	频数	百分比(%)
年龄(n=100)		25.8±12.8	
	3~17	22	22
	18~77	78	78
性别(n=100)	男	55	55
	女	45	45
发作类型(n=589)	强直阵挛性	37	6.3
	局灶性癫痫	552	93.7
发作时间(n=589)	白班(8:00~20:00)	220	37.3
	夜班(20:00~8:00)	369	62.7
是否按下打标器(n=589)	是	312	53.0
	否	277	47.0
医务人员到达床旁(n=589)	是	226	38.4
	否	363	61.6
进行发作期查体(n=226)	是	120	53.1%
	否	106	46.9%

表2 医护人员第一时间到达床旁时间

到达床旁时间	频次	百分比(%)
≤30 s	119	52.7
30~60 s	58	25.7
60~90 s	10	4.4
≥120 s	4	1.8
发作时在床旁	35	15.5
合计	226	

(62.7%)(表1)。

4.2 医护人员到床旁情况

100例患者589次癫痫发作中,总计有226次(38.4%)发作医护人员到达了床旁。到达床旁具体时间见表2。

4.3 不良事件发生情况

本次不良事件发生率为0。

5 讨论

本研究结果显示,在589次癫痫发作中,癫痫

患者夜间癫痫发作率为 62.7%，与 Hoppe 等^[6] 研究结果一致，癫痫患者夜间发作频率更高。患者在发作时按下打标器的情况不容乐观，仅有 53%，从而提示医护人员“我要发作了”或是“我在发作了”，由患者自己或家属来操作。究其原因可能是癫痫发作时患者或家属过于紧张忘记按下打标器，或者夜间家属入睡，难以观察到患者癫痫发作情况，以至于遗漏打标。医护人员需要对行 VEEG 监测的患者及家属加强培训及管理，使其认识到打标重要性，提高打标率。

然而，即使有超过一半 (53%) 的患者按下打标器，仅 226 例 (38.4%) 有医护人员到达床旁，在到达床旁的医护人员中，仅有 53.1% 的医护人员进行了发作期查体，远低于 Rosalind Kandler 的研究，其由工作人员参与的比例达 56%^[7]。这可能是由于本研究的癫痫中心人力资源配备不足，白班一名护士负责 8~10 例患者，夜间一名护士负责将近 30 例患者，而国外一名护士负责 1~4 例患者^[8, 9]，因此即使患者或家属打标后，医护人员也未能及时赶到床旁；在夜间脑电图监测中，在神经科医生和技术人员完成轮班后，监测和检查的责任转移给夜班护士。同时，护士参与了病房内的多项任务，其注意力变得分散，这可能导致对来自护理站的呼叫的延迟识别。此外，另一个因素可能是一半以上的癫痫发作发生在夜间，但护士在癫痫发作期间进行检查的培训可能不足，导致发作期查体完成率较低。因此，基于国内癫痫中心人力匮乏的实际情况，建议护士配备便携式呼叫装置，并加强护理人员的癫痫专科查体培训，将提高他们管理癫痫发作的知识和技能。

本研究中，超过一半 (52.7%) 的医护人员在 30 s 内到达患者床边，这与 Malloy 等的研究结果一致^[10]。国外研究表明，癫痫发作后 30 s 内就诊被认为对患者而言是安全的^[7]，除快速评估发作期患者以更好地为手术和治疗决策提供信息外，医务人员对患者癫痫发作的快速响应还可降低癫痫发作或发作后患者跌倒或受伤的风险^[11]、降低其不明原因猝死的风险^[12]。本研究中不良事件发生率为 0，可能与医护人员及时应答处理有关。因此，医护人员及时到达床旁并进行专业的发作期查体、应急处理显得尤为重要。

6 小结与展望

本调查扩充了中国西部长程 VEEG 监测的临床实践数据，首次报道了中国西部高级综合癫痫中心病房医护人员使用可穿戴设备的现状。调查发现，医护人员到达床旁情况需要进一步提高，建议推广使用护理可穿戴设备；同时医护人员查体技能及发作期查体的执行率也需要提高，这有助于提高高级综合癫痫中心的整体诊疗水平。下一步可扩大样本量进行多中心研究，调查应用护理可穿戴设备与发作期查体执行情况相关性。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南. 中华神经科杂志, 2022, 55: 1341-1352.
- Dericioğlu N, Saygi S, Çiğir A. The value of provocation methods in patients suspected of having non-epileptic seizures. *Seizure*, 1999, 8(3): 152-156.
- Gedzelman ER, Laroche SM. Long-term video EEG monitoring for diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2014, 10: 1979-1986.
- 谢俊祥, 张琳. 智能可穿戴设备及其应用. 中国医疗器械信息, 2015, 21: 18-23.
- 戈倩, 于卫华. 智能可穿戴设备在老年失智患者中的应用现状. 护理学报, 2018, 25(14): 33-36.
- Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Archives of Neurology*, 2007, 64(11): 1595-1599.
- Kandler R, Lai M, Ponnusamy A, et al. The safety of UK video telemetry units: results of a national service evaluation. *Seizure*, 2013, 22(10): 872-876.
- Lasater KB, Sloane DM, Mchugh MD, et al. Evaluation of hospital nurse-to-patient staffing ratios and sepsis bundles on patient outcomes. *American Journal of Infection Control*, 2021, 49(7): 868-873.
- Unoki T, Kawai Y, Hamamoto M, et al. Workforce and task sharing of nurses in the Japanese intensive care unit-cross-sectional postal survey. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 2021, 9(8): 1017.
- Malloy K, Cardenas D, Blackburn A, et al. Time to response and patient visibility during tonic-clonic seizures in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 89: 84-88.
- Shafer PO, Buelow J, Ficker DM, et al. Risk of adverse events on epilepsy monitoring units: a survey of epilepsy professionals. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 20(3): 502-505.
- Shin HW, Pennell PB, Lee JW, et al. Efficacy of safety signals in the epilepsy monitoring unit (EMU): should we worry? *Epilepsy & Behavior*, 2012, 23(4): 458-461.

互联网医疗在癫痫患儿中的临床价值探讨



徐雷¹, 王琳², 罗俊霞², 陈叶红², 侯广舜², 郭玉洁², 张洪伟², 刘勇², 高在芬²

1. 山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 院长办公室(济南 250022)

2. 山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 癫痫中心(济南 250022)

【摘要】 通过对山东大学附属儿童医院癫痫中心远程会诊中心三级诊疗服务体系的应用情况进行总结、分析,探讨互联网医疗在癫痫患儿诊治及管理中的应用价值。利用癫痫与脑电远程会诊云平台为核心,上联三级癫痫中心,下联基层医疗机构,促进对各级癫痫中心脑电图检查项目技术操作及报告的同质化管理,实现跨区域脑电诊断中心专家资源的共享,促进优质医疗资源的输出,有助于患者得到更快速、准确的诊疗,通过互动交流帮助基层医疗机构全面性提高癫痫诊治能力。

【关键词】 儿童; 癫痫; 远程医疗; 互联网+; 基层医疗; 临床价值

目前我国优质的医疗资源大多集中在经济相对发达的地区,地区发展不均衡导致医疗水平差距的问题尚存在^[1]。随着计算机信息技术和网络技术的快速发展,医疗就诊模式已进入数字化时代^[2]。利用互联网可以打破时间和空间上的局限,大大提升了优质医疗资源的可及性,高效地实现了优质医疗资源下沉,打破城乡之间、区域之间医疗资源不均衡的现象,让各地百姓都可享受高质量的诊疗服务。同时远程诊疗模式还可以不断提升基层、中层医疗机构的诊疗水平,惠及更多的民众,互联网医疗在促进优质资源均衡方面大有可为。

近几年医疗数据资源以移动互联网为载体,将与云计算、移动通信和大数据等紧密融合而形成新型医疗健康服务模式。新的网络的发展不应仅仅局限于技术的更新迭代,只有真正运用到现实环境中才能发挥其最大价值^[3]。自2021年2月山东大学附属儿童医院率先组建山东省首个“互联网+癫痫与脑电图远程会诊平台”,本中心充分发挥核心能级作用,上联三级癫痫中心,解决疑难复杂病例以及术前诊疗;下联基层医疗机构,解决基层癫痫与脑电图诊断困难的问题,形成临床、教学、质控、科研齐帮扶的“专科联盟”模式,建设癫痫与脑电图的三级诊疗体系。现对目前平台建设与实践工作如下论述。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象分为两大部分:①以基层医疗机构为主体,自2021年2月山东大学附属儿童医院构建的省内首个“癫痫与脑电图远程会诊平台”,现已与17家省内外基层医院顺利开展远程会诊服务,高质量、高效率完成癫痫与脑电图会诊病例640例,解决了基层脑电图监测单元诊断能力不足而无法提供脑电图检查的弊端,为基层群众就医提供了方便;②上联三级癫痫中心,借助本中心远程会诊平台,以北京大学第一医院、首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学附属宣武医院、清华大学玉泉医院等国内三级癫痫中心为上级合作指导医院,高质量、高效率完成难治性癫痫术前评估及疑难脑电图病例81例,规范化指导本中心疑难病例的诊疗,以及准确评估致痫灶,进一步提高本中心难治性癫痫的手术质量及水平。

1.2 方法

山东大学附属儿童医院所属的远程会诊联盟单位的视频脑电图采集仪器型号不限,癫痫患儿的脑电图数据、影像资料、详细病史等资料,均可借助山东大学附属儿童医院癫痫与脑电的远程诊疗平台脱敏上传至云空间。该软件通过网络终端设备接入各个远程会诊单位的脑电诊断系统,运用网页访问的形式即可完成操作,具有操作简便、运行速度快、占用内存小、兼容性强等优势。

远程会诊数据上传成功后,本中心远程会诊工作小组对上传的视频脑电图数据进行分析 and 解读,

DOI: 10.7507/2096-0247.202309007

基金项目: 2022年 CAAE-博睿康脑电科研基金项目(CB-2022-010); 2021年山东省医药卫生科技发展计划项目(202106010107)

通信作者: 高在芬, Email: gaozaifen@163.com



应用中国抗癫痫协会统一使用的的电子报告系统,由两名有中级及以上资质的神经电生理医师审核后出具诊断报告并回传至云平台,相对应的远程会诊机构终端可查看,并可下载打印脑电诊断报告。同时神经电生理医师在阅图过程中会对各机构的脑电图操作技术进行标准化质量控制,实时反馈图像质量。借助远程平台,简捷高效地完成了区域化脑电图的技术质量控制,并定期召开区域癫痫与脑电图远程会诊中心质量控制会议,保障了患儿诊疗过程的准确性及客观性,以及山东省内脑电图技术的标准化、规范化发展。

对于疑难患儿,本中心专家组(含神经内科组、功能神经外科组、神经电生理组)对所传输的资料进行专题讨论,实时远程视频连线患者家属进一步了解患儿情况,指导远程会诊单位医生进行详细的神经专科查体,对资料进行总结分析讨论,给出诊断及治疗建议。

2 远程会诊平台三级诊疗模式运行成效分析

2.1 积极建成高质量的脑电诊断中心

本院癫痫中心专家组搭建了远程癫痫与脑电诊断系统开展日常会诊工作:①远程会诊联盟单位上传图像报告的诊断及审核:利用5G网络按时保质保量完成远程会诊任务,运行期间共完成近640份脑电图报告,并实现线上双审核、双签字;②报告时效:所有上传下载成功后病例出具报告均要求完成时效性,保障联盟单位及时获得诊断报告;③对于疑难病例及特殊病例会诊讨论:所属远程会诊单位可提出会诊申请,本院癫痫中心组织专家开展远程会诊,期间开展远程会诊50例。经过近两年运行时间,目前山东大学附属儿童医院癫痫中心现已与17家基层医院顺利开展远程会诊服务,涉及山东省、河北省及广东省等多个省市,各联盟单位上传的病例每月都在逐渐增加,目前已成为区域脑电远程会诊中心。

2.2 稳固打造首家山东省脑电质控中心

本院癫痫中心在中国抗癫痫协会的大力支持下,按照最新脑电图技术标准指南采集、读取数据^[4-5],采用中国华科精准电子报告系统出具报告,短时间内远程会诊单位脑电数据质量及报告诊断质量得到大幅度的提升,有效避免远程会诊单位在疾病诊断中的误诊、漏诊,全方位保障医疗安全,完成脑电诊断中心质量、采集质量同质化管理,达到了区域脑电质量控制中心的要求。

2.3 积极推进脑电技术培训体系成立

本中心紧跟时代发展局势,充分利用现代化5G网络优势,借助癫痫与脑电诊断中心平台,对所属中心的各联盟单位进行:①建立专门的远程诊疗中心工作微信群,便于中心与远程会诊单位实时联系,不断挖掘平台远程教育培训功能,还对所属远程会诊单位神经电生理人员提供各类管理、技术指导 and 培训教育;②建立定期线上学术交流、疑难病例讨论会议,定期对远程会诊单位医护人员进行各种相关的教育、培训,集体参加远程会诊的疑难病例解读和讨论分析;③本院还多次委派多位诊断经验丰富的副高级以上年资神经内科、功能神经外科、神经电生理等专业组专家到远程会诊单位进行现场培训教学和指导。近2年间举办十余期学术讲座,并进行现场手把手技术教学培训,除此之外,我们借助互联网优势开通了直播间,进行网络线上教学培训和指导,打造精品课程;平均每月举办3~4次疑难病例的远程会诊讨论;在2年多时间内本科室接收所属远程会诊单位17名学员进修学习培训,协助3家基层医疗机构开设癫痫专业门诊和脑电图监测单元,帮扶3家基层医疗机构申请中国抗癫痫协会一、二级癫痫中心。通过以上多种举措,实现远程会诊单位在癫痫领域的诊疗水平、脑电报告诊断水平及操作技术水平趋于规范化、同质化,部分解决在基层医院癫痫专业医生缺乏或诊疗能力不足的问题。

2.4 承上启下,开展癫痫与神经电生理专业的三级诊疗新模式

本癫痫中心充分发挥核心能级作用,一方面向下可辐射山东省内外的基层医疗机构,助力基层规范化建设脑电图监测单元,促进神经电生理专业的规范化、普及化发展,这不仅提高了癫痫等神经系统疾病的精准诊疗,更能促进基层患者平等就医,促进优质医疗资源再分配,使医疗发展成果供人民所共享。另一方面,本中心在多家三级癫痫中心支持下,将复杂疑难病例及术前评估病例通过远程会诊平台得到高效、规范的诊疗指导意见,给予药物添加、生酮饮食、外科手术等精准治疗。通过此种模式,充分落实分级诊疗制度,保障“基础疾病在基层,急危重症转上级”的医疗就诊理念,使医疗资源得到充分利用。贺功建等^[6]认为远程医疗会诊模式在国民医疗与健康体系中是行之有效的应用,能够使基层患者享受更优质、更便捷的诊疗服务,避免因医疗资源不均衡而导致的就医不便^[7]。

目前在中国抗癫痫协会的组织领导下,国内的

神经电生理事业发展如火如荼,全国三级癫痫中心网络体系已经初步建立,其中三级癫痫中心 39 家、二级中心 98 家、一级中心 64 家,遍布各省市地区。本癫痫中心借助搭建的远程会诊平台工作模式,把癫痫与脑电图的三级诊疗体系与临床工作融为一体,与 CAAE 极力推动国内癫痫与脑电图专业发展——“三级帮扶二级、二级协助一级”的组织理念遥相呼应。

2.5 促进科研发展及脑科学研究

远程会诊平台的搭建,必然产生海量数据,患者的临床资料、脑电图数据及影像数据等资料可以通过脱敏纳入人工智能脑电研究数据库,为癫痫多中心研究及脑电人工智能的研发和临床医用打下坚实的基础。目前本中心通过远程会诊平台的充分利用,已成功申请相关课题立项及学术论文发表,极大促进了科研的发展。

综上所述,通过 2 年多的时间山东大学附属儿童医院成功搭建了远程癫痫与脑电诊断平台管理机构,实现了医联体内外的脑电操作技术和诊断报告的同质化管理,形成了“五个共享”(医疗、教学、科研、专家、技术 5 个方面)的良好局势,使得所属远程会诊单位的脑电技术和癫痫疾病诊疗水平得到了全面的提高,最终达到医疗机构癫痫患者诊疗的规范性和一致性。通过不断提升与改进,完成建设脑电与癫痫疾病的诊断、质量控制与技术培训的三大中心目标。

3 小结与展望

癫痫属于慢性疾病,长期规范化的治疗和随访管理对于改善预后至关重要^[8],因此需要定期进行脑电监测,评估病情、调整治疗方案,检查空间广泛。而且“互联网+智慧医疗”模式已广泛应用于

心血管疾病、超声领域、病理学诊断、部分外科诊疗等领域^[9-11]。但目前“互联网远程诊疗”在癫痫诊疗专业一对多的模式鲜有报道。

通过癫痫脑电远程会诊平台的建设,既拓展了医患空间,又改变了医患互动的模式,是多维度、跨学科的合作,不但实现了患源重构、还重构了价值链、重塑了利益链,促进优质资源共享,有效推动分级诊疗服务建设,使医生突破地理范围的限制,使基层医院患者享受到高水平、高质量的医疗服务。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 申曙光,张勃. 分级诊疗、基层首诊与基层医疗卫生机构建设. 学海, 2016, 1(2): 48-57.
- 2 石晶金,胥婷,于广军. 互联网医疗在我国新型冠状病毒肺炎疫情防控中的探索与实践. 中国卫生资源 2021, 24(2): 208-212.
- 3 陈吉喆. 互联网 + 医疗助力智慧医疗. 信息与电脑(理论版), 2019, 425(7): 158-159.
- 4 American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography: ERRATUM. J Clin Neurophysiol, 2016, 33(4): 303-307.
- 5 临床脑电图基本技术标准. 癫痫杂志, 2022, 8(1): 3-11.
- 6 贺功建. “互联网+智慧医疗”现状及发展展望. 电子技术与软件工程, 2017(23): 12-13.
- 7 王森,何悦,张焜琨,等. 国内互联网医院运营模式的比较研究. 中国卫生资源, 2020, 23(2): 110-113.
- 8 刘智胜,秦炯,孙若鹏,等. 儿童癫痫长程管理专家共识. 中华儿科杂志, 2013, 51(9): 699-703.
- 9 赵杰,蔡艳岭,孙东旭,等. 远程医疗的发展现状与未来趋势. 中国卫生事业管理, 2014, 31(10): 739-740,799.
- 10 代佳豪,袁野,余向南,等. 5G在结直肠外科应用中的机遇与挑战. 中华消化外科杂志 2021, 1(20): 131-134.
- 11 王丹,李程,孙静改,等. 超声人工智能诊断系统联合远程医疗的临床价值探讨. 中国超声医学杂志 2021, 7(37): 765-766.

• 经验交流 •

一例 BSR 模式下孤独症谱系障碍 儿童饮食行为干预的 个案护理

王芳萍¹, 叶敬花¹, 陈妙盈², 周丽容², 王耀叶¹, 田小琴¹, 朱丽霞¹

1. 深圳市儿童医院 神经内科(深圳 518038)

2. 中山大学附属第三医院岭南医院 儿童发育行为中心(广州 510525)

【摘要】 目的 总结 1 例孤独症三基干预法, 简称 BSR 模式 (Behavioral therapy、structured education、relationship-focused intervention) 下孤独症谱系障碍儿童饮食行为问题的护理经验。方法 本例孤独症谱系障碍患儿饮食行为干预的护理要点为前期行为观察, 查找饮食行为原因; 基于 BSR 模式制定个性化的干预方案; 开展家长自我关爱教育; 重视健康宣教。结果 经积极的干预与护理, 患儿饮食行为问题得到改善, 家长心理状态良好, 干预依从性好, 顺利出院。结论 BSR 模式下的干预措施, 不仅可以有效改善孤独症儿童的饮食行为问题, 同时也可以提高他们的行为技能建立、维持和泛化的能力, 并且提高了家长的教养能力。因此, 该方法在实践中具有重要的应用价值。

【关键词】 孤独症谱系障碍; 摄食行为; 行为疗法; BSR 模式

孤独症谱系障碍 (Autism spectrum disorder, ASD) 是常见的神经发育障碍之一, 其发病率逐年上升, 美国疾病控制中心 (Center of Disease Control, CDC) 报告称 ASD 患病率从 2000 年的 1/150 增加到 2021 年 1/4^[1]。ASD 患儿的饮食行为和健康问题令家长非常担忧^[2], 约 70% 的 ASD 患儿有喂养和 (或) 饮食行为问题, 其中 36% 问题较为严重^[3]。ASD 饮食行为问题不仅影响了 ASD 患儿本身, 同时也影响了照顾者日常生活, 未及时评估、诊断和处理这些问题, 可能导致难以解决的慢性问题, 以及由营养失衡引发的生长发育问题和认知功能受损^[4]。因此, 早期及时发现和识别 ASD 患儿的饮食行为问题, 有利于其康复和生长发育^[5]。自 2005 年起, 中山大学附属第三医院儿童发育行为中心总结实践经验并借鉴欧美训练理论和模式, 在儿童发展心理学理论上提出了以行为疗法为手段、结构化为框架、关系改善为内容的 ASD 干预简称 BSR 模式^[6]。我科成功治疗了一例 ASD 患儿伴饮食行为问题的病例。通过采用 BSR 模式干

预患儿及家长, 患儿饮食行为得到改善, 家长合作良好, 顺利出院。现将护理体会报道如下。

1 病例介绍

1.1 一般资料

患儿 女, 3 岁 6 月龄, 因“语言发育落后与社交困难 2 年余”, 已于 2023 年 5 月 6 日至中山大学附属第三医院入院治疗, 患儿于 1 年前诊断“孤独症谱系障碍”并开始机构干预, 效果欠佳, 现家长为了学习更系统的代养方式收入我科, 诊断孤独症谱系障碍, 入院查体: T 36.5℃, P 100 次/分, R 25 次/分, 体重 13 kg, 身高 100 CM, 身体质量指数: 13 kg/m²。入院评估: 语言落后, 引导下会说“爸爸、妈妈、拜拜”音, 不仿说, 社交障碍, 目光对视稍短暂, 有需求时常指物表示偶尔拉大人手去做, 较少手势动作表达自己的想法, 不会玩想象性游戏, 喜欢与小朋友玩, 但缺乏社交技巧。局限兴趣、重复刻板行为, 喜欢转圈, 按开关, 害怕“嘟嘟”响的物品, 会哭闹躲开, 害怕闪光灯会离开。在饮食方面, 患儿能使用筷子和勺子, 但经常要求喂食, 表现出挑食的行为, 拒绝尝试新食物, 且不吃任何水果和蔬菜。饮食过程中, 她频繁离开座位, 玩手边的小玩具和餐具。该患儿婴幼儿

DOI: 10.7507/2096-0247.202309003

基金项目: 深圳市医学重点学科建设经费资助 (SZXK033); 广东省高水平医院建设专项经费资助

通信作者: 叶敬花, Email: yejh2008@163.com



喂养困难得分为 65 分(中度障碍)。辅助检查:韦氏幼儿智力量表:言语理解 58 分,视觉空间 83 分,工作记忆 64 分,总智商 86 分,适应行为评定量表:一般适应综合 56 分,概念技能 63 分,社会技能 69 分,实用技能 48 分。孤独症诊断观察量表(ADOS):沟通 4 分,相互性社会互 6 分,游戏 3 分,刻板行为和局限兴趣 0 分。

1.2 治疗与转归

2023 年 5 月 6 日,患儿在中山大学附属第三医院儿童发育行为中心住院部参加了基于 BSR 模式的小龄儿童及家长短期培训课程。该干预课程共有 8 个主题,逐渐递进、紧密相连,明确呈现 BSR 框架,包括:搭建结构化教学框架,有组织有计划地展开干预;运用 ABC 原则及辅助与强化策略,促进积极行为;抓住孩子注意力,建立共同活动框架;促进非口语和口语沟通;巧用行为矫正原理和方法,减少问题行为;通过生活场景模拟促进综合能力发展;及营造良好家庭生态环境与家长关爱。课程形式包括理论与实操结合,首先由治疗师示范,然后家长实操,治疗师提供现场指导与反馈。两周培训后,家长掌握了 BSR 干预方法,患儿的社交及饮食行为获得改善,婴幼儿喂养困难得分降至 55 分(轻度障碍),状况好转后出院。出院后一个月的随访显示,患儿开始接受部分水果和蔬菜,饮食期间的行为问题减少,喂养困难程度降低。该研究获得中山大学附属第三医院医学伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

2 护理

2.1 查找饮食行为原因

针对饮食行为问题的处理原则,需在准确分析原因后进行有针对性的干预^[9]。通过观察患儿的行为和回顾病史,发现患儿的饮食行为问题与其刻板重复的行为模式、感知觉异常、家庭糟糕的饮食环境及家长缺乏喂养知识有关。通过使用 Hughes 等编制^[7]、谢健改编的《中文版看护人喂养方式量表》(CFSQ),易茗娅编制《自闭症儿童饮食行为问卷》^[8]以及戴琼等编制《婴幼儿喂养困难评分量表》^[9],对患儿的饮食行为进行了系统全面的评估,评估结果显示,患儿家长采用纵容型喂养方式(低要求,高反应),过度接受孩子的饮食行为,对孩子进食的质量或数量没有限制,并在喂养过程中缺乏与孩子的适当交流^[10]。患儿存在的饮食行为问题包括:选取食物种类狭窄(每日 1~3 种);对

食物的特殊偏好(喜欢质地软糯的食物,不喜欢的食物会扔掉或吐出等);进餐时的破坏性行为(频繁离开座位,哭闹时会把碗摔在地上等)。婴幼儿喂养困难评分为 65 分,显示患儿存在中度喂养困难障碍。

2.2 基于 BSR 模式制定个性化的干预方案

2.2.1 以行为疗法为基本手段 行为疗法以行为主义理论为指导,分别使用正性强化、负性强化、消退、渐隐、惩罚、泛化等技术,以促进良好行为和适应性行为,减少和消除不良行为和非适应行为^[6]。为了更清晰地了解患儿饮食期间的行为表现,向家长提供《饮食行为观察记录表》记录相关问题。制定患儿不喜欢食物种类归纳表,记录不喜欢的食物和可替代食物。在饮食行为训练中,通过细致的前因—行为—后果—措施—分析法进行干预,做好环境准备,消除导致问题行为的前因,如安排安静以及干扰物较少的地方,准备合适的小餐椅提供适宜的餐具;对良好行为给予奖励:当患儿尝试食物时,无论是否吞下,都给予正面反应(如喜欢的食物和语言表扬);对不足行为提供辅助和提示:若儿童不愿尝试,家长可多次示范,并在情绪稳定时尝试。有计划地忽视一般问题行为:患儿进餐时哭闹不予以关注;对严重不良行为采取温和处罚:该患儿进餐时出现把碗摔在地上的行为,给与暂时隔离策略,暂时隔离也称“暂停”,使用暂时隔离法可达到两个目的:立刻阻止问题行为以及帮助孩子学习遵守规矩,学会控制自己的情绪,达到自我约束^[11]。采取惩罚方法时,必须杜绝打骂和无休止唠叨。珍视儿童偶尔出现的恰当主动交流行为:当患儿有尝试食物的表现,无论是否吞下食物都应给与患儿正面的反应(如给与患儿喜欢的食物,并用语言表扬患儿的尝试),若患儿不愿尝试,家长可示范并在情绪稳定时多次尝试;社会学习是行为疗法的重要组成部分:开展购物课,鼓励患儿通过语言和肢体动作选购食材,激发孤独症儿童对食物的兴趣。

2.2.2 以结构化教育方法搭建干预基本框架 以结构化教学作为干预的基本框架,有组织有计划地开展训练^[6]。BSR 游戏互动强基课程以游戏和生活为主要干预媒介,强调快乐学习和生活干预。将从早起到晚睡的每个阶段纳入干预过程。住院期间,使用图片视觉提示卡展示患儿的日常程序与规范,包括进餐、活动、游戏和生活等。运用程序时间表,让儿童提前知晓进食时间,做好心理准备并培养良

好习惯；分析步骤并制定目标，将进食过程拆分为细节，找出儿童未掌握的环节并计划训练内容。使用视觉提示、示范及动作辅助帮助儿童理解正确行为。让儿童模仿，掌握后逐渐减少辅助，鼓励自主完成。家庭成员需保持方法一致和持之以恒。

2.2.3 以社会交往作为训练的核心内容 ASD 患儿的核心症状是社交障碍，因此提升社会交往技能是进行 ASD 早期干预治疗的关键^[6]。有学者表示，缺乏与同龄人的社会交往和模拟进食行为的机会，可能导致 ASD 儿童难以学习正确使用餐具和自我喂养等技能^[5]。基于 BSR 模式进行饮食干预时：① 观察 ASD 儿童社交形式：主要包括眼神、表情、动作和语言。避免让 ASD 患儿独处，如单独坐在角落吃饭。鼓励家庭成员共同用餐，确保患儿与他人经常进行互动交流。同时，创造愉快的用餐氛围，让食物成为交流的媒介；② 强调社交动机：在就餐期间，有意识地制造互动交流的场景，例如指引患儿观察、指示、回应、交谈关于喜欢和不喜欢的食物，以及利用点头、摇头等肢体语言进行沟通；③ 根据 ASD 患儿的能力水平实施不同级别的社交活动和游戏：在进餐过程中，通过食物的延迟满足和夸张的表现，营造有趣的用餐环境。在尝试新食物前，可以让患儿先观察、摸索、闻嗅，并将喜欢的食物与不喜欢的食物放在一起，多加夸奖和表扬。

经过两周的训练，该患儿每天可摄入 4~5 种食物，能咀嚼质地较硬的食物，并接受 1~2 种不喜欢的水果。餐时破坏性行为从每天 5~6 次减少至每天 1~2 次，婴幼儿喂养困难得分为 55 分（轻度障碍）。

2.3 开展 ASD 患儿家长自我关爱活动

专家指出：建议将 ASD 儿童家长自我关爱教育作为培训核心要点^[12]。通过与家长进行面对面交谈，深入了解家庭生态背景，借助语言和非语言沟通技巧进行倾听；家长关爱日活动：鼓励家长积极发言，表达内心所想，发展同伴支持，互相鼓励和认同。自闭症儿童家长作为同伴，可以互相提供精神支持和鼓励，并实现同伴间的互助和自助。这些家长因为拥有相近的社会地位和相似的经历，可以分享宝贵经验^[13]。过两周的干预，母亲在“患者健康问卷 4 项”中的得分从 5 分降低到 1 分，说明母亲的焦虑和抑郁程度明显降低。

2.4 重视健康宣教，提高患儿及其家长的配合度

根据患儿的饮食行为特点和家长的教育水平，

制定个性化的健康教育策略。① 制作内容丰富的饮食行为处方和 BSR 课程手册，使 BSR 课程具有良好的干预质量和一致性；② 利用程序表和视觉提示卡，充分发挥孤独症患者对常规和仪式的偏好。将饮食干预训练分解为不同步骤，并配合相同的程序表，可以帮助孩子更清楚地了解接下来将要发生什么或需要做什么，从而减轻孩子的焦虑，并使各步骤之间的过渡更加顺畅。

3 小结

ASD 群体中饮食行为问题如此高发的原因既有患儿的个体因素，又有环境因素，积极寻找 ASD 儿童饮食行为的原因并制定个性化干预措施至关重要的。BSR 模式具有充分的理论依据和良好的实践效果。建议家庭和机构在训练过程中使用 BSR 模式为 ASD 儿童提供教育训练和干预治疗。基于 BSR 模式的 ASD 儿童饮食行为干预包括行为疗法、结构化教育方法构建干预框架以及社会交往训练，有效改善了患儿的饮食行为问题。最后，通过关注家庭生态环境并开展家庭关爱活动、同伴支持等措施，我们能够缓解家长的焦虑抑郁情绪，营造更好的就餐环境和家庭氛围。BSR 模式下的干预措施不仅有效解决了孤独症儿童的饮食行为问题，还提高了孩子们的行为技能建立、维持、泛化能力，以及家长的教育能力。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 杨莉, 刘靖, 邹小兵, 等. 孤独症脑科学研究进展 2022 综述. 中国心理卫生杂志, 2023(04): 293-298.
- 2 寿小婧, 张嵘. 孤独症儿童的饮食问题. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(10): 779-781.
- 3 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 孤独症谱系障碍患儿常见共患问题的识别与处理原则. 中华儿科杂志, 2018, 56(3): 174-178.
- 4 周爱琴, 孔颖, 李明惠, 等. 1.5~2.5 岁孤独症谱系障碍儿童的喂养困难干预研究. 中国妇幼卫生杂志, 2022, 13(01): 24-29.
- 5 张鹏飞, 骆艳. 孤独症谱系障碍儿童饮食行为评估方法. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(12): 1327-1330.
- 6 邹小兵. 孤独症谱系障碍干预原则与 BSR 模式. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(01): 1-6.
- 7 谢健. 看护人喂养方式量表中文版的研制及信度和效度研究. 中国疾病预防控制中心公共卫生, 2007, 硕士学位论文.
- 8 易茗娅. 家长喂养方式及饮食行为问题对自闭症儿童饮食行为问题的影响研究. 重庆师范大学, 2020, 硕士学位论文.
- 9 戴琼, 徐海青, 汪鸿, 等. 婴幼儿喂养困难评分量表中文版标化研

- 究. 中国妇幼健康研究, 2011, 22(3): 258-259, 264.
- 10 姚蔚明. 家长喂养方式和儿童饮食行为对儿童膳食结构影响初探. 重庆医科大学, 2018, 硕士学位论文.
- 11 林恩·克拉克 著, 姚梅林, 姚枫林 译. SOS! 救助父母: 处理儿童日常行为问题实用指南. 北京师范大学出版社, 1997: 58-96.
- 12 徐秀, 邹小兵, 柯晓燕, 等. 孤独症谱系障碍婴幼儿家庭实施早期干预专家共识. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(5): 327-332.
- 13 McCabe H. The importance of parent-to-parent support among families of children with autism in the People's Republic of China. *International Journal of Disability Development & Education*, 2008, 55(4): 303-314.

• 综述 •

早发性婴儿发育性癫痫性脑病的手术治疗研究进展



刘一迪, 操德智

深圳市儿童医院 癫痫中心外科病区 (深圳 518034)

【摘要】 由生后早期(3个月内)癫痫发作导致的严重精神运动发育迟缓可被诊断为早发性婴儿发育性癫痫性脑病(Early-infantile developmental and epileptic encephalopathies, EIDEE),其原发病因包括结构性、遗传性、代谢性等,主要的发病机制可能与大脑正常生理活动被异常电活动抑制和大脑神经网络受损有关。Ohtahara综合征和早期肌阵挛性脑病(Early myoclonic encephalopathy, EME)是EIDEE的典型类型。治疗原则主要是通过控制频繁的癫痫发作,进而改善患儿认知与发育功能。药物难以控制发作时应尽早行手术评估,对可以进行手术治疗的患儿首选手术治疗,手术类型可分为切除/离断性手术、神经调控手术等。本文针对EIDEE的手术治疗现状进行叙述,探索手术治疗的疗效,以利于临床医师选择合适的治疗方式。

【关键词】 早发性;发育性癫痫性脑病;发育迟缓;手术治疗

Advances in surgical treatment of early-infantile development epileptic encephalopathy

LIU Yidi, CAO Dezhi

Epilepsy Center, Shenzhen children's Hospital, Shenzhen 518038, China

Corresponding author: CAO Dezhi, Email: caodezhi888@aliyun.com

【Abstract】 Severe psychomotor developmental delay resulting from early postnatal (within 3 months) seizures can be diagnosed as Early-Infantile Developmental and Epileptic encephalopathies (EIDEE). Its primary etiologies include structural, hereditary, metabolic and etc. The main pathogenesis may be related to the inhibition of normal physiological activity of the brain by abnormal electrical activity and the damage of the brain neural network. Ohtahara syndrome and Early Myoclonic Encephalopathy (EME) are typical types of EIDEE. The principle of treatment is to improve the cognitive and developmental function by controlling frequent seizures. When the seizure is difficult to control with drugs, surgical evaluation should be performed as soon as possible, and surgical treatment is the first choice for patients suitable for surgery. The types of surgery can be divided into excision surgery, dissociation surgery, neuromodulation surgery and etc. The current status of surgical treatment of EIDEE was described, and the curative effect of surgical treatment was explored, so as to help clinicians choose appropriate treatment methods.

【Key words】 Early-infantile; Developmental and Epileptic Encephalopathies; Psychomotor developmental delay; Surgical treatment

癫痫性脑病(Epileptic encephalopathies, EE)这一术语在2006年ILAE中正式被承认,2010年被Berg等^[1]修订,是指由癫痫活动本身可能导致的严重的认知与发育障碍,超出潜在病理学上可能达到的预期严重程度,并且会随着时间的推移而恶化^[2],考虑到某些癫痫患者的脑功能障碍并非都是癫痫

活动或脑电图频繁放电所致,可能与其基础病因有关,或者两者兼而有之,因此2017年ILAE提出发育性癫痫性脑病(Developmental and epileptic encephalopathies, DEE)的概念^[3]。2022年ILAE在DEE的基础上提出早发性婴儿发育性癫痫性脑病(Early-infantile developmental and epileptic encephalopathies, EIDEE)的诊断,主要是指由生后3月龄内出现频繁的癫痫发作所致的严重认知与发育障碍,常见于一些癫痫综合征(Ohtahara综合征、West综合征等),也可见于一些单基因疾病

DOI: 10.7507/2096-0247.202308009

基金项目:深圳市儿童医院高水平医院疑难疾病精准诊治攻关项目(LCYJ2022094);广东省高水平医院建设专项经费资助

通信作者:操德智, Email: caodezhi888@aliyun.com



(*CDKL5* 脑病和 *KCNQ2* 脑病等)^[3, 4]。

Ohtahara 综合征和早期肌阵挛性脑病 (Early myoclonic encephalopathy, EME) 是典型的 EIDEE 的类型, 患儿发病常在出生后 3 个月内, 但多数在生后 1 月内即出现临床症状^[5]。其他 EIDEE 的类型还包括: West 综合征、婴儿期恶性迁移性部分性癫痫 (Malignant migrating partial epilepsy in infancy, MMPEI)、维生素反应性癫痫性脑病、非进展性脑病中的肌阵挛状态 (Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies, MSNE)^[6]。这些患儿的临床表现主要为以下 3 点: ① 难治性癫痫发作; ② 严重的脑电图异常; ③ 发育迟缓或智力障碍^[7]。对于发展为癫痫性脑病的患儿, 早期识别与早期治疗是非常重要的, 控制发作可明显改善预后。目前临床上对于癫痫的治疗, 抗癫痫发作药物为首选方法。但往往能发展为癫痫性脑病的患儿, 通常抗癫痫发作药物的治疗效果较差, 故认知与发育的改善往往也不明显。近年来, 随着外科技术及神经科学的发展, 手术治疗癫痫的方法也逐渐被大众所认知与接受。对于明确颅内局灶性病变、一侧大脑半球有优势放电倾向的 EIDEE 患儿, 经过严密的术前评估, 可行外科手术根治治疗, 达到改善认知与发育的效果。

1 病因及临床表现

Ohtahara 综合征和 EME 是 EIDEE 的主要类型。Ohtahara 综合征患儿常于出生后 3 个月前起病, 也可早至分娩后的前 1 小时内。Ohtahara 综合征的主要发作形式是强直痉挛, 可能成串出现, 也可表现为单次痉挛, 典型的发作期脑电图表现为周期性爆发抑制, 在清醒期和睡眠期持续存在^[8]。部分 Ohtahara 综合征患儿后期会发展为 West 综合征, 而且抗癫痫药物对于控制此类患儿的癫痫发作和阻止其精神运动发育恶化方面几乎没有帮助^[9]。EME 常在出生后 1 月内起病, 主要特征是肌阵挛发作, 发作频繁且持续, 和 Ohtahara 综合征类似, 发作期典型脑电图表现为清醒期与睡眠期持续的爆发-抑制模式^[10]。文献报道目前 EME 无有效的治疗方法, 且预后较差^[10, 11]。West 综合征是婴儿期常见的癫痫综合征, 其三大特点是婴儿痉挛发作、发育恶化和脑电图高度失律, ACTH 及氨己烯酸为其治疗一线用药^[12]。MMPEI 主要临床特征为出现几乎连续迁移的局灶性癫痫发作, 脑电图提示多灶性放电, 精神运动发育进行性恶化^[13]。维生素反应性癫痫性脑病是罕见的, 主要分为吡哆醇依赖性癫

痫、吡哆醛-5-磷酸依赖性癫痫、叶酸反应性癫痫、生物素酶缺乏症、维生素 B12 缺乏症; 临床表现多为癫痫性痉挛、肌阵挛、全面性强直阵挛发作, 如果在最大耐受剂量下使用两种或两种以上合适的抗癫痫药物后癫痫仍然存在, 则应考虑补充维生素治疗^[6]。MSNE 是一种发展中的癫痫综合征, 其特征是早期发作的持续弥漫性癫痫样异常, 伴有与短暂和反复出现的运动、认知或行为障碍相关的阳性和/或阴性现象^[14]。

在病因方面, Ohtahara 综合征患儿多数伴有先天性的大脑结构异常或严重的围产期损伤, EME 多伴有先天性代谢障碍, 目前也有一些研究表明部分患儿伴有遗传性异常。Wei 等^[15]报道了 47 例病因不明的 EE 患儿, 收集了他们的临床资料, 并利用二代测序技术对所有患儿及其父母进行基因突变分析。结果表明有 23 例患儿检测出基因突变, 以离子通道类基因突变为主 (*SCN2A*、*KCNQ2*、*STXBPI* 等)。在 Archer 等^[16]对于两组癫痫患儿 *CDKL5* 基因突变频率的研究中表明, *CDKL5* 基因突变可导致早期癫痫发作、婴儿痉挛症及严重的发育迟缓。此外, Melani 等^[17]也报道了 *CDKL5* 基因相关 EIDEE 的婴儿在出生后 1 年内可出现长期全身性强直阵挛发作。在一项关于婴儿早期发病发育性和癫痫性脑病的靶向基因面板测序的研究中, 150 例 EIDEE 的患儿中, 共有 52 例患儿检测出 18 种致病性/可能致病性基因变异, 其中 *KCNQ2*、*STXBPI*、*CDKL5*、*SCN1A* 为主要基因^[18]。另有文献报道一位生后即有癫痫发作的女性患儿, 后期发展为严重的发育性和癫痫性脑病, 她被检测出 *SCN8A* 基因突变合并有 *CACNA1H* 杂合错义突变, 虽然目前 *CACNA1H* 基因还未证实与 EE 有密切联系, 但 Stringer 等^[19]通过实验证明 *CACNA1H* 可能通过与其他基因相互作用 (*SCN8A*、*HCN4* 等) 来促进疾病进一步发展。还有部分文献报道表明 *CACNA1H* 基因功能变异会增加癫痫发作易感性, 且被证实与各种形式的特发性全面性癫痫发作有关^[20, 21]。而 *GABRA-1*、*SCN3A* 基因突变引起 EIDEE 的病例也有相关报道^[22, 23]。随着越来越多的基因被发现与癫痫性脑病相关, 这为探索 EIDEE 的机制及研究新的治疗方法提供了可能。

2 发病机制

癫痫患儿认知和发育的缺陷包括永久性缺陷和动态性缺陷 (短暂性缺陷)。永久性缺陷主要是由于其原发疾病导致 (如大脑结构异常、创伤、缺



氧缺血性损伤、遗传性疾病等), 而动态性缺陷主要与反复的癫痫发作和发作间期大脑异常放电有关^[24]。但目前发展为 EE 的机制尚不清楚, 有研究表明频繁的癫痫发作可能会导致兴奋性和抑制性电流的生理改变, 抑制大脑正常的生理活动, 从而导致大脑功能的下降^[25]。另一种可能的机制是大脑神经网络振荡和时间编码受损影响大脑对于信息的处理, 导致认知与发育受损^[26]。动物研究表明 θ 振荡在海马精确编码信息的过程中起着重要的作用, Mc-Naughton 等^[27] 的研究也证明了 θ 振荡对于空间认知精确性的重要性。

3 治疗现状

治疗目的主要是控制频繁的发作以及改善患儿的发育和认知, 以提高患儿的生活质量。EE 首选抗癫痫药物治疗, 药物难以控制发作时可以选择外科手术治疗、激素疗法、生酮饮食疗法等。虽然目前已有多个研究表明外科手术对于婴儿期难治性癫痫的有效性和安全性^[28-31], 但仍然只有小部分癫痫患儿接受了手术治疗。甚至大部分癫痫患儿并没有得到全面的术前评估, 这往往导致部分患儿错失最佳的手术机会, 产生难以挽回的精神运动发育障碍, 大大降低了他们的生活质量^[32]。对于适合手术的癫痫患儿, 早期的手术治疗可以有效的降低癫痫发作的频率, 甚至达到无发作的良好预后。越来越多的癫痫外科医生提倡早期手术治疗难治性癫痫, 年龄不应该成为手术的禁忌症。目前临床癫痫外科手术类型可以分为: ① 切除性手术: 切除致痫灶; ② 离断性手术: 切断癫痫发作的传播途径; ③ 姑息性手术: 胼胝体切开术等; ④ 神经调控术: 包括深部脑刺激 (Deep brain stimulation, DBS): 刺激大脑中发挥抑制作用的结构而降低大脑的兴奋性; 迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS): 防止大脑神经元的同步化^[33]。

3.1 切除/离断性手术

一般来说, 切除性手术比离断性手术在控制癫痫发作的疗效上更好。如果可以准确定位癫痫原发病灶, 那么一旦彻底切除病灶后, 异常放电将消失, 即不会再有癫痫发作。而离断性手术是切断癫痫异常放电的传播途径, 达到不表现为临床发作的治疗效果, 但颅内异常放电仍然存在。切除性手术的一般原则为在尽量避免切除功能区皮质的前提下完整切除病灶部位, 术中行皮质脑电图检查来进一步明确病灶的范围, 同时术中行皮层刺激定位优

势半球的运动、体感和语言功能区^[34], 以达到精准切除同时减小损伤的目的。大脑半球离断术是目前广泛性颅内病变最常用的手术方式, 通过功能性的分离整个大脑半球广泛扩散的致痫区达到控制癫痫发作的目的^[35]。在大多数情况下, 虽然术后癫痫发作仍然存在, 但发作频率的降低可以改善患儿的认知与发育。但是当手术离断不完全时, 也可能导致癫痫发作的早期复发。Malik 等^[36] 评估了 11 例 EIEE 患儿行手术治疗的有效性, 结果表明 7 例患儿术后无癫痫发作, 4 例患儿术后 Engel II b, 并与 15 例选择药物治疗的 EIDEE 患儿对比, 药物治疗组死亡率 50%, 幸存下来的患儿仍有严重的癫痫发作。Kishima 等^[37] 回顾了 19 例接受不同手术方式的难治性癫痫患儿的病例, 其中有 4 例患儿行颞顶枕叶离断术, 3 例患儿术后 Engel Ia。有 6 例患儿行大脑半球离断术, 其中 4 例年龄均小于 1 岁且表现为 West 综合征, 3 例患儿术后 Engel Ia^[37]。这些患儿术后的认知与发育功能都有不同程度的改善。另有一例 *STXBPI* 基因突变的非综合征性 EIDEE 的患儿, 虽然磁共振成像无明显异常, 但脑电图提示右侧枕颞区异常放电, 行手术治疗后患儿癫痫发作频率立即降低了 95%, 患儿家长表明生活质量有明显改善^[38]。

3.2 姑息性手术

胼胝体切开术 (Corpus callosotomy, CC) 是一种临床常用的姑息性手术, 据报道对于主要表现为失张力发作、强直阵挛发作、强直发作的难治性癫痫患儿疗效更显著^[39]。研究表明行 CC 的大部分患儿术后强直阵挛发作和失张力发作可降低 80 ~ 100%^[39, 40]。另一项关于婴儿期或儿童早期发病性癫痫患者全胼胝体切开术 (Total corpus callosotomy, TCC) 后长期癫痫发作缓解相关的临床因素的研究表明, 在表现为 West 综合征 (11 例) 和 Lennox-Gastaut 综合征 (2 例) 的婴儿期或儿童早期发病的顽固性癫痫患者中, TCC 后可完全缓解癫痫发作^[41]。

3.3 神经调控术

DBS 是通过刺激植入大脑深部结构的电极完成, 多用于神经系统疾病^[42]。目前脑深部电刺激术被建议作为不适合切除手术的顽固性癫痫患者的潜在治疗方法^[43]。多个研究表明刺激丘脑前核 (Anterior thalamic, ANT) 和海马体 (Hippocampus, HC) 可降低难治性癫痫发作的频率^[43-46]。对于不适合切除或离断性手术的患儿, 迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 也被认为是一种耐受性良好且有效的术方式。其发挥作用的机制

被认为短期和长期的效应。短期效应的机制是影响脑电活动同步化和非同步化；长期机制被认为与大脑神经递质浓度和区域脑血流量的变化有关^[47]。在 Zamponi 等^[48]的一项对于 6 例 3 岁以下患有严重的认知障碍和难治性癫痫患儿接受 VNS 的安全性及有效性研究中，3 例诊断为 MMPEI，其中 2 例均在生后 3 月龄内出现灾难性癫痫发作，抗癫痫发作药物治疗无效，评估患儿不适合手术治疗，分别于 16、9、7 月龄行 VNS，术后患儿癫痫发作频率减少约 40%~60%，生活质量和父母满意度都得到很大的改善。在 Na 等^[18]的研究中，一例诊断为 EIDEE 伴有 *CDKL5* 基因变异患儿接受胼胝体切开术和迷走神经刺激术，导致癫痫发作频率和强度降低>50%。

精准的术前评估是手术成功的前提，而如何精准的定位致痫灶是长久以来困扰癫痫外科医生们的一大难题。目前可以帮助确定致痫灶的辅助检查主要有头皮脑电图、神经影像学的检查（头颅磁共振成像、发作期单光子发射计算机断层成像术等）和立体定位脑电图（Stereoelectroencephalography, SEEG）等^[49]。此外，某些起始的临床症状和体征是具备定位价值的，例如视觉症状更常见于枕叶癫痫^[50]、上腹部先兆与颞叶有关的可能性更高^[51]。

虽然有很多诊断为 EIDEE 的患儿被检测出基因突变，但目前能通过针对病变基因进行精准治疗的方法仍是缺乏的，且有研究认为未来的治疗不应仅注重于控制癫痫的发作，还应该注重发育和合并症的治疗^[52]。

4 结论

EIDEE 主要是指生后早期（3 个月）即出现难以控制的癫痫发作，并出现由癫痫活动导致患儿出现严重的认知与发育障碍。最常见的为 Ohtahara 综合征和 EME，此类患儿通常抗癫痫发作药物治疗效果较差。手术治疗 EIDEE 是有效的，但目前仍只有小部分患儿能接受手术治疗。建议选择个体化的手术方式以控制癫痫发作，从而改善患儿整体的认知与发育。且由于大脑发育的可塑性，应考虑尽早行手术治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- Capovilla G, Wolf P, Beccaria F, *et al.* The history of the concept of epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 8): 2-5.
- 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.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(5): 317-323.
- Hwang SK, Kwon S. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(11): 407-414.
- Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(4): 796-806.
- Yelin K, Alfonso I, Papazian O. Syndrome of Ohtahara. *Rev Neurol*, 1999, 29(4): 340-342.
- Knezević-Pogancev M. Ohtahara syndrome--early infantile epileptic encephalopathy. *Med Pregl*, 2008, 61(11-12): 581-585.
- Liu CT, Yin F, Huang R, *et al.* The clinical and electroencephalographic characteristics of early myoclonic encephalopathy. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2012, 50(12): 899-902.
- Otani K, Abe J, Futagi Y, *et al.* Clinical and electroencephalographical follow-up study of early myoclonic encephalopathy. *Brain Dev*, 1989, 11(5): 332-337.
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, *et al.* Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2012, 78(24): 1974-1980.
- Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 5): 49-51.
- Elia M. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: an update. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 5): 41-44.
- Wei CM, Xia GZ, Ren RN. Gene mutations in unexplained infantile epileptic encephalopathy: an analysis of 47 cases. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2018, 20(2): 125-129.
- Archer HL, Evans J, Edwards S, *et al.* *CDKL5* mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet*, 2006, 43(9): 729-734.
- Melani F, Mei D, Pisano T, *et al.* *CDKL5* gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(4): 354-360.
- Na JH, Shin S, Yang D, *et al.* Targeted gene panel sequencing in early infantile onset developmental and epileptic encephalopathy. *Brain Dev*, 2020, 42(6): 438-448.
- Stringer RN, Jurkovicova-Tarabova B, Souza IA, *et al.* De novo *SCN8A* and inherited rare *CACNA1H* variants associated with severe developmental and epileptic encephalopathy. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 126.
- Becker F, Reid CA, Hallmann K, *et al.* Functional variants in *HCN4* and *CACNA1H* may contribute to genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, 2017, 2(3): 334-342.

- 21 Eckle VS, Shcheglovitov A, Vitko I, *et al.* Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility. *J Physiol*, 2014, 592(4): 795-809.
- 22 Kodera H, Ohba C, Kato M, *et al.* De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia*, 2016, 57(4): 566-573.
- 23 Zaman T, Helbig I, Božović IB, *et al.* Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2018, 83(4): 703-717.
- 24 Kleen JK, Scott RC, Lenck-Santini PP, *et al.* Cognitive and behavioral co-morbidities of epilepsy. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* (4th ed.): 1355-1376.
- 25 Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 343-347.
- 26 Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord*, 2015, 17(2): 101-116.
- 27 McNaughton N, Ruan M, Woodnorth MA. Restoring theta-like rhythmicity in rats restores initial learning in the Morris water maze. *Hippocampus*, 2006, 16(12): 1102-1110.
- 28 Roth J, Constantini S, Ekstein M, *et al.* Epilepsy surgery in infants up to 3 months of age: Safety, feasibility, and outcomes: a multicenter, multinational study. *Epilepsia*, 2021, 62(8): 1897-1906.
- 29 Bittar RG, Rosenfeld JV, Klug GL, *et al.* Resective surgery in infants and young children with intractable epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2002, 9(2): 142-146.
- 30 Gowda S, Salazar F, Bingaman WE, *et al.* Surgery for catastrophic epilepsy in infants 6 months of age and younger. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(6): 603-607.
- 31 Kumar RM, Koh S, Knupp K, *et al.* Surgery for infants with catastrophic epilepsy: an analysis of complications and efficacy. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(9): 1479-1491.
- 32 Engel J Jr. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(2): 192-197.
- 33 Jayalakshmi S, Vooturi S, Gupta S, *et al.* Epilepsy surgery in children. *Neurol India*, 2017, 65(3): 485-492.
- 34 Arya R, Wilson JA, Fujiwara H, *et al.* Presurgical language localization with visual naming associated ECoG high-gamma modulation in pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 663-673.
- 35 Kim JS, Park EK, Shim KW, *et al.* Hemispherotomy and functional hemispherectomy: indications and outcomes. *J Epilepsy Res*, 2018, 8(1): 1-5.
- 36 Malik SI, Galliani CA, Hernandez AW, *et al.* Epilepsy surgery for early infantile epileptic encephalopathy (ohtahara syndrome). *J Child Neurol*, 2013, 28(12): 1607-1617.
- 37 Kishima H, Oshino S, Tani N, *et al.* Which is the most appropriate disconnection surgery for refractory epilepsy in childhood? *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013, 53(11): 814-820.
- 38 Weckhuysen S, Holmgren P, Hendrickx R, *et al.* Reduction of seizure frequency after epilepsy surgery in a patient with STXBP1 encephalopathy and clinical description of six novel mutation carriers. *Epilepsia*, 2013, 54(5): e74-80.
- 39 Spencer DD and Spencer SS, Corpus callosotomy in the treatment of medically intractable secondarily generalized seizures of children. *Cleve Clin J Med*, 1989, 56(Suppl Pt 1): S69-78; discussion S79-83.
- 40 Nordgren RE, Reeves AG, Viguera AC, *et al.* Corpus callosotomy for intractable seizures in the pediatric age group. *Arch Neurol*, 1991, 48(4): 364-372.
- 41 Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, *et al.* Complete remission of seizures after corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 10(1): 7-13.
- 42 Moreira-Holguín JC, Barahona-Morán DA, Hidalgo-Esmeraldas J, *et al.* Neuromodulation of the anterior thalamic nucleus as a therapeutic option for difficult-to-control epilepsy. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed)*, 2022, 33(4): 182-189.
- 43 Zhou JJ, Chen T, Farber SH, *et al.* Open-loop deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: a systematic review of clinical outcomes over the past decade (2008-present). *Neurosurg Focus*, 2018, 45(2): E5.
- 44 Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 273-290.
- 45 Yan H, Toyota E, Anderson M, *et al.* A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 23(3): 274-284.
- 46 Guo W, Koo BB, Kim JH, *et al.* Defining the optimal target for anterior thalamic deep brain stimulation in patients with drug-refractory epilepsy. *J Neurosurg*, 2020, 134(3): 1054-1063.
- 47 Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 1990, 31(Suppl 2): S1-6.
- 48 Zamponi N, Rychlicki F, Corpaci L, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev*, 2008, 31(3): 291-297.
- 49 So EL. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl 3): S48-54.
- 50 Kun Lee S, Young Lee S, Kim DW, *et al.* Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome, and role of diagnostic modalities. *Epilepsia*, 2005, 46(5): 688-695.
- 51 Alim-Marvasti A, Romagnoli G, Dafele K, *et al.* Probabilistic landscape of seizure semiology localizing values. *Brain Commun*, 2022, 4(3): fcacl30.
- 52 Bayat A, Bayat M, Rubboli G, *et al.* Epilepsy syndromes in the first year of life and usefulness of genetic testing for precision therapy. *Genes (Basel)*, 2021, 12(7): 1051.

人工智能应用于癫痫的全球研究进展与发展趋势



王广新^{1,2}, 陈志强^{1,3}, 杨经纬²

1. 济南市中心医院 智能诊断创新中心(济南 250013)
2. 山东第一医科大学附属中心医院 儿科(济南 250013)
3. 潍坊医学院临床医学院(潍坊 261053)

【摘要】 随着人工智能(Artificial intelligence, AI)技术的发展, AI在医学领域的应用已经取得了长足的进步。国外期刊在AI应用于癫痫的研究方面已发表了大量论文,而国内期刊在这方面的论文较少。为了解AI应用于癫痫的全球研究进展与发展趋势,本研究以科学引文数据库(Web of Science)核心合集收录且于2022年12月31日前发表的该领域的895篇论文为研究对象,采用文献计量学等方法,分析了年度发文量及其被引次数、发文量最多的作者、机构和国家及其合作关系,并探讨了该领域的研究热点及其未来趋势。研究结果显示,2016年之前,AI在癫痫中应用研究的年发文量增长缓慢,2017年之后,年发文量快速增长。美国发文量最多(273篇),其次为中国(195篇)。发文量最多的机构为英国的伦敦大学(36篇),我国的首都医科大学发文量为23篇。发文量最多的作者为Gregory Worrell(14篇),我国发文量最多的学者是厦门大学的郭嘉阳(7篇)。机器学习在癫痫诊疗中的应用研究是该领域早期的研究热点,而基于脑电图特征提取的癫痫发作预警、深度学习尤其是卷积神经网络在癫痫诊断中的应用、云计算在癫痫健康相关问题中的应用是近期该领域的研究热点。基于AI的脑电图特征提取、深度学习在癫痫诊疗中的应用以及物联网解决癫痫健康有关问题研究是该领域未来的研究方向。

【关键词】 人工智能; 癫痫; 文献计量学分析; 机器学习; 深度学习

Global research progress and trends of artificial intelligence applications in epilepsy

WANG Guangxin^{1,2}, CHEN Zhiqiang^{1,3}, YANG Jingwei²

1. Innovation Center of Intelligent Diagnosis, Jinan Central Hospital, Jinan 250013, China
2. Department of Pediatrics, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China
3. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China

Corresponding author: WANG Guangxin, Email: 2280887385@qq.com

【Abstract】 With the development of artificial intelligence (AI) technology, great progress has been made in the application of AI in the medical field. While foreign journals have published a large number of papers on the application of AI in epilepsy, there is a dearth of studies within domestic journals. In order to understand the global research progress and development trend of AI applications in epilepsy, a total of 895 papers on AI applications in epilepsy included in the Web of Science Core Collection and published before December 31, 2022 were selected as the research objects. The annual number of papers and their cited times, the most published authors, institutions and countries, and their cooperative relationships were analyzed, and the research hotspots and future trends in this field were explored by using bibliometrics and other methods. The results showed that before 2016, the annual number of papers on the application of AI in epilepsy increased slowly, and after 2017, the number of publications increased rapidly. The United States had the largest number of papers ($n=273$), followed by China ($n=195$). The institution with the largest number of papers was the University of London ($n=36$), and Capital Medical University in China had 23 papers. The author with the most published papers was Gregory Worrell ($n=14$), and the scholar with the most published articles in China was Guo Jiayan from Xiamen University ($n=7$). The application of machine learning in the diagnosis and treatment of epilepsy is an early research focus in this field, while the seizure prediction

DOI: 10.7507/2096-0247.202309004

基金项目: 济南市中心医院引进人才科研启动经费资助(2020-10)

通信作者: 王广新, Email: 2280887385@qq.com

model based on EEG feature extraction, deep learning especially convolutional neural network application in epilepsy diagnosis, and cloud computing application in epilepsy healthcare, are the current research priorities in this field. AI-based EEG feature extraction, the application of deep learning in the diagnosis and treatment of epilepsy, and the Internet of things to solve epilepsy health-related problems are the research aims of this field in the future.

【Key words】 Artificial intelligence; Epilepsy; Bibliometric analysis; Machine learning; Deep learning

人工智能 (Artificial intelligence, AI) 是一门模仿人类智能的计算机科学,其特征是具有感知、推理、归纳以及从过去的经验中吸取教训、解决问题或做出决定的能力^[1-3]。在医学领域, AI 技术出现之前,大量的诊疗工作都由医生个人完成,任务十分繁重。近年来,随着 AI 技术的迅速发展,医学正在由传统医疗模式转向 AI 辅助医学的新时代,过去的医疗模式不能满足现代医学的需求, AI 技术如机器学习、深度学习和计算机视觉等已经融入医学临床实践,提高了疾病诊断的准确性以及临床操作的效率。另外, AI 技术在药物研发、医疗管理、医学教育等方面也发挥了至关重要的作用^[4, 5]。癫痫是最常见的神经系统疾病之一,其准确诊断至关重要。临床工作中,一些患者会被误诊为癫痫,而一些癫痫患者会被误诊为其它疾病,得不到正确的治疗,从而造成严重后果。虽然大部分癫痫患者使用单一药物即可控制癫痫发作,但也有一些患者需要使用多种药物、手术或饮食治疗。此外, 20% ~ 30% 的癫痫患者即使采用规范的治疗,其发作也无法得到控制,成为难治性癫痫^[6]。近年来,国外期刊在 AI 应用于癫痫方面的研究论文快速增加,主要涉及癫痫的预警、诊断、癫痫灶的精准化切除及预后建模等方面,而国内期刊在这方面的研究论文较少^[7, 8]。本文以科学引文数据库 (Web of Science) 核心合集收录且于 2022 年 12 月 31 日前发表的有关 AI 应用于癫痫的 895 篇论文为研究对象,拟采用文献计量学等方法,分析全球年度发文量及其被引次数的演变,发文量最多的作者、机构和国家及其合作关系,并探讨该领域的研究热点、演变规律及其未来研究趋势。

1 研究进展

1.1 全球年发文量、被引次数及其演变

本研究共纳入 AI 应用于癫痫的研究论文 895 篇,其中论著 824 篇 (92.1%),综述 71 篇 (7.9%)。该领域最早的论文发表于 1994 年。年发文量和年被引频次的变化趋势见图 1。如图 1 所示, 2016 年之前,该领域的年发表论文数量增长缓慢,每年最多仅发表 18 篇。2017 年后,年发表论

文数量快速增长, 2022 年达到 239 篇,是 2016 年发文量的 14 倍余。这是因为从 2016 年开始为第三次人工智能革命的兴起阶段^[9], AI 为医学包括癫痫诊疗技术的发展提供了机遇,因此全球掀起了 AI 与医学融合研究的热潮,论文数量也就快速增加。年论文被引频次也呈现同样的趋势, 2017 年后年论文被引频次快速增长。

1.2 期刊分析

共检索到 200 种期刊发表了 AI 在癫痫中应用的研究论文,其中 73 种期刊 (36.5%) 仅发表 1 篇相关论文。发文量最多的期刊是 *Epilepsia* (48 篇), 占总发文量的 5.4%, 其次是 *Epilepsy & Behavior* (31 篇, 3.5%) 和 *Biomedical Signal Processing and Control* (27 篇, 3.0%)。 *Expert Systems With Applications* 所发论文被引用频次最多 (1 136 次)。

1.3 作者、机构和国家分析

AI 在癫痫中应用领域发文量最多的作者为美国神经病学家 Gregory Worrell (14 篇)。厦门大学的郭嘉阳是发文量最多的中国学者 (7 篇)。发文量最多的机构为英国的伦敦大学 (36 篇), 其次为美国的加州大学系统 (35 篇) 和哈佛大学 (32 篇), 而我国的首都医科大学发文量列全球前 10 位, 为 23 篇。发文量最多的国家为美国 (273 篇), 其次为中国 (195 篇), 列第三位的国家为印度 (117 篇)。具体到国家之间的合作, 以美国与中国之间的合作最多, 其次是美国与德国的合作, 显示中美在该领域有较深入的研究及合作, 处于相对领先地位。

1.4 研究热点分析

研究热点是指某领域最为关注和研究的课题。研究热点分析对于把握 AI 在癫痫中应用研究的历史和现状具有重要意义。

1.4.1 基于高频热点关键词的研究热点 对关键词出现频次的分析发现, 在 AI 应用于癫痫的研究领域, 除了癫痫和 AI 外, 出现频次最高的前 10 个关键词分别为: 脑电图、机器学习、深度学习、特征提取、发作监测、卷积神经网络、支持向量机、发作、脑模拟和发作预测。根据上述关键词, 可将 AI 应用于癫痫领域的研究热点归纳为两个方面: 基于 AI 技术的脑电图自动分析以辅助癫痫诊断、

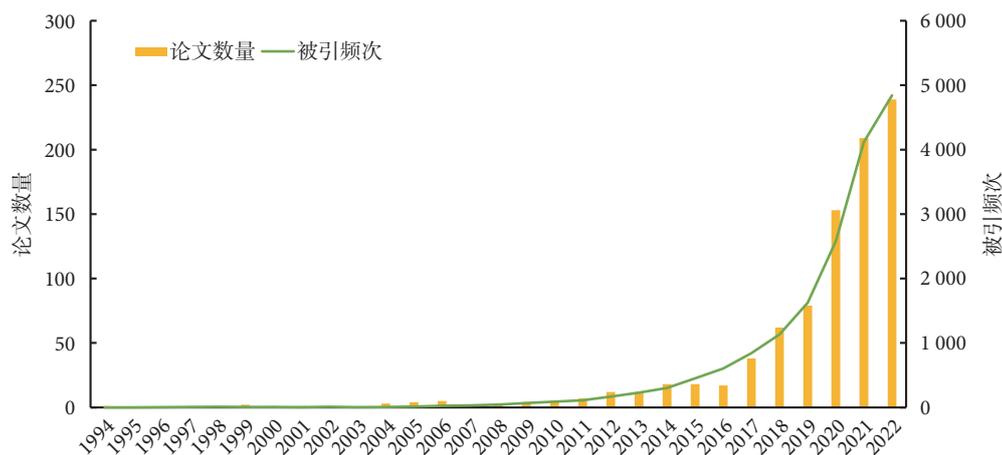


图1 全球年发文量和被引频次变化趋势

大脑网络建模以优化癫痫治疗策略。癫痫诊断的主要依靠异常的脑电图。脑电图的分析一般是通过视觉检查来完成,但这种人工检查的过程非常耗时且效率低,尤其是在分析长程脑电图时更加困难,甚至难以完成^[10]。另外,癫痫与其他存在脑电图异常的神经系统疾病共病,以及脑电图信号(特别是颅外或头皮脑电图)被伪影干扰时,都可使得人工视觉检查过程变得更加困难。鉴于AI技术在分析大型复杂数据方面的高效性,AI技术使脑电图信号的自动检测成为可能。目前,AI辅助的脑电图自动检测涵盖脑电信号采集、信号处理、特征提取、特征选择以及AI模型训练和测试等内容。不同AI技术分析的模式不同,如机器学习使用EEG传统特征即时域特征、频域特征或时频特征进行EEG分析,并据此进行选择 and 分类,而深度学习方法有一个完整的端到端结构,可以自动进行特征提取和分类^[11,12]。大脑网络建模可以重现每个癫痫患者的病理特征,如大脑的结构和/或功能的改变,并通过在患者特定环境中的系统模拟来预测各种治疗干预的效果。因此,大脑网络建模可以优化癫痫治疗策略。Proix等^[13]研究表明,当在实际手术中通过模拟确定的目标部位没有被充分切除时,经常会观察到不良的手术后果。Jirsa等^[14]一直致力于临床应用的个性化脑网络建模研究,他们提出了一种新的方法开发出个体的大脑网络模型,即虚拟癫痫患者,该大脑网络模型已经应用于大脑的致病区域确定、癫痫发作的传播特征分析、以及手术干预的预后预测等。

1.4.2 基于关键词聚类分析的研究热点 根据关键词的基本特征、共现频率及其演变得出以下八个聚类,其中聚类2、4、8为近期该领域的研究热点。

聚类1代表了AI在癫痫领域应用的早期研究热点即机器学习在癫痫中的应用。该聚类包含的关键词主要有癫痫、机器学习、癫痫外科、人工智能、神经影像、立体脑电图。目前,机器学习已经在癫痫预测、大脑成像分析以及外科手术结局预测等方面得到应用^[15]。

聚类2为基于脑电图特征提取的癫痫发作预警。该聚类主要包含如下关键词:发作预测、脑电图、特征提取、神经网络。脑电图特征提取过程主要针对单变量/双变量以及线性/非线性特征^[16]。Lu等^[17]通过对脑电图信号特征的提取、处理,进而对癫痫发作作出预警,有助于提前防范,提高了患者的生活质量。

聚类3聚焦于支持向量机等算法识别癫痫发作。该聚类包含支持向量机、癫痫发作、分类、随机森林等关键词。Wang等^[18]通过构建支持向量机模型来研究复杂部分性发作和简单部分性发作之间的功能网络差异,从而实现了对不同类型癫痫发作的识别。

聚类4主要涉及深度学习特别是卷积神经网络在癫痫诊断中的应用,其包括的关键词有:卷积神经网络、癫痫诊断、深度学习。随着AI技术的发展,深度学习特别是卷积神经网络已被应用于识别脑电信号^[19]。Türk等^[20]在一项前瞻性研究中将连续小波变换应用于包含5种不同类别的脑电信号,得到二维频率-时间量图,然后使用卷积神经网络分析这些量图图像的属性,以发现异常脑电图,取得了很好的效果。

聚类5重点关注癫痫发作的检测方式。该聚类主要包含如下关键词:诊断、发作、预测、自然语言处理。癫痫发作的识别对癫痫患者的诊断非常重要。由于癫痫发作是脑内节律性放电的过程,

较少出现且不可预测,故常规脑电图检查容易出现假阴性结果。AI技术不仅可以辅助常规脑电图的分析,而且可以对长程脑电图信号进行自动分析,效率明显优于人工肉眼识别^[21]。

聚类6涉及可穿戴设备预警癫痫发作。该聚类主要包含如下关键词:可穿戴设备、可穿戴传感器、精准医学。癫痫发作具有突发性和不可预见性,导致继发性损害、癫痫持续状态和猝死的风险较大。因此,使用可穿戴设备检测癫痫发作,可使周围人及时发现发作,以便及时应对以预防或减轻不良后果的发生^[22]。

聚类7聚焦小波变换对部分性癫痫脑电信号的处理。该聚类包含主要包含小波变换、部分性癫痫、信号处理等关键词。在过去的几十年里,小波变换被广泛应用于脑电信号的特征提取,从而实现癫痫发作的自动诊断^[23]。

聚类8主要关注云计算应用于癫痫健康有关问题。该聚类包含的关键词有云计算、物联网、健康。与机器学习技术和云计算服务相结合的物联网技术已经成为解决医疗健康领域许多问题的强大技术。Singh等^[24]介绍了一种自动癫痫发作检测系统,该系统利用现有通信技术与机器学习和云计算协作,用于癫痫发作的早期远程检测。

2 研究的时间演变过程与未来趋势

2.1 研究的时间演变过程

2.1.1 萌芽阶段(1994年–2016年) 以AI为代表的新技术拉开了“第四次工业革命”的序幕。自1956年提出AI的概念以来,人们对AI的理论研究在经历了二次高潮和低谷时期后,最终于上世纪九十年代初走进现实,应用于实践^[25]。AI应用于癫痫领域最早的研究论文发表于1994年,该研究认为人工神经网络为自动化、实时检测痫性放电提供了一种实用的解决方案^[26]。此后22年,每年发表的论文数量一直缓慢上升,但是,这期间即使是发文量最多的2014年也仅发表18篇论文,说明在这一时期AI在癫痫领域的应用较其他领域滞后,一直处于起步期,因此本文将1994年–2016年确定为AI应用于癫痫研究的萌芽阶段。

2.1.2 发展阶段(2017年–2022年) AI应用于癫痫的研究于2017年出现快速增长。这可能是归功于2017年前后涌现的神经网络、语音识别、自动机器人和机器学习等AI技术,这些技术为疾病预测、诊断和管理水平的提升提供了机遇。Acharya等^[27]于2018年开发了一种基于深度卷积神经网络的计

算机辅助诊断系统,该系统利用机器学习技术自动区分脑电信号的类别以辅助癫痫诊断,其准确性和特异性均较高。因此,在这个阶段,AI的应用大大提高了癫痫诊疗等服务的质量和效率,帮助医生更好地诊断和治疗癫痫患者。

根据上述发展趋势,我们预计该领域年发表论文数量将继续增加或维持在较高的数量,AI将在癫痫领域发挥越来越重要的作用,其应用将会越来越广泛。

2.2 未来研究趋势

为了预测AI在癫痫应用的未来研究方向,我们使用文献计量学分析软件VOSviewer进行关键词的叠加图和密度图分析。分析结果显示该领域的研究可能会朝向以下三个方向发展。

2.2.1 基于AI的脑电图特征提取 脑电图的人工视觉分析需要依赖经过培训的专业人员完成,不仅耗时耗力,而且容易出错,随着AI技术的发展,研究人员不断开发出更加有效的自动分析方法^[28]。脑电图自动分析的关键是对脑电信号时空特征的提取,涉及其单变量/双变量以及线性/非线性特征。目前,利用短时傅里叶变换和小波变换技术提取脑电图信号的时域特征然后对脑电信号进行分类的成功率已达到81.96%~98.75%,其成功率和时效性均有待提高。

2.2.2 深度学习在癫痫诊疗中的应用 深度学习是近十余年来才出现的一个复杂的机器学习算法,其学习方式主要有监督学习、无监督学习和半监督学习。与传统的机器学习算法不同,它可以自动学习数据中的更加抽象和复杂的特征,可以在图像识别、语音识别、自然语言处理等方面表现得更加高效。深度学习的最终目标是让机器能够像人一样具有分析学习能力,能够识别文字、图像和声音等数据。目前深度学习在癫痫诊疗中的研究多涉及监督学习^[29-30],预计无监督学习将变得更加重要,需要进一步研究。另外,采用深度学习模型提取癫痫患者的多模态数据(电子病历、脑电图、影像数据和基因组数据),从而形成能够全面代表患者临床状态的框架,将有助癫痫患者的精准诊疗。

2.2.3 物联网解决癫痫健康有关问题研究 在云计算和机器学习技术的协助下,物联网为各种医疗问题提供实时解决方案,如通过及时接收到基于云计算的癫痫发作预测系统的预警信息,可使患者免于重大伤害或猝死。另外,物联网在癫痫的预后、协助癫痫手术以及健身/运动项目选择等方面也将会受到关注。

3 结语

目前全球在 AI 应用于癫痫的研究正处于快速增长阶段,近年来,论文数量增长迅速,并有望进一步增加。中美在该领域有较深入的研究及合作,处于相对领先地位。发文量最多的机构为英国的伦敦大学,我国的首都医科大学发文量列全球前 10 位。发文量最多的作者为美国的 Gregory Worrell,我国发文量最多学者是厦门大学的郭嘉阳。机器学习在癫痫诊疗中的应用研究是该领域早期的研究热点,而基于脑电图特征提取的癫痫发作预警、深度学习尤其是卷积神经网络在癫痫诊断中的应用、云计算在癫痫健康相关问题中的应用是近期该领域的研究热点。基于 AI 的脑电图特征提取、深度学习在癫痫诊疗中的应用以及物联网解决癫痫健康有关问题研究是该领域未来的研究方向。

总之,本文对 AI 在癫痫中应用的全球研究现状和未来研究方向进行了全面分析。同时,本文发现了该领域最活跃的研究人员、机构,有助于我们寻找到合适的科研合作者,为开展该领域的国际合作研究奠定基础。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Tang R, Zhang S, Ding C, *et al.* Artificial intelligence in intensive care medicine: Bibliometric analysis. *J Med Internet Res*, 2022, 24(11): e42185.
- Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2019, 28(2): 73-81.
- Tran BX, Vu GT, Ha GH, *et al.* Global evolution of research in artificial intelligence in health and medicine: a bibliometric study. *J Clin Med*, 2019, 8(3): 360.
- Liu PR, Lu L, Zhang JY, *et al.* Application of artificial intelligence in medicine: An overview. *Curr Med Sci*, 2021, 41(6): 1105-1115.
- Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, *et al.* Artificial intelligence in medicine. *N Engl J Med*, 2023, 388(13): 1220-1221.
- Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18024.
- 张远鹏, 蔡可夫, 姚敏, 等. 基于深度堆叠式稀疏回归的癫痫患者脑电信号特征选择. *南通大学学报(医学版)*, 2021, 41(3): 212-216.
- 钟雯媛, 陈思翰, 王晗. 基于深度神经网络多模态融合的颞叶内侧癫痫鉴别. *现代计算机*, 2019, 19(7): 13-17,40.
- 石淼, 吕光洙. 国际人工智能与教师教育研究的进展与趋势. *继续教育研究*, 2023, 23(5): 19-25.
- Kaur T, Diwakar A, Kirandeep, *et al.* Artificial intelligence in epilepsy. *Neurol India*, 2021, 69(3): 560-566.
- Amin HU, Yusoff MZ, Ahmad RF. A novel approach based on wavelet analysis and arithmetic coding for automated detection and diagnosis of epileptic seizure in EEG signals using machine learning techniques. *Biomed Signal Process Control*, 2020, 56: 101707.
- Raghu S, Sriraam N, Temel Y, *et al.* EEG based multi-class seizure type classification using convolutional neural network and transfer learning. *Neural Networks*, 2020, 124: 202-212.
- Proix T, Bartolomei F, Guye M, *et al.* Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain*, 2017, 140: 641-654.
- Jirsa VK, Proix T, Perdikis D, *et al.* The virtual epileptic patient: individualized whole-brain models of epilepsy spread. *Neuroimage*, 2017, 145(Pt B): 377-388.
- Abbasi B, Goldenholz DM. Machine learning applications in epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60(10): 2037-2047.
- Pandey A, Singh SK, Udmale SS, *et al.* Epileptic seizure classification using battle royale search and rescue optimization-based deep LSTM. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2022, 26(11): 5494-5505.
- Lu L, Zhang F, Wu Y, *et al.* A multi-frame network model for predicting seizure based on sEEG and iEEG data. *Front Comput Neurosci*, 2022, 16: 1059565.
- Wang Y, Li Z, Zhang Y, *et al.* Classification of partial seizures based on functional connectivity: a MEG study with support vector machine. *Front Neuroinform*, 2022, 16: 934480.
- Singh K, Malhotra J. Prediction of epileptic seizures from spectral features of intracranial EEG recordings using deep learning approach. *Multimedia Tools and Applications*, 2022, 81(20): 28875-28898.
- Türk Ö, Özerdem MS. Epilepsy detection by using scalogram based convolutional neural network from EEG signals. *Brain Sci*, 2019, 9(5): 115.
- Fernandez-Blanco E, Rivero D, Rabuñal J, *et al.* Automatic seizure detection based on star graph topological indices. *J Neurosci Methods*, 2012, 209(2): 410-419.
- Li W, Wang G, Lei X, *et al.* Seizure detection based on wearable devices: a review of device, mechanism, and algorithm. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 723-731.
- Vani S, ChandraSekhar P, Ramanarayan Sankriti, *et al.* Detection of normal and epileptic EEG signals using by lifting based HAAR wavelet transform and artificial neural network. *Int J Syst Assur Eng Manag*, 2021, 2021: 1-7.
- Singh K, Malhotra J. IoT and cloud computing based automatic epileptic seizure detection using HOS features based random forest classification. *J Ambient Intell Hum Comput*, 2019, 2019: 1-16.
- 刘荣. 智能医学 (第 1 版). 北京: 人民卫生出版社, 2018: 30-35.
- Webber WR, Litt B, Wilson K, *et al.* Practical detection of epileptiform discharges (EDs) in the EEG using an artificial neural network: a comparison of raw and parameterized EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 91(3): 194-204.
- Acharya UR, Oh SL, Hagiwara Y, *et al.* Deep convolutional neural network for the automated detection and diagnosis of seizure using EEG signals. *Comput Biol Med*, 2018, 100: 270-278.
- Slimen IB, Boubchir L, Mbarki Z, *et al.* EEG epileptic seizure detection and classification based on dual-tree complex wavelet transform and machine learning algorithms. *J Biomed Res*, 2020, 34(3): 151-161.
- Hakeem H, Feng W, Chen Z, *et al.* Development and validation of a deep learning model for predicting treatment response in patients with newly diagnosed epilepsy. *JAMA Neurol*, 2022, 79(10): 986-996.
- García-Ramó KB, Sanchez-Catusas CA, Winston GP. Deep learning in neuroimaging of epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 232: 107879.

• 综述 •

补体在癫痫发病机制及靶向治疗中的研究进展



胡春辉, 林滨榕, 周有峰

福建医科大学妇产临床医学院·国家区域医疗中心·福建省儿童医院(上海儿童医学中心福建医院) 神经内科(福州 350014)

【摘要】 全世界有超过 6 500 万癫痫患者, 癫痫致残率、致死率高, 且疾病带来的社会负担和心理负担严重。癫痫病因复杂, 发作形式多种多样, 临床表现和病因学均存在很大的异质性。目前癫痫病因分为六大类: 结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和神经退行性。癫痫免疫性病因越来越受到重视, 其中补体作为免疫系统的重要组成部分, 能够通过促进炎症反应、影响突触缺失及修剪失衡、形成膜攻击复合体等参与癫痫发生发展, 在癫痫发病机制中起着重要作用。静脉注射免疫球蛋白、人源性 C1 酯酶抑制剂、单克隆抗体 Eculizumab/Ravulizumab, 已在癫痫中被用于补体靶向治疗。但癫痫与免疫的关系复杂, 揭示补体在癫痫发生、发展及治疗中的作用, 仍有待于进一步深入研究。

【关键词】 癫痫; 补体; 机制; 治疗

Advances of complement in the pathogenesis and targeted therapy of epilepsy

HU Chunhui, LIN Binrong, ZHOU Youfeng

Department of Neurology, Fujian Children's Hospital (Fujian Branch of Shanghai Children's Medical Center), National Regional Medical Center, College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China

Corresponding author: HU Chunhui, Email: huchunhui1989@126.com

【Abstract】 There are more than 65 million patients with epilepsy in the world. The morbidity and mortality of epilepsy are high, and the social and psychological burden brought by this disease is serious. The etiology of epilepsy is complex and the seizure types are various. There are great heterogeneity in the clinical manifestations and etiology. At present, the etiology of epilepsy can be classified as six categories: structural, genetic, infectious, metabolic, immune, and neurodegenerative. More and more attention has been paid to the immune etiology of epilepsy. Complement, as an important part of the immune system, can participate in the development of epilepsy by promoting inflammatory response, affecting synaptic deletion and pruning imbalance, forming membrane attack complex and so on, which plays an important role in the pathogenesis of epilepsy. Intravenous immunoglobulin, human C1 esterase inhibitor (C1-Inh) and monoclonal antibody Eculizumab/Ravulizumab have been used for complement targeted therapy in epilepsy. However, the relationship between epilepsy and immunity is complex, and the role of complement in the epileptogenesis, development and treatment of epilepsy still needs to be further studied.

【Key words】 Epilepsy; Complement; Pathogenesis; Treatment

癫痫是神经系统常见疾病, 全球有超过 6 500 万癫痫患者, 中国癫痫患者超过 1 000 万。预测每年有 240 万人被新诊断为癫痫, 也就是说每 13 秒就有一人被诊断为癫痫 (WHO 2015)。癫痫致残率、致死率高, 且疾病带来的社会负担和心理负担严重。癫痫病因复杂, 发作形式多种多样, 临床表

现和病因学均存在很大的异质性。目前癫痫病因分为六大类: 结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和神经退行性^[1]。近年来, 癫痫免疫性病因越来越受到重视, 免疫炎症成为了癫痫发病的重要因素。免疫反应主要通过细胞免疫、体液免疫参与癫痫的发病。各种炎性因子、细胞因子、趋化因子, 通过激活神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞等信号通路, 引起突触传递及突触可塑性变化, 参与癫痫的发生发展^[2]。其中补体系统, 作为免疫系统的



重要组成部分,能够促进炎症反应。补体系统的成分在很大程度上不仅由肝细胞合成,而且还由组织中巨噬细胞、血液单核细胞、胃肠道和泌尿生殖道上皮细胞合成。在中枢神经系统疾病,如癫痫、局灶性皮层发育不良、精神分裂症等,在神经元及胶质细胞中发现有多种补体相关因子的产生,提示补体参与了癫痫等疾病的发生^[3-6],但具体的发病机制尚不清楚。本文旨在针对补体系统在癫痫发病机制中的研究进展作一综述。

1 补体系统简介

补体系统是免疫系统的重要组成部分,受酶促级联系统的精密调控,主要由补体固有成分、补体调节蛋白和受体蛋白等组成。补体系统包含至少35种血浆蛋白和膜结合蛋白,补体固有成分包括C3、C4等,补体调节蛋白包括H因子等。补体不同活化途径,参与炎症反应、抗体强化、细胞吞噬等,发挥清除病原微生物、保护机体自身免受损伤的作用。补体活化途径包括经典途径、旁路途径和凝集素途径。补体经典途径由免疫复合物激活,包括血清补体C1q、C2、C4等;补体替代途径由B因子、D因子和备解素激活,包括补体因子B、C3自发水解成C3b等;补体凝集素途径由细菌表面成分结合凝集素激活,包括甘露糖结合凝集素、纤维凝集素等。三条补体途径通过激活C3转化酶(C4b2a、C3bBb),之后形成C5转化酶(C3bBb3b),最终与血清补体C6、C7、C8、C9聚合形成膜攻击复合物,导致炎症反应下游信号激活,清除炎症细胞,同时可引导小胶质细胞完成吞噬作用,进行免疫调节^[7]。

2 补体参与癫痫发病的作用机制

2.1 补体通过促进神经炎症反应介导癫痫发病

在颞叶癫痫大鼠海马中已经检测到C1q、C3c、C3d和C5b~C9等多种补体因子表达,同时在人颞叶癫痫伴海马硬化患者中C1q和C3基因产物显著上调,并观察到不同补体成分(C1q、C3c、C3d和C5b~C9)在不同细胞的特异性分布。在发生细胞死亡的区域(CA1~CA4),C1q、C3c、C3d、C5b~C9免疫反应增强。在突出的胶质增生区域观察到丰富的C1q、C3c、C3d免疫阳性胶质细胞,具有典型的星形胶质细胞形态,证实了C1q、C3c、C3d在波形蛋白阳性反应性星形胶质细胞中的表达^[8]。C3的补体激活产物已被证明调节单核细胞的细胞因子合成,而细胞因子(如白细胞介素-1 β)

也可诱导人星形胶质细胞表达C3。在硬化的海马中存在生物活性的C3片段,表明补体级联的激活已经达到了一个可能支持补体级联程度持续的炎症状态。在促炎因子系统和补体级联成分之间存在一种强化反馈,这可能对炎症反应的传播至关重要。在所有海马硬化标本中,C3主要来源于星形胶质细胞、小胶质细胞和巨噬细胞。在颞叶内侧癫痫患者的内嗅皮质中发现了血管周围浸润的C3及其激活产物阳性的白细胞^[8]。

补体反应的另一个关键效应器是激活片段C5a,通过其受体C5aR1,作为炎症的有力驱动力。C5a源自C5,其作为先天免疫系统一部分补体通路的最终产物,具有强大的生物活性,能够促进炎症细胞的招募,导致免疫功能损伤。C5aR1也在早期胚胎发生过程中表达,在体内展示了C5aR1在小鼠胚胎神经祖细胞顶端表面和人胚胎干细胞衍生神经祖细胞上的极化表达。在小鼠胚胎发育过程中内源性C5a信号传导可促进心室区域神经祖细胞的增殖,是正常脑组织发生所必需的。神经祖细胞中C5aR1信号依赖于干细胞极性介导的非典型蛋白激酶C,C5aR1抑制可减少人和小鼠顶端神经祖细胞的增殖和对称分裂。C5aR1信号可促进细胞极性的维持,外源性C5a可增强神经祖细胞在物理或化学破坏后极化花环结构的保留。在发育中的小鼠的神经发生过程中,C5aR1的短暂抑制导致两性行为异常,而MRI检测到的雄性小鼠的脑微结构改变,表明C5aR1信号对于大脑的适当发育是必要的^[9]。在海人酸诱导的癫痫模型中,相比野生型小鼠而言,FosB基因缺失小鼠的海马中C5aR1无论是其mRNA水平还是其免疫反应活性均明显降低。同时,CD68免疫反应活性的降低、形态学改变以及白细胞介素-6和肿瘤坏死因子mRNA水平降低提示小胶质细胞的活化减少,表明FosB基因产物是通过调节海马区C5aR1、C5aR2基因表达,引起小胶质细胞形态及吞噬功能改变,促进神经炎症发生^[10]。

2.2 补体通过影响突触缺失及修剪失衡介导癫痫发病

补体蛋白C1q、C3和C4参与突触缺失,标记神经元间不适当的突触连接,通过吞噬小胶质细胞清除,这些小胶质细胞在突触修剪期间处于一种特殊的高度吞噬状态。一些神经退行性疾病,被认为是由突触修剪不平衡引起的,其中补体失调可能会促进突触修剪失衡^[11]。使用发育中的视网膜膝状体突触作为经典补体级联反应模型,被认为是突触修剪重要部分,C1q、C3及C4缺陷小鼠在突触修剪方面均存在缺陷^[12,13]。此外,C3蛋白定位于背外侧

膝状体的视网膜神经节细胞轴突终末,经囊泡谷氨酸转运体 2 免疫反应性鉴定,提示补体 C3 可以标记突触消除,这种标记依赖于上游补体成分 C1q 和 C4^[14]。这表明经典补体级联的早期成分(C1q、C4 和 C3)具有协同作用,可通过参与突触消除来塑造成熟中枢神经系统回路。C1q 缺乏的小鼠有自发的癫痫发作,可通过锥体神经元的兴奋性输入增加,锥体神经元轴突孔密度增加导致癫痫发生^[15]。另外还可能是因为未能修剪大脑皮层突触连接后的结构,皮质网络兴奋性连接增强,加上兴奋性突触数量增加,可能导致癫痫发生^[16]。

2.3 补体通过膜攻击复合体介导癫痫发病

补体激活途径的终点均是 C5b 的形成,随着级联反应最终形成膜攻击复合体。在大多数颞叶癫痫患者内嗅皮层中,存在血管周围浸润,由产生 C3 的白细胞组成,以及神经元上存在膜攻击复合体沉积^[17]。膜攻击复合体可破坏细胞膜磷脂双分子层,导致细胞裂解。在大鼠海马硬化颞叶癫痫标本中,观察到膜攻击复合体(C5b~C9)在具有小胶质细胞/巨噬细胞形态的细胞中表达,表明末端通路的激活。在紧邻神经元硬化海马的肺门区和 CA 区形成膜攻击复合体^[18]。虽然膜攻击复合体被认为能促进细胞溶解,但也有研究支持膜攻击复合体的双重作用,表明在质膜上组装 C5b~C9 可以促进细胞周期的激活和存活^[19]。伴谷氨酸抗体阳性的颞叶癫痫,其神经元被 T 细胞攻击杀死,而并非被膜攻击复合体攻击杀死^[20]。

2.4 miR-146a 下调补体因子 H 表达促进癫痫发作

miRNA 是一种小的调节 RNA 分子,被证明是基因表达的负调控因子,控制着不同的生物过程,包括免疫系统的功能。在颞叶癫痫大鼠模型中,miRNA-146a(miR-146a)激活在癫痫持续状态后 1 周显著上调,并持续到慢性期^[21-23]。补体因子 H 是 21 号染色体基因位点内编码的补体激活蛋白调节器的重要成员。补体因子 H 通常作为关键补体,固有免疫受体,作为补体途径中 C3 到 C3b 过渡的特异性抑制剂。系统性补体因子 H 缺陷有助于过度和致病性补体途径激活,与其他健康宿主细胞的补体活性增加、自身免疫、宿主组织损伤和持续或慢性的镇痛反应有关^[24, 25]。荧光素酶报告分析表明 miR-146a 通过 3-UTR 配对下调补体因子 H 的表达,补体因子 H 下调促进颞叶模型大鼠急性癫痫发作。颞叶模型大鼠下调 miR-146a 表达增加补体因子 H 蛋白水平,减轻急性期惊厥。侧脑室注射拮抗剂 miR-146a 下调,可增强颞叶癫痫大鼠海

马补体因子 H 表达,降低癫痫发作敏感性。这些发现表明,与颞叶癫痫相关的免疫病理学缺陷可以部分解释为广泛的 miR-146 介导的补体因子 H 下调,这可能有助于解释颞叶癫痫的发生^[26]。

2.5 补体通过海人酸型谷氨酸受体介导癫痫发病

突触后海人酸型谷氨酸受体(Postsynaptic hyanthropic acid type glutamate receptors, KARs)通过其慢通道动力学来调节突触网络的活动,在海马的苔藓纤维(Mossy fiber, MF)CA3 突触中最为显著。由 MF 产生的 C1q 样蛋白 C1ql2 和 C1ql3 作为细胞外组织者,向 CA3 锥体神经元募集功能性突触后 KAR 复合体。C1ql2 和 C1ql3 在体外与突触后 GluK2 和 GluK4-KAR 亚基的氨基端结构域以及包含特定序列的突触前神经鞘氨醇 3 特异性结合。在 C1ql2/C1ql3 双缺失小鼠中,CA3 突触反应丧失了 KAR 介导的慢反应成分。此外,尽管在颞叶癫痫模型中诱导 MF 发芽,但在 C1ql2/C1ql3 双缺失小鼠的突触后部位, KAR 并没有被招募到突触后部位,从而导致复发电路活动的减少。广泛表达的 C1q 家族蛋白可能调节整个大脑的 KAR 功能,是潜在的抗癫痫治疗靶点^[27]。

3 补体基因与癫痫发生发展

为评估成人特发性全面性癫痫(Idiopathic generalized epilepsy, IGE)患者的补体系统,有学者将 37 例 IGE 患者与 20 名匹配的健康对照人群进行比较,发现治疗前的 IGE 患者体内存在补体级联的过度激活,表明了补体因子的失调可能参与疾病发生^[5]。另外,补体 C3 基因启动子中的功能性突变与颞叶癫痫和热敏感性癫痫及认知功能的易感性相关^[28, 29]。Kopczynska 等^[30]通过分析 10 种补体分析物[C1q、C3、C4、因子 B、末端补体复合物、iC3b、因子 H、聚集蛋白(Clu)、备解素(Properdin)、C1 酶联免疫吸附法测定抑制剂]及 C-反应蛋白水平在 157 例癫痫患者(106 例局灶性发作、46 例全身性发作、5 例未分类)和 54 例对照组中的表达差异来预测癫痫的诊断和发作。在癫痫发作控制的患者($n=65$)中 iC3b、Properdin 和 Clu 水平下降。在未控制的患者($n=87$)中, C4 水平增加。为补体在癫痫发病机制中的作用提供了证据,提示可能成为癫痫预后标志物^[30]。

4 癫痫发病中补体靶向治疗

4.1 静脉注射免疫球蛋白

许多靶向补体的药物已经被批准用于人体治

疗,特别有利于创伤后癫痫的研究。虽然脉注射免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)最初设计用于抗体替代疗法,但现在已越来越多地被用作免疫调节治疗,包括用于神经系统疾病。IVIg的免疫调节作用是由多种协同机制共同介导的,其中包括对补体系统的影响^[31, 32]。然而,IVIg的作用并不局限于补体系统。IVIg与免疫系统的多种细胞和可溶性成分相互作用,例如,阻断抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和由细胞表面受体介导的细胞间相互作用、中和细胞因子、抑制抗原提呈细胞、以及调节树突状细胞活化来发挥免疫调节作用。

4.2 人源性 C1 酯酶抑制剂

人源性 C1 酯酶抑制剂(Human C1 esterase inhibitors, C1-Inh)是美国食品与药物管理局批准用于治疗遗传性血管性水肿的药物,能抑制经典的补体途径和激肽释放酶-激肽系统。C1-Inh还具有其他与蛋白酶抑制无关的免疫功能,如抑制白细胞通过内皮细胞的迁移^[33]。抑制补体 C1 成分可能作为治疗策略应用于脑病理学,其中 C1-Inh 在短暂性局灶性缺血的实验模型中显示出神经保护作用。C1-Inh 在不同的创伤后癫痫动物模型中的疗效已被有效评估,可减少神经行为后遗症、血脑屏障损伤、血栓形成和免疫细胞侵袭^[34]。同样,也有学者发现 C1q 和其他补体成分同时具有保护和侵害的双重作用^[35]。C1q 可能通过增强细胞碎片和凋亡细胞的吞噬作用和下调脂多糖诱导的促炎性细胞因子的产生,从而干扰损伤的进展而发挥生理作用^[36]。因此,当应用 C1q 抑制治疗干预时需考虑到保留补体激活的潜在有益功能。

4.3 单克隆抗体 Eculizumab/Ravulizumab

C5 在补体效应物的生成中起着关键作用,这使得它成为创伤后癫痫抗癫痫发生的一个有吸引力的治疗靶点。Eculizumab 是一种人源化单克隆抗体,可阻断 C5 的裂解,抑制 C5a 和细胞溶解膜攻击复合体的生成,同时不影响补体的上游免疫功能,如 C3b 介导的调理作用^[37]。FDA 批准用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症。第二代抗 C5 抗体 Ravulizumab 被 FDA 批准用于治疗阵发性夜间血红蛋白尿症和非典型溶血性尿毒症综合征^[38]。C5 在脑损伤和癫痫发展中的重要性已在动物模型中得到证实。在重症肌无力中,Ravulizumab 抑制 C5 可改善神经系统疾病转归,安全有效^[39]。在小鼠闭合性脑损伤模型中,用蝉源性药物 OmCI 抑制 C5 可减少神经病理学并改善神经系统疾病转归^[40],但 Eculizumab 和 Ravulizumab 用于预防创伤后癫

痫的有效性还有待研究。

5 以补体为基础的疗法正在开发

5.1 靶向启动

来自实验模型的遗传和药理学证据已经证明了补体激活途径在神经损伤、脑损伤、神经功能缺损和癫痫样活动中的作用。针对经典、凝集素和替代途径成分的候选药物已经在研发过程中出现。在吉兰-巴利综合征患者中,C1q 阻断抗体 ANX005 和 ANX007 具有良好的耐受性,显示出 C1q 和经典补体途径的完全抑制作用^[41]。单克隆 C1s 抗体 sutimlimab 抑制凝集素途径的方法主要集中在针对甘露聚糖结合的凝集素丝氨酸蛋白酶(Mannan-bound lectin serine protease, MASP)s 上。抗 MASP2 单克隆抗体 OMS721 正在进行治疗非典型溶血性尿毒症综合征的 III 期临床试验(ClinicalTrials.gov identifier: NCT03205995)。C1QB(补体 C1s)和 CFI(补体因子 I)在 GO:0006955 免疫应答中富集,在癫痫发病中起重要作用。C1QB、C1S、CFI、SCN3B 和 FN1 可能是癫痫的潜在治疗靶点^[42]。

5.2 瞄准中心枢纽 C3

C3 是一个极具吸引力的靶点,因为它在补体激活中占据中心位置。康普他汀能抑制天然 C3 的裂解,正朝着治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的临床转化。Compstatin(康普他汀)类似物 pegcetacoplan,作用于 C3,已获批准用于阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者^[43]。小鼠表达一种独特的膜补体调节因子,补体受体 1 型相关基因 Y(Crry-Ig),在 C3 转化酶水平上抑制 C3 的激活。Crry-Ig 在小鼠闭合性脑损伤模型中已经被证明可以改善神经系统的预后和减少神经元的死亡^[44],补体 C3a 治疗通过调节星形胶质细胞反应性和皮质连接性加速中风后恢复^[45],但康普他汀对创伤后癫痫的潜在治疗作用仍有待研究。

5.3 针对终端效应器

靶向 C5a 信号被认为是一种很有潜力的治疗策略,在治疗多种神经系统、免疫系统疾病中均有较好的应用。口服 C5aR1 拮抗剂 avacopan 已用于抗中性粒细胞胞浆抗体(Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关血管炎治疗的治疗^[46, 47]。一种有效的补体 C5aR1 拮抗剂 PMX53 被认为是一种替代疗法,恢复婴儿痉挛大鼠突触转录组的改变^[48]。用抗体中和 C5a 是阻断 C5a 信号的另一种策略。Coversin 是一种小蛋白补体 C5 抑制剂,可阻止 C5 转化酶裂解成 C5a 和 C5b,已开始

治疗阵发性夜间血红蛋白尿症和非典型溶血性尿毒症综合征的Ⅲ期试验 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03829449)。另外, 预防膜攻击复合体组装的治疗策略, 如抗 C6 抗体、regenemab 和 C6 反义抑制剂均处于临床前开发阶段。

6 小结与展望

综上, 关于癫痫确切的免疫学发病机制尚未完全阐明, 功能失调的补体激活在癫痫的发生发展中起着重要作用, 调节补体系统可能是预防癫痫发生的一种有益的治疗方法。一些新型补体靶向治疗的药物已被用于临床治疗, 更多的药物目前正在临床前和临床试验中进行研究, 有待进一步的研究与开发。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, *et al.* The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*, 2021, 23 (1): 1-16.
- Flammer J, Neziraj T, Rüegg S, *et al.* Immune mechanisms in epileptogenesis: update on diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy syndromes. *Drugs*, 2023, 83 (2): 135-158.
- Parker SE, Bellingham MC, Woodruff TM. Complement drives circuit modulation in the adult brain. *Prog Neurobiol*, 2022, 214: 102282.
- Dong X, Fan J, Lin D, *et al.* Captopril alleviates epilepsy and cognitive impairment by attenuation of C3-mediated inflammation and synaptic phagocytosis. *J Neuroinflammation*, 2022, 19 (1): 226.
- Veremeyko T, Jiang R, He M, *et al.* Complement C4-deficient mice have a high mortality rate during PTZ-induced epileptic seizures, which correlates with cognitive problems and the deficiency in the expression of Egr1 and other immediate early genes. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1170031.
- Rossini L, De Santis D, Cecchini E, *et al.* Dendritic spine loss in epileptogenic Type II focal cortical dysplasia: Role of enhanced classical complement pathway activation. *Brain Pathol*, 2023, 33 (3): e13141.
- Soyon Hong, Victoria F Beja-Glasser, Bianca M Nfonoyim, *et al.* Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, 2016, 352 (6286): 712-716.
- Aronica E, Boer K, van Vliet EA, *et al.* Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 2007, 26 (3): 497-511.
- Coulthard LG, Hawksworth OA, Li R, *et al.* Complement C5aR1 signaling promotes polarization and proliferation of embryonic neural progenitor cells through PKC. *The Journal of Neuroscience*, 2017, 37 (22): 5395-5407.
- Nomaru H, Sakumi K, Katogi A, *et al.* Fosbgene products contribute to excitotoxic microglial activation by regulating the expression of complement C5a receptors in microglia. *Glia*, 2014, 62 (8): 1284-1298.
- Ding X, Wang J, Huang M, *et al.* Loss of microglial SIRPα promotes synaptic pruning in preclinical models of neurodegeneration. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 2030.
- Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, *et al.* The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, 2007, 131 (6): 1164-1178.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, *et al.* Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 2016, 530 (7589): 177-183.
- Bialas AR, Stevens B. TGF- β signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement. *Nature Neuroscience*, 2013, 16 (12): 1773-1782.
- Chu Y, Jin X, Parada I, *et al.* Enhanced synaptic connectivity and epilepsy in C1q knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107 (17): 7975-7980.
- Ma Y, Ramachandran A, Ford N, *et al.* Remodeling of dendrites and spines in the C1q knockout model of genetic epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54 (7): 1232-1239.
- Jamali S, Bartolomei F, Robaglia-Schlupp A, *et al.* Large-scale expression study of human mesial temporal lobe epilepsy: evidence for dysregulation of the neurotransmission and complement systems in the entorhinal cortex. *Brain*, 2006, 129 (3): 625-641.
- Bianca PB, Robert V, Esther CWB, *et al.* The pathology of multiple sclerosis is location-dependent no significant complement activation is detected in purely cortical lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64 (2): 147-55.
- Rus H, Cudrici C, Niculescu F. C5b-9 complement complex in autoimmune demyelination and multiple sclerosis: Dual role in neuroinflammation and neuroprotection. *Annals of Medicine*, 2009, 37 (2): 97-104.
- Tröscher AR, Mair KM, Verdú de Juan L, *et al.* Temporal lobe epilepsy with GAD antibodies: neurons killed by T cells not by complement membrane attack complex. *Brain*, 2023, 146 (4): 1436-1452.
- Leontariti M, Avgeris M, Katsarou MS, *et al.* Circulating miR-146a and miR-134 in predicting drug-resistant epilepsy in patients with focal impaired awareness seizures. *Epilepsia*, 2020, 61 (5): 959-970.
- Zhang HL, Lin YH, Qu Y, *et al.* The effect of miR-146a gene silencing on drug-resistance and expression of protein of P-gp and MRP1 in epilepsy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018, 22: 2372-2379.
- Huang H, Cui G, Tang H, *et al.* Silencing of microRNA-146a alleviates the neural damage in temporal lobe epilepsy by down-regulating Notch-1. *Molecular Brain*, 2019, 12 (1): 102.
- Alexander JJ, Quigg RJ. The simple design of complement factor H: looks can be deceiving. *Molecular Immunology*, 2007, 44 (1-3): 123-132.
- De Córdoba SR, De Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clinical & Experimental Immunology*, 2007, 151 (1): 1-13.
- He F, Liu B, Meng Q, *et al.* Modulation of miR-146a/complement factor H-mediated inflammatory responses in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Bioscience Reports*, 2016, 36 (6): e00433.
- Matsuda K, Budisantoso T, Mitakidis N, *et al.* Transsynaptic modulation of kainate receptor functions by C1q-like proteins. *Neuron*, 2016, 90 (4): 752-767.
- Palau F, Jamali S, Salzmann A, *et al.* Functional variant in complement C3 gene promoter and genetic susceptibility to



- temporal lobe epilepsy and febrile seizures. *PLoS ONE*, 2010, 5 (9): e12740.
- 29 Perez-Alcazar M, Daborg J, Stokowska A, *et al.* Altered cognitive performance and synaptic function in the hippocampus of mice lacking C3. *Experimental Neurology*, 2014, 253: 154-164.
- 30 Kopczyńska M, Zelek WM, Vespa S, *et al.* Complement system biomarkers in epilepsy. *Seizure*, 2018, 60: 1-7.
- 31 Segú-Vergés C, Caño S, Calderón-Gómez E, *et al.* Systems biology and artificial intelligence analysis highlights the pleiotropic effect of IVIg therapy in autoimmune diseases with a predominant role on B cells and complement system. *Front Immunol*, 2022, 13: 901872.
- 32 Sinkovits G, Schnur J, Hurler L, Kizel P, *et al.* Evidence, detailed characterization and clinical context of complement activation in acute multisystem inflammatory syndrome in children. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 19759.
- 33 Mejia P, Lu F, Davis A. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thrombosis and Haemostasis*, 2017, 104 (11): 886-893.
- 34 Chen M, Edwards SR, Reutens DC. Complement in the development of post-traumatic epilepsy: prospects for drug repurposing. *Journal of Neurotrauma*, 2020, 37 (5): 692-705.
- 35 Alawieh A, Langley EF, Weber S, *et al.* Identifying the role of complement in triggering neuroinflammation after traumatic brain injury. *The Journal of Neuroscience*, 2018, 38 (10): 2519-2532.
- 36 Fraser DA, Bohlsón SS, Jasinskiene N, *et al.* C1q and MBL, components of the innate immune system, influence monocyte cytokine expression. *Journal of Leukocyte Biology*, 2006, 80 (1): 107-116.
- 37 Zelek WM, Xie L, Morgan BP, *et al.* Compendium of current complement therapeutics. *Molecular Immunology*, 2019, 114: 341-352.
- 38 Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, *et al.* Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*, 2021, 106 (1): 230-237.
- 39 Vanoli F, Mantegazza R. Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23 (3): 235-241.
- 40 Fluiter K, Opperhuizen AL, Morgan BP, *et al.* Inhibition of the membrane attack complex of the complement system reduces secondary neuroaxonal loss and promotes neurologic recovery after traumatic brain injury in mice. *The Journal of Immunology*, 2014, 192 (5): 2339-2348.
- 41 Lansita JA, Mease KM, Qiu H, *et al.* Nonclinical development of ANX005: a humanized anti-c1q antibody for treatment of autoimmune and neurodegenerative diseases. *International Journal of Toxicology*, 2017, 36 (6): 449-462.
- 42 Jin Y, Zhao C, Chen L, *et al.* Identification of novel gene and pathway targets for human epilepsy treatment. *Biological Research*, 2016, 49 (1): 3.
- 43 Lamers C, Mastellos DC, Ricklin D, *et al.* Compstatins: the dawn of clinical C3-targeted complement inhibition. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43 (8): 629-640.
- 44 Toutouji A, Krieg C, Borucki DM, *et al.* Mass cytometric analysis of the immune cell landscape after traumatic brain injury elucidates the role of complement and complement receptors in neurologic outcomes. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11 (1): 92.
- 45 Stokowska A, Aswendt M, Zucha D, *et al.* Complement C3a treatment accelerates recovery after stroke via modulation of astrocyte reactivity and cortical connectivity. *J Clin Invest*, 2023, 133 (10): e162253.
- 46 Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, *et al.* Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmunity Reviews*, 2020, 19 (1): 102424.
- 47 Osman M, Cohen Tervaert JW, Pagnoux C. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19 (5): 461-471.
- 48 Iacobas DA, Chachua T, Iacobas S, *et al.* ACTH and PMX53 recover synaptic transcriptome alterations in a rat model of infantile spasms. *Scientific Reports*, 2018, 8 (1): 5722.

• 综述 •

癫痫遗传性发病机制及植物性药物治疗的研究进展

贾崑泽¹, 乔燕燕²

1. 北京诚志高科生物科技有限公司 (北京 100084)

2. 清华大学玉泉医院 (清华大学中西医结合医院) 老年病科 (北京 100049)

【摘要】 癫痫是一种慢性脑功能障碍疾病, 发病原因复杂多样, 然而 70%~80% 患者并没有明显的特征表型症状。为了能够对癫痫患者进行精准治疗, 癫痫遗传致病因素及其发病机制方面的研究备受关注。不同类型癫痫病症被不断发现与特定基因的突变密切相关, 如 *SCN1A*、*KCNA2*、*KCNT1*、*GABRA1*、*TSCs*、*CDKL5* 等等。因此, 广谱的抗癫痫药物开发的难度很大。但传统食药来源的植物性药物或功效成分, 如大麻二酚、乌头碱和十二烯醛等, 将为更加安全、有效的抗癫痫发作药物的开发拓展思路。

【关键词】 癫痫; 遗传致病因素; 植物性药物

Research progress in the genetic pathogenesis of epilepsy and plant-based drug therapy

JIA Minze¹, QIAO Yanyan²

1. Beijing Chengzhi Life Science Co., Ltd., Beijing 100084, China

2. Geriatric Department, Yuquan Hospital (Tsinghua University Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital), Tsinghua University, Beijing 100049, China

Corresponding author: QIAO Yanyan, Email: yan_qiao55@aliyun.com

【Abstract】 Epilepsy is a chronic brain dysfunction disease with complex and diverse causes, but 70%-80% of patients do not have obvious characteristic phenotypic symptoms. In order to provide precise treatment for epilepsy patients, research on the genetic pathogenic factors and pathogenesis of epilepsy has attracted much attention. Different types of epilepsy are constantly found to be closely related to mutations in specific genes, such as *SCN1A*, *KCNA2*, *KCNT1*, *GABRA1*, *TSCs*, *CDKL5*, and so on. Therefore, the development of broad-spectrum antiepileptic drugs is very difficult. However, plant-based drugs or functional ingredients derived from traditional medicinal herbs, such as cannabidiol, aconitine, and dodecenal, will expand the development of safer and more effective anti epileptic drugs.

【Key words】 Epilepsy; Genetic factors; Plant-based drug

癫痫 (epilepsy) 是一种由多种病因导致的大脑神经元高度同步化异常放电所致的慢性脑功能障碍综合征^[1-2], 具有反复性、突发性和暂时性等特点^[3]。癫痫患者的发作形式通常依赖于异常放电大脑神经元的位置及波及的范围, 严重者表现为突然意识丧失、全身抽搐以及精神异常等, 甚至危及生命。据中国 2022 年流行病学资料显示, 国内癫痫的总体患病率为 4‰~9‰, 儿童为 5‰~7‰; 目前已有 900 多万人癫痫患者, 并且还在以每年新增约 40 万患者的速度增加。

1 癫痫的遗传致病因素

引起癫痫的病因多种多样, 如遗传因素、脑部疾病等等。癫痫患者经过正规的抗癫痫药物治疗, 约 70% 的患者其发作可以得到有效控制。目前只有 20%~30% 的癫痫患者能找到一个确定的或疑似的病因, 而 70%~80% 患者都没有发现明显的神经功能障碍、脑损伤和智障等症状, 因此癫痫的遗传性致病因素成为一个重要的研究方向^[4-5]。

常见的癫痫病症有 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS)、斯特奇-韦伯综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS)、结节性硬化综合征 (Tuberous sclerosis, TSC)、韦斯特综合征 (West syndrome,



WS) 和兰诺克斯综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 等, 而它们的致病原因都与一些特定基因的突变密切相关: 罕见脑病 DS 多在 1 岁以下新生儿中发生^[6], 与门控钠离子通道 1.1 $\alpha 1$ 亚基的编码基因 *SCN1A* 的特定突变相关^[7]; TSC 是一种常染色体显性遗传病, 由发生在错构瘤蛋白编码基因 *TSC1* 和结节蛋白编码基因 *TSC2* 的点突变所造成; SWS 是由 G_q 蛋白编码基因 *GNAQ* 的突变所造成^[8-9]; WS 则与基因 *CDKL5* 的突变密切相关^[10]。

随着研究的不断深入, 发现更多类型癫痫的发病与特定基因的突变密切相关^[11]: 如癫痫的表型多样性在不同程度上与 γ -氨基丁酸 A 受体 $\alpha 1$ 亚基的编码基因 *GABRA1* 的突变相关^[12-13]; N-甲基-D-天氨酸离子能谷氨酸受体 2A 亚基和 2B 亚基的突变导致神经发育性癫痫, 如癫痫-失语疾病谱等^[14-16]; 电压门控钾离子通道 $K_v1.2$ (基因 *KCNA2*) 的原位突变在严重的儿童癫痫患者中^[17-18], 以及常染色体显性遗传家族患者中被发现^[19]; 钾离子通道 *KC4.1* (基因 *KCNT1*) 亚基的突变在婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、WS 和早发性癫痫脑病等患者中都有发现^[20]。

2 癫痫的遗传性发病机制

癫痫的发病机制非常复杂, 主要与中枢神经系统的离子通道、神经递质及神经胶质细胞的改变有关 (图 1), 通常表现为: ① 离子通道功能异常 (钠、钾和钙离子通道等); ② 神经递质异常 [即兴奋性神经递质 (如 Glutamate 等) 过多或抑制性递质 (如 GABA 等) 过少等]; ③ 神经胶质细胞异常 (如神经元微环境的电解质平衡被破坏等)。而癫痫的遗传致病因素不仅复杂多样, 而且常常特征表型不明显, 这也使得近些年来在癫痫遗传性发病机制方面的研究受到越来越多的关注^[21]。

2.1 *SCN1A* 突变相关 Dravet 综合征

钠离子通道 $Na_v1.1$ (基因 *SCN1A*) 的功能性缺失性基因突变会引发 DS。尽管针对该突变型患者开发了一些药物, 如大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 等, 但是具体的病生理作用机制还不清楚。考虑到 *SCN1A* 基因功能缺失性突变所造成的不良后果, DS 患者治疗时应当避免钠离子通道阻滞剂的使用^[22]。

2.2 *KCNQ2* 突变相关癫痫

钾离子通道 $K_v7.2$ (基因 *KCNQ2*) 的功能性缺失性基因突变可引发早发性发育性癫痫性脑病, 而钠离子通道阻滞剂也有较好的治疗效果 (抑制钠离

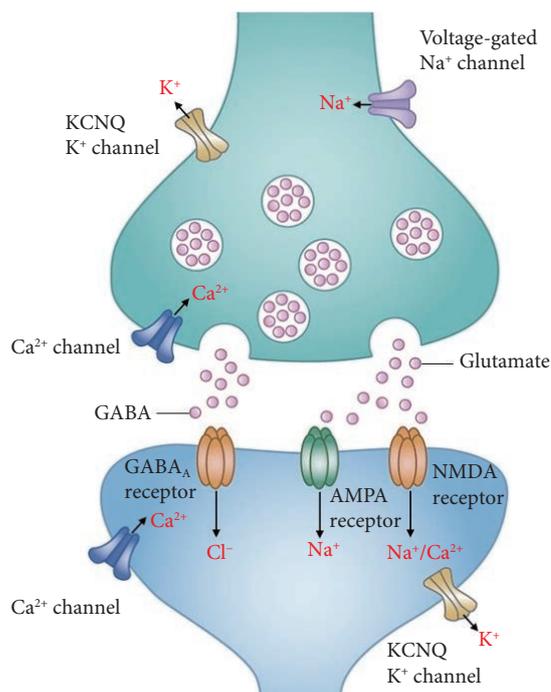


图 1 癫痫发病相关离子通道和受体示意图

子通道, 阻断其钠离子传导, 可降低神经元的兴奋性)。钾离子通道 $K_v7.2$ 主要在大脑皮质和海马的突触后中表达, 而钠离子通道的阻滞能否补偿和缓解基因 *KCNQ2* 功能性缺失性突变所造成不良影响^[23]。

2.3 *PRRT2* 突变相关癫痫

富含脯氨酸跨膜蛋白 2 (Proline-rich transmembrane protein 2, *PRRT2*) 在神经元发育、兴奋性和神经递质释放等方面发挥多种作用, 其编码基因 *PRRT2* 的特定突变会导致自限性家族性婴儿癫痫^[24]。而且 *PRRT2* 的缺失会引发电压依赖性钠通道的过度活跃, 从而造成神经元兴奋性的异常变化, 而这可以解释为何钠离子通道阻滞剂针对该类病症的效果明显^[25]。

2.4 *CDKL5* 突变相关癫痫

细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 (Cyclin-dependent kinase-like5, *CDKL5*) 具有调控神经元的形态发生和突触可塑性的重要功能, 其编码基因 *CDKL5* 发生突变会导致一种严重的早发性发育性癫痫性脑病。2022 年 3 月 FDA 批准了 Marinus 制药公司的 GABA_A 受体正别构调节剂药物 Ganaxolone 上市, 用于治疗与 *CDKL5* 缺乏症相关的癫痫发作。

2.5 *SLC6A1* 突变相关癫痫

γ -氨基丁酸转运蛋白 1 (GABA transporter 1, *GAT1*) 是人体中枢神经系统中主要的 γ -氨基丁酸载体蛋白, 其编码基因 *SLC6A1* 的突变可能通过单

一等位基因不足性而导致神经发育障碍,目前针对这一潜在的生理机制还没有找到有效的治疗手段^[26]。

3 癫痫治疗靶点及药物

抗癫痫发作药物的开发难度较大,目前被关注的治疗靶点可分为四大类^[27]: ① 作用于电压门控离子通道(包括 Nav1.1、Nav1.6^[28] 和 KCa4.1 等钠、钾和钙离子通道),如靶向 Nav1.1 编码基因 SCN1A 的 ASO 药物已进入 2 期临床; ② 增强 GABA 受体介导的抑制作用,如针对 γ -氨基丁酸 A 受体 $\alpha 1$ 亚基,Marinus 制药公司 GABA_A 受体正别构调节剂新药 Ganaxolone 于 2022 年获 FDA 批准上市; ③ 抑制谷氨酸受体介导的兴奋性,如针对 5HT_{2A} 受体和 Sigma-1 受体, FDA 批准芬氟拉明用于抑制谷氨酸受体介导的癫痫发作; ④ 通过释放机制成分的影响直接调节突触释放,如针对突触囊泡蛋白 2A 和电压依赖性钙离子通道 $\alpha 2$ - σ 亚基,其中可作用于钙离子通道 $\alpha 2$ - σ 亚基的已上市抗癫痫发作药物有普瑞巴林和加巴喷丁。

4 癫痫植物性治疗药物

在我国使用中草药来诊治癫痫有着悠久的历史。癫痫属于中医学的“痫病”范畴,最早在《黄帝内经》中就有相关记载。中医用来治疗痫证的中草药有天麻、当归、地龙、蜈蚣、全蝎、钩藤、蝉蜕等等。随着科学技术手段的不断提高,研究者发现一些植物来源的活性成分(如香菜来源的十二烯醛、大麻来源的大麻二酚和乌头来源的乌头碱等)能够用于治疗某些类型的癫痫病症。

4.1 香菜来源十二烯醛

香菜(又名芫荽)是一种原产欧洲地中海地区的提味蔬菜,在我国西汉时期由张骞从西域带回。香菜不仅可以提香,还具有丰富的营养价值和较高的药用价值,如《本草纲目》记载:“芫荽性味辛温香窜,内通心脾,外达四肢”。

2019 年美国加州大学的研究团队发现,香菜中富含的十二烯醛($C_{12}H_{22}O$)分子可结合钾离子通道 K_v7.1(基因 KCNQ1)、K_v7.2(基因 KCNQ2)和 K_v7.3(基因 KCNQ3)的特定位置(S5 跨膜区段和 S4-5 接头上残基之间)并打开通道,进而降低细胞的兴奋性^[29]。这个研究结果解释了自古以来使用香菜治疗癫痫的可能的分子机制,即香菜中富含的十二烯醛是一种神经元电压门控钾离子通道 Q 亚家族的高效激活剂。更重要的是,未来通过修饰十二

烯醛可能会开发出更加安全、有效的抗癫痫药物。

4.2 大麻来源大麻二酚

在我国大麻的栽培和利用历史悠久,其中关于大麻仁和大麻叶的药用最早在汉代《神农本草经》中就有记载,如“麻贲(大麻仁带壳称麻贲)多食,人见鬼,狂走,久服通神明”;还有麻蕒(大麻的幼嫩果穗)可主治祛风、止痛、镇痉、痛风、痹证、癫狂、失眠、咳喘等。

CBD 是来源大麻的一种天然植物大麻素($C_{21}H_{30}O_2$),不具有致幻性和成瘾性等严重副作用。CBD 有显著的抗癫痫作用:英国 GW 制药公司的科学家在《新英格兰医学》上发表了使用 CBD 治疗罕见儿童癫痫病 DS 的积极研究结果,CBD 可使 DS 患者的突然发病率降低 38.9%^[30];并且它还被用于其他类型癫痫的治疗,如 LGS^[31];另外,CBD 可通过增强 GABA_A 受体的激活,促进抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的释放,同时开启氯离子通道,使神经元超极化或去极化,从而降低神经元的兴奋性。

2018 年 6 月美国食品与药物管理局批准了该公司 Epidiolex (CBD) 口服溶液剂用于治疗 2 岁及以上兰诺克斯综合征和 DS 患者癫痫发作。

4.3 乌头来源乌头碱

钠离子通道 Na_v1.3 主要分布于中枢神经系统中,在胎儿神经元发育中起重要作用。Na_v1.3 的编码基因 SCN3A 发生突变会导致局灶性癫痫和多小脑回等疾病^[32-33]。乌头碱($C_{34}H_{47}NO_{11}$)是来源于植物乌头中的一种天然双酯类生物碱,具有较强的镇痛作用,可用于 SCN3A 基因突变相关癫痫和神经性疼痛治疗。

根据乌头碱对钠离子通道的调控效应,可将其归属为 site-2 神经毒素^[34]。site-2 神经毒素既能“激活”又能“抑制”钠离子通道:它们结合到通道特定位点,将组成激活门孔的 S6_I 和 S6_{II} 稳定在开放构象并阻止其回到静息状态,从而增加了通道开放的可能性;同时由于分子量相对较大,它们部分堵住了中央空腔的离子通道,从而阻挡了钠离子的传导,导致 Na_v1.3 最大电流的显著下降^[35]。

5 小结与展望

综上所述,在神经生物学(尤其是脑科学)领域,由于我们的认知和研究手段还需要不断地深入和提高,所以对该领域相关疑难杂症的诊断和治疗时遇到了种种未知问题和巨大挑战。面对如癫痫这种病因复杂的慢性脑功能障碍疾病,我们如何才

能做到精准治疗?这就要求我们尽可能地了解并确定癫痫患者的致病因素,特别是遗传致病因素,从而做到对症下药,如避免给 Dravet 综合征患者(SCN1A 突变导致)使用钠离子通道阻滞剂,但对 KCNQ2 基因突变导致的癫痫患者就可推荐使用。由此可见,广谱抗癫痫发作药物的开发所面临的困难是巨大的。并且由于抗癫痫发作药物主要用于人体神经系统,所以它的安全性是非常关键的。我国的中医学在对癫痫的诊治方面有着悠久的历史,因此我们对传统食药材中功效成分的不断挖掘和研究(如大麻来源 CBD、乌头来源乌头碱和香菜十二烯醛等),必将为更安全和有效的抗癫痫药物的开发奠定坚实基础。

利益冲突声明 贾晔泽为北京诚志高科生物科技有限公司员工。

参考文献

- Sanei S, Chambers JA. EEG signal processing. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2007: 161.
- Gandhi T, Panigrahi BK, Bhatia M, *et al.* Expert model for detection of epileptic activity in EEG signature. *Expert Systems with Applications*, 2010, 37(4): 3513-3520.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: 526.
- Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, *et al.* Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res*, 2003, 55: 137-146.
- Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, *et al.* Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 231-245.
- Dravet C, Bureau M, Oguni H, *et al.* Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Epileptic Syndr Infancy Child Adolesc*, 2005, 4: 89-113.
- Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, *et al.* Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*, 2000, 24: 343-345.
- Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, *et al.* Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *New Engl J Med*, 2013, 368: 1971-1979.
- Comi AM. Presentation, diagnosis, pathophysiology and treatment of the neurologic features of Sturge-Weber Syndrome. *Neurol*, 2011, 17: 179-184.
- Archer HL, Evans J, Edwards S, *et al.* CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med. Genet*, 2006, 43: 729-734.
- Symonds JD, Zuberi SM, Johnson MR. Advances in epilepsy gene discovery and implications for epilepsy diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(2): 193-199.
- Johannesen K, Marini C, Pfeiffer S, *et al.* Phenotypic spectrum of GABRA1: From generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. *Neurology*, 2016, 87(11): 1140-1151.
- Kodera H, Ohba C, Kato M, *et al.* De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia*, 2016, 57: 566-573.
- Endele S, Rosenberger G, Geider K, *et al.* Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet*, 2010, 42: 1021-1026.
- Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, *et al.* GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet*, 2013, 45: 1073-1076.
- Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, *et al.* GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet*, 2013, 45: 1061-1066.
- Syrbe S, Hedrich UBS, Riesch E, *et al.* De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, 2015, 47: 393-399.
- Allou L, Julia S, Amsellem D, *et al.* Rett-like phenotypes: expanding the genetic heterogeneity to the KCNA2 gene and first familial case of CDKL5-related disease. *Clin Genet*, 2017, 91(3): 431-440.
- Corbett MA, Bellows ST, Li M, *et al.* Dominant KCNA2 mutation causes episodic ataxia and pharmacoresponsive epilepsy. *Neurology*, 2016, 87(19): 1975-1984.
- Ohba C, Kato M, Takahashi N, *et al.* De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2015, 56: e121-e128.
- Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, *et al.* Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies. *Neurology*, 2021, 97: 817-831.
- Guerrini R, Dravet C, Genton P, *et al.* Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(5): 508-512.
- Pisano T, Numis AL, Heavin SB, *et al.* Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 685-691.
- 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.
- Fruscione F, Valente P, Sterlini B, *et al.* PRRT2 controls neuronal excitability by negatively modulating Na⁺ channel 1.2/1.6 activity. *Brain*, 2018, 141(4): 1000-1016.
- Johannesen KM, Gardella E, Linnankivi T, *et al.* Defining the phenotypic spectrum of SLC6A1 mutations. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 389-402.
- Löscher W. Single-target versus multi-target drugs versus combinations of drugs with multiple targets: preclinical and clinical evidence for the treatment or prevention of epilepsy. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 730257.
- Larsen J, Carvill GL, Gardella E, *et al.* The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, 2015, 84: 480-489.
- Rian W Manville, Geoffrey W. Abbott. Cilantro leaf harbors a potent potassium channel-activating anticonvulsant. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11349-11363.
- Devinsky O, Cross JH, Laux FL, *et al.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*, 2017, 376: 2011-2020.
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, *et al.* Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1888-1897.
- Vanoye CG, Gurnett CA, Holland KD, *et al.* Novel SCN3A variants

- associated with focal epilepsy in children. *Neurobiol Dis*, 2014, 62: 313-322.
- 33 Smith RS, Kenny CJ, Ganesh V, *et al.* Sodium channel SCN3A (NaV1. 3) regulation of human cerebral cortical folding and oral motor development. *Neuron*, 2018, 99(5): 905-913.
- 34 Wang SY, Wang GK. Voltage-gated sodium channels as primary targets of diverse lipid-soluble neurotoxins. *Cell Signal*, 2003, 15(2): 151-159.
- 35 Li X, Xu F, Xu H, *et al.* Structural basis for modulation of human NaV1. 3 by clinical drug and selective antagonist. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1286-1295.

儿童热性惊厥与微量元素相关性研究进展



钟慧勇¹, 钟建民²

1. 景德镇市第一人民医院 儿科 (景德镇 333000)

2. 江西省儿童医院 神经内科 (南昌 330006)

【摘要】 热性惊厥是儿童最常见的急症之一, 约占儿童惊厥的 30%, 其中以 6 月龄~5 岁的儿童最为常见。同时, 该年龄段的儿童正处于生长发育的高峰期, 体内各种微量元素的含量容易出现异常。目前儿童热性惊厥与微量元素的相关研究较少, 现将热性惊厥与微量元素的相关研究综述如下, 以期对热性惊厥的防治提供一定参考。

【关键词】 热性惊厥; 微量元素; 儿童; 研究进展

Research progress on correlation between febrile seizure and trace elements in children

ZHONG Huiyong¹, ZHONG Jianmin²

1. Department of Pediatrics, Jingdezhen First People's Hospital, Jingdezhen 333000, China

2. Department of Neurology, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China

Corresponding author: ZHONG Jianmin, Email: zhongjm@163.com

【Abstract】 Febrile seizure is one of the most common emergencies in children, accounting for about 30% of all types of children, and the most common among children aged 6 months to 5 years. At the same time, children in this age group are at the peak of growth and development, and the content of various trace elements in the body is prone to abnormalities. At present, there are few related studies on febrile seizure and trace elements in children. This paper summarizes the related studies on febrile seizure and trace elements in order to provide theoretical guidance for the prevention and treatment of febrile seizure

【Key words】 Febrile seizure; Trace elements; Children; Research progress

儿童热性惊厥 (Febrile seizure, FS) 是指发生于婴幼儿期及学龄前期由发热所诱发的惊厥发作, 同时既往没有无热惊厥史并排除中枢神经系统感染性疾病, 是儿童常见的急症之一, 严重影响儿童的身心健康^[1-3]。FS 的患病率各国报道有所不同, 欧洲国家的患病率为 2%~5%、日本高达 6%~9%、我国则为 4.4% 左右^[4, 5]。FS 约占儿童惊厥的 30%, 大部分 FS 预后较好, 但约有 1/3 的患儿易出现反复发作, 并有少数可能导致神经系统发育障碍或发展为癫痫^[6]。

微量元素是指人体含量少于体重万分之一的元素, 分为必需微量元素和非必需微量元素, 必需微量元素是维持机体健康不可或缺的, 如铁、铜、锌、钴、铬、锰、硒等, 以上诸元素在体内不能产生与合成, 需由食物提供。尽管体内含量较低, 但必

需微量元素参与激素、酶及维生素等的合成, 构成人体组织、调节机体生理反应及能量代谢等^[7], 广泛存在于健康机体的所有组织之中, 在组织中的浓度相当恒定, 也是维持组织结构和正常生理功能的重要前提。尤其是学龄前儿童, 正处生长发育的高峰阶段, 更容易出现微量元素的相对不足, 该年龄段也是儿童 FS 的高发期, 因此两者间是否存在某种关联引起相关学者的广泛兴趣。已有研究发现 5 岁以下儿童部分微量元素异常可能是 FS 的高危因素^[8], 且补充某些微量元素如锌后可降低 FS 的发病, 但不能降低其复发^[9]。本文将儿童 FS 与微量元素间的关系综述如下。

1 FS 儿童血清微量元素水平研究

尽管儿童 FS 与微量元素的关系很早就引起临床医生的关注, 但相关研究仍然较少, 目前研究主要集中在铁、锌、铜, 少量研究为铅、硒及锰, 铜几乎未见文章报道。



1.1 FS 儿童铁水平

Pisacane 等^[10]最早对 156 例 6~24 月龄的 FS 患儿评估贫血发生率,发现 FS 住院患儿存在贫血的比例为 30% 显著高于同期住院的非 FS 对照患儿的 14% (OR=2.6) 和社区对照组的 12% (OR=3.3),首次提出贫血是 FS 的危险因素。相反, Kobrinsky 等^[11]对急诊室的 26 例 FS 病例与 25 例非 FS 病例对照,发现 Hb 小于 110 g/L (1/26 vs. 6/25, $P<0.03$),提示铁缺乏可提高惊厥阈值,对 FS 的发生具有保护作用。此后的研究主要集中于血清铁与首次 FS 发作 (First febrile seizure, FFS) 的关联。如 Vaswani 等^[12]对 50 例 6 月龄~6 岁的 FFS 病例血清铁水平研究发现,病例组为 (31.9±31.0) μg/L 显著低于无惊厥的发热对照组的 (53.9±56.5) μg/L ($P=0.003$),也提示缺铁为 FS 的危险因素。Jang 等^[13]的前瞻性病例对照研究发现,FS 组铁蛋白<30 ng/mL 的比例为 49.2%,显著高于对照组的 16.9% [OR=6.18, 95%CI (2.32, 16.42), $P<0.001$]。提示出现贫血前的铁缺乏可能增加 FS 的发生风险。Kwak 等^[14]对 17 项的系统综述和 Meta 分析,FS 组 2416 例,对照组为 2387 例,结果显示缺铁性贫血 (Iron deficiency anemia, IDA) 与 FS 明显相关 [OR=1.98, 95%CI (1.26, 3.13), $P=0.003$],提示 IDA 增加了儿童 FS 的发生风险。Sulviani 等^[15]的另一项 Meta 分析,包括 3856 例患儿的 20 个病例对照研究,结果提示 IDA、低平均红细胞体积 (Mean corpuscular volume, MCV)、低血清铁 (Serum iron, SI)、低铁蛋白 (ferritin) 和总铁结合力 (Total iron binding capacity, TIBC) 均是 FS 的危险因素。国内有研究对 30 例 FS 患儿检测 SI 为 (6.86±0.57) mmol/L,显著低于对照组的 (9.64±2.33) mmol/L ($P=0.00$),FS 儿童相比正常健康儿童的 SI 要低约 30%,提示 SI 水平是 FS 发生的独立危险因素^[16]。还有研究对 47 例 FS 患儿进行检测,SI 为 (4.89±3.24) mmol/L 显著低于健康对照组的 (9.18±4.18) mmol/L ($P=0.00$),差异具有统计学意义^[17]。

1.2 FS 儿童锌水平

早在 1996 年, Burhanoglu 等^[18]对 FS 儿童的锌水平做了初步研究,发现 19 例 FS 儿童的平均血清和脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 锌水平明显低于 10 例正常儿童 [血清 Zn: (0.66±0.03) mg/L vs. (1.05±0.09) mg/L, $P<0.05$; CSF Zn: (22.96±1.62) μg/L vs. (39.85±2.81) μg/L, $P<0.05$],因此认为锌缺乏可能在 FS 发病机制中起到一定作用。Salehiomran 等^[19]

对 50 例 FS 儿童与 50 例非 FS 儿童的血清锌比较 [(0.585±0.166) mg/L vs. (0.704±0.179) mg/L, $P=0.001$],其结果与 Burhanoglu 等的研究结果相似。近期 Hosseini 等^[20]的一项前瞻性的病例对照研究也得到了相近的结果,41 例 FS 儿童和 41 例发热的非 FS 儿童的血清锌比较,FS 组血清锌为 (70.41±20.46) μg/dL 显著低于非 FS 组的 (92.73±17.62) (P=0.001)。Çiğri 等^[21]的另一项前瞻性的单中心研究,以 61 例发热的非 FS 儿童为对照,发现 61 例 FS 儿童血清锌的中位数为 67.6 (62.15~72.35) μg/dL,非 FS 组为 80.2 (73.70~94.05) μg/dL,差异有统计学意义 ($P<0.001$)。国内有研究对 17 项锌水平研究进行了 Meta 分析,其中血清锌研究 16 项,CSF 锌研究 5 项,其中有 4 项研究既有血清又有 CSF 锌水平研究,共计 2144 例观察对象,Meta 分析结果显示 FS 组血清锌水平不仅低于正常对照组 [SMD=-1.21, 95%CI (-1.9, -0.52), $P=0.0006$]、也低于发热非 FS 组 [SMD=-1.32, 95%CI (-1.32, -0.49), $P=0.002$]、更低于非 FS 惊厥组 [SMD=-1.66, 95%CI (-2.93, -0.40), $P=0.01$];但 FS 组与非 FS 惊厥组患儿脑脊液锌水平相比较无明显差异 [SMD=-1.95, 95%CI (-4.87, 0.97), $P=0.19$]^[22]。研究显示,FS 组血清锌为 (46.81±6.59) μg/dL 显著低于健康对照组的 (64.54±11.05) μg/dL ($P=0.000$)^[16]。然而 Kannachamkandy 等^[23]对 35 例 FS 患儿和 35 例非 FS 患儿的病例对照研究则显示,血清锌的中位数在 FS 组虽然低于非 FS 组 [11.17 (6.27~29.99) vs. 16.91 (10.56~22.32)],但差异并无统计学意义 ($P=0.626$),可能与小样本例数过小有关系。总而言之,FS 患儿血清锌水平低于正常健康儿童、发热非 FS 儿童和非 FS 惊厥儿童,提示血清锌水平降低可能是 FS 发作的危险因素。

1.3 FS 儿童铜水平

Amene 等^[24]的一项 Meta 分析显示 99 例 FS 患儿的血清铜水平高于 92 例非 FS 儿童 [SMD=0.298, 95%CI (0.008, 0.587), $P=0.044$],提示血清铜水平升高可能与 FS 的发生具有一定相关性。Kannachamkandy 等^[23]的病例对照研究也得出了相似的结果,FS 组血清铜的中位数为 25.43 (20.41~33.76) 显著高于非 FS 组的 10.72 (15.06~21.96) (与非 FS 组)。进一步分析还发现,血清铜水平越高,FS 风险越高 [OR=22.67, 95%CI (2.73, 495.98), $P<0.0001$]。Prasad 等^[25]和 Salah 等^[26]的研究结果也支持上述观点。然而 Mahyar 等^[27]对 30 例 FS 儿童与 30 例非 FS 儿童进行病例对照研究,FS 组血清

铜为(142.20±30.40)虽高于(129.43±18.97) μg/dL,但差异并无明显统计学意义($P=0.055$)。Aly等^[28]的研究也支持Mahyar的结论。国内有研究对32例FS儿童组与57名健康儿童对照的前瞻性研究,FS组血清铜为(18.97±4.39) mmol/L与对照组的(20.69±3.98) mmol/L,差异也无统计学意义($P>0.05$)^[29]。还有研究将FS病例扩大到105例,并与169名健康儿童为对照,FS组血清铜为(17.03±3.40) mmol/L低于对照组(20.32±3.73) mmol/L,差异也无统计学意义($P=0.076$)^[30]。还有研究也表明铜元素的含量与FS无明显相关^[17]。

1.4 FS儿童硒水平

Mahyar等^[31]对30例FS患儿和30名健康儿童测定血清硒水平,结果显示FS组为(44.4±10.9)显著低于(63±9.78) μg/dL ($P<0.001$)。Amiri等^[32]对30例FS患儿和30名健康儿童的一项研究显示,FS组血清硒为(44.92±10.93) μg/dL显著低于对照组的(62.98±9.80) μg/dL ($P<0.05$)。Bakhtiari等^[33]对150例伴或不伴有惊厥的发热儿童的一项横断面研究,最终纳入病例60例,FS与非FS发热患儿各30例,两组血清硒水平分别为(87.34±8.23) vs. (89.63±9.83) μg/L,差异无统计学意义($P=0.33$);进一步按年龄分层分析,则发现1岁以上FS儿童血清硒为(87.96±8.42) μg/L低于对照组的(93.17±8.66) μg/L ($P=0.04$),而1岁以下两组的血清硒分别为(83.32±6.2) vs. (82.55±8.32) μg/L,并无显著差异($P=0.33$)。国内有研究分析了FS和健康对照儿童各40例,FS血清硒为(66.39±15.05) μg/L也对于对照组的(71.52±17.51) μg/L,差异无明显统计学意义($P=0.402$),但未进一步进行分层分析^[34]。

1.5 FS儿童铅、锰水平

国内有研究以30例健康儿童为对照,检测32例FS儿童的血清铅为(0.278±0.141) mmol/L显著高于对照组的(0.152±0.120) mmol/L ($P<0.001$)^[35]。还有研究对FS和健康对照各30例血清铅水平研究,FS组血清铅为(26.71±3.86) mmol/L与健康对照组的(26.73±11.45) mmol/L,并无显著差异($P=0.993$)。目前血清铅与FS的关系研究尚少,而且有限的研究样本量太小,还需要有更多更大样本量,尤其是大样本的多中心研究进一步验证^[18]。

有研究对FS、上呼吸道感染和健康儿童各40例进行血清锰水平研究,三组儿童血清锰的中位数分别为0.68(0.29~0.97) μg/L、0.36(0.15~0.65) μg/L和0.25(0.15~0.34) μg/L,经Kruskal-Wallis秩和检验组间存在显著差异($H=8.429$,

$P<0.05$)^[34]。还有研究等对15例FS患儿和38例健康儿童对照,发现FS血清锰水平为(0.99±0.40) μmol/L虽也高于对照组的(0.70±0.30) μmol/L,但差异尚无统计学意义($P>0.05$)^[36]。因此,血清锰与FS的相关性仍有待进一步探讨。

2 补充微量元素对FS的影响

目前微量元素干预的研究较小,目前研究主要集中于补充锌和铁。Fallah等^[37]对18~60月龄锌水平正常的单纯FS患儿118例,随机分为两组,分别连续6个月接受2 mg/(kg·d)硫酸锌和安慰剂,随访1年观察FS复发情况。结果显示补充硫酸锌组FS复发为11例(22%)低于安慰剂的19例(38%) ($P<0.03$)。FS复发患儿干预前平均血清锌水平为(72.43±14.58) mg/dL低于未复发患儿的(96.33±12.69) mg/dL ($P=0.04$)。补充锌剂组有8例(16%)的患儿出现胃肠道副作用(呕吐5例、烧心2例、腹痛1例),对照组仅2例(4%)患儿出现呕吐,但两组不良事件的差异并无统计学意义($P=0.1$)。因此认为补锌对预防儿童FS复发是安全有效的。但Kumar等^[38]对包括4项临床试验共计350例患儿为期一年的随访的Meta分析则显示,补充锌剂组FS复发的几率与安慰剂复发的[OR=0.70, 95%CI(0.41, 1.18), $I^2=0\%$],提示补充锌剂与否对FS的复发并无明显影响。

Sharawat等^[39]的一项采用历史对照的前瞻性干预研究,干预组和对照组各53例6~60月龄FS儿童,干预组每两周接受20 mg的预防性铁补充,对照组未补充铁剂,随访1年。两组随访期间分别失访3例和4例,干预组FS的复发率为4/50稍低于对照组的7/49,但差异未达到统计学意义($P=0.35$),提示补充铁剂对FS的复发并无明显预防作用。其研究进一步分析还发现FS的复发频率的下降趋势在复杂性热性惊厥(Complex febrile seizures, CFS)的儿童中更为明显。同时还发现干预组6例中重度IDA患儿中有3例复发,而无中重度IDA的44例患儿仅1例复发($P=0.03$),提示中重度IDA是FS复发的独立风险因素。

3 微量元素影响FS发病的机制

关于FS的发病机制至今尚未完全阐明,但大多数学者认为可能与感染、发热、遗传、环境及微量元素等相关因素有关^[40]。婴幼儿正处在旺盛的生长发育阶段,中枢神经系统发育还不完善、大脑神经细胞膜通透性较高,膜电位不稳定。当体温升高

时,神经兴奋性增高易于出现惊厥。另外婴幼儿的机体抵抗力差,容易发生感染,增加发热机会,也是该年龄阶段 FS 高发的原因之一。

铁是人体的必需微量元素,对中枢神经功能有着较大影响。铁元素含量的降低对人体脑细胞能量的供给有不良影响^[41]。铁元素在少突神经胶质细胞中与髓鞘代谢紧密相关,铁元素的缺少可提高转铁蛋白水平,导致髓鞘化不良,兴奋易泛化而造成患儿出现惊厥^[11]。在惊厥时导致大脑神经元异常放电的神经递质受到铁依赖性酶的影响,在铁缺乏时,皮质细胞突触密度降低,相关的铁依赖性酶如单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAO)、醛氧化酶(Aldehyde oxidase, AO)的活性也随之降低,导致神经递质合成减少,同时还可影响大脑有氧代谢和电子传递,从而引发 FS。此外,当婴幼儿摄入铁含量较少时,容易出现缺铁性贫血,减少脑的血氧供给和能量产生,也可诱导患儿出现 FS^[41]。

锌元素在大脑中的含量最高,但分布并不均匀。大脑皮层、海马及杏仁核中的锌含量较高,而海马是影响人体学习记忆的重要区域^[42]。锌是体内 200 多种酶的辅基,锌离子缺乏,可能影响神经递质的形成、传导及代谢,导致或加重神经系统的兴奋抑制不平衡,从而出现惊厥发作;锌离子还能与细胞膜磷脂磷酸根共价结合,产生稳定的化合物,从而维持神经细胞结构的稳定性,提高神经元膜结构的抗氧化能力^[43]。正常的锌离子含量可保障神经系统处于适当的兴奋状态,而锌离子下降则有可能降低儿童大脑的热稳定性,体温骤升时更易发生 FS^[21]。研究发现,锌缺乏与 FS 之间存在相关性,伴有锌缺乏的上呼吸道感染患儿易发生 FS,而且锌缺乏的程度可影响 FS 的临床表现形式,复杂性 FS 相比单纯性 FS 锌含量要更低^[20]。

铜参与了机体多种生化反应,是体内多种酶的重要辅基,铜元素在脑内的含量仅为锌的 1/5 左右,但对于人体的神经系统同样具有重要作用^[24,25]。神经髓鞘磷脂合成需有含铜的细胞色素氧化酶作用;与神经递质儿茶酚胺代谢有关的多巴胺 β -羟化酶及单胺氧化酶均为含铜酶,但正常情况下体内的含铜量非常稳定,与 FS 的发生关系不大^[23]。

铅是危害人体健康的有毒重金属之一,它具有多系统毒性,其神经毒性尤为突出。理想的血铅浓度应为零,但因环境等各种因素的影响,绝大多数人体内都含有一定量的铅,当体内铅含量超过一定水平时,则有可能危害人体健康。处于发育期的儿童对铅的毒性更加敏感。以往研究认为当血铅水

平高于 10 ug/dL 时,可能影响儿童的发育。然而根据 Evens 等^[44]的研究表明,血铅水平在低于 10 ug/dL 就可能已经影响儿童的智能发育,血铅水平的低幅增加,即使在浓度低于 5 ug/dL,也会引起儿童阅读及数学等方面的认知水平显著下降。有研究认为 FS 患儿中,确实存在高血铅现象,在复杂性热性惊厥患儿中尤其明显^[45],但更多研究表明,血铅水平与 FS 的发生并无显著相关性^[18, 35],因此血铅与 FS 的相关性仍有待进一步探讨。

硒对脑细胞具有抗氧化作用,以硒蛋白的形式存在体内,减轻活性氧的细胞毒性作用^[46-47]。硒蛋白是重要的抗氧化酶,能够维持机体的免疫系统功能。有研究表明癫痫发作和应激反应可能导致自由基产生和氧化损伤^[48]。因此,硒的缺乏可能导致或增加 FS 的发作。El-Masry 等^[49]研究表明硒含量降低可能是 FS 的发病机制之一。

锰是人体必须的微量元素之一,缺乏及过量均会出现智力及行为的障碍,锰缺乏主要表现为皮炎、软骨发育障碍并可导致脑细胞 DNA、RNA 聚合酶合成障碍,从而影响了脑细胞增殖;锰过量则可抑制了脑细胞线粒体内氧化磷酸化及三羧酸循环,使神经递质转运障碍及突触传导受阻,并且破坏与其它微量元素(铜、铁等)间的平衡,从而影响脑功能导致 FS 的发作或复发^[49-50]。

镉是人体的有害微量元素,它在人体内的理想含量也应为零,体内的镉都是通过饮食、吸烟及工业接触等途径经呼吸道及消化道吸收的。镉吸收入血液后,50%~90% 存在于红细胞中,部分与血红蛋白结合,部分与金属硫蛋白结合。镉随着年龄的增长而增加,且男孩铅、镉水平明显高于女孩,可能与男孩比较调皮有关^[51]。镉进入人体后,分布在各个器官,有 1/3~1/2 蓄积在肝脏和肾脏,铅、镉对儿童神经行为和认知能力损伤具有协同作用^[52]。但目前 FS 与镉相关性尚不清楚,国内外也无相关报道。

4 小结与展望

综上所述,微量元素与 FS 关系密切,可能参与或促使 FS 的发生,但是其作用机制尚不明确。国内外的研究大多以铁、锌、铜为主,铅、硒、锰、镉的研究极少,不仅研究有限而且大多数研究样本量偏小。部分微量元素与 FS 的关系研究结果并不一致,且大多数研究仅针对某一元素进行研究,存在一定的局限性,也可能存在地域差异性。由于微量元素可以作为 FS 的一种可干预或治疗的因素,预

期对微量元素与 FS 关联的进一步研究, 阐明其在 FS 的作用机制和预防作用等, 将有助于减少 FS 的发病和 FS 的预防, 提高 FS 患儿的生活质量, 减轻患儿及家长的心理负担等有着重要意义和广泛临床应用前景。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Lee SH, Byeon JH, Kim GH, *et al.* Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr*, 2016, 59 (2): 74-79.
- Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile Seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician*, 2019, 99 (7): 445-450.
- Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Management of pediatric febrile seizures. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (10): 2232.
- 钟建民. 热性惊厥的临床诊治策略. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27 (24): 1856-1859.
- Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*, 2014, 57 (9): 384-395.
- Boillot M, Morin-Brureau M, Picard F, *et al.* Novel GABRG2 mutations cause familial febrile seizures. *Neurol Genet*, 2015, 1 (4): e35.
- 华欣洋, 江震, 王志锋, 等. 贵州省农村地区儿童微量元素补充现状、影响因素及对生长发育迟缓效果预测研究. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22 (8): 791-794.
- Namakin K, Zardast M, Sharifzadeh G, *et al.* Serum trace elements in febrile seizure: a case-control study. *Iran J Child Neurol*, 2016, 10 (3): 57-60.
- Shiva S, Barzegar M, Zokaie N, *et al.* Dose supplemental zinc prevents recurrence of febrile seizures? *Iran J Child Neurol*, 2011, 5 (4): 11-14.
- Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, *et al.* Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ*, 1996, 313 (7053): 343.
- Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS, *et al.* Does iron deficiency raise the seizure threshold? *J Child Neurol*, 1995, 10 (2): 105-109.
- Vaswani RK, Dharaskar PG, Kulkarni S, *et al.* Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure. *Indian Pediatr*, 2010, 47 (5): 437-439.
- Jang HN, Yoon HS, Lee EH. Prospective case control study of iron deficiency and the risk of febrile seizures in children in South Korea. *BMC Pediatr*, 2019, 19 (1): 309.
- Kwak BO, Kim K, Kim SN, *et al.* Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2017, 52: 27-34.
- Sulviani R, Kamarullah W, Dermawan S, *et al.* Anemia and poor iron indices are associated with susceptibility to febrile seizures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Child Neurol*, 2023, 38 (3-4): 186-197.
- 李琴娜. 儿童热性惊厥与血清离子及微量元素的相关性分析. 内蒙古医科大学, 2019, 硕士学位论文.
- 张前明. 儿童热性惊厥与常见微量元素关系探讨. *中外医疗*, 2013, 32 (9): 47-49.
- Burhanoglu M, Tutuncuoglu S, Coker C, *et al.* Hypozinaemia in febrile convulsion. *Eur J Pediatr*, 1996, 155 (6): 498-501.
- Salehiomran MR, Mahzari M. Zinc status in febrile seizure: a case-control study. *Iran J Child Neurol*, 2013, 7 (4): 20-23.
- Hosseini F, Nikkhah A, Afkhami Goli M. Serum zinc level in children with febrile seizure. *Iran J Child Neurol*, 2020, 14 (1): 43-47.
- Çıgır E, İnan FÇ. Comparison of serum selenium, homocysteine, zinc, and vitamin d levels in febrile children with and without febrile seizures: a prospective single-center Study. *Children (Basel)*, 2023, 10 (3): 528.
- 张才军. 热性惊厥患儿的血清及脑脊液锌水平的Meta分析. 重庆医科大学, 2018, 硕士学位论文.
- Kannachamkandy L, Kamath SP, Mithra P, *et al.* Association between serum micronutrient levels and febrile seizures among febrile children in southern india: a case control study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2020, 8 (4): 1366-1370.
- Saghazadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A, *et al.* Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr Rev*, 2015, 73 (11): 760-779.
- Prasad R, Singh A, Das B K, *et al.* Cerebrospinal fluid and serum zinc, copper, magnesium and calcium levels in children with Idiopathic seizure. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2009, 3 (6): 1841-1846.
- Salah ON, Abdelraouf ER, Abdelhameed MH, *et al.* Assessment of the level of GABA and some trace elements in blood in children who suffer from familial febrile convulsions. *Open Access Maced J Med Sci*, 2014, 2 (1): 68-73.
- Mahyar A, Ayazi P, Dalirani R, *et al.* A case-control study of the association between serum copper level and febrile seizures in children. *Iran J Child Neurol*, 2012, 6 (1): 23-28.
- Aly IA, Kmal HM, Soliman DR, *et al.* Iron profile parameters and serum zinc & copper levels in children with febrile convulsions in Banha. *J Am Sci*, 2014, 10 (7): 320-327.
- 赵凯, 唐卫珍, 陈迎春. 儿童热性惊厥与常见微量元素关系探讨. *中国急救医学*, 2007, 27 (2): 121-123.
- 孙运梅. 小儿热性惊厥与常见微量元素锌铁铜的相关性探讨. *中国现代药物应用*, 2017, 11 (6): 62-64.
- Mahyar A, Ayazi P, Fallahi M, *et al.* Correlation between serum selenium level and febrile seizures. *Pediatr Neurol*, 2010, 43 (5): 331-334.
- Amiri M, Farzin L, Moassesi ME, *et al.* Serum trace element levels in febrile convulsion. *Biol Trace Elem Res*, 2010, 135: 38-44.
- Bakhtiari E, Heydarian F, Khalesi M, *et al.* A comparison between serum selenium level in febrile children with or without seizure. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200 (7): 3103-3106.
- 廖培成. 热性惊厥患儿血清11种矿物质水平变化分析. 沈阳医学院, 2021, 硕士学位论文.
- 郑柔, 祈乐, 白凤芝, 等. 高热惊厥患儿血钠、钾、钙、铅、糖变化的临床意义. *中国实验诊断学*, 2008, 12 (3): 407-408.
- 江志雄, 吴旅平, 邢旺兴. 儿童脑性肌病血清痕量元素变化及其临床意义. *杭州医学高等专科学校学报*, 2002, 23 (5): 209-210.
- Fallah R, Sabbaghzadegan S, Karbasi SA, *et al.* Efficacy of zinc sulfate supplement on febrile seizure recurrence prevention in children with normal serum zinc level: a randomised clinical trial. *Nutrition*, 2015, 31 (11-12): 1358-1361.
- Kumar M, Swarnim S, Khanam S. Zinc supplementation for prevention of febrile seizures recurrences in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*, 2021, 58 (9): 857-860.
- Sharawat IK, Panda PK, Kumar V, *et al.* Effectiveness of

- prophylactic iron supplementation in the reduction of recurrence of febrile seizures in children: a prospective study with comparison with historical controls. *J Neurosci Rural Pract*, 2022, 13 (4): 718-724.
- 40 章静静, 钟建民. 热性惊厥发病机制的研究进展. *实用临床医学*, 2019, 20 (09): 102-104+106.
- 41 Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F, *et al*. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia*, 2002, 43 (7): 740-743.
- 42 Li Z, Liu Y, Wei R, *et al*. The important role of zinc in neurological diseases. *biomolecules*, 2022, 13 (1): 28.
- 43 Armutcu F, Ozerol E, Gurel A, *et al*. Effect of long-term therapy with sodium valproate on nail and serum trace element status in epileptic children. *Biol Trace Elem Res*, 2004, 102 (1-3): 1-10.
- 44 Evens A, Hryhorczuk D, Lanphear BP, *et al*. The impact of low-level lead toxicity on school performance among children in the Chicago Public Schools: a population-based retrospective cohort study. *Environ Health*, 2015, 14: 21.
- 45 黄跃海, 黄之抗. 复杂性高热惊厥患儿血清锌、铅的测定及意义探讨. *岭南急诊医学杂志*, 2008 (3): 197-198.
- 46 Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*, 2018, 10 (9): 1203.
- 47 Schweizer U, Schomburg L, Savaskan NE. The neurobiology of selenium: lessons from transgenic mice. *J Nutr*, 2004, 134 (4): 707-710.
- 48 Turkdogan D, Toplan S, Karakoc Y. Lipid peroxidation and antioxidative enzyme activities in childhood epilepsy. *J Child Neurol*, 2002, 17 (9): 673-676.
- 49 El-Masry HMA, Sadek AA, Hassan MH, *et al*. Metabolic profile of oxidative stress and trace elements in febrile seizures among children. *Metab Brain Dis*, 2018, 33 (5): 1509-1515.
- 50 Balachandran RC, Mukhopadhyay S, McBride D, *et al*. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. *J Biol Chem*, 2020, 295 (19): 6312-6329.
- 51 张建裕, 龚华. 2094例儿童微量元素铅、镉、铜含量分析. *中国妇幼保健*, 2012, 27 (1): 69-70.
- 52 Malara P, Kwapuliński J, Drugacz J. Lead and cadmium occurrence in deciduous teeth of children exposed to cigarette smoke in apartments. *Przegl Lek*, 2004, 61 (10): 1122-1125.

反应性神经刺激——难治性癫痫治疗新选择



郭亚峰¹, 李溪¹, 张彦可²

1. 济宁医学院临床医学院 (济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)

【摘要】 外科手术切除或损毁病灶脑区是药物难治性癫痫的主要治疗手段,然而并不适用于所有患者。国外的癫痫学家选择了一种新的姑息疗法,称为反应性神经刺激(Responsive neurostimulation, RNS)。RNS系统在可能的癫痫发作区连续监测脑电活动,并在致痫区放置电极,当监测到异常放电时进行电刺激,阻止癫痫发作。临床对照试验已经证明了RNS系统的长期有效性和安全性,随着时间的推移,癫痫发作减少率持续提高。RNS系统不仅对颞叶癫痫和皮层功能区癫痫均有良好疗效,而且可以动态监测皮层脑电,从而更好的了解到每位患者的癫痫状态,提供个性化诊疗。本文回顾了RNS系统的发展历史、结构和优缺点,并讨论了它作为药物难治性癫痫姑息性治疗的适应证。

【关键词】 反应性神经刺激; 闭环系统; 药物难治性癫痫; 姑息治疗

Responsive neurostimulation: a new treatment option for refractory epilepsy

GUO Yafeng¹, LI Xi¹, ZHANG Yanke²

1. Jining Medical University, Jining 272000, China

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China

Corresponding author: ZHANG Yanke, Email: yankezhang@mail.jnmc.edu.cn

【Abstract】 Surgical removal or destruction of the focal brain area is the main treatment for drug-resistant epilepsy, but it is not suitable for all patients. Epileptologists in the United States have opted for a new type of palliative therapy called responsive neurostimulation (RNS). The RNS system continuously monitors the electrical activity of the brain in the area of possible seizures and places electrodes in the epileptic area to provide electrical stimulation when abnormal discharges are detected, stopping seizures. Controlled clinical trials have demonstrated the long-term effectiveness and safety of the RNS system, with continued improvement in seizure reduction rates over time. RNS system not only has a good effect on temporal lobe epilepsy and cortical functional area epilepsy, but also can dynamically monitor cortical EEG, so as to better understand the epilepsy status of each patient and provide personalized diagnosis and treatment. In this paper, the development history, structure, advantages and disadvantages of RNS system are reviewed, and its indications as palliative treatment for drug-resistant epilepsy are discussed.

【Key words】 responsive neurostimulation; Closed loop system; Drug refractory epilepsy; Palliative care

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电的临床综合征。据最近的流行病学报道,我国约有超过900万癫痫患者,其中约650万为活动性癫痫患者,同时每年新增加癫痫患者约45万^[1]。近年来,随着医学技术的发展和癫痫发病机制的深入研究,癫痫的治疗手段已得到长足的发展^[2],但癫痫仍是难以攻克的神经系统疾病之一。

癫痫药物治疗有不可避免的副作用,手术切除病灶脑区会遗留不可逆的创伤^[3],植入式神经电刺激方法安全可逆,疗效确切,正在成为首选的治疗方案^[4]。反应性神经刺激(Responsive neurostimulation, RNS)系统于2013年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,是目前最新、有效率最高的一种植入式神经电刺激方法^[5]。RNS属于闭环系统,可持续监测癫痫发作病灶处或2 cm内的神经活动,并在检测到癫痫样活动时进行电刺激,模拟了颅内兴奋性-抑制性调节回路^[6],具有广阔的开发前景和应用价值。

DOI: 10.7507/2096-0247.202307012

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

通信作者: 张彦可, Email: yankezhang@mail.jnmc.edu.cn



本文回顾了 RNS 系统的发展历史、结构和优缺点,并讨论了它作为难治性癫痫姑息性治疗的适应症。

1 RNS 系统的发展历史

Penfield 在 20 世纪 50 年代发表的第一篇直接刺激人脑皮层的报告指出,电刺激减弱了自发性癫痫的放电活动^[7]。随着对癫痫发病机制的深入了解,人们认识到尽管癫痫发作的位点具有多样性,但癫痫的发作与传播通常与几条主要的神经环路相关^[8],如皮层—纹状体—丘脑环路、海马环路和皮层—丘脑—皮层环路等,故刺激靶点可为这些环路上的某些关键节点。

第一个用于治疗癫痫的植入式神经电刺激系统是在 20 世纪 90 年代开发的,该系统采用开环系统^[9],即预先对电刺激器编程从而对患者施加持续性的周期性电刺激,而不考虑患者本身是否真的发生了癫痫。由于癫痫临床表现具有发作性的特点,故认为电刺激没必要持续施加而是根据癫痫的状态施加^[10],从而提出了闭环电刺激的概念。

闭环电刺激通过持续监测脑电等电生理信号判断患者的状态,仅在癫痫发作时给出治疗性的电刺激^[10]。Psatta 等^[5]对癫痫猫的研究表明,反应性刺激比连续性刺激更有效。Motamedi 等^[11]提出,早期和直接刺激癫痫发作区是终止放电最有效的手段。基于这些早期研究,RNS 系统于 2005 年开发出来,是第一个具有闭环系统的植入式设备^[12],通过反应性刺激有效治疗癫痫。

2 RNS 系统的结构

反应性神经刺激装置由一组可植入元件和一组操作元件组成^[12]。可植入元件包括脉冲发生器和多触点电极(包括皮层与脑深部),二者由导线相连接。脉冲发生器的长度约一美元纸币的一半,厚度为一根手指厚度,植入在颅骨上开出的凹槽中,与头皮平齐,提供双向恒流电刺激^[13]。两根导线从该设备上伸出并连接于电极上,通过硬脑膜上的小孔将电极置于癫痫灶附近。每个电极有 4 个接触器,用于记录或刺激^[14]。原理上,RNS 与心脏自动除颤器很像^[15],后者可检测并终止心律失常,前者可持续的监控脑电波,探测到异常脑电时产生刺激终止癫痫发作。

在设备植入以后,操作系统可将脑电信息传输至患者的数据管理库。临床医师根据脑电信息识别出可导致痫性发作的脑电模式,然后设定程序来探测这种异常模式并释放电刺激以终止癫痫发

作^[16]。医生为每个患者量身定制特定的反应性刺激方案,并根据患者的临床表现和脑电数据进行微调。可以调整的参数有:刺激路径、刺激频率、刺激电流、脉冲宽度和脉冲持续时间。在已发表的临床试验中^[17],最常用的刺激设置如下:刺激频率为 100~200 Hz,电流为 1~3 mA,脉冲宽度为 160 μ s,脉冲持续时间为 100~200 ms。植入装置的电池平均 8.4 年后耗尽,必须通过之前的头皮切口更换 RNS 系统^[12]。

3 RNS 系统的优势与不足

3.1 RNS 系统的有效性

RNS 的关键研究是 Morrell 等^[13]发表的一项多中心、双盲、随机、对照试验,针对 191 例药物难治性局灶性癫痫患者使用 RNS 的临床研究。受试者每月癫痫发作均超过 3 次,所有受试者均接受 RNS 探测脑电波,但随机分为治疗组(接受刺激)与未治疗组(未接受刺激)。12 周的双盲期后,治疗组患者癫痫的发作频率下降 37.9%,而未治疗组癫痫发作频率下降 17.3%,接下来的 84 周中所有患者均接受刺激,未治疗组癫痫发作频率显著下降。跟踪随访研究显示,191 例患者均接受了积极治疗,平均痫性发作下降率第一年为 44%,第二年为 53%,即治疗时间越长,临床改善越明显。美国癫痫学会会议报告显示,256 例难治性癫痫患者接受 RNS 治疗,1 年后癫痫发作下降率的中位百分数为 38.9%,2 年后为 51.1%,并且 20% 的患者至少 6 个月无癫痫发作^[11]。

大脑皮层是 RNS 系统的一个重要靶点,特别是当致痫灶位于语言区,如初级语言区和感觉运动区^[18]。126 例新皮质癫痫患者接受了治疗^[19],并平均随访了 6 年,癫痫发作中位降低率为 58%。基于放电位置的进一步详细分析显示,额叶和顶叶、颞叶新皮质、岛叶癫痫发作中位降低率分别为 70%、58%、51%。与影像学没有明显病变的患者相比,结构性病变患者的癫痫发作降低率更高^[20]。

综上,RNS 治疗有效,随着时间延长有效率更高。RNS 可显著改善生活质量,对神经、心理、情绪无不良影响^[21]。不仅如此,语言功能、视觉空间能力和记忆能力都有显著的改善^[22]。

3.2 RNS 系统的安全性

回顾研究数据,RNS 系统治疗组和未治疗组在双盲治疗期间的不良事件发生频率没有差异^[13]。191 例患者中有 9 例(4.7%)出现颅内出血,其中有 6 例患者是在术后出现(3 例硬膜外血肿、2 例脑实

质出血、1例硬膜下血肿),其中3例硬膜外血肿患者是由于癫痫发作相关的脑损伤引起的,这些出血性患者无永久性神经系统后遗症。10例患者有软组织植入物或切口部位感染,其中4例患者需要去除设备。因此,RNS是治疗成人难治性癫痫的良好选择。

另一项数据显示,植入部位3个月后短期感染率仅为3%,9年后长期感染率为12%,软组织感染较多,无脑膜炎或脑炎^[23]。植入相关颅内出血的发生率约为3%,不到一半的出血患者有残余神经功能缺损。其他常见的不良事件包括感觉异常(6.3%)、植入部位疼痛(15.7%)、记忆障碍(4.2%)和癫痫发作频繁(2.6%)等^[24]。

由此可见,术后感染是最常见的并发症,术区出血主要与颅内植入电极相关,出血量较少,很少引起局部神经功能障碍。术区疼痛也是术后常见并发症。反应性神经刺激疗法没有抗癫痫发作药物的典型全身性副作用,并且可以降低癫痫猝死的风险^[25]。

3.3 RNS系统可进行慢性皮层脑电监测

RNS系统的一个独特优势是能够自动记录和存储皮层脑电数据,且电池寿命长^[26]。临床医师可根据脑电数据对刺激参数进行经验调整,为患者提供个性化诊疗服务。甚至这些信息有可能影响治疗策略,比如进一步的手术选择^[27]。在一项随机对照研究中,约有13%的患者根据脑电图资料在入组时被认为是双侧颞叶内侧发作,经过RNS系统多年的记录后,发现他们仅是单侧发作^[28]。

其次,RNS系统提供的动态数据可帮助医生识别和判定有效的抗癫痫发作药物^[29],即根据添加抗癫痫发作药物之后是否会降低癫痫发作频率从而优化患者用药。此外,对RNS系统提供的动态脑电图数据的回顾性分析表明,98%的患者的脑电图存在昼夜节律和周期性^[30],可以更好的监测癫痫发作的时间和征兆。对RNS系统收集的数据进行分析研究,可以为该患者以及具有相似临床症状和脑电图特征的患者确定最佳药物和刺激参数。

3.4 RNS系统的局限性

植入RNS系统为侵入性手术,感染、出血等手术并发症不可避免^[31]。且在植入设备前,要在颅内进行癫痫灶定位^[10]。美国FDA规定RNS适应证为>18岁,因为颅骨厚度不够则无法植入脉冲发生器^[12]。RNS电池寿命长,但植入部位在颅内,这意味着更换电池是头皮手术。进行RNS治疗的患者无法进行核磁共振检查^[32]。当有多个致痫灶或大脑弥漫性

病变时,暂不考虑该疗法^[33]。

此外,采集设备难以同时记录大量脑电信号并保证信号的准确率^[34]。只有获取足量脑电信号并提高信噪比保证采集精度,才能发现脑电信号和情绪、语言、运动之间的对应关系,应用高复杂度的人工智能算法从中解码出生理、心理、病理状态^[35]。闭环神经调控技术需要神经科学和AI算法两个领域结合完成,技术壁垒很高。

4 RNS系统的治疗适应症

对于抗拒药物治疗、不适合手术治疗的,都可以使用RNS系统^[36]。该疗法有效性高,可以完全控制约10%~15%的难治性癫痫发作^[37]。结合RNS系统的优缺点,双侧海马硬化和皮层功能区的癫痫是RNS的最佳适应症。

在海马硬化患者中,植入RNS系统最佳手术方式为沿海马长轴,从后到前立体定向植入电极,电极远端终止于海马头^[38]。为保证电极在正确的位置,需要立体定向技术,可以使用机器人辅助。研究发现,单侧或双侧海马硬化、是否为损伤性癫痫、是否进行过颞叶切除术对RNS系统发挥功能无影响^[35]。甚至当海马硬化患者进行海马切除术时,RNS可以提供实时脑电监测。RNS可以很好的治疗海马硬化导致的癫痫,并且没有记忆力损害等副作用^[38]。当致痫灶位于重要功能区,如新皮质癫痫,RNS具有无可代替的优势^[39]。传统手术切除会影响正常脑功能,脑深部电刺激作用于丘脑—皮质环路,对整个大脑皮层均有作用,且电极埋入较深,对脑损伤较大,迷走神经刺激术的有效性不及RNS。

5 小结与展望

RNS系统是一种新型的闭环植入式神经调节装置,本文综述了该装置的历史、结构、优缺点及在双侧海马硬化、新皮质癫痫中无可替代的优势。RNS可进行慢性皮层脑电监测,在癫痫诊断、治疗及判断药物有效性等方面有独特优势。反应性神经刺激疗法已证实对多种神经系统疾病有效^[37],发展空间广阔,有望造福更多癫痫患者。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020, 54 (2): 185-191.

- 2 Katyayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: epileptic syndromes and treatment. *Neurol Clin*, 2021, 39 (3): 779-795.
- 3 Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*, 2022, 327 (13): 1269-1281.
- 4 Gonzalez HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30 (2): 219-230.
- 5 Worrell GA. Electrical brain stimulation for epilepsy and emerging applications. *J Clin Neurophysiol*, 2021, 38 (6): 471-477.
- 6 Vassileva A, van Blooijis D, Leijten F, *et al.* Neocortical electrical stimulation for epilepsy: closed-loop versus open-loop. *Epilepsy Res*, 2018, 141: 95-101.
- 7 Yap JYY, Keatch C, Lambert E, *et al.* Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges for translation to clinical practice. *Front Neurosci*, 2020, 14: 284.
- 8 Alarcon G, Nawoor L, Valentin A. Electrical cortical stimulation: mapping for function and seizures. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31 (3): 435-448.
- 9 Ohemeng KK, Parham K. Vagal Nerve Stimulation: indications, implantation, and outcomes. *Otolaryngol Clin North Am*, 2020, 53 (1): 127-143.
- 10 Ghasemi P, Sahraee T, Mohammadi A. Closed- and open-loop deep brain stimulation: methods, challenges, current and future aspects. *J Biomed Phys Eng*, 2018, 8 (2): 209-216.
- 11 Chang CW, Lee ST, Lim SN, *et al.* Electrical cortical stimulation for refractory focal epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsy Res*, 2019, 151: 24-30.
- 12 Jarosiewicz B, Morrell M. The RNS system: brain-responsive neurostimulation for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18 (2): 129-138.
- 13 Skarpaas TL, Jarosiewicz B, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS (R)) System. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 68-70.
- 14 Sun FT, Morrell MJ. The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Expert Rev Med Devices*, 2014, 11 (6): 563-572.
- 15 Bigelow MD, Kouzani AZ. Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16 (1): 126.
- 16 Zhang H, Chen Y, Xie Y, *et al.* Closed-loop controller based on reference signal tracking for absence seizures. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 6730.
- 17 Musselman ED, Pelot NA, Grill WM. Empirically based guidelines for selecting vagus nerve stimulation parameters in epilepsy and heart failure. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9 (7).
- 18 Koeppen JA, Nahravani F, Kramer M, *et al.* Electrical stimulation of the anterior thalamus for epilepsy: clinical outcome and analysis of efficient target. *Neuromodulation*, 2019, 22 (4): 465-471.
- 19 Heschem S, Temel Y. Electrical stimulation of the fornix for the treatment of brain diseases. *Handb Clin Neurol*, 2021, 180: 447-454.
- 20 de Oliveira T, Cukiert A. Deep brain stimulation for treatment of refractory epilepsy. *Neurol India*, 2021, 69 (1): 42-44.
- 21 Kwon CS, Jette N, Ghatan S. Perspectives on the current developments with neuromodulation for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20 (2): 189-194.
- 22 Davis P, Gaitanis J. Neuromodulation for the treatment of epilepsy: a review of current approaches and future directions. *Clin Ther*, 2020, 42 (7): 1140-1154.
- 23 Lundstrom BN, Lin C, Starnes DK, *et al.* Safety and management of implanted epilepsy devices for imaging and surgery. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97 (11): 2123-2138.
- 24 Takahashi Y, Enatsu R, Kanno A, *et al.* Comparison of thresholds between bipolar and monopolar electrical cortical stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2022, 62 (6): 294-299.
- 25 Gil-Lopez F, Boget T, Manzanares I, *et al.* External trigeminal nerve stimulation for drug resistant epilepsy: a randomized controlled trial. *Brain Stimul*, 2020, 13 (5): 1245-1253.
- 26 Rylvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, *et al.* Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (12): 1038-1047.
- 27 Richardson RM. Closed-loop brain stimulation and paradigm shifts in epilepsy surgery. *Neurol Clin*, 2022, 40 (2): 355-373.
- 28 Muthiah N, Akwayena E, Vodovotz L, *et al.* Comparison of traditional and closed loop vagus nerve stimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy: a propensity-matched retrospective cohort study. *Seizure*, 2022, 94: 74-81.
- 29 Haeusermann T, Lechner CR, Fong KC, *et al.* Closed-loop neuromodulation and self-perception in clinical treatment of refractory epilepsy. *AJOB Neurosci*, 2023, 14 (1): 32-44.
- 30 Winston GM, Guadix S, Lavieri MT, *et al.* Closed-loop vagal nerve stimulation for intractable epilepsy: a single-center experience. *Seizure*, 2021, 88: 95-101.
- 31 Dumpelmann M. Early seizure detection for closed loop direct neurostimulation devices in epilepsy. *J Neural Eng*, 2019, 16 (4): 041001.
- 32 Opie NL, O'Brien TJ. The potential of closed-loop endovascular neurostimulation as a viable therapeutic approach for drug-resistant epilepsy: a critical review. *Artif Organs*, 2022, 46 (3): 337-348.
- 33 Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, *et al.* Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Seizure*, 2019, 71: 140-144.
- 34 Ge Y, Cao Y, Yi G, *et al.* Robust closed-loop control of spike-and-wave discharges in a thalamocortical computational model of absence epilepsy. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 9093.
- 35 Schulze-Bonhage A. Long-term outcome in neurostimulation of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 91: 25-29.
- 36 Matias CM, Sharan A, Wu C. Responsive neurostimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30 (2): 231-242.
- 37 Inaji M, Yamamoto T, Kawai K, *et al.* Responsive neurostimulation as a novel palliative option in epilepsy surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2021, 61 (1): 1-11.
- 38 Xue T, Chen S, Bai Y, *et al.* Neuromodulation in drug-resistant epilepsy: a review of current knowledge. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146 (6): 786-797.
- 39 Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59 (2): 273-290.

常见抗体类型的自身免疫性脑炎临床特点及癫痫发作的相关研究进展



李学斌¹, 杨灿¹, 高明康¹, 李秋波²

1. 济宁医学院临床医学院(济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 儿科神经病区(济宁 272000)

【摘要】 自身免疫性脑炎患者主要表现为行为、精神、运动异常,神经功能障碍、记忆缺陷和癫痫发作。不同抗体类型的自身免疫性脑炎其发病机制、临床特点也各不相同,近些年发现免疫相关性癫痫与自身免疫性脑炎关系密切,基于自身免疫性脑炎类型较多,我们选择较为常见自身免疫性脑炎进行阐述,阐述其特点,以帮助临床诊断。

【关键词】 自身免疫性脑炎;睡眠障碍;癫痫发作;精神症状;认知障碍

Clinical characteristics of autoimmune encephalitis in common antibody types and epileptic seizures

LI Xuebin¹, YANG Can¹, GAO Mingkang¹, LI Qiubo²

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

2. Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China

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

【Abstract】 Patients with autoimmune encephalitis are mainly characterized by behavioral, mental and motor abnormalities, neurological dysfunction, memory deficits and seizures. Different antibody types of autoimmune encephalitis its pathogenesis, clinical characteristics are different, in recent years found immune related epilepsy is closely related to autoimmune encephalitis, based on autoimmune encephalitis type is more, we choose more common autoimmune encephalitis, expounds its characteristics, to help clinical diagnosis.

【Key words】 Autoimmune encephalitis; Sleep disorders; Seizures; Psychiatric symptoms; Cognitive impairment

自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)抗体分为抗细胞内抗原抗体、抗突触受体抗体、抗离子通道抗体和其他细胞表面蛋白抗体。针对细胞表面突触抗原和受体,包括N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、 γ -氨基丁酸受体(gamma-aminobutyric acid receptors, GABAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)和甘氨酸受体;针对通道,如AQP4透水通道(Recombinant Aquaporin 4)或电压门控钾通道;针对稳定电压门控钾通道复合物进入膜的蛋白质,如富含抗亮氨酸

的神经胶质瘤灭活蛋白1和接触蛋白相关蛋白-2;以及针对催化神经递质形成的酶,如谷氨酸脱羧酶^[1]。这些自身抗体可改变细胞表面受体的功能,它们导致目标抗原的聚集和内化,减少细胞表面表达或干扰信号^[2]。

AE患者主要表现为精神行为异常、认知障碍、近事记忆力下降、癫痫发作、言语障碍、运动障碍、不自主运动(舞蹈症)、意识水平下降与昏迷、自主神经功能障碍等^[3-5]。精神症状和认知变化主要包括偏执思想、激动、人格变化和幻觉;甚至可能会出现攻击、易怒、情绪不稳、幻觉和睡眠/觉醒周期明显紊乱等症状^[1,6]。运动障碍包括紧张症、不自主运动、肌张力障碍、静坐不能和口面部运动障碍等^[3]。儿童中经常表现为行为异常和运动障碍,而成年人则以精神症状和癫痫发作为主^[3,7],研究证明有60%儿童患者仅有精神症状,而运动障碍和癫痫

DOI: 10.7507/2096-0247.202309006

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

通信作者: 李秋波, Email: lqb0072@126.com



发作更常见^[5,8]。

AE的转归与抗体的类型和滴度、肿瘤类型、早期免疫疗法、疾病严重程度、尽早介入行为问题的管理、运动障碍的管理、机械通气等有关^[9-10]。出现小脑萎缩常常提示预后不良^[11]。儿童的中枢性通气不足的频率较低,因此预后较好^[8]。症状出现4周内启动免疫治疗有利于长期预后^[12],因此早期干预的患者,预后较好^[2-3,11,13],且与改善长期功能和认知结果相关^[14]。肿瘤相关的AE预后与肿瘤类型相关^[7]。改良Rankin量表(mRS)呈现高评分的患者有存在免疫治疗无反应的趋势,常常提示预后不良^[15];一线免疫治疗无反应时使用利妥昔单抗可能会减轻危重疾病的负面影响^[15]。

1 自身免疫性脑炎类型

1.1 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎

抗NMDAR抗体通过NMDAR的交联和内化,降低了NMDAR在神经元表面的密度^[10,16]。NMDAR数量和功能的减少会引起不同的症状,这取决于受影响神经元的位置和功能^[17]。海马和边缘系统的受体密度降低与记忆缺陷和行为问题有关,抑制性中间神经元水平的减少有助于过度兴奋状态,基底节或皮层减少,则可能导致运动障碍或癫痫发作^[10,16]。

抗NMDAR脑炎的特征是精神症状、行为功能障碍、意识下降、言语和运动障碍、中枢性通气不足、认知障碍、癫痫发作(以局灶性发作为主)^[1,8,16]、自主神经功能障碍等^[10,18]。精神症状主要是偏执性幻觉症状的急性发作^[19],自主神经受累常包括直立性低血压,便秘等^[13]。口面部运动障碍常提示处于不随意运动期^[10,14]。睡眠障碍通常发病时失眠,恢复期常表现为嗜睡^[2,10]。

NMDAR脑炎最常影响儿童和年轻人^[16,20],在成人发病的NMDAR抗体脑炎中,通常表现为精神异常和认知改变;精神特征最主要。儿童中,通常表现为舞蹈症和意识水平降低等^[21]。儿童NMDAR亚基的自身免疫反应被证明是由各种感染因子触发的,而与肿瘤的关联较少见^[19]。而成人与卵巢畸胎瘤关系密切,肿瘤全切通常与症状改善和预后相关,包括降低复发率^[10]。

在疾病的发作和高峰阶段都具有异常的脑电图,弥漫性减慢是儿童和成人最常见的脑电图表现,在峰值阶段,还可以检测到局灶性减慢,癫痫样放电^[22],多态 δ 节律^[16],弥漫性 β 活性和极端 δ 刷^[16]。MRI常常表现为白质病变^[20],T2高信号和

肿胀累及内侧颞叶或皮层,海马萎缩^[16]。

1.2 抗富含抗亮氨酸的神经胶质瘤灭活蛋白1脑炎

富含抗亮氨酸的神经胶质瘤灭活蛋白1(Antileucine-rich gliomainactivated 1, LGI1)参与神经元兴奋性的快速突触传递,当LGI1的缺乏或抗LGI1抗体的存在时增加了神经网络的兴奋性,并通过突触AMPA功能的下调导致癫痫疾病^[16]。

边缘性脑炎的特征是亚急性发展的记忆障碍、意识错乱、睡眠障碍、偏执症状、幻觉、易怒、情感症状(包括情绪不稳定)和癫痫发作等,通常与针对细胞表面抗原(例如LGI-1、GABABR和AMPA)或细胞内抗原[例如抗谷氨酸脱羧酶(Glutamate decarboxylase, GAD)65、Hu和Ma2]的特异性抗体相关^[18]。

LGI1抗原抗体相关的AE通常表现为边缘性脑炎^[16]、健忘症^[13]以及合并低钠血症^[2,16]。癫痫发作常表现为面臂张力障碍发作(FBDS)^[2,5],是LGI1脑炎的特征^[2,10]。睡眠障碍包括失眠、白天嗜睡和梦想行为,在LGI1患者中最极端的病例完全缺乏夜间睡眠^[11];该病影响顺行记忆,类似于痴呆^[1,6]。脑电图(EEG)显示,额叶皮质和海马区域出现癫痫活动。当只有FBDS时,MRI可能正常或显示边缘系统T2高强度^[2]以及可能出现基底节和皮质在弥散加权成像和FLAIR序列上的信号改变^[16]。免疫治疗的延迟也与较差的长期认知结果和海马萎缩有关^[23-24]。

LGI1抗体相关脑炎是成人第二常见AE^[16],多见于老年男性,在儿童中很少见。LGI1-AE仅10%与癌症有关^[25]。

1.3 抗 γ -氨基丁酸受体相关的自身免疫性脑炎

抗GABAAR的抗体可能通过抗体受体复合物的交联和内化而导致突触GABAAR的选择性减少,从而导致癫痫、焦虑、失眠和其他神经和精神疾病^[16]。抗GABAAR脑炎在儿童和成人中都有发病,进展快,癫痫发作是常见的表现^[25]。在成年人中,有潜在肿瘤的可能^[2]。MRI可显示多灶性皮层和皮层下T2/FLAIR异常的不典型影像学表现^[26]。抗GABAAR抗体脑炎的个体常常合并癫痫持续状态^[16]。

GABABR是一种G蛋白偶联的抑制性代谢性跨膜受体,高度集中于海马、丘脑和小脑,限制过度神经元活动,突触前GABABR通过减少突触前钙内流抑制神经递质释放,突触后GABABR通过激活G蛋白激活的内向整流钾通道引起超极化,自身抗体可能直接阻断功能而致病^[16,25]。抗GABABR

脑炎是 AE 的常见原因^[2], 通常靶向脑干^[14]。常表现边缘性脑炎和异常运动^[1,18,25,26], 以及紧张症^[13] 和快速发作的痴呆, 成人多发, 大约一半与小细胞肺癌有关^[2,25]。MRI 常表现为一侧或双侧颞叶 T2/FLAIR 高信号的典型影像学表现^[25-26]。GABAB 自身抗体与难治性癫痫发作和癫痫持续状态有关^[2,10]。

1.4 抗接触蛋白相关蛋白-2 抗体相关自身免疫性脑炎

与接触素相关蛋白样-2 (Contactin associated p rotein like protein 2, CASPR2) 是一种跨膜轴突蛋白, 是一种细胞黏附分子, CASPR2 形成跨膜轴突复合物, 存在于中枢神经系统和周围神经系统, 有助于正常的神经冲动传导和轴突兴奋性的调节。CASPR2 的抗体可能是通过阻断 CASPR2 的功能发挥作用^[16]。

CASPR2 自身抗体相关的 AE 常表现为 Morvan 综合征^[11-2,14,16,26]; Morvan 综合征是由抗 CASPR2 抗体介导的周围神经过度兴奋伴脑病, 表现为肌颤搐、肌强直、精神行为异常、失眠、多汗、心律失常等自主神经功能障碍和消瘦等, 可以发生猝死^[2,11]。继发于发作性或持续性共济失调的步态紊乱, 共济失调有助于区分 CASPR2-和 LGI1-抗体综合征^[13]; 以及失眠, 尚不清楚是否是真正的睡眠需求减少, 或者出现昼夜节律睡眠障碍^[11]。

CASPR2 抗体相关脑炎有证据表明 10% 的患者可能合并胸腺瘤, 在儿童中不常见^[24]。CSF 和 MRI 表现可能正常, 或显示 CSF 轻度异常, MRI 可显示双侧颞内侧改变^[2,26]。

1.5 抗 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异唑酸受体脑炎

AMPA 主要表达于突触后神经元膜, 介导神经网络中大部分兴奋性快速突触传递。AMPA 抗体可能与受体上的胞外区域结合, 消除 AMPAR 的表面数量和突触定位, 导致抑制突触传递的稳态可塑性下降, 最终导致 AE 的发生^[16,25]。

抗 AMPAR 脑炎是一种罕见的疾病, 主要影响 50 ~ 60 岁的妇女^[26]。大约 70% 的病例中与癌症相关半数以上患者合并肺癌或胸腺瘤, 并可能与副肿瘤抗体同时发生; 典型的综合征是边缘性脑炎, 症状为短期记忆丧失、意识混乱和行为异常^[1,16,25-26], 只有少数患者出现癫痫发作。逆行记忆缺陷和混乱是最常见的表现特征^[24]。MRI 表现为颞叶内侧 T2/FLAIR 高信号^[26]。

1.6 抗二肽基肽酶样蛋白-6 抗体相关脑炎

二肽基肽酶样蛋白-6 (Dipeptidyl Peptidase 6, DPPX) 是 KV4.2 钾通道的一种细胞表面辅助亚单

位, 降低树突状动作电位的反向传播和调节神经元兴奋性, KV4.2 主要介导海马 CA1 Ia, 进而在突触可塑性过程中进行调节。DPPX 可促进 KV4.2 钾通道小脑颗粒细胞、齿状回、海马 CA1 神经元、纹状体和丘脑的表面表达和内化, 增强通道电导^[25]。抗 DPPX 脑炎的特点是前驱期体重减轻或腹泻、脑病和中枢神经系统兴奋性亢进^[27-28], 主要临床表现为精神症状 (幻觉、过度惊骇、抑郁)、认知功能下降、神经兴奋性增高 (癫痫发作、震颤、肌阵挛、肌强直)、自主神经兴奋性增高 (腹泻、睡眠障碍) 以及小脑脑干受累症状^[13,25]。会出现与 DPPX 的自身抗体有关的僵硬人综合征表现, 主要特征为持续的肌肉激活导致过度前凸和弥漫性僵硬^[14]。该病罕见, 青春期至老年均可发病, 以中老年为主, 男女比例接近 2 : 1^[27]。不足 10% 患者合并淋巴瘤, 有合并系统性红斑狼疮病例报道; 多数患者神经影像正常^[27]。

1.7 抗代谢型谷氨酸受体 5 抗体相关脑炎

研究表明抗代谢型谷氨酸受体 5 (Metabotropic glutamate receptor, MGluR5) 的抗体与霍奇金淋巴瘤有关, 也有合并小细胞肺癌病例报道^[28]; 抗 MGluR5 脑炎表现为记忆丧失和边缘性脑炎^[26]。包括精神与认知障碍、癫痫发作, 可出现运动障碍、睡眠障碍以及颅神经受累表现等。各年龄段均可发病, 中位发病年龄 35 岁。多为亚急性起病, 前驱症状包括头痛、低热以及呼吸道症状, 多数患者脑脊液特异性寡克隆区带阳性^[28]。

1.8 抗谷氨酸脱羧酶抗体相关脑炎

GAD 是一种催化合成主要抑制性神经递质 GABA 的酶, GAD 主要存在于细胞内, 在神经传递和胞吐过程中, GAD 可能短暂地出现在突触间隙的细胞表面^[26,29], 可以瞬时激活以快速催化 GABA 的合成。GAD65 抗体靶向关键酶, 阻断其激活, 并根据需要破坏 GABA 的迅速产生, 破坏 GABA 能突触传递^[1]。

抗 GAD 抗体通常与恶性肿瘤无关, 而是更常见地与 1 型糖尿病的非肿瘤性自身免疫状态有关^[17]。往往与其他自身抗体如 GABAA 或 GABAB 共存^[26]。抗 GAD 脑炎表现为典型的边缘脑炎特征^[15], 部分患者以颞叶癫痫为唯一表现; 也可表现为癫痫持续状态^[10,26]。MRI 显示颞叶内侧典型 T2/FLAIR 高强度病变, 可能发展为颞叶内侧硬化^[15,26]。

2 治疗及预后

儿童的 AE 抗体阳性率低, 表明在儿童早期癫

痫发作期间不需要进行常规抗体检测^[26,29]。先前的研究表明,有15%~35%病因不明的癫痫可归因于自身免疫因素;因此,抗体检测对于确定不明原因癫痫发作的病因至关重要。免疫疗法已被证明对急性症状性癫痫发作患者更有效,自身免疫相关癫痫对免疫治疗和抗癫痫发作药物的反应相对较差,这可能是由于结构性、脑炎后病理或持续性T细胞介导的炎症相关^[26,29]。

3 小结与展望

AE的发病机制尚不明确,主要认为机体免疫耐受遭到破坏,导致自身免疫应答的启动,产生抗体引起自身免疫性脑炎;免疫治疗可改善AE相关癫痫发作;AE的癫痫发作一般对于抗癫痫发作药物反应较差。可选用广谱抗癫痫发作药物,例如苯二氮草类、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪和托吡酯等;行抗体检测明确病因可能有助于患者选择适当的治疗方案。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *J Autoimmun*, 2019, 104: 102339.
- Co DO, Kwon JM. Autoimmune encephalitis: distinguishing features and specific therapies. *Crit Care Clin*, 2022, 38(2): 393-412.
- Schieveld J, Strik J, van Kraaij S, *et al.* Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: a multidisciplinary approach. *Handb Clin Neurol*, 2019, 165: 285-307.
- Chen L, Zhu L, Lu D, *et al.* Association between autoimmune encephalitis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2021, 91: 346-359.
- Cucuzza ME, Pavone P, D'Ambra A, *et al.* Autoimmune encephalitis and CSF anti-AMPA GluR3 antibodies in childhood: a case report and literature review. *Neurol Sci*, 2022, 43(9): 5237-5241.
- Ford H, Griffith S, Warren N, *et al.* Psychiatric manifestations of autoimmune encephalitis. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(9): 103145.
- Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, *et al.* Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(1): 41-49.
- Esposito S, Principi N, Calabresi P, *et al.* An evolving redefinition of autoimmune encephalitis. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2): 155-163.
- Pruss H. Pathophysiology and prognostic factors of autoimmune encephalitis. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2016, 84(5): 264-270.
- Jafarpour S, Santoro JD. Autoimmune encephalitis. *Pediatr Rev*, 2022, 43(4): 198-211.
- Blattner MS, Day GS. Sleep disturbances in patients with autoimmune encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(7): 28.
- Ciano-Petersen NL, Muniz-Castrillo S, Vogrig A, *et al.* Immunomodulation in the acute phase of autoimmune encephalitis. *Rev Neurol (Paris)*, 2022, 178(1-2): 34-47.
- Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*, 2021, 21(5): 412-423.
- Hebert J, Muccilli A, Wennberg RA, *et al.* Autoimmune encephalitis and autoantibodies: a review of clinical implications. *J Appl Lab Med*, 2022, 7(1): 81-98.
- Broadley J, Seneviratne U, Beech P, *et al.* Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review. *J Autoimmun*, 2019, 96: 24-34.
- Zhu S, Yu J, Wu Y, *et al.* Pathophysiology and clinical management of autoimmune encephalitis-associated seizures. *Neuroimmunomodulation*, 2022, 20: 1-14.
- 李学斌, 杨灿, 李秋波. 抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎病理机制的研究进展. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(4): 382-384.
- Boesen MS, Born AP, Lydolph MC, *et al.* Pediatric autoimmune encephalitis in Denmark during 2011-17: a nationwide multicenter population-based cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(4): 639-652.
- Endres D, Leyboldt F, Bechter K, *et al.* Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270(7): 803-818.
- Ellul M A, Wood G, Tooren H, *et al.* Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20(4): 389-392.
- Pruss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 327-333.
- Chen B, Lopez C A, Sirven J I, *et al.* Autoimmune encephalitis-related seizures and epilepsy: diagnostic and therapeutic approaches. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(8): 2029-2039.
- Trewin BP, Freeman I, Ramanathan S, *et al.* Immunotherapy in autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35(3): 399-414.
- Kunchok A, McKeon A, Zekeridou A, *et al.* Autoimmune/paraneoplastic encephalitis antibody biomarkers: frequency, age, and sex associations. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(3): 547-559.
- Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, *et al.* Rare antibody-mediated and seronegative autoimmune encephalitis: an update. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(7): 103118.
- Liang C, Chu E, Kuoy E, *et al.* Autoimmune-mediated encephalitis and mimics: a neuroimaging review. *J Neuroimaging*, 2022, 15: 256-261.
- Hara M, Arino H, Petit-Pedrol M, *et al.* DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects. *Neurology*, 2017, 88(14): 1340-1348.
- Spatola M, Sabater L, Planaguma J, *et al.* Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964-e1972.
- Dade M, Berzero G, Izquierdo C, *et al.* Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 361-365.

基于 AI 实时翻译技术的融合课堂在癫痫临床教学实践中的应用



郝晓婷^{1#}, 唐颖莹^{1#}, 张齐^{1,3}, 鄢波^{1,2}, 吴波¹, 周东¹

1. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610000)
2. 成都上锦南府医院 神经内科(成都 610000)
3. 四川大学华西医院 临床研究管理部(成都 610000)

【摘要】 目前,全英文授课临床医学专业(Bachelor of medicine & bachelor of surgery, MBBS)留学生的招生规模日益增加,对其在华临床教学实践提出了新的要求。癫痫作为神经病学教学的重点内容,其规范性诊治对采集病史的准确性具有极强的依赖性,极需对 MBBS 在癫痫的临床教学实践进行进一步优化。本研究创新性地将人工智能(Artificial Intelligence, AI)实时翻译技术及融合课堂,将 MBBS 留学生与中国医学生同步授课,纳入单中心三甲医院神经内科临床实习的中国医学生及 MBBS 留学生 67 名进行问卷调查,横断面地评估融合课堂的必要性、融合课堂应该占有实习课堂教学总时长的比例、AI 实时翻译设备在实践课堂应用的必要性、学生对 AI 实时翻译设备期待。经 IBM SPSS 26 软件包统计,MBBS 留学生及中国医学生观点基本一致,无统计学差异($P>0.05$)。约 49.3%~61.2% 的学生认可留学生在癫痫临床教学实践中参加融合课堂的必要性,47.8%~59.7% 的学生认可中国医学生在癫痫临床教学实践中参加融合课堂的必要性,76.1% 的学生认可在癫痫临床教学实践的融合课堂上使用翻译设备的必要性,65.7% 的学生对在癫痫临床教学实践的融合课堂上使用翻译设备抱有期待。这提示我们在新时代 5G 网络飞速发展的背景下,基于 AI 实时翻译技术的融合课堂可能在癫痫临床教学实践中具有重大的应用潜力,并可推广至其它神经病学及医学学科的临床教学实践当中。

【关键词】 癫痫;融合课堂;5G 网络;AI 翻译技术;全英文授课临床医学专业

随着中国经济和医疗水平的快速发展,全英文授课临床医学专业(Bachelor of medicine & bachelor of surgery, MBBS)留学生的规模越来越大^[1,2]。MBBS 搭建了医学交流的平台的同时,也为展示我国医疗卫生水平以及教学水平提供了重要窗口^[3]。为了保证 MBBS 的教学质量和实习质量,教育部在 2007 年颁布《来华留学生医学本科教育(英语授课)质量控制标准暂行规定》,规定汉语作为必修课程应贯穿教学全过程,以满足全英文授课 MBBS 留学生。但不少留学生的第一官方语言非英文,地方口音严重,且中文水平普遍偏低^[4],在进入实习阶段后难以满足临床实践教学需求^[5]。传统 MBBS 教学受师资英语水平^[6]、教学整体安排、跨文化等因素影响^[7],为全英文讲授方式,然而留学生更期待与中国医学生在临床实践教学方面保持更高的同质性。

2019 年成为 5G 技术的商用元年,相对于

4G 移动通信技术,5G 网络具有超低延迟、超高传输速度、传输量大等优势,在医疗服务和医学教育领域显示出极大的应用潜力。各种基于 5G 网络的微课^[8]、雨课堂、翻转课堂^[9]、弹幕互动等教学模式层出不穷,为提高高校学习体系建设做出重大贡献^[7]。在医学教学的革新的大趋势下,5G 背景下的 AI 实时翻译技术为融合课堂的 MBBS 实践教学打开了一个的窗口,有望成为新兴的教学模式。

癫痫是神经系统最常见的疾病之一,其规范化诊治是神经病学教学的重点内容。癫痫课程理论及实践教学内容丰富但抽象,采集病史对癫痫的诊治至关重要^[10]。传统的融合课堂 MBBS 教学方式为教师在患者与留学生之间充当翻译,留学生缺乏对患者口述信息的辨别、提取、整合和直接反馈、修正,无法形成交互式的有效沟通^[11]。因此,在科学技术飞速发展,医学知识日新月异的背景下,我们如何应用先进技术,摆脱传统填鸭式教学,就成为新时代 MBBS 融合课堂留学生癫痫临床实践教学模式探索的新方向。本文拟探索基于 5G 网络的 AI 翻译技术在癫痫教学实践融合课堂中的应用新模式,以期为提高 MBBS 项目留学生癫痫学科教学

DOI: 10.7507/2096-0247.202310003

通信作者: 鄢波, Email: yanbo96@163.com; 吴波, Email: dragonwb@126.com

#共同第一作者



乃至其它医学学科教学的质量和效率提供新的思路。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象

本研究选取 2023 年 8 月 15 日—2023 年 9 月 30 日于四川大学华西医院神经内科轮转临床医学专业 MBBS 留学生, 临床医学八年制学生, 临床医学五年制学生, 预防医学四年制学生, 口腔医学院八年制学生。

1.2 教学方法

授课老师邀请癫痫患者到教室, 进行中国医学生及 MBBS 留学生联合授课。使用 5G 背景下的 AI 翻译器, 实时同步翻译教师、学生、患者的提问及回答, 并以投屏方式显示于屏幕上, 整个问诊查体结束后, 由问诊学生总结病史特点, 老师中英文双语对照的点评。教师引导学生针对患者的疾病特点, 诊断及鉴别诊断, 治疗原则进行讨论, 最终针对疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断, 治疗原则等分别进行双语总结。

除此以外, 所有学生仍会参加传统教学实践课程, MBBS 留学生参加 2 次全英文授课, 中国学生参加 2 次全中文课程, 以保证教学质量。其中, MBBS 留学生与患者不能直接交流, 因此患者的疾病情况, 由带教老师总结翻译, 以多媒体形式展现, 引导学生针对疾病进行讨论及讲授, 最后进行总结。

小讲课传统授课根据神经病学教研室制定的教学大纲和教学计划, 以多媒体、讲义等多种形式对癫痫病的病因, 发病机制, 临床表现, 诊断及鉴别诊断, 治疗原则等使用学生官方语言进行授课。

所有融合课堂及传统课堂授课均根据神经病学教研室制定的教学大纲和教学计划进行。

1.3 调查问卷

实习结束时对所有学生进行不记名调查, 调查内容包括: 学生专业、学生母语、融合课堂在实践课程及小讲课中应用的必要性, 融合课堂应该占有实习课堂教学总时长的比例、翻译设备在实践课堂应用环节、翻译机的使用是否满足学生需求以及学生是否期待未来使用翻译设备等进行调查。

1.4 统计分析

使用 IBM SPSS 26 数据统计软件进行, 连续变量采用均值±标准差, 分类变量采用计数(百分比)的形式, 统计学方法采用 χ^2 检验, student *t* 检验, ANOVA 检验等, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 研究结果

本研究为基于实习同学进行的教学模式的横断面调查, 共发放调查问卷 84 份, 回收 67 份纳入研究。其中临床医学五年制学生 13 名 (19.4%), 临床八年制学生 8 名 (11.9%), 预防医学 15 名 (22.4%), 口腔医学 14 名 (20.9%), 以及 MBBS 留学生 17 名 (25.4%), 其中来自澳大利亚 1 名, 印度 11 名, 斯里兰卡 5 名。对于留学生母语进行调查发现, 英语为母语的学生 2 名 (11.8%), 印地语 5 名 (29.4%), 马来西亚语 4 名 (23.5%), 曼尼普尔语 1 名 (5.9%), 僧伽罗语 4 名 (23.5%), 泰米尔语 1 名 (5.9%)。

本研究同时对中国医学生及 MBBS 留学生进行调查, 结果显示 MBBS 留学生及中国医学生在参加融合课堂的必要性、融合课堂使用翻译设备的必要性以及对使用翻译设备的期待方面观点基本一致, 无统计学差异, 结果见表 1。49.3%~61.2% 的学生认可留学生在癫痫临床教学实践中参加融合课堂的必要性, 47.8~59.7 的学生认可中国医学生在癫痫临床教学实践中参加融合课堂的必要性, 76.1% 的学生认可在癫痫临床教学实践的融合课堂上使用翻译设备的必要性, 65.7% 的学生对在癫痫临床教学实践的融合课堂上使用翻译设备抱有期待。其中仅 35.3% 的 MBBS 留学生表示翻译设备无法满足真实患者临床信息的采集, 而对中国医学生进行调查认为 8% 学生认为英文翻译准确率不能满足留学生信息采集。针对留学生同学进行教学各环节对 5G 背景下 AI 翻译设备的需求的调查, 问诊及病史采集环节占 41.2%, 教师对诊断分析的引导环节占 41.2%。

3 讨论

3.1 融合课堂在 MBBS 留学生癫痫实践教学课堂中应用的必要性

融合课堂将 MBBS 留学生和中国实习生进行联合同步授课, 可促进 MBBS 留学生和中国实习生的直接沟通和交流。本次研究发现, 大部分 MBBS 留学生认可参加融合课堂的必要性, 可直观地感受基于真实世界的临床教学实践。在传统的留学生实践教学, 由于语言障碍, 多由教师英文讲解及展示给留学生, 留学生可感受典型的阳性体征, 但病史采集几乎完全依赖教师的临床信息整理和翻译。对癫痫的规范化诊治, 病史采集是重中之重。在融合课堂中, 留学生可真实感受面对面接触

表 1 MBBS 留学生与中国医学生在癫痫临床教学实践中对融合课堂教学模式的调查问卷结果

	MBBS留学生 (%)	中国医学生 (%)	合计 (%)	P 值
留学生参加融合课堂实践教学必要性				0.635
必要	10 (58.8)	23 (46.0)	33 (49.3)	
无所谓	5 (29.4)	20 (40.0)	25 (37.3)	
不必要	2 (11.8)	7 (14.0)	9 (13.4)	
中国医学生参加融合课堂实践教学必要性				0.543
必要	12 (70.6)	28 (56)	40 (59.7)	
无所谓	3 (17.6)	15 (30)	18 (26.9)	
不必要	2 (11.8)	7 (14)	9 (13.4)	
留学生参加其他形式融合课堂必要性				0.318
必要	13 (76.5)	28 (56.5)	41 (61.2)	
无所谓	3 (17.6)	15 (30.0)	18 (26.9)	
不必要	1 (5.9)	7 (14.0)	8 (11.9)	
中国医学生参加其他形式融合课堂必要性				0.483
必要	10 (58.8)	22 (44.0)	32 (47.8)	
无所谓	5 (29.4)	23 (46.0)	28 (41.8)	
不必要	2 (11.8)	5 (10.0)	7 (10.4)	
融合课堂实践教学使用翻译设备的必要性				0.806
必要	12 (70.6)	39 (78.0)	51 (76.1)	
无所谓	3 (17.6)	6 (12.0)	9 (13.4)	
不必要	2 (11.8)	5 (10.0)	7 (10.4)	
是否期待未来使用翻译设备参加教学实践问诊环节				0.524
期待	10 (58.8)	34 (68.0)	44 (65.7)	
无所谓	4 (23.5)	12 (24.0)	16 (23.9)	
不必要	3 (17.6)	4 (8.0)	7 (10.4)	

患者及问诊查体的全过程,参与所有有效及无效信息的提取及整合,并据次进行诊断与鉴别诊断,更接近真实的临床实践过。在中国医学生中,大约一半认为参加实践课程的融合课堂是必要的,留学生的加入以及英文双语教学对于中国医学生的医学英语的实践与提高非常重要,尤其是本身对医学英语有要求的长学制学生^[12]。另一方面,将所有的课程授课过程中都完全分开,对于教师来说明显增加工作量,对于教学案例患者来说,具有教学意义的经典患者,可能被观摩数次,从而增加易患矛盾风险,影响患者就医体验,降低依从性。因此将留学生与中国医学生融合到一堂课不仅可以满足留学生临床实践教学与中国医学生教学同质化要求,提高中国医学生专业英语水平及国际化视野,还可以更大程度地整合优质教学资源,教学医院教学和医疗秩序均有助益。

3.2 5G 背景下 AI 翻译技术在融合课堂应用的必要性

本研究结果可以看出临床留学生更期待参加中国医学生的实践课堂,但更期待老师全英文教学,或安排中国学生一对一翻译课堂内容,MBBS留学生在在中国学习临床医学,语言问题是最大的学习障碍。汉语学习的困难既往研究考虑与社会因素,情感因素等都有关系。由于两个群体存在明显的文化迥异,留学生通常与中国医学生保持明显的社会和心理距离^[13]。尽管医学院尽可能安排英文水平较高的青年教师加入到留学生实践教学中,但医学英文水平较好的医生普遍年资较低,临床经验相较高年资教授来说,相对欠缺。同时,真实世界的患者几乎不具备使用英语描述病情的能力,特别是癫痫患者,病情描述往往语言丰富及复杂。如前文所述,从真实患者描述的信息中,整理归纳出有效

信息,整合分析归纳总结是诊疗能力训练的基础^[14]。5G背景下AI翻译技术在融合课堂的应用,能够将患者提供的信息进行实时翻译,解决了语言障碍,全面提高教师、留学生以及患者的参与感及主观能动性。同时,由于网络的普遍,各大高校教学环节中中学生手机问题一直是个难以解决的难题,课堂上低头族普遍存在,若让学生各自使用自己的手机进行翻译,势必可能收到更多网络app诱惑。因此教师使用5G背景下AI翻译技术,并实时投屏,才能让学生在课堂上真正做到“坐到前面来,头抬起来,提出问题来”,进一步提高学生专注力和课堂凝聚力。

3.3 融合课堂在各类教学模式的应用前景

神经系统疾病的病史询问,体格检查、定位性的诊断思维,仅通过课堂教学,学生非常难以理解和掌握。尤其是癫痫的,发作表现多样化,患者主观感受的描述千奇百怪,与课本上的描述差距甚多,都需要学生在不断的练习中,总结归纳。单纯通过教学查房来提升学生诊疗能力是远远不够的,还需要将理论与实际相联系,从课堂讲授延伸到临床实践。从本文的调查结果来看,绝大多数学生是期待在未来的教学中应用5G背景下AI翻译技术,同时也是期待融合课堂在其他教学模式中应用。

相信5G背景下AI翻译技术在临床实践教学中的应用,必然解决留学生语言障碍,同时中外医学生的融合教育,必将带来文化的碰撞和交流,在教师、留学生和中国医学生三赢的过程中,更好的提升医学教育的水平。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 莫秀英,邓淑兰.六年制MBBS医学汉语课程教学大纲初探.现代语文(语言研究版),2015,9(3):74-76+2.
- 2 商明敬,陈戈,彭柯等.“一带一路”背景下MBBS授课教师准入机制研究.现代商贸工业,2016,37(32):136-138.
- 3 姜冬梅,王周凯欣,颜时姣等.留学生临床医学本科(MBBS)教学现状调查与对策.基础医学教育,2014,16(8):659-662.
- 4 周婷.我国MBBS项目教育政策回顾及发展趋势探析.中国高等医学教育,2016(1):27-28.
- 5 杜开利,黄颖,赵永娜等.微信平台在MBBS留学生外科学教学中的应用.医学教育研究与实践,2017,25(2):282-284.
- 6 卢炜.南亚国家留学生跨文化适应压力问题及相应策略——以扬州大学MBBS专业留学生为例.中国教育学刊,2015(S2):204-206.
- 7 唐伦先,许淑敏,燕艳丽等.基于微信平台联合TBL+CBL教学法在MBBS留学生急诊医学教学中的探索.医学教育研究与实践,2018,26(1):123-126.
- 8 关晓伟,李敏,顾振,等.“翻转课堂”在MBBS解剖学教学中的应用初探.基础医学教育,2016,18(05):385-387.
- 9 关颖,杜华,邓居敏等.基于微课的翻转课堂实践在MBBS留学生医学统计学理论教学中的初步探讨.中国卫生统计,2018,35(5):787-789+792.
- 10 姜福琼,邓丹琪,王晓云等.以案例为线索的讨论式教学在MBBS留学生皮肤病见习中的应用.昆明医科大学学报,2017,38(5):144-147.
- 11 刘佳.初级阶段留学生习得汉语量词偏误分析.华中科技大学,硕士学位论文,2011.
- 12 张如梅.大理学院MBBS项目南亚留学生文化适应与汉语学习关系的调查研究.大理学院学报,2015,14(1):84-87.
- 13 杨超,秦莹,陈省平等.MBBS留学生外科学教学初步探讨.中国高等医学教育,2011(6):5-6.
- 14 刘园,彭云珠,吴晓娟.“一带一路”背景下MBBS临床实习带教模式探讨.医学教育研究与实践,2019,27(3):434-437.

DEAF1 基因变异致 Vulto-van Silfout-de Vries 综合征一例并文献复习



王亚萍, 胡万冬, 刘勇, 耿贵富, 史建国, 任瀛, 张洪伟

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)神经内科(济南 250022)

【关键词】 DEAF1 基因; Vulto-van Silfout-de Vries 综合征; 智力发育障碍

Vulto-van Silfout-de Vries 综合征(Vulto-van Silfout-de Vries syndrome, VSVS)是一类罕见的遗传的智力发育障碍性疾病,由 Vulto-van Silfout (荷兰)于2014年首次描述^[1],主要表现为精神运动发育迟缓、言语表达能力差和行为异常,部分患儿伴有癫痫发作、睡眠障碍等。本研究通过全外显子测序明确了1例 DEAF1 基因变异致常染色体显性遗传 VSVS 的患儿,为该家系的遗传咨询及产前诊断提供了依据,且此患儿突变位点是既往国内外未见报道的位点,拓展了 DEAF1 基因的变异谱。

病历资料 患儿,男,7岁。因“反复惊厥发作5年余”入院。患儿5年余前出现频繁惊厥发作,惊厥表现为意识丧失、呼之不应,双眼凝视,口吐泡沫,四肢强直抖动,无大小便失禁,持续约10 min 缓解,缓解后精神差,每月发作4~6次,首次惊厥发作时伴有发热,体温39℃以上,后惊厥发作无明显诱因,后就诊于外院,间断服用“中药”及“维生素B、抗癫痫发作药物(具体不详)”等治疗1年半,仍惊厥发作,后就诊于我院,予丙戊酸口服,未定期复诊,服药1年9个月期间共发作1~2次,后逐渐发作频繁,约每月1~2次。患儿的母亲在孕期未接受定期产前检查。患儿是母亲的第2胎,足月剖宫产娩出,出生体重3.3 kg,生后没有窒息。4岁时在当地医院接受康复训练,逐渐能够抬头、坐起、扶站和扶走,会叫“爷爷”、“妈妈”、“姐姐”,但是智力和身体发育都落后于同龄儿童。患儿的父亲、母亲和奶奶都存在“智力发育异常”,有1个10岁的健康姐姐。

体格检查: 营养良好,发育落后,呼吸平稳。

胸部、腹部和心脏检查未发现异常。患儿有生理反射,双侧巴氏征阴性,四肢肌力为V级,肌张力正常。

辅助检查: 血常规、肝肾功、心肌酶、甲功五项、血浆氨、血浆乳酸、血遗传代谢病、尿有机酸检测等均未见异常;脑电图示背景活动明显慢于同龄标准(图1),发作间期放电:双侧额极、额、中央、颞区为主,中-高波幅,尖波,1.5~2.5 Hz 棘慢波/尖慢波,尖形慢波,慢波,多量,散发,阵发(图2);颅脑磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)示双侧额叶髓质内点状常T2信号,髓鞘化不良?(图3);韦氏儿童智力量表显示言语理解指数为45,知觉推理指数为45,总智商为40。家系全外显子组测序发现 DEAF1 基因存在 c.1051C>T (p.Arg351Ter)杂合变异(NM_021008.4)。经 Sanger 验证,先证者父亲存在 c.1051C>T 杂合变异,母亲不存在变异(图4),根据美国医学遗传学与基因组学学会2015年的指南分析,1051C>T (p.Arg351Ter)变异定义为疑似致病性变异;常染色体显性遗传,其突变来源于父亲,结合患儿该变异相关疾病与此患儿临床表现高度吻合,该杂合变异是导致患儿患病的遗传基础(图5)。

诊疗经过: 根据患儿表现出癫痫发作、言语障碍、精神运动发育迟缓和智力发育障碍等临床表现,其父亲存在智力障碍,结合基因检测结果,诊断其为 VSVS。予以丙戊酸钠、吡仑帕奈等药物治疗,患儿惊厥得以控制。

讨论 VSVS 是一种罕见的遗传性疾病,与智力发育和言语障碍、精神运动发育迟缓和行为障碍有关,包括自闭症行为障碍和眼神交流障碍。大部分患者还有其他非特异性特征,包括肌张力减退和步态异常、癫痫发作、睡眠障碍等。在此病例中,患儿表现出癫痫发作、言语障碍、精神运动发育迟

DOI: 10.7507/2096-0247.202307007

基金项目:“赵国屏院士工作站”“山东省儿童健康与疾病临床研究中心”科研项目(SDPRC012)

通信作者:张洪伟, Email: zhw850510@163.com



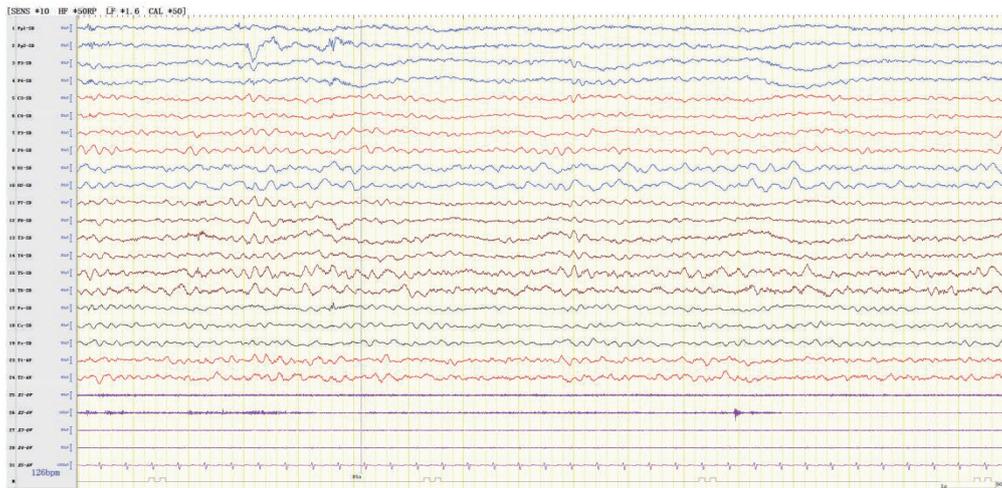


图 1 患儿脑电图示背景活动明显慢于同龄标准

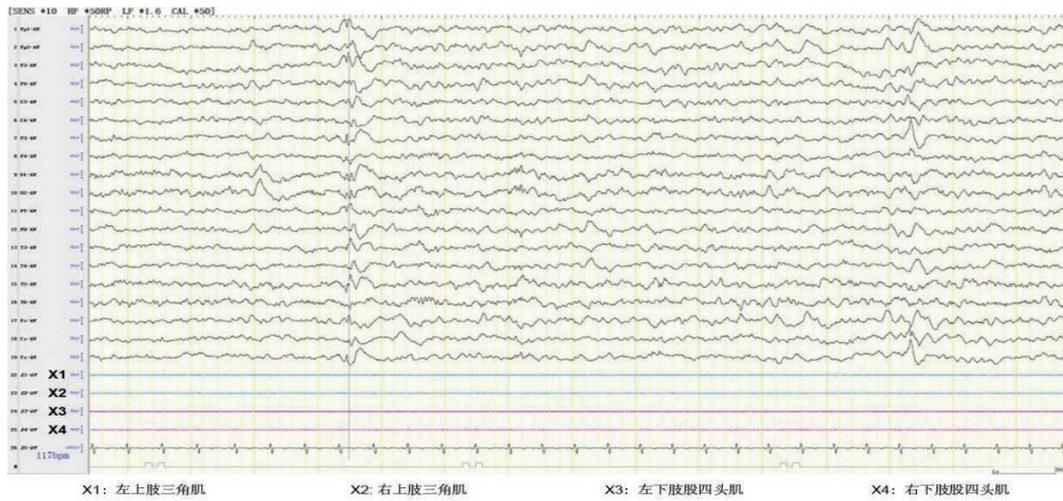


图 2 患儿脑电图示发作间期放电

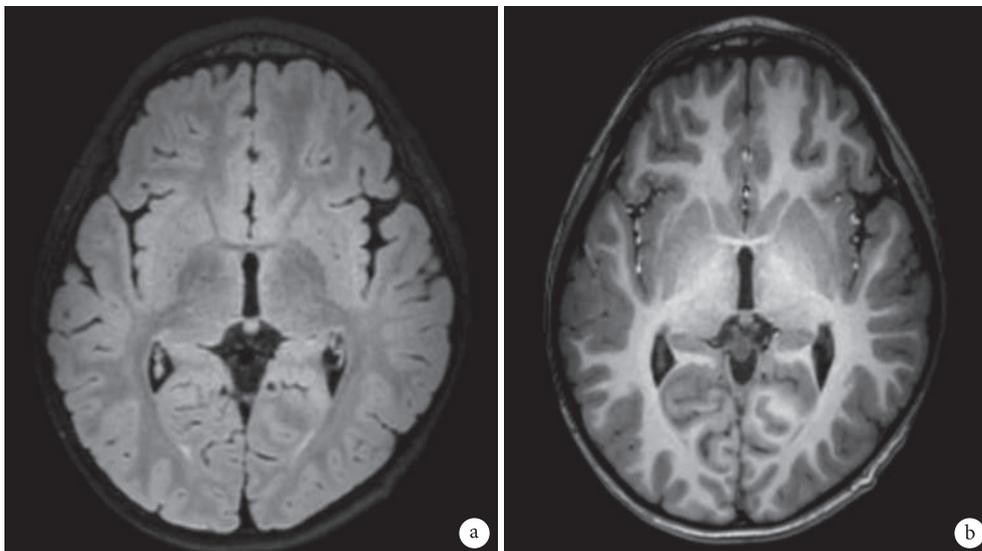


图 3 患儿颅脑 MRI

力障碍、自身免疫性疾病、重度抑郁症、自杀倾向和恐慌症等疾病中发挥着重要的作用^[7-9]。在智力障碍方面, *DEAF1* 基因可以从父母那里遗传, 但大多数情况下是由从头基因突变引起的。*DEAF1* 基因变异可以引起两种不同的智力障碍综合征, 即 Vulto-van Silfhout-de Vries 综合征^[1, 10-13] 和隐性遗传性运动障碍、癫痫发作和智力发育障碍综合征^[3, 14-16], 这两种综合征被统称为 *DEAF1* 相关神经发育障碍。既往的研究表明, *DEAF1* 的杂合子重组改变与 VSVS 精神发育迟缓有关^[1]。因此结合此患儿存在精神发育迟缓、患儿及父亲 *DEAF1* 均为杂合突变且父亲有智力障碍病史, 考虑患儿为 VSVS。另外, 既往文献报道的 *DEAF1* 的杂合子重组改变大多是从头变异引起的^[3]。然而, 此患儿与之前报道的情况不同, 患儿父亲及患儿都有杂合突变, 且患儿及父亲都有智力障碍的症状, 因此考虑患儿的基因变异来源于父亲。癫痫发作是隐性遗传性运动障碍、癫痫发作和智力发育障碍综合征的表现形式^[3]。近年来的文献报道显示, VSVS 患儿也有癫痫发作表现^[17-19]。这是 VSVS 较为罕见的表现形式之一, 此患儿恰巧合并癫痫发作, 表现为意识丧失、呼之不应, 双眼凝视, 口吐泡沫, 四肢强直抖动, 由于患儿无发作期脑电图, 结合患儿脑电图间期放电及患儿家属描述患儿发作时的表现, 考虑患儿为局灶性进展为强直阵挛发作。

现已报道的 VSVS 患儿共有 34 例^[1, 3, 12, 17-19], 其报道的变异类型: c.683T>G (p.Ile228Ser), c.791A>C (p.Gln264Pro), c.670C>T (p.Arg224Trp), c.762A>C (p.Arg254Ser), c.634G>A (p.Gly212Ser), c.676C>T (p.Arg226Trp), c.700T>A (p.Trp234Arg), c.737G>C (p.Arg246Thr), c.791A>C (p.Gln264Pro), c.634G>A (p.Gly212Ser), c.634G>A (p.Gly212Ser), c.637A>C (p.Thr213Pro), c.640C>G (p.Leu214Val), c.641T>C (p.Leu214Pro), c.646A>G (p.Lys216Glu), c.648G>T (p.Lys216Asn), c.664+1G>T (p.?), c.674G>A (p.Gly225Glu), c.683T>C (p.Ile228Thr), c.706A>G (p.Ser236Gly), c.757A>G (p.Lys253Glu), c.762_764delAAG (p.Arg254del), c.791A>C (p.Gln264Pro), c.815T>C (p.Leu272Ser), c.826G>C (p.Ala276Pro), c.826G>C (p.Ala276Pro), c.815_817delinsG (p.Leu272*), c.662C>T (p.S221L), c.702G>T (p.W234C), c.670C>T (p.R224W), c.608T>C (p.L203P), c.670C>T (p.R224W), c.762A>C (p.R254S), c.825C>T (p.H275Q), 其突变位点共有 26 个。此患儿突变

位点 c.1051C>T (p.Arg351Ter), 是既往国内外未见报道的位点, 拓展了 *DEAF1* 基因的变异谱。

综上, 本研究确诊了一例由 *DEAF1* 基因杂合变异所致的 VSVS 的患儿, 拓展了 *DEAF1* 基因变异的变异谱; 此外该病目前尚无有效的治疗方法, 通过遗传学检测尽早明确病因, 针对患儿症状(如癫痫)采取对症治疗, 智力、运动障碍进行康复治疗是唯一的治疗方法。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Vulto-van Silfhout AT, Rajamanickam S, Jensik PJ, et al. Mutations affecting the SAND domain of *DEAF1* cause intellectual disability with severe speech impairment and behavioral problems. *Am J Hum Genet*, 2014, 94 (5): 649-661.
- 2 Veraksa A, Kennison J, McGinnis W. DEAF-1 function is essential for the early embryonic development of *Drosophila*. *Genesis*, 2002, 33 (2): 67-76.
- 3 Nabais Sá MJ, Jensik PJ, McGee SR, et al. De novo and biallelic *DEAF1* variants cause a phenotypic spectrum. *Genet Med*, 2019, 21 (9): 2059-2069.
- 4 Reed DE, Huang XM, Wohlschlegel JA, et al. DEAF-1 regulates immunity gene expression in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (24): 8351-8356.
- 5 Hahm K, Sum EY, Fujiwara Y, et al. Defective neural tube closure and anteroposterior patterning in mice lacking the LIM protein LMO4 or its interacting partner Deaf-1. *Mol Cell Biol*, 2004, 24 (5): 2074-2082.
- 6 Yip L, Su L, Sheng D, et al. *DEAF1* isoforms control the expression of genes encoding peripheral tissue antigens in the pancreatic lymph nodes during type 1 diabetes. *Nat Immunol*, 2009, 10 (9): 1026-1033.
- 7 Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, et al. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry*, 2007, 12 (6): 522-543.
- 8 Manne U, Gary BD, Oelschlagel DK, et al. Altered subcellular localization of suppressin, a novel inhibitor of cell-cycle entry, is an independent prognostic factor in colorectal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*, 2001, 7 (11): 3495-3503.
- 9 Czesak M, Le François B, Millar AM, et al. Increased serotonin-1A (5-HT1A) autoreceptor expression and reduced raphe serotonin levels in deformed epidermal autoregulatory factor-1 (Deaf-1) gene knock-out mice. *J Biol Chem*, 2012, 287 (9): 6615-6627.
- 10 Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, et al. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. *Genet Med*, 2017, 19 (2): 209-214.
- 11 Berger SI, Ciccone C, Simon KL, et al. Exome analysis of Smith-Magenis-like syndrome cohort identifies de novo likely pathogenic variants. *Hum Genet*, 2017, 136 (4): 409-420.
- 12 Chen L, Jensik PJ, Alaimo JT, et al. Functional analysis of novel *DEAF1* variants identified through clinical exome sequencing expands *DEAF1*-associated neurodevelopmental disorder (DAND) phenotype. *Hum Mutat*, 2017, 38 (12): 1774-1785.

- 13 Li SJ, Yu SS, Luo HY, *et al.* Two de novo variations identified by massively parallel sequencing in 13 Chinese families with children diagnosed with autism spectrum disorder. *Clin Chim Acta*, 2018, 479: 144-147.
- 14 Faqeih EA, Al-Owain M, Colak D, *et al.* Novel homozygous *DEAF1* variant suspected in causing white matter disease, intellectual disability, and microcephaly. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A (6): 1565-1570.
- 15 Rajab A, Schuelke M, Gill E, *et al.* Recessive *DEAF1* mutation associates with autism, intellectual disability, basal ganglia dysfunction and epilepsy. *J Med Genet*, 2015, 52 (9): 607-611.
- 16 Gund C, Powis Z, Alcaraz W, *et al.* Identification of a syndrome comprising microcephaly and intellectual disability but not white matter disease associated with a homozygous c. 676C>T p. R226W *DEAF1* mutation. *Am J Med Genet A*, 2016, 170A (5): 1330-1332.
- 17 Sharma P, Gambhir PS, Phadke SR, *et al.* Expanding the phenotype in autosomal dominant mental retardation-24: a novel variation in *DEAF1* gene. *Clin Dysmorphol*, 2019, 28 (2): 94-97.
- 18 Chen S, Deng X, Xiong J, *et al.* De novo variants of *DEAF1* cause intellectual disability in six Chinese patients. *Clin Chim Acta*, 2021, 518: 17-21.
- 19 Bodunova N, Vorontsova M, Khatkov I, *et al.* A unique observation of a patient with vulto-van silfhout-de vries syndrome. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12 (8): 1887.

• 案例分析 •

家族性局灶性癫痫伴可变灶 1 型一例并文献复习

衡娅婷¹, 孙玉瑶¹, 杨欣伟²

1. 西安医学院 (西安 710000)

2. 空军军医大学第一附属医院 儿科 (西安 710000)

【关键词】 家族性局灶性癫痫伴可变灶 1 型; *DEPDC5*; 癫痫; 拉考沙胺

家族性局灶性癫痫伴可变灶 1 型 (Familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF) 是一种较为罕见且发生率不明确的常染色体疾病, 以临床表现复杂、不同家族成员可在不同皮质区发生局灶性癫痫、发作严重程度表现不一为特征, 常见的基因变异为 *DEPDC5* (Dishevelled.EGI, -10 and PleckStrin Domain Containing 5) 基因^[1]。目前关于 FFEVF 治疗还是以药物治疗为主, 对于存在明确致痫灶的患者可考虑手术治疗, 国内外关于钠通道阻滞剂治疗 *DEPDC5* 基因变异相关家族性局灶性癫痫伴可变灶的报道比较少。本文将介绍一例拉考沙胺添加治疗 *DEPDC5* 基因变异相关家族性局灶性癫痫伴可变灶 1 型, 以及文献复习以供临床医生参考。

临床资料 患儿 男, 1 岁 11 月龄, 因“间断肢体抽搐 1 月余”入院。1 岁 10 月龄起病, 体重: 10 kg, 发作表现为突然跌倒, 呼之不应, 双眼向右侧凝视、四肢发软, 口角流涎, 无面色发绀、大小便失禁, 持续约数秒后缓解, 发作频率: 10~20 次/日, 发作频率最多时为 40~50 次/日, 患儿系 G3P2, 足月剖宫产, 出生无异常, 母亲孕期血糖高, 患儿家族成员有抽搐病史。入院体格检查无特殊, 入院实验室检查: 血常规、血生化、尿有机酸未见明显及脑脊液常规、生化、细胞学、免疫球蛋白等检查均未发现明显异常。头颅核磁共振成像示: 未见明显异常。24 小时视频脑电图示: 醒睡期右侧前颞导棘波, 棘慢波; 监测到频繁临床发作 (清醒期显著), 以及 4 次临床电发作。考虑诊断“癫痫”。经患儿家属同意后, 完善癫痫相关基因检测, 检出患儿 *DEPDC5* 基因 1-3 号外显子杂合缺失 (图 1), 1 岁 11 月龄确诊癫痫后给予丙戊酸钠口

服溶液治疗后效果不佳, 再服用丙戊酸钠口服溶液基础上添加奥卡西平口服液治疗后但仍有反复的抽搐发作, 发作较前减轻, 但是在添加奥卡西平治疗 6 天后患儿颜面、躯干、四肢均可见红色皮疹, 痒感不明显, 无抓痕, 部分融合成片, 逐渐减停奥卡西平及丙戊酸钠口服液, 待患儿皮疹症状好转后换用左乙拉西坦口服液治疗后患儿仍有频繁抽搐发作, 发作次数较前增加, 再次复查脑电图 24 小时视频脑电图提示: 醒睡期右侧额、中央、前颞导尖波、棘慢、尖慢波以及右侧前中颞导棘慢波节律呈周期性发放, 监测到频繁的临床发作 (清醒期显著)。在服用左乙拉西坦口服液的基础上添加拉考沙胺口服液治疗 3 天后, 患儿临床发作频率及持续时间明显减少, 在添加拉考沙胺口服液治疗 6 天后, 患儿达到了临床无发作。2 岁 3 月龄时复查 24 小时视频脑电图示: 醒睡期双侧额颞中线棘慢波散发, 监测到两次临床发作如 (图 2、3)。2 岁 10 月龄时电话随访, 患儿未再有发作, 但主动语言少, 只能有意识叫“爸爸、妈妈、叠词”短句不会说, 可听懂话, 走路稳, 可双脚跳, 简单指令可完成。

文献回顾 通过知网、万方、中华医学全文及 PubMed 等数据库检索到 3 篇中文文献, 3 篇英文文献, 报道了 18 例患儿 (表 1)^[1-6]。18 例患儿中, 男 11 例 (61%, 11/18), 女 7 例 (39%, 7/18), 起病平均年龄 3.9 岁, 其中最年轻为 0.3 月龄, 最大年龄为 20 岁。18 例患者有家族史, 其中额叶癫痫占 11 例 (61%, 11/18), 其次颞叶癫痫占 3 例 (16%, 1/6)。基因突变形式: C.4203G>T, C.346C>T, C.4718T>C, C.1696delC, C.280-1G>A, C.2731T>C, C.375T>A, C.3259C>T, C.4220-4228del, C.1663C>T, C.3311C>T, C.880delC, C.1-3 号外显子缺失。药物治疗情况: 服用钠通道阻滞剂的癫痫患者 14 例, 其中 10 例 (71%) 发作频率减少 $\geq 50\%$

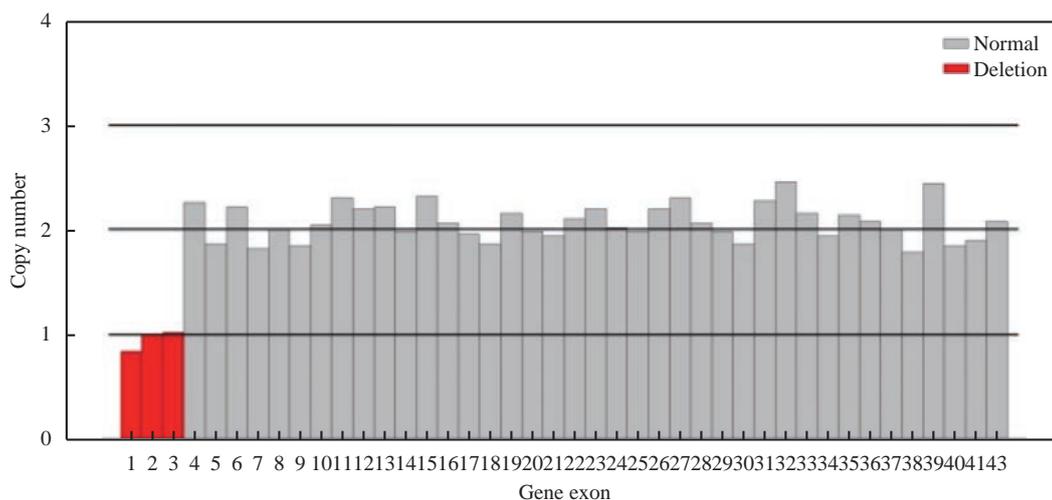


图1 先证者 22q12.2 染色体 1-3 号外显子缺失

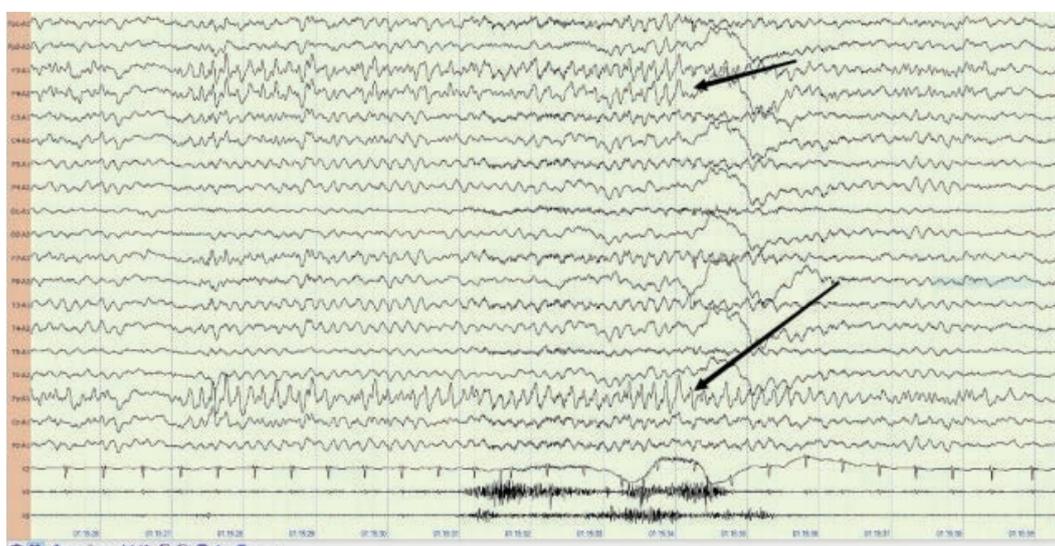


图2 发作期双侧额导及额中线 6~7 Hz 的尖波节律持续约 8 s

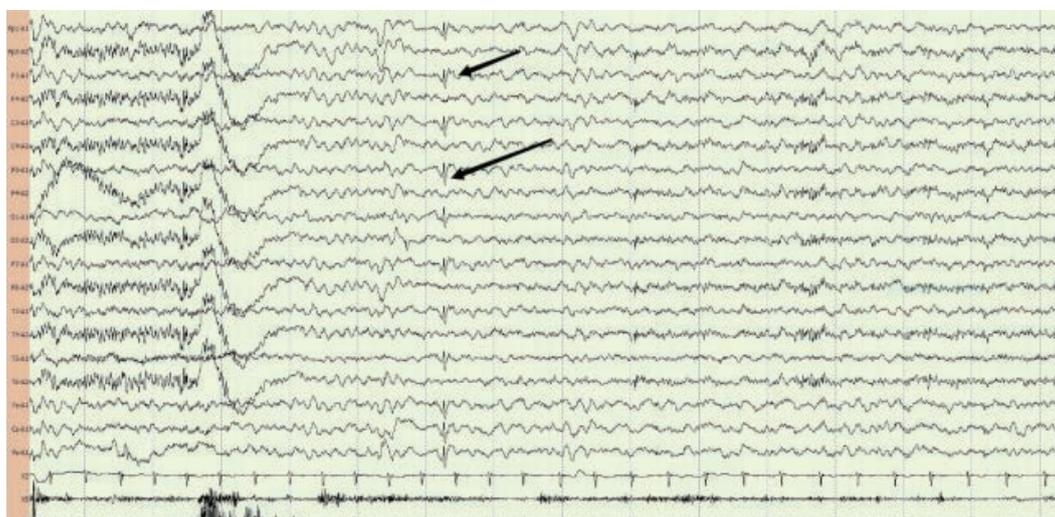


图3 发作间期左侧额、颞、顶、枕中线棘慢波散发

表 1 已报道的 *DEPDC5* 基因变异导致 18 例家族性局灶性癫痫伴可变速灶 1 型临床信息

序号	起始发病年龄	性别	癫痫发作形式	家族史	核磁共振	基因突变形式	突变来源	视频脑电图	治疗药物	参考文献
1	15岁	男	局灶性发作	未知	左侧颞叶近额极葡萄康稍减低	c.4203G>T	父亲	发作期：左侧前额部棘波聚集，后夹杂慢波发放，继而出现波幅减低 发作间期：左侧前头部可见不规则慢波节律	VPA/LEV	[2]
2	3岁	女	额叶癫痫	母亲可疑癫痫	左颞部蛛网膜囊肿	C.346C>T	母亲	发作期：右侧额极、额、前颞区棘慢、慢波发放 发作间期：背景节律慢化	LEV/OXC/ VPA/LCM	[3]
3	8岁	男	额叶癫痫	父亲/姐姐癫痫	正常	C.4718T>C	父亲	发作期：央出现节律性棘波，随后出现低电压，4~5s后出现双侧额中央区及颞叶的棘波棘慢波活动。 发作间期：右侧额中颞频繁的尖波和棘波放电。	VPA/氯巴占 /LEV/ CBZ	[1]
4	10岁	男	枕叶癫痫	儿子/女儿癫痫	正常	C.4718T>C	未知	正常	VPA	[1]
5	9岁	女	额叶癫痫	父亲/弟弟癫痫	正常	C.4718T>C	父亲	正常	CBZ	[1]
6	5月龄	男	额叶癫痫	无	脑外间隙扩大；左外侧裂扩大	C.1696delC	父亲	发作间期：右侧额叶出现棘波	PB/TPM	[4]
7	3月龄	女	颞叶癫痫	女儿/祖父/父亲等	正常	C.280-1G>A	父亲	发作间期：右前颞中尖波	OXC/PB/PHT	[5]
8	20岁	男	额叶癫痫	父亲/女儿癫痫	正常	C.280-1G>A	父亲	未知	CBZ/LTG/ VPA/CZP	[5]
9	3月龄	女	枕叶癫痫	祖父/姐姐癫痫	正常	C.280-1G>A	父亲	额叶及中央偶有中低振幅峰值	OXC/VPA/ LTG/PB/PHT	[5]
10	3月龄	男	颞叶癫痫	无	未知	C.2731T>C	母亲	未知	TMP/LEV/ NZP	[6]
11	4月龄	男	颞叶癫痫	无	未知	C.375T>A	父亲	未知	LEV/OXC/ TPM/迷走神经刺激/NZP	[6]
12	1岁	男	额叶癫痫	无	未知	C.3259C>T	父亲	未知	LEV/VPA/ OXC	[6]
13	1.5月龄	女	额叶癫痫	无	未知	C.4220-4228del	母亲	未知	CBZ	[6]
14	0.3月龄	男	额叶癫痫	无	未知	C.4220-4228d	母亲	未知	VPA/LTG/ OXC/LCM/西罗莫司/CZP	[6]
15	14月龄	男	额叶癫痫	无	未知	C.1663C>T	父亲	未知	VPA/LEV	[6]
16	3月龄	女	未分类	无	未知	C.3311C>T	母亲	未知	PB/OXC	[6]
17	1岁	女	额叶癫痫	热性惊厥	未知	C.880delC	母亲	未知	VPA/NZP	[6]
18	1岁10月龄	男	额叶癫痫	外公	正常	1-3号外显子缺失	未知	发作期：双侧额导及额中线6~7 Hz的尖波节律持续月8 s 发作间期：左侧额、颞、顶、枕中线棘慢波散发	VPA/OXC/ LEV/LCM	本例患儿

注：VPA: 丙戊酸, LEV:左乙拉西坦, OXC:奥卡西平, LCM :拉考沙胺CBZ:卡马西平, PB:苯巴比妥, PHT:苯妥英钠, LTG:拉莫三嗪, CZP: 氯硝西洋, NZP: 硝西洋

有 2 例患者服用拉考沙胺超过 6 个月无临床发作。
18 例患者中有 2 例服用左乙拉西坦无效/加重。

讨论 癫痫是一组脑部疾病，其特征是长期有或无明显诱因出现癫痫发作^[7]。根据 2017 国际抗

癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 将病因分为结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性及病因未明^[8]。其中遗传性病因约占 70%，随着科技的进步，越来越多与癫痫相关的基因 (离子通道、受体传递、非离子通道等) 被发现^[9]。

在 1998 年, FFEVF 在澳大利亚首次被报道^[10]。FFEVF 发病年龄 0 ~ 39 岁, 平均年龄 13 岁; 白天或夜间均可能癫痫发作; 通常起源于额叶或颞叶, 一小部分可起源于枕叶或顶叶^[11]。大部分 FFEVF 的患者神经系统检查正常; 也有部分病例报道 FFEVF 合并孤独障碍谱系疾病、精神障碍和智力残疾等^[12]。神经影像学通常也是正常; 大多数患者有局灶性癫痫家族史; 并且大多数患者对口服抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 反应良好^[13]。通常情况下, 通过简单的临床表现、影像学检查及视频脑电图很难区别是 FFEVF 还是其它类型的家族性局灶性癫痫, 往往需要通过基因检测才能被区分。然而, 与 FFEVF 相关的遗传性癫痫综合征的基因类型包括乙酰胆碱烟碱受体 (烟碱型胆碱能受体亚单位 4 型, Recombinant Cholinergic Receptor, Nicotinic, Alpha 4, *CHRNA4*; 烟碱型胆碱能受体 B2, Nicotinic cholinergic receptor B2, *CHRN2*; 烟碱型胆碱能受体 A2, Nicotinic cholinergic receptor A2, *CHRNA2*)、谷氨酸受体 (N-甲基-D-天冬氨酸离子能谷氨酸受体 2A, N-Methyl-D-D-aspartate Ionic Glutamate Receptor 2A, *GRIN2A*)、钠钾门控通道 (钾离子通道亚家族 T 成员 1 抗体, Potassium ion channel subfamily T member 1 antibody, *KCNT1*)、分泌蛋白 (富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1, leucine-rich glioma-inactivated 1, *LG1*) 以及 mTORC1 通路抑制因子 (*DEPDC5*; 氮酶调节因子 3 样蛋白, Nitrogen, Pentase, Regulator, Like, 3, Protein, *NPRL3*; 氮酶调节因子 2 样蛋白, Nitrogen, Pentase, Regulator, Like, 2, Protein, *NPRL2*) 的突变引起局灶性癫痫。其中, *DEPDC5* 基因变异在 FFEVF 的家族中占 8% 以上^[14]。在 2013 年, Dibbens 等^[15]发现 *DEPDC5* 基因定位于染色体 22q12.2-q12.3 上, 是一种新杂合突变, 属于常染色体显性遗传。*DEPDC5* 是 GTP 酶激活蛋白的蛋白质亚基, 其编码的 1604 氨基酸与 *NPRL2* 及 *NPRL3* 共同组成 GATOR1 复合物, 该复合物是雷帕霉素靶蛋白通路复合体 1 (Rapamycin target protein pathway complex 1, mTORC1) 的关键负性调控因子。mTORC1 不仅参与神经细元生长, 稳态以及神经元代谢的调节, 而且对神经元的

分化、树突的形成、突触的传递和可塑性以及神经网络活动的发展起着重要作用^[16-17]。mTOR 通路活性的异常与某些肿瘤相关的遗传综合征的发生机制有关 (如: 结节性硬化、羊水过多、巨脑回畸形症状性癫痫综合征、神经纤维瘤病等)^[18]。

目前关于 *DEPDC5* 多种致病性变异位点, 突变方式主要有无义突变、错义突变、剪接位点突变^[19]。本例患儿存在 22 号染色体上 q12.2 处缺失 4.61kb 区域, 该区域包含 *DEPDC5* 基因 1-3 号外显子, 打断了阅读框, 根据美国医学遗传学与基因组学学会指南该患儿的致病性评级为致病或疑似致病, 经查询 Clinvar 和 HGMD 数据库资源, 有充分证据表明 *DEPDC5* 基因单倍剂量不足的患者表现出家族性局灶性癫痫伴可变灶 1 型, 并且该患儿的家族成员中有明显抽搐发作史。

DEPDC5 基因变异导致癫痫的确切发病机制尚不清楚。有研究表明 *DEPDC5* 基因变异导致 mTORC1 过度激活进而通过破坏神经回路的形成和改变现有的典型神经网络促进癫痫发生。但是绝大多数 *DEPDC5* 相关性癫痫患者并没有发生局灶皮层发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD), 这可能提示 mTORC1 过度激活并不一定是 *DEPDC5* 基因相关性癫痫的发病机制。其它发病机制包括 γ -氨基丁酸能网络神经发育异常等^[20]。目前尚不清楚部分患者是否存在微小的 FCD, 或仅靠当前成像技术 (正电子发射断层扫描仪, PET/核磁共振, MRI) 不能发现微小的病变, 或者是否有其他导致患者癫痫发生的机制^[21], 有待进一步研究。本例患儿头颅核磁共振成像示: 未见明显异常, 仍需要进一步随访观察是否有微小的 FCD, 可以考虑高分辨率 MRI 来检测。

DEPDC5 基因变异可导致多种癫痫综合征, 例如: 家族性多变性局灶性癫痫综合征、家族性颞叶内侧癫痫、常染色体显性遗传夜间额叶癫痫、常染色体显性遗传癫痫伴听觉障碍、婴儿痉挛以及伴中央颞区棘波的自限性癫痫, 其中以家族性局灶性癫痫最常见^[22]。通常大部分患者起病于婴儿或儿童期, 癫痫发作形式多样, 以局灶性癫痫发作最为常见, 其中一部分患者通过当前成像技术 (PET/MRI) 可发现局灶性病灶 (如: 局灶性皮层发育不良及广泛大脑皮层发育畸形等), 通常以夜间发作为著; 外显不全, 外显率 < 40%; 大部分患者表现为药物难治性癫痫; 一部分患者存在癫痫家族史; 神经系统及实验室检查通常正常; 大部分患者精神运动发育及认知正常; 部分患儿存在轻度认知功能

或孤独症样表现, 脑电图背景节律正常, 发作间期脑电图显示局灶性(额叶、颞叶、顶叶或枕叶)癫痫样放电, 且在特定的个体中随着时间的推移保持不变^[23, 24]。DEPDC5 基因变异通常合并轻度的认知障碍和/或精神疾病(智力障碍占 27%, 语言发育迟缓 15%, 孤独谱系障碍 9%, 注意缺陷多动障碍 17.8%, 焦虑和/或抑郁症 8.9%), 严重的认知功能障碍主要发生于婴儿痉挛的患儿, 研究表明, 合并神经精神的比例越高, 患早发性癫痫的人就越多^[19]。

近年来, 结节性硬化的研究取得了显著进展, 包括使用依维莫司抑制 mTOR 通路的精准治疗。然而, DEPDC5 相关性癫痫, 也与增强 mTORC1 通路有关, 理论上依维莫司抑制 mTOR 通路可以改善病情^[22]。此外, 也有多项动物及人类细胞研究表明, 雷帕霉素也可用于治疗 DEPDC5 变异相关的表型^[19]。但尚缺乏循证医学证据, 有待进一步研究。生酮饮食通过在饥饿状态下抑制 mTORC1, 进而改善患者的病情^[25]。据文献报道生酮饮食可改善 2/5 由 DEPDC5 基因变异引起的局灶性难治性癫痫患者。也有 5/8 DEPDC5 基因突变的患者通过钠通道阻滞 ASM 单药治疗后达到癫痫无发作^[19]。拉考沙胺作为第三代的 ASM, 是目前唯一的慢钠通道阻滞剂。国内也有病例报道, 在 FFEVF 患者中添加拉考沙胺治疗后超过 6 个月癫痫完全控制^[3]。国内也有研究表明, 拉考沙胺、丙戊酸、拉莫三嗪在治疗 DEPDC5 基因相关癫痫中有效率较高^[26]。超过 80% 由 DEPDC5 基因变异存在病灶明确的药物难治性癫痫患者手术治疗后症状有明显改善^[27, 28]。也有学者指出, DEPDC5 激动剂选择性影响 mTORC1 的活性, 而不影响正常代谢, 来改善患者病情, 但其疗效有待进一步研究^[18]。

小结 本例患儿起病于幼儿时期, 发作类型为局灶性发作, 清醒期显著; 神经系统查体及实验室检查未见明显异常; 头颅核磁: 未见明显异常; 24 小时视频脑电图提示: 背景节律正常, 发作间期局灶性放电(右侧前颞导棘波, 棘慢波); 有可疑的癫痫家族史, 全外显子组测序及高通量测序检测证明其致病基因为 DEPDC5 基因 1-3 外显子缺失。同时该患儿合并语言发育迟缓。在我们报告的病例中患儿添加拉考沙胺治疗后, 患儿发作频率及发作持续时间明显改善, 甚至达到完全控制。通过检索国内外文献, 纳入 18 例 DEPDC5 基因变异引起 FFEVF 的患者, 约 71% 的患者通过钠通道阻滞剂治疗后癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$, 其中有 3 例添加拉考沙胺治疗, 有 2 例超过 6 个月以上达到癫

痫无发作。此外, 应及时安排患者定期随访及复查脑电图。建议患儿的父母进一步完善基因, 既有助于确定患儿基因变异的来源, 也有助于判断再生育的风险。综上所述, 对于癫痫发作频繁、合并发育迟缓及有可疑/明显家族史的患儿, 应及时进行基因检测来明确病因。若基因检测出为 DEPDC5 基因变异也可考虑用拉考沙胺治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Aberastury M, Fernández R, Córdoba M, *et al.* DEPDC5 mutation and familial focal epilepsy with variable foci: genotype and phenotype of a family. *Epileptic Disord*, 2019, 21(1): 42-47.
- 2 齐心畅, 陈加俊, 谭诚. 家族性局灶性癫痫伴可变灶 1 例报道. *中国实验诊断学*, 2018, 22(4): 731-732.
- 3 白钦钦, 罗浩铭, 艾戎. 一例家族性局灶性癫痫伴可变灶患儿的临床表型及基因变异分析. *山西医科大学学报*, 2022, 53(3): 379-382.
- 4 Gu C, Lu X, Ma J, *et al.* What is the impact of a novel DEPDC5 variant on an infant with focal epilepsy: a case report. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 459.
- 5 Zhang X, Huang Z, Liu J, *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of depdc5-related familial focal epilepsy: case series and literature review. *Front Neurol*, 2021, 12: 641019.
- 6 邓劫, 方方, 王晓慧, 等. GATOR1 复合物基因变异致儿童局灶性癫痫的临床及遗传学特点分析. *中华儿科杂志*, 2019, 57(10): 780-785.
- 7 Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The genetics of epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2020, 21: 205-230.
- 8 Striano P, Zara F. Epilepsy: Common and rare epilepsies share genetic determinants. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(4): 200-201.
- 9 Demarest ST, Brooks-Kayal A. From molecules to medicines: the dawn of targeted therapies for genetic epilepsies. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(12): 735-745.
- 10 Xiong L, Labuda M, Li DS, *et al.* Mapping of a gene determining familial partial epilepsy with variable foci to chromosome 22q11-q12. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(6): 1698-1710.
- 11 Ishida S, Picard F, Rudolf G, *et al.* Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 552-555.
- 12 Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K, *et al.* Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia*, 2012, 53(8): e151-e155.
- 13 Morales-Corraliza J, Gómez-Garre P, Sanz R, *et al.* Familial partial epilepsy with variable foci: a new family with suggestion of linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia*, 2010, 51(9): 1910-1914.
- 14 Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, *et al.* Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 994-1003.
- 15 Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, *et al.* Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 546-551.
- 16 Bar-Peled L, Chantranupong L, Cherniack AD, *et al.* A Tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that

- signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science*, 2013, 340(6136): 1100-1106.
- 17 Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev*, 2015, 95(4): 1157-1187.
 - 18 Myers KA, Scheffer IE. DEPDC5 as a potential therapeutic target for epilepsy. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(6): 591-600.
 - 19 Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, *et al.* The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med*, 2019, 21(2): 398-408.
 - 20 Swaminathan A, Hassan-Abdi R, Renault S, *et al.* Non-canonical mTOR-independent role of DEPDC5 in regulating GABAergic network development. *Curr Biol*, 2018, 28(12): 1924-1937.
 - 21 Lee WS, Stephenson SEM, Howell KB, *et al.* Second-hit DEPDC5 mutation is limited to dysmorphic neurons in cortical dysplasia type IIA. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(7): 1338-1344.
 - 22 Samanta D. DEPDC5-related epilepsy: a comprehensive review. *Epilepsy Behav*, 2022, 130: 108678.
 - 23 Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, *et al.* Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 120-131.
 - 24 Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, *et al.* Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*, 2014, 75(5): 782-787.
 - 25 McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, *et al.* The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*, 2011, 52(3): e7-e11.
 - 26 刘文玮, 杨莹, 牛雪阳, 等. DEPDC5基因变异相关癫痫患儿基因型及表型特点. *中华儿科杂志*, 2021, 59(10): 859-864.
 - 27 Samanta D. Changing landscape of dravet syndrome management: an overview. *Neuropediatrics*, 2020, 51(2): 135-145.
 - 28 Sanders MWCB, Lemmens CMC, Jansen FE, *et al.* Implications of genetic diagnostics in epilepsy surgery candidates: a single-center cohort study. *Epilepsia Open*, 2019, 4(4): 609-617.

• 案例分析 •

PCDH19 簇集性癫痫一例



侯正平, 王菊莉, 韩翔宇, 陶德双, 吴丹

佳木斯市中心医院 癫痫科 (佳木斯 154002)

【关键词】 PCDH19; 癫痫; 基因; 突变; 丛集性发作; 热敏感

PCDH19 簇集性癫痫是一种罕见的 X 连锁癫痫, 由原钙黏蛋白 19 (Protocadherin 19, PCDH19) 基因突变引起。这种疾病是在 2008 年由 Dibbens 等首次在限于女性的癫痫伴智力障碍的家系中报道 PCDH19 突变, 是儿科人群中最广泛的单基因癫痫形式之一^[1]。流行病学研究表明, PCDH19 是仅次于 SCN1A 的第二大与癫痫临床相关的基因。现报道一例 1 岁女性患者因 PCDH19 基因新发突变引起的 PCDH19 簇集性癫痫病例。

病例资料 患儿女, 2022 年 2 月 (6 月龄) 无明显诱因出现抽搐发作, 表现为双眼右斜, 面色发红, 咂嘴, 双臂外展, 成簇发作, 持续 10~20 s 后缓解, 缓解后精神萎靡。发作频率多时约 30 次/天, 少时 10 余次/天。曾到我科就诊给予口服左乙拉西坦口服液, 早晚各 1.5 mL。2022 年 4 月 14 日 (8 月龄), 无明显诱因再次出现成簇抽搐发作, 表现均为双眼发直, 双手握拳, 肢体僵硬, 持续 10 s 左右缓解, 缓解后精神萎靡。发作频率多时约 20 余次/天, 少时 10 余次/天。再次入院后调整口服剂量并增加丙戊酸钠口服液 (丙戊酸钠 1.5 mL/次, 左乙拉西坦 2 mL/次, 均每日两次)。同年 9 月 (1 岁 1 月龄) 患儿再次出现成簇发作, 表现为意识不清, 双眼凝视, 口唇发绀, 偶有大喊, 握拳, 四肢僵硬, 数十秒后缓解, 缓解后哭闹, 1~2 min 再次发作, 连续数次。入院后给予抗癫痫发作药物及镇静药物治疗均不理想, 每日仍数次发作, 遂转入 ICU 监护治疗, 发作控制后再次调整口服药物 (丙戊酸钠 2.5 mL/次, 左乙拉西坦 2.5 mL/次, 每日两次)。随访患儿约每 3 个月左右发作 1 次, 仍成簇发作, 家属诉发作均与发热相关。

患儿系 G2P2, 足月儿, 剖宫产体质量: 4 kg, 否认缺氧窒息史, 母孕期未见异常。生长发育均正

常, 查体未见异常。否认癫痫家族史, 否认热性惊厥家族史, 有一个健康的姐姐。

辅助检查: 头部核磁共振成像 (3.0T)+海马 (2022.02) 示: 未见明显异常。血常规、大生化、乳酸等血液检查 (2022.02): 未见异常。患儿第一次来我院就诊发作期脑电图 (2022.02) 示: ① 广泛性棘波活动持续爆发数秒后转变为全导慢波, 前头部著; ② 尖波节律起源于双额、中线额区 (图 1)。1 个月后复查脑电图提示: 正常范围儿童脑电图。患儿发作频繁第二次来我院就诊, 间歇期脑电图 (2022.04): 双中央、中央中线、双额、中线额区尖波、尖慢波散在发放, 左枕、左后颞区尖波、尖慢波散在发放。发作期脑电图示: ① 棘波节律起源于右侧颞区 3 s 后逐渐泛化全导; ② 棘波节律起源于后头部逐渐泛化全导; ③ 广泛性棘波节律持续爆发 11 s 左右后频率减慢。调整抗癫痫发作药物 3 个月后复查正常范围儿童脑电图。患儿第 3 次丛集性发作复查脑电图 (2022.09) 示: 左枕、左后颞区高波幅尖波、尖慢波散在发放, 睡眠期著。患儿未做血尿代谢相关筛查。家属否认智力障碍, 拒绝智力障碍相关检查。

在获得患儿家属知情同意后, 对患儿家系行全外显子基因检测及验证, 发现该患者携带的 NM_001184880.2:c.1587_1601dup (p.Glu530_Leu534 dup) 为位于 PCDH19 基因编码区的框内重复; ACMG 评级为疑似致病变异; 该变异在 gnomAD 等人群公共数据库中未发现; 既往无文献报道携带此变异的患者, 亦未被疾病变异数据库 ClinVar 收录; 二代测序数据和 Sanger 验证结果提示 (图 2), 该变异为新发变异 (denovo), 患者父母及患者姐姐不携带该变异。虽未预测基因突变对蛋白结构的影响, 但该患儿符合 PCDH19 簇集性癫痫的表现, 因此考虑该基因突变为患儿的致病变异。

讨论 PCDH19 是与早期婴儿癫痫性脑病 (Early infantile epileptic encephalopathy, EIEE) 相关

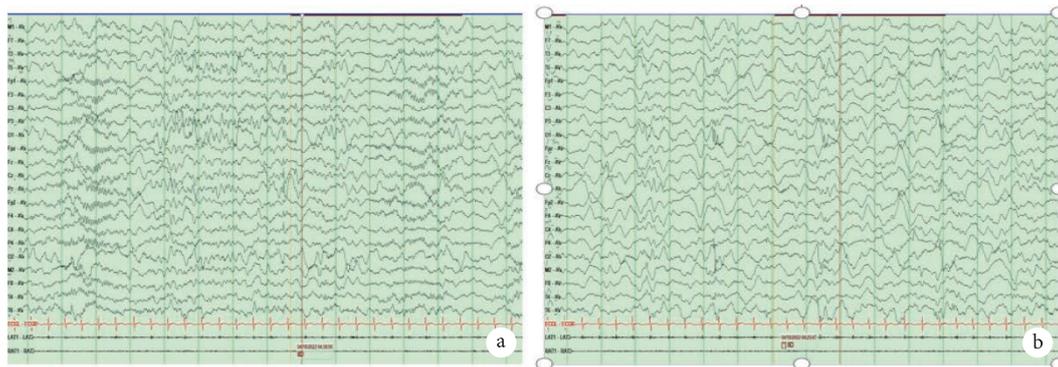


图1 患儿脑电图表现（发作期及发作间期）
a. 发作期脑电图；b. 发作间期脑电图

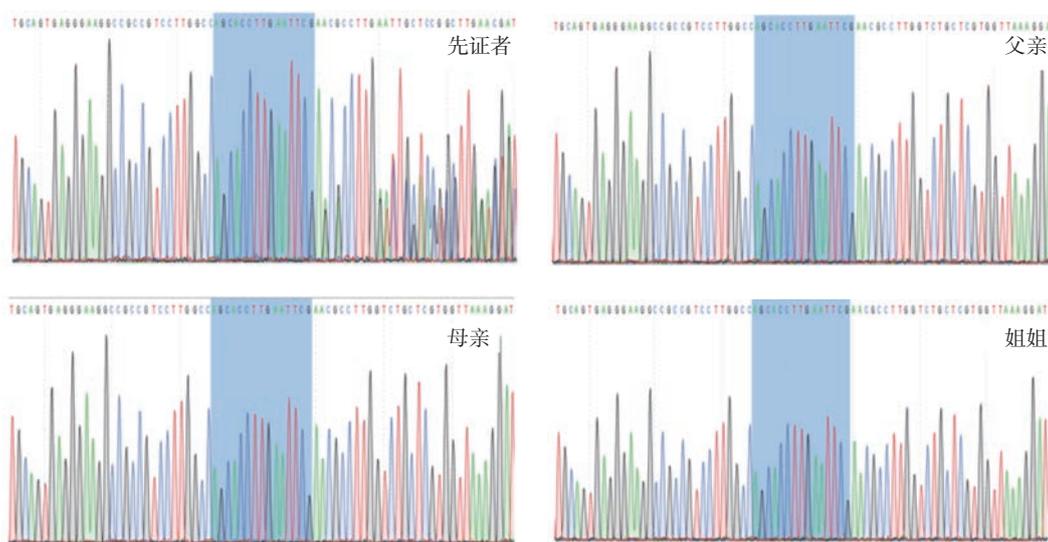


图2 Sanger 测序验证结果
PCDH11 NM_001184880.2:c.1587_1601dup (p.Glu530_Leu534dup)

的第二个最常见基因，并导致 EIEE9 (OMIM #300088)，这种疾病首先由 Juberg 和 Hellman (1971) 描述。最近，这种疾病已更名为 *PCDH19*-丛集性癫痫。根据最新国际抗癫痫联盟 (2022) 癫痫综合征定义为 *PCDH19* 簇集性癫痫 (*PCDH19* Clustering Epilepsy, *PCDH19*CE)。

PCDH19 基因定位于染色体 Xq22，其编码的原钙黏蛋白 19 属于原钙黏蛋白 $\delta 2$ 亚家族一员，有 6 个外显子。*PCDH19* 作为细胞的黏附分子组成部分，主要表达于中枢神经系统，特别在海马和杏仁核中呈现高表达^[2]。

PCDH19 簇集性癫痫可能是由于以下四种原因造成的：① “细胞干扰” 机制假说，“细胞干扰” 取自 Johnson 于 1980 年提出的“代谢干扰” 模型。突变的女性以及嵌合的男性都会受到影响，半合子男性临床上无症状。相反，杂合子女性则出现癫痫性脑病。*PCDH19* 基因所在的区域可能会因 X

染色体失活而导致组织嵌合，在女性杂合子中，两个表达野生型或突变等位基因的细胞群共存，突变细胞与野生型细胞的共存阻碍了正常神经网络的构建，从而出现临床症状；② γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutyris, GABA) 受体假说：*PCDH19* 蛋白与 γ -氨基丁酸 A 型受体 [GABA (A) R] 相互作用^[3]。在大脑发育过程中，GABA 信号诱导神经元祖细胞的分化、神经元迁移和成熟。这种 GABA (A) 的作用功能发生在 GABA 能“转换” 以获得其抑制性质之前，其功能障碍可能是 *PCDH19* 综合征中广泛的认知和神经精神症状的关键因素。GABA (A) 受体功能下降，可能也是癫痫的原因；③ 血脑屏障功能障碍假说：*PCDH19* 似乎高度集中在大脑中。Daneman 等^[4] 在大鼠身上测试了 *PCDH19* 的表达，发现该基因在大脑的微血管内皮细胞中的表达高于在肝脏或肺中的表达。如果 *PCDH19* 在脑微血管内皮细胞中高度表达，该蛋白的损伤可能会导致

血脑屏障脆弱性增加。当炎症发生时血脑屏障中 *PCDH19* 的表达可能发生改变导致癫痫发作复发；④ *AKR1C1-3* 基因假说：*AKR1C1-3* 的缺乏和下调会降低四氢孕酮的水平，从而引起癫痫发作^[5]。

2008年 Dibbens 等^[6] 通过几个 EFMR 家系首次报道了 *PCDH19* 基因突变，随着越来越多的病例被报道，*PCDH19* 基因突变也逐渐被众人熟知，目前报道的突变类型有错义突变、无义突变、移码突变、剪接位点突变、但大多数报道以新发突变为主，约占 50% 以上。2009年 Depienne 等^[7] 发现 *PCDH19* 簇集性癫痫患者婴幼儿期生长发育史可能是正常的，但高热或高热后会诱发丛集性发作，这种热敏感性与 Dravet 综合征相类似。但 *PCDH19* 簇集性癫痫也具有明显的不同点：① *PCDH19* 簇集性癫痫可在 1~70 月龄发病，高峰年龄 10~12 月龄；② 30% 的患儿表现为癫痫持续状态，其中 37% 为非惊厥性癫痫持续状态，63% 为惊厥性癫痫持续状态，表现为频繁反复发作性短时间惊厥，但发作间期意识不能恢复；③ *PCDH19* 簇集性癫痫集中在女性，只有极少数嵌合体男性发病；④ 多数 *PCDH19* 簇集性癫痫患儿具有 2 种及 2 种以上的发作类型，63% 表现为局灶性发作，全面强直-阵挛发作、强直发作、阵挛发作、不典型失神、肌阵挛发作等，其他发作类型相对较少，失张力发作更为少见，约 71% 的患儿发作时伴有惊恐尖叫等情绪症状^[7]；⑤ 47%~75% 的 *PCDH19* 簇集性癫痫患儿会有中-重度智力障碍，仅少数可无智力障碍。55% 左右会出现行为障碍，主要表现为刻板行为、强迫行为、攻击性行为等，但目前发现认知功能与癫痫的严重程度无明显相关性^[8]。

本例患儿为女性，6 月龄起病，丛集性发作，且发作均与发热相关。发作表现为呼之不应、双眼右斜、口唇发绀，双手握拳，肢体僵硬。一次病程连续 2~3 天，每天数次发作，每次持续 10 余秒至 1 分钟左右好转。该患者携带的 NM_001184880.2:c.1587_1601dup (p.Glu530_Leu534dup) 为位于 *PCDH19* 基因编码区的框内重复；该变异在 gnomAD 等群公共数据库中未发现；既往无文献报道携带此变异的患者，亦未被疾病变异数据库 ClinVar 收录；二代测序数据和 Sanger 验证结果提示，该变异为新发变异 (denovo)，患者父母及患者姐姐不携带该变异，综上与 *PCDH19* 簇集性癫痫表现相符，考虑该基因突变为患者致病变异。

据估计，大约 70% 的受影响个体表现出不同程度的智力障碍，其中一部分人表现出行为问题和自

闭症特征。在青少年和成人中，还描述了抑郁症、双相情感障碍、精神分裂症、精神病和其他精神疾病^[9]。其他反复出现的症状包括精细和粗大运动延迟、语言迟缓、感觉整合困难、睡眠问题、肌张力低和便秘。癫痫发作的频率随着年龄的增长而降低，一些患者在青春期或成年期不再癫痫发作；然而，智力障碍通常在癫痫发作缓解后持续存在。无论是针对癫痫的严重程度及其认知缺陷，还是针对他们的行为障碍，患有严重症状的患者通常需要帮助和言语、运动、心理治疗^[10]。

PCDH19 簇集性癫痫的治疗受到耐药性和缺乏特定治疗适应症的限制。丙戊酸钠和左乙拉西坦是最有效的抗癫痫发作药物之一，使用 12 个月后的反应率分别为 61% 和 57%^[11, 12]。溴化物和氯巴占在治疗 3 个月后可在减少癫痫发作方面显示出更高的疗效，但在长期随访期间疗效部分降低。*PCDH19* 簇集性癫痫中使用钠通道阻滞剂（如拉莫三嗪和卡马西平）导致癫痫发作加重的情况较少。

在一例患有 *PCDH19* 簇集性癫痫的女性患者中，除了丙戊酸钠和氯巴占外，还使用司替戊醇治疗效果很好^[13]。后来在 6 例 *PCDH19* 簇集性癫痫患者中使用了司替戊醇，作为丙戊酸钠和氯巴占的补充用药，癫痫发作频率降低了 50% 以上。尚不清楚引入司替戊醇后获得的疗效是由于药物的内在作用还是由于药代动力学相互作用导致氯巴占和丙戊酸钠血药水平升高。也有人提出 *PCDH19* 基因突变可能与类固醇生成减少有关。虽然皮质类固醇可用于控制丛集性癫痫发作，但缺乏长期益处，中断后复发风险高。其次生酮饮食在 50% 的患者中显示出积极的反应。仅在 1 例病例中使用迷走神经刺激，3 个月时癫痫发作减少 75%~90%，1 年后复发。

总之，治疗 *PCDH19* 簇集性癫痫应该考虑的一线药物是溴化物、氯巴占和丙戊酸盐。高度难治性丛集性癫痫患者应考虑使用左乙拉西坦。尽管局灶性癫痫发作占主导地位，但卡马西平似乎并不像预期的那样有效，但钠通道阻滞剂在一些患者中显示出相对较好的疗效。司替戊醇可能对 Dravet 综合征样患者特别有效，但由于耐药性，通常需要与氯巴占和丙戊酸钠联合使用^[14]。

目前越来越多的 *PCDH19* 簇集性癫痫相关的病例被报道，这种在临床表现上与 Dravet 综合征相似的，伴有热敏感性、丛集性发作的癫痫越来越被大家所熟知，随着基因检测技术越来越普及，面对类似患儿，尤其是年龄较小的女性患儿，应积极

进行基因检测, 尽早明确病因, 及早诊断并合理治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Borghi R, Magliocca V, Petrini S, *et al.* Dissecting the role of PCDH19 in clustering epilepsy by exploiting patient-specific models of neurogenesis. *Clinical Medicine*, 2021, 10: 2754.
- 2 Compagnucci C, Petrini S, Higurashi N, *et al.* Characterizing PCDH19 in human induced pluripotent stem cells(iPSCs)and iPSC-derived developing neurons: emerging role of a protein involved in controlling polarity during neurogenesis. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 26804-26813.
- 3 Smith L, Singhal N, El Achkar CM, *et al.* PCDH19-related epilepsy is associated with a broad neurodevelopmental spectrum. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 679-689.
- 4 Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, *et al.* Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure*, 2015, 27: 1-5.
- 5 Moncayo J A, Ayala I N, Argudo J M, *et al.* Understanding protein Protocadherin-19 (PCDH19) syndrome: a literature review of the pathophysiology. *Cureus*, 2022, 14(6): e25808.
- 6 张晓莉, 韩瑞, 牛国辉, 等. PCDH19基因突变相关癫痫的临床和遗传学特点研究. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(16): 1256-1259.
- 7 Debopam Samanta. PCDH19-related epilepsy syndrome: a comprehensive clinical review. *Pediatr Neurol*, 2020, 105: 3-9.
- 8 徐瑜欣, 钟建民. 热敏感相关癫痫的早期识别与诊断. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(7): 749-754.
- 9 Scheffer I E, Turner S J, Dibbens L, *et al.* Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain*, 2008, 131(4): 918-927.
- 10 Borghi R, Magliocca V, Trivisano M, *et al.* Modeling PCDH19-CE: from 2D stem cell model to 3D brain organoids. *Molecular Sciences*, 2022, 23: 3506.
- 11 Lotte J, Bast T, Borusiak P, *et al.* Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*, 2016, 35: 106-10.
- 12 Sadleir LG, Kolc KL, King C, *et al.* Levetiracetam efficacy in PCDH19 girls clustering epilepsy. *Paediatr Neurol*, 2020, 24: 142-147.
- 13 Trivisano M, Specchio N, Vigeveno F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of PCDH19-related epilepsy. *Paediatr Neurol*, 2015, 19: 248-250.
- 14 Dell'Isola GB, Vinti V, Fattorusso A, *et al.* The broad clinical spectrum of epilepsies associated with protocadherin 19 gene mutation. *Front Neurol*, 2022, 12: 780053.

• 案例分析 •

NR2F1 基因变异致婴儿癫痫性痉挛综合征一例



胡万冬, 高在芬, 李晓莺, 王亚萍, 刘勇, 史建国, 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】 NR2F1 基因; 婴儿癫痫性痉挛综合征; 基因型; 表型

婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 是一种发育性癫痫性脑病, 以癫痫性痉挛发作、脑电图高度失律、发育迟滞或倒退为特征, 约 40% 左右病例与遗传性病因有关^[1-3]。本研究通过对 1 例 IESS 的患儿进行全外显子测序并应用 Sanger 测序进行家系验证, 结果显示患儿存在 NR2F1 基因新发 c.452T>A (p.Met151Lys) 变异, 总结其临床及脑电图特点, 现作如下报道。

病例资料 患儿女, 5 月龄 5 天, 因“不能追视 2 个月, 惊厥发作 1 天”入院。患儿于 2 个月前发现不能追视, 就诊于当地医院, 未予特殊处理。1 天前患儿出现惊厥发作, 表现为肢体上抬或点头拥抱样动作, 孤立或成串发作。患儿为足月顺产, 生后因“羊水污染”于当地新生儿科住院治疗。出生体质量 3.8 kg, 生后母乳喂养, 现竖头不稳, 翻身不利, 不能追视。查体: 体温 36.2℃, 脉搏 128 次/min, 呼吸 28 次/min, 体质量 7 kg; 发育落后, 精神好, 呼吸平稳。左侧小腿处可见两处咖啡色斑块, 较大者位于左侧小腿外侧, 全身未见皮疹。双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音。心前区未闻及杂音, 腹部查体未见异常。生理反射存在, 病理征阴性。脑电图示异常婴儿期脑电图, 发作间期醒-睡各期为广泛性及多灶性放电, 睡眠期成片段样后头部为主高度失律, 并监测到痉挛发作(图 1); 颅脑磁共振成像示: 髓鞘化落后, 胼胝体后部及压部较细, 部分脑外液腔隙较宽(图 2); 血尿串联质谱分析、眼眶磁共振成像均未见明显异常; 视诱发电位: 提示双侧视神经通路电位轻度异常; 眼底检查: 散瞳+表面麻醉下 retcam 检查眼底: 右眼视盘界清色淡红, 视网膜血管走行可, 未见明显出血

渗出; 左眼视盘色淡, 视网膜血管走行可, 颞上方见一点色点状病灶(图 3)。Gesell 发育测试: 适应性、语言、个人-社交: 极重度发育迟缓; 大运动、精细动作: 中度发育迟缓; Peabody 运动发育量表: 粗大运动: 87; 精细运动: 70; 总体运动 78; 治疗后复查脑电图示多灶性(双侧后头部著)放电。家系全外显子测序: 检测到 NR2F1 基因新发杂合错义变异: c.452T>A (p.Met151Lys), 此序列变化导致 NR2F1 基因第 452 位核苷酸 T 被替换为 A, 第 151 号氨基酸由甲硫氨酸变成赖氨酸, 相关表型为 Bosch-Boonstra-Schaaf 视神经萎缩综合征(图 4)。根据 ACMG 指南, 该变异为疑似致病性变异。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患儿父母签署知情同意书。

诊断、治疗及随访 根据患儿症状、查体及辅助检查结果, 结合基因检测结果, 诊断为“① IESS; ② 全面发育迟缓; ③ Bosch-Boonstra-Schaaf 视神经萎缩综合征”, 予促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH) 20 U 静脉泵入 14 天后改泼尼松口服、托吡酯 6.25 mg 每日一次, 口服 3 天后加量至 12.5 mg 每日两次, 治疗约 1 周无惊厥发作。出院后患儿继续口服托吡酯 12.5mg 每日两次, 患儿出院回家后随访至 2023 年 7 月无惊厥发作。

讨论 IESS 是一种以癫痫样痉挛发作为特征, 合并脑电图高度失律和神经发育迟缓的癫痫综合征^[1]。其发病率为 2~5/10 000 活产, 其病因多样, 约 40% 的病例与遗传性病因有关, 包括 21-三体、ARX、CDKL5、FOXG、GRIN1、GRIN2A、MAGI、MEF2C、SLC25A22、SPTAN1、STXBP1、IQSEC2、TSC1、TSC2 等^[2-3]。NR2F1 单倍体功能不全引起的主要临床特征为智力障碍、发育迟缓、癫痫、张力减退、听力丧失和视神经萎缩, 也被称为 Bosch-Boonstra-Schaaf 视神经萎缩综合征 (BBSOAS)^[4], 此患儿表现为发育迟缓、IESS、视神经萎缩等表现, 符

DOI: 10.7507/2096-0247.202307014

基金项目: 2022 年济南市卫生健康委员会科技计划项目 (2022-2-153)

通信作者: 张洪伟, Email: zhw850510@163.com



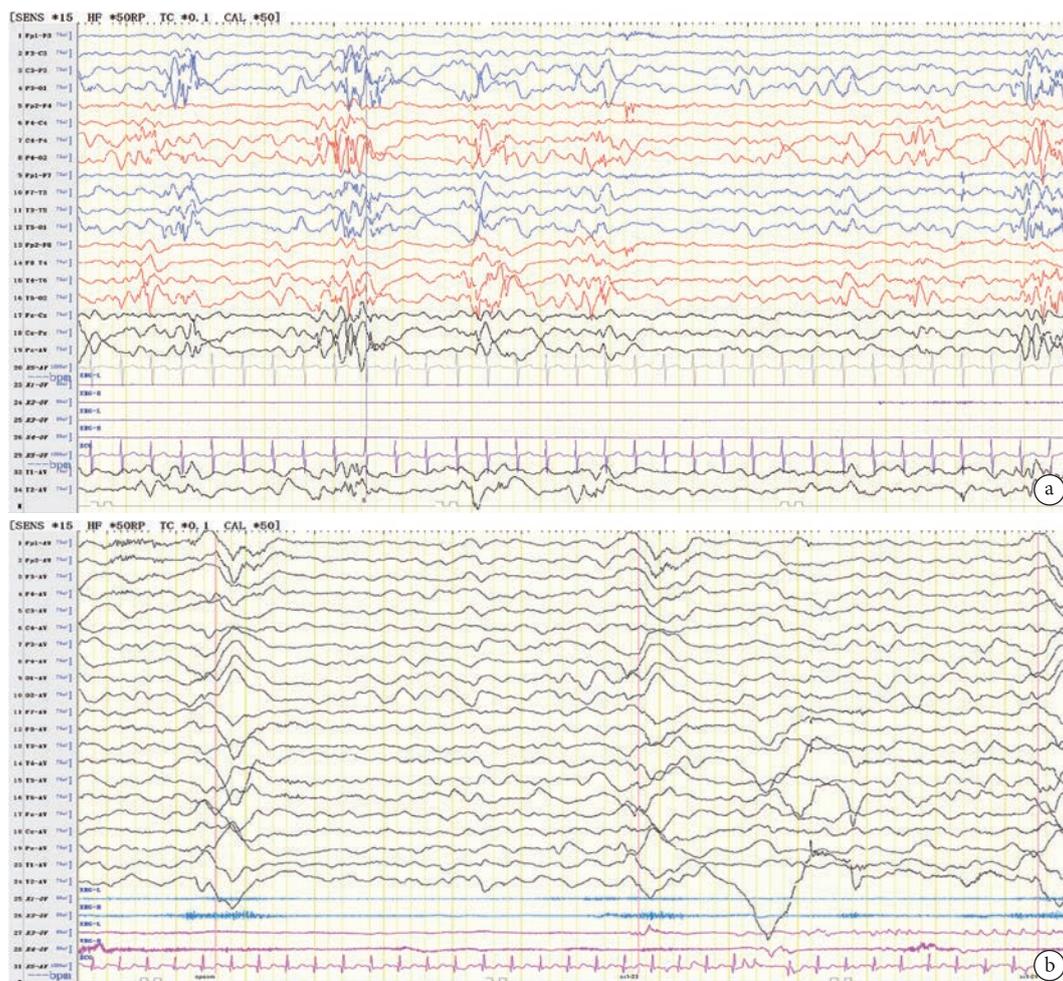


图1 脑电图检查

a. 双侧后头部为主的多灶性放电，呈片段样高度失律；b. 痉挛发作：弥漫性多位相慢波，伴菱形肌电爆发



图2 颅脑磁共振成像示胼胝体后部及压部较细

合 BBSOAS 的表现。目前为止，通过中国知网、万方数据、PubMed 等数据库检索，共 56 例 BBSOAS 患者^[5-24]，其中 45 例 (44/51) 有视力损害，42 例 (42/51) 出现视神经萎缩，36 (36/46) 例出现肌张力减低，22 例 (22/41) 存在视神经发育不全，20 例 (20/34) 存在眼球震颤或聚焦障碍，47 例 (47/52) 出现全面发育迟缓，35 例 (35/48) 具有自闭症样表现，32 例 (32/49) 在头颅 MRI 检查中发现异常，

32 例 (31/49) 合并癫痫发作，11 例合并 IESS，6 例合并局灶性发作，5 例合并全面性发作 (未具体分型)，2 例多种发作形式，8 例发作形式不明，IESS 为其比较常见的发作类型，因此 *NR2F1* 基因也是 IESS 的致病基因^[8]。既往文献共报道 *NR2F1* 基因变异位点 47 个，其中错义变异 33 例，启动子变异 8 例，无义变异 6 例，移码变异 5 例，整码变异 2 例 (图 5)。

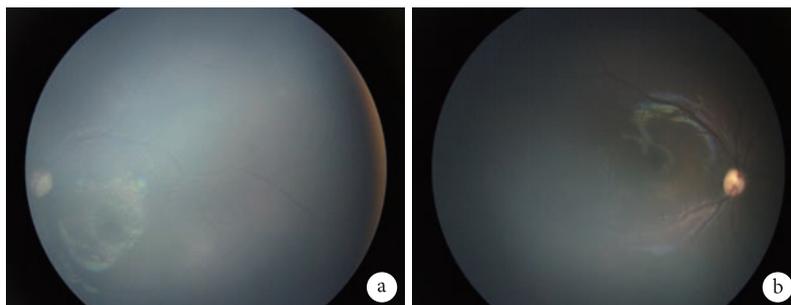


图3 眼底检查图

a. 左眼：视盘色淡；b. 右眼：视盘界清色淡红

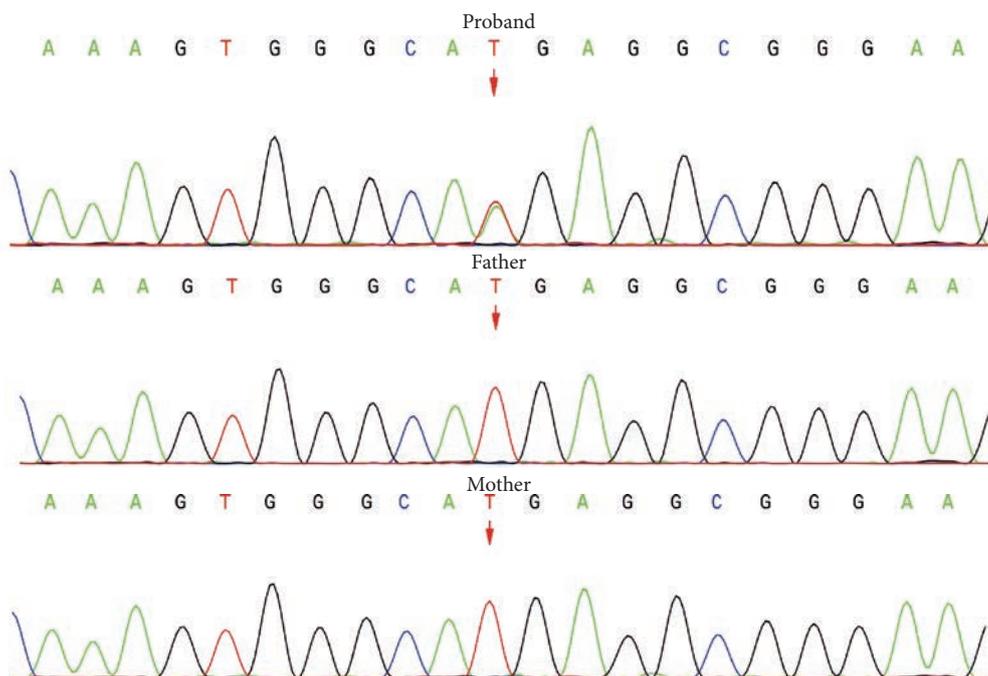


图4 携带 NR2F1 基因新发错义变异 c.452T>A (p.Met151Lys) 的患儿家系图

NR2F1 基因编码一种属于类固醇/甲状腺激素受体超家族的转录调控因子，其属于鸡卵清蛋白上游启动子转录因子(COUP. TFs)的一种，属于细胞核受体超家族。NR2F1 具有两个高度保守的结构域:一个锌指 DNA 结合域(DBD)，其能够识别目标 DNA 序列(由一个核苷酸间隔的直接重复序列，称为 DR1)，另一个是假定的配体结合域(LBD)，对辅助因子二聚化和结合具有重要作用^[25]。迄今为止，报道的 NR2F1 的大多数变异都是错义变异，主要位于这两个功能域。现有的体外研究也证实了致病错义变异在 NR2F1 DBD 中的主要负面影响^[14]。此患儿影响的主要功能域是 DBD，使其不能够识别 DNA 序列，从而降低了 NR2F1 的转录活性，影响了细胞增殖、分化和迁移，引起 BBSOAS 患儿的几种症状，如智力残疾、视力障碍、癫痫和自闭症特征等。

BBSOAS 患者中存在基因型-表型相关性，特别是携带 DBD 功能缺失变异的 BBSOAS 患者，与该蛋白其他区域变异的患者相比，表现出更严重的临床特征^[4]。由于 NR2F1 以二聚体的形式结合 DNA，这种基因型-表型相关性可能是由于在二聚体过程中，变异的 NR2F1 蛋白对正常功能蛋白的显性负面影响所形成的，尽管 BBSOAS 患者的表型谱略有变化，有时使诊断评估困难，但眼科受累是本病的一个主要特征^[9]。但此患儿与之前报道不同，虽由 DBD 功能缺失变异，但是患儿临床症状较轻，随访至今眼部病变未见明显进展，惊厥控制良好。

综上，此个案报道了新的 NR2F1 变体所致的一例 IESS 的患儿。该变异位点既往在国内外文献中此位点未见报道，扩展了 NR2F1 的基因型，为后期 BBSOAS 并 IESS 患儿的基因型-表型提供了依据。

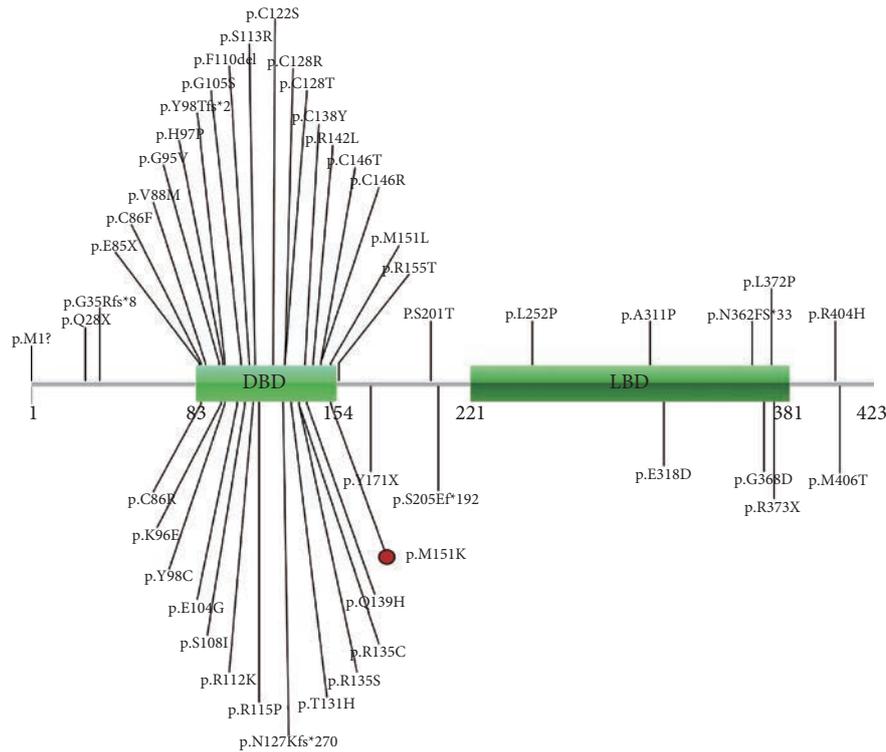


图5 已报道的 NR2F1 基因变异位点图

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- Symonds JD, Elliot KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*, 2021, 144: 2879-2891.
- 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: 2303-2318.
- Rech ME, McCarthy JM, Chen CA, et al. Phenotypic expansion of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome and further evidence for genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(6): 1426-1437.
- Bosch DG, Boonstra FN, Gonzaga-Jauregui C, et al. NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(2): 303-309.
- Hino-Fukuyo N, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, et al. Genomic analysis identifies candidate pathogenic variants in 9 of 18 patients with unexplained West syndrome. *Hum Genet*, 2015, 134(6): 649-658.
- Chen CA, Bosch DG, Cho MT, et al. The expanding clinical phenotype of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: 20 new cases and possible genotype-phenotype correlations. *Genet Med*, 2016, 18(11): 1143-1150.
- Dimassi S, Labalme A, Ville D, et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet*, 2016, 89(2): 198-204.
- Kaiwar C, Zimmermann MT, Ferber MJ, et al. Novel NR2F1 variants likely disrupt DNA binding: molecular modeling in two cases, review of published cases, genotype-phenotype correlation, and phenotypic expansion of the Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017, 3(6): a002162.
- Martín-Hernández E, Rodríguez-García ME, Chen CA, et al. Mitochondrial involvement in a Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome patient with a novel de novo NR2F1 gene mutation. *J Hum Genet*, 2018, 63(4): 525-528.
- Park SE, Lee JS, Lee ST, et al. Targeted panel sequencing identifies a novel NR2F1 mutations in a patient with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Ophthalmic Genet*, 2019, 40(4): 359-361.
- Bojanek EK, Mosconi MW, Guter S, et al. Clinical and neurocognitive issues associated with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: a case study. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(1): 213-218.
- Bertacchi M, Romano AL, Loubat A, et al. NR2F1 regulates regional progenitor dynamics in the mouse neocortex and cortical gyrification in BBSOAS patients. *EMBO J*, 2020, 39(13): e104163.
- Mio C, Fogolari F, Pezzoli L, et al. Missense NR2F1 variant in monozygotic twins affected with the Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(7): e1278.
- Jezela-Stanek A, Ciara E, Jurkiewicz D, et al. The phenotype-driven computational analysis yields clinical diagnosis for patients with atypical manifestations of known intellectual disability syndromes. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(9): e1263.
- Hino-Fukuyo N, Kikuchi A, Yokoyama H, et al. Long-term outcome of a 26-year-old woman with West syndrome and an nuclear receptor subfamily 2 group F member 1 gene (NR2F1) mutation. *Seizure*, 2017, 50: 144-146.
- Walsh S, Gösswein SS, Rump A, et al. Novel dominant-negative

- NR2F1 frameshift mutation and a phenotypic expansion of the Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(10): 104019.
- 18 Zou W, Cheng L, Lu S, *et al.* A de novo nonsense mutation in the N-terminal of ligand-binding domain of NR2F1 gene provoked a milder phenotype of BBSOAS. *Ophthalmic Genet*, 2020, 41(1): 88-89.
- 19 Hobbs MM, Wolters WC, Rayapati AO. Bosch-boonstra-schaaf optic atrophy syndrome presenting as new-onset psychosis in a 32-year-old man: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract*, 2020, 26(1): 58-62.
- 20 Kocaaga A, Yimenicioglu S, Gürsoy HH. Novel NR2F1 variant identified by whole-exome sequencing in a patient with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(7): 2762-2764.
- 21 Gazdagh G, Mawby R, Self JE, *et al.* Deciphering developmental disorders study: a severe case of bosch-boonstra-schaaf optic atrophy syndrome with a novel description of coloboma and septo-optic dysplasia, owing to a start codon variant in the NR2F1 gene. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(3): 900-906.
- 22 Kingrey B, Phornphutkul C, Chen W. Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome mimicking septo-optic dysplasia in a 10-year-old child. *J AAPOS*, 2021, 25(5): 314-316.
- 23 戈文蓉, 万林, 杨光. Boonsta-Bosch-Schaff视神经萎缩综合征并 IESS1 例报告并文献复习. *解放军医学杂志*, 2020, 45(9): 940-946.
- 24 Starosta RT, Tarnowski J, Vairo FPE, *et al.* Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome (BBSOAS) initially diagnosed as ALG6-CDG: functional evidence for benignity of the ALG6 c. 391T>C (p. Tyr131His) variant and further expanding the BBSOAS phenotype. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(7): 103941.
- 25 Billiet B, Amati-Bonneau P, Desquirit-Dumas V, *et al.* NR2F1 database: 112 variants and 84 patients support refining the clinical synopsis of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Hum Mutat*, 2022, 43(2): 128-142.

2023 年第 9 卷文题索引

[按栏目顺序排列(作者), 卷(期): 页]

专家建议

磁共振引导下激光间质热疗治疗药物难治性癫痫的操作规范(胡文瀚, 柏建军, 周文静, 等), 9(1): 1-4.

标准规范

癫痫中心分级标准(2023版)(中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会), 9(5): 363-368.

论著

棘波自动检测在颞叶癫痫患者长程脑电图中应用价值的初步研究(陆叶婷, 来峰, 李秉宜, 等), 9(1): 5-10.

添加微信平台的延续护理对生酮饮食患儿、父母及医务人员的影响(黄翠, 王娟), 9(1): 11-15.

难治性癫痫患儿生酮饮食治疗的依从性现状及相关性研究(艾丽丽, 郁莉斐, 顾莺, 等), 9(1): 16-21.

拉考沙胺口服液治疗婴幼儿局灶性癫痫的临床分析(徐晨, 汤继宏, 肖潇, 等), 9(1): 22-25.

外伤后癫痫患者认知损害的影响因素分析(胡旭, 董吉荣, 徐风, 等), 9(1): 26-32.

儿童岛叶癫痫的特点与立体定向脑电图引导下射频热凝毁损的有效性及安全性分析(张洪伟, 耿贵富, 高在芬, 等), 9(2): 91-95.

二甲双胍对颞叶癫痫小鼠焦虑行为的影响及炎症机制研究(刘夕霞, 封虹宇, 梁辉, 等), 9(2): 96-101.

癫痫患者行视频脑电图检查中真实体验的质性研究(张琼, 黄昕, 梁玮莹, 等), 9(2): 102-107.

新型冠状病毒感染对婴儿癫痫性痉挛综合征患儿及家长的影响(卢倩, 敦硕, 王秋红, 等), 9(2): 108-111.

早期特发性全面性癫痫大脑皮质厚度脑图谱的建立研究(夏新建, 李耀斌, 王辉, 等), 9(2): 112-118.

普瑞巴林单药对局灶性癫痫患者睡眠的影响(王一淇, 范秀琴, 王琼, 等), 9(3): 181-185.

癫痫持续状态的预后分析(李琪, 王旭, 晁丽娜, 等), 9(3): 186-191.

吡仑帕奈单药治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效研究(陈李兰, 王健彪, 周逸能, 等), 9(3): 192-194.

儿童中枢神经系统白血病2次复发并发癫痫病例报道并文献复习(黄玲玲, 王宁玲, 储金华, 等), 9(3): 195-199.

功能磁共振联合 Wada 实验在难治性癫痫术前语言评中应用(闫宏钧, 张瀚卿, 李恺辉, 等), 9(3): 200-204.

7例脑深部电刺激治疗迟发性运动障碍的护理分析(覃洁, 范凤珍, 汪亚男, 等), 9(3): 205-209.

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, 陈俊喜, 王世勇, 等), 9(4): 271-280.

起源于对角沟的癫痫发作的临床特点及电生理特征(庄君, 费凌霄, 李少春, 等), 9(4): 281-286.

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, 杜涛涛, 雒晨宇, 等), 9(4): 287-293.

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, 等), 9(4): 294-299.

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, 张伶俐, 杨亚亚, 等), 9(4): 300-305.

吡仑帕奈治疗成人癫痫的临床实践(张凯月, 郑昭时, 王涵, 等), 9(5): 369-374.

家庭正向行为支持对学龄前癫痫患儿情绪及行为问题的影响(秦凯芹, 朱立红), 9(5): 375-381.

吡仑帕奈添加治疗药物难治性癫痫的临床研究(韩翔宇, 陶德双, 吴丹, 等), 9(5): 382-387.



吡仑帕奈单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫疗效观察及安全性研究(岳璇, 刘晓鸣, 陈娇, 等), 9(5): 388-392.

生酮饮食治疗睡眠中癫痫性电持续状态相关癫痫综合征的疗效及脑电图变化(陈曼, 岳璇, 刘娜, 等), 9(6): 455-460.

生酮饮食治疗皮质发育畸形导致儿童药物难治性癫痫的有效性和安全性(张洪伟, 赵芬, 胡万冬, 等), 9(6): 461-465.

四例 Dyke-Davidoff-Masson 综合征癫痫发作及视频脑电图特点(李广丽, 王中鸣, 李振光, 等), 9(6): 466-471.

综述

局灶性皮质发育不良与癫痫: 局灶性皮质发育不良分类及诊断更新(甘亚静, 李国艳, 刘超, 等), 9(1): 33-37.

癫痫共患抑郁症的研究进展(曹玮, 张鸿), 9(1): 38-42.

岛叶癫痫的研究进展(张洪伟, 张童, 金瑞峰, 等), 9(1): 43-47.

癫痫患者病耻感对社交回避和苦恼影响的研究进展(汪亚男, 伍芷君, 陈丽坚, 等), 9(1): 48-52.

新型冠状病毒感染伴发癫痫及其发病机制与脑电图改变(殷全喜), 9(1): 53-58.

Lennox-Gastaut 综合征的肾上腺皮质激素治疗进展(刘余财, 钟建民), 9(1): 59-63.

炎性细胞因子在癫痫发生发展中的作用(李祥梁, 刘学伍), 9(2): 119-123.

结节性硬化精准治疗与随访研究进展(李登峰, 朱婷婷), 9(2): 124-127.

难治性癫痫: 治疗与展望(王新艳, 强烈应, 杜韞), 9(2): 128-133.

顶叶外侧癫痫—解剖、生理与临床(王薇薇, 吴逊), 9(2): 134-141.

围发作期打哈欠在癫痫中的应用价值(杜晓萍, 姚一, 孙美珍, 等), 9(2): 142-146.

深部脑刺激治疗药物难治性癫痫的研究现状(付孟, 张锦凤), 9(2): 147-150.

癫痫与睡眠障碍相关机制研究进展(韩飞飞, 雒晨宇, 孙美珍), 9(2): 151-155.

新生儿癫痫病因、临床表现及脑电图特点概述(李露莹, 陈锦), 9(2): 156-159.

吡仑帕奈临床应用研究进展(张凯月, 郑昭时, 王涵, 等), 9(3): 210-217.

吡仑帕奈治疗儿童癫痫的研究进展(孙玉瑶, 杨欣伟), 9(3): 218-223.

肠道菌群与癫痫相关性研究及临床应用的进展(邓宇虹, 洪楨, 操德智, 等), 9(3): 224-229.

颞叶癫痫的执行功能研究进展(韩清梅, 王菊莉), 9(3): 230-234.

GABRG2 基因突变致遗传性癫痫伴热性惊厥附加症的分子遗传学研究进展(李信晓, 郭胜楠, 蒋战胜, 等), 9(3): 235-242.

p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路在癫痫中的研究进展(杨灿, 李学斌, 孔庆霞, 等), 9(3): 243-247.

外泌体在癫痫的诊断与治疗中的应用(卢倩, 张淇, 王秋红, 等), 9(4): 306-309.

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, 杨欣伟, 孙玉瑶), 9(4): 310-315.

癫痫儿童情绪行为问题及护理干预的研究进展(秦凯芹, 朱立红), 9(4): 316-320.

线粒体途径与癫痫发病相关性研究进展(吕家华, 刘瑞寒, 孔庆霞), 9(4): 321-325.

脑淀粉样变血管病在癫痫中的研究进展(柴长凤, 蒋建明), 9(4): 326-329.

热性惊厥与难治性癫痫的相关性研究进展(乔启程, 谭新路, 杨灿, 等), 9(4): 330-334.

广谱药物的“广谱”作用: 论丙戊酸在癫痫及共患病中的应用(张恩慧, 张鹤声, 陈雨婕, 等), 9(5): 393-399.

脑内酸碱平衡改变对癫痫发生发展的影响(卢倩, 张淇, 王杨阳, 等), 9(5): 400-405.

中链甘油三酯生酮饮食治疗难治性癫痫的研究进展(杜涛涛, 毕锦玉, 雒晨宇等), 9(5): 406-410.

cenobamate 在癫痫治疗中的研究进展(景映忠, 刘亚青), 9(5): 411-416.

癫痫患者健康管理模式应用的研究进展(张芷菡, 贲新宇, 栾超, 等), 9(5): 417-422.

脑磁图在癫痫手术前定位的重要意义(王薇薇, 吴逊), 9(5): 423-433.

早发性婴儿发育性癫痫性脑病的手术治疗研究进展(刘一迪, 操德智), 9(6): 482-486.

人工智能应用于癫痫的全球研究进展与发展趋势

(王广新, 陈志强, 杨经纬), 9(6): 487-491.
补体在癫痫发病机制及靶向治疗中的研究进展(胡春辉, 林滨榕, 周有峰), 9(6): 492-497.
癫痫遗传性发病机制及植物性药物治疗的研究进展(贾弋泽, 乔燕燕), 9(6): 498-502.
儿童热性惊厥与微量元素相关性研究进展(钟慧勇, 钟建民), 9(6): 503-508.
反应性神经刺激——难治性癫痫治疗新选择(郭亚峰, 李溪, 张彦可), 9(6): 509-512.
常见抗体类型的自身免疫性脑炎临床特点及癫痫发作的相关研究进展(李学斌, 杨灿, 高明康, 等), 9(6): 513-516.

共识解读

国际共识: CDKL5 缺乏症患者的评估和管理建议解读(周芳, 崔玉霞, 汪希珂, 等), 9(3): 248-254.

病例分析

神经外科机器人辅助立体定向脑电图定位手术治疗顽固性枕叶癫痫一例(王焕明, 胡飞, 熊玉波), 9(1): 64-68.
SPTAN1 基因变异所致早发性癫痫性脑病一例并文献复习(陈辰, 邹丽萍, 高敬, 等), 9(1): 69-73.
以癫痫为首发症状的抗 γ -氨基丁酸 B 型受体脑炎二例(李溪, 张彦可), 9(1): 74-77.
Xq28 区域新基因突变导致的智力残疾/共济失调癫痫一例并文献复习(姜燕, 孔庆霞), 9(1): 78-81.
以癫痫为主要表现的继发性甲状旁腺功能减退一例(陈林波, 张琳, 马勋泰), 9(1): 82-84.
髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体病及抗 N-甲基-D-天冬氨酸脑炎重叠综合征一例(严翠华, 杨婷婷, 刘学伍), 9(2): 160-163.
成人临床下节律性放电二例并文献复习(马旭慧, 杨晓平, 王慧芬等), 9(2): 164-171.
NBEA 基因变异致发育性癫痫性脑病一例(刘文, 张勇, 胡湘蜀, 等), 9(2): 168-172.
一例儿童亚急性硬化性全脑炎的脑电演变及临床特点(罗小青, 江军, 孙丹, 等), 9(3): 255-261.
抗髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性脑炎一例并文献复习(聂琼, 赵昊天, 闫琳琳, 等), 9(3): 262-265.

伴发癫痫的侧脑室脉络丛黄色肉芽肿一例(廖伟豪, 陆璐, 慕洁, 等), 9(4): 335-337.
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, 等), 9(4): 338-341.
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, 等), 9(4): 342-345.
DNM1 基因变异所致发育性癫痫性脑病一例(郭佳, 肖翔宇, 姚磊, 等), 9(5): 437-442.
一例发生强直持续状态成年 Lennox-Gastaut 综合征患者的治疗体会(张淑静, 张培松, 柳琳, 等), 9(5): 443-446.
生酮饮食治疗 RHOBTB2 基因相关发育性癫痫性脑病一例并文献复习(张欢, 张童, 刘勇, 等), 9(5): 447-450.
拉考沙胺添加治疗孕期频繁发作癫痫一例并文献回顾(韩天爱, 杜晓萍, 孙美珍), 9(5): 451-454.
DEAF1 基因变异致 Vulto-van Silfout-de Vries 综合征一例并文献复习(王亚萍, 胡万冬, 刘勇, 等), 9(6): 521-525.
家族性局灶性癫痫伴可变灶 1 型一例并文献复习(衡娅婷, 孙玉瑶, 杨欣伟), 9(6): 526-531.
PCDH19 簇集性癫痫一例(侯正平, 王菊莉, 韩翔宇, 等), 9(6): 532-535.
NR2F1 基因变异致婴儿癫痫性痉挛综合征一例(胡万冬, 高在芬, 李晓莺, 等), 9(6): 536-540.

专家论坛

癫痫的神经心理学与社会心理学(李世焯), 9(4): 346-356.

经验交流

基于山东省脑电图医疗质量控制体系的初步建设与实践(马倩倩, 陈叶红, 罗俊霞, 等), 9(5): 433-436.
护理可穿戴设备在长程视频脑电监测中的实践研究(李银萍, 文楠, 陈静, 等), 9(6): 472-474.
互联网医疗在癫痫患儿中的临床价值探讨(徐雷, 王琳, 罗俊霞, 等), 9(6): 475-477.
一例 BSR 模式下孤独症谱系障碍儿童饮食行为干预的个案护理(王芳萍, 叶敬花, 陈妙盈, 等), 9(6): 478-481.

健康科普

新型冠状病毒感染期间对癫痫患者的疾病管理建议 (李安, Adamu Alhamdu, 薛国芳) 9 (2): 173-177.

除了酒驾和毒驾, 还有病驾-癫痫与驾驶 (胡小伟, 徐敏, 李岩, 等), 9 (3): 266-269.

教学园地

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), 9 (4): 357-358.

基于 AI 实时翻译技术的融合课堂在癫痫临床教学实践中的应用 (郝晓婷, 唐颖莹, 张齐, 等), 9 (6): 517-520.

• 通 知 •

关于举办“第十届 CAAE 国际癫痫论坛”的通知（第一轮）

各位会员、各相关专业人员：

“第十届 CAAE 国际癫痫论坛”定于 2023 年 12 月 15–17 日在南昌市举办。

“CAAE 国际癫痫论坛”是中国抗癫痫协会 (CAAE) 双年度学术例会，从 2004 年创办至今，已成功举办九届，成为我国神经科学领域备受关注的品牌会议，得到了全国癫痫及相关专业人员的高度评价和积极参与，是国际抗癫痫联盟 (ILAE) 和国际癫痫病友会 (IBE) 重点推荐的区域性国际会议。

在将近 20 年的时间里，伴随着“CAAE 国际癫痫论坛”的发展历程，我国的癫痫专业人员队伍逐渐壮大、能力和水平不断提升。在这个癫痫的学术平台上，倾注了几代热爱癫痫事业专家的心血和汗水，大批青年专家不断成长和成熟，全体癫痫专业人员正以“咬定青山不放松”的韧劲，向着事业高质量发展的目标不懈追求、奋楫前行。疫情的阴霾已经散去，本届论坛将再次以全新的面貌和饱满的热情呈现给所有的专业同道。论坛的内容安排力求丰富多彩，学术部分将继续围绕国际癫痫研究的热点问题和神经科学领域的前沿进展开展交流和研讨，邀请国际和国内权威专家发表演讲、开展研讨。同时，论坛也将成为青年专家展示学术风采、分享研究成果的舞台。

除了学术交流之外，“第五届 CAAE 会员代表大会暨 CAAE 理事会换届大会”也将在会议期间隆重举行，会议将产生新一届的协会领导集体及理事会成员，开启我国抗癫痫事业高质量发展的新篇章。

此外，论坛还有以下亮点安排：

1. “第二批 CAAE 脑电图培训基地授牌仪式”和“第二批 CAAE 综合癫痫中心续牌仪式”将在论坛开幕式上进行；

2. “第三批 CAAE 癫痫中心（二级中心）和 CAAE 癫痫专科门诊（一级中心）”将在会议期间集中授牌；

3. 由青委会主办的“第十一届 CAAE 青年癫痫论坛”、由谭启富癫痫外科发展专项基金主办的“癫痫外科青年医生手术技能大赛总决赛”以及由病友会主办的“癫痫病友关爱专场”将在论坛期间精彩举行。

欢迎从事癫痫及相关专业的人员积极参会并提交论文或摘要，征文须知见附件。大会将进行优秀论文评选，获奖者安排在会议中发言，颁发证书和奖金。

本次会议已列入国家级继续教育项目，与会者将授予国家一类继续教育学分，会议日程见第二轮通知。

中国抗癫痫协会

2023.10.10

附件一、“第十届 CAAE 国际癫痫论坛”会议安排

※ 会议地点

南昌国际博览城绿地铂瑞酒店（南昌红谷滩区上饶大街 1100 号）

※ 会议报到及返程

会议时间：2023 年 12 月 15–17 日

会议报到和返程：14 日全天报到，17 日 14:00 后返程

报到地点：绿地铂瑞酒店一层大堂

※ 会议注册

1. 请参会者向大会秘书处登记注册，提交注册表，缴纳注册费。

2. 注册费标准:

(1) 协会注册会员, 11月10日前(含10日)前800元, 11月; 11日-11月30日1000元/人, 30日后不接受注册。

(2) 普通参会人员, 11月10日前(含10日)1000元, 11月11日-11月30日1200元/人, 30日后不接受注册。

3. 提交注册表方式: E-mail 注册。

※ 关于注册费退费的规定

已经缴纳注册费, 因故不能参加会议或因重复注册需要退费, 须按照以下规定执行。12月1日前提出退费申请, 扣除20%费用; 12月1日(含)-14日提出退费申请, 扣除50%费用; 12月14日(含)后提出退费申请, 不予退费。

※ 汇款地址及注意事项

单位名称: 中国抗癫痫协会

账号: 0200000709014496245

开户行: 中国工商银行北京国家文化与金融合作示范区金街支行

汇款时一定要写明汇款事由及参会人姓名, 或者 E-mail 告知。

※ 开发票须知

如需开具注册费发票, 请在注册表中准确完整填写相关信息, 发票将在会议结束后3周开具, 通过邮件发送至您的邮箱。

※ 会务联系: 田川、王子鹤

电话: 010-65250423, 68308546 传真: 010-65250423

E-mail: office@caae.org.cn

附件二、征文说明

提交的论文内容包括: 癫痫防控、诊疗和基础研究等相关的论著、个案报告等, 论文要求如下:

1. 文稿应具有科学性、实用性, 论点明确、资料可靠, 必要时应作统计学处理。论著一般不超过4000字(含图表、摘要、参考文献等), 个案报告不超过1000字。来稿需注明是否在国内外公开发表过, 已公开发表的不参加论文评选。

2. 论文应该使用A4纸规格, 使用word软件编辑, 正文4号字, 采用1.5倍行距, 提供电子版。

3. 文题力求鲜明, 醒目, 能反映文章主题。作者姓名在文题下按序依次排列, 同时注明作者单位全称。

4. 论著需附1000字以内的中英文摘要, 摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据), 结论四部分。

5. 参加论文评选的必须提供全文。如只提交论文摘要不能评奖, 但将选择性安排会议发言并编入会刊。

6. 提交全文的同时请附200字以内的个人简历。

7. 征文截止日期为2023年10月31日, 征文邮箱: office@caae.org.cn。