

# 癫痫外科手术技术专家共识——概述与编写方法



中国抗癫痫协会青年委员会，谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会，北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会，国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心，《癫痫杂志》编辑部

执笔

梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、周东(四川大学华西医院)

## 1 背景与意义

癫痫外科是药物难治性癫痫重要的治疗手段，包括切除性手术、离断性手术、神经调控手术和其它手术<sup>[1]</sup>。除了神经调控手术、胼胝体切开术、多软膜下横切术等姑息性手术外，几乎所有的癫痫外科根治性手术预后分析均显示致痫区的完全切除(含离断或毁损)是术后无癫痫发作的独立影响因素<sup>[2-4]</sup>，而合理的癫痫外科手术技术是达到致痫区的完全切除(离断或毁损)的根本保障。国内在术前评估、术后处理等领域已经有多个专家共识<sup>[5-8]</sup>，而癫痫外科手术技术尚需同步得到重视，尤其是青年癫痫外科医生的成长需要癫痫外科手术技术专家共识的规范。2023年6月受《癫痫杂志》编辑部及主编周东教授邀请，组织编写《癫痫外科手术技术专家共识》(以下简称“本共识”)，遂着手此项工作。

## 2 内容与架构

在本共识实际编写过程中，我们发现存在一些困难。癫痫外科技术、疾病类型和致痫区部位存在显著差别，无法用一部专家共识涵盖全部的癫痫外科手术。因此，我们决定依据疾病类型和致痫区进行分篇编写。本着成熟一篇完成一篇的总体思路，本共识确定包括一个概述和六个部分：第一篇《脑内病变相关癫痫的手术技术专家共识》，主要就脑肿瘤、脑血管病和脑软化灶相关癫痫的切除性手术技术达成共识；第二篇《脑皮质发育不良相

关癫痫的手术技术专家共识》，聚焦于局灶性皮质发育不良及其它脑皮质发育不良相关癫痫的切除性手术技术，下丘脑错构瘤(Hypothalamic hamartoma, HH)与脑室旁灰质异位(Paraventricular nodular heterotopia, PNH)的立体脑电图(Stereo-electroencephalography, SEEG)与射频热凝(Radiofrequency thermocoagulation, RFTC)手术技术；第三篇《半球性癫痫的手术技术专家共识》，就所有半球性癫痫的切除性与离断性手术技术达成专家共识；第四篇《颞叶癫痫的手术技术专家共识》，就颞叶内侧癫痫及其它颞叶癫痫的手术技术达成专家共识；第五篇《岛叶癫痫的手术技术专家共识》，聚焦于岛叶癫痫的切除性手术技术，同时纳入了岛叶SEEG置入及RFTC治疗的相关内容；第六篇《中央区癫痫的手术技术专家共识》，聚焦合理应用术前和术中检查技术、显微外科技术等进行脑功能保护，并涉及了中央区SEEG置入与RFTC治疗的相关内容。

为保障各篇的独立和相互融合，第一篇和第二篇中涉及到半球、岛叶、颞叶和中央区癫痫的内容分别列入第三篇到第六篇专家共识之中，同时，并发症部分采用分篇介绍的方法。第一篇中介绍了开颅术后常见手术并发症，第二篇主要是癫痫术后早期癫痫发作的防治，第三篇重点在半球性手术后脑积水与失联合综合症等特殊并发症，第四篇重点是颞叶癫痫手术相关脑梗死、视野缺损等并发症的防治，第五篇侧重介绍岛叶癫痫术后运动功能障碍等并发症防治，第六篇关注中央区癫痫术后运动、感觉功能障碍并发症的防治。

迷走神经刺激术已有相关的中国专家共识，而脑深部电刺激治疗和激光间质热凝治疗(Laser-induced interstitial thermotherapy, LITT)目前尚未



广泛开展,大部分专家经验不足,难以达成普遍适用的指导性意见,所以均未纳入本部共识。胼胝体切开术和多处软膜下横切术目前在国内已经很少应用,所以未组织专家进行共识的编写。

### 3 本共识制订人员

本共识编写核心组成员包括中国抗癫痫协会(China Association Against Epilepsy, CAAE)青年委员会主任委员、副主任委员和部分青年委员。专家组分为两部分:CAAE青年委员会中全体癫痫外科医生和部分内科或儿科医生共同组成青年专家组;同时,邀请从事癫痫外科相关工作的知名专家组成特邀专家组。每篇专家共识的编写组由执笔小组、内审专家组和外审专家组组成,执笔小组由共识核心组指定,并邀请部分非青委低年资医生参与。每篇共识的内审专家组由25~27名青年专家组人员组成,外审专家组由5~7名特邀专家组成员组成。指南制订过程中全体成员无相关经济与学术利益冲突。

### 4 本共识问题提出和文献检索

遵循研究对象(participants)-干预/暴露(intervention/exposures)-比较(control)-结局(outcome)[PI(E)CO]原则构建临床问题;由核心组和本共识相应部分的青年专家组开展专家调查,收集整理相关问题,经过德尔菲法及专家讨论等环节,最终每部分确定10~15个临床问题。

根据构建的临床问题,系统检索PubMed、EMBASE(Ovid)、Cochrane Library、万方数据库、中国知网数据服务平台等,获取中文和英文的相关文献。通过题目、摘要进行筛查,并通过全文进行复筛,确定最终纳入的文献。检索范围为1999年1月-2023年12月发表的中英文文献。

### 5 本共识的整体编写过程

执笔小组查询文献,确定编写的核心内容,经核心组专家同意后,进行相关内容的编写(第一稿)。在文献中存在争议的问题,先在执笔小组和核心专家组层面形成共识后,进行修改形成第二稿。执笔小组收集拟最终形成专家共识的推荐意见,提交全体专家组进行问卷调查,然后由执笔小组专家对问卷调查结果进行分析,并根据专家意见修改形成第三稿。如果存在问卷调查未达成共识,但执笔小组和核心专家组认为临床意义重大的问题,由执笔小组补充文献后再进行第二轮问卷调

查;如果仍不能达成共识,由核心组成员商定是否保留该共识意见,确需保留时,应当注明两轮专家同意该共识意见的比率和核心组确定保留该条共识意见的理由,最终形成第四稿,送外审专家进行评审。最后,根据外审专家组意见进行修改后确定最终版本。

### 6 专家意见的分析和共识达成

每个进行Delphi调查的问题对专家推荐意见分为:优先推荐、推荐、不明确、反对、强烈反对5级。

(1)以下三种情况则认为达成一致共识:

- ① 优先推荐、推荐比率达到100%;
- ② 优先推荐、推荐比率达到90%,而无强烈反对;
- ③ 优先推荐、推荐比率达到80%,而无反对或强烈反对。

(2)以下两种情况则认为基本达到共识,需要进一步Delphi调查或核心组讨论后修改或不修改通过:

- ④ 优先推荐、推荐比率达到80%,而无强烈反对;
- ⑤ 优先推荐、推荐比率达到70%,而无反对或强烈反对。

(3)以下三种情况则认为不能达成共识,不再列入共识:

- ⑥ 优先推荐、推荐比率低于50%;
- ⑦ 强烈反对、反对比率达到40%;
- ⑧ 强烈反对比率达到25%。

4.其它情况可以通过修改后再进行Delphi调查,以达到上述①~⑧条其中一条。

### 7 本共识的使用、局限性与持续改进

本共识供我国各级医疗机构的癫痫外科、癫痫专科、小儿神经科、神经内科医务人员使用。推荐意见的针对对象为癫痫外科患者。传播途径为《癫痫杂志》及其相关网络资源。

本次共识制定尽管采用了文献复习、专家会议和问卷调查相结合的模式,但可能存在资料复习不全和技术要点不细等问题。由于共识仅能在技术的原则和理念上去达成一致,而对于非常具体的问题(比如,不同手术部位双极电凝功率、大脑半球切除术后引流管放置的时间等)并不希望、也不易完全达成统一共识,且容易限制临床工作。随着本共识的推广应用和新临床研究结果的出现,可能会

有一些现有共识意见不再适用,而另外一些本次未达到共识的技术方法可能会在未来形成统一意见,所以本共识会每五年左右进行一次更新,以适应我国癫痫外科手术技术快速发展的现状,并指导癫痫外科手术技术不断持续改进。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 癫痫的外科治疗//中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫分册. 2023 修订版. 北京: 人民卫生出版社, 2023, 66-73.
- 2 Widjaja E, Jain P, Demoe L, *et al.* Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: Systematic review and meta-analyses. *Neurology*, 2020, 94(7): 311-321.
- 3 Wei Z, Fallah A, Wang Y, *et al.* Influence of resective extent of epileptogenic tuber on seizure outcome in patients with tuberous sclerosis complex-related epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2023, 108: 81-88.
- 4 Liu S, Yu T, Guan Y, *et al.* Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China. *Brain*, 2020, 143(2): 570-581.
- 5 Jehi L, Jette N, Kwon CS, *et al.* Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2491-2506.
- 6 中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设委员会. 癫痫外科术前评估规范(草案). 癫痫杂志, 2020, 6(4): 273-295.
- 7 中国抗癫痫协会, 中华医学会神经外科学分会神经生理学组, 中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组, 中国医师协会神经调控专业委员会. 癫痫外科术前评估中国专家共识(2022版). 中华神经外科杂志, 2022, 38(10): 973-979.
- 8 Liang S, Fan X, Chen F, *et al.* Chinese guideline on the application of anti-seizure medications in the perioperative period of supratentorial craniocerebral surgery. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864221114357.

收稿日期: 2024-03-05 修回日期: 2024-03-15

## • 专家共识 •

# 癫痫外科手术技术专家共识——第一篇： 脑内病变相关癫痫



中国抗癫痫协会青年委员会，谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会，北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会，国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心，《癫痫杂志》编辑部

执笔

邝苏慧(首都医科大学附属北京儿童医院)、刘畅(首都医科大学附属北京儿童医院)、田宏(中日友好医院)、刘翔宇(南京大学医学院附属鼓楼医院)、梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院)、刘婷红(首都医科大学附属北京儿童医院)、翟锋(首都医科大学附属北京儿童医院)、徐金山(首都医科大学附属北京儿童医院)

我国目前已经有癫痫患者超过 1 000 万人，其中活动性癫痫 640 万人，药物难治性癫痫 200 ~ 300 万人<sup>[1]</sup>。根据 2017 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)的癫痫诊断与分类方案中，结构性病因是癫痫的六大病因之一，同时结构性病因也可与其它病因共同导致癫痫，如发育性肿瘤中的遗传-结构性病因，脑炎后遗症中的炎症-结构性病因，自身免疫性脑炎后的免疫-结构性病因等<sup>[2]</sup>。

病变相关性癫痫是癫痫外科的两个手术适应证之一。目前已知癫痫相关病理有多种，海马硬化、颅面血管畸形、半侧巨脑回畸形和局灶性脑皮质发育不良等是癫痫相关的常见病变，但这些结构性病变均为癫痫外科治疗的传统病因，因此，将在颞叶癫痫、半球性癫痫和局灶性脑皮质发育不良相关癫痫的手术技术共识中分别进行讨论，并不纳入本篇共识。脑膜瘤及动脉瘤等虽然也可引起癫痫发作，但由于通常不在癫痫外科(病区)进行治疗，而蛛网膜囊肿和静脉畸形一般不引起癫痫发作，所以这些病变的手术治疗技术均未纳入本共识。本篇共识主要讨论脑肿瘤、脑外伤或脑炎等后遗症期的脑软化、脑动静脉畸形和海绵状血管畸形这些病变相关癫痫的外科手术技术。

## 1 病变相关癫痫的临床特点

**临床问题 1：病变相关癫痫中，难治性癫痫的比例是否存在差异？**

**推荐意见 1：**病变性质不同，其相关癫痫中难治性癫痫的比例也不同，约 30% ~ 80% 为药物难治性癫痫(推荐比例 93.5%，反对比例 0%)。

不同类型的病变相关癫痫具备不同的临床特点及难治性癫痫比例。

① 神经元或神经元-胶质细胞混合性肿瘤：基本均为 WHO-0 或 WHO-I 级的良性肿瘤，以神经节细胞胶质瘤(Ganglioglioma, GG)和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(Dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT)最为多见<sup>[3]</sup>，癫痫往往是其主要或唯一的临床症状，多在 4 ~ 8 岁起病。其治疗的核心目标是控制癫痫发作。该类肿瘤中 75% ~ 100% 可合并癫痫发作<sup>[4]</sup>，且 30% ~ 40% 为药物难治性癫痫<sup>[5]</sup>。

② 脑胶质瘤：低级别脑胶质瘤中有 65% ~ 90% 可以出现癫痫发作，多在 20 ~ 30 岁，而高级别脑肿瘤患者中这一比例为 40% ~ 64%<sup>[6]</sup>。脑胶质瘤中 30% ~ 40% 为药物难治性癫痫<sup>[6]</sup>。

③ 脑软化灶：无论外伤性脑软化、缺血缺氧性脑软化还是各种脑炎相关性脑软化，患者多在原发疾病早期即出现诱发性癫痫发作。患者一般在原发病起病后一年以上且炎症反应等过程结束后，才能诊断脑软化相关癫痫。脑软化患者的癫痫发生率为 2% ~ 50%，药物难治性癫痫发生率为 30%<sup>[7]</sup>。

④ 脑动静脉畸形：该病有 22.7% 的患者可合并癫痫<sup>[8]</sup>，且每年有约 1% 的患者新诊断为癫痫<sup>[9]</sup>。其病变体积越大、累及额颞顶叶者、伴有颅内出血或位于皮质者更容易出现癫痫发作<sup>[8, 10]</sup>，有 80% 为药物难治性癫痫<sup>[11]</sup>。

⑤ 海绵状血管畸形：癫痫发生率为 40% ~ 70%，且每年 1% ~ 2% 的患者存在新发癫痫发生的

DOI: 10.7507/2096-0247.202403003

基金项目：国家自然科学基金面上项目(82071448)

通信作者：张建国，Email: zjguo73@126.com；姜玉武，Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn；梁树立，Email: 301\_1sjwk@sina.cn



风险。有 94% 的病例可能在一生中出现至少一次癫痫, 53% 的患者使用抗癫痫发作药物无法达到持续 2 年无癫痫发作。累及皮质、位于颞叶内侧、病灶大小以及含铁血黄素边缘范围也是相关危险因素<sup>[12]</sup>。

### 临床问题 2: 病变相关癫痫中, 药物治疗无发作的患者是否考虑手术治疗?

**推荐意见 2:** 对于非功能区、单个、局灶性病变相关的癫痫, 即使 1~2 种抗癫痫发作药物可以控制, 也建议考虑手术治疗。此外也需结合患者的起病年龄、身体状况、手术意愿及对手术预后的期望值综合评估(推荐比例 90.3%, 反对比例 6.5%)。

癫痫外科手术适应证主要是药物难治性癫痫和病变相关癫痫, 而对于 1~2 种抗癫痫发作药物可以控制发作的病变相关癫痫是否早期手术还有不同的认识。尽管药物是癫痫的首选及主要治疗手段, 但长期服用会合并副作用, 会不同程度的影响患者的学习、工作及生活<sup>[13]</sup>。即便不考虑副作用, 也仍有高达 1/3 的患者在规范使用抗癫痫发作药物的情况下无法控制发作<sup>[14]</sup>。即使对于药物控制良好的患者, 撤药后癫痫复发的比例也有 46%<sup>[15]</sup>。此外, 根据三项大规模的前瞻性随机对照研究所提供的循证医学一级证据来看, 无论是儿童还是成人癫痫患者, 无论是颞叶癫痫还是颞叶外癫痫, 接受外科治疗的药物难治性癫痫患者其术后癫痫控制率都要明显高于接受药物治疗的患者<sup>[16-18]</sup>。病变相关癫痫本身存在明确的致病病灶, 因此外科指证更加充分, 其利用外科治疗来规避药物副作用及药物控制不良和复发风险的驱动性也更加明确。更重要的是, 相较于抗癫痫发作药物而言, 外科手术提供了完全治愈癫痫的可能, 尽早手术对患者改善发育认知、降低猝死风险及回归正常生活均具有重要意义<sup>[19]</sup>。因此, 目前认为虽然在抗癫痫发作药物作用下发作可以得到控制, 但停用后复发的机率较大, 而且切除致病病变后, 终止癫痫发作甚至停用抗癫痫发作药物的可能性大。因此, 对于非功能区局灶性单灶性病变, 即使使用 1~2 种抗癫痫发作药物可以控制癫痫发作, 也应当考虑切除性手术治疗<sup>[20]</sup>。

## 2 癫痫病变与致病区的解剖关系

### 临床问题 3: 病变相关癫痫中, 不同病变的致病区如何界定?

**推荐意见 3:** 不同的病变依据其病理学及组织学特征, 各自存在特殊的致病性及其与致病区的关

系。发育性神经肿瘤的致病区与结构性病变较为一致, 而脑血管性病变、脑软化的致病区主要在结构性病变临近区域, 脑胶质瘤中则结构性病变本身及周围区域可能为致病区(推荐比例 100%, 反对比例 0%)。

癫痫病变区(epileptic lesion zone)与激惹区(irritative zone)和发作起始区(ictal onset zone)一样, 同属于经典“五区理论”中的重要概念, 主要依靠神经影像学及其后处理手段进行明确<sup>[21]</sup>。根据“五区理论”, 当病变区与激惹区和发作起始区重叠或毗邻时, 则可认定该病变区的致病性及手术指征<sup>[22]</sup>。而致痫区(epileptogenic zone)虽然是癫痫外科手术及预后的核心关键, 但其概念比较复杂, 目前还没有办法直接进行准确的定位及描绘<sup>[23]</sup>。癫痫病变和致痫区的关系较为复杂, 通过大量的研究, 已有如下几点认识: 首先, 对于影像学上可见的病变区, 绝大部分与致痫区还是完全重叠或毗邻的关系, 在电生理和症状学提示的致痫区与病变区无显著矛盾时, 通过切除病变区通常可以达到良好的癫痫控制效果<sup>[24]</sup>; 其次, 并不是所有影像学上可见的病变区都存在致病性, 如多发性软化灶、发育性肿瘤+蛛网膜囊肿等情况, 因此不能单纯通过影像学来孤立判断病变是否为癫痫病变区, 而是应进行详尽的术前评估, 从而确定病变是否与致痫区有关<sup>[22]</sup>; 最后, 不同的病变依据其病理组织学特征, 致病性及其与致痫区的关系存在差异。概述如下:

① 发育性肿瘤属于发育性病理, 可合并局灶性皮质发育不良, 且该病变周围皮质常具有高致病性, 病变与致痫区可存在不一致的情况<sup>[23]</sup>。DNT 与致痫区的关系与其亚型、解剖位置及影像学分类有关。单纯型、复杂型及 1/3 的非特异型 DNT 病变区与致痫区一致, 另外 2/3 的非特异型 DNT 的病变区仅为致痫区的一部分; 位于颞叶内侧的此类 DNT 在发作期可以迅速累及颞叶新皮质甚至颞叶外皮质, 而位于颞叶新皮质的 DNT 通常会使颞叶内侧结构受累于致痫区内<sup>[23, 25]</sup>; 有学者认为 DNT 的影像学表现与致痫区的范围存在相关, 囊变样病变基本囊括致痫区, 而结节样及发育不良样病变则致痫区范围更大, 前者致痫区包括病变周围皮质, 而后者则累及广泛甚至当病变位于颞叶时可累及颞叶内侧结构<sup>[26]</sup>。GG 在组织学上与非特异型 DNT 类似, 位于新皮质的 GG 通常与致痫区一致, 但位于颞叶内侧的病变则致痫区会比较广泛<sup>[23]</sup>。

② 对于不存在周围浸润情况的病变如血管畸形, 致痫区往往还包括毗邻的皮质<sup>[22]</sup>。对于海绵状



血管畸形而言,存在致病性的结构主要为病灶周围的含铁血黄素沉积部分。但是单纯切除病变后,仅有75%的患者可以达到术后无发作<sup>[27]</sup>。根据立体定向脑电图结果显示,当术前评估结果不一致时,致痫区有很大概率不局限于海绵状血管畸形及其周围,而是远隔脑区<sup>[28]</sup>。

③ 软化灶可由多种原因导致,颅脑外伤、缺血缺氧性脑病、病毒性脑炎、细菌性脑炎、免疫性脑炎等后遗症引起脑软化,其原发病对脑组织的损伤范围均超过软化灶区域,即使在影像学上表现为非软化灶的皮质,也可能是致痫区的一部分,所以致痫区的范围通常会比较广泛,而脑炎后软化灶在影像学上的范围会更加广泛,甚至与发作起始区不同侧<sup>[22]</sup>。对于单侧较为局限、且电生理和症状学证据与软化灶区域一致时,软化灶仍然可以是主要的致痫区并可对其进行切除性手术治疗,并可以获得稳定远期预后<sup>[29]</sup>;如果软化灶累及一侧半球时,也可以进行半球性手术(参见相关共识);如果软化灶为多灶甚至双侧的情况时,即使电生理或症状学证据提示致痫区局限于单一病变区,进行切除手术也要慎重考虑,因影像学上双侧异常表现<sup>[30]</sup>以及脑电图上的双侧起始节律均预示较差预后<sup>[29]</sup>。

值得一提的是,法国学派提出的致痫网络理论与上述“五区理论”相辅相成,对于病变区,其认为良性发育性肿瘤及海绵状血管畸形等病变在病程、解剖位置及致痫区域数量等多重因素的影响下会产生继发致痫性(secondary epileptogenesis),是为病变发展成复杂致痫区的合理解释<sup>[31]</sup>。

### 3 病变区的全切除手术技术

**临床问题 4: 对于病变相关癫痫而言,病变区全切除如何定义?**

**推荐意见 4:** 病变区的全切除范围,通常以MRI-FLAIR序列显示范围为标准,血管性病变则以SWI或DWI序列显示范围为标准。术后切除范围的验证应当在24~72h内进行MRI检查,通过术前术后MRI的融合来显示病变区是否完全切除(推荐比例87.1%,反对比例6.5%)。

病变区全切除是癫痫术后无发作的重要影响因素<sup>[32]</sup>,原则上切除病变区的90%以上,才能达到术后癫痫无发作<sup>[33]</sup>。病变区的全切除范围,通常以MRI-FLAIR序列显示范围为标准,血管性病变则以SWI或DWI序列显示范围为标准(海绵状血管畸形受黄染的白质部分除外),高级别脑胶质瘤的切除范围至少应当包括增强MRI序列显示的肿瘤

范围。对于MRI提示的白质异常信号,需要保护相关功能传导束时,则不一定要达到全部切除<sup>[6, 33]</sup>。术后切除范围的验证应当在24~72h内进行MRI检查,如果是肿瘤和动静脉畸形时还应当进行增强MRI检查,通过术前术后MRI的融合来显示病变区是否完全切除。

**临床问题 5: 病变相关癫痫中,哪些手段可以实现病变全切除?**

**推荐意见 5:** 采用术中导航及超声等技术可以提高病变区全切除的概率。根据病变大小及性质的不同,可以采用整块切除和分块切除等不同的手术策略,以提高病变区全切除效果(推荐比例93.5%,反对比例3.2%)。

由于部分病变区从显微镜或肉眼并不能准确区分其边界,同时颅内小病灶(特别是位于皮层下时)的准确定位较为困难,建议采用术中导航及超声技术,提高切除部位的准确性,确保病变区的全切除。

① 术中导航技术: 通过采集患者术前的3D-T1、3D-FLAIR和3D-T1增强扫描以及其他功能影像序列,利用不同的影像处理软件和导航系统软件可构建脑组织和脑血管的3D图像,并勾勒出病变位置。利用该处理后的影像,不但可以在术前将病变位置投射至头皮上以确定开颅位置,亦可以在术中通过脑表面血管位置及导航系统通过导航探针进行颅内位置识别,从而准确定位病变切除范围这一技术对于皮层的切除范围显示好,且术后核实切除是否完整是不受脑脊液流失、病变区切除等导致的脑组织移位的影响,但对皮质下病变的显示存在一定困难。这一技术的显著缺点就是术中的脑移位,特别是磁电极导航时,病变较大时可能达到2~4cm,而激光导航的术中脑移位要相对小一些,但需要上头架进行固定,对于2~3岁以下儿童不适用。术中MRI技术和术中超声技术可以联合导航技术提高病变的全切除效果。术中MRI技术必须具备术中MRI设备,需要利用专用磁兼容手术室和手术器械完成手术,在导航提示肿瘤达到全切除时,术中进行MRI扫描,观察是否有残余肿瘤,如果存在肿瘤残余时根据术中MRI情况调整切除范围,必要时可以多次术中检查。

② 术中超声技术: 术前术者会依据已有影像学信息(CT和MRI),利用导航设计基本切除范围,避免损伤脑功能区(中央区、基底节、丘脑等),但是由于术中脑脊液释放、脑组织移位等因素影响,导航数据精度会随时间迁移而降低。而术

中依据局部脑组织的颜色异常和质地变化等来粗略确定病变的位置和范围,难以准确定位肿瘤的切除边界,易导致术后并发症。因此,术中超声作为一种实时、精确的设备,可以作为术中神经导航的重要辅助。术中实时超声对病变位置定位准确,不但可探明病变范围及其与周围结构的关系,亦可动态显示并测量病变和皮层距离,实时显示残余病灶的大小及范围,从而确认术中病灶的切除程度。尽管目前相关研究仍然较少,但已有结果证实,术中超声可以准确显示皮质发育不良等病变的边界,甚至要优于MRI的结果<sup>[34]</sup>。加之相较于MRI,术中超声更为经济、便捷、迅速、实时,且不受患者头部位置的局限,因此对于癫痫外科而言应用前景可观。

尽管颅内病变的部位、性质及大小有所不同,但切除的方式都可归纳为整块切除和分块切除两种方法。血管性病变和体积较小的其他性质病变建议整块切除,如海绵状血管畸形,可以沿着病变周围分离完整切除,以减少出血并保持病理组织完整性;体积较大或者边界不清(如胶质瘤)的病变可考虑分块切除,即先在病变内部使用标本钳或超声吸引器切除病变一部分使其缩小,而后再从病变周围正常脑组织进行分离,以减少对正常脑组织的牵拉和损伤。

#### 4 病变区的超全切除手术技术

**临床问题 6: 对于病变相关癫痫而言,病变区超全切除如何定义?**

**推荐意见 6:** 癫痫病变区的超全切除应当包括病变及其临近皮质和整个致痫区(推荐比例 87.1%,反对比例 0%)。

脑软化性病变的囊变部分、海绵状血管畸形等一些病变本身并无神经元,不引起癫痫发作,而病灶边缘及其周围受损的神经元可能是真正的致痫起源,对于脑胶质瘤相关癫痫而言,除肿瘤本身外,瘤周微环境变化等也是引起癫痫的重要原因,因此病变相关癫痫中,除了病变的全切除,还应当考虑到完全切除致痫区的必要性。对于需要同时处理的致痫区范围已在上文详述,既包括病灶周围皮质,又可能包括远隔部位脑区。癫痫病变区的超全切除应当包括病变及其临近皮质和整个致痫区。脑皮质切除范围至少应当包括受累的脑回完整切除到达病灶外脑沟的蛛网膜,条件允许时还应当扩大一个脑回切除,以达到超全切除。

**临床问题 7: 病变相关癫痫中,哪些手段可以实现病变区超全切除?**

**推荐意见 7:** 病变区位于非功能区的患者,病变扩大切除是超全切除的基础,原则下切除范围要到达脑沟。术中皮质脑电图等可以帮助对致痫病变的边界进行确认。颞叶病灶没有明确累及颞叶内侧结构时,应综合结构及功能影像、症状学、神经心理结果来考虑是否对颞叶内侧结构予以切除,必要时需进行颅内电极脑电图监测(推荐比例 96.8%,反对比例 3.2%)。

对于病变区位于非功能区的患者,病变扩大切除是超全切除的基础,所以定位病变区和功能区的关系非常重要,术前在条件允许的情况下,对于可能临近功能区的病变,可以通过脑磁图和功能磁共振等进行功能区定位。

为保障病变区与致痫区的完全切除,术中皮质脑电图(Electrocorticography, ECoG)在病变相关癫痫中建议常规应用,特别是未进行颅内脑电图埋藏的患者<sup>[6]</sup>。对于切除前 ECoG 显示病变及其周围存在频繁且固定的放电区域、病变切除后周边残留的频繁且固定的放电区域,在不影响重要功能的前提下应当进行切除。但由于术中 ECoG 受到麻醉和临床时间、空间等影响,其指导切除范围的意义和如何依靠 ECoG 确定切除范围均需进一步研究。

超全切除术原则下切除范围要到达脑沟,临近脑沟时应当首选进行软膜下切除,以保障脑沟内血管的完整性,防止临近脑回的缺血和梗死。同时可以考虑分块切除,以减少对周围脑组织的牵拉,降低术后脑水肿和脑出血的风险。

对于颞叶的病变,在术前电生理及症状学证据支持的前提下,在 MRI-FLAIR 或 DWI 成像中累及颞叶内侧结构时,则需要切除相关组织甚至扩大皮质切除范围<sup>[35]</sup>。如果不累及颞叶内侧结构,一般认为不需要对其进行额外切除<sup>[36]</sup>。如果颞叶病变区毗邻颞叶内侧结构,则需结合 PET 上该部位的表现及患者神经心理评估结果,而且需考虑侧别问题,优势侧病例建议进行颅内电极脑电图检查,以明确海马是否为致痫区一部分,如果属于致痫区则存在切除指征,反之则可以保留海马结构;如果位于非优势侧,建议切除海马结构以提高手术后癫痫控制效果<sup>[37]</sup>。

#### 5 常见并发症的预防与处理

**临床问题 8: 开颅癫痫手术中,哪些情况被认为是严重并发症?**

**推荐意见 8:** 开颅手术后需非计划二次手术治疗和永久影响脑功能的并发症主要是脑出血、脑梗

死、功能区切除相关的功能障碍、症状性脑积水及颅内感染等(推荐比例 100%, 反对比例 0%)。

开颅手术后常见并发症包括: 颅内出血与脑梗死及其相关的颅内高压和神经功能障碍, 颅内感染、脑积水等。严重并发症主要指需要二次手术治疗(比如大量脑出血、大面积脑梗死、严重脑积水)和影响脑功能的并发症(脑出血、脑梗死、功能区切除等相关的偏瘫或昏迷等)。绝大多数术后的颅内感染不会对手术疗效及神经功能造成不可逆的影响。

### 临床问题 9: 癫痫开颅手术中, 如何避免严重并发症发生? 一旦发生如何处理

#### 临床问题 9-1: 癫痫开颅手术中, 如何避免术后感染的发生? 一旦发生如何处理

**推荐意见 9:** 严格消毒和无菌操作, 减少开放脑室, 严密缝合硬脑膜可以减少术后感染的发生。可疑感染时早期腰椎穿刺检查明确感染及其病原菌, 合理使用抗生素(推荐比例 100%, 反对比例 0%)。

颅内感染可能在术前、术中或术后引起。术前的感染主要由于患者进行颅内电极埋藏导致, 为避免此类感染, 可以对颅内电极埋藏的患者进行分期手术, 待电极拔除且伤口愈合后再行切除性手术, 如果需要直接手术时要对骨瓣、皮瓣和硬膜外区域用双氧水或/和 0.5% 稀碘伏进行消毒处理。术中感染的来源主要由头皮消毒不严格、术中未消毒的显微镜镜头、手术器械污染和医生无菌操作不严格引起, 所以, 头皮消毒或医生洗手范围要充足, 时间要足够, 医生戴手套或者手术时要严格无菌操作, 一旦发生可疑污染要及时更换手套、器械等; 另外, 术中打开脑室容易增加感染机会, 所以在不必须要打开脑室时, 尽量避免进入脑室手术。术后的感染主要是由于切口愈合不良、渗液或引流管感染等引起, 癫痫外科除术区创面较大(如半球手术等)外, 原则上尽量不放置引流管, 对硬膜要严密缝合, 硬膜外多点悬吊, 减少空腔。肌肉、皮下和皮肤分层严密缝合。根据目前抗菌素应用规定, 癫痫外科术后抗生素应用时间一般不应当超过术后 24h。如果考虑出现感染应当进行神经科查体, 血常规、CRP 和 PCT 化验, 并进行腰椎穿刺检查检验脑脊液常规、生化和细菌培养+药敏实验, 如果出现高热时在热峰时间进行血液细菌培养+药敏实验, 必要时进行血液和脑脊液细菌 PCR 检查。同时, 根据经验选择头孢曲松、美罗培南、万古霉素等药物足量治疗, 在细菌培养或 PCT 出现阳性结

果之后, 根据细菌和药敏结果进行抗菌素调整, 必要时可以同时进行治疗。

#### 临床问题 9-2: 癫痫开颅手术中, 如何避免颅内出血的发生? 一旦发生如何处理?

**推荐意见 10:** 严格硬膜悬吊、严密止血、减少术中对脑组织不必要牵拉、严密硬脑膜缝合可以减少颅内出血的发生。术后出现颅内出血可以通过药物止血、腰椎穿刺治疗; 如果血肿量较大, 必要时积极行血肿清除和/或去骨瓣减压(推荐比例 100%, 反对比例 0%)。

颅内出血包括硬膜外血肿、残腔局部血肿、脑内血肿等, 发生率 3.2%<sup>[38]</sup>。硬膜外血肿多由于硬膜从颅骨上剥离过多、骨缘和骨瓣中央部位硬膜悬吊不严引起, 目前随着铣刀的广泛应用, 硬膜剥离范围明显减小; 同时骨缘和骨瓣中央均应当通过颅骨钻孔的方式进行硬膜悬吊, 而不是在周边软组织上悬吊, 否则容易引起放回骨瓣时悬吊线断裂或放回皮瓣后悬吊线松弛等情况; 要对皮瓣和硬膜上的明显出血点进行严密止血。残腔出血多由于切除部位止血不彻底或硬脑膜缝合不严引起, 需要加强术区止血和硬膜的无水缝合。脑内血肿可能是由于术中对病变周边脑组织过度牵拉或者术区止血不彻底, 破裂血管回缩引起, 可以通过对病变分块切除、术中动作轻柔及减少不必要脑组织牵拉和加强术区止血来避免; 术中还需注意静脉的保护, 直径较粗静脉的损伤是导致术中止血困难及术后再出血的常见因素, 尤其是矢状窦旁区域的手术。术后出现颅内出血可以通过药物止血、腰椎穿刺释放脑内、蛛网膜下腔等部位出血; 如果血肿量较大, 出现药物不能缓解的颅内高压、脑疝等症状时, 应当积极进行血肿清除, 其中出现脑疝的患者还应当同时进行去骨瓣减压术, 以挽救脑功能和生命。

#### 临床问题 9-3: 癫痫开颅手术中, 如何避免脑梗死的发生? 一旦发生如何处理

**推荐意见 11:** 严格显微镜下操作, 尽可能保留病变周边的动静脉血管。如果考虑是动脉性脑梗死时, 可以应用药物治疗。如果出现大范围脑梗死、严重颅内高压、脑疝等症状时, 应当积极进行去大骨瓣减压(推荐比例 100%, 反对比例 0%)。

脑梗死主要是由于供血动脉痉挛、闭塞、断裂或者引流静脉闭塞导致。脑梗死是严重的手术并发症, 轻者可以引起神经功能障碍, 严重者可能会引起脑水肿、颅内高压、甚至死亡。术中应当全程在显微镜下仔细分离操作, 尽可能保留病变周边的



动静脉血管,特别是一些过路血管、供应基底节、脑干等部位的穿支动脉应当全部保留。当同一个动脉的不同分支分别供应病灶区和周边区域时,应当仔细鉴别,并在临近病变侧电凝切断供应病变的分支血管。静脉窦、中央沟静脉、侧裂静脉、Labbe氏静脉等静脉血管应当妥善保护,以免出现出血性梗死。如果考虑是动脉性脑梗死时,可以应用扩血管药物、改善微循环、神经营养药物和加强脱水,以减少脑水肿和保护脑功能。静脉性梗死相对较少,主要是改善微循环、神经营养药物和加强脱水治疗。如果出现大范围脑梗死、持续药物不能缓解的颅内高压、脑疝等症状时,经评估后应当积极进行去大骨瓣减压,以挽救脑功能和生命。

#### 临床问题 9-4: 癫痫开颅手术中, 如何避免脑积水的发生? 一旦发生如何处理

**推荐意见 12:** 严密止血, 减少开放脑室, 反复冲洗术区, 减少止血材料应用、严密缝合硬脑膜。术后积极进行腰椎穿刺, 释放血性脑脊液, 必要时也可以进行腰大池置管引流, 减少脑积水可能性。一旦诊断脑积水, 早期脱水治疗, 存在明显颅高压症状, 应当进行脑室-腹腔分流手术(推荐比例 96.8%, 反对比例 0%)。

脑积水多发生于创面较大、脑室打开、术野出血或颅内感染的情况, 多由于破碎脑组织或血液脑脊液引起蛛网膜颗粒阻塞导致, 个别患者是由于止血材料引起室间孔等梗阻引起。所以术中应当严密止血, 避免不必要的脑室开放, 并将术中血压升高到入室血压进行憋气 30s, 观察有无渗血, 术毕反复冲洗术区, 将破碎脑组织冲出, 并减少止血材料应用, 术毕严密缝合硬脑膜, 避免硬膜外出血流入颅内。术后 CT 显示颅内出血特别是合并蛛网膜下腔出血或者脑室内出血时, 应根据患者的临床表现、出血部位及出血量决定是否进行腰椎穿刺检查, 并释放血性脑脊液。一旦诊断脑积水, 早期应当脱水治疗, 如果患者无明显不适症状, 且颅压不超 100 ~ 200 mmH<sub>2</sub>O 可以观察, 反之颅压超过 200 mmH<sub>2</sub>O, 且存在明显颅高压症状, 则在排除颅内感染可能后可以考虑进行脑室腹腔分流手术等外科干预手段, 以避免进一步脑损害的发生。

#### 审稿专家(按姓氏笔画排序)

王小强(兰州大学第二医院)、毛之奇(解放军总医院第一医学中心)、田宏(中日友好医院)、冯卫星(首都医科大学附属北京儿童医院)、任杰(昆明三博脑科医院)、刘畅(首都医科大学附属北京儿童医院)、刘婷红(首都医科大

学附属北京儿童医院)、刘翔宇(南京大学医学院附属鼓楼医院)、杨岸超(首都医科大学附属北京天坛医院)、吴洵昶(复旦大学附属华山医院)、张希(首都医科大学宣武医院)、张恒(四川大学华西医院)、张春青(陆军军医大学第二附属医院)、陈心(天津医科大学总医院)、季涛云(北京大学第一医院)、孟强(西安交通大学第一附属医院)、徐硕(山东大学齐鲁医院)、徐成伟(内蒙古医科大学附属医院)、高薇(苏州大学附属第一医院)、郭燕舞(南方医科大学珠江医院)、梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院)、彭伟锋(复旦大学附属中山医院)、樊星(北京市神经外科研究所)、操德智(深圳市儿童医院)

#### 外审专家(按姓氏笔画排序)

杨卫东(天津医科大学总医院)、杨天明(东南大学附属中大医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、姜玉武(北京大学第一医院)、顾硕(海南医学院第一附属医院)、遇涛(首都医科大学宣武医院)

#### 利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 洪震, 姜玉武, 梁树立, 等. 临床诊疗指南癫痫病分册, 人民卫生出版社, 2023.
- 2 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.
- 3 Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, *et al.* Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17): 1648-156.
- 4 van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 421-430.
- 5 He C, Hu L, Chen C, *et al.* Clinical characteristics of low-grade tumor-related epilepsy and its predictors for surgical outcome. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2021, 8(7): 1446-1455.
- 6 Liang S, Fan X, Zhao M, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4527-4535.
- 7 Golub VM, Reddy DS. Post-Traumatic Epilepsy and Comorbidities: Advanced Models, Molecular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapeutic Interventions. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(2): 387-438.
- 8 Ding D, Starke RM, Quigg M, *et al.* Cerebral Arteriovenous Malformations and Epilepsy, Part 1: Predictors of Seizure Presentation. *World Neurosurg*, 2015, 84(3): 645-652.
- 9 Can A, Gross BA, Du R. The natural history of cerebral arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol*, 2017, 143: 15-24.
- 10 Liang S, Fan X, Chen F, *et al.* Chinese guideline on the application of anti-seizure medications in the perioperative period of supratentorial craniocerebral surgery. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864221114357.
- 11 Ding D, Quigg M, Starke RM, *et al.* Cerebral arteriovenous

- malformations and epilepsy, part 2: predictors of seizure outcomes following radiosurgery. *World Neurosurg.* 2015, 84(3): 653-662.
- 12 Cossu M, Casaceli G, Gozzo F, *et al.* Surgical treatment of cavernoma-related epilepsy. *J Neurosurg Sci.* 2015, 59(3): 1125-27.
  - 13 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*, 2009, 51(6): 1069-1077.
  - 14 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
  - 15 Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, *et al.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(7): 523-531.
  - 16 Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, *et al.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 2001, 345(5): 805-811.
  - 17 Engel J, McDermott MP, Wiebe S, *et al.* Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe Epilepsy. *JAMA*, 2012, 309(9): 1153-1160.
  - 18 Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, *et al.* Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17): 1639-1647.
  - 19 Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, *et al.* Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 51-57.
  - 20 Jehi L, Jette N, Kwon CS, *et al.* Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2491-506.
  - 21 张建国, 栾国明. 癫痫外科学 (第 3 版), 人民卫生出版社, 2023.
  - 22 Lüders HO. *Textbook of Epilepsy Surgery.* Oxford University Press, 2008.
  - 23 Lhatoo SD, Kahane P, Lüders HO. *Invasive studies of the human epileptic brain.* Oxford University Press, 2019.
  - 24 Steriade C, Martins W, Bulacio J, *et al.* Localization yield and seizure outcome in patients undergoing bilateral SEEG exploration. *Epilepsia*, 2018, 60(1): 107-120.
  - 25 Chassoux F, Landre E, Mellerio C, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(6): 1068-1078.
  - 26 Chassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an MRI-based scheme for epilepsy surgery. *Neurology*, 2012, 79(16): 1699-1707.
  - 27 Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, *et al.* Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 115(6): 1169-1174.
  - 28 Sevy A, Gavaret M, Trebuchon A, *et al.* Beyond the lesion: the epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 701-708.
  - 29 He X, Zhai F, Guan Y, *et al.* Surgical outcomes and prognostic factors of drug-resistant epilepsy secondary to encephalomalacia. *Epilepsia*, 2019, 60(5): 948-957.
  - 30 Liu C, Liu Q, Yu H, *et al.* Surgical treatment in children with intractable epilepsy after viral encephalitis. *Epilepsy Research*, 2020, 166: 14568.
  - 31 Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, *et al.* Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1131-1147.
  - 32 Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, *et al.* Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 115(2): 240-244.
  - 33 Still MEH RA, Huberfeld G, Bauchet L, *et al.* Extent of resection and residual tumor thresholds for postoperative total seizure freedom in epileptic adult patients harboring a supratentorial diffuse low-grade glioma. *Neurosurgery*, 2018, 85(2): 312-316.
  - 34 Prada F, Gennari AG, Del Bene M, *et al.* Intraoperative ultrasonography (ioUS) characteristics of focal cortical dysplasia (FCD) type II b. *Seizure*, 2019, 69: 80-86.
  - 35 Raiyani V, Singh S, Sardhara J, *et al.* Seizure outcome after lesionectomy with or without concomitant anteromedial temporal lobectomy for low-grade gliomas of the medial temporal lobe. *Asian Journal of Neurosurgery*, 2022, 16(3): 518-524.
  - 36 Cataltepe OTG, Yalnizoglu D, Topçu M, *et al.* Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. *J Neurosurg(Pediatrics)*, 2005, 102: 11152.
  - 37 Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, *et al.* Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg*, 2009, 111(6): 1275-1282.
  - 38 Tebo CC, Evins AI, Christos PJ, *et al.* Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 2014, 120(6): 1415-1427.

收稿日期: 2024-03-05 修回日期: 2024-03-15

# 癫痫外科手术技术专家共识——第二篇： 脑皮质发育不良相关癫痫



中国抗癫痫协会青年委员会，谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会，北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会，国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心，《癫痫杂志》编辑部

执笔

张春青(陆军军医大学第二附属医院)、孙晓琴(陆军军医大学第二附属医院)、吴洵映(复旦大学附属华山医院)、季涛云(北京大学第一医院)、郭燕舞(南方医科大学珠江医院)、宋建平(陆军军医大学第二附属医院)、王礼(陆军军医大学第二附属医院)、石先俊(陆军军医大学第二附属医院)、黄军(陆军军医大学第二附属医院)、张晓青(陆军军医大学第二附属医院)

脑皮质发育不良(Malformation of cortical dysplasia, MCD)是难治性癫痫的最重要结构性病因之一,占癫痫外科病理的19%<sup>[1]</sup>,也是儿童癫痫外科最常见的病理,占比约40%<sup>[2]</sup>。外科手术是治疗MCD相关癫痫的重要手段,包括切除性手术、离断性手术、神经调控手术、毁损性手术等手术方式。预后分析显示MCD致痫区的完全切除是术后无癫痫发作的独立影响因素<sup>[3-5]</sup>,而合理的癫痫外科手术技术是达到致痫区完全切除(含离断或毁损)的根本保障。因此,需要重视癫痫外科手术技术,以提高术后无发作率。

本共识主要就MCD相关癫痫,尤其是局灶性脑皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)相关癫痫的切除性手术技术、下丘脑错构瘤(Hypothalamic hamartoma, HH)与脑室旁灰质异位(Periventricular nodular heterotopia, PNH)的立体脑电图(Stereoencephalography, SEEG)技术及其引导的射频消融术(Radio frequency thermocoagulation, RFTC)技术、以及癫痫术后早期癫痫发作的防治形成专家共识。而涉及到半球、颞叶、岛叶和中央区癫痫的内容,此前已列入第三到第六篇专家共识之中,本部不再赘述。

## 1 MCD相关性癫痫的特点概述

**临床问题1: 不同MCD相关癫痫中难治性癫痫的比例一样吗?**

**推荐意见1:** 不同MCD相关癫痫的分子病理学机制不同,抗癫痫发作药物的选择各异,各自难治性癫痫的比例有所差别,但其中绝大部分都是药物难治的(推荐比例96.8%,反对比例0.0%)。

少数FCD患者在初始治疗后甚至在癫痫确诊较长时间内可以实现癫痫无发作,但大多数患者药物治疗效果不佳<sup>[6]</sup>。HH所致的癫痫通常都是药物难治的<sup>[7]</sup>,结节性硬化症(Tuberous sclerosis complex, TSC)患者药物难治性癫痫的比例约为60%<sup>[8]</sup>,PNH患者药物难治性癫痫的比例大约为40%<sup>[9]</sup>,皮质下带状灰质异位(Subcortical band heterotopias, SBH)患者药物难治性癫痫的比例约65%<sup>[10]</sup>,多小脑回畸形(Polymicrogyria, PMG)患者药物难治性癫痫的比例约为65%<sup>[11]</sup>。

## 2 MCD与致痫灶的解剖关系概述

**临床问题2: 癫痫患者发现MCD,一定是致痫灶吗?**

**推荐意见2:** MCD是癫痫的重要病因,但影像学发现MCD的患者不一定都伴随癫痫发作(推荐比例100%,反对比例0.0%)。

皮质发育畸形越重,伴发癫痫的可能性越大<sup>[12,13]</sup>。超过75%的MCD患者会发生癫痫发作<sup>[14]</sup>,其中约49.5%的HH患者可出现癫痫及相关症状<sup>[15]</sup>,几乎所有SBH患者均并发癫痫<sup>[10]</sup>,80%~90%的PNH患者伴有癫痫发作<sup>[16]</sup>,72%~85%的TSC患者有癫痫发作史<sup>[7]</sup>,部分轻型半侧巨脑畸形(Hemimegalencephaly, HME)患者可无典型临床表现<sup>[18]</sup>,超过90%的无脑回畸形患者伴随癫痫发作<sup>[19]</sup>,78%~87%的PMG伴有癫痫发作<sup>[11]</sup>。

DOI: 10.7507/2096-0247.202403004

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82071448)

通信作者: 张春青, Email: cqzhang@tmmu.edu.cn; 张建国, Email: zjguo73@126.com; 梁树立, Email: 301\_1sjwk@sina.cn



### 临床问题 3: 不同 MCD 的影像病理灶与致痫灶一致吗?

不同病理灶的病理学及组织学特征不同,各自的致痫性及其与致痫区的关系亦有所不同。大多数 MCD 病灶本身具有致痫性,病灶周围甚至远隔区域也可能是致痫灶。详述如下:

#### 临床问题 3-1: FCD 的影像病理灶与致痫灶一致吗?

**推荐意见 3:** 多数 FCD 的影像病理灶与致痫灶一致,其致痫性及范围根据 FCD 亚型的不同而有所差异(推荐比例 96.8%,反对比例 3.2%)。

在多数发育不良的脑回上都能记录到发作期或间歇期持续性的痫样放电,皮层脑电图监测提示 FCD I、II a、某些 II b 型本身具有致痫性<sup>[20]</sup>,通过记录高频振荡活动也证实 FCD 的原位致痫性<sup>[21]</sup>。在磁共振反转恢复序列 (FLAIR) 呈“结节样”或“肿瘤样”高信号、内含气球样细胞的 FCD II b 亚型病变中,痫性活动分布有所不同,在富含气球样细胞的 FCD 区域(主要是磁共振序列上结节样改变的中央区)致痫性最低,而皮质发育不良的周围皮质虽然不含或罕见气球样细胞,致痫性却更强<sup>[22]</sup>。值得注意的是,磁共振表现为阴性的 FCD I 型病例在临床上并不少见。高场强磁共振的应用将有助于 FCD 影像检出率的提高。

#### 临床问题 3-2: 灰质异位的影像病理灶与致痫灶一致吗?

**推荐意见 4:** GMH 的致痫起源有单独异位结节起始、单独相关皮质起始及同时起始三种模式,且存在多个异位结节同时受累的情况(推荐比例 96.8%,反对比例 0.0%)。

脑灰质异位症 (Gray matter heterotopia, GMH) 的致痫灶有 3 种起源模式: 癫痫发作在异位结节和功能连接的皮质(通常是上层皮质)中同时开始者占 73.4%,在异位结节中起始发作为 20.3%,只有很少情况 (6.3%) 仅由皮质起始<sup>[23]</sup>。癫痫发作时多个异位结节同时受累的情况并不少见<sup>[24]</sup>。

#### 临床问题 3-3: HH 的影像病理灶与致痫灶一致吗?

**推荐意见 5:** 强迫性不自主发笑发作确认来自于 HH,其他类型发作可能来自于 HH 内或 HH 外,甚至因为继发致痫性成为 HH 外独立起源(推荐比例 100%,反对比例 0.0%)。

1994 年,颅内电极首次证实强迫性不自主发笑发作时的放电起源于 HH 病灶本身<sup>[25]</sup>。然而,部分患者的癫痫发作类型会出现变化,脑电图特征也会

出现演变。颅内电极脑电监测发现,最初的致痫灶是依赖于原始病灶 (HH 病变本身) 的,然而随着时间的推移,继发性致痫灶可能会逐渐形成,并脱离原始病灶而成为完全独立的致痫灶<sup>[26, 27]</sup>。这时即使切除原始的致痫灶,也不会影响继发性致痫灶的致痫性。

#### 临床问题 3-4: 其它 MCD 的影像病理灶与致痫灶一致吗?

**推荐意见 6:** PMG、结节性硬化、脑裂畸形的致痫灶较影像病理灶更为复杂(推荐比例 100%,反对比例 0.0%)。

尽管 PMG 具有内在致痫性,但致痫网络常常范围更广或发作起始区并不在影像 PMG 内<sup>[11]</sup>。结节性硬化的致痫网络还涉及到结节及结节周围组织,与影像结节并不完全一致<sup>[28, 29]</sup>。脑裂畸形边缘的皮质、裂隙内的异位灰质都可参与致痫网络<sup>[30]</sup>。

## 3 FCD 的全切除手术技术

### 临床问题 4: 对于 FCD 而言,全切除如何定义?

**推荐意见 7:** 全切程度的判断并非以 FCD 病变本身全切为标准,而是评估手术实际切除范围是否涵盖了术前预定的脑区结构(推荐比例 96.8%,反对比例 0.0%)。

FCD 的切除范围由包括神经内科、影像科、神经外科在内的多学科小组在术前及术中确定,术后根据解剖学及电生理学数据仔细评估,以确定是否达到完全切除;只有当 MRI 结构异常区域和脑电图 (Electroencephalography, EEG) 放电异常区域被完全切除时,才被认定是 FCD 全切除<sup>[31]</sup>。

对于 MRI 阴性的 FCD 病变,即使通过详尽的多模态术前评估,也难以形成“标准的”全切除方案。此时,全切程度的判断并非以 FCD 病变本身全切为标准,而是评估手术实际切除范围是否涵盖了术前预定的脑区结构,即切除范围是否包含了广义上的癫痫起始区及临近的潜在(继发)起始区。MRI 与正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 的融合影像、EEG 特征性放电模式是勾画 MRI 阴性病例切除范围的重要手段。脑磁图、三维重建的高密度脑电图及具备后处理分析的高场强 MRI 等技术的应用,可提高 FCD 的全切率<sup>[32]</sup>。

### 临床问题 5: FCD 要达到术后无发作是否必须做到病变全切除?

**推荐意见 8:** FCD 病灶全切是术后良好疗效的最重要预测因素(推荐比例 93.5%,反对比例 0.0%)。

研究表明, FCD 全切的患者中 70% 术后无癫痫发作, 而 FCD 切除不全的患者只有 22% 实现无发作。因此, 提高 FCD 手术全切率具有重要的临床价值。尽管目前已常规开展长程视频 EEG、高分辨率 MRI、PET-CT 和认知精神测评等标准的术前评估流程, 但对 FCD II b 亚型之外的弥散性 FCD 病变范围的界定仍不理想, 许多病例难以达到全切。此外, FCD 病灶位于重要功能区或脑深部结构也是难以进行手术全切的重要原因<sup>[31]</sup>。对于范围较广、累及多个脑叶的 FCD 病变, 可行脑叶离断手术; 相较传统的切除性手术, 脑叶离断术创伤小、癫痫网络破坏彻底, 可达到“功能性全切”的疗效<sup>[33]</sup>。对于影像学上具有明确沟底征的 FCD 病例, 近来的观点认为仅仅切除发育不良的脑沟即可达到与全切除相仿的癫痫控制率<sup>[34]</sup>。

#### 临床问题 6: 通过哪些手段能够实现 FCD 的全切除?

**推荐意见 9:** FCD 全切除的概念至少包含两个层面, 即在理论层面上正确界定切除的范围, 以及在技术层面上实现目标区域的完整切除 (推荐比例 96.8%, 反对比例 0.0%)。

FCD 切除范围的界定需要多学科协作来共同完成, 术前评估资料包括症状学表现、EEG、MRI、PET-CT、脑磁图 (MEG)、神经心理评估等。从神经影像学的角度来看, FCD II 型可出现特征性 MRI 改变, 如皮质厚度增加、灰白质边界模糊、漏斗状穿透征等, 这些特征使 FCD 的切除范围实现“可视化”。然而, 21%~58% 的 FCD 病变在传统 MRI 序列上无法识别, 因此仍需更先进的成像技术不断应用于 FCD 的术前评估, 包括高场强 (7T) MRI、弥散张量成像 (DTI)、弥散峰度成像 (DKI) 等。此外, MRI 与 PET-CT 融合影像以及人工智能分析技术可显著提高 FCD 的检出率<sup>[35]</sup>。EEG 特征性放电亦是确定切除范围的重要参数, 如 FCD 的头皮 EEG 可见与致痫灶部位相关的节律性癫痫样的放电 (REDs), 颅内脑电记录可见连续性癫痫样放电 (CEDs) 等。

对于功能区外的 FCD 患者, 可基于术前评估的致痫灶以及术中脑电监测所提示的放电区域行裁剪式切除。对于 FCD 位于重要功能区的患者, 可在术中唤醒和 (或) 皮质电刺激监测下行致痫灶切除术, 此时需要在功能保留与 FCD 全切之间进行权衡。近年来, 神经外科手术机器人、术中磁共振、术中超声等技术的应用<sup>[36]</sup>可提高 MRI 阴性 FCD 及脑深部 FCD 的手术全切率。

## 4 HH 与 PNH 的 SEEG 及 RFTC 手术技术

### 临床问题 7: HH 患者的 SEEG 设计的要点有哪些?

**推荐意见 10:** 电极置入的策略与致痫区范围有关, 其核心策略是使 HH 内尽可能多地分布电极触点, 并确保电极触点覆盖瘤蒂周围, 同时还应考虑是否存在下丘脑以外的致痫区 (推荐比例 96.8%, 反对比例 0.0%)。

SEEG 电极置入的策略与癫痫发作类型及致痫区范围有关。对于有强迫性不自主发笑的癫痫发作, 电极通常可直接放置在 HH 本身<sup>[37]</sup>。由于 HH 病变位置较深, 电极置入路径较长, 因此 SEEG 靶点及路径设计需规避脑内动静脉、第三脑室以及穹窿、乳头体等重要结构, 并根据 HH 形态、体积、瘤蒂的分布特点设计电极的靶点和数量, 其核心策略是使 HH 内尽可能多地分布电极触点, 并确保电极触点覆盖瘤蒂周围。通过这种方式, 可全面描记 HH 的放电模式, 并有利于后期利用 RFTC 最大限度的毁损 HH 病变<sup>[38]</sup>。然而对于其他类型的癫痫发作, 下丘脑以外也很可能存在有独立的致痫区<sup>[39]</sup>。在这种情况下, SEEG 电极应尽可能靶向所有可能参与致痫网络的结构, 例如扣带回边缘系统、额叶和颞叶皮质的中外侧<sup>[40]</sup>, 以精确定位致痫灶和指导后续的 RFTC。

### 临床问题 8: PNH 患者行 SEEG 时其设计的要点有哪些?

**推荐意见 11:** 成功的 PNH-SEEG 方案是将电极置入假定的致痫结节、周围皮质和直接传播区域, 单纯针对结节的置入方案需谨慎 (推荐比例 100%, 反对比例 0.0%)。

PNH 最常见的放电模式是结节和外围皮质同时起源, 此外灰质结节本身、结节外的远隔皮质甚至颞叶内侧结构亦可见痫性放电起源, 因此癫痫症状学及头皮 EEG 结果仍是设计 PNH 电极置入方案的重要依据。成功的 PNH-SEEG 方案是将电极置入假定的致痫结节、周围皮质和直接传播区域, 单纯针对结节的置入方案需谨慎。由于 RFTC 已成为 PNH 一线治疗方法, 因此可考虑在推定的致痫区域进行密集置入<sup>[41]</sup>。

### 临床问题 9: HH 和 PNH 患者行 RFTC 时的操作要点有哪些?

**推荐意见 12:** PNH 的灰质结节有时会整合入功能性皮质网络, 因此 PNH 的 RFTC 预毁损需引起重视; HH 的瘤蒂是 RFTC 的重点靶区 (推荐比

例 100%，反对比例 0.0%）。

经 SEEG 引导的 RFTC 已成为 HH 和 PNH 相关癫痫的推荐治疗方法。RFTC 毁损通常在清醒状态下进行，开始前需常规核对拟毁损电极触点的位置；随后进行预毁损，选择短时、低能参数（功率 1~3 W、时间 30~50 s），期间动态观察患者语言、运动等功能的变化，由于 PNH 的灰质结节有时会整合入功能性皮质网络，因此 PNH 的 RFTC 预毁损需引起重视。预毁损未出现神经功能缺损的患者，可增加功率（3~8 W）和时间（30~60 s）进行永久性毁损，同时不断观察患者语言、运动等功能。病灶内距离较近（ $\leq 7$  mm）的电极触点，可进行不同电极之间 3D 交叉毁损。HH 的瘤蒂是异常放电的传导通路，瘤蒂离断是控制发作的最有效途径，因此瘤蒂是 RFTC 的重点靶区。毁损后可继续进行 SEEG 脑电监测，观察毁损区域放电情况，根据结果直接拔除或再次热凝；RFTC 结束后再次评估神经系统功能，并行影像学检查确认毁损部位及毁损范围。多轮多次毁损有提高疗效的潜力，但应警惕出现永久性并发症的风险<sup>[42]</sup>。

## 5 其它 MCD 切除的手术技术要点

**临床问题 10：通过哪些手段可以实现 GMH 全切除？**

**推荐意见 13：**采用电生理监测结合神经导航技术可以提高病理灶全切除的概率，可通过术中对阵发性放电的监测指导切除范围的界定，若合并其他脑部异常应当考虑扩大切除范围（推荐比例 93.5%，反对比例 0.0%）。

对于双侧、多发或连续型病灶的 PNH，以及 SBH 等通常与皮质存在广泛功能联系的病灶，或位于重要功能区、脑深部的病灶，传统切除手术的疗效往往较差；范围局限的单侧病灶，尤其是单侧单发结节型灰质异位切除术后效果良好。

为准确定位病灶、明确切除范围，术中应采用电生理监测结合神经导航技术。术前行导航在头皮投影异位病灶位置，可指引设计最佳的手术切口和骨窗范围。开颅后首先在异位病灶及周围皮质表面使用皮层电极描记放电情况，进一步确认癫痫样异常放电范围，包括异位病灶、上覆皮质、或同时来自异位病灶和功能连接的皮质<sup>[23, 43]</sup>。在标记出痫性放电区域后，进一步确定切除范围。异位病灶周围的异常白质的切除也是手术成功的关键因素。导航的应用可指引皮层切口位置，通过最短的距离、最合适的脑沟裂进入脑深部，同时最大程度

地避免正常皮质损伤。建议在显微镜下实施病变切除术。病变切除后再次描记深部脑电或皮层脑电，观察痫性放电是否消失，并分别用导航、显微镜确认病变是否残留，在痫性放电密集区域继续切除，若病变位于功能区则可避开皮层血管施行低功率皮质热灼。

术中超声对于分辨白质灰质也有很好的效果，且具有实时、便捷的优点，故可应用术中超声辅助术中神经导航对异位病灶进行精确定位，并可评价术后疗效。术中超声要求超声医师操作前仔细观察 MRI 图像，确定异位病灶的位置及形态，在术中仔细辨别异位病灶与周围正常组织，以配合手术医师完成精确定位、完全切除异位病灶。

GMH 可能合并其他脑皮质畸形，必须通过系统全面采集异位病灶、上覆皮质、畸形皮质和可能出现的致痫灶信号，以更准确地描绘致痫网络、定位致痫灶、确定切除范围。若 GMH 合并海马硬化，且通过深部电极检查发现异位病灶与硬化海马或颞叶内侧存在同步放电，这时除了切除异位病灶还应同时行硬化海马、颞叶前部切除术，以达到更好的癫痫控制效果<sup>[44]</sup>。

**临床问题 11：通过哪些手段可以实现 MCD 全切除？**

**推荐意见 14：**不同 MCD 的解剖位置和与其功能联系的皮质范围有所不同，电生理监测及神经导航技术的应用，有助于采取扩大切除的方式以完全切除致痫灶（推荐比例 93.5%，反对比例 0.0%）。

对于其他 MCD，也可采用电生理监测结合神经导航技术。与 GMH 全切除相似，开颅后先用导航确定畸形皮质的位置和范围，再使用皮层电极描记确定致痫灶的位置和范围。在导航指引下切除痫性放电区域后，再将残余的仍有痫性波发放的异常区域切除直至消失。致痫灶位于功能区者，可行小功率皮质热灼术或多软膜下横纤维切断术。每类 MCD 的全切除方式应充分考虑其解剖范围与功能联系的皮质范围。对于范围窄、体积小的局灶性病变，可优先考虑对局部致痫灶进行完全切除，比如对于结节性硬化，若异常放电起源于致痫结节及临近皮质，则在完全切除致痫结节的同时切除周边一定区域的组织更为有效<sup>[28, 29]</sup>；对于 HH，完全切除对于体积较小且带蒂团块的疗效尤其明显，而对较大、广泛附着于下丘脑的病变可经额眶颞入路或采取脑室-颅底联合入路以提高全切除概率<sup>[45, 46]</sup>；对于脑裂畸形，可将脑裂畸形边缘的皮质、裂隙内的异位灰质进行完全切除<sup>[30]</sup>。对于广泛性病变，比

如弥漫性多小脑回畸形,可尽早采用多脑叶切除术,改良大脑半球切除术或半球离断术;对于双侧无脑回畸形,虽然目前大多采用药物治疗来改善症状,不过也有报道通过全胼胝体切开术缓解了癫痫发作<sup>[47]</sup>。而对于小头畸形、重型前脑无裂畸形等极其严重、广泛影响皮质的病变,一般不考虑切除性手术治疗。

## 6 癫痫术后早期癫痫发作的防治

**临床问题 12: 哪些因素可以影响癫痫术后早期癫痫发作的发生?**

**推荐意见 15:** 癫痫患者术后早期癫痫发作主要与起病年龄、病程、发作类型、术前发作频率、手术切除部位、手术方式等有关。围手术期停用抗癫痫发作药物引起血药浓度下降,手术本身对大脑皮层的刺激,围术期的感染、低血钠、代谢性酸中毒等并发症也可引起术后早期癫痫发作(推荐比例 100%,反对比例 0.0%)。

术后早期癫痫是癫痫外科常见的现象之一,是指术后住院期间,特别是术后 1 周内发生的癫痫发作现象。起病年龄小、病程长、多灶起源的患者发生术后早期癫痫的概率较高<sup>[48, 49]</sup>。手术切除部位也是影响术后早发癫痫的重要因素。颞叶癫痫术后早期癫痫的比例低于颞叶外癫痫手术。全面性癫痫、癫痫性脑病等行胼胝体切开术等姑息性手术,术后疗效较差,术后早期癫痫发作也更频繁。围手术期停用抗癫痫药引起血药浓度下降,可引起患者原有癫痫发作加重或者出现新的癫痫发作<sup>[50]</sup>。手术中脑组织的过分牵拉、挫伤、血管损伤,以及术后的组织瘢痕等是手术致痫的主要诱发因素。围术期的并发症,如感染、低血钠、代谢性酸中毒等降低癫痫发作的阈值,也是术后癫痫发生的重要诱因<sup>[51, 52]</sup>。

**临床问题 13: 如何预防癫痫术后早期癫痫发作?**

**推荐意见 16:** 为预防术后早期癫痫的发生,需要避免各种可能诱发因素的发生,及时处理各种并发症,如出血、感染、皮下积液等,预防性使用抗癫痫发作药物(推荐比例 93.5%,反对比例 0.0%)。

为预防术后早期癫痫的发生,需要在手术中尽量减少脑组织的损伤,尽量缩短手术时间。同时在围手术期,需要避免各种诱发因素,规范使用抗癫痫发作药物。

避免诱发因素的发生。尽量减少对患者刺激和各种应激因素;术后给予患者吸氧避免脑缺氧

的发生,及时处理脑水肿、发热、颅内感染等并发症;减少和避免使用对抗癫痫药物或对癫痫发作有影响的药物,如喹诺酮类抗生素等。

预防性应用抗癫痫发作药物。为减少术前服用药物的突然中断对患者的影响,术前的药物应当在手术当日继续服用<sup>[53]</sup>,术后尽早恢复使用。也可以根据手术后可能出现的发作类型使用相对应的抗癫痫发作药物。围手术期应尽量选用广谱、高效、安全、快速、不影响意识、对生命体征影响小、多种剂型可选的抗癫痫发作药物。尽可能选择相互作用少的药物,特别要注意抗癫痫发作药物的不良反应,必要时监测血药浓度。常用的静脉注射药物为丙戊酸钠注射液<sup>[54]</sup>,应用的主要方法是术后 30 min 内给首次负荷量,然后 1 h 内开始持续静脉滴注,在患者开始口服抗癫痫发作药物 12 h 后停用静脉滴注。口服药物可选:丙戊酸钠、左乙拉西坦、卡马西平和奥卡西平等。

**临床问题 14: 出现癫痫术后早期癫痫发作如何处理?**

**推荐意见 17:** 癫痫术后早期发作应积极寻找病因,选择合适的抗癫痫发作药物进行治疗,防止继发性脑损伤(推荐比例 100%,反对比例 0.0%)。

术后早期出现癫痫发作,需要分析相关诱发因素,在及时去除诱发因素的同时调整抗癫痫发作药物,必要时监测血药浓度。对于局灶性的癫痫发作,可以观察病情变化,调整口服药物或加大注射药物用量;如果出现全面强直阵挛性发作,需要给予吸氧和及时安定静脉注射治疗,防止产生脑损害;如果出现癫痫持续状态,特别是惊厥性持续状态,需要紧急抢救处理,及时终止发作。

**审稿专家**(按姓氏笔画排序)

王小强(兰州大学第二医院)、毛之奇(解放军总医院第一医学中心)、田宏(中日友好医院)、冯卫星(首都医科大学附属北京儿童医院)、任杰(昆明三博脑科医院)、刘畅(首都医科大学附属北京儿童医院)、刘婷红(首都医科大学附属北京儿童医院)、刘翔宇(南京大学医学院附属鼓楼医院)、杨岸超(首都医科大学附属北京天坛医院)、吴洵昶(复旦大学附属华山医院)、张希(首都医科大学宣武医院)、张恒(四川大学华西医院)、张春青(陆军军医大学第二附属医院)、陈心(天津医科大学总医院)、季涛云(北京大学第一医院)、孟强(西安交通大学第一附属医院)、徐硕(山东大学齐鲁医院)、徐成伟(内蒙古医科大学附属医院)、高薇(苏州大学附属第一医院)、郭燕舞(南方医科大学珠江医院)、梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院)、

彭伟锋(复旦大学附属中山医院)、樊星(北京市神经外科研究所)、操德智(深圳市儿童医院)

#### 外审专家(按姓氏笔画排序)

杨卫东(天津医科大学总医院)、杨天明(东南大学附属中大医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、姜玉武(北京大学第一医院)、顾硕(海南医学院第一附属医院)、遇涛(首都医科大学宣武医院)

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Blümcke I, Aronica E, Miyata H, *et al.* International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: A consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 348-358.
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, *et al.* Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1648-1656.
- Liu S, Yu T, Guan Y, *et al.* Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China. *Brain*, 2020, 143(2): 570-581.
- Jayalakshmi S, Vooturi S, Vadapalli R, *et al.* Predictors of surgical outcome in focal cortical dysplasia and its subtypes. *J Neurosurg*, 2022, 136(2): 512-522.
- 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.
- Balestrini S, Barba C, Thom M, *et al.* Focal cortical dysplasia: a practical guide for neurologists. *Practical Neurology*, 2023, 3(2): 256-261.
- Nguyen D, Singh S, Zaatreh M, *et al.* Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy & Behavior*, 2003, 4(3): 246-258.
- Curatolo, Paolo. Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) in Tuberous Sclerosis Complex-Associated Epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2015, 52(3): 281-289.
- Paliotti K, Dassi C, Berrahmoune S, *et al.* The phenotypic spectrum of epilepsy associated with periventricular nodular heterotopia. *J Neurol*, 2023, 270(8): 3934-3945.
- Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *American Journal of Medical Genetics*, 2001, 106(2): 234-238.
- Maillard L, Ramantani G. Epilepsy surgery for polymicrogyria: a challenge to be undertaken. *Epileptic Disord*, 2018, 20(5): 319-338.
- Lamberink H J, Otte W M, Blümcke I, *et al.* Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(9): 748-757.
- Mathern G W. Challenges in the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 689-693.
- Srouf M, Rioux M F, Varga C, *et al.* The clinical spectrum of nodular heterotopias in children: report of 31 patients. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 728-737.
- Valentin A, Lazaro M, Mullatti N, *et al.* Cingulate epileptogenesis in hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, 2011, 52(5): 901-905.
- Liu WY, Zhou D. Filamin A gene associated periventricular nodular heterotopia and epilepsy in a cohort of chinese patients. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(20): 2506-2507.
- Chu-Shore C J, Major P, Camposano S, *et al.* The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1236-1241.
- Yoo SJ, Lee JY, Lee YJ, *et al.* Diffusion Tensor imaging and quantitative magnetic resonance volumetric assessment in the diagnosis of hemimegalencephaly: a case report. *Journal of the Korean Society of Radiology*, 2019, 80(1): 103-105.
- Koenig M, Dobyns W, Donato N D. Lissencephaly: Update on diagnostics and clinical management. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2021, 35: 147-152.
- Tassi L, Colombo N, Garbelli R, *et al.* Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 2002, 125(Pt 8): 1719-1732.
- Brázdil M, Halánek J, Jurák P, *et al.* Interictal high-frequency oscillations indicate seizure onset zone in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 2010, 89(1-2): 28-32.
- Boonyapisit K, Najm I, Klem G, *et al.* Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia*, 2003, 44(1): 69-76.
- Mirandola L, Mai RF, Francione S, *et al.* Stereo-EEG: Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1962-71.
- Khoo HM, Ellenrieder NV, Zazubovits N, *et al.* Internodular functional connectivity in heterotopia-related epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2019, 6(5): 851-853.
- Pitrik K, Leo T, Denese H. Crises dacrystiques et hamartome hypothalamique: a propos d'une observation video-stereo-EEG. *Epilepsia*, 1994, 6: 259-279.
- Kerrigan JF, Ng YT, Chung S, *et al.* The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2005, 12(2): 119-131.
- Benabid AL, Ryvlin P, Minotti L, *et al.* From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord*, 2003, 5: 205-217.
- Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, *et al.* Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex: a stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 81-95.
- Stephenson SEM, Maixner WJ, Barton SM, *et al.* Resection of tuber centers only for seizure control in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res*, 2021, 171: 106572.
- Zhang J, Yang Z, Yang Z, *et al.* Successful surgery for refractory seizures associated with bilateral schizencephaly: two case reports and literature review. *Neurol Sci*, 2016, 37(7): 1079-1088.
- Krsek P, Maton B, Jayakar P, *et al.* Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*, 2009, 72(3): 217-223.
- Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, *et al.* Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(3): 183-188.
- 刘庆祝, 蔡立新, 刘晓燕, 等. 儿童后象限脑皮质发育障碍致难治性癫痫的手术治疗. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(3): 259-263.
- Macdonald-Laurs E, Maixner WJ, Bailey CA, *et al.* One-Stage, Limited-Resection Epilepsy Surgery for Bottom-of-Sulcus





- Dysplasia. *Neurology*, 2021, 97(2): e178-e190.
- 35 Walger L, Adler S, Wagstyl K, *et al.* Artificial intelligence for the detection of focal cortical dysplasia: Challenges in translating algorithms into clinical practice. *Epilepsia*, 2023, 64(5): 1093-1112.
- 36 Prada F, Gennari AG, Quiaia E, *et al.* Advanced intraoperative ultrasound (ioUS) techniques in focal cortical dysplasia (FCD) surgery: a preliminary experience on a case series. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198: 106188.
- 37 Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, *et al.* From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord*, 2003, 5(4): 205-217.
- 38 Liu C, Zheng Z, Shao XQ, *et al.* Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma: Electroclinical patterns and the relationship with surgical prognosis. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107957.
- 39 Scholly J, Staack AM, Kahane P, *et al.* Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 2): 32-40.
- 40 Lhatoo SD, Kahane P, Lüders HO. *Invasive Studies of the Human Epileptic Brain: Principles and Practice*. Oxford University Press, 2018.
- 41 Khoo HM, Gotman J, Hall JA, *et al.* Treatment of Epilepsy Associated with Periventricular Nodular Heterotopia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(12): 59.
- 42 中国医师协会神经外科分会功能神经外科学组, 中国抗癫痫协会, 国家神经外科手术机器人应用示范项目专家指导委员会. 立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. *中华医学杂志*, 2021, 101(29): 1-7.
- 43 Pizzo F, Roehri N, Catenoix H, *et al.* Epileptogenic networks in nodular heterotopia: a stereoelectroencephalography study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2112-2123.
- 44 Ladino LD, Dash C, Wu A, *et al.* Intracranial investigation of a patient with nodular heterotopia and hippocampal sclerosis: dealing with a dual pathology. *Epileptic Disord*, 2017, 19(2): 195-201.
- 45 Agrawal M, Samala R, Doddamani RS, *et al.* Is surgery effective for treating hypothalamic hamartoma causing isolated central precocious puberty? A systematic review. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(6): 3087-3105.
- 46 Lehner KR, D'Amico RS, Rahme R, *et al.* Microsurgical management of complex hypothalamic hamartomas in the era of minimally invasive therapy: a case series and narrative review. *World Neurosurg*, 2022, 160: e388-e397.
- 47 Kamida T, Maruyama T, Fujiki M, *et al.* Total callosotomy for a case of lissencephaly presenting with West syndrome and generalized seizures. *Childs Nerv Syst*, 2005, 21(12): 1056-1060.
- 48 Lee YJ, Kang HC, Lee JS, *et al.* Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*, 2010, 125(1): e58-e66.
- 49 Kim JY, Kang HC, Cho JH, *et al.* Combined use of multiple computational intracranial EEG analysis techniques for the localization of epileptogenic zones in Lennox-Gastaut syndrome. *Clin EEG Neurosci*, 2014, 45(3): 169-178.
- 50 Jehi LE, O'Dwyer R, Najm I, *et al.* A longitudinal study of surgical outcome and its determinants following posterior cortex epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2040-2052.
- 51 Koh S, Nguyen S, Asarnow RF, *et al.* Five or more acute postoperative seizures predict hospital course and long-term seizure control after hemispherectomy. *Epilepsia*, 2004, 45(5): 527-533.
- 52 Di Gennaro G, D'Aniello A, De Risi M, *et al.* Prognostic significance of acute postoperative seizures in extra-temporal lobe epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(8): 1536-1540.
- 53 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南•癫痫病学分册(2023版). 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 54 谭启富. 癫痫外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

收稿日期: 2024-03-05 修回日期: 2024-03-15

• 标准规范 •

# 难治性癫痫（1岁以内）全营养配方食品 临床试验技术指导原则（草案）



中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会

执笔

郁莉斐\* (复旦大学附属儿科医院), 方方\* (首都医科大学附属北京儿童医院), 钟建民\* (江西省儿童医院), 李保敏\* (山东大学齐鲁医院), 王艺 (复旦大学附属儿科医院), 廖建湘 (深圳市儿童医院), 邓劫 (首都医科大学附属北京儿童医院), 陈勇 (江西省儿童医院), 魏菊荣 (深圳市儿童医院), 王娟 (重庆医科大学附属儿童医院), 于美 (深圳市儿童医院), 王纪文 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心), 周水珍 (复旦大学附属儿科医院)

## 1 使用原则

生酮饮食疗法 (Ketogenic diet therapy, KDT) 是一种高脂肪, 低碳水化合物, 合适个体营养需求的蛋白质和其他营养素的饮食治疗技术<sup>[1]</sup>。本指导原则适用于出生至 1 岁以内药物难治性癫痫及癫痫发作的特定全营养配方食品临床试验。

本指导原则主要包括临床试验的试验目的、研究参与者选择、退出和终止标准、试验样品要求、试验方案设计、观察指标、结果判定、数据统计与管理等, 为难治性癫痫全营养配方食品的临床试验设计、实施、评价提供指导<sup>[2]</sup>。

本指导原则是药物难治性癫痫全营养配方食品临床试验研究时需要考虑的一般性原则, 供各方参考。除《特殊医学用途配方食品注册管理办法》<sup>[3]</sup>、《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)》<sup>[4]</sup>、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》<sup>[5]</sup>等相关法规文件中所规定的, 不要求申请人必须强制执行。如果申请人根据所申请注册难治性癫痫全营养配方食品的产品配方、营养特点、特殊医学临床效果和前期研究基础, 提出优于本指导原则的研究设计, 并且能够有充分的科学依据说明其科学性和合理性, 符合医学伦理, 同样可进行临床试验研究并获得认可<sup>[2]</sup>。

本指导原则不具有强制性的法律约束力, 需要根据科学研究的进展不断完善本指导原则中的相关内容。鼓励申办者、研究者与市场监督管理部门积极沟通和讨论, 促进我国儿科饮食治疗难治性癫

痫食品的研发, 满足癫痫饮食治疗食品需求。

## 2 试验目的

难治性癫痫全营养配方食品是为满足难治性癫痫研究参与者对营养素或膳食的特殊需要, 专门加工配制而成的食品<sup>[2]</sup>。产品配方特点是在 1 岁以内年龄段全营养配方食品基础上, 依据癫痫的病理生理特点, 对营养素的特殊需要适当调整, 可以作为单一营养来源满足癫痫研究参与者的营养需求<sup>[2]</sup>。试验目的主要是: 评价饮食疗法所用食品对不同病因导致的难治性癫痫、癫痫综合征、葡萄糖转运体 1 缺陷综合征、丙酮酸脱氢酶缺乏症和癫痫持续状态的安全性、营养素摄入的充足性和治疗效果。

### 2.1 安全性研究

主要识别产品使用过程中 (采用经口喂养或管饲喂养) 由于产品本身造成的不良反应, 以及产品和 (或) 相关的其他不良事件或严重不良事件。

### 2.2 营养充足性研究

验证产品是否能为癫痫及癫痫发作研究参与者提供合理、有效的营养素, 维持良好的代谢状况、生长发育和生活质量, 维持人体所需各类营养素的摄入需求。临床研究重点观察癫痫研究参与者生长体重等体格指标、生化指标、血液营养学相关指标的维持或改善。

营养充足性评价包括试验前后身高、体重、头围、体型匀称度指标 (身高别体重, weight for length, W/L)、血清蛋白、血红蛋白、血电解质、微量元素和维生素等指标, 以及其他国际公认的营养学评价指标。

### 2.3 特殊医学用途食品临床效果研究

证实产品能满足癫痫或癫痫发作研究参与者

DOI: 10.7507/2096-0247.202403012

基金项目: 国家市场监督管理总局研究委托任务资助 (20190322)

通信作者: 王纪文, Email: wangjiwen@scmc.com.cn; 周水珍,

Email: szzhou@shmu.edu.cn

#共同第一作者



对营养素的特殊需求,有利于减少或控制癫痫发作,减少抗癫痫发作药物的使用,以及提高认知功能等。疗效评价除控制癫痫发作外(包括惊厥性和非惊厥性癫痫发作),还建议对改善认知、促进神经功能发育以及神经保护作用,改善生活质量,预防癫痫或癫痫综合征的进展以及恶化开展饮食治疗疗效及作用机制的临床研究。

### 3 研究参与者的选择

#### 3.1 研究人群

从出生至1岁以内研究参与者,性别及民族不限。

#### 3.2 纳入标准

①明确诊断为不同病因的药物难治性癫痫、癫痫综合征或癫痫持续状态<sup>[6-9]</sup>;可以按病因分类;一种以上抗癫痫发作药物失败,但预防性研究可以选择首选治疗;需要以饮食疗法作为首选治疗的疾病,比如葡萄糖转运体1缺乏症和丙酮酸脱氢酶缺乏症<sup>[10]</sup>。

②癫痫发作频率每周1次以上;癫痫持续状态<sup>[11-13]</sup>:惊厥性全面性发作持续5 min以上;惊厥性局灶性发作持续10 min以上;其他类型癫痫持续状态。

③既往未接受过饮食治疗。

④研究参与者和/或监护人同意饮食疗法并签署知情同意书、治疗协议书。

#### 3.3 排除标准

符合下列任何情形,均排除进入试验。

①患有严重消化、心血管、呼吸、泌尿系统疾病或非饮食治疗为一线治疗的遗传代谢性疾病,以及先天性免疫缺陷病等不适合生酮饮食治疗者。

②正在使用其它可能影响试验效果的营养制剂者。

③研究者认为其它不适于参加本研究的研究参与者。

④其他:包括以下表1所列禁忌证等<sup>[1, 10]</sup>。

### 4 退出和终止标准

#### 4.1 退出标准

①研究参与者选择退出。

②重要器官功能不能维持稳定:如呼吸、循环、泌尿系统、消化、发生严重并发症如吸入性肺炎、严重营养缺乏、评估为严重不良事件。

③严重违背研究方案的研究参与者。

④失访的研究参与者(数据保留并纳入统计)。

表1 生酮饮食的禁忌证

禁忌证	具体病症
绝对禁忌证	脂肪酸β-氧化缺陷
	卟啉病
	丙酮酸羧化酶缺乏症
	长链3-羟基酰基辅酶A缺乏症
	中链3-羟基酰基辅酶A缺乏症
	长链酰基脱氢酶缺乏症(LCAD)
	中链酰基脱氢酶缺乏症(MCAD)
	短链酰基脱氢酶缺乏症(SCAD)
	肉碱缺乏症(原发性)
	肉碱棕榈酰转移酶(CPT) I或II缺乏症
相对禁忌证	肉碱转位酶缺乏症
	不能维持适量营养摄入的患儿
	有严重吞咽障碍、胃食管返流经营养诊疗无法改善研究参与者或监护人配合 通过神经影像和视频脑电监护可以确定外科癫痫灶的合并使用异丙酚(异丙酚输注综合征可能风险更高)

⑤撤回知情同意书的研究参与者。

⑥研究者认为研究参与者未能从研究中获益,以及继续参加研究将导致研究参与者面临不可接受的风险。

⑦其他需要退出的情形。

#### 4.2 终止标准

①病情明显加重,判断为与饮食治疗有关。

②生命体征不能维持稳定。

③发生严重并发症,评估为严重不良事件的,伦理委员会认为需要终止的。

④饮食治疗团队评估为需要终止的。

⑤申办者要求终止(如经费原因、管理原因等)。

⑥其他需要终止的情形。

### 5 试验样品要求

#### 5.1 试验用样品

拟申请注册的难治性癫痫全营养配方食品,作为混合制剂或单项营养素食品(食用前临时混合,达到全营养目标)。

#### 5.2 对照样品

已获批准注册的难治性癫痫全营养配方食品,或已获批准注册的全营养配方食品或相应类别肠内营养制剂。

### 6 伦理学要求

本临床试验遵守药物临床研究管理规范(GCP)的原则和赫尔辛基宣言——指导医生进行人体生物学的建议。

### 6.1 临床试验方案的审批

临床试验方案须呈交申请者所在医院的伦理委员会 (Ethics Review Committee, ERC), 并在试验开始之前, 获得伦理委员会批准。

### 6.2 知情同意书

临床试验实施之前, 每个研究参与者的监护人双方都要签署知情同意书。

## 7 试验方案设计

### 7.1 试验方法

应当采用多中心、前瞻性、随机对照试验, 盲法优先。如采用其他试验设计, 需提供无法实施随机对照试验的原因、试验的科学程度和研究控制条件等依据。依据对照样品的选择, 采用优效或非劣性检验。

### 7.2 试验分组

按照随机分组原则分配入试验组与对照组, 随机方法包括完全随机、分层随机、区组随机等。主要研究者使两组具有可比性又符合伦理。试验组和对照组有效例总数原则上不少于 100 例, 且脱落率不高于 20%<sup>[14]</sup>。具体病例数应根据主要指标要求的效果、设计来确定。举例: 完全随机设计 2 组, 两组病例数相等, 治疗组较对照组癫痫发作减少有效率提高 30%, 检验水准  $\alpha=0.05$ , 效能  $1-\beta=0.9$ , 对照有效率 30%, 治疗组有效率 60%; 双尾检验, 样本含量 112 例。

### 7.3 试验周期

启动后跟踪至少 4 周 (不含筛选期)。

### 7.4 能量供给、喂养途径、营养素补充剂的使用

① 能量供给: 每天热卡需结合研究参与者饮食史, 根据研究参与者年龄及身高体重所推荐总热量的 75% ~ 100% 计算<sup>[15]</sup>; 如果由于促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 及糖皮质激素的影响, 研究参与者体重增加, 则需要考虑按照该年龄的标准体重进行热量摄入的计算; 需要完成身高体重追赶的婴儿, 根据研究参与者代谢、生长发育动态监测情况和活动量进行热量校正。

② 喂养途径: 采用口服或管饲。管饲可采用重力滴注或肠内营养输注泵泵入。生酮饮食每日总能量 100% 由试验样品提供, 如联合母乳、配方奶、生酮配餐等<sup>[16-18]</sup>, 其中至少 50% 能量由试验样品提供, 剩余能量应在医生或临床营养师指导下摄入。在试验过程中要求记录膳食摄入量, 保持两组可比性。

③ 营养素补充剂的使用<sup>[11, 10]</sup>: 生酮饮食启动

表 2 生酮饮食疗法启动前评估的建议

评估项目	具体建议
生酮饮食咨询, 营养师或医生完成	了解生酮饮食 辨别生酮期间潜在的饮食障碍 沟通研究参与者监护人对效果、药物治疗和行为认知的期望值 了解抗癫痫发作药物和其他药物的含糖量 坚持学习生酮饮食的相关知识
实验室检查, 排除禁忌证	肝肾功能、空腹血脂、空腹血糖 血清氨基酸及肉碱分析、尿有机酸分析 血电解质、微量元素, 可以考虑包括硒元素 血细胞计数、尿液分析 抗癫痫发作药物血浓度 (如有必要) 肾脏超声和肾病诊断 (如有肾结石家族史) 脑脊液 (如不清楚病因) 心电图 (有心脏病家族史者尤其重要) 脑电图 (如有必要) 核磁共振 (如有必要) 骨代谢、骨密度或骨龄
营养评价, 营养师或医生完成	身高、体重和头围的基线数据 饮食史: 研究参与者的饮食习惯, 过敏、饮食忌讳和不耐受情况 计算热卡、液体量和生酮饮食比例, 制定饮食方案 指导生酮饮食相关营养素补充剂的使用 营养缺乏风险评估: 监护人文化水平和沟通能力、对饮食治疗的依从性, 研究参与者的吞咽功能、胃食管返流等情况

后, 营养师根据患儿的基线营养状况, 如有相关营养素的缺乏, 需予个体化的补充。无相关营养素缺乏的患儿, 则予以常规生酮饮食专用补充剂的推荐量补充。

### 7.5 启动前评估

① 研究参与者监护人的治疗期望值, 如发作减少、认知改善等。

② 营养评估。

③ 研究参与者监护人的健康教育, 饮食治疗有关流程和注意事项等。详见表 2<sup>[11, 10]</sup>。

### 7.6 签署书面知情同意书

研究参与者的监护人签署知情同意书。

## 8 观察指标

### 8.1 安全性指标

① 基本生命体征、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血  $\beta$ -羟丁酸、血脂、电解质、心肌酶谱、心电图、骨代谢等。

② 发生低血糖、呕吐、腹泻、便秘、高血脂、高胆固醇、泌尿系结石等不良反应的发生率及严重程度。

③ 发生其他与试验样品相关和 (或) 可能相关

的不良事件或严重不良事件的例次。

## 8.2 营养相关监测指标

① 营养风险筛查量表：包括但不限于 STRONGkids 儿童营养状态风险筛查表 (Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth, STRONGkids)<sup>[19]</sup>。

② 体格生长相关指标：包括但不限于以下任何一项：体重、身高、头围和身长别体重评分。

③ 蛋白类指标：包括但不限于以下任何一项：血清总蛋白、白蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、血红蛋白等。

④ 其他国内外公认的营养学评价指标。

## 8.3 特殊医学用途临床效果指标

**8.3.1 主要指标** 癫痫发作频率与基线相比减少的百分数<sup>[20]</sup>；癫痫发作减少的有效率；(有效定义为4周期间癫痫发作频率减少50%以上)。

**8.3.2 次要指标** 包括但不限于以下任意3项。

① 认知、行为改善：贝利婴幼儿发育量表；儿心量表，其他公认的神经心理评估量表。

② 运动、言语功能改善：运动发育量表，言语发育量表。

③ 视频脑电图改善(发作间期癫痫样放电减少、发作期放电减少、背景活动改善等)。

④ 饮食治疗生活质量：生酮饮食疗法专用生活质量量表。

⑤ 癫痫生活质量表改善。

⑥ 共患病疗效评估改善：睡眠障碍、发育迟缓等改善。

⑦ 癫痫持续状态病死率、致残率和住院日减少。

⑧ 卫生经济学等。

## 9 结果判定

如与已获批准并注册的全营养配方食品对照，当试验用产品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于对照的全营养配方食品，且营养充足性或特殊医学用途临床效果至少有一项指标优于对照的全营养配方食品时，考虑此产品可作为难治性癫痫全营养配方食品<sup>[21]</sup>。

如与已经批准注册的难治性癫痫全营养配方食品或肠内营养制剂对照，当试验用样品满足安全性、营养充足性和/或特殊医学用途临床效果均不劣于对照样品时，考虑此产品可作为难治性癫痫全营养配方食品<sup>[22]</sup>。

### 9.1 安全性判定

满足以下所有条件可判定安全：不良反应的

发生率低或病情在医疗可控制的范围内，且均不劣于对照组<sup>[2]</sup>。

### 9.2 营养充足性判定

试验组和对照组相比，当体重维持或改善，试验前后血清总蛋白、白蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白和血红蛋白水平提升程度均不劣于对照组时，判定营养充足性不劣于对照组；当以上指标中至少有一项改善程度优于对照组而其他指标不劣于对照组时判定营养充足性优于对照组<sup>[2]</sup>。

试验组可满足研究参与者生长发育的营养需求而不引起营养供给不足或过剩的疾病发生。

### 9.3 特殊医学用途临床效果判定

难治性癫痫全营养配方食品临床效果判定主要考虑以下指标：

① 不同发作类型癫痫发作频率与基线相比减少的百分数；癫痫发作有效率。

② 认知、行为改善。

③ 运动、言语功能改善。

④ 视频脑电图改善。

⑤ 共患病疗效评估改善，睡眠障碍，发育迟缓等。

⑥ 癫痫持续状态病死率、致残率下降或住院日减少。

⑦ 饮食治疗生活质量或癫痫生活质量表改善。

⑧ 卫生经济学。

判定原则如下：必须包括指标①②③④⑤⑥中至少3个指标不劣于对照组，则判定临床效果不劣于对照组；当指标①优于对照组时，其他指标不劣于对照组，则判定临床效果优于对照组。

## 10 试验风险预评估及预案

伦理委员会和知情同意书是保障研究参与者权益的主要组织机构和措施。试验方案严格按照《赫尔辛基宣言》和GCP的原则执行，并建立饮食疗法中注意事项及不良反应处理的预案，包括短期不良反应预评估及处理预案和长期不良反应预评估及处理预案。

## 11 数据管理

参照《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)》有关内容执行。

### 11.1 原始数据

包括院外有关原始记录和检查报告，应记录在医院病历系统，包括门诊和住院病历，要求进入单位电子信息系统。

## 11.2 病例登记表 (CRF)

当日或 48 h 内记录完毕, 同时建立电子档案, 多中心电子数据及时汇总到牵头单位。

## 11.3 资料保留

研究参与者发作日记等研究资料经过机构审核后保留在研究单位。

## 12 统计分析

对人口学特征和其他基线资料进行汇总。对于连续型变量(如年龄、身高、体重等)将列出观察值个数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。对于分类变量(如性别等), 将列出观察值个数、频数以及比例。评估癫痫发作减少情况, 报告两组对照结果及其 95% 可信区间(95%CI)。报告两组所有不良反应、严重不良反应、药物相关不良反应和药物相关严重不良反应的研究参与者人数, 并对不良反应进行相应的汇总。同时, 根据研究者的判断, 也将报告不良反应的严重程度及与研究方案的相关性。对实验室检查和生命体征进行相应的汇总。还包括:

- ① 癫痫发作频率占基线百分数, 定量数据, 按随机对照 2 组或多组设计用  $t$  检验或方差分析。
- ② 癫痫发作有效率, 用  $\chi^2$  检验对比。
- ③ 其他定量数据符合正态分布的两组间用  $t$  检验或方差分析。
- ④ 不符合正态分布的资料用非参数检验。
- ⑤ 差异显著性水平:  $P < 0.05$ 。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 820-825.
- 2 肿瘤全营养配方食品临床试验技术指导原则. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(4): 427-429.
- 3 国家市场监督管理总局规章. 特殊医学用途配方食品注册管理办法. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art\\_9b1a9daffc084d819bb4d7a31d909452.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_9b1a9daffc084d819bb4d7a31d909452.html).
- 4 国家市场监督管理总局行政规范性文件. 关于发布特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)的公告. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/zc/xzgfxwj/art/2020/art\\_8973ef7fe4db438791cbb7520de7df61.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/zc/xzgfxwj/art/2020/art_8973ef7fe4db438791cbb7520de7df61.html).
- 5 食品药品监管总局(2016年第48号). 儿科人群药物临床试验技

术指导原则. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160307164401912.html>.

- 6 Kwon HE, Kim HD. Recent aspects of ketogenic diet in neurological disorders. *Acta Epileptologica*, 2021, 21(3): 1-7.
- 7 Ye Y, Sun D, Li H, Zhong J, *et al.* A multicenter retrospective cohort study of ketogenic diet therapy in 481 children with infantile spasms. *Acta Epileptologica*, 2022, 1(4): 1-8.
- 8 Riney K, Bogacz A, Somerville E, *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63: 1443-1474.
- 9 Zuberi S M, 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: 1349-1397.
- 10 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.
- 11 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 12 Zeng Y, Mu J, Zhou D. Calculation and management of ketogenic diet parenteral nutrition in super-refractory status epilepticus. *Acta Epileptologica*, 2022, 32(4): 1-9.
- 13 Cai M, Xu W, Zheng Y, *et al.* Ketogenic dietary therapy in adult status epilepticus: current progress and clinical application. *Acta Epileptologica*, 2022, 16(4): 1-7.
- 14 国家药监局关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告(2021年第72号).(nmpa.gov.cn).
- 15 Elles Louw, Dorine Hurk, Elizabeth N, *et al.* Ketogenic diet guidelines for infants with refractory Epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, 20(6): 798-809.
- 16 Dressler A, Trimmel-Schwahofer P. The ketogenic diet for infants: How long can you go?. *Epilepsy Research*, 2020, 164(1): 106339.
- 17 Falsaperla R, Angelo G, Maucri L. *et al.* Ketogenic diet for infants with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107361.
- 18 Schoeler NE, Marston L, Lyons L, *et al.* Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1113-1124.
- 19 Hulst J, Zwart H, Hop W, *et al.* Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr*, 2010, 29(1): 106-111.
- 20 Engel J. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the second international palm desert conference on the surgical treatment of the epilepsies (1992). *Neurology*, 1993, 43(8): 1612-1617.

收稿日期: 2024-03-01 修回日期: 2024-03-25

# 难治性癫痫（1~10岁）全营养配方食品 临床试验技术指导原则（草案）



中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会

执笔

操德智<sup>\*</sup>（深圳市儿童医院），叶园珍<sup>\*</sup>（深圳市儿童医院），孙丹<sup>\*</sup>（武汉儿童医院），张捷<sup>\*</sup>（北京大学第一医院），刘智胜（武汉儿童医院），张月华（北京大学第一医院），姜玉武（北京大学第一医院），杨光（解放军总医院第一医学中心），邹丽萍（解放军总医院第一医学中心），杨志仙（北京大学人民医院），吉萍（深圳北京大学香港科技大学医学中心），伍焰冰（深圳市儿童医院），秦炯（北京大学人民医院），廖建湘（深圳市儿童医院）

## 1 使用原则

生酮饮食疗法（Ketogenic diet therapy, KDT）是一种脂肪高比例，碳水化合物低比例，蛋白质和其他营养素合适个体营养需求的饮食治疗技术<sup>[1-2]</sup>。本指导原则适用于1~10岁难治性癫痫及癫痫发作的特定全营养配方食品临床试验。

本指导原则主要包括临床试验的试验目的、研究参与者选择、退出和终止标准、试验样品要求、试验方案设计、观察指标、结果判定、数据统计与管理等，为难治性癫痫全营养配方食品的临床试验设计、实施、评价提供指导<sup>[3]</sup>。

本指导原则是难治性癫痫全营养配方食品临床试验研究时需要考虑的一般性原则，供各方参考。除《特殊医学用途配方食品注册管理办法》<sup>[4]</sup>、《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范（试行）》<sup>[5]</sup>、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》<sup>[6]</sup>等相关法规文件中所规定的，不要求申请人必须强制执行。若申请人根据所申请注册难治性癫痫全营养配方食品的产品配方、营养特点、特殊医学临床效果和前期研究基础，提出超出本指导原则的研究设计，且能够有充分的科学依据说明其科学性和合理性，符合医学伦理，同样可进行临床试验研究并获得认可<sup>[3]</sup>。

本指导原则不具有强制性的法律约束力，仅代表食品药品监管部门当前的观点和认识，根据科学研究的进展不断完善本指导原则中的相关内容。

鼓励申办者、研究者与食品药品监管部门积极沟通和讨论，促进我国儿科饮食治疗难治性癫痫食品的研发，满足癫痫饮食治疗食品需求。

## 2 试验目的

难治性癫痫全营养配方食品是为满足难治性癫痫研究参与者对营养素或膳食的特殊需要，专门加工配制而成的食品<sup>[3]</sup>。产品配方特点是在1~10岁年龄段全营养配方食品基础上，依据癫痫的病理生理特点，对营养素的特殊需要适当调整，可以作为单一营养来源满足癫痫发作研究参与者的营养需求<sup>[3]</sup>。试验目的的主要是：评价饮食疗法所用食品对不同病因导致的难治性癫痫、癫痫综合征和癫痫持续状态的安全性、营养充足性和治疗效果。

### 2.1 安全性研究

主要识别产品使用过程中由产品本身及放置营养管等造成的不良反应，以及产品和（或）相关的其他不良事件或严重不良事件。

安全性评价包括低血糖、酸中毒、腹泻、便秘、高甘油三酯、高胆固醇、泌尿系结石等副作用。

### 2.2 营养充足性研究

验证产品是否能为癫痫及癫痫发作研究参与者提供合理、有效的营养素，维持良好的代谢状况或生活质量，维持人体所需各种营养成分的平衡。临床研究重点观察癫痫和癫痫发作研究参与者体重、生化指标、血液营养学指标或机体成分的改善。

营养充足性评价包括试验前后身高、体重、体质指数、人体成分、血清白蛋白、血红蛋白等指标，以及其他国际公认的营养学评价指标。

### 2.3 特殊医学用途食品临床效果研究

证实产品能满足癫痫研究参与者对营养素的特殊需求，有利于减少或控制癫痫发作，减少抗癫痫

DOI: 10.7507/2096-0247.202403011

基金项目：国家市场监督管理总局研究委托任务资助（20190322）

通信作者：秦炯，Email: qinjiong@263.net; 廖建湘，Email:

epilepsycenter@vip.163.com

#共同第一作者



痫发作药物的使用, 以及提高认知功能等。疗效评价包括控制癫痫发作(包括惊厥性和非惊厥性癫痫发作), 改善认知、促进神经功能发育以及神经保护作用, 对癫痫共患病如多动、冲动等行为问题、抑郁等精神问题的影响, 是否能改善生活质量, 预防癫痫或癫痫综合征的发生以及恶化, 开展饮食治疗作用机制的临床研究。

### 3 研究参与者的选择

#### 3.1 研究人群

1 ~ 10 岁难治性癫痫及癫痫发作研究参与者, 性别及民族不限。

#### 3.2 纳入标准

① 明确诊断为不同病因的难治性癫痫、癫痫综合征<sup>[7-9]</sup>或癫痫持续状态<sup>[10-13]</sup>; 可以按病因分类; 一种以上抗癫痫发作药物仍不能达到持续无发作, 但预防性研究可以选择首选治疗。

② 癫痫发作频率每周 1 次以上; 癫痫持续状态<sup>[14-15]</sup>: 惊厥性全面性强直-阵挛发作持续 5 min 以上; 惊厥性局灶性发作持续 10 min 以上; 其他类型癫痫持续状态。

③ 既往未接受过生酮饮食治疗。

④ 研究参与者和/或监护人同意饮食疗法并签署知情同意书。

#### 3.3 排除标准

符合下列任何情形, 均排除进入试验。

① 诊断不完全符合的病例。

② 患有严重消化、心血管、呼吸、肝脏、泌尿系统或遗传代谢性疾病, 以及先天性免疫缺陷病等不适合生酮饮食治疗者。

③ 正在使用其它可能影响试验效果的营养制剂的研究参与者。

④ 研究者认为其它不适于参加本研究的研究参与者。

⑤ 未签署知情同意书。

⑥ 其他: 包括以上未特指的表 1 所列禁忌证等。详见表 1<sup>[2, 16-17]</sup>。

### 4 退出和终止标准

#### 4.1 退出标准

① 研究参与者选择退出。

② 重要器官功能不能维持稳定: 如呼吸、循环、泌尿系统、消化系统, 发生严重并发症如脂质吸入性肺炎、严重营养不良、评估为严重不良事件。

③ 严重违背研究方案的研究参与者。

表 1 生酮饮食的禁忌证

禁忌证	具体病症
绝对禁忌证	β-氧化缺陷
相对禁忌证	卟啉病
	丙酮酸羧化酶缺乏症
	长链3-羟基酰基辅酶A缺乏症
	中链3-羟基酰基辅酶A缺乏症
	长链酰基脱氢酶缺乏症(LCAD)
	中链酰基脱氢酶缺乏症(MCAD)
	短链酰基脱氢酶缺乏症(SCAD)
	肉碱缺乏症(原发性)
	肉碱棕榈酰转移酶(CPT) I或II缺乏症
	肉碱转位酶缺乏症
相对禁忌证	不能维持适量营养的研究参与者, 有严重吞咽障碍、胃食管返流又不能很好解决
	研究参与者或监护人不配合
	通过神经影像和视频脑电监护可以确定外科癫痫灶
	合并使用异丙酚(异丙酚输注综合征可能风险更高)

④ 失访的研究参与者(数据保留并纳入统计)。

⑤ 撤回知情同意书的研究参与者。

⑥ 研究者认为研究参与者未能从研究中获益, 以及继续参加研究将导致研究参与者面临不可接受的风险。

⑦ 其他需要退出的情形。

#### 4.2 终止标准

① 病情加重怀疑与生酮饮食相关。

② 生命体征不能维持稳定。

③ 发生严重并发症评估为严重不良事件。

④ 饮食治疗团队评估为需要终止。

⑤ 申办者要求终止(如经费原因、管理原因等)。

⑥ 其他需要终止的情形。

### 5 试验样品要求

#### 5.1 试验用样品

拟申请注册的难治性癫痫全营养配方食品, 作为混合制剂或单项营养素食品如营养素食品筒(营养素非全营养品, 食用前临时混合, 达到全营养目标)。

① 生产厂商: 生产线符合国家相应标准; 食品生产资质; 食品卫生符合规定。

② 样品质控指标、重要营养成分检测报告: 如脂肪、蛋白质、碳水化合物、膳食纤维、钠、钾、钙、锌、硒、左卡尼汀、热卡等; 维生素 D、维生素 A、维生素 B12、维生素 B6、维生素 K、维生素 B1、叶酸、维生素 E 等。

③ 食品形态可为液体、匀浆、糊剂、粉剂、静脉制剂或常见食物形态, 如“罐头”、“饼干”、“米饭”、“面条”、“饺子”、“包子”、“馒



头”等。混合包装或独立营养食品套餐组装；静脉制剂应符合相应医疗准入标准。

## 5.2 对样品

已获批准注册的癫痫或癫痫发作以及癫痫持续状态全营养配方食品，或已获批准注册的全营养配方食品或相应类别肠内营养制剂；或国外已上市的同类产品。

## 6 伦理学要求

本临床研究遵守药物临床研究管理规范(GCP)的原则和赫尔辛基宣言——指导医生进行人体生物学的建议。

### 6.1 临床研究方案的审批

本临床研究方案须呈交申请者所在医院的科学性审查机构和伦理委员会(Ethics Review Committee, ERC),并在研究开始之前,获得伦理委员会批准。

### 6.2 知情同意书

临床研究实施之前,所有研究参与者或/和其监护人均需签署知情同意书。

## 7 试验方案设计

### 7.1 试验方法

应当采用多中心、前瞻性、盲法或非盲法、随机对照试验<sup>[18-20]</sup>。如采用其他试验设计,需提供无法实施上述试验设计的原因、试验的科学程度和研究控制条件等依据。依据对照样品的选择,采用优效或非劣性检验。

对照样品可以选择国外同类已上市产品或以往未用过的抗癫痫发作药物<sup>[21]</sup>:丙戊酸、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯、拉莫三嗪、卡马西平、拉考沙胺、氨己烯酸、吡仑帕奈、唑尼沙胺等,但药物只比较疗效和安全性,营养学标准按同年龄段相应国家标准。

### 7.2 试验分组

按照随机分组原则分配入试验组与对照组。试验组和对照组有效例总数原则上不少于100例,且脱失率不高于20%。具体病例数应根据主要指标要求的效果、设计来确定。例如,完全随机设计2组,两组病例数相等,治疗组与对照组相比较而言,癫痫发作减少有效率提高30%,检验水准 $\alpha=0.05$ ,效能 $1-\beta=0.9$ ,对照有效率30%,治疗组有效率60%;双尾检验,两组的样本含量共计112例。

### 7.3 试验周期

启动后跟踪至少2周(不含筛选期);再随访

表2 生酮饮食疗法启动前评估的建议

评估项目	具体建议
生酮饮食咨询(营养师或医生完成)	了解生酮饮食 辨别生酮期间潜在的饮食障碍 沟通研究参与者和家属对效果、药物治疗和行为认知的期望值 了解抗癫痫发作药物和其他药物的含糖量 坚持学习生酮饮食的相关知识
实验室检查(排除禁忌证)	肝肾功能、空腹血脂、空腹血糖 血清氨基酸及肉碱分析、尿有机酸分析 血电解质、微量元素,可以考虑包括硒元素 血细胞计数、尿液分析 抗癫痫发作药物血浓度(如有必要) 肾脏超声和肾病诊断(如有肾结石家族史) 脑脊液(如不清楚病因) 心电图(有心脏病家族史者尤其重要) 脑电图(如有必要) 核磁共振(如有必要) 骨代谢、骨密度或骨龄
营养评价(营养师或医生完成)	身高、体重的基线数据 饮食史:研究参与者的饮食习惯,过敏、饮食忌讳和不耐受情况 计算热卡、液体量和生酮饮食比例,制定饮食方案 营养缺乏风险评估:研究参与者沟通情况、文化水平、依从性,吞咽功能、胃食管返流、不良饮食习惯等

观察至少2周。总周期4周以上。

### 7.4 给食量和给食途径

① 给食量:每天热卡需结合研究参与者饮食史,根据研究参与者年龄及身高体重所推荐总热量的75%~100%计算;如果由于促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及糖皮质激素的影响,研究参与者体重增加,则需要考虑按照该年龄的标准体重进行热量摄入的计算;需要完成追赶生长的婴幼儿,要根据研究参与者代谢、生长发育动态监测情况和活动量进行热量校正。

② 给食途径:采用口服、静脉辅助(静脉用脂肪乳为药品)或管饲。管饲可采用重力滴注或肠内营养输注泵泵入。每日总能量至少40%由试验样品或其指定组合食品提供。

### 7.5 启动前评估

① 研究参与者监护人的期望值,如发作减少、减少抗癫痫发作药物。

② 营养评估。

③ 研究参与者健康教育,饮食治疗有关流程,注意事项等。详见表2<sup>[16-17]</sup>。

### 7.6 签署书面知情同意书

研究参与者的监护人签署知情同意书,未成年人口头告知并知情同意。

## 8 观察指标

### 8.1 安全性指标

低血糖、呕吐、腹泻、便秘、高血脂、高胆固醇、泌尿系结石等副反应发生率。

### 8.2 营养充足性指标

试验前后身高、体重、体质指数、体成分、血清蛋白、血红蛋白等指标,以及其他国际公认的营养学评价指标。

### 8.3 特殊医学用途临床效果指标

**8.3.1 主要指标** 癫痫发作频率与基线相比减少的百分数;癫痫发作减少的有效率;有效定义为发作频率减少 50% 以上并持续 4 周以上。

**8.3.2 次要指标** 可以选择 3 种或更多。

① 认知、行为改善:如贝利婴幼儿发育量表;儿心量表,其他公认的神经心理评估量表。

② 运动、言语功能改善:运动发育量表,言语发育量表。

③ 视频脑电图改善。

④ 饮食治疗生活质量:生酮饮食疗法专用生活质量量表。

⑤ 癫痫生活质量表:儿童癫痫生活质量量表。

⑥ 共患病疗效评估改善,孤独症谱系障碍改善、注意力改善等。

⑦ 癫痫持续状态病死率、住院日减少。

⑧ 家长日记、研究参与者日记或问卷评定,卫生经济学等。

## 9 结果判定

如与全营养配方食品对照,当试验用产品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于全营养配方食品,且特殊医学用途临床效果至少有一项指标优于全营养配方食品时,考虑此产品可作为难治性癫痫全营养配方食品<sup>[3]</sup>。

如与已经批准注册的难治性癫痫全营养配方食品或肠内营养制剂或抗癫痫发作药物对照,当试验用样品满足安全性、营养充足性和/或特殊医学用途临床效果均不劣于对照样品时,考虑此产品可作为难治性癫痫全营养配方食品<sup>[3]</sup>。

### 9.1 安全性判定

满足以下所有条件可判定安全:不良反应的发生率低或病情在医疗可控制的范围内,且均不劣于对照组<sup>[3]</sup>。

### 9.2 营养充足性判定

试验组和对照组相比,当体重或体成分维持或

改善,试验前后内脏蛋白和血红蛋白水平提升程度均不劣于对照组时,判定营养充足性不劣于对照组;当以上指标中至少有一项改善程度优于对照组而其他指标不劣于对照组时判定营养充足性优于对照组<sup>[3]</sup>。

试验组可满足研究参与者生长发育的营养需求而不引起营养供给不足的疾病发生。

### 9.3 特殊医学用途临床效果判定

难治性癫痫全营养配方食品临床效果判定主要考虑以下指标:

① 不同发作类型癫痫发作频率与基线相比减少的百分数;癫痫发作有效率(反应率)。

② 发作程度减轻或发作时间缩短。

③ 认知、行为改善。

④ 运动、言语功能改善。

⑤ 视频脑电图改善。

⑥ 共患病疗效评估改善,孤独症谱系障碍改善等。

⑦ 癫痫持续状态病死率、住院日减少。

判定原则如下:当上述①和②③④⑤⑥⑦中至少 3 项指标均不劣于对照组,则判定临床效果不劣于对照组;当①②至少有一项优于对照组而其他指标不劣于对照组时,判定临床效果优于对照组。

## 10 试验风险预评估及预案

伦理委员会和知情同意书是保障研究参与者权益的主要组织机构和措施。试验方案严格按照《赫尔辛基宣言》和 GCP 的原则执行,并建立饮食疗法中注意事项及不良反应处理的预案,包括短期不良反应预评估及处理预案和长期不良反应预评估及处理预案。

## 11 数据管理

参照《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)》有关内容执行。

### 11.1 原始数据

包括院外有关原始记录和检查报告,应记录在医院病历系统,包括门诊和住院病历,要求进入单位电子信息系统。

### 11.2 病例登记表(CRF)

当日或 48 h 内记录完毕,同时建立电子档案,多中心电子数据及时汇总到牵头单位。

### 11.3 资料保留

研究参与者发作日记等研究资料经过机构审核后保留在研究单位。

## 12 统计分析

对人口学特征和其他基线资料进行汇总。对于连续型变量(如年龄、身高、体重等)将列出观察值个数、均值、标准差、中位数、四分位间距、最小值和最大值。对于分类变量(如性别等),将列出观察值个数、频数以及比例。评估癫痫发作减少情况,报告两组对照结果及其95%可信区间(95% CI)。比较两组所有不良反应、严重不良反应、药物相关不良反应和药物相关严重不良反应的研究参与者人数,并对不良反应进行相应的汇总。同时,根据研究者的判断,也将评估不良反应的严重程度及与研究方案的相关性。对实验室检查和生命体征进行相应的汇总。还包括:

- ① 癫痫发作频率占基线百分数,定量数据,按随机对照2组或多组设计用 $t$ 检验或方差分析。
- ② 癫痫发作有效率,用 $\chi^2$ 检验对比。
- ③ 定量数据符合正态分布的两组间用 $t$ 检验或方差分析。
- ④ 不符合正态分布的资料用非参数检验。
- ⑤ 差异显著性水平: $P<0.05$ 。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 廖建湘. 生酮饮食疗法的临床方案. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(12): 881-883.
- 2 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 820-825.
- 3 肿瘤全营养配方食品临床试验技术指导原则. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(4): 427-429.
- 4 国家市场监督管理总局规章. 特殊医学用途配方食品注册管理办法. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art\\_9b1a9daffc084d819bb4d7a31d909452.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_9b1a9daffc084d819bb4d7a31d909452.html).
- 5 国家市场监督管理总局行政规范性文件. 关于发布特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)的公告. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/zc/xzgfxwj/art/2020/art\\_8973ef7fe4db438791cbb7520de7df61.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/zc/xzgfxwj/art/2020/art_8973ef7fe4db438791cbb7520de7df61.html).
- 6 食品药品监管总局(2016年第48号). 儿科人群药物临床试验技术指导原则. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypqgtg/ypqgtg/20160307164401912.html>.
- 7 Jiang W, Liao J, Zhou D, *et al.* Ketogenic diet therapy for epilepsy: past 100 years of practice. *Acta Epileptologica*, 2022, 15(4): 1-4.
- 8 Kwon HE, Kim HD. Recent aspects of ketogenic diet in neurological disorders. *Acta Epileptologica*, 2021, 21(3): 1-7.
- 9 Ye Y, Sun D, Li H, *et al.* A multicenter retrospective cohort study of ketogenic diet therapy in 481 children with infantile spasms. *Acta Epileptologica*, 2022, 1(4): 1-8.
- 10 Dou X, Wang Z, Li X, *et al.* Efficacy and tolerability of ketogenic diet therapy in 55 Chinese children with drug-resistant epilepsy in Northwest China. *Acta Epileptologica*, 2022, 10(4): 1-7.
- 11 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 12 Tong X, Cai Q, Cao D, *et al.* Chinese expert recommendations on ketogenic diet therapy for super-refractory status epilepticus. *Acta Epileptologica*, 2022, 8(4): 1-11.
- 13 Wang X, Gao X, Lu G, *et al.* The ketogenic diet for paediatric patients with super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Acta Epileptologica*, 2020, 4(2): 1-7.
- 14 Zeng Y, Mu J, Zhou D. Calculation and management of ketogenic diet parenteral nutrition in super-refractory status epilepticus. *Acta Epileptologica*, 2022, 32(4): 1-9.
- 15 Cai M, Xu W, Zheng Y, *et al.* Ketogenic dietary therapy in adult status epilepticus: current progress and clinical application. *Acta Epileptologica*, 2022, 16(4): 1-7.
- 16 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.
- 17 Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC, *et al.* What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia*, 2015, 56(9): 1337-1342.
- 18 Kaul N, Nicolo JP, O'Brien TJ, *et al.* Practical considerations of dietary therapies for epilepsy in adults. *Acta Epileptologica*, 2021, 16(3): 1-7.
- 19 Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, *et al.* The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 500-506.
- 20 Schoeler NE, Marston L, Lyons L, *et al.* Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1113-1124.
- 21 Manral M, Dwivedi R, Gulati S, *et al.* Safety, efficacy, and tolerability of modified atkins diet in persons with drug-resistant epilepsy: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2023, 100(13): e1376-e1385.

收稿日期: 2024-03-01 修回日期: 2024-03-20

• 标准规范 •

# 难治性癫痫（10 岁以上）全营养配方食品 临床试验技术指导原则（草案）



中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会

执笔

方雨\* (四川大学华西第二医院), 程懿\* (四川大学华西医院), 李增宁\* (河北医科大学第一医院), 王爽 (浙江大学医学院附属第二医院), 邓宇虹 (广州医科大学附属第二医院), 林素芳 (深圳市儿童医院), 陈黎 (深圳市儿童医院), 于美 (深圳市儿童医院), 廖建湘 (深圳市儿童医院), 王群 (首都医科大学附属天坛医院), 丁美萍 (浙江大学医学院附属第二医院), 罗蓉 (四川大学华西第二医院), 慕洁 (四川大学华西医院)

## 1 使用原则

生酮饮食疗法 (Ketogenic diet therapy, KDT) 是一种高脂肪, 低碳水化合物, 合适个体营养需求的蛋白质和其他营养素的饮食治疗技术<sup>[1]</sup>。本指导原则适用于 10 岁以上难治性癫痫及癫痫发作的特定全营养配方食品临床试验。

本指导原则主要包括临床试验的试验目的、研究参与者选择、退出和终止标准、试验样品要求、试验方案设计、观察指标、结果判定、数据统计与管理等, 为难治性癫痫全营养配方食品的临床试验设计、实施、评价提供指导<sup>[2]</sup>。

本指导原则是难治性癫痫全营养配方食品临床试验研究时需要考虑的一般性原则, 供各方参考。除《特殊医学用途配方食品注册管理办法》<sup>[3]</sup>、《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)》<sup>[4]</sup>、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》<sup>[5]</sup>等相关法规文件中所规定的, 不要求申请人必须强制执行。若申请人根据所申请注册难治性癫痫全营养配方食品的产品配方、营养特点、特殊医学临床效果和前期研究基础, 提出优于本指导原则的研究设计, 且能够有充分的科学依据说明其科学性和合理性, 符合医学伦理, 同样可进行临床研究并获得认可<sup>[2]</sup>。

本指导原则不具有强制性的法律约束力, 需要根据科学研究的进展不断完善本指导原则中的相关内容。鼓励申办者、研究者与市场监督管理部门

积极沟通和讨论, 促进我国儿科及成人饮食治疗难治性癫痫食品的研发, 满足癫痫饮食治疗食品需求。

## 2 试验目的

难治性癫痫全营养配方食品是为满足难治性癫痫研究参与者对营养素或膳食的特殊需要, 专门加工配制而成的食品<sup>[2]</sup>。产品配方特点是在 10 岁以上年龄段全营养配方食品基础上<sup>[6]</sup>, 依据癫痫的病理生理特点, 对营养素的特殊需要适当调整, 可以作为单一营养来源满足癫痫研究参与者的营养需求<sup>[2]</sup>。试验目的主要是: 评价饮食疗法所用食品对不同病因导致的药物难治性癫痫、癫痫综合征、葡萄糖转运体 1 缺陷综合征、丙酮酸脱氢酶缺乏症和癫痫持续状态的安全性、营养充足性和治疗效果。

### 2.1 安全性研究

主要识别产品使用过程中由产品本身及置营养管等造成的不良反应, 以及产品和(或)相关的其他不良事件或严重不良事件。

### 2.2 营养充足性研究

验证产品是否能为癫痫及癫痫发作研究参与者提供合理、有效的营养素, 维持良好的代谢状况或生活质量, 维持人体所需各种营养成分的平衡。临床研究重点观察癫痫研究参与者体重、生化指标、血液营养学指标的维持或改善。

营养充足性评价包括试验前后身高、体重、体质指数、血清蛋白、血红蛋白等指标, 以及其他国际公认的营养学评价指标。

### 2.3 特殊医学用途食品临床效果研究

证实产品能满足癫痫或癫痫发作研究参与者对营养素的特殊需求, 有利于减少或控制癫痫发作, 减少抗癫痫发作药物的使用, 以及提高认知功

DOI: 10.7507/2096-0247.202403013

基金项目: 国家市场监督管理总局研究委托任务资助 (20190322)  
通信作者: 王群, Email: qwang64@163.com; 丁美萍, Email: dingmeiping@tom.com; 罗蓉, Email: 1109329811@qq.com; 慕洁, Email: mujie2010@foxmail.com  
\*共同第一作者



能等。疗效评价包括控制癫痫发作(包括惊厥性和非惊厥性放电发作),并建议对改善认知、促进神经功能发育以及神经保护作用,对癫痫共患病如多动、冲动等行为问题、抑郁等精神问题的影响,是否能改善生活质量,预防癫痫或癫痫综合征的发生以及恶化,开展饮食治疗疗效及作用机制的临床研究。

### 3 研究参与者的选择

#### 3.1 研究人群

10岁以上药物难治性癫痫及癫痫发作研究参与者,性别及民族不限。

#### 3.2 纳入标准

①明确诊断为不同病因的药物难治性癫痫、癫痫综合征或癫痫持续状态;可以按病因分类;一种以上抗癫痫发作药物失败,但预防性研究可以选择首选治疗;需要以饮食疗法作为首选治疗的疾病,比如丙酮酸脱氢酶缺乏症、葡萄糖转运体1缺陷综合征和苯丙酮尿症等。

②癫痫发作频率每周1次以上。

癫痫持续状态:惊厥性全面性发作持续5 min以上,意识障碍;惊厥性局灶性发作持续10 min以上;其他类型癫痫持续状态。

③既往未接受过生酮饮食治疗。

④研究参与者和/或监护人同意饮食疗法并签署知情同意书。

#### 3.3 排除标准

符合下列任何情形,均排除进入试验。

①诊断不完全符合的病例。

②患有严重消化、心血管、呼吸、泌尿系统或遗传代谢性疾病,以及先天性免疫缺陷病等不适合生酮饮食治疗者。

③正在使用其它可能影响试验效果的营养制剂者。

④研究者认为其它不适于参加本研究的研究参与者。

⑤未签署知情同意书。

⑥其他:包括以下未特指的表1<sup>[7]</sup>所列禁忌证等。

### 4 退出和终止标准

#### 4.1 退出标准

①研究参与者选择退出。

②重要器官功能不能维持稳定:如呼吸、循环、泌尿系统、消化、发生严重并发症如反复胃潴

表1 生酮饮食的禁忌证

禁忌证	具体病症
绝对禁忌证	β-氧化缺陷
相对禁忌证	卟啉病
	丙酮酸羧化酶缺乏症
	长链3-羟基酰基辅酶A缺乏症
	中链3-羟基酰基辅酶A缺乏症
	长链酰基脱氢酶缺乏症(LCAD)
	中链酰基脱氢酶缺乏症(MCAD)
	短链酰基脱氢酶缺乏症(SCAD)
	肉碱缺乏症(原发性)
	肉碱棕榈酰转移酶(CPT) I或II缺乏症
	肉碱转位酶缺乏症*
相对禁忌证	不能维持适量营养的研究参与者,有严重吞咽障碍、胃食管返流又不能很好解决
	研究参与者或监护人不配合*
	通过神经影像和视频脑电监护可以确定外科癫痫灶的合并使用异丙酚(异丙酚输注综合征可能风险更高)

注: \*怀孕/哺乳期、肾癌、围手术期和感染期; #终末期肝病、1型糖尿病、心脑血管损伤、呼吸衰竭、非肥胖的高尿酸血症和血脂紊乱、精神病和酒精/药物滥用者, TG ≥ 4.6 mmol/L, 需由相关专家评估、监测、个体化定制

留(单次>200 mL)、吸入性肺炎、严重营养缺乏、评估为严重不良事件。

③严重违背研究方案的研究参与者。

④失访的研究参与者(数据保留并纳入统计)。

⑤撤回知情同意书的研究参与者。

⑥研究者认为研究参与者未能从研究中获益,以及继续参加研究将导致研究参与者面临不可接受的风险。

⑦其他需要退出的情形。

#### 4.2 终止标准

①病情加重,判断与饮食治疗相关的。

②生命体征不能维持稳定。

③发生严重并发症评估为严重不良事件的,伦理委员会认为需要终止的。

④饮食治疗团队评估为需要终止的。

⑤申办者要求终止(如经费原因、管理原因等)。

⑥其他需要终止的情形。

### 5 试验样品要求

#### 5.1 试验用样品

拟申请注册的难治性癫痫全营养配方食品。

#### 5.2 对照样品

已获批准注册的难治性癫痫全营养配方食品,或已获批准注册的全营养配方食品或相应类别肠内营养制剂。

## 6 伦理学要求

本临床试验遵守药物临床研究管理规范(GCP)的原则和赫尔辛基宣言——指导医生进行人体生物学的建议。

### 6.1 临床试验方案的审批

临床试验方案须呈交申请者所在医院的伦理委员会,并在试验开始之前,获得伦理委员会批准。

### 6.2 知情同意书

临床实施之前,所有研究参与者或/和其监护人均需签署知情同意书。

## 7 试验方案设计

### 7.1 试验方法

应当采用多中心前瞻性、随机对照试验,盲法优先。如采用其他试验设计,需提供无法实施随机对照试验的原因、试验的科学程度和研究控制条件等依据。依据对照样品的选择,采用优效或非劣性检验。

### 7.2 试验分组

按照随机分组原则分配入试验组与对照组。主要研究者使两组具有可比性又符合伦理。试验组和对照组有效总例数原则上不少于100例,且脱落率不高于20%。具体病例数应根据主要指标要求的效果、设计来确定。举例:完全随机设计2组,两组病例数相等,治疗组较对照组癫痫发作减少有效率提高30%,检验水准 $\alpha=0.05$ ,效能 $1-\beta=0.9$ ,对照有效率30%,治疗组有效率60%;双尾检验,样本含量112例。

### 7.3 试验周期

启动后跟踪至少4周(不含筛选期)。

### 7.4 给食量和给食途径

① 给食量:每天热卡需结合研究参与者饮食史,根据研究参与者年龄及身高体重所推荐总热量的75%~100%计算;如果由于促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及糖皮质激素的影响,研究参与者体重增加,则需要考虑按照该年龄的标准体重进行热量摄入的计算;需要完成追赶生长的,需要根据研究参与者代谢、生长发育动态监测情况和活动量进行热量校正。

② 给食途径:采用口服或管饲。管饲可采用重力滴注或肠内营养输注泵泵入。生酮饮食每日总能量100%有由试验样品提供,其他至少50%由试验样品提供,剩余能量应在医生或临床营养师指

表2 生酮饮食疗法启动前评估的建议

评估项目	具体建议
生酮饮食咨询,营养师或医生完成	了解生酮饮食 辨别生酮饮食期间潜在的饮食障碍 沟通研究参与者和家属对效果、药物治疗和行为认知的期望值 了解抗癫痫发作药物和其他药物的含糖量 坚持学习生酮饮食的相关知识
实验室检查,排除禁忌证	肝肾功能、空腹血脂、空腹血糖 血清氨基酸及肉碱分析、尿有机酸分析 血电解质、微量元素,可以考虑包括硒元素 血细胞计数、尿液分析 抗惊厥药血浓度(如有必要) 肾脏超声和肾病诊断(如有肾结石家族史) 脑脊液(如不清楚病因) 心电图(有心脏病家族史者尤其重要) 脑电图(如有必要) 头部磁共振成像(如有必要) 骨代谢、骨密度或骨龄
营养评价,营养师或医生完成	身高、体重的基线数据 饮食史:研究参与者的饮食习惯,过敏、饮食忌讳和不耐受情况 计算热卡、液体量和生酮饮食比例,制定饮食方案 营养缺乏风险评估:研究参与者沟通情况、文化水平、依从性、吞咽功能、胃食管返流、不良饮食习惯等

导下摄入。在试验过程中要求记录膳食摄入量,保持两组可比性。

### 7.5 启动前评估

- ① 研究参与者监护人的期望值,如期望发作减少。
- ② 营养评估。
- ③ 研究参与者健康教育,饮食治疗有关流程,注意事项等。生酮饮食疗法启动前评估建议见表2<sup>[6]</sup>。

### 7.6 签署书面知情同意书

研究参与者的监护人签署知情同意书,未成年人口头告知并知情同意。

## 8 观察指标

### 8.1 安全性指标

- ① 基本生命体征、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血 $\beta$ -羟丁酸、血脂、电解质、心电图、骨代谢等。
- ② 发生低血糖、返流/呕吐、腹泻、便秘、高血脂、高胆固醇、泌尿系结石等副反应发生率及严重程度。
- ③ 发生其他与试验样品相关和(或)可能相关的不良事件或严重不良事件的例次。

## 8.2 营养充足性指标

① 体重相关指标：包括但不限于以下任何一项：体重、体质指数<sup>[7]</sup>。

② 蛋白类指标：包括但不限于以下任何一项：血清白蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、血红蛋白等<sup>[2]</sup>。

③ 营养评估量表：包括但不限于患者主观整体评估评估量表 (Patient generated subjective global assessment, PGSGA) 评分<sup>[2]</sup>。

④ 其他国内外公认的营养学评价指标<sup>[7]</sup>。

## 8.3 特殊医学用途临床效果指标

**8.3.1 主要指标** 癫痫发作频率与基线相比减少的百分数；癫痫发作减少的有效率；有效定义为4周期间发作频率减少50%以上<sup>[8-9]</sup>。

**8.3.2 次要指标** 包括但不限于以下任意1种。

① 认知、行为改善：不同年龄段不同评估方法，其他公认的神经心理评估量表。

② 运动、言语功能改善：运动发育量表，言语发育量表。

③ 视频脑电图改善。

④ 饮食治疗生活质量：生酮饮食疗法专用生活质量量表。

⑤ 癫痫生活质量表：儿童或成人。

⑥ 共患病疗效评估改善，孤独症谱系障碍改善、注意力改善等。

⑦ 癫痫持续状态病死率、住院日减少。

⑧ 卫生经济学等。

上述8种指标每类应至少完成2项。

## 9 结果判定

如与全营养配方食品对照，当试验用产品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于全营养配方食品，且营养充足性或特殊医学用途临床效果至少有一项指标优于全营养配方食品时，考虑此产品可作为难治性癫痫全营养配方食品<sup>[2]</sup>。

如与已经批准注册的难治性癫痫全营养配方食品或肠内营养制剂或抗癫痫药物对照，当试验用样品满足安全性、营养充足性和/或特殊医学用途临床效果均不劣于对样品时，考虑此产品可作为难治性癫痫全营养配方食品<sup>[2]</sup>。

### 9.1 安全性判定

满足以下所有条件可判定安全：不良反应的发生率低或病情在医疗可控制的范围内，且均不劣于对照组<sup>[2]</sup>。

### 9.2 营养充足性判定

试验组和对照组相比，当体重维持或改善，试验前后内脏蛋白和血红蛋白水平提升程度均不劣于对照组时，判定营养充足性不劣于对照组；当以上指标中至少有一项改善程度优于对照组而其他指标不劣于对照组时判定营养充足性优于对照组<sup>[2]</sup>。

试验组可满足研究参与者生长发育的营养需求而不引起营养供给不足的疾病发生。

### 9.3 特殊医学用途临床效果判定

难治性癫痫全营养配方食品临床效果判定主要考虑以下指标：

① 不同发作类型癫痫发作频率与基线相比减少的百分数；癫痫发作有效率。

② 认知、行为。

③ 运动、言语功能。

④ 视频脑电图。

⑤ 共患病疗效评估，孤独症谱系障碍。

⑥ 癫痫持续状态病死率或住院日。

⑦ 饮食治疗生活质量；或癫痫生活质量表。

⑧ 卫生经济学。

判定原则如下：当上述多数，其中必须包括指标①不劣于对照组，则判定临床效果不劣于对照组；当上述多数，其中必须包括指标①优于对照组时，判定临床效果优于对照组。

## 10 试验风险预评估及预案

伦理委员会和知情同意书是保障研究参与者权益的主要组织机构和措施。试验方案严格按照《赫尔辛基宣言》和GCP的原则执行，并建立饮食疗法中注意事项及不良反应处理的预案，包括短期不良反应预评估及处理预案和长期不良反应预评估及处理预案。

## 11 数据管理

参照《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)》有关内容执行。

### 11.1 原始数据

包括院外有关原始记录和检查报告，应记录在医院病历系统，包括门诊和住院病历，要求进入单位电子信息系统。

### 11.2 病例登记表 (CRF)

当日或48h内记录完毕，同时建立电子档案，多中心电子数据及时汇总到牵头单位。

### 11.3 数据保留

研究参与者发作日记等研究资料经过机构审

核后保留在研究单位。

## 12 统计分析

对人口学特征和其他基线资料进行汇总。对于连续型变量(如年龄、身高、体重等)将列出观察值个数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。对于分类变量(如性别等),将列出观察值个数、频数以及比例。评估癫痫发作减少情况,报告两组对照结果及其95%可信区间(95%CI)。比较两组所有不良反应、严重不良反应、药物相关不良反应和药物相关严重不良反应的研究参与者人数,并对不良反应进行相应的汇总。同时,根据研究者的判断,也将评估不良反应的严重程度及与研究方案的相关性。对实验室检查和生命体征进行相应的汇总。还包括:

- ① 癫痫发作频率占基线百分数,定量数据,按随机对照2组或多组设计用 $t$ 检验或方差分析;
- ② 癫痫发作有效率,用 $\chi^2$ 检验对比;
- ③ 其他定量数据符合正态分布的两组间用 $t$ 检验或方差分析;
- ④ 不符合正态分布的资料用非参数检验;
- ⑤ 差异显著性水平: $P<0.05$ 。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 中华医学会儿科学分会神经学组,中国抗癫痫协会,中华儿科杂志编辑委员会.生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识.中华儿科杂志,2019,57(11):820-825.
- 2 肿瘤全营养配方食品临床试验技术指导原则.肿瘤代谢与营养电子杂志,2019,6(4):427-429.
- 3 国家市场监督管理总局规章.特殊医学用途配方食品注册管理办法.[https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art\\_9b1a9daffc084d819bb4d7a31d909452.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_9b1a9daffc084d819bb4d7a31d909452.html).
- 4 国家市场监督管理总局行政规范性文件.关于发布特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)的公告.[https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/zc/xzgfxwj/art/2020/art\\_8973ef7e4db438791cbb7520de7df61.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/zc/xzgfxwj/art/2020/art_8973ef7e4db438791cbb7520de7df61.html).
- 5 食品药品监管总局(2016年第48号).儿科人群药物临床试验技术指导原则.<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160307164401912.html>.
- 6 李侠,杨宏,刘学波.特医全营养配方食品配方组成分析.中国食物与营养,2021,27(12):22-27.
- 7 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.
- 8 Lim SY, Yum MS, Ahn H, *et al*. The early response to dietary therapy can predict the late outcome in children with intractable epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 2021, 17(1): 33-40.
- 9 Dou X, Wang Z, Li X, *et al*. Efficacy and tolerability of ketogenic diet therapy in 55 Chinese children with drug-resistant epilepsy in Northwest China. *Acta Epileptologica*, 2022, 4(1): 1-10.

收稿日期:2024-03-01 修回日期:2024-03-27



# 立体定向脑电图引导下射频热凝消融治疗结节性硬化相关癫痫的研究



张冰清, 王海洋, 丰倩, 贺晶, 林久奎, 柏建军, 周文静

清华大学玉泉医院(清华大学中西医结合医院) 神经外科三病区(北京 100040)

**【摘要】** 目的 研究立体定向脑电图(Stereoelectroencephalography, SEEG)引导下射频热凝消融(Radiofrequency thermocoagulation, RF-TC)治疗结节性硬化(Tuberous sclerosis complex, TSC)相关癫痫的治疗效果,并探讨SEEG引导下RF-TC的治疗反应对后续手术疗效的预测。方法 回顾性分析2014年1月—2023年1月于清华大学玉泉医院神经外科进行SEEG二期评估的TSC患者,选择SEEG监测完成后进行了RF-TC的患者,研究RF-TC后患者的发作控制情况,根据RF-TC治疗结果将患者分为RF-TC治疗有效组和无效组,比较两组患者SEEG后外科手术效果,来探讨RF-TC治疗对手术效果的预测。结果 59例TSC患者入组,53例(89.83%)患者进行了基因筛查,其中TSC1阳性28例(52.83%)、TSC2阳性21例(39.62%)、阴性4例(7.54%),其中新生突变33例(67.34%)。SEEG电极置入侧别:9例左侧半球置入、13例右侧半球置入、37例双侧半球置入。RF-TC后3个月无发作37例(62.71%)、6个月无发作31例(52.54%)、12个月无发作29例(49.15%)、24个月以上无发作20例(39.21%)。11例患者在RF-TC后发作减少75%以上,余11例患者在RF-TC后发作变化不明显。RF-TC有效组48例(81.35%)、无效组11例(18.65%)。22例RF-TC有效组患者在局灶性切除后激光消融后19例无发作(86.36%)。10例无效组患者在局灶性切除或激光消融后5例无发作(50%),两组间差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 研究显示SEEG引导下RF-TC对TSC相关癫痫是一种安全且有效的兼具诊断和治疗的诊疗手段,可以辅助指导未来切除性手术策略的制定并判断预后。

**【关键词】** 结节性硬化综合征; 癫痫; 立体定向脑电图; 射频热凝消融术

## SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation ablation for tuberous sclerosis-associated epilepsy

ZHANG Bingqing, WANG Haixiang, FENG Qian, HE Jing, LIN Jiuluan, BAI Jianjun, ZHOU Wenjing

Department of Neurosurgery Ward 3, Tsinghua University Yu-Quan Hospital, Beijing 100040, China

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

**【Abstract】 Objective** To study the therapeutic efficacy of stereoelectroencephalography (SEEG)-guided radiofrequency thermo-coagulation ablation (RF-TC) in the treatment of tuberous sclerosis (TSC) related epilepsy and to investigate the prediction of the therapeutic response to SEEG-guided RF-TC for the efficacy of the subsequent surgical treatment. **Methods** We retrospectively analyze TSC patients who underwent SEEG phase II evaluation from January 2014 to January 2023, and to select patients who underwent RF-TC after completion of SEEG monitoring, study the seizure control of patients after RF-TC, and classify patients into effective and ineffective groups for RF-TC treatment according to the results of RF-TC treatment, compare the surgical outcomes of patients in the two groups after SEEG, to explore the prediction of surgical outcome by RF-TC treatment. **Results** 59 patients with TSC were enrolled, 53 patients (89.83%) were genetic detection, of which 28 (52.83%) were TSC1-positive, 21 (39.62%) were TSC2-positive, and 4 (7.54%) were negative, with 33 (67.34%) de novo mutations. The side of the SEEG electrode placement: left hemisphere in 9 cases, right hemisphere in 13 cases, and bilateral hemisphere in 37 cases. 37 patients (62.71%) were seizure-free at 3 months, 31 patients (52.54%) were seizure-free at 6 months, 29 patients (49.15%) were seizure-free at 12 months, and 20 patients (39.21%) were seizure-free at 24 months or more. 11 patients had a seizure reduction of more than 75% after RF-TC, and

DOI: 10.7507/2096-0247.202403015

基金项目: 国家自然科学基金(31771255)

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



the remaining 11 patients showed no significant change after RF-TC. There were 48 patients (81.35%) in the effective group and 11 patients (18.65%) in the ineffective group. In the effective group, 22 patients were performed focal tuber resection laser ablation, 19 cases were seizure-free (86.36%). In the ineffective group, 10 patients were performed focal tuber resection laser ablation, only 5 cases were seizure-free (50%), which was a significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Our data suggest that SEEG guided RF-TC is a safe and effective both diagnostic and therapeutic treatment for TSC-related epilepsy, and can assist in guiding the development of future resective surgical strategies and determining prognosis.

**【Key words】** Tuberous sclerosis complex; Epilepsy; Stereoelectroencephalography; Radiofrequency thermocoagulation

结节性硬化综合征 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种多系统、常染色体显性遗传性神经皮肤综合征, 发病率为 1/13 000~1/6 000<sup>[1]</sup>, 中国约有 140 000 例 TSC 患者<sup>[2]</sup>。这些患者中约 85% 携带 *TSC1* 或 *TSC2* 基因的致病性变异, *TSC1* 基因位于染色体 9q34, 编码错构瘤蛋白, *TSC2* 基因位于 16p13.3, 编码结节蛋白<sup>[3]</sup>。TSC 在神经系统中的临床表现主要包括癫痫发作、精神障碍和智力障碍<sup>[2-3]</sup>。癫痫是最常见的神经系统表现, 发生在 80%~90% 的 TSC 患者中<sup>[4]</sup>, 其中超过一半的患者发展为药物难治性癫痫<sup>[5-7]</sup>。这些患者的癫痫手术已被证明可得到 50%~60% 的癫痫发作控制, 并随后改善患者生活质量和神经认知功能<sup>[8-9]</sup>。然而, TSC 的术前评估存在许多困难, 癫痫手术的主要挑战是识别致痫结节。绝大多数 TSC 患者的皮质结节不是一个, 多个皮质结节存在于一侧或双侧半球, 大多数皮质结节与癫痫放电和癫痫发作无关<sup>[10]</sup>。因此, 在 TSC 患者中, 经常需要有创性颅内电极脑电图来确定致痫结节以及致痫结节的切除范围<sup>[11]</sup>。

立体定向脑电图 (Stereoelectroencephalography, SEEG) 引导下射频热凝消融术 (Radiofrequency thermocoagulation, RF-TC) 通过对癫痫发作起始区 (Seizure onset zone, SOZ) 进行靶向射频热凝消融术来控制癫痫发作<sup>[12]</sup>。研究发现, SEEG 引导下 RF-TC 在脑皮质发育不良、脑室周围结节性异位症、下丘脑错构瘤均有一定疗效, 尤其适用于脑室周围结节性异位症、下丘脑错构瘤引起的癫痫。TSC 引起的癫痫在影像上表现为多个病灶, 且常伴有多结节放电, SEEG 对 TSC 引起的癫痫有其独到的优势。基于这些研究, 本研究回顾分析通过 SEEG 引导下 RF-TC 治疗 TSC 相关癫痫的效果, 并探讨 SEEG 引导下 RF-TC 治疗反应对后续手术疗效的预测。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性纳入 2014 年 1 月—2023 年 1 月在清华

大学玉泉医院神经外科采用 SEEG 引导下 RF-TC 治疗 TSC 相关癫痫的患者。纳入标准: ①符合最新 TSC 诊断的国际标准<sup>[13]</sup>, 经过无创性术前评估检查不能确定致痫结节; ②进行了 SEEG 电极植入, 且电极植入后根据 SEEG 结果进行至少 1 次射频热凝毁损; ③热凝后随访时间超过 1 年; ④患儿或患儿监护人知情并同意参加本研究。术前评估资料包括: 详细的病史、头部 3T 磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 检查、脑正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography computed tomography, PET-CT) 检查、长程视频脑电图监测及神经心理检查。本研究通过清华大学玉泉医院医学伦理委员会批准 (批准文号: KY2023-079-01)。

### 1.2 SEEG 电极置入及记录

SEEG 电极的埋置方法为由华科精准 (北京) 医疗科技有限公司生产的 Sinovation 机器人引导下的立体定向电极置入<sup>[13]</sup>。根据术前评估资料设计 SEEG 电极置入方案。电极置入术后立即行薄层 CT 扫描, 将术后 CT 与术前 T1-3D MRI 图像自动配准融合, 导入 Sino 软件, 从而得到每根电极每个触点的坐标。患者 SEEG 电极置入后进行长程视频脑电监测, 采用 256 导联日本光电脑电图仪 (Nihon-Kohden, 日本) 进行记录, 采样频率 2 000 Hz。

### 1.3 射频热凝消融术

SEEG 记录 3 次以上惯常发作后行大脑皮质电刺激, 结合发作间歇期和发作期 SEEG 特点及症状学、影像学结果确定发作起始区和癫痫扩散区域, 去除靠近血管的电极触点, 确定热凝电极触点。射频热凝毁损过程同步记录其余非毁损触点脑电图信号。电极触点接入射频热凝毁损仪前均进行电阻测定, 电阻在 5 k $\Omega$  以下。射频热凝参数: 同根电极相邻两触点热凝, 功率为 10W, 持续时间 30 s。RF-TC 后继续监测脑电图 24 h 以上, 拔除电极后 1 周内复查头部 MRI。图 1 为病例 1 射频毁损过程及热凝后头部 MRI 结果。

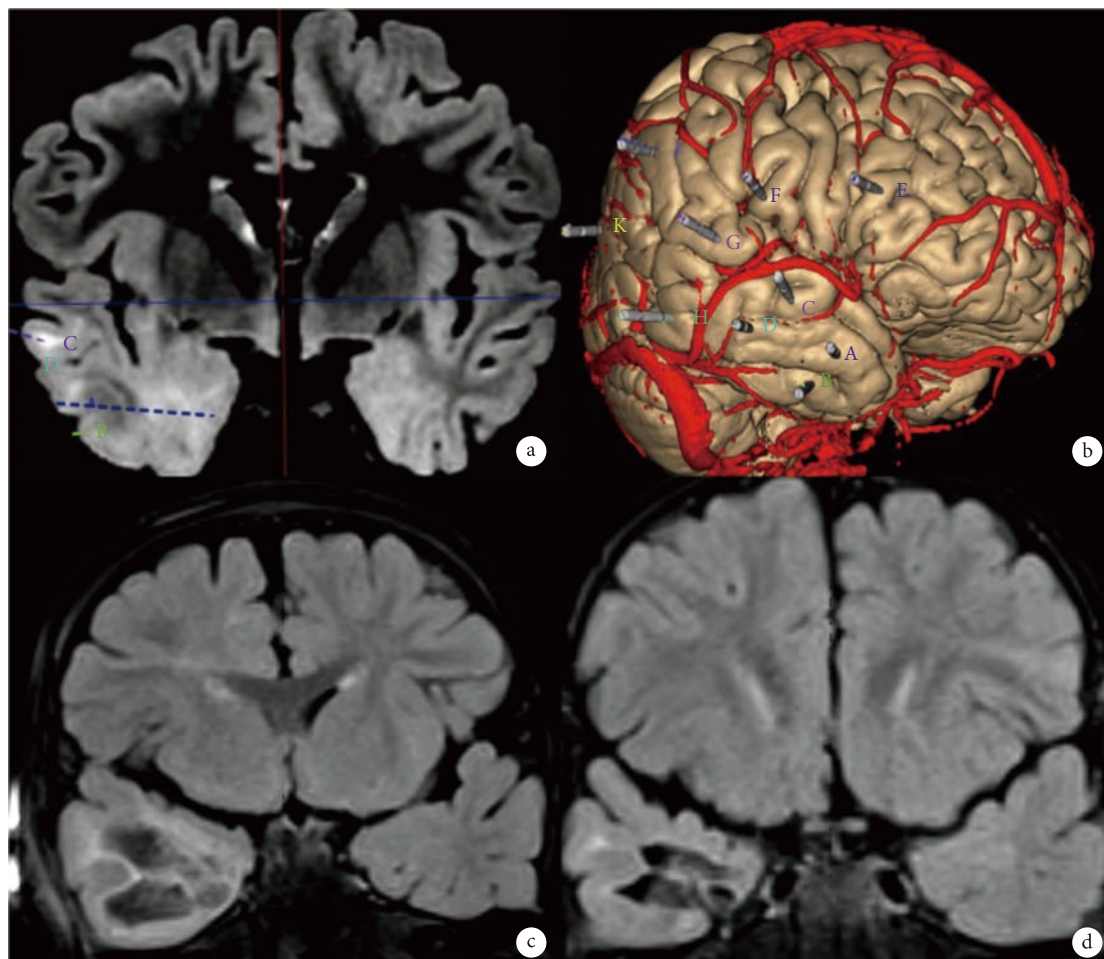


图1 SEEG 引导下 RF-TC

a. 头部 MRI T2 Flair 冠状位显示右颞多发结节及电极路径；b. SEEG 电极置入在 3D 个体脑表面位置；c. RF-TC 后 7 天（电极拔除后 3 天）头部 MRI 结果，右颞热凝毁损后改变及周围脑组织水肿；d. RF-TC 后 1 年复查头部 MRI，右颞热凝毁损后改变

### 1.4 随访及预后

RF-TC 后 3、6 个月以及 1 年门诊复查，包括脑电图和头部 MRI。预后采用 Engel 分级标准进行评估，其中 I 级：发作完全消失或仅有先兆发作；II 级：发作极少（≤3 次/年）；III 级：发作 >3 次/年，但发作减少 ≥ 75%；IV 级：发作减少 < 75%。RF-TC 治疗有效组包括 Engel I、II 和 III 级患者，RF-TC 无效组为 Engel IV 级患者。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析，计数资料以百分率表示，组间比较采用 Fisher's 精确检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

共纳入 59 例患者，其中男 34 例、女 25 例。53 例（89.83%）患者进行了基因筛查，其中 *TSC1* 阳性 28 例（52.83%）、*TSC2* 阳性 21 例（39.62%）、阴性 4 例（7.54%），其中新生突变 33 例（67.34%）。起

病年龄 0.3 ~ 156.0 月龄（中位数 12 月龄），SEEG 时年龄 2.08 ~ 29.42 岁（中位数 4.92 岁）。患者发作频率：每天发作 45 例，每周发作 10 例，每个月发作 4 例。局灶性发作 50 例，痉挛发作 9 例（15.25%）。头皮脑电图间歇期放电可以辅助定侧/定位 23 例（38.98%）、发作期脑电图起始可以辅助定侧/定位 51 例（86.44%）、发作期症状定侧/定位 27 例（45.76%）。SEEG 电极置入侧别：9 例左侧半球置入、13 例右侧半球置入、37 例双侧半球置入。电极置入数量 7 ~ 17 根，平均 11.74 根；电极置入触点数量 86 ~ 238 个触点，平均 149.34 个触点。详见表 1。

### 2.1 SEEG 结果及 RF-TC 范围确定

根据 SEEG 发作期起始是否局灶分为：发作起始于单结节 38 例（64.4%）、单侧多结节起源 14 例（23.73%）、双侧多结节起源 7 例（11.86%）。结合 SEEG 间歇期放电、颅内电极皮层电刺激结果确定 RF-TC 毁损范围：包括发作起始结节，持续性癫痫样放电结节。

表 1 患者基本信息及 SEEG 引导 RF-TC 结果

患者	发病年龄 (月龄)	手术年龄 (岁)	发作 频率	SEEG 侧别	基因结果	EEG间歇 期定侧	EEG发作 期定侧	发作类型	SEEG起源	RF-TC 预后	RF-TC无 发作时间 (月)
1	36	6.33	D	B	TSC1新生	不	不	局灶性发作	多结节	无发作	81
2	3	3.58	D	B	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	49
3	33	5.25	D	B	TSC1父系	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	49
4	30	13	D	R	TSC1新生	不	能	局灶/痉挛发作	单结节	无发作	44
5	32	6	W	R	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	37
6	6	6.08	W	L	TSC2新生	不	能	局灶性发作	单侧多结节	无发作	37
7	7	2.5	D	R	TSC2新生	能	能	痉挛发作	单结节	无发作	36
8	9	3.92	D	L	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	36
9	9	2.42	D	B	TSC1母系	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	36
10	24	4.33	M	R	未做	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	34
11	18	4.83	D	B	TSC1父系	不	能	局灶性发作	单侧多结节	无发作	31
12	15	15.18	D	R	未做	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	31
13	65	6.58	W	B	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	30
14	6	3.67	W	B	阴性	能	能	痉挛发作	单结节	无发作	30
15	34	4.75	D	R	TSC2父系	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	29
16	4	6	D	L	TSC2新生	能	能	局灶性发作	局灶双结节	无发作	28
17	156	15.92	D	B	TSC1新生	能	不	局灶性发作	单侧多结节	无发作	27
18	13	3	D	B	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	26
19	60	5.5	W	L	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	24
20	15	3.25	D	R	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	12
21	6	8.17	D	B	未做	不	不	痉挛发作	单侧多结节	无发作	12
22	18	8.33	W	L	TSC1母系	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	24
23	8	3.67	D	R	TSC2新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	14
24	15	3.25	D	B	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	14
25	48	8.17	D	B	阴性	不	不	局灶性发作	单结节	无发作	12
26	3	3.25	D	B	TSC2新生	不	能	局灶性发作	单侧多结节	无发作	12
27	5	4	D	B	未做	不	能	痉挛发作	单结节	无发作	12
28	132	29.42	D	B	阴性	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	12
29	6	4.08	W	B	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	12
30	11	7.83	D	B	TSC2新生	不	不	痉挛发作	双侧多结节	无发作	8
31	48	8.25	M	B	未做	不	能	局灶性发作	单侧多结节	无发作	6
32	4	2.58	D	B	TSC2新生	不	能	局灶性发作	右侧多结节	无效	-
33	6	5.75	W	R	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	无发作	3
34	4	3.83	D	B	TSC2父系	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	3
35	14	8.58	D	R	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	3
36	4	3.58	D	R	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	无发作	3
37	6	2.08	D	B	TSC1新生	不	能	痉挛发作	单侧多结节	无发作	3
38	13	16.83	D	B	未做	能	能	局灶性发作	单结节	减少	-

续表 1

患者	发病年龄 (月龄)	手术年龄 (岁)	发作 频率	SEEG 侧别	基因结果	EEG间歇 期定侧	EEG发作 期定侧	发作类型	SEEG起源	RF-TC 预后	RF-TC无 发作时间 (月)
39	18	10.42	W	B	TSC2母系	能	能	局灶性发作	单结节	无效	-
40	48	10.5	D	B	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	无效	-
41	24	11.42	D	B	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	减少	-
42	0.3	4.92	D	B	TSC2父系	不	能	痉挛发作	单侧多结节	无效	-
43	12	4.67	D	B	TSC2母系	不	能	局灶性发作	左顶多结节	减少	-
44	6	4.17	D	B	TSC1新生	不	能	局灶性发作	右顶多结节	减少	-
45	1.3	2.25	D	L	TSC2新生	能	能	痉挛发作	单结节	减少	-
46	16	4.08	D	L	TSC1新生	能	能	局灶性发作	单结节	减少	-
47	2	4.17	D	B	TSC2父系	不	不	局灶性发作	双侧多结节	无效	-
48	78	11.33	D	B	TSC1母系	不	不	痉挛/强直-痉挛 发作	双侧多结节	无效	-
49	8	3.42	D	B	阴性	不	能	局灶性发作	单侧多结节	无效	-
50	7	3.92	D	B	TSC2新生	不	能	局灶性发作	单结节	减少	-
51	48	6.42	D	L	TSC2母系	能	能	局灶性发作	单侧多结节	无效	-
52	2	5.67	D	B	TSC2母系	不	能	局灶性发作	单结节	减少	-
53	12	5.25	D	B	TSC1新生	不	能	局灶性发作	单结节	无效	-
54	48	4.42	D	B	TSC2母系	不	能	局灶性发作	单结节	无效	-
55	108	13.25	M	B	TSC1母源	不	能	局灶性发作	多结节	无效	-
56	12	2.92	M	L	TSC1新生	能	能	局灶性发作	双侧多结节	减少	-
57	3	2.33	D	R	TSC2新生	能	能	局灶性发作	起始不明确	无效	-
58	3	5.33	D	B	TSC2新生	不	不	局灶性发作	单结节	减少	-
59	5	5.17	W	R	TSC2母系	能	能	局灶性发作	单结节	减少	-

注: D:每天发作; W: 每周发作; M: 每月发作; TSC: 结节性硬化症; L: 左侧半球; R: 右侧侧半球; B: 双侧半球

## 2.2 RF-TC 临床疗效及其相关不良事件

所有患者随访时间 12 ~ 81 个月, 随访超过 24 个月 51 例患者, 截止 2023 年 12 月 31 日末次随访, 共 21 例患者无发作 (35.59%)。RF-TC 后 3 个月无发作 37 例 (62.71%), 6 个月无发作 31 例 (52.54%), 12 个月无发作 29 例 (49.15%), 24 ~ 81 个月无发作 20 例 (39.21%)。11 例患者在 RF-TC 后发作减少 75% 以上, 余 11 例患者在 RF-TC 后发作变化不明显。RF-TC 有效组 48 例 (81.35%), RF-TC 无效组 11 例 (18.65%)。

59 例患者 RF-TC 过程顺利, 热凝过程及热凝后均无手术并发症, 部分患者热凝过程有一过性视觉先兆、一侧肢体麻木, 热凝结束后消失; 3 例患者在 RF-TC 后出现一侧肢体或手无力现象, 均在 RF-TC 后 3 ~ 7 天恢复至术前。拔除电极后 3 天复查头部 MRI 未见明显出血 (图 1)。

## 2.3 RF-TC 疗效与患者手术预后分析

58 例患者通过 RF-TC、外科手术切除结节或头部 MRI 引导下 LITT 治疗后 45 例无发作 (76.27%)。在 48 例 RF-TC 有效患者中, RF-TC 后 21 例无发作未进行进一步的外科手术治疗, 余 27 例患者中, 1 例患者因多结节起源未进行外科进一步手术治疗, 2 例出现其它结节起源发作待再次评估, 2 例复发后待手术, 余 22 例患者进行局灶性单结节或多结节切除或 LITT, 术后 19 例无发作 (86.36%)。11 例 RF-TC 后无效患者, 1 例为多结节起源不能进行切除性手术, 余 10 例患者进行了局灶性单结节或多结节切除或 LITT, 术后 5 例无发作 (50%), 两组之间有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

TSC 是一种累及多个器官的遗传性疾病, 癫痫

发作是其常见神经系统表现。手术切除致痫结节是治疗 TSC 相关难治性癫痫的有效手段。对于难以定位的 TSC 相关癫痫患者, SEEG 具有独到优势, 在定位致痫结节的同时还可以对致痫结节进行热凝消融来观察疗效。虽然切除手术已应用于 TSC 癫痫患者并取得了良好的疗效, 但 SEEG 引导下 RF-TC 对 TSC 相关癫痫的疗效尚需要探索。本研究报道 59 例 TSC 相关癫痫患者 SEEG 引导下 RF-TC 治疗后的结果, 证实 SEEG 引导的射频热凝疗法是一种安全且有效的技术, 80% 以上患者发作有改善, RF-TC 后短期无发作率在 60% 以上, 1 年无发作率 49.15%, 2 年以上无发作率 39.21%。

在对非侵入性术前评估后仍不能明确发作起源, 则必须进行颅内电极记录<sup>[14]</sup>。头部 MRI 发现可疑单个病灶多预示经颅内电极后致痫灶定位更明确<sup>[15]</sup>。然而, TSC 患者几乎均存在多个皮质结节, 因此在 TSC 相关难治性癫痫患者中更多地使用颅内电极记录。SEEG 通过立体定向技术在双侧半球多个脑区置入多根电极, 从三维空间记录癫痫发作, 其具有微创、耐受性好、并发症少等优点, 可不受解剖位置的限制, 多个结节置入电极, 到达深部或大脑半球内侧面及脑沟裂的结节, 能更好地诠释解剖电临床关系。结合本研究数据, 通过 SEEG 指导的癫痫外科治疗, 治疗无发作率为 76.27%, SEEG 可能更适于 TSC 所致难治性癫痫的术前评估<sup>[13]</sup>。

SEEG 引导的 RF-TC 是一种区域性治疗, 虽然毁损范围与头 MRI 引导下的 RF-TC 毁损比没有优势。但 LITT 无法在同一立体定向技术中获取患者的颅内脑电图信号, 以确定致痫区, 只适用于致痫病灶明确的较小病变。对于致痫结节不明确的局灶性难治性癫痫患者来说, SEEG 引导下 RF-TC 以定位致痫结节为主, 热凝毁损致痫结节治疗为辅更具临床实用性。本研究数据显示 RF-TC 后发作有改善患者通过局灶性单结节或多结节切除或 LITT 后无发作率明显高于 RF-TC 无效组。且 SEEG 引导下 RF-TC 可以在不同脑区、双侧半球多结节热凝, 在热凝发作起始结节的同时, 可以热凝有脑电图发作的结节、间歇期持续或频繁癫痫样放电的潜在致痫结节。

本研究尚存在一定局限性, 自启动 RF-TC 研究至今, 本研究的 RF-TC 方案做法有所改变。事实上, 在最初的 2 年里, SEEG 引导下的射频消融治疗主要在发作起始皮质结节, 随着随访的延长, 本研究发现部分患者原有发作控制, 而出现其它皮质结节起源的发作。因此, 近几年 RF-TC 范围除

了发作起源结节还包括了发作间歇期放电明显或持续存在的皮质结节。

综上, 本研究通过观察 SEEG 引导下 RF-TC 在 59 例 TSC 相关难治性癫痫患者中的治疗效果, 证实了 SEEG 在 TSC 相关难治性癫痫定位的价值及 RF-TC 在 TSC 相关难治性癫痫治疗的有效性和安全性, 并可以指导未来切除性手术策略的制定并判断预后。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, *et al.* Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 117.
- 2 Cui J, Yu X, Liang S, *et al.* First five generations Chinese family of tuberous sclerosis complex due to a new mutation of the TSC1 gene. *J Clin Neurosci*, 2018, 54: 39-44.
- 3 Gül Mert G, Altunbaşak Ş, Hergüner Ö, *et al.* Factors affecting epilepsy prognosis in patients with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(3): 463-468.
- 4 Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254.
- 5 Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, *et al.* The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1236-1241.
- 6 Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, *et al.* Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(5): 738-748.
- 7 Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, *et al.* Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology*, 2016, 87(23): 2408-2415.
- 8 Fohlen M, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, *et al.* Refractory epilepsy in preschool children with tuberous sclerosis complex: early surgical treatment and outcome. *Seizure*, 2018, 60: 71-79.
- 9 Liang S, Zhang J, Yang Z, *et al.* Long-term outcomes of epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. *J Neurol*, 2017, 264(6): 1146-1154.
- 10 Ostrowsky-Coste K, Neal A, Guenot M, *et al.* Resective surgery in tuberous sclerosis complex, from penfield to 2018: a critical review. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(3): 163-182.
- 11 Arya R, Tenney JR, Horn PS, *et al.* Long-term outcomes of resective epilepsy surgery after invasive presurgical evaluation in children with tuberous sclerosis complex and bilateral multiple lesions. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 15(1): 26-33.
- 12 Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, *et al.* Surgical techniques: Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency-thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC). *Seizure*, 2020, 77: 64-68.
- 13 Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, *et al.* International Tuberous

- Sclerosis Complex Consensus Group. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol*, 2021, 123: 50-66.
- 14 Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al.* French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 5-13.
- 15 Martinez-Lizana E, Fauser S, Brandt A, *et al.* Long-term seizure outcome in pediatric patients with focal cortical dysplasia undergoing tailored and standard surgical resections. *Seizure*, 2018, 62: 66-73.

收稿日期: 2024-03-20 修回日期: 2024-04-02

• 论 著 •

# 单纯疱疹病毒性脑炎患者急性期癫痫发作和/或癫痫的影响因素 —— 从脑脊液中单纯疱疹病毒序列数的角度进行分析

柴长凤<sup>1</sup>, 张秀天<sup>1</sup>, 王宝祥<sup>2</sup>

1. 海军军医大学第一附属医院 神经内科 (上海 200433)

2. 嘉兴大学附属医院 神经内科 (嘉兴 314000)

**【摘要】** 目的 探讨单纯疱疹病毒性脑炎 (Herpes simplex virus encephalitis, HSE) 包含急诊和病房住院患者急性期 ( $\leq 21$  d) 癫痫发作的影响因素, 主要从脑脊液中宏基因组病原微生物组学 (metagenomic Next-generation sequencing, mNGS) 检出的单纯疱疹病毒 (Herpes simplex virus, HSV) 序列数的角度来分析其相关性。方法 选取海军军医大学第一附属医院 2023 年 1 月—2023 年 10 月急诊和神经内科住院治疗的第一诊断为 HSE 患者 28 例, 排除病史资料不详者, 最终 24 例入组, 收集其临床一般资料, 包括年龄、性别、急性脑炎综合征、同时记录癫痫发作形式和发作次数、腰穿时间、脑脊液各项指标 [压力、蛋白、细胞数 (单核和多核细胞数)、mNGS、脑脊液自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体]、脑电图、头颅影像学检查报告、治疗方案等相关临床资料。结果 共 24 例患者入组, 其中男 18 例、女 6 例, 平均年龄为 (53.17 $\pm$ 17.19) 岁, 最大年龄 73 岁, 最小年龄 21 岁, 其中 9 例既往有高血压病史、4 例既往有糖尿病病史。24 例患者中, 1 例发病后先就诊于当地医院, 后转入我院再行腰椎穿刺 (入我院后腰穿时间距离发病时间 30 d, 另有 1 例患者家属初期拒绝完善腰椎穿刺术, 故腰穿时间距离发病时间 14 d), 余 22 例均在起病 7 d 内完善腰椎穿刺术, 其中急诊就诊患者均在入急诊 24 h 内完善腰椎穿刺术。mNGS: 21 例为 HSV-1 型脑炎, 余 1 例 HSV-2 型脑炎。急性期 ( $\leq 21$  d) 癫痫发作共 6 例, 局灶性癫痫或全面性癫痫发作或癫痫持续状态为主要形式, 另 2 例出现癫痫发作。8 例患者中, 5 例头颅核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 增强显示额颞叶有病灶, 另 3 例头颅 MRI 无特异表现。同时 mNGS 提示, 出现脑炎后癫痫的, HSV-1 型序列数均  $>3$  000。结论 HSE 后急性期癫痫发作与颅内皮层受累密切相关, 且 mNGS 结果显示病毒序列数的数目与急性期癫痫发作密切相关。

**【关键词】** 脑炎; 癫痫发作; 癫痫; 单纯疱疹病毒

## Analysis on influencing factors of seizures and/or epilepsy in patients with acute herpes simplex virus encephalitis : from the perspective of the numbers of HSV sequences in the cerebrospinal fluid

CHAI Changfeng<sup>1</sup>, ZHANG Xiutian<sup>1</sup>, WANG Baoxiang<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital Of Jiaxing University, Jiaxing 314000, China

Corresponding author: WANG Baoxiang, Email: 513754862@qq.com

**【Abstract】 Objective** Exploring the influencing factors of acute phase ( $\leq 21$  days) seizures and epilepsy in patients with Herpes simplex virus encephalitis (HSE) in our hospital, including emergency and inpatient wards, mainly from the perspective of the number of mNGS of Herpes simplex virus (HSV) in cerebrospinal fluid. **Methods** From January to October 2023, 28 emergency and inpatient patients in our hospital were collected, excepted clinical datas were not detailed. In the end, 24 patients with HSE diagnosed were included in the study, and their clinical datas were collected, including age, gender, acute encephalitis syndrome, the form of the seizure and the number of seizures, time of lumbar puncture, and various indicators of cerebrospinal fluid [pressure, protein, cell count (mononuclear and





multinucleated cells), metagenomic Next-generation sequencing (mNGS), neural autoantibodies associated with autoimmune encephalitis], electroencephalogram, cranial imaging examination reports, and treatment plans. **Results** A total of 24 patients were enrolled, including 9 patients with a history of hypertension and 4 patients with a history of diabetes. There were 18 males and 6 females, with an average age of (53.17±17.19) years. The maximum age was 73 years old, and the minimum age was 21 years old. Among the 24 patients, one patient first presented to the local hospital and then transferred to our hospital for lumbar puncture, so the time from the onset of the disease to lumbar puncture was 30 days, and the other patient's family members refused to complete lumbar puncture at first, so the time of lumbar puncture was 14 days from the onset of the disease. The remaining 22 patients were all completed lumbar puncture within 7 days of onset, and all emergency patients completed lumbar puncture within 24 hours of admission to the Emergency Department. mNGS results: 23 cases were HSV-1, and the remaining 1 case was HSV-2. There were a total of 6 cases of seizures and epilepsy in the acute phase ( $\leq 21$  days), with focal or generalized seizures or epileptic status as the main form, and 2 cases of seizures occurred. Among these 8 patients, 5 showed lesions in the frontal and temporal lobes on enhanced cranial MRI, while the other 3 showed no specific features. At the same time, mNGS of cerebrospinal fluid suggested that the sequence number of HSV was greater than 3 000 was related with seizures and epilepsy with acute HSE. **Conclusion** Seizures and epilepsy in acute HSE were related with the presences of intracranial cortical involvement, and the number of viral sequences in mNGS was closely related to acute phase seizures and epilepsy.

**【Key words】** Encephalitis; Seizures; Epilepsy; Herpes simplex virus

脑炎是一种脑组织的炎症和肿胀,通常由病毒感染引起,单纯疱疹病毒 I 型 (Herpes simplex virus type 1, HSV-1) 是导致散发性病毒性脑炎最常见的病毒<sup>[1]</sup>。既往有研究共纳入阿昔洛韦治疗的 52 例单纯疱疹病毒性脑炎 (Herpes simplex encephalitis, HSE) 患者,最终发现仅 4 例患者完全痊愈,其余患者出现不同程度的神经功能障碍<sup>[2]</sup>。记忆障碍、人格或行为异常和脑炎后癫痫发作是成人 HSE 患者最常见的神经系统后遗症<sup>[3]</sup>,脑炎后癫痫是 HSE 患者幸存后存在主要问题,且 HSE 急性期症状性癫痫的发生表明慢性期发生癫痫的概率增加<sup>[4]</sup>,亦预示着长期随访预后不良<sup>[5]</sup>。本文旨在从脑脊液宏基因组学 (metagenomic Next-generation sequencing, mNGS) 测出的 HSV 序列数的数量的角度来判断脑脊液中 HSV 的序列数和 HSE 急性期癫痫发作两者之间的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月—2023 年 10 月海军军医大学第一附属医院急诊或病房收治的第一诊断为 HSE 患者共 28 例,排除资料不详者,最终 24 例入选,其中男 18 例、女 6 例,年龄 21~73 岁、平均 (53.17±17.19) 岁。所有患者均行腰椎穿刺术,同时送检常规、生化、免疫学和 mNGS,如有必要则同时送检脑脊液和/或血自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体等,同时完善入院各项常规检查,包括血常规、生化、自身免疫,必要时肿瘤标志物、甲状

腺功能等,同时头颅核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 增强、普通脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 和/或 24 h 视频脑电图 (Video-EEG, VEEG)。收集人口学资料、既往史、腰椎穿刺时间和腰穿结果 (包含 mNGS, 有些患者完善自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体)、EEG 和/或 24 h VEEG、头颅增强 MRI 等。

### 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 收集入选患者年龄、性别、既往史 (高血压、糖尿病等)、腰椎穿刺术 (距离发病时间、压力、脑脊液常规、生化、免疫球蛋白、mNGS、自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体等)、癫痫发作的类型、头颅 MRI 增强、EEG 和/或 24 h VEEG 等基础资料。

癫痫发作诊断标准<sup>[6]</sup>: 是指脑神经元异常过度、同步化放电活动所造成的短暂、一过性临床表现,具有三方面要素: ① 临床表现癫痫发作必须有临床表现 (症状和/或体征)。临床表现可多种多样,如感觉、运动、自主神经、知觉、情感、认知及行为等障碍; ② 起始和终止的形式癫痫发作一般具有突发突止、短暂一过性、自限性的共同特点; ③ 脑部异常过度同步化放电要通过 EEG 检查才能证实。癫痫诊断标准: 根据 2023 版指南癫痫诊断标准<sup>[6]</sup>: 临床出现两次 (间隔至少 24 h) 非诱发性癫痫发作时就可诊断癫痫。

**1.2.2 纳入标准** 符合 HSE 诊断标准,同时本研究纳入的所有 HSE 患者均有脑脊液 mNGS 的证据,故诊断明确。患者癫痫发作符合癫痫发作和癫痫

的诊断标准<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 排除标准** 拒绝参与本研究；不能完成腰椎穿刺术和配合完成头颅 MRI 增强；脑脊液或血清自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体为阳性。

**1.3 辅助检查**

**1.3.1 头颅增强 MRI** 所有患者均采用飞利浦 Ingenia 系统 1.5T 超导磁共振扫描仪，采用体线圈进行扫描，同时用海绵固定头部，避免头部移动产生伪影。常规扫描序列包括：T1WI 和 T2WI 两个序列均包含横断面、矢状位和冠状面，FLAIR 序列包含横断面和冠状面，T1WI 增强序列包含横断面和冠状面。信号采集使用磁体内置线圈，仰卧位，头颅线圈放置，进行轴位扫描，扫描参数如下：T1WI 参数：TR=550 ms, TE=8.7 ms, 层厚 7.0 mm, 间隔 1.4 mm。T2WI 参数：TR=4000 ms, TE=99 ms。Flair 参数：TR=8 200 ms, TE=102 ms。DWI 参数：TR=3 400 ms, TE=102 ms, 扩散敏感系数 b=1 000 和 90 s/mm。

**1.3.2 EEG 和/或 24 h VEEG** 所有纳入的患者均完善 EEG 和 24 h VEEG 检查，EEG 机器为意大利 EBneuro 公司生产的仪器，24 h VEEG 仪器为美国纳图斯 (Natus) 公司生产的仪器，均为 32 通道，根据国际 10-20 标准连接，采用平均参考导联法。同时，设定机器的灵敏度为 7 ~ 10  $\mu$ v/mm，高频滤波 70 Hz，低频滤波 0.3 Hz，陷波滤波 50 Hz，屏显时间 10 s/p。根据国际脑电图协会的要求，常规 EEG 描记应至少记录 20 min 清醒状态下的无干扰图形，并进行数次睁闭眼试验。闪光刺激和过度换气作为常规诱发试验并不计入在 20 min 之内。在没有禁忌征的情况下，过度换气至少持续 3 min。在完善这两种 EEG 检查之前，如患者已服用抗癫痫发作药物，则不停用已经在口服的抗癫痫发作药物；如患者未口服抗癫痫发作药物，则暂时不加。24 h VEEG 检查时应记录清醒、入睡、至少一个完整的睡眠周期和觉醒后 EEG，同时保证患者为自然睡眠状态。

**1.3.3 脑脊液检查** 患者取左侧卧位，屈颈抱膝，常规消毒铺巾在腰 4/5 或者腰 3/4 进行穿刺，穿刺针垂直进入，有突破感后拔出针芯，此时应有脑脊液流出。采集脑脊液常规化验，同时送检 2 ~ 3 mL 脑脊液 mNGS (华大基因检测公司)，有些患者同时送检脑脊液和血液自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体。

**1.4 观察指标**

记录经典脑炎症状 (包括发热、意识水平改

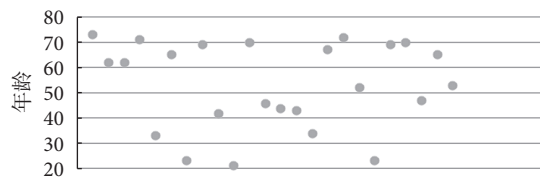


图 1 HSE 患者年龄分布图

变、行为异常和/或局灶性神经症状和体征，如癫痫发作或运动障碍为特征的急性脑炎过程)和/或脑膜刺激征表现 (颈部僵硬、头痛、呕吐等)等，重点记录患者癫痫发作类型，此外记录腰穿压力、脑脊液常规生化、脑脊液 mNGS (包含 HSV 序列数)、脑脊液自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体 (必要时)和头颅增强 MRI、EEG/24 h EEG 结果等。

**1.5 统计学分析**

用统计软件 SPSS 22.0 处理。计量资料各种序列检测率采用卡方检验，以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 临床资料**

本研究共计纳入 28 例患者，最终入组 24 例，具体年龄分布见图 1。24 例患者中，有 1 例患者发病后首先就诊于当地医院，后转入我院再行腰椎穿刺 (入我院后腰穿时间距离发病时间 30 d，另 1 例患者家属拒绝完善腰椎穿刺术 (腰穿时间距离发病时间 14 d)，余 22 例患者均在起病 7 d 内完善腰椎穿刺术，急诊就诊患者均在入急诊 24 h 内完善腰椎穿刺术。如同时送检脑脊液和/或血液自身免疫性脑炎相关的抗神经系统抗体，则全为阴性。HSE 急性期 ( $\leq 21$  d) 诊断为癫痫的共 6 例，局灶性癫痫或全面性癫痫发作或癫痫持续状态为主要形式，另有 2 例出现癫痫发作，共有 8 例患者出现急性期癫痫发作。8 例患者中年龄最大为 73 岁，最小的为 34 岁，平均  $(56.33 \pm 17.33)$  岁。虽然 HSE 急性期出现癫痫的患者普遍年龄偏大，但是无癫痫和/或癫痫发作组相比，两者之间的年龄相比无统计学意义，推测是由于样本量较小的缘故。但总体而言，50 岁以上感染 HSV 的有 14 例，占比 70%，由此可见 HSE 仍以中老年患者居多。其中病例 1，男，73 岁，既往有高血压病史和糖尿病病史，长期饮酒，初始有发热，3 d 后出现行为改变，转入我院急诊，即刻完善腰椎穿刺术，2 d 后出现局灶性癫痫 (意识清楚、运动性：阵挛)丛集性癫痫发作和癫痫持续状态，后按癫痫持续状态治疗后，癫痫发作

逐渐好转,完善头颅增强 MRI 提示左侧额叶扣带回及右侧岛叶炎性改变,符合脑炎改变。

## 2.2 既往史

8 例 HSE 急性期出现癫痫发作/癫痫患者的患者中,既往有糖尿病病史 1 例、高血压病史 4 例,如上述描述,考虑到 HSE 患者以中老年为多,故既往史合并高血压和/或糖尿病非常常见。

## 2.3 癫痫发作和/或癫痫

急性期(≤21 d)癫痫发作共 8 例,HSE 急性期出现癫痫发作和/或癫痫,占比 33.33%。局灶性癫痫或全面性癫痫发作或癫痫持续状态为主要形式,另 2 例出现癫痫发作。出现癫痫发作和/后癫痫的,mNGS 结果均为 HSV-1。

## 2.4 头颅 MRI 增强

急性期出现癫痫发作和/或癫痫的 8 例患者中,头颅增强 MRI 显示 5 例额颞叶有病灶、另 3 例无特异表现,其中 1 例为癫痫发作。此外,14 例无癫痫发作/癫痫的 HSE 中,仅 4 例患者头颅增强 MRI 有阳性表现,占比 25.00%(表 1)。

## 2.5 脑脊液 mNGS 结果

所有患者血和/后脑脊液自身免疫性脑炎相关的抗神经系统抗体为阴性。脑脊液 mNGS 提示,21 例为 HSV-1 型脑炎,余 1 例 HSV-2 型脑炎。出现脑炎后癫痫的,单纯疱疹病毒-1 型序列数均 >3 000,表明 HSE 急性期癫痫发作与脑脊液 HSV 的复制程度密切相关(表 2)。

## 3 讨论

HSV-1 和 HSV-2 同属人疱疹病毒属(Human herpesviruses, HHV),HSV-1 是双链 DNA 病毒, $\alpha$  病毒亚科,基因组大小为 152 kb,编码至少 84 种不同的多肽。大多数人在儿童时期接触到 HSV-1,由其导致的脑炎,病灶通常为局灶性,文献研究,HSV 占有所有病毒性脑炎病原微生物的 10%~20%,但 HSV 却是儿童和老年病毒性脑炎的主要病原微生物。据报道,在 6 月龄~20 岁的患者中,约 1/3 的 HSE 病例是原发性感染的结果,在 50 岁以上的患者中,约半数是 HSV 被重新激活的结果。但是,总体而言,HSE 并未显示年龄、性别或季节性倾向<sup>[7]</sup>,但如果病灶累及到脑干,则免疫功能低下患者可能比免疫功能正常患者更常见和广泛<sup>[8]</sup>。HSE 的症状和体征取决于病毒在颞叶和额叶的眶面的复制和产生的炎症强度。此外,HSE 急性期症状性癫痫发作是脑炎急性期后癫痫发生的主要风险,且指南推荐,病毒性脑炎后遗脑损伤等导致的症状性

表 1 癫痫发作和/或癫痫患者头颅 MRI 增强结果

	MRI+阳性	MRI+阴性
癫痫组	4	2
癫痫发作组	1	1
无癫痫发作组	4 (25%)	12 (75%)

表 2 癫痫发作和/或癫痫组和无癫痫发作组 HSE 患者的 mNGS 中 HSV 序列数

	糖尿病	高血压	HSV序列数
癫痫组			
73岁	+	+	23 289
70岁	-	+	3 365
72岁	-	+	22 989
47岁	-	+	41 065
42岁	-	-	3 005
34岁	-	-	13 001
癫痫发作组			
53岁	-	+	3 200
23岁	-	-	2 130
无癫痫发作组	3	4	10~500

癫痫患者需长期服用抗癫痫发作药物控制发作<sup>[6]</sup>。

McGrath 等<sup>[3]</sup>评估了 34 例急性 HSE 脑炎的长期预后,随访 6~12 个月,结果表明 24% 的患者被诊断为癫痫,尽管接受了抗惊厥治疗,但大多数患者的癫痫发作控制不佳。既往研究显示,在未接受或不完全治疗的患者中,HSE 的死亡率超过 70%<sup>[9-10]</sup>,如今随着临床医生对病毒性脑炎的认识度不断提升,和阿昔洛韦的早期使用,死亡率大大下降,随之而来,后遗症有所增加,包括癫痫发作和/或癫痫<sup>[11]</sup>。即使在目前不断有新的抗癫痫发作药物出现、治疗手段的提高,但是继发于脑炎后的癫痫通常是难治性癫痫,需要长期口服抗癫痫发作药物,其危害性不言而喻,给患者和照料者造成了极大的负担。

高达 50% 的成人 HSE 患者出现癫痫发作,更多的是在急性和亚急性过程中出现癫痫发作<sup>[3]</sup>,也有文献报道,75% 的 HSE 患者在疾病的急性期有癫痫发作<sup>[5]</sup>。研究显示,HSE 时癫痫发作最常表现的发作形式为局灶性(65%),其次是全身性(23%)和两者的结合(12%)<sup>[12-13]</sup>。虽然脑炎急性期的癫痫发作未显示与较高的死亡率相关,但它们与 3 个月预后显著相关<sup>[5]</sup>,住院期间出现癫痫发作和脑 MRI 异常是脑炎后癫痫发展的最强预测因素<sup>[14]</sup>。当然,

临床上也遇到非常多的以癫痫持续状态起病的 HSE 患者,且比其他病因导致的癫痫持续状态更加难治。但是在 HSE 急性期,很多癫痫诊断是不足的,尤其是非惊厥性癫痫。有文献报道,癫痫性眼球震颤有可能是 HSE 急性期非惊厥性癫痫发作的唯一临床表现<sup>[15]</sup>。临床研究一致报道,急性脑炎期间癫痫发作的发生与脑炎后癫痫的发展和不良预后有关<sup>[11]</sup>,且目前的文献研究表明,不建议对 HSE 急性病程中或有单一、无并发症癫痫发作史的 HSE 患者进行预防性给予抗癫痫发作药物治疗<sup>[16]</sup>。HSE 中癫痫发作率的增加被归因于病毒主要损伤具有致病性较高的边缘系统。因此,早期识别哪些 HSE 患者容易在急性期出现急性诱发性癫痫显得尤为重要。

在病理机制方面,有动物实验指出,HSV-1 感染后导致海马兴奋性的持续增加,从而易于癫痫发作<sup>[17]</sup>。HSV-1 病毒本身即可以导致神经元处于过度兴奋状态,此外,HSV-1 拷贝的程度与神经元的过度兴奋性之间存在相关性,机体对 HSV 的免疫反应参与了癫痫发作的启动和癫痫发作<sup>[18]</sup>。早期引入阿昔洛韦进行抗病毒治疗可以限制神经元损伤的程度,并改变灾难性的自然疾病进程,此外,宿主的免疫反应亦参与了神经元的损伤和结果,甚至比直接的病毒细胞毒更多<sup>[19-20]</sup>。一项对 45 例 HSE 患者的回顾性分析发现,使用糖皮质激素是良好预后的独立预测因素<sup>[21]</sup>,高水平的促炎细胞因子干扰素- $\gamma$  和白细胞介素-6 值与不良预后相关<sup>[22]</sup>,对 HSV-1 的免疫反应参与了癫痫发作的启动和后续癫痫形成<sup>[23-24]</sup>,因此如果可以调节宿主的免疫反应,似乎可以改善 HSE 病毒性脑炎的预后<sup>[11]</sup>。

本研究共纳入 24 例第一诊断为 HSE 的患者,且每例患者均通过脑脊液 mNGS 来进行确诊,且排除了一些有可能临床表现类似的其他病毒性脑炎的可能性,所以本研究纳入的病例更具有准确性。从纳入本研究的患者的临床基本资料来看,HSE 患者基本以 50 岁以上中老年为主,占比 70%,与既往研究类似,进一步表明,此年龄段发生 HSE 的可能是由于 HSV 被进一步激活的缘故,同时此年龄段,出现各种老年性疾病如高血压、糖尿病风险增加,可能一定程度上亦对 HSV 的激活有一定的促进作用,同时,本研究通过脑脊液 mNGS 来确诊,进一步表明,HSE 的病原体以 HSV-1 为主,在本研究中,HSV-2 引发的 HSE 仅有一例,这与既往的研究一致。同时,在本研究中,8 例患者在 HSE 急性期出现癫痫/癫痫发作,即有 1/3 的患者在

HSE 急性期出现了癫痫发作和/或癫痫,这低于既往的研究资料,考虑与临床医生警惕性比较高,及时使用抗病毒药物和糖皮质激素有关。此外,这 8 例中有 5 例头颅增强 MRI 提示皮层受累;而余下 16 例中,仅 4 例(25%)患者头颅增强 MRI 提示皮层受累,进一步表明,急性期头颅增强 MRI 如提示皮层受累,则 HSE 急性期出现癫痫和/或癫痫发作的可能性更大,这与既往研究结果一致,因此在临床上,对此类患者完善腰椎穿刺术后,建议尽早完善头颅影像学检查,有助于判断是否会在 HSE 急性期出现癫痫发作,同时亦有避免漏诊不典型的非惊厥性癫痫发作。同时,如条件许可,建议同时送检脑脊液 mNGS,以便于更好的选择抗病毒药物,与此同时,在本研究发现脑脊液中 HSV 的序列数与 HSE 急性期是否出现癫痫发作和/或癫痫密切相关,尤其当序列数 $>3\ 000$ ,这与既往研究结果一致,即 HSV 的拷贝程度与脑炎后癫痫的发作相关。这更加给予临床提示,如果通过 mNGS 已明确为 HSV,且序列数 $>3\ 000$ ,建议对于这样的患者需谨慎是否非惊厥性癫痫的发作,同时,对于使用阿昔洛韦等抗病毒药物而言,必须足疗程和足剂量,避免复发和后续免疫反应启动后非急性期后出现脑炎后癫痫的发作,以便减轻患者和社会的负担,有助于提高患者生活质量。

随着医学的进步,遇到出现急性脑炎综合征的患者,临床上很容易考虑到脑炎的可能性,建议在完善腰椎穿刺术的同时送检 mNGS,如后续患者因为病情危重不能配合完成头颅增强 MRI,则根据脑脊液中 HSV 序列数,则有助于更好的判断是否会在急性期伴发癫痫发作和/或癫痫,从而提高患者生活质量,指导临床用药。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, *et al*. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*, 2011, 10: 835–844.
- 2 Stahl JP, Mailles A, De Broucker T. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France. *Epidemiol Infect*, 2012, 140(2): 372-381.
- 3 McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, *et al*. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63: 321-326.
- 4 Lee WT, Yu TW, Chang WC, *et al*. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007, 11: 302-309.

- 5 Misra UK, Kalita J. Seizures in encephalitis: predictors and outcome. *Seizure*, 2009, 18: 583-587.
- 6 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册(2023修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 7 Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res*, 2006, 71(2-3): 141-148.
- 8 Schiff D, Rosenblum MK. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Hum Pathol*, 1998, 29(3): 215-222.
- 9 Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*, 2004, 11(Suppl 2): 57A-64A.
- 10 Whitley RJ, Soong SJ, Hirsch MS, *et al.* Herpes simplex encephalitis: vidarabine therapy and diagnostic problems. *N Engl J Med*, 1981, 304(6): 313-318.
- 11 Sellner J, Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management. *J Neurol*, 2012, 259(10): 2019-2030.
- 12 Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, *et al.* Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*, 1996, 314: 144-149.
- 13 Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, *et al.* Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assessment, JAMA*, 1982, 247: 317-320.
- 14 Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, Rabinstein AA. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 133-138.
- 15 Lee JH, Nam DH, Oh SY, *et al.* Nonconvulsive status epilepticus presenting as epileptic nystagmus in a patient with herpes encephalitis. *J Neuroophthalmol*, 2012, 32(3): 249-251.
- 16 Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, *et al.* Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*, 2010, 17(8): 999-e57.
- 17 Wu HM, Huang CC, Chen SH, *et al.* Herpes simplex virus type 1 inoculation enhances hippocampal excitability and seizure susceptibility in mice. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(12): 3294-3304.
- 18 Kirkman NJ, Libbey JE, Wilcox KS, *et al.* Innate but not adaptive immune responses contribute to behavioral seizures following viral infection. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 454-464.
- 19 Conrady CD, Drevets DA, Carr DJ. Herpes simplex type I (HSV-1) infection of the nervous system: is an immune response a good thing? *J Neuroimmunol*, 2010, 220: 1-9.
- 20 Lundberg P, Ramakrishna C, Brown J, *et al.* The immune response to herpes simplex virus type 1 infection in susceptible mice is a major cause of central nervous system pathology resulting in fatal encephalitis. *J Virol*, 2008, 82: 7078-7088.
- 21 Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, *et al.* Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 1544-1549.
- 22 Kamei S, Taira N, Ishihara M, *et al.* Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. *Cytokine*, 2009, 46: 187-193.
- 23 Fabene PF, Bramanti P, Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *J Neuroimmunol*, 2010, 224: 22-27.
- 24 Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 52(Suppl 3): 33-39.

收稿日期: 2024-04-01 修回日期: 2024-04-12

· 论 著 ·

# 青少年癫痫患者自我管理的最佳证据总结



王芳萍, 叶敬花, 田小琴, 孙琳琳, 郑萌萌

深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518038)

**【摘要】** 目的 旨在全面检索并汇总青少年癫痫自我管理的最佳证据, 以便为临床医护人员和相关决策者提供参考。方法 通过检索 Cochrane、全球指南协作网 (GIN)、苏格兰院际指南网 (SIGN)、Joanna Briggs Institute (JBI)、NICE、RANO (加拿大安大略护士协会网)、UpToDate、BMJ、医脉通、PubMed、国际抗癫痫联盟、中国知网、万方数据库等数据库和网站, 收集了从建库至 2023 年 4 月 18 日与青少年癫痫自我管理相关的各类文献, 包括临床决策、临床指南、证据总结、专家共识、系统评价等。4 名研究者被邀请对检索到的指南进行质量评价。剩余文献则由 2 名研究者独立筛选和评估。基于专业人士的建议, 对符合条件的文献进行了数据提取和分析。结果 共纳入 9 篇文献, 包括 3 篇临床指南、3 篇专家共识和 3 篇系统评价。从以下 8 个方面对文献中的证据进行了总结: 自我管理启动时机、监测管理、心理管理、创新自我管理模式、信息与支持、药物管理、日常生活管理和随访管理, 最终归纳出了 34 条最佳证据。结论 本文为医护人员提供了青少年癫痫自我管理的最佳证据, 指导他们通过循证的方法为青少年癫痫患者提供自我管理的教育和咨询, 旨在帮助他们增强自我管理技能, 减少癫痫发作频率, 降低医疗服务与保健成本, 并提升生活质量。

**【关键词】** 癫痫; 青少年; 自我管理; 自我护理; 证据总结

## Summary of the best evidence for self-management of adolescent children with epilepsy

WANG Fangping, YE Jinghua, TIAN Xiaoqin, SUN Linlin, ZHENG Mengmeng

Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

Corresponding author: YE Jinghua, Email: yejh2008@163.com

**【Abstract】 Objective** This article aims to comprehensively retrieve and summarize the best evidence for the self-management of epilepsy in adolescents, so as to provide a reference for clinical medical staff and relevant decision makers. **Methods** We systematically searched Cochrane, Global Guidelines Collaboration (GIN), Scottish Interhospital Guidelines Network (SIGN), Joanna Briggs Institute (JBI), NICE, RANO (Nurses' Association of Ontario, Canada), UpToDate, BMJ, Medical Maitong, PubMed, International League Against Epilepsy, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database and other databases and websites. All kinds of literature related to the self-management of epilepsy in adolescents were collected from the establishment of the database to April 18, 2023, including clinical decision-making, clinical guidelines, Evidence summary, expert consensus, systematic review, etc. Four researchers were invited to evaluate the quality of the retrieved guidelines, and two researchers independently screened and evaluated the quality of the remaining literature. According to the opinions of professionals, data extraction and analysis were performed on the literature that met the inclusion criteria. **Results** A total of 9 articles were included, including 3 clinical guidelines, 3 expert consensus and 3 systematic reviews. We summarized the evidence in the literature in the following 8 aspects: Self-management initiation timing, monitoring management, psychological management, innovative self-management mode, information and support, medication management, daily life management and follow-up management. We identified 34 best pieces of evidence. **Conclusions** This article provides health care providers with the best evidence for the self-management of adolescents with epilepsy, guiding them to provide self-management education and counseling for adolescents with epilepsy through evidence-based methods, helping them to improve self-management ability, reduce seizures, reduce health services and healthcare costs, and improve quality of life.

**【Key words】** Epilepsy; Adolescents; Self-management; Self-care; Summary of evidence

DOI: 10.7507/2096-0247.202401011

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

通信作者: 叶敬花, Email: yejh2008@163.com



癫痫被认为是一种普遍存在的神经系统疾病,全球约有 5 000 万人患有该病,包括各年龄段人群。癫痫给全球带来的疾病负担超过了 0.5%<sup>[1]</sup>。《2022—2031 年癫痫和其他神经系统疾病跨部门全球行动计划》中指出科学证据和或最佳实践有助于为预防和管理神经系统疾病制定具有成本效益、可持续和负担得起的公共卫生政策和干预措施<sup>[2]</sup>。癫痫患者通过自我管理可以有效识别和控制癫痫发作的诱发因素,从而减少癫痫发作的频次,降低对卫生服务和保健的需求,并提高生活质量<sup>[1]</sup>。自我管理是一种健康行为,涉及到患者和家属在应对慢性病时所采取的相关措施和相互协作<sup>[3]</sup>。癫痫本身对青少年的日常生活有着重大的影响,如社交困难、对癫痫发作的恐惧和治疗不依从等。因此需要提供自我管理方案来帮助癫痫患者及其家人解决困难<sup>[4]</sup>。目前国内外专门针对青少年癫痫自我管理的相关指南不多,且内容多分散,现有的研究多为观察性及干预性研究,缺乏基于循证的青少年癫痫患者自我管理方案。本研究旨在运用循证方法总结国内外青少年癫痫患者自我管理的证据,为制定青少年癫痫自我管理方案提供指导。

## 1 方法

### 1.1 文献的纳入和排除标准

采用了上海复旦大学循证护理中心开发的 PIPOST 模式来构建循证问题<sup>[5]</sup>,并根据以下标准来筛选文献。

**1.1.1 纳入标准** ① 研究对象是青少年癫痫患者;② 干预措施是与青少年癫痫自我管理有关的干预;③ 应用证据的专业人员为青少年癫痫患者提供指导的临床医护人员;④ 结局指标是青少年癫痫的自我管理能力、服药依从性等;⑤ 证据应用场所是神经内科病房;⑥ 本研究所依据的证据类型包括中英文公开发表的临床决策、临床指南、证据总结、专家共识以及系统评价等。

**1.1.2 排除标准** ① 只有研究计划书而没有正式发表的文献;② 信息不全或只有摘要的文献;③ 质量评价结果差或项目组认为不合适的文献。

### 1.2 文献检索

在遵循“6S”证据金字塔模型的指导下<sup>[6]</sup>,从高到低的顺序,检索了以下网站和数据库: Cochrane、全球指南协作网(GIN)、苏格兰际指南网(SIGN)、Joanna Briggs Institute (JBI)、NICE、RANO(加拿大安大略护士协会网)、UpToDate、BMJ、医脉通、PubMed、国际抗癫痫联盟、中国知

网、万方数据库。结合使用了主题词和自由词进行检索,中文检索关键词有“儿童/青少年”、“癫痫”、“自我管理/自我护理/自我保健/健康教育/自我照顾”;英文检索关键词有“child\*/adolescen\*/kid\*”“epilep\*/Seizure\*”“self-care/self-management/self administration/self monitoring/patient education/health education/management programme/disease management”。以 Pubmed 数据库为例,检索式为“( (“Child”[Mesh]) OR “Adolescent”[Mesh]) AND (“Epilepsy”[Mesh]) OR “Seizures”[Mesh]) AND ( (“Self-Management”[Mesh]) OR “Self Care”[Mesh]) OR “Self Administration”[Mesh]) OR “Patient Education as Topic”[Mesh]) OR “Health Education”[Mesh]) AND (congress[Filter] OR consensus development conference[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR systematic review[Filter])”检索时限是从各个数据库的建立时间到 2023 年 4 月 18 日。本项目的注册号为 ES20232117。

### 1.3 文献质量评价标准

**1.3.1 指南的质量评价标准** 通过 AGREE 协作网制订并发布的指南研究与评价工具 II 来评价指南的质量<sup>[7-8]</sup>。本工具涵盖 6 个领域、23 个条目及 2 个综合评估条目。评分范围从 1~7 分,1 分代表指南与条目完全不符,而 7 分则表示完全符合。各领域的标准化得分可通过以下公式计算得出:标准化得分=[(实际得分-最低可能得分)/(最高可能得分-最低可能得分)]×100%。根据所有领域的得分,通过专家共识或决断来设定统一的界值。若所有领域得分都≥60%,则认为指南是高质量的,评为 A 级;若有 3 个或以上的领域得分≥30%,但有<60%的领域,则认为指南是中等质量的,评 B 级;若有 3 个或以上的领域得分<30%,则认为指南是低质量,评为 C 级。使用了澳大利亚 JBI 循证卫生保健中心在 2016 年提供的工具<sup>[9]</sup>,对纳入的系统评价和专家共识进行评价。

**1.3.2 文献的质量评价过程** 邀请 5 名经过循证护理培训的研究者来评价指南的质量,另外 2 名经过循证护理培训的研究者来独立评价其他文献的质量。如果有任何分歧会请第 3 名专家来协助解决,通过协商一致的方式来确定最终的评价结果。

### 1.4 证据汇总与分级

从纳入的文献中提取了与主题相关的证据,并按照主题进行了汇总。使用 2014 版 JBI 证据预分级系统来对证据进行分级<sup>[10]</sup>,按照研究类型将证据

分为五个等级。同时还邀请了神经内科护理骨干、管理者和神经专科医生参加专家会议，依据证据的 FAME 属性<sup>[10]</sup>，可行性、适宜性、临床意义以及有效性，对证据进行推荐级别的划分。推荐级别被划分为 A 级（强烈推荐）和 B 级（推荐）。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的一般情况

最终纳入了 9 篇文献，包括 3 篇指南<sup>[11-13]</sup>，3 篇专家共识<sup>[14-16]</sup>，3 篇系统评价<sup>[3, 17-18]</sup>。文献筛选的流程展示在图 1 中。而被纳入文献的基本特性汇总则在表 1 中呈现。

### 2.2 文献质量评价结果

**2.2.1 指南评价结果** 纳入的 3 篇指南文献质量评价结果均为 A 级推荐<sup>[11-13]</sup>，见表 2。

**2.2.2 系统评价的质量评价结果** 本研究纳入了 3 篇系统评价，全部来源于 PubMed，其中 Smith 等<sup>[3]</sup>的研究在“采用的检索策略是否恰当”（条目 3）评价为“不清楚”，Gauci 等<sup>[17]</sup>的系统评价在“文献质量标准是否恰当”（条目 5）评价为“不清楚”，Stokes 等<sup>[18]</sup>的系统评价“提取资料时是否采取措施减少误差”（条目 7）评价结果同样为“不清楚”，其他条目对于所有文献的评价均为“是”，综合评定整体质量合格，均推荐采用。

**2.2.3 专家共识的质量评价结果** 本研究共纳入 3 篇专家共识文献<sup>[14-16]</sup>，2 篇专家共识来源于 Pubmed，1 篇专家共识来源于万方，对这 3 篇专家共识的质量评价显示，所有评价条目的结果均为“是”。整体质量较高，准予纳入。

### 2.3 证据汇总

本文汇总了青少年癫痫自我管理的相关证据，并从以下八个方面进行了总结：自我管理启动时机、监测管理、心理管理、创新自我管理模式、信息与支持、药物管理、日常生活管理和随访管理。根据这些证据，归纳出了 34 条最佳实践建议，如表 3 所示。

## 3 讨论

### 3.1 癫痫专科护士在青少年癫痫自我管理中至关重要

在癫痫患者管理中，癫痫专科护士充当多重角色，包括咨询师、教育者、协调员、研究员和管理员<sup>[9]</sup>。为青少年癫痫提供全方位的支持，如自我管理、药物管理、护理计划、副作用管理和癫痫对日常活动的影响等方面的建议。此外，癫痫专科护士可能会

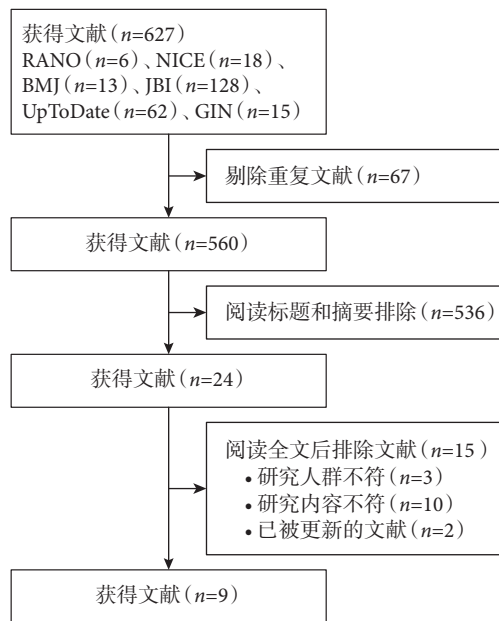


图 1 文献筛选流程图

发现以前未被注意到的问题，比如抗癫痫药物的长期副作用。在随访管理中，癫痫专科护士可通过电话、邮件、微信、互联网等平台，为青少年癫痫患者提供定期和持续的随访，随着延续性护理的发展，在慢性病管理中，专科护士主导的高质量、低成本护理策略，已在降低医疗成本、减少再入院率、提升患者满意度及规范随访管理方面显著发挥作用<sup>[20]</sup>。因此，确保所有的青少年癫痫患者都能得到癫痫专科护士的帮助。

### 3.2 使用创新模式提高青少年癫痫患者自我管理能力

青少年癫痫患者的自我管理能力随着时间的推移及经验变化不断发展和适应<sup>[14]</sup>。因此要与青少年癫痫患者建立良好的互动关系。通过电子支持系统、印刷材料、电话联系、面对面的沟通互动等多种方式提供自我管理支持。此外，也可以通过图片或图表来帮助青少年癫痫患者理解健康概念；通过互动游戏的方式培养青少年癫痫患者的自我管理技能，鼓励同伴支持。同时也可建立以护士主导的癫痫护理工作室，为青少年癫痫患者提供一站式的自我管理服务，帮助他们更好地掌控及了解自己的健康。一项研究显示，癫痫护理工作室可以有效地提高癫痫患者的自我管理行为，癫痫专科护士根据青少年癫痫患者的需求及情况，制定个性化的护理计划，同时注重教育患者关于癫痫的相关知识及自我管理方法<sup>[21]</sup>。

### 3.3 为青少年癫痫患者提供个性化的信息和支持

同青少年癫痫患者及家长沟通时，采用“询



表 1 纳入文献的一般特征

序号	纳入文献	文献来源	文献类型	文献主题	发表时间(年)
1	Patrick等 <sup>[11]</sup>	RANO	指南	慢性病自我管理策略	2010
2	Saxby N等 <sup>[14]</sup>	PUBMED	专家共识	儿童及青少年慢性病自我管理支持	2019
3	中华医学会儿科学分会神经学组 <sup>[15]</sup>	万方	专家共识	儿童癫痫长期管理	2013
4	NICE <sup>[12]</sup>	NICE	指南	儿童、青少年和成年人的癫痫管理	2022
5	Gauci J等 <sup>[17]</sup>	PubMed	系统评价	评估青少年慢性病自我管理项目有效性	2021
6	Smith等 <sup>[3]</sup>	PubMed	系统评价	儿童癫痫自我管理的测量	2018
7	SIGN <sup>[13]</sup>	SGIN	指南	儿童和青少年癫痫的管理	2021
8	Stokes等 <sup>[18]</sup>	PubMed	系统评价	癫痫患儿自我管理教育	2007
9	Capovilla等 <sup>[16]</sup>	PubMed	专家共识	癫痫患儿运动及锻炼管理	2016

注：RANO为安大略省注册护士协会；NICE为英国国家卫生与临床卓越研究所；SIGN为苏格兰医学和临床研究学会

表 2 指南的质量评价结果

纳入指南	各领域标准化百分比(%)						≥60% 领域数	≥30领域数	推荐
	范围和目的	参与人员	制定的严谨性	表达的清晰性	应用性	编辑的独立性			
Patrick等 <sup>[11]</sup>	100	70.6	89.4	97.81	70.9	70.5	6	6	A
NICE <sup>[12]</sup>	98.87	78.86	80.42	98.91	75.34	80.64	6	6	A
SIGN <sup>[13]</sup>	99.12	80.32	87.78	99.73	89.76	78.67	6	6	A

注：NICE为英国国家卫生与临床卓越研究所；SIGN为苏格兰医学和临床研究学会

问-告知-询问”的沟通技巧，使癫痫患者及家属感到被尊重和理解，同时也能解惑答疑。通过各项培训，让青少年癫痫患者明白癫痫是可以治愈的，但也需要长期和规范的治疗<sup>[12]</sup>。医护人员要鼓励他们积极地参与自我管理，并遵守医生的指导。此外，要加强健康教育，帮助青少年癫痫患者及了解癫痫的原因、治疗方法、预防措施和生活方式，并消除他们对癫痫的恐惧和病耻感。与家属建立良好的联系，提供癫痫就诊流程手册以及紧急联系电话和志愿者服务信息。为确保青少年癫痫患者顺畅过渡至成人保健服务，医护人员需实施有计划、有序的教育策略，帮助他们逐渐掌握自我健康管理。

### 3.4 药物管理是青少年癫痫自我管理的关键

提高癫痫患者的药物依从性需依赖于有效的自我管理<sup>[22]</sup>。研究显示，使用癫痫日记 APP 这样的电子支持系统，通过远程干预，帮助癫痫患者改善自我管理行为和服药依从性<sup>[23]</sup>。抗癫痫发作药物各具药代动力学特性，不同患者对同一种药物可能有不同的反应和效果。因此，医护人员需要根据患者的临床表现，定期监测药物浓度，并及时调整剂量和用法，以减少药物不良反应，保证青少年癫痫的服药依从性和用药安全。此外，可穿戴设备技术的应用也可以提高癫痫患者的自我能力，通过可穿戴

设备的提醒装置，实现服药依从性的量化<sup>[24]</sup>。

### 3.5 日常生活自我管理贯穿疾病的整个阶段

癫痫患者的日常生活管理原则同健康儿童，应更加重视生活方式的规律，避免意外伤害的发生<sup>[15]</sup>。青少年癫痫患者因为恐惧、被过度保护以及体育活动益处的忽视，时被建议不要参加各种运动及锻炼。但是，有证据表明体育锻炼和运动对青少年癫痫患者有积极促进作用，包括增强自尊、提高社交能力和保持长期健康<sup>[16]</sup>。

## 4 小结

本研究汇总了目前关于青少年癫痫患者自我管理的最佳证据，包括启动时机、症状监测、社会心理、创新模式、信息与支持、用药管理、日常生活管理和随访等方面。这些证据为临床实践提供了循证依据。医护人员应根据我国的医疗现状、文化背景和患者意愿，科学合理地将这些证据应用于临床实践，以使患者获益。此外，癫痫是一种需要长期药物治疗和生活方式调整的慢性疾病。青少年时期对于形成社会角色和身份至关重要。在此阶段，学习自我管理技能不仅有助于青少年患者建立遵循治疗计划的长期习惯，减少发作频率和严重程度，还能促使他们更好地理解并接受自己的疾病，

表 3 青少年癫痫患者自我管理的最佳证据总结

类别	证据条目	证据等级	推荐级别
自我管理启动时机	通过在患者第一次就诊时与他们讨论以下问题,支持患者自我管理癫痫并做出知情选择 <sup>[12]</sup>	2	A
监测管理	护士协助客户使用自我监测技术的信息来管理他们的状况 <sup>[11]</sup>	1	A
	护士鼓励病人使用监测方法(如日记、日志、个人健康记录)来监测和跟踪他们的健康状况 <sup>[11]</sup>	3	A
心理管理	医疗保健专业人员应定期询问所有儿童和青少年癫痫患者的抑郁和焦虑症状 <sup>[13]</sup>	3	A
创新自我管理模式	护士在提供自我管理支持时,会使用各种创新的、有创意的、灵活的方式与客户打交道,例如:a)电子支持系统b)印刷材料c)电话联系d)面对面的互动e)新兴的方式 <sup>[11]</sup>	2	A
	使用简单的图片和图表来解释健康概念并促进解决问题 <sup>[14]</sup>	5	A
	使用综合的游戏方法来帮助孩子发展自我管理技能,并激励他们积极的保健行为 <sup>[14]</sup>	5	A
	积极促进合作和同伴学习(即与其他青少年一起或向其他青少年学习) <sup>[14]</sup>	5	A
	采用多种教学方法,帮助青少年发展自我管理技能,包括主动和体验式学习、指导性学习、探究式学习和合作的同伴式学习 <sup>[14]</sup>	5	B
	护士主导的诊所将是护士在临床实践中促进自我管理干预的一种创新方式 <sup>[17]</sup>	1	B
	提供以儿童为中心的培训模式的自我管理教育方案可提高对癫痫、某些行为结果的认识,并减少癫痫儿童和青年的癫痫发作频率 <sup>[18]</sup>	1	A
	护士利用“询问-告知-询问”(也称为“引出-提供-引出”)的沟通技巧来确保病人收到所需或要求的信息 <sup>[11]</sup>	3	B
	通过培训,家长需认识到癫痫既是可治疗的,同时也是一种倾向于复发的慢性疾病。因此,在治疗过程中,不能急于求成,必须遵循合理的医疗方案 <sup>[15]</sup>	5	A
	提高患儿服药依从性首先应重视健康宣教,就癫痫的严重性和治疗方案的必要性做充分沟通,使患儿及家长消除病耻感,对治疗的目的、方法、过程和要求充分理解并主动配合 <sup>[15]</sup>	5	A
信息与支持	根据癫痫患者的个人需求和情况,酌情向他们及其家人或照护者提供有针对性的信息和支持 <sup>[12]</sup>	2	A
	让儿童和青少年参与讨论他们的信息和支持需求,并提供适合他们发育年龄的信息 <sup>[12-13]</sup>	2	A
	对青春期患者加强健康教育和个性化管理,旨在增强他们适应疾病和自我管理的能力 <sup>[12]</sup>	5	A
	护士与病人及家属合作建立书面预约日程,提供求助热线电话及志愿机构联络资料,其中包括与患者及其家人或护理人员讨论并同意的护理和支持细节 <sup>[11-14]</sup>	2	A
	自我管理干预技能发展的几个关键认知和行为目标:坚持、癫痫管理的自我效能、对癫痫的态度和家庭变量(家庭掌握、沟通) <sup>[3]</sup>	1	B
	为儿童和青年提供护理的儿科服务应考虑采用针对患者和照护者的有计划、有组织的教育方法,以帮助患有癫痫的青年为转入成人保健服务做好准备 <sup>[13-14]</sup>	1	A
	护士通过促进团队合作的方式,来支持有效的自我管理 <sup>[11]</sup>	1	A
	向癫痫患者及其家人和照护者提供地方和国家癫痫信息的详细信息以及支持团体 <sup>[12]</sup>	2	A
	确保所有患有癫痫的儿童、年轻人和成年人都能获得癫痫专科护士的帮助 <sup>[12]</sup>	2	A
	向癫痫患者提供信息和护理计划,由癫痫专科护士进行,包括情绪健康和自我管理策略,促进包容和参与 <sup>[12]</sup>	2	A
药物管理	考虑成立癫痫专家护士领导的小组会议,为青少年和成年癫痫患者提供教育和信息 <sup>[12]</sup>	2	B
	家长或监护人应建立患儿的病情日志,记录发作情况、药物使用及任何不良反应,以便在随访时供医生参考 <sup>[15]</sup>	5	A
	监测患者的抗癫痫发作药物水平 <sup>[12]</sup>	2	A
日常生活管理	坚持用药被确定为一项关键的自我管理策略;药物治疗主要是坚持的,并被理解为癫痫持续管理的关键 <sup>[18]</sup>	3	A
	日常生活:癫痫患儿的日常生活管理原则应与健康儿童相同,但需特别强调维持规律生活并预防意外伤害 <sup>[15]</sup>	5	A
	在癫痫发作时,应实施科学且有效的紧急处理措施以保持呼吸道畅通,避免采用无效或可能有害的错误做法 <sup>[15]</sup>	5	A

续表 3

类别	证据条目	证据等级	推荐级别
	为癫痫患者选择特定的体育锻炼/运动需要考虑个人态度和偏好、健康状况以及医疗建议 <sup>[16]</sup>	5	B
	对癫痫患者而言,参加体育锻炼和运动能产生积极效果,这包括提升自尊心、促进社交能力和改善长远的整体健康状况 <sup>[16]</sup>	5	A
	人们常常建议癫痫患者避免参与运动和锻炼,这主要源于恐惧、过度保护以及对疾病的了解 <sup>[16]</sup>	5	A
随访管理	护士根据患者的喜好和可用性(例如,电话、电子邮件、定期预约)为患者安排定期和持续的随访。护士和患者在每次预约时讨论和讨论将要审查的数据/信息 <sup>[11]</sup>	2	A

积极参与治疗和适应日常生活,同时能提高青少年癫痫患者的自信心和社会适应能力,减轻疾病造成的社会歧视和孤立感。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**参考文献**

- 1 世界卫生组织.《癫痫:公共卫生当务之急》.日内瓦:2019.
- 2 世界卫生组织.2022-2031年癫痫和其他神经系统疾病跨部门全球行动计划草案.2022.
- 3 Smith G, Modi AC, Johnson EK, et al. Measurement in pediatric epilepsy self-management: A critical review. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 509-522.
- 4 江欣悦,熊维希译,慕洁审.儿童癫痫自我管理的干预措施:证据等级是什么. *癫痫杂志*, 2019, 5(2): 130-139.
- 5 朱政,胡雁,周英凤,等.推动证据向临床转化(三)研究的选题和问题构建. *护士进修杂志*, 2020, 35(9): 796-799.
- 6 Dicenso A, Bayley L, Haynes R B. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Evid Based Nurs*, 2009, 12(4): 99-101.
- 7 周芬,郝玉芳,丛雪,等.指南研究与评价工具AGREE II及各领域分值的补充解释及思考. *护理学报*, 2018, 25(18): 56-58.
- 8 AGREE II | AGREE Enterprise website[EB/OL]. [2023-07-13].<https://www.agreetrust.org/agree-ii/>.
- 9 JBI, formerly known as the Joanna Briggs Institute[EB/OL]. [2023-07-13].<https://joannabriggs.org/>.
- 10 王春青,胡雁. JBI证据预分级及证据推荐级别系统(2014版). *护士进修杂志*, 2015, 30(11): 964-967.
- 11 Strategies to Support Self-Management in Chronic Conditions: Collaboration with Clients[EB/OL]. [2023-07-18].<https://rnao.ca/bpg/guidelines/strategies-support-selfmanagement-chronic-conditions-collaboration-clients>.
- 12 Overview | Epilepsy in children and young people | Quality standards | NICE[EB/OL]. [2023-07-18].<https://www.nice.org.uk/guidance/qs27>.

- 13 Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management (SIGN CPG 159)[EB/OL]. [2023-07-18].<https://guidelines.ebmportal.com/epilepsies-children-and-young-people-investigative-procedures-and-management-sign-cpg-159>.
- 14 Saxby N, Ford K, Beggs S, et al. Developmentally appropriate supported self-management for children and young people with chronic conditions: a consensus. *Patient Educ Couns*, 2020, 103(3): 571-581.
- 15 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童癫痫长程管理专家共识. *中华儿科杂志*, 2013, 51(9): 699-703.
- 16 Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, et al. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 6-12.
- 17 Gauci J, Bloomfield J, Lawn S, et al. Effectiveness of self-management programmes for adolescents with a chronic illness: a systematic review. *J Adv Nurs*, 2021, 77(9): 3585-3599.
- 18 Stokes T, Shaw E J, Camosso-Stefinovic J, et al. Self-management education for children with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): CD4724.
- 19 曾敏,孙晓敏. 国外癫痫专科护士的角色功能及发展现状. *中国护理管理*, 2018, 18(7): 944-947.
- 20 孙莉,陆敏智,浦菊芬,等. 专科护士参与的住院患者脑卒中风险筛查及随访管理. *护理学杂志*, 2024, 39(3): 1-5.
- 21 李倩,李京连. 癫痫护理工作室的构建及应用. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(1): 87-91.
- 22 刘美丽,李艳,朱丽辉,等. 改善癫痫儿童服药依从性的最佳证据总结. *护理学报*, 2020, 27(18): 50-54.
- 23 薄琳,王乾贝,郑颖,等. 以癫痫日记APP为主导的远程干预在青少年癫痫病人中的应用. *护理研究*, 2019, 33(22): 3964-3968.
- 24 张珊珊,常红. 可穿戴技术在癫痫患者监测及自我管理中的应用进展. *中华护理杂志*, 2023, 58(19): 2422-2427.

收稿日期: 2024-02-15 修回日期: 2024-03-07

## • 综述 •

# 益生菌治疗癫痫的研究进展



袁海莉<sup>1</sup>, 何永桥<sup>1</sup>, 邓永宜<sup>1</sup>, 慕洁<sup>2</sup>

1. 甘孜藏族自治州人民医院 神经内科(康定 626000)

2. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

**【摘要】** 癫痫是一种常见的神经系统疾病, 该疾病可损害患者的认知功能、影响心理健康, 给家庭社会带来巨大负担, 根据 2023 年世界卫生组织统计, 全球约有 5 000 万癫痫患者, 我国癫痫患者的患病率为 4%~7%, 其中约有 600 万为活动性癫痫患者, 该人群数量还在持续增加, 但癫痫的病因和病理机制仍然知之甚少。抗癫痫发作药物控制癫痫发作效果有限, 仍需寻找更多新的安全、有效的方法来治疗癫痫。随着微生物研究的深入, 很多研究发现相对于健康人群, 癫痫患者的肠道微生物群组成有较大不同。根据癫痫患者肠道微生物群测序的研究分析, 癫痫患者其肠道微生物群中拟杆菌门和变形杆菌门丰度较正常人群有明显降低。很多相关临床研究发现采取生酮饮食、口服益生菌、抗生素或粪便微生物区系移植均可通过使肠道微生物群正常化来有效的控制癫痫的发作。上述的种种研究提示提示着肠道微生物群和癫痫发作之间或许存在某种联系, 认识到肠道微生物可对中枢神经系统产生影响, 于是许多研究者便提出了肠-脑轴的相关概念。因此肠道微生物群在癫痫中的作用渐渐被重视, 近期部分临床研究证实通过补充益生菌可以有效的减少癫痫发作, 且能改善癫痫的共患病, 这或许可成为治疗癫痫的一种新方法。

**【关键词】** 癫痫; 肠道微生物群; 肠-脑轴; 益生菌

## Research Progress of probiotics in the treatment of Epilepsy

YUAN Haili<sup>1</sup>, HE Yongqiao<sup>1</sup>, DENG Yongyi<sup>1</sup>, MU Jie<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, People's Hospital of Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture, Kangding 626000, China

2. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: MU Jie, Email: mujie2010@foxmail.com

**【Abstract】** Epilepsy is a common neurological disorder that affect patients' cognitive function and their mental health, imposing a huge burden on families and society. There are approximately 50 million epilepsy patients worldwide, with a prevalence rate of 4%~7% in China, including about 6 million active epilepsy patients. Although scientists have been devoted to the research and exploration of epilepsy, the causes and pathological mechanisms of epilepsy are still poorly understood. The effectiveness of anti-seizure drugs is limited, and more effective methods is needed. With the deepening of microbiological research, many studies have found significant differences in the composition of the intestinal microbiota of epilepsy patients compared to healthy individuals. Analysis of the intestinal microbiota of epilepsy patients through sequencing has shown significantly lower abundances of Bacteroidetes and Firmicutes compared to the normal population. Many related clinical studies have found that adopting a ketogenic diet, taking probiotics orally, using antibiotics, or fecal microbiota transplantation (FMT) can effectively control epilepsy by normalizing the intestinal microbiota. Various studies suggest a possible connection between the intestinal microbiota and epilepsy, recognizing that the intestinal microbiota can have an impact on the central nervous system. As a result, gut-brain axis gradually recognized by scientists. Therefore, the role of the intestinal microbiota in epilepsy is gradually being recognized, and recent clinical studies have confirmed that supplementing probiotics can effectively reduce seizure frequency and improve comorbidities, which may become a new method for treating epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Intestinal microbiota; Gut-brain axis; Probiotics

癫痫是由多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征, 其临床表现具有短暂性、刻板性、重复性和发作性的特点。癫痫是



最常见的神经系统疾病之一，它影响全球 5 000 多万人的生活，其中近 80% 的癫痫患者生活在低中收入国家<sup>[1]</sup>。据不完全统计在我国约有 1 000 万癫痫患者，其中活动性癫痫患者有 600 万，且该数值还在逐年增加<sup>[2]</sup>。目前约有 70% 的癫痫患者使用抗癫痫发作药物来控制癫痫发作<sup>[3]</sup>。然而在癫痫患者中约 36% 为药物难治性癫痫，对抗癫痫发作药物治疗效果欠佳，病情无法得到控制<sup>[4]</sup>。尽管在医学先进的今天，癫痫的病因和病理生理机制仍未完全研究清楚<sup>[5]</sup>。据统计癫痫的死亡和残疾风险约为正常人群的 2.6 倍，为社会经济带来了沉重的负担，就直接和间接医疗费用而言，癫痫患者的支出几乎是正常人群的 13 倍<sup>[6]</sup>。尽管有这些令人震惊的数字，依旧缺乏有效的癫痫治疗方法。癫痫发作的控制难以达到满意和抗癫痫发作药物相关的副作用鼓励人们继续研究，寻找更安全 and 有效的治疗方法来减轻癫痫发作。

癫痫常见的病因包括结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和未知因素。癫痫的发病机制尚不明确，2020 年 ILAE 提出了继发于自身免疫性脑炎的急性症状发作 (Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis) 及自身免疫相关癫痫 (Autoimmune-associated epilepsy) 这两个概念术语，说明了癫痫和与免疫性病因的关系<sup>[7]</sup>。2017 年我国报道过一例通过粪菌移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT) 治疗患者克罗恩病的临床案例，该案例中患者经过 FMT 治疗后其克罗恩病痊愈的同时癫痫发作也得到了控制。该临床案例使得大家重视到了肠道微生物群和癫痫的相关性<sup>[8]</sup>。近年来一些研究表明癫痫患者与健康人之间的粪便微生物组成存在统计学差异；即癫痫患者肠道的厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门和梭杆菌门丰度较健康对照组增加，而拟杆菌门和放线菌门则相对减少<sup>[9-12]</sup>。又有研究提出肠道微生物群能改变肠道的炎症和免疫反应来影响神经系统<sup>[13-14]</sup>。由此研究者们提出了“肠-脑轴”的概念，表明肠道微生物群可通过中枢神经系统 (Central nervous system, CNS)、下丘脑-垂体-肾上腺 (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴、免疫系统以及神经递质等途径来塑造大脑功能，说明了肠道微生物群可通过“肠-脑轴”来参与了癫痫发作<sup>[15]</sup>。综上所述可以看出通过重建肠道微生物群平衡可能成为未来治疗癫痫的新方法；而口服益生菌能快速有效的使肠道微生物群正常化。在此，本文将通过整理综合相关研究，对益生菌的抗癫痫作用进行探讨。

## 1 人类肠道微生物群的组成

人体存在的微生物约 100 万亿种，包括细菌、真菌和病毒<sup>[16]</sup>；人类微生物群的组成受宿主基因型、环境因素的影响，包括阴道分娩与剖腹产、母乳喂养、地理、饮食、年龄、生理机能和抗生素等<sup>[17]</sup>。而健康的肠道微生物群是多样且相对稳定的，在分类学上，细菌按门、纲、目、科、属和种进行分类。人类大肠中已鉴定出微生物约 2 172 种，其分属于 12 个不同的门<sup>[18]</sup>，其中厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门、疣微菌门是人类胃肠道中的主要细菌门；拟杆菌门和厚壁菌门占比 90% 以上，是肠道占比最丰富的两大菌群<sup>[19]</sup>。厚壁菌门由乳酸菌、芽孢杆菌、梭状芽孢杆菌、肠球菌等 200 多个不同的属组成；梭状芽孢杆菌属约占厚壁菌门的 95%；拟杆菌门主要由拟杆菌属和普氏菌属组成<sup>[17]</sup>。肠道微生物群在健康人群中的总体分布保持不变，其通过调节新陈代谢和宿主免疫反应来影响人类健康<sup>[20-21]</sup>。

## 2 常见的益生菌的种类

2001 年，世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 及联合国粮农组织 (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO) 给出了益生菌的定义，即摄入一定数量且对宿主细胞产生有益作用的活性微生物<sup>[22]</sup>。益生菌主要分为乳杆菌类 (加氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、唾液乳杆菌、短乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、瑞士乳杆菌、德士乳杆菌、保加利亚亚种)、双歧杆菌类 (短双歧杆菌、长双歧杆菌、乳双歧杆菌)、乳球菌类 (乳酸乳球菌、乳酸乳球菌乳亚种、乳酸片球菌) 和链球菌类 (嗜热链球菌、唾液链球菌、牙链球菌) 三大类，其中双歧杆菌和乳酸菌是研究及应用最为广泛的益生菌<sup>[23]</sup>。鼠李糖乳杆菌、干酪乳杆菌、植物乳杆菌、约氏乳杆菌、双歧杆菌、布拉迪酵母菌、脆弱拟杆菌是研究较多的益生菌菌株<sup>[24]</sup>。

## 3 益生菌治疗癫痫的机制研究

### 3.1 肠-脑轴假说

越来越多的研究表明，肠道微生物群的多样性和相对丰度的变化与多种神经精神疾病相关，包括帕金森病、阿尔茨海默病、自闭症、癫痫和抑郁障碍等<sup>[25-28]</sup>。几项关于癫痫患者肠道微生物群的相关研究表明：癫痫受试者和健康对照组之间的肠道



微生物群多样性有明显的差异<sup>[10-12]</sup> (表 1), 根据表中总结的肠道微生物群组成差异情况, 可以看出癫痫患者较健康对照组相比变形菌门 (Proteobacteria), 疣微菌门 (Verrucomicrobia), 梭杆菌门 (Fusobacteria) 和厚壁菌门 (Firmicutes) 水平升高, 放线菌 (Actinobacteria) 和拟杆菌 (Bacteroidetes) 水平下降。在前两项研究中, 健康对照组的厚壁菌门分布低于癫痫患者 (分别为 34.38% : 45.82% 和 37.5% : 46.9%); 但在 Safak 等<sup>[11]</sup> 的研究中, 健康人的肠道厚壁菌门的分布高于癫痫患者 (53.8% 对 31.2%)。得出厚壁菌门的分布在国内两项研究中<sup>[9-10]</sup> 与 Safak 等<sup>[11]</sup> 的研究结果相反; 与药物敏感型癫痫患者相比, 难治性癫痫患者肠道微生物群组成变化更大<sup>[10]</sup>。也说明了肠道微生物群影响着癫痫发作。此外, 在 1~4 岁的婴儿患者中, 难治性癫痫患儿和健康对照组的粪便成分也有差异, 首先较正常对照组, 难治性癫痫患儿的肠道微生物群中厚壁菌门、变形菌门增加<sup>[9]</sup>。在另一项针对 2~17 岁儿童的研究中, 在难治性癫痫患者和健康对照父母中观察到了粪便微生物  $\alpha$  多样性差异<sup>[29]</sup>; 经过分类分析表明, 与对照父母样本相比, 难治性癫痫儿童的微生物群显示出拟杆菌门和变形杆菌门的相对丰度降低, 而厚壁菌门和放线菌门的相对丰度增加, 经过生酮饮食治疗后, 观察到患儿粪便微生物  $\alpha$  多样性降低, 厚壁菌门丰度降低, 拟杆菌门丰度增加<sup>[30]</sup>, 该研究提示了生酮饮食通过纠正癫痫患儿的肠道微生物群控制了癫痫发作。近期华西医院神经内科的一项临床研究纳入 55 例被诊断为癫痫 3 年以上的患者和 46 例来自同一家庭的健康对照。与不生活在同一家庭的人相比, 夫妻之间的肠道细菌群落更相似。因此, 该研究纳入了健康配偶 (一起生活并饮食相似至少 10 年的夫妇) 作为对照。最后试验研究结果表明: 通过使用 16S rDNA 测序, 发现癫痫患者组的  $\alpha$  多样性指数远低于健康对照组。一些细菌门, 包括梭杆菌 (Fusobacteria)、疣微菌 (Verrucomicrobia) 和硝化螺旋菌 (Nitrospirae), 在癫痫患者肠道菌群丰度增加。而厚壁菌门和 Saccharibacteria (该菌门与放线菌门共存) 数量较少。预后不良的癫痫患者肠道中黏液真杆菌属 (Blautia)、双歧杆菌属、Subdoligranulum、普雷沃氏菌 (Prevotella)、戴阿利斯特杆菌属 (Dialister) 和 Anaerostipes 增加。其中普雷沃氏菌属 (拟杆菌门) 生长最为丰富, 雷沃氏菌属为拟杆菌门, 其是肠道核心菌, 但是较高丰度的普雷沃氏菌会促进炎症。较高丰度的普氏菌可能导致肠道中持续产生

表 1 癫痫患者组和健康对照组之间的肠道微生物群多样性比较

	健康对照 (HC)	癫痫患者
厚壁菌门 Firmicutes	34.38% <sup>[9]</sup>	45.82% <sup>[9]</sup>
	38.2% (DS), 37.5% (HC) <sup>[10]</sup>	46.9% (DR) <sup>[10]</sup>
	53.8% <sup>[11]</sup>	31.2% <sup>[11]</sup>
拟杆菌门 Bacteroidetes	53.01% <sup>[9]</sup>	26.75% <sup>[9]</sup>
	56.7% (DS), 57.2% (HC) <sup>[10]</sup>	46.9% (DR) <sup>[10]</sup>
	22.3% <sup>[11]</sup>	31.2% <sup>[11]</sup>
放线菌门 Actinobacteria	8.49% <sup>[9]</sup>	2.38% <sup>[9]</sup>
	15.8% <sup>[11]</sup>	8.6% <sup>[11]</sup>
变形菌门 Proteobacteria	Not available	24.34% <sup>[9]</sup>
	1.5% <sup>[11]</sup>	25.4% <sup>[11]</sup>
疣微菌门 Verrucomicrobia	0.03% (DS), 0.09% (HC) <sup>[10]</sup>	0.32% (DR) <sup>[10]</sup>
梭杆菌门 Fusobacteria	0% <sup>[11]</sup>	10.6% <sup>[11]</sup>

注: DS: Drug-sensitive epilepsy, 药物敏感型癫痫; HC: Healthy controls, 健康对照; DR: Drug-resistant epilepsy, 耐药型癫痫

IL-6, 从而引发炎症反应。此外, 据报道, 普雷沃菌属会改变肠道通透性<sup>[31]</sup>。上述研究初步印证了癫痫患者肠道菌群的改变, 也侧面反映了通过纠正肠道微生物群可以成为一种治疗癫痫的新方法。

基于癫痫患者肠道微生物群的变化情况, 随着基因测序技术的发展, 越来越多研究证实了肠道微生物与癫痫发作之间存在关联, 由此便衍生了“肠-脑轴”的概念<sup>[32-33]</sup>。

肠-脑轴是指肠道细菌和大脑之间的双向 (肠道微生物群到大脑以及大脑到肠道微生物群) 通讯, 肠-脑轴的双向通讯途径包括自主神经系统、肠神经系统 (Enteric nervous system, ENS)、迷走神经、HPA 轴、免疫系统和代谢通路<sup>[16]</sup>。它在维持胃肠道系统、中枢神经系统和全身微生物系统的动态平衡方面扮演者至关重要的角色<sup>[34-37]</sup>。肠-脑轴主要由中枢神经系统、肠道神经系统和肠道微生物调节。通信路径可分为上行路径和下行路径<sup>[38]</sup>。轴的上行路径导致小胶质细胞功能发生变化<sup>[39]</sup>。小胶质细胞在中枢神经系统的正常活动中非常重要, 因为它们发生在神经发生、突触形成和控制神经兴奋性方面发挥着重要作用<sup>[40]</sup>。因此, 肠道微生物群的变化可以引起中枢神经系统中稳态的变化<sup>[41-43]</sup>。在肠道内的微生物群可以产生多种生物活性肽和微生物代谢产物, 如  $\gamma$ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA)、去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺 (5-

hydroxytryptamine, 5-HT)以及短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)、支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAAs)和4-乙基苯硫酸盐(4-ethylphenyl sulfate, 4-EPS)。这些代谢物可以通过门脉循环和免疫系统相互作用,影响局部神经细胞直接向大脑发出的信号,对神经系统产生影响<sup>[44-46]</sup>。在肠道微生物群失调的情况下,肠道微生物所产生的代谢产物如SCFAs等物质的减少,从而使血脑屏障通透性增加,使毒素和炎性细胞因子进入,促进癫痫的发作。此外,肠道-脑轴可通过改变神经递质水平影响癫痫发作,肠道细菌的失调使得GABA、5-HT等神经递质的减少从而加剧癫痫发作<sup>[47]</sup>。

### 3.2 肠脑轴与癫痫相关的作用机制

**3.2.1 免疫和炎症途径** 该途径是脑肠轴参与癫痫发生发展的重要环节。

**3.2.1.1 小胶质细胞和星形胶质细胞相互作用诱发癫痫** 小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统中主要的炎症细胞,它们可通过炎症反应导致癫痫发作<sup>[48]</sup>。星形胶质细胞是大脑中最丰富的神经胶质细胞,具有多种功能,包括调节血脑屏障的完整性、神经递质的循环利用以及参与免疫反应<sup>[49]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻巨噬细胞,介导非特异性免疫反应<sup>[50]</sup>。小胶质细胞可以调节星形胶质细胞的表型和功能,例如小鼠小胶质细胞可以通过血管内皮生长因子B(Vascular endothelial growth factor, VEGF-B)(其可促进星形胶质细胞的致病反应和炎症反应)和转化生长因子- $\alpha$ (Transforming growth factor- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ )来调节星形胶质细胞的行为<sup>[51]</sup>。肠道微生物将食物中的色氨酸转化为芳香烃化合物受体激动剂,并与受体相互作用,控制小胶质细胞活化以及TGF- $\alpha$ 和VEGF-B表达,从而调节星形胶质细胞的致病活性<sup>[52]</sup>。星形胶质细胞释放的炎症细胞因子和趋化因子增强小胶质细胞的活性,包括迁移、凋亡细胞的吞噬作用和突触修剪<sup>[53]</sup>。星形胶质细胞和小胶质细胞之间的相互作用使促炎细胞因子的产生和血脑屏障通透性增加,从而介导外周血免疫细胞和细胞因子进入中枢神经系统,引起相关神经系统炎症<sup>[54]</sup>。有研究说明肠道微生物群是小胶质细胞成熟以及星形胶质细胞激活的重要因素之一<sup>[55]</sup>。还有动物研究发现:无菌和抗生素处理的动物会出现小胶质细胞的形态、成熟、激活和分化方面的缺陷,而这种免疫反应缺陷可以在肠道微生物群重新定植菌群平稳后修复,这表明肠道微生物群的平衡对于中枢神经系统功能至关重要<sup>[56]</sup>。

因此肠道微生物群可通过小胶质细胞和星形胶质细胞相互作用促使癫痫发作。

#### 3.2.1.2 肠道微生物群通过非特异性免疫诱发癫痫

正常情况时肠粘膜屏障和血脑屏障共同作用以防止肠道微生物群及其分泌物进入大脑,影响大脑正常功能。当肠道菌群失调时,发生肠道炎症,出现肠道粘膜屏障受损、肠道通透性增加时便形成了“肠漏”综合征<sup>[57]</sup>。该情况可导致细菌、有毒代谢物和小分子释放进入血液中,激活外周免疫细胞,改变血脑屏障完整性,导致癫痫发作<sup>[58]</sup>。另外,在外界压力或应激情况下会使肠粘膜通透性增加,使得肠腔内产生的脂多糖和其他细胞因子进入血液循环刺激Toll样受体,产生炎症细胞因子,增加血脑屏障通透性来影响大脑<sup>[59]</sup>。肠道微生物群失调会减少紧密蛋白的产生并增加肠壁的通透性,导致肠道细菌代谢产物和毒素进入体循环。肠道微生物群的失调还会减少短链脂肪酸,增加血脑屏障通透性导致中枢神经系统炎症<sup>[60]</sup>。

如果肠道屏障和血脑屏障均被破坏,那么微生物群释放的免疫细胞和炎症因子就会进入大脑并诱发癫痫发作。肽聚糖是细菌细胞壁的成分,主要存在于人体肠道中。脑部炎症的模型中在大脑组织的小胶质细胞中可以检测到肽聚糖成分<sup>[61]</sup>。因此,可以推测肽聚糖可能使肠道屏障、血脑屏障受损,导致脑部炎症并诱导癫痫的发作。

#### 3.2.1.3 肠道微生物群通过特异性免疫促使癫痫发作

肠道微生物群还通过诱导特异性免疫来促进癫痫的发生。肠道微生物群可以诱导免疫细胞产生细胞因子,通过肠粘膜和血脑屏障进入大脑,激活大脑免疫细胞参与免疫反应。辅助T细胞17(T helper cell 17, Th17)是特异性免疫的关键组成部分,白细胞介素17(Interleukin 17, IL-17)是由Th17细胞产生的细胞因子,可以通过特定的肠道微生物群(例如拟杆菌门)进行调节<sup>[62]</sup>。研究发现,癫痫患者的脑脊液和外周血中IL-17水平均高于对照组,并且该细胞因子的水平与癫痫发作的频率和严重程度高度相关。因此,肠道微生物群可以通过介导IL-17来影响癫痫的发生<sup>[63]</sup>。因此,肠道微生物群可以通过肠-脑轴的方式参与调节非特异性免疫、特异性免疫和炎症机制,促进癫痫发生。

## 4 自主神经系统

肠道微生物群可通过自主神经系统调节大脑活动。有研究表明给小鼠口服空肠弯曲杆菌会导致脑干迷走神经感觉神经节和初级感觉中c-fos表

达增加,表明肠道刺激可以通过自主神经系统调节大脑活动<sup>[64]</sup>。据报道,迷走神经传入纤维的电刺激可以改变大脑中 5-HT、GABA 和谷氨酸的浓度,进而影响癫痫发作<sup>[65]</sup>。最近 Kaelberer 等<sup>[66]</sup>发现一种称为神经足细胞的肠内分泌细胞可以与迷走神经元突触、使用谷氨酸作为神经递质将肠腔信号传递至大脑。神经足细胞的发现为通过调节肠道微生物群来治疗神经系统疾病提供了强有力的理论支持。

## 5 肠道微生物群代谢物产物:神经递质和短链脂肪酸

肠道细菌可产生各种物质,这些物质包括短链脂肪酸、GABA、5-HT 等<sup>[67]</sup>。经研究癫痫患者通常存在神经递质失衡,如 GABA、5-HT 活性低下,谷氨酸、多巴胺和去甲肾上腺素活性增高<sup>[68]</sup>。神经递质失衡与癫痫密切相关。然而肠道微生物可影响神经递质的产生。在胃肠道中,神经递质可由肠道微生物群直接分泌或由胃肠细胞在肠道微生物群代谢物的刺激下产生。不同的肠道微生物群可以产生不同的神经递质(肠球菌属、链球菌属和埃希氏菌属产生血清素;乳杆菌属和双歧杆菌属产生 GABA;埃希氏菌属和芽孢杆菌属可以产生多巴胺。肠道微生物群产生的各种神经递质均可以通过肠粘膜,除了 GABA 其他神经递质很少通过血脑屏障<sup>[69]</sup>。在海马损伤或癫痫状态下,肠道微生物群产生的 GABA 和谷氨酸系统之间的比例失衡,从而引起癫痫发作。大约 90% 的 5-HT 由胃肠道的肠嗜铬细胞产生<sup>[70]</sup>。在实验小鼠中,某些肠道微生物群,如梭杆菌群可通过上调结肠色氨酸羟化酶 1(一种 5-HT 产生的限速酶)来促进肠道中 5-HT 的生物合成<sup>[71]</sup>。先前的研究表明,颞叶癫痫患者存在 5-HT 缺乏。予以选择性 5-HT 再摄取抑制剂,可以改善癫痫患者的癫痫发作<sup>[72]</sup>。肠道微生物可通过产生神经递质 5-HT 来改善癫痫患者的发作。去甲肾上腺素对癫痫发作具有双重作用,具体取决于其含量,低剂量的去甲肾上腺素具有促癫痫作用,而高剂量的去甲肾上腺素可以抑制癫痫发作<sup>[73]</sup>。

短链脂肪酸包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,可以由一些肠道细菌(主要是拟杆菌门和厚壁菌门)通过不溶性膳食纤维的发酵产生<sup>[74]</sup>。短链脂肪酸在小胶质细胞成熟、肠脑神经系统、血脑屏障通透性以及通过直接或间接途径的应激反应中发挥着重要作用,上述所有都与癫痫发作密切相关<sup>[75]</sup>。在戊四唑(Pentylentetrazol, PTZ)致痫小鼠模型上,进一步研究了不同单链脂肪酸对癫痫的保护作用及

其机制。丁酸盐可能通过减轻肠道炎症和氧化应激而在 PTZ 诱导的癫痫小鼠中显示出抗癫痫作用<sup>[76]</sup>。丁酸盐还可以通过 Keap/Nrf2/HO-1 途径改善线粒体功能障碍并保护脑组织免受氧化应激和神经元凋亡的影响,从而提高癫痫阈值并降低癫痫强度<sup>[77]</sup>。丙酸盐可以通过减少线粒体损伤、海马细胞凋亡和神经缺陷来减轻癫痫发作强度并延长癫痫发作潜伏期<sup>[78]</sup>。这些研究表明,肠道微生物代谢产物:短链脂肪酸也在癫痫可通过不同的机制对癫痫具有保护作用。

## 6 下丘脑-垂体-肾上腺轴

外界应激或压力可诱发癫痫<sup>[79]</sup>。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)是应激反应的核心,包括促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素的分泌以及下游糖皮质激素和儿茶酚胺的释放<sup>[80]</sup>。肠道微生物群可通过 HPA 轴影响癫痫;HPA 轴和肠道微生物群之间的相关性具体机制尚未完全阐明。持续的压力或应激可上调糖皮质激素,从而增强谷氨酸信号传导并诱发癫痫发作。肠道微生物群可以通过改变细胞因子水平或其他途径影响下丘脑的功能<sup>[81]</sup>。有研究证实了肠道菌群可调节应激依赖的垂体和肾上腺的激活,并通过改变结肠中调节肾上腺皮质激素释放激素通路的基因表达来参与 HPA 轴,说明肠道微生物群在塑造周围组织对压力的反应中起着重要作用<sup>[82]</sup>。上述说明肠道微生物群可以通过 HPA 轴影响癫痫发作。但肠道菌群、HPA 轴和癫痫三者的关系仍需要更多的证据来验证。

综上所述,肠道微生物群可通过多条通路影响癫痫发作。首先肠道菌群生成的代谢产物可诱导免疫炎症反应,破坏血脑屏障、肠道屏障,引起脑内 GABA/谷氨酸比例失衡,最终诱发癫痫。同时外界应激和压力通过 HPA 轴可能加重了这一过程。肠道菌群可通过 HPA 轴(下丘脑-垂体-肾上腺轴)、肠道神经系统和迷走神经系统影响大脑导致癫痫发作<sup>[47]</sup>。

## 7 益生菌治疗癫痫的证据

### 7.1 益生菌抗癫痫的相关动物研究

2019 年 Bagheri 等<sup>[83]</sup>最先报道了使用益生菌干预癫痫的动物实验,该实验采用混合益生菌制剂(鼠李糖乳杆菌 *Lactobacillus rhamnosus*、罗伊氏乳杆菌 *Lactobacillus reuteri* 和婴儿双歧杆菌 *Bifidobacterium infantis*)来平衡肠道微生物群,实验为期 3 周,每隔一天通过腹腔注射 PTZ 进行癫



痫点燃,持续 24 天,实验结果提示大鼠在 PTZ 化学点燃之前或期间给予益生菌治疗的,显著降低了癫痫发作,更有趣的是, Bagheri 等<sup>[83]</sup>还表明益生菌治疗还有改善认知的作用。2020 年 Tahmasebi 等<sup>[84]</sup>使用另一类混合益生菌制剂(干酪乳杆菌 *Lactobacillus casei*、嗜酸乳杆菌 *Lactobacillus acidophilus*、双歧杆菌 *Bifidobacteria*)同样减轻了 PTZ 癫痫模型小鼠的癫痫发作。2021 年 Eor 等<sup>[85]</sup>使用单一乳酸菌株(MSK408)同样也减少了 PTZ 模型小鼠的癫痫发作。上述动物研究证实了益生菌制剂对于 PTZ 模型小鼠是具有一定抗癫痫发作的。后来 Aygun 等<sup>[86]</sup>通过动物试验评估益生菌补充剂对 PTZ 诱导的大鼠癫痫发作的影响。该实验采用的益生菌为 VSL#3(它是一种含有八个活细菌菌株的高浓度益生菌混合物。它含有 4 株乳杆菌属、3 株双歧杆菌属和唾液链球菌嗜热亚种)。试验结果提示:PTZ 组大鼠脑内脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor)、神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)的表达水平较对照组显著降低,而肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)、总氧化状态(Total oxidant status, TOS)和一氧化氮(Nitric oxide, NO)水平升高。在 PTZ+PB(益生菌)组中,与 PTZ 组相比,NGF 表达显著增加,而 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TOS 和 NO 水平降低。在组织病理学检查中,PTZ 组中有大量坏死神经元,而 PTZ+PB 组中则较少。此外,补充益生菌组的体重在治疗后减轻。该试验说明了益生菌补充剂可以通过减少神经炎症和氧化应激以及改变致癫痫脑中神经营养蛋白的表达来减轻癫痫发作的严重程度并发挥神经保护作用<sup>[86]</sup>。上述动物试验均说明了益生菌制剂均有一定抗癫痫作用。

## 7.2 益生菌治疗癫痫临床研究

2017 年我国学者报道通过粪菌移植治疗一例克罗恩病患者的同时治愈了其难治性癫痫<sup>[8]</sup>,该临床案例提出 FMT 可使得肠道微生物群重建,这一发现突出了肠道微生物的抗癫痫的作用,初步证实了一种治疗癫痫的新方法。在 Gómez-Eguílaz 等<sup>[87]</sup>一项前瞻性研究中,首次采用混合益生菌制剂(嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、干酪乳杆菌、瑞士乳杆菌、短乳杆菌、动物双歧杆菌乳亚种、乳双歧杆菌、唾液链球菌嗜热亚种)来干预癫痫治疗的临床研究,该试验结果提示在接受益生菌混合物治疗 4 个月的难治性癫痫(Drug-resistant epilepsy, DRE)患者中,28.9% 的患者癫痫发作频率降低了  $\geq 50\%$ ,其

中 76.9% 的患者在停药 4 个月后仍保持较低的癫痫发作频率。这项研究表明,辅助性益生菌可以减少癫痫发作的频率,由此说明口服补充益生菌可以作为抗癫痫治疗的补充治疗。该文章提出益生菌通过增加动物体内的 GABA 以及人类体内双歧杆菌和乳杆菌的水平来改善癫痫发作,证实了益生菌是一种安全有效的治疗方式<sup>[87]</sup>。在 2021 年邓宇虹等<sup>[88]</sup>一项予以益生菌干预肠道微生物群治疗癫痫的临床研究中发现口服益生菌(脆弱拟杆菌 839 菌株)可有效控制癫痫发作并且改善患者共患病,此研究是首次报道口服脆弱拟杆菌 839 菌株可有效治疗难治性癫痫的研究,具有重要的理论和现实意义。该研究纳入了 47 例难治性癫痫患者,其证实脆弱拟杆菌 839(BF839)可安全、有效辅助治疗难治性癫痫,还有利于改善其共患病,包括认知、情绪、睡眠的改善,明显降低了患者的入院次数,减少患者发作次数、减轻发作程度。不仅如此,该研究还发现口服益生菌对其中 2 例 Rett 综合征患者的抗癫痫作用效果显著,也说明了益生菌对遗传性癫痫治疗同样有效。2022 年一项单独使用脆弱拟杆菌 839(BF839)治疗 15 例考虑“可能的自身免疫相关癫痫”新诊断患者的回顾性研究,其研究结果提示:在 14~33 个月的随访期间,73.33%(11/15)患者在随访期达到了 1 年缓解,此外,有 5 例患者在停止服菌后,在后续的随访期 6~15 个月间仍能保持无发作,再次提示益生菌治疗癫痫是有效的<sup>[89]</sup>。综上所述研究发现,益生菌能控制癫痫发作,通过 FMT 和口服益生菌制剂人为改变肠道微生物群可以缓解癫痫的发作;还可以改善焦虑、抑郁等癫痫共患病,提升癫痫患者生活质量。对肠道微生物群组成正常化的直接干预可能代表着一种新的可能的治疗方法。这表明也需要更多的研究来确定关键的微生物变化,这些变化可能是未来癫痫的潜在生物标记物或新的治疗靶点。

## 7.3 益生菌治疗癫痫的不良反应和风险因素

众所周知,服用益生菌常见的不良反应包括胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘、排气增加),过敏(皮疹等),益生菌治疗癫痫的不良反应相关研究还较少。在 Gómez-Eguílaz 等<sup>[87]</sup>使用益生菌混合制剂治疗耐药性癫痫的实验中,观察到服用益生菌制剂期间的主要不良反应为:腹泻,43 例患者参与研究,仅有 2 例出现腹泻不良反应,其未采取相关治疗措施可自行好转。在邓宇虹等<sup>[88]</sup>使用益生菌(拟脆弱杆菌)辅助治疗难治性癫痫的研究中,共有 47 例患者参与实验,在服用拟脆弱杆菌后出

现不良反应主要表现为腹泻和便秘,腹泻发生率为4.3%,便秘发生率为4.3%。从上述相关实验结构可以看出,益生菌制剂的不良反应在癫痫患者中无增加,总体发生率低且不良反应程度轻微,是安全的。

## 8 益生菌治疗癫痫的研究前景

现有治疗癫痫的方式主要为抗癫痫发作药物、手术和神经调控治疗,仍有大部分癫痫患者未得到控制,随着微生物研究技术的进步,癫痫患者肠道微生物群的变化已被大量研究证实,干预癫痫患者的肠道微生物群代表着一种新的调节治疗方法。益生菌不仅能安全有效的控制癫痫,还能改善癫痫患者的共患病、提升患者的生活质量,还具有副作用小的优点,如若可通过口服益生菌控制癫痫发作的效力提高,想必广大癫痫患者的依从性及生活质量将会得到巨大的提升,因此如何寻找靶点以及更为特异性的益生菌是未来的一大方向。

## 9 小结与展望

随着微生物相关的研究愈加深,肠-脑轴的概念得到人们的重视,加强探索肠道微生物群与癫痫发病的研究,或许能为我们重新认识癫痫的发病机制带来启示。虽然目前已有部分临床实验说明口服益生菌能有效减少癫痫发作,但由于各项研究的临床样本量有限,对于采取益生菌治疗癫痫的有效性和安全性,仍需开展更多样本量更大的随机临床试验来证实,以保证在临床能为癫痫患者提供有效、安全且经济实惠的治疗方式。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- World Health Organisation, Epilepsy: key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (accessed 7 Feb 2023).
- Ding D, Zhou D, Sander JW, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- Kobow K, Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. *Neurosci Lett*, 2018, 667(3): 11568.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393: 689-701.
- Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, *et al.* The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*, 2021, 23(1): 1-16.
- Jennum P, Gyllenberg J, Kjellberg J. The social and economic consequences of epilepsy: a controlled national study. *Epilepsia*, 2011, 52(5): 949-956.
- Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- He Z, Cui BT, Zhang T, *et al.* Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568.
- Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, *et al.* Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(23): 6164-6171.
- Peng A, Qiu X, Lai W, *et al.* Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*, 2018, 147(11): 102-107.
- Şafak B, Altun B, Topcu B, *et al.* The gut microbiome in epilepsy. *Microb Pathog*, 2020, 139: 103853.
- Holmes M, Flaminio Z, Vardhan M, *et al.* Cross talk between drug-resistant epilepsy and the gut microbiome. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2619-2628.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5): 313-23.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, *et al.* Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 321-35.
- Kundu S, Nayak S, Rakshit D, *et al.* The microbiome-gut-brain axis in epilepsy: pharmacotherapeutic target from bench evidence for potential bedside applications. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3557-3567.
- Tamburini S, Shen N, Wu HC, *et al.* The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*, 2016, 22: 713-722.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 2019, 10(7): 14.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*, 2017, 16,474(11): 1823-1836.
- Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89: 107-114.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, *et al.* Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015, 10,17(6): 852.
- O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*, 2015, 350(6265): 1214-5.
- Pineiro M, Stanton C. Probiotic bacteria: legislative framework--requirements to evidence basis. *J Nutr*, 2007, 137(Suppl 2): 850-853.
- 魏长浩. 益生菌及其应用研究进展. *乳品科学与技术*, 2018, 41(1): 26-32.
- Saad N, Delattre C, Urdaci M, *et al.* An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *Lebensm-wiss Technol*, 2013, 50(1): 1-16.
- Eor JY, Son YJ, Kim JY, *et al.* Neuroprotective effect of both synbiotics and ketogenic diet in a pentylenetetrazol-induced acute seizure murine model. *Epilepsy Res*, 2021, 17(4): 106668.
- Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, *et al.* The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease-a critical review. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1841-1851.
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, *et al.* Gut microbiota regulate

- motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480.
- 28 Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*, 2019, 44: 741-746.
  - 29 Lindefeldt M, Eng A, Darban H, *et al.* The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2019, 5: 1-13.
  - 30 Zhang Y, Zhou S, Zhou Y. *et al.* Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168.
  - 31 Gong, X, Liu, X, Chen, C, *et al.* Alteration of gut microbiota in patients with epilepsy and the potential index as a biomarker. *Front Microbiol*, 2020, 18,11: 517797.
  - 32 Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, *et al.* Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*, 2018, 24: 392-400.
  - 33 Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, *et al.* Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 477-502.
  - 34 Martin, CR, Osadchiv, V, Kalani, A, *et al.* The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 6(2): 133-148.
  - 35 Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus. *Neuron*, 2019, 101: 998-1002.
  - 36 Agirman G, Hsiao EY. Snapshot: The microbiota-gut-brain axis. *Cell*, 2021, 184(9): 2524-2524.
  - 37 Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 19(4): 241-255.
  - 38 Ambrosini YM, Borcherding D, Kanthasamy A, *et al.* The gut-brain axis in neurodegenerative diseases and relevance of the canine model: a review. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 130.
  - 39 Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, *et al.* Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis. *J Exp Med*, 2018, 216(1): 41-59.
  - 40 Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron*, 2013, 77(1): 10-18.
  - 41 De Caro C, Iannone LF, Citraro R, *et al.* Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 750-764.
  - 42 De Caro C, Leo A, Nesci V, *et al.* Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci Rep*, 2019, 27,9(1): 13983.
  - 43 Wang BH, Hou Q, Lu YQ, *et al.* Ketogenic diet attenuates neuronal injury via autophagy and mitochondrial pathways in pentylenetetrazol-kindled seizures. *Brain Res*, 2018, 1,1678: 106-115.
  - 44 Sarkar A, Lehto SM, Harty S, *et al.* Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*, 2016, 39: 763-781.
  - 45 Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, *et al.* Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 2017, 112: 399-412.
  - 46 Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, *et al.* Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*, 2014, 28: 1221-1238.
  - 47 Ding M, Lang Y, Shu H, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and epilepsy: a review on mechanisms and potential therapeutics. *Front Immunol*, 2021, 11,12: 742449.
  - 48 Sanz P, Garcia-Gimeno MA. Reactive glia inflammatory signaling pathways and epilepsy. *Int J Mol Sci*, 2020, 8,21(11): 4096.
  - 49 Khakh BS, Sofroniew MV. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 942-52.
  - 50 Ginhoux, F, Lim, S, Hoeffel, G, *et al.* Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 45.
  - 51 Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, *et al.* Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*, 2018, 557(7707): 724-728.
  - 52 Rothhammer V, Maccanfroni ID, Bunse L, *et al.* Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med*, 2016, 22(6): 586-597.
  - 53 Yang L, Zhou Y, Jia H, *et al.* Affective immunology: the crosstalk between microglia and astrocytes plays key role? *Front Immunol*, 2020, 11: 1818.
  - 54 Moradi K, Ashraf-Ganjouei A, Tavolinejad H, *et al.* The interplay between gut microbiota and autism spectrum disorders: a focus on immunological pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 106: 110091.
  - 55 de Theije CG, Wu J, da Silva, SL, *et al.* Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(Suppl 1): 70-80.
  - 56 Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-77.
  - 57 Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky brain? *Microorganisms*, 2018, 18, 6(4): 107.
  - 58 Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, *et al.* Gut reactions: how the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Exp Biol Med*, 2017, 243(2): 159-165.
  - 59 McCusker RH, Kelley KW. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol*, 2013, 1, 216(Pt 1): 84-98.
  - 60 Welcome MO. Gut microbiota disorder, gut epithelial and blood-brain barrier dysfunctions in etiopathogenesis of dementia: molecular mechanisms and signaling pathways. *Neuromol Med*, 2019, 21(3): 205-226.
  - 61 Laman JD, 't Hart BA, Power C, *et al.* Bacterial peptidoglycan as a driver of chronic brain inflammation. *Trends Mol Med*, 2020, 26(7): 670-682.
  - 62 Chow J, Mazmanian SK. Getting the bugs out of the immune system: do bacterial microbiota "fix" intestinal T cell responses? *Cell Host Microbe*, 2009, 5(1): 8-12.
  - 63 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, *et al.* Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe*, 2008, 4(4): 337-349.
  - 64 Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation*, 2008, 11(4): 249-259.
  - 65 Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci*, 2007, 10(9): 1116-1124.
  - 66 Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, *et al.* A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*, 2018, 21,361(6408): 5236.
  - 67 Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota.

- Brain Res, 2018, 1693 (Pt B): 128-133.
- 68 Werner FM, Coveñas R. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy in a multi-neurotransmitter system: How to improve the antiepileptic effect? *Epilepsy Behav*, 2015, 71 (Pt B): 124-129.
- 69 Takanaga H, Ohtsuki S, Hosoya Ki, *et al.* GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cerebr Blood F Met*, 2001, 21(10): 1232-9.
- 70 Lu Y, Zhang Z, Tong L, *et al.* Mechanisms underlying the promotion of 5-hydroxytryptamine secretion in enterochromaffin cells of constipation mice by *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. *Neurogastroent Motil*, 2021, 33(7): e14082.
- 71 Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, *et al.* Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *Faseb J*, 2014, 29(4): 1395-1403.
- 72 Specchio LM, Iudice A, Specchio N, *et al.* Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27(3): 133-136.
- 73 Jurgens CW, Boese SJ, King JD, *et al.* Adrenergic receptor modulation of hippocampal CA3 network activity. *Epilepsy Res*, 2005, 66(1-3): 117-128.
- 74 den Besten G, van Eunen K, Groen AK, *et al.* The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325-2340.
- 75 De Caro C, Iannone LF, Citraro R, *et al.* Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 750-764.
- 76 De Caro C, Leo A, Nesci V, *et al.* Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13983.
- 77 Li D, Bai X, Jiang Y, *et al.* Butyrate alleviates PTZ-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuron apoptosis in mice via Keap1/Nrf2/HO-1 pathway. *Brin Res Bull*, 2020, 168: 25-35.
- 78 Cheng Y, Mai Q, Zeng X, *et al.* Propionate relieves pentylenetetrazol-induced seizures, consequent mitochondrial disruption, neuron necrosis and neurological deficits in mice. *Biochem Pharmacol*, 2019, 169: 113607.
- 79 Cano-López I, González-Bono E. Cortisol levels and seizures in adults with epilepsy: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 103: 216-229.
- 80 Miller WL. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history. *Horm Res Paediat*, 2018, 89(4): 212-223.
- 81 de Weerth C. Do bacteria shape our development? crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83: 458-471.
- 82 Vodička M, Ergang P, Hrnčíř T, *et al.* Microbiota affects the expression of genes involved in HPA axis regulation and local metabolism of glucocorticoids in chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 615-624.
- 83 Bagheri S, Heydari A, Alinaghypour A, *et al.* Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 43-50.
- 84 Tahmasebi S, Oryan S, Mohajeri HR, *et al.* Probiotics and *Nigella sativa* extract supplementation improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats. *Epilepsy Behav*, 2020, 104(PtA): 106897.
- 85 Eor JY, Tan PL, Son YJ, *et al.* Gut microbiota modulation by both *Lactobacillus fermentum* MSK 408 and ketogenic diet in a murine model of pentylenetetrazole-induced acute seizure. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106506.
- 86 Aygun H, Akin AT, Kızılaslan N, *et al.* Electrophysiological, histopathological, and biochemical evaluation of the protective effect of probiotic supplementation against pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3540-3550.
- 87 Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, *et al.* The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes*, 2018, 9(6): 875-881.
- 88 邓宇虹, 林楚慧, 操德智. 脆弱拟杆菌(BF839)辅助治疗难治性癫痫有效性的初步临床研究. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 288-295.
- 89 林楚慧, 曾婷, 吴倩仪, 等. 脆弱拟杆菌839治疗新诊断“可能的自身免疫相关癫痫”的疗效. *癫痫杂志*, 2022, 8(4): 298-304.

收稿日期: 2024-01-31 修回日期: 2024-03-11

# 局灶性皮层刺激术在耐药性局灶性癫痫的应用进展



向淇<sup>1,2</sup>, 赵薇<sup>1</sup>, 刘静<sup>3</sup>, 姜荆<sup>1,2</sup>, 严翠华<sup>1,2</sup>, 刘安如<sup>1,2</sup>, 韩涛<sup>2</sup>, 刘学伍<sup>1,2</sup>

1. 山东大学齐鲁医学院 (济南 250012)
2. 山东省立医院 神经内科 (济南 250021)
3. 山东省立第三医院 高压氧科 (济南 250031)

**【摘要】** 全球约有 5 000 万癫痫患者, 中国约有 900 万。大约 1/3 的癫痫患者对传统抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 的耐药性, 局灶性皮层刺激术 (Focal cortical stimulation, FCS) 作为一种基于神经刺激的新型神经调控疗法, 显现出治疗耐药性局灶性癫痫的潜力。FCS 通过降低皮层区域的异常兴奋性来减少发作频率, 与传统手术相比, 具有更低的风险, 尤其适合手术难以定位致痫灶的患者。其可调节性为医生提供了治疗灵活性, 能够根据患者状况调整治疗方案。最新研究展示了 FCS 在实际临床中的应用效果, 突出了其在降低耐药性癫痫发作频率方面的优势。文章最后探讨了 FCS 的未来应用前景, 强调了长期疗效评估和患者适应性方面的研究需求, 展现了其在癫痫治疗领域的重要潜力和发展方向。

**【关键词】** 癫痫; 耐药性癫痫; 局灶性皮层刺激术; 神经调控技术; 临床试验

## The application progress of focal cortical stimulation in drug-resistant focal epilepsy

XIANG Qi<sup>1,2</sup>, ZHAO Wei<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>3</sup>, JIANG Jing<sup>1,2</sup>, YAN Cuihua<sup>1,2</sup>, LIU Anru<sup>1,2</sup>, HAN Tao<sup>2</sup>, LIU Xuewu<sup>1,2</sup>

1. Shandong University Qilu Medical College, Jinan 250012, China
  2. Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China
  3. Department of Hyperbaric Oxygen, Shandong Provincial Third Hospital Shandong University, Jinan 250031, China
- Corresponding author: LIU Xuewu, Email: snlxw1966@163.com

**【Abstract】** Approximately 70 million people worldwide suffer from epilepsy, with about 9 million in China. About one-third of patients demonstrating resistance to traditional antiseizure medications (ASMs), Focal Cortical Stimulation (FCS) emerges as a novel neuromodulation therapy based on neural stimulation, showing potential in treating drug-resistant focal epilepsy. FCS reduces seizure frequency by diminishing abnormal excitability in cortical areas. Compared to traditional surgery, it carries lower risks and is particularly suited for patients whose epileptogenic foci are difficult to surgically localize. Its adjustability provides physicians with treatment flexibility, allowing them to tailor therapy based on patient conditions. Recent studies highlight the practical clinical application of FCS, underscoring its advantages in reducing the frequency of drug-resistant epilepsy seizures. The article concludes by exploring the future prospects of FCS, emphasizing the need for research in long-term efficacy assessment and patient adaptability, thus demonstrating its significant potential and direction for development in the field of epilepsy treatment.

**【Key words】** Epilepsy; Drug-resistant epilepsy; Focal Cortical Stimulation; Neuromodulation technology; Clinical trials

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 其特点是大脑中神经元异常放电引起的无规律的反复发作<sup>[1]</sup>。全世界大概有 5 000 万癫痫患者, 其中中国约有 900 万。抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications,

ASMs) 是控制癫痫发作的主要手段, 然而仍有 1/3 的癫痫患者对目前临床应用的 ASMs 耐药, 耐药性癫痫患者生活质量差<sup>[2]</sup>。另一重要的治疗手段是通过手术切除致痫灶, 通常用于耐药性局灶性癫痫的发作。然而由于部分患者致痫灶难以定位、致痫灶为多发性, 或者患者健康情况难以支持手术, 且手术有相对较高的失败率。因此, 基于神经刺激以降



低皮质兴奋性的神经调控疗法逐渐成为了一种有潜力的治疗方法。本文旨在综述局灶性皮层刺激术 (Focal cortical stimulation, FCS) 在降低耐药性局灶性癫痫患者发作频率的原理、临床疗效及安全性。结果表明, FCS 是一个安全且有效的选择, 但由于样本量小, 其机理和最佳治疗参数仍需进一步研究。

## 1 神经调控技术概述

当前神经调控技术多种多样: 包括侵入性与非侵入性两种技术。首先, 侵入性技术涉及到将设备植入人体内部, 以直接对特定脑区进行刺激。其次, 非侵入性技术则通过人体外部进行刺激, 无需进行植入手术。非侵入性神经调控技术常见的有经颅磁刺激 (Transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激 (transcranial Direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激 (transcranial Alternating current stimulation, tACS)、脉冲超声刺激 (Transcranial pulse stimulation, TPS) 等。常见的侵入性神经调控技术包括脑深部电刺激 (Deep brain stimulation, DBS)、迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS)、脑皮层电刺激 (Cerebral cortex stimulation)、周围神经刺激 (Peripheral nerve stimulation) 等<sup>[3-10]</sup>。侵入性神经调控技术, VNS、下丘脑前核深部脑刺激 (Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus, ANT-DBS) 和闭环反应性神经刺激 (Closed-loop responsive neurostimulation, RNS) 分别在 1997 年、2014 年和 2018 年被美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗耐药性局灶性癫痫发作。这三种疗法均涉及植入神经刺激装置。传统的 VNS 通过将电刺激装置植入患者皮下, 将设备连接到左侧迷走神经, 继而向脑干发送电信号, 然后脑干会向大脑的某些区域发送信号, 以同步化调节神经递质释放。DBS 通过在立体定位技术在脑内特定的神经核团植入电极, 释放高频电刺激, 抑制了这些因多巴胺能神经元减少而过度兴奋的神经元的电冲动, 减低了其过度兴奋状态<sup>[11]</sup>。RNS 的原理是将 AI 芯片植入颅骨, 将颅内电极植入脑内, 昼夜不间断监测脑电节律, 并根据情况通过刺激电极精准限制神经元的异常放电<sup>[10]</sup>。另一方面, 非侵入性脑刺激技术已经用于癫痫治疗, 具有安全、耐受性和可逆性的优点。用于治疗药物耐药性癫痫发作的第一种技术是 rTMS。rTMS 技术使用外部电磁线圈在目标皮质区域感应电流。然而, 进一步的研究表明, 缺乏使用这种技术降低癫痫发

作频率的证据, 并且可能具有诱发患者和健康受试者癫痫发作的风险。

FCS 代表了侵入性神经刺激技术和非侵入性神经刺激技术之间的折中方法, 它能够比非侵入性神经刺激作用深度更加深入, 且可以随身佩戴, 动态监测脑内异常放电, 随时中止癫痫发作, 并且不需要技术人员频繁的干预来保证其正常运行。该技术也是微创性的, 不需要涉及开颅手术, 仅仅在头皮下颅骨外进行电极片的放置。因此 FCS 有可能在临床上推广更为顺利。

## 2 FCS 治疗癫痫的原理

各种形式的皮层刺激对癫痫发作的影响在多种临床试验及基础实验中逐步得到验证。通过光遗传学刺激前额叶皮质可以减少癫痫小鼠模型中失神型癫痫发作<sup>[12]</sup>。内嗅皮层的低频电刺激可以通过改变神经元细胞膜上的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  泵的活性发挥抗癫痫作用<sup>[13]</sup>。2020 年, 另一项研究发现, 在癫痫动物模型中通过低频电刺激可以激活  $\text{GABA}_A$  受体, 减少兴奋性神经递质谷氨酸的释放<sup>[14]</sup>, 或者通促进  $\text{Cl}^-$  的跨膜流动使膜产生抑制性突触后电位, 进而引起神经元的抑制<sup>[4]</sup>。高频电刺激则是通过使异常的神经元放电去同步化, 并且促进抑制的恢复, 从而使兴奋-抑制恢复平衡<sup>[15]</sup>。

FCS 降低癫痫发作频率的基本机制尚不明确, 但是它可以选择高频刺激与直流电刺激相结合的刺激模式, 推测其与经颅电刺激 (Transcranial electrical stimulation, TES) 作用原理相似。TES 的基本理论是弱电流可以与神经元相互作用, 改变神经元可塑性, 并影响大脑网络<sup>[9]</sup>。电刺激技术主要有四种方法: tDCS、tPCS、tACS 和 tRNS。tDCS 中用直流电刺激神经元, 其他类型的电刺激则利用具有不同特性的振荡电流影响神经元的功能。而 FCS 则是在明确致痫灶上方的头皮下植入一个超薄的电极垫, 产生垂直于排列平面的场和电流。FCS 中的电极垫主要由中央电极和其周围的四个独立电极组成。首先, 这种设计可以根据电阻的空间变化调整产生的场的方向和强度。其次, 它能够在大脑皮质产生大量电流。最后, 这种方法能达到与侵入性神经调控方式相似的穿透深度。经颅电刺激作用是由皮层中的电场介导的, 因此场的强度和方向都很重要。电场是一种矢量的力场, 可以诱导离子在膜上置换和积聚。这种场的效应取决于多种因素: 刺激持续时间、电流强度、频率、电极数量和电极位置。皮质兴奋性通过这种单向电流得以

调节,还可以通过在运动皮层上使用阳极电刺激来增加运动诱发电位 (Motor evoked potentials, MEP) 的振幅,以及阴极电刺激来降低 MEP 振幅,所有这些效应都已经得到了充分的证明<sup>[8]</sup>。电极的电流极性决定了电刺激的效果:阳极刺激为兴奋性,可降低神经元激活的阈值,可改善神经效率、情绪和认知。而阴极刺激或抑制性刺激会导致静息膜电位超极化和神经元兴奋性下降。值得注意的是,这种刺激产生的亚阈值电场可以改变神经元跨膜电位并调节神经元兴奋性。这种对大脑皮层进行的电刺激调节大脑皮层的兴奋性可能与  $\gamma$ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA)、脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、谷氨酸和谷氨酰胺浓度改变相关<sup>[7]</sup>。FCS 不仅引起前面描述的局部效应,还可引起整个大脑广泛网络功能的变化,这可以通过功能磁共振成像 (functional Magnetic resonance imaging, fMRI) 和皮下脑电图 (subscalp Electroencephalography, ssEEG) 观察到。然而, FCS 调节脑刺激作用的强度大小、具体作用机制,甚至神经胶质细胞在脑刺激过程中的参与程度等都是未知的。我们认为神经调控作用机制可能是整体性的,因为认知的一个组成部分可能会损害其他认知功能。FCS 影响大脑活动,可导致行为改变,可以改善高级认知功能和缓解神经精神疾病的症状。

### 3 FCS 治疗癫痫临床研究进展

本研究的文献检索截至 2023 年 8 月 31 日。在 PUBMED、MEDLINE、Web of Science、Cochrane CENTRAL、万方和知网等数据库中使用检索主题词“癫痫”、“耐药性癫痫”、“局灶性皮层刺激术”及其英文等价词“Epilepsy”、“Drug-Resistant Epilepsy”、“Focal Cortical Stimulation”和“FCS”。为确保检索的全面性,我们检查了所有相关文章的参考文献,确保不漏掉任何可能的研究。共检索到 2 项相对应的研究<sup>[5, 6]</sup>,其中 1 项为前瞻性、多中心的单臂试验。

Martin Hirsch 等<sup>[6]</sup>2021 年首次使用 FCS 对耐药性局灶性癫痫患者进行临床试验。该患者为 44 岁成年男性,其在 6 岁时首次出现癫痫发作,是由大脑背外侧凸起处的新皮质致病性病变,这在头皮脑电图记录显示右侧中央前区域出现多棘波放电,磁共振成像均提示沟底部 II 型局灶性皮质发育不良。该患者有持续数分钟的不伴意识丧失意识的局灶性癫痫发作,并常常进展为局灶性运动性癫痫

发作,导致姿势不稳和跌倒。该患者前后共应用了 13 种 ASMs 但均未显示良好的治疗效果。由于该患者发作区和左手的主要运动区之间存在重叠,因此无法选择局部病灶切除手术作为治疗选择。在 FCS 刺激之前,患者自我记录平均癫痫发作频率为每天 5 次。患者在癫痫发作的感觉阶段施加刺激阻止了向运动期的演变,并在大多数情况下中终止了癫痫发作。发作性刺激在感觉期抑制癫痫发作进展的疗效在刺激的第 1 个月较基线降低了 63%,这种效果在第 3 个月增加到 86%。该案例研究表明,在初始的无局灶意识丧失阶段,患者触发的致痫灶高频刺激可以在很大程度上阻止癫痫症状的进展。在 FCS 之前,患者 100% 的局灶性感觉癫痫发作均进展为运动性症状,而当应用 FCS 时,这种进展仅发生在 14%~37% 的癫痫发作中。该研究未记录有明显的不良反应。

另一项前瞻性、多中心的单臂试验在 34 个德国癫痫研究中心和 6 个比利时癫痫研究中心共纳入 34 例成人耐药性局灶性癫痫患者,且致痫灶为单个且定位明确。纳入标准为:患者年龄在 18~75 岁之间,耐药性局灶性癫痫发作且至少 2 个 ASMs 的治疗效果不佳。此外,患者每月有 3 次及以上的癫痫发作。符合纳入标准和预期基线癫痫发作频率评估的患者在全身麻醉下植入由脉冲发生器和刺激电极组成的神经刺激系统。该系统通过植入单个癫痫病灶区域上方颅骨的刺激电极并连接到皮下植入胸肌区域的脉冲发生器来提供 FCS。植入后第 1 个月为基线记录时间,1 个月后 FCS 装置刺激,还需排除手术相关可能导致的癫痫频率变化与刺激结果分开。

患者平均年龄为 34.6 岁,其中 33 例患者接受了神经刺激装置植入,包含 18 例男性患者 (54.5%) 和 15 例女性患者 (45.5%)。33 例患者均接受了 2~7 种 ASMs 的治疗,涉及 13 种具有不同作用机制的 ASMs。最常见的 ASMs 是拉莫三嗪、布瓦西坦、左乙拉西坦和吡仑帕奈。患病的病因包括皮质发育的畸形、炎症后和创伤后病变、颅内出血和病因不明的非损伤原因。植入部位包括背外侧凸起的所有大脑区域。共有 32 例患者至少在植入后 8 个月的随访之前接受了高频和直流电样联合刺激。刺激 6 个月后,32 例患者中有 17 例 (53.1%) 对治疗有反应,与基线相比,癫痫发作频率至少降低 50% [95%CI, (34.7%, 70.9%)]。4 例患者 (12.5%) 实现了无癫痫发作。且随着研究时间的延长,应答率也随之上升。

#### 4 FCS 治疗癫痫适用人群

当前 FCS 主要适用于致痫病灶明确且病灶单一的成人耐药性癫痫患者。一些患者致痫灶常常和某些大脑功能区相关联,手术难以将致痫灶与正常功能脑区相分离,在这种情况下 FCS 可以作为一种安全且有效的替代疗法,尤其是对于一些伴有先兆并且每次癫痫发作是由不伴有意识丧失的局部发作逐渐蔓延或转变为全身发作的患者,均可以在发作初期施以局部刺激以终止癫痫发作或限制其进展。对于未成年患者,已有临床试验开始收集研究符合条件的青少年及儿童癫痫患者进行进一步的探究。

#### 5 FCS 治疗癫痫安全性

FCS 常见的不良反应首先是手术导致的,包括头痛、血肿形成、装置植入部位的不适、疼痛、手术部位的疼痛、感觉减退、肌肉骨骼不适和瘢痕痛等<sup>[16]</sup>。其他偶发的不良反应还包括癫痫发作的加重,这其中包括发作频率的增加、诱发全身性癫痫的发作,出现精神症状(抑郁状态)等<sup>[17]</sup>。

皮层刺激也会引起某些相关不良反应,如对皮层的电刺激也可直接诱发癫痫的发作<sup>[18]</sup>,对枕颞内侧回的梭状回面孔区的刺激可引起人脸识别障碍(1例病例报道)<sup>[19]</sup>。通过光遗传学激活小鼠的梨状皮层可诱导全身性癫痫发作<sup>[20]</sup>。颞缘外侧刺激可能会影响呼吸运动而引起低氧血症<sup>[21]</sup>。上述不良反应虽然未在已有的临床试验中报道,但仍需考虑相关风险并充分告知患者。

综上所述,FCS 是癫痫治疗的有效辅助手段,特别是对于耐药性癫痫。但 FCS 相对于其他神经调控技术(如 TMS 和 VNS)的优势与局限仍待明确。未来研究需在更大范围内进行,包括多中心随机对照试验,以深入比较 FCS 与其他方法的疗效和安全性。鉴于样本量限制,大规模研究对于明确 FCS 在耐药性癫痫治疗中的作用至关重要。因此,虽有前景,FCS 的进一步研究和优化仍需努力。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 吴逊,沈鼎烈. 难治性癫痫. 中华神经科杂志, 1998, 31(1): 4.
- 2 Fiest Kirsten MKM, Sauro Khara M, Wiebe Samuel, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.

- 3 Yang Jimmy C, Bullinger Katie L, Dickey Adam S, *et al.* Anterior nucleus of the thalamus deep brain stimulation vs temporal lobe responsive neurostimulation for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(9): 2290-2300.
- 4 王擒云,戴体俊,曾因明. GABA<sub>A</sub>受体对内源性痛觉下行抑制系统的调控作用. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2004, 25(4): 209-212.
- 5 Schulze-Bonhage Andreas, Hirsch Martin, Knake Susanne, *et al.* Focal cortex stimulation with a novel implantable device and antiseizure outcomes in 2 prospective multicenter single-arm trials. *JAMA Neurology*, 2023, 80: 588.
- 6 Hirsch Martin, Coenen Volker Arnd, Schulze-Bonhage Andreas. Termination of seizures by ictal transcranial focal cortex stimulation. *Epilepsia Open*, 2023, 8(2): 673-677.
- 7 Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 2000, 527(Pt 3): 633.
- 8 Lefaucheur Jean-Pascal, Antal Andrea, Ayache Samar S, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(1): 56-92.
- 9 Boros Klára, Poreisz Csaba, Münchau Alexander, *et al.* Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *European Journal of Neuroscience*, 2008, 27(5): 1292-1300.
- 10 Morrell Martha J. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, 2011, 77(13): 1295-1304.
- 11 Fisher Robert, Salanova Vicenta, Witt Thomas, *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 899-908.
- 12 Ferguson Brielle, Glick Cameron, Huguenard John R. Prefrontal PV interneurons facilitate attention and are linked to attentional dysfunction in a mouse model of absence epilepsy. *Elife*, 2023, 12: e78349.
- 13 Proskurina Elena Y, Chizhov Anton V, Zaitsev Aleksey V. Optogenetic low-frequency stimulation of principal neurons, but not parvalbumin-positive interneurons, prevents generation of ictal discharges in rodent entorhinal cortex in an in vitro 4-aminopyridine model. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 24(1): 195.
- 14 Smirnova Elena Y, Chizhov Anton V, Zaitsev Aleksey V. Presynaptic GABA<sub>B</sub> receptors underlie the antiepileptic effect of low-frequency electrical stimulation in the 4-aminopyridine model of epilepsy in brain slices of young rats. *Brain Stimulation*, 2020, 13(5): 1387-1395.
- 15 Wang ZX, Feng ZY, Yuan Y, *et al.* Suppressing synchronous firing of epileptiform activity by high-frequency stimulation of afferent fibers in rat hippocampus. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2021, 27(3): 352-362.
- 16 Hotolean Eloise, Mazzola Laure, Rheims Sylvain, *et al.* Headaches provoked by cortical stimulation: Their localizing value in focal epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 122: 108125.
- 17 Cuello Oderiz Carolina, Von Ellenrieder Nicolás, Dubeau François, *et al.* Association of cortical stimulation-induced seizure with surgical outcome in patients with focal drug-resistant epilepsy. *JAMA Neurology*, 2019, 76(9): 1070-1078.
- 18 梁新宜,练欢,李欣,等. 功能区胶质瘤术中直接皮层电刺激诱发癫痫发作 1 例. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(7): 426-428.



- 19 Volfart Angélique, Yan Xiaoqian, Maillard Louis, *et al.* Intracerebral electrical stimulation of the right anterior fusiform gyrus impairs human face identity recognition. *NeuroImage*, 2022, 250: 118932.
- 20 Ryu Brendan, Nagappan Shivathmihai, Santos-Valencia Fernando, *et al.* Chronic loss of inhibition in piriform cortex following brief, daily optogenetic stimulation. *Cell Reports*, 2021, 35(3): 109001.
- 21 Loizon Marine, Ryvlin Philippe, Chatard Benoit, *et al.* Transient hypoxemia induced by cortical electrical stimulation: a mapping study in 75 patients. *Neurology*, 2020, 94(22): e2323-e2336.

收稿日期: 2024-01-29 修回日期: 2024-02-21

## • 综述 •

# 遗传性发育性癫痫性脑病神经生物学及临床诊治研究进展



郑小红, 周有峰, 胡春辉

福建医科大学妇儿临床医学院·福建省儿童医院 神经内科 (福州 350014)

**【摘要】** 发育性癫痫性脑病 (Developmental epileptic encephalopathies, DEE) 是以早发癫痫、脑电图异常及发育落后或倒退为主要特征的一组疾病, 具有病因复杂、药物难治的特点, 严重影响患儿, 尤其是婴幼儿的发育, 是儿童神经系统疾病中的难题。近年来, 随着精准医学的研究逐渐兴起, 已发现越来越多的 DEE 致病基因, 但这些基因在体内具体的致病机制及信号通路依然有待研究。本文主要介绍了 DEE 遗传模式以及基因检测的选择, 通过癫痫表型来辅助判断基因检测的时机, 尤其是单基因突变相关的 DEE 和新的治疗药物, 以辅助 DEE 临床诊疗决策。同时介绍利用用于 DEE 研究的神经生物学模型来有效推进癫痫研究, 从而针对性进行基因靶向治疗。

**【关键词】** 发育性癫痫性脑病; 神经生物学模型; 基因; 治疗

## Advances in the neurobiology and clinical diagnosis and treatment of hereditary developmental epileptic encephalopathies

ZHENG Xiaohong, ZHOU Youfeng, HU Chunhui

Department of Neurology, Fujian Children's Hospital, College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China

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

**【Abstract】** Developmental epileptic encephalopathies (DEEs) are a group of disorders characterized by early-onset seizures, abnormal electroencephalogram (EEG) patterns, and developmental delay or regression. They are characterized by complex etiology and are often refractory to treatment, severely impacting affected children, particularly infants and toddlers, and pose a challenge in pediatric neurology. In recent years, with the rise of precision medicine, an increasing number of pathogenic genes associated with DEEs have been discovered. However, the specific pathogenic mechanisms and signaling pathways of these genes in the body still require further investigation. This article primarily discusses the genetic patterns of DEEs and the selection of genetic testing, emphasizing the timing of genetic testing assisted by the epilepsy phenotype, especially in DEEs associated with single-gene mutations and new therapeutic drugs, to aid in clinical decision-making for DEEs. It also introduces the use of neurobiological models for DEE research to effectively advance epilepsy research, thereby enabling targeted gene therapy.

**【Key words】** Developmental epileptic encephalopathies; Neurobiological modelling; Gene; Therapy

发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一组异质性癫痫疾病, 通常伴随发育迟缓, 导致认知功能、运动和行为障碍, 其中遗传背景在 DEE 发展中起重要作用<sup>[1, 2]</sup>。国际上目前将 3 月龄内起病的 DEE 定义为早发 DEE, 3 月龄~2 岁起病的 DEE 为婴儿期 DEE, 2 岁后起病的为幼儿期 DEE, 其中一些在新生儿期

即可发病<sup>[1, 3]</sup>。包括早发性婴儿发育性癫痫性脑病、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、婴儿癫痫性痉挛综合征、Dravet 综合征, 以及病因特异性癫痫综合征等。DEE 病因涉及遗传性、代谢性、结构性及神经退行性变等, 其中遗传性病因起重要作用。随着基因二代及三代测序的不断发展, 越来越多 DEE 相关致病基因被发现, 这些突变基因涉及钠离子通道 (SCN1A、SCN2A、SCN8A)、钾离子通道 (KCNQ2、KCNT1、KCNA2)、钙离子通道 (CACNA1A、CACNA1E)、突触蛋白 (Synaptobrevin-associated

DOI: 10.7507/2096-0247.202403005

基金项目: 福建省儿童医院科技创新启动基金 (儿童 YCXY202401)

通信作者: 胡春辉, Email: huchunhui1989@126.com



protein 1, *STXBP1*)、基因表达调节因子 (*CDKL5*)、蛋白修饰和翻译 (*PIGA*)、细胞黏附/膜稳定/细胞内相互作用 (*SPTAN1*) 和 G 蛋白偶联转导 (*GNAO1*) 等, 从而在早期即可采取适当的精准治疗措施。本文旨在对 DEE 研究的临床诊治进展和神经生物学模型作一综述, 以辅助 DEE 临床诊疗决策。

## 1 DEE 遗传模式及基因检测的选择

癫痫具有非孟德尔遗传基础, 涉及多基因相互作用, 但在 DEE 中, 单基因突变更为为主要因素。这些突变在基因的外显子编码区产生显性负效应。然而, 在家族性病例中, 其他机制, 如体细胞嵌合和常染色体隐性遗传, 也可能导致 DEE 的发生<sup>[4]</sup>。

目前可用的基因检测手段包括染色体核型分析、阵列比较基因组杂交 (Comparative genomic hybridization, CGH)、拷贝数变异检测 (Copy number variation, CNV)、单基因检测、基因 panel 检测、全外显子测序和全基因组测序。染色体核型可能对具有畸形特征或其他器官受累的癫痫患者有用。CGH 和 CNV 通常用于癫痫伴智力低下、畸形或先天性异常的患者。当临床表型多样, 全基因组或全外显子测序是更有效的方法。其中癫痫基因 panel 诊断率为 15%~25%, 全外显子测序诊断率为 20%~40%, 全基因组的诊断率并不明确<sup>[4-6]</sup>。癫痫表型是评估是否需要进行基因检测的关键因素, 建议进行基因检测的情况包括以下几种: 基于临床和脑电图结果预测预后较差; 根据国际癫痫联盟的定义, 无明显诱因的后天出现的癫痫发作, 且对药物治疗无效; 癫痫发作与先天性代谢异常相关; 癫痫与神经退行性疾病的临床症状相关; 癫痫与其他综合征特征相关, 如发育迟缓或智力低下、多种先天性异常和畸形特征; 存在家族遗传性癫痫时, 至少两名患有相关癫痫综合征的一级家族成员, 除外良性癫痫综合征<sup>[7]</sup>。

## 2 单基因突变相关的 DEE

### 2.1 离子通道基因突变相关 DEE

离子通道基因的致病性突变是 DEE 最常见的原因。钠离子通道基因突变相关情况: *SCN1A* 基因: 它编码电压门控钠通道 NaV1.1, 主要使抑制性  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -amino butyric acid, GABA) 能神经元产生钠电流, 约 80% 的 Dravet 综合征患者发现 *SCN1A* 突变; *SCN2A* 和 *SCN8A* 基因: 它们对谷氨酸能神经元的兴奋性中起着至关重要的作用, 这两个基因的大多数 DEE 相关突变为 LOF 错义突

变<sup>[8]</sup>, 钾离子通道 *KCNQ2*、*KCNT1*、*KCNB2*、*KCNA1* 等, 钙离子通道基因 *CDKL5*、*EAEB* 等基因突变与 DEE 相关<sup>[9, 10]</sup>。一种基因突变可以多种综合征, 一种综合征也可对应多种基因突变, 提示 DEE 基因型与表型关联具有基因异质性和表型异质性。

### 2.2 GABA 受体基因突变相关 DEE

在 DEE 患者中也发现了编码神经递质受体成分的基因缺陷, 如越来越多编码  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体 ( $\gamma$ -amino butyric acid A receptor, GABAAR) 亚单位的基因突变, GABAAR 受体由具有不同亚单位组合的异五聚体组成, 起着配体门控离子通道的作用。这些基因的功能缺失主要导致 GABA 能神经元去抑制, 从而导致癫痫发病。与 GABA 递质相反, 谷氨酸是主要的兴奋性神经递质, 编码谷氨酸活化受体亚单位的基因的致病性突变也与 DEE 有关, 如 *GRIN2A*、*GRIN2B* 等。

### 2.3 其他基因突变相关 DEE

溶质载体是一类跨膜转运蛋白, 它们介导多种物质, 如离子、营养素和代谢物, 在生物膜间的交换。*SLC2A1* 基因编码葡萄糖转运蛋白 1 (Glucose transporter 1, GLUT1), *SLC2A1* 的单倍体不足导致 GLUT1-Dravet 综合征 (GLUT1-dravet syndrome, GLUT1-DS), 其特征是不同程度的智力低下、癫痫发作和运动障碍, 生酮饮食是 GLUT1-DS 的有效治疗方法。

尽管在 DEE 患儿中发现了大量的基因突变, 但基因型与表型相关性很差, 有学者认为可能存在一个共享基因调控网络, 单基因突变可能会干扰基因表达, 使得基因表达网络不稳定, 从而产生多个异常表达结果, 而不是任何特定基因之间相互作用的结果<sup>[11, 12]</sup>。也可能是嵌合体或修饰基因相互作用的结果<sup>[13]</sup>。这些结果表明 DEE 的发病机制非常复杂, 需要进一步研究来揭示基因型与表型之间的确切关系。

## 3 DEE 新的治疗药物

对于 DEE 的治疗, 有上市新药和基因治疗。上市新药, 如大麻二酚、司替戊醇实际上并不是针对病因的治疗, 效果并不好, 寄希望于基因治疗。目前癫痫精准治疗包括根据发作类型、综合征等选择相应的治疗, 包括基因治疗、反义寡核苷酸治疗及根据蛋白功能, 如离子通道、突触功能、酶缺陷、信号通路等选择相应的治疗。基因治疗主要是腺相关病毒 (Adeno-associated virus, AAV) 介导的基

因治疗和应用反义寡核苷酸针对 RNA 的基因治疗。AAV 介导的基因治疗应用包括基因替代、基因敲除、基因组编辑、基因组修饰、非编码 RNA 调节。而 RNA 疗法主要干预基因转录翻译过程, 主要包括反义寡核苷酸 (Antisense oligonucleotides, ASO) 及小分子干扰 RNA (Small interfering RNA, siRNA) 等<sup>[14]</sup>。

结节性硬化 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是由 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 负性调节剂的遗传缺陷引起, *TSC1* 和 *TSC2* 基因的突变编码了蛋白质 hamartin 和 tuberin, 这些突变导致 mTORC1 活性异常增高, 这些异常活跃引起神经元迁移和分化异常, 影响了突触可塑性改变以及胶质细胞过度激活。mTOR 是 mTORC1 的核心元件, 作为丝氨酸/苏氨酸激酶发挥作用, 是细胞增殖、生长和存活的关键调节因子。美国食品和药物管理局和欧洲药物管理局已经批准了 mTOR 抑制剂依维莫司作为 2 岁以上 TSC 相关局灶性癫痫患者的辅助治疗。一项随机双盲对照第 3 阶段 EXIST-3 研究 (NCT01713946) 表明依维莫司添加治疗对于那些患有 TSC 相关的耐药性癫痫的患者非常有效<sup>[15]</sup>。依维莫司通过与 *FKB12* 相互作用, 作为 mTOR1 的抑制剂, 从而降低了 mTORC1 下游信号传导, 包括 S6 激酶 (S6K) 和 4E 结合蛋白 (4E-BP1) 的效应<sup>[16, 17]</sup>。需要注意的是, 依维莫司与许多药物相互作用, 特别是影响细胞色素 P450 3A4 酶 (CYP3A4) 和 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 药物, 包括抑制剂、诱导剂或底物。对于那些同时服用 CYP3A4 诱导抗癫痫药物的患者, 如卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英钠和托吡酯, 需要较高的依维莫司起始剂量。由于依维莫司易受多种药物相互作用的影响, 因此应监测其血清药物浓度以确保安全和有效的治疗。

XEN901 是一种选择性钠离子通道 Na1.6 抑制剂, 用于治疗功能获得性 *SCN8A* 突变相关的 DEE, 阿那白滞素是一种重组人白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 受体拮抗剂, 可减少神经源性炎症, 从而缓解感染引起的癫痫发作; 依佐加滨是一种可选择性作用于电压门控钾 Kv7, 可减少兴奋性神经传递, 有效治疗功能获得型 *KCNQ2* 突变相关 DEE; XEN1101 是一种类似于瑞替加宾的新化合物, 具有特异开放电压门控钾通道作用, 能够减少兴奋性神经传递, 有效治疗功能缺失型 *KCNQ2* 突变相关 DEE; 美金刚则是一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂, 能够减少谷氨酸能神经传递, 对 *GRIN2*

突变相关 DEE 治疗有效<sup>[18]</sup>。

一些新的抗癫痫发作药物具有多种机制, 其中包括司替戊醇 (Stiripentol, STP)。STP 是一种正变构调节剂, 对 GABAAR 起作用, 包括对苯二氮卓敏感的含  $\gamma$  的 GABAAR 和苯二氮卓不敏感的含  $\delta$  的 GABAAR, 这些受体位于突触周围和突触外, 负责介导强直性抑制, 因此对儿童 DEE, 尤其是 DS 治疗有效。STP 还在啮齿类动物模型中表现出神经保护作用, 可减少海马 CA1 区的细胞损伤。在 DS 患者中, STP 与氯巴占 (Clobazam, CLB) 结合使用时, 由于 CYP2C19 和 CYP3A4 的抑制, CLB 和活性代谢物去甲基 CLB 的水平都增加, 通常可以减少 CLB 的剂量使用<sup>[18]</sup>; 大麻二酚 (Cannabidiol, CBD), 具有复杂的药效学特征, 与多个靶点相互作用, 包括 G 蛋白偶联受体 55 的调节、与钙浓度内流偶联的瞬时受体电位香草醛 1 的激动作用以及腺苷再摄取, 已经证实对 DS 和 Lennox Gastaut 综合征均有效<sup>[19]</sup>; Radiprodil 是一种选择性别构 NR2B 谷氨酸拮抗剂, 对 *GRIN2B* 相关的 West 综合征治疗有效<sup>[18]</sup>; TAK935/OV935 是一种靶向大脑特异酶胆固醇 24-羟化酶, 通过降低 NMDA 激动剂 24S-羟基胆固醇的兴奋性, 对 DS 治疗有效; 加奈索酮是一种 GABA 激动剂, 对 *CDKL5* 突变相关 DEE 有效<sup>[18]</sup>; 芬氟拉明释放 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 通过不同的 5-HT 受体增加 5-HT 能信号, 对 DS、Lennox Gastaut 综合征及 *CDKL5* 突变相关 DEE 治疗有效<sup>[20-22]</sup>。

## 4 用于 DEE 研究的神经生物学模型

### 4.1 动物和患者源性诱导多能干细胞模型

尽管我们已经识别了与癫痫患者相关的一些致病基因, 但这些基因的体内功能及机制尚不清楚。因此, 需要依赖动物模型和患者源性诱导多能干细胞 (induced Pluripotent stem cells, iPSC) 模型来有效推进癫痫研究。最新的基因编辑技术, 如 CRISPR/Cas9 编辑技术, 已经进一步促进了癫痫综合征动物模型和 iPSC 模型的发展。不同的模型可以根据研究目标来选择, 以更好地理解癫痫的发病机制。

iPSC 和 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的发展为创建患者特异性疾病模型提供了重要工具, 使用 iPSC 技术创建患者源性细胞, 采用同步重编程和 CRISPR/Cas9 突变相结合的方法来产生杂合子和纯合功能丧失 iPSC 株系, 在 iPSC 重编程固有克隆基础上, 使得成纤维细胞在培养中更容易转染, 能够

高效生成三种基因型(野生型/野生型、野生型/缺失型和缺失型/缺失型),将有助于快速开发用于疾病建模和基础研究的功能丧失诱导多能干细胞株系(Loss-of-function induced pluripotent stem cell, LOF-iPSC)<sup>[23]</sup>。一些遗传性癫痫已经成功建立了疾病特异性 iPSC 模型, iPSC 技术的发展促成了神经元类器官或“微型大脑”模型的产生。这些类器官表现出与大脑类似的电生理活动,将更适合用于癫痫相关的研究<sup>[24]</sup>。

目前已应用于多个人类 LOF 疾病基因,包括常染色体和 X 连锁基因, *SCN1A*、*SCN8A*、*PCDH19*、*SCN1B*、*CHD2*、*HPRT1* 等,其中多个基因涉及 DEE<sup>[25, 26]</sup>。对 *SCN8A* 突变相关 DEE 患者进行皮肤穿刺活检,取成纤维细胞,并使用 iPSC 培养, CRISPR 基因编辑和 iPSC 重编程的方法能够快速生成 *SCN8A* 突变型 iPSC 株系。这些 iPSC 株系的神经元表现出特定的电生理特征,显示了快速网络爆发的周期,随着时间的推移,该周期变得越来越短和频繁,与 *SCN8A* 基因突变相关的 DEE 患者的癫痫表现一致。此外,患者 iPSC 衍生的神经元轴突起始段长度减少。通过这些模型,研究人员发现一种药物利鲁唑,可能对 *SCN8A* 基因突变相关的 DEE 患者有效<sup>[25]</sup>。然而患儿特异性疾病模型的建立依然需要纳入多种基因不同的突变位点,从而筛选靶向治疗药物,以便达到模拟基因突变相关癫痫的精准治疗。

研究发现,长期培养的脑类器官的转录组变化与人脑变化较为相似,例如 *GRIN2A*、*GRIN2B* 在脑类器官 300 天和胚胎脑 7~8 个月的动态变化一致<sup>[27]</sup>。尽管如此,脑类器官用于癫痫研究仍存在一些限制:① 脑类器官处于不成熟的发育状态;② 缺乏远距离的神经投射和连接;③ 转录组分析发现异常无法归类的神经种类和炎症应激因子升高;④ 分层不明晰,区域不明晰;⑤ 培养时间长、成本高<sup>[27]</sup>。因此,虽然脑类器官为研究提供了有价值的工具,但必须认识到这些局限性,并在使用时谨慎考虑。

#### 4.2 啮齿动物模型

癫痫有两种啮齿动物模型,即非遗传模型和遗传模型。在非遗传模型中,对啮齿动物局部应用钨酸、钴、乙酰胆碱、海人藻酸或戊四氮等可诱发癫痫发作。给啮齿类动物服用毛果芸香碱或红藻氨酸同样可以诱发急性癫痫和复发性自发癫痫,这些模型可导致神经元损伤和突触重组,通常被用作颞叶癫痫模型<sup>[28]</sup>。

转基因和基因敲除技术使得可以获得多种基因突变的小鼠模型,如纯合子缺失 *SCN1A* 突变小鼠在出生后第 15 天死亡。杂合子 *SCN1A* 突变小鼠在出生后第 21 天出现自发癫痫发作和散发性死亡。在杂合子 *SCN1A* 突变小鼠的抑制性中间神经元中,钠电流密度降低,但兴奋性锥体神经元则没有这种情况。这些观察结果表明,杂合子 *SCN1A* 突变小鼠中 GABA 能抑制中间神经元的钠电流降低导致高兴奋性,导致 DS 患者癫痫发作<sup>[29]</sup>。这些小鼠模型有助于确定导致癫痫症状的潜在缺陷,并促进治疗干预<sup>[28]</sup>。啮齿动物模型显示胶质细胞诱导的高兴奋性在癫痫中的起着作用,例如星形胶质细胞特异性 Kir4 缺失会破坏钾离子转移和谷氨酸摄取功能,导致小鼠癫痫发作、共济失调和过早死亡<sup>[30]</sup>。这些啮齿动物模型已被用于寻找癫痫发生的机制和癫痫发生的生物标志物,以及评估通过高通量筛选确定的新候选药物。

#### 4.3 斑马鱼模型

斑马鱼是一种成熟的脊椎动物模型,用于检测与神经发育障碍(包括癫痫)相关的基因功能<sup>[31]</sup>。其透明胚胎的外部发育使得在发育过程中容易观察神经系统表型,使斑马鱼成为癫痫综合征药物筛选的有效模型<sup>[32]</sup>。

斑马鱼纯合 *SCN1LAB* 突变体出现自发发作和癫痫发作,开始于受精后(Days post-fertilization, DPF)4 天,高通量筛选发现抗组胺药克立咪唑可以抑制这种癫痫样行为<sup>[29]</sup>。*SCN1A* 纯合突变体可以存活到 14 天,而杂合子繁殖良好,可以在 18 个月内保持健康。提取斑马鱼脑组织内 RNA 并进行单细胞 RNA 测序,揭示了大脑成分变化。在 4~7 DPF,纯合突变体中谷氨酸能神经元数量相对减少,星形胶质细胞明显增加,而突变型 GABA 神经元显著减少,导致 GABA 和谷氨酸能神经元之间的比率在 7 DPF 时降低了近 50%,而在野生型中只有轻微的降低。这表明,在 7 DPF 时,突变型和野生型之间存在显著差异,可能是癫痫发生的潜在机制。3 DPF 突变型的树突结构数量减少,芬氟拉明可增加突变型树突结构<sup>[33]</sup>。临床上芬氟拉明确实改善了 DS 患者的癫痫发作。此外,人 *STXBPI* 的直系同源物 *STXBPIB* 的斑马鱼突变体表现出癫痫发作,也开发出了 *CACNA1A* 相关癫痫的斑马鱼模型<sup>[34]</sup>。

#### 4.4 秀丽线虫模型

秀丽线虫是一种成熟的非寄生线虫,用于研究神经系统发育和功能。秀丽线虫中存在约 65% 与人类疾病相关基因同源的同源基因。成年雌雄同

体的秀丽线虫中含有 302 个神经元(雄性为 383 个),可分为 118 个神经元细胞和 56 个胶质细胞<sup>[29]</sup>。与其他动物模型相比,秀丽线虫中缺少电压门控钠通道,秀丽线虫模型在癫痫研究中具有独特的特性,可能是脊椎动物模型的补充。线虫是透明的,可以通过荧光标记来可视化神经元,秀丽线虫的癫痫发作可在携带有 GABA 传递缺陷的 *LIS1* 基因突变的遗传模型中诱发。戊四唑(Pentylentetrazol, PTZ)治疗和 RNA 干扰介导的 *LIS1* 通路相关基因的敲除,如 *NUD-1*、*NUD-2* 以及 *DHC-1*、*CDK-5* 或 *CDKA-1* 也可诱发惊厥<sup>[29]</sup>。

#### 4.5 果蝇模型

果蝇是用于研究遗传学、发育生物学和神经生物学的良好模式生物,具有体型小、繁殖率高、维护成本低、易于操作的特点。此外,果蝇表现出复杂的行为,包括社交活动、学习记忆和求偶行为。因此,果蝇成为研究人类癫痫的有吸引力的模式生物。

在果蝇基因组中, *para* 是唯一编码电压门控钠通道  $\alpha$  亚基的基因,是人类 *SCN1A*、*SCN2A*、*SCN3A*、*SCN4A*、*SCN5A*、*SCN7A*、*SCN8A*、*SCN9A*、*SCN10A* 和 *SCN11A* 基因的单一同源基因。其中, *SCN1A*、*SCN2A*、*SCN3A* 和 *SCN8A* 基因与 DEE 相关。果蝇 *para* (*Nav*) 钠通道结构与人类钠通道结构相似,其重要区域在两种物种之间高度保守。*SCN1A*<sup>S1231R</sup> 突变是在 DS 患者中发现的一种错义突变,影响了钠通道结构域 III 的跨膜段 S1 和 S2。使用 CRISPR-cas9 系统编辑果蝇 *para* 基因,成功产生了携带 *SCN1A*<sup>S1231R</sup> 突变的 DS 模型,这些果蝇 DS 模型表现出热敏感癫痫发作<sup>[29]</sup>。此外,还开发了与 DEE 相关的其他基因模型,包括 *KCNB1*、*KCNQ2*、*HCN1*、*CACNA1A*、*CACNA1B*、*CACNA1E*、*GABRA1*、*GABRA2*、*GABRA4*、*GABRA5*、*GABRA6* 等果蝇模型<sup>[29]</sup>。

#### 4.6 其余体外细胞模型

第一种为原代细胞模型,例如使用原代海马神经元,这种模型通常是通过将细胞从动物暴露于低镁培养基中获得的。原代海马神经元是一种公认的癫痫体外模型<sup>[35]</sup>。随着对神经胶质细胞在癫痫病理中作用的认识增加,也出现了原代星形胶质细胞或小胶质细胞单培养细胞模型,以及星形胶质细胞与小胶质细胞共培养细胞模型,用于癫痫病理的研究。第二种为商业化的永生细胞系,因为它们的培养相对容易,因此在癫痫研究中也广泛使用。这些细胞系通常是经过维护和传代培养的,便于大规模的实验和高通量筛选。

## 5 未来与展望

目前在动物模型中,可以利用提高 CHASERR (*CHD2-DEE Alleviation by Spatiotemporal Repression of Repetitive Regions*) 的表达来治疗 *CHD2-DEE*, 是一种利用基因之间相互关系的基因治疗方法<sup>[36]</sup>。DEE 的治疗性干预应在疾病早期考虑,然而,最佳干预时机仍未明确。确定治疗干预的最佳时机是一项挑战,尤其是癫痫发作和癫痫样异常放电产生的并发症的治疗,这方面仍存在争议。尽管如此,病因仍然在决定临床严重程度方面占据主导地位,即使患有 DEE 的患者病情严重,晚期治疗仍然有改善的可能。越来越多的研究表明,使用新药或在适当的情况下重新评估现有药物的用法可以显著改善 DEE 的症状。随着对越来越多的 DEE 致病基因的发现,尽管具体的发病机制信号通路仍需深入研究,但未来的研究应着眼于理解 DEE 的神经生物学过程,从而针对性进行基因靶向治疗。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Scheffer IE, Liao JX. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy". *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 24: 11-14.
- 2 Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies what we do and do not know. *Brain*, 2021, 144(1): 32-43.
- 3 Matricardi S, Cestèle S, Trivisano M, et al. Gain of function *SCN1A* disease-causing variants: Expanding the phenotypic spectrum and functional studies guiding the choice of effective antiepileptic medication. *Epilepsia*, 2023, 64(5): 1331-1347.
- 4 Morrison-Levy N, Borlot F, Jain P, et al. Early-onset developmental and epileptic encephalopathies of infancy: an overview of the genetic basis and clinical features. *Pediatr Neurol*, 2021, 116: 85-94.
- 5 Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2461-2475.
- 6 de la Torre A. The genetics of epilepsy in the clinical practice. *Medicina (B Aires)*, 2023, 83(Suppl 4): 9-12.
- 7 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, 812(7): 1051.
- 8 Bruncklaus A, Lal D. Sodium channel epilepsies and neurodevelopmental disorders: From disease mechanisms to clinical application. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(7): 784-792.
- 9 von Wrede R, Jeub M, Ariöz I, et al. Novel *KCNH1* mutations associated with epilepsy: broadening the phenotypic spectrum of *KCNH1*-associated diseases. *Genes (Basel)*, 2021, 21: 12(2)-132.

- 10 Sampedro-Castañeda M, Baltussen LL, Lopes AT, *et al.* Epilepsy-linked kinase CDKL5 phosphorylates voltage-gated calcium channel Cav2. 3, altering inactivation kinetics and neuronal excitability. *Nat Commun*, 2023, 1114(1): 7830.
- 11 金良, 陈语婕, 陈勇军. 发育性和癫痫性脑病遗传性病因及诊疗的研究进展. *遗传*, 2023, 45(7): 553-567.
- 12 Scott RC. Brains, complex systems and therapeutic opportunities in epilepsy. *Seizure*, 2021, 90: 155-159.
- 13 Yu W, Hill SF, Xenakis JG, *et al.* Gabra2 is a genetic modifier of Scn8a encephalopathy in the mouse. *Epilepsia*, 2020, 61(12): 2847-2856.
- 14 Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Mullagulova AI, *et al.* Gene and cell therapy for epilepsy: a mini review. *Front Mol Neurosci*, 2022, 11;15: 868531.
- 15 Previtali R, Prontera G, Alfei E, *et al.* Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: Effectiveness of everolimus. *Pharmacol Res*, 2023, 195: 106884.
- 16 Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(10): 913-925.
- 17 Overwater IE, Rietman AB, van Eeghen AM, *et al.* Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 951-955.
- 18 Johannessen Landmark C, Potschka H, Auvin S, *et al.* The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia*, 2021, 62(4): 857-873.
- 19 Privitera M, Bhathal H, Wong M, *et al.* Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox-Gastaut syndrome: analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*, 2021, 62(5): 1130-1140.
- 20 Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, *et al.* Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a real-world study. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2405-2414.
- 21 Balagura G, Cacciatore M, Grasso EA, *et al.* Fenfluramine for the treatment of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs*, 2020, 34(10): 1001-1007.
- 22 Devinsky O, King L, Schwartz D, *et al.* Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. *Epilepsia*, 2021, 62(7): 98-102.
- 23 Shcheglovitov A, Peterson RT. Screening platforms for genetic epilepsies-zebrafish, ipsc-derived neurons, and organoids. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1478-1489.
- 24 Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, *et al.* Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 108: 103535.
- 25 Palmer EE, Howell K, Scheffer IE, *et al.* Natural history studies and clinical trial readiness for genetic developmental and epileptic encephalopathies. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1432-1444.
- 26 Tidball AM, Lopez-Santiago LF, Yuan Y, *et al.* Variant-specific changes in persistent or resurgent sodium current in SCN8A-related epilepsy patient-derived neurons. *Brain*, 2020, 143(10): 3025-3040.
- 27 Gordon A, Yoon SJ, Tran SS, *et al.* Long-term maturation of human cortical organoids matches key early postnatal transitions. *Nat Neurosci*, 2021, 24(3): 331-342.
- 28 Morris G, Rowell R, Cunningham M, *et al.* Limitations of animal epilepsy research models: Can epileptic human tissue provide translational benefit? *ALTEX*, 2021, 38(3): 451-462.
- 29 Takai A, Yamaguchi M, Yoshida H, *et al.* Investigating developmental and epileptic encephalopathy using drosophila melanogaster. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6442.
- 30 Çarçak N, Onat F, Sitnikova E, *et al.* Astrocytes as a target for therapeutic strategies in epilepsy: current insights. *Front Mol Neurosci*, 2023, 31(16): 1183775.
- 31 Gawel K, Langlois M, Martins T, *et al.* Seizing the moment: zebrafish epilepsy models. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 116: 1-20.
- 32 D'Amora M, Galgani A, Marchese M, *et al.* Zebrafish as an innovative tool for epilepsy modeling: state of the art and potential future directions. *Int J Mol Sci*, 2023, 2224(9): 7702.
- 33 Tiraboschi E, Martina S, van der Ent W, *et al.* New insights into the early mechanisms of epileptogenesis in a zebrafish model of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2020, 61(3): 549-560.
- 34 Suo G, Cao X, Zheng Y, *et al.* A de novo nonsense mutation of STXBP1 causes early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav*, 2021, 123: 108245.
- 35 Deshpande LS, DeLorenzo RJ, Churn SB, *et al.* Neuronal-specific inhibition of endoplasmic reticulum Mg<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup> ATPase Ca<sup>2+</sup> uptake in a mixed primary hippocampal culture model of status epilepticus. *Brain Sci*, 2020, 10(7): 438.
- 36 Hansen SN, Holm A, Kauppinen S, *et al.* RNA therapeutics for epilepsy: an emerging modality for drug discovery. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3113-3129.

收稿日期: 2024-03-06 修回日期: 2024-04-07

## • 综述 •

# 血清同型半胱氨酸水平与癫痫关系的研究进展



周晓敏, 张忠胜

广州医科大学附属清远医院 神经内科(清远 511500)

**【摘要】** 同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物,其在甲基化过程中起着关键作用。癫痫是神经系统常见的疾病之一,长期反复的癫痫发作不仅会对脑组织造成损害,也会引起认知障碍。现有医疗手段主要集中于缓解控制病情,对于癫痫根本性的病因学仍有待提高,探索癫痫发作的病因,从根本上防治癫痫发作,仍是我们的长期奋斗的方向。高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy)与众多疾病有关,流行病学研究表明,10%~40%的癫痫患者血清中的Hcy含量高于正常人群,因此探究血清Hcy与癫痫之间的关系,能为临床癫痫的诊断和治疗提供帮助。

**【关键词】** 癫痫; 同型半胱氨酸; 卒中后癫痫; 抗癫痫发作药物; 共患病

## The relationship between serum homocysteine and post-stroke epilepsy

ZHOU Xiaomin, ZHANG Zhongsheng

Department of Neurology, Qingyuan Hospital affiliated to Guangzhou Medical University, Qingyuan 511500, China

Corresponding author: ZHANG Zhongsheng, Email: zszllokyy@sohu.com

**【Abstract】** Homocysteine is an intermediate product of methionine and cysteine metabolism, and plays a key role in methylation. Epilepsy is one of the common diseases of the nervous system, long-term repeated seizures will not only cause damage to the brain tissue, but also cause cognitive impairment. At present, the clinical treatment for epilepsy is still mainly to control symptoms, the fundamental etiology of epilepsy still needs to be improved, to explore the etiology of seizures, fundamentally control seizures, is still our long-term struggle direction. High homocysteine is associated with many diseases. Epidemiological studies have shown that the serum homocysteine level of 10%~40% of epilepsy patients is higher than that of the normal population. By exploring the relationship between serum Hcy and epilepsy, We expect to provide help for the diagnosis and treatment of clinical epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Homocysteine; Poststroke seizures; Antiseizure medications; Comorbidity

癫痫(Epilepsy)是一种神经内科的常见疾病,是指因由各种原因引起的大脑神经元异常放电,具有反复性、短暂性、刻板性等发病特点<sup>[1-2]</sup>,同时可以产生相应的神经系统生物、认知、心理和社会各方面的影响。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,全球有超过五千万人罹患癫痫,每年有400多万新发患者,我国的癫痫患病率在4‰~7‰之间,据此估算,我国约有600万左右的活动性癫痫患者,同时每年有40万左右新发癫痫患者<sup>[3]</sup>。高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy)是以血浆中同型半胱氨酸

(Homocysteine, Hcy)含量>10 μmol/L为特征。在2021年的一项报道中指出,目前国内HHcy的发病率高达37.2%,相较于2012年报道的27.5%的发病率显著升高<sup>[4-5]</sup>。越来越多的研究证明,HHcy与人体心脑血管、胃肠道、精神类以及肿瘤类疾病的相关性。本综述旨在对Hcy和癫痫的相关研究进行总结,充分了解癫痫与HHcy之间的关系,探讨HHcy血症能否成为癫痫发作的独立危险因素,为临床诊疗提供一定的思路。

## 1 同型半胱氨酸的简介

Hcy是一种含硫非必需氨基酸,同时也是一种非蛋白合成氨基酸。Hcy是在胱氨酸和甲硫氨酸代谢的过程中产生的中间体,可在多种组织中合成。



通常情况下人体血清 Hcy 的水平维持在 5 ~ 15  $\mu\text{mol/L}$  之间,在病理状况下血浆 Hcy 水平的升高可引起高 Hcy 血症<sup>[6]</sup>。Hcy 在人体的代谢主要包括转甲基化、再甲基化和转硫化等途径,Hcy 的形成则依赖于维生素 B12、维生素 B6 两种辅因子,在血浆中主要以游离同型 Hcy、Hcy 二硫化物和 Hcy-半胱氨酸的形态存在<sup>[7]</sup>。Hcy 体内代谢的最主要途径是以维生素 B12 作为辅酶,由甲基四氢叶酸提供甲基,并经由蛋氨酸合成酶的作用形成蛋氨酸。在此代谢过程中,若错误产生 N-Hcy 化蛋白质,那么该产物具备了细胞毒性、促炎、促血栓形成和促动脉粥样硬化的作用<sup>[8]</sup>,这会进一步推动心血管系统的病变和神经疾病的发病进程。

## 2 同型半胱氨酸引起癫痫发作机制

癫痫是指由多种因素所导致的部分神经元异常释放而引起的一种临床综合征。至少间隔在 24 小时以上、无明显诱因且至少有 2 次发作<sup>[9]</sup>才能定义为癫痫。2017 年,国际抗癫痫协会将癫痫的病因分为:结构性、遗传性、感染性、代谢性、自身免疫、和病因不明等六大类<sup>[10]</sup>。Hcy 促进癫痫发作的机制主要聚焦在 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体、I 型谷氨酸代谢型受体 (Group I metabotropic glutamate receptors, mGluRs) 促进兴奋性神经毒性作用等方面有关。

早期的研究认为 HHcy 具有促使癫痫发作的作用,而 Hcy 可以刺激 NMDA 受体(一种对大脑发育及机能起重要作用的配体门控制离子通道),使得钙离子大量内流造成神经元胞质钙超载<sup>[11]</sup>,进而造成兴奋性神经细胞中毒以及产生氧自由基而导致神经细胞坏死,同时其代谢产物还能够通过不同的受体而产生更多的兴奋性神经毒剂作用与致病作用。其他国家的研究也表明癫痫发作与 NMDA 受体的 GluN2A 和 GluN2B(由 *GRIN2A* 和 *GRIN2B* 编码)亚基的罕见变异有关,其中 *GRIN1A*、*GRINB* 已经被证实为致癫痫的相关基因<sup>[12]</sup>。虽然 Hcy 是一种非蛋白质类氨基酸,在过去的研究中表明其不直接参与蛋白质合成,但参与蛋白质的 Hcy 化、Hcy 硫内酯酯 (Hcy thiolactone, tHcy) 的形成,使含 Hcy 的蛋白失去原本的生物学功能,通过介导免疫反应、细胞毒性及动脉粥样硬化作用,从而促进癫痫的发作<sup>[13]</sup>。此外,体内 Hcy 的代谢过程中需要多种酶的参与,包括亚甲基四氢叶酸还原酶 (5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、二

氢叶酸还原酶 (Dihydrofolate reductase, DHFR)、蛋氨酸合成酶 (Methionine synthetase, MTR) 以及维生素 B<sub>6</sub>、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 等辅酶,编码这些酶的基因突变将会使该酶活性改变,继而导致血清 Hcy 水平升高。Hcy 的一条重要代谢途径为:再甲基化途径,即 Hcy 在 MTHFR 作用下,由维生素 B<sub>12</sub> 作为辅助因子还原为甲硫氨酸。诸多研究认为血清 HHcy 与亚甲基四氢叶酸还原酶等的基因突变、叶酸等辅酶缺乏有关,通过影响血清 Hcy 水平间接影响癫痫发作。

## 3 同型半胱氨酸与癫痫

### 3.1 血清同型半胱氨酸与卒中后癫痫的关系

研究表明,脑梗死是 35 岁以上癫痫的常见病因,也是老年人癫痫发作的最常见病因,发病率为 8% ~ 15%<sup>[14-16]</sup>。根据统计数据显示,随着年龄增长,60 岁以上患有脑卒中的患者发生癫痫的比例明显增加。在 75 岁以上的人群中,卒中后癫痫 (Post-stroke epilepsy, PSE) 患病率约为 139/10 万<sup>[17]</sup>,其发生率占普通脑卒中患者的 2% ~ 15%<sup>[18]</sup>。研究表明,HHcy 水平是心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[19]</sup>,HHcy 血症患者更容易患卒中及 PSE 这主要与内皮损伤有关,主要机制为:① 内皮细胞是覆盖在血管表面血管平滑肌保护屏障,HHcy 血症水平会对内皮细胞造成损害,导致血管内皮功能混乱,既影响收缩功能(内皮素),也影响舒张功能(一氧化氮)<sup>[20]</sup>,促进氧化应激、增强血管坏死、损伤等变化,而氧化应激和炎症相互关联,形成一个前反馈循环,进而促进动脉粥样斑块形成、发展及破裂;② 长期处于 HHcy 水平的内皮细胞会引起功能失调,阻碍血栓调控因子的形成,影响血液纤溶系统的活性,凝血因子生成,促进血栓形成<sup>[21]</sup>。通过损伤内皮引起大脑血流低灌注,进而引起卒中及神经功能缺损,从而导致 PSE 发生。

既往资料表明,伴有高血压病、颈内动脉狭窄或闭塞的脑卒中患者 Hcy 含量显著升高<sup>[22]</sup>,较高的 Hcy 会增加癫痫发生。有研究在针对脑卒中后的癫痫发作的各项危险因素进行了深入探讨,并使用了多因素 Logistic 回归方法来比较卒中和非 PSE 患者的多项临床基础状况。其结论显示:HHcy 是一个重要的 PSE 发作的危险因素<sup>[23]</sup>。此外,研究发现,即对比对照组(仅有卒中的患者),PSE 组的 Hcy 水平明显上升,并且这种变化与脑卒中程度评分呈正相关关系<sup>[24]</sup>。有研究在对 PSE 发作患者进行临床分析时发现,与早发型癫痫组对比,晚发型癫

病患者的 HHcy 患病率高。该研究提示 HHcy 是卒中后发生迟发性癫痫的危险因素,目前引起这一结果的机制尚不明确<sup>[25]</sup>。

有关 HHcy 能否作为 PSE 的一个独立危险因素,仍需进一步研究。目前对于非卒中性癫痫的 Hcy 水平检测尚缺乏数据支持, PSE 与非 PSE 患者的 Hcy 水平是否存在统计学差异, HHcy 在非 PSE 发作中的作用,以及是否能成为其他病因所致癫痫的一项危险因素也需进一步研究。

### 3.2 血清同型半胱氨酸与抗癫痫发作药物治疗

近年来研究表明,长期应用抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)治疗可直接干扰食品消化吸收、与血浆蛋白结合、肝脏酶诱导、肾脏代谢,进而影响人体内叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 含量,引起 HHcy<sup>[26, 27]</sup>。HHcy 是导致动脉粥样硬化的重要危险因素。叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 是 Hcy 代谢过程中的重要辅酶。在国内外相关研究中证实, ASMs 会导致血 Hcy 水平增高,且应用传统 ASMs(丙戊酸钠、卡马西平)特别是联合用药者相较于新型 ASMs(奥卡西平、左乙拉西坦)血 Hcy 浓度升高,传统 ASMs 引起 HHcy 发生率明显高于新型 ASMs<sup>[28, 29]</sup>。其相关的作用机制包括:这些传统 ASMs 可通过改变胃肠道 pH 值,从而影响胃肠道内叶酸的正常吸收与运输,干扰与肝脏叶酸代谢相关的肝蛋白酶的正常代谢,并进而影响 Hcy 水平<sup>[30]</sup>。例如:卡马西平和苯妥英钠会因其对细胞色素 P450 肝脏葡萄糖醛基转移酶活性的作用,从而干扰叶酸的新陈代谢过程;相反地,而丙戊酸钠则能通过对谷氨酰基转移酶中的甲酰基转化,进而提高四氢叶酸(Tetrahydrofolic acid, FH4)的含量,并降低 5-CHO-FH4 水平,而后者是由 FH4 产生的衍生化合物<sup>[31]</sup>。有研究证明长期或多种 ASMs 联合可使患者罹患 HHcy 的风险明显提高<sup>[32, 33]</sup>。此外也有学者认为 ASMs 对于 Hcy 的影响与 ASMs 的治疗时间有关<sup>[34]</sup>。综上所述,不同种类 ASMs 对于 Hcy 的影响尚存在一定争议。目前已有研究证明外源补充叶酸、维生素 B 可有效治疗 HHcy,这也成为一种抗癫痫治疗的新型辅助方法<sup>[26, 27]</sup>。

### 3.3 血清同型半胱氨酸水平与癫痫发作

动物实验结果揭示,给小鼠注射 Hcy 会导致癫痫发作,并且会增加癫痫发作的强度和频次<sup>[35]</sup>。居春阳等<sup>[36]</sup>在发现 HHcy 会促进癫痫发作,影响发作的频率。既往的研究者从未成熟和成年哺乳动物的年龄依赖性癫痫模型研究中证实,合理控制 Hcy 水平可以减少哺乳动物的癫痫发作频率<sup>[37]</sup>。邹

蓉等<sup>[38]</sup>在研究中发现重度 HHcy 的患者较轻中度 HHcy 患者其癫痫发作的频率和程度提高,该研究中还发现对于合并中重度 HHcy 的患者外源补充维生素 B 治疗其癫痫发作频率明显减少。

尽管既往研究发现通过外源补充维生素 B 治疗 HHcy 不能降低心脑血管事件复发率及严重程度,但在癫痫邻域仍缺乏充分大样本的临床研究。在不同 Hcy 水平下,对癫痫发作时间和类型、发作频次、持续时间及病灶部位等临床特征缺乏直接相关性的研究。

在关注 Hcy 水平的同时,有少数研究认为 Hcy 促进癫痫发作可能与耐药性癫痫有关,有研究在小鼠实验中观察到 HHcy 水平的小鼠对癫痫的药物治疗有更大的耐药性,同时这些小鼠的脑组织表现出更大程度的皮质萎缩。推测癫痫患者体内可能有相似的情况,这种耐药性及皮质萎缩会影响癫痫发作<sup>[39]</sup>。目前多数患者在正规的 ASMs 治疗下癫痫发作可以达到有效缓解,但是仍然有 20%~30% 的患者由于耐药等原因癫痫发作难以控制,进一步明确 Hcy 与癫痫耐药性的关系,探索癫痫发作的病因,将对临床癫痫的诊断和治疗提供巨大的帮助。

### 3.4 HHcy 与癫痫共患病

HHcy 血症与心脑血管疾病、高血压、糖尿病、肾脏疾病、妊娠等疾病的发生发展密切相关,同时是癫痫患者合并痴呆、脑萎缩等合并症的重要危险因素。

有 30%~40% 的癫痫病患者伴随着不同程度的认知功能损害<sup>[40]</sup>,慢性长期反复发作引起的不可逆的神经系统损害,会严重影响患者的认知功能。癫痫性认知功能障碍也是影响癫痫患者远期预后的一项关键原因,由认知损害对患者所造成的痛苦将比癫痫本身还要严重,降低甚至避免其发生是癫痫综合疗法中不可或缺的一部分,因此早期发现并控制癫痫性认知功能障碍,对于提高癫痫患者的远期预后将非常重要。Hcy 是一种神经毒素,通过断裂 DNA 导致细胞凋亡,促进神经变性<sup>[41]</sup>,引发一系列与阿尔兹海默病、帕金森病、血管性痴呆等相关的疾病。同时 HHcy 通过对内皮细胞产生损害,加重氧化应激及细胞毒性作用,也会促进对癫痫患者认知功能的损害。对于同时患有 HHcy 和癫痫的患者,通过测定 Hcy 水平可以在一定程度上评估他们的长期认知能力,这样就可以进行有针对性的干预,从而提升患者的生活品质,并有助于改善患者的长期预后状况<sup>[42]</sup>。

根据流行病学研究发现显示,20%~50% 的癫

痫患者可能出现多部位脑萎缩,具体机制目前尚不明确。有研究证实经 NMDA 受体途径,钙内流过度可能会导致产生有活性的氧化物和神经毒性<sup>[43]</sup>,主要表现为海马区和弥漫性脑皮层的萎缩。也有研究支持高水平的 Hcy 可以通过氧化应激反应<sup>[44]</sup>,损伤血管内皮而促进动脉粥样硬化及血栓的形成,随着脑动脉硬化不断发展,脑组织会因缺血而软化、坏死,脑细胞发生变性死亡,最终导致脑萎缩。

#### 4 总结及展望

本综述旨在对当前血清 Hcy 水平与癫痫发作之间的研究进行阐述,HHcy 通过基因/遗传、刺激 NMDA 受体、介导免疫反应等方面促进癫痫发作。两者之间的关系仍需进一步探索,HHcy 究竟是作为癫痫发作的独立危险因素(中间媒介)或者仅仅作为癫痫发作的一种结果仍有待进一步明确。PSE 患者在应用 ASMs 后,还必须注意观察血 Hcy 的改变情况,对中重度 HHcy 患者应适当及时增补叶酸和维生素 B12,也许是对癫痫治疗的另一个有效方法。目前的研究已经证实,传统 ASMs 主要通过影响肝脏中的药物代谢酶,从而干扰叶酸、维生素 B12 代谢,间接影响血清 Hcy 含量。部分研究表明 ASMs 使用种类与血清 Hcy 水平并无显著相关性<sup>[45]</sup>,尤其随着新型 ASMs 的使用,对肝、肾等器官影响逐渐减少,ASMs 与 Hcy 的关系有待进一步了解。大部分癫痫患者有认知功能的问题,Hcy 水平有待成为癫痫等并发症患者合并认知障碍可能的生物标志物。通过明确血清 Hcy 与癫痫发作的关系,对癫痫的诊断以及其它与 Hcy 有关病症的预防与治疗,也会有所帮助。

由于目前关于血清 Hcy 和癫痫之间的研究主要集中在小范围开展,受样本量、用药种类、随访时间的影响,可能存在偏倚,缺乏多中心、大样本的研究,因此对于血清 Hcy 水平与癫痫关系缺乏相关有力证据,期待更进一步研究,从而对临床中癫痫的诊断及病因治疗提供帮助。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, *et al.* Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*, 2011, 77(20): 1785-1793.
- 肖波, 周罗. 癫痫最新临床诊疗指南: 机遇与挑战并存. *协和医学杂志*, 2017, 8(Z1): 122-126.
- 李世坤. 述评: 国际抗癫痫事业最新进展(概述). *中风与神经疾*

- 病杂志, 2023, 40(6): 483-487.
- Yang B, Fan S, Zhi X, *et al.* Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2014, 7(1): 74-90.
- Zeng Y, Li FF, Yuan SQ, *et al.* Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: an updated meta-analysis. *Biology (Basel)*, 2021, 10(10): 12560.
- 闫晗, 向瑞, 杨吉春, 等. 同型半胱氨酸代谢与疾病. *生理科学进展*, 2023, 54(4): 290-296.
- 孔娟. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(3): 283-288.
- Gurda D, Handschuh L, Kotkowiak W, *et al.* Homocysteine thiolactone and N-homocysteinylated protein induce pro-atherogenic changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Amino Acids*, 2015, 47(7): 1319-1339.
- 王学峰. 癫痫研究新进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22(7): 543-548.
- 梁锦平. 国际抗癫痫联盟2017年版癫痫分类特点及其解读. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(1): 47-54.
- 沈新月, 石郑浩, 侯一玮, 等. 同型半胱氨酸与癫痫关系的研究进展. *滨州医学院学报*, 2020, 43(2): 149-151.
- Swanger SA, Chen W, Wells G, *et al.* Mechanistic Insight into NMDA receptor dysregulation by rare variants in the GluN2A and GluN2B agonist binding domains. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(6): 1261-1280.
- Jakubowski H. Homocysteine Modification in protein structure/function and human disease. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 555-604.
- Hansen J, Åsberg S, Kumlien E, *et al.* Cause of death in patients with poststroke epilepsy: results from a nationwide cohort study. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0174659.
- Merkler AE, Gialdini G, Lerario MP, *et al.* Population-based assessment of the long-term risk of seizures in survivors of stroke. *Stroke*, 2018, 49(6): 1319-1324.
- Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(1): 48-56.
- Johan Zelano, Martin Holtkamp, Nivedita Agarwal, *et al.* How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord*, 2020, 22(3): 252-263.
- 侯宇婷, 石佳琦, 王洋, 等. 脑卒中后痫性发作与脑卒中后癫痫的研究进展. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(11): 1185-1188.
- Zhang T, Jiang Y, Zhang S, *et al.* The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(12): e19467.
- 王艾, 谭博, 张爱玲, 等. 同型半胱氨酸对脑梗死患者血管内皮细胞功能的影响. *检验医学与临床*, 2015, 12(01): 121-123.
- 陈杰莹, 黄江佼, 阳海金, 等. 高同型半胱氨酸与深静脉血栓形成的相关研究. *医学综述*, 2010, 16(20): 3096-3098.
- Kumar A, Palfrey H A, Pathak R, *et al.* The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)*, 2017, 14(78).
- 王浩, 聂谈, 朱杨. 脑卒中后癫痫发作的临床特点、脑电图表现及危险因素分析. *江西医药*, 2019, 54(07): 769-771+813.
- 刘盛佳, 郭马, 王周. 脑卒中患者血清Hcy及NSE水平与癫痫发作的相关性研究. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 177-181.
- 李承霞, 湛长青, 庞洪波. 148例脑卒中后癫痫发作患者的临床分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2019, 28(5): 288-292,296.
- 史颖, 金鑫, 张新欣, 等. 补充叶酸、维生素B12治疗脑卒中后癫

- 痫合并高同型半胱氨酸血症的临床疗效. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3994-3997.
- 27 Jakubus T, Michalska-Jakubus M, Lukawski K, *et al.* Atherosclerotic risk among children taking antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep*, 2009, 61(3): 411-423.
- 28 邹蓉, 戴永萍, 赵合庆. 抗癫痫药物对卒中后癫痫患者血清同型半胱氨酸、叶酸、B族维生素水平的影响. *临床神经病学杂志*, 2017, 30(2): 93-97.
- 29 Mahmoud AA, Aboelghar HM, Abdelmageed SM, *et al.* Assessment of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in epileptic children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Res*, 2022, 92(6): 1606-1612.
- 30 Hamed SA, Nabeshima T. The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins. *J Pharmacol Sci*, 2005, 98(4): 340-353.
- 31 Tümer L, Serdaroğlu A, Hasanoğlu A, *et al.* Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Paediatr*, 2002, 91(9): 923-926.
- 32 郭亚培, 刘恒方, 张敏, 等. 血清同型半胱氨酸和血浆C反应蛋白、D-二聚体在癫痫患者中的表达水平及与服药种类的关系. *实用医学杂志*, 2019, 35(5): 747-750.
- 33 徐珊珊, 王小珊, 余传勇, 等. 不同抗癫痫药物对卒中后癫痫患者血Hcy影响及叶酸、维生素B<sub>12</sub>的干预效果. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(5): 311-315.
- 34 Emeksiz HC, Serdaroglu A, Biberoglu G, *et al.* Assessment of atherosclerosis risk due to the homocysteine-asymmetric dimethylarginine-nitric oxide cascade in children taking antiepileptic drugs. *Seizure*, 2013, 22(2): 124-127.
- 35 Rasic-Markovic A, Hrnčić D, Krstić D, *et al.* The effect of subchronic supplementation with folic acid and l-arginine on homocysteine-induced seizures. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(10): 1083-1089.
- 36 居春阳, 王琳晶, 朱雨岚. 高同型半胱氨酸血症在癫痫患者中的研究进展. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(4): 428-430.
- 37 Ono H, Sakamoto A, Mizoguchi N, *et al.* The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene contributes to hyperhomocysteinemia in patients taking anticonvulsants. *Brain Dev*, 2002, 24(4): 223-226.
- 38 邹蓉, 赵合庆, 徐兴顺. 伴有同型半胱氨酸增高的老年癫痫患者维生素B补充治疗的临床价值. *中华神经科杂志*, 2017, 50(4): 250-254.
- 39 Chen K, Yang LN, Lai C, *et al.* Role of Grin1/Nmdar1 in the central nervous system diseases. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(9): 861-867.
- 40 李娇健, 董岩, 郎朗, 等. 血清同型半胱氨酸与癫痫患者认知功能损害的关系探讨. *河北医学*, 2017, 23(1): 35-37.
- 41 Sampson EL, Blanchard MR, Jones L, *et al.* Dementia in the acute hospital: prospective cohort study of prevalence and mortality. *Br J Psychiatry*, 2009, 195(1): 61-66.
- 42 张爽. 血清同型半胱氨酸与癫痫患者认知功能损害的关系研究. *中国医学创新*, 2019, 16(1): 152-155.
- 43 Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*, 2003, 2(8): 473-481.
- 44 邱小娥. 血浆同型半胱氨酸水平、脑萎缩与认知障碍的相关性研究. *实用预防医学*, 2011, 18(4): 618-620.
- 45 黄苑. 奥卡西平和丙戊酸钠对癫痫患者血浆同型半胱氨酸和不对称二甲基精氨酸水平的影响. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(13): 70-71.

收稿日期: 2024-02-05 修回日期: 2024-03-18

# 内江市农村癫痫防治管理项目效果评价



王婉薇, 周思韩

内江市疾病预防控制中心(内江 641000)

**【摘要】** 目的 对内江市农村癫痫防治管理项目效果开展评价。方法 按照国家癫痫防治项目办《农村癫痫防治管理项目工作手册》(2021版)的要求,收集内江市农村地区癫痫防治管理项目开始至2023年12月在管治疗癫痫患者的随访资料,开展癫痫患者治疗效果评价。结果 入组患者治疗满3个月总有效率达70%以上,随着治疗时间的延长,总有效率呈上升趋势。治疗药物不良反应主要发生在患者治疗前3个月。患者退组主要因为未达到患者预期效果、治疗依从性差和不能耐受严重不良反应。结论 农村癫痫防治项目在我市农村地区具有良好的推广效果。应加强患者治疗前3个月的随访管理,保证治疗的连续性和规范性。

**【关键词】** 农村; 癫痫; 防治; 效果评价

## Evaluation of the effect of epilepsy prevention and management projects in rural areas of Neijiang City

WANG Wanwei, ZHOU Sihan

Neijiang Center for Disease Control and Prevention, Neijiang 641000, China

Corresponding author: WANG Wanwei, Email: 14383886@qq.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the application effect of epilepsy prevention and management project in rural areas of Neijiang City. **Methods** According to the requirements of the "Rural Epilepsy Prevention and Management Project Work Manual" (2021 edition) of the National Epilepsy Prevention and Management Project Office, the follow-up data of patients in rural areas of Neijiang City from the beginning of the epilepsy prevention and management project to December 2023 were collected, and the patient treatment effect of the project was evaluated. **Results** The total effective rate was more than 70% after 3 months of treatment. As the treatment time is extended, the total efficiency is upward. Adverse drug reactions occurred mainly in the first 3 months of treatment. The patients dropped out of the group because they did not achieve the expected effect, poor treatment compliance and could not tolerate serious adverse reactions. **Conclusion** The prevention and treatment of epilepsy in rural areas of our city has a good effect of promotion. The follow-up management of patients in the first 3 months of treatment should be strengthened to ensure the continuity and standardization of treatment.

**【Key words】** Rural areas; Epilepsy; Prevention and treatment; Effect evaluation

癫痫是一种常见的神经系统疾病,癫痫使躯体和神经系统的发病率增加,加大了医疗保健的经济负担。而基层医务工作者往往对癫痫缺乏科学认识,诊断、治疗方法很不规范。根据最新调查发现,我国农村地区2/3以上的癫痫患者未得到合理的治疗,病症长期得不到控制,以致于不能正常生活和工作,进一步加剧了家庭和社会的负担,是一个重要公共卫生问题<sup>[1]</sup>。“中国农村地区癫痫防治管理示范项目”是自2005年起,由国家卫生健康

委疾病预防控制局和世界卫生组织精神卫生司组织的,在全国包括四川在内13个省240个项目县开展的一项惠民项目,旨在通过对基层医务人员开展培训,对农村惊厥性癫痫患者进行筛查、规范治疗和随访,以达到控制和改善惊厥性癫痫患者病情的目的。2022年,内江市被纳入中国农村地区癫痫防治项目地区,本文对项目开始实施至2023年12月在管患者治疗效果进行分析,结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

根据国家卫生健康委员会疾病预防控制局国



家癫痫防治项目办公室(2021年6月)修订的《农村癫痫防治管理项目工作手册》中制定的诊断标准、纳入和排除标准,由经过培训的项目点基层医生从农村社区人群中对惊厥性癫痫患者进行初筛后,再由经过培训的县级医疗机构神经科医师对所有初筛的患者进行复查,确定该患者是否入组接受治疗管理。该研究获得内江市疾病预防控制中心医学伦理委员会审核批准。

**1.1.1 纳入标准** ① 调查前12个月内,已经明确诊断为癫痫者,至少有过一次全身强直-阵挛发作;② 患者及其监护人同意进行治疗,并签订知情同意书。

**1.1.2 排除标准** ① 仅在妊娠期发作;② 发作仅与酒精或药物减量有关;③ 患者年龄<6周岁;④ 有多动症病史者;⑤ 对苯巴比妥(或扑痫酮)有过敏史;⑥ 患有确诊的脑瘤、颅内炎症等进行性神经系统疾患;⑦ 伴有严重心、肝、肾疾病;⑧ 有过一次(或以上)癫痫持续状态史;⑨ 伴有重型精神病患者。

## 1.2 治疗管理方法

根据研究方案要求,首先采用苯巴比妥治疗管理方案,对苯巴比妥使用剂量已经达到上限但发作未得到有效控制者;或对苯巴比妥有较为严重的不良反应者,可采用丙戊酸钠治疗管理方案和苯巴比妥与丙戊酸钠联合治疗管理方案。或者经县级及以上神经专科医生诊断复核后,可直接采用丙戊酸钠治疗管理方案和苯巴比妥与丙戊酸钠联合治疗管理方案。

## 1.3 随访调查方法

在患者入组开始治疗后的前2个月,每2周随访一次,以后每4周随访一次。每次随访管理医师填写“医生随访表”。随访内容包括:① 上次随访到本次随访给药剂量;② 近1个月内是否在同时服用其他抗癫痫药;③ 自上次随访至今是否癫痫发作次数;④ 神经系统或其他不良反应;⑤ 患者治疗依从性的判定:根据发给患者和应剩余的药片数以及患者是否按时参加随访判断患者的依从性。

## 1.4 药物治疗效果评价

在患者服药达到维持剂量后,以发作次数为标准,分别对治疗满当期的患者发作次数与治疗前12个月相比,其中:① 显效:观察期内无发作或发作次数减少75%以上;② 有效:发作次数减少在74%~50%之间;③ 无效:发作次数未减少或减少50%以下;④ 恶化:发作次数增加。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS21.0软件进行数据处理,计数资料采用构成比或率描述,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,组内计数资料比较采用McNemar-Bowker检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

项目覆盖内江市东兴区农村总人口33.0万人,占全市农村总人口的24.20%,截止到2023年12月,东兴区累计纳入治疗管理的癫痫患者共计364例,其中苯巴比妥治疗管理186例、丙戊酸钠治疗管理97例、苯巴比妥和丙戊酸钠联合治疗管理81例。

### 2.1 入组患者一般情况

纳入治疗管理的364例癫痫患者中,男201例(55.22%)、女163例(44.78%),男女性别比1.23:1,年龄中位数为48岁,病程中位数为20年,首次发作年龄中位数为17岁,入组前已确诊的占85.07%、未确诊的占10.70%,入组前12个月内发作次数中位数为10次。曾接受过药物治疗的比例为75.87%、从未治疗过的比例为24.12%。曾接受抗癫痫发作药物治疗的患者中近1个月正在服药的占比97.70%、未服药占比2.30%、正规治疗占比40.33%、不正规治疗占比59.67%(表1)。

### 2.2 疗效评价

截止2023年12月,累计退出和死亡31例,目前在管治疗的癫痫患者共计333例,其中治疗满3、6、9、12个月分别为333、310、243、174例。癫痫患者治疗3、6、9、12个月总有效率分别为73.27%、80.32%、81.89%、86.21%,不同治疗时期患者疗效差异具有统计学意义( $\chi^2=275.043, P<0.05$ )(表2)。

其中单纯苯巴比妥组入组治疗3、6、9、12个月总有效率分别为74.25%、80.00%、82.20%、86.90%,不同治疗时期患者疗效差异有统计学意义( $\chi^2=133.154, P<0.05$ )。单纯丙戊酸钠组入组治疗3、6、9、12个月总有效率分别为72.94%、81.71%、82.86%、84.62%,不同治疗时期患者疗效差异有统计学意义( $\chi^2=83.278, P<0.05$ )。苯巴比妥和丙戊酸钠联合治疗组治疗3、6、9、12个月总有效率分别为71.60%、79.49%、80.00%、86.84%,不同治疗时期患者疗效差异有统计学意义( $\chi^2=62.792, P<0.05$ )。三组治疗方案在治疗3、6、9、12个月组间疗效比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表3)。

### 2.3 药物的安全性

治疗管理期间共观察到11种抗癫痫发作药物

不良反应，在管癫痫患者中出现不良反应的有204例，不良反应发生率为61.26%，不良反应以困倦或嗜睡、头晕、头痛、恶心或呕吐、腹泻、肝功能异常为常见。单纯苯巴比妥组、单纯丙戊酸钠组和两药联合组嗜睡和困倦出现的比例36.95%~43.71%，头痛出现的比例在16.04%~25.74%，头晕出现的比例在22.82%~32.93%，肝功能异常(谷丙转氨酶)16.17%~30.43%。

单纯苯巴比妥治疗3、6、9、12个月总体不良反应发生率分别为49.10%、22.67%、19.49%、14.29%，不同治疗时期不良反应发生率差异有统计学意义( $\chi^2=173.176, P<0.05$ )。单纯丙戊酸钠组治疗3、6、9、12个月总体不良反应发生率分别57.65%、30.49%、21.43%、11.54%，不同治疗时期不良反应发生率差异有统计学意义( $\chi^2=95.470, P<0.05$ )。苯巴比妥和丙戊酸钠联合治疗3、6、9、12个月总体不良反应发生率分别为55.56%、25.64%、18.18%、13.16%，不同治疗时期不良反应发生率差异有统计学意义( $\chi^2=60.915, P<0.05$ )。

单纯苯巴比妥、单纯丙戊酸钠和苯巴比妥和丙戊酸钠联合治疗组在治疗3、6、9、12个月不良反应发生率组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ) (表4)。

### 2.4 退组和死亡情况

观察期间共有31例癫痫患者退组，其中有8例患者死亡。退组原因主要为未达到患者及家属预期效果，占退出总数的45.16%；其次是严重药物不良反应和依从性差，合计占32.25%；因迁出的占6.45%。8例死亡患者，死亡年龄中位数65岁。死亡原因为感染性疾病占37.50%，心脑血管疾病占25.0%，原因不明占25.0%，意外伤害占12.50%。

## 3 讨论

根据全国流行病学调查数据，我国癫痫患病率约为7%。内江市东兴区农村地区人口数约33万，按此患病率东兴区农村癫痫患者应大约有2000余例。本研究纳入的癫痫患者有364例，未纳入的原因主要为：①不符合纳入标准的其他类型癫痫患者；②部分符合纳入标准的癫痫患者正在服用其他抗癫痫发作药物，自觉治疗效果较好，未参加本项目；③因外出务工等原因感觉参加项目有困难等。

纳入治疗的患者中人口特征及年龄构成与国内其他类似研究相似<sup>[2-5]</sup>，男性病例数高于女性病例数，年龄主要集中在15~49岁，占48.35%，这部分

表1 入组癫痫患者一般情况(n, %)

类别	例数	比例
性别		
男	201	55.22
女	163	44.78
年龄(岁)		
6~14	20	5.49
15~29	49	13.46
30~39	73	20.05
40~49	54	14.84
50~59	88	23.90
60~69	44	12.37
70以上	36	9.89
入组前确诊情况		
已确诊	314	85.07
未确诊	34	10.70
不详	16	4.23
入组前治疗情况		
治疗过	285	75.87
从未治疗	79	24.12
入组前治疗患者服药情况		
近1个月正服药	276	97.70
近1个月未服药	9	2.30
精神科医生对近期治疗的判定		
正规治疗	166	40.33
不正规治疗	119	59.67

人群是社会经济发展和家庭经济来源的中间力量，患病加重了社会负担。本次调查有24.12%患者从未接受过治疗，治疗缺口低于宁夏<sup>[6]</sup>、湖北<sup>[7]</sup>、河北<sup>[8]</sup>等地的报道，也低于我国农村癫痫患者60%以上的平均治疗缺口<sup>[9]</sup>。治疗缺口较低，也反映出本地群众癫痫防治意识较高。在曾经接受过治疗的患者中，43.64%的患者治疗不规范，提示“中国农村地区癫痫防治管理示范项目”在我市推广应用的必要性。

本研究癫痫患者在入组接受规范治疗后，即表现出较好的治疗效果。患者入组治疗3个月，即有70%以上的患者发作减少50%以上，不同治疗时期的患者疗效差异有统计学意义，随着治疗时间的延长总有效率呈上升趋势，与国内其他调查结果一致<sup>[10-12]</sup>，三组治疗方案疗效相当。说明项目治疗方案在我市农村地区癫痫患者中推广应用的有效

表 2 入组癫痫患者总体治疗效果评价 (n, %)

用药时间(月)	在组例数	显效		有效		无效		恶化		总有效(显效+有效)	
		例数	比例	例数	比例	例数	比例	例数	比例	例数	比例
3	333	205	61.56	39	10.54	61	18.32	28	8.41	244	73.27
6	310	228	73.55	21	6.77	39	12.58	22	7.10	249	80.32
9	243	186	76.54	13	5.35	31	12.76	13	5.35	199	81.89
12	174	129	74.14	21	12.07	13	7.47	11	6.32	150	86.21

表 3 不同治疗方案癫痫患者治疗效果评价 (n, %)

治疗方案	用药时间(月)	在组例数	显效		有效		无效		恶化		总有效(显效+有效)	
			例数	比例	例数	比例	例数	比例	例数	比例	例数	比例
单纯苯巴比妥	3	167	104	62.28	20	11.98	29	17.37	14	8.38	124	74.25
	6	150	110	73.33	10	6.67	18	12.00	12	8.00	120	80.00
	9	118	91	77.12	6	5.08	14	11.86	7	5.93	97	82.20
	12	84	64	76.19	9	10.71	5	5.95	6	7.14	73	86.90
单纯丙戊酸钠	3	85	53	62.35	9	10.59	16	18.82	7	8.24	62	72.94
	6	82	61	74.39	6	7.32	11	13.41	4	4.88	67	81.71
	9	70	53	75.71	5	7.14	10	14.29	2	2.86	58	82.86
	12	52	37	71.15	7	13.46	5	9.62	3	5.77	44	84.62
两药联合	3	81	48	59.26	10	12.35	16	19.75	7	8.64	58	71.60
	6	78	57	73.08	5	6.41	10	12.82	6	7.69	62	79.49
	9	55	42	76.36	2	3.64	7	12.73	4	7.27	44	80.00
	12	38	28	73.68	5	13.16	3	7.89	2	5.26	33	86.84

表 4 不同治疗方案癫痫患者不良反应发生情况 (n, %)

治疗方案	用药时间(月)	不良反应		无		轻度		中度		重度	
		例数	比例	例数	比例	例数	比例	例数	比例	例数	比例
单纯苯巴比妥	3	85	50.90	70	41.92	11	6.59	1	0.60	0	0.00
	6	116	69.46	32	21.33	2	1.34	0	0.00	0	0.00
	9	95	56.89	22	18.64	1	0.85	0	0.00	0	0.00
	12	72	43.11	12	14.29	0	0.00	0	0.00	0	0.00
单纯丙戊酸钠	3	36	46.74	39	45.88	10	11.76	0	0.00	0	0.00
	6	57	72.83	23	28.05	2	2.44	0	0.00	0	0.00
	9	55	83.70	15	21.43	1	1.41	1	1.41	1	1.41
	12	46	50.00	5	9.62	1	1.92	0	0.00	0	0.00
两药联合	3	36	44.44	35	43.21	8	9.88	2	2.47	0	0.00
	6	58	74.36	16	20.51	3	3.85	1	1.28	0	0.00
	9	40	72.73	10	18.18	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	12	33	86.84	5	13.16	0	0.00	0	0.00	0	0.00

性,项目的实施极大的缓解了患者的痛苦,减轻了疾病负担,取得良好的社会效益,患者治疗的远期效果还有待更长时间的随访观察。

本研究单纯苯巴比妥、单纯丙戊酸钠和两药联合三组治疗方案药物不良反应主要发生在治疗前3个月,且以轻度不良反应为主。随着治疗时间的



延长, 药物不良反应发生的比例逐渐降低, 差异有统计学意义。三种治疗方案药物不良反应均以嗜睡和困倦为主, 其次是头痛和头晕, 肝功能异常。共济失调、皮疹、消化道症状较为少见, 与国内同类研究结果一致<sup>[6]</sup>。在癫痫的治疗过程中, 除考虑药物对患者症状的控制外, 同时还应考虑药物不良反对其治疗依从性和生活质量的影响<sup>[13]</sup>。

本研究, 观察期间有 31 例癫痫患者退组, 退组率 8.51%, 略低于宁夏<sup>[3]</sup>、河北<sup>[8]</sup>等地的同类研究。患者退组的主要原因是未达到患者及家属预期效果, 其次是不能耐受严重不良反应和治疗依从性差, 这与甘肃、宁夏等地的研究患者退组原因为迁居其他地方, 或患者外出务工导致不能随访情况有所差异。有资料显示, 苯巴比妥要连续服药 14~21 d 才能达到稳定血药浓度, 导致一些患者在治疗初期感觉控制发作次数不明显, 就认为治疗效果不好而选择退组<sup>[8]</sup>。本研究退组主要发生在治疗前 3 个月, 因此在患者入组治疗的前 3 个月随访负责医生应加强患者治疗管理, 密切关注患者药物不良反应的发生, 及时上报和处理, 同时做好患者及其家属治疗依从性教育, 鼓励患者坚持服药, 保障患者服药的连续性和规范性, 才能确保治疗效果。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 国家卫健委疾控局国家癫痫防治项目办公室. 农村癫痫防治管理项目工作手册 (2021 版). 2021, 6.
- 2 高菡璐, 兰莉, 杨超, 等. 苯巴比妥单一用药治疗农村癫痫患者疗效分析. 中国现代医学杂志, 2017, 27(15): 74-77.
- 3 刘婷, 杨艺, 张燕虹, 等. 宁夏癫痫防治管理项目效果评价. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(2): 124-126.
- 4 徐沛, 苏佩清, 颜丙春. 癫痫合并认知功能障碍的研究及治疗进展. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 2: 216-219.
- 5 朱权, 袁贤瑞, 孙之洞. 癫痫的流行病学与社会学分析和我国的研究现状及对策. 山西医科大学, 2005, 7(2): 217-220.
- 6 谭波飞. 宁夏癫痫防治管理项目效果评价. 宁夏医科大学, 硕士学位论文, 2020: 1-18.
- 7 张佩君, 徐乾, 李俊琳, 等. 湖北省农村癫痫防治管理项目效果评价. 应用预防医学, 2020, 26(1): 29-31.
- 8 岳福娟, 唐丽娟, 张新亮, 等. 河北省部分农村地区惊厥性癫痫患者的治疗现状分析. 现代预防医学, 2021, 48(13): 2309-2430.
- 9 常琳, 王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- 10 王卓, 高亚礼, 何君, 等. 苯巴比妥单一用药治疗农村癫痫患者 2 年疗效评价. 预防医学情报杂志, 2008, 24(10): 769-711.
- 11 张中念, 宋晓灵, 张弟文, 等. 四川省绵阳市农村地区癫痫防治管理结果评价. 现代预防医学, 2007, 34(10): 1807-1809.
- 12 吴庆生, 戴振威, 金少华, 等. 安徽省农村癫痫防治管理项目绩效分析评估报告. 华东地区第十次流行病学学术会议论文汇编, 2010: 689-692.
- 13 吴逊. 癫痫治疗策略. 现代神经疾病杂志, 2002, 4: 200-202.

收稿日期: 2024-03-12 修回日期: 2024-04-03

• 教学园地 •

# EBM 联合 PBL 教学模式在医学本科生临床见习中的应用



邢飞, 刘豪, 江家宝, 刘明

四川大学华西医院 骨科(成都 610041)

**【摘要】** 提高医务人员的临床业务能力,培养更多具备扎实临床技能的医务人员,可以满足人民对高质量健康生活的不断追求。而如何立足临床医学本科教育,积极探索先进的教学模式,是培养优秀临床医生的基石。将循证医学(Evidence based medicine, EBM)引入到问题导向学习(Problem based learning, PBL)教学法中,可以更加高效地提高学生发现问题并寻找问题答案的积极性,为将来快速提升临床疾病处理能力奠定坚实基础。本研究将四川大学华西临床医学院的临床见习本科生作为研究对象,按照随机数字表将学生随机分为 PBL 组和 EBM+PBL 组,评估对比两种教学模式的教学效果和满意度。结果发现,与 PBL 组相比,EBM 联合 PBL 教学模式可以充分激发学生的主动学习意识,提高临床相关知识的掌握情况,培养学生的临床思维能力与团队合作精神,为将来成为一名合格的临床医师奠定基础。

**【关键词】** 循证医学; 问题导向学习; 本科教育; 临床见习; 医学教育

在漫长的医学培养周期里,临床见习为医学本科生提供了一个非常宝贵的临床实践机会,旨在推动学生将课堂上学习的临床知识与医院的临床实践相结合,让学生真正认识临床疾病,掌握临床疾病的诊治流程,培养自身医患沟通能力和团队协作能力,为将来成为一名合格的临床医师打下坚实的基础<sup>[1]</sup>。此外,医学本科生通过临床见习可以提前了解医院的相关规章制度以及运作模式,熟悉诊治疾病的常规临床工作流程,有利于将来更快的融入临床科室的大家庭,对未来医学生涯具有重要的意义<sup>[2]</sup>。但是,对于医学本科生而言,大量的临床知识比较抽象、难以理解,如果单纯被动地接受相关知识的“灌输”,则无法真正提高医学本科生的临床思维能力。因此,针对医学本科生制定高效的教学模式,进而有效提高临床见习学生的学习效果和满意度,是医学本科教育中至关重要的一环。

问题导向学习(Problem based learning, PBL)是一种问题驱动的教学模式,强调以具体的问题为中心,引导学生进行调研、探究并解决问题,目前被广泛应用于医学等多个领域的教学之中<sup>[3]</sup>。但在以往的临床 PBL 教学过程中,临床带教老师仍发现

该教学方法需要更多的时间和精力进行问题探究和讨论,加之小组讨论过程中沟通不足和分工不均等问题的出现,可能会导致教学效率下降<sup>[4]</sup>。循证医学(Evidence based medicine, EBM)是由加拿大学者 David L Sackett 等<sup>[5]</sup>提出,是指有意识地、明确地、审慎地利用现有最好的临床证据制定患者的个性化诊治方案。EBM 教学法是一种基于 EBM 的教学方法,旨在培养医学本科生临床思维能力和临床疾病决策能力的一种教学方法<sup>[6]</sup>。在这个过程中,学生根据不同的临床研究证据等级,做出科学合理的决策,实现针对不同患者的个性化医疗服务。但 EBM 教学法过于强调临床研究数据等级的重要性,一定程度上忽视了医学生综合能力的培养<sup>[7]</sup>。

一名合格的临床医生需要的不仅仅是扎实的临床专业技能,还需要具备良好的创新意识、团队协作能力、解决临床突发问题的能力<sup>[8]</sup>。在医学本科生见习过程中,将 EBM 教学法引入到 PBL 教学法之中,将 EBM 理念与以问题为导向的学习充分融合,既可以培养医学本科生的自主学习、问题探索,团队协作等综合能力,还可以突出培养医学本科生临床批判性思维以及提高临床决策能力。本研究以四川大学华西临床医学院本科见习生为研究对象,对比 EBM 结合 PBL 教学模式与单独 PBL 教学模式在医学本科见习中的差异,探讨 EBM 结合 PBL 教学模式对本科见习学生理论知识掌握、教学效果以及满意度的影响。

DOI: 10.7507/2096-0247.202403017

基金项目: 国家自然科学基金(82202705)四川省科技厅项目(2023YFS0162, 2023NSFSC1738)

通信作者: 刘明, Email: liuminglm15@163.com



## 1 研究方法

### 1.1 资料收集

以四川大学华西临床医学院选定临床系统整合课程的临床见习学生为研究对象,按照随机数字表法将见习学生随机分为分为 PBL 组和 EBM+PBL 组。本研究已经取得研究参与者的知情同意。

### 1.2 教学方法实施

**PBL 教学模式:**以临床系统整合课程为见习大纲,由临床带教老师进行常规的 PBL 教学,首先由带教老师制定见习计划,围绕临床疾病患者的诊治为问题,引领学生进行调研、讨论,最后由带教老师进行总结讲授。

**EBM+PBL 教学模式:**以临床系统整合课程为见习大纲,由临床带教老师进行的 EBM+PBL 教学,首先由带教老师制定见习计划,围绕临床疾病患者的诊治为问题,引领学生开展以 EBM 为中心的临床数据收集,进行证据评价、讨论,最后由带教老师进行总结讲授。

### 1.3 教学效果评估

两组学生临床见习结束后分别采用理论考试、教学自评、学生满意度三种方式评估见习学生对两种教学模式的教学效果和满意度。理论考试由授课老师针对见习大纲为重点进行统一命题,闭卷考试,满分为 100 分,评估学生对相关知识的掌握程度,分数越高表明学生的考试成绩越好。教学自评环节,由带教老师以及小组内其他同学汇报同学的临床知识掌握、临床思维能力、疾病诊断能力、临床问题解决能力四个方面进行打分,满分为 100 分,分数越高表明学生的考试成绩越好。满意度调查问卷分为十分满意、较满意、一般、差组成。将十分满意与较满意认定为满意,将一般和差认定为不满意。

### 1.4 统计分析

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。实验数据以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用 *t* 检验。组间比较采用单因素方差分析,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共纳入医学本科见习学生 60 名,其中,男 33 名、女 27 名,年龄平均在 20~23 岁。按照随机数字表法将见习学生随机分为分为 PBL 组和 EBM+PBL 组,每组共计 30 名见习学生。PBL 组和

表 1 PBL 组和 EBM+PBL 组的一般情况对比 ( $n, \bar{x} \pm s$ )

	PBL组	EBM+PBL组	P 值
性别[男(女)]	15 (15)	18 (12)	0.436
年龄(岁)	21.13±0.78	21.20±0.81	0.745

表 2 PBL 组和 EBM+PBL 组的理论考试与教学自评 ( $n, \bar{x} \pm s$ )

	PBL组	EBM+PBL组	P 值
理论考试	81.83±5.33	86.83±6.09	0.001
教学自评			
临床知识掌握	19.76±2.62	22.67±2.14	<0.001
临床思维能力	19.94±2.57	22.69±2.17	<0.001
疾病诊断能力	20.97±2.66	21.07±2.63	0.428
临床问题解决能力	18.89±2.57	21.93±2.39	<0.001
总分	79.56±5.18	88.36±4.63	<0.001
满意度			
满意(十分满意/较满意)	18 (10/8)	26 (19/7)	0.02
不满意(一般/差)	12 (10/2)	4 (3/1)	

EBM+PBL 组的年龄和性别见表 1,两组均无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

### 2.2 考评结果与教学满意度

考评结果主要包括理论考试和教学自评两种,具体结果见表 2。EBM+PBL 组的理论考试评分明显高于 PBL 组,差异有统计学意义。教学自评内容主要包括临床知识掌握、临床思维能力、疾病诊断能力、临床问题解决能力四个方面。在教学自评方面,EBM+PBL 组的总自评分数以及临床知识掌握、临床思维能力、临床问题解决能力均高于 PBL 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

在我国临床医学本科教学中,临床见习是将书本上的理论知识与临床实践充分结合的重要过程,是全面充分认识并学习临床疾病的关键时期,更是将来历练成长为一名合格临床医生的必要条件<sup>[9]</sup>。但在临床见习过程中,许多带教老师发现医学本科生在真正面对各种不同的临床患者时往往会出现“无从下手”、“手足无措”等情况,本科见习生无法真正合理运用自己所学医学知识进行临床疾病的诊治<sup>[10]</sup>。此外,医学本科生由于接触临床不久,还未充分完成由学生向医学生,甚至向医生的角色转变。单纯机械的床旁讲授无法提高医学本科生的学习兴趣和效率,这进一步加剧了学生无法将所听所学的医学知识运用到未来的临床工

作之中。因此,如何立足临床医学本科教育,积极探索先进的教学模式,是培养未来更多具备扎实临床技能的医务人员的基石。

临床医学是一门围绕人类健康为核心的科学,学习临床医学的首要目的就是为诊治临床疾病<sup>[11]</sup>。PBL教学模式倡导临床教学应有单向的教师传授转向以问题为核心的自主学习<sup>[12]</sup>。在PBL教学过程中,学生以固定的临床问题为核心,收集信息,小组或团队讨论,制定临床诊治方案。这一过程中,PBL教学法可以充分激发学生的学习兴趣并提高学生的综合能力。但在我们长期的时间过程中,我们同样发现PBL教学模式虽然注重解决问题的和综合能力的培养,但忽视了专业知识领域的学习,缺乏批判性思维,无法真正聚焦关键临床问题,进而导致学习效果不理想,最终使学生丧失学习热情。以本研究的结果来看,针对当下的医学生,单独采用PBL教学模式的满意度仅为60%。因此,在医学技术飞速发展的当今,探索针对于医学本科生的新式教学模式,激发学生的学习热情,提高学生见习过程中的思考有效性以及聚焦关键问题的能力,仍需要临床带教老师的进一步思考与改进。

本研究将EBM引入到PBL教学模式中,在提高学生发现问题的积极性之外,还可以提高学生寻找问题答案的科学性,为将来快速学习临床知识及提升临床疾病处理能力奠定坚实基础。对于医学生而言,掌握临床疾病相关知识是正确诊治和治疗患者的基础,还可以提高医学生对疾病的认知和理解能力。从本研究的结果来看,EBM+PBL组的理论得分以及临床知识掌握分数明显高于PBL组,这充分说明EBM引入可以明显提高学生的知识掌握情况。我们认为是EBM强调搜寻临床研究数据和分级评价证据的核心理念,加快了学生知识掌握的速度,同时为PBL教学模式增加了科学性。临床思维能力是临床医生在面临复杂临床疾病时进行关键临床问题分析和解决的关键能力<sup>[13]</sup>。提高医临床思维能力可以促进医学生对比疾病特征,快速排除不符合的诊断,尽快做出正确的判断<sup>[14]</sup>。在面临复杂临床疾病时,如何在综合考虑患者的整体情况的同时,选择合理的治疗方案,则需要医学生具备良好的临床问题解决能力。在本研究中,EBM+PBL组的临床思维能力和临床问题解决能力的得分均高于PBL组,这表面EBM结合PBL教学模式在提高医学生知识掌握情况的同时,还锻炼了临床思维,提高了临床问题解决能力,为将来成为一名合格的临床医师打下坚实的基础。分析其原因,我们认

为EBM的引入PBL教学模式增加了医学生对某个临床问题的综合性思考和决策能力,再通过搜寻临床研究证据和分级评价证据,结合团队协作与小组讨论后,最终将证据应用于临床疾病的治疗之中。

教学满意度评价是反映教学活动对学生影响最直观的因素<sup>[15]</sup>。教学满意度的高低直接反映着学生对该门课程的学习动力和积极性。当学生对教学活动感到满意时,会提高学习意愿和学习投入度,同时更愿意主动参与到教学活动中来,在课后也会花更多的时间去回顾所学的知识。与之相反,当学生对教学活动感到不满意时,会大大降低学习热情,进而影响学习效果。在本研就中,EBM+PBL组的教学满意度明显高于PBL组,这表明将EBM引入PBL教学法之中可以明显改善学生的满意度,极大的提高学生的兴趣。医学本科生教育是培养未来医疗人才,进而支撑国家医疗体系运转的重要一环。而引导学生学习并掌握医疗知识的第一步就是要提高其学习意愿。在本研究中,将EBM联合PBL教学法应用于本科生见习之中,可以充分激发学生探索的兴趣,培养学生严谨的工作态度和思维模式。此外,医学生利用EBM理论,结合自由探索、团队讨论,进而成功解决临床问题,又大大增加了其自信心,进一步提高了其教学满意度。

综上所述,EBM结合PBL的教学模式可以实现在具体临床问题驱动的真实医学场景下逐步引导医学生获取相关疾病的不同临床证据并进行评价,根据患者不同的基础情况以及治疗需求,制定出合理的治疗方案。在这一过程中,还可以通过小组讨论、团结协作的方式彻底激发医学本科生的学习热情,帮助学生更加快速的掌握临床知识,提高临床疾病思维能力和临床问题解决能力,培养学生的团队合作精神,最终实现医学本科生的全面发展,为将来成为一个合格的临床医生奠定基础。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 张广涛,史学珍,杨廷龙,等.课程思政融入临床全科医学见习教学分阶段考试中的探索与实践.全科医学临床与教育,2023,21(7):623-626.
- 2 刘瑜,王城,周柯均,等.儿科医学生在小儿外科临床见习现状与对策分析.中国现代医生,2023,61(29):119-121.
- 3 刘玉丽,张淑慧,林星星,等.病例结合PBL教学法在神经康复学教学中的应用.中国中医药现代远程教育,2023,21(5):4-6.
- 4 赵斌,张青青,陈芳.以微信平台为基础的PBL教学法在神经内科住培中的教学效果.中国继续医学教育,2023,15(13):71-74.

- 5 李婷婷, 张岩. 循证医学在医学本科临床课程思政教学中的应用研究. 中国继续医学教育, 2023, 15(19): 133-136.
- 6 吴斌全, 马翔, 满忠然, 等. PBL联合EBM教学法在肝胆外科实习带教中的应用效果. 安徽医学, 2016, 4: 3.
- 7 陈妮, 张文, 邢周雄, 等. CBL联合EBM在重症医学科临床教学中的应用价值. 中国继续医学教育, 2023, 15(10): 82-85.
- 8 李雨晴, 刘烈刚, 李秀秀, 等. 基于结构方程模型的临床医学生批判性思维倾向和探究的影响因素研究. 中国高等医学教育, 2023, 7: 20-22.
- 9 龙腾飞, 胡琦玥, 谢梅青, 等. 本科生临床见习妇产科学的带教工作及方法探讨. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(9): 50-53.
- 10 罗宁, 郭峰, 李群. 临床医学专业本科生对医学模拟教学的认知现状. 中国当代医药, 2023, 30(1): 163-166.
- 11 王格格, 曾盈, 李觉. 临床医学专业本科毕业生培养质量评价指标体系构建研究. 中华医学教育杂志, 2022, 42(2): 5.
- 12 王楠, 唐海利, 杨莹, 等. MDT联合PBL教学在普通外科专科医师规范化培训中的应用. 湖北民族大学学报(医学版), 2023, 4: 75-77.
- 13 郑亚民, 梁阔, 王悦华, 等. 在外科实习阶段提高医学生临床思维能力的教学模式. 中国医药导报, 2022, 19(10): 5.
- 14 张超, 蔡新萍, 陈园园, 等. 病原生物学与免疫学教学中学生临床思维能力的培养方法探讨. 中国病原生物学杂志, 2022, 12: 3-8.
- 15 李涛, 朱欣悦, 丁坤, 等. 临床免疫学检验技术课程教学质量学生满意度调查. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 4: 43.

收稿日期: 2024-03-17 修回日期: 2024-04-02

## • 案例分析 •

## 以癫痫为主要表现的 16p11.2 末端微缺失综合征病例遗传学分析



董尚胜, 黄小丽, 陈艳娟

江门市妇幼保健院儿童康复中心 癫痫专科(江门 529000)

【关键词】 癫痫; 16p11.2 微缺失; 家系全外显子检测

人类染色体 16p11.2 区域位于 16 号染色体的近端短臂上, 16p11.2 微缺失和微重复与孤独症、智力障碍、发育障碍、癫痫、精神分裂症和肥胖等密切相关<sup>[1]</sup>。16p11.2 微缺失的发生率为 0.028% ~ 0.043%, 16p11.2 微重复的发生率为 0.035% ~ 0.053%<sup>[2]</sup>。对国内 16p11.2 微缺失综合征进行文献回顾, 共 16 篇关于 16p11.2 微缺失的病例报道<sup>[3-18]</sup>, 其中 6 篇针对产前诊断<sup>[3, 5, 7, 10, 11, 18]</sup>, 10 篇关于产后的病例分析<sup>[4, 6, 8, 9, 12-17]</sup>, 4 篇针对癫痫表型分析<sup>[6, 8, 9, 16]</sup>, 1 篇关于疑似 16p11.2 微缺失所致糖尿病<sup>[14]</sup>, 1 篇关于发作性运动障碍<sup>[12]</sup>, 未发现 16p11.2 末端微缺失综合征病例报道。现报道通过基因检查确诊的一例以癫痫为主要表型的 16p11.2 末端微缺失综合征, 以期对相关疾病临床诊治提供一定参考。

**病例资料** 患儿 男, 2 岁 8 月龄。因“反复发作性抽搐 1 年 7 个月多次有热或无热抽搐”就诊江门市妇幼保健院癫痫专科。1 岁 1 月龄出现发热, 最高体温 39.5℃, 予布洛芬混悬液口服 10 min 后仍发热明显并出现抽搐发作, 表现为四肢强直屈曲 1 min 左右, 伴双目上视、口唇发绀、流涎, 后出现肢体节律性抽搐数十秒后停止, 发作后患儿精神疲倦, 闭目, 呼之可应, 数分钟后如发作前状态, 2 岁前共有 5 次发热抽搐史, 表现基本同前; 2 岁 3 月龄时, 出现无热抽搐发作 3 次, 表现为右下肢抖动, 眨眼, 神志清醒, 可以对答, 后演变为意识不清, 肢体强直及抖动, 持续约 2 ~ 3 min 后自行缓解, 无发热, 无呕吐、腹泻, 无咳嗽、流涕。家长拒绝抗癫痫治疗, 定期门诊复诊, 发育与同龄儿相似。第 1 胎第 1 产, 胎龄 37 周, 剖宫产, 无窒息史, 出生体重 2.4 kg, 身长 49 cm。神经精神发育:

3 月龄抬头, 3 月龄会笑, 6 月龄会坐, 6 月龄出牙, 10 月龄会站, 12 月龄会走、会说话。否认家族抽搐及神经系统疾病史, 否认反复肺炎或感染病史。查体: 脉搏: 112 次/min, 呼吸: 26 次/min, 血压: 92/54 mmHg, 身高: 94.5 cm, 体重: 13 kg, 头围: 45 cm。无特殊面容, 肢体活动正常, 皮肤未见牛奶咖啡斑, 颅神经查体未见异常。心肺腹查体未见明显异常。辅助检查: 血气分析、生化、血常规、血清镁离子、肝功四项、肾功四项、心功能四项、粪便常规、尿常规、心电图、头颅核磁共振成像: 未见异常(图 1)。12 h 脑电图: 左侧中央区多量棘慢波发放, 可波及前、中颞区(图 2)。0 ~ 6 岁儿童心理行为测试: 总发育商 88.7, 粗大运动发育商 93.4, 精细运动发育商 88.7, 适应能力发育商 84, 语言能力发育商 79.4, 社交能力发育商 98.1。家系全外显子检查: chr16:28823260-29038839 (gh38), 16p11.2 区域 0.22 Mb 新生致病性缺失, 与

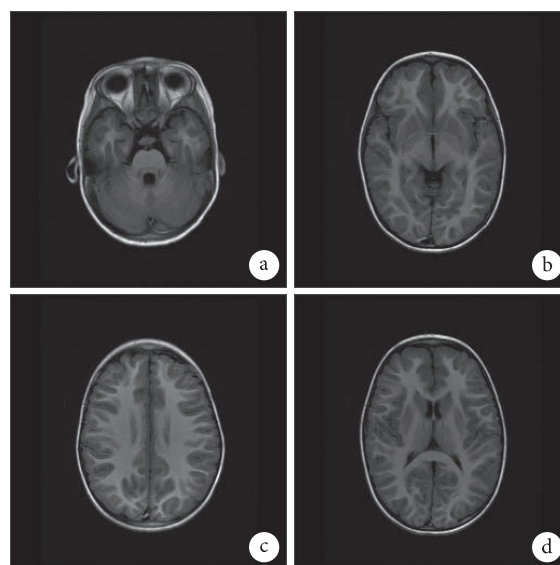


图 1 颅脑磁共振成像

T1 加权像示结构未见异常, 脑髓鞘化正常

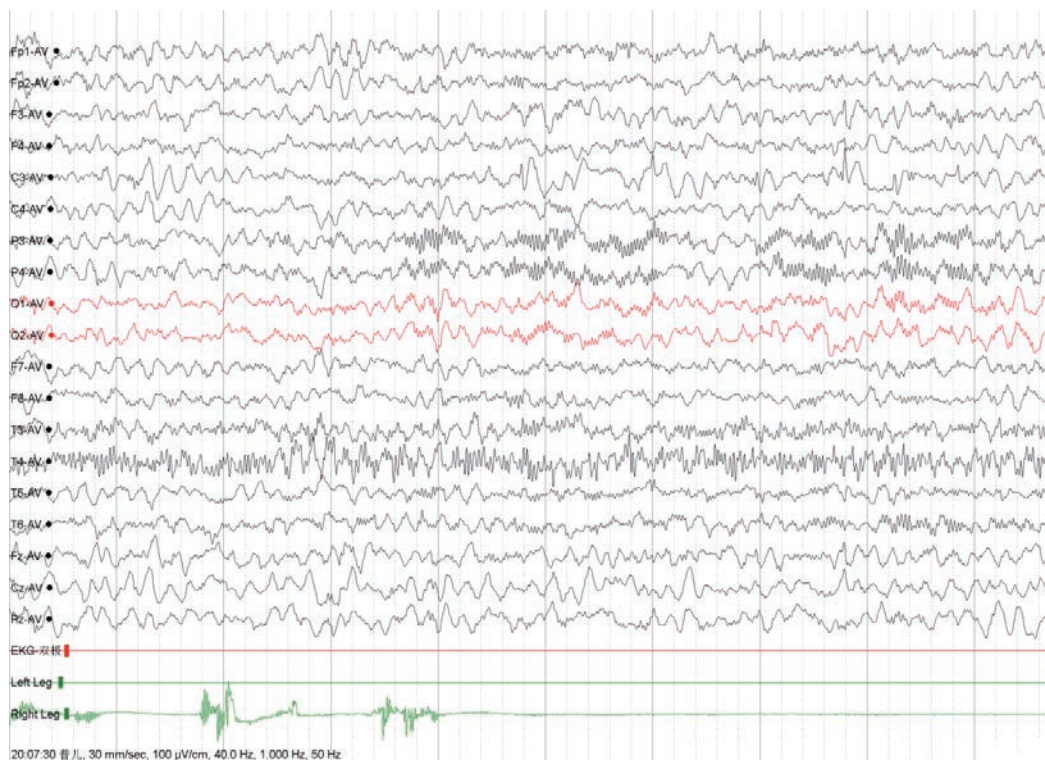


图2 视频脑电图

左侧中央区多量棘慢波发放，可波及前颞及中颞区

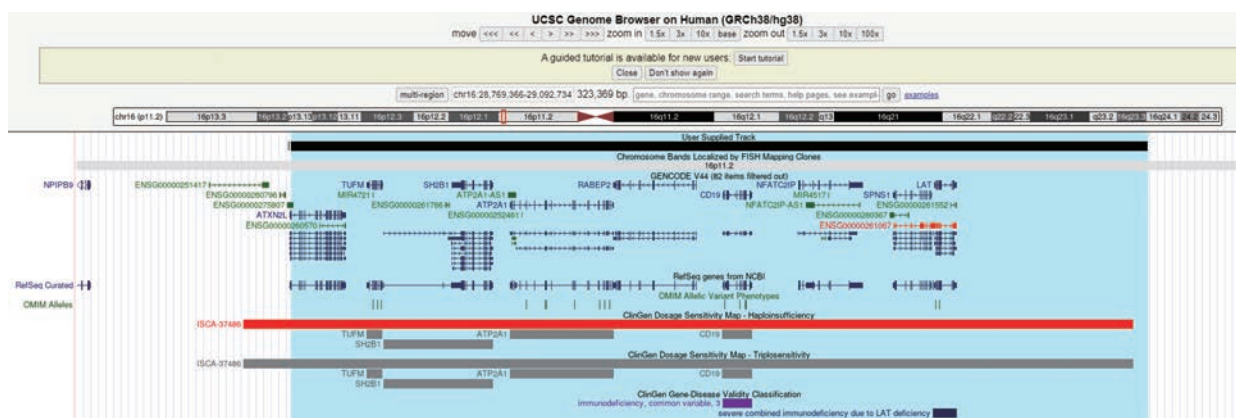


图3 患者 CNV 片段 (chr16:28823260-29038839)

在 UCSC 映射情况，涉及 9 个蛋白编码基因，4 基因与 OMIM 疾病表型相关，覆盖了 16p11.2 (distal, BP2-BP3) 94.66% 的区域

16p11.2 末端微缺失综合征相关，家长拒绝进一步进行染色体微阵列 (CMA) 验证。患儿 CNV 片段详见图 3。

讨论 根据 orphan 数据库的总结，16p11.2 区域的 CNV 变异包含 5 个相关微缺失/微重复综合征，16p11.2-12.2 微缺失综合征 (ORPHA ID 261211)、16p11.2-12.2 微重复综合征 (ORPHA ID 261204)、16p11.2 末端微缺失综合征 (ORPHA ID 261222)、16p11.2 近端微缺失综合征 (ORPHA ID 261197)、16p11.2 近端微重复综合征 (ORPHA ID 370079)。患儿 CNV 片段中区域和基因情况详见

表 1。16p11.2 微缺失综合征包括典型 16p11.2 微缺失综合征 (BP4-BP5 区域) 及非典型 16p11.2 微缺失综合征 (BP2-BP3 区域) 两大类 (图 4)<sup>[19]</sup>。典型组约为 600 kb 大小缺失，包含 29 个基因，非典型组可分为 2a 型和 2b 型，与典型组不重叠且更靠近 16p11.2 末端，这个区域也称为 16p11.2 末端区域。第 3 组为大片段缺失，包含前面两组所有遗传物质。

16p11.2 末端微缺失综合征 (distal 16p11.2 microdeletion syndrome, MIM 613444) 是一种罕见的染色体异常综合征，与染色体 16p11.2 上 220 kb 区域的缺失相关，该区间包含 9 个基因：ATXN2L

表 1 患者 CNV 片段中区域和基因情况

类别	Gene/Region	GRCh38	HI Score	TS Score	OMIM	pLI
RO	16p11.2 (distal, BP2-BP3)	16:28811314-29035178	3	1	NA	-
GO	ATXN2L	16:28823048-28837237	NA	NA	NA	1.00
GC	TUFM	16:28842411-28846348	30	0	复合氧化磷酸化缺陷4 (AR)	0.00
GC	SH2B1	16:28846606-28874213	1	0	NA	0.97
GC	ATP2A1	16:28878488-28904466	30 (AR)	0	布罗迪氏病 (AR)	0.00
GC	RABEP2	16:28904421-28925238	NA	NA	NA	0.00
GC	CD19	16:28931735-28939347	30 (AR)	NA	免疫缺陷3 (AR)	0.90
GC	NFATC2IP	16:28950992-28966465	NA	NA	NA	0.00
GC	SPNS1	16:28973999-28984769	NA	NA	NA	0.02
GC	LAT	16:28984803-28990784	NA	NA	免疫缺陷52 (AR)	0.01

注: RO: region overlap; GC:gene contain; NA:无; AR: 常染色体隐性遗传。数据来源于clingen数据库

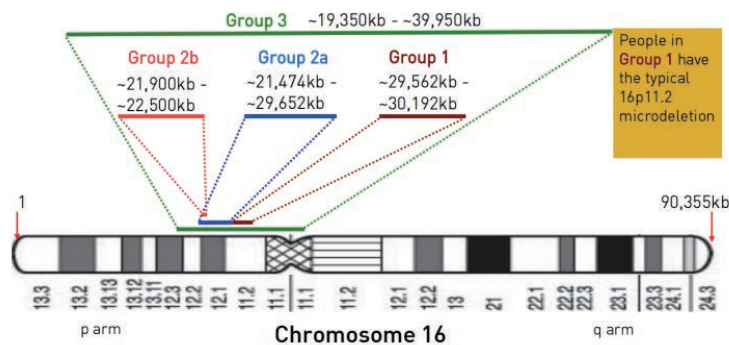


图 4 16p11.2 微缺失综合分型示意图<sup>[19]</sup>

(MIM: 607931)、*TUFM* (MIM: 602389)、*SH2B1* (MIM: 608937)、*ATP2A1* (MIM: 108730)、*RABEP2* (MIM: 611869)、*CD19* (MIM: 107265)、*NFATC2IP* (MIM: 614525)、*SPNS1* (MIM: 612583) 和 *LAT* (MIM: 602354)。其中, *SH2B1* 编码参与瘦素和胰岛素信号传导, 在全基因组关联研究中发现 *SH2B1* 基因缺失与肥胖、发育迟缓及代谢相关疾病有关<sup>[20]</sup>。Genesio 等<sup>[21]</sup> 在一例关于先天性膈疝 (CDH) 和远端 16p11.2 微缺失的产前病例提示, *ATP2A1* 可能是一种参与膈肌发育的基因。*LAT* 过表达引起脑增殖细胞减少和小头畸形, *LAT* 基因敲除小鼠出现脑体积变化, *LAT* 除了在 T 细胞发育起作用外, 还是 16p11.2 (BP2-BP3) 片段相关神经发育表型的主要贡献因子<sup>[22]</sup>。CD19 基因突变与先天性免疫缺陷相关。Tabet 总结<sup>[23]</sup> 了 11 例重叠 16p11.2 末端微缺失病例, 这些病例的表型高度可变, 包括发育迟缓 ( $n=5$ )、学习困难 ( $n=1$ )、行为问题 [如 ASD ( $n=2$ ) 和 ADHD ( $n=1$ )]、异常面部特征 ( $n=6$ )、肥胖 ( $n=4$ )、糖尿病 ( $n=2$ )、癫痫发作 ( $n=1$ )、先天性肾脏和尿路畸形 ( $n=2$ ) 和先天性

巨结肠病 ( $n=2$ )。本患儿神经行为发育正常, 是否随着年龄增长会出现学习困难或异常行为问题, 仍需进一步随访。

文献报道 16p11.2 染色体携带者中 21.8%~26.8% 有癫痫表, 癫痫的发生与 *PRRT2* 基因的单倍剂量不足有关, 并且 16p11.2 微缺失造成的癫痫较单纯 *PRRT2* 基因突变的癫痫表型严重<sup>[8]</sup>。国内学者总结了 11 例 16p11.2 微缺失相关癫痫情况, 11 例患儿均以抽搐为首发症状, 均为婴幼儿期起病, 发作类型均为局灶性发作, 11 例都涉及 *PRRT2* 基因缺失, 常用的抗癫痫发作药物为奥卡西平或丙戊酸钠, 癫痫症状控制良好, 未见难性癫痫病例<sup>[8]</sup>。关于 16p11.2 远端微缺失是否会引引起癫痫发作, 目前相关病例较少<sup>[23]</sup>。本患儿主要表现为左侧 Rolandic 区放电, 临床症状是右侧肢体乏力后, 出现头晕感及全面性发作, 符合左侧中央区起源的局灶性癫痫发作, 演变为全面性强直阵挛发作。发作形式与典型的 16p11.2 微缺失综合征相似<sup>[8, 9]</sup>。本患儿 CNV 片段不包括 *PRRT2* 基因, 也未见明显运动障碍表现, 心理行为测试表明患儿无发育障碍表现, 片段中引



起癫痫的基因暂不清楚, 16p11.2 末端区域是否存在癫痫相关基因或结构仍需更多病例证明<sup>[23]</sup>。

总之, 16p11.2 末端微缺失综合征是一个非常罕见的疾病, 基因型与表型的关系仍需进一步总结。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Chung WK, Roberts TPL, Sherr EH, *et al.* 16p11.2 deletion syndrome. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2021, (68-): 49-56.
- Hannah MG, Cathy F, Dan R, *et al.* Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Progress in Neurobiology*, 2012, 99(1): 81-91.
- 刘添铭, 胡培. 16p11.2微缺失综合征胎儿产前超声表现1例. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(7): 528-529.
- 孙海洋, 高荣荣. 一例新发16p11.2微缺失综合征的遗传学分析. *中国小儿急救医学*, 2022, 29(7): 570-572.
- 谢梅花, 陈静怡. 产前诊断16p11.2微缺失综合征胎儿一例. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(9): 1050.
- 王会松, 邓劫. 染色体16p11.2微缺失相关癫痫的临床与遗传学特点分析. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 339-344.
- 蔡美英, 黄海龙. 16p11.2微缺失胎儿的产前超声表现及遗传学分析. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(2): 227-230.
- 叶园珍, 麦嘉卉. 以癫痫为主要表型的16p11.2微缺失综合征11例病例系列报告. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(2): 144-148.
- 赖重媛, 陈瑞华. 16p11.2微缺失相关儿童癫痫的临床表型与遗传学特征分析. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(5): 585-590.
- 傅婉玉, 王俊育. 16p11.2微缺失/微重复胎儿的产前诊断和遗传学分析. *生殖医学杂志*, 2022, 31(8): 1099-1104.
- 王翠霞, 王艳飞. 一个16p11.2微缺失综合征家系的产前诊断及遗传学分析. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(8): 1440-1443.
- 嵯志红, 王瑶. 16p11.2微缺失仅表现发作性运动诱发性运动障碍1例. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(7): 548-550.
- 蒋萍, 张桐. 新生突变的16p11.2微缺失综合征(附1例报告及文献复习). *中国临床神经科学*, 2021, 29(3): 303-309.
- 徐忠森. 疑似与16p11.2微缺失综合征相关的糖尿病1例. *中国乡村医药*, 2021, 28(11): 48-49.
- 蔺朋武, 孟照琰. 2例16p11.2微缺失综合征家系的临床表型及分子遗传学分析. *兰州大学学报(医学版)*, 2021, 47(5): 81-85.
- 王会松. 染色体16p11.2微缺失相关癫痫的临床与遗传学特点分析: 第九届 CAAE 国际癫痫论坛. 中国福建厦门, 2021.
- 庄建龙, 王元白. 一例新发16p11.2微缺失患儿的分子遗传学分析. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(11): 1283-1286.
- 姚妍怡, 刘念. 3例16p11.2微缺失综合征胎儿的产前诊断及其产前超声分析. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(19): 33-38.
- Dell'edera D, Dilucca C, Allegretti A, *et al.* 16p11.2 microdeletion syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2018, 12(1): 90.
- Bachmann-Gagescu R, Mefford H, Cowan C, *et al.* Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. *Genetics in Medicine*, 2010, 12(10): 641-647.
- Genesio R, Maruotti GM, Saccone G, *et al.* Prenatally diagnosed distal 16p11.2 microdeletion with a novel association with congenital diaphragmatic hernia: a case report. *Clinical Case Reports*, 2018, 6(4): 592-595.
- Loviglio MN, Arbogast T, Jnch AE, *et al.* The immune signaling adaptor LAT contributes to the neuroanatomical phenotype of 16p11.2 BP2-BP3 CNVs. *The American Journal of Human Genetics*, 2017, 101(4): 564-577.
- Tabet AC, Pilorge M, DelormER, *et al.* Autism multiplex family with 16p11.2p12.2 microduplication syndrome in monozygotic twins and distal 16p11.2 deletion in their brother. *European Journal of Human Genetics*, 2012, 20(5): 594-596.

收稿日期: 2024-01-29 修回日期: 2024-03-06

## • 案例分析 •

# *SPTAN1* 基因突变所致伴中央颞区棘波的自限性癫痫患儿一例并文献复习



赵彤, 陈芳

河北省儿童医院 神经内一科 (石家庄 050031)

【关键词】 *SPTAN1*; 伴中央颞区棘波的自限性癫痫; 基因突变

*SPTAN1* 基因位于染色体 9q34.11, 编码非红细胞  $\alpha$ II 血影蛋白 (non-erythrocyte  $\alpha$ II spectrin), 该蛋白与  $\beta$  血影蛋白形成异源四聚体<sup>[1]</sup>, 对维持细胞膜骨架起重要作用, 并对神经元突触形成、递质释放起到调节作用<sup>[2]</sup>, 其致病性变异可致翻译出的蛋白结构、功能发生变化, 进一步影响大脑结构形成、发育进程, 从而引发一系列神经系统疾病。伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS) 通常发病年龄特定、癫痫发作在青春期前自行缓解, 大多数症状呈良性、抗癫痫治疗效果良好, 极少数患者在缺乏适当治疗的情况下会出现认知障碍等不良后果。本研究回顾 1 例 *SPTAN1* 基因突变致 SeLECTS 患儿的临床特征, 结合相关文献进行讨论。

**病例资料** 患儿 女, 8 岁 4 月龄。因“1 月内抽搐发作 2 次”于 2023 年 6 月就诊于河北省儿童医院。患儿 8 岁 3 月龄起病, 表现为入睡后不久后出现意识丧失、面部肌肉抽搐、口齿不清、流涎、全身强直阵挛发作, 持续约 1 分钟后自行缓解, 缓解后无肢体活动障碍等不适, 共发作 2 次, 症状相似, 无发热, 无咳嗽、咳痰, 无鼻塞、流涕, 无头痛、头晕, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无烦躁、嗜睡、精神行为异常, 无大小便失禁, 未予以治疗。患儿既往体健。患儿为母亲第 1 胎第 1 产, 孕足月顺产, 出生体重 3 270 g, 否认窒息抢救史。患儿父母均体健, 否认近期婚配。患儿生长发育同正常同龄儿。否认发育障碍、癫痫及其他疾病家族史。

体格检查: 神清语利, 全身皮肤未见皮疹、异常色素沉着。浅表淋巴结未触及肿大, 双侧瞳孔直径 3 mm 正大等圆, 对光反射灵敏。口腔黏膜光

滑, 咽无充血, 双侧扁桃体无肿大。颈部无抵抗; 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音; 心律规整, 心音有力, 未闻及杂音; 腹软, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音存在; 脊柱无侧弯、压痛, 四肢活动可, 四肢肌力、肌张力正常, 双侧肱二、三头肌腱反射存在, 双侧膝腱反射存在, 双侧巴氏征、克氏征、布氏征阴性。辅助检查: 血常规、肝功能、肾功能、血氨、乳酸、血及尿遗传代谢串联质谱筛查、头颅核磁未见异常。韦氏智力量表测试示: 正常。视频脑电图示: 异常儿童脑电图, 醒睡各期左侧颞区、右侧 Rolandic 区棘波、棘慢波不同步发放 (图 1)。

患儿在学龄期出现癫痫发作, 头颅核磁、血尿遗传代谢筛查未见异常, 考虑存在遗传病因。经患儿父母签署知情同意后, 分别抽取患儿、父母外周血 2mL 提取 DNA 行家系全外基因组检测, 并对分析结果行 Sanger 验证。全基因组检测提示患儿 *SPTAN1* 基因存在 1 个杂合变异 (NM\_001130438.2): c.6926T>C (p.Met2309Thr)。此变异导致编码蛋白的第 2 309 位氨基酸由甲硫氨酸突变成苏氨酸。经 Sanger 验证, 父母均未见变异, 为新发变异 (PS2) (图 2)。该变异在人类基因频率数据库 (Genome Aggregation Database, GnomAD) 基因频率未被报道 (PM2)。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南判定, 根据美国医学遗传学与基因组学学会指南, 该变异为可能致病变异。

根据患儿临床症状、视频脑电图及基因检查结果, 诊断 SeLECTS, 给予口服左乙拉西坦片 0.25 g (10 mg/kg), 每日 2 次。1 个月后复查视频脑电图示: 正常儿童脑电图。随访 7 个月, 患儿无抽搐发作。

**讨论** 伴中央颞区棘波的自限性癫痫又被称为 Rolandic 癫痫, 是一种儿童常见的良性、局灶性



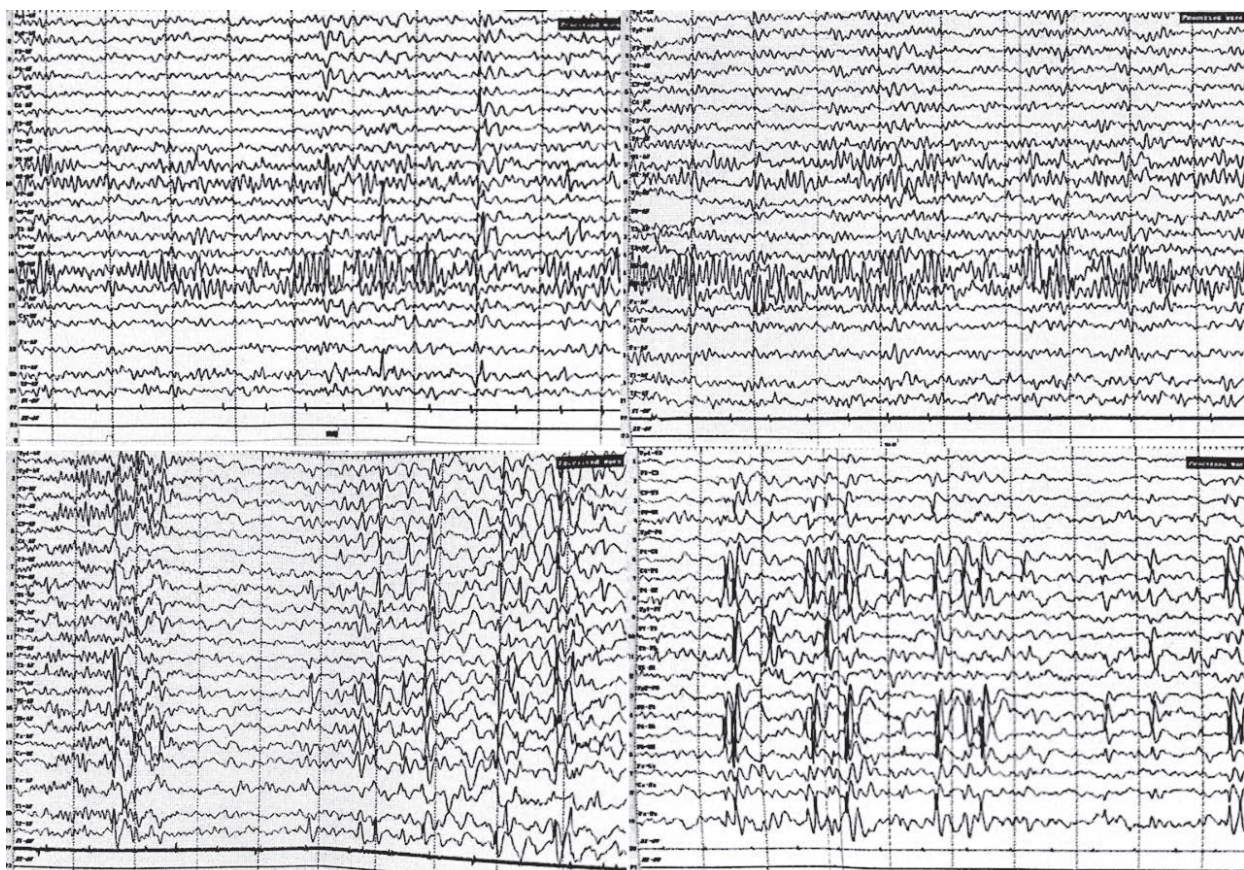


图1 患儿视频脑电图

醒睡各期左侧颞区、右侧 Rolandic 区棘波、棘慢波不同步发放

癫痫综合征，为常染色体显性遗传病<sup>[3]</sup>。Jabbari 等<sup>[4]</sup>在一项大型 SeLECTS 患者中进行遗传基因突变筛查研究，发现了 *SPTAN1* 基因，但目前无 *SPTAN1* 基因变异致 BECTs 的病例报道，大多数报道的相关表型包括伴进行性脑萎缩的早发性癫痫性脑病、伴小脑畸形的严重智力低下，以及伴或不伴癫痫的相对较轻表型<sup>[5]</sup>。

*SPTAN1* 基因位于编码一种广泛分布于细胞膜上的丝状骨架蛋白，由  $\alpha$ II 和  $\beta$  血影蛋白构成，具有高度保守的氨基酸结构，对神经元树突、轴突的发育、神经元突触的形成中起到关键作用<sup>[5]</sup>。SeLECTS 是儿童时期最常见的癫痫综合征之一，约占儿童癫痫的 15%~24%，发病年龄以 5~10 岁最常见，其特征是癫痫发作随着年龄的增长而逐渐消失<sup>[6]</sup>，脑电图示大脑中央和颞区存在局部放电<sup>[7]</sup>，存在一定程度的认知障碍、行为和社交障碍等合并症<sup>[8,9]</sup>。其病因尚不清楚，Samaitiené 等<sup>[10]</sup> 提出其病因与睡眠相关，还与遗传有关。

目前已报道的 *SPTAN1* 基因变异相关疾病表型大致分为 4 种，分别为发育性癫痫性脑病 (Developmental epileptic encephalopathy, DEE)、远

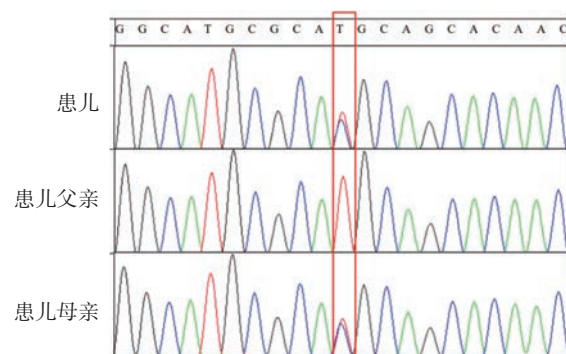


图2 *SPTAN1* 基因检测

c.6926T>C 位点杂合错义变异，未在受检者父母外周血中检出，红框提示变异位点

端遗传性运动神经病、痉挛性截瘫、发育迟缓伴或不伴癫痫<sup>[11]</sup>。以上表型中 DEE 表型例数最多，目前已有 24 例被报道<sup>[12-17]</sup>，这类表型多数为新生重复突变，87.5% 的病例诊断为 West 综合征，合并有小头畸形、肌张力下降、药物难治性癫痫，头颅核磁有特征性变化，大多数表现为髓鞘化减退及大脑或小脑萎缩。已报道 28 例 *SPTAN1* 基因变异致痉挛性截瘫相关表型病例均有共济失调<sup>[16,18]</sup>，伴或不伴癫

痫发作,均不存在无智力障碍、发育迟缓,头颅核磁、脑电图结果大多数无异常。*SPTAN1* 基因变异致发育迟缓伴或不伴癫痫表型共有 21 例被报道<sup>[15, 16]</sup>,这类表型给予抗癫痫发作药物治疗可以得到良好的效果,脑电图以局灶性棘波、多灶性棘波或全面性棘波为主,可伴有轻度智力障碍、学习障碍等合并症,头颅核磁基本正常。本例患儿为 *SPTAN1* 基因变异所致 SeLECTS 表型,目前国内外尚无报道,与既往已报道的表型相比,临床症状温和,无智力、认知落后等合并症,口服药物控制癫痫发作效果良好。

已发现 *SPTAN1* 基因重复突变与严重 DEE 表型具有相关性,而错义、移码突变与共济失调、痉挛性截瘫及温和癫痫表型存在相关性<sup>[18]</sup>。另外,已有研究提出,突变位点位于  $\alpha$ II 及  $\beta$  血影蛋白的异源二聚体区域时,会影响最终翻译的蛋白质空间分布而致聚集现象,并发现与最严重的癫痫表型相关<sup>[15]</sup>。位于  $\alpha$ II 和  $\beta$  血影蛋白的重复结构域时,一般不致早发型癫痫性脑病,而与共济失调表型有关<sup>[19]</sup>。Morsy 等<sup>[16]</sup>通过对 *SPTAN1* 基因变异所致突变体的突变位点进行蛋白质建模实验,发现错义突变位点 p.(Arg2124Cys) 和 p.(Ser2448Phe) 影响  $\alpha$ II 和  $\beta$  血影蛋白的异聚化过程,未对蛋白质的结构、空间效应产生影响,2 个突变体表现为轻微癫痫。本例患儿为错义突变、突变位点 c.6926T>C (p.Met2309Thr),与上述位点接近,考虑良性癫痫表型的形成与上述机制有关联。

本研究报道了国内首例 *SPTAN1* 基因变异致 SeLECTS, 扩大了 *SPTAN1* 基因表型谱,并为这类罕见病的诊治及遗传咨询提供了理论基础。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Bignone PA, Baines AJ. Spectrin alpha II and beta II isoforms interact with high affinity at the tetramerization site. *Biochem J*, 2003, 374 (Pt 3): 613-24.
- Nakano M, Nogami S, Sato S, *et al.* Interaction of syntaxin with alpha-fodrin, a major component of the submembranous cytoskeleton. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 288(2): 468-75.
- Dryżałowski P, Józwiak S, Franckiewicz M, *et al.* Benign epilepsy with centrotemporal spikes - current concepts of diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52(6): 677-689.
- Jabbari K, Bobbili DR, Lal D, *et al.* Rare gene deletions in genetic generalized and Rolandic epilepsies. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202022.
- Terrone G, Pinelli M, Bernardo P, *et al.* Intrafamilial variability in *SPTAN1*-related disorder: from benign convulsions with mild gastroenteritis to developmental encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 28: 237-239.
- Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 1998, 39(Suppl 4): 32-41.
- Parisi P, Matricardi S, Tozzi E, *et al.* Benign epilepsy of childhood with centro-temporal spikes (BECTS) versus migraine: a neuropsychological assessment. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(12): 2129-35.
- Eom S, Lee MK, Park JH, *et al.* The impact of an exercise therapy on psychosocial health of children with benign epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 151-156.
- Yan X, Yu Q, Gao Y, *et al.* Cognition in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes: a study with long-term VEEG and RS-fMRI. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 120-125.
- Samaitienė R, Norkūnienė J, Tumienė B, *et al.* Sleep and behavioral problems in rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2013, 48(2): 115-22.
- Dong H-L, Chen L, Wu Z-Y. A novel de novo *SPTAN1* nonsense variant causes hereditary motor neuropathy in a Chinese family. *Brain*, 2021, 144(1): e11-e11.
- Tohyama J, Akasaka N, Osaka H, *et al.* Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter. *Brain and Development*, 2008, 30(5): 349-355.
- Saito H, Tohyama J, Kumada T, *et al.* Dominant-negative mutations in  $\alpha$ -II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *The American Journal of Human Genetics*, 2010, 86(6): 881-891.
- Hamdan FF, Saito H, Nishiyama K, *et al.* Identification of a novel in-frame de novo mutation in *SPTAN1* in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. *European Journal of Human Genetics*, 2012, 20(7): 796-800.
- Syrbe S, Harms FL, Parrini E, *et al.* Delineating *SPTAN1* associated phenotypes: from isolated epilepsy to encephalopathy with progressive brain atrophy. *Brain*, 2017, 140(9): 2322-2336.
- Morsy H, Benkirane M, Cali E, *et al.* Expanding *SPTAN1* monoallelic variant associated disorders: from epileptic encephalopathy to pure spastic paraplegia and ataxia. *Genet Med*, 2023, 25(1): 76-89.
- Beijer D, Deconinck T, De Bleecker JL, *et al.* Nonsense mutations in alpha-II spectrin in three families with juvenile onset hereditary motor neuropathy. *Brain*, 2019, 142(9): 2605-2616.
- Van de Vondel L, De Winter J, Beijer D, *et al.* De novo and dominantly inherited *SPTAN1* mutations cause spastic paraplegia and cerebellar ataxia. *Movement disorders*, 2022, 37(6): 1175-1186.
- Gartner V, Markello TC, Macnamara E, *et al.* Novel variants in *SPTAN1* without epilepsy: an expansion of the phenotype. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(12): 2768-2776.

收稿日期: 2024-02-15 修回日期: 2024-03-07