

吡仑帕奈治疗成人癫痫的中国专家共识



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

执笔

郝晓婷(四川大学华西医院), 颜因(重庆医科大学附属北碚医院)

【摘要】 药物治疗是癫痫主要治疗手段。早期选择合适的抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)对控制癫痫的发作至关重要。第三代ASM吡仑帕奈作为非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体拮抗剂,通过阻断谷氨酸(Glutamate, Glu)介导的兴奋性传递抑制癫痫发作,目前已广泛用于多种类型的癫痫发作。为促进其在我国成人癫痫中的更合理使用,保障临床用药的有效性和安全性,中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会组织该领域专家,根据美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)/美国癫痫协会(American Epilepsy Society, AES)指南证据评级方法对研究进行评级,结合德尔菲(Delphi)法以线上问卷的形式对每一条推荐意见进行投票表决,经统计处理最终制定本共识,以供临床使用。

【关键词】 癫痫; 抗癫痫发作药物; AMPA受体拮抗剂; 吡仑帕奈; 专家共识

癫痫是世界最常见的神经系统疾病之一,影响全世界各个年龄段的患者约5 000万^[1],而中国至少有1 000万左右的癫痫患者,每年新发患者约50万^[2]。2017年调查结果显示我国11家三级综合医院门诊的癫痫患者中74.9%为成人,平均年龄为27.5岁,最常见的病因是脑外伤、脑炎和卒中^[3]。成人癫痫将对个人、家庭、社会造成严重的躯体、心理和经济负担。全球疾病负担研究估计:中国的癫痫疾病负担是160万伤残调整生命年(Disability-adjusted life year, DALY),占全球的12%,东亚地区的95%^[4]。癫痫患者每年经济负担5 253元,占中国人均国民生产总值的31.4%^[5]。癫痫患者死亡的风险约为正常人群的四倍,意外死亡是中国癫痫患者过早死亡的主要原因^[6]。

药物治疗依然是癫痫首选和主要的治疗策略。根据发作类型和综合征分类选择抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)是治疗癫痫的基本原则,同时还需要根据共患病、联合用药、药物不良反应、患者年龄、性别及患者或监护人的意愿等进行个体化选择^[7]。大多数癫痫患者在第一

种或第二种ASMs规范治疗下能够获得癫痫无发作,但随着每种ASMs治疗失败,达到癫痫无发作的可能性也大大降低^[8,9]。因此,早期选择合适的ASMs对控制癫痫的发作至关重要。

目前在中国有近20种ASMs。传统药物如卡马西平、丙戊酸等不良反应明显(如皮肤过敏、肝损伤、心血管不良反应等)^[10]。第二代ASMs相对减少部分不良反应,但总体上并没有增加患者的疗效^[11]。以吡仑帕奈(Perampanel)为代表的第三代ASMs引入了新的作用靶点^[12],每日一次的给药方式提高用药依从性,为癫痫治疗提供了新的方法。

为进一步提升临床医生对 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体拮抗剂认识、规范吡仑帕奈临床应用最佳时机和方法,中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会组织相关专家,基于近年来公开发表的系统评价、临床研究结果,并结合临床实践形成专家共识,供临床使用吡仑帕奈时参考,以提高其在中国成人癫痫中的合理使用。

1 共识制定的方法学

首先,组建共识核心专家组。经专家组讨论后,确定共识范围和16个临床问题。以“癫痫/epilepsy”、“AMPA受体/AMPA receptor”、“吡仑帕奈/perampanel”为关键词,检索国内外数据库(PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库)中截止至2024年1月31日的相关文

DOI: 10.7507/2096-0247.202406016

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(U21A20393); 国家重点研发计划课题(2021YFC2401204); 四川大学华西医院135人才卓越发展项目(ZYGD23032); 四川大学华西医院脑科学和类脑研究院135卓越学科和脑科学项目(ZYJC21001)

通信作者: 周东, Email: zhoudong66@yahoo.de; 王学峰, Email: xfyp@163.com; 周列民, Email: lmzhou56@163.com; 王群, Email: wangq@ccmu.edu.cn



表 1 证据等级^[13]

证据等级	描述
I 级	随机对照临床试验：① 在代表性人群中进行；② 采用盲法或客观结果评价干预措施；③ 基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整。符合以下要求： a. 隐蔽分配； b. 明确定义的主要终点； c. 明确定义的排除/纳入标准； d. 充分考虑脱落的情况（至少80%的人组受试者完成研究），具有足够低的交叉数量以减少可能的偏倚； e. 对于非劣效性或等效性试验需要证明一种或两种药物的有效性，则还需要以下内容*： 1. 作者通过定义等效性或非劣效性的阈值明确说明要排除的具有临床意义的差异； 2. 本研究标准治疗方法与之前确定标准治疗疗效的研究中使用的方法基本相似（例如，对于一种药物，给药方式、剂量和剂量调整与之前证明有效的方法相似）； 3. 入排标准以及终点与之前确定标准治疗疗效的研究终点相似； 4. 对研究结果的阐释基于方案分析，该分析需考虑脱落或交叉
II 级	随机对照临床试验：① 在代表性人群中进行；② 未满足上述a~e标准（见 I 级）之一的盲法或客观结果评估或前瞻性队列研究或符合上述的b~e标准（见 I 级）的代表性人群的客观结果评估；③ 基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整
III 级	在代表性人群中进行的所有其他对照试验（包括明确定义的自然史对照或自身对照），其中结果是独立评估的，或通过客观结果测量独立得出的**
IV 级	I、II 或 III 类研究以外的研究，包括共识或专家意见

注：*表示在等效试验中，II 级证据需要 I 级中的1-3条。如果3条中任何1条不符合，则将自动降级为 III 级；**表示客观结果测量：不太可能受到观察者（患者、研究者、主治医师）期望或偏见（如管理结果数据、血液检测数据）影响的结果测量

献。专家组参照美国神经病学学会（American Academy of Neurology, AAN）/美国癫痫协会（American Epilepsy Society, AES）癫痫指南^[13]所述证据评级方法（表 1）对研究证据进行评级。专家组基于证据质量、干预措施的利弊平衡、共识目标群体的价值观与偏好、成本与资源耗费等因素，并参考国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy, ILAE）、中国抗癫痫协会、苏格兰学院间指南网络（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）^[14]、英国国家卫生与临床优化研究所（The National Institute for Health and Care Excellence, NICE）^[15]、AAN/AES^[16]等国内外权威机构编著的癫痫指南，拟定初步推荐意见。经两轮专家组面对面讨论修改后，结合 Delphi 法，由 102 位中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会专家对推荐意见进行网络匿名投票表决。表决意见分为 5 级：完全同意、同意、不反对、不同意和完全不同意。专家投票完全同意+同意比例 >75% 表示对该推荐意见达成共识。最终 16 条推荐意见均达成共识。

本共识旨在为我国各级医疗机构的神经内科、神经外科、癫痫专科、基层全科医务人员提供实践参考。推荐意见的目标适用人群为成年癫痫患者。

2 AMPA 受体与吡仑帕奈作用机制

中枢神经系统兴奋性/抑制性神经递质不平衡是癫痫的主要发病机制之一。中枢神经系统中

主要的抑制性和兴奋性神经递质分别为 γ -氨基丁酸（Gamma-aminobutyric acid, GABA）和谷氨酸（Glutamate, Glu）^[17]。Glu 受体的表达和/或功能上调被认为与癫痫发作有关。Glu 受体分为离子型和代谢型，前者又包括 AMPA 受体、N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartate, NMDA）受体和红藻氨酸（Kainate, KA）受体^[18]。当 AMPA 受体被阻断时，癫痫同步化放电会受到影响；而阻断 KA 受体对癫痫放电没有影响；NMDA 阻断剂不能完全消除癫痫样放电，甚至可能加重癫痫发作^[19]。

吡仑帕奈是目前临床上唯一被批准治疗癫痫发作的非竞争性 AMPA 受体拮抗剂，通过非竞争性结合突触后膜 AMPA 受体，阻断 Glu 递质的兴奋作用，发挥抗癫痫发作的作用^[20]。2012 年，吡仑帕奈在全球多个国家被批准用于治疗不同类型的癫痫发作。截至目前，中国已获批成人和 4 岁及以上儿童癫痫局灶性发作（伴有或不伴有进展为双侧强直阵挛发作）的单药或添加治疗、成人和 12 岁及以上儿童癫痫原发性全面性强直阵挛发作（Generalised tonic clonic seizure, GTCS）添加治疗的适应症^[21]。SIGN、NICE 和 AAN/AES 指南中吡仑帕奈作为添加治疗被积极推荐。鉴于临床研究证据、诊疗经验积累，2023 年中国《临床诊疗指南：癫痫分册》推荐吡仑帕奈作为局灶性癫痫发作（Focal-onset seizures, FOS）一线治疗药物及多种癫痫发作的添加治疗药物^[22]。

此外, Glu 过度释放和受体激活还会引起神经细胞损伤、海马神经元重塑, 与缺血性脑卒中、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、脑肿瘤、颅脑损伤等疾病导致的癫痫发生存在潜在联系, 同时与癫痫共病睡眠障碍、共病偏头痛等也存在密切联系^[20]。目前临床前及临床研究中使用 AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈, 来针对 Glu 受体这一潜在的继发性癫痫及相关共患病的治疗靶点, 减少 Glu 释放的兴奋性, 在控制癫痫发作的同时, 共患病也可能从治疗中获益。

3 吡仑帕奈在成人癫痫患者中的应用推荐

3.1 局灶性起源的癫痫发作

3.1.1 单药治疗 多项国内外真实世界研究均证实吡仑帕奈可以作为初始单药治疗 FOS^[23]。2023 年中国《临床诊疗指南: 癫痫分册》已经推荐吡仑帕奈作为局灶性发作一线治疗药物^[22]。FREEDOM 研究 (NCT03201900) 为一项单臂 III 期研究, 观察 89 例吡仑帕奈单药治疗局灶性发作或局灶起源进展为双侧强直-阵挛发作 (Focal to bilateral tonic-clonic seizure, FBTCS) 的成人 FOS 患者的疗效和安全性。结果显示, 73 例纳入有效性分析的患者中吡仑帕奈单药治疗 6 个月的癫痫无发作率分别为 63.0% (4 mg/d) 和 74.0% (4 mg/d 或 8 mg/d); 该研究还发现, FBTCS 患者 ($n=48$) 经吡仑帕奈单药治疗可达到更高无发作率^[24] (III 级证据)。中国一项单中心、前瞻性、真实世界观察性研究中, 70 例 FOS 患者 (56 例成人) 经吡仑帕奈单药治疗 6、12 个月的保留率分别为 78.6% 和 70.0%, 癫痫无发作率分别为 69.84% 和 65.08%^[25] (III 级证据)。

3.1.2 添加治疗 吡仑帕奈作为成人 FOS 添加治疗药物在 2018 年 AAN/AES 指南中获得 A 级推荐^[16]。一项 Cochrane 系统综述和 Meta 分析纳入 7 项随机对照研究 (Randomized controlled trial, RCTs), 共 2 524 例 FOS 患者, 结果显示, 与安慰剂相比, 吡仑帕奈添加治疗显著增加难治性 FOS 患者 50% 有效率 [$RR=1.67$, 95% CI (1.43, 1.95)] 及癫痫无发作率 [$RR=2.50$, 95% CI (1.38, 4.54)]^[26] (I 级证据)。吡仑帕奈添加治疗难治性 FOS 可以获得长期有效性, 4 年 50% 有效率、75% 有效率以及无发作率分别可达 59.5%、45.3%、和 18.4%^[27] (II 级证据)。中国开展一项 IV 期研究显示, 在 ≥ 12 岁的 159 例 FOS 伴或不伴 FBTCS 的患者中, 吡仑帕奈作为首个添加治疗药物 50% 有效率达 67.9%, 无发作率达 30.5%, FBTCS 无发作率达 76%^[28] (III 级证据)。

吡仑帕奈添加时机对癫痫患者疗效可能存在不同。3 项 III 期随机双盲安慰剂对照研究 (304/305/306) 的事后分析显示在 1 480 例 ≥ 12 岁 FOS 患者中, 基线时服用 1 种 ASMs 的患者比基线时服用 3 种 ASMs 的患者更有可能减少癫痫发作频率 ($P<0.02$), 并提高 50% 有效率 ($P<0.02$)^[29] (II 级证据)。

专家共识意见一:

推荐吡仑帕奈可作为 FOS, 尤其是伴有 FBTCS 患者的初始单药或一线添加药物。

3.2 全面性起源的癫痫发作

3.2.1 全面性强直-阵挛发作 基于多项 I 级证据, 吡仑帕奈被 2022 年 NICE 指南推荐作为 GTCS 的一线添加治疗药物^[15]。一项多中心随机、双盲、安慰剂对照研究 (332 研究) 共纳入 162 例 ≥ 12 岁 GTCS 患者, 吡仑帕奈组癫痫发作次数减少 50% 以上的比例显著高于安慰剂组 (64.2% vs. 39.5%, $P=0.0019$), 并且在维持治疗期间, 吡仑帕奈组 GTCS 达到无发作的比例也显著高于安慰剂组 (30.9% vs. 12.3%, $P=0.0042$)^[30] (I 级证据)。中国人群的 III 期双盲开放标签研究显示: 吡仑帕奈治疗后 GTCS 发作频率下降的中位百分率和下降 50% 以上的患者比例均显著优于安慰剂组, 分别为 61.1% vs. 33.3% 和 82.6% vs. 37.9%^[31] (II 级证据)。

3.2.2 肌阵挛发作和/或失神发作 成人肌阵挛发作及失神发作发生率较低, 部分参考青少年人群研究数据。对于肌阵挛和失神发作, Na^+ 通道阻滞剂如卡马西平、奥卡西平和苯妥英钠可能会加重其发作, 也有报道显示拉莫三嗪可能会加重肌阵挛发作^[32]。PERMIT 研究为来自 17 个国家 44 项研究汇总的真实世界研究, 共包含 156 例有肌阵挛发作的患者, 对 142 例患者的有效性和 156 例患者的安全性/耐受性进行了评估, 结果显示经吡仑帕奈添加治疗 12 个月时缓解率和癫痫无发作率分别为 89.5% 和 68.8%, 最后一次随访时分别为 85.9% 和 63.4%^[33] (III 级证据)。一项事后分析显示 163 例年龄 ≥ 12 岁有肌阵挛和/或失神发作的特发性全面性癫痫 (Idiopathic generalized epilepsy, IGE) 患者, 经吡仑帕奈添加治疗后, 肌阵挛发作的每 28 d 发作天数从基线 3.7 d 下降至 0.9 d; 失神发作的每 28 d 发作天数从基线 5.1 d 下降到 1.2 d; 癫痫无发作率分别为 16.7% 和 13.0% (肌阵挛发作) 及 22.2% 和 12.1% (失神发作)^[34] (II 级证据)。

专家共识意见二:

吡仑帕奈显著减少 GTCS, 不加重肌阵挛和/或

失神发作,作为广谱 ASM,推荐吡仑帕奈作为 IGE 的一线添加药物。

3.3 特殊类型癫痫综合征

虽然,成人癫痫综合征并不常见,但伴海马硬化的内侧颞叶癫痫 (Medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS)、睡眠相关过度运动性癫痫 (Sleep-related hypermotor epilepsy, SHE) 是可能发生在成人阶段的几种癫痫综合征,并且成为耐药性癫痫的比例很高。

3.3.1 伴海马硬化的内侧颞叶癫痫 MTLE-HS 是一种以局灶性发作为主要表现的综合征。重组的致病性海马区 AMPA 受体表达增强,因此 AMPA 受体拮抗剂可能对内侧颞叶结构性病因癫痫具有很高的潜在作用^[35]。一项观察性研究评估吡仑帕奈作为首个添加药物对 MTLE-HS 的疗效:在治疗 3 个月时,20 例患者中有 14 例癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$,其中 6 例达到无发作;6 例患者改为吡仑帕奈单药治疗后有 5 例未再发作;而将吡仑帕奈作为晚期添加治疗的 17 例患者中仅 23.5% 达到癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$,且没有患者达到无发作^[36] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见三:

推荐吡仑帕奈可以作为 MTLE-HS 患者术前治疗药物使用。

3.3.2 睡眠相关过度运动性癫痫 睡眠相关癫痫 (Sleep related epilepsy, SRE) 可增加癫痫患者死亡风险,充分控制睡眠期间的癫痫发作,特别是 GTCS,可降低癫痫不明原因猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 的风险^[37]。SHE 为常伴随不对称性强直或张力障碍性姿势的局灶性癫痫综合征,以睡眠期间发生“过度运动”为主要特征^[38]。一项回顾性研究纳入经吡仑帕奈添加治疗的 14 例耐药 SHE 患者,结果显示 10 例对吡仑帕奈治疗有效,其中 6 例 (60%) 无发作时间超过 6 个月,吡仑帕奈使用的平均时长为 (24.6 $\pm$ 15.7) 个月^[39] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见四:

推荐吡仑帕奈作为 SHE 患者的添加治疗药物。

3.3.3 进行性肌阵挛癫痫 进行性肌阵挛癫痫 (Progressive myoclonic epilepsy, PME) 为发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathies, DEE) 之一,多为药物难治性癫痫,总体预后不良。

一项意大利多中心研究纳入了 49 例年龄在 (36.6 $\pm$ 15.6) 岁的各种病因 PME 患者。吡仑帕奈添

加治疗 4~6 个月后使用最小肌阵挛量表和统一肌阵挛评分表评估显示吡仑帕奈显著降低了肌阵挛的严重程度,其中“动作性肌阵挛”显示明显改善^[40] (Ⅲ级证据)。另外一项纳入 27 项研究,共 260 例患者的系统评价表明吡仑帕奈能有效治疗耐药性肌阵挛性癫痫发作和症状性肌阵挛,对于左乙拉西坦或者丙戊酸治疗无效的患者仍然有效^[41] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见五:

推荐吡仑帕奈作为添加药物用于治疗 PME 患者的肌阵挛发作。

3.4 癫痫持续状态

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 的发病率为每年 10/10 万~20/10 万,其中 12%~48% 的病例会形成难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE), 15%~22% 进展为超难治性癫痫持续状态 (Super-refractory status epilepticus, SRSE)^[42, 43]。SRSE 的 3 个月死亡率高达 36%^[44]。

一项纳入 21 项研究系统评价,共涉及 368 例 11 月龄~99 岁的 SE 患者。大多数为 RSE ($n=220$) 和 SRSE ($n=70$), 且与结构性病因 ($n=218$) 相关,在吡仑帕奈之前使用的 ASMs 和/或麻醉剂的数量为 1~13 种,汇总结果显示共有 119 例 (36.6%) 经吡仑帕奈 (2~36 mg) 治疗后有效 (达到 $\geq 50\%$ 有效率)^[45] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见六:

推荐吡仑帕奈用于 SE/RSE 的添加治疗,对于多种 ASMs 治疗失败的 SRSE 患者也可考虑使用。

3.5 吡仑帕奈在多种病因继发性癫痫中作用

脑外伤、脑血管疾病及脑炎是成人癫痫常见病因^[3]。对癫痫的病因进行分类有助于个体化地针对病因选择更合适 ASMs 治疗。与其它 ASMs 不同的是,吡仑帕奈作为非竞争性 AMPA 受体拮抗剂,除了对癫痫发作本身的影响外, Glu、AMPA 受体拮抗机制与癫痫病因的发生发展也密切相关。

3.5.1 脑肿瘤相关癫痫 临床前研究显示吡仑帕奈可防止离体人肿瘤周围脑组织切片中的癫痫样放电、抑制胶质瘤细胞增殖、降低神经胶质瘤细胞中电压门控 Na⁺ 电流的峰值和晚期成分、降低胶质瘤细胞对葡萄糖的摄取^[46]。一项系统评价纳入 8 项吡仑帕奈添加治疗脑肿瘤相关癫痫 (Brain tumor-related epilepsy, BTRE) 的临床研究,累积发作频率降低 $\geq 50\%$ 的患者比例为 86.4% (89/103), 所有患者中 45% (50/111) 实现癫痫无发作^[47] (Ⅲ级证据)。其中,PERADET 研究是最大且唯一的多中

心前瞻性研究, 该研究共纳入 36 例接受吡仑帕奈添加治疗的 BTRE 患者, 在 12 个月随访结束时, 50% 有效率 (癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$) 为 66.6%, 其中 25% 患者达到癫痫无发作, 纳入符合方案分析集中的 21 例患者 50% 有效率为 90.4%, 其中 33.3% 无癫痫发作。30.6% 的患者出现不良事件, 但无严重不良事件 (Serious adverse event, SAE), 总体耐受性良好^[48] (Ⅲ级证据)。目前相关研究主要集中在吡仑帕奈对于 BTRE 相关癫痫的疗效, 其抗肿瘤活性尚不清楚。

专家共识意见七:

推荐吡仑帕奈可以用于 BTRE 治疗。

3.5.2 卒中后癫痫 早期实验显示 AMPA 受体拮抗剂在脑卒中和缺血模型中具有神经保护作用^[49]。在缺血性脑卒中模型中, 细胞外 Glu 在缺血后迅速升高, 再灌注后下降, 过量释放的 Glu 介导 AMPA 等受体过度激活在缺血诱导的神经元死亡中起核心作用^[50]。临床前研究显示吡仑帕奈能降低脑梗死体积、脑水肿、神经元凋亡以及促炎细胞因子表达等, 并通过 claudin-5 介导的血脑屏障通透性调节保护缺血性卒中^[51-53] (Ⅳ级证据)。2024 年发表的一项回顾性研究纳入了 58 例卒中后癫痫 (Post-stroke epilepsy, PSE) 患者, 其中 13 例接受了吡仑帕奈单药治疗, 45 例接受了添加治疗。6 个月的随访结果显示: 吡仑帕奈在 3、6 个月时的保留率分别为 94.8% 和 84.5%。其中添加治疗组中, 3、6 个月有效率分别为 66.7% 和 78.6%, 而单药治疗组的有效率分别为 80.0% 和 85.7%。总体癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的比率在 3、6 个月分别为 69.1% 和 79.6%^[54] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见八:

推荐吡仑帕奈可以用于 PSE 治疗。

3.5.3 自身免疫性脑炎相关癫痫发作 自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 的癫痫发作一般对于 ASMs 反应较差, 可选用广谱 ASMs。但需要注意的是奥卡西平可能诱发或者加重低钠血症; 抗 LGI1 抗体相关 AE 患者的特异质不良反应发生率较高, 因此在选择 ASMs 时, 需要特别注意皮疹的不良反应^[55]。吡仑帕奈通过对 AMPA 受体的高度选择和非竞争性拮抗直接减弱由 Glu 和 Ca^{2+} 内流引起的神经过度兴奋性, 从而可能抑制 AE 相关癫痫发作。两篇病例分别报道了一例 26 岁抗 NMDA 受体脑炎女性患者及一例 62 岁抗 AMPA 受体脑炎男性患者添加吡仑帕奈后癫痫发作和异常行为迅速消失^[56, 57] (Ⅳ级证据)。

专家共识意见九:

推荐吡仑帕奈用于 AE 相关癫痫发作。

3.5.4 阿尔茨海默病合并癫痫 β -淀粉样蛋白的过度胞吞和裂解会导致 AMPA 受体在突触后膜缺失, 引起突触损伤和功能障碍。 Ca^{2+} 通透性 AMPA 受体亚型的过度激活能导致神经元的功能障碍甚至死亡^[58]。此外, AMPA 受体还参与 tau 蛋白的异常磷酸化及神经原纤维缠结的形成, 因而突触后膜 AMPA 受体数目和功能异常可能是导致 AD 发生的重要环节之一^[59, 60]。但应用吡仑帕奈治疗神经退行性疾病相关癫痫的临床资料缺乏。一项病例报道一例患有严重 AD 痴呆、伴精神症状和难治性肌阵挛性癫痫的 89 岁女性患者接受了吡仑帕奈添加治疗后, 肌阵挛发作和精神症状得到改善^[61] (Ⅳ级证据)。吡仑帕奈可能有助于控制 AD 相关癫痫, 但有必要对足够数量患者进行严格设计的临床研究证实。

专家共识意见十:

吡仑帕奈可能有助于控制 AD 相关癫痫, 但有待更进一步临床研究证实。

3.6 吡仑帕奈对癫痫共患病的影响

随着对癫痫的不断了解, 癫痫共患病也成为了关注的重点, 69.9% 的癫痫患者有一种或多种共病, 癫痫患者的共病率是一般人群的 8 倍^[62]。睡眠障碍、偏头痛、认知与行为障碍和焦虑抑郁等都是常见的癫痫共患病^[3], 目前的临床研究表明吡仑帕奈在癫痫共患病治疗中具有积极作用和应用前景。

3.6.1 癫痫共病睡眠障碍 癫痫的发作可导致患者出现睡眠结构紊乱与睡眠质量降低^[63]。反之, 睡眠障碍可导致痫样放电甚至引起癫痫发作, 严重影响患者生活质量^[64]。在对癫痫进行药物治疗时, 应兼顾其对睡眠的影响。一项中国前瞻性真实世界研究显示: 吡仑帕奈单药治疗 SRE 患者的癫痫无发作率显著高于非 SRE 组, 治疗依从性也更高^[65] (Ⅲ级证据)。一项评价 25 种 ASMs 对癫痫患者睡眠结构和日间嗜睡影响的系统文献综述显示: 与其它 ASMs 相比吡仑帕奈可以降低失眠发生率^[66, 67] (Ⅲ级证据)。2020 年发表的一项前瞻性开放标签研究发现: 吡仑帕奈添加治疗后平均总睡眠时间、睡眠潜伏期、睡眠效率、睡眠维持指数、睡眠开始后的苏醒时间和 N3 睡眠阶段的持续时间均得到显著改善^[68] (Ⅲ级证据)。

专家共识意见十一:

推荐吡仑帕奈作为共病睡眠障碍或伴有夜间

发作的癫痫患者的一线 ASMs。

3.6.2 癫痫共病认知障碍 认知功能障碍是癫痫常见并发症。临床实践中应尽量选用不损害认知功能的 ASMs。一项 RCT 评价了添加吡仑帕奈对 FOS 患者认知功能的影响, 结果表明吡仑帕奈和安慰剂对患者的整体认知功能方面无差异^[69] (I 级证据)。一项系统综述纳入 9 项研究 241 例添加吡仑帕奈治疗的癫痫患者 (54% 为成人), 通过客观标准化神经心理学测量评估吡仑帕奈对认知影响, 总体结果没有发现添加吡仑帕奈后会引引起系统性认知恶化或改善^[70] (III 级证据)。

专家共识意见十二:

吡仑帕奈对总体认知功能的影响是中性的, 没有系统性认知恶化或改善, 推荐可用于共病认知障碍的癫痫患者。

3.6.3 癫痫共病偏头痛 偏头痛与癫痫两者都和神经递质介导的神经元过度兴奋、突触传递中兴奋性 (Glu 释放过多) 和抑制性 (GABA 水平降低) 信号之间的不平衡以及离子通道功能障碍有关。吡仑帕奈通过非竞争性拮抗 AMPA 受体阻断 Glu 兴奋作用进而可能改善偏头痛^[71]。一项多中心前瞻性研究观察了吡仑帕奈对癫痫合并偏头痛的影响, 27 例使用吡仑帕奈联合治疗的患者在 6、12 个月随访时不仅癫痫发作显著减少, 而且偏头痛发作和每月使用止痛药物次数也显著减少^[72] (III 级证据)。

专家共识意见十三:

推荐吡仑帕奈可以用于癫痫共病偏头痛患者以减少癫痫发作同时减少偏头痛发作。

4 吡仑帕奈的安全性

总体而言, 吡仑帕奈耐受性和安全性良好。与其它 ASMs 一样, 吡仑帕奈可引起剂量相关的不良反应。III 期临床研究 304/305/306 汇总分析显示: 在接受吡仑帕奈 4~12 mg 治疗的患者中, 最常见不良反应为头晕 (4、8 和 12 mg 组分别为 16%、32% 和 43%, 安慰剂组为 9%)、嗜睡 (9%、16% 和 18%, 安慰剂组为 7%)、疲劳 (8%、8% 和 12%, 安慰剂组为 5%)、易激惹 (4%、7% 和 12%, 安慰剂组为 3%)、恶心 (3%、6% 和 8%, 安慰剂组为 5%) 和跌倒 (2%、5% 和 10%, 安慰剂组为 3%)^[73] (II 级证据)。不良反应多出现在滴定期, 并随着治疗时间延长而逐渐耐受。为期 3 年长期随访显示因严重不良反应导致停用的患者比例为 0.4%^[74] (III 级证据)。

由于在注册研究中吡仑帕奈组观察到比安慰剂组发生率更高的严重精神与行为不良事件, 如敌

意/攻击行为等, 并且随着剂量的增加而增加。因此, 美国 FDA 在 2016 年 5 月 19 日更新吡仑帕奈说明书, 增加了接受该药治疗患者有可能出现严重或危及生命的精神和行为不良反应 (包括攻击性、敌意、易激惹、愤怒、杀人意念等) 的特别警示, 要求用药期间和停药后注意监测^[75]。对 3 项注册研究 (304/305/306) 进行开放标签长期随访发现 (307 研究), 1 216 例患者随访 3 年共有 47 例 (3.9%) 患者发生精神 SAE (其中 10 例患者有超过一种不同精神 SAE); 12 例 (1.0%) 患者发生攻击行为 (包括攻击行为和攻击行为加重), 6 例 (0.5%) 出现精神障碍和自杀意念; 情感性障碍、抑郁和自杀企图各发生 4 例 (0.3%), 妄想症 3 例 (0.2%); 2 例 (0.2%) 患者出现异常行为、急性精神病、躁动和定向障碍。而进一步分析发现, 47 例发生精神 SAE 及 12 例出现攻击行为 SAE 的患者中, 分别有 20 例 (42.6%) 及 6 例 (50%) 既往均存在精神疾病史^[74] (III 级证据)。

专家共识意见十四:

头晕、嗜睡、易激惹是吡仑帕奈的常见不良反应, 多与剂量相关。建议低起始剂量 (≤ 2 mg)、缓慢加量 (间隔 ≥ 2 周), 以降低不良反应的发生率及减轻严重程度。

临床医生决定使用吡仑帕奈时, 应充分评估患者既往是否存在任何精神疾病史。尽管治疗期间精神、神经系统严重不良事件并不常见, 但仍需密切监测。一旦出现抑郁、自杀倾向等, 应及时停止用药。

5 吡仑帕奈在特殊人群中的应用

5.1 老年癫痫患者

年龄会影响 ASMs 的药代动力学、药效和不良反应。部分 ASMs 会诱导或抑制肝细胞色素 P450 酶 (Cytochrome P450), 导致有害的代谢或药物相互作用, 这是老年癫痫患者需要关注的问题。吡仑帕奈经肝 CYP3A4 (Cytochrome P450 3A4) 和 CYP3A5 (Cytochrome P450 3A5) 酶代谢, 其代谢产物 70% 经肠道排泄, 30% 经肾排泄, 血浆半衰期约为 105h, 每日一次的使用方法可以提高老年患者治疗依从性^[76]。PERMIT 扩展研究是一项对年龄分层的真实世界数据分析, 共纳入 394 例 (5.9%) ≥ 65 岁老年癫痫患者, 在老年 FOS 人群中的 12 个月有效率优于总体人群 [74.2% (112/151) vs. 54.6% (998/1829)]; 不同年龄组不良事件发生率无统计学差异, 但随着年龄的增长, 不良事件发生率呈上

升趋势, ≥ 65 岁老年患者中发生头晕、嗜睡及站立不稳/共济失调比例更高 ($>5\%$)^[77] (Ⅲ级证据)。回顾性观察性研究 (FYDATA) 同样发现年龄 ≥ 65 岁的患者 ($n=25$) 比年龄 ≤ 65 岁的患者 ($n=439$) 有效率更高^[78] (Ⅲ级证据)。

专家共识建议十五:

推荐老年癫痫患者使用吡仑帕奈控制癫痫发作, 但应充分评估跌倒风险后使用。缓慢滴定、睡前服药以减少头晕、站立不稳/共济失调发生。

5.2 女性癫痫患者

癫痫发作及 ASMs 会对女性激素水平、妊娠、哺乳产生影响。根据对Ⅲ期数据进行性别分组的分析发现: 吡仑帕奈在女性患者中的清除率较男性患者降低 17% (0.605 L/h vs. 0.730 L/h), 使女性患者中吡仑帕奈暴露量轻度升高, 从而获得较高的应答率^[79] (Ⅱ级证据)。两组耐受性总体相似, 但头晕和头痛在女性患者中更容易出现。

作为第三代 ASMs, 在北美妊娠登记数据库尚未报道吡仑帕奈相关数据^[80, 81]。由欧洲发起的国际妊娠登记中截至 2023 年 11 月共登记 2 例吡仑帕奈单药及 36 例吡仑帕奈添加治疗的妊娠女性, 但未报道结局^[82, 83]。参考 Vazquez 等^[84] 从卫材全球安全数据库中收集的数据, 截至 2018 年 8 月 31 日 90 例接受吡仑帕奈治疗过的女性共产生 96 次怀孕, 其中 71 例已报告结局: 43 例达到足月妊娠, 28 例未足月 [人工流产 18 例、自然流产 6 例、不完全自然流产 2 例、早产 1 例、死产 1 例 (法洛四联症)], 失访 18 例, 仍在进行中 7 例。其中 5 例出现不良事件, 两名婴儿 Apgar 评分低 (没有同时使用其它 ASMs) 被认为可能与吡仑帕奈有关。在足月顺产婴儿中没有其他畸形或出生缺陷的报道。29% 女性为吡仑帕奈单药治疗, 但由于缺乏数据, 吡仑帕奈单药治疗情况无法得到证实^[84] (Ⅲ级证据)。

最近的一篇文献报道了 4 例接受吡仑帕奈治疗的孕妇情况, 其中 3 例在整个妊娠期间接受吡仑帕奈作为添加治疗, 1 例在妊娠第 13 周开始接受吡仑帕奈单药治疗。所有妊娠结局良好, 随访期间新生儿未出现任何重大先天性畸形、低 Apgar 评分、异常生理参数或胎儿病理^[85] (Ⅳ级证据)。

专家共识建议十六:

尽管部分数据表明吡仑帕奈对患者和胎儿可能是安全且耐受的, 但由于病例有限, 对于妊娠女性使用仍需充分评估后使用, 并且也需关注是否会对儿童后期神经发育造成负性影响。

6 吡仑帕奈的临床应用指导

6.1 起始剂量

参考《亚洲癫痫患者吡仑帕奈优化使用专家建议》及其后的相关研究, 专家组建议中国成人癫痫患者吡仑帕奈的最佳起始剂量为 2 mg/d ^[86]; 对于老年患者, 可将起始剂量改为 1 mg/d ^[87]。

6.2 加量间隔

专家组建议采用慢速滴定策略, 每 2 周或更长的时间间隔增加每日剂量 2 mg 。对于老年患者或起始发生不良反应者, 可每 2 周增加 1 mg 。对于同时使用酶诱导的 ASMs、SE 和其他紧急情况、严重癫痫、癫痫频繁发作或术后相关癫痫的患者, 可考虑快速滴定^[86, 87]。

6.3 维持剂量

2010 年 ILAE 关于治疗剂量推荐最低标准为 50% 限定日剂量 (50% defined daily dose, 50% DDD)^[88, 89]。WHO 规定的吡仑帕奈 DDD 为 8 mg 。结合吡仑帕奈说明书, 建议吡仑帕奈在成人癫痫患者中维持剂量为 $4 \sim 8 \text{ mg/d}$, 最低维持剂量应不低于 4 mg (50% DDD)^[21, 86, 88, 89]。如 8 mg/d 不能耐受, 在癫痫发作控制情况下, 吡仑帕奈维持剂量 $\leq 6 \text{ mg/d}$ 能获得更好耐受。欧洲汇总数据中 ≥ 65 岁 ($n=134$) 患者的平均用药剂量为 6 mg/d , 低于总体人群 8 mg/d ^[90]。酶诱导 ASMs 可降低吡仑帕奈浓度, 建议吡仑帕奈联用酶诱导 ASMs 时使用更高维持剂量, 同时注意观察不良反应的发生。

6.4 漏服药物

根据吡仑帕奈药代动力学, 如果单次漏服, 由于吡仑帕奈半衰期长达 105 h, 患者可等待至预定时间服用下一次剂量。

7 总结

以吡仑帕奈为代表的非竞争性 AMPA 受体拮抗剂在成人癫痫中疗效确切, 总体安全性与耐受性良好。临床实践中可作为 FOS 的初始单药及 GTCS 的添加应用, 对于部分癫痫综合征或有多种发作形式的患者也可考虑早期使用。短期不良反应多和剂量相关, 低剂量起始、缓慢加量的治疗策略可以减少发生, 需密切关注其精神神经系统不良反应。此外, 吡仑帕奈可为多种成人癫痫病因及共患病患者带来更多获益, 值得进一步深入研究和临床推广使用 (具体推荐意见总结见表 2)。

表 2 吡仑帕奈治疗成人癫痫的推荐意见

	推荐意见	证据级别	共识率
1	局灶性起源的癫痫发作	推荐吡仑帕奈作为FOS, 尤其是伴有FBTCS患者的初始单药或一线添加药物	I - III 96.08%
2	全面性起源的癫痫发作	吡仑帕奈显著减少GTCS, 不加重肌阵挛和/或失神发作, 作为广谱ASM, 推荐吡仑帕奈作为IGE的一线添加药物	I - III 97.06%
3	伴海马硬化的内侧颞叶癫痫	推荐吡仑帕奈可以作为MTLE-HS患者术前治疗药物使用	III 92.15%
4	睡眠相关过度运动性癫痫	推荐吡仑帕奈作为SHE患者的添加治疗药物	III 98.04%
5	进行性肌阵挛癫痫	推荐吡仑帕奈作为添加药物用于治疗PME患者的肌阵挛发作	III 94.12%
6	癫痫持续状态	推荐吡仑帕奈用于SE/RSE的添加治疗, 对于多种ASMs治疗失败的SRSE患者也可考虑使用。	III 93.13%
7	脑肿瘤相关癫痫	推荐吡仑帕奈可以用于BTRE治疗	III 93.14%
8	卒中后癫痫	推荐吡仑帕奈可以用于PSE治疗	III - IV 91.18%
9	自身免疫性脑炎相关癫痫发作	推荐吡仑帕奈用于AE相关癫痫发作	IV 87.26%
10	阿尔茨海默病合并癫痫	吡仑帕奈可能有助于控制AD相关癫痫, 但有待更进一步临床研究证实	IV 77.45%
11	癫痫共病睡眠障碍	推荐吡仑帕奈作为共病睡眠障碍或伴有夜间发作的癫痫患者的一线ASMs	III 91.17%
12	癫痫共病认知障碍	吡仑帕奈对总体认知功能的影响是中性的, 没有系统性认知恶化或改善, 推荐用于共病认知障碍的癫痫患者	I - III 85.3%
13	癫痫共病偏头痛	推荐吡仑帕奈可以用于癫痫共病偏头痛患者以减少癫痫发作同时减少偏头痛发作	III 83.33%
14	安全性	头晕、嗜睡、易激惹是吡仑帕奈的常见不良反应, 多与剂量相关。建议低起始剂量(≤2 mg)、缓慢加量(间隔≥2周), 以降低不良反应发生率及减轻严重程度 临床医生决定使用吡仑帕奈时, 应充分评估患者既往是否存在任何精神疾病史。尽管治疗期间精神、神经系统严重不良事件并不常见, 但仍需密切监测。一旦出现抑郁、自杀倾向等, 应及时停止用药	II - III 99.02%
15	老年癫痫患者	推荐老年癫痫患者使用吡仑帕奈控制癫痫发作, 但应充分评估跌倒风险后使用。缓慢滴定、睡前服药以减少头晕、站立不稳/共济失调发生	III 94.12%
16	女性癫痫患者	尽管部分数据表明吡仑帕奈对患者和胎儿可能是安全且耐受的, 但由于病例有限, 对于妊娠女性使用仍需充分评估后使用, 并且也需关注是否会对儿童后期神经发育造成负性影响	II - IV 89.22%

共识顾问: 周东(四川大学华西医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、Patrick Kwan (Monash University)

核心专家组: 王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、周列民(中山大学附属第七医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、周健(首都医科大学附属三博脑科医院)

药物治疗专业委员会成员(按姓名拼音顺序排列): 操德智(深圳市儿童医院)、陈树达(中山大学附属第七医院)、陈文武(河南大学第一附属医院)、陈旭勤(上海交通大学附属儿童医院)、程继明(银川市第一人民医院)、戴园园(徐州医科大学附属医院)、狄政莉(西安市中心医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、冯占辉(贵州医科大学附属医院)、高志伟(南通大学附属医院)、龚守会(襄阳市中心医院)、苟玉兰(武汉市第一医院)、顾仁骏(新乡医学院第二附属医院)、郭珍立(湖北省中西医结合医院)、韩雁冰(昆

明医科大学第一附属医院)、郝卫成(山西医科大学第二医院西院)、郝云鹏(吉林大学第一医院)、何素丽(汕头大学医学院第一附属医院)、胡小伟(苏州大学附属第一医院)、贾丽景(河北医科大学第二医院)、江佩芳(浙江大学医学院附属儿童医院)、景玮(山西白求恩医院)、李东(天津市儿童医院)、李玲(山东大学齐鲁医院青岛分院)、李强(贵阳市妇幼保健院)、李天富(首都医科大学三博脑科医院)、李杏(广西医科大学第一附属医院)、林华(首都医科大学宣武医院)、刘爱华(首都医科大学宣武医院)、刘鼎(中南大学湘雅三医院)、刘姝(海南医学院第二附属医院)、刘松岩(吉林大学中日联谊医院)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院)、刘晓艳(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘学伍(山东第一医科大学附属省立医院)、刘亚青(兰州大学第二医院)、刘长青(首都医科大学附属北京朝阳医院)、卢强(北京协和医院)、罗蓉(四川大学华西第二

医院)、马磊(空军军医大学第一附属医院)、马莎(云南省第一人民医院)、彭瑞强(厦门医学院附属第二医院)、尚伟(山东大学第二医院)、宋毅军(中国医学科学院血液病医院)、孙美珍(山西医科大学第一医院)、孙素真(河北省儿童医院)、孙文秀(山东第一医科大学附属省立医院)、唐丽瓴(青岛大学附属医院)、田鑫(重庆医科大学附属第一医院)、王海祥(清华大学玉泉医院)、王立瑶(沈阳市第五人民医院)、王梦阳(首都医科大学三博脑科医院)、王守磊(青海省妇女儿童医院)、王薇薇(北京大学第一医院)、王湘庆(中国人民解放军总医院第一医学中心)、王新施(温州医科大学附属第一医院)、王旭(首都医科大学附属北京儿童医院)、王勋(哈尔滨医科大学附属第一医院)、王莹(四川省人民医院)、王颖(兰州大学第一医院)、王赞(吉林大学第一医院)、王中原(南京大学医学院附属鼓楼医院)、魏文玺(呼和浩特市第一医院)、吴晔(北京大学第一医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、肖小华(深圳市第二人民医院)、肖哲曼(武汉大学人民医院)、谢旭芳(南昌大学第一附属医院)、徐惠琴(温州医科大学附属第一医院)、徐建洋(淮安市第三人民医院)、徐三清(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、徐祖才(遵义医科大学附属医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、薛红(贵州中医药大学第二附属医院)、鄢波(四川大学华西医院)、严雯(兰州市第一人民医院)、杨丽白(山西白求恩医院)、杨莉(首都医科大学附属北京天坛医院)、杨小枫(广州国家实验室)、易咏红(广州医科大学附属第二医院)、于云莉(贵州医科大学附属医院)、原丽英(中国医科大学附属第一医院)、岳伟(天津市环湖医院)、翟琼香(广东省人民医院)、张春青(陆军军医大学第二附属医院)、张鸿(中国医科大学附属盛京医院)、张建磊(河南大学淮河医院)、张锦凤(包头市中心医院)、张黎明(哈尔滨医科大学附属第一医院)、张宇昕(广东省人民医院)、赵虹(哈尔滨医科大学附属第四医院)、赵晶(南昌大学第二附属医院)、赵婷(河南省人民医院)、郑乃智(青岛市市立医院)、周克英(深圳市人民医院)、周珊珊(哈尔滨医科大学附属第一医院)、朱雷(安徽医科大学第二附属医院)、朱延梅(哈尔滨医科大学附属第二医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Epilepsy: a public health imperative. Summary. [Z]//WHO. <https://www.ila.org>. 2019.
- 2 Liu W, Xu Y, Lin Y, *et al*. Burden of epilepsy in China and its provinces, 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Chinese Medical Journal*, 2023, 136(3): 305-312.
- 3 Yu P, Zhou D, Liao W, *et al*. An investigation of the characteristics of outpatients with epilepsy and antiepileptic drug utilization in a multicenter cross-sectional study in China. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 126-132.
- 4 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.
- 5 Hong Z, Qu B, Wu XT, *et al*. Economic burden of epilepsy in a developing country: a retrospective cost analysis in China. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2192-2198.
- 6 Mu J, Liu L, Zhang Q, *et al*. Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology*, 2011, 77(2): 132-137.
- 7 成人癫痫患者长程管理共识专家协作组. 关于成人癫痫患者长程管理的专家共识. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 496-499.
- 8 Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 2000, 9(7): 464-468.
- 9 Hakeem H, Alsouk BA, Kwan P, *et al*. Should substitution monotherapy or combination therapy be used after failure of the first antiseizure medication? Observations from a 30-year cohort study. *Epilepsia*, 2023, 64(5): 1248-1258.
- 10 Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(2): 185-190.
- 11 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al*. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- 12 Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- 13 Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81.
- 14 Sign. SIGN 143 Diagnosis and management of epilepsy in adults. *Edinburgh*, 2015: 1-94.
- 15 Gonzalez-Viana E, Sen A, Bonnon A, *et al*. Epilepsies in children, young people, and adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2022, 378: 1446.
- 16 Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 82-90.
- 17 Zhang Y, Gao B, Zheng F, *et al*. The phosphodiesterase 10A inhibitor PF-2545920 enhances hippocampal excitability and seizure activity involving the upregulation of GluA1 and NR2A in post-synaptic densities. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 100.
- 18 Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res*, 1999, 36(2-3): 189-204.
- 19 Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, 6(5): a022780.
- 20 Di Bonaventura C, Labate A, Maschio M, *et al*. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2017, 18(16): 1751-1764.



- 21 卫材(中国)药业有限公司. 吡仑帕奈片说明书: [S]. 2020.
- 22 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病学分册(2023修订版). 北京: 人民出版社, 2023.
- 23 Yamamoto T, Gil-Nagel A, Wheless JW, *et al.* Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: Clinical trial and real-world evidence. *Epilepsy Behav*, 2022, 136: 108885.
- 24 Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: The open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 274-284.
- 25 Ma H, Zhu H, Chen F, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in Chinese patients with focal-onset seizures: A single-center, prospective, real-world observational study. *Epilepsia Open*, 2023, 8(4): 1474-1483.
- 26 Bresnahan R, Hill RA, Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, 4(4): CD010961.
- 27 Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, *et al.* Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1491-1502.
- 28 Gao L, Lu Q, Wang Z, *et al.* Efficacy and safety of perampanel as early add-on therapy in Chinese patients with focal-onset seizures: a multicenter, open-label, single-arm study. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14: 1236046.
- 29 Glauser T, Laurenza A, Yang H, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunct perampanel based on number of antiepileptic drugs at baseline and baseline predictors of efficacy: A phase III post-hoc analysis. *Epilepsy Res*, 2016, 119: 34-40.
- 30 French JA, Krauss GL, Wechsler RT, *et al.* Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*, 2015, 85(11): 950-957.
- 31 Weiping L, Dong Z, Zhen H, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive perampanel in patients from China with focal seizures or generalized tonic-clonic seizures: Post hoc analysis of phase III double-blind and open-label extension studies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2020, 27(3): 330-340.
- 32 齐霜, 郑舒畅, 余建东, 等. 抗癫痫药物加重癫痫发作的现状及其机制研究进展. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(7): 745-749.
- 33 D'souza W, Alsaadi T, Montoya J, *et al.* Perampanel for the treatment of patients with myoclonic seizures in clinical practice: Evidence from the PERMIT study. *Seizure*, 2022, 100: 56-66.
- 34 Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, *et al.* Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 2020, 80: 115-123.
- 35 Zwart R, Sher E, Ping X, *et al.* Perampanel, an antagonist of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors, for the treatment of epilepsy: studies in human epileptic brain and nonepileptic brain and in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351(1): 124-133.
- 36 Labate A, Fortunato F, Giugno A, *et al.* Perampanel as first add-on choice on the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: an observational real-life study. *Neurological Sciences*, 2020, 42(4): 1389-1394.
- 37 Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, *et al.* Type, Etiology, and Duration of Epilepsy as Risk Factors for SUDEP: Further Analyses of a Population-Based Case-Control Study. *Neurology*, 2023, 101(22): e2257-e2265.
- 38 Tinuper P, Bisulli F, Cross J H, *et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(19): 1834-1842.
- 39 Lim SN, Cheng MY, Hsieh HY, *et al.* Treatment of pharmacoresistant sleep-related hypermotor epilepsy (SHE) with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med*, 2021, 81: 382-386.
- 40 Canafoglia L, Barbella G, Ferlazzo E, *et al.* An Italian multicentre study of perampanel in progressive myoclonus epilepsies. *Epilepsy Research*, 2019, 156: 106191.
- 41 Mir A, Alghamdi A, Alotaibi W, *et al.* A systematic review of the efficacy of perampanel as treatment for myoclonic seizures and symptomatic myoclonus. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 633-646.
- 42 Malter M P, Neuneier J. Super-refractory status epilepticus in adults. *Neurol Res Pract*, 2022, 4(1): 35.
- 43 Qin N, Wang J, Wu X, *et al.* Characterization and prognosis of autoimmune encephalitis in the neurological intensive care unit: a retrospective study. *Neurol Sci*, 2023, 44(8): 2889-2895.
- 44 Li Y, Tian L, Zeng T, *et al.* Clinical features and outcome of super-refractory status epilepticus: a retrospective analysis in West China. *Seizure*, 2014, 23(9): 722-727.
- 45 Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 128: 108583.
- 46 Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, *et al.* Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*, 2019, 573(7775): 532-538.
- 47 Tabaee Damavandi P, Pasini F, Fanella G, *et al.* Perampanel in brain tumor-related epilepsy: a systematic review. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 326.
- 48 Coppola A, Zarabla A, Maialetti A, *et al.* Perampanel confirms to be effective and well-tolerated as an add-on treatment in patients with brain tumor-related epilepsy (PERADET study). *Front Neurol*, 2020, 11: 592.
- 49 Suda S, Kimura K. Therapeutic potential of AMPA receptor antagonist perampanel against cerebral ischemia: beyond epileptic disorder. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9): 1525-1526.
- 50 Nakajima M, Suda S, Sowa K, *et al.* AMPA receptor antagonist perampanel ameliorates post-stroke functional and cognitive impairments. *Neuroscience*, 2018, 386: 256-264.
- 51 Chen T, Dai SH, Jiang ZQ, *et al.* The AMPAR antagonist perampanel attenuates traumatic brain injury through anti-oxidative and anti-inflammatory activity. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1): 43-52.
- 52 Niu HX, Wang JZ, Wang DL, *et al.* The orally active noncompetitive AMPAR antagonist perampanel attenuates focal cerebral ischemia injury in rats. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 459-466.
- 53 Lv JM, Guo XM, Chen B, *et al.* The noncompetitive AMPAR antagonist perampanel abrogates brain endothelial cell permeability in response to ischemia: involvement of claudin-5. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(5): 745-753.
- 54 Yan C, Yang T, Sun Y, *et al.* Efficacy and safety of Perampanel in the treatment of post stroke epilepsy: a multicenter, real-world study. *Heliyon*, 2024, 10(5): e26376.
- 55 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版). *中华神经科杂志*. 2022, 55(9): 931-949.
- 56 Wang T, Wen B, Chi Z, *et al.* The well responsiveness of drug-resistant focal seizures in anti-AMPA2 receptor encephalitis to



- perampanel treatment. *Neurol Sci*, 2022, 43(1): 525-532.
- 57 Akiyama H, Sasaki R, Hasegawa Y. Efficacy of perampanel for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(2): e14033.
- 58 Guo C, Ma YY. Calcium permeable-AMPA receptors and excitotoxicity in neurological disorders. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 711564.
- 59 Hsieh H, Boehm J, Sato C, *et al.* AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 2006, 52(5): 831-843.
- 60 Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2008, 37(1): 73-82.
- 61 Kumamoto A, Chiba Y, Suda A, *et al.* A severe dementia case in end of life care with psychiatric symptoms treated by Perampanel. *J Epilepsy Res*, 2021, 11(1): 93-95.
- 62 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.
- 63 Safarpour Lima B, Zokaei A, Assarzaghegan F, *et al.* Prevalence of sleep disorders in patients with epilepsy: a questionnaire-based cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 2021, 114(Pt A): 107635.
- 64 Latreille V, St Louis EK, Pavlova M. Co-morbid sleep disorders and epilepsy: a narrative review and case examples. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 185-197.
- 65 Xu Y, Wang Q, Zhang Y, *et al.* Long-term treatment with Perampanel of Chinese patients with focal-onset seizures, especially in sleep-related epilepsy: a prospective real-world observational study. *Front Neurol*, 2024, 15: 1364295.
- 66 Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: a literature review. *Sleep Med Rev*, 2021, 60: 101559.
- 67 Lee SA, Jung M, Kim SJ, *et al.* Insomnia is less prevalent and less severe, independent of depressive symptoms, in patients with epilepsy treated with perampanel as an adjuvant. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107384.
- 68 Rocamora R, Álvarez I, Chavarría B, *et al.* Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 76: 137-142.
- 69 Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, *et al.* Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 243-251.
- 70 Witt JA, Helmstaedt C. The impact of perampanel on cognition: a systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure*, 2022, 94: 107-111.
- 71 Zhai Q, Wang K, Zhang D, *et al.* Perampanel ameliorates nitroglycerin-induced migraine through inhibition of the cAMP/PKA/CREB signaling pathway in the trigeminal ganglion in rats. *The Korean Journal of Pain*, 2023, 36(3): 335-346.
- 72 Fernandes M, Dono F, Dainese F, *et al.* Perampanel may represent an effective treatment for the prevention of migraine comorbid with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 125: 108391.
- 73 Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1481-1489.
- 74 Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, *et al.* Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1058-1068.
- 75 FDA. Highlight of prescribing information. 2012.
- 76 Brigo F, Lattanzi S. Pharmacotherapeutic considerations for late-onset epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(4): 389-391.
- 77 Wheless J, Wechsler RT, Penovich P, *et al.* Effectiveness, safety and tolerability of perampanel by age group when used to treat people with focal and generalized epilepsy in clinical practice: The PERMIT Extension study. *Epilepsy Behav*, 2023, 147: 109369.
- 78 Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, *et al.* Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 201-210.
- 79 Vazquez B, Yang H, Williams B, *et al.* Perampanel efficacy and safety by gender: Subanalysis of phase III randomized clinical studies in subjects with partial seizures. *Epilepsia*, 2015, 56(7): e90-94.
- 80 Holmes LB, Wyszynski DF. North American antiepileptic drug pregnancy registry. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1465.
- 81 Latest Study Data - October 2023. <https://www.aedpregnancyregistry.org/latest-data/>. 2023.
- 82 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al.* EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1463-1464.
- 83 An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry Interim Report – NOVEMBER 2023. https://eurapinternational.org/wp-content/uploads/2023/12/EurapReport_November-2023.pdf.
- 84 Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, *et al.* Perampanel and pregnancy. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 698-708.
- 85 Alicino AM, Falcicchio G, Boero G, *et al.* Perampanel during pregnancy: description of four cases. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16: 100490.
- 86 Chinvarun Y, Huang CW, Wu Y, *et al.* Optimal use of Perampanel in Asian patients with epilepsy: expert opinion. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2021, 17: 739-746.
- 87 Huang CW, Boonyapisit K, Gunadharma S, *et al.* Optimal Use of perampanel in elderly asian patients with epilepsy: expert opinion. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2022, 18: 825-832.
- 88 Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, *et al.* Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 194-198.
- 89 Hao X, Chen Z, Yan B, *et al.* Impact of Drug Manipulation on Seizure Freedom in Adults with Uncontrolled Epilepsy: A Prospective Controlled Study in Rural China. *CNS Drugs*, 2017, 31(3): 237-243.
- 90 Rohrer A, Zimmermann G, Villanueva V, *et al.* Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1727-1739.

收稿日期: 2024-06-27 修回日期: 2024-07-03

• 论 著 •

细胞周期蛋白依赖性激酶样-5 基因所致发育性癫痫性脑病的临床电生理特点



贾晨露, 范淑慧, 杨海坡, 姜玉武, 王爽

北京大学第一医院 儿童医学中心 (北京 102627)

【摘要】 目的 探讨细胞周期蛋白依赖性激酶样-5 (Cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5) 基因所致发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathies, DEE) 的临床及电生理特点。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月–2024 年 5 月就诊于北京大学第一医院儿童医学中心的 CDKL5 相关发育性癫痫性脑病 (CDKL5-DEE) 患儿临床资料和系列视频脑电图 (Video electroencephalography, VEEG)。**结果** 共纳入 16 例 CDKL5-DEE 患儿, 其中女 13 例、男 3 例。所有患儿均为 CDKL5 基因新生变异, 其中错义变异 6 例、移码变异 5 例、无义变异 4 例、大片段缺失 1 例。起病年龄为出生后 8 天龄 (d) ~ 1 岁 (y) 10 月龄 (m), 中位年龄 (85.94±95.76) d。起病时癫痫发作类型: 强直发作 4 例[起病年龄 10~52 d, 中位年龄中位年龄 (25.5±15.84) d]; 局灶性发作 5 例[起病年龄 8 d~8 m, 中位年龄 (77.76±85.97) d]; 癫痫性痉挛发作 4 例[起病年龄 3 m~1 y 10 m, 中位年龄 (6.25±3.49) m]; 双侧强直-阵挛发作 2 例[起病年龄 30~40 d, 中位年龄 (35.00±5.00) d]; 局灶性发作并发癫痫性痉挛 1 例(起病年龄 2 m)。16 例患儿共进行了 59 次 4 h VEEG 监测。所有结果均为异常, 其中背景正常 26 次、背景慢节律差 25 次、无背景 8 次; 间期为后头部或局灶性放电 16 次、多灶放电 19 次、广泛性或伴局灶/多灶放电 17 次、高度失律 7 次; 发作期监测到癫痫性痉挛发作 33 次、肌阵挛发作 6 次、局灶性发作 5 次、强直-阵挛发作 2 次、不典型失神发作 2 次、强直发作 2 次、肌阵挛序贯局灶性发作 1 次、局灶序贯成串痉挛 1 次、过度运动-强直-成串痉挛发作 1 次。6 月龄以内的患儿背景均正常, 随年龄增长, 背景异常明显增多。发作间期 2 岁以内放电更多灶, 2 岁以后广泛性放电明显。**结论** CDKL5-DEE 癫痫发作起病早且药物难治。癫痫性痉挛是每个患儿均出现的发作类型, 且持续时间长, 随年龄增长全面性发作明显增多。脑电图特点为 6 月龄以内背景正常, 随年龄增长背景及间期放电均具有恶化趋势。

【关键词】 细胞周期蛋白依赖性激酶样-5 基因; 发育性癫痫性脑病; 癫痫发作; 脑电图

Clinical electrophysiological features of cyclin-dependent kinase-like 5 gene induced developmental epileptic encephalopathy

JIA Chenlu, FAN Shuhui, YANG Haipo, JIANG Yuwu, WANG Shuang

Children's Medical Center of Peking University First Hospital, Beijing 102627, China

Corresponding author: WANG Shuang, Email: drwangshuang@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical electrophysiological characteristics of Cyclin-dependent kinase-like 5 gene induced developmental epileptic encephalopathy (CDKL5-DEE). **Methods** The clinical data and series of video EEGs of children with CDKL5-associated developmental epileptic encephalopathy (CDKL5-DEE) who were admitted to the Children's Medical Center of Peking University First Hospital from June 2016 to May 2024 were retrospectively analyzed. **Results** A total of 16 patients with CDKL5-DEE were enrolled, including 13 females and 3 males. All patients had de novo variants of CDKL5 gene, including 6 cases of missense variants, 5 cases of frameshift variants, 4 cases of nonsense variants, and 1 case of large fragment deletion. The age of onset was 8 days (d) after birth ~1 year (y) and 10 months (m), and the median age was (85.94±95.76) days. Types of seizures at onset: 4 cases of tonic seizures [age of onset 10~52 days, median age (25.5±15.84) days]; There were 5 cases of focal seizures [age of onset 8 d~8 m, median age (77.76±85.97) d]. There were 4 cases of epileptic spasmodic seizures [age of onset 3 m~1 y 10 m, median age (6.25±3.49) m]; There were 2 cases of bilateral tonic-clonic seizures [age of onset 30~40 days, median age (35.00±5.00) days];

DOI: 10.7507/2096-0247.202407007

通信作者: 王爽, Email: drwangshuang@vip.sina.com

<http://www.journallep.com>

focal concurrent epileptic spasm seizures 1 case (age of onset 2 m). A total of 59 VEEG sessions were performed in the pediatric EEG room of Peking University First Hospital for 4 hours. All the results were abnormal, including 26 normal background, 25 slow rhythm difference with background, and 8 no background. The interictal was 16 posterior or focal discharges, 19 multifocal discharges, 17 generalized or accompanied by focal/multifocal discharges, and 7 hypsarrhythmia; The ictal was 33 epileptic seizures, 6 myoclonic seizures, 5 focal seizures, 2 tonic-clonic seizures, 2 atypical absence seizures, 2 tonic seizures, 1 myoclonic sequential focal seizure, 1 focal sequential epileptic spasm, and 1 hypermotor-tonic-spasms. The background of patients within 6 months of age was normal, and the background abnormality increased significantly with age. generalized discharges are evident after 2 years of age between seizures. **Conclusion** CDKL5-DEE seizures have an early onset and are refractory to medications. Epileptic spasms are the most common type of seizure in every patient and long-lasting, with generalized seizures increasing markedly with age. EEG is characterized by a normal background within 6 months. With the increase of age, the background and interictal discharges have a tendency to deteriorate.

【Key words】 Cyclin-dependent kinase-like-5 gene; Developmental epileptic encephalopathy; Seizures; Electroencephalography

细胞周期蛋白依赖性激酶样-5 基因 (Cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5) 位于 Xp22 上, 其编码的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶在大脑中广泛分布, 参与神经功能的各个环节, 与神经发育障碍相关^[1-3]。该基因于 2003 年首次在 2 例婴儿痉挛伴严重发育落后的女性患儿中发现^[4], 2004 年被确定为疾病病因^[5-6]。CDKL5 基因变异可引起发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathies, DEE), 即 CDKL5 相关发育性癫痫性脑病 (CDKL5-DEE)。2022 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 癫痫综合征分类和标准将其列为新生儿及婴儿期起病的特异性病因的癫痫综合征之一^[7]。CDKL5-DEE 的临床特征为早发性难治性癫痫发作及全面性发育迟缓。本文通过回顾分析 16 例 CDKL5-DEE 患儿的临床及 4h 系列视频脑电图 (Video electroencephalography, VEEG) 等资料, 以期提高对该疾病癫痫发作及脑电图特点的认识。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

纳入 2016 年 6 月—2024 年 5 月北京大学第一医院儿童医学中心脑电图监测单元资料库 CDKL5 基因变异的患儿。纳入标准: 基因变异位点明确的致病性变异, 临床表现为运动和认知发育迟缓, 药物难治性癫痫发作^[8]。对入组病例临床资料、系列 4h VEEG、视觉诱发电位 (Visual evoked potentials, VEP) 及头颅核磁共振 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 检查进行回顾分析。该研究获得北京大学第一医院医学伦理委员会审核批准 (2005-004) 及所有患儿监护人知情同意。

1.2 视频脑电图

所有患儿均在我院儿科脑电图监测单元进行至少 1 次 4h VEEG 监测, 使用日本光电 32 导视频脑电图仪 (EEG-1200C) 采集脑电信号, 按照国际标准 10 - 20 系统安放 19 导记录电极, 同时安放双侧三角肌肌电及心电图电极, 部分患儿根据发作情况额外添加双侧股四头肌、眼睑或口角肌电。脑电滤波设置为: 高频 15 ~ 120 Hz, 低频 0.016 ~ 160 Hz。采样率为 500 Hz。监测过程包括至少 1 个清醒-睡眠-觉醒周期, 根据患儿配合情况进行诱发实验, 包括睁闭眼测试、间断闪光刺激 (Intermittent photic stimulation, IPS)、过度换气 (Hyperventilation, HV)。脑电图结果由至少 1 名技术员及 1 名脑电图医师进行双重审核判读。

1.3 视觉诱发电位

使用丹麦维迪肌电图诱发电位仪 (Keypoint4) 采集检测数据。闪光刺激视觉诱发电位采用红色 LED 作为刺激光源, 刺激频率为 1.9 Hz。采用 Fpz-Oz 单通道记录, 电极阻抗 $\leq 5 \text{ k}\Omega$ 。记录参数设置为: 扫描速度 50 ms/D, 灵敏度 5 $\mu\text{V/D}$, 低频滤波 5 Hz, 高频滤波 200 Hz, 叠加平均次数 50 ~ 100 次。婴幼儿患者在水合氯醛诱导睡眠状态下监测。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 16 例患儿, 其中女 13 例、男 3 例。所有患儿均为 CDKL5 基因新生变异 (表 1), 其中错义变异 6 例 (均为女性), 移码变异 5 例 (女 3 例、男 2 例), 无义变异 4 例 (女 3 例、男 1 例), 大片段缺失 1 例 (均为女性)。所有患儿均存在发育落后或迟滞。家族史均无特殊。出生史/既往史: 10 例

无特殊；1例出生后半小时出现低血糖，其母亲孕中晚期有手足搐搦史；1例亦于生后出现低血糖，为异卵双胎之小，36周(w)+3天(d)剖宫产；1例生后4h出现频繁呕吐；1例其母亲肝炎于36w剖宫产；2例有先天性心脏病。头颅MRI：5例未见明显异常、9例表现为额颞为主脑外间隙或蛛网膜下腔增宽、1例左侧脑室增宽、1例具体不详(表2)。

2.2 癫痫发作及治疗

所有患儿首次癫痫发作年龄为8天龄(d)~1岁(y)10月龄(m)，中位年龄85.94±95.76 d。起病时癫痫发作类型包括：强直发作(Tonic seizure, TS)4例[起病年龄10~52 d，中位年龄(25.5±15.84) d]；局灶性发作(Focal seizure, FS)5例[起病年龄8 d~8 m，中位年龄(77.76±85.97) d]；癫痫性痉挛发作(Epileptic spasms, ES)4例[起病年龄3 m~1 y 10 m，中位年龄(6.25±3.49) m]；双侧强直-阵挛(Bilateral tonic-clonic seizure, BTCS)发作2例[起病年龄1 m~40 d，中位年龄(35.00±5.00) d]；FS并发ES1例(起病年龄2 m)。详见表2。

16例患儿起病后均尝试3种及以上抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)，其中5例曾用维生素B6(VitB6)，7例曾接受生酮治疗(Ketogenic diet, KD)，11例患儿接受促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)治疗。其中1例患儿ACTH后40余天无发作；1例患儿起病后左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)单药控制4年余无发作，5岁时复发。详见表2。

2.3 视频脑电图

2016年6月—2024年5月期间16例患儿行4h VEEG监测共59次。所有1岁以上且配合的患儿进行睁眼IPS(共33次)，仅1例患儿完成睁眼、HV及睁眼、闭眼及合眼IPS全部测试。59次结果均为异常，其中背景正常26次、背景慢节律差25次、无背景8次；间期为后头部或局灶性放电16次、多灶放电19次、广泛性或伴局灶/多灶放电17次、高度失律7次；发作期监测到ES33次、肌阵挛发作(Myoclonic seizure, MS)6次、FS4次、BTCS发作2次，不典型失神发作(Atypical absence seizure, AS)2次、MS序贯FS1次、FS序贯成串ES发作1次、过度运动-TS-ES序贯性发作1次、TS2次。将VEEG结果按监测时年龄分为3组，分别为<6 m组、6 m~2 y组及>2 y组(表3)。背景：<6 m组背景均正常，随年龄增长，背景正常明显减

表1 16例CDKL5基因变异类型

序号	性别	基因	变异类型	新生变异
1	女	CDKL5	c.80T>C (p.V27A)	是
2	女	CDKL5	c.380A>G (p.H127R)	是
3	女	CDKL5	c.215T>C (p.I72T)	是
4	女	CDKL5	c.533G>A (p.R178Q)	是
5	女	CDKL5	c.1648C>T (p.P550S)	是
6	女	CDKL5	C.58G>T (p.T195C)	是
7	女	CDKL5	c.420delT (p.L141Sfs*1)	是
8	女	CDKL5	c.948delC (p.H317MfsTer33)	是
9	女	CDKL5	c.2814delG (P.H939fsTer14)	是
10	女	CDKL5	c.175C>T (p.R59*)	是
11	女	CDKL5	c.175C>T (p.R59*)	是
12	女	CDKL5	c.1423C>T (p.G475*)	是
13	女	CDKL5	loss1 (EXON:6-21)	是
14	男	CDKL5	c.2120del (p. P707LfsTer77)	是
15	男	CDKL5	c.607delG (p.E203SfsTer24)	是
16	男	CDKL5	c.2854C>T (p.R952*)	是

少，背景异常明显增多。发作间期：<6 m组多灶性放电最常见，6 m~2 y组后头部及局灶性放电最常见，>2 y组广泛性放电最常见，>2 y组未见高度失律。发作期：三组记录到发作期的比例均超过60%，<6 m组比另两组更易记录到发作期。任何年龄组ES均为最常见的发作类型；FS及BTCS随年龄增长减少，且BTCS仅出现在<6 m组；MS、AS及TS随年龄增长减少，AS及TS出现在>2 y组。

8例患儿进行2次以上系列VEEG监测共计51次(表4)。背景：病例1~4背景由正常→无背景，病例5~6背景由正常→背景慢，病例7~8背景由异常→正常→背景慢。发作间期：病例1多灶放电→高度失律，病例3~5后头部放电→数量增多或广泛，病例2、6~7高度失律或多灶放电→后头部局灶性放电→多灶/广泛性放电或高度失律。病例8持续多灶及广泛性放电。发作期：所有患儿均经历ES，其中病例4~5及7~8 ES持续存在，病例1、2、6由其他发作类型演变为ES，且病例2、6均为BTCS→无发作→ES演变过程，病例3为FS-ES→FS。详见图1。

2.4 视觉诱发电位

16例患儿仅有3例在我院行视觉诱发电位检查，均为女性，年龄为3~7 m。2例双侧P1潜伏期正常、1例双侧经多次刺激诱发均未见可重复有效波形引出。详见图2。

表 2 16 例 CDKL5-DEE 患儿的临床资料（按起病年龄）

序号	性别	起病年龄	起病时癫痫发作类型				治疗				发育情况 起病前落后	头颅MR	出生史/既往史
			FS	TS	ES	BTCS	ASMs	VitB6	ACTH	KD			
1	女	8 d	√				4	N	Y	N		左侧脑室稍宽	NA
2	女	10 d		√			5	N	Y	N		NA	NA
3	女	20 d		√			3	Y	Y	Y	√	双侧额颞蛛网膜下腔增宽, 左侧脑室体后部及三角区显著	先天性心脏病
4	女	20 d	√				3	N	Y	N		异常, 具体不详	NA
5	女	20 d		√			3	Y	Y*	Y		脑外间隙增宽	生后半小时低血糖; 母亲孕中晚期有手足搐搦史
6	女	1 m				√	4#	Y	N	N		脑外间隙增宽 右侧额顶叶蛛网膜下腔增宽	NA
7	女	1 m	√				3	N	N	N	√	NA	NA
8	男	40 d				√	3	N	Y	N		NA	NA
9	男	52 d		√			5	N	N	Y		NA	NA
10	女	2 m	√		√		6	Y	N	Y		NA	先心病房间隔缺损三尖瓣关闭不全
11	女	3 m	√				3	N	N	N	√	双侧额颞脑外间隙增宽, 左颞极著, 蛛网膜囊肿不排除	出生后4 h频繁呕吐
12	男	3 m			√		4	Y	Y	Y	√	双侧脑外间隙增宽、蛛网膜下腔增宽	NA
13	女	4 m			√		4	N	Y	N	√	髓鞘化发育不良、额颞蛛网膜下腔增宽	异卵双胞胎之妹36 w+3剖宫产, 出生时低血糖
14	女	6 m			√		3	N	Y	Y	√	双侧额极脑外间隙增宽	NA
15	女	8 m	√				6	N	N	Y	√	双额、顶叶皮层下散在点状白质高信号, 双侧额顶叶脑沟稍增宽	36 w因母亲肝炎剖宫产
16	女	1 y 10 m			√		6	N	Y	N	√	双侧额颞脑外间隙增宽	NA

注：*：ACTH后40天无发作；#：起病后LEV单药控制4年，5岁复发；d：天；m：月；y：岁；w：周；FS：局灶性发作；TS：强直发作；ES：癫痫性痉挛发作；BTCS：双侧强直阵挛发作；ASMs：抗癫痫发作药物；VitB6：维生素B6；ACTH：促肾上腺皮质激素；KD：生酮治疗；Y：YES；N：NO；NA：无特殊

3 讨论

CDKL5-DEE 是 X 连锁遗传，女：男为 4：1^[8-9]。本组 16 例中女 13 例、男 3 例，女性占比更高。一项 CDKL5-DEE 患者的颅脑 MRI 研究表明进行性脑萎缩可能是该综合征的一部分，此研究中患者行 MRI 检查的年龄为 2.5 ~ 23 y（中位年龄 13.4 y）^[10]。本组患儿行 MRI 时，1 例年龄为 4 y，其余均为 2 y 以内，头颅 MRI 所见额颞脑外间隙增宽最常见，未发现明显特异性改变。国内多个报道

CDKL5-DEE 患者头部 MRI 多表现为额颞脑外间隙增宽^[11, 12]，与本组病例结果一致。本组患儿仍需进一步随访头颅 MRI 随年龄的变化。

癫痫发作是 CDKL5-DEE 的重要症状，文献报道其癫痫发作起病中位年龄为 6 w^[7, 13]，多在 3 m 内。本组病例首次癫痫发作年龄为 8 d ~ 1 y 10 m，中位年龄 46 d，75% 的患儿 3 m 内起病。本组病例起病时发作类型 TS 4 例、FS 5 例、ES 4 例，既往有文献报道首发癫痫发作类型以 TS 最多见^[14]，本组病例与该报道不一致。但本组病例多数起病时未



表 3 所有视频脑电图结果按年龄分段分布 (n/%)

年龄分段 (n=59)	<6 m (n=13)	6 m ~ 2 y (n=25)	>2 y (n=21)
背景			
正常	13/100%	8/32%	5/23.81%
背景慢/节律差	0/0%	9/36%	16/76.19%
无背景	0/0%	8/32%	0/0%
发作间期			
后头部或局灶性放电	2/15.4%	12/48%	2/10%
多灶性放电	9/69.2%	6/24%	4/19%
广泛性放电或伴其他	0/0%	2/8%	15/71%
高度失律	2/15.4%	5/20%	0/0%
记录到发作期n=39			
是	10/75%	16/64%	13/61.9%
否	3/25%	9/36%	8/38.1%
发作类型			
ES	7	14	12
FS	3	2	0
BTCS	2	0	0
MS	0	3	3
TS	0	0	2
AS	0	0	2
其他	1a	1b1c	0

注：ES：癫痫性痉挛发作；FS：局灶性发作；BTCS：双侧强直阵挛发作；MS：肌阵挛发作；TS：强直发作；AS：不典型失神发作；a：局灶序贯成串痉挛发作；b：肌阵挛序贯局灶性发作；c：过度运动-强直-成串痉挛发作

表 4 8 例系列视频脑电图

序号	性别	随访次数	随访年龄范围	背景变化	发作间期	发作次数	发作类型
1	女	3	1 m ~ 1 y	正常→无背景	多灶放电→高度失律	3	FS→ES→ES、MS
2	女	6	1 m ~ 10 m	正常→无背景	多灶放电高度失律倾向→放电减少→高度失律	3	BTCS→无发作→ES
3	女	3	3 m ~ 10 m	正常→无背景	后头部多灶放电→后头部及广泛性放电	2	FS-ES→FS
4	男	3	3 m ~ 1 y 1 m	正常→无背景	后头部放电→后头部放电（较前严重）	3	可疑ES→FS-ES、ES
5	女	7	7 m ~ 2 y 2 m	正常→背景慢	后头部放电→持续后头部放电	4	ES
6	女	16	2 m ~ 7 y 10 m	正常→背景慢	后头部多灶放电→局灶放电→广泛性放电	4	BTCS→无发作→ES、AS、MS、TS
7	女	7	7 m ~ 2 y	无背景→正常→背景慢	后头部为主高度失律→后头部放电→后头部多灶放电	5	ES、MS→可疑发作（ES、FS）→成串ES
8	女	6	2 y 5 m ~ 3 y 10 m	背景慢→正常→背景慢	持续多灶及广泛性放电	6	ES、TS→ES

注：ES：癫痫性痉挛发作；FS：局灶性发作；BTCS：双侧强直阵挛发作；MS：肌阵挛发作；AS：不典型失神发作；TS：强直发作

能及时行 VEEG 监测，仅凭症状描述无法判断起源。由于历史局限性，既往文献中对新生儿期癫痫发作分类十分混乱，且常常缺乏同期 VEEG 印证。2020 年 ILAE 新生儿癫痫发作分类中提出，新生儿

期不存在全面性癫痫发作^[15]。本组病例以 TS 起病的患儿多在新儿期，因此 CDKL5-DEE 起病时 TS 为局灶性起始可能性很大。国内也有多个研究报道 CDKL5-DEE 患者以局灶性发作为首发癫痫发

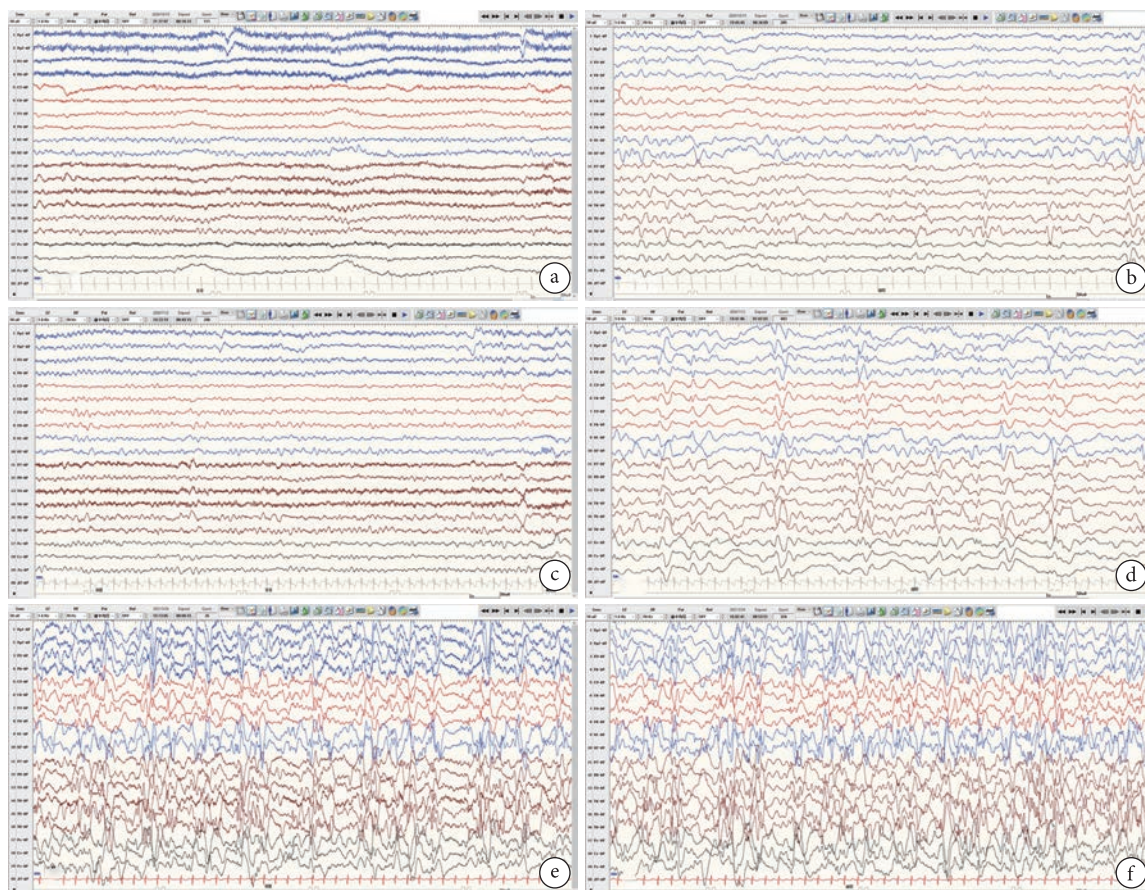


图1 患儿脑电图

ab、cd、ef 分别为同一患儿 5 m ~ 6 m ~ 10 m 背景及间期放电演变；背景：正常-失节律-无背景；间期：后头部-多灶-高度失律

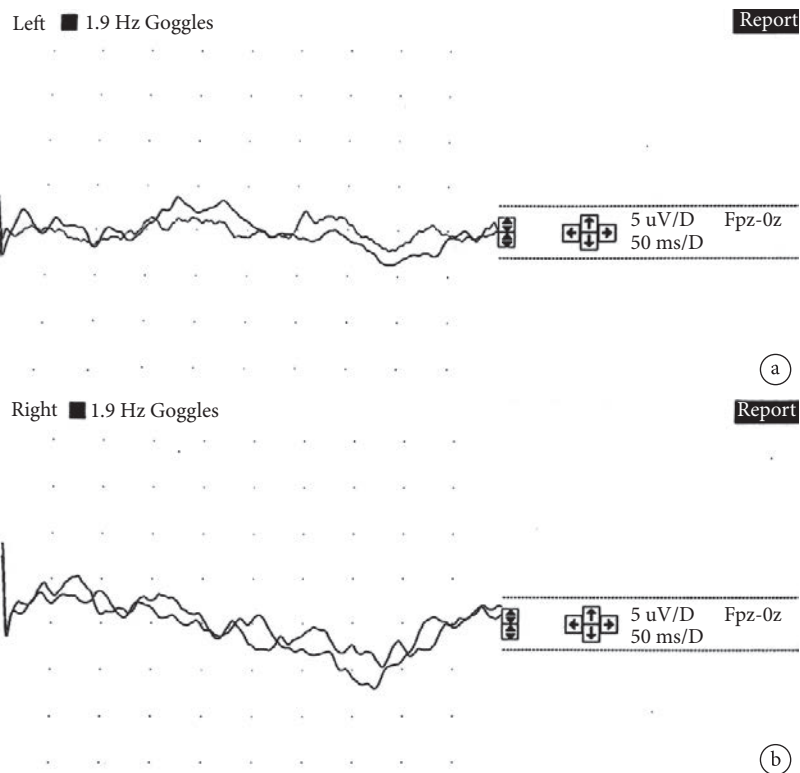


图2 患儿 VEP

女, 7 m, VEP 双侧经多次刺激诱发均未见可重复有效波形引出

作类型最常见^[16-19]。因此 CDKL5-DEE 新生儿及早期起病时癫痫发作多为 FS。本组病例以 ES 起病共 5 例,较其他发作类型起病晚。本组病例系列 VEEG 可见各年龄段均有明显的癫痫发作,但发作类型有所演变。各年龄段 ES 均占比最高,随年龄增长 ES 持续存在,2 y 后进行的 VEEG 监测中,超过半数记录到了 ES。FS 发作随年龄增长减少,2 y 后进行的 VEEG 监测中,未记录到 FS。而全面性发作随年龄增长明显增多。

个别文献报道过度运动-TS-ES 序贯性发作为 CDKL5-DEE 特征性发作,且常见于 3.5 ~ 13 m (中位年龄 7.5 m)^[20]。本组 2 y 以内的 VEEG 监测共 38 次,仅在 1 次监测中发现 1 次类似发作,患儿表现为睡眠中觉醒,表情惊恐伴轻微挪腾→四肢伸直上抬用力维持伴哭闹→成串四肢上抬(图 3)。本组 2Y 以内病例中监测到的最常见的发作类型是 ES,其次是 FS,此 2 种发作类型缺乏病因特异性。CDKL5-DEE 患者是否存在特征性发作类型有待商榷。

与既往文献报道^[7-8]一致,本组所有病例均尝试 3 种以上 ASMs,符合 CDKL5-DEE 癫痫发作药物难治性的特点。Müller 等^[21]研究 CDKL5-DEE 患者随年龄增长对药物反应性逐渐减低,39 例中有 2 例 ASMs 或 KD 治疗超过 3 年无癫痫发作。本组有 1 例患儿在起病后 LEV 单药控制 4 年,5 岁时复发,但也有报道称 LEV 在某些情况下可加重 CDKL5-DEE 患者的癫痫发作^[22]。

本组患儿不同年龄的 VEEG 监测及 8 例患儿的系列 VEEG 监测可见一些趋势。尽管 CDKL5-DEE 是严重的 DEE,但在起病初期 EEG 不一定符合癫痫性脑病。本组所有 6m 以内的 VEEG 监测均显示背景正常,同期可见良好的睡眠纺锤波,符合婴幼儿期正常生理节律^[23]。但此时患儿已可能存在发育落后,本组 8 例在癫痫发作前即有发育落后,说明 CDKL5-DEE 在起病的初期发育性脑病更为突出。6 m 后背景异常比例逐渐增加。所有 VEEG 监测发作间期均有明显异常放电,随年龄增长放电由多灶放电逐渐同步化,2 y 以内放电更多灶,可局限在后头部,2 y 以后广泛性放电比例增加。这可能与脑发育及髓鞘化逐渐完善有关^[24]。系列 VEEG 可见所有患儿背景及间期放电均伴恶化趋势。文献报道部分患儿可出现短暂“蜜月期”,但癫痫性脑病及难治性癫痫发作在晚期很常见^[22]。本组有 3 例患儿临床干预可出现短暂背景好转及间期放电减少,同期发作也明显减轻,但随后仍会恶化,发作增多。

相比其他的癫痫性脑病,CDKL5-DEE 视觉受损较显著^[8, 25],Demarest 等^[14]研究称皮质视力障碍(Cortical visual impairment, CVI)存在于 75% 的 CDKL5-DEE 患者中。本组病例仅 3 例行 VEP,1 例双侧经多次刺激诱发均未见可重复有效波形引出。文献报道 CVI 的脑电图可表现为枕区节律受损、放电或闪光阳性^[26],后头部放电可能与视觉受损有关^[27]。本组病例 VEEG 显示间期放电部位后头部或枕区最突出,56% 背景异常。

既往文献关于 CDKL5 变异基因型与表型关系的研究结果存在不一致,有报道认为错义变异临床表型较轻^[8],也有报道称 p.A178T 和 p.A178G 两种错义变异临床表型较严重,相比之下, p.Arg134* 和 p.Arg550* 表型较轻^[28]。本组患儿样本量小,无法进行基因型与表型之间的相关性研究。仅发现本组患儿中所有错义变异均为女性,3 例男性患儿均为非错义变异。由于 CDKL5 为 X 连锁疾病,因此 CDKL5-DEE 的基因型与表型,以及性别与表型之间存在着复杂的关系,至今未见明确的结论。

综上所述,CDKL5-DEE 是 X 连锁遗传,女性多见,临床特点为明显发育落后及药物难治性癫痫发作。ES 是每个患者均会经历的发作类型,且持续时间长,随年龄增长局灶性发作减少,全面性发作明显增多。脑电图特点为 6 月龄以内背景正常,随年龄增长背景及间期放电均具有恶化趋势。CDKL5-DEE 后头部放电常见,可能与其临床显著视觉受损相关。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Fuchs C, Trazzi S, Torricella R, *et al.* Loss of CDKL5 impairs survival and dendritic growth of newborn neurons by altering AKT/GSK-3 β signaling. *Neurobiol Dis*, 2014, 70(100): 53-68.
- 2 Hector RD, Kalscheuer VM, Hennig F, *et al.* CDKL5 variants: improving our understanding of a rare neurologic disorder. *Neurol Genet*, 2017, 3(6): e200.
- 3 Yoko Takahashi, Parikh Sumit, Elia M, *et al.* CDKL5 gene-related encephalopathy: pathophysiology, clinical presentation, developmental prognosis, and treatment. *J Pediatr Epilepsy*, 2018, 7: 1-7.
- 4 Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, *et al.* Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(6): 1401-1411.
- 5 Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, *et al.* Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinaselike 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 1149-1154.

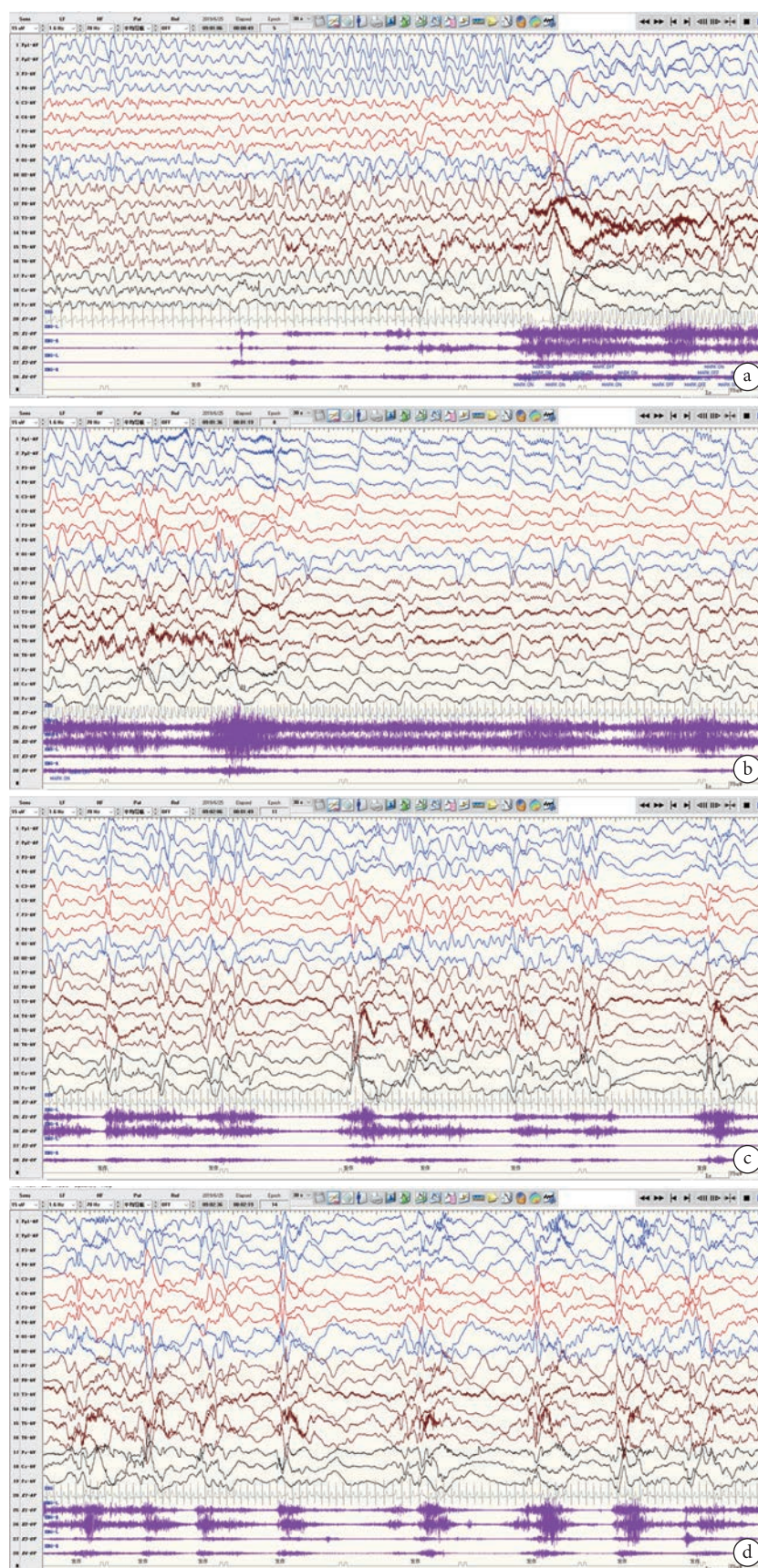


图3 患儿脑电图

男, 9 m, 睡眠中1次过度运动-强直-成串痉挛发作

- 6 Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, *et al.* Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 1079-1093.
- 7 Sameer M Zuberi, Elaine Wirrell, Elissa Yozawitz, *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(4): 1349-1397.
- 8 Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, *et al.* Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) deficiency disorder: clinical review. *Pediatr Neurol*, 2019, 97: 18-25.
- 9 Cutri-French C, Armstrong D, Saby J, *et al.* Comparison of core features in four developmental encephalopathies in the rett natural history study. *Ann Neurol*, 2020, 88(2): 396-406.
- 10 Nicola Specchio, Marina Trivisano, Matteo Lenge, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: progressive brain atrophy may be part of the syndrome. *Cerebral Cortex*, 2023, 33: 9709-9717.
- 11 梅道启, 陈国洪, 王媛, 等. CDKL5 基因相关早发性癫痫性脑病临床特征及基因突变分析. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4): 320-328.
- 12 熊娟, 彭镜, 段浩林, 等. CDKL5 综合征 7 例病例报告. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(6): 442-445.
- 13 Fehr S, Wong K, Chin R, *et al.* Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology*, 2016, 87: 2206-2213.
- 14 Demarest ST, Olson HE, Moss A, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1733-1742.
- 15 Ronit M Pressler, Maria Roberta Cilio, Eli M. Mizrahi, *et al.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021, 62: 615-628.
- 16 Zhao Y, Zhang X, Bao X, *et al.* Clinical features and gene mutational spectrum of CDKL5-related diseases in a cohort of Chinese patients. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 24.
- 17 李鹤婷, 罗小青, 江军, 等. CDKL5 基因相关早发性癫痫性脑病临床及脑电图特点. *临床儿科杂志*, 2023, 41(4): 272-277.
- 18 章清萍, 赵滢, 包新华, 等. 早发性癫痫脑病患儿的CDKL5基因突变特点与临床特征. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(3): 404-447.
- 19 刘舒蕾, 甘思仪, 吴丽文, 等. CDKL5 缺乏症患儿的临床特征与遗传学分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(6): 330-334.
- 20 Klein KM, Yendle SC, Harvey AS, *et al.* A distinctive seizure type in patients with CDKL5 mutations: hypermotor-tonic-spasms sequence. *Neurology*, 2011, 76(16): 1436-1438.
- 21 Müller A, Helbig I, Jansen C, *et al.* Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5 related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(1): 147-151.
- 22 Hong W, Haviland I, Olson HE, *et al.* CDKL5 deficiency disorder-related epilepsy: a review of current and emerging treatment. *CNS Drugs*, 2022, 36(6): 591-604.
- 23 刘晓燕, 临床脑电图学(第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2017: 114, 116.
- 24 Bourel-Ponchel E, Gueden S, Hasaerts D, *et al.* Normal EEG during the neonatal period: maturational aspects from premature to full-term newborns. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2021, 51(1): 61-88.
- 25 Brock D, Fidell A, Thomas J, *et al.* Cerebral visual impairment in CDKL5 deficiency disorder correlates with developmental achievement. *Journal of Child Neurology*, 2021, 36(11): 974-980.
- 26 Good WV, Jan JE, DeSa L, *et al.* Cortical visual impairment in children. *Surv Ophthalmol*, 1994, 38: 351-364.
- 27 Michela Quintiliani, Daniela Ricci, Maria Petrianni, *et al.* Cortical visual impairment in CDKL5 deficiency disorder. *Neurology*, 2021, 12: 805745.
- 28 MacKay CI, Wong K, Demarest ST, *et al.* Exploring genotype-phenotype relationships in the CDKL5 deficiency disorder using an international dataset. *Clinical Genetics*, 2021, 99: 157-165.

收稿日期: 2024-07-31 修回日期: 2024-08-10



迷走神经电刺激对难治性磁共振阴性癫痫患者疗效及预测因素分析



樊修良, 张凯

首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科 (北京 100070)

【摘要】 目的 探讨迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 在难治性磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 阴性癫痫患者中的疗效, 并评估其潜在的临床预测指标。方法 对北京天坛医院及北京丰台医院 2016 年 1 月—2023 年 9 月随访 6 个月以上 VNS 治疗难治性 MRI 阴性癫痫患者 24 例的疗效数据进行了回顾性的研究。患者按 VNS 的疗效分为应答组 (癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$) 和无应答组 (癫痫发作频率减少 $< 50\%$) 两个亚组。进一步分析 VNS 术前临床数据和疗效的关系, 筛选 VNS 疗效的潜在预测指标。结果 共纳入 24 例患者, 平均年龄为 (14.26 ± 8.39) 岁。37.5% 的患者癫痫发作频率降低 50% 以上, 经 VNS 治疗后实现无癫痫发作的患者达到 8.3%。术前癫痫发作频率和间期痫样放电类型与 VNS 疗效显著相关 ($P < 0.05$)。多因素回归分析显示, 每月发作频率 < 100 次和局灶性间期痫样放电是 VNS 疗效的独立预测因素 ($P < 0.05$)。结论 VNS 是治疗难治性 MRI 阴性癫痫患者的有效手段。术前每月发作频率较低和局灶性间期痫样放电是 VNS 疗效的潜在预测指标。这些发现为临床医生在选择和评估 VNS 治疗患者时提供了重要参考。

【关键词】 迷走神经刺激术; 难治性癫痫; 磁共振阴性

Efficacy and predictive factors analysis of vagus nerve stimulation in patients with refractory MRI-negative epilepsy

FAN Xiuliang, ZHANG Kai

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: ZHANG Kai, Email: zhangkai62035@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of vagus nerve stimulation (VNS) in patients with refractory magnetic resonance imaging (MRI)-negative epilepsy and to evaluate potential clinical predictors. **Methods** A retrospective collection of efficacy data was conducted on 24 patients with intractable MRI-negative epilepsy treated with VNS, who were followed up for more than six months, at Beijing Tiantan Hospital and Beijing Fengtai Hospital from January 2016 to September 2023. Patients were divided into two subgroups based on their response to VNS: responders ($\geq 50\%$ reduction in seizure frequency) and non-responders ($< 50\%$ reduction in seizure frequency). The relationship between preoperative clinical data and VNS efficacy was further analyzed to identify potential predictors of VNS efficacy. **Results** A total of 24 patients were included, with an average age of (14.26 ± 8.39) years old. Seizure frequency was reduced by more than 50% in 37.5% of patients, and 8.3% of patients achieved seizure-free after VNS treatment. Preoperative seizure frequency and interictal epileptiform discharge type were significantly associated with VNS efficacy ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that a monthly seizure frequency of less than 100 and focal interictal epileptiform discharges were independent predictors of VNS efficacy ($P < 0.05$). **Conclusion** VNS is an effective treatment for patients with refractory MRI-negative epilepsy. Lower monthly seizure frequency and focal interictal epileptiform discharges are potential predictors of VNS efficacy. These findings provide important references for clinicians in selecting and evaluating patients for VNS treatment.

【Key words】 Vagus nerve stimulation; Refractory epilepsy; Magnetic resonance imaging-negative

DOI: 10.7507/2096-0247.202406014

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2401201)

通信作者: 张凯, Email: zhangkai62035@sina.com



难治性 MRI 阴性癫痫 (MRI-negative refractory epilepsy, MNRE) 是一种对常规药物治疗无效的癫痫类型, 由于缺乏明确的影像学证据, 使得其诊断和治疗更加复杂^[1-3]。迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 作为一种辅助治疗方法, 目前已在难治性癫痫患者的治疗中得到应用^[4, 5], 但关于其在难治性 MRI 阴性癫痫患者中的疗效及预测指标的研究较少。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月—2023 年 9 月实施手术且术后随访超过 6 个月的 24 例难治性癫痫患者进行分析, 其中男 13 例、女 11 例; 年龄 2.5~33 岁, 平均 (14.26±8.39) 岁。年龄分布为: <3 岁 1 例 (4%), 3~6 岁 6 例 (25%), 7~18 岁 10 例 (42%), >18 岁 7 例 (29%)。病程 2~26 年, 平均病程 9.5 年, 其中病程>5 年的患者 17 例 (71%)。病例均来源于北京天坛医院、北京丰台医院神经外科。该研究获得北京天坛医院医学伦理委员会审核批准 (KY2022-016-02), 所有患者或监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 所有患者均经正规抗癫痫发作药物 2 种或以上治疗超过 2 年, 效果不佳或持续进展加重; ② 经术前评估认为不宜行切除性手术, 或开颅手术后的癫痫患者; ③ 经外科与内科或儿科医师评估后选出适合 VNS 手术的患者; ④ 术前评估资料中 MRI 未见明显与癫痫相关的异常。

1.1.2 排除标准 ① 未规律服用抗癫痫发作药物达到最佳药物治疗剂量者; ② 不能签署知情同意书或无法配合检查、手术及随访; ③ 双侧迷走神经损伤或切断史; ④ 植入部位存在局部感染; ⑤ 特异性排异体质, 不能耐受异物植入; ⑥ 全身一般情况差不能耐受手术。

1.2 手术过程

患者接受气管插管全麻后行左侧迷走神经刺激术。患者全麻后取仰卧位, 肩下垫枕, 头后仰至颈部充分展开, 头向右偏转 30°~45°, 左上肢伸直或略外展暴露腋前术野。常规碘酒酒精消毒, 铺无菌手术巾。取左颈部横切口, 依次切开皮肤、皮下至胸锁乳突肌, 沿胸锁乳突肌前缘向外下钝性分离, 寻找颈动脉鞘, 钝性分开颈动脉鞘, 暴露迷走神经, 仔细分离迷走神经表面鞘膜, 游离迷走神经 3cm, 将电极固定装置及电极正负极依次缠绕于迷走神经表面, 充分固定后, 将电极延长线盘绕固定

于皮下, 逐层缝合切口处肌肉及颈深筋膜。同时左侧胸部锁骨下皮肤切开, 形成皮下间隙, 止血并纱布填塞。向颈部切口用探条制作皮下隧道, 将刺激器连接线通过皮下隧道, 然后将延伸线与刺激器连接、固定, 将刺激器植入胸部锁骨下皮下间隙, 并固定于皮下, 逐层缝合颈部及锁骨下皮肤切口。

1.3 程控流程

术后 2 周开机, 开机参数设定为: 电流 0.2 mA, 脉宽 500 μ s, 频率 30 Hz, 刺激时间 30 s, 间歇时间 5 分钟, 磁石输出电流为 0.4 mA; 术后 6 个月内每个月程控 1 次, 每次电流增加 0.2~0.3 mA, 之后每 1~3 个月程控 1 次, 最大电流一般不超过 3.0 mA。

1.4 分析方法

根据 VNS 的疗效将患者分为有效组 (癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$) 和无效组 (癫痫发作频率减少 <50%) 两个亚组。进一步分析 VNS 术前临床数据和疗效的关系, 筛选 VNS 疗效的潜在预测指标。所有的统计分析使用 SPSS 软件进行, 采用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 描述正态分布的连续变量, 用中位数 (四分位数区间, IQR) 描述非正态分布的连续变量。分类变量被表示为频率。在单变量分析中, 非正态分布的连续变量采用 Mann-Whitney U 检验, 正态分布的连续变量采用独立 t 检验, 分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。然后将单变量分析中 $P<0.05$ 的变量输入 Logistic 回归模型进一步分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫发作控制随访结果

共纳入 24 例经迷走神经刺激治疗的难治性 MRI 阴性癫痫患者, 患者平均年龄为 (14.26±8.39) 岁。平均随访时间为 (42.08±5.03) 个月, 研究结果显示: VNS 治疗后癫痫发作频率减少 50% 以上的患者占 37.5%; 8.3% 的患者在 VNS 治疗后实现无癫痫发作; 按 Mchugh 分级^[6]: I 级 6 例、II 级 2 例、III 级 6 例、V 级 10 例 (表 1)。

2.2 VNS 治疗癫痫有效性预测因素

2.2.1 单因素分析 单因素分析结果显示, 术前癫痫发作频率和发作间期电类型与 VNS 疗效显著相关 ($P<0.05$)。具体而言, 术前癫痫发作频率低于 100 次/月的患者 (13 例) 中, 应答组有 7 例、无应答组有 6 例; 而发作频率高于 100 次/月的患者 (11 例) 中, 应答组仅 1 例、无应答组 10 例, 差异显著 ($P=0.0335$)。对于间期电类型, 存在局灶性放电的患者 (13 例) 中, 应答组有 7 例、无应答组

6例；而存在广泛性放电的患者(11例)中，应答组仅1例、无应答组10例，差异同样显著($P=0.0335$)。

进一步分析其他临床变量，结果显示性别、VNS植入年龄、病程、病因、发作类型及术前抗癫痫发作药物种类等因素与VNS疗效无显著相关($P>0.05$)。但是应答组的平均年龄为18.75岁，无应答组为12.02岁，差异无统计学意义($P=0.06148$)。应答组的平均病程为11.81年，无应答组平均病程为8.38年，虽然统计上无显著差异，但应答组病程略长一些($P=0.24604$)。除此之外，性别分布在应答组和无应答组之间无显著差异($P=0.193$)。病因方面，应答组和无应答组的分布分别为结构性病因(1 vs. 4)、基因相关性病因(3 vs. 2)、代谢性或感染性病因(1 vs. 2)、病因未明(3 vs. 8)，无显著统计学差异($P=0.5355$)。发作类型方面，局灶性发作、全面性发作及不能分类的发作在应答组和无应答组中的分布无显著差异($P=0.829$)。术前抗癫痫发作药物种类的分布同样无显著差异， ≥ 1 且 <3 种抗癫痫发作药物的患者在应答组和无应答组分别为2、5例， ≥ 3 种抗癫痫发作药物的患者分别为6、11例($P=0.751$)。详见表2。

2.2.2 多因素回归分析 多因素回归分析进一步确认了每月癫痫发作频率和发作间期电类型是VNS疗效的独立预测指标。每月癫痫发作频率 ≥ 100 次的患者对VNS治疗反应较差，其OR值为0.0857[95%CI(0.0040, 0.6483), $P=0.0385$]；存在局灶性放电的患者对VNS治疗效果更佳，其OR值为11.67[95%CI(1.542, 247.8), $P=0.0385$]。详见表3。

3 讨论

迷走神经刺激VNS疗法在癫痫治疗中已经被证明是一种有效的辅助手段。通过电刺激迷走神经，VNS能够减少癫痫发作的频率和严重程度，并且改善患者认知^[7-9]。虽然它可能不是所有患者的理想选择，但对于那些对药物治疗无效或无法耐受的患者来说，VNS提供了一种有用的替代方法。MRI阴性癫痫患者指在脑部MRI检查中未发现明确的结构性病变的癫痫患者。此类患者的病因往往较为复杂，可能涉及微小病理改变或功能性异常，传统影像学检查难以检测到^[10-12]。对于这些患者，VNS疗法的应用尤为重要，因为其难治性特征使得其他治疗手段的效果有限。本研究专门针对MRI阴性难治性癫痫患者，结果显示，尽管缺乏明确的影像学异常，本组病例37.5%的患者在VNS治疗后癫痫发作频率减少50%以上；进一步支持

表1 术后 Mchugh 疗效分级

分级	评价标准	n (%)
I	发作频率减少 $\geq 80\%$	6 (25)
II	发作频率减少50%~79%	2 (8)
III	发作频率减少 $<50\%$	6 (25)
IV	仅在应用磁铁时受益	0
V	无改善	10 (42)

表2 癫痫疗效单因素分析

变量	总计	应答组	无应答组	P 值
性别				0.193
男	13	2	10	
女	11	6	6	
VNS植入年龄(岁)	14.26 ± 8.39	18.75 ± 7.92	12.02 ± 7.90	0.06148
病程(年)	9.52 ± 6.60	11.81 ± 7.49	8.38 ± 6.03	0.24604
术前癫痫发作频率				0.0335*
<100次/月	13	7	6	
≥ 100 次/月	11	1	10	
间期电类型				0.0335*
局灶性放电	13	7	6	
广泛性放电	11	1	10	
病因				0.5355
结构性	5	1	4	
基因相关性	5	3	2	
代谢性或感染性	3	1	2	
病因未明	11	3	8	
发作类型				0.829
局灶性发作	8	3	5	
全面性发作	8	3	5	
不能分类	8	2	6	
术前抗癫痫发作药物种类				0.751
≥ 1 且 <3	7	2	5	
≥ 3	17	6	11	

注：*差异具有统计学意义($P<0.05$)

表3 癫痫疗效多因素 Logistic 回归分析

变量	OR	95%CI	P 值
癫痫发作频率 ≥ 100 次/月	0.0857	0.0040, 0.6483	0.0385*
发作间期局灶性放电	11.67	1.542, 247.8	0.0385*

注：*差异具有统计学意义($P<0.05$)



了 VNS 在难治性癫痫患者中的有效性。此外, 8.3% 的患者在 VNS 治疗后实现了无癫痫发作, 虽然比例不高, 但对这些患者的生活质量改善显著。这些结果与其他研究的发现一致 (22.0% ~ 74.3%)^[4, 13], 这表明 VNS 在这类患者中的有效性, 不受影像学结果的限制。VNS 作为一种姑息性治疗方法, 能够为部分难治性癫痫患者提供显著的临床获益。

VNS 治疗能否成功, 离不开术前评估和病例选择。本研究发现, 某些术前临床特征, 如癫痫发作频率和发作间期电类型, 与 VNS 的疗效显著相关。这些发现为临床医生在选择 VNS 治疗的适用患者时提供了重要参考。

广泛性间期痫样放电 (Generalized interictal epileptiform discharges, IEDs) 通常与更广泛的神经网络异常相关, 可能反映了更复杂的病理生理机制。在本研究中, 存在广泛性 IEDs 的患者在 VNS 治疗中的应答率较低, 仅有 1 例患者显示治疗效果, 而无应答组中有 10 例患者存在广泛性 IEDs。相较之下, 术前脑电图中存在局灶性 IEDs 的患者在 VNS 治疗中的应答率较高。本研究中, 存在局灶性 IEDs 的患者中, 有 7 例显示出良好的治疗效果, 而无应答组中仅有 6 例患者存在局灶性 IEDs。多因素回归分析显示, 局灶性 IEDs 是 VNS 疗效较好的独立预测因素 [OR = 11.67, 95%CI (1.542, 247.8), $P=0.0385$]。这表明, 对于存在局灶性 IEDs 的患者, VNS 可能是更为合适的治疗选择。

影响 VNS 疗效的重要因素还有术前癫痫发作频率。本研究发现, 每月癫痫发作频率较低 (<100 次/月) 的患者在 VNS 治疗中的应答率显著较高 ($P=0.0335$)。具体而言, 发作频率较低的患者中有 7 例显示出良好的治疗效果, 而发作频率较高 (≥ 100 次/月) 的患者中仅有 1 例显示出良好疗效。多因素回归分析进一步确认, 每月发作频率较高是 VNS 疗效不佳的独立预测因素 [OR = 0.0857, 95%CI (0.0040, 0.6483), $P=0.0385$]。既往一些研究未发现术前发作频率是 VNS 疗效的预测因素^[14], 而一篇对于脑炎后癫痫的研究显示, 治疗前癫痫发作频率高是 VNS 有效性的积极预测因素^[15]。这与我们的研究结果相悖。对于术前 MRI 阴性的癫痫患者, 每月发作频率较高可能是 VNS 疗效不佳的独立预测因素。这一差异可能源于患者群体的不同病理生理机制及其对治疗反应的差异。MRI 阴性患者的发作频率高, 可能反映了其病因的复杂性, 导致 VNS 治疗效果较差。需要进一步研究来更好地理解这些差异, 并为术前评估提供更为精准

的指导。

既往研究发现接受植入手术年龄和病史长短是预测术后效果的重要因素^[16]。手术时年龄越小, 患病病程更短的患者, 术后获得较好治疗效果几率更大。而本研究中应答组与无应答组在平均年龄、平均病程方面的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 这与既往研究结果有所不同。可能是样本量较小导致统计结果的偏差。此外, 纳入的患者全部为 MRI 阴性难治性癫痫患者, 这一特定群体的特征可能不同于其他癫痫患者。MRI 阴性患者的病因往往更加复杂且难以通过常规影像学手段检测, 可能存在一些独特的病理生理机制, 影响了 VNS 疗效。

未来的研究应进一步探索 VNS 治疗难治性癫痫的机制, 并评估更多潜在的临床预测指标, 如基因变异、神经网络功能异常等。此外, 开发更为精准的术前评估工具, 有助于筛选适合 VNS 治疗的患者, 提高疗效预测的准确性。同时, 研究还应关注 VNS 治疗的长期效果和潜在不良反应, 以优化治疗方案, 提升患者的整体预后。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Nguyen DK, Mbacfou MT, Nguyen DB, *et al.* Prevalence of nonlesional focal epilepsy in an adult epilepsy clinic. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(2): 198-202.
- 2 Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, *et al.* Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2-3): 310-318.
- 3 Wang S, Tang Y, Aung T, *et al.* Multimodal noninvasive evaluation in MRI-negative operculoinsular epilepsy. *J Neurosurg*, 2019, 132(5): 1334-1344.
- 4 Suller Marti A, Mirsattari SM, MacDougall K, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with therapy-resistant generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107253.
- 5 Specchio N, Ferretti A, Pietrafusa N, *et al.* Refractory status epilepticus in genetic epilepsy-is vagus nerve stimulation an option? *Front Neurol*, 2020, 11: 443.
- 6 McHugh JC, Singh HW, Phillips J, *et al.* Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia*, 2007, 48(2): 375-378.
- 7 Soleman J, Stein M, Knorr C, *et al.* Improved quality of life and cognition after early vagal nerve stimulator implantation in children. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 139-145.
- 8 Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, *et al.* Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 57-63.
- 9 Burakgazi AZ, Burakgazi-Dalkilic E, Caputy AJ, *et al.* The correlation between vagus nerve stimulation efficacy and partial

- onset epilepsies. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(4): 380-383.
- 10 Wang X, Zhang C, Wang Y, *et al*. Prognostic factors for seizure outcome in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy: A meta-analysis and systematic review. *Seizure*, 2016, 38: 54-62.
- 11 Lee SK, Lee SY, Kim KK, *et al*. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 525-32.
- 12 Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*, 1999, 53(8): 1731-1735.
- 13 Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, *et al*. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review. *Seizure*, 2020, 83: 104-123.
- 14 Renfro JB, Wheless JW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurology*, 2002, 59(6 Suppl 4): S26-30.
- 15 Liu S, Xiong Z, Wang J, *et al*. Efficacy and potential predictors of vagus nerve stimulation therapy in refractory postencephalitic epilepsy. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223211066738.
- 16 Kavčič A, Kajdič N, Rener-Primec Z, *et al*. Efficacy and tolerability of vagus nerve stimulation therapy (VNS) in Slovenian epilepsy patients: younger age and shorter duration of epilepsy might result in better outcome. *Acta Clin Croat*, 2019, 58(2): 255-264.

收稿日期: 2024-06-24 修回日期: 2024-07-11

• 论 著 •

迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的临床疗效初步分析

王中鸣^{1,2}, 王琴¹, 彭琼¹, 黄亚辉¹, 李振光¹, 陈攀¹, 卢军^{1,2}

1. 湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)癫痫中心(长沙 410073)

2. 湖南中医药大学临床医学院(长沙 410073)

【摘要】 目的 探讨迷走神经刺激术(Vagus nerve stimulation, VNS)治疗儿童药物难治性癫痫的疗效以及影响其疗效的关键因素。方法 回顾性分析2016年1月—2023年4月于湖南省第二人民医院行VNS治疗的22例药物难治性癫痫患儿的临床资料;术后随访至少1年,以平均癫痫发作减少率、有效率及McHugh分级作为VNS疗效的指标,评估VNS的疗效;将发作减少率 $\geq 50\%$ 的患者定义为应答者,分别使用Mann-Witney U检验、 χ^2 检验,将具有统计学意义的指标($P<0.05$)进行单因素和多因素Logistics回归分析。结果 本组22例患者中,术后1、3、6、9、12个月的平均发作减少率分别为12.66%、26.10%、37.47%、48.18%、54.38%,有效率分别为5.00%、9.00%、36.00%、50.00%、68.00%;术后12个月McHugh疗效分级Ⅰ级3例,Ⅱ级12例,Ⅲ级7例,Ⅴ级0例;单因素及多因素Logistic回归分析表明,儿童癫痫疗效与发作类型相关,其中全面性发作相比于局灶性发作术后疗效更佳($OR=0.062$, $P=0.014$),且在全面性发作中,肌阵挛发作、强直发作手术疗效优于其他类型。结论 VNS治疗儿童药物难治性癫痫的临床疗效具有时间累积性,全面性发作中的肌阵挛发作以及强直发作手术效果更优。

【关键词】 迷走神经刺激术; 儿童; 难治性癫痫; 手术治疗

The preliminary analysis of clinical effect of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy in children

WANG Zhongming^{1,2}, WANG Qin¹, PENG Qiong¹, HUANG Yahui¹, LI Zhenguang¹, CHEN Pan¹, LU Jun^{1,2}

1. Epilepsy Center, Hunan Brain Hospital, the Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410073, China

2. Clinical School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410073, China

Corresponding author: LU Jun, Email: 53558059@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of vagus nerve stimulation (VNS) in the treatment of refractory epilepsy in children and the key factors affecting its efficacy. **Methods** The clinical data of 22 children with drug-resistant epilepsy who received VNS treatment in the Second People's Hospital of Hunan Province from January 2016 to April 2023 were analyzed. The average seizure reduction rate, effective rate and McHugh grade were used to evaluate the efficacy of VNS after at least 1 year follow-up. Patients with an attack reduction rate of $\geq 50\%$ were defined as respondents, and Mann-Witney U test and χ^2 test were used, respectively, to conduct univariate and multifactor Logistic regression analysis with statistically significant indicators ($P<0.05$). **Results** Among the 22 patients, the average attack reduction rate was 12.66% at 1 month, 26.10% at 3 months, 37.47% at 6 months, 48.18% at 9 months and 54.38% at 12 months. The effective rate was 5.00%, 9.00%, 36.00%, 50.00% and 68.00%, respectively. 12 months after operation, there were 3 cases of grade I, 12 cases of grade II, 7 cases of grade III, and 0 cases of grade V. Unifactorial and multivariate Logistic regression analysis showed that the curative effect of epilepsy in children was related to the seizure type, among which the curative effect of general seizure was better than that of focal seizure ($OR=0.062$, $P=0.014$), and the curative effect of myoclonic seizure and tonic seizure was better than that of other types in general seizure. **Conclusion** The clinical effect of VNS in the

DOI: 10.7507/2096-0247.202406011

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(2021YFC2401201); 湖南省卫生健康委员会科研计划项目(B202303077762); 湖南省自然科学基金(2023JJ60291、2024JJ9360)

通信作者: 卢军, Email: 53558059@qq.com



treatment of refractory epilepsy in children is time cumulative, and the surgical effect of myoclonic seizures and tonic seizures in general seizures is better.

【Key words】 Vagus nerve stimulation; Children; Refractory epilepsy; Surgical treatment

癫痫是常见的儿童神经系统慢性疾病, 2010 年国际抗癫痫联盟将正确应用 2 种或以上的抗癫痫发作药物后仍控制不佳、反复发作, 未能达到持续未发作者称为药物难治性癫痫。目前治疗手段有手术切除致痫灶、神经调控以及生酮饮食治疗, 部分患儿通过手术切除致痫灶疗效良好, 但仍有患儿因无法精准定位致痫灶、存在多个致痫灶或致痫灶位于功能区等难以手术^[1], 其中迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 微创, 对于难以定位致痫灶以及各种发作类型的癫痫患者均有效, 并且 VNS 的疗效儿童患者优于成人, 目前逐渐在临床中广泛应用^[2-3]; 但国内对于 VNS 治疗儿童药物难治性癫痫患者的报道较少, 本研究通过单中心病例回顾研究, 对其临床疗效进行初步分析以及探讨其疗效的影响因素, 旨在为 VNS 治疗儿童药物难治性癫痫获得更好的手术效果提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析湖南省第二人民医院 2016 年 1 月—2023 年 4 月行 VNS 手术治疗的 22 例药物难治性癫痫患儿, 其中男 12 例、女 10 例, 年龄 3~17 岁; 局灶性起源 9 例、全面性起源 13 例; 全面性发作 15 例、局灶性发作 7 例; 5 例患儿合并癫痫综合征; 致痫灶位于左侧 5 例、右侧 4 例、双侧 13 例; 基因性病因 4 例、感染性病因 3 例、结构性病因 2 例、免疫性病因 1 例、特发性病因 9 例、缺血缺氧性脑病病因 3 例。本研究所有患儿监护人均知情同意, 并经湖南省第二人民医院医学伦理委员会批准 (KY2022-016-02)。

1.2 手术过程

患者在全麻插管下行左侧迷走神经刺激术, 患者全麻插管麻醉满意后, 予患者取仰卧头右侧位, 取左侧颈部横切口, 长约 3 cm, 常规络合碘消毒, 铺巾, 切开皮肤及颈阔肌, 钝性分离, 拉开胸锁乳突肌, 剪开颈动脉鞘, 于颈内动脉及颈内静脉之间找到左侧迷走神经, 予以游离一段神经长约 3 cm, 显微镜下予以将刺激电极负、正极及固定锚 (北京品驰医疗设备股份有限公司、常州瑞神安医疗器械有限公司) 缠于迷走神经上, 将电极线固定于胸锁乳突肌上, 于左锁骨下腋前作一长约 5 cm 纵形切

口, 切开皮肤及皮下组织, 予以皮下建立隧道连接颈部切口, 将电极线通过皮下隧道穿出, 连接脉冲发生器, 将脉冲发生器置于皮下。

1.3 调机流程

术后 1 周开机, 起始参数设置为: 电流 0.2 mA, 频率 30 HZ, 脉宽 500 us, 刺激时间 30 s, 间隔时间 5 min, 磁石铁输出电流为 0.4 mA; 术后半年内每隔 1 个月调机 1 次, 每次电流增加 0.2~0.3 mA, 将电流调整至 1.2~1.6 mA, 之后每 3 个月调机 1 次, 调整至合适电流。

1.4 术后随访

由癫痫中心专科医师对患者进行随访, 记录患者术后 1、3、6、9、12 个月的发作次数、频率、服药情况以及不良反应等; 督促患者完善癫痫日记, 本组患者随访时间均超过 12 个月以上。

1.5 评价指标

患者手术疗效的评估: ① 发作频率减少率按照公式: $[\text{基线发作次数/月} - \text{随访时发作次数/月}] / (\text{基线发作次数/月} \times 100\%)$ 计算。将发作减少 $\geq 50\%$ 者定义为应答组, 反之则为无应答组。随访时间至术后 12 个月; ② McHugh 疗效分级: I 级, 发作频率减少 $>80\%$; II 级, 发作频率减少 $50\% \sim 79\%$; III 级, 发作频率减少 $<50\%$; IV 级, 仅在使用磁铁时受益; V 级, 无改善。

1.6 统计方法

用 SPSS 23.0 统计学软件及 GraphPad Prism9 进行数据分析和图表制作。对计量资料进行 Shapiro-Wilk 正态性检验, 若 Shapiro-Wilk 检验 $P > 0.05$, 则判断计量资料满足正态分布。反之, 则该计量资料不满足正态分布。对符合正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 对不符合正态分布的计量资料采用 $M(Q1, Q3)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Witney U 检验。计数资料以百分率 (%) 对比, 两组比较采用 χ^2 检验。将具有意义的指标 ($P < 0.05$) 进行单因素和多因素 Logistics 回归分析, 计算出独立危险因素的比值比 (Odd ratio, OR), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学资料

本研究共纳入在我院连续接受治疗的难治性

表 1 人口统计学特征 [*n* (%)]

变量	<i>n</i>	%
性别		
男	12	54.55%
女	10	45.45%
年龄		
<7岁	5	22.73%
7~14岁	12	54.55%
>14岁	5	22.73%
病史		
<3年	7	31.82%
3~10年	10	45.45%
>10年	5	22.73%
VEEG (起源灶侧别)		
左侧	5	22.73%
右侧	4	18.18%
双侧	13	59.09%

癫痫患儿 22 例，其中男 12 例、女 10 例。年龄 <7 岁共 5 例、7~14 岁共 12 例、>14 岁共 5 例。病史 <3 年共 7 例、3~10 年共 10 例、>10 年共 5 例。VEEG 起源于左侧 5 例、右侧 4 例、双侧 13 例。详见表 1。

2.2 儿童癫痫疗效的单因素分析

应答组患儿年龄为 (12.47 ± 3.93) 岁、无应答组患儿年龄为 (10.29 ± 3.68) 岁，两组患儿年龄无明显差异 (*P* > 0.05)。应答组患儿病史为 (7.50 ± 4.75) 年、无应答组患儿年龄为 (5.50 ± 4.07) 年，两组患儿病史无明显差异 (*P* > 0.05)。应答组患儿术前发作频率为 (44.07 ± 53.79) 次/月、无应答组患儿术前发作频率为 (100.71 ± 137.34) 次/月，两组患儿术前发作频率无明显差异 (*P* > 0.05)。应答组 7 例男性患儿、8 例女性患儿；无应答组患儿 2 例男性患儿、5 例女性患儿，两组之间无统计学差异 (*P* > 0.05)。应答组患儿 VEEG (起源灶侧别) 左侧起源 3 例、右侧 1 例、双侧 11 例；无应答组患儿 VEEG (起源灶侧别) 左侧起源 2 例、右侧 3 例、双侧 2 例，两组之间无统计学差异 (*P* > 0.05)。应答组患儿全面性发作 13 例、局灶性发作 2 例；无应答组患儿全面性发作 2 例、局灶性发作 5 例，应答组患者全面性发作患者数量显著多于无应答组 (*P* < 0.05)。其余病因及共患病中两组患儿间差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。详见表 2。

表 2 儿童癫痫疗效的单因素分析 [$\bar{x} \pm s$; *n* (%)]

变量	总计 (<i>n</i> = 22)	应答组 (<i>n</i> = 15)	无应答组 (<i>n</i> = 7)	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄	11.77 ± 3.90	12.47 ± 3.93	10.29 ± 3.68	1.240	0.231
病史 (年)	6.86 ± 4.55	7.50 ± 4.75	5.50 ± 4.07	0.960	0.349
术前发作 频率/月	62.09 ± 89.71	44.07 ± 53.79	100.71 ± 137.34	-1.410	0.173
性别				-	0.381
女	10 (45.45)	8 (53.33)	2 (28.57)		
男	12 (54.55)	7 (46.67)	5 (71.43)		
VEEG (起源 灶侧别)				-	0.074
左侧	5 (22.73)	3 (20.00)	2 (28.57)		
右侧	4 (18.18)	1 (6.67)	3 (42.86)		
双侧	13 (59.09)	11 (73.33)	2 (28.57)		
发作类型				-	0.014*
全面性发作	15 (68.18)	13 (86.67)	2 (28.57)		
局灶性发作	7 (31.82)	2 (13.33)	5 (71.43)		
病因				-	1.000
其他 (感染、6 结构等)	6 (27.27)	4 (26.67)	2 (28.57)		
特发	9 (40.91)	6 (40.00)	3 (42.86)		
缺血缺氧性 脑病	3 (13.64)	2 (13.33)	1 (14.29)		
遗传	4 (18.18)	3 (20.00)	1 (14.29)		
共患病				-	0.460
其他	4 (18.18)	3 (20.00)	1 (14.29)		
无	5 (22.73)	4 (26.67)	1 (14.29)		
智力发育迟 滞	3 (13.64)	3 (20.00)	0 (0.00)		
精神发育迟 滞	10 (45.45)	5 (33.33)	5 (71.43)		

注：* 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)

2.3 儿童癫痫不同时间点发作减少率、有效率及 McHugh 疗效分级

儿童术后 1、3、6、9、12 个月的癫痫发作减少率分别为 12.66%、26.10%、37.47%、48.18%、54.38%，术后 3、6、9、12 个月均较术后 1 个月的发作减少率进一步增加，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。详见图 1。

儿童术后 1、3、6、9、12 个月有效率分别为 5.00%、9.00%、36.00%、50.00%、68.00%。详见图 2。

儿童癫痫术后不同时间点 McHugh 疗效分级，术后 1 个月 McHugh 疗效分级 0 例 I 级、1 例 II 级、17 例 III 级、4 例 V 级；术后 3 个月

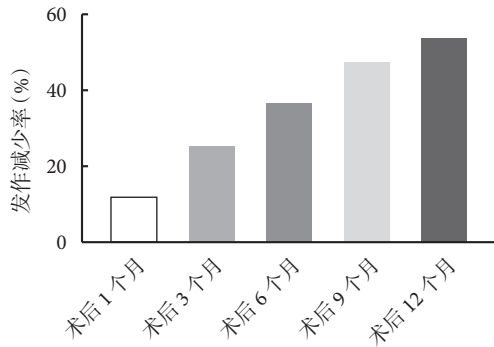


图1 儿童癫痫不同时间点发作减少率

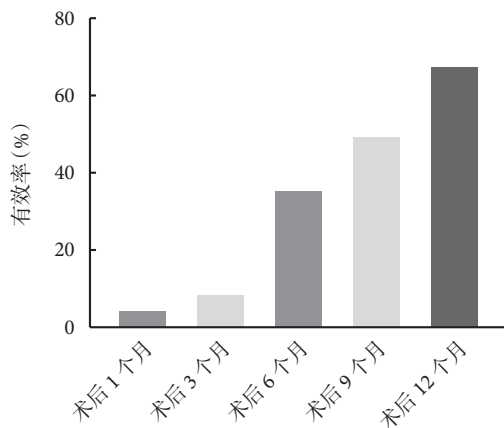


图2 儿童癫痫术后不同时间点有效率

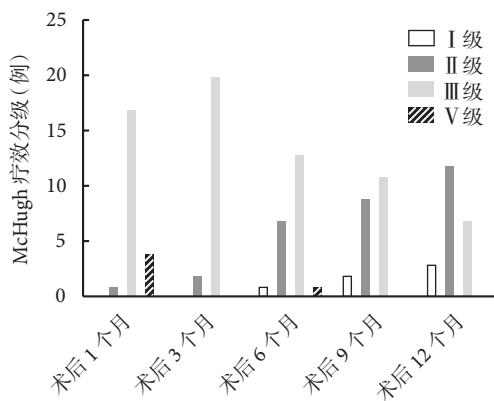


图3 儿童癫痫不同时间点 McHugh 疗效分级

McHugh 疗效分级 0 例 I 级、2 例 II 级、20 例 III 级、0 例 V 级；术后 6 个月 McHugh 疗效分级 1 例 I 级、7 例 II 级、13 例 III 级、1 例 V 级；术后 9 个月 McHugh 疗效分级 2 例 I 级、9 例 II 级、11 例 III 级、0 例 V 级；术后 12 个月 McHugh 疗效分级 3 例 I 级、12 例 II 级、7 例 III 级、0 例 V 级。详见图 3。

2.4 VNS 疗效的单因素和多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中差异具有统计学意义 ($P<0.05$) 的指标分别进行单因素和多因素 Logistic 回归分析, 其中自变量为术后药物种类及发作类型。因变

表 3 VNS 疗效的单因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	标准误	P 值	OR 值	95%CI
发作类型	-2.788	1.130	0.014*	0.062	0.007, 0.564
术后药物种类	1.180	0.626	0.059	3.256	0.955, 11.104

注: * 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)

表 4 VNS 疗效的多因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	标准误	P 值	OR 值	95%CI
术后药物种类	0.945	0.679	0.164	2.573	0.680, 9.741
发作类型	-2.386	1.224	0.050*	0.092	0.008, 1.013
常量	-0.039	2.931	0.989	0.961	-

注: * 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)

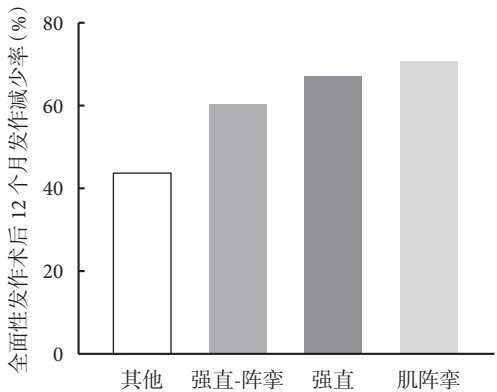


图4 不同类型全面性发作术后 12 月发作减少率比较

量为疗效分组 (应答组为 0、无应答组为 1)。

VNS 疗效的单因素 Logistic 回归分析表明, 发作类型与儿童癫痫疗效相关, 其中全面性发作相比于局灶性发作术后疗效更佳 ($P<0.05$)。术后药物种类在单因素 Logistic 回归分析无明显统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 3。

VNS 疗效的多因素 Logistic 回归分析表明, 发作类型与儿童癫痫疗效相关, 其中全面性发作相比于局灶性发作术后疗效更佳 ($P<0.05$)。术后药物种类在多因素 Logistic 回归分析无明显统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 4。

2.5 不同类型全面性发作术后 12 个月发作减少率比较

不同类型全面性发作中, 其他类型术后 12 个月发作减少率平均值为 44.45%、强直-阵挛类型为 61.03%、强直类型为 67.92%、肌阵挛类型为 71.04%。可看出在全面性发作中, 肌阵挛类型术后疗效优于强直类型、强直类型优于强直-阵挛类型、强直-阵挛类型优于其他类型。详见图 4。

3 讨论

我国每年癫痫新发患病人数约 65 万 ~ 70 万,

目前有近 1 000 万癫痫患者, 其中儿童与老年人是患者人群的高峰, 约 30% 的患者最终发展成为药物难治性癫痫^[4-5]。经过严格且详尽的术前评估后, 若能精准定位致痫灶, 理论上来说开颅手术切除致痫灶是其首选治疗方案, 若无法准确定位致痫灶或存在多个致痫灶或致痫灶位于重要功能区等无法手术切除的药物难治性患者, 推荐其行 VNS 等神经调控治疗手段。在本研究中, 7 例患儿临床发作类型为局灶性发作, 4 例患儿解剖-电-临床所定位的致痫灶不一致, 患儿家属因行二期评估(立体定向脑电图)费用高、住院时间久等原因, 最终要求行 VNS 治疗; 2 例患儿能精准定位致痫灶, 但因其离功能区较近, 手术切除可能会导致神经功能障碍, 故而选择行 VNS 治疗。但研究中发现 1 例局灶性起源, 并且头部 MRI 提示可能为局灶性皮质发育不良, 但患儿家属因开颅切除性手术较 VNS 风险高、创伤大、并发症多, 患儿家属难以接受, 也最终选择 VNS 治疗, 术后 3 个月随访时发现患儿未再出现癫痫发作。随着目前对于癫痫网络的研究愈发深入, 发现若未同时切除致痫网络(即癫痫源区、发作起始及异常的中心节点), 不能改变网络间联系, 从而预后不佳^[6-9]。VNS 是通过脉冲发生器刺激颈部迷走神经上行传入冲动, 从而抑制神经元异常同步化放电以及癫痫网络的传播, 减轻或终止癫痫发作^[10-12]。研究发现 VNS 对于儿童发作减少率高于其他人群, 即时 VNS 可降低癫痫患者脑功能, 降低患者发作对脑功能网络的易损性, 并且 VNS 可促进脑网络结构重建^[13-14], 这可能是儿童 VNS 手术疗效较好的一大原因。

本研究共纳入 22 例患儿, 术后 12 个月癫痫发作减少率为 54.38%、有效率为 68%, 术后 12 个月 McHugh 疗效分级 I 级 3 例、II 级 12 例、III 级 7 例、V 级 0 例。与国内外文献报道基本相近^[15], 且本研究中术后 1、3、6、9、12 个月平均发作减少率分别为 12.66%、26.10%、37.47%、48.18%、54.38%, 有效率分别为 5.00%、9.00%、36.00%、50.00%、68.00%, 随治疗时间延长及参数调整, 其疗效逐渐增加。本组仅 3 例患儿出现术后一过性声音嘶哑, 其余均未出现相关不良反应。

为了探讨其疗效的影响因素, 本研究将发作减少率 $\geq 50\%$ 的患者定义为应答者, 分别使用 Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验, 将具有统计学意义的指标 ($P < 0.05$) 进行单因素和多因素 Logistics 回归分析。结果显示发作类型与儿童癫痫疗效相关, 其中全面性发作相比于局灶性发作术后疗效更佳

($P < 0.05$), 且在全面性发作中, 强直类型术后 12 个月发作减少率平均值为 67.92%、肌阵挛类型术后 12 个月发作减少率平均值为 71.04%, 高于强直-阵挛以及痉挛等其他类型。与既往研究相反^[16], 本研究表明全面性发作的难治性癫痫患儿对 VNS 疗效更好, 其中对于肌阵挛发作控制效果更优。本研究纳入对象均为已正确使用 2 种或 2 种以上抗癫痫发作药物后仍效果不佳的药物难治性癫痫患儿, 随着药物种类增多, 患者的发作控制增益显著减少。有临床研究发现, 更换第 3 种抗癫痫发作药物治疗后, 患者发作缓解率仅增加 1%, 且增加抗癫痫发作药物种类会导致更多的药物不良反应及停药率^[16]。这可能是药物种类不是影响儿童癫痫疗效相关因素的原因之一。本研究可能在于本研究样本量少、随访时间短, 可能存在一定偏差, 需要多中心、随机、双盲实验进一步探究。VNS 因创伤小、有效率高, 对于难治性癫痫患儿具有独特优势^[17], 且随着脑功能网络研究的深入, 有望今后在临床广泛应用。

综上, 本研究表明 VNS 治疗儿童药物难治性癫痫的临床疗效较好, 且具有时间累积性, 全面性发作相比于局灶性发作术后疗效更佳, 全面性发作中的肌阵挛发作以及强直发作手术效果更优。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 王薇薇, 吴逊. 脑网络理论在癫痫临床中的意义及应用. 癫痫杂志, 2024, 10(1): 66-72.
- 2 许子懿. 通过DTI分析丘脑-皮层结构连接与药物难治性癫痫患者行迷走神经刺激术疗效的关系. 安徽医科大学, 2023, 硕士学位论文.
- 3 顾锐, 纪凡, 朱晋. 迷走神经刺激术治疗儿童癫痫的疗效预测因素分析. 临床神经外科杂志, 2022, 19(5): 488-491, 496.
- 4 周晶晶, 贾圣陶, 张晓华, 等. 迷走神经刺激术治疗5例难治性抑郁症患者的疗效及安全性分析. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(3): 172-176.
- 5 郭永坤, 赵德泉, 刘春颖, 等. 迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫. 中华神经创伤外科电子杂志, 2021, 7(6): 383-384.
- 6 谭泊静, 李云林, 马康平, 等. 迷走神经刺激术治疗SCN1A基因异常相关儿童难治性癫痫5例并文献复习. 立体定向和功能神经外科杂志, 2021, 34(3): 141-144.
- 7 曾媛香, 胡越. 迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的研究进展. 癫痫杂志, 2021, 7(1): 49-53.
- 8 Fang JJ, Shan W, Wu JP, et al. Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2019, 25(11): 1222-1228.
- 9 张桐, 汤继宏. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的研究进展. 癫痫杂志, 2019, 5(6): 463-466.
- 10 曾媛香. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的有效性及其

- 安全性分析. 重庆医科大学, 2021, 硕士学位论文.
- 11 Tufo T , Izzo A , Fuggetta M , *et al.* Retrospective open-label study of efficacy and tolerability of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: long-term follow up. *Journal of the Neurological Sciences*, 2019, 405 (Suppl): 121-121.
 - 12 向迅捷, 孙留中, 徐才邦, 等. 迷走神经电刺激术治疗难治性癫痫的临床疗效观察. *广西医学*, 2019, 41(14): 1843-1845.
 - 13 Alja K , Nina K , Zvonka R , *et al.* Efficacy and tolerability of vagus nerve stimulation therapy (VNS) in Slovenian epilepsy patients: younger age and shorter duration of epilepsy might result in better outcome. *Acta clinica Croatica*, 2019, 58(2): 255-264.
 - 14 González FH , Yengo-Kahn A , Englot JD . Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy . *Neurosurgery Clinics of North America*, 2019, 30 (2): 219-230.
 - 15 王娴, 李莉萍, 遇涛, 等. 植入式迷走神经刺激治疗难治性癫痫的有效性分析. *中华神经科杂志*, 2018, 51(10): 819-823.
 - 16 李潇啸, 孙涛, 刘阳, 等. 迷走神经刺激术在儿童药物难治性癫痫中的应用. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(3): 323-326.
 - 17 方铁, 方方, 张杰, 等. 迷走神经刺激治疗儿童难治性癫痫的初步疗效分析. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(5): 407-411.
- 收稿日期: 2024-06-21 修回日期: 2024-07-22

• 论 著 •

拉考沙胺添加治疗儿童及青少年难治性癫痫的临床分析



林海生, 戴津, 彭炳蔚, 朱海霞, 李小晶, 王秀英, 李嘉铃, 石凯丽, 高媛媛, 陈文雄

广州医科大学附属妇女儿童医疗中心 神经内科 (广州 510120)

【摘要】 目的 观察分析拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 添加治疗儿童及青少年难治性癫痫的疗效及不良反应。方法 回顾性分析 2020 年 1 月–2023 年 3 月在广州医科大学附属妇女儿童医疗中心神经内科诊治的难治性癫痫患者 85 例, 其中男 50 例、女 35 例, 年龄 0.5 ~ 15 岁, 平均 (6.90±3.61) 岁, 通过口服 LCM 添加治疗自身对照研究, 并进行随访, 对比观察使用 LCM 前后的疗效及不良反应。结果 通过自身对照, 添加 LCM 治疗后经过 12 个月的随访, 相比于基线, 治疗 3、6、12 个月后癫痫发作频率均有下降, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 在添加治疗 3、6、12 个月后分析患儿的有效率分别为 36.47%、42.35% 及 41.18%, 添加 LCM 治疗 12 个月后无发作的病例有 22 例, 无发作率达 25.88%; 入组患者基线状态使用多种抗癫痫发作药物, 较多患者使用的 3 种药物分别是丙戊酸钠 54 例 (63.53%)、左乙拉西坦 41 例 (48.24%) 和奥卡西平 24 例 (28.24%)。添加 LCM 后共有 10 例出现不良反应, 如头晕、头痛、恶心等。不良反应发生率 11.76%; 添加 LCM 后 12 个月的保留率是 63.5%。结论 LCM 添加治疗儿童及青少年难治性癫痫能有效地改善癫痫发作频率, 不良反应少、保留率较高。

【关键词】 难治性癫痫; 拉考沙胺; 添加; 疗效; 安全性

Clinical analysis of Lacosamine supplementation in the treatment of refractory epilepsy in children and adolescents

LIN Haisheng, DAI jin, PENG Bingwei, ZHU Haixia, LI Xiaojing, WANG Xiuying, LI Jialing, SHI Kaili, GAO Yuanyuan, CHEN Wenxiong

Department of Neurology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: CHEN Wenxiong, Email: gzchcw@126.com

【Abstract】 Objective To observe and analyze the efficacy and adverse reactions of Lacosamide (LCM) in the treatment of refractory epilepsy in children and adolescents. **Methods** A retrospective cohort study was conducted on 85 patients with refractory epilepsy, with 50 males and 35 females, aged 0.5 ~ 15 years with an average age of (6.90±3.61) years, who were treated in the Department of Neurology of Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, from January 2020 to March 2023. A self-controlled study was conducted by oral LCM add on treatment, and follow-up was performed to compare and observe the efficacy as well as the adverse reactions before and after the use of LCM. **Results** By self-control, after 12 months of follow-up after addition of LCM treatment, compared with baseline, the frequency of seizures decreased after 3, 6 and 12 months of treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$), and the effective rate of analysis after 3, 6 and 12 months of addition of treatment were 36.47%, 42.35% and 41.18%, respectively. There were 22 cases without seizure after 12 months of LCM treatment, and the seizure-free rate was 25.88%. Enrolled patients used a variety of antiseizure medications at baseline, and the three drugs used by the most patients were sodium valproate in 54 cases (63.53%), levetiracetam in 41 cases (48.24%) and oxcarbazepine in 24 cases (28.24%) respectively. After addition of LCM, a total of 10 cases experienced adverse reactions, such as dizziness, headache, nausea, etc. The incidence of adverse reactions was 11.76%. The retention rate at 12 months after adding LCM was 63.5%. **Conclusions** The addition of LCM in the treatment of refractory epilepsy in children and adolescents can effectively improve the frequency of seizures, with fewer adverse reactions and higher retention rates.

【Key words】 Refractory epilepsy; Lacosamine; Add on; Efficacy; Safety



癫痫是最常见的神经系统疾病之一,在全球的年发病率约为 50/100 000,患病率为 700/100 000,影响约 0.5%~1% 的儿童^[1]。其中多达 30% 的癫痫患儿在正确选择应用且能耐受的两种抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs), 仍未能达到持续无发作的,称为为难治性癫痫^[2, 3]。新型 ASMs 因其新的作用机制、更好的耐受性,合适的单独或添加可能有效帮助治疗儿童难治性癫痫。拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 属于第三代 ASMs, 2018 年 11 月在中国上市,可选择性增强电压门控钠通道的慢失活而发挥其抗癫痫作用^[4],用于成人、青少年、4 岁及以上儿童癫痫患者部分发作性癫痫的单药或添加治疗。2021 年 10 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 LCM 扩展适应于 1 个月以上的婴儿。2023 年《临床诊疗指南·癫痫病学分册 (2023 修订版)》推荐 LCM 为局灶性发作一线药物及添加药物、全面强直-阵挛添加药物^[3]。由于 LCM 独特的作用机制,适合与多种 ASMs 联合使用,国外已用于难治性癫痫的添加治疗,且取得良好的疗效^[5]。国内除新疆地区 Zhao 等^[6] 对儿童及青少年也有 LCM 相关的研究,也提示 LCM 有较好疗效及安全性,但总体上已发表的研究不多。本研究通过报道 LCM 添加治疗儿童难治性癫痫的疗效及不良反应,为临床用药提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2020 年 1 月—2023 年 3 月在广州医科大学附属妇女儿童医疗中心神经内科就诊的癫痫患者,末次随访时间截止 2024 年 3 月。从中选取病例资料完整、符合入组标准药物难治性癫痫患者 85 例。所有患者均经视频脑电图 (Video electroencephalogram, VEEG)、头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 检查,且随访 12 个月,在入组后的 3、6、12 个月的随访都记录患者依从性及临床发作情况、ASMs 治疗的反应、及发作频率。该研究获得广州医科大学附属妇女儿童医疗中心医学伦理委员会审核批准 (275A01) 及所有患儿监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 所有患儿均行脑电图、头颅 MRI、心电图、肝肾功能、血糖、电解质等检查; ② 癫痫诊断采用 2014 年国际抗癫痫联盟 (International League against Epilepsy, ILAE) 癫痫临床实用性定义的诊断标准^[3]。依照 2010 年 ILAE 关于发作分类诊

断标准确定患者的发作类型,并鉴别是否符合相关的癫痫综合征; ③ 参考 ILAE 初次单药治疗癫痫指南,给予合理 ASMs 治疗。癫痫患儿对药物治疗反应性的定义参照目前国际研究的标准^[7]。药物难治性癫痫的定义按患者发作类型正确使用 ≥ 2 种对该发作类型有效且能耐受的 ASMs,单药前、后分别使用或联合使用,仍有在使用该药前最长发作间期的 3 倍时间或 12 个月内有发作者; ④ 入组患者年龄 1 月龄~17 岁。

1.1.2 排除标准 ① 选药不符合 ILAE 指南,家人及患儿依从性差,用药不当者; ② 有心律失常,如 II 度、III 度房室传导阻滞者; ③ 对 LCM 或药品中任何辅料过敏者。

1.2 研究方案

患儿在常规使用 ASMs 药物基础上,癫痫发作仍未控制,通过自身对照研究,口服 LCM (片剂或口服液),治疗剂量 2~12 mg/(kg·d),观察 3、6、12 个月,并进行随访,对比观察使用 LCM 前后的癫痫发作频次、症状持续时间、脑电图改善情况及不良反应。LCM 终止加量的原则是根据临床判断治疗有效、发作增加或出现严重的不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果 经过药物剂量调整期,在达到最佳有效剂量 (即最佳疗效) 后应对患者观察至少 12 个月。以添药治疗前 3 个月内患儿平均发作次数为基线,观察治疗后 3、6、12 个月患儿癫痫发作频率的变化。判断为有效的标准: 接受治疗后未再出现发作或发作频次减少 50%~99%; 无效: 发作频次减少 <50% 或加重。

1.3.2 安全性及不良反应 患儿服药期间间隔半年采集静脉血检测肝、肾功能、电解质,以及行心电图检查,观察并记录患儿治疗期间相关不良反应发生的情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件包管理全部数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示; 两组样本均数的比较用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验; 多个总体率之间的比较用 χ^2 检验; 运用广义估计方程分析评估 LCM 对癫痫治疗的效果, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料

共纳入 85 例患者,其中男 50 例 (58.82%)、女 35 例 (41.18%), 年龄 6 月龄~15 岁,人口统计学

表 1 患者基本情况 [*n* (%) , $\bar{x}\pm s$]

项目	数量
性别	
女	35 (41.18)
男	50 (58.82)
体重 (kg)	26.99±14.03
进入研究时LCM用药年龄 (岁)	6.90±3.61
≤4	22 (25.88)
4~8	33 (38.82)
>8	30 (35.29)
首次诊断癫痫时的年龄 (岁)	3.43±3.04
≤1	29 (34.12)
1~4	30 (35.29)
>4	26 (30.59)
进入研究时的癫痫持续时间 (年)	3.47±2.48
≤2	32 (37.65)
2~4	26 (30.59)
>4	27 (31.76)
既往ASMs数量 (种)	3.57±1.27
2	24 (28.24)
3	17 (20.00)
4	20 (23.53)
5	21 (24.71)
6	2 (2.35)
7	1 (1.18)
基线时联用的ASMs数量 (种)	2.41±0.76
1	9 (10.59)
2	37 (43.53)
3	34 (40.00)
4	5 (5.88)
10%以上患者基线使用的ASMs	
VPA	54 (63.53)
LEV	41 (48.24)
OXC	24 (28.24)
NZP	23 (27.06)
TPM	23 (27.06)
LTG	18 (21.18)
CZP	9 (10.59)
LCM 初始剂量[mg/ (kg·d)]	2
LCM 维持剂量[mg/ (kg·d)]	5.14±2.41
≤4	5.81±2.71

续表 1

项目	数量
4~8	5.50±2.46
>8	4.27±1.88
发作类型	
局灶性发作	35 (41.18)
全面性发作	12 (14.12)
局灶性兼全面性发作	31 (36.47)
未明分类	7 (8.24)
热性惊厥起病	
否	68 (80.00)
是	17 (20.00)
基因检测异常	
否	75 (88.24)
是	10 (11.76)
脑炎后癫痫	
否	74 (87.06)
是	11 (12.94)
癫痫综合征	13
CSWS	4 (30.77)
DS	4 (30.77)
FIRES	1 (7.69)
LGS	3 (23.08)
WS	1 (7.69)

注：CSWS，癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波；DS，Dravet综合征；FIRES，热性感染相关性癫痫综合征；LGS，Lennox-Gastaut 综合征；WS，West综合征；VPA，丙戊酸；LEV，左乙拉西坦；OXC，奥卡西平；NZP，硝西洋；TPM，托吡酯；LTG，拉莫三嗪；CZP，氯硝西洋；LCM，拉考沙胺；ASMs，抗癫痫发作药物

和临床数据汇总详见表 1。首次诊断癫痫时的年龄 (3.43±3.04) 岁，接受 LCM 治疗时的平均年龄为 (6.90±3.61) 岁，1 月龄~4 岁 22 例 (25.88%)，>4~8 岁 33 例 (38.82%)，>8 岁 30 例 (35.29%)。添加 LCM 治疗前所有患者均使用过 2 种或 2 种以上 ASMs，其中 41 例 (48.24%) 使用过 2~3 种 ASMs，44 例 (51.76%) 使用过 4 种以上 ASMs。入组患者基线状态使用 1~4 种 ASMs，联合用药使用最多的 3 种药物分别是丙戊酸钠 54 例 (63.53%)、左乙拉西坦 41 例 (48.24%) 和奥卡西平 24 例 (28.24%)。LCM 维持剂量 (5.14±2.41) mg/ (kg·d)，其中 1 月龄~4 岁 LCM 维持剂量 (5.81±2.71) mg/ (kg·d)，>4~8 岁 LCM 维持剂量 (5.50±2.46)

mg/(kg·d), >8 岁 LCM 维持剂量 (4.27 ± 1.88) mg/(kg·d)。本次研究病例中仅有局灶性发作的患儿 35 例, 12 例患儿仅有全面性发作、31 例患儿兼有局灶性及全面性发作、7 例患儿发作类型不能分类。根据临床发作类型及脑电图符合癫痫综合征的有 13 例 (West 综合征 1 例、Lennox-Gastaut 综合征 3 例、Dravet 综合征 4 例、癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波 4 例、发热感染相关性癫痫综合征伴超级难治性癫痫 1 例), 另外继发脑炎后癫痫 11 例、VNS 术后的 4 例、神经纤维瘤病 I 型 1 例、脑灰质异位症 2 例、大脑皮层发育不良 1 例、巨脑回 1 例、合并精神运动发育迟滞 27 例; 基因检测后明确基因相关性癫痫 10 例、2 例为染色体微缺失; 曾经使用生酮饮食 10 例。

2.2 患儿添加使用 LCM 后的临床疗效

添加 LCM 治疗 3 个月后发作减少 50% 以上的患儿 31 例, 治疗的有效率为 36.47%; 添加 LCM 治疗 6 个月后发作减少 50% 以上的患儿 36 例, 治疗的有效率为 42.35%; 添加 LCM 治疗 12 个月后发作减少 50% 以上的患儿 35 例, 治疗的有效率为 41.18%。详见图 1。添加 LCM 治疗 12 个月后完全无发作的病例有 22 例, 完全控制率达 25.88%。

广义估计方程分析显示, $\chi^2=8.796$, $P=0.032$, 表明不同时间点下癫痫发作频率差异均有统计学意义, 通过进一步两两比较得知, 相比于基线, 治疗 3、6、12 个月癫痫发作频率均有下降, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 2。分析显示 LCM 药物的使用可一定程度上降低癫痫发作频率, 对控制本组难治性癫痫患者具有一定的效果。

本研究患者在 LCM 治疗后对 85 例儿童和青少年进行了至少 12 个月的随访。LCM 的平均维持剂量为 (5.14 ± 2.41) mg/(kg·d)。在 12 个月内的随访中, 27 例患者停止了 LCM 治疗, 3、6、12 个月时的保留率分别为 75.3%、70.6%、63.5%。详见图 2。

将 85 例患者根据治疗是否有效分为两组, 包括有效组 ($n=35$) 和无效组 ($n=50$)。经统计 t 检验或 χ^2 检验显示, 有效组和无效组在年龄、体重、首次诊断癫痫时的年龄、进入研究时的癫痫持续时间、基线时联用的 ASMs 数量、受试者使用的 ASMs、LCM 维持剂量、发作类型、是否热性惊厥起病等方面均无统计学差异 ($P>0.05$), 详见表 3。

2.3 不良反应

本组患者发生不良反应 10 例, 分别是头晕 3 例, 头痛、恶心、腹痛、睡眠不佳、皮肤瘙痒、步态不稳、过敏各 1 例, 不良反应发生率 11.76%; 因不

表 2 治疗 3、6、12 月癫痫平均发作频率变化

治疗时间	中位数	χ^2	P
基线	8.00 (2.00, 75.00)	8.796	0.032
3个月	4.00 (0.50, 33.00)*		
6个月	2.00 (0.00, 29.00)*		
12个月	2.00 (0.00, 29.00)*		

注: *相比于基线 $P<0.05$

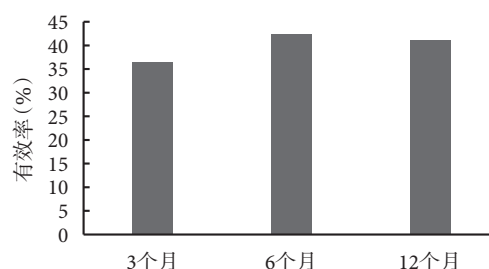


图 1 添加治疗后 3、6、12 个月的有效率

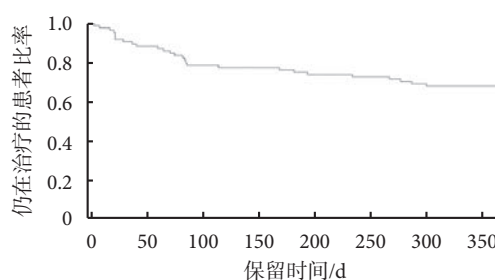


图 2 患者使用 LCM 治疗后 12 个月内的保留率

良反应而停药 4 例, 分别是头晕、皮肤瘙痒、步态不稳和过敏各 1 例, 因不良反应停药率 4.71%。出现不良反应的患者中有效组的病例占 4 例, 仅表现为头晕和睡眠不佳, 其基线状态有 2~3 种 ASMs; 而无效组的病例占 6 例, 其基线状态有 1~3 种 ASMs。在整个 LCM 治疗期间, 定期复查肝肾功能、电解质 (钠、钾、钙) 及心电图等均在正常范围, 没有出现死亡或严重不良事件, 多数不良反应表现轻微, 基本可耐受, 不需要特殊处理, 未影响用药。

3 讨论

目前儿童癫痫的治疗手段主要有药物、手术及生酮饮食, 其中以抗癫痫发作药物为主要的治疗方式^[3]。尽管近几十年来研制出奥卡西平、托吡酯、左乙拉西坦、拉莫三嗪等 ASMs, 但仍有相当一部分患儿癫痫发作控制不佳。拉考沙胺为新一类的功能性氨基酸, 作为新型的 ASMs, 已被 FDA 批准及《临床诊疗指南·癫痫病分册 (2023 修订版)》推荐

表 3 患者临床治疗情况（基线数据组间差异性分析）[*n*（%）]

项目	无效组 (<i>n</i> =50)	有效组 (<i>n</i> =35)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i> 值
性别			1.166	0.28
女	23 (46.00)	12 (34.29)		
男	27 (54.00)	23 (65.71)		
进入研究时LCM用药年龄(年)			0.039	0.981
≤4	13 (26.00)	9 (25.71)		
4~8	19 (38.00)	14 (40.00)		
>8	18 (36.00)	12 (34.29)		
首次诊断癫痫时的年龄(岁)			3.141	0.208
≤1	20 (40.00)	9 (25.71)		
1~4	14 (28.00)	16 (45.71)		
>4	16 (32.00)	10 (28.57)		
进入研究时的癫痫持续时间(年)			2.257	0.324
≤2	22 (44.00)	10 (28.57)		
2~4	13 (26.00)	13 (37.14)		
>4	15 (30.00)	12 (34.29)		
既往ASMs数量			3.298	0.069
2~3	20 (40.00)	21 (60.00)		
≥4	30 (60.00)	14 (40.00)		
基线时联用的ASMs数量			1.83	0.176
1~2	24 (48.00)	22 (62.86)		
≥3	26 (52.00)	13 (37.14)		
10以上的受试者使用的ASMs				
VPA	31 (26.50)	23 (30.67)	0.123	0.726
LEV	24 (20.51)	17 (22.67)	0.003	0.959
OXC	17 (14.53)	7 (9.33)	1.991	0.158
NZP	11 (9.40)	12 (16.00)	1.574	0.21
TPM	15 (12.82)	8 (10.67)	0.532	0.466
LTG	12 (10.26)	6 (8.00)	0.58	0.446
CZP	7 (5.98)	2 (2.67)	0.746	0.388
LCM 维持剂量[mg/ (kg·d)]	5.20±2.69	5.06±1.96	0.263	0.793
发作类型			0.143	0.886
全面性发作	6 (12.00)	6 (17.14)		
局灶性兼全面性发作	21 (42.00)	10 (28.57)		
局灶性发作	18 (36.00)	17 (48.57)		
未明分类	5 (10.00)	2 (5.71)		
热性惊厥起病			2.732	0.098
否	43 (86.00)	25 (71.43)		
是	7 (14.00)	10 (28.57)		
基因检测异常			0.068	0.794

续表 3

项目	无效组 (n=50)	有效组 (n=35)	$t/\chi^2/Z$	P 值
否	45 (90.00)	30 (85.71)		
是	5 (10.00)	5 (14.29)		
脑炎后癫痫			1.008	0.315
否	42 (84.00)	32 (91.43)		
是	8 (16.00)	3 (8.57)		

注: VPA, 丙戊酸; LEV, 左乙拉西坦; OXC, 奥卡西平; NZP, 硝西洋; TPM, 托吡酯; LTG, 拉莫三嗪; CZP, 氯硝西洋; LCM, 拉考沙胺; ASMs, 抗癫痫发作药物; * $P<0.05$

用于局灶性或继发全身性癫痫的治疗^[3]。目前的研究表明拉考沙胺的抗癫痫机制包括调节钠离子通道的缓慢失活, 调节 CRMP-2 蛋白介导的神经信号传导^[8]。国外已有相关报道^[9]显示拉考沙胺对一般的癫痫患儿治疗疗效较佳, 而且对难治性癫痫的添加治疗也有良好的疗效^[10]。本组患儿添加 LCM 后 1 年的总有效率为 41.18%, 显示拉考沙胺在难治性癫痫方面的显著疗效。

本研究通过对临床数据的分析, 发现丙戊酸钠、左乙拉西坦和奥卡西平是本组患者内最常使用的 3 种 ASMs, 提示这些药物在治疗难治性癫痫患者中在药效及安全性方面具有一定优势。其中丙戊酸钠是一种传统的广谱 ASMs, 它具有多重的抗癫痫机制^[11], 包括促进大脑中 γ -氨基丁酸形成, 抑制 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 降解, 抑制兴奋性递质 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA), 阻断电压门控的钠离子通道, 阻断钙离子通道等。左乙拉西坦是第二代的 ASMs, 其作用靶点突触囊泡蛋白 2A, 也是一种新型广谱 ASMs, 且具有良好耐受性^[12]。奥卡西平是传统的钠离子通道阻滞剂, 主要通过抑制神经元反复放电和减少突触对兴奋冲动, 以减轻大脑神经元过度兴奋。此外奥卡西平也能够提高钾离子传导性, 抑制钙通道减低钙离子内流, 减弱谷氨酸能的传导, 最终发挥抗癫痫作用^[13]。这三种 ASMs 的共同特点是作用机制独特, 而且药效较强, 因此成为难治性癫痫之前治疗经常选用的一些药物。作为添加药物的 LCM, 主要经肾脏排泄, 其中约 40% 以原型, 30% 通过肝脏细胞色素 P450 (特别是 CYP2C19) 代谢生成无活性的 O-去甲基代谢物排出, 但其无肝酶诱导或抑制作用, 故很少与其他 ASMs 发生相互作用^[14]。因此, LCM 在作用机制及代谢方面的特点, 使其与其他 ASMs 联用容易产生协调作用。

本研究对患者进行局灶性发作、全面性发作、

局灶兼全面性发作及未明分类发作分类, 虽然有效组较无效组在局灶兼全面性发作例数上稍多, 但没有统计学意义。同样国内冯杰等^[15]研究 41 例难治性癫痫儿童在拉考沙胺治疗后, 未发现局灶性难治性癫痫发作与全面性难治性癫痫发作的疗效之间的差异有统计学意义。

本组患者根据发作类型及脑电图特点其中 13 例符合癫痫综合征分类, 其中 1 例为 West 综合征、1 例 FIRES 综合征、3 例 Lennox-Gastaut 综合征、4 例 Dravet 综合征、4 例癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波 (Epileptic encephalopathy with continuous spike and waves during slow wave sleep, CSWS)。在这些患者里, 4 例中的 CSWS 有 3 例使用 LCM 后疗效较佳。在一个关于 LCM 作为添加治疗儿童和青少年难治性局灶性癫痫及癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 发作频率的系统性综述里报道提示其治疗效果也是较佳的, 该组病例中 8 例 CSWS 的 6 例观察 6 个月后睡眠中异常放电指数减少超过 50%^[16]。CSWS 的脑电图特点是在慢波睡眠期呈 ESES 状态, LCM 能选择性增强钠通道慢失活, 因此对频繁异常放电的患儿比较有效。本组的 West 综合征、Lennox-Gastaut 综合征及 Dravet 综合征对添加 LCM 疗效不佳, 一般来讲 West 综合征的主要发作类型是痉挛发作, 而 Lennox-Gastaut 综合征常见的发作类型有强直发作、不典型失神及失张力发作^[3], Dravet 综合征一般也有肌阵挛和不典型失神发作^[3], 提示 LCM 对这些综合征的主要发作类型如痉挛发作、强直发作、不典型失神、失张力发作、肌阵挛发作等效果不佳。LCM 对上述综合征及发作类型的疗效仍有部分争议, 比如 Miskin 等^[17]回顾性分析了接受 LCM 添加治疗的儿童难治性全面性癫痫患者, 其中对 8 例 Lennox-Gastaut 综合征的有效率达 87.5%, 与本研究的结果不同。由于本组患儿里符合癫痫综合征的例数偏少, LCM 对一些特殊的癫痫综合征的疗效仍有待更多的临



床数据证实,其作用机制及适用范围还有待进一步的研究。

LCM 有较好的耐受性,文献报道常见不良反应包括头痛、头晕、恶心、烦躁、胃痛、嗜睡、呕吐、行为改变等,常常在剂量递增期出现,治疗后期大部分患者均能耐受^[18, 19],目前资料显示 LCM 对患者体重无影响,没有严重的危及生命的心脏不良反应^[20]。本组患儿的不良反应总体也是较少(占 11.76%),因不良反应而停药 4 例,分别出现头晕、皮肤瘙痒、步态不稳和过敏,因不良反应停药率 4.71%。在整个 LCM 治疗期间,定期复查肝肾功能、电解质及心电图等均在正常范围,没有出现死亡或严重不良事件的报告,多数不良反应表现轻微,如头晕、头痛、恶心、腹痛、睡眠不佳,基本可耐受,不需要特殊处理,未影响用药。因此本组患儿的 12 个月保留率也达到了 63.5%。

综上所述,LCM 对难治性癫痫有较佳的疗效,其中包括对某些癫痫综合征如 CSWS 的疗效较显著,并且它的也有较好的耐受性和安全性,是难治性癫痫治疗又一安全且有效的选择。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, *et al.* How common are the common neurologic disorders? *Neurology*, 2007, 68(5): 326-337.
- 2 Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 1996, 334(3): 168-175.
- 3 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病学分册(2023修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-151.
- 4 He Z, Li J. The therapeutic effects of lacosamide on epilepsy-associated comorbidities. *Front Neurol*, 2023, 14: 1063703.
- 5 Driessen JT, Wammes-van der Heijden EA, Verschuure P, *et al.* Effectiveness and tolerability of lacosamide in children with drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav Rep*, 21: 100574.
- 6 Zhao T, Yu LH, Zhang HL, *et al.* Long-term effectiveness and safety of lacosamide as adjunctive therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: a real-world study. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 249.
- 7 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 8 Wilson SM, Khanna R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 599-609.
- 9 张鹤声, 张恩惠, 刘文钰, 等. 拉考沙胺单药治疗癫痫发作的研究进展. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(2): 79-84.
- 10 Pasha I, Kamate M, Suresh DK. Safety of lacosamide in children with refractory partial epilepsy. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(5): 556-61.
- 11 Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, *et al.* Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(10): 926-946.
- 12 王婷, 杨文秋, 余彦莹, 等. 左乙拉西坦的药物基因组学与疗效预测研究进展. *中华神经科杂志*. 2021, 54(9): 973-978.
- 13 Ambrósio AF, Soares-Da-Silva P, Carvalho CM, *et al.* Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res*, 2002, 27(1-2): 121-130.
- 14 de Biase S, Valente M, Gigli GL, *et al.* Pharmacokinetic drug evaluation of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(9): 997-1005.
- 15 冯杰, 高丽, 李岩, 等. 拉考沙胺在儿童难治性癫痫添加治疗的临床效果观察. *癫痫杂志*, 2020, 6(2): 98-101.
- 16 Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, *et al.* Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: a systematic review. *Seizure*, 2018, 56: 34-40.
- 17 Miskin C, Khurana DS, Valencia I, *et al.* Efficacy and tolerability of lacosamide in the treatment of children with refractory generalized epilepsy. *J Child Neurol*, 2016, 31(7): 925-928.
- 18 Zhou R, Qu R, Liu M, *et al.* Perampanel and lacosamide monotherapy in pediatric patients with newly diagnosed focal epilepsy: a prospective study evaluating efficacy, tolerability, and behavior. *Epilepsy Behav*, 2023, 146: 109353.
- 19 Driessen JT, Wammes-van der Heijden EA, Verschuure P, *et al.* Effectiveness and tolerability of lacosamide in children with drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav Rep*, 2023, 21: 100574.
- 20 Lu YT, Lin CH, Ho CJ, *et al.* Evaluation of cardiovascular concerns of intravenous lacosamide therapy in epilepsy patients. *Front Neurol*, 2022, 13(7): 891368.

收稿日期: 2024-07-01 修回日期: 2024-07-10



迷走神经刺激的脑-肠轴机制研究现状



曾龙^{1,2,3,4}, 刘浩霖^{1,2,3,4}, 谢韬^{1,2,3,4}, 袁金娥^{1,2,3,4}, 徐玉婷^{1,2,3,4}

1. 南方医科大学珠江医院 神经外科中心 (广州 510000)
2. 脑血管病诊断与治疗教育部工程研究中心 (广州 510000)
3. 广东省普通高校脑功能修复与再生重点实验室 (广州 510000)
4. 广东神经外科研究所 (广州 510000)

【摘要】 迷走神经刺激最早用于治疗难治性癫痫和抑郁症,近年来其适应证不断扩大。脑-肠轴是连接于肠道与大脑的双向通讯网络通路,维持着肠道微生物的稳态平衡并塑造大脑功能。迷走神经在神经系统疾病的脑-肠轴机制中扮演着重要的角色,这可能是迷走神经刺激治疗相关疾病的重要依据。最近的研究表明迷走神经刺激能调节肠道微环境及肠道菌群,但是这种改变的具体机制还需要进一步研究。粪菌移植或口服益生菌联合迷走神经刺激在未来可能成为重要的治疗手段,尤其是提高迷走神经刺激对癫痫的疗效;肠道菌群也可能成为迷走神经刺激治疗癫痫疗效的预测靶点。

【关键词】 迷走神经刺激; 脑-肠轴; 癫痫; 肠道菌群

Current research status on the mechanism of vagus nerve stimulation in the brain-gut axis

ZENG Long^{1,2,3,4}, LIU Haolin^{1,2,3,4}, XIE Tao^{1,2,3,4}, YUAN Jin'e^{1,2,3,4}, XU Yuting^{1,2,3,4}

1. Center of Neurosurgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 51000, China
2. Engineering Research Center for Diagnosis and Treatment of Cerebrovascular Diseases, Ministry of Education, Guangzhou 51000, China
3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Brain Function Repair and Regeneration, Guangzhou 51000, China
4. Guangdong Institute of Neurosurgery, Guangzhou 51000, China

Corresponding author: XU Yuting, Email: wjsw-xh@qq.com

【Abstract】 Vagus nerve stimulation was first used in the treatment of refractory epilepsy and depression, and its indications have expanded in recent years. The brain-gut axis is a bidirectional communication network pathway connecting the gut to the brain, maintaining homeostatic balance of the gut microbiota and shaping brain function. The vagus nerve plays an important role in brain-gut axis mechanisms in neurological disorders, which may be an important rationale for vagus nerve stimulation in the treatment of related diseases. Recent studies have shown that vagus nerve stimulation modulates the intestinal microenvironment and the intestinal microbiota, but the specific mechanisms of this alteration need further investigation. Fecal transplants or oral probiotics combined with vagus nerve stimulation may become an important therapeutic tool in the future, especially to improve the efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy; the gut microbiota may also be a predictive target for the efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy.

【Key words】 Vagus nerve stimulation; Brain-gut axis; Epilepsy; Gut microbiota

迷走神经 (Vagus nerve, VN) 是副交感神经系统的主要组成部分,是脑-肠轴的关键组成成分,承担着大脑和胃肠道之间双向通信的重要功能,调节心脏、肺和胃肠道等主要内脏器官的功能^[1]。由于 VN 其传入纤维[下丘脑—垂体—肾上腺轴 (Hypothalamic-

pituitary-adrenal axis, HPA)] 和传出纤维[胆碱能抗炎途径 (Cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)] 的双重抗炎特性^[1],对于治疗一些神经系统疾病和非神经系统疾病具有一定的潜力。

迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 可分为植入式迷走神经刺激 (implantable VNS, iVNS) 和非侵入式迷走神经刺激 (non-invasive VNS, nVNS)。在 iVNS 中,脉冲发生器被植入到环状软骨水平中线左侧的皮肤下,与缠绕在左迷走

DOI: 10.7507/2096-0247.202406012

基金项目: 国家自然科学基金 (82271488); 国家重点研发计划 (2021YFC2401201)

通信作者: 徐玉婷, Email: wjsw-xh@qq.com



神经周围的电极相连接,通过发生器产生脉冲信号,增加一侧颈部迷走神经上行传入冲动,抑制大脑神经网络异常的同步化放电^[2]。iVNS在早期广泛运用于难治性癫痫和抑郁症的治疗^[3],目前其适应症不断扩大,也被用于卒中后上肢偏瘫^[4]、自闭症、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、意识障碍、炎症性肠病、心力衰竭、难治性偏头痛和丛集性头痛、难治性焦虑症和肥胖的探索性治疗。非侵入式迷走神经刺激是一种经皮肤刺激迷走神经的无创装置,又称经皮迷走神经刺激(transcutaneous VNS, tVNS),根据刺激部位的不同可分为经皮耳迷走神经电刺激(transcutaneous auricular VNS, taVNS)和经皮颈迷走神经电刺激(transcutaneous cervical VNS, tcVNS)^[5]。在迄今为止的研究中,tVNS安全并且耐受性良好^[6],可以减少iVNS所带来的感染、气管旁血肿、声带损伤和呼吸困难等不良事件的发生^[7]。tVNS目前也被探索用于癫痫、PD、抑郁、AD、肠易激综合征^[8]的治疗。tVNS和iVNS两种技术在人体具有相同的刺激回路^[9],但仍需对tVNS的部位、参数、可用器械进行更为深入的研究。

除了传统的电刺激,更多的刺激方法被探索用于刺激VN治疗相关疾病。超声方面,Nunes等^[10]通过超声刺激脾VN改善硫酸葡聚糖钠诱导的结肠炎。Gigliotti等^[11]利用超声刺激VN和脾VN激活脾脏中的CAP,从而阻止了小鼠模型中的急性肾损伤;外周聚焦超声刺激选择性激活肝神经(起源于内脏和VN)可以改善糖尿病小鼠、大鼠以及猪的葡萄糖稳态^[12],这提示超声VNS在糖尿病也有潜在的应用价值。磁刺激方面,VNS已被探索用于治疗卒中后吞咽困难、卒中后认知障碍、意识障碍和改善心脏功能。

VNS的作用机制被认为依赖于脑干、丘脑和皮层传入投射的急性刺激和慢性神经调节^[13]。多种神经生理特征和神经递质受到VNS的影响,包括与抗癫痫作用相关的去甲肾上腺素浓度的增加,这可以解释VNS观察到的癫痫样脑电图活动的同步性降低。VNS对癫痫发作控制的长期改善可能由许多机制介导的,如 γ -氨基丁酸能功能和神经炎症的调节。然而,VNS的下行机制还研究较少。已经有研究证明VNS可以调节肠道菌群,提示VNS可以恢复脑-肠轴的稳态。

1 肠道菌群与神经系统疾病的关系

脑-肠轴是连接于肠道与大脑的双向通讯网络

通路^[14],其包含脑-肠轴的传入(“肠到脑”)和传出(“脑到肠”)信号。机体通过脑-肠轴通路的神内分泌、免疫和炎症调节等机制,维持着肠道微生物的稳态平衡和塑造大脑功能。一些肠道微生物通过脑-肠轴促进并改善神经发育,影响大脑基因表达和神经可塑性,从而有助于癫痫、AD、PD、抑郁症、焦虑症等神经系统疾病的治疗^[15]。然而在某些情况下,肠道微生物群的不平衡状态增加炎症介质的释放,可能导致脑内抑制性神经递质与兴奋性神经递质(如 γ -氨基丁酸与谷氨酸)之间的比例失衡,最终可能触发或加剧癫痫症状^[16]。

近年来,越来越多的研究表明肠道菌群与神经系统疾病有着密切联系。Lum等^[17]将接受生酮饮食后耐药性癫痫患儿的粪便微生物制备成人粪便悬浮液,使小鼠口服接种,分为试验组(接受微生物接种)和对照组(未接受微生物),6~8周后发现与对照组相比,试验组的小鼠需要更大强度的电流来诱导6Hz癫痫发作,有着更高的诱发阈值,从而表明通过改善肠道微生物能够减少癫痫的发病。Qian等^[18]将多菌株益生菌以每日 1×10^9 菌落形成单位的剂量,给予6月龄的SAMP8小鼠口服作为试验组,以SAMR1小鼠为正常对照,通过16S rRNA测序分析各组肠道菌群多样性和检查AD相关的病理学特征变化,发现益生菌可以改善小鼠的认知障碍、神经损伤和神经炎症,证明了肠道微生物可以改善AD的病理,并与AKT/GSK-3 β 通路的磷酸化的调节有关。Zhao等^[19]在鱼藤酮诱导的引起肠道微生物群失调的PD小鼠模型中,通过粪便微生物群移植技术,显著恢复肠道微生物群落,抑制肠道和大脑中LPS-TLR4信号通路的炎症反应,改善PD小鼠的胃肠功能障碍和运动缺陷,证明了肠道微生物的稳定能改善PD的症状,抑制黑质的神经炎症,进一步减轻了对多巴胺能神经元的损伤。抑郁症患者的肠道微生物与健康个体相比,在微生物多样性和特定细菌所占的比例上存在着一定的差异^[20],说明肠道生态失调与抑郁症之间存在联系。当肠道受到炎症侵犯时,革兰氏阴性细菌产生脂多糖穿过血脑屏障到达大脑^[21],进而激活特定的脑细胞引发一系列神经病理改变,如突触功能障碍、髓鞘损伤、异常的神经元生长和神经递质调控紊乱,这些变化被认为与抑郁症的发生和发展密切相关。除此之外,焦虑会让机体处于应激状态,而应激会改变肠道通透性,使得细菌更容易穿过肠黏膜,进而影响中枢神经系统的神经元^[22]。Messaoudi等^[23]的双盲、对照、随机临床试验中,健

康的受试者被随机分配接受含有 *Lactobacillus helveticus* R0052 和 *Bifidobacterium longum* R0175 的益生菌配方或外观相似的安慰剂,结果显示益生菌治疗组在心理困扰方面呈现出显著较低的水平。因此,调节肠道菌群已经成为治疗神经系统疾病的新策略。益生菌、益生元、粪菌移植等方法已经在一些临床试验中显示出潜在的疗效,但其长期效果和安全性仍需进一步验证。

2 迷走神经在神经系统疾病发生发展的脑-肠轴机制

许多研究提示 VN 在神经系统疾病的发病机制中起一定作用。已有报道称相关疾病的 VN 形态学发生了改变,比如 PD 患者的迷走神经横截面积减少^[24],而重度抑郁症患者左侧 VN 横截面积增大^[25],吉兰-巴雷综合征、腓骨肌萎缩症、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病患者的 VN 横截面积也较健康人增大,这可能是炎症性水肿所致^[26]。

在抑郁中,Wang 等^[27]通过使抗生素治疗的小鼠摄入 *Lactobacillus intestinalis* 和 *Lactobacillus reuteri* 产生抑郁和快感缺乏样表型、血浆白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 水平升高、前额叶皮层突触蛋白表达降低,但在离断膈下 VN 条件下不会出现以上情况。Zhang 等^[28]也发现离断膈下 VN 可以阻断口服脂多糖所引起的小鼠抑郁样行为、促炎因子增多、脾脏重量增加和前额叶皮层突触蛋白下调。Ma 等^[29]发现口服脂多糖的抑郁小鼠和脾 VN 离断并口服脂多糖的小鼠在肠道微生物的丰度不同,几种微生物群的相对丰度和海马的电离钙结合接头分子 1 (Ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1) 和突触后密度蛋白-95 (Postsynaptic density protein-95, PSD-95) 的表达有相关性。Pu 等^[30]的研究发现具有抑郁样表型的 *Chrna7* 敲除小鼠表现出异常的肠道微生物群组成,将其粪便移植到抗生素治疗的小鼠中引起抑郁样表型、全身炎症和前额叶皮层突触蛋白的下调,但膈下 VN 离断可以显著阻断这些抑郁样表型的发展。Yang 等^[31]也发现 *Chrna7* 敲除小鼠强迫游泳试验数据与 *Lactobacillus intestinalis*、*Lactobacillus* sp. BL302、*Bacteroides* sp. TP-5 和 *Lactobacillus* sp. 成负相关的关系,说明这些物种在行为绝望中起关键作用。Wang 等^[32]也做了类似的研究,发现 *Ephx2* 敲除小鼠摄入 *Faecalibaculum rodentium* 会产生抑郁和快感缺乏样行为,膈下 VN 离断阻止了这些异常的发展。因此,脑-肠轴很可能通过 VN 参与抑郁的发病机制。

在 AD 中, VN 在发病机制中也扮演了重要的角色。Chen 等^[33]将 1% 葡聚糖硫酸钠 (Dextran sodium sulfate, DSS) 长期注射给 3xTg AD 小鼠,可激活其肠道中的 C/EBP β / δ -分泌酶信号,进而形成人类 β -淀粉样蛋白 (Amyloid β -protein, A β) 和 Tau 纤维并扩散到大脑;通过高分辨率小型化结肠镜给 3xTg AD 小鼠注入结肠 A β 、Tau 纤维、AD 患者的脑裂解物可以通过 VN 从肠道传递到大脑,引发 AD 病变和认知功能障碍;VN 离断减弱了这种信号传导,减轻了 A β 和 Tau 病变,并恢复了学习和记忆。Das 等^[34]发现病原菌产生的与 A β 功能相似的“curli”蛋白,在大脑中发生 A β 病理之前就存在于 AD 小鼠肠道中,同时 AD 小鼠回肠中革兰氏阳性菌定植增加,肠道中的 TLR2 激活与肠道内显著升高的神经内分泌标志物 PGP9.5 共定位,说明 VN 激活响应“curli”蛋白,揭示了肠道迷走神经通路内免疫变化对管腔细菌淀粉样蛋白应答的重要性。Lee 等^[35]发现小鼠暴露于聚苯乙烯微塑料会改变神经元活动依赖性基因和突触蛋白的表达,并增加海马体中的神经炎症,随后通过 VN 途径损害学习和记忆。在多发硬化症方面, VN 在 cuprizone 处理的小鼠大脑脱髓鞘中起关键作用。Wang 等^[36]研究发现 VN 离断显著改善了 cuprizone 处理的小鼠大脑中的脱髓鞘和小胶质细胞活化,同时改善了异常肠道菌群组成。

因此, VN 是各种神经系统疾病发生发展的重要媒介,在各种不利因素下胃肠道通过迷走神经传递相关信号诱导并加重中枢神经系统病变,破坏脑-肠轴的平衡。

3 迷走神经在神经系统疾病治疗的脑-肠轴机制

VN 是神经内分泌-免疫轴的主要组成部分,参与协调神经、行为和内分泌反应,维持机体稳态^[37]。VN 由近 80% 的传入纤维组成,首先投射到脑干中的孤束核 (Nucleus tractus solitarius, NTS)^[38]。NTS 将内脏感觉信息向下发送到位于延髓的传出神经节前神经元——VN 背侧运动核,在胃肠道中这些节前神经元与肠神经系统的节后神经元连接,通过迷走-迷走反射影响迷走传出纤维的功能^[39, 40]。除此之外,NTS 将 VN 感觉信息向上投射到中枢神经系统的其它区域,例如臂旁区、蓝斑、丘脑的室周核、杏仁核的中央核、下丘脑的室旁核、内侧视前区、下丘脑弓状核和延髓腹外侧 (A1 去甲肾上腺素能核)^[38, 41]。对各种疾病的影响中, VNS 通过其

传入 (HPA) 和传出 (CAP) 纤维发挥抗炎特性^[1]。当迷走神经传入纤维受到刺激后, NTS 中激活的神经元将信号发送到室旁核中含促肾上腺皮质激素释放因子的神经元, 诱导垂体释放促肾上腺皮质激素, 从而刺激肾上腺分泌糖皮质激素, 这种调节过程被称为 HPA^[42, 43]。VN 远端释放乙酰胆碱, 通过与巨噬细胞的 $\alpha 7$ -烟碱型 ACh 受体 ($\alpha 7nAChR$) 结合, 从而抑制巨噬细胞释放促炎细胞因子 (如肿瘤坏死因子- α), 这种炎症反射被称为 CAP^[44]。

由此, VN 除了在神经系统疾病的发病机制起作用, 在相关治疗中也是重要的媒介。静脉注射重组人心房钠尿肽可以通过膈下 VN 介导的脑-肠轴来减轻脂多糖诱导的海马炎症和认知功能障碍^[45]。值得注意的是假无菌小鼠移植了经重组人心房钠尿肽处理的内毒素血症小鼠的粪便细菌后, 海马多克隆磷酸化酪氨酸激酶受体 B、脑源性神经营养因子蛋白水平的下降和认知障碍都得到了缓解。鞘脂代谢是小檗碱在大脑皮层、海马体和脑脊髓液中的主要代谢特征, 可能介导 VN 传入纤维激活后的神经炎症改善^[46]。Ni 等^[46]发现在短暂性大脑中动脉闭塞大鼠模型中, 小檗碱依赖肠道微生物群调节小胶质细胞极化, 硫化氢通过瞬时受体电位类香草素 1 刺激 VN, 负责小檗碱诱导的脑-肠轴信号传递。鼠李糖乳杆菌已被证明在小鼠中具有抗焦虑作用并防止社会失败引起的行为变化, 并减弱 HPA, VN 离断可阻断鼠李糖乳杆菌抗焦虑作用、HPA 调节和 T 调节细胞的增加, 但单独 VN 离断会导致海马中活化的小胶质细胞显著增加^[47]。

4 迷走神经刺激改变肠道菌群

VNS 向上 (大脑) 的机制已经有广泛的研究, 但向下 (肠道) 的机制还探索得较少, 尤其针对神经系统疾病的 VNS。已有相关研究证实 VNS 可以改变肠道微环境及肠道菌群。VNS 治疗卒中后偏瘫有一定的疗效, 可以改善缺血性卒中后的血脑屏障和肠屏障损伤^[48]。Wang 等^[48]使用无菌 25 mm 针灸针刺穿左侧迷走神经并进行电刺激缓解了缺血性脑卒中大鼠的运动缺陷和胃肠道功能障碍, 抑制了肠道和神经炎症。同时这种微创 VNS 可以逆转缺血性脑卒中所致的厚壁菌门丰度降低、拟杆菌门丰度增加, 改善了肠道微生物群失调。一项针对青少年肠易激综合征的研究发现, 受试者在 tVNS 后, 有效者与无效者相比, *Blautia* 的丰度更高, 这表明具有特定微生物特征的患者对 tVNS 的反应可能更佳^[8]。便秘型肠易激综合征小鼠模型

中, Liu 等^[49]发现 taVNS 增加了这类小鼠的粪便颗粒数、粪便含水量、胃肠道转运和肠肌丛区域 C-kit 阳性 Cajal 间质细胞的数量, 缓解了内脏痛觉过敏; 肠道菌群结果表明 taVNS 恢复了 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium* probiotic 在属水平上的丰度, 同时产生短链脂肪酸的细菌丰度也较高, 这些菌群包括 *Bacteroides* 和 *Allobaculum*。

5 小结与展望

随着对 VNS 的脑-肠轴机制的研究的深入, 我们对其在改善肠道微环境和调节肠道菌群组成方面的认识逐渐加深。尽管目前已有研究表明 VNS 可以改善肠道菌群, 并且这种改变与某些疾病的疗效相关, 但其具体机制仍需进一步探讨。

未来的研究方向可能包括以下几个方面: ① 深入探索 VNS 对肠道菌群的具体影响机制: 通过高通量测序和代谢组学等先进技术, 进一步解析 VNS 如何影响肠道菌群的组成和功能; 研究不同类型的 VNS 参数 (如频率、强度、刺激时间) 对肠道菌群及代谢的影响, 以优化治疗方案; ② 肠道菌群作为 VNS 疗效预测的生物标志物: 开展大规模临床研究, 验证肠道菌群组成变化与 VNS 疗效之间的相关性; 发展基于肠道菌群的生物标志物, 用于预测个体对 VNS 治疗的响应, 从而实现个性化治疗; ③ 联合治疗策略的探索: 研究 VNS 与益生菌、益生元或粪菌移植联合应用的效果, 评估其在改善疾病症状方面的协同作用; 特别是在癫痫治疗领域, 进一步验证 VNS 联合益生菌治疗的有效性和安全性, 探索最佳的联合治疗方案; ④ 多学科交叉研究: 鼓励神经科学、微生物学、免疫学等多学科交叉合作, 综合运用多种研究手段, 全面解析 VNS 在脑-肠轴中的作用机制。通过动物模型和临床试验相结合的方法, 验证实验室发现的临床可行性; ⑤ 个性化医学的应用: 结合患者的基因组信息、肠道菌群特征和疾病类型, 制定个性化的 VNS 治疗方案, 提高治疗效果。利用人工智能和大数据分析技术, 挖掘 VNS 治疗的潜在规律和新靶点。

综上所述, 随着技术的进步和研究的深入, VNS 在脑-肠轴机制中的作用将会被进一步揭示。肠道菌群作为 VNS 疗效的潜在靶点, 未来有望在多种疾病的治疗中发挥重要作用。通过多学科合作和个性化治疗策略的应用, VNS 联合肠道菌群调节有望为患者带来更好的治疗效果, 尤其是在癫痫等神经系统疾病的治疗中。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, 2017, 282(1): 46-63.
- Dawson J, Liu CY, Francisco GE, *et al.* Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1545-1553.
- Austelle CW, O'Leary GH, Thompson S, *et al.* A comprehensive review of vagus nerve stimulation for depression. *Neuromodulation*, 2022, 25(3): 309-315.
- Kimberley TJ, Pierce D, Prudente CN, *et al.* Vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after chronic stroke. *Stroke*, 2018, 49(11): 2789-2792.
- Baig SS, Kamarova M, Ali A, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (tvNS) in stroke: the evidence, challenges and future directions. *Auton Neurosci*, 2022, 237: 102909.
- Redgrave J, Day D, Leung H, *et al.* Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans: a systematic review. *Brain Stimul*, 2018, 11(6): 1225-1238.
- Ma J, Qiao P, Li Q, *et al.* Vagus nerve stimulation as a promising adjunctive treatment for ischemic stroke. *Neurochem Int*, 2019, 131: 104539.
- Bora G, Atkinson SN, Pan A, *et al.* Impact of auricular percutaneous electrical nerve field stimulation on gut microbiome in adolescents with irritable bowel syndrome: a pilot study. *J Dig Dis*, 2023, 24(5): 348-358.
- Assenza G, Campana C, Colicchio G, *et al.* Transcutaneous and invasive vagal nerve stimulations engage the same neural pathways: in-vivo human evidence. *Brain Stimul*, 2017, 10(4): 853-854.
- Nunes NS, Chandran P, Sundby M, *et al.* Therapeutic ultrasound attenuates DSS-induced colitis through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *EBioMedicine*, 2019, 45: 495-510.
- Gigliotti JC, Huang L, Bajwa A, *et al.* Ultrasound modulates the splenic neuroimmune axis in attenuating AKI. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2470-81.
- Lin WS, Chou CL, Chang MH, *et al.* Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem - a proof of concept study. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 264-270.
- Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, *et al.* Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1038-1047.
- Varesi A, Pierella E, Romeo M, *et al.* The potential role of gut microbiota in Alzheimer's Disease: from diagnosis to treatment. *Nutrients*, 2022, 14(3): 11562.
- Damiani F, Cornuti S, Tognini P. The gut-brain connection: exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*, 2023, 231: 109491.
- Ding M, Lang Y, Shu H, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and epilepsy: a review on mechanisms and potential therapeutics. *Front Immunol*, 2021, 12: 742449.
- Lum GR, Ha SM, Olson CA, *et al.* Ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy is associated with alterations in the human gut microbiome that confer seizure resistance in mice. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113521.
- Qian XH, Chen SY, Tang HD. Multi-strain probiotics ameliorate Alzheimer's-like cognitive impairment and pathological changes through the AKT/GSK-3 β pathway in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Brain Behav Immun*, 2024, 119: 14-27.
- Zhao Z, Ning J, Bao XQ, *et al.* Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*, 2021, 9(1): 226.
- Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, *et al.* Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(12): 1343-1354.
- Li T, Zheng LN, Han XH. Fenretinide attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced blood-brain barrier (BBB) and depressive-like behavior in mice by targeting Nrf-2 signaling. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109680.
- Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, *et al.* The gut microbiota in anxiety and depression - a systematic review. *Clin Psychol Rev*, 2021, 83: 101943.
- Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, *et al.* Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2011, 2(4): 256-61.
- Hoppner R, Gasser L, Mork H, *et al.* Vagus nerve cross-sectional area decreases in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 114: 105769.
- Schreiber LS, Wozniak D, Scheller E, *et al.* Enlarged cross-sectional area of the left vagus nerve in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1237983.
- Niu J, Zhang L, Ding Q, *et al.* Vagus nerve ultrasound in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *J Neuroimaging*, 2020, 30(6): 910-916.
- Wang S, Ishima T, Zhang J, *et al.* Ingestion of *Lactobacillus intestinalis* and *Lactobacillus reuteri* causes depression- and anhedonia-like phenotypes in antibiotic-treated mice via the vagus nerve. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 241.
- Zhang J, Ma L, Chang L, *et al.* A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 186.
- Ma L, Zhang J, Fujita Y, *et al.* Effects of spleen nerve denervation on depression-like phenotype, systemic inflammation, and abnormal composition of gut microbiota in mice after administration of lipopolysaccharide: A role of brain-spleen axis. *J Affect Disord*, 2022, 317: 156-165.
- Pu Y, Tan Y, Qu Y, *et al.* A role of the subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in mice after fecal microbiota transplantation from *Chrna7* knock-out mice with depression-like phenotypes. *Brain Behav Immun*, 2021, 94: 318-326.
- Yang Y, Eguchi A, Wan X, *et al.* A role of gut-microbiota-brain axis via subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in *Chrna7* knock-out mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 120: 110652.
- Wang S, Ishima T, Qu Y, *et al.* Ingestion of *Faecalibaculum rodentium* causes depression-like phenotypes in resilient *Ephx2*



- knock-out mice: a role of brain-gut-microbiota axis via the subdiaphragmatic vagus nerve. *J Affect Disord*, 2021, 292: 565-573.
- 33 Chen C, Zhou Y, Wang H, *et al*. Gut inflammation triggers C/EBPbeta/delta-secretase-dependent gut-to-brain propagation of Aβeta and Tau fibrils in Alzheimer's disease. *EMBO J*, 2021, 40(17): e106320.
 - 34 Das TK, Blasco-Conesa MP, Korf J, *et al*. Bacterial amyloid curli associated gut epithelial neuroendocrine activation predominantly observed in Alzheimer's Disease mice with central amyloid-beta pathology. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88(1): 191-205.
 - 35 Lee CW, Hsu LF, Wu IL, *et al*. Exposure to polystyrene microplastics impairs hippocampus-dependent learning and memory in mice. *J Hazard Mater*, 2022, 430: 128431.
 - 36 Wang X, Eguchi A, Yang Y, *et al*. Key role of the gut-microbiota-brain axis via the subdiaphragmatic vagus nerve in demyelination of the cuprizone-treated mouse brain. *Neurobiol Dis*, 2023, 176: 105951.
 - 37 Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49.
 - 38 Hachem, LD, Wong SM, Ibrahim GM. The vagus afferent network: emerging role in translational connectomics. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(3): E2.
 - 39 Browning KN, Carson KE. Central neurocircuits regulating food intake in response to gut inputs-preclinical evidence. *Nutrients*, 2021, 13(3): 365-372.
 - 40 Clyburn C, Browning KN. Glutamatergic plasticity within neurocircuits of the dorsal vagal complex and the regulation of gastric functions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(5): G880-G887.
 - 41 Ottaviani MM, Macefield VG. Structure and functions of the vagus nerve in mammals. *Compr Physiol*, 2022, 12(4): 3989-4037.
 - 42 Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol*, 2016, 594(20): 5781-5790.
 - 43 Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The vagus nerve in the neuro-immune axis: implications in the pathology of the gastrointestinal tract. *Front Immunol*, 2017, 8: 1452.
 - 44 Komegae EN, Farmer DG, Brooks VL, *et al*. Vagal afferent activation suppresses systemic inflammation via the splanchnic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 441-449.
 - 45 Wu Y, Zhang Y, Xie B, *et al*. RhANP attenuates endotoxin-derived cognitive dysfunction through subdiaphragmatic vagus nerve-mediated gut microbiota-brain axis. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 300.
 - 46 Ni SJ, Yao ZY, Wei X, *et al*. Vagus nerve stimulated by microbiota-derived hydrogen sulfide mediates the regulation of berberine on microglia in transient middle cerebral artery occlusion rats. *Phytother Res*, 2022, 36(7): 2964-2981.
 - 47 Liu Y, Sanderson D, Mian MF, *et al*. Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of *Lactobacillus rhamnosus* on behavior and the corticosterone stress response. *Neuropharmacology*, 2021, 195: 108682.
 - 48 Wang Y, Tan Q, Pan M, *et al*. Minimally invasive vagus nerve stimulation modulates mast cell degranulation via the microbiota-gut-brain axis to ameliorate blood-brain barrier and intestinal barrier damage following ischemic stroke. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 112030.
 - 49 Liu J, Dai Q, Qu T, *et al*. Ameliorating effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on a mouse model of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Neurobiol Dis*, 2024, 193: 106440.

收稿日期: 2024-06-21 修回日期: 2024-07-19

可穿戴设备在癫痫监测、预测和治疗中的应用与研究进展



梅傲雪, 付聪, 吕坤, 栾国明

首都医科大学三博脑科医院 癫痫中心 (北京 100093)

【摘要】 癫痫是最常见的中枢神经系统慢性疾病之一, 已成为全球公共卫生问题。近年来, 可穿戴设备在癫痫监测、预测和治疗方面取得了显著进展。本文综述了侵入式和非侵入式可穿戴设备在癫痫中的应用, 如皮下脑电图设备、耳后脑电图设备和多模态传感器设备等, 以及这些设备在提高癫痫发作记录准确性方面的优势, 探讨了可穿戴设备在癫痫预测和治疗中的最新进展。

【关键词】 癫痫; 可穿戴设备; 癫痫监测; 癫痫预测; 治疗

Application and progress of wearable devices in epilepsy monitoring, prediction, and treatment

MEI Aoxue, FU Cong, LV Kun, LUAN Guoming

Epilepsy center, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China

Corresponding author: LUAN Guoming, Email: luangm@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Epilepsy is a complex and widespread neurological disorder that has become a global public health issue. In recent years, significant progress has been made in the use of wearable devices for seizure monitoring, prediction, and treatment. This paper reviewed the applications of invasive and non-invasive wearable devices in seizure monitoring, such as subcutaneous EEG, ear-EEG, and multimodal sensors, highlighting their advantages in improving the accuracy of seizure recording. It also discussed the latest advances in the prediction and treatment of seizure using wearable devices.

【Key words】 Epilepsy; Wearables; Seizure detection; Seizure prediction; Treatment

癫痫是一种由于大脑神经元异常放电活动导致短暂大脑功能紊乱的常见神经系统疾病, 儿童和老年人是癫痫的高发人群。目前, 全世界范围有超过 7 000 万癫痫患者, 癫痫因此成为备受全球卫生部门关注的重要问题^[1]。癫痫发作的不可预测性给患者和监护人带来了沉重的负担, 超过 50% 的患者报告癫痫发作对其日常生活造成了重大影响^[2-8]。在年龄 20 ~ 45 岁的青壮年人群中, 癫痫猝死发生率是正常人群猝死的 27 倍^[9]。此外, 患有癫痫的儿童更容易出现抑郁和焦虑等心理问题^[10]。因此, 癫痫患者的生活质量和健康有重大影响, 需全面的医疗和社会支持系统来管理。

癫痫的诊治需要详细的临床病史和专业辅助检查, 但长时间的住院监测和高昂费用会降低患者

的依从性。此外, 传统方法难以在患者的日常生活中捕捉发作, 可能会漏掉一些非惯常发作, 影响诊断和治疗。近年来, 随着技术进步, 癫痫患者可以使用可穿戴设备实时监测并记录癫痫发作, 及时将信息传递给医疗机构用于紧急救助和长期管理。在癫痫监测中, 侵入式可穿戴设备如微创皮下脑电图设备被植入头皮下, 持续监测脑电活动并捕捉癫痫发作前的异常电信号。非侵入式可穿戴设备, 如耳后脑电图设备和智能手表, 通过分析脑电波和心率等信号, 实现日常生活中的实时监控。这些可穿戴设备在监测和预测癫痫发作方面展示出巨大潜力^[11]。本文综述了可穿戴设备在癫痫监测、预测和治疗方面的研究进展。

1 监测癫痫发作

准确记录癫痫发作次数可以帮助医生更好地管理患者的病情, 从而选择出最佳的治疗方案, 并



监测该方案的有效性。但是在日常生活中癫痫患者难以准确记录癫痫发作。有研究表明,与通过视频脑电图监测的客观评估相比,患者自我记录的癫痫发作次数少于实际发作次数的50%,且记录的准确性还会随着时间的推移而显著降低^[12]。有研究开发了一款手机软件 Brain4U,虽然包括诸多功能如癫痫发作日记、提醒及跟踪药物服用情况,但是对于发作记录的准确性很大程度上依赖患者及家属的依从性^[13]。相比之下,可穿戴的自动发作检测设备将比人为记录更有优势^[14]。下文阐述了侵入式和非侵入式可穿戴设备的进展及展望。

1.1 侵入式可穿戴设备在癫痫监测中的进展

近些年,侵入式可穿戴设备的设计更加小型化、便携化,使其适合长时间佩戴。2019年,Weisdorf等^[15]完成了首项在真实生活环境中进行的微创皮下脑电图设备(24/7 EEG SubQ设备)监测研究,该研究在院外进行了长达3个月的监测。研究结果表明,3个月的超长期居家癫痫监测是可行的,设备具有良好的耐受性,没有出现严重的不良事件。后续研究在9例癫痫患者和12例健康受试者中植入了皮下脑电设备,共记录了965天的数据。结果表明,设备在长时间使用中表现稳定,能够可靠地记录和传输数据,这为设备的进一步开发及临床应用提供了重要依据^[16]。与头皮脑电相比,皮下脑电设备能够有效地捕捉到更高质量的脑电信号,减少噪声干扰^[17]。侵入式可穿戴设备在癫痫监测中展现了显著的优势,但是这种设备需要通过手术植入,可能会引起皮肤刺激、头痛等不良反应,从而降低了设备使用的舒适度。此外,数据伪迹问题、患者的依从性等使其应用也面临一些挑战。因此,相较于侵入式可穿戴设备,非侵入式可穿戴设备在癫痫监测具有更高的患者接受度。

1.2 非侵入式可穿戴设备在癫痫监测中的进展

近年,一些关于耳后脑电图设备的研究为非侵入式监测癫痫发作提供了新的思路。Zibrandtsen等^[18]的研究比较了颞叶癫痫患者在发作期和间歇期佩戴耳后脑电图设备和头皮脑电图设备的监测效果,结果表明耳后脑电图能可靠地检测与颞叶癫痫相关的脑电图模式,其敏感性和特异性与头皮脑电图相当。还有一些研究也证明了从耳后脑电图记录中检测癫痫患者的发作是可行的^[19-21]。但是,并非所有的癫痫发作都表现出典型的发作期脑电图模式,这限制了其在临床应用中的有效性。

在患者的日常生活中,准确区分日常活动和癫

痫发作是可穿戴设备应用的主要难点之一。这需要设备能够高效处理和分析大量复杂的信号,同时排除日常活动带来的干扰,以确保监测结果的准确性和可靠性。Japaridze等^[22]研究了一款检测失神发作的弹性头带式可穿戴设备,通过自动行为测试,证明该设备能正确记录日常活动,并且捕捉到癫痫发作。其结果已通过临床视频脑电图记录验证。这种自动化检测方法有望提高癫痫监测和管理的效率和准确性。El Atrache等^[23]利用的是佩戴在癫痫患者手腕或脚踝上的可穿戴传感器记录光电容积描记法(Photoplethysmography, PPG)数据,研究发现PPG监测技术能够在不同的癫痫发作阶段捕捉到与自主神经系统活动相关的显著生理变化。但是,受外部干扰和运动伪影等情况的影响,腕带式PPG传感器的准确性还有待研究^[24-26]。

与此同时,三博脑科医院研究了腕带式可穿戴设备结合PPG信号在监测癫痫发作中的应用。在本研究中共监测了22例患者,期间共记录到10例患者的22次癫痫发作。我们对这10例患者佩戴期间的PPG数据进行了详细分析。研究方法包括从原始PPG数据中提取单个脉搏波形,并从每个脉搏中进一步提取参数。通过统计学分析,我们发现其中脉搏波宽度以及描述PPG信号的中频数的 P 值均 <0.05 ,表明这些参数可能与癫痫发作的生理变化密切相关,这些初步结果为使用PPG技术在日常环境中实时监测癫痫提供了科学依据。

1.3 癫痫发作监测的前景展望

癫痫患者面临更高的突发意外死亡(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)风险^[27]。有研究发现SUDEP高风险患者通常是年轻癫痫患者,他们最有可能在睡眠中因癫痫发作而死亡^[28]。SUDEP患者在癫痫发作期间心脏自主神经的刺激增加,尤其是在睡眠期间发作时,心率变化更为明显^[29, 30]。由荷兰开发的一款夜间监测手环,使用的是固定于上臂的多模态传感器手环来监测夜间癫痫发作情况。该研究证明了结合心率和运动可以可靠地检测夜间癫痫发作^[31, 32]。这种夜间监测设备有望让患者及其家人对夜间可能发生的癫痫发作采取必要的预防措施。

在Meritam等^[33]进行的一项关于腕带式可穿戴设备的研究,结果显示这种腕带式加速度计设备(Epi-Care)在家庭环境中使用是有效的。根据参与者的反馈,设备在检测双侧强直-阵挛性发作方面表现出较高的敏感度和较低的误报率。此外,使用这种设备还帮助减少了与癫痫相关的伤害,因为它

能够及时通知监护人癫痫发作的发生,使他们有机会采取措施保护患者,比如定位患者位置或移除可能造成危害的物品。这显示出该设备不仅能提高病情监测的准确性,还能提高患者的安全性和生活质量。目前,有两种可穿戴设备获得美国食品药品监督管理局和欧盟批准,并且已在多个国家销售。第一种设备名为 BrainSentinel SPEAC, 通过一个粘性贴片固定在受试者的二头肌上,通过检测肌电图 (Electromyography, EMG) 中的变化来识别抽搐^[34]。第二种, Empatica Embrace 是一款腕戴智能手表,通过加速度计和皮肤电活动 (Electrodermal Activity, EDA) 传感器监测用户的运动。通过蓝牙与佩戴者的智能手机保持连接。手机上的应用程序将数据和检测结果发送到云服务器,并在检测到癫痫发作时向护理人员发出警报^[35]。此外,还有其他几种符合欧盟标准的设备,包括 Biovotion Everion 是一款配备多模态传感器的腕带式设备,能够连续监测多种生理参数,提供详细的健康数据; ByteFlies Sensor Dots 是一种贴片式可穿戴设备,可记录脑电图和心电图,便于长期监测和数据分析; Livassured NightWatch 是一款佩戴在上臂的夜间癫痫发作监测设备,使用心率传感器和运动传感器,能够及时检测夜间发作并发出警报,提高夜间安全性; Epi-Care Free 是一款腕带式癫痫发作监测设备,使用加速度计和皮肤电活动传感器来监测癫痫发作,提供高精度的发作检测和及时的警报功能。除了现有的商用可穿戴生物传感器,还有许多处于早期阶段的传感器,这些设备未来可能应用于癫痫监测。例如,为运动员设计的汗液采样传感器能无创测量葡萄糖、乳酸、钠等代谢物以及药物水平,类似技术的流体传感器也已集成到护齿器和织物中用于采样唾液和其他体液。已知多种激素如褪黑素^[36]、皮质醇和生长激素^[37]等在癫痫发作前后会发生变化,为癫痫检测提供了新的生物标志物,这些技术的发展有望使癫痫监测涵盖更广泛的癫痫类型。

2 预测癫痫发作

难以预测的癫痫发作不仅影响患者的社交和生活质量,更可能威胁患者的生命安全。有研究对 141 例癫痫患者进行了调查问卷,结果显示超过 90% 的患者希望能够预测癫痫发作^[5]。为了解决这一问题,研究人员正在探索各种技术手段,包括侵入式或非侵入式可穿戴设备,以提高癫痫发作的预测准确性。

2.1 侵入式可穿戴设备预测癫痫发作

有研究发现反馈式神经刺激 (Responsive neurostimulation, RNS) 通过放置在患者颅内致痫灶的电极片来收集电信号并进行实时分析,能够预判患者癫痫发作并达到抑制癫痫发作的效果^[38]。尽管这种技术具有显著的优势,但也存在一些缺点,例如伤口感染、导线移位或与设备有关的问题^[39]。一些患者还可能会出现与电刺激相关的轻微副作用,如刺痛感、肌肉抽搐,或情绪认知等方面的改变^[40]。还有一些研究人员发现脑电图监测到的高频振荡可以作为诊断和预后的生物标志物,分析高频振荡能够识别癫痫发作起始区并预测术后结果^[41, 42]。

2.2 非侵入式可穿戴设备预测癫痫发作

心率监测和多模态生物信号检测在癫痫预测和早期识别中扮演着重要角色,尤其是在发作前的关键时刻^[26]。Behbahani 等^[43]通过单导联心电图记录分析了 12 例患者的 133 次癫痫发作,发现癫痫患者发作前 5min 心率变异性部分参数有明显变化。Jeppesen 等^[44]利用粘贴在左下肋骨的心率监测器进行研究,表明心率变异性可能是癫痫发作的最早临床体征,能够在明显的临床表现出现之前预测局灶性癫痫发作。Cogan 等^[45]报道的多模态检测在记录到的所有癫痫发作中均发现了心率上升至少 15%。虽然心率变异性在某些患者中能够有效预测癫痫发作,但个体差异显著、研究样本量不足、高误报率以及在日常生活中的实用性问题仍需解决^[46]。

3 治疗癫痫

传统的癫痫治疗是服用抗癫痫发作药物,但抗癫痫发作药物有多种副作用^[47]。并且随着时间的推移,大脑的适应性以及代偿机制导致一些个体产生耐药性,使得药物对癫痫发作的控制能力下降^[48]。由于大脑结构和功能的差异,对某些人有效的抗癫痫发作药物可能对另一些人不起作用^[49, 50]。据统计,约有 1/3 的癫痫患者进行了两种或两种以上的抗癫痫发作药物治疗,但仍会出现癫痫发作^[51]。很多耐药性癫痫患者会选择切除手术来治疗癫痫,但是,超过 30% 的患者在术后仍然有癫痫发作^[52-54],可穿戴设备为这些患者带来了新的希望,帮助更好地管理病情和制定治疗方案。

3.1 侵入式可穿戴设备治疗癫痫发作

侵入式可穿戴设备在治疗癫痫发作中展现出显著的潜力。下面这两个研究虽然都使用了同一公司开发的设备,但 AspireSR 设备的研究强调基于

心脏活动的癫痫发作检测算法及其触发迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 治疗的效果, 而 106 型号迷走神经刺激 (Model 106 设备) 治疗系统则更注重自动刺激模式在临床中的应用和效果评估。以下是对两个研究的总结, 分别评估了不同型号的 VNS 设备在癫痫治疗中的效果和应用。Boon 等^[55] 研究评估了 AspireSR 设备治疗的效果。结果显示, 设备灵敏度超过 80%, 能有效检测并触发 VNS 治疗。在记录的 66 次发作中, 27 次触发了 VNS 治疗, 其中 10 次在 VNS 刺激期间发作被中断。随访发现, 佩戴该设备一年以上的患者, 癫痫发作的严重程度和生活质量显著改善。尽管设备的假阳性率在每小时 0.5 ~ 7.2 次之间, 但总体治疗效果可以接受。该研究表明基于心脏变化的自动化 VNS 在癫痫治疗中具有潜力。此外, Fisher 等^[56] 利用的是同一公司的 Model 106 设备, 结果表明, 该设备在检测到心动过速后有效地减少了发作时间, 显著改善了患者的生活质量和发作严重程度, 并且在研究的 12 个月期间有 50% 的患者发作的严重程度显著改善, 且耐受性良好。这两个研究虽然使用了同一公司开发的设备, 但 AspireSR 设备的研究强调基于心率变化的癫痫发作检测算法及其触发 VNS 治疗的效果, 而 Model 106 设备则更注重自动刺激模式在临床中的应用和效果评估。

3.2 非侵入式可穿戴设备治疗癫痫发作

经皮耳迷走神经刺激术 (transcutaneous Vagus nerve stimulation, t-VNS) 是一种无创的迷走神经刺激方法^[57]。装置佩戴在耳轮脚、耳廓和三角窝等耳部位置, 通过产生电脉冲来刺激迷走神经从而达到治疗癫痫的效果。Rong 等^[58] 研究了 50 例药物难治性癫痫患者。患者接受治疗 24 周。随着治疗时间的延长, 抗癫痫疗效逐渐显现, 54% 的患者能够达到无发作或发作频率显著减少。He 等^[59] 对患儿进行了 t-VNS 治疗效果的前瞻性研究。研究结果表明, 在治疗 8 周后癫痫发作频率平均减少 31.8%, 24 周后发作减少 54.2%, 这表明 t-VNS 治疗对减少癫痫发作具有显著效果, 特别是在治疗的 16 ~ 24 周期间。还有一些研究也观察到 t-VNS 治疗时间延长与发作频率减少之间可能存在正相关关系^[60-63]。此外, 一项随机、双盲对照试验研究了刺激频率与癫痫发作频率降低之间的相关性。治疗组使用 25 Hz 的 t-VNS 刺激, 对照组使用 1 Hz 的 t-VNS 刺激。结果显示, 与对照组相比, 完整治疗周期结束后, 25Hz 组患者的癫痫发作频率显著降低。虽然文中提到该结果没有统计学意义, 但是其

他研究也表明, 高频 VNS 在减少癫痫发作频率方面是有效的^[64-67]。这些研究结果提供了有价值的初步证据, 但是以上这些研究的患者数较少并且治疗时间和刺激参数方面存在异质性, 仍需更大样本、长时间、严格对照的临床试验来验证其疗效和安全性。

4 小结与展望

穿戴技术在癫痫预测和诊治中的作用越来越显著, 它们能够实时自动检测癫痫发作, 有望改善患者的生活质量, 并推动癫痫研究的进一步发展。然而, 目前研究主要集中在院内应用, 家庭环境中的研究较少。设备在家庭中使用时的误报率和稳定性问题还需解决。现有研究多关注短期佩戴, 还需要进一步评估长期佩戴的可靠性、稳定性、安全性和临床效益, 同时考虑设备的舒适性和易用性。此外, 个人信息保护尤为重要, 确保数据的匿名化和脱敏处理。国际抗癫痫联盟分会调查发现多数国家尚未制定可穿戴癫痫检测设备的相关指南和共识^[27], 对这些设备的具体要求仍不明确。表 1 总结了近年来关于可穿戴设备在癫痫患者中的应用研究^[15, 18, 19, 31, 33, 44, 55, 56, 68-95]。未来的研究和开发需进一步解决这些问题, 以便更好地利用穿戴技术改善癫痫患者的生活质量和治疗效果。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Megiddo I, Colson A, Chisholm D, *et al.* Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: an agent-based simulation model. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 464-74.
- 2 Hoppe C, Feldmann M, Blachut B, *et al.* Novel techniques for automated seizure registration: patients' wants and needs. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 52(Pt A): 1-7.
- 3 Jory C, Shankar R, Coker D, *et al.* Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. *Seizure*, 2016, 36: 4-15.
- 4 Patel AD, Moss R, Rust S W, *et al.* Patient-centered design criteria for wearable seizure detection devices. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 64(Pt A): 116-121.
- 5 Schulze-Bonhage A, Sales F, Wagner K, *et al.* Views of patients with epilepsy on seizure prediction devices. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 18(4): 388-396.
- 6 Tovar Quiroga DF, Britton JW, Wirrell EC. Patient and caregiver view on seizure detection devices: a survey study. *Seizure*, 2016, 41: 179-181.
- 7 Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B, *et al.* Non-EEG seizure detection systems and potential SUDEP prevention: State of the art: review and update. *Seizure*, 2016, 41: 141-153.
- 8 Van de Vel A, Smets K, Wouters K, *et al.* Automated non-EEG

表 1 可穿戴设备在癫痫患者中的应用研究

第一作者	文章发表 时间(年)	样本量 (人)	研究记录 总时长(h)	总记发作 次数	设备名称	佩戴部位	信号类型	目标发作 类型	环境	灵敏度	误报率 (次/24 h)
van等 ^[68]	2023	53	28 173	552	NightWatch	手腕	PPG、加速度计	MS	家庭实时监测	89.00%	0.04
Böttcher等 ^[69]	2022	9	83.2	20	Empatica E4	手腕	加速计、皮肤电活动、PPG	FS	医院离线监测	67% ~ 100%	0.85 ~ 41.5
You等 ^[70]	2022	16	未提及	52	耳后脑电图	耳后	EEG	各种类型	医院离线监测	90.4% ~ 94.2%	0.29 ~ 0.83
Japardize等 ^[72]	2022	102	309.4	364	Brainlink Lite (NeuroSky)	头部	EEG	AS	医院实时监测	78.83%	0.5
Nasserl等 ^[71]	2021	10	数月(具体不详)	27	Empatica E4	手腕	三轴加速度传感器、PPG、皮肤电活动	各种类型	医院离线监测	93%	2.3
Swinnen等 ^[72]	2021	12	237.2	284	Sensor Dot	耳后	EEG	TAS	医院离线监测	83%	0.9
Böttcher等 ^[73]	2021	10	612.6	21	Empatica E4	手腕	加速计、皮肤电活动	TCS	医院离线监测	91%	0.19
Vandecasteele等 ^[74]	2021	135	未提及	896	耳后脑电图 / 单导联心电图	耳后/胸部	EEG、ECG	FS	医院离线监测	92%	1.9
Baumgartner等 ^[75]	2021	71	未提及	47	SPEAC System	肱二头肌	表面肌电信号	各种类型	医院离线监测	72%	未提及
Frankel等 ^[76]	2021	20	未提及	24	Epilog sensor	额头和耳后	EEG	FS	医院实时监测	90%	0.087
De Cooman等 ^[77]	2020	24	2 172	227	Single-lead ECG	胸部	ECG	FIAS	医院实时监测	71%	1.9
Jeppesen等 ^[78]	2020	19	1 434	48	ePatch	左下肋骨	ECG	各种类型	医院离线监测	87%	0.9
You等 ^[79]	2020	12	455.1	47	耳后脑电图	耳后	EEG	FS	医院离线监测	96.30%	0.14
Johansson等 ^[80]	2019	75	8 933	37	Shimmer	手腕	三轴加速度传感器	TCS	医院实时监测	90%	0.01
Jeppesen等 ^[44]	2019	100	3 180	126	ePatch	左下肋骨	ECG	GTCS, FS	医院离线监测	93.10%	1
Forooghifar等 ^[81]	2019	18	211	154	INYU wearable sensor	胸部	ECG	FS	医院实时监测	88.66%	3.4
Weisdorf等 ^[15]	2019	9	11 774	338	24/7 EEG SubQ	耳后	EEG	各种类型	家庭离线监测	未提及	未提及
Beniczky等 ^[82]	2018	71	3 735.5	32	IctalCare	肱二头肌	表面肌电信号	GTCS	医院实时监测	93.80%	0.67
Meritam等 ^[33]	2018	71	10 800 (中位数)	未提及	Epi-Care	手腕	三轴加速度传感器	BTCS	家庭实时监测	90%	0.1
Arends等 ^[31]	2018	28	4 176	809	Nightwatch	上臂	三轴加速度传感器、PPG	各种类型	家庭实时监测	86%	0.25
Gu等 ^[19]	2018	12	431	47	Ambu Neuroline Cup	耳后	耳后脑电	FS	医院离线监测	94.50%	0.52



续表 1

第一作者	文章发表 时间(年)	样本量 (人)	研究记录 总时长(h)	总记发作 次数	设备名称	佩戴部位	信号类型	目标发作 类型	环境	灵敏度	误报率 (次/24 h)
Onorati等 ^[83]	2017	69	5928	55	Embrace	手腕	三轴加速度传感器、 皮肤电活动	TCS	医院离线监测	94.55%	0.2
van Andel等 ^[84]	2017	43	402	86	Shimmer	上臂	三轴加速度传感器、 ECG	各种类型	医院实时监测	56% ~ 87%	2.3 ~ 5.7
Vandecasteele等 ^[85]	2017	11	701	47	180° eMotion Faros和 Empatica E4	胸部和手腕	ECG、PPG	FS	医院离线监测	57% (医院ECG)、1.92次/h (医院 ECG), 2.11次 eMotion)、32% (/h (180° eMotion), E4)	1.80次/h (E4)
Zibrandtsen等 ^[18]	2017	15	未提及	58	耳内脑电图	外耳道	EEG	FS, GS	医院离线监测	92%	0.13
Velez等 ^[86]	2016	30	24到216小时	62 (其中 13次是 GTCS)	SmartWatch by SmartMonitor	手腕	三轴加速度传感器	GTCS	医院实时监测	92.30%	6.75
Fisher等 ^[56]	2016	20	72-120	89	Model 106	胸部皮下植入	ECG	GTCS, FS	医院离线监测	91%	0.7/24 h
Milosevic等 ^[87]	2016	56	1998.3	22	未提及	手腕、脚踝、 上臂	加速度计、表面肌 电图	GTCS	医院离线监测	91%	0.5
Szabó C Á等 ^[88]	2015	33	1399	196	Brain Sentinel	肱二头肌/肱三 头肌	表面肌电信号	GTCS	医院离线监测	95%	0.017
Patterson等 ^[89]	2015	41	未提及	191	SmartWatch by SmartMonitor	手腕	三轴加速度传感器	各种类型	医院实时监测	16% (TCS为31%) 较高 (未提及具体结 果)	
Boon等 ^[55]	2015	31	2155.4	66	AspireSR	胸部皮下植入	ECG	GTCS, FS	医院离线监测	80%	0.5 ~ 7.2
Jeppesen等 ^[90]	2015	33	未提及	34	PortaLite	头部	近红外光谱技术	FS	医院离线监测	6% ~ 24%	未提及
Halford等 ^[91]	2013	199	9237	46	Brain Sentinel	肱二头肌	表面肌电信号	GTCS	医院离线监测	两组分别是: 1.4、 100%、76%	2.5
Beniczky等 ^[92]	2013	73	4878	39	Epi-Care Free	手腕	三轴加速度传感器	GTCS	医院实时监测	89.70%	0.2
Conradsen等 ^[93]	2012	11	776	22	便携式表面肌电设备	三角肌和胫骨 前肌	表面肌电信号	GTCS	医院离线监测	100%	0.04
Poh等 ^[94]	2012	80	4213	16	腕戴式生物传感器	手腕	加速计、皮肤电活动	GTCS	医院离线监测	94%	0.74
Kramer等 ^[95]	2011	31	1692	22	Movement Sensor	手腕	三轴加速度传感器	MS	医院实时监测	91%	0.11

注: FIAS: 局灶性意识障碍性癫痫发作; FS: 局灶性癫痫发作; TCS: 强直-阵挛性癫痫发作; GTCS: 全身性强直-阵挛性发作; BTCS: 双侧强直-阵挛性发作; MS: 肌阵挛发作; PPG: 光电容积脉搏描记法; EEG: 脑电图; ECG: 心电图

- based seizure detection: Do users have a say? *Epilepsy & Behavior*, 2016, 62: 121-128.
- 9 Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, *et al.* Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1613-1620.
- 10 Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, *et al.* Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 2014, 128(1): 21-37.
- 11 Stirling RE, Grayden DB, D'Souza W, *et al.* Forecasting seizure likelihood with wearable technology. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 704060.
- 12 Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(3): 279-288.
- 13 Choi SA, Lim K, Baek H, *et al.* Impact of mobile health application on data collection and self-management of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 119: 107982.
- 14 Hixson JD, Braverman L. Digital tools for epilepsy: opportunities and barriers. *Epilepsy Research*, 2020, 162: 106233.
- 15 Weisdorf S, Duun-Henriksen J, Kjeldsen MJ, *et al.* Ultra-long-term subcutaneous home monitoring of epilepsy-490 days of EEG from nine patients. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2204-2214.
- 16 Karakis I. Getting under the skin of seizure monitoring: a subcutaneous EEG tool to keep a tally over the long haul. *Epilepsy Currents*, 2023, 23(6): 351-353.
- 17 Duun-Henriksen J, Kjaer TW, Looney D, *et al.* EEG signal quality of a subcutaneous recording system compared to standard surface electrodes. *Journal of Sensors*, 2015, 2015(1): 341208.
- 18 Zibrandtsen IC, Kidmose P, Christensen CB, *et al.* Ear-EEG detects ictal and interictal abnormalities in focal and generalized epilepsy - a comparison with scalp EEG monitoring. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(12): 2454-2461.
- 19 Gu Y, Cleeren E, Dan J, *et al.* Comparison between scalp EEG and behind-the-ear EEG for Development of a wearable seizure detection system for patients with focal epilepsy. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2017, 18(1): 29.
- 20 Bleichner MG, Lundbeck M, Selisky M, *et al.* Exploring miniaturized EEG electrodes for brain-computer interfaces. *An EEG you do not see? Physiological Reports*, 2015, 3(4): e12362.
- 21 Debener S, Emkes R, De Vos M, *et al.* Unobtrusive ambulatory EEG using a smartphone and flexible printed electrodes around the ear. *Scientific Reports*, 2015, 5: 16743.
- 22 Japaridze G, Loeckx D, Buckinx T, *et al.* Automated detection of absence seizures using a wearable electroencephalographic device: a phase 3 validation study and feasibility of automated behavioral testing. *Epilepsia*, 2023, 64(Suppl 4): S40-S46.
- 23 El Atrache R, Tamilia E, Mohammadpour Touserani F, *et al.* Photoplethysmography: a measure for the function of the autonomic nervous system in focal impaired awareness seizures. *Epilepsia*, 2020, 61(8): 1617-1626.
- 24 Wang R, Blackburn G, Desai M, *et al.* Accuracy of wrist-worn heart rate monitors. *JAMA Cardiology*, 2017, 2(1): 104-106.
- 25 Yamakawa T, Miyajima M, Fujiwara K, *et al.* Wearable epileptic seizure prediction system with machine-learning-based anomaly detection of heart rate variability. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2020, 20(14): 3987.
- 26 Billeci L, Marino D, Insana L, *et al.* Patient-specific seizure prediction based on heart rate variability and recurrence quantification analysis. *PloS One*, 2018, 13(9): e0204339.
- 27 Zelano J, Beniczky S, Ryvlin P, *et al.* Report of the ILAE SUDEP Task Force on national recommendations and practices around the world regarding the use of wearable seizure detection devices: a global survey. *Epilepsia Open*, 2023, 8(4): 1271-1278.
- 28 Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure*, 2003, 12(7): 456-464.
- 29 Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, *et al.* EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 338-345.
- 30 Kanner A M. Peri-ictal cardiac and respiratory disturbances in epilepsy: incidental finding or culprit of SUDEP. *Epilepsy currents*, 2011, 11(1): 16-18.
- 31 Arends J, Thijs RD, Gutter T, *et al.* Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting: a long-term prospective trial. *Neurology*, 2018, 91(21): e2010-e2019.
- 32 Lazeron RHC, Thijs RD, Arends J, *et al.* Multimodal nocturnal seizure detection: Do we need to adapt algorithms for children? *Epilepsia Open*, 2022, 7(3): 406-413.
- 33 Meritam P, Ryvlin P, Beniczky S. User-based evaluation of applicability and usability of a wearable accelerometer device for detecting bilateral tonic-clonic seizures: a field study. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 1): 48-52.
- 34 Whitmire L, Voyles S, Cardenas D, *et al.* Diagnostic utility of continuous sEMG monitoring in a home setting - real-world use of the SPEAC® System (P4.5-012). *Neurology*, 92(Suppl 1): 15.
- 35 Regalia G, Onorati F, Lai M, *et al.* Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: focus on the empatica wristbands. *Epilepsy Research*, 2019, 153: 79-82.
- 36 Hofstra WA, de Weerd AW. The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. *Sleep Medicine Reviews*, 2009, 13(6): 413-420.
- 37 van Campen JS, Hompe EL, Jansen FE, *et al.* Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy. *Brain*, 2016, 139(Pt 6): 1673-1679.
- 38 Wang ET, Chiang S, Cleboski S, *et al.* Seizure count forecasting to aid diagnostic testing in epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(12): 3156-3167.
- 39 Jarosiewicz B, Morrell M. The RNS System: brain-responsive neurostimulation for the treatment of epilepsy. *Expert Review of Medical Devices*, 2021, 18(2): 129-138.
- 40 Ngadimon IW, Aledo-Serrano A, Arulsamy A, *et al.* An interplay between post-traumatic epilepsy and associated cognitive decline: a systematic review. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 827571.
- 41 Jacobs J, Wu JY, Perucca P, *et al.* Removing high-frequency oscillations: a prospective multicenter study on seizure outcome. *Neurology*, 2018, 91(11): e1040-e1052.
- 42 Roehri N, Pizzo F, Lagarde S, *et al.* High-frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes. *Annals of Neurology*, 2018, 83(1): 84-97.
- 43 Behbahani S, Dabanloo NJ, Nasrabadi AM, *et al.* Pre-ictal heart rate variability assessment of epileptic seizures by means of linear and non-linear analyses. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2013, 13(8): 797-803.
- 44 Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Johansen P, *et al.* Seizure detection based on heart rate variability using a wearable electrocardiography device. *Epilepsia*, 2019, 60(10): 2105-2113.
- 45 Cogan D, Birjandtalab J, Nourani M, *et al.* Multi-biosignal analysis

- for epileptic seizure monitoring. *International Journal of Neural Systems*, 2017, 27(1): 1650031.
- 46 Mason F, Scarabello A, Taruffi L, *et al.* Heart rate variability as a tool for seizure prediction: a scoping review. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 13(3): 747.
 - 47 Ghosh S, Sinha JK, Khan T, *et al.* Pharmacological and therapeutic approaches in the treatment of epilepsy. *BioMedicines*, 2021, 9(5): 300-304.
 - 48 Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2006, 47(8): 1253-1284.
 - 49 Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 37: 59-70.
 - 50 Duncan JS, Sander JW, Sisodiya S M, *et al.* Adult epilepsy. *Lancet* (London, England), 2006, 367(9516): 1087-1100.
 - 51 Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, *et al.* Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *European Journal of Neurology*, 2019, 26(6): 856-864.
 - 52 West S, Nevitt SJ, Cotton J, *et al.* Surgery for epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 6(6): Cd010541.
 - 53 Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*, 2015, 313(3): 285-293.
 - 54 Bell ML, Rao S, So EL, *et al.* Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2053-2060.
 - 55 Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, *et al.* A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure*, 2015, 32: 52-61.
 - 56 Fisher RS, Afra P, Macken M, *et al.* Automatic vagus nerve stimulation triggered by ictal tachycardia: clinical outcomes and device performance--the U. S. E-37 trial. *Neuromodulation*, 2016, 19(2): 188-195.
 - 57 Ventureyra EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy--a new concept. *Child's Nervous System*, 2000, 16(2): 101-102.
 - 58 Rong P, Liu A, Zhang J, *et al.* An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Chinese Medical Journal*, 2014, 127(2): 300-304.
 - 59 He W, Jing X, Wang X, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 28(3): 343-346.
 - 60 Aihua L, Lu S, Liping L, *et al.* A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 39: 105-110.
 - 61 Barbella G, Cocco I, Freri E, *et al.* Transcutaneous vagal nerve stimulation (t-VNS): An adjunctive treatment option for refractory epilepsy. *Seizure*, 2018, 60: 115-119.
 - 62 Liu A, Rong P, Gong L, *et al.* Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram, seizure frequency, and quality of life. *Medical Science Monitor*, 2018, 24: 8439-8448.
 - 63 Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia*, 2012, 53(7): e115-e118.
 - 64 Ben-Menachem E, Mañon-Espallat R, Ristanovic R, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Epilepsia*, 1994, 35(3): 616-626.
 - 65 Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, *et al.* Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures: results of the XE5 trial. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 1999, 73(1-4): 104-108.
 - 66 DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, *et al.* Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*, 2000, 41(9): 1195-1200.
 - 67 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1): 48-55.
 - 68 van Westrhenen A, Lazeron RHC, van Dijk J P, *et al.* Multimodal nocturnal seizure detection in children with epilepsy: A prospective, multicenter, long-term, in-home trial. *Epilepsia*, 2023, 64(8): 2137-2152.
 - 69 Böttcher S, Bruno E, Epatashvili N, *et al.* Intra- and inter-subject perspectives on the detection of focal onset motor seizures in epilepsy patients. *Sensors* (Basel, Switzerland), 2022, 22(9): 3318.
 - 70 You S, Hwan Cho B, Shon YM, *et al.* Semi-supervised automatic seizure detection using personalized anomaly detecting variational autoencoder with behind-the-ear EEG. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2022, 213: 106542.
 - 71 Nasser M, Pal Attia T, Joseph B, *et al.* Non-invasive wearable seizure detection using long-short-term memory networks with transfer learning. *Journal of Neural Engineering*, 2021, 18(5): 056017.
 - 72 Swinnen L, Chatzichristos C, Jansen K, *et al.* Accurate detection of typical absence seizures in adults and children using a two-channel electroencephalographic wearable behind the ears. *Epilepsia*, 2021, 62(11): 2741-2752.
 - 73 Böttcher S, Bruno E, Manyakov N V, *et al.* Detecting tonic-clonic seizures in multimodal biosignal data from wearables: methodology design and validation. *JMIR mHealth and uHealth*, 2021, 9(11): e27674.
 - 74 Vandecasteele K, De Cooman T, Chatzichristos C, *et al.* The power of ECG in multimodal patient-specific seizure monitoring: added value to an EEG-based detector using limited channels. *Epilepsia*, 2021, 62(10): 2333-2343.
 - 75 Baumgartner C, Whitmire LE, Voyles SR, *et al.* Using sEMG to identify seizure semiology of motor seizures. *Seizure*, 2021, 86: 52-59.
 - 76 Frankel MA, Lehmkuhle MJ, Spitz MC, *et al.* Wearable reduced-channel eeg system for remote seizure monitoring. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 728484.
 - 77 De Cooman T, Vandecasteele K, Varon C, *et al.* Personalizing heart rate-based seizure detection using supervised svm transfer learning. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 145.
 - 78 Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Johansen P, *et al.* Seizure detection using heart rate variability: a prospective validation study. *Epilepsia*, 2020, 61(Suppl 1): s41-s46.
 - 79 You S, Cho BH, Yook S, *et al.* Unsupervised automatic seizure detection for focal-onset seizures recorded with behind-the-ear EEG using an anomaly-detecting generative adversarial network. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2020, 193: 105472.
 - 80 Johansson D, Ohlsson F, Krýsl D, *et al.* Tonic-clonic seizure detection using accelerometry-based wearable sensors: a prospective, video-EEG controlled study. *Seizure*, 2019, 65: 48-54.



- 81 Forooghifar F, Aminifar A, Cammoun L, *et al.* A self-aware epilepsy monitoring system for real-time epileptic seizure detection. *Mobile Networks and Applications*, 2022, 27: 677-690.
- 82 Beniczky S, Conradsen I, Henning O, *et al.* Automated real-time detection of tonic-clonic seizures using a wearable EMG device. *Neurology*, 2018, 90(5): e428-e434.
- 83 Onorati F, Regalia G, Caborni C, *et al.* Multicenter clinical assessment of improved wearable multimodal convulsive seizure detectors. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1870-1879.
- 84 van Andel J, Ungureanu C, Arends J, *et al.* Multimodal, automated detection of nocturnal motor seizures at home: Is a reliable seizure detector feasible? *Epilepsia Open*, 2017, 2(4): 424-431.
- 85 Vandecasteele K, De Cooman T, Gu Y, *et al.* Automated epileptic seizure detection based on wearable ECG and PPG in a hospital environment. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2017, 17(10): 2338.
- 86 Velez M, Fisher RS, Bartlett V, *et al.* Tracking generalized tonic-clonic seizures with a wrist accelerometer linked to an online database. *Seizure*, 2016, 39: 13-18.
- 87 Milosevic M, Van de Vel A, Bonroy B, *et al.* Automated detection of tonic-clonic seizures using 3-D accelerometry and surface electromyography in pediatric patients. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2016, 20(5): 1333-1341.
- 88 Szabó C, Morgan LC, Karkar KM, *et al.* Electromyography-based seizure detector: Preliminary results comparing a generalized tonic-clonic seizure detection algorithm to video-EEG recordings. *Epilepsia*, 2015, 56(9): 1432-1437.
- 89 Patterson AL, Mudigoudar B, Fulton S, *et al.* Smartwatch by smartmonitor: assessment of seizure detection efficacy for various seizure types in children, a large prospective single-center study. *Pediatric Neurology*, 2015, 53(4): 309-311.
- 90 Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, *et al.* Exploring the capability of wireless near infrared spectroscopy as a portable seizure detection device for epilepsy patients. *Seizure*, 2015, 26: 43-48.
- 91 Halford JJ, Sperling MR, Nair DR, *et al.* Detection of generalized tonic-clonic seizures using surface electromyographic monitoring. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1861-1869.
- 92 Beniczky S, Polster T, Kjaer TW, *et al.* Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective, multicenter study. *Epilepsia*, 2013, 54(4): e58-61.
- 93 Conradsen I, Beniczky S, Hoppe K, *et al.* Automated algorithm for generalized tonic-clonic epileptic seizure onset detection based on sEMG zero-crossing rate. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 2012, 59(2): 579-585.
- 94 Poh MZ, Loddenkemper T, Reinsberger C, *et al.* Convulsive seizure detection using a wrist-worn electrodermal activity and accelerometry biosensor. *Epilepsia*, 2012, 53(5): e93-97.
- 95 Kramer U, Kipervasser S, Shlitner A, *et al.* A novel portable seizure detection alarm system: preliminary results. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011, 28(1): 36-38.

收稿日期: 2024-07-21 修回日期: 2024-08-07

• 综 述 •

症状性癫痫患者生活质量的研究进展



韩天爱, 孙美珍

山西医科大学第一医院 神经内科 (太原 030001)

【摘要】 癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 而症状性癫痫患者是主要的癫痫患者群体, 其病因主要包含结构性、感染性、代谢性和自身免疫性, 每一种病因所致的癫痫发作都可能对患者的生活质量产生不同程度的影响。本文旨在对结构性与感染性病因所致症状性癫痫患者生活质量的研究情况进行综述, 主要包含了脑血管疾病、神经退行性疾病、脑肿瘤、脑外伤和脑囊虫病此五类临床常见疾病, 以期为临床医师了解症状性癫痫患者的生活质量情况并在临床中为患者受益提供帮助。

【关键词】 症状性癫痫; 生活质量; 结构性病因; 感染性病因

Research progress on the quality of life of patients with symptomatic epilepsy

HAN Tianai, SUN Meizhen

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

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

【Abstract】 Epilepsy is one of the most common neurological diseases, and symptomatic epilepsy patients are the main group of epilepsy patients, and their etiologies mainly include structural, infectious, metabolic and autoimmune, and the seizures caused by each etiology may have different degrees of impact on the quality of life of patients. The purpose of this article is to review the research on the quality of life of patients with symptomatic epilepsy caused by structural and infectious etiologies, including cerebrovascular diseases, neurodegenerative diseases, brain tumors, traumatic brain injuries and neurocysticercosis, in order to help clinicians understand the quality of life of patients with symptomatic epilepsy and benefit patients in clinical practice.

【Key words】 Symptomatic epilepsy; Quality of life; Structural etiology; Infectious causes

癫痫是多种原因引起的脑神经元异常同步化过度放电所导致的一种慢性脑部疾病, 全球约有 5 000 万人患有癫痫, 我国目前有近 1 000 万癫痫患者, 其中主要群体为由各种明确的或可能的中枢神经系统病变引起的症状性癫痫患者。引起症状性癫痫的病因主要包含结构性、感染性、代谢性和自身免疫性四类, 一例癫痫患者可能不只一种病因, 但可不同等级, 其重要性取决于具体情况, 其中结构性与感染性病因最为常见^[1-3]。当患者在原发疾病基础上合并癫痫发作时其生活质量 (Quality of life, QOL) 多会受到不同程度的影响, 由于代谢性和自身免疫性所致症状性癫痫多见于个案报道, 本文主要对结构性与感染性病因所致症状性癫痫患者的 QOL 研究进展作一综述, 为临床医师了解不同病因的症状性癫痫患者的 QOL 情况并能及时给

予有效治疗以及促进患者康复、改善预后提供理论依据。

1 生活质量的定义与测量

QOL 是人们对由人口条件、人际关系、社会结构、心理状况等因素决定的健康状态、生活满意度和幸福感的一种主观感受^[4]。健康相关生活质量 (Health related quality of Life, hr-QOL) 量表于 20 世纪 90 年代后引进中国, 应用广泛且具有较好性能的主要为世界卫生组织生存质量测定量表 (World health organization quality of life assessment, WHOQOL-100) 和健康调查简表 (the MOS 36-item short-form health survey, SF-36)^[4]。而目前在癫痫患者当中常用的量表是癫痫患者生活质量评定量表 (Quality of life in epilepsy questionnaire, QOLIE-31-P), 其中文版也具有良好的信度和效度^[5]。

DOI: 10.7507/2096-0247.202407008

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



2 结构性病因

结构性病因是指神经影像学上见到的结构异常为患者癫痫发作的可能原因,它可以是获得性的,如脑卒中、外伤、感染、缺血缺氧性脑病等,也可以是遗传性的,如皮质发育畸形、结节性硬化症等^[2],以下叙述几类常见的结构性病因所致的癫痫患者生活质量的研究进展。

2.1 脑血管疾病

脑血管疾病(包括脑卒中)被认为是老年人群癫痫发作最常见的病因,占该年龄段新诊断癫痫病例的30%~50%^[6],若在脑卒中2周以后出现了癫痫发作则称为卒中后癫痫(Post-stroke epilepsy, PSE),它是由于卒中后区域血流严重减少、脑氧代谢率降低、血脑屏障渗透性增加等变化使大脑发生了活跃的致病过程^[6]。PSE会显著影响老年患者的预后,具体表现为生活质量下降、认知功能减退和依赖性增加的发生率均在癫痫发生后有所增加^[7]。而除了老年人易发生脑卒中外,也不乏罕见的儿童卒中患者,并且一部分患儿同样会出现PSE。一项评估卒中患儿QOL的研究发现,在平均16年的随访时间中,98例卒中患儿中49例有癫痫发作,其中有19例继发PSE(38%),27例至少有过1次癫痫发作。在评估伴/不伴癫痫患儿的QOL时,若由家长或看护人代为评估,则两组间无显著差异,若面对面由患儿本人作答,则伴癫痫比不伴癫痫患儿的QOL评分显著降低,尤其是合并认知下降的患儿;且与癫痫发作控制不佳的患儿相比,癫痫发作得到控制的患者独立性更高,因此癫痫控制不佳可能也成为影响其QOL的一个危险因素^[8]。除了老年人卒中与罕见的儿童卒中外,现实生活中也存在不少青年卒中患者,但既往对于青年PSE患者的QOL研究较少,故其不失为一个有意义的临床研究方向。

目前药物治疗仍是PSE的主要治疗方法,单药治疗对多数患者有较好的抗癫痫作用,但也有联合用药者。PSE患者可以尝试使用丙戊酸钠联合拉莫三嗪改善QOL,研究证明其效果较好,安全性较高,该联合用药能够降低血清炎症因子高迁移率族蛋白B1(High mobility group protein, HMGB-1)、基质金属蛋白酶9(Matrix metalloprotein, MMP-9)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)的表达^[9]。或者在常规用药基础上采用重复经颅磁刺激(repeated Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)治疗,它能够促进神经电活动改变,修复受损的神

经细胞,抑制异常脑电的发放与传播,加快改善脑神经细胞功能,其中0.5 Hz rTMS疗效更加明显^[10]。此外,在护理工作中加入综合护理干预措施,向患者提供更加规范的护理指导,如做好疾病知识普及,指导规范用药,及时掌握患者的情绪变化,进行科学的心理疏导,调整心理状态等也可以改善机体运动功能和QOL,值得在临床护理工作中推广应用^[11]。

2.2 神经退行性疾病

近年来癫痫作为神经退行性疾病(Neurodegenerative diseases, NDDS)的一种合并症越来越得到认可,几种常见的NDDS如阿尔茨海默病和其他类型的痴呆、帕金森病、唐氏综合征、朊病毒病和进行性肌阵挛性癫痫多并发癫痫,同时随着医疗保健的改善,人类寿命的延长,将不可避免地出现老年人癫痫病例的增加,而其发病率却容易被低估^[12]。相对应的对NDDS合并癫痫患者的有效QOL研究很缺乏,可能与大部分患者本身有一定程度的认知功能障碍而无法给与研究者可观的配合度导致评估困难以及对老年患者的关注度不够有关。与对老年人群关注度较少相反的是,2022年一项研究针对患有神经退行性疾病的儿童(Children with neurodegenerative conditions, CNDC)的QOL和症状负担评估专项开发了NDDS儿童的症状特征问卷(the Symptom profile for children with neurodegenerative condition, SProND),包括了癫痫、神经行为、运动和活动、呼吸和吞咽以及其他日常活动5大类共14个问题,并采用儿童生活质量问卷(Pediatric quality of life, PedsQL)来量化总体症状负担对儿童整体hr-QOL的影响,研究招募了36例神经退行性疾病的患儿和社区组对照组儿童,结果显示就癫痫单个症状而言,36例中有13例患病,受试者与对照者的平均社会心理健康和平均社会身体健康得分无显著差异,但结合其他症状时,每例受试者经历的症状越多,其PedsQL评分越差,即QOL越差^[13]。因此是否也能为老年NDDS患者开发一个包含癫痫发作症状在内的有效QOL测评工具是值得临床及科研工作者进一步探索的。

目前尚无研究表明何种抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)或手术、神经调节等其他治疗方式对NDDS患者的QOL有益。但ASMs预防大多数阿尔茨海默病患者癫痫发作的复发似乎可行,但需考虑药物相互作用、药效学对认知和行为的不良影响等,如长期服用苯二氮卓类药物与



认知能力下降或痴呆风险升高有关,丙戊酸在临床试验中与简易精神状态检查(Minimum mental state examination, MMSE)评分下降更快有关等,可能会对患者的QOL不利^[12]。

2.3 脑肿瘤

肿瘤相关性癫痫(Tumor-related epilepsy, TRE)是众所周知的原发性或转移性脑肿瘤的并发症,而且往往是脑肿瘤的主要症状。根据国际抗癫痫联盟指南,TRE是病因特异性的癫痫综合征,与肿瘤的治疗和预后相关,肿瘤等级越低,TRE的发生率越高^[14]。25%~60%的脑肿瘤患者在病程中会发生癫痫,20%~40%的脑肿瘤患者以癫痫发作为首发症状,是脑肿瘤患者QOL差的主要原因^[15]。与无癫痫的脑肿瘤患者相比,癫痫患者的社会、职业和家庭生活、体育和娱乐活动以及日常体力活动方面均呈更大的损害趋势,较高的发作频率和全面性发作尤其影响患者离家独自活动和驾驶车辆的能力^[16]。癫痫发作是原发性脑肿瘤患者低QOL评分的影响因素之一^[17],发作频率高是其QOL较差的独立危险因素^[18]。

在最大限度控制癫痫发作和最小化ASMs的不良反应之间取得平衡是优化TRE患者QOL的必要条件^[14]。既往研究表明,第一代ASMs与较差的认知功能和QOL相关,而第二代ASMs对认知功能的不良影响较小^[19, 20]。第三代ASMs吡仑帕奈对脑肿瘤相关性癫痫(Brain tumor-related epilepsy, BTRE)患者的QOL多项评分均有改善趋势^[21]。拉考沙胺添加治疗对BTRE患者的情绪和QOL无明显影响^[22],可以使其QOL保持稳定^[23],但拉考沙胺单药治疗对BTRE患者的QOL影响仍需进一步研究^[24]。唑尼沙胺也不影响BTRE患者的QOL^[25]。左乙拉西坦单药治疗对BTRE患者的QOL有积极作用且安全有效^[26]。奥卡西平单药应用前后其QOL变化不明显^[27]。左乙拉西坦和奥卡西平的研究成果均较早,尚缺乏最新研究,目前也同样缺乏拉莫三嗪对BTRE患者QOL的研究。总之,癫痫是脑肿瘤患者QOL差的主要原因,随着生存率的提高,患者和照顾者对影响QOL的因素的关注逐渐增加,例如工作能力、驾驶汽车,甚至怀孕等,这些因素可能会受到癫痫的发作频率和类型的影响,而对相应人群有效治疗方式的探索相对缺乏,所以对于BTRE患者QOL及其影响因素的研究是非常有必要的,可以以此来推动针对性治疗的探索。

2.4 脑外伤

创伤后癫痫(Post-traumatic epilepsy, PTE)是

指创伤性脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)后至少一周发生的一次或多次非诱发性癫痫发作,其可能是高达20%症状性癫痫患者发作的病因,在TBI人群中的发生率为4%~50%^[28],可能会对TBI患者的QOL产生负面影响,并可能造成巨大的社会经济负担,这种负担可能与PTE造成的长期功能结局相关,尤其是认知功能障碍^[29]。PTE可加重患者的认知功能障碍,以记忆、空间结构及执行能力下降为主要表现,并容易出现抑郁症状^[30]。TBI的幸存者往往会出现慢性的认知和心理缺陷,这些缺陷会对个体的幸福感和QOL产生较大影响,而PTE对TBI的叠加作用形成一次“二次打击”,在情感、认知、心理社会功能领域进一步恶化脑损伤患者的慢性行为结果,对个体的QOL产生影响^[28]。曾有一项在退伍军人中进行的研究显示,与仅患有癫痫或TBI的人群相比,PTE患者的身体机能和与hr-QOL更差^[31]。而影响PTE患者QOL的主要因素包括焦虑、抑郁、治疗依从性、癫痫发作控制不佳和创伤部位,这些都是改善患者预后的关键^[32]。

目前尚无针对PTE的抗癫痫或疾病修饰治疗,为了响应使用严格方法开发抗癫痫或疾病修饰治疗的呼吁,抗癫痫治疗的癫痫生物信息学研究(Epilepsy bioinformatics study for antiepileptogenic therapy, EpiBioS4Rx)中心组织了第一个临床前多中心联合体,以创建一个系统的平台来测试新的治疗方法,同时收集靶点和生物标志物修饰的证据,以指导未来的临床试验。这些努力或许可以提供更好的疗法,以改善受PTE影响的患者的QOL^[33]。

3 感染性病因

感染性病因是指癫痫发作直接产生于已知的感染,为该疾病的核心症状,它是世界范围内导致癫痫最常见的病因^[2]。中枢神经系统的广泛感染可导致急性癫痫发作和形成长期癫痫,其中最常见的疾病是病毒性脑炎和寄生虫感染^[34]。当这些疾病合并癫痫时患者的病情会变得更加复杂,从而影响治疗效果、临床预后和QOL。

3.1 病毒性脑炎

目前国内外对病毒性脑炎后癫痫患者QOL分析的相关研究较少。仅有部分研究报道了对于单纯性疱疹病毒性脑炎伴癫痫的患儿应用阿昔洛韦联合奥卡西平治疗可具有良好的临床疗效,能够显著提升患儿的日常QOL,降低后遗症复发率^[35]。迷走神经刺激(Vagus nerve stimulation, VNS)疗法可

以使脑炎后难治性癫痫患者的发作频率减少, QOL 呈改善趋势, 研究人员认为这可能与 VNS 治疗对心境障碍和难治性重度抑郁症有效有关^[36]。

3.2 寄生虫感染

寄生虫感染中与高频率癫痫发作和癫痫相关的主要是脑疟疾和脑囊虫病 (Neurocysticercosis, NCC)^[34], 脑疟疾未见有其继发癫痫患者 QOL 的研究, NCC 则较多。NCC 是猪绦虫幼虫在人脑中形成囊蚴引起的疾病, 患者最突出的临床表现是头痛、记忆力减退和癫痫^[37], 约 30% 的癫痫病例可归因于 NCC, 影响患者及其家庭成员的独立性、学业、劳动表现和社会关系^[37]。NCC 所致症状性癫痫患者与其他原因所致的癫痫患者具有相似的认知功能障碍和 QOL 下降^[38]。目前尚不清楚 NCC 患者的哪些因素可能导致认知障碍, 但有研究表明 NCC 患者的低 QOL 评分主要与全面性癫痫发作的次数有很强的相关性, 与性别、年龄、抗癫痫发作药物、寄生虫囊肿数量、受累脑区数量等无相关性^[39]。考虑到此相关性, NCC 患者的抗癫痫发作治疗是必要的, 同时有研究评估了抗寄生虫药物治疗的获益与风险, 发现它可以减少患者的癫痫发作^[40], 应作为患者首要的治疗方式, 而对于大多数 NCC 患者, 一线 ASMs 单药治疗是控制癫痫发作的标准方法^[41], 卡马西平和左乙拉西坦可作为新诊断的 NCC 患者的单药治疗药物, 但卡马西平组存在轻微的副作用^[42]。NCC 患者所需的抗癫痫治疗时间目前没有可靠的研究证明^[43], 但停药前最好有两年是无癫痫发作的, 否则容易出现癫痫复发^[41]。

4 小结与展望

本文主要对两类不同病因, 五种疾病导致症状性癫痫患者的 QOL 研究进展进行阐述, 其中老年与儿童脑卒中, 儿童神经退行性疾病, 成人脑肿瘤、脑外伤、NCC 所致症状性癫痫患者的 QOL 均有不同程度的下降, 主要的改善方式仍为 ASMs 治疗, 辅助以神经调节治疗、心理和社会支持等, 遗憾的是目前尚缺乏病毒性脑炎、脑疟疾相关的症状性癫痫患者的 QOL 研究。此外, 随着患者对 QOL 影响因素关注度的提升, 针对不同病因与患病人群设计高质量的问卷调查以及进行大样本高质量的长期随访研究对于增加临床医师对患者 QOL 的了解和提高患者的 QOL、改善预后是更为有益的。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Saito M. Symptomatic Epilepsy. *Brain Nerve*, 2023, 75(4): 317-321.
- 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 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.
- 4 于长禾, 孙亚男, 何丽云, 等. 健康相关生活质量在中西医测量表中概念异同的比较研究. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4773-4778.
- 5 胡音, 郭谊, 王奕琪, 等. 成人癫痫患者生活质量问卷-31-P的信度和效度分析. *浙江大学学报 (医学版)*, 2009, 38(06): 605-610.
- 6 Zhao Y, Li X, Zhang K, *et al*. The progress of epilepsy after stroke. *Curr Neuroparmacol*, 2018, 16(1): 71-78.
- 7 Mishra NK, Kwan P, Tanaka T, *et al*. International Post-Stroke Epilepsy Research Consortium (IPSERC); International Post Stroke Epilepsy Research Consortium (IPSERC). Clinical characteristics and outcomes of patients with post-stroke epilepsy: protocol for an individual patient data meta-analysis from the International Post-stroke Epilepsy Research Repository (IPSERR). *BMJ Open*, 2023, 13(11): e078684.
- 8 von Stülpnagel C, Kutschker S, Sperl W, *et al*. Childhood stroke: long-term outcomes and health-related quality of life with a special focus on the development of epilepsy. *Neuropediatrics*, 2021, 52(6): 469-474.
- 9 Tao S, Sun J, Hao F, *et al*. Effects of sodium valproate combined with lamotrigine on quality of life and serum inflammatory factors in patients with poststroke secondary epilepsy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(5): 104644.
- 10 覃百灵, 李通, 胡敏婷, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对卒中后癫痫患者的疗效及其对神经功能、认知功能、生活质量的影响. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18(5): 304-306+310.
- 11 李英. 综合护理干预应用于脑卒中继发癫痫的影响. *中国社区医师*, 2022, 38(14): 118-120.
- 12 Neri S, Mastroianni G, Gardella E, *et al*. Epilepsy in neurodegenerative diseases. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2): 249-273.
- 13 Chiu ATG, Wong SSN, Wong NWT, *et al*. Quality of life and symptom burden in children with neurodegenerative diseases: using PedsQL and SProND, a new symptom-based scale. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 334.
- 14 Avila EK, Tobochnik S, Inati SK, *et al*. Brain tumor-related epilepsy management: a Society for Neuro-oncology (SNO) consensus review on current management. *Neuro Oncol*, 2024, 26(1): 7-24.
- 15 Hauff NS, Storstein A. Seizure management and prophylaxis considerations in patients with brain tumors. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(7): 787-792.
- 16 Krajewski S, Wójcik M, Harat M, *et al*. Influence of epilepsy on the quality of life of patients with brain tumors. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(12): 6390.
- 17 吴晓晓, 李娟, 王芳, 等. 首发原发性脑肿瘤患者生命质量现状及其影响因素研究. *中国慢性病预防与控制*, 2018, 26(11): 853-857.
- 18 Rahman Z, Wong CH, Dexter M, *et al*. Epilepsy in patients with primary brain tumors: the impact on mood, cognition, and HRQOL. *Epilepsy Behav*, 2015, 48: 88-95.
- 19 Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, *et al*. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol*, 2003, 54(4): 514-520.
- 20 Dirven L, Reijneveld JC, Taphoorn MJB. Health-related quality of



- life or quantity of life: a difficult trade-off in primary brain tumors? *Semin Oncol*, 2014, 41(4): 541-552.
- 21 Coppola A, Zarabla A, Maialetti A, *et al.* Perampanel confirms to be effective and well-tolerated as an add-on treatment in patients with brain tumor-related epilepsy (PERADET study). *Front Neurol*, 2020, 11: 592.
 - 22 Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, *et al.* Quality of life, mood and seizure control in patients with brain tumor related epilepsy treated with lacosamide as add-on therapy: a prospective explorative study with a historical control group. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 83-89.
 - 23 Rudà R, Houillier C, Maschio M, *et al.* Effectiveness and tolerability of lacosamide as add-on therapy in patients with brain tumor-related epilepsy: results from a prospective, noninterventonal study in European clinical practice (VIBES). *Epilepsia*, 2020, 61(4): 647-656.
 - 24 Mo F, Meletti S, Belcastro V, *et al.* Lacosamide in monotherapy in BTRE (brain tumor-related epilepsy): results from an Italian multicenter retrospective study. *J Neurooncol*, 2022, 157(3): 551-559.
 - 25 Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A, *et al.* Zonisamide in brain tumor-related epilepsy: an observational pilot study. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(3): 113-119.
 - 26 Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, *et al.* Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. *J Neurooncol*, 2011, 104(1): 205-214.
 - 27 Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, *et al.* Oxcarbazepine monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: open-label pilot study for assessing the efficacy, tolerability and impact on quality of life. *J Neurooncol*, 2012, 106(3): 651-656.
 - 28 Semple BD, Zamani A, Rayner G, *et al.* Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2019, 123: 27-41.
 - 29 Ngadimon IW, Aledo-Serrano A, Arulsamy A, *et al.* An interplay between post-traumatic epilepsy and associated cognitive decline: a systematic review. *Front Neurol*, 2022, 13: 827571.
 - 30 胡旭, 徐小梅, 董吉荣等. 外伤后癫痫患者的神经心理学评估. *癫痫杂志*, 2022, 8(1): 57-61.
 - 31 Pugh MJ, Kennedy E, Gugger JJ, *et al.* The military injuries: understanding post-traumatic epilepsy study: understanding relationships among lifetime traumatic brain injury history, epilepsy, and quality of life. *J Neurotrauma*, 2021, 38(20): 2841-2850.
 - 32 Liu SY, Han XM, Yan YY, *et al.* Quality of life and its influencing factors in patients with post-traumatic epilepsy. *Chin J Traumatol*, 2011, 14(2): 100-103.
 - 33 Saletti PG, Ali I, Casillas-Espinosa PM, *et al.* In search of antiepileptogenic treatments for post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2019, 123: 86-99.
 - 34 Bonello M, Michael BD, Solomon T. Infective causes of epilepsy. *Semin Neurol*, 2015, 35(3): 235-244.
 - 35 方红军, 胡文静, 江志, 等. 阿昔洛韦联合奥卡西平对单纯性疱疹病毒性脑炎伴癫痫患儿的疗效及安全性. *实用药物与临床*, 2020, 23(4): 345-349.
 - 36 Fujimoto A, Okanishi T, Nishimura M, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy improves quality of life in patients with intractable postencephalitic epilepsy, a study of five patients. *Neurol Asia*, 2018, 23: 1-5.
 - 37 Qian Y, Zang X, Li H, *et al.* Assessment of the health-related quality of life in neurocysticercosis patients in hot spot areas - China, 2017-2018. *China CDC Wkly*, 2022, 4(28): 618-621.
 - 38 Nau AL, Mwape KE, Wiefek J, *et al.* Cognitive impairment and quality of life of people with epilepsy and neurocysticercosis in Zambia. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 354-359.
 - 39 Zapata WR, Yang SY, Bustos JA, *et al.* Cysticercosis Working Group In Peru. Quality of life in patients with symptomatic epilepsy due to neurocysticercosis. *Epilepsy Behav*, 2022, 131(Pt A): 108668.
 - 40 Garcia HH, Del Brutto OH. Cysticercosis Working Group in Peru. Antiparasitic treatment of neurocysticercosis--the effect of cyst destruction in seizure evolution. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 158-162.
 - 41 Bustos JA, García HH, Del Brutto OH. Antiepileptic drug therapy and recommendations for withdrawal in patients with seizures and epilepsy due to neurocysticercosis. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(9): 1079-1085.
 - 42 Santhosh AP, Kumar Goyal M, Modi M, *et al.* Carbamazepine versus levetiracetam in epilepsy due to neurocysticercosis. *Acta Neurol Scand*, 143(3): 242-247.
 - 43 Walton D, Castell H, Collie C, *et al.* Antiepileptic drugs for seizure control in people with neurocysticercosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD009027.
- 收稿日期: 2024-07-31 修回日期: 2024-08-05



癫痫伴智力障碍患者的治疗及护理研究进展



卢建玉, 孙富琴, 沈云娟, 牟成华

兰州大学第二医院 神经外科(兰州 730030)

【摘要】 本文旨在提高癫痫伴智力障碍患者的护理干预。癫痫作为常见的神经系统慢性疾病之一,常常合并智力障碍,本文章通过综述癫痫伴智力障碍患者的治疗方法及相关护理措施,提出综合护理理念应用于临床。癫痫合并智力障碍患者的护理方面面临多方面的挑战,护理活动通过提供个性化护理需求,强调病患教育,简化药物治疗方案,并促进患者与护理人员和医疗保健提供者之间的合作关系。通过循证干预、跨学科合作和创新的护理模式,护理在改善患者治疗结果和提高患者生活质量方面发挥着关键性的作用。

【关键词】 癫痫; 智力障碍; 护理

Research progress on treatment and nursing of epilepsy patients with intellectual impairment

LU Jianyu, SUN Fuqin, SHEN Yunjuan, MOU Chenghua

Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: MOU Chenghua, Email: 2625650014@qq.com

【Abstract】 To improve nursing interventions for patients with epilepsy and intellectual impairment. Epilepsy, as one of the common chronic neurological diseases, often coexists with intellectual impairment. This article reviews the treatment methods and related nursing measures for epilepsy patients with intellectual impairment, and proposes the application of comprehensive nursing concepts in clinical practice. The nursing of patients with epilepsy and intellectual impairment faces multiple challenges. Nursing activities provide personalized care needs, emphasize patient education, simplify medication treatment plans, and promote collaborative relationships between patients, nursing staff, and healthcare providers. Through evidence-based intervention, interdisciplinary collaboration, and innovative nursing models, nursing plays a crucial role in improving patient treatment outcomes and enhancing their quality of life.

【Key words】 Epilepsy; Intellectual impairment; Nurse

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一,影响着全球约 7 000 万人^[1],已被列为全球第二大神经系统疾病^[2],约 30% 的癫痫患者被认为有严重的智力障碍。此外,70% 的智力障碍患者被认为患有难治性癫痫^[3],癫痫合并智力障碍的患者尤其是儿童和年轻人死亡风险均高于单纯癫痫患者^[4]。癫痫合并智力障碍患者比单纯智力障碍患者更容易出现严重的智力障碍且难以适应社会生活。癫痫人群的死亡危险因素也常见于智力障碍共患病患者,如神经功能缺损、频繁癫痫发作和难治性癫痫^[5]。此外,患有癫痫合并智力障碍的患者在生活中面临着来自个人、护理和家庭及社会等多方面的挑战,其日常活动和生活质量都受到身体、精神或认知障碍

以及癫痫共患病的影响^[6],因此,癫痫合并智力障碍患者诊疗过程中护理活动贯穿始终。

近年来随着神经外科技术及护理学的发展,虽然癫痫护理研究方面取得了一定的进展,但仍有许多问题待研究,包括相关的专科护理知识,患者及家属的宣教活动及社会对此类疾病的认识及关注不足等问题使得此类患者在卫生保健与预防方面面临着巨大缺陷,这给此类患者的护理提供了更艰巨的挑战。本文综述了癫痫合并智力障碍患者目前常用的治疗及护理干预措施,为癫痫伴智力障碍患者的护理活动提供参考,以期提高相关的护理活动质量。

1 癫痫伴智力障碍患者的治疗

癫痫伴智力障碍患者通常为早发性癫痫,智力障碍往往也发生在幼年发育过程中,常伴有身体其

DOI: 10.7507/2096-0247.202406015

基金项目: 甘肃省科技厅自然科学基金 (23JRRA1629)

通信作者: 牟成华, Email: 2625650014@qq.com



他方面如运动困难,发育畸形等问题,随着年龄的增长社会心理问题如社会活动、工作、学习等也需要密切关注并给家庭及社会带来一定的经济负担,所以其常常需要终身治疗,与之相关的护理问题也更需要迫切关注^[7]。

1.1 药物治疗

癫痫合并智力障碍的患者癫痫发作通常药物控制效果较差,常合并多种类型发作形式,并且更可能对单一药物治疗产生耐药性,其治疗通常为多种药物联合治疗,包括精神药物和抗癫痫发作药物。美国一项回顾性研究调查了两个州立机构中148例成年智力发育障碍患者30年的治疗记录,研究了人群中最常用的8种药物,形成了32种不同的组合并根据参与者的每月癫痫发作图表分析了这些影响。研究发现拉莫三嗪和丙戊酸钠的组合在效果上远远优于其他组合。但由于研究时间限制的关系,相当数量的药物是第一代抗癫痫发作药物^[8]。他们的研究结果还表明,虽然同时应用两种抗癫痫发作药物比单一疗法提高了疗效,但使用三种抗癫痫发作药物并不比使用两种药物显示出进一步的疗效^[8]。此外,一些抗癫痫发作药物具有神经精神副作用,在给癫痫合并智力障碍患者开处方之前应牢记这些副作用。例如,苯巴比妥、苯妥英钠和托吡酯已被证明对认知有不良影响,不建议给智力障碍患者开具包括苯巴比妥和苯妥英钠在内的抗癫痫发作药物^[9]。

1.2 手术治疗

对于难治性癫痫可以行外科手术干预治疗,常见的术式主要包括对致癫痫病灶的切除或者致痫网络的毁损治疗,近年来神经刺激器调控治疗(包括迷走神经刺激术等)也报道对难治性癫痫有一定的作用,尤其在改善癫痫伴智力障碍患者的认知方面显示出良好的疗效。

1.3 其他治疗

由于癫痫伴智力障碍患儿多于幼年起病,疾病持续时间长可影响其性格发育,极易产生自卑感、较强的依赖性、性情孤僻等心态,长时间的疾病折磨会导致其失去对治疗的信心。对此,对患儿心理状态进行评估,定期组织相关心理咨询师对其进行针对性的心理辅导^[10]。针对智力较差者,可为其安排合适的特殊社会活动;研究已经证明了社会心理干预对癫痫患者在情绪健康、癫痫发作控制和压力释放管理方面的益处。在一项早期研究中,Edward等^[11]使用交叉设计来评估两种简短的心理治疗对癫痫发作控制不佳和严重心理合并症的癫

痫患者的疗效,并将其与第三组控制不佳的癫痫患者进行了比较,这些癫痫患者癫痫发作控制不佳,但没有心理合并症。研究结果表明,心理治疗在降低所有患者的癫痫发作频率和降低焦虑和抑郁的自我评价方面显示出较好疗效。心理治疗能减轻患儿心理压力以及不良情绪,同时还可促进其智力与运动发育情况改善。

2 癫痫伴智力障碍患者的护理

2.1 家庭护理

在家庭护理领域,儿童期发病的慢性病患者的护理更需要以家庭为主的全面护理。包括癫痫发作时间、形式、服用药物的具体情况以及突发事件的应急处理等,都与家庭看护人息息相关。一项在90例癫痫患者中开展的,以家庭为单位的护理模式的对比研究显示:家庭组患儿出院后3个月内癫痫发作次数为1~3次,占86.67%,癫痫发作平均持续时间31~59s,占62.22%,其癫痫发作次数及每次发作持续时间显著优于对照组^[12]。最近的研究强调了个性化管理癫痫发作的重要性,这些计划是根据个人的具体需求和生活环境量身定制的。此外,家庭护理干预措施侧重于促进安全措施,如消除潜在的癫痫发作诱发因素和及时地在家庭环境中实施癫痫发作预防措施^[13]。远程保健技术的整合使远程监测和及时干预成为可能,加强了护理的连续性,并使患者能够在舒适的家中有效地管理自己的病情^[14]。

2.2 自我管理

随着人们对许多慢性病自我管理的愈发重视,赋予了患者在个人健康护理中更加积极的作用,这样可能会提高他们对自身疾病的了解,提高对治疗方案的依从性,并被鼓励采用更健康的生活方式。癫痫的自我管理是指个人可以通过学习和适应各种健康行为和活动,以达到减少癫痫发作和增强日常生活的幸福感^[15]。癫痫伴智力患者自我管理的难度较普通癫痫患者更困难,需要形成专业或专用的护理模式或护理网络,对此类患者生活的各个方面进行持续的正反馈^[16]。同样地,自我教育和自我管理也可以提高护理质量,促进对个人及监护人员进行更系统的多学科随访,并加强专业人员、患者和其他服务之间的沟通。重要的是,对于癫痫的护理宣教应使癫痫患者能够通过改进自我教育和自我管理技能来应对自身疾病的各个方面^[17]。

从癫痫的护理效果来讲,其结果将是更好地认识和管理诱发癫痫发作的压力源,降低癫痫发作

率,减少对公共卫生服务的不当使用,并最终降低医疗费用。癫痫自我管理的关键一步是患者教育,即使对于长久癫痫患者来说,大多数患者都缺乏对其疾病的真正了解和正确认识^[11]。同时,癫痫患者本身对自身疾病的治愈抱低期望值会导致对治疗结果的期望值低,这种被动性通常会导致治疗过程中不愿向临床医生袒露重要问题,例如不良事件的发生率。这种自主权的放弃可能导致临床医生在没有清楚地了解患者的医疗保健目标的情况下进行治疗。例如,它可能是导致抗癫痫发作药物方案依从性不足的原因之一。因此临床医生和患者之间加强伙伴关系有利于癫痫发作控制和生活质量的改善,同时还能减少对稀缺卫生资源(例如急诊服务、住院服务、冗余检查)的不必要使用^[11]。

因此,针对癫痫伴智力障碍患者我们更强调以家庭为中心的延续性护理,普遍来讲大多数患者家属癫痫相关知识缺乏且不具备基本的护理技能,而癫痫伴智力障碍患者作为癫痫患者中特殊的人群往往更需要专业性的护理以提高遵医性及疗效。护理单元可成立专业化的延续性护理小组,针对不同患者进行针对性的评估以建立个体化的护理方案,通过定期电话随访或网络联系等方式了解患者的实际情况及家庭护理情况,及时纠正不良行为习惯并传授相关护理技巧予以针对性的治疗。

2.3 医院相关护理

2.3.1 一般护理 癫痫是一种拥有反复发作属性的神经系统疾病,通常与智力障碍并存,给医疗服务提供者尤其是护士带来了独特的挑战。癫痫和智力缺陷的交叉需要专门的护理来解决这些患者的复杂需求。护理在宣教患者认识癫痫发作、启动应急反应方案和药物管理技术方面发挥着至关重要的作用。针对癫痫合并智力障碍患者,护理人员应作为一个被动观察的角色基础上加强护理干预,而不是主动对患者施加影响的角色,护士给予特殊交班与关注,予以预见性护理并充分予以宣教与沟通。对于此类患者的护理,首先要保持环境安全,避免强光刺激;密切观察患者的呼吸、意识、血压及体温等方面的变化情况;使用床挡,避免患者碰伤或者出现坠床情况;饮食方面要清淡,忌辛辣,对智力障碍患者,可安排专人看护并帮助其进食,并叮嘱其细嚼慢咽,多食用水果蔬菜和易消化食物,保证其足够营养;为避免患者癫痫发作时误吸窒息,要禁止饮水,等患者恢复意识后进食半流质或者流质食物;保证充足睡眠、避免过度疲劳^[18]。

癫痫合并智力障碍患者的护理方面面临多方

面的挑战,包括在沟通症状、管理药物依从性和治疗共患病方面的困难^[19]。护士通过提供个性化护理,包括癫痫发作管理、健康教育和心理社会支持方面发挥着关键作用,不依从抗癫痫发作药物治疗仍然是智力缺陷患者的一个重要问题。护理干预强调患者教育,简化药物治疗方案,并促进患者与护理人员和医疗保健提供者之间的合作关系。最近的研究探讨了创新干预措施,包括移动健康应用程序和药物提醒,显示了在促进患者药物依从性和改善治疗结果的功效显著。

2.3.2 癫痫发作期的相关护理 当患者发生癫痫发作或癫痫持续状态时,护理人员应及时通知医生,协助患者平卧,解开领口、腰带。保持呼吸道通畅,将头偏向一侧,去除口鼻腔分泌物;吸氧;备压舌板、舌钳、口咽通气管。必要时建立静脉输液通道,经微量泵持续泵入抗癫痫发作药物^[20]。安全防护方面需要专人守护,防止跌倒、坠床、自伤及其它意外发生;使用床栏及软枕,必要时使用约束带;正确使用压舌板、舌钳,切忌勿暴力按压患者肢体,防止医源性损伤。密切观察病情变化并及时记录。注意事项包括保持患者呼吸道通畅,防止发生窒息、误吸;遵医嘱正确使用药物,密切观察用药后反应;正确使用急救护理器械,注意保护性约束安全,避免医源性损伤;及时向家属宣教,使其能够配合发作时的观察与处理^[21]。患者应保持在安全的环境中,不要被束缚,也不要强行将任何东西塞进患者的嘴里。环境安全包括在头部下方放置枕头,并使尖锐物体远离患者。癫痫发作持续时间超过 5 min 时,应转诊进行紧急处理^[22]。

2.4 综合护理

除了单一的相关护理外,现在更倡导以家庭-社会-医院一体化的综合护理方法,以满足癫痫合并智力缺陷患者的心理社会需求。最近的研究强调了综合评估工具的重要性,以确定患者面临的潜在的行为和情感挑战,以便量身定制相关的干预措施,如认知行为疗法和社会技能培训。一项国内关于常规护理与综合护理干预对比的研究显示,纳入的 80 例癫痫患儿在基于综合护理方式与常规护理方法后,研究组患儿治疗总依从 39 例(97.50%),对照组患儿总依从 31 例(77.50%),研究组患儿家长总满意 38 例(95.00%),对照组患儿家长总满意 32 例(80.00%),组间相比有统计学差异($P<0.05$),可以得出综合护理干预可有效提高患儿的治疗依从性,确保了治疗效果,从而有助于改善生活质量^[23]。因此,综合护理干预有助于改善患儿心理状态,提

高家长对疾病的认知度及患儿治疗依从性, 家长满意度高, 对促进癫痫患儿病情康复、改善生活质量均有积极意义。

另一方面, 技术的不断革新也在不知不觉中影响着癫痫合并智力障碍患者的护理服务。远程保健平台可以实现远程监测、虚拟咨询和获得个体化诊疗服务, 尤其是在医疗服务不足的地区^[24]。护士熟练地利用远程医疗工具提供持续的支持, 包括教育宣教和症状管理, 以促进护理的连续性和提高患者的综合疗效结果。

综上所述, 因癫痫伴智力障碍患者发病早、病程长、发作频繁, 不仅存在智力异常而且大多数患者存在行为异常且生活自理能力差, 致使长期治疗给患者及家属带来巨大的经济压力。因此, 护理干预应从专科护理的角度出发, 针对癫痫伴智力障碍患者给予专业性、针对性、全程化的健康教育护理模式, 并注重心理护理, 针对患者及家属给予相应的心理疏导与支持, 从而提高其遵医性及治疗效果。

3 小结与展望

癫痫伴智力障碍患者护理的不断发展强调了一种多方面综合方法的重要性, 包括药物管理、癫痫控制、心理社会支持以及综合护理方法等方面。通过循证干预、跨学科合作和创新的护理模式, 护理在改善患者治疗结果和提高患者生活质量方面发挥着关键作用。随着研究的不断深入, 未来的护理工作将进一步发展个体化策略, 优化护理模式, 并提高癫痫伴智力障碍患者的整体生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- 2 Zhang CQ, Li YH, Wan Y, *et al.* effect of different physical activity training methods on epilepsy: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2022, 101(11): 1-3.
- 3 Branford D, Sun JJ, Burrows L, *et al.* Patterns of antiseizure medications prescribing in people with intellectual disability and epilepsy: a narrative review and analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 89(7): 2028-2038.
- 4 Watkins L, Máire O'Dwyer, Kerr M, *et al.* Quality improvement in the management of people with epilepsy and intellectual disability: the development of clinical guidance. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(2): 173-181.
- 5 Liao P, Vajdic CM, Reppermund S, *et al.* Mortality rate, risk factors, and causes of death in people with epilepsy and intellectual disability. *Seizure*, 2022, 101: 75-82.
- 6 Spicariach MC, Gaudecker JRV, Jurasek L, *et al.* Global health and epilepsy: update and future directions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2019, 19(6): 30.
- 7 Tschamper MK, Systad S. Rare epilepsy-related disorder including intellectual disability-a scoping review of caregivers' identified information needs. *Intellect Disabil*, 2022, 26(3): 704-717.
- 8 Snoeijs-Schouwenaars FM, Young C, Rowe C, *et al.* People with epilepsy and intellectual disability: more than a sum of two conditions. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 124: 108355.
- 9 Watkins LV, Pickrell WO, Kerr MP. Treatment of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy and intellectual disabilities: is there a role for the neurologist? *Epilepsy & Behavior*, 2019, 98(Pt B): 322-327.
- 10 Michaelis R, Tang V, Wagner JL, *et al.* Psychological treatments for people with epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, 8(8): 1-11.
- 11 Edward KL, Cook M, Giandinoto JA. An integrative review of the benefits of self-management interventions for adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 45: 195-204.
- 12 闻以译. 以家庭为中心的护理模式对癫痫患儿家庭功能及躯体健康状况的影响. *当代护士: 下旬刊*, 2020, 27(12): 83-84.
- 13 Camfield PR, Andrade D, Camfield CS, *et al.* How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy?. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 93: 138-147.
- 14 Kanhere S, Joshi SM. Transition of care in epilepsy. *Indian Journal of Pediatrics*, 2023, 90(11): 1127-1133.
- 15 Cui C, Zhou H, Chen W, *et al.* Behavioral dilemmas and support requirements of self-management for chinese adolescents with epilepsy during transition readiness: a mixed-methods study. *Patient Preference and Adherence*, 2023, 25(17): 2605-2619.
- 16 Fleeman N, Bradley PM, Panebianco M, *et al.* Care delivery and self-management strategies for children with epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022, 4(4): 1-9.
- 17 Lawal M. Self-care strategies for children with epilepsy. *Evidence-Based Nursing*, 2023, 26(3): 96-97.
- 18 魏超. 癫痫的护理体会与指导. *实用临床护理学电子杂志*, 2019, 4(27): 189.
- 19 Brandl U. Transition to adult care for patients with epilepsy. *Der Nervenarzt*, 2022, 93(4): 359-365.
- 20 Newman H, Rudra S, Burrows L, *et al.* Who cares? A scoping review on intellectual disability, epilepsy and social care. *Seizure*, 2023, 107: 35-42.
- 21 张莲芳, 彭翠清, 马廉亭. 癫痫持续状态的急救和护理. *中国临床神经外科杂志*, 2023, 28(4): 279-280.
- 22 Siegel C, Armstrong TS. Nursing guide to management of major symptoms in patients with malignant glioma. *Seminars in Oncology Nursing*, 2018, 34(5): 513-527.
- 23 王岩, 谌婧, 冯小娟, 等. 综合护理干预在儿童癫痫患者护理中的应用效果. *中外女性健康研究*, 2023, 14(1): 1-2.
- 24 徐丽, 刘美丽, 谭玲芳, 等. 基于自我效能理论的远程护理干预对学龄期癫痫患儿的实施效果. *护理实践与研究*, 2023, 20(20): 3125-3129.

收稿日期: 2024-06-26 修回日期: 2024-07-23



转位蛋白 18kDa 在癫痫相关神经炎症中的研究进展



刘宏利^{1,2}, 梁变变^{1,2}, 成晓婧², 张天丽², 张小冬², 郭锦琨³

1. 长治医学院研究生院 (长治 046013)

2. 北京大学第一医院太原医院 神经内科 (太原 030009)

3. 湖南省中医药大学 (长沙 410007)

【摘要】 目前仍有 1/3 的癫痫患者对抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 耐药, 而 ASMs 只能缓解症状, 无法彻底治愈, 因此从癫痫的发病机制着手研发新型的 ASMs 成了现如今急需解决的社会问题。越来越多的研究证实神经炎症参与癫痫的发生和发展, 转位蛋白分子 18 kDa (Translocator protein 18 kDa, TSPO) 也被认为是神经炎症的标志物, 贯穿神经炎症反应的始终。目前 TSPO 在癫痫引发神经炎症中的作用机制众说纷纭, 缺乏总结与概述。本文对 TSPO 在神经炎症及其在癫痫引发神经炎症作用的相关研究进展作一综述, 旨在为寻找治疗癫痫的相关靶点与通路提供新思路。

【关键词】 癫痫; 转位蛋白 18kDa; 神经炎症; 胶质细胞

Research progress of translocator protein 18kDa in neuroinflammation induced by epilepsy

LIU Hongli^{1,2}, LIANG Bianbian^{1,2}, CHENG Xiaojing², ZHANG Tianli², ZHANG Xiaodong², GUO Jinkun³

1. The Graduate School of Changzhi Medical College, Changzhi 046013, China

2. Department of Neurology, Taiyuan Hospital of Peking University First Hospital, Taiyuan 030009, China

3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Corresponding author: ZHANG Xiaodong, Email: m13111062085@163.com

【Abstract】 Currently, approximately one-third of epilepsy patients exhibit resistance to anti-seizure medications (Anti-seizure medications, ASMs), which can only alleviate symptoms, but cannot completely cure the condition. Consequently, the development of new ASMs from an understanding of epilepsy pathogenesis has emerged as an urgent social issue. The role of neuroinflammation in various neurological diseases has garnered significant attention as a popular research topic both domestically and internationally. Numerous studies have corroborated the involvement of neuroinflammation in the onset and progression of epilepsy. The biological target, Translocator protein 18 kDa (TSPO), is considered as a marker of neuroinflammation and is intricately involved in the entire neuroinflammatory response. Investigating the function of TSPO in epilepsy neuroinflammation can potentially uncover new treatment targets. At present, the exact mechanism of TSPO in epilepsy neuroinflammation remains unclear, thus necessitating a comprehensive summary and overview. This article reviewed the advancements made in TSPO research within the realm of neuroinflammation and its role in epileptic neuroinflammation, aiming to contribute novel insights for the identification of related targets and pathways for epilepsy treatment.

【Key words】 Epilepsy; Translocator protein 18kDa; Neuroinflammation; Gliocyte

根据最新的《全球癫痫负担报告》估计, 目前世界上约有 5 000 万人患有癫痫, 每年约有 12.5 万人因癫痫和癫痫相关并发症死亡, 癫痫仍然是导致

死亡的重要原因, 与癫痫有关的死亡造成了巨大的社会负担^[1]。尽管目前开发出多种抗癫痫药物并应用于临床, 仍有 1/3 的癫痫患者药物治疗无效, 因此认识癫痫发生发展的潜在机制并积极探索新的干预靶点具有重要意义^[2-4]。

既往研究表明神经炎症在癫痫及癫痫诱发的

DOI: 10.7507/2096-0247.202407004

基金项目: 山西省自然科学研究面上项目 (202203021221299)

通信作者: 张小冬, Email: m13111062085@163.com



脑损伤发病机制中的起了重要作用^[5, 6], 癫痫发作引起胶质细胞激活、转录因子及细胞因子的表达增加, 这些转录因子和细胞因子又通过协调神经炎症反应, 进一步促进癫痫发作^[7]。在癫痫相关神经炎症发生发展过程中, 转位蛋白分子 18 kDa (Translocator protein 18 kDa, TSPO) 已经被证实通过存在于活化的胶质细胞贯穿神经炎症反应的始终并在其中发挥独特作用, 因此 TSPO 被认为是神经炎症的标志物^[8]。针对生物靶标 TSPO 现已经研发出了多种正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography, PET) 追踪技术用来对神经炎症进行量化^[9], 但目前 TSPO 在中枢神经系统的定位分布及其在癫痫相关神经炎症中的作用机制众说纷纭, 研究进展缺乏总结与概述。因此, 本文对上述内容进行探讨, 旨在为寻找治疗癫痫的相关靶点与通路提供新思路。

1 TSPO

转位蛋白分子 18 kDa (Translocator protein 18 kDa, TSPO) 是一种线粒体膜蛋白, 过去曾称为外周型苯二氮卓受体 (Peripheral-type benzodiazepine receptor, PBR)。它与中枢型苯二氮卓受体不同, 是一个复合体, 由第一亚单位、电压依赖性阴离子通道 (Voltage dependent anion channel, VDAC) 和腺苷酸转位子 (Adenine nucleotide translocator, ANT) 组成^[10]。随着研究的深入, 我们发现 PBR 这一称呼已不能完全描述 TSPO 的定位、生理特性和功能, 因此将其更名为 TSPO^[11]。目前的研究发现, TSPO 参与了胆固醇从细胞质转运到线粒体基质的过程, 它还会影响线粒体和细胞功能参数, 如生物能量学、Ca²⁺稳态、细胞增殖和分化、阴离子和卟啉转运、血红素合成、炎症反应以及细胞凋亡^[12-16]。此外, TSPO 是应激相关细胞功能的重要调节剂, 例如活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的产生和程序性细胞凋亡^[16]。

TSPO 广泛分布于全身各系统, 已在心脏、肾脏和肝脏等组织中确认存在其配体结合位点, 尤其是在富含类固醇的组织如睾丸、脂肪组织和肾上腺皮质中表达较为显著, 而在中枢神经系统中表达则较少^[17]。但最近研究表明, TSPO 在神经元中表达也有其作用^[11, 18-20]。这一新的发现颠覆了我们对既往结论的认知, 为研究神经炎症提供了新的研究方向。

已有证据表明, 小胶质细胞是 TSPO 介导的突触可塑性和认知改变的效应器, 被视作神经炎症的

标志物, 与多种神经系统疾病密切相关^[21-23]。目前的证据表明在阿尔兹海默症^[24, 25]、多发性硬化^[26, 27]、脑缺血再灌注损伤^[27]以及癫痫^[28, 29]等神经系统疾病中, TSPO 的表达量明显升高。在阿尔兹海默症中, TSPO 被视为重要的疾病活动指标^[24, 25]; 在多发性硬化中, TSPO 表达增加并非仅仅与活化的小胶质细胞有关: 其不仅存在于促炎小胶质细胞, 也存在于稳态或修复性小胶质细胞中。TSPO 表达主要反映细胞密度, 而不是激活表型^[30]。在脑缺血再灌注损伤中, TSPO 可能通过介导小胶质细胞产生 ROS 和炎症细胞因子从而加重损伤^[31]。

2 TSPO 与癫痫

2.1 TSPO 在癫痫引发神经炎症时与胶质细胞的关系

Nguyen 等^[32]将 TSPO 作为神经炎症标志物利用 TSPO PET 成像技术对小鼠癫痫模型进行实验, 从而对颞叶癫痫最佳治疗时间窗以及参与炎症的胶质细胞类型进行了探索。研究发现 TSPO 信号表达增加并非一直是来自活化的小胶质细胞, 在癫痫发作后的不同时间段内 TSPO 表达的来源是不同的: 其中, TSPO 表达在第 7 天达到峰值, 主要与小胶质细胞激活有关; 而在第 14 天, 反应性星形胶质细胞是表达 TSPO 的主要细胞, 并且观察到的 TSPO 信号随着时间的推移而持续存在, 在 6 个月后来自反应性星形胶质细胞。这一结论提示我们小胶质细胞可能参与了癫痫发作后早期的神经炎症, 而慢性期的神经炎症可能与星形胶质细胞的关系更为密切; TSPO 的表达, 首先开始于小胶质细胞, 随后不久开始于活化的星形胶质细胞, 这可能表明, 在癫痫发作的不同阶段, TSPO 在不同的胶质细胞类型中表达具有不同的作用^[32]。但在啮齿类动物研究中, 得到的结果却与其相反, 其结果表明 TSPO 表达在各时间点均显著升高, 并在 SE (癫痫持续状态) 后 2 周达到峰值, 在慢性期持续表达, 与小胶质细胞活化相关, 而非反应性星形胶质细胞^[30, 33]。针对上述研究的矛盾点提示我们在癫痫发作后神经炎症发生的慢性期星形胶质细胞的增殖与损伤和修复的关系可能为进一步的研究提供新的研究思路与方向。Bertoglio 等^[34]发现早期 TSPO 上调与癫痫发生有关, 而慢性期 TSPO 过表达与癫痫发作频率有关, 癫痫发作后的早期和慢性期 TSPO 上调似乎是由两个叠加的动态过程驱动的, 这对疾病进展期间评估新的抗炎治疗策略具有重要意义。

2.2 TSPO 在癫痫引发神经炎症的脑解剖区域分布研究

关于癫痫发作后神经炎症产生过程中 TSPO 在大脑解剖区域的分布也已经进行了大量的研究。Dedeurwaerdere 等^[35]通过小鼠癫痫模型研究发现重度癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 动物在体外实验中, 海马、杏仁核等相关脑区 TSPO 大量过表达, 而轻度 SE 动物仅在杏仁核中 TSPO 少量升高。近期研究通过使用 TSPO 配体的放射自显影技术对啮齿动物大脑中 TSPO 表达进行了测量, 研究显示, 杏仁核、梨状皮质、海马腹侧、丘脑中背侧和皮质区中 TSPO 结合位点增加, 这些结合位点的分布也在人体组织中得到证实^[32, 36]。Gershen 等^[37]也通过 PET 成像确定了颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 患者存在广泛的 TSPO 过表达, 他们通过研究发现 TLE 患者的 TSPO 增加扩展到了癫痫发作焦点之外, 并累及了大脑双侧区域。综合上述 TSPO 在大脑解剖区域分布的相关研究, 表明癫痫产生炎症的部位与癫痫疾病的严重程度存在相关性, 癫痫产生的炎症是可扩散的, 但炎症扩散的具体机制仍不明确, 有待进一步研究。

2.3 TSPO 在癫痫引发神经炎症中的相关机制探讨

动物研究以及来自耐药 TLE 患者的临床研究已经表明, 神经炎症在癫痫的病理生理过程中起着关键作用。在癫痫的动物模型中, 白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、caspase-1、核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 以及 Toll 样受体表达均增高, 但与 TSPO 之间的关联途径尚不明确, 目前尚在研究中^[38-40]。有研究通过使用 TSPO 配体的 PET 成像技术对啮齿动物大脑中 TSPO 的表达进行了研究, 研究显示中度 SE 和重度 SE 的 TSPO 结合率没有差异。生理上, 这可能解释为: 当癫痫发作时, 脑兴奋毒性达到一定程度, TSPO 表达不再进一步升高。同时该研究表明, SE 后 1 周 TSPO 的大量增加并不伴随着大量细胞凋亡, TSPO 表达可能比细胞凋亡更敏感, 是癫痫发生的早期生物标志物^[39]。Weidner 等^[18]研究发现内侧 TLE 患者乳腺癌耐药蛋白 (Breast cancer resistance protein, BCRP) 密度与 TSPO 密度显著相关, 提示炎症标志物与外排转运体之间存在潜在关系; 同时他们发现在同一时间段内 COX-2 与 TSPO 在小胶质细胞中的表达均增加, 遗憾的是该项研究未证明两者之间的直接相关性; 此外, 该团队在大鼠自发性复发性癫痫

发作时观察到的较高水平的 TSPO 可能源于小胶质细胞对致病性损伤的较高 M2 极化。最近研究表明, 在神经炎症中, TSPO 是通过调节 IL-4 诱导的 M2 极化小胶质细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 (Peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR- γ) 的激活这一通路来发挥作用的^[41]。虽然目前这一途径尚未在癫痫引发神经炎症中进行研究, 但却使 TSPO 在小胶质细胞 M1/M2 平衡中的作用成为控制癫痫发作的潜在治疗靶点。

3 TSPO 作为标记物进行的抗癫痫药物研究

目前已有学者将 TSPO 作为标记物研究药物的抗癫痫作用。米诺环素被认为是小胶质细胞激活的抑制剂, 用于减轻癫痫后神经炎症的研究。已经有研究表明在一个两次发作的 SE 小鼠模型中, 在生命早期第一次 SE 后, 米诺环素治疗可消除生命后期对第二次 SE 增加的易感性, 并降低小胶质细胞的激活, 具体机制目前尚不清楚^[42]。有研究通过利用转位蛋白 TSPO 的 PET 成像技术来量化两种啮齿动物癫痫模型潜伏期不同剂量的米诺环素的影响, 结果发现: 米诺环素在匹罗卡品诱导的大鼠模型中显著降低了 TSPO 的表达, 但在海马内盐小鼠模型中 TSPO 并没有降低。这表明米诺环素具有物种依赖性^[43], 在治疗癫痫的研究和应用中仍面临很大挑战。

还有研究通过 TLE 啮齿动物模型研究了美替拉酮对 SE 脑损伤的影响, 并利用体外放射自显影技术将 TSPO 放射配体^[18F]GE180 作为活化小胶质细胞的标记物来进行测量。研究发现, 在 SE 之前给药的美替拉酮有神经保护作用, 而在 SE 之后则没有, 该项研究说明了美替拉酮对于抗癫痫的作用在本质上是预防性的^[12], 而癫痫发作的预测目前仍是一项挑战, 如何预防性给药仍具争议。

Bloms-Funke 等^[44]研究了新型 ASMs——GRT-X, 证明了除了 Kv7 钾通道外, TSPO 受体是 GRT-X 的唯一靶标。GRT-X 除了激活 Kv7 通道外, 作为 TSPO 受体的激活剂, 通过增加异孕酮等神经类固醇的合成, 发挥神经保护作用。

4 小结与展望

TSPO 是神经炎症的标志物, 与多种神经系统疾病密切相关。TSPO 已经被证实参与癫痫引发神经炎症过程中发挥重要作用, 但具体作用机制仍在挖掘中, 关于 TSPO 在调节 IL-4 诱导的 M2 极化小胶质细胞中 PPAR- γ 的激活这一通路的研究或许可以

为治疗癫痫提供重要思路。未来的研究仍需揭示 TSPO 特定信号通路的分子变化, 以及先进的成像技术是否可以在临床环境中检测到这些分子变化。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Huang Y, Li Y, Pan H, *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders in 204 countries and territories worldwide. *J Glob Health*, 2023, 13: 04160.
- 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.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- Pong AW, Xu KJ, Klein P. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2023, 36(2): 77-85.
- Paudel YN, Shaikh MF, Shah S, *et al.* Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: implication for therapy. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 145-155.
- Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1724-1743.
- Zimmer LA, Ennis M, Shipley MT. Soman-induced seizures rapidly activate astrocytes and microglia in discrete brain regions. *J Comp Neurol*, 1997, 378(4): 482-492.
- Saraste M, Matilainen M, Vuorimaa A, *et al.* Association of serum neurofilament light with microglial activation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(9): 698-706.
- Qin L, Xiao L, Zhu H, *et al.* Translocator protein (18 kDa) positron emission tomography imaging as a biomarker of neuroinflammation in epilepsy. *Neurol Sci*, 2024, Online ahead of print.
- Costa B, Cavallini C, Da Pozzo E, *et al.* The anxiolytic etifoxine binds to TSPO Ro5-4864 binding site with long residence time showing a high neurosteroidogenic activity. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(7): 1448-1454.
- Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, *et al.* Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(12): 971-988.
- García-García L, Shiha AA, Fernández de la Rosa R, *et al.* Metyrapone prevents brain damage induced by status epilepticus in the rat lithium-pilocarpine model. *Neuropharmacology*, 2017, 123: 261-273.
- Batarseh A, Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 327(1-2): 1-12.
- Gatliff J, East D, Crosby J, *et al.* TSPO interacts with VDAC1 and triggers a ROS-mediated inhibition of mitochondrial quality control. *Autophagy*, 2014, 10(12): 2279-2296.
- Bader S, Wolf L, Milenkovic VM, *et al.* Differential effects of TSPO ligands on mitochondrial function in mouse microglia cells. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 106: 65-76.
- Gavish M, Veenman L. Regulation of mitochondrial, cellular, and organismal functions by TSPO. *Adv Pharmacol*, 2018, 82: 103-136.
- Chung JY, Chen H, Midzak A, *et al.* Drug ligand-induced activation of translocator protein (TSPO) stimulates steroid production by aged brown Norway rat Leydig cells. *Endocrinology*, 2013, 154(6): 2156-2165.
- Weidner LD, Kannan P, Mitsios N, *et al.* The expression of inflammatory markers and their potential influence on efflux transporters in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy tissue. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1507-1517.
- Notter T, Schalbetter SM, Clifton NE, *et al.* Neuronal activity increases translocator protein (TSPO) levels. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(6): 2025-2037.
- Barron AM, Higuchi M, Hattori S, *et al.* Regulation of anxiety and depression by mitochondrial translocator protein-mediated steroidogenesis: the role of neurons. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2): 550-563.
- Rupprecht R, Wetzel CH, Dorostkar M, *et al.* Translocator protein (18kDa) TSPO: a new diagnostic or therapeutic target for stress-related disorders? *Mol Psychiatry*, 2022, 27(7): 2918-2926.
- Dupont AC, Largeau B, Santiago Ribeiro MJ, *et al.* Translocator protein-18 kDa (TSPO) positron emission tomography (PET) imaging and its clinical impact in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 18040785.
- Betlazar C, Middleton RJ, Banati R, *et al.* The Translocator protein (TSPO) in mitochondrial bioenergetics and immune processes. *Cells*, 2020, 9(2): 9020512.
- Garland EF, Dennett O, Lau LC, *et al.* The mitochondrial protein TSPO in Alzheimer's disease: relation to the severity of AD pathology and the neuroinflammatory environment. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 186-201.
- Conti E, Grana D, Angiulli F, *et al.* TSPO modulates oligomeric amyloid- β -induced monocyte chemotaxis: relevance for neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2023, 95(2): 549-559.
- Airas L, Yong VW. Microglia in multiple sclerosis - pathogenesis and imaging. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35(3): 299-306.
- Dimitrova-Shumkovska J, Krstanoski L, Veenman L. Diagnostic and therapeutic potential of TSPO studies regarding neurodegenerative diseases, psychiatric disorders, alcohol use disorders, traumatic brain injury, and stroke: an update. *Cells*, 2020, 9(4): 9040870.
- Gallus M, Roll W, Dik A, *et al.* Translational imaging of TSPO reveals pronounced innate inflammation in human and murine CD8 T cell-mediated limbic encephalitis. *Sci Adv*, 2023, 9(23): 7595.
- Dickstein LP, Liow JS, Austermuehle A, *et al.* Neuroinflammation in neocortical epilepsy measured by PET imaging of translocator protein. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1248-1254.
- Nutma E, Ceyzeriat K, Amor S, *et al.* Cellular sources of TSPO expression in healthy and diseased brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49(1): 146-163.
- Nozaki K, Ito H, Ohgidani M, *et al.* Antidepressant effect of the translocator protein antagonist ONO-2952 on mouse behaviors under chronic social defeat stress. *Neuropharmacology*, 2020, 162: 107835.
- Nguyen DL, Wimberley C, Truillet C, *et al.* Longitudinal positron emission tomography imaging of glial cell activation in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy: Toward identification of optimal treatment windows. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1234-1244.



- 33 Bascuñana P, Gendron T, Sander K, *et al.* Ex vivo characterization of neuroinflammatory and neuroreceptor changes during epileptogenesis using candidate positron emission tomography biomarkers. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2325-2333.
- 34 Bertoglio D, Amhaoul H, Goossens J, *et al.* TSPO PET upregulation predicts epileptic phenotype at disease onset independently from chronic TSPO expression in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin*, 2021, 31: 102701.
- 35 Dedeurwaerdere S, Callaghan PD, Pham T, *et al.* PET imaging of brain inflammation during early epileptogenesis in a rat model of temporal lobe epilepsy. *EJNMMI Res*, 2012, 2(1): 1-13.
- 36 Kaneko KI, Irie S, Mawatari A, *et al.* [(18)F]DPA-714 PET imaging for the quantitative evaluation of early spatiotemporal changes of neuroinflammation in rat brain following status epilepticus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(7): 2265-2275.
- 37 Gershen LD, Zanotti-Fregonara P, Dustin IH, *et al.* Neuroinflammation in temporal lobe epilepsy measured using positron emission tomographic imaging of translocator protein. *JAMA Neurol*, 2015, 72(8): 882-888.
- 38 Maroso M, Balosso S, Ravizza T, *et al.* Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med*, 2010, 16(4): 413-419.
- 39 Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*, 2006, 137(1): 301-308.
- 40 Aronica E, Ravizza T, Zurolo E, *et al.* Astrocyte immune responses in epilepsy. *Glia*, 2012, 60(8): 1258-1268.
- 41 Zhou D, Ji L, Chen Y. TSPO Modulates IL-4-induced microglia/macrophage M2 polarization via PPAR- γ pathway. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(4): 542-549.
- 42 Abraham J, Fox PD, Condello C, *et al.* Minocycline attenuates microglia activation and blocks the long-term epileptogenic effects of early-life seizures. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(2): 425-430.
- 43 Wolf BJ, Brackhan M, Bascuñana P, *et al.* TSPO PET identifies different anti-inflammatory minocycline treatment response in two rodent models of epileptogenesis. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 1228-1238.
- 44 Bloms-Funke P, Bankstahl M, Bankstahl J, *et al.* The novel dual-mechanism Kv7 potassium channel/TSPO receptor activator GRT-X is more effective than the Kv7 channel opener retigabine in the 6-Hz refractory seizure mouse model. *Neuropharmacology*, 2022, 203: 108884.

收稿日期: 2024-07-22 修回日期: 2024-08-09

• 经验交流 •

家庭-学校-医院三元联动照护模式在癫痫患儿延续性护理中的应用研究

秦凯芹^{1,2}, 朱立红³, 张琳惠¹

1. 江南大学附属儿童医院 神经内科 (无锡 214002)

2. 江南大学无锡医学院 (无锡 214122)

3. 江南大学附属儿童医院 院办 (无锡 214002)

【摘要】 目的 探讨家庭-学校-医院三元联动照护模式应用于癫痫患儿延续性护理中的效果。方法 选择2021年1月–2022年10月江南大学附属儿童医院收治的癫痫患儿120例,随机分为两组,各60例。对照组实施常规护理,干预组实施家庭-学校-医院延续性护理模式。对比两组患儿家属对癫痫疾病知识知晓度、疾病控制效果、服药依从性、患儿情绪行为及生活质量。结果 干预后,干预组癫痫患儿家属对疾病知识知晓度评分均高于对照组($P<0.05$);干预组疾病控制效果优于对照组($P<0.05$);干预组服药依从性高于对照组($P<0.05$);干预组情绪行为困难总分低于对照组($P<0.05$);干预组患儿生活质量得分高于对照组($P<0.05$)。结论 家庭-学校-医院应用于癫痫患儿延续性护理中可提高患儿家属对癫痫疾病知识知晓度,有效控制疾病,提高服药依从性,改善负性情绪,从而改善患儿生活质量。

【关键词】 家庭-学校-医院; 癫痫; 延续性护理; 服药依从性; 负性情绪; 生活质量

Study on the application of family-school-hospital in the continuous care of children with epilepsy

QIN Kaiqin^{1,2}, ZHU Lihong³, ZHANG linhui¹

1. Department of Pediatric Neurology, Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214002, China

2. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

3. Dean's Office of Hospital, Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214002, China

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

【Abstract】 Objective To explore the effect of family-school-hospital application in continuous nursing care for children with epilepsy. **Methods** 120 children with epilepsy admitted to Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University from January 2021 to October 2022 were randomly divided into two groups, each with 60 cases. The control group received routine care, while the experimental group received family-school-hospital continuous care. Compare the awareness of epilepsy knowledge, disease control effectiveness, medication compliance, negative emotions, physical and mental status, and quality of life before and after nursing between the families of two groups of children with epilepsy. **Results** After 2 months of nursing care, the scores of family members' knowledge of epilepsy in the experimental group were higher than the control group ($P<0.05$). The effect of disease control in the experimental group was better the control group ($P<0.05$). The drug compliance of the experimental group was higher than the control group ($P<0.05$). The quality of life score in the intervention group was higher than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The application of family-school-hospital in the continuous care of children with epilepsy can improve their family members' awareness of epilepsy knowledge, effectively control the disease, improve medication compliance, improve negative emotions and physical and mental conditions, and thus improve the quality of life of children.

【Key words】 Family-school-hospital; Epilepsy; Continuous care; Medication compliance; Negative emotions; Quality of life

DOI: 10.7507/2096-0247.202406013

基金项目: 无锡市卫健委青年项目 (Q202258)

通信作者: 朱立红, Email: zlhyfb@126.com



癫痫是由于大脑神经元出现异常放电而造成感觉、运动及意识等出现短暂功能障碍的疾病^[1]。学龄期儿童为此病的高发人群,处于此时期的儿童大脑神经功能和机体均处于发育的关键时间段,若出现脑神经损伤则可造成认知功能受损,最终对其生活质量产生较大影响^[2-3]。目前临床对此类患儿主要采用药物治疗,但癫痫患儿日常生活场所主要为家庭与学校,同时患儿、家属对癫痫的认知度较低,且患儿家庭、医院及学校间缺乏有效沟通与协调,因此患儿服药依从性不佳,易出现病情反复现象^[4]。患儿病情反复发作会对其学习能力造成负面影响,且可使周围人对其形成歧视、疏远等现象,致使患儿出现焦虑、悲观等不良情绪,对其正常生活产生极大影响^[5]。所以对癫痫患儿实施有效干预以提升用药依从性,并提高生活质量具有重要意义。家庭-学校-医院三元联动照护延续性护理模式是将医院、家庭与学校有机整合,充分开展延续性联合管理措施,帮助患者进行病情管理^[6]。在本研究中对我院收治的癫痫患儿实施家庭-学校-医院延续性护理模式,取得了较好效果。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用便利抽样法,选择2021年1月—2022年10月在我院神经内科住院的癫痫患儿120例,其中男64例,女56例;年龄为7~14岁,平均 (9.86 ± 2.32) 岁;癫痫发作频率为1~4次/月,平均 (1.86 ± 0.41) 次/月。

1.1.1 纳入标准 ①临床诊断符合2022年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)关于癫痫的定义和分类标准^[7];②患儿年龄为6~14岁;③确诊1个月以上并正进行抗癫痫治疗的患儿。

1.1.2 排除标准 ①合并其他严重并发症的患儿;②患儿照护者不固定;③患儿照护者合并精神疾病。

为避免组间沾染,将2021年1月—2021年11月神经内科住院的60例学龄期癫痫患儿家庭作为对照组,2021年12月—2022年10月神经内科住院的60例学龄期癫痫患儿家庭作为干预组,2组患儿的年龄、病情、发作频次、医保等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获医院伦理委员会审核批准(WXCH2023-08-053)及患儿监护人知情同意。

1.2 方法

对照组实施神经内科常规护理措施,护理人员给予患儿及其家属常规癫痫相关知识宣教及用药指导,在出院前为其建立电子档案,并发放健康知识手册,在患儿出院后给予电话随访,共随访3次,每次10~15 min,了解患儿居家疾病发作情况、是否能正常上学以及服药依从性情况。

干预组实施家庭-学校-医院三元联动照护延续性护理模式。

1.2.1 建立三元联动照护小组 包括神经科医师、护理部主任、护士长、专科护士、责任护士,其中神经科医师的职责为患儿用药方案的制定及相关治疗专业指导;护理部主任的职责为明确相关人员安排并核实干预措施的实施情况;护士长职责为对组员进行教学、考核及质量控制;专科护士的职责为落实具体干预措施、管理微信群并制定健康内容等;责任护士的职责为收集并整理患儿基础信息,进行分组建群及随访工作。

1.2.2 具体干预 1)医院。干预人员建立电子档案模块:①患儿基础信息资料。包括姓名、年龄、联系方式、药物名称、用药方法及剂量、血生化指标等;②健康宣教模块。干预人员对患儿及其家属实施健康宣教,通过检索掌握患儿基础资料情况,并生成针对性健康宣教内容,再将其编辑为视频、图片、文字等形式上传至各微信群,患儿家属、老师能够通过医-患家庭微信群及医-校微信群随时播放,视频时间设置为10~20 min,内容包括癫痫的产生原因、日常饮食指导、日常生活指导、正确服药方法等;③随访。干预人员查看患儿电子档案资料,并确定随访内容、次数,对存在疾病复发者增加随访频次;④提醒干预。干预人员,在服药前30 min及15 min分别自动发送服药提醒至各微信群。此外,在复诊前3天、1天推送复诊提醒;⑤互动交流。患儿家属可通过微信群直接向在线医师或护士进行咨询。2)家庭。患儿家属通过医-患家庭微信群可随时查看患儿相关数据。患儿家属可通过微信群内推送的健康知识了解和掌握癫痫相关知识;患儿家属可在群内留言、微信视频等方式联系医院的医护人员;通过微信日记小程序,患儿家属记录每日患儿服药情况、精神状况、病情发作情况等。3)学校。由干预人员挑选符合条件的患儿老师,在老师知情同意且积极参与下,加入微信群干预人员对患儿老师进行线上培训和指导,详细介绍具体干预措施及内容。老师可通过医-校微信群接收健康教育相关内容知识,并在

表 1 两组患儿家属对癫痫疾病知识知晓度比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

时间	组别	基础知识	对患儿情况了解程度	坚持药物治疗重要性	日常注意事项
干预前	对照组 (n=60)	62.27±6.08	71.07±6.28	66.92±7.18	75.84±8.05
	干预组 (n=60)	62.01±6.15	71.24±6.83	68.03±7.22	75.49±8.11
	t 值	0.233	0.142	0.844	0.237
	P 值	0.816	0.887	0.400	0.813
干预后	对照组 (n=60)	68.82±6.51	75.63±6.15	70.03±7.14	78.84±7.01
	干预组 (n=60)	80.77±6.39	85.24±5.71	78.16±6.97	84.22±6.85
	t 值	10.147	8.870	6.311	4.252
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

学校强化对患儿的日常用药监督、行为监督等。定期组织癫痫专科护士下学校讲课等活动,邀请学校老师、学生及癫痫患儿共同参加。

1.3 观察指标

观察并记录两组患儿干预前、干预后患儿家属对癫痫疾病知识知晓度、疾病控制效果、服药依从性、患儿情绪行为困难总分、生活质量情况。

1.3.1 患儿家属对癫痫疾病知识知晓度 采用我院自制癫痫疾病相关知识调查问卷评价,共 4 项内容,每项 0~100 分,评分越高则知晓度越高。

1.3.2 疾病控制效果 依据患儿癫痫发作频率评价,以患儿评估期间癫痫发作频率降低 75% 为显效;以患儿评估期间癫痫发作频率降低 50%~75% 为有效;以患儿评估期间癫痫发作频率降低<50% 则为效果不佳或无效,总有效=显效+有效^[8]。

1.3.3 服药依从性 采用汉化版 Morisky 服药依从性量表评价,由患儿父母填写,共 8 个条目,每个条目 0~1 分,总分 0~8 分,完全依从: 8 分;部分依从: 6~<8 分;不依从: <6 分。依从性=完全依从+部分依从^[9]。该量表具有良好的信效度, Cronbach's 系数为 0.76。

1.3.4 情绪行为问题 采用长处与困难问卷 (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ) 是用于评估儿童情绪和行为的量表,于 2005 由我国学者寇建华进行信效度检测^[10-11]。共有 25 个条目,包含情绪症状、品行问题、多动注意缺陷、同伴交往问题和社会行为 5 个因子。该量表 Cronbach's α 系数为 0.796,具有良好的信效度,被《儿童青少年情绪和行为治疗手册》推荐用于评估儿童青少年情绪行为问题。

1.3.5 生活质量 采用儿童癫痫生活质量量表评价,包含 5 个维度 (情感体验、同伴交往、自我认

识、精神健康及社会功能),共 68 个条目,每个条目 0~4 分,总分采用百分制,评分越高则生活质量越高,该量表有良好的信度和效度, Cronbach'a 系数为 0.95^[12]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 分析。计量资料用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, t 检验。计数资料用 n (%) 表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿家属对癫痫疾病知识知晓度

对两组患儿家属在干预前、干预后对癫痫疾病知识知晓度得分进行比较,干预前两组癫痫患儿家属对癫痫疾病知识知晓度得分差异无统计学意义;干预后干预组癫痫患儿家属对癫痫疾病知识知晓度得分高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 1)。

2.2 疾病控制效果

干预前两组癫痫患儿疾病控制效果比较无统计学意义;干预后干预组癫痫患儿疾病控制效果优于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 2)。

2.3 服药依从性

干预前两组癫痫患儿服药依从性得分比较无统计学意义;干预后干预组服药依从性得分高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 3)。

2.4 情绪行为问题

干预前两组癫痫患儿的情绪行为问题总分比较无统计学意义;干预后干预组患儿情绪行为问题总分低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 4)。

2.5 生活质量

干预前两组癫痫患儿生活质量各维度得分比较无统计学意义;干预后干预组患儿生活质量各

表 2 两组患儿疾病控制效果比较 [*n* (%)]

组别	显效	有效	效果不佳或无效	总有效
对照组 (<i>n</i> =60)	21 (35.00)	22 (36.67)	17 (28.33)	43 (71.67)
干预组 (<i>n</i> =60)	35 (58.33)	20 (33.33)	5 (8.33)	55 (91.67)
χ^2 值	—	—	—	8.015
<i>P</i> 值	—	—	—	0.005

表 3 两组患儿服药依从性比较 [*n* (%)]

组别	完全依从	部分依从	不依从	依从性
对照组 (<i>n</i> =60)	28 (46.67)	18 (30.00)	14 (23.33)	46 (76.67)
干预组 (<i>n</i> =60)	39 (65.00)	17 (28.33)	4 (6.67)	56 (93.33)
χ^2 值	—	—	—	6.536
<i>P</i> 值	—	—	—	0.011

表 4 两组患儿情绪行为 (SDQ) 得分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

时间	组别	多动注意缺陷	同伴交往问题	情绪症状	品行问题	困难总分
干预前	对照组 (<i>n</i> =60)	5.36±1.16	4.25±0.75	3.11±1.17	2.32±0.90	15.04±2.38
	干预组 (<i>n</i> =60)	5.11±1.05	4.33±1.04	3.11±0.85	2.30±1.54	14.85±2.41
	<i>t</i> 值	0.823	−0.342	−0.014	0.073	0.284
	<i>P</i> 值	0.414	0.734	0.989	0.942	0.777
干预后	对照组 (<i>n</i> =60)	5.11±0.83	4.14±0.65	2.82±0.82	2.04±0.69	14.11±1.77
	干预组 (<i>n</i> =60)	4.13±0.58	3.15±0.77	2.11±0.85	1.08±1.49	10.47±2.35
	<i>t</i> 值	10.303	6.726	3.162	3.517	9.116
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.003	0.001	0.000

表 5 两组患儿生活质量比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

时间	组别	社会功能	自我认知	精神健康	同伴交往	情感体验	总分
干预前	对照组 (<i>n</i> =60)	15.84±4.02	17.94±3.96	15.25±2.96	13.87±2.36	11.84±2.03	74.09±5.84
	干预组 (<i>n</i> =60)	15.93±4.13	18.22±4.04	15.42±2.83	14.01±2.57	12.10±2.24	73.97±6.02
	<i>t</i> 值	0.121	0.383	0.322	0.311	0.666	0.111
	<i>P</i> 值	0.904	0.702	0.748	0.757	0.507	0.912
干预后	对照组 (<i>n</i> =60)	24.82±4.70	22.37±4.15	16.17±2.73	16.42±2.83	12.93±2.49	88.17±6.19
	干预组 (<i>n</i> =60)	27.82±4.39	27.03±4.39	19.26±2.92	17.28±3.02	13.72±2.51	107.83±6.82
	<i>t</i> 值	3.613	5.975	5.988	1.610	1.731	16.534
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.110	0.086	0.000

维度得分均高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$) (表 5)。

3 讨论

癫痫是儿童时期最常见且危害最大的神经系统疾病之一。目前对癫痫患儿主要采用长期药物治疗，但学龄期患儿由于身心尚未发育完善，自我管理能力较低，且对疾病相关知识认知度较差，因

此出院后通常用药依从性较差，所以疾病控制情况不佳^[13]。所以如何有效提升患儿出院后服药依从性情况，并促进控制病情具有重要意义。学龄期患儿生活的主要场所为家庭及学校，因此需注重此类患儿的家庭及学校的延伸性干预^[14]。目前传统干预模式较为单一，且针对性较差，因此干预效果不佳。本研究通过对癫痫患儿实施家庭-学校-医院延续性护理模式，取得较好干预效果。



本研究显示,干预组患儿服药依从性高于对照组,且干预组患儿家属对疾病相关知识知晓度高于对照组($P<0.05$)。表明家庭-学校-医院延续性护理模式对于提升患儿家属疾病知识知晓度,提升患儿用药依从性具有显著作用。分析原因为,对于患病、存在心理问题的儿童,应尽早给予其有效干预,从而改善远期预后^[15]。学龄期癫痫患儿常会担心自己在学校等场所突然发病而产生恐惧、焦虑等多种不良情绪,且会担心他人的歧视,同时患儿及其家属、学校老师对于该病的认知度不高,患儿出院后服药往往难以得到保障^[16]。家庭-学校-医院延续性护理模式中,干预人员通过微信平台在患儿居家或学校内亦可为其提供专业化指导,使患儿及其家属、学校老师提升对癫痫的认知度,通过视频、图片等多模式健康宣教,让学校内来时及同学正确认识疾病,从而能够给予患儿积极帮助,减少歧视,患儿能够得到更多理解,利于患儿在学校环境中遵医嘱服药^[17-18]。通过微信平台可定期提醒患儿家属服药时间,起到充分监督作用,在出现问题后能够通过微信平台及时向医护人员反馈,为患儿创造良好治疗环境,最终有效提高患儿服药依从性^[19]。

本研究显示,干预组疾病控制效果优于对照组($P<0.05$)。分析原因为家庭-学校-医院延续性护理模式可帮助患儿及其家属显著提升对疾病的认知程度,并在日常生活及学习中逐渐培养出良好服药习惯,遵医嘱用药的依从性得到明显提升,从而显著降低疾病复发频率,帮助控制病情^[20]。此次研究观察到,干预组情绪行为问题总分低于对照组($P<0.05$)。提示家庭-学校-医院延续性护理模式对于改善患儿不良心理情绪行为具有显著优势。分析原因为,患儿的情绪不仅与疾病严重程度有关,更与社交方面的问题相关,癫痫患儿社交能力的削弱对其主动性与积极程度产生消极影响。干预组在干预过程中,将与他人合作、交流贯穿全部过程,帮助其在社交实践中不断提升社交能力与技巧,提高其参与社交的主动意愿,保障患儿真正融入集体,避免产生孤独感、排外感等不良情绪。最后,本研究的干预方法在于不仅直接训练患儿的社交能力,而是通过家庭-社区-医院三元联动的方式在潜移默化地塑造其自我认同感,使患儿走出自我封闭牢笼,最终摆脱各项负性情绪。此次研究观察到,干预组干预2个月后身心状况优于对照组($P<0.05$)。表明对癫痫患儿实施家庭-学校-医院延续性护理模式可有效改善其身心状态。当患儿的负性情绪得到缓解后,更容易调动起与外界接触的

内在动机,进而优化其社交行为。研究中干预组在院内外给予患儿及其家属专业健康宣教,充分提升其对于疾病的认知度,促进提高改善疾病内驱动力,帮助改善身心状态。此次研究观察到,干预组社会功能、自我认知、心理健康评分高于对照组($P<0.05$)。表明家庭-学校-医院延续性护理模式可有效改善患儿生活质量。分析原因为,该模式中医院的医护人员职责为患儿出院后延伸干预的设计与实施,通过微信平台有效加强患儿家庭、学校与医院的联系,强化三方的沟通与交流,让患儿出院后得到更专业、连续性医疗服务^[21]。患儿在居家及学校内均可通过微信平台向医护人员及时反馈病情状况,医护人员通过沟通交流能够及时调整治疗及随访计划,为患儿出院后提供全面、科学病情管理,最终有效提升其生活质量。

综上所述,家庭-学校-医院应用于癫痫患儿延续性护理中可提高患儿家属对癫痫疾病知识知晓度,有效控制疾病,提高服药依从性,从而改善患儿生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 陈颖利, 吴静, 朱晓辉. 整体护理对小儿脑损伤继发癫痫患儿复发率的影响. 贵州医药, 2020, 44(12): 1984-1985.
- 2 Jia LB, Tang L, Cai Y. Comparison of nursing methods of pediatric epilepsy. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(4): 869-874.
- 3 Leppik IE, Birnbaum AK, Svensden K, et al. New onset (incidence) of epilepsy and seizures in nursing home residents. J Am Med Dir Assoc, 2022, 23(9): 1589.
- 4 张艳玲. 健康教育对小儿癫痫患者生活能力和康复效果的影响观察. 贵州医药, 2021, 45(2): 326-328.
- 5 魏雪, 张春侠, 蔡盈, 等. "互联网+"医院-家庭-学校照护模式在学龄期癫痫患儿中的应用效果. 中华现代护理杂志, 2022, 28(3): 334-339.
- 6 Greenshields S. An introduction to nursing children and young people with epilepsy. Br J Nurs, 2019, 28(17): 1115-1117.
- 7 Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia, 2022 Jun;63(6): 1398-1442.
- 8 刘艳, 孙雯敏, 何国军, 等. 心理弹性在癫痫患者病耻感与生活质量间的中介作用. 解放军护理杂志, 2021, 38(7): 29-32.
- 9 Shawahna R. Using a mixed method to develop consensus-based aims, contents, intended learning outcomes, teaching, and evaluation methods for a course on epilepsy for postgraduate or continuing education in community health nursing programs. BMC Med Educ, 2021, 21(1): 572.
- 10 Goodman R. The Strengths and difficulties questionnaire: a research note. Journal of Child Psychology And Psychiatry, 1997,

- 38(5): 581-586.
- 11 寇建华, 杜亚松, 夏黎明等. 儿童长处和困难问卷(父母版)上海常模的信度和效度. 上海精神医学, 2005, 17(1): 25-28.
- 12 Côté J, Beaudet L, Auger P, *et al.* Evaluation of a web-based virtual nursing intervention to support self-management among adults with epilepsy: a mixed-methods study. *Epilepsy Behav*, 2021, 114(Pt A): 107581.
- 13 余祖琳, 胡素君, 潘月璐, 等. 赋能心理护理干预在癫痫患儿直接照顾者中的应用. 中华现代护理杂志, 2021, 27(13): 1797-1801.
- 14 Birnbaum AK, Leppik IE, Svensden K, *et al.* Prevalence of epilepsy/seizures as a comorbidity of neurologic disorders in nursing homes. *Neurology*, 2017, 88(8): 750-757.
- 15 Brackney DE, Brooks JL. Complementary and alternative medicine: the mozart effect on childhood epilepsy-a systematic review. *J Sch Nurs*, 2018, 34(1): 28-37.
- 16 潘全慧, 朱建英. 跨理论模型的信息化延续护理对癫痫患者服药依从性的影响. 广西医学, 2021, 43(11): 1397-1400, 1409.
- 17 Pfäfflin M, Schmitz B, May TW. Efficacy of the epilepsy nurse: Results of a randomized controlled study. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1190-1198.
- 18 花倩, 周进芳. 癫痫患儿延续性护理服务需求研究进展. 中华现代护理杂志, 2021, 27(28): 3908-3911.
- 19 曲云霄, 郭晶. 认知与行为护理模式对难治癫痫患儿生活质量及家属满意度的影响. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(12): 1734-1737.
- 20 Minwuyelet F, Mulugeta H, Tsegaye D, *et al.* Quality of life and associated factors among patients with epilepsy at specialized hospitals, Northwest Ethiopia, 2019. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0262814.
- 21 郭静波. 以家庭为中心的健康教育对癫痫儿童不良情绪的影响——《护理健康教育》. 中国辐射卫生, 2022, 31(6): 后插 1.

收稿日期: 2024-06-23 修回日期: 2024-07-08

• 教学园地 •

基于雨课堂的翻转课堂模式在长程脑电图教学实践中的探索

石紫燕^{1#}, 唐颖莹^{1#}, 鄢波^{1,2}, 郝晓婷¹, 周红雨¹

1. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

2. 四川大学华西医院上锦医院 神经内科 (成都 610041)

【摘要】 长程脑电图 (Long-term electroencephalogram, LT-EEG) 教学是神经专科教学的重要组成部分, 其专业性强, 理论抽象, 图形复杂, 学生学习难度大, 传统的教学模式难以理解和掌握。翻转课堂作为一种新型的教学模式, 能够有效提高学生的学习主动性和参与度。雨课堂作为一款智慧教学平台已被各大高校应用于多种教学领域。本文探讨了基于雨课堂平台的翻转课堂模式在 LT-EEG 教学的应用实践。通过详细描述教学设计、实施过程及效果评估, 本文旨在探索如何利用雨课堂平台以及优化长程脑电图的教学效果, 提升学生的学习效果和实践能力, 激发学员学习兴趣, 提高脑电图教学质量, 促进学科的应用和发展, 为神经专科和相关专业培养合格医疗人才奠定坚实的基础。

【关键词】 雨课堂; 翻转课堂; 长程脑电图; 癫痫; 医学教育

随着互联网技术的飞速发展, 传统的教学模式面临着诸多挑战和改革的需求。特别是在医学教育领域, 如何有效地传授复杂的诊断技术成为教育者的重要课题。长程脑电图 (Long-term electroencephalogram, LT-EEG) 作为一种重要的神经电生理检查方法, 广泛应用于癫痫等神经系统疾病的诊断和研究^[1]。LT-EEG 在癫痫的诊断中尤为重要, 能够发现癫痫发作、临床下发作和发作间期异常放电。它有助于鉴别新的发作事件性质、确定癫痫发作类型、定量癫痫发作和发作间期痫样放电 (Interictal epileptic discharge, IED) 的频率及其与睡眠周期的相关性。其复杂的操作流程和数据解读要求使得教学工作面临诸多挑战。翻转课堂作为一种以学生为中心的教学模式, 强调课前自学与课堂互动, 已被证实能有效提高学生的学习兴趣和实践能力^[2]。雨课堂作为一种支持在线互动和实时反馈的教学平台, 为翻转课堂的实施提供了技术支持^[3]。本文通过实践探索, 旨在评估雨课堂在 LT-EEG 教学中的应用效果, 探讨其优化路径。

1 长程脑电图教学的现状与挑战

LT-EEG 在癫痫诊断、精神性疾病诊断以及其他疾病的诊断中具有重要作用。它能够记录更长时间的脑电活动, 有助于发现异常脑电波, 减少漏诊。随着脑电图技术的发展, LT-EEG 的监测和分析方法也在不断进步。视频脑电图 (Video electroencephalogram, VEEG) 技术结合了脑电描记技术和摄像技术, 能够同步记录患者的临床情况和脑电图变化, 提高了诊断的准确性。在医学教育中, LT-EEG 的教学通常需要结合理论课程和实践操作。通过案例教学和实际操作, 学生能够更好地理解脑电图的临床应用和分析方法。

LT-EEG 在医学教育和临床实践中具有重要应用, 但其教学和应用也面临一些挑战和难点^[1]。

1.1 教学内容复杂性

LT-EEG 的教学内容包括脑电图的基础知识、设备操作、数据采集与分析、异常波形识别及临床应用等多个方面。这些内容既涉及到生理学的基础理论, 又需要较强的操作技能和临床判断能力。教学内容复杂, 教学难度较高。

1.2 实践操作难度高

LT-EEG 的实际操作需要学生具备高度的细致和耐心, 包括电极的正确安装、数据的采集和存

DOI: 10.7507/2096-0247.202407006

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (2021YFS0173); 四川省干部保健科研普及应用项目 (川干研 2024-104)

通信作者: 周红雨, Email: zhouhy@scu.edu.cn; 郝晓婷, Email: sherryhao@wchscu.cn

#共同第一作者



储、以及异常波形的识别等,操作过程复杂且容易出现错误。并需要学生掌握脑电图的基础知识,同时具备对视频和脑电图综合分析的能力^[4]。

1.3 干扰因素多

LT-EEG 在监测过程中容易受到各种干扰因素的影响,如电极脱落、环境噪声等。这些干扰因素可能会影响监测结果的准确性,增加教学和实践的难度。

1.4 监测时间限制

LT-EEG 监测时间较长,通常需要数天甚至数周。长时间的监测不仅增加了患者的不便,也对教学安排和资源分配提出了挑战。

1.5 数据管理复杂

LT-EEG 监测产生的数据量较大,需要有效的数据管理和存储方案。如何高效地处理和分析这些数据,是教学和实践需要解决的问题。

1.6 临床实践与理论结合

将 LT-EEG 的理论知识与临床实践相结合是教学中的一个难点。学生需要在理解理论知识的基础上,通过实际操作和案例分析,掌握脑电图的临床应用。

1.7 学生学习主动性不足

传统的教学模式以教师讲授为主,学生往往处于被动接受的状态,缺乏自主学习和思考的机会,导致学习效果不佳,实践能力难以提高。

2 翻转课堂的理论基础与实践优势

翻转课堂是一种将传统的课堂教学和课外学习内容互换的教学模式,强调学生在课前通过视频、文献等方式进行自主学习,课堂时间则用于讨论、互动和解决实际问题。翻转课堂通过课前自主学习和课堂互动,激发学生的学习兴趣。并通过课堂讨论和案例分析,能够提高学生的实际操作能力和临床思维能力。同时通过雨课堂等在线学习平台,学生可以随时访问学习资源,减少了课堂时间的浪费,提高了教学效率。既往已有多个研究证实翻转课堂在医学教育中的应用优势^[5]。朱延梅等^[6]研究者将翻转课堂应用于癫痫教学中,发现多数学生对翻转课堂模式持积极态度,表明翻转课堂有助于改善癫痫课程教学的效果,并调动起学生学习的积极性。孙允芹等^[7]将雨课堂结合翻转课堂教学模式应用于心电图教学,发现该教学模式有利于提升心电图教学工作效率,并激发学生关于心电图的自主学习动力,另一方面也利于教师调整心电图教学工作节奏,改善教学成果。以上研究表明,翻转课

堂在促进学生学习积极性和改善医学教学成果方面发挥了关键作用。

3 雨课堂的功能与应用

雨课堂是一款集在线课堂、互动交流、作业提交、考试测评等功能于一体的智慧教学平台。其主要特点包括实时互动、数据分析、个性化学习等。雨课堂是一款便捷的在线学习工具:学生可以随时通过手机或电脑访问学习资源,进行自主学习。教师可通过雨课堂实现与学生的实时互动,并及时获得反馈,课堂上与课堂外,教师可以通过雨课堂实现与学生实时互动,并收集学生的回答和反馈,及时调整教学策略。同时,雨课堂平台还具有数据分析与跟踪功能:雨课堂提供丰富的数据分析工具,教师可以实时跟踪学生的学习进度和掌握情况,进行个性化辅导。雨课堂作为一种创新的教学模式,已经在医学教育中得到了广泛的应用和实践。一项系统评价研究评价了雨课堂教学法相较于传统教学法对医学本科生学习效果的影响。研究表明,雨课堂教学组的理论和实践技能成绩均高于传统教学组,表明雨课堂教学法能显著提高医学本科生的学习成绩和实践技能^[8]。在医学影像学本科教学中,雨课堂方法被应用于教学,结果显示观察组在理论和技能考试得分以及教学满意度方面均高于采用传统教学模式的对照组,说明雨课堂能提高教学质量并增强学生满意度^[9]。

4 基于雨课堂的翻转课堂教学设计

基于雨课堂的翻转课堂模式在 LT-EEG 教学中的应用是一种创新的教学方法,旨在通过信息技术手段提升教学效果和学生的学习体验。包括:① 制定教学目标与计划:在课程开始前,明确课程的学习目标和预期成果,确保学生了解他们需要掌握的知识和技能,特别是在 LT-EEG 的监测和分析方面,提高学生对 LT-EEG 的理解和实际操作能力,培养其临床思维和问题解决能力。通过“计划安排”,将教学内容分为课前自学和课堂互动两部分,制定详细的教学计划和时间表;② 设计预习材料:制作高质量的课前教学视频,涵盖 LT-EEG 的核心概念和基础知识,如脑电图的基本技术标准、监测适应症、操作流程和异常波形识别的视频讲解等,并提供相关的阅读材料,如操作指南、技术标准和临床应用案例^[4]。设计相关的在线测试和作业,引导学生在预习时进行思考和初步理解,帮助学生巩固知识,提前预习;③ 课堂互动设计:

案例讨论：选取典型的 LT-EEG 病例，组织学生进行小组讨论，分析病例数据，提出诊断意见。鼓励学生分享预习成果和观点，特别是对 LT-EEG 监测的理解和应用。④ 安排小组合作任务，让学生在小组内讨论和解决问题，培养团队合作能力。⑤ 设计实践操作环节，如模拟 LT-EEG 监测和分析，帮助学生将理论知识应用到实际中。⑥ 利用雨课堂的互动功能，进行实时问答和反馈，解决学生在学习过程中的疑问^[10]。

5 教学实施与效果评估

基于雨课堂的翻转课堂模式的教学实施过程包括课前学习和课堂互动：学生通过雨课堂平台观看教学视频，完成在线测试和作业，进行自主学习。课堂上进行案例讨论、问题解答和技能操作演练，教师进行实时指导和点评。该教学模式的效果评估方法则包括：学习效果测试：通过课前测试和课堂小测，评估学生对知识的掌握情况；学生反馈调查：通过问卷调查和访谈，收集学生对翻转课堂的评价和建议；以及实践能力考核：进行实际操作考核，评估学生的技能掌握情况和临床思维能力。最后通过结果与分析，评估长程脑电学习成果和学生满意度：与传统教学相比，学生的理论考试和操作考核成绩是否显著提高，学生学习兴趣和主动性，课堂互动性强是否显著提升。

6 讨论与展望

翻转课堂通过提高学生的自主学习能力和课堂互动，有助于改进 LT-EEG 教学效果，提升学生的实践操作能力和临床思维。但在实施过程中，部分学生可能在课前自学过程中存在时间管理和学习方法的问题，教师在课堂互动设计和资源准备方面还需进一步优化。需要加强学生的学习方法指导，帮助他们建立良好的学习习惯和时间管理能力。并根据学生的反馈，优化课堂互动设计，调整课堂互动形式和内容，提高课堂互动性和实效性。同时，教师应尽可能地丰富教学资源，增加更多的

案例分析和模拟操作，提高教学资源的多样性和实用性。未来，基于雨课堂的翻转课堂模式，还将结合最新的教育技术和智能化教学工具，进一步提升翻转课堂的教学效果和学生的学习体验。

7 小结

基于雨课堂的翻转课堂模式在 LT-EEG 教学中具有显著的优势，能够有效提升学生的学习效果和实践能力。通过进一步的探索和实践，翻转课堂有望成为医学教学改革的重要方向，推动医学教育的创新发展。通过本研究，我们期望为 LT-EEG 教学提供一种新的教学模式，促进学生的全面发展和能力提升，推动医学教育的创新与进步。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 刘军, 张燕. 长程脑电图教学中实践教学模式的探索. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(5): 451-456.
- 2 陈晓东, 张华. 翻转课堂在医学教育中的应用研究. 医学教育研究, 2018, 36(2): 123-127.
- 3 王明, 李强. 雨课堂在高校教学中的应用实践. 教育技术研究, 2020, 38(4): 56-60.
- 4 刘晓燕. 临床脑电图技术操作指南: 临床脑电图基本技术标准 (2022). 癫痫杂志, 2022, 8(1): 2-40.
- 5 Zhang L, Zhao Y. The application of flipped classroom in medical education: a systematic review. Medical Education, 2017, 51(3): 227-239.
- 6 朱延梅, 曲悠扬, 孙胜男, 等. 翻转课堂联合雨课堂在癫痫授课中的应用. 全科医学临床与教育, 2020, 18(8): 730-732.
- 7 孙允芹, 衣志爽. “雨课堂”结合翻转课堂在心电图教学中的应用. 教育教学论坛, 2020, 14: 334-335.
- 8 李光校, 王溪原, 宋维军, 等. 基于雨课堂教学在国内本科医学课程中教学效果的系统评价. 中华医学教育探索杂志, 2021, 20(1): 75-79.
- 9 黄富玲, 莫昌林, 黄雷, 等. “雨课堂”教学方法在医学影像学本科教学中的应用价值. 教育进展, 2021, 11(5): 1564-1568.
- 10 王亚玲, 韩祺, 何超. 基于翻转课堂进行脑/肌电图技术记录的教学实践. 中华医学教育探索杂志, 2021, 20(7): 786-789.

收稿日期: 2024-07-23 修回日期: 2024-08-01

拉考沙胺联合吡仑帕奈添加治疗儿童难治性局灶性癫痫合并骨髓增生异常综合征一例并文献复习



黄玲玲¹, 吴正玉¹, 刘程桃², 孟丽萍¹, 涂松济¹, 储金华¹

1. 安徽医科大学第二附属医院 儿科(合肥 230000)

2. 安徽医科大学第二附属医院 神经电生理检查室(合肥 230000)

【关键词】 拉考沙胺; 吡仑帕奈; 儿童; 局灶性癫痫; 骨髓增生异常综合征

难治性癫痫(Drug resistant epilepsy, DRE)指应用选择正确且能耐受的两种抗癫痫发作药物(单药或联合用药)仍未能达到持续无发作^[1]。DRE反复发作病程长,对患儿危害大,药物治疗多采用联合用药,目前尚无标准推荐方案。血液肿瘤是一类起源于造血系统的恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndrome, MDS)等疾病,发病率及死亡率均位居肿瘤前列^[2],药物化疗是主要治疗手段。当DRE合并恶性肿瘤时,治疗用药选择应更为慎重。文章通过报道1例安徽医科大学第二附属医院诊治的难治性局灶性癫痫患儿治疗过程合并MDS且演变为急性髓细胞白血病(Acute myelocytic leukemia, AML)的临床资料,总结患儿疾病演变特点、血液学、骨髓、脑电图、全外显子测序结果及诊治用药经过,分析在血液肿瘤疾病基础上,拉考沙胺(Lacosamide, LCM)联合吡仑帕奈(Perampanel, PER)作为添加治疗局灶性癫痫的疗效和安全性,同时检索LCM、PER添加治疗相关文献资料进行复习,旨在为血液疾病合并癫痫的诊治提供一定参考。该研究获得安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准(YX2024-076)及所有患儿监护人知情同意。

病例资料 患儿女,7岁4月龄。因“反复抽搐发作5年余,血三系下降2年余”于2023年6月至安徽医科大学第二附属医院儿科住院治疗。现病史:8月龄呼吸道感染后出现抽搐,表现为四肢抽动、双眼凝视,持续2~3 min缓解,时测体温

38℃。9月龄呼吸道感染后出现抽搐发作持续1 h,时测体温超过39℃,外院住院对症处理后缓解,出院后仍有反复局灶性发作,表现为口唇抽动、双眼斜视或凝视、双上肢或单侧上肢僵直抖动,持续1 min缓解,不足半数发作伴有口唇紫绀及意识不清,无流涎及大小便失禁,发作频率6~7次/d,1岁时就诊外院,视频脑电图检查见痫样放电,头颅核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)及血尿串联质谱检查正常,诊断“癫痫”,给予左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)口服半年,未能控制癫痫发作,遂联合丙戊酸钠(Sodium valproate, VPA)治疗3年余,发作频率减少至4~5次/年,发作形式为头眼一侧偏转、口歪斜、四肢僵直抖动,无口唇紫绀,持续1 min,病程期间数次高热时发作后继发双侧强直阵挛发作。2年前检查发现血三系下降,血小板最低值为 $20 \times 10^{12}/L$ [参考值($167 \sim 453$) $\times 10^{12}/L$],外院骨髓细胞学检查示骨髓增生活跃,全外显子二代测序基因分析报告提示未发现与患者表型吻合的致病性或疑似致病性变异。脑电图提示背景活动慢、睡眠期右侧颞区慢波发放。给与“甲强龙”冲击及静脉用“丙种球蛋白”治疗,同时减停“LEV”及“VPA”,考虑到“卡马西平”和“拉莫三嗪”存在特异体质不良反应“再生障碍性贫血”,外院与家属沟通后予“托吡酯(Topiramate, TPM)”口服抗癫痫发作治疗。近2年来监测血三系一直未能恢复正常,白细胞轻度下降,贫血呈重度,血小板波动在 $20 \sim 60 \times 10^{12}/L$,外院给与“泼尼松、蛋白琥珀酸铁剂、地榆生白片”口服及输血等治疗,无效。近半年来癫痫发作频率增多,2~3次/月,发作形式较前无变化,多数癫痫发作系呼吸道感染高热时出现,脑电图提示背

DOI: 10.7507/2096-0247.202406003

基金项目:安徽省科学技术厅基金(202304295107020023)

通信作者:黄玲玲, Email: huanglingling803@sohu.com



景活动偏慢、睡眠期右侧中央、顶、中线区棘波、棘慢波发放,监测到睡眠期1次局灶性发作(右侧中央、顶区起始)(同期表现为觉醒后躯体右偏,双目凝视,反应减低)。起病前患儿生长发育正常,8月龄起病后生长发育落后,智力低下,语言发育落后,目前仅会发少数双音节。

既往史及家族史:8月龄前生长发育正常,健康,否认疾病史。否认家族遗传性疾病史,否认癫痫家族史。

入院体检:身高118cm,体重24.6kg,发简单双音节词,无法交流,神清,反应可,面容无异常,颈软,心肺听诊阴性,腹软,肝脾肋下未及,脊柱四肢无畸形,深浅反射可引出,脑膜刺激征阴性。韦氏智力量表评估智力商数(Intelligence quotient, IQ)值<40,存在智力低下。

辅助检查:实验室检查:血常规白细胞 $3.7 \times 10^9/L$,血红蛋白68g/L,血小板 $82 \times 10^{12}/L$ 。血生化、电解质、血糖、血脂未见明显异常。骨髓涂片检查:骨髓细胞学提示粒、红系可见病态改变。骨髓病理考虑MDS。骨髓MDS基因芯片显示该标本染色体为女性核型,且含有12处染色体变异,其中5处强临床意义的染色体变异。骨髓染色体检查结果示:46,XX,add(1)(q21),der(1,5)(q10,p10),del(7)(q22),del(12)(p13),18,del(20)(q13),-20.inc[cp20]。头颅影像学及脑电图检查:头颅MRI平扫脑实质未见明显异常。脑电图提示背景活动慢、睡眠期右侧前中颞区为主的局限或右侧半球广泛性多相慢波、不规则慢波、尖型慢波发放(图1a、1b、1c)。

治疗经过:入院后综合病史、体检、脑电图、头颅MRI及全外显子二代测序基因结果等,诊断“癫痫(局灶性发作、局灶性发作继发双侧强直阵挛发作)”,不符合目前儿童癫痫综合征分类标准,病因不明。结合骨髓相关检查,符合MDS诊断标准,分组系高危组,治疗需要造血干细胞移植治疗,但存在移植反指征(IQ<40),家属选择对症支持治疗,多次输注悬浮红细胞纠正贫血,监测中性粒细胞水平呈下降趋势,近半年多来一直呈粒细胞缺乏状态,呼吸道感染频率增加,约2周出现一次发热感染。转入我院后抗癫痫发作治疗调整为TPM(早62.5mg,晚50mg)联合PER治疗,PER剂量增加至6mg/d头晕不能耐受,降至5mg/d可耐受,TPM联合PER治疗半年,发作频率无明显下降,且在一次感染高热40℃时出现局灶性继发双侧强直阵挛发作并呈持续状态,添加

LCM(50mg,每日两次)治疗,目前LCM联合PER及TPM治疗半年多,3个月前监测血常规发现异常波动,复查骨髓细胞学,结果提示急性白血病骨髓象倾向AML,骨髓免疫分型提示为AML伴白细胞分化抗原(Cluster of differentiation, CD)7表达可能,目前完成个体化化疗方案2疗程(第一疗程药物:阿扎胞苷、维奈克拉、高三尖杉酯、阿糖胞苷;第二疗程药物:地西他滨),评估未缓解。LCM、PER、TPM联合抗发作治疗1个月时发热期间出现局灶性癫痫发作1次,后至今近半年未再出现癫痫发作,近期复查脑电图提示背景活动慢,未见痫样放电(图2a、2b)。

讨论 根据国际抗癫痫联盟的定义,DRE指应用选择正确且能耐受的两种抗癫痫发作药物(单药或联合用药)仍未能达到持续无发作^[1]。DRE反复发作病程长,对患儿危害大,药物治疗多采用联合用药,目前尚无标准推荐方案,若合并恶性疾病,治疗用药更为棘手。血液肿瘤是一类起源于造血系统的恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、MDS等疾病,发病率及死亡率均位居肿瘤前列^[2],药物化疗是主要治疗手段。当两病合并发生时,治疗用药选择需更为慎重。本研究病例在VPA和LEV联合治疗过程中发现血液学改变,停药后不能恢复,最终诊断血液系统肿瘤MDS,后演变为AML。VPA和LEV分别为第一代和第二代抗癫痫发作药物,VPA可通过多种机制发挥抗癫痫发作作用,LEV抗癫痫作用可能与神经突触囊泡蛋白有关,两者在血液肿瘤患者中均有使用报道^[3-6]。VPA和LEV血液系统不良反应有所差别,VPA血液系统不良反应更为常见及多样,血小板减少、纤维蛋白原减少、白细胞减少、凝血因子缺乏等均有报道^[7],减停药后预后良好。LEV血液系统不良反应少见,发生率约0.01%~0.13%^[8],主要表现为血小板减少及全血细胞减少,停药后短时间内可恢复^[9]。本研究病例在减停VPA和LEV后血三系不能恢复,激素治疗无效,评估骨髓细胞学提示骨髓增生活跃,并无骨髓抑制表现,提示并非药物所致血液系统不良反应。停药约1年半后监测骨髓符合MDS诊断,MDS特点为高风险向AML转化^[10],本研究病例后续MDS演变为AML系疾病本身演变过程。

PER和LCM均为第三代抗癫痫发作药物,PER是第一个选择性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑受体拮抗剂,LCM是新型N-甲基-D-天门冬氨酸受体甘氨酸位点结合拮抗剂,两者均有口服及注射制剂,口服给药时吸收迅速,可与食物同服^[11, 12]。

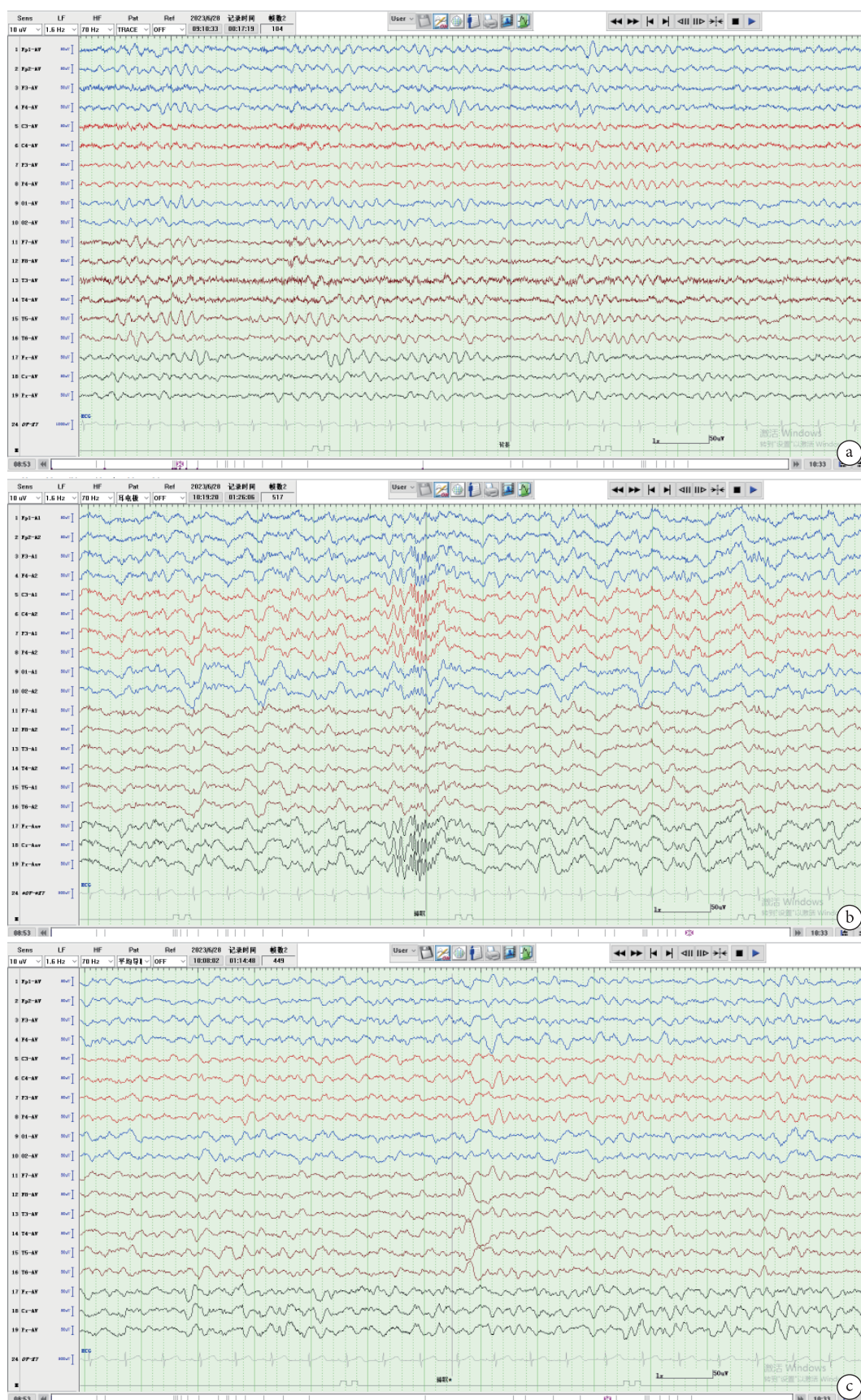


图1 患儿6岁3月龄脑电图

a. 弥漫性中波幅4~6 Hz θ 节律, 背景活动慢; b. 睡眠波及睡眠分期正常, 可见睡眠期纺锤波; c. 监测期间记录到睡眠期右侧前、中颞区为主的局限或广泛性多位相慢波、尖形慢波, 可见右侧颞区异常放电

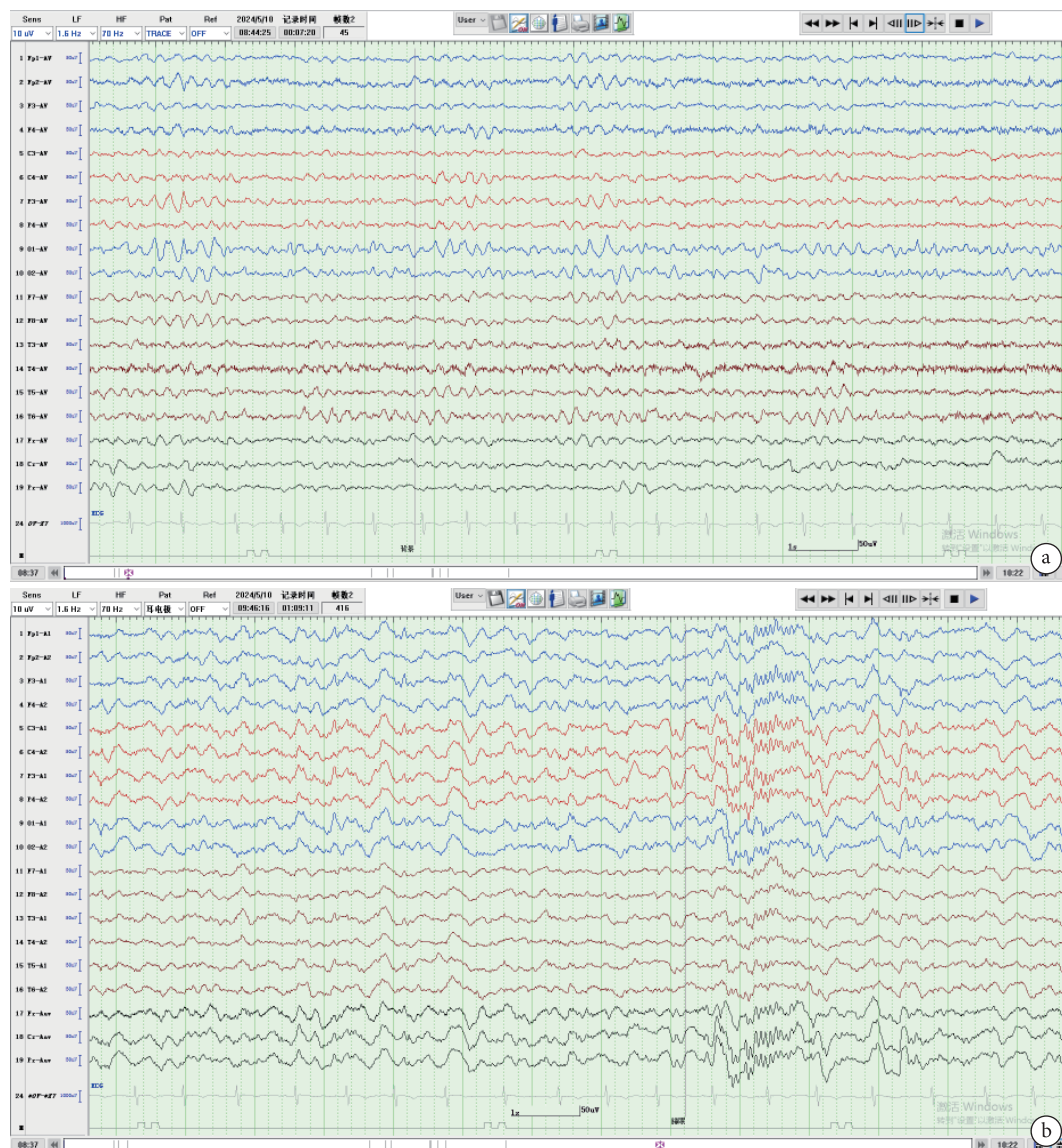


图2 患儿7岁2月龄脑电图

a. 弥漫性中波幅4~6 Hz θ 节律, 背景活动慢; b. 睡眠波及睡眠分期正常, 睡眠期各导未见明显异常放电, 可见睡眠期纺锤波

在药物合用相互作用方面, PER 在体外既不是细胞色素 P450 氧化酶 (Cytochrome P450, CYP) 或尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶 (Uridine diphosphate glucuronyl transferases, UGT) 同功酶的有效抑制剂, 也不是诱导剂, 并未发现 PER 对托吡酯、氯硝西泮、LEV、苯巴比妥或唑尼沙胺的清除率有显著影响^[13]。LCM 不诱导或抑制 CYP 或已知的药物转运系统, 蛋白质结合率低于 15%, 由于它具有多种消除途径, 因此与常用处方药物之间并无临床相关的相互作用^[12]。

PER 和 LCM 已在多个国家被应用于局灶性和全面性癫痫患者, 新靶点及新机制可以降低药物不良反应发生率并提高药物耐受性。年龄在儿童患者中是影响 PER 疗效的重要因素, 一项纳入 62 例 6~18 岁儿童药物难治性癫痫患儿的研究显示

PER 添加治疗总体有效率为 50.0%, 不同年龄段疗效存在差异, 12 岁以下年龄组有效率 25.0%, 12 岁以上年龄组有效率 53.7%^[14]。国内一项研究显示类似结果, 年龄越大 PER 疗效呈越好趋势^[15]。PER 不良反应主要包括精神不良事件和非精神不良事件, 在精神不良事件中, 抑郁症和双相情感障碍最为常见, 分别占 4.5% 和 10.4%; 在非精神不良事件中, 轻度头晕、嗜睡和恶心/呕吐最为常见, 分别占 28.4%、19.4% 和 6.0%^[16]。LCM 同样是一种有效的添加治疗, 一项纳入 60 例 4~17 岁局灶性癫痫患儿的研究显示, LCM 添加治疗患儿自基线至末次随访的 50% 应答率为 40.0%, 75% 应答率为 28.3%, 结果提示在 ≥ 4 岁中国患儿中 LCM 添加治疗可有效降低癫痫发作频率^[17]。国外 LCM 添加治疗儿童癫痫的研究也有类似结果^[18, 19]。有数项研究显示

LCM 口服制剂及静脉制剂在癫痫患儿中具有良好的安全性和耐受性^[20, 21]。LCM 最常见的不良反应为上呼吸道感染 (33.3%)、嗜睡 (26.7%)、头晕 (25.0%) 及呕吐 (21.7%)，未发现具有临床意义的心电图异常变化^[17]。对比两者疗效及安全性，有 Meta 分析结果显示成人患者中 PER 4mg/d 癫痫发作反应率低于 LCM 400mg/d，另外 LCM 耐受性更优^[22]。PER 和 LCM 联合添加治疗相关研究较少，目前多为个案报道，有报道显示在热性感染相关性癫痫综合征中两者联合添加治疗表现出良好的治疗效果^[23]。

本研究病例年龄<12 岁，在 PER 治疗过程中出现头晕，减量后不良反应消失，耐受良好，但添加治疗 6 个月效果不理想，LCM 联合 PER 添加治疗后癫痫发作控制。联合治疗期间患儿接受多次输血、抗感染治疗及多药化疗，未发现异常不良反应。对比 LCM 联合 PER 治疗前后脑电图结果，背景变化差别不大，间期电变化比较明显，治疗前脑电图右侧睡眠期有少量放电，以右侧前中颞区明显，治疗后脑电图无明显异常波，提示对于儿童难治性局灶性癫痫，LCM 联合 PER 添加治疗为有效的治疗选择之一，且与其它药物间相互影响小，但目前样本量小，后续需开展多中心、大样本长期随访研究，进一步评估 LCM 和 PRE 联合添加治疗疗效及长期耐受性。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62.
- McCune JS, Wang T, Bo-Subait K, *et al.* Association of antiepileptic medications with outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with busulfan/cyclophosphamide conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(7): 1424-1431.
- Adès L, Duployez N, Guerci-Bresler A, *et al.* A randomised phase II study of azacitidine (AZA) alone or with Lenalidomide (LEN), Valproic acid (VPA) or Idarubicin (IDA) in higher-Risk MDS or low blast AML: GFM's "pick a winner" trial, with the impact of somatic mutations. *Br J Haematol*, 2022, 198(3): 535-544.
- Fukuyama T, Tanaka M, Nakazawa Y, *et al.* Prophylactic treatment for hypertension and seizure in a case of allo-geneic hematopoietic stem cell transplantation after posterior reversible encephalopathy syndrome. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(8): E169-E173.
- 唐静, 刘清扬, 林京玉, 等. 丙戊酸相关血液系统不良反应严重程度的相关因素分析. *实用药物与临床* 2020, 23(5): 466-470.
- Danese E, Montagnana M, Favalaro EJ, *et al.* Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(3): 264-274.
- 梁栋, 罗莉, 程均祥. 左乙拉西坦不良反应分析. *中国药物警戒*, 2023, 20(9): 1054-1059.
- 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南 (2019 年版). *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97.
- Lin CY, Chang CW, Tseng WJ, *et al.* Therapeutic drug monitoring of perampanel: clinical utility and impact of co-medication on pharmacokinetic variability. *Heliyon*, 2024, 10(1): e23962.
- Yang C, Liu Z, Peng Y, *et al.* Effectiveness and safety of Lacosamide therapy for children with focal epilepsy: a real world study. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1186786.
- Majid O, Laurenza A, Ferry J, *et al.* Impact of perampanel on pharmacokinetics of concomitant antiepileptics in patients with partial-onset seizures: pooled analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2016, 82(2): 422-430.
- De Liso P, Vigeveno F, Specchio N, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-an Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 93-100.
- 陈国锋, 李国铭, 柯钟灵, 等. 吡仑帕奈在 2~12 岁儿童药物难治性癫痫添加治疗中的疗效观察. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(3): 182-185.
- Zhao T, Li HJ, Feng JR, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of treatment with Perampanel in Pediatric patients with epilepsy aged ≥ 4 years: a real-life observational study. *Journal of Child Neurology*, 2023, 38: 414-421.
- 姜玉武, 王艺, 钟建民, 等. 拉考沙胺添加治疗在中国儿童局灶性癫痫发作中的安全性与有效性——一项全球多中心单臂研究期中分析. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(11): 850-856.
- Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive Lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019, 93(12): e1212-e1226.
- Mohammadi T, Nasiri J, Ghazavi MR, *et al.* Efficacy of Lacosamide add-on therapy on refractory focal epilepsies in children and adolescents: an open-label clinical trial. *J Res Pharm Pract*, 2022, 11(3): 109-115.
- Ferreira JA, Le Pichon JB, Abdelmoity AT, *et al.* Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures – an open-label trial. *Seizure*. 2019, 71: 166-173.
- Farkas MK, Beller C, Bozorg A, *et al.* Safety and tolerability of short-term infusions of intravenous lacosamide in pediatric patients with epilepsy: an open-label, phase 2/3 trial. *Epilepsia Open*, 2023, 8(1): 146-153.
- Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, *et al.* Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*, 2022, 82(2): 199-218.
- 肖潇, 汤继宏, 张兵兵, 等. 拉考沙胺及吡仑帕奈添加治疗 FIRES2 例报告及文献复习. *甘肃医药*, 2023, 42(1): 91-93+96.

收稿日期: 2024-06-05 修回日期: 2024-07-19



• 案例分析 •

DPAGT1 基因变异相关先天性糖基化障碍一例并文献复习



郑小红, 范佛养, 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)

【关键词】糖基化障碍; 基因; 癫痫; 肌张力降低

先天性糖基化紊乱 (Congenital disorders of glycosylation, CDG) 是一组由蛋白质和脂质糖基化缺陷引起的罕见遗传病, 涉及 160 多种亚型, 与 103 余种不同的基因相关^[1,2]。在这些病症中, 多乙酰磷酸 N-乙酰葡萄糖胺-1-磷酸转移酶 (Dolichylphosphate N-acetylglucosamine phosphotransferase 1, DPAGT1) 基因的变异会引起相关的先天性糖基化障碍 (DPAGT1-CDG)。该病以多系统异常为特征, 包括精神运动迟滞、癫痫发作、共济失调和视网膜病变, 其中部分出现肝功能异常和凝血功能障碍。发育畸形特征包括斜视、面部异常、乳头内陷和皮下脂肪垫^[3-5]。文章报道一例福建省儿童医院 2023 年 11 月 6 日入治疗的 DPAGT1-CDG 患儿的临床特点, 并文献复习, 以提高对该病的临床认识。本研究经我院伦理委员会批准 (2023ETKLR11006) 及患儿监护人知情同意。

病例资料 患者 女, 5 月龄 23 天龄。因“反复抽搐 12 天”于 2023 年 11 月至福建省儿童医院神经内科就诊。患儿入院前 12 天无明显诱因出现反复抽搐, 具体表现为点头拥抱样动作, 成串发作, 每串发作 8~9 下, 持续 1~2 min 自行缓解, 缓解后精神倦怠, 每天发作 8~9 串, 偶伴吐奶, 无发热、腹泻, 无大小便失禁, 为进一步诊治来我院。自发病以来, 精神欠佳, 食纳、睡眠一般。患儿系其母第 2 胎第 2 产, 足月剖宫产娩出, 出生体重 2 800 g, 否认出生时缺氧窒息史。目前尚不会抬头。父母健康, 非近亲婚配, 姐姐 18 岁, 体健。既往患儿生后发育迟缓, 营养不良, 肌无力, 目前不能抬头, 平素吃奶差, 容易呼吸道感染, 既往 4 月龄 3 天龄时, 因“呛奶”后导致“重症肺炎、呼吸

衰竭”于我院儿科重症监护病房 (Pediatric intensive care unit, PICU) 治疗, 治疗上予气管插管、呼吸机辅助通气、抗感染等处理, 病情好转后出院, 平素予鸡尾酒疗法口服改善肌无力症状。此次入院体格检查: 神志清楚, 精神差, 表情淡漠, 哭声低弱, 营养不良, 自主体位, 消瘦外观, 皮下脂肪消失, 皮肤弹性稍差。追视不佳, 眼球水平震颤, 直接对光反射迟钝, 间接对光反射尚可。口唇红, 咽充血, 颈软, 呼吸节律不规则, 吸凹征阴性, 双肺呼吸音粗, 闻及少许痰鸣。心音有力律齐, 腹平软。四肢自主活动少, 颈软无力, 四肢肌力 III 级, 肌张力低下。跟腱、膝腱反射可引出。脑膜刺激征阴性, 病理征阴性。入院辅检: 血常规、脑脊液常规、生化、培养、甲功、凝血等均大致正常。血生化提示: 丙氨酸氨基转移酶 149 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶 81 U/L, 均偏高。长程脑电图提示异常婴儿脑电图, 出现高度失律 (图 1a), 后头部显著, 监测到清醒期 3 次成串痉挛发作 (图 1b)。头颅核磁共振成像 3.0T 薄层平扫提示双侧额部脑外间隙略增宽。诊断婴儿癫痫性痉挛综合征, 入院后予托吡酯、左乙拉西坦口服抗癫痫治疗, 患儿抽搐好转后出院。同时行全外显子基因测序, 出院后结果回报 DPAGT1 复合杂合变异: DPAGT1 c.764G>T: p.Cys255Phe 杂合变异, 变异来自母亲, 父亲为野生型; DPAGT1 c.315C>G: p.Ile105Met 杂合变异, 为新发变异, 父母均为野生型 (图 2); 根据 ACMG 评级、脑表达、基因多态性、基因功能、基因保守性、等位基因频率等评估致病性, 考虑为可能致病性变异, 结合患儿有肌无力、癫痫发作、发育迟缓、呼吸功能不全、肝功能异常等表现, 最终诊断为 DPAGT1 基因变异相关先天性糖基化障碍。出院后 1 个月至我院神经内科门诊随诊, 未再抽搐。但患儿肌无力症状未见明显改善, 考虑 DPAGT1 基因

DOI: 10.7507/2096-0247.202406002

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



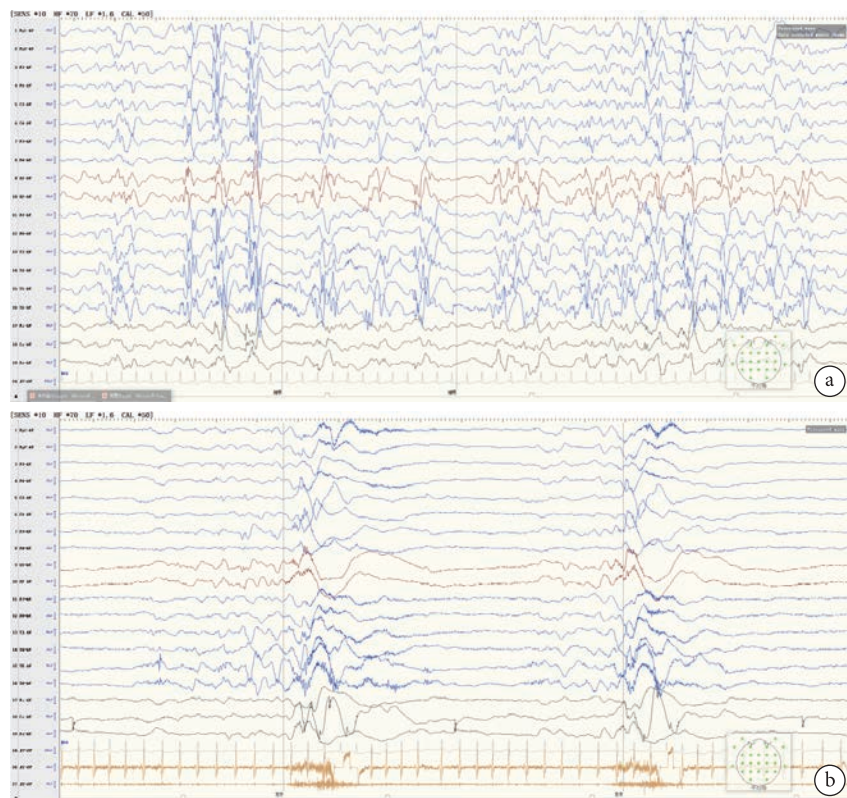


图1 患儿脑电图

a. 睡眠期高度失律，后头部显著；b. 脑电监测到成串痉挛发作

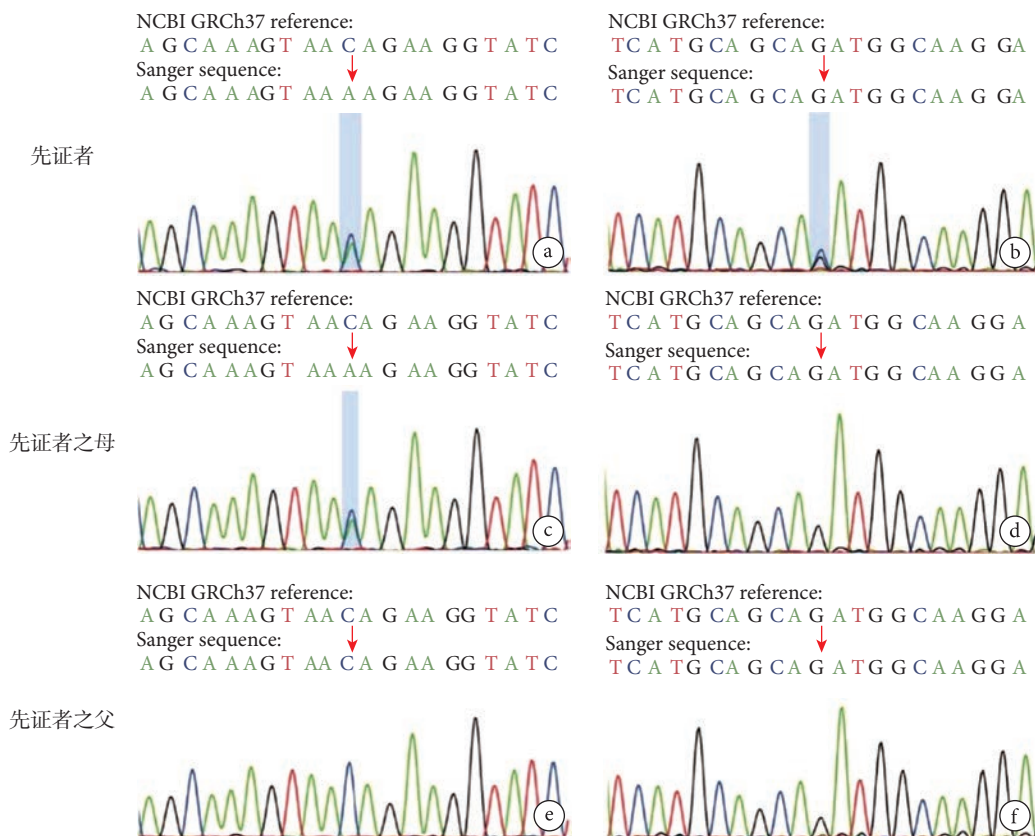


图2 *DPAGT1* 复合杂合变异

*DPAGT1*c.764G>T: p.Cys255Phe 杂合变异，变异来自母亲，父亲为野生型；*DPAGT1*c.315C>G: p.Ile105Met 杂合变异，为新发变异，父母均为野生型

变异相关先天性糖基化障碍部分患儿口服溴比斯的明有效,遂加用溴比斯的明口服,逐渐加量至 5 mg/(kg·d),4 个月后随诊患儿肌无力症状较前改善,未见抽搐。

文献复习 分别以“先天性糖基化、DPAGT1、DPAGT1-CDG、Congenital disorders of glycosylation”为检索词检索 PubMed、中国知网、万方医学网等数据库(建库至 2024 年 5 月),发现检索符合条件的中文文献 0 篇、英文文献 13 篇共 32 例 DPAGT1-CDG 患儿^[4-16]。结合本组 1 例,共 33 例 DPAGT1-CDG 患儿的临床资料进行总结。

33 例患儿中 6 例患儿父母亲近结婚,14 例在 5 岁前死亡,包括 2 例宫内死亡和 1 例流产胎儿。患儿从出生即可出现异常表现,如呼吸衰竭、肌张力下降、白内障、多关节挛缩等。除宫内死亡胎儿,均出现不同程度的运动发育迟缓或语言发育迟缓、智力低下。33 例患儿中有 24 例出现肌张力低下,1 例出现肌张力增高;20 例出现发育迟缓;17 例出现眼部异常(包括 8 例白内障以及眼震颤、斜视、夜盲症、视神经萎缩、散光、视网膜色素变性、乳突萎缩等);8 例出现癫痫发作,其中 3 例为药物难治性癫痫,大部分未明确发作类型;8 例出现肝脏肿大或者转氨酶升高;6 例出现关节挛缩,3 例出现关节畸形(第 2 和第 3 趾联合畸形等)。与文献类似,本例患儿出现癫痫发作、肌张力降低以及转氨酶升高等情况。33 例病例有 14 例在 5 岁前死亡,包括 2 例宫内死亡和 1 例流产胎儿,可见该病死亡率高。目前文献报道年龄最大的 DPAGT1-CDG 患者,是来自同一非近亲家族的 2 例成年人,分别是 32、34 岁,这 2 例患者出生时正常,母孕期间和分娩过程均无异常。该 2 例患者在 1.5~2 岁时开始说话,1.5 岁时开始走路,这 2 例的表型相对较轻,主要包括中度智障、癫痫、肌张力低下、攻击行为和平衡问题。外显子组测序提示复合杂合错义突变,即 c.85A>T (p.I29F) 和 c.503T>C (p.L168P)^[11]。另有 2 例胎儿宫内死亡,为同一个健康产妇,分别于妊娠 27、31 周出现胎儿宫内死亡,死胎表现为小颌畸形、足内收和足上翻,基因检测 DPAGT1 复合杂合错义变异: c.324G>A: p.Met108Ile 遗传自父亲; c.122T>C: p.Leu41Pro 遗传自母亲^[16]。33 例 DPAGT1 变异位点总结详见表 1。

讨论 糖基化包括各种基于糖的共修饰或翻译后修饰,主要发生在内质网(Endoplasmic reticulum, ER)和高尔基体^[17]。主要有两种途径:

N-糖基化和 O-糖基化。在真核细胞中, N-糖基化始于脂质连接的低聚糖在一个称为多羟基循环的循环途径中的合成, N-糖基化对蛋白质的正常折叠和功能至关重要^[17, 18]。N-糖基化抑制或异常,会导致错误折叠的蛋白质在 ER 腔内堆积、ER 应激和诱导未折叠蛋白反应(Unfolded protein response, UPR)^[18, 19]。UPR 是一种转录反应,旨在恢复细胞内的平衡状态,若应激状态无法得到缓解,可能导致细胞凋亡。N-糖基化的初始代谢产物是 GlcNAc-PP-dolichol, 其由 DPAGT1 酶合成。DPAGT1 是 N-糖基化途径中的关键蛋白,参与寡糖生物合成,在早期胚胎发育中扮演着重要角色。该基因位于染色体 11q23.3, 其功能在于催化 N-乙酰基葡萄糖氨酰-焦磷酸多立醇(GlcNAc-PP-dolichol)、磷酸多立醇以及 UDP-GlcNAc 的合成,这是多立醇循环中 N-糖基化的首要步骤^[16, 20, 21]。目前糖基化不足导致智力障碍和畸形的病理机制尚不清楚。越来越多的文献认为 DPAGT1 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的靶点,而 Wnt/ β -catenin 信号通路在发育过程中起着多种关键作用,为脑发育过程中形态发生过程出现的脑结构异常提供了可能的机制^[11, 15, 22]。

DPAGT 基因变异相关疾病具有多种表型,包括先天性肌无力综合征、Nonaka 肌病、伴眼外肌麻痹的小核肌病、杜氏肌营养不良、贝氏肌营养不良、遗传性淋巴水肿 3 型、先天性糖基化障碍等。DPAGT1 缺陷主要的两种亚型: DPAGT1-CDG 和肢带型先天性肌无力综合征(Limb girdle congenital myasthenic syndrome-13, CMS13),前者往往是一种严重的多系统疾病,可以表现为:发育不良、神经系统症状(震颤、精神运动迟滞、癫痫发作、过度兴奋、共济失调和小头畸形)和肝功能异常(凝血异常和低蛋白血症)。有些患者可能具有面部异常、乳头内陷和皮下脂肪垫。据报道,80% 以上的患者在 5 岁前死亡^[13, 16]。后者临床表现为肌无力,可能伴有或不伴有轻微的颅脑症状。与 DPAGT1-CDG 相比, CMS13 的病程较轻,主要表现为肌肉无力,尤其是肢带型肌无力,以及可能的肌肉活检中出现的管状聚集体。

33 例 DPAGT1-CDG 患儿中,23 例出现肌张力低下、20 例出现发育迟缓,以及癫痫或眼部异常等表现,部分存在小头畸形、关节畸形或者挛缩、肝脏肿大或者转氨酶升高、脊柱侧弯等,还有少部分存在特殊面容(颧狭窄、鼻翼模糊、耳垂薄、口小、牙齿中线融合)以及骨质疏松等情况。与文献报道一致,本例患儿也出现发育迟缓、肌无力、肝功能

表 1 33 例 DPAGT1 变异位点总结位点

DPAGT1变异位点	例数
c.509A>G (p.Tyr170Cys) 纯合变异	1
c.890A>T (p.Ile297Phe) 纯合变异	1
c.162-8G>A (splice) 纯合变异	1
c.341C>G (p.Ala114Gly) 纯合变异	2
c.902G>A (p.Arg301His) 纯合变异	2
c.901C>T (p.Arg301Cys)	1
c.1054T>G (p.Leu385Arg) 复合杂合变异	
c.206 T>A (p.Ile69Asn)	1
c.161+5G>A (splice) 复合杂合变异	
c.85A>T (p.Ile29Phe)	2
c.503 T>C (p.Leu168Pro) 复合杂合变异	
p.Leu118Val纯合变异	1
c.901C>T (p.Arg301Cys)	1
c.1154T>G (p.Leu385Arg) 复合杂合变异	
c.791T>G (p.Val264Gly)	1
c.358C>A (p.Leu120Met) 复合杂合变异	
c.902G>A (p.Arg301His)	1
c.329T>C (p.Phe110Ser) 复合杂合变异	
c.2T>C	1
c.341C>G (p.Ala114Gly) 复合杂合变异	
c.509A>G (p.Tyr170Cys)	2
c.584G>C (p.Ala195Gly) 复合杂合变异	
c.1117C>G (p.Pro373Ala)	1
c.1197T>A (p.Tyr399*) 复合杂合变异	
c.116_117delinsAA (p.Ala39Lys)	1
c.380_395dup16 (p.Ser133Alafs*64) 复合杂合变异	
c.419A>G (p.Tyr140Cys) 纯合变异	1
c.380_395dup16 (p.Ser133Alafs*64)	2
c.739C>T (p.Arg247Trp) 复合杂合变异	
c.488T>C (p.Leu163Pro) 纯合变异	2
c.26dupT (p.Met9Ilefs80*)	1
c.739C>T (p.Arg247Trp) 复合杂合变异	
c.A1217G (p.Y406C) 纯合变异	1
c.324G>A (p.Met108Ile)	3
c.122 T>C (p.Leu41Pro) 复合杂合变异	
c.339T>G (p.Phe113Leu) 纯合变异	1
c.466C>T (p.Arg156Cys) 纯合变异	1
c.764G>T (p.Cys255Phe)	1
c.315C>G (p.Ile105Met) 复合杂合变异	

异常，但婴儿痉挛可能为一种新的表型。

DPAGT1-CDG 患儿 80% 以上在 5 岁前死亡^[13, 16]，目前尚无确切有效的特定治疗方式，主要为对症治疗，如抗癫痫、胆碱酯酶抑制剂对抗肌无力、康复训练等，以提高生活质量为主^[23]。本例患儿使用溴比斯的明口服，肌无力症状较前有所改善。在特殊

情况下，饮食补充或器官移植可能会有所帮助^[24]。然而，实现更有效的治疗方法的关键在于开发细胞和动物模型，以深入了解疾病的发病机制，并促进药物研发^[25]。

为了确定潜在的治疗靶点，有学者在果蝇模型中进行了 CRISPR 基因敲除筛选，以寻找与更好的存活率和糖蛋白水平相关的基因，发现了数百个可能有助于治疗的候选基因。有意思的是，抑制甘露基转移酶 Dpm1 或其下游的糖基化途径可以挽救 DPAGT1 抑制和内质网应激两个体内模型，尽管这些途径的损伤通常会导致 CDG。虽然这两种体内模型都表现出细胞应激（通过 DPAGT1 抑制或错误折叠的蛋白质），但发现了果糖代谢的新差异，表明糖酵解可能是 DPAGT1-CDG 的调节因子。相关研究结果为 DPAGT1-CDG 提供了新的治疗靶点，包括 Dpm1 相关通路挽救 DPAGT1 抑制的独特发现，并揭示了果糖代谢与内质网应激之间的新型相互作用^[26]。也有相关研究表明，某些家系存在着 DPAGT1 基因的新型错义突变 (NM_001382, c.1217 A>G)，在这些家系利用单基因遗传病胚胎植入前基因检测 (PGT-M) 的诊断技术，揭示了单基因遗传病胚胎的遗传特征。通过不同的在线生物信息学工具，包括 MutationTaster、I-Mutant v2.0、T-Coffee 和 CADD v1.0，对这一突变的致病性进行了预测。最终，在进行了 PGT-M 之后成功妊娠的家庭中，诞生一例正常婴儿，证明了利用 PGT-M 技术防止有害变异体遗传到下一代的重要性^[14]。

综上所述，DPAGT1 基因变异相关 CDG 较罕见，以多系统异常为特征，包括发育迟缓、认知及运动发育障碍、癫痫发作、眼部异常、肌张力低下、关节畸形、肝功能异常等，临床诊断存在一定困难。因此在临床上对于婴儿早期出现生长发育迟缓、癫痫发作、肌张力低下、肝功能异常、眼部异常等表现，需警惕该病，建议完善遗传病全外显子组测序以辅助诊断。目前在治疗上，尚无确切有效的治疗方式，主要为对症治疗，如抗癫痫发作、胆碱酯酶抑制剂对抗肌无力、康复训练等，基因修饰治疗或将成为该病治疗的突破口，未来仍需进一步深入探究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

1 Hyde LF, Kong Y, Zhao L, et al. A DPAGT1 missense variant causes degenerative retinopathy without myasthenic syndrome in



- mice. *Int J Mol Sci*, 2022, 923(19): 12005.
- 2 Monticelli M, Francisco R, Brasil S, *et al.* Stakeholders' views on drug development: the congenital disorders of glycosylation community perspective. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 3017(1): 303.
 - 3 Marquardt T, Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr*, 2003, 162(6): 359-379.
 - 4 Würde AE, Reunert J, Rust S, *et al.* Congenital disorder of glycosylation type Ij (CDG-Ij, DPAGT1-CDG): extending the clinical and molecular spectrum of a rare disease. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(4): 634-641.
 - 5 Yuste-Checa P, Vega AI, Martín-Higueras C, *et al.* DPAGT1-CDG: functional analysis of disease-causing pathogenic mutations and role of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*, 2017, 2912(6): e0179456.
 - 6 Wu X, Rush JS, Karaoglu D, *et al.* Deficiency of UDP-GlcNAc: dolichol phosphate N-acetylglucosamine-1 phosphate transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of Glycosylation Type Ij. *Hum Mutat*, 2003, 22(2): 144-150.
 - 7 Vuillaumier-Barrot S, Diagnostic moléculaire des anomalies congénitales de, *et al.* Molecular diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2005, 63(2): 135-143.
 - 8 Imtiaz F, Al-Mostafa A, Al-Hassnan ZN. Further delineation of the phenotype of congenital disorder of glycosylation DPAGT1-CDG (CDG-Ij) identified by homozygosity mapping. *JIMD Rep*, 2012, 2: 107-111.
 - 9 Carrera IA, Matthijs G, Perez B, *et al.* DPAGT1-CDG: report of a patient with fetal hypokinesia phenotype. *Am J Med Genet A*, 2012, 158(8): 2027-2030.
 - 10 Timal S, Hoischen A, Lehle L, *et al.* Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(19): 4151-4161.
 - 11 Iqbal Z, Shahzad M, Vissers LE, *et al.* A compound heterozygous mutation in DPAGT1 results in a congenital disorder of glycosylation with a relatively mild phenotype. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(8): 844-849.
 - 12 Ganetzky R, Izumi K, Edmondson A, *et al.* Fetal akinesia deformation sequence due to a congenital disorder of glycosylation. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(10): 2411-2417.
 - 13 Ng BG, Underhill HR, Palm L, *et al.* DPAGT1 deficiency with encephalopathy (DPAGT1-CDG): clinical and genetic description of 11 new patients. *JIMD Rep*, 2019, 44: 85-92.
 - 14 Tabatabaei Z, Karbalaie KH, Habibzadeh P, *et al.* Pre-implantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-m) in a family with a novel mutation in DPAGT1 gene. *Cell J*, 2021, 23(5): 593-597.
 - 15 Özsoy Ö, Cinleti T, Günay Ç, *et al.* DPAGT1-CDG: report of two new pediatric patients and brief review of the literature. *Mol Syndromol*, 2023, 14(4): 322-330.
 - 16 Tao H, Sun Y, Zhai J, *et al.* DPAGT1-CDG: recurrent fetal death. *Birth Defects Res*, 2023, 1115(13): 1185-1191.
 - 17 Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, *et al.* Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 346-366.
 - 18 Cherepanova N, Shrimal S, Gilmore R. N-linked glycosylation and homeostasis of the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 41: 57-65.
 - 19 Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335.
 - 20 Wilson MP, Matthijs G. The evolving genetic landscape of congenital disorders of glycosylation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(11): 129976.
 - 21 Ondruskova N, Cechova A, Hansikova H, *et al.* Congenital disorders of glycosylation: Still "hot" in 2020. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(1): 129751.
 - 22 Sengupta PK, Bouchie MP, Kukuruzinska MA. N-glycosylation gene DPAGT1 is a target of the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *J Biol Chem*, 2010, 285(41): 31164-31173.
 - 23 Park JH, Marquardt T. Treatment options in congenital disorders of glycosylation. *Front Genet*, 2021, 12: 735348.
 - 24 Boyer SW, Johnsen C, Morava E. Nutrition interventions in congenital disorders of glycosylation. *Trends Mol Med*, 2022, 28(6): 463-481.
 - 25 Péanne R, de Lonlay P, Foulquier F, *et al.* Congenital disorders of glycosylation (CDG): quo vadis? *Eur J Med Genet*, 2018, 61(11): 643-663.
 - 26 Dalton HM, Viswanatha R, Brathwaite R Jr, *et al.* A genome-wide CRISPR screen identifies DPM1 as a modifier of DPAGT1 deficiency and ER stress. *PLoS Genet*, 2022, 2718(9): 1010430.

收稿日期: 2024-06-05 修回日期: 2024-07-11

大脑半球多脑叶离断术治疗顽固性癫痫 三例并文献复习



王焕明, 胡飞, 熊玉波, 陈俊, 杨崇阳, 涂圣旭

武汉脑科医院·长航总医院 神经外科 (武汉 430010)

【关键词】 大脑半球多脑叶离断术; 顽固性癫痫

大脑半球多脑叶离断术主要适用于癫痫病灶位于单侧大脑半球、且对侧大脑半球功能相对完好的患者。研究发现大脑半球多脑叶离断术在治疗特殊类型的药物难治性癫痫方面具有显著成效, 大部分患者在接受手术后能实现长期无癫痫发作, 其认知功能和生活质量也得到了显著提升, 从而更好地融入社会。武汉脑科医院自 2023 年 5 月—2024 年 4 月, 对 3 例顽固性癫痫患者行大脑半球多脑叶离断术, 取得了较好的疗效, 现结合文献复习具体报道如下。该研究获得武汉脑科医院医学伦理委员会审核批准 (YL2023•43) 及所有患者或监护人知情同意。

临床资料 患者 1 男, 5 岁, 因“反复愣神、点头伴肢体抽搐 3 年余”于 2023-4-25 入院。患者于 2019 年 10 月因高热诊断为单纯疱疹病毒性脑炎, 经治疗后好转。2020 年 5 月开始患者无明显诱因出现愣神、点头样发作, 经对症治疗后无明显好转。其后逐步出现语言表达能力倒退, 思维迟钝, 智力倒退, 且发作频率较前增加, 予奥卡西平口服液治疗好转。随后患者自行停药奥卡西平口服液, 加用氨己烯酸、托吡酯、丙戊酸钠缓释片, 愣神及点头发作无明显好转。2021 年 4 月开始行生酮饮食治疗, 愣神发作较前好转, 发作次数及时间减少, 但患者愣神凝视时阻挡其视线, 可打断其后续点头发作, 并能立即恢复意识。2022 年 11 月患者加用氯巴占, 症状好转。入院时患者口服氯巴占、吡仑帕奈、拉莫三嗪和丙戊酸钠口服液。入院后查体患者神志清楚, 智力稍差, 肢体肌力肌张力均可。入院后头部计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 及磁共振成像 (Magnetic

resonance imaging, MRI) 提示: 右颞叶软化灶, 右颞顶枕大脑半球萎缩 (图 1a、1b)。磁共振波谱 (Magnetic resonance spectroscopy, MRS) 检查提示: 左海马 NAA/(Cho+Cr)=0.75, 右海马 NAA/(Cho+Cr)=0.41。正电子发射断层显像-计算机断层成像 (Positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 检查提示: 右侧颞叶代谢广泛明显减低; 右侧顶叶、后扣带回及枕叶下极代谢不均匀轻度减低 (图 1c)。发作间期视频脑电图示: 多量多灶、广泛尖波、尖慢波、棘波、棘慢波、多棘波、多棘慢波 (图 2a)。发作期视频脑电图提示: 第一种发作为: 睡眠中睁眼, 左上肢强直伴轻微抖动, 发作持续约 90 s, 脑电图表现为慢波睡眠中全导压低, 约 2 s 后出现全导多棘慢波联系发放, 持续约 90 s (图 2b); 第二种发作为: 睡眠中睁眼愣神, 双上肢 1 s 内连续抖动两次, 脑电图表现为睡眠中慢波压低, 约 2 s 后出现棘慢波, 夹杂肌电伪差。于 2023 年 5 月 1 日在全麻下行右颞软化灶切除+右侧颞顶枕离断术 (图 3a、3b), 手术顺利, 术后患者恢复良好, 术后随访 1 年复查 MRI 提示术后改变 (图 4), 患者无癫痫发作, 继续口服吡仑帕奈、拉莫三嗪和丙戊酸钠口服液。

患者 2 男, 31 岁, 因“发作性肢体抽搐伴意识不清 11 年余”于 2024 年 1 月 4 日入院。患者于 11 年前始无明显诱因出现发作性肢体抽搐, 诊断为“癫痫”, 予口服抗癫痫发作药物治疗后症状好转, 此后不久患者又出现症状加重, 发作前均有先兆, 表现为集中精力思考问题可诱发负面情绪, 其后出现发作。主要有两种发作形式, 第一种发作形式: 先兆后出现流涎, 无意识障碍, 无肢体抽搐, 数秒钟后可缓解; 第二种发作形式: 先兆后出现一侧面部抽动, 咂嘴, 流涎, 双手上举, 头颈部前屈, 向左后侧倾倒, 伴意识不清, 持续 2~4 min 不



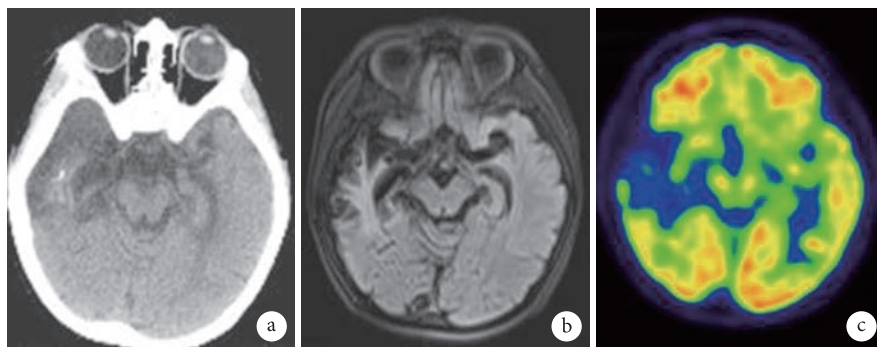


图1 患者1影像学资料

a: 头部CT; b: 头部MRI; c: PET-CT

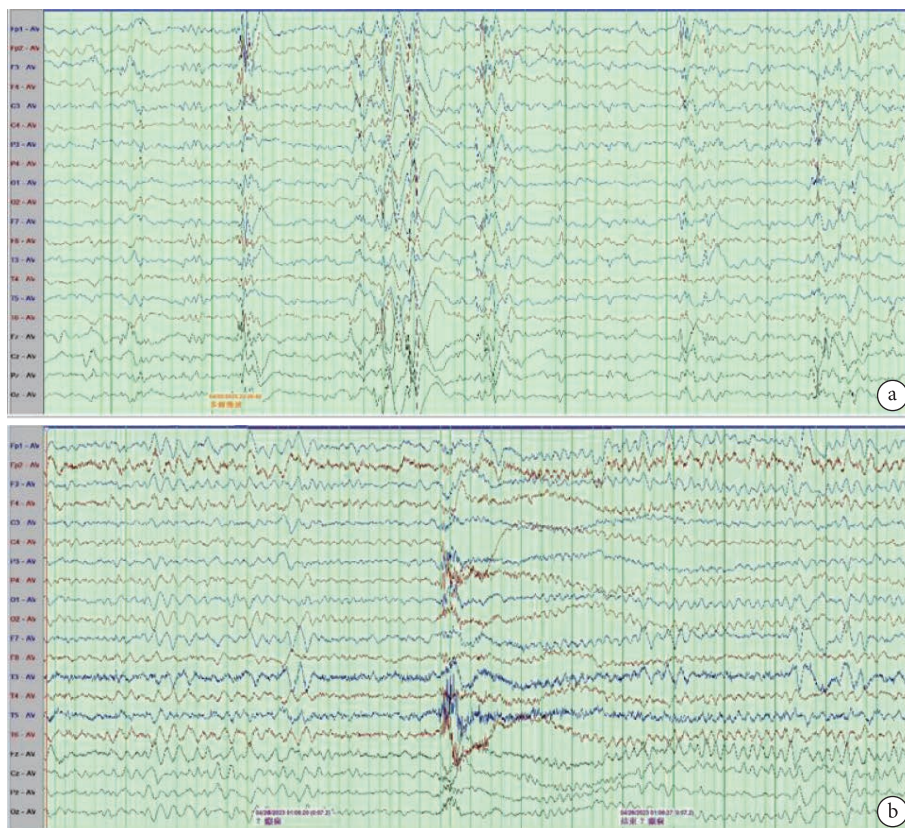


图2 患者1视频脑电图

a: 发作间期; b: 发作期

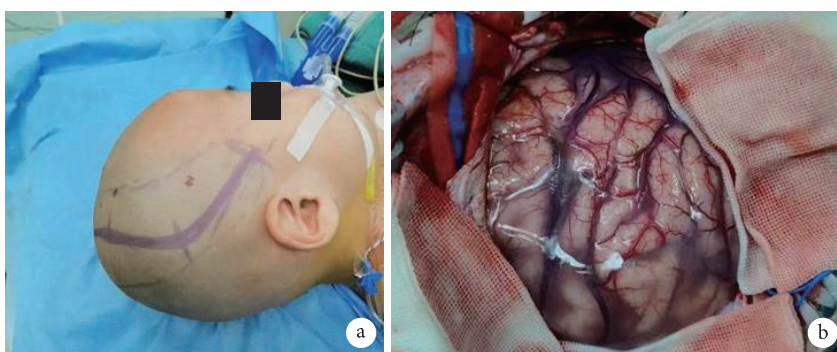


图3 患者1手术图片

a: 手术切口; b: 术中情况

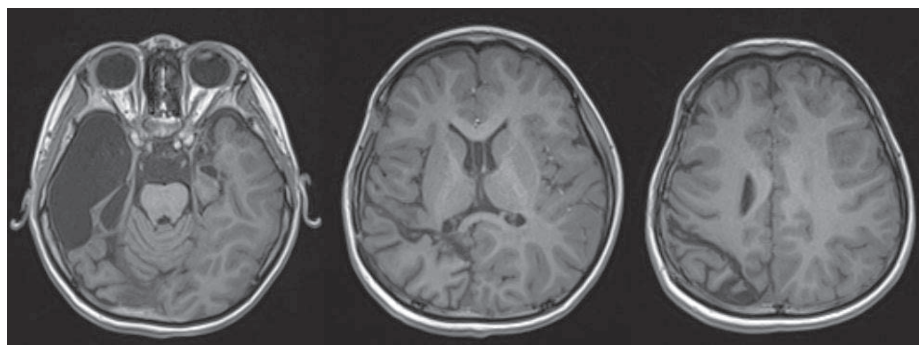


图4 患者1术后MRI

等,缓解后有0.5~1 min左右处于朦胧状态,其后完全缓解,此种发作每年40余次,口服丙戊酸钠、拉莫三嗪、吡仑帕奈治疗不佳。入院后查体患者神志清楚,肢体肌力肌张力尚可,查头部CT及MRI提示:右颞软化灶,右侧大脑半球轻-中度萎缩。PET-CT提示:右侧大脑半球弥漫性糖代谢减低,尤以右侧颞叶、右侧额叶和右侧顶枕叶部分区域及丘脑为著。发作间期脑电图监测提示:右侧额极、额区、颞极及颞区大量中高低幅尖波及尖慢波散发出现,右侧中颞区2~4 Hz中高波幅尖波及尖慢波持续性连续发放。发作期脑电图提示:患者坐位聊天时突然出现目光呆滞左上肢僵硬,随后右上肢僵硬,双上肢上抬,双眼向右侧凝视,张嘴伴流涎,身体向后仰,持续10 s后肢体僵硬缓解,再出现四肢无目的活动,哑嘴后续持续约60 s恢复正常;脑电图表现为发作前出现右侧中颞区持续尖波及尖慢波持续发放,于发作前7 s出现全脑电压压低,右侧颞区尖慢波节律减慢,发作前2 s右侧中颞区出现15 Hz低波幅快节律,后出现全脑各导联运动伪差表现。于2024年1月12日在全麻下行右颞软化灶切除+右额颞顶离断术,手术顺利,术后患者恢复良好,术后随访4个月无癫痫发作,继续口服丙戊酸钠、拉莫三嗪、吡仑帕奈三种抗癫痫发作药物。

患者3 男,29岁,因“发作性肢体抽搐伴意识不清15年,加重2个月”于2024年3月29日入院。患者于15年前无明显诱因出现嘴唇发紫,伴口角流涎,头部向一侧倾斜,双眼向上凝视,伴左侧肢体不自主抽搐,发作前无幻觉,意识清楚,但不能自主控制,持续约2~3 min左右自主缓解,予口服丙戊酸镁和卡马西平,发作稍缓解,发作频率无规律,3~5次/年。入院前2个月发作较前明显频繁,10次/月,口服丙戊酸镁和卡马西平控制不佳。入院查体患者神志清楚,肢体肌力、肌张力尚

可,查头部CT及MRI提示:右颞顶枕皮质发育不良。MRS检查提示:左侧海马NAA/Cr+Cho=0.44,右侧海马NAA/Cr+Cho=0.64。PET-CT检查提示:右侧顶、颞、枕叶糖代谢弥漫性减低”。心理评估示MMSE评分24分;HAMILTON焦虑量表9分(可能焦虑);HAMILTON抑郁量表18分(轻度抑郁);MOCA评分难以完成(文化程度低于小学)。发作间期脑电图提示:右侧额极区、顶区、颞极区及颞区大量中波幅尖(棘)波及尖慢波散发出现,偶见丛集出现。发作期脑电图提示:患者双眼发黑,双眼向左下斜视,约20 s后出现左手轻微敲击样动作,持续约25 s后出现眨眼症状,左侧较右侧频繁,双侧眼球向上视状态,逐步转为向右视,其后缓解。整个过程持续约2~3 min。脑电图表现为睡眠中患者出现右侧枕、后颞部起始的低波幅快节律,随后传导至右侧导联直至全导。于2024-4-7在全麻下行右颞皮质发育不良切除+右颞顶枕离断术,手术顺利,术后患者恢复良好,术后病理检查提示:右颞皮质发育不良。术后随访1个月无癫痫发作,继续口服丙戊酸钠和拉莫三嗪。

讨论 1928年Dandy为1例非优势半球的弥漫性脑胶质瘤采用解剖性大脑半球切除术(Anatomic hemispherectomy, AH),手术切除整个大脑半球和基底神经节,并在颈内动脉分叉远端分离大脑前动脉和大脑中动脉。在手术结束时,前颅窝、中颅窝、嗅神经、视神经、大脑镰和胼胝体广泛暴露。此后Gardner改良了Dandy的术式,保留基底神经节,为患者留下更多的运动功能。1938年McKenzie首次采用AH治疗顽固性癫痫,此后AH越来越多的应用于癫痫外科治疗。1950年Krynauw报道了AH治疗12例药物难治性癫痫的效果,10例预后良好。1952年Penfield和Rasmussen在蒙特利尔神经病学研究所开展大量AH治疗顽固性癫痫。由于AH后容易发生脑表面

含铁血黄素沉积和脑积水等迟发性并发症,死亡率高达 30%~40%;AH 风靡十余年后,手术量逐渐减少。1968 年,蒙特利尔神经病学研究所弃用 AH。而同时又出现许多改良手术致力于减少术后颅内空腔形成或保留更多的脑组织。1983 年 Adams 为消灭 AH 术后空腔,用肌肉封堵室间孔,并将凸面硬脑膜缝至大脑镰和中颅凹底硬膜上,缩小硬膜下与正常脑脊液循环沟通的空腔。Peacock 在硬膜下空腔置一根外引流管,术后 7d 拔掉,再改为硬膜下-腹腔分流术,结果引流掉血性脑脊液,未发生脑表面含铁血黄素沉积^[1]。1992 年,Delalande 等^[2]对 AH 进行重要的改良,并首次提出了大脑半球离断术(Hemispherotomy)新概念。该手术是通过离断大脑半球的纤维束,减少脑组织的切除范围,又称之为“矢状窦旁垂直入路多脑叶离断术”。自此多种不同的手术方式纷纷出现,包括 Villemure^[3]的环岛叶多脑叶离断术和 Schramm^[4]的经侧裂关键孔入路大脑半球离断术。研究显示大脑半球离断术治疗癫痫的效果均良好,术后癫痫无发作率达 75%~90%,同时减少了术后并发症^[5]。

本组患者 1 为儿童,采用生酮饮食,同时口服 4 种抗癫痫发作药物,均控制欠佳。如果采用病灶切除术,涉及右侧颞叶、岛叶、舌回前部、左侧颞叶内侧结构,范围广泛,手术创伤大,出血多,对于儿童手术耐受性的问题,以及术前无法通过脑电图准确定位发作起源。患者病灶主要集中右侧颞、顶、枕叶,MRS 提示左侧颞叶内侧较右侧轻,早期累及的 ACC、PCC 后期似乎可以恢复。因此考虑采用右侧颞顶枕离断术,阻断右侧右侧颞、顶、枕放电的传导,从而达到控制或缓解癫痫发作。此外,患者 PET-CT 提示右侧颞叶软化灶、后颞、右侧舌回前部低代谢。手术中进行中央后沟后部离断脑室上部顶叶,以阻断顶叶向额中央区传导;盖部向后下切开,进入侧脑室后部离断,并与上部离断下届汇合。脑室三角区离断顶叶与枕叶底面及胼胝体,以阻断枕叶向对侧的传导,吸除压后皮层后扣带回楔前叶下部,与脑室上部汇合。盖部与脑室后部离断后,切开颞上回中后部离断颞叶新皮层,以阻断颞叶新皮层于枕叶的传导,离断颞干,以阻断额叶与颞叶,颞叶与岛叶、底节区的传导,进入侧脑室颞角,颞叶内部结构,切除右侧海马杏仁核,并离断颞叶内侧通过穹隆-乳头体-丘脑-扣带回的传导。术后随访 1 年疗效满意,表明手术采用右侧颞顶枕离断术是完全正确的。患者 2 致痫灶定位主要在前头部,所以我们除了切除右颞软化灶外,还

行了右侧额颞顶离断术,术后随访 4 个月亦无癫痫发作。患者 3 入院查体发现右侧肢体较左侧粗大,左侧同向性偏盲。临床症状双眼发黑-双眼左下斜视,左手轻微敲击样动作-双眼上翻,持续约 25 s 后伴随出现眨眼症状,左侧较右侧稍频繁-双侧眼球向上视状态逐步转为向右视,其后缓解。无意识障碍。发作间期脑电图 F8、T4、T6、O2、FP2 尖波及尖慢波。发作期脑电图 O2、Oz、T6 起始低波幅快节奏,先扩散至右侧导联后至全导。影像学 MRI 提示右侧额颞顶枕脑回增粗,脑沟变浅,以右侧颞顶枕及右侧岛叶为主;PET-CT 提示示右侧颞顶枕及右侧岛叶代谢减低。综合考虑为半球皮层发育不良,癫痫发作定侧为右侧,考虑后头部起始,右枕、后颞起始可能性大。因此我们采用右颞皮质发育不良切除,同时采用右侧颞顶枕离断术,术前发作频繁,术后随访 1 个月无癫痫发作,表明大脑半球多脑叶离断术总体治疗效果是比较满意的。闫晓明等^[6]采用大脑半球多脑叶离断术治疗难治性癫痫患者共 22 例,结果发现 Engel I 级患者 15 例(占 68%),Engel II 级患者 6 例(占 27%),Engel III 级患者 1 例(占 5%)。术后出现肢体功能障碍较术前加重的患者 4 例、1 例患者出现颅内感染、无患者出现含铁血黄素沉积症。提示大脑半球多脑叶离断术治疗半球病变导致的难治性癫痫有较好的疗效,尤其适合那些运动、感觉、语言功能仍然存留在患侧的难治性癫痫患者。

本组 3 例患者术后均未出现严重的并发症,研究显示半球离断术治疗顽固性癫痫的术后并发症较少,并发症仅出现在少部分患者中,有脑积水、无菌性脑膜炎、化脓性脑膜炎、尿崩症和颞叶囊肿等^[7-12]。Karagianni 等^[13]分析了 37 组研究的 1790 例行半球切除或半球离断手术患者,结果显示总体死亡率为 5%,其中半球切除术的死亡率为 7%、半球离断术的死亡率为 3%,且在过去的 30 年时间里死亡率从 32% 下降至 2%。而术后发热或无菌性脑炎的发生率为 33%、脑积水的发生率为 16%、术后再出血的发生率为 8%、硬膜下积液发生率为 8%、术后感染率为 11%、神经功能障碍发生率 11%。同时他们的研究发现随着半球切除术向半球离断术演变,术后的并发症发生率和死亡率也大幅下降,说明半球离断术是治疗灾难性癫痫的一种安全的手术方式。

总之,AH 具有良好的癫痫发作控制效果,但晚期并发症发生率较高。目前微侵袭技术对癫痫的控制效果与 AH 相当。而大脑半球多脑叶离断

术经过脑室的不同解剖平面离断半球的纤维束,这样既离断大脑半球之间的纤维束,又保留了大脑的部分解剖结构,术后患者疗效满意,且并发症少^[14-16]。随着手术技术的不断发展,将来多脑叶离断手术可能有更进一步改进,从而以最小的创伤获得最大的控制癫痫发作的效果。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Rasmussen T. Hemispherectomy for seizures revisited. *Can J Neurol Sci*, 1983, 10: 71-78.
- 2 Delalande O, Pinard JM, Basdevant C, *et al*. Hemispherotomy: a new procedure for central disconnection. *Epilepsia*, 1992, 33(Suppl 3): 99-100.
- 3 Villemure JG, Mascott CR. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery*, 1995, 37: 975-981.
- 4 Schramm J, Kral T, Clusmann H. Transsylvian keyhole functional hemispherectomy. *Neurosurgery*, 2001, 49: 891-900.
- 5 Bahuleyan B, Robinson S, Nair AR, *et al*. Anatomic hemispherectomy: historical perspective. *World Neurosurg*, 2013, 80(3-4): 396-398.
- 6 闫晓明, 马凯, 张希, 等. 大脑半球多脑叶离断术治疗难治性癫痫的疗效. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(7): 468-470.
- 7 Yates CF, Malone S, Riney K, *et al*. Peri-insular hemispherotomy: a systematic review and institutional experience. *Pediatr Neurosurg*, 2023, 58(1): 18-28.
- 8 Kim JS, Park EK, Shim KW, *et al*. Hemispherotomy and functional hemispherectomy: indications and outcomes. *J Epilepsy Res*, 2018, 8(1): 1-5.
- 9 Bartoli A, El Hassani Y, Jenny B, *et al*. What to do in failed hemispherotomy? Our clinical series and review of the literature. *Neurosurg Rev*, 2018, 41(1): 125-132.
- 10 Lidzba K, Bürki SE, Staudt M, *et al*. Predicting language outcome after left hemispherotomy: a systematic literature review. *Neurol Clin Pract*, 2021, 11(2): 158-166.
- 11 Brimley C, Buch VP, Pisapia JM, *et al*. A ventricular hemispherotomy: technical note. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 26(6): 642-647.
- 12 Ramantani G, Cserpan D, Tisdall M, *et al*. Determinants of functional outcome after pediatric hemispherotomy. *Ann Neurol*, 2024, 95(2): 377-387.
- 13 Karagianni MD, Brotis AG, Tasiou A, *et al*. Hemispherotomy revised: a complication overview and a systematic review meta-analysis. *Brain Spine*, 2023, 3: 101766.
- 14 Alotaibi F, Albaradie R, Almubarak S, *et al*. Hemispherotomy for epilepsy: the procedure evolution and outcome. *Can J Neurol Sci*, 2021, 48(4): 451-463.
- 15 Lopez AJ, Badger C, Kennedy BC. Hemispherotomy for pediatric epilepsy: a systematic review and critical analysis. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(7): 2153-2161.
- 16 Pepper J, Lo WB, Agrawal S, *et al*. Functional hemispherotomy for epilepsy in the very young. *J Neurosurg Pediatr*, 2022, 5: 1-10.

收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-07-04

• 案例分析 •

ROGDI 基因相关 Kohlschutter-Tonz 综合征一例并文献复习



张琦, 苏松, 胡万东, 张欢, 张童, 王亚萍, 任瀛, 赵芬, 张洪伟

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 癫痫中心(济南 250022)

【关键词】 Kohlschutter-Tonz 综合征; ROGDI 基因; 癫痫

Kohlschutter-Tonz 综合征(Kohlschutter-Tonz Syndrome, KTS)是一种罕见的常染色体隐性遗传的外胚层发育不良综合征,由 Alfried Kohlschütter 和 Otmar Tönz 于 1974 年首次报道。本病主要是由于 ROGDI 基因突变引起,以癫痫发作、全面发育迟缓、牙釉质发育不良为特征^[1]。本研究通过全外显子组测序明确了 1 例由 ROGDI 变异所致 KTS 的患儿,该基因的变异位点既往国内外均未见报道,这拓展了 ROGDI 基因的变异谱。该研究获得山东大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准(SDFE-IRB/T-2024053),患儿监护人知情同意。

病例资料 患儿 男,6 岁,因“确诊癫痫 5 年余,惊厥发作 1 天”入院。患儿 5 年余前(9 月龄)出现发热(39.8℃),伴有惊厥 1 次,表现为双眼凝视,口周发绀,呼之不应,持续约 10 s 缓解,院外予抗感染治疗,好转后再次出现无热惊厥共 4 次,伴四肢抖动,头向一侧偏转,余表现同前。入我院后诊断“癫痫”,予左乙拉西坦控制发作,期间 2 年未发作,药物减停后间隔 20 天出现丛集性惊厥发作,再次入院。患儿出生史无异常,近 12 月龄会竖头,1 岁余会坐、会爬,1 岁半会走、会叫爸妈,现跑步不稳,能说 3~4 字词,语言表达欠佳,上幼儿园小班,学习成绩差、不会写字。智力及运动发育均落后于正常同龄儿童。无癫痫家族史。

体格检查: 营养良好,发育落后,牙齿色黄,牙体小(图 1)。全身未见皮疹及色素沉着。胸部、心脏及腹部查体未见异常。四肢肌力肌张力正常,腱反射正常,病理征、脑膜刺激征阴性。

辅助检查: 首次入院时脑脊液细胞数、蛋白、

糖及氯化物均正常,颅脑磁共振示部分脑液腔隙较宽,脑实质平扫未见异常。脑电图示睡眠状态下,双侧中央、前中颞区中量低-中波幅尖波、棘波及 3~4 Hz 尖慢、棘慢综合波非同步(发作间期)发放。血尿筛查未见异常。再次入院后血常规、生化、血沉、血浆氨正常,血乳酸:3 mmol/L。复查颅脑磁共振示双侧脑室稍饱满,海马平扫未见异常。脑电图示背景明显慢于同龄标准,发作期可见 2 次强直阵挛发作;发作间期双侧额极、额、前颞、中线区棘波、尖波、尖形慢波、慢波。韦氏儿童智力量表言语理解指数为 45,知觉推理指数为 45,总智商为 40(评估年龄 6 岁)。家系全外显子组测序检测到 ROGDI 基因存在 1 个半合子变异:c.433-1G>C,此序列变化导致 ROGDI 基因第 433 位-1 位点核苷酸 G 被替换为 C(c.433-1G>C)。该变异为剪接受体突变。根据《美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南》,该变异评级为可能致病(PVS1+PM2+PM3);属于常染色体隐性遗传,一代测序显示该患儿母亲为杂合变异(图 2),但无相关临床表型,考虑为隐性携带者,父亲检测到 16p13.3 区段存在杂合缺失,该片段包含 ROGDI 基因,致使患儿遗传到父亲该缺失的片段以及母亲的隐性变异,最终出现相应的临床表型。该基因变异相关疾病与此患儿临床表现高度吻合,据此判定该变异是导致患儿患病的致病基因,该患儿最终诊断为 KTS。

治疗经过: 入院后予左乙拉西坦静点后序贯口服,并加用拉考沙胺控制发作,逐渐增加至维持剂量,至 2024 年 4 月,共随访 1 个月,患儿未再惊厥发作。

讨论 KTS 是一种罕见的常染色体隐性遗传病,以牙釉质发育不全、全面发育落后、癫痫发作

三联征为主要特点。大部分患儿生后 1 月龄即开始出现发育迟缓, 1 岁内出现癫痫发作, 并在病程中出现牙釉质发育不良而诊断。且不同患者的临床表现各异, 比如癫痫的起病年龄、发作形式、发作频率、对抗癫痫发作药物的反应以及全面发育迟缓的严重程度, 但引起此类现象的原因尚未可知^[1]。Gowda 等^[2]的研究也证实了上述观点, 所有患者均在 1 岁内出现癫痫发作以及发育迟缓, 牙齿异常主要以成釉不全为主, 包括发育不良以及低矿化, 这不仅会影响美观, 更会引起牙齿功能的改变, 出现龋齿以及牙齿敏感性增加。另有部分患儿以牙釉质发育不良起病, 病初于口腔科就诊, 综合患儿临床表型最终诊断为 KTS, 这也提醒口腔科医生在接诊时需仔细询问病史, 鉴别孤立的牙釉质发育不良、龋齿等疾病, 为该病的早期诊断提供依据^[3]。本病例中患儿以癫痫发作、发育落后起病, 且在 1 岁内出现上述临床表现, 乳牙萌出时即发现牙釉质发育不良(图 1), 这也与既往的研究一致。并且基因检测发现了与该临床表型相关的 *ROGDI* 基因变异, 综合患儿的临床表现以及基因检测结果, 最终诊断为 KTS。

Tucci 等^[4]总结了 10 例家族的临床表型并通过外显子及 sanger 测序, 在其中的 5 个家族里发现了该基因的变异, 这也证实了 *ROGDI* 基因变异可以引起 KTS, 同时通过分析发现该基因位于 16 号染色体。Aswath 等^[5]以及 Jimenez-Armijo 等^[6]也证实了这一观点。目前已知 *ROGDI* 基因位于 16 号染色体上, 由 11 个外显子组成, 编码一个含有 287 个

氨基酸的蛋白, 该蛋白在脑和脊髓中高度表达, 其功能尚不明确, 但有部分学者认为该蛋白负责突触前的某些信号的转导^[7-9]。Riemann 等^[10]的研究中通过免疫荧光发现该基因位于突触中, 经过转染培养的海马神经元发现该基因在突触前累积, 证明该基因作用于突触前, 并发现该基因表达的蛋白与突触前末端的某种蛋白作用一致, 将其定位于突触前的末端。由于神经递质的胞吐作用和突触囊泡的再循环是突触成熟时突触前功能的标志, 且成釉细胞是通过胞吐作用分泌某种蛋白促进牙釉质的形成。故 *ROGDI* 基因变异可以影响突触的形成, 还可以调控成釉细胞的胞吐作用, 从而出现相关的神经及牙齿表型。本患儿乳牙时即发现牙齿小、色黄等牙釉质发育不良的表现, 这也与上述结论一致。因为样本的有限, 目前 KTS 的致病机制尚未完全明确^[7, 11]。而治疗方面仅有 Meng 等^[12]的研究中认为吡仑帕奈降低了癫痫发作频率并且改善运动发育。由于患儿发作形式不典型及目前有限的报道, 该病的治疗及预后还没有相关的定论^[2, 6, 12]。

Meng 等^[12]还总结了既往已发表过的 44 例患

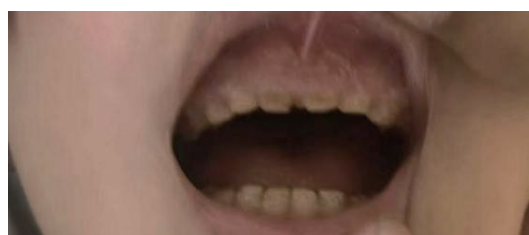


图 1 患儿牙釉质发育不良

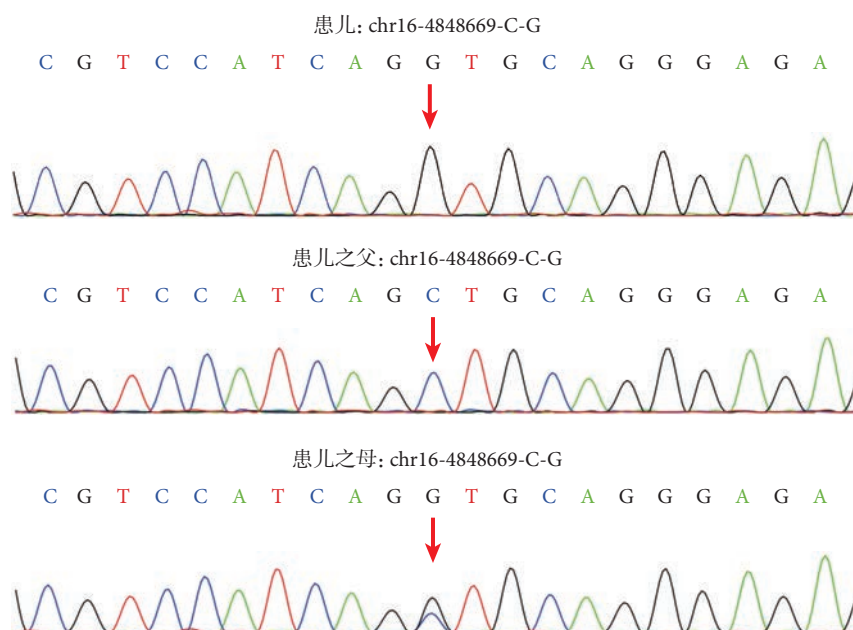


图 2 携带 *ROGDI* 基因变异的患儿一代验证图

儿的基因变异位点: c.531+5G>C、c.507del、c.45+9_45+20del、c.46-37_46-30del、c.286C>T、c.229_230del、c.366dupA c.45+9_45+20del、c.531+5G>C c.532-2A>T、c.507del、c.469C>T、c.117+1G>T、c.402C>G、c.201-1G>T、c.255+1G>T、c.46-37_46-30del, 均为遗传变异。并发现 44 例患儿均有癫痫发作、发育落后及成釉不全等主要表现, 这也与既往的研究一致。本例患儿存在 KTS 的主要临床表现, 且变异位点 c.433-1G>C 是既往国内外未报告过, 这符合本病的诊断, 同时拓展了 *ROGDI* 基因的变异谱。

综上, 本研究确诊了 1 例由 *ROGDI* 基因变异所致的 KTS 患儿, 拓展了 *ROGDI* 基因变异的变异谱。该病目前尚无有效的治疗方法, 通过患儿典型的临床表现及遗传学检测尽早明确病因, 在控制癫痫发作的同时, 针对语言及运动落后进行康复治疗, 另外在疾病初期容易误诊为牙齿卫生问题, 并且一些用于控制癫痫发作的药物, 如苯妥英钠, 可能会影响牙周组织的健康, 导致牙龈增生, 从而强调良好的口腔科管理和随访。除此之外, 还发现部分患儿共患注意缺陷多动障碍及孤独症等, 另有部分患儿出现自残行为、攻击行为, 故推测 KTS 与共患病之间可能存在联系, 故在治疗过程中也应针对共患病进行治疗, 完善心理疏导。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Liepina L, Kalnina ML, Micule I, *et al.* Kohlschütter-Tönnz syndrome: case report with novel feature and detailed review of features associated with *ROGDI* variants. *American Journal of Medical Genetics(Part A)*, 2022, 188(4): 1263-1279.
- 2 Gowda VK, Bylappa AY, Srinivasan VM, *et al.* Kohlschütter-Tönnz syndrome (amelo-cerebro-hypohidrotic syndrome) in an Indian family with a novel *ROGDI* mutation. *Clinical dysmorphology*, 2023, 32(4): 168-171.
- 3 Chalbi M, Nefzaoui M, Rhaïem M, *et al.* Epileptic encephalopathy and amelogenesis imperfecta: what about Kohlschütter-Tönnz syndrome? Case report and literature review. *Special Care in Dentistry*, 2024, 44(2): 465-471.
- 4 Tucci A, Kara E, Schossig A, *et al.* Kohlschütter-Tönnz syndrome: mutations in *ROGDI* and evidence of genetic heterogeneity. *Human Mutation*, 2013, 34(2): 296-300.
- 5 Aswath N, Ramakrishnan SN, Teresa N, *et al.* A novel *ROGDI* gene mutation is associated with Kohlschütter-Tönnz syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2018, 125(1): e8-e11.
- 6 Jimenez-Armijo A, Morkmued S, Ahumada JT, *et al.* The *ROGDI* knockout mouse is a model for Kohlschütter-Tönnz syndrome. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 445.
- 7 Akgün-Doğan Ö, Simsek-Kiper PO, Taşkıran E, *et al.* Kohlschütter-Tönnz syndrome with a novel *rogd1* variant in 3 individuals: a rare clinical entity. *Journal of Child Neurology*, 2021, 36(10): 816-822.
- 8 Lee H, Jeong H, Choe J, *et al.* The crystal structure of human *ROGDI* provides insight into the causes of Kohlschütter-Tönnz Syndrome. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 3972.
- 9 Kim M, Jang D, Yoo E, *et al.* *ROGDI* defines GABAergic control of a wake-promoting dopaminergic pathway to sustain sleep in *drosophila*. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 11368.
- 10 Riemann D, Wallrafen R, Dresbach T. The Kohlschütter-Tönnz syndrome associated gene *ROGDI* encodes a novel presynaptic protein. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 15791.
- 11 Laugel-Haushalter V, Paschaki M, Thibault-Carpentier C, *et al.* Molars and incisors: show your microarray IDs. *BMC Research Notes*, 2013, 6: 113.
- 12 Meng L, Huang D, Xie L, *et al.* Perampanel effectiveness in treating *ROGDI*-related Kohlschütter-Tönnz syndrome: first reported case in China and literature review. *BMC Medical Genomics*, 2023, 16(1): 292.

收稿日期: 2024-06-17 修回日期: 2024-08-06