

发笑性癫痫发作的临床及脑电图特征与致痫区定位



潘佳丽¹, 王静¹, 闫兆芬¹, 邓琴琴¹, 杨玉姣¹, 王铭惠¹, 杨华俊¹, 官楠¹, 相欢欢¹, 康盼¹, 王雄飞², 关宇光², 周健², 栾国明², 王梦阳¹

1. 首都医科大学三博脑科医院癫痫中心 神经内科(北京 100093)

2. 首都医科大学三博脑科医院癫痫中心 神经外科(北京 100093)

【摘要】目的 探究伴发笑性癫痫患者的临床特征及脑电图特征, 分析其对致痫区定位侧定位的价值。**方法** 回顾 2014 年 1 月–2023 年 12 月期间首都医科大学三博脑科医院收治的所有伴发笑发作的癫痫患者, 分析符合入组标准患者的病史、症状学、影像学、脑电图特征及手术方案, 并随访至少 1 年, 采用 Engel 分级评估手术疗效。**结果** 共纳入伴发笑发作的癫痫患者 51 例, 其中男 32 例 (62.75%)、女 19 例 (37.25%), 下丘脑错构瘤 (hypothalamic hamartomas, HH) 21 例 (41.18%)、非下丘脑错构瘤 30 例 (58.82%)。HH 组发病年龄早于非 HH 组, 中位发病年龄分别为 24.00 (0.00 ~ 96.00) 月龄、78.00 (1.00 ~ 396.00) 月龄 ($P < 0.001$)。根据笑的特点可分为三种类型: 微笑或愉悦表情、笑出声、哭笑或苦笑, 其中以微笑或愉悦表情最多见 (49.02%)。所有患者中单纯发笑者少见, 多伴有自主神经症状、自动运动、复杂运动、强直发作等其他表现。HH 组多以发笑发作开始, 而非 HH 组发笑发作多出现在中后期 ($P = 0.007$)。HH 组发作时多数意识保留 (57.14%), 非 HH 组多数意识丧失 (83.33%) ($P = 0.003$)。HH 组间歇期放电多为弥漫性或多脑区性, 而非 HH 组多为脑区性放电 ($P = 0.035$)。HH 组发作期脑电图起始多为弥漫性, 非 HH 组多为脑区性, 主要位于额区和颞区, 但两组无统计学差异 ($P = 0.148$)。非 HH 组发笑性癫痫多见于有明确病变者, 最常见的病变类型为局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD)。入组患者均接受手术治疗, HH 组行立体定向脑电图 (stereoelectroencephalography, SEEG) 电极植入术的有 13 例、非 HH 组 17 例。HH 组 Engel I 级的占 61.90%, 非 HH 组 Engel I 级的占 73.33%。**结论** 发笑性癫痫的神经网络复杂, 常见病因除下丘脑错构瘤外, 还多见于额叶或颞叶癫痫, 也可见于岛叶或顶叶癫痫, 最常见的病变类型为 FCD。发笑的症状学、出现阶段及脑电图特征等均有助于鉴别诊断, SEEG 有助于明确发作的起源及扩散通路。无论 HH 组还是非 HH 组, 手术治疗的预后较好。

【关键词】 发笑性癫痫; 下丘脑错构瘤; 非下丘脑错构瘤; 视频脑电图; 立体定向脑电图; 射频热凝毁损

Analysis of clinical features, electroencephalogram characteristics and epileptogenic zone location of gelastic seizures

PAN Jiali¹, WANG Jing¹, YAN Zhaofen¹, DENG Qinqin¹, YANG Yujiao¹, WANG Minghui¹, YANG Huajun¹, GUAN Nan¹, XIANG Huanhuan¹, KANG Pan¹, WANG Xiongfei², GUAN Yuguang², ZHOU Jian², LUAN Guoming², WANG Mengyang¹

1. Department of Neurology, Center of Epilepsy, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China

2. Department of Neurosurgery, Center of Epilepsy, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China

Corresponding author: WANG Mengyang, Email: niannujiao1@sina.com

【Abstract】Objective To explore the clinical features and EEG features of gelastic seizures, and analyze its value of lateral localization of epileptogenic area. **Methods** All patients with gelastic seizures admitted to the Sanbo Brain Hospital of Capital Medical University between January 2014 and December 2023 were reviewed and analyzed for history, symptomatology, imaging, electroencephalographic features and surgical protocols in patients who met the inclusion criteria and were followed up for at least 1 year, and surgical efficacy was assessed by using the Engel grading. **Results** A

DOI: 10.7507/2096-0247.202502008

基金项目: 科技部科技创新 2030—“脑科学与类脑研究”重大项目 (2022ZD0205004)

通信作者: 王梦阳, Email: niannujiao1@sina.com



total of 51 patients with gelastic seizures were included, there were 32 (62.75%) males and 19 (37.25%) females, 21 (41.18%) with hypothalamic hamartomas (HH) and 30 (58.82%) with non-hypothalamic hamartomas. The age of onset was earlier in the HH group than in the non-HH group, with a median age of onset of 24.00 (0.00 ~ 96.00) and 78.00 (1.00 ~ 396.00) months ($P < 0.001$). There are three types of laughter according to their characteristics: smiling or pleasant expressions, laughing out loud, crying or bitter laughter, with smiling or pleasant expressions being the most common (49.02%). Simple laughter is rare in all patients and is often accompanied by other manifestations such as autonomic symptoms, automatic movements, complex movements, and tonic seizures. Most of the HH group started with laughter whereas in the non-HH group laughter appeared mostly in the mid to late stages ($P = 0.007$). Most of the HH group (57.14%) had preserved consciousness whereas most of the non-HH group (83.33%) had loss of consciousness ($P = 0.003$). The interictal discharges in the HH group were mostly diffuse or multiregional, whereas those in the non-HH group were mostly regional ($P = 0.035$). The onset of EEG during the seizure period in the HH group was mostly diffuse, whereas those in the non-HH group were mostly regional, mainly in the frontal and temporal regions, but there was no significant difference between the two groups ($P = 0.148$). The non-HH group was mostly seen in those with definite lesions, and the most common type of lesion was FCD (focal cortical dysplasia, FCD). All patients enrolled in the group underwent surgical treatment, and stereoelectroencephalogram (SEEG) electrode implantation was performed in 13 cases in the HH group and in 17 cases in the non-HH group. 61.90% of the patients in the HH group had an Engel grade I, and 73.33% of the patients in the non-HH group had an Engel grade I. **Conclusions** Gelastic seizures has a complex neural network, with common causes other than hypothalamic hamartomas, and is most commonly seen in frontal or temporal lobe epilepsy, as well as in the insula or parietal lobe, with the most common type of lesion being FCD. The symptomatology, stage of onset, and electroencephalographic features of gelastic seizures can help in the differential diagnosis, and SEEG can help define the origin of the seizure and its diffusion pathway. The overall prognosis of surgical treatment was better in both the hypothalamic hamartomas and non-hypothalamic hamartomas groups.

【Key words】 Gelastic seizures; Hypothalamic hamartomas; Non-hypothalamic hamartomas; Video-electroencephalogram; Stereoelectroencephalography; Radiofrequency thermo-coagulation

发笑性癫痫 (gelastic seizures, GS) 发作是一种极为罕见的癫痫发作类型, 约占所有癫痫发作的 0.8%^[1], 其特征是无明显诱因的、反复出现的、刻板的、不受控制的笑, 以往一直被认为是下丘脑错构瘤 (hypothalamic hamartomas, HH) 的标志性特征^[2]。随着非 HH 的发笑发作病例的报道, 人们逐渐认识到发笑发作也可以起源于 HH 以外的其他脑区, 如颞叶、额叶等。但目前对发笑发作的脑网络研究并不十分清楚, 因此, 本研究回顾性分析 2014 年 1 月—2023 年 12 月期间首都医科大学三博脑科医院收治的伴发笑发作的癫痫患者, 分析其临床特征及脑电图特征, 旨在提高对发笑发作的认识能力, 为临床诊疗提供一定的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 1 月—2023 年 12 月期间的我院收治的所有脑电监测过程中监测到发笑症状的患者资料, 根据纳入、排除标准, 筛选符合条件的患者, 收集其病史资料, 分析症状学、影像学、脑电图特征及手术方案, 并随访术后发作情况, 至少随访 1 年, 采用 Engel 分级评估手术疗效。研究设

计见图 1。所有患者均签署知情同意书, 且本研究获得医院伦理委员会审核批准 (SBNK-YJYS-2021-041-01)。

1.1.1 纳入标准 ① 症状学有发笑症状且脑电图证实为癫痫发作; ② 行颅内电极植入或外科手术治疗; ③ 临床资料完整者。

1.1.2 排除标准 ① 有发笑症状, 但脑电图监测未见明显异常者; ② 未经手术治疗者; ③ 临床资料不完整者; ④ 失访者。

1.2 脑电监测

脑电记录采用 Nicolet-64 导视频脑电监测系统 (美国 Natus 公司), 频率 512 Hz, 记录电极按照国际 10-20 系统或 10-10 系统放置。监测参数: 头皮脑电图及 SEEG 灵敏度分别为 $70 \mu\text{V}/\text{cm}$ 、 $500 \mu\text{V}/\text{cm}$, 高频滤波 70 Hz、低频滤波 0.50 Hz、走纸速度 30 mm/s、电阻阻抗 $< 5 \Omega$ 。

1.3 统计学方法

应用 SPSS26.0 软件进行统计分析。所有定量资料均用中位数 (范围) 表示, 分类变量用百分比 (%) 表示, 非参数检验用独立样本曼-惠特尼 U 检验, 定性资料的比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

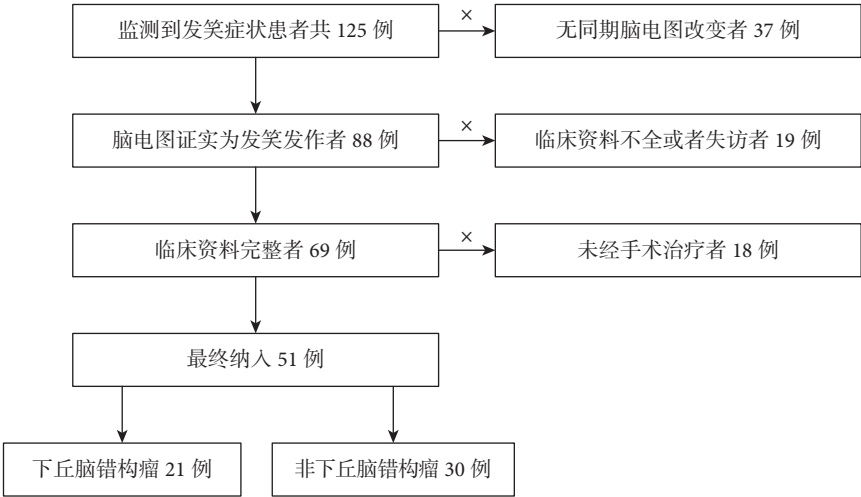


图 1 研究设计流程图

表 1 下丘脑错构瘤组患者临床特征

病例	性别	发病年龄(月)	发笑类型	伴随症状	发笑出现阶段	意识水平	发作频率
1	男	12	微笑	口咽自动、复杂运动	前	丧失	3~4次/月
2	女	24	苦笑	复杂运动、言语自动	中	保留	1~6次/天
3	女	12	大笑出声	自主神经症状	前	保留	10次/天
4	男	36	哭笑	自主神经症状、眨眼自动	后	保留	7~8次/天
5	男	30	哭笑	无	前	保留	10次/天
6	女	36	咯咯笑	右上肢强直、右侧偏身强直	前	保留	3~5次/月
7	女	84	愉悦表情	双手自动、左侧偏转	前	保留	2~3次/天
8	女	3	愉悦表情	自主神经症状、自动运动	前	丧失	4次/月
9	女	24	微笑	左侧偏转	前	丧失	2~3次/天
10	女	12	哭笑	右上肢不动、左上肢抖动	前	丧失	10次/天
11	男	24	大笑出声	自动运动	前	丧失	1~4次/月
12	男	1	大笑出声	左上肢强直伴左手肌张力障碍、双上肢非对称性强直(左著)	前	丧失	4~5/天
13	男	36	大笑出声	无	前	保留	5~6/天
14	女	36	微笑	右上肢强直、左手自动	前	丧失	2~3次/天
15	女	96	微笑	自主神经症状、复杂运动	前	丧失	2~3次/周
16	男	1	微笑	自主神经症状、运动性失语	中	保留	3次/周
17	男	0	微笑	无	前	保留	1~2次/天
18	男	36	嘿嘿声	自主神经症状、复杂运动	后	保留	10次/天
19	男	36	笑出声	无	前	保留	1次/天
20	男	12	笑出声	自主神经症状	前	保留	5次/天
21	男	12	愉悦表情	无	前	丧失	2~4次/天

2 结果

监测到发笑症状患者共 125 例,根据纳入排除标准,最终共纳入 51 例患者,其中男 32 例(62.75%)、女 19 例(37.25%),包括 HH 21 例

(41.18%)、非 HH 30 例(58.82%)。

2.1 一般资料统计数据均保留两位小数,中位数应补全区间,详见摘要格式

HH 组男 12 例、女 9 例,男女比 4:3,中位就诊年龄 8.00(3.00~30.00)岁;中位病程 7.00

表 2 非下丘脑错构瘤组患者临床特征

病例	性别	发病年龄(月)	发笑类型	伴随症状	发笑出现阶段	意识水平	发作频率
1	男	144	微笑	自主神经症状、复杂运动、左上肢强直、自动运动	中	丧失	2次/月
2	男	84	微笑	轴肌强直、自动运动、构音障碍	中	丧失	6~7次/天
3	男	276	呵呵笑	复杂运动、左侧偏转、左上肢强直、GTCS	中	丧失	2~3次/周
4	男	1	微笑	自主神经症状、ATLP	后	丧失	2~3次/天
5	女	84	微笑	轴肌强直、右手自动	前	丧失	1~2次/周
6	女	10	咯咯笑	左侧口周阵挛	后	保留	2~4次/天
7	男	60	愉悦表情	自主神经症状	前	保留	2~3次/天
8	女	228	微笑	复杂运动、右侧偏斜、右上肢强直	中	丧失	3~4次/天
9	女	48	哭笑	过度运动II型	后	丧失	6~7次/天
10	男	396	微笑	自动运动	中	丧失	5~6次/月
11	男	36	笑出声	自动运动	前	丧失	1次/周
12	女	168	苦笑	自主神经症状、恐惧、右侧偏转、右上肢强直、GTCS	后	丧失	1~4次/月
13	男	36	苦笑	自主神经症状ATLP、GTCS	中	丧失	1次/周
14	女	132	愉悦表情	自主神经症状、复杂运动	前	丧失	3~5次/天
15	女	36	微笑	ATLP、复杂运动	中	丧失	10次/天
16	女	1	笑出声	轴肌强直	中	丧失	2~3次/天
17	男	132	微笑	自动运动	前	丧失	3~4次/周
18	男	4	微笑	自主神经症状、右上肢强直	中	丧失	10次/天
19	男	108	微笑	自动运动、自主神经症状	后	丧失	10次/月
20	女	144	微笑	复杂运动	中	丧失	3~4次/天
21	男	72	哭笑	轴肌强直、复杂运动、左侧肢体强直	后	丧失	3~4次/天
22	男	48	愉悦表情	自主神经症状、自动运动	前	保留	4~5次/天
23	男	372	微笑	自主神经症状、右侧肢体强直	中	丧失	4次/月
24	男	48	微笑	恐惧、复杂运动	后	保留	3~4次/天
25	女	180	呵呵笑	右上肢强直、自动运动	前	丧失	1次/月
26	男	300	哼笑声	复杂运动、自主神经症状	后	丧失	2次/月
27	男	48	苦笑	自主神经症状、自动运动	前	丧失	2次/月
28	男	36	哭笑	左上肢强直、复杂运动	前	保留	4~6次/天
29	男	108	哭笑	复杂运动	后	丧失	3~4次/天
30	男	48	微笑	口咽部自动	中	丧失	3次/月

注：ATLP, 肢体不对称性强直姿势；GTCS, 全面强直-阵挛发作

(0.25~27.00)年；中位发病年龄 24.00 (0.00~96.00)月龄，所有患者均儿童期起病。非 HH 组男性 20 例，女性 10 例，男女比 2：1，中位就诊年龄 13.50 (3.00~54.00)岁；中位病程 5.50 (0.08~34.00)年；中位发病年龄 78.00 (1.00~396.00)月龄，其中 23 例儿童期 (≤12 岁)起病，2 例青少年期 (13~17 岁)起病，5 例成年后 (≥18 岁)起病。HH 组的发病年龄小于非 HH 组 ($P<0.001$)。患者临床特征详见表 1、2。

2.2 症状学

HH 组 5 例为单纯发笑，其余 16 例伴有其他症状，包括自主神经症状 7 例、自动运动 7 例、复杂运动 4 例、强直发作 3 例、偏转发作 2 例、发作后失语 1 例。9 例为微笑或愉悦样表情、8 例大笑出声、4 例为苦笑或哭笑。发作过程中 12 例 (57.14%)意识保留、9 例 (42.86%)意识丧失。16 例伴有其他症状中，以发笑开始 12 例、发作中发笑 2 例、发作后发笑 2 例。发作频率最多每天 10 次，最少每月

2~3次,每天发作 ≥ 1 次15例(71.43%)。

非HH组无单纯发笑者,30例患者均伴有其他症状,包括自主神经症状12例、自动运动11例、复杂运动11例、强直发作12例、轴肌强直4例、全面强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizure, GTCS)3例、偏转发作2例、过度运动II型1例、发作后失语1例。16例为微笑或愉悦样表情(图2)、6例为大笑出声、8例为苦笑或哭笑。发作过程中5例(16.67%)意识保留、25例(83.33%)意识丧失。以发笑开始10例、发作中发笑12例、发作后发笑8例。发作频率最多每天10次,最少每月1次,每天发作 ≥ 1 次15例(占50%)。

两组发作过程中意识水平具有显著差异($P=0.003$)。按出现顺序将发笑阶段划分为前期和中后期,通过 χ^2 检验,两组发笑出现阶段有统计学差异($P=0.007$)。根据有无伴随症状将两组进行比较,差异有统计学意义。两组患者发笑特征比较详见表3、4、5。

2.3 头皮视频脑电图特征

视频脑电图(video electroencephalogram, VEEG)间歇期放电:HH组多脑区7例、弥漫性7例、脑区性5例、半球性2例。非HH组脑区性16例、半球性6例、多脑区5例、弥漫性3例。两组患者间歇期放电类型有统计学差异($P=0.035$) (表6)。

发作期脑电起始:HH组弥漫性11例、脑区性9例、半球性1例。非HH组脑区性19例、弥漫性9例、全部性1例、半球性1例。两组患者发作期起始类型无显著差异($P=0.148$) (表7、图3)。

2.4 影像学

非HH组中2例核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)为阴性,10例为局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD),其中FCD Ib 4例、FCD IIa 5例、FCD IIb 1例,双重病理改变1例(FCD Ib+海马硬化1型),5例可疑FCD,5例神经节细胞胶质瘤,3例结节性硬化,2例海马硬化,1例蛛网膜囊肿,1例室管膜瘤,1例脑损伤后病理改变。12例病变在右侧、10例在左侧、6例为双侧(图4)。

2.5 手术方式及预后

HH组中13例行立体定向脑电图(stereoelectroencephalography, SEEG)电极植入,均监测到发笑发作,SEEG结果提示发作起始于瘤体本身,对其进行了SEEG引导下射频热凝毁损(radiofrequency thermo-coagulation, RFTC),



图2 非HH组病例5患者发笑发作(微笑)

表3 两组患者发笑发作意识水平比较

组别	意识水平		总计
	保留	丧失	
HH组	12 (57.14%)	9 (42.86%)	21
非HH组	5 (16.67%)	25 (83.33%)	30
总计	17	34	51
χ^2 值	9.107		
P值	0.003		

表4 两组患者发笑出现阶段比较

组别	发笑出现阶段		总计
	前期	中后期	
HH组	12 (75.00%)	4 (25.00%)	16
非HH组	10 (33.33%)	20 (66.67%)	30
总计	22 (47.83%)	24 (52.17%)	46
χ^2 值	7.260		
P值	0.007		

表5 两组患者伴随症状的比较

组别	伴随症状		总计
	无	有	
HH组	5 (23.81%)	16 (76.19%)	21
非HH组	0 (0%)	30 (100%)	30
总计	5 (9.80%)	46 (90.20%)	51
P值	0.009		

Engel 分级: I 级7例、II 级2例、III 级1例、IV 级3例。其余8例进行导航下右额开颅经胼胝体穹窿间入路错构瘤切除术,Engel 分级I 级6例、II 级2例(表8)。

非HH组中17例行SEEG,有12例监测到发笑发作,SEEG 起始见表9。所有SEEG 患者中,只有1例脑电起始侧别及部位(右额)与病灶(左颞)

表 6 两组患者视频脑电图间歇期放电类型比较

组别	间歇期放电		总计
	脑区性	非脑区性	
HH组	5 (23.81%)	16 (76.19%)	21
非HH组	16 (53.33%)	14 (46.67%)	30
总计	21 (41.18%)	30 (58.82%)	51
χ^2 值	4.445		
P值	0.035		

表 7 两组患者视频脑电图发作期起始类型比较

组别	发作期起始		总计
	脑区性	非脑区性	
HH组	9 (42.86%)	12 (57.14%)	21
非HH组	19 (63.33%)	11 (36.67%)	30
总计	28 (54.90%)	23 (45.10%)	51
χ^2 值	2.092		
P值	0.148		

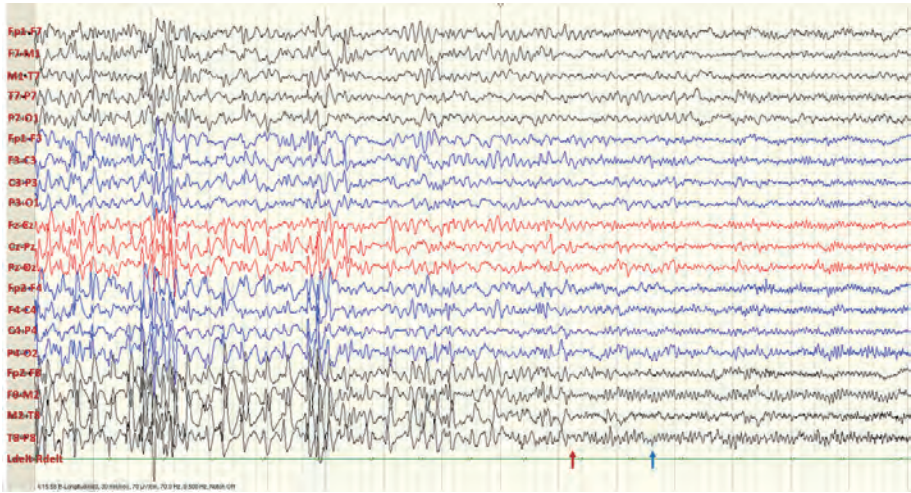


图 3 非 HH 组病例 5 患者发作期 VEEG

弥漫性低波幅快活动, 右侧半球著 (红色箭头: 脑电图起始; 蓝色箭头: 发笑症状出现)



图 4 非 HH 组病例 5 头 MRI 右侧颞叶异常信号

a: 轴位; b: 矢状位; c: 冠状位

不一致。其中 8 例只进行 RFTC (Engel 分级: I 级 4 例、II 级 2 例、III 级 1 例、IV 级 1 例), 1 例 RFTC 3 月后行致痫灶切除 (Engel I 级); 8 例拔除电极后进行致痫灶切除 (Engel 分级: I 级 6 例、III 级 1 例、IV 级 1 例); 另外 13 例直接进行致痫灶手术切除 (Engel 分级 I 级 11 例、III 级 2 例) (图 5)。

3 讨论

笑的产生的神经网络涉及了额叶、岛叶、边缘

叶、颞叶、脑干等相关神经结构^[3]。国外多项研究指出电刺激扣带回、额叶岛盖部和颞极时可引起笑的产生^[4-6]。GS 作为一种罕见的癫痫类型, 50% 的患者在婴儿期发病^[1], 在日常生活和临床诊治中容易被忽视。

通常认为 HH 为 GS 最常见的病因^[7], 在本研究中, 约 2/5 的患者有 HH, 3/5 的患者并非为 HH 引起的发笑发作, 这与 Giulia 等^[8]的研究结果类似, 其研究的 6 000 例患者中有 63 例为 GS, 其

表 8 下丘脑错构瘤患者脑电图特征、手术及预后

病例	VEEG间歇期	VEEG发作期起始	SEEG	手术方式	Engel分级
1	③左侧后头部著	左侧后头部电位低减、低波幅快活动	是	RFTC	I
2	②左侧后头部著	弥漫性电位低减	是	RFTC	I
3	③左侧中央-顶、中后颞著	左侧额、中央低波幅快活动	是	RFTC	IV
4	①左侧前头部著	左侧前头部电位低减	是	RFTC	IV
5	③双侧额中央, 右著	双侧额、中央棘-慢波	是	RFTC	II
6	②左侧半球著	弥漫性低波幅快活动	是	RFTC	I
7	②双侧后头部著	弥漫性电位低减	是	RFTC	I
8	③双侧前头部著	双侧前头部棘-慢波	是	RFTC	I
9	④右侧前头部著	右侧前头部低波幅快活动	是	RFTC	I
10	③左侧半球著	左侧半球背景活动消失	是	RFTC	III
11	①双侧颞区	双侧后头部棘慢波	是	RFTC	IV
12	③左侧半球著	弥漫性电位低减	是	RFTC	I
13	④右侧, 右颞著	右侧前头部棘波	是	RFTC	II
14	①双侧后头部、左著	弥漫性棘波、多棘波	否	错构瘤切除术	II
15	②右侧半球著	弥漫性慢波	否	错构瘤切除术	I
16	②双侧前头部著	弥漫性电位低减	否	错构瘤切除术	I
17	①左颞	弥漫性电位低减	否	错构瘤切除术	I
18	①双额, 右著	双额14~15 Hz快活动	否	错构瘤切除术	I
19	③双侧前头部著	弥漫性电位低减, 中央区节律消失	否	错构瘤切除术	II
20	②双侧后头部、右著	弥漫性电位低减伴背景活动消失	否	错构瘤切除术	I
21	②双侧后头部著	弥漫性棘-慢波+低波幅快活动	否	错构瘤切除术	I

注: ① 脑区性; ② 弥漫性; ③ 多脑区性; ④ 半球性

表 9 非下丘脑错构瘤患者脑电图特征、影像、手术及预后

病例	VEEG间歇期	VEEG发作期起始	是否 SEEG	SEEG是否发笑发作	SEEG起始	MRI	病理	手术方式	Engel分级
1	①右颞	双颞6~7 Hz节律性放电	是	是	右侧海马及杏仁核	右侧海马硬化	FCD Ib	右颞前叶及内侧结构切除术	I
2	①右侧颞顶	全部性棘-慢波	是	是	右侧海马体	右鞍旁占位, 右颞及海马略小	GG	右颞前叶及内侧结构切除术	IV
3	①双侧前头部	弥漫性3~5 Hz慢波节律	是	是	右额底	右额局部皮层异常信号	FCD Ib	右侧额颞致痫灶切除术	I
4	①左侧中央顶著	弥漫性电位低减	是	是	左顶盖	左顶局部皮质增厚	FCD IIa	左顶致痫灶切除术	I
5	④右侧	弥漫性低波幅快活动	是	是	右侧颞极	右颞异常信号	GG	右颞致痫灶切除术	I
6	④右侧	右侧半球棘-慢波	是	否	右侧海马旁回	脑内多发异常信号伴室管膜下多发小结节	结节性硬化	RFTC	III
7	①左侧颞、额区著	左侧额、颞区尖慢波	是	是	左侧第1岛短回	阴性	-	RFTC	I
8	③双颞著	左颞低波幅快活动	是	是	右侧海马头	双侧海马硬化	-	RFTC	I



续表 9

病例	VEEG间歇期	VEEG发作期起始	是否SEEG	SEEG是否发笑发作	SEEG起始	MRI	病理	手术方式	Engel分级
9	③左侧、右侧中央顶	弥漫性电位低减	是	是	左侧额叶内侧面	左侧额异常信号	FCD IIa	左侧额叶致痫灶切除术	I
10	①右侧额区	电位低减, 弥漫性4~5 Hz慢波	是	是	右侧顶叶病灶	右侧顶叶皮层异常信号, 考虑FCD	-	RFTC	I
11	②双侧额-中央区著	双前头部6~7 Hz节律性放电	是	否	右前中扣带回	左额前叶及内侧结构稍肿胀伴信号增高	-	RFTC	IV
12	①双侧后头部	双侧后头部4~5 Hz棘-慢波	是	否	左侧楔前叶+扣带回峡部	阴性	-	RFTC	II
13	①右侧中央-顶、中后额	右侧前头部8~9 Hz棘-慢波节律	是	是	右第2岛长回	右额异常信号	FCD IIa	右额致痫灶切除+岛叶RFTC	III
14	①双侧额-中央区, 左著	左额3~4 Hz尖-慢波	是	是	左侧额叶内侧面	左侧额局部异常信号, 考虑FCD	-	RFTC	II
15	④右侧, 右侧额中央著	右侧额中央低波幅快活动	是	否	右侧额叶内侧面	右侧额异常信号, 考虑FCD	-	RFTC	I
16	②左侧中央、顶、中后额著	弥漫性高频放电	否	-	-	左顶异常信号	FCD IIa	左顶病灶切除术	I
17	④左侧, 左侧中后额著	弥漫性电位低减	否	-	-	左额前叶异常信号	FCD IIb	左额前叶切除	I
18	③双侧后头部著	左侧前头部低波幅快活动	否	-	-	左额叶异常信号	FCD IIa	左额致痫灶切除	III
19	③右侧前头部著	右侧前头部2.4~3.0 Hz高波幅尖波节律	否	-	-	右岛叶占位	GG	右岛占位切除术	I
20	①右侧前头部、右额著	右侧额区电位低减	否	-	-	多发异常信号影	结节性硬化	右侧额叶致痫灶切除术	I
21	①右侧前头部	弥漫性电位低减, 低波幅快节律	否	-	-	脑内多发异常信号	结节性硬化	右侧额额致痫灶切除术	I
22	③右额著	右额棘波、棘-慢波	否	-	-	右额占位	室管膜瘤	右额致痫灶切除术	I
23	①左额	左额3~4 Hz慢波	否	-	-	左额蛛网膜囊肿	蛛网膜囊肿	左额前叶及内侧结构+蛛网膜囊肿切除术	III
24	④右侧, 右额中央著	右额类周期样棘-慢波	是	否	右前环岛沟+2、3岛短回	右额异常信号	FCD Ib	RFTC岛叶+右额致痫灶切除	I
25	①左侧前头部	左前头连续性5~6 Hz尖波节律	否	-	-	双侧海马硬化	FCDIb+海马硬化I型	左额前叶及内侧结构切除术	I
26	①双额	弥漫性电位低减	否	-	-	双额多发软化灶	脑损伤后病理改变	左额前叶及内侧结构切除术	I
27	①左侧旁中线区	左侧旁中线类周期样棘-慢波	是	否	左侧额上回	左侧额叶异常信号	-	左额致痫灶切除术	I
28	①双侧前头部, 右著	右前头多棘波、棘-慢波节律	否	-	-	右额皮层局部增厚, 考虑FCD	FCD IIa	右额致痫灶切除术	I
29	②左侧半球著	左额高频放电	否	-	-	左额占位	GG	左额占位切除术	I
30	③右侧顶、中央、额著	右中央、顶低波幅快棘波节律	否	-	-	右顶叶内侧占位	GG	右顶占位切除术	I

注: GG: 神经节细胞胶质瘤; “-”: 无。①脑区性; ②弥漫性; ③多脑区性; ④半球性

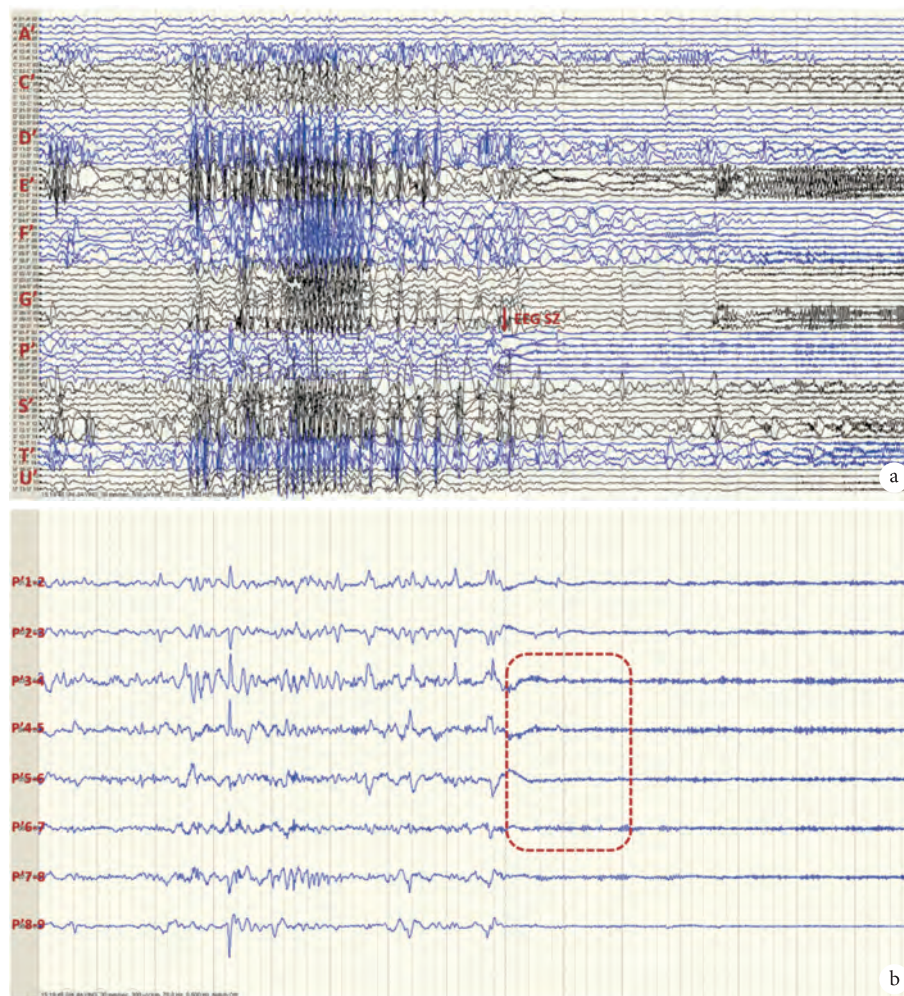


图5 非 HH 组病例 5 患者发作期 SEEG

a. P'(3-6)电极接触点可见低波幅快活动；b 为 P'电极放大图(红色箭头及红色方框：脑电图起始区域)

中 25 例为 HH (39.7%)。HH 所致的 GS 起病年龄较早, 本研究中的此类患者均在儿童期之前发病。Laura 等^[9]研究发现在 HH 患者中约 87.5% 的患者以微笑或大笑作为首发症状甚至是唯一的临床表现。本研究 HH 组单纯发笑或以发笑为首发症状的共 17 例, 表现为微笑或大笑的共 17 例, 占 80.95%, 与既往研究结果基本一致。HH 患者的发笑发作大多意识保留, 占 57.14%。VEEG 间歇期放电多为弥漫性或多脑区性, 发作期脑电亦多为弥漫性起始。SEEG 可以记录到病变本身的放电, 一项关于 HH 的 SEEG 特征研究显示, 发作期 HH 内的电起始模式总是以突然的巨大偏移叠加在低波幅快活动上起始, GS 网络主要涉及 HH、眶额区和扣带回, 有自动症和意识障碍的癫痫发作主要传播到内侧颞叶^[10]。手术切除 HH 可以使大多数患者 GS 发作立即消失, 少数患者症状得到部分改善其头皮脑电图仍可监测到癫痫样放电。但也有 HH 的 GS 中, 致病区并不是 HH^[1], 在本研究中,

HH 组 SEEG 发作期均起始于瘤体本身, 可能与本研究纳入的病例仅对瘤体上下及前后进行了电极埋藏有关。

既往研究认为非 HH 的 GS 多见于成人, 而本研究的非 HH 的 GS 多数为儿童期起病, 但整体发病年龄晚于 HH 组 ($P < 0.001$), 且发作均伴有其他症状, 与 HH 组不同的是多数 (83.33%) 患者发作中意识丧失, 两组差异有统计学意义 ($P = 0.003$)。VEEG 的间歇期异常放电及发作期起始均多为脑区性, 且发作起始部位主要位于额区或颞区, 相比于 HH 组间歇期放电更为局限 ($P = 0.035$), 而两组发作期起始类型无显著差异 ($P = 0.148$)。但总体来说, HH 组发作期脑电图起始无明显特异性, 多数有弥漫性电位低减, 而非 HH 组多伴有局部节律性演变。

先前的研究已证实额叶参与笑的运动, 颞叶参与笑声产生网络^[1, 11]。17 例得到 SEEG 结果证实的患者中, 6 例为颞叶起始、5 例为额叶起始、3 例为

顶叶起始、2 例为岛叶起始、1 例额+岛叶起始。余 13 例虽未经 SEEG 证实颅内脑电起始,但结合病灶部位及手术疗效,可以大致推测 6 例为颞叶癫痫、3 例额叶癫痫、1 例为岛叶癫痫、2 例为顶叶癫痫、1 例额颞叶癫痫。

GS 的单纯发笑发作并不多见,本研究 51 例患者中仅 HH 组有 5 例为单纯发笑,占 9.80%,非 HH 组无单纯发笑者,均伴有其他症状,如自动运动、自主神经症状、复杂运动、强直发作、GTCS 等。有研究回顾了 16 例患者的 35 次发作,发现情感参与的发笑更多与下丘脑病变相关,而机械性发笑伴随其他症状(如自动症,自主神经症状等)常提示下丘脑之外的病变^[12]。发笑可出现在这些症状之前,也可以出现在发作之后,HH 组更多以发笑发作开始,而非 HH 组更多的出现在中后期($P=0.007$)。GS 症状学的高度异质性可能解释了与发笑起源有关的皮层结构和连接的复杂性^[13]。Lapadre 等^[8]研究的 30 例无 HH 的 GS 患儿中,19 例无病变,11 例有病变,并推测无病变组对药物治疗的疗效更好。另一项 16 例非 HH 的 GS 研究中,观察到非 HH 发笑发作经常发生在无病变影像学检查的患者中^[14]。本研究观察到的非 HH 的 GS 多数发生在有明确病变的患者中,且多为单侧病变,以 FCD 最常见,这与既往研究结论不一致。在本研究的非 HH 组中,前期发笑的患者 50% (5/10) 被证实起始于右侧,50% (5/10) 起始于左侧,发作中后期发笑的患者 60% (12/20) 被证实起始于右侧,40% (8/20) 起始于左侧。而有研究发现,晚期发笑患者病变均在左侧,早期均在右侧半球^[15],二者结果不完全一致可能是病例数均较少,结果可能存在偏倚。

HH 组有两种手术方式,一为 SEEG 电极植入监测发作起始后对瘤体进行 RFTC,Engel I 级占 53.85% (7/13); 二为导航下右额开颅经胼胝体穹窿间入路错构瘤切除术,Engel 分级 I 级占 75% (6/8)。而非 HH 组 30 例患者中 17 例进行了 SEEG,13 例为直接外科手术切除,SEEG 组 Engel 分级 I 级占 64.71% (11/17)。手术切除 Engel 分级 I 级占 84.62% (11/13)。以上结果提示无论是 HH 还是非 HH 引起的 GS,对病灶进行热凝毁损或者切除,整体疗效良好。

本研究的局限性在于我们纳入样本量较少且均为手术患者,存在选择性偏倚,其优点是能够更好的证实发笑发作的起始,从而推测致病区,但本研究未具体分析出现发笑发作时脑区受累情况,可

能有多个脑区受累,未来需更进一步的深入研究。此外,本研究用的是发作顺序中的阶段,而不是绝对时间,未来的研究中需要用绝对时间来衡量可能更准确。

GS 涉及的大脑网络十分复杂,具体的网络连接仍不清楚,非 HH 的发笑发作多见于颞叶癫痫、额叶癫痫,还可见于岛叶癫痫和顶叶癫痫,但是没有有一个单一的脑区被证实为是 GS 唯一或主要的致病区。尽管 GS 与潜在的网络连接有关,但仍支持手术治疗对改善预后存在重要的作用,我们观察到少部分患者手术及药物治疗后效果不佳,这就需要更多的研究、更大的病例库进一步去探索。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Kovac S, Diehl B, Wehner T, *et al.* Gelastic seizures: Incidence, clinical and EEG features in adult patients undergoing video-EEG telemetry. *Epilepsia*, 2014, 56(1): e1-5.
- 2 Striano S, Striano P, Sarappa C, *et al.* The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure*, 2005, 14(4): 232-239.
- 3 Lauterbach EC, Cummings JL, Kuppaswamy PS. Toward a more precise, clinically-informed pathophysiology of pathological laughing and crying. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013, 37(8): 1893-1916.
- 4 Caruana F. Laughter as a neurochemical mechanism aimed at reinforcing social bonds: integrating evidence from opioidergic activity and brain stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 2017, 37(36): 8581-8582.
- 5 Caruana F, Gozzo F, Pelliccia V, *et al.* Smile and laughter elicited by electrical stimulation of the frontal operculum. *Neuropsychologia*, 2016, 89: 364-370.
- 6 Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, *et al.* Neural correlates of mirth and laughter: a direct electrical cortical stimulation study. *Cortex*, 2015, 66: 134-140.
- 7 Salvatore S, Pasquale SJE. Clinical features and evolution of the gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome. *Epilepsia*, 2017, 53(1): 12-15.
- 8 Iapadre G, Zagaroli L, Cimini N, *et al.* Gelastic seizures not associated with hypothalamic hamartoma: a long-term follow-up study. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 103(PtA): 106578.
- 9 Martinez-Lizana E, Brandt A, Foit NA, *et al.* Ictal semiology of epileptic seizures with insulo-opercular genesis. *Journal of Neurology*, 2021, 269(6): 3119-3128.
- 10 Wang D, Shan Y, Bartolomei F, *et al.* Electrophysiological properties and seizure networks in hypothalamic hamartoma. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020, 7(5): 653-666.
- 11 Barbara W, Frank AR, Wolfgang G, *et al.* Neural correlates of laughter and humour, 2003, 126(10): 2121-2138.
- 12 Laura M, Gaetano C, Giuseppe dO, *et al.* Ictal semiology of gelastic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 140: 109025.

- 13 Josef P, Scheherazade L, Brett LF, *et al.* Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain*, 2011, 134(0): 2960-2968.
- 14 Gutierrez C, Asadi-Pooya AA, Skidmore CT, *et al.* Clinical features and postoperative seizure outcome in patients with drug-resistant gelastic seizures without hypothalamic hamartoma. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 64: 90-93.
- 15 王云鹏, 蔡立新, 张国君, 等. 非下丘脑性发笑性癫痫发作的定位定侧分析. *临床神经外科杂志*, 2013, 10(6): 332-336.

收稿日期: 2025-02-15 修回日期: 2025-04-01

• 论 著 •

吡仑帕奈和左乙拉西坦单药治疗局灶性癫痫的临床研究及其对 miR-106b 和自噬相关蛋白的影响



赵家强, 陈娇, 张冬丽, 张园, 文硕望, 刘晓鸣

徐州市儿童医院 神经内科(徐州 221006)

【摘要】 目的 通过观察比较吡仑帕奈和左乙拉西坦单药治疗对局灶性癫痫患儿癫痫发作控制、脑电图改善情况及不良反应, 研究吡仑帕奈单药治疗局灶性癫痫的疗效、安全性及其与 miR-106b 和自噬相关蛋白的关系。**方法** 选取徐州市儿童医院 2021 年 3 月—2023 年 12 月收治的 74 例局灶性癫痫患儿为研究对象, 按照随机数字表法将其分为吡仑帕奈组和左乙拉西坦组, 随访观察并比较两组治疗后 12 个月的临床癫痫发作、脑电图痫样放电以及不良反应。分别采集两组儿童晨起空腹外周血 2 mL, 运用 qRT-PCR 检测外周血的 miR-106b 表达水平, 运用 ELISA 方法检测患儿外周血中自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II、P62 水平。**结果** 两组患儿在年龄、性别、体质指数、病程、发作频率、脑电图痫样放电指数等方面比较无统计学差异 ($P>0.05$)。癫痫发作控制情况: 治疗后吡仑帕奈组总有效率及保留率分别为 81.1% (30/37) 和 78.4% (29/37), 左乙拉西坦组总有效率及保留率为 59.5% (22/37) 和 56.8% (21/37), 吡仑帕奈组总有效率高于左乙拉西坦组总有效率, 有统计学差异 ($P<0.05$), 吡仑帕奈组 12 个月的保留率高于左乙拉西坦组, 有统计学差异 ($P<0.05$); 脑电图改善情况: 治疗后吡仑帕奈组脑电图控制率及总改善率分别为 32.4% (12/37) 和 78.4% (29/37), 左乙拉西坦组脑电图控制率及总改善率分别为 16.2% (6/37) 和 56.8% (21/37), 两组比较有统计学差异 ($P<0.05$), 吡仑帕奈组脑电图明显改善; 不良反应: 吡仑帕奈组及左乙拉西坦组不良反应发生率 10.8% (4/37) vs. 24.3% (9/37), 两组药物不良反应发生率比较无统计学差异 ($P>0.05$); miR-106b 及自噬相关蛋白: 治疗后, 吡仑帕奈组 miR-106b、Beclin-1、LC3-II 表达较治疗前明显下降, 均有统计学差异 ($P<0.05$), P62 表达较治疗前增加, 有统计学差异 ($P<0.05$), 左乙拉西坦组与吡仑帕奈组比较 miR-106b、Beclin-1、LC3-II、P62 表达均无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论** 吡仑帕奈首选单药治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效优于左乙拉西坦, 能够有效控制癫痫发作, 改善患儿脑电图情况, 且药物相关不良事件发生率不高于左乙拉西坦; 其作用机制是可能通过影响 miR-106b 及自噬相关蛋白发挥抗癫痫作用。

【关键词】 儿童; 局灶性癫痫; 吡仑帕奈; 左乙拉西坦; miR-106b

Clinical study of perampanel and levetiracetam monotherapy in the treatment of focal epilepsy and its effect on miR-106b and autophagy related protein

ZHAO Jiaqiang, CHEN Jiao, ZHANG Dongli, ZHANG Yuan, WEN Shuowang, LIU Xiaoming

Department of Neurology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou 221006, China

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

【Abstract】 Objective To observe and compare the epileptic seizures, EEG changes and adverse reactions of perampanel and levetiracetam monotherapy in children with focal epilepsy. To explore the efficacy and safety of Perampanel monotherapy in the treatment of focal epilepsy and its relationship with miR-106b and autophagy related protein pathway.
Methods A total of 74 children with focal epilepsy in Xuzhou Children's Hospital from March 2021 to December 2023 were selected as the research objects, all of whom were randomly divided into perampanel group and levetiracetam group. They were treated with perampanel and levetiracetam

DOI: 10.7507/2096-0247.202412010

基金项目: 徐州市科技项目-重点研发计划 (KC20149)

通信作者: 刘晓鸣, Email: xzlrxm@163.com



respectively. The clinical seizures, epileptiform discharges of EEG and adverse reactions were recorded and compared between the two groups. 2 mL of fasting peripheral blood were collected from the two groups of children in the morning, and the RNA of lymphocytes in the blood sample was extracted, the expression of miR-106b in peripheral blood lymphocytes of children was detected by qRT-PCR amplification, the levels of autophagy related protein Beclin-1, LC3- II and p62 in the peripheral blood of children were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There was no significant difference in age, gender, BMI, course of disease, seizure frequency, epileptiform discharge index of EEG between the two groups ($P>0.05$). Seizure control: After treatment, the total effective rate and retention rate were 81.1% (30/37) and 78.4% (29/37) in the perampanel group and 59.5% (22/37) and 56.8% (21/37) in the levetiracetam group, respectively. The total effective rate in the perampanel group was higher than that in the levetiracetam group, with statistical difference ($P<0.05$). The retention rate in the perampanel group at 12 months was higher than that in the levetiracetam group, with statistical difference ($P<0.05$). EEG improvement: after treatment, the control improvement rate and total improvement rate of EEG in perampanel group were 32.4% (12/37) and 78.4% (29/37), and the control improvement rate and total improvement rate of EEG in levetiracetam group were 16.2% (6/37) and 56.8% (21/37), respectively, with statistical difference between the two groups ($P<0.05$). EEG in perampanel group was significantly improved. Adverse reactions: the incidence of adverse reactions in the perampanel group and Levetiracetam group was 10.8% (4/37) vs 24.3% (9/37). There was no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). MiR-106b and autophagy related proteins: the expression of miR-106b, Beclin-1, LC3- II in perampanel group was significantly decreased compared with that before treatment, with statistical differences ($P<0.05$). The expression of p62 was also increased compared with that before treatment, with obvious differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression of miR-106b, Beclin-1, LC3- II, p62 between levetiracetam group and perampanel group ($P>0.05$). **Conclusion**

The clinical efficacy of perampanel as the first choice for the treatment of children with focal epilepsy is better than levetiracetam, which can effectively control seizures, improve the EEG of children, and has a low incidence of drug-related adverse events. Perampanel may exert antiepileptic effect by affecting miR-106b and autophagy related proteins.

【Key words】 Children; Focal epilepsy; Levetiracetam; Perampanel; miR-106b

癫痫是儿童和青少年最常见的神经系统疾病之一,是一组由大脑神经元反复异常同步化放电所引起的暂时性的中枢神经系统功能失常为特征的脑部疾患^[1, 2]。由于癫痫的致病机制尚不完全清楚,除了部分癫痫患儿可针对病因治疗外,大部分的癫痫患儿仍需依靠药物控制或缓解癫痫发作,药物治疗仍是绝大多数癫痫首选的治疗方法,抗癫痫发作药物应根据癫痫类型进行选择,正确选择抗癫痫发作药物的初始单药至关重要。

吡仑帕奈(Perampanel)是新型第三代抗癫痫发作药物,也是抗癫痫药物中首个高度选择性的非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)型谷氨酸受体拮抗剂^[3-5]。2019年吡仑帕奈在中国大陆获批上市,当时主要适用于 ≥ 12 岁青少年及成人局灶性癫痫的添加治疗,近年来,国内对吡仑帕奈研究也逐渐增多。在成人癫痫的有关研究中发现,吡仑帕奈单药或添加治疗12岁以上青少年及成人局灶性癫痫展现出了较高的临床疗效和耐受性^[6, 7]。2021年吡仑帕奈才在国内获批了4岁以上儿童局灶性癫痫的单药或添加治疗适

应症,2023年中国抗癫痫协会把吡仑帕奈列为局灶性癫痫治疗的一线用药。我国一项添加吡仑帕奈治疗儿童局灶性癫痫研究发现,添加治疗4岁以上中国儿童局灶性癫痫也有较高的疗效^[8]。但目前与其他国家相比,在中国人群中开展的真实世界研究数据更为有限,缺少大样本的临床数据研究,尤其是关于吡仑帕奈初始单药治疗儿童局灶性癫痫经验甚少,研究不足。因此吡仑帕奈单药在局灶性癫痫患儿治疗中的应用、疗效及安全性分析,成为本研究关注的问题。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2021年3月—2023年12月在徐州市儿童医院神经内科就诊新诊断的局灶性癫痫(伴或不伴全面强直阵挛发作)74例患儿研究对象,按照随机数字表法将其分为吡仑帕奈组和左乙拉西坦组,每组37例,本研究通过徐州市儿童医院医学伦理委员会批准(2021-05-13H11)患儿监护人均知情同意,并签署知情同意书,研究过程中保护受试者个人隐私与数据机密性。

1.1.1 纳入标准 ① 确诊为癫痫,符合国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)制定的诊断标准:按2017年ILAE制定的分类标准诊断^[1],发作类型为局灶性癫痫(伴或不伴全面强直阵挛发作),既往未曾用抗癫痫发作药物;② 年龄4~16岁;③ 患儿及家长知情同意,并自愿签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 伴有严重的呼吸、消化、泌尿、神经、循环、自身免疫性疾病及代谢性疾病;② 因颅内占位、颅内出血、中枢神经系统感染等中枢神经系统结构性病变导致的继发性癫痫、合并其他发作类型癫痫;③ 采集标本前1个月内发生全身性或中枢神经系统感染性疾病的患儿;④ 既往曾用任何抗癫痫发作药物;⑤ 对本研究使用药物过敏或不耐受患者。

1.2 治疗方法

左乙拉西坦组:口服左乙拉西坦,初始剂量3~5 mg/kg,2次/d,每1~2周递增5~10 mg/kg,最大剂量≤60 mg/kg。

吡仑帕奈组:口服吡仑帕奈初始剂量0.04 mg/kg,1次/d,每2~4周递增0.04 mg/kg,最大剂量≤12 mg/d。

两组均连续治疗12个月。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料收集 开始治疗前及治疗后12个月分别记录每一病例以下内容:① 姓名、性别、年龄、体重、身高等;② 疗效影响因素:既往用药史、过敏史、合并其他疾病及相关用药史;③ 依从性观察:能否按时间、按要求剂量服药。

1.3.2 癫痫发作控制情况 以抗癫痫发作药物开始前的3个月基线期间每月癫痫发作的频率(即每月癫痫发作的次数)为基线发作频率,比较两组患者治疗后12个月癫痫发作频率。根据制订判定标准:控制为完全不发作;有效为临床发作减少≥50%;无效为临床发作减少<50%。总有效率=(控制+有效)例数/总例数×100%。依据该标准记录并比较两组临床疗效。

1.3.3 脑电图改善情况 根据国际10-20系统,在没有镇静的情况下,使用带有19个电极的数字系统记录发作间期的4小时视频脑电图,两名脑电图师在对临床用药不知情的情况下对脑电图进行分析计算发作间期痫样放电指数,发作间期痫样放电指数=痫样波数量/h。改善情况分为:控制即痫样放电指数减少100%;明显改善:痫样放电指数≥50%;无改善:痫样放电指数<50%,总改善率=(控

制+明显改善)例数/总例数×100%。

1.3.4 不良反应 观察并记录两组治疗期间出现的药物相关不良反应,包括情绪激动、头晕/头痛、嗜睡、食欲减退、皮疹、呕吐、腹泻,辅助检查血常规、生化、血乳酸、血氨等。

1.3.5 miR-106b的检测及自噬相关蛋白表达水平 分别采集两组儿童晨起空腹外周血2 mL,运用qRT-PCR检测外周血的miR-106b表达水平,运用ELISA方法检测患儿外周血中自噬相关蛋白Beclin-1、LC3-II、P62水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用(n)表示,计数资料用率和百分比(%)表示。符合正态分布的两组间计量资料比较采用Student's t 检验,非正态分布时采用Mann-Whitney U 检验,治疗前后计量资料的自身对比采用配对 t 检验。计数资料在两组间的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,两组间的比较采用 $R \times C \chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料

本研究吡仑帕奈组男23例、女14例;年龄4~14岁,平均(8.2 ± 2.0)岁;左乙拉西坦组男21例、女16例;年龄5~13岁,平均(8.5 ± 1.9)岁;并一起记录其体质质量指数(body mass index, BMI)、病程、发作频率及EEG放电指数等一般资料,结果显示一般资料比较无差异($P > 0.05$)。见表1。

2.2 临床疗效及安全性

2.2.1 癫痫发作控制情况及保留率 治疗后12个月,吡仑帕奈组有8例因添加其他抗癫痫发作药物出组(5例加用奥卡西平、3例加用拉考沙胺),无发作率64.9%(24/37),总有效率81.1%(30/37),12个月保留率为78.4%(29/37),左乙拉西坦组有16例因添加其他抗癫痫发作药物出组(9例加用奥卡西平、7例加用拉考沙胺),无发作率40.5%(15/37),总有效率59.5%(22/37),12个月保留率为56.8%(21/37),吡仑帕奈组总有效率高于左乙拉西坦组总有效率,有统计学差异($P < 0.05$),见表2,吡仑帕奈组保留率高于左乙拉西坦组保留率,有统计学差异($P = 0.0298$),见图1。

2.2.2 脑电图改善情况 治疗后12个月的吡仑帕奈组脑电图控制率32.4%(12/37),总改善率为78.4%(29/37),左乙拉西坦组脑电图控制率

表 1 两组临床资料比较 [*n* (%) , $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	发作频率 (次/月)	EEG 放电指数 (个/h)
吡仑帕奈组	37	8.2±2.0	23 (62.1)/14 (37.8)	20.1±1.7	2.3±0.8	2.1±0.8	38.1±4.7
左乙拉西坦组	37	8.5±1.9	21 (56.7)/16 (43.2)	20.5±1.2	2.2±0.8	2.5±0.6	35.5±3.2
χ^2/t 值		0.60	0.22	1.13	1.01	0.23	2.25
<i>P</i> 值		0.55	0.64	0.26	0.32	1.65	0.14

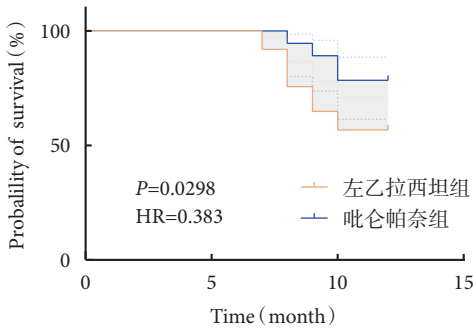


图 1 随访 12 个月左乙拉西坦组和吡仑帕奈组的保留率

16.2% (6/37), 总改善率为 56.8% (21/37), 两组脑电图总改善率比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.2.3 不良反应 吡仑帕奈组共有 4 例出现不良反应, 表现为头晕/头痛 2 例、嗜睡 1 例、皮疹 1, 不良反应发生率 10.8% (4/37), 左乙拉西坦组共有 9 例出现不良反应, 表现为有 4 例轻微的情绪激动、嗜睡 3 例、食欲减退 2 例, 不良反应发生率 24.3% (9/37), 两组不良反应发生率比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.3 治疗前后血清 miR-106b 水平比较

治疗前, 与左乙拉西坦组相比, 吡仑帕奈组 miR-106b 表达无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗 12 个月后, 吡仑帕奈组 miR-106b 表达较治疗前明显下降, 有统计学差异 ($P < 0.05$), 同时检测发现左乙拉西坦组 miR-106b 表达较治疗前明显下降, 有统计学差异 ($P < 0.05$), 左乙拉西坦组与吡仑帕奈组比较 miR-106b 表达均无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.4 自噬相关蛋白表达水平比较

治疗前, 与左乙拉西坦组相比, 吡仑帕奈组 Beclin-1、LC3- II、P62 表达均无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗 12 个月后, 左乙拉西坦组 Beclin-1、LC3- II 表达较治疗前明显下降, 均有统计学差异 ($P < 0.05$), P62 表达较治疗前增加, 有统计学差异 ($P < 0.05$), 吡仑帕奈组 Beclin-1、LC3- II 表达较治疗前明显下降, 均有统计学差异 ($P < 0.05$), P62 表达

表 2 两组患儿临床疗效癫痫发作控制情况比较 [*n* (%)]

组别	例数	控制	有效	无效	总有效
吡仑帕奈组	37	24 (64.9)	6 (16.2)	7 (18.9)	30 (81.1)
左乙拉西坦组	37	15 (40.5)	7 (18.9)	15 (40.5)	22 (59.5)
χ^2 值					4.14
<i>P</i> 值					0.04

表 3 两组患儿脑电图改善情况比较 [*n* (%)]

组别	例数	控制	明显改善	无改善	总改善
吡仑帕奈组	37	12 (32.4)	17 (45.9)	8 (21.6)	29 (78.4)
左乙拉西坦组	37	6 (16.2)	15 (40.5)	16 (43.2)	21 (56.8)
χ^2 值					3.95
<i>P</i> 值					0.04

表 4 两组患儿不良反应比较 [*n* (%)]

组别	例数	情绪激动	头晕/头痛	嗜睡	食欲减退	皮疹	总发生
吡仑帕奈组	37	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	4 (10.8)
左乙拉西坦组	37	4 (10.8)	0 (0.0)	3 (8.1)	2 (5.4)	0 (0.0)	9 (24.3)
χ^2 值							2.33
<i>P</i> 值							0.13

表 5 两组治疗前后血清 miR-106b 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-106b		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后		
吡仑帕奈组	37	1.47±0.42	1.24±0.26	9.89	<0.05
左乙拉西坦组	37	1.54±0.39	1.29±0.25	5.67	<0.05
<i>t</i> 值		1.29	1.63		
<i>P</i> 值		0.21	0.11		

较治疗前增加, 有统计学差异 ($P < 0.05$), 左乙拉西坦组与吡仑帕奈组比较 Beclin-1、LC3- II、P62 表达均无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 6。

3 讨论

癫痫是儿童神经系统最常见的慢性疾病之一, 癫痫的反复发作可能导致患儿认知功能低下、抑

表 6 两组自噬相关蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Beclin-1 (ng/mL)		P62 (ng/mL)		LC3- II (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
吡仑帕奈组	37	0.49±0.15	0.20±0.08 ^a	0.57±0.15	0.96±0.28 ^a	1.25±0.34	0.85±0.19 ^a
左乙拉西坦组	37	0.51±0.16	0.23±0.08 ^a	0.54±0.13	0.89±0.26 ^a	1.22±0.36	0.87±0.26 ^a
<i>t</i> 值		0.56	1.61	0.92	1.11	0.37	2.08
<i>P</i> 值		0.58	0.11	0.36	0.27	0.71	0.14

注: ^a与治疗前相比, *P*<0.05

郁、焦虑和发育迟缓等并发症,从而给家庭及社会带来沉重的压力。所以我们需要不断探索抗癫痫治疗方案和改善癫痫患儿的生活质量,随着医疗水平的不断发展,新型抗癫痫发作药物、生酮饮食、迷走神经刺激术、癫痫局灶病变切除术等治疗方法也越来越成熟,使得部分患儿可以摆脱癫痫发作的痛苦,得到良好的控制,但是仍有部分患儿对以上方案无效,寻找安全有效的理想状态的抗癫痫发作药物仍是亟待解决的问题。

近年来,吡仑帕奈可以通过与中枢神经系统 APMA 受体非竞争性结合,抑制神经元过度兴奋,减少异常放电,从而达到无发作。自其上市后,在多个国家使用的适应症为成人及 12 岁以上青少年局灶性癫痫的添加治疗,之后吡仑帕奈又先后获批单药治疗局灶性癫痫适应症和治疗 4 岁以上儿童局灶性癫痫的适应症,在临床应用中发现吡仑帕奈添加治疗难治性癫痫患者有效性、安全性和耐受性良好^[9-12]。在中国起初多作为添加治疗应用到临床,目前在单药治疗儿童局灶性癫痫临床应用研究较少。

本研究最终纳入了 74 例 4 岁以上局灶性癫痫患儿,根据选择的治疗用药情况分为左乙拉西坦组 (*n* =37) 和吡仑帕奈组 (*n* =37),两组在基线人口统计学和临床特征方面均无统计学差异,具有可比性。研究结果显示,治疗后 12 个月,吡仑帕奈组中有 8 例因添加其他药物后出组,该组患儿随访治疗后 12 个月癫痫无发作率 64.9%,临床发作控制的总有效率为 81.1%;左乙拉西坦组中 16 例患儿因添加其他药物后出组,该组 12 个月癫痫无发作率 40.5%,临床发作控制总有效率 59.5%,吡仑帕奈组总有效率高于左乙拉西坦组的总有效率,两组总有效率比较有统计学差异,说明吡仑帕奈治疗局灶性癫痫患儿随访 12 个月的疗效要优于左乙拉西坦治疗局灶性癫痫患儿随访 12 个月的疗效。有学者对比吡仑帕奈和奥卡西平初始单药治疗局灶性癫痫研究发现^[13],吡仑帕奈组 12 个月的癫痫无发作率

为 82.9%,结果显示吡仑帕奈治疗儿童新诊断局灶性癫痫的起效快且有效性高,其 12 个月无发作率高于本研究。在关于单药治疗 5 ~ 10 岁儿童初诊的局灶性癫痫的研究中发现,应用吡仑帕奈和拉考沙胺单药治疗 12 个月后,吡仑帕奈组患儿癫痫无发作率低于本研究,这可能与病例选择偏倚有关,需要更大样本或多中心合作进一步研究证实^[14]。

以往研究发现左乙拉西坦治疗部分性癫痫可有效减少患儿痫样放电频率^[15],本研究发现治疗后 12 个月的两组患儿的脑电图均有明显改善,痫样放电明显减少,提示两种药物均可以有效减少儿童局灶性癫痫的痫样放电,而治疗 12 个月后吡仑帕奈组脑电图改善率明显高于左乙拉西坦组的脑电图改善率,且有统计学差异,提示在减少儿童局灶性癫痫的痫样放电方面,吡仑帕奈要优于左乙拉西坦,在 2022 年的一项吡仑帕奈治疗局灶性癫痫和睡眠中癫痫电持续状态患儿的单中心回顾性研究中,也证实了吡仑帕奈可减少儿童局灶性癫痫的痫样放电^[16]。

在不良反应方面,本研究中均未出现与抗癫痫发作药物相关或无关的死亡报告,也没有发生严重不良事件,左乙拉西坦组的不良事件发生率 24.3%,吡仑帕奈组的不良事件发生率 10.8%。另有研究发现吡仑帕奈组 14.3% 患儿出现了均为轻微可耐受的不良反应,除了头晕外,还有易激惹和共济失调^[17-19]。在我们的研究中未见与吡仑帕奈相关的共济失调等不良反应。本研究主要通过建议患儿家长在临睡前给患儿喂药以缓解症状,本研究结果说明吡仑帕奈和左乙拉西坦两种药物的不良反应发生率均低,且无严重不良反应发生,安全性良好。在韩国一项多中心回顾性研究中发现吡仑帕奈应用于 ≥ 12 岁的局灶性癫痫患者,吡仑帕奈单药治疗后 12 个月保留率为 95.9%^[20],本研究中吡仑帕奈组患儿 12 个月保留率达 78.4%,提示无论是治疗 4 岁以上初诊断儿童局灶性癫痫还是治疗 12 岁以上初诊断儿童局灶性癫痫,吡仑帕奈保留率均较

高。总之,本研究提示在局灶性癫痫患儿选择单药治疗时,吡仑帕奈控制发作和脑电图改善方面均有较好疗效,这为临床医生在治疗局灶性癫痫患儿时提供了更多的选择。

既往关于 miR-106b、自噬相关蛋白与癫痫的研究较少,多与肿瘤、缺血性损伤等病理或应激反应有关。近年有研究发现 miR-106b 可减轻帕金森病人神经元凋亡,同时增强神经元自噬^[21]。在 2021 年 Kim 等^[22] 研究发现过表达 miR-106 b 可导致海马神经元 KCNQ 电流密度降低和放电频率增加,提示 miR-106 b 上调在癫痫病理生理学中的作用。An 等^[23] 研究发现癫痫患者血清 miR-106b 水平是升高的。在我们前期研究中发现,儿童血清 miR-106b 可作为癫痫潜在的疗效评价指标,其和自噬相关蛋白共同参与了癫痫的病理过程^[24]。本研究发现治疗 12 月后,两组 miR-106b、Beclin-1、LC3- II 水平均显著下降,P62 水平显著升高,也就是说吡仑帕奈和左乙拉西坦对癫痫患儿血中 miR-106b 及自噬相关蛋白 Beclin-1、P62、LC3- II 水平的影响较一致,提示 miR-106b 及自噬相关蛋白可能参与了两种药物抗癫痫发作过程。在本试验条件下,吡仑帕奈和左乙拉西坦均对外周血中 miR-106b 及自噬相关蛋白 Beclin-1、P62、LC3- II 水平表达有影响,但吡仑帕奈临床疗效优于左乙拉西坦,是否存在其他 miRNA 的参与此过程?目前尚不清楚,需进一步深入研究,曾在 cell 上报道过癫痫的自噬病理过程中有 AMPA 受体参与,下一步可在癫痫动物模型上深入探索吡仑帕奈与 miR-106b、自噬通路在抗癫痫发作中的深层关系。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 2 王珍珍. 长程视频脑电图对癫痫的诊断价值探究. 中外女性健康研究, 2023(6): 222-3,34.
- 3 孙丰森, 张世鹏, 许述. 4种抗癫痫新药的研究和开发. 国际药学研究杂志, 2018, 45(11): 845-51.
- 4 2014年《药学与临床研究》总目录. 药学与临床研究, 2014, 22(6): 581-584.
- 5 2023年《药学与临床研究》总目录. 药学与临床研究, 2023, 31(6): 577-580.
- 6 裴紫娟, 王博文, 笱玉兰. 吡仑帕奈单药治疗成人局灶性癫痫的临床疗效及安全性评价. 实用药物与临床, 2023, 26(2): 132-5.
- 7 石小莉, 李丽霞, 卢燕婷, 等. 吡仑帕奈添加治疗 ≥ 12岁局灶性癫痫患者的临床观察. 中华神经医学杂志, 2024, 23(1): 48-54.
- 8 姜振浩, 李蕊, 渠蕊, 等. 吡仑帕奈添加治疗儿童局灶性癫痫的疗效及影响因素. 实用药物与临床, 2023, 26(9): 816-820.
- 9 Li Y, Zeng Y, Mu J, *et al.* The efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory focal-onset seizures in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia Open*, 2022, 7(2): 271-279.
- 10 Mai J, Li H, He Y, *et al.* Efficacy and safety of perampanel as the first add-on therapy for children with epilepsy: a real-world multicenter prospective observational study. *Seizure*, 2024, 117: 44-49.
- 11 Chu SJ, Li Y, Tang JH. Effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel in pediatric patients (aged 4-12 years) with refractory epilepsy: an observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(45): e31408.
- 12 Lignore C, Izzi F, Manfredi N, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: a retrospective single center study. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 173-176.
- 13 Yi JQ, Huang S, Wu MJ, *et al.* Comparison of the effectiveness and safety of perampanel and oxcarbazepine as monotherapy in children and adolescents with newly diagnosed focal epilepsy. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1189058.
- 14 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.
- 15 杨黎, 董宪喆, 齐晓涟, 等. 左乙拉西坦在临床应用中疗效与安全性的研究进展. 中国新药杂志, 2021, 30(7): 607-610.
- 16 Yu T, Teng ZT, Liu XY, *et al.* Effectiveness of perampanel in the treatment of pediatric patients with focal epilepsy and ESES: a single-center retrospective study. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1026836.
- 17 张忠胜, 孔学健. 吡仑帕奈与奥卡西平单药治疗成人局灶性癫痫的有效性和安全性研究. 癫痫杂志, 2024, 10(1): 39-43.
- 18 麦子荆. 吡仑帕奈治疗儿童癫痫的有效性和安全性分析. 郑州大学, 硕士学位论文, 2022.
- 19 柯晓生. 吡仑帕奈在2~12岁中国汉族儿童药物难治性癫痫添加治疗中的疗效和安全性研究. 福建医科大学, 硕士学位论文, 2021.
- 20 Lim SC, Lee WG, Kim DW, *et al.* Safety and effectiveness of perampanel monotherapy after adjunctive therapy through retention rate in subjects with focal-onset seizures with or without focal to bilateral tonic-clonic seizures: a multicenter retrospective study in Korea. *Epilepsy Behav*, 2023, 145: 109291.
- 21 Bai X, Dong Q, Zhao L, *et al.* microRNA-106b-containing extracellular vesicles affect autophagy of neurons by regulating CDKN2B in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2021, 760: 136094.
- 22 Kim KW, Kim K, Kim HJ, *et al.* Posttranscriptional modulation of KCNQ2 gene expression by the miR-106b microRNA family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(47): e2110200118.
- 23 An N, Zhao W, Liu Y, *et al.* Elevated serum miR-106b and miR-146a in patients with focal and generalized epilepsy. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 311-316.
- 24 ZhaoJQ, Sang Y, Zhang Y, *et al.* Efficacy of levetiracetam combined with sodium valproate on pediatric epilepsy and its effect on serum miR-106b in children. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4436-4442.

收稿日期: 2024-12-27 修回日期: 2025-03-18



• 论 著 •

29 例热敏感相关癫痫患儿临床表型及分子遗传学分析



连子硕, 张晓莉, 李林, 郭芪良, 贾天明, 董燕, 李小丽, 陈豪, 卢晓庆

郑州大学第三附属医院 儿科(郑州 450052)

【摘要】 目的 分析热敏感相关癫痫患儿的临床特征及相应的遗传学特点。方法 回顾郑州大学第三附属医院小儿神经内科 2017 年 1 月—2022 年 12 月期间诊治、临床资料完整并进行分子遗传学检测的 29 例热敏感相关癫痫患儿,详细填写临床资料登记表,回顾总结其临床特征、脑电图表现、神经影像学检查、抗癫痫发作药物的选择、疗效,并对发育指标进行评估随访。结果 29 例热敏感相关癫痫患儿中男 13 例(44.8%)、女 16 例(55.2%); Dravet 综合征 10 例(34.5%)、遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 3 例(10.3%)、*PCDH19* 基因相关癫痫 1 例(3.4%); 起病年龄为 2~25 月龄,其中 2~12 月龄起病 19 例(65.5%)、>12 月龄起病 10 例(34.5%)。1 例遗传性癫痫伴热性惊厥附加症患儿所有发作均为发热后发作,另 28 例患儿均夹杂无热惊厥,首次发热惊厥与出现无热惊厥间隔时间为 0.09~116 个月,出现无热惊厥年龄为 5~134 月龄。存在单一发作类型 6 例(20.7%)、存在 2 种及以上发作类型患儿 23 例(79.3%)。存在全面性强直-阵挛发作 24 例(82.8%)、全面性强直发作 9 例(31.0%)、局灶性发作 18 例(62.1%)、失神发作 4 例(13.8%)、痉挛发作 1 例(3.4%)。10 例(34.5%) 患儿存在癫痫持续状态,13 例(44.8%) 存在丛集性癫痫发作。16 例(55.2%) 患儿存在阳性家族史,其中 8 例(27.6%) 患儿有热性惊厥家族史,11 例(37.9%) 患儿有无热惊厥发作/癫痫家族史;就诊时及随访中发现 22 例(75.9%) 存在不同程度的发育迟缓。共检出 20 例与癫痫明确相关的致病/疑似致病性基因变异/拷贝数变异病例,检出率为 68.9%,分别为 *SCN1A* 基因变异(11 例)、*GABRB2* 基因变异(1 例)、*GABRG2* 基因变异(1 例)、*PCDH19* 基因变异(1 例)、*SPTBN1* 基因变异(c.1081_c.1097delAACTTGGAAGTGCTGCTinsCA, 1 例)、*ASNS* 基因变异(c.146G>A, 1 例)、4p16.3 区段拷贝数变异(3 例)及 16p11.2 区段拷贝数变异(1 例),其中 *SPTBN1* 及 *ASNS* 基因变异为热敏感相关癫痫既往国内未见报道的新基因变异。结论 热敏感相关癫痫大多数在婴儿期起病,其发作形式多样,临床症状严重程度不一,常伴有癫痫持续状态及丛集性癫痫发作,且多合并不同程度的发育迟缓。本研究发现了既往国内未见报道的 *SPTBN1* 及 *ASNS* 新基因变异,其可能是热敏感相关癫痫新的相关基因,这使热敏感相关癫痫的基因谱和表型谱更加丰富。

【关键词】 热性惊厥; 热敏感; 癫痫; 全外显子组测序; 拷贝数变异测序

Clinical phenotype and molecular genetic analysis of 29 cases of epilepsy related to fever sensitivity

LIAN Zishuo, ZHANG Xiaoli, LI Lin, GUO Qiliang, JIA Tianming, DONG Yan, LI Xiaoli, CHEN Hao, LU Xiaoqing

Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Jia Tianming, Email: jtm226@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and corresponding genetic features of epilepsy related to fever sensitivity. **Methods** Retrospectively review 29 children with epilepsy related to fever sensitivity who were diagnosed and treated in the Department of Pediatric Neurology of the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2017 to December 2022, with complete clinical data and underwent molecular genetic testing. Fill in the clinical data registration form in detail, and retrospectively summarize their clinical characteristics, electroencephalogram (EEG) manifestations, neuroimaging examinations, the selection of antiepileptic drugs, curative effects, and evaluate and

DOI: 10.7507/2096-0247.202502010

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200439)

通信作者: 贾天明, Email: jtm226@sina.com



follow up the developmental indicators. **Results** Among the 29 children with epilepsy related to fever sensitivity, there were 13 males (44.8%) and 16 females (55.2%); 10 cases (34.5%) were Dravet syndrome, 3 cases (10.3%) were genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+), and 1 case (3.4%) was *PCDH19* gene-related epilepsy. The age of onset ranged from 2 to 25 months. Among them, 19 cases (65.5%) had an onset age of 2 to 12 months, and 10 cases (34.5%) had an onset age greater than 12 months. In 1 case of GEFS+ child, all seizures occurred after fever, and in the other 28 children, afebrile seizures were present. The interval between the first febrile seizure and the appearance of afebrile seizures was 0.09 to 116 months; the age of appearance of afebrile seizures was 5 to 134 months. There were 6 cases (20.7%) with a single seizure type, and 23 cases (79.3%) with 2 or more seizure types. There were 24 cases (82.8%) with generalized tonic-clonic seizures, 9 cases (31.0%) with generalized tonic seizures, 18 cases (62.1%) with focal seizures, 4 cases (13.8%) with absence seizures, and 1 case (3.4%) with spasm seizures. 10 cases (34.5%) of children had status epilepticus, and 13 cases (44.8%) had cluster seizures. 16 cases (55.2%) of children had a positive family history, among which 8 cases (27.6%) had a family history of febrile seizures, and 11 cases (37.9%) had a family history of afebrile seizures/epilepsy; during the initial visit and follow-up, 22 cases (75.9%) were found to have developmental delays of varying degrees. Pathogenic/suspected pathogenic gene variants/copy number variants clearly related to epilepsy were detected in 20 cases, with a detection rate of 68.9%, including *SCN1A* gene variants (11 cases), *GABRB2* gene variants (1 case), *GABRG2* gene variants (1 case), *PCDH19* gene variants (1 case), *SPTBN1* gene variants (c.1081_c.1097delAACTTGGAAGTGCTGCTinsCA, 1 case), *ASNS* gene variants (c.146G>A, 1 case), copy number variants in the 4p16.3 region (3 cases), and copy number variants in the 16p11.2 region (1 case). Among them, the gene variants of *SPTBN1* and *ASNS* are novel gene variants that have not been previously reported in China for epilepsy related to fever sensitivity. **Conclusion** Epilepsy related to fever sensitivity mostly occurs in infancy, with diverse seizure patterns, varying degrees of severity of clinical symptoms, often accompanied by status epilepticus and cluster seizures, and mostly combined with developmental delays of varying degrees. This study found that the gene variants of *SPTBN1* and *ASNS*, which have not been previously reported in China, may be rare pathogenic genes for epilepsy related to fever sensitivity.

【Key words】 Febrile Seizures; Fever sensitive; Epilepsy; Whole exome sequencing; Copy number variation sequencing

热敏感相关癫痫是指具有热敏感特征的一类癫痫,多为发热诱发,初次发作多诊断为“热性惊厥(febrile seizures, FS)”,在以后的发作中,仍以热敏性为基本特征,但常常会夹杂或多或少的无热惊厥,并在以后的病程逐渐演变为某种癫痫综合征,发作形式常以全面性强直阵挛发作演变为多种形式的发作^[1-3]。主要包括 Dravet 综合征(Dravet syndrome, DS),遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)和 *PCDH19* 基因相关癫痫等^[2, 3]。其中,GEFS+是一种以家系为单位进行诊断的癫痫综合征,DS 多数在达到一定年龄出现典型临床表现时才被诊断,*PCDH19* 基因相关癫痫发病率有明显的性别差异。由于前述癫痫综合征预后差异明显,从预后较好的 GEFS+至预后较差的 DS 和 *PCDH19* 基因相关癫痫,因此,通过基因学检查对热敏感相关癫痫患儿进行早期识别、诊断,有助于临床治疗和管理,提高患儿生活质量。

随着全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)、全基因组测序(whole genome sequencing,

WGS)及拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)等遗传分析技术的发展,临床中基因检测的应用越来越广泛。现已发现大多数离子通道基因及其相关调控基因均是“热敏感”癫痫的易感基因,更多的热敏感相关癫痫相关基因变异被发现^[3, 4]。对于有家族史、发病年龄特殊、发作频繁等不符合一般 FS 患者可积极进行基因检测,有利于早预警、早诊断,有助于精准、个体化治疗,进行疾病科学管理,也有利于判断预后及预测疾病转归。本研究通过回顾性研究分析 29 例热敏感相关癫痫患儿的临床表型及分子遗传学检测结果,总结其临床特征,旨在帮助临床医生对该类疾病患儿早识别、早诊断,进行精准、个体化的治疗方案,提高患者远期预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2017 年 1 月—2022 年 12 月郑州大学第三附属医院小儿神经内科住院部或门诊就诊的 29 例确诊为热敏感相关癫痫并行分子遗传学检测的患



者临床资料。所有患者法定监护人均知情同意并签署知情同意书,本研究经郑州大学第三附属医院医学伦理委员会批准(2020 医伦审第 57 号)。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 首次发作为发热后惊厥发作,即一次热程中(肛温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,腋温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)出现的惊厥发作,并与中枢神经系统感染、中毒性脑病、代谢紊乱、急性中毒或遗传代谢病等其他病因所致的惊厥发作相鉴别^[5]。

(2) 全部病例均符合 2017 年国际抗癫痫联盟(International league against epilepsy, ILAE)的癫痫(epilepsy)诊断标准^[6]: ① 至少两次间隔 $>24\text{ h}$ 的非诱发性或非反射性发作;② 一次非诱发性或非反射性发作,并且在未来 10 年内,再发发作风险与两次非诱发性发作后再发风险相当, $>60\%$ (再发发作风险:存在既往脑损伤病史;脑电图(electroencephalography, EEG)有痫样异常表现;脑部影像学存在致痫病变;首次发作为夜间发作);③ 诊断某种癫痫综合征^[6]。

(3) 头颅影像学异常的病例 EEG 异常放电与异常部位不构成对应关系。

(4) 进行分子遗传学检测。

1.2.2 排除标准 ① 不完整的临床病历资料者,或监护人拒绝提供相关信息;② 既有或已有颅内感染、外伤史或颅内肿瘤等病史者;③ 合并急慢性系统性疾病者;④ 未规律进行电话/门诊随访或失访。

1.3 方法

1.3.1 临床资料的收集 收集所有患儿的人口统计学信息及临床资料,包括性别、起病年龄、发作类型、发作频率、发作持续时间、有无丛集性癫痫发作(即成人 24 h 内出现 3 次或 3 次以上发作,儿童则为 12 h 内,发作间期为 8 h 或更短,且两次发作之间意识恢复至正常水平)^[7]、有无癫痫持续状态(即一次癫痫发作持续 30 min 以上,或反复发作而间歇期意识不能恢复到基线水平)^[8]、个人史、家族史、精神运动发育情况、头颅核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、EEG 结果、抗癫痫发作药物应用情况等相关资料。

1.3.2 遗传学检测 家属签署知情同意书后采集患儿及父母的外周血各 2~3 mL,委托北京康旭医学检验所、北京智因东方转化医学研究中心、赛福解码(北京)基因科技有限公司、安吉康尔(深圳)科技有限公司进行分子遗传学检测,包括 WES、WGS、CNV-seq 等。并对可疑致病变异进行

Sanger 测序验证变异位点,追踪其来源。测序结果经过人类基因突变数据库和千人基因数据库等相关数据库(HGMD、Pubmed、Clinvar 等数据库)分析,依据 ACMG(美国医学遗传学与基因组学学会)推荐的最新标准和指南进行评价^[9]。

1.3.3 精神运动发育评估 29 例患者均进行精神运动发育评估,根据患儿的年龄选择 Griffiths 发育评估量表(Griffiths mental development scales)或韦氏儿童智力量表(Wechsler intelligence scale for children, WISC)对患儿精神运动发育情况进行评估。

1.3.4 预后随访 每隔 3~6 个月通过专科门诊定期随访、儿科住院或电话进行随访,随访内容包括抗癫痫发作药物使用情况、是否有癫痫发作、癫痫发作频率、癫痫发作表现、精神运动状况、是否有发育迟缓^[10]等。随访至少 2 年,末次随访时间为 2024 年 12 月。

2 结果

2.1 临床特点

根据纳入、排除标准共纳入 29 例热敏感相关癫痫患儿,其中,男 13 例(44.8%)、女 16 例(55.2%)。诊断 Dravet 综合征 10 例(34.5%)、遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 3 例(10.3%)、PCDH19 基因相关癫痫 1 例(3.4%)、未能诊断癫痫综合征的 15 例患儿中伴发局灶性发作 8 例(27.6%)、伴其它发作类型 7 例(24.1%)。29 例热敏感相关癫痫患儿起病年龄为 2~25 月龄,中位年龄 9(7.00, 18.00)月龄,其中 2~12 月龄(婴儿期内)起病 19 例(65.5%)、 >12 月龄起病 10 例(34.5%)。1 例 GEFS+ 患儿所有发作均为发热后发作,另 28 例患儿均夹杂无热惊厥,首次发作与出现无热惊厥间隔时间为 0.09~116 个月,出现无热惊厥年龄为 5~134 月龄。16 例(55.2%)患儿存在阳性家族史,其中 8 例(27.6%)患儿有热性惊厥家族史、11 例(37.9%)患儿有无热惊厥发作/癫痫家族史。

29 例患儿存在单一发作类型 6 例(20.7%)、存在 2 种及以上发作类型患儿 23 例(79.3%)。其中出现全面性强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 24 例(82.8%)、全面性强直发作(generalized tonic seizure, GTS) 9 例(31.0%)、局灶性发作(focal seizure) 18 例(62.1%)、失神发作(absence seizure) 4 例(13.8%)、痉挛发作(spasm seizure) 1 例(3.4%)。10 例(34.5%)患儿存在癫痫持续状态,13 例(44.8%)患儿存在丛集性癫痫发

作。22例存在不同程度的发育迟缓(75.9%),其中存在轻度发育迟缓15例(48.3%)、中度发育迟缓2例(6.9%)、重度发育迟缓5例(17.2%),其中以语言发育迟缓为主要表现。头颅MRI结果异常占6例(20.7%);首次EEG异常的占12例(41.4%)。

2.2 全外显子测序及拷贝数变异测序结果

29例热敏感相关癫痫患儿共检出20例与癫痫明确相关的致病/疑似致病性基因变异/拷贝数变异病例,检出率为68.9%。其中SCN1A基因变异11例,均为新发变异(错义突变7例、无义突变1例、移码突变1例、插入突变1例及剪切突变1例);GABRB2新发错义突变1例;GABRG2母源错义突变1例;PCDH19新发错义突变1例;SPTBN1新发缺失插入突变1例;ASNS纯合错义突变1例;4p16.3区段拷贝数变异3例,16p11.2区段拷贝数变异1例。

其中SPTBN1新发缺失插入突变:c.1081_c.1097delAACTTGGAAGTGCTGCTinsCA、ASNS纯合错义突变:c.146G>A为既往未见报道的新基因变异。根据ACMG评分原则,这2例未见报道的新基因变异的判断依据分别为:PS2+PM2+PM4;PS3+PM1+PM2+PP3[PS2:患者出现新发变异,并且没有家族史(经过双亲验证);PS3:已经通过体内和体外的功能实验明确证实会导致基因功能受损的变异;PM1:突变发生的结构域有重要功能或者是突变热点;PM2:在ESP数据库中(Exome Sequencing Project),千人数据库(1000 Genomes Project)及EAC数据库(Exome Aggregation Consortium)中未发现的变异,或隐性遗传的突变频率为低频;PM4:非重复区域的框内缺失/插入突变引起的蛋白长度改变以及终止密码子处的延伸突变导致的蛋白长度改变;PP3:多个预测性工具预测该突变对蛋白有破坏性影响^[9]。

2.3 基因型和临床表型分析

检出SCN1A基因突变11例:9例出现癫痫持续状态,6例出现丛集性癫痫发作,8例存在轻度发育迟缓,2例存在中度发育迟缓,1例患儿存在重度发育迟缓,3例首次EEG异常。GABRB2新发错义突变1例:出现丛集性癫痫发作,伴有轻度发育迟缓,首次EEG正常。GABRG2基因突变1例:发育正常,首次EEG正常。PCDH19基因突变1例:出现丛集性癫痫发作,存在中度发育迟缓,首次EEG异常。SPTBN1基因突变1例:伴有轻度发育迟缓,首次EEG异常。ASNS基因突变1例:伴有重度发育迟缓,首次EEG正常。4p16.3区段拷贝

数变异3例:1例出现癫痫持续状态,2例出现丛集性癫痫发作,3例存在重度发育迟缓,首次EEG异常3例。16p11.2区段拷贝数变异1例:伴有轻度发育迟缓,首次EEG异常。具体临床表现见表1。

3 讨论

本研究中检测出致病/疑似致病性单核苷酸变异(与热敏感相关癫痫相关)16例,包括既往报道过的SCN1A、GABRB2、GABRG2、PCDH19、基因变异14例及既往未见报道的疑似致病的新基因变异SPTBN1:c.1081_c.1097delAACTTGGAAGTGCTGCTinsCA及ASNS:c.146G>A2例。同时,检测出致病/疑似致病性拷贝数变异(与热敏感相关癫痫相关)4例,包括4p16.3区段拷贝数变异3例及16p11.2区段拷贝数变异1例。其中Dravet综合征、GEFS+及PCDH19基因相关癫痫占12例。

SCN1A基因致病性变异可导致GEFS+、DS或SCN1A基因相关早发性发育性癫痫脑病等轻重不一的癫痫综合征^[11],但大部分SCN1A基因突变患儿患有DS,且首次发作年龄越小,患DS的概率越高^[12]。且既往研究表明,DS患儿的致病性变异基因约80%为SCN1A基因,其中新发变异占90%以上^[11]。本研究中9例SCN1A基因突变致DS患儿起病年龄平均为6月龄,7例患儿出现癫痫持续状态,6例患儿出现丛集性癫痫发作,起病前生长发育均正常,现均有不同程度的精神或运动发育迟缓,7例患儿给予3种及以上抗癫痫发作药物治疗,现仍有发作,7例起病初期EEG表现为正常,9例头颅MRI均无异常。余2例中1例患儿伴有轻度发育迟缓,现应用丙戊酸钠、托吡酯联合氯巴占治疗,约间隔4~6个月发作1次;另1例患儿则诊断为癫痫伴发育性癫痫脑病,并伴有中度发育迟缓,前后给予多种抗癫痫发作药物治疗,现应用左乙拉西坦联合托吡酯治疗,近6年1个月余无发作。

GABRB2基因、GABRG2基因位于染色体5q34,均为氯离子通道GABA_A受体基因家族的成员,GABRB2基因编码GABA_A受体-β2亚基、GABRG2基因编码GABA_A受体-γ2亚基^[13-15]。GABR基因突变致使GABA_A受体的功能缺陷,会导致神经元兴奋和抑制的显著不平衡,从而导致大脑的去抑制和高兴奋性,进而导致癫痫发作。GABR基因致病性变异可导致GEFS+、儿童失神癫痫(childhood absence epilepsy, CAE)、DS、婴儿癫



表 1 热敏感相关癫痫患儿的临床症状及遗传性病因

编号	末次随访 年龄 (岁)	性别	起病 月龄	是否出 现癫痫 持续 状态	是否有 从集性 癫痫 发作	起病后 多久出 现无热 抽搐	出现无 热抽搐 年龄 (年龄)	临床诊断	应用抗癫痫发 作药物(排列顺 序为先后加用 顺序)	发作频率	基因/CNV类型	家系 验证	家族史	ACMG 评价	脑电图
例1	5	女	7	否	是	7个月	14	Dravet综合征	VPA、LEV、TPM	1次/9天~6个月	SCN1A: c.512delT, p.Ile171Lysfs*10	新发	无	致病	7月龄: 正常。1岁2月龄: 正常。1岁5月 龄: 非发作期背景慢化。1岁10月龄: 背景 节律4-5Hz
例2	6	女	6	是	否	5个月	11	Dravet综合征	VPA、LEV、CLB、 TPM	1次/1月~6个月, 近4月余无发作	SCN1A: c.1047T>G, p.Y349*	新发	叔叔、姨姥姥 有抽搐史, 叔 叔确诊癫痫	致病	6月龄: 正常。2岁11月龄: 正常。5岁7月 龄: 背景活动慢于同龄标准
例3	6	男	7	是	否	25天	8	Dravet综合征	LEV、VPA、TPM	1次/15天~3个月	SCN1A: c.3818C>T, p.A1 273V (p.Ala1 273Val)	新发	无	致病	7月龄: 正常。1岁3月龄: 正常
例4	5	男	7	是	否	16个月	23	Dravet综合征	VPA、TPM	1次/1月~4个月, 近6月余无发作	SCN1A: c.1129>T, p.R377X	新发	无	致病	2岁龄: 正常。2岁9月龄: 正常
例5	4	男	5	是	是	5个月	10	Dravet综合征	VPA、TPM、LEV	1次/15天~1个 月, 近3个月余无 发作	SCN1A: c.1738C>T, p.R580X	新发	无	致病	5月龄: 轻度弥散异常。7月龄: 正常。1岁 7月龄: 正常。2岁11月: 背景活动慢化, 醒睡期双侧额、枕、颞区为主大量慢波发 放, 枕、后颞区著。3岁10月: 醒睡期右侧 中央、顶、中后颞区大量尖波、尖慢波发 放, 顶、中后颞区即睡眠 期著
例6	2	女	4	是	是	1个月	5	Dravet综合征	VPA、LEV、CLB、 TPM	1次/1月~3个月	SCN1A: c.1602_c. 1603insT, p.R535fs*5 (p.Arg535fsTer5)	新发	无	致病	5月龄: 正常。10月龄: 背景活动偏慢。 2岁2月龄: 背景活动偏慢, 清醒期双侧中 央、顶及中线区多量慢波阵发
例7	9	女	2	是	是	9个月	11	Dravet综合征	VPA、LEV、 OXC、LTG、TPM	多则1~3次/天, 少则1次/1月~6 个月, 近1年余无 发作	SCN1A: c.5165C>T, p.Thr1722Ile	新发	无	致病	5月龄: 正常。1岁11月龄: 正常。2岁3月 龄: 正常。2岁10月龄: 背景慢化。6岁8月 龄: 背景活动偏慢
例8	7	女	5	是	否	5个月	10	癫痫	LEV、VPA、 TPM、CLB	1次/15天~6个月	SCN1A: c.1177C>T, p.Arg393Cys	新发	父亲有高热 惊厥史, 母亲 有抽搐史	致病	8月龄: 背景偏慢, 低、中幅3-5Hz慢波。 2岁11月龄: 背景活动偏慢。6岁6月龄: 背 景活动偏慢
例9	15	女	12	是	否	48个月	60	癫痫, 发育性 癫痫脑病	VPA、CZP、LEV、 TPM	1次/6月~32个 月, 近6年1个月余 无发作	SCN1A: c.5312T>A, p.Ile1771Asn	新发	无	致病	9岁6月龄: 正常。12岁2月龄: 正常。14岁 1月龄: 清醒期少量广泛慢波阵发

续表 1

编号	末次随访 年龄 (岁)	性别	起病 年龄	是否出 现癫痫 持续 状态	是否有 丛集性 癫痫 发作	起病后 多久出 现无热 抽搐	应用抗癫痫发 作药物(排列顺 序为先后加用 顺序)	发作频率	基因/CNV类型	家系 验证	家族史	ACMG 评价	脑电图
例10	7	男	6	是	是	4个月	Dravet综合征 VPA、TPM、 LEV、CLB	1次/1月~4个月	SCN1A: c.2589+3 (IVS14) A>T	新发	堂叔有 抽搐史	疑似致病	6月龄: 正常。11月龄: 正常。1岁4月龄: 正常。1岁11月龄: 正常。3岁3月龄: 正 常。6岁11月龄: 正常
例11	4	女	7	否	是	8个月	Dravet综合征 VPA、OXC、 LEV、TPM、CZP	1次/15天~6个月	SCN1A: c.935T>C, p.Phe312Ser	新发	表姨有热性 惊厥史	疑似致病	1岁11月龄: 背景节律4~6HZ, 清醒期多量 双侧中央、顶及中线区为主及广泛慢波发 放。2岁8月龄: 正常。3岁3月龄: 背景活 动偏慢。3岁9月龄: 背景活动偏慢。4岁 4月龄: 背景活动偏慢
例12	15	女	18	否	否	116个月	134 VPA、LEV、OXC	1次/6月~44个 月, 近1年9个月余 无发作	SCN1A: c.958G>C, p.Asp320His	新发	无	临床意义 未明	4岁龄: 正常。6岁11月龄: 正常。10岁7月 龄: 正常。11岁1月龄: 背景偏慢, 广泛性 棘慢、慢波阵发, 前头部著。11岁5月龄: 背景活动偏慢, 广泛尖慢波、慢波阵发。 13岁2月龄: 醒睡各期大量前头部为主及广 泛棘波、棘慢波、慢波发放
例13	7	男	22	否	是	32个月	54 VPA、ZNS、CLB	多则2~6次/天, 少则1次/1月~6 个月	SCN1A: c.4094G>T, p.G1365V	父源	父亲有 抽搐史	临床意义 未明	2岁3月龄: 背景活动偏慢。3岁1月龄: 正 常。4岁4月龄: 正常
例14	3	男	9	否	是	14天	Dravet综合征 VPA、LEV、 TPM、CLB	多则10余次/天, 少则1次/1月~3 个月	GABRB2: c.719G>A, p.R240K (p.Arg240Lys)	新发	无	疑似致病	9月15天龄: 正常。9月23天龄: 背景活动 偏慢, 醒睡期双侧后头部为主及广泛慢波、 棘慢波发放, 可局限, 右侧及清醒期著, 监 测到清醒期频繁不典型失神发作。10月 18天龄: 背景活动偏慢 (3~4Hz); 醒睡双 侧中央、后头部多量慢波阵发或连发, 偶见 广泛, 清醒期著。1岁3月龄: 背景活动偏 慢, 醒睡期双侧后头部为主及广泛多量慢 波、棘慢波发放, 右侧及清醒期
例15	11	女	25	否	否	37个月	62 VPA	1次/7月~28个 月, 近5年4个月余 无发作	GABRG2: c.373C>T, p.R125C	母源	母亲、姨及姨 家、舅家表兄 弟姐妹多人 有热性惊厥 史	致病	6岁5月龄: 正常。7岁1月龄: 正常



续表 1

编号	末次随访 年龄 (岁)	性别	起病 月龄	是否出 现癫痫 持续 状态	是否从 癫痫 发作	起病后 多久出 现无热 抽搐	出现无 热抽搐 年龄 (年龄)	临床诊断	应用抗癫痫发 作药物(排列顺 序为先后加用 顺序)	发作频率	基因/CNV类型	家系 验证	家族史	ACMG 评价	脑电图
例16	7	女	10	否	是	3天	10	PCDH19基因 相关癫痫	LEV、PB、OXC、 TPM、VPA、CZP	多则5~6次/天、 少则1次/4月 ~10个月,近2年 余无发作	PCDH19: c.418G>A, p.Glu140Lys	新发	无	致病	10月龄:背景活动偏慢。2岁1月龄:背景活 动偏慢。2岁6月龄:正常。4岁6月龄:背 景活动偏慢,醒睡期额、颞为主大量慢波发 放,清醒期额、颞为少量慢波,中央、顶、枕 区及中线区多量棘波、棘慢波发放,右侧及 中线区著
例17	6	男	13	否	否	31个月	44	癫痫	VPA	1次/1月~15个 月,共5次,近3年 1个月余无发作	SPTBN1: c.1081_c.1097delAACT TGGAAGTCTGCTGCTin sCA, p.N361_L366delinsH (p.Asn361_Leu366deli nsHis)	新发	无	疑似致病	3岁7月龄:睡眠期右侧顶区稍多量尖波发 放。5岁5月龄:醒睡期右侧(中央、顶、中 后颞)区多量棘波、棘慢波发放,左侧偶 见,睡眠期著。5岁8月龄:醒睡期右侧中 央、顶及中线区少量慢波及不典型棘慢波 阵发,偶见广泛;睡眠期右侧前额少量低波 幅棘波、棘慢波发放
例18	6	男	7	否	否	13个月	20	癫痫,天冬酰 胺合成酶缺 乏症	VPA、LEV、 LCM、CZP、吡仑 帕奈	多则1~2次/天, 少则1次/2月~5 个月	ASNS: c.146G>A, p.R49Q	纯合	太姥爷有 抽搐史	疑似致病	9月龄:正常。1岁1月龄:正常。1岁5月 龄:背景偏慢。1岁9月龄:背景慢化 (2~3Hz),中央、顶、颞多灶尖波、尖慢 波,睡眠期著。2岁3月龄:背景慢化、多灶 尖波、棘波,右侧(枕、后颞)及左侧(中、后 颞)区著,监测1侧由右侧枕区起源部分性 发作。2岁10月龄:背景活动偏慢,醒睡期 双侧中央、顶、枕、中后颞及中线区多灶棘 波、多棘波、棘慢、多棘慢波、慢波发放,右 侧后头部、中线区及睡眠期著
例19	7	女	8	否	是	13个月	21	癫痫	VPA、LEV、 TPM、LTG	多则3~10次/天, 少则1次/2月~4个 月,近3年9个月余 无发作	GABRB3: c.922A>T, p.Met308Leu	父源	父亲、爷爷有 热性惊厥史	临床意义 未明	1岁9月龄:脑电异常。1岁10月龄:背景偏 慢,大量棘慢波及多量慢波、棘慢波,失神 发作。3岁3月龄:背景活动偏慢,醒睡双 侧中央、顶、枕、颞区多量棘波、棘慢波阵 发或散发,右侧后头部及睡眠期著。5岁 4月龄:正常。6岁4月龄:正常

续表 1

编号	末次随访 年龄 (岁)	性别	起病 年龄	是否出 现癫痫 持续 状态	是否有 丛集性 癫痫 发作	起病后 多久出 现无热 抽搐	年龄 (年龄)	临床诊断	应用抗癫痫发 作药物(非列顺 序为先后加用 顺序)	发作频率	基因/CNV类型	家系 验证	家族史	ACMG 评价	脑电图
例20	5	男	7	否	是	4个月	11	癫痫	VPA、LEV、 TPM、LTG	多则1~3次/天, 少则1次/6月 ~12个月	SCN2A: c.1436G>T, p.Gly479Val	母源	母亲有抽搐 史	临床意义 未明	1岁龄: 正常。1岁2月龄: 背景活动偏慢 (4~6Hz)。1岁4月龄: 背景活动偏慢。 2岁2月龄: 背景活动偏慢。2岁6月龄: 背 景活动偏慢。5岁7月龄: 背景活动: 背景 慢于同龄标准; 发作间期: 醒-睡各期, 广 泛性, 棘慢波/尖慢波, 慢波, 快波活动, 可 局限; 未见与痫性发作相关心电、肌电改 变
例21	12	女	24	否	否	12个月	36	癫痫	VPA、PB、LEV、 LTG	1次/6月~12个 月, 近1年4个月余 无发作	SCN2A: c.73A>G, p.Ile25Val	母源	母亲有热性 惊厥史	临床意义 未明	5岁8月龄: 正常。7岁5月龄: 正常。9岁 7月龄: 睡眠期中线区及双侧额区少量棘 波, 棘慢波发放
例22	12	男	21	否	否	84个月	105	遗传性癫痫伴 热性惊厥附加 症	VPA、OXC	1次/3月~5个月, 近1年余无发作	SCN8A: c.2371-6A>G	母源	母亲、弟弟有 热性惊厥史, 哥哥确诊癫 痫	临床意义 未明	1岁9月龄: 正常。9岁7月龄: 醒睡双侧中 央、顶、中后额及中线区多量棘波、棘慢波 发放, 睡眠期著。10岁4月龄: 醒睡双侧中 央、顶、中后额区大量棘波、棘慢波发放, 右侧中央区及睡眠期著。11岁4月龄: 醒睡 各期多量棘波、棘慢波、慢波发放, 清醒期 著; 醒睡各期双侧(额、中央、中额)及中线 区大量棘波、棘慢、多棘波发放, 左侧及睡 眠期著
例23	10	男	18	否	否	未出现	未出现	遗传性癫痫伴 热性惊厥附加 症	VPA、OXC	1次/6月~12个 月, 近1年11个月 余无发作	SCN8A: c.2371-6A>G	母源	母亲、哥哥有 热性惊厥史, 弟弟确诊癫 痫	临床意义 未明	8岁4月龄: 醒睡各期双侧后头部大量慢波 发放, 左侧及睡眠期著。8岁9月龄: 背景 8~9Hz, 醒睡各期左侧枕、后额区多量慢 波阵发, 后额区及睡眠期著。9岁3月龄: 正常
例24	5	男	7	否	否	4个月	11	癫痫	VPA	1次/15天~3个 月, 近1年余无 发作	HCN1: c.818G>A, p.Arg273Lys	母源	双胞胎哥哥、 外婆有抽搐 史, 双胞胎哥 哥确诊癫痫	临床意义 未明	10月龄: 正常。11月龄: 背景活动偏慢



续表 1

编号	末次随访 年龄 (岁)	性别	起病 月龄	是否出 现癫痫 持续 状态	是否有 从集性 癫痫 发作	起病后 多久出 现无热 抽搐	出现无 热抽搐 年龄 (年龄)	临床诊断	应用抗癫痫发 作药物(排列顺 序为先后加用 顺序)	发作频率	基因/CNV类型	家系 验证	家族史	ACMG 评价	脑电图
例25	6	男	25	否	否	34个月	59	癫痫	LEV、VPA	1次/1月~10个 月,近1年2个月余 无发作	ATPIA2: c.2277G>A, p.Val759=	母源	父母、姐姐有 热性惊厥史	临床意义未 明	4岁11月龄:背景活动偏慢,双侧后头部及 中线区多量慢波发放。5岁9月龄:睡眠期 广泛性后头部为主,棘慢波/尖慢波,多棘 慢波
例26	3	女	10	是	是	3个月	13	癫痫, Wolf- Hirschhorn综 合征	VPA、ZNS、 OXC、LEV	多则1~3次/天, 少则1次/1月~2个 月,近2年9个月余 无发作	在4p16.3区段存在杂合 缺失:(chr4?:_53324- 2043931_?)*1(精准断 裂点未知),该杂合缺 失包含PDE6B、 CTBP1、CPLX1等基因	新发	双胞胎妹妹 确诊癫痫	致病	11月龄:醒睡期双侧额极及枕、后额为主 多量慢波发放。1岁1月龄:背景活动偏 慢,醒睡各期双侧额极及后头部大量慢波 发放。1岁2月龄:背景活动偏慢,醒睡各 期额、颞区为主大量多灶慢波;监测到3次 局灶性发作
例27	3	女	9	否	是	5个月	14	癫痫, Wolf- Hirschhorn综 征	VPA	多则10余次/天, 少则1次/15天 ~2个月,近2年 9个月余无发作	在4p16.3区段存在杂合 缺失:(chr4?:_53324- 2043931_?)*1(精准断 裂点未知),该杂合缺 失包含PDE6B、 CTBP1、CPLX1等基因	新发	双胞胎姐姐 确诊癫痫	致病	9月龄:发作性异常,背景节律减慢。10月 龄:背景节律减慢(4-5Hz)。11月龄:背 景活动偏慢,睡眠周期不易区分,醒睡期前 头部、后头部较多慢波,额极著。1岁2月龄: 醒睡各期双侧前头部、后头部为主及广泛 多量慢波、慢波夹杂棘波发放,额极及清醒 期著
例28	5	女	9	否	否	24个月	33	癫痫, Wolf- Hirschhorn综 征	VPA	1次/3月~6个月, 近1年2个月余无 发作	在4p16.3区段存在约 2.01Mb的杂合缺失: (chr4:10000-2018687) *1,该杂合缺失包含 NSD2、CTBP1、 PDE6B、FGFR3、 ZNF141等基因	新发	无	致病	1岁9月龄:背景慢化。2岁3月龄:背景活 动慢化(2-3Hz),清醒期双侧前头部、后头 部大量慢波发放。2岁9月龄:背景节律2- 3Hz,醒睡各期前头部、后头部及广泛大量 慢波、棘慢波发放,监测到睡眠期1次局灶 发作
例29	6	女	13	否	否	10个月	23	癫痫, 16p11.2微缺失 综合征	OXC	1次/4月~10个 月,共3次,近3年 10个月余无发作	在16p11.2区段存在约 600.61Kb的杂合缺失: (chr16: 29571179- 30171789)*1,该杂合 缺失包含FAM57B、 KIF22、ALDOA、 TBX6、PRRT2等基因	新发	无	疑似致病	1岁11月龄:背景活动偏慢。2岁4月龄:睡 眠期双侧额极、额、中央及中线区少量棘 波、棘慢波散发,左额及中线著。3岁4月 龄:睡眠期左侧(额、中央)及中线区少量 不典型棘波、棘慢波发放,睡眠期著。3岁 9月龄:正常

注: VPA: 丙戊酸钠、LEV: 左乙拉西坦、TPM: 托吡酯、LCM: 拉考沙胺、LTG: 拉莫三嗪、OXC: 奥卡西平、CZP: 氯硝西洋、CLB: 氯巴占、PB: 苯巴比妥

痫性痉挛综合征等多种癫痫综合征^[14, 16]。本研究中1例 *GABRB2* 基因新发突变患儿具有典型 DS 临床症状,起病年龄为9月龄,首次发作表现为发热后惊厥发作,初为 GTCS,后逐渐出现无热惊厥,表现为失神发作,且出现丛集性癫痫发作,起病前生长发育正常,现伴有轻度发育迟缓,应用丙戊酸钠、左乙拉西坦联合氯巴占治疗后仍有反复发作,频繁时10余次/日,最长间隔3个月发作1次。另1例 *GABRG2* 基因突变患儿则诊断为 GEFS+,单药丙戊酸钠治疗后发作控制,近5年4个月余无发作,复查 EEG 示正常,生长发育正常。其基因变异来源于母亲,母亲、姨及姨家、舅家表兄弟姐妹多人有热性惊厥史,生长发育均正常。

PCDH19 基因位于染色体 Xq22.1,在中枢神经系统中高度表达^[2]。*PCDH19* 基因相关癫痫的遗传方式为一种特殊的 X 连锁遗传,男性半合子可不致病,而男性嵌合体及女性杂合子致病。*PCDH19* 基因相关癫痫患儿的典型临床特点为起病年龄在1~70月龄,高峰年龄为10~12月龄,50%的患儿首次发作形式为 FS,发作具有“热敏感”的特点,存在丛集性癫痫发作,约10岁后发作频率明显降低,具有2种及2种以上的发作类型的患儿占多数,局灶性发作为主要发作形式,伴中/重度智力障碍的患儿占47%~75%^[2, 17, 18]。本研究中1例 *PCDH19* 基因变异患儿(例15)起病年龄为10月龄,首次惊厥发作表现为热性惊厥,发作形式初为 GTCS,后逐渐出现无热惊厥,表现为局灶性发作,且出现丛集性癫痫发作,现伴有中度发育迟缓,前后给予多种药物治疗,现应用丙戊酸钠、氯硝西洋联合托吡酯治疗,近2年余无发作。

SPTBN1 基因位于2号染色体,编码βII-血影蛋白^[19]。*SPTBN1* 基因致病性变异可导致神经发育综合征,临床特征为发育迟缓、智力障碍、自闭症谱系障碍、热性惊厥、癫痫发作、行为和运动异常、肌张力减退和可变的畸形面部特征^[19]。本研究中1例携带 *SPTBN1* 基因新发缺失插入突变患儿起病年龄为13月龄,首次发作表现为发热后惊厥发作,后间隔2年7个月余出现无热惊厥,共出现5次发作,发作形式均为 GTCS,4次发作与发热相关,伴有轻度发育迟缓,应用丙戊酸钠治疗后近3年1个月余无发作。该位点变异被评价为疑似致病变异,但患儿临床表型相符,考虑该变异导致患儿致病,因国内外对此基因的临床及功能学研究均很少,作为热敏感相关癫痫新候选基因的 *SPTBN1* 基因尚需进一步确认。

ASNS 基因位于染色体 7q21.3,编码天冬酰胺合成酶蛋白,主要在大脑中表达。*ASNS* 基因突变造成天冬酰胺合成酶缺乏,导致大脑处于缺乏天冬酰胺的环境,神经祖细胞增殖异常,从而增多了有丝分裂后的神经元或神经胶质细胞的细胞死亡,脑组织发育异常,进而导致癫痫发作^[20, 21]。*ASNS* 基因致病性变异可导致天冬酰胺合成酶缺乏症(asparagine synthetase deficiency, ASNSD),临床特征为头颅畸形、智力障碍、热性惊厥、癫痫发作、皮质盲、进行性大脑萎缩、大脑发育不全、肌张力亢进或减低、反射亢进等^[22]。本研究中1例 *ASNS* 基因纯合错义突变患儿起病年龄为7月龄,首次发作表现为发热后惊厥发作,最开始发作形式为 GTCS,后逐渐出现无热惊厥,表现为局灶性发作,发热后惊厥发作的次数占全部发作次数的比例>40%,发作具有热敏性,伴有重度发育迟缓,前后给予多种药物治疗,现应用左乙拉西坦、氯硝西洋联合吡仑帕奈治疗,仍有反复发作,多则1天发作1~2次,少则间隔2~5个月发作1次。该位点变异被评价为疑似致病变异,且患儿临床表型相符,高度怀疑该变异导致患儿致病。既往研究表明 *ASNS* 基因变异可导致癫痫发作,但国内无文献报道其与热敏感相关癫痫相关,本文为首次报道,进一步丰富了热敏感相关癫痫的基因谱。

4p16.3 区段拷贝数致病性变异可导致 Wolf-Hirschhorn 综合征(Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS, 又称4P缺失综合征),这是一种由4号染色体短臂上的基因片段缺失或重排所导致的极罕见的染色体异常疾病^[23]。4号染色体短臂末端存在数个基因,包括 *LETM1*、*WHSC1*、*WHSC2*、*CPLX1*、*PIGG*、*FGFR3*、*TACC3* 等。既往研究表明, *LETM1* (与线粒体功能相关)、*CPLX1* (调控神经递质释放)、*PIGG* (参与 GPI 锚定蛋白的合成)等基因与癫痫发作相关^[23, 24]。WHS 的临床特征为“希腊武士头盔”面容(表现为鼻梁过宽,延续至前额)、生长发育受限、精神发育迟缓、智力障碍、癫痫发作、骨骼畸形、泌尿生殖系统发育异常、先天性心脏病等^[24]。而90%以上的患者会出现癫痫发作,且均在3岁龄之前发病,大多数为6~12月龄,半数以上患者以热性惊厥起病,发作具有热敏性,发作形式大多数为 GTCS,其次是局灶性发作,约50%的患者会出现癫痫持续状态^[25]。本研究中3例4p16.3 区段拷贝数变异患儿均有特殊面容,起病年龄平均为9月龄,首次发作均表现为发热后惊厥发作,后续均逐渐出现无热惊厥,发作具有明显的热



敏性, 1例患儿出现癫痫持续状态及丛集性癫痫发作, 3例均伴有重度发育迟缓, 其中1例应用丙戊酸钠、左乙拉西坦、唑尼沙胺联合奥卡西平治疗, 近2年9个月余无发作; 另2例应用丙戊酸钠治疗, 均1年以上无发作。

16p11.2 区段拷贝数致病性变异可导致 16p11.2 微缺失综合征 (16p11.2 microdeletion syndrome), 这是一种由 16 号染色体短臂上的大片段基因缺失所导致的染色体异常疾病^[26]。既往研究表明, 16p11.2 微缺失综合征患儿 *PRRT2* 基因的功能缺失会导致癫痫发作^[27]。其临床症状具有高度的异质性, 典型临床表型为智力障碍、生长发育迟滞、癫痫发作、头颅或脊柱畸形、自闭症谱系障碍、肥胖症等^[26, 28]。其中, 21.8~26.8% 的患者会出现癫痫发作, 部分患者为热性惊厥起病, 近半数被诊断为良性婴儿癫痫, 且多数具有良好的预后, 仅有少量患者被诊断为难治性癫痫^[28]。本研究中 1 例 16p11.2 区段拷贝数变异患儿起病年龄为 10 月龄, 首次发作表现为发热后惊厥发作, 间隔 10 个月后又出现无热惊厥, 发作形式均为 GTCS, 共出现 3 次发作, 首次与末次发作均与发热相关, 未出现癫痫持续状态或丛集性癫痫发作, 伴有轻度发育迟缓, 使用奥卡西平治疗后近 3 年 10 个月余无发作。

热敏感相关癫痫多在婴儿期发病, 其发作形式多样, 临床症状严重程度不一, 常伴有癫痫持续状态及丛集性发作, 且多合并不同程度的发育迟缓。本研究发现既往国内未见报道的 *SPTBN1* 及 *ASNS* 基因变异可能是热敏感相关癫痫的少见致病基因。本研究主要不足为纳入样本量仍偏小, 今后应进一步收集病例, 或采取多中心合作研究的方式, 以丰富热敏感相关癫痫的基因谱和表型谱, 为临床工作提供更多有价值的经验。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 张月华. 热敏感相关的癫痫临床和分子遗传学研究. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(7): 487-491.
- 徐瑜欣, 钟建民. 热敏感相关癫痫的早期识别与诊断. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(7): 749-754.
- 洗慧文, 高平明. 儿童热敏感相关癫痫 25 例临床特征及分子遗传学分析. 中国临床医生杂志, 2022, 50(4): 487-492.
- 黄广兰. 192 例遗传性癫痫患儿的临床表型与基因型分析. 广西医科大学, 硕士学位论文, 2022.
- 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017 实用版). 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18): 1379-1382.
- Scheffer I E, 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.
- Jafarpour S, Hirsch L J, Gainza-Lein M, *et al.* Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*, 2019, 68: 9-15.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院保健中心, 北京市儿科专业质量控制和改进中心, 等. 中国全面发育迟缓诊断指南. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(7): 481-489.
- 方志旭. SCN1A 基因相关癫痫研究进展. 临床儿科杂志, 2021, 39(3): 231-236.
- Cetica V, Chiari S, Mei D, *et al.* Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*, 2017, 88(11): 1037-1044.
- 蒋永莉, 江文. GABRG2 基因突变与癫痫相关性研究进展. 中华神经科杂志, 2020, 53(10): 824-829.
- 杨莹, 张月华, 陈娇阳, 等. GABRB2 基因变异相关癫痫的临床特点. 中华儿科杂志, 2019, 57(7): 532-537.
- 李信晓, 郭胜楠, 蒋战胜, 等. GABRG2 基因突变致遗传性癫痫伴热性惊厥附加症的分子遗传学研究进展. 癫痫杂志, 2023, 9(3): 235-242.
- Hernandez CC, Tian X, Hu N, *et al.* Dravet syndrome-associated mutations in GABRA1, GABRB2 and GABRG2 define the genetic landscape of defects of GABA(A) receptors. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab033.
- Kowkabi S, Yavarian M, Kaboodkhani R, *et al.* PCDH19-clustering epilepsy, pathophysiology and clinical significance. *Epilepsy Behav*, 2024, 154: 109730.
- 陈奕, 张月华. PCDH19 基因相关癫痫治疗和预后研究进展. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(7): 541-545.
- Cousin MA, Creighton BA, Breau KA, *et al.* Pathogenic SPTBN1 variants cause an autosomal dominant neurodevelopmental syndrome. *Nat Genet*, 2021, 53(7): 1006-1021.
- Ruzzo EK, Capo-Chichi JM, Ben-Zeev B, *et al.* Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy. *Neuron*, 2013, 80(2): 429-441.
- 宋振凤, 易致, 李菲, 等. ASNS 基因变异致天冬酰胺合成酶缺乏症一家系分析并文献复习. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(9): 690-693.
- 宋盼盼, 张晓莉, 李小丽, 等. 天冬酰胺合成酶缺乏症 6 例临床及遗传学特点. 中华儿科杂志, 2024, 62(4): 368-373.
- 刘亚韦, 张颖, 曲政海. Wolf-Hirschhorn 综合征一例及文献分析. 中国医师进修杂志, 2018, 41(4): 356-358.
- Friebe-Hoffmann U, Reister F, Gaspar H, *et al.* The Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2016, 220(5): 195-199.
- Paprocka J, Kaminiów K, Yetkin O, *et al.* Clinical and epilepsy

- characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): a review. *Seizure*, 2024, 116: 14-23.
- 26 蒋萍, 张桐, 汤继宏, 等. 新生突变的16p11. 2微缺失综合征(附1例报告及文献复习). *中国临床神经科学*, 2021, 29(3): 303-309.
- 27 Chung WK, Roberts TP, Sherr EH, *et al.* 16p11. 2 deletion syndrome. *Curr Opin Genet Dev*, 2021, 68: 49-56.
- 28 叶园珍, 麦嘉卉, 胡湛棋, 等. 以癫(痫)为主要表型的16p11. 2微缺失综合征11例病例系列报告. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17(2): 144-148.

收稿日期: 2025-02-24 修回日期: 2025-03-21

• 论 著 •

应用中药制剂添加治疗儿童难治性癫痫的临床研究



姚艳阳¹, 张静雯², 陈志红^{1,2}, 翟琼香², 石港安³, 黎雪萍⁴

1. 南方医科大学附属广东省人民医院 神经内科 (广州 519041)

2. 广东省人民医院 神经内科 (广州 519041)

3. 华南理工大学医学院 (广州 511400)

4. 佛山市妇幼保健院 神经内科 (佛山 528000)

【摘要】 目的 观察抗癫痫发作药物 (antiseizure medications, ASMs) 添加小儿抗痫胶囊治疗儿童难治性癫痫的临床疗效及其对血清神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、白细胞分化抗原 19⁺ (cluster of differentiation, CD19⁺) 水平的影响。**方法** 选择 2021 年 4 月—2023 年 6 月在广东省人民医院儿科就诊的 60 例难治性癫痫患儿, 将研究对象通过数字随机法分为两组, 每组各 30 例, 在原有治疗基础上添加小儿抗痫胶囊的患儿为治疗组, 原有治疗基础未添加小儿抗痫胶囊的患儿为对照组, 比较两组患儿治疗后癫痫发作频率、持续时间、脑电图特征、不良反应及血清 NSE、CD19⁺ 水平变化情况。**结果** 观察组治疗前后自身对照: 发作频率及持续时间均明显减少 ($P < 0.05$); 脑电图清醒期放电指数及睡眠期放电指数均显著下降 (P 均 < 0.05)。治疗 6 个月后两组比较: 观察组发作频率比对照组显著下降 ($P = 0.03$); 观察组发作持续时间比对照组减少 ($P = 0.863$), 观察组临床疗效有效率 83.33% 高于对照组 63.33% ($P = 0.08$); 观察组脑电图有效率 80% 高于对照组 60% ($P = 0.091$); 观察组血清 NSE 和 CD19⁺ 均低于对照组 (P 均 > 0.05)。治疗 12 个月后两组比较: 观察组发作频率及持续时间均显著下降 (P 均 < 0.05); 观察组临床疗效有效率显著高于对照组 ($P = 0.038$); 两组不良反应发生率均为 16.67%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组脑电图有效率高于对照组 ($P = 0.053$); 观察组血清 NSE 和 CD19⁺ 均显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。**结论** 对于难治性癫痫的患儿, 在原有治疗基础上添加小儿抗痫胶囊, 效果明显、不良反应低、安全性高, NSE 和 CD19⁺ 可作为儿童癫痫治疗期间病情和预后评估的监测指标。

【关键词】 小儿抗痫胶囊; 难治性癫痫; 血清神经元特异性烯醇化酶; 白细胞分化抗原 19⁺

Clinical study on the treatment of refractory epilepsy in children by adding Chinese medicine

YAO Yanyang¹, ZHANG Jingwen², CHEN Zhihong^{1,2}, ZHAI Qiongxiang², SHI Gang'an³, LI Xueping⁴

1. Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 519041, China

2. Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 519041, China

3. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 511400, China

4. Department of Neurology, Foshan Maternal and Child Health Care Hospital, Foshan 528000, China

Corresponding author: ZHAI Qiongxiang, Email: zhaiqiongxiang@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of Xiao'er kang xian capsule added to anti-seizure medications (ASMs) in the treatment of children with refractory epilepsy and its influence on serum neuron-specific enolase (NSE) and cluster of differentiation 19⁺ (CD19⁺) levels. **Methods** A total of 60 children with refractory epilepsy were selected from the pediatric outpatient department and ward of Guangdong Provincial People's Hospital from February 2021 to June 2023. The study subjects were divided into two groups by numerical random method, with 30 cases in each group. The children with Xiao'er kang xian capsule added to the original treatment were the treatment group and the children without Xiao'er kang xian capsule added to the original treatment were the control group. The frequency, duration, EEG characteristics, adverse reactions and changes in serum NSE and CD19⁺ levels of the two groups were

DOI: 10.7507/2096-0247.202502015

基金项目: 广东省中医药局科研项目 (20222030); 2020 年广州市科技计划基金 (202002030428)

通信作者: 翟琼香, Email: zhaiqiongxiang@sina.com



compared after treatment. **Results** Self-control before and after treatment in the treatment group: the frequency and duration of seizures were significantly reduced, with statistical difference ($P<0.05$). EEG discharge index in awake period and sleep period were significantly decreased, with statistical difference ($P<0.05$). After 6 months of treatment, comparison between the two groups of children: the seizure frequency of children in the treatment group was significantly decreased compared with the control group ($P=0.03$). There was a statistical difference ($P<0.05$), and the seizure duration in the treatment group was less than that in the control group ($P=0.863$), the clinical effective rate of treatment group 83.33% was higher than that of control group 63.33% ($P=0.08$), the effective rate of EEG in treatment group 80% was higher than that of control group 60% ($P=0.091$), serum NSE and CD19⁺ in treatment group were lower than that of control group, with no statistical difference ($P>0.05$). After 12 months of treatment, the frequency and duration of seizures in the treatment group were significantly decreased ($P<0.05$). The clinical efficacy and effectiveness of treatment group were significantly higher than that of control group ($P=0.038$). The incidence of adverse reactions in both groups was 16.67% ($P>0.05$). The effective rate of EEG in treatment group was significantly higher than that in control group ($P=0.053$). Serum NSE and CD19⁺ in treatment group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion** For children with refractory epilepsy, the addition of Xiao'er kang xian capsule on the basis of the original treatment has obvious effect low adverse reaction and high safety. NSE and CD19⁺ can be used as monitoring indicators for the influence of the disease and prognosis evaluation during the treatment of children with epilepsy.

【Key words】 Xiao'er kang xian capsule; Refractory epilepsy; Neuron specific enolase; Cludter of differentiation19⁺

癫痫是多种病因引起的脑部功能失常的慢性疾病。我国活动性癫痫患者约有 640 万, 每年新发病例约 30 万^[1]。虽经过规范的抗癫痫发作药物 (antiseizure medications, ASMs) 治疗, 仍有约 1/3 不能完全控制发作, 成为药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE)。国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 将 DRE 定义为: 合理选择并正确使用至少 2 种耐受性好的 ASMs 单药或联合使用后, 患者持续无发作的时间未达到治疗前最长发作间隔的 3 倍或者 1 年^[2]。卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪等药物易过敏性, 使西药的选择受限, 并且长期的西药治疗对患儿肝肾功能、行为、认知等方面造成损害, 严重影响儿童身心健康和生活质量。本文探讨小儿抗癫痫胶囊添加治疗儿童 DRE 的临床分析及其对血清神经特异性烯醇 (neuron-specific enolase, NSE)、白细胞分化抗原簇 19⁺ (cludter of differentiation, CD19⁺) 的影响, 将传统的中药和西药知识、方法结合起来, 在提高临床疗效的同时分析药物机制, 进而获得新的医学认识, 寻找更理想的治疗方法。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 4 月—2023 年 6 月在广东省人民医院门诊的 DRE 患儿进行前瞻性研究, 遵循纳入标准和排除标准筛选 60 例研究对象, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 30 例。本研究

经广东省人民医院医学伦理审查委员会审批通过 (KY-Z-2002-011-02)。所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 纳入标准

① 符合儿童 DRE 临床诊断; ② 经脑电图检查符合癫痫诊断; ③ 未服用与小儿抗癫痫胶囊成分相似的药物; ④ 未服用其他免疫调节剂和影响肝酶代谢的药物; ⑤ 监护人对本研究知情同意, 并签订知情同意书。

1.3 排除标准

① 对小儿抗癫痫胶囊药物成分过敏; ② 心、肝、肾功能不全; ③ 颅脑发育不全或患先天性畸形; ④ 有严重精神疾病; ⑤ 不能规范服药或按时复诊。

1.4 分组方法

在原有治疗基础上添加小儿抗癫痫胶囊的患儿为治疗组, 共计 30 例, 其中男 16 例、女 14 例, 年龄 3 ~ 13 岁, 平均年龄 (7.85 ± 2.39) 岁; 病程 3 ~ 9 年, 平均病程为 (5.15 ± 1.42) 年。原有治疗基础未添加小儿抗癫痫胶囊的患儿为对照组, 共计 30 例, 其中男 15 例、女 15 例, 年龄 3 ~ 13 岁, 平均年龄 (7.61 ± 3.01) 岁; 病程 3 ~ 9 年, 平均病程为 (4.96 ± 1.97) 年。根据 2017 年 ILAE 对癫痫及癫痫综合征的分类标准进行诊断与分型: 局灶性发作 28 例、局灶性发作继全面性发作 10 例、全面性发作 22 例。治疗组和对照组入组前用药情况见表 1。两组一般资料差异无统计学意义。

1.5 治疗方法

依据 ILAE 定义 DRE, 根据癫痫发作类型和综

表 1 治疗组和对照组入组前用药情况

项目			例数
治疗组	2种ASMs药物联合	丙戊酸钠、左乙拉西坦	9
		奥卡西平、左乙拉西坦	5
		丙戊酸钠、吡仑帕奈	2
		奥卡西平、吡仑帕奈	2
		左乙拉西坦、奥卡西平	2
		左乙拉西坦、拉莫三嗪	2
		左乙拉西坦、吡仑帕奈	1
		左乙拉西坦、拉考沙胺	1
	3种ASMs药物联合	奥卡西平、吡仑帕奈、拉考沙胺	1
		丙戊酸钠、吡仑帕奈、唑尼沙胺	1
		托吡酯、丙戊酸钠、左乙拉西坦	1
		左乙拉西坦、拉莫三嗪、吡仑帕奈	1
	4种ASMs药物联合	吡仑帕奈、托吡酯、丙戊酸钠、唑尼沙胺	1
		左乙拉西坦、丙戊酸钠、吡仑帕奈、唑尼沙胺	1
对照组	2种ASMs药物联合	丙戊酸钠、左乙拉西坦	8
		丙戊酸钠、托吡酯	3
		丙戊酸钠、吡仑帕奈	2
		左乙拉西坦、拉莫三嗪	2
		丙戊酸钠、拉莫三嗪	1
		丙戊酸钠、奥卡西平	1
		左乙拉西坦、奥卡西平	1
	3种ASMs药物联合	吡仑帕奈、丙戊酸钠、托吡酯	2
		吡仑帕奈、左乙拉西坦、曲莱	2
		左乙拉西坦、丙戊酸钠、奥卡西平	1
		左乙拉西坦、拉莫三嗪、丙戊酸钠	1
		吡仑帕奈、左乙拉西坦、曲莱	1
		唑尼沙胺、丙戊酸钠、曲莱	1
		拉莫三嗪、丙戊酸钠、左乙拉西坦	1
	4种ASMs药物联合	左乙拉西坦、丙戊酸钠、拉莫三嗪、拉考沙胺	1
		托吡酯、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉考沙胺	1
		左乙拉西坦、奥卡西平、曲莱、拉考沙胺	1

合征分类选择 ASMs 原则^[1]，全部研究对象原始治疗中均使用 2~4 种 ASMs，使用时间在 1 年以上，使用方法及用量参照各药物说明书。小儿抗痫胶囊(天津宏仁堂药业有限公司；国药准字 Z10980048；0.5g)用量：3~6 岁为 5 粒/次，3 次/天；7~14 岁为 8 粒/次，3 次/天，连续治疗 12 个月。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效评估 以添加小儿抗痫胶囊治疗前

3 个月的平均发作频率作为比较基线，将治疗后发作频率的改变分为以下 4 类^[3]：① 控制：发作减少 100% (观察期间无发作)；② 显效：发作减少 75%~99%；③ 有效：发作减少 50%~74%；④ 无效：发作减少<50% 或加重。总有效率=(控制+显效+有效)/总数×100%。

1.6.2 脑电图评估 参考《中药新药治疗癫痫的临床研究指导原则》^[4]：癫痫未再次发作，经脑电图

检查无异常波为痊愈；脑电图检查异常波降低 75%~95% 为显效；脑电图检查异常波降低 50%~75% 为有效；脑电图检查异常波降低<50% 为无效；总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数。

1.6.3 临床改善情况 收集研究对象治疗前、治疗 6、12 个月的材料和数据，比较两组患儿治疗前后癫痫发作持续时间、癫痫发作频率、脑电图特征、血清 NSE、CD19⁺水平变化情况。

1.7 检验方法

采集患儿空腹静脉血 2mL 两管，一管离心取上清液备用，一管制成单细胞悬液。血清 NSE 使用 Roche 公司电化学发光免疫分析仪 e602 型仪器，采用电化学发光免疫分析法检测，Roche 试剂盒（货号 12133113122）；血清 CD19⁺使用美国 BD 公司的流式细胞仪 FAC SCanto II 仪器，采用流式细胞术检测，BD 试剂盒（货号 652804），按说明书严格操作。

1.8 不良反应

对比两组患儿治疗后食欲不振、恶心呕吐、腹痛腹泻、皮肤瘙痒等，同时治疗 6、12 个月时监测血常规及肝肾功能。

1.9 统计学分析

应用 SPSS25.0 统计学软件处理数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料以例数或百分比[$n(\%)$]表示，采用 χ^2 检验；非正态分布数据采用非参数检验。均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 发作频率及持续时间比较

治疗组患儿治疗 6、12 个月与治疗前比较，发作频率及持续时间均明显减少，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 6 个月后，治疗组发作频率比对照组明显减，差异有统计学意义 ($P = 0.03$)，治疗组持续时间比对照组减少，差异无统计学意义 ($P = 0.863$)；治疗 12 个月后，治疗组发作频率及持续时间比对照组均明显减少，差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。详见表 2。

2.2 临床疗效总有效率比较

治疗 6 个月后，两组患儿临床疗效总有效率比较，无统计学差异 ($P = 0.08$)；治疗 12 个月后，治疗组患儿临床疗效总有效率比对照组明显升高，差异有统计学意义 ($P = 0.038$)。详见表 3。

2.3 不良反应比较

所有患儿在观察期间监测血常规及肝功能均未见异常。治疗 12 个月后，治疗组患儿食欲不振

表 2 两组发作频率及持续时间比较 ($\bar{x} \pm s, n$)

临床症状	治疗组 $n=30$	对照组 $n=30$	Z 值	P 值
发作频率(次/天)				
治疗前	7.37±3.40	7.43±3.23	-0.234	0.815
治疗6个月	3.11±2.59	4.78±2.69	-2.952	0.03
治疗12个月	0.46±0.42	2.0±1.79	-3.164	0.000
持续时间(min)				
治疗前	5.01±4.26	5.20±3.93	-1.99	0.47
治疗6个月	2.57±2.17	2.61±1.97	-1.72	0.863
治疗12个月	0.35±0.33	0.87±0.86	-2.417	0.016

表 3 两组临床疗效总有效率比较 ($n, \%$)

组别	观察时间	完全控制	基本控制	有效	无效	总有效率
治疗组	治疗6个月	3	12	10	5	83.33%
	治疗12个月	6	15	7	2	93.33
对照组	治疗6个月	1	9	9	11	63.33%
	治疗12个月	3	12	7	8	73.33%

表 4 治疗组治疗前后 EEG 放电指数比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	清醒期	NREM 睡眠期
治疗前	35.07±14.83	63.97±15.08
治疗后	12.43±11.38	26.47±13.24
Z 值	4.788	4.787
P 值	<0.001	<0.001

1 例、恶心呕吐 3 例、皮肤瘙痒 1 例；对照组患儿食欲不振 2 例、恶心呕吐 2 例、腹痛腹泻 1 例。两组患儿不良反应发生率均为 16.67%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 脑电图改善

2.4.1 治疗组自身对照 治疗组患儿治疗 12 个月与治疗后比较，清醒期癫痫放电指数明显减少，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，睡眠期癫痫放电指数明显减少，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 4。

2.4.2 脑电图总有效率比较 治疗 6 个月后，两组患儿脑电图总有效率比较， P 值 0.091，差异无统计学意义 ($P = 0.091$)；治疗 12 个月后，两组患儿脑电图总有效率比较，差异无统计学意义 ($P = 0.053$)。详见表 5。

2.5 血清 NSE 和 CD19⁺比较

治疗 6 个月后，两组患儿血清 NSE 和 CD19⁺比较，均无统计学差异 (P 均 > 0.5)；治疗 12 个月后，患儿治疗组血清 NSE 和 CD19⁺比对照组明显下降，

有统计学差异 (P 均 <0.05)。详见表 6。

3 讨论

小儿抗痫胶囊是纯中药制剂, 主要成分: 胆南星、天麻、太子参、茯苓、水半夏(制)、橘红、九节菖蒲等; 具有豁痰熄风、健脾理气的功效, 用于原发性全身性强直-阵挛发作型儿童癫痫。基础研究表明, 小儿抗痫胶囊通过抑制模型鼠脑内 γ -氨基丁酸转氨酶 (aminobutiric acid-transaminase, GABA-T) 活性活性, 增加 GABA 含量, 减少谷氨酸 (glutamic acid, GLU) 释放与含量, 抑制 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体活性异常增强, 调整神经元兴奋抑制平衡^[5]。拉莫三嗪能够提高 GABA 能突触后膜作用, 丙戊酸钠能够抑制兴奋性 GABA 释放, 共同调节 GABA 水平^[6]。左乙拉西坦虽然不直接作用于 GABA 受体, 但能通过解除负性变构抑制剂 (β -carbolines 和锌) 对 GABA 能和甘氨酸能神经元的抑制, 从而间接起到增强中枢抑制的作用^[7]。奥卡西平通过阻断钠离子通道, 抑制高频神经元重复放电, 还可以抑制 GLU 的释放, 预防癫痫发作^[8]。据以上多项研究表明, 小儿抗痫胶囊与 ASMs 药物机理有协同作用, 发挥广谱抗癫痫作用。目前, 世界各大洲的许多国家和地区已经将中药合法化^[9]。中西医结合也是我国近年医疗事业发展的明确目标。多数学者发现小儿抗痫胶囊联合 ASMs 治疗癫痫大发作疗效显著, 能够有效改善患儿临床症状、脑电图特征等^[10-12]。合理的联合治疗可协同增效, 减少药物不良反应。本研究结果表明, 小儿抗痫胶囊联合治疗 6、12 个月, 发作频率及持续时间均明显减少, 表明添加小儿抗痫胶囊治疗 DRE, 与 ASMs 有明显的药理协同作用, 能更高效地控制癫痫发作。治疗 12 个月后, 治疗组患儿临床疗效总有效率 93.33% 显著高于对照组 73.33%, 且不良反应发生率未增加, 表明小儿抗痫胶囊添加治疗有更高的控制癫痫发作的可能, 并不会增加不良反应, 进一步表明小儿抗痫胶囊联合 ASMs 用于 DRE 患儿, 可安全、有效减少癫痫发作。治疗 12 个月后, 治疗组患儿治疗前后脑电图清醒期和睡眠期放电指数显著减少, 且治疗组患儿脑电图总有效率 90% 显著高于对照组 70%, 表明添加小儿抗痫胶囊对患儿脑部神经元异常过度放电会有不同程度改善。治疗 12 个月后, 治疗组患儿 NSE 水平较对照组明显减低, 表明小儿抗痫胶囊能有效减轻脑损伤程度, 与既往研究结果相符, 监测脑电图、NSE 浓

表 5 两组脑电图总有效率比较 (n, %)

组别	观察时间	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	治疗6个月	0	10	14	6	80%
	治疗12个月	5	14	8	3	90%
对照组	治疗6个月	0	8	10	12	60%
	治疗12个月	2	13	6	9	70%

表 6 两组血清 NSE、CD19⁺ 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

血清指标	治疗组 n=30	对照组 n=30	Z 值	P 值
NSE (ug/dL)				
治疗前	23.85±6.48	23.51±4.26	-1.70	0.865
治疗6个月	20.99±3.17	21.19±3.50	-2.00	0.842
治疗12个月	0.46±0.42	18.61±2.31	-3.164	0.002
CD19 ⁺ (%)				
治疗前	23.51±4.43	23.22±5.08	-0.214	0.830
治疗6个月	20.50±3.24	20.57±4.10	-0.37	0.971
治疗12个月	16.50±3.00	18.68±2.39	-2.831	0.005

度的变化, 可以动态评估癫痫发作造成的脑损伤程度, 进而及时对 DRE 患儿进干预; 同时治疗组患儿 CD19⁺ 水平较对照组明显减低, 表明小儿抗痫胶囊联合 ASMs 治疗可有效提高免疫功能, 并反映 B 淋巴细胞免疫损伤会增加儿童癫痫发作风险, 临床可及时干预及治疗。

NSE 是糖酵解中的一类酶, 特异分布于神经细胞中。当神经元细胞受到损害后, NSE 从细胞中释放入血引起血清学水平升高^[13]。临床证实, 癫痫患儿脑脊液及血清 NSE 浓度均升高, 重症明显高于轻症^[14]。国外文献 Meta 分析, ASMs 治疗儿童癫痫对脑脊液和血清 NSE 有不同程度改善^[15-16]。Hanak TJ 等^[17] 研究发现, 癫痫患者免疫功能紊乱率显著高于其他人群。CD19⁺ 常用于评估 B 细胞总体水平。研究表明, 癫痫发作时 CD19⁺ 比正常同龄儿明显增高^[18]。黎雪萍等^[19] 认为, DRE 患儿高水平的 CD4⁺ T 表达, 发挥调节体液免疫作用, 刺激 B 细胞 CD5 分子表达增高, B 细胞免疫活化, 参与免疫应答。因此, NSE 和 CD19⁺ 可作为 DRE 病情程度的敏感性指标。

综上所述, 小儿抗痫胶囊联合 ASMs 用于 DRE 治疗有协同作用, 可有效减少癫痫发作的发作频率和持续时间, 早期合理 ASMs 联合小儿抗痫胶囊治疗 DRE, 部分患儿的癫痫发作可得到明显改善, 甚至被完全控制, 临床应用取得良好效果, 没

有发现不良反应叠加, 在提高临床疗效和改善脑电图方面优势明显, 疗效明显高于单纯西药组, 能有效改善患儿生活质量, 减轻家庭和社会负担。同时通过免疫分析及流式细胞检测发现, NSE 和 CD19⁺可作为儿童癫痫治疗期间病情影响和预后评估的监测指标。本研究不足之处在于, 未对不同类型的 DRE 分别进行临床疗效对比, 且样本量过小, 还需进一步扩大样本深入研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 2 Song L, Liu F, Liu Y, *et al.* Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5(5): CD01 2253.
- 3 张宇昕, 翟琼香, 汤志鸿, 等. 左乙拉西坦添加治疗小儿额叶癫痫: 附 105 例报告. *南方医科大学学报*, 2014, 34(3): 364-367.
- 4 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- 5 马融, 李新民, 张德芹, 等. 小儿抗癫痫胶囊治疗儿童癫痫及其神经生化机制的研究. *医学研究杂志*, 2006, 35(9): 39-40.
- 6 钱悠悠. 拉莫三嗪联合小剂量丙戊酸钠治疗初诊癫痫的疗效及对神经认知功能的影响. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(2): 80-82,86.
- 7 Rigo JM, Hans G, Nguyen L, *et al.* The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol*, 2002, 136(5): 659-672.
- 8 Preuss RGWT. Oxcarbazepine In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- 9 彭梦婕, 邹建华. Development of overseas Chinese medicine and legislative status. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2022, 5(6): 24-33.
- 10 孙秋玲, 申兴田, 董争清, 等. 小儿抗癫痫胶囊联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫伴智力低下疗效及血清瘦素、白细胞介素6和胰岛素样生长因子1的影响. *实验与检验医学*, 2019, 37(5): 944-947.
- 11 卢俞任, 毛中臣. 小儿抗癫痫胶囊联合奥卡西平治疗小儿癫痫的疗效观察. *药物评价研究*, 2020, 43(2): 277-282.
- 12 耿丽娟, 王葆辉, 张现娥, 等. 小儿抗癫痫胶囊联合丙戊酸钠治疗儿童原发性全身强直-阵挛发作型癫痫的临床研究及其对GFAP、S100 β 水平的影响. *现代药物与临床*, 2021, 36(5): 995-999.
- 13 郭娜, 马英, 王琳莹, 等. 脑卒中患者血清 Hcy及NSE水平与癫痫发作的相关性研究. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 177-181.
- 14 黎素清, 郑凤丽, 谭志军, 等. 癫痫患儿血清及脑脊液 CRP、S100 β 、NSE 含量变化与临床意义. *现代医学与健康研究*, 2020, 4(5): 84-85.
- 15 ZhaoYL, Li JM, Fan Y, *et al.* Sodium valproate combined with levetiracetam in pediatric epilepsy and its influence on NSE, IL6, hsCRP and electroencephalogram improvement. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 2020, 20: 2043-2048.
- 16 Mu RZ, Liu S, Liang KG, *et al.* A meta-analysis of neuron-specific enolase levels in cerebrospinal fluid and serum in children with epilepsy. *Front Mol Neurosci*, 2020, 10(13): 24. .
- 17 Hanak TJ, Libbey JE, Doty DJ, *et al.* Positive modulation of mGluR5 attenuates seizures and reduces TNF- α +macrophages and microglia in the brain in a murine model of virus-induced temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 2019, 311: 194-204.
- 18 黄永洪, 康颖, 韩登科, 等. 125例癫痫患儿外周血B淋巴细胞、NK 细胞和NKT 细胞的检测与分析. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(27): 3286-3290.
- 19 黎雪萍, 陈志红. 小儿癫痫外周血淋巴细胞亚群水平的变化及其意义. 汕头大学医学院, 硕士学位论文, 2022.

收稿日期: 2025-02-15 修回日期: 2025-03-25

• 论 著 •

生酮饮食治疗遗传性发育性癫痫性脑病的有效性与安全性



张欢, 张童, 胡万冬, 刘勇, 任瀛, 金瑞峰, 张洪伟

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)神经内科(济南 250022)

【摘要】 目的 探讨生酮饮食(ketogenic diet, KD)在遗传性发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)中的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2021年1月—2023年10月济南市儿童医院神经内科42例基因异常的难治性癫痫性脑病患儿的临床数据,采用经典KD方案,观察治疗3、6、12个月后的癫痫发作频率、脑电图改善及不良反应情况。**结果** 42例患儿中,KD治疗3、6、12个月时,癫痫无发作为16.7%、16.7%、14.3%,癫痫控制有效率分别为69.0%、52.4%、35.7%。KD治疗3个月时的有效组与无效组基础资料比较,两组在性别($P=0.095$)、起病年龄($P=0.648$)、KD开始年龄($P=0.768$)、KD开始病程时长($P=0.519$)、是否有头颅核磁异常($P=0.226$)、癫痫综合征分类($P=0.344$)、是否为离子通道基因($P=0.066$)方面没有统计学差异,KD治疗6、12个月时分别有24、14例完成了脑电图检查,脑电图改善率为54.2%、42.8%。治疗3、6、12个月时KD保留率分别为100.0%、71.4%、42.8%。7例(16.7%)患者出现不良反应,其中6例为胃肠道反应,包括呕吐、便秘、腹泻,1例为尿酸升高,未发现严重的不良反应。**结论** KD是治疗遗传性DEE的有效方法,短期应用安全性较好,但需关注依从性问题。

【关键词】 生酮饮食;发育性癫痫性脑病;遗传性;疗效;安全性

Efficacy and safety of the ketogenic diet in genetic developmental and epileptic encephalopathy

ZHANG Huan, ZHANG Tong, HU Wandong, LIU Yong, REN Ying, JIN Ruifeng, ZHANG Hongwei

Department of Neurology, Shandong University Affiliated Children's Hospital (Jinan Children's Hospital), Jinan 250022, China

Corresponding author: Zhang Hongwei, Email: zhw850510@163.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of the ketogenic diet (KD) in the treatment of genetic developmental and epileptic encephalopathy (DEE). **Methods** Clinical data from 42 children with genetically confirmed refractory epileptic encephalopathy treated in the Department of Neurology, Jinan Children's Hospital, between January 2021 and October 2023 were retrospectively analyzed. A classic KD protocol was implemented, and outcomes including seizure frequency, electroencephalogram (EEG) improvement, and adverse reactions were observed at 3, 6, and 12 months post-treatment. **Results** Among the 42 children, the seizure-free rates at 3, 6, and 12 months of KD treatment were 16.7%, 16.7%, and 14.3%, respectively, while the effective seizure control rates were 69.0%, 52.4%, and 35.7%. At 3 months, comparison of baseline characteristics between the effective and ineffective groups showed no statistically significant differences in gender ($P=0.095$), age at onset ($P=0.648$), age at KD initiation ($P=0.768$), disease duration before KD ($P=0.519$), presence of abnormal brain MRI findings ($P=0.226$), epilepsy syndrome classification ($P=0.344$), or ion channel gene involvement ($P=0.066$). EEG improvement rates at 6 and 12 months were 54.2% (24 cases) and 42.8% (14 cases), respectively. Retention rates for KD at 3, 6, and 12 months were 100.0%, 71.4%, and 42.8%. Adverse reactions occurred in 7 patients (16.7%), primarily gastrointestinal symptoms (vomiting, constipation, diarrhea; 6 cases) and elevated uric acid (1 case), with no severe adverse events reported. **Conclusion** KD is an effective treatment for genetic DEE with favorable short-term safety, though long-term adherence requires attention.

【Key words】 Ketogenic diet; Developmental and epileptic encephalopathy; Genetic; Efficacy; Safety

DOI: 10.7507/2096-0247.202503010

基金项目: 2022年济南市卫生健康委员会科技计划项目(2022-2-156)

通信作者: 张洪伟, Email: zhw850510@163.com

<http://www.journalep.com>

发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一类以癫痫发作与神经发育障碍共存的严重脑部疾病, 临床表现为早期发病、难治性癫痫发作以及进行性认知、运动功能退化。这类疾病不仅导致患儿及其家庭生活质量急剧下降, 还可能因癫痫持续状态或并发症引发高死亡率。儿童期常见的 DEE 包括早发婴儿发育性癫痫性脑病、婴儿癫痫性痉挛综合征、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、肌阵挛失张力癫痫及病因特异性癫痫性脑病等^[1]。近年来, 随着二代测序技术的广泛应用, DEE 的遗传学病因研究取得显著进展。截至 2025 年, OMIM 数据库已收录 114 个 DEE 致病基因, 这些 DEE 基因编码蛋白涉及多种生物学功能, 包括参与离子转运、膜运输调节, 酶促分子代谢, 细胞生长、增殖和细胞粘附等多种机制^[2]。尽管基因诊断为精准预后评估及避免过度治疗提供了依据, 但多数基因相关 DEE 仍属药物难治性癫痫, 现有治疗手段效果有限。

生酮饮食 (Ketogenic Diet, KD) 作为一种高脂肪、低碳水化合物的代谢疗法, 其治疗药物难治性癫痫的有效性与安全性已获多项研究支持^[3]。然而, 针对特定基因变异相关 DEE 的临床证据仍较匮乏, 尤其是不同基因型对 KD 疗效的影响尚不明确。本研究通过回顾性分析 42 例基因异常 DEE 患儿的临床数据, 旨在探讨 KD 在遗传性 DEE 中的疗效及安全性, 总结不同基因型 DEE 的疗效差异, 以期为个体化治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究对 2021 年 1 月—2023 年 10 月济南市儿童医院神经内科收治的经 KD 治疗基因异常的 DEE 患儿进行了回顾性研究, 入组患儿 42 例。本研究经济南市儿童医院伦理委员会审批 (SDFE-IRB/P-2022050) 并获得患儿监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 ①符合 DEE 定义^[4]; ②确诊为药物难治性癫痫性脑病, 采用 KD 治疗; ③根据 ACMG 指南^[5], 基因结果提示致病或可疑致病。

1.1.2 排除标准 ①绝对禁忌证: 卟啉病、肉碱缺乏症 (原发性)、肉碱棕榈酰基转移酶 (CPT) I 和 II 缺乏症、肉碱移位酶缺乏症、 β -氧化缺陷、短链酰基脱氢酶缺乏症 (SCAD)、中链酰基脱氢酶缺乏症 (MCAD)、长链酰基脱氢酶缺乏症 (LCAD)、长链 3-羟酰辅酶 A 缺乏症、中链 3-羟酰辅酶 A 缺乏症、丙酮酸羧化酶缺乏症; ②相对禁忌证: 体质差、营

养不良、可以进行致痫灶切除手术的患儿、父母或监护者不配合。存在肾结石、家族性血脂异常、严重肝脏疾病、慢性代谢性酸中毒、进食困难等问题的患儿。

1.2 方法

患儿入院后完善血遗传代谢病、尿有机酸测定、泌尿系彩超、血脂测定、肝肾功能测定、脑电图、头颅核磁共振检查, 记录患儿一般资料及发作基线, 采用经典的 KD 治疗方案, 脂肪与碳水化合物比例为 4 : 1。初始能量需求根据理想的身高和体重确定, 通常范围为 75% 至 85%。KD 治疗的开始通常以 1.5 : 1 ~ 2 : 1 的比例开始, 根据孩子的年龄和耐受性逐渐调整为 3 : 1 ~ 4 : 1。制定个性化计划, 将血酮水平维持在 3.0 ~ 5.0 mmol/L 之间, 血糖维持在 4.0 ~ 5.0 mmol/L 之间, 尿酮维持在 3+ 至 4+ 之间。合理补充钙、各种微量元素、复合维生素和柠檬酸钾。同时监测不良反应, 专业医生及营养师随访了解患儿耐受情况、癫痫发作情况。开始 KD 治疗后 1、3、6 和 12 个月安排常规门诊随访。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效指标 记录基线发作频率 (次/天), 随访生酮饮食治疗 3、6、12 个月后癫痫发作频率, 参照 Engel 分级进行疗效判断: I 级: 治疗后发作完全缓解; II 级: 治疗后发作次数减少 $\geq 90\%$; III 级: 治疗后发作次数减少 $\geq 50\%$; IV 级: 治疗后发作次数减少 $< 50\%$ 。I ~ III 级为“有效”, IV 级为“无效”。评估脑电图改善情况: 计算发作间期放电指数, 癫痫样波减少 $> 50\%$ 为改善。

1.3.2 安全指标 KD 治疗的依从性和安全性通过计算 KD 开始后 3 个月、6 个月和 12 个月的保留率进行评估。分析治疗中断的原因, 并评估 KD 随访日记中记录的不良反应。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 29.0 统计学软件分析数据, 正态分布数据以平均值 $\pm$ 标准差表示, 而偏态分布数据则使用中位数和四分位间距 M (P25, P75) 描述。计数资料用例数 (n) 及百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验比较 KD 治疗后癫痫发作的控制情况; 组间比较符合正态分布的数据采用独立样本均数 t 检验; 不符合正态分布的用 Mann-Whitney U 检验判断。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

42 例患儿中, 男 21 例 (50%)、女 21 例 (50%),

起病年龄 0.2 ~ 110.6 月龄, 中位年龄 8.5 月龄。应用生酮饮食时年龄 2.5 ~ 128.8 月龄, 中位年龄 16.2 月龄。应用生酮饮食时病程 0.8 ~ 123.3 个月, 中位病程 6.7 个月。生酮饮食持续时长 3.0 ~ 29.0 个月, 中位时长 19.0 个月, 其中 3 个月以上 42 例 (100%), 6 个月以上 30 例 (71.4%), 12 个月以上 18 例 (42.9%), 18 个月以上 7 例 (16.7%), 24 个月以上 2 例 (4.8%)。开始生酮前口服 5 种抗癫痫发作药物 1 例 (2.4%), 4 种抗癫痫发作药物 7 例 (16.7%), 3 种抗癫痫发作药物 17 例 (40.5%), 2 种抗癫痫发作药物 17 例 (40.5%)。癫痫综合征分类婴儿癫痫性痉挛综合征 18 例 (42.9%)、Dravet 综合征 9 例 (21.4%)、Lennox-Gastaut 综合征 4 例 (9.5%)、其他不能归类 11 例 (26.2%), 见表 1。涉及变异基因 *SCN1A* 基因 10 例 (23.8%), *SCN2A* 基因 3 例, *DEPDC5* 基因 2 例, *MECP2* 基因 2 例, *CDKL5* 基因 2 例、余变异基因为 *IQSEC2*、*KCNT1*、*ANKRD11*、*TBC1D24*、*PTPN23*、*ATP6V1A*、*NRROS*、15 号染色体微重复、16p11.2 微缺失综合征、*COL4A2*、*NARS1*、*COL4A1*、*PHIP* 基因 exon1-40 杂合缺失、*SHR00M4/PGK1* 半合子突变、*WAC*、*DYNC1H1*、*LMNB1*、*KCNQ1*、*ALG13*、*DOCK*、*KMT2C*、*CSNK2B*、*SMC1A*。全部患儿完善头颅核磁共振检查, 其中 11 例 (26.2%) 核磁共振成像结果异常, 其中局灶性皮层发育不良 1 例、髓鞘化异常 3 例、早产儿脑损伤伴胶质增生 4 例、脑软化 2 例、胼胝体发育不良 1 例。脑电图检查均显示发作间期局灶性异常或全面性异常, 其中 7 例 (16.7%) 存在高度失律。

2.2 疗效分析

在 42 例患儿中, KD 治疗 3、6、12 个月时, 癫痫无发作率为 16.7%、16.7%、14.3%, 癫痫控制有效率分别为 69.0%、52.4%、35.7%, 见表 2。添加生酮饮食后起效的中位数时间 2.5 月。

18 例婴儿癫痫性痉挛综合征中, KD 应用 3 个月有效率为 55.6% (10/18), 6 个月有效率 80.0% (8/10), 12 月有效率为 80.0% (4/5)。9 例 Dravet 综合征中应用 3 个月有效率为 88.9% (8/9), 6 个月有效率 71.4% (5/7), 12 个月有效率为 83.3% (5/6)。KD 治疗 3 个月时的有效组与无效组基础资料比较, 两组在性别 ($P=0.095$)、起病年龄 ($P=0.648$)、KD 开始年龄 ($P=0.768$)、KD 开始时病程时长 ($P=0.519$)、是否有头颅核磁共振成像异常 ($P=0.226$)、癫痫综合征分类 ($P=0.344$)、是否为离子通道基因 ($P=0.066$) 方面没有统计学差异, 见表 3。KD 治疗

表 1 患儿的基本资料 [n (%)]

类别	结果
性别	
男	21 (50%)
女	21 (50%)
起病年龄, 中位数 (月龄)	0.2 ~ 110.6 (8.5)
KD 应用时年龄, 中位数 (月龄)	2.5 ~ 128.8 (16.2)
KD 应用时病程, 中位数 (月龄)	0.8 ~ 123.3 (6.7)
KD 持续时长, 中位数 (月龄)	3.0 ~ 29.0 (19.0)
KD 前抗发作药物种类	
5 种抗癫痫发作药物	1 (2.4%)
4 种抗癫痫发作药物	7 (16.7%)
3 种抗癫痫发作药物	17 (40.5%)
2 种抗癫痫发作药物	17 (40.5%)
癫痫综合征分类	
婴儿癫痫性痉挛综合征	18 (42.9%)
Dravet 综合征	9 (21.4%)
Lennox-Gastaut 综合征	4 (9.5%)
其他不能归类	11 (26.2%)

表 2 KD 治疗后各时间点癫痫发作控制情况 [n (%)]

治疗时间	例* (n)	有效		无效	有效率 (%)
		I 级	II 级-III 级	IV 级	
3 个月	42	7 (16.7%)	22 (52.4%)	13 (31.0%)	69.0%
6 个月	30	7 (16.7%)	15 (35.7%)	8 (19.0%)	52.4%
12 个月	18	6 (14.3%)	9 (21.4%)	3 (7.1%)	35.7%

注: *为治疗时间点仍坚持KD的人数, 即保留例数, 分母为42

3 个月时不同疗效基因分布见表 4。KD 治疗 6、12 个月时分别有 24、14 例完成了脑电图检查, 以放电指数减少 50% 以上为改善, 脑电图改善率为 54.2%、42.8%。

2.3 不良反应及保留率

42 例患者中 7 例 (16.7%) 患者出现不良反应, 其中 6 例为胃肠道反应, 包括呕吐、便秘、腹泻, 1 例为尿酸升高, 未发现严重的不良反应, 仅 1 例因反复呕吐停止, 其余均通过调整饮食逐渐缓解。随访至 6 个月, 有 12 例退出, KD 保留率为 71.4%, 至 12 个月, 继续 KD 治疗 18 例, KD 保留率 42.8%, 其中不良反应退出 1 例、2 例失访、1 例转为手术治疗、2 例因反复感染状态差退出, 12 例患者因为依从性差退出, 包括经济原因、照护人员不能完成配餐、患儿不配合、对效果不满意等因素。

表 3 KD 治疗 3 月患儿有效与无效的一般资料比较 [*n* (%)]

项目	有效 (<i>n</i> =29)	无效 (<i>n</i> =13)	检验值	<i>P</i>
性别			$\chi^2=2.785$	0.095
男	17 (40.5%)	4 (9.5%)		
女	12 (28.6%)	9 (21.4%)		
起病年龄, 中位数 (月龄)	6.1	9.6	$U=171.000$	0.648
KD 开始年龄, 中位数 (月龄)	15.8	16.6	$U=177.500$	0.768
KD 开始时病程时长, 中位数 (月龄)	6.7	7.3	$U=164.000$	0.519
头颅核磁共振成像			$\chi^2=1.467$	0.226
异常	6 (14.3%)	5 (11.9%)		
阴性	23 (54.8%)	8 (19.0%)		
癫痫综合征			$\chi^2=3.327$	0.344
婴儿痉挛症	10 (23.8%)	8 (19.0%)		
Dravet 综合征	8 (19.0%)	1 (2.4%)		
Lennox-Gastaut 综合征	3 (7.1%)	1 (2.4%)		
其他	8 (19.0%)	3 (7.1%)		
基因			$\chi^2=3.389$	0.066
离子通道基因	13 (31.0%)	2 (4.8%)		
其他基因	16 (38.1%)	11 (26.2%)		

3 讨论

发育性及癫痫性脑病作为癫痫综合征中最为严重的亚型, 其临床特征表现为婴儿期或儿童期起病的难治性癫痫发作, 常伴随智力障碍、孤独症谱系障碍、运动功能障碍等多系统共患病, 显著增加患儿致残率及死亡率, 对社会医疗体系造成沉重负担。随着二代测序技术的广泛应用, 约 50% 的 DEE 患者可明确遗传学病因^[6]。生酮饮食作为药物难治性 DEE 的重要干预手段, 其临床价值已得到多项研究证实。本中心研究数据显示, 遗传性 DEE 患者接受 KD 治疗 3、6、12 个月的无发作率分别为 16.7%、16.7%、14.3%, 癫痫控制有效率依次为 69.0%、52.4%、35.7%, 且未观察到严重不良反应, 提示 KD 在该人群中的应用具有良好安全性。这一发现与 Ko 等^[7] 的队列研究结果相符, 其报道 KD 开始治疗后 3、6 和 12 个月, 已确定致病性突变的患者 (*n*=73) 对 KD 的应答率分别为 52.1%、49.3% 和 43.8%, 尤其是 *SCN1A*、*KCNQ2*、*STXBP1* 和 *SCN2A* 突变的患者, 但对 *CDKL5* 突变的患者效果较差。值得注意的是, Schoeler 等^[8] 开展的一项英国多中心、开放标签、随机临床试验研究发现, 生酮饮食组及进一步添加抗发作药物组在疗效和

耐受性方面没有明显差异, 而 Devi 等^[9] 的 Meta 分析进一步指出, 相较于常规治疗, KD 可使基线癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$, 且改良的阿特金斯饮食具有更好的耐受性。

KD 治疗癫痫机制尚不明确, 有研究表明, KD 主要通过抑制组蛋白去乙酰化酶、减少氧化应激、提高线粒体效率和控制炎症发挥抗癫痫作用^[10]。此外, 还有动物研究表明, 不同配方的生酮饮食, 特别是膳食纤维含量的差异, 可能通过改变肠道微生物群, 进而对癫痫发作结果产生不同的影响^[11]。此外, 离子通道调节在 KD 抗癫痫机制中也起着关键作用^[12], 据统计, 大约 25% 的单基因遗传癫痫与离子通道基因变异相关^[13]。研究表明^[14] 生理浓度的酮体 (β -羟基丁酸酯或乙酰乙酸酯) 降低了大鼠或小鼠网状黑质切片神经元的自发放电率, 提出酮体或糖酵解限制通过增强神经元中 K(ATP) 通道的自然活动限制功能来治疗癫痫。Lin 等^[15] 提出 *GAPDH* 介导的钠通道基因表达调控可能与癫痫和 KD 的抗惊厥作用有关。还有动物实验显示, 常规饮食组相比, KD 组的小鼠体重增加较少, β -羟基丁酸水平明显较高, 这提示 KD 可能是治疗 *SCN1A* 突变难治性癫痫患者的有效方法^[16]。然而, 本研究通过比较离子通道组与非离子通道组 KD 治疗有效

率,未发现统计学差异($P>0.05$),这一结果与 Song 等^[17]研究结果一致,可能是本研究的病例数量相对较少,后续需要收集更多病例进行长期观察和随访,以获得更准确的结论。

现有研究表明,生酮饮食对部分基因相关癫痫性脑病的疗效显著,但其效果存在显著的基因依赖性,即使在同一基因型患者中,KD 的疗效也存在较大差异。以携带 *SCN1A* 突变的 Dravet 综合征患者为例,KD 治疗总体有效率中位数为 65%,显著高于传统抗癫痫发作药物^[18]。Tian 等^[19]对 2009-2018 年 60 例接受 KD 治疗 12 周以上的 Dravet 综合征患者进行回顾性分析,35 例患者(58.3%)在 12 周时癫痫发作减少 50% 以上,大多数患者在 2 周内观察到 KD 效应。24 周时,61.1%(25/41)的患者癫痫发作减少 50%。48 周时,77.3%(17/22)患者癫痫发作次数减少 50% 以上。本研究中纳入了 9 例 *SCN1A* 基因突变表现为 Dravet 综合征的患者,应用 KD 治疗 3 月时,有效率为 88.8%,其中有 2 例至 KD 治疗 12 月随访时癫痫完全控制,有 1 例无效。

Lim 等^[20]一项大型研究探讨了 104 例 *CDKL5* 基因突变所致难治性癫痫应用 KD 治疗的疗效,2/3 (69/104)的患者在接受 KD 治疗后癫痫发作活动发生改变,88% (61/69)的患者症状出现改善,但缺乏长期疗效是患者停止饮食治疗的主要原因。本研究纳入了两例 *CDKL5* 基因变异患儿,均无效。本研究还纳入了两例 *COL4A2*、*COL4A1* 基因突变患儿,均伴脑软化或穿通畸形,表型与既往报道相符,KD 治疗同样无效^[21],提示遗传背景及伴随的结构性病变可能影响 KD 疗效。值得注意的是,本研究中纳入 1 例 *KCNT1* 基因突变患儿,起病年龄 5.7 个月,表现为婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS),应用 KD 治疗 1 个月后,患儿发作完全控制,随访至 12 个月,抗癫痫发作药物种类减少 1 种,至 23 个月时仍无发作,提示 KD 可作为 EIMFS 的一种治疗选择。Mori 等^[22]报道过一例 *KCNT1* 基因突变难治性癫痫的病例,KD 治疗后癫痫发作得到明显改善。而陈岩等^[23]研究中纳入 6 例 *KCNT1* 基因变异的 DEE 患儿,5 例患儿应用生酮饮食治疗,均无效,提示表型异质性可能影响治疗反应。

本研究通过分析 KD 治疗遗传性 DEE 的临床资料,证实了其有效性与安全性。局限性包括样本量较小,尤其部分罕见基因型病例数不足;随访时间较短,难以评估 KD 的长期疗效及安全性。未来

表 4 KD 治疗 3 个月时不同疗效基因分布

疗效	例数	基因型
I 级	7	<i>SCN1A</i> (2) <i>KCNT1</i> <i>SCN2A</i> <i>DYNC1H1</i> <i>NARS1</i> <i>PHIP</i> 基因exon1-40杂合缺失
II ~ III 级	22	<i>SCN1A</i> (6) <i>SCN2A</i> (2) <i>IQSEC2</i> <i>NRROS</i> <i>SHR00M4/PGK1</i> 半合子突变 <i>WAC</i> <i>LMNB1</i> <i>KCNQ1</i> <i>ALG13</i> <i>MECP2</i> <i>TBC1D24</i> <i>DOCK</i> <i>KMT2C</i> <i>SMC1A</i> <i>PTPN23</i> 15号染色体微重复
IV 级	13	<i>CDKL5</i> (2) <i>DEPDC5</i> (2) <i>SCN1A</i> (2) <i>MECP2</i> <i>CSNK2B</i> <i>ANKRD11</i> <i>ATP6V1A</i> 16p11.2微缺失综合征 <i>COL4A2</i> <i>COL4A1</i>

需扩大队列并延长随访时间,以明确 KD 长期疗效及基因-表型-治疗反应的关联。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1333-1348.

2 金良, 陈语婕, 陈勇军. 发育性和癫痫性脑病遗传学病因及诊疗的研究进展. *遗传*, 2023, 45(7): 553-567.

3 孙琴, 郝金斗, 周启新, 等. 生酮饮食对儿童难治性癫痫疗效与安全性的 Meta 分析. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(4): 300-304.

4 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.

5 Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(5): 405-424.
- 6 Scheffer IE, Zuberi S, Mefford HC, *et al.* Developmental and epileptic encephalopathies. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2024, 10(1): 66.
- 7 Ko A, Jung DE, Kim SH, *et al.* The efficacy of ketogenic diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy. *Front Neurol*, 2018, 9: 530.
- 8 Schoeler NE, Marston L, Lyons L, *et al.* Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1113-1124.
- 9 Devi N, Madaan P, Kandath N, *et al.* Efficacy and safety of dietary therapies for childhood drug-resistant epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2023, 177(3): 258-266.
- 10 Paoli A, Tinsley GM, Mattson MP, *et al.* Common and divergent molecular mechanisms of fasting and ketogenic diets. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(2): 125-141.
- 11 Ozcan E, Yu KB, Dinh L, *et al.* Dietary fiber content in clinical ketogenic diets modifies the gut microbiome and seizure resistance in mice. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 987.
- 12 Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(6): 333-347.
- 13 Gao K, Lin Z, Wen S, *et al.* Potassium channels and epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 699-707.
- 14 Ma W, Berg J, Yellen G. Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. *J Neurosci*, 2007, 27(14): 3618-3625.
- 15 Lin G, Lu P, Zeng T, *et al.* GAPDH-mediated posttranscriptional regulations of sodium channel *Scn1a* and *Scn3a* genes under seizure and ketogenic diet conditions. *Neuropharmacology*, 2017, 113(Pt A): 480-489.
- 16 Dutton SBB, Sawyer NT, Kalume F, *et al.* Protective effect of the ketogenic diet in *Scn1a* mutant mice. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 2050-2056.
- 17 Song T, Deng J, Chen C, *et al.* Long-term effectiveness and tolerability of ketogenic diet therapy in patients with genetic developmental and epileptic encephalopathy onset within the first 6 months of life. *Epilepsia Open*, 2024, 9(2): 643-652.
- 18 中国医师协会神经内科医师分会儿童神经专业委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组. 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(12): 881-888.
- 19 Tian X, Chen J, Zhang J, *et al.* The efficacy of ketogenic diet in 60 chinese patients with dravet syndrome. *Front Neurol*, 2019, 10: 625.
- 20 Lim Z, Wong K, Olson HE, *et al.* Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in *CDKL5* disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1415-1422.
- 21 蒋琼, 朱会, 王齐艳, 等. *COL4A1*基因相关脑穿通畸形1例报告并文献复习. *中国生育健康杂志*, 2023, 34(4): 370-372,387.
- 22 Mori T, Imai K, Oboshi T, *et al.* Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain and Development*, 2016, 38(6): 601-604.
- 23 陈岩, 包新华, 章清萍, 等. *KCNT1*基因变异导致的早发性癫痫脑病患者遗传学和临床分析. *中华儿科杂志*, 2018, 56(11): 824-828.

收稿日期: 2025-03-21 修回日期: 2025-04-14

• 调查研究 •

中国三级诊疗体系下迷走神经刺激术治疗癫痫现状调查



阎烧薇¹, 赵晨阳¹, 周东¹, 张建国², 张凯², 吴晔³, 关宇光⁴, 孙建广⁵, 吴欣桐¹

1. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)
2. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科(北京 100070)
3. 北京大学第一医院 儿科癫痫中心(北京 100035)
4. 首都医科大学三博脑科医院 神经外科(北京 100093)
5. 清华大学神经调控国家工程研究中心(北京 100084)

【摘要】 目的 调查 2022—2023 年中国三级诊疗体系下迷走神经刺激术治疗癫痫的患者数量、分布及特点。**方法** 由中国抗癫痫协会的研究人员通过网络和电话调研的方式,对各级癫痫中心的数量、分布,以及 2022—2023 年开展 VNS 治疗癫痫的数量及分布进行调查。**结果** 我国参与 VNS 治疗癫痫体系的癫痫中心共 435 家,其中东部地区有 191 家(43.91%)。2022—2023 年累计实施 VNS 共 1 888 人次,其中,东部地区累计实施 1 255 人次(66.47%);三级癫痫中心累计实施 1 253 人次(66.37%),二级癫痫中心累计实施 635 人次(33.63%)。**结论** 我国三级诊疗体系下 VNS 治疗癫痫的推广应用已取得初步成果,但仍存在地域分布不均、基层诊疗能力不足等问题。

【关键词】 迷走神经刺激术;癫痫;三级诊疗体系;神经调控

Investigation on the current situation of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy under china's three-grade diagnosis and treatment system

YAN Raowei¹, ZHAO Chenyang¹, ZHOU Dong¹, ZHANG Jianguo², ZHANG Kai², WU Ye³, GUAN Yuguang⁴, SUN Jianguang⁵, WU Xintong¹

1. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
2. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Beijing 100070, China
3. Pediatric Epilepsy Center, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
4. Department of Neurosurgery, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China
5. National Engineering Research Center of Neuromodulation, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Corresponding author: WU Xintong, Email: 36853839@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the number, distribution and characteristics of the treatment of epilepsy by vagus nerve stimulation (VNS) under China's three-grade diagnosis and treatment system from 2022 to 2023. **Methods** Researchers from the China Association Against Epilepsy (CAAE) conducted investigations on the number and distribution of epilepsy centers, as well as the number and distribution of VNS treatments for epilepsy from 2022 to 2023 through online and telephone surveys. **Results** A total of 435 epilepsy centers in China participated in the treatment of epilepsy by VNS under the three-grade system, among which 191 (43.91%) were in the eastern region. From 2022 to 2023, a total of 1 888 VNS procedures were carried out. Among them, 1 255 procedures (66.47%) were carried out in the eastern region; 1 253 procedures (66.37%) were carried out in third-level epilepsy centers, and 635 procedures (33.63%) were carried out in second-level epilepsy centers. **Conclusions** The promotion and application of VNS for the treatment of epilepsy under China's three-grade diagnosis and treatment system have achieved preliminary outcomes. However, there are still a regional imbalance in the VNS treatment and a shortage of abilities in primary epilepsy centers.

【Key words】 Vagus nerve stimulation; Epilepsy; Three-grade diagnosis and treatment system; Neuromodulation

DOI: 10.7507/2096-0247.202503015

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2401204)

通信作者: 吴欣桐, Email: 36853839@qq.com



<http://www.journallep.com>

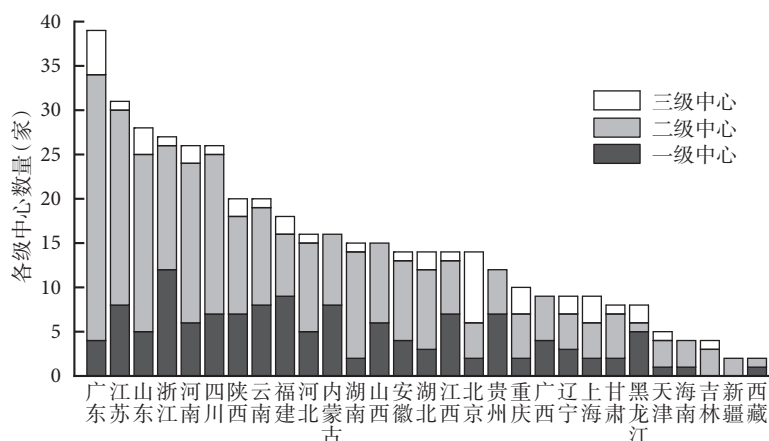


图1 各省、自治区、直辖市各级癫痫中心数量

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病。据估计,我国癫痫患者约有1000万,其中约1/3患者对抗癫痫发作药物反应不佳,进展为难治性癫痫^[1,2]。长期反复的发作不仅导致患者认知功能损害和共病风险增加,也给家庭和社会带来沉重的经济负担。迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)是一种微创神经调控疗法,通过电流刺激颈部迷走神经,抑制神经元异常放电,从而减少癫痫发作、改善癫痫共患病。近年来,多项临床研究证实了VNS作为药物难治性癫痫的辅助治疗,可以有效地减少癫痫发作^[3-5]。

尽管VNS展现出广阔的临床应用前景,但在我国的应用仍然存在诸多问题,比如适应证把握不严、术后管理脱节、区域技术普及失衡等。中国抗癫痫协会牵头的三级癫痫中心网络体系的建立,则为以上问题的解决提供了技术支撑和平台保障。依托于该体系,能有效促进VNS治疗癫痫规范化、同质化发展,为患者提供个体化、全周期的诊疗服务。了解中国癫痫中心分布特征及VNS诊疗现状,对优化医疗资源配置,促进VNS技术推广、改进VNS标准化流程、加强各级医生培训均具有重要意义和社会价值。

因此,中国抗癫痫协会于2022年至2023年连续开展专项调查,针对中国各级癫痫中心和各中心VNS诊疗现状进行调研。本文对这次调查的结果进行报告。

1 资料与方法

1.1 调查对象

调查时间为2022—2023年,调查对象是经过中国抗癫痫协会行业评价并参与了迷走神经刺激治疗癫痫体系建设及推广的435家癫痫中心,覆盖

全国29个省、自治区或直辖市。

1.2 调查方法

在中国抗癫痫协会的动员下,各省级抗癫痫协会向委员会提供所在省、自治区或直辖市的癫痫中心名单,然后整合这些名单形成最终名单。由协会聘请的研究人员以网络和电话调研的方式收集数据。调查内容包括各级癫痫中心的数量、分布,以及开展VNS治疗癫痫的数量及分布。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行数据统计和分析,计量资料采用例数和率[n(%)]表示。

2 结果

2.1 参与VNS治疗癫痫体系的癫痫中心数量及分布

2.1.1 各级癫痫中心数量 2022-2023年期间,我国参与VNS治疗癫痫体系的癫痫中心共435家,其中三级癫痫中心45家(10.34%),二级癫痫中心259家(59.54%),一级癫痫中心131家(30.11%)。

2.1.2 各省、自治区、直辖市癫痫中心的分布情况

中国抗癫痫协会收集到参与VNS治疗癫痫体系的癫痫中心共435家,其中广东省的癫痫中心总数最多,为39家(8.97%);浙江省的一级癫痫中心数量最多,为12家(9.16%);广东省的二级癫痫中心数量最多,为30家(11.58%);对于三级癫痫中心,北京市最多,为8家(17.78%),详见图1。

为科学反映我国不同区域的社会经济发展状况,全国分为四大经济区域:东部地区、西部地区、中部地区和东北地区。东部地区(包括北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、海南)参与VNS体系建设的癫痫中心有191家(43.91%),西部地区(包括内蒙古、广西、重庆、四川、贵州、云南、西藏、陕西、甘肃、青海、宁夏、新

表 1 各省、自治区、直辖市 2022 年及 2023 年实施 VNS 人次

各省、自治区、直辖市	2022年人次	2023年人次	2022–2023年累计人次	增长率
东部地区	560 (65.27%)	695 (67.48%)	1 255 (66.47%)	24.11%
北京	252 (29.37%)	354 (34.37%)	606 (32.10%)	40.48%
天津	12 (1.40%)	7 (0.68%)	19 (1.01%)	–41.67%
河北	4 (0.47%)	5 (0.49%)	9 (0.48%)	25.00%
上海	26 (3.03%)	44 (4.27%)	70 (3.71%)	69.23%
江苏	44 (5.13%)	33 (3.20%)	77 (4.08%)	–25.00%
浙江	1 (0.12%)	5 (0.49%)	6 (0.32%)	400.00%
福建	9 (1.05%)	7 (0.68%)	16 (0.85%)	–22.22%
山东	60 (6.99%)	76 (7.38%)	136 (7.20%)	26.67%
广东	148 (17.25%)	160 (15.53%)	308 (16.31%)	8.11%
海南	4 (0.47%)	4 (0.39%)	8 (0.42%)	0.00%
西部地区	133 (15.50%)	146 (14.17%)	279 (14.78%)	9.77%
内蒙古	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	–
广西	3 (0.35%)	4 (0.39%)	7 (0.37%)	33.33%
重庆	63 (7.34%)	53 (5.15)	116 (6.14%)	–15.87%
四川	15 (1.75%)	25 (2.43%)	40 (2.12%)	66.67%
贵州	1 (0.12%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)	–100.00%
云南	25 (2.91%)	29 (2.82%)	54 (2.86%)	16.00%
西藏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	–
陕西	21 (2.45%)	15 (1.46%)	36 (1.91%)	–28.57%
甘肃	3 (0.35%)	16 (1.55%)	19 (1.01%)	433.33%
新疆	2 (0.23%)	4 (0.39%)	6 (0.32%)	100.00%
中部地区	158 (18.41%)	180 (17.48%)	338 (17.90%)	13.92%
山西	1 (0.12%)	1 (0.10%)	2 (0.11%)	0.12%
安徽	79 (9.21%)	84 (8.16%)	163 (8.63%)	6.33%
江西	4 (0.47%)	13 (1.26%)	17 (0.90%)	225.00%
河南	1 (0.12%)	5 (0.49%)	6 (0.32%)	400.00%
湖北	45 (5.24%)	47 (4.56%)	92 (4.87%)	4.44%
湖南	28 (3.26%)	30 (2.91%)	58 (3.07%)	7.14%
东北地区	7 (0.82%)	9 (0.87%)	16 (0.85%)	28.60%
黑龙江	5 (0.58%)	6 (0.58%)	11 (0.58%)	20.00%
吉林	2 (0.23%)	2 (0.19%)	4 (0.21%)	0.12%
辽宁	0 (0.00%)	1 (0.10%)	1 (0.05%)	–

疆)有 125 家(28.74%),中部地区(包括山西、安徽、江西、河南、湖北、湖南)有 98 家(22.53%),东北地区(包括黑龙江、吉林、辽宁)有 21 家(4.83%)。2023 年中国人口普查数据显示中国大陆区域总人口数 14.096 7 亿,全国每亿人口中参与 VNS 体系建设的癫痫中心数量为 30.86 家,东部地

区为 33.72 家,西部地区为 32.70 家,中部地区为 26.98 家,东北地区为 21.91 家。

2.2 实施 VNS 数量及分布

2.2.1 各省、自治区、直辖市实施 VNS 数量及趋势 2022–2023 年全国 29 个省、自治区、直辖市累计实施 VNS 治疗 1888 人次,其中,北京市、广东

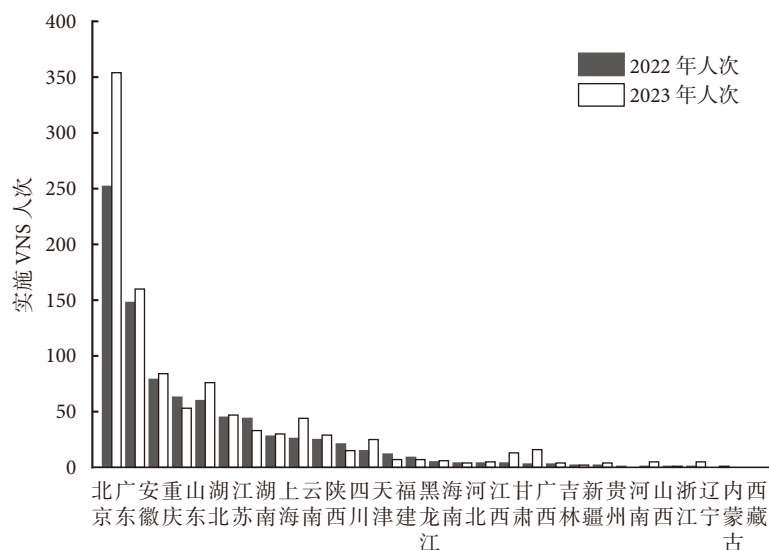


图2 2022及2023年各省、自治区、直辖市实施VNS数量

省、安徽省累计实施VNS人次最多，分别为606人次(32.10%)、308人次(16.31%)、163人次(8.63%)。东部地区累计实施1255人次(66.47%)，西部地区累计实施279人次(14.78%)，中部地区累计实施338人次(17.90%)，东北地区累计实施16人次(0.85%)，详见表1、图2。

2022年全国29个省、自治区、直辖市共实施VNS 858人次，2023年共实施1030人次，增长20.05%。全国大部分地区2023年实施VNS人次较2022年呈现为增长趋势，少部分地区，如陕西、重庆等则呈现为下降趋势，详见表1。

2.2.2 VNS在二、三级癫痫中心的数量分布 2022—2023年全国435家癫痫中心累计实施VNS共1888人次，其中45家三级癫痫中心实施1253人次(66.37%)，259家二级癫痫中心实施635人次(33.63%)，详见图3。

3 讨论

迷走神经刺激术(VNS)作为难治性癫痫的一种重要治疗方式，因其疗效好、不良反应发生率低、患者耐受性好，近年来在我国的临床应用迅速增加。为了解中国三级诊疗体系下VNS治疗现状，为进一步推广VNS治疗癫痫的标准化流程提供参考依据，我们对各省、自治区和直辖市的癫痫中心进行了调查和分析。

本次调查结果显示，我国参与VNS治疗癫痫体系的癫痫中心共435家，覆盖全国29个省、自治区或直辖市。癫痫中心的分布呈现出显著的地域差异。东部地区癫痫中心数量最多，占43.91%，而

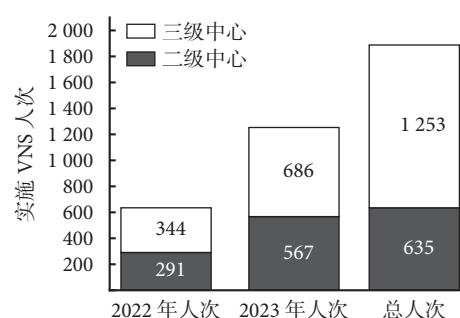


图3 二、三级中心实施VNS数量

东北地区则最少，仅占4.83%。与2017-2018年调查数据(东部49.7%、东北6.4%)对比，东部地区癫痫中心数量占比下降5.8个百分点，东北地区下降1.6个百分点^[6]。我们推测，这一变化可能与近年来国家推动医疗资源向中西部倾斜，以及医保政策变化有关。然而VNS治疗量仍高度集中于东部地区，2022及2023年累计实施VNS人次达1255人次(66.47%)，而西部、东北地区占比不足15%，在西藏、内蒙古等地仍存在治疗空白(治疗量为0)。这种分布特征在一定程度上反映了我国医疗资源的地域性集中现象，即经济发达、人口密集的地区拥有更多的医疗资源和服务能力。未来可以加大对西部和东北地区癫痫中心的投入，提升其医疗设备、技术水平和人员配置，使其具备开展VNS治疗的能力。

此外，本次调查数据还显示，全国435家癫痫中心中，45家三级中心(10.34%)承担了66.37%的VNS治疗量，北京、广东、安徽等地的癫痫中心贡献显著。而二级癫痫中心尽管数量更多，但其VNS治疗量相对较少。这与欧美国家的研究结果

相似。美国之前的一项研究表明,在美国,大多数癫痫手术是在教学医院进行的^[7]。英国的一项研究对各个癫痫中心进行的 VNS 植入术进行调查显示,3 个大型大学中心实施的 VNS 植入术占全国总数的一半以上^[8]。然而,我国二级癫痫中心在实施 VNS 方面的不足仍需重视,未来应加强二级癫痫中心建设,使其能够开展更多的 VNS 治疗,同时加强对其开展 VNS 数量、术前评估质量、VNS 植入技术操作标准化及多学科协作能力、术后程控和质量控制的考核。目前,中国抗癫痫协会对于各级癫痫中心的评价和考核指标也已经进行了相应的调整,同时构建了 VNS 三级癫痫中心网络体系,实现了多中心分级诊疗、上下级分工合作、双向转诊等诊疗模式,也旨在更好的带动各级癫痫中心建立结合诊断、手术、程控、数据管理的完整体系,规范 VNS 的诊疗流程,提升癫痫患者的个体化、全程化诊疗质量。

综上所述,我国三级诊疗体系下 VNS 治疗癫痫的推广应用已取得初步成果,但仍存在地域分布不均、基层能力不足等问题。未来,通过加强规范化管理、促进技术普及、优化资源配置等措施,有望推动 VNS 治疗癫痫的进一步发展,为更多癫痫患者带来福音。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 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.
- 2 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- 3 Bauer S, Baier H, Baumgartner C, *et al.* transcutaneous vagus nerve stimulation (tvns) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 356-363.
- 4 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.
- 5 von Wrede R, Surges R. Transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Auton Neurosci*, 2021, 235: 102840.
- 6 Lin Y, Hu S, Hao X, *et al.* Epilepsy centers in China: current status and ways forward. *Epilepsia*, 2021, 62(11): 2640-2650.
- 7 Schiltz NK, Koroukian SM, Lhatoo SD, *et al.* Temporal trends in pre-surgical evaluations and epilepsy surgery in the U. S. from 1998 to 2009. *Epilepsy Res*, 2013, 103(2-3): 270-278.
- 8 Neligan A, Haliasos N, Pettorini B, *et al.* A survey of adult and pediatric epilepsy surgery in the United Kingdom. *Epilepsia*, 2013, 54(5): e62-65.

收稿日期: 2024-03-31 修回日期: 2025-04-11

Lennox-Gastaut 综合征的研究进展



赵依澜¹, 赵晓霞¹, 王昱文¹, 郑新卉¹, 周高水¹, 杨旭红², 李卓岭¹, 肖馨悦¹, 鲜嘉雯¹

1. 成都中医药大学 (成都 610075)

2. 成都中医药大学附属医院 神经内科 (成都 610072)

【摘要】 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种难治性癫痫性脑病, 主要影响儿童, 亦可累及成人, 以多种癫痫发作类型、脑电图异常和智力障碍为特征。本综述主要对 LGS 的病因、发病机制、诊断标准、治疗方法进行探讨及归纳总结。病因方面, LGS 可能由脑发育异常、围产期脑损伤、遗传代谢病、基因突变等多种因素引起。发病机制涉及多个基因突变, 影响神经元兴奋性和抑制性平衡。LGS 的诊断依据为起病年龄小于 18 岁的多种癫痫发作类型、脑电图显示广泛性慢的 (1.5 ~ 2.5 Hz) 棘慢综合波和智力、社会心理功能障碍三联征。治疗上, LGS 以抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 为主, 包括丙戊酸钠、拉莫三嗪、芦非酰胺等, 但患者常对 ASMs 产生耐药性。非药物治疗包括生酮饮食、迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS)、胼胝体切开术 (corpus callosotomy, CC) 等, 为难以控制发作的患者提供姑息性治疗选项。尽管治疗方法多样, LGS 的预后通常不良, 患者常有智力障碍, 癫痫发作持续到成年。本综述强调了对 LGS 病因和发病机制的进一步研究的重要性, 以及开发新的治疗方法的必要性, 以改善患者的生活质量和减少疾病负担。

【关键词】 Lennox-Gastaut 综合征; 抗癫痫发作药物; 姑息性治疗; 生酮饮食

Research progress of Lennox-Gastaut syndrome

ZHAO Yilan¹, ZHAO Xiaoxia¹, WANG Yuwen¹, ZHENG Xinhui¹, ZHOU Gaoshui¹, YANG Xuhong², LI Zhuoling¹, XIAO Xinyue¹, XIAN Jiawen¹

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Corresponding author: YANG Xuhong, Email: xuhong7506@163.com.

【Abstract】 Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is a refractory epileptic encephalopathy that mainly affects children, but can also involve adults, and is characterized by multiple seizure types, electroencephalographic (EEG) abnormalities, and mental retardation. This review focuses on the etiology, pathogenesis, diagnostic criteria, and treatment of LGS. In terms of etiology, LGS may be caused by a variety of factors such as abnormal brain development, perinatal brain injury, inherited metabolic diseases, and gene mutations. The pathogenesis involves multiple gene mutations that affect the balance of neuronal excitability and inhibition. LGS is diagnosed on the basis of multiple seizure types with an age of onset of less than 18 years, an EEG that shows widespread slow (1.5~2.5 Hz) spiking slow complex waves, and a triad of intellectual and psychosocial dysfunction. Therapeutically, LGS is treated with antiepileptic seizure medications (ASMs), including valproate, lamotrigine, and rufinamide, but patients often develop resistance to ASMs. Non-pharmacological treatments include ketogenic diet, vagus nerve stimulation (VNS), and corpus callosotomy (CC), which provide palliative treatment options for patients who have difficulty controlling seizures. Despite the variety of therapeutic options, the prognosis for LGS is usually poor, with patients often experiencing intellectual disability and seizures persisting into adulthood. This review emphasizes the importance of further research into the etiology and pathogenesis of LGS and the need to develop new therapeutic approaches to improve patients' quality of life and reduce the burden of disease.

【Key words】 Lennox-gastaut syndrome; Anti-seizure medications; Palliative care; Ketogenic diet

DOI: 10.7507/2096-0247.202502005

基金项目: 四川省科技厅自然科学基金项目 (青年基金) (24NSFSC5633); 四川省中医药管理局科学技术研究专项 (2023MS113)

通信作者: 杨旭红, Email: xuhong7506@163.com



表 1 不同基因突变导致 LGS 的作用机制

基因	作用机制
<i>CHD2</i>	影响GABAergic神经元的兴奋性, 从而增加神经元的兴奋性
<i>DNM1</i>	选择性影响抑制性突触, 导致囊泡的内吞作用受损, 囊泡循环效率低下, 抑制性突触的丛集性放电减少
<i>CDKL5</i>	CDKL缺乏使脑源性神经营养因子的表达在癫痫发作之前增加, 其受体及下游信号分子存在过度激活, 这导致了海马齿状回突触前囊泡释放概率增大、兴奋性突触传递增强
<i>SCN1A</i>	影响Nav1.1通道的功能, 导致通道功能丧失, 破坏正常的神经元兴奋性, 导致各种类型的癫痫发作。
<i>SCN2A</i>	改变钠离子通道的结构、功能及门控特性, 增强持续性钠离子电流及加速复苏失活相关钠离子通道, 延长通道开放时间使得钠离子内流增加, 导致神经元过度兴奋
<i>SCN8A</i>	Nav1.6通道的活性增加, 使得神经元的去极化阈值降低, 从而增加神经系统的兴奋性, 以及影响GABAergic中间神经元的功能, 导致神经元的去极化阻滞
<i>GRIN2B</i>	损害被神经递质谷氨酸激活的NMDA受体的离子通道, 导致NMDA受体功能异常, 改变离子通道活性, 干扰神经发育和突触功能
<i>ALG13</i>	影响N-糖基化过程、调节GABA _A 受体功能以及影响GABAARα2的表达和蛋白质相互作用等机制
<i>GABRB3</i>	降低GABA _A 受体的抑制功能, 同时引发β3亚基在神经细胞内聚集, 导致胞膜表面受体表达减少, 并协同影响γ亚基的功能, 引起GABA诱发的峰值电流幅度降低, 从而减弱GABA能神经元的抑制功能
<i>STXBP1</i>	导致突触功能受损, 或直接影响GABAergic中间神经元导致大脑回路中兴奋性和抑制性神经传递的平衡失调

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种在临床上常见的与年龄有关的癫痫性脑病, 被归类为难治性癫痫, 1939 年, Lennox 首次报道其临床和脑电图特点, 1966 年由 Gastaut 进一步补充。LGS 的病因复杂多样, 包括脑发育异常、围产期脑损伤、中枢神经系统感染或外伤等导致的脑损伤。近年来发现少数病例可由致病基因 *CHD2*、*SCN2A*、*SCN8A*、*GRIN2B*、*ALG13*、*GABRB3*、*STXBP1* 和 *MT-ND1* 变异导致。多发生于 1 ~ 8 岁儿童, 主要特点为多种癫痫发作类型、脑电图显示广泛性慢的 (1.5 ~ 2.5 Hz) 棘慢综合波和智力、社会心理功能障碍三联征。最常见的发作类型有强直发作、不典型失神及失张力发作, 也可有肌阵挛、全面强直-阵挛和局灶性发作。通常发作频繁, 药物难以控制, 且 LGS 患者通常对抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 有耐药性^[1], 总体预后不良。因此, 对于本病需要明确病因及发病机制, 这样才能采取有效的治疗措施, 减少全面性强直-阵挛发作 (generalized tonic-clonic seizures, GTCs)、强直发作和失张力发作等使人意识丧失的癫痫发作的频率应该是我们治疗的主要目标, 研究表明, 减少癫痫发作和增加无癫痫发作天数可以明显改善 LGS 患者的生活质量^[2]。

1 LGS 的流行病学和疾病负担

LGS 约占所有儿童癫痫的 2% ~ 5%, 约占 5 岁之前发生的癫痫病例的 10%。LGS 的发病率估计为 2.9 ~ 28.0/10 万人, 在儿童中发病率估计为

2.0/10 万人。LGS 在男性中比在女性中更常见, 没有关于种族差异的报告。由于弥漫性脑损伤是大多数病例的原因, 因此有发育和/或智力问题的儿童更常被诊断为 LGS^[3]。LGS 是一种年龄相关性发育性癫痫性脑病, 与婴儿痉挛症关系密切, 部分 LGS 从婴儿痉挛症演变而来^[4]。

50% ~ 75% 的 LGS 患者在其病史中可能至少有一次非惊厥性癫痫状态发作, 这一的特征是导致死亡率增加的主要原因之一。失张力发作在 LGS 中很常见, 它也被称为跌倒发作, 因为其特点是肌张力突然丧失, 导致患者跌倒在地, 由于存在受伤的风险, 控制失张力发作是治疗的一个重要方面。LGS 不仅给患者和他们的家庭带来了沉重的情感负担, 而且大部分成年 LGS 患者因为智力障碍而无法自主生活, 癫痫发作通常会持续到成年期, 家庭的护理负担会对患者的身体、精神和情绪健康造成影响。此外, LGS 还伴随着医疗保健成本高的经济负担^[3]。

2 LGS 的病因及发病机制

LGS 的病因有很多, 部分病例可由 West 综合征发展来, 65% ~ 75% 的患者病因明确, 如脑发育异常、围产期脑损伤、遗传代谢病、基因突变等, 近年来发现 *GABRB3*、*STXBP1*、*ALG13*、*SCN8A*、*DNM1*、*FOXG1*、*CHD2* 等多个基因突变可导致 LGS^[4] (表 1), 同时这些基因的突变也可以引发其他癫痫性脑病。Honorato 等^[5] 提出, 染色体 15q 重复, 可能是 LGS 发生的原因。此外, LGS 可能与罕见的遗

传性疾病结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC)、遗传性代谢疾病以及其他遗传性疾病有关, 尽管定义不明确, 但可能与唐氏综合征和米勒-迪克综合征有关。事实上, LGS 可能代表了各种癫痫病的末期^[3]。

Dalic 等^[6] 利用动态脑电图-功能磁共振成像 (electroencephalography -functional magnetic resonance imaging, EEG-fMRI) 数据的动态因果模型 (dynamic causal modeling, DCM) 对 12 例患者进行研究, 发现 LGS 的特征性癫痫放电发生在头皮比深层丘脑结构更早。全身阵发性快速活动 (generalized paroxysmal fast activity, GPFA) 最有可能是由前额皮质驱动的, 传播首先发生在脑干网状结构, 然后从脑干到丘脑, 同时观察到皮质局灶性病变可以产生全身性 LGS 表型, 而病变切除术可以消除强直性发作和 GPFA, 这进一步证明了皮层引发 LGS 癫痫快速活动的证据。丘脑中央正中核的皮质连接包括中央皮质和前中央皮质以及扣带回前部, 扣带回前部被认为是癫痫发作传播的关键结构。同时 Dalic 等^[7] 研究发现 GPFA 也是衡量 LGS 治疗反应的一种快速客观的方法。然而目前尚未成功制备该综合征的动物模型。

3 LGS 的诊断

LGS 的典型特征是多种癫痫发作类型、脑电图显示广泛性慢的 (1.5 ~ 2.5 Hz) 棘慢综合波和智力、社会心理功能障碍三联征。然而, 越来越多的科学观点和临床实践意识到关键的三联征并不总是在疾病发病时出现。2022 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 发布了 LGS 的诊断标准: ① 强直发作, 并且还需包含以下至少一种发作类型: 失张力发作、肌阵挛发作、不典型失神发作、局灶性伴意识障碍性发作、全面-强直阵挛发作、非惊厥性癫痫持续状态、癫痫性痉挛发作; ② 脑电图上弥漫性慢峰波 (slow spike-and-wave, SSW) 和广泛性阵发性快速活动 (paroxysmal fast activity, PFA)^[8], 或提示 <2.5 Hz 的广泛性棘慢综合波 (或先前脑电图上有出现过这一现象)、睡眠中有阵发性快波活动 (或先前脑电图上有出现过这一现象); ③ 起病年龄 <18 岁; ④ 为药物难治性癫痫, 有轻-重度智力障碍。

然而, ILAE 诊断标准对癫痫持续时间较长的患者或难以进行详细评估的患者的实际应用可能受限^[9]。考虑到成年患者诊断 LGS 的困难, 应当实施新的评估以促进更快地诊断, 因为这可以尽早开

始 ASMs 的治疗, 并确定更有针对性的治疗方法。LGS 基因检测的进一步进展可能会提供新的方法, 以促进更有效的诊断。

4 LGS 的治疗

LGS 的治疗需要谨慎选择疗法, 以控制发作并改善患者的生活质量, 同时平衡许多药物治疗所带来的严重副作用。现有的三种主要治疗方式是 ASMs、饮食调整 (通常是生酮饮食) 和手术干预, 其中预防性 ASMs 仍是癫痫治疗的主流^[10]。目前, 丙戊酸钠、拉莫三嗪、芦非酰胺、托吡酯、大麻二酚、氯巴占、非胺酸酯和芬氟拉明主要用于 LGS 的治疗, 除了药物治疗外, 其他干预措施包括生酮饮食、迷走神经刺激和胼胝体切开术^[11]。现综述 LGS 的治疗研究进展, 旨在为临床医师针对 LGS 的治疗提供参考, 具体推荐指南及推荐等级见表 2。

4.1 药物治疗

4.1.1 丙戊酸钠 丙戊酸钠 (valproate, VPA) 是一种对局灶性和全面性癫痫发作均有效的广谱 ASMs, 已获得中国指南、NICE 指南和 SIGN 指南的一线推荐^[4], 被认为是治疗 LGS 的一线用药。VPA 可作为局灶性意识受损和受损性失神癫痫的单药和辅助治疗, 也可作为多种癫痫类型 (包括失神癫痫) 患者的辅助治疗^[12]。它的作用机制复杂, 涉及 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体、电压门控钠通道和钙通道等^[4]。一项非对照观察性研究通过对 336 例癫痫患者 (其中 38 例患有 LGS) 进行非对照观察性研究发现, 21% 的 LGS 患者服用 VPA 后癫痫发作完全控制。另外 55% 的患者癫痫发作频率改善 $\geq 50\%$, 证明 VPA 对癫痫发作、非典型精神缺失和肌阵挛性发作有效^[4]。VPA 具有肝毒性和致畸性, 并可以导致胰腺炎, 因此育龄期妇女应当严格避孕。

4.1.2 拉莫三嗪 拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG) 是中国指南、NICE 指南、SIGN 指南推荐的 LGS 首选添加治疗药物之一, 获得 A 级推荐^[4], 可以减少 LGS 典型的峰波事件的数量。LTG 的作用机制尚不完全清楚, 然而, 有人认为该药物选择性地稳定电压敏感的钠通道, 从而抑制兴奋性神经递质的释放、增强 GABA 活性、拮抗谷氨酸受体的海碱盐亚型或抑制碳酸酐酶。Eriksson 等^[13] 通过一项随机、双盲、交叉研究对 30 例难治性癫痫患者进行研究, 结果表明与安慰剂治疗相比, 完成双盲研究的 15 例儿童中有 9 例在 LTG 期癫痫发作减少 $>50\%$ 。



表 2 不同药物治疗 LGS 在指南中的推荐等级 s

药物	指南	推荐等级和(或)证据等级
丙戊酸钠	中国指南、NICE指南、SIGN指南	一线用药；Ⅳ级证据
拉莫三嗪	中国指南、NICE指南、SIGN指南	A级推荐；Ⅰ级证据
芦非酰胺	中国指南、NICE指南、SIGN指南	A级推荐；Ⅰ级证据
托吡酯	AAN/AES指南、SIGN指南	B级推荐；Ⅰ级证据
大麻二酚	中国指南、FDA	A级推荐；Ⅰ级证据
氯巴占	中国指南、NICE指南	C级推荐；Ⅰ级证据
非胺酸酯	中国指南	B级推荐；Ⅰ级证据
芬氟拉明	FDA	Ⅰ级证据
吡仑帕奈	AAN/AES指南、SIGN指南	C级推荐；Ⅱ级证据
唑尼沙胺	暂无	C级推荐；Ⅲ级证据
Soticlestat	暂无	Ⅱ级证据
卡立氨酯	AAN/AES指南	B级推荐
加奈索酮	NICE指南	C级推荐；Ⅲ级证据

一例儿童无癫痫发作，一例儿童癫痫发作频率降低>75%。其余 5 例儿童在 LTG 期癫痫发作有所减少。Motte 等^[14]通过对 169 例患者的双盲、安慰剂对照试验研究，治疗 16 周后，LTG 组和安慰剂组所有主要癫痫发作的中位率分别从基线水平 16.4 和 13.5/周变化为 9.9 和 14.2/周 ($P=0.002$)，同时 LTG 组 33% 的患者和安慰剂组 16% 的患者癫痫发作频率至少减少 50% ($P=0.01$)，研究中发现 LTG 最常见的不良反应是咽炎、发烧和常见的儿童疾病，同时 LTG 与皮疹的发展有关，并且皮疹可以发展为严重的，偶尔致命的 Stevens-Johnson 综合征，这种风险可以通过缓慢滴注 LTG 来降低。

4.1.3 芦非酰胺 芦非酰胺 (rufinamide, RUF) 是一种三唑衍生物，与其他 ASMs 的结构无关。RUF 在降低总发作频率和个体发作频率 (如强直性发作、强直性-阵挛性发作、肌阵挛性发作、无张力发作及非典型失神发作) 方面是有效的^[15]，它于 2008 年 11 月 14 日被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于与 LGS 相关的癫痫发作的辅助治疗，适用于一岁及以上儿童患者和成人与 LGS 相关的癫痫发作的辅助治疗。中国指南、NICE 指南、SIGN 指南认为 RUF 是 LGS 首选的添加治疗药物之一，获得 A 级推荐^[4]。在一项 RUF 作为添加治疗用于 LGS 患者 (N=138, 4~30 岁) 的Ⅲ期多中心随机双盲安慰剂对照研究中，RUF 治疗总发作和跌倒发作的有效率 (总发作频率至少降低 50%) 分别为 31.1% 和 42.5%^[4]。Ohtsuka 等^[16]在一项随机、双盲、多中心、

安慰剂对照试验中，对 59 例患者评估了 RUF 作为 LGS 患者辅助治疗的疗效、安全性和药代动力学，发现跌倒发作和总发作频率分别降低 24.2% 和 32.9%。RUF 最典型的作用机制是调节钠通道的活性，延长其无活性状态，可能也有其他目前尚不清楚的机制来发挥其治疗作用。RUF 最常见的不良反应是上呼吸道感染、呕吐、肺炎、嗜睡、腹泻、发热、咳嗽、鼻窦炎和中耳炎、皮疹、易怒、食欲减退、便秘、支气管炎和鼻塞。

4.1.4 托吡酯 托吡酯 (topiramate, TPM) 是一种果糖衍生物，是一种广谱 ASMs，能够预防多种癫痫发作^[11]。TPM 是中国指南、NICE 指南、AAN/AES 指南、SIGN 指南推荐的治疗 LGS 的添加治疗药物，获得 B 级推荐^[4]。TPM 可调节电压门控钠通道，通过介导 NMDA 受体减少神经元兴奋，增强 GABA 介导的神经传递的抑制，抑制碳酸酐酶，调节电压门控钙通道。Sachdeo RC 等^[4]通过对 98 例患者的Ⅲ期多中心随机双盲安慰剂对照研究结果显示，对于跌倒发作，TPM 组平均每月发作率的中位数百分比下降 14.8%，而安慰剂组升高 5.1% ($P=0.041$)，对于主要癫痫发作 (跌倒发作和强直-阵挛发作)，TPM 组平均每月发作率的中位数百分比下降 25.8%，安慰剂组升高 5.2% ($P=0.015$)。1/3 接受 TPM 治疗的患者的癫痫发作频率较基线频率降低 $\geq 50\%$ ，而安慰剂治疗的患者仅为 8%，同时发现 TPM 既减少了癫痫发作的次数，也降低了癫痫发作的严重程度。Glauser 等^[17]对 97 例患者进行了双盲、安慰剂对照试验评估了 LGS 患者对 TPM 作为长期辅助治

疗的反应,其中55%的患者跌倒发作减少了30%;15%的患者在末次访视时2~6个月内没有跌倒发作。TPM的副作用有智力迟钝、语言障碍、嗜睡、认知异常、闭汗、食欲减退等。其他不良反应还包括注意力障碍、疲劳、复视、情绪不稳、头晕、共济失调、眼震、抑郁、意识模糊等。

4.1.5 大麻二酚 大麻二酚(cannabidiol, CBD)是大麻植物的关键成分之一,具有抗惊厥的特性,不会产生欣快或侵入性的副作用^[18]。FDA批准药用级CBD用于1岁或以上有难治性癫痫发作的患者^[19],中国指南推荐CBD是LGS治疗可以考虑的药物,获得A级推荐^[4]。GWPCARE3^[20]和GWPCARE4均为包括14周治疗期(2周滴定期和12周维持期)的Ⅲ期、双盲、随机对照试验,在至少两种ASM治疗效果欠佳的LGS患者(年龄2~55岁)中进行。在GWPCARE3中,255例患者被随机分配接受20 mg/kg体重的CBD(CBD20组; $n=76$)或10 mg/kg(CBD10组; $n=73$)或匹配的安慰剂($n=76$),在GWPCARE4中,171例患者被随机分配接受20 mg/kg CBD($n=86$)或匹配的安慰剂($n=85$)。与安慰剂相比,CBD组中每月跌倒发作频率降低 $\geq 50\%$ 的患者百分比显著更多。CBD除了减少癫痫发作外,还能改善患者的整体生活质量,甚至改善认知和行为,在适应行为和社交能力等方面也有明显的改善^[21]。CBD具有降低与疾病发病机制相关的神经元兴奋性的多种靶点的亲和力的作用,它的靶点包括调节细胞内钙的G蛋白偶联受体55(GPR55)和瞬时受体电位香草酸亚型(TRPV-1)通道,以及参与腺苷介导的信号传导的平衡核苷转运蛋白1(ENT-1)。英国的国家卫生与临床卓越研究所以及欧洲药品管理局已经正式批准了CBD与氯巴占的联合治疗方案,该方案主要用于治疗年龄在2岁以上、患有LGS和Dravet综合征(Dravet syndrome, DS)的儿童患者。不良事件是食欲下降、发热、腹泻、嗜睡、呕吐、惊厥、皮疹和感染^[22]。此外,与VPA联合使用,这可能会增加肝酶水平,当转氨酶浓度大于正常上限的三倍,胆红素浓度大于正常上限的两倍时,禁用CBD^[20]。这是LGS患者停用CBD的最常见原因^[23]。

4.1.6 氯巴占 氯巴占(clobazam, CLB)是一种1,5-苯二氮卓类化合物,被批准用于2岁及以上LGS患儿的辅助治疗^[24],获得C级推荐^[4]。与其他苯二氮卓类药物相比,CLB具有更好的安全性和耐受性,它通过与突触后GABA受体结合,提高动作电位阈值,降低动作电位频率,从而降低癫痫发作的

可能性^[25]。Conry等^[26]通过对68例LGS患者进行随机、双盲、剂量范围研究发现,在2~6年的治疗过程中,16%的患者在CLB单药治疗下癫痫发作得到控制,而85%~91%的患者分别在第5年保持每周总癫痫发作率的减少,并且没有耐受性。有研究通过一项包含238例LGS患者的随机对照研究中,发现低剂量组[0.25 mg/(kg·d)]、中剂量组[0.5 mg/(kg·d)]、高剂量组[1 mg/(kg·d)]和安慰剂组发作减少50%的比率分别为43%、59%、78%和32%。与安慰剂组相比,高剂量组跌倒发作发生率明显下降^[4]。因此,CLB在发挥其抗癫痫、抗焦虑作用的同时,降低了镇静的副作用,增加了药物耐受性^[24]。CLB在常规治疗剂量下可引起严重的皮肤不良反应,在CLB用药前8周或再次用药时,若患者出现皮疹应立即停止用药。同时CLB可能导致罕见且可能危及生命的药物超敏反应^[26]。

4.1.7 非胺酸酯 非胺酸酯(felbamate, FBM)是一种氨基甲酸酯类抗惊厥药,于1993年获得FDA的批准,为B级推荐,用于治疗局灶性癫痫发作和LGS,主要用于辅助治疗1岁及以上LGS相关的癫痫发作^[27]。一项针对LGS儿童的双盲、随机对照的多中心试验,通过对73例LGS患者使用FBM进行70天的治疗,发现FBM治疗组患者的癫痫发作总频率降低了19%,并且FBM组维持期间强直阵挛发作的次数显著减少,认为FBM治疗可提高生活质量,并在统计学上显著降低与LGS相关的各种类型癫痫发作的频率,使其获批用于LGS^[28]。早期癫痫模型表明,FBM可提高癫痫阈值,防止癫痫在大脑中的扩散,因此该药物对全身性强直-阵挛或部分性癫痫发作特别有效^[4]。Pellock等^[29]研究表明,该药物主要通过减少谷氨酸能传递起作用,尽管它也可能抑制GABA受体结合以及电压门控钠和钙通道。FBM常见的副作用包括嗜睡、失眠、厌食、恶心、头晕和头痛^[3]。但存在再生障碍性贫血和肝功能衰竭这两种威胁生命的副作用的风险,因此它并没有被广泛使用^[27]。

4.1.8 芬氟拉明 芬氟拉明(fenfluramine, FFA)是安非他明的衍生物,用于年龄 ≥ 2 岁的LGS或Dravet综合征患者,并能具有降低癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)风险的潜力。FFA最初是作为食欲抑制剂开发的。目前FDA已批准FFA用于治疗两岁及以上患者与LGS相关的癫痫发作。FFA通过与5-羟色胺转运蛋白相互作用,提高细胞外5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,并激活5-HT1受

体和 5-HT₂ 受体 (5-HT_{1D} 和 5-HT_{2C}), 通过拮抗 sigma-1 受体活性减少了癫痫活动^[30]。一项Ⅲ期、多中心、全球、双盲、安慰剂对照研究招募了 263 例年龄在 2~35 岁之间的 LGS 患者, 发现低剂量 FFA 口服液[0.2 mg/(kg·d)]使基线至治疗期间每月跌倒发作频率降低了 13.2%, 尽管与安慰剂相比这种变化没有达到统计学意义 ($P=0.0915$), 但仍证明了 FFA 对 LGS 治疗的正向作用^[3]。Knupp 等^[31]通过一项多中心、双盲、安慰剂对照、平行组随机临床试验, 对 263 例 LGS 患者进行 FFA 的疗效性研究, 结果显示 FFA 组的患者与安慰剂相比, 跌倒发作相对于基线的估计中位差异达到了 19.9%。FFA 组中有更多患者达到 50% 或更高的缓解。FFA 最常见的不良反应为食欲减退、嗜睡、疲劳、呕吐、腹泻、发热和警觉性下降。使用时应注意合并存在瓣膜性心脏病或肺动脉高压的患者禁止服用 FFA。使用 FFA 的同时应当定期检测超声心动图, 监测心肺功能和结构的改变^[32]。

4.1.9 吡仑帕奈 吡仑帕奈 (perampanel, PER) 是一种选择性的、非竞争性的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4 异唑丙酸 (AMPA) 谷氨酸受体在突触后神经元上的拮抗剂^[33], 在 SIGN 指南和 AAN/AES 实践指南中被推荐。其发挥抗癫痫作用的确切机制尚不完全清楚, 有研究认为它通过非竞争性结合突触后膜 AMPA 受体从而阻断谷氨酸递质的兴奋作用, 发挥抗癫痫发作的作用。有研究前瞻性地对 13 例患者进行将 PER 作为添加药物治疗, 初始剂量为 2 mg/d, 平均剂量为 6 mg/d, 平均随访时间为 10.8 个月, 研究发现 9 例患者发作减少 50% 以上^[4]。Vossler 等^[34]通过一项为期 18 周的双盲、随机、安慰剂对照核心研究和 ≥ 52 周的开放标签扩展评估了 PER 在 2 岁及以上 LGS 患者中作为附加治疗的长期临床结果。在核心研究中, 与安慰剂相比, PER 组在减少跌倒发作频率方面有数值上的更大减少 (23.1% vs. 4.5%), 但在预先规定的评估中差异没有统计学意义。PER 目前用于 12 岁及以上癫痫患者, 作为伴或不伴有继发性全身性癫痫发作和原发性全身性强直-阵挛性癫痫发作的辅助治疗, 对于成年 LGS 患者是安全且有效的。典型的不良反应为头晕、嗜睡和疲劳。

4.1.10 唑尼沙胺 唑尼沙胺 (zonisamide, ZNS) 作为 6 岁及以上成人和儿童部分性癫痫发作的辅助疗法, 在 AAN/AES 实践指南作为 B 级推荐对 LGS 进行治疗, 被认为通过多种机制起作用, 包括阻断钠和 T 型钙通道, 导致多巴胺和 5-HT 神经传

递的增加, 以及阻断谷氨酸释放。You 等^[35]对 62 例 LGS 患儿进行 ZNS 治疗的研究结果表明 4.8% 的患者达到无发作, 46.8% 的患者的癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 。ZNS 治疗 LGS 通常来自少数观察性研究, 缺乏来自随机对照试验的有力证据。

4.1.11 左乙拉西坦 左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 的治疗适应证包括治疗部分性癫痫发作, 它可能通过多种机制发挥作用, 包括影响神经元内 Ca^{2+} 水平和/或通过与突触囊泡蛋白 2A 的相互作用。LEV 治疗 LGS 的推荐等级是 B 级推荐。Kim HJ 等^[36]通过对 55 例 LGS 儿童进行 LEV 疗效性研究, 发现 LEV 与 58.2% 的癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 相关, 其中 15 例患者 (27.3%) 无癫痫发作, 认为 LEV 对 LGS 的多种发作类型均有效。同时 LEV 具有良好的安全性和耐受性, 而且与其他药物的相互作用很少, 尽管它可能与心理行为不良反应有关, 特别是在儿童和认知障碍患者中。然而 LEV 在 LGS 中的临床应用较少, 目前还不能确定对于 LGS 的明显改善效果。

4.1.12 布瓦西坦 布瓦西坦 (brivaracetam, BRV) 是一种 LEV 类似物, 与突触囊泡蛋白 2A 结合, 抑制兴奋性神经递质的释放, 常作为 16 岁以上患者局灶性癫痫发作的辅助治疗, 在 2022 年中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南为 B 级推荐。Willemss 等^[37]通过对 44 例患者 (其中 LGS 患者 20 例) 进行研究, 其中 19 例患者 (43%) 报告了 50% 的应答率; 9 例患者 (20%) 无癫痫发作 >12 个月, 2 例患者无癫痫发作 >6 个月, 研究认为 BRV 可能是一种合适的替代 LEV 方案。BRV 用于那些发生 LEV 相关的心理行为不良反应的患者, 并且 BRV 的不良反应也很少见, 偶有轻度嗜睡、精神错乱和恶心。

4.1.13 塞诺巴酯 塞诺巴酯 (Cenobamate, CNB) 适用于曾接受过至少两种 ASMs 治疗, 但仍未能充分控制癫痫发作的成年患者。该药物具有新的机制, 包括抑制电压门控钠离子通道的持续电流, 并作为 GABA_A 受体结合位点的正变构调节剂^[38]。目前仍缺乏广泛使用 CNB 治疗 LGS 的数据, 但目前的研究表明, CNB 对于改善难治性癫痫的发作频率疗效明显, 并鲜少有肝肾损害、电解质紊乱、过敏等不良反应^[38]。

4.1.14 Soticlestat Soticlestat 是一种极具前景的选择性胆固醇 24-羟化酶 (cholesterol 24-Hydroxylase, CH24H) 抑制剂。CH24H 负责催化胆固醇转化为 24S-羟基胆固醇 (24S-hydroxycholesterol, 24HC), 而 Soticlestat 通过抑制这一过程, 可降低血浆中

24HC 的水平。24HC 是 NMDA 受体的正变构调节剂, 因此其水平下调可能影响 NMDA 受体的功能。谷氨酸作为大脑中主要的兴奋性神经递质, 已被证明在癫痫发作的启动和传播中发挥作用。研究表明, 24HC 通过调节 NMDA 受体和破坏星形胶质细胞的谷氨酸转运蛋白 2 (excitatory amino acid transporter 2, EAAT2) 参与过度激活谷氨酸能通路, 导致癫痫发作。Soticlestat 通过抑制 CH24H, 降低神经元中 24HC 的水平, 改善大脑中的兴奋性/抑制性平衡, 从而降低癫痫发作的易感性并控制癫痫发作, 主要在神经元中表达。Hahn 等^[39] 通过一项 2 期、随机、双盲、安慰剂对照研究, 对 90 例 LGS 患者和 51 例 DS 患者进行 20 周治疗期包括 8 周剂量优化期和 12 周维持期, 发现 soticlestat 治疗的联合人群在维持期内经安慰剂校正的癫痫发作频率中位数降低了 30.21% ($P=0.0008$, $n=139$)。在此期间, LGS 患者经安慰剂校正的惊厥和跌倒发作频率的中位降低 17.08% ($P=0.1160$; LGS 患者), 因此认为 LGS 儿童的跌倒发作频率显示无统计学意义的数值减少。Halford 等^[40] 通过一项 30 天的随机、双盲、安慰剂对照阶段 (A 部分) 和 55 天的开放标签阶段 (B 部分), 对 18 例患者进行 soticlestat 的疗效性和安全性研究, 在 A 部分, 71.4% 的 soticlestat 治疗患者和 100% 的安慰剂治疗患者发生了不良事件。在 B 部分, 不良事件的总发生率为 68.8%, 研究认为 soticlestat 在高达 300 mg 每日两次的剂量下耐受性良好, 并与研究期间中位癫痫发作频率的降低相关。soticlestat 最常见的不良反应为嗜睡和便秘^[39]。

4.1.15 卡立氨酯 卡立氨酯 (carisbamate, CRS) 是一种 NMDA 受体甘氨酸位点的调节剂, 通过调节 NMDA 受体的功能来减少癫痫发作, 是 AAN/AES 实践指南的推荐用药。该药物已被证明可以抑制大鼠海马神经元中表达的电压门控钠离子通道, 并降低大鼠齿状回突触前谷氨酸水平^[41]。该药物曾在 16 岁以上顽固性局灶性癫痫患者中进行过试验, 但结果好坏参半, 现在正在进行针对成人的临床实验。CRS 治疗 LGS 的推荐等级是 B 级推荐。CRS 的不良反应通常较轻, 包括头痛、眩晕、嗜睡和恶心。

4.1.16 拉考沙胺 拉考沙胺 (lacosamide, LCM) 是最新的 ASMs 之一, 特别适用于难治性局灶性癫痫患者和成人^[42]。它可以增强电压门控钠通道的缓慢失活, 抑制重复神经元放电, 也可能对 GABA 通路有影响^[41], LCM 最常见的不良反应包括易怒、攻击

性、恶心、嗜睡、震颤、记忆问题、头晕、胃肠道不适、呕吐、行为异常、体重减轻, 但这些副作用都没有导致永久性的健康问题^[42]。

4.1.17 氯卡色林 氯卡色林 (lorcaserin, LOR) 是一种新型治疗药物, 其作用机制与 FFA 相似, 是一种作用于位于中枢神经系统的选择性 5-HT₂ 受体 (5-HT_{2C}) 的激动剂。在大鼠模型中, 它已被证明可以降低非惊厥发作的频率。该药物主要副作用为食欲下降、注意力下降和体重下降^[41]。LOR 在治疗癫痫方面的使用剂量尚在临床研究阶段, 需要根据临床试验结果来确定。

4.1.18 加奈索酮 加奈索酮 (ganaxolone, GNX) 是一种 GABA_A 受体调节剂, 可激活一个部位的突触和突触外 GABA_A 受体, 不同于苯二氮卓类药物和巴比妥类药物。GABA_A 受体是中枢神经系统中的抑制性神经递质, 与焦虑、紧张、抑郁等情绪变化相关。GNX 通过作用于突触和突触外的 GABA_A 受体, 增强其抑制作用, 从而发挥抗癫痫效果。NICE 指南推荐 GNX 是 LGS 添加治疗可以考虑的药物, 为 C 级推荐。一项开放标签试验通过对 8 例患有 LGS 的儿童 (2~15 岁) 进行了 GNX 的评估, 这些儿童患有严重的、难治性全身性强直-阵挛发作。26 周大发作的中位百分比变化为 -32% (范围为 -80% ~ +40%, $P=0.195$), 无发作天数的中位数百分比变化为 +33% (范围 0% ~ +170%, $P=0.031$)^[3]。

4.1.19 地塞米松 地塞米松 (dexamethasone, DEX) 是一种合成的糖皮质激素, 展现出了显著的抗炎效果, 因此在治疗炎症性疾病方面得到了广泛应用。Li 等^[43] 通过对 51 例患者进行 DEX 治疗性的研究, 分别在 14/35 和 9/35 例婴儿痉挛症 (infantile spasms, IS) 病例以及 6/16 和 6/16 例 IS 相关 LGS 病例中实现了完全控制和明显控制, 认为 DEX 可以治疗经婴儿痉挛症发展而来的 LGS, 对于其他病因造成的 LGS 改善不明显。在癫痫治疗中, 糖皮质激素如 DEX 可以通过抑制大脑中的炎症反应来减少癫痫发作。DEX 可以调节细胞内外电解质平衡或细胞内葡萄糖水平、调节蛋白质代谢、提高酶活性, 并具有抗炎和免疫调节/抑制的功能^[44]。长期大剂量应用 DEX 治疗 LGS 可能引起的不良反应包括库欣综合征、感染、食欲和体重增加、行为改变、肝酶升高、多毛和恶心等^[43]。

4.1.20 其他 除上述药物外, Yang 等^[45] 通过一个病例提出大剂量麻醉剂可能对 LGS 有改善作用。Jia 等^[46] 通过研究证明奎尼丁可通过阻断 KCNT1 通道, 抑制因 KCNT1 突变而增强的钾离子

电导,从而减少神经元和中间神经元中异常的钾离子电流增加,恢复神经元兴奋与抑制之间的平衡。刘余财等^[47]论证肾上腺素可以通过纠正缺乏或功能失调的酶、改变细胞内-细胞外电解质比率、纠正细胞内低糖、减少脑含水量以及调节细胞内腺苷和神经类固醇的产生减少癫痫发作。同时,刘余财等^[48]通过比较 LGS 应用激素与否的疗效差异及不同泼尼松方案治疗 LGS 的疗效和安全性,探讨 LGS 激素治疗的优化方案,降低 LGS 复发率,提高 LGS 疗效,减少或不增加激素不良反应,从而降低医疗费用和减轻家庭负担,提高患儿的生活质量。

4.2 非药物治疗

4.2.1 生酮饮食 生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 法是指任何饮食成分导致人体新陈代谢处于生酮状态的饮食疗法。这种饮食一般指高脂肪、低碳水化合物以及适量蛋白质的饮食^[49],严格控制脂肪与蛋白质和碳水化合物组合的数量和比例。KD 模拟空腹状态,以全身性酮症为特征,即酮体 (ketone bodies, KBs)、 β -羟基丁酸、乙酰乙酸和丙酮的浓度升高。目前,主要有四种生酮饮食——生酮饮食、低血糖指数疗法 (low glycemic index treatment, LGIT)、中链甘油三酯饮食 (medium-chain triglyceride diet, MCT) 和改良阿特金斯饮食 (modified atkins diet, MAD)。KD 和相关饮食已被证明对各种耐药儿童癫痫有帮助,包括 LGS。KD 作用机制主要考虑酮体和脂肪酸的丰度、葡萄糖供应的减少以及对肠道微生物群的影响,诱导神经元代谢、神经递质和离子通道的改变。许多作者认为 KD 的抗癫痫作用依赖于几种机制的结合^[49]。KD 最常见的不良反应是血脂异常、呕吐、便秘、胃食管反流和腹泻。KD 还可能提供癫痫发作控制以外的益处, van Berkel 等^[50]发现 KD 与难治性癫痫患者的警觉性、注意力集中和整体认知方面的主观改善有关。

4.2.2 姑息性治疗

① 迷走神经刺激

迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 是一种通过与脉冲发生器相连的植入螺旋电极对左颈迷走神经进行间歇性电刺激的方法,是治疗耐药性癫痫的一种行之有效的方法,有证据表明对 LGS 有效。VNS 是 FDA 批准的首个治疗耐药癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE) 的神经调节疗法。美国神经病学学会的循证指南建议将其用于局灶性或全局性癫痫儿童,该指南还提供了 LGS 患者 VNS 的 C 级推荐^[51]。迷走神经刺激术适用于不适

于外科切除性手术或不接受开颅手术且药物难以控制发作的癫痫^[4]。患者主要的发作类型如果是肌阵挛性发作、全身性强直-阵挛性发作或非典型失神性发作,首选 VNS 进行治疗^[52]。Carron 等^[53]研究表明 VNS 在三个领域影响神经网络:脑干、边缘系统和皮层,同时指出了刺激的频率和幅度对 VNS 效应的重要性。手术失败后进行 VNS 治疗也可以改善癫痫发作。尽管胼胝体切开术在减少失张力性癫痫发作方面可能比 VNS 有更好的结果,但许多家庭会首先选择 VNS 以避免脑部手术。接受 VNS 治疗的患者很少出现副作用,出现副作用的患者也迅速消退,最常见的副作用是发音困难、感觉异常和呼吸短促。VNS 对癫痫精神共病也有积极作用,包括改善抑郁和整体情绪^[19]。其益处与风险的平衡需要通过更多的临床实践进行探索与证明。

② 胼胝体切开术

胼胝体切开术 (corpus callosotomy, CC) 是一种针对难治性癫痫患者的姑息性外科手术,它涉及切断胼胝体,从而防止癫痫放电和癫痫模式传播到两个大脑半球。胼胝体是连接两个大脑半球的白质纤维束,使慢波在慢波睡眠期间在两个大脑半球之间来回传播^[50]。CC 在控制有 VNS 病史的 LGS 患儿癫痫发作方面具有显著的附加价值^[54],如果失张力性发作是主要的发作类型,胼胝体切开术是首选^[52]。CC 可通过多种入路进行,包括半球间入路、内窥镜辅助和激光疗法。CC 是姑息性治疗,不能治愈,并且存在风险,包括血管损伤、辅助运动区综合征、运动性缄默症、断裂综合征和其他风险 (感染、脑积水、伤口相关等)。胼胝体切开术程度越大,预后越好^[49]。激光疗法入路是微创的,与开放式入路疗效相似^[55],并发症最少,患者住院时间短,术后不适最小。少数研究发现接受 CC 治疗的 LGS 患者由于癫痫发作显著改善在智商、注意力和日常生活能力方面有所改善^[49]。然而,应该注意的是,实施胼胝体切开术的决定只能由具有罕见癫痫专业知识的医疗小组和具有癫痫手术相关经验的神经外科医生操作,以确保手术的安全性和疗效性。

③ 丘脑正中核深部脑刺激

深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是一种新兴的神经外科手术,用于治疗影响电脉冲控制的各种神经系统疾病。有人推测,丘脑正中核深部脑刺激 (centromedian deep brain stimulation, CM-DBS) 通过去同步丘脑皮质回路、调节网状结构和躯体运动皮层来产生抗癫痫作用。这些发现或许

可以解释 CM-DBS 对治疗 LGS 患者的疗效,因为这些脑区与 LGS 的电临床特征的扩散有关^[7]。支持其疗效的最有力证据来自于刺激丘脑前核治疗癫痫试验,这是一项大型、双盲、随机对照试验,其中大多数 DRE 成年患者在丘脑前核深部电刺激术后癫痫发作减少了 50% 以上^[56]。Dalic 等^[57]在 19 例难治性癫痫患者的双侧丘脑中位核植入深部脑刺激装置,发现刺激使癫痫发作减少至少 70%,所有患者在临床、心理和社交方面均有所改善。即使在大脑异常的病例中,癫痫发作的频率也显著降低。但考虑到受试者人数相对较少,仍需要更多的样本进一步研究。

④ 反应性神经刺激

Kwon 等^[58]将 2 例患者双侧神经系统植入反应性神经刺激 (responsive neuro stimulation, RNS),结果表明,植入后 8~12 个月患者癫痫发作减少 70%~95%。尽管样本量有限,但却带来具有广泛的神经调节作用和更快更好的癫痫控制作用的治疗启发。

⑤ 立体定向脑电图引导射频热凝术

Li 等^[12]通过高分辨率 MRI 确定癫痫发作病灶,后经立体定向脑电图 (stereotactic-electroencephalography, SEEG) 确认,使用射频热凝术 (radiofrequency thermocoagulation, RFTC) 治疗,经 RFTC 治疗后,患者 1 年多未出现癫痫发作,同时认知能力有所改善。RFTC 在一些可以精确定位和完全破坏但手术无法达到的小病灶方面具有优势,并且具有对脑功能损害较小,并发症较少,术后恢复较快的优点。与开颅手术相比,RFTC 对病变损伤的治疗有限且效果较差,但其术后临床改善可验证 SEEG 所定位的癫痫发作区,从而为后续皮质切除术的手术规划提供重要依据。

⑥ 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 是一种安全的、无创的局灶性脑刺激方法。它是一种通过亚阈值旧膜去极化或超极化调节大脑皮层兴奋性的非侵入性方法,tDCS 在应用电场阴极降低皮质兴奋性的能力,该方法经济且易于使用。tDCS 常见的不良事件包括瘙痒、刺痛、头痛和烧灼感。轻度皮肤红斑在 tDCS 中很常见,本身没有危险,而且是自限性的。MRI 未发现 tDCS 产生水肿或血脑屏障或脑组织的损伤改变^[59]。

⑦ 切除性癫痫手术

由于药物治疗通常无法控制 LGS 患者的癫痫

发作,因此在疾病管理的早期应考虑手术检查,对于在影像学上可识别癫痫病灶的患者,切除性癫痫手术 (resective epilepsy surgery, RES) (如脑叶切除术或大脑半球切除术) 已被证明可以成功地控制癫痫发作^[49]。LGS 患者的切除手术通常只推荐在极少数具有结构性病因且病变主要在一个半球或 TSC 的患者中进行。Kang 等^[60]对 90 例局灶性癫痫病理的 LGS 患者行切除性癫痫手术,术后平均随访 2.1~11.4 年,其中 45 例患者无癫痫发作,15 例患者癫痫发作明显减少。值得注意的是,在第二次随访 (术后 2~3 年) 和第三次随访 (术后 4~6 年) 中,无癫痫发作患者的适应行为和社会能力优于持续癫痫发作患者,并且从癫痫发作到手术的潜伏期较短,因此适应行为功能水平较高。早期和深入的调查以确定有局灶性病因的合格患者对于实现行为功能的改善是重要的。然而,总的来说,关于 LGS 患者切除性癫痫手术的证据是有限的,没有对照试验的报道。

4.3 治疗小结

ASMs 在减少癫痫发作方面有一定的疗效,但很少能完全消除癫痫发作。LGS 不可避免地具有耐药性,长期使用 ASMs 与预后不良有关。一旦常规的 ASMs 治疗失败,应考虑姑息性治疗如 VNS 或 CC 等^[61]。Roth 等^[54]通过对 145 例患者进行一项多中心、多国、回顾性、历史队列研究发现,在 VNS 后癫痫发作无法控制的 LGS 患儿中,CC 具有附加价值,可显著改善癫痫发作的控制。Abel 等^[62]研究发现,VNS 在术后 1 年更具成本效益,并发症较少。然而,这项研究没有评估长期的成本效益 (考虑到 VNS 电池更换的需要)。事实上,CC 和 VNS 并不是非此即彼的治疗方式,二者可以相辅相成。

Na 等^[63]研究表明,积极应用多模式治疗可以显著改善 LGS 患者的脑电图结果和神经发育状态,以及减少癫痫的发作。这种“多模式治疗”需要考虑各种因素,包括安全性、潜在的药物相互作用以及互补的作用机制^[41]。除了新研发的 ASMs 和手术方法外,继续探究 LGS 的病因及发病机制很重要。随着全基因组测序、全外显子组等基因检测技术的不断发展和广泛应用,未来可能会有更多的靶向治疗,如基因治疗。

5 LGS 预后及康复

作为一种发育障碍,有效管理 LGS 需要综合的、多学科的方法。LGS 通常预后不佳,大约 80%



的患者会在睡眠中出现耐药癫痫和强直阵挛发作,想要完全控制癫痫发作是很罕见的。有研究发现,LGS的发作年龄越晚,预后越好^[1]。大多数儿童都会出现永久性的认知障碍和智力缺陷,许多患者甚至在成年后也会经历癫痫发作,其类型和频率随着时间的推移而产生变化,应通过定期医疗护理来解决。针对行为和精神症状的干预措施可能会对症状有所帮助,康复干预可以解决LGS儿童的功能缺陷,并有可能降低其跌倒和受伤的风险^[64]。

6 小结

LGS是一种难治性癫痫,LGS的发作是难以完全控制的,因此,我们只能尽量减少癫痫发作次数,避免疾病的发展甚至威胁生命。目前提倡的多模式治疗LGS结合健康干预,主要集中在控制癫痫发作上,几乎没有证据表明对智力残疾和行为方面有影响,故应当尽可能地改善患者及其家人的生活质量,避免对患者的身心伤害和增加家庭负担。与此同时,LGS的病因和发病机制尚不明确,仍然是我们攻克治疗方法的障碍,需要在LGS的病理生理机制方面进行更多的研究,仍需要通过临床实践对LGS的治疗方案进行更深入的研究,以探索 and 发现治疗LGS更好更完全的方法。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- Asadi-Pooya AA, Bazrafshan M, Farazdaghi M. Cluster analysis of a large dataset of patients with lennox-gastaut syndrome. *Seizure*, 2021, 92: 36-39.
- Auvin S, Damera V, Martin M, *et al.* The impact of seizure frequency on quality of life in patients with lennox-gastaut syndrome or dravet syndrome. *Epilepsy Behav*, 2021, 123: 108239.
- Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for lennox-gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS Drugs*, 2021, 35(1): 61-83.
- 季涛云,姜玉武,蒋莉,等. Lennox-Gastaut综合征诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2022, 8(03): 187-195.
- Honorato MM, Santos ACVD, da Silva FLL, *et al.* Late-onset lennox-gastaut syndrome with chromosome 15q duplication in sisters. *J Neurosci Rural Pract*, 2022, 13(2): 348-350.
- Dalic LJ, Warren AEL, Young JC, *et al.* Cortex leads the thalamic centromedian nucleus in generalized epileptic discharges in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2020, 61(10): 2214-2223.
- Dalic LJ, Warren AEL, Spiegel C, *et al.* Paroxysmal fast activity is a biomarker of treatment response in deep brain stimulation for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2022, 63(12): 3134-3147.
- 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, 63(6): 1398-1442.
- Nightscales R, Chen Z, Barnard S, *et al.* Applying the ILAE diagnostic criteria for Lennox-Gastaut syndrome in the real-world setting: a multicenter retrospective cohort study. *Epilepsia Open*, 2024, 9(2): 602-612.
- Chin RF, Mingorance A, Ruban-Fell B, *et al.* Treatment guidelines for rare, early-onset, treatment-resistant epileptic conditions: a literature review on dravet syndrome, lennox-gastaut syndrome and CDKL5 deficiency disorder. *Front Neurol*, 2021, 12: 734612.
- Strzelczyk A, Zuberi SM, Striano P, *et al.* The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 42.
- Li S, Cai X, Yao C, *et al.* Case report: late-onset lennox-gastaut syndrome treated with stereotactic electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation before craniotomy. *Front Neurol*, 2022, 13: 857767.
- Eriksson AS, Nergårdh A, Hoppe K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*, 1998, 39(5): 495-501.
- Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, *et al.* Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med*, 1997, 337(25): 1807-1812.
- Sharawat IK, Panda PK, Panda P, *et al.* Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with Lennox Gastaut syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *Seizure*, 2021, 91: 296-307.
- Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, *et al.* Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res*, 2014, 108(9): 1627-1636.
- Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, *et al.* Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia*. 2000, 41(S1): 86-90.
- Silvinato A, Floriano I, Bernardo WM. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex. *Rev Assoc Med Bras*(1992), 2022, 68(10): 1345-1357.
- Al-Ramadhani R, Hect JL, Abel TJ. The changing landscape of palliative epilepsy surgery for Lennox Gastaut Syndrome. *Front Neurol*, 2024, 15: 1380423.
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1888-1897.
- 王继芬,叶兰,冯占辉. 大麻二酚治疗耐药性癫痫研究进展. *中国新药杂志*, 2024, 33(19): 2044-2049.
- Berg AT, Dixon-Salazar T, Meskis MA, *et al.* Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Res*, 2024, 200: 107280.
- Devi N, Madaan P, Ameen R, *et al.* Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: a network meta-analysis. *Seizure*, 2022, 99: 164-175.
- 石静天,陈超阳,杨婷,等. 氯巴占与大麻二酚辅助治疗Lennox-Gastaut综合征新进展. *罕见病研究*, 2024, 3(2): 252-259.



- 25 Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, *et al.* Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1158-1166.
- 26 Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, *et al.* Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 558-567.
- 27 Sankar R, Chez M, Pina-Garza JE, *et al.* Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: narrative review and expert opinion. *Seizure*, 2023, 110: 42-57.
- 28 Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy(Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*, 1993, 328(1): 29-33.
- 29 Pellock JM. Felbamate. *Epilepsia*, 1999, 40(Suppl 5): S57-S62.
- 30 Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, *et al.* Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*, 2023, 64(1): 139-151.
- 31 Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, *et al.* Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2022, 79(6): 554-564.
- 32 李安, 薛国芳. 芬氟拉明治疗难治性癫痫的研究进展. *癫痫杂志*, 2022, 8(6): 544-549.
- 33 Matricardi S, Cesaroni E, Bonanni P, *et al.* Long-term effectiveness of add-on perampanel in patients with Lennox-Gastaut syndrome: a multicenter retrospective study. *Epilepsia*, 2023, 64(6): e98-e104.
- 34 Vossler DG, Porter BE, Kira R, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized trial. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 379-393.
- 35 You SJ, Kang HC, Kim HD, *et al.* Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev*, 2008, 30(4): 287-290.
- 36 Kim HJ, Kim SH, Kang HC, *et al.* Adjunctive levetiracetam treatment in pediatric Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(4): 527-531.
- 37 Willems LM, Bertsche A, Bösebeck F, *et al.* Efficacy, retention, and tolerability of brivaracetam in patients with epileptic encephalopathies: a multicenter cohort study from Germany. *Front Neurol*, 2018, 9: 569.
- 38 Falcicchio G, Lattanzi S, Negri F, *et al.* Treatment with cenobamate in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome: a case series. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 129.
- 39 Hahn CD, Jiang Y, Villanueva V, *et al.* A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of soticlestat as adjunctive therapy in pediatric patients with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome(ELEKTRA). *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2671-2683.
- 40 Halford JJ, Sperling MR, Arkilo D, *et al.* A phase 1b/2a study of soticlestat as adjunctive therapy in participants with developmental and/or epileptic encephalopathies. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106646.
- 41 Nelson JA, Knupp KG. Lennox-Gastaut Syndrome: Current Treatments, Novel Therapeutics, and Future Directions. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(5): 1255-1262.
- 42 Panda PK, Sharawat IK, Dawman L, *et al.* Efficacy and tolerability of lacosamide in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosci Rural Pract*, 2022, 13(1): 32-42.
- 43 Li J, Gao Y, Cao J, *et al.* Efficacy analysis of oral dexamethasone in the treatment of infantile spasms and infantile spasms related Lennox-Gastaut syndrome. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 255.
- 44 高誉静. 口服地塞米松治疗婴儿痉挛症及其相关LGS的疗效分析. 重庆医科大学, 2021, 硕士学位论文.
- 45 Yang X, Xu G, Chong Z, *et al.* Lennox-Gastaut syndrome characterized by super-refractory status epilepticus treated with high-dose anesthetics: a case report. *Medicine(Baltimore)*, 2023, 102(39): e35233.
- 46 Jia Y, Lin Y, Li J, *et al.* Quinidine therapy for Lennox-Gastaut syndrome with *KCNT1* mutation: a case report and literature review. *Front Neurol*, 2019, 10: 64.
- 47 刘余财, 钟建民. Lennox-Gastaut综合征的肾上腺皮质激素治疗进展. *癫痫杂志*, 2023, 9(01): 59-63.
- 48 刘余财. 泼尼松治疗Lennox-Gastaut综合征方案优化研究. 南昌大学, 2022, 硕士学位论文.
- 49 Thirunavu V, Du R, Wu JY, *et al.* The role of surgery in the management of Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *Epilepsia*, 2021, 62(4): 888-907.
- 50 van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: a systematic overview. *Epilepsy Behav*, 2018, 87: 69-77.
- 51 Samanta D. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in Lennox-Gastaut syndrome: a scoping review. *Children(Basel)*, 2024, 11(8): 905.
- 52 Alanazi GM, AlOsaimi TF, Alwadei AH, *et al.* Efficacy and safety of corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation as long-term adjunctive therapies in children with Lennox-Gastaut syndrome: experience of a tertiary care center. *Neurosciences(Riyadh)*, 2022, 27(2): 59-64.
- 53 Carron R, Roncon P, Lagarde S, *et al.* Latest views on the mechanisms of action of surgically implanted cervical vagal nerve stimulation in epilepsy. *Neuromodulation*, 2023, 26(3): 498-506.
- 54 Roth J, Bergman L, Weil AG, *et al.* Added value of corpus callosotomy following vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome: a multicenter, multinational study. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3205-3212.
- 55 Mallela AN, Hect JL, Abou-Al-Shaar H, *et al.* Stereotactic laser interstitial thermal therapy corpus callosotomy for the treatment of pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 75-84.
- 56 Gouveia FV, Warsi NM, Suresh H, *et al.* Neurostimulation treatments for epilepsy: Deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(3): e00308.
- 57 Dalic LJ, Warren AEL, Bulluss KJ, *et al.* DBS of thalamic centromedian nucleus for Lennox-Gastaut syndrome(ESTEL Trial). *Ann Neurol*, 2022, 91(2): 253-267.
- 58 Kwon CS, Schupper AJ, Fields MC, *et al.* Centromedian thalamic responsive neurostimulation for Lennox-Gastaut epilepsy and autism. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(10): 2035-2040.
- 59 San-Juan D, Ruiz AG, Arriola AB, *et al.* Safety and efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: an open-label, prospective, single-center, single-blinded, pilot study. *Seizure*, 2022, 100: 44-50.
- 60 Kang JW, Eom S, Hong W, *et al.* Long-term Outcome of Resective Epilepsy Surgery in Patients With Lennox-Gastaut Syndrome. *Pediatrics*, 2018, 142(4): e20180449.

- 61 Ferreira Soares D, Pires de Aguiar PH. Callosotomy vs vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Neuromodulation*, 2023, 26(3): 518-528.
- 62 Abel TJ, Remick M, Welch WC, *et al.* One-year cost-effectiveness of callosotomy vs vagus nerve stimulation for drug-resistant seizures in Lennox-Gastaut syndrome: a decision analytic model. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 124-130.
- 63 Na JH, Jung DE, Kang HJ, *et al.* Treatment strategies for Lennox-Gastaut syndrome: outcomes of multimodal treatment approaches. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864221108012.
- 64 Kolaski K. Are anti-seizure medications effective and safe treatments for Lennox-Gastaut syndrome? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(6): 678-680.

收稿日期: 2025-02-08 修回日期: 2025-04-14

基于文献探究左乙拉西坦在癫痫治疗中的不良反应



梁穗玲, 黎炜韬, 陈吉欢, 田若施, 杨燕, 何希瑞

遵义医科大学生物工程学院 药学教研室 (珠海 519041)

【摘要】 探究左乙拉西坦引发的药物不良反应 (adverse drug reactions, ADRs), 为临床安全用药、合理用药提供科学依据与参考。以“左乙拉西坦”、“抗癫痫”、“不良反应”、“副作用”等作为中文检索词, 以“levetiracetam”、“antiepileptic”、“adverse reaction”、“ADR”、“side effect”、“induced”等为英文检索词, 检索建库至 2025 年 3 月 1 日中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP)、Pubmed、Web of Science 等数据库相关文献, 提取相关信息, 并进行统计分析。共纳入 39 篇文献, 合计 46 例患者, 其中男性 24 例 (52.17%), 女性 22 例 (47.83%); ADRs 共累及 9 个器官/系统, 其中以神经 (39.13%)、肌肉 (32.61%)、皮肤 (13.04%)、泌尿 (10.87%) 为主, 包括情绪易怒、幻觉、认知障碍、横纹肌溶解症、丘疹、尿频等。左乙拉西坦所致的 ADRs 累及多个器官/系统, 在临床用药期间应加强用药监护, 定期监测患者情况, 在发生不良反应时及时减少或停止给药, 以降低临床用药风险。

【关键词】 癫痫; 左乙拉西坦; 病例报道; 不良反应; 文献分析

Literature analysis of adverse reactions of levetiracetam in epilepsy treatment

LIANG Suiling, LI Weitao, CHEN Jihuan, TIAN Ruoshi, YANG Yan, HE Xirui

Department of Pharmaceutical Teaching and Research, School of Bioengineering, Zunyi Medical University, Zhuhai 519041, China

Corresponding author: HE Xirui, Email: xiruihe610594@163.com

【Abstract】 To analyze the adverse drug reactions (ADRs) induced by levetiracetam, providing a scientific basis and reference for clinical safe and rational drug use. Using Chinese search terms such as "levetiracetam", "antiepileptic", "adverse drug reaction", "side effect", and English search terms such as "levetiracetam", "antiepileptic", "adverse reaction", "ADR", "side effect", and "induced", we conducted a literature search in databases including CNKI, Wanfang Data, VIP Biomedical Database, PubMed, and Web of Science from the inception of the databases until March 1, 2025. Relevant information was extracted and statistically analyzed. A total of 39 articles were included, involving 46 patients, of which 24 were male (52.17%) and 22 were female (47.83%). ADRs involved 9 organ/systems, primarily the nervous system (39.13%), muscular system (32.61%), skin (13.04%), and urinary system (10.87%), including symptoms such as irritability, hallucinations, cognitive impairment, rhabdomyolysis, papules, and frequent urination. ADRs induced by levetiracetam affect multiple organ/systems. During clinical use, patient conditions should be regularly monitored, and the dosage should be promptly reduced or discontinued upon the occurrence of adverse reactions to mitigate clinical risks.

【Key words】 Epilepsy; Levetiracetam; Case report; Adverse drug reactions; Literature analysis

左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 是一种现目前广泛应用于各类型癫痫治疗的吡咯烷酮衍生物, 其化学名为 (S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺。

作为第二代广谱抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs), LEV 在化学结构和作用机制上与传统抗癫痫药物显著不同。其独特的多靶点作用机制包括调控突触囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A)、阻断钙离子通道、稳定细胞膜电位、调节 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经抑制功能以及抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases,

DOI: 10.7507/2096-0247.202504001

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260865); 贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK [2021]-550); 贵州省科技计划项目 (黔科合平台人才 [2018] 5772-074); 贵州省科技计划项目 (黔科合平台人才 [2019]-017)

通信作者: 何希瑞, Email: xiruihe610594@163.com



HDACs)等。这些机制共同作用,使其在控制癫痫发作和改善神经功能缺陷方面表现出显著的临床疗效。目前,LEV已被广泛应用于癫痫部分性发作、全面强直阵挛发作及肌阵挛发作的治疗^[1-2]。

随着LEV在临床中的广泛应用,其引发的不良反应(adverse drug reactions, ADRs)及其相关的病例记载呈现增长趋势,引起了医学界的广泛关注。根据现有文献和病例报告,LEV的不良反应涉及多个器官和系统,临床表现多样,包括但不限于情绪易怒、幻觉、认知障碍、横纹肌溶解症、皮肤丘疹、尿频等。这些不良反应不仅影响患者的生活质量,还可能对治疗的依从性和长期预后产生负面影响。因此,本研究以国内外LEV的ADR病例报道为基础,系统分析LEV的不良反应特征及其发生机制,探讨其潜在的发生机制,并为临床应用提供科学依据,以促进LEV的合理使用和不良反应的早期识别与干预。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索标准

本研究系统检索了以下数据库:中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)、Pubmed和Web of Science。采用主题词和自由词相结合的策略进行信息检索,中文检索词包括“左乙拉西坦”、“开浦兰”、“抗癫痫”、“癫痫治疗”、“不良反应”、“不良事件”、“副作用”;英文检索词包括“levetiracetam”、“levetiracetam tablets”、“antiepileptic”、“epilepsy treatment”、“adverse reaction”、“adverse effects”、“ADR”、“side effect”、“induced”。检索时间范围从各数据库的创建之初截至2025年3月1日。为确保检索的全面性,检索过程中对关键词进行了多次组合与调整。文献筛选由两位研究者独立完成,最终通过讨论确定纳入文献。

1.2 文献的纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①国内外公开发表的临床病例报告及病例报道类文献;②ADRs临床表现、干预措施及转归情况等记录基本完整。

1.2.2 排除标准 ①因资料欠缺或不完整,致使无法对其进行有效分析的文献;②重复发表的文献;③无法判断ADRs与LEV用药相关性的文献;④非临床病例报告类文献。

1.3 信息提取与数据处理

从纳入文献中,提取以下关键信息:①患者

的基本概况,涵盖年龄、性别及癫痫发作的具体类型等;②用药信息:LEV的剂量、给药途径、用药时长等;③ADRs信息:包括不良反应的临床表现、发生时间、干预措施及转归情况等。提取的数据采用Excel进行整理与统计分析,分类汇总患者的基本情况、用药信息及ADRs特征,并进一步探讨ADRs的发生规律及其可能的危险因素。

2 结果

2.1 文献筛选结果

本研究共检索到173篇与该主题相关的文献,经过细致且严格的筛选流程,最终纳入39篇文献,均为英文文献。其中,37篇来源于PubMed,2篇来源于Web of Science,共纳入46例LEV相关不良反应的病例。

在纳入的46例患者中,男24例(占52.17%)、女22例(占47.83%),男女比例为1.09:1。患者的年龄分布广泛,最小年龄为6岁,最大年龄为92岁,涵盖了儿童、成人及老年人群。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 癫痫发作类型

基于国际抗癫痫联盟分类标准对46例患者的癫痫发作类型进行归类整理,结果如图1。

2.3 ADRs信息

2.3.1 ADRs发生时间 纳入的46例病例中,ADRs发生时间最快在给药后,最慢在给药后180d。其中3d内有14例,4~7d有7例,8~30d有8例,31~60d有7例,61~90d有2例,91~120d有3例,121~150d有1例,151~180d有2例,2例文献未标明ADRs发生时间。详见表2。

2.3.2 ADRs累及器官/系统及临床表现 LEV的ADRs累及多个器官/系统,以神经系统、肌肉系统最为常见,占65.22%;其次为泌尿系统及皮肤损伤等。临床表现为抑郁症、幻视幻听、低钾血症、横纹肌溶解症、皮疹等。详见表3。

2.3.3 治疗及转归 纳入的46例病例中患者均好转或痊愈,其中39例采用停药及对症支持治疗,6例减少LEV用量,17例将LEV更换为其他ASMs如拉考沙胺、拉莫三嗪、卡马西平、丙戊酸钠、奥卡西平等,无死亡病例。详见表4。

2.3.4 关联性评价 根据文献作者基于诺氏ADR评估量表对LEV所致ADRs进行的评分,结果显示,2例评分为1~4,表明该ADRs可能与LEV有关;12例评分为5~8,表明该ADRs很可能与LEV有关;32例未作出评分。详见图2。

表 1 纳入研究基本信息

第一作者及发布年份	癫痫发作类型	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄	LEV剂量	联合用药(种)
Kawaguchi 2019 ^[3]	持续性癫痫	1	1/0	44	3 g/d	3
Hegazy 2023 ^[4]	局灶性发作	1	0/1	76	3 g/d	/
Gómez-Zorrilla 2012 ^[5]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	31	2 g/d	1
Di 2017 ^[6]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	27	2 g/d	2
Romero 2024 ^[7]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	27	3 g/d (最大量)	/
Saito 2023 ^[8]	全面性强直-阵挛发作	4	3/1	22/60	1 g/d	4
Boucher 2022 ^[9]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	35	1 g/d	/
Thomas 2019 ^[10]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	62	1 g/d	1
Kazmi 2023 ^[11]	不明癫痫	1	1/0	64	4.5 g/d (最大量)	3
Kubota 2017 ^[12]	局灶性发作继发全面性发作	1	0/1	26	0.5 g/d	2
Alshehaby 2022 ^[13]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	36	1 g/d	1
Chau 2012 ^[14]	颞叶癫痫	1	0/1	69	1 g/d	4
Ju 2016 ^[15]	儿童期良性癫痫伴中央颞棘波/局灶性发作	2	1/1	6/13	0.05 g/d (最大量); 3 g/d (最大量)	1
Vulliemoz 2009 ^[16]	全身性肌阵挛发作	1	0/1	80	2 g/d	6
Ozdemir 2018 ^[17]	脑膜炎术后癫痫	1	0/1	45	1.5 g/d	3
Bayram 2016 ^[18]	颅内占位性病变相关癫痫发作	1	0/1	9	/	5
Alkhotani 2012 ^[19]	全面性强直-阵挛发作	1	0/1	33	0.5 g/d	3
Gencler 2015 ^[20]	全面性强直-阵挛发作	1	0/1	35	1 g/d (最大量)	1
Sereflican 2017 ^[21]	不明癫痫	1	0/1	47	3 g/d	1
Algahtani 2017 ^[22]	局灶性发作继发全面性发作	1	0/1	54	2 g/d	2
Zhang 2022 ^[23]	不明癫痫	1	1/0	13	1.9 g/d (最大量)	2
Dhungel 2023 ^[24]	局灶性发作继发全面性发作	1	1/0	16	1 g/d	1
Molokwu 2015 ^[25]	难治性癫痫/不明癫痫	2	1/1	29/23	0.5 g/d (最大量); 1.5 g/d	3
Altunöz 2019 ^[26]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	52	1.5 g/d (最大量)	2
Kumar 2014 ^[27]	局灶性发作	1	1/0	52	0.5 g/d	1
Vande Griend 2009 ^[28]	局灶性发作	2	1/1	76/92	1 g/d (最大量)	/
Zaki 2014 ^[29]	全面性强直-阵挛发作	1	0/1	11	2 g/d	1
McDonald 2019 ^[30]	全面性强直-阵挛发作	1	0/1	13	0.75 g/d	3
Fujikawa 2015 ^[31]	全面性强直-阵挛发作	1	0/1	14	1.5 g/d (最大量)	/
Majarwitz 2022 ^[32]	海绵状血管瘤所致癫痫	1	0/1	22	4 g/d	3
Ogunsakin 2020 ^[33]	强直性持续性癫痫发作	1	0/1	28	2.25 g/d	2
Badarny 2021 ^[34]	全面性强直-阵挛发作	1	1/0	75	1.5 g/d	2
Coughlin 2022 ^[35]	不明癫痫	1	0/1	73	2 g/d	1
Aksoy 2014 ^[36]	局灶性发作继发全面性发作	1	1/0	23	1 g/d	1
Bosman 2004 ^[37]	单纯性复杂性和散发性继发性发作/复杂性癫痫	2	1/1	32/63	1 g/d (最大量); 1.5 g/d	5
Broli 2010 ^[38]	局灶性发作	1	0/1	58	1.5g/d	1
Flannery 2015 ^[39]	强直性发作	1	1/0	24	2 g/d	9
Hacquard 2009 ^[40]	局灶性发作	1	1/0	75	1 g/d	1
Peer Mohamed 2009 ^[41]	脑静脉窦血栓形成的症状性癫痫	1	1/0	6	1 g/d	/



3 讨论

3.1 患者基本情况分析

在纳入的 46 例病例中，性别分布接近均衡（男 24 例、女 22 例，男女比 1.09 : 1），但受限于样本量较小，性别差异未达到统计学显著性，尚不能确定性别与 LEV 的 ADRs 存在关联。年龄分布呈广谱性（跨度 6 ~ 92 岁），但病例集中分布与青壮年群体（18 ~ 65 岁，占比 63.04%），可能与 LEV 在成年癫痫患者中的处方率较高有直接关系。结合既往研究提示的年龄相关性药代动力学差异，临床需针对不同年龄段患者指定分层监测策略，重点关注青壮年群体中高发的神经精神性及肌肉 ADRs，如情绪障碍、攻击行为、横纹肌溶解症等。

3.2 用药分析

LEV 说明书中推荐的最大给药剂量为 3 g/d^[42]，但在本研究纳入的病例中，发现 1 例成人患者首剂量即给予 4 g/d，导致肌酸激酶（creatine kinase, CK）水平升高，经停用 LEV 改为苯妥英后症状缓解。基于药物代谢动力学及临床研究，提示 LEV 给药方案需高度个体化，儿童（<12 岁）及老年（>65 岁）患者因肝肾功能发育不全或衰退，建议起始剂量为 10 ~ 20 mg/d（儿童）或 0.5 ~ 1 g/d（老年），以降低快速剂量递增相关的 ADRs 风险。

3.3 ADRs 发生时间

LEV 所致 ADRs 的发生时间跨度较大，主要集中在给药后至给药后 60 d 内（占 78.26%）。其中，发生横纹肌溶解症的时间集中在给药后 15 d 内，提示临床医务人员在使用 LEV 后的 15 d 内应密切监测患者血清 CK 水平情况，60 d 内应密切监测患者有无皮疹、情绪起伏、尿频尿急，并定期进行血常规、凝血功能及肝功能检测，及时发现 ADRs 并进行针对性治疗，确保患者安全用药。

3.4 ADRs 累及器官/系统

3.4.1 神经系统 ADRs 本研究收集的 46 例病例中，出现 13 例累及神经系统的 ADRs，其中 38.46% 的患者表现出攻击性，有 30.77% 的患者出现幻觉，23.07% 的患者被诊断为抑郁症。LEV 作为新型 ASMs，其作用机制是通过与 SV2A 结合，抑制神经递质释放，并通过影响 GABA 能和甘氨酸能间接增强中枢抑制作用，还可抑制 N 型钙通道及 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体，从而达到抗癫痫作用^[43-46]。这表明 LEV 有可能引起中枢 ADRs，主要表现为嗜睡、易怒、幻觉、有攻击性、抑郁等，与本研

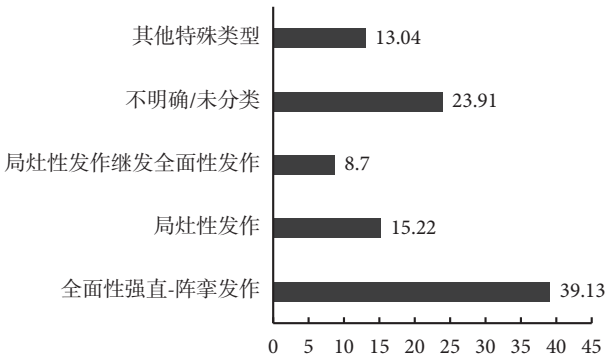


图 1 癫痫发作类型分布百分条图

其他特殊类型包括：颞叶癫痫（1 例）、儿童期良性癫痫伴中央颞棘波（1 例）、脑膜炎术后癫痫（1 例）、颅内占位性病变相关癫痫发作（1 例）、海绵状血管瘤所致的癫痫（1 例）、脑静脉窦血栓形成的症状性癫痫（1 例）

表 2 LEV 的 ADRs 发生时间

ADRs 发生时间	n	%
<3 d	14	30.43
4 ~ 7 d	7	15.22
8 ~ 30 d	8	17.39
31 ~ 60 d	7	15.22
61 ~ 90 d	2	4.35
91 ~ 120 d	3	6.52
121 ~ 150 d	1	2.17
151 ~ 180 d	2	4.35
未标明	2	4.35

LEV 后应注意患者是否存在情绪或行为异常，一经发现即刻处理，及时停药治疗。

3.4.2 肌肉系统 ADRs 本研究收集的 46 例病例中，累及肌肉系统的 10 例 ADRs 均为横纹肌溶解症。横纹肌溶解症（又称横纹肌溶解综合征），是指横纹肌因多种因素受损，导致细胞膜破损，其内容物流出，并因此诱发肾功能受损、代谢异常等多种临床表现的病症^[46]。截至目前，LEV 所引发的横纹肌溶解的具体机制仍未明晰。部分学者推测，这可能是由于 LEV 与慢肌纤维运动神经末梢的 SV2A 蛋白发生交互作用，进而促使胆碱能神经传递活动加剧，并增加了肌肉的内在压力，最终导致了横纹肌溶解的发生^[47]。因此，临床用药期间临床医务人员应密切监测患者的血清 CK 水平，并与患者保持充分沟通，及时了解其主观症状和体征变化。若患者出现任何不适或血清 CK 水平异常升高，应立即采取相应的干预措施，必要时调整治疗方案或停药观察。

表 3 LEV 的 ADRs 累及器官/系统及临床表现

累及器官/系统	n (%)	临床表现 (n)
神经	13 (28.26)	激越 (4)、幻觉 (4)、有攻击性 (5)、自残倾向 (2) 等
肌肉	10 (21.74)	血清CK水平升高 (10)、双腿近端肌肉无力 (1) 等
皮肤	5 (10.87)	药物性环状肉芽肿 (1)、皮肤色素沉着 (1)、银屑病样皮疹 (1)、红斑性斑丘疹 (2) 等
血液	3 (6.52)	发热 (1)、嗜酸性粒细胞增多 (1)、右顶蛛网膜下腔出血 (1)、血小板减少 (2) 等
泌尿	2 (4.35)	尿频 (2) 等
免疫	1 (2.17)	发热 (1)、头痛 (1)、B细胞发育不全 (1) 等
消化	1 (2.17)	γGT显著升高 (1) 等
肝、肺	3 (6.52)	发热 (2)、呼吸困难 (1)、双侧肺间质浸润 (1)、肝功能损伤 (3) 等
神经及肌肉	3 (6.52)	步态异常 (1)、认知障碍 (1)、低钾血症 (2)、低镁血症 (1) 等
神经及消化	2 (4.35)	血便 (1)、便秘 (1)、嗜睡 (2)、抑郁 (1) 等
肌肉及泌尿	2 (4.35)	无尿 (1)、严重酸中毒 (1)、全身性肌阵挛性抽搐 (1) 等
皮肤及泌尿	1 (2.17)	脱屑 (1)、少尿 (1) 等

表 4 LEV 的 ADRs 治疗及转归情况

处理措施	n	转归效果 (%)
停用LEV	39	症状均得到缓解
减量LEV	6	症状完全缓解 (66.67%)、部分缓解 (33.33%)
换用其他ASMs	17	拉考沙胺 (35.30%)、拉莫三嗪 (29.41%)、卡马西平 (17.65%)、丙戊酸钠 (11.76%)、奥卡西平 (5.88%) 癫痫均得到控制
联合对症治疗	11	症状均得到缓解

3.4.3 皮肤及皮下组织 ADRs LEV 皮肤及皮下组织 ADRs 较为常见,主要表现为皮疹等。本研究收集的 46 例病例中,共有 5 例皮肤及皮下组织 ADRs,临床症状为全身皮肤瘙痒性红斑性斑丘疹、剥脱性皮炎、银屑病样皮疹、药物性环状肉芽肿、全身皮肤变黑等。临床上,LEV 导致的皮肤不良反应 (cutaneous adverse drug reactions, cADRs) 较少,其发病机制并未明确,但临床用药时仍需提高警惕。因此,在药物治疗过程中,临床医务人员应定期评估患者皮肤状态。同时提醒患者进行必要的皮肤护理,如保持皮肤清洁等。若患者出现任何 cADRs,立即评估严重程度,采取对症治疗,必要时可进行药物治疗。

3.4.4 血液系统 ADRs LEV 致血液系统不良反应的发生率为 0.01%~0.13%,血小板减少和全血细胞减少最为常见。本研究累及血液系统的临床表现为血小板减少、嗜酸性粒细胞增多等。LEV 导致血小板减少的具体作用机制,目前尚未有明确的结论,DANESE E 等学者推测可能是由骨髓功能受到抑制、药物毒性作用或是免疫机制介导所引起的^[48]。LEV 引起嗜酸性细胞增多的机制可能与 T 细胞活

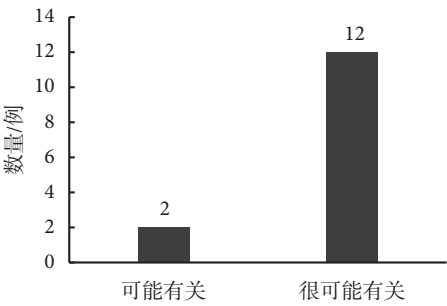


图 2 LEV 的 ADRs 关联性评价

化有关,通过激活 T 细胞引发嗜酸性粒细胞募集和细胞因子释放,其具体通路尚未完全阐明。本研究观察到 3 例血液系统相关不良反应,均在停药后得到缓解,这一发现与既往文献报道一致。因此,建议在临床用药期间定期监测全血细胞计数,重点关注血小板和嗜酸性粒细胞变化,出现异常时及时评估并调整治疗方案^[39]。

3.4.5 泌尿系统 ADRs LEV 泌尿系统的不良反应较为罕见,多与横纹肌溶解症激发的肾功能损害相关。本研究收集的 4 例泌尿系统不良反应,其中 2 例为横纹肌溶解症所致的急性肾损伤,另 2 例临床表现为尿频。尿频的发生可能与以下机制有

关：①精神心理因素：LEV 已知的精神心理副作用可能通过压力-膀胱敏感度增加的路径导致尿频；②神经调控机制：LEV 通过结合 SV2A 调节神经递质释放，可能间接影响膀胱调控中枢；③年龄因素：儿童膀胱控制能力尚未发育完全，易受心理因素影响而导致尿频^[15]。基于上述发现，建议临床用药期间加强儿童患者的用药监护，定期评估泌尿系统功能并提供必要的心理支持和疏导。

3.4.6 免疫系统 ADRs 本研究中收集到 1 例 LEV 引起的可逆性 B 细胞再生障碍性贫血和低丙种球蛋白血症。目前尚未阐明 LEV 致可逆性 B 细胞再生障碍性贫血的机制，可能为特质性罕见不良反应。据 Li 等研究表明，LEV 可抑制 CD8+ T 淋巴细胞脱颗粒，干扰免疫系统的抗病毒功能，从而引起低丙种球蛋白血症^[49]。基于这一发现，建议临床用药期间进行基线评估，血清免疫球蛋白定量，如果经历或持续感染，则进行淋巴细胞亚群分析。

3.4.7 其他器官/系统 ADRs LEV 引起的药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 极为罕见。LEV 代谢不依赖 CYP450 系统，主要通过水解和肾脏排泄，这些特性理论上使其具有较低的肝毒性风险。然而，临床仍有个案报告提示 LEV 可能导致 DILI，其潜在机制尚未完全阐明。尽管发生率极低，临床用药时仍需警惕肝功能异常，特别是长期用药或合并使用其他具有肝毒性药物时。

3.5 本研究的局限性

本研究存在以下局限性：①样本量限制：纳入的病例数较少，可能影响统计学结果；②数据来源局限：数据均来源文献报道，可能存在发表偏倚，阴性结果或轻微不良反应可能未被充分报道；③信息完整性：部分病例临床资料不完整。

4 结论

综上，LEV 的临床应用需权衡疗效与安全性，通过动态监测与剂量优化，最大限度降低治疗风险，改善癫痫患者的长期预后。未来可结合多中心大样本队列研究，进一步探讨 LEV 的遗传药理学特征 (如 SV2A 基因多态性) 与 ADRs 的关联性，并建立基于年龄、病因及共患病的分层预警模型，以实现精准用药、安全用药。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Alrabiah H. Levetiracetam. Profiles Drug Subst Excip Relat

Methodol, 2019, 44: 167-204.

- 2 Litvinova SA, Kutepova IS, Voronina TA, *et al.* Levetiracetam effect on behavioral and electrophysiological parameters in rat model of global brain ischemia. *Epilepsy Res*, 2020, 167: 106466.
- 3 Kawaguchi T, Tominaga T. A rare case of drug-induced liver injury caused by levetiracetam. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(3): 878-882.
- 4 Hegazy Y, Axley P, Lee G, *et al.* Levetiracetam liver injury: a benign antiepileptic agent?. *ACG Case Rep J*, 2023, 10(3): e01003.
- 5 Gómez-Zorrilla S, Ferraz AV, Pedrós C, *et al.* Levetiracetam-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(7-8): e20.
- 6 Di Lorenzo R, Li Y. Rhabdomyolysis associated with levetiracetam administration. *Muscle Nerve*, 2017, 56(1): E1-E2.
- 7 Romero KN, O'Brien MC, Agrawal A, *et al.* Creatine kinase surge: levetiracetam-Induced rhabdomyolysis. *Cureus*, 2024, 16(8): e66715.
- 8 Saito S, Iijima M, Ikeguchi R, *et al.* Four cases of suspected levetiracetam-induced asymptomatic rhabdomyolysis. *Cureus*, 2023, 15(7): e41666.
- 9 Boucher KS, Dedhia N, Bommisetty D. Levetiracetam-induced rhabdomyolysis following medication re-initiation. *Cureus*, 2022, 14(10): e30042.
- 10 Thomas L, Mirza MMF, Shaikh NA, *et al.* Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of levetiracetam. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(8): e230851.
- 11 Kazmi JS, Albarghouthy N, Ramsaywak R. Levetiracetam-induced rhabdomyolysis reversed by discontinuation: a case report. *Cureus*, 2023, 15(11): e48955.
- 12 Kubota K, Yamamoto T, Kawamoto M, *et al.* Levetiracetam-induced rhabdomyolysis: a case report and literature review. *Neurology Asia*, 2017, 22(3): 275-278.
- 13 Alshehabi KM, Askandarani S, Alkhalifah ZA. Suspected levetiracetam-induced acute rhabdomyolysis in a patient with retinoblastoma: a case report and literature review. *Cureus*, 2022, 14(5): e25183.
- 14 Chau K, Yong J, Ismail K, *et al.* Levetiracetam-induced severe acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J*, 2012, 5(3): 234-236.
- 15 Ju J, Zou LP, Shi XY, *et al.* Levetiracetam: probably associated diurnal frequent urination. *Am J Ther*, 2016, 23(2): e624-627.
- 16 Vulliamoz S, Iwanowski P, Landis T, *et al.* Levetiracetam accumulation in renal failure causing myoclonic encephalopathy with triphasic waves. *Seizure*, 2009, 18(5): 376-378.
- 17 Ozdemir H, Sumer S, Karabagli H, *et al.* B cell aplasia and hypogammaglobulinemia associated with levetiracetam. *Ann Saudi Med*, 2018, 38(1): 65-68.
- 18 Bayram AK, Canpolat M, Çınar SL, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by levetiracetam in a pediatric patient. *J Emerg Med*, 2016, 50(2): e61-e66.
- 19 Alkhotani A, McLachlan RS. Levetiracetam induced angioedema in a patient with previous anticonvulsant hypersensitivity reaction to phenytoin and lamotrigine. *Seizure*, 2012, 21(5): 407-408.
- 20 Gencler SO, Gencler B, Altunel TC, *et al.* Levetiracetam induced psoriasiform drug eruption: a rare case report. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2015, 23(6): 720-722.
- 21 Sereflican B, Karapinar T, Duzcu SE, *et al.* Disseminated eruptive granuloma annulare induced by levetiracetam. *Cutan Ocul Toxicol*,



- 2017, 36(3): 300-301.
- 22 Algahtani H, Marghalani S, Satti M, *et al.* Levetiracetam-induced skin hyperpigmentation: an extremely rare undesirable side effect. *J Epilepsy Res*, 2017, 7(2): 106-108.
- 23 Zhang JF, Piryani R, Swayampakula AK, *et al.* Levetiracetam-induced aggression and acute behavioral changes: a case report and literature review. *Clin Case Rep*, 2022, 10(3): e05586.
- 24 Dhungel O, Shrestha A, Pathak P, *et al.* Levetiracetam-induced acute psychosis in an adolescent. *Case Rep Psychiatry*, 2023, 20: 5575900.
- 25 Molokwu OA, Ezeala-Adikaibe BA, Onwuekwe IO. Levetiracetam-induced rage and suicidality: Two case reports and review of literature. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2015, 28(4): 79-81.
- 26 Altınöz AE, Tosun Altınöz Ş, Güzel Bilekin B, *et al.* Levetiracetam induced hypomania: a case report. *Ther Adv Drug Saf*, 2019, 10: 2042098619876754.
- 27 Kumar N, Swaroop HS, Chakraborty A, *et al.* Levetiracetam induced acute reversible psychosis in a patient with uncontrolled seizures. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(5): 560-561.
- 28 Vande Griend JP, Linnebur SA, Bainbridge JL. Probable levetiracetam-associated depression in the elderly: two case reports. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2009, 7(5): 281-284.
- 29 Zaki SA, Gupta S. Levetiracetam-induced acute psychosis in a child. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(3): 341-342.
- 30 McDonald D, Sultan R, Viswanathan A, *et al.* A rare case of levetiracetam and drug-induced idiopathic aseptic meningitis in a pediatric patient. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(1): 109-113.
- 31 Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, *et al.* Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. *J Child Neurol*, 2015, 30(7): 942-924.
- 32 Majarwitz D, Dvalishvili M, Pastis I. Levetiracetam-induced psychosis in the setting of intracranial cavernomas. *Case Rep Psychiatry*, 2022, 2022: 9114118.
- 33 Ogunsakin O, Tumenta T, Louis-Jean S, *et al.* Levetiracetam induced behavioral abnormalities in a patient with seizure disorder: a diagnostic challenge. *Case Rep Psychiatry*, 2020, 112: 8883802.
- 34 Badarny S, Badarny Y, Mihilia F. Unusual side effects of levetiracetam. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(4): e242496.
- 35 Coughlin P, Patel G, Vadaketh J, *et al.* A rare case of levetiracetam-induced refractory hypokalemia. *Cureus*, 2022, 14(4): e23817.
- 36 Aksoy D, Cevik B, Kurt S, *et al.* Hypokalemia and hypomagnesaemia related to levetiracetam use. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(11): 1989-1990.
- 37 Bosman T, Vonck K, Claeys P, *et al.* Enterocolitis: an adverse event in refractory epilepsy patients treated with levetiracetam?. *Seizure*, 2004, 13(2): 76-81.
- 38 Broli M, Provini F, Naldi I, *et al.* Unexpected gamma glutamyltransferase rise increase during levetiracetam monotherapy. *Epileptic Disord*, 2010, 12(1): 81-82.
- 39 Flannery AH, Willey MD, Thompson Bastin ML, *et al.* Eosinophilia and fever with levetiracetam: a case report. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(8): e131-135.
- 40 Hacquard M, Richard S, Lacour JC, *et al.* Levetiracetam-induced platelet dysfunction. *Epilepsy Res*, 2009, 86(1): 94-96.
- 41 Peer Mohamed B, Prabhakar P. Thrombocytopenia as an adverse effect of levetiracetam therapy in a child. *Neuropediatrics*. 2009, 40(5): 243-244.
- 42 Snoeck E, Stockis A. Dose-response population analysis of levetiracetam add-on treatment in refractory epileptic patients with partial onset seizures. *Epilepsy Res*, 2007, 73(3): 284-291.
- 43 李乐, 罗伟军, 黄志勇. 左乙拉西坦单药治疗儿童癫痫72例. *新乡医学院学报*, 2013, 30(11): 913-915.
- 44 Carunchio I, Pieri M, Ciotti M T, *et al.* Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 654-662.
- 45 Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, *et al.* The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(26): 9861-9866.
- 46 刘超, 孙雪峰. 横纹肌溶解症研究进展. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(12): 1036-1040.
- 47 Carnovale C, Gentili M, Antoniazzi S, *et al.* Levetiracetam induced rhabdomyolysis: analysis of reports from the FDA adverse event reporting system database. *Muscle Nerve*, 2017, 56(6): E176-178.
- 48 Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, *et al.* Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(3): 264-274.
- 49 Li G, Nowak M, Bauer S, *et al.* Levetiracetam but not valproate inhibits function of CD8+ T lymphocytes. *Seizure*, 2013, 22: 462-466.

收稿日期: 2025-03-15 修回日期: 2025-04-08

• 综 述 •

癫痫持续状态诊疗及预后的研究进展



李袁源, 张鸿

中国医科大学附属盛京医院 神经内科(沈阳 110022)

【摘要】 癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是最常见的神经系统急症之一,持续的癫痫发作可引起中枢系统神经元永久性死亡,需要早期识别、及时干预。目前对于SE的诊疗达成了一定的共识,但是由于SE患者的高度异质性,对SE的标准化诊疗及预后的预测仍是一个巨大的挑战,现针对SE目前诊疗及预后的研究进展进行综述,以期对疾病的早期诊断、早期治疗及早期判断预后提供一定参考。

【关键词】 癫痫持续状态; 诊断; 治疗; 预后

Research progress on the diagnosis, treatment, and prognosis of status epilepticus

LI Yuanyuan, ZHANG Hong

Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China

Corresponding author: ZHANG Hong, Email: zhangh.7211@163.com

【Abstract】 Status epilepticus (SE) is one of the most common neurological emergencies. Prolonged seizures can cause permanent neuronal death in the central nervous system, necessitating early recognition and timely intervention. Although there is some consensus on the diagnosis and treatment of SE, the high heterogeneity of SE patients presents a significant challenge for standardized management and prognosis prediction. This review summarizes the current research progress on the diagnosis, treatment, and prognosis of SE, aiming to provide references for early diagnosis, early treatment, and early prediction of prognosis.

【Key words】 Status epilepticus; Diagnosis; Treatment; Prognosis

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是一种常见的神经系统危重症,具有高病死率、高致残率及预后不良的特点。据估计,SE的年发病率为61/10万^[1],约4%~16%的癫痫患者至少会出现一次SE,超过一半的SE病例发生在无癫痫病史的患者中^[2],当发作时间超过30min时,总病死率为15%~22%^[1]。24%~43%的SE患者会发展为难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus, RSE)^[3],RSE的短期病死率是非难治性SE的三倍,估计在16%~65%之间,约90%的RSE幸存者最终复发^[2, 4]。SE的早期诊断和及时干预对改善患者预后至关重要。然而,由于SE的高度异质性,其标准化诊疗和预后评估仍面临巨大挑战。本文综述了SE的最新诊疗进展及预后研究,旨在为临床医生提供参考,推动SE的个体化治疗和精准医疗。

1 定义

SE的定义经历了多次演变。1993年,国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)将SE定义为单次癫痫发作持续30min以上或频繁反复发作且发作间期不能恢复意识^[5],这一定义首次明确了SE的时间节点。2001年,ILAE修订了SE的定义,即发作时间超过该类型大多数患者的发作持续时间,或反复发作,发作间期中枢神经系统功能未恢复到基线水平。临床上采用Lowenstein等^[6]提出的每次全面强直-阵挛发作持续5min以上,或2次以上发作,发作间期意识未能完全恢复的标准;不区分是原发性或继发性。这使得SE的定义从30min缩短至符合临床实际的5min。2015年,ILAE提出了最新定义:SE是一种源于终止癫痫发作的机制失败或由新的机制导致癫痫发作异常延长(>t1),它是一种可产生长期后果(>t2)的疾病,根据癫痫的类型和持续时间,造成的损伤也不同,包括神经元死亡、神经元

DOI: 10.7507/2096-0247.202501006

基金项目: 辽宁省教育厅面上项目(LJKMZ20221199)

通信作者: 张鸿, Email: zhangh.7211@163.com



表 1 NCSE 脑电图诊断标准

无已知癫痫性脑病的患者:

痫性放电(棘波、多棘波、尖波、棘慢波或尖慢波) >2.5 Hz, 或痫性放电 ≤ 2.5 Hz, 或节律性 δ/θ 活动(>0.5 Hz), 并且满足以下条件之一:

静脉注射ASM后EEG和临床改善轻微的临床发作期症状典型的时空演变^b

存在已知癫痫性脑病患者:

上述脑电特征与基线比较, 波幅或频率明显增加, 伴可以观察到的临床状态变化静脉注射ASM后EEG^a和临床改善

注: a. 如果EEG改善但没有临床改善, 或者如果EEG波动但没有明确的演变, 被认为是“可能的NCSE”; b. 递增起始(电压增加和频率变化), 或模式演变(频率 >1 Hz的变化或部位变化), 或递减终止(电压或频率)

损伤和神经网络的变化^[7, 8]。发作时间 $>t_1$ 认为是持续状态, 而发作时间 $>t_2$ 时可引起长期不良结局。不同形式的 SE 的时域可能有很大差异, 对于强直阵挛性 SE, t_1 为 5 min, t_2 为 30 min, 对于意识受损的局灶性 SE, t_1 为 10 min, t_2 为 60 min 以上, 对于失神性 SE, t_1 为 10~15 min, t_2 目前尚不明确。新定义首次将概念性与可操作性融为一体, 但关于不同类型 SE 治疗时间窗的研究仍需进一步深入。

2 分类

ILAE 建议采用四个轴对 SE 进行分类: 临床症状、病因学、EEG 相关性和年龄^[8]。其中 SE 的临床分类可分为惊厥性癫痫持续状态(convulsive status epilepticus, CSE)和非惊厥性癫痫持续状态(non-convulsive status epilepticus, NCSE)^[8]。当使用足量规范的苯二氮䓬类药物(benzodiazepines, BZDs)和二线抗癫痫发作药物(antiseizure medications, ASMs)后 SE 仍持续, 则定义为 RSE。在 10%~15% 的 RSE 患者中, 尽管使用了静脉麻醉药物, 24 h 后癫痫发作仍可能继续, 或在停用静脉麻醉药物后不久复发, 则出现超难治癫痫持续状态(super-refractory status epilepticus, SRSE)^[9]。

3 诊断

3.1 惊厥性癫痫持续状态的诊断

CSE 的诊断主要基于临床表现, 尤其是强直阵挛性 SE, 表现为意识受损、双侧肢体强直, 随后是通常对称的四肢节律性抽搐。如患者出现明显的 CSE 临床表现, 即使是在无辅助检查时也可做出初步诊断, 并迅速开始治疗。辅助检查包括实验室检查、脑电图(electroencephalography, EEG)监测、神经影像学检查及脑脊液分析。对于所有新发 SE 的患者均建议进行神经影像学检查^[10], 其最关键的作用是帮助诊断和确定 SE 的病因。磁共振成像的弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列在 SE 中急性期阳性率可达 85%, 有助于病因

诊断和脑损伤评估, 但在 NCSE 中急性期阳性率较低^[11]。

3.2 非惊厥癫痫持续状态的诊断

NCSE 的诊断必须结合临床症状和 EEG 监测, 无法仅凭借临床症状确定 NCSE 的诊断。NCSE 有多种临床表现, 包括精神行为改变、语言及意识障碍, 或轻微的运动表现, 如眼睑肌阵挛、面部或肢体抽搐和节律性眼球震颤等^[12]。

据报道, 超过三分之一的持续性、不明原因的急性意识改变患者可能存在 NCSE^[13], 神经重症监护协会(Neurocritical Care Society, NCS)治疗 SE 的指南建议 SE 起始 1 h 内若怀疑仍有癫痫发作就应开始持续 EEG 监测, 昏迷患者的监测时间应至少持续 48 h^[14]。EEG 监测是诊断 NCSE 的金标准, 尤其是连续 EEG 和定量 EEG 的应用。连续 EEG 是监测 NCSE 的首选方法, 尤其适用于重症监护环境。定量 EEG 通过计算机分析 EEG 信号, 提供更客观的诊断依据。2013 年, 萨尔茨堡 NCSE 共识标准(the Salzburg consensus criteria for NCSE, SCNC)为 NCSE 的诊断提供了实用指南^[15](表 1)。从此, NCSE 的诊断可以通过 EEG 监测提供更加准确的依据。

4 治疗

SE 的治疗需紧急且迅速, 目标是在最短时间内控制癫痫发作。目前, 药物治疗仍是 SE 的主要治疗手段(表 2)。针对我国 SE 治疗现状, 国家神经系统疾病医疗质量委员会组织撰写了 SE 质控指标, 旨在对 SE 诊疗全过程提供明确指导, 现已取得一定进步。

4.1 惊厥性癫痫持续状态的治疗

4.1.1 一般治疗 CSE 的治疗重点是维持呼吸和循环稳定, 同时尽快开放静脉通路并完善相关检查。

4.1.2 一线治疗 目前 BZDs 是治疗 CSE 最常用且首选的初始治疗用药^[16], 代表药物如地西洋、咪达唑仑和劳拉西洋。一项研究表明静脉注射劳拉西洋为首选 BZD^[17], 与 NCS 指南建议相同。在一项

表 2 癫痫持续状态药物治疗管理

一线治疗:

静脉通路已建立:

地西洋0.2 mg/kg iv (最大剂量10 mg) 5 min可重复给药一次

劳拉西洋0.1 mg/kg iv (最大剂量4 mg)

静脉通路未建立:

地西洋5~15 mg 口腔; 5~20 mg 鼻内; 0.2~0.5 mg/kg 直肠(最大剂量20 mg)

劳拉西洋0.1 mg/kg 口腔(最大剂量4 mg)

咪达唑仑0.2~0.3 mg/kg 口腔、鼻内或肌肉注射(最大剂量10 mg)

二线治疗:

苯妥英20 mg/kg iv (最大剂量1 500 mg)

左乙拉西坦40~60 mg/kg iv (最大剂量4 500 mg)

苯巴比妥15~20 mg/kg iv 2 mg/(kg·min) (最大剂量1 000 mg, 最大速度: 60~100 mg/min)

丙戊酸20~40 mg/kg 静脉输注5 mg/(kg·min) (10 min以上) (最大剂量3 000 mg)

三线治疗:

咪达唑仑0.2 mg/kg 负荷剂量 iv, 然后0.05~3 mg/(kg·h) 连续静脉输注

异丙酚1~2 mg/kg 负荷剂量 iv, 5 min可重复, 累计最大10 mg/kg, 之后4~10 mg/(kg·h) (如持续输注>48 h, 最大速度5 mg/(kg·h))

戊巴比妥3~5 mg/kg 负荷剂量 iv, 然后每小时连续输注0.3~3 mg/(kg·h)

注: iv, 静脉给药

临床试验中, 893 例受试者被随机分为肌肉注射咪达唑仑组和静脉注射劳拉西洋组, 两组在癫痫发作、是否需要气管插管、癫痫发作复发等方面相似, 从而证明两种方法至少一样安全有效^[18]。在癫痫发作 30 min 内, 静脉注射 BZDs 终止癫痫发作的成功率约 80%, 而超过 2 h 时, 成功率则下降至 40%^[19]。总体而言, 给药速度优先于药物选择^[20, 21]。BZDs 会引起低血压和呼吸抑制, 因此给药时需密切监测患者生命体征, 并给予呼吸和循环支持^[22]。

在院前急救或院外治疗时, 由于缺乏专业护理人员及器械, 迅速建立静脉通路通常较困难, 因此, 肌肉注射咪达唑仑成为一种有效的治疗办法。此外, 鼻腔地西洋喷剂、咪达唑仑口颊粘膜溶液剂和水合氯醛灌肠剂也可选择, 均已在国内上市。

4.1.3 二线治疗 如 BZDs 未能有效终止癫痫发作, 应尽快启动二线治疗, 即静脉注射丙戊酸钠(valproate, VPA)、苯妥英钠(phenytoin, PHT)、苯巴比妥(phenobarbital, PB)、左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)等^[23]。一项随机对照实验对 VPA、磷苯妥英、LEV 的疗效进行评价, 未见明显差异^[24]。在另一项研究中, VPA、LEV、PHT 的疗效优于 PB, 但仍没有 I 类证据支持二线药物的选择^[25]。近年来, 拉考沙胺和布瓦西坦在 SE 治疗中展现出潜力, 拉考沙胺吸收快、药物相互作用小及不良反应少使其可能更多被选择^[26]。布瓦西坦对糖蛋白 SV2A 具有更大的亲和力, 且亲脂性更强, 可以更有效地穿过血脑屏障, 达到目标浓度的速度是 LEV 的 3~6 倍^[27], 其疗效及安全性已被验证。

未来需要开展更多研究评估二线药物的疗效, 优化二线治疗给药顺序。

二线 ASMs 在使用时可能产生某些不良反应, PHT 的主要不良反应是心律失常; PB 的主要副作用是潜在的中枢神经系统和呼吸抑制; VPA 潜在的副作用包括胰腺炎、肝毒性、高氨血症性脑病、血液病等; LEV 相对安全, 其副作用是躁动或易怒, 很常见但不严重^[28]。在选择二线 ASMs 时, 要根据患者的个体化特征和快速可用性来选择, 尽量避免不良反应造成的危险。

4.1.4 三线治疗 三线治疗主要针对 RSE 及 SRSE 患者^[29], 目前指南支持使用麻醉药物作为全身性 CSE 的三线药物治疗^[30]。在这一阶段, 需要进行 EEG 监测, 指导麻醉滴定的终点, 并监测是否出现 NCSE, 治疗强度通常由癫痫发作的停止或 EEG 上的爆发抑制模式决定^[31, 32], 停止麻醉药物之前, 爆发抑制通常维持 24~48 h。

目前全身麻醉主要药物有异丙酚、咪达唑仑和戊巴比妥^[33]。在过去的几十年里, 趋势是使用异丙酚或咪达唑仑而不是巴比妥酸盐。目前尚未进行大型随机对照试验来指导治疗 RSE 或 SRSE 的最佳药物选择或剂量^[34]。麻醉剂的选择基于每种药物的优点和副作用, 并考虑每位患者的合并症。使用戊巴比妥可能引起心脏毒性, 而长期使用异丙酚可能引起肝毒性、代谢性酸中毒、横纹肌溶解和心力衰竭^[33]。

4.1.5 其他治疗 除传统的麻醉药物外, 还有一些药物对 RSE 和 SRSE 有效。氯胺酮对 BZDs 效果不

佳的患者有一定作用^[4],一些评估氯胺酮对 RSE 和 SRSE 疗效的研究取得了明显有利的结果^[35]。艾司氯胺酮作为一种新型 NMDA 受体拮抗剂,其快速起效、无呼吸抑制和神经保护作用使其成为 RSE 和 SRSE 治疗的有力候选药物。然而,目前尚缺乏大规模临床数据,未来需要进一步研究以验证其疗效和安全性。神经类固醇,如四氢孕酮、四氢脱氧皮质酮和雄甾烷二醇,在人体研究中也发现对 SRSE 有效^[36, 37]。新型 ASM s 苯巴那酯(cenobamate, CNB)是一种有效的治疗顽固性局灶性癫痫的药物,一项三期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究已经证明 CNB 作为附加治疗在亚洲 18~70 岁局灶性发作患者中的疗效和安全性,可能是治疗 SRSE 的有效药物,且在已报道的 SRSE 病例中表现良好^[38]。司替戊醇(stiripentol, STP)可能是一种治疗 RSE 和 SRSE 的额外选择,其在 Dravet 综合征患者以及局灶性癫痫和全身性癫痫患者治疗上的安全性和有效性已在许多研究中得到验证,但对于 SE 的应用需要更多前瞻性研究^[39]。以吡仑帕奈(perampanel, PER)为代表的第三代 ASM s 引入了新的作用靶点,被认为是治疗 RSE 和 SRSE 的潜在有效药物,其有效性已在大鼠动物模型中得到证实,但缺乏人体研究^[40]。除药物治疗外,还有一些补充疗法,如生酮饮食、低温治疗、免疫调节治疗,以及迷走神经刺激、三叉神经刺激、经颅磁刺激和静脉注射硫酸镁等^[41]。

4.2 非惊厥性癫痫持续状态的治疗

NCSE 的治疗缺乏随机试验的充分支持,主要基于共识和专家意见,对于是否应像 CSE 一样积极治疗存在争议^[42]。对于 NCSE 患者,建议早期使用 BZDs,在某些情况下,口服使用 ASM s 是可以接受的,应使用负荷剂量来快速获得治疗水平,并根据每种 ASM s 的半衰期使用维持剂量^[43]。与 CSE 相比,NCSE 患者更需 EEG 确认诊断^[44],并积极寻找病因,进行病因治疗。此外,对于危重患者 CSE 后的 NCSE,治疗原则同 CSE,应使用 CSE 三线药物。

5 预后

5.1 预后预测

影响 SE 预后最重要的危险因素包括:①人口统计学、病因学和临床特征(如年龄、癫痫病史、病因、发病时意识水平、发作类型);②生化指标(如血清白蛋白、降钙素原);③治疗特征(如治疗前的 SE 持续时间、对一线药物缺乏反应、麻醉剂逐渐减量的失败、麻醉剂的数量和持续时间);④并发

症(如感染、呼吸衰竭、多器官损害);⑤ EEG 特征(如 SE 后周期性放电)^[45]。近年来,生物标志物在 SE 预后预测中的应用受到广泛关注。miRNA 通过调控下游靶基因表达参与 SE 的病理过程,可能成为潜在的预后标志物^[46]。此外,炎症因子(如 IL-6、TNF- α)和神经元损伤标志物(如神经元特异性烯醇化酶、胶质纤维酸性蛋白)也在 SE 的研究中展现出潜力^[47]。SE 的异质性使得预后的预测具有挑战性,但生物和临床标志物以复杂的方式相互作用,显示了预后预测的希望。

5.2 评分系统

由于 SE 具有高病死率,为更好地预测 SE 患者预后及临床结局,目前临床上根据影响预后的不同因素制定了几种评分系统。

SE 严重程度评分(status epilepticus severity score, STESS)依赖于最强且最容易获得的预后预测因子,以预测 SE 早期的病死率,包括以下变量:癫痫发作史、年龄、癫痫发作类型和意识损害^[48]。STESS 对生存显示出较高的阴性预测值(97%~100%),但对死亡的阳性预测值较低,这意味着 STESS 可能无法识别出死亡风险更高的患者^[49]。由于儿童的特殊生理和病理特点,STESS 评分在儿童 SE 预后预测中的效度相对较低,相比之下, PEDSS (pediatric status epilepticus severity score, PEDSS)评分量表和儿童 STESS 评分量表(status epilepticus in pediatric severity score, STEPSS)在预测儿童 SE 预后方面表现更优^[50, 51]。

2015 年,基于流行病学的 SE 病死率评分(epidemiology based mortality score in SE, EMSE)被提出,该评分系统结合了病因、年龄、合并症、意识水平、发病持续时间和 EEG 特征^[52],不仅可以预测预后不良,还可更好地预测预后良好。一项研究表明 EMSE 对 30 天死亡率的预测优于 STESS [AUROC: 0.799, 95%CI (0.765, 0.832) vs. 0.727, 95%CI (0.686, 0.766)]^[53]。在一项研究中,EMSE 评分在预测老年人 CSE 患者住院死亡率方面优于 STESS 评分, AUC 分别为 0.912 和 0.613,这表明 EMSE 在老年人群中的预测能力更强^[54]。

有研究开发了一个由 5 个危险因素组成的评分系统,命名为 END-IT,这 5 个危险因素包括脑炎、NCSE、地西洋抵抗、影像学、气管插管。该预后评分的预测准确率为 76.22%,可用于预测 CSE 患者出院后三个月的功能结果^[55]。2023 年,SEPSIS 评分通过整合感染参数,提供了更全面的患者风险评估,这种改进不仅考虑了传统的生理指标



(如乳酸水平和平均动脉压), 还结合了感染相关的特异性因素, 从而为临床决策提供了更可靠的依据, 为 SE 患者的早期识别、预后评估和治疗指导提供了重要帮助^[56]。

6 小结与展望

癫痫持续状态具有高病死率、高致残率及预后不良的特点。尽管近年来在 SE 的诊断和治疗方面取得了一定进展, 但由于其高度异质性, 发病率及病死率并未得到显著下降。未来研究应进一步探索 SE 的病理生理机制, 开发新型治疗靶点和药物, 推动个体化治疗和精准医疗。同时, 结合生物标志物和人工智能技术的预后预测模型有望为 SE 的早期干预和临床决策提供支持。通过多学科协作和大规模临床研究, 有望改善 SE 患者的临床结局和生活质量。未来, 随着科技的进步和多学科的协作, SE 的诊疗水平将迈上新台阶, 为患者带来更多获益。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*, 2017, 44: 65-73.
- Prisco L, Ganau M, Aurangzeb S, *et al.* A pragmatic approach to intravenous anaesthetics and electroencephalographic endpoints for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus in critical care. *Seizure*, 2020, 75: 153-164.
- Giovannini G, Monti G, Polisi MM, *et al.* A one-year prospective study of refractory status epilepticus in Modena, Italy *Epilepsy & Behavior*, 2015, 49: 141-145.
- Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*, 2015, 30: 14-20.
- Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy - 1993 - Epilepsia - Wiley Online Library[EB/OL]. [2024-09-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x>.
- Lowenstein D H, Bleck T, Macdonald RL. It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus *Epilepsia*, 1999, 40(1): 120-122.
- Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure*, 2020, 75: 131-136.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- Fung EL, Fung BB. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. *Hong Kong medical journal. Medical Journal of Hongkong*, 2017, 23(1): 67-73.
- Guerriero RM, Gaillard WD. Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 46-51.
- Gaddamanugu S, Shafaat O, Sotoudeh H, *et al.* Clinical applications of diffusion-weighted sequence in brain imaging: beyond stroke *Neuroradiology*, 2022, 64(1): 15-30.
- Fernández-Torre JL, Kaplan PW, Hernández-Hernández MA. New understanding of nonconvulsive status epilepticus in adults: treatments and challenges. *Expert review of neurotherapeutics*, 2015, 15(12): 1455-1473.
- Privitera MD, Strawsburg RH. Electroencephalographic monitoring in the emergency department *Emergency Medicine Clinics of North America*, 1994, 12(4): 1089-1100.
- Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee, Brophy GM, Bell R, *et al.* Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus *Neurocritical Care*, 2012, 17(1): 3-23.
- Beniczky S, Hirsch L J, Kaplan P W, *et al.* Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus *Epilepsia*, 2013, 54(s6): 28-29.
- Cruikshank M, Imamura M, Counsell C, *et al.* Management of the first stage of convulsive status epilepticus in adults: a systematic review of current randomised evidence. *Journal of neurology*, 2022, 269(7): 3420-3429.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, *et al.* A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339(12): 792-798.
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, *et al.* Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366(7): 591-600.
- Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: status epilepticus review. *Critical Care Clinics*, 2014, 30(4): 751-764.
- Crawshaw AA, Cock H R. Medical management of status epilepticus: Emergency room to intensive care unit. *Seizure*, 2020, 75: 145-152.
- Trinka E, Höfler J, Leitinger M, *et al.* Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016, 17(4): 513-534.
- Datar S. New developments in refractory status epilepticus. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2018, 29(2): 273-279.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society *Epilepsy Currents*, 2016, 16(1): 48-61.
- Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, *et al.* Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(22): 2103-2113.
- Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*, 2014, 23(3): 167-174.
- Torian S C, Jones G M. Safety profile of high-dose intravenous push lacosamide. *The Neurohospitalist*, 2023, 13(3): 278-282.
- Aljadeed R, Gilbert BW, Karaze T, *et al.* Intravenous push administration of anti-seizure medications. *Frontiers in Neurology*, 2025, 15: 1503025.
- Loddenkemper T, Goodkin HP. Treatment of pediatric status epilepticus. *Current Treatment Options in Neurology*, 2011, 13(6): 560-573.
- Khoujah D, Abraham MK. Status epilepticus: what's new? *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2016, 34(4): 759-



- 776.
- 30 Hocker S. Anesthetic drugs for the treatment of status epilepticus. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 2): 188-192.
- 31 Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, *et al.* Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure*, 2017, 47: 17-24.
- 32 Coppler P J, Elmer J. Status epilepticus: a neurologic emergency. *Critical Care Clinics*, 2023, 39(1): 87-102.
- 33 Sutter R, Kaplan PW. Can anesthetic treatment worsen outcome in status epilepticus? *Epilepsy & Behavior*, 2015, 49: 294-297.
- 34 Gettings JV, Chafjiri FMA, Patel AA, *et al.* Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo The Lancet Neurology, 2025, 24(1): 65-76.
- 35 Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, Wainwright MS. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 79-88.
- 36 Broomall E, Natale JE, Grimson M, *et al.* Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone. *Annals of Neurology*, 2014, 76(6): 911-915.
- 37 Vaitkevicius H, Husain AM, Rosenthal ES, *et al.* First-in-man allopregnanolone use in super-refractory status epilepticus. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2017, 4(6): 411-414.
- 38 Carlson JM, Molyneaux BJ, Lee JW. Safe Use of Cenobamate in super refractory status epilepticus: a case series. *The Neurohospitalist*, 2023, 13(2): 169-172.
- 39 Möller L, Simon OJ, Jünemann C, *et al.* Stiripentol for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurological Research and Practice*, 2024, 6: 49.
- 40 Bruschi G, Pellegrino L, Bisogno AL, *et al.* Use of perampanel oral suspension for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 58: 156.
- 41 Bauerschmidt A, Martin A, Claassen J. Advancements in the critical care management of status epilepticus. *Current Opinion in Critical Care*, 2017, 23(2): 122-127.
- 42 Migdady I, Rosenthal ES, Cock HR. Management of status epilepticus: a narrative review. *Anaesthesia*, 2022, 77(Suppl 1): 78-91.
- 43 Pinto LF, Oliveira JPS de, Midon AM. Status epilepticus: review on diagnosis, monitoring and treatment. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 2022, 80(5 Suppl 1): 193-203.
- 44 Gélisse P, Tatum WO, Crespel A, *et al.* Stimulus-induced arousal with transient electroencephalographic improvement distinguishes nocturnal from ictal generalized periodic discharges. *Epilepsia*, 2024, 65(7): 1899-1906.
- 45 Lattanzi S, Trinka E, Brigo F, *et al.* Clinical scores and clusters for prediction of outcomes in status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 140: 109110.
- 46 Zhang H, Wang J, Qu Y, *et al.* Brain injury biomarkers and applications in neurological diseases. *Chinese Medical Journal*, 2025, 138(1): 5-14.
- 47 Hanin A, Lambrecq V, Denis JA, *et al.* Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of status epilepticus. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 6-18.
- 48 Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults *Neurology*, 2006, 66(11): 1736-1738.
- 49 Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, *et al.* Status epilepticus severity score (STESS): A tool to orient early treatment strategy. *Journal of Neurology*, 2008, 255(10): 1561-1566.
- 50 Soydan E, Gonullu A, Aksoy Y, *et al.* Pediatric status epilepticus severity score (STEPSS): predictive performance of functional outcomes: a prospective single-center study. *Journal of Child Neurology*, 2022, 37(12-14): 956-962.
- 51 牛杰朝, 张瑜, 王建东, 等. 儿童癫痫持续状态严重程度评分量表与PEDSS评分量表对癫痫持续状态患儿近期预后评估的应用价值 *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39(1): 54-58.
- 52 Leitinger M, Höller Y, Kalss G, *et al.* Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocritical Care*, 2015, 22(2): 273-282.
- 53 Brigo F, Zaboli A, Giovannini G, *et al.* Comparison of the status epilepticus severity score and the epidemiology-based mortality score in predicting 30-day mortality and status epilepticus cessation. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 147: 109388.
- 54 Verma A, Kumar A, Verma MK. Comparison of scoring tools EMSE and STESS for the prediction of in-hospital mortality in convulsive status epilepticus in adults and the elderly. *Nepal Journal of Neuroscience*, 2022, 19(1): 11-15.
- 55 Alvarez V, Rossetti AO. Assessing the risk/benefit at status epilepticus onset: the prognostic scores. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2020, 37(5): 381-384.
- 56 Matteo G, Benedetta P, Alice EC, *et al.* 2023 Update on sepsis and septic shock in adult patients: management in the emergency department. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(9): 3188.

收稿日期: 2025-01-24 修回日期: 2025-03-31

• 综 述 •

癫痫儿童及青少年患者身体活动水平的研究进展



张彩峰, 杨洁

上海市儿童医院·上海交通大学医学院附属儿童医院 重症医学科爱心病房(上海 200040)

【摘要】 癫痫是儿童常见的神经系统疾病之一, 因其病因复杂, 发作类型多样, 目前治疗方式伴随着很多不同的副作用。身体活动是指任何骨骼肌收缩引起的高于基础代谢水平能量消耗的机体活动。作为补充替代疗法, 身体活动逐渐在癫痫患者中得到关注。然而社会、家庭成员乃至医务人员对于癫痫患儿是否能够参与运动仍存有极大误区, 导致癫痫儿童及青少年身体活动水平较低。目前已有研究证明身体活动可以降低癫痫发作频率、改善患儿认知功能、提高患儿生活质量等多种积极有益的影响。建议癫痫儿童及青少年应定期参与身体活动, 改善身心健康。本文从身体活动概念、测量工具、癫痫儿童青少年身体活动现状、身体活动对癫痫儿童青少年的积极作用以及影响癫痫儿童青少年身体活动的因素等方面进行国内外综述, 以期为后续调查研究提供切实可行的建议, 为临床制定合理的个性化运动方案提供可靠的依据。

【关键词】 癫痫; 儿童青少年; 身体活动

Research progress on the level of physical activity in children and adolescents with epilepsy

ZHANG Caifeng, YANG Jie

*Department of Pediatric Intensive Care Unit, Benevolence Ward, Shanghai Children's Hospital/Children's Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China**Corresponding author: YANG Jie, Email: yjgood375@163.com*

【Abstract】 Epilepsy is one of the common nervous system diseases in children, due to its complex etiology and diverse seizure types, the current treatment are accompanied by many different side effects. Physical activity refers to any bodily movement that results in energy expenditure above the resting metabolic rate and involves muscle contraction. As a complementary and alternative therapy physical activity has gradually gained attention among epilepsy patients. However, there are still great misconceptions among the society, family members, and even medical personnel about whether children with epilepsy participate in sports, resulting in a low level of physical activity in children and adolescents with epilepsy. Current studies have shown that physical activity has a variety of positive effects, such as the frequency of epileptic seizures, improving the cognitive function of children, and improving the quality of life of patients. It is recommended that children and adolescents with epilepsy should regularly in physical activities to improve their physical and mental health. This article provides a domestic and foreign review from the concept of physical activity, measurement tools, the current situation of physical activity in and adolescents with epilepsy, the positive effect of physical activity on children and adolescents with epilepsy, and the factors affecting physical activity in children and adolescents with epilepsy, etc. in order to provide feasible suggestions for subsequent investigation and research, and to provide reliable basis for the clinical formulation of reasonable individualized programs.

【Key words】 Epilepsy; Children and adolescents; Physical activity

癫痫是常见的神经系统疾病之一, 因致残率高、病程长, 成为世界卫生组织 (World Health

Organization, WHO) 重点防治的神经精神疾病之一^[1]。目前, 全世界有约超七千万的癫痫患者^[2]。我国有约超 900 万癫痫患者, 患病率为 4‰~7‰, 活动性癫痫多达约 650 万, 每年新增约 450 万余例, 而 60% 以上起源于儿童时期^[3]。据统计, 全球儿童

DOI: 10.7507/2096-0247.202503013

通信作者: 杨洁, Email: yjgood375@163.com

<http://www.journalep.com>

癫痫患病率约 0.9%，我国 0~14 岁的儿童及青少年癫痫发病率为 151/10 万例，患病率为 3.45‰^[4-5]。

癫痫不是单一的疾病实体，而是一种有着不同病因基础、临床表现，以反复癫痫发作为共同特征的慢性脑部疾病状态^[6]。因其病因复杂，发作类型多样，目前治疗癫痫的方法主要有药物治疗、外科治疗等。长期口服抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 是最为常见主要的治疗方法，但也伴随着很多不同的副作用，导致患者服药不规律，依从性差^[7]。而外科手术作为一种有创性治疗方法，必须具备一定的条件，不能盲目实施。因此，癫痫患者常会选择不同形式的非药物治疗，作为补充替代医学方式辅助治疗^[8]。适量的身体活动是 WHO 提出的四大基石之一^[9]。身体活动作为补充替代疗法，逐渐在癫痫患者中得到关注。

1 身体活动的相关概念

身体活动是指任何骨骼肌收缩引起的高于基础代谢水平能量消耗的机体活动。身体活动包括：职业工作、家务、休闲活动、体育运动以及健身和健康为目的的身体锻炼。运动是身体活动的一种具体的类型，指为了改善或维持体适能、运动技能或健康而进行的有规律、有计划、有组织的身體活动。身体活动有不同的分类方法，按强度分为低、中等和高强度；按类型分为有氧运动、无氧运动和抗阻训练^[10]。

2 身体活动的测量工具

2.1 主观问卷测量工具

国际体力活动问卷 (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ)：是目前公认有效、且在国际上较为广泛使用的体力活动水平测量问卷。该问卷已用于中国儿童，具有较好的效度与信度^[11]。该问卷主要评估低、中、高 3 强度的身体活动，包括：① 剧烈身体活动 (如提重物、挖掘、有氧运动或快速骑车等) 的每周运动天数和每天运动具体时长；② 适度身体活动 (如提轻物、平常速度骑行或打双人网球等) 的每周运动天数和每天运动具体时长；③ 一次步行至少 10 min 的每周天数和每天具体时长。该问卷对不同运动形式代谢当量 (Metabolic Equivalent, MET) 进行赋值，以代谢当量赋值及持续时间来计算并评定身体活动水平。1 MET 代表静坐时的静息代谢率。轻体力活动是指能量需求 <3 MET，中等活动的能量需求在 3~6 MET 之间，强体力活动则 >6 MET^[12]。

青少年体力活动问卷^[13]、儿童休闲活动研究问卷、年长儿童身体活动问卷、戈丁休闲时间锻炼问卷修订版等在测量身体活动的文献中常有涉及，但均有一定的局限性。目前尚未发现效度和信度俱佳的问卷用以评估儿童青少年身体活动水平^[14]。

2.2 仪器设备测量工具

除此之外，可穿戴技术、计步器、活动追踪器等仪器设备也常用于身体活动的测量^[15-17]，可以较为准确客观地测量出活动量，进而评估身体活动水平，适用于需要对癫痫患儿体力活动准确掌握的研究。然而，仪器设备常由于成本较大，不适用于大样本量的调查研究^[18]。

3 癫痫儿童青少年身体活动现状

多年来，因为癫痫发作期间受伤的风险很高，癫痫患者一直不被鼓励参加体育活动。美国儿科协会和国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 先后于 1983 年和 2015 年对癫痫患儿进行体育锻炼和日常活动的政策有所放宽，建议包括癫痫在内的慢性病儿童青少年可通过增加各类活动改善身心健康^[19]。即便如此，一些调查报告称，癫痫患儿的父母不愿让孩子参加运动^[20]。患有癫痫的儿童比健康的同龄人采取了更久坐的生活方式^[21-22]。根据 Pohl 等^[23] 研究表明，只有 11% 的癫痫儿童符合加拿大体育素养评估推荐的体育活动水平。同为加拿大的 2021 年研究中，使用计步器记录患儿步数，显示仅不到 40% 的轻中度癫痫儿童可接近加拿大青少年平均步数 (9 000 步)^[24]。另一项对美国全国儿童运动的调查结果显示：癫痫已治愈患儿的日常活动量水平与正常青少年近似；活动性癫痫患儿的日常活动量仅占正常儿童的 2/3；在体育活动参与方面，癫痫已治愈儿童为正常青少年的 4/5 左右，活动性癫痫患儿仅为正常儿童的 1/2^[25]。国内对于癫痫儿童青少年身体活动现状的研究鲜少。何斌等^[26] 使用活动记录器对 139 例学龄前癫痫儿童的身体活动进行测量计数，学龄前癫痫儿童平均每日中高强度身体活动时数为 (45.89 ± 4.29) min，83.45% 的患儿平均日间中高强度身体活动时数低于 WHO 的建议每日中高强度身体活动应至少 1 h 的标准。总之，癫痫儿童青少年身体活动参与水平仍有待提升。

4 身体活动对于癫痫儿童青少年的积极作用

4.1 身体活动可以提高患儿生活质量

有研究表明，运动锻炼可以降低癫痫发作的频

率,从而提高患者生活质量^[27]。在西班牙的一项随机对照试验中,给予癫痫儿童可穿戴技术检测运动依从性,可以增加患儿每周的活动时间,癫痫发作频率未有增加,但大大提高了患儿的生活质量^[28]。Idowu J 等^[22]人发现,癫痫儿童身体活动水平与生活质量呈正相关。在 Willis 等^[29]的调查研究中,6个月以上的持续运动对癫痫患儿的生活质量会有显著的提高。Eom 等^[30]学者也观察到了癫痫儿童在持续35周运动后生活质量的明显提升。但一项加拿大的多中心纵向随机对照试验研究中并未发现运动对于癫痫儿童生活质量的明显改善^[31],可能与该研究中大部分参与者的身体活动水平与加拿大同龄健康儿童活动水平接近,体力活动难以显著增加,从而导致效果不明显有关。

4.2 身体活动可以改善患儿认知功能

此外,身体活动与小儿癫痫的认知改善有关,尤其在注意力领域、处理速度、执行功能和记忆力^[32]方面。可能与规律的身体活动可以提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平从而促进海马体积增大,齿状回中新颗粒数量增加有关^[33]。有研究使用标准化神经心理学去评估比较身体活动干预前后,儿童的注意力、处理速度及执行功能有了明显的改善^[34]。一项横断面调查研究也表明,体育活动帮助癫痫儿童青少年获得了更好的学习表现,其记忆力也有了明显的提升^[35]。

4.3 身体活动可以降低癫痫发作频率

国外一项综述表明,癫痫儿童青少年身体活动并不会导致癫痫的发作频率增加^[36]。运动锻炼可以降低疾病发作频率^[27]。可能与运动可以上调蓝斑中甘丙肽 mRNA 水平,同时产生大量 B-内啡肽和类固醇,从而改变异常的神经元活动而降低了癫痫的发作频率相关^[37]。国内一项研究发现,接受锻炼计划的儿童其癫痫发作频率从 50% 降低到了 25%^[38]。Willis 等^[29]的研究中也报告了运动对癫痫发作频率的降低效果。然而以上的研究质量均有待提升。

4.4 身体活动对癫痫儿童青少年其他积极影响

适当的身体活动对癫痫儿童青少年也有其他各方面的积极作用。关于癫痫儿童运动训练的一项系统性综述建议,癫痫儿童可以通过参加基于团体的运动训练来改善体能,增强其身心健康^[39]。Wills 等^[29]的半结构访谈研究发现体力活动可以提高癫痫儿童青少年的幸福感和自信心。除此之外,Mueller 等^[40]认为运动还可以改善癫痫儿童的睡眠质量。尽管主观报告会有疲劳和睡眠问题,但高体

力活动水平的癫痫儿童青少年具有良好的客观睡眠时间和效率^[41]。

5 影响癫痫儿童青少年身体活动的因素

5.1 自身因素

Pohl 等^[23]发现,随着年龄的增长,癫痫儿童青少年的体力活动水平反而有所下降,可能由于随着年龄的增大,青少年心理活动更复杂所致。同时,癫痫青少年还需面对课业压力,缺少课余时间成为其低体力活动水平的因素。一项对于癫痫儿童青少年身体活动障碍因素探究的质性研究表明,担心运动诱发癫痫发作和损伤、对病情缺乏了解和相关的消极态度、疲倦和身体能力差是主要的障碍因素^[42]。此外,癫痫儿童青少年对疾病的感知进一步提升,对于身体活动导致疾病发作产生意外伤害的忧虑以及社交自卑与胆怯也是其不愿积极参与身体活动的主要因素^[43]。

5.2 情绪因素

抑郁障碍是癫痫最常见的共患病之一,青少年癫痫患者抑郁的平均患病率为 28.2%^[44]。Johnson 等^[45]研究显示,体力活动水平与癫痫患者焦虑抑郁下降水平呈正相关关系。Brown 等^[46]研究发现抑郁水平较低的患儿更愿意去参加体力活动。可能与抑郁水平较高的癫痫儿童青少年缺乏身体活动的内在动机及兴趣,同时伴有疲乏倦怠等躯体症状有关^[47]。

5.3 社会家庭对癫痫患者身体活动的态度

尽管运动对癫痫患者有良好的作用和影响,但身体/体育活动的参与度较低可能有部分因素是由于卫生专业人员对其益处的了解和态度不足。一项针对神经科医生的 22 项横断面在线调查问卷研究显示:约 1/3 的神经科医生不清楚运动对癫痫的影响,超过一半的神经科医生会建议限制癫痫发作不受控制的患者进行运动练习^[48]。加上国内运动医学规模不足,癫痫儿童青少年身体活动难以得到有效支持。国内一篇综述提到,癫痫儿童青少年同伴支持、学校社区因素以及信息技术等可能是癫痫儿童青少年身体活动的影响因素^[19]。最后,癫痫儿童青少年在有意义地参与医疗保健决策方面面临着挑战。癫痫儿童青少年的父母是医疗关键信息的守门人,塑造着孩子对于疾病的理解^[49]。癫痫儿童青少年能够积极参加体育活动,离不开家长观念的转变与支持^[18]。

6 小结与展望

综上所述,国外关于癫痫儿童青少年身体活动

的研究较为丰富,但缺乏高质量的随机对照研究。我国关于癫痫儿童青少年的身体活动的研究以综述居多,鲜少有关于该领域的深入调查,研究成果相对不足。期望今后能够有更多该主题的干预性研究,从而为临床构建合理的运动干预方案提供切实可行的建议,进而促进癫痫儿童青少年的身体健康和疾病发作的控制。本综述希望可以提高医务人员及社会人员对于癫痫儿童及青少年身体活动的认知,鼓励并支持癫痫儿童及青少年积极参与体育活动。医疗机构可以提供个性化运动处方,学校可以提供活动期间的医疗保障,家庭成员给予支持和帮助,从而让更多的癫痫儿童及青少年从中获益。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 肖波,周罗. 癫痫最新临床诊疗指南: 机遇与挑战并存. 协和医学杂志, 2017, 8(2): 122-126.
- The Lancet. From wonder and fear: make epilepsy a global health priority. Lancet, 2019, 393(10172): 612.
- Beghi E. The Epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology, 2019: 1-7.
- Olusanya BO, Wright SM, Nair MK, *et al.* Global burden of childhood epilepsy, intellectual disability, and sensory impairments. Pediatrics, 2020, 146(1): 120-125.
- 陈海丽,肖志田,叶敬花,等. 癫痫患者从青少年到成人过渡期护理的研究进展. 中华护理杂志, 2022, 57(1): 118-123.
- 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫分册. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 1-3.
- Belayneh Z, Mekuriaw B. A systematic review and meta-analysis of anti-epileptic medication non-adherence among people with epilepsy in Ethiopia. Arch Public Health, 2020, 78: 23.
- Pan XW, Zhang XG, Chen XC, *et al.* A survey of application of complementary and alternative medicine in Chinese patients with Parkinson's disease: a pilot study. Chin J Integr Med, 2020, 26(3): 168-173.
- 世界卫生组织. 关于身体活动有益健康的全球建议: 世界卫生组织, 2010.
- 中国儿童青少年身体活动指南制作工作组. 中国儿童青少年身体活动指南. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(6): 401-409.
- 管仁政,金蓉,李蕾,等. 中国儿童哮喘行动计划对学龄期哮喘儿童运动的影响. 中华医学杂志, 2022, 102(18): 1379-1382.
- 樊萌语,吕筠,何平平. 国际体力活动问卷中体力活动水平的计算方法. 中华流行病学杂志, 2014, 35(8): 961-964.
- 李新,王艳,李晓彤,等. 青少年体力活动问卷(PAQ-A)中文版的修订及信效度研究. 北京体育大学学报, 2015, 38(5): 63-67.
- 杨曦,翟屹,司向,等. 儿童青少年身体活动问卷效度和信度的 Meta 分析. 中华预防医学杂志, 2020, 54(5): 546-554.
- Åkerlund S, Varkey E, Klecki J, *et al.* Randomized controlled trial of moderate cardiovascular exercise for patients with drug-resistant epilepsy. Epilepsy Behav, 2021, 124: 108335.
- Kumar M, Ramanujam B, Barki S, *et al.* Impact of exercise as a complementary management strategy in people with epilepsy: a randomized controlled trial. Epilepsy Behav, 2022, 129: 108616.
- Allendorfer JB, Brokamp GA, Nenert R, *et al.* A pilot study of combined endurance and resistance exercise rehabilitation for verbal memory and functional connectivity improvement in epilepsy. Epilepsy Behav, 2019, 96: 44-56.
- 赵婧,李双子,曾俊祺. 癫痫患儿体力活动的研究进展. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(10): 792-796.
- 曹沅,余立平,唐蔚,等. 癫痫儿童青少年身体活动现状及影响因素研究进展. 广东医学, 2024, 45(10): 1357-1360.
- Brna PM, Gordon KE, Woolridge E, *et al.* Perceived need for restrictions on activity for children with epilepsy. Epilepsy Behav, 2017, 73: 236-239.
- Sirtbaş G, Yalnızoğlu D, Livanelioğlu A. Comparison of physical fitness, activity, and quality of life of the children with epilepsy and their healthy peers. Epilepsy Res, 2021, 178: 106795.
- Idowu J, Pearson N, Meades C, *et al.* Accelerometer and survey assessed physical activity in children with epilepsy: a case-controlled study. Pediatr Exerc Sci, 2024, 27: 1-9.
- Pohl D, Alpous A, Hamer S, *et al.* Higher screen time, lower muscular endurance, and decreased agility limit the physical literacy of children with epilepsy. Epilepsy Behav, 2019, 90: 260-265.
- Do J, Webster RJ, Longmuir PE, *et al.* Poor adherence to sleep and physical activity guidelines among children with epilepsy. Epilepsy Behav, 2021, 115: 107722.
- Brown DMY, Ronen GM. Associations between 24-hour movement guideline adherence and mental health disorders among young people with active and inactive epilepsy. Epilepsy Behav, 2021, 125: 108386.
- 何斌,高倩倩,何晓丹,等. 学龄前癫痫儿童日间身体活动时数与夜间睡眠型态的相关研究? 中国现代医生, 2022, 60(30): 48-51.
- 宣烨菁,尹潇潇,牛姍,等. 癫痫患者运动锻炼效果的Meta分析. 中国护理管理, 2024, 24(2): 224-230.
- Ibañez-Micó S, Gil-Aparicio R, Gómez-Conesa A. Effect of a physical exercise program supported by wearable technology in children with drug-resistant epilepsy: a randomized controlled trial. Seizure, 2024, 121: 56-63.
- Willis J, Hopping L, Mahlberg N, *et al.* Youth with epilepsy: their insight into participating in enhanced physical activity study. Epilepsy Behav, 2018, 89: 63-69.
- Eom S, Lee MK, Park JH, *et al.* The impact of a 35-week long term exercise therapy on psychosocial health of children with benign epilepsy. J Child Neurol, 2016, 31: 985-990.
- Brown DMY, Mahlberg N, Pohl D, *et al.* Can behavioral strategies increase physical activity and influence depressive symptoms and quality of life among children with epilepsy? Results of a randomized controlled trial. Epilepsy Behav, 2019, 94: 158-166.
- Alfonso D, Ailion A, Semaan N, *et al.* Effects of physical activity on cognition and psychosocial functioning in pediatric epilepsy: a systematic review. Epilepsy Behav Rep, 2024, 27: 100700.
- 张琛启,孙红斌. 体育锻炼对癫痫患者影响的研究进展. 临床神经病学杂志, 2022, 35(6): 469-473.
- Koirala GR, Lee D, Eom S, *et al.* Altered brain functional connectivity induced by physical exercise may improve neuropsychological functions in patients with benign epilepsy. Epilepsy Behav, 2017, 1(76): 126-132.
- Rauchenzauner M, Hagn C, Walch R, *et al.* Quality of life and fitness in children and adolescents with epilepsy (EpiFit).



- Neuropediatrics, 2017, 48(3): 161-165.
- 36 Dimitri P, Joshi K, Jones N, Moving Medicine for Children Working Group. Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people. *Arch Dis Child*, 2020, 105(11): 1035-1040.
 - 37 Carrizosa-Moog J, Ladino LD, Benjumea-Cuartas V, *et al.* Epilepsy, physical activity and sports: a narrative review. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(6): 624-632.
 - 38 Zhang H, Yu L, Li H, *et al.* Effect of low glycaemic diet and structured exercise on quality of life and psychosocial functions in children with epilepsy. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 300060519893855.
 - 39 Jeng SC, Song CJ, Lin KL, *et al.* The effects of exercise training on children with Epilepsy: a systematic review based on the ICF model. *Epilepsy Behav*, 2024, 161: 110072.
 - 40 Mueller C, Thomas A, Amara AW, *et al.* Effects of exercise on sleep in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav Rep*, 2024, 26: 100675.
 - 41 Do J, Webster RJ, Longmuir PE, *et al.* Physically active children with epilepsy have good objective sleep duration and efficiency despite subjective reports of fatigue and sleep problems. *Epilepsy Behav*, 2020, 104(Pt A): 106853.
 - 42 Idowu J, Meades C, Cross JH, *et al.* "One size does not fit all" - Barriers to and facilitators of physical activity in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2024, 156: 109772.
 - 43 Wilfred AM, Humphreys C, Patterson S, *et al.* Being physically active with epilepsy: Insights from young people and their parents. *Epilepsy Res*, 2022, 188: 107035.
 - 44 蔡伦, 秦明芳. 癫痫患儿伴抑郁研究进展. *临床儿科杂志*, 2017, 35(1): 69-72.
 - 45 Johnson EC, Helen Cross J, Reilly C. Physical activity in people with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1062-1081.
 - 46 Brown DM, Ronen GM. Associations between 24-hour movement guideline adherence and mental health disorders among young people with active and inactive epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 1(125): 108386.
 - 47 廖箐箐, 颜蓉, 陈炜. 抑郁症的躯体症状研究进展. *浙江医学*, 2024, 46(18): 2013-2016.
 - 48 Arida RM, Sales EPDN, Teixeira-Machado L, *et al.* Neurologists' knowledge of and attitudes toward physical exercise for people with epilepsy in Latin America. *Epilepsy Behav*, 2022, 131(Pt A): 108705.
 - 49 Harden J, Black R, Pickersgill M, *et al.* Children's understanding of epilepsy: a qualitative study. *Epilepsy Behav*, 2021, 120: 107994.

收稿日期: 2024-03-24 修回日期: 2025-04-21

儿童热性感染相关性癫痫综合征 急性期护理研究进展



王芳萍, 田小琴, 郭晓翠, 叶敬花, 张静萱

深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518038)

【摘要】 热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 是一种罕见且严重的癫痫性脑病, 其急性期护理具有危重病情、护理复杂性、多学科协作需求以及高强度护理要求等特点。本文在回顾相关文献的基础上, 结合具体护理实践, 从癫痫持续状态的护理、发热的护理、气道管理、营养支持及生酮饮食、家庭支持、多学科协作等方面, 综述了儿童 FIRES 急性期护理的最新进展, 旨在为临床护理及相关研究提供参考。

【关键词】 热性感染相关性癫痫综合征; 癫痫持续状态; 生酮饮食; 护理; 综述

Research progress on acute phase care of febrile infection-related epilepsy syndrome in children

WANG Fangping, TIAN Xiaoqin, GUO Xiaocui, YE Jinghua, ZHANG Jingxuan

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

Corresponding author: TIAN Xiaoqin, Email: 110985685@qq.com

【Abstract】 Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is a rare and severe epileptic encephalopathy characterized by critical illness, complex nursing requirements, the need for multidisciplinary collaboration, and high-intensity care during its acute phase. Based on a review of relevant literature and specific nursing practices, this article summarizes the latest advancements in the acute-phase care of children with FIRES. It focuses on aspects such as the management of status epilepticus, fever care, airway management, nutritional support and ketogenic diet, family support, and multidisciplinary collaboration. The aim is to provide a reference for clinical nursing practices and related research.

【Key words】 Febrile infection-related epilepsy syndrome; Status epilepticus; Ketogenic diet; Nursing; Review

1 FIRES 概述

热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 是一种罕见且严重的癫痫性脑病, 近年来备受研究者关注。该综合征最早由学者 Awaya 于 1986 年提出, 当时被描述为“急性脑炎伴难治性反复性部分性癫痫” (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizure, AERRPS)^[1]。此后, 国际上对该疾病的命名存在多样性, 例如“特发性灾难性癫痫性脑病”和“假性脑炎引起的难治性癫痫持续状态”等^[2, 3]。2010 年, van Baalen 等正式提出“热性感染相关性癫痫

综合征” (FIRES) 这一名称。该缩写形象地突出了该疾病的急性和恶性特征, 并被沿用至今^[4]。

流行病学研究表明, FIRES 的年发病率约为 1/100 万, 主要影响既往健康的儿童, 其中以 5~15 岁学龄期儿童的发病率最高^[5]。FIRES 被认为是新发难治性癫痫持续状态 (new-onset refractory status epilepticus, NORSE) 的一种特殊亚型, 其特点是起病急骤、进展迅速, 且预后不良^[6]。FIRES 的临床病程通常分为三个阶段。第一阶段是前驱期, 表现为非特异性发热; 第二阶段是急性期, 在发热后 24 h~2 周内突然出现爆发性癫痫发作, 并迅速进展为难治性癫痫持续状态; 第三阶段是慢性期, 可能遗留严重的神经系统后遗症^[7]。FIRES 的确切发病机制尚未完全阐明。目前研究认为, 感染触发的免疫介导神经炎症、遗传易感性以及代谢异常等多种因素可能共同作用^[8]。值得注意的是, 患者在



发病前通常仅表现出轻微的感染症状(如上呼吸道或胃肠道感染)。这些感染的严重程度与随后爆发性癫痫发作的严重性并不匹配,这提示感染可能只是触发因素,而非直接病因^[9]。

2022 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)发布了关于 NORSE 和 FIRES 的专家共识,强调了多学科综合治疗的关键作用^[10]。FIRES 的治疗策略包括抗癫痫发作药物治疗(通常使用苯二氮草类药物联合其他抗癫痫发作药物)、免疫治疗(如大剂量甲泼尼龙、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗、白细胞介素和血浆置换)、生酮饮食(ketogenic diet, KD)以及综合性支持治疗。尽管采取了多种治疗措施,FIRES 的预后仍不理想。其病死率高达 30%,存活患儿中约 77%~93% 会遗留严重的认知功能障碍、行为异常和难治性癫痫等后遗症^[11]。由于 FIRES 具有高致残率和高病死率的特点,因此早期识别和及时干预至关重要^[12]。随着对 FIRES 认识的不断深入,基于循证医学的多学科综合护理干预逐渐成为治疗方案中不可或缺的重要组成部分。护理干预包括病情监测、并发症预防、癫痫持续状态护理和营养管理等多个方面,在改善患儿预后方面起着至关重要的作用^[13-15]。

2 FIRES 急性期护理

2.1 癫痫持续状态的护理

FIRES 急性期的显著特征是难治性癫痫持续状态,表现为频繁癫痫发作且对常规抗癫痫发作药物治疗反应不佳^[16]。根据专家共识,FIRES 患者的管理应在具备 NORSE/FIRES 专业知识的三级医疗中心进行,并依赖多学科协作^[10]。护理人员需密切监测患儿病情变化,持续观察其意识状态(如嗜睡、意识模糊或昏迷),并及时记录意识水平的变化^[14]。需详细记录癫痫发作的次数、持续时间、类型及伴随症状,为医生诊断和治疗提供准确的数据支持^[15]。24 h 视频脑电图监测可及时发现脑电异常和癫痫发作的早期预警信号,从而有效指导临床治疗方案调整^[11]。癫痫持续状态患儿的即刻支持治疗以维持生命体征稳定为核心。治疗目标包括确保气道通畅、维持充分呼吸循环、纠正低血糖、控制癫痫发作并处理病因。护理中需持续监测心率、呼吸和血氧饱和度,同时重点关注气道管理,包括体位调整和必要的气道辅助。严重病例需及时实施快速诱导插管。首选静脉通路给药,必要时可选择直肠、肌内或骨髓腔内给药^[17]。护理人员需在药物治疗管

理中遵循专家共识建议。在早期(发病后 24~48 h),遵循癫痫持续状态的标准治疗指南,确诊后及时配合升级治疗方案,包括开始 KD 和免疫治疗^[10]。此外,静脉通路管理在癫痫持续状态患儿的治疗中极为重要。咪达唑仑因 pH 值低易损伤血管,可能引发静脉炎。尽管中心静脉导管是理想选择,但紧急情况下通常使用外周静脉通路。为避免并发症,需同时建立多条静脉通路,并按规定时间更换输注部位及冲洗管路^[15]。刘秀芬等^[18]研究表明,集束化护理可显著改善癫痫持续状态的治疗效果并缩短发作控制时间。另有研究表明,复方黄柏液湿敷可有效预防和治疗咪达唑仑引发的静脉炎^[19]。

2.2 发热的护理

FIRES(发热伴癫痫状态)的发热具有阶段性特征。在前驱阶段,患者常在难治性癫痫持续状态发生前 2 周至 24 h 内出现类似感染的发热症状,伴呼吸道或消化道不适,体温不一定升高,症状无特异性。在急性阶段,发热多出现在癫痫发作前 24 h 至 2 周内,体温可正常或升高,与癫痫发作密切相关,发作频率短期内显著增加,常发展为持续性癫痫状态(status epilepticus, SE)或超难治性癫痫状态(super-refractory status epilepticus, SRSE)^[20]。有效控制发热对改善预后至关重要,研究表明高体温会延长神经重症患者的重症监护单元住院时间,并与较差预后和更高死亡率相关^[21]。高体温还可能损害脑血流自动调节功能,进一步影响神经功能预后^[22]。神经重症患儿的体温管理需综合采用物理降温、药物降温和目标温度管理等方法,并结合持续体温监测与专业护理策略,以优化治疗效果并改善预后。研究表明持续监测技术(如无线和可穿戴设备)可更准确、及时地检测患者恶化迹象,从而提高早期预警和干预能力^[23]。物理降温适用于轻度至中度发热患者,常用方法包括使用冰毯、冰帽和温水擦浴等。对于物理降温无效的患者,可使用对乙酰氨基酚(扑热息痛)或布洛芬等药物降温^[24]。目标温度管理是一种具有脑保护作用的重要治疗措施,已被证明可改善神经重症患者的预后^[25]。亚低温治疗(33℃~35℃)是一种神经保护手段,可通过降低脑代谢、减轻脑水肿和抑制炎症来保护脑组织^[26],然而研究表明目前证据不足以支持亚低温用于 FIRES 急性期^[10]。部分病例显示,33℃ 亚低温可能对小儿 FIRES 有效,可控制 SE 并改善预后^[27],但其效果尚不明确,且复温后癫痫复发率高达 49%^[28]。

2.3 气道的护理

FIRES 患儿常因气道保护反射和咳嗽反射减

弱,易发生中重度肺部感染,从而增加气道管理的难度。在急性期,尤其是患者处于SE时,应采取集束化管理模式^[14]。当患儿出现严重呼吸困难或意识障碍时,应及时进行气管插管以确保气道安全。呼吸道分泌物增多且黏稠时,分阶段吸痰是保持气道通畅、预防感染的重要措施。护理人员应根据痰液量和黏稠度按需吸痰,痰液多时增加频率,黏稠时通过雾化吸入或湿化气道稀释痰液^[14, 15]。吸痰操作需严格遵守无菌原则,时间控制在10~15 s,必要时可使用纤维支气管镜清除深部痰液。吸痰后应密切观察呼吸频率、血氧饱和度及痰液性质,及时处理气道痉挛或低氧血症等并发症。对于因癫痫持续状态或呼吸衰竭需长期机械通气的重症患儿,可考虑气管切开术^[13],术后需严格维护气道清洁,定期更换敷料及清洗消毒气管套管,确保切开部位无菌。病情改善后,逐步封堵气管套管,评估自主呼吸能力,密切监测血氧饱和度、呼吸频率及深度。如出现呼吸困难,应立即解除封堵并恢复机械通气支持^[29]。2024年最新专家共识指出,气管切开患者的气道功能康复需多学科协作,包括康复医师、治疗师及专科护理人员共同参与^[30]。康复治疗应贯穿全程,并根据患者情况制定个体化方案,系统开展呼吸肌及吞咽功能训练,以促进气道功能恢复。同时,应规范化培训医护人员,确保气道管理的标准化实施,这是提高治疗质量并改善预后的关键。

2.4 营养及生酮饮食的护理

FIRES患儿在急性期和亚急性期均需严格的营养管理,以支持身体及神经系统的恢复。合理的营养管理不仅有助于控制癫痫发作,还能改善患儿的整体健康状况及认知功能^[13]。研究表明,早期肠内营养可改善患者的营养状况,降低并发症发生率,缩短住院时间,并改善预后^[31]。对于FIRES患儿,早期肠内营养可能有助于维持营养状态并促进身体恢复。可根据患儿病情选择短肽型或整蛋白型肠内营养液^[32]。对于存在意识障碍、无法经口进食的患儿,可通过鼻饲方式提供肠内营养。对于需长期肠内营养的患儿,可考虑实施胃造瘘术^[33]。在肠内营养过程中,应密切监测患儿的营养状况及并发症发生情况,并及时调整营养方案^[34]。

研究表明,早期启动KD可有效控制FIRES患儿的癫痫发作,并有助于改善认知功能及减少癫痫持续状态的发生^[35]。KD应在发病第一周内启动。研究表明儿童FIRES患者中,KD显示出显著疗效,癫痫发作可在酮尿出现后4天内缓解^[10]。KD

实施期间,应记录每日饮食、不良反应、癫痫发作情况及身高体重,并定期监测血糖、尿酮及血酮水平^[35, 36]。常见不良反应包括胃肠道问题(如呕吐、便秘、腹泻及腹痛)、低血糖、嗜睡、乏力、低蛋白血症及血脂异常。大部分不良反应症状轻微且自限,仅少数患者需调整饮食或药物治疗^[37]。此外有研究指出,在难治性癫痫持续状态或FIRES等急性情况下,若无法进行肠内营养,可尝试使用肠外KD。但因肠外营养风险较高,应优先选择肠内营养方案。实施前需进行营养评估并调整药物配方。饮食方案需严格控制营养成分摄入,并补充维生素及矿物质。治疗期间需密切监测低血糖、高脂血症等并发症,并在条件允许时尽快转为肠内营养。

2.5 家庭的心理支持与教育

FIRES发病急骤、进展迅猛,给患儿家属带来巨大心理压力与焦虑。急性期护理中,医护人员需系统开展疾病宣教,帮助家属了解FIRES的病因、病程及治疗方案的复杂性。通过详细解释与沟通,可缓解家属因认知不足引发的恐惧与焦虑,促进治疗配合。需重点说明FIRES的罕见性及其与普通热性惊厥的区别,特别是急性期可能出现的癫痫持续状态及其对神经功能的长期影响^[38]。同时,家属应了解治疗中的挑战,如KD启动、免疫调节治疗实施及并发症预防等^[39]。全面深入的宣教能增强家属对治疗的理解、信心与配合度。

FIRES患儿的护理不仅限于住院期间,出院后的家庭护理同样重要。医护人员应在出院前为家属提供详细指导,确保其能科学有效地护理患儿。首先,家属需掌握KD的维持方法,包括饮食配方调整、酮体值监测及不良反应的应对。KD是FIRES治疗的关键,成功实施离不开家属的严格配合与持续监测^[40]。其次,家属需学会应对癫痫发作,尤其是SE的紧急处理^[40]。医护人员应指导家属正确使用急救药物(如咪达唑仑口腔溶液)并告知如何迅速寻求医疗帮助^[41]。此外,出院指导还应包括定期随访计划的安排。FIRES患儿的长期预后与神经功能评估和药物调整密切相关,家属需了解随访的重要性并按时复查,内容包括脑电图检查、神经功能评估及KD调整等。通过定期随访,医护人员可及时掌握病情变化,调整治疗方案,尽量减少后遗症的发生^[42]。

2.6 多学科协作护理模式

FIRES急性期的管理,是一项复杂且多维度的医疗任务,涉及多个学科的紧密协作。在病情复杂、治疗难度较大的情况下,多学科团队的合作尤



为关键。FIRES 患儿的护理不仅依赖于神经科医生的专业指导, 还需营养科、护理团队、康复科等多个部门的协同配合。神经科医生负责制定抗癫痫发作药物和免疫调节治疗方案, 而营养科则承担 KD 的启动与调整工作。KD 作为 FIRES 急性期的重要治疗手段, 其成功实施离不开营养科的专业支持, 包括饮食方案的制定、酮体值的监测以及不良反应的处理^[43]。护理团队在 FIRES 患儿的急性期护理中发挥着不可替代的作用, 尤其在呼吸道管理、药物监测和并发症预防方面。例如, 呼吸道管理要求护理人员依据患儿痰液的量和黏稠度进行分阶段吸痰, 以确保呼吸道通畅, 预防肺部感染^[14, 15]。此外, 护理团队还需密切监测抗癫痫发作药物和镇静药物的副作用, 如呼吸抑制和血压下降, 从而保障患儿在治疗过程中的安全^[44]。康复科的早期介入对患儿的神经功能恢复具有重要意义, 特别是在高压氧治疗和运动功能康复方面, 能够有效改善患儿的长期预后^[13]。多学科协作的核心优势在于整合各专业的知识与技能, 为患儿提供全面且个性化的护理方案。因此, FIRES 患儿的急性期护理必须依托多学科团队的紧密合作, 才能最大限度地提高治疗效果, 降低并发症风险, 改善患儿的预后。

3 小结与展望

FIRES 是一种罕见且严重的癫痫性脑病, 多见于健康学龄儿童。其特点为发热后数天内出现难治性癫痫持续状态, 并迅速发展为药物难治性癫痫及认知损害。目前, 关于 FIRES 患儿急性期护理的文献多为护理体会及个案报道, 主要集中在癫痫持续状态、发热管理、气道护理、营养支持及 KD 等方面。然而, 高质量的循证护理研究较少, 护理策略仍需进一步优化。护理人员应关注 FIRES 的诊治进展, 结合实际不断优化护理方案, 以提高护理质量, 促进患儿康复并提升生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 牟常华, 周昀箐, 王纪文. 热性感染相关性癫痫综合征的诊治研究进展. 癫痫杂志, 2017, 3(6): 519-521.
- 2 Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, *et al.* Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. J Child Neurol, 2005, 20(3): 184-187.
- 3 Baxter P, Clarke A, Cross H, *et al.* Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. Seizure, 2003, 12(6): 379-387.
- 4 van Baalen A, Häusler M, Boor R, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. Epilepsia, 2010, 51(7): 1323-1328.
- 5 Gaspard N, Hirsch L J, Sculier C, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): state of the art and perspectives. Epilepsia, 2018, 59(4): 745-752.
- 6 Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, *et al.* Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. Epilepsia, 2018, 59(4): 739-744.
- 7 Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, *et al.* Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. Epilepsia, 2012, 53(1): 101-110.
- 8 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. Nat Rev Neurol, 2019, 15(8): 459-472.
- 9 Hon KL, Leung A, Torres AR. Febrile infection-related epilepsy syndrome (fires): an overview of treatment and recent patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2018, 12(2): 128-135.
- 10 Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, *et al.* International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus including febrileinfection-related epilepsy syndrome: statements and supporting evidence. Epilepsia, 2022, 63(11): 2840-2864.
- 11 Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. Dev Med Child Neurol, 2020, 62(8): 897-905.
- 12 van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: a clinical review and practical approach. Seizure, 2023, 111: 215-222.
- 13 屈素清, 刘旭斌, 李静, 等. 热性感染相关性癫痫综合征亚急性期的序贯治疗及转归. 卒中与神经疾病, 2022, 29(2): 168-171.
- 14 胡红玲, 周霞. 发热感染相关性癫痫综合征的临床护理. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(5): 110-112.
- 15 王海勤, 王丽娟, 李红翠, 等. 热性感染相关性癫痫综合征患儿的护理. 护士进修杂志, 2019, 34(8): 721-723.
- 16 Sheikh Z, Hirsch LJ. A practical approach to in-hospital management of new-onset refractory status epilepticus/febrile infection related epilepsy syndrome. Front Neurol, 2023, 14: 1150496.
- 17 Pinto LF, Oliveira JPS, Midon AM. Status epilepticus: review on diagnosis, monitoring and treatment. Arq Neuropsiquiatr, 2022, 80(Suppl 1): 193-203.
- 18 刘秀芬, 徐桂霞, 魏素珍. 集束化护理在持续静脉泵入咪达唑仑治疗儿童癫痫持续状态中的应用. 齐鲁护理杂志, 2017, 23(23): 90-92.
- 19 赵璠, 杨芳, 贺琳晰. 复方黄柏液在PICU患儿持续静点咪达唑仑所致静脉炎中的应用分析. 实用药物与临床, 2019, 22(8): 846-849.
- 20 吴晔, 桑田, 管巧. 热性感染相关性癫痫综合征. 重庆医科大学学报, 2025, 1-5. Epub ahead of print.
- 21 Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, *et al.* Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. Crit Care Med, 2004, 32(7): 1489-1495.
- 22 李之晗. 发热控制对神经重症患者脑血流自动调节能力的影响研究. 中南大学, 硕士学位论文, 2022.
- 23 Posthuma LM, Breteler M, Lirk PB, *et al.* Surveillance of high-risk



- early postsurgical patients for real-time detection of complications using wireless monitoring (SHEPHERD study): results of a randomized multicenter stepped wedge cluster trial. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1295499.
- 24 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 解热镇痛药在儿童发热对症治疗中的合理用药专家共识. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(3): 161-169.
- 25 中国医师协会神经外科分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科分会神经外科危重症学组, 中国神经外科重症管理协作组. 神经重症目标温度管理中国专家共识(2022版). *中华神经医学杂志*, 2022, 21(7): 649-656.
- 26 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会心脏重症脑保护学组, 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会神经重症护理与康复学组. 亚低温脑保护中国专家共识. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(4): 385-391.
- 27 Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, *et al*. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(6): 448-450.
- 28 Legriel S. Hypothermia as a treatment in status epilepticus: a narrative review. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(Pt B): 106298.
- 29 吕云霞, 冯少娟, 刘正伟, 等. 气管切开后非机械通气患儿早期气道并发症预防的最佳证据总结. *护理学报*, 2021, 28(13): 46-51.
- 30 赵海平, 王荣荣. 神经重症气管切开后患者气道功能康复与管理专家共识 (2024). *中国康复理论与实践*, 2024, 30(8): 869-881.
- 31 邱茂青, 黄淑芬. 早期肠内营养治疗对儿童重症监护室患儿临床结局的影响. *妇儿健康导刊*, 2024, 3(19): 37-41.
- 32 李猛, 朱刚, 梁桂珍. 不同肠内营养对儿童重症病毒性脑炎治疗过程中的辅助作用. *热带医学杂志*, 2013, 13(6): 765-767.
- 33 李晓玉, 曾慧琳, 李慧强, 等. 儿童经皮内镜胃造瘘术造口皮肤并发症管理的最佳证据总结. *中华现代护理杂志*, 2024, 30(22): 2978-2983.
- 34 耿岚岚, 谢静. 儿童肠内营养应用的研究进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(7): 481-484.
- 35 邓瑶, 喻韬, 陈小璐, 等. 生酮饮食治疗热性感染相关性癫痫综合征 5 例并文献复习. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 281-287.
- 36 廖建湘. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. *中华儿科杂志*, 2019, 57(11): 820-825.
- 37 马变慧, 廖建湘. 生酮饮食疗法的不良反应及防治的研究进展. *国际儿科学杂志*, 2023, 50(4): 272-276.
- 38 Bandi R, Jain V, Lingappa L, *et al*. Challenges in management of febrile infection-related epilepsy syndrome: real-world experience from a large cohort of pediatric patients. *Pediatr Neurol*, 2025, 165: 9-15.
- 39 Yoneno S, Baba S, Sumitomo N, *et al*. The efficacy of a ketogenic diet in a case with febrile infection-related epilepsy syndrome in the chronic phase: a case report. *Cureus*, 2024, 16(7): e64149.
- 40 中国抗癫痫协会护理专业委员会. 癫痫健康教育中国护理专家共识. *癫痫杂志*, 2024, 10(6): 495-502.
- 41 郭松领, 颜莉, 郑显兰, 等. 儿童癫痫急性发作院外管理的最佳证据总结. *护士进修杂志*, 2024, 39(16): 1754-1759.
- 42 张捷, 刘伟, 邓洞, 等. 儿童热性感染相关性癫痫综合征的临床特征和预后分析. *重庆医科大学学报*, 2025, 1-7. Epub ahead of print.
- 43 孙琳琳, 叶敬花, 王芳萍. 儿童医疗辅导游戏对提高难治性癫痫患儿生酮饮食治疗依从性和酮症状态的效果研究. *癫痫杂志*, 2024, 10(6): 508-513.
- 44 白福秀, 李素丽, 李变霞. 大剂量苯巴比妥救治热性感染相关性癫痫综合征的护理体会. *中国药物与临床*, 2016, 16(7): 1088-1089.

收稿日期: 2025-02-18 修回日期: 2025-03-19

• 案例分析 •

MYT1L 基因变异所致常染色体显性精神发育迟滞 39 型一例临床与遗传学分析



周逸能, 孙明霞, 华颖, 陈李兰

江南大学附属儿童医院 神经内科 (无锡 214000)

【关键词】 常染色体显性精神发育迟滞 39 型; MYT1L 基因; 临床与遗传学分析

常染色体显性精神发育迟滞 39 型 (autosomal dominant mental retardation-39, MRD39; OMIM # 616521) 于 2012 由 De Ligt 等^[1]首次报道, 是一种罕见的遗传性智力障碍, 其主要的临床特征包括早发性肥胖、发育迟缓、精神发育迟滞 (intellectual disability, ID)、语言发育迟缓、自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD)、攻击性行为及刻板动作等, 部分患者表现为中枢神经系统畸形、轻度面容畸形和癫痫发作^[2-4]。人类 MYT1L 基因位于位于染色体 2p25.3, 负责编码的髓鞘磷脂转录因子-1 (myelin transcription factor 1-like, Myt1l) 蛋白属于髓鞘磷脂转录蛋白家族的重要成员, 通过锌指结合域 (zincfinger) 与 DNA 相结合, 是在神经系统发育过程中调控 DNA 转录的一类蛋白^[5]。该基因主要在中枢神经系统表达, 表达产物 Myt1l 作为神经调节因子在神经细胞分化、髓鞘发育、神经修复中起重要作用^[6]。本文回顾性总结本院神经内科收治的 1 例携带 MYT1L 基因 c.159T>A (p.Tyr53*) 新生无义变异杂合变异的常染色体显性精神发育迟滞 39 型患儿的临床表现及基因检测结果, 旨在提高临床医师对本病的认识。本研究通过江南大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准 (WXCH2022-07-028-2), 并经患儿监护人知情同意。

临床资料 患儿 男, 1 岁 5 月龄, 因“1 天内无热抽搐 6 次”于 2023 年 8 月就诊于江南大学附属儿童医院。患儿系 G1P1, 足月顺产, 出生体重 3 250 g, 无宫内缺氧及窒息抢救史, 生后人工喂养。患儿 3 月龄会竖头、7 月龄会独坐、12 月龄月能扶站、17 月龄独走不稳, 偶尔能有意识叫“爸

爸”、“妈妈”。既往 1 岁 1 月龄时有 1 次热性惊厥病史 (高热时抽搐 1 次), 1 岁 3 月龄时有 1 次热性惊厥病史 (热高时抽搐 7 次)。1 岁 4 月龄时因“1 天内抽搐发作 7 次”来院, 第 1 次为发热抽搐, 后 6 次抽搐均不伴发热, 发作形式为全面性强直-阵挛发作 (generalized tonic-clonic seizures, GTCS), 表现为双眼上翻, 频繁眨眼, 四肢强直抽搐, 口唇发绀, 持续约数 10 s ~ 1 min 左右缓解, 予咪达唑仑 0.2 mg/kg、苯巴比妥 10 mg/kg 静脉注射终止发作。入院 1 天前再次有 6 次抽搐发作, 表现形式及持续时间同全面性发作, 门诊予苯巴比妥 10 mg/kg 肌肉注射, 为求进一步治疗入我院神经内科病房。

入院体格检查: 体重 13 kg, 头围 48.2 cm, 神志清晰, 精神灵活, 呼吸平稳, 全身无脱色斑、牛奶咖啡斑, 前囟已闭, 瞳孔等大等圆, 对光反射存在, 直径 3 mm, 颈软无抵抗, 心、肺、腹部查体无特殊, 颅神经检查无异常, 四肢肌力、肌张力正常, 膝反射、腹壁反射存在, 踝阵挛阴性, 双侧 Kerning 征、Brudzinski 征、Babinski 征、Oppenheim 征阴性。家族史: 患儿父亲幼时有 1 次热性惊厥病史, 患儿堂兄有热性惊厥病史。

检查结果: 患儿血常规、肝肾功能、心肌酶谱、凝血功能、甲状腺激素功能、血脂检测均正常, 血氨 49.5 μ mol/L, 乳酸 2.9 mmol/L, 血液串联质谱及尿液有机酸分析结果均未见明显异常; 常规心电图、心脏超声未见异常。头颅磁共振成像提示双侧侧脑室旁及右侧顶叶异常信号, 考虑髓鞘发育延迟, 发作间期长程视频脑电图提示睡眠期双侧额、中央、中央-顶、中线 (Cz-Pz) 区小棘波发放 (图 1)。

为明确病因, 采集患儿及父母外周静脉血各 3 mL, 进行二代全外显子测序 (whole exome



图1 常染色体显性精神发育迟滞 39 型患儿发作间期视频脑电图



图2 常染色体显性精神发育迟滞 39 型先证者二代测序发现 *MYT1L* 基因无义杂合变异 (方框示突变位点)

sequencing, WES), 根据检测结果进行一代 Sanger 测序验证及来源分析 (委托福州福瑞医学检验实验室进行基因检测及数据分析)。

遗传学检测结果分析: 先证者携带 *MYT1L* 基因无义杂合变异[NM_015025.3:c.159T>A (p.Tyr53*)] (图 2), 该变异为新生变异 (*de novo variation*), 对父母进行一代 Sanger 测序验证, 未在父母外周血中检测到该变异, 但不排除父母生殖细胞嵌合体的可能 (图 3)。患儿 *MYT1L* 基因存在致病性, 在受检者 *MYT1L* 基因发现 c.159T>A (编码区第 159 位碱基由 T 突变为 A) 的杂合变异, 该变异导致编码蛋白的第 53 位氨基酸翻译终止, 蛋白截短。该无义变异位于转录本 NM_015025.3 的 9 号外显子, 导致

了一个提前终止密码子, 可能引起蛋白截短或激活无义介导的 mRNA 降解, 从而影响该基因 (pLI=1, o/e=0.02) 编码蛋白产物的功能。依据 2019 年美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 变异解读指南, 该变异为致病性变异 “PVS1+PS2_Supporting+PM2_Supporting”, 关联疾病为常染色体显性精神发育迟滞 39 型 (autosomal dominant mental retardation-39) (OMIM: 616521)。

治疗与随访 根据患儿临床表现及基因测序结果, 入院诊断为癫痫 (全面性强直-阵挛发作)、常染色体显性精神发育迟滞 39 型。住院期间给予咪达唑仑 (2 ug/(kg·min)) 微泵维持终止发作, 抽

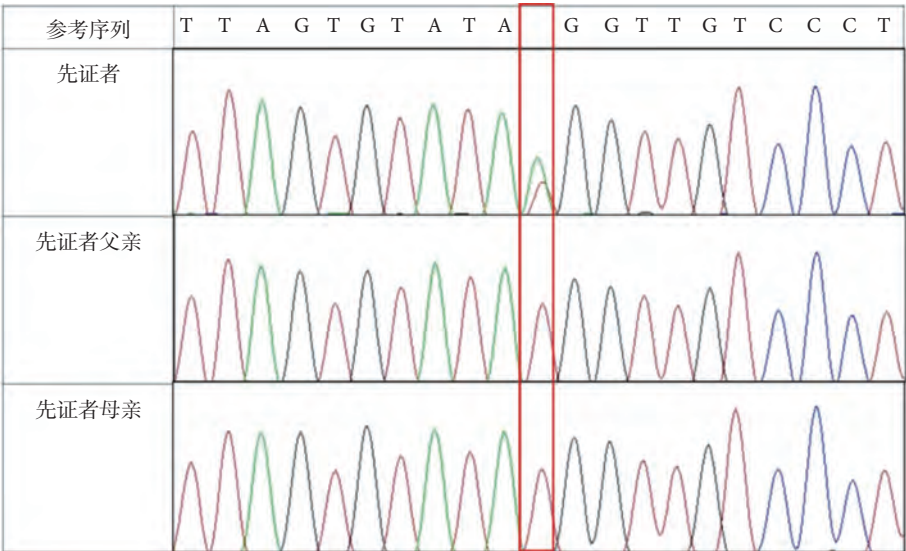


图3 常染色体显性精神发育迟滞 39 型患儿家系 MYT1L 基因一代 Sanger 测序图（方框示突变位点）

搐发作缓解后逐步减停，并加用左乙拉西坦口服液（10 mg/kg），分 2 次口服治疗，1 周后加量至 20 mg/kg。出院 1 个月（1 岁 6 月龄）门诊复查无抽搐发作，扶着站立，不能独立行走，逗引会笑，能认人认物，能理解简单指令，主动注视可，能用动作和手势表达需求，口中以无意识发音为主，开始社区及家庭康复训练。出院 6 个月（2 岁）门诊复查无抽搐发作，可以扶走，能发单音字，家庭康复训练中。2 岁 2 月龄出现无热抽搐 1 次，左乙拉西坦口服液加量至 25 mg/kg。出院 12 个月（2 岁 6 月龄）电话随访患儿无抽搐发作，独走不稳，能说简单叠词。

讨论 ID 是一种具有高度临床表型和遗传异质性的神经发育障碍性疾病，总体发病率约为 1%~3%，迄今为止已有超 700 个基因与不同智力低下/智力障碍亚型有关，绝大多数遗传性智力障碍由新生常染色体显性致病变异所引起^[7]。

本例患儿出生时父母身体健康，无宫内窒息及羊水污染史，无遗传性疾病家族史；生后出现全面性发育迟缓、癫痫发作，头颅磁共振成像提示双侧侧脑室旁及右侧顶叶异常信号，考虑髓鞘发育延迟，发作间期长程视频脑电图提示睡眠期双侧额、中央、中央-顶、中线（Cz-Pz）区小棘波发放。根据患儿临床表现，应用 WES 检出 MYT1L 基因新生杂合无义变异 c.159T>A（p.Tyr53*），并结合一代 Sanger 测序进行家系验证，符合遗传共分离特点。根据 ACMG 指南该变异为致病性变异，结合临床表型、家族遗传学特点和 MYT1L 基因检测结果确诊 MRD39。

MYT1L 基因位于 2p25.3，包含 12 个外显子^[8]，

编码含 1, 230 个氨基酸的锌指转录因子，含 11 个 C2H2 型锌指结构域，其中 ZF2-ZF9 负责 DNA 结合，ZF10-ZF11 调控转录抑制活性^[6, 9]。MYT1L 基因分子功能包括神经元身份维持、皮质发育调控、代谢调节。MYT1L 通过抑制非神经元基因（如 SOX2、OCT4）和促进神经元基因转录（如 SYN1、NLGN3），确保神经元命运锁定^[10-12]。在成年小鼠大脑中，MYT1L 通过抑制 Wnt/β-catenin 通路阻止前体细胞过度增殖，维持神经元成熟^[6, 13]。MYT1L 调控下丘脑基因（如 POMC、NPY）表达，突变可导致食欲失调和肥胖^[4, 14-15]。本例患儿含有 MYT1L 基因变异，有精细运动、大运动、语言、认知功能等神经发育多方面延迟的表现，提示可能与 MYT1L 基因变异导致神经功能受损相关。

MRD39 是一种由 MYT1L 基因杂合突变引起的神经发育疾病。基于大规模测序研究，MYT1L 突变在不明原因神经发育障碍中占 0.5%~1%^[16-17]。MRD39 遗传模式为常染色体显性遗传，约 80% 为新生突变，15% 为家族性遗传^[16, 18]。MRD39 的致病机制主要因单倍剂量不足，导致神经元分化与突触形成异常^[10]，不完全外显率约 12%，携带者可能仅表现为轻度认知障碍^[17]。

MRD39 的主要临床特征包括早发性肥胖、发育迟缓、ID、语言发育迟缓、ASD、攻击性行为及刻板动作等，部分患者表现为中枢神经系统畸形、轻度面容畸形和癫痫发作^[2-4]。核心表型中 ID 发生率 100%，尤其是中、重度[智商（Intelligence Quotient, IQ）30~50]，伴有语言能力滞后显著^[8, 16, 19]。85% 的患者存在运动发育迟缓，典型特征为独走延迟（18~24 月龄），肌张力低下^[2, 16, 17]。早发性肥胖

(<5 岁)发生率65%, 体质量指数 Z (body mass index Z, BMI Z) 值 ≥ 3 , 常伴胰岛素抵抗/高瘦素血症^[3, 4, 15]。55%的患者存在 ASD, 典型特征为 ADOS-2 评分 ≥ 7 , 重复刻板行为^[10, 19]。癫痫的发生率为25%, 其中局灶性发作70%, 耐药性癫痫40%^[18-19]。60%的患者伴有神经影像学异常, 其中胼胝体变薄占40%、脑室扩大占35%、小脑萎缩占15%^[3, 4, 20]。

MYT1L 基因突变类型包括无义突变 (例如 p.Arg886*, p.Gln542*)、移码突变 (例如 c.1521dupA, c.899del)、剪切位点变异 (例如 c.1125+1G>T, c.1864-2A>G)、错义突变 (例如 p.Arg725Gln, p.Cys628Tyr) 等^[2, 3, 16, 21]。无义、移码突变患者肥胖发生率显著高于其他类型, 可能与截短突变导致下丘脑 POMC 表达下调有关^[4]。携带错义突变或 C 端截短突变的患者 ASD 发生率更高, 可能与突触基因 (如 SHANK3) 调控异常相关^[10]。MYT1L 是 2p25.3 缺失综合征的核心致病基因, 大多数表现为精神发育迟滞, 肥胖发生率偏高^[2, 20]。2p25.3 重复的个体与精神分裂症关联, 可能与 MYT1L 剂量过载导致神经环路紊乱有关^[22]。本研究的先证者 MYT1L 基因 c.159T>A (p.Tyr53*) (编码区第 159 位碱基由 T 突变为 A) 的核苷酸变异, 该变异导致编码蛋白的第 53 位氨基酸翻译终止, 为无义变异。该变异尚未被 HGMD 数据库收录, 在人群中发生的频率未收录。该变异在受检者父母外周血中未检出, 提示可能为新发变异, 符合常染色体显性遗传方式, 根据 AGMG 指南, 此变异判定为致病。

Loid 等^[4]报道了 1 例 3 岁男童 (BMI Z=5.3) 携带 MYT1Lc.1606C>T (p.Arg536Ter), 血瘦素水平为同龄人 3 倍, MRI 显示下丘脑体积缩小 (降低 15%)。Boeri 等^[18]的研究中 2 例同胞患儿携带父系 MYT1L 基因嵌合突变 (c.899del), 表现为婴儿痉挛症 (West 综合征), 脑电图显示高度失律, 对 ACTH 治疗部分敏感。Yip 等^[19]报道了 1 例 12 岁女性携带 MYT1L 基因错义突变 p.Arg725Gln, 合并局灶性癫痫和自闭症, iPSC 神经元模型显示钠通道 (SCN1A) 表达异常。李海贝等^[21]报道了 1 例以孤独症为主要表现的 MYT1L 基因突变嵌合体, 病例中一例 4 岁男性携带嵌合突变 (外周血变异频率 28%), ADOS 评分为 12 分, 临床表型以语言缺失和刻板动作为主, 提示 MYT1L 在语言环路中的关键作用。本例患儿携带 MYT1L 无义突变, 除全面性发育迟缓外, 有频繁癫痫发作, 智能低下明显, 目前随访 1 年至患儿 2 岁 6 月龄, 患儿癫痫发作

得到控制, 仍有不同程度的运动、智能、语言发育落后。

MRD39 目前尚无针对基因的替代治疗, 主要是神经发育支持、抗癫痫治疗及代谢管理。早期强化干预如应用行为分析法联合语言训练, 有研究显示每周 25 小时干预可使 IQ 提高 8~12 分^[21]。癫痫发作的患者早期抗癫痫发作治疗, 钠通道阻滞剂对局灶性癫痫有效率 75%, 生酮饮食对婴儿痉挛症部分有效^[18, 19]。通过药物干预和生活方式调整进行代谢管理, 研究显示, 胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 激动剂 (利拉鲁肽) 治疗 6 个月后 BMI Z 值平均降低 0.8^[15], 而低升糖指数饮食结合每天 60 min 结构化运动, 体重增速降低 30%^[23]。目前的前沿研究方向包括基因治疗、表观遗传调节、干细胞疗法等^[10, 13, 24], 科学家们正在研究该疾病的病因, 并试图设计一种基因替代疗法。MRD39 合并癫痫发作总体易控制, 多数患儿使用单一药物可以控制发作, 少数需要联合治疗控制发作。本例患儿起病早期给予咪达唑仑、左乙拉西坦抗癫痫发作治疗, 癫痫得到有效控制, 经过康复功能锻炼智力, 运动发育状态较前有所改善, 但总体智能发育落后, 最终预后还需长期随访。

综上所述, MRD39 是一类罕见的常染色体显性遗传性疾病, 临床表现多样, 目前尚无特效治疗, 主要是对症和支持治疗为主, 早期干预治疗有助于改善患者的生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 De Ligt J, Willemsen MH, Van Bon BWM, *et al* Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(20): 1921-1929.
- 2 De Rocker N, Vergult S, Koolen D, *et al* Refinement of the critical 2p25.3 deletion region: the role of MYT1L in intellectual disability and obesity. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(6): 460-466.
- 3 Blanchet P, Bebin M, Bruet S, *et al* MYT1L mutations cause intellectual disability and variable obesity by dysregulating gene expression and development of the neuroendocrine hypothalamus. *PLoS genetics*, 2017, 13(8): e1006957.
- 4 Loid P, Mäkitie R, Costantini A, *et al* A novel MYT1L mutation in a patient with severe early-onset obesity and intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018, 176(9): 1972-1975.
- 5 Marcum RD, Radhakrishnan I. The neuronal transcription factor Myt1L interacts via a conserved motif with the PAH1 domain of Sin3 to recruit the Sin3L/Rpd3L histone deacetylase complex. *FEBS letters*, 2020, 594(14): 2322-2330.
- 6 Chen J, Yen A, Florian CP, *et al* MYT1L in the making: emerging



- insights on functions of a neurodevelopmental disorder gene. *Translational Psychiatry*, 2022, 12(1): 292.
- 7 Pekeles H, Accogli A, Boudrahem-Addour N, *et al* Diagnostic yield of intellectual disability gene panels. *Pediatric Neurology*, 2019, 92: 32-36.
 - 8 Mayo S, Roselló M, Monfort S, *et al* Haploinsufficiency of the MYT1L gene causes intellectual disability frequently associated with behavioral disorder. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(8): 683-684.
 - 9 Mansfield P, Constantino JN, Baldrige D. MYT1L: a systematic review of genetic variation encompassing schizophrenia and autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2020, 183(4): 227-233.
 - 10 Weigel B, Tegethoff JF, Grieder S D, *et al* MYT1L haploinsufficiency in human neurons and mice causes autism-associated phenotypes that can be reversed by genetic and pharmacologic intervention. *Molecular Psychiatry*, 2023, 28(5): 2122-2135.
 - 11 Kepa A, Martinez Medina L, Erk S, *et al* Associations of the intellectual disability gene MYT1L with helix-loop-helix gene expression, hippocampus volume and hippocampus activation during memory retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(13): 2516-2526.
 - 12 Prakasam R, Determan J, Narasimhan M, *et al* Autism and intellectual disability-associated myt1l mutation alters human cortical interneuron differentiation, maturation, and physiology. *BioRxiv*, 2024, 9: 612541.
 - 13 Yen A, Sarafinowska S, Chen X, *et al* MYT1L deficiency impairs excitatory neuron trajectory during cortical development. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 10308.
 - 14 Wöhr M, Fong WM, Janas J A, *et al* Myt1l haploinsufficiency leads to obesity and multifaceted behavioral alterations in mice. *Molecular Autism*, 2022, 13(1): 19.
 - 15 Carvalho LML, D'Angelo CS, Mustacchi Z, *et al* A novel MYT1L mutation in a boy with syndromic obesity: case report and literature review. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2021, 15(2): 124-132.
 - 16 Coursimault J, Guerrot AM, Morrow MM, *et al* MYT1L-associated neurodevelopmental disorder: description of 40 new cases and literature review of clinical and molecular aspects. *Human Genetics*, 2022, 32: 1-16.
 - 17 Windheuser IC, Becker J, Cremer K, *et al* Nine newly identified individuals refine the phenotype associated with MYT1L mutations. *American Journal of Medical Genetics (Part A)*, 2020, 182(5): 1021-1031.
 - 18 Boeri S, Scala M, Madia F, *et al* MYT1L variant inherited by a mosaic father in a case of severe developmental and epileptic encephalopathy. *Epileptic Disorders*, 2023, 25(6): 874-879.
 - 19 Yip S, Calli K, Qiao Y, *et al* Complex autism spectrum disorder in a patient with a novel de novo heterozygous MYT1L variant. *Genes*, 2023, 14(12): 2122.
 - 20 Stevens SJC, van Ravenswaaij-Arts CMA, Janssen JWH, *et al* MYT1L is a candidate gene for intellectual disability in patients with 2p25. 3 (2pter) deletions. *American Journal of Medical Genetics (Part A)*, 2011, 155(11): 2739-2745.
 - 21 李海贝, 韩亮, 尚清, 等. 以孤独症为主要表型的MYT1L基因突变嵌合体1例并文献复习. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(1): 57-60.
 - 22 Bouassida M, Egloff M, Levy J, *et al* 2p25. 3 microduplications involving MYT1L: further phenotypic characterization through an assessment of 16 new cases and a literature review. *European Journal of Human Genetics*, 2023, 31(8): 895-904.
 - 23 Al Tuwaijri A, Alfadhel M. MYT1L mutation in a patient causes intellectual disability and early onset of obesity: a case report and review of the literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2019, 32(4): 409-413.
 - 24 Fahim I, Ishaque A, Ramzan F, *et al* Overexpression of OLIG2 and MYT1L transcription factors enhance the differentiation potential of human mesenchymal stem cells into oligodendrocytes. *Current Issues in Molecular Biology*, 2023, 45(5): 4100-4123.

收稿日期: 2025-02-28 修回日期: 2025-04-02

• 病例分析 •

FGF13 基因变异致发育性癫痫性脑病的临床及遗传学分析



罗俊霞, 王琳, 侯广舜, 亓芳, 刘露, 高在芬, 陈叶红

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】 癫痫; 发育性癫痫性脑病; *FGF13*; 基因变异; 临床特点

发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)是国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)在2017年提出的替代“癫痫性脑病”(epileptic encephalopathy, EE)的新概念,是一类以早期发病为特征的疾病群,通常表现为婴幼儿及儿童期起病、难治性癫痫、发育迟滞或倒退,以及预后不良等特征^[1,2]。这一类疾病包括大田原综合征、早期肌阵挛脑病、婴儿痉挛症、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、Dravet综合征以及非特异的癫痫性脑病等^[3]。近年来,越来越多的基因被证实与DEE相关,其中成纤维细胞生长因子13(fibroblast growth factor 13, *FGF13*)基因相关的发育性癫痫性脑病(DEE90, MIM# 301058)在2021年首次被报道^[4]。本研究回顾性分析2020年6月就诊于山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)的1例*FGF13*基因变异相关DEE患儿的临床表现、辅助检查结果、基因检测结果等,并查阅相关文献,对目前报道的所有*FGF13*基因变异相关DEE患者的病例资料进行遗传学和生物信息学分析总结,旨在提高临床医师对该基因及其致病机制的认识。本研究已通过山东大学附属儿童医院医学伦理委员会批准(SDFE-IRB/T-2024077)及患者监护人知情同意。

病例资料 患儿 男,3岁6月龄(就诊时),因“反复抽搐发作3年余”就诊。患儿在出生后40天首次出现抽搐发作,起初表现为眨眼,偶尔伴随双眼一侧斜视,一侧肢体强直和抖动,持续数秒至数分钟缓解;之后出现点头、四肢屈曲或双眼凝视等症状。在外院先后接受苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸、拉莫三嗪等治疗,但效果不佳,仍有惊

厥发作,且常在发热时加重。患儿出生史正常,为首胎顺产,出生体重3.3 kg,母孕期无特殊病史。患儿自幼生长发育迟缓,就诊时不能抬头、不会坐、不能翻身,无语言能力。家族史无异常。体格检查示:双手通贯掌,四肢活动较少,肌张力低下,余无明显异常。辅助检查:血常规、生化、血乳酸及血浆氨基酸水平均无明显异常。起病时脑电图(electroencephalogram, EEG)显示暴发-抑制,就诊时脑电图检查显示背景活动慢化,多灶性放电,睡眠期偶见不典型高度失律(图1a、1b)。头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示脑室扩大(临床特征见表1)。基因检测结果显示,患儿携带*FGF13*基因半合错义变异(NM_004114,第1号外显子c.31C>T),该变异致第11位氨基酸由精氨酸变为半胱氨酸(p.Arg11Cys),经父母Sanger测序证实该变异来源于母亲(图1c、1d),该变异位于蛋白质的N端,预测变异后蛋白稳定性增强(图2a)。文献中已报道该变异位点为致病性的^[4]。该变异与先前已确定为致病性的变异相同,均导致氨基酸的改变(PS1);已报道的9例患者有5例患者为c.31C>T,显示该位点为热点突变区域(PM1);该变异在千人基因组、ExAC、gnomAD等数据库中未见(PM2);SIFT等多个预测软件预测该变异有害(PP3)^[4-7]。根据美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)制定的序列变异解读指南^[7],该变异被判定为可能致病性变异(PS1+PM1+PM2+PP3)。

在随访时,患儿4岁10月龄,家长自行停用所有抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs),发作未见明显加重,仅在发热时发生惊厥发作,智力和运动发育未见明显进步,仍不能抬头、不会坐、不能翻身,存在咀嚼吞咽困难,仅能进流食,四肢肌张力低下。

DOI: 10.7507/2096-0247.202503004

基金项目: 山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心项目(RC007)

通信作者: 陈叶红, Email: yehong_chen@126.com



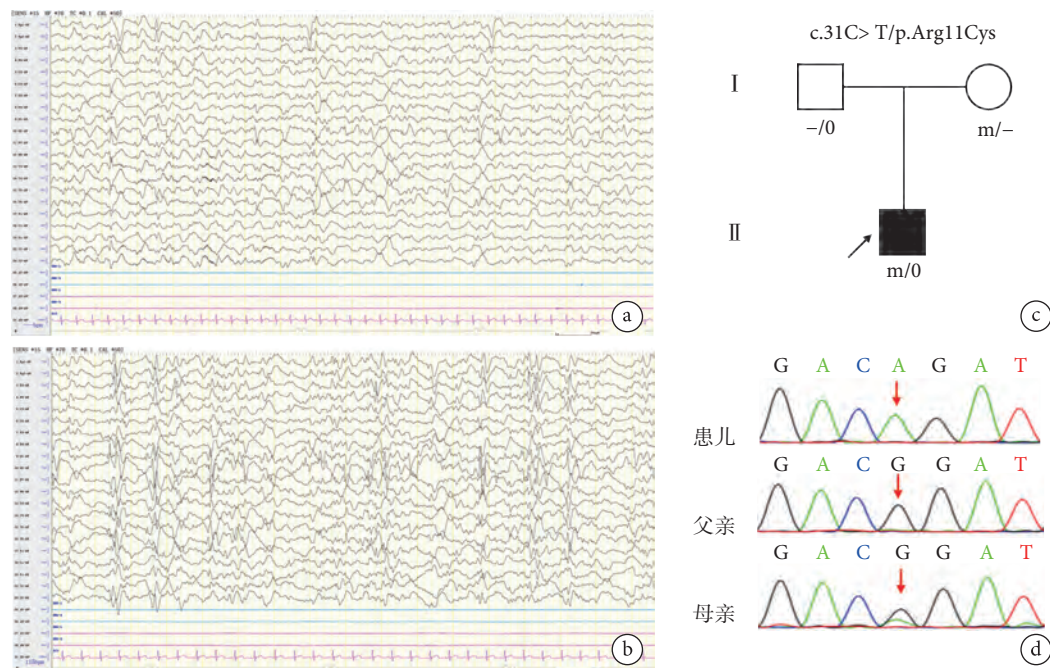


图1 患儿脑电图及基因检测资料

a. 为清醒期 EEG 双侧额颞区、枕颞区为主多灶性放电；b. 为睡眠期 EEG 双侧额颞区、枕颞区为主多灶性放电；c. 为家系图，-/0 为半合野生型，m/- 为杂合变异型，m/0 为半合变异型；d. 为先证者及其父母 *FGF13* 基因 Sanger 测序图，显示 c.31C>T 变异位点在互补链上的对应变异为 c.31G>A

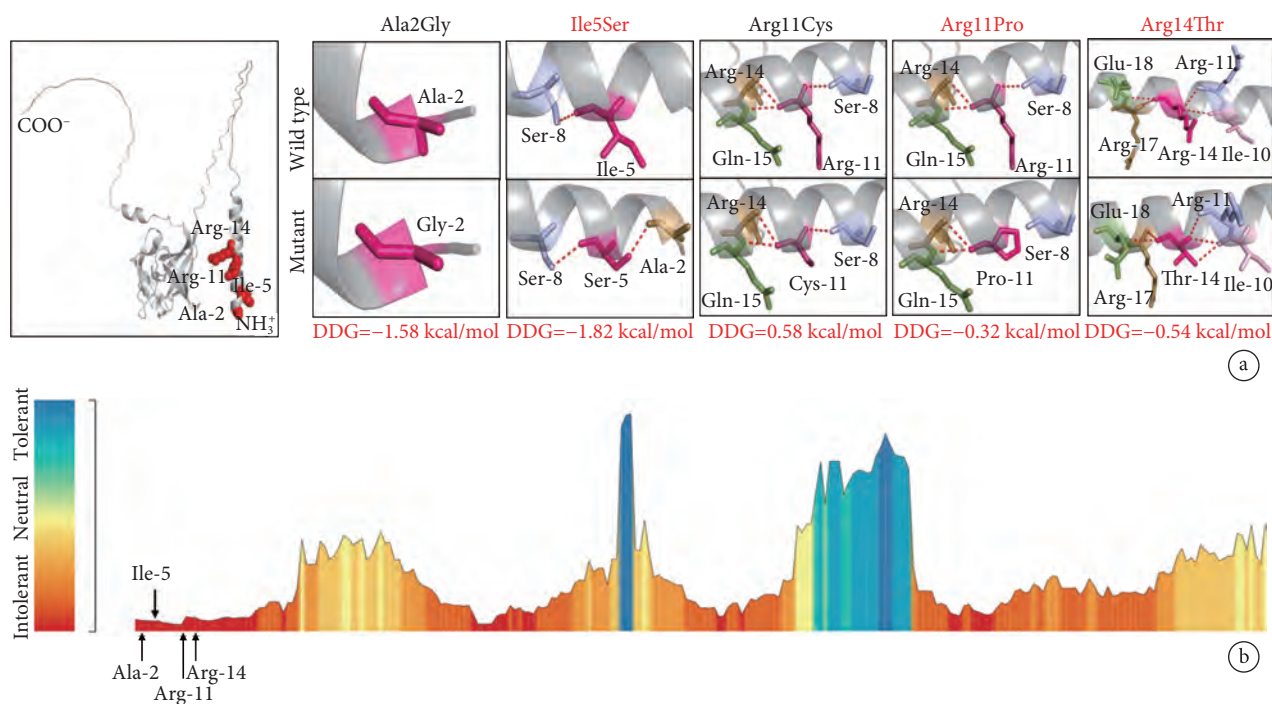


图2 本文及文献中报道的 *FGF13* 基因变异致 DEE 相关位点示意图

a. *FGF13* 蛋白错义变异的结果和功能分析：Ala2Gly 和 Arg11Cys 变异未改变氨基酸之间的连接，其余三种变异均不同程度改变变异氨基酸的氢键连接；所有变异均导致蛋白稳定性改变，除 Arg11Cys 增强蛋白稳定性外，其余变异均不同程度降低蛋白稳定性；b. MetaDome 网站上预测变异位点耐受性分析，显示所有变异均位于变异不耐受区域

基因检测 采集患者及其主要家庭成员外周静脉血各 2 mL，并送至基因检测公司进行全外显子测序（深圳安吉康尔医学检验实验室）。采用

Burrows Wheeler Alignment (BWA) 方法将原始数据与参考人类基因组 (GRCh38) 进行比对，并通过逐步过滤法筛选潜在致病性变异^[8]。使用 SIFT、

表 1 FGF13 基因变异相关 DEE 患儿临床特点

患儿编号	性别	年龄	变异位点 (NM_004114)	变异来源	起病年龄	发作类型	脑电图	头颅MRI	对ASMs反应	智力障碍	其他特点
本例	男	3岁6月	c.31C>T p. Arg11Cys	母亲	40天	局灶性发作、癫痫 性痉挛发作	暴发-抑制转为多灶 性放电、高度失律	脑室扩大	无效	极重度	热性惊厥，肌张力 减低
2	女	11月	c.5C>G p. Ala2Gly	新发变异	4月	局灶性发作	片段样高度失律	左颞叶硬膜下腔稍宽， 额颞叶脑沟宽	无效，ACTH有 效	重度	-
3	女	2岁2月	c.14T>G p. Ile5Ser	新发变异	5月	局灶性发作	左额、中央区放电	额颞叶蛛网膜下腔增宽	无效	极重度	肌张力减低
4	男	15岁	c.31C>T p. Arg11Cys	母亲性细胞嵌 合	2月	局灶性和全面性发 作	颞区为主多灶性放 电，考虑EIMFS	正常	无效	极重度	结肠次全切除术和 回肠造口术
5	女	13岁	c.31C>T p. Arg11Cys	母亲性细胞嵌 合	11月	局灶性和全面性发 作	左额颞放电	脑萎缩	无效	重度	ASD，左前颞和部 分杏仁核海马切除 术
6	男	19岁	c.31C>T p. Arg11Cys	母亲性细胞嵌 合	2月	局灶性发作，癫痫 性痉挛发作	高度失律→LGS图形	脑萎缩	无效	重度	ASD，重度脊柱侧 弯
7	男	12岁	c.31C>T p. Arg11Cys	母亲性细胞嵌 合	6月	局灶性发作， GTCS，NCSE，强直 发作	高度失律→LGS脑电 图表现	海马体和海马头结构 模糊	无效	重度	ASD，复发性尿路 感染，肾切除术
8	男	2岁3月	c.31C>T p. Arg11Cys	新发变异	5天	局灶性发作	颞区为主多灶性放 电，LGS图形	正常	无效	极重度	甲状腺功能低下
9	男	5岁8月	c.32G>C p. Arg11Pro	嵌合	6月	局灶性发作，癫痫 性痉挛发作，肌阵 挛，GTCS	不典型高度失律和 间断性暴发-抑制	正常	无效，ACTH有 效	重度	发育倒退
10	男	5岁	c.41G>C p. Arg14Thr	NA	1天	局灶性发作	NA	NA	无效	重度	ASD，房间隔缺损

注：ASMs：抗癫痫发作药物；ACTH：促肾上腺皮质激素；EIMFS：婴儿癫痫伴游走性局灶性发作；ASD：孤独症谱系障碍；LGS：Lennox-Gastaut综合征；GTCS：全面强直-阵挛发作；NCSE：非惊厥性癫痫持续状态；NA：未提供



PolyPhen、Mutation Taster 和 CADD 等基因变异有害性预测软件预测变异的致病性。根据 ACMG 指南^[7] 评估变异的致病性。对可疑致病性变异位点, 进一步进行 Sanger 测序验证。

文献检索 为明确 *FGF13* 基因型与表型的相关性, 我们以“发育性癫痫性脑病”、“DEE”、“developmental and epileptic encephalopathy”和“FGF13”为关键词, 在中国知网、万方医学数据库、PubMed 数据库中检索自建库至 2024 年 12 月收录的国内外公开发表的期刊文献, 排除文献综述及重复报道, 共获得 3 篇文献 9 例 *FGF13* 基因变异相关 DEE 患者^[4-6]。

生物信息学分析 使用 MetaDome 软件 (<https://stuart.radboudumc.nl/metadome/>) 分析 *FGF13* 蛋白中每个氨基酸的突变耐受性, 并在氨基酸突变耐受性色谱图上标注氨基酸突变位置。通过在线蛋白质数据库 (<http://www.rcsb.org>) 获取蛋白质序列信息, 并采用同源建模工具 I-TASSER (Iterative Threading ASSEmbly Refinement, <https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/I-TASSER/>)^[9] 下载蛋白质模型, 选取符合条件的已知蛋白质结构作为模板, 利用 PyMOL2.3 软件分析野生型与突变型的氢键连接数量和连接方式的改变。采用 I-Mutant 2.0 软件预测错义变异对蛋白质稳定性的影响^[10], 并通过自由能变化值 (DDG, Kcal/mol) 表示蛋白质稳定性的变化。DDG 为负值时, 表示蛋白质稳定性下降; 反之, 稳定性增强。所有 *FGF13* 基因变异均参照 NM_004114 转录本进行分析。

结果 ① *FGF13* 基因变异相关 DEE 临床表型分析: 目前已有 9 例 *FGF13* 基因变异相关 DEE 病例报道^[4-6], 加上本研究 1 例, 共计 10 例, 其中男性 7 例, 女性 3 例, 详细临床资料见表 1。所有患者均有局灶性癫痫发作, 且大多数患者有全面性发作, 包括全面强直-阵挛发作、癫痫性痉挛发作、肌阵挛发作和强直发作等。所有患者均伴有严重或极重度发育迟缓。癫痫发作均难以控制, 尽管其中 2 例对促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 治疗有效, 但总体预后不良, 4 例合并孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD)。脑电图表现多样, 4 例为局灶性或多灶性放电, 主要集中在额颞区; 其余 5 例则表现为高度失律的图形。头颅 MRI 检查中, 3 例为正常, 2 例出现脑萎缩, 本例患者则为脑室扩大, 其余均未见明显的结构特异性改变; ② *FGF13* 基因变异与致病性分析: 在目前报道的 10 例 *FGF13* 基因变异相

关的 DEE 患者中, 发现了 5 种错义变异, 分别为 c.5C>G/p.Ala2Gly、c.14T>G/p.Ile5Ser、c.31C>T/p.Arg11Cys、c.32G>C/p.Arg11Pro 和 c.41G>C/p.Arg14Thr。10 例患者中 7 例男性患者为半合错义变异, 3 例女性患者为杂合错义变异。7 例患者 (包括本例患者) 为 Arg11 位点的变异, 且除 1 例为新发变异外, 其余 6 例患者均来源于携带变异的母亲。携带 c.5C>G/p.Ala2Gly 和 c.14T>G/p.Ile5Ser 的两例女性患者为新发变异, 携带 c.41G>C/p.Arg14Thr 的 1 例男性患者变异来源不明确。MetaDome 评估结果显示, 患者携带的 5 种变异均位于变异不耐受区域 (图 2b), 提示可能会影响蛋白功能。蛋白质三维建模结构结果显示, 10 例患者携带的 5 种氨基酸变异均对蛋白质稳定性产生不同程度的影响 (图 2a)。除 Arg11Cys 变异外, 其余变异均降低了蛋白质稳定性。Ala2Gly 变异未改变氨基酸间的氢键连接, 但其对蛋白质的稳定性有显著影响 (DDG=-1.58 kcal/mol)。Ile5Ser 变异增强了第 5 号氨基酸与第 2 号甘氨酸的氢键连接, 并显著降低蛋白稳定性 (DDG=-1.82 kcal/mol)。Arg11Pro 变异破坏了第 11 号氨基酸与第 8 号丝氨酸的氢键连接, 而 Arg14Thr 变异则增强了第 14 号氨基酸与第 10 号异亮氨酸的氢键连接。所有变异在 gnomAD、ExAC 数据库中均未见报道, 且所有变异均被两个以上的计算机软件预测为“破坏性的”或“保守的” (表 2)。

讨论 *FGF13* (又称 *FHF2*、*FGF2*) 基因位于染色体 Xq26.3-q27.1, 包含 5 个外显子, 在发育期和成熟期的脑中高表达^[11, 12]。*FGF13* 编码的蛋白质 *FGF13* 含有 245 个氨基酸, 是成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 家族成员。FGF 家族在胚胎发育、细胞增殖、形态发生、组织修复、肿瘤生长和侵袭等多种生物学过程中具有重要作用^[11]。*FGF13* 蛋白是一种细胞内蛋白, 与电压门控钠通道的 c 端结构域结合, 调节其功能和位置, 主要参与微管稳定、轴突新生、神经元迁移、中间神经元发育、心脏传导及产热等过程^[13-16]。动物研究显示, *fgf13* 基因纯合敲除表现为小鼠胚胎期致死, 杂合敲除小鼠表现为中枢神经系统传递异常, 并伴有自发性癫痫及热诱发癫痫易感^[13, 15, 17]。本研究患儿的热敏感性癫痫发作进一步证实了 *FGF13* 基因变异在癫痫发病中的致病性。

FGF13 基因变异相关 DEE 表现复杂且发作形式多样, 局灶性发作为最常见发作类型, 见于所有已报道的病例, 常继发 GTCS, 其他发作类型包括

表 2 DEE 患儿 *FGF13* 基因变异位点有害性预测

核苷酸变化 (NM_004114)	氨基酸变化	gnomAD 数据库	gnomAD- EAS数据库	ExAC 数据库	SIFT	PP2_Var	Mutation- Taster	CADD	Fathmm- MKL	GERP++	PhastCons
c.5C>G	p. Ala2Gly	-	-	-	D (0.007)	PD (0.949)	DC (1.000)	D (22.3)	D (0.979)	C (4.29)	C (1.000)
c.14T>G	p. Ile5Ser	-	-	-	D (0.001)	PD (0.468)	DC (1.000)	D (22.3)	D (0.979)	C (4.29)	C (1.000)
c.31C>T	p. Arg11Cys	-	-	-	D (0.001)	PD (0.983)	DC (1.000)	D (22.4)	D (0.893)	C (3.36)	C (1.000)
c.32G>C	p. Arg11Pro	-	-	-	T (0.057)	B (0.212)	DC (1.000)	D (22.8)	D (0.97)	C (4.29)	C (1.000)
c.41G>C	p. Arg14Thr	-	-	-	D (0.001)	PD (0.58)	DC (1.000)	D (22.9)	D (0.97)	C (4.29)	C (1.000)

注：“-”：未见报道；D：有害的；PD：可能有害的；DC：致病的；C：保守的；T：可容忍的；B：良性的

癫痫性痉挛发作、强直发作、失神发作、失张力发作等^[4]。局灶性发作可表现为局灶性运动症状（如眨眼、头偏转）、呼吸暂停和自动症（如咀嚼或吞咽）等。部分患者伴有自主神经症状（如流涎、发作性呕吐和皮肤潮红），这些发作通常难以控制。脑电图表现多样，间期可见以额颞区为主的多灶性放电，部分患者出现高度失律或暴发-抑制图形。本例患儿的脑电图早期为暴发-抑制，后转为多灶性放电并夹杂高度失律，发作类型由早期的局灶性发作转为癫痫性痉挛发作等形式，脑电图及发作类型与既往文献报道一致^[4-6]。

目前报道的 10 例患者携带的 5 种变异均为错义变异，且集中于变异不耐受的 1 号外显子区域^[4-6, 18]。其中，7 例患者为 Arg11 位点的变异（包括本研究中的 c.31C>T），提示 Arg11 可能为热点突变位点。这些变异通过影响蛋白稳定性和氢键连接破坏 FGF13 蛋白的功能。有研究表明，*FGF13* 基因通过可变起始外显子产生多种 N 端序列不同的蛋白亚型，其中 A 亚型对钠通道失活机制同时具有抑制性和促兴奋性的双重调控作用，10 例患者携带的 5 种变异位点位于 FGF13A 亚型蛋白失活颗粒的高度保守残基上，该结构域可与钠通道固有快速失活机制竞争性结合，这些变异导致 FGF13A 丧失诱导钠通道快速起始长效阻断的能力，同时保留其促兴奋特性，这种功能获得性效应可能通过增强神经元兴奋性，从而诱发癫痫发作^[4, 18]。这一机制被认为是功能获得性致病模式。*FGF13* 同家族的基因 *FGF12* 也被报道通过类似机制引起 DEE (OMIM: 617166)^[19]，两者的临床表现均以早发性、难治性癫痫和严重的智力运动发育落后为特征^[4, 20]。

既往文献报道，*FGF12* 基因变异相关 DEE 对钠通道阻滞剂（如苯妥英钠）治疗有效^[21]，而

FGF13 基因变异相关 DEE 也有 2 例患者短暂获益于苯妥英钠治疗。本研究中患儿曾使用苯妥英钠，但用药期间无明确疗效反馈难以评估治疗效果。目前，苯妥英钠是否能作为 *FGF13* 基因变异相关 DEE 的精准治疗药物有待大样本研究。此外，既往 *FGF13* 基因易位变异已被报道与遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 (genetic epilepsy and febrile seizures plus, GEFS+) 有关^[17, 22]，而本研究首次记录了 *FGF13* 基因错义变异患儿的热敏感癫痫发作。尽管以往报道未提及热性惊厥，本例患儿的表现提示，在热敏感患儿中应关注 *FGF13* 基因变异的可能性。

总之，*FGF13* 基因变异相关 DEE 通常婴儿期起病，表现为多种类型的早发性难治性癫痫发作（以局灶性发作最常见）、肌张力减低、智力及运动发育严重受损。间期脑电图见多灶性放电，可见高度失律或暴发-抑制图形。尽管目前对多种 ASMs 的治疗反应差，但钠通道阻滞剂如苯妥英钠可能有一定的疗效。需进一步的大样本研究有助于明确治疗策略并优化精准治疗方案。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 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.
- 2 Hebbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res*, 2020, 9: 185.
- 3 Hwang SK, Kwon S. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(11): 407-414.
- 4 Fry AE, Marra C, Derrick AV, et al. Missense variants in the N-terminal domain of the A isoform of FHF2/FGF13 cause an X-linked developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Hum*

- Genet, 2021, 108(1): 176-185.
- 5 Narayanan DL, Majethia P, Shrikiran A, *et al.* Further evidence of affected females with a heterozygous variant in FGF13 causing X-linked developmental and epileptic encephalopathy 90. *Eur J Med Genet*, 2022, 65(1): 104403.
 - 6 Cheng H, Miao P, Wang Y, *et al.* A heterozygous variant of FGF13 caused X-linked developmental and epileptic encephalopathy 90 in a Chinese family. *Cytogenet Genome Res*, 2023, 163(1-2): 36-41.
 - 7 Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
 - 8 Wang J, Qiao JD, Liu XR, *et al.* UNC13B variants associated with partial epilepsy with favourable outcome. *Brain*, 2021, 144(10): 3050-3060.
 - 9 Yang J, Zhang Y. I-TASSER server: new development for protein structure and function predictions. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(W1): W174-W181.
 - 10 Capriotti E, Fariselli P, Casadio R. I-Mutant2.0: predicting stability changes upon mutation from the protein sequence or structure. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Web Server issue): W306-W310.
 - 11 Goldfarb M. Fibroblast growth factor homologous factors: evolution, structure, and function. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2): 215-220.
 - 12 Smallwood PM, Munoz-Sanjuan I, Tong P, *et al.* Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors: new members of the FGF family implicated in nervous system development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996, 93(18): 9850-9857.
 - 13 Wu QF, Yang L, Li S, *et al.* Fibroblast growth factor 13 is a microtubule-stabilizing protein regulating neuronal polarization and migration. *Cell*, 2012, 149(7): 1549-1564.
 - 14 Favuzzi E, Deogracias R, Marques-Smith A, *et al.* Distinct molecular programs regulate synapse specificity in cortical inhibitory circuits. *Science*, 2019, 363(6425): 413-417.
 - 15 Park DS, Shekhar A, Marra C, *et al.* Fhf2 gene deletion causes temperature-sensitive cardiac conduction failure. *Nat Commun*, 2016, 7: 12966.
 - 16 Sinden DS, Holman CD, Bare CJ, *et al.* Knockout of the X-linked Fgf13 in the hypothalamic paraventricular nucleus impairs sympathetic output to brown fat and causes obesity. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11579-11594.
 - 17 Puranam RS, He XP, Yao L, *et al.* Disruption of Fgf13 causes synaptic excitatory-inhibitory imbalance and genetic epilepsy and febrile seizures plus. *J Neurosci*, 2015, 35(23): 8866-8881.
 - 18 Venkatesan K, Liu Y, Goldfarb M. Fast-onset long-term open-state block of sodium channels by A-type FHF1 mediates classical spike accommodation in hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci*, 2014, 34(48): 16126-16139.
 - 19 Paprocka J, Jezela-Stanek A, Koppolu A, *et al.* FGF12p. Gly112Ser variant as a cause of phenytoin/phenobarbital responsive epilepsy. *Clin Genet*, 2019, 96(3): 274-275.
 - 20 Trivisano M, Ferretti A, Bebin E, *et al.* Defining the phenotype of FHF1 developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2020, 61(7): e71-e78.
 - 21 张洪伟, 金瑞峰, 刘勇, 等. FGF12基因突变致早发性癫痫性脑病 1 例. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(2): 142-145.
 - 22 Wong JC, Escayg A. Fgf13 Identified as a Novel Cause of GEFS. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(2): 112-113.

收稿日期: 2025-03-16 修回日期: 2025-04-14

