

# 分数低频振幅联合功能连接分析方法研究 不同执行功能水平右侧颞叶癫痫患者 小脑功能活动变化



周霞<sup>1</sup>, 黎春燕<sup>1</sup>, 范秉林<sup>2</sup>, 陈俊伊<sup>1</sup>, 李胜华<sup>1</sup>, 全雪梅<sup>1</sup>, 易祖芳<sup>1</sup>, 郑金瓯<sup>3</sup>

1. 广西医学科学院广西壮族自治区人民医院 神经内科(南宁 530021)

2. 广西医学科学院广西壮族自治区人民医院 老年神经内科(南宁 530021)

3. 广西医科大学第一附属医院 神经内科(南宁 530021)

**【摘要】** 目的 基于分数低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)和种子点功能连接(functional connectivity, FC)的方法研究不同执行功能水平右侧颞叶癫痫(right temporal lobe epilepsy, rTLE)患者小脑局部神经功能活动及与全脑功能连接模式。方法 纳入20名健康被试(healthy control, HC)、18例执行功能正常(executive nonimpairment, ENI) rTLE患者和20例执行功能损害(executive impairment, EI) rTLE患者。采集所有被试静息态功能磁共振(resting-functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)数据,基于fALFF方法分析小脑局部神经功能活动,进一步以差异脑区为种子点进行全脑功能连接分析。结果 fALFF分析显示小脑范围内差异脑区主要分布于右侧小脑叶VIII和左侧小脑叶VI。相对于HC组,右侧小脑叶VIII神经功能活动在ENI-rTLE和EI-rTLE组增强,患者组间比较无统计学差异。相对于HC组,左侧小脑叶VI神经功能活动在ENI-rTLE组增强,在EI-rTLE组减弱;进一步全脑功能连接分析发现右侧小脑叶VIII与右侧小脑叶IX、右侧眶部额下回、右侧眶部额中回、右侧额上回、左侧额中回和左侧顶叶下回的功能连接发生变化,在ENI-rTLE组以增强为主,在EI-rTLE组出现增强及减弱。结论 rTLE患者小脑局部及与全脑的神经功能活动发生重塑,在认知功能损害的进程中发挥代偿-失代偿作用。

**【关键词】** 分数低频振幅; 功能连接; 颞叶癫痫; 功能磁共振

## Cerebellar functional activity alteration in right temporal lobe epilepsy patients with different level of executive function: the fractional amplitude of low-frequency fluctuation combined with functional connectivity analysis

ZHOU Xia<sup>1</sup>, LI Chunyan<sup>1</sup>, FAN Binglin<sup>2</sup>, CHEN Junyi<sup>1</sup>, LI Shenghua<sup>1</sup>, QUAN Xuemei<sup>1</sup>, YI Zufang<sup>1</sup>, ZHENG Jinou<sup>3</sup>

1. Department of Neurology, Guangxi Academy of Medical Sciences, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

2. Department of Geriatric Neurology, Guangxi Academy of Medical Sciences, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous region, 530021, Nanning, China

3. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: ZHENG Jinou, Email: jinouzheng@163.com

**【Abstract】 Objective** Aimed to investigate the local neural activity and functional connectivity (FC) in the whole brain of cerebellum by fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) and seed-based FC in right temporal lobe epilepsy (rTLE) patients with different level of executive function. **Methods** 20 healthy controls (HC), 18 rTLE patients with executive nonimpairment (ENI) and 20 rTLE patients with executive impairment (EI) were enrolled. The resting-functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data of every participant was collected. The local neural activity in the cerebellum was analyzed by fALFF; the cerebral regions with significant zALFF values among groups were selected

DOI: 10.7507/2096-0247.202601001

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560223); 广西自然科学基金(2023GXNSFBA026106)

通信作者: 郑金瓯, Email: jinouzheng@163.com



as seeds for subsequent FC analyses in the whole brain. **Results** The fALFF analysis showed that the significantly differential cerebellar regions were located in right cerebellum lobule VIII and left cerebellum lobule VI. Compared with the HC group, the neural functional activity of right cerebellum lobule VIII was increased in the NEI-rTLE and EI-rTLE groups, but no difference between the patient groups. Compared with the HC group, the functional activity of left cerebellum lobule VI was increased in the ENI-rTLE group, decreased in the EI-rTLE group. The further FC analysis showed altered FCs between right cerebellum lobule VIII and right cerebellum lobule IX, right inferior orbitofrontal gyrus, right middle orbitofrontal gyrus, right superior frontal gyrus, left middle frontal gyrus and left inferior parietal gyrus, which were increased in the ENI-rTLE patient group while increased and decreased in the EI-rTLE group. **Conclusion** The rTLE patients showed that functional activity of cerebellum in the local and whole brain were reorganized, and the cerebellum exerted compensatory and decompensated role in the process of cognitive impairment.

**【Key words】** Fractional amplitude of low-frequency fluctuation; Functional connectivity; Temporal lobe epilepsy; Functional magnetic resonance imaging

颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 是常见的难治性癫痫, 长期反复的痫样放电可造成大脑皮层、皮层下灰质和白质的异常, 引起不同程度认知和心理等方面的损害<sup>[1-5]</sup>。小脑作为一个相对独立的结构, 通过丘脑、基底节等与大脑皮质广泛连接, 参与运动功能调控。随着对小脑关注度的提升和研究的不断深入, 发现小脑参与了学习、空间加工和工作记忆等高级认知功能过程; 而小脑认知情感综合征的提出及验证, 进一步阐释了小脑在高级认知功能方面的作用<sup>[6, 7]</sup>。既往影像学研究发现 TLE 患者存在小脑功能结构异常<sup>[8-10]</sup>, 但是否直接参与患者认知功能的损害及相关潜在机制目前仍不明确。因此, 本研究拟基于分数低频振幅及种子点功能连接的分析方法, 根据 TLE 患者执行功能水平进行亚组分析, 研究不同执行功能状态下小脑局部神经功能活动及其与全脑的功能连接变化, 探索小脑在 TLE 中对认知功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

招募广西医科大学第一附属医院神经内科门诊右侧颞叶癫痫 (right temporal lobe epilepsy, rTLE) 患者。依据国际抗癫痫联盟提出的相关诊断标准, 所有入组患者至少符合以下的 2 个纳入标准: ① 典型临床发作特点提示痫样放电来源于颞叶; ② 磁共振影像学检查发现右侧海马萎缩、硬化; ③ 脑电图检查提示痫样放电来源于右侧颞叶。排除标准为: ① 简易精神状态检查 (Mini-mental state examination, MMSE) 评分低于 24 分; ② 合并有其它严重躯体疾病以及可能影响中枢神经系统的其它神经精神疾病; ③ 无法配合完成整个实验流程; ④ 影像学检查存在除海马萎缩或硬化外的其它脑部病变; ⑤ 左利手。

根据正常人和 TLE 患者执行控制网络效应值分布并结合四分法, 将 rTLE 患者执行控制网络效应值小于 90 纳入执行功能正常组 (executive nonimpairment, ENI), 大于 120 纳入执行功能损害组 (executive impairment, EI)<sup>[11-15]</sup>。对年龄、性别及受教育程度等因素的进行匹配, 最后纳入 ENI-rTLE 患者 18 例, EI-rTLE 患者 20 例。

自社会招募与患者组被试在年龄、性别、受教育程度匹配, 右利手和 MMSE 评分高于 24 分的健康被试为正常对照组 (healthy control, HC)。HC 组被试颅脑影像学检查未见异常, 无影响中枢神经系统方面的疾病。

该研究通过广西医科大学第一附属医院伦理委员会批准 (2015-KY-国基-064), 所有被试入组前均详细告知该实验研究的目的、流程、相关隐私保护等细则, 并获取患者本人知情同意。

### 1.2 执行功能评估

执行控制网络是注意功能的重要网络系统之一。采用 Fan 等设计的注意网络测试软件评估被试执行功能<sup>[13]</sup>。电脑屏幕正中央出现的“+”为注视点, 在注视点上方、下方或者其所在的中央位置出现“\*”线索信号, 在线索信号后出现含 5 个朝向一致或者不一致 $\rightarrow$ , 中央位置箭头为靶信号, 其余 4 个为干扰信号。根据被试对相关刺激信号的反应时间评估执行功能: 执行控制网络效应值=箭头朝向不一致刺激条件下反应时间-箭头朝向一致刺激条件下反应时间。执行控制网络效应值越大代表执行功能越差。

### 1.3 影像数据采集

采用 Philips Achieva 3.0T 的超导磁共振扫描仪, 进行静息态功能磁共振 (resting-functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 数据的扫描采集。运用梯度回波平面图像序列, 具体扫描参数如

下：重复时间，2000 ms；回波时间，30 ms；翻转角，90°；扫描视野，220 × 220 mm<sup>2</sup>；扫描层数，31 层；扫描层厚，5 mm；扫描层距，1 mm；体素大小，3.44 × 3.44 × 5.00 mm<sup>3</sup>。整个扫描时间约持续 6 分钟。

### 1.4 数据预处理

运用 DPABI 软件 (<http://rfmri.org/dpabi>) 进行 MRI 数据预处理。具体流程如下：1) 原始数据图像由 DICOM 格式转换成 NIFTI 格式；2) 去除前 10 个时间点图像；3) 时间层校正和头动校正；4) 空间标准化，配准至蒙特利尔标准空间；5) 每个体素以 3 × 3 × 3 mm<sup>3</sup> 大小重采样；6) 高斯平滑，高斯平滑值为 6×6×6 mm<sup>3</sup>；7) 在 0.01–0.08 Hz 范围进行滤波处理；8) 去线性漂移；9) 回归协变量(头动参数、白质和脑脊液平均信号)。将图像头动平移大于 2 mm 或者旋转角度大于 2°时的数据剔除。

### 1.5 分数低频振幅及功能连接分析

进行分数低频振幅 (fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF) 分析时在预处理阶段不进行滤波处理。运用 DPABI 软件对预处理数据进行 fALFF 分析：将时间信号转换为频率信号获取频域谱，在 0.01–0.08 各频率谱行开方处理计算得 ALFF 值，相加计算总和值并与全频段的 ALFF 值相除，随后进行 Fisher's r-to-z 转换，得到 zALFF 图。运用 SPM12 软件在 AAL 模板中提取局部小脑为掩模，对三组被试行单因素方差分析 (Alphasim 校正,  $P < 0.01$ , 体素值  $> 15$ )。运用 RESTplus 软件提取各组被试差异脑区的组内信号值行事后分析 ( $P < 0.05$ , Bonferroni 校正)。取 fALFF 分析中的差异脑区为种子点，进行下一步的功能连接 (functional connectivity, FC) 分析。运用 RESTplus 软件行种子点和全脑剩余体素行信号时间序列的相关性分析，对每个被试的信号时间序列相关性分析图行 Fisher's r-to-z 转换获取 z-FC 图。后续组间统计分析 (Alphasim 校正,  $P < 0.01$ , 体素值  $> 22$ ) 及事后比较同上。

### 1.6 统计分析

临床资料、执行控制网络效应值及差异脑区事后比较运用软件 SPSS 16.0 进行统计分析。计量资料 (年龄、受教育程度和执行控制网络效应值) 组间比较采用单因素方差分析；性别采用卡方检验。提取 fALFF 和种子点功能连接分析中差异脑区功能强度值分别与执行控制网络效应值行相关性分析。  $P < 0.05$  时组间差异具有统计学意义。

表 1 人口学和临床学资料

	HC	ENI-rTLE	EI-rTLE	P 值
性别(男/女)	6/14	8/10	6/14	0.564
年龄(岁)	27.10±4.18	29.89±7.84	30.50±8.76	0.291
受教育程度(年)	13.30±2.03	12.67±3.38	13.30±2.96	0.733
病程(年)	-	7.11±3.50	7.72±5.50	0.681
执行控制网络效应值(ms)	72.43±12.66	67.78±8.86	150.71±23.29	0.000

注：HC, 正常对照组；rTLE, 右侧颞叶癫痫；ENI, 执行功能正常；EI, 执行功能损害； $P < 0.05$  组间比较有统计学差异

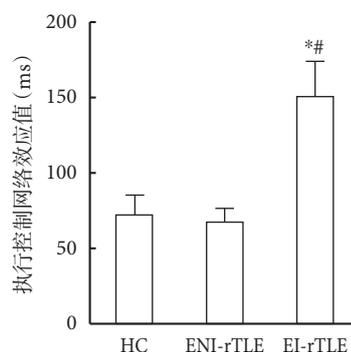


图 1 执行控制网络效应值组间比较

HC, 正常对照组；rTLE, 右侧颞叶癫痫；ENI, 执行功能正常；EI, 执行功能损害。\*表示与 HC 组比较时有组间差异；#表示与 ENI-rTLE 组比较时有组间差异。  $P < 0.05$  组间比较有统计学差异

## 2 结果

### 2.1 人口学资料

HC 组、EI-rTLE 组和 ENI-rTLE 组在性别、年龄和受教育程度上无统计学差异；患者组间病程比较无差异。三组间执行控制网络效应值比较发现 ENI-rTLE 组与 HC 组间无差异 [ENI-rTLE vs. HC, (67.78±8.86) vs. (72.43±12.66) ms,  $P=0.39$ ]，EI-rTLE 组与 HC 组及 ENI-rTLE 组间比较存在统计学差异 [EI-rTLE vs. HC, (150.71±23.29) vs. (72.42±12.66) ms,  $p=0.00$ ；ENI-rTLE vs. EI-rTLE, 67.78±8.86 ms vs. 150.71±23.29 ms,  $P=0.00$ ]。具体统计结果详见表 1 和图 1。

### 2.2 fALFF 分析

单因素方差分析显示 3 组被试组内 zALFF 差异脑区分布于右侧小脑叶 VIII 和左侧小脑叶 VI (表 2、图 2)。对差异脑区分别行组间事后比较：相对于 HC 组，右侧小脑叶 VIII 在 ENI-rTLE 组和 EI-rTLE 组神经功能活动增强，在患者组间比较时无统计学差异。相对于 HC 组，左侧小脑叶 VI 神经功能活动在

ENI-rTLE 组增强, 在 EI-rTLE 组减弱, 在患者组间比较时有统计学差异。

### 2.3 基于 zfALFF 差异脑区的 FC 分析

以 zfALFF 组间比较时体素较大的差异脑区右侧小脑叶 VIII (64 个体素) 为种子点进行功能连接分析, 单因素方差分析显示差异脑区主要分布于右侧小脑叶 IX、右侧眶部额下回、右侧眶部额中回、右侧额上回、左侧额中回和左侧顶叶下回。对差异脑区分别行组间事后比较: 相对于 HC 组, ENI-rTLE 组右侧小脑叶 VIII 与右侧小脑叶 IX、右侧眶部额下回、右侧眶部额中回、右侧额上回和左侧顶叶下回功能连接增强; EI-rTLE 组右侧小脑叶 VIII 与右侧小脑叶 IX、右侧眶部额下回和左侧顶叶下回功能连接增强, 与右侧眶部额中回和左侧额中回功能连接减弱; 相对于 EI-rTLE 组, ENI-rTLE 组右侧小脑叶 VIII 与上述差异脑区功能连接表现为增强趋势, 且与右侧小脑叶 IX、右侧眶部额中回、右侧额上回和左侧额中回功能连接强度患者组间比较有统计学差异。具体见表 3、图 3 和图 4。

### 2.4 相关性分析

组间差异脑区 zfALFF 及 FC 强度值与执行控制网络效应值间未发现相关性关系。

## 3 讨论

TLE 患者前额叶、顶叶、海马、丘脑、基底节和小脑等脑区功能结构异常与患者认知功能下降密切相关。分数低频振幅方法是在局部水平检测内在自发神经活动强度的敏感方法。功能连接是不同神经元在静息或者任务状态下的协调反应机制, 是空间上远隔距离的神经元或者脑区其自发活动的时间相关性。为探讨小脑对 TLE 患者认知功能的影响, 本研究以小脑为核心, 根据 rTLE 患者执

行功能水平行亚组分析, 运用分数低频振幅和功能连接的分析方法, 结果显示右侧小脑叶 VIII 和左侧小脑叶 VI 的局部神经功能活动及右侧小脑叶 VIII 与幕上多个脑区的功能连接在不同执行功能水平下存在差异。这些发现揭示了在 TLE 患者认知功能损害的进程中小脑局部神经活动及小脑-大脑功能连接出现动态性的变化, 为进一步阐明小脑对认知功能神经调控机制具有重要意义。

执行功能是注意网络的重要成分, 是对外在刺激信号进行有计划的组织、抑制控制及启动反应等的过程。执行功能主要由高级认知控制中心前额叶负责。我们既往对健康受试者和 TLE 患者开展执行功能任务态 MRI 的研究发现两组被试均有偏侧化的右半球脑区激活, 主要位于右侧的前额叶、扣带回后部、顶叶、脑干及小脑前叶<sup>[6]</sup>。这与

表 2 分数低频振幅分析组间差异小脑脑区

脑区	体素数目	MNI 坐标 (x, y, z)
右侧小脑叶 VIII	64	27, -48, -57
左侧小脑叶 VI	19	-33, -66, -24

注: MNI坐标, 蒙特利尔神经科学研究所坐标

表 3 右侧小脑叶 VIII 全脑功能连接分析组间差异脑区

种子点	差异脑区	体素数目	MNI坐标 (x, y, z)
右侧小脑叶 VIII	右侧小脑叶 IX	63	9, -48, -48
	右侧眶部额下回	23	36, 33, -18
	右侧眶部额中回	26	30, 54, -6
	右侧额上回	190	15, 48, 3
	左侧额中回	40	-21, 42, 18
	左侧顶叶下回	40	-42, -45, 63

注: MNI坐标, 蒙特利尔神经科学研究所坐标

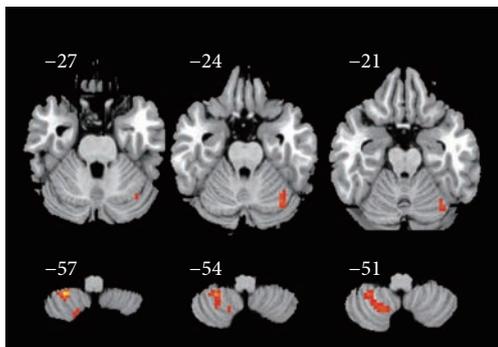
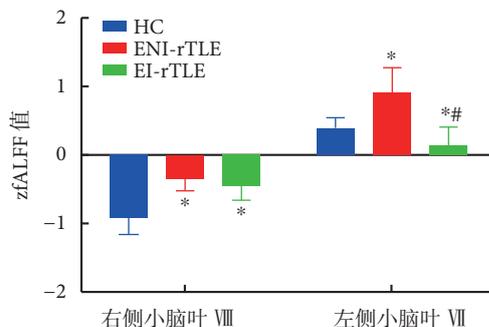


图 2 分数低频振幅分析组间差异小脑脑区

HC, 正常对照组; rTLE, 右侧颞叶癫痫; ENI, 执行功能正常; EI, 执行功能损害。\*表示与 HC 组比较时有组间差异; #表示与 ENI-rTLE 组比较时有组间差异。P<0.05 组间比较有统计学差异



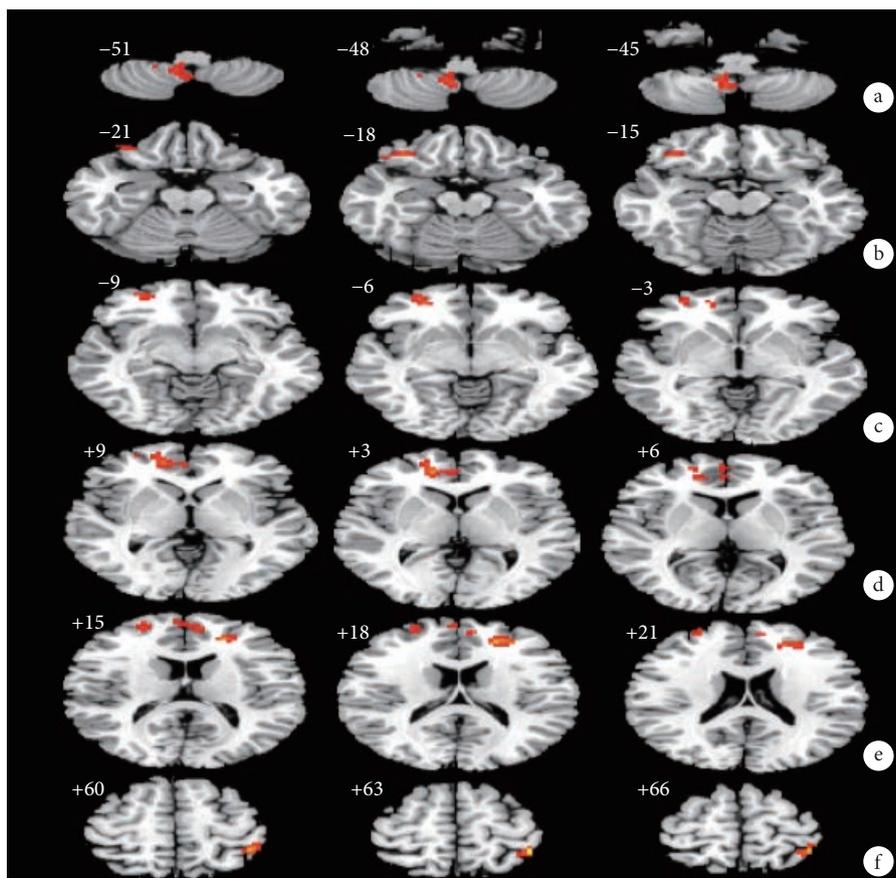


图3 右侧小脑叶Ⅶ全脑功能连接分析组间差异脑区

a. 右侧小脑叶Ⅸ; b. 右侧眶部额下回; c. 右侧眶部额中回; d. 右侧额上回; e. 左侧额中回; f. 左侧顶叶下回

Specht 等<sup>[17]</sup> 基于威斯康辛卡片分类测试报道的执行任务下额顶网络的激活相似, 并且右侧前额叶高度参与反应选择和执行目标定向反应的过程, 左侧前额叶在归纳推理和反馈集成的过程中出现激活。左利手正常受试者在执行相关任务测试时成绩优于右利手正常受试者, 且均出现右侧大脑半球偏侧激活<sup>[18]</sup>。此外, 颞叶投射至小脑白质纤维连接具有同侧偏侧性, 在痫样放电的病理状态下与致痫灶同侧的小脑半球损害更为严重。因此, 本研究初步纳入 rTLE 患者探讨小脑对认知功能的影响。

既往研究表明 TLE 患者不同认知水平下存在脑功能结构动态性变化, 在认知损害的进程发挥重要作用。刘金萍等人基于警觉功能和复杂网络分析方法发现随着 TLE 患者警觉功能的降低, 脑网络全局属性(小世界属性、聚类系数)、海马旁回的节点效率和节点度逐渐降低, 而右侧中央后回的节点效率和节点度逐渐增高<sup>[19]</sup>。Yang 等<sup>[20]</sup> 通过独立成分分析发现 TLE 患者出现内侧视觉网络-左侧额顶网络、视空间网络-前默认网络、执行控制网络-感觉运动相关网络及执控制网络-左侧额顶网络的连接损害, 并且伴随着认知功能的下降执行控制网

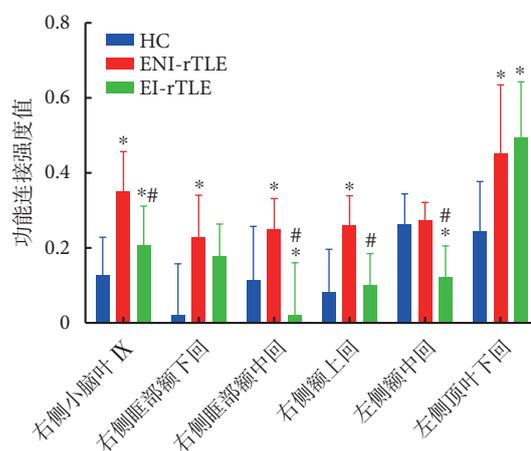


图4 右侧小脑叶Ⅶ全脑功能连接分析组间差异脑区

HC, 正常对照组; rTLE, 右侧颞叶癫痫; ENI, 执行功能正常; EI, 执行功能损害; \*表示与 HC 组比较时有组间差异; #表示与 ENI-rTLE 组比较时有组间差异。P<0.05 组间比较有统计学差异

络-左侧额顶网络和执行控制网络-感觉运动相关网络出现代偿性增强。另外一项对执行功能行亚组分析的 rs-fMRI 研究结果显示 TLE 患者执行功能的下降伴随执行控制网络-默认网络连接显著降低,

并与威斯康辛卡片分类测验成绩存在密切的相关性<sup>[21]</sup>。尽管大量的研究已经发现 TLE 患者存在小脑结构和功能的改变,但不同认知功能状态下小脑神经功能活动如何变化,目前还未见针对小脑的亚组分析研究。

小脑作为认知功能调节中枢,根据患者认知功能水平行亚组分析更能直接探索病理状态下小脑神经功能活动变化及与认知功能关系。本研究根据执行功能水平将 rTLE 患者分为 EI-rTLE 和 ENI-rTLE 组,运用分数低频振幅的研究方法发现右侧小脑叶Ⅷ和左侧小脑叶Ⅵ局部神经功能活动存在组间的差异。既往运用 rs-fMRI 的研究发现了与运动和认知相关的皮质小脑环路,其中小脑叶Ⅵ参与背侧齿状核构成的运动环路,同时也参与了由腹侧齿状核、小脑 crusⅡ和小脑叶ⅦⅡb 等构成的认知环路,并且与前额叶存在功能连接<sup>[22-24]</sup>。一项基于小脑激活的神经影像学 meta 分析提示小脑叶Ⅵ在言语工作记忆、空间处理和执行功能等任务实验出现明显的激活,小脑叶Ⅷ在工作记忆任务出现小范围的激活<sup>[25]</sup>。另外一 meta 分析同样报道了在认知相关任务中帕金森患者左侧小脑叶Ⅵ和小脑叶Ⅷ出现激活团块<sup>[26]</sup>。Kim 等<sup>[27]</sup>发现在首发精神疾病患者中左侧小脑叶Ⅵ体积减小,并且与执行功能呈现正相关关系。综合上述研究结果表明小脑叶Ⅵ和小脑叶Ⅷ与认知功能核心脑区存在功能连接,在多种认知任务过程中激活,其结构功能异常和认知损害密切相关。

小脑作为一个相对独立的模块化结构,通过齿状核、顶核及三对小脑脚等与大脑皮质、皮质下结构互相紧密连接。而人脑作为一个整体,各脑区以功能结构连接的方式与邻近或者远隔脑区发生密切联系,共同完成任务信息的加工。为了进一步探索 zfALFF 分析中差异小脑脑区在全脑范围内与其它脑区是否存在功能连接变化,本研究进一步将其定义为感兴趣区,行基于种子点的全脑功能连接分析。研究结果发现 rTLE 患者右侧小脑叶Ⅷ与双侧前额叶及下顶叶存在功能连接,且在 ENI-rTLE 组功能连接增强更为明显,在 EI-rTLE 组同时出现功能连接减弱。前额叶是注意功能的核心脑区,发出认知信号冲动并传递至全脑广泛脑区联合执行认知相关任务。Zhang 等<sup>[28]</sup>运用独立成分分析发现伴有海马硬化的 TLE 患者背内侧前额叶皮质神经元同步功能活动下降。Ofer 等<sup>[29]</sup>基于图论的方法观察到药物治疗后 TLE 患者无论有无痫样发作均出现内侧前额叶度中心度的降低。基于匹罗卡品-氯

化锂诱导的 TLE SD 大鼠的 rs-fMRI 研究显示海马 CA1 区与前额叶功能连接增强并与记忆评分成负相关<sup>[30]</sup>。其它静息态或者认知相关任务态 fMRI 研究中也证实了 TLE 患者前额叶功能激活强度出现不同程度的增强或者减弱,并参与认知损害的过程<sup>[9, 31]</sup>。下顶叶是默认网络的重要节点,参与注意和情景记忆等多种认知相关过程。基于言语工作任务态 MRI 研究显示正常对照组下顶叶出现激活,且在 TLE 患者中下顶叶与额叶下回的功能连接降低<sup>[32]</sup>。Holmes 等<sup>[33]</sup>运用神经影像研究发现 TLE 患者双侧下顶叶与左侧海马连接增强,揭示了 TLE 患者在病理状态下出现认知相关颞-顶环路的功能连接代偿性增强。在基于独立成分分析的研究中,发现了背外侧前额叶、顶叶及小脑参与注意功能网络系统,且在 TLE 中下顶叶激活强度减弱而前额叶增强<sup>[8, 34]</sup>。高血压病是认知障碍的危险因素,高血压患者额顶网络功能活动异常及额-顶叶双侧上纵束白质完整性破坏参与了执行功能的损害<sup>[35]</sup>。临床孤立综合征患者在认知任务态 MRI 中出现双侧下顶叶和额中回激活,且伴有认知损害的患者激活强度更高,提示这可能是减轻认知损害的调节机制<sup>[36]</sup>。因此,前额叶和下顶叶作为认知功能正常发挥的重要节点,在痫样放电等病理状态下其功能结构异常参与认知功能的损害。已有研究证实,在不同的病理条件下小脑通过功能连接增强、体积增大和代谢增高等方式发挥代偿效应,从而减轻相应的临床症状及延缓疾病的发展。本研究 zfALFF 和 FC 分析结果显示在 rTLE 患者执行功能正常到下降的过程中小脑在局部及全脑范围内神经功能活动强度呈现由逐步增强到减弱的趋势,揭示小脑通过神经功能活动增强减轻执行功能损害,发挥代偿作用;伴随着神经功能活动减弱,出现明显的执行功能下降,发挥失代偿作用。综上,小脑是认知网络的重要参与结构,在 TLE 患者认知功能下降过程中通过在局部及全脑范围内神经功能活动的重组发挥着重要的代偿-失代偿作用。

本研究尚存在以下局限性。首先,入组被试数量少、被试个体间的异质性及缺乏有效的临床因素分析和组间匹配,未来需要扩大被试数量并加强混杂因素分析和质量控制,提高研究结果的可靠性。其次,本研究根据执行功能水平进行亚组分析,而前瞻性纵向分析有助于深入理解疾病发展过程中小脑神经功能的动态性变化。此外,不同痫样发作形式其放电播散范围不同,是否对小脑影响存在差异仍值得进一步探讨。最后值得注意的是,本研究

结果中差异脑区与执行控制网络效应值间未发现明显的相关关系,这可能与入组被试数量少存在潜在关系,因此未来需要继续增加被试加强结果验证。

综上,本研究根据执行功能水平对 rTLE 患者分为不同亚组,基于分数低频振幅和种子点功能连接的分析方法发现 rTLE 患者小脑局部及与前额叶和下顶叶等认知相关脑区神经功能活动随着认知功能损害发生动态性重组,进一步阐释了小脑在认知逐渐损害的进程中发挥代偿和失代偿作用,并提示小脑可作为潜在干预靶点改善患者认知功能。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**补充作者贡献声明** 周霞负责实验设计、数据采集和分析、文章撰写及修改,黎春燕参与采集;陈俊伊、李胜华和易祖芳参与论文修改,范秉林和全雪梅参与论文修改和审核,郑金瓯负责论文选题、实验开展和论文审核。

#### 参考文献

- Orjuela-Rojas JM, Martinez-Juarez IE, Ruiz-Chow A, *et al.* Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Epilepsy Behav*, 2015, 51: 176-181.
- Pope RA, Thompson PJ, Rantell K, *et al.* Frontal lobe dysfunction as a predictor of depression and anxiety following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Res*, 2019, 152(1): 59-66.
- Limotai C, McLachlan RS, Hayman-Abello S, *et al.* Memory loss and memory reorganization patterns in temporal lobe epilepsy patients undergoing anterior temporal lobe resection, as demonstrated by pre-versus post-operative functional MRI. *J Clin Neurosci*, 2018, 55(1): 38-44.
- Bao Y, He R, Zeng Q, *et al.* Investigation of microstructural abnormalities in white and gray matter around hippocampus with diffusion tensor imaging (DTI) in temporal lobe epilepsy (TLE). *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 44-49.
- Beheshti I, Sone D, Farokhian F, *et al.* Gray matter and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy patients with and without hippocampal sclerosis. *Front Neurol*, 2018, 9(1): 107.
- Ahmadian N, van Baarsen K, van Zandvoort M, *et al.* The cerebellar cognitive affective syndrome-a meta-analysis. *Cerebellum*, 2019, 18(4): 941-950.
- Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 1998, 121 ( Pt 4): 561-579.
- Li J, Chen X, Ye W, *et al.* Alteration of the alertness-related network in patients with right temporal lobe epilepsy: a resting state fMRI study. *Epilepsy Res*, 2016, 127(2): 252-259.
- Guo L, Bai G, Zhang H, *et al.* Cognitive functioning in temporal lobe epilepsy: a BOLD-fMRI study. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(24): 8361-8369.
- Zhang Z, Liao W, Xu Q, *et al.* Hippocampus-associated causal network of structural covariance measuring structural damage progression in temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3): 753-766.
- Liao H, Liao M, Xu L, *et al.* Integrative analysis of h-prune as a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *E Bio Medicine*, 2019, 41(2): 310-319.
- Grant RW, O'Brien KE, Waxler JL, *et al.* Personalized genetic risk counseling to motivate diabetes prevention: a randomized trial. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 13-19.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, *et al.* Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14(2): 340-347.
- Huang H, Huang D, Luo C, *et al.* Abnormalities of regional brain activity and executive function in patients with temporal lobe epilepsy: a cross-sectional and longitudinal resting-state functional MRI study. *Neuroradiology*, 2024, 66(5): 1093-1104.
- Qin L, Jiang W, Zheng J, *et al.* Alterations functional connectivity in temporal lobe epilepsy and their relationships with cognitive function: a longitudinal resting-state fMRI study. *Front Neurol*, 2020, 11(3): 625.
- 郑金瓯, 党超, 梁志坚, 等. 颞叶癫痫患者执行功能的功能磁共振研究. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37: 166-170.
- Specht K, Lie CH, Shah NJ, *et al.* Disentangling the prefrontal network for rule selection by means of a non-verbal variant of the Wisconsin Card Sorting Test. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(11): 1734-1743.
- Beratis IN, Rabavilas AD, Kyprianou M, *et al.* Investigation of the link between higher order cognitive functions and handedness. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2013, 35(2): 393-403.
- Liu J, Zhou X, Zhang Z, *et al.* Disrupted functional network in patients with temporal lobe epilepsy with impaired alertness. *Epilepsy Behav*, 2019, 101: 106573.
- Yang H, Zhang C, Liu C, *et al.* Brain network alteration in patients with temporal lobe epilepsy with cognitive impairment. *Epilepsy Behav*, 2018, 81: 41-48.
- Zhang C, Yang H, Qin W, *et al.* Characteristics of resting-state functional connectivity in intractable unilateral temporal lobe epilepsy patients with impaired executive control function. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11(3): 609.
- Bernard JA, Peltier SJ, Benson BL, *et al.* Dissociable functional networks of the human dentate nucleus. *Cereb Cortex*, 2014, 24(12): 2151-2159.
- Habas C, Kamdar N, Nguyen D, *et al.* Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci*, 2009, 29(20): 8586-8594.
- Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb Cortex*, 2009, 19(11): 2485-2497.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 2009, 44(2): 489-501.
- Solstrand Dahlberg L, Lungu O, Doyon J. Cerebellar contribution to motor and non-motor functions in Parkinson's Disease: a meta-analysis of fMRI findings. *Front Neurol*, 2020, 11(1): 127.
- Kim T, Lee KH, Oh H, *et al.* Cerebellar structural abnormalities associated with cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Front Psychiatry*, 2018, 9(1): 286.
- Zhang Z, Lu G, Zhong Y, *et al.* Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res*, 2010, 1323: 152-160.
- Ofer I, LeRose C, Mast H, *et al.* Association between seizure

- freedom and default mode network reorganization in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 90: 238-246.
- 30 Jiang Y, Liu DF, Zhang X, *et al.* Microstructure and functional connectivity-based evidence for memory-related regional impairments in the brains of pilocarpine-treated rats. *Brain Res Bull*, 2020, 154(1): 127-134.
- 31 Lv ZX, Huang DH, Ye W, *et al.* Alteration of functional connectivity within visuospatial working memory-related brain network in patients with right temporal lobe epilepsy: a resting-state fMRI study. *Epilepsy Behav*, 2014, 35: 64-71.
- 32 Huang W, Huang D, Chen Z, *et al.* Alterations in the functional connectivity of a verbal working memory-related brain network in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett*, 2015, 602(1): 6-11.
- 33 Holmes M, Folley BS, Sonmezturk HH, *et al.* Resting state functional connectivity of the hippocampus associated with neurocognitive function in left temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(3): 735-744.
- 34 Zhang Z, Zhou X, Liu J, *et al.* Aberrant executive control networks and default mode network in patients with right-sided temporal lobe epilepsy: a functional and effective connectivity study. *Int J Neurosci*, 2020, 130(3): 683-693.
- 35 Li X, Liang Y, Chen Y, *et al.* Disrupted frontoparietal network mediates white matter structure dysfunction associated with cognitive decline in hypertension patients. *J Neurosci*, 2015, 35(24): 10015-10024.
- 36 Forn C, Rocca MA, Valsasina P, *et al.* Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. *Mult Scler*, 2012, 18(1): 153-163.

收稿日期: 2026-01-03 修回日期: 2026-01-23

# 基于 FAERS 的未成年人使用抗癫痫发作药物的代谢类不良事件安全性评价



单晴<sup>1,2</sup>, 陈燕<sup>1,2</sup>, 赵玉<sup>1,2</sup>, 马萍<sup>1,2</sup>, 郭晋敏<sup>1,2</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院 药剂科 (济南 250031)  
2. 济南市个性化临床用药安全监测及药物警戒研究重点实验室 (济南 250031)

**【摘要】** 目的 本研究旨在评估未成年人群中抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 使用后代谢类不良事件的安全性特征, 通过识别不同年龄阶段的风险信号, 为临床个体化用药及药物警戒提供循证支持。方法 基于美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (adverse event reporting system, FAERS) 2013 年第一季度至 2024 年第三季度的数据, 筛选 0~18 岁未成年人使用 ASMs 后发生的代谢类不良事件报告。采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR)、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 及贝叶斯置信传播神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 等数据挖掘方法, 结合 MedDRA 26.1 术语集进行标准化分类, 分析葡萄糖、脂质、蛋白质/氨基酸、骨/钙/磷/镁及微量元素等代谢通路的不良反应信号。按年龄分为婴儿 (0~2 岁)、幼儿 (2~6 岁)、儿童 (6~12 岁) 和青少年 (12~18 岁) 四组, 开展分层安全性评价。结果 共纳入 2 356 份代谢类不良事件报告, 蛋白质及氨基酸代谢异常在全部人群中均有信号, 且在未成年人群中信号最强 (ROR=5.44)。骨/钙/镁/磷代谢异常 (ROR=1.59)、铁/微量元素代谢异常 (ROR=1.83) 及嘌呤及嘧啶代谢异常 (ROR=1.75) 为未成年人群中特有信号。丙戊酸钠、托吡酯、左乙拉西坦、加巴喷丁等药物在多个代谢通路中显示较强风险信号, 尤以高氨血症、低钙血症、低镁血症等为主。不同年龄段风险谱存在差异: 0~2 岁组拉考沙胺相关骨代谢异常信号突出; 2~6 岁组吡仑帕奈相关氨基酸代谢异常信号显著; 12~18 岁组氯硝西泮与加巴喷丁在铁/微量元素代谢异常中 ROR 值高达 48 以上。新型 ASMs 整体诱发时间晚于传统 ASMs (中位时间 38 vs. 8 天), 提示其代谢毒性发生相对延迟但持续时间更长。结论 未成年人使用 ASMs 可引发多系统代谢紊乱, 且不同药物、不同年龄阶段风险特征差异显著。建议临床在用药过程中加强代谢指标动态监测, 尤其关注高风险药物在特定年龄窗口的潜在毒性, 推动精准用药与早期干预策略的建立。

**【关键词】** 抗癫痫发作药物; 未成年人; 代谢异常; 药物警戒; FAERS; 数据挖掘; 安全性评价

## Safety evaluation of metabolic adverse events associated with anti-seizure medications use in minors based on FAERS

SHAN Qing<sup>1,2</sup>, CHEN Yan<sup>1,2</sup>, ZHAO Yu<sup>1,2</sup>, MA Ping<sup>1,2</sup>, GUO Jinmin<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmacy, The 960th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Jinan 250031, China

2. Jinan Key Laboratory of Individualized Clinical Medication Safety Monitoring and Pharmacovigilance Research, Jinan 250031, China

Corresponding author: GUO Jinmin, Email: gjm90h@126.com

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the safety profiles of anti-seizure medications (ASMs) regarding metabolic adverse events in the pediatric population, identify risk signals across different age stages, and provide evidence-based support for clinical individualized medication and pharmacovigilance. **Methods** Data from the Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system (FAERS) spanning Q1 2013 to Q3 2024 were analyzed. Reports involving metabolic adverse events in patients aged 0~18 years after ASMs use were screened. Data mining methods, including Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN), were applied. Standardized classification was performed using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v26.1 to analyze adverse reaction signals across metabolic pathways, including glucose, lipids, proteins/amino acids, and bone/calcium/phosphorus/magnesium, as well as trace metals. Stratified safety



evaluations were conducted across four age groups: infants (0~2 years), toddlers (2~6 years), children (6~12 years), and adolescents (12~18 years). **Results** A total of 2,356 metabolic adverse event reports were included. Significant signals were observed for protein and amino acid metabolism disorders (ROR=5.44), bone/calcium/magnesium/phosphorus metabolism disorders (ROR=1.59), and iron/trace metal metabolism disorders (ROR=1.83), with some signals being specific to the pediatric population. Several drugs, including valproate, topiramate, levetiracetam, and gabapentin, showed strong risk signals across multiple metabolic pathways, primarily manifesting as hyperammonemia, hypocalcemia, and hypomagnesemia. Risk profiles varied significantly by age group: lacosamide showed prominent signals for bone metabolism disorders in the 0~2 years group; perampanel showed significant signals for amino acid metabolism disorders in the 2~6 years group; and in the 12~18 years group, clonazepam and gabapentin showed extremely high ROR values (>48) for iron/trace metal metabolism disorders. The median onset time for metabolic adverse events associated with novel ASMs was significantly later than that of traditional ASMs (38 days vs. 8 days), suggesting a relatively delayed but prolonged metabolic toxicity for newer agents. **Conclusion** The use of ASMs in minors can trigger multi-system metabolic disturbances, with significant differences in risk profiles across different drugs and age groups. We recommend strengthening the dynamic monitoring of metabolic parameters during treatment, with particular attention to the potential toxicity of high-risk drugs within specific age windows, thereby promoting the establishment of precision dosing and early intervention strategies.

**【Key words】** Anti-seizure medications; Minors; Metabolic disorders; Pharmacovigilance; FAERS; Data mining; Safety evaluation

癫痫是儿童及青少年时期最常见的慢性神经系统疾病之一，全球约有 5 000 万患者，其中近半数在未成年时期起病<sup>[1, 2]</sup>。抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 作为主要治疗手段，其长期使用在控制发作的同时，亦可能带来一系列不良反应，尤其对处于快速生长发育阶段的未成年人，药物对代谢系统的潜在干扰不容忽视<sup>[3]</sup>。近年来，随着新型 ASMs 的不断上市，临床用药选择日益丰富，但不同药物在儿童各发育阶段的代谢安全性差异尚未系统阐明<sup>[4]</sup>。

代谢类不良事件涵盖糖、脂、蛋白质、骨矿物质及维生素等多个维度，不仅影响患儿的营养状态与生长发育，还可能增加远期慢性病风险。例如，丙戊酸钠已被证实可导致体重增加、胰岛素抵抗及高脂血症<sup>[5, 6]</sup>；托吡酯和唑尼沙胺则与代谢性酸中毒及骨密度降低相关<sup>[7, 8]</sup>。然而，现有研究多集中于单一药物或成人人群，缺乏针对未成年人、特别是按年龄细分 (如婴儿、幼儿、儿童、青少年) 的系统性药物警戒分析。

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (adverse event reporting system, FAERS) 作为全球最大的自发报告数据库之一，为识别药物潜在安全性信号提供了宝贵的真实世界数据资源。通过数据挖掘方法 [如报告比值比 (reporting odds ratio, ROR)、贝叶斯置信传播神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 等]，可在早

期发现罕见或迟发性不良反应信号，尤其适用于儿童这一伦理限制较多、临床试验数据有限的人群<sup>[9]</sup>。

鉴于此，本研究基于 FAERS 数据库，聚焦 27 种常用 ASMs，经初步筛选后对其中 14 种药物在 0~18 岁未成年人中引发的代谢类不良事件进行分层分析，依据 MedDRA 标准将代谢异常归类为葡萄糖、蛋白质/氨基酸、骨/钙/磷/镁、脂质等关键通路，并按年龄划分为婴儿 (0~2 岁)、幼儿 (2~6 岁)、儿童 (6~12 岁) 及青少年 (12~18 岁) 四个亚组，旨在系统评估不同 ASMs 在不同发育阶段的代谢安全性特征，为临床合理选药、个体化治疗及药物警戒监管提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究数据来源于美国 FDA 的 FAERS，涵盖 2013 年第一季度-2024 年第三季度期间提交的全部公开数据。FAERS 数据库包含患者基本信息 (demographic information, DEMO)、药物信息 (drug information, DRUG)、不良事件 (reaction/adverse event, REAC)、结局 (outcome, OUTC)、报告来源 (reportsource, RPSR)、治疗时长 (therapy dates, THER) 及适应证 (indication, INDI) 7 个数据表。

### 1.2 数据处理

依据 Caseid 字段识别并去除重复报告，对同一病例号的多条记录保留最近提交版本 (基于 FDA\_DT 报告日期判定)；将 DEMO 通过 Primaryid 字段与

其他子表 (DRUG、REAC 等) 进行关联映射。药物名称标准化采用美国范德堡大学开发的 Medex\_UIIMA\_1.3.7 工具处理<sup>[9, 10]</sup>, 统一将商品名及缩略语转换为通用名称。所有不良事件术语严格遵循 MedDRA v24.1 版本的编码规范, 在首选术语 (PT) 层级完成标准化映射。

### 1.3 研究对象与分组

研究对象限定为年龄 ≤ 18 岁的未成年人, 依据 MedDRA 人群分类标准划分为四个亚组: 婴儿 (0 ≤ 2 岁)、幼儿 (2 ~ 6 岁)、儿童 (6 ~ 12 岁) 和青少年 (12 ~ 18 岁)。纳入分析的 ASMs 共 27 种, 包括传统与新型药物, 主要依据 FDA 批准说明书及临床常用性进行筛选。

### 1.4 数据提取与标准化

本研究纳入 27 种 ASMs, 通用名详见后文附表 1, 首要可疑 (primary suspected, PS) 药物为上述 ASMs 中任一种的不良事件报告, 所有不良事件术语依据《监管活动医学词典》(MedDRA 24.1) 进行标准化映射, 首选术语 (preferred term, PT) 归类至高位语组 (high-level group term, HLGT), 重点关注“葡萄糖代谢疾病 (包括糖尿病)”“蛋白质及氨基酸代谢异常”“骨、钙、镁及磷代谢异常”“脂质代谢类异常”“铁及微量元素代谢异常”等 HLGT 类别, 共包含 PT 249 个, 详见附表 2, 并对适应症中包含有该部分 PT 的病例进行剔除。

### 1.5 数据分析

本研究采用基于经典的四格表基础上的比例失衡法进行信号分析, 对未成年人使用 ASMs 后发生的代谢类不良事件进行信号检测。所有统计分析均基于 R 软件 (version 4.4.2) 及和 Office Excel 2021 软件完成。

**1.5.1 统计分析** 采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法与和信息成分法 (information component, IC) 法进行初步筛选, 其中 IC 法融合贝叶斯判别原理, 显著提升早期不良事件识别效能<sup>[10-12]</sup> (详见表 1)。

$$IC = \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$$

参考相关文献, 设定阳性信号需同时满足以下条件<sup>[9-12]</sup>:  $a \geq 3$ ,  $PRR \geq 2$ ,  $ROR 95\%CI \geq 1$ , 卡方 ( $\chi^2$ )  $\geq 4$ , IC 下限 (即 IC-2SD)  $> 0$ 。仅当上述条件均满足时, 判定该药物-不良事件组合存在潜在安全性信号。

**1.5.2 分层与亚组分析** 为探究不同发育阶段的风

表 1 比例失衡法四格表

药物	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

险差异, 本研究按年龄分层 (婴儿、幼儿、儿童、青少年) 分别计算上述统计量。同时, 针对不同药物类别 (传统 ASMs 与新型 ASMs), 分析代谢类不良事件的诱发时间分布特征, 采用中位数 (四分位距) 描述数据集中趋势, 并进行 T 检验以比较两组差异。

## 2 结果

### 2.1 研究样本基本特征

本研究共纳入 2013 年第一季度-2024 年第三季度 FAERS 数据库中与 ASMs 相关的代谢类不良事件报告 2 356 份, 有效病例 1, 175 例, 涉及 27 种 ASMs 及 26 个 MedDRA PT。研究人群按年龄分组: 婴儿组 (0 ≤ 2 岁) 264 例 (22.47%), 幼儿组 (2 ~ 6 岁) 202 例 (17.19%), 儿童组 (6 ~ 12 岁) 235 例 (20.00%), 青少年组 (12 ~ 18 岁) 474 例 (40.34%)。性别构成显示, 总体男性 556 例 (47.32%), 女性 590 例 (50.21%), 性别分布无显著偏倚。其中, 婴儿组男性占比高于女性 (56.44% vs. 37.50%), 而青少年组女性占比相对较高 (60.97% vs. 37.55%)。报告来源以美国为主, 占总报告数的 78.6%, 其余来自欧洲、亚洲及加拿大等地区, 详见表 2。

### 2.2 代谢类不良事件总体信号特征与年龄特异性

基于 HLGT 分类, 共识别出 4 类显著代谢异常信号, 其中蛋白质及氨基酸代谢异常 [ROR=5.44, 95%CI (4.83, 6.11)]、骨、钙、镁及磷代谢异常 [ROR=1.59, 95%CI (1.43, 1.76)]、铁及微量元素代谢异常 [ROR=1.83, 95%CI (1.41, 2.37)] 及嘌呤及嘧啶代谢异常 [ROR=1.75, 95%CI (1.22, 2.51)] 在未成年人人群中具有统计学显著性。上述信号中, 骨、钙、镁及磷代谢异常, 铁及微量元素代谢异常, 以及嘌呤及嘧啶代谢异常为未成年人特有信号, 在成年及老年组中未检出显著关联, 详见图 1。蛋白质及氨基酸代谢异常在全部人群中均有信号, 且在未成年人中信号强度最高, 提示该类代谢通路对 ASMs 暴露尤为敏感。

### 2.3 未成年不同年龄组代谢异常信号分布特征

按年龄分层分析显示, 代谢类不良事件报告数

表 2 ASM 相关代谢类不良事件报告基本信息 ( 未成年人 )

	0~2岁	2~6岁	6~12岁	12~18岁	总(0~18)
总例数	264	202	235	474	1175
性别					
男性	149 (56.44%)	97 (48.02%)	132 (56.17%)	178 (37.55%)	556 (47.32%)
女性	99 (37.50%)	102 (50.50%)	100 (42.55%)	289 (60.97%)	590 (50.21%)
未知	16 (6.06%)	3 (1.49%)	3 (1.28%)	7 (1.48%)	29 (2.47%)
结局					
死亡	32 (12.12%)	10 (4.95%)	17 (7.23%)	47 (9.92%)	106 (9.02%)
危及生命	30 (11.36%)	30 (14.85%)	26 (11.06%)	93 (19.62%)	179 (15.23%)
住院-初始或延长	92 (34.85%)	106 (52.48%)	106 (45.11%)	198 (41.77%)	502 (42.72%)
残疾	5 (1.89%)	6 (2.97%)	3 (1.28%)	17 (3.59%)	31 (2.64%)
先天性异常	\	\	5 (2.13%)	1 (0.21%)	6 (0.51%)
需采取干预措施	\	\	1 (0.43%)	1 (0.21%)	2 (0.17%)
其他严重医学事件	82 (31.06%)	46 (22.77%)	74 (31.49%)	104 (21.94%)	306 (26.04%)
未知	23 (8.71%)	4 (1.98%)	3 (1.28%)	13 (2.74%)	43 (3.66%)
上报者					
医师	117 (44.32%)	84 (41.58%)	92 (39.15%)	183 (38.61%)	476 (40.51%)
医疗专业人员	36 (13.64%)	43 (21.29%)	44 (18.72%)	99 (20.89%)	222 (18.89%)
律师	1 (0.38%)	1 (0.50%)	\	6 (1.27%)	8 (0.68%)
药剂师	5 (1.89%)	8 (3.96%)	5 (2.13%)	11 (2.32%)	29 (2.47%)
消费者	38 (14.39%)	13 (6.44%)	44 (18.72%)	49 (10.34%)	144 (12.26%)
其他	52 (19.70%)	49 (24.26%)	45 (19.15%)	112 (23.63%)	258 (21.96%)
未知	15 (5.68%)	4 (1.98%)	5 (2.13%)	14 (2.95%)	38 (3.23%)
上报国家 (前五)					
	德国 (56)	美国 (60)	美国 (63)	美国 (178)	美国 (368)
	美国 (67)	日本 (25)	法国 (35)	加拿大 (44)	日本 (112)
	日本 (34)	法国 (25)	加拿大 (29)	日本 (41)	德国 (94)
	英国 (20)	加拿大 (13)	意大利 (15)	德国 (38)	加拿大 (86)
	法国 (15)	意大利 (13)	日本 (12)	英国 (20)	法国 (75)

量随年龄增长呈上升趋势,青少年组报告数最多 ( $n=474$ ), 婴儿组次之 ( $n=264$ ), 幼儿组最少 ( $n=202$ )。信号分布呈现年龄依赖性特征: 婴儿组 (0~2岁): 拉考沙胺相关骨、钙、镁及磷代谢异常信号显著 ( $n=10$ ,  $ROR=17.06$ ); 脂质代谢异常相关药物达 6 种, 提示早期用药可能存在脂代谢干扰。幼儿组 (2~6岁): 27 种 ASM 中有 14 种检出有效代谢信号, 其中吡仑帕奈相关蛋白质及氨基酸代谢异常信号尤为突出 ( $n=12$ ,  $ROR=50.02$ )。儿童组 (6~12岁): 信号分布相对均衡, 托吡酯、丙戊酸钠在多个代谢通路中持续呈现中等强度信号。青少年组 (12~18岁): 氯硝西洋与加巴喷丁在铁及

微量金属代谢异常中  $ROR$  值分别达 48.82 与 51.39 ( $n=3$ ), 虽病例数较少, 但信号强度极高, 需警惕潜在微量元素失衡风险, 详见图 2。

#### 2.4 不同 ASM 代谢类不良事件的高位语 (HLGT) 分布

在 14 种重点分析的 ASM 中, 传统药物与新型药物均在多个代谢通路中检出信号。蛋白质及氨基酸代谢异常: 除劳拉西洋与地西洋外, 其余药物均检出有效信号, 主要表现为高氨血症, 其中丙戊酸钠信号最强 ( $n=147$ ,  $ROR=16.8$ ), 提示其线粒体功能干扰机制可能贯穿各年龄阶段。骨、钙、镁及磷代谢异常: 劳拉西洋在低磷血症 ( $n=12$ ,  $ROR=$

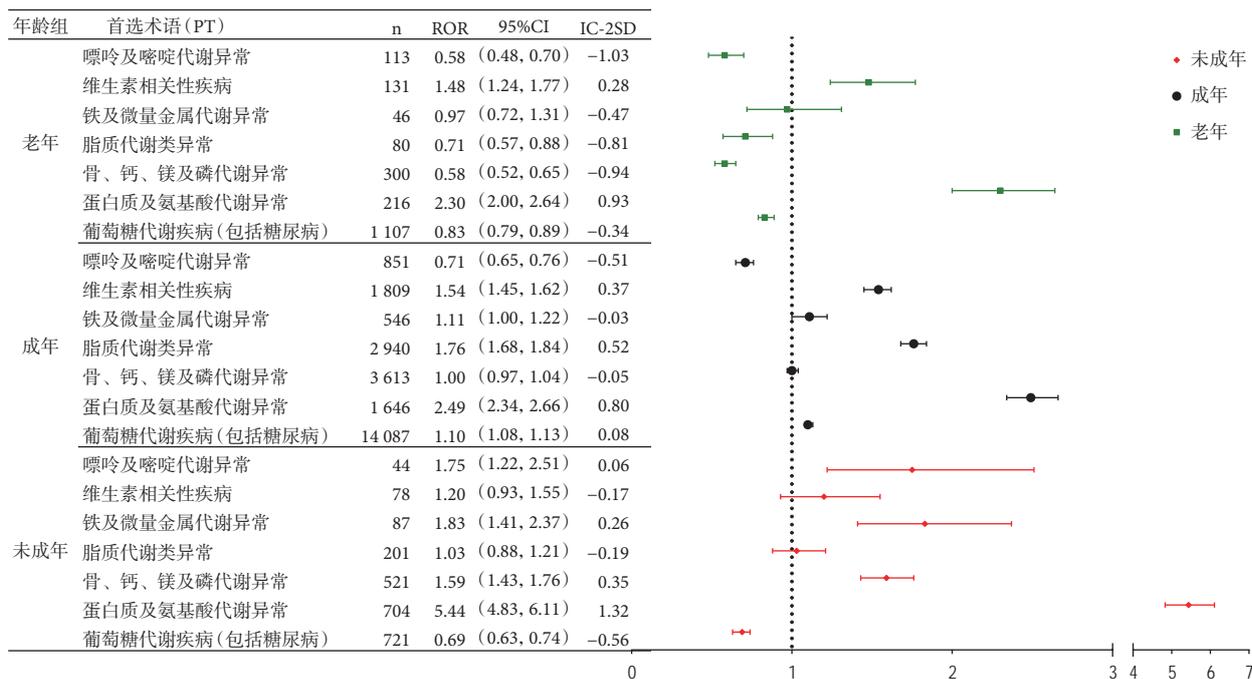


图1 ASMs 药物相关代谢类不良事件 HLGT 信号监测结果

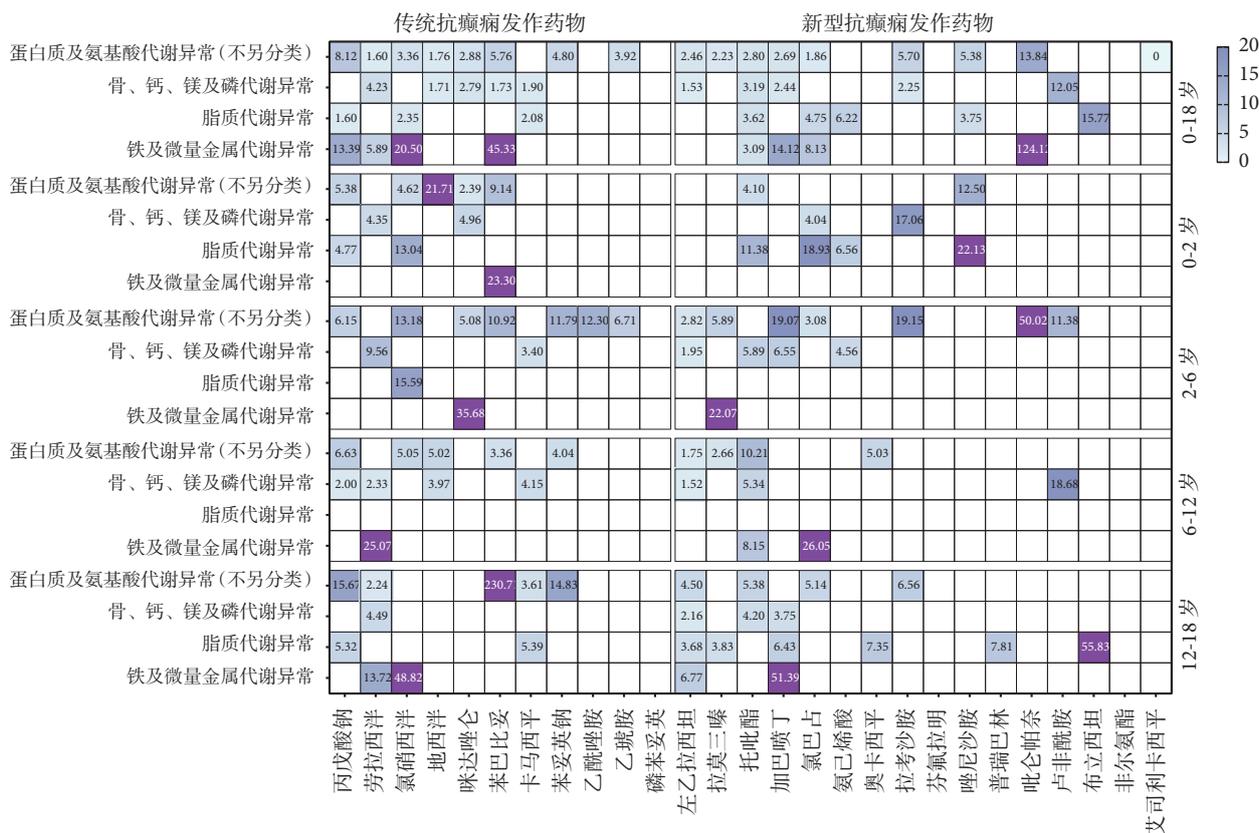


图2 ASMs 药物相关代谢类不良事件 HLGT 信号监测结果 (未成年人)

4.31)、低钙血症( $n=12$ ,  $ROR=3.92$ )、低镁血症( $n=12$ ,  $ROR=6.08$ )、高磷酸血症( $n=12$ ,  $ROR=8.16$ )、手足搐搦( $n=12$ ,  $ROR=7.84$ )等 PT 水平信号集中,提示其可能影响钙离子通道或维生素 D 代谢。脂质代

谢异常与铁及微量元素代谢异常相关 PT 报告数量较少,信号分散,但氯硝西泮与加巴喷丁在青少年组的极端 ROR 值提示潜在临床意义,需进一步验证(图3)。

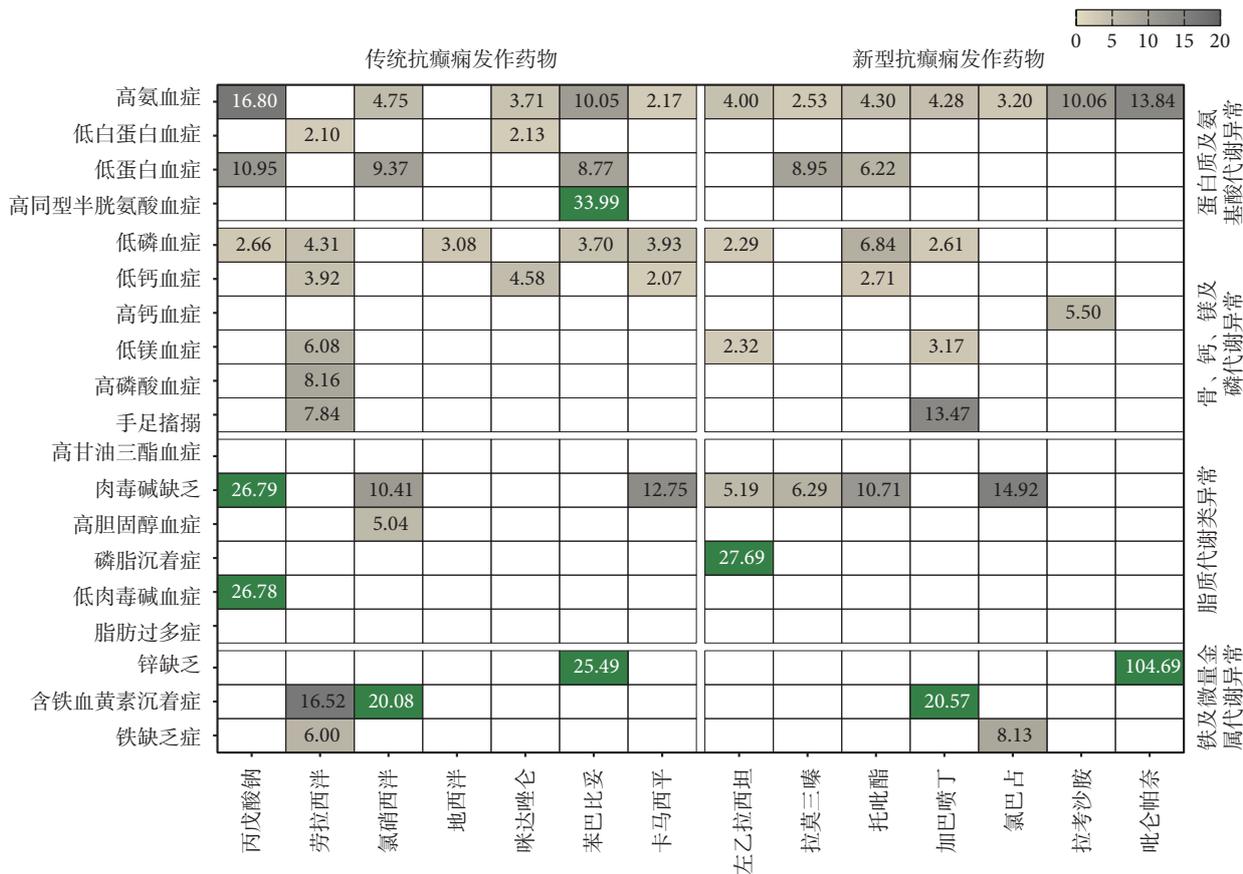


图3 14种ASMs药物相关代谢类不良事件PT信号监测结果

### 2.5 传统与新型ASMs代谢不良事件发生时间的差异

纳入分析的7个HLGT类别中，排除诱发时间未知病例后，统计显示：传统ASMs相关代谢事件平均发生时间为107.87天，中位时间为8.00天；新型ASMs平均发生时间为295.90天，中位时间为38.00天，显著长于传统药物 ( $P < 0.001$ )。具体药物中，传统ASMs咪达唑仑中位发生时间仅为1.00天，而新型ASMs托吡酯中位时间为255.00天，详见图4。提示新型药物代谢毒性发生更迟缓，可能与药代动力学特性改变或长期累积效应有关。该结果提示临床监测应覆盖长期用药阶段，尤其对新型ASMs需建立长期随访机制。

### 3 讨论

ASMs作为儿童及青少年癫痫治疗的核心手段，在有效控制发作的同时，其对代谢系统的潜在影响日益受到关注。现有大量研究证实，ASMs与未成年人人群中多种代谢类不良事件密切相关，涵盖骨矿物质代谢紊乱、糖脂代谢异常、氨基酸失衡及微量营养素缺乏等多个方面，构成影响患儿长期健康的重要安全隐患<sup>[13, 14]</sup>。由于儿童处于生长发育的

关键阶段，各器官系统尚未成熟，药物对代谢通路的干扰可能产生比成人更为深远的影响<sup>[15]</sup>。

#### 3.1 代谢类不良事件信号的普遍性与特异性解析

本研究识别出7类显著代谢异常信号，其中蛋白质及氨基酸代谢异常信号最强 ( $ROR=5.44$ )，提示ASMs对氮代谢通路的广泛干扰。丙戊酸钠相关的高氨血症在此类信号中尤为突出 ( $ROR=16.8$ )，与其已知的抑制尿素循环关键酶导致高氨血症线粒体毒性机制一致<sup>[5, 6]</sup>。这一发现与既往研究相符，进一步证实其在儿童群体中的代谢风险需持续关注。

值得注意的是，骨、钙、镁及磷代谢异常、铁及微量元素代谢异常及嘌呤及嘧啶代谢异常为未成年人特有信号，在成人组未达统计显著性。这一现象可能与未成年人骨骼发育活跃、矿物质需求高、代谢调节系统尚未成熟有关。例如，拉考沙胺在婴儿组引发显著骨代谢异常 ( $ROR=17.06$ )，可能与其对电压门控钠通道的选择性作用间接影响钙稳态有关，但具体机制尚待功能研究验证<sup>[16-18]</sup>。此类年龄特异性信号的发现，提示我们在评估ASMs安全性时，应建立“发育阶段导向”的风险评估框架，而非简单沿用成人标准。

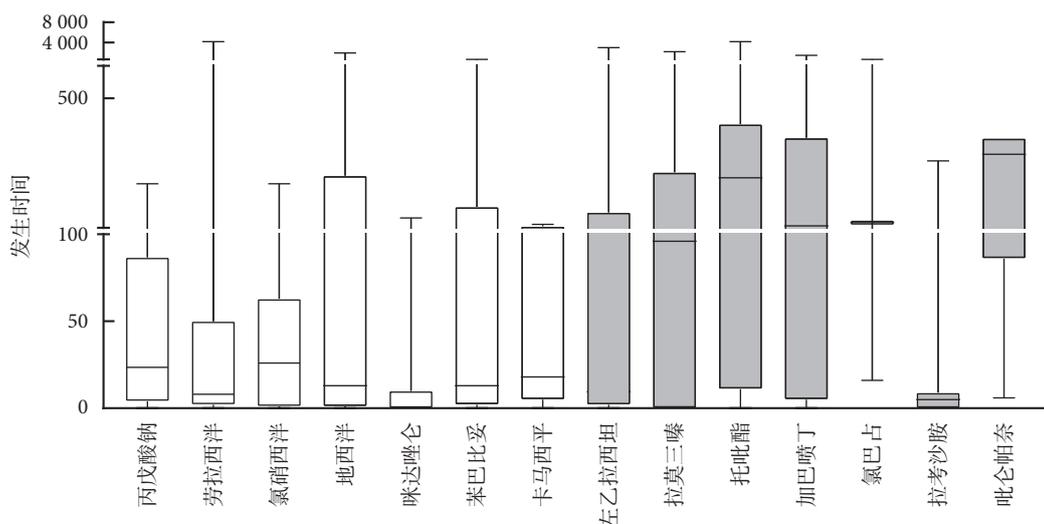


图4 14种 ASMs 药物相关代谢类不良事件的发生时间

### 3.2 年龄分层下的代谢风险演变规律

本研究发现代谢不良事件报告数量随年龄增长而上升，青少年组最高 (40.34%)，这可能与该群体用药种类增多、联合用药比例上升及自我管理能力和不足有关。然而，信号强度分布呈现明显年龄依赖性。婴儿期对骨代谢异常敏感，可能与快速骨矿化过程易受药物干扰有关<sup>[18]</sup>；幼儿期吡仑帕奈引发的蛋白质及氨基酸代谢异常信号极强 (ROR=50.02)，提示其在幼儿儿童中代谢负荷较大，需警惕营养失衡；青少年期氯硝西泮与加巴喷丁在微量元素代谢异常中呈现极端高 ROR 值 (>48)，尽管病例数少 (n=3)，但信号强度不可忽视，可能与长期使用导致锌、硒等微量元素排泄增加有关<sup>[19]</sup>。上述结果提示，ASMs 的代谢毒性并非均一分布，而是随发育阶段动态演变。临床应根据年龄特点制定个体化监测策略：婴儿期重点监测钙磷平衡，幼儿期关注蛋白质营养状态，青少年期则需纳入微量元素筛查。

### 3.3 不同 ASMs 的代谢毒性谱差异及其机制

传统 ASMs 如丙戊酸钠、劳拉西泮在多种代谢通路中持续呈现中高强度信号，与其广泛药理作用谱一致。丙戊酸钠的高氨血症风险已广为人知，但本研究进一步证实其在未成年人中仍为最显著的代谢风险药物，提示临床在使用时应加强基线及定期肝功能与血氨监测<sup>[5, 6]</sup>。在骨代谢方面，酶诱导类 ASMs 如苯妥英钠、卡马西平及丙戊酸钠已被证实可加速维生素 D 的肝代谢，导致其活性形式 25-(OH)D 水平下降，进而引发钙吸收障碍、甲状旁腺功能代偿性亢进及骨矿化不足，增加骨质疏松和骨折风险<sup>[20-22]</sup>。

新型 ASMs 虽总体安全性较好，但并非无风

险。加巴喷丁在低磷、低镁及手足搐搦中集中信号，提示其可能通过 GABA 受体介导影响钙离子通道功能，或干扰维生素 D 活化，值得进一步机制研究。因此，临床建议对接受 ASM 治疗的患儿常规监测维生素 D 水平，并适时补充以预防骨骼并发症<sup>[23]</sup>。氯硝西泮与加巴喷丁在青少年中出现的极端高 ROR 值，虽基于小样本，但警示我们新型药物的“长尾效应”——即低频但高危害的风险可能在长期使用后显现。此外，脂质与微量元素代谢相关 PT 报告较少，信号分散，可能与临床认知不足、报告率低有关，也可能反映此类异常尚未被充分编码或识别。建议未来在电子病历系统中加强代谢不良事件的结构化记录，提升信号检测能力<sup>[24, 25]</sup>。

### 3.4 传统与新型 ASMs 代谢不良事件发生时间差异的临床启示

本研究发发现，传统 ASMs 相关代谢事件中位发生时间为 8.00 天，显著早于新型 ASMs 的 38.00 天，且新型药物平均发生时间达 295.90 天，提示其毒性具有延迟性与隐匿性。咪达唑仑极短的中位发生时间 (1.00 天) 则提示其急性代谢毒性风险，适用于短期镇静但不宜长期使用。传统药物毒性多发生于治疗初期，可能与急性代谢扰动有关，临床可通过早期监测及时干预；新型药物则可能通过慢性累积、表观遗传调控或肠道菌群改变等机制逐步影响代谢稳态，易被误认为“慢性疾病进展”而忽视。因此，对使用新型 ASMs 的患儿，应建立长期随访机制，即使在治疗稳定期也应定期评估代谢指标，避免迟发性损害。

鉴于未成年人生长发育的动态性和敏感性，药物引起的代谢紊乱可能在短期内表现为生长迟缓、

体重异常或实验室指标异常,长期则可能增加慢性疾病负担,影响生活质量与预后<sup>[25]</sup>。因此,抗癫痫治疗的目标不应仅局限于发作控制,更应关注药物对代谢稳态的整体影响。临床实践中应在选药时综合考虑药物的代谢安全性谱,尤其在婴幼儿和青春期等关键发育窗口期,优先选择代谢风险较低的药物,并建立定期的代谢监测机制。

#### 4 研究局限性与未来方向

本研究仍存在一定的局限性。首先,FAERS数据库属于自发呈报系统,存在固有的报告偏倚与选择偏倚,且无法计算不良事件的真实发生率,仅能用于信号生成而不能确立因果关系。其次,数据库中部分病例的临床信息(如具体药物剂量、给药方案、疗程、合并用药及患者基线代谢指标等)缺失或不完整,可能引入混杂偏倚,限制了本研究对剂量-效应关系及特定混杂因素的深入分析。此外,本研究主要关注单一药物的信号挖掘,尚未对临床常见的联合用药模式进行分层或交互作用分析,这可能影响对特定药物风险的精准评估。

尽管存在上述局限,本研究仍通过大样本数据挖掘,系统分析了ASMs在未成年人群中引发的代谢类不良事件信号特征,揭示了不同年龄阶段、不同药物类别及代谢通路间的显著差异。结果不仅验证了部分已知的药源性代谢紊乱模式,更发现了若干以往未被充分关注的年龄特异性信号与延迟性毒性趋势,为临床合理用药与长期监测提供了重要依据。未来的研究方向应包括开展多中心、前瞻性队列研究,对本研究识别出的高风险信号进行验证。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 单晴负责研究设计、统计分析、论文初稿撰写;陈燕负责数据收集、统计分析;赵玉负责结果验证、修改审校;马萍负责结果验证、修改审校;郭晋敏负责研究指导、经费支持。

#### 参考文献

- Menon RN, Helen Cross J. Childhood epilepsy. *Lancet* (London, England), 2025, 406(10503): 636-649.
- Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review. *Pediatric Annals*, 2015, 44(2): e36-e42.
- Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, *et al.* Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015, 15(2): CD001902.
- Belete TM. Recent progress in the development of new antiepileptic drugs with novel targets. *Annals of Neurosciences*, 2023, 30(4): 262-276.
- Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, *et al.* Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Research*, 2013, 107(1-2): 1-8.
- Zhang H, Lu P, Tang H, *et al.* Valproate-induced epigenetic upregulation of hypothalamic fto expression potentially linked with weight gain. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2021, 41(6): 1257-1269.
- Brandt C, Lahr D, May TW. Cognitive adverse events of topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 45: 261-264.
- Mirza NS, Alfirevic A, Jorgensen A, *et al.* Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2011, 21(5): 297-302.
- Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2004, 13(8): 519-523.
- Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001, 10(6): 483-486.
- Waller P, van Puijenbroek E, Egberts A, *et al.* The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: 'deuce'. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2004, 13(8): 525-528.
- Moore N, Thiessard F, Begaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005, 14(4): 285-286.
- Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clinical Pharmacokinetics*, 2006, 45(11): 1061-1075.
- Strolin Benedetti M, Ruty B, Baltes E. Induction of endogenous pathways by antiepileptics and clinical implications. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2005, 19(5): 511-529.
- Nair SS, Harikrishnan S, Sarma PS, *et al.* Metabolic syndrome in young adults with epilepsy. *Seizure*, 2016, 37: 61-64.
- Rahimdel A, Dehghan A, Moghadam MA, *et al.* Relationship between bone density and biochemical markers of bone among two groups taking carbamazepine and sodium valproate for epilepsy in comparison with healthy individuals in Yazd. *Electronic Physician*, 2016, 8(11): 3257-3265.
- Dilber B, Gürgen SG, Yazar U, *et al.* Effect of antiseizure drugs on growing bone in prepubertal non-epileptic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2025, 204: 115671.
- Matuszewska A, Nowak B, Nikodem A, *et al.* Antiepileptic stiripentol may influence bones. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(13): 7162.
- Inaloo S, Saki F, Paktinat M, *et al.* Evaluation of the metabolic syndrome criteria and body composition in ambulatory children with epilepsy using sodium valproate and carbamazepine in southern Iran: a case-control study. *Iranian Journal of Child Neurology*, 2020, 14(3): 47-56.
- Im DU, Kim SC, Chau GC, *et al.* Carbamazepine enhances adipogenesis by inhibiting wnt/ $\beta$ -catenin expression. *Cells*, 2019, 8(11): 1460.
- Hayes JF, Marston L, Walters K, *et al.* Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer

- treatment for bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS Medicine*, 2016, 13(8): e1002058.
- 22 Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, *et al.* Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Annals of Neurology*, 2009, 65(4): 448-456.
- 23 French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2011, 2(4): 141-158.
- 24 Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, *et al.* Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 74(11): 1485-1489.
- 25 Chochoł P, Arturo N, Łajczak P M, *et al.* Effects of antiseizure medications on lipid profile and weight in patients with epilepsy: a systematic review with meta-analysis. *CNS Drugs*, 2025, 39(12): 1221-1239.

收稿日期: 2026-01-16 修回日期: 2026-02-09

## • 专家述评 •

# 癫痫相关罕见病的临床分类体系构建及诊疗策略



李沁芮<sup>1,2</sup>, 杨志仙<sup>1,2</sup>, 段立嵘<sup>3</sup>, 秦炯<sup>1,2</sup>

1. 北京大学人民医院 儿科 (北京 100044)

2. 北京大学人民医院 癫痫中心 (北京 100044)

3. 中国抗癫痫协会 (北京 100053)

**【摘要】** 癫痫是多种罕见病的重要或常见临床表现之一,尤其在儿童及青少年患者中,常作为首发或核心症状出现。由于疾病发生率低、疾病谱广泛、临床表型异质性高,且患者和医护人员对多种罕见病的认知和研究普遍不足,因此癫痫相关罕见病在临床实践中仍普遍存在诊断延迟、误诊和管理不规范等问题。构建系统、清晰且具有较强临床可操作性癫痫相关罕见病分类目录,对于提升疾病识别效率、规范诊疗路径、促进专家共识制定及优化医疗资源配置具有重要意义。本文基于癫痫在罕见病中的突出问题,系统阐述癫痫相关罕见病目录的构建背景、分类原则与框架,并重点讨论该分类体系在相关罕见病临床诊疗管理、学科协作及政策制定中的促进作用,以期对癫痫相关罕见病的规范化管理提供参考。

**【关键词】** 癫痫; 罕见病; 分类; 诊疗管理

## Construction of a clinical classification framework and clinical management strategies for epilepsy-related rare diseases

LI Qinrui<sup>1,2</sup>, YANG Zhixian<sup>1,2</sup>, DUAN Lirong<sup>3</sup>, QIN Jiong<sup>1,2</sup>

1. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2. Epilepsy Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

3. The China Association Against Epilepsy (CAAE), Beijing 100053, China

Corresponding author: QIN Jiong, Email: qinjiong@pkuph.edu.cn

**【Abstract】** Epilepsy is an important or common clinical manifestation of numerous rare diseases, frequently emerging as an initial or core symptom in children and adolescents. Due to the low prevalence and heterogeneous clinical presentations of rare diseases, as well as generally insufficient awareness and limited research among both patients and healthcare providers, epilepsy-related rare diseases are often subject to diagnostic delays, misdiagnosis, and suboptimal management in routine clinical practice. To address these challenges, the development of a systematic, clear, and clinically applicable classification catalogue for epilepsy-related rare diseases is critical for enhancing disease recognition, standardizing diagnostic and therapeutic methods, developing expert consensus, and optimizing healthcare resources allocation. Focusing on the prominent challenges of epilepsy in rare diseases, this article systematically outlines the background, classification principles, and overall framework for epilepsy-related rare diseases. Furthermore, we further highlight the pivotal role of this classification system in improving clinical management, promoting multidisciplinary collaboration, and guiding health policy formulation. The proposed framework is intended to serve as a foundational reference for the standardized and holistic management of epilepsy-related rare diseases.

**【Key words】** Epilepsy; Rare Diseases; Classification; Clinical management

DOI: 10.7507/2096-0247.202601009

基金项目: 国家自然科学基金 (82101516, 82571644, 82171436); 北京市自然科学基金 (7252146); 北京大学人民医院人才引进启动资金 (2023-T-02); 北京大学人民医院研究与发展基金揭榜挂帅项目 (RDGS2023-10)

通信作者: 秦炯, Email: qinjiong@pkuph.edu.cn

罕见病是指影响人群比例较低的一类疾病,但总体疾病负担不容忽视。目前已知罕见病种类超过7000种,影响全球约3亿人口。在我国,罕见病患者约为2000万人,给患者及其家庭带来沉重医疗、经济及社会负担。研究表明,约80%罕见病由

于遗传因素引起,近70%在儿童期或青少年期起病,患者目前平均确诊时间长达4.8年,且约95%罕见病缺乏有效的针对性治疗手段<sup>[1]</sup>。癫痫不仅是多种罕见病的重要临床表现之一,部分癫痫综合征本身即为罕见病<sup>[2]</sup>。很多罕见病在婴幼儿期或儿童期以癫痫发作为首发症状或核心症状,尤其是遗传代谢性疾病<sup>[2]</sup>。临床实践中由于难以早期明确病因学诊断,通常被归类为“病因不明癫痫”或泛泛的“难治性癫痫”,从而延误进一步的诊断流程和采取针对性治疗。例如,癫痫发作常见于生物素酶缺乏症患者,通常表现为药物难治性癫痫。在明确诊断并及时给予生物素补充治疗后,癫痫发作通常可得到满意控制,多数患者可减少长期抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)甚至停药。

为改善罕见病诊疗现状,我国近年来持续推进罕见病相关政策及体系建设。2018年,国家卫生健康委等五部委联合公布了我国《第一批罕见病目录》,涉及121种罕见病<sup>[3]</sup>;2023年,国家卫生健康委等六部委联合又公布了第二批罕见病目录,包括软骨发育不全等86个罕见病病种<sup>[4]</sup>。配合《目录》的公布,国家卫生健康委先后于2019年2月27日和2025年7月10日发布《罕见病诊疗指南(2019年版)》及《86个罕见病病种诊疗指南(2025年版)》<sup>[5,6]</sup>,为罕见病诊疗提供标准化的流程,显著提升医务人员对于罕见病的认识,进一步改善罕见病诊疗现状。目前,全国罕见病诊疗协作网医院达419家,罕见病目录扩展至207个病种,超过90种罕见病用药被纳入国家医保药品目录,极大改善了罕见病患者诊疗现状。尽管如此,癫痫相关罕见病的临床识别及长期管理仍存在诸多挑战,尤其在基层医院,部分医务人员对于癫痫病的现代诊疗管理框架认识不足,对于癫痫发作背后潜在的罕见病病因缺乏系统认识,加之缺乏罕见病确诊技术,如基因检测手段及其他检测设备落后等因素,导致众多罕见病患者存在病因诊断、针对性治疗及长期疾病管理不足等问题。

近年来,随着国家罕见病目录建设诊疗指南和培训工作的推进及基因检测等病因学诊断技术的广泛应用,癫痫相关罕见病的识别率逐步提高。然而,目前仍缺乏一个聚焦癫痫发作、兼顾临床实用性与疾病长期管理的系统分类框架,限制了临床医生在癫痫相关罕见病随访管理中,对癫痫相关检查频率、ASMs启动时机及用药频率调整等关键决策的制定。此外,建立癫痫相关罕见病分类框架,有助于临床医生尽快识别癫痫相关罕见病,全面评估

相关合并症、长期预后及诱发因素,从而有助于改善罕见病患者预后。因此,构建系统、可操作的癫痫相关罕见病分类框架,将填补目前缺乏一个专门针对“癫痫发作”特征的罕见病目录这一空白,对于提升临床识别效率、规范诊疗路径、推动临床指南和专家共识制定都具有重要意义。

## 1 检索方法及分类原则

以207种罕见病中英文名称、“treatment”、“therapy”、“management”、“guidelines”、“consensus”、“seizure”、“epilepsy”、“治疗”、“管理”、“癫痫”、“癫痫发作”为检索词,系统检索中华人民共和国国家卫生健康委员会官网、美国遗传和罕见病信息中心(Genetic and Rare Diseases Information Center, GARD)、Up To Date、PubMed、Embase、Cochrane library、GeneReviews、StatPearls、中华医学期刊网、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网等数据库,检索时限为建库至2025年12月31日。根据检索文献中的疾病指南、专家共识、病例报道,癫痫发作是否为核心或突出临床表现、临床诊疗及长期管理是否需要ASMs治疗等分为以下三类(根据GARD发生率>30%定义为常见):

**A类:**以癫痫发作为核心临床表现;

**B类:**癫痫发作在疾病急性期或终末期出现,或者疾病某一类型常见癫痫发作;需短期(≤6个月)对症止惊治疗;

**C类:**癫痫发作可见,但治疗以原发病治疗为主,或癫痫发作不常见,仅文献或病例报道。

## 2 具体分类

**A类:**癫痫发作为核心或突出临床表现,在疾病的自然病程中占据主导地位,通常需要长期(>6个月)甚至终身的ASMs治疗与随访管理。该类疾病相关的诊疗指南、专家共识或系统综述中均明确指出其癫痫发作发生率高,需长期规范应用ASMs治疗,并在随访管理中持续评估癫痫相关问题。例如,Angelman综合征(Angelman syndrome)指南中提及,80%以上患者在3岁前出现癫痫,辅助脑电图检查可发现Angelman综合征特征性异常表现,治疗方面明确指出,若有癫痫发作,应当及时进行ASMs治疗<sup>[5,7]</sup>。自身免疫性脑炎患者主要临床症状为癫痫发作,治疗上以免疫治疗为基础,联合使用ASMs针对癫痫发作进行治疗<sup>[5]</sup>。Prader-Willi综合征患者中约25%出现癫痫发作<sup>[5]</sup>,一旦发生,需要



表 1 A 类: 以癫痫发作为核心临床表现的疾病

序号	中文	英文	出处
1	Angelman氏症候群(天使综合征)	Angelman Syndrome	第一批罕见病目录-5
2	自身免疫性脑炎	Autoimmune Encephalitis	第一批罕见病目录-9
3	Prader-Willi综合征	Prader-Willi Syndrome	第一批罕见病目录-93
4	婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet综合征)	Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (Dravet Syndrome)	第一批罕见病目录-105
5	结节性硬化症	Tuberous Sclerosis Complex	第一批罕见病目录-114
6	CDKL5缺乏症	CDKL5-deficiency disorder	第二批罕见病目录-11
7	脆性X综合征	Fragile X syndrome	第二批罕见病目录-29
8	Lennox-Gastaut综合征	Lennox-Gastaut syndrome	第二批罕见病目录-44
9	神经纤维瘤病	Neurofibromatosis	第二批罕见病目录-54
10	PIK3CA相关过度生长综合征	PIK3CA related overgrowth syndrome	第二批罕见病目录-61
11	Rett综合征	Rett syndrome	第二批罕见病目录-72
12	West综合征/婴儿痉挛综合征	West syndrome/Infantile spasms syndrome	第二批罕见病目录-86

注: \* 2022年已改称为婴儿癫痫性痉挛综合征 (IESS)

进行标准化的 ASMs 治疗; 同时, 在疾病管理过程中也强调每次随访需评估是否出现新的癫痫发作<sup>[8]</sup>。婴儿严重肌阵挛性癫痫 (Dravet 综合征) 则是典型的婴幼儿期起病的以癫痫发作为首表现的遗传性癫痫综合征, 具有热敏感, 易发生癫痫持续状态。该病的治疗目的和原则在于减少癫痫发作、降低癫痫发作严重程度和并避免癫痫持续状态出现, 通常需要多种 ASMs 长期联合治疗<sup>[5]</sup>。结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 中 80% ~ 90% 患者可在出生数月出现癫痫发作<sup>[9]</sup>, 治疗应评估考虑适时使用氨己烯酸、促肾上腺皮质激素、mTOR 抑制剂、生酮饮食等治疗方案; 对于存在明确致病病灶的患者, 可在符合手术适应证的情况下考虑癫痫外科治疗<sup>[10]</sup>。CDKL5 缺乏症 (cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder, CDKL5 Deficiency Disorder) 是一种婴幼儿期起病的、以早发和难治性癫痫为核心症状的 X 连锁显性遗传病, 治疗方面以控制癫痫发作为目标<sup>[5]</sup>。脆性 X 综合征患者中癫痫发作常见, 常为首发症状, 疾病管理中建议定期行脑电图监测, 以便及时发现癫痫发作并予以 ASMs 治疗<sup>[11]</sup>。Lennox-Gastaut 综合征是一种严重的儿童期起病的发育性癫痫性脑病, 高峰起病年龄为 3 ~ 5 岁, 其中强直发作是该综合征最核心最常见的发作类型, 治疗上以控制癫痫发作为主, 并结合病因进行针对性治疗<sup>[5]</sup>。此外, 神经纤维瘤病 1 型 (NF1) 的神经系统表现常见癫痫发作, 其 ASMs 治疗原则同其他病因的癫痫患者, 并应定期监测 NF1 相关神经系统及全身受累情况<sup>[5]</sup>。PIK3CA 相关过度生

长综合征患者中, 约有 30% ~ 40% 合并癫痫, 尤其存在脑部结构异常的患者; 若存在癫痫发作, 应给予标准化的 ASMs 治疗<sup>[12]</sup>。约 60% 的 Rett 综合征的患者可出现不同形式的癫痫发作, 采用 ASMs 治疗、生酮饮食及刺激迷走神经等手段, 对于减少神经系统损伤并提升生活质量具有重要意义<sup>[5, 13]</sup>。West 综合征/婴儿痉挛综合征, 2022 年国际抗癫痫联盟已改称为婴儿癫痫性痉挛综合征 (infantile epileptic spasms syndrome, IESS), 是一种严重的癫痫综合征, 以癫痫性痉挛发作为核心表现, 其治疗目标为有效尽早控制癫痫发作, 减少神经功能损伤<sup>[5]</sup>。

综上所述, A 类癫痫相关罕见病与癫痫发作高度相关, 在现有指南、专家共识及系统综述中均明确将癫痫发作视为常见甚至核心临床表现, 并强调 ASMs 治疗的必要性。在此类疾病中, 自确诊之时起, 临床医师即应着手制定长期、系统的管理与随访方案, 并明确 ASMs 治疗的启动时机与调整策略。详见表 1。

B 类: 癫痫发作多发生于疾病的急性期或终末期, 或在该疾病的某一亚型中相对常见, 但并非疾病全程的核心表现, 通常仅需短期 ( $\leq 6$  个月) 对症性抗癫痫治疗。此类疾病多为遗传代谢性疾病, 在代谢危象期间常出现难以控制的癫痫发作, 但随着内环境紊乱的纠正, 癫痫发作通常可得到有效控制。因此, 该类疾病中 ASMs 治疗多为急性期暂时或短期应用, 整体治疗原则仍以病因治疗为核心。例如, 生物素酶缺乏症在美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 的遗传和罕见

病信息中心 (Genetic and Rare Diseases Information Center, GARD) 网站上显示癫痫发作为常见临床表现<sup>[14]</sup>, 经过及时生物素治疗后, 癫痫发作可在数分钟至数小时缓解。若癫痫发作频繁或者生物素未完全控制癫痫发作, 可考虑联合使用 ASMs 治疗, 但应该避免使用丙戊酸, 并禁用生酮饮食治疗<sup>[15, 16]</sup>。详见表 2。

C 类: 癫痫发作在该类疾病中非主要或常见表现, 多为偶发事件, 或仅见于小样本报道或病例报道, 临床管理以原发病治疗为主, 通常不需常规或持续的 ASMs 治疗。此类疾病多原发于其他系统, 在累及中枢神经系统或出现相关并发症时可继发癫痫发作。例如, 自身免疫性胰岛素受体病患者在急性低血糖发作期可能出现癫痫发作, 其治疗重点在于及时纠正内环境紊乱; 若发生低血糖性脑损伤, 后期则可能并发癫痫。又如非典型溶血性尿毒症、原发性肉碱缺乏症等疾病, 虽有综述文献提及癫痫发作的可能性, 但在国内罕见病诊疗指南及 GeneReviews<sup>®</sup>、StatPearls 等权威资料中, 尚未将癫痫发作或 ASMs 治疗作为其核心临床特征或常规管理内容。又如, Gitelman 综合征患者亦可出现癫痫发作, 但临床治疗仍应以纠正原发电解质紊乱等病因治疗为主。详见表 3。

### 3 癫痫相关罕见病新进展

#### 3.1 遗传学与分子机制新进展

近年来, 随着基因组学、蛋白质组学、代谢组学、电生理学、表观遗传学等多组学技术的不断发展, 癫痫相关罕见病的病因研究已从单纯的致病基因识别, 逐步拓展到对致病机制分子层面的深入研究。越来越多的证据表明, 癫痫相关罕见病的发生不仅与致病性基因突变密切相关, 还涉及基因剂量不足、表观遗传调控异常 (如 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 调节) 及神经发育相关通路失衡等多层面机制。以 Dravet 综合征为例, *SCN1A* 基因编码电压门控钠通道 Nav1.1, 是中枢神经系统抑制性神经元发挥功能的关键蛋白; *SCN1A* 基因功能丧失性突变, 导致正常等位基因表达的 Nav1.1 蛋白不足以维持正常神经细胞的抑制功能, 这种现象称为单倍体剂量不足 (haploinsufficiency)<sup>[76, 77]</sup>。这些机制的发现, 为后续调控基因表达水平的靶向治疗策略奠定了理论基础。此外, 对 *SCN1A* 基因突变的功能研究, 直接指导了临床上钠通道阻滞剂的合理规避, 从而优化了治疗方案<sup>[78]</sup>。此外, 通过疾病机制的深入研究, 建立新的疾病分类。例如

*TSC1*、*TSC2* 及 *PIK3CA* 等基因的致病性突变被证实可导致 mTOR (mechanistic target of rapamycin) 信号通路的持续过度激活, 这一类疾病统称为 mTORopathies, 他们有共同的神经病理学特征: 细胞形态异常增大, 脑皮质结构异常神经元过度兴奋, 临床上常表现为癫痫、肿瘤形成、脑发育异常及智力障碍等<sup>[79]</sup>, 基于这一共同致病通路, 抑制 mTOR 信号通路可能作为该类癫痫相关罕见病的潜在统一治疗策略, 推动了精准靶向治疗的发展。

#### 3.2 治疗策略的新进展

在治疗策略方面, 癫痫相关罕见病的治疗管理正从控制癫痫发作逐步转变为针对病因的精准治疗或疾病修正疗法 (disease-modifying therapies, DMTs)。如 Dravet 综合征, 在改善临床症状方面, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 近年来批准了多种针对该综合征的特异性治疗药物: 大麻二酚、芬氟拉明、司替戊醇等<sup>[80]</sup>; 我国也在 2023 年批准司替戊醇用于 Dravet 综合征的治疗。与此同时, DMTs 逐渐成为研究热点, 其核心策略在于通过增加正常等位基因来源的功能性 Nav1.1 钠通道蛋白表达水平, 补偿因 *SCN1A* 基因缺陷所致的单倍体剂量不足。Zorevunersen (STK-001) 是一种反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO), 通过与 *SCN1A* 信使 RNA (mRNA) 结合, 促进正常的等位基因产生更多的 Nav1.1 蛋白。在美国 (MONARCH, ClinicalTrials.gov: NCT04442295) 和英国 (ADMIRAL, EudraCT 编号: 2020-006016-24) 进行的两项开放标签的 1/IIa 临床试验结果显示, 接受多次 STK-001 治疗的患者, 癫痫发作频率降低, 尤其是接受多次 70 mg 的患者<sup>[81]</sup>, 目前, 该药物正处于 III 期临床试验阶段。除此之外, 针对病因的基因调控疗法也在临床研究阶段。ETX101 通过腺相关病毒 (AAV) 载体靶向 GABA 能抑制性神经元, 并在该类神经元中上调 *SCN1A* 基因水平, 减轻小鼠与非人灵长类动物癫痫发作严重程度, 目前该药物处于 I / II 期临床试验阶段<sup>[82, 83]</sup>。

Angelman 综合征由母系等位基因上的 *UBE3A* 功能丧失引起, 而父系遗传的 *UBE3A* 等位基因被 *UBE3A* 反义转录本 (*UBE3A-ATS*) 自然沉默。既往的治疗主要以对症支持治疗及 ASMs 治疗为主。近年来, 治疗策略逐渐转向以病因为导向的疾病修正疗法, 包括反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs)、基因替代治疗以及基因编辑等新型治疗策略。这类治疗旨在通过解除神经元中父源 *UBE3A* 等位基因的沉默, 或外源性补充功能性 *UBE3A*, 从



表 2 B类: 癫痫发作在疾病急性期或终末期出现, 或者疾病某一类型常见癫痫发作; 需短期对症止惊治疗

序号	中文	英文	备注	出处
1	精氨酸酶缺乏症	Arginase Deficiency	常见, 高氨血症及代谢紊乱引起癫痫发作(易控制), 对于癫痫未控制患者需使用ASMs治疗, 避免使用丙戊酸 <sup>[17]</sup>	第一批罕见病目录-6
2	$\beta$ -酮硫解酶缺乏症	Beta-ketothiolase deficiency	偶见, 癫痫发作主要发生在急性发作期(脑病性癫痫/癫痫持续状态), 急性期对症止惊治疗, 禁用生酮饮食 <sup>[18]</sup> , 避免使用丙戊酸 <sup>[15]</sup>	第一批罕见病目录-12
3	生物素酶缺乏症	Biotinidase Deficiency	常见, 可为首发症状, 生物素治疗后可在数分钟至数小时缓解 <sup>[15]</sup> , 若生物素治疗后仍有癫痫发作, 可考虑ASMs治疗, 如左乙拉西坦 <sup>[16]</sup> , 禁吃生鸡蛋 <sup>[15]</sup>	第一批罕见病目录-13
4	瓜氨酸血症	Citrullinemia	偶见, 高氨血症及代谢紊乱引起癫痫发作, 对于癫痫未控制患者需使用ASMs治疗 <sup>[5, 19, 20]</sup>	第一批罕见病目录-18
5	戈谢病	Gaucher's Disease	Type 2 和Type 3常见癫痫发作, 可用ASMs治疗 <sup>[21]</sup>	第一批罕见病目录-31
6	戊二酸血症I型	Glutaric Acidemia Type I	偶见, 急性脑病时临时止惊治疗, 避免使用丙戊酸 <sup>[22]</sup>	第一批罕见病目录-34
7	肝豆状核变性	Hepatolenticular Degeneration (Wilson Disease)	癫痫发生率6%~28%, 需要使用ASMs治疗 <sup>[22]</sup>	第一批罕见病目录-37
8	遗传性低镁血症	Hereditary Hypomagnesemia	尤其是TRPM6和CNNM2基因突变, 使用丙戊酸钠或苯巴比妥等治疗可能有效 <sup>[23]</sup>	第一批罕见病目录-41
9	全羧化酶合成酶缺乏症	Holocarboxylase Synthetase Deficiency	常见, 治疗原发病为主	第一批罕见病目录-44
10	亨廷顿舞蹈病	Huntington Disease	青少年型亨廷顿舞蹈病常见癫痫发作 <sup>[24]</sup> , ASMs治疗可改善临床症状(左乙拉西坦及托吡酯改善舞蹈症症状, 丙戊酸改善肌阵挛性过度运动) <sup>[25]</sup>	第一批罕见病目录-47
11	HHH综合征	Hyperornithinaemia-Hyperammonaemia-Homocitrullinuria Syndrome	常见, 主要表现为肌阵挛性癫痫发作。避免使用丙戊酸钠, 妊娠期癫痫发作使用卡马西平治疗 <sup>[26]</sup>	第一批罕见病目录-48
12	高苯丙氨酸血症	Hyperphenylalaninemia	常见, 无需长期ASMs治疗	第一批罕见病目录-49
13	低碱性磷酸酶血症	Hypophosphatasia	重症常见, 使用维生素B6治疗癫痫发作 <sup>[27]</sup>	第一批罕见病目录-50
14	枫糖尿症	Maple Syrup Urine Disease	急性代谢失代偿期可出现癫痫发作, 需临时止惊治疗 <sup>[28]</sup>	第一批罕见病目录-67
15	甲基丙二酸血症	Methylmalonic Acidemia	急性及慢性神经系统症状包括癫痫发作, 需对症止惊治疗 <sup>[29]</sup>	第一批罕见病目录-71
16	线粒体脑肌病	Mitochondrial Encephalomyopathy	常见, 需ASMs治疗(应尽量避免使用丙戊酸及其衍生物, 托吡酯可能导致代谢性酸中毒, 也应慎用)	第一批罕见病目录-72
17	黏多糖贮积症	Mucopolysaccharidosis	MPS II、III需要ASMs治疗 <sup>[30, 31]</sup>	第一批罕见病目录-73
18	尼曼匹克病	Niemann-Pick Disease	Type C常见癫痫发作, 需要ASMs治疗 <sup>[32]</sup>	第一批罕见病目录-82
19	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	Ornithine Transcarbamylase Deficiency	急性期(高氨血症)常见癫痫发作, 需要ASMs治疗 <sup>[33]</sup>	第一批罕见病目录-85
20	苯丙酮尿症	Phenylketonuria	常见, 治疗以原发病治疗为主	第一批罕见病目录-90
21	卟啉病	Porphyria	急性期代谢紊乱可引起癫痫发作, 急性期治疗一线药物硫酸镁和地西泮, 部分患者需要长期控制癫痫发作, 可选择加巴喷丁 <sup>[34]</sup>	第一批罕见病目录-92
22	丙酸血症	Propionic Acidemia	代谢危象可出现癫痫发作, 需要ASMs治疗 <sup>[35]</sup>	第一批罕见病目录-99
23	四氢生物蝶呤缺乏症	Tetrahydrobiopterin Deficiency	不同类型癫痫发作发生率不一致。癫痫发作在二氢蝶呤还原酶缺乏症中发生率>50%, 在鸟苷三磷酸环水解酶缺乏症及墨蝶呤还原酶缺乏症中不常见; 根据癫痫发作类型选择ASMs <sup>[36]</sup>	第一批罕见病目录-113

续表 2

序号	中文	英文	备注	出处
24	X-连锁肾上腺脑白质营养不良	X-linked Adrenoleukodystrophy	常见, 需要ASMs治疗 <sup>[37]</sup>	第一批罕见病目录-120
25	神经节苷脂贮积症	Gangliosidosis	常见, 需要ASMs治疗 <sup>[38, 39]</sup>	第二批罕见病目录-30
26	异染性脑白质营养不良	Metachromatic leukodystrophy	常见, 使用广谱ASMs治疗(左乙拉西坦、唑尼沙胺、拉考沙胺和丙戊酸) <sup>[40]</sup>	第二批罕见病目录-49
27	神经元蜡样脂褐质沉积症	Neuronal ceroid lipofuscinosis	常见, 需使用ASMs治疗 <sup>[41, 42]</sup>	第二批罕见病目录-55

注: \*根据GARD将“常见”定义为: 癫痫发作发生率在30%以上

表 3 C类: 癫痫发作可见, 但治疗以原发病治疗为主, 或癫痫发作不常见, 仅文献或病例报道

序号	中文	英文	备注	出处
1	21-羟化酶缺乏症	21-Hydroxylase Deficiency	罕见, 并发症(电解质紊乱)等导致癫痫发作	第一批罕见病目录-1
2	非典型溶血性尿毒症	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	肾外表现可有癫痫发作 <sup>[43]</sup>	第一批罕见病目录-8
3	自身免疫性胰岛素受体病	Autoimmune Insulin Receptorpathy (Type B insulin resistance)	低血糖引起癫痫发作, 低血糖脑损伤后引起继发性癫痫	第一批罕见病目录-11
4	原发性肉碱缺乏症	Carnitine Deficiency	代谢紊乱引起癫痫发作	第一批罕见病目录-15
5	先天性高胰岛素性低血糖血症	Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia	低血糖引起癫痫发作	第一批罕见病目录-20
6	法布雷病	Fabry Disease	并发症(脑部血管病变)引起	第一批罕见病目录-27
7	Erdheim-Chester病	Erdheim-Chester Disease	不常见, 神经系统受累可出现	第一批罕见病目录-26
8	家族性地中海热	Familial Mediterranean Fever	不常见, 可能与高热惊厥有关	第一批罕见病目录-28
9	半乳糖血症	Galactosemia	不常见, 1%患者可伴有癫痫发作 <sup>[44, 45]</sup>	第一批罕见病目录-30
10	Gitelman 综合征	Gitelman Syndrome	并发症(电解质紊乱)等导致癫痫发作	第一批罕见病目录-33
11	糖原累积病(I型、II型)	Glycogen Storage Disease (Type I, II)	I型主要累及肝脏, 其癫痫发作是严重低血糖的间接后果 <sup>[46]</sup>	第一批罕见病目录-35
12	血友病	Hemophilia	并发症(脑出血)等导致癫痫发作 <sup>[47]</sup>	第一批罕见病目录-36
13	遗传性果糖不耐受症	Hereditary Fructose Intolerance	不常见, 急性代谢失代偿期可出现癫痫发作 <sup>[48]</sup>	第一批罕见病目录-40
14	遗传性多发脑梗死性痴呆	Hereditary Multi-infarct Dementia (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL)	病例报道 <sup>[49]</sup>	第一批罕见病目录-42
15	遗传性痉挛性截瘫	Hereditary Spastic Paraplegia	SPG6、35、47、51、81可见癫痫发作 <sup>[50]</sup>	第一批罕见病目录-43
16	同型半胱氨酸血症	Homocysteinemia	不常见, 病例报道 <sup>[51]</sup>	第一批罕见病目录-45
17	IgG4相关性疾病	IgG4 related Disease	神经系统受累可引起癫痫发作	第一批罕见病目录-56
18	先天性胆汁酸合成障碍	Inborn Errors of Bile Acid Synthesis	可由并发症引起癫痫发作	第一批罕见病目录-57
19	异戊酸血症	Isovaleric Acidemia	急性代谢失代偿期常见癫痫发作, 不需要长期ASMs治疗	第一批罕见病目录-58
20	卡尔曼综合征	Kallmann Syndrome	部分患者出现	第一批罕见病目录-59
21	朗格汉斯组织细胞增生症	Langerhans Cell Histiocytosis	不常见, 见于病例报道	第一批罕见病目录-60
22	莱伦氏综合征	Laron Syndrome	病例报道示3/4患者伴有局灶性癫痫发作 <sup>[52]</sup>	第一批罕见病目录-61

续表 3

序号	中文	英文	备注	出处
23	Leber遗传性视神经病变	Leber Hereditary Optic Neuropathy	不常见	第一批罕见病目录-62
24	长链3-羟酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	Long Chain 3-hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	不常见, 代谢紊乱引起癫痫发作	第一批罕见病目录-63
25	赖氨酸尿蛋白不耐受症	Lysinuric Protein Intolerance	不常见, 高氨血症及代谢紊乱引起癫痫发作	第一批罕见病目录-65
26	溶酶体酸性脂肪酶缺乏症	Lysosomal Acid Lipase Deficiency	不常见, 并发症可引起癫痫发作	第一批罕见病目录-66
27	McCune-Albright综合征	McCune-Albright Syndrome	不常见, 病例报道 <sup>[53]</sup>	第一批罕见病目录-69
28	中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	急性代谢失代偿期可出现癫痫发作	第一批罕见病目录-70
29	多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	代谢紊乱可导致癫痫发作, 治疗应以热量支持治疗为主 <sup>[54]</sup>	第一批罕见病目录-75
30	多发性硬化	Multiple Sclerosis	2%-5%MS患者患有癫痫, 若存在癫痫可考虑联用ASMs治疗 <sup>[55]</sup>	第一批罕见病目录-76
31	N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症	N-acetylglutamate Synthase Deficiency	偶见, 代谢紊乱可导致癫痫发作	第一批罕见病目录-79
32	新生儿糖尿病	Neonatal Diabetes Mellitus	低血糖引起癫痫发作	第一批罕见病目录-80
33	视神经脊髓炎	Neuromyelitis Optica	不常见 <sup>[56]</sup>	第一批罕见病目录-81
34	Noonan综合征	Noonan Syndrome	癫痫发作见于13%的患者 <sup>[57]</sup>	第一批罕见病目录-84
35	成骨不全症(脆骨病)	Osteogenesis Imperfecta	并发症(脑出血)引起癫痫发作	第一批罕见病目录-86
36	重症先天性粒细胞缺乏症	Severe Congenital Neutropenia	HAX-1基因突变的Kostmann disease可伴有癫痫发作 <sup>[58]</sup>	第一批罕见病目录-104
37	镰刀型细胞贫血病	Sickle Cell Disease	急性中风可出现癫痫发作 <sup>[59]</sup>	第一批罕见病目录-106
38	脊髓小脑性共济失调	Spinocerebellar Ataxia	SCA10、SCA13、SCA17和DRPLA与癫痫发作相关 <sup>[60]</sup>	第一批罕见病目录-111
39	原发性酪氨酸血症	Tyrosinemia	不常见, 代谢紊乱可引起癫痫发作	第一批罕见病目录-115
40	极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症	Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	不常见, 代谢紊乱可引起癫痫发作	第一批罕见病目录-116
41	威廉姆斯综合征	Williams Syndrome	不常见, 癫痫发作见于1.02%患者 <sup>[61]</sup>	第一批罕见病目录-117
42	X-连锁淋巴增生症	X-linked Lymphoproliferative Disease	Type 1癫痫发作常见(47.6%) <sup>[62]</sup>	第一批罕见病目录-121
43	软骨发育不全	Achondroplasia	不常见(2%) <sup>[63]</sup>	第二批罕见病目录-1
44	获得性血友病	Acquired hemophilia	并发症(脑出血)等导致癫痫发作	第二批罕见病目录-2
45	肢端肥大症	Acromegaly	不常见 <sup>[64]</sup>	第二批罕见病目录-3
46	成人斯蒂尔病	Adult-onset Still disease	不常见 <sup>[65]</sup>	第二批罕见病目录-4
47	Alagille综合征	Alagille syndrome	不常见 <sup>[66]</sup>	第二批罕见病目录-5
48	ANCA相关性血管炎	ANCA-associated vasculitis	不常见 <sup>[67]</sup>	第二批罕见病目录-7
49	Bardet-Biedl综合征	Bardet-Biedl syndrome	癫痫(epilepsy)发生率4%~10% <sup>[68]</sup>	第二批罕见病目录-8
50	白塞病/贝赫切特综合征	Behçet's disease	神经系统受累可有癫痫发作	第二批罕见病目录-9
51	蓝色橡皮疱样痣	Blue rubber bleb nevus	罕见, 仅见于病例报道 <sup>[69]</sup>	第二批罕见病目录-10
52	先天性凝血因子VII缺乏症	Congenital factor VII deficiency	并发症(脑出血)等导致癫痫发作	第二批罕见病目录-17
53	冷吡啉(冷炎素)相关周期性综合征/NLRP3相关自身炎症性疾病	Cryopyrin associated periodic syndrome/ NLRP3-associated systemic autoinflammatory disease	中枢神经系统症状包括癫痫发作, 但治疗以原发病治疗为主 <sup>[70, 71]</sup>	第二批罕见病目录-18

续表 3

序号	中文	英文	备注	出处
54	皮肤神经内分泌癌(梅克尔细胞癌)	Cutaneous neuroendocrine carcinoma (Merkel cell carcinoma)	肿瘤累及中枢神经系统	第二批罕见病目录-19
55	皮肤T细胞淋巴瘤	Cutaneous T-cell lymphomas	肿瘤累及中枢神经系统	第二批罕见病目录-20
56	家族性噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis	GARD显示癫痫发作发生率为偶见(5%~29%), GeneReviews®上显示癫痫发作为常见。治疗以原发病治疗为主	第二批罕见病目录-26
57	进行性骨化性纤维发育不良	Fibrodysplasia ossificans progressiva	不常见, 仅病例报道 <sup>[72]</sup>	第二批罕见病目录-28
58	胃肠胰神经内分泌肿瘤	Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm	可由低血糖引起癫痫发作	第二批罕见病目录-31
59	胶质母细胞瘤	Glioblastoma	大部分患者病程中会出现肿瘤相关癫痫发作, 治疗以原发病治疗为主, 可根据情况加用ASMs <sup>[73]</sup>	第二批罕见病目录-38
60	早老症	Hutchinson-Gilford progeria syndrome	不常见, 严重脑血管疾病可能出现癫痫发作	第二批罕见病目录-41
61	炎性肌纤维母细胞瘤	Inflammatory myofibroblastic tumor	脑部受累可出现癫痫发作	第二批罕见病目录-42
62	Leber先天性黑矇	Leber congenital amaurosis	不常见	第二批罕见病目录-43
63	黑色素瘤	Melanoma	肿瘤侵犯中枢神经系统	第二批罕见病目录-48
64	神经母细胞瘤	Neuroblastoma	不常见	第二批罕见病目录-53
65	骨肉瘤	Osteosarcoma	肿瘤侵犯中枢神经系统	第二批罕见病目录-57
66	嗜铬细胞瘤	Pheochromocytoma	并发症引起癫痫发作	第二批罕见病目录-60
67	原发性免疫缺陷	Primary immunodeficiency	不常见 <sup>[74]</sup>	第二批罕见病目录-66
68	大动脉炎/多发性大动脉炎	Takayasu arteritis	不常见 <sup>[75]</sup>	第二批罕见病目录-76
69	地中海贫血(重型)	Thalassemia major	不常见	第二批罕见病目录-78
70	血栓性血小板减少性紫癜	Thrombotic thrombocytopenic purpura	脑部血栓可导致癫痫发作	第二批罕见病目录-79
71	Von Hippel-Lindau综合征	Von Hippel-Lindau syndrome	脑肿瘤形成等可导致癫痫发作	第二批罕见病目录-83
72	血管性血友病Ⅲ型	Von Willebrand disease type3	并发症(脑出血)可引起癫痫发作	第二批罕见病目录-84
73	华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤	Waldenström macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma	累及中枢神经系统可引起癫痫发作	第二批罕见病目录-85

而恢复 UBE3A 蛋白功能。GTX-102 和 ION582 均为 ASOs, 其作用机制是通过抑制 *UBE3A-ATS* 的表达, 从而解除神经元中父源 *UBE3A* 等位基因的沉默, 增加 UBE3A 蛋白的表达<sup>[84, 85]</sup>, 其中, ION582 已进入 III 期临床试验 (REVEAL)。此外, 基因替代疗法旨在通过 AAV 载体递送功能性 *UBE3A* 基因至神经细胞, 外源性恢复 UBE3A 蛋白表达。目前, 该疗法仅 MVX-220 已进入 I/II 期临床研究 (NCT07181837), 主要评估安全性和初步疗效。基因编辑方法主要通过 CRISPR/Cas9 靶向抑制 *Ube3a-ATS* 的转录, 从而解除父源 *UBE3A* 等位基因的沉默, 该疗法目前仍处于临床前研究阶段。

结节性硬化症为 *TSC1/2* 基因致病性变异引

起, 属于 mTORopathies, 核心致病机制为 mTOR 信号通路过度激活, 所以 mTOR 抑制剂 (如依维莫司或雷帕霉素) 已成为治疗 TSC 相关癫痫及肿瘤的标准靶向药物, 可显著改善患者预后; 精准治疗方面, Pike-See Cheah 等<sup>[86]</sup> 向 *Tsc2* 条件敲除小鼠体内递送腺病毒载体编码的 tuberin 的反向互补序列, 显著抑制 mTOR 信号通路并延长生存时间。ASMs 治疗方面的临床研究提示, 氨己烯酸 (vigabatrin, VGB) 对于 TSC 相关癫痫, 尤其是婴儿癫痫性痉挛综合征具有疗效显著, 并展示出一定疾病修饰作用<sup>[87]</sup>, 可能对 TSC 婴幼儿的癫痫发生具有一定预防作用, 在临床实践的应用日益广泛。此外, 在疾病的长期管理方面, 指南强调多学科协作的重要性, 并

建议定期评估多器官受累情况<sup>[88]</sup>。

神经纤维瘤病(NF)是一种常染色体显性遗传的神经皮肤疾病,其特征是累及神经系统、皮肤、骨骼等的神经纤维瘤,包括1型(NF1)、2型(NF2)和神经鞘瘤病。在NF1型患者中,酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼)、靶向RAS的MEK抑制剂(MEKi)可缩小丛状神经纤维瘤的体积;在NF2患者中,贝伐珠单抗可缩小53%的肿瘤体积,并在57%的病例中改善听力<sup>[89]</sup>。PIK3CA相关过度生长综合征包含由PIK3CA致病性变异引起的一系列罕见疾病,该病的靶向治疗为PI3K $\alpha$ 选择性抑制剂—Alpelisib,可抑制过度生长、血管病变及疼痛等功能性并发症<sup>[90]</sup>。

在CDKL5缺乏症的治疗方面,近年来取得的重要进展主要体现在加那索龙(ganaxolone)的临床应用。加那索龙是一种神经活性类固醇,可增强抑制性神经递质GABA的功能。临床试验结果显示,其可降低癫痫发作频率约30.7%,目前已获FDA批准,用于治疗2岁及以上CDKL5缺乏症患者<sup>[91]</sup>。Lennox-Gastaut综合征是一种严重的儿童期起病的发育性癫痫性脑病,由于病因异质性高、药物难治性癫痫患者比例大,治疗上面临极大挑战。近年来,随着对疾病机制认识的加深以及新型治疗手段的发展,目前FDA批准可作为LGS辅助治疗的药物包括非尔氨酯、拉莫三嗪、托吡酯、卢非酰胺、氯巴占以及芬氟拉明和大麻二酚。此外,迷走神经刺激及深部脑刺激等神经调控治疗,以及生酮饮食治疗也被证实能减少癫痫发作<sup>[92]</sup>。Rett综合征是一种罕见的神经发育障碍,其特征是早期发育正常,随后出现已习得技能的退化,主要由甲基-CpG结合蛋白2(MECP2)基因致病性突变引起。Trofinetide是一种合成肽,通过增强神经连接、减少神经炎症及神经细胞死亡等改善症状<sup>[93]</sup>。美国FDA批准首个用于治疗2岁及以上成人和儿童Rett综合征的药物,连续使用40周以上可持续改善Rett综合征的症状<sup>[13]</sup>。婴儿癫痫性痉挛综合征是一类以癫痫性痉挛为核心表现、伴随发育停滞或倒退及特征性脑电图改变的综合征。病因包括遗传因素、围产期脑损伤、出生后神经系统损伤等。目前,该综合征的治疗仍以促肾上腺皮质激素(ACTH)和氨己烯酸为一线治疗方案。

#### 4 总结和展望

癫痫发作与罕见病密切相关,尤其遗传因素导致的罕见病更为突出。截至目前,我国公布的

207种罕见病中,我们整理出与癫痫发作相关的112个病种。基于癫痫发作是否为主要或核心临床表现、是否需要ASMs治疗及其干预时机等因素,我们将癫痫相关罕见病分为三类。该分类以“癫痫发作”和ASMs治疗为重要切入点,有助于临床医师在面对难治性癫痫或伴多系统异常的患者时,尽早识别潜在罕见病,从而提高临床诊断的敏感性。此外,该分类体系可以协助临床医生合理选择辅助检查项目,避免过度使用ASMs。例如,对于归类于C类的罕见病,治疗上通常以积极治疗原发病为主,若经过积极治疗原发病后,癫痫发作控制好,可不必常规加用ASMs。最后,癫痫相关罕见病多为慢性进展性疾病,往往需要长期随访和多学科管理,可根据分类体系,为随访频率的制定、并发症监测及康复干预提供依据。

随着全外显子组测序和全基因组测序技术的发展,罕见病的早期和快速诊断在一定程度上已成为可能。然而,目前仍有高达70%的罕见病患者未能获得明确诊断<sup>[1]</sup>,这不仅与检测技术本身的局限性有关,也可能与患者及医护人员对罕见病认识不足密切相关。即便在确诊罕见病之后,患者及其家庭和照料者仍常面临多方面的挑战,包括疾病相关信息匮乏、有限的治疗药物以及医疗与社会支持不足等问题,这些因素均可能给患者及其家人带来显著的心理压力。此外,由于频繁就医和长期照护需求,患者本人或患儿父母被迫减少工作时间,从而进一步加重经济负担<sup>[1]</sup>。

综上所述,制定符合社会发展需求的罕见病指南、完善国家医疗政策以及加大罕见病相关诊疗研发投入迫在眉睫。在罕见病诊疗指南中系统纳入心理健康评估、照料者心理疏导以及提高公众认知等一系列措施,对于全面推进罕见病防治工作至关重要。此外,构建系统的癫痫相关罕见病分类框架,不仅可为临床实践提供指导,也可为进一步制定、更新相关临床实践指南和专家共识提供重要参考和结构化依据。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 李沁芮负责论文撰写;段立嵘、杨志仙及秦炯负责论文整体框架构建与概念指导,并参与论文的修改与完善。

#### 参考文献

- 1 The Lancet Global H. The landscape for rare diseases in 2024. Lancet Global Health, 2024, 12(3): e341.

- 2 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 3 中医药局卫科工药. 关于公布第一批罕见病目录的通知. 2018.
- 4 国家卫生健康委, 科技部, 工业和信息化部, 国家药监局, 国家中医药局, 中央军委后勤保障部. 关于公布第二批罕见病目录的通知. 2023.
- 5 国家卫生健康委办公厅. 罕见病诊疗指南 (2019 年版). 2019.
- 6 国家卫生健康委办公厅. 86 个罕见病病种诊疗指南. 2025.
- 7 Dagli AI, Mathews J, Williams CA. Angelman syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 8 Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 9 Holmes GL, Stafstrom CE, Tuberous Sclerosis Study G. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 617-630.
- 10 中国抗癫痫协会结节性硬化专业委员会. 结节性硬化症相关癫痫外科治疗中国专家共识. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(8): 735-742.
- 11 Shah M, Los E. Fragile X syndrome. *Stat Pearls*. Treasure Island (FL), 2025.
- 12 Mirzaa G, Graham JM, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related overgrowth spectrum. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 13 Asuncion RMD, Ramani PK. Rett syndrome. *Stat Pearls*. Treasure Island (FL), 2025.
- 14 Biotinidase deficiency. *Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)*, 2025.
- 15 Wolf B. Biotinidase deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*, Seattle (WA), 1993.
- 16 Mico SI, Jimenez RD, Salcedo EM, *et al.* Epilepsy in biotinidase deficiency after biotin treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports*, 2012, 4: 75-78.
- 17 Sun A, Crombez EA, Wong D. Arginase deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 18 Beta-Ketothiolase deficiency. *Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)*, 2025.
- 19 Quinonez SC, Lee KN. Citrullinemia Type I. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 20 Song YZ, Oishi K, Saheki T. Citrin deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 21 Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 22 Kolker S, Christensen E, Leonard JV, *et al.* Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *Journal of Inherited Metabolic Disease Reports*, 2011, 34 (3): 677-694.
- 23 Viering D, de Baaij JHF, Walsh SB, *et al.* Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatric Nephrology*, 2017, 32(7): 1123-1135.
- 24 Suchowersky O. 亨廷顿病的临床特征和诊断. *UpToDate* 2025-11.
- 25 Suchowersky O. 亨廷顿病的治疗. *UpToDate* 2025-11.
- 26 Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 27 Dahir KM, Nunes ME. Hypophosphatasia. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 28 Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple syrup urine disease. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 29 Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated methylmalonic acidemia. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 30 Scarpa M, Lampe C. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 31 Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 32 Bremova-Ertl T, Patterson M. Niemann-pick disease Type C. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*, Seattle (WA), 1993.
- 33 Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K, Ah Mew N, MacLeod E. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 34 Gounden V, Jialal I. Acute porphyria. *Stat Pearls*. Treasure Island (FL), 2025.
- 35 Galarreta Aima CI, Shchelochkov OA, Jerves Serrano T, *et al.* Propionic Acidemia. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 36 Opladen T, Lopez-Laso E, Cortes-Saladefont E, *et al.* Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH(4)) deficiencies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2020, 15(1): 126.
- 37 Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 38 Rha AK, Maguire AS, Martin DR. GM1 gangliosidosis: mechanisms and management. *Application of Clinical Genetics*, 2021, 14: 209-233.
- 39 Regier DS, Tift CJ, Rothermel CE. GLB1-related disorders. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 40 Lamichhane A, Rocha Cabrero F. Metachromatic leukodystrophy. *Stat Pearls*, Treasure Island (FL), 2025.
- 41 Malik K, Santucci K, Sremba L, *et al.* Neuronal ceroid lipofuscinoses overview. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
- 42 Erika F Augustine JWM. 神经元蜡样脂褐质沉积病. *UpToDate* 2025-11.
- 43 Java A. Atypical hemolytic uremic syndrome: diagnosis, management, and discontinuation of therapy. *Hematology*:

- American Society of Hematology Education Program, 2024, 2024(1): 200-205.
- 44 Aydin-Ozemir Z, Tekturk P, Uyguner ZO, *et al.* Galactosemia and phantom absence seizures. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 2014, 9(3): 253-256.
  - 45 Berry GT. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
  - 46 Bali DS, El-Gharbawy A, Austin S, *et al.* Glycogen Storage Disease Type I. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
  - 47 Eguchi Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, *et al.* Epilepsy and other neurological complications in pediatric patients with hemophilia complicated with intracranial hemorrhage: a retrospective case series. *Cureus*, 2024, 16(11): e74261.
  - 48 Ubeda F, Santander S, Luesma MJ. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of hereditary fructose intolerance. *Diseases*, 2024, 12(3): 3390.
  - 49 Oh JH, Kang BS, Choi JC. CADASIL initially presented with a seizure. *Journal of Epilepsy Research*, 2016, 6(2): 104-106.
  - 50 Puneet Opal SA-D. 遗传性痉挛性截瘫. UpToDate 2025-11.
  - 51 Mohammadian FAH, Mohebbi N, Jafari-Mehdiabad A. A complicated case of stroke, epilepsy, and mood disorder: hyperhomocysteinemia or medication cascade. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 2021, 15(3): e107679.
  - 52 Goldberg L, Laron Z, Kornreich L, *et al.* Focal epilepsy in individuals with laron syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, 2022, 95(3): 286-290.
  - 53 Belcastro V, Parnetti L, Prontera P, *et al.* Hot water epilepsy and McCune-Albright syndrome: a case report. *Seizure*, 2009, 18(2): 161-162.
  - 54 Prasun P. Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *Gene Reviews*, Seattle (WA), 1993.
  - 55 Foundation E. What treatments are used for epilepsy and MS? UpToDate 2025-11.
  - 56 Etemadifar M, Sabeti F, Khorvash R, *et al.* Seizure incidence among neuromyelitis optica spectrum disorder patients. *Revue Neurologique (Paris)*, 2021, 177(6): 655-659.
  - 57 Emma MM, Burkitt-Wright EL-B. Noonan综合征. UpToDate 2025-12.
  - 58 Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, *et al.* HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nature Genetics*, 2007, 39(1): 86-92.
  - 59 Mangla A, Agarwal N, Maruvada S. Sickle cell anemia. *StatPearls*, Treasure Island (FL), 2025.
  - 60 Bhandari J, Thada PK, Samanta D. Spinocerebellar ataxia. *Stat Pearls*, Treasure Island (FL), 2025.
  - 61 Pohl J, Nuss H, Caliebe A, *et al.* Williams-beuren syndrome and epilepsy: a retrospective analysis of 589 patients. *Journal of Child Neurology*, 2025, 40(5): 318-323.
  - 62 Rajabi E, Gharagozlou S, Farhadi K, *et al.* The neurologic face of X-linked lymphoproliferative syndrome type I: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2025, 20(1): 528.
  - 63 Legare JM, Pauli RM, Hecht JT, *et al.* CLARITY: co-occurrences in achondroplasia-craniosynostosis, seizures, and decreased risk of diabetes mellitus. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2021, 185(4): 1168-1174.
  - 64 Chamba NG, Amour AA, Sadiq AM, *et al.* Status epilepticus and diabetes ketoacidosis: uncommon clinical presentations of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2021, 2: 1021.
  - 65 Narula N, Narula T, Abril A. Seizing the clinical presentation in adult onset Still's disease: an extensive literature review. *Autoimmunity Reviews*, 2015, 14(5): 472-477.
  - 66 John JM. A Seizuring Alagille syndrome. *Medical Journal of Dr DY Patil Vidyapeeth*, 2017, 10(5): 473-475.
  - 67 Zheng Y, Zhang Y, Cai M, *et al.* Central nervous system involvement in anca-associated vasculitis: what neurologists need to know. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 1166.
  - 68 Dollfus H, Lilien MR, Maffei P, *et al.* Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management: Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. *European Journal of Human Genetics*, 2024, 32(11): 1347-1360.
  - 69 Eiris-Punal J, Picon-Cotos M, Viso-Lorenzo A, *et al.* Epileptic disorder as the first neurologic manifestation of blue rubber bleb nevus syndrome. *Journal of Child Neurology*, 2002, 17(3): 219-222.
  - 70 Madan S, Raj S, Rath S, *et al.* Our three musketeers: a case series of NLRP-3 associated cryopyrinopathies. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 2025, 36(2): 329-334.
  - 71 Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10 (1): 10010128.
  - 72 Mishima K, Kitoh H, Shiraki A, *et al.* Generalized epileptic seizures in fibrodysplasia ossificans progressiva harboring a recurrent heterozygous variant of the ACVR1 gene (R206H). *Case Reports in Genetics*, 2024, 24: 9569275.
  - 73 Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handbook of Clinical Neurology*, 2016, 134: 267-285.
  - 74 Kose H, Karali Z, Bodur M, *et al.* Neurological involvement in patients with primary immunodeficiency. *Allergologia et Immunopathologia*, 2024, 52(1): 85-92.
  - 75 Shrestha R, Pandit A, Kharel G. Takayasu arteritis presenting as epileptic seizure: a case report. *Cureus*, 2022, 14(7): e26520.
  - 76 Bender AC, Morse RP, Scott RC, *et al.* SCN1A mutations in Dravet syndrome: impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. *Epilepsy Behavior*, 2012, 23(3): 177-186.
  - 77 Fan HC, Yang MT, Lin LC, *et al.* Clinical and genetic features of Dravet Syndrome: a prime example of the role of precision medicine in genetic epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 25(1): 31.
  - 78 Leu C, Stevelink R, Smith AW, *et al.* Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain*, 2019, 142(11): 3473-3481.
  - 79 Moloney PB, Cavalleri GL, Delanty N. Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine. *Brain Communications*, 2021, 3(4): fcab222.
  - 80 Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, *et al.* International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1761-1777.
  - 81 Linda Laux JS, J Helen Cross, Archana Desurkar, *et al.* Zorevunersen (STK-001) demonstrates potential for disease modification including reductions in seizures and improvements in cognition and behavior in children and adolescents with Dravet syndrome (DS). *Annual Meeting of the American Epilepsy Society*, 2024, 12: 8.
  - 82 Tanenhaus A, Stowe T, Young A, *et al.* Cell-selective adeno-associated virus-mediated SCN1A gene regulation therapy rescues

- mortality and seizure phenotypes in a Dravet syndrome mouse model and is well tolerated in nonhuman primates. *Human Gene Therapy*, 2022, 33(11-12): 579-597.
- 83 Dinoi G, Canfora I, D'Agnano D, *et al.* From symptomatic therapies to disease-modifying approaches for neuronal sodium channel disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 27(1): 32.
- 84 Manssen L, Krey I, Gburek-Augustat J, *et al.* Precision medicine in Angelman syndrome. *Neuropediatrics*, 2025, 56(2): 69-82.
- 85 Pharmaceuticals I. Ionis announces pivotal phase 3 trial design for ION582 in Angelman syndrome. 2024.
- 86 Cheah PS, Prabhakar S, Yellen D, *et al.* Gene therapy for tuberous sclerosis complex type 2 in a mouse model by delivery of AAV9 encoding a condensed form of tuberin. *Science Advances*, 2021, 7(2): 126.
- 87 Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, *et al.* Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Annals of Neurology*, 2021, 89(2): 304-314.
- 88 Dewell C, Chan DL, Sarkozy V, *et al.* Diagnosis and management of children with tuberous sclerosis complex. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2025, 11(10): 243.
- 89 Le C, Thomas A, Lui F. Neurofibromatosis. Stat Pearls, Treasure Island (FL), 2025.
- 90 Canaud G, Lopez Gutierrez JC, Irvine AD, *et al.* Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genetics in Medicine*, 2023, 25(12): 100969.
- 91 Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, *et al.* Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 2022, 21(5): 417-427.
- 92 Nelson JA, Knupp KG. Lennox-Gastaut syndrome: current treatments, novel therapeutics, and future directions. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(5): 1255-1262.
- 93 Parent H, Ferranti A, Niswender C. Trofinetide: a pioneering treatment for Rett syndrome. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2023, 44(10): 740-741.

收稿日期: 2026-01-29 修回日期: 2026-02-11

## • 调查研究 •

# 提升癫痫管理可及性：西北农村地区智能医疗助手接受度与需求调研



乔晓枝, 史晓婧, 王圆圆, 马磊, 李慧, 江文

空军军医大学西京医院 神经内科(西安 710032)

**【摘要】** 目的 了解西北农村地区癫痫患者/照料者以及基层医务人员管理癫痫疾病的现状和需求, 为开发适合农村地区的癫痫智能医疗助手提供数据支持。方法 采用问卷调查法, 于2025年3月22日—4月22日对陕西省农村癫痫项目中八个地区的在管患者(或照料者)及医务人员进行调查。患者/照料者问卷涵盖基本信息、疾病信息和功能需求; 医务人员问卷包括基本信息、工作内容和功能建议。问卷通过问卷星平台发放。使用Python进行描述性统计与关联分析。结果 共回收有效患者/照料者问卷1154份(回收率59.45%)和医务人员问卷337份(回收率100%)。患者/照料者面临的主要困难为心理压力(58.75%)、经济负担(47.05%)和疾病知识匮乏(38.82%)。87.09%的受访者愿意使用智能助手, 对心理疏导(56.33%)、用药提醒(52.51%)、病情监测(45.06%)功能需求最高。医务人员的主要困难为患者依从性差(75.96%)、专业培训不足(62.62%)和信息沟通不畅(55.79%)。87.83%的医务人员愿意使用智能助手, 期望其具备患者信息管理(92.58%)、远程随访(77.15%)、病情监测和预警(74.48%)功能以提高工作效率。结论 西北农村地区癫痫患者与医务人员对智能医疗助手接受度高, 需求明确。未来开发应优先聚焦用药管理、健康教育、心理支持等核心模块, 并采用极简设计, 以提升癫痫长期管理的可及性与有效性。

**【关键词】** 农村地区; 癫痫; 智能医疗助手; 需求调研; 基层医疗

## Improving access to epilepsy management: a survey on acceptance and needs of intelligent medical assistants in rural Northwest China

QIAO Xiaozhi, SHI Xiaojing, WANG Yuanyuan, MA Lei, LI Hui, JIANG Wen

Department of Neurology, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Corresponding author: JIANG Wen, Email: jiangwen@fmmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the current status and needs of epilepsy management among patients and primary healthcare workers in rural Northwest China, providing data support for the development of an intelligent medical assistant tailored for rural epilepsy care. **Methods** A questionnaire survey was conducted from March 22 to April 22, 2025, targeting patients (or their caregivers) and healthcare workers in eight regions of the Shaanxi Rural Epilepsy Prevention and Management Project. The patient/caregiver questionnaire covered basic information, disease-related information, and functional needs; the healthcare worker questionnaire included basic information, job responsibilities, and functional suggestions. Questionnaires were distributed via the Wenjuanxing platform. Python was used for descriptive statistics and correlation analysis. **Results** A total of 1 154 valid patient/caregiver questionnaires (response rate 59.45%) and 337 valid healthcare worker questionnaires (response rate 100%) were collected. The main difficulties reported by patients/caregivers were psychological stress (58.75%), financial burden (47.05%), and lack of disease knowledge (38.82%). 87.09% of respondents expressed willingness to use an intelligent assistant, with the highest demand for psychological support (56.33%), medication reminders (52.51%), and condition monitoring (45.06%). The primary difficulties reported by healthcare workers were poor patient adherence (75.96%), insufficient professional training (62.62%), and ineffective communication (55.79%). 87.83% of healthcare workers were willing to use an

DOI: 10.7507/2096-0247.202601008

基金项目: 陕西省农村癫痫预防和控制管理项目

通信作者: 江文, Email: jiangwen@fmmu.edu.cn



intelligent assistant and expected it to feature patient information management (92.58%), remote follow-up (77.15%), and condition monitoring (74.48%) to improve work efficiency. **Conclusion** Patients and healthcare workers in rural Northwest China show high acceptance and clear demand for an intelligent medical assistant for epilepsy. Future development should prioritize core modules such as medication management, health education, and psychological support, adopting a minimalist design to enhance the accessibility and effectiveness of long-term epilepsy management.

**【Key words】** Rural areas; Epilepsy; Intelligent medical assistant; Needs assessment; Primary healthcare

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,我国的癫痫患者估计约有 1 000 万例<sup>[1]</sup>。与普通人群比,癫痫患者面临更高的精神障碍、社会孤立和过早死亡的风险,给患者、照料者及医疗系统带来沉重的负担<sup>[2]</sup>。一般来说,通过规范使用抗癫痫药物,约 70% 的患者可实现发作控制<sup>[3]</sup>。然而,在中低收入国家,仍有三分之二的活动性癫痫患者未得到适当治疗<sup>[1,4]</sup>。这种治疗缺口主要归因于社会污名化、患者及照料者知识缺乏、药物可及性低、基层专科医生与设备不足等因素<sup>[5,6]</sup>。

为缩小治疗缺口,我国于 2000 年启动“基层卫生癫痫管理”示范项目,并于 2005 年扩展为中国农村地区癫痫预防和控制管理项目<sup>[7,8]</sup>。该项目由中央财政支持,通过培训基层医务人员,对农村地区全身强直阵挛性癫痫发作 (generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 及继发性 GTCS (secondary generalized tonic-clonic seizure, sGTCS) 患者进行管理,并免费提供苯巴比妥和丙戊酸钠两种治疗药物<sup>[9,10]</sup>。项目已覆盖全国 32 个省(自治区),累计管理 300 个县(区)。陕西省自 2010 年起实施该项目以来,在降低治疗缺口、减轻患者负担等方面取得了显著成效<sup>[11,12]</sup>。然而,作为需长期管理的慢性疾病,癫痫防治仍面临患者依从性不足、基层医务人员流动性大与人力短缺等挑战。

既往的研究表明,基于移动健康与人工智能技术的干预手段有助于优化基层慢性病管理资源配置,并提升患者治疗依从性<sup>[13,14]</sup>。这为改善癫痫患者自我管理能力和基层医疗服务质量提供了新思路。为此,本研究开展专项调研,旨在深入了解癫痫患者/照料者在疾病管理中的实际困难与服务需求,同时收集基层医务人员在癫痫管理工作中的现状及对智能医疗助手的具体建议,为开发适用于农村地区的癫痫智能管理助手提供实证依据。

## 1 调查对象与方法

### 1.1 对象

调查对象为陕西省农村癫痫项目中八个地区

(西安市鄠邑区、咸阳市三原县、渭南市华阴市、宝鸡市凤翔区、宝鸡市凤县、延安市黄陵县、安康市汉滨区、汉中市宁强县)的在管癫痫患者(或照料者)及参与项目的基层医务人员。调查时间为 2025 年 3 月 22 日至 4 月 22 日。本研究已获得空军军医大学西京医院临床科研伦理委员会审批 (KY20252555-C-1) 和受试者知情同意。

### 1.2 问卷设计

采用自制问卷,分为患者/照料者版与医务人员版。患者/照料者问卷设计了三部分。包括受访者基本信息(5 个条目)、疾病信息(4 个条目)、功能需求(2 个条目)。基层医务人员问卷设计了三部分。包括受访者基本信息(7 个条目)、承担工作(3 个条目)、功能需求和建议(3 个条目)。均为必答内容,匿名填写。患者/照料者问卷需尽可能由患者填写,如不具备填写问卷的能力以及未来应用小程序的能力,则由照料者填写。

### 1.3 研究方法

问卷以问卷星小程序为平台发放和回收,由各县(区)项目管理人员组织目标人群填写。

### 1.4 统计方法

问卷初步设计后进行预测试,根据信度分析调整题项。使用 Python 进行数据清理与统计分析,主要使用描述性统计(频数、百分比)与可视化方法(雷达图)呈现结果。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

发放患者/照料者问卷 1941 份,回收有效问卷 1 154 份,有效回收率为 59.45%。受访者地域分布涵盖关中(778 份)、陕北(128 份)、陕南(248 份),具有较强的代表性。人口学特征见表 1。

共发放医务人员问卷 337 份,全部回收有效,回收率 100%。医务人员以本科学历(38.38%)和大专学历(36.80%)为主,专业背景以临床医学(54.01%)和护理学(21.36%)居多,工作单位主要为乡镇卫生院(59.64%)和村卫生室(32.64%)。详细信息见表 2。

表 1 患者/照料者一般人口学信息 (n=1 154)

项目	人数 (%)
性别	
男	647 (56.07%)
女	507 (43.93%)
年龄(岁)	
<18	8 (0.69%)
18~30	102 (8.84%)
31~45	357 (30.94%)
46~60	451 (39.08%)
>60	235 (20.36%)
文化程度	
小学及以下	401 (34.75%)
初中	490 (42.64%)
中专/高中	170 (14.73%)
大专及以上	93 (8.06%)

2.2 患者疾病特征

72.10% 的患者确诊癫痫 5 年以上。过去一年中, 29.29% 的患者无发作, 36.48% 发作 1~2 次, 15.52% 发作频率高于每月 1 次。72.01% 的患者仅使用项目免费药物(苯巴比妥/丙戊酸钠), 24.26% 联合使用自购药, 其中卡马西平使用最多, 占 63.57% (178/280), 其次是奥卡西平 (43/280)、左乙拉西坦 (42/280)、拉莫三嗪 (37/280)。疾病特征详见表 3。

2.3 患者/照料者管理困难与功能需求

患者/照料者面临的主要困难依次是: 心理压力 (58.75%)、经济负担重 (47.05%)、缺少疾病知识 (38.82%)、就医不便 (22.10%)、药物获取困难 (13.26%)。

87.09% (1 005/1 154) 的受访者愿意使用智能医疗助手。功能需求依次为: 心理疏导 (56.33%)、个性化用药提醒 (52.51%)、病情监测和预警 (45.06%)、智能健康教育 (42.98%)、智能化记录病情 (36.57%)、医师在线问诊 (31.46%)、紧急救助 (29.38%)、实时 AI 答疑 (27.12%)。

关联分析显示, 心理压力大的群体中 72.1% 需要心理疏导功能, 药物获取困难群体中 70.6% 需要用药提醒。经济负担重者对各项功能的需求普遍较低 (图 1)。不同发作频率的患者均存在心理压力, 且随着发作频率升高, 经济负担显著加重 (图 2)。

2.4 医务人员工作困难与功能需求

69.73% 的医务人员管理癫痫患者少于 10 人,

表 2 医务人员一般人口学信息 (n=337)

项目	人数 (%)
性别	
男	154 (45.70%)
女	183 (54.30%)
年龄(岁)	
≤25	12 (3.56%)
26~35	111 (32.94%)
36~45	89 (26.41%)
46~55	97 (28.78%)
≥55	28 (8.31%)
学历	
中专及以下	82 (24.33%)
大专	124 (36.80%)
本科及以上	131 (38.87%)
专业背景	
临床医学	182 (54.01%)
护理学	72 (21.36%)
其他(预防医学、药学、中医学、医学检验学等)	83 (24.63%)
职称	
初级	255 (75.67%)
中级	73 (21.67%)
副高级及以上	9 (2.67%)
工作单位	
村卫生室	110 (32.64%)
乡镇卫生院	201 (59.64%)
医院	19 (5.64%)
其他(疾控中心等)	8 (2.38%)

23.15% 管理 10~30 人。主要工作包括健康教育 (86.35%)、患者随访 (85.76%)、用药指导 (70.33%)、数据上报 (62.61%)、患者筛查 (65.58%)。管理中主要困难为: 患者依从性差 (75.96%)、缺乏专业培训 (62.62%)、信息沟通不畅 (55.79%) 以及工作量大 (27.60%)。

87.83% 的医务人员愿意使用智能医疗助手。最期待的功能包括: 患者信息管理 (92.58%)、远程智能随访 (77.15%)、病情监测与预警 (74.48%)、健康教育资料库 (73.89%)、与上级医院沟通 (71.51%)、个体化诊疗方案制定 (66.47%)、自动分析数据并生成报告 (58.46%)、期望通过助手提高工作效率 (93.47%)、提升患者管理质量 (87.24%)、方便与患者沟通 (86.65%)、获取更多专业知识

表 3 患者疾病特征 (n=1154)

临床特征	人数 (%)
<b>病史</b>	
1~3年	197 (17.07%)
3~5年	125 (10.83%)
5年以上	832 (72.10%)
<b>发作频率</b>	
近一年无发作	338 (29.29%)
一年1~2次	421 (36.48%)
一年3~5次	216 (18.72%)
每月1~3次	124 (10.75%)
几乎每周发作	39 (3.38%)
几乎每天发作	16 (1.39%)
<b>抗发作药物</b>	
苯巴比妥和(或)丙戊酸钠	831 (72.01%)
使用自购药	280 (24.26%)
未用药	43 (3.73%)

(78.34%), 并强调操作应尽量简化。

### 3 讨论

癫痫作为慢性疾病需长期规范管理。本研究发现, 患者/照料者面临的困难集中于心理压力、经济负担和知识匮乏, 对应需求主要为心理疏导、用药提醒、病情监测、健康教育等。反映其对癫痫疾病管理的积极态度。基层医务人员在癫痫管理工作中仍然面临巨大挑战, 包括患者依从性差、培训不足及信息沟通不畅等。87.83%的医务人员有意愿使用智能医疗助手管理癫痫患者, 体现其对简化流程、提升效率的迫切需求。

此次调查显示, 心理压力是患者最突出的问题, 56.33%的受访者希望获得心理疏导支持。我们前期的调查显示, 90%的农村癫痫患者存在不同程度心理负担, 其危险因素包括未婚/离异状态、治疗前发作频次≥24次/年、家庭年收入<36 000元、近一年发作未控制等<sup>[15]</sup>。目前, 癫痫共患精神问题的改善已被视为评估预后的关键指标之一, 国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)精神病学委员会倡导在各级医疗机构开展癫痫综合精神/行为健康协作的护理模式<sup>[16]</sup>。然而在农村地区, 由于医疗资源有限, 将临床试验中的心理干预转化为可及、可负担的常规服务具有极大的挑战性。

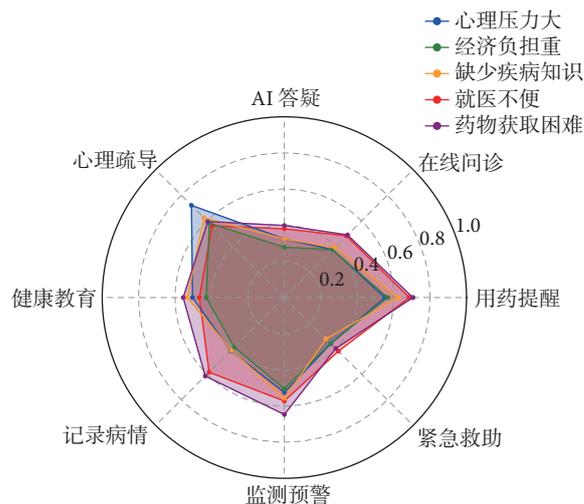


图 1 患者面临困难与功能需求间的关系

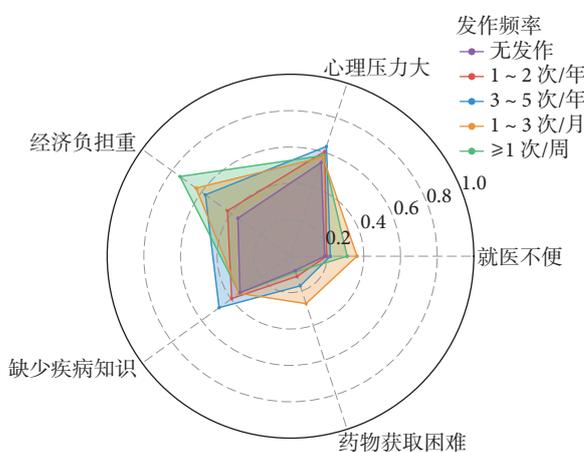


图 2 不同基线发作频率患者面临的困难

经济负担亦为重要困难, 且发作频率越高负担越重。频繁发作和就医需求增加常导致就业机会减少与收入下降<sup>[17]</sup>。一项来自韩国的调研显示, 新诊断癫痫患者无论工作是否危险, 失业率是相近的<sup>[18]</sup>。近期, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)呼吁通过立法、公众教育和社会规划来保障癫痫患者的平等就业权利<sup>[19]</sup>。值得注意的是, 经济负担重的群体对智能助手功能需求度反而较低, 提示在推广数字工具时需关注成本门槛, 以切实提升服务的覆盖与使用效果。

本研究中, 基层医务人员反映最突出的问题是患者依从性差。成年患者依从性差常与多种因素相关, 如疾病知识不足、健忘、病程长、用药种类和费用、药物不良反应、副作用及随访不便等<sup>[20, 21]</sup>。本次调研中, 52.51%的患者/照料者希望智能医疗助手具用药提醒的功能, 以提升自身依从性。此外, 医务人员也面临着缺乏专业培训和信息沟通不畅的困难, 这两者可能也间接影响了患者的依从行

为。本次调研中,多数医务人员希望通过健康教育资料库获取专业知识,通过加强与上级医院的沟通解决临床疑难问题,进而提高管理效果。

癫痫的长期管理涉及一系列复杂的干预措施,包含药物治疗、非药物治疗、并发症管理、教育干预等多个方面,综合患者自我管理、家庭管理、社区管理、医疗机构管理、多学科协作管理等多个模式<sup>[22, 23]</sup>。近年来,科技助力癫痫的管理取得了突破进展<sup>[24, 25]</sup>。研究显示,APP在癫痫管理中是可行的,特别是在症状报告、药物管理、教育和监测方面<sup>[26]</sup>。但是缺乏针对长程管理的个性化支持,缺乏统一的评估标准来确定APP在临床实际中带来的获益。未来研究可进一步基于本调研结果设计并开发原型系统,进行可用性测试与试点研究,建立长期随访队列,评估智能助手对临床结局(如发作控制率、生活质量)及基层医疗效率的实际影响。

研究存在一定局限性:首先,样本源自陕西省项目覆盖地区,结论外推至其他农村环境需谨慎。其次,问卷通过问卷星小程序发放,不具有智能手机的群体未能纳入分析。最后,本研究为横断面调查,无法完全反映需求的动态变化。本研究明确了农村场景下的差异化需求,为开发以医务人员为核心、兼顾患者需求的智能管理工具提供了依据。

#### 4 小结与展望

西北农村地区的癫痫患者与基层医务人员对智能医疗助手有较高的接受度与明确的需求。患者需求集中于心理疏导、用药提醒与健康教育;医务人员则关注信息管理、远程随访以及病情监测与预警等功能。未来开发应坚持以用户为中心,优先核心管理功能,采用极简化设计,从而为提升长期管理质量提供切实可行的数字化解决方案。

**利益冲突声明** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 乔晓枝:实施研究、采集数据、分析数据、论文撰写;史晓婧:实施研究、解释数据、论文修改;王圆圆:研究设计、实施研究;马磊:研究设计、论文修改;李慧:实施研究;江文:研究指导、论文修改、经费支持。

#### 参考文献

1 Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, *et al.* The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*,

- 2003, 60(9): 1544-1545.
- 2 Liu W, Xu Y, Lin Y, *et al.* Burden of epilepsy in China and its provinces, 1990 to 2019: Findings from the global burden of disease study 2019. *Chinese Medical Journal*, 2023, 136(3): 305-312.
- 3 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurology*, 2018, 75(3): 279-286.
- 4 Meyer AC, Dua T, Ma J, *et al.* Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2010, 88(4): 260-266.
- 5 Trinkka E, Kwan P, Lee B, *et al.* Epilepsy in asia: disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 7-21.
- 6 Braga P, Hosny H, Kakooza-Mwesige A, *et al.* How to understand and address the cultural aspects and consequences of diagnosis of epilepsy, including stigma. *Epileptic Disorders*, 2020, 22(5): 531-547.
- 7 Sander JW. Overview of the demonstration projects. *Epilepsia*, 2002, 43(s6): 34-36.
- 8 王晓玮,茹小娟,王文志.我国农村地区癫痫治疗管理模式探索及其效果评估. *中华神经科杂志*, 2016, 49(5): 358-363.
- 9 王文志,吴建中,戴秀英,等.应用苯巴比妥治疗中国农村地区2455例癫痫患者效果评估. *中华医学杂志*, 2006(19): 1297-1300.
- 10 Wang W, Wu J, Li S, *et al.* Sodium valproate for epilepsy in rural china: an efficacy and safety assessment in primary care. *Epilepsy Research*, 2012, 102(3): 201-205.
- 11 Guan X, Wang Y, Wang X, *et al.* Factors influencing seizure control of patients with convulsive epilepsy in rural areas of northwest china. *Epilepsia Open*, 2025, 10(4): 1208-1216.
- 12 关肖,王圆圆,王莹,等.陕西省不同来源癫痫患者服用抗发作药物的治疗效果及药物经济学评价. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(3): 140-145.
- 13 Zhang X, Wang S, Zhou X, *et al.* A Village doctor-led mobile health intervention for cardiovascular risk reduction in rural China: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 2025, 389: e082765.
- 14 刘环,朱世飞,陈法余,等.人工智能在基层全科医生实践中的应用:基于皮肤病诊断与病程管理的视角. *中国全科医学*, 2024, 27(31): 3884-3889.
- 15 关肖,王莹,王小木,等.1242例农村癫痫患者的心理状况调查与分析. *空军军医大学学报*, 2025, 46(03): 357-361.
- 16 Gandy M, Michaelis R, Acraman J, *et al.* Integrated psychological care services within seizure settings: key components and implementation factors among example services in four ILAE regions: a report by the ILAE psychiatry commission. *Epilepsia*, 2023, 64(7): 1766-1784.
- 17 Narducci F, Lippa G, Baker G, *et al.* Epilepsy and employment in Europe: a systematic review of literature. *European Journal of Neurology*, 2025, 32(4): e70129.
- 18 Han SH, Park SM, Yum S, *et al.* Job loss and reemployment of newly diagnosed people with epilepsy: a nationwide cohort study. *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1210-1222.
- 19 癫痫:公共卫生当务之急.摘要:世界卫生组织;2019(WHO/MSD/MER/19.2).许可协议:CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 20 龚桂平,屠厚冕,计海霞,等.成人癫痫患者疾病感知特点及其对

- 生活质量的影响. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(6): 540-545.
- 21 Li J, Si Y, Hu J, *et al.* Enhancing medical compliance of patients with convulsive epilepsy in rural community: a randomized intervention trial. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1988-1996.
- 22 安丽巧, 陈玉科, 李东明, 等. 多学科协作干预对癫痫青少年过渡期准备水平的影响. 中国护理管理, 2025, 25(2): 277-282.
- 23 Li S, Wang Y, Wang W, *et al.* The national comprehensive governance for epilepsy prevention and control in China. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 27-35.
- 24 王婷, 赵明洁, 张永贵, 等. 癫痫患者诊断与药物选择工具 EpiPick 的验证研究. 中华神经科杂志, 2024, 57(5): 488-496.
- 25 Zhang B, Chen WV, Regalia G, *et al.* Statistical characteristics of large-scale objective tonic-clonic seizure records from medical smartwatches used in daily life. *Epilepsia*, 2024, 65(11): 3255-3264.
- 26 Gotlieb E, Marzoughi S, Kwon CS, *et al.* Clinical effectiveness, feasibility, acceptability, and usability of mobile health applications for epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*, 2025, 66(5): 1349-1373.

收稿日期: 2026-01-28 修回日期: 2026-02-24

## • 经验交流 •

# 新诊断癫痫患者睡眠障碍现状及共病因素研究



马欣楠, 王品淳, 马菁优, 潘圣洁, 陆叶婷, 胡小伟

苏州大学附属第一医院 神经内科(苏州 215000)

**【摘要】** 目的 探讨新诊断癫痫患者的睡眠障碍现状及共病特征,为早期干预提供依据。方法 采用单中心回顾性设计,纳入2025年4月-10月于苏州大学附属第一医院神经内科住院的24例新诊断癫痫患者及28例健康对照采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、Epworth嗜睡量表、贝克焦虑量表、贝克抑郁量表-第二版及简易精神状态检查,分别评估睡眠、日间嗜睡、情绪和认知功能,并进行组间比较。结果 癫痫组睡眠障碍(PSQI>5分)发生率为79.2%,显著高于对照组的46.4%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PSQI分显示,癫痫组在睡眠持续性、睡眠紊乱和白天功能紊乱方面得分均显著高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),提示其夜间睡眠片段化与日间功能受损突出。两组在焦虑、抑郁、嗜睡及认知功能方面的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 新诊断且未经治疗的癫痫患者已存在显著的睡眠障碍,表现为睡眠持续性差、睡眠紊乱和白天功能紊乱,该现象独立于情绪共病。

**【关键词】** 癫痫; 睡眠障碍; 共病; 抑郁; 焦虑

## A Study on sleep disturbances and comorbid conditions in newly diagnosed, drug-naive epilepsy patients

MA Xinnan, WANG Pinchun, MA Jingyou, PAN Shengjie, LU Yeting, HU Xiaowei

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu, Suzhou 215000, China

Corresponding author: HU Xiaowei, Email: huxiaowei@suda.edu.cn

**【Abstract】 Objective** This study aimed to investigate the status of sleep disorders and comorbidity profiles in patients with newly diagnosed epilepsy, to inform early intervention strategies. **Methods** This single-center retrospective study enrolled 24 newly diagnosed epilepsy patients and 28 healthy controls from the Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, between April and October 2025. Sleep quality, daytime sleepiness, mood, and cognitive function were assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale, Beck Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory-II, and Mini-Mental State Examination, respectively. Intergroup comparisons were conducted for all measures. **Results** The incidence of sleep disturbance (PSQI>5) was 79.2% in the epilepsy group, significantly higher than the 46.4% observed in the control group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The epilepsy group demonstrated significantly higher PSQI component scores than the control group in domains of sleep continuity, sleep disturbances, and daytime dysfunction (all  $P<0.05$ ), reflecting issues with nocturnal sleep fragmentation and daytime impairment. We observed no statistically significant differences between the groups in anxiety, depression, daytime sleepiness, or cognitive function (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** Newly diagnosed and drug-naive epilepsy patients exhibit significant sleep disturbances, characterized by poor sleep continuity, disrupted sleep architecture, and daytime dysfunction, which appear independent of mood comorbidities.

**【Key words】** Epilepsy; Sleep Disorder; Comorbidity; Depression; Anxiety

癫痫是由大脑神经元异常放电引起的慢性神经系统疾病,临床以反复发作作为特征。约50%的癫

痫患者至少伴有一种共病,其中睡眠障碍、焦虑和抑郁尤为常见,这些共病与癫痫形成复杂的相互作用,共同影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。在各类共病中,睡眠障碍尤为常见,研究表明成人癫痫患者睡眠障碍发生率约为健康同龄人群的2~3倍<sup>[2]</sup>。癫痫与

DOI: 10.7507/2096-0247.202602001

基金项目:江苏省卫健委老年健康科研课题项目(LKM2022019)

通信作者:胡小伟,Email:huxiaowei@suda.edu.cn



睡眠障碍之间存在明确的双向关系<sup>[3]</sup>：癫痫发作会干扰正常的睡眠周期，造成睡眠结构紊乱，降低睡眠质量<sup>[4-5]</sup>；而睡眠障碍又可降低癫痫发作阈值，增加发作频率，形成恶性循环<sup>[6-7]</sup>。失眠作为常见的睡眠问题之一<sup>[8]</sup>，其高觉醒状态与癫痫的神经元超兴奋性具有相似的神经营养基础，提示二者可能共享兴奋-抑制失衡病理通路<sup>[9]</sup>。研究证实，频繁癫痫发作会使睡眠障碍的发生风险增加<sup>[10-11]</sup>，而睡眠问题控制不佳又会降低癫痫发作阈值，从而加重病情<sup>[12]</sup>。已有研究发现，服用抗癫痫药物 (anti-seizure medications, ASM) 越多的患者睡眠质量越差<sup>[13]</sup>。目前对未接受治疗的初诊癫痫患者伴随睡眠障碍的研究仍较缺乏。本研究旨在探讨新诊断且未经 ASMs 治疗的癫痫患者的睡眠状况，为早期实施睡眠干预、改善癫痫患者预后提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究回顾性收集 2025 年 4 月—10 月期间于苏州大学附属第一医院神经内科住院的 24 例新诊断癫痫患者及 28 例匹配的健康对照。研究方案经本院伦理委员会批准〔(2025)伦审批第 1051 号〕。

**1.1.1 纳入标准** ①符合 2014 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 癫痫诊断与分类标准<sup>[14]</sup>且为首次诊断；②年龄 $\geq 18$ 岁；③未接受 ASMs 治疗；④具备完成量表能力。

**1.1.2 排除标准** ①合并其他神经系统疾病；②严重器官功能不全；③近期使用精神类药物；④缺乏基线数据。对照组除在年龄和性别与癫痫组匹配外，还需满足无癫痫及相关神经精神系统疾病史、无其他严重躯体疾病，且近 1 个月内未使用影响睡眠的药物。

### 1.2 资料收集方法

数据采集通过查阅病历资料及在癫痫专科医师主导的面对面访谈中进行。内容主要包括人口统计学特征及癫痫临床特征 (病因、发作类型、发作频率及脑电图表现)。癫痫发作类型的判定严格遵循 ILAE 2017 年诊断分类标准<sup>[15]</sup>。

采用以下标准化量表对所有研究对象进行评估：①匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI)：评估过去 1 个月的睡眠质量。 $>5$  分被认为“存在睡眠障碍”<sup>[16]</sup>；②贝克抑郁自评量表第二版 (Beck depression inventory-II, BDI-II) 评估抑郁症状严重程度<sup>[17]</sup>；③贝克焦虑自评量表 (Beck anxiety inventory, BAI) 评估焦虑症状严重程度<sup>[18]</sup>；

④ Epworth 嗜睡量表 (Epworth sleepiness scale, ESS) 评估日间嗜睡的倾向。评分 $>10$  分提示存在病理性日间嗜睡<sup>[19]</sup>；⑤ 简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 用于认知障碍筛查<sup>[20]</sup>。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。二分类资料以频率 (%) 表示，组间比较根据情况采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法 (当列联表中任一单元格的期望频数 $<5$  时使用)，连续多分类资料以频率 (%) 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共纳入癫痫患者 24 例，对照组 28 例。癫痫组有 14 例男性 (58.3%)，13 例 (54.2%) 年龄 $<40$  岁的患者。对照组有 14 例 (50.0%) 男性，14 例 (50.0%) 年龄 $<40$  岁者，两组年龄及性别分布差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 2.2 睡眠质量比较

PSQI 评分显示，癫痫组 PSQI $>5$  分者的占比显著高于对照组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，表明癫痫患者的总体睡眠质量显著更差。癫痫组和对照组各有一名成员存在嗜睡情况，但组间 Epworth 嗜睡评分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

PSQI 分项分析显示，癫痫组在睡眠持续性、睡眠紊乱及白天功能紊乱的评分均高于对照组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，其余分项无显著差异。提示癫痫患者的睡眠质量问题体现在夜间睡眠与日间功能的双重受损。详见表 1。

### 2.3 焦虑、抑郁及认知功能的比较

癫痫组与对照组在焦虑、抑郁及认知功能方面的差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。癫痫组重度焦虑 (BAI $\geq 26$  分) 比例为 58.3% (14/24)，对照组为 71.4% (20/28)，组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。抑郁评估显示，癫痫组轻度及以上抑郁 (BDI-II $\geq 14$  分) 者占 8.3% (2/24)，对照组为 3.6% (1/28)，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。MMSE 结果显示，两组在认知损伤分级 (正常、轻度、中度、重度) 上的分布差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。以上结果提示，新诊断癫痫患者的睡眠障碍可能独立于焦虑、抑郁等情绪共病及认知功能改变而存在 (表 1)。

### 2.4 有或无睡眠障碍的癫痫患者的比较

结果表明，两组在病因、发作类型、发作频率、

表 1 癫痫组与对照组的基线资料及量表评分比较

	癫痫组 (n=24)	对照组 (n=28)	$\chi^2/z$	P 值
性别			0.361	0.548
男性	14 (58.3)	14 (50.0)		
女性	10 (41.7)	14 (50.0)		
年龄			0.090	0.764
<40岁	13 (54.2)	14 (50.0)		
≥40岁	11 (45.8)	14 (50.0)		
学历			0.046	0.829
高中以下	11 (45.8)	12 (42.9)		
高中及以上	13 (54.2)	16 (57.1)		
匹兹堡睡眠质量指数量表			5.852	0.016
≤5分(睡眠质量好)	5 (20.8)	15 (53.6)		
>5分(睡眠质量差)	19 (79.2)	13 (46.4)		
主观睡眠质量			-1.641	0.101
0分	5 (20.8)	13 (46.4)		
1分	16 (66.7)	12 (42.9)		
2分	3 (12.5)	3 (10.7)		
3分	0 (0.0)	0 (0.0)		
睡眠持续性			-2.115	0.034
0分	3 (12.5)	10 (35.7)		
1分	12 (50.0)	13 (46.4)		
2分	9 (37.5)	5 (17.9)		
3分	0 (0.0)	0 (0.0)		
习惯性睡眠效率			-0.816	0.414
0分	6 (25.0)	11 (39.3)		
1分	9 (37.5)	9 (32.1)		
2分	7 (29.2)	4 (14.3)		
3分	2 (8.3)	4 (14.3)		
睡眠紊乱			-2.143	0.032
0分	8 (33.3)	17 (60.7)		
1分	14 (58.3)	11 (39.3)		
2分	2 (8.3)	0 (0.0)		
3分	0 (0.0)	0 (0.0)		
睡眠潜伏期			-0.621	0.535
0分	8 (33.4)	12 (42.9)		
1分	9 (37.5)	9 (32.1)		
2分	5 (20.8)	5 (17.9)		
3分	2 (8.3)	2 (7.1)		
白天功能紊乱			-2.113	0.035
0分	8 (33.3)	16 (57.1)		

续表 1

	癫痫组 (n=24)	对照组 (n=28)	$\chi^2/z$	P 值
1分	9 (37.5)	10 (35.7)		
2分	7 (29.2)	2 (7.1)		
3分	0 (0.0)	0 (0.0)		
使用睡眠药物			-	-
0分	0 (0.0)	0 (0.0)		
1分	0 (0.0)	0 (0.0)		
2分	0 (0.0)	0 (0.0)		
3分	0 (0.0)	0 (0.0)		
BAI			0.979	0.322
重度焦虑 (BAI ≥ 26分)	14 (58.3)	20 (71.4)		
非重度焦虑 (BAI < 26分)	10 (41.7)	8 (28.6)		
BDI-II			-	0.463*
无抑郁 (BDI < 14分)	22 (91.7)	27 (96.4)		
轻度及以上抑郁 (BDI ≥ 14分)	2 (8.3)	1 (3.6)		
ESS			-	0.912*
正常范围 (0 ~ 10分)	23 (95.8)	27 (96.4)		
非正常范围 (11 ~ 24分)	1 (4.2)	1 (3.6)		
MMSE			-0.685	0.494
正常范围 (27 ~ 30分)	20 (83.3)	21 (75.0)		
轻度认知损伤 (24 ~ 26分)	3 (12.5)	6 (21.4)		
中度认知损伤 (19 ~ 23分)	1 (4.2)	1 (3.6)		
重度认知损伤 (≤ 18分)	0 (0.0)	0 (0.0)		

注: BAI: Beck Anxiety Inventory, 贝克焦虑自评量表; BDI-II: Beck Depression Inventory-II, 贝克抑郁自评量表第二版; ESS: Epworth sleepiness scale, Epworth嗜睡量表; MMSE: Mini-Mental State Examination简易精神状态检查; \*表示采用 Fisher精确检验进行的P值计算

就诊前发作次数和频率、脑电图表现以及焦虑、抑郁、嗜睡和认知功能评分方面的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 2), 提示睡眠障碍的发生可能与癫痫本身有关, 而与癫痫的特定病因、发作类型、发作频率等因素无明显关联, 详见表 2。

### 3 讨论

本研究采用 PSQI 评估睡眠质量。该量表被证实是评估主观睡眠质量的有效、可靠工具, 能有效

表 2 癫痫患者中睡眠障碍组与非睡眠障碍组的基线资料及量表评分比较

	癫痫组 (n=24)		$\chi^2/z$	P 值
	睡眠障碍组 (n=19)	非睡眠障碍组 (n=5)		
性别			-	0.671*
男性	7 (36.8)	3 (60.0)		
女性	12 (63.2)	2 (40.0)		
年龄			-	0.425*
<40岁	9 (47.4)	4 (80.0)		
≥40岁	10 (52.6)	1 (20.0)		
学历			-	0.425*
高中以下	10 (52.6)	1 (20.0)		
高中及以上	9 (47.4)	4 (80.0)		
病因			4.853	0.088
隐源性	15 (78.9)	4 (80.0)		
特发性	0 (0.0)	1 (20.0)		
症状性	4 (21.1)	0 (0.0)		
癫痫发作类型			4.135	0.126
局灶性发作	16 (84.2)	3 (60.0)		
全面性发作	0 (0.0)	1 (20.0)		
未知起源发作	3 (15.8)	1 (20.0)		
发作频率			0.000	1.000
<1次/月	13 (68.4)	3 (60.0)		
≥1次/月但<1次/周	2 (10.5)	2 (40.0)		
≥1次/周但<1次/日	2 (10.5)	0 (0.0)		
≥1次/日	2 (10.5)	0 (0.0)		
就诊前发作次数			-	0.631*
<3次	12 (63.2)	4 (80.0)		
≥3次	7 (36.8)	1 (20.0)		
就诊前病程			3.789	0.118
≤1月	9 (47.4)	0 (0.0)		
>1月	10 (52.6)	5 (100.00)		
BAI			-	0.552*
重度焦虑 (BAI≥26分)	10 (52.6)	4 (80.0)		
非重度焦虑 (BAI<26分)	9 (47.4)	1 (20.0)		
BDI-II			-	1.000*
无抑郁 (BDI<14分)	17 (89.5)	5 (100.0)		
轻度及以上抑郁 (BDI≥14分)	2 (10.5)	0 (0.0)		
ESS			-	1.000*

续表 2

	癫痫组 (n=24)		$\chi^2/z$	P 值
	睡眠障碍组 (n=19)	非睡眠障碍组 (n=5)		
正常范围 (0 ~ 10分)	18 (94.7)	5 (100.0)		
非正常范围 (11 ~ 24分)	1 (5.3)	0 (0.0)		
MMSE			-1.645	0.297
正常范围 (27 ~ 30分)	17 (89.5)	3 (60.0)		
轻度认知损伤 (24 ~ 26分)	2 (10.5)	1 (20.0)		
中度认知损伤 (19 ~ 23分)	0 (0.0)	1 (20.0)		
重度认知损伤 (≤18分)	0 (0.0)	0 (0.0)		

注：BAI：Beck Anxiety Inventory, 贝克焦虑自评量表；BDI-II：Beck Depression Inventory-II, 贝克抑郁自评量表第二版；ESS：Epworth sleepiness scale, Epworth嗜睡量表；MMSE：Mini-Mental State Examination简易精神状态检查；\*表示采用 Fisher精确检验进行的P值计算

区分睡眠障碍人群与健康人群<sup>[21]</sup>。不同于既往研究多聚焦于已接受 ASMs 治疗的患者<sup>[6]</sup>，或探讨基线睡眠质量与药物耐药性的关联<sup>[13]</sup>，本研究严格纳入未经 ASMs 治疗的新诊断患者，旨在揭示癫痫本身对睡眠的影响。

研究结果显示新诊断癫痫患者在疾病早期即存在睡眠障碍，其发生率显著高于健康对照组，且在睡眠持续性、睡眠结构及日间功能等多个维度显示出特定的损害。表明睡眠障碍是癫痫的早期共病特征，而非病程后期的继发表现，这一发现得到了一项大规模调查的支持。在该调查中，“无法建立良好的睡眠习惯”是对癫痫患者影响最显著的方面之一<sup>[22]</sup>。本研究发现癫痫组与对照组在情绪共病方面的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，此结果与 Tan 等<sup>[23]</sup>的研究不同。抑郁评估显示，在伴有睡眠障碍的癫痫患者中，仅有 10.5% 存在轻度以上的抑郁症状，与既往研究<sup>[24]</sup>存在差异，可能与本研究样本量有限有关。日间嗜睡评估显示差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，与慢性癫痫患者中的研究结果<sup>[25]</sup>不同，提示日间嗜睡可能随着病程进展逐渐显现。认知功能方面，本研究虽未发现睡眠障碍与 MMSE 评分的显著关联，但观察到患者的睡眠结构存在紊乱，尤其表现为慢波睡眠的减少。慢波睡眠在记忆巩固中起到关键作用，其减少可能与记忆巩固等特定认知功能的损害有关<sup>[26]</sup>，这一机制在慢性

癫痫患者中已被广泛证实。

本研究进一步分析发现,在癫痫患者中,睡眠障碍的发生与发作频率、就诊前的发作次数及病程长短等均无显著关联( $P>0.05$ ,表2)。这一结果提示,即便在疾病早期、发作次数相对较少或病程较短的患者中,睡眠障碍仍可独立出现,且其严重程度并未随发作频率或病程的延长而显著加重。该观察支持睡眠障碍可能是癫痫本身的一种内在共病特征,而非单纯由反复发作或慢性化进程所驱动。本研究结果支持癫痫本身参与睡眠障碍形成的观点<sup>[27]</sup>。从神经机制角度,癫痫与睡眠共用丘脑-皮质网络等通路<sup>[28]</sup>,癫痫样放电可能直接干扰睡眠维持机制,而睡眠调节物质同时具有抗癫痫作用,这种双向调节失衡构成共病的生物学基础。此外,本研究为单中心设计,样本量有限,可能降低统计检验效能,未来需扩大样本量并结合多导睡眠图等客观指标进一步验证。

本研究为新诊断癫痫患者的早期睡眠障碍提供了证据支持,并提出“通过改善睡眠质量来优化癫痫预后”的治疗新思路。对睡眠障碍进行积极干预应当被视为癫痫综合治疗策略中不可或缺的一环,这对于改善患者长期预后具有重要的临床意义。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 马欣楠参与了酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析。王品淳参与了实施研究、采集数据、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析。马菁优参与了实施研究、采集数据、分析/解释数据。潘圣洁参与了实施研究、采集数据、分析/解释数据。陆叶婷参与了实施研究、采集数据、分析/解释数据。胡小伟参与了实施研究、采集数据、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析、总体指导等工作。

#### 参考文献

- Athira SB, Pal P, Nair PP, *et al.* Influence of sleep disturbance, depression, anxiety, and stress on quality of life in people with epilepsy. *Epileptic Disord*, 2024, 26(1): 69-78.
- Garg D, Charlesworth L, Shukla G. Sleep and temporal lobe epilepsy-associations, mechanisms and treatment implications. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 849899.
- Stirling RE, Hidajat CM, Grayden DB, *et al.* Sleep and seizure risk in epilepsy: bed and wake times are more important than sleep duration. *Brain*, 2023, 146(7): 2803-2813.
- Sheybani L, Frauscher B, Bernard C, *et al.* Mechanistic insights into the interaction between epilepsy and sleep. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21(4): 177-192.
- Wong LC, Huang CH, Chou WY, *et al.* The clinical and sleep manifestations in children with FOXG1 syndrome. *Autism Res*, 2023, 16(5): 953-966.
- Xu Y, Hackett ML, Nikpour A, *et al.* Course and impact of sleep disturbance in newly diagnosed epilepsy: a prospective registry study. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 195: 105963.
- Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Sleep and epilepsy: practical implications. *Neurol Clin*, 2022, 40(4): 769-783.
- de Bergeyck R, Geoffroy PA. Insomnia in neurological disorders: prevalence, mechanisms, impact and treatment approaches. *Rev Neurol(Paris)*, 2023, 179(7): 767-781.
- Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(2): 173-191.
- Mogavero MP, Silvani A, Lanza G, *et al.* Targeting orexin receptors for the treatment of insomnia: from physiological mechanisms to current clinical evidence and recommendations. *Nat Sci Sleep*, 2023, 15: 17-38.
- Zhong R, Li G, Zhao T, *et al.* Association of baseline sleep duration and sleep quality with seizure recurrence in newly treated patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(11): 3224-3233.
- Roliz AH, Kothare S. The interaction between sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(9): 551-563.
- Zhong R, Zhao T, Li N, *et al.* Fatigue, sleep quality, depression symptoms, and antiseizure medication resistance in patients with newly diagnosed epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord*, 2025, 18: 17562864251325338.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 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.
- Bergmann M, Tschiderer L, Stefani A, *et al.* Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8, 196 individuals. *Sleep Med Rev*, 2021, 57: 101466.
- Kim M, Jung S, Kim JS, *et al.* The effect of cognitive behavioral therapy on depression of people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2023, 148: 109410.
- Eck S, Dummler D, Akturk Z, *et al.* Beck Anxiety Inventory(BAI)for detecting anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, 12(12): CD015457.
- Rosenberg R, Babson K, Menno D, *et al.* Test-retest reliability of the Epworth sleepiness scale in clinical trial settings. *J Sleep Res*, 2022, 31(2): e13476.
- Chun CT, Seward K, Patterson A, *et al.* Evaluation of available cognitive tools used to measure mild cognitive decline: a scoping review. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3974.
- Madrid-Valero JJ, Sanchez-Romera JF, Martinez-Selva JM, *et al.* Phenotypic, genetic and environmental architecture of the components of sleep quality. *Behav Genet*, 2022, 52(4-5): 236-245.
- Strzelczyk A, Aledo-Serrano A, Coppola A, *et al.* The impact of epilepsy on quality of life: Findings from a European survey. *Epilepsy Behav*, 2023, 142: 109179.
- Tan B, Liu Q, Qin Y, *et al.* Insomnia in epilepsy is associated with nocturnal seizures and anxiety. *Epilepsy Behav*, 2024, 150: 109559.
- Wen Q, Wang Q, Yang H. The association between epilepsy and

- sleep disturbance in US adults: the mediating effect of depression. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 2412.
- 25 Alenizi AA, Eskandrani AM, Asiri SA, *et al.* Sleep quality, daytime sleepiness, and insomnia in patient with epilepsy: A single center experience from Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*, 2023, 28(1): 19-26.
- 26 van Schalkwijk FJ, Ricci M, Nikpour A, *et al.* The impact of sleep characteristics and epilepsy variables on memory performance in patients with focal seizures. *Epilepsy Behav*, 2018, 87: 152-158.
- 27 Roliz AH, Kothare S. The relationship between sleep, epilepsy, and development: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(9): 469-477.
- 28 Wang YQ, Zhang MQ, LI R, *et al.* The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(1): 5-16.

收稿日期: 2026-02-05 修回日期: 2026-02-25

## • 经验交流 •

# 癫痫专科护理门诊设置及护理质量指标体系的构建



李倩<sup>1</sup>, 刘芳<sup>2</sup>, 王文爽<sup>3</sup>, 顾晶晶<sup>1</sup>, 梁玮莹<sup>4</sup>, 刘欣敏<sup>5</sup>

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科学中心 (北京 100070)
2. 首都医科大学宣武医院 神经内科 (北京 100053)
3. 首都医科大学附属北京天坛医院 重症医学科 (北京 100070)
4. 广州医科大学附属第二医院 癫痫中心 (广州 510000)
5. 吉林大学第一医院 神经内科 (长春 130000)

**【摘要】** 目的 构建癫痫专科护理门诊设置内容及护理质量指标, 为癫痫专科护理门诊开设及护理质量评价提供科学、量化的依据。方法 采用文献分析、德尔菲法与层次分析法, 系统构建癫痫专科护理门诊的设置内容与护理质量指标体系。其中, 门诊设置内容通过多轮专家论证形成; 护理质量指标体系以“结构-过程-结果”三维质量模型为理论框架进行构建, 并逐层确定各项指标及其权重。结果 两轮函询问卷的有效回收率均为100%, 专家权威系数均为0.897, 癫痫专科护理门诊设置和护理质量指标评价体系的变异系数分别为0~0.231、0~0.201和0.054~0.156、0.049~0.188, 肯德尔和谐系数为0.234、0.291和0.268、0.377 ( $P<0.01$ )。形成的癫痫专科护理门诊设置包括10个维度; 护理质量指标评价包括一级指标3项、二级指标11项、三级指标42项。结论 构建的癫痫专科护理门诊设置及护理质量评价指标科学合理、内容全面、专科性强, 可为癫痫专科护理门诊的建设与管理提供参考依据。

**【关键词】** 癫痫; 专科护理; 门诊设置; 德尔菲法; 质量评价

## Development of a setup framework and nursing quality indicator system for epilepsy specialist nursing clinics

LI Qian<sup>1</sup>, LIU Fang<sup>2</sup>, WANG Wenshuang<sup>3</sup>, GU Jingjing<sup>1</sup>, LIANG Weiyang<sup>4</sup>, LIU Xinmin<sup>5</sup>

1. Department of Neurosurgery Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China
2. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
3. Department of Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China
4. Epilepsy Center, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China
5. Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

Corresponding author: LI Qian, Email: lqyty@163.com

**【Abstract】 Objective** To develop the setup components for epilepsy specialist nursing clinics and construct a corresponding nursing quality indicator system, thereby providing a scientific and quantitative basis for the establishment of such clinics and the evaluation of nursing quality. **Methods** The study adopted literature analysis, the Delphi method, and the analytic hierarchy process to systematically formulate the setup components for epilepsy specialist nursing clinics and to develop the nursing quality indicator system. The setup components were established through multiple rounds of expert consultation, while the quality indicator system was constructed based on the “Structure-Process-Outcome” three-dimensional quality model, with indicators and their weights determined stepwise. **Results** The effective response rates for the two rounds of expert correspondence were both 100%, with an expert authority coefficient of 0.897. The coefficients of variation for the clinic setup components and nursing quality indicators were 0~0.231, 0~0.201 and 0.054~0.156, 0.049~0.188, respectively. The Kendall's harmony coefficients were 0.234, 0.291 and 0.268, 0.377 ( $P<0.01$ ). The finalized setup components for epilepsy specialist nursing clinics comprise 10 dimensions, while the nursing quality evaluation indicator system includes 3 first-level indicators, 11 second-level indicators, and 42 third-level indicators.

DOI: 10.7507/2096-0247.202601006

基金项目: CAAE 布立西坦 IIT 临床研究专项 (CQ-2025-016); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (2024GLLH0979)  
通信作者: 李倩, Email: lqyty@163.com



**Conclusion** The developed setup components for epilepsy specialist nursing clinics and nursing quality evaluation indicators are scientifically sound, comprehensive in content, and highly specialized, which can serve as a reference for the management and development of epilepsy nursing clinics.

**【Key words】** Epilepsy; Specialty Nursing; Outpatient Clinic Setup; Delphi Methods; Quality evaluation

癫痫作为全球重点防治的神经精神疾病之一,病程长、共患病多、致残率高,终生患病率达7.60%,占全球疾病总负担的0.5%<sup>[1]</sup>。规范治疗与科学长程管理是控制发作、改善患者生活质量的关键<sup>[2]</sup>,也与WHO倡导的“贯穿生命全程的整合照护”方向一致<sup>[3]</sup>。由于癫痫健康管理具有长期性、动态性与个体化特点,需根据患者不同阶段与需求开展持续、强化的教育与支持<sup>[4]</sup>。然而,我国现有医疗资源难以充分满足癫痫患者长期、连续、个性化的照护需求。在此背景下,专科护理门诊(nurse-led clinics, NLCs)作为一种有效的护理服务拓展模式,日益显示出其重要性及可行性<sup>[5]</sup>。NLCs是以护士为主导的高级护理实践模式,护士可在门诊独立或协同多学科团队提供结构化、延续性的专科护理,指导患者掌握疾病自我管理技能,实现从住院到门诊、院内至家庭的连续性服务延伸<sup>[6]</sup>。NLCs能够满足医疗模式的转变及护理需求的多元化发展,已在经外周静脉置入中心静脉导管护理、伤口/造口/失禁护理、腹膜透析护理、糖尿病健康教育和围生期保健等领域广泛开展<sup>[7-9]</sup>。国外实践已证实,癫痫专科护理门诊能够显著提升患者依从性、自我管理能力和生活质量,并减轻医疗系统负担<sup>[10]</sup>。目前,我国的癫痫专科护理门诊仍处于探索阶段,不同机构在门诊构建、服务内容与质量上存在显著差异,且缺乏统一的质量管理标准与方案<sup>[11]</sup>,因此,在我国探索癫痫专科护理门诊的设置,并构建科学、适用的护理质量指标体系,具有重要的现实意义与实践价值。本研究依托中国抗癫痫协会护理专业委员会,首次系统构建了癫痫专科护理门诊的设置框架与专科护理质量评价体系。基于Donabedian的“结构-过程-结果”三维质量模型<sup>[12]</sup>,所形成的质量指标体系具有鲜明的专科特色,能为癫痫护理门诊的服务质量提供客观、量化的评价工具,为其规范运行与持续发展提供参考。

## 1 研究方法

### 1.1 成立研究小组

研究小组由10名成员组成,包括神经外科癫痫中心主任医师1名、神经内科癫痫专业主任医师1名、病房护士长2名、癫痫中心护士4名、护理研

究生2名。研究小组成员负责拟订指标初稿,设计专家函询问卷,遴选函询专家,实施专家函询,对专家意见进行分析、整理等。

### 1.2 文献分析

以“癫痫/癫痫发作”“护理门诊/专科护理门诊”“护理质量/质量评价/质量指标”为中文检索词,以“epilepsy/epilepsy seizures”“nurse specialist clinic/nurse-led clinics”“nursing quality/quality evaluation/quality indicators”为英文检索词,检索PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、Up To Date、澳大利亚乔安娜布里斯研究所(Joanna Briggs Institute Library, JBI)循证卫生保健中心数据库、万方数据库、中国知网、维普数据库、中国生物医学数据库(CBM)等。检索时限为建库至2024年12月31日。纳入标准:①研究主题与癫痫专科护理的评价相关;②语种为中文或英文。排除标准:①重复收录、无法获取全文;②摘要、会议论文及研究计划书。2名护理研究生独立完成文献的检索、筛选及质量评价。若存在意见不一致,由本领域的权威专家评定。通过数据库检索,共获得1579篇文献,经过剔除重复、阅读标题与摘要进行筛选、阅读全文并进行文献质量评价,最终纳入12篇文献。分析文献提取指标条目,依据“结构-过程-结果”质量评价模型对条目进行归类。在指标归类阶段,本研究严格遵循Donabedian模型的理论内涵:“结构”指标指代门诊稳定运行的资源与条件(如环境、设备、人力、制度);“过程”指标指代护士为患者提供照护的各项活动(如评估、教育、随访);“结果”指标指代护理服务所带来的患者、系统及专业层面的变化(如健康结局、满意度、学术产出)。依据此框架,研究小组对所有提取的条目进行逐一讨论与归类。组织研究小组多次讨论,结合临床场景,修订指标。初步拟订癫痫专科护理门诊设置内容及护理质量评价指标,内容包括9个维度,每个维度3级分类(a级、b级、c级);护理质量评价指标体系包括一级指标3项、二级指标11项、三级指标46项。

### 1.3 专家函询

**1.3.1 拟定专家函询问卷** 选取癫痫中心/神经外

科/神经内科护士长共3名,癫痫中心护士2名及癫痫相关医疗专家2名,进行预函询。请专家对函询问卷内容设计的合理性及指标的可操作性等提出建议,根据预函询专家意见修订问卷。门诊设置内容:“组织制度”修改为“相关制度”;“门诊出诊护士”修改为“出诊人员”;“医院资质”中a级“三级及以上甲等医院”修改为“三级甲等医院”;增加“挂号流程”维度;“相关制度”a级中增加“隐私保护制度”;“服务体系”a级中增加“提出护理诊断、有随访及效果评价”。护理质量评价体系:①结构维度中,将三级指标“护士能级构成”修改为“护士职称构成比”;合并2条三级指标,更新为“仪器设备完善”;②过程指标中,将三级指标“预约挂号途径丰富”修改为“多途径预约挂号”;“患者电子档案记录完整准确”修改为“患者档案记录合格”;③结果指标中,合并5项三级指标,更新为“疾病长程管理效果”;“护理不良事件发生率”修改为“护理不良事件发生及处理”;“门诊转诊率”修改为“落实多学科协助”;“核心期刊护理论文发表”修改为“护理论文发表”。

研究小组讨论并修订,最终形成第1轮专家函询问卷,包括3项一级指标、11项二级指标、41项三级指标。问卷包括3个部分。①前言:介绍研究背景、目的及方法等;②正文:各指标的具体内容及修改意见。专家对各项指标重要性的判断,依据Likert 5级评分法从“很重要”到“不重要”分别赋5~1分。在修改建议栏中,专家可提出个人意见或建议,并说明增加或删除指标的理由;③专家基本情况调查表,包括专家的一般资料、专家对指标的判断依据及熟悉程度等。

**1.3.2 遴选函询专家** 采用目的抽样法,选取全国具有专科护理门诊筹办经验的专家,“具有专科护理门诊筹办经验”指专家需至少满足以下条件之一:①曾主导或核心参与过本院专科护理门诊的筹建、制度撰写或运营工作;②正在担任已开设的专科护理门诊的出诊护士或负责人;③作为护理管理者,负责过专科护理门诊的审批、管理或质量评价工作。在初步联系专家时,均通过其所在单位或公开成果进行核实。纳入标准:具有10年以上癫痫相关临床护理、护理管理实践经历;本科及以上学历,中级及以上职称;知情同意,愿意参加本研究。在德尔菲法过程中,所有专家意见同等重要,未预先设置权重。函询专家人数根据德尔菲法对专家小组规模的常规建议(通常15~50人)及研

究资源的可行性确定,目标为35人左右,以确保意见的多样性与稳定性。

**1.3.3 实施专家函询** 于2025年3月~5月进行专家函询,每轮专家函询的问卷发放、提醒与回收周期均控制在14天内。即自问卷发出之日起,在14天内完成该轮所有有效问卷的回收与审核。调查前,由研究负责人对所有参与问卷发放、沟通的研究小组成员进行统一培训,内容包括研究背景解读、问卷填写规范、常见疑问回复口径及伦理要求。问卷回收后,由经过培训且不参与指标打分的小组成员进行独立审核,检查逻辑错误与填写完整性,确保数据收集过程的标准化与准确性。调查人员通过邮件或微信发送电子问卷给各函询专家,并通过电话及电子邮件对问卷相关问题进行解答,由同1名护士进行问卷的回收和审核。为保证数据的真实性,问卷后台设置每个IP地址仅可提交1次问卷,对有明显逻辑错误的问卷进行剔除。本研究制定了专家流失预案:若某位专家在第1轮函询后明确表示退出或第2轮问卷逾期未回,将视为无效样本予以剔除,并从备选专家库中按相同专业背景与资质标准递补。本次研究两轮函询均未发生专家流失情况。研究小组对资料进行整理分析,结合专家意见,形成第2轮专家函询问卷。第2轮函询问卷中附有第1轮函询结果及专家反馈意见。专家意见趋于一致后,结束函询。指标筛选以重要性赋值均数 $>3.50$ 分,满分率 $>20\%$ ,变异系数 $<0.25$ 为标准,该筛选标准参考了国内外德尔菲法在护理质量指标构建研究中的常用阈值,旨在兼顾指标的重要性、共识度与离散程度,并结合本研究预函询结果确定。

#### 1.4 统计学方法

采用Excel录入数据,使用SPSS 23.0、yaahp 11.0软件对函询结果进行统计与分析。计数资料采用频数、构成比或百分率表示;计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示。专家积极系数采用有效问卷回收率和意见提出率表示;专家权威程度采用专家权威系数表示,一般要求权威系数 $\geq 0.7$ ,且权威系数越大,函询结果越可靠;专家意见的协调程度由变异系数、肯德尔和谐系数表示,变异系数越小,表示专家对各指标意见集中程度越高;肯德尔和谐系数越高,协调程度越好。应用层次分析法联合德尔菲法确定各指标权重和组合权重。本研究以最后1轮德尔菲法重要性赋值均数的差值确定Saaty标度,形成目标层(癫痫护理门诊设置内容及护理质量评价指标)、准则层(一、二级指标)、方案

层(三级指标)组成的层次结构模型。通过构建判断矩阵,进行层次单排序及一致性检验,获得各指标的权重与组合权重,得出一致性系数。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 专家基本情况

本研究共进行2轮专家函询,专家遴选遵循地域广泛性、中心代表性的原则,通过中国抗癫痫协会三级癫痫中心网络进行邀请,最终涵盖21个省级行政区域,力求反映全国不同地区癫痫护理发展的现状。具体各省人数未做硬性分配,而是以专家是否满足前述“筹办经验”等核心纳入标准为依据。遴选来自北京市、天津市、上海市、重庆市、山东省、四川省、浙江省、广东省、黑龙江省、湖北省、山西省、陕西省、云南省、甘肃省、江西省、江苏省、河南省、辽宁省、湖南省、安徽省、福建省21个省及直辖市医院的35名专家,均为中国抗癫痫协会(CAAE)三级综合癫痫中心具有专科护理门诊筹办实践经验或护理管理者。专家年龄 $\leq 40$ 岁6名,41~50岁22名,51~60岁7名;工作年限为10~20年10名,21~30年18名,>30年7名;博士8名,硕士10名,本科17名;正高级职称6名,副高级职称14名,中级职称15名。

### 2.2 专家积极性与权威性

2轮专家函询各发放问卷35份,有效回收率均为100%。2轮函询分别有27名(77.14%)、5名(14.28%)专家提出了建设性意见。说明各位专家对本研究始终高度重视,有较高的积极性。2轮专家的权威系数均为0.897,权威程度较高,结果具有可信性。

### 2.3 专家意见协调程度

① 癫痫专科护理门诊设置内容:2轮专家函询的肯德尔和谐系数分别为0.234和0.291( $P<0.01$ )。第1轮专家函询的变异系数为0~0.231,第2轮专家函询的变异系数为0~0.201。② 癫痫专科护理门诊质量指标评价体系:2轮专家函询的肯德尔和谐系数分别为0.298、0.377( $P<0.01$ )。第1轮专家函询的二、三级指标的变异系数分别为0.048~0.139、0.054~0.156,肯德尔和谐系数分别为0.287、0.268( $P<0.01$ );第2轮专家函询的二、三级指标的变异系数分别为0.066~0.239、0.049~0.188,肯德尔和谐系数分别为0.306、0.377( $P<0.01$ )。

### 2.4 专家函询结果

第1轮专家函询后,根据指标筛选标准,结合

专家意见及小组讨论,指标修订如下。门诊设置内容中,① 修改内容:“5.出诊人员”修改为“5.护理人员资质”,并将其“a级:癫痫护理工作年限10年(含)以上占比 $\geq 70\%$ ”修改为“癫痫护理工作年限10年(含)以上占比 $\geq 50\%$ ”;“b级:癫痫护理工作年限10年(含)以上占比不足70%但 $\geq 50\%$ ”修改为“癫痫护理工作年限10年(含)以上占比不足50%但 $\geq 30\%$ ”;“c级:癫痫护理工作年限10年(含)以上占比不足50%但 $\geq 30\%$ ”修改为“癫痫护理工作年限10年(含)以上占比不足30%”;“6.挂号流程:a级”中的“可提供多种挂号途径”修改为“可提供 $\geq 3$ 种挂号途径”,b级中“ $\geq 2$ 种”修改为“2种”;“8.资料归档”部分的“a级:就诊后患者病历资料等能够通过电子信息或纸质版方式归档”修改为“a级:就诊后患者病历资料等能够通过电子信息方式归档,能够实现个案追踪”。② 增加内容:“2.政策支持”的a、b级中增加“护理部、门诊部”,“7.服务体系”的a级增加“护理诊断”。指标体系中,① 修改内容:结果指标将“9.2 护士满意度”与“9.3 医生及其他协作人员满意度”合并为“9.2 医护满意度”;② 增加内容:结构指标“1. 诊室组织管理”增加“门诊政策”,“3. 诊室环境设施”增加“护理门诊开诊时间适宜”,过程指标“6. 病历档案管理”增加“患者建档率”“7. 随访管理”增加“随访率”“10. 医疗资源利用”增加“落实多学科合作”;③ 删除内容:过程指标“5. 护理门诊实践”删除“安全健康教育”“6. 病历档案管理”删除“患者档案保存 $\geq 2$ 年”“7. 随访管理”删除“心理指导”。结果指标删除“9.2 护理不良事件”。

第2轮专家函询后,对指标进行以下修订。门诊设置内容中,“4. 诊室设备”部分的“a级癫痫专科护理门诊有独立固定出诊地点,诊室设备、器具齐全,可独立使用”修改为“a级:癫痫专科护理门诊有固定地点或独立出诊空间,诊室设备、器具齐全,可独立使用”。指标体系中,结构指标“1.4 门诊政策”修改为“1.4 护理门诊政策支持”,过程指标“5. 门诊护理实践”增加“5.5 协助转诊”,结果指标“11.1 癫痫护理科研课题获批”修改为“11.1 癫痫护理科研项目申报”。

将专家函询结果与层次分析法结合,计算各指标权重,其中所有层级指标的一致性系数均 $<0.01$ ,见表1、表2。



表 1 癫痫专科护理门诊设置

设置内容	满分率 (%)	重要性评分 (分, $\bar{x}\pm s$ )	变异系数 (CV)	权重
<b>1. 医院资质</b>	100	5	0.021	0.355
a级: 医院为三级甲等医院, 并开设癫痫中心, 有稳定的患者来源	80.00	4.63±0.877	0.189	0.348
b级: 医院为三级甲等医院, 有神经内科或神经外科收治癫痫患者, 有稳定的患者来源	68.57	4.57±0.815	0.178	0.341
c级: 医院为三级及以上医院, 有科室可收治癫痫患者	57.14	4.11±1.231	0.030	0.310
<b>2. 政策支持</b>	100	5	0.021	0.340
a级: 医院相关政策支持并有相应的经费支持护理门诊开设, 同时护理部、门诊部、神经外科、神经内科、心理科、儿科、癫痫中心等各个科室支持门诊开设	88.57	4.86±0.430	0.088	0.368
b级: 医院相关政策支持护理门诊开设, 同时护理部、门诊部、神经外科、神经内科、心理科、儿科、癫痫中心等各个科室支持门诊开设	71.43	4.71±0.458	0.097	0.309
c级: 医院可允许护理门诊申请-开设, 所属科室支持门诊开设	57.14	4.26±1.010	0.137	0.324
<b>3. 相关制度</b>	97.14	4.97±0.169	0.034	0.289
a级: 具有工作制度、计划总结、服务内容、人员管理制度、护士准入标准、岗位职责、癫痫护理门诊质量评价标准、安全管理制度、隐私保护制度、应急预案、不良事件上报及整改制度、护士考核培训等护理门诊相关制度	97.14	4.97±0.169	0.034	0.376
b级: 以上标准缺失1项	45.71	4.14±1.061	0.056	0.317
c级: 以上标准缺失2项及以上	48.57	4.03±1.124	0.079	0.307
<b>4. 诊室设备</b>	100	5	0	0.358
a级: 癫痫专科护理门诊有固定地点或独立出诊空间, 诊室设备、器具齐全, 可独立使用	82.86	4.74±0.657	0.139	0.365
b级: 癫痫专科护理门诊有固定地点或出诊空间, 配有设备、器具	60.00	4.54±0.611	0.135	0.346
c级: 癫痫专科护理门诊可出诊, 场所不固定, 有设备、器具可使用	42.86	3.77±1.262	0.135	0.289
<b>5. 护理人员资质</b>	97.14	4.97±0.169	0.032	0.377
a级: 独立执业护士(≥2名), 包括至少1名癫痫专科护士, 且以下3项条件至少满足2项: 癫痫护理工作年限10年(含)以上占比≥50%, 且全部不少于5年; 中级职称(含)以上占比≥50%; 本科学历(含)占比≥70%	85.71	4.74±0.701	0.148	0.362
b级: 独立执业护士(≥2名), 包括至少1名癫痫专科护士, 且以下3项条件至少满足2项: 癫痫护理工作年限10年(含)以上占比不足50%但≥30%, 且全部不少于5年; 中级职称(含)以上占比不足50%但≥30%; 本科学历(含)占比不足70%但≥50%	51.43	4.37±0.877	0.201	0.335
c级: 独立执业护士(≥2名), 包括至少1名癫痫专科护士, 且以下3项条件至少满足2项: 癫痫护理工作年限10年(含)以上占比不足30%, 且全部不少于5年; 中级职称(含)以上占比不足30%; 本科学历(含)占比不足50%	45.71	3.97±1.150	0.190	0.303
<b>6. 挂号流程</b>	88.57	4.81±0.519	0.139	0.277
a级: 预约挂号途径便捷, 可提供≥3种挂号途径, 取号便捷	62.86	4.34±1.083	0.20	0.348
b级: 可提供2种挂号途径, 取号便捷	51.43	4.37±0.877	0.201	0.351
c级: 只能提供1种挂号途径, 取号便捷	34.29	3.77±1.215	0.122	0.301
<b>7. 服务体系</b>	94.29	4.93±0.642	0.057	0.381
a级: 护理服务包括癫痫患者专科护理评估、提出护理诊断、护理计划、针对性实施护理健康教育措施、癫痫疾病诊疗及护理知识教育、有随访及效果评价、有患者满意度评价, 并做到准确、规范、全面	91.43	4.89±0.404	0.083	0.377
b级: 以上内容缺失1项	45.71	4.14±1.033	0.150	0.322
c级: 以上标准缺失2项及以上	40.00	3.89±1.183	0.034	0.301
<b>8. 资料归档</b>	91.43	4.89±0.404	0.083	0.377
a级: 就诊后患者病历资料等能够通过电子信息方式归档, 能够实现个案追踪	85.71	4.83±0.453	0.094	0.378

续表 1

设置内容	满分率 (%)	重要性评分 (分, $\bar{x}\pm s$ )	变异系数 (CV)	权重
b级: 就诊后患者病历资料等能够进行纸质资料归档, 能够实现个案追踪	45.71	4.43±0.778	0.176	0.350
c级: 就诊后患者资料信息有缺失	37.14	3.89±1.502	0.043	0.272
<b>9.专科随访</b>	97.14	4.94±1.715	0.030	0.355
a级: 随访及时、随访方式多样, 随访内容有针对性	88.57	4.77±0.590	0.161	0.395
b级: 随访及时、随访方式多样, 但内容缺乏针对性	72.22	4.43±1.057	0.164	0.336
c级: 随访不及时或形式单一, 内容缺乏针对性	71.42	4.31±1.530	0.062	0.269
<b>10.培训与考核</b>	88.57	4.7±0.802	0.050	0.255
a级: 对出诊人员有培训, 有考核, 并有院内上级部门负责定期督导	91.43	4.89±0.404	0.083	0.357
b级: 对出诊人员有培训, 有考核, 并有院内部门监管	68.57	4.56±0.539	0.116	0.339
c级: 对出诊人员有培训, 有考核	57.14	4.14±1.115	0.069	0.304

表 2 癫痫专科护理门诊质量指标评价体系

指标内容	满分率 (%)	重要性评分 (分, $\bar{x}\pm s$ )	变异系数 (CV)	权重
<b>I -结构指标</b>	100	5	0	0.305
I -1.诊室组织管理	97.14	4.94±0.243	0.041	0.384
I -1.1护理门诊诊疗服务流程规范	85.71	4.86±0.355	0.073	0.332
I -1.2护理门诊管理制度完善	85.71	4.86±0.355	0.073	0.294
I -1.3人员管理制度明确	74.29	4.74±0.443	0.093	0.247
I -1.4护理门诊政策支持	88.57	4.89±0.323	0.066	0.255
I -2.人力资源配置	94.29	4.91±0.332	0.049	0.315
I -2.1出诊护士癫痫专科护理经验	71.43	4.86±0.43	0.088	0.255
I -2.2护士职称构成比	88.57	4.63±0.646	0.140	0.243
I -2.3专科护士比	91.43	4.89±0.404	0.083	0.296
I -2.4学历构成比	54.29	4.86±0.43	0.088	0.212
I -2.5构建多学科团队	60.00	4.6±0.497	0.108	0.199
I -3.诊室环境设施	94.29	4.91±0.332	0.049	0.307
I -3.1门诊工作场所固定	71.43	4.66±0.639	0.137	0.204
I -3.2诊室环境布局合理	57.14	4.43±0.739	0.167	0.192
I -3.3护理门诊开诊时间适宜	54.29	4.43±0.739	0.167	0.193
I -3.4仪器设备完善	60.00	4.49±0.702	0.156	0.287
I -3.5门诊信息系统支持	82.86	4.8±0.473	0.099	0.204
<b>II -过程指标</b>	100	5	0	0.392
II -4.诊前流程	82.86	4.8±0.473	0.095	0.247
II -4.1多途径预约挂号	60.00	4.6±0.497	0.108	0.194
II -4.2门诊放号数量适宜	80.00	4.77±0.49	0.103	0.203
II -4.3预约取号便捷	80.00	4.8±0.406	0.085	0.203
II -4.4签到候诊便利	62.86	4.57±0.655	0.143	0.196
II -5.门诊护理实践	88.57	4.97±0.65	0.083	0.397
II -5.1癫痫专科护理评估准确	94.29	4.94±0.236	0.048	0.338

续表 2

指标内容	满分率 (%)	重要性评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	变异系数(CV)	权重
II-5.2癫痫专科护理实践规范	62.86	4.6±0.553	0.120	0.290
II-5.3癫痫专科护理教育形式多样,内容全面	42.86	4.69 ±0.471	0.100	0.259
II-5.4人文关怀	54.29	4.34±0.639	0.147	0.240
II-5.5协助转诊	62.86	4.57±0.608	0.133	0.254
II-6.病历档案管理	91.42	4.90±0.247	0.061	0.314
II-6.1患者建档率	54.29	4.46 ±0.657	0.147	0.247
II-6.2患者档案记录合格	91.43	4.91±0.284	0.058	0.296
II-7.随访管理	100	5	0	0.414
II-7.1定期随访	91.43	4.83±0.618	0.128	0.204
II-7.2随访方式多样	94.29	4.94±0.236	0.048	0.206
II-7.3随访内容全面	88.57	4.89±0.323	0.066	0.194
II-7.4随访率	82.86	4.83±0.382	0.079	0.201
<b>III-结果指标</b>	100	5	0	0.274
III-8.患者结局	100	5	0	0.365
III-8.1癫痫疾病长程管理效果	71.43	4.69±0.53	0.113	0.196
III-9.满意度	100	5	0	0.581
III-9.1患者(及家属)满意度	94.29	4.94±0.236	0.048	0.296
III-9.2医护满意度	94.29	4.91±0.373	0.076	0.302
III-10.医疗资源利用	97.14	4.94±0.243	0.049	0.188
III-10.1就诊人数	91.43	4.91±0.284	0.058	0.299
III-10.2爽约退号率	80.00	4.71±0.75	0.159	0.281
III-10.3落实多学科合作	80.00	4.66 ±0.802	0.172	0.253
III-10.4就诊等待时间	77.14	4.57±0.815	0.178	0.248
III-10.5门诊护理工作评价	68.57	4.66±0.765	0.164	0.253
III-11.成果产出	94.29	4.91±0.373	0.076	0.332
III-11.1癫痫护理项目申报	74.29	4.54±0.852	0.188	0.246
III-11.2癫痫护理论文发表	85.71	4.86±0.355	0.073	0.294
III-11.3癫痫护理学术交流	80.00	4.8±0.406	0.085	1.000
III-11.4癫痫护理科普宣传	82.86	4.8±0.473	0.099	0.330
III-11.5癫痫护理人才培养	77.14	4.77±0.426	0.089	0.291

### 3 讨论

#### 3.1 癫痫专科护理门诊的设置内容及质量指标体系的构建具有较好的科学性与可行性

本研究基于“结构-过程-结果”三维质量模型作为理论框架,综合文献分析、临床实践调研与两轮德尔菲专家函询,系统提取并确立了门诊设置的关键要素与质量评价指标,并进一步运用层次分析法完成各指标的权重赋值与一致性检验。函询专家均来自全国具备癫痫专科的神经内、外科及癫痫

中心等多个相关领域,专业背景全面、临床与管理经验丰富,保证了函询结果的代表性与可靠性。两轮函询的问卷有效回收率均达到 100%, 分别有 77.14% 与 14.28% 的专家积极提出建议,体现出较高的参与度和关注度。专家权威系数为 0.897,肯德尔和谐系数介于 0.234 ~ 0.377 ( $P < 0.001$ ),显示专家意见协调性较好,指标体系构建过程具有较高的共识度。层次分析法结果显示所有指标权重均通过一致性检验 ( $CI < 0.001$ ),进一步支持了权重设置的合理性。综上所述,本研究在构建癫痫专科护理

门诊设置内容及护理质量指标体系的过程中,方法科学、流程严谨,结果具有较强的可靠性和实用价值。

### 3.2 癫痫专科护理门诊设置内容的关键要素及权重对规范化建设具有提示作用

**3.2.1 癫痫专科护理门诊设置内容的权重结果揭示门诊建设与运行的关键要素** 本研究构建的癫痫专科护理门诊设置内容涵盖医院资质、政策支持、服务体系、护理人员资质等10个维度,其权重分布可为门诊的规范化建设提供参考。其中,“服务体系”(0.381)与“护理人员资质”(0.377)权重居前,提示二者在门诊建设中具有关键意义。服务体系涵盖了从专科评估、风险识别到长期随访与效果评价的闭环内容,体现了癫痫护理向结构化、全病程管理模式的演进。护理人员资质维度对专科护士比例、工作年限与职称提出了明确要求,也反映出该专业对临床经验与专科知识的较高依赖。这些结果提示,在推进门诊建设时,专业化的护理团队与系统化的服务内容值得重点关注。

**3.2.2 癫痫专科护理门诊设置内容的权重结果对规范化建设的提示与思考** 设置内容的权重分布也在一定程度上反映了当前门诊建设可能面临的难点。“医院资质”(0.355)与“政策支持”(0.340)具有较高权重,提示门诊的设立不仅涉及护理专业本身,更与医院层面的平台支持与制度保障密切相关。这可部分解释为何在我国当前探索阶段,不同医疗机构在顶层设计、人员准入与激励措施等方面存在差异<sup>[13-14]</sup>,此类差异可能影响护理门诊的定位清晰度与人员积极性<sup>[15]</sup>。因此,在推动门诊可持续发展过程中,医院层面的认可、资源配套与跨部门协作机制的建立,是值得关注的重要方面。

因此,未来在推动门诊从探索阶段向规范化发展的过程中,可能需从多层面协同推进:在行业层面,逐步探索建立统一的准入与认证参考框架,或有助于明确建设的基本要求;在医院层面,给予明确的岗位认定、绩效支持与多学科协作机制,是门诊可持续运行的重要支撑;在专业层面,持续加强专科护士培养<sup>[16]</sup>,提升其胜任全病程管理服务的能力,是保障服务内涵的核心。制度、平台与人员等多方面因素的协同优化,或许能为癫痫专科护理门诊的长期稳定发展创造更有利的条件。

### 3.3 癫痫专科护理门诊质量指标体系内容体现癫痫护理专业化价值,促进服务内涵建设

#### 3.3.1 指标体系构建结果权重分布呈现“过程”

与“结局”并重的价值取向 本研究构建的质量指标体系,其权重分配反映了癫痫专科护理可能的价值侧重点。其中,“过程指标”权重最高(0.392),且“门诊护理实践”(0.397)在二级指标中最为突出,与周忠辉等<sup>[17]</sup>研究基本一致,提示护理服务的实践过程本身可能对质量形成具有重要作用。该维度所强调的专科评估、规范实践与患者教育,体现了癫痫护理从基础服务向融合评估、决策与教育的专业实践模式的深化。在“结果指标”内部,“患者结局”(0.365)与“满意度”(0.581)的权重占比较高,显示出将患者健康改善与服务体验置于重要位置的评价倾向。这表明,在当前的认知框架下,癫痫专科护理的价值实现与患者发作控制、生活质量提升及多方满意度之间关联密切<sup>[18-19]</sup>,而“医疗资源利用”的优化也建立在此基础之上,共同勾勒出以患者为中心的照护闭环。

**3.3.2 指标体系构建结果对癫痫护理专业发展特点的反映分析** 指标体系构建结果也在一定程度上揭示了当前专业发展的某些特点。一方面,对“门诊护理实践”与“患者结局”的重视,反映了在提升临床照护内涵与患者预后方面存在广泛共识<sup>[20]</sup>,这为专科护理的持续发展提供了重要基础。另一方面,专家对“成果产出”维度下科研、论文等指标的意见分歧及相对较低的权重共识,可能反映了临床护理人员在学术研究与知识转化方面面临的普遍挑战<sup>[21]</sup>。这种临床与科研关注度的差异,提示在现阶段,专科护理的发展重心仍集中于服务实践与患者结局的优化,而科研能力的系统构建与产出仍是需要逐步加强的环节。

**3.3.3 指标体系构建结果对未来癫痫护理专业能力建设的参考意义** 基于上述分析,本研究结果或可在两方面提供参考。一方面,在临床实践层面,建议在资源分配与培训设计中重视护理评估、教育及随访等过程能力的提升,并建立与患者健康结局相联系的质量观察机制。另一方面,在专业发展层面,若要在未来强化学科影响力,则可能需要逐步重视护理人员科研素养的培养<sup>[22]</sup>,为癫痫护理从优质临床服务向临床创新与证据产出并重的发展阶段创造条件。

## 4 小结

癫痫专科护理门诊的建设对实现癫痫患者的规范化长期管理具有重要临床意义<sup>[23-24]</sup>。本研究分别构建了门诊的设置内容与护理质量指标体系:前者通过多轮专家论证形成涵盖多维度、多等级的

建设框架；后者基于“结构-过程-结果”模型，确立具有专科特色的三级质量评价指标。二者相互衔接，设置内容为质量评价提供基础，质量指标则对门诊运行起到引导与监测作用，共同促进癫痫护理门诊的规范化与专业化发展。本研究仍存在不足，本研究初步形成了癫痫护理门诊规范化建设的理论框架，但其有效性尚未经大样本临床实践验证。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 李倩、刘芳、王文爽、顾晶晶、梁玮莹、刘欣敏几位作者对文章课题设计、实施、数据采集、分析、整理以及文献搜索参考等合理分工，共同完成课题。

### 参考文献

- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, *et al.* Adult epilepsy. *Lancet*, 2006, 367(9516): 1087-1100.
- 成人癫痫患者长程管理共识专家协作组. 关于成人癫痫患者长程管理的专家共识. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 496-499.
- 2022-2031年癫痫和其他神经系统疾病跨部门全球行动计划 [Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022-2031]. 日内瓦: 世界卫生组织, 2023.
- 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.
- 国务院办公厅关于印发“十四五”国民健康规划的通知. 国务院办公厅, 2022.
- Randall S, Crawford T, Currie J, *et al.* Impact of community based nurse-led clinics on patient outcomes, patient satisfaction, patient access and cost effectiveness: a systematic review. *Int J Nurs Stud*, 2017, 73: 24-33.
- 侯敏, 钟文欢, 祁丽萍, 等. 肿瘤放疗专科护理门诊的建立与实践. *护理学报*, 2024, 31(21): 27-31.
- 陈辉, 陈林, 张颖君, 等. 血液透析专科护理门诊设立需求现状. *护理研究*, 2024, 38(18): 3326-3331.
- Pleh DN, Rosted E, Thomsen TG. Key competences of outpatient nurses, as perceived by patients attending nurse-led clinics - an integrative review. *J Clin Nurs*, 2021, 30(3-4): 311-322.
- 陈颖, 江会. 国内外专科护理门诊的发展现状与趋势分析. *中华现代护理杂志*, 2023, 29(18): 2506-2512.
- 李倩, 李京连. 癫痫护理工作室的构建及应用. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26(1): 87-91.
- 李鑫, 兰星, 熊莉娟, 等. 围手术期患者院内转运护理质量评价指标的构建. *护理学杂志*, 2024, 39(8): 81-84.
- 喻筱倩, 李承, 胡玲, 等. 儿童癫痫专科护理门诊的构建与运行. *护理学杂志*, 2022, 37(12): 50-53.
- 滕莉, 徐苗苗, 肖月平, 等. 专科护士主导的综合护理门诊的建立与实践. *护理学报*, 2023, 30(16): 37-40.
- 谢长清, 骆金铠, 龚文涛, 等. 北京市属医院门诊专科护理工作室建设与运行现状调查. *中国护理管理*, 2024, 24(4): 604-609.
- 刘芳, 马岩, 韩明月, 等. 癫痫专科护士培训方案的构建. *中华现代护理杂志*, 2025, 31(20): 2693-2700.
- 周忠辉, 申雪花, 何燕, 等. 成人癫痫持续状态护理质量评价指标体系的构建. *护士进修杂志*, 2025, 40(4): 343-347.
- Connolly C, Cotter P. Effectiveness of nurse-led clinics on healthcare delivery: An umbrella review. *J Clin Nurs*, 2023, 32(9-10): 1760-1767.
- Corones-watkins K, Cooke M, Theobald K, *et al.* Effectiveness of nurse-led clinics in the early discharge period after percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Aust Crit Care*, 2021, 34(5): 510-517.
- Van rootselaar AF, Cocozza S, Aronica E, *et al.* Familial adult myoclonus epilepsy: neuroimaging and neuropathological findings. *Epilepsia*, 2023, 64(suppl 1): S47-S51.
- Terry D, Hills D, Bradley C, *et al.* Nurse-led clinics in primary health care: a scoping review of contemporary definitions, implementation enablers and barriers and their health impact. *J Clin Nurs*, 2024, 33(5): 1724-1738.
- Benoist C, Boccaletti S, Leach JP, *et al.* Characterising people with focal drug-resistant epilepsy: a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*, 2023, 149: 109540.
- Wagstyl K, Kobow K, Casillas-espinoza PM, *et al.* WONOEP 2022: neurotechnology for the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2238-2247.
- 曹笑柏, 王宇娇, 高岚. 远程医疗在癫痫患者中的应用研究进展. *护士进修杂志*, 2024, 39(18): 1971-1975.

收稿日期: 2026-01-21 修回日期: 2026-02-02

# 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫 进展与展望



排尔哈提·图尔荪<sup>1</sup>, 布阿西·麦麦提依明<sup>2</sup>, 买买提江·卡斯木<sup>1</sup>

1. 新疆医科大学第一附属医院 功能神经外科 (乌鲁木齐 830054)
2. 新疆医科大学第一附属医院 血管甲状腺外科 (乌鲁木齐 830054)

**【摘要】** 系统总结迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 治疗药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE) 中的作用机制、适应证、疗效与安全性能管理要点, 并归纳其联合治疗方案、闭环 VNS 与参数优化策略及未来研究方向。综合近年国内外系统评价与 meta 分析、随机对照试验、回顾性与前瞻性队列研究, 以及真实世界注册研究证据, 对 VNS 的疗效指标 (如发作频率减少  $\geq 50\%$ 、长期无发作)、影响疗效的相关因素、并发症与不良反应谱, 以及程控与随访策略进行归纳评述。VNS 在不同 DRE 人群中可带来稳定的发作频率减少, 疗效具有“时间累积效应”, 但患者实现完全无发作的情况较少见。与低刺激强度相比, 高刺激强度可显著提高发作频率减少  $\geq 50\%$  的可能性 (RR=1.73)。儿童 DRE 系统评价与 meta 分析显示, 发作显著减少 (发作频率减少  $\geq 50\%$ ) 比例约 55%, 遗传病因 DRE 的总体应答率约 68%; 真实世界研究提示,  $\geq 12$  个月完全无发作的累积比例约 11%, 而  $\geq 12$  个月无强直-阵挛发作的累积比例约 54.9%, 且无发作状态与生活质量改善密切相关。安全性方面, 常见刺激相关不良反应包括声音改变/嘶哑、咳嗽、呼吸困难等, 多数可耐受; 长期经验总结显示, 手术相关并发症约 8.6%, 硬件相关并发症约 3.7%, 感染、血肿、声带麻痹及导线故障为需重点防控事件。VNS 是 DRE 患者 (尤其难以行切除性手术或术后仍有发作的患者) 的重要神经调控治疗手段, 整体耐受性良好, 但实现长期完全无发作仍有限。通过规范化长期随访与个体化程控 (含闭环策略与参数优化) 可望进一步提升临床获益; 未来研究应聚焦病因/网络表型分层、统一核心结局指标、可转化预测标志物的外部验证, 以及关键程控策略与联合治疗路径的前瞻性对照研究。

**【关键词】** 迷走神经刺激术; 药物难治性癫痫; 儿童癫痫; 闭环刺激; 刺激参数; 长期预后

## Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy: progress and prospects

Paierhati Tuersun<sup>1</sup>, Buaxi Maimaitiyiming<sup>2</sup>, Maimaitijiang Kasimu<sup>1</sup>

1. Department of Functional Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

2. Department of Vascular and Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Maimaitijiang Kasimu, Email: 13999969488@139.com

**【Abstract】** VNS can achieve a stable reduction in seizure frequency across different DRE populations, with a well-documented time-dependent cumulative therapeutic effect, while complete seizure freedom is rarely achieved in patients. Compared with low-intensity stimulation, high-intensity stimulation significantly increased the probability of achieving  $\geq 50\%$  seizure reduction (RR=1.73). For pediatric DRE, systematic reviews and meta-analyses revealed that approximately 55% of patients achieved significant seizure reduction ( $\geq 50\%$ ), and the overall response rate reached around 68% in DRE cases with genetic etiologies. Real-world studies indicated that the cumulative rate of  $\geq 12$ -month complete seizure freedom was approximately 11%, whereas the cumulative rate of  $\geq 12$ -month freedom from tonic-clonic seizures reached up to 54.9%; moreover, seizure-free status was closely correlated with improved quality of life. In terms of safety profile, common stimulation-related adverse events included voice alteration/hoarseness, cough, and dyspnea, most of which were tolerable. Summaries of long-term clinical experience showed that the incidence of surgery-related complications was approximately 8.6%, and that of hardware-related complications was around 3.7%. Infection, hematoma, vocal cord



paralysis, and lead malfunction were the key events requiring priority prevention and control. VNS is an important neuromodulatory treatment option for DRE, especially for patients who are ineligible for resective surgery or have persistent seizures after surgery, with a favorable overall tolerability profile. However, its ability to achieve long-term complete seizure freedom remains limited. Standardized long-term follow-up and individualized programming (including closed-loop strategies and parameter optimization) are expected to further enhance clinical benefits. Future research should focus on stratification by etiology/network phenotype, standardization of core outcome measures, external validation of translatable predictive biomarkers, as well as prospective controlled studies on key programming strategies and combined treatment pathways.

**【 Key words 】** Vagus nerve stimulation; Drug-resistant epilepsy; Pediatric epilepsy; Closed-loop stimulation; Stimulation parameters; Long-term prognosis

癫痫是一种常见的慢性脑部疾病,约 1/3 的癫痫患者经两种及以上正确选择、可耐受的抗癫痫药物足量、足疗程规范治疗后,癫痫发作仍未得到有效控制,进而发展为药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE)<sup>[1-9]</sup>。DRE 不仅显著加重了患者的认知功能损害、情绪障碍及社会功能负担,同时也造成了巨大的医疗资源消耗<sup>[10-12]</sup>。对于具有明确局灶性、可切除致痫灶的患者,切除性手术仍是首选治疗方案;然而,仍有相当比例的患者因致痫灶定位不清、位于重要脑功能区或存在广泛的癫痫网络异常而无法接受根治性手术,或术后仍有发作残留。迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 作为一种神经调控姑息治疗手段,因其适应证覆盖面广、可进行长期动态调控、且与药物治疗兼容性好等优势,已在成人和儿童 DRE 患者中得到广泛应用<sup>[1, 11-15]</sup>。随着 VNS 设备的代际更新 (如闭环触发、数据记录、远程随访等功能) 以及临床专家共识的逐步形成, VNS 的临床实践重点正逐步从“验证是否有效”转向“探索如何实现更有效、更具预测性、更可持续的个体化治疗”<sup>[4, 8, 16]</sup>。

## 1 作用机制

VNS 的抗癫痫效应依赖于一条复杂的多级调控通路,该通路经迷走神经传入纤维至孤束核,再上行投射至蓝斑核 (去甲肾上腺素能系统) 与背缝核 (5-羟色胺能系统),进而广泛调控丘脑与皮层网络。现有的基础研究与神经影像学共同支持以下核心机制框架:① 上行单胺能系统调节:通过增强去甲肾上腺素与 5-羟色胺的释放,调节皮层神经元的兴奋-抑制平衡,并可能影响癫痫网络的长期可塑性;② 癫痫网络重构:通过丘脑-皮层环路及边缘系统等通路,诱导功能性神经网络与神经同步性的重塑;③ 神经免疫调节:激活“胆碱能抗炎反射”等通路,调节全身及中枢神经系统的

免疫与炎症反应;④ 对脑电活动的直接调控:对脑电节律与网络连通性产生即时或延迟性影响,这为基于生理信号的参数优化及闭环刺激提供了潜在的生物标志物基础<sup>[10, 12, 16-49]</sup>。需要指出,上述机制证据大多来源于小样本探索性研究。不同癫痫临床表型、不同年龄阶段的患者,其固有的脑网络基线状态存在显著差异,这很可能决定了 VNS 刺激后网络响应的方向与幅度,也是导致疗效个体异质性的关键根源之一<sup>[2, 3, 50]</sup>。

## 2 临床适应证与疗效

### 2.1 药物难治性癫痫的总体疗效与证据等级

目前支持 VNS 疗效的最高等级证据主要来源于为数不多的随机对照试验及其系统评价。一项 Cochrane 系统评价显示,与低强度刺激相比,高强度刺激能显著提高患者发作频率减少  $\geq 50\%$  的可能性 (RR=1.73)。然而,该分析也指出,相关 RCT 数量有限,且各研究在结局指标的定义和测量上存在不一致性<sup>[1]</sup>。一项国内 meta 分析同样得出结论:高强度刺激在减少发作频率方面优于单纯药物治疗或低强度刺激 (OR=2.30),但分析中存在中等程度的异质性,提示不同研究的设计差异、各中心程控策略的不同,是影响 VNS 整体疗效准确评估的重要因素<sup>[51]</sup>。大量观察性队列研究和真实世界注册研究构成了 VNS 的“实效性证据”体系。这些研究的共同发现,一半左右的患者对 VNS 治疗产生应答 (发作频率减少  $\geq 50\%$ ),且这一比例往往随着治疗时间的延长而持续上升并得以维持;同时, VNS 对不同发作类型以及不同癫痫综合征患者的获益程度存在明显差异<sup>[3, 8, 50, 52, 53]</sup>。最新的文献检索确认,尽管早期 RCT 奠定了 VNS 疗效的基础,但较低的完全无发作率仍是其普遍局限性。

### 2.2 成人 DRE: 局灶性与特定网络表型

在成人 DRE 患者中, VNS 对于双侧颞叶癫痫

等难以通过手术根治的局灶性癫痫显示出明确的疗效。一项回顾性队列研究显示,患者植入 VNS 后,月发作频率中位数从 9.5 次下降至 2 次,约 70.5% 的患者发作频率减少  $\geq 50\%$ ,但研究中未观察到完全无发作的病例<sup>[53]</sup>。对于青少年及成人患者,在耐受良好的前提下,上调输出电流或增加刺激占空比可能产生“即刻增效效应”。一项研究显示,经过强化程控,末次随访时应答率(发作频率减少  $\geq 50\%$ )约 69.5%<sup>[4, 54]</sup>。这提示积极的参数优化可能为部分患者带来显著临床增益。然而,强化程控的适用边界需要结合患者的不良反应谱、共患病情况以及个体化的生活质量治疗目标进行综合判断<sup>[8, 9, 55]</sup>。

### 2.3 儿童 DRE: 疗效累积效应与预测因素

儿童是 VNS 治疗的重要受益人群。多项系统评价与 meta 分析显示,儿童 DRE 患者接受 VNS 治疗后,总体发作显著减少(发作频率减少  $\geq 50\%$ )比例约为 55%。有分析提示,全面性癫痫发作类型的患儿,可能比局灶性癫痫患儿的应答率更高、获益更显著。在多变量分析中,“较晚的癫痫起病年龄”被识别为正向预测因子,而“刺激强度”是对疗效异质性解释力最强的因素之一<sup>[2]</sup>。扩展的长期随访研究进一步证实了 VNS 疗效的“时间累积”特点,发作频率减少  $\geq 50\%$  的患者比例可从术后 6 个月时的约 9.8% 逐步上升至术后 5 年时的约 54%,末次随访时的总体应答率可达 62.5%<sup>[3]</sup>。另一项长期单中心经验总结显示,约 45% 的患儿为治疗应答者,但传统的临床变量(如发作类型、病因等)在预测个体患者应答方面的临床价值有限<sup>[10, 17-23, 50]</sup>。一项多中心注册研究在  $\geq 2$  年的随访期内显示,患儿致残性发作频率可显著减少(约 76% 的患儿减少幅度  $\geq 50\%$ ),癫痫持续状态的发生率也明显降低,这支持了 VNS 在降低“发作严重程度及灾难性发作风险”方面的临床价值<sup>[56-60]</sup>。

### 2.4 特殊综合征与病因分层: 从“总体有效”走向“病因特异”

**2.4.1 Lennox-Gastaut 综合征与全面性癫痫** 一项针对 Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)患者的前瞻性多中心观察性研究显示,在 VNS 治疗 24 个月后,局灶性发作和全面性发作的应答率分别约为 66.7% 和 47.4%,约 20% 的患者总体发作频率减少  $\geq 80\%$ 。治疗相关不良事件发生率约为 15%,主要为咳嗽、声音嘶哑等,提示即使在 LGS 这类重度癫痫表型中,VNS 仍能带来可观的临床获益<sup>[7]</sup>。然而,关于 VNS 对 LGS 患儿

长期神经发育结局影响的前瞻性研究目前仍非常缺乏。

**2.4.2 Dravet 综合征与遗传性癫痫** 针对 SCN1A 基因突变相关 Dravet 综合征的病例系列研究显示,VNS 植入后 6 个月,约 9/12 的患儿全面性强直-阵挛发作频率减少  $\geq 50\%$ ,部分病例报告了认知或语言功能的改善。国内小样本病例系列亦提示,携带 SCN1A 异常的儿童 DRE 患者可获得一定程度的发作控制改善<sup>[6, 61]</sup>。一项更大范围的、针对各类遗传病因所致 DRE 的 meta 分析指出,总体应答率约为 68%,但疗效存在显著的“病因依赖性”,例如线粒体病患儿的非应答比例较高<sup>[5]</sup>。这强调了临床决策应尽可能深入到“特定综合征/基因型”层面进行分层考量<sup>[62]</sup>。此外,针对药物难治性失神癫痫的回顾性队列研究显示,失神发作天数中位数下降约 66%,应答率约 80%,且有一定比例患者达到无发作,这表明 VNS 对特定“发作类型”可能具有特异性的疗效优势<sup>[63]</sup>。

**2.4.3 癫痫性痉挛/婴儿痉挛与发育性癫痫性脑病** 病例报告与小型病例系列提示,VNS 对于难治性痉挛发作可能带来一定程度的发作减少,部分患儿可能观察到警觉性或注意力方面的改善。然而,这些研究普遍受到样本量小、缺乏对照组等局限。因此,现阶段 VNS 更适宜作为此类患儿综合治疗方案的补充,而非替代手段<sup>[49, 64-67]</sup>。

**2.4.4 超难治性癫痫持续状态与发热感染相关癫痫综合征** 一项回顾性对照队列研究提示,在发热性感染相关癫痫综合征(febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)的 ICU 急性期应用 VNS,并采用快速程控方案,可能与更短的癫痫持续状态持续时间、更低的死亡率及更高的无发作率相关,且未见明显并发症。但该证据仍可能受到病例选择偏倚的影响,应被视为“探索性的真实世界证据”<sup>[68-71]</sup>。

### 2.5 传统 VNS 与闭环/自适应 VNS: 证据现状与临床定位

闭环 VNS 的核心理念是在传统周期性刺激的基础上,引入生理信号的实时监测与刺激触发机制,从而在癫痫发作高风险期提高刺激密度。一项儿科真实世界研究显示,启用基于心率监测自动触发刺激的患者组,在 12 个月时平均发作减少率为 56.0%,而仅使用传统周期刺激的对照组为 41.6%。研究还发现,发作减少程度与每日自动触发的次数呈正相关<sup>[6]</sup>。另一项早期经验报告,患者在 VNS 电池更换并启用 AutoStim 功能后,平均发作减少率

从 60% 提升至 83%，达到发作频率减少  $\geq 50\%$  的患者比例从 70% 升至 90%，且未见明显新增并发症<sup>[72]</sup>。然而，目前关于闭环 VNS 的证据仍以小样本观察性研究为主，尚缺乏与传统周期 VNS 进行严格头对头比较、并评估长期结局的高质量研究。因此，闭环 VNS 当前的临床定位应理解为“在患者耐受性良好且医疗资源允许的前提下，一种个体化的强化刺激策略”，尤其适用于那些癫痫发作与自主神经反应耦合现象明显的患者<sup>[4, 73]</sup>。

### 3 安全性与并发症

VNS 的整体安全性需要从三个层面进行综合评估：手术相关并发症、硬件相关并发症以及刺激相关不良反应。

一项总结单中心 25 年经验的研究显示，手术并发症总发生率约为 8.6%，硬件并发症发生率为 3.7%。具体而言，常见手术并发症包括术后血肿（1.9%）、手术部位感染（2.6%）和声带麻痹（1.4%）；硬件并发症则以导线断裂或故障（3.0%）为主<sup>[9]</sup>。系统评价分析指出，刺激相关的不良反应以声音改变/嘶哑、咳嗽、呼吸困难等最为常见。其中，声音改变的发生风险显著增加，但多数症状可通过下调刺激参数或随着时间推移而逐渐适应、缓解<sup>[1, 4]</sup>。

在特定人群中，不良反应谱可能更为复杂。一项回顾性研究指出，吞咽困难、呼吸困难乃至误吸等“重度不良反应”需要重点监测，这些反应更常见于具有全面性癫痫、基线发育迟缓等特征的患者<sup>[55]</sup>。因此，全面的围手术期风险评估、术后早期的症状识别与处理以及多学科协作，是降低严重并发症风险的关键。<sup>[9, 10, 20, 21, 23, 52, 55, 65, 67, 68, 70, 74-94]</sup>

### 4 联合治疗

在临床实践中，VNS 常作为综合治疗方案的一部分，与其他治疗方式联合应用。

在儿科 DRE 中，VNS 与生酮饮食联合应用的回顾性队列研究显示，约 88% 的患儿发作频率减少，且实现发作频率减少  $\geq 50\%$  的概率随着联合治疗时间的延长而增加；约 54.6% 的患儿至少存在一种不良反应，但总体耐受性良好。这提示 VNS 与生酮饮食的联合策略可作为治疗高度难治性癫痫表型的一种可行选择<sup>[95]</sup>。在药物治疗层面，真实世界研究也开始评估在已接受 VNS 等神经调控治疗的基础上，加用新型抗癫痫发作药物是否能为患者带来显著临床增益<sup>[75]</sup>。

对于以跌倒发作为突出表现的患者，关于

VNS 与胼胝体切开术序贯应用或疗效比较的研究提示，两者各有侧重：胼胝体切开术在控制跌倒发作方面更具针对性，可作为 VNS 疗效不足时的重要补充或后续治疗选择<sup>[81, 96]</sup>。

在多种神经调控技术并存的时代，VNS 与反应性神经刺激或脑深部电刺激联合应用的病例系列提示，多种装置联合治疗在技术层面总体安全可行。然而，关于联合治疗的疗效增益归因分析、最优治疗组合顺序及成本效益，目前仍缺乏高等级证据支持<sup>[34, 76, 85, 97-112]</sup>。

### 5 刺激参数优化与临床实践要点

程控策略是影响 VNS 疗效的关键可控因素之一。北欧专家通过德尔菲法形成的共识为 VNS 程控提供了可操作的具体路径<sup>[113]</sup>；近期更新的国际专家共识则进一步就成人 DRE 中 VNS 的使用场景、程控策略及随访管理提出了详细建议，为促进跨医疗中心的实践一致性提供了重要支撑<sup>[87]</sup>。

对儿童 DRE 患者采用“快速循环”程控策略，在患者对刺激耐受良好的前提下，该策略可能有助于提高疗效应答比例。一项研究显示，患者从标准循环模式转入快速循环模式后，应答者比例从 45.5% 上升至 77.3%，约 34.1% 的原非应答者转变为应答者<sup>[83]</sup>。一项比较不同程控路径的试点研究提示，无论是通过提高输出电流还是提高占空比来增大刺激强度，均可改善发作控制，但两种策略在耐受性以及达到有效刺激强度的速度上存在差异<sup>[114]</sup>。

对于青少年及成人患者，进一步提高输出电流或采用高占空比设置可能产生显著临床增益，但这种策略在儿童患者中未必能带来同等的临床增益，这暗示年龄及脑网络成熟度可能影响“刺激参数-临床效应”之间的关系<sup>[2, 3, 54]</sup>。此外，闭环刺激中的触发参数设置、磁铁的使用教育、电池寿命管理以及合理的随访问隔规划，都直接影响着 VNS 的长期疗效与安全性<sup>[1, 4, 10, 16, 31, 37, 38, 44, 51, 54, 68, 72, 73, 83, 87, 91, 101, 109, 110, 114-124]</sup>。

### 6 长期预后与结局维度扩展

VNS 的长期临床价值不仅体现在发作频率的减少，还扩展至发作严重程度降低、生活质量改善以及照护负担减轻等多个维度。

日本的一项全国性注册研究提示，VNS 治疗后实现  $\geq 12$  个月完全无发作的累积比例约为 11%，但实现  $\geq 12$  个月无强直-阵挛发作的累积比例约 54.9%。更重要的是，研究发现“无发作状态与生活质量改善”之间存在显著关联：在术后 36 个月

时, 实现 $\geq 12$ 个月完全无发作的患者中, 约 82.1% 的患者生活质量得到改善<sup>[8]</sup>。儿童注册研究亦显示, 致残性发作频率及癫痫持续状态风险在长期随访中可显著减少<sup>[52, 125]</sup>。

在认知与神经心理结局方面, 部分研究报告了术后认知效率或生活质量的改善; 既往的注册研究与系统综述也从生活质量量表及心理社会维度进一步补充了 VNS 的获益证据及其局限性<sup>[126, 127]</sup>。关于抑郁与情绪症状, 叙述性综述与回顾性研究提示, VNS 可能通过其对神经递质及脑网络的调控作用, 对合并抑郁的癫痫患者产生积极影响。然而, 相关证据多为观察性。因此, 更适宜将认知功能、情绪症状和生活质量, 作为 VNS 疗效的重要观察性指标纳入前瞻性研究设计<sup>[8, 14, 49, 66, 111, 128-134]</sup>。

## 7 研究不足与争议

现有的证据体系仍存在一些结构性的不足与争议。

### 7.1 高质量随机对照试验数量有限

支撑 VNS 疗效的高等级 RCT 数量不多, 且各试验在主要结局指标的定义、测量方法及随访时长上不一致, 导致整体疗效的估计以及亚组结论的确定性受到限制<sup>[1, 51, 82]</sup>。

### 7.2 观察性研究占比高, 潜在偏倚风险大

现有证据中观察性研究占主导, 易受病例选择偏倚、治疗过程中合并其他治疗方式的干扰。这一问题在评估“快速程控”、“闭环 VNS”等新兴策略时尤为突出<sup>[68, 72, 73]</sup>。

### 7.3 预测模型尚不成熟, 缺乏可推广的临床工具

传统的临床变量对于预测个体患者对 VNS 的应答作用有限。尽管部分研究尝试基于临床特征与电生理变量建立预测模型并进行内部验证<sup>[135-137]</sup>, 基于多模态生物标志物的预测模型研究虽活跃, 但同样面临可重复性挑战, 且尚未确立可用于临床决策的公认阈值<sup>[2, 3, 10, 17-23, 50]</sup>。

### 7.4 次要结局指标的报告不一致

关于生活质量、认知及情绪结局的研究, 在量表选择、评估时点和报告方式上差异较大, 难以形成强有力的一致性结论。

### 7.5 特殊人群的高等级证据空白

针对儿童特定癫痫综合征的 VNS 疗效证据, 大多来自病例系列或小样本队列研究, 证据等级较低。关于 VNS 对这些患儿长期神经发育结局的影响, 仍是关键的研究空白<sup>[5-7, 65]</sup>。

## 8 未来展望

VNS 领域的发展正从“固定参数的周期刺激”时代, 迈向“数据驱动的个体化精准神经调控”时代。

### 8.1 基于连接组学/多模态生物标志物的精准预测与靶向调控

利用神经影像、脑电等多模态数据, 识别与 VNS 应答相关的脑网络表型, 构建可解释的疗效预测模型, 并将其用于指导个体化的程控路径制定<sup>[10, 12, 16-49]</sup>。关键在于推动这些模型在独立外部队列中进行验证。

### 8.2 闭环刺激与多传感器融合技术的深化

在现有心率触发的基础上, 探索融合体动、皮肤电导、头皮脑电及可穿戴设备采集的生理数据的技术方案, 优化发作预测算法与触发阈值, 实现“在副作用最小化的前提下, 将有效刺激更精准地投向发作高风险期”的目标<sup>[16, 31, 72, 73, 122-124]</sup>。

### 8.3 参数优化策略的前瞻性验证

亟须开展以现有专家共识推荐的程控路径为对照的随机或实用性临床试验, 系统比较“快速循环”“高占空比”等参数优化策略在不同年龄、不同癫痫综合征患者中的净获益与风险<sup>[4, 54, 83, 114]</sup>。

### 8.4 联合治疗模式的序贯研究与卫生经济学评价

针对“VNS+生酮饮食”“VNS 与切除/离断手术的序贯应用”等临床常见路径, 开展基于真实世界数据的比较性研究与成本效益分析, 形成具有可操作性的临床决策路径<sup>[34, 75, 76, 81, 99]</sup>。

### 8.5 无创迷走神经刺激的探索

经皮耳迷走神经刺激等无创调控策略在难治性癫痫中的探索性研究, 为患者提供了“低风险先导治疗”的可能性。其确切的适应证边界、长期疗效及与有创 VNS 的定位关系, 仍需通过更大规模的研究进一步明确<sup>[107]</sup>。

## 9 结论

基于对最新研究动态的系统性整合, 可以明确: 迷走神经刺激术在成人与儿童药物难治性癫痫的治疗中, 能够实现发作频率的稳定减少, 并有助于降低发作严重程度, 其疗效具有随时间累积的特征。对于特定癫痫综合征以及特定的致残性发作类型, VNS 可能提供更具临床意义的获益。VNS 的总体安全性可以接受, 但围手术期并发症以及程控随访中需关注的吞咽/呼吸相关不良反应, 仍然是临床管理中需要重点防控的环节。闭环 VNS 与

精细化的参数优化策略为提升 VNS 疗效开辟了新的空间,但目前支持其优势的证据仍以观察性研究为主。展望未来,VNS 领域的研究与实践需要在病因精细分层、结局指标统一、预测模型的外部验证与临床转化、以及关键临床问题(如不同刺激模式的比较、联合治疗策略)的前瞻性验证等方面实现实质性突破,从而推动 VNS 从一种有效的姑息治疗,迈向更加精准、可预测和个体化的神经调控方法<sup>[1-9, 16, 34, 50-55, 68, 72, 75, 76, 81, 83, 96, 99]</sup>。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 排尔哈提·图尔荪、布阿西·麦麦提依明、买买提江·卡斯木对实验设计、文献分析、文章撰写及修改、审核进行了合理分工。

#### 参考文献

- 1 Panebianco M, Rigby A, Marson A G. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022, 11(7): 12568.
- 2 Kannan S, Somanathan S, Suvarna R, *et al.* Factors predicting the response to vagus nerve stimulation (VNS) in pediatric patients with drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Child's Nervous System*, 2025, 41(1): 423.
- 3 Serdaroglu A, Arhan E, Kurt G, *et al.* Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Child's Nervous System*, 2016, 32(4): 641-646.
- 4 Henning O, Andersen NB, Asztely F, *et al.* Programming in vagus nerve stimulation therapy: consensus from a Nordic Delphi Panel. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2025, 56(11): 258-263.
- 5 Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2022, 29(6): 667-680.
- 6 Fulton SP, Van Poppel K, McGregor AL, *et al.* Vagus nerve stimulation in intractable epilepsy associated with SCN1A gene abnormalities. *Journal of Child Neurology*, 2017, 32(5): 494-498.
- 7 Lyons P, Wheless J, Verner R, *et al.* Vagus nerve stimulation in Lennox-Gastaut syndrome: Twenty-four-month data and experience from the CORE-VNS study. *Epilepsia*, 2025, 66(5): 1540-1549.
- 8 Tani N, Dibué M, Verner R, *et al.* One-year seizure freedom and quality of life in patients with drug-resistant epilepsy receiving adjunctive vagus nerve stimulation in Japan. *Epilepsia Open*, 2024, 9(6): 2154-2163.
- 9 Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2016, 18(1): 97-104.
- 10 Cramer S W, McGovern R A, Chen C C, *et al.* Clinical benefit of vagus nerve stimulation for epilepsy: assessment of randomized controlled trials and prospective non-randomized studies. *Journal of Central Nervous System Disease*, 2023, 15: 11795735231151830.
- 11 赖其伦,丁美萍. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫的研究进展. *现代实用医学*, 2017, 29(4): 423-424.
- 12 张桐,汤继宏. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的研究进展. *癫痫杂志*, 2019, 5(6): 463-466.
- 13 赵市伟,史有才,魏成,等. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫 3 例. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(1): 15-18.
- 14 田海港. 迷走神经刺激治疗青少年难治性癫痫患者疗效及术后生活质量评价. 新乡医学院, 2020, 硕士学位论文.
- 15 姚远,李先泽,张昭,等. 迷走神经电刺激治疗青少年/成人药物难治性癫痫的疗效观察. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2025, 38(4): 193-196+226.
- 16 Santhumayor B, Karkare S, Kothare S, *et al.* Evaluating vagus nerve stimulation treatment with heart rate monitoring in pediatric patients with intractable epilepsy. *Child's Nervous System*, 2022, 38(3): 547-556.
- 17 Babajani-Feremi A, Noorizadeh N, Mudigoudar B, *et al.* Predicting seizure outcome of vagus nerve stimulation using MEG-based network topology. *Neuroimage Clin*, 2018, 19, 990-999[EB/OL].
- 18 Bartolomei F, Bonini F, Vidal E, *et al.* How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? *Epilepsy Research*, 2016, 126: 141-146.
- 19 Chen H, Wang Y, Ji T, *et al.* Brain functional connectivity-based prediction of vagus nerve stimulation efficacy in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2023, 29(11): 3259-3268.
- 20 Cheng T, Hu Y, Qin X, *et al.* A predictive model combining connectomics and entropy biomarkers to discriminate long-term vagus nerve stimulation efficacy for pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2024, 30(7): e14751.
- 21 Dong H, Shi J, Wang T, *et al.* Clinical outcomes and prognostic factors of vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy: a single-center retrospective cohort study. *World Neurosurgery*, 2025, 56: 124408.
- 22 Ibrahim GM, Sharma P, Hyslop A, *et al.* Presurgical thalamocortical connectivity is associated with response to vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 2017, 16: 634-642.
- 23 赖其伦. 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的疗效评估. 浙江大学, 2016, 硕士学位论文.
- 24 屈直闯,张元元,罗娟,等. 迷走神经刺激术对药物难治性癫痫术后脑电影响的研究进展. *中国医疗设备*, 2022, 37(9): 155-158+180.
- 25 覃小雅,袁媛,陈彦,等. 头皮脑电图在迷走神经电刺激治疗难治性癫痫研究中的应用. *生物医学工程学杂志*, 2020, 37(4): 699-707.
- 26 Kim MJ, Yum MS, Kim EH, *et al.* An interictal EEG can predict the outcome of vagus nerve stimulation therapy for children with intractable epilepsy. *Child's Nervous System*, 2017, 33(1): 145-151.
- 27 Kwan P, Boffini M, Fahoum F, *et al.* Baseline characteristics and predictors for early implantation of vagus nerve stimulation therapy in people with drug-resistant epilepsy: Observations from an international prospective outcomes registry (CORE-VNS). *Epilepsia Open*, 2024, 9(5): 1837-1846.
- 28 Ma J, Wang Z, Cheng T, *et al.* A prediction model integrating synchronization biomarkers and clinical features to identify responders to vagus nerve stimulation among pediatric patients

- with drug-resistant epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2022, 28(11): 1838-1848.
- 29 Mithani K, Mikhail M, Morgan BR, *et al.* Connectomic profiling identifies responders to vagus nerve stimulation. *Annals of Neurology*, 2019, 86(5): 743-753.
- 30 Mithani K, Wong SM, Mikhail M, *et al.* Somatosensory evoked fields predict response to vagus nerve stimulation. *NeuroImage: Clinical*, 2020, 26: 102205.
- 31 Muthiah N, Akwayena E, Vodovotz L, *et al.* Comparison of traditional and closed loop vagus nerve stimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy: a propensity-matched retrospective cohort study. *Seizure*, 2022, 94: 74-81.
- 32 Niazi F, Mithani K, Suresh H, *et al.* What defines response to vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy? A prospective cohort study from the CONNECTiVOS collaboration. *Epilepsia*, 2025, 98(11): 2568-2572.
- 33 Okanishi T, Fujimoto A, Nishimura M, *et al.* Insufficient efficacy of vagus nerve stimulation for epileptic spasms and tonic spasms in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Research*, 2018, 140: 66-71.
- 34 Park HR, Choi SJ, Joo E Y, *et al.* The role of anterior thalamic deep brain stimulation as an alternative therapy in patients with previously failed vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2019, 97(3): 176-182.
- 35 Siegel L, Yan H, Warsi N, *et al.* Connectomic profiling and vagus nerve stimulation outcomes study (CONNECTiVOS): a prospective observational protocol to identify biomarkers of seizure response in children and youth. *BMJ Open*, 2022, 12(4): e055886.
- 36 Zhu J, Xu C, Zhang X, *et al.* A resting-state functional MRI study on the effect of vagal nerve stimulation on spontaneous regional brain activity in drug-resistant epilepsy patients. *Behavioural Brain Research*, 2020, 392: 112709.
- 37 Zhu J, Xu C, Zhang X, *et al.* The effect of vagal nerve stimulation on hippocampal-thalamic functional connectivity in epilepsy patients. *Brain Research Bulletin*, 2020, 163: 143-149.
- 38 Zhu J, Xu C, Zhang X, *et al.* Altered amplitude of low-frequency fluctuations and regional homogeneity in drug-resistant epilepsy patients with vagal nerve stimulators under different current intensity. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2021, 27(3): 320-329.
- 39 Zhu J, Xu C, Zhang X, *et al.* The thalamus-precentral gyrus functional connectivity changes in epilepsy patients following vagal nerve stimulation. *Neuroscience Letters*, 2021, 751: 135815.
- 40 张谋, 余化霖, 向守卫, 等. 迷走神经刺激调控炎症通路改善难治性癫痫的研究进展. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2025, 29(12): 729-734.
- 41 庄蒙丽, 陈柏谕, 李晓华. 迷走神经电刺激术应用于儿童难治性癫痫的研究进展. *内蒙古医科大学学报*, 2017, 39(1): 86-89.
- 42 陈芳卿, 李跃军, 朱海涛, 等. 迷走神经刺激对难治性癫痫脑功能连接的即时效应. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(12): 1707-1713.
- 43 黄晓焯, 高琳, 陈珊. 基于脑电图特征的难治性癫痫迷走神经刺激术治疗效果分析. *中国医疗器械信息*, 2025, 31(24): 61-63.
- 44 任南晓, 张锐. 迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫的机制. *中国临床神经外科杂志*, 2025, 30(2): 106-109.
- 45 许子懿. 通过DTI分析丘脑-皮层结构连接与药物难治性癫痫患者行迷走神经刺激术疗效的关系. 安徽医科大学, 2023, 硕士学位论文.
- 46 张冬, 梁振, 李永格. 基于HMGB1/TLR4信号通路使用迷走神经刺激治疗难治性癫痫的效果. *中国老年学杂志*, 2023, 43(22): 5558-5562.
- 47 王君, 魏景宽, 戚仁莉, 等. 去甲肾上腺素通路的研究进展及其在迷走神经电刺激改善难治性癫痫学习记忆中的潜在作用. *生命科学*, 2023, 35(5): 678-688.
- 48 王开亮. 国产迷走神经刺激器对难治性癫痫治疗的有效性研究. 首都医科大学, 2017, 硕士学位论文.
- 49 武跃辉, 王新军, 单峤, 等. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫的效果及对患儿认知功能的影响. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(2): 110-111.
- 50 Yalnizoglu D, Ardicli D, Bilginer B, *et al.* Long-term effects of vagus nerve stimulation in refractory pediatric epilepsy: a single-center experience. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 110: 107147.
- 51 王彩贞, 苗丽娜, 陈源, 等. 高频迷走神经刺激治疗难治性癫痫有效性的 meta 分析. *临床荟萃*, 2024, 39(7): 593-597.
- 52 Feygina AA, Koshelyaevskaya YN, Dibue M, *et al.* Efficacy and safety following two or more years of vagus nerve stimulation (VNS Therapy) in pediatric patients with drug-resistant epilepsy enrolled in a Russian VNS registry. *Brain and Behavior*, 2023, 13(7): e3076.
- 53 Alshahrani A, Burneo J G, Steven D A, *et al.* Effect of vagal nerve stimulation on patients with bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 161: 110138.
- 54 Kentaro Tamura, Ryota Sasaki, Takafumi Sakakibara, *et al.* Additional effect of high-output current and/or high-duty cycle in vagus nerve stimulation for adolescent/adult intractable epilepsy. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*, 2023, 63(7): 273-282.
- 55 Alshehri KA, Abuhulayqah SH, Asiry MA, *et al.* Vagus nerve stimulation in medically refractory epilepsy: adverse effects and clinical correlates. *Neurosciences Journal*, 2024, 29(1): 10-17.
- 56 Fan HC, Hsu TR, Chang K P, *et al.* Vagus nerve stimulation for 6- to 12-year-old children with refractory epilepsy: Impact on seizure frequency and parenting stress index. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 83: 119-123.
- 57 Sung-Tse Li, Nan-Chang Chiu, Kun-Long Hung, *et al.* Therapeutic effects of children with refractory epilepsy after vagus nerve stimulation in Taiwan. *Pediatrics and Neonatology*, 2020, 61(6): 606-612.
- 58 Lim Z, Wong K, Downs J, *et al.* Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy research*, 2018, 146: 36-40.
- 59 龚铭鲲. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的疗效及影响因素分析. 首都儿科研究所, 2021, 硕士学位论文.
- 60 王中鸣, 王琴, 彭琼, 等. 迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的临床疗效初步分析. *癫痫杂志*, 2024, 10(5): 398-403.
- 61 谭泊静, 李云林, 马康平, 等. 迷走神经刺激术治疗SCN1A基因异常相关儿童难治性癫痫5例并文献复习. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2021, 34(3): 141-144.
- 62 Tomei KL, Mau CY, Ghali M, *et al.* Vagal nerve stimulation for medically refractory epilepsy in Angelman syndrome: a series of three cases. *Child's Nervous System*, 2018, 34(3): 395-400.
- 63 Wessel C, Candan FU, Panah PY, *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation in managing drug-resistant absence epilepsy syndromes. *Seizure*, 2024, 117: 60-66.
- 64 Baba S, Sugawara Y, Moriyama K, *et al.* Amelioration of

- intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a CDKL5 mutation. *Brain and Development*, 2017, 39(4): 341-344.
- 65 李玉平, 宋天羽, 邓劼, 等. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫性痉挛患儿的疗效及安全性分析. *北京医学*, 2020, 42(11): 1070-1074.
- 66 李定一. 迷走神经刺激术对学龄期难治性癫痫患儿认知效率的影响. 安徽医科大学, 2019, 硕士学位论文.
- 67 刘钰晔, 谭泊静, 马延山, 等. 迷走神经刺激术对不同年龄药物难治性癫痫患者的差异性研究. *临床神经外科杂志*, 2025, 22(1): 2-5+13.
- 68 Liu T, Li Z, Xu J, *et al.* Vagus nerve stimulation and fast parameter programming protocol in children with febrile infection-related epilepsy syndrome in ICU. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(3): e00551.
- 69 彭鑫涛, 孙卫进, 马凯强, 等. 迷走神经刺激术治疗超难治性癫痫持续状态 2 例. *临床神经外科杂志*, 2024, 21(3): 262-266.
- 70 Satyanarayana Gedela, Bilal Sitwat, William P. Welch, *et al.* The effect of vagus nerve stimulator in controlling status epilepticus in children. *Seizure*, 2018, 55: 66-69.
- 71 Arhan E, Serdaroğlu A, Hirfanoglu T, *et al.* Aggravation of seizures and status epilepticus after vagal nerve stimulation therapy: the first pediatric case and review of the literature. *Child's Nervous System*, 2018, 34(9): 1799-1801.
- 72 Lo W B, Chevill B, Philip S, *et al.* Seizure improvement following vagus nerve stimulator (VNS) battery change with cardiac-based seizure detection automatic stimulation (AutoStim): early experience in a regional paediatric unit. *Child's Nervous System*, 2021, 37(4): 1237-1241.
- 73 Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, *et al.* Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Seizure*, 2019, 71: 140-144.
- 74 田海港, 郭效东, 王本瀚. 迷走神经刺激术对药物难治性癫痫病人胃肠道功能的影响. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(2): 103-104.
- 75 Abdelmoity AT, Le Pichon JB, Abdelmoity SA, *et al.* Combined use of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation in pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*, 2021, 6(1): 112-119.
- 76 Beaudreault CP, Spirollari E, Naftchi AF, *et al.* Safety of vagus nerve stimulation and responsive neurostimulation used in combination for multifocal and generalized onset epilepsy in pediatric patients. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2023, 31(6): 565-573.
- 77 Bodin E, Le Moing AG, Bourel-Ponchel E, *et al.* Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, 20(3): 346-351.
- 78 Cantarin-Extremera V, Ruiz-Falcó-Rojas ML, Tamariz-Martel-Moreno A, *et al.* Late-onset periodic bradycardia during vagus nerve stimulation in a pediatric patient. A new case and review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, 20(4): 678-683.
- 79 Chiba R, Enatsu R, Ochi S, *et al.* Intraoperative monitoring for vagus nerve stimulation. *World Neurosurgery*, 2019, 131: 191-193.
- 80 Gigliotti MJ, Mao G, Dupré DA, *et al.* Vagal nerve stimulation: indications for revision in adult refractory epilepsy. *World Neurosurgery*, 2018, 120: e1047-e1053.
- 81 Hong J, Desai A, Thadani VM, *et al.* Efficacy and safety of corpus callosotomy after vagal nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 2017, 128(1): 277-286.
- 82 Ji T, Yang Z, Liu Q, *et al.* Vagus nerve stimulation for pediatric patients with intractable epilepsy between 3 and 6 years of age: study protocol for a double-blind, randomized control trial. *Trials*, 2019, 20(1): 44.
- 83 Kayyali H, Abdelmoity S, Bansal L, *et al.* The Efficacy and safety of rapid cycling vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2020, 109: 35-38.
- 84 毛宏亮. 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的疗效、安全性及预后因素分析. 安徽医科大学, 2024, 硕士学位论文.
- 85 Panov F, Ganaha S, Haskell J, *et al.* Safety of responsive neurostimulation in pediatric patients with medically refractory epilepsy. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2020, 26(5): 525-532.
- 86 Trezza A, Landi A, Gironi D, *et al.* Adverse effects and surgical complications in pediatric patients undergoing vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Trends in Reconstructive Neurosurgery: Neurorehabilitation, Restoration and Reconstruction*, 2017: 43-47.
- 87 James W. Wheless, Andrew J. Gienapp, Phillippe Ryvlin. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 88: 2-10.
- 88 程俊凯, 邓艳春, 杨欣伟, 等. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫的临床疗效. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(3): 216-219.
- 89 曾媛香, 胡越. 迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的研究进展. *癫痫杂志*, 2021, 7(1): 49-53.
- 90 高丹丹, 袁冠前, 谭俊, 等. 国产迷走神经刺激器治疗药物难治性癫痫的疗效分析(附11例报告). *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2016, 29(3): 138-141.
- 91 李广丽, 李振光. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫疗效预测的电生理指标研究进展. *现代电生理学杂志*, 2023, 30(2): 124-129.
- 92 李佳. 迷走神经刺激技术在难治性癫痫治疗中的应用. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(74): 110-111.
- 93 杨转移, 刘定阳, 杨治权, 等. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫的疗效和安全性. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(10): 1096-1101.
- 94 袁兴. 植入式迷走神经刺激系统治疗不同病因儿童难治性癫痫长期有效性及安全性评估. 遵义医科大学, 2022, 硕士学位论文.
- 95 Hogeveen L, Legros B, Meurs A, *et al.* The effectiveness of cenobamate in patients treated with vagus nerve stimulation for drug resistant epilepsy. *European Journal of Neurology*, 2025, 32(6): e70229.
- 96 朱鹏飞. 迷走神经刺激术与胼胝体切开术治疗药物难治性癫痫的效果研究. *中国医学创新*, 2021, 18(22): 135-138.
- 97 Kokoszka MA, Panov F, La Vega-Talbot M, *et al.* Treatment of medically refractory seizures with responsive neurostimulation: 2 pediatric cases. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2018, 21(4): 421-427.
- 98 Jairo Porfírio de Oliveira Júnior, Bárbara Albuquerque Morais, Nayara Matos Pereira, *et al.* Analysis of the treatment of refractory epilepsy in pediatric patients with Vagus Nerve Stimulation (VNS): a case series. *Child's Nervous System*, 2025, 41(1): 421.
- 99 Frank NA, Greuter L, Guzman R, *et al.* Early surgical approaches in pediatric epilepsy—a systematic review and meta-analysis. *Child's Nervous System*, 2023, 39(3): 677-688.

- 100 Lara Jehi. Advances in therapy for refractory epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 2025, 76(1): 389-402.
- 101 王晓江, 李秋, 谢明祥. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫研究进展. *贵州医药*, 2020, 44(2): 205-207.
- 102 Russo A, Hyslop A, Gentile V, *et al.* Early implantation as a main predictor of response to vagus nerve stimulation in childhood-onset refractory epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2021, 36(5): 365-370.
- 103 Welch WP, Sitwat B, Sogawa Y. Use of vagus nerve stimulator on children with primary generalized epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2018, 33(7): 449-452.
- 104 郑金平. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫患者术后疗效及其影响因素回顾性研究. 天津医科大学, 2018, 硕士学位论文.
- 105 曹艺耀, 熊金彪, 杨卫东, 等. 迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的研究进展. *癫痫杂志*, 2019, 5(5): 376-381.
- 106 郭森. 迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的疗效分析. 重庆医科大学, 2021, 硕士学位论文.
- 107 李莉莉. 经皮耳迷走神经刺激治疗难治性癫痫的临床疗效观察. *临床医药实践*, 2019, 28(5): 346-348.
- 108 李潇啸, 孙涛, 刘阳, 等. 迷走神经刺激术在儿童药物难治性癫痫中的应用. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(3): 323-326.
- 109 林久鑫, 孙朝晖, 张冰清, 等. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫(附 25 例报告). *临床神经外科杂志*, 2016, 13(6): 415-418+423.
- 110 刘小杰. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的疗效及影响因素分析. 深圳大学, 2023, 硕士学位论文.
- 111 刘星, 董长征, 周笋, 等. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫的临床效果及对认知功能的影响. *河北医科大学学报*, 2022, 43(7): 792-795+826.
- 112 向迅捷, 孙留中, 徐才邦, 等. 迷走神经电刺激术治疗难治性癫痫的临床疗效观察. *广西医学*, 2019, 41(14): 1843-1845.
- 113 Wheless JW, Raskin JS, Fine A L, *et al.* Expert opinion on use of vagus nerve stimulation therapy in the management of pediatric epilepsy: a Delphi consensus study. *Seizure*, 2024, 123: 97-103.
- 114 Pan Y, Xie H, Ma J, *et al.* A pilot study on the programming protocol of vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: High pulse amplitude or high duty cycle. *Epilepsia Open*, 2025, 10(3): 831-841.
- 115 方中昊, 单峤. 不同模式下迷走神经刺激术治疗难治性癫痫效果分析. *广东医学*, 2019, 40(16): 2383-2386.
- 116 王晓江. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫疗效分析. 遵义医科大学, 2020, 硕士学位论文.
- 117 Nallammai Muthiah, Arka N. Mallela, Lena Vodovotz, *et al.* Development of a clinical model to predict vagus nerve stimulation response in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *J Neurosurg Pediatr*, 2023, 31(5): 476-483.
- 118 范吉康. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫有效性分析及相关问题探讨. 天津医科大学, 2019, 硕士学位论文.
- 119 高鹏程, 汪恩焕, 张妮娜, 等. 5G联合迷走神经刺激术治疗难治性癫痫的分析. *医学研究杂志*, 2022, 51(12): 120-123.
- 120 熊金彪, 曹艺耀, 陈旨娟, 等. 迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫中影响治疗效果的相关因素分析. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 229-233.
- 121 吴晔, 张凯, 刘庆祝, 等. 迷走神经刺激治疗儿童药物难治性癫痫的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2025, 11(1): 1-11.
- 122 川路博史. Additional seizure reduction by replacement with vagus nerve stimulation model 106 (AspireSR). 2020.
- 123 Liu H, Yang Z, Huang L, *et al.* Heart-rate variability indices as predictors of the response to vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 1015-1022.
- 124 Liu H Y, Yang Z, Meng F G, *et al.* Preoperative heart rate variability as predictors of vagus nerve stimulation outcome in patients with drug-resistant epilepsy. *Scientific reports*, 2018, 8(1): 3856.
- 125 王娟, 吴雅婷, 李莉萍, 等. 植入式迷走神经刺激治疗难治性癫痫的长期疗效及脑电图分析. 第五届CAAE脑电图与神经电生理大会会刊, 2016: 270.
- 126 Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, *et al.* Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 66: 4-9.
- 127 Mohamed AJALT. The role of vagal nerve stimulation on psychosocial associated disorders in refractory epilepsy patients. *J Pak Med Assoc*, 2024, 74(10): S168-S171.
- 128 王天鹏, 王冠宇, 王小峰, 等. 迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫伴发抑郁的研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(9): 573-576.
- 129 阿卜力克木·阿卜杜杰力力. 迷走神经刺激术对难治性癫痫及其并发抑郁症的疗效分析. 新疆医科大学, 2021, 硕士学位论文.
- 130 齐皓. 迷走神经刺激术对于难治性癫痫患者认知功能影响的研究. 安徽医科大学, 2019, 硕士学位论文.
- 131 Soleman J, Stein M, Knorr C, *et al.* Improved quality of life and cognition after early vagal nerve stimulator implantation in children. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 88: 139-145.
- 132 Tsai JD, Chang YC, Lin LC, *et al.* The neuropsychological outcome of pediatric patients with refractory epilepsy treated with VNS—A 24-month follow-up in Taiwan. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 56: 95-98.
- 133 Tsai JD, Yang C, Chang MY, *et al.* Vagus nerve stimulation for patients with refractory epilepsy: demographic features and neuropsychological outcomes of the VNS Taiwan child neurology society database. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 111: 107186.
- 134 郑玺, 顿晓熠. 迷走神经刺激术对药物难治性癫痫患者认知功能的影响及其相关因素分析. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(3): 142-144.
- 135 Wang HJ, Tan G, Zhu L, *et al.* Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2019, 66: 53-60.
- 136 曹艺耀. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫术后效果及相关预测因素分析. 天津医科大学, 2020, 硕士学位论文.
- 137 苏黎. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫疗效的影响因素分析及疗效评价预测模型. 山东大学, 2024, 硕士学位论文.

收稿日期: 2026-02-14 修回日期: 2026-02-28



## • 综述 •

# 脑机接口在药物难治性癫痫治疗中的研究进展与转化挑战



张俊涛<sup>1,2</sup>, 刘安如<sup>1,2</sup>, 万丽君<sup>1,2</sup>, 韩涛<sup>1,2</sup>, 刘学伍<sup>1,2</sup>

1. 山东第一医科大学附属省立医院 神经内科 (济南 250022)

2. 山东大学癫痫病学研究所 (济南 250022)

**【摘要】** 癫痫是常见的慢性神经系统疾病。经充分、合理且可耐受的两种抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 方案治疗 (单药或联合) 仍未实现持续无发作者, 即为药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE)。对于该人群, 外科切除与神经调控等治疗方案可有效降低发作负担, 但疗效受制于致痫灶定位不确定、刺激参数与靶点选择的个体差异以及手术风险。脑机接口 (brain-computer interface, BCI) 作为一种新兴技术, 能够提供一套实时监测—状态解码—决策—干预执行的闭环框架, 使治疗从固定参数的开环方案转向基于生物标志物的动态个体化调控, 为 DRE 的精准个体化治疗提供了新思路。本文将综述癫痫 BCI 的信号获取与解码策略、闭环干预模式及其临床转化挑战。

**【关键词】** 脑机接口; 癫痫; 药物难治性癫痫; 神经调控

## Progress and translational challenges of brain-computer interfaces in the treatment of drug resistant epilepsy

ZHANG Juntao<sup>1,2</sup>, LIU Anru<sup>1,2</sup>, WAN Lijun<sup>1,2</sup>, HAN Tao<sup>1,2</sup>, LIU Xuewu<sup>1,2</sup>

1. Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250022, China

2. Epilepsy Research Institute of Shandong University, Jinan 250022, China

Corresponding author: Liu Xuewu, Email: snlxw1966@163.com

**【Abstract】** Epilepsy is a common chronic neurological disorder. Drug-resistant epilepsy (DRE) is defined as failure to achieve sustained seizure freedom after adequate trials of two appropriately chosen and tolerated anti-seizure medications (ASMs) regimens (as monotherapies or in combination). In this population, surgical resection and neuromodulation can effectively reduce seizure burden; however, their effectiveness is limited by uncertainty in epileptogenic zone localization, interindividual variability in stimulation targets and parameters, and procedure-related risks. As an emerging technology, brain-computer interface (BCI) offer a closed-loop framework of real-time monitoring, state decoding, decision-making, and intervention delivery, shifting therapy from fixed-parameter open-loop approaches to biomarker-driven, dynamically personalized modulation and providing new avenues for precision, individualized treatment of DRE. This review summarizes signal acquisition and decoding strategies for epilepsy BCI, closed-loop intervention paradigms, and key challenges in clinical translation.

**【Key words】** Brain computer interface; Epilepsy; Drug resistant epilepsy; Neuromodulation

药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE) 指经充分、合理且可耐受的两种抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 方案治疗 (单药或联合) 仍未实现持续无发作者<sup>[1]</sup>。DRE 患者常伴有认知能力下降和生活质量差, 这些负面影响可能加

重抑郁和焦虑的风险, 为家庭和社会经济带来巨大负担<sup>[2]</sup>。目前, 对于 DRE 患者, 手术和神经调控可有效降低癫痫发作<sup>[3, 4]</sup>。但致痫灶的定位常存在不确定性; 癫痫发作呈显著个体差异并具有动态波动的特征, 使用固定刺激参数的开环方案难以实现实时、精准的个体化调控; 同时, 侵入性治疗需在获益与长期风险之间权衡, 进一步限制了手术和神经调控的疗效<sup>[5, 6]</sup>。而脑机接口 (brain-computer

DOI: 10.7507/2096-0247.202601002

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81873786)

通信作者: 刘学伍, Email: snlxw1966@163.com



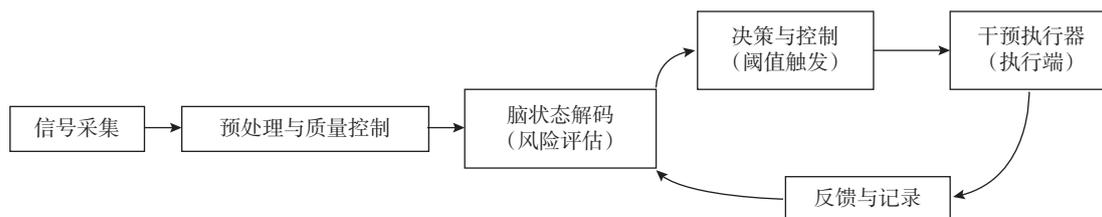


图 1 闭环脑机接口系统在难治性癫痫治疗中的工作流程示意图

interface, BCI) 可以与神经调控相结合形成闭环神经调控系统, 实时监测脑电信号, 及时干预癫痫发作<sup>[7]</sup>。本文就 BCI 类型、BCI 在癫痫治疗中的作用机制、临床应用与进展、挑战与未来方向等方面进行综述。为便于理解本文结构, 图 1 概述了闭环 BCI 在癫痫治疗中的典型工作链路, 并对应后文各章节展开。

信号采集经预处理与质控后进行脑状态解码, 基于阈值触发完成决策控制并驱动执行端干预, 治疗过程与结果被记录并反馈以支持后续优化。

## 1 脑机接口类型

癫痫领域的 BCI 可按侵入性程度分为侵入式、半侵入式与非侵入式, 但更关键的临床差异在于其是否具备闭环能力: 即能否实现“实时监测—状态解码—决策—干预执行”的闭环链路<sup>[8]</sup>。侵入性设备通常带来更高信号质量与更强闭环可行性, 但也伴随手术风险与长期植入相关并发症; 非侵入方案更易推广, 适用于筛查、长期随访与居家风险管理, 但在信噪比、空间分辨率与实时性方面存在限制。

### 1.1 侵入式脑机接口

侵入式 BCI 通过外科手术使用微电极阵列 (microelectrode array, MEA)、立体脑电图 (stereotactic electroencephalography, SEEG) 电极和深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 电极等方式靠近大脑皮层或大脑深部结构<sup>[9]</sup>。SEEG 通过立体定向方式植入, 可同时覆盖皮层与深部结构, 具备更高的信噪比与空间分辨率, 适用于致病网络的三维采样与传播路径刻画<sup>[10]</sup>。来自颅内的脑电信号被转化为系统的输入, 并借助机器学习实现对治疗方案的实时优化; 同时, 通过对皮层脑电数据进行特征分析并模拟探测器的参数配置, 可进一步提升癫痫干预的精确性与个体化程度<sup>[11]</sup>。但是, 由于侵入式 BCI 需要通过手术将电极植入大脑皮层, 存在一定的手术风险和生物相容性的问题<sup>[12]</sup>。侵入式方案更适用于需要高精度解码与闭环刺激的场景, 但需重点权衡感染、出血、硬件失效及长期维护等长期风险。

### 1.2 非侵入式脑机接口

非侵入性 BCI 利用脑电图 (electroencephalography, EEG)、脑磁图 (magnetoencephalography, MEG)、功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、功能性近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 等方式记录脑电信号<sup>[13]</sup>。与其他非侵入性信号采集方式 (如 MEG 与 fNIRS) 相比, EEG 具备成本低廉、操作简便及布置灵活等优势, 因而在涉及大规模受试者的 BCI 研究中应用更为广泛, 并在该领域中占据核心地位<sup>[14]</sup>。同时, BCI 亦可与超声神经调控方法相结合, 实现对迷走神经特异性刺激, 以实现非侵入性干预与精确调节, 从而控制癫痫发作<sup>[7]</sup>。非侵入式 BCI 更适用于院内诊断评估、居家监测与风险预警等场景; 其中 EEG 因设备成熟、部署成本较低且具备高时间分辨率, 能够捕捉癫痫相关的快速电活动变化, 仍是癫痫 BCI 研究与临床应用中最常用的信号来源。

### 1.3 半侵入式脑机接口

半侵入性 BCI 利用皮质脑电图 (electrocorticography, ECoG) 电极等方式将电极放置在大脑硬膜下或皮质下区域, 其在信号采集质量与安全可控之间取得平衡, 即获得优于非侵入式 BCI 的信号精度, 同时降低相较侵入式 BCI 的风险水平<sup>[12]</sup>。

## 2 脑机接口在癫痫治疗中的作用机制

### 2.1 癫痫发作的检测机制

癫痫诊疗相关的 BCI 系统的发作检测与预报通常由“信号获取与预处理—信号转化—模型解码—数据处理输出”构成<sup>[15]</sup>。与概念流程相比, 决定临床可用性的关键在于信号质量、算法泛化能力以及误报或漏报带来的安全风险。

**2.1.1 信号来源与数据质量** BCI 的解码性能首先受限于信号来源及其信噪比。EEG 具有毫秒级别的时间分辨率、低成本且高安全, 在临床与研究中被广泛应用, 但是 EEG 空间分辨率较差且容易受到肌电等背景噪声的干扰<sup>[16, 17]</sup>。在需要更高空间精度或更稳定信号质量的场景中, 颅内记录 (如

ECoG 或 SEEG) 可提供更高信噪比与更高的时空分辨率<sup>[18, 19]</sup>。然而, 侵入性记录需权衡出血、感染相关并发症以及长期维护成本等问题, 限制了其广泛推广。

MEG 作为一种非侵入性功能成像技术, 在部分癫痫网络评估与定位中可提供关键信息, 但设备可及性与成本限制了其长期、广泛应用<sup>[20, 21]</sup>。fMRI 和 fNIRS 具有良好的空间分辨率但时间分辨率较低, fMRI 基于血氧水平运动信号无创评估全脑活动; fNIRS 通常检测局部血容量和氧合的变化<sup>[16]</sup>。因此, fMRI 和 fNIRS 更适合用于癫痫网络与定位相关研究, 或与 EEG 等快速信号联合使用; 由于时间分辨率限制, 它们通常不作为实时发作检测的单一信号来源。

**2.1.2 状态解码: 表征学习与解码模型** 脑电信号的解码是 BCI 的重要且具有挑战性的部分, 基于深度学习和机器学习等算法能有效整合脑电图数据中的时间、频谱和空间特征, 从而提升对复杂非线性模式的识别能力<sup>[12, 14]</sup>。在闭环场景中, 为实现连续的反馈与干预联动过程, 整体处理与输出窗口往往需控制在约 50 ms 以内<sup>[14]</sup>。

脑电信号解码可对应发作检测、发作类型识别及发作风险预报等任务; 从输入表示看, 模型既可利用时域、频域、时频等特征, 也可进一步融合导联空间分布或网络特征以增强表征学习能力<sup>[22, 23]</sup>。因此, 算法优化的关键在于在具体任务与信号条件下选择合适的模型与特征表示, 而非单纯追求某一数据集上的最高精度。在 BCI 研究中, 判别式模型以卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 最为常见, 这与多数 BCI 任务可归为分类问题相一致。CNN 可从脑电信号中自动学习发现隐藏特征并捕捉空间相关性; 相比之下, 递归神经网络 (recurrent neural network, RNN) 及其变体更适合补充刻画时间序列依赖<sup>[24]</sup>。同时, 两者混合架构也被用于兼顾特征表示与时间建模<sup>[24, 25]</sup>。

## 2.2 癫痫神经调控机制

神经调控治疗的核心在于对致痫网络的异常兴奋性与同步化传播进行干预, 其作用对象可位于皮层局部回路、丘脑—皮层环路或脑干—边缘系统等不同网络层级。现有研究提示, 刺激可能通过急性层面的去同步化与节律重塑, 以及中长期层面的兴奋性阈值调整与网络可塑性改变, 共同降低异常脑电信号的出现与传播概率<sup>[26]</sup>。

对于闭环 BCI, 关键在于如何基于脑状态进行调参。系统持续感知电生理生物标志物并进行脑

状态估计, 随后在安全窗内动态更新刺激参数与触发阈值; 但其可重复性依赖标志物的稳定性与算法的泛化能力<sup>[27, 28]</sup>。

(1) 反应性神经刺激 (responsive neurostimulation, RNS): RNS 属于“检测到异常放电后触发刺激”的闭环调控范式, 其作用多聚焦于发作起始区 (致痫灶) 附近的皮层局部网络<sup>[29]</sup>。机制上, RNS 在异常放电模式出现时触发刺激, 可能通过局部网络去同步化、扰动异常节律, 从而降低发作启动与传播概率<sup>[30]</sup>。需要强调的是, RNS 的作用机制存在显著个体差异, 且不同刺激参数与电极位置可能对应不同网络效应<sup>[31]</sup>。

(2) 迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS): VNS 通过外周迷走神经传入纤维影响脑干核团, 并进一步调节丘脑—皮层与边缘系统等广泛网络层级<sup>[32]</sup>。已有研究观察到 VNS 相关的脑网络连接性变化与皮层兴奋性调节现象, 但这些改变与发作控制之间的因果链条仍需谨慎解释<sup>[33]</sup>。

(3) 丘脑前核刺激 (stimulation of the anterior nucleus of the thalamus, ANT-DBS): ANT 作为深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 常用靶点之一, 位于边缘系统、丘脑—皮层环路的关键节点, 可通过影响 Papez 环路相关网络活动参与对发作传播的调节<sup>[34]</sup>。目前对 ANT-DBS 的机制认识仍相对有限, 其可能通过调节丘脑—海马、边缘系统功能连接、重塑异常节律同步性从而阻止癫痫发作; 还可能与神经保护、免疫调节或代谢改变等等机制相关, 但需要更多的证据验证<sup>[30]</sup>。

## 2.3 动物实验与机制验证

BCI 通过改进算法能够预测癫痫发作, 而实时闭环 DBS 系统利用这些预测算法, 可以在遗传大鼠模型中识别并预测典型的失神发作<sup>[35]</sup>。有研究指出, 在大鼠癫痫模型中的闭环光遗传学刺激能显著缩短所有刺激频率下的失神发作的全面性尖波放电持续时间<sup>[36]</sup>。这些研究为 BCI 的临床转化提供了坚实的理论基础, 随着技术的不断发展和研究的逐渐深入, BCI 正逐步推动癫痫治疗走向精准化和智能化。

## 3 临床应用与进展

### 3.1 脑机接口驱动的神经营控技术: 从“装置”到“闭环系统”

BCI 推动神经调控技术向闭环与个体化方向进一步发展: 闭环系统以脑电信号为输入, 经解码得到癫痫发作风险, 再依据控制策略触发或调整刺

激,从而形成“监测—解码—决策—干预”的闭环链路<sup>[11]</sup>。

**3.1.1 植入式闭环系统** RNS最能体现BCI的闭环特征:装置持续记录局部电信号,在检测到符合阈值或模式特征的异常放电后触发刺激,在结合BCI后可实现实时按需个体化干预<sup>[29, 30]</sup>。根据Touma等<sup>[4]</sup>的研究显示,RNS可以显著减少癫痫发作,并且在长期随访中的发作控制率逐渐提高,但其不良事件(如头痛、感染、脑出血等)发生概率仍然存在,尤其随着随访年限增加,感染概率逐渐上升。实际上,感染风险是侵入性BCI不可忽视的并发症之一。

**3.1.2 植入式开环到自适应** 目前,DBS已经成为治疗DRE的一种有前景的神经调控手段,其拥有非破坏性和可调节的特点,并能够根据患者个体需求进行优化<sup>[37]</sup>。然而,传统DBS多采用预设参数的持续或周期性刺激,系统层面属于开环方案,即刺激不依赖实时脑状态<sup>[38]</sup>。为提高个体化程度,闭环深部脑刺激[自适应深部脑刺激(adaptive deep brain stimulation, aDBS)]引入生物标志物驱动的调节参数:系统动态监测指标,依据预设刺激振幅边界自适应性给予刺激,最大程度上保证患者安全<sup>[39]</sup>。需要强调的是,aDBS走向常规临床的关键不在“能否刺激”,而在于标志物选择、控制策略、跨时段或跨个体的可重复性以及安全性。

**3.1.3 非侵入干预执行器** 除植入电刺激外,非侵入性干预执行器亦在探索之中。超声神经调控是一种非侵入性的治疗方法,有一项研究表明超声刺激可以有效抑制灵长类动物的急性癫痫发作<sup>[40]</sup>。超声可以实现非侵入性、选择性和局部深部脑刺激,目前最先进的超声神经调控技术是聚焦超声(focused ultrasound, FUS)和经颅脉冲刺激(transcranial pulse stimulation, TPS)。这两种超声技术都可以在较小的目标体积内实现靶向刺激,实现个体化的精准医疗<sup>[41]</sup>。因此,利用超声在理论上可以在闭环BCI系统中实现预测和干预癫痫发作。

**3.1.4 长期疗效与安全性评估** 长期研究表明,作为闭环BCI代表的RNS系统在药物难治性局灶性癫痫发作患者中具备卓越的持续疗效:9年治疗后,癫痫发作频率的中位百分比降低75%,且约三分之一患者癫痫发作频率降低超过90%,甚至18.4%患者达最长1年以上没有癫痫发作,平均无癫痫发作期为3.2年<sup>[42]</sup>。荟萃分析进一步指出,RNS与DBS在发作频率减少上均表现有效,癫痫发作减少率分别为61%[95%CI(54%, 68%)],

$P>0.05$ ]和56%[95%CI(50%, 62%)],  $P>0.05$ ],有效率分别为71%[95%CI(64%, 78%)],  $P>0.05$ ]和67%[95%CI(58%, 76%)],  $P>0.05$ ]<sup>[43]</sup>。上述结果提示闭环治疗可能存在随时间优化的综合效应,但开放标签延长期研究仍需关注中心效应、随访脱落与结局定义差异带来的偏倚,因此跨中心一致性与真实世界可复制性仍是关键补充证据。

在DBS治疗的长期随访研究中,持续DBS治疗后的癫痫患者发作显著减少,7年中的癫痫发作频率较基线水平减少75%,且是安全稳定的<sup>[44]</sup>。在安全性方面,有研究表明DBS的1年随访的总体感染发生率为3.6%,其中急性术后期(3个月)的感染发生率为2.46%,该研究结果说明DBS在大样本患者群体中是一种感染风险较低的外科手术<sup>[45]</sup>。长期随访中发现,DBS的感染占有所有并发症的44.4%,多在术后平均约23.7个月发生<sup>[46]</sup>。感染风险与随访时间、装置更换、个体免疫状态及围手术期管理相关,不同中心的管理路径差异可能影响并发症发生率,因此跨中心可比性需谨慎解释。

综上所述,RNS与DBS的长期随访结果不仅验证了其在减少发作频率方面的持续效果,也显示出相对可控的感染风险,这为闭环BCI在临床中的实际价值提供了支撑。

### 3.2 脑机接口辅助的癫痫发作预测系统

癫痫发作对患者身心造成巨大的伤害,未及时治疗 and 长期癫痫发作会造成不可逆的脑损伤<sup>[47]</sup>。因此,预测并及时终止癫痫发作是非常有必要的。在癫痫治疗应用BCI中利用机器学习算法,根据脑电信号构建癫痫预测模型,促进早期癫痫发作预警<sup>[12]</sup>。长期以来,失神发作的典型电生理标志——双侧全面性尖慢波放电(spike-and-wave discharges, SWD)被看作是是不可预测的,但在闭环脑刺激系统中通过开发实时失神癫痫发作算法能够预测88%的SWD<sup>[35]</sup>。然而,简单的“预警或不预警”的二分法可能不是最适合癫痫预警设备的技术基础,将“预警”转为“预报”,即癫痫发作预报采用概率化的方法以达到持续评估风险的效果,可能更为合适<sup>[48]</sup>。

### 3.3 脑机接口在致痫灶精准定位中的临床应用

在DRE患者中,脑局部切除手术是疗效最彻底的治疗方法。决定手术成功的关键在于术前评估精确定位致痫灶,即实现癫痫发作控制所需的最小手术切除脑组织<sup>[49]</sup>。EEG已经成为准确定位致痫灶的关键,通过优化脑电图数据源定位算法,结合BCI能够提高致痫灶定位的准确度和效率<sup>[50]</sup>。

BCI 相关算法在致痫灶定位中的作用可概括为两类：一是基于非侵入信号(如高密度 EEG)的源成像与网络指标提取,用于提供术前致痫灶线索；二是结合 SEEG 的三维采样数据,对发作起始区、传播路径及高频活动等进行量化表征,为切除、消融边界或刺激靶点选择提供决策支持。与“点定位”相比,网络层面的表征更有助于解释多灶、快速传播病例中定位不一致的原因,并为术式选择提供补充信息。同时,BCI 可以实现语言中枢的实时定位,优化手术决策以降低对关键脑功能区域的损害风险<sup>[15]</sup>。

### 3.4 特殊场景

**3.4.1 儿科人群** 针对儿科脑机接口应用的相关研究较少,但已有研究表明在儿科人群中 DBS 已成为治疗儿童癫痫的最常用适应症<sup>[51]</sup>。但由于儿童大脑尚未发育完善,因此目前尚不清楚发育过程中的大脑是否会干扰 BCI 的精度。而且由于接受侵入性 BCI 治疗的患儿需要长期依赖该技术,目前尚不确定信号能否在几十年内保持稳定<sup>[52]</sup>。因此,在儿童的癫痫治疗中使用该项技术需要充分评估慎重使用。

**3.4.2 妊娠期患者** DRE 患者在妊娠期间的管理具有高度复杂性,既要控制母体的癫痫发作,又要最大程度降低对胎儿的不利影响。多项研究表明,RNS、VNS、DBS 等神经调控治疗方法对胎儿和母亲影响较小,在妊娠期间使用神经调控技术是安全有效的<sup>[53-55]</sup>。然而,目前关于 BCI 在妊娠期 DRE 患者的临床应用的研究非常有限,但部分神经调控技术在妊娠期间的可行性和安全性,仍为该领域提供了潜在的研究方向。

**3.4.3 多合并症患者** 部分癫痫患者临床表现出高度异质性,发作形式多变且常伴神经系统其他疾病。这导致常规影像学与电生理检查难以定位致痫灶,进而影响治疗方案的制定。有报道了一例病例,该患者为右额叶和双侧颞下脑室周围结节存在双侧皮质发育畸形并伴有焦虑症、恐慌症和重度抑郁等精神合并症,这导致用头皮脑电图记录期间的癫痫发作结果有一定的争议,常规手术切除和热凝消融难以获得理想的治疗效果,为了保护与后部联合皮层的广泛连接性最终选择了正中丘脑 RNS 治疗<sup>[38]</sup>。需要指出的是,虽然 RNS 在本质上属于神经调控技术,并不能直接等同于 BCI 技术,但当其与癫痫发作检测与预测算法结合时,实际上已构成了典型的闭环 BCI 的应用。该病例表明,在特殊人群中 BCI 闭环神经调控系统能够在无法通过

传统手术获益的情况下提供新的治疗路径,体现了 BCI 在临床复杂情境中的独特优势。

## 4 总结与展望

BCI 是一种新型的跨学科融合的前沿神经技术,在预测癫痫发作、定位致痫灶、治疗癫痫等方面有着非常广阔的临床应用前景。BCI 通过实时监测、动态调整为癫痫患者提供了全新的治疗路径。同时,可以将 BCI 同人工智能和机器学习等智能化工具相结合,提高接入 BCI 系统的稳定性和工作效率。然而,该领域进一步向临床转化仍存在一系列未解决的核心难题。如何保证长期植入物的安全性、相容性和电刺激或药物释放参数的优化等问题是制约该技术广泛应用的核心挑战<sup>[12]</sup>。同时,由于 EEG 信号包含较多的隐私信号,因此基于 EEG 的 BCI 存在一个严重的隐私问题。尽管通过特定的方法处理原始 EEG 信号,可以在剔除用户身份特征的同时保持 BCI 功能的正常运行,但这种数据仍有可能使得用户隐私信息被识别,从而带来潜在的安全与伦理风险<sup>[56]</sup>。

此外,在“技术—数据—随访”层面建立可复制的体系,是推动 BCI 领域向临床转化的重要环节。信号采集与事件标注流程、元数据记录及数据格式应尽量标准化,以降低跨设备、跨中心复现与外部验证的门槛;例如可借鉴脑成像数据结构(the brain imaging data structure, BIDS)等通用数据组织规范,提高数据互操作性与可追溯性,并为跨中心整合与受控共享奠定基础<sup>[57]</sup>。多中心数据共享与治理机制将直接影响算法泛化能力与证据等级;需建立统一的数据字典、结局定义与标注规范,并配套权限管理与审计机制,以支持跨中心整合与外部验证。长期随访体系需与统一的报告标准相衔接,持续记录发作负担、生活质量、装置维护与并发症等真实世界指标,并可结合注册研究与上市后监测来提升外推性与安全性证据。目前,关于 BCI 在癫痫治疗中的研究仍属于起步阶段,这一领域在未来需开展更为全方位且精细化的探索。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 张俊涛负责研究构思与总体框架设计、文献检索、初稿撰写。刘安如负责文献检索、关键内容补充、稿件修改。万丽君进行资料整理归纳、稿件修改。韩涛对重要学术内容进行审阅并提出修改建议。刘学伍负责研究构思与学术指导、关键内容把关、稿件最终定稿。所有作者均已阅读并同意论文最终稿。

参考文献

- 1 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 2 Monteagudo-gimeno E, Sánchez-gonzález R, Raduà-castaño J, *et al.* Association between depressive and anxious symptoms with cognitive function and quality of life in drug-resistant epilepsy. *Heliyon*, 2023, 9(10): e20903.
- 3 Yardi R, Morita-sherman ME, Fitzgerald Z, *et al.* Long-term outcomes of reoperations in epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2020, 61(3): 465-478.
- 4 Touma L, Dansereau B, Chan AY, *et al.* Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1314-1329.
- 5 Papadelis C, Perry MS. Localizing the epileptogenic zone with novel biomarkers. *Semin Pediatr Neurol*, 2021, 39: 100919.
- 6 Weber PB, Kapur R, Gwinn RP, *et al.* Infection and erosion rates in trials of a cranially implanted neurostimulator do not increase with subsequent neurostimulator placements. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2017, 95(5): 325-329.
- 7 Zou JJ, Chen HMJ, Chen XY, *et al.* Noninvasive closed-loop acoustic brain-computer interface for seizure control. *Theranostics*, 2024, 14(15): 5965-5981.
- 8 Peksa J, Mamchur D. State-of-the-art on brain-computer interface technology. *Sensors*, 2023, 23(13): 6001.
- 9 Zhao ZP, Nie C, Jiang CT, *et al.* Modulating brain activity with invasive brain-computer interface: a narrative review. *Brain Sci*, 2023, 13(1): 134.
- 10 Khoo HM, Hall JA, Dubeau F, *et al.* Technical aspects of SEEG and its interpretation in the delineation of the epileptogenic zone. *Neurol Med-chir*, 2020, 60(12): 565-580.
- 11 Merk T, Köhler R, Peterson V, *et al.* Invasive neurophysiology and whole brain connectomics for neural decoding in patients with brain implants. *Res Sq*, 2023.
- 12 Zhang HY, Jiao L, Yang SX, *et al.* Brain-computer interfaces: the innovative key to unlocking neurological conditions. *Int J Surg*, 2024, 110(9): 5745-5762.
- 13 Liu XY, Wang WL, Liu M, *et al.* Recent applications of EEG-based brain-computer-interface in the medical field. *Military Med Res*, 2025, 12(1): 14.
- 14 Edelman BJ, Zhang SL, Schalk G, *et al.* Non-invasive brain-computer interfaces: state of the art and trends. *Ieee Rev Biomed Eng*, 2025, 18: 26-49.
- 15 Alkawadri R. Brain-computer interface (BCI) applications in mapping of epileptic brain networks based on intracranial-EEG: an update. *Front Neurosci*, 2019, 13: 191.
- 16 Mridha MF, Das SC, Kabir MM, *et al.* Brain-computer interface: advancement and challenges. *Sensors*, 2021, 21(17): 5746.
- 17 Light G A, Williams L E, Minow F, *et al.* Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. *Curr Protoc Neurosci*, 2010, 6: 1-24.
- 18 Wu XL, Li GY, Jiang SZ, *et al.* Decoding continuous kinetic information of grasp from stereo-electroencephalographic (SEEG) recordings. *J Neural Eng*, 2022, 19(2): 026047.
- 19 Hnazaee MF, Wittevrongel B, Khachatryan E, *et al.* Localization of deep brain activity with scalp and subdural EEG. *Neuroimage*, 2020, 223: 117344.
- 20 Bu YF, Harrington DL, Lee RR, *et al.* Magnetoencephalogram-based brain-computer interface for hand-gesture decoding using deep learning. *Cereb Cortex*, 2023, 33(14): 8942-8955.
- 21 Ahlfors SP, Mody M. Overview of MEG. *Organ Res Methods*, 2019, 22(1): 95-115.
- 22 Abbasi B, Goldenholz DM. Machine learning applications in epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60(10): 2037-2047.
- 23 Boonyakitanton P, Lek-uthai A, Chomtho K, *et al.* A review of feature extraction and performance evaluation in epileptic seizure detection using EEG. *Biomed Signal Process Control*, 2020, 57: 101702.
- 24 Hossain KM, Islam MA, Hossain S, *et al.* Status of deep learning for EEG-based brain-computer interface applications. *Front Comput Neurosci*, 2023, 16: 1006763.
- 25 Wang XS, Wang YL, Liu DW, *et al.* Automated recognition of epilepsy from EEG signals using a combining space-time algorithm of CNN-LSTM. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14876.
- 26 Toprani S, Durand DM. Mechanisms of neurostimulation for epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2023, 23(5): 298-302.
- 27 Lo MC, Widge AS. Closed-loop neuromodulation systems: next-generation treatments for psychiatric illness. *Int Rev Psych*, 2017, 29(2): 191-204.
- 28 Ortiz-guerrero G, Gregg NM. Biomarkers for epilepsy deep brain stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 2025, 42(6): 486-492.
- 29 Trevelyan AJ, Marks VS, Graham RT, *et al.* On brain stimulation in epilepsy. *Brain*, 2025, 148(3): 746-752.
- 30 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.
- 31 Rao VR, Rolston JD. Unearthing the mechanisms of responsive neurostimulation for epilepsy. *Communications Med*, 2023, 3(1): 166.
- 32 Chen Z, Liu KZ. Mechanism and applications of vagus nerve stimulation. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(2): 122.
- 33 Ding YQ, Guo KL, Wang XJ, *et al.* Brain functional connectivity and network characteristics changes after vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Transl Neurosci*, 2023, 14(1): 20220308.
- 34 Perez-malagon CD, Lopez-gonzalez MA. Epilepsy and deep brain stimulation of anterior thalamic nucleus. *Cureus J Med Sci*, 2021, 13(9): e18199.
- 35 Maksimenko VA, Van heukelum S, Makarov VV, *et al.* Absence seizure control by a brain computer interface. *Sci Rep*, 2017, 7: 2487.
- 36 Campos-rodriguez C, Palmer D, Forcelli PA. Optogenetic stimulation of the superior colliculus suppresses genetic absence seizures. *Brain*, 2023, 146(10): 4320-4335.
- 37 Shon YM, Park HR, Lee S. Deep brain stimulation therapy for drug-resistant epilepsy: present and future perspectives. *J Epilepsy Res*, 2025, 15(1): 33-41.
- 38 Gummadavelli A, Zaveri HP, Spencer DD, *et al.* Expanding brain-computer interfaces for controlling epilepsy networks: novel thalamic responsive neurostimulation in refractory epilepsy. *Front Neurosci*, 2018, 12: 474.
- 39 Neumann WJ, Gilron R, Little S, *et al.* Adaptive deep brain

- stimulation: from experimental evidence toward practical implementation. *Mov Disord*, 2023, 38(6): 937-948.
- 40 Zou JJ, Meng L, Lin ZR, *et al.* Ultrasound neuromodulation inhibits seizures in acute epileptic monkeys. *Iscience*, 2020, 23(5): 101066.
- 41 Beisteiner R, Hallett M, Lozano AM. Ultrasound neuromodulation as a new brain therapy. *Adv Sci*, 2023, 10(14): 15689.
- 42 Nair DR, Laxer KD, Weber PB, *et al.* Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology*, 2020, 95(9): E1244-E1256.
- 43 Li QH, Shan YZ, Wei PH, *et al.* The comparison of DBS and RNS for adult drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci*, 2024, 18: 1429223.
- 44 Salanova V, Sperling MR, Gross RE, *et al.* The SANTE study at 10 years of follow-up: effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1306-1317.
- 45 Feldmann LK, Neumann WJ, Faust K, *et al.* Risk of infection after deep brain stimulation surgery with externalization and local-field potential recordings: twelve-year experience from a single institution. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2021, 99(6): 512-520.
- 46 Jung IH, Chang KW, Park SH, *et al.* Complications after deep brain stimulation: a 21-year experience in 426 patients. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 819730.
- 47 Becker LL, Gratopp A, Prager C, *et al.* Treatment of pediatric convulsive status epilepticus. *Front Neurol*, 2023, 14: 1175370.
- 48 Costa G, Teixeira C, Pinto MF. Comparison between epileptic seizure prediction and forecasting based on machine learning. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5653.
- 49 Van mierlo P, Vorderwülbecke BJ, Staljanssens W, *et al.* Ictal EEG source localization in focal epilepsy: review and future perspectives. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(11): 2600-2616.
- 50 Vaziri AY, Makkiabadi B. Accelerated algorithms for source orientation detection and spatiotemporal LCMV beamforming in EEG source localization. *Front Neurosci*, 2025, 18: 1505017.
- 51 Jung Y, Mithani K, Suresh H, *et al.* Deep brain stimulation in pediatric populations: a scoping review of the clinical trial landscape. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2025, 103(2): 132-144.
- 52 Bergeron D, Iorio-morin C, Bonizzato M, *et al.* Use of invasive brain-computer interfaces in pediatric neurosurgery: technical and ethical considerations. *J Child Neurol*, 2023, 38(3-4): 223-238.
- 53 Bóné B, Kovács N, Balás I, *et al.* Pregnancy and deep brain stimulation therapy for epilepsy. *Epileptic Disord*, 2021, 23(4): 633-638.
- 54 Ding J, Wang L, Wang C, *et al.* Is vagal-nerve stimulation safe during pregnancy? A mini review. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106671.
- 55 Li Y, Eliashiv D, Lahue SC, *et al.* Pregnancy outcomes of refractory epilepsy patients treated with Brain-responsive neurostimulation. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106532.
- 56 Meng LB, Jiang X, Huang J, *et al.* User identity protection in EEG-based brain-computer interfaces. *Ieee Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2023, 31: 3576-3586.
- 57 Pernet CR, Appelhoff S, Gorgolewski KJ, *et al.* EEG-BIDS, an extension to the brain imaging data structure for electroencephalography. *Sci Data*, 2019, 6: 103.

收稿日期: 2026-01-05 修回日期: 2026-01-19

# 癫痫发作伴光敏感的下丘脑错构瘤一例



崔兴华, 高在芬, 陈叶红, 展秀丽, 陈传美

济南市儿童医院(山东大学附属儿童医院)癫痫中心(济南 250022)

【关键词】 下丘脑错构瘤; 癫痫发作; 脑电图; 光敏感

下丘脑错构瘤(hypothalamic hamartoma, HH)是一种罕见的先天性脑发育异常,亦是导致儿童药物难治性癫痫的重要病因之一<sup>[1]</sup>。痴笑发作是其最典型的临床标志,其脑电图(electroencephalography, EEG)多表现为额颞区的局灶性癫痫性放电或广泛性放电<sup>[2]</sup>。然而,HH的电临床特征远非仅限于此,其异常神经网络可与全脑更广泛的电生理活动产生相互作用,从而表现出复杂多样的发作类型与EEG现象。

在这些现象中,光敏感作为一种特殊的EEG反应,指由间歇性光刺激(intermittent photic stimulation, IPS)诱发的癫痫性放电或临床发作,最常见于特发性全面性癫痫<sup>[3]</sup>。目前,光敏感与HH的关联尚无文献报道。识别这一现象具有重要的临床意义,因为它不仅是HH癫痫网络广泛性的佐证,也可能成为部分患者发作的潜在诱因,直接影响生活指导与治疗策略。

本文报道一例经影像学证实的HH患儿,其视频脑电图(video-electroencephalography, VEEG)监测中记录到明确的光阵发性反应(photoparoxysmal response, PPR)及光惊厥反应(photoconvulsive response, PCR)。通过对此病例的详细阐述,我们旨在提高临床医生对HH可能伴有光敏感这一罕见现象的认识,探讨其潜在的病理生理机制,强调在HH患者的EEG评估中增加IPS的必要性。本报道已通过济南市儿童医院医学伦理委员会批准(SDFE-IRB/T-2025 114)及患者监护人知情同意。

**病例资料** 患儿,男,10岁,身高152 cm,体重49 kg。因“发现HH 9年,发作性发笑半月”就诊。患儿9年前因性早熟于外院行头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查发现HH,近半月无明显诱因出现发作性大笑,每日

1~2次,每次持续约3~4 s后自行缓解。家长追溯病史,回忆其自幼即偶有与情境不符的发笑表现,未予重视。患儿体格及智力发育与同龄儿童相仿,现就读小学四年级,学业成绩中等,社交关系良好。

查体可见面部痤疮,生后数月曾有变声,嗓音偏粗,自幼外生殖器大于同龄儿且易勃起,神经系统查体未见明显异常。自发病以来持续使用促性腺激素释放激素增效剂(GnRH a,每30天注射一次)治疗至今。

**辅助检查:** 颅脑及垂体MRI提示下丘脑区不规则结节状肿块,呈等T1等T2信号,边界局部欠清,大小约17.1 mm×18.0 mm×20.0 mm,周围脑脊液腔隙受压,垂体柄及下丘脑结构显示不清,视交叉及垂体柄受压,垂体形态大致正常,垂体后叶高信号存在,影像表现符合HH(图1)。VEEG监测结果显示异常:①发作间期:可见广泛性放电,以及双侧(右侧著)额颞区、中央顶区局灶性放电,上述放电可被瞬目及IPS诱发(睁眼IPS: 8 Hz、12 Hz、30 Hz;合眼IPS: 10 Hz、12 Hz、20 Hz、25 Hz);②发作期:共监测到十余次IPS诱发的全面性肌阵挛发作(睁眼IPS: 12 Hz、14 Hz、16 Hz、18 Hz、20 Hz、30 Hz),发作期EEG表现为全面性多棘波、多棘慢波阵发,同步肌电记录显示双上肢有针尖样爆发;其中一次由睁眼IPS16Hz诱发的全面性肌阵挛发作,继而演变为左侧顶、中后颞区起始的局灶性进展到双侧的强直-阵挛发作;此外,监测到数次痴笑发作,但其发作期EEG未见明显演变(图2)。下丘脑-垂体-靶腺轴相关激素中孕酮略偏低,其余未见明显异常(表1);骨龄(评定)超前12.9;韦氏儿童智力量表评分102;其余辅助检查均未见明显异常。

入院后经多学科会诊,考虑下丘脑错构瘤体积较大,建议行激光间质热凝术(laser induced interstitial thermotherapy, LITT)治疗,患者监护人表示知情理解,但因个人原因拒绝手术,后办理出院。

DOI: 10.7507/2096-0247.202511007

基金项目:济南市卫生健康委员会科技计划项目(2023-2-136)

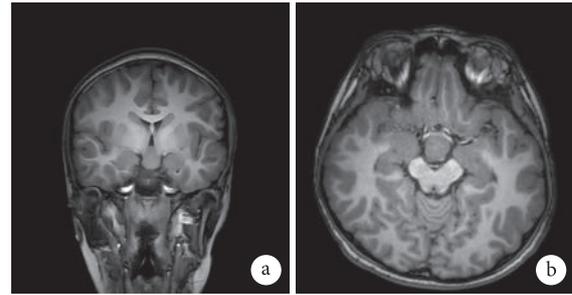
通信作者:陈叶红, Email: yehong\_chen@126.com



**讨论** 本研究报道了一例伴有光敏感的 HH 患儿，其 VEEG 不仅记录了典型的痴笑发作，更捕捉到由 IPS 诱发的全面性肌阵挛发作、局灶性进展到双侧强直-阵挛发作以及明确的 PPR。此病例为深入理解 HH 的致病网络机制及光敏感在 HH 中的表现提供了宝贵的电临床证据。

HH 所致癫痫的病理生理核心在于其内部存在的 GABA 能神经元不能发挥正常的抑制作用，反而因其异常放电和突触连接，起到了同步化兴奋的作用，从而成为一个独立的“起搏器”，并通过与周围边缘系统（如乳头体、杏仁核）及皮层的纤维联系构建一个广泛的致病网络<sup>[4, 5]</sup>，若长期控制不佳 HH 对皮质的不断刺激可使皮质成为继发致痫区<sup>[6]</sup>。临床多表现为痴笑发作，但也有报道监测到继发性局灶性发作、全面性强直发作、癫痫性痉挛或痴笑发作继发的 GTCS<sup>[7-9]</sup>。本中心目前共收治了 9 例 HH 患儿，间期放电以局灶性放电为主，其中 4 例 EEG 为额颞区或顶颞区少量放电，2 例患儿 EEG 正常，1 例 EEG 表现为中央区少量放电，1 例 EEG 表现为广泛性放电。本次报道病例的 EEG 表现为额颞区及中央顶区为主的局灶性放电和广泛性放电，痴笑发作期 EEG 无显著演变，这与文献报道高度一致<sup>[2, 10]</sup>，深刻反映了发作起源于深部灰质核团、在传播至皮层前难以被头皮 EEG 捕获的特性，导致头皮 EEG 对 HH 及 HH 相关癫痫的诊断价值有限<sup>[11, 12]</sup>。上述现象也导致部分 HH 患者在病程早期被误诊为“非癫痫性事件”，从而延误诊疗。

本病例最具特色的发现是明确的光敏感性。尽管光敏感性最常见于特发性全面性癫痫<sup>[3]</sup>，但因 HH 特殊的解剖位置及神经电生理机制<sup>[13]</sup>，HH 致病网络很可能与光敏感通路交互作用。HH 诱发癫痫是通过乳头体-丘脑-扣带回通路<sup>[14]</sup>，光敏感的发生机制中枕叶皮质受到视觉刺激也需通过丘脑和脑干网状结构投射到大脑皮质广泛区域<sup>[15]</sup>。但其发生机制尚未明确，其机制可能为两条通路在丘脑水平相互影响，也有可能为 HH 持续的致病活动降低了全脑皮层的兴奋性阈值，从而使通常由枕叶皮质介导的光驱动性放电得以突破临界点，表现为全面性的 PPR 或 PCR。本病例中，IPS 不仅能诱发广泛性放电，更能诱发全面性肌阵挛及演变到局灶性进展为双侧强直-阵挛发作的完整序列，这一现象强烈提示 HH 致病网络与全脑光敏感通路之间存在强烈的、双向的功能性耦合。因此，将 HH 视为一个“静止的”结构性病变是片面的，其活动性可能足以重塑全脑的兴奋性平衡。



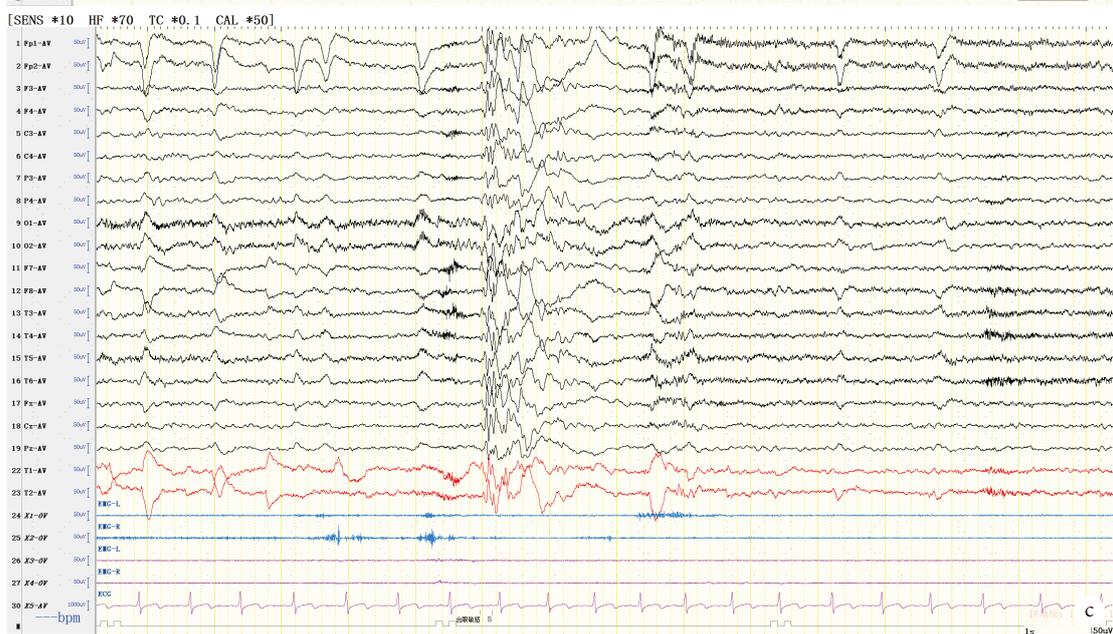
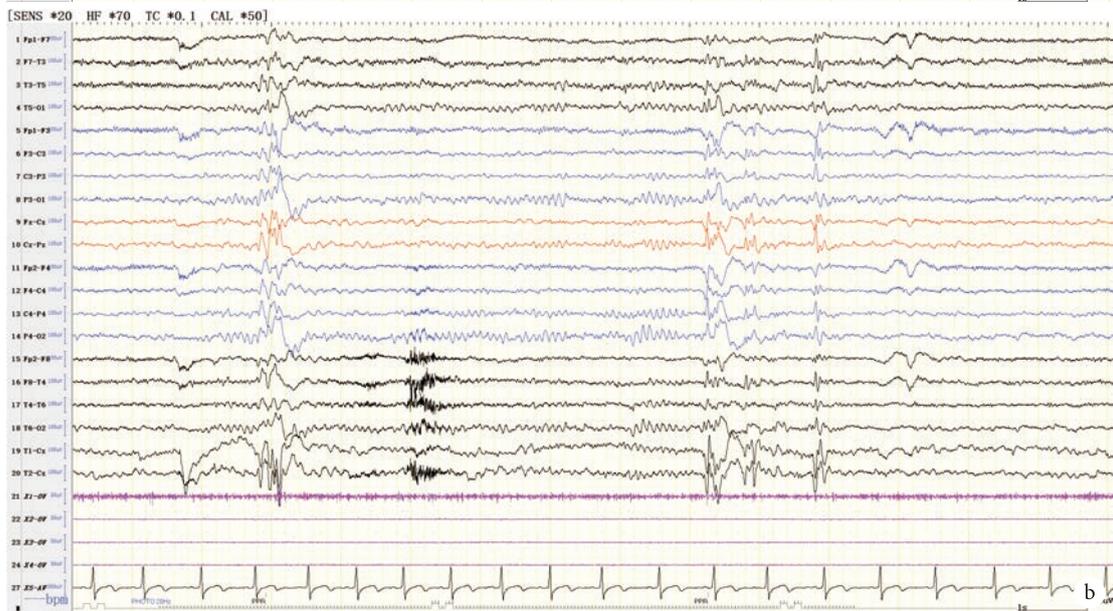
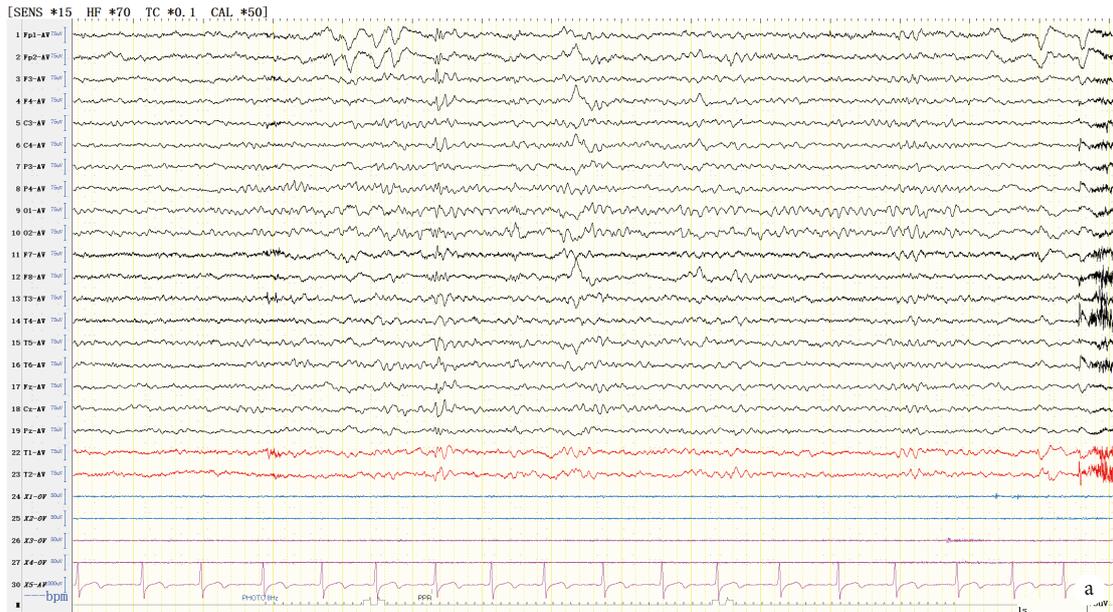
**图 1** 颅脑 MRI-T1WI 显示 HH 表现  
a. 冠状位；b. 横断位

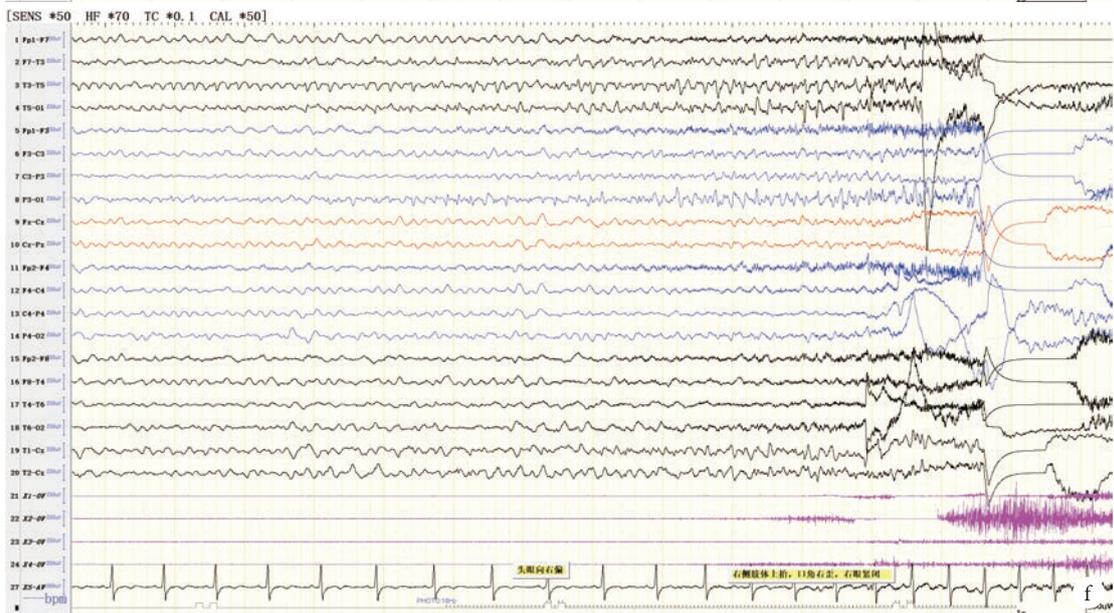
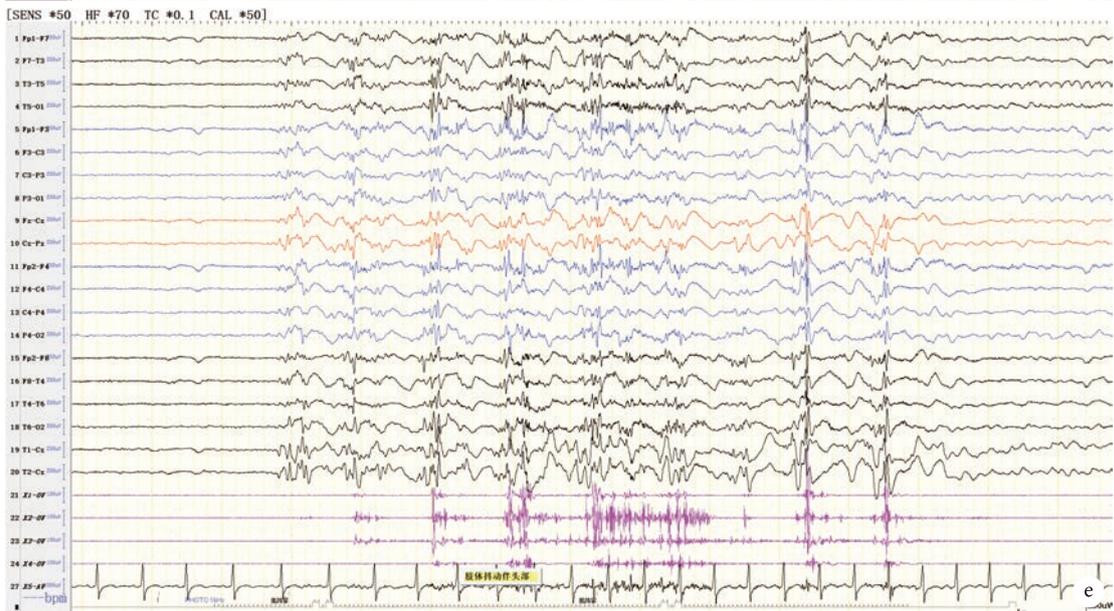
**表 1** 患者下丘脑-垂体-靶腺轴激素水平

检测轴线	项目(缩写)	检测结果	参考范围	单位	备注
甲状腺轴	游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)	5.37	4.29 ~ 6.79	pmol/L	
	游离甲状腺素 (FT4)	13.4	11.45 ~ 17.63	pmol/L	
	促甲状腺激素 (TSH)	1.82	0.70 ~ 4.17	μIU/mL	
肾上腺轴	皮质醇 (COR)	168.3	101.2 ~ 535.7	nmol/L	
	促肾上腺皮质激素 (ACTH)	3.75	1.6 ~ 13.9	pmol/L	
性腺轴	卵泡刺激素 (FSH)	0.30	0.28 ~ 6.00	mIU/mL	
	黄体生成素 (LH)	0.12	≤ 3.05	mIU/mL	
	雌二醇 (E2)	< 10	≤ 34.20	pg/mL	
	睾酮 (T)	12.14	≤ 517.39	ng/dL	
其他	孕酮 (P)	0.10	0.13 ~ 0.85	ng/mL	略偏低
	泌乳素 (PRL)	14.93	4.20 ~ 23.04	ng/mL	
	β-人绒毛膜促性腺激素 (β-hCG)	< 1.20	≤ 5.00	mIU/mL	

若 HH 患者确实存在光敏感，这一发现将具有重要的临床实践意义。首先，它强调了对所有患者包括 HH 进行 VEEG 监测时，应将 IPS 列为常规诱发试验。忽略此项检查可能导致光敏感性这一重要表型被漏诊，进而无法对患者及其家属提供针对性的生活指导（如避免接触特定频率的视频游戏、闪烁灯光等），从而无法预防可避免的发作。其次，光敏感的存在可能有助于解释部分 HH 患者为何常表现为药物难治性。传统 ASMs 主要针对钠通道或 GABA 能系统，而对于这种由异常网络驱动、阈值降低的全面性兴奋可能疗效有限。

本病例的局限性在于患者其监护人拒绝进行外科手术，因此未能观察到光敏感现象在离断 HH 致病网络后能否消失，而这一点正是验证相关





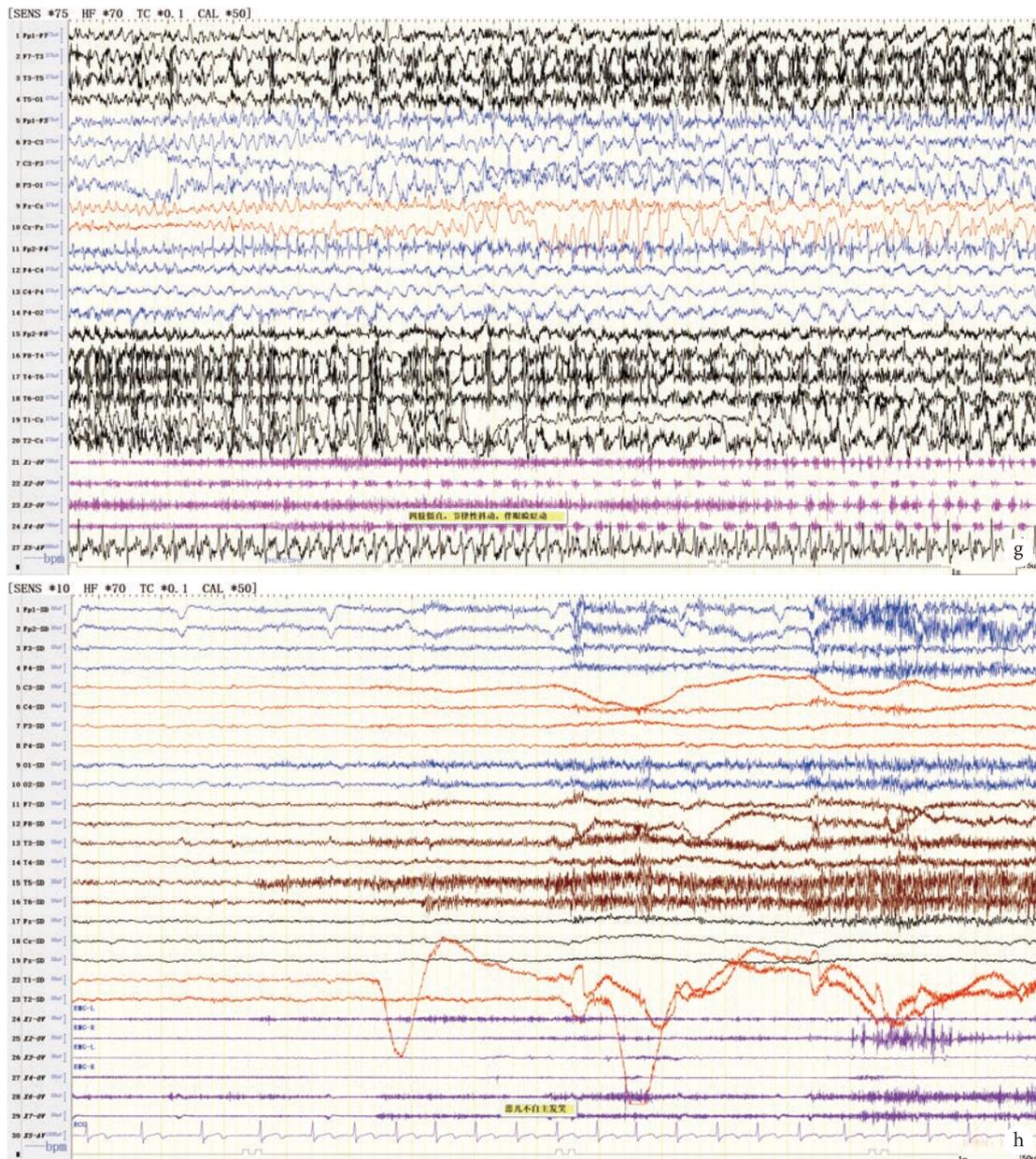


图2 EEG 间期及发作期特点

a. PPR: 睁眼 IPS 8Hz 诱发双侧额颞区、中央区放电; b. PPR: 合眼 IPS 20 Hz 诱发广泛性放电; c. 合眼诱发广泛性放电; d. PCR: 睁眼 IPS 16 Hz 诱发全面性肌阵挛发作; e→f→g. 睁眼 IPS 16 Hz 诱发全面性肌阵挛演变为局灶性进展到双侧的强直-阵挛发作; h. 痴笑发作, EEG 未见明显演变

机制假说的关键。希望本报道能引起同行对该现象的重视,并在术后随访中关注其变化,共同推动这一临床谜团的进一步阐明。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 展秀丽、陈传美负责收集分析数据;高在芬负责项目监督;陈叶红负责项目监督并修改手稿;崔兴华撰写手稿并修改手稿。所有患者都批准了最终手稿。

参考文献

1 Barot N, Batra K, Zhang J, et al. Surgical outcomes between

temporal, extratemporal epilepsies and hypothalamic hamartoma: systematic review and meta-analysis of MRI-guided laser interstitial thermal therapy for drug-resistant epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(2): 133-143.

2 Troester M, Haine-schlagel R, Ng YT, et al. EEG and video-EEG seizure monitoring has limited utility in patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1137-1143.

3 刘亚丽, 郭强, 王璐, 等. 基于立体脑电图定位的扣带回癫痫患者电生理特征、发作症状学临床研究. *临床神经外科杂志*, 2024, 21(3): 267-272,279.

4 Kerrigan JF, Parsons A, Tsang C, et al. Hypothalamic hamartoma: Neuropathology and epileptogenesis. *Epilepsia*, 2017, 58: 22-31.

5 Wang D, Shan YZ, Bartolomei F, et al. Electrophysiological

- properties and seizure networks in hypothalamic hamartoma. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(5): 653-666.
- 6 Scholly J, Staack A M, Kahane P, *et al*. Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 2): 32-40.
- 7 王康, 吴登唱, 叶盛, 等. 以全面性强直为主要发作的下丘脑错构瘤2例//浙江省医学会神经病学分会. 2015年浙江省神经病学学术年会论文汇编, 2015: 151.
- 8 Karakas C, Wilfong AA, Riviello JJ, *et al*. Epileptic Spasms in a Large Hypothalamic Hamartoma Cohort. *J Child Neurol*, 2021, 36(4): 304-309.
- 9 Oehl B, Brandt A, Fauser S, *et al*. Semiologic aspects of epileptic seizures in 31 patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2116-2123.
- 10 Cascino GD, Andermann F, Berkovic SF, *et al*. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas - evaluation of patients undergoing chronic intracranial eeg monitoring and outcome of surgical-treatment. *Neurology*, 1993, 43(4): 747-750.
- 11 谭新璐, 乔启程, 李秋波. 1型神经纤维瘤病伴海马硬化及局灶性皮质发育不良癫痫手术治疗一例. *癫痫杂志*, 2024, 10(6): 547-551.
- 12 Harvey A S, Freeman J L. Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol*, 2007, 14(2): 60-64.
- 13 Alomari SO, El houshiemy MN, Bsat S, *et al*. Hypothalamic hamartomas: a comprehensive review of the literature - Part 1: Neurobiological features, clinical presentations and advancements in diagnostic tools. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 197: 106076.
- 14 Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, *et al*. From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation?. *Epileptic Disord*, 2003, 5(4): 205-217.
- 15 Fisher RS, Acharya JN, Baumer FM, *et al*. Visually sensitive seizures: an updated review by the Epilepsy Foundation. *Epilepsia*, 2022, 63(4): 739-768.

收稿日期: 2025-11-24 修回日期: 2026-01-23

# 布立西坦有效治疗苯丙酮尿症并发 癫痫一例及文献回顾



薛峒<sup>1,2</sup>, 刘涵<sup>1,2</sup>, 王正飞<sup>1,2</sup>, 包淑平<sup>1,2</sup>, 任思静<sup>3</sup>, 孔庆霞<sup>2</sup>

1. 济宁医学院临床医学院(济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科(济宁 272000)

3. 山东中医药大学第二临床医学院(济南 250301)

【关键词】 PAH 基因; 布立西坦; 苯丙酮尿症; 癫痫

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是一种典型的常染色体隐性遗传代谢病,其致病核心在于苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)基因(NM\_000277.1)突变导致PAH活性缺陷,进而引发苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)在体内代谢障碍、异常蓄积<sup>[1]</sup>。高浓度的苯丙氨酸及其代谢产物会对中枢神经系统产生毒性作用,干扰神经递质合成与神经元正常功能,不仅导致智力发育迟缓、皮肤毛发色素异常、特殊体味等典型症状<sup>[2,3]</sup>,更易诱发癫痫等严重神经系统并发症。本研究报道了1例特殊家系:14岁先证者携带父源PAH c.331C>T、母源c.442-1G>A复合杂合突变,虽经规范饮食等管理,但却仍于14岁时出现癫痫的发作;经采用新型抗癫痫发作药物布立西坦治疗1个月后,该先证者脑电图的未见癫痫样活动,此为新型抗癫痫发作药物布立西坦的最大特点(效果好,短期内就见效)。同时结合该先证者家系中父母(单杂合突变,无患病表现)、弟弟(c.442-1G>A单杂合突变,无患病表现)的基因特征画出该先证者的家系图,旨在补充PAH复合杂合突变的临床表型数据,为PKU并发癫痫的个体化治疗及遗传咨询提供依据。本研究经济宁医学院附属医院理论委员会批准(2023-04-B002)及患儿监护人知情同意。

**病例资料** 患儿,男,14岁。因“发作性意识不清1月”于2024年12月31日入院。既往“苯丙酮尿症”病史。患者2024年11月30日无明显诱因出现发作性意识不清,呼之不应,发作时头眼向右偏斜,1~2 min自行缓解,共发作2次,自诉平时偶有头部疼痛,为胀痛,呈持续性,活动时加

重,休息后缓解,癫痫发作时头痛程度明显加重。无口吐白沫、无肢体抽搐、无大小便失禁。患儿系G2P1,患者足月剖宫产所生,为第一胎第一产,出生时无明显缺氧病史、无高热惊厥及癫痫家族史。Apgar评分正常,生后一般情况可,生后母乳喂养。

既往史:“苯丙酮尿症”病史,出生后5天行新生儿疾病筛查,血phe 24 mg/dL;出生后16天召回复查血phe 61 mg/dL(正常值通常 $\leq 2$  mg/dL),诊断苯丙酮尿症。在外院予以苯丙酮尿症的常规治疗,如低苯丙氨酸饮食(每日苯丙氨酸的摄入量应控制在30~50 mg/kg,以维持血中苯丙氨酸浓度在2~10 mg/dL之间)和药物治疗(口服四维B片、维生素B6片)等,在饮食和药物控制下,患儿未出现相关的“苯丙酮尿症”的临床表现。

体格检查:神志清,精神欠佳,言语流利双侧瞳孔等大形圆,对光反射存在。双鼻唇沟对称,伸舌居中。颈软,四肢肌力肌张力正常双巴氏征阴性。感觉、共济检查正常。四肢腱反射正常对称存在。生长发育及精神发育迟缓、智力发育落后。详见图1、2。

辅助检查:实验室检查:除尿酸增高(509.7  $\mu\text{mol/L}$ ),血常规、电解质、肝功、肾功、粪尿常规、心肌酶谱、血清同型半胱氨酸测定均在正常范围内。

颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查:2024年12月30日MRI:①透明隔腔、Verga腔增宽,考虑变异;②鼻咽顶后壁软组织稍厚。详见图3、4。

视频脑电图(video electroencephalography, EEG)检查:2024年12月30日,显示清醒时各导联可见多次中高波幅尖慢波(3.0~4.0 Hz)、慢波阵发。睡眠期左颞区可见少量散在中等波幅尖波。

DOI: 10.7507/2096-0247.202510006

基金项目:济宁市科技局重点研发设计项目(2023YXNS255)

通信作者:孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com



<b>蒙特利尔认知评估测验报告单</b>			
表编号: F-030301-003 版本号: 2016-3-A			
<b>个人信息</b>			
姓名: ■■■	性别: 男	年龄: 14 岁	
门诊 住院号: ■ ■ ■	门诊 住院: 住院	科室: 神经内科	
婚姻状况: 未婚	测试用时: 00: 11: 33		
MoCA 各项目的原始分			
项 目	原始分	项 目	原始分
1、交替连线	1	8、连续减 7	1
2、立方体	1	9、复述句子	2
3、画钟	2	10、言语流畅性	1
4、图片命名	2	11、类同	0
5、即时记忆	不计分	12、延迟回忆	0
6、数字广度	1	13、定向力	5
7、警觉性	1	14、加分	1
认知领域因子分: 视空间与执行功能因子分: 2 (0-5)      命名因子分: 2 (0-3) 记忆力因子分: 0 (0-5)                  注意因子分: 3 (0-6) 言语功能因子分: 3 (0-3)                抽象思维因子分: 0 (0-2) 定向力因子分: 5 (0-6)			
<b>测验结果</b>			
总分: 18 分			
<b>测验结论</b>			
认知功能障碍			
<b>评定者签名:</b>			
孔庆霞			
注: 受教育年限≤6 年则总分加 2 分, >6 年但≤12 年加 1 分, >12 年不加分, 加分后如果总分超过 30 分, 则不加分, 最高 30 分, ≥26 分属于正常。			

图 1 蒙特利尔认知评估: 认知功能障碍

2025 年 7 月 2 日视频脑电图为未发现癫痫样电活动。详见图 5、6、7、8。

2014.09.19 患者于上海交通大学附属新华医院对 PAH 基因 (NM\_000277.1) 行全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES) 3, 5~7, 11, 12 全部编码区及前后 10bp 的剪切区分别进行 PCR 扩增并 Sanger 测序, 发现患者携带两个杂合突变, 分别来源于父亲的 c.331C>T 和来源于母亲的 c.442-1G>A。详见图 9、10。

结合临床表现及辅助检查, 该患儿最终诊断为:

① 症状性癫痫 (左颞起源, 继发于苯丙酮尿

症); ② 苯丙酮尿症 (经典型, PAH 基因 c.331C>T 和 c.442-1G>A 复合杂合突变致); ③ 智力发育障碍。④ 透明隔间腔及韦尔加腔增宽; ⑤ 高尿酸血症。

治疗及预后:2025 年 1 月于我院给予“布立西坦” [1~2.5 mg/(kg·d)] 治疗后未再出现癫痫发作, 注意力、记忆力等有所提升, 脑电图中的异常放电减少, 脑电波逐渐恢复正常。头痛的程度逐渐减弱, 持续时间逐渐变短。2025 年 7 月复查脑电图来诊, 服药半年来, 症状控制好, 未出现癫痫波发放。

讨论 PKU 是一种常染色体隐性遗传代谢病, 其致病基因为 PAH。其致病机制主要是由于

简易智能状态检查表测验报告单			
表单编号: F-030301-003 版本号: 2016-5-B			
<b>个人信息</b>			
姓名: [ ]	性别: 男	年龄: 14 岁	
ID 号: [ ]	门诊 住院: 住院	科室: 神经内科	
婚姻状况: 已婚	测试用时: 00:06:18	学历: 初中	
<b>MMSE 各项目的原始分</b>			
项目	原始分	项目	原始分
时间定向分	4	语言复述分	1
地点定向分	5	语言理解分	1
语言即刻记忆分	3	阅读理解分	1
计算力和计算分	1	言语表达分	0
短程记忆分	2	图形描画分	0
物体命名分	2		
<b>测验结果</b>			
总分: 20 分			
<b>测验结论</b>			
轻度认知功能障碍			
<b>评定者签名:</b>			
孔庆霞			
<p>注: 文盲组 <math>\geq 24</math> 分属于正常, 19-23 分为轻度认知功能障碍, 10-18 分为中度认知功能障碍, 小于 10 分为重度认知功能障碍。80 岁以上被试 <math>\geq 25</math> 分属于正常, 18-24 分为轻度认知功能障碍, 10-17 分中度认知功能障碍, 小于 10 分为重度认知功能障碍。</p> <p>本次测验报告仅供临床医生参考, 如有疑问请与 0537-2903960 联系。</p>			

报告日期: 2024-12-30

图 2 简易智能状态检查表测验: 轻度认知功能障碍

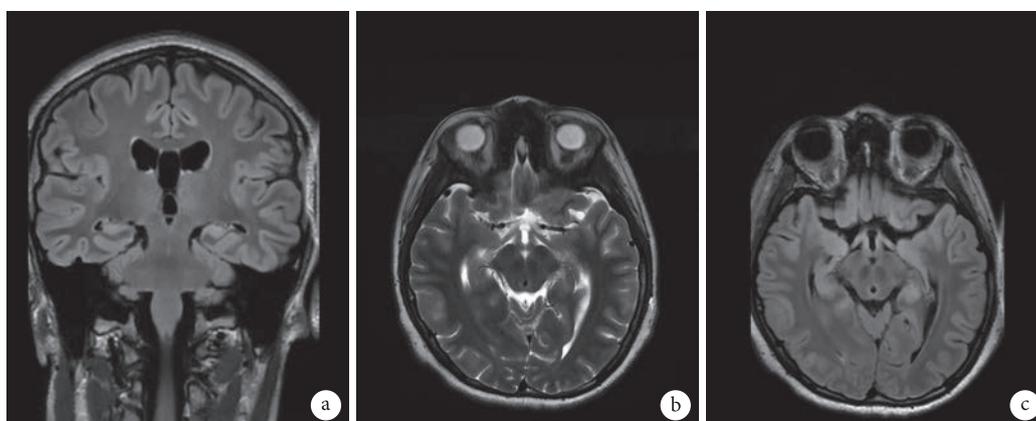


图 3 患者 MRI

a. T2Flair 矢状位; b. T2WI 轴位; c. T2Flair 冠状位。双侧大脑半球结构对称, 脑灰白质对比正常, 脑实质内未见异常信号灶。透明隔腔, Vergea 腔增宽, 宽度约为 12 mm, 二者相通

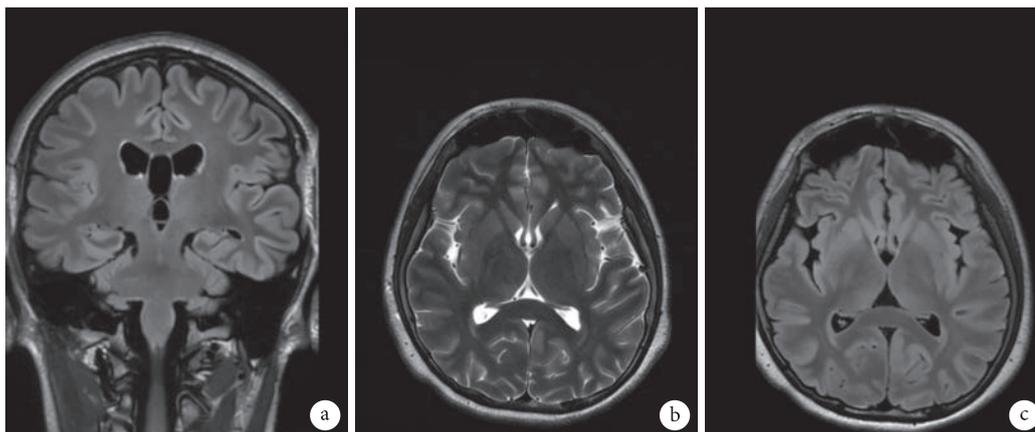


图 4 患者 MRI

a. T2Flair 矢状位; b. T2WI 轴位; c. T2Flair 冠状位。双侧大脑半球结构对称, 脑灰白质对比正常, 脑实质内未见异常信号灶。幕下小脑半球及脑干形态、大小及信号未见明显异常, 双桥小脑角未见明显异常。各脑室、脑池、脑裂及脑沟对称, 大小、形态正常, 中线结构居中。鼻咽部顶后壁软组织显示增厚, 厚约 11 mm



图 5 患者脑电图示清醒时可见多次中高波幅尖慢波 ( 3.0 ~ 4.0 Hz )、慢波阵发

PAH 缺陷导致 Phe 代谢障碍, 进而引起体内 Phe 水平异常升高, 从而引发脑损伤<sup>[1]</sup>。高浓度的苯丙氨酸及其代谢产物会对大脑产生毒性作用, 干扰神经递质的合成和神经元的正常功能, 从而最终诱发癫痫发作<sup>[2]</sup>。

临床表现: 未经治疗的苯丙酮尿症患者可能会出现严重的神经系统症状, 包括智力障碍、行为问题和癫痫<sup>[4, 5]</sup>。PKU 患者 (尤其未经早期治疗者) 常伴随癫痫, 可表现为婴儿痉挛、点头样发作、强直 - 阵挛发作等多种形式, 多在 18 个月前出现。同时还会有 PKU 典型症状, 如智力发育迟缓、头发变

黄、皮肤白皙、尿液 / 汗液有“鼠臭味”、湿疹等<sup>[2, 3]</sup>。即使经过早期治疗, 部分 PKU 患者仍可能发生癫痫<sup>[6]</sup>。

遗传机制: PKU 由 PAH 基因的双等位基因致病性变异引起。在 PAH 基因中, PAHc.331C>T 是一种单核苷酸变异, 其中第 331 位的胞嘧啶 (C) 被胸腺嘧啶 (T) 取代。这种突变与苯丙酮尿症有关, 苯丙酮尿症是一种影响氨基酸代谢的遗传性疾病。在一例中国经典型 PKU 患者中, 携带 c.331C>T (p.R111X) 和 c.940C>A (p.P341T) 复合杂合突变的患者表现出极高的血苯丙氨酸水平



图6 患者脑电图示睡眠期左颞区可见散在中等波幅尖波

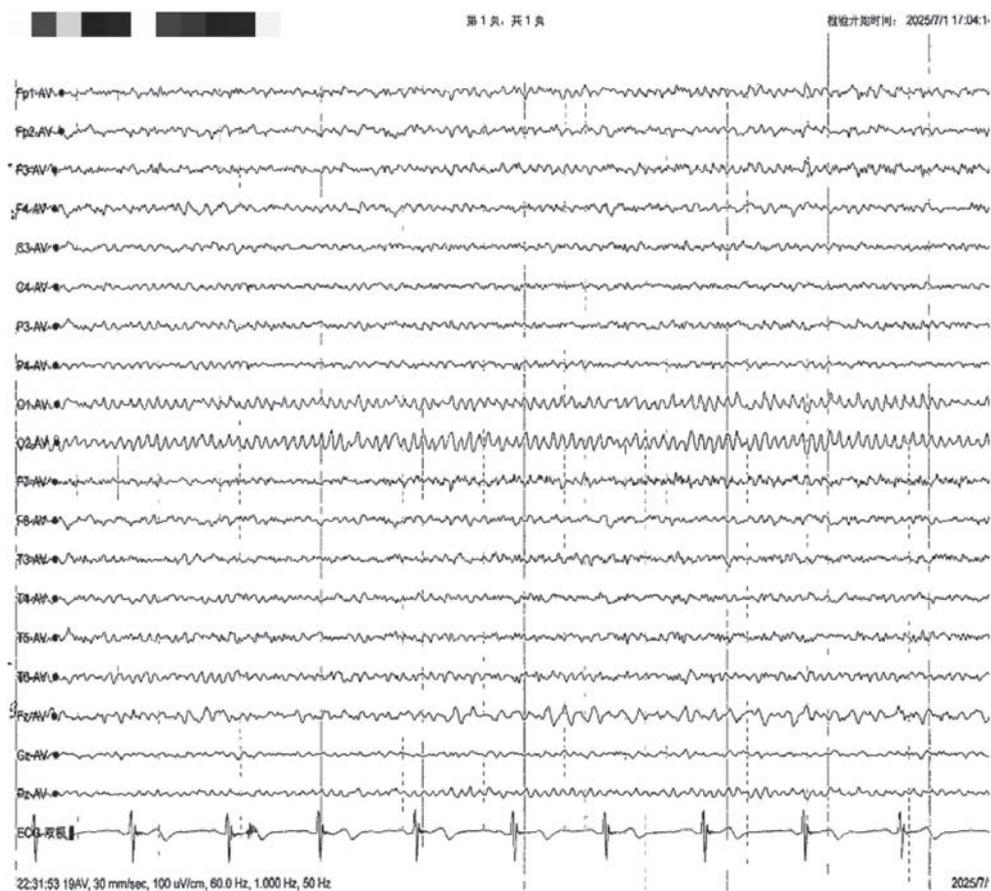


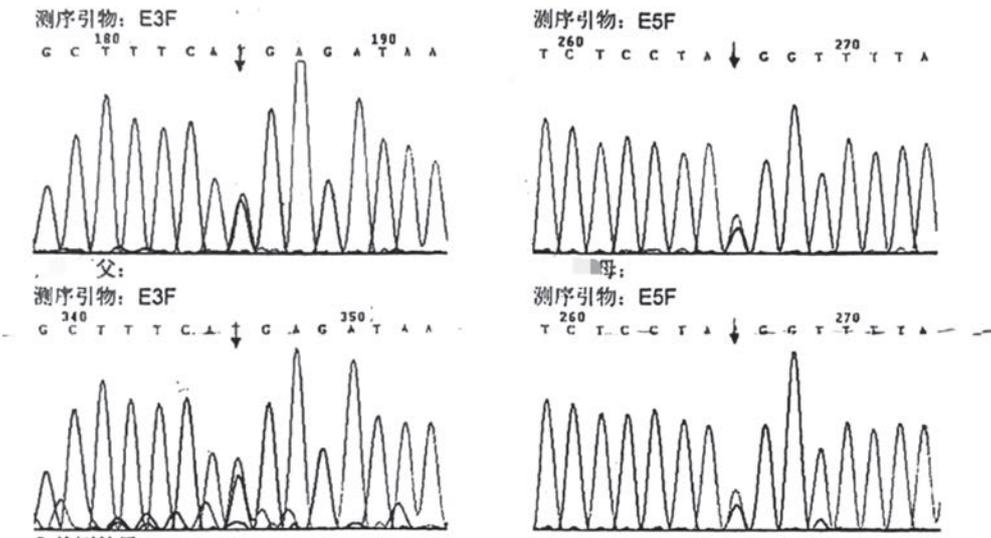
图7 患者脑电图示清醒期未见癫痫样电活动

(1343 μmol/L), 并出现癫痫发作。该患者因早期未规范治疗, 出现智力低下、脑白质损伤及癫痫, 提示 R111X 突变通过严重代谢紊乱间接增加癫痫

风险<sup>[7]</sup>。由此可以看出如果 pku 患者不加以治疗, 会导致苯丙氨酸在体内积累, 从而影响神经系统发育, 可能导致神经系统症状, 包括癫痫。PAH.c.



图 8 患者脑电图示睡眠期未见癫痫样电活动



2.检测结果:

突变区域	患者突变位点	来源	文献
E3	c.331C>T; p.(Arg111*)	父亲	Eisensmith (1992) Hum Mutat 1, 13
I4	c.442-1G>A	母亲	Wang (1991) Am J Hum Genet 48, 628

E3, I4 测序: 受检者及其父携带杂合突变 c.331C>T, 受检者及其母携带杂合突变 c.442-1G>A。

图 9 基因检测结果

331C>T (p.Pro111Phe) 符合 ACMG “可能致病 (LP)” 标准, 核心依据是: (PM1+PM2+PM5+PP3+PP4)。根据相关文献报道, 通过描述了从 1999 年至 2016 年间新生儿筛查中 420 例 PAHD 患者中的突变和表型谱。观察到的表型包括 43.57% 的经典苯丙酮尿症, 33.10% 的轻度苯丙酮尿症, 23.33% 的轻度苯丙氨酸血症, 总体 PAHD 发病率为 1/20, 445<sup>[8]</sup>。通过对 209 例患者进行了基因检测, 鉴定出 72 种变异, 包括 7 种新变异。这些变异包括两个同义变异和五个致病的非同义变异 (p.S36, p.T186I, p.L255W, p.F302V 和 p.R413H)。所有患者中最常见的变异是 p.R243Q, 其次是 p.R241C, p.Y204C, p.R111 和 c.442-1G>A。PAHc.442-1G>A 是一个典型的剪接位点突变, 是一个高癫痫风险相关的基因型。它导致典型的或严重的 PKU。如果不经过严格的饮食治疗 (低苯丙氨酸饮食) 将血苯丙氨酸浓度控制在安全范围内, 患者体内蓄积的高浓度苯丙氨酸及其代谢物会对大脑产生神经毒性, 导致智力损伤和癫痫发作的风险非常高。突变主要与 PKU 相关, 其引起的代谢紊乱可能通过多种机制增加癫痫的风险。

并发癫痫的机制和发作类型: 高浓度的苯丙氨酸及其代谢产物会对大脑产生毒性作用, 干扰神经递质的合成和神经元的正常功能, 从而最终诱发癫痫发作<sup>[2]</sup> 据报道, 25% 的 PKU 患者出现全身性或局灶性癫痫发作。PKU 和癫痫患者最常见的脑电异常是局灶性阵发性异常和背景活动减慢。然而, 早期治疗会导致脑电异常的减少<sup>[9]</sup>。

苯丙酮尿症的治疗: PKU 的基础治疗是终身低苯丙氨酸饮食治疗, 通过严格控制蛋白质摄入, 使用特殊医学配方食品, 将血 Phe 浓度维持在安全范围内, 以预防或减轻神经系统损伤。早期规范治疗能显著改善预后, 减少包括癫痫在内的并发症。有报道表明, PKU 治疗中使用的蛋白质限制饮食导致维生素缺乏也可能引起并发症<sup>[10]</sup>。主要原因是由于髓鞘过少和胶质增生症引起的脑组织异常会引起与癫痫相关的功能特征的改变, 如行为、认知、锥体和锥体外系体征, 同时也可以清楚地观察到不同类型的 MRI 和 EEG 表现。

通过以上分析可知, 多数苯丙酮尿症患者并发癫痫是与 PAHc.442-1G>A 的突变有关, 而本例患儿是由父亲遗传的 c.331C>T 和由母亲遗传的 c.442-1G>A 的复合杂合突变引起的苯丙酮尿症并发癫痫。

并发癫痫的治疗及布立西坦相关分析: 由于

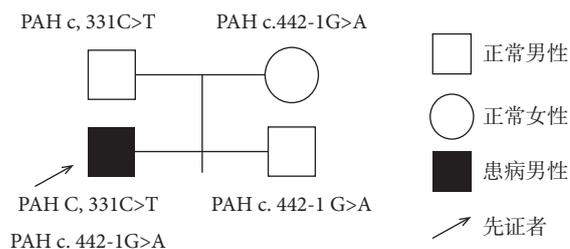


图 10 家系图示

本例家系先证者的基因检测结果为 PAH.c.331C>T 和 PAH.c.442-1G>A。其父亲为 PAH.c.331C>T 的杂合突变, 其母亲为 PAH, C.442-1G>A 的杂合突变, 其弟弟为 14 突变区域的 PAH, c.442-1G>A 的杂合突变, 该患儿的父母及弟弟均未出现患病的情况。

该基因突变所致疾病尚无针对性方案, 故主要以对症治疗为主。布立西坦作为一种新型的抗癫痫发作药物, 主要是通过与突触囊泡蛋白 2A 结合发挥作用, 从而减少神经递质的释放, 抑制癫痫发作<sup>[11, 12]</sup>。布立西坦是左乙拉西坦的衍生物, 但却具有更高的亲和力和不同的药理特性<sup>[13]</sup>。在各种癫痫动物模型中, 它具有广谱抗癫痫活性。它可以抑制点燃的形成, 提示其潜在的抗癫痫发生作用。布立西坦早期快速加量, 副作用小且不影响海马切片中的长时程增强。它的脑通透性也高于左乙拉西坦<sup>[14]</sup>。布立西坦并非“广谱抗癫痫发作药物”, 而是聚焦于药物难治性部分性发作 (局灶性发作) 的精准治疗药物, 对于无法手术、替代疗法无效的患者, 布立西坦以“高选择性靶点、耐药性友好、早期快速加量, 副作用小”的特点, 为这类患者提供了新的无发作可能。回顾现有文献, 并提供了关于布立西坦治疗难治性局灶性癫痫患者的疗效和耐受性的自身研究结果。该研究纳入了 2017 年 2 月 1 日—2018 年 9 月 1 日期间在圣卢卡儿童神经病学和癫痫研究所接受治疗的 8 例年龄在 16~35 岁之间 (平均年龄 18.3 岁; 男 2 例、女 6 例) 的难治性局灶性癫痫患者。所有患者均接受布立西坦作为额外的抗癫痫发作药物, 用于治疗局灶性癫痫发作。对患者进行了 1 至 7.5 个月的随访。布立西坦以 100~200 mg/d 的剂量分两次添加到 1 种或 2 种抗癫痫发作药物 (丙戊酸盐、托吡酯或卡马西平/奥卡西平) 中。研究结果显示有 4 例患者 (50%) 出现了良好的治疗效果 (癫痫发作频率降低超过 50%)。2 例患者 (25%) 的癫痫发作频率降低了 25%~50%。1 例患者 (12.5%) 观察到最小的临床疗效且无效果。1 例患者 (12.5%) 的局灶性和运动性癫痫发作加重。70% 的患者中, 布立西坦显著降低了癫痫发作的严重程度 (强度和持续时间)。4 例患者

脑电图有显著改善(癫痫样活动减少)。1例患者癫痫样活动完全被抑制。布立西坦显示出良好的耐受性:本研究中未记录到副作用。8例参与者中有6例(75%)目前继续使用布立西坦治疗。重要的是,没有患者因耐受性差而不得不停用布立西坦<sup>[15]</sup>。虽然临床上缺乏布立西坦治疗苯丙酮尿症的人群数据,但布立西坦的药代动力学特性(低蛋白结合率、不经肝酶代谢)可能降低与PKU代谢通路的相互作用风险<sup>[12, 16]</sup>。因此这个成功案例可以为医生提供一个高效且可能耐受性更佳的治疗选择。

在本案例中患儿的临床表现与影像学特征与苯丙酮尿症并发癫痫的常见表现大致相同。经过布立西坦[1~2.5 mg/(kg·d)]治疗,病情逐渐稳定,且脑电图变为正常。通过家系跟踪,该患者家属的第二胎的基因检测检测出了由母亲遗传的PAH, c.442-1 G>A的杂合突变,因此通过布立西坦治疗的这个个案,建议相关专家开展前瞻性队列研究或临床试验,希望未来能有更多关于该位点的报道,从而积累更多具有该突变的病例,并对相关临床表现加以描述,以构建准确的突变-表型关系,为后续的遗传咨询、早期诊断、早期治疗以及针对性用药提供可靠依据。

PKU的“复合杂合突变”并非单一突变类型,而是“两种不同致病性突变的组合”,其遗传源于父母双方的基因传递,其临床严重程度通常是由两种突变对PAH酶活性的影响共同决定。银川市儿童的PKU筛查结果显示,PAH基因的常见突变包括c.728G>A(p.Arg243Gln)、c.1222C>T(p.Arg408Trp)、c.158G>A(p.Arg53Gln)、c.791G>A(p.Arg264Gln)、c.904C>T(p.Arg302Trp)、c.1066-11G>A(IVS10-11G>A)等<sup>[17]</sup>,而本例该先证者为一例携带父源PAH c.331C>T、母源c.442-1G>A复合杂合突变,为不常见突变。虽经过规范饮食等管理,但却仍于14岁时出现癫痫的发作;通过采用新型抗癫痫发作药物布立西坦治疗1个月后,该患者脑电图的癫痫波就消失(脑电图显示正常)。在本案例中,新型抗癫痫发作药物布立西坦的疗效好、短期内就见效的特点与传统的抗癫痫发作药物形成了对比,为未来对苯丙酮尿症合并癫痫的治疗过程中提供了一个治疗依据。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突

**作者贡献声明** 薛晓负责论文撰写和修改,病历资料的收集、整理,临床数据的分析与归纳,以及本文的初稿撰

写。王正飞参与图表绘制和论文排版,使论文格式更加规范,提高了论文的可读性。刘涵、包淑平、任思静参与数据收集和部分数据分析,在论文撰写过程中,负责相关部分的草稿撰写和修改。孔庆霞参与了论文的选题、论文审核和修改。

#### 参考文献

- 1 Amini Chelak M, Khazaei Koozpar Z. Detection of IVS4+1G mutation in phenylalanine hydroxylase gene in North of Iran using PCR-sequencing. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 2023, 25(2): 71-75.
- 2 Sadek AA, Emam AM, Alhaggagy MY. The impacts of phenylketonuria (PKU) on children in Sohag University Hospital-Upper Egypt, 2012, *Neuroimage Clin*, 2024, 43: 103654.
- 3 Zhang L. Phenylketonuria (PKU): causes, classifications, clinical symptoms, diagnosis and treatment. *Theoretical and Natural Science*, 2023, 23(1): 272-277.
- 4 Celik SY, Bebek N, Gurses C, et al. Clinical and electrophysiological findings in patients with phenylketonuria and epilepsy: reflex features. *Epilepsy Behav*, 2018, 82: 46-51.
- 5 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 苯丙酮尿症诊疗指南(2019年版). *中华儿科杂志*, 2019, 57(6): 420-429.
- 6 Guida M, Pesaresi I, Fabbri S, et al. Epilepsy and phenylketonuria: a case description and EEG-fMRI findings. *Funct Neurol*, 2014, 29(1): 75-79.
- 7 杨艳娥, 李兆坤. 儿童经典型苯丙酮尿症并癫痫发作1例. *中国临床案例成果数据库*, 2024, 6(1): E1437-E1437.
- 8 Italiano D, Striano P, Russo E, et al. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res*, 2016, 121: 47-54.
- 9 Rovelli V, Longo N. Phenylketonuria and the brain. *Mol Genet Metab*, 2023, 139(1): 107583.
- 10 Chen T, Xu WZ, Wu DW, et al. Mutational and phenotypic spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in Zhejiang Province, China. *Sci Rep*, 2018, 8: 17137.
- 11 Hwang H, Kim WJ. Brivaracetam: pharmacology, clinical efficacy, and safety in epilepsy. *J Epilepsy Res*, 2025, 15(1): 42-55.
- 12 Hoy SM. Brivaracetam: a review in partial-onset (focal) seizures in patients with epilepsy. *Cns Drugs*, 2016, 30(8): 761-772.
- 13 Kumar A, Kumar K, Kumawat R, et al. Brivaracetam-induced behavioral changes. *International Journal of Epilepsy*, 2022, 8(2): 81-82.
- 14 Klein P, Tyrlikova I, Brazdil M, et al. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(2): 283-295.
- 15 Pylaeva OA, Mukhin K. Efficacy and tolerability of brivaracetam in the treatment of epilepsy: literature review and own experience. *Russian Journal of Child Neurology*, 2018, 13(3): 45-55.
- 16 Mula M. Brivaracetam for the treatment of epilepsy in adults. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(4): 361-365.
- 17 Yu XY, Liu F, Wei B, et al. Mutation characteristics of phenylalanine hydroxylase gene in children with phenylketonuria in Yinchuan City. *Discov Med*, 2023, 35(177): 533-538.

收稿日期: 2025-10-25 修回日期: 2026-01-08

# 儿童期随访至青春期具有相似脑电变化的伴中央颞区棘波的自限性癫痫二例



史梦婷, 于云莉, 王后芬, 陈怡

贵州医科大学附属医院 神经内科 (贵阳 550004)

**【关键词】** 局灶性癫痫; 特发性癫痫综合征; 伴中央颞区棘波的自限性癫痫; 长程视频脑电图; 长期随访

伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (self-limiting epilepsy with central-temporal spikes, SLECTS) 是儿童期最常见的良性癫痫综合征, 以局灶性发作、中央颞区特征性棘波及青春期自发缓解为核心特征<sup>[1]</sup>。尽管其总体预后良好, 但临床实践中存在放电网络异质性、药物反应差异及减停药决策困惑等问题, 尤其动态脑电演变与治疗策略的关联性仍需更多长期随访数据支撑。本组 2 例患儿的特殊性在于: 长期随访 (8~10 年) 过程中, 均呈现“多脑区放电→逐步局限于额区→完全消失”的特征性脑电演变轨迹, 且分别通过单药与联合用药方案实现电临床缓解。本文结合系列视频脑电图 (video electroencephalogram, VEEG)、影像学及治疗反应数据, 深入分析放电网络演变与药物作用机制的匹配性, 为 SLECTS 的精准治疗及减停药时机选择提供临床证据, 同时探讨额区放电相关的潜在神经心理共病风险, 丰富对疾病异质性的认知。

**临床资料** 患者一, 男, 14 岁, 因“发作性意识障碍伴肢体抽搐 6 年”于 2024 年 7 月就诊。患儿 8 岁时无明显诱因首次发作, 表现为全身抽搐、口吐白沫、双眼上翻, 持续 1~2 分钟自行缓解, 醒后无记忆, 此后每年发作 3~4 次。既往史、个人史无特殊, 足月平产, 无产伤、高热惊厥及脑外伤史, 家族无神经系统疾病史。体格检查: 发育正常, 生命体征平稳, 神经系统查体无阳性体征。

患者二, 男, 14 岁, 因“发作性意识障碍伴肢体抽搐 9 年”于 2023 年 7 月就诊。患儿 6 岁半时睡眠中首次发作, 表现为四肢强直、牙关紧闭、双眼凝视、呼之不应, 持续数十秒至数分钟, 共发作 4 次。既往史、个人史无特殊, 足月平产, 无脑外伤

史, 家族无癫痫病史。体格检查: 发育正常, 生命体征平稳, 神经系统查体无阳性体征。

**检查** 患者一: VEEG: 2014 年 (首次发作后): 双侧额、中央、顶、枕、颞区可见大量癫痫样放电, 左侧额、前颞区为主, 睡眠期放电更显著; 2018 年 (服药后 3 年): 异常放电局限于左侧额区, 波幅较前降低; 2022 年 (服药后 5 年): 左侧额区少量散在放电; 2024 年 7 月: 清醒期背景调节调幅欠佳, 前头部偶见  $\theta$  节律或慢波活动 (双侧欠对称), 睡眠期无癫痫样放电 (图 1)。头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI): 2020 年 1 月: 脑实质形态结构及信号正常, 右侧侧脑室颞角稍扩大, 余脑沟、池、室及中线结构无异常, 未见明确结构性致病灶。

患者二: 长程 VEEG: 2015 年 11 月 (首次发作后): 右侧各导频繁棘慢、尖慢复合波, 累及顶枕部、额区及对侧相应导联, 睡眠期放电更持续; 2018 年 (服药后 3 年): 异常放电局限于右侧额区; 2020 年 (联合用药后): 右侧额区少量癫痫样放电; 2023 年 7 月: 清醒期及睡眠期均无癫痫样放电, 脑电图正常 (图 2)。头颅 MRI: 2015 年 7 月: 脑实质形态结构及信号正常, 脑沟、池、室无偏移, 中线结构无移位; MRV、SWI 未见异常, MRA 提示右侧胚胎型大脑后动脉 (生理性变异); 2020 年 9 月: 3DT1WI 未见明显异常, 排除结构性病因。

**实验室检查:** 2016 年 4 月肝肾功能正常; 2017 年 3 月、6 月丙戊酸钠血药浓度分别为 123.5  $\mu\text{g/mL}$ 、115.0  $\mu\text{g/mL}$  (均高于正常范围), 调整剂量后于 2020 年 8 月复查血药浓度及肝肾功能均恢复正常。

**诊断与鉴别诊断** 两例患儿均根据典型临床表现 (睡眠相关局灶性发作)、特征性 VEEG 改变 (中央颞区起源的癫痫样放电, 动态演变符合





图1 患者1不同治疗阶段VEEG演变图

a. 2014年12月(服药前), 清醒期双侧额、中央、顶、枕、颞区大量癫痫样放电(左侧额区为主); b. 2014年12月(服药前), 睡眠期放电频率及波幅显著增加; c. 2018年2月(左乙拉西坦 0.25g 每日两次), 清醒期异常放电局限于左侧额区; d. 2018年2月, 睡眠期左侧额区少量放电; e. 2022年7月(左乙拉西坦 0.25g 每日一次+0.5g 每晚一次), 清醒期左侧额区散在放电; f. 2022年7月, 睡眠期放电减少; g. 2024年7月(左乙拉西坦 0.25g 每日两次), 清醒期无癫痫样放电; h. 2024年7月, 睡眠期无癫痫样放电

SLECTS 规律)及影像学排除结构性病因,明确诊断为“伴中央颞区棘波的自限性癫痫(SLECTS)”。鉴别诊断均排除症状性癫痫(头颅MRI无结构性病变)、热性惊厥(发作年龄及诱因不符)、代谢性/中毒性癫痫(实验室检查正常);病例一额外排除心因性非癫痫性发作(发作表现及VEEG均支持癫痫),病例二排除青少年肌阵挛性癫痫、Lennox-Gastaut 综合征及颞叶癫痫(发作形式、脑电图特征不符)。

**治疗** 患者一(单药治疗方案): 2017年10月:调整为左乙拉西坦 0.25 g 每日两次, 2018年 VEEG 显示放电局限于左侧额区, 无发作; 2018年5月:因突发1次发作, 调整为左乙拉西坦 0.25 g 每日一

次+0.5 g 每晚一次, 后续 VEEG 显示放电波幅降低; 2024年7月: VEEG 无癫痫样放电, 调整为左乙拉西坦 0.25 g 每晚一次, 进入停药过渡期。

患者二(联合-单药序贯治疗方案): 2015年11月(首次就诊后): 给予丙戊酸钠 0.5 g 每日两次, VEEG 提示右侧多脑区放电, 仍有睡眠中发作; 2017年3月: 调整为丙戊酸钠 0.25 g 隔日一次+0.5 g 每晚一次, 血药浓度监测提示超标, VEEG 仍见右侧额区放电; 2020年8月: 联合左乙拉西坦 0.25 g 每晚一次, VEEG 显示放电减少, 无发作; 2022年8月: 调整为左乙拉西坦 0.125 g 每晚一次, VEEG 无异常放电; 2023年7月: 减量为左乙拉西坦 0.125 g 隔日一次, 计划后续停药。

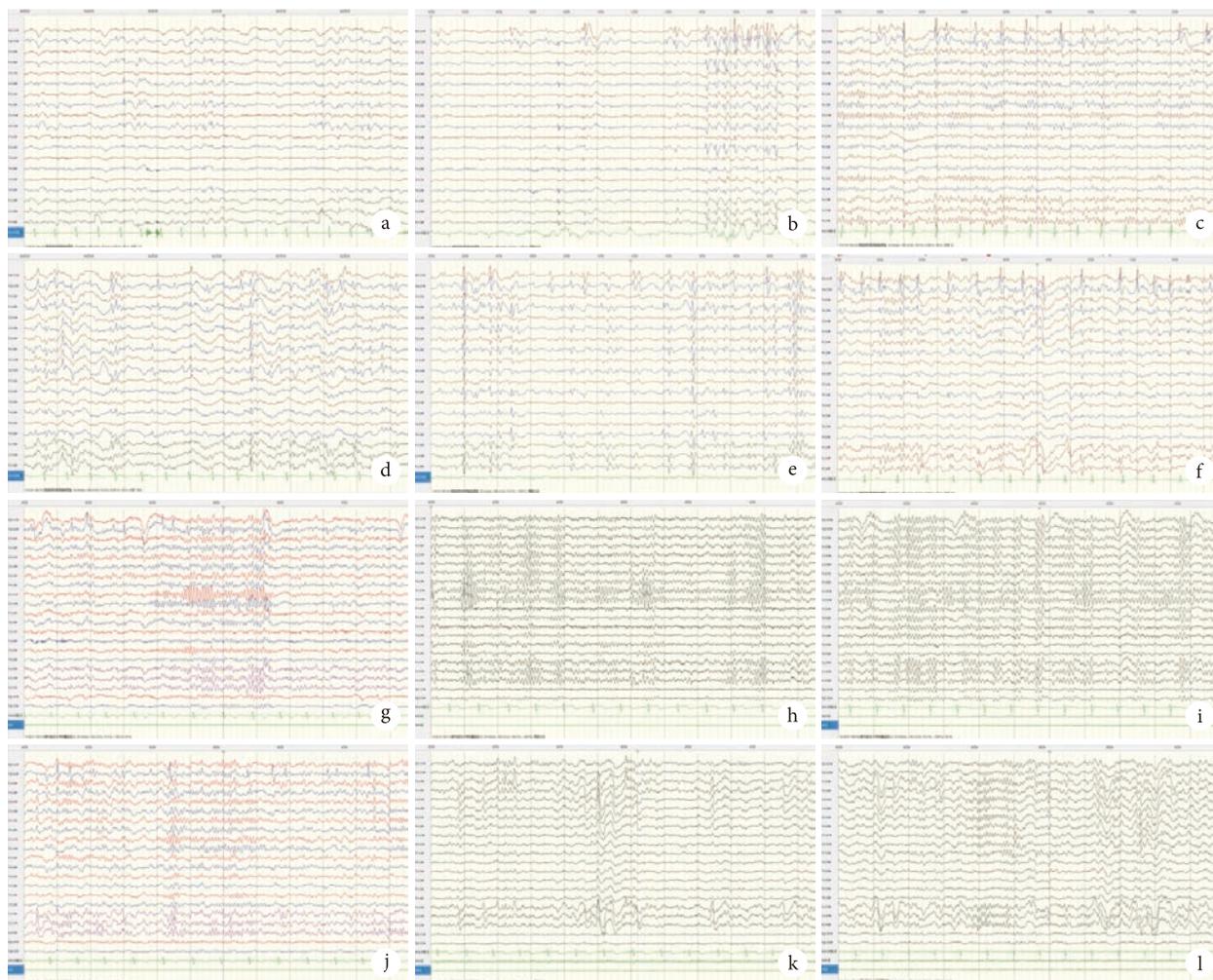


图 2 患者 2 不同治疗阶段 VEEG 演变图

a. 2015 年 11 月 (服药前), 清醒期右侧各导频繁棘慢、尖慢复合波; b. 2015 年 11 月 (服药前), 睡眠期右侧额、顶、枕区高波幅放电; c. 2018 年 2 月 (丙戊酸钠 0.25g 隔日一次+0.5g 每晚一次), 清醒期异常放电局限于右侧额区; d. 2018 年 2 月, 睡眠期右侧额区少量放电; e. 2020 年 8 月 (丙戊酸钠 0.5g 每晚一次+左乙拉西坦 0.25g 每晚一次), 清醒期右侧额区散在放电; f. 2020 年 8 月, 睡眠期放电减少; g. 2023 年 7 月 (左乙拉西坦 0.125g 隔日一次), 清醒期无癫痫样放电; h. 2023 年 7 月, 睡眠期无癫痫样放电

**治疗结果、随访及转归** 患者一：随访 10 年，左乙拉西坦单药治疗后发作逐渐控制，近 3 年无发作。VEEG 动态演变表现为“多脑区放电→局限额区→完全消失”，头颅 MRI 无明确致病灶。目前病情稳定，已进入停药过渡期，预计复发风险低。随访期间未进行系统认知、情绪及行为评估。

患者二：随访 8 年，初始丙戊酸钠单药治疗效果不佳，联合左乙拉西坦后发作完全控制，近 6 年无发作。VEEG 演变轨迹与患者一一致，头颅 MRI 无结构性异常，药物调整后血药浓度及肝肾功能正常，无明显不良反应。目前病情稳定，计划停药。随访期间未进行系统认知、情绪及行为评估。

**讨论** SLECTS 的核心特征是年龄相关性自限性，其本质与儿童期脑发育不成熟导致的异常放电网络形成、青春期脑网络重塑后放电自行消退密切相关<sup>[1,2]</sup>。既往研究认为 SLECTS 的异常放电主要

起源于中央颞区 (Rolandic 区)，但本组 2 例患儿均呈现“早期多脑区放电→逐步局限于额区→完全消失”的独特演变轨迹，提示部分 SLECTS 存在异质性放电网络，额区可能是放电消退过程中的关键“残留区域”，这一发现为理解疾病复杂性提供了新的临床视角。

### 1. 动态 VEEG 对治疗决策的指导性价值

SLECTS 的治疗核心是平衡发作控制与药物不良反应，动态 VEEG 监测是实现这一目标的关键工具<sup>[3]</sup>。本组病例显示，药物剂量调整与 VEEG 演变存在明确时间相关性：患者一初始左乙拉西坦小剂量治疗后，VEEG 提示多脑区放电未完全控制，调整剂量后放电局限化；发作复发时 VEEG 仍见额区放电，再次优化剂量后放电逐渐消失，最终基于 VEEG 正常化启动减药。患者二单药治疗时 VEEG 持续存在额区放电，联合用药后放电逐步消

退,为药物调整及后续单药维持提供了直接依据。这一过程印证了“电临床缓解”的双重标准——不仅需无临床发作,还需 VEEG 异常放电消失,才能最大程度降低减停药后复发风险<sup>[4]</sup>。

## 2. 药物选择的机制匹配性分析

SLECTS 的药物选择需结合放电网络特征与药物作用机制。左乙拉西坦通过靶向突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 调控突触囊泡循环,抑制神经元过度同步化放电,且 SV2A 在中央颞区及额区高表达,使其对局灶性放电具有精准抑制作用<sup>[2,3]</sup>。患者一早期放电以额区为主,左乙拉西坦单药治疗即可实现逐步控制,体现了药物作用靶点与放电区域的匹配性。丙戊酸钠则通过增强 GABA 能抑制、阻断电压门控钠通道发挥全脑抑制作用<sup>[5]</sup>,适用于多脑区放电或单药治疗效果不佳的病例。患者二早期多脑区放电,丙戊酸钠单药治疗虽能部分控制发作,但额区残留放电提示局部抑制不足,联合左乙拉西坦后形成“全局调控+局部精准抑制”的协同效应,最终实现电临床缓解,这一治疗策略可为复杂放电模式的 SLECTS 提供参考<sup>[6]</sup>。

## 3. 额区放电与神经心理共病的潜在关联

传统观点认为 SLECTS 预后“良性”,但近年研究证实部分患儿存在认知功能障碍、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、情绪问题等神经心理共病,且与异常放电的分布及持续时间密切相关<sup>[7,8]</sup>。额叶作为注意、执行功能及情绪调控的核心脑区,其持续异常放电可能干扰发育中脑网络的正常塑造,增加共病风险<sup>[9]</sup>。本组 2 例患儿均存在额区残留放电阶段,但随访期间未进行系统的认知、语言及情绪行为评估(如韦氏智力测验、注意力评估、行为量表等),无法明确额区放电与神经心理功能的关联性,这是本研究的主要局限性。未来临床实践中,建议对 SLECTS 患儿尤其是存在额区持续放电者,常规开展长期神经心理随访评估,早期识别并干预潜在共病,进一步优化预后。

## 4. 疾病自限性本质与减停药时机

SLECTS 的自限性并非单纯“自发缓解”,而是脑发育成熟与治疗干预共同作用的结果<sup>[1]</sup>。青春期前后大脑皮层突触修剪完成、髓鞘化成熟,异常放电网络的结构与功能稳定性被打破,此时若已实现长期无发作且 VEEG 正常化,是启动减药的最佳时间窗<sup>[6]</sup>。本组患者一在 14 岁、患者二在 15 岁时 VEEG 完全正常化,且分别维持无发作 3 年、6 年,符合 ILAE 指南推荐的减停药标准<sup>[1]</sup>。需强调的是,减停药过程需缓慢进行,结合 VEEG 动态监测逐步

调整剂量,避免突然停药导致放电复发,同时长期随访至青春期后,确保疾病完全缓解。

## 5. 研究局限性

本研究为小样本病例报告,存在一定局限性:①未对患儿进行系统的神经心理评估,无法明确额区放电与认知、行为共病的关联;②样本量较小,异质性放电网络的普遍性仍需大样本研究验证;③随访期间未记录药物对患儿生长发育的长期影响。未来需开展前瞻性队列研究,整合临床、电生理、神经心理及影像学数据,进一步揭示 SLECTS 的异质性特征及治疗规律。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 史梦婷负责病例的初始诊断与临床管理,提出报告概念,收集并整理患者数据,撰写病例介绍与诊疗经过部分。王后芬负责病例的病史收集、影像学、检验报告资料的分析与解读。陈怡负责图片的整理及格式。于云莉负责对全文进行深度审阅和重大修改,确保学术严谨性,并负责与期刊的通信及所有流程管理。所有作者均对文章进行了审阅,并同意提交最终版本。

## 参考文献

- 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.
- Wirrell EC, Hamiwka L, Farrell K, *et al.* Neuropsychological outcomes in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2327-2340.
- Kessi M, Yan F, Pan L, *et al.* Treatment for the benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a monocentric study. *Front Neurol*, 2021, 12: 670958.
- Camfield P, Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia*, 2007, 48(6): 1128-1132.
- Hakami T. Neuropharmacology of antiseizure drugs. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021, 41(3): 336-351.
- 朱冰封. 不同剂量丙戊酸钠分别联合左乙拉西坦对癫痫患儿脑电活动和认知功能的影响比较. *临床合理用药杂志*, 2025, 18(5): 129-132.
- 武晨, 江文. 突触囊泡蛋白 2A: 抗癫痫药物的新靶点. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(3): 260-264.
- de Weerd AW, Aldenkamp AP, Alpherts WC, *et al.* Cognitive and behavioral comorbidities in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108264.
- Paolicchi JM, Loddenkemper T, Chu-Shore CJ, *et al.* Frontal lobe epileptiform discharges in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: association with attention and executive function. *Dev Med Child Neurol*, 2023, 65(3): 321-328.

收稿日期: 2025-09-20 修回日期: 2026-02-06

# CHD2 基因变异致发育性癫痫性脑病一例



魏东<sup>1</sup>, 薛红<sup>2</sup>, 李若照<sup>2</sup>

1. 贵州中医药大学研究生学院(贵阳 550025)

2. 贵州中医药大学第二附属医院 神经内科(贵阳 550025)

【关键词】 CHD2 基因; 癫痫; 发育性癫痫性脑病

2017年,国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)对于“癫痫性脑病”进行扩展,并提出“发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)”这一类型<sup>[1]</sup>:癫痫患者的脑病状态是由潜在发育性异常病因和癫痫性异常双重作用导致的,即病因可直接引起发育障碍,同时癫痫发作会进一步加重神经系统损害。2022年ILAE再次扩大DEE的概念,将癫痫综合征与DEE和伴有进行性神经功能退化的癫痫综合征合并,并根据发病年龄将其进行分类<sup>[2]</sup>。随着近年来CHD2基因致癫痫的不断报道,CHD2基因对于神经系统影响的认识不断完善。本文报道1例CHD2基因c.2636C>T新发变异引起的发育性癫痫性脑病,以提高临床医师对CHD2基因变异所致癫痫的认识,增加对CHD2所致脑病的早期识别以及指导抗癫痫发作药物(anti-seizure Medications, ASMs)治疗方案的合理选择。该研究获得贵州中医药大学第二附属医院医学伦理委员会批准(LW20260128),患者监护人已签署知情同意书。

**临床资料** 患儿,男,9岁。因“发作性意识丧失伴四肢抽搐1月”于2025年7月22日入院。患儿1个月前(2025年6月8日)第1次出现意识丧失,伴四肢抽搐、双眼凝视,持续1分钟后自行停止,约10~20分钟后意识转清,醒后不能回忆发作情况,未予系统诊治。2025年6月15日上述症状再次发作,跌倒后头皮下肿胀,就诊于当地医院行头颅计算机断层扫描(computed tomography, CT)未提示异常,仍未予系统诊治。此后日常生活中患儿又发作2次,遂就诊于湘雅医院诊断为“癫痫”后予“丙戊酸钠口服液”治疗(家属未提供详

细病历),症状控制可,期间无发作,患儿遂自行停药约一周。今日家中再次发作(表现同前),就诊我院门诊时症状复现,收入院治疗。接诊患儿期间再次发作性意识丧失1次,伴肢体抽搐、双眼凝视,予地西洋鼻喷雾剂联合苯巴比妥钠肌肉注射后症状停止。

**个人史及家族史:**患儿系试管婴儿,足月顺产,语言功能发育迟缓(1岁8月龄走路,5岁叫“妈妈”),有孤独症行为特征。否认幼年高热惊厥史,否认胎内窘迫等生产异常史。其哥哥有相似临床表现。

**体格检查:**发育迟缓(粗大动作发育延迟、语言发育延迟、智力障碍、学习障碍),营养中等,形体偏瘦,右侧肩部及腰骶部见“咖啡牛奶斑”(图1),高级皮层功能不能配合,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,双眼球各向运动正常,无眼震及复视,余内科查体未见异常。四肢肌力5级,四肢肌张力适中,四肢腱反射(++),双侧肢体浅感觉对称,病理征未引出,脑膜刺激征(-)。

**实验室检测或检查:**血常规、生化、血氨、凝血未见明显异常。外院头颅CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)未提示结构性异常。脑电图:2025年7月23日脑电图:异常儿童期脑电图,背景明显慢于同龄标准,睡眠期双侧后头部棘慢波/尖慢波、多棘波、多棘慢波。监测期间无特殊临床事件发生。详见图2、图3。

**家系全外显子组分子遗传检测:**患儿存在CHD2基因杂合新发变异c.2636C>T(p.A879V),导致氨基酸第2636位胞嘧啶被替换为胸腺嘧啶,父母未见该突变。该变异为经家系分析验证的新发变异,经REVEL预测(REVEL=0.820),结果显示该变异对基因或基因产物造成有害影响;在参考人群千人基因组(1000G)、神州基因组数据库、人类外显子数据库(ExAC)和人群基因组突变频率数



据库 (gnomAD) 中没有该基因记录; 该已知变异在 ClinVar 数据库中评定为致病; 在 HGMD 数据库中评定为致病突变 (disease-causing mutation, DM)。详见图 4。

诊断与治疗: 本文病例儿童期起病, 多次发作形式相同, 存在意识丧失, 但视频脑电图未监测到发作事件, 故考虑为暂不能明确起源的全面性发作, 伴随发育性癫痫性脑病、孤独症谱系障碍共患病。入院后予地西洋鼻喷雾剂联合苯巴比妥钠肌肉注射控制癫痫发作后, 予左乙拉西坦片 0.5 g 每日两次后住院期间无发作, 出院后随访 3 个月, 规律服药无癫痫发作。

讨论 染色质解旋酶 DNA 结合蛋白 (chromodomain helicase DNA-binding protein, CHD) 基因家族是一类高度保守的蛋白质, 结合了 chromo、SNF2 相关的解旋酶/ATP 和 DNA 结合结构域, 同时包含染色结构域和大多数哺乳动物中存在的 SWI/SNF 解旋酶结构域, 主要参与染色质结构的重塑和基因转录调控。在 CHD2 蛋白家族中, CHD2 基因由 Woodage 等人首次发现<sup>[3]</sup>, 位于 15q26.1, 通过调节染色质结构和转录活性, 进而影响 DNA 复制、转录、修复等细胞过程, 在神经系统的发育过程中发挥重要作用。随着对该基因的不断认识, CHD2 基因突变相关癫痫于 2009 年由 Veredice 等<sup>[4]</sup>首次报道, 是 CHD 家族中唯一一个在人体中被破坏时可导致脑功能受损的成员, 其通常为儿童

癫痫性脑病致病基因, 且呈常染色体显性遗传。通过以 “CHD2” 为关键词在中文数据库 (CNKI、维普、万方) 及英文数据库 (PubMed、Web of science) 中进行检索, 发现报道有 68 例 CHD2 基因相关的癫痫疾病报道, 其中陈骄阳等<sup>[5]</sup>报道病例 18 例, 冯卫星等<sup>[6]</sup>报道病例 11 例, 涉及全面强直阵挛发作 (19 例)、肌阵挛发作 (13 例)、不典型失神 (5 例)、局灶性发作 (5 例)、失张力发作 (4 例)、肌阵挛-失张力发作 (4 例)、痉挛发作 (3 例)、强直发作 (1 例), 此外尚有其余病例报道 Doose 综合征 (3



图 1 患儿牛奶斑

右肩部可见一深褐色咖啡牛奶斑, 左侧肩胛及腰骶部共 4 处浅褐色咖啡牛奶斑

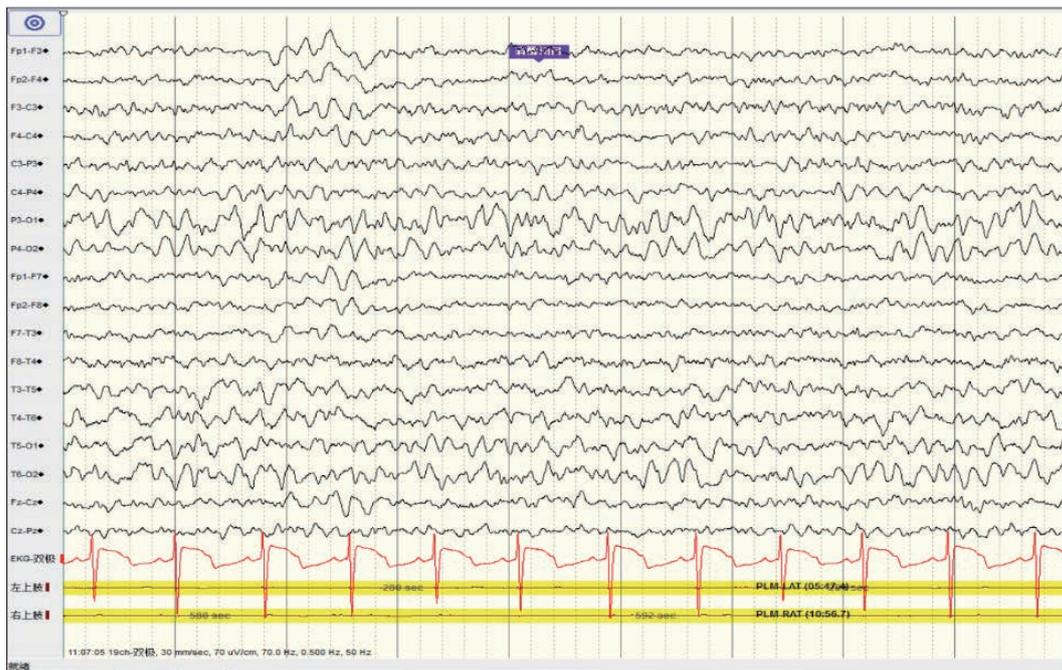


图 2 清醒下脑电图背景

广泛 5~7Hz 慢波发放, 提示弥漫性脑功能成熟延迟或损害

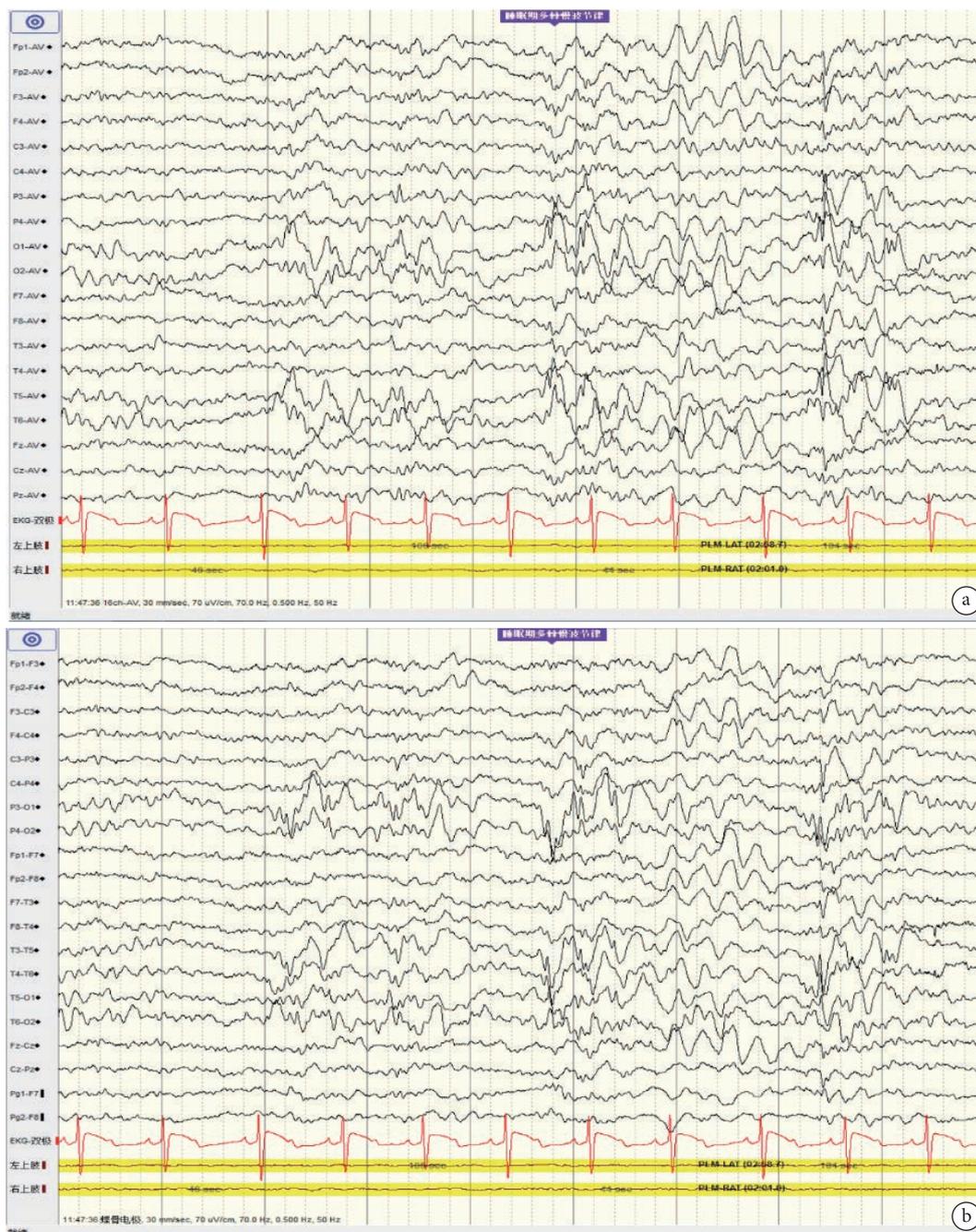


图3 发作间期脑电图

双侧枕区、颞区中-高波幅多棘慢波节律发放，提示睡眠中大脑兴奋性较高，可见痫性放电

例)、Dravet 综合征 (1 例)、Lennox-Gastaut 综合征 (1 例) 等癫痫综合征。在已报道的相关病例中，大多数患者表现出 DEE。DEE 是一组以难治性癫痫、神经发育迟缓为特征的神经发育性疾病，常伴有癫痫相关的认知功能下降及行为障碍<sup>[1]</sup>。携带 *CHD2* 变异的 DEE 患者通常以难治性癫痫发作、认知倒退、智力障碍以及类似孤独症谱系障碍 (autistic-spectrum disorder, ASD) 的行为为特征，通常在 6 个月至 4 岁之间出现癫痫发作，常以肌阵挛性发作为表现，并逐渐发展为多种难治性癫痫发作类

型，多伴随有光敏性<sup>[7]</sup>。此外，*CHD2* 相关发育性癫痫性脑病 (*CHD2*-DEE) 的表型与 Dravet 综合征也高度重叠。*CHD2* 或 *SCN1A* 基因突变患者常伴有全身性发热诱发癫痫发作以及智力障碍，在 *SCN1A* 基因阴性的 Dravet 综合征患者中也有 *CHD2* 基因突变的报道<sup>[8]</sup>。Suls 等<sup>[9]</sup> 发现携带 *CHD2* 基因突变的个体表现出发热敏感性肌阵挛性癫痫发作，这与 Dravet 综合征具有相类似的发作特征，且在癫痫发作前可观察到不同程度的发育迟缓。Galizia 等<sup>[10]</sup> 在此基础上通过观察发现 *CHD2* 部分敲除导

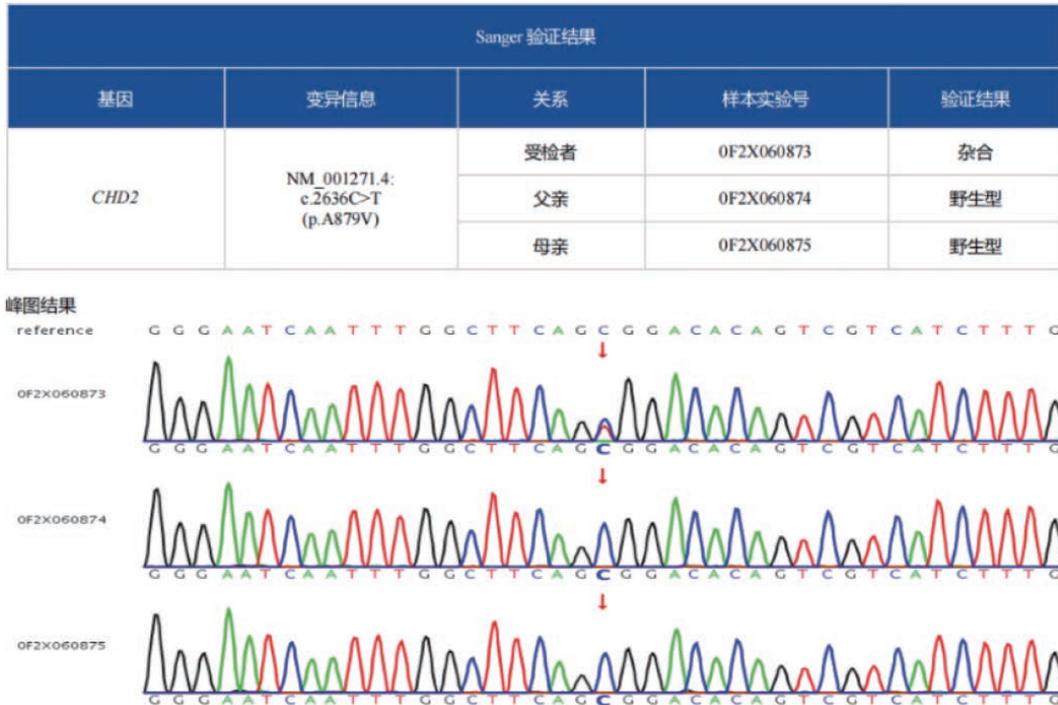


图 4 患儿及父母基因测序图  
患儿 CHD2 基因检出杂合变异 c.2636C>T, 父母未检测到该变异

致斑马鱼光敏性显著增强, 进一步证明 CHD2 突变会导致光敏性癫痫发作。在 CHD2 相关性脑病的患者中, 绝大部分患者均伴有不同程度的发育迟缓、光敏感, 血液系统疾病、内分泌紊乱、孤独症等行为异常也有报道。

本文病例 CHD2 基因 c.2636C>T 变异位于基因编码区第 2636 位碱基, 由胞嘧啶 (C) 替换为胸腺嘧啶 (T), 属于错义变异, 导致其编码的 CHD2 蛋白第 879 位氨基酸由丙氨酸 (Alanine, Ala) 替换为缬氨酸 (Valine, Val), 即 p.A879V 变异。该变异为新生变异, 未在健康对照人群中检测到, 符合 CHD2 相关神经发育障碍的典型遗传模式 (新生杂合变异)。通过 PolyPhen-2 界面搜索该变异涉及的氨基酸, 结果显示其在多种哺乳动物间高度保守, 提示该位点对维持 CHD2 蛋白正常功能具有重要意义<sup>[11]</sup>。临床研究显示, 携带该变异的患者主要表现为药物难治性癫痫、自闭症谱系障碍、智力障碍及运动发育迟缓, 符合 DEE 成人患者共性表型<sup>[12, 13]</sup>。研究发现 CHD2 作为 ATP 依赖的染色质重塑酶, 参与早期皮质发育、突触功能及 DNA 损伤修复, p.A879V 变异可导致 ATP 酶活性下降, 直接削弱了 CHD2 滑动核小体、调控染色质结构的能力, 从而导致染色质异常<sup>[14]</sup>。

在治疗方面, 一项针对 17 例 CHD2 基因突变癫痫患者的治疗中, 有 9 例患者在使用丙戊酸钠、

左乙拉西坦后随访 6 个月无癫痫发作, 证实左乙拉西坦和丙戊酸钠是 CHD2 基因突变患者的有效治疗方案<sup>[15]</sup>。本例患者先后使用了丙戊酸钠与左乙拉西坦均得到有效的控制, 同样符合上述结论。

牛脑咖啡斑 (café au lait spots, CALs) 是皮肤上的浅棕色至深棕色斑点或斑块, 多数在出生时或婴幼儿期出现, 常见于 I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1)<sup>[16]</sup>。Satoshi Akamine 等<sup>[17]</sup> 报道了一例患有 NF1、婴儿期起病的癫痫性脑病和发育迟缓的患者, 并认为 NF1 增加了患者对癫痫的敏感性。Basson 等<sup>[18]</sup> 在爪蟾胚胎中敲除 CHD7 基因, 证实 CHD7 与 PBAF 复合物在调控神经嵴细胞形成方面的协同作用, 而其确实则可能导致缺失导致 CHARGE 综合征。Williams 等<sup>[19]</sup> 发现在鸡胚早期神经嵴发育过程中, 可通过神经嵴特异性转录因子 (如 SOX10、Tfap2B 和 Pax7) 调控 CHD7 在神经嵴中的富集, 形成正反馈环路维持神经嵴干细胞特性, 在此前已有研究明确 SOX10 具有结合 MITF 启动子的作用, 通过调控其表达, 影响黑色素细胞从神经嵴前体细胞分化的过程<sup>[20]</sup>。目前尚无证据指明 CHD2 基因在神经嵴细胞或黑色素细胞通路的直接调控作用, 但相关研究发现 CHD 家族其他成员对于神经嵴细胞的影响, 推测 CHD2 基因也存在调控神经嵴细胞的潜在作用。

本文病例患儿自出生后即表现出神经发育障

碍相关症状,符合 *CHD2* 基因突变致发育迟缓的特点,虽然该患儿首次癫痫发作较晚(9岁以后),但根据 ILAE 对于 DEE 的分类,结合其自幼存在的严重发育迟缓和癫痫发作,共同构成了“发育性癫痫性脑病”的临床实质,仍符合“发育性癫痫性脑病”的诊断。在后续随访中需重点评估癫痫活动(如放电)是否对已有的发育基线造成进一步损害。*CHD2* 基因突变癫痫患者常为常染色体显性遗传,绝大多数(超过 90%)被诊断为 *CHD2* 相关发育性癫痫性脑病(*CHD2*-DEE)的患者,其基因突变并非遗传自父母,而是在其自身胚胎发育过程中新产生的。这意味着父母通常不患病,同胞的再发风险也很低。但值得注意的是,本文病例为试管婴儿,且其兄长具有相类似症状,提示其父母存在生殖腺嵌合可能,此类情况下再生育后代再发风险将明显升高。在本例患者中,并未进行 *NF1* 等相关基因检测以排除该类共病,未来在对 *CHD2* 变异患者进行系统评估时,应纳入皮肤专科检查,以明确此表型的外显率与特异性。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**作者贡献声明** 魏东、薛红、李若照三位作者对病例的搜集、整理、分析,论文撰写、审核、修改进行了合理分工。

#### 参考文献

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- Woodage T, Basrai M A, Baxevanis A D, *et al.* Characterization of the CHD family of proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(21): 11472-7.
- Veredice C, Bianco F, Contaldo I, *et al.* Early onset myoclonic epilepsy and 15q26 microdeletion: observation of the first case. *Epilepsia*, 2009, 50(7): 1810-1815.
- 陈娇阳, 张月华, 张静, 等. *CHD2* 基因突变相关癫痫临床表型谱研究(附18例报告). *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(4): 289-294,300.
- 王丽君, 董燕, 李肖, 等. 2例*CHD2*基因突变相关癫痫临床表型及遗传学分析. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(4): 332-336.
- Lamar KMJ, Carvill GL. Chromatin remodeling proteins in epilepsy: lessons from *chd2*-associated epilepsy. *Front Molec Neurosci*, 2018, 11: 208.
- 邓小鹿, 何芳, 吴丽文, 等. *CHD2* 基因突变导致 Dravet 综合征 1 例病例报告. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(6): 473-474.
- Suls A, Jaehn J A, Kecskés A, *et al.* De novo loss-of-function mutations in *CHD2* cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(5): 967-75.
- Galizia EC, Myers CT, Leu C, *et al.* *CHD2* variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. *Brain*, 2015, 138: 1198-1207.
- Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet*, 2013, 7: 7-20.
- Rong M. Adult outcomes of pediatric-onset *CHD2* and *SYNGAP1*-associated developmental and epileptic encephalopathies. University of Toronto (Canada), 2022.
- Padilla H, Vairo FPE, Wirrell EC, *et al.* *CHD2*-related epilepsy with eyelid myoclonia: Report of three cases. *Epileptic Disord*, 2025, 27(1): 90-95.
- Yoo AS, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling in neural development. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19(2): 120-126.
- Chen JY, Zhang J, Liu AJ, *et al.* *CHD2*-related epilepsy: novel mutations and new phenotypes. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(5): 647-653.
- 蔡永康, 温鑫, 余韵, 等. 右颌面部多发 I 型神经纤维瘤病 1 例及文献回顾. *口腔疾病防治*, 2025, 33(11): 968-978.
- Akamine S, Sagata N, Sakai Y, *et al.* Early-onset epileptic encephalopathy and severe developmental delay in an association with de novo double mutations in *NF1* and *MAGEL2*. *Epilepsia Open*, 2018, 3(1): 81-85.
- Bajpai R, Chen DA, Rada-iglesias A, *et al.* *CHD7* cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation. *Nature*, 2010, 463(7283): 958-U135.
- Williams RM, Taylor G, Ling ITC, *et al.* Chromatin remodeller *Chd7* is developmentally regulated in the neural crest by tissue-specific transcription factors. *Plos Biol*, 2024, 22(10): e3002786.
- Lee M, Goodall J, Verastegui C, *et al.* Direct regulation of the microphthalmia promoter by *Sox10* links Waardenburg-Shah syndrome (WS4)-associated hypopigmentation and deafness to WS2. *J Biol Chem*, 2000, 275(48): 37978-37983.

收稿日期: 2026-01-19 修回日期: 2026-02-04

• 作者 • 读者 • 编者 •

# 《癫痫杂志》2026 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管、四川大学主办的医学专业类学术期刊，系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊，为双月刊，向国内、外公开发行。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态。本刊分为论著、综述、指南共识、专家述评、病例讨论等栏目，为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台，促进我国癫痫专业领域的科研进展，现将本刊 2026 年全年各期报道主题公布如下，欢迎各位专家老师踊跃投稿！

网上投稿系统：<http://www.journalep.com>

杂志邮箱：[Journalofepilepsy@163.com](mailto:Journalofepilepsy@163.com)

地 址：四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话：028-85421227

邮 编：610041

《癫痫杂志》编辑部

2025-11

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2026.01.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第二期	2026.03.25	癫痫脑电图、神经电生理、影像学
第三期	2026.05.25	特殊人群的癫痫治疗、流行病学、癫痫共病及社会心理学问题
第四期	2026.07.25	儿科癫痫综合征
第五期	2026.09.25	癫痫术前评估及外科治疗
第六期	2026.11.25	癫痫基础研究、病理学及转化医学