

• 论 著 •

布立西坦替代治疗左乙拉西坦应答不佳儿童 药物难治性癫痫的疗效与安全性： 单中心 6 个月 24 例回顾性分析



林海生，喻树峰，戴津，彭炳蔚，朱海霞，李小晶，王秀英，胡君

广州医科大学附属妇女儿童医疗中心 神经内科 (广州 510120)

【摘要】 目的 探讨布立西坦 (brivaracetam, BRV) 替代治疗对左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 应答不佳儿童药物难治性癫痫的疗效及安全性。**方法** 回顾性纳入 24 例 3~13 岁对 LEV 应答不佳的儿童难治性癫痫患者，按 10:1 剂量比 3 天内完成 LEV 与 BRV 替换，BRV 最大维持剂量 $\leq 5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，随访 6 个月。观察分析治疗前及治疗 1、3、6 个月的癫痫发作频率变化，同时记录治疗相关不良反应及实验室指标。**结果** 通过自身对照，治疗 6 个月后，患儿癫痫平均发作频率由基线 (27.2 ± 42.5) 次/28 天降至 (8.9 ± 14.6) 次/28 天，发作中位数由基线 2 次/28 天降至 1 次/28 天，与基线比较差异有统计学意义 ($P=0.002$)；临床有效率 45.8%，完全无发作率 41.7%，疗效随治疗时间呈提升趋势。仅 3 例 (12.5%) 出现轻中度不良反应 (头晕、恶心呕吐、腹痛各 1 例)，仅 1 例因不良反应停药，患者血尿常规、肝肾功能等均无异常，无严重不良事件。**结论** BRV 替代 LEV 治疗对 LEV 应答不佳的儿童药物难治性癫痫疗效显著，不良反应少、耐受性良好，可作为临床有效替代方案。

【关键词】 儿童；药物难治性癫痫；布立西坦；左乙拉西坦；替代治疗；疗效；安全性

Brivaracetam as a substitute for levetiracetam in children with drug-resistant epilepsy and inadequate response to levetiracetam: a single-center retrospective study of 24 cases over 6 months

LIN Haisheng, YU Shufeng, DAI Jin, PENG Bingwei, ZHU Haixia, LI Xiaojing, WANG Xiuying, HU Jun

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

Corresponding author: HU Jun, Email: hujun2252@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of brivaracetam (BRV) as a substitute therapy for children with drug-resistant epilepsy (DRE) who have exhibited a suboptimal response to levetiracetam (LEV). **Methods** Twenty-four children aged 3 to 13 years with drug-resistant epilepsy and poor response to LEV were retrospectively included. LEV was replaced with BRV within 3 days at a dose ratio of 10:1. The maximum maintenance dose of BRV was $\leq 5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$. Patients were followed up for 6 months. Changes in seizure frequency before treatment and at 1, 3, and 6 months of treatment were observed and analyzed. Treatment-related adverse events and laboratory indicators were also recorded. **Results** Through self-controlled analysis, after 6 months of treatment, the mean frequency of epileptic seizures in pediatric patients decreased from a baseline of 27.2 ± 42.5 times/28 days to 8.9 ± 14.6 times/28 days. The median frequency of seizures decreased from a baseline of 2 times/28 days to 1 time/28 days. The difference compared to baseline was statistically significant ($P=0.002$). The clinical response rate was 45.8%, and the complete seizure-free rate was 41.7%, with efficacy showing an increasing trend over the treatment duration. Only 3 cases (12.5%) experienced mild to moderate adverse reactions (1 case each of dizziness, nausea/vomiting, and abdominal pain). Only 1 case discontinued medication due to adverse reactions. Hematology, urinalysis, liver and kidney function, etc., showed no abnormalities, and there were no serious adverse events. **Conclusions** Substituting LEV with BRV demonstrates significant efficacy in children with DRE who have a suboptimal response to LEV. The regimen is associated with few adverse events and good tolerability, suggesting it is a viable and effective alternative clinical strategy.



【Key words】 Children; Drug-resistant epilepsy; Brivaracetam; Levetiracetam; Substitute therapy; Efficacy; Safety

癫痫是儿童时期最常见的慢性神经系统疾病之一,约30%的患儿对两种及以上规范使用的抗癫痫药物(anti-seizure medications, ASMs)反应不佳,演变为药物难治性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE),严重影响患儿的认知发育及生活质量^[1]。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)作为第二代广谱ASMs,因其线性药代动力学及较少的药物相互作用,已成为儿科癫痫的一线用药^[2]。然而,临床实践中部分患儿出现LEV疗效减退(tachyphylaxis)或因行为异常、情绪障碍等不良反应而无法继续耐受,亟需寻找更优的替代方案^[3]。

布立西坦(brivaracetam, BRV)是LEV的结构类似物,同属突触小泡蛋白2A(synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A)的高亲和力配体。药理研究表明,BRV与SV2A的结合力较LEV高15~30倍,且具有更高的脂溶性,能更迅速穿透血脑屏障,理论上在LEV耐药人群中仍可能保持疗效^[4,5]。尽管欧美多项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)已证实BRV在成人及部分儿童局灶性癫痫中的有效性^[6,7],但在中国儿童人群中,特别是针对LEV治疗失败后直接转换为BRV的真实世界长期数据尚显匮乏。本研究旨在通过回顾性观察,系统评估BRV替换LEV治疗儿童DRE的6个月疗效及安全性,以期为临床优化难治性癫痫的药物治疗路径提供更多循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2024年11月—2025年8月在广州医科大学附属妇女儿童医疗中心神经内科门诊及住院治疗的药物难治性癫痫患儿。该研究获得广州医科大学附属妇女儿童医疗中心医学伦理委员会审核批准(第192A01号)。

1.1.1 纳入标准 ①年龄3~13岁符合国际抗癫痫联盟(ILAE)2010年DRE诊断标准^[8],即经过至少2种一线ASMs规范治疗(剂量达标、疗程 ≥ 3 个月)之后,癫痫发作仍未得到有效控制;②既往使用LEV治疗疗程 ≥ 3 个月,且治疗期间发作频率降低 $<30\%$ (定义为LEV应答不佳);③换用BRV单药或联合其他ASMs治疗,且随访时间 ≥ 6 个月;④患者监护人签署知情同意书,临床资料完整可用于疗效及安全性评估。

1.1.2 排除标准 ①合并严重肝肾功能不全、遗传

代谢性疾病、恶性肿瘤等基础疾病;②对BRV或LEV成分过敏;③近3个月内接受过癫痫外科手术、迷走神经刺激术等非药物治疗;④随访资料不完整或中途失访。

1.2 研究方案

1.2.1 临床资料收集 通过医院电子病历系统及随访数据库收集患者资料,包括:①一般资料:年龄、性别、体重、癫痫病程、癫痫首次发作年龄;②癫痫相关资料:发作类型(依据ILAE2017年发作分类标准^[8])、综合征诊断、基线期癫痫发作频率(记录近1个月发作次数,换算为每28天发作频率);③用药史:LEV使用剂量[40~60 mg/(kg·d)]、疗程及停药原因,其他既往使用的ASMs种类及使用情况;④BRV治疗方案:LEV与BRV以10:1比例直接替换,换药在3天内完成,BRV最大维持剂量 ≤ 5 mg/(kg·d)。其他药物治疗方案不变;⑤辅助检查:头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)(3.0T)检查结果(评估是否存在脑结构异常,如海马硬化、脑发育不良、脑软化灶等)、长程视频脑电图(video electroencephalogram, VEEG, 监测时间 ≥ 24 h)检查结果(评估是否存在癫痫样放电及其部位、频率)。

1.2.2 疗效评估 本研究通过回顾性分析门诊病历记录及电话随访核实的方式收集癫痫发作频率数据。分别记录患者换药后1、3、6个月的癫痫发作频率。疗效判定时间点为每个随访时间点前28天内的发作频率。对于存在多种发作形式(如强直发作、失张力发作和局灶性发作等多种发作形式并存)的患者,其发作频率为所有类型发作次数的总和。数据主要来源于患儿监护人在每次随访时根据家庭记录(癫痫日记或日常记录)提供的发作情况汇报,并结合门诊病历中的相关记载进行交叉验证,以尽可能保证数据的准确性。疗效判定标准如下:①完全无发作:随访期间无任何类型癫痫发作;②显著有效:发作频率较基线期降低 $\geq 50\%$;③无效:发作频率较基线期降低 $<50\%$ 或发作频率增加。以“完全无发作+显著有效”计算临床有效率,重点分析换药后6个月的疗效数据。

1.2.3 安全性评估 记录患者换药后1、3、6个月期间发生的所有不良反应,包括不良反应类型、发生时间、严重程度、处理方式及转归。同时采集患者治疗前及治疗6个月后的血常规(白细胞计数WBC、血红蛋白Hb、血小板计数PLT)、肝肾功能

(丙氨酸氨基转移酶 ALT、天冬氨酸氨基转移酶 AST、血肌酐 Cr、血尿素氮 BUN) 指标, 评估 BRV 对实验室指标的影响。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。部分计量资料如癫痫发作频率不满足正态分布, 故采用 M (P25, P75) 表示, 多个相关样本比较采用 Friedman 检验, 两两时间点比较采用 Wilcoxon 符号秩检验, 矫正检验水准。计数资料采用 n (%) 表示, 多个相关样本比较采用 Friedman 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料

本研究纳入 2024 年 11 月至 2025 年 8 月在我中心治疗的对左乙拉西坦应答不佳的药物难治性癫痫儿童及青少年患者共 24 例。本组患者中 13 例 (54.2%) 为男性, 11 例 (45.8%) 为女性, 年龄 3~13 岁 (7.6 ± 2.6), 起病年龄 4 月龄~8 岁 (3.5 ± 2.6), 确诊癫痫至入组的时间为 (3.9 ± 2.4) 年 (1.0~12.0 年)。改用 BRV 前所有患者均使用过 2 种或 2 种以上 ASMs, 其中 18 例 (75.0%) 使用过 3 种以上 ASMs。入组患者基线状态使用 2-5 种抗癫痫药物, 联合用药使用最多的 3 种药物分别是丙戊酸钠 10 例 (41.7%)、拉考沙胺 8 例 (33.3%) 和吡仑帕奈 7 例 (29.2%)。BRV 维持剂量 (4.1 ± 1.4) mg/(kg·d), 其中 ≤ 8 岁 BRV 维持剂量 (4.4 ± 0.85) mg/(kg·d), >8 岁 BRV 维持剂量 (3.9 ± 1.81) mg/(kg·d)。本次研究病例中仅有局灶性发作的患儿 11 例, 仅有全面性发作的患儿 6 例, 4 例患儿兼有局灶性及全面性发作, 3 例患儿发作类型不能分类。根据临床发作类型及脑电图符合发育性癫痫性脑病有 7 例 (Lennox-Gastaut 综合征 2 例, Doose 综合征 1 例), 另外脑炎后继发癫痫 3 例, 结节性硬化症 1 例, 脑裂畸形 1 例, 合并精神发育迟滞 8 例, 孤独症 1 例; 基因检测后明确基因相关性癫痫 4 例 (SCN8A、PCDH19、SCN1A 等); 曾经使用生酮饮食 2 例。患儿的一般临床资料详见表 1。

2.2 患儿换用 BRV 后的临床疗效

BRV 治疗前 (基线期) 患者癫痫平均发作频率为 (27.2 ± 42.5) 次/28 d, 治疗 1 个月后发作频率略有下降 [(25.1 ± 39.8) 次/28 d], 治疗 3、6 个月后癫痫平均发作频率显著降低, 分别为 (17.8 ± 30.2) 次/28 d、(8.9 ± 14.6) 次/28 d。采用 Friedman 检验癫痫发作

表 1 24 例药物难治性癫痫患儿的一般临床资料

项目	数值/分类	例数 (n)	百分比 (%) 或统计量
人口学特征			
性别	男	13	54.2
	女	11	45.8
年龄 (岁)		—	7.6 ± 2.6
体重 (kg)		—	23.8 ± 8.2
癫痫特征			
起病年龄 (岁)		—	3.5 ± 2.6
癫痫持续时间 (年)		—	3.9 ± 2.4
	≤ 2	6	25.0
	2~4	9	37.5
	>4	9	37.5
发作类型	局灶性发作	11	45.8
	全面性发作	6	25.0
	局灶性兼全面性发作	4	16.7
	未分类	3	12.5
发育性癫痫性脑病		7	29.2
	LGS	2	8.3
	MAE	1	4.2
	未分类	4	16.7
病因	遗传性	4	16.7
	感染后 (脑炎)	3	12.5
	结构性	1	4.2
	未知	16	66.7
头颅MRI	异常	11	45.8
	正常	13	54.2
用药史			
既往使用ASMs数量 (种)		—	
	2	6	25.0
	3	14	58.3
	≥ 4	4	16.7
基线联合用药 ($>10\%$)	VPA	10	41.7
	LCM	8	33.3
	PER	7	29.2
	OXC	6	25.0
	CLB	6	25.0
BRV维持剂量 [mg/(kg·d)]		—	4.1 ± 1.4
	≤ 8 岁	—	4.4 ± 0.85
	>8 岁	—	3.9 ± 1.81

注: LGS, Lennox-Gastaut 综合征; MAE, Doose综合征。VPA, 丙戊酸; LCM, 拉考沙胺; PER, 吡仑帕奈; OXC, 奥卡西平; CLB, 氯巴占; BRV, 布立西坦; ASMs, 抗癫痫发作药物



频率治疗前后变化情况, $\chi^2=8.895$, $P=0.003$, 说明治疗前后变化差异具有统计学意义, 进一步进行两两时间点比较结果显示, 治疗 6 个月后与基线比较差异具有统计学意义。见表 2。

BRV 治疗后不同时间点临床疗效分布见表 3。采用 Friedman 检验结果显示, 治疗后整体疗效和有效率变化情况差异均具有统计学意义, 根据具体疗效分布情况可知, 随治疗时间延长, 临床有效率呈逐步上升趋势, 治疗 1、3、6 个月临床有效率分别为 33.3%、45.8%、45.8%, 其中虽然在治疗 3 及 6 个月后的有效率相同, 但是其中治疗 6 个月后的完全无发作率提升为 41.7%。

2.3 不良反应

整个观察期内, 共有 3 例 (12.5%) 患儿报告了治疗相关不良事件。所有不良事件均为轻中度, 无需特殊医疗干预即可自行缓解或耐受。本组患者发生不良反应分别是头晕 1 例, 恶心、呕吐 1 例, 腹痛 1 例, 不良反应发生率 12.5%; 其中 1 例患儿因不良反应恶心、呕吐而自行停药。在整个 BRV 治疗期间, 定期复查肝肾功能、电解质 (钠、钾、钙) 及心电图等均在正常范围, 没有出现死亡或严重不良事件的报告。

3 讨论

儿童 DRE 因其治疗抵抗性及对神经发育的深远影响, 始终是儿科神经领域的临床难题。这类疾病不仅严重威胁患儿的认知功能与生活质量, 也给家庭与社会带来沉重的照护与经济负担。尽管治疗策略不断演进, 但现有方案在疗效与安全性之间常难以兼顾, 尤其对于 LEV 这类一线药物应答不佳的患儿, 临床亟需探索更优的替代治疗方案。

本研究发现, BRV 在对 LEV 应答不佳的 DRE 患儿中, 呈现出明确的疗效随时间提升趋势。治疗 6 个月后, 患儿的完全无发作率显著升高至 41.7%, 且平均发作频率较基线大幅降低。这一趋势可能与 BRV 独特的药理学特性密切相关。作为 LEV 的结构类似物, BRV 对 SV2A 的亲合力高出 15~30 倍, 这使其能以更低的剂量实现更强的靶点占有率, 从而更有效地调控神经递质释放^[4]。此外, BRV 更高的脂溶性与更快的血脑屏障穿透能力, 可能使其在中枢神经系统内更快达到稳态并发挥持续的抗癫痫作用^[5, 9]。值得注意的是, 亚慢性 (而非急性) 给予 BRV 能够抑制由肿瘤坏死因子- α 诱导的星形胶质细胞 L-谷氨酸释放, 并减少星形胶质细胞质膜中 SV2A 和连接蛋白 43 的表达, 这表明 BRV

表 2 布立西坦治疗后不同时间点癫痫发作频率比较

时间点	癫痫发作频率 (次 / 28 d) [($\bar{x}\pm s$)]	发作中位数 (P_{25}, P_{75})	Z	P
基线	27.2 $\pm$ 42.5	2 (1, 13)	—	—
治疗1个月后	25.1 $\pm$ 39.8	2 (1, 7)	-0.229	0.819
治疗3个月后	17.8 $\pm$ 30.2	1 (0, 7)	-1.933	0.053
治疗6个月后	8.9 $\pm$ 14.6	1 (0, 4)	-3.131	0.002

注: 采用 Friedman 检验, 整体比较 $\chi^2=8.895$, $df=3$, $P=0.003$; 矫正检验水准 = $0.05/3\approx 0.0167$, $P<0.0167$ 为差异有统计学意义

表 3 布立西坦治疗后不同时间点临床疗效分布及有效率 [$n=24$, $n/(\%)$]

	完全无发作	显著有效	无效	总有效率
治疗1个月后	4 (16.7)	4 (16.7)	16 (66.7)	8 (33.3)
治疗3个月后	5 (20.8)	6 (25.0)	13 (54.2)	11 (45.8)
治疗6个月后	10 (41.7)	1 (4.2)	13 (54.2)	11 (45.8)
χ^2	10.300			6.000
P	0.006			0.049

注: 总有效率 = (完全无发作 + 显著有效) / 总例数 $\times 100\%$

可能通过抑制星形胶质细胞中异位的 SV2A 功能, 进而抑制连接蛋白 43 半通道介导的兴奋性星形胶质细胞谷氨酸能传递, 从而发挥其抗惊厥作用^[10]。这或许是 BRV 疗效随时间递增的另一潜在机制。

与既往文献数据对比, 本研究中 BRV 所展现的临床有效率 (45.8%) 处于较高水平。例如, 一项针对成人癫痫的回顾性分析显示, 从 LEV 转换为 BRV 后, 50% 应答率约为 40%^[11]; 另一项儿科真实世界研究报道的转换后 6 个月的有效率为 16.1%^[12]。本研究有效率较优, 可能源于研究人群的差异: 本组患儿均为经过严格筛选的 LEV 明确应答不佳者, 且基线时多药联合治疗比例高, BRV 的精准替换可能在与原有药物 (如丙戊酸钠、拉考沙胺) 的协同中发挥了更佳效果。特别值得注意的是, 本组完全无发作率 (41.7%) 较高。在解读这一积极结果时, 需审慎考虑其潜在偏倚: 首先, 回顾性设计可能存在选择性偏倚, 即症状控制更佳或依从性更好的患儿更可能被纳入并完成随访; 其次, 所有患儿在换药期间均维持了原有的联合用药方案, 其他抗癫痫药物的协同效应无法被完全排除; 最后, 缺乏盲法和对照的设计, 使得疗效评估可能受到观察者期望的影响。

在安全性与换药策略方面, BRV 在本研究中表现出卓越的耐受性与临床可操作性。不良反应发生率低 (12.5%), 且均为轻中度, 无严重不良事

件发生。这与 BRV 对 SV2A 靶点更高的选择性有关,几乎不影响钙离子通道和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体,从而可能降低了 LEV 常见的行为异常与情绪障碍风险^[13]。同时, BRV 主要通过非肝酶途径代谢,药物相互作用少,在多药联合的难治性癫痫治疗中安全性更具优势^[14]。本研究成功实施的 LEV 与 BRV 按 10:1 剂量比快速转换方案,验证了这一策略的可行性。该方案基于两者对 SV2A 亲和力的差异,能在短期内实现平稳过渡,最大程度避免因撤药或血药浓度波动导致的发作加重^[9, 15]。在保持其他抗癫痫药物不变的前提下,此换药路径清晰、安全,为临床处理 LEV 疗效不佳或不耐受提供了直接参考。

然而,本研究存在若干局限性,需在解读结果时予以重视。第一,样本量较小($n=24$)且为单中心回顾性设计,结论的外推性受限,尤其难以对不同病因或发作类型的亚组进行深入分析。第二,研究缺乏平行对照组,无法完全排除疾病自然波动或其他联合用药对疗效的贡献。第三,未进行 BRV 血药浓度监测,无法建立药代动力学参数(如剂量、浓度)与疗效/安全性的量化关系。第四,评估指标集中于发作频率,未系统纳入认知、行为或生活质量的心理神经评估,因而未能全面反映 BRV 对患儿长期预后的综合影响。这在回顾性研究中难以获得标准化量表,如韦氏智力量表、儿童行为量表(child behavior checklist, CBCL)等的完整可比数据。然而,认知与行为影响是区分 BRV 与 LEV(后者已知可能引起行为副作用)临床价值的重要方面,尤其对于发育期儿童。本研究虽未报告严重行为异常,但缺乏量化评估。未来前瞻性研究应将这些神经心理指标作为核心评估内容,以全面评价治疗的长期综合获益。

基于以上发现与局限,未来研究可从以下几个方向深入展开:首先,开展前瞻性、多中心、随机对照试验,是确证 BRV 在此类患儿中疗效与安全性的金标准。其次,探索预测疗效的生物标志物,如通过 PET 成像量化 SV2A 脑内占有率,或分析与 BRV 代谢相关的基因多态性,以推动个体化治疗。再次,进行药物经济学评价,从卫生经济学角度评估 BRV 长期治疗的成本效益。最后,应整合多维度评估体系,在控制发作的同时,系统监测 BRV 对儿童认知发育、精神行为及家庭生活质量的长期影响。

综上所述,本项回顾性研究表明,对于 LEV 应

答不佳的儿童药物难治性癫痫,采用 BRV 进行快速替代治疗,是一种兼具显著疗效、良好安全性与临床可行性的有前景的策略。尽管受限研究设计,其结果仍为这一棘手临床问题提供了重要的真实世界证据。后续研究应通过更严谨的设计,进一步夯实循证医学基础,并致力于识别优势人群,最终实现儿童难治性癫痫的精准化与个体化管理。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 林海生、喻树峰、戴津、彭炳蔚、朱海霞、李小晶、王秀英、胡君对于实施研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

- 1 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- 2 Glauser T, Ben-menachem E, Bourgeois B, *et al*. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563.
- 3 Menderes D, Akbas S, Serdaroglu E, *et al*. Antiseizure medication discontinuation in pediatric epilepsy: Real-world insights. *Epilepsy Res*, 2026, 221: 107742.
- 4 Klein P, Bourikas D. Narrative review of brivaracetam: preclinical profile and clinical benefits in the treatment of patients with epilepsy. *Adv Ther*, 2024, 41(7): 2682-2699.
- 5 Tulli E, Di cara G, Iapadre G, *et al*. An update on brivaracetam for the treatment of pediatric partial epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(11): 1387-1395.
- 6 Brandt C, May TW, Bien CG. Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(6): 474-482.
- 7 Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, *et al*. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016, 86(14): 1344-1352.
- 8 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南(癫痫病分册)(2023修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-151.
- 9 Naganawa M, Gallezot JD, Finnema SJ, *et al*. Drug characteristics derived from kinetic modeling: combined 11C-UCB-J human PET imaging with levetiracetam and brivaracetam occupancy of SV2A. *Ejnmri Res*, 2022, 12(1): 71.
- 10 Okada M, Fukuyama K, Shiroyama T, *et al*. Brivaracetam prevents astroglial L-glutamate release associated with hemichannel through modulation of synaptic vesicle protein. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111462.
- 11 Watkins LV, Dunstall H, Musicha C, *et al*. Rapid switching from levetiracetam to brivaracetam in pharmaco-resistant epilepsy in people with and without intellectual disabilities: a naturalistic case control study. *J Neurol*, 2023, 121: e5849.
- 12 Spilárová Z, Sládková S, Belohlávková A, *et al*. Brivaracetam use in children with epilepsy: A retrospective multicenter study. *Seizure*,



- 2024, 121: 243-252.
- 13 Kung Y Y, Kung W M. Brivaracetam in refractory epilepsy: mechanism, tolerability, and clinical positioning. *Curr Neuropharmacol*, 2026 Mar 27.
- 14 Ryvlin P, Dimova S, Elmoufti S, *et al.* Tolerability and efficacy of adjunctive brivaracetam in adults with focal seizures by concomitant antiseizure medication use: Pooled results from three phase 3 trials. *Epilepsia*, 2022, 63(8): 2024-2036.
- 15 Yamagata A, Ito K, Suzuki T, *et al.* Structural basis for antiepileptic drugs and botulinum neurotoxin recognition of SV2A. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3027.

收稿日期: 2026-03-10 修回日期: 2026-04-07

GEO 数据库结合逆向网络药理学预测治疗癫痫的潜在中药组方



尤熙铄[#], 王卓[#], 张琴琴, 李俞颖, 尹文敏, 赵路清, 杨建仲

山西医科大学附属山西省人民医院 神经内科 (太原 030000)

【摘要】 目的 探讨癫痫 (epilepsy, EP) 的发病机制, 并基于逆向网络药理学方法对其进行中药组方预测。**方法** 于基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 数据库筛选 EP 中的差异表达基因 (differential expressed genes, DEGs), 利用加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 筛选表达变异度最高的基因, 与人类基因综合数据库 (GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库 (online mendelian inheritance in man, OMIM) 和治疗靶点数据库 (therapeutic target database, TTD) 等数据库获取到的 EP 靶点基因进行对比, 利用相互作用基因 / 蛋白质检索工具 (search tool for the retrieval of interacting genes/proteins, STRING) 平台筛选核心靶点。根据基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析明确其发病机制与通路, 通过 UniProt 数据库将核心靶点转换后于数据库逆向收集中药成分及中药, 利用 Cytoscape 软件可视化并构建核心靶点-有效成分-中药网络图, 利用 CB-DOCK2 软件将核心靶点与核心成分进行分子对接验证, 最后确定度值较高的中药。**结果** 共获取癫痫靶点 131 个, 根据度值选取的 30 个关键靶点。GO 富集分析主要得出 30 个条目, KEGG 富集分析显示 10 条信号通路。根据节点度值筛选核心成分, 在比较毒理基因组学数据库 (comparative toxicogenomics database, CTD) 中共匹配得到 7 种入血成分及 20 味中药。将 6 个核心靶点蛋白与度值较高的 7 种核心成分进行分子对接验证, 对接结果显示结合活性良好、结合模式稳定, 共筛选出中药 20 种, 包括延胡索、洋金花、鸦胆子、夏天无等。**结论** 应用逆向网络药理学方法及分子对接技术对癫痫进行靶点、通路、成分和中药组方预测, 为临床治疗及研究提供新思路 and 理论依据。

【关键词】 癫痫; 逆向网络药理学; GEO 数据库; 中药; 多靶点

Prediction of novel traditional Chinese medicine preparations for epilepsy treatment based on GEO database and reverse network pharmacology

YOU Xiyu, WANG Zhuo, ZHANG Qinqin, LI Yuying, YIN Wenmin, ZHAO Luqing, YANG Jianzhong

Shanxi Provincial People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: ZHAO Luqing, Email: zhaoluqing_shanxi@163.com YANG Jianzhong, Email: 1595021181@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the pathogenesis of epilepsy (EP) and predict traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions based on the concept of reverse network pharmacology. **Methods** Differentially expressed genes (DEGs) in EP were screened from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. A weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was constructed to identify genes with the highest expression variability, which were then compared with EP target genes obtained from databases including GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), and Therapeutic Target Database (TTD). Core targets were screened using the STRING platform. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed to elucidate the pathogenesis and signaling pathways of EP. After converting core targets using the UniProt database, active ingredients and corresponding TCM herbs were reversely collected from relevant databases. Cytoscape software was used for visualization and construction of the core target-active ingredient-TCM herb network. Molecular docking verification between core targets and core ingredients was conducted using CB-DOCK2 software, and TCM herbs with high degree values were

DOI: 10.7507/2096-0247.202605012

通信作者: 赵路清, Email: zhaoluqing_shanxi@163.com; 杨建仲, Email: 1595021181@qq.com

[#]共同第一作者



finally determined. **Results** A total of 131 EP targets were obtained, and 30 key targets were selected based on degree values. GO enrichment analysis yielded 30 main entries, and KEGG enrichment analysis identified 10 signaling pathways. Seven blood-absorbable ingredients and 20 TCM herbs were matched from the Comparative Toxicogenomics Database (CTD) based on degree values. Molecular docking verification was performed between 6 core target proteins and 7 core ingredients with high degree values, and the results were stable and favorable. A total of 20 TCM herbs were screened out, including *Corydalis Rhizoma*, *Daturae Flos*, *Bruceae Fructus*, and *Corydalis Decumbentis Rhizoma*. **Conclusion** The application of reverse network pharmacology thinking and molecular docking technology to predict targets, pathways, ingredients, and TCM prescriptions for epilepsy provides new ideas and theoretical basis for clinical treatment and research.

【Key words】 Epilepsy; Reverse network pharmacology; GEO database; Traditional Chinese medicine; Multi-target

癫痫 (epilepsy, EP) 是由脑部神经元异常过度放电引起的慢性脑部疾病, 以反复、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为主要特征, 全球有 7 000 多万癫痫患者, 患病率高达 0.7%, 中国约有 1 000 万癫痫患者^[1, 2]。目前 EP 的发病机制仍不十分明确, 尽管已有多种抗癫痫药物应用于临床, 但仍有约 1/3 的患者发展为难治性癫痫^[2]。针对 EP 复杂病理网络的多靶点干预策略已成为当前研究的研究热点, 旨在癫痫发展的多个关键环节中发挥作用, 以期实现更有效、更持久的治疗效果^[3]。中药治疗 EP 历史悠久, 其多靶点干预和整体调节的特点与 EP 复杂的病理生理机制高度契合, 能够有效弥补单靶点治疗的不足, 可通过调节离子通道、平衡神经递质、抗炎抗氧化等多重机制发挥治疗作用^[4]。例如, 天麻、石菖蒲的提取物可增强 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid) 系统功能^[5, 6]; 姜黄素、丹参酮 IIA 等成分能够下调白细胞介素-1 β (interleukin-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α) 等促炎因子的表达^[7, 8], 为中药治疗 EP 提供了坚实的分子生物学基础。

然而, 中药“多成分-多靶点”的复杂性使其活性成分及相互作用难以精确解析, 且疗效高度依赖中医辨证的准确性, 制约了治疗标准化与精准用药的发展^[7]。逆向网络药理学是一种新兴的计算驱动研究方法, 它颠覆了传统“从药物到靶点”的发现逻辑, 转而采用“从靶点到药物”的策略, 能够系统性地从已知的疾病靶点出发, 反向筛选和匹配具有治疗潜力的化合物及天然产物, 特别适用于复杂疾病的药物研发^[9]。本研究旨在应用逆向网络药理学方法, 以已知的 EP 靶点为切入点, 反向筛选可能作用于这些靶点的中药有效成分。通过分子对接技术验证筛选靶点和有效成分的结合活性, 最终锁定含有相应活性成分的中药, 进而构建 EP 治疗的潜在新中药组方。

1 材料与方法

1.1 筛选 EP 中的差异基因

以“Epilepsy”为关键词, 在 GEO 数据库中检索并最终选择数据集 GSE134697、GSE255223、GSE272142 和 GSE71058 进行后续分析。分别下载 4 个数据集的表达矩阵及相应的平台文件, 进行标准化预处理, 绘制主成分分析 (principal component analysis, PCA) 图初步评估样本特征^[10]。采用 R 平台中的“limma”工具对 EP 的基因表达谱进行差异分析。在数据处理环节, 以 $|\log FC| > 0.3$ 、 $\text{adj.}P$ 、 $\text{Val} < 0.05$ 为筛选条件, 最终得出具有统计学意义的差异表达基因 (differential expressed genes, DEGs), 分别利用“ggplot2”和“heatmap”绘制火山图和热图。

1.2 加权基因共表达网络分析

采用加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 法构建基因共表达网络, 筛选表达变异度最高的 2 706 个基因进行分析。通过计算加权邻接矩阵并转化为拓扑重叠矩阵, 基于基因表达相似性, 应用层次聚类方法识别功能相关的基因模块。该方法将大量基因划分为若干功能模块, 并鉴定各模块的核心基因及其与表型的关联, 以探索临床特征与基因之间的相关性^[11]。

1.3 EP 靶点筛选

分别在人类基因综合数据库 (GeneCards)、在线人类孟德尔遗传数据库 (online mendelian inheritance in man, OMIM) 和治疗靶点数据库 (therapeutic target database, TTD) 三个数据库中检索 EP 并获取疾病相关的基因靶点^[10]。通过韦恩图对所有靶点取并集, 后与所得 DEGs、WGCNA 取交集作为最终的靶点基因。

1.4 蛋白相互作用网络分析

将上述获得的交集靶点基因进行蛋白质相互

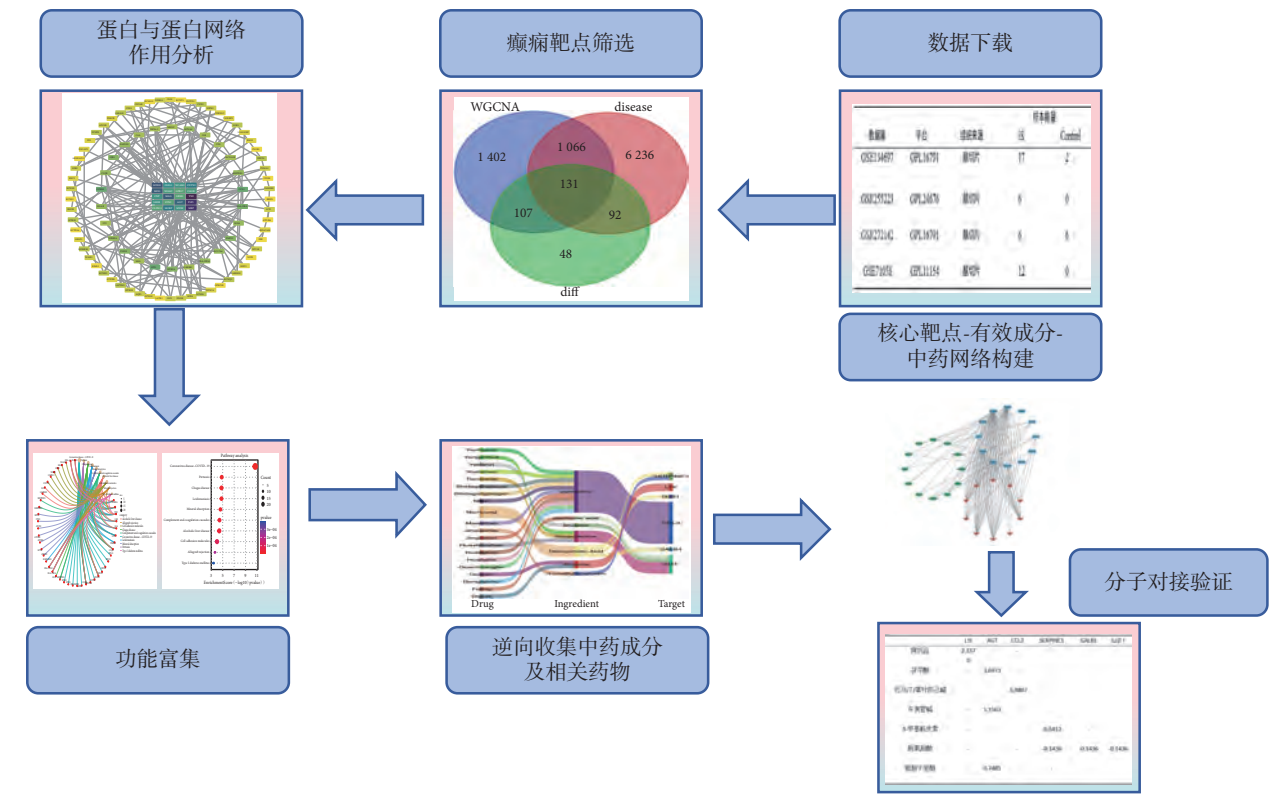


图1 基于逆向网络药理学筛选癫痫潜在中药组方的技术路线图

作用网络 (protein-protein interaction, PPI) 分析, 将这些靶点基因导入 STRING 数据库, 构建蛋白质相互作用网络^[9, 10]。选择蛋白种类为“Homo sapiens”, 设置 minimum required interaction score 为 highest confidence, 去除游离节点。最后, 用 Cytoscape v3.10.4 对结果进行可视化。同时通过对 PPI 网络的 Degree 参数进行分析计算, 筛选出排名前 30 的节点网络作为核心靶点网络, 用于后续分析。

1.5 功能富集分析

基于微生信平台, 通过 R 语言对其进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。其中 GO 富集分析涵盖了生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF)、细胞组分 (cellular component, CC) 三个主要方面^[9], 旨在系统阐明这些基因在多元生物学层面的功能特征。KEGG 分析则用于揭示和探索靶点基因参与的关键信号通路, 进而阐明其在细胞代谢调控和信号转导网络中的潜在功能。

1.6 逆向构建核心靶点-有效成分-中药网络图

从 CTD 数据库中下载药物成分与基因的关系文件 CTD_chem_gene_ixns.csv, 然后从中获取与网络核心基因相关的药物成分。最后, 通过中药富集分析进一步得出与药物成分相对应的中药, 所选取

表1 本研究各数据集的基本信息

数据集	平台	组织来源	样本数量	
			EP	Control
GSE134697	GPL16791	脑切片	17	2
GSE255223	GPL24676	脑切片	6	0
GSE272142	GPL16791	脑切片	6	6
GSE71058	GPL11154	脑切片	12	0

的过滤条件为 adj.P.Val<0.05 和 P.Value<0.05。根据筛选出的有效成分及相关中药, 构建核心靶点-药物成分-中药网络, 再次采用 Cytoscape 进行可视化并绘制桑基图。

1.7 分子对接验证

根据所得到的核心靶点-有效成分-中药网络图, 采用 PubChem 得到不同药物有效成分 3D 结构, 采用 UniProt 得到不同靶点基因的蛋白结构, 利用 CB-DOCK2 软件将核心靶点与核心成分进行分子对接, 利用自由能 (binding free energy) 计算定量评估靶点与有效成分之间的结合亲和力^[10]。

2 结果

2.1 筛选 EP 组与对照组间的差异表达基因

本研究的整体数据分析流程如图 1 所示。首

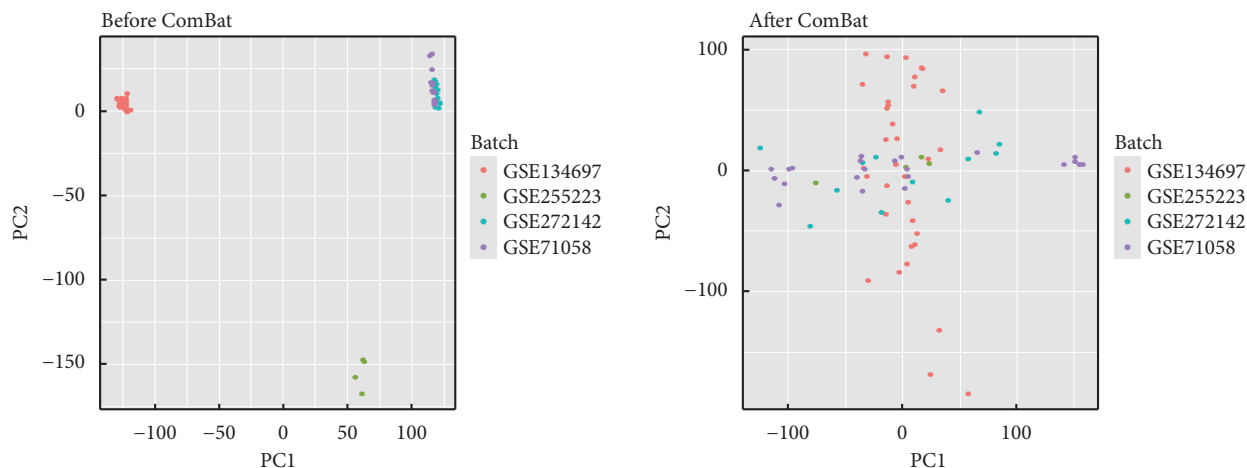


图2 批次校正前后癫痫基因表达数据集的主成分分析图

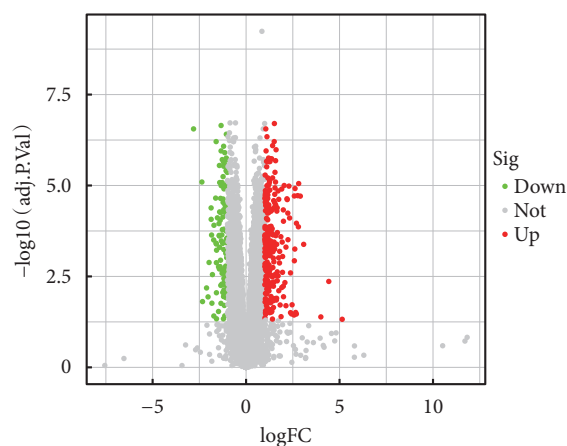
先从 GEO 数据库中下载 GSE134697、GSE255223、GSE272142 和 GSE71058 的表达数据, 每个数据集中所包含的样本来源、样本类型及数量见表 1。PCA 分析见图 2。采用 R 语言中的 limma 包, 共鉴定出 378 个差异表达基因, 其中, 红色圆点为上调基因, 绿色圆点为下调基因(图 3)。图 4 中的热图显示了对照组与 EP 组间上调和下调的前 50 个基因。

2.2 WGCNA 结果

选取的四个数据集均未发现明显的异常样本, 根据 WGCNA 法确定了 GSE134697、GSE255223、GSE272142 和 GSE71058 数据集的最佳软阈值分别为 12、10、14 和 11(图 5)。通过计算模块特征基因与治疗状态的 Pearson 相关性, 发现与 GSE134697、GSE255223、GSE272142 和 GSE71058 相关性最强的模块分别为蓝色模块 ($r=-0.72$)、棕色模块 ($r=0.68$)、绿松石模块 ($r=-0.65$)、黄色模块 ($r=0.71$), 见图 6、7。四个数据集的基因显著性(GS)与模块隶属度(MM)均呈显著正相关, 该结果表明各数据集模块内基因的表达变化与疾病状态密切相关。最后, 通过比较关键模块的基因列表, 发现 47 个重叠基因(例如 *GABRA1*、*SCN1A*、*KCNMA1*、*SYT1* 等), 提示它们可能是导致 EP 发生的关键基因(图 8)。

2.3 EP 核心靶点的获取

在 OMIM、GeneCards 及 TTD 数据库中输入“Epilepsy”, 最终分别获取 322、7516、49 个与 EP 相关的基因(图 9), 将这 7887 个基因与前文中所获得的 DEGs、WGCNA 基因取交集并绘制韦恩图(图 10), 初步获取与 EP 相关的 131 个潜在作用靶点。基于 String 数据库, 以这些靶蛋白为分析对象, 获得 PPI 网络(图 11), 并采用 Cytoscape 软件进行可视化(图 12), 对 Degree 参数进行分析计算

图3 癫痫与对照样本差异表达基因火山图
样本中上调基因为红色, 下调基因为绿色

后, 选取节点数量排名前 30 的基因作为核心靶点(图 13)。

2.4 功能富集分析

在成功筛选出潜在靶点后, 我们采用 KEGG 及 GO 富集分析明确这些靶点的潜在生物学功能 (adjust P -Value<0.05)。在 GO 富集分析中共获得 1 256 个条目, 其中, BP、CC 和 MF 分别有 1 006 个、147 个和 103 个, 分别选择 3 个维度中的前 10 个条目进行可视化(图 14)。BP 条目核心高度聚焦于中枢神经系统髓鞘形成与少突胶质细胞谱系发育。CC 条目核心富集于髓鞘结构、突触膜、核糖体、谷氨酸能突触等细胞亚结构。MF 条目核心集中于离子门控通道活性、跨膜转运活性、肽酶调节活性、钙调蛋白结合等分子功能, 涉及核心靶点为 SERPINE1、AGT。在 KEGG 富集分析中共获得 70 条通路, 并将其中 10 条通路可视化, 富集结果主要集中于感染与免疫相关通路、补体与凝血级联反应、细胞黏

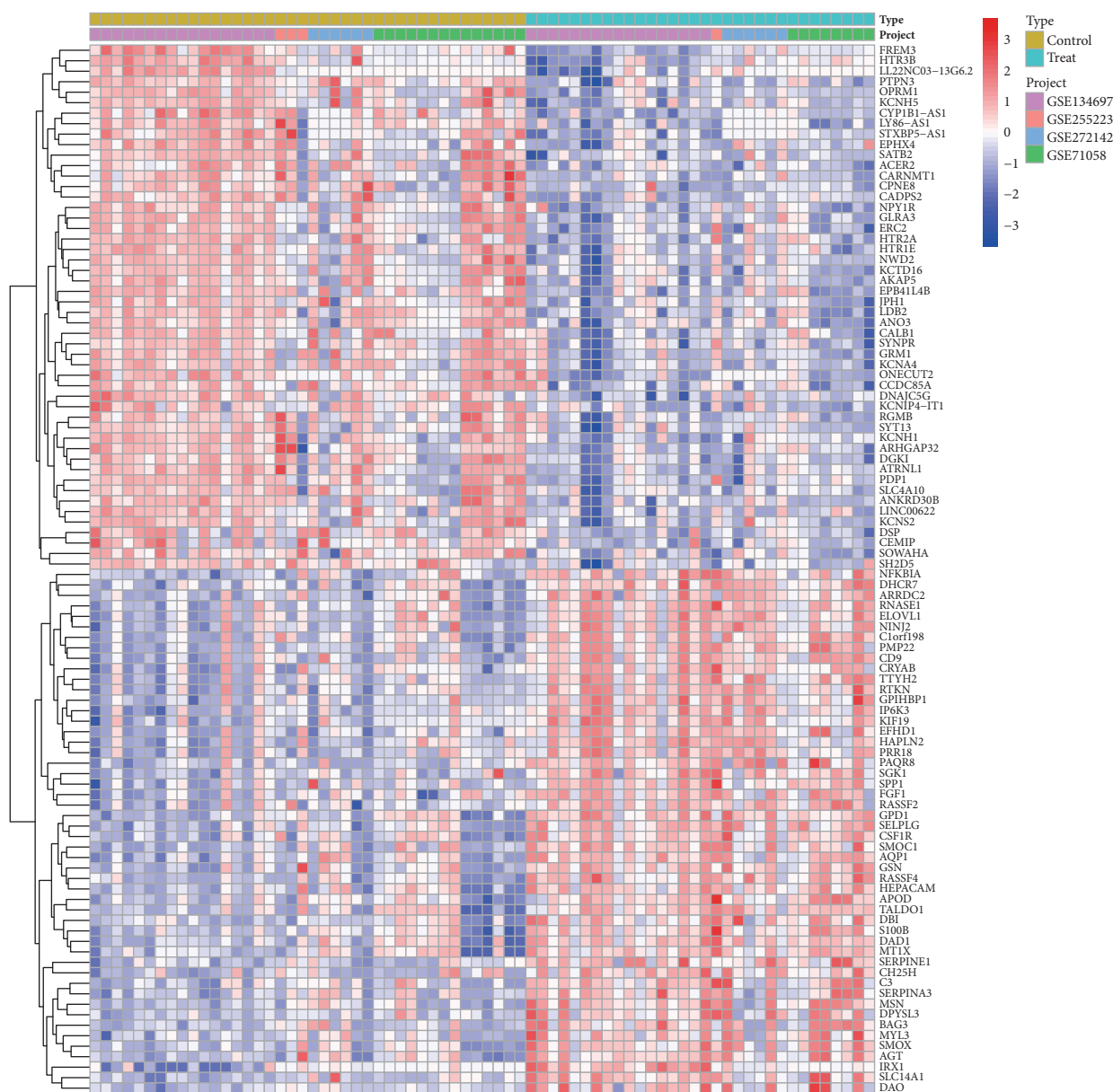


图4 癫痫与对照样本差异表达基因聚类热图

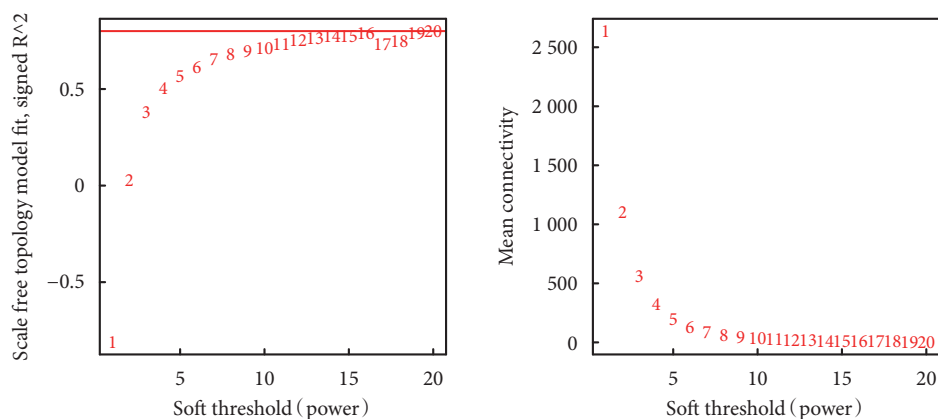


图5 加权基因共表达网络分析软阈值筛选图

附分子、神经活性配体-受体相互作用、谷氨酸能突触等与EP发生发展密切相关的通路类别。同时针

对富集最核心的10条通路绘制了基因-通路关联网络图(cnetplot),进一步呈现靶点与通路的调控关

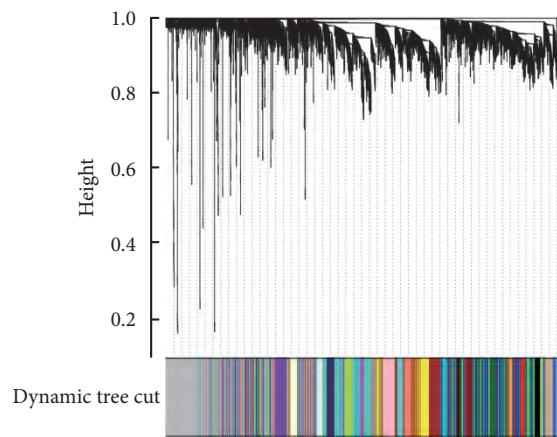


图 6 癫痫相关基因层次聚类树与共表达模块划分图

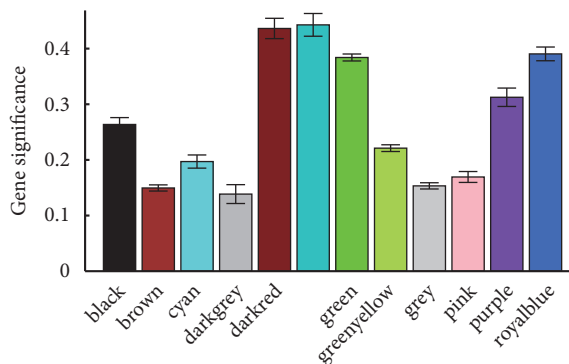


图 7 各共表达模块基因显著性与模块隶属度相关性图

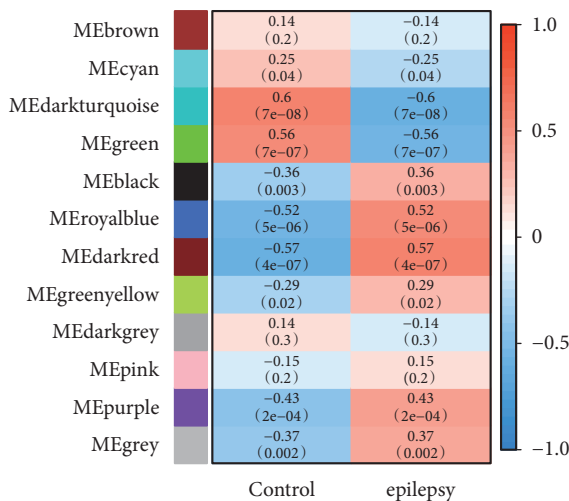


图 8 共表达模块与癫痫疾病性状的相关性热图

系, 见图 15。

2.5 逆向构建核心靶点-有效成分-中药网络图

我们利用从 CTD 数据库 (<https://ctdbase.org>) 中下载的药物成分与基因的关系文件获取与网络核心基因相关的药物成分, 并进一步采用中药富集分析匹配对应的中药, 最终筛选出 6 个核心靶点 (*LTF*、*CCL3*、*SERPINE1*、*CALB1*、*GJB1*、*AGT*)、20 味中药: (延胡索、洋金花、鸦胆子、夏天无、天

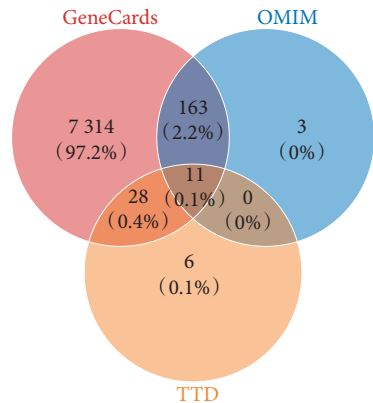


图 9 OMIM、GeneCards、TTD 数据库癫痫相关基因韦恩图

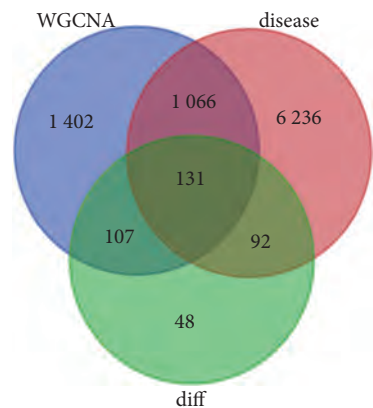


图 10 癫痫潜在作用靶点韦恩图

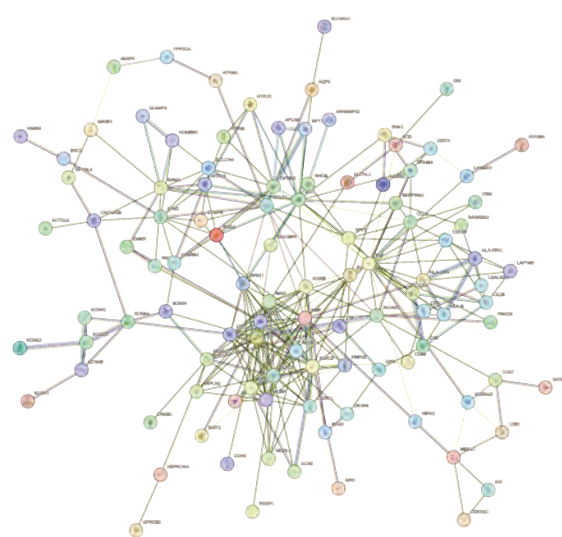


图 11 癫痫潜在靶点蛋白质相互作用网络图

仙子、十大功劳叶、十大功劳根、牛膝、牛黄、马尾连、金荞麦、金果榄、华山参、黄连、黄柏、关黄柏、枸杞子、功劳木、茯苓、地骨皮) 以及 7 种有效成分, 包括茯苓酸 (pachymic acid)、巴马汀/掌叶防己碱 (palmatine)、鸦胆子苦醇 (brusatol)、东莨菪碱 (scopolamine)、脱氧胆酸 (deoxycholic acid)、阿托品 (atropine)、3-甲基槲皮素 (3-methylquercetin)。

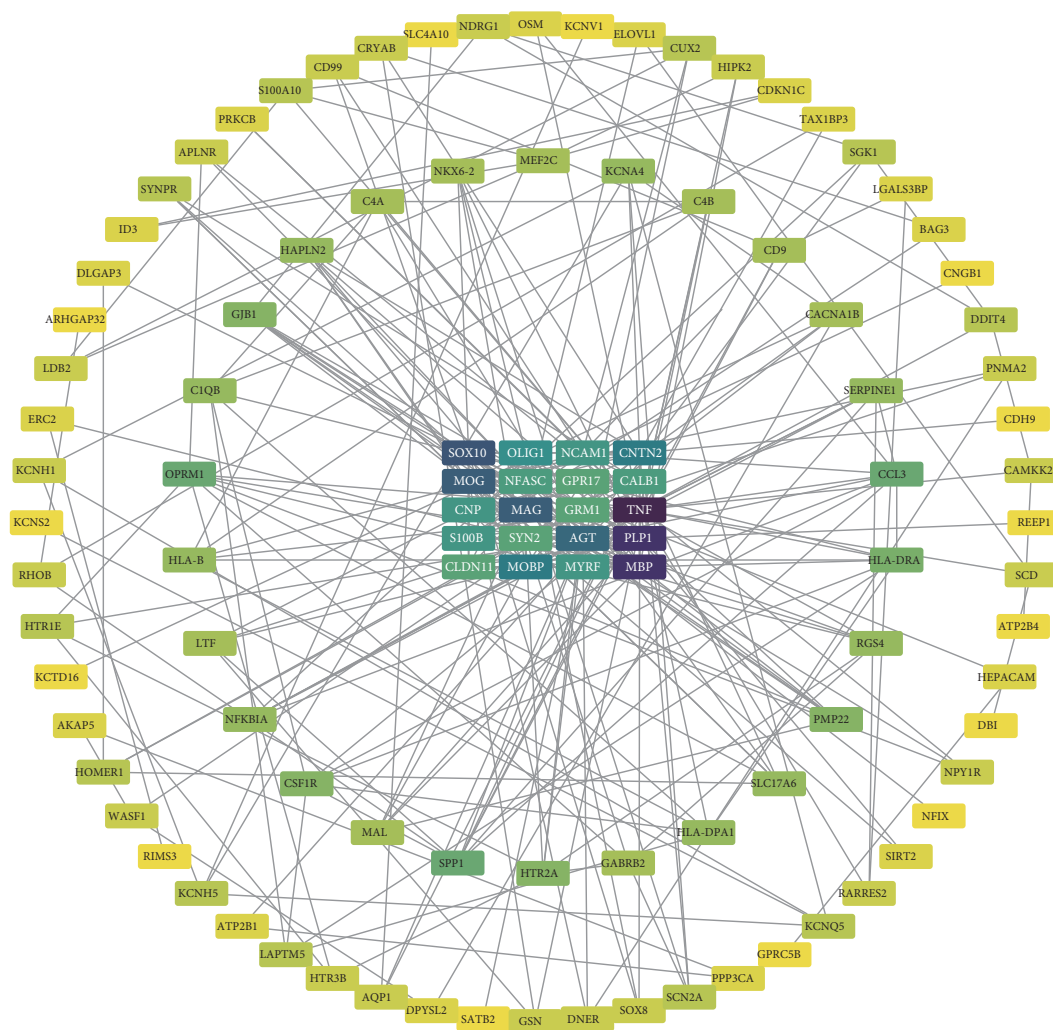


图 12 蛋白质相互作用网络 Cytoscape 可视化图

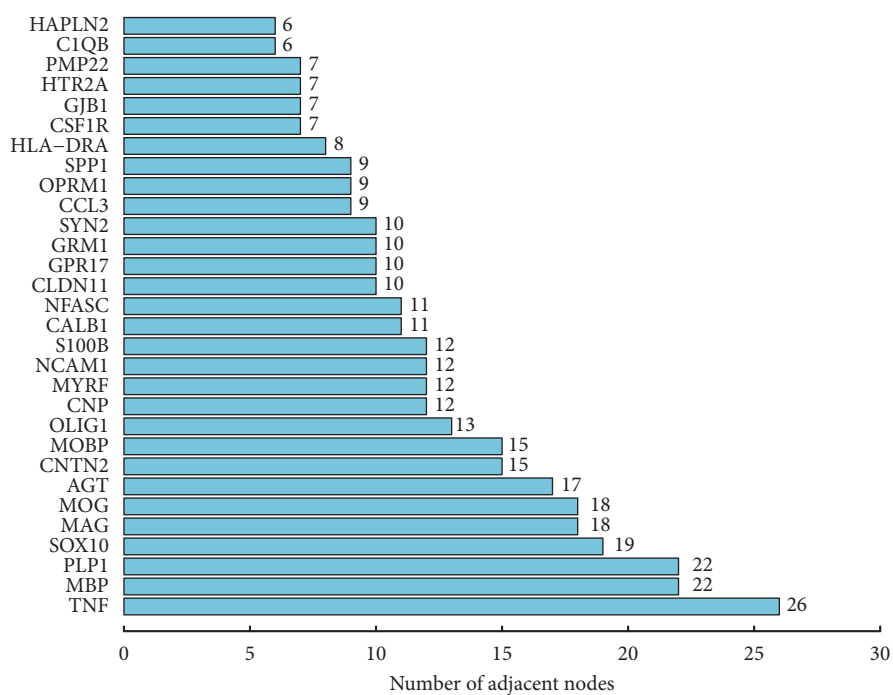


图 13 癫痫核心靶点度值排名图

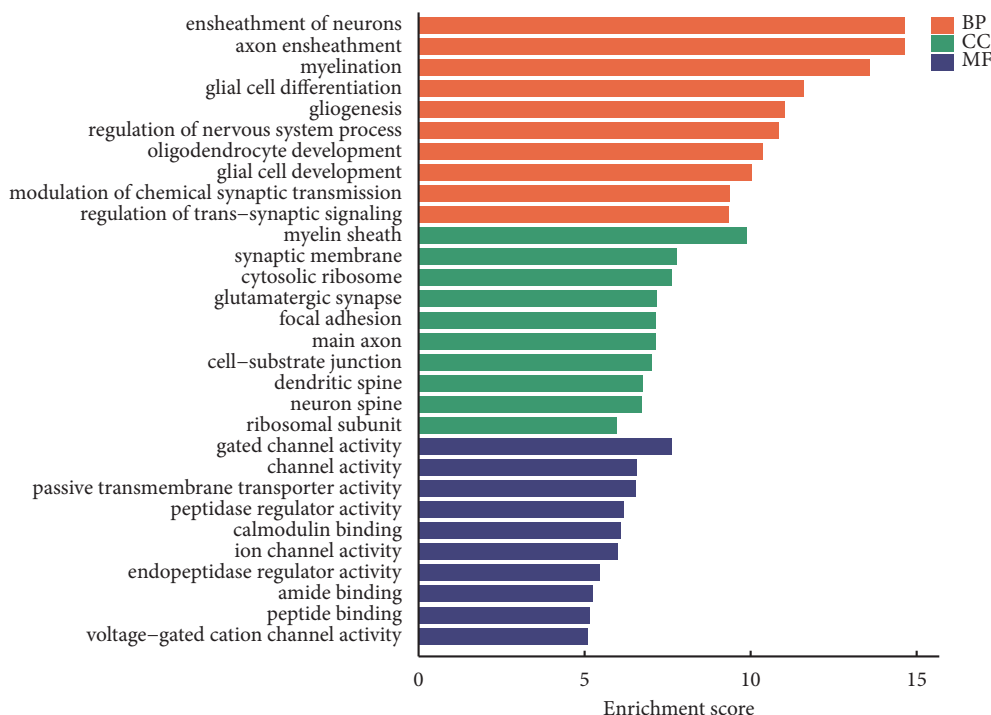


图 14 癫痫核心靶点基因本体论富集分析结果图

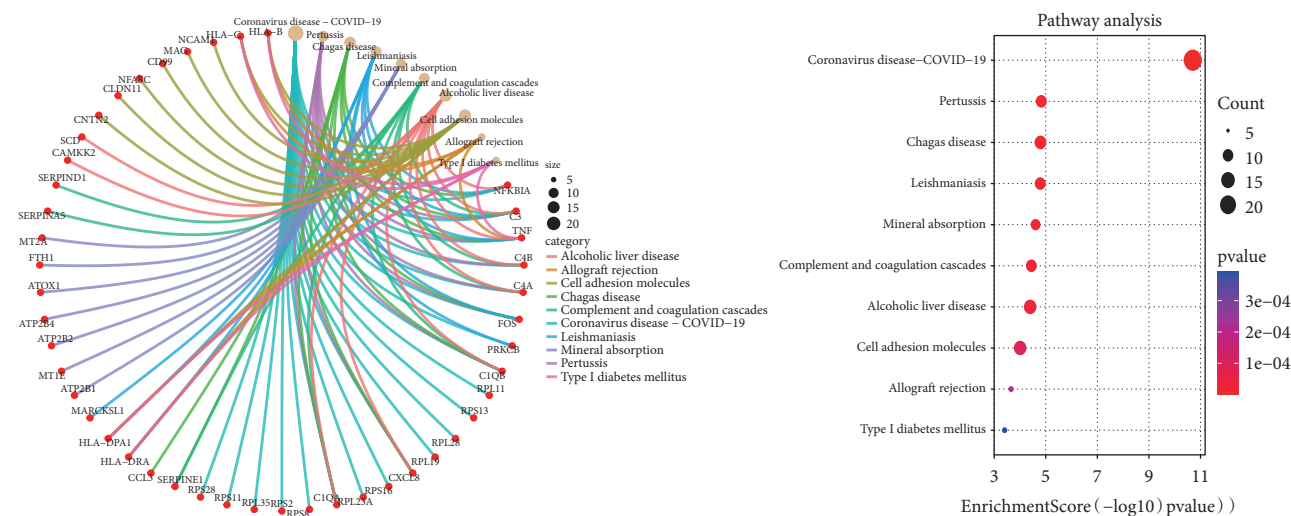


图 15 癫痫核心靶点 KEGG 信号通路富集分析图

将构建好的核心靶点-药物成分-中药网络再次进行 Cytoscape 可视化并绘制桑基图 (图 16)。

2.6 分子对接验证

本研究采用 CB-DOCK2 进行分子对接, 以“Vina score”参数作为量化指标评估关键靶点蛋白与药物有效成分间相互作用强度, 负值越小代表结合越稳定, 通常 ≤ -5.0 认为有潜在结合活性。本研究完成了 7 种活性小分子与 6 个核心靶点的分子对接分析, 共筛选得到 7 组可自发结合的配体-靶点对, 结果如表 2 所示, 所有成功对接的组合均表现出了显著的结合活性, 其中 4 个配对组合呈现

出极强的结合能力, 其亲和力值低于 -7.0 kcal/mol, 表明所筛选的入血成分和靶蛋白间可能有强对接活性, 对这 7 对组合进行对接结果展示 (图 17)。

3 讨论

EP 的病理过程涉及多重级联反应, 包括离子通道异常、神经递质失调、神经炎症与免疫紊乱、血脑屏障功能损伤、海马硬化与神经元凋亡等多个环节^[12, 13]。本研究所筛选出的核心靶点均不同程度地参与了上述病理过程: *CCL3* 作为神经炎症级联反应的关键始动趋化因子, 其高表达可通过

CCR5 轴介导外周炎症细胞跨血脑屏障浸润,同时诱导脑内小胶质细胞向 M1 型极化,促进促炎因子释放、放大炎症损伤^[14]; EP 病理过程中,神经炎症与血脑屏障损伤可相互促进、形成恶性循环,已有缺血性卒中研究证实 *SERPINE1* 可参与炎症细胞招募与血脑屏障功能调控^[15],推测其在 EP 也存在类似作用,且效应随病理阶段发生变化;而 *AGT* 通过激活中枢 RAS 通路参与这一过程。与此同时,*GJB1* 的异常表达可能通过影响少突胶质细胞缝隙连接功能、破坏髓鞘稳态,间接干扰海马神经环路兴奋性;而 *CALB1* 的表达下调则导致神经元胞内钙缓冲能力缺失,引发钙超载与谷氨酸兴奋性毒性,二者协同打破了神经元电活动与钙稳态的生理平衡,显著降低 EP 发作阈值^[16]; *LTF* 作为内源性神经保护因子,已在神经系统疾病中被证实可通过激活 HIF-1 α /EPO 轴和 Keap1/Nrf2 通路发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡作用^[17],推测癫痫灶中 *LTF* 表达不足可能削弱对病理级联反应的拮抗能力。上述 6 个核心基因全面覆盖了神经炎症、血脑屏障损伤等癫痫发病的全链条核心病理环节,不仅与近年来癫痫发病机制的前沿研究结论契合,验证了本研究生物信息学分析结果的可靠性与科学性,更为后续采用逆向网络药理学策略、筛选能同时靶向调控上述核心靶点的中药活性成分、设计多靶点协同干预的抗癫痫新中药制剂提供了精准的分子锚点与明确的干预方向。

基于前述 6 个 EP 核心致病靶点逆向筛选获得的阿托品、茯苓酸、巴马汀/掌叶防己碱、东莨菪碱、3-甲基槲皮素、脱氧胆酸、鸦胆子苦醇 7 种活性成分,可通过多维度、多靶点协同干预 EP 发生发展的全链条核心病理过程,有效地调控 *LTF*、*GJB1*、*CCL3*、*SERPINE1*、*CALB1*、*AGT* 的异常表达,逆转癫痫灶内兴奋-抑制失衡,为抗 EP 新制剂的研发提供了明确的活性物质基础。其中,阿托品与东莨菪碱作为中枢 M 胆碱受体拮抗剂,可通过调控中枢胆碱能系统抑制神经元异常同步化放电,推测其可能进一步减轻神经炎症介导的血脑屏障损伤,改善神经元兴奋性亢进^[18];茯苓酸可以通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥抗炎活性,推测其可能进一步下调 *CCL3*、*SERPINE1* 等促炎与血脑屏障相关分子的表达水平,抑制小胶质细胞过度活化、减轻血脑屏障渗漏,并改善海马神经元的氧化应激与凋亡^[19];巴马汀/掌叶防己碱可抑制 MAPK 通路激活减少促炎因子释放,恢复脑内兴奋-抑制稳态^[20];3-甲基槲皮素在炎症模型中已被证实具有抗氧化与

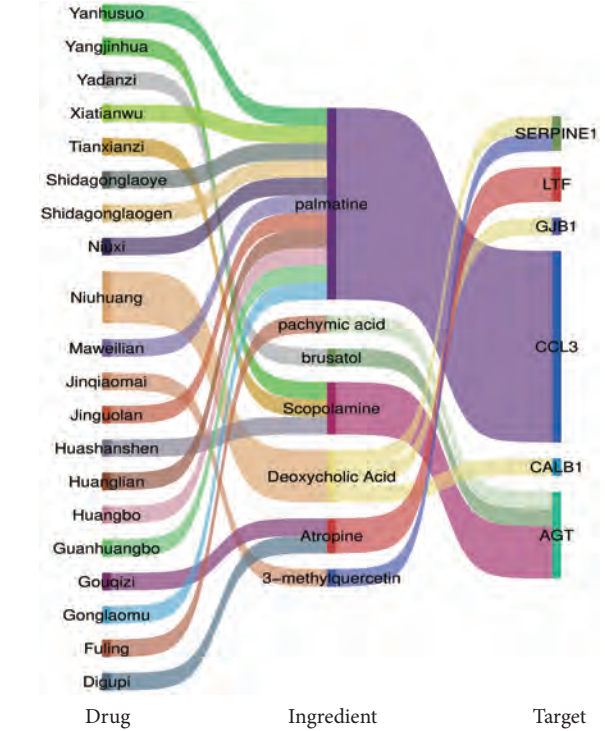


图 16 核心靶点-有效成分-中药调控网络桑基图

表 2 核心靶点与活性成分的分子对接结果 (Vina score, kcal/mol)

	LTF	AGT	CCL3	SERPINE1	CALB1	GJB1
阿托品	-	-	-	-	-	-
茯苓酸	-	-6.9	-	-	-	-
巴马汀/掌叶防己碱	-	-	-6.4	-	-	-
东莨菪碱	-	-	-	-	-	-
3-甲基槲皮素	-	-	-	-7.0	-	-
脱氧胆酸	-	-	-	-6.7	-8.2	-7.5
鸦胆子苦醇	-	-7.5	-	-	-	-

注：“-”代表无结合活性

抗炎活性^[21],推测其可能通过相关通路在 EP 中发挥神经保护作用;有研究发现脱氧胆酸在癫痫患者脑脊液中水平升高,与认知功能障碍呈正相关,可通过激活 FXR/Nrf2-HO-1 信号通路促进海马神经元铁死亡,加剧癫痫进展^[22];网络药理学预测提示,鸦胆子苦醇可能通过调控 Nrf2 和 NF- κ B 相关通路发挥抗癫痫作用,但现有实验研究证实鸦胆子苦醇为 Nrf2 通路抑制剂,尚无充分证据支持其可直接抑制 NF- κ B 激活,其确切作用机制仍需后续实验验证^[23]。

基于核心靶点-有效成分的逆向匹配,本研究最终筛选出延胡索、洋金花、鸦胆子、夏天无等 20 味中药。牛黄多应用于伴有高热、神昏、抽搐等

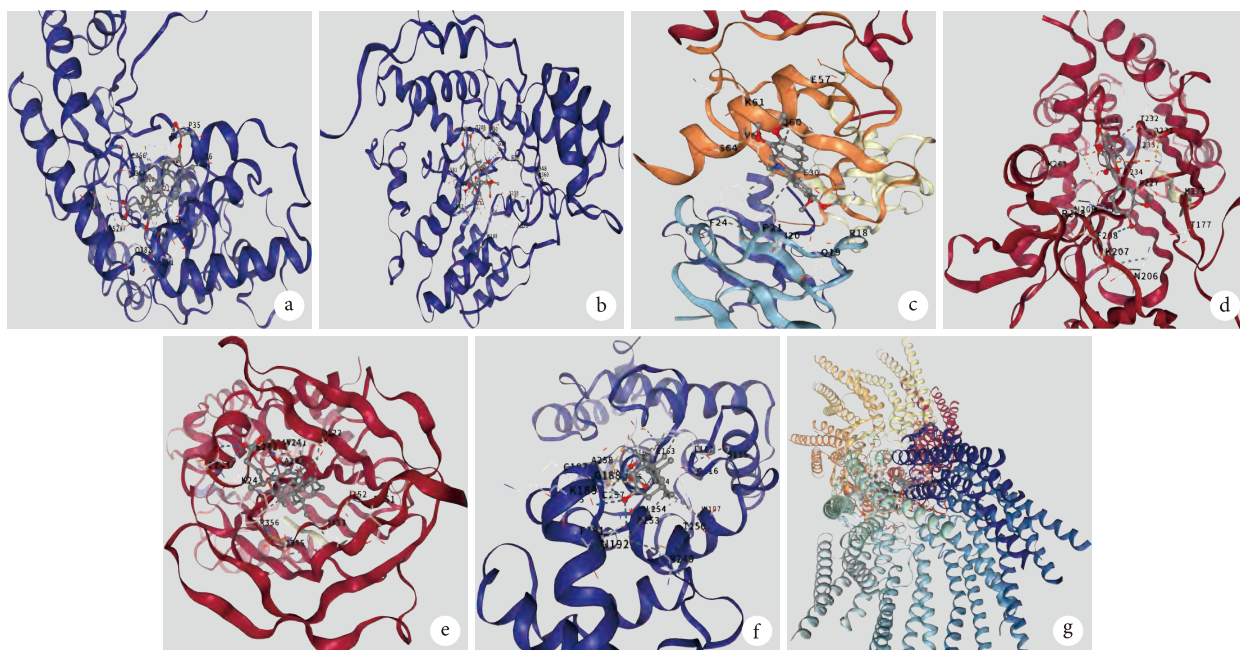


图 17 核心靶点与活性成分分子对接模式图

(a) pachymic acid-AGT (-6.9 kcal/mol), (b) brusatol-AGT (-7.5 kcal/mol), (c) palmatine-CCL3 (-6.4 kcal/mol), (d) 3-methylquercetin - SERPINE1 (-7.0 kcal/mol), (e) Deoxycholic Acid -SERPINE1 (-6.7 kcal/mol), (f) Deoxycholic Acid-CALB1, (g) Deoxycholic Acid-GJB1

EP 急症患者中；黄连、黄柏、关黄柏均富含小檗碱，而延胡索、夏天无分别以延胡索乙素、原阿片碱为主要活性成分，都可归于异喹啉类生物碱，已有实验研究证实此类成分可通过多靶点、多通道产生抗癫痫作用^[7, 24]；天仙子、华山参、洋金花均富含东莨菪碱、阿托品等莨菪烷类生物碱，该类成分可通过阻断中枢 M 胆碱受体，发挥抑制癫痫样放电的潜在作用^[25]；茯苓的核心活性成分主要包括茯苓多糖与总三萜类物质，其中茯苓酸是三萜类的代表性药效成分，茯苓酸可调控中枢神经递质平衡，同时可通过清除氧自由基、抑制氧化应激来减轻神经损伤^[19]。功劳木、枸杞子、牛膝、马尾连、十大功劳叶、十大功劳根等药材目前尚未在癫痫临床治疗中普及应用，但它们所含活性成分具有潜在抗癫痫药理效应，其中功劳木与马尾连富含的小檗碱、枸杞子所含的枸杞多糖等，可通过调控中枢神经递质平衡、抑制神经炎症等途径发挥神经保护作用，值得未来进一步挖掘其在 EP 治疗中的应用价值^[13]。

尽管本研究基于 GEO 数据库与逆向网络药理学策略，系统预测了治疗 EP 的潜在中药组方，并通过分子对接初步验证了核心成分与靶点的结合活性，但存在一定局限性。本研究所用的 GEO 数据集均来自脑切片样本，导致筛选出的靶点缺乏外周免疫和全身性炎症反应的验证。虽然数据库涵盖大量化合物-基因相互作用信息，但中药成分的体内代谢过程复杂，实际入血成分、代谢产物及其

与靶点的真实结合模式可能与所用的原型成分存在差异。同时未来可考虑开展细胞和动物水平实验，检测核心成分对关键靶点的调控作用，以及对递质失调、神经炎症免疫等的影响。未来可结合中药配伍的协同增效与减毒关系、药性理论、方剂结构及辨证分型差异，依据 EP 的不同证型（如风痰闭阻、肝风内动、肝肾阴虚）预测针对性组方，挖掘具有协同作用的配伍与核心方剂结构。

4 结语

综上，本研究基于逆向网络药理学方法，构建了以免疫炎症调控为核心的多靶点中药组合网络。对 EP 具有潜在治疗作用的中药有延胡索、洋金花、鸦胆子、天仙子等，其关键活性成分茯苓酸、巴马汀（掌叶防己碱）、鸦胆子苦醇、东莨菪碱等可能通过调控 *SERPINE1*、*LTF*、*GJB1*、*CCL3*、*CALB1* 等靶点作用于 MAPK、TLR4/NF- κ B 等通路发挥作用。本研究为临床用药及新药研发提供理论指导。但此方法仍存在一定局限，期待未来的研究能够融合更多学科和技术方法并加强实验验证，提高预测的可靠性和准确性，从而更好地指导临床实践。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 尤熙铨、王卓、张琴琴、尹文敏、李俞颖、赵路清、杨建仲对研究设计、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 Bandopadhyay R, Singh T, Ghoneim MM, *et al.* Recent developments in diagnosis of epilepsy: scope of microRNA and technological advancements. *Biology (Basel)*, 2021, 10(11): 1097.
- 2 李志强, 张鸿. 耐药性癫痫的研究进展. *癫痫杂志*, 2022, 8(4): 342-347.
- 3 王薇薇, 吴逊. 脑网络理论在癫痫临床中的意义及应用. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 66-72.
- 4 Tao F, Cai Y, Deng C, *et al.* A narrative review on traditional Chinese medicine prescriptions and bioactive components in epilepsy treatment. *Ann Transl Med*, 2023, 11(2): 129.
- 5 Tabassum S, Shorter S, Ovsepien SV. Analysis of the action mechanisms and targets of herbal anticonvulsants highlights opportunities for therapeutic engagement with refractory epilepsy. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(6): 761-771.
- 6 Lin CH, Hsieh CL. Chinese Herbal Medicine for Treating Epilepsy. *Front Neurosci*, 2021, 15: 682821.
- 7 袁旭, 李政, 王晓天, 等. 中药及其有效成分在抗癫痫中的作用与机制. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 9-18.
- 8 Dai P. Protective effects of curcumin on epileptic rodent models by alleviating oxidative stress and inflammation: a meta-analysis and mechanism exploration. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1602716.
- 9 宋雨檬, 赵克明, 杨闯, 等. 基于逆向网络药理学及分子对接探讨人偏肺病毒感染的发病机制及中药组方预测. *实用中医内科杂志*, 2026, 40(1): 37-40+159-166.
- 10 周文文, 司丽君, 郭君婷, 等. 基于网络药理学与体内外模型探讨癫痫合剂抗癫痫的作用机制. *中药药理与临床*, 2026, 42(2): 25-35.
- 11 刘铮楷, 艾进伟, 陈双舟, 等. 整合加权基因共表达网络分析与人工神经网络的骨关节炎-类风湿性关节炎线粒体关键基因预测模型构建及靶向中药预测. *中国药理学杂志*, 2026, 61(5): 536-551.
- 12 Du X, Wang Y, Wang X, *et al.* Neural circuit mechanisms of epilepsy: maintenance of homeostasis at the cellular, synaptic, and neurotransmitter levels. *Neural Regeneration Research*, 2026, 21(2): 455-465.
- 13 郭鸿儒, 陈燕惠. 炎症免疫与癫痫. *癫痫杂志*, 2021, 7(5): 426-430.
- 14 Arisi GM, Foresti ML, Katki K, *et al.* Increased CCL2, CCL3, CCL5, and IL-1 β cytokine concentration in piriform cortex, hippocampus, and neocortex after pilocarpine-induced seizures. *J Neuroinflammation*, 2015, 2(12): 129.
- 15 Pu Z, Bao X, Xia S, *et al.* Serpine1 regulates peripheral neutrophil recruitment and acts as potential target in ischemic stroke. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2649-2663.
- 16 Qi Y, Cheng H, Wang Y, *et al.* Revealing the precise role of calretinin neurons in epilepsy: we are on the way. *Neurosci Bull*, 2022, 38(2): 209-222.
- 17 Zakharova ET, Sokolov AV, Pavlichenko NN, *et al.* Erythropoietin and Nrf2: key factors in the neuroprotection provided by apo-lactoferrin. *Biometals*, 2018, 31(3): 425-443.
- 18 汤景翔, 王青, 雷鹏. 东莨菪碱的中枢药理机制研究进展. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2023, 43(8): 1161-1171.
- 19 吁诚铭, 李金平, 胡先明. 茯苓皮提取物抑制癫痫活性作用. *中成药*, 2017, 39(6): 1288-1290.
- 20 Shi Z, Han L, Yang H, *et al.* From traditional remedy to modern therapy: a comprehensive review of palmatine's multi-target mechanisms and ethnopharmacological potential. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1624353.
- 21 Karancsi Z. The impact of quercetin and its methylated derivatives 3-o-methylquercetin and rhamnazin in lipopolysaccharide-induced inflammation in porcine intestinal cells. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2022, 11: 1265.
- 22 Li X, Ji J, Li J, *et al.* Gut microbiota-bile acid metabolic disorder involved in the cognitive impairments in epilepsy through HO-1 dependent ferroptosis. *J Pharm Anal*, 2025, 15(11): 101291.
- 23 王文敏, 吴佳辉, 石凌钰, 等. 鸦胆子中苦木素类成分及其抗炎机制的研究进展. *中国野生植物资源*, 2024, 43(9): 88-95.
- 24 Jivad N, Heidari-Soureshjani S, Bagheri HS, *et al.* Anti-seizure effects and mechanisms of berberine: a systematic review. *Curr Pharm Biotechnol*, 2024, 25(17): 2253-2265.
- 25 Meller S, Käufer C, Gailus B, *et al.* Scopolamine prevents aberrant mossy fiber sprouting and facilitates remission of epilepsy after brain injury. *Neurobiol Dis*, 2021, 158: 105446.

收稿日期: 2026-05-31 修回日期: 2026-06-17



• 论 著 •

癫痫儿童青少年体力活动水平现状及影响因素分析

杨洁¹, 陈嘉玲², 王金霞³

1. 上海市儿童医院 重症医学科爱心病房 (上海 200040)

2. 上海市儿童医院 重症医学科 (上海 200040)

3. 上海市儿童医院 科研部临床研究中心 (上海 200040)

【摘要】 目的 调查癫痫儿童青少年体力活动水平现状, 并分析其影响因素。**方法** 采用便利抽样法, 对 2023 年 5 月—2023 年 9 月在上海市儿童医院癫痫中心就诊的患儿使用国际体力活动问卷短卷调查其体力活动水平, 可能的影响因素则使用蒙特利尔认知评估量表、焦虑、抑郁自评量表以及青少年癫痫患者生活质量量表进行调查, 对人口学资料及疾病相关资料进行病历系统回顾性收集。采用单因素分析、有序 Logistic 回归分析筛选癫痫儿童青少年体力活动水平的最终影响因素。**结果** 收集有效问卷 60 份, 癫痫儿童青少年总体力活动代谢当量为 1080 (636, 2346) MET-min/周, 远小于 WHO 推荐标准。低体力活动水平 25 例 (41.7%), 中体力活动水平 23 例 (38.3%), 高体力活动水平 12 例 (20%)。单因素分析及有序 Logistic 回归分析显示, 患儿的每次疾病发作持续时间、注意力以及抑郁自评得分是癫痫儿童青少年体力活动水平重要的独立影响因素 ($P<0.05$)。**结论** 癫痫儿童青少年体力活动水平较低。家长及学校应指导患儿合理分配注意力; 医务人员应帮助患儿积极控制疾病发作时间, 同时需关注癫痫共患注意缺陷多动障碍, 并及时识别癫痫患儿的抑郁情绪, 加强对癫痫儿童青少年体力活动的管理, 以促进开展积极的身体活动。

【关键词】 癫痫; 儿童青少年; 体力活动; 影响因素; 护理

The status and influencing factors of physical activity level in children and adolescents with epilepsy

YANG Jie¹, CHEN Jialing², WANG Jinxia³

1. Love Ward, Department of Critical Care Medicine, Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China

2. Department of Critical Care Medicine, Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China

3. Clinical Research Center, Scientific Research Department, Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China

Corresponding author: CHEN Jialing, Email: chenjl@shchildren.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the current status of physical activity levels among children and adolescents with epilepsy and analyze the influencing factors. **Methods** A convenience sampling method was used to survey 60 children and adolescents with epilepsy who visited the Epilepsy Center of Shanghai Children's Hospital from May 2023 to September 2023. The International Physical Activity Questionnaire - Short Form was used to assess their physical activity levels. For potential influencing factors, the Montreal Cognitive Assessment Scale, Self - Rating Anxiety Scale, Self - Rating Depression Scale, and Quality of Life Scale for Adolescent Epilepsy Patients were employed for investigation. Demographic data and disease - related information were retrospectively collected from medical records. **Results** Sixty valid questionnaires were collected. The total physical activity metabolic equivalent of children and adolescents with epilepsy was 1080 (636, 2346) MET-min/week, which was much lower than the standard recommended by the WHO. There were 25 cases (41.7%) with low physical activity level, 23 cases (38.3%) with moderate physical activity level, and 12 cases (20%) with high physical activity level. Uni-variate analysis and ordinal logistic regression analysis showed that the duration of each seizure, attention, and self-rating depression scores of the children were important independent



influencing factors for the physical activity level of children and adolescents with epilepsy ($P<0.05$). **Conclusion** Children and adolescents with epilepsy have a relatively low level of physical activity. Parents and schools should guide the children to allocate their attention reasonably. Medical staff should help the children actively control the onset of the disease, pay attention to epilepsy comorbid with attention deficit hyperactivity disorder, identify the depressive emotions of children with epilepsy in time, and strengthen the management of physical activities of children and adolescents with epilepsy, so as to promote active physical activities.

【Key words】 Epilepsy; Children and Adolescents; Physical Activity; Influencing Factors; Nursing Care

癫痫是常见的神经系统疾病之一,因致残率高、病程长,成为世界卫生组织(World Health Organization, WHO)重点防治的神经精神疾病之一^[1]。据统计,全球儿童癫痫患病率约0.9%,我国0~14岁的儿童及青少年癫痫发病率为151/10万例,患病率为3.45‰^[2-3]。癫痫不是单一的疾病实体,而是一种有着不同病因基础、临床表现,以反复癫痫发作为共同特征的慢性脑部疾病状态^[4]。因其病因复杂,发作类型多样,目前治疗癫痫的方法主要有外科治疗、药物治疗等。但由于伴随着有创、较多的副作用、依从性差等问题,身体活动作为非药物疗法补充替代医学方式的辅助治疗^[5],逐渐在癫痫患者中得到关注。尽管适量的身体活动是WHO提出的四大基石之一^[6],对儿童青少年有着显著益处,多年来,传统观点认为癫痫患者运动期间存在受伤的风险,癫痫患者一直不被鼓励参加体育活动。研究表明,癫痫儿童青少年身体活动水平远低于同龄人及推荐体育活动标准^[7-9]。且国内对于癫痫儿童青少年的身体活动研究多为综述,调查及干预性研究较少。因此,本文旨在利用成熟的量表及问卷调查目前癫痫儿童青少年体力活动的水平,并分析其影响因素,以期为后期临床开展针对性的干预措施提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 调查对象

选取2023年5月—2023年9月在某三甲儿童医院癫痫中心就诊的患儿为研究对象。

1.1.1 纳入标准 ①根据国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)的国际癫痫分类和癫痫综合征标准诊断为癫痫的患者;②年龄为11~17岁;③2年内至少有1次发作或脑电图痫样放电;④病程超过1年;⑤能正常沟通交流,具备中文阅读及书写能力;⑥自愿参加本研究。

1.1.2 排除标准 ①存在精神行为异常,既往有明确诊断的精神疾病病史;②近期遭受严重创伤(如

严重家庭变故、近期接受外科手术等);③存在其他可能影响生活质量的疾病(如恶性肿瘤、脑炎等)。

依据横断面研究对样本量的要求,用于多因素Logistic回归分析时,样本量至少为自变量数目的5~10倍。本研究涉及11个自变量,按10倍估算并考虑10%的无效率,理论最小样本量应为 $11 \times 10 \div (1-0.1) \approx 122$ 例。由于本研究受客观因素影响,实际仅纳入符合标准的受试者60例。因此,本研究属于探索性分析,结果主要提示趋势,后续需扩大样本量验证。本研究获得医院伦理委员会批准(2021R094-E01),所有调查对象均签署知情同意书。

1.2 调查工具

1.2.1 体力活动水平的调查 国际体力活动问卷(international physical activity questionnaire, IPAQ)是目前公认有效,且在国际上较为广泛使用的体力活动水平测量问卷,并已用于中国儿童,具有较好的信效度^[10, 11]。IPAQ由国际体力活动测量工作组^[12]制订,由屈宁宁等^[13]汉化,用于评估个体过去一周的体力活动情况。IPAQ短卷询问过去一周步行、中等强度体力活动、高强度体力活动的活动频率(d/w)和每天累计的时间(min/d),以代谢当量(metabolic equivalents, MET)作为体力活动水平的计算依据,个体每周某种强度体力活动水平=该体力活动对应的MET赋值×每周频率(d/w)×每天时间(min/d),3种强度体力活动水平相加即为总体活动水平。个体体力活动水平分组标准:高水平为各类高强度体力活动 ≥ 3 d且每周总体活动水平 $\geq 1\,500$ MET-min/w,或3种强度的体力活动合计 ≥ 7 d且每周总体活动水平 $\geq 3\,000$ MET-min/w;中水平为每天至少20min的各类高强度体力活动,合计 ≥ 3 d,或每天至少30min的各类中等强度或步行类活动,合计 ≥ 5 d,或3种强度的体力活动合计 ≥ 5 d,且每周总体活动水平 ≥ 600 MET-min/w;低水平为无任何体力活动或不满足以上中、高等标准^[14]。

1.2.2 影响因素的收集

1.2.2.1 一般资料调查表 文献回顾结合专家意见,编制一般资料调查表,包括人口学资料,如性别、年龄、居住地等;回顾性收集疾病相关资料,如癫痫种类、疾病病程、每次疾病发作时间、服用抗癫痫药物种类等。

1.2.2.2 认知功能 蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)是一种对轻度认知功能障碍进行快速筛查的测评工具,是由 Nasreddine 等^[15]根据临床经验及简易精神状态检查的认知项目设置和评分标准制定的,已广泛应用于癫痫儿童青少年的认知评估中^[16, 17]。本研究使用蒙特利尔认知评估量表(北京版)评估癫痫儿童青少年的认知功能。北京版 MoCA^[18]是在原版的基础上经批准翻译修订而成,包含视空间与执行功能(5分)、命名(3分)、注意力(6分)、语言(3分)、抽象(2分)、延迟回忆(5分)、定向(6分),总分30分。受教育年限 ≤ 12 年则加1分,最高分为30分, ≥ 26 分为正常。

1.2.2.3 抑郁自评得分 使用抑郁自评量表评估癫痫儿童青少年的抑郁倾向。抑郁自评量表^[19](self-rating depression scale, SDS)由 Zung K 编制于1965年,共20个项目。按症状出现频度评定分为1~4个等级:1为“没有或很少时间”,4为“绝大部分或全部时间”,主要统计指标为总分。由患儿根据自己最近1周的实际情况自行评定填写。中国常模标准分的分界值为53分, ≥ 53 分表明有抑郁倾向。

1.2.2.4 焦虑自评得分 使用焦虑自评量表评估癫痫儿童青少年的焦虑情绪。焦虑自评量表^[19](self-rating anxiety scale, SAS)由 Zung K 于1971年编制,共20个项目,主要评定依据为项目所定义的症状出现的频度分1~4级,使用计分方法同 SDS。中国常模标准分的分界值为50分, ≥ 50 分表明存在焦虑情绪。

1.2.2.5 生活质量 使用青少年癫痫患者生活质量问卷(quality of life in epilepsy inventory for adolescents, QOLIE-AD-48)对患儿的生活质量进行调查。QOLIE-AD-48是由美国耶鲁大学医学院 Cramer^[20]专门针对青少年癫痫患者设计,由王梦阳^[21]汉化翻译而成。该问卷共8个分量表48个条目。其中癫痫的影响12个条目,记忆/注意力10个条目,对癫痫的态度4个条目,躯体功能5个条目,羞耻感6个条目,社会支持4个条目,学校表现4个条目,健康感知3个条目。分量表分数和总

分数从0~100分,分数越高表明生活质量越好。量表总的 Cronbach's α 系数为0.92,重测信度为0.81^[22]。

1.3 资料收集与质量控制方法

按照纳排标准选取2023年5月—2023年9月在上海市儿童医院癫痫中心就诊的患儿,使用医院电子病历系统收集疾病相关资料。调查前对调查员体力活动评估方法、MOCA使用方法及问卷的填写方式进行统一培训。向患儿及家属解释本研究的目的、意义及问卷填写方法,取得患儿及家长的知情同意。调查过程中使用规范用语指导填写,避免出现引导性用语。问卷完成后,调查员检查有无缺漏,发现漏填或有误时,及时与患儿核对确认。回收后剔除答案完全相同、条目回答缺失率 $\geq 10\%$ 、与客观事实明显有误的问卷。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据整理和分析。单因素分析时,计量资料符合正态分布采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组不同体力活动的组间比较采用 ANOVA; 计量资料不符合正态分布采用中位数 M (Q1, Q3) 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料采用频数及百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验。单因素分析中有统计学意义的变量,采用 logistic 回归模型筛选影响癫痫儿童青少年体力活动水平的独立危险因素,采用 Bonferroni 法对独立危险因素行组间两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义

2 结果

2.1 癫痫儿童青少年体力活动水平现状

本研究共发放64份问卷,回收64份,删除统一作答、缺失数据 $\geq 10\%$ 的问卷共4份,获得有效问卷60份。其中男性34例,女性26例,平均年龄(13 ± 2.04)岁。癫痫儿童青少年体力活动总体平均水平为1080(636, 2346) MET-min/周,不同强度体力活动水平详见表1。

2.2 不同体力活动水平的癫痫儿童青少年一般资料对比

不同体力活动水平的癫痫儿童青少年一般资料对比分析显示,每次疾病发作时间不同长度的患者,其体力活动水平差异具有统计学意义($P < 0.01$),而在性别($P = 0.066$)、年龄($P = 0.873$)、家庭居住地($P = 0.956$)、癫痫种类($P = 0.653$)、疾病病程($P = 0.513$)、服用抗癫痫发作药物种类($P = 0.067$)等方面,不同体力活动水平的癫痫患儿之间无统计学差异,详见表2。

表 1 癫痫儿童青少年体力活动水平现状

体力活动水平	例数 (%)	代谢当量 (MET·min/周)[M(Q ₁ , Q ₃)]
低体力(步行)活动	25 (41.7%)	568.5 (362.18, 855)
中等强度体力活动	23 (38.3%)	1 377 (805, 1 671)
高强度体力活动	12 (20%)	3 924.75 (2 593, 5 466)
总计	60	1 080 (636, 2 346)

表 2 不同体力活动水平的癫痫儿童青少年一般资料对比

变量	体力活动水平 (构成比%)			卡方	P值
	低水平	中水平	高水平		
性别				3.441	0.179
男	11 (44.0)	14 (60.9)	9 (75.0)		
女	14 (56.0)	9 (39.1)	3 (25.0)		
年龄				4.649	0.098
≤12岁	12 (48.0)	16 (69.6)	4 (33.3)		
12~18岁	13 (52.0)	7 (30.4)	8 (66.7)		
家庭居住地				2.998	0.558
大城市	12 (48.0)	11 (47.8)	6 (50.0)		
中小城市	7 (28.0)	9 (39.1)	2 (16.7)		
农村	6 (24.0)	3 (13.0)	4 (33.3)		
癫痫种类				4.257	0.119
全面性发作	5 (20)	10 (43.5)	2 (16.7)		
局灶性发作	20 (80)	13 (56.5)	10 (83.3)		
疾病病程				0.492	0.974
≤3年	8 (32.0)	9 (39.1)	5 (41.7)		
3~5年	8 (32.0)	6 (26.1)	3 (25.0)		
>5年	9 (36.0)	8 (34.8)	4 (33.3)		
每次疾病发作持续时间				7.278	0.026 [*]
≤1 min	9 (36.0)	12 (52.2)	10 (83.3)		
>1 min	16 (64.0)	11 (47.8)	2 (16.7)		
服用抗癫痫发作药物种类				4.814	0.090
1种	14 (56.0)	14 (60.9)	11 (91.7)		
2种及以上	11 (44.0)	9 (39.1)	1 (8.3)		

注: *P<0.05

2.3 癫痫儿童青少年不同体力活动水平在认知水平、焦虑、抑郁及生活质量上的差异性分析

本研究对癫痫儿童青少年的测评中,认知功能正常者 40 例 (66.67%),存在抑郁情绪者 15 例 (25%),存在焦虑情绪者 11 例 (18.33%),生活质量总分均值为 (78.83±10.03)。癫痫儿童青少年不同体力活动水平在认知水平、焦虑、抑郁及生活质量上的差异性分析表明,患儿体力活动水平在认知

功能中的注意力 (P=0.35) 以及抑郁自评得分 (P=0.014) 上有显著差异,详见表 3。

2.4 癫痫儿童青少年体力活动水平多因素分析

将患儿体力活动水平作为因变量,上述分析中有统计学意义的变量作为自变量使用有序 Logistic 回归分析,结果显示,每次疾病发作时间 (P=0.024)、注意力 (P=0.036) 以及抑郁自评得分 (P=0.011) 是癫痫儿童青少年体力活动水平的独立影响



表 3 不同体力活动水平在认知功能、焦虑、抑郁及生活质量上的差异

项目	分值 [$\bar{x} \pm s / M(Q_1, Q_3)$]	体力活动水平[$\bar{x} \pm s / M(Q_1, Q_3)$]			统计值	P值
		低水平	中水平	高水平		
认知功能	27 (24, 28)	27 (24, 28)	26 (25, 27)	26.5 (21, 28)	H=1.125	0.570
视空间与执行功能	4.07 $\pm$ 1.12	4.12 $\pm$ 0.97	4 $\pm$ 1.24	4.08 $\pm$ 1.24	F=0.068	0.934
命名	3 (3, 3)	3 (3, 3)	3 (3, 3)	3 (3, 3)	H=1.320	0.517
延迟回忆	4 (3, 5)	4 (3, 5)	4 (2, 5)	4 (1, 4)	H=1.775	0.412
注意力与计算力	5.6 $\pm$ 0.69	5.64 $\pm$ 0.7	5.78 $\pm$ 0.52	5.17 $\pm$ 0.83	F=3.442	0.039*
语言	3 (2, 3)	3 (2, 3)	2 (2, 3)	3 (2, 3)	H=3.798	0.150
抽象	0.98 $\pm$ 0.73	1.04 $\pm$ 0.73	0.91 $\pm$ 0.67	1.00 $\pm$ 0.83	F=0.183	0.834
定向	5.27 $\pm$ 0.84	5.32 $\pm$ 0.69	5.30 $\pm$ 0.82	5.08 $\pm$ 1.16	F=0.351	0.706
焦虑自评得分	41 (33, 46.75)	40 (34.25, 47.75)	41 (33, 47)	44 (33, 49.75)	H=0.143	0.931
抑郁自评得分	45.26 $\pm$ 10.52	49.54 $\pm$ 10.19	43.76 $\pm$ 8.90	39.33 $\pm$ 10.94	F=4.641	0.014*
生活质量总分	73.83 $\pm$ 10.03	70.52 $\pm$ 9.02	74.12 $\pm$ 8.02	77.19 $\pm$ 13.63	F=1.920	0.157
癫痫影响	93.75 (85.42, 97.92)	93.75 (79.17, 97.92)	91.67 (82.29, 97.92)	94.79 (85.94, 100)	H=1.218	0.544
记忆/注意力	75.55 $\pm$ 15.60	71.63 $\pm$ 12.42	77.38 $\pm$ 17.31	80 $\pm$ 17.55	F=1.370	0.263
对癫痫的态度	33.41 $\pm$ 20.60	29.62 $\pm$ 17.60	32.81 $\pm$ 20.77	41.67 $\pm$ 24.76	F=1.381	0.260
躯体功能	57.09 $\pm$ 22.66	57.17 $\pm$ 20.88	53.50 $\pm$ 21.59	62.92 $\pm$ 27.99	F=0.639	0.532
羞耻感	72.23 (54.17, 88.88)	66.68 (50, 77.8)	72.24 (61.10, 88.90)	88.2 (42.70, 100)	H=2.328	0.312
社会支持	56.63 (48.68, 69.45)	54.62 (47.92, 66.33)	56.93 (50.96, 63.33)	64.57 (47.55, 81.80)	H=1.572	0.456
学校表现	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	100 (81.25, 100)	H=1.209	0.546
健康感知	75 (58.33, 91.67)	66.67 (58.33, 83.33)	79.17 (66.67, 97.92)	87.5 (60.42, 97.92)	H=4.990	0.083

注: *P<0.05

因素, 结果见表 4。

2.5 癫痫儿童青少年不同体力活动水平影响因素的组间比较

为进一步探讨癫痫儿童青少年体力活动水平与每次疾病发作持续时间、注意力及抑郁情绪之间的关系, 采用 Bonferroni 法行事后两两比较提示: 体力活动低水平组和高水平组在患儿每次疾病发作时间上有显著差异 ($P=0.026$), 低水平组中每次疾病发作时间 $\leq 1\text{min}$ 者占比 36%, $>1\text{min}$ 者占比达 64%; 高水平组每次疾病发作时间 $\leq 1\text{min}$ 者占比 83.3%, 而 $>1\text{min}$ 者占比仅 16.7%, 见图 1a。癫痫儿童青少年的中、高等体力活动水平在患儿的注意力中有统计学差异 ($P=0.032$), 见图 1b。低体力活动水平和高体力活动水平在患儿的抑郁自评得分上差异有统计学意义 ($P=0.014$), 见图 1c。

3 讨论

3.1 癫痫儿童青少年体力活动以低水平居多

癫痫是一种常见的慢性疾病。根据我国对于

表 4 癫痫儿童青少年体力活动水平有序 Logistic 回归

项目	OR (95%CI)	P值
每次疾病发作持续时间		
$\leq 1\text{min}$	3.553 (1.179, 10.710)	0.024*
$>1\text{min}$	0 ^a —	—
注意力	0.413 (0.181, 0.943)	0.036*
抑郁自评得分	0.929 (0.878, 0.983)	0.011*

注: 模型拟合 $P=0.000$, 平行线检验 $P=0.663$; a 参数冗余, 设置为 0

慢性病患者身体活动指南^[23], 在身体允许的情况下, 可参照同龄人群的身体活动推荐; 如身体不允许, 仍鼓励根据自身情况进行规律的身体活动。本研究采用自我报告的方法对癫痫儿童青少年的体力活动水平进行调查, 发现该群体总体力活动代谢当量为 1 080 (636, 2 346) MET-min/周, 远小于 WHO 关于儿童青少年身体活动及久坐行为指南中对正常儿童青少年要求的平均每天至少进行 60 分钟中高强度体力活动 (1 680 ~ 3 360 MET-min/周)

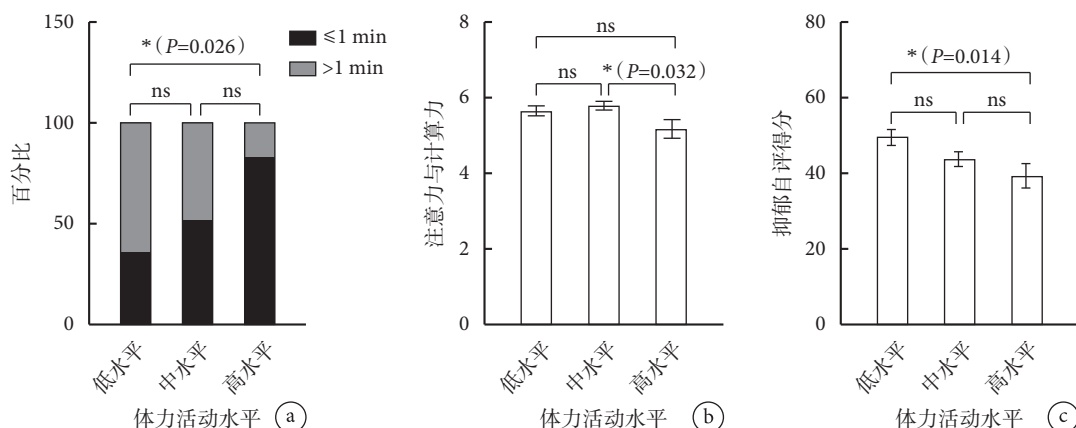


图1 不同体力活动各类组件比较

a. 不同体力活动水平患儿的每次疾病发作持续时间的组间比较; b. 不同体力活动水平患儿的注意力的组间比较; c. 不同体力活动水平患儿的抑郁自评得分组间比较

的标准^[24],与国内学者何斌等^[9]使用计步器调查学龄前癫痫儿童身体活动水平的结果一致。本次调查中仅 20 例 (33.3%) 患儿达到了 WHO 的标准,低于加拿大学者 Jeffrey Do 等^[25]对癫痫儿童身体活动调查中达到标准的患儿比例 (38%)。根据国际体力活动问卷对个体体力活动水平分组标准,本研究癫痫儿童青少年低体力活动水平者达 41.7%,中高体力活动水平者仅有 58.3%,体现癫痫儿童青少年各类运动参与不足,总体静坐时间较长,中高水平的身体活动有待提高,这与曹沅等^[26]学者观点一致。

3.2 每次疾病发作时间是癫痫儿童青少年体力活动水平的影响因素之一

有研究表明,每次癫痫发作时间越长,患儿的久坐时间就越长^[27]。本研究结果表明,相对于每次疾病发作持续时间>1 min 的癫痫儿童青少年,发作时间≤1 min 的患儿,其体力活动水平更高。每次癫痫发作持续时间会显著影响癫痫儿童青少年的体力活动水平。这可能与每次癫痫发作时间越久,患儿对疾病的态度越消极,病耻感越强^[28],从而影响其躯体功能,导致其不愿积极参与体力活动有关^[29]。张洋铭等^[30]研究发现,癫痫患者体力活动水平与病耻感具有相关性,病耻感越强,其体力活动水平越低。ILAE 建议应充分考虑患者癫痫发作的持续时间、疾病的严重程度以及个人对接受风险的态度等鼓励其参与特定的活动^[31]。

3.3 注意力对癫痫儿童青少年体力活动水平有影响

注意是心理活动对一定对象的指向和集中,由持续注意、注意选择和注意分配三部分组成^[32]。本研究显示,注意力与癫痫儿童青少年体力活动水平具有相关性,在中高水平体力活动的癫痫儿童青少年中,注意力水平越高,其体力活动水平越低。中

高水平体力活动往往需要较高的注意力^[33]。可能与在人的精力有限的前提下,加上家庭、学校等社会环境作用下,癫痫儿童青少年更多的将其注意力分配在学习作业中,从而导致较少的注意力分配至体力活动中。同时,高注意力水平的患儿,由于消耗精力过多,可能会导致体力不足,从而导致体力活动水平较低有关。另外,注意缺陷多动障碍 (attention deficit-hyperactivity disorder, ADHD) 也是癫痫儿童最常见的共患病,发生率约 30%~40%,其表现为患儿注意力存在缺陷且具有冲动多动症状^[4]。这可能是高体力活动水平组的患儿其注意力反而较低的原因。

3.4 抑郁情绪影响癫痫儿童青少年的体力活动水平

本研究显示,抑郁自评得分较高的癫痫儿童青少年体力活动水平较低。癫痫儿童青少年的低体力活动水平和高体力活动水平间抑郁自评得分有显著差异,表明抑郁情绪可能直接阻碍癫痫儿童青少年体力活动的开展。抑郁障碍是癫痫最常见的共患病之一^[4],青少年癫痫患者抑郁的平均患病率为 28.2%^[34],这与癫痫反复发作导致人体神经递质谷氨酸过度兴奋表达,以及参与情绪认知加工的杏仁体及海马体结构异常相关^[35]。这也是癫痫儿童青少年体力活动水平较低的原因之一。有研究表明,78% 的抑郁患者常有疲乏倦怠等躯体症状^[36],且往往内在动机受损^[37]。因此,缺乏身体活动的内在动机及兴趣,同时伴有疲乏倦怠等躯体症状可能是抑郁自评得分较高的癫痫儿童青少年体力活动水平较低的进一步原因,这与 J Idowu^[38]等研究结果一致。

3.5 癫痫儿童青少年的体力活动水平的影响因素需进一步探究

赵婧等^[23]学者综述表明,患儿的性别、年龄,

癫痫发作的频率以及疾病种类是癫痫儿童青少年身体活动的影响因素。但本研究发现其中关系并不显著。同时,本研究并未发现癫痫儿童青少年体力活动水平与认知功能、生活质量及焦虑情绪存在显著关系,这一结果与宣烨菁等^[39, 40]研究结果有差异,但与Kumar M等^[41, 42]研究结果一致。

由于本研究采用单因素分析筛选变量后纳入多因素回归,这一策略在小样本下可能因检验效能不足而遗漏重要混杂因素,如癫痫严重程度、发作频率、服药情况、家长过度保护等。尽管单因素分析中这些因素 P 值未达到入选阈值,但不能排除其对体力活动水平存在真实影响的可能性。因此,本研究结论应视为探索性关联,而非因果推断。未来需扩大样本量,采用更稳健的变量选择方法进行验证。

4 小结与展望

癫痫儿童青少年体力活动水平以低水平居多,每次疾病发作持续时间、注意力以及抑郁自评得分是其重要的独立影响因素。适当的体力活动对患儿身体素质及癫痫疾病具有积极作用,如提高幸福感及自信心,改善睡眠质量等^[10]。家长、学校应当帮助患儿合理安排时间,鼓励患儿分配适当的注意力在体力活动中,提高体力活动水平。医务人员应当注意筛查癫痫共患ADHD,给予合理的治疗提高注意力,降低冲动多动,促进癫痫儿童青少年正常的体力活动。同时,也要重视癫痫患儿的抑郁情绪,选择合适的治疗方式,避免使用加重抑郁情绪的抗癫痫药物。最后,采取治疗措施,控制疾病发展,减少每次疾病发作时间,降低疾病严重程度。在此基础上加强对癫痫儿童青少年体力活动的管理,从而采取积极有效的干预措施,提供个性化的运动处方,以提升患儿的体力活动水平,从而让更多的癫痫儿童青少年从中获益。本研究为横断面研究,存在一定的局限性,虽然研究对象来自全国各地,但样本来自单中心可能存在偏倚。未来可进行多中心大样本纵向的调查,进一步深入研究影响因素,为提出具有建设意义的干预性措施提供依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 杨洁,陈嘉玲,王金霞对研究设计、文献分析、文章撰写及修改、审核进行了合理分工。

参考文献

- 肖波,周罗. 癫痫最新临床诊疗指南:机遇与挑战并存. 协和医学杂志, 2017, 8(2): 122-126.

- Olusanya BO, Wright SM, Nair MKC, *et al.* Global Burden of Childhood Epilepsy, Intellectual Disability, and Sensory Impairments. *Pediatrics*, 2020, 146(1): e20192623.
- 陈海丽,肖志田,叶敬花,等. 癫痫患者从青少年到成人过渡期护理的研究进展. 中华护理杂志, 2022, 57(1): 118-123.
- 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫分册. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 1-3.
- Pan XW, Zhang XG, Chen XC, *et al.* A survey of application of complementary and alternative medicine in chinese patients with parkinson's disease: a pilot study. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(3): 168-173.
- 世界卫生组织. 关于身体活动有益健康的全球建议: 世界卫生组织, 2010.
- Pohl D, Alpous A, Hamer S, *et al.* Higher screen time, lower muscular endurance, and decreased agility limit the physical literacy of children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 90: 260-265.
- Brown DMY, Ronen GM. Associations between 24-hour movement guideline adherence and mental health disorders among young people with active and inactive epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 125: 108386.
- 何斌,高倩倩,何晓丹,等. 学龄前癫痫儿童日间身体活动时数与夜间睡眠型态的相关研究? 中国现代医生, 2022, 60(30): 48-51.
- 张彩峰,杨洁. 癫痫儿童及青少年患者身体活动水平的研究进展. 癫痫杂志, 2025, 11(3): 256-260.
- 管仁政,金蓉,李蕾,等. 中国儿童哮喘行动计划对学龄期哮喘儿童运动的影响. 中华医学杂志, 2022, 102(18): 1379-1382.
- Bassett DR Jr. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35(8): 1396.
- 屈宁宁,李可基. 国际体力活动问卷中文版的信度和效度研究. 中华流行病学杂志, 2004, 25(3): 265-268.
- 樊萌语,吕筠,何平平. 国际体力活动问卷中体力活动水平的计算方法. 中华流行病学杂志, 2014, 35(08): 961-964.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-659.
- 杨晓燕,龙莉莉,肖波. 儿童颞叶癫痫及特发性癫痫对认知功能及情绪的影响. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 577-581.
- 吕淑娟,王海艳,李梦媛,等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗对癫痫患儿智力认知水平及脑电图的影响. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(5): 578-582.
- 鸦明琴,赵翔宇,程俊芳. 北京版蒙特利尔认知评估量表应用于体检人群的相关因素分析. 护理研究, 2018, 32(5): 814-816.
- 向东,王希林,马弘,等. 心理卫生评定量表手册(增订版). 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 200-204.
- Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O, *et al.* Development of the quality of life in epilepsy inventory for adolescents: the QOLIE-AD-48. *Epilepsia*, 1999, 40(8): 1114-1121.
- 王梦阳. 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症的分子遗传学研究;中文版青少年癫痫患者生活质量问卷信度及效度检验. 清华大学医学部, 2009.
- 邓红亮,元小冬,申健. 中文版青少年癫痫患者生活质量问卷效度及信度检验. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(2): 181-183.
- 《中国人群身体活动指南》编写委员会. 中国人群身体活动指南(2021). 中华预防医学杂志, 2022, 56(1): 7-8.
- 张长皓,许巍,申昆玲. 世界卫生组织关于儿童身体活动和久坐



- 行为指南解读. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(17): 1281-1284.
- 25 Do J, Webster RJ, Longmuir PE, *et al.* Poor adherence to sleep and physical activity guidelines among children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 115: 107722.
- 26 曹沅, 余立平, 唐蔚, 等. 癫痫儿童青少年身体活动现状及影响因素研究进展. 广东医学, 2024, 45(10): 1357-1360.
- 27 赵婧, 李双子, 曾俊祺. 癫痫患儿体力活动的研究进展. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(10): 792-796.
- 28 邵丹青. 中文版青少年癫痫患者病耻感量表的编译及临床应用. 山东第一医科大学, 2020.
- 29 王英杰, 孙蓓, 付佳, 等. 青少年活动性癫痫患儿躯体健康状况及影响因素的研究. 中国实用护理杂志, 2013, 29(10): 1-5.
- 30 张洋铭. 癫痫患者生活质量及其影响因素分析及生活质量与体育活动及病耻感之间相关性分析. 湖北医药学院, 2022.
- 31 Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Jan;57(1): 6-12.
- 32 董斌, 周农, 汪凯. 癫痫儿童的注意功能研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34(1): 72-75.
- 33 武艳钦, 付全. 体育锻炼对儿童注意力和认知灵活性的影响研究. 天津体育学院学报, 2024, 39(2): 233-240.
- 34 蔡伦, 秦明芳. 癫痫患儿伴抑郁研究进展. 临床儿科杂志, 2017, 35(1): 69-72.
- 35 金佳琦, 陈芊, 于涛, 等. 儿童癫痫共患抑郁焦虑障碍的研究进展. 中国小儿急救医学, 2023, 30(07): 549-552.
- 36 廖簪簪, 颜蓉, 陈炜. 抑郁症的躯体症状研究进展. 浙江医学, 2024, 46(18): 2013-2016.
- 37 罗阳, 石晶, 张明霞, 等. 抑郁症患者的内在动机特征. 中国心理卫生杂志, 2023, 37(4): 279-285.
- 38 Idowu J, Meades C, Cross JH, *et al.* "One size does not fit all" - Barriers to and facilitators of physical activity in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2024, 156: 109772.
- 39 宣烨菁, 尹潇潇, 牛姍, 等. 癫痫患者运动锻炼效果的Meta分析. 中国护理管理, 2024, 24(2): 224-230.
- 40 董万惠, 曹笑柏, 邓秋霞, 等. 体育锻炼和运动对癫痫病人认知障碍影响的研究现状. 护理研究, 2020, 34(7): 1214-1217.
- 41 Kumar M, Ramanujam B, Barki S, *et al.* Impact of exercise as a complementary management strategy in people with epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2022, 129: 108616.
- 42 Åkerlund S, Varkey E, Klecki J, *et al.* Randomized controlled trial of moderate cardiovascular exercise for patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108335.

收稿日期: 2026-03-31 修回日期: 2026-05-12

• 论 著 •

拉考沙胺在广义儿童癫痫中的真实世界疗效和安全性：一项前瞻性研究



王乐¹, 任蓉¹, 丁晓¹, 袁凯杰², 侯梅¹, 陈军¹, 于荣¹, 孙殿荣¹, 赵建慧¹, 苑爱云¹

1. 青岛大学附属妇女儿童医院 神经康复科 (青岛 266034)

2. 青岛大学附属妇女儿童医院 脑电图室 (青岛 266034)

【摘要】 目的 拉考沙胺 (lacosamide, LCM) 作为新上市的第三代抗癫痫发作药物目前尚属新药, LCM 对儿童癫痫添加治疗的建议较少, 影响 LCM 疗效的因素尚不清晰, 因此 LCM 对于儿童癫痫的疗效仍需大样本、进一步研究。通过前瞻性研究评估 LCM 在广义儿童癫痫真实世界人群中的疗效、安全性及耐受性。**方法** 本研究为前瞻性观察性队列研究, 纳入 2021 年 1 月–2024 年 1 月在青岛大学附属妇女儿童医院就诊的 4~18 岁癫痫患儿, 包括局灶性、全面性、未知起源及复杂综合征如 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS)、热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 和婴儿痉挛。所有患儿在 LCM 添加治疗前记录基线发作频率及临床特征, 按说明书起始剂量给予 LCM, 并根据疗效与耐受性调整至维持剂量。随访在治疗后第 12、24 及 36 周, 评估癫痫发作频率、联合用药情况及不良反应。主要结局为治疗有效率 (发作频率下降 $\geq 50\%$) 和无发作率, 次要结局为不良反应发生率及药物保留率。数据采用自身对照分析, Logistic 回归用于探索影响疗效的临床因素。**结果** 在 LCM 添加治疗后 12 周、24 周、36 周时, 总体保留率分别为 98.0%、97.0%、95.0%; 有效率分别为 79.2%、78.8%、75.5%; 无发作率分别为 54.5%、56.6%、57.1%。LCM 添加治疗的有效组和无效组在癫痫发作频率、发作持续时间、联合使用的抗癫痫发作药物数量、是否共患发育迟缓/智力障碍及头颅磁共振检查结果是否正常方面有统计学意义 ($P < 0.05$); Logistic 分析显示联合使用的抗癫痫发作药物数量及头颅磁共振检查结果是否正常是影响 LCM 疗效的因素。不良反应包括头晕、嗜睡、视物模糊、烦躁及头痛等, 不良反应发生率为 6.9%。**结论** LCM 添加治疗 4~18 岁儿童癫痫具有较高的有效率及无发作率, 且不良反应轻微, 具有较高保留率。LCM 对头颅磁共振正常、联合使用抗癫痫发作药物数量少 (≤ 2 种) 的癫痫患儿更有效。

【关键词】 拉考沙胺; 癫痫; 儿童; 疗效; 不良反应

Real-world efficacy and safety of lacosamide in children with broad-spectrum epilepsy: a prospective study

WANG Le¹, REN Rong¹, DING Xiao¹, YUAN Kaijie², HOU Mei¹, CHEN Jun¹, YU Rong¹, SUN Dianrong¹, ZHAO Jianhui¹, YUAN Aiyun¹

1. Department of Neurorehabilitation, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, China

2. Department of Electroencephalography, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, China

Corresponding author: YUAN Aiyun, Email: yay79429@126.com

【Abstract】 Objective Lacosamide (LCM), a newly approved third-generation antiepileptic drug, is still considered a novel therapy. Recommendations for adjunctive LCM treatment in pediatric epilepsy are limited, and factors influencing its efficacy remain unclear. Therefore, the therapeutic effects of LCM in children require further large-scale investigation. To evaluate the real-world efficacy, safety, and tolerability of LCM in a pediatric population with broad-spectrum epilepsy through a prospective study. **Methods** This prospective observational cohort study enrolled children aged 4–18 years with epilepsy who visited Qingdao University Affiliated Women and Children's Hospital between January 2021 and January 2024. Participants included those with focal, generalized, unknown-onset epilepsy, and complex syndromes such as Lennox-Gastaut syndrome (LGS), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and infantile

DOI: 10.7507/2096-0247.202604003

基金项目: 青岛市医疗卫生重点学科建设项目 (2025-2027); 青岛市医疗卫生科研项目补 (2025-WJKY104); 山东省科技助残项目 (2025)

通信作者: 苑爱云, Email: yay79429@126.com



spasms. Baseline seizure frequency and clinical characteristics were recorded prior to initiating LCM. LCM was administered at the starting dose recommended by the package insert and titrated to a maintenance dose based on efficacy and tolerability. Follow-up assessments occurred at weeks 12, 24, and 36, evaluating seizure frequency, concomitant antiepileptic drug use, and adverse events. The primary outcomes were treatment response ($\geq 50\%$ reduction in seizure frequency) and seizure-free rate, while secondary outcomes included incidence of adverse events and drug retention rate. Data were analyzed using self-controlled comparisons, and logistic regression was applied to explore clinical factors affecting efficacy. **Results** The overall retention rates at weeks 12, 24, and 36 following LCM adjunctive therapy were 98.0%, 97.0%, and 95.0%, respectively. Corresponding response rates were 79.2%, 78.8%, and 75.5%, and seizure-free rates were 54.5%, 56.6%, and 57.1%. Statistically significant differences ($P < 0.05$) between responders and non-responders were observed in baseline seizure frequency, seizure duration, number of concomitant antiepileptic drugs, presence of developmental delay/intellectual disability, and normality of cranial MRI findings. Logistic regression indicated that the number of concomitant antiepileptic drugs and normal cranial MRI findings were independent factors influencing LCM efficacy. Adverse events included dizziness, somnolence, blurred vision, irritability, and headache, with an overall incidence of 6.9%. **Conclusion** Adjunctive LCM treatment in children aged 4~18 years demonstrates high efficacy and seizure-free rates, mild adverse effects, and favorable retention. LCM appears particularly effective in patients with normal cranial MRI findings and limited concomitant antiepileptic drug use (≤ 2 drugs).

【Key words】Lacosamide; epilepsy; children; efficacy; adverse reactions

癫痫作为最常见的慢性神经系统疾病之一,约半数患者集中于儿童及青少年群体^[1, 2]。我国1~10岁儿童癫痫患病率达0.6%~1.0%,其反复发作可导致发育迟缓、智力障碍、自闭症谱系障碍等神经发育异常,甚至引发癫痫猝死综合征(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)^[3, 4]。当前,应用抗癫痫发作药物(antiseizure medications, ASMs)是癫痫的主要治疗方式。尽管合理使用ASMs,仍有30%的患儿在单药或联合用药后仍不能控制癫痫发作,发展为药物难治性癫痫(refractory epilepsy, RE),这类患儿不仅面临认知功能损害、精神行为异常等共患病风险(较正常儿童增加8倍),更对社会医疗资源造成沉重负担^[5, 6]。拉考沙胺(lacosamide, LCM)核心结构为N-苄基-2-乙酰氨基丙酰胺,能够选择性地增强电压门控钠通道的慢失活,而对快速失活的钠通道影响较小,此作用抑制持续性钠电流,减少癫痫发作时的高频放电,并稳定过度兴奋的神经元细胞膜,从而有效控制癫痫发作,同时保持大脑正常生理功能^[7, 8]。2018年,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准LCM在中国应用于成人,4岁及以上儿童的局灶性癫痫发作治疗^[9]。

因此,本研究采用前瞻性观察性队列设计,纳入4~18岁儿童癫痫患者,按照预设随访方案进行36周随访,观察LCM添加治疗后的发作频率变化、无发作情况、药物保留情况及不良反应发生情况,并进一步分析可能影响疗效的临床因素,以期为LCM在儿童癫痫中的临床应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为单中心前瞻性观察性队列研究,不设随机对照组,采用自身前后对照方法评价LCM添加治疗的疗效及安全性。

1.2 研究对象

选择2021年1月—2024年1月在青岛大学附属妇女儿童医院就诊已使用 ≥ 1 种抗癫痫发作药物的癫痫患儿为研究对象。本研究经青岛大学附属妇女儿童医院伦理委员会批准(QFELL-KY-2023-04),参与本研究的患儿监护人均签署知情同意书。

1.2.1 纳入标准 ①年龄4~18岁;②在足疗程且至少使用1种ASMs(同期或序贯)治疗后,患儿癫痫仍控制不佳;③入组前12周内发作 ≥ 2 次;④电解质(钠)、肝功能(谷丙、谷草)、肾功能(尿素氮)正常范围;⑤严格遵医嘱口服LCM。

1.2.2 排除标准 ①临床怀疑可能存在危害或影响患儿参与本研究的任何精神疾病或严重的遗传学异常;②入组前8周内曾参加其他临床试验;③入组前48周内接受过癫痫手术(包括迷走神经刺激术);④心功能、肝、肾功能损害;⑤患儿存在具有临床意义的心电图异常(QT间期延长 >450 ms或Ⅱ度、Ⅲ度房室传导阻滞)。

1.3 样本量计算

本研究计划纳入LCM添加治疗患儿110例。根据既往研究及临床经验,预期LCM添加治疗有效率约为75%($P=0.75$),设双侧显著性水平 $\alpha=0.05$,

允许误差 $d=0.10$, 采用单样本率估计公式计算样本量: $n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times P(1-P)}{d^2}$ 。考虑约 25% 的脱落或资料不完整风险, 最终计划纳入不少于 96 例。本研究实际纳入 110 例, 36 周完成随访并纳入疗效分析 98 例, 满足样本量估算要求。

1.4 治疗方法

所有患儿服用 LCM 的推荐起始剂量为 2 mg/(kg·d), 1 周后增至 4 mg/(kg·d)。基于疗效和耐受性, 可每周增加维持剂量, 每次增加 2 mg/(kg·d), 逐步调整剂量达维持剂量范围, 如 8~12 mg/(kg·d) (体重<30 kg)、6~8 mg/(kg·d) (体重为 30~50 kg)、300~400 mg/d (体重>50 kg)。

1.5 资料收集

通过门诊、住院病历信息及电话随访询问患儿或监护人, 收集患儿信息, 包括: 性别、体重、年龄、病因、癫痫发作类型、癫痫综合征类型、起病年龄、加药时年龄、加药时病程、用药剂量、ASMs 治疗情况、血常规、肝肾功、心肌酶、心电图、头颅影像学及脑电图检查结果。随访时间点为治疗开始后的第 12、24 及 36 周, 采用门诊复查及电话随访相结合的方式, 未在观察节点就诊且无法联系的患儿定义为失访。

1.6 结局指标

1.6.1 疗效评估 以患儿在添加 LCM 前 12 周内的癫痫发作次数为比较基线, 按照随访时间点 (12、24、36 周) 记录发作频率的变化。将治疗效果分为, 完全控制: 无发作; 有效: 发作频率减少 $\geq 50\%$; 无效: 发作频率减少 $<50\%$ 。根据该标准将患儿分为有效组 (发作频率减少 $\geq 50\%$) 和无效组。

1.6.2 药物保留率及不良反应 在 LCM 添加治疗后的 12、24 及 36 周, 记录药物保留情况并计算保留率。系统收集治疗期间患儿和/或照料者自发报告的或研究者观察到的不良反应发生情况。同时, 记录并分析血常规、生化指标、心电图等检查结果, 以全面评估安全性。

1.7 统计学分析

采用 IBM SPSS 26.0 软件包进行统计分析, 符合正态分布的定量数据, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 统计描述, 成组两样本组间差异采用 t 检验。两组或多组率组间差异采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验, 当分类变量不满足 χ^2 检验适用条件时, 采用 Fisher 精确检验进行分析。影响因素采用 Logistic 回归分析。采用 R 语言软件包进行主体间交互作用统计分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿的一般资料及癫痫发作情况

本研究共纳入 110 例 LCM 添加治疗的癫痫患儿, 在 12 周随访时, 自行停药、依从性差、失访 7 例, 不能耐受不良反应 2 例, 最终符合纳入标准的共 101 例患儿; 在 24 周随访时, 2 例患儿因发作增多而停药; 在 36 周随访时, 1 例患儿因发作增多而停药。

其中男 45 例 (44.6%), 开始使用 LCM 治疗年龄 (8.04 ± 2.79) 岁; 体重 (33.19 ± 13.23) kg; 癫痫病程 (3.54 ± 3.08) 年; 起病年龄 (4.50 ± 2.78) 岁。患儿的一般资料及癫痫发作情况见表 1。

病因方面: 结构性 18 例 (17.8%), 包括皮质发育障碍 (局灶性脑皮质发育不良等)、脑发育畸形 (巨脑回等) 及脑软化等; 遗传性 12 例 (11.9%), 完善全外显子组基因测序共 17 例, 共检出基因变异共 12 例, 包括 SCN8A、ACTB、CACNA1A、CBS、COL4A1、CLN6、DCX、KCNMA1、KCNQ2、LAMA2、MAP2K1、TBC1D24 基因及 5p15.33 1.02MB 杂合缺失 (包括 CTNND2、NRG1 等基因)。其他病因中, 代谢性 1 例 (1.0%)、感染性 3 例 (3.0%)、未知原因 67 例 (66.3%)。

癫痫综合征方面: 确诊癫痫综合征共 14 例 (14/101, 13.9%), 包括: 自限性新生儿癫痫 1 例 (1/101, 1.0%), 婴儿癫痫性痉挛综合征 4 例 (4/101, 4.0%), 自限性婴儿癫痫 2 例 (1/101, 1.0%), 肌阵挛失张力癫痫 1 例 (1/101, 1.0%), 伴中央颞区棘波的儿童期自限性局灶癫痫 (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECT) 4 例 (4/101, 4.0%), Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 1 例 (1/101, 1.0%)、热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 1 例 (1/101, 1.0%)。

发作形式方面: LCM 添加治疗的患儿中阵挛发作的最多有 27 例 (26.7%), 其次为强直-阵挛发作 17 例 (16.8%), 多种形式混合发作 12 例 (11.9%), 癫痫性痉挛发作及认知性发作 7 例 (6.9%), 及自动症各 11 例 (10.5%), 强直发作 10 例 (9.5%), 此外还有失神及认知性发作各 7 例 (6.9%)、感觉性发作 4 例 (4.0%)、自主神经发作 3 例 (3.0%) 等非运动性发作形式。

2.2 LCM 添加治疗的疗效

LCM 组: 在添加治疗 12、24、36 周时, 101 例患儿中分别有 80、78、74 例患儿癫痫发作频率降

低 50% 以上, 总体有效率分别为 79.2% (80/101)、78.8% (78/99)、75.5% (74/98), 各时间点分别有 54.5% (55/101)、56.6% (56/99)、57.1% (56/98) 患儿癫痫完全控制。另有 3 例 (3/101, 3.0%) 因发作频率增多停药 (表 2)。

2.3 LCM 组保留率及不良反应

LCM 组的保留率分别为 98.0% (99/101)、97.0% (98/101)、95.0% (96/101)。在 LCM 添加治疗期间, 共有 7 例患儿出现不良反应 (7/101, 6.9%), 其中 2 例患儿同时出现多种不良反应。不良反应中最常见的是头晕及嗜睡各 4 例 (4/7, 57.1%), 其次为视物模糊 2 例 (2/7, 28.6%), 其他表现包括烦躁、头痛、恶心或呕吐各 1 例 (1/7, 14.3%)。通过减少 LCM 的维持剂量或减缓滴定速度, 大多数患儿的不良反应得以缓解或耐受。另有 2 例患儿出现难以耐受的不良反应于 12 周内停药, 其中 1 例 4 岁 6 月女孩因加药后出现嗜睡、睡眠明显增多停药; 1 例因加药后出现全身出现红色皮疹, 考虑 LCM 过敏停药。LCM 添加治疗因不良反应的患儿停药的患儿, 停药后不良反应均逐渐消失。

2.4 连续用药 36 周时 LCM 添加治疗有效组与无效组临床特征对比

36 周时因停药等原因部分患儿脱落, 共有 98 例 (98/101, 97.0%) 患儿保留 LCM 添加治疗。故对连续用药 36 周时有效组和无效组对比, 分析影响 LCM 治疗效果的可能因素。分析结果如下 (表 3):

基线特征方面, 两组患儿在添加 LCM 的年龄 ($P=0.177$)、体重 ($P=0.192$)、性别 ($P=0.735$)、起病年龄 ($P=0.074$)、抗癫痫治疗病程 ($P=0.687$) 及癫痫病因 ($P=0.252$) 之间的差异不具有统计学意义 ($P>0.05$), 而两组在是否共患发育迟缓/智力障碍 ($P=0.031$) 之间的差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 非共患发育迟缓/智力障碍的患儿有效率高。

是否为癫痫综合征方面, 两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。随访至 36 周时 LCM 组中 2 例自限性婴儿癫痫、1 例自限性新生儿癫痫及 1 例肌阵挛失张力癫痫发作均完全控制; 1 例 LGS 综合征及 1 例自限性新生儿癫痫均有效。

癫痫发作的临床特征方面, 两组患儿在癫痫起源类型 ($P=0.212$)、发作形式 ($P=0.241$) 间的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 而两组在添加 LCM 前的癫痫发作频率 ($P=0.007$)、发作时间 ($P=0.033$) 的差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中有效组中发作频率 ≤ 2 次/月、发作时间仅持续数秒的患儿比例显著高于无效组。

表 1 LCM 添加治疗癫痫患儿的一般资料及癫痫发作情况

项目	LCM组 ($n=101$)
年龄 (岁)	8.04 $\pm$ 2.79
体重 (kg)	33.19 $\pm$ 13.23
性别[n (%)]	
男	45 (44.6)
女	56 (55.4)
起病年龄 (岁)	4.50 $\pm$ 2.78
抗癫痫治疗病程 (年)	3.54 $\pm$ 3.08
病因	
结构性	18 (17.8)
遗传性	12 (11.9)
感染性	3 (3.0)
代谢性	1 (1.0)
免疫性	0 (0.0)
未知原因	67 (66.3)
癫痫综合征[n (%)]	
是	14 (13.9)
否	87 (86.1)
发育迟缓/智力障碍[n (%)]	
是	29 (28.7)
否	72 (71.3)
起源类型[n (%)]	
全面性起源	9 (8.9)
局灶性起源	84 (83.2)
未知起源	8 (7.9)
发作形式[n (%)]	
运动性	80 (79.2)
非运动性	16 (15.8)
混合性	5 (5.0)
添加LCM前发作频率[n (%)]	
≤ 2 次/月	49 (48.5)
>2 次/月	52 (51.5)
发作持续时间[n (%)]	
数秒	38 (37.6)
数分	54 (53.5)
>15 分钟	9 (8.9)
联用ASMs数量[n (%)]	
≤ 2 种	54 (53.5)
>2 种	47 (46.5)

注: *数据以均数 $\pm$ 标准差或 n (%)表示

表 2 LCM 添加治疗 12 周、24 周、36 周时癫痫患儿的疗效情况 [n (%)]

时间(周)	人数(n)	有效	无效	无发作	有发作
12	101	80 (79.2)	21 (20.8)	55 (54.5)	46 (45.5)
24	99	78 (78.8)	21 (21.2)	56 (56.6)	43 (43.4)
36	98	74 (75.5)	24 (24.5)	56 (57.1)	42 (42.9)

表 3 LCM 添加治疗癫痫患儿 36 周时有效组与无效组的临床特征比较

项目	有效($n=74$)	无效($n=24$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
添加 LCM 的年龄 (岁)	8.27 $\pm$ 2.87	7.44 $\pm$ 2.44	1.359	0.177
体重 (kg)	34.45 $\pm$ 12.69	30.35 $\pm$ 11.90	1.314	0.192
性别[n (%)]			0.115	0.735
男	31 (41.9)	11 (45.8)		
女	43 (58.1)	13 (54.2)		
起病年龄 (岁)	4.82 $\pm$ 2.95	3.64 $\pm$ 2.17	1.807	0.074
抗癫痫治疗病程 (年)	3.51 $\pm$ 3.05	3.80 $\pm$ 3.33	-0.405	0.687
病因			5.066	0.252
结构性	11 (14.9)	6 (25.0)		
遗传性	9 (12.2)	3 (12.5)		
感染性	2 (2.7)	1 (4.2)		
代谢性	0 (0.0)	1 (4.2)		
免疫性	0 (0.0)	0 (0.0)		
未知原因	52 (70.3)	13 (54.2)		
癫痫综合征[n (%)]			-	0.216
是	5 (6.8)	4 (16.7)		
否	69 (93.2)	20 (83.3)		
发育迟缓/智力障碍[n (%)]			4.641	0.031
是	17 (23.0)	11 (45.8)		
否	57 (77.0)	13 (54.2)		
起源类型[n (%)]			-	0.287
全面性起源	6 (8.1)	2 (8.3)		
局灶性起源	64 (86.5)	18 (75.0)		
未知起源	4 (5.4)	4 (16.7)		
发作形式[n (%)]			-	0.241
运动性	55 (74.3)	22 (91.7)		
非运动性	14 (18.9)	2 (8.3)		
混合性	5 (6.8)	0 (0.0)		
添加 LCM 前发作频率[n (%)]			7.314	0.007
≤ 2 次/月	42 (56.8)	6 (25.0)		
>2 次/月	32 (43.2)	18 (75.0)		
发作持续时间[n (%)]			-	0.033
数秒	25 (33.8)	12 (50.0)		
数分	43 (58.1)	7 (29.2)		

续表 3

项目	有效 (n=74)	无效 (n=24)	$\chi^2(t)$ 值	P值
>15分钟	6 (8.1)	5 (20.8)		
添加初始剂量 (mg/d)	49.98±24.05	46.46±17.03	0.664	0.508
添加维持剂量 (mg/d)	189.66±80.05	182.71±86.30	0.363	0.718
联合使用ASMs数量[n (%)]			8.642	0.003
≤2种	47 (63.5)	7 (29.2)		
>2种	27 (36.5)	17 (70.8)		

注: *P<0.05, 差异具有统计学意义; 当理论频数不满足 χ^2 检验条件时, 采用Fisher精确检验

表 4 LCM 添加治疗的癫痫患儿连续用药 36 周时有效与无效的脑电图检查结果比较 [n (%)]

项目	有效 (n=73)	无效 (n=21)	$\chi^2(t)$ 值	P值
脑电图检查结果是否正常			—	1.000
正常	10 (13.7)	3 (14.3)		
异常	63 (86.3)	18 (85.7)		
脑电图检查放电部位			—	0.968
正常	10 (13.7)	3 (14.3)		
多灶性弥漫性	19 (26.0)	6 (28.6)		
前部、中部、颞前部	30 (41.1)	9 (42.9)		
后部、枕部、顶部、颞后部	14 (19.2)	3 (14.3)		

*P<0.05, 差异具有统计学意义; 当理论频数不满足 χ^2 检验条件时, 采用Fisher精确检验

在 ASMs 使用情况方面, 两组在药物添加剂量 ($P=0.508$) 和维持剂量 ($P=0.718$) 间的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而在联合使用 ASMs 数量 ($P=0.003$) 间的差异有统计学意义 ($P<0.05$), 联合使用 ASMs 数量 ≤ 2 种者有效率高。

脑电图及头颅影像学检查方面, LCM 组 94 例 (94/98, 95.9%) 患儿进行了脑电图检查, 78 例 (78/98, 79.6%) 患儿进行了头颅磁共振检查。两组患儿在脑电图检查结果是否正常 ($P=1.000$) 及放电部位 ($P=0.968$) 间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。而两组在头颅磁共振检查结果是否正常 ($P=0.004$) 及损伤部位 ($P=0.013$) 间的差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中, 有效组患儿中头颅磁共振检查结果正常的占比最高 64.4% (38/59), 其次为以脑白质损伤为主的患儿占 16.9% (10/59), 脑发育异常及其他占 6.8% (4/59), 灰质损伤最少占 5.1% (3/59)。LCM 组连续用药 36 周时有效与无效的脑电图及头颅磁共振检查结果见表 4 及表 5。

2.5 LCM 添加治疗儿童癫痫有效性的多因素 Logistic 回归分析

根据单因素分析结果, 把单因素分析中差异有统计学意义 ($P<0.05$) 的指标, 包括添加 LCM 的添

加 LCM 前癫痫发作频率、癫痫发作持续时间、联合使用 ASMs 数量因素、是否共患发育迟缓/智力障碍、头颅磁共振检查损伤部位、头颅磁共振检查结果是否正常等因素, 纳入 Logistic 回归模型, 进行多因素分析。根据回归模型对变量的要求将变量进行相应转换, Logistic 回归分析赋值情况及各因素共线性诊断见表 6。各因素以疗效为因变量, 发现头颅磁共振检查损伤部位与头颅磁共振检查结果是否正常间存在共线性 ($VIF>5$), 因此二者仅纳入头颅磁共振检查结果是否正常该项因素, 再次进行共线性诊断 ($VIF<5$), 考虑各因素不存在共线性。

二元 Logistic 回归分析结果显示, 联合使用 ASMs 数量 ($OR=0.259$ 、95%CI=0.077-0.872)、头颅磁共振检查结果是否正常 ($OR=0.287$ 、95%CI=0.085-0.969) 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 说明联合使用 ASMs 数量、头颅磁共振检查结果是否正常是影响 LCM 疗效的因素。其中, 联合使用 ASMs 数量 ≤ 2 种、头颅磁共振检查结果正常的, LCM 无效风险分别降低 74.1%、71.3%。而本项研究中, 添加 LCM 前的发作频率、发作时间、头颅磁共振损伤部位、是否共患发育迟缓/智力障碍均无统计学意义 ($P>0.05$)。回归分析具体结果见表 7。



表 5 LCM 组连续用药 36 周时有效与无效的头颅磁共振检查结果比较 [n (%)]

项目	有效 (n=59)	无效 (n=19)	$\chi^2(t)$ 值	P值
头颅磁共振检查结果是否正常			—	0.017
正常	38 (64.4)	5 (26.3)		
异常	21 (35.6)	14 (73.7)		
头颅磁共振检查损伤部位			—	0.013
正常	38 (64.4)	5 (26.3)		
发育异常	4 (6.8)	2 (10.5)		
白质损伤为主	10 (16.9)	4 (21.1)		
灰质损伤为主	3 (5.1)	4 (21.1)		
其他	4 (6.8)	4 (21.1)		

注: * $P<0.05$, 差异具有统计学意义; 当理论频数不满足 χ^2 检验条件时, 采用Fisher精确检验

表 6 预后相关危险因素赋值表及共线性诊断

因素	变量名	赋值说明	VIF
添加LCM前发作频率	X1	≤ 2 次/月=0, >2 次/月=1	1.458
添加LCM前发作时间	X2	以“数秒”为参考设置哑变量 数分 (X21) X21=1; X22=0 >15分钟 (X22) X21=0; X22=1	1.124
联合使用ASMs数量	X3	≤ 2 种=0, >2 种=1	1.296
共患发育迟缓/智力障碍	X4	非共患发育迟缓/智力障碍=0 共患发育迟缓/智力障碍=1	1.087
头颅磁共振检查结果是否正常	X5	正常=0, 异常=1	1.346
疗效	Y	有效=0, 无效=1	

表 7 影响 LCM 疗效相关变量的 Logistic 回归分析

变量	分组	B	标准误差	Wald卡方值	P	OR	95%CI
添加LCM前发作频率		-0.466	0.716	0.423	0.515	0.627	0.154-2.555
添加LCM前发作时间	数秒			1.046	0.593		
	数分	-0.746	0.912	0.669	0.413	0.474	0.079-2.832
	>15分钟	-0.914	0.899	1.034	0.309	0.401	0.069-2.335
联合使用ASMs数量		-1.350	0.619	4.760	0.029	0.259	0.077-0.872
共患发育迟缓/智力障碍		-0.542	0.653	0.689	0.407	0.582	0.162-2.092
头颅磁共振检查结果是否正常		-1.248	0.621	4.042	0.044	0.287	0.085-0.969
常量		0.042	0.401	0.011	0.916	1.043	

注: * $P<0.05$, 差异具有统计学意义

以治疗效果为因变量, 主体间交互效应验证情况见图 1, 提示联合使用 ASMs 数量、头颅磁共振检查结果之间不存在交互作用 ($P>0.05$)。

3 讨论

癫痫是儿童期最常见的慢性神经系统疾病之一, 我国 1~10 岁儿童患病率为 0.6%~1.0%, 其反

复发作给个人、家庭、社会均造成了沉重的负担^[1]。尽管随着医疗技术的发展, 生酮饮食、迷走神经电刺激术以及根治性/姑息性手术治疗 (包括局部病灶切除术、胼胝体切开术等) 等治疗方法逐渐成熟并得到推广, 但 ASMs 仍是癫痫治疗的主要方法^[9, 10]。即使合理应用 ASMs, 仍有约 1/3 的儿童癫痫可演变为 RE^[10]。对于服用一种 ASMs 后还持续

有癫痫发作的患者,一般有两种选择:替代单药治疗或添加治疗,添加治疗通常意味着在当前单药治疗的基础上添加第二种 ASM。近年来,尽管第三代 ASM 陆续上市,但上市时间短,国内针对新型 ASM 的儿童研究普遍存在样本量小、随访期短等局限,以及缺乏对疗效影响因素的系统评估。

因此,本研究通过前瞻性方法纳入 110 例包括局灶性、全面性、未知起源及复杂综合征如 LGS、FIRES、婴儿痉挛等儿童癫痫患者,探讨 LCM 对广义儿童癫痫添加治疗的疗效及安全性特征、并对影响 LCM 疗效的一般人口学及临床特征相关因素进行分析,探讨可能对 LCM 疗效产生影响的因素,为 LCM 在儿童癫痫领域的用药选择提供更多的依据。

3.1 LCM 的疗效

2018 年 NMPA 批准 LCM 作为 4 岁以上儿童局灶性癫痫的添加治疗,2023 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA),批准 LCM 作为 1 月龄以上的局灶性癫痫发作的连续治疗或单药治疗^[11]。研究表明 LCM 的治疗有效率为 38~86%,治疗后约 20%~65% 癫痫发作可完全控制^[8]。本研究中 101 例患儿用 LCM 添加治疗,在 12 周、24 周、36 周时,总体有效率分别为 79.2%、78.8%、75.5%,无发作率分别为 54.5%、56.6%、57.1%。既往报道结果相比,本研究结果有效率较高,考虑可能与不同的样本量、较长的随访时间及既往研究对象主要是 RE,而本研究 RE 占比较少等因素有关。且本研究采用前瞻性观察性队列设计,通过建立规范化的门诊随访体系(随访间隔短)及实施个体化剂量调整方案(基于癫痫发作动态调整),可能是获得较高治疗应答率的重要因素。值得注意的是,本研究发现 LCM 的有效率及无发作率呈现随时间递减的趋势,此现象与 Yang 等^[12] 的 meta 分析结果具有一致性。该分析纳入 19 项 LCM 临床研究,显示 50% 应答率从 6 个月时的 53.3% 降至 12 个月时的 42.0%,完全无发作率同期从 20.4% 降至 15.2%。现有假说认为这种时效特征可能与电压门控钠离子通道的敏感性代偿性下调有关,但具体分子机制尚未通过动物实验证实。鉴于本研究样本量局限,后续拟开展多中心队列研究联合动物实验,系统阐明 LCM 疗效衰减的临床特征及其分子机制。

3.2 影响 LCM 疗效的因素

目前针对影响 LCM 疗效的研究稀少。在一般资料方面,国内外研究发现 LCM 无论是对婴儿还是青少年均能取得一定的疗效,但未发现不同年龄

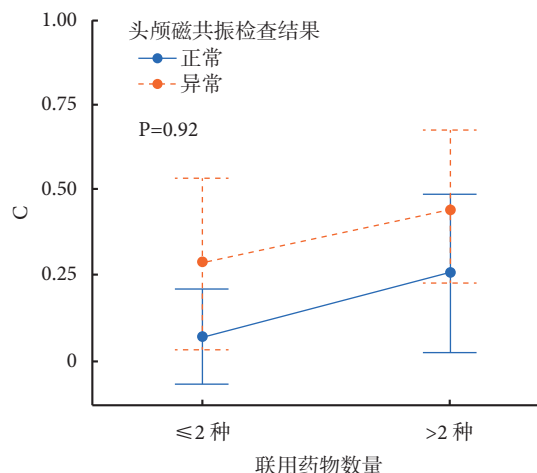


图1 主体间交互作用

以治疗效果为因变量,分析联合使用 ASM 数量与头颅 MRI 检查结果之间的交互作用。结果显示二者交互作用无统计学意义 ($P>0.05$)

段的患儿添加 LCM 治疗的疗效存在显著差异^[9, 13]。本研究发现 LCM 添加治疗的有效与无效组的患儿在年龄、体重、起病年龄、抗癫痫治疗病程、癫痫病因方面的差异均无统计学意义 ($P>0.05$),与既往研究相符^[4]。此外,在是否共患发育迟缓/智力障碍方面,有效组及无效组的差异存在统计学意义 ($P<0.05$),未共患发育迟缓/智力障碍的患儿有效率更高。Liu 等^[14] 人提出些患有严重癫痫发作类型(如癫痫性脑病和认知障碍)的患儿,对 LCM 应答率较低,与本研究结果相符。

癫痫综合征方面,LCM 的临床疗效尚不确切。本研究治疗有效与无效组占比无明显差异 ($P>0.05$),但 SeLECT 有效性较高。有研究者提出 LCM 可有效治疗 SeLECT 的患儿,>80% 的患儿可最终实现癫痫发作完全控制。但鉴于 SeLECT 本身是自限性癫痫,可能与癫痫综合征有效率较高有关。相比之下,对于痉挛性发作为主要特点的癫痫综合征,既往研究和本研究均表明 LCM 治疗效果较差,这提示临床上应谨慎选择治疗方案。考虑到样本量较小,参考价值有限,本研究在不同癫痫综合征中的疗效差异需要进一步的大样本研究验证。

癫痫发作的临床特征方面,Zhao 等^[4] 人纳入了 500 例 4~14 岁的患儿,发现 LCM 对局灶合并全面性发作、发作持续时间长的患儿有效率低。本研究发现有效组与无效组在癫痫的起源类型及癫痫发作类型方面的差异无统计学意义 ($P>0.05$),但两组在添加 LCM 治疗前的癫痫发作频率、持续时间的方面差异有统计学意义 ($P<0.05$),提示发作频率更低 (≤ 2 次/月)、持续时间更短(数秒、数分)的

患儿有效率高。因此对于高发作频率或长程发作的癫痫患儿,需加强发作日记监测、动态评估治疗反应,积极个体化调整药物剂量。

ASMs 使用方面,本研究发现 LCM 治疗有效患儿与无效患儿在添加 LCM 的初始剂量及维持剂量方面的差异无统计学意义 ($P>0.05$),但在联用的 ASMs 数量方面的差异有统计学意义 ($P<0.05$),提示联用的 ASMs 数量更少 (≤ 2 种) 的患儿疗效更好。本研究进一步通过 Logistic 回归分析发现联用的 ASMs 数量是影响 LCM 疗效的因素 ($P<0.05$),提示添加治疗时联用的 ASMs 数量更少 (≤ 2 种) 的患儿 LCM 添加治疗无效的风险减少,这与既往研究结果相符^[14]。国内外研究提出,联合使用 ASMs 的数量和 LCM 的添加时间可能影响癫痫治疗有效率,合并使用 ASMs 数量越少,LCM 添加越早,患儿癫痫治疗有效率越高。在药物联合治疗中,常见的联合药物包括突触囊泡蛋白 2A 调节剂、钠离子通道阻滞剂、苯二氮卓类药物等,一般认为 LCM 与其他 ASMs 无临床相互作用^[15]。Runge 等^[15] 在一项纳入 571 例 LCM 添加治疗的癫痫患儿研究发现,无论与何种 ASMs 联用,LCM 添加治疗均可明显提高癫痫患儿的无发作率。但赵婷^[16] 等人与同时服用非传统酶诱导剂的患者相比,同时服用传统型酶诱导剂的患者平均血药浓度显著降低。本研究因技术所限,未能测量患儿的血药浓度,未来研究将弥补这一不足,分析联用不同 ASMs 对 LCM 血药浓度及疗效的影响。

脑电图及头颅磁共振方面,本研究未发现在不同的脑电图结果有效组与无效组间的差异有统计学意义 ($P>0.05$)。但赵婷等^[16] 发现 LCM 在脑电图异常的患儿中有效率低。另有国外一项针对 LCM 是否可以改善脑电图的研究,发现 LCM 可以减少癫痫发作,但与安慰剂相比并不能明显改善脑电图的放电指数^[17]。此外,本研究发现头颅磁共振结果及头颅磁共振损伤部位在有效组与无效组间的差异有统计学意义 ($P<0.05$),头颅磁共振正常的患儿对 LCM 的反应更好。本研究中 MRI 异常主要依据影像学表现进行描述性分类,包括脑发育异常、白质损伤为主、灰质损伤为主及其他异常。需要说明的是,白质损伤并不等同于明确致痫灶,其更多提示患儿可能存在围产期损伤、脑发育异常或其他结构性脑损伤背景。相较于 MRI 正常患儿,存在结构性影像学异常者可能反映基础病因更复杂或疾病严重程度更高,因此治疗反应相对较差。本研究结果提示 MRI 正常与 LCM 疗效较好相关,但仍需

结合脑电图、发作表现及病因学资料综合判断。Logistic 回归分析,结果显示 LCM 添加前的头颅磁共振结果为影响疗效的因素,磁共振结果正常者 LCM 治疗无效的风险减小。头颅影像学检查在癫痫病因诊断中具有重要价值,致痫灶的精确定位需整合头颅影像学、脑电图特征及发作期临床表现进行多模态评估。基于此,本研究推荐所有入组患儿在排除禁忌证后,治疗前尽早常规接受头颅磁共振及脑电图检查以明确潜在病因。然而,这些观察到的因素更可能反映患儿基础疾病的轻重、结构性病因及药物难治性差异,而非 LCM 疗效的直接因果关系。

由于本研究为单中心、小样本且病种构成异质性较大,结果应被解读为相关性观察。受潜在混杂因素的影响,应在未来开展多中心、大样本研究,通过分层分析和多因素调整进一步验证这些临床因素与 LCM 疗效的关系。

3.3 LCM 的安全性

目前国内外报道的 LCM 不良反应发生率为 25.4%~41.4%^[5],在我们的研究中,7 例患儿出现不良反应 (7/101, 6.9%),头晕及嗜睡是最常见的不良反应,其次为视物模糊、烦躁、头痛、恶心或呕吐,这与已有文献报道一致^[18, 19]。罕见的不良反应还包括肝功能异常、精神症状和自杀倾向等^[19-21]。在认知方面,尚未有研究发现 LCM 可增加认知恶化的风险,甚至 LCM 添加治疗可能对行为和运动功能产生潜在的积极影响^[22]。尽管在本研究中未观察到上述严重不良反应,且没有证据表明 LCM 在这些不良反应上的风险超过其他 ASMs,但仍需在临床使用中保持警惕^[12, 19, 21, 20, 23]。

所有的钠离子通道阻滞剂 (sodium channel blockers, SCBs) 均可发生低钠血症,尤其是奥卡西平和卡马西平。在本研究中,有 2 例患儿因长期使用奥卡西平而出现低钠血症,替换为 LCM 后,低钠血症得到了改善,文献也表明 LCM 引起低钠血症的风险较低^[24-26]。目前大多数研究发现在与传统 SCBs 联用的情况下,LCM 的安全性或保留率均不受影响,立即从传统 SCBs 转换为 LCM 治疗局灶性或全身性癫痫也是安全且耐受的^[24, 27]。在本研究中,仅有 2 例分别因皮疹、嗜睡 (2/7, 28.6%) 停药。上述结果提示 LCM 作为癫痫儿童的添加治疗,整体副作用小、安全性高。

有文献显示,LCM 可能导致心律失常,最常见的是室性心动过速,其次为 PR 间期延长,较为严重的反应包括窦性心动过缓及心脏骤停。这些心

血管不良反应通常较轻微,且大多数在药物减量或停用后可缓解^[1, 28-34]。尽管在本研究中未观察到具有临床意义的心血管不良反应,但针对高风险患者,建议定期进行心电图或超声心动图检查,以便及早发现潜在的心脏问题。LCM作为癫痫儿童的添加治疗,整体副作用较小。尽管本研究较其他研究的停药率较低(14%),但仍有部分患儿因不良反应停药^[24, 25]。为了更好地评估LCM的长期安全性和耐受性,特别是在不同年龄段和癫痫类型患者中的表现,未来需要开展更大规模、多中心的临床研究。

总之,本研究系LCM作为添加治疗对4~18岁儿童癫痫的疗效和安全性的前瞻性随访研究。发现LCM对癫痫发作频率低、持续时间短、头颅磁共振正常、联合使用的ASMs数量少及非共患发育迟缓/智力障碍的患儿治疗反应较好;Logistic分析示联合使用的ASMs数量及头颅磁共振损伤部位是影响LCM疗效的因素。但本研究仍有进一步完善之处:首先,本研究为单中心前瞻性观察性研究,虽然纳入病例具有一定代表性,但样本量仍可进一步扩大,未来可开展多中心研究以提高结果的稳定性。其次,本研究中部分患儿完成了基因检测,由于遗传学检测费用较高,且部分患儿家属自费检测意愿有限,尚未能对全部患儿进行基因筛查。因此,未来研究可在扩大样本量的基础上进一步完善遗传学资料,以更全面地分析不同病因背景下LCM的治疗反应。最后,本研究随访时间为36周,后续仍可延长随访时间,以进一步观察LCM添加治疗的长期疗效及安全性。

利益冲突声明 本文无利益冲突。

作者贡献声明 王乐进行文章的构思与设计,结果的分析与解释,统计学处理及论文撰写;苑爱云进行研究的实施与可行性分析,论文的修订;任蓉进行数据收集与整理;苑爱云负责文章的质量控制及审校,对文章整体监督管理。

参考文献

- Ge C, Jin L, Tian JJ, *et al.* Comparative safety analysis of lacosamide and perampamil in epilepsy management: insights from FAERS database. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1418609.
- 中国抗癫痫协会. 拉考沙胺治疗癫痫的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2026, 12(1): 1.
- 尹悦勤, 周朱琨, 李成敏, 等. 拉考沙胺的药物不良事件信号挖掘与分析. *中国药房*, 2024, 35(10): 1249-1253.
- Zhao T, Li HJ, Zhang HL, *et al.* Therapeutic drug monitoring of lacosamide in chinese pediatric patients with epilepsy: efficacy and factors influencing the plasma concentration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48(1): 41-49.
- Makedonska I, Ng Y, Beller C, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in patients aged <4 years with focal seizures. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, 11(3): 768-779.
- He Z, Li J. The therapeutic effects of lacosamide on epilepsy-associated comorbidities. *Front Neurol*, 2023, 14: 1063703.
- Chen YS, Lai M C, Chen TS, *et al.* Effectiveness and safety of lacosamide, a third-generation anti-seizure medication, for poststroke seizure and epilepsy: a literature review. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(10): 2126-2133.
- Hsiao M, Tsai T, Hsia S, *et al.* Intravenous lacosamide for acute repetitive seizures and convulsive status epilepticus in critically ill children. *Epilepsia Open*, 2024, 9(6): 2241-2250.
- 姜玉武, 王艺, 钟建民, 等. 拉考沙胺添加治疗在中国儿童局灶性癫痫发作中的安全性与有效性. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(11): 850-856.
- 朱遂强, 黄珊珊. 耐药性癫痫的治疗. *中华神经科杂志*, 2024, 57(9): 931-935.
- Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019, 93(12).
- Yang C, Yang Y, Peng Y, *et al.* Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108781.
- Shoaib AB, Machie M, Thomas JM, *et al.* Lacosamide for the treatment of seizures in neonates and infants: a retrospective assessment of efficacy and tolerability. *Pediatr Neurol*, 2023, 149: 176-181.
- Liu W. First add-on lacosamide treatment in children with focal epilepsy in China: a multi-centre real-life cohort study. *Seizure*, 2023.
- Runge U, Arnold S, Brandt C, *et al.* A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: the VITOBA study. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1921-1930.
- 赵婷, 张惠兰, 李红健, 等. 拉考沙胺治疗新疆维吾尔族、汉族癫痫患儿的临床疗效和安全性评价. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(10): 1001-1003, 1025.
- Pozzi M, Zanotta N, Epifanio R, *et al.* Lacosamide effectiveness and tolerability in patients with drug-resistant epilepsy and severe disability under polytherapy: Therapy optimization as emerging from an observational study. *Epilepsy Behav*, 2022, 128: 108598.
- Fong S L, Utidjian L, Kaur M, *et al.* Safety of intravenous lacosamide in hospitalized children and neonates. *Epilepsia*, 2023, 64(9): 2297-2309.
- Vossler DG, Wechsler RT, Williams P, *et al.* Long-term exposure and safety of lacosamide monotherapy for the treatment of partial-onset (focal) seizures: Results from a multicenter, open-label trial. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1625-1633.
- Hamard J, Rigal M, Gony M, *et al.* Lacosamide-induced personality changes: An unexpected adverse effect. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(1): 224-226.
- Madani N, O'Malley JA, Porter BE, *et al.* Lacosamide-induced dyskinesia in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol*, 2020, 35(10): 662-666.
- Li KY, Huang LC, Chang YP, *et al.* The effects of lacosamide on cognitive function and psychiatric profiles in patients with

- epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 113: 107580.
- 23 Li J, Sun M, Wang X. The adverse-effect profile of lacosamide. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(2): 131-138.
- 24 Chang RSK, Lui HKK, Lui HTC, *et al*. Efficacy upon 12-weeks after achievement of maximal dose and tolerability of lacosamide as an adjunctive therapy in epilepsy: Real world clinical experience. *J Neurol Sci*, 2020, 409: 116601.
- 25 Talha Özgün O, Kandemir Yilmaz M, Mert Atmaca M, *et al*. Efficacy and tolerability of immediate switch from sodium channel blockers to Lacosamide. *Epilepsy Behav*, 2023, 145: 109355.
- 26 Morimoto M, Suzaki I, Shimakawa S, *et al*. Three cases in which drug-induced hyponatremia was improved by replacing carbamazepine with lacosamide. *Clin Case Rep*, 2024.
- 27 苗婕, 孙美珍. 拉考沙胺治疗局灶性癫痫的研究进展. *中国新药杂志*, 2019, 28(23): 2825-2831.
- 28 Eleftheriou G, Butera R, Gallo M, *et al*. Lacosamide-induced recurrent ventricular fibrillation: A case report. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 58(12): 736-739.
- 29 Huberman MA, Mallar C, Kalika PM. Neonatal Cardiac Arrest Following Lacosamide Treatment: A Case Report. *Pediatr Neurol*, 2023, 149: 184-186.
- 30 Matsuura R, Hamano SI, Kikuchi K, *et al*. Intravenous Lacosamide Therapy for Pediatric Patients With Cluster Seizures. *Pediatr Neurol*, 2024, 157: 1-4.
- 31 Bamgbose O, Boyle F, Kean AC, *et al*. Tolerability and Safety of Lacosamide in Neonatal Population. *J Child Neurol*, 2023, 38(3-4): 137-141.
- 32 Yadav R, Schrem E, Yadav V, *et al*. Lacosamide-related arrhythmias: a systematic analysis and review of the literature. *Cureus*, 2021, 13(12): e20736.
- 33 Kaur M, Utidjian L, Abend N S, *et al*. Retrospective Multicenter Cohort Study on Safety and Electroencephalographic Response to Lacosamide for Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol*, 2024, 155: 18-25.
- 34 Yang C, Zhao W, Chen H, *et al*. Cardiac adverse events associated with lacosamide: a disproportionality analysis of the FAERS database. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16202.

收稿日期: 2026-04-14 修回日期: 2026-05-29

基于列线图的癫痫患者复发风险预测模型的构建与验证



秦学银, 李倩

首都医科大学附属北京天坛医院 癫痫中心 (北京 100070)

【摘要】 目的 回顾性分析癫痫患者停药后 1 年内复发的危险因素, 并构建与验证一个用于个体化预测复发风险的列线图模型, 旨在不仅为临床医生提供决策辅助, 更关键是为护理人员识别高危患者、实施分层管理与精准干预提供量化工具。**方法** 回顾性收集 2018 年 10 月–2023 年 10 月期间在首都医科大学附属北京天坛医院诊治并最终尝试撤药的癫痫患者共 271 例, 根据停药后 1 年内是否复发分为复发组 ($n=67$) 与未复发组 ($n=204$)。通过最小绝对收缩与选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归从候选临床变量中筛选关键预测因子, 确定独立危险因素。基于这些独立因素构建列线图预测模型。采用 Bootstrap 重复抽样法 (1 000 次) 进行内部验证, 通过计算一致性指数 (concordance index, C-index)、绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线、校准曲线及临床决策曲线 (decision curve analysis, DCA), 综合评价模型的区分度、校准度和临床实用性。**结果** LASSO 回归及多因素分析最终确定 3 个独立预测因子: 脑电图 (electroencephalogram, EEG) 存在癫痫样放电 [比值比 (odds ratio, OR)=3.15, 95%CI (1.72, 5.78)]、存在结构性病因 [OR=2.89, 95%CI (1.51, 5.54)]、撤药前癫痫病程 (≥ 5 年) [OR=2.46, 95%CI (1.30, 4.66)]。基于此构建的列线图模型在原始队列中的 C-index 为 0.786 [95%CI (0.728, 0.844)]。内部验证后, 校正后的 C-index 为 0.773。ROC 曲线分析显示模型曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.786。校准曲线显示预测概率与实际观察概率具有良好的一致性, Hosmer-Lemeshow 检验 P 值为 0.452。决策曲线分析表明, 在 2%~58% 的阈值概率范围内应用该模型具有临床净收益, 最大净收益出现在阈值概率约 30% 时。**结论** 本研究构建了一个包含 3 个易得临床指标的列线图模型, 可在门诊撤药评估时快速测算个体化复发风险。该模型明确了护理分层的 3 个核心靶点 (EEG 放电、结构性病因、长病程), 为护理人员从“常规宣教”转向“基于风险分级的精准干预”提供了客观依据, 有助于优化撤药期全流程管理, 提升患者安全。

【关键词】 癫痫; 复发; 预测模型; 列线图; LASSO 回归; 风险因素

Construction and validation of recurrence risk prediction model for epilepsy patients based on line graph

QIN Xueyin, LI Qian

Epilepsy Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University (Beijing 100070, China)

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

【 Abstract 】 Objective To retrospectively analyze the risk factors for recurrence within 1 year after discontinuation of antiepileptic drugs (AEDs) in epilepsy patients, and to construct and validate a columnar diagram model for individualized prediction of recurrence risk. The aim is not only to provide decision-making assistance for clinicians but, more importantly, to offer a quantitative tool for nursing staff to identify high-risk patients, implement stratified management, and deliver precision interventions. **Methods** A retrospective study was conducted on 271 epilepsy patients treated at Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, from October 2018 to October 2023, who ultimately attempted AED withdrawal. Patients were divided into a recurrence group ($n=67$) and a non-recurrence group ($n=204$) based on whether they experienced recurrence within 1 year after AED discontinuation. Key predictive factors were screened from candidate clinical variables using least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression,

DOI: 10.7507/2096-0247.202606001

基金项目: 首都医科大学附属北京天坛医院院级科研基金护理专项 (2024-TYHL-11)

通信作者: 李倩, Email: lqytyy@163.com



followed by multivariate logistic regression analysis to identify independent risk factors. A columnar diagram predictive model was constructed based on these independent factors. Internal validation was performed using bootstrap repeated sampling (1000 times), and the model's discriminative power, calibration, and clinical utility were comprehensively evaluated by calculating the consistency index (C-index), plotting receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curve (DCA). **Results** LASSO regression and multivariate analysis ultimately identified three independent predictors: epileptiform discharges on electroencephalogram (EEG) (OR=3.15, 95%CI (1.72, 5.78)), presence of structural etiology [OR=2.89, 95%CI (1.51, 5.54)], and duration of epilepsy before drug withdrawal (≥ 5 years) OR=2.46, 95%CI (1.30, 4.66)]. The columnar diagram model constructed based on these predictors achieved a C-index of 0.786 [95%CI (0.728, 0.844)] in the original cohort. After internal validation, the adjusted C-index was 0.773. ROC curve analysis demonstrated an area under the curve (AUC) of 0.786. Calibration curves showed good consistency between predicted and observed probabilities, with a Hosmer-Lemeshow test *P*-value of 0.452. Decision curve analysis indicated that the model had clinical net benefit when applied within a threshold probability range of 2% to 58%, with the maximum net benefit observed at a threshold probability of approximately 30%. **Conclusion** This study established a columnar diagram model incorporating three readily available clinical indicators, enabling rapid calculation of individualized relapse risk during outpatient drug withdrawal assessments. The model identifies three core targets for nursing stratification (EEG discharges, structural etiology, and long disease duration), providing objective evidence for transitioning from "routine education" to "risk-based precision intervention" for nursing staff. This approach contributes to optimizing the entire withdrawal process management and enhancing patient safety.

【Key words】 Epilepsy; Recurrence; Predictive model; Line graph; LASSO regression; Risk factors

癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病之一，全球患病率约为 0.5%~1%，给患者、家庭及社会带来沉重的疾病负担^[1]。对于经过长期规范治疗实现无发作的患者，何时以及如何安全地停用抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 是临床实践中面临的关键决策。目前，临床撤药决策多基于医生的经验性判断，参考如癫痫病因、脑电图 (electroencephalogram, EEG) 异常、病程等传统因素，但缺乏一个整合多种风险因素、可量化个体复发概率的工具^[2]。同时，在撤药期的护理实践中，护理人员往往缺乏对患者复发风险的分层依据，健康宣教、随访监测和应急指导等干预措施常采取“一刀切”模式，无法实现资源的优化配置和干预的精准投放^[3]。这种现状导致了护理工作的被动性和盲目性，难以对高风险患者进行前瞻性、高强度的干预。因此，构建一个能够精准、直观预测复发风险的模型具有双重意义：一方面可为医生提供科学的决策支持，另一方面可为护理团队的风险评估、分层管理和个性化干预方案制定提供关键依据。近年来，临床预测模型，特别是列线图，因其能够整合多个预测因素并以直观的图形方式展示，提供个体化的风险概率，在肿瘤、心血管等领域得到了广泛应用^[4]。本研究旨在通过回顾性分析单中心癫痫患者的临床资料，应用最小绝对收缩与选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归等现代变量选择技术筛选与停药后复

发密切相关的独立预测因子，构建一个简便、直观的列线图预测模型。并通过严格的内部验证，系统评估模型的区分能力、校准精度及临床实用性，以期为临床医生提供一个可量化、可视化的决策辅助工具，同时为护理人员识别高危人群、制定及实施有针对性的监测、教育和支持方案提供实证依据，从而提升撤药期整体管理的科学性与有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为一项单中心、回顾性、观察性研究。连续纳入 2018 年 10 月 1 日—2023 年 10 月 31 日期间，于首都医科大学附属北京天坛医院接受诊治并符合以下标准的癫痫患者，获得医院伦理审核委员会审核批准。

1.1.1 纳入标准 ① 符合《2017 年国际抗癫痫联盟癫痫发作和癫痫新分类的简要解读》^[5] 癫痫诊断标准；② 接受规范化 ASMs 治疗后，实现无癫痫发作期 ≥ 2 年 (此为考虑停药的核心临床指征)；③ 减药时及停药前均经视频脑电图检查；④ 女性患者在停药期间采取有效的避孕措施。

1.1.2 排除标准 ① 临床病例资料不完整；② 用药依从性差，经常自行停药或漏服药物者；③ 在其他医院接受过不明药物成分且已尝试减少或停用 ASMs 但复发的癫痫患者；④ 合并有精神性疾病史、进展性脑病、癫痫手术史；⑤ 患有恶性肿

瘤、肝硬化等严重全身性疾病的患者。

1.2 资料收集方法

1.2.1 数据来源与获取途径 本研究的数据来源于首都医科大学附属北京天坛医院医院信息系统及电子病历系统。在获得医院数据管理部门及信息科的正式授权后,由经过项目培训与数据安全认证的授权研究人员,严格通过医院内部网络进行所有数据的检索与提取工作。

1.2.2 病例识别与筛选 病例筛选采用两步法:首先,使用国际疾病分类第十版(ICD-10)编码从系统中初步检索出所有主要或次要诊断为癫痫且有抗癫痫药物处方记录的患者。在此基础上,由两名研究人员独立依据本研究预先制定的纳入与排除标准,对初步筛选出的病例进行审阅,以最终确定符合停药评估条件的病例队列。如有分歧,通过讨论或由第三名研究者仲裁决定。

1.2.3 资料收集内容 从合格病例的电子病历中收集以下匿名化临床资料:人口学特征:性别、年龄;疾病与治疗史:发病年龄、癫痫病因、治疗前发作频率、癫痫家族史、总治疗疗程;停药相关参数:停药前无发作期时长、撤药速度、是否联合用药;辅助检查结果:治疗前及停药前脑电图表现。

1.2.4 数据管理与质量控制 为确保来自不同系统的数据能准确匹配并进行有效清洗,研究将在初始数据收集阶段使用病历号作为临时关联标识符。该标识符仅用于内部数据校验与逻辑复核,在构建最终分析数据集前将病历号封存,设专人保管,按需经批准调取。确保生成的数据集为完全匿名化。所有数据将录入到标准化电子收集表中,并进行双人录入比对或逻辑核查。最终数据文件以加密格式存储,所有操作均在安全内网环境下进行。数据访问权限仅限于项目负责人及授权的研究组成员。

1.3 数据处理

1.3.1 数据的异常值检测与处理 为得到适于癫痫患者停药后复发分析及模型构建的数据集,需要在获取原始资料后进行数据预处理,本研究通过四分位箱线法辨别是否有异常值,即设置最大(最小)观测值为与四分位数值间距离为1.5个IQR(中间四分位数极差, $IQR=Q3-Q1$),超出观测值的数据被视为离群值(异常值)。在与原始数据进行比对后,确认是否数据异常,若明确为异常值则将其处理为null,即空值。

1.3.2 缺失值的补充 在将数据标准化后,使用邻近算法(k-nearest neighbor, KNN)按照变量特征进

行缺失值补充。根据KNN算法找到变量数据的缺失做K邻近值填充。K值通过十折交叉验证确定,以均方根误差最小化为准则,最终选定 $K=5$ 。KNN缺失值填补原理是通过距离测量来识别数据集中空间相似或相近的K个样本,然后使用这些k样本来估计缺失数据点的值。缺失数量超过20%的变量直接删除变量所在行和列,不再纳入到下一步分析。

1.3.3 核心变量定义 (1)撤药时机/停药时机:定义为患者达到 ≥ 2 年无发作标准后,启动抗癫痫药物逐步减量的时间节点,以“无发作时长(年)”为量化指标,即从患者末次临床癫痫发作至启动撤药的间隔时间;研究中“停药时机”与“撤药时机”为同一概念,全文统一规范为“撤药时机”,避免表述歧义。

(2)结构性病因:定义为经头颅磁共振检查证实,存在与癫痫发作具有明确因果关联的颅内器质性病变。具体包括海马硬化、局灶性皮质发育不良、脑肿瘤、脑血管畸形、陈旧性脑梗死、脑外伤后遗症等明确致病性病灶;单纯腔隙性梗死、无症状缺血灶、脱髓鞘斑、生理性血管间隙等无明确致病证据、与癫痫发作无关的良性影像学异常,不纳入结构性病因范畴。

(3)脑电图异常判定标准:本研究脑电图评估统一选取发作间期视频脑电图结果(发作期脑电图仅作为辅助诊断依据,不纳入本研究风险评估指标)。脑电图异常定义为:发作间期监测到明确癫痫样放电,包括局灶性癫痫样放电(focal spike-and-wave activity, FSWA)、全面性癫痫样放电(generalized spike-and-wave activity, GSWA);单纯局灶节律性慢波、弥漫性慢波等非特异性脑电图异常,无明确痫样放电特征,不判定为异常,亦不纳入变量统计,原因是此类非特异性异常无明确致病指向性,无法作为癫痫复发的有效预测指标,既往多项癫痫预后研究均排除该类混杂指标。

(4)癫痫复发判定标准:以患者开始停药为随访起点,所有患者均具有至少1年的完整随访记录。根据患者在停药后1年内是否出现癫痫复发,将其分为未复发组与复发组。研究参考相关文献^[6],将“复发”定义为:患者在停止ASMs治疗后,出现至少1次非诱发性癫痫发作即为复发。

(5)发作频率:本研究统计的发作频率均为撤药治疗前、患者病情稳定期的近1年基线发作频率,明确划分梯度:每日发作(年均发作 ≥ 365 次)、每周发作(年均发作48~364次)、每月发作

(年均发作 12~47 次)、每年发作(年均发作 1~11 次)、发作不定期(无规律频繁发作,无固定周期)。

1.4 数据分析

1.4.1 基线资料比较 采用 Excel 2025 软件建立数据库,双人录入数据。使用 R4.5.1 软件和 Statistical Package for Social Science (SPSS) 26.0 版软件完成数据的处理和统计分析。连续变量表示为中位数(IQR)或均值±标准差($\bar{x} \pm s$)。基于正态性检验的结果,使用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验评估连续变量。分类变量以频率和百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验,当理论频数 <5 时采用 Fisher 精确检验。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

1.4.2 预测模型构建 本研究候选变量筛选遵循“临床相关性、数据完整性、可量化性、无严重共线性”四大原则。优先纳入既往研究已证实与癫痫停药复发密切相关、临床常规检测、数据完整可靠的指标。对于发作频率、认知功能下降、发育异常、癫痫起源部位(颞叶、额叶等)等潜在变量未纳入最终筛选,原因如下:①发作频率:治疗前基线发作频率经基线分析显示组间差异无统计学意义($P > 0.05$),无独立预测价值;②认知功能、发育情况:本研究为回顾性研究,部分患者无完整、标准化的认知及发育评估数据,数据完整性不足,无法纳入量化分析;③癫痫起源部位:不同脑叶起源癫痫的复发风险异质性较大,且与结构性病因高度共线性,为避免模型过拟合、提升模型临床简便性,未单独纳入该细分变量。

在训练集中,首先将所有合格候选变量纳入 LASSO 回归分析,通过 10 折交叉验证选择使模型误差最小的惩罚系数 λ ($\lambda_{\min}$),筛选出非零系数的预测变量。将筛选出的变量纳入多因素二元 Logistic 回归模型,计算各独立预测因子的比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)。基于最终的多因素回归方程,使用 rms 程序包绘制列线图。

1.4.3 模型性能评价与验证 样本划分:将总样本按 7:3 比例随机分为训练集($n=190$)与验证集($n=81$)。训练集用于变量筛选与模型构建,验证集用于模型性能的初步评估。

变量筛选(LASSO 回归):在训练集中,将所有候选变量纳入 LASSO 回归。采用 10 折交叉验证,以二项式偏差(binomial deviance)作为模型误差指标,选择使误差最小的 λ 值($\lambda_{\min}$)作为最优

惩罚参数。绘制 LASSO 系数路径图与交叉验证误差图。筛选出系数非零的变量作为候选预测因子。

多因素 Logistic 回归:将 LASSO 筛选出的变量纳入多因素二元 Logistic 回归,计算各独立预测因子的 OR 及其 95% CI。基于回归系数绘制列线图。

模型性能评价:

区分度:计算训练集与验证集的一致性指数(concordance index, C-index)(AUC)。

校准度:绘制校准曲线,进行 Hosmer-Lemeshow 检验。

临床实用性:绘制决策曲线(DCA)。

模型稳定性评估(Bootstrap 内部验证):为校正乐观度,在训练集内采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次,每次抽样后重新拟合模型,计算 Bootstrap 校正后的 C-index 及其 95% CI。

2 结果

2.1 患者基线特征及数据集均衡性

最终纳入的 271 例癫痫患者中,男性 150 例(55.4%),女性 121 例(44.6%)。撤药时平均年龄为(28.5 ± 10.2)岁。停药后 1 年内总复发率为 24.7%(67/271)。根据患者在停药后 1 年内是否出现癫痫复发,将其分为未复发组($n=204$)与复发组($n=67$)。两组患者在性别、撤药时年龄、发病年龄、发作类型及撤药前用药数量上的差异无统计学意义($P > 0.05$)。与未复发组相比,复发组病程 ≥ 5 年比例更高、结构性病因比例更高,且撤药前脑电图显示癫痫样放电的比例显著更高。具体基线资料比较见表 1。随机划分的训练集与验证集在各项基线特征及结局指标上均无统计学差异($P > 0.05$, 表 2),表明数据划分均衡,验证集可用于模型性能的无偏评估。

2.2 复发危险因素的筛选与模型构建

在训练集($n=190$)中,将年龄、性别、发病年龄、撤药前癫痫病程(连续)、撤药前癫痫病程 ≥ 5 年(二分类)、结构性病因、发作类型、撤药前 ASMs 数量、撤药前 EEG 存在 FEDs 共 9 个候选变量纳入 LASSO 回归。图 1 展示了 LASSO 回归的系数路径图。随着惩罚系数 λ 增大,各变量系数逐渐向零收缩。本研究选择 $\lambda_{\min}=0.023$ 作为最优 λ 值,此时筛选出 3 个非零系数的变量:撤药前 EEG 存在 FEDs、结构性病因、撤药前癫痫病程 ≥ 5 年。其 LASSO 回归系数分别为 0.98、0.91、0.76。将上述 3 个变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果

表 1 复发组与未复发组患者基线资料比较 (n=271)

项目	复发		P
	否	是	
年龄(岁)	31.92±13.96	36.04±18.06	0.053
发病年龄	18.14±13.65	23.12±19.95	0.023
撤药前癫痫病程≥5年	86 (42.2)	42 (62.7)	0.003
停药年龄(岁)	29.33±13.97	32.63±18.45	0.124
撤药时机(无发作时长,年)	6.36±2.51	5.03±2.66	<0.001
性别			0.488
男	115	41	
女	89	26	
发作类型			0.506
CPS-GTCS	41	11	
CPS	19	4	
GTCS	144	52	
家族史			<0.001
无	198	57	
有	6	10	
治疗前发作频率(撤药前基线)			0.238
每日发作	8	4	
每周发作	3	2	
每月发作	19	9	
每年发作	31	13	
发作不定期	142	38	
治疗前脑电图(发作间期)			0.183 ^①
FSWA(局限性癫痫样放电)	137	51	
GSWA(全面性癫痫样放电)	52	15	
正常	14	1	
停药前脑电图(发作间期)			<0.001
正常	187	43	
异常(痫样放电)	16	24	
停药速度			<0.001
≤6M	10	25	
>6M	194	42	
联合用药			0.114
否	170	50	
是	34	17	
高热惊厥			0.155
无	186	57	
有	18	10	

注: CPS 为复杂部分性发作、GTCS 为全面性强直-阵挛发作、FSWA 为局限性癫痫样放电等, ①当理论频数<5时采用 Fisher 精确检验

表 2 训练集与验证集基线特征均衡性比较

特征	训练集 (n=190)	验证集 (n=81)	P值
年龄(岁)	28.8 ± 10.5	27.8 ± 9.6	0.432
男性	108 (56.8)	42 (51.9)	0.453
撤药前癫痫病程≥5年	92 (48.4)	36 (44.4)	0.548
结构性病因	64 (33.7)	25 (30.9)	0.650
EEG存在FEDs	80 (42.1)	32 (39.5)	0.689
复发(结局)	48 (25.3)	19 (23.5)	0.756

表 3 复发危险因素的筛选与模型构建

变量	β值	标准误	Wald χ ²	P值	OR值	95% CI
截距	-2.12	0.28	57.41	<0.001	-	-
癫痫病程 ≥5年	0.90	0.32	7.91	0.005	2.46	1.30 - 4.66
结构性病因	1.06	0.33	10.32	0.001	2.89	1.51 - 5.54
EEG癫痫样放电	1.15	0.31	13.76	<0.001	3.15	1.72 - 5.78

显示三者均为癫痫停药后复发的独立危险因素(P均<0.05, 表 3)。基于此构建的列线图如图 2 所示。

2.3 预测模型的性能评价与验证

区分度: 该列线图模型在训练集中的 C-index 为 0.772 [95% CI (0.712, 0.832)], 在独立验证集中的 C-index 为 0.751 [95% CI (0.662, 0.840)]。经 Bootstrap 1 000 次内部验证(在训练集中进行), 乐观校正后的 C-index 为 0.763, 表明模型具有稳定的区分能力, 过度乐观程度较低。校准曲线(图 3)显示预测概率与实际观察概率贴合良好, Hosmer-Lemeshow 检验 P=0.532, Brier 评分为 0.149。决策曲线(图 4)显示, 在阈值概率 2% 至 58% 范围内应用模型可获净收益, 最大净收益出现在 30% 附近。预测模型的性能评价指标详见表 4, ROC 曲线详见图 5。

3 讨论

3.1 预测癫痫患者停药后 1 年复发风险的列线图模型构建

本研究基于单中心回顾性数据, 成功构建并内部验证了一个用于预测癫痫患者停药后 1 年内复发风险的列线图模型。模型整合了三个易于获取的临床及电生理指标: 癫痫病程(≥5 年)、结构性病因撤药前脑电图癫痫样放电。该模型具有良好的区分度、校准度和潜在的临床实用性, 为临床提供了一个可视化的个体化风险评估工具。本研究发现, 撤药前脑电图存在癫痫样放电是预测复发最强的独立危险因素(OR=3.15)。这与既往大量研究结论一致^[7]。脑电图上的痫样放电, 即使在不伴临



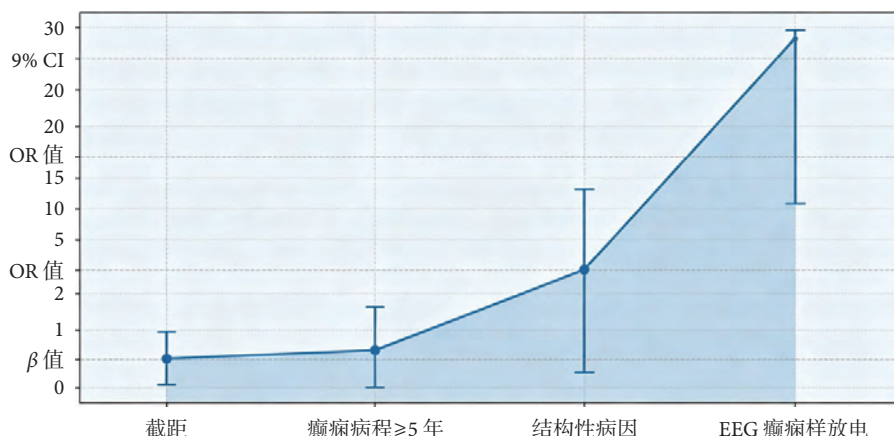


图1 预测癫痫停药后复发风险的列线图模型

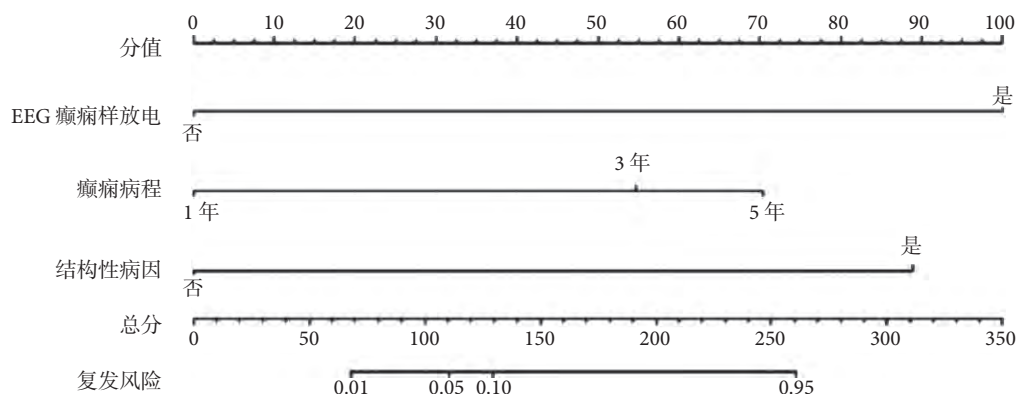
基于 LASSO 回归筛选的独立危险因素 ($\lambda, \min=0.023$)

图2 预测癫痫停药后复发风险的列线图模型

床发作的缓解期,也提示皮层兴奋性增高及潜在致病网络的活动性持续存在^[8]。在撤除药物抑制后,这种不稳定的电生理基础更容易突破阈值,导致临床发作复发。因此,在考虑撤药前,常规进行脑电图检查并仔细评估其是否仍有异常放电,具有至关重要的预警价值。结构性病因,特别是海马硬化、局灶性皮质发育不良等,已被广泛认为是癫痫复发和药物难治性的高危因素^[9]。本研究进一步证实,与遗传性、未知病因等相比,结构性病因患者停药后复发风险显著增高($OR=2.89$)。这与其背后通常存在固定、持续的器质性病变基础有关,这些病变构成的致病网络往往具有更强的自主性和稳定性,对药物的依赖性可能更高^[10]。更长的癫痫病程(≥ 5 年)是另一个重要预测因子。病程越长,可能反映了初始致病病因的顽固性,或暗示了“点燃效应”使得癫痫网络更为巩固和成熟,对外界干预(如药物撤除)的抵抗性更强^[11]。此外,严重的惊厥发作,尤其是持续状态,可能造成或加重大脑的结构性损伤,并重塑神经网络,从而增加癫痫复燃的易感性^[12]。在模型构建方法上,本研究采用了

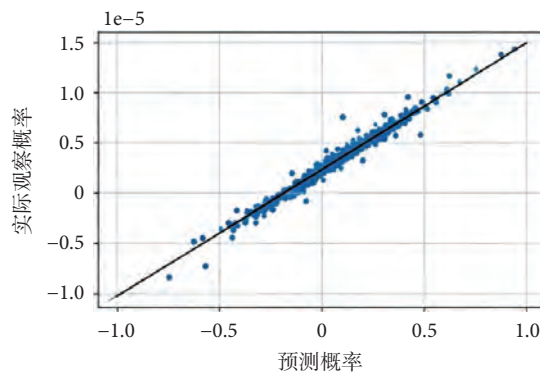


图3 预测模型校准曲线图

LASSO 回归进行变量筛选。严格遵循“临床相关、数据完整、无共线性”的筛选原则,未纳入认知功能、癫痫起源脑叶等变量,原因在于回顾性数据完整性不足、与核心变量存在高度共线性,可有效避免模型过拟合,筛选出更为稳健的预测因子集合^[13]。在模型验证方面,本研究受限于研究条件,仅开展 Bootstrap 内部验证,未进行多中心、大样本的独立外部验证,模型的泛化能力、跨中心适用性尚未得到证实,科学严谨性存在一定局限。未来的研究方

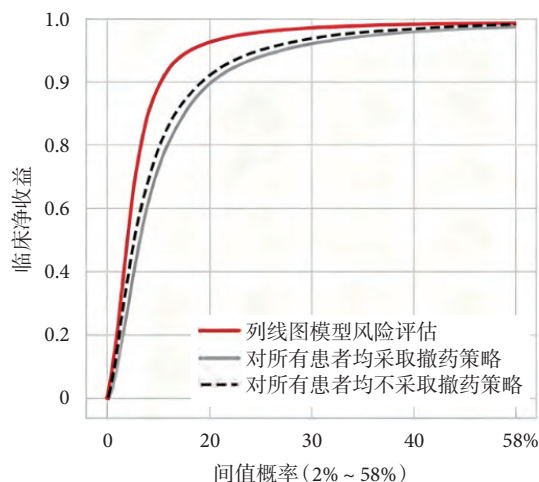


图4 DCA 曲线图

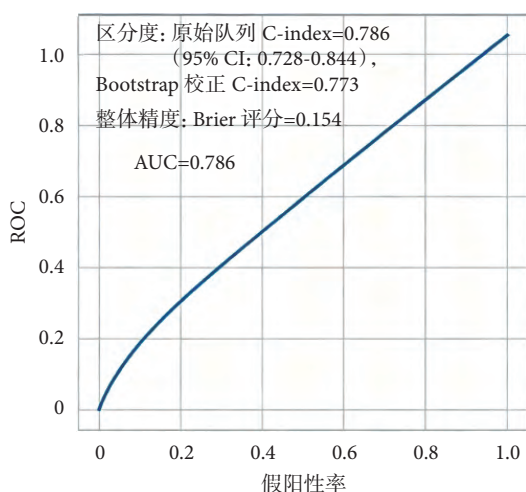


图5 ROC 曲线图

向是开展多中心、前瞻性的外部验证,优化模型稳定性与适用性,推动其走向临床应用。

3.2 护理应用价值

本模型的核心护理价值在于,将抽象的复发风险转化为具体、可操作的护理干预靶点。基于模型识别的三个风险因子,参考既往癫痫风险分层研究及临床干预指南^[14-15],我们提出一个“三级风险分层干预路径图”,旨在实现护理资源的最优配置。(1)高风险组(列线图预测复发概率>40%):通常包含具备2~3个风险因子的患者,如“长病程的结构性病因患者伴EEG放电”。干预核心在于高强度监测与主动预防。具体措施:①强化监测与教育:由癫痫专科护士主导,进行一对一强化教育,重点解释风险因子的意义,签署“撤药风险知情同意书(护理版)”,强调任何先兆症状必须立即报告。利用本院癫痫护理门诊平台,将随访间隔缩短至1~2个月;②依从性深度管理:实施

表4 预测模型的性能评价指标

评价维度	指标	原始队列值	Bootstrap内部验证校正值
区分度	C-index (AUC)	0.786 (0.728-0.844)	0.773
校准度	校准斜率	1.02	0.98
	校准截距	-0.05	-
	Hosmer-Lemeshow检验P值	0.452	-
整体精度	Brier评分	0.154	-

“智能药盒+用药电子日记”双轨制,数据通过手机小程序实时同步至护理工作室,护士对漏服或误服行为进行即时干预。③定制化应急演练:为家庭照护者开展“情景模拟工作坊”,反复演练从发作识别、安全防护到急救药物(如鼻用地西洋鼻喷雾剂)使用的全流程,确保熟练掌握。(2)中风险组(预测概率15%~40%):通常具备1~2个风险因子,如“仅有长病程”或“结构性病因但EEG正常”。干预核心为标准化的教育与定期支持。具体措施:①结构化健康教育:通过护理工作室的线上咨询,推送关于其特定风险因子的科普视频与图文资料(如“长病程患者的心理调适”、“结构性癫痫的生活管理”);②定期随访支持:每3个月进行一次结构化电话或线上随访,使用标准化问卷评估发作先兆、用药依从性及心理状态,提供针对性指导;③同伴支持引入:鼓励其加入由护理工作室管理的病友支持群,分享经验,降低焦虑。(3)低风险组(预测概率<15%):干预核心为普遍性宣教与自我管理赋能。具体措施为:提供标准化的撤药期自我管理手册,引导其使用小程序中的自我监测工具记录健康状况,并告知标准求助途径。主要依靠常规门诊随访。

3.3 本研究的局限性

首先,回顾性研究设计可能存在选择偏倚和信息偏倚。其次,模型变量均源于医疗记录,未纳入关键的护理可干预变量,如患者用药依从性的客观测量、家庭照护者的应急知识水平、患者自我管理效能等。这可能限制了模型对护理干预靶点的完全刻画。研究仅构建了预测模型,并未对所提出的分层护理干预方案的有效性进行实证验证,模型的实践转化效果及其对最终复发结局的影响有待证实。

综上所述,本研究基于癫痫病程、结构性病因撤药前脑电图癫痫样放电这三个关键指标,构建了一个用于预测癫痫患者停药后1年复发风险的列

线图模型。其更深远的意义在于,将风险预测与护理实践创造性地连接起来,为实施分层化、精准化的撤药期护理管理提供了清晰的路线图。依托于癫痫护理门诊与工作室的实体架构,以及线上小程序的延伸能力,该模型具备直接转化为临床护理实践的潜力。未来的工作重点应是通过严格的干预性研究验证其护理效果,并持续迭代开发,最终实现从“预测风险”到“管理风险”的跨越,切实改善患者长期预后。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突

作者贡献声明 秦学银负责数据收集整理、统计分析
及论文撰写;李倩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 刘海佳,陈铭,李艳贞.难治性癫痫患者术后复发的危险因素分析及风-TYHL-11险预测模型构建.实用临床医药杂志,2024,28(8):7-11.
- 2 王立阳,赵国祥,袁文林,等.长程脑电图监测对癫痫无发作者停药后复发风险的预估.中国实用神经疾病杂志,2018,21(7):753-756.
- 3 陈睿智,郑正婷,杨长燕,等.癫痫患者停药后复发风险预测模型的研究进展.临床医学进展,2021,11(8):3665-3670.
- 4 成孝林,袁文.局灶性癫痫患者停用抗癫痫药后的复发风险研究.中国医院用药评价与分析,2023,23(5):566-568,574.
- 5 丛璐璐,赵宗茂.2017年国际抗癫痫联盟癫痫发作和癫痫新分类的简要解读.河北医科大学学报,2018,39(9):993-995,1001.
- 6 肖远流,陈宗梅,秦锡祥,等.成人首次非诱发性癫痫发作复发相关因素分析.中国神经精神疾病杂志,2018,44(5):257-260.
- 7 Feng R, Yang J, Huang H, *et al.* Spatiotemporal microstate dynamics of spike-free scalp eeg offer a potential biomarker for refractory temporal lobe epilepsy. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 2025, 44(1): 574-587.
- 8 蒋瑞婷,倪琦超,王瑜佳,等.癫痫患者血清NSE水平及其与脑电图特征和复发风险的相关性.中华全科医学,2024,22(12):2100-2103.
- 9 Song Y, Zhang N, Yue Y, *et al.* Field outcomes of laparoscopic ovum pick-up combined with in vitro embryo production in sheep: Effects of long-acting recombinant ovine FSH pre-stimulation, collection frequency, and donor breed. Domestic animal endocrinology, 2024, 87(000): 7.
- 10 李倩,李京连,王文爽,等.基于症状科学的癫痫发作护理评估内容指标体系的构建.护士进修杂志,2025,40(11):1121-1127.
- 11 Jehi L, Jette N, Kwon CS, *et al.* Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. Epilepsia, 2022, 56(12): 1598-1602.
- 12 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.
- 13 Zhang Y, Kong W, Gao Y, *et al.* Gene Mutation Analysis in 253 Chinese Children with Unexplained Epilepsy and Intellectual/Developmental Disabilities. PLoS One, 2015, 10(11): e0141782.
- 14 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.
- 15 徐寿成,梁雪,甘彩婷,等.撤药后复发癫痫患者的预后及其影响因素研究.中华神经科杂志,2021,54(3):211-218.

收稿日期:2026-06-03 修回日期:2026-06-16

癫痫性心脏：自主神经与心脏结构及功能损伤的研究进展



李杨^{1,2}, 梁变变^{1,2}, 曹文丽^{1,2}, 王江平¹, 张小冬¹

1. 北京大学第一医院太原医院 神经内科 (太原 030009)

2. 长治医学院 (长治 046099)

【摘要】 癫痫引发的“癫痫性心脏”病理状态打破了癫痫为孤立神经疾病的认知,体现慢性癫痫与心脏生物电活动、机械功能的协同损伤。自主神经功能紊乱是核心介导环节,调控心肌离子通道表达,诱发心律失常等风险,长期还驱动左心房扩大、心肌纤维化等结构重塑及功能障碍。这种损伤受癫痫分型、病程、抗癫痫药物等影响,如药物难治性癫痫、长期多药治疗者损伤更显著。本文系统梳理近年研究进展,总结共识与争议,为癫痫患者心血管风险精准管理提供依据,助力降低癫痫猝死发生率,改善长期生存质量。

【关键词】 癫痫性心脏;自主神经功能紊乱;心脏结构损伤;心脏功能障碍;心律失常;心源性猝死;癫痫猝死

Research progress on the epileptic heart: autonomic nervous system and cardiac structural and functional damage

LI Yang^{1,2}, LIANG Bianbian^{1,2}, CAO Wenli^{1,2}, WANG Jiangping¹, ZHANG Xiaodong¹

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

2. Changzhi Medical College, Changzhi 046099, China

Corresponding author: ZHANG Xiaodong, Email: 1009934010@qq.com

【Abstract】 The pathological state of "epileptic heart" induced by epilepsy has shattered the perception that epilepsy is an isolated neurological disorder, reflecting the synergistic damage between chronic epilepsy and cardiac bioelectrical activity as well as mechanical function. Autonomic nervous system dysfunction is the core mediating link, which regulates the expression of myocardial ion channels and induces risks such as arrhythmias. In the long term, it also drives structural remodeling and functional impairment including left atrial enlargement and myocardial fibrosis. This kind of damage is influenced by factors such as classification of epilepsy, disease duration, and antiepileptic drugs—for instance, patients with drug resistant epilepsy or those on long-term polypharmacy suffer more significant damage. This article systematically reviews recent research progress, summarizes consensus and controversies, provides a basis for the precision management of cardiovascular risks in epilepsy patients, and contributes to reducing the incidence of SUDEP and improving long-term quality of life.

【Key words】 Epileptic heart; Autonomic nervous system dysfunction; Cardiac structural injury; Cardiac dysfunction; Arrhythmia; Sudden cardiac death; Sudden unexpected death in epilepsy

癫痫是全球常见神经系统疾病,疾病负担贯穿全生命周期且累及多系统,中国约有 900 万患者^[1]。长期以来,临床多聚焦其发作控制与神经保护,却忽视了对心血管系统的潜在危害。研究证实,癫痫患者标准化预期死亡率显著高于普通人群,未控制

发作者过早死亡风险尤高^[2-3]。Surges 等 2021 年的研究指出,近 15% 癫痫患者死亡与心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)、急性心肌梗死直接相关,其 SCD 风险较普通人群高 3~6 倍,因心血管因素死亡的年龄平均提前 8 岁^[4]。

2020 年,Verrier 及其团队首次明确“癫痫性心脏”定义:由慢性癫痫损害引发,经儿茶酚胺反复激增、低氧血症持续作用,导致心脏及冠状血管系统出现生物电活动异常与机械功能障碍的病



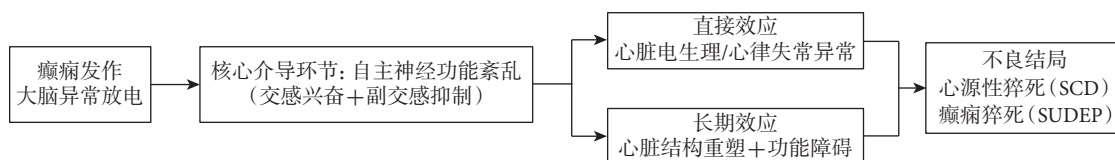


图1 核心介导: 自主神经功能紊乱为癫痫与心脏损伤的核心连接环节示意图

理状态。临床证据表明, 癫痫患者心律失常、心力衰竭风险显著升高, 核心介导环节是心脏自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 功能紊乱^[4-6]。形成“交感兴奋-副交感抑制”特征, 图1概述了其核心介导: 自主神经功能紊乱为癫痫与心脏损伤的核心连接环节。这种功能紊乱长期作用可诱导心脏结构与功能器质性损伤^[4-10]。

本文系统梳理该领域近年研究进展, 重点围绕自主神经功能紊乱与心脏结构、功能损伤的关联, 整合多维度证据, 总结研究共识与争议, 为后续研究提供参考, 以期推动癫痫患者心血管风险精准管理, 降低癫痫猝死 (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 与 SCD 发生率, 改善长期预后。

1 自主神经功能紊乱在癫痫性心脏中的作用机制

心率变异性 (heart rate variability, HRV) 作为评估自主神经功能的金标准, 其时域 (SDNN、RMSSD 等) 与频域 (LF、HF、LF/HF 比值等) 指标的异常改变, 为癫痫患者自主神经失衡提供了直接的量化依据^[8-11], 结合近年临床与基础研究, 多维度解析其作用机制及影响因素。

1.1 HRV 异常: 自主神经失衡的核心量化特征

HRV 异常对癫痫患者的风险评估具有重要临床意义。在 SUDEP 风险预测方面, Szurhaj 等^[12] 的研究发现, SUDEP 患者对过度通气引发的交感神经刺激存在异常反应 (心率无明显变化), 而存活癫痫患者会出现典型的心率升高-恢复反应, 其中 dHRh4 指标 (过度通气结束后 4 分钟与结束时心率差) 因敏感性、特异性良好且基于常规脑电图即可检测, 成为鉴别 SUDEP 高危人群的实用工具。Sivathamboo 等^[8] 发现清醒状态下 SUDEP 组 LF 值更低, 且 LF 与 SUDEP 发病潜伏期呈负相关, HF 越高患者存活时间越长, 提示 HF 可能存在心脏保护作用; Galli 等^[13-14] 的长期随访则证实, HRV 的进行性下降可作为自主神经失衡的生物标志物, 为动态风险监测提供了支撑。

除 SUDEP 外, HRV 还能助力癫痫发作后全面性脑电抑制 (postictal generalized EEG suppression,

PGES) 的预测。Sakamoto 等^[15] 针对伴局灶性继发双侧强直阵挛发作 (focal to bilateral tonic-clonic seizure, FBTCS) 的患者研究发现, 非快速眼动睡眠期间发作间期副交感神经活动降低与 FBTCS 后的 PGES 密切相关, 这一发现使睡眠期 HRV 分析成为无需依赖发作时监测的 PGES 潜在预测工具。

癫痫分型是影响 HRV 异常表现的关键因素, 不同分型的自主神经失衡特征存在显著差异。其中, 药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE) 的 HRV 异常更为突出: Athira 等^[16] 通过 HRV 分析与心脏压力反射敏感性 (baroreflex sensitivity, BRS) 检测发现, 耐药性颞叶癫痫 (drug-resistant temporal lobe epilepsy, DR-TLE) 患者的 HRV 时域指标、频域总功率显著低于健康人群, 一些常规自主神经监测及 BRS 值也明显降低, 提示此类患者存在以副交感神经功能障碍为核心的心血管自主功能损伤, 且交感神经功能在特定测试中与健康人群无差异, 明确了其分型特异性。

此外, 发作类型的复杂性会进一步加剧 HRV 异常: Wei-Chih Yeh 等^[17] 发现全面性发作的患者的 HRV 显著低于局灶性发作的患者, Meghana 等^[18] 的研究显示, 反射性癫痫 (reflex epilepsy, RE) 的自主神经紊乱比非 RE 更显著, 这与反射性发作的“点燃效应” (反复刺激激活杏仁核-下丘脑通路, 增强交感兴奋) 相关; 而热水性癫痫 (hot water epilepsy, HWE) 患者合并自发性复杂部分性发作后, 自主功能紊乱会进一步加重, 凸显了发作类型复杂性对神经-心脏调节异常的叠加作用。

颞叶癫痫致痫灶半球侧化是 HRV 异常的重要因素。Borutta^[19] 团队研究显示, 左右侧颞叶癫痫患者自主调节参数无直接统计学差异, 但 HRV 损伤存在明确偏侧化: 右侧以交感通路损伤为主, 左侧以迷走神经调节损伤为核心, 印证了中枢自主调控的半球侧化规律。

除分型外, 睡眠状态、年龄及病程也会显著影响 HRV 异常的程度与表现。睡眠状态方面, 非快速眼动睡眠期间癫痫患者的自主神经失衡更为明显^[15], 这与该阶段迷走神经张力占优的基础状态相关, 发作间期的异常脑电活动易在此状态下诱发交

感神经骤升,导致更大幅度的自主神经波动^[20-22],为 SUDEP 风险的场景化评估提供了依据。病程与发作频率则会加剧自主神经紊乱的恶性循环:Yun-Li Yu 等^[23]将 30 例局灶性癫痫患者按病程分组后发现,发作间期的自主神经失衡随病程延长而加重,且发作频率越高,反映交感-副交感平衡的 LF/HF 比值越高,形成“发作-失衡-进一步损伤”的闭环,持续加重心脏相关风险。

1.2 治疗干预对自主神经功能的影响

不同抗癫痫药物对自主神经功能的影响差异显著:传统钠通道阻滞剂对心血管影响更突出,Litovchenko 等^[23-24]研究发现,服用卡马西平患者的 HRV 多项参数显著低于左乙拉西坦或拉莫三嗪使用者,推测与卡马西平干扰心肌离子通道有关,而新型抗癫痫发作药物作用更特异,对心血管影响更小。此外,单药治疗或可通过控制发作改善 HRV,而多药联用会显著加重 HRV 抑制,临床应尽量减少不必要的多药联用,降低心血管叠加损伤^[13]。

颞叶癫痫手术对自主神经功能有双重调节作用:Lara Jehi 等^[25]研究发现,其可降低交感神经对心血管的调控、改善压力反射敏感性,稳定自主神经功能,减少快速性心律失常及 SUDEP 风险;但术前 HRV 全频段功率低的患者,术后癫痫控制效果较差,提示术前 HRV 可作为手术疗效的潜在预测标志物。

迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是 DRE 的重要治疗手段,总体心血管安全性良好,两项 meta 分析证实其对交感-副交感平衡影响极小,无明显心血管自主神经功能障碍^[6, 26]。但 VNS 对 HRV 的改善存在个体差异,部分患者短期有效而长期效果不持久,基线 HRV 严重异常者疗效较差。Patros 等^[7]认为,迷走神经解剖复杂性决定了 VNS 的临床选择,未来需明确最优刺激参数、纤维激活与疗效的关联及个体化应用策略。

1.3 自主神经介导癫痫性心脏损伤的分子调控通路

自主神经功能紊乱是癫痫性心脏损伤的核心介导环节,其分子调控以脑-心离子通道病为核心模式,分为上游触发、核心偶联、病理放大三个逐级递进的通路(图 2)。

上游触发通路为病理进程的始动环节,三大核心因素共同启动级联反应:一是 SCN1A、SCN5A 等癫痫相关基因致病性变异,为脑-心共病提供遗传易感性^[27];二是癫痫(如 Dravet 综合征)慢性病理状态下,皮层异常放电经边缘系统-下丘脑-脑

干自主神经通路,驱动交感兴奋-副交感抑制的自主神经失衡^[28-29];三是卡马西平等钠通道阻滞剂类抗癫痫药物,可加重自主神经与心肌离子通道功能异常^[30]。

自主神经-心肌偶联通路是连接中枢失衡与外周心脏损伤的核心枢纽。自主神经失衡通过儿茶酚胺等神经体液信号,以心肌钠、钾、钙通道为核心靶点,在转录及翻译后水平修饰通道功能;叠加基因易感性与抗癫痫药物的直接阻滞作用,三者协同导致心肌电生理不稳定,是心律失常发生的直接分子基础^[27]。比如 SCN1A 突变是 Dravet 综合征患者心律失常及 SUDEP 风险升高的核心机制;SCN5A 是连接癫痫与心脏电生理异常的关键分子桥梁,也是卡马西平等钠通道阻滞剂类抗癫痫药物的作用靶点^[28-30]。

病理放大与终末效应环路为病理进程的放大器。癫痫反复发作所致的交感风暴、间歇低氧,可通过氧化应激、炎症级联反应激活心肌纤维化与电重构通路,形成癫痫发作-自主神经失衡-电生理不稳定-发作易感性升高的恶性循环,最终构建不可逆心律失常基质,驱动心脏结构功能损伤,显著增加 SUDEP 与心源性猝死风险^[31-34]。

2 电生理与心律失常异常:自主神经紊乱的直接体现

自主神经功能紊乱通过影响心肌细胞离子通道表达、改变心脏电活动稳定性,直接导致癫痫患者电生理异常与心律失常,这是癫痫性心脏的核心表现。此类异常贯穿发作全周期,Claire 等^[35]按发作阶段总结了 ECG 异常特征:发作间期以 P 波离散度升高、PR 间期延长、左心房负荷增加为主;发作期最常见校正 QT 间期(corrected QT interval, QTc)间期延长,伴 ST 段压低、T 波倒置;发作后 68% 患者 QTc 间期缩短,部分 ST 段压低持续;发作前仅见发作前 4 分钟 ST 段压低。为电生理监测提供了参考。

2.1 复极异常:最常见的电生理改变

复极异常是癫痫患者特征性电生理改变,主要表现为 QT 间期延长、QT 离散度(QTd)增加、T 波异常、TpTe 间期延长等,与室性心律失常及 SUDEP 风险密切相关^[36-39]。Hassan 等^[36]纳入 11 项研究,发现癫痫患者 QRS 轴偏移、T 波异常患病率显著高于对照组,ST 段改变风险为对照组的 3.6 倍,该研究支持“心脑离子通道病”模型,提示需加强癫痫患者心脏监测。



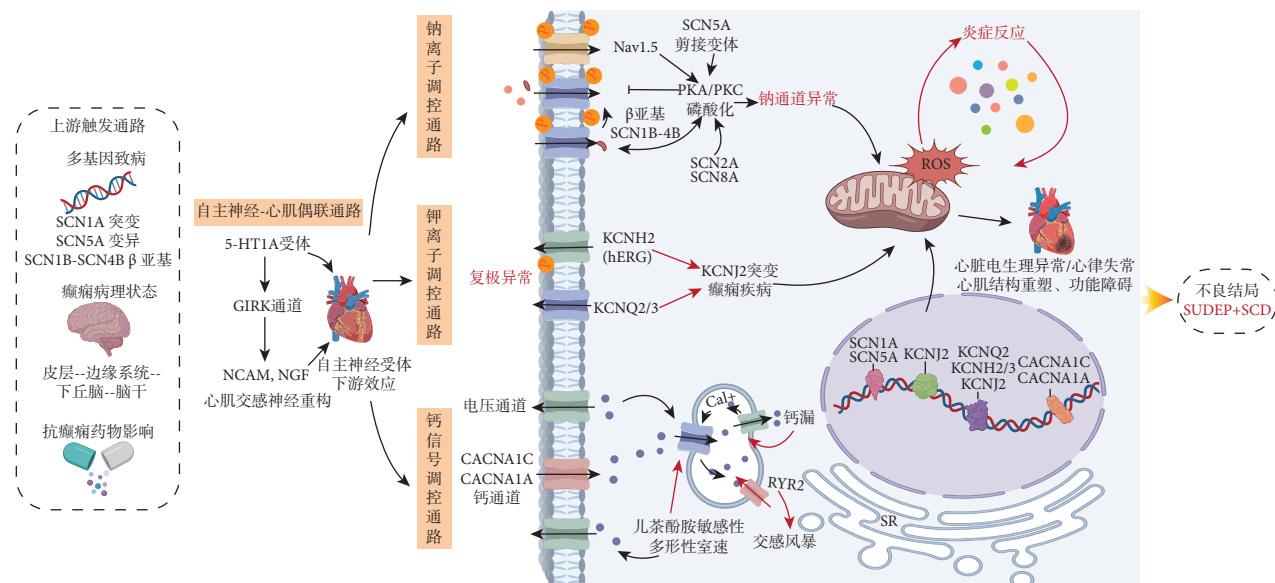


图2 自主神经介导癫痫性心脏损伤的分子调控通路机制图

不同癫痫人群复极异常存在差异：Guilherme 等^[37]对比难治性颞叶癫痫患者与健康对照发现，患者 TpTe、QTd 显著升高，心肌电活动异质性增加，但 QTc 无显著差异。呈现“局部异质性升高”特征；Apaydin 等人证实，即使癫痫控制良好，部分性癫痫患者仍存在复极异常。耐药性癫痫患者复极异常更显著^[38]。Tulin 和 Hamdy、Asli 等的^[38-41]研究也证实，QTc 延长和 QTd 增加是癫痫患者特征，难治性患者异常更明显，复极异常与病程密切相关。且 See Wai Chan 等^[42-43]发现，儿童呼吸支持水平与复极异常独立关联，且癫痫持续时间是独立危险因素。

2.2 传导异常与节律紊乱

癫痫患者的传导异常主要表现为 PR 间期延长、P 波离散度升高、QRS 波延长等，会进一步增加心律失常风险^[35, 44]。Shlobin 等^[30]对 30 077 例癫痫患者的大样本研究证实，服用卡马西平、苯妥英钠等钠通道阻滞剂的患者，QRS 波延长和心脏传导延迟的风险约翻倍，需加强服用该类患者心电图监测。

2.3 心律失常类型

室性心律失常是癫痫患者最危险的心律失常类型，也是 SUDEP 的重要诱因。队列研究发现，癫痫与长期心律失常风险显著关联，整体风险升高 36%，室性心律失常风险尤为突出，<60 岁患者关联更显著。未用药者风险升高 28%，用药者升高 40%，卡马西平、丙戊酸风险突出^[4]，孟德尔随机化验证其靶点基因 SCN5A 与心律失常密切相关，证实癫痫是室性心律失常独立危险因素，风险源于疾病本身和药物作用^[3, 6]。

Trudy D Pang 等^[45]的研究进一步明确发作类型与室性心律失常的关联，发现 FBTCS 会使 T 波交替骤升至超 60μV 异常阈值，心率显著升高，室性心律失常发生率增高；而局灶性发作 (FS) T 波交替未达异常，心率升高幅度小。提示 FBTCS 可能通过引发严重电生理不稳定导致室性心律失常，部分相关死亡或源于 SCD。

发作性停搏是癫痫罕见并发症，定义为发作时 ECG 室性复合波缺失 ≥4 秒，多见于颞叶癫痫。其核心机制为“迷走神经风暴”：颞叶癫痫放电扩散至岛叶皮质或脑干自主神经中枢，引发过度迷走激活，导致心动过缓/停搏。自限性源于严重迷走激活致脑灌注不足、缺氧，进而抑制癫痫放电^[46]。需同步 EEG-ECG 确诊，治疗优先抗癫痫发作药物，起搏器仅用于药物难治病例；反复晕厥伴轻微癫痫症状者需警惕，避免误诊。

阵发性室上性心动过速主要见于特定癫痫类型，如 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS)。Marco Daverio 的病例报道发现，DS 患儿 (携带 SCN1A 新发突变) 在癫痫持续状态期间可并发阵发性室上性心动过速^[47]。Chad R Frasier 等^[48]的基础研究也证实，DS 患者存在心肌细胞钠通道表达异常，可增加心律失常风险，相关细胞模型有望作为 SUDEP 风险分层的工具。

Guilherme 等^[49]的另一项研究发现，慢性癫痫患者心房电活动不均一性与老年房颤患者相当，支持“癫痫心脏”这一概念。心房电活动不均一性检测简便，可作为心房心律失常风险分层的潜在工具。

3 心脏结构与功能紊乱: 长期损伤的临床特征

3.1 心脏结构重塑

Selcen Duran 等^[50]纳入 58 例癫痫患者, 经胸超声心动图检测发现, 癫痫患者存在早期左心房重构, 表现为左房容积指数 (left atrial volume index, LAVI) 升高和左房射血分数 (left atrial ejection fraction, LAEF) 降低, 最大 LAVI 与 SUDEP 风险正相关, 可作为潜在超声标志物。Guilherme 等^[37]的同一项研究还证实, 无基础心血管疾病的颞叶癫痫患者, 已出现左心房扩大、左室质量随病程延长而增加的结构重构, 且重构程度与发作频率正相关; 这种改变与交感神经长期过度激活、心肌纤维化相关。Miotto 等^[51]发现癫痫本身是双侧心房储备应变和收缩应变降低的独立预测因素, 抗癫痫药物多药治疗独立预测左心室整体纵向应变降低, 病程则独立预测左、右心房相关应变降低, 提示多药治疗和病程延长会加剧心室重塑。

动物实验提供了直接证据。Akyuz 等^[52]通过戊四唑 (pentylenetetrazole, PTZ) 化学点燃大鼠癫痫模型显示, 慢性癫痫可导致心房间距缩短、心脏重量增加等形态学异常, 且存在性别差异, 证实慢性癫痫会导致心脏形态学异常, 与自主神经功能紊乱相关。Powell 等^[53]的大鼠实验进一步发现, 慢性 TLE 模型大鼠左心室壁变薄、心腔缩小、质量降低, 心脏纤维化与发作频率正相关, 且 KA 耐药大鼠无纤维化, 提示结构重塑源于癫痫本身而非药物。

心肌纤维化是核心病理改变, 也是电生理不稳定和心律失常的重要基础。Powell 等^[53]的研究还发现, 慢性 TLE 模型大鼠心脏纤维化显著增加, 与发作频率正相关。Guilherme 等^[37]的临床研究证实, 颞叶癫痫患者左心室僵硬增加与心肌纤维化相关, 而心肌僵硬是全因死亡的强预测因子。

Supriya Sharma 等^[54]采用锂-匹罗卡品诱导的大鼠模型, 通过转录组和蛋白质组分析发现, 癫痫诱导的心脏损伤由多通路协同介导, STAT3、Mapk8 和 Erbb 家族是核心调控因子, 参与炎症、纤维化及心肌细胞凋亡过程。其中, Erbb3 可作为潜在干预靶点, 破坏其介导的网络连接可能减轻心脏纤维化, 为临床治疗提供新方向。

3.2 心脏功能障碍

舒张功能障碍是癫痫患者最常见的心脏功能异常, 且早于收缩功能障碍出现。Guilherme 等^[37]的研究显示, 癫痫患者 LVEF 多仅轻度降低, 但已出现显著的舒张功能异常, 表现为二尖瓣 A 波流速

升高、等容舒张时间延长、E/e 比值增加。另一项 meta 分析也指出, 癫痫患者最显著的超声改变为舒张功能下降, 而心肌硬度作为早期心肌损伤的“敏感标志物”, 可有效预警 SCD 风险^[14]。Miotto 等^[51]的临床研究证实, 颞叶癫痫患者存在广泛的亚临床心肌功能异常, 涉及四个心脏腔室, 表现为心肌应变降低, 其中左心室整体纵向应变、右心室游离壁纵向应变降低显著, 左心房收缩应变降低, 右心房储备应变、传导应变、收缩应变均显著降低。动物实验进一步揭示了舒张功能障碍的机制。Powell 等^[53]的研究发现, 慢性 TLE 模型大鼠的舒张功能障碍早于收缩功能障碍出现, 且与发作频率正相关, 同时伴随心肌细胞收缩速率减慢、胞内钙再摄取延迟, 提示钙调控异常可能是舒张功能障碍的重要分子机制。Liu 等^[55]的研究也发现, 两种癫痫小鼠模型均出现离子通道/交换体表达紊乱 (如 NaV1.5、CaV3.2、NCX1 等), 这些变化可能导致心肌电生理不稳定, 进而影响舒张功能。同时 DRE 患者经斑点追踪超声心动图检出的早期心脏全局纵向应变异常, 与抗癫痫发作药物负担、末次癫痫发作间隔时间显著相关, 证实了 DRE 患者心脏功能障碍与抗癫痫治疗强度、癫痫病程的关联性, 同时倡导临床采用斑点追踪超声心动图对 DRE 患者行早期心脏监测^[56]。

癫痫患者的收缩功能异常多为亚临床改变, 在 DRE 或病程较长的患者中更为显著^[14, 56]。Miotto 等^[51]的研究证实, 颞叶癫痫患者的左心室射血分数 (LVEF) 降低, 左心室整体纵向应变降低, 且抗癫痫发作药物多药治疗是左心室整体纵向应变降低的独立预测因素。且 Powell 等^[53]的大鼠实验发现, 慢性 TLE 模型大鼠的左心室射血分数降低 15%, 与发作频率负相关, 且心肌细胞长度、宽度、体积缩小, 收缩速率减慢, 证实了癫痫对心脏收缩功能的长期影响。

4 总结与展望

现有研究明确“癫痫性心脏”以自主神经功能紊乱为核心介导环节, 通过调控心肌离子通道引发电生理异常, 长期还会驱动左心房扩大、心肌纤维化及舒张功能障碍; 心率变异性 (HRV) 可有效预测 SUDEP 风险, 且癫痫分型、病程延长及抗癫痫发作药物会显著加剧心脏损伤, 未来需重点推进早期预警标志物的临床转化, 深入解析心脏重塑的靶向调控机制, 建立特殊人群 (儿童、老年人) 管理共识; 通过跨学科合作与多中心数据平台建设, 优化

个体化干预策略, 实现癫痫患者心血管风险精准管理, 助力降低 SUDEP 发生率, 改善长期预后。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 李杨、梁变变、曹文丽、王江平、张小冬对实验设计、文献分析、文章撰写及修改、审核进行了合理分工。

参考文献

- Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191.
- 李冰, 兰措卓玛, 梁福俐, 等. 心内科医生对癫痫性猝死伴心律失常预防的认识: 问卷调查研究. *临床心电学杂志*, 2025, 34(4): 260-264.
- Ha FJ, Chong T, Cook MJ, *et al.* Epilepsy and cardiac arrhythmias: a state-of-the-art review. *JACC Clin Electrophysiol*, 2025, 11(1): 217-229.
- Surges R, Shmueli S, Dietze C, *et al.* Identifying patients with epilepsy at high risk of cardiac death: signs, risk factors and initial management of high risk of cardiac death. *Epileptic Disord*, 2021, 23(1): 17-39.
- Costagliola G, Orsini A, Coll M, *et al.* The brain-heart interaction in epilepsy: implications for diagnosis, therapy, and SUDEP prevention. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(7): 1557-1568.
- Zaccara G, Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: implication for treatment. *Epilepsy Behav*, 2019, 97: 304-312.
- Patros M, Sivathamboo S, Simpson HD, *et al.* The physiology, anatomy and stimulation of the vagus nerve in epilepsy. *J Physiol*, 2025, 603(8): 2201-2217.
- Sivathamboo S, Perucca P. Interictal autonomic dysfunction. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 197-205.
- Derehi AS, Apaire A, Morrison EG, *et al.* Seizure-type-specific disruption of hypercapnic cardioventilatory responses in epilepsy models. *Epilepsia*, 2026, 2: epi. 70123.
- Wenker IC, Gehlbach BK, Isom LL, *et al.* Unraveling SUDEP: mechanisms of seizure-induced cardiac and respiratory impairment. *Epilepsy Curr*, 2026, 21: 10.1177.
- Kawai K. Epilepsy and autonomic nervous system. *Brain Nerve*, 2022, 74(3): 271-277.
- Szurhaj W, Leclancher A, Nica A, *et al.* Cardiac autonomic dysfunction and risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*, 2021, 96(21): e2619-e2626.
- Thijs RD, Sander JW. Heart rate controversies in epilepsy: autonomic metrics and predictions. *Neurology*, 2021, 97(24): 1103-1104.
- Galli A, Lombardi F. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Med Hypotheses*, 2017, 99: 49-52.
- Sakamoto M, Jin K, Kitazawa Y, *et al.* Abnormal heart rate variability during non-REM sleep and postictal generalized EEG suppression in focal epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2022, 140: 40-44.
- Athira SB, Pal P, Nair PP, *et al.* Cardiovascular autonomic function and baroreflex sensitivity in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2023, 138: 109013.
- Yeh WC, Lin HC, Chuang YC, *et al.* Exploring factors associated with interictal heart rate variability in patients with medically controlled focal epilepsy. *Seizure*, 2021, 92: 24-28.
- Meghana A, Sriranjini SJ, Sathyaprabha T, *et al.* Autonomic function in reflex and non-reflex epilepsy--an exploratory study. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133 (6): 459-465.
- Matthias C Borutta, Vayra Royle, Christina Rothballer, *et al.* If you care about autonomic modulation-do not let seizure. *Diagnostics*, 2026, 16(5): 11578.
- Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, *et al.* EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 338-345.
- Bermeo-Ovalle AC, Kennedy JD, Schuele SU. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J Clin Neurophysiol*, 2015, 32(1): 21-29.
- Youngoh Bae, Chaeyoon Kang, *et al.* Time-dependent risk of dementia following epilepsy diagnosis: a nationwide Cohort study in South Korea. *Epilepsia open*, 2026, 11(1): 170-182.
- Yu YL, Li NN, Shi MT, *et al.* Analysis of heart rate variability-related indexes in the interictal period in patients with focal epilepsy. *Life Sci*, 2018, 209: 403-408.
- Litovchenko T, Grymailo V, Tondiy O, *et al.* The peculiarities of the heart rate variability and electroencephalogram changes in patients with epilepsy and cardiovascular pathology. *Wiad Lek*, 2019, 72(2): 165-168.
- Jehi L. Sudden death in epilepsy, surgery, and seizure outcomes: the interface between heart and brain. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77 (Suppl 3): S51-S55.
- Wu ML, Hu DM, Wang JJ, *et al.* Pre- and postoperative heart rate variability and vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy - a meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2021, 123: 108247.
- 韩文杰, 班俊杰, 黎振声, 等. 离子通道基因在癫痫与心律失常共患病中的研究进展. *中华神经医学杂志*, 2025, 24(7): 728-733.
- Akyüz E, Üner AK, Köklü B, *et al.* Cardiorespiratory findings in epilepsy: a recent review on outcomes and pathophysiology. *J Neurosci Res*, 2021, 99(9): 2059-2073.
- Akyüz E, Doğanıyıt Z, Paudel YN, *et al.* Increased ACh-associated immunoreactivity in autonomic centers in PTZ kindling model of epilepsy. *Biomedicines*, 2020, 8(5): 113.
- Shlobin NA, Li J, Sander JW, *et al.* Cardiac conduction delay for sodium channel antagonist antiseizure medications: an analysis of the Canadian longitudinal study on aging. *Neurology*, 2025, 104(4): e210302.
- Wang J, Huang PY, Yu QW, *et al.* Epilepsy and long-term risk of arrhythmias. *Eur Heart J*, 2023, 44(35): 3374-3382.
- Slater JD, Benbadis S, Verrier RL. The brain-heart connection: value of concurrent ECG and EEG recordings in epilepsy management. *Epilepsy Behav Rep*, 2024, 28: 100726.
- Shmueli S, Surges R, Helling RM, *et al.* Cardiac arrhythmias in Dravet syndrome: an observational multicenter study. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(4): 462-473.
- Haridas B, Chuang DT, Nei M, *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Semin Neurol*, 2022, 42(5): 658-664.
- Ufongene C, El Atrache R, Loddenkemper T, *et al.* Electrocardiographic changes associated with epilepsy beyond heart rate and their utilization in future seizure detection and forecasting methods. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(4): 866-879.



- 36 Hassan NAI F, Toraih EA, Orz M, *et al.* Electrocardiographic abnormalities in epilepsy: analysis of cardiac conduction patterns and SUDEP risk. *Neurol Sci*, 2025, 46(10): 5287-5304.
- 37 Fialho GL, Verrier RL, D'Avila A, *et al.* Dual assessment of abnormal cardiac electrical dispersion and diastolic dysfunction for early detection of the epileptic heart condition. *J Electrocardiol*, 2023, 78: 69-75.
- 38 Dogan EA, Dogan U, Yildiz GU, *et al.* Evaluation of cardiac repolarization indices in well-controlled partial epilepsy: 12-lead ECG findings. *Epilepsy Res*, 2010, 90(1-2): 157-163.
- 39 Demir TG, Gungoren F, Ethemoglu OU, *et al.* Epilepsy's effect on cardiac rhythm and the autonomic nervous system. *Rev Assoc Med Bras*, 2024, 70(2): e20230742.
- 40 Gurses AA, Gen CE, Gurses KM, *et al.* QT interval alterations in epilepsy: a thorough investigation between epilepsy subtypes. *J Clin Neurosci*, 2022, 104: 113-117.
- 41 Hamdy RM, Abd El Aziz OH, El Attar RS, *et al.* Evaluation of QT dispersion in epileptic patients and its association with SUDEP risk. *Epilepsy Res*, 2022, 180: 106860.
- 42 Bartlett-Lee B, Dervan L, Miyake C, *et al.* Association of minor electrocardiographic (ECG) abnormalities with epilepsy duration in children: a manifestation of the epileptic heart? *Seizure*, 2024, 118: 1-7.
- 43 Chan SW, Chun A, Nguyen L, *et al.* Associations between epilepsy, respiratory impairment, and minor ECG abnormalities in children. *Seizure*, 2024, 122: 39-44.
- 44 Pernice R, Faes L, Feucht M, *et al.* Pairwise and higher-order measures of brain-heart interactions in children with temporal lobe epilepsy. *J Neural Eng*, 2022, 19(4): 046039.
- 45 Pang TD, Nearing BD, Schachter SC, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy monitoring unit admission disclose latent cardiac electrical instability. *Epilepsy Behav*, 2022, 135: 108881.
- 46 Bianco M, Breviario S, Fraccalini T, *et al.* Epilepsy and syncope - a case report and narrative review of arrhythmias connected to temporal lobe epilepsy. *J Electrocardiol*, 2022, 73: 76-78.
- 47 Daverio M, Ciccone O, Boniver C, *et al.* Supraventricular tachycardia during status epilepticus in Dravet syndrome: a link between brain and heart?. *Pediatr Neurol*, 2016, 56: 69-71.
- 48 Frasier CR, Zhang H, Offord J, *et al.* Channelopathy as a SUDEP biomarker in Dravet syndrome patient-derived cardiac myocytes. *Stem Cell Rep*, 2018, 11(3): 626-634.
- 49 Fialho GL, Pang TD, Kong WY, *et al.* Individuals with chronic epilepsy have elevated P-wave heterogeneity comparable to patients with atrial fibrillation. *Epilepsia*, 2023, 64(9): 2361-2372.
- 50 Duran S, Boduroglu Y. Left atrial remodeling in epilepsy: a comparative echocardiographic study of left atrial emptying fraction and left atrial volumetric index in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(10): 3964-3971.
- 51 Miotto R, Cavagnollo MT, Lin K, *et al.* Strain analysis of cardiac chambers in individuals with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 1589-1597.
- 52 Akyuz E, Polat K, Ates S, *et al.* Investigating cardiac morphological alterations in a pentylenetetrazol-kindling model of epilepsy. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(6): 388.
- 53 Powell KL, Liu Z, Curl CL, *et al.* Altered cardiac structure and function is related to seizure frequency in a rat model of chronic acquired temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2021, 159: 105505.
- 54 Sharma S, Sharma M, Rana AK, *et al.* Deciphering key regulators involved in epilepsy-induced cardiac damage through whole transcriptome and proteome analysis in a rat model. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 504-516.
- 55 Liu Z, Sivathamboo S, Thergajan P, *et al.* Cardiac structural and molecular alterations in rodent models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open*, 2025, 10(3): 809-821.
- 56 Mahmoud M Noureldeen, Mohamed Mabrouk Tohamy, *et al.* Subclinical cardiac dysfunction detected by speckle-tracking echocardiography in children with drug-resistant epilepsy. *Pediatric research*, 2026, 2: s41390-026-04769-z.

收稿日期: 2026-03-31 修回日期: 2026-05-06

• 综 述 •

楔前叶的解剖、功能与癫痫



凡振玉, 王天成

兰州大学第二医院 神经内科 (兰州 730000)

【摘要】 楔前叶位于顶叶后内侧面, 具有广泛的皮质和皮质下连接。功能影像学研究显示楔前叶具有四个不同功能连接模式的亚区: 前部感觉运动区、中央认知区、后部视觉区以及腹侧边缘区域。楔前叶在一系列高度整合的任务中发挥着核心作用, 包括视觉空间处理、感觉运动功能、情景记忆、自我处理和意识等, 在复杂认知功能上的重要性与其参与的三个脑网络相关: 默认模式网络 (default mode network, DMN) 核心网络、DMN 情景记忆子网络和“旁扣带”网络。前庭反应、视觉症状、体像障碍等先兆是楔前叶癫痫发作的主要非运动症状, 而姿势性强直和过度运动则是其发作的主要运动症状, 临床特征的差异性可能与楔前叶内致痫区的具体位置及癫痫发作的扩散模式相关。楔前叶癫痫多为药物难治性癫痫, 头皮脑电图定位价值有限, 外科治疗为有效选择。

【关键词】 楔前叶; 癫痫; 楔前叶癫痫

Precuneus- anatomy, function and epilepsy

FAN Zhenyu, WANG Tiancheng

Department of Neurology, The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: WANG Tiancheng, Email: 814984027@qq.com

【Abstract】 The precuneus is located on the posteromedial side of the parietal lobe and has extensive cortical and subcortical connections. Functional imaging studies have shown that the precuneus has four subregions with different functional connectivity patterns: the anterior sensorimotor area, the central cognitive area, the posterior visual area, and the ventral limbic area. The precuneus plays a core role in a series of highly integrated tasks, including visual-spatial processing, sensorimotor functions, episodic memory, self-processing, and consciousness. Its importance in complex cognitive functions is related to the three brain networks it participates in: the default mode network (DMN) core, the DMN episodic memory subnetwork, and the para-cingulate network. Vestibular reactions, visual symptoms, and body image disturbances are the main non-motor symptoms of precuneus epilepsy, while postural tonic and hypermotor are the main motor symptoms of its seizures. The differences in clinical features may be related to the specific location of the epileptogenic zone in the precuneus and the diffusion pattern of epileptic seizures. Precuneus epilepsy is mostly drug-resistant epilepsy, and the value of scalp EEG localization is limited, so surgical treatment is an effective option.

【Key words】 Precuneus; Epilepsy; Precuneus epilepsy

楔前叶是顶上小叶内侧部分的一个复杂结构, 传统上很少受到关注和研究, 最近神经成像技术的进展揭示了该区域结构和功能连接的重要信息, 有助于深入了解其功能。研究发现楔前叶涉及皮质和皮质下结构的广泛网络^[1], 是默认模式网络的主要节点^[2,3], 在网络中显示出最高的静息代谢率, 所需的葡萄糖比大脑中其他区域多 35%^[4], 主要参与视觉空间成像、情景记忆检索、自我处理和意识等

高级功能^[1]。楔前叶癫痫相关文献很少, 且多为个案报道, 临床发作容易误诊为其他类型癫痫, 如额叶癫痫。Horvath 等^[5] 研究发现楔前叶退化是轻度阿尔茨海默病相关癫痫发作的敏感标志。因此, 本文主要从楔前叶的解剖、连接、功能及癫痫发作等方面进行综述, 以期临床提供参考。

1 楔前叶解剖

楔前叶又称方形小叶, 因其呈四边形由 Achille Louis Foville 于 1844 年命名^[6], 位于顶叶内侧面, 中央旁小叶和楔叶之间, 后扣带回皮层的上方, 前界为扣带沟缘支, 后界为顶枕沟, 下界是顶下

DOI: 10.7507/2096-0247.202604013

基金项目: 甘肃省科技计划 (联合科研基金) 项目 (23JRRA1504); 兰州市科技计划项目 (2024-3-85)

通信作者: 王天成, Email: 814984027@qq.com



沟^[7]。其主要动脉供应来自大脑后动脉,以 P2 段为主^[1]。楔前叶主要对应于 Brodmann 7 区的内侧部分,一些作者还包括 Brodmann 31 区的上部^[8],即 Brodmann 7 区的内侧部分和 Brodmann 31 区的背侧部分共同构成楔前叶。虽然 Brodmann 31 区是背侧后扣带区,但它与 Brodmann 7 区没有清晰的边界,且在 56 个福尔马林固定的大脑半球中,只有 8.9% 的大脑半球存在从扣带沟延伸到顶枕沟的完整顶下沟,除此之外,还有延伸至后扣带区的各种脑沟分支^[9]。该区域的局部地形是腹侧楔前叶和下方后扣带区的汇合处,根据大体解剖学基础被认为是楔前叶的一部分^[10]。Brodmann 7 区的内侧面代表性的顶叶细胞结构特点是完全分化的同生皮层:具有明显的 II、IV、V 和 VI 层,并且整体皮质明显变薄;而 Brodmann 31 区似乎是从内侧顶叶区域到后扣带回的皮层过渡区,呈现出从顶叶同生皮层到边缘皮层细胞结构的明显转变^[11]。鉴于不同的细胞构筑和连接模式可能所对应的功能也有所不同,多数学者选择 Brodmann 7 区作为感兴趣区,而非更广泛的解剖区域,即包含 Brodmann 31 区的上部。

2 楔前叶的结构与功能连接

2.1 皮层及皮层下连接

楔前叶有五种主要类型的连接^[12],①短联络纤维:为密集的 U 型纤维网络,连接楔前叶的脑回,局部纤维延伸至周围的顶上小叶,还有部分纤维从楔前叶的腹内侧区延伸到枕叶皮层,主要是初级视觉皮层区;②扣带束:扣带束(cingulum bundle, CB)的 4 个亚组成部分已确定。CB-I 纤维起源于楔前叶腹侧,沿胼胝体体部向前延伸,止于前扣带回和眶额皮质。CB-III 是扣带束最大的分支,起于楔前叶腹侧,止于额上回内侧。CB-IV 从楔前叶延伸至前额更多区域,包括运动前区和辅助运动区。CB-V 纤维起于楔前叶,终止于海马旁回;③中纵束:中纵束纤维主干起自楔前叶和顶上小叶,在胼胝体压部后的前下方走行,止于颞极背外侧和颞上回,尤其是 Heschl 回周围的区域;④顶桥纤维:从楔前叶发出,沿放射冠于内囊后肢内下行,终止于脑干,主要至脑桥;⑤胼胝体纤维束:为致密的连合纤维,连接两侧的楔前叶。这些纤维在扣带束纤维的吻-腹侧垂直下降,然后在扣带束纤维的腹侧弯曲,通过胼胝体的压部和峡部投射到对侧楔前叶。楔前叶的皮层下联系主要有丘脑、屏状核、向尾状核背外侧和壳核投射的皮质纹状体,以及传

出投射到具有强烈“眼动”特征的未定带和脑白质结构,例如顶盖前区、上丘和脑桥被盖网状核^[11]。总体而言,楔前叶的连接范围很广,涉及更高关联的皮质和皮质下结构,但没有观察到与初级感觉区域的直接连接,提示其可能参与阐述高度整合和关联的信息,而非直接处理外部刺激。

2.2 功能连接

静息态功能磁共振研究显示有三个具有不同功能连接模式的楔前叶亚区^[13]:①前部感觉运动区,与初级感觉运动皮质、辅助运动区和扣带回皮质运动区连接,表明存在感觉运动处理区;②中央认知部分,与前额叶背外侧皮质、顶下小叶和颞上沟的多模态区域有丰富的联系,表明其参与认知信息的综合处理;③后部视觉区域,与视觉信息处理相关的纹前区有联系。此外,有学者还提出楔前叶的第四个亚区,即腹侧区域,该区域与“边缘”结构和内侧颞叶相连,是记忆网络和默认模式网络的一部分^[10]。Zhang 等^[14]采用 K 均值聚类算法也证实了楔前叶具有不同的功能亚区,腹侧楔前叶是默认模式网络的一部分。楔前叶的功能连接和结构连接模式也基本一致,Jitsuishi 等^[15]通过概率纤维束成像技术揭示了楔前叶的前部与感觉运动区域紧密相关,后部与视觉皮层相连,背侧部分与相邻的顶叶和颞叶皮层高度相关,而腹侧部分与后扣带回和内侧前额叶皮质紧密相关。

3 楔前叶的功能

楔前叶在高级认知功能方面发挥着重要作用,主要包括视觉空间成像、情景记忆检索、自我处理和意识^[1, 11, 16]。在休息^[17]和特定任务,如情景记忆^[18]、自传体记忆^[19]时表现出高度激活。前楔前叶与意识恢复、物理和空间自我的主观感觉相关,前背侧楔前叶在身体意识的特定方面以及身体图式的维持中起着关键作用^[20-22],中央楔前叶参与认知控制和执行功能^[23],后背侧楔前叶主要与视觉运动处理、工作和外显记忆、空间认知及推理相关,腹侧楔前叶与社会认知、外显记忆、情绪和语言处理相关^[24]。研究发现楔前叶功能减退与早期轻度认知障碍有关^[25],在阿尔茨海默病早期阶段观察到楔前叶低灌注^[26],而楔前叶重复经颅磁刺激可以减缓阿尔茨海默病认知和功能的衰退^[27]。楔前叶在复杂认知功能上的重要性与其参与的三个脑网络相关,包括默认模式网络(default mode network, DMN)核心网络、DMN 情景记忆子网络和“旁扣带”网络,后者是中央执行网络的子网络。DMN 的核心和情

景记忆子网络支持心智理论和情景记忆的过程,而“旁扣带”网络可能在工作记忆和许多自我参照和感觉运动过程中具有重要意义^[28]。

4 楔前叶癫痫

4.1 临床表现

目前,楔前叶癫痫相关文献报道很少。Milo等^[29]报道一例后楔前叶癫痫,发作为“想要移动的冲动感”和阅读引起的视觉失真。Wiest等^[30]报告了一例右楔前叶癫痫发作的患者,主要症状有头晕,摇晃感或像是在船上,有时伴有被推向左侧的感觉,对该区域进行皮层电刺激可重现相同的前庭感觉。此外,还有报道夜间过度运动发作的病例,在发作前偶有悬浮感先兆^[31]。以及眩晕、视幻觉、跌倒感、眼球运动感等先兆症状^[32],局灶性意识障碍^[33]和双侧对称性强直姿势发作^[34]。Yang等^[35]回顾性研究10例药物难治性楔前叶癫痫患者,7例有先兆,包括体像障碍2例(感觉肢体有空间移位),前庭反应2例,躯体感觉1例(右足底麻木感向膝盖扩散),视觉1例和非特异性先兆1例。主要运动症状为双侧非对称性强直(7/10)和过度运动(3/10)。Harroud等^[8]回顾性研究6例耐药性楔前叶癫痫,结果显示由楔前叶引起的癫痫发作有不同的表现,包括身体运动感觉、视觉先兆、眼动、前庭表现和复杂的运动行为。具体而言,3例患者为视觉症状,包括视物变形、闪光或眼球移动;2例患者为前庭症状:跌倒或运动感;1例患者先有复杂的运动行为,然后有头部感觉。其中,2名早期前庭症状的患者都有累及楔前叶前部的病变,与中央旁小叶接壤;而在3名早期视觉表现的患者中,有两个在楔前叶后部有一个可见的病变,与顶枕沟接壤。

可见前庭反应、视觉症状、体像障碍等先兆是楔前叶癫痫的主要非运动症状,而双侧非对称/对称性强直和过度运动则是楔前叶癫痫的主要运动症状,这可能和楔前叶与远处及邻近结构的广泛连通性相关。解剖学和连通性研究结果已证实楔前叶涉及皮质和皮质下结构的广泛网络^[1]。其主要联系包括后扣带回和压后皮层、顶叶的其他区域、额叶皮层和颞顶枕区^[8]。基于立体定向脑电图发现楔前叶癫痫的运动症状与癫痫发作的扩散模式相关,双侧非对称性强直时发作扩散至辅助运动区、中央旁小叶、中央前回或中央后回;过度运动时发作波及到中扣带回和后扣带回^[35]。而楔前叶癫痫的非运动症状与其电刺激结果基本一致,且刺激位置和侧

别不同所产生的症状也会有所不同。电刺激楔前叶会引发平移、旋转、跌倒感等前庭反应^[36],以及视错觉、视幻觉、眼球/眼睑的运动或感觉^[37],刺激楔前叶前部会导致体像障碍,而刺激楔前叶后部会导致视错觉^[38, 39]。左楔前叶的电刺激可引起掉落、滑倒、跌倒和头晕的感觉,右楔前叶的电刺激则引起漂浮、抬高和自我分离的感觉^[22]。另外,局灶性意识障碍发作为放电传播至颞叶内侧的表现^[33]。

4.2 鉴别诊断

当癫痫发作起始于解剖深处和无症状的区域时,楔前叶癫痫容易误诊为其他类型癫痫而导致错误的定位,尤其是额叶癫痫^[35, 40]。然而,源于楔前叶的双侧不对称强直发作通常比起于辅助运动区的发作更短暂,楔前叶发作的患者通常更快恢复意识^[35, 41]。先兆类型以及癫痫发作起始和过度运动之间的延迟可用于区分楔前叶癫痫相关过度运动和额叶过度运动,前者通常有独特的先兆,例如躯体形式障碍和前庭反应。癫痫发作开始和出现过度运动之间通常有很大的延迟,这可能代表癫痫发作从楔前叶传播到额叶或皮质下结构所需的时间。而额叶癫痫过度运动几乎总是在癫痫发作开始时或在癫痫发作的前三分之一期间^[35]。另外,因楔前叶与内侧颞叶具有强大的连接性^[42-44],源自楔前叶的癫痫发作可以传播至颞叶,而被误认为是颞叶癫痫,尤其当传播至颞叶前在临床上无症状时,此时首发症状通常是由于扩散而出现的。因此,症状学可能有帮助,但须谨慎解读。先兆、影像学检查及神经心理学评估有助于和颞叶癫痫相鉴别。一般来说,先兆可能是癫痫发作起始区定位的潜在决定因素,颞叶癫痫患者的神经心理学评估显示语言、记忆和视空间功能受损,而顶叶癫痫患者通常表现出正常的记忆。如果患者症状和头皮脑电图提示颞叶癫痫,但有顶叶病变,应考虑到顶叶可能为癫痫发作的起始区^[45]。

4.3 脑电图

头皮视频脑电图监测显示发作间期脑电信号主要局限于颞顶枕区,无明显偏侧化。对10例楔前叶癫痫的视频脑电图监测中仅1例患者发作间期癫痫样放电发生在致痫灶的同侧,其余9例患者的放电为非偏侧化,发作间期放电主要局限于颞顶枕区。发作期有2例患者监测到放电起始于致痫灶的同侧,主要位于颞顶枕区^[35]。立体定向脑电图显示发作期楔前叶出现低电压快活动。另一项研究记录到3例受试者发作期头皮脑电起源于顶枕区或中央顶区,其余3例受试者则观察到颞叶或弥

慢性发作起始模式^[8]。还有报道右侧楔前叶癫痫发作患者,在发作间期右侧顶枕叶尖波及节律性慢波发放,发作起始时弥漫性4~5 Hz θ 活动,右顶区占优^[29]。由此可见,楔前叶癫痫发作间期少见明显局限于顶叶的病性放电,而是区域性颞顶枕区或中央顶区的异常放电,发作间期脑电对癫痫活动的定侧和定位提供的线索有限,通过头皮脑电图很难区分楔前叶癫痫和非楔前叶癫痫。

4.4 影像学

据报道,楔前叶癫痫的影像学检查及病理结果显示有局灶性皮层发育不良、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、海绵状血管瘤、巨脑回、脑软化、室管膜瘤、脑囊虫、肉芽肿性病变等^[8, 30-33, 35, 45, 46],其中,局灶性皮层发育不良相对居多。在部分核磁共振检查阴性的患者中正电子发射计算机断层显像(Positron Emission Tomography, PET)检查显示一致的顶枕代谢减低^[8]。

4.5 治疗

楔前叶癫痫几乎均为药物难治性,外科治疗为有效的选择^[47]。Harroud A等^[8]报道的6例耐药性楔前叶癫痫病例,在接受癫痫手术的5例患者中有2例获得了良好的癫痫发作控制,术后为Engel IA级,2例患者为Engel III级,1例患者术后1年无发作,此后出现了持续性部分性癫痫,另1例接受伽玛刀手术的患者为Engel IV级。Yang等^[35]报道的10例楔前叶癫痫病例术后均达到ILAE癫痫发作结果分级1~2级。手术失败的原因可能与楔前叶和远处及邻近结构的广泛连通性相关,手术并发症主要包括对侧视野受损、肢体感觉异常和半侧空间忽视等^[8, 35]。

5 小结

总之,楔前叶区域包含单模态和多模态关联区域,与大脑的许多复杂整合功能有关。楔前叶病变的临床表现可能因病变位置而异,引起的癫痫发作会传播到不同的区域,从而导致发作症状上的差异及定位错误。后续可开展多中心大样本研究进行多模态数据融合,利用人工智能预测致病网络的可能传播路径,并寻找闭环调控的关键靶点,以及长期随访楔前叶癫痫术后认知功能的演变情况,结合神经调控技术以控制癫痫发作,改善认知功能或延缓其衰退。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 凡振玉、王天成对研究设计、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 Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 2006, 129(3): 564-583.
- 2 Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 433-447.
- 3 Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci*, 2014, 36(47): 12066-12068.
- 4 Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(10): 685-694.
- 5 Horvath A, Kiss M, Szucs A, *et al*. Precuneus-dominant degeneration of parietal lobe is at risk of epilepsy in mild Alzheimer's disease. *Front Neurol*, 2019, 10: 878.
- 6 Messina A, Cucci G, Crescimanno C, *et al*. Clinical anatomy of the precuneus and pathogenesis of the schizophrenia. *Anatomical Science International*, 2023, 98(4): 473-481.
- 7 Pereira-Pedro A, Bruner E. Sulcal pattern, extension, and morphology of the precuneus in adult humans. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 2016, 208: 85-93.
- 8 Harroud A, Boucher O, Tran TPY, *et al*. Precuneal epilepsy: clinical features and surgical outcome. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 77-82.
- 9 Güler B, Bozkurt M, Neves G, *et al*. The subparietal and parietooccipital sulci: an anatomical study. *Clin Anat*, 2013, 26(6): 667-674.
- 10 Al-Ramadhani RR, Shivamurthy VKN, Elkins K, *et al*. The precuneal cortex: anatomy and seizure semiology. *Epileptic Disord*, 2021, 23(2): 218-227.
- 11 Cavanna AE. The precuneus and consciousness. *CNS Spectr*, 2007, 12(7): 545-552.
- 12 Tanglay O, Young IM, Dadario NB, *et al*. Anatomy and white-matter connections of the precuneus. *Brain Imaging and Behavior*, 2021, 16(2): 574-586.
- 13 Margulies DS, Vincent J, Kelly C, *et al*. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(47): 20069-20074.
- 14 Zhang S, Li CS. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage*, 2012, 59(4): 3548-3562.
- 15 Jitsuiishi T, Yamaguchi A. Characteristic cortico-cortical connection profile of human precuneus revealed by probabilistic tractography. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1936.
- 16 Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res*, 2005, 150: 205-217.
- 17 Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, *et al*. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-682.
- 18 Lundstrom BN, Ingvar M, Petersson KM. The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*, 2005, 27(4): 824-834.
- 19 Addis DR, McIntosh AR, Moscovitch M, *et al*. Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval



- networks: a partial least squares approach. *Neuroimage*, 2004, 23(4): 1460-1471.
- 20 Wu H, Qi Z, Wu X, *et al.* Anterior precuneus related to the recovery of consciousness. *Neuroimage Clin*, 2022, 33: 102951.
 - 21 Herbet G, Lemaitre AL, Moritz-Gasser S, *et al.* The antero-dorsal precuneal cortex supports specific aspects of bodily awareness. *Brain*, 2019, 142(8): 2207-2214.
 - 22 Lyu D, Stieger J R, Xin C, *et al.* Causal evidence for the processing of bodily self in the anterior precuneus. *Neuron*, 2023, 111(16): 2502-2512.
 - 23 Yeager BE, Bruss J, Duffau H, *et al.* Central precuneus lesions are associated with impaired executive function. *Brain Struct Funct*, 2022, 227(9): 3099-3108.
 - 24 Wang J, Becker B, Wang L, *et al.* Corresponding anatomical and coactivation architecture of the human precuneus showing similar connectivity patterns with macaques. *Neuroimage*, 2019, 200: 562-574.
 - 25 Yokosawa K, Kimura K, Takase R, *et al.* Functional decline of the precuneus associated with mild cognitive impairment: Magnetoencephalographic observations. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0239577.
 - 26 Miners JS, Palmer JC, Love S. Pathophysiology of hypoperfusion of the precuneus in early Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2016, 26(4): 533-541.
 - 27 Koch G, Casula EP, Bonni S, *et al.* Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease: a randomized, sham-controlled trial. *Brain*, 2022, 145(11): 3776-3786.
 - 28 Dadario N B, Sughrue M E. The functional role of the precuneus. *Brain*, 2023, 146(9): 3598-3607.
 - 29 Mailo J, Tang-Wai R. Insight into the precuneus: a novel seizure semiology in a child with epilepsy arising from the right posterior precuneus. *Epileptic Disord*, 2015, 17(3): 321-327.
 - 30 Wiest G, Zimprich F, Prayer D, *et al.* Vestibular processing in human paramedian precuneus as shown by electrical cortical stimulation. *Neurology*, 2004, 62(3): 473-475.
 - 31 Gibbs SA, Figorilli M, Casaceli G, *et al.* Sleep related hypermotor seizures with a right parietal onset. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(8): 953-955.
 - 32 Bartolomei F, Gavaret M, Hewett R, *et al.* Neural networks underlying parietal lobe seizures: a quantified study from intracerebral recordings. *Epilepsy Res*, 2011, 93(2-3): 164-176.
 - 33 AlGaeed M, Javan R, Shields D C, *et al.* Temporal lobe epilepsy with a contralateral parietal seizure-onset zone. *Epileptic Disord*, 2021, 23(5): 787-792.
 - 34 Umeoka S, Baba K, Terada K, *et al.* Bilateral symmetric tonic posturing suggesting propagation to the supplementary motor area in a patient with precuneate cortical dysplasia. *Epileptic Disord*, 2007, 9(4): 443-448.
 - 35 Yang Y, Wang H, Zhou W, *et al.* Electroclinical characteristics of seizures arising from the precuneus based on stereoelectroencephalography (SEEG). *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 110.
 - 36 Kahane P, Hoffmann D, Minotti L, *et al.* Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann Neurol*, 2003, 54(5): 615-624.
 - 37 Balestrini S, Francione S, Mai R, *et al.* Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study. *Brain*, 2015, 138(Pt 9): 2596-2607.
 - 38 Richer F, Martinez M, Cohen H, *et al.* Visual motion perception from stimulation of the human medial parieto-occipital cortex. *Exp Brain Res*, 1991, 87(3): 649-652.
 - 39 Richer F, Martinez M, Robert M, *et al.* Stimulation of human somatosensory cortex: tactile and body displacement perceptions in medial regions. *Exp Brain Res*, 1993, 93(1): 173-176.
 - 40 Enatsu R, Bulacio J, Nair DR, *et al.* Posterior cingulate epilepsy: clinical and neurophysiological analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(1): 44-50.
 - 41 Baumgartner C, Flint R, Tuxhorn I, *et al.* Supplementary motor area seizures: propagation pathways as studied with invasive recordings. *Neurology*, 1996, 46(2): 508-514.
 - 42 Jitsuishi T, Yamaguchi A. Posterior precuneus is highly connected to medial temporal lobe revealed by tractography and white matter dissection. *Neuroscience*, 2021, 466: 173-185.
 - 43 Skandalakis GP, Komaitis S, Kalyvas A, *et al.* Dissecting the default mode network: direct structural evidence on the morphology and axonal connectivity of the fifth component of the cingulum bundle. *J Neurosurg*, 2020, 134(3): 1334-1345.
 - 44 Wu Y, Sun D, Wang Y, *et al.* Segmentation of the cingulum bundle in the human brain: a new perspective based on DSI tractography and fiber dissection study. *Front Neuroanat*, 2016, 10: 84.
 - 45 Jaafar N, Bhatt A, Eid A, *et al.* The temporal lobe as a symptomatogenic zone in medial parietal lobe epilepsy. *Front Neurol*, 2022, 13: 804128.
 - 46 Narasimha VL, Basavaraju R, Mangalore S, *et al.* Precuneus and psychiatric manifestations: Novel neurobiological formulations through lesion based connectivity mapping of psychopathology. *Asian J Psychiatr*, 2019, 39: 98-100.
 - 47 王薇薇, 吴逊. 顶叶内侧——解剖、生理与癫痫. *癫痫杂志*, 2022, 8(06): 550-554.

收稿日期: 2026-04-28 修回日期: 2026-05-21

杏仁核致病与症状发生的二元机制：基于亚区与功能网络的研究进展



田由甲¹, 唐重阳^{1,2}, 许可², 邓佳卉², 周健^{1,2,3}

1. 首都医科大学三博脑科医院 神经外科 (北京 100093)

2. 首都医科大学脑功能与神经调控基础-临床联合实验室 (北京 100093)

3. 首都医科大学三博脑科医院 神经内科 (北京 100093)

【摘要】 杏仁核作为边缘系统的核心节点,其结构与功能的异质性使其与癫痫的发病机制、网络传播及临床症状密切相关。本综述系统阐述了杏仁核主要亚区,包括基底外侧核、中央内侧核与浅表皮质核团。更是进一步在各个亚区的细胞类型、连接网络及功能上的分化进行阐述。在癫痫中,杏仁核可通过 GABA 能抑制缺陷、离子通道异常、突触可塑性改变及神经炎症等机制形成局部高兴奋性微回路,从而降低发作阈值。其异常电活动可经钩状束等通路向额颞叶皮层传播,或通过终纹等影响自主神经中枢;其中,杏仁核-海马网络内的 θ/γ 耦合及高频振荡是关键的电生理标志。另外临床研究表明,杏仁核亚区激活与特定症状高度对应如:基底外侧核介导恐惧等情绪先兆,中央内侧核主导心悸等自主神经症状,而浅表皮质核则与嗅觉或味觉先兆相关。立体定向脑电图与多模态神经影像为癫痫灶定位提供了依据,并指导针对杏仁核的精准手术或神经调控治疗。未来研究应聚焦于杏仁核亚区特异性机制、发育轨迹及跨物种比较,以推动杏仁核相关癫痫的靶向治疗发展。

【关键词】 癫痫; 杏仁核; 解剖; 亚区; 神经网络

Binary mechanisms underlying seizure initiation and symptom manifestation in mesial temporal lobe epilepsy: research progress based on subregion pathology and functional network alterations

TIAN Youjia¹, TANG Chongyang^{1,2}, XU Ke², DENG Jiahui², ZHOU Jian^{1,2,3}

1. Department of Neurosurgery, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China

2. Laboratory for Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100093, China

3. Department of Neurology, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China

Corresponding author: ZHOU Jian, Email: zhouj@ccmu.edu.cn

【Abstract】 The amygdala, a core limbic structure, plays a critical role in epilepsy due to its structural and functional heterogeneity. Its major subnuclei—the basolateral, centromedial, and superficial cortical nuclei—differ in cellular composition, connectivity, and function, and form extensive circuits with the prefrontal cortex, hippocampus, and hypothalamus. In epilepsy, the amygdala may become a hyperexcitable microcircuit through impaired GABAergic inhibition, ion channel dysfunction, altered synaptic plasticity, and neuroinflammation, thereby lowering seizure threshold. Abnormal amygdalar activity can propagate to the frontotemporal cortex via the uncinate fasciculus or influence autonomic centers through the stria terminalis. Theta/gamma coupling and high-frequency oscillations within the amygdala-hippocampal network are key electrophysiological markers of seizure spread. Clinically, different subnuclei are associated with distinct seizure symptoms: the basolateral nucleus is linked to affective auras such as fear, the centromedial nucleus to autonomic symptoms such as palpitations, and the superficial cortical nuclei to olfactory or gustatory auras. Stereotactic electroencephalography and multimodal neuroimaging improve epileptogenic zone localization and support precise surgical or neuromodulatory treatment targeting the amygdala. Future research should further clarify subnucleus-specific mechanisms, developmental dynamics, and cross-species differences to advance targeted therapies for amygdala-related epilepsy.



【Key words】Epilepsy; Amygdala; Anatomy; Subregions; Neural Networks

杏仁核是位于颞叶内侧,是由多个异质性核团组成的卵圆形的灰质核团,是边缘系统的核心枢纽^[1]。作为生存信息整合与反应协调的中心,它接收多脑区的信息汇入,通过内部复杂环路来整合信息,并通过广泛投射至其他脑区形成神经通路以调控自主神经、情绪、记忆与行为等功能^[2]。杏仁核固有的高兴奋性与同其他脑区的广泛连接,也使其成为颞叶癫痫的关键节点。它还是常见的癫痫起源灶,其异常放电易通过边缘环路快速传播。临床中,杏仁核起源的发作常表现为特征性的恐惧感、内脏感觉症状及自动症,该类症状表现直接体现了其功能的特质。杏仁核环路的异常兴奋与同步化是颞叶癫痫发生、发展与症状表达的核心机制。因此理解杏仁核的生理与病理环路功能,对揭示情绪本质、阐明癫痫等疾病的原理及开发精准治疗策略具有关键价值^[3]。

1 杏仁核的解剖

杏仁核是位于颞叶前内侧、侧脑室下角上方的杏仁状的灰质核团,是边缘系统的关键节点。其不同个体间的体积与形态存在差异^[4]。解剖上常以细胞构筑与连接的异质性,将其分为三大核团:基底-外侧复合体(basolateral amygdala complex, BLA),包含外侧核、基底核,中央-内侧组,含中央核(central nucleus of the amygdala, CeA)与内侧核和浅表-皮质组^[5]。BLA以谷氨酸能投射神经元为主、形态类似新皮层,负责接收高度加工的感觉信息并与前额叶、海马双向连接^[6];CeA富含GABA能神经元,是主要输出核,经杏仁核外传通路投射至下丘脑及脑干,调控自主-内分泌反应^[7, 8];浅表组呈原始皮层样结构,主要参与嗅觉与社会线索处理。现代解剖与影像学已识别出多达十多(≈13)个细分亚区,内部通过精细的抑制或兴奋环路相互调控,均表现出显著的细胞学与功能异质性。

杏仁核功能性的分区体现在结构连接上:高分辨率弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)与纤维追踪显示,BLA主要通过钩状束与内侧前额叶相连,并与海马通过穹窿旁白质纤维耦合^[9];而浅表皮质亚区与嗅皮层保持密切联系;CeA则向下投射至下丘脑、孤束核等脑干自主中枢^[10]。其他重要通路如外囊延伸向岛叶与运动皮层、下纵束则通向颞极和视觉区。功能磁共振与立体定向电生理证据则进一步将活体杏仁核分为浅表与深层两

大功能亚区,浅表组更多参与情绪识别和社交线索处理,而深层组(BLA等)与感知-记忆整合及运动-情绪响应相关^[11]。

综上,杏仁核在解剖上呈高度异质与复杂的内外连接网络,是情绪、记忆、内脏感觉与自主反应等多重功能的枢纽,其各亚区的细胞类型、内在回路与外连模式共同决定了杏仁核的功能特异性,并为杏仁核相关的疾病研究提供了解剖学上的基础。

2 杏仁核的功能

杏仁核作为边缘系统的关键节点,其复杂功能由其异质性核团及广泛连接功能通路协同实现的。其核心角色是作为大脑的情绪与生存信息整合中枢。其负责对外界潜在威胁或重要刺激进行快速评估,并协调发起包含情绪体验、自主神经唤醒、记忆固化及行为调控在内的跨系统适应性反应^[11]。杏仁核在威胁探测与恐惧处理这一经典功能中发挥重要作用。其中BLA扮演核心的“评估中心”,它整合来自丘脑的快速线索、感觉皮层的精细信息、海马的情境记忆及前额叶的认知调控,并对刺激的情感意义进行判断^[12];其一旦检测到威胁,便将信息即传至CeA,而后者则作为“指令输出端”,通过激活下丘脑引发自主神经反应,同时脑干导水管周围灰质及臂旁核与孤束核等下行通路触发冻结行为及调节呼吸与内脏反射。该系统是构成恐惧条件反射与即刻防御反应的神经基础^[13]。在情绪记忆的巩固与调节功能中,杏仁核,尤其是BLA作为“情感放大器”,通过与海马及前额叶的神经连接,参与调节长时程记忆增强的过程,此外,杏仁核还可借助去甲肾上腺素、皮质醇等激素参与神经调控系统,增强对情绪事件的情境与细节记忆的固化。无论是积极情绪事件还是消极情绪事件,均可增强。此外杏仁核还可为记忆赋予情感色彩^[6]。杏仁核的功能不限于负面情绪处理,它同样深度参与奖赏处理与动机行为,BLA编码刺激的奖赏价值,并与伏隔核、眶额叶皮层互动,学习刺激-奖赏关联,驱动基于奖赏预期的寻求行为。此外杏仁核在该方面的功能障碍与动机缺乏及成瘾行为相关^[14]。在社会互动领域,杏仁核的浅表-皮质组是社会认知与情绪识别的关键节点,它处理社会学信号,并在注视他人眼睛、解读面部表情,特别是愤怒或恐惧表情的解读及评估信息可信度时呈现显著激活,其功能异常与自闭症谱系障碍的社交

缺陷密切相关^[15]。此外,杏仁核还参与注意与感知的调控^[16],通过“自上而下”的方式连接注意网络并投射至感觉皮层,优先分配资源给情绪显著的刺激,从而确保生存相关信息的加工优势。这些多样化功能通过杏仁核内部精细的微环路,如BLA内GABA能中间神经元的“增益控制”及CeA的“门控”调节实现整合,并在功能影像学上体现为前内侧及浅表组对社会线索敏感、后外侧及深层区参与恐惧学习与一般唤醒^[8]。杏仁核的功能失调与多种精神障碍的病理机制直接相关^[17]:在焦虑症与创伤后应激障碍中表现为威胁反应过度与恐惧消退困难^[18];在抑郁症中体现为对负性刺激的敏感性增强及与前额叶调控环路连接减弱;在自闭症中则涉及社会信息处理的异常。因此对杏仁核这种基于特定解剖环路的功能的理解,为发展靶向性的神经调控治疗提供了精确的生物学基础。

3 杏仁核与癫痫

基于前述杏仁核的解剖与功能架构,可知其在癫痫病理过程中扮演的角色远非单一。综合临床电生理证据与网络神经科学视角,杏仁核在癫痫中呈现出一种双重核心作用:它既可能作为一个独立的、具有内在高兴奋性的致病区启动发作,也可能作为一个功能高度特化的关键网络节点,负责异常电活动的放大、传播以及特异性临床症状的生成。杏仁核这两种角色往往交织共存,共同决定了癫痫的起源、传播路径与表型表达。本文为深入解析,下文将分述其作为致病区的内在机制及其作为网络枢纽的传播与症状整合功能。

3.1 致病区的致病机制

杏仁核的致病机制是一个从微观扰动到宏观网络水平的功能异常的连续过程,可概括为“高兴奋性微回路一点燃易化—多通路快速传播”的级联反应。其本质是细胞分子水平的兴奋或抑制失衡、突触与回路可塑性重构,以及杏仁核作为边缘系统-自主神经枢纽的解剖位置,等因素共同作用的结果^[19]。

在高兴奋性方面,BLA内PV⁺与SOM⁺等GABA能中间神经元功能受损,伴随KCC2表达下调及NKCC1活性相对升高,引起氯离子反转电位正移,导致GABA能传递由超极化逆转为去极化,从而引起显著降低神经元放电阈值、延长后放电、易化产生病理性高频振荡^[20]。此外,HCN通道及KCNQ(M电流)功能减弱削弱了膜电位稳定性,钾通道活性下降、持续性钠电流增强及T型钙通道易化共

同促进神经元去极化与爆发性放电。以上这些改变与杏仁核固有的恐惧记忆可塑性回路形成正反馈循环^[21]。反复异常放电进一步诱发LTP样突触增强与树突棘重塑,BDNF/TrkB-CREB和mTOR信号通路上调,以及c-Fos等即刻早期基因持续表达,共同增强NMDA/AMPA受体介导的兴奋传递,形成所谓的“易化记忆”状态,使神经元集群更易被情绪或应激线索激活。在胶质-炎症层面,小胶质细胞与星形胶质细胞可释放IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,进而削弱抑制性神经传递,促进谷氨酸能突触传递增强。与此同时,血脑屏障破坏可导致白蛋白外渗,进而激活TGF- β 信号通路;此外,谷氨酸转运体GLT-1的功能下降也会进一步加重兴奋性谷氨酸负荷,并伴随腺苷介导的抑制性作用减弱。上述改变共同营造了降低癫痫发作阈值的病理微环境。并且立体脑电图所记录的杏仁核高频振荡(high-frequency oscillations, HFOs)可作为其致病性的重要生物标志物。这些HFOs通常可分为两类:涟漪波(80~250 Hz)和快速涟漪波(250~500 Hz)^[22]。

在点燃易化方面,经典杏仁核点燃模型证实了对BLA进行重复亚阈值电刺激可逐步降低后放电阈值、缩短潜伏期,最终使局部放电获得自持能力并进展为继发性全面发作,且该状态可持续甚至不可逆^[23]。其机制涉及突触效能增强、抑制性中间神经元网络耗竭,以及指向海马、内嗅皮层和眶额皮层等结构的轴突重构。情绪应激通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴及糖皮质激素受体信号通路可显著加速该易化进程。临床上,部分患者可观察到“情绪先兆→电生理发作→行为发作”的重复序列,经手术切除或消融杏仁核后该序列消失,该现象为其致病作用提供了因果证据^[22]。

在局部致病自持逐步建立之后,杏仁核可依托其广泛的结构连接与较高的网络出度,将局灶异常转化为跨结构的同步化活动,从而参与症状表型的发生与塑形。

3.2 传播节点与临床表型

杏仁核不仅作为致病区还作为重要的传播途径连接其他脑区。杏仁核凭借其广泛的纤维联系成为癫痫网络中的关键节点。上行通路经由钩状束连接内侧前额叶皮层,经外囊连接岛叶及前扣带皮层,经下纵束投射至颞极及梭状回,并与海马及内嗅皮层形成高度耦合的“杏仁核-海马海复合体”^[24]。下行通路则通过终纹投射至终纹床核及下丘脑,经腹侧杏仁核-纹状体通路影响伏隔核,并通过腹侧



杏仁核-下丘脑-脑干通路直接调控自主中枢,如孤束核、臂旁核^[25]。立体定向脑电图(stereotactic electroencephalography, SEEG)及因果网络分析表明,杏仁核在内侧颞叶癫痫网络中通常最早被激活且出度较高;其CeA的强烈下行输出可在新皮层广泛募集之前就引发心率、血压、呼吸及瞳孔等自主神经反应,形成特征性的“情绪-自主神经”同步化发作表现。杏仁核与海马之间的 θ/γ 相位振幅耦合增强、相干性升高与HFOs扩散,被认为在维持放电和促进跨结构传播中起关键作用,这些电生理指标也为病灶定位、侧别判断和预后评估提供了依据^[20, 25]。

杏仁核相关癫痫的临床症状表现为“情绪体验—内脏自主反应—意识改变”的组合特征。而其具体表现形式则取决于受累亚区、传播路径及半球侧化三个关键因素^[3]。BLA主要参与主观情绪与情境评估,其发作形式常表现为突发性强烈恐惧、惊恐、濒死感或厌恶感,偶见不适宜的欣快感;由于其与海马及内嗅皮层联系密切,此类情绪先兆可伴既视感或未视感等体验,赋予发作以“情绪色彩”^[26]。CeA则作为自主神经调控的核心枢纽,可通过终纹连接下丘脑与脑干结构,可在皮层广泛激活前诱发一系列内脏-自主症状,包括腹气上升感、恶心、喉胸部紧迫感、心动过速、血压波动、呼吸节律异常、瞳孔散大等;此外立毛现象虽较少见,但常与病灶同侧出现,具有一定侧化提示价值。浅表皮质组与嗅觉-化学感觉网络密切相关,受累时多表现为不愉快的嗅幻觉,如烧焦、腐败气味或味觉异常。

发作期患者常出现行为中止、凝视、以及口部自动症,如咀嚼、吞咽、摸索样动作,意识障碍通常随着异常放电沿“BLA→海马或内嗅皮层→岛叶或眶额叶”通路传播而逐渐加重。发作间期则可表现为社会情绪认知偏差、焦虑抑郁共病,若杏仁核与海马或内嗅皮层连接紧密,常伴有情景记忆与情绪记忆整合功能受损。半球侧化方面,研究显示右侧杏仁核更多参与负性情绪与交感神经兴奋相关表现如强烈恐惧伴发心悸或瞳孔扩大,而左侧半球受累更易导致言语记忆及命名功能下降;右侧病变则可能更多影响面孔识别、情感处理及非言语记忆^[27-28]。

电生理特征也可提供定位依据。SEEG可记录到杏仁核早期低幅快活动及高频振荡,其功率增高提示致病性。杏仁核-海马之间的 θ/γ 相位-振幅耦合与相干性增强则支持网络传播与意识障碍的产

生。自主神经指标如发作期心率增快、皮肤电反应增强、瞳孔扩大及呼吸节律改变等可作为客观辅助证据,其中立毛发作具有较高的定位特异性。鉴别诊断上需注意岛叶起源癫痫也可呈现类似自主神经症状,但通常伴随更广泛的体感异常,如咽喉异物感、冷热错觉,且岛叶在SEEG中常有更早的放电起始^[29]。

临床实践中可采用“症状-亚区-侧别-传播”整合分析策略:单纯情绪性先兆多指向BLA;情绪先兆后迅速出现自主神经症状提示BLA与CeA共同受累且多以右侧多见,而上腹不适、恶心后出现自动症及意识障碍则符合BLA—海马—岛叶—额叶传播模式^[29];嗅觉先兆则提示浅表皮质组受累,多与同侧内侧颞叶病变相关。最终定位需综合SEEG时序分析、HFOs分布与定向连通性计算,结合高分辨率MRI、DTI、FDG-PET、特异性配体PET、神经心理学评估及自主生理监测。该方面可以用以指导杏仁核选择性切除/消融或靶向神经调控治疗,在有效控制情绪与自主神经症状的同时,慎重评估优势半球手术对语言记忆功能的风险^[30]。

4 总结与展望

杏仁核作为边缘系统的关键枢纽,其在癫痫中的作用远非一个被动的“受累者”。本综述系统阐述了其核心的双重角色^[31]:首先,它凭借其固有的微观兴奋或抑制失衡和突触可塑性,可形成一个独立的“致痫区”,成为癫痫放电的初始区域。其次,它作为功能高度分化的“网络关键节点”^[32],通过其广泛而特异的连接,如至海马、前额叶及下丘脑的通路,不仅塑造了癫痫网络的传播路径,更直接决定了发作的症状表型——BLA介导的恐惧感、CeA触发的自主神经风暴、以及浅表皮质组关联的异常嗅觉或味觉^[33]。

当前,SEEG、高分辨率多模态影像等技术已使我们能够超越传统的“杏仁核”整体概念,逐步实现其亚区特异性致病性与网络角色的精准定位。这为临床实践带来了深刻的启示:治疗目标应从单一的“致痫灶切除”,转向针对“异常网络环路”的精准干预。无论是选择性的杏仁核亚区切除或消融,还是靶向其关键节点的神经调控,如深部脑刺激,均需建立在对其在网络中功能的精确解析之上^[19, 31]。

目前,如何实现杏仁核亚区在活体中的更精细划分,如何解析其个体发育差异对癫痫易感性的影响,以及如何弥合动物模型与人类复杂临床症状之

间的鸿沟,都是亟待深入探索的领域^[32]。随着计算神经科学、超高分辨率成像与闭环调控技术的融合,对杏仁核在癫痫中作用的解码将迈向更高维度。这终将推动癫痫诊疗从经验性、局部性治疗,迈向基于个体化网络生物标志物的精准神经调控新时代,为患者带来更有效、更具针对性的干预策略^[34-35]。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 田由甲负责研究构思与总体框架设计、文献检索、初稿撰写。唐重阳关键内容补充、稿件修改。邓佳卉、许可进行资料整理归纳、稿件修改。周健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

- Gurevitch G, Lubianiker N, Markovits T, *et al.* Amygdala self-neuromodulation capacity as a window for process-related network recruitment. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 2024, 379(1915): 20240186.
- Li Y, Xue YZ, Zhao WT, *et al.* Correlates of intelligence via resting-state functional connectivity of the amygdala in healthy adults. *Brain research*, 2021, 1751: 147176.
- Harms A, Bauer T, Fischbach L, *et al.* Shape description and volumetry of hippocampus and amygdala in temporal lobe epilepsy - a beneficial combination with a clinical perspective. *Epilepsy & behavior*, 2022, 128: 108560.
- Kuru Bektasoglu P, Ghare A, Elias C, *et al.* Afferent and efferent fiber systems of the human amygdala: anatomical, pathophysiological, and clinical significance. *Journal of neurosurgery*, 2025, 143(5): 1202-1216.
- Weiss A, Di Carlo DT, Di Russo P, *et al.* Microsurgical anatomy of the amygdaloid body and its connections. *Brain structure & function*, 2021, 226(3): 861-874.
- Liu Z, Sun W, Ng YH, *et al.* The cortical amygdala consolidates a socially transmitted long-term memory. *Nature*, 2024, 632(8024): 366-374.
- Braga MFM, Juranek J, Eiden LE, *et al.* GABAergic circuits of the basolateral amygdala and generation of anxiety after traumatic brain injury. *Amino acids*, 2022, 54(9): 1229-1249.
- Wank I, Pliota P, Badurek S, *et al.* Central amygdala circuitry modulates nociceptive processing through differential hierarchical interaction with affective network dynamics. *Communications biology*, 2021, 4(1): 732.
- McDonald AJ. Functional neuroanatomy of monoaminergic systems in the basolateral nuclear complex of the amygdala: Neuronal targets, receptors, and circuits. *Journal of neuroscience research*, 2023, 101(9): 1409-1432.
- Prakash N, Abu Irqeba A, Corbin JG. Development and function of the medial amygdala. *Trends in neurosciences*, 2025, 48(1): 22-32.
- Auer H, Cabalo DG, Rodríguez-Cruces R, *et al.* From histology to macroscale function in the human amygdala. *eLife*, 2025, 13: 15780.
- Ambron R. Experiencing pain: electromagnetic waves, consciousness, and the mind. *Frontiers in human neuroscience*, 2025, 19: 1568019.
- Hagihara KM, Bukalo O, Zeller M, *et al.* Intercalated amygdala clusters orchestrate a switch in fear state. *Nature*, 2021, 594(7863): 403-407.
- Li Z, Jiang K, Zhu Y, *et al.* Happy people are always similar: the evidence from brain morphological and functional inter-subject correlations. *NeuroImage*, 2024, 297: 120690.
- Fernández de Gamarra-Oca L, Lucas-Jiménez O, Ontañón JM, *et al.* Amygdala structure and function and its associations with social-emotional outcomes in a low-risk preterm sample. *Brain structure & function*, 2024, 229(2): 477-488.
- Yang T, Yu K, Zhang X, *et al.* Plastic and stimulus-specific coding of salient events in the central amygdala. *Nature*, 2023, 616(7957): 510-519.
- Li T, Xia H, Zhao S, *et al.* Alterations of structural-functional connectivity coupling in older adults with depressive symptoms. *Psychological medicine*, 2025, 55: e293.
- Zhang L, Lu L, Bu X, *et al.* Alterations in hippocampal subfield and amygdala subregion volumes in posttraumatic subjects with and without posttraumatic stress disorder. *Human brain mapping*, 2021, 42(7): 2147-2158.
- Shakhatreh L, Sinclair B, McLean C, *et al.* Amygdala enlargement in temporal lobe epilepsy: histopathology and surgical outcomes. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1709-1719.
- Sun YH, Hu BW, Tan LH, *et al.* Posterior basolateral amygdala is a critical amygdaloid area for temporal lobe epilepsy. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurtemberg, Germany)*, 2024, 11(48): e2407525.
- Stefanits H, Milenkovic I, Mahr N, *et al.* Alterations in GABAA receptor subunit expression in the amygdala and entorhinal cortex in human temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2019, 78(11): 1022-1048.
- Ferro M, Ramos JN, Visani E, *et al.* Temporal lobe epilepsy with isolated amygdala enlargement: anatomo-electro-clinical features and long-term outcome. *Journal of Neurology*, 2025, 272(2): 130.
- Fournier NM, Brandt LE, Kalynchuk LE. The effect of left and right long-term amygdala kindling on interictal emotionality and Fos expression. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 104(Pt A): 106910.
- Guo Z, Zhao B, Hu W, *et al.* Effective connectivity among the hippocampus, amygdala, and temporal neocortex in epilepsy patients: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 115: 107661.
- Feng T, Yang Y, Wang Y, *et al.* Delineating structural and metabolic abnormalities in amygdala and hippocampal subfields for different seizure-onset patterns via stereotactic electroencephalography. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2024, 30(9): 15478.
- Nasrullah N, Kerr WT, Stern JM, *et al.* Amygdala subfield and prefrontal cortex abnormalities in patients with functional seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 145: 109278.
- Guex R, Méndez-Bértolo C, Moratti S, *et al.* Temporal dynamics of amygdala response to emotion- and action-relevance. *Scientific reports*, 2020, 10(1): 11138.
- Ives-Deliperi V, Butler JT, Jokeit H. Left or right? Lateralizing temporal lobe epilepsy by dynamic amygdala fMRI. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 70(Pt A): 118-124.



- 29 Aung T, Tang LW, Ho J, *et al.* Differential functional connectivity of amygdala in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 66(6): 1945-1958.
- 30 McDonald AJ, Mott DD. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, 95(3): 797-820.
- 31 Yu B, Zhang Q, Lin L, *et al.* Molecular and cellular evolution of the amygdala across species analyzed by single-nucleus transcriptome profiling. *Cell Discovery*, 2023, 9(1): 19.
- 32 Gunther KE, Petrie D, Pérez-Edgar K, *et al.* Relations between executive functioning and internalizing symptoms vary as a function of frontoparietal-amygdala resting state connectivity. *Research On Child and Adolescent Psychopathology*, 2023, 51(6): 775-788.
- 33 Pine DS, Wise SP, Murray EA. Evolution, emotion, and episodic engagement. *The American Journal of Psychiatry*, 2021, 178(8): 701-714.
- 34 Kalhan S, McFadyen J, Tsuchiya N, *et al.* Neural and computational processes of accelerated perceptual awareness and decisions: a 7T fMRI study. *Human Brain Mapping*, 2022, 43(12): 3873-3886.
- 35 Mahjoob M, Heravian Shandiz J, *et al.* Characterizing the visual cortex function in cognitive task-induced mental load: an functional magnetic resonance imaging study. *Brain Connectivity*, 2024, 14(3): 189-197.

收稿日期: 2026-05-24 修回日期: 2026-06-04

肠道菌群与癫痫的研究进展



屈肖肖^{1,2}, 赵珂鑫^{2,3}, 狄政莉²

1. 西安医学院 (西安 710000)

2. 西安交通大学医学院附属西安市中心医院 神经内科 (西安 710000)

3. 延安大学延安医学院 (延安 716000)

【摘要】 癫痫是一种由大脑神经元异常放电引发的慢性神经系统疾病,全球患者众多。其中 1/3 为难治性癫痫,临床治疗困难。近年来,肠道菌群 (gastrointestinal microbiome, GM) 通过肠-脑轴 (gut-brain axis, GBA) 参与癫痫发生与发展。癫痫患者存在明显肠道菌群组成与功能紊乱,这些改变可能通过免疫、神经内分泌和代谢等途径影响疾病的进程。以调控肠道菌群为靶点的干预策略已成为极具前景的新兴治疗方向。本文综述了该领域的最新研究进展,并对基于 GM 的干预手段在癫痫治疗中的应用前景与挑战进行了展望,以期为癫痫治疗提供新思路。

【关键词】 癫痫; 肠道菌群; 生酮饮食; 综述

Research progress on gut microbiota and epilepsy

QU Xiaoxiao^{1,2}, ZHAO Kexin^{2,3}, DI Zhengli²

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710000, Shaanxi, China

2. Department of Neurology, Xi'an Central Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710000, Shaanxi, China

3. Yan'an University School of Medicine, Yan'an 716000, Shaanxi, China

Corresponding author: DI Zhengli, Email: dizhengli@163.com

【Abstract】 Epilepsy is a chronic neurological disorder caused by abnormal neuronal discharges in the brain, affecting a large population worldwide. Approximately one-third of patients develop drug-resistant epilepsy, posing significant challenges in clinical management. Recent evidence highlights the involvement of gut microbiota (gastrointestinal microbiome, GM) in epilepsy pathogenesis and progression through the gut-brain axis. Patients with epilepsy exhibit marked alterations in the composition and function of gut microbiota, which may influence the disease process via immune, neuroendocrine, and metabolic pathways. Interventions targeting the gut microbiota have emerged as a promising therapeutic strategy. This review summarizes recent advances in the field and discusses the potential applications and challenges of microbiota-based interventions, aiming to provide new insights for epilepsy treatment.

【Key words】 Epilepsy; Gastrointestinal Microbiome; Research progress; Ketogenic Diet

癫痫 (epilepsy) 是一种常见的慢性神经系统疾病,其临床特征是大脑神经元异常同步放电引起的反复性、发作性症状,严重影响患者的生活质量和健康^[1]。据全球流行病学统计,约有 7 000 万人罹患癫痫^[2],我国患者人数已接近 1 000 万,且每年新发病例数持续增长^[3]。目前抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 仍是癫痫治疗的主要手段,尽管多数患者可通过单药治疗实现有效控制,

但仍存在相当一部分患者的对药物反应不佳,进而发展为药物难治性癫痫 (drug refractory epilepsy, DRE)。DRE 是指在经过两种耐受性良好且适当选择的 ASMs 规范治疗后,仍未能达到持续无发作的临床状态^[4]。此类患者不仅日常功能严重受损,还面临较高的致残和死亡风险,给家庭和社会带来沉重的经济与照护负担。因此探索新型、高效的治疗策略具有重大的实际意义。近年来,肠道菌群 (gastrointestinal microbiome, GM) 在神经系统疾病中的作用日益受到关注。GM 通过肠-脑轴 (gut-brain axis, GBA) 在肠道和大脑之间形成了一个复杂且动态的双向通信网,广泛参与神经发育性疾

DOI: 10.7507/2096-0247.202605002

基金项目: 西安市中心医院重点项目 (2023ZD01); 陕西省重点研发计划 (2021SF-086)

通信作者: 狄政莉, Email: dizhengli@163.com



病、精神类疾病及多种中枢神经系统疾病的发病与进展过程^[5]。越来越多的研究表明, GM 的组成和功能的改变与癫痫的发病机制、疾病进展和治疗反应密切相关。这一认识不仅深化了对癫痫病理生理机制的理解, 也将 GM 推向了神经科学研究的焦点^[6]。研究显示, 癫痫患者的 GM 与健康人群存在显著差异, 这些差异可能通过免疫调节、神经内分泌和代谢途径等机制影响癫痫的发生与发展。相应地, 以 GM 为靶点的干预策略——如益生菌、饮食调整和菌群移植等, 在临床前及临床研究中均显示出潜在的治疗价值, 为癫痫防控提供了新思路^[7]。然而, 目前关于癫痫相关肠道菌群改变是否具有疾病特异性、菌群变化与癫痫之间的因果关系以及不同微生物干预措施的适用人群和长期疗效仍存在较大争议。因此, 有必要结合近年来不断涌现的基础与临床研究成果, 对肠道菌群与癫痫的关系进行系统梳理和再评价。本综述在总结癫痫患者肠道菌群改变特征及其参与癫痫发生发展机制的基础上, 重点分析近年来肠道菌群干预策略的研究进展, 并结合最新原创研究探讨肠道菌群作为潜在治疗靶点的临床转化价值与未来发展方向。

1 癫痫患者的肠道菌群改变

GM 是指定植于人体肠道内的复杂微生物群落, 其组成在不同肠段存在显著差异。目前已识别出的肠道微生物超过 1000 种, 主要归属于七个门类: 厚壁菌门 (Firmicutes)、放线菌门 (Actinobacteria)、拟杆菌门 (Bacteroidetes)、变形菌门 (Proteobacteria)、疣微菌门 (Verrucomicrobia)、梭菌门 (Fusobacteria) 和蓝细菌门 (Cyanobacteria), 其中拟杆菌门和厚壁菌门为优势菌群^[7]。多项研究一致报告癫痫患者与健康对照者在 GM 总体丰度上存在显著差异^[8], 然而在具体菌门水平上的变化尚存争议。例如, 有研究对 96 例癫痫患儿的研究显示, 癫痫组中厚壁菌门和变形菌门丰度升高, 而放线菌门与拟杆菌门则降低^[9]; 有研究同样观察到厚壁菌门/拟杆菌门比值变化, 但发现放线菌门丰度上升^[10]; 另有研究支持癫痫患儿厚壁菌门丰度增加^[11]。动物模型研究也存在不一致结果。有研究报道癫痫模型大鼠中拟杆菌门与厚壁菌门均增加^[12], 另有研究则提示拟杆菌门减少^[13]。还有研究进一步发现, 急性和慢性癫痫模型中的菌群变化模式并不一致: 慢性模型中厚壁菌门持续偏高, 急性模型中变形菌门显著上升; 拟杆菌门的变化尤为复杂, 慢性模型中呈先升后降趋势, 而急性模型中则急剧下

降后逐渐恢复^[14]。尽管多数研究均证实癫痫患者存在肠道菌群失衡, 但不同研究报道的具体变化菌群并不完全一致。一项 2025 年发表的系统评价与 Meta 分析纳入多个国家和地区相关研究后发现, 癫痫患者肠道菌群改变具有明显异质性, 其原因可能与年龄、饮食结构、地理环境、抗癫痫药物使用情况以及测序技术差异有关。因此, 目前尚难确定单一菌种可作为癫痫特异性生物标志物, 未来仍需开展多中心、大样本研究进一步验证^[15]。

尽管现有研究结果存在一定异质性, 但仍支持 GM 的变化与癫痫易感性密切相关, 尤其厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和疣微菌门被认为与癫痫发生风险升高相关^[16, 17]。此外, 厚壁菌门、放线菌门可能参与癫痫相关认知功能障碍, 梭菌门波动则可能与癫痫突发加重有关^[16, 18, 19], 而变形菌门丰度升高则可能与发作严重程度及耐药性形成有关^[10]。特定菌种或菌门丰度的变化有望成为辅助癫痫诊断和监测疾病进展的关键生物标志物。

2 癫痫患者肠道菌群改变的原因

癫痫患者肠道菌群改变并非由单一因素导致, 而可能与疾病本身、长期用药、饮食结构及抗生素暴露等多种因素有关。首先, 反复癫痫发作及相关应激状态可通过肠-脑轴影响肠道运动、黏膜屏障和免疫环境, 从而导致肠道菌群组成和功能改变。有系统评价和 Meta 分析显示, 癫痫患者肠道菌群改变具有明显异质性, 提示疾病状态、年龄、饮食及药物使用等因素均可能参与其中^[15]。其次, 长期使用 ASMs 可能是菌群改变的重要原因之一。研究发现, 多种 ASMs 及其辅料可直接影响肠道细菌生长, 而菌群代谢产物也可能影响药物疗效和安全性^[20]。此外, 还有研究表明, 长期卡马西平暴露可改变肠道菌群组成、耐药基因谱及代谢功能, 提示 ASMs 不仅影响菌群结构, 还可能影响神经递质和能量代谢相关通路^[21]。饮食因素同样不可忽视。生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 作为难治性癫痫的重要治疗方式, 可通过改变营养摄入结构重塑肠道菌群。研究证实, KD 的部分抗癫痫作用依赖肠道菌群介导, 其中嗜黏蛋白阿克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*) 和粪副拟杆菌 (*Parabacteroides merdae*) 可能发挥关键作用^[22]。研究进一步发现, KD 治疗期间癫痫发作减少与特定肠道菌群及代谢物变化相关^[23]。此外, 抗生素暴露也是导致菌群改变的重要外源性因素。抗生素可降低菌群多样性, 改变优势菌群比例, 并影响短链脂肪酸 (short-chain fatty

acids, SCFAs)、色氨酸代谢物等微生物代谢产物水平^[24]。因此,在分析癫痫患者肠道菌群特征时,应充分考虑 ASMs 使用、饮食方式、抗生素暴露及基础疾病等混杂因素^[15, 20-25]。

3 肠道菌群改变对癫痫的影响

GM 与大脑之间可通过神经、免疫、内分泌及代谢等途径进行双向交流。现有研究提示,GM 可能通过调节神经递质、炎症反应、屏障功能及神经内分泌活动等机制影响癫痫易感性和发作严重程度^[26, 27]。

首先,GM 可通过影响 GABA、5-HT 和谷氨酸等神经递质的代谢,调节中枢神经系统兴奋/抑制平衡,从而影响癫痫发作阈值^[26, 27]。研究发现,脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 在癫痫患儿肠道中减少,补充该菌可降低癫痫模型小鼠的发作频率及严重程度,其机制可能与激活结肠胆碱乙酰转移酶阳性细胞,并通过迷走神经介导肠-脑胆碱能信号传导有关^[25]。

其次,GM 失衡可通过炎症反应和屏障功能异常参与癫痫发生发展。脂多糖 (LPS) 等细菌产物可促进炎症反应,而短链脂肪酸有助于维持肠屏障和血脑屏障功能^[26, 27]。当菌群紊乱时,促炎反应增强及屏障功能受损可能促进神经炎症,从而降低癫痫发作阈值^[26, 27]。

此外,GM 还可能通过影响脑源性神经营养因子 (BDNF)、下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 及内源性大麻素系统,调节神经元兴奋性和癫痫易感性^[26]。总体而言,GM 对癫痫的影响涉及神经递质、神经环路、免疫炎症及神经内分泌等多种机制共同作用。

4 基于 GM 的抗癫痫治疗

4.1 生酮饮食

生酮饮食 (ketogenic diet, KD), 是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的特殊饮食方案,是 DRE 的有效替代疗法^[27]。虽然其抗癫痫的确切机制尚未完全明确,但现有研究表明,GM 在介导 KD 疗效中可能发挥核心作用^[23]。研究显示, KD 能够提高 DRE 患儿肠道中放线菌门和拟杆菌门的相对丰度,同时降低变形菌门与厚壁菌门的比例,从而改善菌群失衡状态;有研究通过无菌小鼠研究首次证实, KD 的抗癫痫作用依赖肠道菌群介导。当肠道菌群被抗生素清除后, KD 的抗癫痫作用明显减弱,而补充 *Akkermansia muciniphila* 和 *Parabacteroides*

merdae 后则可恢复其保护作用,提示特定菌群可能是 KD 发挥疗效的重要介质^[22]。此外,最新的研究表明,增加 KD 中的膳食纤维含量可增强小鼠对癫痫发作的抵抗力,该效应可能与纤维发酵所产生的非短链脂肪酸类代谢物有关^[28]。除了传统的 KD 外,外源性补充酮体也被证明具有一定的抗癫痫效果,其机制可能涉及 GM 组成的改善以及炎症水平的调控^[29, 30]。

4.2 补充益生菌

益生菌是一类对宿主健康有益的活性微生物,能够调节 GM 平衡,并对神经系统功能产生积极影响。乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 和双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 是代表性菌属,能够合成 γ -氨基丁酸 (GABA) 等神经活性物质。临床前研究表明,口服益生菌可能通过抑制神经元过度兴奋,从而降低癫痫模型小鼠的发作严重程度^[31, 32]。益生菌在配合 KD 治疗时,可在不影响其抗癫痫疗效的前提下减轻 KD 相关副作用^[33]。此外,短乳杆菌 (*Lactobacillus brevis*) 可通过产生 GABA 和短链脂肪酸等代谢产物,促进肠道健康并发挥神经保护作用^[34]。目前该领域的临床研究仍处于初步阶段,且样本量有限。有研究显示外源补充益生菌可降低 DRE 患儿的发作频率及持续时间,这一效应可能与益生菌丰度上升及免疫功能改善有关^[35, 36]。另有临床试验报道,补充酪酸梭菌 (*Clostridium butyricum*) 不仅减少了患者癫痫发作和脑电图异常放电,还提高了肠道中双歧杆菌和乳杆菌的数量^[37]。

进一步来看,现有研究较多关注乳杆菌属、双歧杆菌属及酪酸梭菌等菌群,其可能通过调节神经递质、短链脂肪酸及免疫炎症反应发挥辅助抗癫痫作用。其中,乳杆菌属和双歧杆菌属可参与 γ -氨基丁酸 (GABA)、短链脂肪酸及色氨酸代谢产物的生成,从而可能通过调节神经递质平衡、减轻炎症反应和改善肠道屏障功能影响癫痫发作。动物实验显示,益生菌联合普瑞巴林可在戊四氮点燃模型中减轻癫痫发生、神经行为异常及神经退行性改变,提示益生菌可能增强抗癫痫药物疗效并改善癫痫相关神经损伤^[32]。

临床研究方面,一项单臂前后对照研究观察了益生元对儿童难治性癫痫的影响,结果显示干预后患儿癫痫发作频率下降,同时照护者负担有所减轻。该研究虽然缺乏随机对照设计,样本量也有限,但提示微生物制剂可能在难治性癫痫辅助治疗中具有潜在价值^[36]。此外,酪酸梭菌作为产丁酸菌,在改善肠道菌群组成和维持肠黏膜屏障方面具

有一定优势。吴岳彪等研究发现,在常规抗癫痫治疗基础上联合酪酸梭菌辅助治疗,可改善癫痫患者发作情况和脑电图痫样放电,并使肠道大肠埃希菌数量减少、肠球菌、双歧杆菌及乳杆菌数量增加,同时降低肠黏膜通透性相关指标^[37]。

因此,现阶段较有研究价值的益生菌方向主要包括:以乳杆菌属和双歧杆菌属为代表的神经递质及免疫调节菌群、以酪酸梭菌为代表的短链脂肪酸产生菌,以及合生元等复合微生态制剂。不过,目前多数研究仍存在样本量小、研究设计不够严谨、菌株组成和剂量不统一、随访时间较短等不足,尚不能将益生菌作为癫痫的独立治疗方法。未来应开展随机、双盲、安慰剂对照临床试验,并明确不同菌株、剂量、干预时间及适用人群,以判断其是否可作为难治性癫痫的规范化辅助治疗策略。

4.3 粪移植

粪移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康供体的功能菌群移植至患者肠道内,以重建正常的 GM 生态系统。FMT 被视为当前调节 GM 最具潜力的策略之一,但其在癫痫治疗中的应用仍处于初步探索阶段。现有证据主要来自个案报道、动物实验及少量转化研究。有研究报道 1 例合并克罗恩病和长期癫痫病史的患者接受 FMT 后,肠道症状改善,并在随访期间未再出现癫痫发作,提示重建肠道菌群可能对癫痫发作产生影响,但该研究仅为单例报告,且患者合并炎症性肠病,因此证据等级有限^[38, 39]。动物研究进一步提示 FMT 可能影响癫痫易感性。有研究在创伤后癫痫大鼠模型中发现,粪菌移植可改变受体动物的癫痫易感性,提示肠道菌群可能参与癫痫形成过程^[40]。Zou 等在环丙沙星诱导的癫痫易感性模型中发现,FMT 可部分恢复菌群结构和血清吲哚-3-丙酸水平,并降低癫痫易感性^[41]。此外,有研究对伴行为共病的药物难治性癫痫犬进行 FMT 干预,结果显示部分犬的焦虑、注意缺陷样行为及认知功能相关指标有所改善,但该研究主要关注癫痫相关行为共病,并不能直接证明 FMT 具有抗癫痫疗效^[42]。有研究在慢性肾功能衰竭小鼠中发现,头孢哌酮/舒巴坦可通过降低肠道菌群多样性诱发癫痫样表现,而 FMT 能够延缓癫痫发作起始时间,提示在特定药物或疾病导致菌群紊乱的背景下,FMT 可能具有一定干预价值^[43]。

总体来看,FMT 为癫痫微生态治疗提供了新的研究方向,但目前仍缺乏大样本、随机、双盲、安慰剂对照临床研究。其供体筛选、移植途径、干预

频率、菌群定植稳定性、长期安全性及疗效评价标准尚未统一,且具体发挥作用的关键菌株、代谢物和信号通路仍不明确^[39]。因此,FMT 目前尚不能作为癫痫常规治疗手段,未来需结合宏基因组学、代谢组学和炎症因子检测,进一步明确其适用人群及潜在作用机制^[39, 41, 44]。

4.4 药物与 GM

4.4.1 ASMs GM 与 ASMs 间的互相影响。一方面,ASMs 可调节肠道中特定细菌菌株的生长;另一方面 GM 代谢产物可影响 ASMs 与肠道上皮细胞之间的相互作用,从而改变药代动力学,最终影响其疗效。如双歧杆菌可降低卡马西平和拉莫三嗪的细胞毒性作用^[20];拉莫三嗪能抑制大肠杆菌的生长^[45];丙戊酸会引起厚壁菌门增加和拟杆菌门减少^[46];硝基苯二氮草类药物可经肠道菌群硝基还原作用改变毒性^[47];而中药复方柴贝止痫汤可通过增加拟杆菌门和乳酸杆菌的丰度,从而协同发挥抗癫痫作用^[13]。综上所述,这些发现表明 GM 与 ASMs 之间存在复杂的互作关系,不仅影响药物疗效与安全性,也为通过调控菌群以优化癫痫治疗提供了新的潜在靶点。

4.4.2 抗生素 抗生素与癫痫之间的关系较为复杂,既包括部分抗生素直接诱发癫痫发作的神经毒性作用,也包括其通过改变肠道菌群影响癫痫易感性。研究表明, β -内酰胺类、碳青霉烯类及氟喹诺酮类抗生素均可能与癫痫发作、脑病或非惊厥性癫痫持续状态相关,其机制可能涉及 GABA 能抑制作用减弱和谷氨酸能兴奋性增强等^[24, 48]。此类不良反应更常见于肾功能不全、老年、既往中枢神经系统疾病或癫痫病史患者^[24, 48, 49]。从肠道菌群角度看,抗生素可降低菌群多样性,改变优势菌群构成,并影响短链脂肪酸和色氨酸代谢物水平,从而通过肠-脑轴影响癫痫易感性。有研究在慢性肾功能衰竭小鼠中发现,头孢哌酮/舒巴坦可诱导菌群紊乱并增加癫痫样表现,而 FMT 可延缓癫痫发作^[43]。研究进一步发现,环丙沙星诱导的菌群失衡可降低血清吲哚-3-丙酸水平,而 FMT 能够部分恢复菌群结构及代谢物水平,并降低癫痫易感性^[41]。这些研究提示,抗生素相关菌群失衡可能参与癫痫发生发展。此外,抗生素还可影响肠道耐药基因谱。有研究通过人类微生物组分析发现, β -内酰胺酶家族在肠道微生物组中具有较高多样性,部分疾病人群(包括癫痫患者)中 β -内酰胺酶相关基因丰度升高^[50]。然而,其与抗生素暴露及癫痫发作之间的因果关系仍有待进一步研究。值得注意的是,抗生素并非均

表现为促癫痫作用。有研究在获得性癫痫小鼠模型中发现, 癫痫形成早期短期使用利福昔明可改善肠道改变并缩短癫痫发作持续时间^[51]。因此, 抗生素对癫痫的影响可能具有双重性。目前尚不宜将其作为癫痫常规微生态治疗手段, 未来仍需进一步明确不同抗生素种类、剂量及用药时机对肠道菌群和癫痫发作的影响。

5 小结与展望

癫痫患者的 GM 在组成与功能上均发生显著改变, 这种改变可能通过 GBA 参与癫痫的发病机制, 具体包括: 微生物代谢产物(如毒素与短链脂肪酸)对大脑的直接作用、调节神经递质水平影响中枢神经系统、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴影响内分泌平衡、影响免疫细胞活性引起神经炎症等。基于这些发现, 以 GM 为靶点的干预策略已成为癫痫治疗的新兴方向。KD、补充益生菌等微生态制剂、FMT 以及对 ASMs 和 GM 之间相互作用的研究, 共同为治疗癫痫提供了多角度的创新方法。这些干预手段在临床前与初步临床研究中显示出积极效果, 如可改善症状、调节微生物平衡等。然而, 将这些疗法转化为临床实践仍然存在一些挑战, 包括其具体作用机制尚未完全明确、个体间 GM 差异显著以及长期治疗安全性和疗效证据不足等。

未来研究不仅需要进一步明确肠道菌群参与癫痫发生发展的关键菌群及核心代谢通路, 还需建立标准化菌群检测体系, 并通过多中心随机对照研究验证微生态治疗的长期有效性和安全性。随着宏基因组学、多组学整合分析以及人工智能技术的发展, 基于肠道菌群的精准诊疗模式有望成为难治性癫痫个体化治疗的重要组成部分。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 屈肖肖: 查阅文献、论文修改、论文审阅、定稿; 赵珂鑫: 收集数据、文章撰写; 狄政莉: 研究指导、论文修改。

参考文献

- 1 Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 531-542.
- 2 Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 7): 2-26.
- 3 Ding D, Zhou D, Sander JW, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- 4 Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, *et al.* Adult epilepsy. *Lancet*, 2023, 402(10399): 412-424.
- 5 Faysal M, Zehravi M, Sutradhar B, *et al.* The microbiota-gut-brain connection: A new horizon in neurological and neuropsychiatric disorders. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(9): e70593.
- 6 Volpedo G, Riva A, Nobili L, *et al.* Gut-immune-brain interactions during neurodevelopment: from a brain-centric to a multisystem perspective. *BMC Med*, 2025, 23(1): 263.
- 7 Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*, 2019, 44: 741-746.
- 8 马飞, 李致文, 张琴琴. 癫痫与肠道菌群的相互作用及其临床意义. *神经疾病与精神卫生*, 2025, 25(4): 264-269.
- 9 曾庆煌, 魏凤芳, 许金霞, 等. 癫痫患儿肠道菌群失衡状况及影响因素分析. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(4): 411-414, 420.
- 10 Fang S, Hu N, Zhou C, *et al.* The comparison of gut microbiota between different types of epilepsy in children. *Microb Cell Fact*, 2025, 24(1): 64.
- 11 Yuwattana R, Suparan K, Kerdphoo S, *et al.* Altered gut microbiome profiles in epileptic children are associated with spectrum of anti-seizure medication responsiveness. *Brain Res*, 2025, 1849: 149367.
- 12 Riva A, Sahin E, Volpedo G, *et al.* Identification of an epilepsy-linked gut microbiota signature in a pediatric rat model of acquired epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2024, 194: 106469.
- 13 赵瑞, 高岭, 王有峰, 等. 柴贝止痫汤通过调控mTOR/HIF-1 α 通路对癫痫大鼠肠道菌群和Th17/Treg细胞免疫平衡的影响. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(1): 129-135.
- 14 黄璐嫣, 董博思, 彭安娇, 等. 基于小鼠模型探索肠道菌群在癫痫发病机制中的作用. *现代医学*, 2025, 53(4): 629-638.
- 15 Mousavi SM, Younesian S, Ejtahed HS. The alteration of gut microbiota composition in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 2025, 199: 107266.
- 16 Yang H, Liu W, Gao T, *et al.* Causal associations between gut microbiota, circulating inflammatory proteins, and epilepsy: a multivariable Mendelian randomization study. *Front Immunol*, 2024, 15: 1438645.
- 17 Zhang X, Yang Z, Guo J, *et al.* Associations between the gut microbiota, immune cells, and different subtypes of epilepsy: a Mendelian randomization study. *Epilepsia Open*, 2025, 10(4): 1133-1146.
- 18 Kwack DW, Lee S, Lee DH, *et al.* Changes in gut microbiome can be associated with abrupt seizure exacerbation in epilepsy patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 2024, 246: 108556.
- 19 Hong B. Gut flora reflects potential risk factors for cognitive dysfunction in patients with epilepsy. *J Health Popul Nutr*, 2024, 43(1): 155.
- 20 Ilhan ZE, Brochard V, Lapaque N, *et al.* Exposure to anti-seizure medications impact growth of gut bacterial species and subsequent host response. *Neurobiol Dis*, 2022, 167: 105664.
- 21 Dop C, Kalmutzki MJ, Brochard V, *et al.* Longitudinal exposure to antiseizure medications shape gut microbial composition, resistome, and metabolome. *ISME Commun*, 2024, 4(1): ycae123.
- 22 Olson CA, Vuong HE, Yano JM, *et al.* The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 2018, 173(7): 1728-1741. e13.
- 23 Dahlin M, Wheelock CE, Prast-Nielsen S. Association between seizure reduction during ketogenic diet treatment of epilepsy and



- changes in circulatory metabolites and gut microbiota composition. *EBioMedicine*, 2024, 109: 105400.
- 24 Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(3): 381-93.
 - 25 Jia Y, Chen H, Zou Q, *et al.* Gut-brain cholinergic signaling mediates the antiseizure effects of *Bacteroides fragilis*. *Neuron*, 2026, 114(6): 1021-1044. e9.
 - 26 De Caro C, Iannone LF, Citraro R, *et al.* Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 750-764.
 - 27 Borowicz-Reutt K, Krawczyk M, Czernia J. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Nutrients*, 2024, 16(9): 1258.
 - 28 Özcan E, Yu KB, Dinh L, *et al.* Dietary fiber content in clinical ketogenic diets modifies the gut microbiome and seizure resistance in mice. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 987.
 - 29 Yu F, Ji JL, Wang Y, *et al.* Anti-epileptic and gut-protective effects of trioctanoin and the critical role of gut microbiota in a mouse model of epilepsy. *Brain Res Bull*, 2025, 227: 111401.
 - 30 Mu C, Kesler M, Chen X, *et al.* Exogenous ketones exert antiseizure effects and modulate the gut microbiome and mycobiome in a clinically relevant murine model of epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(12): 3676-3688.
 - 31 Shakoor MU, Tareen FK, Rehman Z, *et al.* Probiotics by modulating gut-brain axis together with brivaracetam mitigate seizure progression, behavioral incongruities, and prevented neurodegeneration in pentylenetetrazole-kindled mice. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(11): e70078.
 - 32 Ali MH, Raza Z, Rehman Z, *et al.* Probiotics and pregabalin combination prevented icogenesis, neurobehavioral abnormalities and neurodegeneration in pentylenetetrazole kindling model of epilepsy. *Brain Res*, 2025, 1855: 149597.
 - 33 Eor JY, Son YJ, Kim JY, *et al.* Neuroprotective effect of both synbiotics and ketogenic diet in a pentylenetetrazol-induced acute seizure murine model. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106668.
 - 34 Matta T, Bishnoi M, Gupta S, *et al.* GABA-producing *Levilactobacillus brevis* LAB6 mitigates pentylenetetrazol-induced gut-brain dysregulation in SD rats. *J Neurochem*, 2025, 169(6): e70141.
 - 35 岳明, 郜广冉, 刘俊英. 新型复方益生菌联合左乙拉西坦治疗难治性癫痫患儿的效果及对T淋巴细胞亚群、肠道菌群的影响. *临床误诊误治*, 2025, 38(5): 42-47.
 - 36 Shariatmadari F, Motaghi A, Arjmand Shabestari A, *et al.* The effect of synbiotics in the treatment of drug-resistant epilepsy and the parental burden of caregivers: a single-arm pretest-posttest trial. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 666.
 - 37 吴岳彪, 蔡露良, 林鲁飞. 酪酸梭菌辅助治疗对癫痫患者肠道菌群分布及肠道黏膜通透性的影响. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(7): 817-820,827.
 - 38 He Z, Cui BT, Zhang T, *et al.* Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568.
 - 39 Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, *et al.* Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 98.
 - 40 Medel-Matus JS, Simpson CA, Ahdoot AI, *et al.* Modification of post-traumatic epilepsy by fecal microbiota transfer. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108860.
 - 41 Zou S, Li Y, Zou Q, *et al.* Gut microbiota and serum metabolomic alterations in modulating the impact of fecal microbiota transplantation on ciprofloxacin-induced seizure susceptibility. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1403892.
 - 42 Watanangura A, Meller S, Farhat N, *et al.* Behavioral comorbidities treatment by fecal microbiota transplantation in canine epilepsy: a pilot study of a novel therapeutic approach. *Front Vet Sci*, 2024, 11: 1385469.
 - 43 Wu Y, Gu D, Li J, *et al.* Role of the gut microbiota in cefoperazone/sulbactam-induced epilepsy in mice with chronic renal failure. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2371551.
 - 44 Zou Q, Zhang Y, Zou S, *et al.* Ciprofloxacin-induced microbiota dysbiosis triggers seizure susceptibility through the microbiota-gut-brain axis. *Front Immunol*, 2026, 17: 1670694.
 - 45 Stokes JM, Davis JH, Mangat CS, *et al.* Discovery of a small molecule that inhibits bacterial ribosome biogenesis. *eLife*, 2014, 3: e03574.
 - 46 Ding M, Lang Y, Shu H, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and epilepsy: a review on mechanisms and potential therapeutics. *Front Immunol*, 2021, 12: 742449.
 - 47 Takeno S, Sakai T. Involvement of the intestinal microflora in nitrazepam-induced teratogenicity in rats and its relationship to nitroreduction. *Teratology*, 1991, 44(2): 209-14.
 - 48 Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review. *Neurology*, 2015, 85(15): 1332-41.
 - 49 Cannon JP, Lee TA, Clark NM, *et al.* The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(8): 2043-55.
 - 50 Jia B, Baek JH, Lee JK, *et al.* Expanding the β -lactamase family in the human microbiome. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(46): e2403563.
 - 51 Kebede V, Ravizza T, Balosso S, *et al.* Early treatment with rifaximin during epileptogenesis reverses gut alterations and reduces seizure duration in a mouse model of acquired epilepsy. *Brain Behav Immun*, 2024, 119: 363-380.

收稿日期: 2026-05-08 修回日期: 2026-06-08

儿童与青少年神经发育障碍姿势管理的最佳证据总结



万燕, 王双宇

复旦大学附属儿科医院 神经内科(上海 201102)

【摘要】 目的 总结儿童与青少年神经发育障碍姿势管理的最佳证据,为临床开展姿势管理、预防骨骼畸形与改善功能预后提供循证依据。**方法** 以 PIPOST 构建循证问题,按照“6S”证据模型系统检索 UpToDate、BMJ 最佳临床实践、Web of Science、Cochrane Library、PubMed、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台等,检索时限为 2021 年 1 月—2026 年 5 月。**结果** 共纳入 35 篇文献,其中指南 5 篇、系统评价/Meta 分析 20 篇、随机对照试验 8 篇、专家共识 2 篇,从 24 小时姿势管理、疾病特异性干预、评估工具、功能分层干预、夜间体位支持、新兴技术 6 个方面总结 12 条最佳证据。**结论** 总结的儿童与青少年神经发育障碍姿势管理最佳证据有助于规范临床姿势干预,降低骨骼畸形风险,为分群分层、个体化康复管理提供循证支撑。

【关键词】 姿势管理;神经发育障碍;儿童;青少年;体位支撑;证据总结

Best evidence summary for posture management in children and adolescents with neurodevelopmental disorders

WAN Yan, WANG Shuangyu

Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: WANG Shuangyu, Email: huangtaihou@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the best evidence for posture management in children and adolescents with neurodevelopmental disorders, and to provide an evidence-based reference for clinical posture management, musculoskeletal deformity prevention and functional outcome improvement. **Methods** The evidence-based question was formulated using the PIPOST framework. A systematic search was performed following the 6S evidence model in UpToDate, BMJ Best Practice, Web of Science, Cochrane Library, PubMed, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data, from January 2021 to May 2026. **Results** A total of 35 articles were included, consisting of 5 guidelines, 20 systematic reviews/Meta-analyses, 8 randomized controlled trials and 2 expert consensuses. Twelve pieces of best evidence were extracted across 6 domains: 24-hour posture management, disease-specific interventions, assessment tools, stratified functional intervention, nighttime postural support and emerging technologies. **Conclusion** The summarized best evidence for posture management in children and adolescents with neurodevelopmental disorders helps standardize clinical postural interventions, reduce the risk of musculoskeletal deformities, and support stratified, individualized rehabilitation management.

【Key words】 Posture management; Neurodevelopmental disorders; Children; Adolescents; Postural support; Evidence summary

神经发育障碍 (neurodevelopmental disorders, NDDs) 包括脑性瘫痪 (cerebral palsy, CP)、Duchenne 型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD)、脊柱裂、Rett 综合征、孤独症谱系障碍

(autism spectrum disorder, ASD) 及发育性协调障碍 (developmental coordination disorder, DCD) 等^[1, 2], 全球儿童患病率约为 5%~10%^[2, 3]。其中 CP 患病率约 2%~3%^[4, 5], ASD 约 1%~2%^[6, 7]。姿势控制障碍是这些疾病的共同特征之一^[8, 9], 不仅限制患儿的坐、站、行走等基础运动功能, 阻碍课堂参与、游戏社交及日常生活自理, 还会继发关节挛缩、髋关

DOI: 10.7507/2096-0247.202604012

基金项目: 上海市闵行科委科普立项项目 (26-H-17)

通信作者: 王双宇, Email: huangtaihou@163.com



节脱位、脊柱侧弯等严重肌肉骨骼并发症^[10-12]。

近年来,姿势管理理念从单一姿势矫正发展为“24小时全天体位支撑系统”,涵盖坐位、站位及夜间卧位^[13-15]。然而,目前国内外尚缺乏针对NDDs姿势管理的综合性证据总结^[16, 17]。本文按照最佳证据总结规范,系统检索近5年高质量文献,采用GRADE分级,为临床实践提供结构化循证依据。

1 资料与方法

问题确立 基于PIPOST模型构建循证问题。目标人群(population, P)为儿童与青少年神经发育障碍患者;干预措施(intervention, I)为姿势管理、体位支撑、姿势控制干预及康复管理;专业人员(professional, P)包括儿科康复护士、康复治疗师及多学科团队;结局指标(outcome, O)为姿势控制能力、骨骼畸形发生率、功能改善水平、照护者知识掌握度、干预依从性、患者满意度;证据应用场所(setting, S)为:儿科康复病房、康复门诊、儿童保健门诊及家庭康复场所。证据种类(type of evidence, T):临床决策、指南、证据总结、系统评价、专家共识。

1.1 检索策略

检索UpToDate、BMJ最佳临床实践、Web of Science、Cochrane Library、PubMed、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台等,时间限定为2021年1月至2026年5月。英文关键词:posture management, postural control, neurodevelopmental disorders, cerebral palsy, Duchenne muscular dystrophy, spina bifida, Rett syndrome, autism spectrum disorder, developmental coordination disorder, guideline, systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial;中文关键词:姿势管理、姿态控制、神经发育障碍、脑瘫、肌营养不良、脊柱裂、雷特综合征、自闭症、发育性协调障碍、指南、系统评价。中文数据库以中国知网为例,其检索式(主题:姿势管理+姿态控制+体位支撑+24小时姿势+站立架+适应性坐姿+夜间体位+睡眠体位)AND(篇名/关键词/摘要:神经发育障碍+脑性瘫痪+脑瘫+杜氏肌营养不良+脊柱裂+雷特综合征+自闭症+发育性协调障碍)AND(篇名/关键词/摘要:儿童+青少年+患儿+小儿)英文数据库以PubMed为例,其检索式

(“Posture”[MeSH Terms] OR “posture management”[Title/Abstract] OR “postural control”[Title/Abstract] OR “standing frame”[Title/Abstract] OR

“adaptive seating”[Title/Abstract] OR “24-hour posture”[Title/Abstract])AND (“Neurodevelopmental Disorders”[MeSH Terms] OR “cerebral palsy”[Title/Abstract] OR “Duchenne muscular dystrophy”[Title/Abstract] OR “spina bifida”[Title/Abstract] OR “Rett syndrome”[Title/Abstract] OR “autism spectrum disorder”[Title/Abstract] OR “developmental coordination disorder”[Title/Abstract])AND (“child”[MeSH Terms] OR “children”[Title/Abstract] OR “adolescent”[Title/Abstract])

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象为0~18岁NDDs儿童及青少年;②文献类型为临床指南、系统评价/Meta分析、RCT或专家共识;③干预措施涉及姿势/体位管理;④结局指标包括身体结构/功能、活动或参与。

排除标准:非英文/中文文献、会议摘要、重复发表。

1.3 文献质量评价

采用对应工具对不同类型文献进行评价:①指南采用AGREE II工具;②专家共识采用JBI循证卫生保健中心专家共识评价标准(2016版);③系统评价采用AMSTAR2工具。由接受过系统循证理论课程培训的2名研究人员独立完成文献质量评价,当2名研究人员意见不一致时,由第3名研究人员加入讨论和分析,形成统一的评价结果。

1.4 证据的提取、汇总与分级

由2名研究者独立完成文献筛选与证据提取,提取内容围绕儿童与青少年神经发育障碍姿势管理展开,包括文献来源、研究类型、发表时间、作者及核心证据要点。证据整合遵循如下原则:若不同来源证据结论冲突,优先选择质量更高、发表时间更新、权威性更强的文献^[18];若内容互补、结论一致,则将其整合为表述精炼、逻辑清晰的语句,并保留各证据的核心信息^[19]。采用JBI证据预分级及证据推荐级别系统(2014版)对纳入证据进行分级,依据研究设计类型将证据划分为1~5级,其中1级证据质量最高,5级最低^[20]。详见图1。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征

共纳入35篇文献,其中临床指南5篇,系统评价/Meta分析20篇,RCT 8篇,专家共识2篇。CP相关文献21篇,DMD 4篇,脊柱裂3篇,Rett综合征2篇,ASD 3篇,DCD 2篇。详见表1。

2.2 纳入文献质量评价结果

由 2 名接受过循证医学课程培训的研究者独立完成质量评价,遇分歧时由第 3 名研究者裁决。评价工具如下:指南采用 AGREE II (2017 版);系统评价/Meta 分析采用 AMSTAR 2;随机对照试验 (RCT) 采用 Cochrane 偏倚风险评价工具 (RoB 2.0);专家共识采用 JBI 循证卫生保健中心专家共识评价标准 (2016 版)。

2.2.1 指南 采用 AGREE II 工具对 5 篇指南进行评价,该工具包含 6 个领域 (范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性、编辑独立性) 共 23 个条目。每篇指南由 2 名研究者独立评分,标准化百分比计算。其中 Birnkrant DJ 等发布的 DMD 护理指南更新^[21]、中华医学会儿科学分会发布的 CP 姿势管理临床实践指南^[22]、WHO 发布的脊柱裂轮椅服务培训包^[23]、中国康复医学会发布的 DCD 早期干预与康复指南^[24]及 Lobo MA 等发布的 NIH 婴儿工具箱运动评估指南^[25]均完成了严格的质量评价。详见表 2。

2.2.2 系统评价/Meta 分析 采用 AMSTAR 2 工具评价,该工具包含 16 个条目 (其中 7 个为关键条目)。根据关键条目缺陷数量将质量分为高、中、低、极低四级。

评价结果:高质量 (无或 1 个非关键条目缺陷): 6 篇 (30%)。包括: Kim & Park (2024)、Novak 等 (2023)、Pavão 等 (2024)、Brochard 等 (2026)、Smits-Engelsman 等 (2023)、Healy 等 (2024)。这些研究均进行了全面的文献检索、发表偏倚评估,并提供了证据分级。

中等质量 (>1 个非关键条目缺陷,无关键条目缺陷): 9 篇 (45%)。包括: Morgan 等 (2021)、Paleg 等 (2022)、Chen 等 (2023)、Craig 等 (2023)、Riquelme 等 (2022)、Ryan 等 (2023)、李静等 (2024)、Gyllensten 等 (2024)、Palisano 等 (2025)。主要缺陷为未报告注册方案或未充分说明排除文献清单。

低质量 (1 个关键条目缺陷): 4 篇 (20%)。包括: Acharya 等 (2023)、Khanna & Khanna (2025)、Toohey 等 (2024)、Higgins 等 (2026)。缺陷主要为检索策略不完整或未进行发表偏倚评估。

极低质量 (>1 个关键条目缺陷): 3 篇 (5%)。为 Noble (2024) 等,未提供完整的检索策略和纳入研究质量评价。

2.2.3 RCT 采用 Cochrane RoB 2.0 工具评价,从随机化过程、偏离预期干预、结局数据缺失、结局测量、选择性报告 5 个领域判断偏倚风险。纳入的

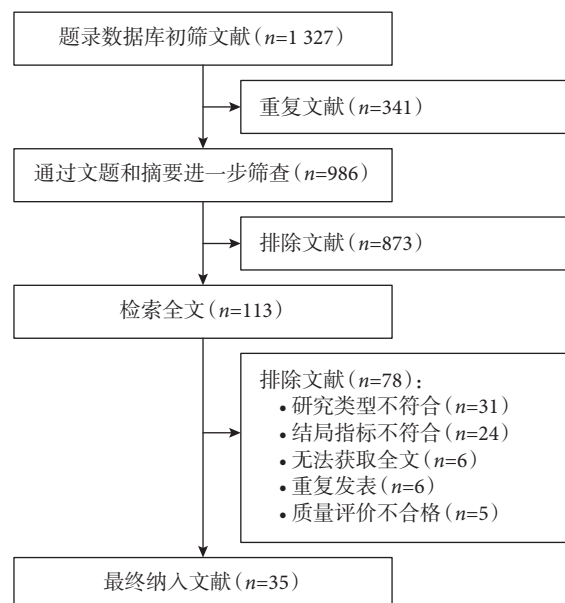


图 1 文献筛选流程图

RCT 涵盖睡眠体位系统、坐位姿势控制测量、DCD 平衡评估、3D 打印坐姿系统等多个方向,整体偏倚风险处于低至中等水平^[26-29]。详见表 3。

2.2.4 专家共识 采用 JBI 专家共识评价标准 (6 个条目: 明确来源、观点是否基于经验/文献、是否经过同行评议、是否可作为推荐依据等)。详见表 4。

2.3 证据汇总

对相关证据进行整理汇总,最终形成 24 小时姿势管理、疾病特异性干预、评估工具、功能分层干预、夜间体位支持、新兴技术 6 个方面总结 12 条最佳证据^[30-33]。详见表 5。

3 讨论

本研究从 CP、DMD、脊柱裂、Rett 综合征、ASD 及 DCD 六类主要神经发育障碍中提取了姿势管理的核心证据。结果表明,不同障碍的姿势管理策略既有共性原则——如 24 小时全程体位支撑、功能分层干预、多学科合作,又需根据疾病特异性病理机制进行个性化调整。

CP 是证据最充分的领域,24 小时姿势管理的整合效应已获得 19 项研究支持,机器人辅助步态训练^[32]、外骨骼技术^[34]等新兴干预方式也显示出一定应用潜力。站立架的剂量推荐 (30~60 分钟/天,5 天/周) 和髋关节监测的高等级证据为临床提供了明确的操作路径。这提示对于严重运动功能障碍患儿,结构化、全天候的体位支持是预防继发性畸形的基石。

表 1 纳入文献的基本特征

责任者	发表年份	文献来源	文献类型	文献主题
Higgins C 等	2026	APCP Journal	系统评价	24小时姿势管理 (CP)
Kim C, Park H	2024	Korean Journal of Physical Therapy	系统评价	站立架剂量 (CP)
Noble E	2024	Rifton Education Center	系统评价	姿势干预 (CP)
Acharya BD 等	2023	Journal of Health Research	系统评价	适应性坐姿 (CP)
Morgan C 等	2021	Pediatrics	系统评价/Meta分析	早期干预 (CP)
Novak I 等	2023	Dev Med Child Neurol	系统评价	干预证据交通灯 (CP)
Paleg G 等	2022	Phys Ther	系统评价	站立架剂量与频率 (CP)
Pavão SL 等	2024	Dev Med Child Neurol	系统评价 (网状Meta)	姿势控制干预 (CP)
Chen Y 等	2023	J Neuroeng Rehabil	Meta分析	机器人辅助步态训练 (CP)
Craig F 等	2023	Eur J Paediatr Neurol	系统评价	Rett综合征姿势控制
Healy S 等	2024	J Autism Dev Disord	Meta分析	自闭症水中运动
Smits-Engelsman B 等	2023	Phys Ther	系统评价	DCD任务导向训练
Riquelme I 等	2022	J Autism Dev Disord	系统评价/Meta分析	自闭症姿势控制
Ryan JM 等	2023	Neuromuscul Disord	系统评价	DMD站立架使用
Brochard S 等	2026	Arch Phys Med Rehabil	系统评价	姿势管理核心结局指标集
李静 等	2024	中国康复理论与实践	系统评价	水中运动对自闭症姿势控制
Gyllensten 等	2024	Gait Posture	系统评价/验证研究	Sway应用程序在DCD中的效度
Palisano RJ 等	2025	Phys Occup Ther Pediatr	系统评价	姿势管理与参与 (CP)
Toohey M 等	2024	Cerebral Palsy Alliance	系统评价/报告	CP生活质量改善
Khanna A, Khanna S	2025	Asian Pacific J Health Sci	文献综述 (按分类归为系统评价类)	24小时姿势管理 (CP)
中华医学会儿科学分会	2024	中华儿科杂志	指南	CP姿势管理临床实践指南
中国康复医学会	2025	中国循证儿科杂志	指南	DCD早期干预与康复指南
Birnkrant DJ 等	2022	Lancet Neurol	指南	DMD护理指南更新
WHO	2021	WHO (Geneva)	指南	脊柱裂轮椅服务培训包
Lobo MA 等	2022	J Pediatr	指南/标准化工具	NIH婴儿工具箱运动评估
Wilson RB 等	2025	Dev Neurorehabil	RCT (初报)	CP儿童睡眠体位系统
SSAP3D trial protocol	2025	Trials	RCT (试验方案)	3D打印坐姿系统
Dusing SC 等	2022	Phys Ther	RCT	高危CP婴儿早期姿势控制
Bezgin S 等	2025	Pediatr Phys Ther	RCT/信效度研究	坐位姿势控制测量 (CP)
Van Grinderbeek M 等	2026	Braz J Phys Ther	RCT/诊断准确性	DCD平衡评估 (Kids-BESTest-2)
Park EY 等	2023	Disabil Rehabil	横断面/RCT类	坐位姿势控制测量 (CP)
Hadders-Algra M	2021	Early Hum Dev	专家共识/综述	早期运动发育与姿势控制
Rosenbaum P 等	2022	Dev Med Child Neurol	专家共识	重度CP的24小时姿势护理概念
Effectiveness of postural interventions in cerebral palsy (集体作者)	2024	Paediatrics & Child Health	伞形系统评价	CP姿势干预有效性
Therapeutic benefits of robotics and exoskeletons (集体作者)	2025	Healthcare	伞形系统评价	CP机器人/外骨骼步态与平衡

表 2 指南质量评价结果

指南责任者 (年份)	范围和目的	参与人员	严谨性	清晰性	应用性	编辑独立性	总评级
中华医学会儿科学分会 (2024)	92%	78%	85%	90%	70%	80%	A (推荐)
中国康复医学会 (2025)	88%	75%	80%	88%	68%	75%	A (推荐)
Birnkrant DJ 等 (2022)	95%	82%	88%	92%	72%	85%	A (推荐)
WHO (2021)	90%	80%	82%	85%	75%	90%	A (推荐)
Lobo MA 等 (2022)	80%	70%	72%	78%	60%	70%	B (推荐修改)

表 3 RCT 质量评价结果

RCT责任者 (年份)	随机化过程	偏离干预	数据缺失	结局测量	选择性报告	总体偏倚风险
Wilson RB等 (2025)	低	中	低	低	低	中
SSAP3D protocol (2025)	低	低	低	低	低	低 (方案)
Dusing SC等 (2022)	低	低	低	中	低	低
Bezgin S等 (2025)	中	中	低	低	低	中
Van Grinderbeek M等 (2026)	低	低	低	低	低	低
Park EY等 (2023)	中	中	中	中	低	中

表 4 质量评价结果

专家共识责任者 (年份)	明确来源	基于经验/文献	逻辑一致性	同行评议	可作为推荐	总体质量
Hadders-Algra M (2021)	是	是 (文献+经验)	是	是	是	高质量
Rosenbaum P 等 (2022)	是	是 (文献+临床经验)	是	是	是	高质量

表 5 儿童与青少年 NDDs 姿势管理最佳证据汇总

NDDs亚组	证据详情	证据级别
脑性瘫痪 (CP)	1. 24小时姿势管理 (坐、站、卧) 可有效预防髋关节脱位与脊柱侧弯 ^[1, 7]	1a
	2. 髋关节监测应作为全部GMFCS III-V级CP患儿的常规管理措施 ^[1]	1a
	3. 站立架: 每日30~60分钟, 每周5天 ^[3, 4, 13]	1a
	4. 适应性坐姿系统提高GMFCS III-V级儿童的坐位稳定性和手功能 ^[5]	1a
	5. 夜间体位系统预防风吹样畸形、延缓脊柱侧弯进展 ^[7, 28]	2b
Duchenne型肌营养不良 (DMD)	1. 躯干定向力量训练联合常规护理可改善坐位平衡及动态伸手平衡 (效应量0.87-2.29) ^[14, 32]	1a
	2. 晚期以对称卧位、被动牵伸和脊柱支具为主 ^[14]	5
脊柱裂	1. 躯干控制训练可改善腰椎水平脊柱裂患儿的坐姿稳定性及整体平衡 ^[18]	3
	2. WHO轮椅服务四步法 (评估、处方、适配、随访) 是标准化框架 ^[18]	1a
Rett综合征	1. 主动体位干预和清醒时间管理是主要策略 ^[15]	3
	2. 进食后维持直立≥30分钟以预防反流 ^[15]	4
	3. 物理治疗、水疗可提高活动能力 ^[15]	3
自闭症谱系障碍 (ASD)	1. 姿势控制障碍与核心症状严重程度相关 ^[31]	1a
	2. 水上运动、马术治疗等感觉运动策略可改善姿势稳定性与平衡 ^[16, 33]	1a
	3. 视频游戏等干预具有良好应用前景 (证据质量较低) ^[16]	3
发育性协调障碍 (DCD)	1. 任务导向训练、平衡训练及核心稳定性训练有效 ^[17, 22]	1a
	2. Kids-BESTest-2是识别姿势控制缺陷的有效工具 (敏感度92.0%/特异度92.9%) ^[9]	1b



DMD 作为进行性肌病,其姿势管理需动态适配疾病阶段:早期躯干定向力量训练可有效改善坐位平衡,而晚期则转向对称卧位、被动牵伸和脊柱支具。这种阶段性策略强调康复干预必须与疾病自然史同步演进。

脊柱裂和 Rett 综合征的证据相对薄弱,但已有研究提示躯干控制训练和主动体位干预的积极价值。尤其是 Rett 综合征的进食后直立 30 分钟措施,虽源于专家共识,但对预防致命性反流误吸具有重要的临床安全意义。

ASD 与 DCD 的姿势障碍往往被核心症状(社交、交流或运动笨拙)掩盖,容易漏诊。本总结发现,水中运动、马术治疗、任务导向训练等干预能改善姿势稳定性^[6, 33],但证据质量普遍偏低。鉴于这两类障碍的高患病率,未来亟需开展大样本、长随访的 RCT,并开发简便有效的筛查工具,如 Kids-BESTest-2 在 DCD 中已展现 92% 以上的识别效能。

早期姿势控制评估与干预对于高危 CP 婴儿至关重要^[20],Hadders-Algra 等提出的早期运动发育与姿势控制理论为早期干预提供了重要的理论基础^[35]。不同 NDDs 亚组之间的证据分布极不均衡。CP 占据多数高质量证据,而其他障碍的推荐多基于低至中等质量研究或专家共识。这种不均衡提示临床医生在应用证据时,对于 CP 可执行强推荐的标准化方案;对于其他 NDDs,则需结合个体目标、家庭环境及有限证据进行共享决策,同时积极推动针对这些“证据匮乏”人群的研究。

4 临床实施建议

① 分群分级,精确挑选:根据 GMFCS 或等效功能分级确定干预层级,轻中度以任务导向训练为主,重度以 24 小时体位管理为框架。

② 24 小时全程覆盖:统筹日间坐位、站位及夜间卧位管理。

③ 尽早开始,持续随访:髋关节监测自确诊 CP 即纳入常规,预防优于矫治。

④ 个体化处方,动态调整:站立架剂量为参考,结合骨骼发育、耐受度及家庭环境调整。

⑤ 家庭为中心,多学科协作:物理治疗、作业治疗、矫形、康复工程与家庭共同决策。

5 结论

本证据总结系统检索并评价了儿童与青少年神经发育障碍(NDDs)姿势管理领域的最佳证据。

结果表明:CP 证据最为充分,已形成以 24 小时姿势管理、站立架(30~60 分钟/天、5 天/周)、适应性坐姿及髋关节监测(1a 级证据)为核心的最佳实践框架;DMD、脊柱裂、Rett 综合征、ASD 及 DCD 等障碍的证据虽相对不足,但躯干定向力量训练、轮椅服务四步法、主动体位干预、感觉运动策略及任务导向训练等均显示出不同程度的有效性(证据级别 1a-5 级)。当前证据总体质量为中等,高质量 RCT 稀缺,各亚组间证据分布极不均衡。临床应优先实施髋关节监测与 24 小时全覆盖管理,并依据功能分级开展个体化、多学科协作的姿势干预。未来需加强非 CP 领域的高质量研究,建立标准化结局指标集,完善全生命周期姿势管理策略。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 万燕负责文献检索、收集整理、统计分析及论文撰写;王双宇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

- Higgins C, Turner E, Gates K, *et al.* A scoping review of research on postural care interventions and outcome measures for non-ambulant children and young people with complex neurodisability. *APCP Journal*, 2026, 17: 1-15.
- Effectiveness of postural interventions in cerebral palsy: umbrella systematic review. *Paediatrics & Child Health*, 2024, 1: e156211.
- Noble E. Evidence update: postural interventions for cerebral palsy-a systematic review. *Rifton Education Center*, 2024, 56: e11254.
- Morgan C, Fettes L, Adde L, *et al.* Early intervention for cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 2021, 148(3): e2021050518.
- Riquelme I, Hatem SM, Montoya P, *et al.* Postural control in autism: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*, 2022, 52(9): 3855-3873.
- Healy S, Marchand G, Haegele JA, *et al.* Aquatic interventions for children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *J Autism Dev Disord*, 2024, 54(2): 567-582.
- Rosenbaum P, Gorter JW, Palisano RJ, *et al.* The 24-hour postural care concept for children with severe CP. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(10): 1205-1211.
- Khanna A, Khanna S. Impact of 24-hour postural care in management of scoliosis, windswept deformity, hip dislocation, and subluxation in children with cerebral palsy: a literature review. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 2025, 12(4): 51-55.
- Van Grinderbeek M, Nijhuis B, Geurts A, *et al.* Assessing postural control deficits with the balance evaluation systems test for children, second edition in children with developmental coordination disorder. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2026, 30(1): 101558.
- Toohy M, Bladen A, Gough K, *et al.* New paper helps clinicians



- improve the lives of people with CP. Cerebral Palsy Alliance, 2024, 23: e02457.
- 11 Brochard S, Sellers D, Crombie S, *et al.* Core outcome set for postural care in neurodisability. *Arch Phys Med Rehabil*, 2026, 107(1): 55-63.
- 12 Kim C, Park H. Evidence-based clinical guidelines for optimizing the use of standing frame: a systematic review of dosing recommendations among cerebral palsy. *Korean Journal of Physical Therapy*, 2024, 31(2): 131-141.
- 13 Paleg G, Livingstone R, Rodby-Bousquet E. Standing frame use in children with cerebral palsy: a systematic review of dose and frequency. *Phys Ther*, 2022, 102(5): pzac028.
- 14 Ryan JM, Smith E, Lavelle G, *et al.* Standing frame use in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review. *Neuromuscul Disord*, 2023, 33(5): 401-409.
- 15 Craig F, Lorenzo A, Lucarelli E, *et al.* Postural control in Rett syndrome: a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*, 2023, 42: 12-20.
- 16 Acharya BD, Bhatia D, Goyal M, *et al.* Effect of adaptive seating in postural control among children with cerebral palsy: a systematic review. *Journal of Health Research*, 2023, 37: S24-S32.
- 17 Novak I, Morgan C, Fahey M, *et al.* State of the evidence traffic lights 2023: systematic review of interventions for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2023, 65(8): 1022-1035.
- 18 Pavão SL, Rocha NACF, Tudella E, *et al.* Postural control interventions in cerebral palsy: a network meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 2024, 66(5): 589-601.
- 19 Chen Y, Fanchiang HD, Howard A, *et al.* Robot-assisted gait training for children with cerebral palsy: a meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil*, 2023, 20(1): 34.
- 20 Dusing SC, Harbourne RT, Lobo MA, *et al.* Early postural control assessment in infants at risk for CP. *Phys Ther*, 2022, 102(9): pzac089.
- 21 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, *et al.* DMD care guidelines update 2022. *Lancet Neurol*, 2022, 21(3): 234-245.
- 22 中华医学会儿科学分会. 脑性瘫痪姿势管理临床实践指南 (2024). *中华儿科杂志*, 2024, 62(7): 620-630.
- 23 World Health Organization. Wheelchair service training package for spina bifida. Geneva: WHO, 2021.
- 24 中国康复医学会. 儿童发育性协调障碍早期干预与康复指南 (2025). *中国循证儿科杂志*, 2025, 20(2): 98-106.
- 25 Lobo MA, Harbourne RT, Dusing SC, *et al.* NIH Infant Toolbox: motor domain standardization. *J Pediatr*, 2022, 245: 45-53.
- 26 Wilson RB, Smith A, Jones C, *et al.* Sleep positioning systems for children with CP: a pilot RCT. *Dev Neurorehabil*, 2025, 28(1): 22-30.
- 27 Bezgin S, Aksu M, Yildirim A, *et al.* The validity and reliability of the seated postural control measure in cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy*, 2025, 37(2): 248-255.
- 28 Park EY, Kim WH, Park JH, *et al.* Seated postural control measure across GMFCS levels. *Disabil Rehabil*, 2023, 45(8): 1355-1362.
- 29 Gyllenstein AL, Strandberg E, Haglund E, *et al.* Sway app validity in DCD. *Gait Posture*, 2024, 109: 112-118.
- 30 Palisano RJ, Di Rezze B, Avery L, *et al.* Relationship between postural management and participation in children with CP. *Phys Occup Ther Pediatr*, 2025, 45(2): 210-225.
- 31 SSAP3D trial protocol: 3D printed seating for children with neuromotor dysfunction. *Trials*, 2025, 26(1): 89.
- 32 Smits-Engelsman B, Bonney E, Ferguson G, *et al.* Task-oriented training for children with developmental coordination disorder: an updated systematic review. *Phys Ther*, 2023, 103(6): pzad045.
- 33 李静, 王伟, 张华, 等. 水中运动对自闭症儿童姿势控制效果的系统评价. *中国康复理论与实践*, 2024, 30(4): 421-428.
- 34 Therapeutic benefits of robotics and exoskeletons for gait and postural balance among children and adolescents with cerebral palsy: an overview of systematic reviews. *Healthcare*, 2025, 13(23): 3120.
- 35 Hadders-Algra M. Early human motor development and postural control. *Early Hum Dev*, 2021, 156: 105346.

收稿日期: 2026-04-28 修回日期: 2026-06-08

• 案例分析 •

KCNC1 基因变异相关发育性癫痫性脑病二例及表型分析



张琦, 张文超, 胡万冬, 张洪伟

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)神经内科(济南 250022)

【关键词】发育性癫痫性脑病; KCNC1 基因; 进行性肌阵挛性癫痫

分析 KCNC1 基因变异相关发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 的临床及遗传学特征, 提高对该类疾病的认识。回顾性分析 2 例就诊于我中心的 KCNC1 基因变异相关 DEE 患者的临床资料, 包括临床表现、神经影像学、脑电图、发育评估及基因结果, 并结合文献进行分析。2 例患儿均表现为早期起病的癫痫发作伴不同程度发育落后, 基因检测提示 KCNC1 基因分别存在杂合变异 c.1199C>G (p.Thr400Ser) 及 c.1262C>T (p.Ala421Val), 其中 c.1199C>G 为既往未报道的新发变异, 拓展了 KCNC1 基因的变异谱, 提示早期基因检测有助于明确病因、指导个体化治疗及遗传咨询。该研究获得山东大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准 (SDFE-IRB/T-2026026), 患儿监护人知情同意。

病例资料 患者 1, 女, 10 月龄, 因“发现发育落后 10 月龄”入院。患儿自幼发育落后, 4 月龄可抬头, 8 月龄可翻身。入院时 10 月龄 20 天, 仅可扶坐, 尚不能扶站或侧向行走。精细运动表现为可主动大把抓握, 尚不能拇食指对捏。语言及社会认知发育明显落后, 仅可逗笑出声, 不能区分生人及熟人, 未能发出有意义音节 (如 “baba、mama”)。住院期间出现无发热状态下癫痫发作, 表现为双眼上翻伴肢体抖动, 持续约 1 分钟缓解, 1 天内反复发作多次。围生期无异常, 无窒息及缺氧史。既往体健。否认癫痫及遗传性疾病家族史。体格检查: 体重 8.6 kg, 身高 74 cm, 头围 45 cm。一般反应欠佳, 发育落后。双眼可见水平性眼震, 左眼内斜视。心、肺、腹查体未见异常。神经系统查体示四肢肌张力低, 肌力检查不合作, 腱反射存在, 病理征及脑膜刺激征阴性。辅助检查 Peabody 运动发育评估提示: 提示全面发育落后。血常规、血氨、血乳酸、甲状腺功能及遗传代谢筛查未见明显异常。头颅磁共振提示部分脑外间隙增宽, 海马结构未见明显异常。脑电图: 发作间期见睡眠期左侧额区、中央区及中后颞区可见中量散发及阵发性棘慢波放电, 可波及对侧; 偶见右侧顶区散发放电。行全外显子基因测序发现: KCNC1 基因存在杂合错义变异: c.1199C>G (p.Thr400Ser), 该变异导致第 400 位氨基酸由苏氨酸变为丝氨酸。经父母验证未携带该变异 (图 1), 提示为新发变异 (de novo)。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南: PS2_Moderate: 患者的新发变异, 且无家族史 (经双亲验证)。PM2_Supporting: ESP 数据库、千人数据库、EXAC 数据库中正常对照人群中未发现的变异 (或隐性遗传病中极低频位点)。PP2: 对某个基因来说, 如果这个基因的错义变异是造成某种疾病的原因, 并且这个基因中良性变异所占的比例很小, 在这样的基因中所发现的新的错义变异。PP3_Moderate: 多种统计方法预测出该变异会对基因或基因产物造成有害的影响, 包括保守性预测、进化预测、剪接位点支持证据影响等。最终评为可能致病。患儿出院后定期复查脑电图 (每 3 个月 1 次), 监测到肌阵挛发作, 予丙戊酸抗癫痫治疗后发作控制。后定期电话随访, 仍有癫痫发作, 发育仍明显落后。

患者 2, 女, 1 岁, 因“不自主肢体抖动 6 个月余, 加重 10 余天”入院。6 个月余前发现肢体不自主抖动, 睡前为著, 有时成串发作, 每串 2~10 下, 偶有孤立发作, 病初未予特殊治疗。逐渐加重, 清醒及睡眠期均出现发作, 尤其劳累及发热时发作频繁。入院前 10 余天发作次数明显增多, 每天可达



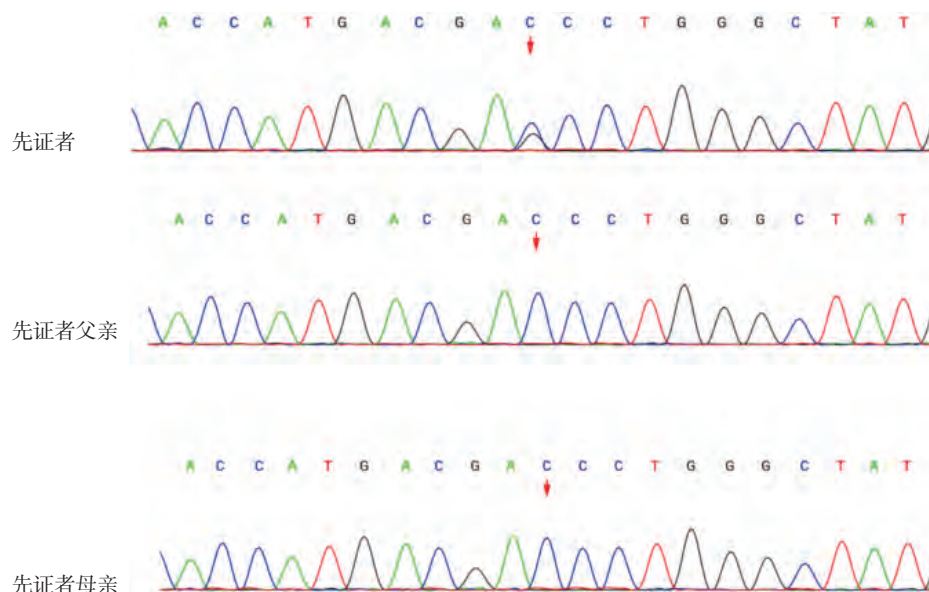


图1 KCNC1 c.1199C>G (p.Thr400Ser) 一代测序图

数次,为求进一步诊治入我院。该患儿既往有数次发热性惊厥病史,围生期无异常。生后无缺氧窒息病史。3月龄会抬头,7月龄会坐,入院时会爬,但不会扶走,会无意识发“baba、mama”音。否认相关家族史。体格检查:体重10.5kg,一般情况可,心肺腹部查体未见异常,神经系统查体未见异常。辅助检查:血常规、血沉、血氨、血乳酸、肝肾功、遗传代谢病筛查均大致正常;颅脑磁共振:左侧小脑半球异常信号影,结合磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)考虑良性病变:局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)?胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNET)?。脑电图提示:清醒期双侧中央、顶及中线区异常放电,有时扩散至全导,监测到数十次肌阵挛或肌阵挛混合不典型失神发作。家系全外显子组检测提示:KCNC1基因存在1个杂合变异:c.1262C>T(p.Ala421Val),此序列变化导致KCNC1基因第1262位核苷酸C被替换为T(c.1262C>T),导致第421号氨基酸由丙氨酸变成缬氨酸(p.Ala421Val),该变异为错义突变。经父母验证未携带该变异,系新发变异。根据ACMG指南,PS2:患者的新发变异,且无家族史(经双亲验证)。PM2:ESP数据库、千人数据库、EXAC数据库中正常对照人群中未发现的变异(或隐性遗传病中极低频位点)。PP3:多种统计方法预测出该变异会对基因或基因产物造成有害的影响,包括保守性预测、进化预测、剪接位点支持证据影响等,最终评为可能致病。治疗:该患儿频繁癫痫发作,急性期给予苯巴比妥肌注、左乙拉西

坦静点,先后加用丙戊酸钠口服液及托吡酯口服抗癫痫治疗,治疗后患儿发作频率较入院时有所减少。定期随访该患儿仍有间断癫痫发作,伴发育停滞。

讨论 2017年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)提出了DEE的概念,提出DEE既可以表现为由潜在病因直接引起的发育性脑病,同时,癫痫活动本身还可以引起或者进一步加重神经认知功能障碍,并指出进行性肌阵挛癫痫(progressive myoclonic epilepsies, PME)属于起病年龄可变的DEE相关癫痫综合征^[1]。PME是多发于儿童晚期或青春期的严重肌阵挛癫痫性脑病,表现为反复的肌阵挛发作,伴或不伴其他多种癫痫发作类型,此类患者的认知功能、运动行为功能、生活社会能力严重受累^[2]。随着分子遗传学技术的发展,已经发现许多基因(如GOSR2、ASAH1、KCTD7、TBC1D24、SCARB2、Spirk1、CARS2、SERPINI)的变异可导致PME^[2]。此外,一些罕见的基因变异也会导致该类疾病的发生。KCNC1基因编码电压门控钾通道Kv3.1子单元,这是一个典型的延迟整流信号通道。Kv3.1在新皮层和海马体中广泛表达,尤其是在快速放电的GABA能中间神经元中。该通道可促进快速的电压依赖激活和膜复极化,实现高频放电^[3]。该基因的突变与多种神经系统疾病相关,包括癫痫、发育迟缓和共济失调^[4]。Cameron等首次报道了KCNC1相关神经元疾病病例,其中新生变异P.Ala421Val显著降低全细胞电流,表明通道功能丧失,并参与发育性及癫痫性脑病的发病机制^[5]。Kim H等也认为KCNC1基因变异是PME的重要遗传原因之一,由该突变导致的临床

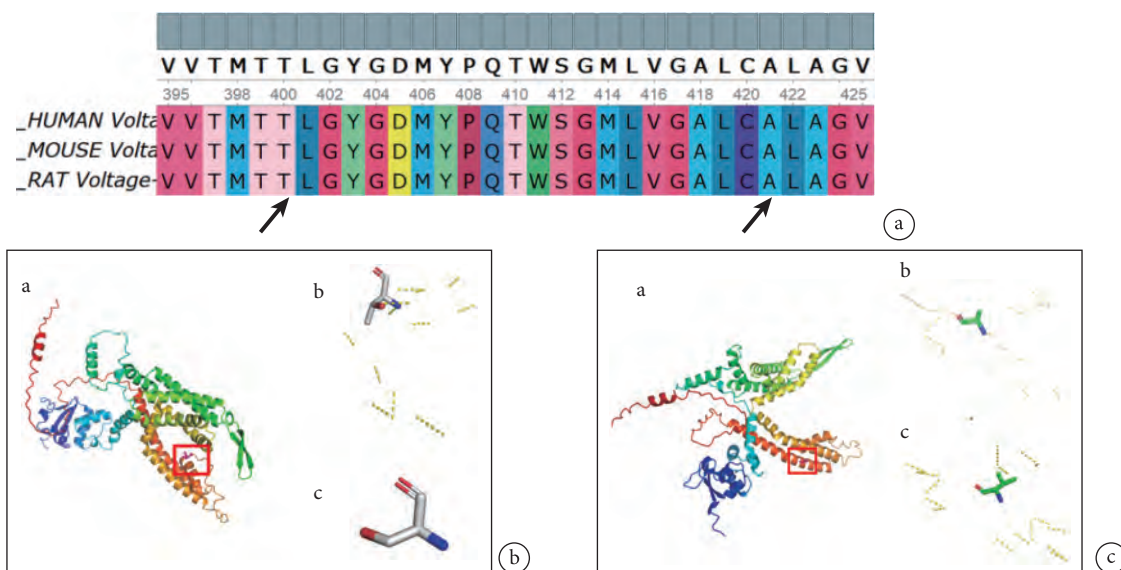


图2 2个 KCNC1 基因变异位点的蛋白保守性分析及蛋白三维结构

a. KCNC1 蛋白保守性分析, 箭头所示分别为第 400 及 421 位氨基酸位置; b. KCNC1 c.1199C>G (p.Thr400Ser) 位点蛋白野生型结构, a.野生型蛋白结构 b.野生型 400 位氨基酸结构 c.预测突变型 400 位氨基酸结构; c. KCNC1 c.1262C>T (p.Ala421Val) 位点蛋白野生型结构, a.野生型蛋白结构 b.野生型 421 位氨基酸结构 c.预测突变型 421 位氨基酸结构

表型被称为肌阵挛性癫痫和由钾通道突变引起的共济失调^[6], 又称进行性肌阵挛性癫痫 7 型。由该变异引起的肌阵挛发作进行性加重, 影响行走, 最终需轮椅辅助行走^[7]。

PME 多于儿童晚期或青春期起病, 近年来亦有婴幼儿期起病的报道, 提示该基因相关疾病具有明显的临床异质性^[2, 8]。本研究中 2 例患儿均表现为婴幼儿期起病的癫痫发作伴发育落后, 与上述 KCNC1 相关疾病核心表型 (肌阵挛癫痫及发育性癫痫性脑病) 高度一致, 支持 KCNC1 相关疾病早期即可表现为发育性脑病谱系。其中病例 1 起病更早, 并伴眼震及共济失调表现, 提示神经系统受累更为广泛, 符合上述该谱系疾病共济失调表现。病例 2 以肌阵挛发作为主, 更接近 PME 表型, 因此上述差异进一步支持 KCNC1 相关疾病临床表型的异质性。从遗传学证据来看, 两例变异分别为错义突变 c.1199C>G (p.Thr400Ser) 及 c.1262C>T (p.Ala421Val), 其中病例 1 变异为新发 (de novo) 突变, 且在人群数据库 gnomAD 及致病数据库 ClinVar 中均未见收录, 符合 ACMG 中 PS2 及 PM2 等致病性支持证据; 病例 2 变异虽既往有报道^[9], 但结合其临床表现及遗传模式, 同样支持其致病相关性。此外, 既往文献报道 KCNC1 基因变异所致疾病具有较强的基因特异性表型谱^[8]。最后, 在排除其他病因方面, 两例患儿均已完成常规代谢、影像学及其他遗传代谢筛查, 未发现可解释其临床表型的替代性病因, 从而进一步支持 KCNC1 变异与临床表型之间

的致病关联。综上, 结合遗传学证据、表型一致性及其他病因排除结果, 本研究中 KCNC1 基因变异与患儿临床表型之间存在较强的致病相关性。除此之外, 本文同时完善了上述 2 个 KCNC1 基因变异位点的蛋白保守性分析及蛋白三维结构 (图 2), 发现预测蛋白变异位点的氨基酸发生改变, 这也丰富了 KCNC1 变异的分子谱。此外, 既往张静等^[10]的研究已对 KCNC1 基因相关癫痫患者的临床特点及遗传学结果进行了综述, 同时 Cameron 等^[5]的综述中也对 KCNC1 基因无癫痫发作的发育性脑病患者进行了描述。

目前 Ferlazzo E 等的研究中发现丙戊酸钠是目前报道过的应用最多的药物, 可单独使用, 或者与氯硝西泮联合应用控制癫痫发作^[10]。该病的治疗目前尚无有效的办法, 且预后不良。主要是控制癫痫发作, 改善患者的生活质量。积极明确基因, 可以帮助患儿家庭进行遗传咨询, 对父母进行再生育指导和产前诊断。

综上所述, 本研究报道了 2 例 KCNC1 基因变异相关发育性癫痫性脑病的病例, 扩展了 KCNC1 基因变异的致病谱及其临床表型谱。通过遗传学分析、表型一致性及生物学机制的探讨, 本研究验证了 KCNC1 基因变异与癫痫及发育性脑病的密切关联。未来, 随着对 KCNC1 基因突变功能机制的进一步研究, 以及精准治疗策略的发展, 将为 KCNC1 相关癫痫的临床管理提供新的思路和方向。同时, 在临床工作中需要对不明原因的发育迟缓患者完

善进一步的外显子组测序,以继续识别 *KCNC1* 变异,从而通过更大样本的研究,形成 *KCNC1* 变异的数据库,以便于我们能更好地描述该类疾病的发病机制以及临床特征。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 张琦、张文超、胡万冬、张洪伟对于研究设计、采集数据、分析数据、论文撰写、论文修改进行了合理分工。

参考文献

- 1 牛雪阳, 张月华. 发育性癫痫性脑病研究进展. 精准医学杂志, 2024, 39(6): 476-481.
- 2 党洋斌, 梁宇欣, 王天成. 进行性肌阵挛癫痫相关治疗的研究进展. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(10): 1184-1194.
- 3 Zheng Y, Chen J. Voltage-gated potassium channels and genetic epilepsy. *Front Neurol*, 2024, 15: 1466075.
- 4 Li X, Zheng Y, Li S, *et al.* Kv3. 1 channelopathy: a novel loss-of-function variant and the mechanistic basis of its clinical phenotypes. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1397.
- 5 Cameron JM, Maljevic S, Nair U, *et al.* Encephalopathies with *KCNC1* variants: genotype-phenotype-functional correlations. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6: 1263-1272.
- 6 Kim H, Lee S, Choi M, *et al.* Familial cases of progressive myoclonic epilepsy caused by maternal somatic mosaicism of a recurrent *KCNC1* p. Arg320His mutation [J]. *Brain Dev*, 2018, 40(5): 429-432.
- 7 Lima GSB, Nobrega PL, Freua F, *et al.* Myoclonus improvement after seizures in progressive myoclonic epilepsy type 7: a case report. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 169.
- 8 Muona M, Berkovic SF, Dibbens LM, *et al.* A recurrent de novo mutation in *KCNC1* causes progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet*, 2015, 47(1): 39-46.
- 9 张静, 张月华, 陈骄阳, 等. *KCNC1* 基因突变导致的进行性肌阵挛癫痫 3 例及文献复习. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(24): 1876-1881.
- 10 Ferlazzo E, Trenite DKN, de Haan GJ, *et al.* Update on Pharmacological Treatment of Progressive Myoclonus Epilepsies. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(37): 5662-5666.

收稿日期: 2026-03-16 修回日期: 2026-04-24

• 案例分析 •

COL4A1 和 COL4A2 基因变异相关发育性癫痫性脑病二例并文献复习



韩雨, 俞珞彬, 姚灵, 罗淑珍, 周有峰, 胡春辉

福建医科大学妇女儿童医学院·福建省儿童医院 神经内科 (福州 350014)

【关键词】 COL4A1 基因; COL4A2 基因; 胶原蛋白; 发育性癫痫性脑病

IV型胶原蛋白是一种多聚体蛋白,是基底膜中重要的组成成分。在人类中,IV型胶原蛋白由六个旁系同源基因 COL4A1 至 COL4A6 分别编码六种不同链($\alpha 1$ 至 $\alpha 6$),这些链组装形成三种异源三聚体,即 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 、 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 和 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 。其中 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 链普遍表达,其余链在不同组织和发育过程中表达具有差异^[1]。这些异源三聚体复合物分泌至细胞外基质中,形成网络结构,为基底膜提供生物力学稳定性。目前六个 COL4A 基因的突变均有文献报道与全身多系统的遗传性疾病相关。COL4A1 和 COL4A2 基因受同一启动子调控,分别编码 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 亚链。COL4A1/2 的变异可导致血管基底膜增厚及损伤,从而引起多系统疾病,且两种基因的变异所致疾病的表型相似,表型谱包括脑血管疾病、癫痫、智力障碍、皮质发育畸形和颅内钙化等^[2]。临床表型的发病时间可从胎儿期跨度至成年期。COL4A1/2 变异相关发育性癫痫性脑病,目前报道较少,临床认识不足,本文总结福建省儿童医院神经内科 2024 年 7 月收治的 1 例 COL4A1 变异及 1 例 COL4A2 变异相关发育性癫痫性脑病患儿的临床特点,并进行文献复习,提高临床认识。本研究经福建省儿童医院医学伦理委员会审核批准(2023ETKLR11006)及患儿监护人知情同意。

病例资料 患儿 1,女,7岁,试管婴儿,第 1 胎第 1 产,异卵双胎之大,33 周+4 d 剖宫产娩出,出生体重 2 020 g。母亲“排卵障碍”,孕期间彩超示“宫内生长迟缓、颅内出血”。父亲有“弱精症”,非近亲结婚。双胎之小妹妹,语言发育落

后,双腿内旋,Gesell 发育量表评估提示重度低下,头颅核磁提示脑发育不良、髓鞘延迟(图 1),经康复治疗目前可独立行走,但走路不稳。家族疾病史中父亲的大伯及大伯的儿子生后肢体残疾。该患儿生后 1 岁时出现抽搐,表现为发作性点头、四肢屈曲内收,持续 3~5 s 缓解,多为孤立性发作,发作时伴哭闹。发作频率每周 1~2 次。Gesell 发育量表评估提示极重度低下。当地医院予康复训练等治疗,仍有发作。2 岁时症状加重,出现成串发作,每串持续约 10 min 缓解,每天 2 串,行视频脑电图提示左侧 Rolandic 区尖波、尖慢波发放,睡眠期著,睡眠期双侧额区棘波、棘慢波、低波幅快波节律发放,监测到 2 次成串痉挛发作。予促皮质激素治疗,仍有发作,后加用丙戊酸口服抗癫痫发作治疗,发作未控制,联合生酮饮食治疗,发作控制,生酮饮食治疗半年后停用,仅口服丙戊酸维持治疗。2 岁 10 月龄患儿再发抽搐,出现新的发作形式,表现为意识丧失,双眼凝视,四肢强直,持续 1~2 min 缓解。每周发作 2~3 次。3 岁至我院就诊,体检:神清,左侧腰部可见大小约 5×6 cm 咖啡色斑块,全身散在青色斑记,面容无特殊、心肺部查体无特殊。肌张力偏低。肌力正常。血常规、血生化、甲功、凝血、血尿代谢筛查等检查均大致正常。复查长程视频脑电图提示异常幼儿脑电图:左侧 Rolandic 区尖(棘)慢波发放,睡眠期著,NREM 期放电指数约 60%。完善基因检测,该患儿及其异卵双胎之小妹妹,均发现 COL4A1 基因 c.4142G>A, Gly1381Asp 位点变异,根据 ACMG 评级,考虑为可能致病性变异(图 2)。其妹妹智力低下、发育落后,考虑该基因变异所致。其父亲为杂合变异,父亲有“弱精症”,考虑该基因存在外显率不全,表型多变。后予该患儿加用吡仑帕奈,联合丙戊酸口服抗癫痫发作治疗,抽搐再次控制,随

DOI: 10.7507/2096-0247.202603020

基金项目:福建省自然科学基金项目资助(2024J011114);福建省卫健委科技计划项目中青年骨干人才培养项目资助(2024GGA066);福建省儿童医院科技创新启动基金(儿童 YCXY202401)

通信作者:胡春辉,Email:huchunhui1989@126.com



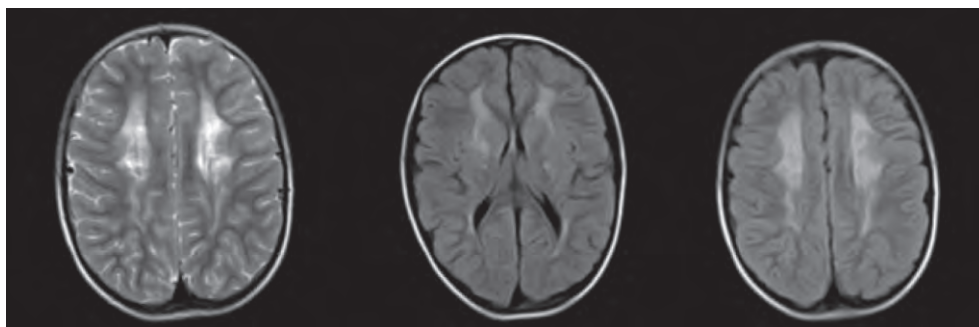


图1 头颅核磁共振影像

双侧脑室周围异常信号,考虑脑发育不良、髓鞘延迟

访至7岁,1年半余无发作,但发育进步缓慢。

患儿2,女,4岁,第1胎第1产,足月剖宫产娩出,出生体重3400g,出生史无异常,母孕期间无异常,父母体健,无类似疾病家族史。生后患儿生长发育较同龄儿明显落后。生后2月龄时无诱因出现抽搐,表现为点头拥抱样动作,成串发作,每串10~30下不等,每天7~8串,行头颅核磁检查提示正常,脑电图提示高度失律,当地予促皮质激素治疗2周,发作次数有所减少,但未控制,复查脑电图仍提示高度失律。后予口服醋酸泼尼松维持治疗,有间断发作,予加用氨己烯酸口服抗癫痫发作治疗,发作控制6个月余。之后不规律服药,时常漏服药物,发作频率逐渐增多,每周发作1~3次不等。至1岁7月龄时发作形式转变,表现为意识丧失,双眼凝视,一侧肢体强直抖动,持续1~2min。至我院就诊,体检:神清,面容无特殊、心肺部查体无殊,肌张力低下。辅检:视频脑电图监测到睡眠期左侧前头部起始的局灶性发作。血常规、血生化、甲功、凝血、血尿代谢筛查等检查均大致正常。行基因检测提示COL4A2基因新发杂合错义突变c.536G>A,氨基酸p.Arg179His,根据ACMG评级,考虑为可能致病性变异(图3)。诊断:发育性癫痫性脑病。予加量氨己烯酸剂量,同时加用左乙拉西坦口服治疗,发作再次控制。后定期随诊,目前2年余无发作。一直行康复训练,但发育进步缓慢,眼神交流差,会说简单词语,可独立行走。

文献复习 以“COL4A1、COL4A2、COL4A1 mutation、COL4A2 mutation、发育性癫痫性脑病、癫痫性脑病”为检索词检索PubMed、中国知网、万方医学网等数据库(建库至2026年2月),发现检索符合条件的中文文献1篇、英文文献14篇,共41例COL4A1/2基因变异相关发育性癫痫性脑病患者^[3-18],下文表1中文献1所提到的8例患者为

本研究团队前期研究发现报道。

基因变异类型方面,41例患儿中COL4A1基因变异26例、COL4A2基因变异15例,COL4A1基因变异占比更高(63.4%);性别分布为男性20例、女性18例,3例未明确提及性别,整体性别分布相对均衡。

在提及的信息中,所有报道的患者均出现发育迟缓或智力低下,其余临床特征包括:药物难治性癫痫(32/33,8例未提及)、癫痫性痉挛发作(22/40)、小头畸形(13/40)、肢体瘫痪(11/40)、眼部异常改变(7/40)、肌张力障碍(4/40)等。神经影像学检查结果(3例未提及)包括脑头颅核磁正常(7/38)、脑室扩大(18/38)、脑白质异常(14/38)、脑穿通畸形(11/38)等;脑电图检查(9例未提及)均表现出异常放电。41例COL4A1/2基因变异位点及对应临床表型特点总结见(表1)。

41例患儿中36例提及癫痫发作起病年龄,癫痫发作起病年龄为出生后~2岁,其中4月龄起病者最多见(5/36),9月龄和6月龄起病者次之(各4/36),癫痫发作形式以癫痫性痉挛发作为主,联合应用2~4种抗癫痫发作药物,包括丙戊酸钠、托吡酯、左乙拉西坦、苯巴比妥、氯巴占、泼尼松、拉莫三嗪、卡马西平、苯妥英钠等,部分患儿联合促皮质激素或生酮饮食治疗。40例患者有提及预后,23例经药物治疗或手术后得到控制或部分控制,17例发作未控制,以药物难治性癫痫为主。仅1例患者(COL4A1基因c.4380T>G:p.Cys1460Trp变异)于17岁术后突发弥漫性脑血管痉挛、双侧大脑半球广泛梗死,治疗无效死亡。

将本研究3例COL4A1/2基因变异相关发育性癫痫性脑病患者与上述文献报道的41例患儿的临床表型、辅助检查特征进行对比,针对小样本计数资料采用Fisher确切概率法分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义,结果详见表2。统计结果显示,

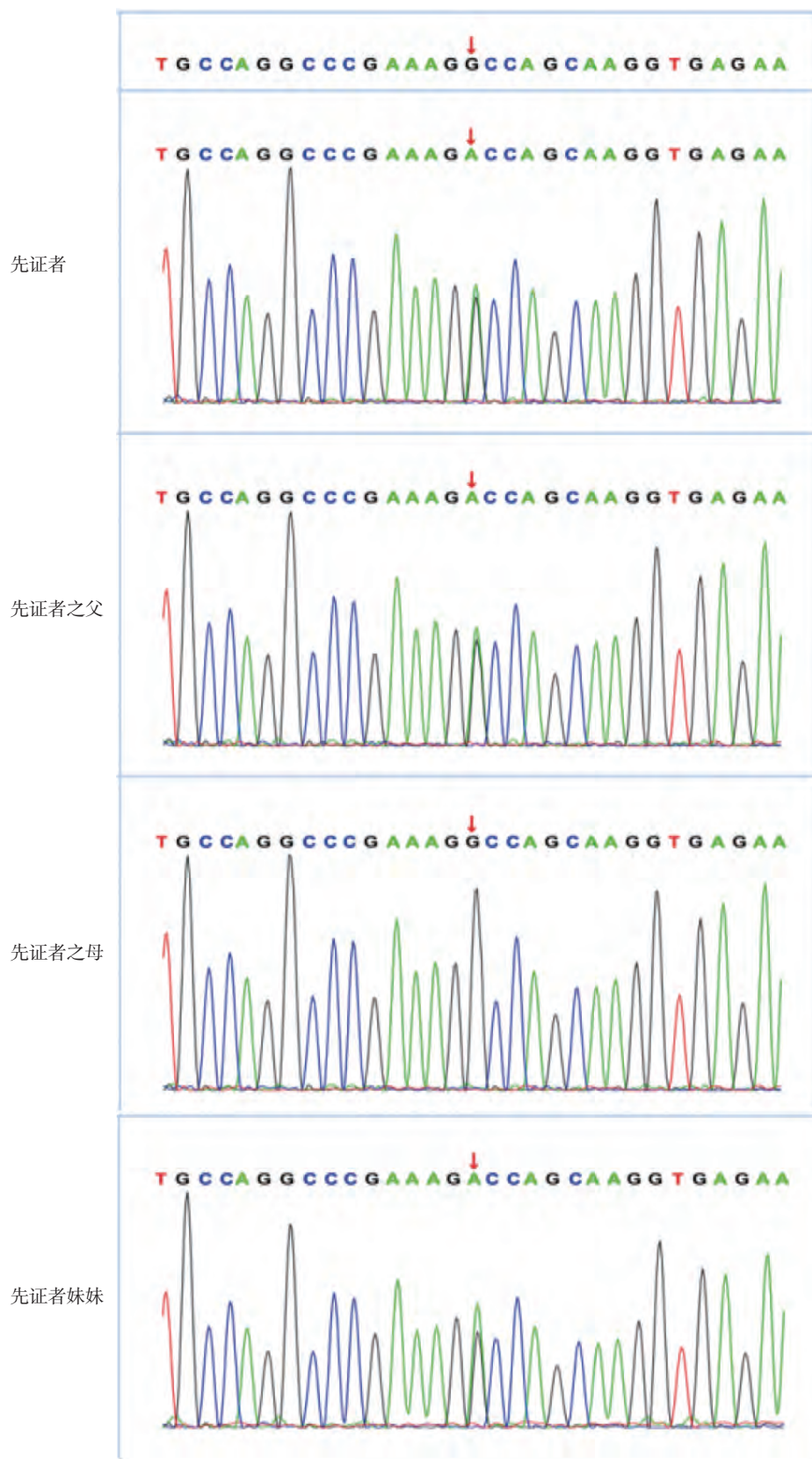


图2 COL4A1 基因杂合错义突变

COL4A1 基因杂合错义突变 c.4142G>A, 氨基酸 p. Gly1381Asp, 父亲及妹妹均为杂合变异, 母亲为野生型

本研究与既往文献报道的疾病核心特征高度吻合。两组患儿发育迟缓/智力低下发生率均为

100%, 完成脑电图检查的患儿均检出异常放电 ($P=1.000$), 癫痫性痉挛发作、小头畸形、肢体瘫

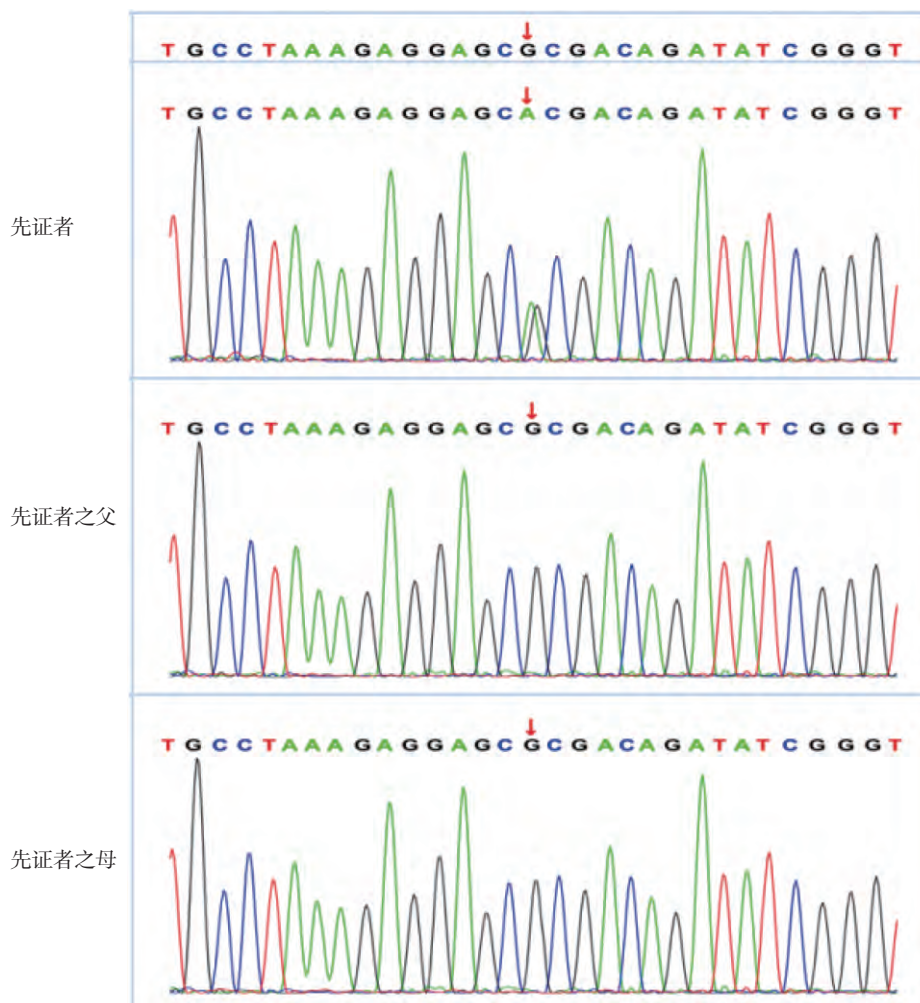


图3 COL4A2基因杂合错义突变

COL4A2 基因杂合错义突变 c.536G>A, 氨基酸 p.Arg179His, 父母均为野生型

痪、眼部异常改变、头颅影像学异常等表型的发生率组间均无统计学差异 ($P>0.05$)。

同时,本研究队列存在显著区别于既往报道的临床特征:患儿肌张力障碍发生率达 66.67% (2/3), 显著高于文献报道的 10.00% (4/40), 差异具有统计学意义 ($P=0.045$); 此外,本研究 33.33% (1/3) 的患儿合并皮肤色素异常,而既往 41 例文献病例中均无该表型报道,组间差异接近统计学检验水准 ($P=0.070$)。详见表 3。

针对 COL4A1/2 相关疾病已有相关的诊断指南^[19], 流程见图 4: 对临床疑似病例先按儿童/胎儿与成人进行人群分层, 符合筛查指征者完善头颅影像、眼科、肾脏、心脏、肌酶学等多系统基线评估, 再通过 COL4A1/2 基因测序或相关疾病基因 panel 检测完成基因确诊, 最终对确诊病例及临床高度疑似病例开展多学科联合管理与规范遗传咨询。

讨论 IV型胶原蛋白是一种多聚体蛋白, 是基底膜中重要的组成成分, 存在于多个器官的基底膜

结构及血管内皮中。位于 13 号染色体的 COL4A1 和 COL4A2 基因受同一启动子调控, 编码 IV 型胶原蛋白的 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 链。2004 年, Gould^[20] 等首次描述了与 13 号染色体 q34 区连锁的常染色体显性遗传性脑穿通畸形家族。随后, 通过观察 COL4A1 变异小鼠因血管基底膜早期破坏导致脑穿通畸形, 确认 COL4A1 变异是该病的病因^[21]。由于 COL4A2 基因与 COL4A1 具有共同功能, 推测 COL4A2 变异可能引发类似表现。2007 年 Favor 等^[22] 描述了 COL4A2 变异动物模型, 该模型表现为眼、脑及肾脏异常。不久后, Verbeek 等^[23] 首次报道了携带 COL4A2 变异的患者。多年来, COL4A1 与 COL4A2 变异相关疾病的谱系不断扩展, 目前已涵盖其他脑血管病变及神经发育障碍疾病 (如皮质发育障碍、脑积水、脑穿通畸形), 以及肾脏、眼部、心脏和骨骼肌等多器官病变^[24]。COL4A1 变异与围产期脑出血和脑穿通畸形相关及 COL4A2 变异与皮质发育畸形相关^[25], 但其表型谱系与发病机制尚未完全阐明。

表 1 41 例 COL4A1/2 基因变异位点及临床特点总结

文献	患者编号	性别	突变基因	突变位点 (氨基酸改变)
1	A-1例	男	COL4A2	c.1148C>T (p.P383L)
	B-1例	女	COL4A2	c.3686G>A (p.G1229D)
	C-1例	男	COL4A2	c.2821G>A (p.G941R)
	D-1例	男	COL4A2	c.536G>A (p.R179H)
	E-1例	女	COL4A2	c.1735C>T (p.R579C)
	F-1例	男	COL4A2	c.1021G>A (p.G341R)
	G-1例	男	COL4A2	c.1838G>T (p.G613V)
	H-1例	男	COL4A2	c.4139G>A (p.G1380D)
2	A-1例	男	COL4A2	c.2972G>A (p.Gly991Glu)
3	A-1例	女	COL4A2	c.2267G>A (p.Gly756Asp)
	B-1例	男	COL4A2	c.2669G>A (p.Gly890Glu)
	C-1例	女	COL4A2	c.3128G>A (p.Gly1043Asp)
	D-1例	男	COL4A2	c.3985G>A (p.G1329R)
	E-1例	女	COL4A2	c.2398G>A (p.Gly800Arg)
	F-1例	女	COL4A2	c.3752G>A (p.Gly1251Glu)
	G-1例	男	COL4A1	c.1802G>C (p.Gly601Ala)
	H-1例	男	COL4A1	c.2008G>A (p.Gly670Arg)
4	A-1例	女	COL4A1	未提及
5	A-1例	男	COL4A1	c.3406+1G>T (剪切变异)
	B-1例	女	COL4A1	c.4088G>A (p.Gly1363Asp)
	C-1例	女	COL4A1	c.2441G>T (p.Gly814Val)
	D-1例	女	COL4A1	c.4738G>A (p.Gly1580Ser)
	E-1例	女	COL4A1	c.2645G>A (p.Gly882Asp)
6	A-1例	未提及	COL4A1	c.2317G>A (p.Gly773Arg)
	B-1例	未提及	COL4A1	c.3307G>A (p.Gly1103Arg)
7	A-1例	男	COL4A1	c.3407G>A (p.Gly1136Asp)
	B-1例	男	COL4A1	c.2555G>A (p.Gly852Asp)
	C-1例	男	COL4A1	c.3054delinsTG TAGAT (p.Leu1018delinsPheValAsp)
	D-1例	男	COL4A1	c.2603_2609delinsATCCTGA (p.Ala868_Gly870delinsAspProGlu)
8	A-1例	女	COL4A1	c.4843G>A (p.Glu1615Lys)
	B-1例	女	COL4A1	c.1835G>A (p.Gly612Asp)
	C-1例	女	COL4A1	c.3556+1G>T (剪切变异)
9	A-1例	男	COL4A1	c.1870G>A (p.Gly624Arg)
10	A-1例	未提及	COL4A1	c.2897G>A (p.Gly966Glu)
11	A-1例	女	COL4A1	c.1084+1G>A
12	A-1例	男	COL4A1	c.4380T>G (p.Cys1460Trp)
13	A-2例	男	COL4A1	c.2662G>A (p.Gly888Arg)
		男	COL4A1	c.2662G>A (p.Gly888Arg)
14	A-1例	女	COL4A1	c.2069G>A (p.G690E)

续表 1

文献	患者编号	性别	突变基因	突变位点 (氨基酸改变)
15	A-1例	女	COL4A1	c.280-1 G>A
	B-1例	女	COL4A1	c.3968G>A (p. Gly1323Asp)

注：1.A、B、C、D、E、F、G、H表示不同家庭，各家庭之间没有亲属关系；2.各数据均来自原始文献，相关数据获取截止至各原始文献数据获取

表 2 41 例 COL4A1/2 基因变异位点及临床特点总结

年龄	癫痫发作年龄	临床特点	发育情况	脑电图	脑头颅核磁
3.5y	3 m	ES	发育迟缓	多灶性异常放电	正常
4 y	4 m	DRE, ES, 肌张力障碍	发育迟缓	多灶性异常放电	脑外间隙增宽
5 y	4 m	DRE, ES	发育迟缓	多灶性异常放电	正常
2 y 2 m	7 m	DRE, ES	发育迟缓	多灶性异常放电	正常
7 y	7 m	DRE, ES	发育迟缓	多灶性异常放电	正常
8 y	8 m	DRE, ES	发育迟缓	多灶性异常放电	正常
3 y 4 m	10 m	DRE, ES	发育迟缓	多灶性异常放电	脑外间隙增宽
18 y	9 m	ES	发育迟缓	多灶性异常放电	正常
40y	出生后即刻发作	DRE, 左下肢轻瘫, 斜视	发育迟缓	左侧棘慢波复合波	脑室扩大
17 m	24 m	DRE	发育迟缓	右侧慢波、棘慢波	脑穿通畸形
17 m	9 m	DRE, ES, MCP	发育迟缓	双侧慢波、棘慢波	脑穿通畸形, 脑室扩大
13 m	10 m	DRE, MCP	发育迟缓	右侧慢波、棘慢波	裂脑畸形, 脑室扩大
16 m	4 m	DRE	发育迟缓	右侧慢波、棘慢波	脑穿通畸形, 脑室扩大
3.7 y	6 m	DRE	发育迟缓	左侧慢波、右侧棘慢波	脑穿通畸形
19 m	16 m	DRE, ES	发育迟缓	右侧慢波、棘慢波	脑穿通畸形、脑室扩大
11 m	7 m	DRE, ES	发育迟缓	左侧慢波、棘慢波	脑穿通畸形、脑室扩大
1 y	4 m	DRE, ES	发育迟缓	左侧慢波、棘慢波	脑穿通畸形, 脑室扩大
6 y 4 m	2 y	DRE, 斜视, 右侧运动忽视	发育迟缓	多灶性异常放电	脑白质异常 / 萎缩、软化, 脑出血
2 y	9 m	DRE, ES, MCP, 肌张力障碍	发育迟缓	高度失律	脑白质异常 / 软化
2 y	6 m	DRE, ES, MCP, 肌张力障碍	发育迟缓	高度失律	脑白质异常 / 软化
1 y	4 m	DRE, ES, MCP, 肌张力障碍	发育迟缓	高度失律	脑白质异常 / 软化
4 y	6 m	DRE, ES, MCP, 左侧轻偏瘫, 眼球右偏	发育迟缓	高度失律	脑室扩大
7 y	未提及	DRE, ES, MCP	发育迟缓	高度失律	脑白质异常 / 软化
未提及	未提及	DRE	未提及	未提及	未提及
未提及	未提及	DRE	未提及	未提及	未提及
18 m	6 m	MCP, 痉挛性瘫痪	发育迟缓	未提及	脑白质异常 / 萎缩, 脑室扩大
18 m	未提及	MCP, 痉挛性瘫痪	发育迟缓	未提及	脑室扩大, 脑白质异常 / 萎缩, 脑钙化
17 y	1 y	MCP, 痉挛性瘫痪	发育迟缓	未提及	脑室扩大, 脑实质破坏, 脑白质异常 / 萎缩, 脑钙化

续表 2

年龄	癫痫发作年龄	临床特点	发育情况	脑电图	脑头颅核磁
17 y	10 m	MCP, 痉挛性瘫痪	发育迟缓	未提及	脑积水, 脑实质破坏, 脑白质异常 / 萎缩
8 y 9 m	出生后 19 d	DRE, 痉挛性瘫痪, Bil. Peters异常, 耳聋, 吞咽困难	智力低下	多灶性异常放电	脑室扩大, 脑穿通畸形, 脑萎缩, 脑钙化, 脑出血, 裂脑畸形
9 y 4 m	出生后 39 d	DRE, ES, 痉挛性瘫痪, 吞咽困难, 视神经萎缩	智力低下	右侧棘慢波	脑室扩大, 脑萎缩, 脑穿通畸形
6 y 8 m	6 月龄	DRE, 痉挛性瘫痪, 先天性白内障, 视神经萎缩	智力低下	高度失律	脑室扩大, 脑出血, 脑穿通畸形, 脑钙化, 脑萎缩
未提及	9 m	DRE, ES	发育迟缓	癫痫样放电	脑室扩大
未提及	小于等于3y	DRE	发育迟缓	癫痫样放电	正常
30 m	2 m	DRE, ES	发育迟缓	多灶性异常放电	脑白质异常, 脑穿通畸形
17y, 术后死亡	新生儿期	DRE, 左侧偏瘫, 左侧偏盲	发育迟缓	癫痫样放电	脑室扩大, 脑白质异常/萎缩
6 y	婴儿期	早期惊厥发作, 四肢轻瘫	发育迟缓	未提及	脑白质异常, 脑软化
6 y	婴儿期	早期惊厥发作	发育迟缓	未提及	脑白质异常
4-19 y	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及
1 y 9 m	6m	DRE, ES, MCP	发育迟缓	高度失律	脑室扩大
1 y 9 m	9m	DRE, ES, MCP, 双眼视盘小	发育迟缓	高度失律	脑室扩大, 脑白质异常/萎缩

注: 1.d: day, 天; m: month, 月; y: year, 岁。2. DRE: Drug-Resistant Epilepsy, 药物难治性癫痫; ES: Epileptic Spasms, 癫痫性痉挛发作; MCP: Microcephaly, 小头畸形

表 3 本研究 3 例患者与文献 41 例 COL4A1/2 基因变异患儿临床对比

临床特点/检查结果	本研究组 (n=3)	文献对照组 (n=41)	P值
发育迟缓/智力低下	3/3	41/41	1.000
ES	2/3	22/40	0.425
MCP	0/3	13/40	0.329
肢体瘫痪	0/3	11/40	0.402
眼部异常改变	0/3	7/40	0.579
肌张力障碍	2/3	4/40	0.045
皮肤色素异常	1/3	0/40	0.070
脑头颅核磁正常	1/2	7/38	0.328
脑室扩大/脑白质异常/脑穿通畸形	1/2	33/38	0.262
脑电异常放电	3/3	32/32	1.000

注: 采取Fisher精确检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义

位于 13 号染色体长臂 34 区 (13q34) 的 COL4A1 基因突变已被确认为导致人类多系统病变的病因, 这些病变可发生于任何年龄段, 累及大脑、眼部、肾脏、肌肉及其他器官。尽管 COL4A1 基因突变遵循常染色体显性遗传模式, 但其临床表现的严重程度差异显著, 从无症状病例到严重的神经系统后遗症均有发生, 表现为外显率不全。该变异的常见神经系统并发症包括脑出血、脑梗死、癫痫和白质脑

病^[26-28]。本研究中患儿 1 为发育性癫痫性脑病, 但家系中其妹妹智力低下、发育落后, 其父亲有“弱精症”, 3 人携带同样变异位点, 均发现 COL4A1 基因杂合错义突变 c.4142G>A, Gly1381Asp, 但表型不同, 考虑该基因存在外显率不全, 表型多变, 与文献中报道符合。本例患儿行颅脑磁共振平扫示双侧侧脑室周围异常信号, 考虑脑发育不良、髓鞘延迟。有研究指出 COL4A1 基因突变可能导致

儿童期后进行性脑萎缩^[10]，由于 COL4A1/COL4A2 是子痫前期的母源易感基因之一，母体子宫中表达的突变可能进一步增加产前脑并发症风险，进而加重疾病严重程度^[24]。

目前已知的 COL4A1 基因突变超过 50 种，主要为错义突变。胶原蛋白的 α 链包含一个 N 端结构域 (7S)、一个含有保守重复序列 Gly-Xaa-Yaa 的三螺旋结构域 (THR)，以及一个 C 端非胶原蛋白结构域 (NC1)。COL4A1 基因变异，尤其是 Gly-Xaa-Yaa 重复序列中的甘氨酸变异，可导致无脑畸形和严重脑室扩大^[29]。脑积水性无脑畸形是一种罕见的大脑半球缺失，并被脑内充满液体的囊肿所替代^[30]。此外，还有文献报道了一例闭锁性脑膨出伴 COL4A1 基因变异，这在 COL4A1 基因变异的临床表现中非常少见。神经嵴的迁移与退行性病变被认为是闭锁性脑膨出的起源，而 COL4A1 与神经胚形成过程相关，不同的细胞黏附分子参与其中^[9]。目前已有研究提出了两种机制：(1) 血管基底膜脆弱性导致出血和微出血，进而造成中枢神经系统损伤；(2) 胎儿期神经元迁移和皮质组织形成过程中软脑膜基底膜功能受损，这与神经表型及癫痫的发生发展相关^[31]。本例患儿左侧腰部可见大小约 5*6cm 咖啡色斑块，全身散在青色斑记。目前报道 COL4A1 基因变异伴随的皮肤色素异常较少，其病理机制可能是 COL4A1 突变破坏基底膜完整性，影响黑素细胞微环境、迁移及黑素传递，间接导致色素异常，可为临床诊疗提供线索。尽管这些研究报告了 COL4A1 变异及其表型表达，但目前尚未发现明确的基因型-表型相关性。因此，为阐明 COL4A1 相关疾病的潜在致病机制及临床预后，需纳入具有不同神经学特征的患者，以进一步评估其临床特征和基因型。

本例报道中患儿 2，足月剖宫产娩出，出生体重 3400g，出生史无异常，母孕期间无异常，父母体健，无类似疾病家族史。生后患儿生长发育较同龄儿明显落后。生后 2 月龄时无诱因出现抽搐，行头颅核磁检查提示正常，脑电图提示高度失律。经治疗发作控制后定期随访，目前 2 年余无发作。COL4A2 变异患者中最常见的表现包括脑出血、脑穿通畸形、白质脑病和颅内动脉瘤，发病时间跨度可从产前到成年期。相较于 COL4A1 基因变异，COL4A2 基因变异表型较轻甚至无症状。因 COL4A2 α 2 链的表达水平较低，故推测 COL4A2 基因变异可能导致较轻表型^[4]。本研究回顾文献中的 41 例患儿，其

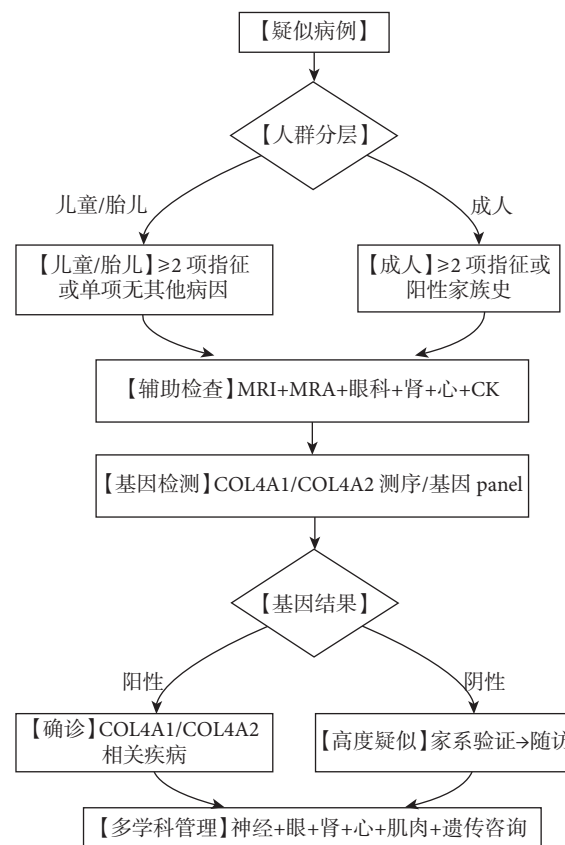


图 4 COL4A1/2 相关疾病诊疗流程

中 COL4A1 基因变异占比更高 (63.41%)，所有报道的患者均出现发育迟缓或智力障碍。COL4A1 基因变异平均癫痫发作年龄约为 8.7 个月，多数为药物难治性癫痫。神经影像学检查以脑白质异常、脑穿通畸形、脑室扩大多见。部分药物治疗效果差的患儿，经术前评估后行外科手术治疗有效。其中 8 例患者明确接受癫痫手术治疗，7 例无癫痫复发，1 例术后死亡。COL4A2 基因变异平均癫痫发作年龄为 8.1 个月，同样表现为药物难治性，其中 5 例患者明确接受癫痫手术治疗，4 例无癫痫复发，1 例复发后再手术发育改善。41 例患者有报道预后，总体预后差，23 例经药物治疗或手术后癫痫发作得到改善控制，17 例发作未控制。仅 1 例患者 (COL4A1 基因 c.4380T>G: p.Cys1460Trp 变异) 于 17 岁术后突发弥漫性脑血管痉挛、双侧大脑半球广泛梗死，治疗无效死亡。

COL4A1 和 COL4A2 突变导致脑损伤的致病机制最常见的是生发基质出血，进而引发深静脉梗死伴组织坏死及脑室积液。这些病变可能出现在妊娠晚期、分娩期间或出生后不久^[4]。有学者提出，尽管该突变可能破坏凝血功能，但 COL4A1 突变患者在婴儿期后发生脑出血或缺血性卒中的风险较低^[24]。COL4A1 基因编码 IV 型胶原的 α 链，其突变

会改变胶原的构象,导致血管壁中胶原沉积受损,使基底膜变弱、血管壁完整性丧失以及血脑屏障通透性增加导致小血管病(SVD)^[32]。妊娠中期末或妊娠早期发生的白质SVD与早产儿脑穿通畸形相关。该机制亦与白质脑病相关,后者发生率高达63.5%的成年患者^[33-34]。Nandeesh等^[35]报道了一例伴有COL4A1基因突变的脑白质病尸检病例,其脑部多部位可见出血性病变。组织学检查显示小口径血管增厚;免疫组织化学与电子显微镜检查证实IV型胶原 $\alpha 1$ 亚基导致基底膜破坏与碎片化。在携带COL4A1基因突变的患者中,白质脑病表现为流体衰减反转恢复磁共振成像上弥漫性白质高信号强度^[36]。脑萎缩的一种可能机制是SVD,尽管这些病变均未在白质中显示高信号强度,且萎缩现象同时出现在白质和皮质中。COL4A1基因变异与内质网应激相关,该应激由错误折叠的COL4A1蛋白积累所诱导,激活凋亡通路^[37, 38]。ER应激可致病性地诱导COL4A1突变小鼠肾髓质萎缩性改变^[39],也可能是导致患者大脑皮质和白质弥漫性萎缩的机制。

本文中报道的患儿1为33周+4d剖宫产娩出,出生体重2 020g。COL4A1基因变异是导致脑部弥漫性小血管病的致病原因,目前尚无特效疗法。因此,为避免围产期出血,应考虑剖宫产而非阴道分娩,但需注意手术可能增加携带COL4A1变异患者发生颅内出血的风险^[13]。在治疗上,有文献报道一名COL4A1变异患者接受完全胼胝体切开术时未出现颅内出血或其他围手术期并发症,表明对COL4A1变异患者实施癫痫手术可能并非绝对禁忌症,应权衡患者的风险与获益,并尽量减少皮质切除范围以降低出血并发症的风险^[16]。切除性癫痫手术可获得极佳疗效,对于携带COL4A1基因变异的患者亦适用,该手术方式较既往采用的更激进的手术方案(如半球切除术)更具侵入性优势^[13]。脑穿通畸形通常表现为婴儿期偏瘫伴智力障碍和癫痫发作,多数病例可通过药物治疗控制^[40]。对于部分难治性癫痫病例,功能性半球切除术是首选治疗方案。首例在癫痫性脑病伴新生COL4A1变异患者中成功实施功能性半球切除术治疗的病例表明对于携带新生COL4A1变异的癫痫性脑病患者,功能性半球切除术可能是一种有效的治疗选择。当患者出现不明原因的神经系统表型(如轻度偏瘫)时,合并脑穿通畸形或早期出血性卒中,应进行COL4A变异检测,对治疗、预后评估和遗传咨询具有重要作用^[16]。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 韩雨、俞珞彬、姚灵、罗淑珍、周有峰、胡春辉对研究设计、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 Jamshid K, Vadim P, Hudson BG. Mammalian collagen IV. Microscopy research and technique, 2008, 71(5): 357-370.
- 2 Gasparini S, Balestrini S, Saccaro LF, *et al.* Multiorgan manifestations of COL4A1 and COL4A2 variants and proposal for a clinical management protocol. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 2024, 196(4): e32099.
- 3 Hu C, Liu D, Wang H. Col4a2 Mutations Contribute to Infantile Epileptic Spasm Syndrome and Neuroinflammation. Int J Med Sci, 2024, 21(9): 1756-1768.
- 4 Neri S, Ferlazzo E, Africa E, *et al.* Novel COL4A2 mutation causing familial malformations of cortical development. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(2): 898-905.
- 5 Shi J, Lin J, Bai J, *et al.* Phenotype and surgical management of drug-resistant epilepsy in patients with COL4A1 and COL4A2 variants. Epilepsia Open, 2025, 10(3): 725-735.
- 6 Wang QH, Zou LP, Zhang MN, *et al.* Phenotypic characterization of COL4A1-related West syndrome. Epilepsy Res, 2020, 164: 106349.
- 7 Papandreou A, Tisdall MM, Chong WK, *et al.* COL4A1 mutations should not be a contraindication for epilepsy surgery. Childs Nerv Syst, 2014, 30(8): 1467-1469.
- 8 Becker LL, Makridis KL, Abad-Perez AT, *et al.* The importance of routine genetic testing in pediatric epilepsy surgery. Epilepsia Open, 2024, 9(2): 800-807.
- 9 Nishimura N, Kumaki T, Murakami H, *et al.* Expanding the phenotype of COL4A1-related disorders—Four novel variants. Brain Dev, 2020, 42(9): 639-645.
- 10 Nakamura Y, Okanishi T, Yamada H, *et al.* Progressive cerebral atrophies in three children with COL4A1 mutations. Brain Dev, 2021, 43(10): 1033-1038.
- 11 Duc NM, Thu NTM, Bui CB, *et al.* Genotype and phenotype characteristics of West syndrome in 20 Vietnamese children: Two novel variants detected by next-generation sequencing. Epilepsy Res, 2023, 190: 107094.
- 12 Rim JH, Kim SH, Hwang IS, *et al.* Efficient strategy for the molecular diagnosis of intractable early-onset epilepsy using targeted gene sequencing. BMC Med Genomics, 2018, 11(1): 6.
- 13 Fearn N, Wagner M, Borggräfe I, *et al.* Good outcome of resective epilepsy surgery in a 1-year-old child with drug-resistant focal epilepsy with a novel pathogenic COL4A1 mutation. Neuropediatrics, 2024, 55(4): 255-259.
- 14 Morsi A, Maldonado A, Lal D, *et al.* Vasospasm following hemispherectomy: a case report of a novel complication. World Neurosurg, 2020, 137: 357-361.
- 15 Giorgio E, Vaula G, Bosco G, *et al.* Two families with novel missense mutations in COL4A1: When diagnosis can be missed. J Neurol Sci, 2015, 352(1-2): 99-104.
- 16 Hino-Fukuyo N, Kikuchi A, Iwasaki M, *et al.* Dramatic response after functional hemispherectomy in a patient with epileptic

- encephalopathy carrying a de novo COL4A1 mutation. *Brain Dev*, 2017, 39(4): 337-340.
- 17 Salinas V, Martínez N, Maturo JP, *et al*. Clinical next generation sequencing in developmental and epileptic encephalopathies: Diagnostic relevance of data re-analysis and variants re-interpretation. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(12): 104363.
- 18 张鹏, 王秋红, 邹丽萍, 等. COL4A1/COL4A2基因变异相关婴儿痉挛症的临床特点及预后. *解放军医学院学报*, 2021, 42(06): 601-607.
- 19 Tambala D, Vassar R, Snow J, *et al*. COL4A1 and COL4A2-related disorders: Clinical features, diagnostic guidelines, and management. *Genet Med*, 2025, 27(9): 101514.
- 20 Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, *et al*. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science*, 2005, 308: 1167-1171.
- 21 Aguglia U, Gambardella A, Breedveld GJ, *et al*. Suggestive evidence for linkage to chromosome 13qter for autosomal dominant type 1 porencephaly. *Neurology*, 2004, 62: 1613-1615.
- 22 Favor J, Gloeckner CJ, Janik D, *et al*. Type IV procollagen missense mutations associated with defects of the eye, vascular stability, the brain, kidney function and embryonic or postnatal viability in the mouse, *Mus musculus*: an extension of the Col4a1 allelic series and the identification of the first two Col4a2 mutant alleles. *Genetics*, 2007, 175: 725-736.
- 23 Verbeek E, Meuwissen ME, Verheijen FW, *et al*. COL4A2 mutation associated with familial porencephaly and small-vessel disease. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20: 844-851.
- 24 Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, *et al*. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology*, 2018, 91: e2078-e2088.
- 25 Yaramis A, Lochmüller H, Töpf A, *et al*. COL4A1-related autosomal recessive encephalopathy in 2 Turkish children. *Neurology Genetics*, 2020, 6: e392.
- 26 Jeanne M, Gould DB. Genotype-phenotype correlations in pathology caused by collagen type IV alpha 1 and 2 mutations. *Matrix Biol*, 2017, 57-58: 29-44.
- 27 Labelle-Dumais C, Schuitema V, Hayashi G, *et al*. COL4A1 mutations cause neuromuscular disease with tissue-specific mechanistic heterogeneity. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(5): 847-860.
- 28 Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, *et al*. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med*, 2015, 17(11): 843-853.
- 29 Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, *et al*. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol*, 2012, 73: 48-57.
- 30 Dublin AB, French BN. Diagnostic image evaluation of hydranencephaly and pictorially similar entities, with emphasis on computed tomography. *Radiology*, 1980, 137: 81-91.
- 31 Körber-Rosso I. Epilepsy in patients carrying COL4A1/COL4A2 mutations with focus on neuroimaging, epilepsy surgery and histology: München. Ludwig-Maximilians-Universität (Dissertation, LMU München), 2021: 1-109.
- 32 Marini S, Anderson CD, Rosand J. Genetics of cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2020, 51: 12-20.
- 33 Hagel C, Groden C, Niemeyer R, *et al*. Subcortical angiopathic encephalopathy in a German kindred suggests an autosomal dominant disorder distinct from CADASIL. *Acta Neuropathol*, 2004, 108: 231-240.
- 34 Aygnac X, Carra-Dalliere C, Menjot de Champfleury N, *et al*. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain*, 2015, 138: 284-292.
- 35 Nandeesh BN, Bindu PS, Narayanappa G, *et al*. Cerebral small vessel disease with hemorrhagic stroke related to COL4A1 mutation: A case report. *Neuropathology*, 2020, 40(1): 93-98.
- 36 Van Agtmael T, Schlotzer-Schrehardt U, McKie L, *et al*. Dominant mutations of Col4a1 result in basement membrane defects which lead to anterior segment dysgenesis and glomerulopathy. *Hum Mol Genet*, 2005, 14: 3161-3168.
- 37 Jones FE, Bailey MA, Murray LS, *et al*. ER stress and basement membrane defects combine to cause glomerular and tubular renal disease resulting from Col4a1 mutations in mice. *Dis Model Mech*, 2016, 9: 165-176.
- 38 Jones FE, Murray LS, McNeilly S, *et al*. Sodium phenylbutyric acid has both efficacy and counterindicative effects in the treatment of Col4a1 disease. *Hum Mol Genet*, 2019, 28: 628-638.
- 39 Shah S, Ellard S, Kneen R, *et al*. Childhood presentation of COL4A1 mutations. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54: 569-574.
- 40 Gould B D, Phalan C F, Breedveld JG, *et al*. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science*, 2005, 308(5725): 1167-1171.

收稿日期: 2026-03-27 修回日期: 2026-05-06

• 病例分析 •

急性镉中毒致癫痫持续状态一例

安晓霞¹, 史静², 史晨乐¹, 王江平², 王晓龙², 陈烜², 周峰^{1,2}

1. 长治医学院 (长治 046013)

2. 北京大学第一医院太原医院 (太原市中心医院) 神经内科 (太原 030009)

【关键词】 镉中毒; 癫痫持续状态; 铁死亡; 海马萎缩; 认知功能障碍

镉是一种有毒、非必需过渡金属。研究表明, 镉可通过诱导氧化应激、神经炎症和细胞凋亡等多重机制产生神经毒性^[1]。此外, 镉会导致神经元死亡和认知功能下降, 在阿尔兹海默症、帕金森等神经退行性疾病中尤为突出^[2, 3]。已有数据分析显示镉暴露与癫痫发作存在关联, 可能涉及铁死亡等代谢途径。然而, 目前对镉导致癫痫发作的研究仍相对不足, 未受到足够重视^[4]。文章报道 1 例镉中毒诱发癫痫持续状态患者的诊疗经过, 以提高临床对重金属中毒相关癫痫的识别能力。该研究获得医院伦理审核批准 (LL-202403080006) 及患者知情同意。

病例资料 患者, 男, 28 岁, 因“发作性意识丧失伴四肢抽搐 1 次”入院。入院前 4 天因肩背痛服用中药 (成分不详), 每次服药后约 10 分钟出现头晕、恶心、呕吐。入院当日服药后症状再现, 睡眠中干呕 10 余次后突发四肢强直阵挛发作伴意识丧失, 持续约 4 分钟。既往体健, 发病前 1 周有发热史; 吸烟 8 年 (10 支/日), 间断饮酒 1 年, 未戒。否认癫痫家族史。神经系统查体未见阳性体征。入院后再次出现全面强直阵挛性癫痫持续状态, 予地西泮 20 mg 静推后终止。脑脊液检查示糖轻度升高 (5.10 mmol/L), 病原学二代测序及 24 项自身免疫性脑炎抗体 (CBA+TBA) 脑脊液及血清均阴性。头颅 MRI 示右侧海马萎缩 (II 级) (图 1), 增强未见异常; 脑电图示背景节律减慢 (图 2); MMSE 量表: 25 分 (时间定向-2, 回忆-3); MoCA 量表: 18 分 (视空间与执行-1, 画钟-1, 命名-1, 语言-1, 抽象-1, 延迟回忆-5, 时间定向-2); 全血重金属检测示镉 103 nmol/L (↑) (图 3), 确诊为急性镉中毒、中毒性脑病、急性症状性癫痫发作伴认知障碍。经停用可疑药物, 予丙戊酸钠抗癫痫及改善

认知治疗后, 癫痫发作控制, 认知功能显著改善。出院随访: 于职业病医院复查尿镉正常 (图 4), 认知功能恢复正常: MMSE 量表: 30 分; MoCA 量表: 29 分 (延迟回忆-1)。本例提示, 对于不明原因癫痫发作伴认知障碍患者, 应详细询问用药史及毒物接触史, 必要时完善重金属检测以明确病因。

讨论 癫痫是一种由多种危险因素和诱发因素共同作用所致的疾病。重金属中毒即为重要诱发因素。已有研究表明: 铅、汞、镉等重金属可透过血脑屏障, 干扰神经递质平衡、诱导氧化损伤及细胞凋亡, 增加癫痫发作风险^[5, 6]; 母亲妊娠期暴露于镉可干扰胎儿神经发育, 与胎儿远期癫痫发病率显著相关^[7]。镉暴露诱发癫痫发作主要通过: 抑制脂质过氧化物的清除; 干扰铁的吸收、转运及储存; 抑制 Nrf2-抗氧化反应元件 (ARE) 信号通路, 削弱细胞抗氧化防御能力, 进而激活谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 依赖的铁死亡程序实现。在癫痫小鼠模型中, 镉暴露已被证实可通过上述机制加重癫痫发作的严重程度及频率^[4]。

镉的主要暴露途径包括: 职业接触、日常生活摄入以及烟草吸入^[8]。在非吸烟人群中, 血镉水平通常为 0.1 ~ 0.8 μg/L。而长期吸烟者血镉浓度可达 1 ~ 4 μg/L, 约为非吸烟者的 2 倍。正常血镉浓度的安全上限为 <5 μg/L, 当浓度大于 50 μg/L 时即会出现急性中毒症状^[9, 10]。本例患者血液中镉浓度为 103 nmol/L (换算为质量浓度约为 11.5 μg/L), 超出安全上限, 且显著高于单纯吸烟所致水平。结合患者异常服药史, 高度怀疑其服用的中药制剂重金属超标。因现实条件限制, 未能获取中药样本进行成分验证, 无法强化现有证据链。

慢性镉中毒主要损伤肾脏和骨骼, 急性食入性镉中毒则以消化道症状为主 (如剧烈呕吐、腹痛、腹泻), 严重者可致休克甚至死亡^[11]。本例患者急性起病, 以癫痫持续状态及显著消化道症状为主要



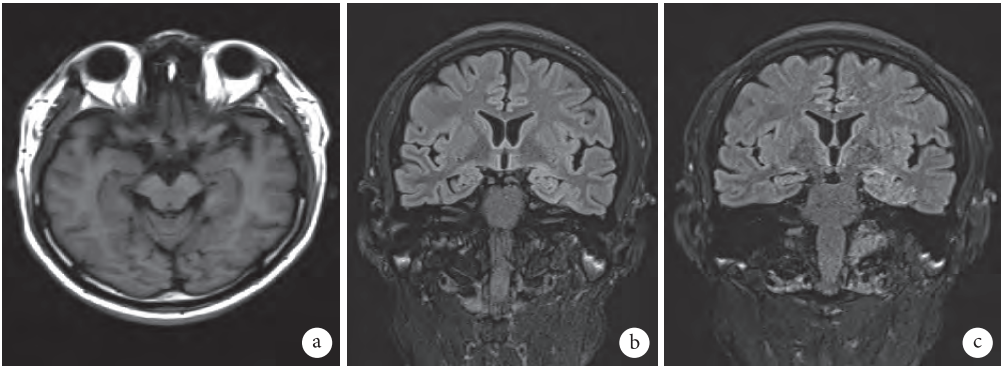


图1 患者头部MRI

a. 头MRI平扫：T1可见右侧海马欠饱满；b, c. 海马薄层扫描：T2、FLAIR提示右侧海马萎缩（Ⅱ级）

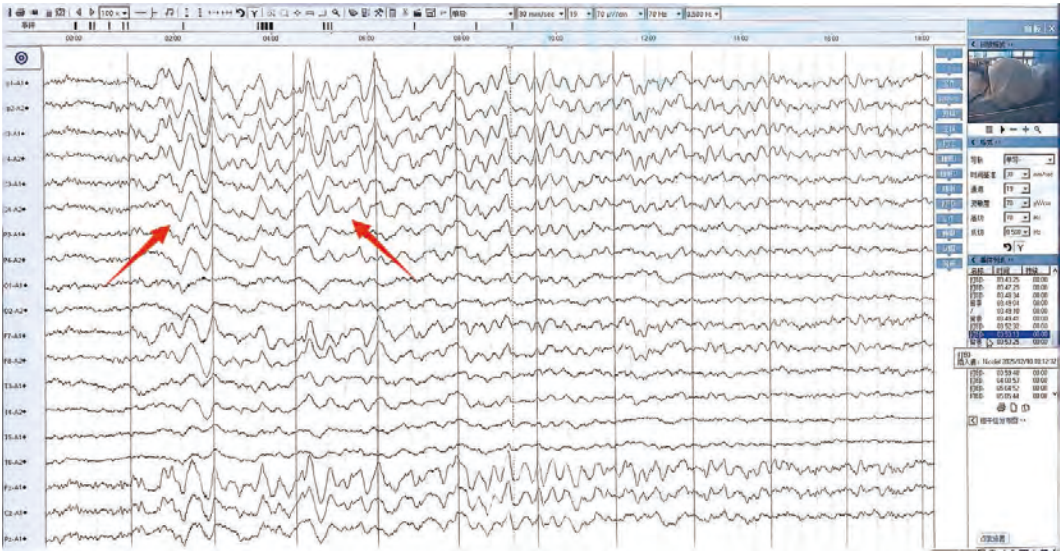


图2 患者脑电图

20小时 EEG 诊断：异常脑电图；背景中度异常：较多δ波或活动（箭头示δ波放电）

项 目	检测方法	结 果	单 位	提示	参考区间
血重金属15项套餐					
锂 (Li)	电感耦合等离子体 质谱法	37.44	μ g/L		<40.00
铅 (Pb)	电感耦合等离子体 质谱法	90.90	μ g/L		<240.00
银 (Ag)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.87	μ g/L		<2.00
铊 (Tl)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.20	μ g/L		<2.00
镉 (Cd)	电感耦合等离子体 质谱法	103.00	nmol/L	↑	<22.20
钴 (Co)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.20	μ g/L	↓	0.20-1.00
镍 (Ni)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.04	μ mol/L	↓	0.04-0.17
铬 (Cr)	电感耦合等离子体 质谱法	<2.00	μ g/L	↓	2.00-30.00
锰 (Mn)	电感耦合等离子体 质谱法	185.40	nmol/L		90.00-360.00
铍 (Be)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.20	μ g/L		<1.00
钡 (Ba)	电感耦合等离子体 质谱法	<5.00	μ g/L		<37.00
铟 (In)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.20	μ g/L		<2.50
钨 (W)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.20	μ g/L		<2.00
铋 (Bi)	电感耦合等离子体 质谱法	<0.50	μ g/L		<2.00
锗 (Ge)	电感耦合等离子体 质谱法	1.24	μ g/L		<90.00

图3 重金属检测结果

检验报告单【门诊】									
报告时间: 2026-01-09 14:35:33					共1页 第1页				
ID号:		门诊号:		开单者:		开单时间: 2026-01-04 15:01:00			
姓名:		样本号:		检验者:		采样时间: 2026-01-04 15:11:00			
性别: 男 年龄: 28岁		样本种类: 尿		审核者:		接标时间: 2026-01-09 8:00:00			
备注: 正常		开单科室: 职业病中毒科				检验时间: 2026-01-09 8:10:00			
临床诊断: 镉中毒(?)									
行	项目名称	检验结果	参考值	单位	行	项目名称	检验结果	参考值	单位
1	尿镉 (Cd)	0.64	<5	umol/molCr					

图 4 出院 23 天后尿镉水平

表现, 结合其异常服药史, 符合急性食入性镉中毒的临床特征。

镉暴露与认知功能障碍及海马损伤密切相关, 但目前研究多聚焦于其分子机制, 针对镉暴露所致海马萎缩的影像学特征研究不足^[12, 13]。癫痫发作可导致继发性海马萎缩, 海马萎缩又可作为癫痫发生的结构性病理基础, 二者存在双向因果关系^[14, 15]。本例患者既往无癫痫病史, 结合其急性镉暴露史, 考虑发病机制为: 海马萎缩这一结构性异常降低了癫痫发作阈值, 在此背景下, 急性镉暴露进一步破坏血脑屏障、诱发神经炎症及电解质紊乱, 最终触发了癫痫持续状态的发生及认知功能的损伤。

综上所述, 镉中毒是诱发癫痫发作的重要可干预因素。对于以癫痫发作入院的患者, 应详细询问病史, 将重金属中毒纳入鉴别诊断, 必要时完善血镉、尿镉检测, 以实现早期识别和针对性干预。

本病例中镉中毒与癫痫发作的因果关系主要基于时间关联性、血镉显著升高、脑电图、经治疗后症状缓解等证据, 具有明显的局限性: ① 中药成分未明确验证, 因果链证据不充分; ② 患者海马萎缩的形成机制及时间窗与本次急性暴露的关联尚不明确; ③ 本例患者出院后未复查头颅 MRI, 无法动态观察右侧海马萎缩的演变情况; ④ 本例为个案报道, 缺乏对照及大样本验证, 无法确定镉中毒致癫痫的确切发生率及危险因素权重; ⑤ 患者血镉浓度低于急性中毒阈值 (50 μg/L), 提示可能存在个体敏感性差异、检测时机因素或联合暴露效应, 需进一步探讨。本病例作为罕见临床表型报道, 旨在为临床医生提供诊疗参考, 其确切病理生理机制有待更多病例积累和基础研究阐明。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

作者贡献声明 安晓霞、史静、史晨乐、王江平、王晓龙、陈烜、周峰对研究设计、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 Arruebarrena MA, Hawe CT, Lee YM, *et al.* Mechanisms of cadmium neurotoxicity. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23).

2 Wang B, Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 898034.

3 黎婵华, 罗京京, 彭健超, 等. 铅和镉单独或联合暴露致中枢神经毒性及机制研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(6): 446-455.

4 Chang Y, Jiang X, Dou J, *et al.* Investigating the potential risk of cadmium exposure on seizure severity and anxiety-like behaviors through the ferroptosis pathway in epileptic mice: an integrated multi-omics approach. *J Hazard Mater*, 2024, 480: 135814.

5 Trinko E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 4): 127-138.

6 Rubinos C. Emergent Management of Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis)*, 2024, 30(3): 682-720.

7 Lee KS, Min WK, Choi YJ, *et al.* The effect of maternal exposure to air pollutants and heavy metals during pregnancy on the risk of neurological disorders using the national health insurance claims data of South Korea. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(5): e15887.

8 Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, *et al.* The effects of cadmium toxicity. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(11): 156-163.

9 Järup L, Berglund M, Elinder CG, *et al.* Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*, 1998, 24(Suppl 1): 1-51.

10 Wróblewski K, Wojnicka J, Tutka P, *et al.* Measurements of cadmium levels in relation to tobacco dependence and as a function of cytosine administration. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1883.

11 Andujar P, Bensefa-Colas L, Descatha A. Acute and chronic cadmium poisoning. *Rev Med Interne*, 2010, 31(2): 107-115.

12 Al-Hashem FH, Bashir SO, Dawood AF, *et al.* Vanillylacetone attenuates cadmium chloride-induced hippocampal damage and memory loss through up-regulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 gene and protein expression. *Neural Regen Res*, 2024, 19(12): 2750-2759.

13 Wang H, Abel GM, Storm DR, *et al.* Cadmium exposure impairs adult hippocampal neurogenesis. *Toxicol Sci*, 2019, 171(2): 501-514.

14 García-Fiñana M, Denby CE, Keller SS, *et al.* Degree of hippocampal atrophy is related to side of seizure onset in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(5): 1046-1052.

15 Nam H, Lee SK, Chung CK, *et al.* Incidence and clinical profile of extra-medial-temporal epilepsy with hippocampal atrophy. *J Korean Med Sci*, 2001, 16(1): 95-102.

收稿日期: 2026-03-24 修回日期: 2026-06-15