

儿童岛叶癫痫的特点与立体定向脑电图引导下射频热凝毁损的有效性及安全分析



张洪伟, 耿贵富, 高在芬, 陈传美, 孟尧, 胡万冬, 张欢, 史建国, 刘勇

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院) 癫痫中心(济南 250022)

【摘要】 目的 探讨儿童岛叶癫痫的特点和立体定向脑电图(Stereotactic-electroencephalogram, SEEG)引导下射频热凝毁损技术(Radiofrequency thermocoagulation, RF-TC)在儿童药物难治性岛叶癫痫治疗中的有效性和安全性。方法 回顾性分析2021年1月—2022年5月山东大学附属儿童医院癫痫中心收治的7例经SEEG证实的岛叶癫痫患儿的临床资料,其中男3例、女4例,平均年龄(6.6±3.5)岁。所有患儿均接受I期无创术前评估,并SEEG电极置入并进行视频脑电监测。根据SEEG结果和影像结果确定毁损触点,利用电极触点进行热凝毁损。分别于术后3、6、12、18个月对患儿进行门诊复查或电话随访。采用Engel分级标准评估临床疗效,同时记录并发症情况。结果 6例(6/7)以夜间癫痫发作为主,4例(4/7)表现为过度运动或复杂运动发作;3例(3/7)表现为局灶性强直发作;仅1例患儿有先兆。7例患儿头皮脑电图间期均提示与手术侧别一致:6例为围外侧裂区分布,1例局限于颞区。4例磁共振成像阴性,2例灰白质交界不清;1例岛叶皮质增厚。7例患儿完成了电极置入,均完成半年以上随访,随访时间为6.0~22.0(12.3±5.3)个月。至末次随访,7例患儿中,5例癫痫发作完全消失(Engel Ia级),2例术后仍有发作,术后未出现远期并发症。结论 儿童岛叶癫痫先兆少见,运动症状突出,头皮脑电图以围外侧裂区分布为主,SEEG引导下RF-TC治疗儿童药物难治性岛叶癫痫的安全性和有效性均较好。

【关键词】 儿童; 岛叶癫痫; 立体定向脑电图; 定向毁损

The characteristics of insular epilepsy in children and analysis of the efficacy and safety of radiofrequency thermocoagulation guided by Stereotactic electroencephalogram

ZHANG Hongwei, GENG Guifu, GAO Zaifen, CHEN Chuanmei, MENG Yao, HU Wandong,
ZHANG Huan, SHI Jianguo, LIU Yong

Epilepsy Center, Children's Hospital Affiliated to Shandong University (Jinan Children's Hospital), Jinan 250022, China

Corresponding author: LIU Yong, Email: etyliyuyong@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of Stereotactic electroencephalogram (SEEG)-guided Radiofrequency-thermocoagulation (RF-TC) in the treatment of refractory insular epilepsy in children. **Methods** The clinical data of 7 children with SEEG-confirmed insular epilepsy admitted to the Epilepsy Center of the Children's Hospital Affiliated to Shandong University from January 2021 to May 2022, were retrospectively analyzed (3 males and 4 females; average age, 6.6±3.5 years). All patients underwent stage I pre-operative evaluation, and were implanted with SEEG electrodes for video EEG monitoring. The radiofrequency thermocoagulation contacts were determined according to SEEG and imaging results, and radiofrequency thermocoagulation was performed via electrode contacts. The patients were followed up at 3, 6, 12 and 18 months after operation by outpatient review or via telephone interview. The clinical efficacy was evaluated by Engel classification and complications were recorded. **Results** Six cases (6/7) were characterized by nocturnal seizures, and four cases (4/7) exhibited hypermotor or complex motor seizures. Three cases (3/7) showed focal ankylosis; only 1 patient had aura. All of the 7 cases showed interictal scalp EEG consistent with the

DOI: 10.7507/2096-0247.202211009

基金项目: 2022年济南市卫生健康委员会科技计划项目(2022-1-50)

通信作者: 刘勇, Email: etyliyuyong@163.com

side of surgery: 6 cases showed distribution in the perilateral fissure region, and 1 case showed confinement to the temporal region. In MRI, 4 cases showed negative signal, 2 cases showed unclear gray-white matter boundary, and 1 case showed thickening of the insular cortex. All of the 7 patients received electrode implantation and completed follow-up for over 6 months [6.0~22.0 (12.3±5.3) months]. At the last follow-up, 5 of the 7 children were seizure free (Engel class Ia), and 2 still had seizures after surgery, with no postoperative long-term complications. **Conclusion** Children with insular epilepsy rarely show an aura, but have prominent motor symptoms, and the scalp electroencephalogram is mainly distributed in the perilateral fissured area. SEEG-guided RF-TC has good safety and efficacy in the treatment of drug-resistant insular epilepsy.

【Key words】 Children; Insular Epilepsy; Stereotactic electroencephalogram; Radiofrequency thermocoagulation

岛叶癫痫由于其特殊的位置和解剖关系,其诊断和治疗一直未被广泛的认识。近年来立体定向脑电图 (Stereotactic-electroencephalogram, SEEG) 技术的应用,对于致痫灶的定位也越来越精准,岛叶癫痫的临床电生理特点和微创治疗逐渐引起临床重视^[1]。目前对岛叶癫痫的研究多集中于成人,尚缺乏对于儿童岛叶癫痫症状学和微创治疗的系统性研究。本研究总结了7例经SEEG引导下射频热凝毁损 (Radiofrequency thermocoagulation, RF-TC) 治疗的儿童岛叶癫痫患儿临床资料,总结其症状学、脑电图特点,观察临床疗效及术后并发症,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性病例分析研究,收集2021年1月—2022年5月于山东大学附属儿童医院癫痫中心经SEEG药物难治性癫痫患儿,入组标准:①年龄≤18岁;②局灶性癫痫,且药物难治,符合2010年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 诊断标准^[2];③经SEEG证实为岛叶起始;④术后至少随访半年。本研究经山东大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准,所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 术前无创评估:

患者行长程视频脑电图 (Video electroencephalogram, VEEG) 监测,捕捉到3次及以上惯常发作。其他检查包括3.0T头颅核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 扫描,正电子发射计算机断层显像术 (Positron emission computed tomography, PET-CT) 影像后处理、神经心理学测试等检查。结合病史、症状学、脑电图及高分辨MRI等评估结果,经多学科会诊讨论考虑致痫灶位于岛叶,行立体定向颅内电极植入术。术前告知手术风险及预后,并签署手术知情同意书。

1.3 SEEG 电极植入

术前行增强薄层MRI (层厚1 mm,层间距0 mm) 和薄层电子计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) (层厚1 mm,间隔0 mm) 扫描,将影像数据导入SR1北京华科精准手术机器人 (华科精准医疗科技有限公司) 进行异源多模态融合,设计多通道插入路径电极植入计划。斜插电极可以增加在岛叶中电极触点的数量,同时适当增加垂直电极以扩大岛叶毁损容积^[3]。

1.4 RF-TC 治疗过程

颅内脑电记录3次以上惯常发作,结合发作间期、发作期脑电图和监测结果选择毁损电极触点,将位于发作起始区及邻近区域的电极触点作为准备RF-TC的区域。对所有患儿均行RF-TC治疗。所用电极均为华科精准颅内深部电极 (华科精准医疗科技有限公司),手术机器人为SR1北京华科精准手术机器人 (华科精准医疗科技有限公司)。根据癫痫发作症状学和SEEG的发作起源模式如发作起始呈低波幅快节奏或棘慢波发放或电刺激诱发出惯常发作为致痫区。所有患儿均通过皮质电刺激进行功能区定位 (刺激参数:频率为50 Hz,脉宽为0.5 ms,刺激时长为3 s,电流强度为1~8 mA)。RF-TC的部位:SEEG提示为致痫区和(或)快速传播区,功能区定位结果提示并非重要的运动或语言功能区,且距离大血管>2 mm。热凝参数:输出功率为6.0~7.5 W,热凝时间为30 s。RF-TC在SEEG监测后期进行,将需要热凝的颅内电极连接射频控温热凝仪,相邻触点 (≤7 mm) 均可以两两成对毁损,无需麻醉,热凝后继续行SEEG监测1~2 d。患者在热凝后24 h内拔除电极,电极拔除后均复查颅脑CT,以明确有无出血以及热凝后脑水肿范围等情况。

1.5 术后随访和评估方法

分别在3、6、12、18个月时通过门诊或电话随访治疗效果和不良反应。癫痫发作结果评估基于

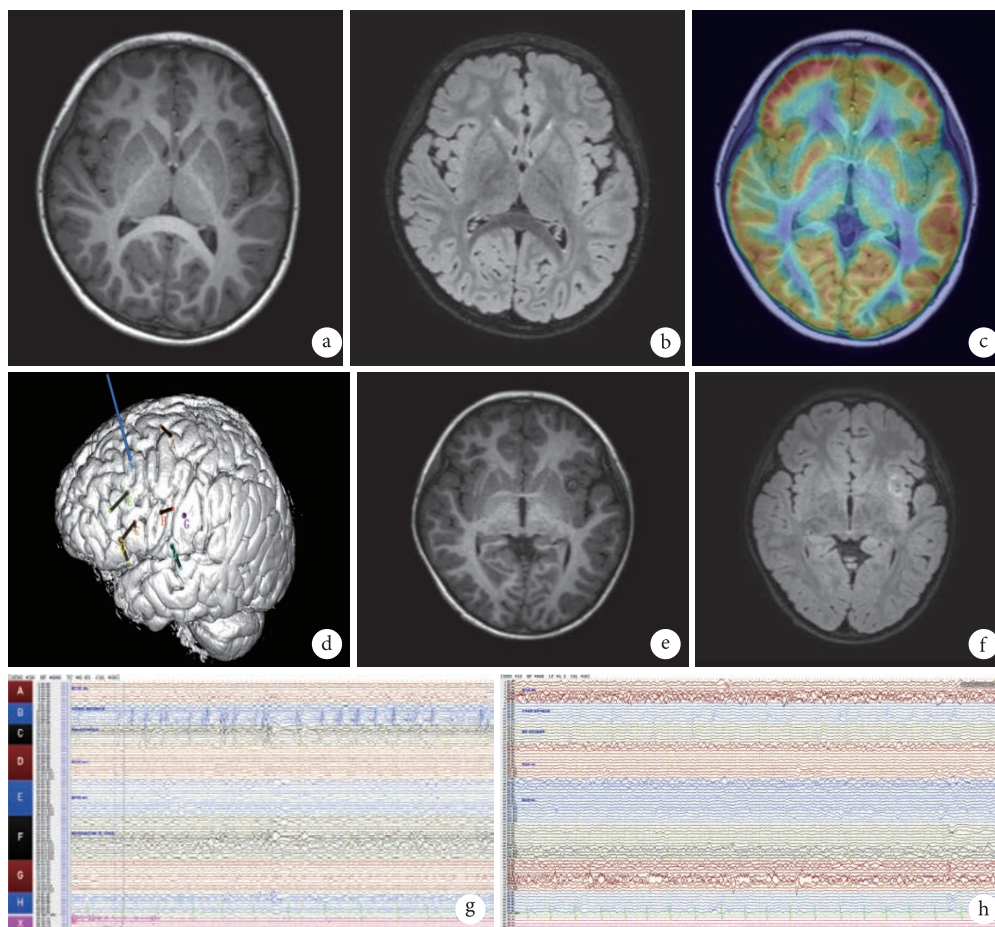


图1 例4患儿热凝前后MRI与SEEG结果

Fig.1 MRI and SEEG before and after RF-TC in patient 4

a. SEEG 植入术前的 MRI (T1); b. SEEG 植入术前的 MRI (T2FLAIR); c. SEEG 植入术前的 PET-CT 与磁共振融合; d. 术前制定的 SEEG 植入计划; e. 热凝后 3 天的 MRI (T1); f. 热凝后 3 天的 MRI (T2FLAIR); g. 热凝前 SEEG 发作起始; h. 热凝后 SEEG 图像
 a. MRI before SEEG implantation (T1); b. MRI before SEEG implantation (T2Flair); c. The fusion of PET/CT and MRI before SEEG implantation; d. SEEG implantation plan before surgery; e. MRI (T1) at 3 days after RF-TC; f. MRI (T2Flair) 3 days after RF-TC; g. SEEG onset before RF-TC; h. SEEG after RF-TC

Engel 分级。其中 I 级：发作完全消失或仅有先兆；II 级：发作次数极少 ≤ 3 次/年；III 级：发作 > 3 次/年，发作减少 $\geq 75\%$ ；IV 级：发作减少 $< 75\%$ [4]。

2 结果

2.1 一般临床资料

7 例患儿中，男 3 例、女 4 例，发病年龄为 1.9 ~ 8.0 (3.5 \pm 1.9) 岁，手术年龄为 3.8 ~ 13.0 (6.6 \pm 3.5) 岁，病程：12.0 ~ 90.0 (36.6 \pm 26.1) 个月，癫痫发作频率每日 1 次至每日数十次。7 例均进行了基因检测，6 例阴性，1 例 NPRL2 基因 Exon2-11 缺失。7 例患儿均应用正规的抗癫痫发作药物，术前用药 3.0 ~ 8.0 (4.3 \pm 1.7) 种；发育情况：4 例正常、1 例轻度发育迟缓、2 例中度发育迟缓。癫痫发作形式：7 例患儿中 6 例 (86%) 以夜间癫痫发作为主，4 例表现为过度运动或复杂运动发作、3 例表现为局灶

性强直发作。仅 1 例患儿有先兆，自觉心前区不适、2 例发作中伴有自主神经症状、1 例伴构音不清、2 例伴喉中发声。头皮脑电图结果：7 例患儿脑电图间期均提示与手术侧别一致；6 例为围外侧裂区分布（额颞或中央顶中后颞）、1 例局限于颞区。影像学结果：2 例表现为颞岛交界灰白质交界不清、1 例为左侧岛叶皮质增厚，信号增高、余 4 例 MRI 阴性。PET-MRI 融合结果：1 例为岛叶代谢减低、4 例表现为同侧颞岛叶代谢减低、1 例为同侧额岛叶代谢减低、1 例表现为双侧颞叶岛叶减低 (图 1)。

2.2 手术结果

7 例患儿进行了 SEEG 植入，电极数 8.0 ~ 11.0 (9.0 \pm 1.4) 根，其中直插电极 4.0 ~ 7.0 (5.0 \pm 1.4) 根，斜查电极 1.0 ~ 3.0 (2.1 \pm 0.6) 根；均为单侧植入，单纯左侧 5 例；右侧 2 例 (图 1)。行 SEEG 监

测 10.0 ~ 17.0 (12.6±2.4) 天; 监测到发作次数, 5 次至数十次; 发作缓解方面: 7 例患儿随访时间 6.0 ~ 22.0 (12.3±5.3) 个月, 至最后一次随访, 5 例 (5/7) 无癫痫发作 (Engel I a 级), 2 例 (2/7) 术后发作改善 (Engel III a 级)。RF-TC 相关不良事件: 热凝后出现一过性并发症 2 例 (2/7), 包括一侧上肢肌力减退 1 例、言语不清 1 例, 均在术后半年内恢复, 至末次随访无术后永久性并发症。

3 讨论

岛叶癫痫的概念被 Guillaume 和 Mazars 教授在 20 世纪 40 年代首先提出, 紧接着 Penfield 和 Jasper 教授也注意到了岛叶癫痫, 他们认为岛叶癫痫可以模仿颞叶癫痫, 两种类型发作的混淆可以部分解释颞叶癫痫手术失败的原因。然而由于从未成功记录到岛叶皮层自发的发作, 也没有颞叶癫痫手术失败后切除岛叶皮层改善预后的证据, 因此岛叶癫痫研究被搁置^[5]。随着 SEEG 技术的发展, 人们对于岛叶癫痫有了新的认识。岛叶癫痫由于其复杂的症状学和脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 特征, 往往是癫痫手术失败的原因, 其复杂的解剖结构导致传统的开颅手术切除充满了风险^[6]。近几年随着 SEEG 技术的发展, 对岛叶癫痫有了更深入的认识, 也出现了如 SEEG 引导下 RF-TC 等微创治疗技术。目前对于岛叶癫痫的研究多集中于成人, 对于儿童岛叶癫痫报道较少。

岛叶癫痫的特征有夜间发作, 大部分每日均有发作, 发作开始时意识保留。岛叶癫痫大部分患者有明显的主观症状, 最常见的是非疼痛的躯体感觉和喉部感觉, 其次为上腹部感觉、听觉、味觉、情绪 (恐惧、焦虑) 和痛觉, 这些主观症状有助于识别岛叶癫痫。一小部分病例中观察到反射成分, 可以由声音、进食或体感刺激触发, 很少有局灶性进展为双侧强直阵挛性癫痫发作^[1, 7-8]。岛叶癫痫症状学复杂, 且有着明显的序贯特征, 其症状学的多样化与其广泛的纤维联系和不同的致癫痫网络有关^[9-11]。然而对于儿童岛叶癫痫患者, 因为年龄小, 对于先兆等主观症状, 通常表述不清。在本组 7 例患儿中仅有 1 例有先兆发作, 提示先兆对于儿童岛叶癫痫的提示价值较成人低。本组患儿发作形式多表现为过度运动和局灶性强直发作, 伴有自主神经症状, 与 Dylgieri 等^[12] 研究基本一致, 提示儿童岛叶癫痫运动症状较为突出。岛叶癫痫的头皮脑电图发作间期呈偏侧性, 前岛叶为额、颞分布, 后岛叶为颞叶分布, 本组患儿中发作间期放电均呈现偏侧

化特征, 6 例为额颞分布或围外侧裂分布, 1 例为颞叶分布。

由于岛叶特殊的位置关系, 其手术难度和风险很大, 直接切除手术治疗可能导致功能损伤。Kerezoudis 等^[13] 对岛叶癫痫切除术后结果进行了荟萃分析, 至最后一次随访时, 43% 的病例出现神经功能障碍, 其中 10% 为永久性损伤, 最常见的功能障碍为肢体轻瘫, 其次是面瘫, 左侧手术患者语言障碍更为常见。外科技术的发展, 使 MRI 成像引导的激光间质热疗法 (Laser interstitial thermal therapy, LITT)、SEEG 引导下 RF-TC 等技术逐渐被应用到临床中。这些微创技术神经功能缺损的发生率低, 而且绝大部分是一过性的。经过 RF-TC 治疗的岛叶癫痫患者的中, 术后有 53% 达到了 Engel I 级, 总体有效率为 89%, 42% 患者观察到短暂的术后缺陷 (轻度偏瘫、构音障碍、感觉减退、味觉障碍), 仅 1 例有持续的轻度构音障碍^[14]。国内有学者利用改良的 SEEG 引导下立体交叉射频热凝毁损治疗 7 例药物难治性岛叶癫痫, 经过 18 个月随访, 6 例 Engel I 级^[15]。本组患儿经过至少 6 个月的随访, 术后 5 例达到了 Engel I a 级, 2 例发作明显改善, 有 2 例出现了短暂的功能损伤, 无长期功能损伤, 提示 SEEG 引导下 RF-TC 对于儿童药物难治性癫痫是一种安全、有效的治疗办法。

综上, 由于 SEEG 技术、影像学技术、外科微创手术的发展, 在岛叶癫痫的识别和手术治疗方面取得了巨大进展。对岛叶症状学和致病网络的理解有助于优化颅内电极的方案。SEEG 引导下 RF-TC、LITT 等微创技术具有接近于切除性手术的有效性, 同时具有更高的安全性。这种精准、微创的治疗方法有可能会部分取代传统的切除性外科手术, 使更多的癫痫患者获益, 未来的研究将需要确定这些方法的影响因素, 获得更高的受益风险比。

利益冲突说明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Ryvlin P, Nguyen DK. Insular seizures and epilepsies: ictal semiology and minimal invasive surgery. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 153-165.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 中国医师协会神经外科分会功能神经外科学组, 中国抗癫痫协会, 国家神经外科手术机器人应用示范项目专家指导委员会. 立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专

- 家共识. 中华医学杂志, 2021, 101(29): 7.
- 4 Wieser HG, Blume WT, Fish D, *et al.* ILAE Commission Report. proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2001, 42(2): 282-286.
 - 5 Isnard J, Guénot M, Sindou M, *et al.* Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1079-1090.
 - 6 Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, *et al.* Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J Neurosurg*, 2019, 48: 1-10.
 - 7 Wang H, McGonigal A, Zhang K, *et al.* Semiologic subgroups of insulo-opercular seizures based on connectional architecture atlas. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 984-994.
 - 8 Singh R, Principe A, Tadel F, *et al.* Mapping the Insula with Stereo-electroencephalography: the emergence of semiology in insula lobe seizures. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 477-488.
 - 9 Wang X, Hu W, McGonigal A, *et al.* Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(7): 1165-1177.
 - 10 Proserpio P, Cossu M, Francione S, *et al.* Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1781-1791.
 - 11 Levy A, Yen Tran TP, Boucher O, *et al.* Operculo-insular epilepsy: scalp and intracranial electroencephalographic findings. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 34(5): 438-447.
 - 12 Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, *et al.* Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure*, 2014, 23(4): 300-308.
 - 13 Kerezoudis P, Singh R, Goyal A, *et al.* Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level meta-analysis. *J Neurosurg*, 2021: 1-13.
 - 14 Mullatti N, Landre E, Mellerio C, *et al.* Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: Lessons from successes and failures. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1565-1579.
 - 15 戴阳, 王逸鹤, 安阳, 等. 立体定向脑电图引导下立体交叉射频热凝毁损治疗药物难治性岛叶癫痫的安全性及有效性观察. *中华医学杂志*, 2021, 101(41): 3386-3392.

• 论 著 •

二甲双胍对颞叶癫痫小鼠焦虑行为的影响及炎症机制研究



刘夕霞, 封虹宇, 梁辉, 陈启波

广西医学科学院·广西壮族自治区人民医院 康复医学科 (南宁 530021)

【摘要】 目的 探讨二甲双胍 (Metformin, MET) 对戊四氮 (Pentylenetetrazol, PTZ) 致痫小鼠模型焦虑行为的影响及可能机制。方法 将 60 只雄性 8 周龄 C57BL/6 小鼠随机分为正常对照组 (Normal)、颞叶癫痫 (Temporal Lobe Epilepsy, TLE) 模型对照组 (TLE-con)、颞叶癫痫+二甲双胍治疗组 (TLE-MET)、正常小鼠+二甲双胍干预组 (MET-con) 剂量治疗组, 每组 15 只。其中, TLE-con 组及 TLE-MET 组应用 PTZ 隔日腹腔注射建立 TLE 小鼠模型, Normal 组及单纯 MET 组给予等剂量生理盐水; PTZ 给药造模间期, TLE-MET 治疗组及单纯 MET 组隔日给予二甲双胍 200 mg/(kg·d) 腹腔注射 14 次, 共 28 天, Normal 组及 TLE-con 组小鼠腹腔注射等量生理盐水; 采用旷场实验 (Open field test, OFT) 及高架十字迷宫 (Elevated cross maze, EPM) 实验检测各组小鼠的焦虑行为, 并利用免疫印迹方法检测各组小鼠脑组织 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)、与核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 的表达变化。结果 与 Normal 组相比, TLE-con 组小鼠在 EPM 试验中进入开放臂的时间缩短 ($P<0.01$), 在 OFT 试验中进入旷场中央的时间明显缩短 ($P<0.01$), MET 干预能够增加癫痫小鼠进入旷场中央区及开放臂的时间 ($P<0.05$); 与 Normal 组相比, TLE-con 组小鼠大脑皮层组织中 TLR4 与 NF- κ B p65 的表达显著升高 ($P<0.05$), MET 干预可部分降低癫痫小鼠大脑皮层组织中 TLR4 与 NF- κ B p65 的表达 ($P<0.05$)。结论 二甲双胍可能通过降低脑内 TLR4-NF- κ B 通路的炎症水平改善癫痫模型小鼠的焦虑行为。

【关键词】 二甲双胍; 癫痫; 焦虑; Toll 样受体 4; 核因子- κ B

Effect of metformin on anxiety in mice with temporal lobe epilepsy and inflammatory mechanisms

LIU Xixia, FENG Hongyu, LIANG Hui, CHEN Qibo

Department of Rehabilitation, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Qingxiu District, Nanning, 530021

Corresponding author: LIU Xixia, Email: liuxixia2008@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Metformin (MET) on the anxiety behavior of mice with Pentylenetetrazol (PTZ)-induced epilepsy and the mechanisms. **Methods** Sixty male 8-week-old C57BL/6 mice were randomly divided into normal control group (Normal), Temporal lobe epilepsy (TLE) model control group (TLE-con), TLE + MET treatment group (TLE-MET), and normal mice + MET intervention group (MET-con) ($n=15$ /group). In the TLE-con group and the TLE-MET group, mice were injected intraperitoneally with PTZ every other day to establish the TLE model, while mice in the Normal group and the MET group were given the same dose of normal saline. During PTZ administration, mice in the TLE-MET treatment group and the MET-con group were intraperitoneally injected with MET at 200 mg/(kg·d) every other day, for 14 times in a total of 28 days. The mice in the Normal group and the TLE-con group were intraperitoneally injected with the same amount of normal saline. Open field test (OFT) and elevated cross maze (EPM) were used to evaluate the anxiety behavior of mice in each group, and the Western blotting analysis was performed to detect expression of Toll like receptor 4 (TLR4), Nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 in brain tissues. **Results** Compared with the Normal group, the TLE-con group showed decreased times in the open arm in the EPM test ($P<0.01$) and in the center of open field in the OFT test ($P<0.01$), while MET intervention could increase the times of epileptic mice in the central area and the open arm ($P<0.05$). Compared with the Normal group, the expression of TLR4 and NF- κ B in

DOI: 10.7507/2096-0247.202302002

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2022GXNSFBA035519); 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室开放课题 (KLLAD201903)

通信作者: 刘夕霞, Email: liuxixia2008@126.com



the cerebral cortex in the TLE-con group was increased significantly ($P<0.05$), while MET intervention could partially decrease the expression of TLR4 and NF- κ B in the cerebral cortex of epileptic mice ($P<0.05$). **Conclusion** MET may improve the anxiety behavior of epileptic mice by reducing the inflammatory TLR4-NF- κ B pathway.

【Key words】 Metformin; Epilepsy; Anxiety; Toll like receptor 4; Nuclear factor- κ B

颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 是癫痫中较为常见的类型, 其病因复杂, 临床用药时间长, 且症状难以控制, 常常伴发认知障碍及焦虑、抑郁等精神症状^[1-2]。因癫痫伴发焦虑、抑郁等心理问题病因尚不明确, 目前尚无有效预防及改善癫痫患者心理状态的药物^[3]。近年来通过对动物模型及人脑组织的研究发现, 自身免疫系统的激活及炎症过程在癫痫的发生和发展中起重要作用^[4]。其中, 与癫痫有关的重要炎症介质包括白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 和 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 等^[5]。有研究发现, 癫痫发作过程中, 脑内高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group protein B1, HMGB1) 与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合增多, 通过激活核因子- κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 活性, 促进多种炎症因子基因的转录活性增加, 从而参与到癫痫的致病过程^[6]。因此, 课题组猜测 TLR 介导的炎症反应及 NF- κ B 的活性可能导致是癫痫患者焦虑、抑郁等心理障碍的重要原因。

研究发现, 二甲双胍 (Metformin, MET) 可通过抑制 NF- κ B 活性降低炎因子水平表达^[7], 激活腺苷酸活化蛋白激酶途径, 抑制氧化应激^[8]等机制发挥抗炎作用, 且该药能通过血脑屏障进入脑内^[9], 这为 MET 对神经系统的作用提供了可能性依据。已有动物实验研究发现, MET 可能通过保护海马组织神经元的形态, 减少神经元的凋亡, 改善小鼠的学习、记忆功能^[10], 但 MET 是否对癫痫的焦虑行为产生影响, 经查阅国内外文献, 目前尚未见相关报道。因此, 本研究中, 我们利用戊四氮 (Pentylentetrazol, PTZ) 构建癫痫小鼠模型, 并利用 MET 进行干预, 通过旷场实验 (Open field test, OFT) 和高架十字迷宫实验 (Elevated plus maze, EPM) 检测小鼠的焦虑状态, 最后通过免疫印迹方法检测小鼠大脑皮层组织中 TLR4 和 NF- κ B 的表达, 以探讨 MET 对癫痫小鼠焦虑情况的影响及可能的炎症干预机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

购清洁级健康雄性 8 周龄 C57BL/6 小鼠 60 只, 体重 20 ~ 23 g。实验过程中, 给予标准饲养环境

(温度 22 ~ 26 °C, 湿度 50 ~ 60%, 自然昼夜节律光照, 自由饮食与活动, 标准饮水及饲料)。所有动物实验严格按照国家实验动物伦理委员会的规定操作和处理动物。

将 60 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为正常对照组 (Normal)、颞叶癫痫 (Temporal Lobe Epilepsy, TLE) 模型对照组 (TLE-con)、TLE+MET 治疗组 (TLE-MET)、正常小鼠+MET 干预组 (MET-con), 每组 15 只。

1.2 PTZ 诱导建立癫痫动物模型

TLE-con 和 TLE-MET 小鼠造模: 首次给予 PTZ (60 mg/kg) 腹腔注射, 之后隔日给予 PTZ (35 mg/kg) 腹腔注射重复点燃 14 次/28 天作为频繁发作慢性癫痫模型, 每次注射后观察 30 min。首次诱导发作小鼠大约经 100 s 左右潜伏期后出现全身强直痉挛发作, 持续几十秒至 2 ~ 3 min, 按照 Racine 分级法^[11] 分级, 首次 PTZ 发作达到 IV ~ V 级, 并且在随后的 14 次重复点燃中, 有连续 4 次以上 \geq II 级或 2 次以上 \geq IV 级的动物作为成功 TLE 模型纳入实验组。Normal 及 MET-con 组小鼠给予 0.9% 生理盐水同剂量隔日注射共 15 次/30 天。

实验动物痫性发作 Racine 分级法的分级标准^[11]: 0 级: 无抽搐发作, 无动作行为改变; I 级: 咀嚼, 触须颤动及嗅探; II 级: 面部阵挛伴节律性点头; III 级: 单侧前肢阵挛或抓挠动作; IV 级: 双侧前肢阵挛, 伴站立; V 级: 广泛的肌肉收缩痉挛, 伴有失平衡或跌倒。

1.3 给药

给药方案: 首次诱导发作日视为首日 (奇数日), 次日 (偶数日) 开始 PTZ 重复点燃与给药交替进行; TLE-MET 治疗组及 MET-con 组每偶数日给予 MET 200 mg/(kg·d) 腹腔注射, 连续 14 次, 共 28 天; Normal 组与 TLE-con 组于每偶数日给予等剂量、等疗程的 0.9% NaCl 溶液。

1.4 行为学测试

1.4.1 高架十字迷宫实验 本实验利用小鼠对新异环境的探究特性和对高悬敞开臂的恐惧形成矛盾冲突来考察动物的焦虑状态。实验装置由两条开放臂 (50 cm×10 cm) 和两条闭合臂 (50 cm×50 cm×10 cm) 及中央区 (10 cm×10 cm) 连接而成,

闭合臂属暗环境, 开放臂属相对亮环境, 装置距离地面 50 cm, 装置上方 1 m 处设置记录摄像头。操作方法: 将小鼠依次从中央格面向开放臂放入, 观察、记录 5 min 内的活动情况, 比较各组小鼠开放臂进入次数及停留时间, 闭合臂进入次数与停留时间。进入开放臂次数及停留时间与小鼠的焦虑情绪成负相关, 进入开放臂次数越少, 停留时间越短, 说明老鼠的焦虑情绪越严重。

1.4.2 旷场实验 OFT 利用动物惧怕空旷环境但又喜欢探索的心理冲突, 被广泛应用于鉴定动物焦虑心理及自主探究行为学的研究。实验装置由旷场反应箱和数据自动采集、处理系统两部分组成。旷场反应箱高 30 ~ 40 cm, 两底边长 100 cm, 内壁涂黑, 底面平均分为 25 个 20 cm×20 cm 小方格, 沿四壁的 16 个方格称外周格, 其余的 9 个方格为中央格。反应箱正上方 2 m 处架一数码摄像头, 其视野可覆盖整个旷场内部。实验人员和计算机等设备位于另一房间以减小对动物的干扰, 尽量减少实验室安静, 较少背景噪音。将小鼠依次放在中央格, 观察并记录小鼠在 10 min 内的活动情况。观察指标: 比较各组小鼠在中央格 (inner) 停留时间以及进入中央格次数。中央格爬行停留时间和距离与小鼠的焦虑样行为成反比, 中央格停留时间越短, 说明小鼠焦虑状态越严重。

1.5 组织标本获取及免疫印迹检测

行为学测试完成后, 将小鼠予 10% 水合氯醛 (3.5 mL/kg) 腹腔注射麻醉。待小鼠疼痛刺激反应消失后, 断头取脑, 冰上快速分离小鼠皮层组织, 利用含有磷酸酶抑制剂的全蛋白提取试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司) 提取脑组织蛋白, 并利用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司) 检测各组织蛋白浓度。各样本加入双蒸水将浓度配平后, 加入 SDS 溶液混匀并煮 5 min 使其变性, 蛋白保存致 -20℃ 冰箱中待用。

利用 SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司) 配置凝胶, 依次上样各组蛋白样本: 蛋白 marker、Normal、TLE-con、TLE-MET、MET-con; 90 ~ 110 v 电泳槽 (美国, Bio-Rad) 电泳 1.5 h 后, 取出胶并置于转膜仪 (美国, Bio-Rad) 湿转致 PVDF 膜, 至 5% 的脱脂奶粉中室温孵育 1 h; 利用一抗 2 500 倍稀释液 (TLR4 (abcam, USA), NF- κ B (abcam, USA) 及 β -actin (abcam, USA)) 4℃ 过夜孵育; PBST 洗膜后, 在二抗稀释液 (山羊抗兔, abcam, 4 000 倍) 中室温孵育 1 h; 最后利用化学发光底物滴加于 PVDF 上, 在 ImageQuant300

紫外线凝胶成像仪 (美国, GE 公司) 中显色并应用 Image J 图像分析软件, 计算 PVDF 膜上条带的光密度值。

1.6 统计学处理

应用 GraphPad Prism 5 软件对实验数据进行统计处及作图。计量所有数据经检验符合正态分布后均用以均数±标准差 (mean±SD) 表示。实验数据采用单因素方差分析 (one way ANOVA) 进行统计, 进一步采用 Turkey 进行组间两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 戊四氮诱导并反复点燃成功制造 TLE 模型

首次 PTZ (60 mg/kg) 腹腔注射后, TLE-con 组与 TLE-MET 组每组 15 只小鼠中, 各有 14 只小鼠约经 100 秒左右潜伏期后出现 \geq IV 级全身强直阵挛发作, 持续数十秒至 2 ~ 3 min, 并参与重复点燃刺激; 各有 1 只小鼠发作 20 min 后死亡; 在随后的 29 天隔日腹腔注射 PTZ (35 mg/kg) 及 MET 溶液或生理盐水交替干预治疗过程中, 各组小鼠全部存活; TLE-con 组与 TLE-MET 组小鼠 ($n=14$ /组) 在重复点燃刺激过程中出现连续 4 次以上 \geq II 级或 2 次以上 \geq IV 级发作, 作为成功 TLE 模型并参与 EPM 行为学测试, 每组随机选取 10 只小鼠进行了 OFT 测试。

2.2 行为学测试结果

2.2.1 高架十字迷宫实验结果 经数据统计分析显示, 与 Normal 组相比, TLE-con 组小鼠进入开放臂的时间和次数明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), TLE-MET 组与 MET 组均 Normal 组显示未见明显变化 ($P > 0.05$); 与 TLE-con 组相比, TLE-MET 组小鼠位于开放臂的时间延长 ($P < 0.05$), 进入开放臂的次数增多, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 MET 干预可明显减少癫痫小鼠的焦虑程度 (图 1)。

2.2.2 旷场实验结果 经数据统计分析显示, 与 Normal 组相比, TLE-con 组小鼠在中央格区活动的时间减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且进入中央区的次数明显减少, 差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$); 与 TLE-con 组相比, TLE-MET 组小鼠位于中央区的时间延长 ($P < 0.05$), 进入中央区的次数增多, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 MET 干预可减少癫痫小鼠的焦虑程度 (图 2)。

2.3 免疫印迹检验结果

利用 Western Blot 检测 TLR4 与 NF- κ Bp65 表达结果显示: 与 Normal 组相比, TLE-con 小鼠脑

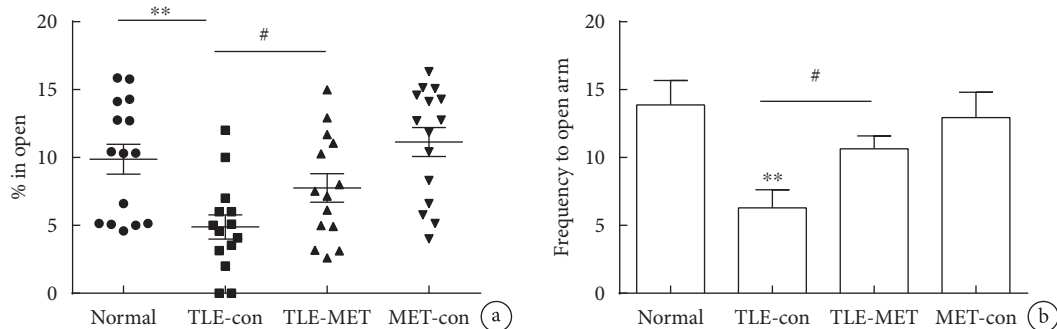


图1 各组小鼠高架十字迷宫 (EPM) 进入开放臂的时间 (A) 和次数 (B) 比较

Fig.1 Comparison of the time (A) and number (B) of mice entering the open arm with elevated cross maze (EPM) in each group

与 Normal 组相比, ** $P < 0.01$; 与 TLE-con 组相比, # $P < 0.05$

Compared with Normal group, ** $P < 0.01$; Compared with TLE-con group, # $P < 0.05$

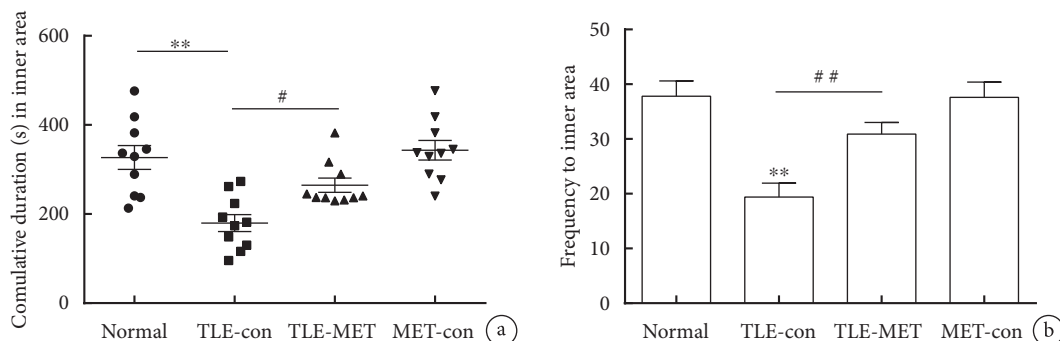


图2 各组小鼠旷场实验中央隔区活动时间 (A) 与穿越中央区次数 (B) 比较

Fig.2 Comparison of activity time (A) and times of crossing the central area (B) of mice in each group

与 Normal 组相比, ** $P < 0.01$; 与 TEL-con 组相比, # $P < 0.05$

Compared with Normal group, ** $P < 0.01$; Compared with TEL-con group, # $P < 0.05$

组织中 TLR4 及 NF- κ Bp65 表达均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 TLE-con 组癫痫模型鼠相比, TLE-MET 组癫痫小鼠经 MET 干预后 TLR4 及 NF- κ Bp65 的表达均明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 MET 干预可部分改善癫痫小鼠 TLR4 与 NF- κ Bp65 的高表达 (图 3)。

3 讨论

癫痫是由多种原因引起神经元短暂、反复异常放电导致的脑功能异常, 是神经科常见的慢性临床综合征, 其中原发性癫痫以 TLE 最为常见。而认知障碍、焦虑、抑郁等精神症状是颞叶癫痫患者的常见并发症^[12]。有研究表明, 癫痫患者客观认知功能、抑郁、焦虑与主观记忆密切相关, 抑郁和焦虑在癫痫患者客观认知功能和主观记忆之间起中介作用^[13], 而且患者的心理状态直接影响癫痫治疗的依从性, 甚至增加患者自杀、意外死亡等发生率, 严重影响家庭稳定和社会和谐^[14]。通过本次行为学研究课题组发现, 在 EPM 试验中, TLE 模型小鼠进

入开放臂的时间和次数明显减少 ($P < 0.01$), 且在旷场试验中, TLE 模型小鼠在中央格区活动的时间减少, 且进入中央区的次数明显减少 ($P < 0.01$), 表明癫痫小鼠探索性减弱及对空旷区域的紧张情绪增加, 焦虑行为增强。

TLR4 是 Toll 样家族最早发现的一个重要的天然免疫受体, 在衔接天然性免疫应答和获得性免疫应答中发挥着重要作用^[15-17]。近年来研究发现, TLR4 信号通路参与癫痫相关炎症反应, 癫痫患者血清 HMGB1、TLR4 水平高于非癫痫患者, 癫痫患者血清 NF- κ Bp65 与 TLR4 水平呈正相关关系^[18], 为癫痫研究提供了新理论的基础。本研究中, TLE 模型小鼠脑组织中 TLR4 及 NF- κ Bp65 表达均明显升高, 而 TLE-MET 组癫痫小鼠经 MET 干预后 TLR4 及 NF- κ Bp65 的表达均明显降低 ($P < 0.05$), 提示 MET 干预可部分改善癫痫小鼠 TLR4 与 NF- κ Bp65 的高表达。

MET 作为治疗 2 型糖尿病患者的一线药物, 降糖效果好且相对副作用少。越来越多的研究发

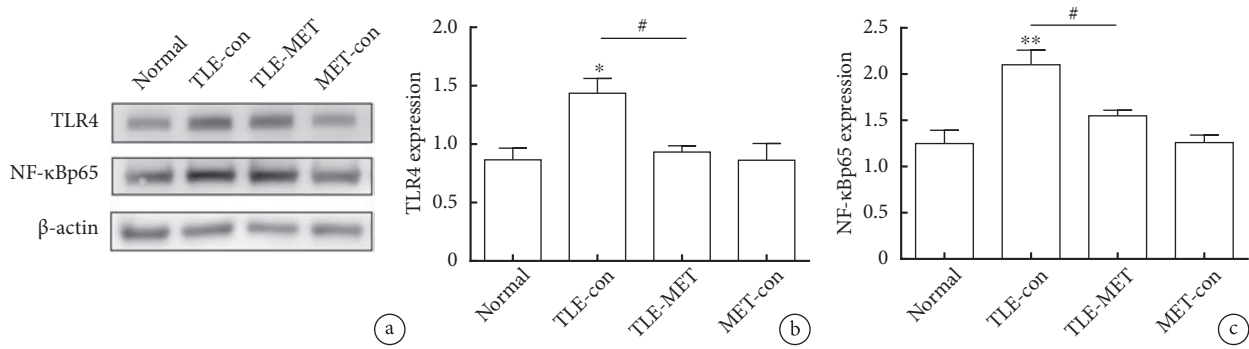


图3 各组小鼠脑组织 TLR4 与 NF-κBp65 的表达水平

Fig.3 Expression level of TLR4 and NF-κBp65 in brain the tissue of mice in each group

将各组小鼠脑组织等量混合后的蛋白标本进行半定量检测 (n=6/组), 每样本重复三次; a: 免疫印迹检测样本表达条带图例; b: 各组小鼠 TLR4 的表达比较; c: 各组小鼠 NF-κBp65 表达比较。与 Normal 组相比, **P<0.01, *P<0.05; 与 TLE-con 组相比, #P<0.05

Semi-quantitative detection were carried out (n=6/group) on the protein samples of the brain tissue of mice in each group after equal amount of mixing, and repeat three times for each sample; a: Immunoblotting test sample expression band legend; b: TLR4 expression in mice of each group; c: NF-κBp65 expression of mice in each group. Compared with Normal group, **P<0.01, *P<0.05; Compared with TLE-con group, #P<0.05

现, 除增加胰岛素敏感性降低血糖外, MET 还具有抑制食欲、抗炎、抗肿瘤、保护血管、促进神经细胞损伤修复和再生, 修复周围神经病变等重要功效^[19-20]。本研究行为学测试中, 经 MET 干预后, 小鼠位于 EPM 开放臂的时间延长 (P<0.05), 进入开放臂的次数增多, 且在旷场实验中, 小鼠位于中央区的时间延长, 进入中央区的次数增多 (P<0.05), 提示 MET 干预可减少癫痫小鼠的焦虑程度。本研究证实, MET 改善小鼠焦虑行为的同时, 改善了患者的 TLR4 通路及炎症因子过表达水平。另有研究证明, MET 可能通过抑制 TLR4/NF-κB 通路抑制 CD4+幼稚 T 细胞向 Th17 细胞分化并减少中枢神经系统中 Th17 细胞的浸润, 从而改善脑内炎症反应^[21]。因此, 我们猜测, MET 改善癫痫小鼠焦虑症状可能通过改善脑内炎症通路, 尤其是 TLR4 通路实现。关于癫痫更进一步的颅内炎症反应机制及 MET 在通路中发挥的具体作用则需要更进一步的科学研究。

综上, 课题组通过 PTZ 腹腔注射建立 TLE 小鼠模型, 并用 MET 干预, 发现 MET 可能通过影响 Toll 样受体炎症通路, 从而影响 NF-κB 的激活, 纠正炎症因子的过度表达, 从而改善癫痫小鼠的焦虑状态, 可能为预防及控制癫痫患者焦虑、抑郁等心理障碍的发生、发展提供新的靶点。MET 作为多生物活性药物, 其改善参与调节心理健康状态的机制, 以及对炎症反应的的调控机制则需要更进一步、更全面的研究。

利益冲突 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Kanemoto K, Tadokoro Y, Oshima T. Psychotic illness in patients with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord*, 2012, 5(6): 321-334.
- 2 Vinti V, Dell'Isola GB, Tascini G, et al. Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Comorbidity. *Front Neurol*, 2021, 30,12: 775781.
- 3 Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, et al. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019, 21(6): 40.
- 4 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 459-472.
- 5 Lee SJ, Lee S. Toll-like receptors and inflammation in the CNS. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2002, 1(2): 181-191.
- 6 Andersson A, Covacu R, Sunnemark D, et al. Pivotal advance: HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(5): 1248-1255.
- 7 Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 611-617.
- 8 Hyun B, Shin S, Lee A, et al. Metformin down-regulates TNF-α secretion via suppression of scavenger receptors in macrophages. *Immune Netw*, 2013, 13(4): 123-132.
- 9 张桂春, 孙丽娟, 张凌红, 等. 二甲双胍在小鼠体内的药动学和组织分布. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27(3): 175-179.
- 10 Zhao RR, Xu XC, Xu F, et al. Metformin protects against seizures, learning and memory impairments and oxidative damage induced by pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(4): 414-417.
- 11 Racine R, Okujava V, Chipashvili S. Modification of seizure activity by electrical stimulation mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3): 295-299.
- 12 Maguire M. The psychopharmacology of epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2019, 165: 207-227.
- 13 梁稀, 许虹, 李欣璐, 等. 抑郁和焦虑情绪在癫痫患者客观认知功能和主观记忆间的中介作用. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(10): 898-903.

- 14 Plevin D, Smith N. Assessment and Management of Depression and Anxiety in Children and Adolescents with Epilepsy. *Behav Neurol*, 2019, 2: 2571368.
- 15 Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFκB system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2016, 8(3): 227-41.
- 16 Yu Z, Jiang N, Su W, *et al*. Necroptosis: A Novel Pathway in Neuroinflammation. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 701564.
- 17 甄凤亚, 王岚, 安翠霞. Toll样受体4与抑郁症. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(8): 760-764.
- 18 叶嘉颖, 杨炼红. 癫痫患者血清高迁移率族蛋白1与TOLL样受体4的表达及影响因素. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(6): 839-845.
- 19 Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 16(11): 191.
- 20 Wang YW, He SJ, Feng X, *et al*. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2421-2429.
- 21 李爽, 陈欣, 胡岩芳, 等. 基于TLR4/NF-KB途径探讨二甲双胍对EAE小鼠Th17细胞反应及T细胞分化的作用机制. *免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1037-1044.

• 论 著 •

癫痫患者行视频脑电图检查中真实体验的质性研究



张琼, 黄昕, 梁玮莹, 尹玉珊

广州医科大学附属第二医院 神经内科(广州 510260)

【摘要】 目的 探讨癫痫患者在行视频脑电图检查中真实体验,为制定相应的护理策略和应对方法提供参考依据。方法 采用描述性质性研究对2022年1月—4月在广州医科大学附属第二医院行视频脑电图检查的18例癫痫患者进行半结构式访谈,其中男11例、女7例,平均(37.78±18.70)岁,以Colaizzi 7步法对访谈内容进行整理和分析。结果 癫痫患者行视频脑电图检查的真实体验可归纳为两个方面:就医的体验和护理需求。就医体验包括正性和负性体验,正性体验包括:服务态度好、专业技术水平好、具有良好的忍耐力、心怀希望;负性体验包括:头部不适、失眠、生活不便、眼部不适、心理压力、疼痛。护理需求包括知识需求、迫切希望和医生沟通的需求、人文关怀需求和女性患者对同性装机的需求。结论 癫痫患者行视频脑电图检查过程中承受着不同程度的不适和心理压力,负性体验和正性体验并存,医护人员应有针对性根据患者的护理需求,完善护理服务内容,为患者提供专业的视频脑电图检查护理。

【关键词】 癫痫; 视频脑电图; 真实体验; 质性研究

Qualitative research of the actual experience in video electroencephalogram examination among epileptic patients

ZHANG Qiong, HUANG Xin, LIANG Weiyang, YIN Yushan

The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Neurology department Guangzhou 510260, China

Corresponding author: ZHANG Qiong, Email: 89586379@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the actual experience of epileptic patients in video electroencephalogram (VEEG) examination, and to provide reference basis for formulating corresponding nursing strategies and coping methods. **Methods** In this descriptive analysis study, 18 patients (11 males and 7 females, average age 37.78±18.7 years) receiving VEEG from January to April 2022 in the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, underwent a semi-structural interview. Information obtained from the interview was analyzed using the Colaizzi 7-step method. **Results** The actual experience of epileptic patients in video EEG examination can be summarized into two aspects: the medical experience and the need for nursing care. The medical experience includes positive and negative experience. The positive experience includes good service attitude, professional medical services, good endurance, and being hopeful. The negative experience includes a weird feeling in the head, insomnia, inconvenience in life, eye discomfort, psychological pressure, and pain. The need for nursing care includes needs for knowledge, strong needs for communicating with doctors, needs for humanistic care and female needs for female implementing the equipment. **Conclusion** Epileptic patients suffer from different degrees of discomfort and psychological pressure during VEEG examination. Both negative and positive experience exist. Medical staff should improve the content of nursing services according to the nursing needs of patients and provide professional VEEG examination services to patients.

【Key words】 Epilepsy; Video electroencephalogram; Real experience; Qualitative research

癫痫是临床常见的神经内科疾病,患者多表现

为意识丧失、肢体抽搐、牙关紧闭、两眼上翻等临床症状,各个年龄段均可发病^[1]。癫痫不仅影响患者身心健康和社会功能,而且疾病难以彻底治愈,需长期规范持续治疗控制病情,给家庭和社会带来

DOI: 10.7507/2096-0247.202212002

通信作者: 张琼, Email: 89586379@qq.com

<http://www.journalep.com>

了沉重的经济负担^[1]。早发现、早诊断和早治疗,是临床诊治和疾病管理的关键^[2]。视频脑电图是目前诊断癫痫和病灶定位最有价值的检测方法,临床开展广泛^[1]。在临床护理中,我们发现被监测患者常不自主抓挠头部,反复松开弹力网帽,偶有拉扯电极线等行为;容易产生烦躁、焦虑和恐惧等负性情绪,从而导致患者体位转换多、导联脱落、失眠、监测伪差增多等现象^[3]。目前,国内外对视频脑电图检查中患者主观感受关注甚少。本文采用描述性性质性研究的研究方法,深入访谈已完成视频脑电图检查的癫痫患者,旨在探索癫痫患者行视频脑电图检查中真实体验,为制定相应的护理策略和应对方法提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用目的抽样法,选取 2022 年 1 月—4 月在广州医科大学附属第二医院行视频脑电图检查的患者作为研究对象。本研究方案取得广州医科大学附属第二医院临床研究与应用伦理委员会批准(批号 2021-KY-ks-06),所有受试者都签署了知情同意。

1.1.1 纳入标准 ①明确诊断为癫痫的患者,诊断结果至少由两名神经内科医师共同确认;②年龄 ≥ 18 岁;③接受 24 h 视频脑电图检查患者;④愿意充分表达自己真实感受;⑤有良好的语言表达和理解能力;⑥知情并同意参加本研究的患者。

1.1.2 排除标准 ①癫痫持续状态;②生命体征不稳;③中途终止检查;④既往有精神病史;⑤情绪不稳定患者。样本量以资料信息饱和为标准,即访谈结果不再有新的主题出现。本研究共选取 18 例癫痫患者进行访谈,受访者一般资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 本研究采用一对一半结构化深度访谈法收集资料;访谈前一天向受访者告知本研究的目的、方法、意义和录音的必要性,并签署知情同意;承诺用编码替代姓名,以保护隐私;所有资料仅用作研究,研究结束后销毁。在取得研究对象和家属的同意后,访谈地点选在视频脑电图监测病房,访谈提纲在回顾文献与脑电图医生咨询的基础上制定而成,主要内容为:1.您对视频脑电图检查了解过吗?2.谈谈您在视频脑电图检查中有什么感受?您是如何应对的?〔①电极的安装和固定;②诱发试验(详细询问患者睁-闭眼试验、间断闪光刺激、过度换气);③视频脑电图监测期间(可间接从睡眠方面展开话题)];3.在检查过程中

你感触最深的是什么,您是如何应对?4.检查中您希望医务人员能为您提供哪些帮助?访谈过程中,访谈者运用易于研究对象理解的语言交流;以倾听为主,适时给予回应;鼓励受访者表达内心真实的想法,避免使用暗示性语言,运用有效的访谈技巧;以期获得癫痫患者在视频脑电图检查中的真实体验。每位被访者接受 1 次正式访谈,时间约 30 min,18 例受访者分别以 N1~N18 替代。

1.2.2 资料整理与分析 访谈结束后,研究者对访谈录音和笔记进行整理和分析。在访谈资料的分析过程中采用 Colaizzi 7 步分析法^[4]:①反复、仔细阅读所有资料;②识别和摘录有重要意义的内容;③对反复出现的观点进行构建和编码含义;④将编码后的观点汇集,找出有意义的共同概念,形成初步主题;⑤对初步主题详细描述;⑥辨别出相似的观点;⑦对存在疑问的地方,将结果返回受访者处核实求证,提炼出最终主题。本研究因疫情管制,最终的访谈结果未返回受访者进行求证,仅在每位受访者访谈结束时对访谈内容进行核实。

1.2.3 质量控制 研究者已系统学习质性研究和定性研究课程,了解质性研究实施方法和基本访谈技巧;在正式访谈前详细向受访者解释访谈目的和意义,并对受访者进行预访谈;取得患者及家属知情同意后再进行正式访谈。研究者主要负责视频脑电图临床护理工作,在工作中与受访者已建立良好的护患关系,一定程度上保障了访谈资料的准确性和可靠性。为了再现受访者的非语言行为和语境特点,研究者在访谈室做了简短笔记,并在访谈结束后进行详细补充。为保证研究的可行性,访谈录音在 48 h 内由 2 名研究者通过腾讯云软件分别进行转录,整理成 Word 文档,并进行交叉核实确认转录资料无误。为减少偏倚,研究者对资料进行分析、校正和审核,最终主题由小组讨论确定。

2 结果

通过对 18 名癫痫患者行视频脑电图检查中真实体验转录稿进行整理、分析、归纳和提炼,得出就医体验和护理需求 2 大主题。就医体验包括正性和负性体验,正性体验包括:服务态度好、专业技术水平好、具有良好的忍耐力、心怀希望;负性体验包括:头部不适、失眠、生活不便、眼部不适、心理压力、疼痛。护理需求包括知识需求、迫切希望和医生沟通的需求、人文关怀需求和女性患者对同性装机的需求。

表 1 受访者一般资料 (n=18)

Tab.1 The general information of epileptic patients

编号 No.	年龄(岁) Age (Years)	性别 Gender	职业 Occupation	学历 Education	婚姻 Marriage	病程(以医院确诊时间为准) Course of disease
N1	30	男	厨师	高中	未婚	11年
N2	23	男	电子商务	大专	已婚	4.5年
N3	29	女	外贸销售	本科	已婚	1年
N4	27	男	无	中专	已婚	10个月
N5	21	男	学生	本科	未婚	7年
N6	22	男	学生	本科	未婚	8年
N7	58	女	退休	初中	已婚	15年
N8	18	女	学生	高中	未婚	1个月
N9	80	男	退休	文盲	已婚	4个月
N10	60	男	退休	本科	已婚	2年
N11	19	女	学生	本科	未婚	16年
N12	41	男	警察	本科	已婚	3年
N13	28	男	教师	大专	未婚	6个月
N14	53	男	无	小学	已婚	38年
N15	33	女	无	初中	已婚	17年
N16	22	女	工人	高中	未婚	21年
N17	59	女	退休	初中	已婚	39年
N18	58	男	退休	高中	已婚	2年

2.1 正性就医体验

2.1.1 服务态度好 访谈中有 5 例受访者表示医务人员服务态度好。N6：“各个方面已经很好了，服务啊，整体的流程也都很流畅”。N7：“这家医院服务态度比较好，比我们老家医院好很多……好开心，到这边来”。N8：“其实你们做得很好啦，已经做好自己的本职工作”。N10：“医生和护士都挺好的”。N13：“护士都挺好的，有耐心解答问题”。

2.1.2 专业技术水平好 部分受访者表示医护人员操作熟练，技术精湛，专业技术水平高。N6：“感觉你们在这方面比较专业”。N7：“护士用绷带包头很快，很熟练”。N13：“比其他医院多了一个环节，就是还有这种灯罩(间断闪光刺激)，别的医院是没有的”。

2.1.3 具有良好的忍耐力 在访谈中有少数受访者表示可以接受和理解在检查过程中带来的各种身体不适症状，具有较高的忍耐力。N6：“医生说我做完这次检查，如果结果好的话就可以减药了。检查带来的身体不适我都可以克服，比起癫痫发作这也没什么大不了的……(难过，眼角有点湿

润)”。N12：“感觉头很紧，也不舒服，没办法啊。因为我知道这个检查是要达到那个效果，要让电极跟和头皮接触好；唯一的办法就是要绷紧，否则电极松了，出不了结果怎么办”。N13：“头绑着那个绷带，肯定不舒服啦！又紧又痒。不舒服也没有办法，只能忍啊。就好像打针会痛，难道不打针嘛，那还是要治病啊(无奈)”。

2.1.4 心怀希望 访谈中 1 例受访者表示对检查结果充满期待，希望检查结果良好，从而摆脱长年服药的困扰。N6：“我吃了很多年药了，希望这次检查结果会好一些，看看能不能减药”。

2.2 负性就医体验

2.2.1 头部不适 视频脑电图电极安装通常用火棉胶布固定电极之后用绷带进行加压固定，将头部的电极全部包裹在内，为了防止电极脱落和移位，最后再用弹力网帽加以固定。访谈中，有 14 例受访者表示视频脑电图电极安装后，由于头部绷带和弹力网帽加压固定引起头部不适，患者多表现为：前额部、双颞部紧绷感，少部分患者表现为：头痛、头晕、恶心、头皮瘙痒、前额部皮肤压痕、皮肤破损、出汗增多、局部皮肤发红过敏等症状。N5：

“就这一块儿(指着头顶),它就压着,然后就会明显感觉到脑部供血有点不太足,开始是绑紧之后会头痛……早上起来之后,还有点头晕”。N6:“上午刚装,那时候可能那个头痛只有3度,到了中午的时候,大概就到5度,到下午就有7度”。N7:“这一边(右侧前额及颞部)紧啊,都感觉好像吃不下东西,要吐出来”。N9:“就贴上去那些地方(指着前额,前额部可见压痕伴局部潮红)痒痒痛痛的,好像蚂蚁咬这样”。N13:“压了三个坑(前额部皮肤有三道压痕),千万不要留疤(憨笑,用手机自拍功能看额头)”。

2.2.2 失眠 部分受访者表示在检查过程中由于夜间不能关灯和头部不适导致失眠”。N2:“灯光太亮了,开着灯睡不着,我昨晚一直都是拿纸巾盖着眼睛睡觉”。N11:“真的很难睡着,我昨天晚上就只能把头埋在被子里面,就反正睡得比较不舒服。2~3小时醒一次,断断续续的那样子”。

2.2.3 生活不便 为了保证视频脑电图监测效果,在监测期患者需限制活动范围,使其不脱离视频监控镜头和(或)医务人员的监护范围;如患者需要短暂停止监测去洗手间,需同时携带头部电极线和头盒如厕。部分受访者表示在监测期活动范围受限和生活不便。N3:“昨天我去洗手间都是一只手拿着(头盒),一只手上洗手间,就很麻烦”。N4:“因为这个检查要求不是坐就是躺,不能离开病床上,活动范围就很受限制,很不方便,一下子很难适应”。N5:“因为我是男的,我妈也不可能跟我去洗手间,就我一个人去,然后这个也很尴尬……我把头盒夹下颌(憨笑)上洗手间”。

2.2.4 眼部不适 访谈中,部分受访者表示在做间断闪光刺激期间,由于强光刺激引起眼部不适,表现为不自主流泪、眼部瘙痒、疼痛等症状。间断性闪光刺激(Intermittent photic stimulation, IPS)是视频脑电图监测中常用的诱发癫痫的手段^[5]。采用的测试应在较暗的环境下进行,被检查者呈坐位,闪光刺激置于患者鼻根至闪光灯距离为30cm处,令其眼睛注视刺激器中心^[6]。刺激过程中,一旦VEEG监测到全面性癫痫样放电应立即停止刺激^[6]。N1:“闪光,太刺眼了(感叹),看一段时间就看不下去”。N4:“它太亮了,又闪又亮,然后眼睛的肯定会不舒服,感觉像汽车的远光灯一样”。

2.2.5 心理压力 癫痫疾病发作时间具有不确定性,可随时随地发作;发病时患者会意识丧失,失去身体的控制权;给患者的身体和精神上都带来了极大的痛苦和压力,甚至威胁到生命^[7]。访谈中

有2例受访者表示害怕、担心在检查过程中出现癫痫发作。N12:“因为做那个诱发试验就是有可能就是说会引起发作,自己在心理上都有一种压力。……只能够这样自己安慰自己,应该都没事的”。N15:“见过隔壁床发作,要好多医生和护士一起,打了针之后才能停下来,自己害怕,内心恐惧啊”。

2.2.6 疼痛 电极是通过胶布固定在头部,时间久了胶布就不容易祛除。N2:“拆电极的时候扯的很痛,头发扯掉了一些。”。N8:“拆电极的时候有点痛,胶布贴在头发上,很难撕下来;头上剩下的胶布,只能去洗头把它洗掉”。

2.3 护理需求

2.3.1 知识需求 在访谈中,部分受访者表示医护人员未全面告知检查注意事项,流程指引不清晰。N3:“我们也不懂这个仪器……我们怎么坐,怎么躺才合适,怎样减少松脱啊,否则白做了就惨了”。N5:“装好电极之后发现自己圆领外套没法脱下来换”。N7:“我以为是装这个东西(电极)上去是这种感觉(头痛)的,等到后来头痛到想吐的感觉;实在受不了,叫医生过来处理之后,就不头痛了,也没有想吐的感觉”。

2.3.2 迫切希望和医生沟通的需求 癫痫发病率高,致残率高,治愈困难,多数癫痫患者需终生服药,并且还会受到各种社会歧视^[8,9]。大部分患者都希望受到医护人员重视,得到医术高明的医生诊治,尽早确诊,得到最佳治疗。在访谈中部分受访者表现为求医心切,有迫切希望和医生沟通的需求。希望医生提供详细的解答和耐心的指导,特别是讲解治疗方案、用药和检查结果等。N1:“仰头看天花板(思考30秒),希望在检查过程中可以和医生沟通一下啊,想邀请医生针对我这病给一些建议”。N13:“我是在私立学校当老师,为了有更多时间来广州看病;我都辞职了,我希望尽快知道脑电图的结果,和我讲一讲脑电图哪些波段有问题,下一步的治疗方案如何?”。N16:“挂号难啊,平时很难见到专家,在门诊和医生交流的时间都比较短,难得来住院部做视频脑电图,肯定希望能见到专家,说上几句也好啊”。

2.3.3 人文关怀需求 人文关怀是秉承“以人为本”的服务理念,以最大限度提高患者生理和心理的舒适度、满足生活所需为目的;具有一定的规范性、针对性和科学性;在一定程度上弥补了常规护理的不足^[10]。访谈中受访者大多希望医护人员在检查过程中多关心患者,能够提供更多的人文关怀。

N3: “希望医生偶尔过来检查一下,看看有没有掉线,要不然白做了”。N6: “希望医护人员多关心患者,检查仪器有无松脱”。N12: “希望医院在我们做诱发试验的过程中,除了我们的家属在现场,最好就你们医院都能够派一个专业的人员在旁边陪同,这样的话,我们的心理压力可能会减少一点”。N15: “发作时我是说不了话的,只有左手能动,我希望工作人员能多来看看(期待的眼神)”。

2.3.4 女性患者对同性装机的需求 访谈中有1例受访者表示异性安装脑电图使其感到不适。N8: “装电极需要贴胸口,我是女生,男医生帮我弄,让我觉得有点尴尬”。

3 讨论

癫痫患者在行视频脑电图检查中的就医体验有积极方面,也有不足之处。脑电图医护人员专业技术扎实,综合素质较高,业务能力较强,这些方面都让患者感到满意。在就医的过程中,仍存在一些问题,如未全面告知检查注意事项、流程指引不清晰、医患沟通不足、对患者的护理人文关怀欠缺等。在就医需求方面,癫痫患者呈现出多样化的护理需求。

3.1 癫痫患者在检查中存在失眠问题

本研究发现部分受访者在行视频脑电图检查中存在失眠问题。其原因之一是视频脑电图监测期间由于环境光线过于明亮,部分人群对光线敏感,从而影响患者的睡眠质量。相关文献报道,成人癫痫面临的社会、心理、情绪问题较为复杂,常常伴有失眠问题^[11]。失眠使患者主观感受差、精力不足,从而影响到白天的精神状态,同时容易引发焦虑、烦躁、癫痫发作等问题^[9,12]。因此,癫痫患者的睡眠管理也是癫痫治疗的重要方面,建议在今后的研究中结合本研究影响睡眠质量的因素和改善睡眠质量的护理方法,以期探索出适合本研究的改善睡眠质量的护理措施。众多研究表明,红外线夜视摄像头在无光或光线较弱时,拍摄视频仍较清晰。因此,为了给患者营造良好的睡眠环境,减少周围光线的干扰,视频脑电图监测病房可采用红外线夜视摄像头拍摄视频值得在临床中推广应用。

3.2 癫痫患者在检查中存在心理压力

研究表明,癫痫患者由于担心发病,心理压力较大,易出现焦虑、抑郁等心理疾病^[13,14]。本研究中部分受访者表示害怕、担心癫痫发作,存心理压力和负性情绪与上述研究类似。原因在于癫痫发病具有突发性,一般人对该病并不了解,患者易受

到异样眼光或差别待遇,导致患者内心敏感,易受到外界因素影响,感到羞耻,从而产生焦虑、抑郁等心理问题^[15]。本研究提示医护人员应积极关注患者的心理变化,尽可能地帮助患者减轻其心理压力和负性情绪。建议在临床护理中,鼓励患者多发言,通过看书、看电视、讲笑话、与病友交流等方式适当宣泄不良情绪,以此减轻患者的心理恐惧和担忧感。

3.3 癫痫患者在检查中存在不同程度的头部不适

本研究发现大部分受访者在行视频脑电图检查过程中有不同程度的头部不适,少数受访者表示可以接受和理解在检查过程中带来的各种头部不适,具有较高的忍耐力。因此,应密切关注患者生理、心理不适,制订相应护理措施,减轻患者在检查中带来的不适,增进患者的舒适。为减轻视频脑电图检查过程带来的头部不适,医护人员在工作中应主动关心患者,耐心倾听患者诉求并积极进行护理干预。建议方式可包括^[16]: 头部绷带弹力网帽缠绕过紧引起头部不适,及时调整绷带和弹力网帽松紧度;头皮瘙痒、局部皮肤发红、长时间监测时,应及时松解电极,清洁头皮,避免皮肤压伤感染。出汗较多的患者及时调整室内温度,合理增减衣物。拆电极胶布时引起疼痛,可采用温水毛巾对头上残留的胶布来回擦拭,注意动作轻柔,缓慢祛除电极和胶布,从而最大限度地减轻疼痛。临床中多与患者沟通,对检查不适具有较高忍耐力的患者,挖掘出其护理需求,采用有效的护理措施,提升患者的就医体验。

3.4 关注视频脑电图检查患者的信息需求,提供专业性指导

本研究发现部分受访者表示对视频脑电图检查缺乏全面细致的了解,其原因可能是:护士人力配置不足,工作时间紧迫有关。医护人员单纯注重技术操作,缺乏对检查的宣教指导。有研究显示,患者掌握的信息越多,越有信心应对各种问题^[17]。信息匮乏正是使患者困惑和焦虑的原因之一^[17]。提示医患之间需要做好有效沟通,对于需要做视频脑电图检查的患者,检查前应进行专业指导,具体内容包括讲解病房的环境和设施,视频脑电图检查的目的和意义,各种诱发试验的必要性、潜在的风险和配合技巧,癫痫发作时应如何做好安全防护措施及协助观察病情等。研究表明通过微视频和微信健康教育可将复杂的健康教育内容编辑成通俗易懂的图片、视频等,最大程度能使患者获得自我管理所需的基本知识、技能和自信心^[18]。建议护理管

理者要合理安排护理人员的配置,充分利用信息化手段,加强健康宣教;提高护士工作效率,使护士有更多的时间为患者服务,满足其需求。

3.5 开展人文关怀教育提升人文关怀能力

本研究发现受访者大多希望得到医护人员的重视和关心,与医生能有更多的沟通交流的机会,获得更多的人文关怀。在临床工作中,对患者实施人文关怀,可减少医患矛盾、医疗投诉等不良事件的发生;可有效提升护理服务质量,提高患者满意度,营造和谐的护患关系^[19, 20]。因此,建议护理管理者可营造良好的

人文关怀环境,使人文关怀理念深入人心;通过人文关怀护理明星评选、落实绩效考核等方式建立良好的激励机制,从而提高护士工作积极性。加强对护士关怀能力知识和技能的培训,增强护士的关怀能力,提高护理服务质量。

综上所述,癫痫患者行视频脑电图检查过程中承受着不同程度的不适和心理压力,负性体验和正性体验并存,医护人员在护理此类患者,应积极关注患者的真实体验从而采取有效的干预措施;减轻患者在检查中带来的不适症状,缓解其心理压力;完善护理服务内容,为患者提供专业的视频脑电图检查护理。在做好基础医疗服务的前提下,可借助现代科学技术的快速发展,积极探索提高护理服务的形式使医疗护理服务更加人性化、规范化、精细化、科学化,提升患者就医体验,满足患者就医需求,实现患者舒适就医。本研究存在的不足之处,访谈对象仅为癫痫患者,有一定的局限性;建议在今后的研究中扩大研究范围,了解所有行视频脑电图检查患者的真实体验。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 邱元英,袁肖征.视频脑电图和常规脑电图在癫痫疾病诊断及病

灶定位中的应用价值.临床与病理杂志,2022,42(2):327-332.

- 2 张永琴,陈永前,吕海燕,等.儿童癫痫共患病研究现状和长程管理.甘肃医药,2022,41(7):584-586.
- 3 温薇,张春英,曾海兰,等.长程视频脑电图监测期间患者舒适水平对监测效果的相关性研究.中国实用护理杂志,2017,33(18):1378-1380.
- 4 刘明.Colaizzi七个步骤在现象学研究资料分析中的应用.护理学杂志,2019,34(11):90-92.
- 5 苏琼,甘雯.间断性闪光刺激阳性癫痫患儿视频脑电图临床分析.医学综述,2020,26(17):3532-3536.
- 6 杨湘怡,李振光.脑电图诱发试验规范化.现代电生理学杂志,2019,26(04):231-233.
- 7 王瑶,金艳,刘永凤,等.心理护理在癫痫患者护理中的应用效果分析.当代护士(下旬刊),2019,26(12):45-47.
- 8 尹克杰.MRI阴性颞叶癫痫相关研究进展.功能与分子医学影像学杂志(电子版),2019,8(2):1659-1665.
- 9 岑海燕,伍新颜,林秀娟,等.个体化延续护理对癫痫患者负性情绪、服药依从性及生活质量的影响.中国医药科学,2022,12(03):110-112.
- 10 王雪飞,王君芬,张可慧,等.基于人文关怀的优质护理在消化内镜诊疗患者中的应用效果研究.中华全科医学,2019,17(5):881-883.
- 11 丁楚涵.成人癫痫患者睡眠障碍与情绪调节困难及病耻感的相关性研究.安徽医科大学学位论文,2022:1-64.
- 12 唐向东,李桃美,张继辉.失眠症的临床评估与治疗.中华精神科杂志,2017,50(1):3-4.
- 13 张莉.人文护理干预在癫痫患者中的应用.山西医药杂志,2020,49(19):2706-2707.
- 14 满晶,石明慧,孟祥芬.青少年癫痫患者的生存质量及其影响因素的调查.中华现代护理杂志,2012,(22):2664-2667.
- 15 伍新颜,汪丽文,冯月俄,等.青少年癫痫患者的病耻感现状及其对遵医行为和健康状况的影响.护理实践与研究,2020,17(3):71-73.
- 16 刘亚西,郭迪昂.癫(痫)患者的视频脑电图监测结果和护理体会.医疗装备,2020,33(20):151-153.
- 17 林玲,秦月香,顾秀萍.纤维支气管镜患儿父母信息需求的质性研究.现代医药卫生,2022,38(9):1575-1578.
- 18 赵书涵,朱秋明,李姗姗,等.护理人员基于微信公众平台对PICC带管患者实施健康教育体验的质性研究.中国实用护理杂志,2019,35(27):2144-2148.
- 19 丁洁.基于人文关怀的护理干预在和谐医患关系构建中的应用.河南医学研究,2019,28(24):4563-4565.
- 20 刘阳阳,韩现红,高欢欢.护理人文关怀建设的实践与成效.齐齐哈尔医学院学报,2019,40(5):646-648.

• 论 著 •

新型冠状病毒感染对婴儿癫痫性痉挛综合征患儿及家长的影响

卢倩^{1,2}, 敦硕^{1,2}, 王秋红^{1,2}, 王杨阳², 张淇^{1,2}, 邹丽萍^{1,2}

1. 解放军医学院(北京 100853)

2. 解放军总医院第一医学中心 儿内科(北京 100853)

【摘要】 目的 通过在线问卷调查,评估新型冠状病毒(Coronavirus disease 2019, COVID-19)流行期间对婴儿癫痫性痉挛综合征患者以及家长的影响。方法 该研究为2022年5月-6月进行的横断面研究。调查问卷重点关注患者癫痫发作、就诊方面以及家长的心理健康评估。结果 共纳入67例婴儿癫痫性痉挛综合征患者。25.37%的患者出现痉挛发作增多。73.13%的患者购买抗癫痫发作药物困难,主要是氨己烯酸和氯巴占购买困难。全部患者均有就诊困难的情况,73.13%的患者选择远程医疗咨询。31.34%的家长感到焦虑,73.14%的家长有不同程度的抑郁症状。结论 COVID-19流行期间就诊困难、买药困难以及家长焦虑和抑郁状态,加重了婴儿癫痫性痉挛综合征患者的管理难度。健全医疗保健体系以及药品管理政策,合理的使用远程医疗资源可以更好的解决这一难题。

【关键词】 新型冠状病毒; 婴儿癫痫性痉挛综合征; 远程医疗; 抑郁

Effects of COVID-19 pandemic on patients with infantile epileptic spasms syndrome and their parents

LU Qian^{1,2}, DUN Shuo^{1,2}, WANG QiuHong^{1,2}, WANG Yangyang², ZHANG Qi^{1,2}, ZOU Liping^{1,2}

1. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

2. Department of Pediatrics, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZOU Liping, Email: zouliping21@sina.com

【Abstract】 Objective To assess the effects of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic on patients with infantile epileptic spasms syndrome and their parents through an online questionnaire survey. **Methods** This study was a cross-sectional study conducted from May to June 2022. The questionnaire focused on seizure attacks, medical visits, and the mental health assessment of parents. **Results** A total of 67 patients with infantile epileptic spasms syndrome were included in this study. During the epidemic, 25.37% of the patients experienced increased spasms, and 73.13% of the patients had limited commercial availability of anti-seizure medications, mainly vigabatrin and clobazam. All patients had difficulty seeking medical services, and about 73.13% of them used telemedicine service. In addition, 31.34% of parents felt anxious, and 73.14% had different degrees of depressive symptoms. **Conclusion** The difficulty in seeking medical services, limited commercial availability of anti-seizure medications, and the anxiety and depressive states of parents during the COVID-19 pandemic aggravate the difficulty in management of patients with infantile epileptic spasms syndrome. Improvement of the health care system and medication management strategy, as well as reasonable use of telemedicine service, may help solve this problem.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Infantile epileptic spasms syndrome; Telemedicine; Depressive

自从2019年底,中国武汉首次报道新型冠状病毒感染(the Coronavirus disease 2019, COVID-

19),该病毒在世界范围内迅速蔓延。随着Delta和Omicron突变体的出现,感染人数显著增加^[1]。截止2023年1月11日世界卫生组织公布的全球确诊人数超过6.6亿。COVID-19影响着世界的每个人,不仅使传统的医疗行业面对巨大的压力,同样

DOI: 10.7507/2096-0247.202302003

通信作者: 邹丽萍, Email: zouliping21@sina.com



也给癫痫患者及家人带来额外的负担。

婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 是常见的癫痫性脑病。IESS 是国际抗癫痫联盟 (the International League Against Epilepsy, ILAE) 新提出来的术语, 既包括 West 综合征, 也包括不完全符合 West 综合征但出现癫痫性痉挛的患者^[2]。诊断 IESS 的必备标准是癫痫性痉挛, 即在生后 1~24 月龄 (高峰为 3~12 月龄) 期间出现的短暂的轴肌强直性收缩, 单独或成串出现, 症状对称或不对称^[2]。IESS 患者早期诊断和治疗十分重要, 及时有效的治疗可增加痉挛发作控制的可能性并改善认知^[3, 4]。COVID-19 流行期间, 由于交通受限、门诊服务减少、药品短缺等问题, 使得 IESS 患者管理面临的挑战。因此, 我们进行了一项在线调查, 评估在 COVID-19 流行对 IESS 患者及家长的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究在 2022 年 5 月—6 月期间, 招募在解放军总医院第一医学中心治疗的婴儿癫痫性痉挛综合征的患者参加, 年龄小于 3 岁, 性别不限。参与研究的患者均进行在线调查。调查问卷通过微信发送患者家长, 直接在线完成问卷, 填写过程中的任何疑问可以通过微信进行解答。本研究是临床注册研究 (ISRCTN78654111) 的后续研究。研究遵循赫尔辛基宣言, 患者家长均同意进行问卷调查。

1.2 调查问卷的设计

本研究所用的调查问卷主要包括癫痫发作相关病史、就诊方面、患者家长的焦虑及抑郁评估等 3 部分内容。患者家长的心理评估根据自身实际情况进行填写。

癫痫发作相关病史: 共 11 个问题, 包括患者年龄、性别、痉挛发作起病年龄、癫痫病程; COVID-19 流行期间发作频率及发作形式是否改变、抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 使用数目、是否规律口服 ASMs、是否认为 ASMs 购买困难以及哪种 ASMs 购买困难; 患者是否伴有发育落后。

就诊方面: 共 5 个问题, 包括 COVID-19 流行期间患者是否存在就诊困难、是否有不能及时就诊情况、就诊时是否担心感染新冠病毒风险、选择哪种就诊方式、远程医疗咨询是否有帮助。

患者家长心理健康: 现在是否感到焦虑及焦虑的原因。抑郁症筛查量表 (Patient health

questionnaire-9, PHQ-9) 评估抑郁状态。在 COVID-19 流行期间, 最希望得到什么帮助。PHQ-9 共包括九个问题, 用于筛查抑郁的症状。PHQ-9 评分不同分成不同严重程度抑郁症状, 总分为 0~27 分, 得分 0~4 分: 无抑郁; 5~9 分: 轻度抑郁; 10~14 分: 中度抑郁; 15~19 分: 中重度抑郁; 20~27 分: 重度抑郁^[5, 6]。

1.3 基因检测

采集外周血进行基因组 DNA 测序, 通过全外显子测序、癫痫基因包或结节性硬化症基因包等技术进行测序, 父母进行 Sanger 测序验证结果。根据患者的临床表型、遗传特点、突变类型及群体突变频率进行基因突变的筛选, 最后用美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 进行分级。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 统计 21.0 版本软件进行分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否正态分布。连续变量符合正态分布, 数据描述为均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$), 不符合正态分布的数据描述为中位数、四分位数。

2 结果

参与本次问卷调查的婴儿癫痫性痉挛患者共有 67 例, 全部患者及家人均未感染 COVID-19。患者填写问卷时年龄为 5~35 月龄不等, 中位年龄为 24 月龄, 痉挛发作起病年龄中位数为 5 月龄, 癫痫病程的中位数为 17 个月 (表 1)。男女比例为 1.31:1。有 50 例患者进行基因检测, 其中 28 例未发现明确致病突变。其余 22 例患者发现致病突变, 其中最常见突变为 *TSC2* 以及 *STXBPI* 基因, 各有 6 例患者携带此突变。其余患者携带的突变基因为 *ARX*、*CDKL5*、*COL4A1*、*CNTNAP2*、*KCNB1*、*PRRT2*、*SCN2A*、*SPTAN1* 以及 *TSC1*。

COVID-19 流行期间, 患者规律口服 ASMs, 半数 (55.22%, 37/67) 患者服用 3 种以上的 ASMs。有 3 名患者痉挛发作得到控制, 其余大部分患者 (52.24%, 35/67) 痉挛发作频率无变化, 但是有 1/4 的患者 (25.37%, 17/67) 的患者痉挛发作增多。多数 (55.22%, 37/67) 患者发作仍然为痉挛发作, 有 40.30% (27/67) 患者转变成其他癫痫发作类型。56.72% (38/67) 的患者伴有发育落后 (表 1)。

近 3/4 (73.13%, 49/67) 的患者反映购买 ASMs 困难, 最难购买的药物为氨己烯酸, 其次为氯巴占。全部患者均存在就医困难, 甚至 85.07%

表 1 患者特征及 COVID-19 流行期间的就诊情况 [n (%)]

Tab.1 Patient characteristics and medical visits during the COVID-19 pandemic [n (%)]

问卷项目	人数
起病年龄(月)	5 (3, 7)
癫痫病程(月)	17 (7, 24)
抗癫痫发作药物	
1~2	30 (44.78%)
≥3	37 (55.22%)
是否购买抗发作药物困难?	
是	49 (73.13%)
否	18 (26.87%)
癫痫发作频率的变化?	
发作控制	3 (4.48%)
发作减少	12 (17.91%)
无变化	35 (52.24%)
发作增多	17 (25.37%)
发作形式是否出现改变?	
发作控制	3 (4.48%)
是	27 (40.30%)
否	37 (55.22%)
患者是否伴有发育落后?	
是	38 (56.72%)
否	5 (7.46%)
不明确	24 (35.82%)
COVID-19流行期间, 是否就医困难?	
是	67 (100%)
否	0
COVID-19流行期间, 是否存在不能及时就医的情况?	
是	57 (85.07%)
否	10 (14.93%)
COVID-19流行期间, 远程医疗是否对您有帮助?	
是	45 (67.16%)
否	2 (2.99%)
未使用	20 (29.85%)

(57/67) 的患者未能及时就医。虽然大部分 (89.55%, 60/67) 患者家长曾担心在医院就诊过程中感染 COVID-19, 但是 56.72% (38/67) 的患者仍然选择到医院就诊。大约 73.13% (49/67) 的患者曾使用远程医疗咨询, 且大多数人认为远程医疗是有帮助的。

对患者家长进行了心理健康情况的调查。31.34% 的家长 (21/67) 感到焦虑, 焦虑的主要原因均是担

心疾病复发或加重, 其次为经济/就业问题以及担心感染 COVID-19。抑郁问卷 (PHQ-9) 评分平均为 (10.64±8.04) 分。73.14% (49/67) 的家长有不同程度的抑郁症状。轻度抑郁者有 16 例 (23.88%), 中度抑郁症状有 12 例 (17.91%), 中重度抑郁症状者有 11 例 (16.42%), 重度忧郁症状者有 10 例 (14.93%)。

问卷最后一个问题是在 COVID-19 流行期间最希望得到哪些帮助, 86.57% (58/67) 的患者希望进行远程医疗咨询。73.13% (49/67) 的患者希望得到 IESS 相关的最新消息。46.27% (31/67) 的患者希望药品送货上门。约 1/3 (34.33%, 23/67) 的患者家长希望心理帮助。

3 讨论

COVID-19 给 IESS 患者的管理提出新的挑战。对于 IESS 患者来说, 早诊断、早治疗是非常重要的。为此, 2020 年美国的儿童癫痫专家起草了 COVID-19 流行期间 IESS 患者的诊断和治疗的建议^[4]。但总体而言, COVID-19 对 IESS 患者及其家长产生极大的影响。

本研究发现患者就诊困难是普遍存在的, 使得患者管理的难度明显加重。在这个前所未有的特殊时期, 远程医疗可以作为传统的面对面就诊的替代方案, 其使用率日益增长^[7, 8]。本研究中 73.13% 的患者使用远程医疗咨询, 多数患者认为远程医疗是有帮助的, 并且希望能够通过远程医疗进行咨询。远程医疗咨询在提供安全、高质量的医疗服务同时可以减少接触感染的可能性^[9]。远程医疗咨询节省了患者的时间和经济成本, 缓解了医生短缺的问题, 提高了医疗资源的利用率和患者的满意度^[10]。尤其对于痉挛发作的患者, 其特征性发作 (单次或成串的痉挛发作, 尤其在睡醒是出现), 家长可以录制痉挛发作的视频, 通过远程医疗进行诊断及调整用药^[11]。另外, 远程医疗咨询能够为患者及家长提供心理支持, 降低癫痫患者家长的焦虑状态^[12]。随着我国 5G 网络平台的不断完善, 使得远程医疗技术更加优化, 更加方便快捷的为患者提供医疗保健服务。

本研究中 73.13% 的患者购买 ASMs 存在困难, 最难购买的药物为氨己烯酸, 其次为氯巴占。由于痉挛发作的患者应用氨己烯酸治疗有效, 尤其是由结节性硬化症引起的痉挛发作^[13]。由于本研究患者中应用氨己烯酸治疗的人数较多, 所以购买困难的药品中排名首位。在我国, 氯巴占被列为精神药品而受到严格的管控, 多数患者通过各种途径国

外代购。由于 COVID-19 的影响,国际运输和进口受到限制,患者购买氨己烯酸及氯巴占困难重重^[11]。我国为满足氯巴占临床用药,制定氯巴占临时进口的方案,并批准全国 50 家医疗机构使用。与此同时,国产氯巴占也在全国上市。同样在 2022 年,我国批准氨己烯酸上市,解决患者购买药物的困难。

有研究报道 COVID-19 影响下就诊困难、购买药物困难以及压力增加等,使得癫痫患者的发作频率增加^[14-16]。西班牙的研究中显示 29.5% 的癫痫患者出现发作频率增加^[15]。与既往研究类似,在本研究中 25.37% 的儿童患者出现痉挛发作增多。

COVID-19 流行期间,癫痫患者的家长容易出现抑郁、焦虑状态等心理健康问题^[17, 18]。2020 年英国一项调查显示,COVID-19 让 52% 的癫痫患者家长更加焦虑,28% 的家长更加抑郁^[17]。西班牙的一项对发育性癫痫性脑病患者的调查显示,在此期间 68.6% 的患者家长出现焦虑症状,69.7% 的患者家长出现抑郁症状^[18]。本研究中 31.34% 的患者家长感到焦虑,73.14% 的患者家长有不同程度的抑郁症状。COVID-19 感染以及相关的隔离政策似乎加重了已经脆弱的群体的困难,使得心理健康问题突出。因此,除了为癫痫患者提供医疗保健服务外,也需要关注癫痫患者家长的心理健康问题。

综上,COVID-19 流行期间就诊困难、买药困难以及家长焦虑和抑郁状态,加重了婴儿癫痫性痉挛综合征患者的管理难度。健全医疗保健体系以及药品管理政策,合理的使用远程医疗资源可以更好的解决困境。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Long B, Carius BM, Chavez S, *et al*. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*, 2022, 54: 46-57.
- 2 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al*. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 3 O'callaghan FJ, Lux AL, Darke K, *et al*. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years

- in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*, 2011, 52(7): 1359-1364.
- 4 Grinspan ZM, Mytinger JR, Baumer FM, *et al*. Management of Infantile Spasms During the COVID-19 Pandemic. *J Child Neurol*, 2020, 35(12): 828-834.
- 5 Xia NG, Lin JH, Ding SQ, *et al*. Reliability and validity of the Chinese version of the Patient Health Questionnaire 9 (C-PHQ-9) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 65-69.
- 6 Chang Q, Xia Y, Bai S, *et al*. Association between pittsburgh sleep quality index and depressive symptoms in chinese resident physicians. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 564815.
- 7 Garfan S, Alamoodi AH, Zaidan BB, *et al*. Telehealth utilization during the Covid-19 pandemic: a systematic review. *Comput Biol Med*, 2021, 138: 104878.
- 8 Cross JH, Kwon CS, Asadi-Pooya AA, *et al*. Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsia*, 2021, 62(10): 2322-2332.
- 9 Daggubati LC, Eichberg DG, Ivan ME, *et al*. Telemedicine for outpatient neurosurgical oncology care: lessons learned for the future during the COVID-19 pandemic. *World Neurosurg*, 2020, 139: e859-e863.
- 10 Checucci E, De Luca S, Alessio P, *et al*. Implementing telemedicine for the management of benign urologic conditions: a single centre experience in Italy. *World J Urol*, 2021, 39(8): 3109-3115.
- 11 Sinha R, Anand V, Gupta J, *et al*. Infantile spasms and COVID-19: challenges and solutions in resource-limited settings. *Epilepsy Res*, 2020, 167: 106441.
- 12 Klotz KA, Borlot F, Scantlebury MH, *et al*. Telehealth for children with epilepsy is effective and reduces anxiety independent of healthcare setting. *Front Pediatr*, 2021, 9: 642381.
- 13 Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, *et al*. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol*, 2021, 89(2): 304-314.
- 14 Assenza G, Lanzone J, Brigo F, *et al*. Epilepsy care in the Time of COVID-19 pandemic in italy: risk factors for seizure worsening. *Front Neurol*, 2020, 11: 737.
- 15 Sanchez-Larsen A, Gonzalez-Villar E, Díaz-Maroto I, *et al*. Influence of the COVID-19 outbreak in people with epilepsy: analysis of a Spanish population (EPICOVID registry). *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107396.
- 16 Thorpe J, Ashby S, Hallab A, *et al*. Evaluating risk to people with epilepsy during the COVID-19 pandemic: preliminary findings from the COV-E study. *Epilepsy Behav*, 2021, 115: 107658.
- 17 Reilly C, Muggerridge A, Cross JH. The perceived impact of COVID-19 and associated restrictions on young people with epilepsy in the UK: Young people and caregiver survey. *Seizure*, 2021, 85: 111-114.
- 18 Aledo-Serrano Á, Mingorance A, Jiménez-Huete A, *et al*. Genetic epilepsies and COVID-19 pandemic: lessons from the caregiver perspective. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1312-1314.

• 论 著 •

早期特发性全面性癫痫大脑皮质厚度脑图谱的建立研究

夏新建¹, 李耀斌¹, 王辉¹, 李翔², 李宁¹

1. 寿光市人民医院 影像中心(寿光 262700)

2. 神经内科(寿光 262700)

【摘要】 目的 采用大脑磁共振 T1 图像及先进的图像分析软件, 构建初次就诊的特发性全面性癫痫 (Idiopathic generalized epilepsy, IGE) 大脑皮质厚度脑图谱。方法 选取 2020 年 1 月 1 日–2021 年 12 月 31 日于寿光市人民医院就诊的 27 例初诊为 IGE 患者和 29 名正常对照组获得高分辨率三维 T1 图像。利用 Freesurfer 软件的定位识别计算系统, 计算每个脑区皮质厚度的具体数值, 利用图像分析软件, 将皮质厚度数值制作成脑图谱。利用两样本 t 检验, 形成差异脑图谱, 分析 IGE 患者同正常人皮质厚度的差异。运用配对 t 检验进行对两组数据进行组内比较, 探讨皮质厚度偏侧性的改变。结果 IGE 脑图谱中皮质厚度较厚的脑区为右左侧颞极、右左侧内嗅皮层、右侧前扣带回头部、右左侧岛叶、右左侧颞中回、右侧颞下回、左侧前扣带回头部、左侧前扣带回尾部、左侧颞下回、左右侧梭状回、左侧颞极; 皮质厚度较薄的区域为右左侧距状旁回、右左侧楔叶、左右侧舌回、左右侧中央后回、左侧枕外侧回、右左侧顶上回; 与正常人脑皮质厚度脑图谱比较, 皮质厚度分布规律大致相仿; 与正常人比较, IGE 大脑皮质厚度发生改变的区域为双侧额上回、双侧中央后回、双侧中央前回、双侧舌回、左侧楔叶、双侧内嗅皮质及颞极。IGE 左右大脑半球皮质厚度存在偏侧性的脑区为前扣带回尾部、楔叶、顶上回、枕外侧回、中央后回、前扣带回头部、缘上回; 与正常人相比, IGE 大脑皮质厚度存在偏侧性的脑区的数量减少。结论 本研究从早期特发性全面性癫痫大脑皮质厚度脑图谱中发现其分布规律及偏侧性, 为之后脑科学的研究提供影像结构基础。

【关键词】 特发性全面性癫痫; 磁共振成像; 皮质厚度; 偏侧性

Establishment of the cerebral cortex thickness atlas in early Idiopathic Generalized Epilepsy

XIA Xinjian¹, LI Yaobin¹, WANG Hui¹, LI Xiang², LI Ning¹

1. Shouguang people's Hospital Image Center, Shandong, Shouguang 262700, China

2. Shouguang people's Hospital Internal Medicine-Neurology, Shandong, Shouguang 262700, China

Corresponding author: XIA Xinjian, Email: xxjxhm@163.com

【Abstract】 Objective To construct a map of cerebral cortex thickness in Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE) diagnosed at the first visit, using T1-weighted brain magnetic resonance imaging and advanced image analysis software. **Methods** High-resolution three-dimensional T1 images were obtained from 27 IGE patients diagnosed at the first visit and 29 normal controls in Shouguang People's Hospital from January 1, 2022 to December 31, 2021. The location recognition calculation system of the Freesurfer software was used to calculate the values of cortical thickness in each brain region, and the cortical thickness values were transformed into a brain atlas using the image analysis software. A differential brain atlas was generated using the two-sample t-test to analyze the difference in cortical thickness between IGE patients and normal controls. Paired t-test was used for within-group comparison to explore changes of cortical thickness laterality. **Results** In the IGE brain atlas, the brain regions with higher cortical thickness were the right left temporal pole, the right left entorhinal cortex, the head of the right anterior cingulate gyrus, the right and left insular lobe, the right and left middle temporal gyrus, the right inferior temporal gyrus, the head of the left anterior cingulate gyrus, the left tail of the anterior cingulate gyrus, the left inferior temporal gyrus, the left and right fusiform gyrus, and the left frontal

DOI: 10.7507/2096-0247.202212008

基金项目: 潍坊市卫生健康委员会科研项目计划 (WFWSJK-2021-038)

通信作者: 夏新建, Email: xxjxhm@163.com



pole. The areas with lower cortical thickness were the right and left paracalcaric gyrus, the right and left cuneiform lobe, the left and right lingual gyrus, the left and right posterior central gyrus, the left lateral occipital gyrus, and the right and left superior parietal gyrus. The distribution of cortical thickness of the IGE group was comparable to the cortical thickness atlas of the normal control. Compared with normal control, the areas with changes of cortical thickness in the IGE group were bilateral superior frontal gyrus, bilateral posterior central gyrus, bilateral anterior central gyri, bilateral lingual gyri, left cuneiform lobe, bilateral entorhinal cortex and temporal pole. The brain areas with laterality of cortical thickness between hemispheres in the IGE group were the tail of anterior cingulate gyrus, cuneiform lobe, inferior parietal gyrus, lateral occipital gyrus, posterior central gyrus, head of anterior cingulate gyrus, and superior marginal gyrus. Compared with normal control, the IGE group has decreased number of brain regions with laterality of cortical thickness.

Conclusion The present study revealed the distribution and laterality of cerebral cortical thickness map in early idiopathic generalized epilepsy, which provides imaging structural basis for brain research in the future.

【Key words】 Idiopathic Generalized Epilepsy; Magnetic Resonance Imaging; Cortical Thickness; Laterality

目前, 大脑图谱的建立成为越来越多的研究者的焦点^[1]。大多数的脑结构图谱都为健康的成人脑图谱, 随着技术的成熟, 对神经性疾病(如老年痴呆、帕金森病、糖尿病脑病等)的大脑结构图谱的建立越来越重要。特发性全面性癫痫(Idiopathic generalized epilepsy, IGE)在各类癫痫中所占比例比较高^[2], 传统磁共振图像上很难发现病灶, 早期病人的脑内病灶更难被发现。IGE临床症状明显, 其治疗方式目前主要以抗癫痫药物为主^[3]。IGE的发病机制还不明确, 坚持由基因决定的观点的学者依然占多数^[4]。如果由基因决定, 那比较会因基因的表达而造成大脑结构的改变, 脑结构磁共振为其相关研究提供了新的方法^[5]。虽然已有关于癫痫脑结构改变的研究, 但是对于早期的IGE患者的大脑皮质厚度的改变的研究罕见^[6-9]。大脑的功能是不对称的, 那么大脑的结构也存在偏侧性^[10], 对大脑结构偏侧性的研究, 将能够更好理解IGE的发病机制。本研究建立早期特发性全面性癫痫患者大脑皮质厚度脑图谱, 为后期脑科学的发展提供不可或缺的参照工具。

1 资料和方法

1.1 资料来源

回顾性分析2020年1月1日-2021年12月31日于寿光市人民医院就诊的27例初诊为IGE患者并收集了与其年龄、性别相匹配的正常健康人29例, 男女比例分别为18/9、19/10, 平均年龄分别为(16.1±3.2)岁、(16.4±4.5)岁。该研究获得了寿光市人民医院医学伦理委员会批准, 及所有参与者的书面知情同意。

1.1.1 纳入标准 ①确诊为IGE; ②常规颅脑磁共振无异常; ③脑电图表现为全面性放电; ④未服用抗癫痫发作相关药物。

1.1.2 排除标准 ①有神经性及精神性疾病; ②有严重的循环系统、消化系统、泌尿系统、呼吸系统疾病; ③有磁共振检查禁忌证。

1.2 MRI的获取

从3.0 T西门子磁共振获得高分辨率的图像。三维T1序列参数: 重复时间: 19 ms; 回波时间: 4.92 ms; 视野: 250 mm×250 mm, 偏转角: 70°, 矩阵: 320×320; 激励次数: 1次; 层厚: 1 mm, 层数: 190层; 时间: 约3 min。

1.3 数据处理及统计分析

使用Freesurfer软件(<http://www.freesurfer.net/>)对大脑磁共振T1图像进行处理, 获取脑区的大脑皮质平均厚度, 并将两组的皮质平均厚度映射到脑模板上, 形成脑图谱。在Freesurfer软件中利用两样本t检验形成两组皮质厚度差异脑图谱。利用SPSS 28.0软件对皮质厚度数据进行统计学分析, 运用配对t检验分析左右半球皮质厚度的偏侧性, 以P值<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学特征

IGE与正常人的年龄、性别差异均无统计学意义(P>0.05)。IGE患者平均病程为(3.121±2.671)个月。详见表1。

表1 IGE与正常健康人群一般资料比较

Tab.1 General data comparison between IGE and normal people

	IGE患者	正常健康人	统计值	P值
样本数	27	29	-	-
年龄(岁)	16.1±3.2	16.4±4.5	t=-0.26	0.400
性别(男/女)	18/9	19/10	χ ² =0.01	0.928
病程(月)	3.121±2.671	-	-	-

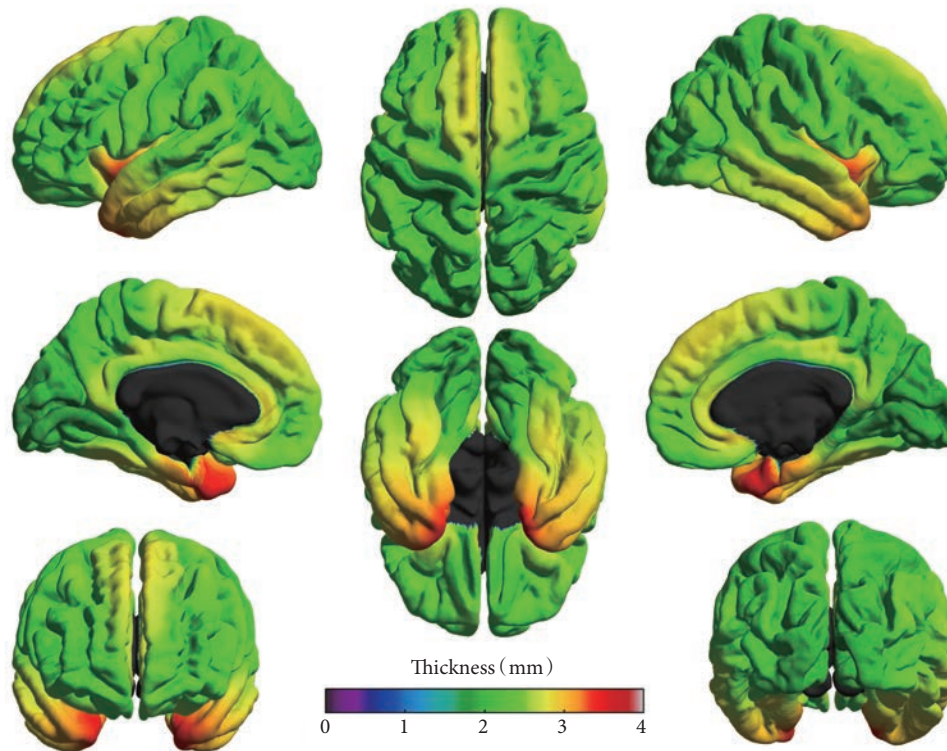


图1 IGE 大脑皮质厚度脑图谱

Fig.1 Brain atlas of IGE cerebral cortex thickness

图谱中的颜色代表相应大脑脑区皮质厚度的大小

The color in the atlas represents the thickness of the corresponding cerebral cortex

2.2 IGE 脑图谱的建立与分析

IGE 脑皮质厚图谱建立并填充伪彩(图1)。皮质厚度较厚(>2.6 mm)的脑区为右左侧颞极(3.419 ± 0.374 mm、 3.376 ± 0.450 mm)、右左侧内嗅皮层(3.220 ± 0.321 mm、 3.165 ± 0.408 mm)、右侧前扣带回头部(2.845 ± 0.344 mm)、右左侧岛叶(2.821 ± 0.162 mm、 2.764 ± 0.187 mm)、右左侧颞中回(2.733 ± 0.095 mm、 2.706 ± 0.099 mm)、右侧颞下回(2.678 ± 0.139 mm)、左侧前扣带回头部(2.662 ± 0.190 mm)、左侧前扣带回尾部(2.657 ± 0.250 mm)、左侧颞下回(2.652 ± 0.178 mm)、左右侧梭状回(2.647 ± 0.100 mm、 2.644 ± 0.088 mm)、左侧额极(2.639 ± 0.197 mm)。皮质厚度较薄(<2.2 mm)的区域为右左侧距状旁回(1.822 ± 0.162 mm、 1.823 ± 0.207 mm)、右左侧楔叶(1.937 ± 0.125 mm、 1.993 ± 0.137 mm)、左右侧舌回(2.010 ± 0.139 mm、 2.017 ± 0.121 mm)、左右侧中央后回(2.053 ± 0.096 mm、 2.102 ± 0.135 mm)、左侧枕外侧回(2.119 ± 0.156 mm)、右左侧顶上回(2.159 ± 0.089 mm、 2.170 ± 0.084 mm)。与正常人脑皮质厚度脑图谱(图2)比较,皮质厚度分布规律大致相仿。与正常人比较,IGE 大脑皮质厚度发生改变的区域为: 双侧额上回、双侧中央后

回、双侧中央前回、双侧舌回、左侧楔叶、双侧内嗅皮质及颞极(图3)。

2.3 IGE 大脑皮质厚度偏侧性

IGE 左右大脑半球皮质厚度存在偏侧性的脑区为前扣带回尾部、楔叶、顶下回、枕外侧回、中央后回、前扣带回头部、缘上回(表2)。与正常人相比(表3), IGE 大脑皮质厚度存在偏侧性的脑区的数量减少。

3 讨论

无智能化的图像分析软件时,在活体状态下,人们是无法获取大脑皮层的准确数据的。相关软件出现后,使得与实际数据一致的大脑皮质形态数据的获取成为可能^[11]。众所周知,传统的磁共振成像中,早期 IGE 大脑结构的改变难以发现异常,但脑结构改变与认知功能的改变却息息相关。所有借助更先进形态学的图像分析软件,构建图谱,将有助于早期发现大脑皮质微结构的异常改变。笔者利用高分辨率脑磁共振图像及先进的图像解析软件,构建了未经治疗的初次就诊的 IGE 患者大脑皮质厚度的脑图谱,我们之所以用早期 IGE 患者作为研究对象,就是想探究 IGE 患者在早期大脑皮

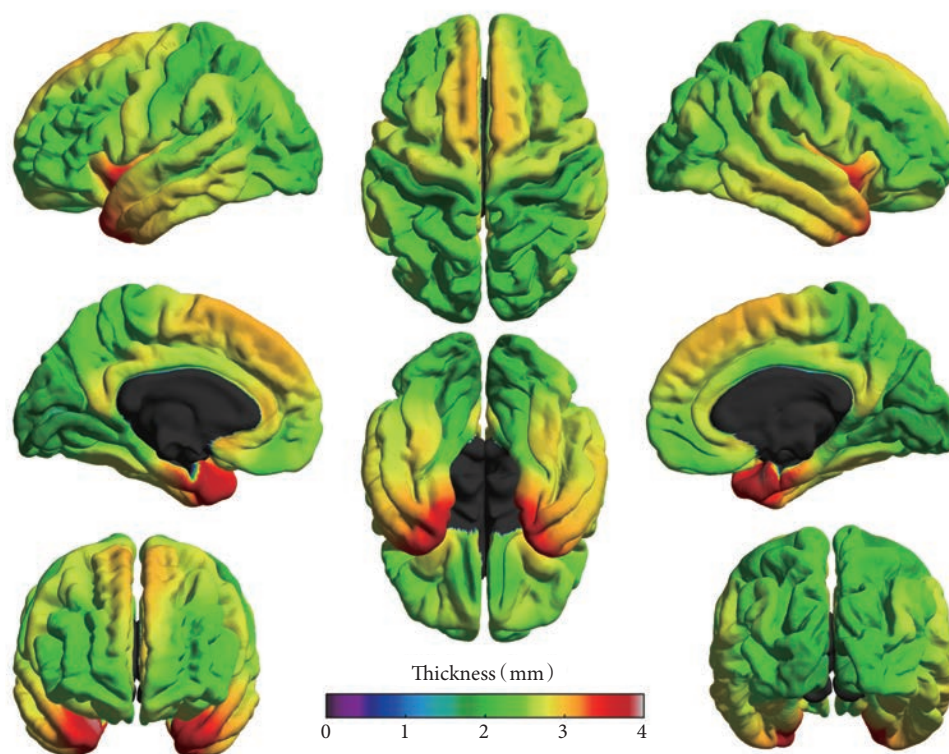


图 2 正常人大脑皮质厚度脑图谱

Fig.2 Brain atlas of normal human cerebral cortex thickness

图谱中的颜色代表相应大脑脑区皮质厚度的大小

The color in the atlas represents the thickness of the corresponding cerebral cortex

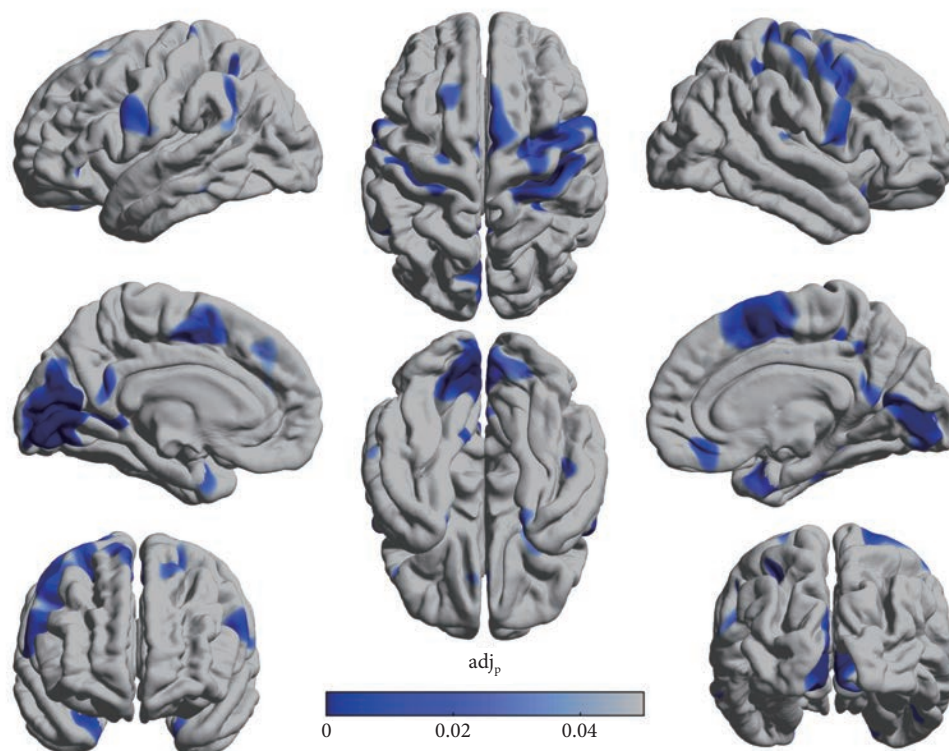


图 3 IGE 与正常人大脑皮质厚度的差异脑区图谱

Fig.3 Map of brain regions with different cortical thickness between IGE and normal people

图谱中颜色的深浅代表 P 值的大小

The depth of color in the map represents the size of P value



表 2 IGE 大脑左右半球皮质厚度偏侧性 ($\bar{x}\pm s$)Tab.2 Lateral cortical thickness of left and right hemispheres of IGE ($\bar{x}\pm s$)

脑区	平均值		偏侧性	t 值	P 值
	左侧 (mm)	右侧 (mm)			
前扣带回尾部	2.66±0.25	2.52±0.19	向左偏	2.53	0.018
楔叶	1.99±0.14	1.94±0.12	向左偏	2.141	0.042
顶下回	2.31±0.10	2.39±0.11	向右偏	-5.01	<0.001
枕外侧回	2.12±0.16	2.20±0.14	向右偏	-3.492	0.002
中央后回	2.05±0.10	2.10±0.14	向右偏	-2.104	0.045
前扣带回头部	2.66±0.19	2.84±0.34	向右偏	-2.558	0.017
缘上回	2.34±0.10	2.38±0.10	向右偏	-2.219	0.035

表 3 正常人大脑左右半球皮质厚度偏侧性 ($\bar{x}\pm s$)Tab.3 Lateral cortical thickness of left and right hemispheres in normal people ($\bar{x}\pm s$)

脑区	平均值		偏侧性	t 值	P 值
	左侧 (mm)	右侧 (mm)			
前扣带回尾部	2.70±0.23	2.52±0.21	向左偏	3.853	0.001
内嗅皮层	3.50±0.28	3.67±0.32	向右偏	-3.056	0.005
顶下回	2.40±0.09	2.44±0.12	向右偏	-2.351	0.026
枕外侧回	2.18±0.10	2.26±0.11	向右偏	-4.585	<0.001
额中回头部	2.44±0.15	2.37±0.13	向左偏	3.381	0.002
中央旁回	2.46±0.12	2.53±0.14	向右偏	-3.243	0.003
额下回岛盖部	2.50±0.12	2.54±0.14	向右偏	-2.198	0.036
额下回三角部	2.29±0.11	2.35±0.12	向右偏	-2.47	0.02
中央前回	2.59±0.12	2.55±0.13	向左偏	2.052	0.05
额上回	2.79±0.12	2.73±0.10	向左偏	4.868	<0.001
颞极	3.62±0.22	3.72±0.22	向右偏	-2.293	0.03
岛叶	2.89±0.14	2.95±0.13	向右偏	-2.277	0.031

质结构分布规律,为进一步发现导致脑功能出现异常表现的提供结构基础。

本研究建立了一个早期 IGE 患者大脑皮质厚度的脑图谱及一个小的数据库,同时匹配了正常人的相关数据。我们发现:皮层厚度大的脑区主要集中在颞额叶,而皮层厚度小的脑区主要集中在顶枕叶,与正常人脑皮质厚度脑图谱比较,皮质厚度分布规律大致相仿。这与前人^[12]研究的健康成年人大脑皮质厚度分布规律相似:颞叶-额叶-顶叶-枕叶。IGE 脑皮质厚度的分布规律与脑功能是相对一致的,也就是说高级的、复杂的神经功能的脑区(如运动、记忆、认知等中枢)皮质厚度会相对厚一些。而顶枕叶的一些如感觉、视觉等中枢集中的顶枕叶,神经元细胞较少,皮层厚度也会较小。

与正常人比较,IGE 大脑皮质厚度发生改变的区域为双侧额上回、双侧中央后回、双侧中央前回、双侧舌回、左侧楔叶、双侧内嗅皮质及颞极。笔者在研究中发现首发未治疗的 IGE 患者双侧中央前回、双侧额上回等的皮质厚度发生了异常改变,这些区域主要集中在额叶这些与运动功能相关的脑区^[13]。在此之前的大多数研究学者们发现,癫痫相关的脑区结构改变,集中在额叶,并且这些脑区皮质厚度会变薄^[14-16],这和本研究的结论一致。也就是说 IGE 患者在早期出现运动功能相关症状的原因可能是功能的相关脑区局部微结构遭到了损伤。癫痫发作过程中,神经异常兴奋,使得大脑缺氧、中毒,最终导致神经元坏死,因此,相关脑区大脑皮质厚度的改变就被检测到了。

IGE 患者发作时,会有多方面临床表现,譬如会有意识的丧失、认知功能障碍等,不同的脑区的功能不同,所以不同脑区在癫痫发作时起到的作用也不同。像舌回、楔叶、内嗅皮质等这些脑区,是人类认知、记忆、语言、思维等功能相关的重要脑区^[17-18]。我们的研究中发现未经用药的早期 IGE 患者在这些脑区皮质厚度发生了异常改变。早期的 IGE 患者便普遍存在认知功能的损害,最突出的表现为记忆力下降,其次为言语障碍、注意力分散、思维缓慢等。

大多数的研究支持了一种观点,就是癫痫患者大脑皮层多个脑区的皮质厚度变小了,当然也有例外,例如对青少年肌阵挛型癫痫患者大脑皮质的研究发现^[19],局部皮质厚度增厚。同时 Ronan^[20]等人也发现了青少年肌阵挛型癫痫患者皮质厚度有增厚的现象。在我们的研究中,对比 IGE 与正常人两个大脑皮质厚度图谱,与正常人存在差异的脑区中,IGE 组的中央后回、舌回、楔叶也出现了皮质增厚的现象,并且这些区域主要集中在顶枕叶。笔者认为早期的 IGE 患者局部大脑皮质是可以增厚的,也是皮质损伤的一种形式,或者说是早期的一种损伤模式,当然那只是一种猜测。厚度改变;第二,本组样本量不够大;第三,跟患者组自身病情的潜在因素有关。

无论皮质增厚或者减少,我们都发现了 IGE 患者皮质厚度左右半球不对称性发生了改变。说明这些区域已经存在不稳定状态。于是我们才得出皮质增厚和变薄都是皮质损伤的形式的结论。当 IGE 患者进入疾病的中后期,责任病灶的神经元反复异常兴奋,反复进行异常放电,随着病情严重程度增加,就会出现更多脑区的损伤,继而出现皮质厚度增厚或变薄。未来可进一步追踪随访该组患者,从而验证以上猜想。

针对皮质厚度偏侧性的研究,在之前^[21]研究健康成年人大脑皮质厚度的偏侧性发现,无论在青年、中年还是老年,大脑皮质左右半球是不对称的。本研究中笔者发现 IGE 左右大脑半球皮质厚度存在偏侧性的脑区为前扣带回尾部、楔叶、顶下回、枕外侧回、中央后回、前扣带回头部、缘上回;而正常人脑皮质厚度存在偏侧性的脑区为前扣带回尾部、内嗅皮层、顶下回、枕外侧回、额中回头部、中央旁回、额下回岛盖部、额下回三角部、中央前回、额上回、颞极、岛叶。与正常人相比,IGE 大脑皮质厚度存在偏侧性的脑区的数量减少。笔者还有两种猜想:第一种是偏侧性是一个敏感指标,

早期 IGE 大脑皮质结构整体布局还没发生变化的时候,偏侧性已经产生了改变,以应对癫痫对大脑皮质结构的影响。第二种是本次研究样本量较小,还不足以发现更大范围的不对称脑区。

强调几点不足:第一个是样本量较小,导致结果有误差;第二个是图像分析软件不能很好的测算形态欠规则的脑区皮质厚度;第三个是没有排除身高、体重、体脂等对大脑皮质厚度的影响。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Toga AW, Thompson PM, Mori S, *et al.* Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat Rev Neuro-sci*, 2006, 7(12): 952-966.
- 2 吴娇南, 吕心怡, 蒋玉宝, 等. 特发性全面性癫痫患者双眼竞争的研究. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2021, 34(4): 199-203.
- 3 Gesche J, Hjalgrim H, Rubboli G, *et al.* The clinical spectrum of familial and sporadic idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Research*, 2020, 165: 74-79.
- 4 吕锦, 曲春生, 蓝丽康. OTX1基因多态性与特发性癫痫的相关性研究. *浙江实用医学*, 2020, 25(1): 33-35.
- 5 Glahn DC, Thompson PM, Blangero J. Neuroimaging endophenotypes: Strategies for finding genes influencing brain structure and function. *Human Brain Mapping*, 2010, 28(6): 488-501.
- 6 陈涛, 贾文霄, 罕迦尔别克·库锐, 等. 颞叶癫痫脑结构改变的 MRI 研究. *实用放射学杂志*, 2022, 38(7): 1049-1052.
- 7 郝竞汝, 翁艺菲, 张其锐, 等. 内侧颞叶癫痫患者丘脑核团表面形状改变的结构 MRI 研究. *中华解剖与临床杂志*, 2021, 26(4): 373-378.
- 8 杨钊, 贾文霄, 罕迦尔别克·库锐, 等. 基于体素的 MRI 阴性成人颞叶癫痫灰质结构研究. *影像诊断与介入放射学*, 2021, 30(5): 330-336.
- 9 Perani S, Tierney TM, Centeno M, *et al.* Thalamic volume reduction in drug-naive patients with new-onset genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 226-234.
- 10 Kong XZ, Mathias SR, Guadalupe T, *et al.* Mapping cortical brain asymmetry in 17141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(22): E5154-63.
- 11 Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(20): 11050-11055.
- 12 王伟. 健康成年人大脑灰质图谱的建立研究. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2020, 25(10): 433-436.
- 13 陈颖, 朱玉连, 胡瑞萍, 等. 经颅磁刺激抑制健康人初级运动皮质后双侧中央前回精细分区的脑有效连接变化. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(3): 211-214.
- 14 Park K M, Kim T H, Han Y H, *et al.* Brain morphology in juvenile myoclonic epilepsy and absence seizures. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 133(2): 111-118.
- 15 韩菊萍, 黄亚锦, 王小倩, 等. 儿童失神癫痫结构及功能磁共振成

- 像研究进展. 中国医药, 2022, 017(001): 149-152.
- 16 Overvliet GM, Besseling R, Jansen J, *et al.* Early onset of cortical thinning in children with rolandic epilepsy. *Neuroimage Clinical*, 2013, 2(Complete): 434-439.
- 17 Pedreschi N, Bernard C, Clawson W, *et al.* Dynamic core-periphery structure of information sharing networks in entorhinal cortex and hippocampus. *Network Neuroscience*, 2020, 4(1): 1-42.
- 18 张静, 梁佩鹏, 赵莹, 等. 高分辨MRI测量中国健康成人内嗅皮层体积. *中国医学影像技术*, 2021, 37(2): 165-168.
- 19 Alhusaini S, Ronan L, Scanlon C, *et al.* Regional increase of cerebral cortex thickness in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 54(9): e138-e141.
- 20 Ronan L, Alhusaini S, Scanlon C, *et al.* Widespread cortical morphologic changes in juvenile myoclonic epilepsy: Evidence from structural MRI. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 651-658.
- 21 夏新建, 孙杉杉, 王辉, 等. 不同年龄段成人大脑皮质厚度偏侧性的MRI研究. *中华解剖与临床杂志*, 2019, (6): 525-530.

炎性细胞因子在癫痫发生发展中的作用



李祥梁, 刘学伍

山东大学齐鲁医院 神经内科, 山东大学癫痫病学研究所(济南 250012)

【摘要】 越来越多的证据证实了神经炎症在癫痫发展中的基本作用, 炎性细胞因子是大脑炎症反应的关键因素。研究表明, 癫痫发作与炎性细胞因子水平升高有关, 尤其是白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β), 这强调了神经炎症和炎性细胞因子对过度兴奋大脑的影响和在癫痫发生中的作用。由于癫痫的病理生理学尚不清楚, 因此确定炎性细胞因子在癫痫发生中的可能作用有助于解开癫痫的病理生理学。了解炎性细胞因子在癫痫中的作用可以为我们治疗癫痫特别是耐药型癫痫提供有希望的靶点。本综述概述了神经炎症及其主要介质的作用, 包括 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF- β 相关性癫痫的病理生理学。此外, 还讨论了炎性细胞因子和细胞因子受体在癫痫治疗中的潜在靶向性。

【关键词】 癫痫; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 转化生长因子- β ; 炎症

癫痫中的神经炎症可引起血脑屏障 (Blood-brain barrier, BBB) 功能障碍, 由于炎性细胞因子、前列腺素和其他介质会影响内皮细胞中的细胞旁紧密连接通路和囊泡转运机制。BBB 通透性在人类耐药性癫痫中发生改变, 并且是癫痫持续状态或神经外伤引起的获得性癫痫动物模型中癫痫病灶的致病标志。BBB 功能障碍可由急性脑损伤和癫痫发作引起, 并可能通过多种机制发生。这些机制包括对内皮细胞的直接损伤、由血液或实质炎症介质介导的对内皮细胞的继发性损伤、紧密连接的损害、水肿、氧化应激、基质金属蛋白酶水平的增加、周细胞的改变和适应不良的血管生成^[1]。尽管存在多种机制, 但 BBB 功能障碍的结果通常是血清白蛋白在血管周围脑组织中的外渗。这种现象会导致血管周围的星形胶质细胞和小胶质细胞的激活, 包括中枢神经系统的白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 等炎症因子的水平升高。随之而来的一系列基因的转录变化, 会极大地改变星形胶质细胞和小胶质细胞的功能。这些作用会促进神经元网络过度兴奋并降低癫痫发作阈值, 从而导致癫痫的发生^[2]。

1 白细胞介素-1 β 与癫痫

1.1 白细胞介素-1 β 本身的结构、激活

IL-1 β 是一种重要的炎症介质。IL-1 β 是 IL-1 家族的成员, 该家族包含其他十种细胞因子。IL-1 受体家族 (Interleukin-1 receptors, IL-1Rs) 也由十个成员组成, 分别命名为 IL-1R1 至 IL-1R10。IL-1R1 是 IL-1 β 的主要受体, 有两部分, 包括三个免疫球蛋白 (Immune globulin, Ig) 样区域和介导细胞内信号传导的 Toll/IL-1 受体 (Toll-like interleukin-1 receptor, TIR)。为了激活炎症信号通路, 需要 IL-1 β 、IL-1R1 和 IL-1R3 形成三聚体复合物。IL-1R1 是 IL-1 β 结合的“配体结合链”。^[3,4] IL-1R3 是连接到 IL-1 β -IL-1R1 复合物的“辅助链”, 对其激活至关重要。一旦 IL-1R3 与 IL-1 β -IL-1R1 结合, IL-1R1 和 IL-1R3 的 TIR 近似结构域会引发炎症级联反应。虽然 IL-1 β 也可以与 IL-1R2 结合, 但因为 IL-1R2 没有 TIR 结构域所以它不会导致下游相关信号通路的激活。

1.2 白细胞介素-1 β 在星形胶质细胞中的调控及其在癫痫中的作用

IL-1 β 在中枢神经系统和外周血中为低水平, 呈非炎症状态。小胶质细胞和星形胶质细胞是脑内 IL-1 β 分泌的主要细胞。此外, 神经元、血脑屏障内皮细胞和外渗入脑的白细胞也可产生 IL-1 β 。IL-1 β 介导的神经免疫炎症反应诱发癫痫的机制复杂。癫痫动物模型和颞叶癫痫患者的脑组织和血浆样本中的 IL-1 β 水平显著增加^[3,4]。IL-1 β /IL-1R1



轴通过 SRC 激酶 (SRC kinase) 磷酸化 NMDA 受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 的 NR2B 亚基, 增强 NMDAR 介导的 Ca^{2+} 流入神经元, 导致兴奋性毒性和癫痫发作^[5]。IL-1 β 可以抑制星形胶质细胞谷氨酸转运蛋白增加细胞外谷氨酸浓度来影响神经元兴奋性^[5]。IL-1 β 还抑制 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 介导的 Cl^- 流入神经元, 导致神经元兴奋性增加^[5,6]。此外, 一些研究发现 IL-1 β /IL-1R1 在癫痫发生过程中在血管周围星形胶质细胞和血脑屏障的内皮细胞中高表达, 其可通过破坏内皮细胞中的紧密连接组织、一氧化氮产生或基质金属蛋白酶活化来影响血脑屏障通透性, 提示 IL-1 β 可能通过血脑屏障对神经元产生间接作用从而影响癫痫的发生^[7]。IL-1 β 还可以通过磷脂酰肌醇 3 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /丝苏氨酸蛋白激酶 (Protein kinase B, PKB, 亦称之为 Akt) /雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路刺激突触素表达和癫痫样放电, 从而在颞叶癫痫动物模型中诱导癫痫发作^[8]。有人提出 IL-1 β /IL-1R1 表达与癫痫严重程度相关^[9]。一项关于癫痫结果的前瞻性研究表明, 血清 IL-1 β 水平与疾病严重程度的测量值和使用的抗癫痫发作药物数量显著相关, 与癫痫儿童的发病年龄呈负相关。因此, 这些数据表明, IL-1 β 的血清水平是癫痫儿童潜在的预后生物标志物^[10]。

1.3 通过抑制白细胞介素-1 β 及其受体来减轻癫痫

IL-1 β 及其受体被认为是抗癫痫发作药物的潜在靶点。IL-1 受体拮抗剂 (Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA) 是星形胶质细胞中 IL-1R 的内源性拮抗剂, 过表达可抑制癫痫发作的诱导, 通过海马内注射重组外源性 IL-1RA 可降低癫痫发作的发生率。阿那白滞素是人 IL-1RA 的一种重组形式, 给予癫痫持续状态大鼠重复脑室内注射阿那白滞素会导致惊厥性癫痫持续状态期间尖峰频率降低和癫痫发作泛化减少^[5]。另外, 阿那白滞素还可以减少发热性感染相关癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 儿童的癫痫发作^[11]。Belnacasan (VX-765) 是一种抑制 IL-1 β 转化酶 (ICE/caspase 1) 的化合物, 具有抗惊厥作用, 它可以减少耐药性癫痫小鼠癫痫发作的复发^[12]。因此, IL-1 β 及其受体可能是治疗耐药性癫痫的潜在靶点。

2 白细胞介素-6 与癫痫

2.1 白细胞介素-6 本身的结构、激活

IL-6 在癫痫中也具有关键作用。迄今为止, 已

经有八种细胞因子被归类为 IL-6 家族细胞因子。IL-6 家族受体包含六个信号受体和四个配体结合受体^[13]。在 IL-6 信号传导中, IL-6 受体 (Interleukin-6 receptor, IL-6R) 作为配体结合受体, 130 kDa 糖蛋白 (Glycoprotein 130, Gp130) 作为信号受体, 通过激活 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 PI3K 通路来发挥作用。Gp130 对单个 IL-6 和 IL-6R 没有亲和力, 仅与 IL-6-IL-6R 复合物结合。IL-6 受体有两种类型: 膜结合型 IL-6R (membrane bound IL-6R, mIL-6R) 可激活经典信号传导发挥抗炎作用, 只有肝细胞和一些白细胞表达 mIL-6R, 因此, 经典信号仅存在于这些细胞中; 可溶性 IL-6R (soluble IL-6R, sIL-6R) 可激活反式信号传导发挥促炎作用。由于 Gp130 在包括神经元和神经胶质细胞在内的所有细胞中都有表达, 一旦 IL-6 附着在 sIL-6R 上, 它就可以激活反式信号转导驱动 IL-6 的促炎作用。

2.2 白细胞介素-6 在星形胶质细胞中的调控及其在癫痫中的作用

神经元和神经胶质细胞是大脑中 IL-6 的主要来源。在健康的大脑中可以观察到低水平的 IL-6, 但刺激事件可能会增加 IL-6 及其受体在中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 中的表达, 并增加 IL-6 通过渗漏的 BBB 从血液循环进入大脑。在林丹诱导的大鼠皮质、海马、丘脑和杏仁核癫痫发作期间, IL-6 和 IL-1 β 水平升高^[14]。大量人体研究表明, 在不同类型的癫痫发作间期和发作后期, IL-6 的血清和脑脊液水平均升高。较高水平的 IL-6 可能表明癫痫进一步发展的可能性^[15,16]。此外, 在耐药颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 患者的新皮质中观察到更高水平的 IL-6, 被认为是耐药 TLE 中神经元死亡数量增加的罪魁祸首^[17]。IL-6 已被证明具有神经保护和神经兴奋毒性的双重作用。IL-6 通过其经典途径介导抗炎反应并具有神经营养作用; 因此, 它参与神经组织的再生、神经元的存活和少突胶质细胞的分化。IL-6 与大脑中核因子- κ B (Nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B) 的激增相关, 后者在癫痫发作时参与中枢神经系统的炎症发生和神经元凋亡。尽管如此, 仍需要更多的研究来阐明 IL-6 可能诱导癫痫的途径。

2.3 通过抑制白细胞介素-6 及其受体来减轻癫痫

由于 IL-6 在癫痫病理生理学中发挥关键作用, IL-6、IL-6R 以及相关下游信号通路的不同介质是治疗癫痫尤其是耐药性癫痫的潜在靶点。据报道, IL-6R 阻滞剂托珠单抗可有效治疗难治性癫痫持续

状态患者^[18]。一份病例报告表明,托珠单抗和生酮饮食可抑制阿那白滞素难治性 FIRES 患者的癫痫发作^[19]。另一项研究表明,托珠单抗可以抑制失神发作的发展并预防大鼠随后的抑郁样行为^[20]。可溶性糖蛋白 130 (soluble glycoprotein 130, sgp130) 天然存在于体内,能够阻断 IL-6 的反式转导通路,但不阻断其经典通路,因此能够发挥 IL-6 的抗炎作用。在大脑中施用 sgp130 可以减少神经组织的炎症状态并刺激其从神经病理学变化中恢复。sgp130Fc 由 sgp130 的细胞外部分和人免疫球蛋白 G1 (Immunoglobulin G1, IgG1) 抗体的恒定部分组成。sgp130Fc 对 IL-6/sIL-6R 的亲和力高于 sgp130, 因此与 sgp130 相比具有更高的抑制潜力。一项研究表明,在小鼠中应用 sgp130Fc 可能会抑制大脑的过度兴奋。然而,需要更多的研究来检验 sgp130 和 sgp130Fc 在癫痫中的潜在治疗作用^[21]。

3 肿瘤坏死因子- α 与癫痫

3.1 肿瘤坏死因子- α 本身的结构、激活

TNF- α 是 TNF 超家族的成员,具有很强的促炎特性,参与调节免疫反应。TNF- α 由各种免疫细胞产生,包括巨噬细胞和淋巴细胞。TNF- α 通过与两种不同的受体 TNF 受体 1 (Tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1, p55) 和 TNF 受体 2 (Tumor necrosis factor receptor2, TNFR2, P75) 结合来发挥其功能。TNF- α 通过结合 TNFR1 和 TNFR2 来驱动不同的信号通路^[22]。TNF- α 与 TNFR1 的结合导致 TNFR1 三聚化,从而激活 TNFR1 的细胞内死亡结构域进行 TNFR1 信号转导, TNFR1 相关信号通路通常会发挥促炎和促细胞凋亡作用。与 TNFR1 类似, TNFR2 在与 TNF- α 结合后也发生三聚化,但没有死亡结构域,其直接刺激 TNF 受体相关因子 (TNF receptor-associated factor, TRAF) 进行细胞内 TNFR2 信号传导。TNFR2 相关信号通路则会促进细胞迁移和增殖^[23]。

3.2 肿瘤坏死因子- α 在星形胶质细胞中的调控及其在癫痫中的作用

TNF- α 以正常水平存在于 CNS 中,并由大脑中的大多数细胞表达,即星形胶质细胞、神经元和血脑屏障内皮细胞。低水平的 TNF- α 有助于大脑保持其健康状态。在癫痫患者中, TNF- α 的血清和脑脊液水平显著高于健康对照组。药物难治性癫痫患者的血清 TNF- α 高于轻度癫痫患者,表明癫痫严重程度与血清 TNF- α 水平之间存在关联。在一项队列研究中,更高浓度的 TNF- α 与未来更高的癫

痫发作易感性相关^[24-26]。然而,也有研究对癫痫发作中血清和脑脊液 TNF- α 水平升高的观点持反对意见^[27]。由于缺乏一致性,需要进一步研究以阐明 TNF- α 在癫痫发作中的作用。TNF- α 通过与其两个受体 (TNFR1 和 TNFR2) 结合可以发挥相反的促惊厥和抗惊厥功能。据报道,缺乏 TNFR2 或缺乏 TNFR1 和 TNFR2 的小鼠癫痫发作率增加,而 TNFR1 基因敲除小鼠对癫痫发作的敏感性降低。TNFR1 激活可能引发脱髓鞘,从而导致大脑过度兴奋。TNFR2 主要通过激活 NF- κ B 相关途径发挥抗凋亡作用。TNF- α 影响大脑中的神经递质传递可以作为其促进癫痫发生过程中的一种机制。TNF- α 可以增加神经胶质细胞的谷氨酸释放并增强 AMPA 受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionicaicd receptor, AMPAR) 和 NMDA 受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 活性,导致 Ca^{2+} 内流增加。此外,它增加星形细胞 GABA 摄取,同时减少神经元上的抑制性 GABA 受体,从而增强兴奋性突触活动。TNF- α 还可以增加 BBB 通透性,使神经炎症介质和白蛋白进入大脑,从而增强神经兴奋性^[25,28]。

3.3 通过抑制肿瘤坏死因子- α 及其受体来减轻癫痫

TNF- α 及其受体参与癫痫发生的病理生理学,是治疗癫痫的潜在靶点。据报道,缺氧诱导因子亚型 1 α (Hypoxia-inducible factor, HIF-1 α) 在癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 中升高,并通过 TNF- α 途径促进癫痫发生。依那西普是一种 TNF- α 受体拮抗剂,可以减轻 HIF-1 α 引起的癫痫发作的易感性。已证明依那西普给药可以减少谷氨酸的传递,从而降低大脑中的突触兴奋性。阿达木单抗是一种抗 TNF- α 单克隆抗体,已用于 Rasmussen 脑炎 (Rasmussen encephalitis, RE) 患者,这些患者易发生耐药性癫痫,导致癫痫发作减少;因此,它可以被认为是临床应用治疗癫痫的有希望的选择。值得注意的是, TNF- α 在癫痫发生过程中具有双重作用,要最大程度避免其增加癫痫发作频率和加重脑损伤的不利结果。未来的一些治疗药物可能会干预由 TNFR1 和 TNFR2 介导的不同信号通路,以抑制对前者的促炎和促癫痫反应,并维持由后者激活的神经保护和修复机制^[29]。

4 转化生长因子- β 与癫痫

4.1 转化生长因子- β 本身的结构、激活

人类 TGF- β 家族包括 33 个编码同二聚体或异二聚体分泌细胞因子的基因^[30]。TGF β 作为粗面内

质网中的一种大前体蛋白合成,它由一个信号肽、一个称为潜伏期相关肽(Latency-related peptide, LAP)的大N端前体片段和一个短C端成熟肽组成,在从内质网转运到高尔基体的过程中,其短N端信号肽的切除促进后续蛋白质的折叠、糖基化和生物合成步骤。伴随着TGF- β 多肽的加工,其LAP的N端与其他分泌蛋白发生交联,介导分泌后的潜在形式TGF- β 沉积到细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)当中^[31]。成熟的TGF- β 从其潜在形式激活和释放后,会与效应细胞质膜上受体直接结合启动相应的信号转导通路,引发对效应细胞的生物学作用。成熟的TGF- β (TGF- β 1、- β 2、- β 3)通过由两种不同蛋白质组成的特定受体复合物发出信号,即TGF- β II型受体(Transforming growth factor- β receptor II, TGF β RII)和TGF- β I型受体(Transforming growth factor- β receptor I, TGF β RI,也称为激活素受体样激酶5, ALK-5),这两种受体在所有类型细胞中均表达^[32]。II型受体的I型受体磷酸化和随后的受体调控的SMAD(Receptor-regulated smad, R-SMAD)磷酸化的步骤是TGF- β 家族配体信号传导机制的最核心特征。除了典型的SMAD信号外,TGF- β 还可以通过其他信号转导调节下游细胞反应。常见的有细胞外调节蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK)-MAPK途径、p38蛋白激酶(p38 kinase)/Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)和NF- κ B途径、PI3K-AKT途径、非受体酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导子和转录激活子(Signal transducer and activator of transcription, STAT)途径等^[33]。

4.2 转化生长因子- β 在星形胶质细胞中的调控及其在癫痫疾病中的作用

癫痫发生过程中血脑屏障功能障碍的结果通常是血清白蛋白在血管周围脑组织中的外渗。这种现象会导致血管周围星形胶质细胞中TGF- β 受体和相关SMAD2信号的激活。有研究表明星形胶质细胞中的TGF- β 信号传导参与细胞外基质重塑、抑制性神经元降解和兴奋性突触发生,这有助于癫痫发作^[33]。此外,TGF- β 1也可能作为一种免疫调节因子影响癫痫的发展。一项临床研究测量了耐药性癫痫和非耐药性癫痫患者脑脊液中的TGF- β 1水平,发现与非耐药癫痫亚组相比,耐药癫痫亚组的TGF- β 水平显著升高。脑脊液中高TGF- β 1水平可能是癫痫患者抗癫痫药物耐药性的潜在筛查生物标志物。另一项研究实验者制备了来自30名颞叶

癫痫患者的颞叶新皮质组织样本,用于免疫组织化学、免疫荧光和蛋白质印记检测TGF- β R-1蛋白表达,结果发现与使用免疫组织化学的对照组相比,患者组的TGF- β R-1免疫反应性增加^[34]。

4.3 通过抑制转化生长因子- β 及其受体来减轻癫痫

阻断TGF- β 信号通路激活的药物可预防神经胶质细胞的功能障碍并降低治疗动物的癫痫发病率和自发性癫痫发作的频率^[35]。Alk5抑制剂SJN2511或SB431542和血管紧张素受体2拮抗剂氯沙坦能够阻断TGF- β 信号传导,从而防止白蛋白从脑脊液中渗漏引发的神经胶质细胞反应和癫痫发作^[36]。然而,氯沙坦未能抑制耐药性TLE患者人脑切片皮质和海马区域的癫痫样活动,这表明氯沙坦作为抗癫痫药物在临床试验中可能需要进一步探索^[37]。最近的一份出版物表明,替米沙坦是另一种具有抗TGF- β 作用的血管紧张素受体2拮抗剂,当作为一种附加抗癫痫发作药物在患有难治性特发性癫痫的狗中给药时,它有可能降低癫痫发作频率^[38]。

5 小结与展望

炎性细胞因子的癫痫发生特性涉及多种机制,例如触发氧化应激,通过增加炎性细胞因子分泌和血脑屏障分解使炎症持续存在,以及通过增加谷氨酸等兴奋性神经递质的释放和减少抑制性神经递质如氨基丁酸。阐明炎性细胞因子的发病机制为我们提供了新的癫痫治疗靶点,尤其是耐药性癫痫。发现中枢神经系统炎性细胞因子的各种潜在来源、它们在癫痫发生中的确切作用以及相关的信号通路和受体,使我们能够开发有效的癫痫治疗方法。关于炎性细胞因子在神经炎症和癫痫发生中的作用,在未来的研究中还有很多需要探索。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Löscher W. Epilepsy and alterations of the blood-brain barrier: cause or consequence of epileptic seizures or both? *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 273: 331-350.
- 2 Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 8-27.
- 3 Kostic D, Carlson R, Henke D, *et al*. Evaluation of IL-1 β levels in epilepsy and traumatic brain injury in dogs. *BMC Neurosci*, 2019, 20(1): 29.
- 4 Cristina E, Leandro É, Boni B, *et al*. NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are up-regulated in patients with mesial temporal lobe epilepsy and may contribute to overexpression of caspase-1 and IL- β in sclerotic hippocampi. *Brain Res*, 2021, 1752: 147230.
- 5 Terrone G, Balosso S, Pauletti A, *et al*. Inflammation and reactive

- oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107742.
- 6 Barseem NF, Khattab ESAEH, Mahasab MM. IL-1 β -31/IL1-RA genetic markers association with idiopathic generalized epilepsy and treatment response in a cohort of Egyptian population. *Int J Neurosci*, 2020, 130(4): 348-354.
 - 7 van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, *et al.* Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(1): 91-111.
 - 8 Xiao Z, Peng J, Wu L, *et al.* The effect of IL-1 β on synaptophysin expression and electrophysiology of hippocampal neurons through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurol Res*, 2017, 39(7): 640-648.
 - 9 Kamaşak T, Dilber B, Yaman SÖ, *et al.* HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF- α , and IL-1 β : novel epilepsy markers? *Epileptic Disord*, 2020, 22(2): 183-193.
 - 10 Choi J, Kim SY, Kim H, *et al.* Serum α -synuclein and IL-1 β are increased and correlated with measures of disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers? *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 85.
 - 11 Dilena R, Mauri E, Aronica E, *et al.* Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*, 2019, 4(2): 344-350.
 - 12 Noe FM, Polascheck N, Frigerio F, *et al.* Pharmacological blockade of IL-1 β /IL-1 receptor type 1 axis during epileptogenesis provides neuroprotection in two rat models of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2013, 59: 183-93.
 - 13 Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1724-1743.
 - 14 Šutulović N, Grubač Ž, Švukov S, *et al.* Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome increases susceptibility to seizures in rats and alters brain levels of IL-1 β and IL-6. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 19-27.
 - 15 Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, *et al.* Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr Res*, 2019, 86(5): 616-621.
 - 16 Tao H, Gong Y, Yu Q, *et al.* Elevated serum matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, hypersensitive c-reactive protein, and homocysteine levels in patients with epilepsy. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(3): 152-158.
 - 17 Lorigados Pedre L, Morales Chacón LM, Pavón Fuentes N, *et al.* Follow-up of peripheral IL-1 β and IL-6 and relation with apoptotic death in drug-resistant temporal lobe epilepsy patients submitted to surgery. *Behav Sci (Basel)*, 2018, 8(2): 21.
 - 18 Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, *et al.* Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: Experience in two patients. *J Neuroimmunol*, 2020, 340: 577142.
 - 19 Stredny CM, Case S, Sansevere AJ, *et al.* Interleukin-6 blockade with tocilizumab in anakinra-refractory febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Child Neurol Open*, 2020, 7: 2329048X20979253.
 - 20 Leo A, Nesci V, Tallarico M, *et al.* IL-6 Receptor blockade by tocilizumab has anti-absence and anti-epileptogenic effects in the wag/rij rat model of absence epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 2004-2014.
 - 21 West PK, Viengkhou B, Campbell IL, *et al.* Microglia responses to interleukin-6 and type I interferons in neuroinflammatory disease. *Glia*, 2019, 67(10): 1821-1841.
 - 22 Gough P, Myles IA. Tumor necrosis factor receptors: pleiotropic signaling complexes and their differential effects. *Front Immunol*, 2020, 11: 585880.
 - 23 Michev A, Orsini A, Santi V, *et al.* An overview of the role of tumor necrosis factor-alpha in epileptogenesis and its therapeutic implications. *Acta Biomed*, 2022, 92(S4): e2021418.
 - 24 Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, *et al.* Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1678-1688.
 - 25 Castañeda-Cabral JL, Ureña-Guerrero ME, Beas-Zárate C, *et al.* Increased expression of proinflammatory cytokines and iNOS in the neocortical microvasculature of patients with temporal lobe epilepsy. *Immunol Res*, 2020, 68(3): 169-176.
 - 26 Shi Y, Zhang L, Teng J, *et al.* HMGB1 mediates microglia activation via the TLR4/NF- κ B pathway in coriaria lactone induced epilepsy. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5125-5131.
 - 27 Gao F, Gao Y, Zhang SJ, *et al.* Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(6): 663-669.
 - 28 Kamali AN, Zian Z, Bautista JM, *et al.* The potential role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in epilepsy pathogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(10): 1760-1774.
 - 29 Arulsamy A, Shaikh MF. Tumor necrosis factor- α , the pathological key to post-traumatic epilepsy: a comprehensive systematic review. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(13): 1900-1908.
 - 30 Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaav5183.
 - 31 Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β signaling. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487.
 - 32 Heldin CH, Moustakas A. Signaling receptors for TGF- β family members. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(8): a022053.
 - 33 Kim SY, Senatorov VV Jr, Morrissey CS, *et al.* TGF β signaling is associated with changes in inflammatory gene expression and perineuronal net degradation around inhibitory neurons following various neurological insults. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7711.
 - 34 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 459-472.
 - 35 Luo J. TGF- β as a key modulator of astrocyte reactivity: disease relevance and therapeutic implications. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1206.
 - 36 Hong S, JianCheng H, JiaWen W, *et al.* Losartan inhibits development of spontaneous recurrent seizures by preventing astrocyte activation and attenuating blood-brain barrier permeability following pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res Bull*, 2019, 149: 251-259.
 - 37 Reyes-Garcia SZ, Scorza CA, Ortiz-Villatoro NN, *et al.* Losartan fails to suppress epileptiform activity in brain slices from resected tissues of patients with drug resistant epilepsy. *J Neurol Sci*, 2019, 397: 169-171.
 - 38 Hanael E, Chai O, Konstantin L, *et al.* Telmisartan as an add-on treatment for dogs with refractory idiopathic epilepsy: a nonrandomized, uncontrolled, open-label clinical trial. *J Am Vet Med Assoc*, 2022, 260(7): 735-740.

• 综 述 •

结节性硬化精准治疗与随访研究进展

李登峰^{1,2}, 朱婷婷^{1,2}

1. 四川大学华西第二医院 小儿神经科(成都 610041)

2. 四川大学华西第二医院 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(成都 610041)

【摘要】 结节性硬化(Tuberous sclerosis complex, TSC)是一种罕见的常染色体显性遗传性病,常在儿童期起病。结节性硬化致病基因是 *TSC1* 和 *TSC2* 基因,其临床特点包括癫痫发作、特征性皮肤改变及多系统肿瘤, TSC 治疗手段主要有抗癫痫发作治疗、功能康复治疗、TSC 相关神经精神异常(Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders, TAND)相关的行为治疗以及各部位结节的外科手术治疗, mTOR 抑制剂是该病的精准治疗药物,对肿瘤增长和癫痫发作有显著的改善作用。该文对近年结节性硬化精准治疗与随访文献进行综述,探讨结节性硬化精准治疗与随访研究的进展。

【关键词】 癫痫; 结节性硬化; 雷帕霉素

结节性硬化(Tuberous sclerosis complex, TSC)的临床特点包括癫痫、特征性皮肤改变及多系统肿瘤,皮肤改变包括色素脱失斑、面部血管纤维瘤、鲨鱼皮样斑、前额纤维斑、甲周纤维瘤,多系统肿瘤包括室管膜下巨细胞星形细胞瘤(Subependymal giant cell astrocytoma, SEGAs)、室管膜下结节(Subependymal nodules, SENs)、肾血管平滑肌脂肪瘤(Angiomyolipomas, AMLs)、肺淋巴管肌瘤(Lymphangiomyomatosis, LAM)及视网膜错构瘤样结节,其他可见牙釉质点状凹陷和牙龈增生等改变。近年来随着医疗新技术的飞速发展,结节性硬化的治疗手段也得到了创新。本文回顾了近几年发表的关于结节性硬化治疗的研究文献,对结节性硬化精准治疗与随访管理作一综述。

1 概况

TSC 是一种常染色体显性遗传性疾病,常导致多器官受累, TSC 发病率约为 1/6 000 ~ 1/10 000^[1],致病基因是 *TSC1* 和 *TSC2* 基因。*TSC1* 基因位于 9 号染色体,编码错构瘤蛋白, *TSC2* 基因位于 16 号染色体,编码结核菌素蛋白,两种蛋白形成异源二聚体,共同抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian Target of rapamycin, mTOR)信号通路传导。当两者缺如或变异时,对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白去抑制,促进 mTOR 下游的 S6K1 和 4EBP1 磷酸化,失去对该信号通路的抑制作用,导致细胞

增殖过快出现错构瘤^[2]。

2 TSC 的精准治疗

TSC 传统治疗手段主要有抗癫痫治疗、各部位结节的外科手术治疗、功能康复治疗以及 TSC 相关神经精神异常(Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders, TAND)相关的行为治疗。mTOR 抑制剂是 TSC 的精准治疗药物,作用于发病机制,因此具有作为疾病修饰系统治疗的潜力。西罗莫司(又名雷帕霉素),是一种 mTOR 特异性抑制剂,能抑制体外 TSC 缺失细胞异常生长,在 TSC 动物模型中能一直小鼠脑的异常放电。依维莫司是一种 mTOR 复合物的选择性抑制剂,它可以通过作用于电压和配体门控离子通道、神经递质受体和信号通路来发挥其抗癫痫、抑制肿瘤生长作用^[3]。

2.1 治疗指征

部分学者认为确诊 TSC 的患者,只要出现癫痫发作或者无临床发作但脑电图癫痫放电时即可开始 mTOR 抑制剂治疗^[4-5]。有的学者则认为 TSC 需同时合并难治性癫痫、肾血管肌脂肪瘤及肾囊肿、心脏横纹肌瘤是使用 mTOR 的指征^[6-8],并未过多讨论病变的大小或演变。《国际 TSC 诊疗管理指南》推荐指征:①持续生长但无症状的 SEGA;②无症状但逐渐增大的直径>3 cm 的 AMLs;③伴有中重度肺疾病或进展迅速的 LAM;④重度或需要治疗的皮肤病变^[9]。2018 年 4 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)及欧盟委员会批准依维莫司用于治疗 2 岁及以上结节性硬化症相关部分性癫痫^[10]。总之,



mTOR 抑制剂治疗 TSC 的指征尚不完全统一。

2.2 有效性

在一项前瞻性、多中心研究中,依维莫司治疗 TSC 相关性癫痫(TSC-related epilepsy, TRE) 48 个月,72% 的患者癫痫发作频率降低了 50%^[11]。Samueli 等^[12] 研究表明,依维莫司治疗 TRE 6 ~ 50 个月(中位数为 22 个月)后 80% 癫痫发作降低,局灶性癫痫发作频率总体降低 60%,全身强直阵挛发作降低 80%,跌落发作降低 87%。一项 3 期双盲安慰剂对照研究表明在依维莫司治疗 12 周,低暴露组(血药浓度 3 ~ 7 ng/mL) 28.2%,高暴露组(8 ~ 15 ng/mL) 40.0% 癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ ^[13]。Overwater 等^[6] 在西罗莫司疗效的随机对照试验中发现,75% 的患者癫痫发作频率降低了 50%。国内邹丽萍等^[5] 研究表明,西罗莫司治疗 TRE 的控制无发作为 19.3% ~ 29.4%,总有效率为 73.1% ~ 75.0%,脑电图改善有效率为 73.1%,而且抗癫痫发作药物使用种类也明显减少。对于 SEGA, mTOR 抑制剂可以显著降低 SEGA 的手术率, Kyoichi 等^[4] 的研究表明,随着 mTOR 抑制剂的使用使 SEGA 的手术率由 86% 降低至 12%。Franz 等^[15] 等研究表明,依维莫司治疗 SEGA 60 个月后,100% 患者肿瘤体积缩小,55.2% 肿瘤体积减少 $\geq 50\%$,60.9% 肿瘤体积减少 $\geq 30\%$ 。对于 AML, Wei 等^[16] 研究表明,在 48 个月的依维莫司治疗 AML 后,体积显著缩小,依维莫司低暴露组(< 8 ng/mL)和高暴露组(> 8 ng/mL)的肿瘤体积减小率分别为 10.6% ~ 65.2%、42.5% ~ 70.6%。依维莫司治疗肾 AML 病例 12、24、48 周后,肿瘤体积较治疗前减少 $\geq 50\%$ 的比例依次为 56.5%、78.3%、80%^[17]。一项 Meta 分析显示,与安慰剂相比, mTOR 抑制剂显著降低了 AML[RR=24.69, 95% CI (3.51, 173.41), $P=0.001$]和 SEGA[RR=27.85, 95% CI (1.74, 444.82), $P=0.02$]的肿瘤体积。与安慰剂相, mTOR 抑制剂显著降低了癫痫发作频率[RR=2.12, 95% CI (1.41, 3.19), $P=0.0003$]^[18]。还有研究显示西罗莫司及依维莫司治疗能减慢 LAM 患者的肺功能恶化,依维莫司能加速结节性硬化症婴儿心脏横纹肌瘤消退^[19]。目前研究还观察到依维莫司有助于 TAND 的改善,但均系家长主观感受^[20]。局部使用西罗莫司对面部纤维瘤的改善差异无统计学意义,以上问题均有待进一步研究。

2.3 剂量及安全性

目前大多数研究及治疗方案采用西罗莫司起始剂量多为 0.25 ~ 1 mg/(m²·d),目标血药浓度 5 ~ 15 μ g/L,西罗莫司用于 TSC 合并癫痫的稳态谷

浓度治疗窗一般为 5 ~ 10 ng/mL,用于 TSC 合并 SEGA/AML/LAM 的治疗窗一般为 5 ~ 15 ng/mL^[21]。依维莫司起始剂量为 3 ~ 5 mg/(m²·d),目标血药浓度 3 ~ 8 μ g/L^[4]。mTOR 抑制剂主要不良反应主要包括口腔炎、呼吸道感染、高脂血症、皮肤损害、白细胞减少、血红蛋白减少等;也有研究表明,在安全性方面,接受 mTOR 抑制剂治疗的患口腔溃疡风险更高[RR=3.20, 95% CI (1.49, 6.86), $P=0.003$]。相比之下,接受和未接受 mTOR 抑制剂治疗的 TSC 患者上呼吸道感染[RR=1.08, 95% CI (0.81, 1.45), $P=0.59$]和鼻咽炎[RR=0.86, 95% CI (0.60, 1.21), $P=0.38$]风险并无显著差异。mTOR 抑制剂是否会增加 TSC 患者高脂血症等风险,有待进一步研究。雷帕霉素在儿童体内的药动学行为存在极大的个体间和个体内差异性,需定期监测血药浓度,由于雷帕霉素的半衰期超长(约 62 h),血药浓度达稳时间需 10 天以上,对首次用药血药浓度的 TSC 患者推荐监测时间为用药后 2 周、1 个月、3 个月、6 个月,若血药浓度稳定且不良反应轻微且可控制,则每 6 个月监测 1 次。

3 TSC 各系统的随访管理

3.1 神经系统

TSC 神经系统的随访与管理包括 SEGAs、癫痫、TAND 等。对于无症状且 < 25 岁患儿,每 1 ~ 3 年随访 1 次头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI),体积较大且逐渐生长的 SEGA,或伴有脑室增大但无临床表现,检查频率应该更高^[9]。对于 SENs > 1 cm 的患者,或结节逐渐生长演变为 SEGAs 的患者,头颅 MRI 影像学评估应较前缩短,推荐每 3 ~ 6 个月复查一次影像学检查^[22]。如果出现颅内高压表现如体位性头痛、癫痫加重、恶心、呕吐、复视、嗜睡等表现,应该立即复查头颅 MRI 或 CT。《国际 TSC 诊疗管理指南》推荐对于可疑癫痫发作,或不明原因睡眠、行为、认知、精神改变,立即行 24 h 或更长时间 VEEG (Video electroencephalography, 视频脑电图)。氨己烯酸、促肾上腺皮质激素分别为 TSC 所致婴儿痉挛症的首选和一线治疗方案,其他类型参考相应治疗原则。TAND 包括攻击行为、孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍、智力缺陷、焦虑或其他精神障碍、神经心理缺陷等^[4]。目前多数指南、专家共识均建议 1 年至至少 1 次全面 TAND 检查。

3.2 泌尿系统

TSC 腹部病变主要包括肾 AMLs 及肾囊肿,部

分病例中也可见主动脉瘤、肝、胰腺和其他腹部器官的肾外错构瘤, TSC 肾脏病变是导致 TSC 患者死亡的首要原因^[23]。应该每 1~3 年进行一次腹部 MRI 检查, 每年至少 1 次肾功能(包括肾小球滤过率)和血压的检查和评估^[9]。《英国 TSC 管理和监测指南》中大多数专家推荐每年进行一次肾脏影像学检查、肾功能和血压检查^[24]。部分学者推荐如果 TSC 患者首次肾脏超声评估正常, 应每 3~5 年重复一次, 如果超声仅显示少数囊肿或血管平滑肌脂肪瘤<4 cm, 则应每 2~3 年重复一次; 如果双侧有大量囊肿, 每 12 个月监测一次肾功能和血压^[25]。如果出现肾脏并发症(肾区疼痛、腹部沉重感、血尿、休克状态), 超声发现 AML 的快速增长, AML>4 cm 应该立即行腹部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)或 MRI 检查^[26]。Johnson 等^[27]推荐 4 cm 以下的无症状且未进行性长大的肾 AML 不应进行治疗, 应每年进行超声检查、CT 或 MRI 检查, 肾 AML>4 cm 或直径>5 mm 的肾动脉瘤, 每年两次超声成像以评估生长情况。

3.3 呼吸系统

TSC 肺部病变主要为肺 LAM, 主要发生于青春期以后的女性患者。对于无症状的 LAM 高危患者, 如果首诊时胸部高分辨率 CT (High Resolution CT, HRCT) 阴性, 则应每隔 5~10 年再次复查 HRCT, HRCT 显示肺部囊肿的患者, 应每年行肺功能和 6 min 行走测试, 每 2~3 年复查 HRCT^[24]。TSC 的初始评估中, 应进行肺活量测定、支气管扩张试验和肺-氧化碳转运因子(Transfer factor for carbon monoxide, TLCO), 病情进展的患者每 3~6 个月重复进行 1 次肺功能检查, 病情较稳定的患者每 6~12 个月重复 1 次。患有 TSC 的女性应在 18 岁时进行胸部 HRCT 筛查, 无呼吸道症状的男性不应进行 HRCT LAM 筛查, 如果出现持续性不明原因的呼吸道症状的情况下进行胸部 HRCT 检查^[27]。

3.4 心血管系统

TSC 心血管系统主要为心脏横纹肌瘤, 心脏横纹肌瘤不同于结节性硬化症的其他表现。大多数患者胎儿期并在产前生长, 随年龄增长 2~4 年内部分或完全消退^[19]。无症状的儿科患者应每 1~3 年行超声心动检查, 直至心脏横纹肌瘤消退, 无症状患者每 3~5 年行 12 导联 ECG 检查。对于有临床症状、额外危险因素或常规超声心动图或心电图显著异常的患者, 可能需要更频繁的评估, 并可能包括动态血压监测^[24]。患有血流动力学不稳定和/

或危及生命的心律失常的患者应根据情况使用抗心律失常药物、手术或 mTOR 抑制剂治疗。2015 年 TSC 心血管相关指南推荐对于流入/流出道梗阻、心室功能障碍或大型孤立性肿瘤的患者, 可能需要更频繁的重复超声心动图^[28]。

3.5 其他

大多数指南及专家共识均推荐每年至少 1 次详细皮肤、眼底检查, 每 6~12 个月进行一次口腔检查, 7 岁及以上患者, 应进行牙齿的全景 X 线照片。

4 小结与展望

临床上 TSC 患儿常表现为难治性癫痫、多脏器错构瘤等表现, 常合并智力发育落后、孤独症、多动症等, 部分严重者需行手术治疗, 给整个社会及家庭带来沉重的负担。同时由于 TSC 的皮肤色素脱失斑、血管纤维瘤、前额纤维斑块等常出现在患儿面部, 同样给患儿带来不同程度的心理负担, 其更难融入正常社会生活。mTOR 抑制剂治疗儿童 TSC, 作用机制清晰, 临床疗效明确, 在用药过程中, 制定规范且科学的治疗随访计划、对密切监测药物不良反应尤其重要。目前 mTOR 抑制剂对 TAND 的改善作用、局部使用雷帕霉素对面部纤维瘤的改善作用、mTOR 抑制剂是否会增加 TSC 患者高脂血症风险等, 是值得深入研究的方向, 需要长期、大样本量的随访研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突

参考文献

- 1 Randle SC. Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatr Ann*, 2017, 46(4): e166-e171.
- 2 Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(7): 733-745.
- 3 Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, *et al*. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII). *Epilepsia*, 2017, 58(2): 181-221.
- 4 张世敏, 秦炯. 雷帕霉素及其衍生物治疗结节性硬化症研究进展. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(1): 67-70.
- 5 邹丽萍, 刘玉洁, 庞领玉, 等. 雷帕霉素治疗儿童结节性硬化症合并癫痫的临床效果及安全性观察. *中华儿科杂志*, 2014, 52(11): 812-816.
- 6 Overwater IE, Rietman AB, Bindels-De Heus K, *et al*. Sirolimus for epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2016, 87(10): 1011-1018.
- 7 庞领玉, 邹丽萍, 黄露露, 等. 雷帕霉素治疗儿童结节性硬化相关心脏横纹肌瘤的临床效果. *中华儿科杂志*, 2016, 54(06): 424-427.
- 8 敦硕, 邹丽萍, 张梦娜, 等. 雷帕霉素对儿童结节性硬化症相关肾

- 脏疾病的疗效观察. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 852-856.
- 9 Northrup H, Aronow ME, Bebin e M, *et al.* Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol*, 2021, 123: 50-66.
 - 10 Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(10): 913-925.
 - 11 Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, *et al.* Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology*, 2016, 87(23): 2408-2415.
 - 12 Samueli S, Abraham K, Dressler A, *et al.* Efficacy and safety of Everolimus in children with TSC - associated epilepsy - Pilot data from an open single-center prospective study. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 145-152.
 - 13 French JA, Lawson JA, Yapici Z, *et al.* Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, 2016, 388(10056): 2153-2163.
 - 14 Tomoto K, Fujimoto A, Lnenaga C, *et al.* Experience using mTOR inhibitors for subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex at a single facility. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 139-145.
 - 15 Franz DN, Agricola K, Mays M, *et al.* Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 929-938.
 - 16 Wei CC, Tsai JD, Sheu JN, *et al.* Continuous low-dose everolimus shrinkage tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a 48-month follow-up study. *J Investig Med*, 2019, 67(3): 686-690.
 - 17 Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, *et al.* The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(6): 1203-1210.
 - 18 Li M, Zhou Y, Chen C, *et al.* Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 39-48.
 - 19 Aw F, Goyer I, Raboisson MJ, *et al.* Accelerated cardiac rhabdomyoma regression with everolimus in infants with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(2): 394-400.
 - 20 Kilincaslan A, Kok BE, Tekturk P, *et al.* Beneficial effects of everolimus on autism and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a group of patients with tuberous sclerosis complex. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27(4): 383-388.
 - 21 汪洋, 叶琦, 李思婵, 等. 西罗莫司治疗儿童结节性硬化症的个体化给药研究进展. *儿科药学杂志*, 2019, 25(12): 46-51.
 - 22 Rovira A, Ruiz-Falco ML, Garcia-Esparza E, *et al.* Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. *Journal of Neuro-oncology*, 2014, 118(2): 205-223.
 - 23 Amin S, Lux A, Calder N, *et al.* Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(6): 612-617.
 - 24 Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, *et al.* The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM*, 2019, 112(3): 171-182.
 - 25 Ariceta G, Buj MJ, Furlano M, *et al.* Recommendations for the management of renal involvement in the tuberous sclerosis complex. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2020, 40(2): 142-151.
 - 26 Rouviere O, Nivet H, Grenier N, *et al.* Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagnostic and interventional imaging*, 2013, 94(3): 225-237.
 - 27 Johnson SR. The ERS guidelines for LAM: trying a rationale approach to a rare disease. *Respiratory Medicine*, 2010, 104(Suppl 1): S33-S41.
 - 28 Hinton RB, Prakash A, Romp RL, *et al.* Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *Journal of the American Heart Association*, 2014, 3(6): e001493.

• 综述 •

难治性癫痫：治疗与展望



王新艳, 强烈应, 杜楹

首都医科大学三博脑科医院 药剂科 (北京 100089)

【摘要】 癫痫是由于大脑神经元过度兴奋, 突然异常反复放电, 导致大脑功能障碍所引发的临床表现复杂多样的慢性神经系统疾病。经药物或手术治疗后仍无法得到有效控制可发展为难治性癫痫, 其机制复杂。不受控制的癫痫发作是危险的, 不仅可导致认知、行为退化, 还会增加死亡的风险。近年来关于难治性癫痫治疗的研究已取得一定成果。本文将对近年来有关难治性癫痫的相关药物和非药物治疗方法进行综述, 以期为临床诊治提供新思路。

【关键词】 难治性癫痫; 抗癫痫发作药物; 治疗; 进展

癫痫被定义为一种大脑功能紊乱伴有多种临床表现长期反复发作慢性神经系统疾病。全世界约有 5 000 万人受其影响, 发病原因包括遗传、疾病、感染、损伤或肿瘤^[1-2]。经治疗后约 30% 可发展为难治性癫痫, 严重影响患者安全和社会行为能力。难治性癫痫发病原因可分为多种包括: ① 耐药性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 约占 1/4, Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 和 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 耐药率较高; ② 原发性遗传全身癫痫 (Genetic generalized epilepsies, GGE) 约有 18% ~ 36% 经适量抗癫痫发作药物治疗后仍继续发作; ③ 胶质瘤常规治疗后仍有 20% ~ 40% 癫痫无法有效控制^[3-7]。热性感染引发的癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 有 93% 的患者可发展为难治性癫痫; 基因突变与难治性癫痫也存在一定相关性^[7-8]。难治性癫痫持续状态和超难治性癫痫持续状态死亡率分别达 10% ~ 40% 和 30% ~ 50%^[9]。且均伴有严重脑功能和智力障碍及神经系统缺陷和功能损害^[7-9]。

1 背景

癫痫分为全面性和局灶性, 以全面强直-阵挛性发作最常见。局灶性癫痫通常局限于器质性失常相关的大脑区域而全身性癫痫发作涉及两侧大脑半球^[10-11]。两者皆可发展为难治性癫痫持续症状。传统治疗药物包括苯妥英钠、丙戊酸钠、苯二氮卓类等。近年研究大部分是二线抗癫痫发作药

物 (大麻二酚、布瓦西坦、苯巴那酯)。靶向药物 (阿那白滞素、托珠单抗) 被研究证明在 FIRES 引起的难治性癫痫有一定的效果。遗传癫痫靶向治疗可以改善相当比例基因突变患者的预后, 且靶向治疗被证明也适用于其他原因引起的癫痫, 如代谢、炎症或免疫介导^[12-13]。非药物治疗包括生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 和微生物在难治性癫痫中被证明是安全、有效的。因此, 文章将从药物和非药物两方面进行综述, 为临床提供新的治疗方向。

2 药物治疗

2.1 难治性癫痫持续状态

美国癫痫学会将苯二氮卓作为一线治疗, 磷苯妥因、丙戊酸、左乙拉西坦或静脉注射苯巴比妥作为二线治疗, 治疗管理通常包括重复的二线治疗或麻醉药物硫贲妥、咪达唑仑、戊巴比妥或异丙酚^[14]。中国专家共识治疗惊厥性癫痫持续状态以苯二氮卓为首选药物, 初始治疗首选劳拉西泮 0.1 mg/kg (1 ~ 2 mg/min) 静脉输注, 或地西洋 10 mg (2 ~ 5 mg/min) 后续苯妥英钠 18 mg/kg (<50 mg/min) 静脉输注, 或地西洋 10 mg (2 ~ 5 mg/min) 后以 4 mg/h 静脉泵注。经治疗后癫痫仍持续发作超过 5 min, 患者将转为难治性癫痫持续状态。即刻加入麻醉药物以控制癫痫发作避免对脑和器官的损害。

2.1.1 麻醉药物

2.1.1.1 咪达唑仑 咪达唑仑通过结合和增强, γ -氨基丁酸 A (γ -Aminobutanoic acid A, GABA_A) 受体的活性发挥其治疗作用, 具有起效快和半衰期相对较短的优点。经肝代谢肾脏排泄, 对肾功能不全者应警惕药物蓄积。参考用法 0.2 mg/kg 静脉注射,



后以 0.05 ~ 0.40 mg/(kg·h) 静脉泵入。

2.1.1.2 丙泊酚 丙泊酚为速效麻醉剂半衰期比咪达唑仑短, 通过影响 GABA_A 受体上的活性, 增加了 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 抑制发挥作用^[15]。参考用法 2 ~ 3 mg/kg 静脉注射, 可追加 1 ~ 2 mg/kg 直至发作控制, 后以 4 ~ 10 mg/(kg·h) 静脉泵入。

2.1.1.3 氯胺酮 氯胺酮是非竞争性、高亲和力的谷氨酸 NMDA 受体拮抗剂, 氯胺酮还与钠、钙离子通道相互作用, 抑制兴奋性神经冲动传导, 且具有调节一些细胞因子 (IL-1、6、8、10 及 TNF- α) 抗炎特性^[16-17]。有关氯胺酮用法缺乏合理临床剂量, 有学者报道入院后平均 2 天开始, 以 2.2 mg/(kg·h) 输注速度, 治疗超难治性癫痫持续状态的最佳剂量负荷剂量为 0.5 ~ 5 mg/kg, 持续输注速度为 1 ~ 10 mg/(kg·h)^[17-18]。

2.1.1.4 戊巴比妥 戊巴比妥通过结合来增强氯离子通道的开放 GABA_A 受体, 从而抑制皮质功能, 抑制 AMPA 受体^[15]。负荷剂量为 5 ~ 15 mg/kg, 随后持续输注 0.5 ~ 5 mg/(kg·h), 戊巴比妥的使用主要用于对其他连续麻醉药耐药的超难治性癫痫持续状态。

虽然多篇文献报道麻醉药物治疗难治性癫痫持续状态和超难治性癫痫持续状态临床效果, 但应用时也存在一定的弊端。Petra 等^[19] 发表一篇有关静脉滴注麻醉药物治疗难治性癫痫中提出存在许多疑虑, 包括呼吸抑制、增加感染风险、增加耐药性率、增加患者死亡率和住院时间延长等。咪达唑仑引起呼吸抑制低血压, 长期使用可产生快速耐受性及肾损害; 丙泊酚如长期或大剂量使用, 可引起丙泊酚相关输液综合征, 增加死亡, 还可引起心动过缓和传导障碍、血脂、脂肪浸润、肝脏肿大和横纹肌溶解, 在临床应用丙泊酚时应调整膳食热量的摄入; 氯胺酮不良反应有高、低血压、心动过速和心动过缓、心律失常、代谢性酸中毒、唾液分泌过多, 但发生率低严重心血管病史的患者应谨慎使用; 巴比妥类药物研究证实血液动力学不稳定和连续使用血管升压药物的频率最高, 且增加机械通气时间和肺部感染率^[15-19]。

综上所述, 临床静脉滴注麻醉药物时必须持续脑电图和 ICU 监护下进行以应对麻醉药物引起的不良反应。并根据其不同的特性权衡利弊选择适宜的麻醉药物。同时可采取诱导低温保护脑神经或两联 (氯胺酮-咪达唑仑、苯二氮卓-氯胺酮)、三联 (地西洋或咪达唑仑-氯胺酮-二线) 的低剂量

联合可增加协同作用而且没有额外增加副作用^[19-20]。

3 其他药物研究进展

3.1 布瓦西坦

布瓦西坦 (Brivaracetam, BRV) 与左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 相同作用特点都是对跨膜突触小泡蛋白 2A (Synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 高亲和力结合, 且 BRV 比 LEV 对 SV2A 受体的亲和力高 15 ~ 30 倍, 被批准作为 4 岁以上患者局灶性癫痫发作的辅助疗法^[21]。近年对 BRV 研究发现 LEV 耐药转换 BRV 治疗后耐受性得到改善; BRV 临床实践中用作 65 岁以上患者未控制局灶性癫痫发作的老年患者的有良好耐受性, 不良反应轻微, 可能作为特殊人群的较合适治疗选择, BRV 药物与药物相互作用很少^[21-22]。且大多数在 LEV 治疗期间患有不良反应改用 BRV 后得到改善, 尤其是在不良行为/精神影响。原因除 LEV 弱抑制电压依赖性 K⁺ 和 Ca²⁺ 通道, 而 BRV 通过电压依赖性钠通道抑制 Na⁺ 电流外, 对由波纹 HFO 诱导的活化星形胶质细胞半通道的不同可能解释了这两种药物在不良行为/精神反应方面的差异^[23]。

3.2 苯巴那酯

苯巴那酯 (Cenobamate, CNB) 属于氨基甲酸酯类既具有对持续钠电流的优先抑制, 也是突触和突触外 GABA_A 受体的正变构调节剂, 被认为具有双重作用机制^[24-25]。在 2019 年被美国食品和药物管理局批准用于治疗成人局灶性癫痫。有研究报道难治性癫痫患者通过辅助 CNB 治疗, 获得了较高的癫痫减少率, 但急性治疗的患者 (如需立即治疗药物浓度) 可能不适宜选 CNB 治疗。对耐药局灶性癫痫患者在长达 8 年的 CNB 治疗期间发现 150 ~ 400 mg/d 剂量范围内的 CNB 治疗可能有效降低药物发生率^[26-27]。CNB 辅助治疗小儿难治性局灶性癫痫中结果显示 CNB 是有效、安全, 可作为治疗难治性局性癫痫儿童的辅助药物^[28]。

CNB 不良反应包括中枢神经系统相关症状 (头晕、嗜睡、疲劳)、超敏反应、伴嗜酸性粒细胞增多症和系统症状药物反应; 行为和精神不良事件相对发生率较低及伴有 QT 间期缩短, 对家族性 QT 短综合征患者或与其他 QT 缩短药物联合为使用的禁忌^[24-27]。需要注意 CNB 通过 UGTs 和氧化 CYP 酶相关的几个代谢途径, CNB 可能存在几种药物-药物相互作用 (卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、丙戊酸钠)^[25]。CNB 临床经验少且与其他药物联合应用时需密切关注血药浓度变化,



并适当改变给药剂量。

3.3 大麻二酚

早期研究发现大麻素对神经活动有一定的影响。从大麻中分离出大麻素以大麻二酚 (Cannabidiol, CBD)、大麻酚 (CBN) 和 δ 9-四氢大麻酚 (δ 9-tetrahydrocannabinol, THC) 含量最多^[29-30]。有关 CBD 治疗 DS、LGS、DRE 和结节性硬化症 (Tuberous sclerosis, TSC) 难治性癫痫中得到有效的治疗效果。作用机制复杂尚不清楚, 可能通过调节细胞内 Ca^{2+} (G 蛋白偶联受体 55 (GPR-55) 和瞬时受体电位香草酸 1 (TRPV-1) 通道相互作用以及抗炎作用和对腺苷途径的影响来实现抗癫痫作用的^[30-31]。Klotz 等^[32] 前瞻性研究评估 CBD 治疗耐药癫痫儿童期间, 推测 CBD 对认知功能和行为的潜在积极作用可能是减少发作间期癫痫样放电和睡眠结构的改善。含 CBD 的医用大麻作为耐药性癫痫性脑病儿童辅助治疗有效性、安全性和耐受性的研究结果^[33]。Harte 等^[34] 在 2~18 岁的儿童参加 CBD 治疗家庭访问计划中有几乎 1/3 的难治性癫痫患者, 不仅可以降低癫痫发作的严重程度和频率而且还改善社会参与、认知和减少常规药物剂量相关的副作用。

CBD 最常见的不良反应是腹泻、嗜睡、发热、食欲下降和呕吐大多数症状自行或随剂量减少而消失^[35]。CBD 是一种强大的细胞色素 CYP2C19 抑制剂与氯巴占两者联用可使氯巴占的作用增加, 进而增加氯巴占不良反应包括镇静、困倦或疲劳; 与丙戊酸钠和司替戊醇的代谢不受 CBD 影响, 需检测丙戊酸钠引起患者肝酶升高和副作用 (共济失调, 嗜睡, 食欲下降, 易怒) 增加, 同时也影响其他抗癫痫药物包括唑尼沙胺、托吡酯、卢非酰胺、艾司利卡西平^[36-37]。

关于 CBD 的试验仅限于欧美国家, 中国缺乏相关研究。目前研究多以口服制剂, CBD 具有抗癫痫作用, 无精神方面的作用。高纯度 CBD 治疗特殊的癫痫性脑病有很好的治疗效果, 但 CBD 治疗的仍有成本、药物-药物相互作用, 不良反应及作用机制探究等^[36-38]。

3.4 靶向治疗

有关基因在癫痫发病机制中不断研究, 有学者发现耐药性癫痫发病与多药耐药基因 1 (Multidrug resistant 1, MDR1)、多药耐药蛋白 2 (Multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 通路基因的改变、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 异常、乳腺癌耐药蛋白 (Breast cancer resistance protein,

BCRP) 和代谢酶的基因变异可能有关; DS 与钠通道 (SCN1A) 的 $\alpha 1$ 亚基突变; TSC 与一种由 *TSC1* 或 *TSC2* 基因失活突变引起的多系统疾病^[39-40]。靶向药物雷帕霉素是 mTOR 通路的特异性抑制剂能够降低 *STRADA* 纯合性缺失引起的常染色体隐性遗传羊水过多-巨脑-症状性癫痫综合征的癫痫发作频率并改善语言接受能力, 也是治疗 TSC 伴难治性癫痫的有效药物^[41]。塞卡替尼 (Saracatinib, SAR, AZD0530) ——Src 激酶抑制剂, 为抗肿瘤药物。有研究在大鼠有机磷神经毒剂引发 SE 治疗中, SAR 通过抑制 Src 家族酪氨酸激酶 (SFK), 可使神经毒性方面的疾病 (神经胶质增生和神经变性) 得到缓解^[42-43]。中药柴胡和钩藤-黄芩均通过网络药理学发现柴胡有 *ESR1*、*VEGFA* 等 77 个癫痫共同靶基因, 钩藤-黄芩有 *IL6*、*VEGFA*、*CASP3*、*EGFR*、*FOS* 等 46 个癫痫的疾病靶点及 *PI3K-Akt*、*TNF*、*IL-17*、*AGE-RAGE*、*HIF-1* 等相关信号通路, 通过调节神经递质、抗炎、抗氧化应激、抗神经细胞毒性和抑制神经元凋亡等途径发挥治疗癫痫的作用^[44-45]。靶向治疗癫痫一直是探究热门话题, 但临床研究数据较少多以动物实验为主。是治疗难治性癫痫精准靶点具有前景, 仍需要不断探究。

3.5 抗神经炎性癫痫

抗神经炎性癫痫的药物主要治疗由炎症引起神经炎导致的 FIRES 和自身免疫性脑炎的难治性癫痫。阿那白滞素通过调节 *IL-1 β* 和 *IL-1RA* 之间的平衡来控制癫痫复发和有效地减少 DRE 发作^[46-47]。托珠单抗可阻断 *IL-6* 介导的信号转导, 可改善一些难治性自身免疫性神经系统疾病^[48]。Verónica Cantarín-Extremera 等^[49] 报道关于托珠单抗治疗两例小儿难治性癫痫持续状态, 使用托珠单抗时出现显著改善, 随后 *IL-6* 值恢复正常。

这两种药物被批准治疗类风湿关节炎, 治疗 FIRES 缺乏大规模的前瞻性研究, 且两种药物的最佳治疗时间、剂量和持续时间以及其安全性和有效性需进一步研究。虽然还没有被认为是一种成熟的治疗方法, 但早期使用可达到最大限度地发挥治疗效果并防止长期发作的结果^[46-48]。

4 非药物治疗

4.1 生物酮饮食

生物酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪、低碳水化合物和中等蛋白质的饮食, 这种饮食主要改变脑代谢能量从葡萄糖到酮体转变^[50]。酮体不仅对多种神经系统疾病具有神经保护作用, 而且

KD 成为婴儿和成人治疗难治性癫痫一种有效和安全治疗方法,更有利于 DRE 婴儿,包括年龄在 1 个月左右^[51-53]。研究发现 KD 是 DRE 的一种安全有效的方法,对继发于新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的 DRE 患者可能对 KD 治疗特别敏感,因此在这些患者中应该尽早考虑 KD^[54]。作用机制研究发现可能包括神经递质、离子通道、神经炎症、氧化应激或微生物群等中一种或多种方面的影响;如 *GRIN2A*、*SLC2A1*、*SCN8A*、*mTOR* 等多种基因突变所致难治性癫痫有一定的疗效^[53,55]。许多研究表明神经抗炎作用在抗癫痫治疗中的重要作用。Paketcı 等^[56]首次报道 KD 治疗双胞胎 ALG3-CDG 难治性癫痫患者,以 10 个月 KD 和 LEV 随访中,取得了良好的癫痫控制。

经典 KD 饮食是脂质与碳水化合物和蛋白质的比例通常为 4 : 1 脂肪比例高。后经改良包括中链甘油三酯生酮饮食(MKD)、改良阿特金斯饮食(MAD)和低血糖指数治疗生酮饮食(LGIT)。Kaul Neha et al^[57]用改良脂肪与非脂肪 2 : 1 比例生酮治疗超难治性癫痫持续状态,12 例患者中有 10 例(87%)出现了超难治性癫痫持续状态的缓解。这种低比例生酮疗法可能更好地符合目前的重症监护营养指南,并可能导致更少的并发症。肠内 KD 是首选。肠外 KD 可用于肠内喂养不耐受患者。一旦病人能通过消化道吸收营养物质,KD 静脉给药应改为肠内或口服给药。同时根据患者情况补充多种维生素、矿物质、维生素 D、钙、柠檬酸盐和肉碱^[9]。不良反应主要包括胃肠功能如反流、呕吐、便秘、腹泻、腹胀和胃肠道麻痹、高脂血症、酸中毒和低血糖最常见。其他少见不良反应包括肝酶升高、低钾血症、低钠血症、低蛋白血症、体重减轻、肾结石、胰腺炎和心律失常^[9,53]。

4.2 肠道微生态

肠道菌群不仅影响肠道微环境,还可通过神经-内分泌、迷走神经、免疫系统等多途径影响神经系统发育。发挥抗癫痫作用机制可能通过免疫机制、神经炎症机制、神经递质机制和神经内分泌 HPA 轴机制有关^[58]。一项关于肠道菌群与癫痫的系统性评价发现癫痫患者的厚壁菌群、变形菌门、疣微菌门、梭杆菌门等菌群明显增加,而拟杆菌门、放线菌门明显减少^[59]。粪菌群移植被认为是很有前景治疗方法。粪菌群移植在动物模型中的研究表明,肠道菌群在癫痫发生中的重要作用^[60]。青霉素诱发大鼠癫痫模型中,青霉素诱导的大鼠癫痫样活动与脑组织中 NO、TNF- α 和 IL-6 水平升高有

关,补充益生菌通过降低促炎细胞因子和 NO 水平来降低癫痫活动^[61]。Holmes 等^[62]阐明了解微生物群和肠道-脑轴的进展可能有助于揭示癫痫发病机制、DRE 和潜在的治疗靶点,指出定植嗜黏蛋白阿克曼菌和拟杆菌类通过改变脑神经递质水平,包括海马体中的 GABA 和谷氨酸,对癫痫发作有保护作用。认知功能损害与肠道菌群也有一定相关性,沃氏嗜胆菌通过免疫介导途径破坏海马突触可塑性、神经形成和基因表达,使大鼠的认识障碍^[63]。

总之,肠道菌群在人体健康与疾病的发展中占有重要地位大量的研究表明肠道菌群在老年人神经系统疾病如帕金森、阿尔茨海默症、视神经脊髓炎等存在明显的相关性。目前肠道微生物治疗难治性癫痫包括 KD 改变肠道微生物和粪菌群移植取得一定成果。因此,药物微生物学可能成为额外治疗癫痫的靶点。

5 小结与展望

目前,有关难治性癫痫控制仍是难题,患者无癫痫发作的生活状态是我们最期望看到的治疗结果。随着现代科技的发展微创激光间质热疗法、深部脑电刺激术等精密手术开发。靶向治疗及非手术治疗手段也是非常具有前景和值得去完善及深入研究的方向。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 WHO. Epilepsy Factsheet. WHO Webpage, 2020.
- 2 Beghi E, Giussani G, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357–375.
- 3 Desli E, Spilioti M, Evangelidou A, et al. The efficacy and safety of ketogenic diets in drug-resistant epilepsy in children and adolescents: a systematic review of randomized controlled trials. *Current nutrition reports*, 2022, 11(2): 102–116.
- 4 Beghi E, Camfield PR, Camfield CS. Epidemiologic aspects: lost in transition. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 3): 3–7.
- 5 Gomez-Ibanez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*, 2017, 130(2): 69–73.
- 6 Shuli L, Xing F, Ming Z, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy. *Cancer Medicine*, 2019, 8(10): 4527–4535.
- 7 Hwang ST, Stevens SJ, Fu AX, et al. Intractable generalized epilepsy: therapeutic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(4): 16.
- 8 Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome: a

- multicenter study on 77 children. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 1956-1965.
- 9 Xin T, Qianyun C, Dezhi G, *et al.* Chinese expert recommendations on ketogenic diet therapy for super-refractory status epilepticus. *Acta Epileptologica*, 2022, 4(1): 1-11.
 - 10 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
 - 11 Lowenstein DH. Seizures and epilepsy(20th ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2018: 3050-3068.
 - 12 Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, *et al.* Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
 - 13 Peng J, Pang N, Wang Y, *et al.* Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(1): 14-20.
 - 14 Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
 - 15 Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, *et al.* Treatment of refractory convulsive status epilepticus: a comprehensive review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(5): 245-264.
 - 16 Eldufani J, Nekoui A, Blaise G. Non-anesthetic effects of ketamine. *Journal of Health & Medical Informatics*, 2018, 9(2): 1-6.
 - 17 Alkhachroum, A, Der-Nigoghossian, C, Mathews, E, *et al.* Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology*, 2020, 95(16): e2286-e2294.
 - 18 Rosati, A, De Masi, S, Guerrini, R. Ketamine for refractory status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*, 2018, 32(11): 997-1009.
 - 19 Petra Opić, Raoul Sutter. The unease when using anesthetics for treatment-refractory status epilepticus: still far too many questions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2020, 37(5): 399-405.
 - 20 AG Marta, SF Ivan, MS Wainwright, *et al.* Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 79-88.
 - 21 Snoeren A, Majoie MHJM, Fasen KCFM, *et al.* Brivaracetam for the treatment of refractory epilepsy in patients with prior exposure to levetiracetam: a retrospective outcome analysis. *Seizure*, 2022, 96: 102-107.
 - 22 Simona L, Cana-foglia L, Paola-Canevini M, *et al.* Adjunctive brivaracetam in older patients with focal seizures: evidence from the brivaracetam add-on first italian network study (BRIVAFIRST). *Drugs & Aging*, 2022, 39(4): 297-304.
 - 23 Kouji F, Motohiro O. Brivaracetam and levetiracetam suppress astroglial l-glutamate release through hemichannel via inhibition of synaptic vesicle protein. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(9): 4473-4473.
 - 24 Nakamura M, Cho JH, Shin H, *et al.* Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *Eur J Pharmacol*, 2019, Jul;855: 175-182.
 - 25 Zaccara G, Lattanzi S, Leo A, *et al.* Critical appraisal of cenobamate as adjunctive treatment of focal seizures in adults. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2021, 17: 3447-3457.
 - 26 Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratosa JM, *et al.* Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive cenobamate for the treatment of focal epilepsy-expert opinion. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 123: 108270.
 - 27 Reena E, Emily Z, Pamela C, *et al.* Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 116: 107796.
 - 28 Robin VT, Yash SD, Shefali K, *et al.* Adjunctive use of cenobamate for pediatric refractory focal-onset epilepsy: a single-center retrospective study. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 130: 108679.
 - 29 Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical cannabis. *Springer Nature*, 2019, 1162: 151-165.
 - 30 Maria MB, Marta Z. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 2022, 56(1): 14-20.
 - 31 Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*, 2020, 22(S1): 10-15.
 - 32 Klotz K A, Grob D, Schönberger J, *et al.* Effect of cannabidiol on interictal epileptiform activity and sleep architecture in children with intractable epilepsy: a prospective open-label study. *CNS Drugs*, 2021, 35(11): 1207-1215.
 - 33 Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, *et al.* Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure*, 2022, 95: 56-63.
 - 34 Harte S, Singh Y, Malone S, *et al.* Wallace G. Cannabidiol and refractory epilepsy: parental and caregiver perspectives of participation in a compassionate access scheme. *BMC Health Services Research*, 2022, 22(1): 173-173.
 - 35 Brodie MJ, Ben-Menachem E. Cannabinoids for epilepsy: what do we know and where do we go? *Epilepsia*, 2018, 59(2): 291-296.
 - 36 Von Wrede R, Helmstaedter C, Surges R. Cannabidiol in the treatment of epilepsy. *Clinical Drug Investigation*, 2021, 41(3): 211-220.
 - 37 Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, *et al.* Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2017, 58(9): 1586-1592.
 - 38 Marchese F, Vari MS, Verrotti A, *et al.* An Open retrospective study of a standardized cannabidiol based-oil in treatment-resistant epilepsy. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2022, 7(2): 199-206.
 - 39 Carla M, Maria G. Novel treatments in epilepsy guided by genetic diagnosis. *British journal of clinical pharmacology*, 2021, 88(6): 2539-2551.
 - 40 Janmohamed M, Martin J, Kwan P. Pharmacoresistance – epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 107790.
 - 41 Pérez-Pérez D, Frías-Soria CL, Rocha L. Drug-resistant epilepsy: from multiple hypotheses to an integral explanation using preclinical resources. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 121(Pt B): 106430.
 - 42 Parker WE, Orlova KA, Parker WH, *et al.* Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder. *Sci Transl Med*, 2013, 5(182): 53.
 - 43 Gage M, Putra M, Wachter L, *et al.* Saracatinib, a src tyrosine kinase inhibitor, as a disease modifier in the rat dfp model: sex differences, neurobehavior, gliosis, neurodegeneration, and nitro-oxidative stress. *Antioxidants*, 2021, 11(1): 61.
 - 44 李欣, 陈嘉诚, 乔月朋, 等. 基于网络药理学的柴胡治疗癫痫有效

- 活性成分、作用靶基因筛选及靶基因生物学功能分析. 山东医药, 2022, 62(9): 57-62.
- 45 周娇娇, 张青萍, 吴成挺, 等. “钩藤-黄芩”药对治疗癫痫的潜在作用机制探讨. 中医药临床杂志, 2022, 34(3): 498-504.
- 46 Yamanaka G, Ishida Y, Kanou K, *et al.* Towards a treatment for neuroinflammation in epilepsy: interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, as a potential treatment in intractable epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(12): 1-12.
- 47 Dilena R, Mauri E, Aronica E, *et al.* Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*, 2019, 4(2): 344-350.
- 48 Jun JS, Lee ST, Kim R, *et al.* Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*, 2018, 84(6): 940-945.
- 49 Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez M, *et al.* Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: experience in two patients. *Journal of Neuroimmunology*, 2020, 340: 577142.
- 50 Kossof EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 175-192.
- 51 Barry D, Ellul S, Watters L, *et al.* The ketoenic diet in disease and development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2018, 68: 53-58.
- 52 Dressler A, Trimmel-Schwahofer P. The ketogenic diet for infants: How long can you go? *Epilepsy Res*, 2020, 164: 106339.
- 53 Wells J, Swaminathan A, Paseka J, *et al.* Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1809.
- 54 Xiangjun D, Xiaoke X, Tingting M, *et al.* Evaluation of the seizure control and the tolerability of ketogenic diet in Chinese children with structural drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2022, 94: 43-51.
- 55 方雨. 生酮饮食在基因突变所致难治性癫痫中应用及疗效的研究进展. *国际儿科学杂志*, 2022, 49(1): 39-43.
- 56 Paketci C, Edem P, Hiz S, *et al.* Successful treatment of intractable epilepsy with ketogenic diet therapy in twins with ALG3 -CDG. *Brain and Development*, 2020, 42(7): 539-545.
- 57 Kaul N, Nation J, Laing J, *et al.* Modified low ratio ketogenic therapy in the treatment of adults with super refractory status epilepticus. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2022, 13: 1-9.
- 58 陈婷, 陈娅, 张海青, 等. 肠道微生态与癫痫的相关性研究进展. *中华神经医学志*, 2019, 18(4): 413-416.
- 59 Arulsamy A, Tan QY, Balasubramaniam V, *et al.* Gut microbiota and epilepsy: a systematic review on their relationship and possible therapeutics. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(21): 3488-3498.
- 60 Mengoni F, Salari V, Kosenkova I, *et al.* Gut microbiota modulates seizure susceptibility. *Epilepsia*, 2021, 62(9): e153-e157.
- 61 Kızılaslan N, Sumbul O, Aygun H. The beneficial effect of probiotics supplementation on penicillin-induced focal seizure in rats. *Neurochemical Research*, 2022, 47(5): 1395-1404.
- 62 Holmes M, Flaminio Z, Vardhan M, *et al.* Cross talk between drug-resistant epilepsy and the gut microbiome. *Epilepsia*, 2020, 61(12): 2619-2628.
- 63 Olson CA, Iñiguez AJ, Yang GE, *et al.* Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host & Microbe*, 2021, 29(9): 1378-1392.

• 综述 •

顶叶外侧癫痫——解剖、生理与临床



王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

【摘要】 顶叶为联合皮质与其他脑叶有广泛的联系。顶叶癫痫少见仅为全部癫痫的 1.4%。因其无特殊性症状且迅速扩布至其他脑叶,所以发作症状复杂,临床诊断困难。具有躯体感觉、体象障碍、前庭感觉这三种先兆,发作源于顶叶的可能性非常大。发作性症状多类似额叶或颞叶发作。头皮脑电图定位意义不大,因此多需要颅内电极监测以及影像学[如磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI),发作时单光子发射计算机断层成像术(Single-photon emission computed tomography, SPECT)]检测。顶叶癫痫几乎均为药物难治性发作,定位明确的外科治疗 60%~80% 预后良好。

【关键词】 顶叶癫痫; 顶上小叶; 顶下小叶; 中央后回; 外科治疗

顶叶占大脑体积的 20~25%^[1-2] 为第二大脑叶^[3-4] 位于中央沟后方^[2],为联合皮质与其他脑叶有广泛联系主要与额、颞相互联系密切^[3]。

顶叶癫痫少见仅占全部癫痫的 1.4%^[5]。Asadollahi 等(2017)^[6] 报道三家医院 1225 例癫痫,顶叶癫痫(Parietal lobe epilepsy, PLE)仅 19 例(1.6%)。临床很少报道无病变的 PLE^[3]。Foerster 和 Penfield 于 1930 年首先报道顶叶范围的发作(parietal field attacks)^[7],Cushing 于 1938 年首先报道顶叶肿瘤导致的 PLE^[8]。

PLE 临床诊断困难^[1,9-10],因其发作开始大多为非特异性症状,而后迅速扩布至其他脑叶产生症状^[9],甚至认为顶叶本身在发作时是静息的,扩布后产生多种症状^[1],因此误导定位诊断^[9,11],尤其是磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)未见结构性病变者^[10]。PLE 大多数为药物难治者^[7]。外科治疗也存在困难,因 PLE 的电临床表现可能误导定位,以及顶叶有很多重要功能区^[6]。文献中 PLE 均指顶叶外侧癫痫^[12-14]。

1 解剖生理

1.1 解剖

顶叶位于额叶和枕叶之间,下邻颞叶、岛叶、额顶叶以中央沟为界,后界为顶枕沟,顶叶与岛叶间有环岛沟,外侧裂使之与颞叶分开。内侧下方有顶下沟^[15]。顶叶外侧有四个功能区,有 10 个 Brodmann 区(BA):初级感觉皮质,即中央后回

(BA: 3a、3b、2、1, 3a 为初级运动和感觉过渡区。其躯体分布型式似初级运动区,即第一感觉区 S1)^[16-17]; 顶上小叶(Superior parietal lobule, SPL): 位于顶叶外侧上方为一窄带,位于中央后回之后为 BA5, BA7 在其后为主要部分向后达顶枕沟。其下方与顶下小叶(Inferior parietal lobule, IPL)之分界为顶间沟。BA7 跨至顶叶内侧达楔前叶上方。BA5 为躯体感觉联合皮质,BA7 为多模态联合区^[15-16,18]; 顶下小叶: 位于顶间沟下方,外侧裂之上,顶盖后上方。有 BA40(包括缘上回位于外侧裂终端)及 BA39(包括角回围绕颞上回后端)^[15,18]; 顶盖: BA43 及部分 40,位于外侧裂上岸,称第二感觉区(S2)^[15,17,18]。40 区又分为 OP1 及 OP2 区,43 区又分为 OP3 及 OP4 区^[15,18]。

1.2 联系

顶叶与初级运动皮质以及额、颞、枕叶有密切联系^[3,19-20]。

1.2.1 中央后回 BA3、1、2 区间及顶上小叶间有密切联系,与中央前回及辅助运动区(Supplementary motor area, SMA)间也有相互联系。BA3a、1、2 接受来自丘脑感觉核的传入,有传出至 S2^[15-16,19],及 BA5^[15]。

1.2.2 顶上小叶 BA7 接受来自枕区处理过的视觉信息(通过背侧通路),并与额叶背侧前额皮质,BA8 背侧及 SMA 联系^[15]。顶上小叶至额眼区称为背侧额顶网络,涉及感觉信息至相关的运动反应^[3]。顶上小叶与颞叶(包括后颞)的联系对处理注意力、记忆、情绪及语言起核心作用^[21]。

1.2.3 顶下小叶 IPL 与颞叶边缘区有密切联系,

与后颞的联系为另一个主要的语言通路^[3,21]。缘上回与 S1 和 S2 区联系。角回与视觉皮质、顶间沟、颞上回、后扣带回与额叶背侧前运动皮质前部及前额区皮质有密切联系^[15]。

1.2.4 顶盖 与 BA3b、顶叶联合区、颞叶听区、额眼区有密切联系。S2 区与 S1 区、顶下小叶、顶叶腹侧有联系^[15]。

顶叶与其他脑区的广泛联系影响 PLE 发作症状的多样性^[20]。

1.3 生理功能

顶叶为联合结构在整合感觉运动功能中起重要作用,不同亚区涉及不同的功能^[2],并参与运动计划的制定和知晓^[15]。顶叶前部与感觉有关,后部涉及语言^[19]。

顶叶除 S1 和 S2 区外与感觉有关的区域在背侧 (PE、Pec、PECi、Pea、PGm 区) 及腹侧 (PF、FFG 区) 至顶间沟。这些区可能有不同的功能:如背侧至顶间沟于关节被动运动时有反应,即与本体感觉有关^[22]。顶叶为联合区其主要功能:① 认识复杂的实体,在身体对侧形成感觉;② 对自身身体部位的认识;③ 与额叶共同形成对感觉的有计划的行动^[19]。

1.3.1 中央后回 (S1) 从前到后为 BA3a、3b、1、2。BA3a 在中央沟底为感觉运动接替皮质 (接受来自肌梭的传入),有投射至运动区,BA3b 为躯体感觉的核心包括中央沟后岸,接受来自丘脑的传入。BA2 为皮质间联系,接收来自邻近 BA1、3b 的传入^[15]。中央后回 BA3、1、2 每个区均呈完整的躯体分布图形,再现身体不同位的空间结构,但根据功能的复杂性所占的面积不同 (唇、面、手指大于躯干及下肢)^[2,15,19]。可以识别躯体不同的感觉刺激^[2]。

1.3.2 顶上小叶 具有整合功能,整合视觉和触觉的注意力,并涉及视空间知觉,视觉和运动间的整合及视觉的指向。尚有不了解的功能^[2]。

1.3.3 顶间沟 整合空间信息,包括物体在空间的分布位置,身体各部位在空间的位置,客观事物的形状、大小及方向。指导和控制在空间的动作^[2]。

1.3.4 顶下小叶 表达性语言网络的一部分,为新皮质多种模式的联合皮质。在处理视、听及躯体感觉的信息中起作用。与颞上回、前额区背外侧皮质及下部皮质形成网络^[2]。缘上回与角回在优势侧整合语言系统^[19]。

2 顶叶癫痫

源于顶叶外侧的发作可分为两型:① 发放在

顶叶本身的先兆和症状;② 发放扩布至顶叶以外其他脑叶产生的先兆和症状。在临床上后者远多于前者^[19]。1974 年 Niedermeyer 曾写道“除中央后回外顶叶其他区在产生典型局限性发作形式中不起主要作用”,即顶叶就发作性症状而言在临床上静息的^[23]。

2.1 症状

文献报道的 PLE 均为外科手术前评估或顶叶切除的药物难治性 PLE。

2.1.1 先兆 文献报告先兆的发生率差别较大^[17]。在上世纪 90 年代尚无高分辨率影像学以前 Salanova 等报道两大组外科治疗的 PLE,非肿瘤性 PLE 82 例^[24]及肿瘤性 PLE 34 例^[8]。两者先兆的发生率分别为 63% (52/84) 及 79% (21/34)。90 年代以后的报告为 67.5% ~ 82%^[4,6,10]。Francione 等 (2015)^[11] 40 例外科切除的 PLE 80% 有先兆,成人为 96.5% (28/29),儿童为 36.31% (4/11)。Velasco 等^[19] 总结 1992 年—2011 年 189 例外科治疗的 PLE 82% 有先兆。**2.1.1.1 躯体感觉先兆** 为 PLE 最常见的先兆^[4,5,17]。Ristic 等 (2012)^[3] 比较 PLE,额叶癫痫 (Frontal lobe epilepsy, FLE),颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 的先兆,感觉性先兆仅见于 PLE。典型的 PLE 发作为躯体感觉先兆 (或无) 而后继发扩布^[10]。在全部癫痫中具有躯体感觉先兆者 25% ~ 52% 为 PLE^[17]。

(1) 发生率

Salanova 等 (1995)^[24] 报道非肿瘤组 PLE 82 例 63% (52/82) 有感觉先兆。肿瘤组^[8] 为 62% (27/34)。此后 Kim 等 (2004)^[10] 为 67.5% (27/40),Velesci 等 (2011)^[19] 为 51.32% (97/189),其中 96% (93/97) 可以定侧,89 例 (96%) 在手术同侧,4 例在对侧。Francione 等 (2015)^[11] 为 62.5% (20/32),Kursun 等 (2016)^[4] 36 例有先兆者为 72.2% (26/36),Asadollahi 等 (2017)^[6] 18 例 PLE 中 7 例 (38.8%) 对侧有躯体感觉先兆。从文献报道可以总结为 PLE 最常见的先兆为躯体感觉先兆,约占先兆症状的 60% ~ 70%。

(2) 躯体感觉先兆的症状

① 中央后回 (S1 区) 此区的感觉先兆多在对侧可呈 Jackson 式扩展^[5,19,25]。可为刺痛、麻木、温度感 (冷或热)、牵拉感、针刺感、皮下蚁行感、疼痛少见^[8,17,19,24-25]。Tuxhorn 等 (2000)^[17] 72 例感觉症状,其中刺痛 55 例 (76%),麻木 4 例 (5%),冷感 3 例 (4%),热感 1 例 (1%),拉扯感 6 例 (8%),舌运动感 1 例 (1%),疼痛 2 例 (3%)。Kursum 等 (2016)^[4] 26 例有感觉先兆:对侧刺痛或麻木 73.0% (19/36),头痛 36.1% (13/36),冷感 2 例,双侧刺痛或麻木

2例,左面、下肢及双手和腹部疼痛3例。Kim等(2004)^[10]在27例有先兆者中13例有躯体感觉先兆:对侧10例(37.0%),双侧2例(7.4%),同侧1(3.7%)。

② S2区 S2区的感觉先兆有时不能与S1区分^[5,17]。但常见双侧感觉症状^[18],但可以有体象障碍、运动感或对侧不能动^[5,25]。

③ 顶上小叶 对侧半身疼痛^[15],发作源于5区者可有双侧感觉症状^[18]。

④ 顶盖 靠近外侧裂边缘可有口舌感觉异常或味觉异常^[5]。

⑤ 半球内侧面 靠近顶叶的非优势侧旁中央小叶起源的发作,可有生殖器区触觉先兆^[5]。

2.1.1.2 体象障碍先兆 多见于发作起始区位于顶下小叶的PLE^[20]为第二个最常见的先兆^[20,24]。在Salanova等的报道中非肿瘤性PLE 82例中11%(9/82)^[24],肿瘤性PLE 34例中6%(6/34)有体象障碍^[8]。体象障碍的症状有:静止肢体运动感,身体扭动感,部分身体分离感,身体一部分肿大或缩小,变大、延长、变短甚至消失^[5,24]。以及异己手现象^[26]。

2.1.1.3 前庭幻觉先兆 多为顶上小叶或顶颞交界区的发作^[19,24]。Bartolomei等(2011)^[18]17例中11%有前庭感觉先兆。眩晕最常见^[5,20,25]在Francione等(2015)^[11]40例中9例(22.5%)有眩晕。旋转感^[20]在Kim等(2004)^[10]40例中占10%(4/40)。此外尚有漂浮感、摇晃感、跌落感^[5,19,20,23-24]。

上述三种先兆源自顶叶本身的发放。

2.1.1.4 视觉先兆 视错觉最常见:空间感受和分布异常,形态改变,方向改变,看似移动,动作变快或变慢,事物变大或变小,复视、多视^[5]及复杂视幻觉。为发作扩布至颞-边缘区^[20]。Salanova等(1995)报道非肿瘤性PLE 82例^[24]及肿瘤性PLE 34例^[8],视错觉先兆分别为11%及3%,初级视觉先兆为6%^[24],复杂视听先兆分别为5%及3%。Francione等(2015)^[11]视觉先兆31.2%(10/32),视错觉28%(9/32),黑蒙2例。Kursun等(2016)^[4]视觉先兆16.6%(6/36),有成型视幻觉(彩旗,图形,闪光)。Kim等(2004)^[10]10%(4/40)有视觉先兆。

2.1.1.5 其他特殊感觉先兆 听觉先兆:Asadollahi等(2017)^[6]5.5%(1/18)有听觉先兆。也可有复杂听先兆^[20]。嗅觉先兆:难闻气味或嗅觉缺失^[4]。Asadollahi等^[6]为5.5%(1/18)。味觉先兆Kim(2004)^[10]为7.5%(3/40)。可为酸味^[4]。发作多源于外侧裂边缘靠近口舌感觉区^[5]。

2.1.1.6 其他先兆 Salanova等(1995)^[24]在82例非肿瘤性PLE中尚有精神混乱(4%),失语(4%),头部感觉(3%)等先兆。Francione等(2015)^[11]40例中精神性先兆6例(18.7%),头部感觉6(18.7%),胃或胸部感觉5(15.6%),恐惧焦虑4(12, 5%),自主神经症状1(3.1%)。Kursun等(2016)^[4]有精神性先兆13/36例(36.1%),恶心呕吐13/36(36.1%),尚有害怕、空虚、烦恼、濒死感,1例患者可有1种以上先兆^[10]。

2.1.1.7 先兆后进展至发作 Caocino(1993)^[27]报道10例PLE:双侧感觉缺失→双上肢阵挛1例;左手感觉异常→左上肢阵挛1例;右足感觉异常→环顾四周→自语“I am sorry(我很抱歉)”1例;视觉混乱→左上肢屈头向左转1例;视幻觉→注意力改变→头右转1例;腹痛→全面强直阵挛发作(Generalized tonic-clonic seizure, GTCS)1例;右手感觉缺失→右侧局限性运动1例;右上肢阵挛→GTCS1例;精神混乱→眨眼→头向左转1例;凝视→左手强直性姿势→旋转倒地1例。Wang等(2021)^[26]总结文献:异己手后可以继之:同侧上肢阵挛;同侧上肢阵挛→GTCS;自动症。

2.1.2 发作时症状 因顶叶与大脑各叶,尤其是颞顶叶间,有密切联系,而且发放扩布速度快,所以临床症状多样而复杂^[2,15],可类似于FLE或TLE^[9]。

2.1.2.1 发作类型 Binder等(2009)^[9]40例PLE:SPS 1例(2.5%),SPS/CPS 9(22.5%),SPS/GS 3(7.5%),SPS、CPS和GS 2(5%),先兆,SPS, CPS, GS 2(5%),先兆,SPS和CPS 4(10%),CPS+GS 9(22.5%)。共计SPS 31例次(77.5%),CPS 36(90%),GS 26(65%)。Francione等(2015)^[11]40例(成人29例,儿童11例)中SPS 10例次(25%)[成人(827.6%),儿童2(18.23%)],CPS 33(82.5%)[成人25(86.2%);儿童8(72.7%)],SGS 28(70%)[成人22(75%),儿童6(54.5%)],痉挛2(5%)[成人0,儿童2(18.2%)]。

2.1.2.2 发作症状 可分为两组:源于顶上小叶的发放扩布到额叶,少数到颞叶产生症状;或顶下小叶扩布至颞叶及顶盖出现症状^[18]。

① 运动症状 最为常见。Salanova等(1995)^[24]82例非肿瘤PLE及肿瘤性PLE 34例^[8],肢体强直性姿势分别为28%及21%,Kim等(2004)^[10]40例中5例有肢体强直,Velasco等(2011)^[19]23%有不对称强直,Kursun等(2016)^[4]为17.3%,主要由顶上小叶扩布至额叶内侧,特别是SMA产生的症状^[7,18,20]。局限性阵挛:Salanova等(1995)^[8,24]两组分别为

57% 及 82%，Kursun 等 (2016)^[4] 为 39.1%。Kim 等 (2004)^[10] 40 例中 7 例，Francione (2015)^[11] 为 45%。为从顶上小叶扩布至前额区，主要是中央前回^[18]。头向一侧扭转在 Salanova (1995)^[8,24] 两组中分别为 41% (向对侧) 及 15%。Francione 等 (2015)^[11] 头及 (或) 双眼扭转为 55% (22/40 例：向对侧 13 例，向同侧 9 例)。Kursun 等 (2016)^[4] 为 15%。此外尚有：简单运动^[11]，发作性言语困难 (Salanova 两组分别为 7% 及 6%^[8,24]，Kursun^[4] 等为 8.3%) 发声^[4,11,23]。以及 Todd 瘫痪^[8]。

② 自动症 Salanova 等 (1995)^[24] 非肿瘤性组中 17% 有口手自动症，4% 有复杂自动症，而肿瘤组^[8] 自动症占 9%。Kim 等 (2004)^[10] 为 37.5%。Kursun 等 (2016)^[4] 为 17.3%，Francione 等 (2015)^[11] 口消化道自动症 7.5%，其他自动症 42.5%，主要为顶下小叶或顶盖扩布至颞叶所致^[7,18,20]。此外尚有过度运动^[28]，双足运动，身体扭转 (向同侧或对侧) 及负性肌阵挛^[11] 的报道。Francione 等 (2015)^[11] 报道 70% 有继发性全面性发作。

③ 其他症状 精神混乱^[23]、凝视^[4]、语言障碍^[48]、恐惧、情绪异常及自主神经症状等^[19]。

2.1.3 神经系统检查 报道不多。Salanova 等 (1995)^[24] 82 例非肿瘤性 PLE：12 例 (14.6%) 对侧感觉缺失及两点辨别觉缺失、2 例立体感觉失认、13 例 (16%) 对侧肢体小、6 例 (8%) 对侧下 1/4 视野缺失、1 例书写困难、1 例轻度失语、3 例视空间定位困难及左右失认。另一组 34 例肿瘤性 PLE^[8]：16 例 (47%) 对侧手两点辨别觉缺失 (2 例尚有立体认知困难)、13 例 (38%) 对侧轻度力弱、反射亢进及失语及空间失认 2 例 (6%)、对侧肢体小 1 例 (3%)、立体感知障碍 1 例 (3%)、立体感知障碍加失算 1 例 (3%)。Francione 等 (2015)^[11] 40 例 PLE (成人 29 例、儿童 11 例)：儿童组 63.6% 有神经系统检查异常：3 例轻偏瘫、3 例运用功能受损、1 例下 1/4 盲。成人 34.5% 神经系统检查异常：2 例视野缺损 (偏盲及 1/4 盲各 1 例)、4 例运用障碍、1 例局限性感障碍、2 例数字失认、1 例半侧忽视、1 例失用。

2.2 神经心理检查

Salanova 等 (1995)^[24] 82 例非肿瘤 PLE 中 30 例术前做神经心理检测：9 例空间识别能力受损，其中 4 例严重、2 例右侧病变有左侧忽视，不能完成左侧绘图，卡片分类困难。术后该 9 例中 7 例无变化、2 例加重。另 7 例术前无异常者术后有轻度损害：包括失算、失命名、失写、语言失认。空间辨

表 1 15 例儿童 PLE 神经心理检测受损 % (右/左)

	术前	N	术后
语言记忆	47 (44/50)	15	53 (56/50)
语言功能	47 (44/50)	15	46 (44/50)
视觉记忆	39 (29/50)	13	50 (37/63)
注意力	66 (56/83)	15	40 (44/36)
视空间功能	57 (56/60)	14	33 (33/33)
运动功能	55 (67/40)	11	73 (67/80)
操作功能	41 (50/33)	12	20 (11/13)

别力下降及体象障碍 (穿衣失用)，对侧忽视及面孔失认。另报道 34 例肿瘤 PLE^[8] 术前检测 3 例异常：1 例视空间辨别不能及复杂图形重建困难、1 例解释图形困难、1 例左右失认及失算。Gleissmer 等 (2008)^[11] 15 例儿童 PLE 手术前后神经心理检测术前 IQ 均低于平均值 (平均值 80.8±21.1)，29% < 70，与发病年龄、左右侧无关。手术前后对比右侧比左侧受损程度百分比的变化 (受损 % [右/左])，见表 1。

术后注意力显著改善，运动功能恶化，视空间功能及操作功能亦有改善。左侧 PLE 术后视觉记忆及视空间功能恶化，右侧 PLE 术后语言记忆功能恶化。

Francione 等 (2015)^[11] 40 例 PLE：35 例 (87.5%) 神经心理监测有缺欠，其中成人 26/29 例 (89.6%)、儿童 9/11 (81.8%)。右侧 PLE 多为视空间记忆障碍 (62.5%) 语言记忆障碍 (43.7%)、视运动计划不良 (31.2%)；左侧 PLE 与右侧相似，面部失认较右侧显著。儿童右侧 PLE 注意力障碍及语言流畅性差较多。Williamson 等 (1992)^[23] 11 例 PLE 神经心理监测结果 6 例可定侧但仅 3 例与发作起源侧一致，5 例不能定侧。

2.3 神经电生理

2.3.1 脑电图 头皮脑电图异常为广泛多灶的有时为双侧表明激惹区大于致痫区^[3,29]，有时可以定侧难以定位^[8]。发作时定位价值也有限，常误导定位、定侧^[20,23]，其原因为发放迅速扩布以致定位困难^[10]。

2.3.1.1 发作间头皮脑电图 Salanova 等 (1995)^[24] 82 例非肿瘤性 PLE，66 头皮脑电图发作间癫痫性发放位于：顶叶 9 例 (14%)、顶枕 6 (9%)、顶后颞 9 (14%)、额中央顶 22 (33%)、额颞顶 3 (4.5%)、额中央颞 3 (4.5%)、半球后部著 6 (9%)、双侧 4 (4.5%)、5 例无癫痫性异常 (7.5%)。21 例 (32%)

有继发双侧同步癫痫性异常。另一组 34 例肿瘤 PLE 做头皮脑电图^[8], 癫痫性发放位于顶 5 例 (16.6%)、顶枕 4 (13%)、中央顶 4 (13%)、颞顶 4 (13%)、额中部 2 (7%)、中央 2 (7%)、5 例无 (16.6%)。Williamson 等 (1992)^[23]11 例中 9 例有阵发性异常, 其中 4 例在顶叶。Ristic 等 (2012)^[3]13 例 PLE 16% 棘波或尖波在切除侧顶叶。Asodolla 等 (2017)^[6]18 例 PLE 15 例做头皮脑电图 3 例顶叶发放。发作间发放可位于: 额中央区, 顶后颞, 顶枕, 额中央颞, 额颞顶, 一侧半球或后头部, 31% 有继发双侧同步化^[6]。Kursun 等 (2016)^[4]46 例均无限于顶叶者。

2.3.1.2 发作时头皮脑电图 Salonova 等 (1995)^[24]82 例中 4 例发作始于顶。Williamson 等 (1992)^[23]11 例 PLE 仅 1 例发作始于顶叶, Ristic 等 (2012)^[3]13 例 PLE 中 16% 始于同侧顶区。此外可以始于额, 额中央, 颞, 甚至双侧颞叶^[6]。Binder 等 (2009)^[9]40 例 PLE, 21 例有发作时头皮脑电图: 3 例始于同侧 1 个起源区、14 例同侧多个起源区、4 例双侧起源区。

2.3.1.3 头皮脑电图的定位、定侧价值 PLE 头皮脑电图发作间及发作时发放难以定位常误为额或颞叶^[3,9,10,20]。Franeione 等 (2015)^[11]40 例 PLE: 头皮脑电图可以定位发作间为 25%, 发作时 25%; 可以定区域分别为 32.5% 及 53.1%; 定位错误为 27.5% 及 3.12%; 仅可定侧为 5.5% 及 9.4%; 定侧错误 5% 及 3.1%; 发作间 3.5% (1 例) 无异常; 发作时 6.2% (2 例) 为广泛发放。Kim 等 (2004)^[10]40 例 PLE 中 22 例手术后无发作或预后好, 比较发作间和发作时头皮脑电图的敏感性, 14 例发作消失者中 4 例可以定位、7 例不能定位 (包括 3 例脑电图正常)、3 例误定位于颞或额。发作时脑电图 5 例可定位、6 例可定侧、1 例不能定侧。7 例误定位于颞、枕或额。

2.3.2 颅内电极脑电图 颅内电极有助于确定致痫区在顶叶扩布至其他脑叶或非顶叶起源的发放^[9]。Williamson 等 (1992)^[23]11 例 PLE 中 9 例做颅内电极记录: 4 例硬膜下电极仅 1 例记录到发作起源, 3 例发作时不能定位, 5 例硬膜下加深部电极: 2 例发作起源于顶、2 例源于颞、1 例在双颞。Asodollahi 等 (2017)^[6]18 例中 4 例用颅内电极: 2 例在左顶, 1 例在右额顶, 1 例在左颞枕区。

Cascino 等 (1993)^[27]10 例中 6 例记录 ECoG 发放均在影像学异常的附近。Salanova 等 (1995)^[24]82 例中 38 例做 ECoG 记录: 棘波位于顶叶上部

11 例、顶叶下部 11 例、额中央顶 5、岛盖 9、无棘波 2, 均做顶叶切除。另一组^[8]34 例 17 例做 ECoG 记录, 14 例有发放: 右顶部 1 例、右顶后颞 1 例、右顶后 1 例、右顶及中央后回上部 2 例、右顶凸面及中央后回下 3 例、左顶上部及中央后回 3 例、左顶外侧上部 1 例、左缘上回及后颞 1 例、左额顶 1 例。如术后 ECoG 无异常 65% 发作消失^[7]。

2.3.3 致痫性指数 Bartolomei 等 (2011)^[18]根据二次 β - γ 震荡及 α - θ 的衰减及出现快速发放的时间, 平均而后计算出致痫性指数 (Epileptogenicity index, EI)。EI=0 (无致痫灶), 1=最大致痫性, >0.4 为有致痫意义。报道 17 例: 7 例最大值在 BA 7 区 (楔前叶 3、顶上小叶 4); 2 例最大值在 BA 5 (顶上小叶并涉及中央沟 BA 1b、2b), 4 例最大值在顶下小叶; 4 例顶盖为最大值。

2.3.4 脑磁图 脑磁图 (MEG) 磁源成像 (Magnetic source imaging, MSI) 的定位阳性预测值 (Positive predictive value, PPV) 达 82%~90%, 甚至可以代替颅内电极^[7]。Eliashiv 等 (2002)^[30]2 例 PLE 发作时 MEG: 1 例与颅内电极定位一致, 1 例在颅内电极确定的部位之外。Iwasaki 等 (2005)^[31]对 40 各类型癫痫在磁屏蔽室内同时 (30 分钟内) 做脑电图 (EEG) 和脑磁图 (MEG), 其中 2 例仅在 MEG 有棘波位于顶叶。Kakisaka 等 (2009)^[32]对 7 例症状似 BECT (伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫) 但药物难治的患儿, MEG 发现在中央沟下有成簇棘波偶极子方向向后, 源于顶叶。而典型 BECT 在此部位的棘波簇向前, 源于中央沟前壁。

2.4 皮质刺激

Salanova 等 (1995) 两组^[8,24]: 手术中电刺激分别有 50% 及 40% 重现发作时先兆及 (或) 症状, 但未介绍刺激部位。Balestrini 等 (2015)^[2]113 例难治性癫痫用 SEEG 刺激顶叶: 优势侧低频 (1Hz) 222 次、高频 152 次, 临床反应率低频 25%, 高频 50%; 非优势侧低频 406 次、高频 318 次, 临床反应率分别为 27% 及 55%。

2.4.1 中央后回 Balestrini 等 (2015)^[2]113 例癫痫用 SEEG 刺激, 174 次有效刺激: 躯体感觉症状, 优势侧为 36% (26/56), 非优势侧为 31% (37/118) 均为明确对侧躯体; 运动症状分别为 39% (22/56) 及 48% (56/118)。高频刺激诱发感觉症状及构音障碍, 低频刺激易出现运动症状。此外还可诱发: 对侧躯体刺痛、针刺感、震动感、痒、冷, 疼痛罕见以及复杂的扭动^[15,16,17]。中央后回中部诱发双侧手、上肢、背内侧、下肢、背部的感觉^[22,24]。BA1 诱发震动

感^[15]。BA2 包括中央沟后壁,有运动感^[15,16]。面区出现口腔内双侧感觉^[15,17]。舌咽区出现酸臭、腐败味、干咳感及粘住感^[15,16]。

2.4.2 顶上小叶 Balestrini 等(2015)^[2]113 例 SEEG 刺激 33 次有效刺激:优势侧诱发多模态(multimodal)临床状 30% (3/10),视错觉及眼运动感均为 20% (2/10);非优势侧为躯体感觉或错觉及幻觉均为 24% (5/21),身体组合改变或运动症状均为 14% (3/21)。此外有疼痛(刺激 BA5a)^[24],眩晕,头部不适感,头转动感及视力模糊或物体运动感^[11]。刺激顶上小叶近中线处出现肢体强直性姿势^[8]。

2.4.3 顶下小叶 Balestrini 等(2015)^[2]68 次有效刺激优势侧:错觉或幻觉 22% (5/23)、躯体感觉 17% (4/23)、躯体运动 17% (4/23);非优势侧:躯体感觉 22% (10/45)。错觉或幻觉 20% (9/45)。尚有报告表现为:要发作感,前庭感觉包括:眩晕,旋转感,漂浮感,平移感,向一侧倾倒,头转动,垂直跌落感^[8,11,20,33]。

① 优势侧角回缘上回 很少阳性反应^[34],可以有前庭感觉,言语停止,口吃,构音困难、命名、复述、阅读及书写困难^[22,34]。

② 角回 左右失认,失算^[35]。

③ 缘上回 前庭感觉,客观事物运动感^[11]。

2.4.4 顶盖 旋转感,身体运动错觉,身体被穿过感^[15],一过性语言障碍^[2],背部双侧及同侧或对侧下肢感觉^[22]。面及上肢躯干刺痛,双唇刺痛或麻木,额颊刺激或麻木^[16]。

2.4.5 顶间沟 前庭感觉^[36]以及复视,视力模糊,视物变形^[11]。以及视错觉或幻觉,眼或眼睑运动感和躯体感觉^[2]。

2.4.6 旁中央小叶 出现排便排尿的冲动,肛门刺痛,尿道烧灼,外生殖器痒或烧灼^[16]。

2.5 神经影像学

Salanova 等(1995)^[8,24]两组外科治疗的 PLE 主要做脑室造影少数做血管造影,脑萎缩性部位基本与手术侧一致,少数病例做 CT 或 MRI 91% (30/33) 异常亦与造影的异常相符。

2.5.1 磁共振成像 Binder 等(2009)^[9]40 例 PLE,磁共振成像(MRI) 95% (38/40) 有病变,仅 2 例无异常。MRI 异常者 69% (27/38),可术前正确定位:其中 FCD 64% MRI 可明确诊断,神经节细胞瘤为 67%,瘢痕或胶质增生 56%,1 例为肉芽肿。MRI 有结构异常者手术效果好^[20]。

2.5.2 SPECT Hoss 等(1994)^[37]14 例 PLE 其中

9 例有结构性病变,14 例发作时单光子断层扫描成像(SPECT)均有限局限于顶叶的低灌注。

2.5.3 各种影像学的比较 Kim 等(2004)^[10]MRI 定位敏感性 64.3%,PET 50%,发作时 SPECT 45.5%,发作时 EEG 35.7%。MRI 可定位的 10 例中:7 例与 PET 相符,3 例与发作时 SPECT 相符,5 例与发作时头皮 EEG 相符。MRI 不能定位的 6 例,PET 也不能定位,但发作时 SPECT 6 例均可定位。因此对 PLE 而言发作时 SPECT 定位意义最大。

2.6 诊断

顶叶为联合皮质与其他脑叶有密切联系^[3],发作时癫痫样发放扩布迅速症状复杂^[9],所以临床诊断困难^[1,9,10]。如有躯体感觉、体象障碍及前庭症状这三种先兆,发作源于顶叶的可能性非常大^[18,20,24,26]。发作时症状多似额叶或颞叶发作^[18]。

头皮 EEG 定位意义不大^[10],约 65% 需颅内电极监测^[7]。MRI 有顶叶结构性异常者,也应做颅内电极监测,有助于确定致痫区及鉴别起源于顶叶向外扩布与非顶叶起源的发作^[9]。MRI 无结构性异常者除颅内电极监测外,发作时 SPECT 及 MEG 溯源定位对 PLE 的定位有较大意义^[7]。

2.7 外科治疗

PLE 几乎均为药物难治性发作^[20]。

2.7.1 外科治疗的预后 Williamson 等(1992)^[23]报道 11 例 PLE:8 例做顶叶病变切除,1 例做胼胝体前 2/3 离断 12 个月后病变切除,1 例先做左颞切除 17 个月后做病变切除此 10 例预后非常好。另 1 例做胼胝体中 1/2 离断基本无效。Salanova 等(1995)^[24]报道 82 例非肿瘤性 PLE,均做顶叶皮质切除(右 43、左 39)79 例随访 2~50 年(平均 20.4 年):16 例(20%)发作消失(I a),2(2.5%)仅有先兆(I b),18(23%)早期发作以后消失(I c),7(9%)开始消失以后偶有发作(II a),8(10%)偶有发作(II b),17(21.5%)明显改善(III),11(14%)无改善(IV)。左右侧预后无差异。65% 预后良好。Salanova 等^[8]报道另一组 34 例肿瘤性 PLE(16 例肿瘤涉及中央后回),3 例仅做活检。31 例(右 15,左 12)随访 1~40 年(中位值 10 年),9 例(32%) I a,1(4%) I b,8(28%) I c,3(11%) II b,5(18%) III,2(7%) IV。75% 预后良好。

Binder 等(2009)^[9]报道 40 例 PLE 做顶叶切除,其 11 例(27.5%)同时对无病变亦无发放的邻近功能皮质做多处软膜下横切。平均随访 45 个月,23 例(57,5%) I 型,4(10%) II 型,11 例(27.5%) III 型,2(5%) IV 型。Kim 等(2004)^[10]40 例

中 27 例手术。26 例随访 ≥ 1 年：22 例 (84.6%) 预后好，其中 14 例 (53.9%) 发作消失，4 例 (15.4%) 预后不好。Froncone 等 (2015)^[11] 报道 40 例手术平均随访 9.4 年 (3.1 ~ 16.7 年)：30 例 (75%) I，3 例 (7.5%) II，4 例 (10%) III，3 例 (7.5%) IV。Kursun 等 (2016)^[4] 报道 46 例中 26 例手术随访 1 ~ 10 年：5 例无发作，13 例仍有发作，2 例死于心肺功能衰竭。Asodollahi 等 (2017)^[6] 报道 18 例中 17 例手术 1 例多处软膜下横切，平均随访 8.6 \pm 5.9 年 (1 ~ 12 年)，手术病例 14 例 (77.7%) 预后好，其中 11 例 (61.1%) 为 I 型，3 例 (16.6%) II 型。

2.7.2 外科治疗的合并症 最常见的为一过性对侧感觉运动障碍如 Salanov 等 (1995)^[8] 报道 34 例中达 20% (7 例)，持续性运动障碍 5 例 (15%)；其次为一过性语言障碍 (4 例，12%) 失读 4 例 (11.7%)。第三为下 1/4 偏盲^[8,24]。此外还有失算，命名不能，部分视听失认体象障碍，一侧忽视，左右失认，失读，失写等^[8,10,24]。

2.8 组病理学

依次为：低级别生长缓慢的肿瘤可达 29%^[24] (包括：发育性神经上皮瘤、神经节细胞瘤、错构瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、少突胶质细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤等)，胶质增生可达 28%^[24]，皮质发育障碍 (MCD 或 FCD)，海绵状血管瘤、瘢痕、肉芽肿、脑血管病 (梗死)、脑炎脑膜炎后、动静脉畸形等。少数组织病理学未见异常^[4,6,7,8,20,24,27,38]。

3 小结

顶叶因其解剖和功能的特殊性，至今对顶叶癫痫的了解甚少，临床诊断困难。且多为药物难治性发作，大多数需外科治疗，因此定位成为顶叶癫痫的难点，其症状特异性很少，头皮脑电图即使在发作时记录起始区也常在顶叶外或弥散于多个部位，颅内电极记录结合影像学 (MRI、发作时 SPECT) 以及脑磁图偶极子溯源对定义起重要作用。正确定位后做切除性手术 60% ~ 80% 患者预后良好，但术后合并症多于其他脑叶手术。

顶叶癫痫尚需深入研究，不但有利于临床，而且也对了解顶叶的功能有很大帮助。国内病例多，理应临床与基础学科专家合作进行深入研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Gleisomer U, Kuczaty C, Clusmann H, *et al.* Neuropsychological

- results in pediatric patients with epilepsy surgery in the parietal cortex. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 700-704.
- 2 Balestrinic S, Frandione S, Mai R, *et al.* Multimodal response induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study. *Brain*, 2015, 138(9): 2596-2607.
 - 3 Ristic AJ, Alexopoulos AV, So N, *et al.* Parietal lobe epilepsy: The great imitator among focal epilepsies. *Epileptic Disord*, 2012, 14(1): 22-31.
 - 4 Kursun O, Karatas H, Dericioglu N, *et al.* Refractory lesional parietal lobe epilepsy: clinical, electroencephalographic and neurodiagnostic findings. *Arch Neuropsychiatry*, 2016, 53(3): 213-221.
 - 5 Duncan JS. Occipital and parietal lobe epilepsies. In Sander JW, Rugg-Gunn FJ, Smalls JE (editors). *Epilepsy 2009*, Chesham Lane, UK, 2009: 155-158.
 - 6 Asodollahi M, Sperling MR, Rabiei AH, *et al.* Drug-resistant parietal lobe epilepsy: clinical manifestations and surgery outcome. *Epileptic Disord*, 2017, 19(1): 35-39.
 - 7 Salanova V. Parietal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29(5): 392-396.
 - 8 Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, *et al.* Tumoural parietal lobe epilepsy: clinical manifestation and outcome in 34 patients treated between 1934 and 1988. *Brain*, 1995, 118: 1289-1304.
 - 9 Binder DK, Podlogar M, Clusmann H, *et al.* Surgical treatment of parietal lobe epilepsy. *J Neurosurg*, 2009, 110(6): 1170-1178.
 - 10 Kim DW, Lee SK, Yun C-H, *et al.* Parietal lobe epilepsy: the semiology yield of diagnostic workup and surgical outcome. *Epilepsia*, 2004, 45(6): 641-649.
 - 11 Francione S, Liava A, Mai R, *et al.* Drug-resistant parietal epilepsy: polymorphic ictal semiology does not preclude good post-surgical outcome. *Epileptic Disord*, 2015, 17(1): 32-46.
 - 12 Salanova V. Parietal-occipital lobe epilepsy. In Lüders HO (editor): *Textbook of epilepsy surgery*. Informa USA. 2008: 314-319.
 - 13 Engel J, Pedly TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Second edition. Lippin-CoH Williams & walkins, 2009: 2471-2472.
 - 14 Shorvon S, Perucca E, Fish D, *et al.* *The Treatment of Epilepsy*. Second edition. Blackwell. USA, 2004: 11.
 - 15 Stephanic C, Lüders HO. Electrical stimulation of invasive electrodes in extratemporal lobe epilepsy. In: Kaubeissi MZ, Hacıunas RJ. (editors) *Progress in epileptic disorders. extratemporal lobe epilepsy surgery*. John Libby, France, 2011: 65-75.
 - 16 Ebner A, Baier H. Electrical stimulation of the somatosensory cortex. In: Lüders HO, Noachtar S (editors). *Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology*. Churchill Livingstone, New York, 2000: 187-191.
 - 17 Tuxhorn I, Kerdar MS. Somatosensory Aures. In: Lüder HO, Noachtar s (editors). *Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology*. Churchill Livingstone, New York, 2000: 182-191.
 - 18 Bartolomi F, Gavart M, Hewett R, *et al.* Neurol networks underlying parietal lobe seizures: a quential study from intracerebral recordings. *Epilepsy Research*, 2011, 93(2-3): 164-176.
 - 19 Velasco TR, Sakamoto AC. In: Koubeissi MZ, Maciunas RJ (editors). *Progress in epileptic disorders. Extratemporal lobe eilepsy surgery*. Jahn Libby, France, 2011: 65-75.
 - 20 Salonva V. Parietal lobe epilepsy, In: Vallar G Cosleh HB (editors). *Handbook of Clinical Neurology Vol 151 (3rd series)*, 2018: 413-425.

- 21 Kamali A, Sair HI, Radmonech A, *et al.* Decoding the superior parietal lobule connections of the superior longitudinal fasciculus/arcuate fasciculus in the human brain. *Neuroscience*, 2014, 277(26): 577-583.
- 22 Richer F, Martinez M, Robert M, *et al.* Stimulation of human somatosensory cortex: tactile and body displacement perception in medial region. *Exp Brain Res*. 1993, 93(1): 173-176.
- 23 Williamson PD, Boon PA, Thadani VM, *et al.* Parietal lobe epilepsy: diagnostic consideration and results of surgery. *Ann Neurol*, 1992, 31(2): 193-201.
- 24 Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, *et al.* Parietal lobe epilepsy: clinical manifestation and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain*, 1995, 118: 607-627.
- 25 Abcu-Khalil B. Semiology of mesial frontal and parietal lobe epilepsy. In: Koubeissi MS, Maciunas RJ (editors) . *Progress in epileptic disorders. Extra temporal lobe epilepsy surgery*, Jahn Lebbey, France, 2011: 43-63.
- 26 Wang WW, Liu Y, Yu H, *et al.* Three cases of paroxysmal alien limb phenomena due to epileptic seizures and review of literature. *Acta Epileptologica*, 2021, 4(2): 81-88.
- 27 Cascino GD, Hulihan JF, Sharbrough KPJ. Parietal lobe epilepsy: electroclinical correlation and operative outcome. *Epilepsia*, 1993, 34(3): 522-527.
- 28 Montovont A, Kahan P, Catenox H, *et al.* Hypermotor seizures in lateral and mesial parietal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 28(3): 408-412.
- 29 Rosenow F, Bauer S, Hamer HH. Noninvasive neurophysiology of extratemporal lobe epilepsy: interictal epileptiform discharge, In: Koubeissi MZ, Maciunas RJ (editors). *Progress in epileptic disorders. Extratemporal lobe epilepsy surgery*. John Libbey, 2011, France: 95-109.
- 30 Eliashiv DS, Elsas SM, Squires K, *et al.* Ictal magnetic source imaging as a localizing tool in partial epilepsy. *Neurology*, 2002, 59(10): 1600-1610.
- 31 Iwasaki M, Pestana E, Burges RC, *et al.* Detection of epileptiform activity by human interpreters: Blinded comparison between electroencephalography and magnetoencephalography. *Epilepsia*, 2005, 46(1): 59-68.
- 32 Kakisaka Y, Nakasato N, Haginoya K, *et al.* Sensorimotor seizure of pediatric onset with unusual posteriorly oriented rolandic spike. *Epilepsy Research*, 2009, 84(2-3): 153-158.
- 33 Kahan P, Hoffmann D, Minotti L, *et al.* Reappraisal of human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann Neural*, 2003, 54(5): 615-624.
- 34 Foldvary N, Morris HH. Electrical stimulation of the associated cortex. In: Lüders HO, Noachtar S (editors). *Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology*, Churchill Livingstone, New York, 2000: 243-247.
- 35 Lüders HO, Dinner DS, Morris HH, *et al.* Electrical stimulation of negative motor area. In: Lüders HO, Noachtar S (editors). *Epileptic seizures pathophysiology and clinical semiology*. Churchill Livingstone, New York, 2000: 199-219.
- 36 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.
- 37 Ho SS, Berkovic S, Newton MR, *et al.* Parietal lobe epilepsy: Clinical feature and seizure localization by ictal SPECT. *Neurology*, 1994, 44(12): 2277-2284.
- 38 Sakamoto AC, Garzon E. Seizure outcome in extratemporal lobe epilepsies. In: Koubeissi MZ, Maciunas RJ. (editors). *Progress in epileptic disorders. extratemporal lobe epilepsy surgery*. John Libbey, 2011, France: 477-484.

• 综述 •

围发作期打哈欠在癫痫中的应用价值

杜晓萍¹, 姚一², 孙美珍¹, 郭军红¹

1. 山西医科大学第一医院 神经内科 (太原 030001)

2. 福建医科大学附属厦门弘爱医院 癫痫中心 (厦门 361000)

【摘要】 打哈欠是哺乳动物、鸟类、爬行动物常见的一种生理性动作,与警觉性降低有关。病理情况下也可以出现打哈欠,称之为病理性打哈欠,意义和价值尚未明确。癫痫围发作期打哈欠罕见,多为病例报道,仅有一项颞叶癫痫的系统性回顾。癫痫类型方面,近半数患者类型不明或者未提及,提及的患者中以颞叶癫痫最常见,其次可见于额叶癫痫、特发性癫痫、婴儿痉挛症等。病因方面,以肿瘤和皮质发育不良常见。脑电图方面,发作间期和发作期脑电图提示颞叶最常受累,发作期脑电图模式以慢波活动多见。围发作期打哈欠在颞叶癫痫中可能具有定侧价值,定侧价值不统一,非优势半球的可能性大。发病机制上,人类电刺激壳核产生了打哈欠动作,动物实验方面证实杏仁核中央核和下丘脑室旁核神经元在打哈欠动作完成上发挥了作用。我们推测,癫痫患者出现围发作期打哈欠的机制,可能与边缘系统受累有关。癫痫围发作期打哈欠罕见,特点尚未完全认识。未来还需要更多的病例进行系统性研究,也期望更多的同行能够关注癫痫围发作期打哈欠。

【关键词】 打哈欠; 病理性打哈欠; 癫痫; 围发作期

打哈欠是哺乳动物、鸟类、爬行动物常见的一种生理性动作,具有重复性和刻板性。生理性打哈欠与警觉性降低有关,多出现在困倦、从事无聊或者重复性工作时。病理情况下也可以出现打哈欠,如卒中、偏头痛、肿瘤、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、癫痫等^[1-3],称之为病理性打哈欠。病理性打哈欠频率无明确的界定,文献中2~30次/10 min不等^[4-5]。癫痫发作中打哈欠的频率不详,其价值并未引起包括癫痫专科医师在内的临床医生的足够重视。本文通过检索 PubMed,以“yawning (打哈欠), pathological yawning (病理性打哈欠), seizure/epilepsy (癫痫发作/癫痫)”为关键词进行检索,发现癫痫相关打哈欠文献甚少。本文对相关文献进行回顾,以期总结癫痫围发作期打哈欠相关临床和脑电图特点,以及定侧定位价值。

1 生理性打哈欠的解剖和生理基础

打哈欠的过程一般三步,包括:①口大张开,深呼吸迅速达高峰;②短暂呼吸停止;③缓慢呼气,伴或不伴上肢的拉伸、闭眼动作^[6]。打哈欠是一个复杂的时空反射,机制尚不明确。产生哈欠的结构可能位于脑干呼吸、心血管运动中枢附近,同时能控制面部运动和喉运动 and 伸展动作。早期

动物实验证明电或化学刺激下丘脑室旁核 (Paraventricular nucleus, PVN) 可以出现打哈欠^[7]。动物实验推测 PVN 包含多巴胺能末梢和催产素能神经元,依次投射到海马体、脑干(网状上行激活系统和第 V、VII、IX、X、XI、XII 对颅神经)和颈髓(膈肌神经 C1~4),从而介导哈欠的产生。催产素能神经元被多种神经递质和神经肽调节,如多巴胺、催产素、催乳素、血清素、兴奋性氨基酸、乙酰胆碱、5 羟色胺、一氧化氮、 γ 氨基丁酸、肾上腺素、促肾上腺皮质激素等^[8-9]。催产素投射到海马 (Cornuammonis, CA) 分区 CA1 区产生哈欠^[8]。多巴胺受体激动剂、乙酰胆碱和胆碱能药物能诱导打哈欠,阿片类药物可抑制打哈欠^[10]。最近 Kubota 等^[11-12]在动物实验中发现,杏仁核中央核注射 L-谷氨酸产生刻板的打哈欠,同时刺激杏仁核中央核能激活下丘脑 PVN 神经元释放催产素和促肾上腺皮质激素释放因子,产生打哈欠,提示打哈欠是一种情绪行为。

2 癫痫围发作期打哈欠

打哈欠作为癫痫发作的一种表现,报道很少。早在 1954 年, Penfield 和 Jasper^[13]首次描述了 2 例患者。目前共有 19 例报道,多数为个案报道,仅有一项关于颞叶癫痫打哈欠的系统性回顾研究^[14],国内仅有 1 例个案报道^[15]。我们将文献中病例特点进行总结(表 1)。

表 1 病例特点总结

作者, 发表时间	序号	年龄/性别	发病年龄	发作症状学	癫痫类型	病因	与发作的关系	发作间期 EEG	定侧	治疗	随访
Penfield 等, 1954 ^[13]	1	F/29	NR	扭转性发作, 自主神经发作, 头痛, 打哈欠和打嗝	TLE	左侧基底节和颞叶肿瘤	发作期	NR	左侧	NR	死亡
	2	NR/M	NR	手和头部出汗, 刺痛感, 心悸, 随后打哈欠和流泪	NR	隐源性	发作期 发作后	NR	—	NR	NR
Goldie 等, 1961 ^[19]	3	14/F	7岁	NR	NR	特发性	发作前 发作期	3Hz棘慢波	—	NR	NR
Donat 等, 1991 ^[20]	4	NR	NR	典型痉挛发作伴不同程度的张口和打哈欠	婴儿痉挛症	脑发育畸形	发作期	NR	—	ACTH	缓解
谢鹏飞等, 1992 ^[15]	5	20/F	10岁	连续打哈欠	TLE	隐源性	发作期	双侧颞区尖波	—	PHT	控制
Muchnik 等, 2003 ^[24]	6	95/M	95岁	打哈欠, 瞪视, 随后遗忘	TLE	脑萎缩	发作期	双侧颞区尖波	—	CBZ	缓解
	7	17/F	15岁	瞪视, 意识模糊, 随后持续打哈欠和遗忘	TLE	隐源性	发作后	双侧颞区尖波	—	VPA	缓解
Medrano 等, 2005 ^[25]	8	61/F	59岁	上腹部先兆, 出汗, 打哈欠, 运动和发声自动, 困倦, 遗忘	TLE	隐源性	发作期	左侧颞区尖波	左侧	OXC	缓解
Yankovsky 等, 2006 ^[16]	9	48/F	18岁	局灶感觉运动性发作后出现打哈欠	NR	隐源性	发作后	右侧中央顶颞区尖波 (头皮), 右侧顶盖区慢波 (侵入性电极)	右侧	右侧顶、后颞切除术	无改善
Kuba 等, 2010 ^[14]	10	19/F	2岁	上腹部先兆, 口咽自动症, 左侧肌张力障碍, 摸鼻子, 打哈欠	TLE	右侧HS	发作后	NR	右侧	颞叶切除	缓解
	11	17/M	7岁	非特异性先兆, 自动症, 发作期语言, 右侧鸡皮疙瘩, 打哈欠	TLE	右侧GG (I级)	发作后	NR	右侧	病灶切除术	缓解
	12	45/F	15岁	精神性先兆, 口咽和肢体自动症, 发声, 打哈欠	TLE	右侧海绵状血管瘤	发作后	NR	右侧	病灶切除术	缓解
	13	27/M	8岁	瞪视, 头向右非强直性偏斜, 口咽自动症, 打哈欠	TLE	右侧DNET	发作后	NR	右侧	病灶切除术	缓解
Casciato 等, 2011 ^[22]	14	19/F	19	刻板强迫性打哈欠, 之后咀嚼, 意识间断无反应	TLE	桥本脑炎	发作期	NR	左侧颞区为著的 广泛性慢波	激素	控制
Specchio 等, 2011 ^[18]	15	F/31	16月 10岁	精神和运动停止, 头眼向左或者右偏斜, 有时上肢强直 双眼眨眼和打哈欠	NR	双侧外侧裂多小脑回	发作期	NR	—	VPA+ LTG	轻微改善
Nicotra 等, 2012 ^[26]	16	M/86	86岁	无反应, 连续打哈欠	NR	脑萎缩	发作期	NR	—	VPA	控制
Wasade 等, 2016 ^[17]	17	M/20	18岁	打哈欠, 轻微头痛, 伴左上肢或颈部痉挛, 意识保留	FLE	左侧眶额回外侧皮质厚度增加	发作期	左侧半球广泛性慢波	左侧	LCM	控制
Kutty 等, 2018 ^[21]	18	F/18	18岁	打哈欠, 头痛, 随后困倦	TLE	右侧颞下回后部GG	发作期	右侧颞区慢波	右侧	病灶切除术	缓解
Akbar 等, 2022 ^[23]	19	NR/7	6岁	动作停止, 瞪视, 打哈欠	TLE	脑室旁白质点状高信号	发作期	左侧颞区慢波, 扩散至双侧全导	左侧	LEV	控制

注: TLE, 颞叶癫痫; FLE, 额叶癫痫; NR, 未提及; ACTH, 促肾上腺皮质激素; PHT, 苯妥英钠; CBZ, 卡马西平; VPA, 丙戊酸; OXC, 奥卡西平; LTG, 拉莫三嗪; LCM, 拉考沙胺; GTCS, 全面性强直阵挛发作; HS, 海马硬化; GG, 神经节神经胶质瘤; DNET, 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤



2.1 癫痫类型及定侧定位

癫痫类型方面,大多数患者为颞叶癫痫(12/19)^[13, 15-25],其他还包括分类不清楚(3/19)^[13, 16, 26]、额叶癫痫(1/19)^[17]、双侧外侧裂综合征(1/19)^[18]、特发性癫痫(1/19)^[19]和不典型婴儿痉挛症(1/19)^[20]。

2.1.1 颞叶癫痫 报道中绝大多数为颞叶癫痫。2010年Kuba R等^[14]首次系统性回顾分析了打哈欠在颞叶癫痫中的发生率和定侧价值。97例颞叶癫痫患者(术后随访2年,Engle分级1~2级),共记录到380次发作,仅4/97例(4.1%)出现打哈欠,占总发作次数的1.8%(7/380),均出现在发作后。

其他8例颞叶癫痫伴打哈欠的均为个案报道。其中,非优势半球1例(颞下回神经节神经胶质瘤,术后无发作)^[21],优势半球4例(1例为左侧基底节和颞叶肿瘤^[13],2例为发作期左侧颞叶起始^[22-23],1例发作间期左侧颞区尖波^[25]),无法定侧3例(仅发作间期脑电图提示双侧颞区尖波)^[15, 24]。

颞叶癫痫中打哈欠均出现在发作期或者发作后,伴随的其他症状包括:上腹部先兆、茫然瞪视、动作停止、自动症(口咽自动症、发声、自言自语、摸鼻子)、植物神经症状(出汗、心悸、鸡皮疙瘩)等。

综上,打哈欠是颞叶癫痫少见的症状之一,定侧价值不统一,类似于其他自动症,非优势半球可能性更大。

2.1.2 其他脑叶癫痫 其他脑叶癫痫均为个案报道。Yankovsky等^[16]报道了非优势半球中央顶叶癫痫伴发打哈欠,患者48岁,左利手,为药物难治性癫痫,左上肢感觉运动性发作后出现强迫性打哈欠。发作间期头皮脑电图示右侧中央、顶、颞区广泛性异常放电,颅内电极示放电局限在右侧顶盖,但行右侧顶下小叶、颞叶后部切除术发作无改善。Specchio等^[18]报道了一例双侧外侧裂皮质发育不良所致癫痫,患者为31岁女性,出生史正常,家族史阴性,生后1年出现发育落后,16月龄出现发作,表现为精神和运动停止,头眼向左或者右偏斜,继之上肢强直。10岁时发作形式转变为双眼眨眼,打哈欠,瞪视,发作期脑电图提示双侧中央区尖波活动。

另外,Wasade等^[17]报道了一例优势半球额叶癫痫伴打哈欠的患者,20岁男性,右利手,18岁起病,表现为短暂的打哈欠,伴随轻微头痛,上肢或颈部痉挛,不伴意识障碍,数秒缓解。发作间期脑电图(Electroencephalogram, EEG)无痫性放电,发作期EEG提示左侧半球为著的广泛性、节律性 θ 活动。MEG溯源分析和影像后处理技术提示左侧眶额回外侧皮质增厚。

2.2 病因

10/19例患者提到病因,包括肿瘤3例^[13-14, 21],类型包括神经节神经胶质瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤,1例未说明肿瘤类型。皮质发育畸形3例^[17-18, 20]、海马硬化1例^[14]、海绵状血管瘤1例^[14]、桥本脑炎1例^[22]、新型冠状病毒感染1例^[23]等,9例患者病因不明或者未提及^[13, 16, 24-26]。由此可见,病因以肿瘤、皮质发育不良最多见。

Casciato等^[22]报道了一例19岁女性,诊断为桥本脑炎,临床出现强迫性打哈欠,之后咀嚼,间断意识无反应,同步脑电图提示左侧颞区为著的1.5~2.5 Hz慢波,之后扩散至外侧裂周围及对侧相应区域。近几年,新型冠状病毒感染席卷全球,其所致神经系统受累也受到关注。Akbar等^[23]报道的一例既往体健的7岁儿童,6岁起病,表现为动作停止,瞪视,打哈欠,持续十余秒,曾行脑电图检查结果正常。7岁发作频率增加至每天数次再次就医,发作同步脑电图为左侧颞区慢波,之后扩散至双侧全导,病因筛查发现除新型冠状病毒阳性外,未发现其他病因,包括脑脊液、头颅核磁。患者口服左乙拉西坦片后发作控制,4周后复查脑电图正常。

2.3 打哈欠与发作的关系及脑电图特点

打哈欠可出现在癫痫发作前、发作期和发作后,以发作期(13/19)和发作后(7/19)常见,发作前仅有1例(1/19)^[19]。

仅有6/19例患者提及发作间期脑电图,双侧颞区尖波3例,左侧颞区尖波1例,右侧颞叶慢波1例,阴性1例,1例头皮脑电图提示右侧中央、顶、颞区尖波,颅内电极脑电图提示放电局限在右侧顶盖区。从部位来看,颞叶最常累及,从放电性质来看,多数为尖波,1例为慢波,慢波与其病因为肿瘤有关。

9/19例提及发作期脑电图,模式包括:①慢波活动4例,表现为 $\theta \sim \delta$ 活动,3例起始于左侧颞区或者以左侧半球为著,1例未提及起始部位,1例起始于右侧中央、顶、颞区;②尖波活动1例,分布于双侧中央区;③广泛性电压衰减2例,1例为典型痉挛发作伴随不同程度的张口和打哈欠,1例为高龄患者局灶性癫痫患者;④福建医科大学附属厦门弘爱医院3 Hz棘慢复合波1例,该患者可能为特发性癫痫,打哈欠同时伴随3 Hz棘慢复合波^[19]。综上,发作期脑电图最常见模式为慢波活动,部位以颞区最容易累及。

关于脑电图,无论间期脑电图还是发作期脑电图,颞区均最易累及,发作期模式以慢波活动最常见。

2.4 癫痫围发作期打哈欠的机制探讨

2017年, Joshi等^[27]首次报道人类电刺激诱发出现打哈欠。患者为46岁女性, 因药物难治性癫痫进行手术评估, 头皮脑电图提示为双侧颞叶起源, 进行了颅内电极置入, 包括双侧海马及岛叶, 其中岛叶电极有触点到壳核。刺激参数为脉宽0.2 ms, 频率50 Hz, 串长3~10 s, 6 mA和8 mA电流刺激壳核后4.5~5.5 s出现打哈欠, 如果电刺激同时让患者进行一些言语指令或者计算, 患者未再出现完整的打哈欠, 但仍表现出深呼吸动作。基于以上研究, 推测壳核在打哈欠的动作完成上发挥了作用。近期动物实验证实, 刺激杏仁核中央核也能激活下丘脑PVN神经元释放催产素和促肾上腺皮质激素释放因子, 产生打哈欠^[11-12]。

在种系发生上, 大脑半球较古老的部分及其附近的皮质区, 以及与其相联系的皮质下结构共同组成边缘系统, 包括海马、海马旁回、扣带回、杏仁核、眶额回、岛叶等。边缘系统通过穹窿、终纹、腹侧离杏仁核纤维三条通路影响下丘脑的活动。人类和动物分别在壳核^[27]和下丘脑^[7]、杏仁核^[11-12]刺激出打哈欠动作。文献检索的病例, 从病灶分布的范围看, 绝大多数为颞叶、眶额回, 从皮质发生角度, 主要累及了边缘系统。我们推测, 癫痫患者出现围发作期打哈欠的机制, 可能与边缘系统受累有关, 尤其是杏仁核。

3 小结与展望

打哈欠作为一种生理现象, 病理情况下的意义和价值尚未明确。癫痫围发作期打哈欠罕见, 最常见于颞叶癫痫。文献中报道的病因以肿瘤和皮质发育不良常见。发作间期和发作期脑电图提示颞叶最常受累, 发作期脑电图模式以慢波活动多见。打哈欠在颞叶癫痫中可能具有定侧价值, 定侧价值不统一, 非优势半球的可能性大。癫痫围发作期打哈欠罕见, 也可能与其未受到足够的关注有关。目前检索到的病例数少, 多为个案, 并不能全面准确反应其特点。未来还需要更多的病例进行系统性研究, 也期望更多的同行能够关注癫痫围发作期打哈欠。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Teive HAG, Munhoz RP, Camargo CHF, *et al.* Yawning in neurology: a review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(7): 473-480.

2 Krestel H, Bassetti CL, Walusinski O. Yawning-Its anatomy, chemistry, role, and pathological considerations. *Prog Neurobiol*, 2018, 161: 61-78.

3 Walusinski O. Pathological yawning, laughing and crying. *Front Neurol Neurosci*, 2018, 41: 40-49.

4 Singer OC, Humpich MC, Lanfermann H, *et al.* Yawning in acute anterior circulation stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(11): 1253-1254.

5 Cattaneo L, Cucurachi L, Chierici E, *et al.* Pathological yawning as a presenting symptom of brain stem ischaemia in two patients. 2006, 77 (1): 98-100.

6 Goessler UR, Hein G, Sadick H, *et al.* Physiology, role and neuropharmacology of yawning. *Laryngorhinootologie*, 2005, 84(5): 345-351.

7 Sato-Suzuki I, Kita I, Oguri M, *et al.* Stereotyped yawning responses induced by electrical and chemical stimulation of paraventricular nucleus of the rat. *J Neurophysiol*, 1998, 80(5): 2765-2775.

8 Argiolas A, Melis MR. The neuropharmacology of yawning. *Eur J Pharmacol*, 1998, 5; 343(1): 1-16.

9 Collins GT, Eguibar JR. Neuropharmacology of yawning. *Front Neurol Neurosci*, 2010, 28: 90-106.

10 Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Oxytocin-induced penile erection and yawning: site of action in the brain. *Brain Res*, 1986, 398(2): 259-265.

11 Kubota N, Amemiya S, Yanagita S, *et al.* Central nucleus of the amygdala is involved in induction of yawning response in rats. *Behav Brain Res*, 2019, 371: 111974.

12 Kubota N, Amemiya S, Yanagita S, *et al.* Neural pathways from the central nucleus of the amygdala to the paraventricular nucleus of the hypothalamus are involved in induction of yawning behavior due to emotional stress in rats. *Behav Brain Res*, 2023, 436: 114091.

13 Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown, 1954: 416-418.

14 Kuba R, Musilová K, Brázdil M, *et al.* Peri-ictal yawning lateralizes the seizure onset zone to the nondominant hemisphere in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 311-314.

15 谢鹏飞, 沈祥骏. 哈欠性癫痫一例报告. *临床神经病学杂志*, 1992, 12(4): 234.

16 Yankovsky AE, Andermann F, Dubeau F. Post-ictal forceful yawning in a patient with nondominant hemisphere epilepsy. *Epileptic Disord*, 2006, 8(1): 65-69.

17 Wasade VS, Balki I, Bowyer SM, *et al.* Controllable yawning expressed as focal seizures of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2016, 26(6): 61-63.

18 Specchio N, Carotenuto A, Trivisano M, *et al.* Ictal yawning in a patient with drug-resistant focal epilepsy: video/EEG documentation and review of literature reports. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(3): 602-605.

19 Goldie L, Green JM. Yawning and epilepsy. *J Psychosom Res*, 1961, 5: 263-268.

20 Donat JF, Wright FS. Unusual variant of infantile spasms. *J Child Neurol*, 1991, 6(4): 313-318.

21 Kutty RK, Alapatt JP, Govindan A. Intractable yawning as a predominant symptom of temporal lobe ganglioglioma: case report and review of literature. *Asian J Neurosurg*, 2018, 13(1): 102-104.

22 Casciato S, Di Bonaventura C, Lapenta L, *et al.* Recurrent partial seizures with ictal yawning as atypical presentation of Hashimoto's

- encephalopathy (steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis). *Epilepsy Behav*, 2011, 22(4): 799-803.
- 23 Akbar A, Ahmad S. New-onset seizures as an acute presentation with atypical EEG findings in a previously healthy child with asymptomatic COVID-19 infection. *Cureus*, 2022, 14(3): e22899.
- 24 Muchnik S, Finkielman S, Semeniuk G, *et al.* Yawning and temporal lobe epilepsy. *Medicina (B Aires)*, 2003, 63(2): 137-139.
- 25 Medrano V, Selles-Galiana MF, Fernández-Izquierdo S, *et al.* Yawning and temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol*, 2005, 41(1): 63-64.
- 26 Nicotra A, Khalil NM, Owbridge P, *et al.* Pathological yawning as an ictal seizure manifestation in the elderly *BMJ Case Rep*, 2012, 12: bcr0120125618.
- 27 Joshi S, Bayat A, Gagnon L, *et al.* Yawning induced by focal electrical stimulation in the human brain. *Epilepsy Behav*, 2017, 66: 1-3.

深部脑刺激治疗药物难治性癫痫的研究现状



付孟, 张锦凤

包头市中心医院 神经内科(包头 014040)

【摘要】 癫痫是一种短暂性脑神经异常放电引起人体机能出现异常的一种疾病, 该疾病目前已波及全球 5 000 万余人, 人们通常使用药物控制发作, 尽管引入了各种新型抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs), 仍有约 1/3 的患者无法通过 ASMs 正规治疗得到有效控制, 进而发展为药物难治性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE), 持续的癫痫发作会对患者的身体、心理、家庭以及社会造成严重的负担。随着神经外科对立体定向技术的逐步深入研究, 研究发现深部脑刺激 (Deep brain stimulation, DBS) 是一种广泛应用于精神和神经疾病的有效治疗手段, 目前, DBS 在治疗帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 方面已取得良好成效, 同时该技术的可调节性、可逆性及良好的安全性促使人们通过 DBS 对精神神经系统疾病进行更深入的研究。目前世界各地已有一定数量的患有不同精神障碍或神经障碍的患者接受 DBS 治疗, 其运用于 DRE 也得到了良好疗效, 本文就 DBS 的神经调控机制、相关靶点、副作用及研究现状作如下概述, 以期对 DRE 的治疗提供治疗新思路。

【关键词】 深部脑刺激; 药物难治性癫痫; 靶点; 副作用

癫痫是一种短暂性脑神经异常放电引起人体机能出现异常的一种疾病^[1], 根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 公布数据可以看到, 其患病率达到 5% ~ 11.2%, 全世界范围内更是有着不低于 5 000 万确诊患者, 其中 20% ~ 30% 尚无法利用药物予以有效干预, 是典型的药物难治性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE)^[2]。国际抗癫痫联盟把此类疾病解释成筛选不低于两类能够耐受的干预药剂, 通过充足的给药和相关疗程干预, 于病患体内实现目标浓度之后依旧无法较好的控制的癫痫^[3]。持续的癫痫发作和长时间不能完全控制的发作会导致患者自身面临严重的生理及心理压力, 同时造成患者家庭生活质量下降和巨大的经济负担^[4], 此类患者的治疗一直是业界难题, 与单独药物治疗相比, 如果能准确定位致痫灶或神经网络, 且权衡利弊后, 可以考虑手术治疗^[5-6]。一项 Meta 分析显示, 67% 的头颅核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 异常且经手术治疗的癫痫患者在 1 年内无癫痫发作, 而 MRI 正常的癫痫患者手术治疗后 1 年内无癫痫发作的概率为 55%。但对于不能从治愈性切除手术中获益的患者, 或手术切除或切断致痫灶并不是最佳治疗方案的, 对于这类患者可进行神经调节治疗, 典型的包括迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 以及深部脑

刺激 (Deep brain stimulation, DBS) 等, 后者则主要结合立体的定向方式将目标的靶点和电极联通, 结合神经刺激模块进行必要的电刺激干预, 从而较好的改善对应的核团兴奋度, 较好的管控该疾病。DBS 的起源可以追溯到 19 世纪末。有学者利用动物模型确定了大脑的功能解剖^[7], 随后, 有研究在动物实验中开发立体定向框架, 均为后续的 DBS 技术提供了重要保证。现如今, DBS 已然变成功能神经外科在干预癫痫、帕金森病 (Parkinson's disease, PD), 有效管控震颤、调节肌张力, 缓解疼痛等常规手术治疗方式^[8-11]。本文就 DBS 治疗 DRE 的神经调控机制、治疗靶点以及与其关联的研究现状等作一概述。

1 DBS 的神经调控机制

DBS 作为一种有效的抗癫痫疗法, 其基本原理与运动障碍性疾病的假设相似: 在靶结构内存在潜在的细胞兴奋或抑制, 刺激靶结构可能会中断癫痫的传播或提高癫痫发作的阈值。若协调得当, 低频刺激 (Low frequency stimulus, LFS) 已被证明可以恢复正常的神经元电活动, 而高频刺激 (High frequency stimulus, HFS) 通常能更有效地干扰同步神经元活动的传播^[11-13]。DBS 也能够结合控制突触内的神经递质的产生以及输送继而合理的隔绝导致癫痫的有关信息于神经系统内交互^[14]。有关分析表明, 在大脑系统中存在一特殊环路进行神经系统传导——Papez 环路, 此前一些动物研究已经证实



该环路在癫痫发作中起到重要作用^[15-17]。还有另外一条环路,部分学者在动物模型中发现在运动性癫痫和失神癫痫中起到重要作用的皮质-丘脑-皮层环路,有研究对除人类外的其他灵长类动物进行丘脑切开术,发现其可完全阻止癫痫发作,这表明丘脑在癫痫发病机制中扮演重要角色^[18],但随后又有研究发现丘脑和皮层可诱发癫痫,这与既往研究相反,故有人提出,于丘脑以及皮层内的皮质-丘脑-皮层环路于癫痫疾病形成期间有着较好的隔断效果。现如今,典型的刺激参量即频率不低于 100 Hz,丘脑前核 (Nuclei anteriores thalamus, ANT) 的刺激电压则为 1 ~ 10 V, 频率 ≥ 130 Hz, 1 ~ 5 V, 刺激海马和丘脑底核 (Subthalamic nucleus, STN); HFS 在电压 1 ~ 10 V 下刺激丘脑中央中核 (Centromedian nucleus of thalamus, CMNT); 小脑低 (10 Hz) 或高 (200 Hz) 刺激。

2 DBS 治疗癫痫的靶点

2.1 丘脑前核

ANT 由前腹侧核 (Anterior ventral nuclei, AV)、前背侧核 (Anterior dorsal nuclei, AD)、前内侧核 (Anterior medial nuclei, AM) 三个亚核构成,它们处在丘脑前结节的深部,这之中前腹侧核规格最大,其次则为前内核以及前背侧核^[19]。丘脑前核在颞叶和额叶之间存在广泛的神经投射系统,他们之间建立了 Papez 环路与海马系统密切关联,而海马已被证实为常规致痫灶之一;此外,于海马和有关系统等的联合影响下,丘脑前核产生神经纤维传导至扣带回,随后利用神经系统进一步传递到丘脑前核区域,故丘脑前核是目前较受重视的靶点之一^[20]。它的假定功能包括参与将内脏和情绪信息传递到前额叶,调节机动性,以及作为学习、情景记忆和空间导航不同方面的“扩展海马系统”的一个组成部分。房室亚核的大多数神经元与海马 θ 波频率同步,这与空间认知有关^[21]。临床研究中,半数患者使用 ANT-DBS 后癫痫发作减少 46% ~ 90%^[22],在一项针对颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 的 DBS 治疗统计中显示,4 例 TLE 患者在使用 ANT-DBS 治疗后平均下降了 75%^[23]。Lee 等^[24]调查了 15 例 DRE 患者,他们在 ANT 中放置了双侧 DBS 电极,发作频率显著降低 (70%)。此外, Kerrigan 等^[25]发布,历时 36 个月的随访结果显示,经 DBS 治疗后,80% 的患者癫痫发作的频率和严重程度明显降低,且未出现明显并发症。Hodaie 等^[26]通过 15 个月的访查分析发现,引入 DBS 干预之

后,该疾病的发作情况减小 54%,未见明显不良反应。Andrade 等^[27]描述了 6 例患者中的 5 例 (83%) 在平均 5 年的随访期间癫痫发作频率至少有 50% 的改善。睡眠中断和神经精神症状被报道为深部刺激在癫痫患者 ANT 中的电压依赖性副作用。专家讨论指出,在选定手术的药物难治性癫痫患者之前,通常要进行全面的术前评估。此外,患者个人偏好、依从性、是否有精神疾病史或心因性癫痫对手术的治疗效果及后期管理均有重要关联;ANT-DBS 除了癫痫持续状态外,无明显禁忌症,但需注意的是,在患有精神疾病史、精神性癫痫发作和核磁禁忌症的患者需要特殊主要特殊注意;因此,欧洲专家对抗药性癫痫患者 ANT-DBS 治疗的意见 (Delphi 共识) 小组成员一致认为,ANT-DBS 疗法有可能显著降低耐药癫痫患者的发作频率和严重程度——通常实现与 SANTE 试验相似的成功率^[28-29]。

2.2 丘脑中央中核

CMNT 处在丘脑内的 1/3 位置,于背内侧后端的腹外侧以及腹后核内上端,它的内侧以及 Pf 彼此交互^[21]。CMNT 刺激用于广泛性癫痫和 Lennox-Gastaut 综合征^[30]。一项针对儿童难治性癫痫深部脑刺激的研究显示,在 40 例接受 DBS 治疗癫痫患儿中 18 例置于双侧或单侧 CMNT 电极,其余分别置于丘脑前核、海马、丘脑下丘脑核等,40 例患者中有 5 例 (12.5%) 达到了国际癫痫联盟 I 级 (即无癫痫发作) 结局,34 例 (85%) 通过 DBS 刺激癫痫发作减少^[31]。

2.3 丘脑底核

STN 又被称为路易氏体 (Luys 体),其主要为大小不一的高度集聚的多极细胞等组成,存在分支状的突起,多呈圆形、锥形、三角形或梭体形,,是丘脑底部中最重要的核团。STN 是基底神经节的组成部分,在控制运动和边缘联想功能方面起着关键作用。DBS 调节 STN 可改善 PD 和强迫症 (Obsessive compulsive disorder, OCD) 患者的症状,最近也应用于难治性癫痫的治疗中^[32]。

2.4 海马

海马 (Hippocampus, HIP) 结构是人脑的重要组成部分之一,承担着储存记忆、处置信息内容、内脏活动和情绪调节等多种生理功能活动,近年研究证实阿尔茨海默病、TLE、抑郁症等多种神经系统疾病的发生与海马形态学变化密切相关^[33],而对海马体进行刺激可能对局灶性和广泛性癫痫均有明显效果^[34]。Velasco 等^[35]引入了 DBS 方案对 10 例

颞叶难治型病患开展了海马刺激干预, 术后 7 例颅内棘波显著下降, 癫痫疾病得到了很好的管控, 之后的有关探究指出, 3 例开展了慢性海马刺激的病患的癫痫性活动降低显著, 此外不存在不良反应情况。

2.5 伏隔核

伏隔核 (Nucleus accumbens, NAC) 纹状体的主要组成部分之一是伏隔核, 其功能为支配动机和情绪过程、边缘-运动界面。近年来的实验和临床数据表明, NAc 壳 (NAcs) 参与了 DRE 的生成和癫痫发生。因此, 有研究总结了从实验室到临床有关 NAcs 及其在癫痫中的潜在作用的现有文献并汇总指出: 在 DRE 患者中, NAcs 与残体之间的连接异常、NAc 神经元的变性和神经活性物质的异常分布已被报道。这些变化可能是 NAcs 参与 DRE 的病理生理机制。此外, NAcs 的改变也可能与 DRE 患者的神经精神障碍有关。这些观察性研究表明 NAcs 的多重特性以及边缘系统和 DRE 与神经精神障碍之间的复杂关系。NAcs 可作为 DBS 和立体定向损伤治疗 DRE 的潜在靶点。未来的研究需要进一步阐明 NAcs 在癫痫中的作用^[36]。

2.6 尾状核

尾状核 (Caudate nucleus, CN) 通路包含了新皮层等多个部分构成。有研究指出, 就 CN 头部背侧以及腹部位置开展短高频刺激, 能够有效的提升颅内放电水平。相反, 同等时长情况下, 开展低频干预不仅仅会促使癫痫灶内短暂癫痫波的频率降低, 此外也能够有效的隔绝源自于颞叶皮层层痫性放电问题。如果给予单侧的低频刺激, 不单会对同侧反映出灶性放电活动抑制, 另外就对侧也能够实现一样的功效, 其指出此类表征或许是 CN 头部的激活使皮层神经元超极化引起的, 所以从理论上讲, 刺激尾状核可以有效控制痫性发作^[37-39]。

2.7 小脑

小脑 (cerebellum) 是一个传统意义上与癫痫关联较小的脑部区域, 但一些证据表明小脑在癫痫发作中发挥重要作用, 在 20 世纪 70 年代和 80 年代, 以小脑为主要靶点, 首次发表了关于抗癫痫作用的相关研究, 结果存在争议^[40]。近期, Streng 等^[40] 使用更有针对性的闭环光遗传学方法, 大大提高了小脑控制癫痫的疗效, 同时也更新了小脑作为治疗和干预癫痫发作的可能靶点的潜力。

3 DBS 的副作用及并发症

随着 DBS 技术不断应用于临床, 由于植入硬

件, 一些相应的副作用或并发症也随之出现, 这可能导致轻微和严重的不良事件, 可能需要移除硬件和/或损害患者的最大治疗效益。在一项针对 DBS 术后并发症的 Meta 分析中, 最常见的并发症是与硬件相关的感染 (5.12%), 其次是铅迁移 (1.60%)、铅或植入物其他部分的骨折或失败 (分别为 1.46%、0.73%)、阻抗体积描述器 (Impedance plethysmograph graph, IPG) 故障 (1.06%) 和无感染的皮肤侵蚀 (0.48%)。DBS 的新适应症, 包括妥瑞氏综合征、丛集性头痛和难治性部分癫痫, 比 PD 等已明确的适应症有着较高的硬件类似感染可能性, 肌张力受影响病患存在铅开裂以及无效的概率最大, 最后, 难治性部分癫痫患者在植入部位疼痛率最高 (16.55%)。尽管 ANT-DBS 相关的精神疾病的副作用在数量上是适度的, 并且通过重新编程刺激参数在临床上是可以控制的, 如果不加以治疗, 这些副作用很可能会危及 ANT-DBS 治疗的整体成功^[41]。

4 小结与展望

DBS 历史悠久, 但应用于药物难治性癫痫方面仍需进一步深入研究, 深部脑刺激技术治疗全面性癫痫患者效果较好, 治疗局灶性癫痫仍需进一步深入研究, 对于不同分型和不同起源的癫痫患者, 选择治疗靶点不尽相同, 刺激参数的高低, 刺激频率、刺激模式的选择都需要探究, 且在治疗过程中需要考虑到相应都不良反应或副作用, 故 DBS 技术为难治性癫痫患者提供了一种全新的治疗方向, 而需要普及使用, 仍需进行有关的深入探究活动。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 葛燕, 刘崇, 孟凡刚, 等. 脑深部电刺激在癫痫治疗中的应用进展. 中华医学杂志, 2013, 4(7): 558-559.
- Giuseppina D, Maria G, Teresa S, et al. A systems biology approach for personalized medicine in refractory epilepsy. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(15): 3717-3717.
- Song L, Liu F, Liu Y, et al. Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5): CD012253.
- Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, et al. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. Epilepsia, 2011, 52(12): 2168-2180.
- Tellez Z, Hernandez R, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res, 2010, 89(2-3): 310-318.
- Halpern CH, Attiah MA, Tekriwal A, et al. A step-wise approach to deep brain stimulation in mice. Acta Neurochir (Wien), 2014, 156(8): 1515-21.



- 7 Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, *et al.* Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(3): 148-160.
- 8 孟凡刚, 陈玲, 刘钰晔, 等. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识(第二版)解读. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(5): 439-442.
- 9 梁国标, 陶英群. 功能神经外科精准时代的助推器-ROSA手术机器人. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2017, 22(2): 49-50.
- 10 Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(1): 3-13.
- 11 Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain*, 1908, 31: 45-124.
- 12 Sobayo T, Mogul DJ. Should stimulation parameters be individualized to stop seizures: Evidence in support of this approach. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 131-140.
- 13 Hamani C, Hodaie M, Lozano AM. Present and future of deep brain stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005, 147(3): 227-229.
- 14 Mirski MA, Ferrendelli JA. Interruption of the mammillothalamic tract prevents seizures in guinea pigs. *Science*, 1984, 226(4670): 72-74.
- 15 Lega BC, Halpern CH, Jaggi JL, *et al.* Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3): 354-360.
- 16 Wu C, Sharan AD. Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions. *Neuromodulation*, 2013, 16: 10-24.
- 17 Mondragon S, Lamarche M. Suppression of motor seizures after specific thalamotomy in chronic epileptic monkeys. *Epilepsy Res*, 1990, 5(2): 137-145.
- 18 刘晓亭, 唐敏, 朱幼玲, 等. 丘脑前核与记忆障碍的研究进展. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(8): 766-768.
- 19 Piacentino M, Durisotti C, Garofalo PG, *et al.* Anterior thalamic nucleus deep brain Stimulation (DBS) for drug-resistant complex partial seizures (CPS) with or without generalization: long-term evaluation and predictive outcome. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(9): 1525-1532.
- 20 Kahana MJ, Sekuler R, Caplan JB, *et al.* Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, 1999, 399(6738): 781-784.
- 21 Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 273-290.
- 22 Osorio I, Overman J, Giftakis J, *et al.* High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(8): 1561-1571.
- 23 Lee KJ, Shon YM, Cho CB. Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2012, 90(6): 379-385.
- 24 Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 346-354.
- 25 Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, *et al.* Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology*, 2006, 66(10): 1571-1573.
- 26 Voges BR, Schmitt FC, Hamel W, *et al.* Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia*, 2015, 56(8): e99-e103.
- 27 Fisher R, Salanova V, Witt T, *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 899-908.
- 28 Salanova V, Witt T, Worth R, *et al.* Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 2015, 84(10): 1017-1025.
- 29 潘琪, 牛朝诗. 丘脑中央中核-束旁核复合体的解剖生理研究. *中华神经医学杂志*, 2006, (08): 859-861.
- 30 Yan H, Toyota E, Anderson M, *et al.* A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 23(3): 274-284.
- 31 Parolari L, Schneeberger M, Heintz N, *et al.* Functional analysis of distinct populations of subthalamic nucleus neurons on Parkinson's disease and OCD-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 7029-7046.
- 32 刘智华. 人脑海马结构的断面与MRI解剖. 重庆医科大学, 2012, 硕士学位论文.
- 33 Dell KL, Cook MJ, Maturana MI. Deep Brain Stimulation for Epilepsy: Biomarkers for Optimization. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(10): 47.
- 34 Vonck K, Sprengers M, Carrette E, *et al.* A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Int J Neural Syst*, 2013, 23(1): 1250034.
- 35 Wang J, Zhang Y, Zhang H, *et al.* Nucleus accumbens shell: a potential target for drug-resistant epilepsy with neuropsychiatric disorders. *Epilepsy Res*, 2020, 164: 106365.
- 36 Rolston JD, Deng H, Wang DD, *et al.* Multiple subpial transections for medically refractory epilepsy: a disaggregated review of patient-level data. *Neurosurgery*, 2018, 82(5): 613-620.
- 37 Chang B, Xu J. Deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy: a systematic review and meta-analysis with an emphasis on alleviation of seizure frequency outcome. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(2): 321-327.
- 38 Valentin A, Selway RP, Amarouche M, *et al.* Intracranial stimulation for children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(1): 223-231.
- 39 Torres CV, Iza-Vallejo B, Navas-García M, *et al.* Estimulación cerebral profunda en la epilepsia farmacorresistente [Deep brain stimulation in drug-resistant epilepsy]. *Rev Neurol*, 2020, 70(5): 183-192.
- 40 Streng ML, Krook-Magnuson E. The cerebellum and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 121 (Pt B) : 106909.
- 41 Jitkrisadaku O, Bhidayasiri R, Kalia SK, *et al.* Systematic review of hardware-related complications of deep brain stimulation: do new indications pose an increased risk? *Brain Stimul*, 2017, 10 (5) : 967-976.

癫痫与睡眠障碍相关机制研究进展



韩飞飞¹, 雒晨宇¹, 孙美珍²

1. 山西医科大学 (太原 030000)

2. 山西医科大学第一医院 神经内科 (太原 030000)

【摘要】 睡眠在癫痫疾病管理中具有非常重要的作用, 睡眠的昼夜节律可以影响癫痫的发作频率及发作时间。睡眠质量下降是癫痫发作的常见诱因, 提高睡眠效率和控制癫痫发作对所有癫痫患者的生活质量都有显著积极影响。癫痫发作过程机制复杂, 目前研究表明癫痫发作时细胞兴奋性及一系列的神经递质、激素、离子通道发生变化, 这些变化可能会作用于睡眠-觉醒周期, 引发睡眠结构及昼夜节律发生变化。而这些关联可能为针对癫痫控制及癫痫患者睡眠障碍和昼夜节律紊乱提供新的治疗途径, 从而达到既能良好的控制癫痫发作, 又能改善患者的睡眠, 从而改善患者生活质量。

【关键词】 癫痫; 睡眠; 神经递质

癫痫是大脑神经元的异常放电造成的一种常见的神经内科疾病。反复的癫痫发作会造成认知功能下降, 智力发育障碍等, 癫痫共病睡眠障碍是癫痫管理中不可忽视的问题。癫痫与睡眠关系密切, 癫痫患者睡眠障碍发生率比正常人群高^[1]。睡眠障碍的严重程度与癫痫的严重程度呈正相关^[2]。充足的睡眠和良好的休息是人类恢复体力与脑力活动的基础。睡眠障碍, 睡眠质量下降会增加癫痫发作风险, 癫痫发作会造成睡眠中断, 睡眠碎片化, 正常睡眠结构破坏, 睡眠效率降低, 非快速眼动睡眠 (Non-rapid eye movement, NREM) N2 增多, 快速眼动睡眠 (Rapid eye movement, REM) 减少, REM 睡眠潜伏期延长^[3], 患者出现日间嗜睡。癫痫患者睡眠结构改变, 睡眠紊乱, 睡眠昼夜节律发生变化, 而睡眠昼夜节律本身会影响癫痫发作^[4]。影响癫痫患者睡眠的因素复杂, 其中癫痫及癫痫发作导致内源性神经递质及激素的改变可能是癫痫患者出现睡眠障碍的重要且复杂的原因。

近年来随着神经解剖学、分子生物学等技术的发展, 对癫痫患者睡眠障碍的病因及影响因素有了进一步研究, 现将对癫痫与睡眠的昼夜节律变化及导致癫痫患者睡眠障碍的神经内分泌因素的研究综述如下。

1 癫痫造成睡眠紊乱

1.1 癫痫对睡眠结构的影响

睡眠是一种不可缺少的生理现象, 睡眠与健康

有着密切的关系。在睡眠过程中, 会有心脏、呼吸、消化、内分泌、神经等几乎所有其他系统的变化。充足且高质量的睡眠有利于体力和脑力的恢复^[5]。正常的睡眠结构包括 REM 睡眠和 NREM 睡眠。根据脑电图 (Electroencephalography, EEG) 模式, NREM 睡眠进一步分为 N1、N2 和 N3 期睡眠。N3 也被称为慢波睡眠 (Slow wave sleep, SWS) 或深度睡眠。在成人中, 睡眠大约包括大约 5% 觉醒、5% 的 N1、50% 的 N2、15% 的 N3 和 25% 的 REM。

癫痫与睡眠关系密切, 癫痫患者比正常人更易受睡眠障碍困扰。发生在睡眠期间的癫痫发作, 可中断睡眠、延长睡眠潜伏期、改变睡眠微结构, 并在癫痫发作后的第二天增加日间嗜睡^[6]。一项回顾性病例对照研究表明, 难治性癫痫患者较药物控制癫痫患者 REM 睡眠明显减少, REM 睡眠潜伏期延长^[7]。Winsor 等^[8] 比较了 901 例癫痫患儿和 1 470 名健康儿童的睡眠情况, 相对于健康儿童, 癫痫儿童的睡眠时间减少, 入睡困难, 觉醒次数增多, 睡眠效率降低。研究还显示, 癫痫儿童的 NREM 睡眠 N2 比例显著增加。

1.2 癫痫与睡眠的昼夜节律变化

在哺乳动物中, 昼夜节律中枢位于下丘脑的视交叉上核 (Suprachiasmatic nucleus, SCN)。光通过内在光敏感视网膜神经节细胞将信息传递至 SCN 核团, 随后 SCN 核团神经元再将信息传递至下游核团, 进而调控一系列的行为状态, 包括睡眠及觉醒等。已有研究表明癫痫患者中部分影响昼夜节律变化的神经递质、激素及离子通道活性发生变化继而改变昼夜节律。褪黑激素是由松果体分



泌的一种重要的调节昼夜节律的激素,在成人癫痫患者中,褪黑素水平总体下降^[9]。接受松果体切除术的大鼠,褪黑素消失,昼夜节律紊乱。在药物诱导的癫痫持续状态后,出现明显的细胞损伤。但这种损伤可被外源性褪黑素部分逆转,表明褪黑素和昼夜节律可能对癫痫发生有保护作用^[10]。许多离子通道在昼夜节律调节下具有节律性表达和活性,包括T型钙离子通道、电压门控钾离子通道等。膜的兴奋性也具有昼夜节律性,在癫痫患者的大脑中,这种正常的生理机能可能会发生改变,导致膜的兴奋性在不同的警觉状态及昼夜节律下发生改变^[11]。

昼夜节律可能影响不同部位起源的癫痫发作的易感性,额叶癫痫易出现于睡眠中,颞叶癫痫易出现于清晨及午后清醒时^[12]。无论夜间癫痫发作造成睡眠中断,睡眠时间减少,睡眠效率及质量降低还是癫痫疾病本身造成癫痫患者睡眠结构紊乱,夜间睡眠总时间减少,都可能会造成日间嗜睡,睡眠的昼夜节律改变。而这种昼夜节律的改变使某些类型癫痫易感性增加,使癫痫发作加重。国外一项实验对200例癫痫患者和100名健康正常人进行了昼夜睡眠及清醒情况的对比调查,结果显示,夜间癫痫发作会导致第二天嗜睡增加,日间全身性癫痫发作后夜间睡眠紊乱,睡眠的昼夜节律改变^[13]。

2 影响癫痫患者睡眠障碍的内在机制

2.1 γ -氨基丁酸能因素

γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)是一种重要的抑制性神经递质。其作用于不同脑区可能对睡眠影响不同,研究发现激活面旁核区域内的GABA能神经元,小鼠慢波睡眠显著增加;该区域的GABA能神经元可能通过抑制觉醒核团-臂旁核,而达到启动睡眠的作用^[14]。有研究揭示了光激活下丘脑腹外侧视前区(Ventrolateral preoptic area, VLPO)投射到结节乳头核(Tuberomammillary nucleus, TMN)的GABA能神经元,可诱发小鼠进入睡眠状态,并且可增加慢波睡眠;然而激活整个VLPO区域其它的GABA能神经元则诱发小鼠出现觉醒^[15-16]。选择性激活腹侧未定带(Ventral ZI, VZI)中GABA能神经元则可促进睡眠^[17]。

GABA在睡眠中起到重要的调节作用,GABA显著缩短睡眠潜伏期,增加NREM总时间,GABA可能影响睡眠的开始阶段,并且与浓度相关^[18]。Hong等^[19]发现可以通过控制GABA含量及GABAA受体继而调整睡眠结构。给与小鼠口服

GABA后,大脑中GABA升高,显著延长睡眠时间,提高睡眠效率,缩短睡眠潜伏期^[20]。大脑中GABA浓度降低与GABA受体基因的突变可能导致睡眠质量变差及癫痫发作的产生^[21-22]。Elena等^[23]对GABAA、GABAB、AMPA和NMDA突触受体的进行分别阻断后观察低频电刺激对癫痫放电的抑制作用。实验结果显示只有在GABAB受体的阻断下,低频电刺激才完全无效,这表明GABAB受体的激活是低频电刺激抗癫痫作用的基础。这为癫痫探索新的治疗方法提供了重要思路。

2.2 乙酰胆碱能因素

乙酰胆碱(Acetylcholine, ACh)能神经元对睡眠影响复杂。已有研究表明胆碱能神经元在部分脑区对觉醒的调节中起了非常重要的作用^[24-25]。基底前脑中胆碱能神经元激活会诱发觉醒及睡眠-觉醒周期的变化^[26]。向大鼠海马中微量注射ACh可观察到大鼠出现觉醒增加,睡眠总时间减少,慢波睡眠减少。微量注射阿托品则出现相反的情况,大鼠觉醒减少,睡眠总时间增加,慢波睡眠时间增加^[27]。Ni等^[28]发现选择性激活丘脑网状核中投射的胆碱能神经元,会缩短睡眠潜伏期和增加NREM睡眠。

ACh及其受体(AChR)在癫痫和睡眠中有重要作用,为了解睡眠和觉醒中ACh及AChR功能的潜在机制。有学者系统研究了果蝇中的13种AChR。外源性刺激诱导nAChR α 3突变体表现觉醒减少,而nAChR α 2和nAChR β 2突变体表现睡眠减少。nAChR α 3在多巴胺能神经元中则促进外源性刺激诱导的觉醒,而nAChR α 2和 β 2在苯乙醇胺能神经元中起作用以促进睡眠。同种递质,通过不同的神经通路,则对睡眠觉醒产生不同的影响^[29]。AChR基因突变,改变了AChR通道活性及开关状态,造成细胞神经信号传导障碍,造成睡眠结构的改变、睡眠相关病病的产生及癫痫发作。研究发现睡眠相关过度运动性癫痫与常染色体显性夜间额叶癫痫都与nAChR突变有高度相关^[30]。临床前试验表明,胆碱能系统的功能障碍可能导致癫痫^[31]。此外,在癫痫发作过程中发现细胞外ACh水平显著增加。使用锂-匹罗卡平诱发的癫痫发作模型是我们研究癫痫常用模型。

2.3 褪黑素

褪黑素(Melatonin, MLT)由松果体产生并分泌的一种重要的促睡眠物质,褪黑素一般在夜间分泌较多,白天几乎检测不到。夜间褪黑素分泌水平是白天的10倍^[32],褪黑素与控制昼夜节律和抑制中枢神经系统的调节有关。褪黑素通过特定的褪

黑素受体和 $G\beta\lambda$ 激活 BK 通道, 促进睡眠^[33]。有研究发现连续一个月给予失眠患者 3mg/d 的褪黑素, 患者睡眠初期觉醒减少。另有文献显示短期内给予褪黑素可减少睡眠潜伏期, 增加 NREM, 提高睡眠效率, 而长期效果不明显^[34-36]。目前已有研究描述了癫痫对褪黑素分泌的影响。不过结果仍有争议, Schapel 等^[37]发现, 与正常受试者相比, 未经治疗的活动性癫痫患者的褪黑素产生增加。Molina-Carballo 等^[38]研究了 54 例发热和热性惊厥的患儿, 发现癫痫发作期间血清褪黑素水平升高。Guo 等^[39]报道了癫痫或复杂发热性癫痫患儿的血清褪黑素水平降低。Yalın 等^[40]的研究表明, 与正常人群相比, 夜间和日间复杂部分癫痫患者的褪黑素水平较低。最新研究发现癫痫患儿血液中褪黑素水平显著低于正常儿童。癫痫患儿较正常儿童睡眠时间减少, 睡眠效率下降, 觉醒增加, 睡眠潜伏期延长^[2,41]。褪黑素调节昼夜节律和抑制中枢神经系统的特性, 有望在癫痫疾病中发挥重要作用。给癫痫模型大鼠补充褪黑素每日 8 mg/kg, 持续 15 天, 可显著减轻癫痫发作的严重程度, 减少海马 CA1 区神经元死亡^[42]。其抗癫痫活性可能与褪黑素具有抗氧化活性、增加脑内 GABA 浓度、抑制钙流入神经元以及减少神经元一氧化氮生成等有关。

2.4 腺苷

腺苷 (Adenosine, A) 及腺苷受体是体内重要的调节睡眠-觉醒周期的物质, 腺苷及腺苷受体在不同的脑区可能对睡眠的影响不同, 药理学和遗传学方法表明, 腺苷通过激活 Ca^{2+} -ERK-AP-1 和 CREB/CRTC1-CRE 通路, 通过腺苷 A1/C2A 受体信号通路作用于生物钟, 从而调控时钟基因 *Per1* 和 *Per2*。这些信号通路汇聚并抑制了被光激活的相同通路。研究表明腺苷可以整合光和睡眠信号继而调节睡眠及昼夜节律^[43]。腺苷水平的升高被认为是通过抑制参与清醒和认知能力的神经元来促进睡眠的。因此, 腺苷水平的降低可能是导致睡眠中断的原因^[44]。癫痫发作期间强烈的神经元活动导致神经胶质细胞和突触囊泡释放 ATP, 随后被核苷酸酶分解为腺苷。细胞外腺苷的增加有助于限制过度兴奋性, 通过间接作用于离子通道, 使神经元超极化而终止癫痫发作^[45]。使用电生理和药理技术测得癫痫小鼠海马 CA1 区腺苷水平较正常小鼠的降低 35%。海马区腺苷水平的降低与较低的癫痫发作阈值相一致^[46]。

腺苷受体在睡眠-觉醒中具有重要的调节作用。嗅结节 (Olfactory tubercle, OT) 是处理感觉信

息的重要核团, OT 表达丰富的 A2A 受体 (A2ARs), 通过化学遗传学激活 OTA2ARs 可增加 NREM 睡眠, 而阻断 A2ARs 则会减少 NREM 睡眠^[47]。在大鼠嗅球中显微注射 A2AR 激动剂可抑制大鼠 REM 期睡眠, 显微注射 A2AR 拮抗剂则增加 REM 睡眠^[48]。小鼠伏隔核 (Nucleus accumbens, NAc) 腺苷水平升高可通过作用于 A2ARs 促进 SWS, 表明腺苷是激活 NAcA2AR 神经元的内源性活性物质, 具有诱导 SWS 的能力^[49]。

3 癫痫患者睡眠障碍治疗

改善癫痫患者睡眠障碍的首要措施是控制癫痫发作。癫痫发作被认为是癫痫患者睡眠节律紊乱、失眠、日间嗜睡的主要因素。部分抗癫痫药物在发挥抗癫痫作用的同时, 可改善患者的睡眠状况, 但目前尚不清楚抗癫痫发作药物作用于睡眠的具体机制。苯二氮卓类药物是一种常用的抗癫痫、镇静、助睡眠药物, 已有研究表明给予苯二氮卓类药物睡眠增加, 尤其是 NREM 增加^[50]。采用递增疗法给予左乙拉西坦, 患者深睡眠和 REM 增加, NREM 睡眠 N1 和 N2 期减少, 睡眠效率提高。采用脑电超慢涨落分析仪检测神经递质, GABA、5-羟色胺较治疗前升高, 谷氨酸、ACh 较治疗前降低^[51]。研究表明普瑞巴林、加巴喷丁等也可增加癫痫患者 SWS 及 REM 睡眠, 改善睡眠片段化, 提高患者的睡眠效率^[52-54]。然而服用丙戊酸的患者虽然癫痫可控制良好, 但却出现 SWS 及 REM 睡眠减少, NREM 睡眠 N1 期比例增加, 睡眠效率降低, 觉醒增加, 睡眠片段化^[55], 由此可见抗癫痫发作药物对睡眠结构的影响可能并不是通过单纯的控制癫痫发作从而影响睡眠结构。但目前抗癫痫发作药物对睡眠影响的具体机制尚未可知。

除了应用抗癫痫发作药物, 癫痫患者睡眠障碍可使用非苯二氮卓类, 近年来研究的褪黑素、褪黑素受体类药物、食欲素受体拮抗剂等应用于癫痫睡眠障碍, 可缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠时间, 调整昼夜节律^[56-57]。目前正在临床研究阶段的药物, GABA_A 受体药物, 组胺受体药物、5-羟色胺 2A 受体药物, 随着研究的深入, 人们对癫痫和睡眠机制进一步的了解, 将会有更多的副作用少, 效果好的药物用于临床。

4 小结与展望

睡眠和癫痫关系紧密且复杂, 睡眠昼夜节律及睡眠质量对癫痫的控制有非常重要的影响, 癫痫发



作对患者睡眠同样有非常重要的影响,但具体机制我们目前尚不清楚。在过去的几十年,技术得到了迅猛的发展,在了解睡眠和癫痫的临床和电生理方面已经取得了许多进展。随着新技术的使用,我们发现越来越多的神经递质、离子通道及离子浓度在癫痫与睡眠中起到桥梁作用。GABA、褪黑素、腺苷等可在发挥抗癫痫作用的同时调整睡眠结构。钙离子通道、钠离子通道等是目前广泛应用的抗癫痫药物作用靶点。Gizowski 等^[58] 研究发现钠离子浓度在昼夜节律中发挥重要作用,而细胞外钠离子浓度的改变可能钠离子通道活性,从而改变细胞电活动及电传导。

越来越多的研究将会逐渐解开睡眠与癫痫之间复杂关系的面纱。我们也将研发更多有利于控制癫痫发作并且改善癫痫引起的不良睡眠的药物。而改善患者的睡眠也被认为可以显著改善患者癫痫发作的控制。未来的研究将通过多学科方法促进我们更好的理解癫痫发作和睡眠之间机制。神经递质、激素、离子通道等可能是一种更好控制癫痫,改善患者生存质量的潜在新方法。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 116: 107735.
- Dehghani M, Fayyazi A, Cheraghi F, *et al.* The relationship between severity of epilepsy and sleep disorder in epileptic children. *Iran J Child Neurol*, 2019, 13(2): 77-88.
- Maganti RK, Jones MV. Untangling a web: basic mechanisms of the complex interactions between sleep, circadian rhythms, and epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2021, 21(2): 105-110.
- Daley JT, DeWolfe JL. Sleep, circadian rhythms, and epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(11): 47.
- Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 26-37.
- Scarlattelli-Lima AV, Sukys-Claudino L, Watanabe N, *et al.* How do people with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy sleep? A clinical and video-EEG with EOG and submental EMG for sleep staging study. *eNeurologicalSci*, 2016, 4: 34-41.
- Yeh WC, Lai CL, Wu MN, *et al.* Rapid eye movement sleep disturbance in patients with refractory epilepsy: a polysomnographic study. *Sleep Med*, 2021, 81: 101-108.
- Winsor AA, Richards C, Bissell S, *et al.* Sleep disruption in children and adolescents with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2021, 57: 101416.
- Bazil CW, Short D, Crispin D, *et al.* Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology*, 2000, 55(11): 1746-1748.
- de Lima E, Soares JM Jr, del Carmen Sanabria Garrido Y, *et al.* Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. *Brain Res*, 2005, 1043(1-2): 24-31.
- Ko GY, Shi L, Ko ML. Circadian regulation of ion channels and their functions. *J Neurochem*, 2009, 110(4): 1150-1169.
- Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*, 2001, 56(11): 1453-1459.
- Unterberger I, Gabelia D, Prieschl M, *et al.* Sleep disorders and circadian rhythm in epilepsy revisited: a prospective controlled study. *Sleep Med*, 2015, 16(2): 237-242.
- Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, *et al.* The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci*, 2014, 17(9): 1217-1224.
- Chung S, Weber F, Zhong P, *et al.* Identification of preoptic sleep neurons using retrograde labelling and gene profiling. *Nature*, 2017, 545(7655): 477-481.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 2005, 437(7063): 1257-1263.
- Liu K, Kim J, Kim DW, *et al.* Lhx6-positive GABA-releasing neurons of the zona incerta promote sleep. *Nature*, 2017, 548(7669): 582-587.
- Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, *et al.* Effect of oral γ -aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. *Food Sci Biotechnol*, 2016, 25(2): 547-551.
- Hong KB, Park Y, Suh HJ. Sleep-promoting effects of the GABA/5-HTP mixture in vertebrate models. *Behav Brain Res*, 2016, 310: 36-41.
- Chen X, Jia X, Zhang Y, *et al.* The combined use of gamma-aminobutyric acid and walnut peptide enhances sleep in mice. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 11074-11082.
- Riaz M, Abbasi MH, Sheikh N, *et al.* GABRA1 and GABRA6 gene mutations in idiopathic generalized epilepsy patients. *Seizure*, 2021, 93: 88-94.
- Meyerhoff DJ, Mon A, Metzler T, *et al.* Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. *Sleep*, 2014, 37(5): 893-900.
- Smirnova EY, Chizhov AV, Zaitsev AV. Presynaptic GABA_B receptors underlie the antiepileptic effect of low-frequency electrical stimulation in the 4-aminopyridine model of epilepsy in brain slices of young rats. *Brain Stimul*, 2020, 13(5): 1387-1395.
- Jones BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(11): 578-586.
- Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron*, 2017, 93(4): 747-765.
- 杨燕飞, 黄志力. 特异性控制神经元活性法研究睡眠-觉醒机制新进展. *神经药理学报*, 2018, 8(1): 23-34.
- 钟明奎, 赵乐章, 张瑾, 等. 海马微量注射乙酰胆碱和阿托品对大鼠睡眠的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(1): 9-10.
- Ni KM, Hou XJ, Yang CH, *et al.* Selectively driving cholinergic fibers optically in the thalamic reticular nucleus promotes sleep. *Elife*, 2016, 5: e10382.
- Dai X, Zhou E, Yang W, *et al.* Molecular resolution of a behavioral paradox: sleep and arousal are regulated by distinct acetylcholine receptors in different neuronal types in *Drosophila*. *Sleep*, 2021, 44(7): zsab017.

- 30 Weltzin MM, George AA, Lukas RJ, *et al.* Sleep-related hypermotor epilepsy associated mutations uncover important kinetic roles of $\alpha 4\beta 2$ - nicotinic acetylcholine receptor intracellular structures. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247825.
- 31 Gigout S, Wierschke S, Dehnicke C, *et al.* Different pharmacology of N-desmethylozapine at human and rat M2 and M4 mAChRs in neocortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2015, 388(5): 487-496.
- 32 Burgess HJ, Emens JS. Circadian-based therapies for circadian rhythm sleep-wake disorders. *Curr Sleep Med Rep*, 2016, 2(3): 158-165.
- 33 Niu L, Li Y, Zong P, *et al.* Melatonin promotes sleep by activating the BK channel in *C. elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(40): 25128-25137.
- 34 Iyer KK, Zalesky A, Cocchi L, *et al.* Neural correlates of sleep recovery following melatonin treatment for pediatric concussion: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma*, 2020, 37(24): 2647-2655.
- 35 Jia X, Zhang L, Zhang W, *et al.* Melatonin ameliorates the sleep disorder induced by surgery under sevoflurane anaesthesia in aged mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(2): 256-267.
- 36 Jafari-Koulaee A, Bagheri-Nesami M. The effect of melatonin on sleep quality and insomnia in patients with cancer: a systematic review study. *Sleep Med*, 2021, 82: 96-103.
- 37 Schapel GJ, Beran RG, Kennaway DL, *et al.* Melatonin response in active epilepsy. *Epilepsia*, 1995, 36(1): 75-78.
- 38 Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, *et al.* Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics*, 2007, 38(3): 122-125.
- 39 郭静芳, 姚宝珍. 癫痫和热性惊厥患儿血清褪黑素水平的变化及其临床意义. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(04): 288-290.
- 40 Yalın O, Arman F, Erdoğan F, *et al.* A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(3): 542-546.
- 41 Ayça S, Aksoy HU, Taştan İ, *et al.* Levels of melatonin in continuous spikes and waves during sleep. *J Child Neurol*, 2019, 34(6): 309-312.
- 42 Ma Y, Sun X, Li J, *et al.* Melatonin alleviates the epilepsy-associated impairments in hippocampal LTP and spatial learning through rescue of surface GluR2 expression at hippocampal CA1 synapses. *Neurochem Res*, 2017, 42(5): 1438-1448.
- 43 Jagannath A, Varga N, Dallmann R, *et al.* Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2113.
- 44 Boison D, Aronica E. Comorbidities in neurology: is adenosine the common link? *Neuropharmacology*, 2015, 97: 18-34.
- 45 Masino SA, Li T, Theofilas P, *et al.* A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2679-2683.
- 46 Warren TJ, Simeone TA, Smith DD, *et al.* Adenosine has two faces: regionally dichotomous adenosine tone in a model of epilepsy with comorbid sleep disorders. *Neurobiol Dis*, 2018, 114: 45-52.
- 47 Li R, Wang YQ, Liu WY, *et al.* Activation of adenosine A2A receptors in the olfactory tubercle promotes sleep in rodents. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 107923.
- 48 Wang YQ, Li R, Wang DR, *et al.* Adenosine A2A receptors in the olfactory bulb suppress rapid eye movement sleep in rodents. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(3): 1351-1366.
- 49 Zhou X, Oishi Y, Cherasse Y, *et al.* Extracellular adenosine and slow-wave sleep are increased after ablation of nucleus accumbens core astrocytes and neurons in mice. *Neurochem Int*, 2019, 124: 256-263.
- 50 Carley DW, Trbovic SM, Radulovacki M. Diazepam suppresses sleep apneas in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(3): 917-920.
- 51 张小军, 徐建芳. 左乙拉西坦递增疗法对局灶性癫痫患儿脑神经递质及睡眠结构的影响. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(2): 156-159.
- 52 Bazil CW, Dave J, Cole J, *et al.* Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(4): 422-425.
- 53 Romigi A, Izzi F, Marciani MG, *et al.* Pregabalin as add-on therapy induces REM sleep enhancement in partial epilepsy: a polysomnographic study. *Eur J Neurol*, 2009, 16(1): 70-75.
- 54 Ayala-Guerrero F, Mexicano G, Gutiérrez-Chávez CA, *et al.* Effect of gabapentin on sleep patterns disturbed by epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 92: 290-296.
- 55 Zhang H, Li Y, Li X, *et al.* Effect of sodium valproate on the sleep structures of epileptic patients. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1227-1232.
- 56 Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, *et al.* MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56(1): 361-383.
- 57 Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, *et al.* Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(11): 1063-1078.
- 58 Gizowski C, Bourque CW. Sodium regulates clock time and output via an excitatory GABAergic pathway. *Nature*, 2020, 583(7816): 421-424.

• 综述 •

新生儿癫痫病因、临床表现及脑电图特点概述



李露莹, 陈锦

重庆医科大学附属儿童医院 神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室 (重庆 400014)

【摘要】 新生儿癫痫被认为是新生儿期常见的神经系统急症, 病因复杂, 以急性脑损伤为主, 但随着基因检测技术的开展, 更多遗传相关的病因被发现。发作类型按照新的分类方法可分为电发作及电-临床发作, 其中电-临床发作包括运动性发作和非运动性发作, 均为局灶性发作。视频脑电图作为重要的监测手段能为诊断及预后判断方面带来极大帮助。除此, 头颅超声 (Cranial ultrasound, CUS)、头颅核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI)、核磁共振波谱也有各自优点。早期识别与确定病因对判断病情及改善预后具有重要作用。

【关键词】 新生儿癫痫; 病因; 临床表现; 脑电图

新生儿癫痫是新生儿期最特别的神经系统功能障碍性疾病。常于生后 1 周内发生^[1-3], 早产儿较足月儿发病时间晚^[4-5]。国外报道发病率约活产儿的 1%~5%^[5-6], 国内因是对住院期间新生儿报道, 且可能在研究方法, 特别是临床观察和地理环境等方面不同, 导致差异大, 其发病率约 4.5%~14.5%^[7]。新生儿癫痫的病因足月儿以缺氧缺血性脑病为主, 早产儿以颅内出血多见^[4, 8-9], 此外还有脑卒中、中枢神经系统感染、代谢相关性疾病及遗传的因素等多个方面, 其临床特征对病因诊断有指向作用。但其发作形式有别于儿童, 更不易被察觉, 这给疾病识别带来了阻碍, 在脑电图运用的日益广泛后, 使得在早期识别方面有明显的提高。新生儿癫痫大部分被认为是急性脑损伤症状, 多次发作又将加重脑损伤, 并引起严重神经系统后遗症, 包括脑瘫、发育迟滞、新生儿后期癫痫发作等。为此, 除对治疗手段的进一步研究, 早期识别及病因诊断必不可少的。新生儿癫痫的临床特征和脑电图特点则对这两方面极为重要, 故就以近年有关文献作此综述。

1 病因

新生儿癫痫病因复杂多样, 在大多文献报道为急性疾病所致, 常见为缺氧缺血性脑病 (Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)、血管因素、脑发育畸形、感染^[1, 8, 10-11], 还有代谢性疾病、遗传因素及未

知情况。出生后 1 周为新生儿癫痫发病高峰, 也有文献指出生后 3 天占比更高^[9]。在生后第 1 天新生儿癫痫发作的病因中, HIE 可达 60%~65%^[12], 反复发作缺血性脑损伤将进一步加重^[9, 13], 以脑卒中为病因则多发生在生后 24~72 h^[14], 但在 Mubeen 等^[15]的研究提出脑卒中新生儿中 12 h 后发作的频率是 HIE 新生儿 5 倍, 在半数卒中患儿临床观察到局灶性发作, 可以结合此两者在早期大概率预测病因为脑卒中。尽管关于具体时间不同研究间存在一定差异, 但总体都是提示我们存在这些高危病因的新生儿应在生命初期有意识对临床表现进行观察, 避免漏诊。脑发育畸形可通过早期头颅核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI) 来识别, 死亡率通常较高。中枢感染性疾病因为炎症的持续存在, 所致的新生儿癫痫持续时间可比缺血或出血性脑损伤更长, 应尽早做腰穿, 并使用可跨血-脑屏障的抗菌药治疗, 单以经验性治疗往往不可取。以急性代谢紊乱为病因, 在发作初期时不易被察觉, 抗癫痫发作药物对这类疾病通常无效, 但在早期识别并纠正异常代谢后除个别 (如低血糖) 外常容易控制癫痫发作, 得到较好预后, 所以此类可治疗的病因不可忽视^[16]。在新生儿癫痫中, 有约 13%~15% 诊断为癫痫^[9, 12, 14], 其病因可能与发育结构异常、遗传性癫痫综合征或代谢性疾病有关。随着分子遗传学研究进一步深入及基因检测在大型医院逐渐普遍, 很多致病基因被发现, 对不明原因的新生儿癫痫提供了更多诊断思路, 还能一定程度上指导治疗和判断预后。

新生儿癫痫综合征有自限性新生儿癫痫 (Self-limited neonatal epilepsy, SeLNE) 及早期婴儿发育性癫痫性脑病 (Early-infantile developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE)。SeLNE 通常发生在生后第 2~7 天, 以局灶性强直或阵挛发作为特征, 与 *KCNQ2*、*KCNQ3* 的突变和缺失相关, *SCN2A* 也有报道, *KCNQ2* 突变与难治性癫痫关系紧密^[12, 17]。通常以卡马西平为首选治疗药物, 在 6 个月内大多发作会停止^[14], 但在后期随访中存在中至重度的发育迟滞^[12]。EIDEE 大多预后较差, 超过一半患者存在致病基因变异, 有 *KCNQ2*、*SCN2A*、*SCN8A*、*CDKL5*、*STXBPI*、*KCNT1*、*UBA5* 等^[2, 17]。

总之, 基因突变引起的新生儿癫痫发病早, 有研究显示 91.3% 在出生后 7 天内发病, 这可提示对不明原因新生儿癫痫且起病日龄小者, 基因检测可提高诊断率^[18]。

2 临床表现

新生儿癫痫的临床表现形式与成人及儿童期不同, 最近的研究提示其均为局灶性发作, 没有全面性发作, 并且电发作也是主要的发作组成^[6, 11, 19]。其原因考虑为新生儿全面性癫痫发作的皮层-皮层下网络发育及髓鞘发育不成熟, 异常放电难以在全脑快速募集和扩散。国际抗癫痫联盟有关于新生儿癫痫的特别小组在 2017 年癫痫分类的基础上, 提出了一个有关于新生儿癫痫的分类。这主要是基于有脑电图确定发作的临床事件, 将电-临床发作分为运动性发作、非运动性发作及序贯发作, 运动性发作包括自动症、阵挛发作、癫痫样痉挛、肌阵挛发作及强直发作, 非运动性发作包括自主神经性发作、行为停止^[6]。但可能由于需要脑电图条件且实际运用有一些问题, 按照此分类进行的报道还不多, 不能否认的是这对新生儿癫痫临床和进行相关研究都有很好的指导价值, 之后的研究中可能会广泛应用。

在此分类的发作类型中, 与 1989 年 Volpe 分类及 2015 年 Mizrahi 等根据临床-脑电图特征和推理病理生理学机制从而的分类, 有值得一提的是序贯发作以及电发作。序贯发作主要描述为多种发作形式出现于同一次发作中, 而不能区分主要特征, 如局部阵挛后癫痫性痉挛, 此需要与游走性局灶性发作鉴别 (与特定癫痫综合征相关)。常见于遗传性疾病, 如自限性新生儿癫痫或 *KCNQ2* 脑病^[6]。新生儿电发作的定义为脑电图有明确开始、

演变和结束, 持续至少 10 s, 没有明显的临床变化。而短暂节律性放电 (Brief rhythmic discharges, BRD) 被认为是非常短暂 (<10 s) 的局灶性或广泛性尖形节律活动, 伴或不伴演变, 与已知正常或良性脑电模式不同, 可被视为发作间期-发作期连续体的一部分^[6]。在新生儿癫痫中电发作率高^[19-21], 约 80% 患儿在病程中至少存在 1 次^[10], 尤其是早产儿更高于足月儿^[4-5, 12]。新生儿电发作常见原因可能因为新生儿期的发育特点导致感觉、认知和情绪发作及失张力发作无法识别, 其次对新生儿的意识和反应性判断难度大, 最后在危重新生儿中因疾病要求可能应用抗惊厥药物或肌松剂, 掩盖部分临床发作表现等。

3 脑电图

上述已提过新生儿癫痫发作表现多样, 电发作常见, 且新生儿的自发性动作也往往难以与新生儿癫痫鉴别, 这就意味着新生儿任意异常行为都可能是潜在的发作, 对早期的识别带来了很大的挑战。而且仅通过人工识别正确率低, Malone 等^[22]的研究是在仅有临床病史和视频记录的情况下, 使 137 名卫生专业人员区分该临床表现是否为临床发作, 最后以脑电图分析的结果加以证实。按既往发作类型分类显示微小发作的正确识别率最低仅 32%, 阵挛性发作正确识别率最高但也仅为 66%。在 Hannah 等^[4]的研究中, 脑电图确诊率在足月儿和早产儿中都分别有 85% 与 87%, 在极早期早产儿中更是有 100%。因此可见脑电图在识别方面有着不可或缺的作用。在 Arnold 等^[20]的研究中临床和脑电图背景特征联合模型, 与仅基于临床或脑电图特征的预测模型相比, 敏感度略低于脑电图预测模型, 但特异度、阴性预测值及阳性预测值都高于两者, 这也可说明有脑电图的辅助能更好地预测癫痫的发生和首次发作的时间。而视频脑电图能同时监测患儿临床表现并可以反复回放, 既能对临床发作形式详细观察, 又可分析该次临床发作时脑电图变化情况, 并且可以供多次反复判读, 则准确度更高, 所以其被作为诊断新生儿癫痫的金标准^[6, 21, 23]。

新生儿癫痫脑电图的异常包含发作期和发作间期。新生儿期癫痫被定义为一种有明确的开始和结束且以突发性的、重复的、不断演变的刻板波形为特征的脑电图事件, 对持续时间未定义, 但要求能体现放电的频率和形态的演变^[6-7, 24]。既往将持续时间限定于 10 s 以上, 但部分 <10 s 的放电也与发作息息相关。如上述的 BRD。除此以外还有

一些癫痫发作持续时间是 <10 s, 例如癫痫样痉挛(持续 0.5 ~ 2 s)和肌阵挛(持续时间 <100 ms)^[6]。实际上新生儿癫痫持续时间达几分钟以上也是少见的, 通常将双侧强直-阵挛 >5 min, 或其他临床发作 >10 min, 或任何 60 min 记录时间内电临床发作总时间 20% 定义为电-临床持续状态^[25]。往往与不良预后紧密相关。据报道在新生儿癫痫中这一类患儿死亡率更高, 可达 26%^[10]。发作期放电的形态可以由 δ 、 θ 、 α 、 β 节律或棘波、尖波组成, 放电多为局灶性, 常见的发作起源与颞叶和 Rolandic 区有关, 额叶很少, 可能与大脑的发育有关, 但对应的潜在病灶也不一定准确^[7, 12, 26]。局灶性棘波或尖波节律常伴有局灶性阵挛发作, 多灶性放电可能与局灶性阵挛、局灶性强直及微小发作有关, 强直和肌阵挛发作则多与爆发-抑制有关^[26-27]。

根据 2017 版《临床脑电图学》可将新生儿期脑电图按异常程度分级为: 轻度、中度及重度异常, 其中脑电图异常类型又可分为背景活动异常、阵发性异常和睡眠结构异常^[7]。根据国内文献报道新生儿癫痫中视频脑电图异常率约为 80% 以上^[1, 28], 大部分为轻、中度异常, 轻、中度异常患儿中大部分为背景活动正常, 中、重度异常大部分背景活动异常且与阵发性异常紧密联系。脑电图异常的分级与长期预后有良好的相关性, 异常程度越重, 后期神经发育不良比例越高^[28-29]。新生儿脑电图背景活动主要反映脑功能状态和脑损伤严重程度, 是判断神经发育预后的最好指标, 过度不连续、电衰减、爆发-抑制等严重背景异常的后遗症发生率大于 90%^[19, 28], 阵发性异常则与脑损伤和癫痫发作有关^[7]。在国内、国外的一些报道也证实了在新生儿癫痫中背景活动异常的患儿后期无论是癫痫还是发育迟缓的发生率都远高于背景活动正常患儿。Fitzgerald 等^[30]报道在对病因为 HIE 且接受低温治疗的新生儿癫痫中, 频繁电发作和中重度异常的脑电图背景活动是后期运动发育异常的独立预测因素。Arnold 等^[20]的研究也表明背景活动异常如: 过度不连续、爆发-抑制等是癫痫发作危险因素。由于这些原因, 对临床可疑新生儿癫痫和脑损伤高危儿倡导予以长时间的视频脑电图监测。

4 影像学检查

新生儿癫痫常用的神经影像学技术有头颅超声 (Cranial ultrasound, CUS) 和头颅 MRI。CUS 的优势在于适用范围更广、更方便、更经济, 可以对所有的新生儿在床旁使用, 且由于 CUS 对脑出血

灵敏, 尤其是个别需要手术干预的脑出血, 所以患儿早期进行 CUS 很有价值^[13]。但 CUS 在大脑损伤的具体识别上有明显局限。而 MRI 虽然应用限制更多, 但其对潜在病因的识别包括脑静脉血栓、部分代谢和脑发育不良方面有不可替代的作用。也有研究表明 MRI 可以提示远期预后, 联合 CUS 与 MRI 是评估潜在病因的理想方式。

前面病因学方面也有提到过部分代谢问题也可引起新生儿癫痫, 此方面核磁共振波谱则可通过非侵入性测量中枢神经系统代谢物水平来提供额外线索。近年二代基因测序技术, 包括医学外显子测序、全外显子测序与全基因组测序, 在临床中运用广泛。针对原因不清的新生儿癫痫, 早期进行基因检查, 或许可以明确病因。

5 治疗

由于长时间和反复的发作会恶化远期预后, 所以对于新生儿癫痫的治疗一直以来都是一个备受关注的话题。现如今对于新生儿癫痫的治疗缺乏有效的药物, 缺乏有效的随机对照试验来支持可用于新生儿期的药物选择。

抗癫痫发作药物苯巴比妥使用历史久, 是目前的一线药物, 有效率约 43%^[8, 12], 其作用机制是增强 γ -氨基丁酸介导的抑制作用, 但可能会加速未成熟大脑中神经元的凋亡^[31], 普遍的不良反应用于过度镇静、认知障碍和情绪低落^[8]。而二线药物还未达成共识, 通常在苯妥英钠、利多卡因、左乙拉西坦或苯二氮卓类药物间有一定差异。其他较新的药物, 如托吡酯、布美他尼等研究报道少, 暂不能提供足够的参考价值。除药物治疗控制发作外, 一些病因方面治疗, 如对 HIE 患者进行低温疗法, 通过影响特定离子通道、酶反应、辅因子或神经递质等对遗传或代谢性疾病进行治疗等也同样重要。

6 小结与展望

综上, 新生儿癫痫病因繁多, 在关注急性疾病相关病因同时, 也不能忽视遗传性疾病。通过头颅超声、头颅核磁共振、核磁共振波谱及基因测序等方式, 可追寻病因。根据新分类将新生儿癫痫分为电发作及电-临床发作, 其中表现均为局灶性为主, 结合视频脑电图能更准确识别, 且通过视频脑电图可对预后有一定预测作用。虽然新生儿癫痫预后相对不佳, 但早期识别、准确寻找病因, 在急性治疗后针对病因个体化治疗能一定程度上改善预后。现目前临床准确识别新生儿癫痫发作及新生

儿期药物选择方面还欠佳,期待有更多关于脑电图与临床表现的研究,从而有效辅助治疗,期待更多关于药物的临床试验为新生儿癫痫患儿带来惊喜。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 吴静,姜毅,侯新琳,等.新生儿惊厥临床及视频脑电图特点分析.中国新生儿科杂志,2015,30(6):418-422.
- 2 马思敏,杨琳,周文浩.新生儿惊厥诊断和治疗进展.中国循证儿科杂志,2015,10(02):126-135.
- 3 杨会阳,束晓梅.新生儿惊厥的遗传代谢性病因而及预后.中华实用儿科临床杂志,2019,(14):1109-1112.
- 4 Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, *et al.* Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol*, 2017, 72: 19-24.
- 5 Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, *et al.* Neonatal seizures: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 2019, 37(52): 7596-7609.
- 6 Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, *et al.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 615-628.
- 7 刘晓燕.临床脑电图学.2版.北京:人民卫生出版社,2017:590-635.
- 8 Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, *et al.* Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs*, 2016, 76(6): 647-661.
- 9 Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, *et al.* Seizures in the neonate: a review of etiologies and outcomes. *Seizure*, 2021, 85: 48-56.
- 10 Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, *et al.* Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr*, 2016, 174: 98-103.e1.
- 11 Kaminiów K, Kozak S, Paprocka J. Neonatal seizures revisited. *Children (Basel)*, 2021, 8(2): 155.
- 12 Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, *et al.* Neonatal seizures-are we there yet? *Neuropediatrics*, 2019, 50(5): 280-293.
- 13 Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(3): 183-190.
- 14 Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal seizures: diagnosis, etiologies, and management. *Semin Neurol*, 2020, 40(2): 246-256.
- 15 Rafay MF, Cortez MA, de Veber GA, *et al.* Predictive value of clinical and EEG features in the diagnosis of stroke and hypoxic ischemic encephalopathy in neonates with seizures. *Stroke*, 2009, 40(7): 2402-2407.
- 16 于灏婷.新生儿惊厥预后相关因素的研究进展.国际儿科学杂志,2020,24(3):197-201.
- 17 郑侠,陈娇阳,黑明燕,等.不明原因新生儿惊厥基因分析的临床研究.中华新生儿科杂志,2020,35(5):346-351.
- 18 Massey SL, Jensen FE, Abend NS. Electroencephalographic monitoring for seizure identification and prognosis in term neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(3): 168-174.
- 19 Sansevere AJ, Kapur K, Peters JM, *et al.* Seizure prediction models in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*, 2019, 36(3): 186-194.
- 20 Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, *et al.* The American Clinical Neurophysiology Society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(6): 611-617.
- 21 Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, *et al.* Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2097-2101.
- 22 Shellhaas RA. Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(3): 149-153.
- 23 Shellhaas RA. Neonatal seizures reach the mainstream: The ILAE classification of seizures in the neonate. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 629-631.
- 24 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 25 Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, *et al.* American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol*, 2021, 38(1): 1-29.
- 26 韩焯,符娜,秦炯.脑电图在新生儿惊厥诊断中的应用.癫痫杂志,2018,4(3):234-237.
- 27 Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, *et al.* Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open*, 2019, 4(1): 10-29.
- 28 陈新,陆亚东,周晓光,等.视频脑电图对新生儿惊厥的诊断价值及预后评估意义.中华新生儿科杂志,2019,34(1):24-28.
- 29 马源培,郝佳,杨志仙,等.新生儿惊厥视频脑电图特点及其与临床表现和预后关系的研究.中华新生儿科杂志,2021,36(1):3-7.
- 30 Fitzgerald MP, Massey SL, Fung FW, *et al.* High electroencephalographic seizure exposure is associated with unfavorable outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seizure*, 2018, 61: 221-226.
- 31 Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, *et al.* Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2020, 145(6): e20193182.

• 病例分析 •

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体病及抗 N-甲基-D-天冬氨酸脑炎重叠综合征一例



严翠华, 杨婷婷, 刘学伍

山东大学齐鲁医院 神经内科(济南 250012)

抗 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体脑炎是一种由靶向 NMDA 受体 GluN1 亚基的抗体引起的自身免疫性脑炎。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(Myelin Oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体障碍是一种具有特殊临床和病理特征的神经免疫性疾病。一些罕见的重叠抗 NMDA 受体脑炎和 MOG 抗体相关疾病病例已有报道,表现出复杂的临床症状,使疾病更难以识别。抗 NMDAR 脑炎及 MOG 抗体相关疾病在同一患者体内同时或先后出现在临床中先后报导,学者们将这类疾病统称为 MOG 抗体病及抗 NMDAR 脑炎重叠综合征(MNOS)。本文结合既往文献进行复习并分析,以提高对该病的认识。

病例资料 患者 女, 35 岁。因“头痛伴发作性意识丧失、视物不清 4 个月余”于 2022 年 7 月 11 日入山东大学齐鲁医院诊治。既往 4 年前病毒性脑炎病史。2022 年 3 月患者劳累后出现头痛、头晕、视物模糊伴全身抽搐,口吐白沫,意识丧失,持续约 1 min 缓解,发作间歇期有视物模糊,次日患者左侧肢体出现持续性抽搐约 1 h,意识欠清,就诊于当地医院。查体:神志清,精神欠佳,无明显阳性体征。外院检验结果:TORCH:风疹病毒 IgG 抗体(+),巨细胞病毒 IgG 抗体(+),单纯疱疹病毒 IgG 抗体(+);余血常规、尿常规、风湿系列、类风湿系列、免疫球蛋白、蛋白电泳、传染病全套、肝、肾功、血生化、心梗三项、甲状腺功能、凝血系列均未见异常。2022 年 2 月 14 日外院完善颅脑磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)示:脑内多发异常信号(图 1a、1b),符合病毒性脑炎 MRI 表现。颅脑磁共振血管成像、磁共振静脉

造影、磁共振灌注成像技术检查,均无异常。完善腰椎穿刺结果回示:脑脊液压力、脑脊液常规、细胞学无异常。脑脊液生化:氯 125.2 mmol/L,腺苷脱氨酶 0.70 U/L。送检脑脊液自身免疫性脑炎抗体结果为:抗 NMDAR 受体抗体 1:1 阳性(图 1c),血清和脑脊液中与自身免疫性脑炎相关和肿瘤伴随症候群相关的其他抗体均为阴性。线粒体脑肌病基因监测结果为阴性;脑电图检查示异常脑电图,肌电图未见异常;胸部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)示:双肺小结节。考虑诊断为:①症状性癫痫;②自身免疫性脑炎待排。予左乙拉西坦口服出院,出院后患者仍有头晕、视物不清的症状。

诊疗与查体 2022 年 3 月-7 月患者因“头晕、视物不清”于我院门诊先后就诊 5 次,2022 年 3 月 9 日我院门诊复查显示:脑脊液压力、脑脊液常规、生化、细胞学无异常,脑脊液抗 NMDAR 抗体阴性,余与自身免疫性脑炎相关抗体阴性,脑电图示异常脑电图,右侧后头部轻度异常,慢波表现,可见德尔塔刷(图 2a),血清 MOG 抗体 1:32 阳性(图 2b),2022 年 6 月 24 日复查血清 MOG 抗体 1:100 阳性(图 2c),诊断:脑炎待排。并于 2022 年 7 月 11 日为进一步明确诊断,将患者收住院,入院查体:神志清,精神差,言语流利,近记忆力、计算力减退,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,远、近视力粗测可,双侧口角对称,伸舌居中。四肢肌张力正常,四肢肌力 5 级,深浅感觉正常,四肢腱反射(++),病理征(-),脑膜刺激征阴性。入院后复查脑脊液,示脑脊液压力 110 mmH₂O、白细胞计数 $1 \times 10^6/L$ 。单核及多核细胞百分比未测出,乳酸定量 2.5 mmol/L (1.2 ~ 2.1 mmol/L),脑脊液常规、生化无明显异常,EB 病毒核酸、单疱病毒 I 型核酸和结核分支杆菌监测均为阴性。复查血清和

DOI: 10.7507/2096-0247.202212004

基金项目:国家自然科学基金(81873786)

通信作者:刘学伍, Email: snlxw1966@163.com



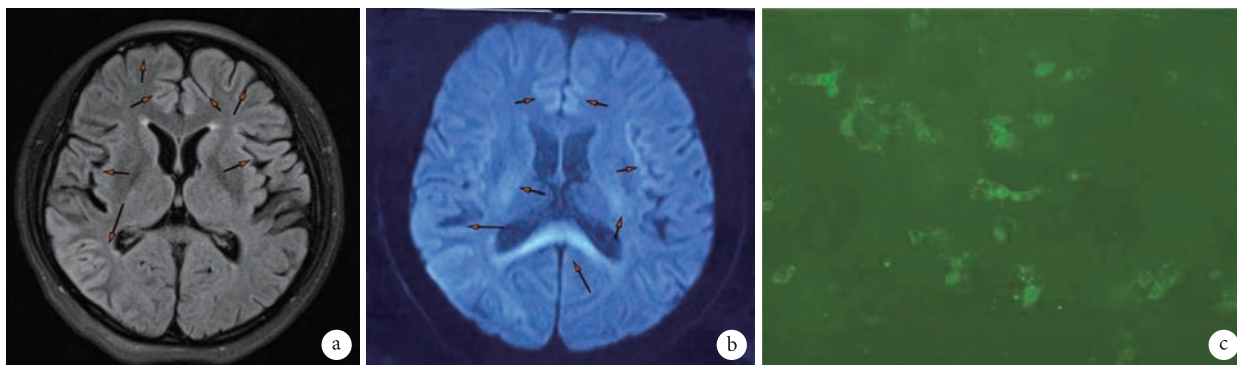


图1 颅脑影像和脑脊液抗体检测

a, b. 可见右侧颞枕叶部分脑回、胼胝体压部肿胀, T2-FLAIR 呈高信号, 胼胝体 DWI 呈略高信号; c. 脑脊液抗 NMDAR 抗体 1:1 阳性

脑脊液自身免疫性脑炎抗体结果阴性, 血清及脑脊液小脑炎抗体阴性; 视力检查无异常, 视野检查示左右眼均有周边视野向心性缩小, 完善视觉诱发电位结果为潜伏期延长, 双侧视觉传导通路异常(提示), 支持视神经脱髓鞘改变, 神经心理学检查: MMSE 24 分 (>27 分正常, 定向力-1, 计算力-4), MOCA 14 分 (>26 分正常, 视空间-4, 注意力-4, 延迟回忆-5, 语言-2), HAMA 12 分 (<7 分正常), HAMD 6 分 (<7 分正常), 提示存在认知减退并轻度焦虑。复查颅脑 MRI 结果示胼胝体部异常信号消失, 脑内多发异常信号, 考虑炎症脱髓鞘病变治疗后改变(图 2d、2e)。

患者于我院门诊就诊期间给予地塞米松 10 mg 静脉滴注, 1 周后改为泼尼松 30 mg/d 口服, 住院期间给予泼尼松 40 mg/d 口服, 患者病情控制稳定出院。随访患者, 出院后泼尼松减量为 30 mg/d, 维持至今, 病情控制良好, 定期门诊复诊, 未再出现癫痫发作。综合病情发展史, 患者发病时出现头痛, 反复癫痫发作, 结合影像学以及血清 MOG 抗体阳性, 脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性, 应用激素治疗有效, 最终诊断为 MNOS。

讨论 MOG 是一种糖蛋白, 表达于中枢神经系统髓鞘最外层的少突胶质细胞表面, 在髓鞘的形成、维持和分解过程中发挥作用。NMDA 受体(NMDAR)是配体门控阳离子通道, 在突触传递和可塑性中起关键作用, 当神经元表面抗体攻击 NMDAR 的 GluN1 亚单位时, 引起抗 NMDAR 脑炎。本例患者以头痛、癫痫发作、认知减退为首发症状, 脑脊液 NMDAR 抗体检测阳性, 影像学提示大脑皮质多发异常信号, 可诊断为抗 NMDAR 受体脑炎; 血清 MOG 抗体检测阳性, 颅脑磁共振检查多发脱髓鞘改变, 激素治疗敏感, 双眼视野均有向心性缩小改变, 双侧视觉传导通路异常, 提示脱髓鞘改变可

能; 线粒体脑肌病基因筛查阴性, 完善胸部 CT 检查无明显异常, 结合患者自身病情, 考虑副肿瘤综合征可能性不大, MOG 抗体病诊断成立。

既往的临床认识中这两种抗体的致病机制曾经被认为是完全不同的, 抗 NMDAR 抗体和 MOG 抗体双重阳性也在临床上非常罕见, 在临床的抗 NMDAR 脑炎或 MOG 抗体病患者中, 双抗体阳性的发生率不足 10%^[1,2]。两种抗体同时出现的机制目前尚不明确, 中枢神经系统病毒感染和肿瘤可能是潜在的诱发因素^[3]。既往的临床研究中也显示与单一 NMDAR 抗体阳性患者相比, MOG 抗体和 NMDAR 抗体双阳性患者患病前感染的比例更高^[4]。本例患者既往有病毒性脑炎病史, 也支持了这一说法。此外既往的报道显示该病在儿童中发病较成人群体中较为多见, 儿童群体中以年长儿更为多见, 女性发病所占比例较高^[3]。临床上该病兼有抗 NMDAR 脑炎和 MOG 抗体病的症状, 在急性发作期患者以抽搐、精神行为异常为常见症状。患者可出现典型 NMDAR 脑炎的症状^[5-6], 如精神行为异常、癫痫发作、近事记忆力下降、发热、言语障碍、运动障碍、意识水平下降和自主神经功能障碍等; 也可表现为 MOG 抗体病的症状, 如头痛、呕吐、发热、视神经炎、共济失调和肌张力障碍等; 或两种典型的临床表现并存。但是, 与典型的抗 NMDAR 脑炎相比, MNOS 患者脑炎的临床表现较轻, 同时患者还会有视力丧失、行走不稳、头晕等 MOG 抗体病的临床表现^[4]。患者颅内受累部位广泛, 幕上和幕下均可累及, 本例患者累及了额叶皮层, 颞枕交界皮层, 岛叶皮层以及胼胝体压部、基底节区白质和半卵圆中心白质等部位(图 1a、1b, 图 2d、2e)。在治疗方面, 无论抗 NMDAR 脑炎还是 MOG 抗体病, 急性期激素治疗均为一线治疗方案, 即静脉注射糖皮质激素或口服泼尼松和免疫球蛋白或血浆

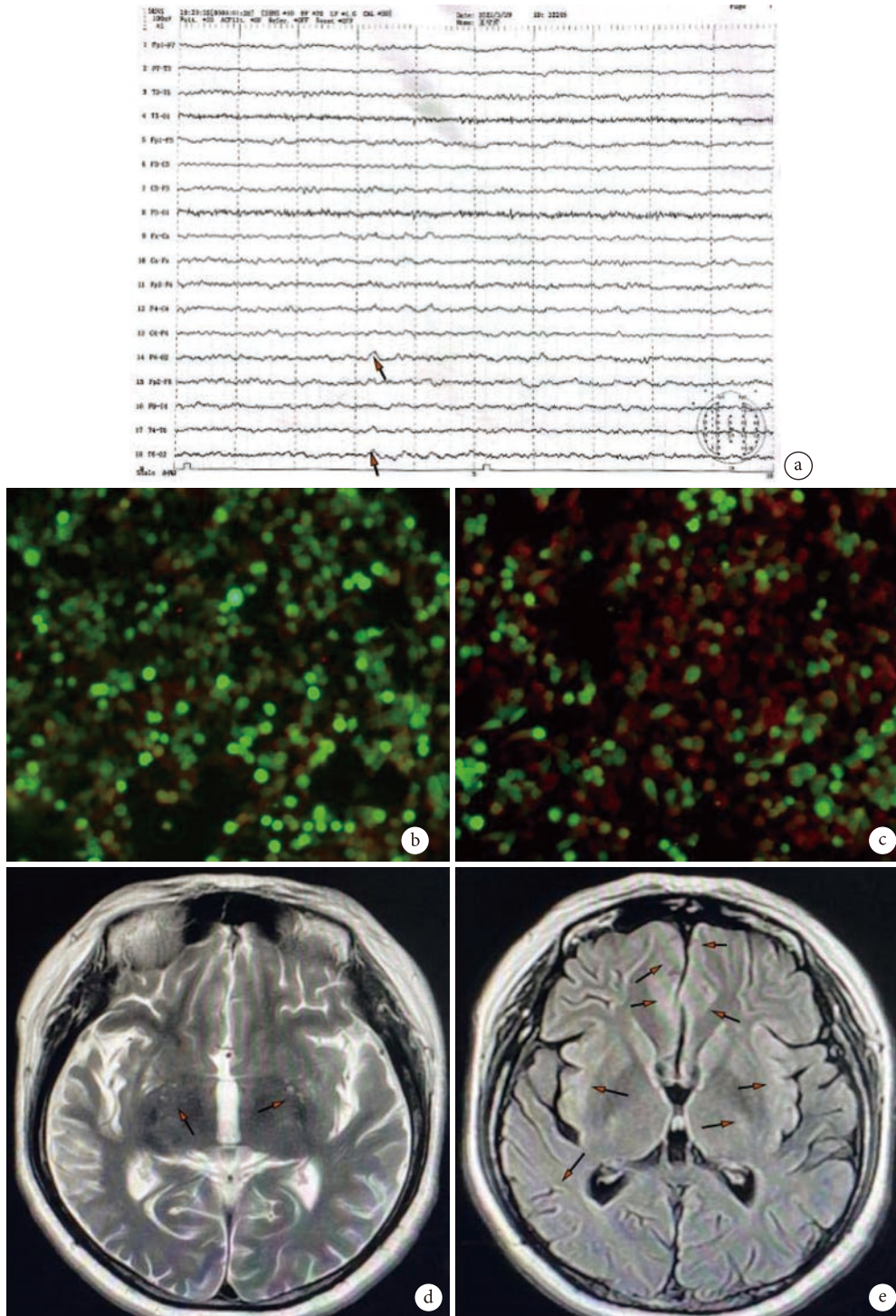


图2 脑电图、血清检测和颅脑影像

a. 脑电图示右侧后头部轻度异常，慢波表现，可见德尔塔刷；b. 血清 MOG 抗体检测示 1：32 阳性；c. 患者复查脱髓鞘抗体，结果示血清 MOG 抗体 1：100 阳性；d. 脑白质见数个点状 T2WI 高信号；e. 双侧颞叶皮质及皮层下区、左侧额下回皮层下、双侧岛叶皮层下区、双侧中央前回皮层下见 FLAIR 高信号

置换。临床上也证实了大多数患者在接受免疫治疗治疗后病情改善，但是对激素治疗的疗程，目前尚未积累足够经验达成共识。此外，该病的复发率较高，一项研究显示，该病 1 年内有 72.2% 复发，复发后的免疫治疗仍然有效，鲜少有死亡的报导^[7]。在缓解期未发现明显的神经功能障碍。早期识别

该病，启动治疗，有助于患者急性期控制病情，减轻发病带来的神经损伤。若使用两种或以上一线免疫治疗药物后病情无明显好转则继续进行二线治疗，包括利妥昔单抗、环磷酰胺或吗替麦考酚酯等^[1,8]，但目前对于二线治疗的临床疗效还有待未来进行更多的临床观察和评估^[2,9]。

该病在临床易误诊为中枢神经系统感染。在本例中患者有头痛的表现,给予抗病毒治疗后病情未能控制,脑脊液检查亦不支持感染性脑炎的诊断,排除病毒性脑炎可能。尤其对学前期或青春儿童出现出现可疑颅内感染疾病,在抗感染治疗效果不理想并出现其他神经系统症状时,需警惕自身免疫性脑炎和脱髓鞘疾病可能^[1,3,10-11]。

由于拥有抗 NMDAR 抗体和 MOG 抗体两类抗体,所以临床上需要与单独拥有其中一种抗体疾病相鉴别。与单纯的 MOG 抗体病相比, MNOS 患者会有脑炎的症状,而 MOG 抗体病偏向于拥有脱髓鞘疾病的属性,如视神经炎。与抗 NMDAR 脑炎相比,两者在症状涉及的广泛性上没有显著差异,在症状的严重程度可能略有差异:MNOS 患者脑炎的病情更轻一些,较少出现意识障碍、深昏迷等表现。在影像学上, MNOS 比 MOG 抗体病更加容易侵犯到软脑膜,进而侵犯到大脑皮质;而与抗 NMDAR 脑炎相比, MNOS 更容易破坏皮层下区域,如基底节、脑干和脊髓^[2,8]。

综上,在临床工作中当患者 NMDAR 抗体脑炎患者或 MOG 相关脑脊髓炎患者出现非典型临床症状时,需要引临床医生的警惕并且评估血清学双抗体引发疾病的可能性,选择适当的抗体进行检测,以便尽早地判断患者病情,给予合适的评估和治疗^[12]。此外,对已有的 MNOS 病例报告统计发现, MNOS 的复发率接近于 MOG 抗体病^[6],猜测 MOG 抗体在也许在 MNOS 的复发中起重要作用。因此,对于已经诊断为 MNOS 的患者,随访过程中定期监测血清 MOG 抗体是有重要意义的。

MNOS 发病机制和治疗尚不完善,未来需要进一步展开多中心临床研究来丰富此病的临床表型和治疗经验,也需要展开基础研究探索该病的发病

机制,希望本文能为未来制定 MNOS 的诊断和治疗的专家指南和共识提供一定帮助。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Ding J, Li X, Tian Z. Clinical features of coexisting anti-NMDAR and MOG antibody-associated encephalitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*, 2021, 12: 711376.
- 2 Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-851.
- 3 巩帅, 张炜华, 任海涛, 等. 儿童 MOG 抗体病与抗 NMDAR 脑炎重叠综合征临床观察. *中华儿科杂志*, 2020, 58: 581-585.
- 4 Zhou J, Lu X, Zhang Y, *et al.* Follow-up study on Chinese children with relapsing MOG-IgG-associated central nervous system demyelination. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 28: 112-116.
- 5 Titulaer M J, Höftberger R, Iizuka T, *et al.* Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 411-428.
- 6 Ren Y, Chen X, He Q, *et al.* Co-occurrence of Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein inflammatory demyelinating diseases: a clinical phenomenon to be taken seriously. *Front Neurol*, 2019, 10: 1271.
- 7 Wang M, Tan J, Zhou Z, *et al.* Relapsing MOG-IgG-associated diseases coexisting with anti-NMDAR encephalitis: a case report and literature review. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(3): 82.
- 8 Dalmau J, Gleichman A J, Hughes E G, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- 9 Sinani A A, Maawali S A, Alshekaili J, *et al.* Overlapping demyelinating syndrome (Neuromyelitis optica spectrum disorders NMOSD with anti-NMDA receptor encephalitis): a case report. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 42: 102153.
- 10 应勤来, 沈敏慧, 朱雯, 等. MOGAD 合并抗 NMDAR 脑炎 1 例及文献复习. *温州医科大学学报*, 2022, 20(1): 498-501.
- 11 Nishida H, Kohyama K, Kumada S, *et al.* Evaluation of the diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis in Japanese children. *Neurology*, 2021, 96(16): e2070-e2077.
- 12 刘康, 孙素真, 王薇, 等. 抗 NMDAR 脑炎合并 MOG 抗体阳性一例. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 13(6): 414-415.

• 案例分析 •

成人临床下节律性放电二例并文献复习



马旭慧¹, 杨晓平², 王慧芬², 孙美珍², 杜晓萍²

1. 山西省长治市第二人民医院 神经内科(长治 046000)

2. 山西医科大学第一医院 神经内科(太原 030001)

成人临床下节律性放电(Subclinical rhythmic electrographic discharge of adults, SREDA)是一种非常罕见的良性变异性脑波图形,最初由Naquet等^[1]描述,表现为5~7 Hz的尖形或正弦样 θ 节律,分布广泛,在顶、颞区最突出,常为双侧性,但可不对称出现,持续数秒至数分钟,一般为20~80 s,可突发突止,也可逐渐出现逐渐消失。SREDA罕见,意义未明。本文描述了2例出现SREDA的患者,例1为24岁女性癫痫患者,规律服用两种抗癫痫发作药物,随访2年无发作,但复查脑电图时可见到双侧额极、额、中央、颞区节律性尖波持续发放,3~4次/s,持续10+min,同步查体患者定向力、记忆力、注意力正常,能执行指令。例2为69岁女性患者,诊断为帕金森综合征,1 h视频脑电图记录到5次双侧顶、枕、颞区为主的尖形节律,每次持续约40 s,同步查体未见癫痫样发作。以上两例患者的脑电发放形式均为SREDA,借此,对SREDA的发生、可能机制及可发生于不同神经系统疾病的特点再次进行了回顾与总结,以期提高大家对这种良性脑电图现象的认识。

病例资料 例1 女,24岁。因“发作性肢体抽搐6年”入院。16岁发病,发作类型包括强直阵挛发作和失神发作。家族史阳性,表妹有癫痫病史。该患者22岁时脑电图检查提示: α 背景,广泛性痫性放电。头颅核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查未见异常。神经系统查体未见阳性体征,诊断为特发性全面性癫痫,给予口服丙戊酸镁0.6 g/d,拉莫三嗪100 mg/d。随访2年患者无癫痫发作。24岁时复查脑电图,可见双侧额极、额、中央、颞区尖波节律持续发放(图1),持续10+min。同步查体患者定向力、记忆力、注意力正常,能执行指令。

例2 女,69岁。因“出汗多2年,头部及四

肢震颤7个月,言语不利1个月”入院,诊断为帕金森综合征。神经系统查体:神志清楚,言语含糊,面部表情减少,应答切题、理解力、定向力及记忆力尚可,计算力差,颅神经(-)。四肢肌力5级、肌张力增高,双上肢腱反射(+++),双下肢反射(++),右侧巴氏征(+),左侧巴氏征未引出。双侧指鼻试验欠稳,双侧对指、握拳及原地脚踏试验缓慢。双上肢姿势性、动作性、静止性震颤,前屈前倾姿势,行走缓慢,步幅小,双侧上肢行走无摆臂,不能走直线。闭目难立征(+),后拉试验(+)。面部及躯干泌汗增多。头颅核磁:多发腔隙性脑梗死,脑白质疏松,老年性脑萎缩,双侧颞叶著。肌电图:四肢周围神经损害(感觉纤维)。直立倾斜试验:直立性低血压,自主神经功能受损。1 h视频脑电图共记录到5次临床下节律性放电(图2),清醒闭目中双侧顶、枕、颞区为主的节律性尖波节律发放,每次持续约40 s,右侧著,同期视频脑电图未见临床发作性事件。该患者临床无癫痫发作,否认癫痫家族史,仅临床规律口服抗帕金森药物,未予抗癫痫发作药物。

讨论 SREDA最早在1861年由Naquet等^[1]报道,直到1981年Westmoreland和Klass给出了定义^[2],典型的SREDA为“一种不寻常的瞬态脑电图模式,由 θ 到 δ 频率范围内的重复双侧尖锐轮廓波形组成,具体为5~7 Hz的尖形或正弦样 θ 节律,分布广泛,在顶、颞区最突出,常为双侧性,持续数秒至数分钟,一般为20~80 s,可突发突止,也可逐渐出现逐渐消失。同时,与任何主观症状、异常运动有关,带切迹的 δ 频带、额叶定位、病灶分布局限、或锯齿状波形的持续发放或在睡眠中出现^[3],则考虑为不典型SREDA。与真正的发作期脑电图相比,SREDA通常在频率、分布和波形上没有很大的变化。其平均持续时间通常为40~80 s,但也可能短于10 s或者长达30 min^[4]。目前对SREDA的特征仍然知之甚少,放电多数场合为突然结束,这种放电虽类似癫痫发作,但放电过程不伴临床症



图1 例1患者视频脑电图

清醒闭目状态下可见双侧额极、额、中央、颞区 3~4 Hz 尖波节律发放，左侧略优势，持续约 10+min

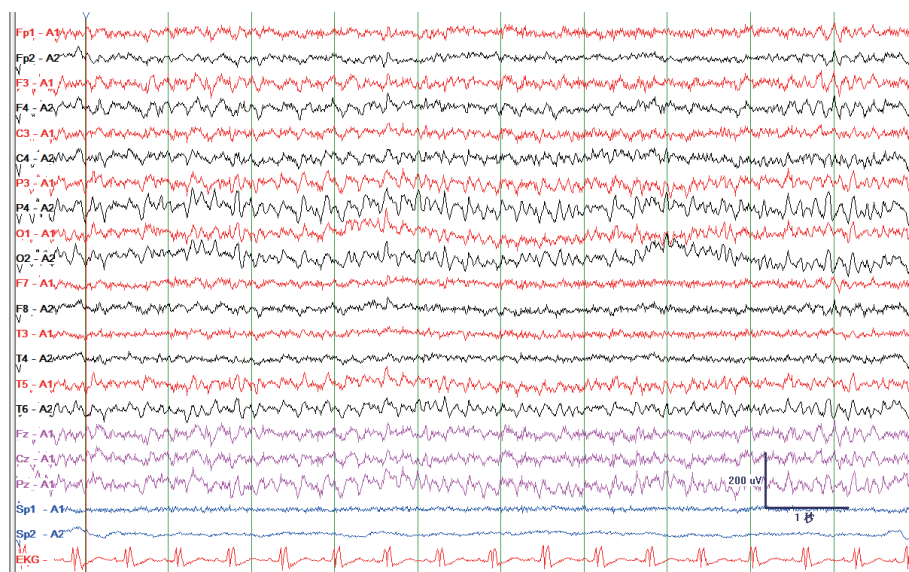


图2 例2患者视频脑电图

清醒闭目状态下，双侧顶、枕、颞区 4~5 Hz, 10~40 uV 尖形 θ 节律发放，右侧略著，持续约 40 s，考虑为成年人临床下节律性放电 (SREDA)

状，是一种正常变异，容易误诊。既往认为出现频度约为 0.04%，多见于高龄者，但其临床意义仍不清楚，可在一次脑电图记录或一名患者的连续脑电图中重复出现数次。近年来 SREDA 在儿童中也有报道^[5-6]，Dash 等^[5]描述了 1 例 5 岁患者，既往有高热惊厥病史，全身强直阵挛性发作，发作间期出现颞顶区亚临床节律性放电。该报道打破了 SREDA 仅在成人中出现的既往认识，研究表明它很难与任何

特定的条件联系起来。本文病例 1 为特发性全面性癫痫患者，其规律治疗无发作后 2 年复查脑电图，记录到 2 次不伴随任何症状的 SREDA。例 2 诊断为帕金森综合征，在 1 h 的视频脑电监测中记录到 5 次 SREDA，表现为以单发高波幅单向尖波或慢波开始，1 至数秒钟后出现频率渐增至 4~5 Hz 的节律性正弦样波形，持续时间为 40~80 s，这与 1981 年 Westmoreland 和 Klass 描述的典型

SREDA 的特点一致。随后的研究扩大了 SREDA 发生的分布范围,包括额叶的分布或睡眠中的发生^[7]。正如本文例 1 患者,脑电图表现为分布于额极、额中央为主的尖波节律,符合非典型 SREDA 的特点。根据 Wennberg 等^[8-9]的报道,不典型 SREDA 可出现在夜间睡眠及白天清醒中。然而,在文献中,只有少数关于睡眠中发生 SREDA 的报道,因睡眠状态中患者本人无法描述症状与不适感觉^[4,10-11],故睡眠中的 SREDA 发放本身的鉴别、判读成为一个难题,尤其是 SREDA 需要与癫痫患者特别是特发性全身性癫痫及额叶癫痫睡眠中出现的亚临床痫样放电相鉴别。在今后的工作研究中,应该进一步着眼于睡眠中 SREDA 的判读和分析。

SREDA 可见于多种神经系统疾病,如晕厥、短暂性一过性遗忘症、颞叶癫痫、特发性全面性癫痫、偏头痛、短暂性脑缺血发作。曾有报道称,一名左侧大脑中动脉卒中患者出现 SREDA,对侧半球右侧中央区出现 SREDA 节律^[12]。SREDA 的病理生理学仍不十分清楚。1992 年 Thomas 等^[13]通过单光子发射计算机断层扫描研究假设,这种电生理模式的机制可能与潜在的慢性大脑缺氧或缺血有关。这就是为什么这种脑电图模式在老年人中更常见的原因。Zumsteg 等^[14]运用低分辨率脑磁断层扫描术 (Low-resolution brain electromagnetic tomography, LORETA) 研究过度通气引起颅内血管收缩对典型 SREDA 发放的影响,认为其对过度通气较敏感,且发放源于大脑后部,尤其是单光子发射计算机断层成像术 (Single-photon emission computed tomography, SPECT) 分析发现 SREDA 发放患者大脑颞枕部血供有一定程度的缺血、缺氧,以上均进一步得出了其与血管病、大脑一过性、慢性血供紊乱有一定关系。但其也曾在晕厥、短暂性全面性失忆、全面性强直阵挛等病例中被报告,我们认为它可能与血管起源无关。对于 SREDA 的存在,本文报道病例不能证实也不能排除缺血和缺氧在 SREDA 中的作用,尽管其在结构异常的半球上的缺失似乎确实表明它的产生至少需要一些阈值水平的皮质功能。本文所报道 2 例患者经随访均无明显癫痫发作,深度分析其临床特征及脑电图结果,我们认为 SREDA 通常发生在一定程度的脑功能紊乱患者中,经过一定时间的随访、临床预后相对较好。另外, SREDA 放电过程中背景 α 节律不消失、发作结束后立即出现基本节律,与癫痫大发作结束后短暂脑电图平坦化有明显不同,故 SREDA 与脑电图痫样放电造成临床肢体抽动发作

有明显区别,尚不可认为是癫痫发作脑电图。我们通常不对健康和无症状的人进行脑电图检查, SREDA 的所有可能的临床关联可能只是偶然的关联^[7]。虽然 Carson 等^[15]报道 SREDA 能够被劳拉西泮这一抗癫痫发作药物所抑制,但截至目前均认为其是与癫痫发作无关的良性脑电图放电现象,故我们认为 SREDA 的机制仍不清楚,未来可能需要提高脑电图的人群检测率来进一步研究。

综上,区分 SREDA 和发作性事件脑电图对减少癫痫的误诊非常重要,尤其是在非癫痫发作性事件中,如发现此类脑电图现象需高度警惕。同时,我们需要延长随访时间并搜集更多的病例,并深入了解其产生机制,避免误诊,甚至患者长期服用抗癫痫发作药物,为患者的临床做出合理的指导。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Naquet R, Louard C, Rhodes J, *et al.* A propos de certaines décharges paroxystiques du Carrefour temporo-parieto-occipital. Leur activation par l'hypoxie. *Rev Neural(Paris)*, 1961, 105(2): 203-207.
- 2 Westmoreland BF, Klass DW. A distinctive rhythmic EEG discharge of adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1981, 51(1): 186-191.
- 3 Gil L, Moosa A, Gupta A, *et al.* Atypical SREDA during wakefulness, NREM and REM sleep in a young teenager: a diagnostic challenge. *Clin EEG Neurosci*, 2019, 50(1): 1-4.
- 4 Westmoreland BF, Klass DW. Unusual variants of subclinical rhythmic electrographic discharge of adults (SREDA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 102(1): 1-4.
- 5 Dash GK, Sundaran S, Radhakrishnan A, *et al.* Subclinical rhythmic EEG discharge of adults: "SREDA in a child" . *Seizure*, 2013, 22: 246-248.
- 6 Goeden M, Bansal L. Subclinical rhythmic EEG discharge of adult (SREDA) in a child with generalized epilepsy and literature review of SREDA in children. *J Clin Neurophysiol*, 2018, 35: 270-272.
- 7 Gil L, Moosa A, Gupta A. Atypical SREDA during wakefulness, NREM and REM sleep in a young teenager: a diagnostic challenge. *Clin EEG Neurosci*, 2019, 50(2): 296-299.
- 8 Carson RP, Abou-Khalil BW. Reply to "Atypical SREDA in sleep" . *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(2): 426.
- 9 Wennberg R. Atypical SREDA in sleep. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(2): 425-426.
- 10 Brigo F, Manganotti P, Fiaschi A, *et al.* Coexistence of two distinct benign EEG variants in the same subject. *Epileptic Disord*, 2011, 13(4): 441-445.
- 11 Fleming WE, Avidan A, Malow BA. Subclinical rhythmic electrographic discharge of adults (SREDA) in REM sleep. *Sleep Med*, 2004, 5(1): 77-81.
- 12 Campbell ZM, Kaplan PW, Edwards J C. Unilateral SREDA in a patient with stroke. *Clin EEG Neurosci*, 2017, 48: 72-74.
- 13 Thomas P, Migneco O, Darcourt J, *et al.* Single photon emission

- computed tomography study of subclinical rhythmic electrographic discharge in adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992, 83: 223-227.
- 14 Zumsteg D, Andrade DM, Del Campo JM, et al. Parietal lobe source localization and sensitivity to hyperventilation in a patient with subclinical rhythmic electrographic discharges of adults (SREDA). *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(10): 2257-2263.
- 15 Carson RP, Abou-Khalil BW. Density spectral array analysis of SREDA during EEG-video monitoring. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(6): 1096-1099.

• 案例分析 •

NBEA 基因变异致发育性癫痫性脑病一例

刘文¹, 张勇¹, 胡湘蜀¹, 肖丹夏², 段婧³, 张文强⁴

1. 暨南大学医学部广东省第二人民医院 神经外科 (广州 510317)

2. 暨南大学医学部广东省第二人民医院 儿科 (广州 510317)

3. 深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518034)

4. 深圳市第二人民医院 神经外科 (深圳 518025)

NBEA 基因与囊泡运输、突触结构功能有关, 它的变异已证实与自闭症相关^[1-5]。最新研究发现 NBEA 是一种罕见神经发育障碍, 是早期出现癫痫的神经发育疾病病因^[1-3]。癫痫发作类型可以是全面发作或局灶发作, 其中肌阵挛或肌阵挛无张力性癫痫最常见^[3-5]。本文报道一例男性患儿表现为多种形式的全部性(强直发作、痉挛发作、肌阵挛)和局灶性运动发作, 多种抗发作药物联用, 效果欠佳, 家系全基因组测序发现患者 NBEA 基因存在 1 个新发致病杂合变异, 具体诊疗过程报道如下, 以期对相关疾病的临床诊疗提供一定参考。

病例资料 患儿 男, 2 岁 4 月龄。因“发作性肢体抽搐、点头 2 个月余”于 2022-1-5 入住我院神经外科。患儿 33+3 周早产出生, 生后有缺氧史, 住院保温箱 10 余天。6 月龄时会坐, 1 岁 2 月龄会走路, 一直无言语发育。哥哥及父母无类似家族史。2021-10-16 患者感冒、咳嗽后, 出现首次癫痫发作, 表现为: 睡眠中醒来出现呼吸困难, 双手握拳僵硬, 双下肢屈曲, 持续 3 min 缓解。于医院就诊, 当天共发作 3 次, 住院 7 天, 给予镇静药物治疗后好转出院; 2021-10-25 患者无诱因再次出现右侧肢体/左侧肢体抽搐, 持续 3~5 min 缓解, 发作频率: 1~2 次/月。2021 年 11 月开始出现多种发作形式: ① 点头, 偶伴有跌倒, 此种发作病初少, 每天数次发作; ② 肢体/全身快速抖动, 1~2 s, 每天均有发作; ③ 发呆, 呼之不应, 动作停止, 持续数秒钟发作, 3~4 次/周。结合神经发育障碍, 难治性癫痫及基因结果, 目前诊断为发育性癫痫性脑病, 多种发作类型, 共患病神经发育障碍。

治疗经过 起病后服用丙戊酸治疗, 后调整药奥卡西平、唑尼沙胺、氯硝西洋, 症状未缓解。发作频率仍频繁, 来我院就诊, 予以维生素 B6 治疗,

发作无明显改善。在行颅脑磁共振成像检查前予以水合氯醛 7 mL, 此后两天发作频率明显减少。患儿住院期间使用丙戊酸 4 mL, 每日两次; 氯硝西洋 0.75 mg/d (0.5 mg/片), 每日两次 (Weight=14 kg), 发作仍频繁。生酮饮食治疗, 局灶性运动发作明显减少, 但因无法耐受, 1 个月后停用。同时使用左乙拉西坦糖浆[最大量 33.33 mg/(kg·d)], 随访 2 个月, 局灶性运动发作最长无发作间隔 10 天, 失神、痉挛、肌阵挛每日发作次数减少 50% 以上。患儿独立行走能力进步, 但语言表达仍无改善。随访第 5 个月, 失神、痉挛、肌阵挛每日发作次数减少 90% 以上, 语言、独立行走较前均进步; 随访第 7 个月患儿肌阵挛发作仍有, 以晨醒前为主, 表现为: ① 双眼左视, 左侧肢体反复抖动; ② 双眼右视, 右侧口角抽搐。最多频率 7 次/d, 无失神发作。2022-8-16 再次入院复查调整药物: 丙戊酸口服液 4 mL, 每日两次; 氯硝安定 0.75 mg, 每日两次; 左乙拉西坦早 2.5 mL、晚 2.0 mL。2022-8-17 启动中链甘油三酯 (Medium chain triglycerides, MCT) 粉生酮治疗, MCT 粉无不适, 逐渐加至 25 g/d, 发作频率较复查前稍减少。

辅助检查 头皮脑电图 (Electroencephalography, EEG) 结果: 2022-1 24 h 视频脑电图 (Video-EEG, VEEG) 示: ① 背景活动: 清醒期: 后头部节律缺失, 调节、调幅不佳; 睡眠期: 睡眠分期不能分辨, 双侧导联顶尖波、纺锤波形成缺失; ② 发作: 临床下脑电图发作: 睡眠期可见 1 次阵发性广泛性 2 Hz 棘慢波节律。临床发作, 频繁: ① 肌阵挛发作 (睡眠、清醒均有): 游走性肌阵挛 (左侧/右侧/双侧上肢/头部短阵抖动), 发作期脑电图 EEG 示: 锁时广泛性多棘慢波; ② 痉挛发作 (清醒): 痉挛 (中轴肌、左侧/右侧/双侧上肢近端), EEG 示: 广泛性高波幅棘波、慢波节律; ③ 强直发作 (睡眠、清醒均有): 双上肢颈肩部强直, EEG 示: 广泛性电压压低; ④ 局灶性发作: 1) 运

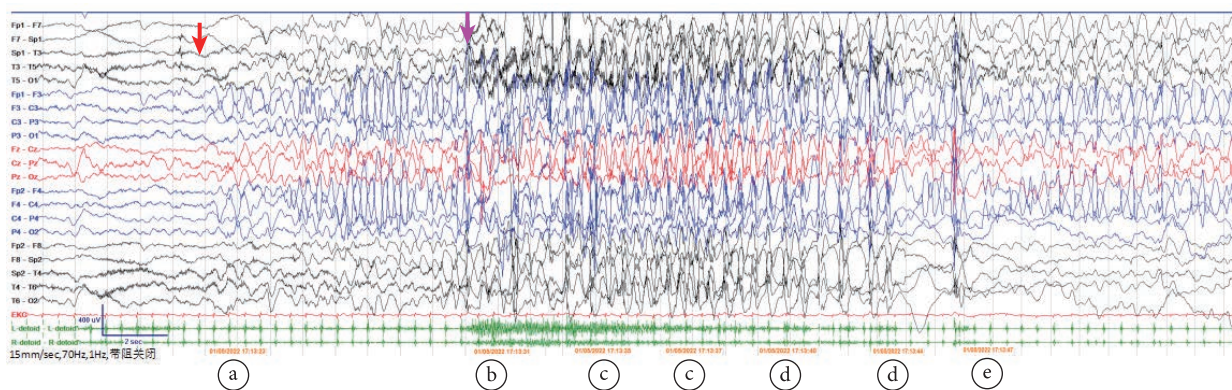


图1 患者局灶运动发作时头皮脑电图

红色箭头为脑电发作起始，双侧前额可见 2~3 Hz delta 活动，节律逐渐增快由中线向外侧裂逐渐扩散，致全导棘慢波节律。第 2 箭头为临床发作起始。临床发作表现：双侧非对称性强直（左上肢著）→左侧偏斜（c）→左上肢强直阵挛（c）→左侧面肌强直（口角，眼睑，d）→左侧面肌强直阵挛（d）→发作后左上肢瘫痪（e）

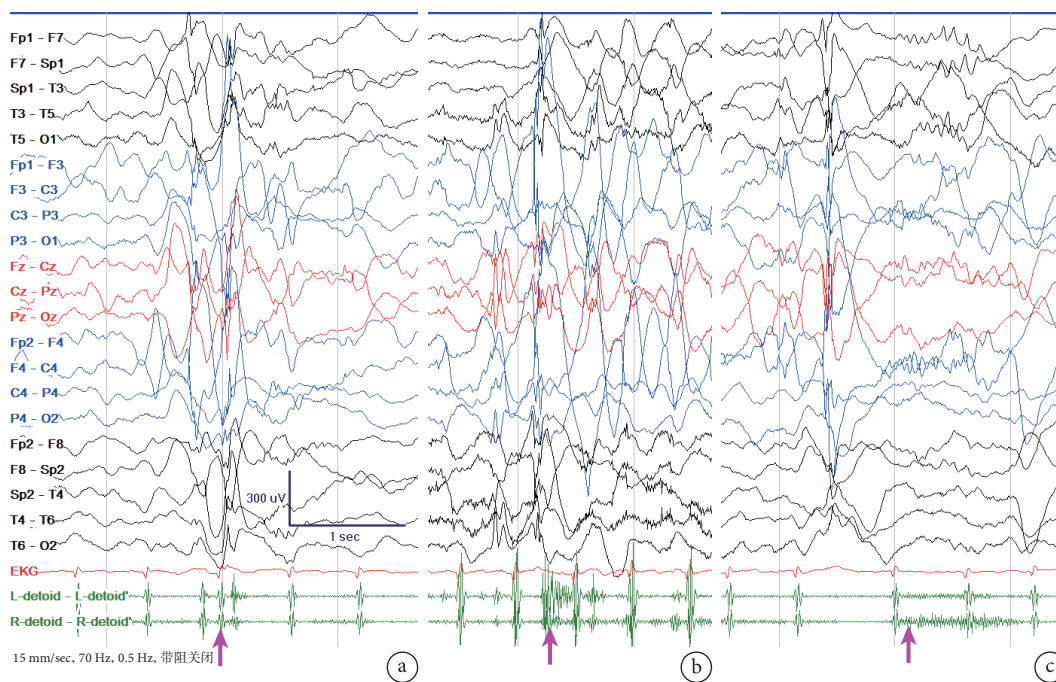


图2 患者全面发作头皮脑电图

a. 肌阵挛发作，脑电图可见广泛性棘慢波，伴短暂肌电爆发箭头所示；b. 痉挛发作，脑电图可见广泛性不规则高波幅棘慢波，伴短暂的菱形肌电活动爆发，左侧著，箭头所示；c. 强直发作，脑电图可见快节奏，双侧额区著，同时肌电出现逐渐增强的肌电爆发，维持 1 s 左右，右侧著，箭头所示

动发作：双侧非对称强直（左上肢著）→左侧偏斜→左上肢强直阵挛→左侧面肌强直（口角、眼睑）→左侧面肌强直阵挛→发作后左上肢瘫痪；2) 不动发作。2022-8-16 24 h VEEG 示：① 背景活动：以左半球为主的棘慢波；② 发作：未记录到痉挛发作，仍记录到多次肌阵挛发作，1 次局灶运动性发作（起源于左侧半球可能性大，与第一次起源半球不同）。详见图 1、2。

其他检查 基因检查示：NBEA 基因表型杂合变异，NM_015678. 4:c.1685C>G (p.Ser562Ter)，

Exon12|58 (图 3)。2022-1-7 颅脑磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 示：右枕叶、顶叶白质变性 T2 flair 信号增高，T1 无异常 (图 4、5)。2022-1-11 认知评估：大运动发育滞后、精细运动发育滞后、语言发育滞后并显著落后于其他方面、社交行为发育滞后。2022-8-18 认知评估：大运动发育滞后、精细运动发育滞后、语言发育滞后、社交行为发育滞后 (图 6)。

讨论 NBEA 基因突变出现语言延迟是普遍现象，其中有一半伴或不伴癫痫发作。患者多在 1 岁

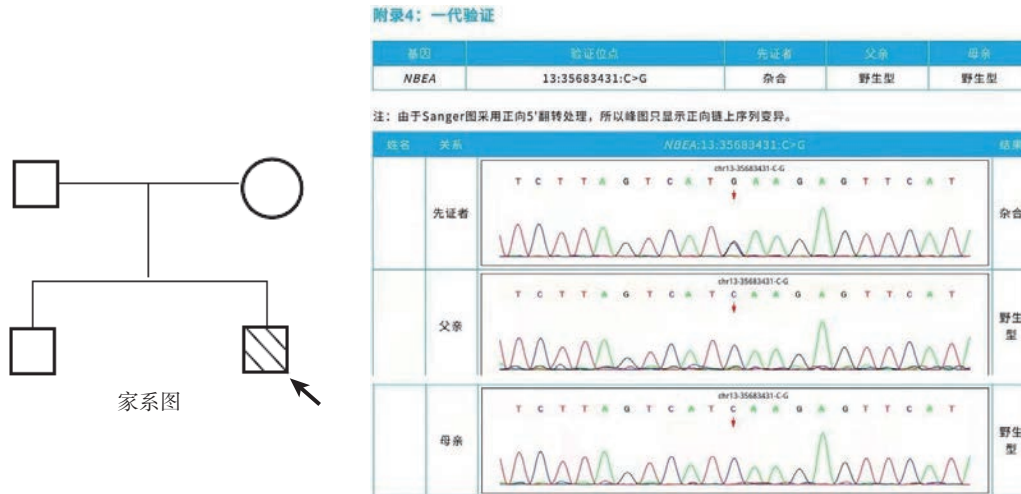


图3 全基因组遗传疾病检测一代验证结果 (2022-3-24)

患儿 NBEA 基因存在 1 个杂合变异：c.1685C>G (p.Ser562Ter)，此序列变化导致 NBEA 基因第 1 685 位核苷酸 C 被替换为 G (c.1685C>G)，导致第 562 号氨基酸由丝氨酸变成终止密码子 (p.Ser562Ter)。该变异为终止密码子提前终止。受检者的父亲未见突变，受检者的母亲未见突变

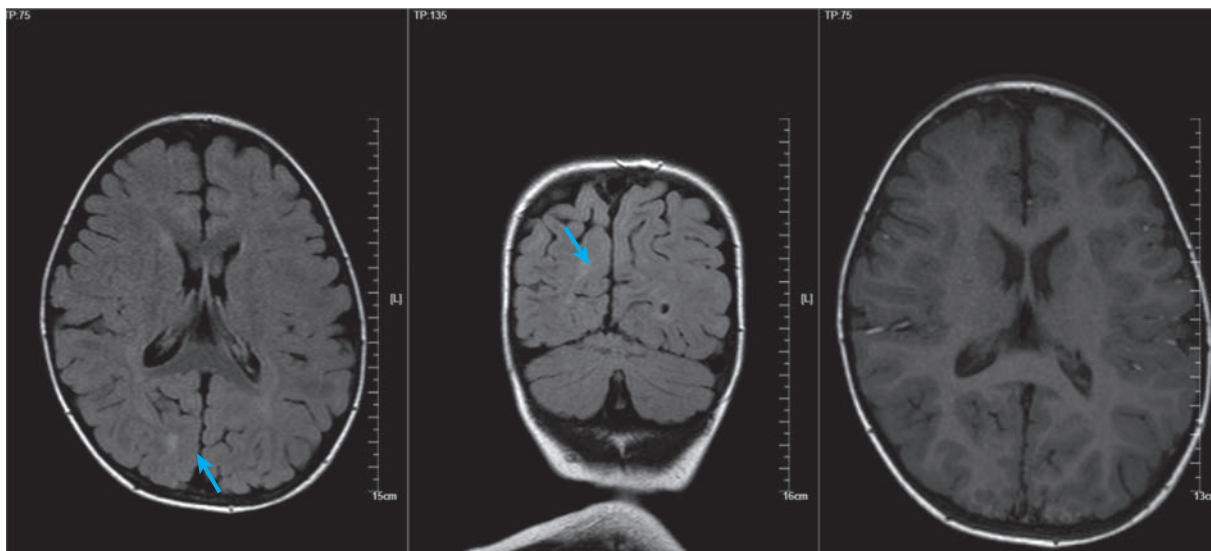


图4 患儿头颅 MRI

右枕叶白质变性 T2 flair 信号增高, T1 无异常

时出现癫痫发作^[3-5]。NBEA 基因与突出前和突触后蛋白、细胞器运输相关^[1-5]，导致棘突的发育和功能受损，异位积累肌动蛋白。记忆力障碍与肌动蛋白调节障碍相关。精神及神经病患者有棘突的改变^[1]。但是不同部位的突变与完全剔除功能丧失是否完全相同，以及不同部位改变影响不同功能，需进一步探讨。本例患者是第 1 685 位核苷酸 C 被替换为 G (c.1685C>G)，导致第 562 号氨基酸由丝氨酸变成终止密码子 (p.Ser562Ter)。该变异为终止密码子提前终止。患儿临床表现出现了语言发育障碍，以构音障碍为主。同时包含了精细运动、大运动发育致后，社交行为发育致后。患者频繁癫痫发

作，形式多样，2022 年 1 月以肌阵挛、痉挛发作为主，2022 年 8 月复诊以肌阵挛发作为主，7 个月，发作频率较前减少，复查 EEG 痫样放电较 2022 年 1 月范围更为局限，可记录到顶尖波/纺锤波睡眠期生理活动。NBEA 基因突变相关癫痫须与 NBEA 基因相关的家族性阵发性运动障碍 (Familial paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD) 相鉴别。PKD 临床标准是：① 确定发作性运动诱发因素；② 发作持续时间短 (<1 min)；③ 发作期间无意识或疼痛；④ 排除其他器质性疾病和正常的神经系统检查；⑤ 若尝试使用苯妥英钠或卡马西平控制发作；⑥ 若无 PKD 家族史，发病年龄在 1~20 岁

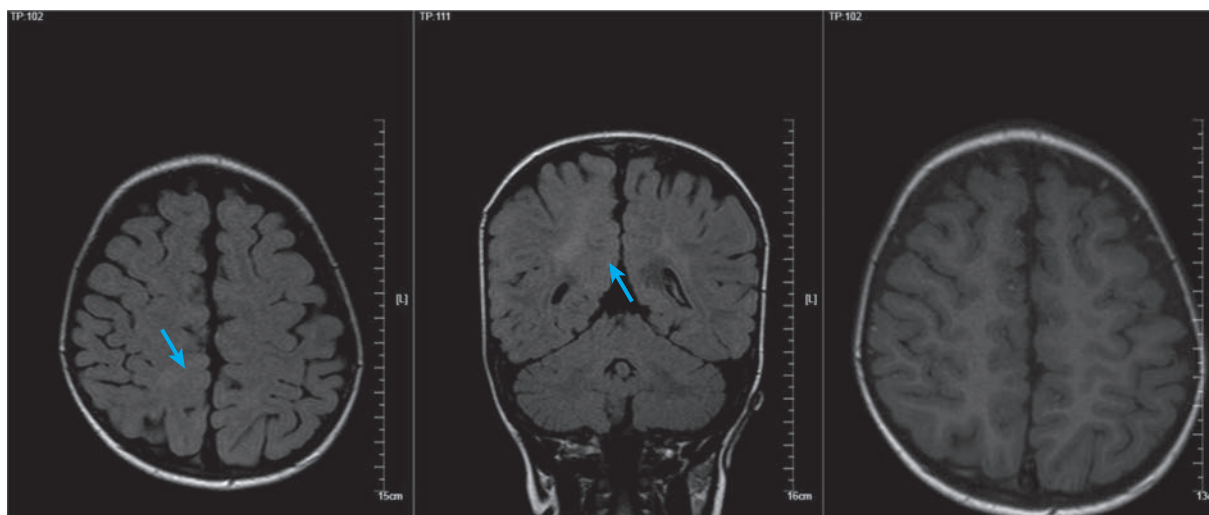


图5 患儿头颅MRI
右顶叶白质变性 T2 flair 信号增高, T1 无异常

项目	2022/1/11	2022/8/18
大运动	76.3	65.2
精细运动	61.0	57.1
适应能力	91.5	57.1
语言	45.8	36.7
社交行为	50.8	40.8
总发育商	65.1	51.4

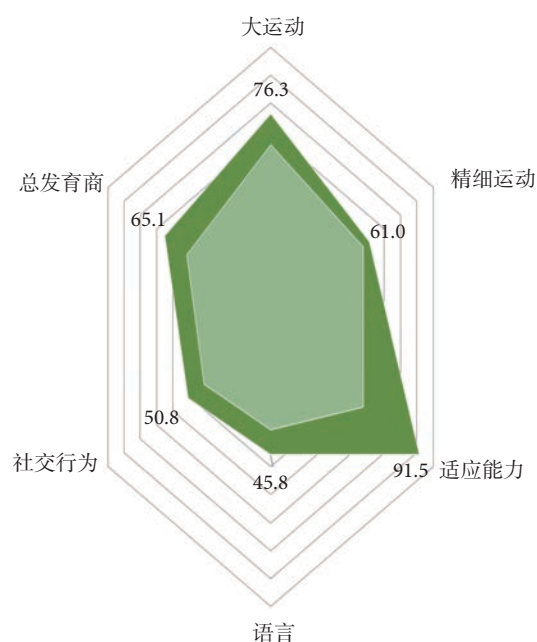


图6 心理发育评估结果 (2022-1-11 2022-8-18)
得分越低提示发育障碍越严重, 2次神经发育评估对比, 发育仍差

之间^[6]。患儿发作无明显诱因, 且部分发作形式超过 1min, 无家族史。且其与脯氨酸丰富跨膜蛋白 2 (Proline-rich transmembrane protein 2, PRRT2) 基因突变相关, 该患者基因检测无 PRRT2 突变, 可以排除。另外需与 TBC1 域家族蛋白成员 24 (TBC1 domain family, TBC1D24) 基因相关癫痫相鉴别, 其临床症状特点: 肌阵挛发作, 感染时发作易加重, 使用镇静剂或睡眠可终止发作, 智力、运动发育可正常或落后; 与 NBEA 基因变异相关癫痫类似, 但其有脑电临床分离特点, 肌痉挛为局灶放电, 且影像学可表现为大脑皮层或小脑萎缩及小

脑异常信号, 左乙拉西坦治疗效果较好^[7]。还需与线粒体突变导致的母系遗传 Leigh 综合征相鉴别, 同样有脑病、癫痫发作、神经发育障碍^[8], 患儿的线粒体基因检测为阴性, 可排除。患儿有 NBEA 基因变异与自闭症相关, 根据《中国精神障碍分类及诊断标准》中的自闭症诊断标准, 儿科医师评估患儿目前无自闭症, 患儿在社会性活动时无本质缺陷, 且无重复刻板的有限的兴趣、行为等。语言、行走有发育, 但未达到其相关年龄发展速度, 故心理发育评估仍低。患儿最初启动生酮治疗, 加大左乙拉西坦剂量, 全面性发作几乎消失, 因无法坚持停用

生酮饮食,肌阵挛发作仍频繁,返院启动MCT粉生酮饮食治疗,目前可耐受,发作有所减少,需进一步随访。目前关于该致病基因所致癫痫的治疗和预后文献报告较少,该例患者值得长期随访。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Niesmann K, Breuer D, Brockhaus J, *et al.* Dendritic spine formation and synaptic function require neurobeachin. *Nat Commun*, 2011, 2: 557.
- 2 Jacobsen KK, Nievergelt CM, Zayats T, *et al.* Genome wide association study identifies variants in NBEA associated with migraine in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015, 172: 453-461.
- 3 Mulhern MS, Stumpel C, Stong N, *et al.* NBEA: Developmental disease gene with early generalized epilepsy phenotypes. *Ann Neurol*. 2018, 84 (5): 788-795.
- 4 Schiavoni S, Spagnoli C, Rizzi S, *et al.* Beneficial effects of the ketogenic diet on drug-resistant epileptic encephalopathy associated with a de novo NBEA pathogenic variant. *Epileptic Disord*. 2021, 23 (5): 739-743.
- 5 Boulin T, Itani O, El Mouridi S, *et al.* Functional analysis of a de novo variant in the neurodevelopment and generalized epilepsy disease gene NBEA. *Mol Genet Metab*. 2021, 134 (1-2): 195-202.
- 6 Miura S, Shimojo T, Morikawa T, *et al.* Familial paroxysmal kinesigenic dyskinesia with a novel missense variant (Arg2866Trp) in NBEA. *J Hum Genet*. 2021, 66 (8): 805-811.
- 7 Zhang J, Zhang YH, Chen JY, *et al.* Clinical phenotypes of TBC1D24 gene related epilepsy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2018, 56 (9): 667-673.
- 8 黄圆圆, 逯军, 线粒体疾病研究进展. *国际儿科学杂志*, 2013, 40 (5): 505-510

新型冠状病毒感染期间对癫痫患者的疾病管理建议



李安^{1,2}, Adamu Alhamdu^{1,2}, 薛国芳^{1,2}

1. 山西医科大学第二临床医学院(太原 030001)

2. 山西医科大学第二医院 神经内科(太原 030001)

【摘要】 新型冠状病毒感染已持续三年之久,随着国务院感染防控二十条和新十条政策的出台,全国上下防控政策由全面防控调整至精确防控,国内感染防控模式进入新阶段。在新型冠状病毒感染期间,癫痫患者在就医、用药等方面受到很大影响。在新型冠状病毒感染防控的新阶段,癫痫患者的疾病管理仍受到不同程度的影响。但由于缺乏及时更新的指导建议,该患者群体广泛出现焦虑、抑郁等心理健康问题,对疾病控制极为不利。为了帮助癫痫患者管理病情、控制癫痫发作,从感染防控、日常生活、用药、就医等方面提出指导性建议供癫痫患者及家人参考。

【关键词】 癫痫;新型冠状病毒感染;疾病管理

新型冠状病毒感染已持续三年之久,随着国务院感染防控二十条和新十条政策的出台,全国上下防控政策由全面防控调整至精确防控,国内感染防控模式进入新阶段。癫痫作为神经内科第二大常见病,我国有超过 900 万的患者,该患者群体在新型冠状病毒大流行期间受到很大影响^[1-2]。新型冠状病毒感染防控的新阶段,癫痫患者在日常生活、就医、用药等方面仍受影响,由于缺乏及时更新的指导建议,在患者群体中广泛存在焦虑、抑郁等心理健康问题^[2]。因此,为了帮助癫痫患者管理病情、控制癫痫发作,本文系统地结合现有文献,提出指导性建议,供癫痫患者及家人在感染防控、日常生活、就医、用药等方面参考借鉴。

1 继续坚持感染防控

对于癫痫患者来说,巩固防控成果不仅是应当肩负的责任,而且是疾病管理的根基。许多报道表明,神经系统对新冠高度易感,感染新冠的患者中存在诱发癫痫发作的危险因素^[1],也会出现癫痫样发作^[3-5]。有些报道表明癫痫患者可能是新冠的易感人群,但真实性有待商榷。病情控制良好的癫痫患者因感染新冠而诱发癫痫、加重病情的事件也有报道^[3],表明癫痫和新冠之间可能存在相互作用,

加重各自病情。为了自己和他人的安全,继续坚持感染防控是重要的一环。

1.1 坚持感染防控常态化

随着国内防控模式的改变,随时存在医疗资源紧张的风险。为了打赢这场没有硝烟的战争,保护好自己和周围人的安全,包括癫痫患者在内的所有人都应遵守当地的防控规定、坚持防控常态化、做好自身防护。指导性建议可以借鉴如下^[6-7]: ① 尽量减少不必要的外出,尤其是去一些人员密集、空间密闭的区域; ② 外出时正确规范使用防护用品,密集、密闭区域全程佩戴口罩、及时做好手卫生。但长期戴口罩会因过度换气而诱发癫痫发作,癫痫患者是否佩戴口罩可视情况而定,如在人群稀少、通风良好的地方可考虑摘下口罩^[4]; ③ 提前做好口罩、退烧药物等物资的储备,做好家庭成员的健康监测; ④ 居家时注意个人卫生、室内环境清洁、勤通风、勤晒衣被。癫痫患者作为特殊群体,酒精可能诱发癫痫发作^[8],居家时切忌大量使用酒精消毒剂。

1.2 积极接种新冠疫苗

新型冠状病毒感染爆发以来,因新冠传染性强、潜伏期长以及人群普遍易感,很快形成全球的大流行,全球各国人民损失惨重^[9]。但目前尚无针对新型冠状病毒的特异性药物,人们将终结这场全球大流行最锋利的武器寄托在新冠疫苗上。作为特殊群体,癫痫患者在这次新型冠状病毒感染中深受影响,他们同样对新冠疫苗有很大的需求^[10-11]。

DOI: 10.7507/2096-0247.202212005

基金项目: 中国抗癫痫协会癫痫科研基金-UCB (2017007); 山西人力资源和社会保障厅(晋财社[2019]91号)

通信作者: 薛国芳, Email: xueguofangty@163.com



疫苗接种后出现发热或其他症状可诱发癫痫发作,甚至引起癫痫持续状态^[12],这可能是癫痫患者对新冠疫苗持观望态度的重要原因。发热是疫苗接种常见的不良反应,会通过降低癫痫发作的阈值诱发癫痫发作,但目前尚无充分证据证明接种新冠疫苗会特异性增加发生包括癫痫发作在内的副作用的风险^[13]。根据目前情况,癫痫患者感染新冠(同样会因发热诱发癫痫发作)所引致的不良反应及副作用远高于接种新冠疫苗所致的不良反应及副作用^[13]。专家认为除部分癫痫患者外,癫痫并不是接种新冠疫苗的禁忌^[10-13],癫痫患者应根据自身病情积极咨询专科医生,评估后再决定是否接种新冠疫苗。笔者综合相关文献,为患者提供暂缓接种新冠疫苗的情况以及接种时的注意事项。

暂缓接种新冠疫苗的情况^[13-14]: ① 既往接种疫苗过程中出现严重不良反应; ② 对新冠疫苗成分过敏; ③ 癫痫还未控制(近6个月内仍有癫痫发作); ④ 确诊或疑为癫痫综合征(尤其是热敏性癫痫综合征); ⑤ 正处于发热的时期; ⑥ 合并其他神经系统的严重疾病,如吉兰-巴雷综合征、脱髓鞘疾病、横贯性脊髓炎等。

接种新冠疫苗的注意事项^[10-13]: ① 接种新冠疫苗前先告知专科医生或接种机构工作人员癫痫病史及癫痫控制情况、过敏史及既往疫苗接种情况、近期感染史及发热史、近期药物服用情况(尤其是免疫抑制剂及抗凝剂)等,在专科医生或接种机构工作人员评估后再接种新冠疫苗; ② 接种疫苗前后规律服用药物、保证充足的睡眠,降低应激、睡眠紊乱、疲劳、漏服药物、酒精、光刺激等诱发因素,以免诱发癫痫发作^[8]; ③ 接种新冠疫苗后可能出现发热诱发癫痫发作,可以预防性使用解热镇痛抗炎药(对乙酰氨基酚、扑热息痛等)降低发作风险,但目前尚未研究为其提供依据^[10]; ④ 接种后出现任何不良反应均应报告给专科医生或接种机构相关人员,若为严重不良反应(过敏、严重发热、癫痫发作等),应立即就医并暂缓接种第二剂疫苗。

1.3 注意新型冠状病毒感染可疑症状

平时主动做好个人与家庭成员的健康监测,若出现发热、干咳、乏力、嗅味觉减退、鼻塞、流涕、咽痛、肌痛、结膜炎和腹泻等新型冠状病毒感染可疑症状,首先不要恐慌,注意与周围人保持一定的距离,打喷嚏、咳嗽时注意遮挡。随后及时到当地医院医疗机构就诊就医时注意佩戴好口罩,避免乘坐公交、地铁等交通工具,途中注意避开人员密集场所^[14]。

1.4 正确看待新冠感染

癫痫患者被确诊或疑似诊断新冠感染需要治疗和隔离时,要保持积极乐观的态度正确看待新冠感染。无基础疾病的癫痫患者的免疫力和普通人一样是正常的,感染新冠的几率是相同的^[7]。癫痫患者要认识到新冠虽有高度的传染性,但总体的病死率较低,发展为重症、甚至死亡的患者多为合并基础疾病的高龄人士(>60岁),如高血压、糖尿病、心脏病、呼吸系统疾病(哮喘等)、免疫功能受损等^[15-16],癫痫并不在其中。癫痫患者应树立信心,若为未合并严重基础疾病的无症状感染者、轻型病例,可自行居家口服药物对症治疗。若出现呼吸困难、胸痛,血氧浓度降至95%,口服药物后高烧持续不退等严重症状时,应及时就医。考虑抗癫痫发作药物与治疗新冠药物间可能存在相互作用,导致药物有效浓度升高或降低而出现药物不良反应,甚至诱发癫痫发作。患者应及时向医生说明自己的癫痫病史、癫痫控制情况以及服用药物情况等,方便医生综合考虑药物间的相互作用,合理选择抗癫痫发作药物和治疗新冠药物^[4]。

2 日常生活中做好疾病管理

癫痫发作可分为诱发性发作和非诱发性发作^[17]。有调查显示,绝大多数癫痫患者在发病时至少存在一种诱发因素,癫痫发作可能是多种诱发因素综合作用的结果^[18-19]。癫痫的诱发因素广泛存在于患者日常生活中,常见的诱发因素有情感应激、睡眠紊乱、疲劳、漏服药物、不合理饮食、光刺激等^[8, 18-20]。病者在日常生活要注意规避诱发因素、做好疾病管理。

2.1 接纳心理健康问题

癫痫是一种特殊的慢性病,对心理健康影响较一般慢性病更大,癫痫患者抑郁、焦虑等异常心理健康问题发生率远高于普通人群,在全球有超过1/4的癫痫患者存在心理健康问题^[21]。长期抑郁、焦虑作为诱发因素会诱发癫痫发作,增加癫痫发作的频率^[8, 18]。在新冠病毒感染期间,受就医、购药等问题的困扰^[2],癫痫患者更易出现焦虑、抑郁等心理健康问题^[4],既往共患心理健康问题也较前加重^[22-23]。在感染防控的新阶段,癫痫患者应认识到不良心理健康问题对疾病管理的影响,正确认识并接纳不良的心理健康问题,适当的焦虑、恐惧有助于提高对新冠病毒的警惕,但过度焦虑、抑郁对疾病控制极为不利。以下建议可以参考: ① 癫痫患者只要遵医嘱积极治疗,一般预后很好,但由于认

识不足,癫痫患者对疾病常持恐惧心理。患者可以通过网上就医咨询、病友间交流、癫痫官方网站学习等方式正确认识癫痫;②主动缓解精神压力,可以自我调节,如听音乐、唱歌、适当运动等,也可以寻求帮助,如积极与家人、朋友、病友沟通交流、就医等;③家人、朋友也要密切关注患者的心理健康,平时与患者多沟通、多交流,发现有不良的情绪时及时疏导,鼓励其积极乐观面对疾病;④三年间新型冠状病毒感染的相关资讯遍布网络。由于缺乏监督,虚假的信息随处可见,许多癫痫患者因此而受影响。癫痫患者要正确看待新型冠状病毒感染,从官方途径获得防控与治疗的相关资讯。专家也建议少花时间关注新型冠状病毒感染相关资讯,将心态调节到较佳的水平^[22];⑤若不良的心理健康问题长期存在,要及时就医治疗。

2.2 合理饮食

没有证据表明食物会诱发癫痫发作,但合理饮食有助于疾病管理。对酒精依赖的人群中癫痫发病率高于普通人群,突然断酒或大幅度增减酒量可能诱发癫痫发作,癫痫患者在饮食上首先要做到禁酒^[24]。生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质同时搭配其他营养素的饮食,近十余年在我国广泛应用于临床,对药物难治性癫痫的患者有着不错的治疗效果^[25]。但生酮饮食需要在专科医生评估和指导下使用,使用过程中要定期随访治疗效果,就医不便可以通过网上就医途径。受新型冠状病毒感染的影响,癫痫患者要确保生酮饮食配料充足谨防因配料缺乏影响癫痫的控制。日常饮食要注意膳食合理、营养均衡、饮食规律(不宜暴饮暴食、过度节食)。食物选择上多吃水果、蔬菜及含蛋白质丰富的食物,如豆类、瘦肉、鸡蛋等;避免食用刺激性食物(如辣椒、葱姜、蒜等)及兴奋性饮品(如浓茶、咖啡、可乐等)^[23]。中医认为可以少食用一些“发物”,如羊肉、狗肉等^[26]。

2.3 适当体育运动

有研究显示,体育运动可能作为诱因诱发癫痫的发作,所以有些癫痫患者被建议限制体育运动,但长期限制运动会影响患者的社交、伤害患者的自尊心、不利于患者的身心健康^[27]。专家建议癫痫患者应进行适当的体育运动,不仅有助于延缓癫痫发作的过程、降低癫痫的发作频率,还有助于促进患者的心血管健康,预防癫痫猝死的发生^[28]。受到新冠病毒的影响,人们愈发重视体育运动,适当的体育运动可以提高免疫力抵御病毒的入侵。癫痫患者进行体育运动时要注意:①尽可能选择室

内运动,室外运动要避开人员密集、通风不良的场所,与他人保持一定的距离;②选择安全的运动项目,如慢跑、太极拳、跳舞、球类运动等;③避免参加一些可能诱发癫痫发作或危及生命的运动,如长跑、游泳、攀登、拳击等。一些长时间思考的运动,如棋类运动等,宜控制时间;④运动前先进行准备活动,根据状态决定是否进行运动,运动时尽可能有人陪同。

2.4 保证良好睡眠

睡眠与癫痫的关系错综复杂,两者之间相互影响。癫痫患者常常合并各种睡眠障碍,为非癫痫患者的2倍^[29]与此同时,睡眠障碍会降低癫痫发作的阈值,诱发癫痫发作,降低癫痫患者的生活质量^[18]。癫痫患者要认识到睡眠的重要性,通过改善睡眠障碍做好疾病管理。以下是对癫痫患者的建议:①传统抗癫痫发作药物(如苯巴比妥、苯妥因钠、卡马西平等)会影响癫痫患者的睡眠结构,引起睡眠障碍。新型抗癫痫发作药物(如拉莫三嗪、左乙拉西坦、加巴喷丁等)对睡眠的影响则较弱^[30]。若癫痫患者睡眠障碍长期存在,可以在专科医生的指导下调整为新型抗癫痫发作药物;②日常生活中保证充足的睡眠,避免睡眠不足的情况发生,如熬夜追剧、打游戏、睡前剧烈运动等对于光敏感性癫痫患者睡前剧烈运动;③减少对新型冠状病毒感染资讯的关注度^[31]。

3 保障安全用药

对于癫痫患者,治疗的主要目标是控制癫痫发作、提高生活质量。药物治疗是最基本、最主要的治疗方式,新发癫痫患者只要做到合理、规范、安全用药,70%左右的发作是可以控制的。但“是药三分毒”,长期使用抗癫痫发作药物会产生副作用。由于对抗癫痫发作药物缺乏正确的认识,新冠病毒感染期间出现了许多不合理的用药行为。帮助癫痫患者正确认识抗癫痫发作药物、正确使用抗癫痫发作药物有助于患者的疾病管理与控制。

3.1 正确认识及合理使用抗癫痫发作药物

从疾病的角度,不合理使用抗癫痫发作药物不利于疾病管理,容易导致疾病复发,增加后续治疗的难度。对癫痫患者来说,长期、反复的癫痫发作会对大脑造成不可逆的损伤,也会对智力、行为造成严重影响。对治疗来说,重点在于提高患者对药物的依从性,让患者正确认识抗癫痫发作药物。关于抗癫痫发作药物患者应该知道:①未遵医嘱加药、减药、停药、换药以及漏服药物均可能会诱发

癫痫发作、复发。漏服药物最为常见,可通过设置闹铃提醒或家人提醒的方式降低漏服药物发生率。漏服药物后也不要慌张,若距下次服药时间长,应尽快补服药物;若离下次服药时间短,可线上询问专科医生是否可以补服药物^[14]。若有必要加药、减药、停药、换药,也应在专科医生评估后遵医嘱进行^[14];②新型抗癫痫发作药物与传统的抗癫痫发作药物相比,在抗癫痫作用相当的情况下,有着较低的副作用。但癫痫患者不能私自换药,药物选择不当有诱发癫痫发作的风险。新型抗癫痫发作药物有着严格的适应症,若患者换用新型抗癫痫发作药物利大于弊,可在专科医生的指导下换药^[32]。在专科医生指导下正确合理选用抗癫痫发作药物,如果选药不当,不仅对癫痫控制没有效果,还可能加重病情;③癫痫患者往往需长期、甚至终生服药,但抗癫痫发作药物会对人体多个系统产生副作用。患者要仔细阅读药物说明书,平时留意药物的副作用,有条件的患者可定期监测血药浓度。当出现副作用时切勿立即停药,应立即寻求专科医生的帮助,在专科医生指导下进行治疗^[33]。

3.2 避免使用无关药物

规律服药的目的是为了保证稳定的药物浓度,药物浓度过高会增加不良反应的发生率,药物浓度过低不利于疾病控制。许多药物会通过影响肝药酶活性影响抗癫痫发作药物浓度,严重时可能诱发癫痫发作,所以癫痫患者应避免服用无关药物。但为了健康许多患者会服用一些预防保健类药物,尤其在新冠背景下,所谓有预防新冠的作用的药物被患者信以为真。现有资料表明,除新冠疫苗外暂时没有预防新冠的药物^[7]。癫痫患者在服用预防保健类药物前一定要询问专科医生,若必须服用影响肝药酶活性的药物时,应定期监测血药浓度,根据血药浓度及时调整药物剂量。

3.3 提前储备药物

在新冠病毒感染期间,由于就医受限,许多癫痫患者面临断药危机,出现许多不合理用药行为,不利于疾病管理。为避免再次发生断药危机,癫痫患者要提前储备药物。在药物仅剩2周储备量时,患者应提前通过网上购药或线下购药的方式储备药物,购买药物时要注意厂商和剂量是否一致,防止因剂量和厂商不合适诱发癫痫发作^[7]。

4 合理选择就医方式

由于感染防控的需要,癫痫患者的就医受到影响。在新冠病毒感染防控的新阶段,就医同样面临

着巨大考验,癫痫患者可根据自身病情合理选择就医方式,在疾病管理与感染防控中找到平衡点。

4.1 首选网上就医

癫痫患者作为需周期性、规律性诊疗及用药的特殊慢性病人,在防控期间就医上受到了很大影响。近年来我们昂首迈进5G时代,信息化也悄悄影响着医疗的方方面面,便捷的线上就医也得到空前的发展,许多患者通过线上就医的方式解决了就医问题。防控期间线上就医不仅解决了患者就医需求,降低了感染新冠风险,同时在缓解线下医院压力、优化资源方面发挥了重要作用。在防控新阶段,癫痫患者就医上还是建议首选线上方式,在线上就医时需注意:①线上就医作为新型的就医方式,因监管不当存在信息泄露等问题,癫痫患者要通过可靠、正规的平台解决就医问题;②线上就医有其局限性,由于服务质量参差不齐、医疗行为缺乏监督,有时不能完全解决患者的就医需求,线上就医的服务质量、医疗行为缺乏监督癫痫患者在就医时不能完全依赖线上的方式,要做到线上线下相结合,根据病情选择合适的就医方式。

4.2 特殊情况立即就医

应立即就医的情况^[34]:①服药期间出现严重的药物不良反应,如过敏;②服药期间出现疾病不能解释的或与药物相关的症状且在逐渐加重,如乏力、嗜睡等;③癫痫发作频率较前明显增多或发作程度较前明显加重(发作时间较前明显延长);④若突发癫痫发作时间超过5 min或两次及以上发作(发作间意识状态不恢复),考虑为癫痫持续状态,应立即就医;若突发癫痫发作时间短于5 min且观察期无不适症状可网上就医;若突发癫痫发作时间短于5 min但观察期再次发作或出现其他不适症状,应立即就医;⑤需立即行外科手术治疗,如肿瘤导致的难治性癫痫。

4.3 根据情况线下就医

随着将新型冠状病毒感染由“乙类甲管”调整为“乙类乙管”,有就医需求的患者同样可以选择线下就医的方式。线下就医时应注意:①就医前:合理选择就医机构,在满足就医的需求的基础上优先选择离家近、就医人数较少的医疗机构;提前规划就医路线,提前熟悉医院布局、诊疗流程,注意避开发热门诊、急诊;简化就医流程,通过网络平台提前预约挂号;②就医时:注意与他人保持一定的间隔距离,接触医院物品后及时做好手卫生,非紧急、非必要的检查和操作可先暂缓进行;③就医后:及时更换衣物、做好手卫生。

5 结语

癫痫不仅是一个疾病问题,给患者造成躯体、心理上的痛苦以及经济上的负担,同时也是一个社会问题,患者常在教育、就业、婚姻上受到歧视。在我国有超过 900 万癫痫患者,很多人都遭受着身心痛苦及社会歧视,不利于疾病管理。新型冠状病毒感染防控新阶段,癫痫患者在感染防控、日常生活、用药、就医等方面做好疾病管理的同时,大众应关怀患者,积极帮助癫痫患者融入社会。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 陆璐,熊维希,刘丹,等.新型冠状病毒肺炎中急性症状性痫性发作及其危险因素:多中心回顾性研究.癫痫杂志,2021,7(2):187-188.
- 2 赖婉琳,彭安娇,张霖,等.2019新型冠状病毒肺炎疫情爆发期间癫痫患者的焦虑情绪及原因.癫痫杂志,2020,6(2):175-178.
- 3 康志明,聂创,吴祥波,等.新型冠状病毒感染的中枢神经系统并发症.中国卒中杂志,2020,15(11):1175-1182.
- 4 赵明睿,何文斌,沈云娟,等.新型冠状病毒肺炎对癫痫影响的研究进展.癫痫杂志,2022,8(1):65-69.
- 5 汪锐,冯灵,慕洁,等.新型冠状病毒肺炎疫情下癫痫病房管理策略.癫痫杂志,2020,6(4):325-328.
- 6 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版).中国医药,2020,15(6):801-805.
- 7 姜玉武.新型冠状病毒肺炎疫情期间癫痫患者的管理建议.癫痫杂志,2020,6(2):172-174.
- 8 尹延肖,余年,狄晴.癫痫发作诱因的研究现状.癫痫杂志,2017,3(4):310-314.
- 9 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组.新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识.中华流行病学杂志,2020,41(2):139-144.
- 10 刘家琪,杨逸昊,王胜,等.新型冠状病毒疫苗与癫痫相关研究进展.癫痫杂志,2021,7(4):327-334.
- 11 陈恩富.疫苗时代新型冠状病毒肺炎疫情防控策略.预防医学,2021,33(3):221-225.
- 12 张梦娜,邹丽萍.儿童癫痫与接种常规疫苗异常反应研究进展.中华实用儿科临床杂志,2017,32(8):634-636.
- 13 陆璐,慕洁,周东,等.癫痫患者与新型冠状病毒肺炎疫苗:中国专家建议.癫痫杂志,2021,7(4):323-326.
- 14 吴青,郭孔,孔胤.新型冠状病毒肺炎疫情下癫痫患儿的多维度药学照护.癫痫杂志,2020,6(5):420-422.
- 15 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组.新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析.中华流行病学杂志,2020,41(2):145-151.
- 16 French JA, Brodie MJ, Caraballo R, et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;94(23):1032-1037.
- 17 丁晶,汪昕.癫痫诊疗指南解读.临床内科杂志,2016,33(2):142-144.
- 18 尹延肖,余年,周龙祥,等.癫痫发作的诱发因素调查.中华神经科杂志,2017,50(4):255-260.
- 19 王卫星,付淑芳.癫痫患儿发病诱因及其并发相关性脑病的危险因素分析.中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(06):994-996.
- 20 魏进莲,黄丽华.癫痫发作预测研究进展.护理与康复,2019,18(6):41-44.
- 21 Beattie PE, Lewis—Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*, 2006, 155(1):145-151.
- 22 Hao X, Zhou D, Li Z, et al. Severe psychological distress among patients with epilepsy during the COVID-19 outbreak in southwest China. *Epilepsia*. 2020;61(6):1166-1173.
- 23 戴园园.新型冠状病毒疫情期间癫痫患者的情绪如何调节.癫痫杂志,2020,6(2):170-171.
- 24 刘彦明,胡忠心.慢性酒精中毒致癫痫发作54例临床分析.实用全科医学,2007,(3):232-233.
- 25 中国医师协会神经内科医师分会儿童神经专业委员会,中华医学会儿科学分会神经学组.生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南.中华实用儿科临床杂志,2019,34(12):881-888.
- 26 庞仲钰.癫痫发作诱因及护理对策.内蒙古中医药,2014,33(5):154-155.
- 27 吴梦倩译,慕洁审.癫痫、痫性发作、体育锻炼和运动:ILAE运动与癫痫工作组的报告.癫痫杂志,2018,4(1):66-71.
- 28 Howard GM, Radloff M, Sevier TL. Sevier TL. Epilepsy and sports participation. *Curr Sports Med Rep*, 2004, 3(1):15-19.
- 29 侯玉莹,宋毅军.癫痫与睡眠障碍.国际生物医学工程杂志,2016,39(6):388-392.
- 30 庄小鹏,严金柱,季晓林.抗癫痫药对癫痫患者睡眠结构和睡眠障碍影响的研究进展.福建医科大学学报,2016,50(1):65-68.
- 31 何令,高源,高笑,雷旭.新冠疫情期间居民的睡眠规律与身心健康:易感因素与应对策略.西南大学学报(自然科学版),2020,42(5):11-20.
- 32 王萍,任榕娜.抗癫痫药物的毒副作用.国际内科学杂志,2007,(2):91-94.
- 33 邱文娟,胡小伟,张正春.癫痫发病机制及治疗的研究进展.中华临床医师杂志(电子版),2014,8(10):1920-1924.
- 34 王旻烁,刘婷红,徐金山,梁树立.关于《中国抗癫痫协会新型冠状病毒肺炎疫情条件下对癫痫患者的指导意见》的专家解读.中风与神经疾病杂志,2020,37(3):205-206.

• 通 知 •

关于举办“CAAE 青年委员会年度学术报告及交流大会”的通知（第一轮）

各位委员、各位青年医生：

定于 2023 年 3 月 25–26 日在南昌市召开“中国抗癫痫协会青年委员会年度学术报告及交流大会”。

“青年强，则国家强”，党的二十大指出新时代的中国青年正以平视世界的自信，阔步向前。中国抗癫痫协会青年委员会自 2013 年成立以来，搭建起了青年医生胸怀大任、施展才华、拓宽视野、增进学术交流和人文交流的舞台。在一年一度的青年委员会年度学术报告及交流大会上，青年专家欢聚一堂，激情碰撞，争鸣与创新，共谋学科发展，充分展现出了青春活力与风采。

本次会议选择在南昌召开，其中一个很重要的原因是因为南昌是一座英雄的城市。八一南昌起义的枪响，让逆境中的中国人民看到了奋起的力量。如今距离八一南昌起义已过去了 96 年，作为新时代的青年医生，正担负着中华民族伟大复兴的光荣使命，在不断精研医学知识的同时，还要铭记历史，汲取力量，砥砺前行。

本次是疫情放开之后协会召开的第一次线下会议，除了学术和人文环节内容精彩继续之外，还将是一次开启新征程具有重要意义的会议。欢迎从事癫痫及相关领域的专业人员积极参会，本次会议要求青委会委员积极参加。

现将会议相关事宜通知如下：

一、会议时间

2023 年 3 月 25–26 日，24 日全天报到，26 日 13:00 后返程。

二、会议地点

江西省南昌市（会议酒店及住宿预订见第二轮通知）

三、联系人

协会秘书处 田川、王子鹤 010-65250423、68308546

会议信箱：yc_caae@sina.com

中国抗癫痫协会青年委员会

2023.1.18

附件、会议相关内容的征集

一、2022 年癫痫国际最新进展和热点问题专题：

- 1、在青委中征集 2022 年癫痫国际最新进展和热点问题，择优在大会热点问题研究专题单元做报告；
- 2、要求提交 400 字左右的介绍，对自己提交的热点问题做出说明，内容包括为什么称之为热点问题，有哪些具体的进展或者争鸣。

二、年度最佳研究评比专题：

- 1、在青委中征集自 2022 年 1 月至 2022 年 12 月期间在 SCI 杂志、高质量科技期刊以及《癫痫杂志》、*Acta Epileptologica* 上已正式发表的与癫痫相关的研究论著（不包括会议摘要）；
- 2、需提交已发表的文章全文电子版；
- 3、青委本人必须是第一或责任作者，篇数不限。如最终获选发言，必须青委本人进行报告，使用英文发言者将依据流利程度酌情加分。

三、多中心科研协作项目专题：

多中心科研协作项目招募专题，旨在为青年人才提供展示科研思路和招募协作伙伴的平台。每位委员如有相关项目进行多中心合作的招募，需以 word 文件的形式，提交项目摘要、合作单位标准和招募患者要求（合计不超过 800 字），大会将择优安排部分项目进行现场介绍及研讨。

以上三个专题的征集截止时间均为 2023 年 2 月 28 日，请将相关内容发送至青委会专用邮箱 yc_caae@sina.com。

• 通 知 •

关于举办第三届“CAAE 癫痫中心规范化建设——疑难病例分析与会诊活动”的通知

各癫痫中心：

为了提升我国各级癫痫中心的诊疗水平，促进各中心 MDT 工作的规范化开展，引导不同级别癫痫中心间的互联互通，探索在三级癫痫中心网络体系中开展分级诊疗，在总结前两届病例分析和展评活动经验的基础上，我协会决定 2023 年继续在线上举办“CAAE 癫痫中心规范化建设——疑难病例分析与会诊活动”。

已经开展了两年的病例分析和病例展评活动得到了大家的认可和支持，对各参与中心的水平起到了不同程度的促进和提高。在前两届的基础上，本次活动是以疑难病例为重点、一、二、三级癫痫中心共同参与并互动，将展示和发挥各中心的职责和作用，进一步促进我国癫痫中心的建设和整体诊疗水平的提升做出积极的贡献。

希望各中心继续重视本届活动的开展，积极组织本单位专家团队参与其中。现将活动相关事宜通知如下：

一、主办单位

中国抗癫痫协会、CAAE 癫痫中心规范化建设工作委员会

二、参加单位

三级（综合）癫痫中心和二级癫痫中心要求必须参加，一级中心自愿报名参加。

三、活动形式

1、三级（综合）癫痫中心为一二级癫痫中心进行病例会诊；三级癫痫中心参加会诊的专家为 3 人，要求主任医师带队，会诊专家包括内科、外科和电生理。

2、疑难病例由一二级癫痫中心提供，经协会专家组筛选。一二级中心进行病例汇报，汇报医生人数为 2 人。

3、成人病例和儿童病例分别分析。

4、评委根据提供病例的难易程度、诊断和汇报水平，以及会诊水平进行评分。

5、比赛分三轮进行，分别为初赛、复赛和决赛。最终决出“优秀病例会诊奖”、“优秀病例贡献奖”、“癫痫中心互动奖”等。

四、赛程和赛制

1、比赛设 6 支种子队，分别是 2021 年病例分析大赛前 6 名：天坛、北大、三博、华西、北儿、湘雅，直接进入复赛。

2、第一阶段（16 场比赛）：由 32 家三级（综合）癫痫中心自己选择互动会诊的中心，要求优先选择本省（区、市）一二级中心。32 家中心将评出 16 家与 6 支种子队进入复赛。

3、第二阶段（11 场比赛）：22 家三级（综合）癫痫中心评出 11 家进入决赛，由组委会主持抽签选择互动会诊的中心。

4、第三阶段（4 场比赛）：11 家三级（综合）癫痫中心评出 6 家获优胜奖，仍由组委会主持抽签选择互动会诊的中心。

5、时间计划：2 月 15 日启动，11 月 18 日结束，具体时间为周三晚 18:30—21:00。

五、任务和近期工作安排

1、1 月 12 日前，除 6 支种子队之外，其他 32 家三级（综合）中心抽签决定出场顺序。

2、1月18日前,32家三级(综合)癫痫中心反馈参赛团队名单(3人)和首轮互动会诊的中心名单。

3、2月15日晚上,进行首场比赛。

4、5月15日前,各中心提交会诊病例至协会邮箱(参加首轮互动会诊的中心除外)。

六、联系方式:

中国抗癫痫协会秘书处 于晓曼、田川

电话:010-65250423

邮箱:office@caae.org.cn

附件:1、参赛报名表;2、提供会诊病例要求;3、评分要点(详见官网)。

中国抗癫痫协会

2023.1.6