

类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症 诊断与治疗的中国专家共识



中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组

执笔

季涛云、姜玉武(北京大学第一医院), 蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院), 王艺、周水珍(复旦大学附属儿科医院), 孙丹、刘智胜(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院), 梁建民(吉林大学第一医院), 方方(首都医科大学附属北京儿童医院), 高峰(浙江大学医学院附属儿童医院), 杨光(中国人民解放军总医院), 彭镜(中南大学湘雅医院)

类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase like 5, CDKL5, 亦称为细胞周期蛋白依赖性激酶样 5) 缺乏症 (CDKL5 deficiency disorder, CDD) 是一种婴儿期起病的罕见 X-连锁显性遗传病, 表现为难以控制的癫痫发作、严重全面性发育迟缓以及视觉、睡眠、消化等多方面障碍^[1, 2], 严重影响患者及其家庭的生活质量。CDD 表型复杂多样, 需结合临床表现和基因检测结果进行诊断, 并与其他常见发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 鉴别^[3]。目前尚无针对 CDD 病因的治疗方法, 临床以综合管理及对症治疗为主^[4]。近年欧美地区专家先后发布《国际共识: CDKL5 缺乏症患者的评估和管理建议》^[1] 以及《为 CDKL5 缺乏症患者提供高质量照护: 欧洲专家小组关于患者病程的意见》^[4], 为 CDD 的诊疗提供了初步参考, 但目前仍缺乏符合我国国情的规范化指导。中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会、中华医学会儿科学分会神经学组及中华医学会儿科学分会罕见病学组共同组织领域内专家, 结合权威共识推荐、现有研究证据及临床实践经验, 制定了《类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症诊断与治疗的中国专家共识》(后简称“本共识”), 旨在为我国 CDD 的诊断及管理提供具体建议和指导。

1 共识制定方法

本共识编写组由我国儿童神经及罕见病领域

资深专家组成, 具有广泛代表性。编写组首先就共识的目的、主题范围、框架达成一致, 内容涉及 CDD 的疾病概述、筛查诊断与临床管理。检索数据库包括 MEDLINE (PubMed)、Embase、The Cochrane Library、中国知网数据库、万方知识数据服务平台等。纳入文章类型包括指南、共识、荟萃分析、随机对照临床试验、非随机对照临床试验、队列研究、病例报道等。检索词包括“CDKL5 缺乏症/CDKL5 deficiency disorder/CDD”, “流行病学/epidemiology”, “疾病机制/pathology”, “临床表现/clinical presentation”, “诊断/diagnosis”, “基因检测/genetic testing”, “抗癫痫发作药物/anti-seizure medications/ASMs”, “生酮饮食/ketogenic diet”, “癫痫外科手术/epilepsy surgery”等。检索语言限定为中文或英文, 检索时间截至 2024 年 6 月 15 日, 纳入标准为与 CDD 或儿童难治性癫痫治疗相关且可获取全文。由于罕见病领域文献有限, 除科研数据库以外, 编写组亦检索了权威机构平台, 包括国际 CDKL5 研究基金会^[5]、CDKL5 UK^[6]、中国 CDKL5 互助联盟^[7]等。

因探讨 CDD 治疗的研究有限, 制定抗癫痫发作治疗推荐意见时, 除临床数据外, 编写组亦借鉴了国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE)、中国抗癫痫协会 (China Association Against Epilepsy, CAAE)、中华医学会 (Chinese Medical Association, CMA)、美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN)、美国癫痫协会 (American Epilepsy Society, AES)、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 等权威机构就儿科的抗癫痫治疗作出的推荐意见, 并参考了编写组专家治疗儿童癫痫的丰富临床经验。编写组

DOI: 10.7507/2096-0247.202408008

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助 (北京大学第一医院国内多中心临床研究专项) (2022CR60); 国家重点研发计划 (2020YFA0804000)

通信作者: 姜玉武, Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn



根据资料检索结果撰写共识初稿,经深入讨论、反复推敲对关键问题形成8条推荐意见,并依据英国牛津大学循证医学中心的证据分级和推荐标准(表1)^[8]对其进行分级。

随后,编写组进行了线上德尔菲调查,将德尔菲问卷和证据综述发送给支持《共识》编写的专家组成员,专家组成员结合文献证据及临床经验填写问卷。德尔菲问卷的每个问题结果分5级,包括完全同意、同意、不确定、不同意及完全不同意,每个问题后专家均可填写补充意见。选择强烈同意及同意的专家比例>75%表示就该条目达成共识;如存在未达成共识的条目,编写组将根据反馈意见修改相关推荐意见后再次进行调查。首轮调查于2024年7月12日进行,共收回有效问卷41份,专家组对所有推荐意见均达成共识,共识率为82.9%~100%,故未再次进行调查。

2 疾病概述

2.1 流行病学

CDD在新生儿中的发病率为1:60 000~1:40 000,在女性中更为常见,与男性发病率比值为4:1~12:1^[1]。尽管CDD相对罕见,但早发性DEE患者中伴CDKL5变异的比例达4.4%~37.5%^[9-13]。我国多项研究亦显示CDKL5是婴儿期起病DEE患者中常见的致病基因^[13-15]。

CDD严重影响患者的生活质量,虽然目前尚无高质量研究给出CDD患者的预期寿命^[16],但临床不乏在儿童或青少年时期死亡病例报道^[5,16]。CDD致残率高,许多患者终身无法达到普通儿童早期发展的发育里程碑,如独坐、独站等^[3,17]。CDD患者预后与其疾病严重程度、临床管理(尤其是癫痫发作控制)及照护条件等多种因素相关。研究显示,与独坐及独立行走相关的因素包括有利的基因型、癫痫发作起病较晚、1岁内接受相应治疗等^[18]。一项在婴儿癫痫性痉挛综合征(infantile epileptic spasms syndrome, IESS)患者中进行的试验显示,起病至开始给与治疗的间期短、对治疗的早期应答,与较好的发育及癫痫发作预后相关^[19]。同时,有研究显示,相较于其他病因所致的IESS患者,CDD患者自起病至首次接受治疗的间隔往往较长^[20]。因此,临床需及早诊断并治疗CDD,以期改善患者预后。

2.2 发病机制

CDKL5是1998年Montini等^[21]应用外显子捕获技术在Xp22区域克隆到的一个新基因,于

表1 2009年英国牛津大学循证医学中心证据分级及推荐标准^[8]

推荐强度	证据等级	具体描述
A	1a	基于RCT的系统性评价(有同质性)
	1b	单个RCT研究
	1c	“全或无”证据(有治疗以前所有患者都死亡,有治疗后有患者能存活,或者在有治疗前一些患者死亡,有治疗后无患者死亡)
B	2a	基于队列研究的系统评价(有同质性)
	2b	单个队列研究(包括低质量RCT)
	3a	基于病例对照研究的系统评价(有同质性)
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例报道(低质量队列研究)
D	5	专家意见或评论

注: RCT, 随机对照试验

2003年首次在伴智力障碍的女性IESS患者中发现该基因变异^[22-24]。CDKL5有多种经选择性剪接产生的异构体,有些广泛表达,有些则主要在大脑中表达^[16,21,25,26]。在mRNA层面,CDKL5在大脑皮层、海马体、纹状体和嗅球等结构中含量最高,在包括谷氨酸能神经元和γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能神经元在内的前脑神经元中含量尤其丰富^[16]。CDKL5水平在产前最低,在神经系统快速发育的围产期和产后水平最高(尤其是在大脑皮层和海马体),对神经元的形成和成熟极为重要^[27]。研究已证实,CDKL5参与神经元的迁移、形成和生长,突触的发育和正常功能的行使^[27],对维持正常的兴奋-抑制平衡和记忆至关重要^[28]。缺乏CDKL5会导致树突分支减少、神经元回路连接受损等多种问题,严重影响神经系统的发育及正常功能^[16]。研究发现敲除前脑谷氨酸能神经元中的Cdkl5基因可导致小鼠自发性癫痫发作^[29,30]。这些研究将有助于构建CDD动物模型、深入了解其病理机制以及研发临床治疗药物。

2.3 临床表现

CDD是一种以癫痫发作为主要表现的多系统受累疾病,起病早,症状重,表型复杂多样,男性患者往往比女性患者病情更为严重^[31]。国外数据显示,CDD中位起病年龄为6周,90%的患者在3月龄内起病^[31]。我国病例报道中,CDD患者多于出生后1~12个月起病^[32-38],就诊年龄多在3月龄~3岁之间^[34,38]。

2.3.1 癫痫发作 ILAE将CDD患者的癫痫综合征归为病因特异性发育性癫痫性脑病(CDKL5-

表 2 CDD 癫痫分期^[41]

分期	I 期 婴儿期起病的运动性发作 (部分对ASMs有应答)	II 期 伴有癫痫性痉挛发作的 癫痫性脑病	III 期 难治性癫痫
年龄	1~10周 (中位年龄: 4周~2月龄)	6~36月龄 (中位年龄: 11月龄)	2~11岁 (中位年龄: 7岁)
常见类型	全面性强直发作 全面性强直-阵挛发作 局灶运动性发作 癫痫性痉挛发作 序贯发作*	癫痫性痉挛发作 先前得到控制的发作类型可能再次出现 序贯发作*	癫痫性痉挛发作 全面性强直发作 全面性强直-阵挛发作 全面性肌阵挛发作 少见发作类型: 局灶性运动性、阵挛、失张力、失神、序贯发作*
发作间期	正常	高度失律 ^[3, 42]	高度失律 ^[3, 42]
脑电图	弥漫性慢波 局灶性癫痫样放电	弥漫性慢波伴多灶癫痫样放电	弥漫性慢波伴多灶癫痫样放电 假周期性癫痫样放电

注: *如过度运动→强直→痉挛发作。ASMs, 抗癫痫发作药物; CDD, CDKL5缺乏症

DEE)^[39], 其癫痫通常在婴儿期起病, 发作频繁(多数患者每日均有发作), 且难以控制^[3, 31]。癫痫发作类型随年龄增长而变化, 在约 25% 的个体中, 癫痫性痉挛发作是初始发作类型, 其他发作类型包括强直、局灶、肌阵挛、全面性强直-阵挛及序贯发作^[3]。根据癫痫发作类型及脑电图特点, 临床上将 CDD 相关癫痫分为 3 期, 包括婴儿期起病的运动性发作 (I 期, 1~10 周)、伴癫痫性痉挛发作的癫痫性脑病 (II 期, 6~36 月龄) 以及难治性癫痫 (III 期, 2~11 岁) (表 2)^[40-42]。不同分期癫痫发作间期的脑电图存在差异。I 期发作间期脑电图可能正常, 或表现出弥漫性慢波或局灶性癫痫样放电^[1, 3]。随着疾病发展, II、III 期患者在发作间期脑电图多表现为高度失律以及弥漫性慢波伴多灶癫痫样放电^[41]。

过度运动-强直-痉挛序贯发作是 CDD 特征性的癫痫发作类型, 见于多数病例。其第一阶段以过度运动起始, 伴有摇摆、蹬踢和发声, 持续 10~60 s。随后是强直期, 四肢伸展或是上肢伸直及下肢屈曲, 持续 20~45 s。继而演变为痉挛发作, 持续 1~15 min。另外, 部分 CDD 患者会经历无发作“蜜月期”, 即癫痫发作减少或消失一段时间, 通常发生在 2 月龄~11 岁(中位年龄为 2 岁), 持续时间为 2.5 个月~6 年(中位时间为 6 个月)^[41]。值得注意的是, 虽然难治性癫痫是 CDD 最常见的临床表现之一, 但临床上亦观察到极少数 (<1%) CDD 患者无癫痫发作^[43-45]。

2.3.2 严重全面性发育迟缓、脑性视觉损伤及其他共患病 尽管 CDD 患者达到同一发育里程碑的时间存在较大差异, 但所有患者均存在严重的全面性

发育迟缓, 包括运动、沟通(言语和语言)以及认知等多方面发育落后^[3, 31, 46], 约 60% 的患者能独坐, 20% 左右的患者可独行, 40%~70% 的患者无法抓取及持有物体^[3]。许多患者存在异常动作, 包括刻板动作(如将手反复放入口中、手臂拍动或挥动、交叉双腿等)、舞蹈症等^[3]。约 50% 的患者在 6 岁时可咿呀学语, 仅约 25% 的患者在 7 岁时可说出单个单词^[31]。

值得注意的是, 约 80% 的 CDD 患者存在脑性视觉损伤, 其表现为异常眼动, 包括内斜视、外斜视、水平性或旋转性眼震等, 以及对强光的异常注视和反应等, 常伴有视线接触不良和视觉追踪障碍^[3, 31, 42, 47-49]。此外, 约 90% 的 CDD 患者存在睡眠障碍, 主要体现为无法维持正常睡眠状态, 如连续几晚缺乏睡眠及后续过度睡眠, 睡眠障碍通常终身存在^[3, 31]。约 70% 的患者存在胃肠道功能障碍, 常见便秘和胃食管反流^[3]。约 30% 的患者存在进食障碍, 部分患者需要胃造口管等方式喂养。CDD 患者可能存在的其他临床表现还包括行为问题(如自闭症样表现)、肌肉骨骼异常、反复感染(以呼吸道感染最为常见)、面容异常(如眼距宽、鼻梁塌)等^[1, 3, 4, 32, 35]。

2.4 基因型与表型的相关性

CDD 患者中存在多种 CDKL5 变异, 国际 CDD 数据库中 285 例 CDD 患者携带了 200 多种 CDKL5 变异, 分析每种基因型与表型的相关性非常困难^[2, 50]。根据这些变异在基因上的位置及对 CDKL5 功能可能产生的影响进行基因型-表型分析, 研究发现具有第 172~781 个氨基酸之间的截断变异的患者癫痫发作率最低, 在第 781 个氨基酸

表 3 ILAE 关于 CDD 的诊断标准^[52]

	必备性标准*	警示性标准*	排除性标准*
癫痫发作	强直、癫痫性痉挛、全面性强直-阵挛发作和/或局灶性发作 过度运动-强直-痉挛序贯发作是特征性表型,但不是所有患者均出现此类发作	1岁内无癫痫性痉挛发作	
脑电图		4月龄后,脑电图背景正常,无发作间期放电	
发病年龄		癫痫起病年龄>3月龄	
起病时发育情况		起病前发育正常	
神经系统检查		肌张力正常 无脑病表现	
基因等其他检查	CDKL5基因致病性变异		
病程	严重的全面性发育迟缓 药物难治性癫痫		
诊断是否需要MRI或发作期脑电图?	诊断不需要MRI,但高度推荐进行MRI检查以排除其他病因 不需要发作期脑电图		
未经实验室证实的综合征	在资源有限的地区,如没有确定的基因检测结果,不能诊断		

注: *必备性标准 (mandatory): 诊断综合征时必须具备的标准。如果缺少必备性标准,则不能诊断该综合征; 警示性标准 (alerts): 绝大多数该综合征患者不会出现,但少数患者可能会具备的标准。警示性标准本身不能排除该综合征,但会提示临床医生重新考虑诊断,并进行进一步检查,以排除其他情况。警示性标准越多,对特定综合征的诊断就越不可靠; 排除性标准 (exclusionary): 诊断综合征时必须缺失的标准。如果存在排除标准,则不能诊断该综合征。CDD, CDKL5缺乏症; ILAE, 国际抗癫痫联盟; MRI, 磁共振成像

后存在截断变异的患者比存在其他变异的患者发育相对好,更早达到粗大运动、精细运动和沟通发育里程碑^[2, 43, 46, 51]。亦有研究发现变异似乎与癫痫发作类型、高度失律、无发作“蜜月期”和脑性视觉损伤无相关性^[42]。MacKay等^[50]发现存在 p.Arg178Trp、p.Arg559*和 p.Arg178Gln 变异的患者较为严重,而 p.Arg134*、p.Arg550*以及 p.Glu55Argfs*20 所致的 CDD 相对较轻。未来需要更多系统性研究进一步探索 CDD 患者中基因型与表型的相关性。

推荐意见 1: CDD 起病早,症状重,表型复杂多样(证据级别 2b)。临床应重视 CDD 的早期识别,及早诊断、及时干预,从而改善患者的预后(专家意见,共识率 100%)。

3 CDD 的筛查与诊断

CDD 的诊断应该遵循 ILAE 的诊断标准(表 3)^[52]。尽管 CDD 临床表现具有一定的特异性,但需基因检测确诊,且需与其他常见 DEE 鉴别^[3, 31]。

3.1 筛查和辅助检查

若患者存在①早发、难治、过度运动-强直-痉挛序贯发作,②脑性视觉缺损,以及③严重的全面性发育迟缓,则考虑临床疑似 CDD。疑似 CDD 的

患者可通过辅助检查排查及辨别可能的病因。对血、尿和脑脊液进行相应的检查有助于排查代谢性疾病^[53]。癫痫发作间期的脑电图特征可帮助与其他 DEE 鉴别。CDD 患者的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)缺乏特异性,可能正常或异常,可表现为大脑皮层萎缩、脑外间隙增宽等情况^[3, 33, 34, 38]。虽然血常规、生化、血氨、乳酸、血串联质谱分析、尿气相色谱-质谱分析、脑电图或者 MRI 结果并非确诊 CDD 的必要条件,但建议进行这些辅助检查,以排除其他病因。图 1 概括了 CDD 患者临床诊疗的步骤和基本原则。

推荐意见 2: 当患者出现①早发、难治、序贯性癫痫发作(过度运动-强直-痉挛发作),②脑性视觉缺损,以及③严重的全面性发育迟缓,考虑临床疑似 CDD(专家意见,共识率 100%)。

3.2 确诊 CDD

基因检测阳性是确诊 CDD 的必要条件^[3, 52]。对于怀疑 CDD 或不明原因 DEE 者,建议行患者及其父母的三人核心家系全外显子组测序(trio-based whole exome sequencing, Trio-WES)或包括 CDKL5 基因的癫痫基因 panel 检测。

推荐意见 3: 当患者临床疑似 CDD,为明确 CDD 诊断,建议进行如下基因检测:①三人核心

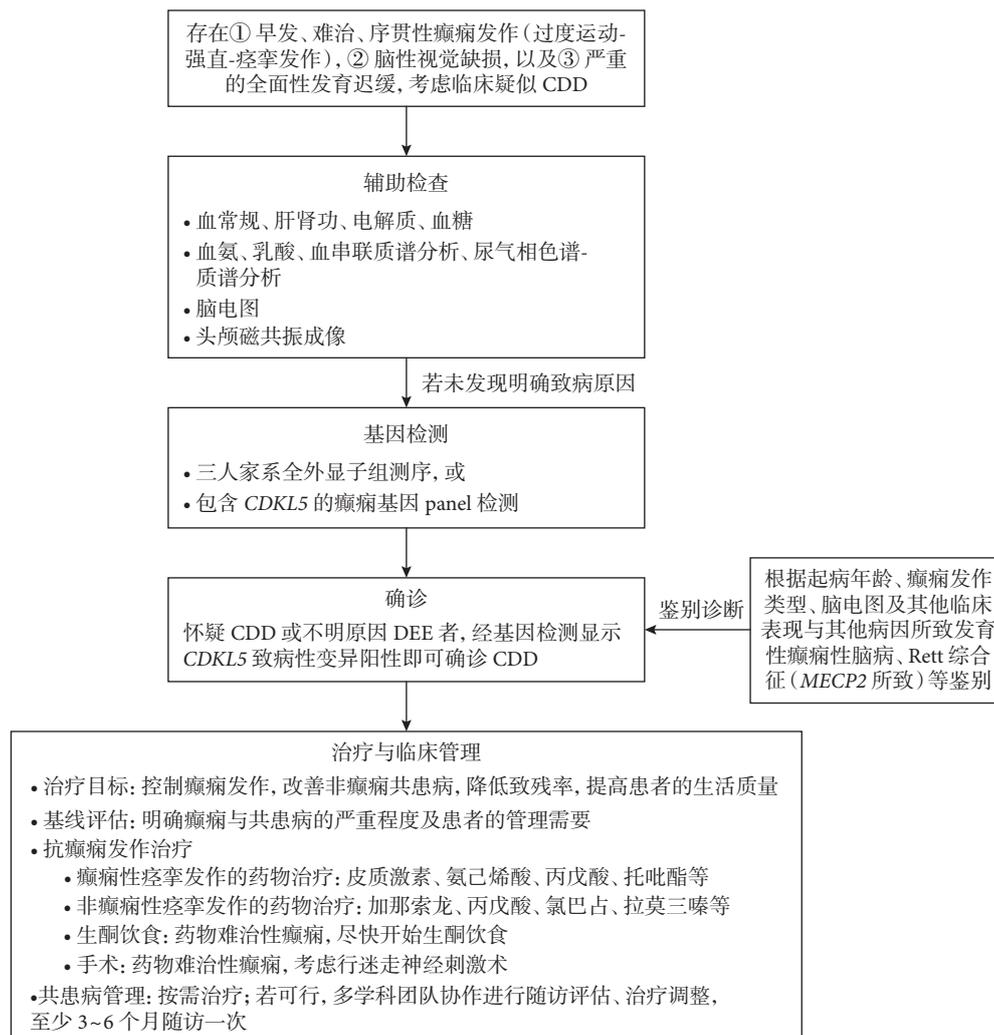


图 1 CDD 诊治流程图

家系全外显子组测序, 或 ② 包含 *CDKL5* 基因的癫痫基因 panel 检测 (专家意见, 共识率 100%)。

3.3 鉴别诊断

CDD 起病早、多种癫痫发作形式、发育迟缓及行为异常等特征, 需要与其他病因所致的 DEE, *MECP2* 相关的 Rett 综合征等相鉴别。

4 CDD 的治疗与临床管理

4.1 治疗目标与原则

CDD 的治疗目标为控制癫痫发作, 改善各种非癫痫共患病, 降低致残率, 提高患者的生活质量。CDD 的治疗原则包括: ① 首先采用抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 治疗癫痫发作, 根据患者具体情况个体化选择药物、调整剂量, 以期达到最佳的癫痫控制效果; ② 出现药物难治性癫痫的患者, 可尽快开始生酮饮食治疗; ③ 在一些药物难治性癫痫病例中, 可考虑神经调控手术治疗, 如迷走神经刺激术 (vagus nerve

stimulation, VNS); ④ 评估并治疗非癫痫共患病, 加强训练干预, 按需使用康复治疗, 以减少总体疾病负担; ⑤ 如果条件允许, 根据患者情况制定个体化的、多学科综合管理方案, 并定期随访评估, 以期最大程度提高患者的生活质量。

4.2 抗 CDD 相关癫痫发作的药物治疗

CDD 相关的癫痫多为药物难治性癫痫, 目前癫痫发作的药物治疗, 疗效有限, 且随着治疗时间的延长, 疗效逐渐降低^[54, 55], 并存在安全性挑战^[54-57]。加那索龙 (ganaxolone) 是全球首个获批用于 CDD 癫痫发作的药物^[58-60], 目前国内尚无其他药物获批用于该患者人群的治疗, 临床亟需更多疗效明确、安全性良好的创新治疗方案, 持续控制癫痫发作, 提高患者的生活质量。

4.2.1 婴儿癫痫性痉挛综合征的药物治疗 癫痫性痉挛发作是 CDD 患者的初始癫痫发作类型。研究显示, 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 或口服大剂量泼尼松龙治疗

IESS 的效果, 优于包括氨己烯酸在内的 ASMs^[61, 62]。ILAE 指南^[63] 和《中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022 版)》(以下简称“中国 DEE 激素治疗指南”)^[64] 均推荐优先使用激素治疗 IESS。激素的选择及使用方法可参照《中国 DEE 激素治疗指南》。

同时, 研究显示激素治疗 CDD 相关癫痫发作(包括癫痫性痉挛发作)时的初期应答率可能较高, 但随着治疗时间延长, 应答率逐渐下降^[20, 54, 55, 65]。如, Olson 等^[54] 2021 年的研究显示, ACTH、类固醇治疗 CDD 相关癫痫(包括 IESS)的 2 周治疗应答率(应答定义为 ≥ 1 种类型的癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$)分别为 42% (8/19)、33% (7/21), 而两者 3 个月的应答率均下降为 0。若激素治疗癫痫性痉挛发作无效或者患者不能耐受, 可考虑开始使用其他 ASMs, 综合国内外指南推荐, 可考虑使用的 ASMs 包括氨己烯酸、丙戊酸和托吡酯等^[63, 66]。

4.2.2 其他类型癫痫发作的药物治疗 研究显示近 3/4 的 CDD 患者同时服用 ≥ 2 种的 ASMs^[41, 54], 然而, 随着服药时间的增加, 疗效逐渐降低^[54, 55]。基于明确报道应答率、评估方法以及样本量等标准, 下文概述 4 项探讨 ASMs 治疗 CDD 相关癫痫发作疗效的研究。

这 4 项研究中, Olson 等^[54] 2021 年的北美研究纳入了 177 例 CDD 患者, 回顾患者的治疗记录, 确定了最常用的 ASMs 并评估其在 14 天和 3 个月时的应答率。Muller 等^[55] 2016 年的研究, 通过欧洲和美国 21 个中心收集数据, 回顾性评估了 39 例 CDD 患者在使用 ASMs 和生酮饮食时的长期疗效, 重点关注患者在 3、6 和 12 个月时的应答情况(应答定义为与基线前 4 周相比, 过去 4 周内癫痫发作频率降低 $>50\%$)。Kobayashi 等^[65] 2021 年的研究调查了 29 例日本 CDD 患者的 ASMs 使用情况, 通过回顾病历评估药物的应答率和长期反应。Amin 等^[67] 2017 年的研究通过 CDKL5-UK 慈善机构数据库调查了 44 例来自美国、欧洲和英国的 CDD 患者, 使用在线问卷的方法收集家长或照护人员提供的患者信息, 评估 ASMs、VNS 和生酮饮食的效果。

基于以上研究, CDD 患者最常使用的 ASMs 包括左乙拉西坦、托吡酯、苯巴比妥、丙戊酸、氨己烯酸、氯巴占、拉莫三嗪等^[54, 55, 65, 67]; 基于 2 项有明确 ASMs 应答率定义的纵向研究, 丙戊酸、氨己烯酸、氯巴占和拉莫三嗪为有效 ASMs (使用者 ≥ 20 例, 3 个月应答率 $\geq 20\%$)^[54, 55]。Olson 等^[54] 研究

中, 有效 ASMs (3 个月应答率)为氯巴占 (36%, 9/25)、氨己烯酸 (33%, 9/27) 和丙戊酸 (28%, 7/25)。Muller 等^[55] 研究中, 有效 ASMs (3 个月应答率)为氨己烯酸 (32%, 8/25)、拉莫三嗪 (22%, 5/23) 和丙戊酸 (21%, 7/34)。另外, Muller 等^[55] 研究中氯巴占 3 个月应答率为 24% (4/17), Olson 等^[54] 研究中拉莫三嗪 3 个月应答率为 13% (2/15)。这四项研究均未根据癫痫发作类型区分疗效^[54, 55, 65, 67], 此外, 两项纵向研究均显示患者对 ASMs 的应答率随着时间而降低^[54, 55]。Muller 等^[55] 研究中, 氨己烯酸、拉莫三嗪、丙戊酸和氯巴占在 12 个月时的应答率分别降至 4% (1/25)、9% (2/23)、9% (3/34)、和 0 (0/17)。吡仑帕奈作为一种新型 ASM, 只有个别研究报道了其在极少数 CDD 患者中的使用, 目前缺乏其直接用于治疗 CDD 相关癫痫的高质量循证医学依据^[68]。因此, 本共识未能对其治疗 CDD 相关癫痫提供推荐意见。

4.2.3 抗 CDD 相关癫痫发作新药进展 加那索龙是一种具有神经活性的类固醇, 可正向别构调节中枢神经系统 γ -氨基丁酸 A 型 (γ -aminobutyric acid type A, GABAA) 受体, 加那索龙与 GABAA 受体结合后, 放大 GABA 与 GABAA 受体结合后的氯离子通道的激活作用, 增强氯离子流, 从而抑制过度兴奋的神经活动。另外, 加那索龙同时作用于介导间歇性抑制的突触内 GABAA 受体以及持续性抑制的突触外的 GABAA 受体, 实现对于间歇性及持续性过度兴奋神经活动的抑制^[69]。

一项名为 MARIGOLD 的三期、随机、双盲、安慰剂对照试验, 入组了 101 例经基因检测确诊 CDKL5 变异、伴早发性且难以控制的癫痫发作和神经发育障碍的患者, 其中 2~11 岁患者占 82.2%, 青少年患者占 16.8%^[59, 70, 71]。试验证实加那索龙可有效、持续地改善 CDD 相关癫痫发作且耐受性良好^[70, 71]。在为期 17 周的双盲期, 加那索龙组主要运动性癫痫发作频率较基线下降百分比 (30.7%) 显著高于安慰剂组 (6.9%) ($P=0.036$)^[70], 在开放标签阶段中持续使用加那索龙 2 年的受试者中, 主要运动性癫痫发作相对于基线的降幅达到 48.2% (证据等级 1b)^[71]。在 MARIGOLD 研究中, 加那索龙最常见不良反应为嗜睡、发热、上呼吸道感染、镇静, 加那索龙组因不良反应导致停药的发生率低于安慰剂组, 2 年长期扩展研究未见新发不良反应, 显示了长期使用的安全性^[70, 71]。加那索龙是全球首个获批用于 CDD 相关癫痫治疗的药物, 已获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)

和欧洲药监局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗 CDD 相关的癫痫发作^[58, 59], 于 2024 年获得中国药品监督管理局批准用于在 ≥ 2 岁患者中治疗 CDD 相关的癫痫发作^[60]。

CDD 患者需要长期甚至终身用药, 因此 ASM 的安全性对患者至关重要。为有效管理 ASM 的不良反应, 临床上需采取定期监测、个性化调整剂量、患者/照护者教育等措施。管理 ASM 不良反应的更多措施, 可参考我国于 2023 年发布的《抗癫痫发作药物不良反应管理指南》^[56]。

推荐意见 4: 确诊 CDD 后, 优先使用皮质激素治疗 CDD 相关癫痫性痉挛发作 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 97.6%); 如皮质激素治疗无效或不耐受, 推荐开始使用其他 ASM (包括氨己烯酸、丙戊酸、托吡酯) 进行针对癫痫性痉挛发作的治疗 (专家意见, 共识率 100%)。

推荐意见 5: 在控制 CDD 相关的其他癫痫发作时, 建议选用加那索龙 (证据等级 1b, 推荐强度 A; 共识率 100%), 丙戊酸、氯巴占或拉莫三嗪 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 100%) 进行抗癫痫发作治疗。

4.3 抗癫痫发作的非药物治疗

4.3.1 生酮饮食 生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物、低糖的饮食方式, 有助于稳定神经元的兴奋性而减少癫痫发作^[72]。生酮饮食对部分难治性癫痫有显著疗效^[73, 74], 但可能带来一些副作用, 如便秘、呕吐、肾结石、高脂血症、低血糖症、低蛋白血症等^[75]。超过半数的 CDD 患者曾采用过生酮饮食^[54, 76, 77]。现有研究对 CDD 患者能否从生酮饮食中获益结论不一, 较大型的研究支持 CDD 患者采用生酮饮食^[76, 78], 而较小型的研究则显示 CDD 患者不能从生酮饮食中获益^[41]。

尽管生酮饮食治疗 CDD 相关癫痫发作时疗效有限、持续时间短^[67, 76], 且有一定副作用, 鉴于 CDD 患者的治疗选择有限, 编写小组仍建议把生酮饮食作为治疗 CDD 相关癫痫发作的常规手段之一。生酮饮食治疗各环节需注意的事项, 可参考我国 2019 年发布的《生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南》^[75]。该指南推荐, 在排除不适合生酮饮食治疗的禁忌证或存在针对病因的其他更有效治疗措施后, 且通常在 ≥ 2 种 ASM 治疗失败后, 可考虑生酮饮食治疗^[75]。该指南同时建议, 对 CDD 可进行生酮饮食治疗^[75]。在癫痫患者中, 生酮饮食一般在启动后 1~2 周起效, 3 个月内效果稳定, 因此建议 CDD 患者启动生酮饮食后坚持至少 3 个

月^[79]。有效者坚持生酮饮食 2 年后, 若经医生评估后可终止, 逐渐过渡到普通饮食^[79]。

推荐意见 6: 针对 CDD 相关的药物难治性癫痫患者, 应尽快开始生酮饮食, 作为二线抗癫痫发作治疗的补充 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 100%); 如果生酮饮食持续治疗 3 个月无效, 考虑停用生酮饮食 (专家意见, 共识率 92.7%); 如果生酮饮食有效, 可持续治疗 2 年, 再酌情逐渐停用 (专家意见, 共识率 97.6%)。

4.3.2 手术治疗 根据我国专家于 2021 年制定的《迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》^[80], 如果药物治疗无法有效控制患者癫痫发作、且患者符合 ILAE 于 2010 年发布的药物难治性癫痫的诊断标准^[81], 可考虑对其进行 VNS 治疗。VNS 是一种可有效控制儿童癫痫发作的手段^[82, 83]。目前仅有数项小型回顾性研究探讨了 VNS 在 CDD 患者中的疗效^[65, 84-86]。一项国际回顾性研究显示, 69% (25/36) 的 CDD 患者在接受 VNS 治疗后癫痫发作控制得以改善, 其中 68% (17/25) 发作频率降低、72% (18/25) 发作时间缩短、60% (15/25) 发作强度减弱^[84]。这项研究提示, VNS 可作为 CDD 患者抗癫痫发作治疗的一个选择。VNS 治疗的适应证、禁忌症、注意事项可参照我国的专家共识, 其术前评估应由神经内科和/或儿科医师、癫痫外科医师及电生理医师共同参与^[80]。

鉴于胼胝体切开术治疗 CDD 的临床数据非常有限^[54, 65], 国内已很少应用且无相关指导意见^[87], 故编写小组不建议把胼胝体切开术作为治疗 CDD 的常规手段。

推荐意见 7: 针对 CDD 相关的药物难治性癫痫患者, 考虑迷走神经刺激术 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 95.1%)。

4.4 共患病的多学科管理

CDD 患者, 除癫痫外, 常同时伴有多种共患病, 严重影响 CDD 患者的生活质量, 需接受多学科治疗^[1, 3, 4, 88]。尽管目前尚无研究直接比较 CDD、Rett 综合征、唐氏综合征对患者生活质量的影响, 但 CDD 患者的总生活质量得分似乎低于 Rett 综合征患者与唐氏综合征患者^[2, 89]。另外, 无论是与普通人群相比, 还是与 Rett 综合征或唐氏综合征患者的父母相比, CDD 患者父母的心理/情感健康均较差^[2]。可见, CDD 给患者及其家庭带了沉重的精神负担。因此, 有效的多学科照护对改善患者及其家庭的生活质量不可或缺^[1, 3, 4]。

确诊 CDD 后, 如可行, 建议由多学科团队协

作对患者进行全面评估,以明确癫痫与共患病的严重程度以及患者的管理需要。评估的内容除癫痫特征外,还需包括日常活动及睡眠情况、发育情况(包括体格、运动、认知等)、胃肠道功能及喂养情况、肌肉骨骼、视力、听力、呼吸、心脏、皮肤、泌尿、牙科等^[1, 3, 5]。根据评估结果,制定多学科管理策略,并对其进行长期随访、定期评估。患者的基线检测结果应妥善存档,以便后续评估随访。除医疗层面的评估及管理之外,还可包括解释CDD的遗传学原理,介绍相应的社区/线上资源等。

因CDD患者的运动障碍、认识障碍、沟通障碍突出。患者确诊后应给与综合评估,需评估运动障碍及其对粗大运动技能和精细运动技能的影响,进而考虑适应性设备以及物理治疗/康复治疗的需求,按需对CDD患者进行治疗^[1, 3]。按照运动障碍的具体情况,也可考虑使用巴氯芬、肉毒杆菌毒素或其他治疗运动障碍的药物^[3]。同时,对认知障碍和语言障碍进行专业评估,必要时考虑早期干预和支持,例如,考虑是否需要使用辅助沟通工具,如开关、触摸板或眼控辅助设备^[1]。

推荐意见 8: CDD是多系统受累疾病,如果条件允许,建议确诊后由多学科团队协作进行多学科随访评估、治疗调整,且至少3~6个月随访一次(专家意见,共识率100%)。

5 结论与展望

本共识结合国内外最新诊治研究进展、相关指南共识和编写专家的临床经验,从CDD的筛查诊断、抗癫痫发作治疗与共患病的管理三方面制定了推荐意见。CDD的临床表现具有一定的特异性,但基因检测阳性是确诊的必要条件。CDD相关癫痫为难治性癫痫,可通过调整ASM、采用生酮饮食、进行VNS手术等方式,尽量控制癫痫发作。CDD患者伴多种共患病,应根据患者具体情况采取个性化的多学科照护模式,以期尽量降低致残率,提高患者的生活质量。CDD对患者家庭造成的心理及生活负担不容忽视,因此除医学干预,社会支持系统的完善同样至关重要。在有条件的情况下,可为患者家庭提供包括心理辅导、经济援助和社会融入等多方面的支持,帮助改善其生活质量,减轻精神负担。

值得注意的是,ASM虽可减轻癫痫负担,但大多疗效短暂或仅能产生部分效果,并且有可能造成多方面的副作用^[54, 55]。在某些情况下,ASM产生的负面影响,甚至超过了控制癫痫发作带来的积

极影响^[77, 90]。因此,使用ASM时要谨慎权衡治疗获益和其对生活质量的影响。目前可用于治疗CDD相关癫痫的药物有限,除本共识推荐的药物外,大麻二酚和芬氟拉明对CDD相关癫痫也显示出一定疗效^[54, 91-93],但二者均未在我国获批。目前数种针对CDD的疗法正在研发中^[3, 41],这或将为CDD患者提供更多、更有效的治疗选择。另外,在现有基础上进一步探究CDD病理机制,也将有助于研发有效的CDD针对性疗法。

现有的CDD临床研究主要以回顾性研究、问卷调查和病例系列/报告为主,高质量的研究稀缺,来自中国的研究尤其少见。因此,本共识的局限性在于大多数推荐意见的证据级别较低。未来需要更多高质量的临床研究结果,为制定CDD的诊疗共识提供高级别证据。随着临床数据的增加和对该疾病了解的深入,本共识将持续更新,以期进一步促进我国CDD诊治水平的提升。

中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

操德智、陈蕾、崔宁、翟瑄、丁晶、杜丽君、樊红彬、高峰、郭崇伦、郭强、郭燕舞、韩蕴丽、洪波、胡杰、贾天明、姜玉武、蒋莉、康德智、李海峰、李玲、李路明、李其富、李文玲、李云、林卫红、凌至培、刘仕勇、刘翔宇、刘晓鸣、刘智胜、龙莉莉、欧绍武、钱若兵、孙岩、汤春辉、田茂强、田梅、王慧芳、王菊莉、王群、王天成、王新军、王雄飞、邬巍、吴迪、谢涵、徐纪文、闫宇翔、杨光路、杨丽白、杨小枫、于晓莉、张建昭、张赟健、赵国光、赵婷婷、赵秀鹤、周文静、朱丹、朱遂强

中华医学会儿科学分会罕见病学组(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

陈倩、陈淑丽、陈颖、程亚颖、方昕、胡瑞梅、黄艳智、姜丽红、金润铭、蒋莉、李联侨、李晓华、刘丽、刘小红、刘晓军、刘晓梅、刘艳明、邱正庆、单小鸥、田执梁、汤继宏、王华、王剑、王艺、吴迪、吴瑾、虞雄鹰、徐家丽、徐迎军、余永国、于永慧、姚宝珍、应艳琴、张改秀、张锋、张静、张月华、张一宁、朱海燕、邹朝春、邹丽萍

中华医学会儿科学分会神经学组(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

卞广波、陈永前、方方、甘靖、高峰、高丽、郭静竹、韩虹、韩金芬、韩蕴丽、洪思琦、胡君、季涛云、姜玉武、李保敏、李玲、梁建民、廖建湘、刘艳、彭镜、孙丹、孙岩、汤春辉、田茂强、王春雨、王纪文、王荣、王守磊、吴德、吴华平、杨光、杨光路、杨健、杨思达、杨志仙、张俊梅、张利亚、张玉琴、赵蓉、郑帼、周骞平、周水珍、嵇志红

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, *et al.* International consensus recommendations for the assessment and management of individuals with CDKL5 deficiency disorder. *Front Neurol*, 2022, 13: 874695.
- 2 Leonard H, Downs J, Benke TA, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6): 563-576.
- 3 Benke TA, Angione K, Downs J, *et al.* CDKL5 deficiency disorder. *genereviews**[Internet], 2024.
- 4 Amin S, Møller RS, Aledo-Serrano A, *et al.* Providing quality care for people with CDKL5 deficiency disorder: a European expert panel opinion on the patient journey. *Epilepsia Open*, 2024, 9(3): 832-849.
- 5 International Foundation for CDKL5 Research. About CDKL5 [EB/OL] [June 18, 2024]. <https://www.cdkl5.com/about-cdkl5>.
- 6 CDKL5 UK. CDKL5 UK [EB/OL] [June 18, 2024]. <https://curecdkl5.org.uk/>.
- 7 中国CDKL5互助联盟. 认识CDKL综合征 [EB/OL] [June 19, 2024]. <https://mp.weixin.qq.com/s/euEblnx0MA44zLZf-22BHw>.
- 8 Center for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL] [28 June 2024]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- 9 廖赵妹, 蔡思铭, 陈剑标, 等. 早发性癫痫脑病患者SCN1A CDKL5 基因突变特点与临床特征. *河北医学*, 2022, 28(6): 950-955.
- 10 郭玮, 郁莉斐, 蒋丽军, 等. 基因变异所致早发癫痫脑病患者临床特点及相关基因表型的临床分析. *中国医药*, 2021, 16(7): 1033-1037.
- 11 章清萍, 赵滢, 包新华, 等. 早发性癫痫脑病患者的 CDKL5 基因突变特点与临床特征. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(3): 404-407.
- 12 刘晓军, 张培元, 雷梅芳, 等. 早期癫痫脑病临床表型和基因突变特征及二代基因测序在病因诊断中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(6): 428-437.
- 13 陈娇阳, 杨莹, 牛雪阳, 等. 新生儿期起病的遗传性癫痫141例致病基因和表型特点. *中华儿科杂志*, 2021, 59(9): 767-771.
- 14 Peng P, Kessi M, Mao L, *et al.* Etiologic classification of 541 infantile spasms cases: a cohort study. *Front Pediatr*, 2022, 10: 774828.
- 15 Hu C, Liu D, Luo T, *et al.* Phenotypic spectrum and long-term outcome of children with genetic early-infantile-onset developmental and epileptic encephalopathy. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2): 343-352.
- 16 Van Bergen NJ, Massey S, Quigley A, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: molecular insights and mechanisms of pathogenicity to fast-track therapeutic development. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(4): 1207-1224.
- 17 中华人民共和国教育部. 0~6岁儿童发展的里程碑. 2011.
- 18 Wong K, Junaid M, Demarest S, *et al.* Factors influencing the attainment of major motor milestones in CDKL5 deficiency disorder. *Eur J Hum Genet*, 2023, 31(2): 169-178.
- 19 O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, *et al.* Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(10): 715-725.
- 20 Olson HE, Demarest S, Pestana-Knight E, *et al.* Epileptic spasms in CDKL5 deficiency disorder: Delayed treatment and poor response to first-line therapies. *Epilepsia*, 2023, 64(7): 1821-1832.
- 21 Montini E, Andolfi G, Caruso A, *et al.* Identification and characterization of a novel serine-threonine kinase gene from the Xp22 region. *Genomics*, 1998, 51(3): 427-433.
- 22 Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, *et al.* Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(6): 1401-1411.
- 23 Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, *et al.* Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 1079-1093.
- 24 Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, *et al.* Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 1149-1154.
- 25 Williamson SL, Giudici L, Kilstrup-Nielsen C, *et al.* A novel transcript of cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) has an alternative C-terminus and is the predominant transcript in brain. *Hum Genet*, 2012, 131(2): 187-200.
- 26 Fichou Y, Nectoux J, Bahi-Buisson N, *et al.* An isoform of the severe encephalopathy-related CDKL5 gene, including a novel exon with extremely high sequence conservation, is specifically expressed in brain. *J Hum Genet*, 2011, 56(1): 52-57.
- 27 Jakimiec M, Paprocka J, Śmigiel R. CDKL5 deficiency disorder-a complex epileptic encephalopathy. *Brain Sci*, 2020, 10(2): 107.
- 28 Hao S, Wang Q, Tang B, *et al.* CDKL5 deficiency augments inhibitory input into the dentate gyrus that can be reversed by deep brain stimulation. *J Neurosci*, 2021, 41(43): 9031-9046.
- 29 Wang HT, Zhu ZA, Li YY, *et al.* CDKL5 deficiency in forebrain glutamatergic neurons results in recurrent spontaneous seizures. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 517-528.
- 30 Zhu ZA, Li YY, Xu J, *et al.* CDKL5 deficiency in adult glutamatergic neurons alters synaptic activity and causes spontaneous seizures via TrkB signaling. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113202.
- 31 Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, *et al.* Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol*, 2019, 97: 18-25.
- 32 刘舒蕾, 甘思仪, 康庆云, 等. CDKL5缺乏症患儿的临床特征与遗传学分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(6): 330-334.
- 33 李鹤婷, 罗小青, 江军. CDKL5 基因相关早发性癫痫性脑病临床及脑电图特点. *临床儿科杂志*, 2023, 41(4): 272-277.
- 34 梅道启, 陈国洪, 王媛, 等. CDKL5基因相关早发性癫痫性脑病临床特征及基因突变分析. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4): 320-328.
- 35 熊娟, 彭镜, 段浩林, 等. CDKL5 综合征 7 例病例报告. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(6): 442.
- 36 董玲, 谢云, 杨少青, 等. 2例婴儿CDKL5 基因新发突变致早发性癫痫脑病的临床特征与遗传学分析. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 50-60.
- 37 郭静, 李花, 董晓立, 等. CDKL5基因相关难治性癫痫的临床表型及基因特征分析. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(10): 600-607.



- 38 马融, 路岩莉, 张喜莲, 等. CDKL5 缺乏症相关癫痫临床表型分析(附 20 例报告). 中国实用儿科杂志, 2022, 37(5): 357-365.
- 39 Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1333-1348.
- 40 Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, *et al.* The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 1027-1037.
- 41 Hong W, Haviland I, Pestana-Knight E, *et al.* CDKL5 deficiency disorder-related epilepsy: a review of current and emerging treatment. *CNS Drugs*, 2022, 36(6): 591-604.
- 42 Demarest ST, Olson HE, Moss A, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1733-1742.
- 43 Fehr S, Wong K, Chin R, *et al.* Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology*, 2016, 87(21): 2206-2213.
- 44 MacKay CI, Bick D, Prokop JW, *et al.* Expanding the phenotype of the CDKL5 deficiency disorder: are seizures mandatory?. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(5): 1217-1222.
- 45 Aznar-Lain G, Fernández-Mayoralas DM, Caicoya AG, *et al.* CDKL5 deficiency disorder without epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2023, 144: 84-89.
- 46 Fehr S, Leonard H, Ho G, *et al.* There is variability in the attainment of developmental milestones in the CDKL5 disorder. *J Neurodev Disord*, 2015, 7(1): 2.
- 47 Brock D, Fidell A, Thomas J, *et al.* Cerebral visual impairment in CDKL5 deficiency disorder correlates with developmental achievement. *J Child Neurol*, 2021, 36(11): 974-980.
- 48 Olson HE, Costantini JG, Swanson LC, *et al.* Cerebral visual impairment in CDKL5 deficiency disorder: vision as an outcome measure. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(11): 1308-1315.
- 49 Quintiliani M, Ricci D, Petrianni M, *et al.* Cortical visual impairment in CDKL5 deficiency disorder. *Front Neurol*, 2021, 12: 805745.
- 50 MacKay CI, Wong K, Demarest ST, *et al.* Exploring genotype-phenotype relationships in the CDKL5 deficiency disorder using an international dataset. *Clin Genet*, 2021, 99(1): 157-165.
- 51 Bertani I, Rusconi L, Bolognese F, *et al.* Functional consequences of mutations in CDKL5, an X-linked gene involved in infantile spasms and mental retardation. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 32048-32056.
- 52 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.
- 53 Yozawitz E. Neonatal seizures. *N Engl J Med*, 2023, 388(18): 1692-1700.
- 54 Olson HE, Daniels CI, Haviland I, *et al.* Current neurologic treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder. *J Neurodev Disord*, 2021, 13(1): 40.
- 55 Müller A, Helbig I, Jansen C, *et al.* Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(1): 147-151.
- 56 中国抗癫痫协会青年委员会. 抗癫痫发作药物不良反应管理指南(2023). 中国当代儿科杂志, 2023, 25(9): 889-900.
- 57 Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012, 11(9): 792-802.
- 58 U. S. Food and Drug Administration. ZTALMY® (ganaxolone) PRESCRIBING INFORMATION [EB/OL] [2024-06-19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215904s003s004lbl.pdf.
- 59 European Medicines Agency. ZTALMY® (ganaxolone) - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [EB/OL] [2024-06-19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information_en.pdf.
- 60 国家药品监督管理局. 2024年07月16日药品批准证明文件送达信息 [EB/OL] [2024-07-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20240716153547164.html>.
- 61 Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, *et al.* Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 297-314.
- 62 Grinspan ZM, Knupp KG, Patel AD, *et al.* Comparative effectiveness of initial treatment for infantile spasms in a contemporary US cohort. *Neurology*, 2021, 97(12): e1217-e1228.
- 63 Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, *et al.* Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1185-1197.
- 64 中华医学会儿科学分会神经学组. 中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022版). 中华儿科杂志, 2022, 60(11): 1111-1117.
- 65 Kobayashi Y, Tohyama J, Takahashi Y, *et al.* Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants. *Brain Dev*, 2021, 43(4): 505-514.
- 66 中华医学会儿科学分会神经学组. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识. 中华儿科杂志, 2015, 53(10): 734-737.
- 67 Amin S, Majumdar A, Mallick AA, *et al.* Caregiver's perception of epilepsy treatment, quality of life and comorbidities in an international cohort of CDKL5 patients. *Hippokratia*, 2017, 21(3): 130-135.
- 68 Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, *et al.* Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 866-874.
- 69 Reddy DS. Neurosteroids as novel anticonvulsants for refractory status epilepticus and medical countermeasures for nerve agents: a 15-year journey to bring ganaxolone from bench to clinic. *J Pharmacol Exp Ther*, 2024, 388(2): 273-300.
- 70 Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, *et al.* Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2022, 21(5): 417-427.
- 71 Olson HE, Amin S, Bahi-Buisson N, *et al.* Long-term treatment with ganaxolone for seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: two-year open-label extension follow-up. *Epilepsia*, 2024, 65(1): 37-45.
- 72 Borowicz-Reutt K, Krawczyk M, Czernia J. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Nutrients*, 2024, 16(9): 1258.
- 73 Ruan Y, Chen L, She D, *et al.* Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(9): 1234-1244.
- 74 Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, *et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(6): 1099-1109.



- 75 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.
- 76 Lim Z, Wong K, Olson HE, *et al.* Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1415-1422.
- 77 Leonard H, Junaid M, Wong K, *et al.* Exploring quality of life in individuals with a severe developmental and epileptic encephalopathy, CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106521.
- 78 Zhang J, Ma J, Chang X, *et al.* Efficacy of ketogenic diet in CDKL5-related epilepsy: a single arm meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 385.
- 79 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 820-825.
- 80 中国抗癫痫协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会儿科分会神经生理学组. 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. 癫痫杂志, 2021, 7(3): 191-196.
- 81 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.
- 82 Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1248-1255.
- 83 Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*, 2022, 29(6): 667-680.
- 84 Lim Z, Wong K, Downs J, *et al.* Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*, 2018, 146: 36-40.
- 85 Qin X, Lin S, Yuan Y, *et al.* Vagus nerve stimulation for pediatric patients with drug-resistant epilepsy caused by genetic mutations: Two cases. *Journal of Neurorestoratology*, 2020, 8(3): 138-148.
- 86 Baba S, Sugawara Y, Moriyama K, *et al.* Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a CDKL5 mutation. *Brain Dev*, 2017, 39(4): 341-344.
- 87 中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部. 癫痫外科手术技术专家共识—概述与编写方法. 癫痫杂志, 2024, 10(3): 189-191.
- 88 Alexander HB, Broshek DK, Quigg M. Quality of life in adults with epilepsy is associated with anticonvulsant polypharmacy independent of seizure status. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 96-99.
- 89 Williams K, Jacoby P, Whitehouse A, *et al.* Functioning, participation, and quality of life in children with intellectual disability: an observational study. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(1): 89-96.
- 90 Tangarorang J, Leonard H, Epstein A, *et al.* A framework for understanding quality of life domains in individuals with the CDKL5 deficiency disorder. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(2): 249-256.
- 91 Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, *et al.* Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*, 2018, 86: 131-137.
- 92 Dale T, Downs J, Wong K, *et al.* The perceived effects of cannabis products in the management of seizures in CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Behav*, 2021, 122: 108152.
- 93 Devinsky O, King L, Schwartz D, *et al.* Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. *Epilepsia*, 2021, 62(7): e98-e102.

收稿日期: 2024-08-21 修回日期: 2024-08-28

• 专家共识 •

癫痫外科手术技术专家共识——第五篇： 岛叶癫痫外科手术技术专家共识



中国抗癫痫协会青年委员会，谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会，北京神经科学学会脑功能性疾病与认知发育专业委员会，国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心，《癫痫杂志》编辑部

执笔

郭强 (广东三九脑科医院)，陈子怡 (中山大学附属第一医院)，彭镜 (中南大学湘雅医院)，乔梁 (首都医科大学宣武医院)，张昭 (首都医科大学附属北京天坛医院)，隋立森 (广东省中医院)，刘强强 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)，李少春 (广东三九脑科医院)，刘畅 (首都医科大学附属北京儿童医院)

岛叶深藏于其他脑叶之下，岛叶癫痫不论是在精准定位还是在完整切除致痫区上均面临着较大的难度，风险也高^[1,2]。这使得医学上对岛叶癫痫的探索与认识相较于其他脑叶更滞后。在过去的二十年里，立体定向颅内电极的置入技术飞速发展，这为岛叶皮质脑电信号的采样提供了巨大便利，而岛叶癫痫的外科治疗在世界范围内也得到了越来越多的关注和开展^[3-5]。尽管如此，目前在不同医院、不同癫痫中心甚或不同外科医生之间，对岛叶相关外科手术技术及术后并发症防治措施仍缺乏一致的理念或实践标准。鉴于此，中国抗癫痫协会青年委员会组织相关专家，在国内外临床证据的基础上，结合我国各中心专家经验和实际情况，讨论并撰写《岛叶癫痫外科手术技术专家共识》，旨在规范神经外科医师开展岛叶癫痫外科手术技术，并为神经内科、儿童神经科、神经电生理科、神经护理和神经康复等医师的工作提供参考。

岛叶的联系广泛，功能也极其复杂，包括对自主神经调节，对躯体状态监测，对体感、听、味、嗅觉信息整合，以及对思维、情感、社会情绪整合加工等^[2]。电刺激岛叶后部皮质可以产生体感症状，而刺激岛叶较前方的皮质则会引发内脏感觉症状^[6]。总体上，后岛叶皮质接收身体状态相关的信息传入，中部岛叶则将信息和身体内部状态进行整合，而前岛叶进一步处理上述信息，并与参与认知和情绪控制的区域相互作用，最终赋予其复杂

的情感色彩。岛叶损伤已被证明会引起多种认知障碍，尤其是语言障碍。尽管优势侧岛叶损伤常常伴随着各种类型的失语障碍，但岛叶在语言加工中的确切作用仍不清楚^[7,8]。岛叶的某些功能存在偏侧化现象，例如，语言加工功能位于优势半球，在自主神经的调节功能上，右侧半球岛叶处理交感神经效应，左侧半球岛叶则处理副交感神经效应^[9-11]。

致痫灶局限于纯岛叶皮质的患者少见，临床上更常见的是岛叶-岛盖癫痫，因此在岛叶癫痫的症状学、影像学 and 电生理学描述时，多是针对这一更广义的概念^[2]。总体来说，岛叶癫痫在药物难治性癫痫中占比仍较少，三级癫痫中心调查的病例中占比仅不到3%^[12,13]。尽管单纯岛叶癫痫发生率不高，但岛叶皮质却是致痫网络的常见受累部位之一。例如，86%的颞叶癫痫放电可以传播到岛叶皮质^[14]。在药物难治的颞叶内侧性癫痫，经过标准前颞叶切除术后再次复发后，相当一部分与颞叶癫痫附加症有关，其中约4.2%涉及岛叶。只有在前颞叶切除之余，增加对岛叶等颞叶以外结构的切除，才能获得良好的发作控制^[15-18]。

此外，本共识所针对的是病因稳定无进展的病例，且致痫灶对岛叶的解剖结构修饰不严重。对于岛叶肿瘤、血管畸形或少数重度皮质发育畸形导致严重的岛叶解剖结构变异者，由于病变的特殊属性，其外科综合治疗策略、手术切除范围以及手术操作技巧也有所不同，并不纳入本共识。受限于岛叶癫痫发生率较少，诊断与治疗的门槛较高，目前对于岛叶癫痫的探索尤其是立体定向脑电图 (stereoelectroencephalography, SEEG) 探索依然有限，外科技术也存在着局限性。本专家共识仅为当

DOI: 10.7507/2096-0247.202409002

基金项目：国家自然科学基金面上项目 (82071448)

通信作者：郭强，Email: guoqiang999brain@163.com；赵国光，Email: ggzhao@vip.sina.com；梁树立，Email: 301_1sjwk@sina.cn



下行业内主流专家的学术性意见, 临床实践时仍需根据患者具体情况而定。

1 岛叶癫痫临床特点概述

临床问题 1: 岛叶癫痫的电-临床症状学特点是什么?

推荐意见 1: 岛叶癫痫发作症状有一些自身独特的表现, 包括口咽喉部不适、躯体感觉异常、自主神经症状、面部及肢体强直、过度运动、语言障碍等; 其症状学定位在岛叶内呈现出一定程度的聚类分布。岛叶起源的癫痫放电易于迅速扩散至其他脑区, 从而产生多种发作症状。根据癫痫放电的起源部位大致可将岛叶癫痫聚类为五种互有重叠的电-临床亚组: 背侧前部、背侧中前部、背侧后部、腹侧后部和腹侧前部亚组。岛叶癫痫的头皮脑电图缺乏特异性, 发作间期脑电图癫痫放电多呈慢波和尖慢波, 可以分布在外侧裂周围, 也可位于侧裂上或侧裂下; 在发作期脑电图往往同样难以定侧与定位(推荐比例 96.8%, 反对比例 3.2%)。

岛叶与临近甚至远隔脑组织有着复杂的纤维联系。岛叶起源的癫痫放电易于迅速扩散至其他脑区, 而起源于其他脑区的癫痫放电同样可迅速扩散至岛叶, 从而产生多种发作表现及放电形式^[2, 14, 19]。

岛叶癫痫的发作症状学具有一些独特的临床表现, 这包括口咽喉部不适、躯体感觉异常或疼痛、自主神经症状(心动过速或过缓、呼吸窘迫、唾液增多、恶心呕吐、面色潮红、出汗、尿急等)、运动症状(面部及肢体强直、过度运动)、语言障碍等^[14, 20-24]。根据目前研究, 在岛叶和岛盖癫痫发作中大致存在五种互有重叠的电-临床发作亚组: ①背前部亚组(主要涉及岛前中短回的背侧部分和覆盖其上的额盖), 以缺乏先兆(或认知先兆)为特征, 具有早期过度运动行为; ②背前中前部亚组(主要涉及岛中、后短回的背侧部分和覆盖的额盖), 以突出的额盖征为特征, 包括喉部感觉、流涎、口面肌运动和其他内脏感觉或体征; ③背侧后部亚组(主要涉及岛前长回的后部和覆盖其上的顶盖), 以突出的躯体感觉、疼痛、味觉、反射成分和强直/肌张力障碍姿势为特征, 也可能会引起过度运动行为; ④腹侧前亚组(与颞叶边缘结构紧密相连), 以上腹部感觉和带有手势示意的情绪先兆为特征^[9, 20]; ⑤腹侧后部亚组(主要是涉及岛后长回和覆盖的颞盖), 以听觉体征和明显的强直/肌张力障碍姿势为特征。应注意, 由于岛叶是大脑皮质网络

中的重要节点, 不能把岛叶视为一个孤立的结构来分析其症状学, 很多时候, 岛叶癫痫的放电会沿着岛叶所属的网络传导至额叶、颞叶等, 从而引起不同的症状^[2, 14, 24]。

岛叶-岛盖癫痫头皮脑电图在发作间期可见癫痫样放电多呈慢波或尖慢波, 以外侧裂周围分布模式最为常见, 有时也有在外侧裂以上或以下分布者。前岛叶致痫区异常波多位于额极和前颞区, 而后岛叶致痫区异常波多位于中颞区, 向前颞和/或中央区传导。放电多数情况分布在致痫区同侧; 有时候表现为双侧癫痫样放电, 但以病变侧为优势; 偶尔, 发作间期脑电完全正常^[2]。发作期起始节律往往起始于额、颞和/或中央区导联, 多表现为背景活动消失, 随后逐渐演变为低波幅快节奏律起端为主, 但往往受发作期各种运动带来的肌电伪差干扰。一侧岛叶放电有时可迅速传导至对侧, 进而表现为弥漫性放电, 难以明确侧别^[2]。由于岛叶癫痫与其他脑叶的紧密联系, 其他脑区的癫痫可误诊为岛叶癫痫。皮质一期评估诊断的颞叶癫痫中, 有 12% 可经 SEEG 证实为岛叶癫痫^[14]。

2 岛叶的解剖

临床问题 2: 岛叶的大体解剖、血供、细胞构筑及纤维联系各有什么特点?

临床问题 2-1: 岛叶的大体解剖与血供特点是什么?

推荐意见 2: 岛叶是位于大脑深部的倒三角形结构, 与额、颞、顶叶相邻。岛叶分为岛前小叶和岛后小叶, 其沟回从前下部向后上方呈放射状走行。岛叶皮质往深部依次为最外囊、屏状核、外囊、壳和苍白球、内囊、尾状核及丘脑。大脑中动脉 M2 段沿岛叶表面走行, 岛叶皮质的血液供应主要来自 M2 发出的岛叶动脉, 岛叶动脉特点是数量多, 管径细。岛叶动脉分支可分为短支、中长支和长支: 短支占 85%~90%, 供应岛叶; 中长支约占 10%, 供应屏状核和外囊; 长支占 3%~5% 供应放射冠(推荐比例 100%, 反对比例 0.0%)。

岛叶呈倒立的三角形, 位于外侧裂深部, 以前环岛沟、上环岛沟和下环岛沟为界, 与额、顶和颞叶分隔并被它们覆盖。岛叶的沟回从岛叶前下部呈放射状向后上方走行。位于中部的岛中央沟将岛叶分为岛前小叶和岛后小叶。岛前小叶由岛前回、岛横回和三条岛短回(前、中、后短回)组成, 而岛后小叶由两条岛长回(前、后长回)组成。岛顶为岛叶凸面最高点, 也是其最外侧点。岛极位于



岛顶的前下,为岛叶最前下点,而三条岛短回即在此汇集形成岛阈。岛叶皮质下的薄层白质称为最外囊,再往深部依次是屏状核、外囊、壳和苍白球、内囊、尾状核及丘脑等结构^[25]。

大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)是岛叶及相关结构主要供血动脉,可分为4段,包括蝶骨段(M1)、脑岛段(M2)、岛盖段(M3)和皮质段(M4)。大脑中动脉M2段发出岛叶皮质动脉为岛叶供血。M2分支呈扇形分布于岛叶表面的脑沟内,沿途发出很多供应皮质和皮质下白质的岛叶皮质动脉,各分支供应区不重叠。绝大多数岛叶皮质动脉短小,仅供应岛叶皮质和最外囊,并不向内囊区域供血;部分中等大小的动脉也仅供应屏状核和外囊;位于岛叶后部的个别较长的穿动脉(约占岛叶动脉的10%)^[26],穿入岛叶并延伸至放射冠,在术中解剖辨认困难,却必须全力保护,以避免术后功能障碍。最外侧豆纹动脉从M1发出,是岛叶手术的重要标志。外侧豆纹动脉供应壳核、苍白球和内囊,其与岛叶皮质动脉之间无交通支,因而外囊则为两者供血区域分水岭。M3段从环岛沟向岛盖皮质内侧面走行,终止于外侧裂表浅部,主要供血于岛盖内侧面。大脑半球上外侧面顶枕沟以前的大部分则是M4段供应区。岛叶的引流静脉大部分汇入大脑中深静脉系统,少部分汇入外侧裂的大脑中浅静脉,而后者走行变异较大。术中保护较大的引流静脉和保护动脉同等重要,应在手术计划中予以充分整合考虑^[26, 27]。

临床问题 2-2: 岛叶的细胞构筑与纤维联系有什么特点?

推荐意见 3: 岛叶皮质根据颗粒细胞的含量分为三个逐渐过渡的区域:颗粒区、乏颗粒区和无颗粒区,这三个区域由外向内围绕岛阈呈近同心圆状分布,从岛叶后背侧到前腹侧颗粒细胞含量逐渐减少。岛叶通过多种联系纤维与大脑其他结构形成广泛的连接,进行信息传递交流。前腹侧旧皮质区参与情绪和情感行为信息的加工;后背侧新皮质区参与同侧颞顶枕区域的感觉网络整合(推荐比例96.8%,反对比例0.0%)。

在细胞构筑上,大脑皮质第IV层为颗粒层。按照颗粒细胞含量多少,岛叶皮质可分为三部分:后背侧新皮质区(颗粒区)、中间过渡区(乏颗粒区)、前腹侧旧皮质区(无颗粒区)。三个区的分布并非遵循岛叶脑沟脑回的大体解剖形态规律,而是沿着岛叶后背侧朝前腹侧方向逐渐过渡,形成围绕岛阈的近同心圆状细胞构筑梯度。

岛叶的联系纤维包括钩束、下额枕束、外囊、弓状束等。通过白质纤维,岛叶皮质与大脑各结构形成广泛的联系。其中,前腹侧旧皮质区与杏仁核、眶额区皮质联系,有助于对情绪情感行为信息的加工;后背侧新皮质区则与岛盖、第一躯体感觉区(S I)、第二躯体感觉区(S II)联系,整合同侧颞顶枕的感觉网络。

3 岛叶癫痫 SEEG 电极置入手术技术

临床问题 3: 术前评估中如何合理设计 SEEG 电极置入以实现岛叶皮质的覆盖?

推荐意见 4: 根据对解剖-电-临床关联分析的需要、是否射频热凝、血管分布情况以及团队经验等具体情况,来选择适当的电极置入方案,通常采取直插法与斜插法相结合的方式,通过一组电极阵列(通常2~7根)实现对岛叶及岛盖结构最大效率的覆盖(推荐比例100%,反对比例0.0%)。

岛叶癫痫是 SEEG 电极置入最重要的适应证之一^[14]。除非存在影像明确的致病性病灶(如局灶性脑皮质发育不良、低级别肿瘤等),岛叶致痫皮质的切除原则上需要 SEEG 探测信息作为指引。

岛叶不同区域的皮质可能有着不同的放电表现,因此,岛叶的电极置入应该尽可能充分覆盖。由于岛叶深埋在额颞顶深部,其表面尚有密集的侧裂静脉和大脑中动脉分支分布,因此电极置入存在着一定难度和风险。电极置入路径可用水平正交或斜行置入法。水平正交方向电极置入又称直插法,最早由 Talairach 描述^[28],电极的置入方向由外侧的额、顶、颞盖部进入,向内进入岛叶皮质,方向大体垂直于正中矢状面,其电极在颅内的行程较短,采集面兼顾岛叶皮质和岛盖部,但不足之处在于每根电极仅1~2个触点位于岛叶皮质,需要置入更多的电极来充分覆盖岛叶皮质;斜行置入又称斜插法,入路点一般位于额上回或顶上小叶区域,斜向穿越白质进入岛叶皮质,电极在颅内的行程较长,将有较多电极触点对岛叶皮质覆盖,但缺少对岛盖部的探测^[29-32]。在实践中,往往采取直插法与斜插法相结合的方式,通过一组电极阵列(通常2~7根)完成对岛叶及岛盖结构最大效率的覆盖。此外,在有些病例中,尚需双侧岛叶均置入电极。

总之,所用电极阵列方案、路径轨迹以及置入技术的个体化选择,取决于对解剖-电-临床关联分析的需要、是否射频热凝、血管分布情况以及团队

既往经验等^[29]。

4 岛叶癫痫 SEEG 引导下射频热凝毁损 (radiofrequency thermocoagulation, RFTC) 治疗技术

临床问题 4-1: 岛叶癫痫采用 SEEG 引导下 RFTC 的疗效与安全性如何?

推荐意见 5: RFTC 治疗岛叶癫痫, 总体上报道病例较少, 其疗效和安全性还需要进一步评判。近期的临床研究中, 通过增加岛叶电极数量, 约一半患者可达到无发作, 虽然极少出现永久并发症, 但仍有较多患者存在短暂性神经功能障碍, 包括轻度偏瘫、构音障碍、感觉减退、味觉障碍等。在 RFTC 治疗效果不佳时, 患者依旧保留着进一步开颅手术切除的机会 (推荐比例 90.3%, 反对比例 3.2%)。

诸多微创手术技术已应用于岛叶癫痫的治疗, 包括 RFTC、磁共振成像引导的激光间质热疗激光间质热疗术 (MRI guided laser interstitial thermotherapy, MRgLITT) 和神经调控等^[20]。在应用 SEEG 定位致痫区的同时, 置入的记录电极可通过射频电流发生器, 进行 SEEG 引导下的 RFTC, 从而治愈或减少癫痫发作。近年来该技术在国内外逐步开展, 其中致痫区较为局限的岛叶癫痫就是适应证之一。近期的较小样本临床研究中, 通过增加岛叶电极的数量, RFTC 治疗岛叶癫痫, 平均随访 5.4 年, 可使 53% 的患者获得无发作, 但约 42% 的患者存在短暂的神经功能缺陷 (如轻度偏瘫、构音障碍、感觉减退、味觉障碍), 极少出现永久并发症^[20, 33]。而且, 在 RFTC 治疗效果不佳时, 患者依旧保留着进一步开颅手术切除的机会。在岛叶 RFTC 时, 还应注意避免血管凝闭引起梗塞, 以及热凝处电极粘连、电极拔除引起的脑出血。RFTC 相关技术流程细节详见《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》^[34]。

临床问题 4-2: SEEG 引导下 RFTC 治疗岛叶癫痫如何保障安全性?

推荐意见 6: 控制 RFTC 靶点与周围血管距离 >2 mm, 热凝消融时实时监测患者运动、语言功能。毁损靶点数较多、毁损体积较大将增大神经功能风险 (推荐比例 90.3%, 反对比例 0.0%)。

由于岛叶皮质周围血管极其丰富, 在选择 RFTC 靶点时, 一定要遵循安全原则: 构成靶点的两个电极触点配对不得与动脉、静脉血管相重叠, 且最好与血管保持 >2 mm 的距离^[35]。RFTC 尽可能

在患者清醒状态下进行, 以便更好地监测语言、运动功能。此外, 神经功能缺陷与 RFTC 毁损靶点数较多和 RFTC 毁损体积较大有关。有学者认为, RFTC 的最佳毁损体积不超过 2 cm³, 方能最大程度兼顾疗效与安全性^[33]。

5 岛叶癫痫各外科治疗方式及选择

临床问题 5: 岛叶癫痫外科治疗方式及其选择原则是什么?

推荐意见 7: 岛叶癫痫的外科治疗方式有开颅手术切除、RFTC、神经调控治疗等。目前开颅手术切除仍是岛叶癫痫的主流治疗方式, 而 RFTC 与其的优劣比较尚有待更多的研究积累。不论选择何种治疗方式, 均应谨慎对待, 以保障患者在功能安全的前提下获益, 切勿超出团队自身能力范围之外勉强施治 (推荐比例 90.3%, 反对比例 6.5%)。

由于岛叶位置深在, 被额颞顶叶盖部覆盖, 并与密集的大脑中动脉分支血管密切相关, 因此岛叶癫痫的手术治疗蕴含着高难度和高风险^[36], 在过去一直鲜有开展。直到 1992 年, Yasargil 等^[37]报道了包括 80 个岛叶肿瘤在内的 177 例旁边缘系统肿瘤的大型研究系列。在手术后, 92.5% 的患者癫痫发作得到控制, 且并发症很少。此后, 陆续有岛叶癫痫手术报道, 证明岛叶致痫皮质切除的安全性与有效性^[38-41]。此外, 根据 SEEG 监测结果而进行个体化局限性切除手术将较全岛叶皮质切除更加易于施行并可提高安全性^[42]。在 44 例岛叶-岛盖致痫皮质切除报道中, 77% 的患者最终获得了无发作, 而 7% 的患者出现了术后永久性功能障碍^[43, 44]。对于在该领域进行手术的外科医生来说, 存在一个较长的“学习曲线”^[42]。必须认识到, 一台不成功的岛叶切除手术, 不仅可能术后发作控制效果不佳, 甚至可能为患者神经功能造成难以挽回的后果。而在经验丰富的外科团队, 术后功能缺陷的发生几乎可以完全避免^[21]。因此, 岛叶癫痫切除性手术的开展更应慎重。

目前尚缺乏关于诸如 RFTC 等微创治疗与开放性手术的对照研究, 而现有的诸多报道中两类技术所适应的患者群也存在差异。总体而言, 与开放手术相比, RFTC 微创治疗的癫痫发作控制率较低, 而且神经功能缺损的发生率也并不少见, 尽管其中大多数神经功能缺损是暂时性的^[13]。对岛叶癫痫而言, 开颅手术切除仍为主流治疗方式, 而 RFTC 相较于其的优劣有待更多的研究积累。不论选择何种治疗方式, 均应谨慎对待, 以保障患者在功能安

全的前提下获益,切勿超出团队自身能力范围之外勉强施治。

在无法安全切除致痫区的情况下,神经调控也是另一类可行的选择。然而,不论是迷走神经刺激、脑深部电刺激或反应性神经刺激,虽然均有望显著减少癫痫发作的次数,但极少能完全消除癫痫发作。与手术切除有较大可能完全消除癫痫发作相比,神经调控的疗效明显不如手术,因此手术切除应被视为药物难治性岛叶癫痫的一线外科治疗手段,只有在无法进行切除手术时才应考虑使用神经调控^[45-47]。而此种情况下,转诊至更高水平的癫痫中心可能是对患者更有利的选择。

6 岛叶癫痫切除性手术技术

临床问题 6: 岛叶癫痫手术应当如何选择入路并进行充分切除?

推荐意见 8: 建议采取改良翼点入路,暴露外侧裂全长。岛叶皮质切除可经侧裂入路或经盖部入路。一般多采取经侧裂入路,在保护盖部皮质不受损伤下充分分离侧裂全长、显露全部岛叶皮质。利用大脑中动脉分支血管形成的间隙,对岛叶脑回逐一、分块行软膜下吸除。当盖部皮质也是致痫网络的一部分且并非功能区的时候,可行经盖部入路岛叶皮质切除(推荐比例 93.5%,反对比例 0.0%)。

患者采取仰卧位,患侧肩下垫枕,头部转向健侧约 45°。头皮切口多采取改良翼点入路切口。逐层开颅,骨窗范围应能暴露外侧裂全长:蝶骨嵴并非必须咬除,在随后的解剖侧裂操作中已有充分空间来显露岛叶前界;骨窗后界以能充分显露顶盖部甚至达缘上回为宜。岛叶皮质切除可有经侧裂入路和经盖部入路^[48-50]。

经侧裂入路:一般多采取此入路,利用脑叶间的自然通道直达岛叶,这样可以使解剖层次更为清晰,全部岛叶皮质显露更充分,而且避免了损伤盖部皮质。经侧裂入路对手术医师的显微解剖素养要求较高。首先需要仔细、充分地锐性+钝性分离侧裂,尽可能保持蛛网膜层次清晰,以利于岛叶皮质的显露。若需行全岛叶皮质切除术,一般应解剖分离出侧裂全段才能满足显露的要求,否则将显著增加对盖部皮质的牵拉损伤^[41]。其中前环岛沟和下环岛沟相对容易显露,而上环岛沟的显露较为困难,往往需牵拉额顶盖。为了显露上环岛沟,在手术中可调整体位和显微镜视角,以减少对额顶盖的牵拉。充分显露岛叶后,可以根据术者习惯使用两种切除方式:①利用大脑中动脉分支血管形成的

间隙,对岛叶脑回逐一、分块行软膜下吸除,形成一个蜂巢样术腔,并在深部的最外囊层面形成相互连通;②首先对 M2 各分支下的岛叶动脉短穿支进行电极灼烧、离断,充分游离 M2 段血管,使血管“骨骼化”,之后则可在 M2 动脉间隙间或将 M2 血管牵拉致一侧进行岛叶皮质切除。两种方法均需注意保护外侧豆纹动脉、大脑中动脉 M2 段各主干以及岛叶后叶上方向放射冠供血的长穿支。最终完成全部岛叶皮质的“镂空”切除。岛叶皮质软膜下吸除操作可使用吸引器吸除,也可考虑使用超声吸引(采用低功率强度)^[50],提高效率,并减少因电凝热损伤而导致的血管痉挛。

经盖部皮质入路:经盖部入路岛叶切除多应用于当盖部皮质也是致痫网络的一部分的时候,而且多处于非优势半球,或盖部皮质属于非功能区。盖部皮质与致痫区和功能区的关系在术前评估阶段即应明确。首先应对盖部皮质行软膜下吸除,吸除操作应在大脑中动脉 M4 段各分支之间进行。盖部切除后即暴露出所要切除区域的岛叶皮质,继而将岛叶皮质行软膜下吸除^[50]。造瘘过程中,不仅要保护功能区的皮质以及相关白质纤维,还要保护脑表面回流静脉以及中央区动脉,因此,盖部造瘘所暴露的空间是比较有限的。此外,如果是颞岛叶切除且仅需切除岛叶腹侧的局部皮质(如岛顶等),亦可考虑不分离侧裂,待前颞叶(包括颞盖)切除后,直接将随之暴露出来的岛叶皮质在软膜下吸除^[51]。岛叶皮质软膜下吸除操作可使用吸引器吸除,也可考虑使用超声吸引(采用低功率强度)^[50],提高效率,并减少因双极电凝热损伤而导致的血管痉挛。

临床问题 7: 岛叶癫痫的切除性手术中如何确定切除深度?

推荐意见 9: 岛叶皮质切除深度应严格把握,切除深度的判定可依据各岛叶脑沟的沟底作解剖标志,亦即蛛网膜嵌入皮质深部的盲端(推荐比例 93.5%,反对比例 3.2%)。

岛叶皮质切除深度应严格把握,岛叶前部切除过深将进入屏状核至基底核,岛叶后部切除过深甚至会损伤内囊后肢导致术后肢体偏瘫。除三条环岛沟外,岛叶各脑回之间尚有脑沟,切除深度的判定可依据各岛叶脑沟的沟底作解剖标志,亦即蛛网膜嵌入皮质深部的盲端^[51]。此外,岛叶各个脑沟之中,岛中央沟位置固定,深度最深,也可在术中将岛中央沟底部作为整个岛叶切除深部的解剖标志。经验丰富的医生,也可以通过在显微镜下观察

灰质与白质的交界来判断切除深度。近年来有学者提出了另一种方式来保持精准的切除深度,即在 SEEG 电极置入阶段,采取 3~4 根电极以斜插法方式置入至岛叶皮质,在 SEEG 监测完毕后并不急于拔除电极,而是作为其后切除手术中的内侧界指引标志^[45]。这种由电极组成的“兜底栅栏”能防止术者切除过深,可能对早期开展此类手术的医生有帮助。但是仅仅为了增加手术解剖标记而刻意置入、形成栅栏状的电极阵列,其利与弊有待商榷。相较于岛叶前部,岛叶后部手术的难度与风险要显著更高:其致病皮质更难于充分切除,而术后运动功能并发症发生率也更高。

临床问题 8: 岛叶癫痫的切除性手术中,哪些血管应当保护?

推荐意见 10: 岛叶癫痫切除性手术中,应注意保护好外侧裂静脉、大脑中动脉 M1 段的外侧豆纹动脉、M2 段主干、M2 段的长穿动脉以及较大的深静脉,以避免引起术后梗塞、水肿及严重的神经功能障碍(推荐比例 100%,反对比例 0.0%)。

术中外侧裂静脉、岛叶血管的保护对患者的神经功能结局有显著影响。在分离外侧裂及牵拉脑组织过程中,保护外侧裂静脉与保护动脉同样重要。术中要准确辨识岛叶皮质穿支动脉(短穿动脉、长穿动脉)和外侧豆纹动脉。外侧豆纹动脉起源于大脑中动脉 M1 段,位于岛阈内侧。岛阈位于中动脉 M2 分叉处,术中准确辨认中动脉分叉后,不再向内进行操作,便可达到保护外侧豆纹动脉目的。大脑中动脉 M2 段在岛叶皮质表面走行,手术切除操作均应在血管走行的间隙中进行。由 M2 段发起、进入岛叶皮质的短穿支可凝断,但位于岛叶后部、向上供应半卵圆中心的长穿支以及 M2 段各主要分支要严密保护^[26, 27]。岛叶皮质的小回流静脉经辨识清楚后一般可凝断,但是较大的大脑中深静脉系统以及侧裂回流静脉仍应予以妥善保护。

临床问题 9: 岛叶癫痫的切除性手术中,需要结合哪些现代神经外科技术手段?

推荐意见 11: 神经导航、术中 MRI、术中电生理监测及电刺激等现代神经外科辅助手段可以使得岛叶致病皮质切除更为精准、安全,但岛叶显微解剖知识与操作技能仍必不可少(推荐比例 90.3%,反对比例 0.0%)。

在岛叶致病皮质切除过程中,可以通过神经导航、术中 MRI、术中电生理监测及神经电刺激等技术辅助功能皮质和功能纤维的保护,提高手术安全性。这其中术中电生理监测,尤其是运动诱发电位

(motor evoked potentials, MEP) 非常重要,其可以判断运动通路的完整性。帮助外科医生实时监测和保护患者的运动和感觉功能。但是必须强调,现代神经外科各项先进技术虽为手术医师提供了重要的指引和保障,但永远不能完全替代医师对岛叶显微解剖的熟悉以及术中细致轻柔的显微操作^[50]。

临床问题 10: 岛叶癫痫的切除性手术中,是否有必要结合术中唤醒技术?

推荐意见 12: 岛叶癫痫的切除性手术通常不需要结合术中唤醒技术。对于同时涉及优势半球侧盖部的岛叶-岛盖切除手术,采取术中唤醒下手术可监测保护语言功能。是否运用术中唤醒技术,要视切除区域所涉及的功能能否被妥善监测、患者配合程度等具体情况而定(推荐比例 96.8%,反对比例 0.0%)。

岛叶癫痫的切除性手术通常不需要结合术中唤醒技术。对于优势半球侧的岛叶-岛盖手术可以采取术中唤醒下手术,其主要目的是为了监测保护岛叶皮质及盖部的语言功能^[52, 53]。术中唤醒的流程和技术细节可参考《唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术技术指南(2018 版)》^[54]。然而,必须认识到,单纯岛叶皮质切除往往不会留下永久的语言功能障碍,或者仅仅出现轻微、短暂的语言障碍(详见后述),而大多数永久性神经功能损伤是由于血管损伤所致血供不足造成,通过术中唤醒的监测手段并不能起到预警作用(除非涉及到优势半球侧的盖部皮质切除)。此外,清醒下手术还存在其他限制,如患者的不适感及躁动影响显微操作、儿童患者难以配合、术中癫痫发作风险等^[50]。基于这些原因,是否运用术中唤醒技术应酌情考虑。

7 手术并发症的处理与预防

临床问题 11: 岛叶的切除性手术可能会有哪些并发症?

推荐意见 13: 一侧岛叶皮质切除后并发症主要是脑梗死相关的对侧肢体运动功能障碍,其次是语言障碍。术后短期并发症发生率较高,永久性并发症发生率相对低。应根据并发症的发生原因(术中功能区损伤、术后脑水肿、术后脑缺血)而选择合适的药物及康复治疗计划(推荐比例 96.8%,反对比例 0.0%)。

对于药物难治性癫痫患者,部分或完全切除岛叶皮质后,大多数患者不会出现重大的永久性神经心理功能障碍,但可能会对特定的认知功能产生轻微的下^[42]。总体而言,岛叶癫痫外科术后神经功

能并发症发生率为 42.5%，其中大多数属于运动功能障碍。永久性并发症发生率占 7.8%，同样以运动功能障碍为主（5%），其次是言语障碍（1.4%）^[13]。术后若出现运动、语言、认知等功能障碍，可能与术中功能区损伤、术后脑水肿、脑缺血等有关。应根据功能障碍的原因适时调整药物。病情稳定情况下尽早进行功能障碍评估，有针对性地制定康复计划。

临床问题 12：岛叶癫痫切除性手术中如何避免术后梗死的发生？

推荐意见 14：对外侧豆纹动脉、M2 段的长穿动脉的清晰识别及保护是避免术后梗死发生的关键。术中应用罂粟碱棉片湿敷（约 0.5 g/L）侧裂区的动脉，在术后可酌情给予钙离子阻滞剂（尼莫地平）（推荐比例 96.8%，反对比例 0.0%）。

岛叶病变手术后偏瘫和言语障碍大多数是短暂性，极少数为永久性。永久性的偏瘫和言语障碍均伴有豆纹动脉供血区的梗死。术中外侧豆纹动脉的损伤将导致术后内囊和基底节区梗死；而位于上下环岛沟交界区的长穿动脉闭塞会导致放射冠区的梗死^[50]。因此，对相关血管的清晰识别及保护是避免术后梗死发生的关键。术前影像学检查，如 MRA、DSA 等，可初步判断外侧豆纹动脉的解剖位置^[55]；术中可沿着 M1 段反向寻找、确认外侧豆纹动脉，将其作为岛叶前部切除的内侧界限；在处理岛叶皮质时尽可能显露和确认 M2 段及其分支，以便识别和切断起源于 M2 段的短穿动脉，而在岛叶后部 M2 段发出的长穿动脉应予以保留^[56]。

由于术中反复操作刺激了侧裂血管，在术中及术后可能会出现血管痉挛，此时在术中肉眼可见 M2 段的血管及分支明显变得纤细，管径缩小，可呈串珠样。有部分学者在术中应用罂粟碱棉片湿敷（约 0.5g/L）侧裂区的动脉，一般湿敷 3~5min 后可见痉挛明显改善^[57]。然而，目前仍缺乏较充分的证据来支持术中局部使用罂粟碱的合理性、有效性与安全性。术后可酌情给予钙离子阻滞剂（尼莫地平）抗脑血管痉挛^[58]。术后改善血流动力学治疗包括血液稀释、扩血容量以及提高血压等方式，有可能改善脑血管痉挛后的缺血情况，但仍缺乏足够证据，且易引起心力衰竭、肺水肿等并发症^[59]。

临床问题 13：优势侧岛叶癫痫手术后是否会出现语言功能损害，如何避免和处理？

推荐意见 15：单纯的岛叶皮质切除往往不会留下永久的语言功能障碍，或者仅仅出现轻微、短暂的言语障碍（多与优势半球手术相关）；岛叶切

除术中额、颞盖部语言功能区受损、弓状束受损则可能引起语言障碍，因此应注意保护上述结构（推荐比例 100%，反对比例 0.0%）。

岛叶癫痫术后语言障碍多与优势半球手术相关。尽管岛叶皮质也有参与到语言加工中，但是单纯的岛叶皮质切除往往不会留下永久的语言功能障碍，或者仅仅出现轻微、短暂的言语障碍（多与优势半球手术相关），并在术后一段时间恢复^[13, 42, 50]。这是因为岛叶属于非必须但相关的语言功能皮质，其功能可以被充分代偿^[52, 60]。岛叶癫痫术后的语言功能障碍更多可能系以下情况：额、颞盖部语言功能区受损所致运动或理解性语言障碍，弓状束受损所致失语，因此在手术操作时应注意对盖部功能皮质以及深部白质纤维束的保护；此外，岛叶/岛盖部损伤还可能导致构音障碍，多可在短期内恢复。

审稿专家（按姓氏笔画排序）

王丰（福建医科大学附属第一医院）、王逢鹏（福建医科大学附属厦门弘爱医院）、王海祥（清华大学玉泉医院）、王爽（浙江大学医学院附属第二医院）、王超（空军军医大学唐都医院）、史建国（山东大学附属儿童医院）、朱海涛（南京脑科医院）、朱敏伟（哈尔滨医科大学附属第一医院）、乔梁（首都医科大学宣武医院）、刘长青（首都医科大学附属北京朝阳医院）、刘婷红（首都医科大学附属北京儿童医院）、许新科（广州市妇女儿童医疗中心）、孙家行（哈尔滨医科大学附属第二医院）、李经辉（昆明医科大学第一附属医院）、李涛（大连医科大学附属第一医院）、张凯（首都医科大学附属北京天坛医院）、陈子怡（中山大学附属第一医院）、林一聪（首都医科大学宣武医院）、郭强（广东三九脑科医院）、桑林（北京丰台医院）、梁建民（吉林大学白求恩第一医院）、梁树立（首都医科大学附属北京儿童医院）、彭镜（中南大学湘雅医院）、谢涵（北京大学第一医院）、谭泊静（首都儿科研究所附属儿童医院）

外审专家（按姓氏笔画排序）

李勇杰（香港大学深圳医院）、杨辉（陆军军医大学第二附属医院）、张国君（首都医科大学附属北京儿童医院）、周文静（清华大学玉泉医院）、赵国光（首都医科大学宣武医院）、徐纪文（上海交通大学医学院附属瑞金医院）

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 2 张建国, 栾国明. 癫痫外科学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 3 Bourdillon P, Ryvlin P, Isnard J, *et al.* Stereotactic

- electroencephalography is a safe procedure, including for insular implantations. *World Neurosurgery*, 2017, 99: 353-361.
- 4 Alomar S, Mullin JP, Smithason S, *et al*. Indications, technique, and safety profile of insular stereoelectroencephalography electrode implantation in medically intractable epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 2018, 128(4): 1147-1157.
 - 5 Ryvlin P, Picard F. Invasive investigation of insular cortex epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2017, 34(4): 328-332.
 - 6 Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, *et al*. Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Structure & Function*, 2011, 216(2): 137-149.
 - 7 Gasquoine PG. Contributions of the insula to cognition and emotion. *Neuropsychology Review*, 2014, 24(2): 77-87.
 - 8 Afif A, Minotti L, Kahane P, *et al*. Middle short gyrus of the insula implicated in speech production: intracerebral electric stimulation of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(1): 206-213.
 - 9 Wang H, McGonigal A, Zhang K, *et al*. Semiologic subgroups of insulo-opercular seizures based on connectional architecture atlas. *Epilepsia*, 2020, 61(3): 984-994.
 - 10 Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, *et al*. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport*, 2004, 15: 357-361.
 - 11 Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, *et al*. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, 1992, 42: 1727-1732.
 - 12 Singh R, Principe A, Tadel F, *et al*. Mapping the insula with stereoelectroencephalography: the emergence of semiology in insula lobe seizures. *Annals of Neurology*, 2020, 88: 477-488.
 - 13 Obaid S, Chen JS, Ibrahim GM, *et al*. Predictors of outcomes after surgery for medically intractable insular epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Epilepsia Open*, 2023, 8(1): 12-31.
 - 14 Isnard J, Guenot M, Sindou M, *et al*. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 1079-1090.
 - 15 Barba C, Rheims S, Minotti L, *et al*. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain*, 2016, 139(Pt 2): 444-451.
 - 16 BarbaC, Barbatig, MinottiL, *et al*. Ictal clinical and scalp EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal 'plus' epilepsies. *Brain*, 2017, 130(Pt7): 1957- 1967.
 - 17 Ryvlin P, Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Current Opinion in Neurology*, 2015, 18(2): 125-127.
 - 18 KahaneP, BarbaC, RheimsS, *et al*. The concept of temporal 'plus' epilepsy. *RevNeurol(Paris)*, 2015, 171(3): 267.
 - 19 Lüders HO. *Textbook of epilepsy surgery*. United Kingdom: Informa Healthcare, 2008.
 - 20 Ryvlin P, Nguyen DK. Insular seizures and epilepsies: Ictal semiology and minimal invasive surgery. *Current Opinion in Neurology*, 2021, 34(2): 153-165.
 - 21 Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, *et al*. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure*, 2014, 23: 300-308.
 - 22 Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Electrical stimulations of the human insula: their contribution to the ictal semiology of insular seizures. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2017, 34(4): 307-314.
 - 23 Peltola ME, Trébuchon A, Lagarde S, *et al*. Anatomoelectroclinical features of SEEG-confirmed pure insular-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 105: 106964.
 - 24 Aljafen BN. Insular epilepsy, an under-recognized seizure semiology. A review for general neurologist. *Neurosciences (Riyadh)*, 2020, 25(4): 262-268.
 - 25 孙涛. 岛叶癫痫. 2013: 人民卫生出版社.
 - 26 Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, *et al*. Arteries of the insula. *Journal of Neurosurgery*, 2000, 92(4): 676-687.
 - 27 Tanriover N, Rhoton AL Jr, Kawashima M, *et al*. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *Journal of Neurosurgery*, 2004, 100(5): 891-922.
 - 28 Talairach J, Bancaud J. Stereotaxic approach to epilepsy. *Progr Neurol Surg*, 1973, 5: 297-354.
 - 29 Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al*. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique*, 2018, 48(1): 5-13.
 - 30 Surbeck W, Bouthillier A, Weil AG, *et al*. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 458-466.
 - 31 Cardinale F, Miserocchi A, Moscato A, *et al*. Talairach methodology in the multimodal imaging and robotics era //In: Scarabin J-M (ed). *Stereotaxy and epilepsy surgery*. John Libbey Eurotext, London, 2012: 245-272.
 - 32 Chilukuri AS, Awkwayena E, Abel TJ. Insulo-opercular stereoelectroencephalography exploration in children and young adults: Indications, techniques, and safety. *Epilepsia Open*, 2022, 7(4): 729-736.
 - 33 Mullatti N, Landre E, Mellerio C, *et al*. Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: lessons from successes and failures. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1565-1579.
 - 34 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. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(29): 2276-2282.
 - 35 Takayama Y, Kimura Y, Iijima K, *et al*. Volume-based radiofrequency thermocoagulation for pediatric insulo-opercular epilepsy: a feasibility study. *Operative Neurosurgery*, 2022, 23(3): 241-249.
 - 36 Rey-Dios R, Cohen-Gadol AA. Technical nuances for surgery of insular gliomas: lessons learned. *Neurosurgical Focus*, 2013, 34(2): E6.
 - 37 Yarsargil M, Von Ammon K, Cavazos E, *et al*. Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochirurgica*, 1992, 118(1): 40-52.
 - 38 Duffau H, Capelle L, Lopes M, *et al*. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochirurgica*, 2002, 144(2): 563-573.
 - 39 Chevrier M-C, Bard C, Guilbert F, *et al*. Structural abnormalities in patients with insular/peri-insular epilepsy: spectrum, frequency, and pharmacoresistance. *American Journal of Neuroradiology*, 2013, 34(10): 2152-2156.
 - 40 von Lehe M, Wellmer J, Urbach H, *et al*. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain*, 2009, 132(4): 1048-1056.
 - 41 Yasargil MG, Krisht AF, Ture U, *et al*. Microsurgery of insular gliomas, part II: opening of the sylvian fissure. *Contemporary Neurosurgery*, 2002, 24(8): 1-6.

- 42 Laoprasert P, Ojemann JG, Handler MH. Insular epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 1): 35-45.
- 43 Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, *et al.* Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *Journal of Neurosurgery*, 2019, 20(1): 1-10.
- 44 Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, *et al.* Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: Is it safe? *Journal of Neurosurgery*, 2019, 20(1): 1-11.
- 45 Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, *et al.* The insula and its epilepsies. *Epilepsy Currents*, 2019, 19(1): 11-21.
- 46 Wu C, Sharan AD. Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions. *Neuromodulation*, 2013, 16(1): 10-24.
- 47 Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, *et al.* Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 1005-1014.
- 48 孙涛. 岛叶癫痫. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(10): 976-978.
- 49 Scarabin JM, Seigneuret E, Pasqualini E, *et al.* The tailored cortectomies//Scarabin JM, Mercier P, Guénot M, *et al.* *Stereotaxy and Epilepsy Surgery*. United Kingdom: John Libbey Eurotext Limited, 2012: 307-311.
- 50 Malak R, Bouthillier A, Carmant L, *et al.* Microsurgery of epileptic foci in the insular region. *Journal of Neurosurgery*, 2009, 110(6): 1153-1163.
- 51 郭强, 王良波, 张伟, 等. 立体脑电图引导外科治疗颞岛型颞叶癫痫附加症. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(12): 1217-1221.
- 52 Duffau H, Taillandier L, Gatignol P, *et al.* The insular lobe and brain plasticity: lessons from tumor surgery. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2006, 108(6): 543-548.
- 53 Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, *et al.* Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clinic Proceedings*, 2001, 76(7): 677-687.
- 54 中国脑胶质瘤协作组, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 唤醒状态下切除脑功能区胶质瘤手术技术指南(2018版). *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23(8): 383-388.
- 55 Saito R, Kumabe T, Inoue T, *et al.* Magnetic resonance imaging for preoperative identification of the lenticulostriate arteries in insular glioma surgery. Technical note. *Journal of Neurosurgery*, 2009, 111(2): 278-281.
- 56 Dasenbrock HH, See AP, Smalley RJ, *et al.* Frameless stereotactic navigation during insular glioma resection using fusion of three-dimensional rotational angiography and magnetic resonance imaging. *World Neurosurgery*, 2019, 126(2): 322-330.
- 57 张戈. 岛叶胶质瘤的显微外科手术治疗. *中华显微外科杂志*, 2005, 28(3): 278-279.
- 58 韩正中, 谷佳, 韩宇涵, 等. 显微外科治疗岛叶胶质瘤的疗效分析. *局解手术学杂志*, 2019, 28(12): 949-953.
- 59 Loan JJM, Wiggins AN, Brennan PM. Medically induced hypertension, hypervolaemia and haemodilution for the treatment and prophylaxis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review. *British Journal of Neurosurgery*, 2018, 32(2): 157-164.
- 60 Duffau H, Bauchet L, Lehericy S, *et al.* Functional compensation of the left dominant insula for language. *Neuroreport*, 2001, 12(10): 2159-2163.

收稿日期: 2024-08-20 修回日期: 2024-09-03

癫痫外科手术技术专家共识——第六篇： 中央区癫痫外科手术技术专家共识



中国抗癫痫协会青年委员会，谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会，北京神经科学学会脑功能性疾病与认知发育专业委员会，国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心，《癫痫杂志》编辑部

执笔

王秀(首都医科大学附属北京天坛医院)，张凯(首都医科大学附属北京天坛医院)，梁建民(吉林大学白求恩第一医院)，王爽(浙江大学医学院附属第二医院)，王丰(福建医科大学附属第一医院)，胡文瀚(首都医科大学附属北京天坛医院)，张韶(首都医科大学附属北京天坛医院)，赵宝田(首都医科大学附属北京天坛医院)，莫嘉杰(首都医科大学附属北京天坛医院)，邵晓秋(首都医科大学附属北京天坛医院)

中央沟是大脑半球外侧面诸多脑沟中最重要的大脑沟之一，分隔额叶和顶叶。中央沟前方的脑回为中央前回，包含大脑的初级运动皮质和前运动区的一部分；中央沟后方的脑回为中央后回，属于大脑的躯体感觉皮质代表区。一般来说中央沟邻近的皮质区域称为中央区(Rolandic区)，包括大脑半球外侧面的中央前回和中央后回、大脑半球内侧面的旁中央小叶和中央前后回对应的岛叶额顶盖部，癫痫发作起源于这一区域的局灶性癫痫称为中央区癫痫^[1, 2]。

讨论中央区癫痫外科手术技术之前首先应澄清的是，本共识中所讨论的中央区癫痫除外了某些自限性癫痫综合征[如伴有中央颞区棘波的自限性癫痫(self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS)]^[3]或局灶切除手术相关的禁忌症(如Rasmussen脑炎等)，而是主要讨论累及中央前后回的局灶性结构性病因，如局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)、低级别癫痫相关的发育性肿瘤，以及外伤、缺血、出血、炎症等病因所导致的局部皮质软化灶等。

1 中央区癫痫的疾病特征与治疗原则

临床问题 1: 中央区癫痫的临床特征有哪些?

推荐意见 1: 中央区癫痫以局灶知觉性发作为主，中央顶区是其典型癫痫放电分布区域；对于发

育性病理，中央区可能会发生结构或功能性的改变(推荐比例 96.8%，反对比例 3.2%)。

中央区癫痫的发作类型通常为局灶起始发作，常表现为局灶知觉感觉性或运动性发作，运动症状常见表现包括阵挛、肌阵挛、强直和偏转；局灶性感觉症状则常表现为麻木。受累范围以肢体远端为主，对侧面部和上肢受累最为常见，通常伴有明显的 Jackson 扩散特点。发作持续时间一般为数秒至数十秒，相对较短^[1, 4]。对于低龄儿童，发作症状可能不典型，运动发作可表现为痉挛发作^[5]。在头皮脑电图上，多数患者在发作间期可能记录到一侧或双侧的额中央顶区放电。发作期由于受到肌电活动的干扰，加之该区域的颅骨及头皮较厚，会使得发作起始的判断因伪差干扰而变得较为困难^[4]。影像学上，由于轴位磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上手运动区具有特征性的“Ω”形状^[6]，因此通常可以将其准确定位。然而，对于某些病理情况如脑裂畸形、多小脑回及某些脑沟形态异常的 FCD 等，中央区的判断依然面临挑战，需要结合功能性磁共振成像(functional MRI, fMRI)等技术。另外，神经系统查体对涉及中央区癫痫手术至关重要，存在初级神经功能损伤症状常提示功能区损伤或致痫灶与功能区关系密切。

临床问题 2: 中央区癫痫制定手术决策的基本原则有哪些?

推荐意见 2: 制定手术方案时，需要密切结合患者的功能代偿能力、病变性质和功能定位等因素进行综合考虑；在手术过程中，切除致痫灶同时保留功能区是关键(推荐比例 100%，反对比例 0.0%)。

功能上，中央区负责躯体感觉和运动，因此手

DOI: 10.7507/2096-0247.202409001

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82071448); 北京市科技计划项目医药创新品种及平台培育专项(Z231100004823035)

通信作者: 张凯, Email: zhangkai62035@163.com; 张国君, Email: zgj62051@163.com; 梁树立, Email: 301_1sjwk@sina.cn



术治疗最大的风险在于可能造成偏瘫等严重并发症。在进行该区域的手术时,关键在于在切除致病病灶的同时尽可能保留运动和感觉功能,这包括对感觉运动皮质、锥体束和相关主要动脉的保护。某些先天发育性病变虽然累及中央前回,但运动区的位置可能已经发生转移,因此并非切除性手术的禁忌症。术前应谨慎评估致病区与重要功能区的解剖关系,术中需实时监测以保护运动功能。对于中央区癫痫的治疗,应尽可能避免和防范“double loser”的发生,即癫痫未缓解却伴随长期的功能损伤。

临床问题 3: 针对中央区癫痫的外科治疗需保护哪些血供及解剖结构?

推荐意见 3: 中央区皮质与躯体感觉和运动密切相关,主要由大脑前动脉和大脑中动脉的分支供血。中央后回接受脊髓丘脑束经丘脑中继后的感觉传入纤维投射,而中央前回则发出皮质核束和皮质脊髓束。纤维束的保护也是保留中央区功能的重要前提(推荐比例 100%,反对比例 0.0%)。

中央前回在 Brodmann 分区上分属于 BA4 区和 6 区,因缺乏可分辨的第 4 层结构,因此属于无颗粒型皮质,其中 BA4 区的最显著特点是第 5 层皮质结构含有巨大的锥体神经元(Betz 细胞);中央后回在 Brodmann 分区上分属于 BA3、BA1、BA2 和 BA43 区,其细胞构筑特点是皮质厚度较薄,第 2 层和第 4 层结构明显且第 4 层厚,因此属于颗粒皮质。功能上,中央前回的主要功能是躯体运动,中央后回则是浅、深躯体感觉中枢,二者均具有明确的躯体定位关系,呈现典型的“倒立小人”,其中代表足的感觉运动区位于半球内侧面的旁中央小叶,而代表口的感觉运动区位于中央前后回的下端^[7]。

中央区的血供主要来自于大脑中动脉和大脑前动脉的分支。在大脑半球外侧面,大脑中动脉 M3 段的分支紧贴额顶盖走行,至外侧裂的表面延续为 M4 段;M4 段起自外侧裂表面,行于大脑半球外侧面的皮层表面。M3 和 M4 段的分支分别营养中央区的盖部以及中央前后回的下 2/3 部分,因此在进行中央区腹侧手术时需密切保护上行的动脉血管;在大脑半球内侧面,大脑前动脉发出的旁中央动脉起自 A4 段或胼缘动脉,向上到达旁中央小叶上部,营养旁中央小叶,大脑半球外侧面中央区的上部也有来自大脑前动脉的分支供血,因此在中央区内侧面手术时需谨慎保护从前向后走行以及从下向上走行、与旁中央小叶关系密切的动脉血

管。中央区的静脉回流分别至外侧裂静脉和上矢状窦^[8],同样需要密切保护,从而避免术中中央区水肿和出血。

纤维联系上,中央前回的投射纤维主要包括:①锥体系,投射至脊髓和脑干神经核团的皮质脊髓束和皮质核束;②锥体外系:包括投射至纹状体、丘脑、丘脑底核、红核、黑质、脑干网状结构等的纤维束;中央前回的联络纤维主要来自同侧半球顶叶(BA3、BA1、BA2 和 BA5 区)和颞叶(BA21、BA22 区)。中央后回的传入纤维则主要来自于丘脑的投射,其中来自丘脑腹后内侧核和腹后外侧核的纤维通过内囊后肢上行,止于中央后回,联络纤维则包括与中央前回 BA4 区、第二躯体感觉区(S2)的往返纤维、与辅助运动区(supplementary motor area, SMA)之间的联络纤维^[9]。

2 中央区癫痫的功能评估

临床问题 4: 在术前如何定位中央区癫痫患者的功能区?

推荐意见 4: 任务态 fMRI 和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是明确功能区分布及致病灶与锥体束毗邻关系的重要手段;对于颅内电极埋藏患者,皮质电刺激是评估致病灶及其邻近正常皮质功能状态的重要依据;导航经颅磁刺激也可辅助用于癫痫术前功能定位(推荐比例 93.5%,反对比例 0.0%)。

初级运动皮质主要指代 BA4 区,主要分布在中央前回凸面以及中央沟的前岸。大脑皮质运动前区存在直接投射至脊髓运动神经元的皮质运动神经元(corticomotor neurons),其中大部分皮质运动神经元分布在 BA4 区的后部(中央沟的前岸),少部分(1~10%)分布在 BA4 区的前部;此外,中央沟的沟底(Brodmann 3a)也存在部分皮质运动神经元(约 15%),但对其电刺激并未诱发运动反应^[7]。任务态 fMRI 主要用于显示运动区激活图,最常应用手指和脚趾敲击任务以识别初级运动皮质的相关代表区。其空间分辨率为 8~50 mm³,相当于 10⁵ 个神经元的分布,用以术前判断拟切除区域与功能区的空间位置关系^[10],对术中进行直接皮质电刺激提供重要指导价值^[11, 12]。fMRI 结果的可靠性受多种因素影响,包括病变位置及性质、患者配合度和功能任务的执行情况等^[13, 14]。儿童特别是低龄儿童获取 fMRI 较为困难时,DTI 纤维束成像描绘皮质脊髓束有益于判断功能区。通过纤维束成像推断的定位结果与侵入性电刺激映射结果相似,可

用于预测术后运动功能缺损的风险^[15]。导航经颅磁刺激 (navigated transcranial magnetic stimulation, nTMS) 已被用于绘制激活图, 其与侵入性皮质电刺激定位区域的平均欧氏距离为手部代表区 11 mm (标准差 4 mm), 手臂肌肉代表区 16 mm (标准差 7 mm), 因此能够为运动皮质的功能定位提供临床证据^[16]。皮质电刺激被认为是功能区定位的金标准, 但无论是深部电极还是硬膜下电极, 都存在皮质采样率的局限性。以上手段结合无创定位评估结论, 可对癫痫手术策略的制定提供更完善的依据^[17]。

临床问题 5: 在术中如何确定中央区癫痫患者的功能区?

推荐意见 5: 结合术前 3D 脑表面重建和术中脑沟回形态辨认, 可以识别中央沟、病变范围以及 fMRI 定位的功能脑区分布; 术中电生理监测 (皮质翻转、皮质或皮质下直接电刺激技术) 是明确功能分布的金标准; 术中磁共振扫描可以辅助判断切除区域与功能区 (结合术前 fMRI) 及皮质脊髓束的空间关系; 由于脑漂移的存在, 术中导航对功能区的定位结论需要谨慎对待 (推荐比例 100%, 反对比例 0.0%)。

术前对脑表面沟回 (和脑表面血管, 尤其静脉血管) 进行 3D 重建, 结合术中实景进行一一比对, 可辅助准确定位切除边界、识别中央沟以及定位 fMRI 显示的功能区分布。这样可显著提高术中电生理监测的效率, 指导功能核心区的术中电生理监测。体感诱发电位波形翻转技术辨识中央沟^[15, 18] 是中央区手术的首要步骤, 通过对外周正中神经电刺激同时应用条状电极在额顶叶皮质记录体感诱发电位, 可以检测到相位翻转, 即提示中央沟位置。如未能识别经典相位反转, 显示 N20 波形最大负性的电极触点被认为与初级感觉皮质最为相关^[19]。运动功能正常患者诱发出经典相位翻转的成功率要高于运动功能缺陷患者^[19]。

明确中央沟后, 可以通过直接电刺激初级运动皮质产生运动诱发电位来定位皮质功能区。一般认为, 在唤醒麻醉状态下进行直接皮质电刺激运动诱发电位是功能定位最理想的办法^[5], 在全麻状态下进行时则需要与麻醉医师密切配合。若某个通道运动诱发电位波幅超过 50 μV 并且可重复, 则被认为与初级运动皮质密切相关。当确定运动反应后, 可降低刺激强度进行重复刺激, 以排除电扩散效应。低龄小儿无法配合完成 fMRI 和无创功能定位评估, 因此术中电刺激定位功能区尤其重要。运

动诱发电位的刺激强度与年龄呈现负相关, 即年龄越小, 运动诱发电位刺激电量越高^[20, 21]。皮质下电刺激可用于判断切除位置距离深部皮质脊髓束的空间距离, 当皮质下电刺激阈值低于 6mA 时提示术后可能会存在运动功能缺失^[19]。

术中磁共振扫描可评估病变切除范围, 结合术前 fMRI 或术中进行 DTI 扫描可判断当前切除边界与功能区或皮质脊髓束的空间位置关系, 以指导手术切除。术中 MRI 辅助功能区癫痫手术相较于传统手术可显著提高病变全切率并降低术后神经功能损伤^[22, 23]。由于开颅术中脑脊液的流失和体位的影响, 脑漂移会影响术中导航的定位准确性, 尤其对邻近功能区的致痫灶切除手术, 导航的价值需要谨慎对待^[18]。

3 中央区癫痫的切除性手术要点

临床问题 6: 中央区癫痫中, 累及到功能区的致痫灶应当是部分还是全切除?

推荐意见 6: 致痫灶的切除范围取决于病变位置、病理性质、年龄以及风险-获益比, 并应获取知情同意。对于致痫灶仅累及感觉皮质的患者, 手术应尽可能全切除致痫灶; 对于致痫灶累及运动区的低龄小儿, 优先考虑全切除并保证癫痫手术疗效; 对大龄儿童和成年人, 需要权衡利弊并获取知情同意。若致痫区位于拇指运动代表区以下, 应优先考虑致痫灶全切除; 位于手节以上及旁中央小叶前部的致痫灶, 对于无功能病理可进行全切除或近全切除, 对于存在运动功能的病变, 多数无法完成致痫灶全切除 (推荐比例 96.8%, 反对比例 3.2%)。

儿童中枢神经系统的可塑性高, 术后神经功能缺陷的代偿能力优于成人^[1]; 而且患儿中央区手术后能引起中央区内在的功能重塑, 同时邻近的皮质结构也会代偿相应功能, 如手指、前臂运动等^[24, 25], 病变半球的皮质脊髓束投射可随疾病的进展转移至其他脑区, 甚至对侧半球^[26]。癫痫病程过长会导致脑功能不可逆的下降, 早期通过手术完整切除致痫灶, 有利于患儿术后运动功能的逐步改善, 保证患儿精神、运动功能的正常发育, 使患儿获益更大^[27]。

由于切除术后肢体近端的代偿恢复能力较远端好, 病变位于手节及以上和旁中央小叶皮质术后更容易出现神经功能缺失, 所以当致痫区与该部分代表区重叠时, 必须在脑电监测的前提下谨慎进行裁剪式病变切除。术后短暂的神经功能障碍较为

常见(40%~100%),当病变位于拇指运动代表区以上部位时,远期神经功能缺失更多见(8%~63%),研究显示,年龄>25岁的患者术后出现远期神经功能缺陷的概率更高^[4]。位于手节以上及旁中央小叶前部的致痫灶,若为良性肿瘤病变、FCD-II型、软化灶等无功能病理^[28]可进行全切除或近全切除;若为浸润性生长的肿瘤病变、海绵状血管畸形含铁血黄素浸润或其他病变内部存在正常功能(如多微小脑回)等情况^[29],多数无法完成致痫灶全切除,尤其是青少年及成年癫痫患者。此外,若患者术前上肢和下肢的功能损害程度严重且不可逆,即使皮质切除也不会带来更多的损害,但对癫痫的控制会使患者获益更多,这样的致痫病变可进行完整切除,但需要让患者对手术的利弊能充分理解并知情同意^[30]。

临床问题 7: 哪些手段和技术有助于在中央区癫痫的切除性手术中保护功能区?

推荐意见 7: 为了准确识别功能区、纤维束和致痫灶的空间位置关系,可进行唤醒手术,联合术中持续直接皮质电刺激以监测功能区及其纤维束的完整性,操作轻柔并保护邻近血管,尽可能对致痫灶进行软膜下切除(推荐比例 96.8%,反对比例 0.0%)。

中央区手术时术中皮质电刺激尤为重要,结合 3D 脑表面重建技术和术中脑沟回形态学辨认,可以准确识别中央沟以及 fMRI 提供的功能区定位区域^[31];应用术中皮质翻转和皮质电刺激技术识别中央沟以及中央前回的上肢、下肢以及头面部代表区。对于中央区凸面病变切除,识别拇指和头部代表区的交界处。交界处以下的中央区皮质可以进行切除,交界处以上病变的切除需密切配合电生理监测^[5],对病变进行裁剪式切除。对位于中央前回的致痫区必要时可以考虑应用多处软膜下横行纤维切断术。实时、持续地进行运动诱发电位监测对功能区的保护必不可少,可有效预测术后新发永久性神经功能缺陷的可能^[5]。

优势侧中央区腹侧部分的切除,应尤其关注语言区的保护,可结合术中唤醒技术谨慎操作。此外,大脑中动脉供应中央区的 M4 段血管多由侧裂向上走行,多数走行于脑沟内,切除术中需要保留过路血管以保护远端脑区的血供,对拟切除脑组织表面可辨识的过路血管电凝,并切断供应切除区域的动脉分支,充分游离动脉主干。

对于切除深度的掌握也尤其重要,以 FCD 为例,致痫区均位于灰质,手术以完整切除灰质为主要目标。中央区是由后上方向前方下方走行,内囊后肢走行相对于中央区下部皮质非常靠后,因此中央

区下部发出纤维需要向后走行更多的距离以到达内囊后肢。从中央后回向深部进行扩大切除时可能会损伤中央前回的下行纤维而出现功能缺失。因此,术中确定中央沟沟底和上环岛沟尤其重要,两者是明确手术切除深度的重要解剖标记^[30]。

4 中央区癫痫的颅内电极埋藏及毁损性手术要点

临床问题 8: 中央区癫痫颅内电极埋藏方案的设计需考量哪些因素?

推荐意见 8: 电极置入的数量和位置需根据发作症状学、头皮脑电异常脑电分布、影像学以及预期治疗计划(切除或热凝)等临床信息进行考量。覆盖区域包括不同水平的初级运动皮质、同源的感觉皮质区域和 SMA,以及涉及癫痫发作传播的区域,例如额眼区、运动前区、次级躯体感觉皮质(SSII)、顶叶和岛叶皮质等(推荐比例 100%,反对比例 0.0%)。

电极置入方案需多学科讨论完成,根据患者解剖-电-临床特征及功能定位结果决定患者的置入电极数量和覆盖脑区^[32]。若影像学不能明确病变边界或致痫灶仅为影像学异常的一部分(如多微小脑回)^[33],多需通过电极明确致痫灶边界及邻近皮质的功能;若有立体定向脑电图(stereo-electroencephalography, SEEG)引导下的射频热凝毁损计划时,可能需对病变局部加密置入^[32]。使用脑结构和血管 MRI 影像详细确定实际的轨迹,以躲避动脉和静脉血管。中央区通常依靠置入在运动皮质的多个体部位水平(盖部、中部和上部/旁中央小叶)的电极进行探查,以及在局部或远程连接区域(中央后皮质、前 SMA 和 SMA、前运动区、岛叶和顶叶皮质、旁中央小叶和扣带回等)进行探查。根据中央沟的方向,可通过一个横向置入中央沟上部的正交电极探查下肢运动代表区(远端触点)、中央沟深部(中间触点)和中央后初级感觉皮质(尾端触点);同样,可通过一个横向正交置入中央沟前方的电极探查 SMA(远端触点)和前运动皮质(中间触点,第 6 区);在中央区的下部,正交电极可以探查深部岛叶皮质(远端触点)和根据其前后位置的额叶或感觉皮质。当需要探查额叶背外侧皮质上部时,内侧皮质区域也可以通过斜向路径探查。

临床问题 9: 中央区癫痫术中如何合理实施射频热凝毁损(radiofrequency thermocoagulation, RFTC)?

推荐意见 9: 热凝靶点的选择需根据发作期电

活动决定,包括低波幅快活动起始节律或直接电刺激诱发惯常发作的结果等;发作间期的电活动特征性提示 FCD- II 型时,也可作为热凝靶点的选择依据;SEEG 电刺激皮质功能定位提示存在运动功能的电极触点,在选择热凝时需要谨慎对待。热凝顺序根据与功能区的距离,由远及近依次热凝并实时监测患者的运动功能状态,可先进行可逆或小功率毁损,若无功能缺失,再进行全功率毁损(推荐比例 87.1%,反对比例 0.0%)。

具备癫痫发作起始模式和皮质电刺激诱发典型发作的电极触点是作为热凝触点选择的重要依据^[32],对于间期表现为节律性棘波放电提示 FCD- II 型时,也可作为热凝触点的选择依据^[32, 34]。在对中央区癫痫进行 RFTC 毁损前,可通过双极电刺激进行皮质功能定位(强度 3-6mA),以避免热凝后出现功能缺失。电刺激功能定位包括单发式(低频方法)电刺激(常用参数:频率 1 Hz、脉宽 0.5 ~ 3 ms、刺激强度 0.5 ~ 4 mA、刺激持续时长 20 ~ 60 s)和脉冲式(高频方法)电刺激(常用参数:频率 50 Hz、脉宽 0.5 ~ 1 ms、刺激强度 0.5 ~ 5 mA、刺激持续时长 3 ~ 8 s)。脉冲式电刺激用于中央区时要特别小心,因其容易诱发全身强直-阵挛发作,故建议仅限于短时程、低强度脉冲式电刺激的应用^[32]。中央前回凸面灰质的热凝对运动功能的影响相对较小,而对中央沟前岸及沟底的热凝应尤其谨慎。对有功能的皮质脑区进行毁损前需要与患者及其家属讨论并权衡风险-获益比,并取得知情同意^[35]。由于低龄儿童大脑可塑性强,功能区的热凝可相对积极^[36]。至于热凝功率和持续时间选择,由于电极材料和长度等在不同电极品牌间存在差异,热凝参数需要咨询出厂商。

5 中央区癫痫的其他外科治疗手段

临床问题 10: 中央区癫痫术中除了切除手术和 RFTC, 有没有其它外科治疗技术?

推荐意见 10: 中央区癫痫其他外科手段包括 MRI 引导下激光间质热疗术(MRI guided laser interstitial thermotherapy, MRgLITT)、多处软脑膜下横行纤维切断术(multiple subpial transections, MST)、脑皮层电凝热灼术以及神经调控手术,后者包括迷走神经电刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)、脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)和反应性电刺激术(responsive neurostimulation, RNS)。其中 MST、脑皮层热灼术和神经调控手术均属于姑息性治疗手段,仅适应于无法

进行切除、LITT 或 RFTC 治疗的患者。(推荐比例 93.5%,反对比例 3.2%)。

MRgLITT 的优势在于能够对毁损范围进行实时监测并对功能区及纤维束进行保护,但对致痫灶和功能区存在重叠者,LITT 治疗存在同样的局限性;同时该技术受限于磁共振安全要求,无法进行术中电生理监测,且目前尚无针对中央区致痫灶毁损治疗的癫痫发作及功能预后的大宗病例报道^[37]。MST 手术技术最早在 1973 年由 Morrell 提出并应用,可切断皮质内横行纤维联系以阻断与皮质表面平行的皮质内癫痫放电的传播,同时保护皮质垂直排列的功能单位及其下行纤维^[4, 30]。对累及功能区的部分性癫痫,MST 可单独或联合其他手术类型(如切除性手术)。该手术对累及功能区的外科治疗预后方面,Meta 分析(212 例)显示 MST 联合切除手术(55.2%)术后远期无发作率要显著大于单纯 MST 手术(23.9%),术后短期内的肢体活动障碍或失语分别占 19.8% 和 12.3%,而长期功能缺失分别占 6.6% 和 1.9%^[38]。此外,脑皮层电凝热灼术(即通过双极电凝器镊尖释放的热能损伤大脑皮层 I ~ III 层内的水平纤维,从而切断癫痫异常放电向周围正常皮质同步化扩散的途径)多联合切除性手术进行,可减轻癫痫发作,但其远期疗效缺乏临床证据支持^[39]。

VNS 方面,术后远期随访显示其对药物难治性癫痫的治疗可使平均癫痫发作频率下降 51%,约有 50.6% 患者发作频率减少 $\geq 50%$ ^[40],但目前针对 VNS 治疗中央区癫痫的大宗病例报道较少。Meta 分析(787 例)提示部分性发作类型对 VNS 的治疗响应(发作频率减少 $42.5\% \pm 0.9%$) 低于全面性发作类型($57.5\% \pm 1.9%$)^[40]。DBS 手术目前常用的治疗靶点是丘脑前核(anterior nucleus of thalamus, ANT)、丘脑中央中核和丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)。ANT-DBS 治疗中央区癫痫尚无大宗病例报道。临床研究长期随访显示,该技术治疗颞叶癫痫术后 1 年和 5 年发作频率中位缓解率分别为 44% 和 76%,额叶癫痫分别为 53% 和 59%^[41]。STN 与中央区存在直接的纤维联系,多个中心正逐步尝试 STN-DBS 治疗中央区癫痫,STN-DBS 治疗显示(16 例)术后发作频率平均下降 87.1%,可见 STN-DBS 治疗中央区癫痫有较好的应用前景,但需更多的临床治疗证据^[42]。中央区癫痫是 RNS 较好的手术适应症,RNS 尚无针对中央区癫痫治疗疗效的大宗病例报道,远期随访(9 年)显示新皮层癫痫术后癫痫发作中位缓解率为 81%,其

中额叶癫痫为 93%^[43]。

6 中央区癫痫手术并发症的预防与处理

临床问题 11: 中央区癫痫在术后急性期出现癫痫发作时应如何处理?

推荐意见 11: 明确病因并积极处理, 手术局部刺激是最常见的原因。对于部分性癫痫持续状态, 需要积极终止发作(推荐比例 96.8%, 反对比例 0.0%)。

术后急性期出现癫痫发作, 需要完善影像学检查和神经系统查体, 排除其他可能的病因, 如出血、梗死等特殊病因。若无上述情况, 则考虑多与手术刺激有关。邻近中央区的手术后更容易出现癫痫发作, 有必要提前告知患者和家属: 术后早期出现癫痫发作的概率较大, 常表现为局灶知觉性发作, 且多是由于切除区域周边大脑皮质暂时性的生理异常所致, 并不意味着手术的失败。这种癫痫发作通常会在几天内缓解, 多数不会超过 1 周^[30]。临床可给予静脉抗癫痫发作药物控制发作, 可同时积极应用甘露醇和激素减轻术后水肿和应激; 若发作持续存在, 则需按照部分性癫痫持续状态进行处理。

临床问题 12: 中央区癫痫在术后出现功能损害时应如何处理?

推荐意见 12: 中央区癫痫术后出现功能损害, 需结合术中情况和术后影像学检查明确病因以对症治疗, 患者早期积极进行功能康复对术后运动障碍的恢复至关重要(推荐比例 100%, 反对比例 0.0%)。

中央区术后出现功能损害最典型表现即肢体运动功能障碍, 相关原因包括术区周围脑水肿、手术操作中的机械牵拉、营养血管损伤引起的脑梗死、功能区皮质的直接损伤、张力性积液以及术区血肿。功能损害的处理首先要结合术中情况明确病因, 完善术后计算机断层扫描(computed tomography, CT)或 MRI 检查。如果出现术后出血或其他需要再次手术干预的情况, 可能需要急诊手术。对于切除体积较小的致痫灶, 术后需积极应用甘露醇减轻脑水肿以减少张力性积液的发生; 若出现因张力性积液而导致的肢体活动障碍, 积极穿刺引流是有必要的。如果有脑水肿, 可以使用脱水剂(如甘露醇)和类固醇(如地塞米松)减轻水肿; 对于脑缺血或穿支血管损伤引起的功能障碍, 应予以补液扩容及扩血管治疗。

癫痫外科术后的康复需包括神经外科、神经内科、康复科及心理科等多学科合作完成, 康复手段

同其他神经外科手术术后康复, 包括物理治疗、作业治疗和语言治疗。常见的康复手段包括: 高压氧、运动想象疗法、镜像疗法、功能性电刺激、重复经颅磁刺激、肌电生物反馈疗法、康复机器人和虚拟现实技术、中医针灸治疗等^[44-46]。

审稿专家(按姓氏笔画排序)

王丰(福建医科大学附属第一医院)、王逢鹏(福建医科大学附属厦门弘爱医院)、王海祥(清华大学玉泉医院)、王爽(浙江大学医学院附属第二医院)、王超(空军军医大学唐都医院)、史建国(山东大学附属儿童医院)、朱海涛(南京脑科医院)、朱敏伟(哈尔滨医科大学附属第一医院)、乔梁(首都医科大学宣武医院)、刘长青(首都医科大学附属北京朝阳医院)、刘婷红(首都医科大学附属北京儿童医院)、许新科(广州市妇女儿童医疗中心)、孙家行(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李经辉(昆明医科大学第一附属医院)、李涛(大连医科大学附属第一医院)、张凯(首都医科大学附属北京天坛医院)、陈子怡(中山大学附属第一医院)、林一聪(首都医科大学宣武医院)、郭强(广东三九脑科医院)、桑林(北京丰台医院)、梁建民(吉林大学白求恩第一医院)、梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院)、彭镜(中南大学湘雅医院)、谢涵(北京大学第一医院)、谭泊静(首都儿科研究所附属儿童医院)

外审专家(按姓氏笔画排序)

李勇杰(香港大学深圳医院)、杨辉(陆军军医大学第二附属医院)、张国君(首都医科大学附属北京儿童医院)、周文静(清华大学玉泉医院)、赵国光(首都医科大学宣武医院)、徐纪文(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Delev D, Send K, Wagner J, *et al.* Epilepsy surgery of the rolandic and immediate perirolandic cortex: surgical outcome and prognostic factors. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1585-1593.
- Behdad A, Limbrick D, Bertrand M, *et al.* Epilepsy surgery in children with seizures arising from the rolandic cortex. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1450-1461.
- Shields WD, Snead OC. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 8): 10-15.
- Pondal-Sordo M, Diosy D, Tellez-Zenteno J-F, *et al.* Epilepsy surgery involving the sensory-motor cortex. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3307-3314.
- Wang S, Zhang H, Liu C, *et al.* Surgical treatment of children with drug-resistant epilepsy involving the Rolandic area. *Epileptic Disorder*, 2021, 23(2): 376-384.
- Vigano L, Fornia L, Rossi M, *et al.* Anatomic-functional characterisation of the human "hand-knob": a direct electrophysiological study. *Cortex*, 2019, 113: 239-254.
- Strick P, Dum R, Rathelot J. The cortical motor areas and the

- emergence of motor skills: a neuroanatomical perspective. *Annual Review of Neuroscience*, 2021, 44:425-447.
- 8 Frigeri T, Paglioli E, de Oliveira E, *et al.* Microsurgical anatomy of the central lobe. *Journal of Neurosurgery*, 2015, 122(3): 483-498.
 - 9 Mai J, George P. *The Human Nervous System* (third edition). Academic Press, 2011: 1-1248.
 - 10 A Majos, Tybor K, Stefanczyk L, *et al.* Cortical mapping by functional magnetic resonance imaging in patients with brain tumors. *European Radiology*, 2005, 15(6): 1148-1158.
 - 11 Pirotte B, Voordecke P, Neugroschl C, *et al.* Combination of functional magnetic resonance imaging-guided neuronavigation and intraoperative cortical brain mapping improves targeting of motor cortex stimulation in neuropathic pain. *Neurosurgery*, 2008, 62(Suppl 3): 941-956.
 - 12 De Witt H, Robles S, Zwinderman A, *et al.* Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(20): 2559-2565.
 - 13 Duffau H, Capelle L, Denvil D, *et al.* Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *Journal of Neurosurgery*, 2003, 98(4): 764-778.
 - 14 Majos A, Bryszewski B, Kosla K, *et al.* Process of the functional reorganization of the cortical centers for movement in GBM patients: fMRI study. *Clinical Neuroradiology*, 2017, 27(1): 71-79.
 - 15 Jeong J, Asano E, Juhasz C, *et al.* Quantification of primary motor pathways using diffusion MRI tractography and its application to predict postoperative motor deficits in children with focal epilepsy. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(7): 3216-3226.
 - 16 Vitikainen A, Salli E, Lioumis P, *et al.* Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 2013, 155(3): 507-518.
 - 17 Duncan J, Winston G, Koeppe M, *et al.* Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurology*, 2016, 15(4): 420-433.
 - 18 De Momi E, Ferrigno G, Bosoni G, *et al.* A method for the assessment of time-varying brain shift during navigated epilepsy surgery. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2016, 11(3): 473-481.
 - 19 Roth J, Korn A, Sala F, *et al.* Intraoperative neurophysiology in pediatric supratentorial surgery: experience with 57 cases. *Children's Nervous System*, 2020, 36(2): 315-324.
 - 20 Lieberman J, Lyon R, Feiner J, *et al.* The effect of age on motor evoked potentials in children under propofol/isoflurane anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 2006, 103(2): 316-321.
 - 21 Sala F, Manganotti P, Grossauer S, *et al.* Intraoperative neurophysiology of the motor system in children: a tailored approach. *Children's Nervous System*, 2010, 26(4): 473-490.
 - 22 Sacino M, Ho C, Murnick J, *et al.* The role of intraoperative MRI in resective epilepsy surgery for peri-eloquent cortex cortical dysplasias and heterotopias in pediatric patients. *Neurosurgical Focus*, 2016, 40(3): E16.
 - 23 Sommer B, Grummich P, Coras R, *et al.* Integration of functional neuronavigation and intraoperative MRI in surgery for drug-resistant extratemporal epilepsy close to eloquent brain areas. *Neurosurgical Focus*, 2013, 34(4): E4.
 - 24 Danckert J, Mirsattari S, Danckert S, *et al.* Spared somatomotor and cognitive functions in a patient with a large porencephalic cyst revealed by fMRI. *Neuropsychologia*, 2004, 42(3): 405-418.
 - 25 Jaillard A, Martin C, Garambois K, *et al.* Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain*, 2005, 128(Pt 5): 1122-1138.
 - 26 Hemb M, Paglioli E, Dubeau F, *et al.* "Mirror EPC": epilepsy partialis continua shifting sides after rolandic resection in dysplasia. *Neurology*, 2014, 83(16): 1439-1443.
 - 27 Chen H, Chen C, Hung S, *et al.* Cognitive and epilepsy outcomes after epilepsy surgery caused by focal cortical dysplasia in children: early intervention maybe better. *Children's Nervous System*, 2014, 30(11): 1885-1895.
 - 28 Chassoux F, Mellerio C, Laurent A, *et al.* Benefits and risks of epilepsy surgery in patients with focal cortical dysplasia type 2 in the central region. *Neurology*, 2022, 99(1): e11-e22.
 - 29 Marusic P, Najm I, Ying Z, *et al.* Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: functional characteristics and correlation with MRI and histopathologic changes. *Epilepsia*, 2002, 43(1): 27-32.
 - 30 Girvin J 著, 谭启富, 张建国, 栾国明 译. 癫痫外科手术技术. 人民军医出版社, 2015: 1-186.
 - 31 胡文瀚, 王秀, 张弢, 等. 脑表面三维重建技术在局灶性皮质发育不良切除术中的应用. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2018, 31(02): 65-69.
 - 32 Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, *et al.* French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Clinical Neurophysiology*, 2018, 48(1): 5-13.
 - 33 Maillard L, Tassi L, Bartolomei F, *et al.* Stereoelectroencephalography and surgical outcome in polymicrogyria-related epilepsy: a multicentric study. *Annals of Neurology*, 2017, 82(5): 781-794.
 - 34 Chassoux F, Devaux B, Landre E, *et al.* Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain*, 2000, 123 (Pt 8):1733-1751.
 - 35 Bourdillon P, Isnard J, Catenoix H, *et al.* Stereo electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: results from a 10-year experience. *Epilepsia*, 2017, 58(1): 85-93.
 - 36 Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, *et al.* Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 1): 166-172.
 - 37 Youngerman B, Save A, McKhann G. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy: systematic review of technique, indications, and outcomes. *Neurosurgery*, 2020, 86(4): E366-E382.
 - 38 Rolston J, Deng H, Wang D, *et al.* Multiple subpial transections for medically refractory epilepsy: a disaggregated review of patient-level data. *Neurosurgery*, 2018, 82(5): 613-620.
 - 39 中国抗癫痫协会. 临床技术操作规范-癫痫外科分册. 人民卫生出版社, 2022.
 - 40 Englot D, Chang E, Auguste K. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 115(6): 1248-1255.
 - 41 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.
 - 42 Yan H, Wang X, Zhang X, *et al.* Deep brain stimulation for patients with refractory epilepsy: nuclei selection and surgical outcome.

Frontiers in Neurology, 2023, 14: 1169105.

- 43 Nair D, Laxer K, Weber P, *et al.* Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology*, 2020, 95(9): e1244-e1256.
- 44 Sakai K, Ikeda Y. Clinical assessment of motor imagery and physical function in mild stroke patients. *Journal of Physical Therapy Science*, 2019, 31(12): 992-996.
- 45 王引言, 方晟宇, 李连旺, 等. 重复经颅磁刺激治疗脑胶质瘤术后运动功能障碍的临床分析(附五例报告). *中华神经外科杂志*, 2020, 36(5): 458-462.
- 46 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 中国神经外科术后加速康复外科(ERAS)专家共识. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(10): 973-983.

收稿日期: 2024-08-20 修回日期: 2024-09-02

癫痫健康教育中国护理专家共识



中国抗癫痫协会护理专业委员会

执笔

马雪萍(四川大学华西医院)、冯灵(四川大学华西医院)、文楠(四川大学华西医院)、欧阳为秀(四川大学华西医院)、李晓宁(空军军医大学第一附属医院)、李倩(首都医科大学附属北京天坛医院)、许雅芳(复旦大学附属华山医院)、潘军红(首都医科大学三博脑科医院)、彭健宇(四川大学华西天府医院)、蒋倩(四川大学华西天府医院)

癫痫(epilepsy)是最常见的神经系统疾病之一,全球约有5 000多万例癫痫患者,患者大多需终生服药^[1]。患者及照顾者对癫痫知识的缺乏可能导致病耻感或对该病感到悲观^[2]。医护人员有责任为患者以及照顾者提供清晰、准确、及时和适当的疾病信息和建议,且在患者整个病程中宣教内容是动态变化的^[3]。信息支持或患者教育的重要性在国际上也达成共识,然而目前我国各级医疗机构癫痫健康教育存在参差不齐、内容更新不及时、针对性不强、教育效果不佳等问题。如何有效利用信息化时代的新技术、新载体,满足公众日益增长的多样化健康知识需求,有效评估健康教育的效果,需要达成共识,规范癫痫健康教育综合管理,以促进全国各级医院癫痫健康教育工作的同质化、规范化、有效化。鉴于此,中国抗癫痫协会护理专业委员会专家团队参考国内外癫痫诊疗指南、文献,结合我国临床实践经验,撰写了癫痫健康教育护理专家共识,以期指导临床癫痫护理健康教育实践。

1 共识的形成

1.1 成立共识制定小组

《共识》编写小组由癫痫护理专家、循证护理实践成员、癫痫临床专家组成。癫痫护理专家主要负责拟定共识主题、确定共识内容、遴选函询专家、分析讨论函询结果以及形成共识终稿;循证实践成员负责文献检索及筛选、证据总结与评级、共识撰写等;癫痫医疗专家负责审核共识终稿等。

1.2 证据检索、筛选、质量评价与证据综合

根据“6S”证据模型,依次检索国内外数据库、指南网及相关协会网站,包括英国国家卫生与

临床优化研究所、苏格兰院际指南网、国际指南协作网、加拿大安大略注册护士协会、国际抗癫痫联盟、美国神经病学会、医脉通等指南制定或发布网站;以及PubMed、Web of Science、Cochrane Library、EMbase、CINAHL、Joanna Briggs Institute(JBI)循证卫生保健数据库、中国知网、万方数据库、维普网等数据库。检索文献类型包括临床指南、专家共识、系统评价和原始研究,检索时限为建库至2024年7月30日。分别由2名接受过循证护理中心培训的共识小组研究人员独立完成文献筛选和文献的质量评价,有争议的地方由第三名研究人员介入讨论并达成共识,提取指南及文献中相关证据,基于JBI证据预分级系统(2014版)^[4],根据研究的设计类型对证据进行评级,为共识内容提供证据支持,若同一条证据来源于多篇文献且级别不同,选取最高级别。根据文献检索提取的证据和专家临床经验,由共识小组成员编写共识初稿。

1.3 专家咨询

基于专家共识初稿,共识小组编制专家函询问卷。问卷包括函询说明和正文,说明阐述了共识的编写背景、目的以及函询流程,正文包括共识函询表、专家基本情况、判断依据及熟悉程度调查表,共识函询表包括共识主题和各条推荐意见的重要性评价及修改意见,采用Likert 5级评分法评价意见重要性。邀请20名来自全国的癫痫护理专家,采用电子邮件和问卷星的方式进行函询,要求专家一周内返回问卷,每轮函询结束后,共识小组成员对专家意见进行整理分析,并根据专家意见进行修改。

1.4 确定证据推荐级别

共识小组成员召开专家论证会,共识专家组成员对专家咨询确定的共识推荐意见进行探讨、修订和调整,在JBI的FAME结构指导下,根据证据的有效性、可行性、适宜性和临床意义,对各条目推荐意见的推荐强度达成共识^[4],形成癫痫健康教育护理专家共识终稿。

DOI: 10.7507/2096-0247.202410003

基金项目:国家自然科学基金联合基金项目(U21A20393);四川省卫生厅项目(川干研2024-118)

通信作者:冯灵, Email: fengling216@163.com; 周东, Email: zhoudong66@yahoo.de



1.5 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析, 专家积极性采用问卷有效回收率 (%) 表示, 专家权威程度采用专家权威系数表示, 专家意见集中程度采用条目的重要性赋值均数表示, 专家意见协调程度采用变异系数表示。

2 专家函询结果

2.1 专家一般资料

共进行 2 轮专家咨询, 来自 14 个省市 19 所三甲医院的癫痫中心的神经内科、神经外科及儿科的 20 名癫痫护理专家参与了咨询, 专家年龄 (46.90±7.32) 岁, 临床工作年限 (25.95±8.42) 年, 其中硕士生导师 4 名, 主任护师 4 名、副主任护师 11 名。

2.2 专家积极性、权威程度、意见的集中程度和协调程度

20 名专家熟悉程度为 0.83, 判断依据为 0.97, 权威系数为 0.90, 第一轮专家函询通过邮件发放问卷 20 份, 回收有效问卷 20 份, 专家积极系数为 100%, 推荐意见各条目重要赋值均数在 4.32 ~ 5.00 之间, 变异系数在 0 ~ 0.22 之间, 删除 3 位以上专家建议删除的条目, 同时根据专家意见对部分推荐意见进行修改、增加条目, 形成第二轮函询问卷。第二轮函询通过问卷星发放 16 份问卷, 有效回收 16 份, 积极系数为 100%, 推荐意见各条目重要赋值均数在 4.06 ~ 5.00 之间, 变异系数在 0 ~ 0.30 之间, 删除变异系数 > 0.25 的指标, 保留所有条目重要性得分均 > 4.00。

3 共识内容

3.1 护士在癫痫健康教育中的重要角色

癫痫管理需要多学科团队合作, 护士可在团队中承担重要的咨询和培训任务 (1c 级证据)^[5], 研究表明, 癫痫专科护士可以提高患者的知识和沟通水平, 帮助患者找到合适的教育资源, 在促进癫痫患者的最佳健康结果方面发挥着关键作用^[6]。建议具有一定癫痫护理经验的护士接受癫痫健康教育培训, 根据患者及照顾者的需求制定个性化的教育方案, 提供相应的教育信息 (2d 级证据)^[7]。

推荐意见 1: 推荐具有癫痫护理经验的护士根据癫痫患者及照顾者需求进行个性化的健康教育 (强推荐)。

3.2 健康教育策略

癫痫健康信息可以多种方式传播, 例如团体讲

座、个体指导、示范互动、宣传手册、科普文章、科普图片、科普视频、幻灯片讲解、角色扮演等。健康教育策略常见以下几种: ① 以家庭为中心的健康教育 (1c 级证据): 该教育策略强调家庭在疾病治疗康复中的作用, 强调家庭成员参与制定和执行健康教育计划, 增强家庭主要照顾者的知识和照护技能, 建议由医务人员传授患者及家庭成员或主要照顾者疾病相关知识^[8,9]。以家庭为中心的护理应用于癫痫患儿的健康教育中, 能有效提高健康教育效果, 提高患儿服药依从性和长期随访率^[10]; ② 健康教育路径 (2c 级证据): 是为满足患者在疾病发生、发展、转归过程中对健康教育的需要, 依据临床护理路径的原理及标准教育计划为某一疾病患者制定的住院教育路线图或表格^[11], 建议可从患者入院当日、住院期间、出院时、出院后随访的不同阶段对患者实施连续、动态、有计划的健康教育, 保证健康教育的主动性、连续性和完整性^[12]; ③ 使用手机移动通讯或互联网方式 (2c 级证据): 基于互联网的健康教育有覆盖面广、成本低、互动性强且不受时间、空间限制等优点, 患者接受程度优于传统健康教育模式^[13], 可通过微信 (群)、公众号、QQ、教育网站、咨询电话、手机应用程序 (APP) 或小程序等工具进行健康教育。

推荐意见 2: ① 建议以家庭为中心, 患者及家庭成员参与制定和执行健康教育计划 (强推荐); ② 推荐按照健康教育路径, 在患者入院时、住院期间、出院时及出院后随访阶段实施连续动态变化的健康教育 (强推荐); ③ 可使用网络互动式移动工具实施健康教育 (弱推荐)。

3.3 健康教育内容

根据癫痫患者的个人需要和情况, 酌情向患者或照顾者提供有针对性的信息和支持, 可参照以下原则: ① 让患者及家属参与讨论信息需求, 提供的任何信息都应符合其理解水平 (文化水平、语言背景、是否有学习、视力和听力障碍), 根据患者不同年龄阶段、个人需求量身定制教育内容, 选择合适的教育方式^[3, 14, 15]; ② 针对老年、有学习障碍或有其他复杂需求的癫痫患者, 可酌情延长宣教时间, 采用不同的宣教方式或工具^[16]; ③ 随着时间推移进行重复宣教, 加深印象并确保理解^[14, 15]; ④ 提供可携带宣教资料, 如传单、宣教手册、DVD, 或针对有学习障碍或少数民族患者的特殊资料^[14-16]。

3.3.1 癫痫基本知识 帮助患者充分了解自己的疾病及程度, 向患者及家属介绍癫痫的病因, 癫痫的发作类型和表现, 常见癫痫综合征和共患病, 常用

于诊断的检查方法及注意事项, 癫痫的治疗方式及预后^[17], 强调定期复诊的重要性, 并介绍门诊就诊途径和流程。

3.3.2 抗癫痫发作药物用药指导

(1) 规范用药

遵从医嘱规律服药可帮助降低发作风险, 提高治疗效果和生活质量, 降低医疗成本(4a级证据)^[18]。医护人员可与患者讨论药物依从性差的主观或客观原因, 如质疑药物效果, 药物副作用, 经济压力等^[19]。术后撤药的复发率约为20%~50%, 癫痫患者手术后应继续用药, 定期复诊进行用药方案的个性化调整(4a级证据)^[20]。如发生漏服药, 可在发现漏服药物的即刻和下一次规律服药的时间两个时间点进行补救, 具体补救方法应遵医嘱根据用药方案进行调整(4a级证据)^[21]。患者不能私自减药停药, 必须在医生指导下进行规范用药及减停药, 抗癫痫发作药物的减停药速度应该缓慢(5b级证据)^[15, 22]。

(2) 药物不良反应

大多数药物不良反应轻微, 少数可能危及生命, 抗癫痫发作药物的常见不良反应包括(5b级证据)^[23, 24]: 特异体质不良反应(如皮疹、肝损害、血液异常等); 剂量相关不良反应(如疲劳、嗜睡、头晕头痛、恶心呕吐、记忆力下降、共济失调、感觉异常等); 以及长期治疗不良反应(如体重增加或降低、失眠、攻击性行为、抑郁、月经失调、骨质疏松, 心律失常等), 在治疗的最初几周, 如出现皮疹、瘀伤、嗜睡伴呕吐等症状时立即就医^[15]。

推荐意见 3: ① 应告知患者及照顾者遵医嘱服药的重要性及益处, 术后需遵医嘱继续用药, 定期复诊调整用药方案(强推荐); ② 应告知患者及照顾者漏服药的补救方法, 不能私自减药停药, 必须在医生指导下规范减停药(强推荐); ③ 应根据患者及家属需求介绍抗癫痫发作药物的常见不良反应及需处理的情况(强推荐)。

3.3.3 癫痫发作处置指导 为减少患者发作受伤, 对发作患者的处置应遵循以下处置原则(照顾者或目击者): (5b级证据)^[17]: ① 保持冷静, 不要惊慌; ② 保持患者侧卧位或平卧头侧位。第一时间清理现场, 移开周围容易伤害患者的物品, 留出足够的安全空间; ③ 保持呼吸道通畅, 帮助患者头偏向一侧, 便于分泌物自然流出, 禁止向患者口中塞任何物体, 禁止强行灌药, 帮助患者摘掉眼镜、义齿等物品, 并解开患者衣领; ④ 避免强行按压患者肢体, 防止因强制按压造成肢体骨折, 避免压

迫人中, 最大程度降低患者意外损伤; ⑤ 及时联系当地医疗人员, 以便患者获得第一时间的规范处理, 如果发作时间较长(>5 min), 需尽快联系急救机构或自行送附近医院处置; ⑥ 条件允许时家属和目击者可用视频记录患者发作情况, 包括发作症状及持续时间, 以便医护人员进一步诊治。

推荐意见 4: 建议告知家属或照顾者癫痫发作的处理原则, 以及如何正确记录发作情况, 何种情况需要送医(强推荐)。

3.3.4 健康生活方式及安全指导

(1) 避免发作诱因

癫痫发作可由多种因素诱发, 同一患者可有1~6种不等的诱因, 不同癫痫发作类型的诱因有差异^[25, 26], 明确癫痫发作的诱发因素, 尽可能避免诱发因素、减少发作带来的危害。研究表明, 癫痫发作常见诱因有(3e级证据)^[25, 26]: 服药不规律、情感应激(如愤怒、激动)、睡眠紊乱、压力及疲劳、酒精及药物滥用、咖啡因、强光强声刺激、饱食等。

(2) 预防受伤

有82.5%的患者曾因癫痫发作而受伤, 包括软组织损伤、颅脑损伤、牙舌损伤、烧伤、骨折、中毒等, 全面强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)和发作频率高是致伤的显著危险因素^[27, 28], 医护人员在癫痫诊断治疗时应提供预防伤害和中毒建议(5b级证据)^[14, 16]: 为患者创造安全、安静的休息环境, 避免危险物品, 如热水瓶、玻璃杯、刀具、有毒物等; 避免盆浴, 安全烹饪; 避免高空作业和极限运动, 在监督下游泳/水上运动/爬山; 注意公共交通安全, 禁止驾驶机动车; 安全状态下照顾婴幼儿等。

(3) 癫痫猝死和相关死亡危险因素

癫痫猝死是指癫痫患者突然、意外、有或无目击者、非创伤及非溺水、伴或不伴癫痫发作并排除癫痫持续状态, 以及尸检未发现结构性或毒理学死亡的意外死亡^[29]。癫痫最大的安全风险在于癫痫猝死, 其最危险的因素为原发性或继发性的控制不佳的GTCS, 其他因素如不规律用药、酒精或药物滥用、独居、夜间发作、独自睡觉无人监护等(3b级证据)^[16, 30, 31], 可通过坚持规律服药降低发作频率、使用安全枕降低窒息风险等措施降低癫痫猝死发生率, 特别是控制GTCS发作是降低癫痫猝死的有效措施^[30, 31](3b级证据)。

(4) 癫痫日记

研究表明, 记录癫痫日记可提高患者服药依从性、癫痫自我管理能力和生活质量, 应建议患者或

家属日常记录癫痫日记(2c级证据)^[32],包括:癫痫发作情况(文字、照片、视频等)、诱发因素、服药记录、药物副作用、饮食、睡眠情况、情绪状态等。

推荐意见 5: ① 应告知患者及照顾者避免日常生活中的常见癫痫发作诱因,以及在日常生活中如何避免受伤(强推荐); ② 应帮助患者及照顾者认识癫痫猝死及危险因素,告知降低癫痫猝死的有效措施(强推荐); ③ 应告知患者及照顾者如何正确、有效记录癫痫日记(强推荐)。

3.3.5 癫痫围手术期指导 针对患者手术方式给予个体化教育(2d级证据)^[33-35]:术前需遵医嘱服药,避免漏服、减量、停药导致癫痫发作或癫痫持续状态;遵医嘱禁饮禁食,配合头部手术部位备皮;告知其手术过程相关信息,观察术后可能出现的并发症,如发热、颅内出血或感染、感觉运动障碍、脑水肿、电极植入部位疼痛或感觉异常等;此外,迷走神经刺激术后患者可能出现声音嘶哑、咳嗽、咽痛、恶心腹胀等常见迷走神经刺激症状,可逐渐恢复正常,如出现吞咽困难、呼吸困难等情况及时告知医护人员。术后需定期复查和调整药物方案;迷走神经刺激术或脑深部电刺激术未开机前或调整参数过程中仍可能发作,术后还需定期门诊调整程控参数;如何避免设备受磁场影响以及移位或脱落。

推荐意见 6: 建议根据手术方式,对患者及照顾者给予手术信息、术前准备、术后并发症、术后复查调药或调参等个性化健康教育(强推荐)。

3.3.6 特殊检查及治疗指导

(1) 视频脑电监测指导

对进行视频脑电监测的患者,在实施监测期间需要对患者及家属进行以下指导(4b级证据)^[36]:监测前告知视频脑电监测的意义及方法,遵医嘱服药或停药,做好头部皮肤准备;保证患者周围环境安全,避免使用干扰监测的电子设备,活动中注意保护电极和导线;发作时如何保护患者、充分暴露发作情况、正确记录发作。监测后指导遵医嘱及时服用药物,头部皮肤保护和清洁。

(2) 生酮饮食指导

生酮饮食疗法(ketogenic diet therapy, KDT)是一种高脂肪、低碳水化合物、合理蛋白质和其他营养素的配方饮食,可用以治疗难治性癫痫。接受生酮饮食的患者及家属需注意(5b级证据)^[37, 38]:正确实施饮食方案并记录生酮日记,包括每日饮食、不良反应、癫痫发作记录、身高和体重等;治疗期间需要规律监测血糖、尿酮、血酮;常见不良反应

及处理:如胃肠道反应(呕吐、便秘、腹泻和腹痛)、低血糖、嗜睡和乏力、低蛋白血症、血脂异常等,大多可通过适当的饮食调整避免或缓解;长期接受生酮饮食治疗的患者需要补充营养素:每日推荐剂量的钙及维生素D,多种维生素和微量元素矿物质等。多数患者在治疗3个月后效果稳定,建议患者启动生酮饮食治疗后至少坚持3个月。

推荐意见 7: ① 应告知进行视频脑电监测的患者及其家属监测前后的注意事项(强推荐); ② 对进行生酮饮食治疗的患者,应告知其要正确实施生酮饮食方案,如何记录生酮日记,认识常见不良反应及处理,补充营养素,以及坚持治疗饮食至少3个月观察效果(强推荐)。

3.3.7 心理社会支持指导 癫痫患者与普通人群相比,其焦虑、抑郁、自杀、神经心理共病(如注意缺陷多动障碍和自闭症谱系障碍)、学习障碍等发生率较高^[16],其中常见心理问题有焦虑、抑郁、病耻感(4a级证据)^[39],焦虑抑郁的危险因素包括发作控制不佳、病程长、多药治疗、用药依从性差、文化程度低、无业、病耻感等^[40],患者如有自杀想法需及时与医生沟通。患者的负性情绪及病耻感可采用多种策略应对,如正确看待癫痫、放松技术、正确应对方式、管理日常压力源、寻求家庭和社会支持等,必要时需要进一步咨询精神或心理专家,采用药物治疗、认知行为疗法等(4a级证据)^[41]。

推荐意见 8: 可指导患者及家属认识与癫痫相关的常见心理问题,如焦虑、抑郁、病耻感,指导患者如何应对负性情绪和病耻感,必要时咨询精神或心理专家寻求进一步的治疗(弱推荐)。

3.3.8 特殊患者群体教育

3.3.8.1 女性患者教育

(1) 避孕指导:女性癫痫患者意外怀孕较为常见,最好是在开始性生活之前,尽早对无妊娠计划的患者就避孕方法提出建议(5b级证据)^[42]。关于避孕的建议在很大程度上取决于用药方案,特别是药物的肝酶诱导特性。抗癫痫发作药物大致可分为诱导肝酶的药物(可增加孕酮代谢从而降低某些避孕药的功效)和不诱导肝酶的药物。使用肝酶诱导药物的女性患者避免使用仅含孕酮的口服避孕药,对于使用非肝酶诱导型抗癫痫发作药物的患者,任何避孕方式均是可行的^[3]。

(2) 孕期指导:因怀孕期间用药依从性差,孕期循环血量增加、药物清除率升高导致血药浓度降低等因素可能导致癫痫发作,特别是拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平在孕期血药浓度变化较大

(4a 级证据)^[43]。与抗癫痫发作药物相关的胎儿先天畸形最常见为神经管缺陷、先天性心脏病、尿道及骨骼发育异常以及唇腭裂^[42]，且致畸风险存在剂量依赖性(5b 级证据)。基于叶酸对先天性畸形的防治作用及远期神经发育的有利影响，服用抗癫痫发作药物的女性患者应从备孕起至整个孕期补充叶酸，以降低胎儿神经管畸形、重大先天畸形发生率(5b 级证据)^[44]。在 18 ~ 20 孕周进行超声检查，可及时发现神经管缺陷及主要的心脏畸形(5b 级证据)^[45]。虽然大多数患者(66.6%)在妊娠期不会发作，但仍有 15.8% 的患者在孕期时会症状加重，尤其是在孕前 1 年内有癫痫发作史的患者(3e 级证据)^[46]。

(3) 产后指导

由于患者产后药物代谢逐渐正常，存在血药浓度过高和中毒的风险，患者产后在医生指导下监测血药浓度，调整抗癫痫发作药物的剂量(5b 级证据)^[45]。对于单药治疗的患者，鼓励母乳喂养，当患者服用苯巴比妥、扑米酮、氯巴安定或氯硝西洋时，应谨慎母乳喂养，并密切监测婴儿有无嗜睡、肌张力低下、吸吮不良或呼吸暂停等；使用新型抗癫痫发作药物的患者与医生仔细讨论后可考虑母乳喂养，并对婴儿进行密切监测(2b 级证据)^[47]。

(4) 更年期患者指导

癫痫女性的绝经时间可能较健康女性提前。由于雌激素浓度的变化，更年期女性患者在围绝经期癫痫发作频率可能会改变^[48]。此外，基于抗癫痫发作药物对骨代谢的不良影响，以及更年期患者发生骨质疏松性骨折的风险增高，长期服用抗癫痫发作药物的围绝经期癫痫女性需适度参加体育锻炼，补充钙剂及维生素 D(4a 级证据)^[49]。

推荐意见 9: ① 应尽早对无妊娠计划的育龄期女性患者就避孕方法提出建议(强推荐)；② 应在患者计划妊娠前告知妊娠期至少每 2 ~ 3 个月进行门诊随访，动态评估发作情况，对孕期血药浓度变化较大的药物(如拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平)，在医生指导下进行血药浓度监测，根据孕前或孕早期血药浓度基线值及时调整药物剂量(强推荐)；③ 应根据抗癫痫发作药物类型告知育龄女性患者可能导致的胎儿先天畸形，且抗癫痫发作药物的致畸风险存在剂量依赖性，应与医生沟通选择最佳用药方案(强推荐)；④ 应建议服用抗癫痫发作药物的女性患者从备孕起至整个孕期遵医嘱补充叶酸(强推荐)；⑤ 鉴于胎儿畸形风险增高，建议孕期密切监测胎儿健康状况，可在 18 ~ 20 孕周

进行超声检查筛查发育畸形(弱推荐)；⑥ 应告知照顾者要特别密切监护在孕前 1 年内有癫痫发作史的妊娠期癫痫患者(强推荐)；⑦ 应告知患者产后在医生指导下监测血药浓度并调整抗癫痫发作药物剂量(强推荐)；⑧ 建议患者遵医嘱根据用药类型选择性哺乳，并密切监测婴儿(强推荐)；⑨ 建议长期服用抗癫痫发作药物的围绝经期癫痫女性适度参加体育锻炼，补充钙剂及维生素 D(强推荐)。

3.3.8.2 青少年至成人过渡期准备 过渡期是指有目的、有计划地将青少年慢性病患者从以儿童为中心的医疗保健系统转至以成人为中心的医疗保健系统，并提供持续、协调、适当的保健服务^[50]。患者从青少年过渡到成人，意味着疾病管理模式由家庭管理逐渐转变到自我管理。医护人员要加强对青少年癫痫患儿的疾病认知教育，了解青少年关于疾病的信息需求，及时给予药物管理、合并症预防、性教育、成人医疗环境、预后和转归等相关信息宣教，指导患儿如何获得同伴和家庭的心理、情感支持(4a 级证据)^[51]。照顾者应注意到患儿在过渡期的角色变化和独立性需求，与患儿共同讨论病情，允许其参与到医疗决策中，实现自我照顾(4a 级证据)^[52]。

推荐意见 10: ① 建议加强青少年癫痫患儿过渡期教育，包括疾病认知、药物管理、合并症、性健康、儿童至成人医疗环境转变、获取心理社会支持等(强推荐)；② 应告知照顾者注意到患儿的角色变化，鼓励患儿参与到医疗决策中(强推荐)。

基于以上推荐意见，护理人员可参考表 1 癫痫健康宣教内容清单为患者实施健康教育指导，以确保患者获得所需要的癫痫相关信息^[3, 14, 16]。

3.4 健康教育效果评价

3.4.1 主观效应指标 健康教育效果评价主观效应指标方面推荐如下：**推荐意见 11:** 主要关注癫痫患者与疾病相关的自我健康管理状态和自我报告结局(强推荐, 1b 级证据)^[53, 54]，自我健康管理状态主要体现在用药依从性、对癫痫的信念和态度、病耻感、癫痫自我管理和自我效能等；自我报告结局主要体现在生活质量和心理健康状态(焦虑、抑郁)等，可采用相应量表进行评估，此外，还有癫痫知识掌握程度和满意度等。

3.4.2 客观效应指标 健康教育效果评价客观效应指标方面推荐如下：**推荐意见 12:** 主要关注患者癫痫发作严重程度，如发作频率、持续时间和发作症状等，以及门诊次数、治疗费用、患者遵医行

表 1 癫痫健康宣教内容清单

主题	内容
癫痫基本知识	① 癫痫的定义、病因, 癫痫发作类型及表现, 癫痫综合征, 癫痫共患病 ② 癫痫诊断的常用检查方法及注意事项 ③ 癫痫的治疗方式 ④ 癫痫的预后情况 ⑤ 癫痫复诊流程指导
抗癫痫发作药物用药指导	① 规范用药 ② 常用抗癫痫发作药物副作用及处置 ③ 药物间相互作用, 药物与饮食相互作用 ④ 特殊药物服用和储存
癫痫发作处置	① 癫痫发作安全处置方法 ② 识别癫痫持续状态, 何种情况呼叫120
健康生活方式及安全指导	① 避免发作诱因 ② 如何预防受伤 ③ 癫痫猝死及危险因素, 癫痫猝死急救 ④ 记录癫痫日记 ⑤ 教育与就业指导
癫痫围手术期指导	① 术前准备、手术信息及术后并发症 ② 术后复查、调整药物或调整参数
特殊检查及治疗指导	① 视频脑电监测指导 ② 生酮饮食指导
心理社会支持	① 情绪健康和心理健康指导 ② 病耻感或低自尊指导 ③ 与癫痫有关的神经行为障碍 ④ 如何发展人际关系 ⑤ 记忆力下降 ⑥ 两性问题
特殊患者群体教育	① 女性患者教育: 避孕、备孕指导, 孕期指导, 产后指导, 遗传方式咨询, 妊娠登记宣教, 更年期女性患者指导等 ② 儿童青少年患者照顾指导: 用药与发育, 学习问题, 管理校内发作, 青少年至成人过渡期准备等 ③ 老年患者照顾指导: 多种基础病、共患病照顾等 ④ 共患病患者照顾指导: 如头痛、睡眠障碍、卒中、痴呆、认知障碍、躯体症状障碍、精神障碍等
信息平台	① 地方、国家关于癫痫的信息或政策 ② 支持性团体或协会平台

为等(弱推荐, 1b 级证据)^[53], 辅助检查结果: 血药浓度、脑电图等(弱推荐, 1c 级证据)^[55]。

4 小结与展望

癫痫健康教育具有长期性、动态性的特点, 医护人员需要根据患者个体特征和需求, 在不同疾病阶段动态调整教育方案; 采用合适的策略或方式, 利用多样的现代化工具, 提高患者对健康教育的认知和接受度; 不断进行重复教育, 强化信息理解, 促进相关健康行为形成; 采用合适的工具或指标评价教育效果, 不断提高健康教育质量。建议首先在循证基础上针对不同患者群体制定个性化的教育方案, 实现精准健康教育实施及评估; 其次, 在癫痫健康教育实施过程中, 争取家庭成员、社区、社会公众、学校和政府的支持, 整合多方面资源, 扩大癫痫教育影响力; 最后, 借助互联网开发高效

便捷的癫痫健康教育长程管理系统, 或通过可穿戴设备监测癫痫相关指标, 帮助癫痫发作高危人群建立长期自我管理机制。

共识顾问: 周东(四川大学华西医院)、蒋艳(四川大学华西医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、赵国光(首都医科大学宣武医院)、慕洁(四川大学华西医院)

共识核心专家组(按姓氏拼音顺序): 冯灵(四川大学华西医院)、富晶(首都医科大学附属北京天坛医院)、靳玉萍(中国科学技术大学附属第一医院)、李倩(首都医科大学附属北京天坛医院)、李玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李晓宁(空军军医大学第一附属医院)、李双子(重庆医科大学附属儿童医院)、梁玮莹(广州医科大学附属第二医院)、刘芳(首都医科大学宣武医院)、刘欣敏(吉林大学第一医院)、马雪萍(四川大学华西医院)、潘军

红(首都医科大学三博脑科医院)、桑琳霞(河北医科大学第二医院)、盛桂梅(山东大学齐鲁医院)、孙丽华(苏州大学附属儿童医院)、王双宇(复旦大学附属儿科医院)、许雅芳(复旦大学附属华山医院)、俞群(浙江大学医学院附属第二医院)、张慧(中国抗癫痫协会)、赵翠松(广西医科大学第一附属医院)、赵雁萍(北京大学第一医院)、钟桂钦(福建医科大学附属协和医院)、周霞(中南大学湘雅医院)

护理专业委员会成员(按姓名拼音顺序排列): 拜翠莲(青海省妇女儿童医院)、包浩莹(中国人民解放军东部战区总医院)、杜国英(上海交通大学医学院附属仁济医院)、冯灵(四川大学华西医院)、富晶(首都医科大学附属北京天坛医院)、高琳(福建医科大学附属第一医院)、高小琴(山西医科大学第一医院)、胡玲(武汉儿童医院)、胡钰茗(重庆医科大学附属第一医院)、黄馨月(四川省人民医院)、黄燕珠(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、纪凡(首都医科大学宣武医院)、蒋紫娟(南京脑科医院)、靳玉萍(中国科学技术大学附属第一医院)、柯燕燕(陆军军医大学第二附属医院)、李德月(山东大学附属儿童医院)、李佳(重庆医科大学附属第二医院)、李佳(清华大学玉泉医院)、李琳(山东大学齐鲁医院)、李玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李倩(首都医科大学附属北京天坛医院)、李若虹(天津医科大学总医院)、李双子(重庆医科大学附属儿童医院)、李玮玮(江苏省徐州市儿童医院)、李夏婷(海南医科大学第一附属医院)、李晓宁(空军军医大学第一附属医院)、李新菊(吉林大学第一医院)、李宇璇(首都医科大学附属北京儿童医院)、梁玮莹(广州医科大学附属第二医院)、林振秀(成都市妇女儿童中心医院)、刘芳(首都医科大学宣武医院)、刘欣敏(吉林大学第一医院)、刘云云(首都医科大学宣武医院)、马冬菊(河南省人民医院)、马雪萍(四川大学华西医院)、慕彬(西安交通大学第一附属医院)、沐艳君(常熟市第一人民医院)、牛艳丽(北京儿童医院新疆医院)、潘军红(首都医科大学三博脑科医院)、乔曼(中国医学科学院北京协和医院)、邱娴(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、任尉华(解放军总医院)、桑琳霞(河北医科大学第二医院)、盛桂梅(山东大学齐鲁医院)、孙丽华(苏州大学附属儿童医院)、孙箫音(郑州大学第一附属医院)、索朗曲珍(西藏自治区人民医院)、王璐(中国医科大学附属第一医院)、王双宇(复旦大学附属儿科医院)、王艳芸(宁夏医科大学总医院)、王永利(北京大学人民医院)、王珏(复旦大学附属中山医院)、魏林琳(浙江大学医学院附属儿童医院)、伍新颜(广东三九脑科医院)、熊玲(江西省儿童医院)、许珺(河南省人民医院)、徐婷(南昌大学第二附属医院)、许雅芳(复旦大学附属华山医院)、薛雅文(四川大学华西第二医院)、杨蕾(空军军医大学第一附属医院)、叶敬花(深圳市儿童医院)、于晶

(哈尔滨医科大学附属第一医院)、俞群(浙江大学医学院附属第二医院)、瞿梅生(天津市儿童医院)、张慧(中国抗癫痫协会)、张瑞(西安市儿童医院)、张伟(首都医科大学附属北京朝阳医院)、张小凤(陆军军医大学第二附属医院)、张秀(兰州大学第二医院)、张艳兰(昆明医科大学第一附属医院)、张月(江苏省淮安市第三人民医院)、赵翠松(广西医科大学第一附属医院)、赵雁萍(北京大学第一医院)、甄玉荣(首都医科大学附属北京儿童医院)、郑丽(贵阳市第二人民医院)、钟德霞(中山大学附属第七医院)、钟桂钦(福建医科大学附属协和医院)、钟会娟(福建医科大学附属厦门弘爱医院)、周明(中国医科大学附属盛京医院)、周琴(武汉儿童医院)、周霞(中南大学湘雅医院)、朱振云(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- GBD Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- Austin JK, Carr DA, Hermann BP. Living Well II: a review of progress since 2003. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(3): 386-93.
- Critical Care Services Ontario (CCSO). Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults and children. Toronto, 2020: 1-50.
- 王春青, 胡雁. JBI证据预分级及证据推荐级别系统(2014版). *护士进修杂志*, 2015, 30(11): 964-967.
- Turan Gürhopur FD, İşler Dalgiç A. The effect of a modular education program for children with epilepsy and their parents on disease management. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 210-218.
- Smith G, Wagner JL, Edwards JC. Epilepsy update, part 2: nursing care and evidence-based treatment. *Am J Nurs*, 2015, 115(6): 34-44; quiz 45-6.
- Lee JH, Ju HO, Lee YJ. Effects of an algorithm-based education program on nursing care for children with epilepsy by hospital nurses. *Child Health Nurs Res*, 2019, 25(3): 324-332.
- Keshvari M, Hedayati B, Moeini M, et al. A survey on the effect of implementation of a family-centered empowerment model on blood pressure and empowerment dimensions in the elderly people with hypertension. *J Educ Health Promot*, 2015, 30(4): 94.
- 王英杰, 李杨. 以家庭为中心的教育干预对活动性癫痫患儿服药依从性及健康状况的影响. *中华护理杂志*, 2015, 50(10): 1157-1162.
- 尹娟娟, 石绍南, 李凤辉, 等. “以家庭为中心”的护理在癫痫患儿健康教育中的应用与效果分析. *当代护士(下旬刊)*, 2014(10): 135-137.
- 尹安春, 史铁英 著. 内科护理健康教育路径. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 3.
- 梁娟. 临床护理路径在癫痫病人健康教育中的应用. *护理研究*, 2009, 23(12): 1082-1083.
- 时红, 张莉芸, 张改连, 等. 基于互联网的健康教育对高尿酸血症病人的影响. *护理研究*, 2021, 35(6): 1103-1105.
- Scottish intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 159

- Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Edinburgh, 2021: 1-112.
- 15 Scottish intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN143 Diagnosis and management of epilepsy in adult. Edinburgh, 2018: 1-104.
 - 16 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NG217 Epilepsies in children, young people and adults. Manchester, 2022: 1-156.
 - 17 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫疾病分册(2023修订版). 北京, 人民卫生出版社, 2023: 10-39.
 - 18 Belayneh Z, Mekuriaw B. A systematic review and meta-analysis of anti-epileptic medication non-adherence among people with epilepsy in Ethiopia. Arch Public Health, 2020, 78: 23.
 - 19 Al-Aqeel S, Gershuni O, Al-Sabhan J, *et al.* Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2(2): CD008312.
 - 20 顾夏颖, 杨露, 狄晴. 癫痫患者手术后撤药研究进展. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(12): 753-757.
 - 21 Li ZR, Wang CY, Lin WW, *et al.* Handling delayed or missed dose of antiseizure medications: a model-informed individual remedial dosing. Neurology, 2023, 100(9): e921-e931.
 - 22 Gloss D, Pargeon K, Pack A, *et al.* Antiseizure medication withdrawal in seizure-free patients: practice advisory update summary: report of the AAN guideline subcommittee. Neurology, 2021, 97(23): 1072-1081.
 - 23 中国抗癫痫协会青年委员会, 中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会. 抗癫痫发作药物不良反应管理指南(2023). 中国当代儿科杂志, 2023, 25(9): 889-900.
 - 24 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识. 中华神经科杂志, 2024, 57(2): 108-117.
 - 25 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.
 - 26 曹咪, 邓艳春. 癫痫发作诱发因素的初步调查. 癫痫杂志, 2019, 5(4): 263-267.
 - 27 Prasad V, Kendrick D, Sayal K, *et al.* Injury among children and young adults with epilepsy. Pediatrics, 2014, 133(5): 827-35.
 - 28 Mollaoglu M, Bolayir E. Injuries in patients with epilepsy and some factors associated with injury. Noro Psikiyatr Ars, 2013, 50(3): 269-273.
 - 29 Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. Epilepsia, 1997, 38(11 Suppl): S6-8.
 - 30 Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet Neurol, 2016, 15(10): 1075-88.
 - 31 蔡翊莹, 丁晶, 汪昕. 癫痫不明原因猝死的研究进展. 中华神经科杂志, 2020, 53(8): 631-635.
 - 32 薄琳, 王乾贝, 郑颖, 等. 以癫痫日记APP为主导的远程干预在青少年癫痫病人中的应用. 护理研究, 2019, 33(22): 3964-3968.
 - 33 刘美满, 沈寻, 王文蕾, 等. 医护一体化预见性护理在癫痫患儿迷走神经刺激术围手术期中的应用. 中华现代护理杂志, 2023, 29(34): 4706-4710.
 - 34 刘文华. 分析癫痫病人围手术期护理的方法. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(68): 68+70.
 - 35 王会, 程莲, 吕明. 脑深部电刺激治疗帕金森病109例围术期护理. 齐鲁护理杂志, 2017, 23(12): 99-100.
 - 36 徐小飞, 赵晓辉, 吕彦恩. 癫痫患者长程视频脑电监测的护理. 齐鲁护理杂志, 2014, 20(4): 58-59.
 - 37 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科学
- 志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 820-825.
 - 38 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.
 - 39 Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, *et al.* Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. Epilepsia, 2017, 58(6): 973-982.
 - 40 Yang Y, Yang M, Shi Q, *et al.* Risk factors for depression in patients with epilepsy: a meta-analysis. Epilepsy Behav, 2020, 106: 107030.
 - 41 Ekinçi O, Titus JB, Rodopman AA, *et al.* Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. Epilepsy Behav, 2009, 14(1): 8-18.
 - 42 Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). Epilepsy in pregnancy. Green-top guideline, London, 2016, 26: 1-33.
 - 43 Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia, 2013, 54(3): 405-414.
 - 44 Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, *et al.* Teratogenesis, perinatal, and neurodevelopmental outcomes after in utero exposure to antiseizure medication: practice guideline from the AAN, AES, and SMFM. Neurology, 2024, 102(11): e209279.
 - 45 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南. 中华神经科杂志, 2021, 54(6): 539-544.
 - 46 Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, *et al.* EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Epilepsia, 2013, 54(9): 1621-1627.
 - 47 Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. BMJ, 2023, 382: e074630.
 - 48 Sveinsson O, Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. Drugs Aging, 2014, 31(9): 671-675.
 - 49 Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. Neurology, 2003, 61(6 Suppl 2): S16-22.
 - 50 Blum RW, Garell D, Hodgman CH, *et al.* Transition from childcentered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: a position paper of the society for adolescent medicine. J Adolesc Health, 1993, 14(7): 570-576.
 - 51 陈海丽, 肖志田, 叶敬花, 等. 青少年癫痫患儿过渡期护理需求的研究进展. 解放军护理杂志, 2021, 38(5): 71-73,85.
 - 52 Lewis SA, Noyes J, Mackereth S. Knowledge and information needs of young people with epilepsy and their parents: Mixed-method systematic review. BMC Pediatr, 2010, 10: 103.
 - 53 Fleeman N, Bradley PM, Panebianco M, *et al.* Care delivery and self-management strategies for children with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 4(4): CD006245.
 - 54 Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson EJ, *et al.* The effectiveness of a group self-management education course for adults with poorly controlled epilepsy, SMILE (UK): a randomized controlled trial. Epilepsia, 2018, 59(5): 1048-1061.
 - 55 Ibinda F, Mbuba CK, Kariuki SM, *et al.* Evaluation of Kilifi epilepsy education programme: a randomized controlled trial. Epilepsia, 2014, 55(2): 344-352.

收稿日期: 2024-10-01 修回日期: 2024-10-17

西藏高原地区多药物联合治疗癫痫患者的临床特征分析



连雨晴^{1,2}, 普布³, 陈玉秀^{1,2}, 王文轻^{1,2}, 郝渝², 次央², 赵伟伟², 赵玉华²

1. 西藏大学医学院 (拉萨 850000)
2. 西藏自治区人民医院 神经内科 (拉萨 850000)
3. 西藏岗巴县中心医院 外科 (日喀则 857000)

【摘要】 目的 初步探讨西藏高原地区联合使用 ≥ 2 种抗癫痫发作药物患者的临床特征。方法 选取2018年9月–2023年9月在西藏自治区人民医院住院治疗且联合使用 ≥ 2 种抗癫痫发作药物的癫痫患者,收集其性别、年龄、民族等人口学资料及诊断信息、服用药物等临床资料,分析相关人口学特征及临床特征;后期以电话随访的方式记录服药及癫痫发作控制等情况。**结果** 癫痫患者共计2295例,符合入选标准的142例(6.2%),其中133例(93.7%)为藏族,男性多于女性(86 vs. 56, $P < 0.05$),未成年及青年患者人数多于中老年(106 vs. 36, $P < 0.05$)。87.3%的患者接受了磁共振成像或计算机断层扫描检查,71.1%的患者异常。癫痫的主要病因为结构性病因(84/142, 59.2%)。2种药物联合使用最多(127/142, 89.4%),丙戊酸钠与左乙拉西坦联合使用占比最大(46/142, 32.4%),规范多药联合治疗后癫痫平均发作频率较基线明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在 ≥ 14 岁的98例患者中,药物难治性癫痫15例(15.3%)、规范联合用药已控制发作18例(18.4%)、联合用药减为单药已控制发作16例(16.3%)、控制良好已停药5例(5.1%)、用药依从性差导致癫痫频繁发作3例(3.1%)、不规范用药15例(15.3%)、死亡17例(17.3%)、失联9例(9.2%)。**结论** 多药联合治疗及药物难治性癫痫比例均低于既往研究结论,且多药联用抗癫痫发作效果肯定。结构性病因(脑卒中等)为引起癫痫的主要病因,脑部寄生虫感染为高原癫痫的特有因素,加强药物规范使用有助于改善患者治疗现状及预后。

【关键词】 高原; 癫痫; 抗癫痫发作药物; 病因; 药物难治性癫痫

The clinical characteristics of epilepsy patients treated with multi-drug combination therapy in Tibet plateau area

LIAN Yuqing^{1,2}, PU Bu³, CHEN Yuxiu^{1,2}, WANG Wenqing^{1,2}, HAO Yu², CI Yang², ZHAO Weiwei², ZHAO Yuhua²

1. College of Medicine, Tibet University, Lhasa 850000, China
2. Department of Neurology, People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, China
3. Department of Surgery, Central Hospital of Gamba County, Xigaze 857000, China

Corresponding author: ZHAO Yuhua, Email: drolyang@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics of patients with combined use of ≥ 2 kinds of anti-seizure medications in Tibetan plateau. **Methods** Epilepsy patients who were hospitalized in the People's Hospital of Tibet Autonomous Region from September 2018 to September 2023 and used ≥ 2 kinds of anti-seizure medications in combination were selected. Their demographic data such as gender, age, and ethnicity, as well as diagnostic information, medication and other clinical data were collected, and relevant demographic and clinical characteristics were analyzed. In the later stage, telephone follow-up was used to record medication and epileptic seizure control. **Results** A total of 2295 patients with epilepsy were included, of which 142 (6.2%) met the inclusion criteria, of which 133 (93.7%) were Tibetans. There were more males than females (86 vs. 56, $P < 0.05$), and more minors and young patients than middle-aged and elderly patients (106 vs. 36, $P < 0.05$). 87.3% of the patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT), and 71.1% of the patients were abnormal. The main cause of epilepsy was structural etiology (84/142,

DOI: 10.7507/2096-0247.202408009

基金项目: 西藏自治区科技计划项目重点研发计划(XZ202001Zy0009G); 西藏自治区自然科学基金(XZ2022ZR-ZY14Z)

通信作者: 赵玉华, Email: drolyang@163.com



59.2%)。The most common combination was two drugs (127/142, 89.4%)。The largest proportion of combination was sodium valproate and levetiracetam (46/142, 32.4%)。After standardized multi-drug combination therapy, the average frequency of epilepsy seizures was significantly reduced compared with the baseline, and the difference was statistically significant ($P<0.05$)。Among the 98 patients aged ≥ 14 years, 15 cases (15.3%) had drug-refractory epilepsy, 18 cases (18.4%) had seizures controlled by standardized combination medication, 16 cases (16.3%) had seizures controlled by reducing combination medication to a single drug, 5 cases (5.1%) had good control and had stopped medication, 3 cases (3.1%) had frequent epileptic seizures due to poor medication compliance, 15 cases (15.3%) had irregular medication, 17 cases (17.3%) died, and 9 cases (9.2%) were lost. **Conclusion** The proportion of epilepsy treated with multiple drugs and refractory to drugs was lower than the conclusion of previous studies, and the anti-epileptic effect of multiple drugs was positive. Structural causes (stroke, etc.) are the main causes of epilepsy, and brain parasitic infection is a unique factor of high-altitude epilepsy. Strengthening the standardized use of drugs will help improve the treatment status and prognosis of patients.

【Key words】 Plateau; Epilepsy; Anti-seizure medications; Etiology; Drug-refractory epilepsy

癫痫是一种有着不同病因基础但以反复癫痫发作为共同特征的慢性脑部疾病状态^[1]。目前我国癫痫患者数量至少达到 900 万, 但约有 2/3 的患者未得到正确和充分的治疗, 这一比例在西藏地区高达 87%^[2]。在国内相关研究中, 西藏高原地区癫痫治疗缺口最大, 这与当地诊疗缺陷、经济条件落后、独特的地理环境、文化信仰和到达医疗机构的距离有关^[3]。目前抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 是最重要的治疗手段, 我国有超过 20 种 ASMs 可供临床选择, 初始单药治疗仍为首选, 当初始单药未达到癫痫缓解的治疗目标时, 可选择更换单药或联合添加治疗^[4]。目前西藏高原地区尚无有关多药物联合治疗癫痫患者的研究报道, 因此在本地区开展此研究对于指导西藏高原地区的规范性癫痫诊疗很有必要。本研究收集了西藏自治区人民医院癫痫患者的临床资料, 旨在提供西藏高原地区癫痫患者临床特征的最新信息, 以帮助改进该地区癫痫诊疗管理策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以出院诊断“癫痫”、“痫性发作”、“癫痫发作”、“癫痫持续状态”、“难治性癫痫”为关键词, 回顾性搜索 2018 年 9 月—2023 年 9 月在西藏自治区人民医院住院的癫痫患者共计 2 295 例, 最终纳入 142 例 (6.2%)。该研究获得西藏自治区人民医院医学伦理委员会审核批准 (ME-TBHP-23-09) 及所有患者或监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 住院期间确诊癫痫, 诊断符合《临床诊疗指南·癫痫病分册 (2023 年修订版)》中癫痫诊断标准, 且临床资料相对完整; ② 联合使用 ≥ 2 种 ASMs。

1.1.2 排除标准 ① 单种 ASM 治疗者, 或接受手术等其他治疗方式者; ② 存在严重的全身系统性疾病, 例如昏迷、严重精神障碍性疾病、严重肝肾疾病等; ③ 拒绝参与者。

1.2 研究方法

通过西藏自治区人民医院病例检索系统, 回顾性收集符合入排标准的癫痫患者性别、年龄、民族等人口学资料及诊断信息、计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查、服用药物、癫痫发作频率等临床相关资料, 并分析相关人口学特征及临床特征。后期以电话随访的方式记录服药及癫痫发作控制等情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 不符合正态分布的计量资料采用秩和检验; 计数资料以百分数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及病因分析

93.7% 的患者为藏族 (133/142)。所有患者中年龄最小者仅为 10 天, 年龄最大者 84 岁, 平均发病年龄 (28.7 ± 22.0) 岁, 未成年及青年发病人数多于中老年 (106 vs. 36, $P<0.05$)。87.3% 的患者接受了 MRI 或 CT 检查, 71.1% (101 例) 患者发现异常。结构性病因为癫痫主要原因, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结构性病因中, 脑卒中占比最大 (38/84, 45.2%)。感染性病因中有 8 例 (8/13, 61.5%) 为脑部寄生虫感染继发的癫痫发作。脑炎或脑膜炎急性期的症状性癫痫发作 3 例不参与病因分析 (3/142, 2.1%)。详见表 1。

表 1 142 例西藏高原地区癫痫患者一般资料 [n (%)]

类别	例 (%)	P 值
性别		
男	86 (60.6%)	0.012
女	56 (39.4%)	
年龄 (岁)		
0 ~ 17	63 (44.4%)	<0.001
18 ~ 44	43 (30.3%)	
45 ~ 59	21 (14.8%)	
≥ 60	15 (10.6%)	
民族		
藏族	133 (93.7%)	<0.001
汉族	9 (6.3%)	
MRI/CT 检查		
异常	101 (71.1%)	<0.001
正常	23 (16.2%)	
未完善	18 (12.7%)	
病因分布		
结构性	84 (59.2%)	<0.001
感染性	13 (9.2%)	
免疫性	3 (2.1%)	
遗传性	3 (2.1%)	
代谢性	0 (0.0%)	
病因不明	36 (25.4%)	

2.2 抗癫痫发作药物使用情况

2 种药物联合使用最多 (127/142 例, 89.4%), 其中丙戊酸钠与左乙拉西坦联合使用占比最大 (46/142, 32.4%), 其次为丙戊酸钠与奥卡西平联合使用 (30/142, 21.1%), 左乙拉西坦与奥卡西平联合使用次之 (19/142, 13.4%), 其余处方数量占比均在 5% 以下。3 种及 4 种药物联合使用分别为 13 例 (9.2%) 和 2 例 (1.4%)。详见表 2。

2.3 联合用药疗效分析

以电话随访的方式记录了所有患者目前癫痫发作控制的情况, 失联及死亡 33 例、有效随访 109 例, 平均随访时间为 (34.74±17.03) 个月, 基线资料示癫痫平均发作频率 (51.68±93.58) 次/月, 联合用药后癫痫平均发作频率 (6.28±30.90) 次/月, 规范多药联合治疗后癫痫平均发作频率较基线明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 3。产生药物副作用 12 例, 其中 9 例患者联合用药后出现记忆力减退、3 例患者复查血液指标出现肝肾功

表 2 抗癫痫发作药物使用情况 [n (%)]

药物联用情况	例 (%)	P 值
2种	127 (89.4%)	<0.001
3种	13 (9.2%)	
4种	2 (1.4%)	

表 3 联合用药疗效 ($\bar{x} \pm s$)

项目	基线	联合用药后	χ^2 值	P 值
发作频率 (次/月)	51.68±93.58	6.28±30.90	-9.06	<0.001

表 4 药物难治性癫痫患者一般情况 [n (%)]

类别	例 (%)	P 值
民族		
藏族	15 (100.0%)	0.796
性别		
男	7 (46.7%)	0.071
女	8 (53.3%)	
年龄 (岁)		
0 ~ 17	4 (26.7%)	0.715
18 ~ 44	7 (46.7%)	
45 ~ 59	3 (20.0%)	
≥ 60	1 (6.7%)	
海拔 (米)		
≥ 2700	15 (100.0%)	0.464
病因		
结构性病因	8 (53.3%)	0.014
原因未明	7 (46.7%)	
药物联用		
2种	8 (53.3%)	0.715
3种	6 (40.0%)	
4种	1 (6.7%)	

能异常。

2.4 药物难治性癫痫

因 <14 岁人群主要就诊于儿科, 此次在 ≥ 14 岁的 98 例患者中进行了明确药物难治性癫痫 (drug-refractory epilepsy, DRE) 诊断的相关随访, 平均随访时间为 (32.80±16.85) 个月, 结果如下: DRE 15 例 (15.3%)、规范联合用药已控制发作 18 例 (18.4%)、联合用药减为单药已控制发作 16 例 (16.3%)、目前控制良好已停药 5 例 (5.1%)、用药依从性差导致癫痫频繁发作 3 例 (3.1%)、不规范用药 15 例 (15.3%)、死亡 17 例 (17.3%)、失联 9 例

(9.2%)。针对 DRE 进一步分析,患者均为藏族,居住地海拔均在 2 700 米以上,男女性别组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),未成年及青年发病人数多于中老年 (11 vs. 4, $P>0.05$),2 种药物联用最多 (8/15 例, 53.3%),丙戊酸钠与左乙拉西坦两药联合及丙戊酸钠、左乙拉西坦与奥卡西平三药联合各 3 例 (3/15, 20%),数量占比最大。详见表 4。

3 讨论

西藏自治区位于青藏高原的西南部,因独特的地理历史环境,此次研究中 93.7% 的患者为藏族 (133/142),其中男性 (86/142, 60.6%) 多于女性 (56/142, 39.4%),未成年及青年发病人数多于中老年,101 例 (71.1%) 患者完善头颅 MRI/CT 后发现异常。对照西藏地区现有研究结论高原地区癫痫患者以青壮年为主,男性多于女性,且高原低压低氧环境对人体神经系统也有一定程度的影响^[5-8],与本次研究结论相符。

病因分析中,结构性病因 84 例 (84/142, 59.2%),为多药物联合治疗癫痫患者的主要原因,与既往多项研究结论一致^[9,10]。结构性病因中脑卒中疾病占比最大 (38/84, 45.2%),脑卒中是约 10% 的癫痫患者和 55% 的老年人群新诊断癫痫的病因,卒中后癫痫 (post stroke epilepsy, PSE) 是脑卒中的常见并发症,发病率为 2% ~ 20%^[11]。本团队有关 PSE 的研究发现蛛网膜下腔出血及脑静脉窦血栓形成引起 PSE 的发生率高,而脑卒中引起 PSE 的发生率最低^[12],这与既往研究结论一致^[11]。此外值得关注的是,感染性病因中有 8 例 (8/13, 61.5%) 为脑部寄生虫感染继发的癫痫发作,主要为脑囊尾蚴病和棘球蚴病,这与藏族人民饮食生活习惯相关,许多当地人以畜牧为生,且多喜食生肉,从而使感染囊尾蚴及棘球蚴的机率增加^[5,13]。因此,在西藏地区开展科学卫生的饮食生活方式教育及积极防治卒中后癫痫尤为重要,这对减少癫痫发生和改善预后至关重要。

癫痫早期、正确的诊断及有效的治疗,可能达到终身无发作^[14]。对于局灶性或全面性起源的癫痫,ASMs 的选择应考虑癫痫发作类型和癫痫综合征,以及患者的年龄和性别、禁忌症、合并症和潜在的药物相互作用^[15]。此次研究多药联合治疗癫痫患者占比为 6.2%,较现有研究结论低^[16],由于地理环境和生活方式的不同,本地区脑部寄生虫感染继发癫痫发作病例较多,而此种病例多为单药控制癫痫为主,这也促使本地区多药物联用治疗癫痫比例

相对较低,另收集病例时患者可能处于基线治疗等因素也会使多药联用比例更少。多药规范联用疗效肯定,本次研究数据显示癫痫平均发作频率较基线明显降低,与既往多项研究结论一致^[17,18]。2 种药物联合使用最多,根据最新 ASMs 联合使用专家共识推荐意见当初始单药治疗未达到癫痫缓解时,可选择更换单药或联合添加治疗^[4]。药物处方联用大多合理,以丙戊酸钠与左乙拉西坦联用数量占比最大,国内一项小儿癫痫药物疗效研究中肯定了丙戊酸钠与左乙拉西坦联用治疗效果,且此处方有利于减轻神经损伤与炎症反应,用药安全性高^[19]。本次研究中不规范用药 15 例,主要原因是在单药治疗时未达到足量即开始添加另一种药物,据我院癫痫专科门诊数据得知众多患者在服药后未达到理想疗效时即前往某私人诊所就诊,当地开具的药物处方多为直接 3、4 或 5 种药物联用,患者癫痫发作虽较前稍控制但毒副作用很多,致使癫痫发展为药物难治性的机率大大增加,类似现象在既往也有报道^[20],这与患者对癫痫疾病认识不够及私人诊所不规范行医相关,故本地区加强癫痫疾病的科普宣传教育至关重要。此外还包括诊断错误、选药错误、患者的依从性差等因素进一步使癫痫发作控制不佳^[21]。在后续随访的 98 例患者中 DRE 15 例 (15/98, 15.3%),低于以往 1/3 以上的研究比例^[22-24],经分析 15 例 DRE 患者均为藏族,性别及年龄无统计学差异,居住地海拔均在 2 700 米以上,2 种药物联用最多,且以丙戊酸钠与左乙拉西坦联用为主,药物处方合理,但 DRE 比例较低,这可能与后续随访中死亡与失联病例信息获取不完整相关。有报道 40% 的癫痫与遗传性病因相关^[25],但此次 DRE 病因多为结构性,考虑与西藏高原地理环境特殊所导致的脑部血管疾病增多相关。

综上所述,通过此次研究显示本地区多药联合治疗占比为 6.2%,疗效肯定,其中 DRE 占比为 15.3%,低于通常的 1/3 以上的比例,不可确定是否有被低估,未来尚需开展前瞻性、大样本、多中心的研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册. 人民卫生出版社, 2023: 6.
- 2 Ding D, Zhou D, Sander JW, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.

- 3 Liu W, Xu Y, Lin Y, *et al.* Burden of epilepsy in China and its provinces, 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(3): 305-312.
- 4 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识. *中华神经科杂志*, 2024, 57(2): 108-117.
- 5 陈玉秀, 连雨晴, 赵玉华. 高原地区癫痫相关研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(12): 744-747.
- 6 何世华, 卓玛, 赵玉华, 等. 西藏地区发作性疾病的分类及癫痫发作的相关研究. *癫痫杂志*, 2020, 6(3): 210-214.
- 7 Zhao Y, Zhang Q, Tsering T, *et al.* Prevalence of convulsive epilepsy and health-related quality of life of the population with convulsive epilepsy in rural areas of Tibet Autonomous Region in China: an initial survey. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(3): 373-381.
- 8 Goel D, Aggarwal P, Kandpal SD, *et al.* Epidemiology of new onset seizures and epilepsy cases: a prospective cohort study. *Seizure*, 2020, 6(1): 30-37.
- 9 张凯月, 郑昭时, 王涵, 等. 吡仑帕奈治疗成人癫痫的临床实践. *癫痫杂志*, 2023, 9(5): 369-374.
- 10 张一. 滇西地区癫痫患者病因分析. 大理大学, 硕士学位论文, 2023: 9-20.
- 11 Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1): 13-18.
- 12 次央, 胡亚雄, 王其琪, 等. 高原地区卒中后癫痫的临床及预后特征. *中国卒中杂志*, 2024, 19(4): 423-430.
- 13 Chen J, Wu X, He Y, *et al.* A retrospective analysis of the clinical features of inpatients with epilepsy in the Ganzi Tibetan Autonomous Prefecture. *Front Neurol*, 2018, 9: 891.
- 14 王薇薇, 吴逊. 癫痫诊断延迟的原因及后果. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(6): 483-485.
- 15 Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- 16 Dwajani S, Adarsh E, Nirmala KS, *et al.* Sociodemographic, rationale drug use of antiepileptic drugs among pediatric patients with epilepsy: a prospective study at a tertiary care hospital. *J Neurosci Rural Pract*, 2019, 10(3): 474-478.
- 17 郑森磊, 黄倩. 联合用药治疗青年难治性癫痫的疗效分析. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(7): 96-97.
- 18 朱翠, 张冉冉, 杨婷婷, 等. 抗痫性发作药物联合治疗成人难治性癫痫疗效及安全性的真实世界研究. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2022, 31(2): 76-82.
- 19 李琳, 张慧娟, 王文霞. 左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的临床效果. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(5): 89-91.
- 20 李巧艳, 刘明周, 孙俊, 等. 基于治疗药物监测的癫痫患者不规范用药现象分析和病例报道. *中国合理用药探索*, 2021, 18(9): 39-43.
- 21 刘琛俐, 廖祥萍, 刘南海. 难治性癫痫的诊治进展. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(99): 129-130.
- 22 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- 23 Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance- Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 107790.
- 24 Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, *et al.* 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2020, 19(6): 544-556.
- 25 薛楚鹏, 李承燕, 刘玲, 等. 难治性癫痫的遗传学病因研究进展. *广东医科大学学报*, 2023, 41(4): 455-459.

收稿日期: 2024-08-23 修回日期: 2024-09-27

• 论 著 •

儿童医疗辅导游戏对提高难治性癫痫患儿生酮饮食治疗依从性和酮症状态的效果研究



孙琳琳, 叶敬花, 王芳萍

深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518038)

【摘要】 目的 探讨儿童医疗辅导游戏在药物难治性癫痫患儿生酮饮食治疗中的应用效果。方法 采用随机数字表法, 选取 2023 年 1 月–2024 年 6 月在深圳市儿童医院神经内科病房住院的药物难治性癫痫且第一次使用生酮饮食治疗的患儿共 98 例为研究对象, 分为观察组 ($n=49$) 和对照组 ($n=49$)。对照组接受传统的多学科团队健康教育模式, 而观察组在接受多学科团队健康教育模式生酮饮食治疗的基础上同时参与定制的医疗辅导游戏干预, 比较两组患儿达到酮症状态的时间、生酮饮食照顾者知识水平、生酮饮食患儿保留率。结果 观察组达到酮症状态的时间早于对照组 ($P<0.05$)。观察组生酮饮食主要照顾者知识水平, 生酮饮食患儿第 3、6 个月保留率均高于对照组 ($P<0.05$)。结论 医疗辅导游戏在药物难治性癫痫生酮饮食中的应用是一种有效的治疗策略, 有利于药物难治性癫痫患儿尽早达到酮症状态, 可以提高生酮饮食照顾者知识水平, 提高生酮饮食患儿保留率, 发挥优化临床治疗效果的作用, 可促进药物难治性癫痫患儿生活质量的提高。

【关键词】 生酮饮食; 儿童; 药物难治性癫痫; 医疗辅导游戏; 依从性

Effect of children's medical counseling games on improving compliance with ketogenic diet and ketosis status in children with drug-refractory epilepsy

SUN Linlin, YE Jinghua, WANG Fangping

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

Corresponding author: YE Jinghua, Email: yejh2008@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of medical counseling games on ketogenic diet therapy for drug-resistant epilepsy children. **Methods** A total of 98 children with drug-resistant epilepsy admitted to the neurology ward of Shenzhen Children's Hospital from January 2023 to June 2024 who were treated with ketogenic diet for the first time were selected as the study objects by random number table method, and were divided into observation group ($n=49$) and control group ($n=49$). The control group received the traditional multidisciplinary team health education mode, while the observation group received the ketogenic diet treatment based on the multidisciplinary team health education mode and participated in the customized medical counseling games intervention. The time of children reaching ketosis, the knowledge level of ketogenic diet caregivers and the retention rate of children on ketogenic diet were compared between the two groups. **Results** The time of ketosis in observation group was earlier than that in control group ($P<0.05$). The knowledge level of the main caregivers of ketogenic diet and the retention rate of children with ketogenic diet at 3 months and 6 months in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion** The use of medical counseling games in the ketogenic diet for medically refractory epilepsy is an effective therapeutic strategy that facilitates the early attainment of ketosis in children with medically refractory epilepsy, improves the knowledge of caregivers on the ketogenic diet, improves retention of children on the ketogenic diet, and serves to optimize the effectiveness of clinical outcomes, which may contribute to the quality of life of children with medically refractory epilepsy.

【Key words】 Ketogenic diet; Children; Drug-resistant epilepsy; Medical counseling game; Compliance

DOI: 10.7507/2096-0247.202408006

基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助 (SZSM202311028)

通信作者: 叶敬花, Email: yejh2008@163.com



药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE) 是指经过两种正规的抗癫痫发作药物治疗 (单药或联合用药) 仍未能控制发作的癫痫^[1-3]。DRE 患儿癫痫的长期发作会给患儿及其家庭带来巨大的心理和经济负担, 并极大地影响他们的生活质量。生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质和其他物质适当混合的配方饮食^[4]。KD 作为一种替代疗法能够对某些特定类型的癫痫有效同时可以改善患者的智力及认知功能^[4, 5]。KD 用于 DRE 的治疗癫痫发作大约 60% 的儿童癫痫发作减少超过 50%, 30% 的儿童癫痫发作减少超过 90%^[5-9]。但这一效果高度依赖于患儿对饮食方案的严格遵循。然而, 临床实践中发现, 许多患儿在执行生酮饮食时存在依从性问题, 导致治疗效果受限。分析显示, 依从性不佳的原因主要包括: ① 患儿的年龄: 不同年龄段的患儿对饮食调整的适应能力不同; ② 家长对 KD 的认识不足; ③ KD 的疗效; ④ KD 的不良反应; ⑤ KD 初期的经济负担; ⑥ 缺乏家庭和同伴的支持: 缺乏必要的社会支持可能使患儿在坚持 KD 时感到被孤立^[10-12]。近年来, 儿童医疗辅导游戏 (child life) 作为一种新兴的护理模式, 强调对患儿和家庭、心理和人文关怀的综合照护。儿童医疗辅导专家 (certified child life specialist, CCLS) 通过治疗性游戏、音乐、绘本等手段, 为患儿提供心理准备、非药物疼痛管理及健康教育等服务, 旨在减轻患儿的负面情绪和疼痛感受, 增强其应对疾病的能力, 从而改善其短期和长期的健康结局^[13-16]。在浙江大学医学院附属儿童医院的指导下, 深圳儿童医院神经内科于 2023 年开始为住院患儿提供医疗辅导游戏, 专注于 DRE 儿童的 KD 治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

随机选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月期间在深圳市儿童医院神经内科病房住院的 DRE 且第一次使用 KD 治疗的患儿共 98 例为研究对象。该研究获得深圳市儿童医院医学伦理委员会审核批准 (202317202)。

1.1.1 纳入标准 ① 诊断药物难治性癫痫, 符合《诸福棠实用儿科学》^[17] 第 7 版药物难治性癫痫诊断标准且初次进行生酮饮食治疗的患儿; ② 年龄 4~18 岁; ③ 患儿及其家属视听说能力正常; ④ 患儿及其家属自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 同时患有精神健康问题或存在认知能力下降的情况, 韦氏智力测试总智商 ≥ 75 分; ② 有视力或听力损失的患儿。

将 98 例患儿采用随机数字表法分为对照组和观察组, 对照组 49 例, 其中男 26 例、女 23 例; 平均年龄 (9.46 \pm 0.23) 岁, 病程 52~166.4 个月, 平均病程 (64.25 \pm 12.14) 个月; 癫痫发作分型: 痉挛型发作 16 例、强直-阵挛性发作 18 例、典型失神发作 15 例。观察组 49 例, 其中男 22 例、女 27 例; 癫痫发作分型: 痉挛型发作 12 例、强直-阵挛性发作 20 例、典型失神发作 17 例。两组患儿基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组照顾者年龄 (31 \pm 0.38) 岁; 男 18 例、女 31 例。对照组照顾者年龄 (34 \pm 0.45) 岁; 男 10 例、女 39 例。两组照顾者年龄、性别、居住地等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 多学科团队联合健康教育 两组患儿入院后均遵循 KD 启动计划, 进行综合评估。多学科团队由神经内科专科医师、KD 专科护士、营养师和医务社工组成, 共同为患儿提供专业的健康教育、治疗、心理支持治疗和护理。启动 KD 治疗前, 团队与患儿及家长召开启动会议, 共同商议 KD 治疗方案, 进行 KD 前健康教育。① 健康教育: KD 定义及其重要性; KD 方案介绍; KD 过程中的观察和记录方法; 监测生化指标如血糖、血酮、尿酮等; 酮症状态的识别和管理; KD 过程中可能出现的不良反应及处理方法; 患儿癫痫发作的监测、记录和报告流程等内容。② 遵医嘱由禁食或非禁食模式开始 KD 治疗。③ 按时监测并在生酮配餐程序同步血糖、血酮、尿酮、身高、体重等生理指标。④ 遵医嘱予枸橼酸钾颗粒预防泌尿系结石, 乳酸钙颗粒补钙等。观察组在此基础上还同时为患儿提供定制的 KD 医疗辅导游戏干预。

1.2.2 组建以护士为主导的儿童医疗辅导游戏小组 由深圳市儿童医院护理部牵头, 联合社工部、神经内科组建以护士为主导的 DRE 儿童医疗辅导游戏小组, 小组成员涵盖护士长 1 名、院级医疗游戏辅导员 1 名、专科医师 1 名、KD 专科护士 1 名、科室医疗辅导员 1 名、社工 1 名、营养师 1 名。准入要求: 专科医师, 院级医疗游戏辅导员, KD 专科护士均为中级及以上职称, 神经内科工作年限 10 年以上; 科室医疗辅导员由受过医疗辅导游戏培训的责任护士承担, 为初级职称, 神经内科工作经验 6~10 年; 社工具备国家二级心理咨询师证

表 1 《快乐生酮，“酮”伴之旅》儿童医疗辅导游戏干预实施方案

生酮饮食干预时机	干预目的	游戏包	游戏工具	具体措施
第1天	熟悉住院环境，建立护患信任关系，完成心理准备	“快乐生酮，酮伴之旅”游戏包	“快乐生酮，酮伴之旅”游戏闯关卡	开始行生酮饮食治疗前，科室医疗辅导专家将游戏闯关卡交予患儿和患儿家长，并向患儿和家长讲述生酮饮食闯关项目如何完成关卡打卡和积分兑换。打卡后由科室医疗辅导专家审核盖“生酮宝贝闯关成功印章”。闯关打卡印章累积，凭闯关卡和印章完成打卡的患儿将获得初始游戏奖励生酮饮食游戏贴纸。
第3天	减少住院焦虑，提高治疗参与感，提升患儿兴趣，同伴支持		“生酮饮食消消乐”生酮食品、各种食物模型，磁吸板	科室医疗辅导专家在生酮饮食中期，根据患儿的不同年龄、认知程度，按照方案计划提供“生酮饮食消消乐”游戏道具。携用物在床旁，邀请其他生酮家庭一起参与比赛，患儿5分钟时间内在磁吸板上找到生酮饮食取下，消失的生酮食品越多，积分越高。按照不同积分患儿可任意兑换不同礼物区玩具或生酮食品，也可以将积分累积，兑换终极奖励。赢得比赛的患儿可获得“生酮消消乐王者”王冠，现场加冕。
第5天	增强参与感，增加生酮饮食趣味性		“酮食猎人”游戏积分卡、生酮超市货架车、磁吸板、可擦笔、热卡配比公式处方	科室医疗辅导专家在生酮饮食中期，将生酮超市货架车推至患儿床旁，患儿和家长共同协作完成亲子游戏“酮食猎人”。科室医疗辅导专家根据热卡配比处方出题，家长根据已掌握的知识指导患儿在生酮超市货架选择合适热卡食物，完成游戏任务获得积分，并获得酮食猎人奖牌。
第7天	持续赋能，提升患儿自我效能		“快乐生酮，酮伴之旅”游戏闯关卡	生酮饮食后期，游戏闯关最后一站，医疗辅导专家跟随家长陪伴患儿共同完成健康监测打卡，出院前心理、物品准备，收回患儿的闯关卡，查看患儿打卡完成情况。完成全部关卡患儿可获得生酮饮食达人勋章。核算积分，兑换礼物区礼物，如乐高玩具、生酮饮食小厨房玩具等，家长可凭积分兑换生酮食品。

书和社工证书，社工经验 5 年以上；营养师具备国家二级公共营养师资格证，神经内科工作经验 5 年以上医生。主要任务：专科护士负责患儿入院接待、健康宣教和科室医疗辅导师共同完成医疗辅导游戏干预与疗效观察。DRE 儿童医疗辅导游戏小组组长由科室护士长担任，主要负责人力资源协调、研究质量的把控；副组长是院级医疗辅导师，对小组成员进行培训指导、监督医疗辅导游戏实施；专科医师提供医疗支持，配合完成儿童医疗辅导游戏的实施，提供治疗指导；KD 专科护士协助完成健康教育、对游戏干预效果进行评价；科室医疗辅导师负责医疗辅导游戏的设计、实施；社工提供心理支持干预，根据需要对医疗辅导游戏进行心理指导；营养师配合医护完成营养方案的制定、实施，根据需要进行饮食指导。

1.2.3 儿童医疗辅导游戏规划 KD 专科护士和科室医疗辅导师已在前期对 KD 的 DRE 患儿在应对 KD 过程中的生理及心理应激反应进行观察和记录，并与患儿家长深入交流。归纳患儿和家长面临的主要问题，如：“牛奶不好喝”、“热卡计算太难”、“配餐麻烦”、“孩子不喜欢吃”“吃生酮餐会肚子疼”、“拉肚子”等，结果发现对 KD 食物的不适应、KD 不良反应、KD 的便利性是患儿和

家长面临的主要问题。综合文献检索，参考 2018 年美国约翰霍普金斯医院 Lowenstein 等^[14]学者和 2017 年 Kossoff 等^[18]学者医疗辅导游戏对癫痫儿童和进行 KD 治疗研究，结合我国国情进行游戏设计和方案构建。本研究团队成员护士长、专科医师、KD 专科护士、院级医疗辅导师、科室医疗辅导师、医务社工、营养师从不同专业领域就游戏方案设计进行 3 轮论证，最终确立游戏方案并定名为《生酮饮食，“酮”伴之旅》。

1.2.4 医疗辅导游戏团队赋能 由医疗辅导游戏组长科室护士长牵头，组织团队成员进行赋能培训。主要内容涉及医疗辅导游戏的国内外发展现状，团队的组织结构，游戏设计方案、实施计划，面临的患儿人群，常用的医疗辅导游戏辅导技巧和临床开展实施策略，试运行结果。主要目的在于增强团队成员对医疗辅导游戏的了解和对游戏开展技巧的掌握。由组长和副组长，以情景模拟或角色扮演的形式对团队成员的掌握情况进行评定。

1.2.5 制定儿童医疗辅导游戏干预方案 儿童医疗辅导游戏干预具体方案，详见表 1。

1.3 评价指标及判断标准

1.3.1 达到酮症状态时间 研究将比较两组患者在开始 KD 后的 7 天内，酮症状态发生的时间。酮症

状态是指体内产生酮体，是 KD 效果的一个重要指标^[19]。酮症状态的判断标准：KD 治疗中，酮症状态是指 KD 患儿血酮 ≥ 2.5 mmol/L，尿酮检测结果为+++。两组儿童酮症状态的时机 (days) 使用自制 KD 记录表和我院自主开发的生酮配餐小程序进行数据收集和整理，比较两组儿童酮症状态出现的时间。

1.3.2 生酮饮食照顾者知识水平 使用 2022 年我院学者杨荣荣研究自制的 KD 相关知识问卷进行数据收集^[20]。该量表内容涉及 KD 基础知识、不良反应表现及处理、KD 与药物、KD 配餐及喂养、KD 监测 5 个维度，共 24 条，总分 24 分。答对计 1 分，答错、少答或漏答计 0 分，问卷 Cronbach's α 系数 0.792^[20]。问卷以纸质问卷进行分发，共收集两次，分别为 KD 前，KD 第 7 天。采用单盲调查法，评估儿童医疗辅导游戏对 KD 照顾者知识水平的影响。

1.3.3 生酮饮食保留率 通过住院期间、门诊随访、电话随访的方式，统计维持 KD 患儿的保留率。门诊随访、电话随访周期为出院后 1、3、6 个月。月保留率=(第 n 月维持生酮饮食患儿人数/入组生酮饮食总人数) $\times 100\%$ 。

1.3.4 统计学方法资料 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据收集，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验。计数资料以率 (%) 表示，采用 χ^2 检验，以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿达到酮症状态时间比较

对照组达到酮症状态时间 (5.45 \pm 1.43) d，观察组达到酮症状态时间 (3.67 \pm 1.23) d，观察组达到酮症状态时间早于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 两组生酮饮食照顾者知识水平比较

数据分析显示，干预 7 天后，观察组知识问卷总分高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，详见表 2。

2.3 生酮饮食保留率比较

两组出院后 1、3、6 个月 KD 保留率显示：两组研究对象 KD 保留率在第 1 个月 $P > 0.05$ ，两组之间无显著性差异。在第 3、6 个月 KD 保留率 $P < 0.05$ ，差异具有统计学意义，详见表 3。

3 讨论

3.1 儿童医疗辅导游戏可以使生酮饮食患儿尽早达到酮症状态

DRE 患儿癫痫发作频繁，抽搐难以控制为主要

表 2 两组生酮饮食照顾者知识水平得分比较

组别	例数	入院第1天	入院第7天
对照组	49	14.56 \pm 3.32	17.23 \pm 4.45
观察组	49	13.68 \pm 4.35	20.56 \pm 3.23
t 值		1.148	4.953
P 值		0.078	0.016

表 3 不同时间节点两组生酮饮食保留率比较 [n (%)]

月份	对照组	观察组	χ^2	P 值
1个月				
保留	45 (91.8%)	47 (95.9%)	0.178	0.673
停止	4 (8.2%)	2 (4.1%)		
3个月				
保留	38 (85.7%)	46 (97.9%)	4.083	0.043
停止	11 (6.1%)	3 (2.1%)		
6个月				
保留	32 (77.6%)	45 (91.8%)	8.727	0.003
停止	17 (22.4%)	4 (8.2%)		

临床表现，严重影响患儿的日常生活。KD 作为一种特殊的高脂肪、低碳水化合物的饮食方案，已被证实能通过提高体内酮体水平，增强神经抑制性传递，有效降低癫痫发作的频率^[6]。研究显示，酮症最佳状态血酮 1.2 ~ 4.9 mmol/L，血糖 4.0 mmol/L^[20]。研究表明，尽早的达到酮症状态，有利于改善 KD 治疗 DRE 患儿的预后^[21]。通过儿童医疗辅导游戏在 DRE 患者 KD 治疗中应用的临床研究，我们发现这种创新的童趣化的干预方式能够显著加快患儿达到酮症状态的时间。通过儿童医疗辅导游戏干预，设立游戏闯关打卡活动，在患儿入院之初潜移默化的将 KD 理念，KD 治疗流程，饮食配合方式植入患儿和家长的心里。以丰富多样的闯关打卡游戏提高患儿对 KD 治疗的好奇心，促使患儿形成内驱力，配合 KD 治疗。提高患儿对治疗的依从，促使患儿尽早达到酮症状态。酮症状态可减少或控制患儿的癫痫发作，良好的依从性使患儿尽早达到酮症状态，并始终持续维持酮症状态，形成良性循环。医疗辅导游戏在医疗辅导专家的陪伴下开展，环境安全有趣，可以促进孩子的情绪调节。在游戏活动中，患儿的记忆、注意力和反应速度都可以得到训练，儿童医疗辅导游戏有利于改善住院患儿负性情绪，促进治疗依从性提升，更容易激发自我潜能，达到良好的治疗效果，与凌芳等^[22]在儿童医疗负担对学龄期儿童重症肺炎中的研究一

致。此外, 游戏需要孩子与其他儿童和医疗辅导专家进行交流互动, 有助于提高孩子的社交技能, 减轻患儿及其家长对癫痫疾病的紧张、焦虑情绪, 缓解心理压力。

3.2 儿童医疗辅导游戏可以提高生酮饮食照顾者知识水平

医疗辅导游戏由儿童医疗辅导专家负责全程跟踪和指导, 能够根据患儿和家长的健康需求针对性的讲解 KD 过程中血糖、血酮、尿酮等生化指标监测、记录, KD 配餐, 不良反应的观察和处理等 KD 健康管理策略, 可以提高患儿及患儿家长对治疗的参与度和知识水平^[23]。参与游戏的过程中, 通过图画卡片, 仿真食物模型等游戏工具, 较简单的口头健康教育更具有视觉、触觉的冲击, 更容易被患儿和家长接受和记住。通过“酮食猎人”亲子游戏, 避免了单一的知识灌输, 增加患儿和家长的互动, 促进家长主动学习 KD 知识, 进一步提升了 KD 照顾者知识水平。

3.3 儿童医疗辅导游戏可以提高生酮饮食患者依从性

本研究显示, 儿童医疗辅导游戏可显著提高 DRE 患儿 KD 治疗的依从性。“快乐生酮, 酮伴之旅”通过游戏激励患儿配合进食生酮食品, 学龄儿童思维活跃、模仿力强, 但专注力和自控力较弱, 通过游戏可以提高其专注力, 帮助其养成良好的习惯^[22]。

患儿和家长对于 KD 治疗的信心得到改善和提升, 配合医生完成 KD 治疗, 同时癫痫发作控制效果良好, 形成了良性循环。儿童医疗辅导游戏中的游戏环节有其他 KD 患儿共同参与, 同龄人、家庭的同伴支持活动更容易提高患儿和家长进行生酮饮食治疗的信念。这与杨荣荣^[20]照顾者同伴支持活动对生酮饮食患儿依从性研究结果一致。

综上所述, 儿童医疗辅导游戏结合 KD 治疗, 能够促使患儿提早达到酮症状态, 提高 KD 依从性维持酮症状态, 改善患儿癫痫发作, 改善患儿预后。可以提高 KD 照顾者知识水平, 从而显著提高 DRE 患者的生活质量。但本研究因样本量有限, 可能会存在偏倚。且未能全面覆盖所有类型的 DRE 患者。未来的研究应扩大样本量, 并针对不同类型的癫痫患者根据临床诊断进行深入探讨。同时, 考虑到观察期限的限制, 长期效果和持续影响也应成为未来研究的关注点。儿童医疗辅导游戏作为一种创新的护理手段, 与 KD 治疗的结合, 在改善 DRE 患儿的生活质量方面展现出巨大的潜力。相

关研究为护理人员提供了新的视角和方法, 值得我们进一步深入研究和临床推广, 以期癫痫患儿及其家庭带来更多的希望和改善。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 许海泉. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫合并智力低下的研究. 医学信息, 2018, 31(7): 57-60.
- 2 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.
- 3 刘晓燕. 小儿难治性癫痫的研究进展. 第三军医大学学报, 2012, 34(22): 2240-2243.
- 4 Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk S, *et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(6): 1099-1109.
- 5 Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, *et al.* Diet in the treatment of epilepsy: what we know so far. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2645.
- 6 Jo Sourbron S, Klinkenberg S, Majoie H, *et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020, 36: 1099-1109.
- 7 胡青青, 苏堂枫, 徐三清. 儿童难治性癫痫的治疗进展. 国际儿科学杂志, 2022, 49(4): 226-230.
- 8 李瑞暖, 谢苗莹, 曾榕, 等. 基于文献计量视角分析癫痫与生酮饮食的相关性研究. 实用临床医药杂志, 2023, 27(8): 40-47.
- 9 梁燕, 付国惠, 沈雷. 生酮饮食疗法结合抗癫痫药物治疗小儿难治性癫痫的效果观察. 中国实用医刊, 2020, 47(23): 75-78.
- 10 李丹, 杨琳, 黄绍平, 等. 生酮饮食添加治疗难治性癫痫(癇)长期有效率、保留率分析及不良反应监测. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(22): 1737-1741.
- 11 梁丽丽, 贾珊珊, 李霞, 等. 生酮饮食添加治疗儿童难治性癫痫的临床效果. 临床医学研究与实践, 2022, 7(3): 21-24.
- 12 宁泽淑, 杨理明, 廖红梅, 等. 生酮饮食添加治疗儿童难治性癫痫的临床疗效及随访研究. 中国医师杂志, 2018, 20(11): 1676-1679.
- 13 秦奎英, 王彬, 吴小花. 癌症住院患儿 Child Life 干预研究进展. 护理与康复, 2024, 23(02): 98-101.
- 14 Lowenstein DB, Cervenka MC, Mitchell L, *et al.* Child life services in an epilepsy monitoring unit. *Clin Pediatr (Phila)*, 2018, 57(11): 1269-1274.
- 15 吴小花, 诸纪华, 周红琴, 等. ICU 儿童医疗辅导的研究进展. 中华急危重症护理杂志, 2021, 2(05): 448-453.
- 16 黄华, 金婷, 李力. 医疗游戏辅导在肿瘤患儿 PICC 置管中的应用. 齐鲁护理杂志, 2019, 25(3): 17-19.
- 17 胡亚美, 江载芳 主编. 诸福棠实用儿科学-下册. 人民卫生出版社, 2002: 1850-1863.
- 18 Kossoff EH, Sutter L, Doerr SC, *et al.* Impact of child life services on children and families admitted to start the ketogenic diet. *J Child Neurol*, 2017, 32(9): 828-833.
- 19 McDonald T, Cervenka MC. Ketogenic diet therapies for seizures and status epilepticus. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 719-729.
- 20 杨荣荣. 照顾者同伴支持对难治性癫痫患儿生酮饮食治疗依从

- 性的效果研究. 中国医科大学, 2022, 硕士学位论文.
- 21 李贝贝, 胡静, 邵丽. 生酮饮食方案应用于难治性癫痫患儿价值分析. 中国初级卫生保健, 2024, 38(3): 93-96.
- 22 凌芳, 顾莺, 胡菲, 等. 儿童医疗游戏辅导在学龄期重症肺炎患儿中的应用研究. 上海护理, 2021, 21(2): 6-10.
- 23 张倩, 郭锦丽, 黄永波, 等. 医疗游戏辅导对学龄期四肢骨折患儿心理状态及疼痛的影响. 护理研究, 2022, 36(19): 3549-3553.

收稿日期: 2024-08-15 修回日期: 2024-10-09

• 综述 •

癫痫与认知功能障碍

吕凝^{1,2}, 唐铁钰¹

1. 扬州大学附属医院 神经内科(扬州 225000)

2. 大连医科大学(大连 116000)

【摘要】 癫痫被定义为一种大脑神经功能失调的疾病,其主要特征是癫痫发作的持续可能性,并且这种发作通常是突然的、短暂的,并且会反复出现。认知是一种从外部世界接收信息并对其进行分析和处理的过程,如记忆、语言、视觉空间、执行、计算、理解和判断等。随着人们健康意识的增强,越来越多的学者开始关注认知功能障碍与癫痫发病之间的关系。有数据显示,超过80%的癫痫患者的认知能力低于健康人群,而超过50%的患者存在显著的认知功能问题,这些问题对患者的生活质量产生的负面影响甚至超过了癫痫的发作本身。癫痫患者的认知功能受损不仅会妨碍其治疗进程,并且还会对其日常生活、学业和职业能力产生负面影响,这给其家庭带来了巨大的照护和经济压力,同时也给整个社会带来了沉重的经济负担。本文对癫痫与认知功能障碍及认知亚域的相关研究进展作一综述,旨在评估认知模块,为患者提供早期诊断和治疗的关键信息。

【关键词】 癫痫; 认知功能; 认知障碍

Epilepsy and cognitive impairment

LV Ning^{1,2}, TANG Tieyu¹

1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

2. Dalian Medical University, Dalian 116000, China

Corresponding author: TANG Tieyu, Email: 090989@yzu.edu.cn

【Abstract】 Epilepsy is defined as a disorder of brain neural function, characterized by the persistent possibility of seizures, which are usually sudden, brief, and recurrent. Cognition is a process of receiving information from the external world and analyzing and processing it, such as memory, language, visual-spatial, executive, calculation, comprehension, and judgement. With the increasing awareness of health, more and more scholars have begun to pay attention to the relationship between cognitive dysfunction and epilepsy. Data shows that over 80% of epilepsy patients have lower cognitive abilities than healthy people, and over 50% of patients have significant cognitive problems, which have a negative impact on their quality of life even greater than the seizures themselves. Cognitive impairment in epilepsy patients not only hinders their own treatment progress, but also has a negative impact on their daily life, academic and job performance, which brings huge care and economic pressure to their families and a heavy economic burden to the whole society. This review aimed to assess cognitive modules and provide key information for early diagnosis and treatment of patients.

【Key words】 Epilepsy; Cognitive function; Cognitive impairment

癫痫是一种突发性的、反复性发作的慢性脑部疾病,其主要特点是大脑皮层神经元出现异常的同时放电。这一慢性非传染性疾病的病因与其表现一样复杂。认知功能描述的是人们从外界接受信息和娴熟运用知识的各种能力,这包括新知识的获取和应用,例如计算力、语言技能、视觉空间能力、执行力、理解力和判断力等^[1]。认知功能障碍是癫痫常见的继发性结局,逐渐成为临床医生需要考虑

的问题。癫痫患者伴随认知障碍的具体临床特性以及发病原因仍然没有被完全解析。国内外关于癫痫的认知表型研究较少。本文将从不同类型癫痫与认知功能障碍、癫痫合并认知功能障碍的影响因素和机制及癫痫与认知障碍的关系进行综述,为患者提供早期诊断和治疗的关键信息。

1 不同类型癫痫与认知障碍

1.1 颞叶癫痫

颞叶的主要功能包括言语、学习、记忆和情感行为。在这种类型的癫痫中,海马通常受到严重影



响,海马硬化是最常见的致病性病变^[2]。海马体被认为对情景记忆至关重要,而颞叶的其他部分对语义记忆更重要^[3]。更频繁和更长时间的癫痫发作通常与严重的海马萎缩相关,导致显著的认知障碍,特别是在记忆领域^[4]。记忆缺陷可以说是颞叶癫痫认知障碍中研究最多的,也是患者最常提出的认知功能受损亚域^[5]。注意力缺陷在颞叶癫痫中也 very 常见,并且与癫痫持续时间、癫痫发作频率、海马硬化的存在和抗癫痫发作药物治疗密切相关^[6]。同样,40%的颞叶患者报告了语言功能障碍,特别是单词查找困难^[7]。语言网络虽然复杂且广泛,但在很大程度上依赖于主导颞叶的结构和功能完整性^[8]。执行功能在颞叶癫痫患者中也存在损伤^[9, 10]。这些认知功能损害可能是由于广泛或多灶性发作间期和发作传播、发作后功能障碍或远程网络中断^[11]。颞叶癫痫患者也易患社会认知障碍,它包括一系列技能,包括情绪识别和心理理论^[12]。参与社会认知的神经网络分布在右内侧和中颞叶以及右额叶区域,与颞叶影响的区域重叠^[13]。

Elverman 等^[14]研究发现,颞叶癫痫患者的神经心理学评估分为3类表型,37%的患者具有全身性损害特征(全身性)、30%的患者在言语记忆和/或语言测量(语言和言语记忆)方面受损、33%的患者不符合损害标准,并被归类为无损害组(无损害)。无患者表现出孤立的执行功能或处理速度障碍。

1.2 额叶癫痫

额叶部作为视觉空间和执行功能的核心区域,其病变会切断位于丘脑及其与皮层之间的纤维性联系,这将进一步导致同侧的额叶和扣带回皮层功能被抑制,从而触发神经认知方面的损害。额叶癫痫中最常受影响的认知领域包括注意力、工作记忆、处理速度、执行功能和精细运动协调^[15, 16]。还观察到低效学习和检索缺陷,并假设其是由额叶介导的认知功能中断引起的^[17]。最近的研究还发现了社会认知的特定缺陷,例如面部情感识别和幽默欣赏困难^[18, 19]。神经心理学缺陷的范围和严重程度已被证明与癫痫发作的偏侧化/定位和传播、疾病持续时间和癫痫发作开始的年龄有关。

在 Arrotta 等^[20]最新的一项研究中,所有额叶癫痫患者都完成了全面的神经心理学评估,包括五个认知领域(语言、学习、注意力/工作记忆、处理速度和执行功能),25%的患者符合广义表型的标准(至少4个领域的损伤)、20%的患者符合三域表型的标准(3个领域的损伤)、36%的患者符合领域

特异性表型的标准(1或2个领域的损伤)、19%的患者符合完整表型的标准(无损伤)。语言是最常见的特定领域障碍,其次是注意力、执行功能和处理速度。相反,学习是受影响最小的认知领域。与完整表型相比,广义表型的受教育年限更少,但除此之外,在人口统计学和临床变量方面,表型之间没有分化。广义表型和三域表型具有更广泛的致病性区域,而完整表型的癫痫发作最常局限于额叶外侧区域。

1.3 顶枕叶癫痫

顶叶和枕叶癫痫可能由于发病率较低,关注度没有额叶、颞叶癫痫高。有研究发现,顶枕叶癫痫患者在视觉结构、语言和执行功能方面的表现明显差于他们的健康匹配对象。右顶叶的癫痫发作与其空间定位能力的不足和相对较少出现的视觉忽略或失认之间存在明显的关联。而左顶叶发作的癫痫可能进一步导致在阅读、撰写及计算方面的问题,或更广泛地对其言语能力带来负面影响^[21]。枕叶癫痫的发作往往与视觉感知的不足和视觉产生的幻觉密切相关。但顶枕叶癫痫发作也可能表现为全身性认知功能障碍模式,甚至是由于癫痫发作传播的影响而导致的颞叶功能障碍典型的神经心理学损害^[22]。

1.4 特发性全面性癫痫

特发性全面性癫痫主要分为儿童失神癫痫、青少年失神癫痫、青少年肌阵挛性癫痫和特发性全面性癫痫伴全面强直-阵挛性癫痫发作^[4]。这类患者与相同年龄和教育水平的人群相比,在各种执行功能和获得知识方面的能力明显较低,这些较低的能力是由于认知表型。儿童失神癫痫和青少年失神癫痫患者在视觉空间工作记忆、处理速度、认知灵活性和策略、抽象视觉空间和言语推理、视觉空间定向、算术和获得的知识方面的得分显著低于对照组。在整个评估过程中,这些患者的评分均低于青少年肌阵挛性癫痫和特发性全面性癫痫伴全面强直-阵挛性癫痫发作患者。所有类型相比,儿童失神癫痫患者具有最低的智商^[23]。青少年肌阵挛性癫痫被归类为一种特发性全面性癫痫综合征,是研究最多的类型,执行和社会功能缺陷是常见的发现,并与额叶功能受损有关。使用神经心理学测量和认知成像范式的研究为前额叶和运动皮层之间的过度连接、异常的额丘脑-皮层连接以及与认知能力改变相关的额皮层和皮层下灰质体积减少提供了证据。最近的研究还确定了海马形态计量学异常与情节记忆中额颞叶激活之间的关系。对新诊

断为青少年肌阵挛性癫痫的个体进行的纵向研究发现,与患者的同龄人相比,大脑皮层发育不良与认知发育延迟平行。青少年肌阵挛性癫痫患者及其未受影响的兄弟姐妹有共同的认知缺陷模式,这表明该疾病存在潜在的遗传病因(内表型),与癫痫发作和抗癫痫发作药物无关。

2 癫痫合并认知障碍的相关影响因素及可能机制的分析

认知功能的变化往往取决于癫痫发作的特点。每个大脑功能都包括几个不同的空间分布区域,这些区域相互关联。癫痫发病的病因、癫痫疾病本身和认知之间的相互作用是复杂的^[24]。

① 成人的认知障碍主要与癫痫发作的起源部位有关^[25]。癫痫活动的解剖位置显著影响认知功能,上一部分已叙述。

② 认知障碍在早发性癫痫患者中最为严重,癫痫性脑病是指一组严重的癫痫病,可在出生时发生并引起非常频繁的癫痫发作,以及认知、神经和行为障碍,并可能加重儿童的发育问题^[26]。

③ 频繁且严重的癫痫发作,也会加重认知障碍^[24]。认知功能和大脑皮层活动之间有着紧密的联系。当患者的发病次数过度,大脑皮层中的神经元可能会长时间兴奋,这可能导致神经细胞提前死亡和遭受损害,进而对认知功能造成不良影响^[27]。

④ 目前已发现许多基因突变导致离子通道故障或异常皮质发育,如钠离子电压门控通道、钾离子电压门控通道、 γ -氨基丁酸受体、N-甲基-D-天冬氨酸受体等。这些突变通过影响突触功能及神经元连接的变化、细胞代谢受损和稳态受损^[28]等方面,导致大脑区域变得过度兴奋。

⑤ 情绪已被证明会影响认知系统^[3, 29]。癫痫患者的抑郁和焦虑症状相当普遍,其患病率分别在20%~60%和15%~20%之间^[30]。抑郁症状导致不同脑区的EEG信号在 θ 、 α 频段的同步性增加^[31],而脑电图异常又可影响大脑皮层的结构及生理功能。患者的焦虑水平越高,其视觉记忆能力也就越弱^[32];抑郁症的严重程度越高,其记忆能力、语言流畅性和整体认知功能也会相应减弱^[33]。

⑥ 癫痫样活动通常与记忆障碍、精神发育迟滞、沟通和行为障碍以及注意力受损有关^[34]。发作间期癫痫放电的长期影响随着时间的推移而积累,可导致认知功能的显著变化,特别是学习和记忆能力。大脑仍在发育的儿童和青少年尤其容易受到影响。

⑦ 大量研究表明,服用更多数量的抗癫痫发作药物导致认知障碍更常见。与所有药物一样,服用抗癫痫发作药物的患者在联合使用一种以上或服用更高剂量的药物时也表现出更明显的不良反应^[35]。在Martin等^[36]的一项研究测试了患有癫痫的老年受试者,接受多种治疗的受试者在所有测试中的表现都比接受单药治疗的受试者或健康受试者差。传统抗癫痫发作药物,如卡马西平、丙戊酸盐和苯妥英钠等,与新型抗癫痫发作药物(托吡酯除外)相比导致更多的、显著的不良反应及对认知功能的负面影响^[37]。拉莫三嗪和左乙拉西坦被证明是对认知过程影响较小的更好选择^[38, 39]。托吡酯对认知的不良影响最大^[40]。

3 癫痫与认知障碍双向关系

癫痫和认知之间确实存在某种双向关系。一方面,癫痫的发作可能会给认知带来短暂且可逆的负面效应(即在发作期间和发作后出现认知功能的障碍),同时,发作间期的癫痫放电也有可能对认知表现产生影响。从另一个角度看,在特定的场合下,某些认知或行为能够触发、预防、抑制或终止癫痫的发作,脑区处于有意使用状态,认知激活可能会阻碍癫痫发作的演变,因为癫痫很难募集已经被占用的脑区,这为行为癫痫的控制技术奠定了基础^[41]。

癫痫发作是癫痫患者最突出的问题,但其他症状如认知障碍,也可造成严重负担。癫痫合并认知障碍的机制繁杂,各机制相互关联、影响,在后续研究中需对这些机制深入研究。癫痫与认知之间可能存在一定的双向关系,不排除训练大脑可能对控制癫痫发作有作用。对癫痫合并早期认知功能障碍患者进行分层评估,帮助识别神经认知或行为综合征的风险因素,为患者早期诊断和治疗提供重要信息,帮助改进癫痫患者的预后及其生活品质提供支持。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 李焰生. 中国防治认知功能障碍专家共识. 中华老年医学杂志, 2006, 25(7): 485-487.
- 2 Vrinda M, Arun S, Srikumar BN, et al. Temporal lobe epilepsy-induced neurodegeneration and cognitive deficits: implications for aging. J Chem Neuroanat, 2019, 95: 146-153.
- 3 Titiz AS, Mahoney JM, Testorf ME, et al. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: role of online and offline processing of

- single cell information. *Hippocampus*, 2014, 24(9): 1129-1145.
- 4 Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*, 2015, 25(23): 1116-1121.
 - 5 Zeman A, Kapur N, Jones-Gotman M. *Epilepsy and memory*. Oxford University Press, 2012: 1-480.
 - 6 Black LC, Schefft BK, Howe SR, *et al*. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy Behav*, 2010, 12: 412-419.
 - 7 Bell BD, Seidenberg M, Hermann BP, *et al*. Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2003, 55(1-2): 29-37.
 - 8 Hamberger MJ, Seidel WT, Goodman RR, *et al*. Evidence for cortical reorganization of language in patients with hippocampal sclerosis. *Brain*, 2007, 130(Pt 11): 2942-2950.
 - 9 Hermann BP, Seidenberg M, Haltinerr A, *et al*. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry*, 1991, 30(12): 1205-1218.
 - 10 Rzezak P, Fuentes D, Guimarães CA, Thome-Souza S, *et al*. Executive dysfunction in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: is the Wisconsin Card Sorting Test enough? *Epilepsy Behav*, 2009, 11: 376-381.
 - 11 Yang H, Zhang C, Liu C, *et al*. Brain network alteration in patients with temporal lobe epilepsy with cognitive impairment. *Epilepsy Behav*, 2018, 20: 41-48.
 - 12 Jokeit H, Eicher M, Ives-Deliperi V. Toward social neuropsychology of epilepsy: a review on social cognition in epilepsy. *Acta Epilepsy*, 2018, 1(1): 8-17.
 - 13 Ives-Deliperi VL, Jokeit H. Impaired social cognition in epilepsy: a review of what we have learnt from neuroimaging studies. *Front Neurol*, 2019, 12: 940-944.
 - 14 Elverman KH, Resch ZJ, Quasney EE, *et al*. Temporal lobe epilepsy is associated with distinct cognitive phenotypes. *Epilepsy Behav*, 2019, 21: 61-68.
 - 15 Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S. Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Behav*, 2009, 11: 19-26.
 - 16 Verche E, San Luis C, Hernández S. Neuropsychology of frontal lobe epilepsy in children and adults: systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2018, 20: 15-20.
 - 17 Centeno M, Thompson PJ, Koeppe MJ, *et al*. Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2010, 91(2-3): 123-132.
 - 18 Farrant A, Morris RG, Russell T, *et al*. Social cognition in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(3): 506-516.
 - 19 Giovagnoli AR, Franceschetti S, Reati F, *et al*. Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: cognitive and neural aspects. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 1995-2002.
 - 20 Arrotta K, Reyes A, Kaestner E, *et al*. Cognitive phenotypes in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1671-1681.
 - 21 Lee GP. *Neuropsychology of epilepsy and epilepsy surgery*. New York: Oxford University Press, 2010: 1-348.
 - 22 Patrikelis P, Lucci G, Siatouni A, *et al*. Potential implications of Luria's work for the neuropsychology of epilepsy and epilepsy surgery: a perspective for re-examination. *Epilepsy Behav*, 2017, 72: 161-72.
 - 23 Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, García García ME, *et al*. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 89: 99-104.
 - 24 Lenck-Santini PP, Scott RC. Mechanisms responsible for cognitive impairment in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(10): a022772.
 - 25 Saniya K, Patil BG, Chavan MD, *et al*. Neuroanatomical changes in brain structures related to cognition in epilepsy: an update. *J Nat Sci Biol Med*, 2017, 8(1): 139-143.
 - 26 Nickels KC, Wirrell EC. Cognitive and social outcomes of epileptic encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24(2): 264-275.
 - 27 Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neuro*, 2004, 3(11): 663-672.
 - 28 Staley KJ. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci*, 2015, 18(3): 367-372.
 - 29 Vrinda M, Arun S, Srikumar BN. Temporal lobe epilepsy-induced neurodegeneration and cognitive deficits: Implications for aging. *J Chem Neuroanat*, 2019, 95(1): 146-153.
 - 30 Lu E, Pyatka N, Burant CJ, *et al*. Systematic literature review of psychiatric comorbidities in adults with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 2021, 17(2): 176.
 - 31 Fingelkurts AA, Fingelkurts AA. Three-dimensional components of selfhood in treatment-naive patients with major depressive disorder: a resting-state qEEG imaging study. *Neuropsychologia*, 2017, 99(1): 30-36.
 - 32 Delphin-Combe F, Bathsavanis A, Rouch I, *et al*. Relationship between anxiety and cognitive performance in an elderly population with a cognitive complaint. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(7): 1210-1217.
 - 33 Kriesche D, Woll CFJ, Tschentscher N, *et al*. Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2023, 273(5): 1105-1128.
 - 34 Zhou JL, Shatskikh TN, Liu X, *et al*. Impaired single cell firing and long-term potentiation parallels memory impairment following recurrent seizures. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(12): 3667-3677.
 - 35 Hermann B, Meador, K. J, Gaillard, W. D, *et al*. Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? Comorbidities at baseline. *Epilepsy Behav*, 2010, 17: 1-5.
 - 36 Martin RC, Griffith HR, Faught E, *et al*. Cognitive functioning in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 298-303.
 - 37 Vossler DG, Weingarten M, Gidal BE. The American epilepsy society treatments committee. summary of antiepileptic drugs available in the United States of America. *Epilepsy Curr*, 2018, 18(1): 1-26.
 - 38 Lee SA, Lee HW, Heo K, *et al*. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*, 2011, 20: 49-54.
 - 39 Piazzini A, Chifari R, Canevini MP, *et al*. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2006, 68(1): 181-188.
 - 40 Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate—evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate, and polytherapy. *Eur J Neurol*, 2012, 20(1): 130-137.
 - 41 Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition—a bidirectional relationship? *Seizure*, 2017, 49: 83-89.

收稿日期: 2024-08-01 修回日期: 2024-09-02



• 教学园地 •

癫痫遗传学分析的临床教学实践探讨

汪洁^{1,2}, 冀晶晶^{1,2}, 谢鑫^{1,2}, 成传访^{1,2}

1. 广州医科大学附属第二医院 神经内科 (广州 510260)

2. 广州医科大学神经科学研究所 (广州 510260)

【摘要】 癫痫是一种由多种原因引起的慢性神经系统疾病, 遗传因素在癫痫中的作用日益显著。随着精准医学的快速发展, 目前已发现近 3 000 个基因与癫痫相关, 癫痫的遗传学分析在临床诊断和个体化精准治疗中亦日益受到重视, 因此提高癫痫专科医生遗传学理论知识、基因变异解读技能以及精准诊疗水平势在必行。本文旨在探讨如何在临床教学实践中进行癫痫遗传学分析教学, 我们采取多模式教学方法, 包括遗传学理论知识学习、基于案例的学习 (case-based learning, CBL) 示范教学、一对一教学、病例实操教学、小组讨论教学及临床见习教学, 以培养适应精准医学快速发展的高素质创新型医学人才。

【关键词】 癫痫; 遗传学分析; 精准诊疗; 多模式教学

癫痫是一种由多种原因引起的慢性神经系统疾病, 主要特点是反复发作性、短暂性、重复性和刻板性, 其病因复杂多样, 据估计超过 50% 癫痫与遗传学异常相关^[1, 2]。部分癫痫患者对抗癫痫发作药物反应差、预后不佳, 严重影响其健康及生活质量, 并对患者及其家庭和社会带来了沉重的经济、心理和社会负担。1995 年美国学者发现了第一个癫痫致病基因 *CHRNA4*^[3], 随后二代测序技术开启了该领域迅速发展的黄金时代, 目前已发现近 3 000 个基因与癫痫相关^[4, 5]。许多遗传性癫痫可以通过基因检测明确致病基因, 从而采用针对性的精准治疗策略和预防方案, 使遗传性癫痫得到有效防控, 并可防止在下一代出现。随着遗传学研究的深入, 癫痫的遗传学分析在临床诊断和治疗中日益受到重视。因此, 为提高癫痫的精准诊断和治疗水平, 培训癫痫专科医生学习遗传学相关知识势在必行。本文将探讨如何在临床教学实践中进行癫痫遗传学分析的教学。考虑到遗传学理论知识些许枯燥乏味, 基因变异解读方法又抽象难懂, 我们采取多模式教学方法, 包括遗传学理论知识学习、基于案例的学习 (case-based learning, CBL) 示范教学、一对一教学、病例实操教学、小组讨论教学及临床见习教学模式, 从多个层面提高癫痫专科医生遗传学理论知识、基因变异解读技能以及精准诊疗水平 (图 1)。

1 教学内容与方法

1.1 遗传学理论知识传授与 CBL 案例示范教学相结合模式

我们学员大多是从从事临床工作的癫痫专科医生, 对遗传学基础知识及研究进展了解相对较少, 为了让学员们熟练掌握癫痫遗传学知识及基因变异解读技能, 我们经过反复思考及实践演练制定了一套适合癫痫专科医生癫痫遗传学分析的多模式教学方法。首先, 向学员简单介绍基因与疾病 (尤其是癫痫) 之间的关系, 让学员对癫痫与遗传关系有一个全面系统地认识。之后, 我们会由浅入深地向大家介绍遗传学基本知识, 包括基因与基因突变、癫痫相关基因、遗传模式、基因测序方法、生物信息学分析、数据库应用以及基因变异致病性评估等方面的知识。这部分理论知识相对空泛枯燥, 为了让学员更直观和更感性地理解并掌握这些知识, 我们充分利用 CBL 教学方法, 选取典型的癫痫病例素材制作 CBL 案例库, 引导学生提出案例涉及的遗传学背景、基因突变等信息作为学习目标, 通过查阅文献资料、制作 PPT 等不同形式分析汇报, 让学员进一步主动理解并将遗传学知识应用于临床实践。

例如: 患儿, 男, 3 岁, 6 月龄开始出现热性惊厥发作, 家族中患者姐姐、弟弟、母亲、外婆及外曾祖父均有类似病史, 临床明确诊断为全面性癫痫伴热性惊厥附加症。对于这样的临床案例, 我们学员首先应该想到的问题是: 该患者的癫痫与遗传相关吗? 是哪种遗传模式? 应该选择哪种基因检测

DOI: 10.7507/2096-0247.202409005

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82201609)

通信作者: 成传访, Email: chuanfangcheng@163.com



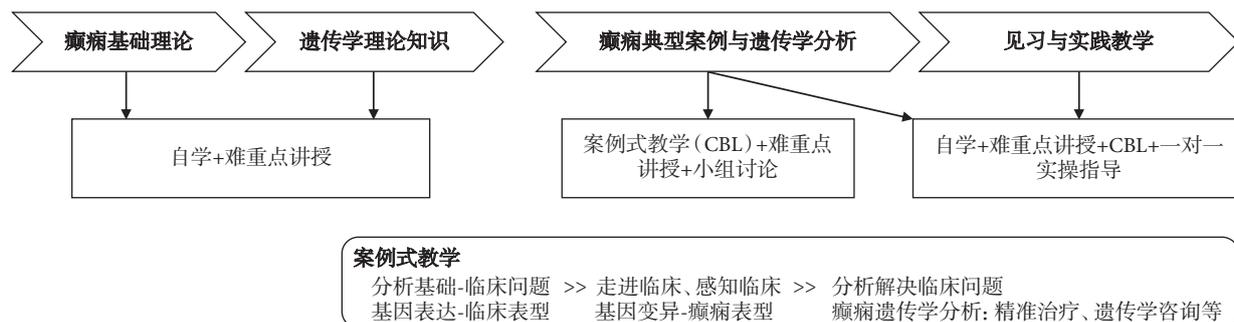


图1 教学模式流程图

方法？家系中阳性病例人数众多，应该选择哪几个病例进行基因检测？基于该家系中有6例阳性病例，我们有充分的证据推断该患者癫痫与遗传异常相关，家系中阳性病例无性别差异且母系有家族史，高度提示患者基因突变是母亲来源的常染色体显性遗传模式。目前临床上基因检测方法主要有三种：① Gene panel (基因芯片)，即采用特定探针设计的目标基因靶向测序方法；② 全外显子组测序，即针对人类编码蛋白2万多个基因的外显子组进行测序；③ 全基因组测序，即针对人类编码蛋白2万多个基因的外显子和内含子进行测序。这三种方法各有优缺点，基因芯片不能检测目标基因之外基因，所以测序数据无保留及再分析价值；全基因组测序工作量比全外显子多100倍(外显子组占基因组1%)，但人类致病突变85%均位于外显子区^[6,7]，且全基因组测序人力、物力成本均偏高，此外，对于内含子区变异解读目前仍很棘手。因此，总体而言，全外显子测序是一个具有更高特异性和高时效性的检测方法。该家系中6名成员均患病，我们可以选择2名阳性成员及1名阴性成员(如患者及父母亲)进行全外显子测序分析，其他阳性病例可根据筛选到的候选致病基因进行一代验证，这样可大大节约测序成本。全外显子测序得到的大量序列变异信息，我们如何解读这些序列变异从而精准地找到候选致病基因，是我们癫痫专科需要学习并掌握的重要内容。我们可以引导学员一步步完成以下问题的解答：① 选取何种遗传模式筛查致病基因，该家系家族史提示母源常染色体显性遗传模式致病，我们应该重点筛查患者及母亲共同携带且父亲不携带的基因变异(符合家系共分离模式)；② 对于筛选的母系共分离突变可能有几十个，那我们如何知道哪个基因才是候选致病基因呢？此时就需要运用我们理论课讲授的基因变异致病性评估方法，主要包括两个水平(基因水平和变异水平)、八个方面(脑表达、基因功能特点、动

物模型、相关表型、遗传模式、人群频率、功能损害及额外证据)，来评估候选基因变异的致病性。

通过全外显子组测序，我们在该家系中筛查到癫痫伴热性惊厥附加症相关 *SCN1A* 基因的错义突变(c.4686A>C, p.Glu1623Ala)^[8]，变异来源母亲，经过一代测序验证，发现家系中患病姐姐、弟弟及外婆均携带该基因变异。下一步需确认该变异是否是致病性变异。针对上述问题，我们仍从基因水平和变异水平两个层次来解答：① 脑是否有表达；② 基因功能是否与神经兴奋性或突触传递相关；③ 小鼠敲除模型是否有癫痫样发作；④ 该基因既往报道表型是否神经发育相关；⑤ 该变异在家系中遗传模式是否能解释临床；⑥ 该变异是否在人群频率数据库中低频或无频率，从而能解释正常人群；⑦ 该变异功能损害程度是否与临床表型轻重相符；⑧ 该家系中是否有其他患者携带相同突变。经分析发现，全外显子筛查到的 *SCN1A* 基因突变以上8个方面均符合，最终确定其为该家系的致病基因突变。该家系目前已有6例阳性患者，且其中5例行基因检测均携带 *SCN1A* 基因突变。那么，下一步我们可以和学员重点讨论遗传咨询问题，即该患者的父母若再生育小孩风险多大或者先证者自己若生小孩患病风险多大呢？

基于CBL示范教学，我们可以把遗传学抽象或难理解的理论知识具体化，结合临床案例，从而进一步加深理解癫痫遗传学理论知识、生物信息学分析、变异致病性评估、精准治疗及遗传咨询。在以问题为导向的案例分析过程中，可以激发学员主动积极学习思考并可培养其临床科研思维。

1.2 采用一对一教学及病例实操教学模式提高解读技能

为了提高学员们对全外显子测序结果的解读技能，仅通过理论课学习遗传学知识还远远不够，还需要让学员自己独立分析临床实例，切身体会致病基因筛查的完整过程。通过大量病例实操练习，

学员们能将前期学习的遗传学理论知识充分运用到实际病例分析中,从而更深刻理解并掌握这些知识。由于我们学员大多是从事临床工作的癫痫专科医生,理论课学习后独立分析病例还是比较有难度的,因此前期我们会安排带教老师一对一指导每名学员,手把手教导其如何过滤数据、如何利用遗传模式和频率锁定候选变异以及如何识别全外数据分析过程中的一些数据干扰,比如变异的假阳性位点、多态性基因、多态性变异等。通过实操教学,培养学员们主动思考解决问题的能力,从而进一步巩固遗传学理论知识、提高基因变异解读技能。

1.3 小组讨论教学模式提高学员鉴别致病变异能力

为了确保学员们筛查到的候选基因变异准确性,我们将对学员实操分析的每个案例组织小组讨论,紧密结合临床病史及基因解读结果进行深入探讨,重点围绕三方面进行讨论:①学员筛选得到的候选基因变异是否为致病基因,我们前面所讲的变异致病评估的两个水平、八个方面来逐一对比,进一步评估所筛查到的变异是否为致病性变异。如果讨论结果与学员筛查到结果一致,则说明他们能应用遗传学知识解决实际问题;如果讨论结果与学员筛查结果不一致,那我们要重点讨论筛查结果有偏差原因,总结经验教训,避免下次及其它学员犯类似错误;②学员筛选得到的候选基因变异是否存在遗漏现象,对于符合遗传模式及频率标准但被排除的基因变异,我们小组讨论时需重点关注,仔细核查这些变异被排除的原因及排除是否得当,对于不符合排除标准的变异即被遗漏变异,我们需找寻误排除的原因,进一步核查是变异筛选流程问题还是学员操作不当原因引起,如果为筛选流程原因,则下一步我们将改善筛选流程避免出现类似情况;如果为学员操作不当引起,则学员需进一步复习前期所学理论知识及总结操作不当原因,吸取经验教训避免再出现类似遗漏问题;③学员未筛选到候选致病基因即阴性结果,对于这种情况首先我们需重点核查学员操作是否存在重要变异遗漏现象,如果确实未找到致病变异,我们还需要考虑其它因素,因为全外显子测序也不能解决百分之百的临床问题,还有一些临床案例是由线粒体基因异常、拷贝数变异或内含子区变异等引起,例如患者有身材矮小、运动不耐受等特点则提示可能与线粒体基因病相关^[9, 10]。

1.4 临床见习教学模式培养学员精准诊治能力

我们学员大多是从事临床工作的癫痫专科医

生,他们学习遗传知识及变异解读技能,最终要在临床上应用,因此我们开展临床见习教学,主要教授学员如何应用所学遗传知识解读临床基因报告,从而对患者进行病因学诊断、精准用药、遗传咨询以及预后判断。①对于病因学诊断,我们主要需培养学员鉴定基因报告上列举的变异是否具有致病性能力,即报告中所列举变异是否为致病性变异证据级别如何,是否达到进行病因学诊断的标准;②精准用药,如果报告的变异确定为致病性变异达到病因学诊断标准,那么下一步我们可根据基因变异选择临床用药。例如 *SLC2A1* 基因编码葡萄糖转运体 1 蛋白,具有转运葡萄糖通过血脑屏障的作用,*SLC2A1* 基因突变可导致葡萄糖不能有效地通过血脑屏障,导致脑组织缺乏能量供应,产生一系列神经系统症状如难治性癫痫,生酮饮食是最为有效的治疗手段^[11];③遗传咨询,临床上患者及家属对于致病基因突变是否会遗传给下一代非常重视,对于这个问题我们不能一概而论,需结合基因致病性强弱、变异致病性强弱、临床表型轻重等因素来综合考虑。有些基因致病性很强导致临床表型很严重,例如 *SCN1A* 基因新生突变可导致婴儿重症肌阵挛性脑病,属难治性癫痫且常伴智能障碍,常染色体显性遗传模式^[12];相反,有些基因新生突变则导致比较轻的疾病,例如 *PRRT2* 新生移码突变导致发作性运动障碍伴或不伴轻型癫痫发作^[13]。对于这两类基因的致病性均是非常明确的,常染色体显性遗传致病模式均可遗传给下一代,但两者所引起临床表型轻重程度完全不同,因此我们在遗传咨询过程中应区别对待,与患者及家属详细交代清楚遗传风险及后果;④预后判断,针对此患者及家属主要关心两个问题,第一,患者通过规范药物治疗能否达到无发作;第二,患者几年无发作能否减停药。解答这两个问题,我们需要结合临床及基因诊断结果来综合判断,临床方面需要考虑起病年龄、发作频率、药物反应、发育情况,基因方面则需要考虑基因致病性强弱、变异损害程度以及基因表达时期。通过临床见习教学,学员可以将理论及实操所学习遗传知识融合运用到临床诊疗工作中,可进一步巩固理论知识实操技能,并培养了临床精准诊疗思维。

2 教学挑战与对策

2.1 遗传学知识的更新迅速

带教老师需要不断更新自己的知识库,关注最新的遗传学研究进展,以确保教学内容的时效性和



准确性。

2.2 学生基础知识参差不齐

针对学生的不同背景,教师应采用多样化的教学方法,如分层教学、小组讨论等,以满足不同学生的学习需求。

2.3 临床实践中的伦理与法律问题

在进行遗传咨询和诊断时,带教老师应强调伦理与法律的重要性,教育学员遵守相关法规和伦理准则,保护患者的隐私和权益。

3 教学效果评估

为了评估教学效果,可以采用以下方法:

3.1 知识测试

通过课堂测验、期末考试等方式,检测学生对癫痫遗传学知识的掌握程度。

3.2 病例分析报告

要求学生完成癫痫病例的遗传学分析报告,以评估他们应用遗传学知识解决实际问题的能力。

3.3 临床见习反馈

收集学生在临床见习中的反馈意见,了解他们在实践中的表现和问题,以便进一步改进教学方法。

4 小结

癫痫遗传学分析的临床教学实践对于提高癫痫专科医生的遗传学知识和临床技能具有重要意义。通过合理的教学设计和方法,可以帮助癫痫专科医生更好地理解和应用癫痫的遗传学知识,为未来的临床工作打下坚实基础。同时,教师也需要不断更新自己的知识库,关注最新的遗传学研究进展,以适应快速发展的医学领域。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Pal DK, Pong AW, Chung WK. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nature reviews Neurology*, 2010, 6(8): 445-453.
- 2 Dunn P, Albury CL, Maksemous N, *et al.* Next generation sequencing methods for diagnosis of epilepsy syndromes. *Front Genet*, 2018, 9: 20.
- 3 Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, *et al.* A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 1995, 11(2): 201-203.
- 4 Wang J, Lin ZJ, Liu L, *et al.* Epilepsy-associated genes. *Seizure*, 2017, 44: 11-20.
- 5 Zhang MW, Liang XY, Wang J, *et al.* Epilepsy-associated genes: an update. *Seizure*, 2024, 116: 4-13.
- 6 Jiang Z, Wang H, Michal JJ, *et al.* Genome wide sampling sequencing for SNP genotyping: methods, challenges and future development. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(1): 100-108.
- 7 Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, *et al.* Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): E1995-2005.
- 8 Su T, Chen ML, Liu LH, *et al.* Critical role of E1623 residue in S3-S4 Loop of Nav1.1 channel and correlation between nature of substitution and functional alteration. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 797628.
- 9 Hinttala R, Smeets R, Moilanen JS, *et al.* Analysis of mitochondrial DNA sequences in patients with isolated or combined oxidative phosphorylation system deficiency. *J Med Genet*, 2006, 43(11): 881-886.
- 10 Malfatti E, Laforet P, Jardel C, *et al.* High risk of severe cardiac adverse events in patients with mitochondrial m. 3243A>G mutation. *Neurology*, 2013, 80(1): 100-105.
- 11 Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev*, 2009, 31(7): 545-552.
- 12 Harkin LA, McMahon JM, Iona X, *et al.* The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*, 2007, 130(Pt 3): 843-852.
- 13 Heron SE, Grinton BE, Kivity S, *et al.* PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 152-160.

收稿日期: 2024-10-01 修回日期: 2024-10-17

• 教学园地 •

翻转课堂联合微信的教学模式在脑电图实习带教中的应用研究



危薇¹, 阮江海¹, 刘琦², 罗华¹, 唐浩玲¹, 汪静秋¹, 段小东³

1. 西南医科大学附属医院 神经内科 (泸州 646000)
2. 西南医科大学附属医院 肾病内科 (泸州 646000)
3. 西南医科大学附属医院 康复医学科 (泸州 646000)

【摘要】 目的 探索翻转课堂联合微信教学模式在脑电图实习中的应用效果价值。方法 收集 120 名在脑电图室实习的研究生, 分为研究组和对照组各 60 名。研究组采用翻转课堂联合微信教学模式 4 周, 课前教师通过微信群发送学习资料, 课堂上着重讲解知识的重、难点, 课后通过微信群发布和批改作业。对照组采用传统教学 4 周, 教学末日通过对学生考核和学生参与的问卷调查评估教学效果。结果 与对照组相比, 研究组的平时表现 ($t=3.611, P=0.001$) 和实践技能 ($t=3.207, P=0.002$) 考核的得分明显较高, 而两组理论知识考核无显著差异 ($P>0.05$)。问卷调查表明研究组的教学参与度 ($t=3.125, P=0.003$)、教学效率 ($t=11.322, P<0.001$)、培养学生临床思维 ($t=2.682, P=0.009$)、提升专业能力 ($t=2.860, P=0.006$) 和提升自主学习能力 ($t=9.123, P<0.001$) 均优于对照组。教学效率和提升自主学习能力的差异最为显著。结论 翻转课堂联合微信教学模式有利于学生主动学习, 将理论与临床实践相结合, 更好地掌握脑电图, 适用于脑电图实习带教。

【关键词】 翻转课堂; 微信; 脑电图; 实习; 教学

头皮视频脑电图通过在头皮放置电极, 检查大脑电活动, 从而了解患者的脑功能状态。在神经系统疾病中的诊断和鉴别诊断, 尤其是神经系统发作性疾病, 如癫痫等的判断具有重要意义, 是其它检查方法无法代替的一门重要技术^[1]。脑电图教学是神经病学教学的重要组成部分, 除了巩固各项神经病学的理论知识, 还要求学生熟练运用脑电图的检查手段, 掌握和提高脑电图的读图技能, 不仅能够认识各种形式的正常波形, 还要求区分和识别病理状态下的脑电。脑电图的正确判读, 不仅影响到神经系统疾病的诊断, 对于其治疗方式的选择、疾病的预后也有重要影响。学好脑电图知识, 对于学生成长为合格的神经内科的医生至关重要。然而脑电图的学习内容广泛, 图形多变, 并且还要求与临床结合, 才能准确地解读脑电图。在有限的实习时间内, 如果按照传统的教学方式, 仅仅由教师通过讲授的方式单向地将知识传递给学生, 学生在学习过程中缺乏互动和反馈, 很难达到理想的实习教学效果, 也不利于脑电图的广泛开展。

翻转课堂是以学生为中心, 教师为辅助引导者的新型教学方式, 颠覆了传统教师授、学生听的教学模式。具体表现在学生转为教学的主体: 包括教师让学生自学并提出问题, 课堂上集中讨论, 课后教师答疑, 群体分享解决问题等环节^[2]。微信是目前普遍的通讯工具, 利用微信可传输各种形式的学习资料, 并且可以实现随时随地的交流与沟通。合理利用微信搭建的教学平台, 将翻转课堂应用到教学中, 有利于提升教学的便利性和效率^[3]。因此, 本文将探究翻转课堂联合微信教学模式对脑电图实习教学的影响, 以进行评估和分析, 找到更好的教学方法, 以期培养学生自主学习的能力, 提高教学质量。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2019 年 1 月—2024 年 6 月在西南医科大学附属医院神经内科脑电图室实习的研究生 120 名作为研究对象, 均知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 为神经病学专业的研究生; ② 在校期间《神经病学》专业考试成绩合格。

1.1.2 排除标准 ① 不能按照本研究教学方案进行学习; ② 中途退出者。

按照随机分组的方法分为研究组和对照组, 每

DOI: 10.7507/2096-0247.202408011

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (24ZDYF1097); 西南医科大学 2022 年研究生教育教学项目 (YJG202247); 西南医科大学 2022 年高等教育教学研究与改革项目 (JG2022059)
通信作者: 段小东, Email: 544214216@qq.com



组 60 名。研究组采用翻转课堂联合微信的教学模式,对照组采用传统的实习教学法。两组学生分别在脑电图室实习两个月。研究组男 29 名、女 31 名,平均年龄(25.08±1.83)岁;对照组男 33 名、女 27 名,平均年龄(24.65±1.66)岁。研究组和对照组的年龄、性别均无统计学差异。

1.2 方法

1.2.1 研究组的教学方法 采用翻转课堂联合微信的教学模式。首先由实习班长建立微信群,将学生分成小组,每组 4 名,每组有组长 1 名。教师根据教学大纲,将教学内容制作课件、病例讨论等学习资料,并根据相应的教学内容设计问题。包括内容丰富完整的 PPT 课件,具体生动的多媒体资料,如患者发作期的视频和脑电图表现,以及结合学习内容提出的相应问题。教师于授课前两周将资料发到实习小组微信群中。课前学生自主学习、思考和分组讨论,在学习过程中发现问题和难点。学习期间遇到问题通过翻阅教科书、查阅相关文献或组内讨论来解决。对于不能解决的问题,由组长归纳整理,通过微信反馈给教师。课堂上,教师让每组学生选出代表对课前问题进行总结和阐述,结合课前学生通过微信反馈的问题,发现学生掌握知识的薄弱点。教师根据本节课的重点、难点在实习教学中着重讲解,其中穿插对学生提出或存在的问题进行解答,以实现有针对性的教学。最后,教师对本课的学习内容进行总结,并归纳脑电图的知识要点,加深学生印象。课后,教师通过微信群发布课后补充材料,布置、批改作业,利用日常碎片时间通过微信进行实时讨论和答疑。

1.2.2 对照组的教学方法 采用传统实习教学法。教师根据脑电图的知识点,采用 PPT 课件结合板书的形式以讲授为主,结合教师示范操作和病例分析,向学生讲解脑电图的理论和实践知识。教师布置课后思考题,课后检查学生的书面作业,面对面解答疑问。

两组授课周期为 4 周,每周 1 天,每天上课为 3 课时。在脑电图室学习期间,除了按照本研究教学方案学习,还要求每位学生每天进行正常的实习工作,包括安放电极、脑电图采集和读图。要求每名学生每天平均读图不少于 5 份,并在带教老师的指导下书写报告。由于学生在脑电图室实践操作的时间有限,教师将在教学课件中补充部分操作方面的内容。教学末日进行教学效果评估。

1.3 教学效果评估

包括对学生进行考核和问卷调查。

1.3.1 对学生的考核 包括平时表现考核、理论知识考核和实践技能考核。① 平时表现考核:教师根据学生的平时表现评分。包括出勤情况、完成实习工作任务表现、课堂表现、互动情况和课后作业完成情况,由固定的两名带教老师经过沟通统一标准后评分,满分为 100 分(表 1);② 理论知识考核:采用闭卷的形式,内容为临床脑电图学的理论知识部分,涉及脑电图的原理、基本概念以及常见病的脑电图表现等,均为客观选择题,按照统一标准阅卷,共 40 题,每题 2.5 分,满分为 100 分;③ 实践技能考核:要求学生读 5 份典型的脑电图病例:典型失神发作、全面强直-阵挛发作、克-雅病、化脓性脑膜炎和自身免疫性脑炎进行读图和报告书写,按照背景活动、诱发试验、睡眠脑电、异常脑电和结论几方面的标准进行评分,满分为 100 分(附录一)。

1.3.2 问卷调查 采用问卷形式收集两组学生对不同教学方法的态度,包括学生对教学的参与度、教学效率、培养学生临床思维、提升专业能力和提升自主学习能力五项,每项 20 分,总分 100 分(附录二)。

1.3.3 统计分析 使用 SPSS24.0 统计软件对研究结果进行分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组的考核成绩及问卷调查比较用 t 检验。 $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生考核成绩比较

研究组平时表现考核与实践技能考核成绩均明显高于对照组($P<0.01$),理论知识考核两组差异无统计学意义(表 2)。

2.2 学生对教学方法的评价

问卷调查表明,研究组学生对教学参与度、教学效率、培养学生临床思维、提升专业能力和提升自主学习能力方面的评分均较对照组高($P<0.05$)。其中,教学效率和提升自主学习能力的差异最为明显($P<0.001$)(表 3)。

3 讨论

脑电图的实习带教要求学生从被动授课过渡到能够分析脑电波形的变化,完成脑电报告书写的角色转换。目前神经内科学的脑电图实习主要通过带教老师讲授 PPT,学生进行课后学习,在带教老师的指导下进行报告书写的教学模式。传统的授课方式多为灌输式教学,教师和学生之间缺乏互动,学生缺乏对知识主动获取、自主思考的能力^[4]。

表 1 脑电图实习学生平时表现考核表

考核项目	考核要求	得分
出勤情况	实习期间不迟到、不早退,无重大事情不请假	
完成实习工作任务表现	积极完成工作中带教老师布置的任务,熟练掌握各项脑电图的专业技能(电极安放、脑电采集、读图及报告书写)	
课堂表现	上课认真听讲,积极回应老师,具有较高的学习热情	
互动情况	上课积极发言,积极参与病例讨论,善于思考,勤学好问	
课后作业完成情况	对待老师布置的作业按时、认真完成	

表 2 两组学生考核成绩比较 ($\bar{x} \pm s$)

	研究组	对照组	t 值	P 值
平时表现考核	81.62±9.40	74.52±10.88	3.611	0.001
理论知识考核	79.33±12.67	76.02±10.64	1.520	0.134
实践技能考核	82.87±10.89	75.60±10.81	3.207	0.002

表 3 两组学生问卷调查比较 ($\bar{x} \pm s$)

	研究组	对照组	t 值	P 值
学生对教学参与度	17.70±2.72	15.98±2.66	3.125	0.003
教学效率	18.82±1.53	14.67±2.35	11.322	<0.001
培养学生临床思维	15.90±2.74	14.50±3.07	2.682	0.009
提升专业能力	16.57±2.58	15.18±3.08	2.860	0.006
提升自主学习能力	17.23±2.19	13.98±2.00	9.123	<0.001

并且,由于脑电图知识较为枯燥,课堂知识掌握得不牢,加上学生的解剖学、生理学等基础学科知识遗忘较快,基础知识不扎实,学生不容易对脑电图知识产生深刻的记忆。此外,学生实习期间上见到的病例有限,临床的参与度不高,理论知识与临床实践相结合的能力较为欠缺。另一方面,由于医院需做脑电图检查的患者数量较多,脑电图的工作任务繁重,教师授课时间以及研究生轮转脑电图的时间又非常有限,学生对于鉴别正常范围、临床意义不确定或异常的脑电,识别某些疾病特征性的脑波,以及规范书写脑电图报告还存在困难。因此,我们迫切需要改进教学方法和引用新的教学模式,充分培养学生自主学习的能力。在本研究的理论知识考核部分,我们用客观题的形式,通过答案对错评分,判卷的标准统一;在实践技能考核部分,我们以统一标准用分数量化脑电图报告书写得分,评分标准较为客观,以避免人为偏移因素导致教学效果评价的偏差。我们发现研究组的学生由于有更多机会接触大量的临床和脑电图资料,认识较为直观,实践技能考核成绩更优,说明在读图和书写报告方面能更好地实现角色转换。

翻转课堂是美国的两位化学老师——贝格曼和山姆最早提出的。其让课堂内外的学习时间重新分配,教师与学生的角色重新调整,学习的决定权由教师转换为学生^[5]。教师在课前发布学习资料,让学生自主学习,教师在课堂上让学生讨论,再进行答疑、总结。通过学生主动地学习、讨论和解决问题,加深对知识的理解和掌握。例如,在我们的研究中,学习“脑电图的诱发试验”这一章时,教师在课前将学习资料发给学生,学生通过学习短视频、阅读相关脑电图,提前对脑电图各种诱发试验,包括睁-闭眼试验、过度换气、闪光刺激、睡眠诱发以及药物诱发的操作方法、机制和临床意义有所了解,通过主动学习提前熟悉了相关知识。在课堂上,教师将让学生来演示和讲解各种诱发试验的操作,让学生分析各种诱发试验条件下正常或异常的脑电图,给出诊断意见,并叙述报告的书写方法。在课堂上,通过回答问题和与教师的讨论、交流等多种互动形式,让教师更容易了解学生掌握知识的情况,对于薄弱点在讲解时有所侧重,避免了传统教学面面俱到的讲授,将传统教学填鸭式的教学方法转变为学生主动获取知识的过程,同时,也

有利于学生注意力和兴趣的提高。由于翻转课堂增进了师生的交流与互动,学生发言的机会增多,可更好地展示自己已学到的知识,也有更多的机会向教师提问,因此明显提高了平时表现考核的成绩。此外,翻转课堂联合微信的教学模式有助于对学科进行系统的学习。例如,在学习“特发性光敏性枕叶癫痫”这一内容时,教师课前安排学生自主学习的同时,又可让其回顾“脑电图的诱发试验”,重温闪光刺激的内容。该疾病发作期的脑电表现为一侧或双侧枕区起源的棘波或尖波,逐渐扩散至邻近区域。而闪光刺激可诱发后头部或全导的光阵发反应。此为闪光刺激的异常表现之一。因此,对这些内容进行学习,既能够巩固之前的知识点,又能对新知识的学习打好基础,有利于达到更好的学习效果。

由于手机是随身携带的通讯工具,微信的交流最为方便和快捷。借助微信平台,可发送文字、图片、视频等形式的学习资料,有利于学生进行直观地学习。例如,在学习癫痫“失神发作”这一章节时,教师制作的学习资料中,包含有失神发作时患者临床表现的视频,可让学生回顾和学习《神经病学》中的相关内容,进一步加强了临床上的认识;教学课件中,有关于失神发作时的脑电图图形以及描述,让学生学习其脑电图的表现;观看失神发作前、发作中和发作后的临床及同步的脑电记录,有利于了解失神发作的完整过程;通过查阅文献,进一步分析其神经机制,从而提高临床的诊疗水平。由于学生认识具体操作、相关病例的时间和机会增加,因此掌握实践技能知识的效果更好,实践技能考核的成绩明显高于对照组。此外,微信平台可发送语音、聊天记录等,有利于病例讨论以及师生之间的交流。因此,学生和教师在课前预习、课后练习和教师答疑这些环节可利用碎片时间完成,不占用课堂时间,不影响教师日常的工作量,不受地域、时间的影响,师生的时间安排起来较为灵活,时间的分配更为科学合理,达到了更好的教学效果,因此本研究中两组教学效率的差异最为显著。

由于微信平台上的学习资料有利于保存,可以回看,学生对不能掌握的任何知识点可以进行反复学习,能够巩固所学的知识。此外,脑电图的判读除了扎实的理论基础以外,还需要大量临床知识和读图经验的积累。在微信平台发布的学习资料不受课时的限制,丰富了教学大纲的内容,让学生有机会学习到各种类型的病例;对于不熟悉病例的临床、脑电图特征以及报告书写,学生还可以通过

微信向老师请教。因此,学生不但掌握了基础理论,拓展了实用知识,还开阔了临床视野,从而提高了读图技能,专业能力和临床思维能力得到了提高。例如,不同部位癫痫的学习,课前教师制作的学习资料包含了额叶癫痫、顶叶癫痫、枕叶癫痫以及颞叶内侧癫痫不同的发作视频和其脑电图表现,同时补充了中枢神经系统中这些解剖部位的结构与功能。结合了相关理论知识,学生在学习这一部分内容时显得更为直观,更易于理解,有利于迅速掌握不同部位癫痫发作的临床表现和脑电图特征,将基础知识运用到临床,也更好地实现了贯穿理论联系实践。由此可见,研究组培养学生临床思维的得分明显增加,同时也提升了专业能力。翻转课堂将学习提前到课堂以外,要求学生自己发现问题、提出问题和解决问题。再比如,在提到遗传病“天使综合征”时,学生们对该种疾病感到非常陌生。教师在微信发布的课件可帮助学生认识该疾病的发病机制,相关图片和资料可学习临床表现。由于该疾病有特征性的脑电图异常,教师提供的脑电图(如后头部棘慢波图形)可让学生掌握疾病的要点。课后,教师提出问题:天使综合征怎么诊断?让学生在重温疾病特征的同时,还会关注查阅相关文献,例如天使综合征的临床诊断共识。在此过程中,进一步加深印象,有助于更好地掌握本课的知识。通过学生自主探索,有利于培养自主学习能力。因此,研究组提升自主学习能力得分的改善较为显著。

翻转课堂将课堂的主体由教师转换成学生,使学生参与到教学过程中。在课前学习时,学生通过自学和查阅资料,拥有了一定的脑电图知识储备,在之后解决问题、参与课堂讨论的环节中,能够将理论知识与脑电图的临床实践相结合,对知识的理解更为深刻,在课后向老师提问时更容易找到自己知识的盲区,学习起来更有方向感。在此过程中,学生由被动接受知识转变为主动获取知识,“先学后教”的模式有助于加深对知识的印象和记忆^[6],学生通过转变角色,对学习的兴趣也有所提高。因此学生体会到教学参与度增加。

虽然两组的平时表现和实践技能考核成绩的差异性均有统计学意义,但理论知识成绩无显著差异。原因可能是由于部分学生已经习惯于传统的被动获取教师传授知识的模式,对微信联合翻转课堂的教学模式不完全适应,还未形成自主学习的意识。其次,思维活跃、实践能力较强的学生不一定能在理论知识的成绩中表现出来^[7]。为提高理论知识考核成绩,教师也有必要对教学方法进行适当的



调整,因材施教,有的放矢。一方面,多关注不适应翻转课堂联合微信教学模式的学生,多给其机会进行总结和交流;另一方面,在课前提问和课后作业的内容上,提高理论知识的比重。通过以上方式,充分发挥翻转课堂联合微信教学模式的优势,加深学生对脑电图和相关基础知识理论的理解,以提高理论知识考核的成绩。

在研究过程中,我们也发现翻转课堂联合微信的教学法存在的问题:①教师要提前准备脑电图相应的教学资料、病例和教学视频,课后进行讨论和答疑,会让教师花费更多的时间和精力。因此,给教师的水平带来了更高的要求,应提高教师的综合素质;②翻转课堂联合微信的教学模式需要良好的自主学习能力,习惯于长期被动接受知识的学生难以适应。我们可以通过教师布置课前、课后的学习任务,督促学生自主学习;也可以增加课前学习资料的趣味性和应用性,提高学生的注意力;③借助微信平台发布的学习资料,在内容丰富的同时需要保质保量,才能达到良好的教学效果。因此需要教师精心制作课件;④翻转课堂存在知识点较分散、零乱的问题,需要教师和学生归纳知识要点。有研究提出翻转课堂在结合其它模

式的教学方法可弥补不足,优化教学效果^[8]。在今后的研究中,我们会将翻转课堂与其它的教学方法相结合,探索更适合脑电图实习的教学方法。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 吴倩仪,何娜. “量体裁衣”式教学计划联合多模式教学在脑电图教学中的应用探讨. 癫痫杂志, 2022, 8(2): 163-165.
- 2 刘文钰,吴欣桐,周东. 新医科+5G背景下神经病学课堂教学模式新探索. 癫痫杂志, 2021, 7(4): 355-357.
- 3 陶佳,刘畅,王莉. 微信联合三明治教学法与传统教学法效果观察. 中国继续医学教育, 2021, 13(19): 36-39.
- 4 熊国盛,黄韬,赵云平,等. 微课联合翻转课堂在胸外科临床教学中的应用. 继续医学教育, 2021, 35(8): 26-27.
- 5 王峥,吴彦辉. 微课堂与翻转课堂相结合模式在中医妇科临床带教的应用. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(17): 32-34.
- 6 黄庆嘉,陈蓉,董国庆. 基于学习通平台的SPOC翻转课堂在中医内科学教学中的应用. 卫生职业教育, 2023, 41(13): 60-62.
- 7 陈军,徐慧,沈征宇,等. 翻转课堂教学模式对皮肤性病临床教学效果的影响. 组织工程与重建外科, 2022, 18(4): 373-376.
- 8 张红珊,韩雪,孙林,等. “翻转课堂”在心电图教学中的应用. 临床心电学杂志, 2018, 27(3): 184-187.

收稿日期: 2024-08-28 修回日期: 2024-09-29

附录一

脑电图实践技能考核标准

要求：对5份脑电图进行读图和报告书写，每份20分，总分100分。

每份脑电图报告的评分标准：

1. 背景活动的描述(4分)：优势活动的调节、调幅情况(1分)；优势活动(1分)和非优势活动(1分)的频率、波幅、对称性、数量、部位；慢波频率、波幅、对称性、数量、部位、出现方式(1分)
2. 诱发试验(3分)：包括睁-闭眼试验(1分)、过度换气(1分)、间断闪光刺激(1分)
3. 睡眠脑电的描述(3分)：包括睡眠周期(1分)、睡眠波(1分)、对称性(1分)
4. 异常脑电的描述(6分)：包括病理波类型(1分)；频率和波幅(1分)；数量、分布、定位(1分)；对称性、同步性(1分)；出现方式(1分)；持续时间、出现时的状态、周期性(1分)
5. 结论(4分)：异常程度(2分)；异常脑电图的主要特征(2分)

附录二

教学改革调查问卷

经过在脑电图室两个月的实习，请对以下问题进行打分。

对教学的参与度(20分)

- | | | | | | |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 上课前，你会对课堂内容有直观、整体的了解吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 上课时，你会发言，与老师和同学们互动吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 课后，你会向老师提问吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 上课前后，你会与同学们讨论课堂的内容吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |

教学效率(20分)

- | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 课堂上，老师讲授的知识能够吸收、理解和记忆吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 每节课的重点、难点是否熟练掌握？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 课后自己的疑问，能够得到及时的解决吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 课后老师布置的作业，能够及时批改并反馈吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |

临床思维的培养(20分)

- | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 了解脑电图结论对临床的意义吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 能够结合临床和脑电图表现，对癫痫进行诊断和分类吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 是否熟悉常见的颅内感染的临床及脑电图表现？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 是否熟悉常见的代谢性疾病的临床及脑电图表现？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |

提升专业能力(20分)

- | | | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 能够独立进行脑电图采集的操作吗(包括正确安装电极、排除伪差和完成诱发试验)？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 能够识别不同年龄的正常脑电图波形吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 能够识别和单独书写正常和典型病例的脑电图报告吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 熟悉成人脑电图的诊断分级吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |

提升自主学习能力(20分)

- | | | | | | |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 课前你会预习吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 课堂上老师讲解的知识是否能听懂？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 课后你会复习吗？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |
| 能否将老师讲授的知识运用到实际工作中？ | <input type="checkbox"/> 5分 | <input type="checkbox"/> 4分 | <input type="checkbox"/> 3分 | <input type="checkbox"/> 2分 | <input type="checkbox"/> 1分 |

• 案例分析 •

PIGO 基因变异相关发育性癫痫性脑病不伴碱性磷酸酶增高一例并文献复习



徐瑶, 黄靓, 周有峰, 胡春辉

福建医科大学妇儿临床医学院·福建省儿童医院 神经内科(福州 350014)

【关键词】 PIGO 基因; 发育性癫痫性脑病; 遗传性糖基磷脂酰肌醇缺乏症

磷脂酰肌醇聚糖锚定生物合成 O 类蛋白 (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class O protein, PIGO) 基因编码糖基磷脂酰肌醇-乙醇胺磷酸转移酶 3, 参与糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定合成途径的重要步骤, 用于将蛋白质附着于细胞表面, 维持正常神经元和胚胎发育^[1]。目前报道, PIGO 基因变异相关疾病存在两种表型, 一种为伴有精神发育迟滞综合征 (hyperphosphatasia with mental retardation syndrome, HPMRS/Mabry syndrome) 的高磷酸酯酶症, 是一种常染色体隐性遗传的智力障碍, 其特征为面容畸形、发育迟缓和血清碱性磷酸酶持续升高 (高磷酸血症)^[2, 3]。PIGO 基因变异另一种表型为发育性癫痫性脑病, 可伴胼胝体发育异常, 伴或不伴轻度碱性磷酸酶增高^[4]。本研究通过总结福建省儿童医院神经内科 2023 年 8 月收治的 1 例患儿的临床特点, 并文献复习, 提高临床认识。本研究经福建省儿童医院医学伦理委员会审核批准 (2023ETKLR11006) 及患儿监护人知情同意。

病例资料 患儿 男, 6 月龄 20 天, 因“间断抽搐 5 h 余”入院。患儿于入院前 5 h 于家中洗澡后出现抽搐发作, 表现为意识丧失, 双眼正前方凝视, 右侧眼睑频繁眨动, 口唇青紫, 持续约 1 h 缓解, 缓解后发作间歇期意识不清, 间隔半小时后再发抽搐, 发作形式基本同前, 偶伴有不自主尖叫, 抽搐时体温 38℃, 就诊当地医院予苯巴比妥、地西泮止惊, 期间血氧饱和度下降, 最低降至 78%, 予气管插管呼吸机辅助机械通气, 遂转入我院, 转诊途中仍有间断抽搐, 表现同前, 间断持续约 5 h 余至我院。患儿系 G1P1, 足月剖宫产, 出生体重 3.6 kg,

出生史无异常, 生后母乳喂养, 新生儿期因“病理性黄疸”住院治疗, 入院前 9 天因“支气管肺炎”在当地医院住院治疗。患儿生长发育较同龄儿明显落后, 目前竖头不稳, 不会翻身, 不能追声追物。4 月龄开始一直行康复训练, 发育未见进步。父母健康, 非近亲结婚, 无类似疾病家族遗传史。入院查体: 气管插管呼吸机辅助通气镇静状态, 营养不良, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心脏腹部查体无异常。四肢自主活动少, 四肢肌张力低, 肌力查体不配合。跟腱、膝腱反射可引出。脑膜刺激征阴性, 病理征阴性。入院辅助检查: 血常规、血生化、血清碱性磷酸酶、脑脊液常规、生化、培养、甲功、凝血、血尿代谢筛查等均大致正常。视频脑电图提示醒睡各期双侧顶枕颞区棘波、棘慢波、尖形慢波、不规则慢波发放。头颅核磁提示双侧侧脑室增宽, 胼胝体发育不良 (图 1)。入院后予左乙拉西坦口服抗癫痫发作等对症支持治疗, 逐渐撤离呼吸机, 住院治疗 10 天好转后出院。出院间隔 1 个月后再发抽搐, 发作形式基本同前, 频率较前增多, 发作频繁时每天数次, 容易出现癫痫持续状态, 多数持续 10 min 以上, 应用咪达唑仑口颊粘膜溶液止惊后发作可终止。后加用丙戊酸口服抗癫痫发作治疗, 抽搐频率较前下降, 多在感染等情况下诱发发作。后行基因全外显子测序分析, 结果显示 PIGO 基因复合杂合变异: c.2607_2609del (p.Leu870del) 杂合变异, 变异来自母亲, 父亲为野生型; c.3070-26A>T 杂合变异, 变异来自父亲, 母亲为野生型 (图 2)。根据 ACMG 评级、基因多态性、基因保守性、等位基因频率等评估致病性, 使用 SIFT、Polyphen HDIV、Polyphen HVAR、LRT、Mutation Taster 和 Mutation Assessor 多种软件预测, 变异均为有害, Splice AI 预测 c.3070-26A>T 变异, 预测分值 0.58, 远高于常规剪接位点变异的预测阈值, 该

DOI: 10.7507/2096-0247.202408002

基金项目: 福建省儿童医院科技创新启动基金 (儿童 YCXY202401)

通信作者: 胡春辉, Email: huchunhui1989@126.com



变异很可能会影响剪接,故综合评判考虑为可能致病性复合杂合变异,结合文献报道的该基因的两种表型,最终该患儿诊断为 *PIGO* 基因变异相关发育性癫痫性脑病不伴轻度碱性磷酸酶增高。目前长期口服左乙拉西坦、丙戊酸抗癫痫发作药物治疗,持续随访中。

文献复习 分别以“*PIGO*、*PIGO* mutation、发育性癫痫性脑病、癫痫性脑病”为检索词检索 PubMed、中国知网、万方医学网等数据库(建库至2024年6月),发现检索符合条件的中文文献0篇、英文文献11篇共20例 *PIGO* 基因变异相关发育性癫痫性脑病患者^[1-11]。所有报道的患者,年龄9月龄~22岁,均出现全面性发育迟缓或智力障碍(通常为重度),其余临床特征包括:癫痫发作(13/20)、先天性巨结肠和肛门闭锁等肠道畸形(12/20)、指畸形(包括短指畸形和指甲发育不全)(10/20)、感音神经性听力损失(6/20)、舞蹈病(4/20)、先天性泌尿生殖系统畸形(3/20)、先天性心脏病(3/20)和食管闭锁(2/20)。颅缝早闭和椎体异常各有1例。11/20个体存在面部畸形,常见的有宽睑裂、高鼻梁、腭裂等。15/20个体存在高磷酸盐血症(即血清碱性磷酸酶水平升高)。1例病程中并发脱水、低血糖伴功能性高胰岛素血症、皮质醇减退症以及横纹肌溶解症。神经影像学检查结果包括脑白质病变(5/20)、脑萎缩伴脑室肿大(5/20)、小脑萎缩(4/20)、胼胝体薄(3/20)、基底神经节或脑干弥散受限(3/20)以及视神经发育不良(1/20)。20例 *PIGO* 基因变异位点及对应临床

表型特点总结见表1。

20例患儿中13例出现癫痫发作,癫痫发作起病年龄为4日龄~1岁11月龄,癫痫发作形式包括局灶性发作、强直阵挛发作、全面性强直发作、全面性强直阵挛发作,联合应用2~4种抗癫痫发作药物,包括苯巴比妥、拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦、丙戊酸、氯巴占、司替戊醇、维生素B6、吡哆醇等,其中2例癫痫发作控制,11例未控制。其中1例使用吡哆醇治疗有效,每日口服400 mg 吡哆醇(20 mg/kg)一周后,观察到癫痫发作完全停止,发作间期脑电图改善,吡哆醇给药中断容易引起癫痫再次发作,需长期口服维持。1例添加丙戊酸治疗,发作控制。最终6例死亡(6/20, 30%),死亡年龄为9月龄~2岁8月龄,其中2例 c.1109A>G (p.N370S)、c.2497_2498del (p.A834Cfs) 复合杂合变异患儿分别死于17月龄、20月龄,1例 c.2869C>T (p.L957P)、c.3069+5G>A 复合杂合变异患儿死于22月龄,1例 c.765G>A (p.M255I) 纯合



图1 头颅核磁共振提示胼胝体发育不良

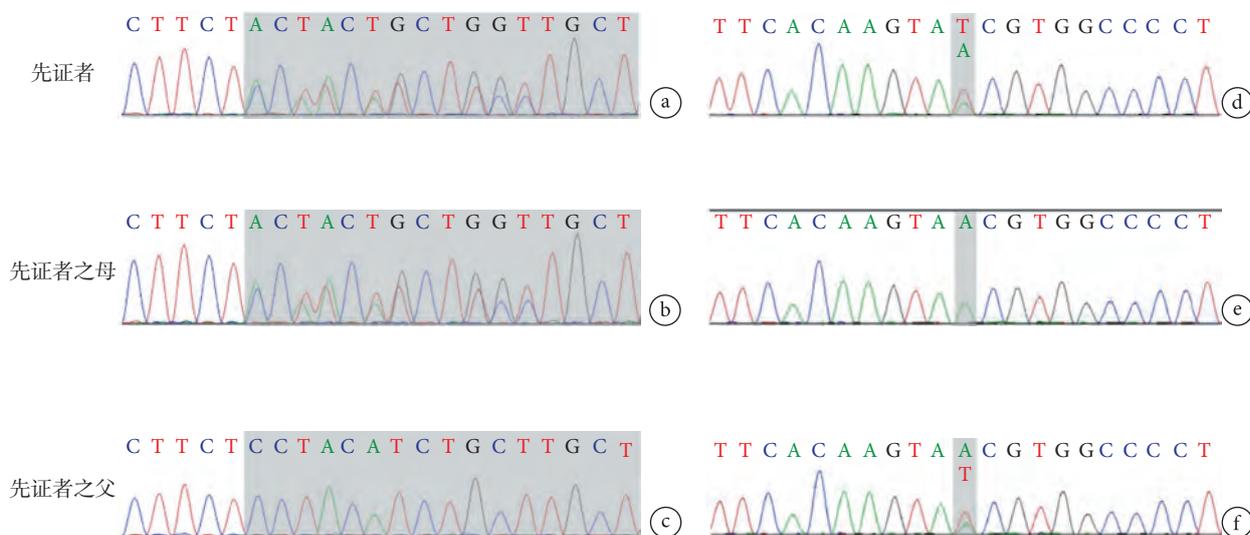


图2 *PIGO* 基因复合杂合变异

c.2607_2609del (p.Leu870del) 杂合变异,变异来自母亲,父亲为野生型(a, b, c); c.3070-26A>T 杂合变异,变异来自父亲,母亲为野生型(d, e, f)

表 1 20 例 PIGO 基因纯合或复合杂合变异位点及临床特点总结

文献	家庭	突变	年龄	临床特点	发育情况	脑电图	MRI	血清碱性磷酸酶
1	A-1例	c.1132C>T (p. Leu378Phe)	12 y	难治性癫痫、共济失调、吞咽困难、唾液过多	重度迟缓	多灶尖波	正常	升高
2	A-2例	[c.1109A>G] p.N370S p.A834Cfs	17 m死于败血症；20 m死于肺炎	面部畸形，消化道畸形，指畸形，耳聋，肌张力低	重度迟缓	1例呈抑制性爆发型异常，1例未报道	1例未发现异常，1例有小脑蚓部及脑干发育不良	升高
	B-1例	[c.1109A>G] p.N370S p.G883Vfs	9 m	面部畸形，消化道畸形，指畸形，局灶性癫痫，视听觉刺激无反应	重度迟缓	抑制爆发型异常	轻度脑室增宽，小脑萎缩，髓鞘发育延迟	升高
	C-2例	[c.1031T>A] p.M344L [c.1288C>T] p.Q430*	5 y；2 y	面部畸形，指畸形，肌张力低，1例癫痫控制	重度迟缓	睡眠期额叶区高电压，1例右额叶区有尖波	正常	略有升高
	D-1例	[c.3139A>G] p.L1047G [c.1288C>T] p.Q430*	13 y	肛门闭锁，双侧隐睾，黏膜下腭裂，面部畸形	运动正常，语言发展迟缓和轻度学习困难	未报道	脑室周围白质有高强度信号，主要分布在顶叶、枕叶	正常
3	A-2例	c.2361dup (p.T788Hfs*5)	15 y；12 y	肛门狭窄，面部畸形，指畸形	重度迟缓/中度迟缓	未报道	未报道	升高
	B-1例	c.2869C>T (p.L1957P) c.3069+5G>A	22 m死于惊厥持续状态	肛门闭锁伴会阴瘘，心血管系统畸形，面部畸形，指畸形，强直阵挛性癫痫	重度迟缓	未报道	未报道	升高
4	A-2例	c.765G>A (p.M255I) 纯合变异(近亲父母)	2.7 y死于肺炎、呼吸衰竭；5 y	面部畸形，肌张力低，难治性癫痫	重度迟缓	弥漫性慢波	胼胝体发育不良和轻度皮质萎缩	正常/轻度升高
5	A-1例	c.1352T>G (p.Met451Arg)	9 m死于感染性休克、多器官衰竭、呼吸衰竭	指畸形，消化道畸形，头面部畸形，泌尿生殖系统畸形，难治性癫痫	重度迟缓	广泛的棘波、慢波、尖波等	胼胝体细小，小脑蚓部、视神经和视交叉发育不良，脑沟及脑室增宽，硬膜下积液	升高
6	A-1例	c.355C>T, p. (R119W) c.2497_2498del, p. (A834fs)	9 y	耳聋，法洛四联症，先天性巨结肠病，肌肉张力减退，面部畸形，指畸形，难治性局灶性癫痫	重度迟缓	左半球为主的双侧慢波和多灶尖波	髓鞘发育不良，双侧基底节区到脑干的信号异常，小脑进行性萎缩，全脑白质异常	升高
7	A-1例	c.2612A>C (p.His871Pro)	22 y	面部畸形，掌跖角化病，血小板功能障碍，癫痫	重度迟缓	未报道	脑室增大，胼胝体细小，后角少量白质损伤	升高
8	A-2例	c.389C>A (p.Thr130Asn)	19 y；死于1 y，因癫痫惊厥状态入院，3d后死于多器官衰竭	难治性癫痫，肌张力低，面部及手部畸形	重度迟缓	发作期快波，弥漫性不规则尖波	弥漫性脑及小脑萎缩	轻度升高
9	A-1例	c.458T>C (p.Phe153Ser)	21 m	癫痫	中度至重度迟缓	多灶尖波、尖波和慢波，尤其是颞区	双侧白球、脑干背侧及导水管周围DWI稍高信号	升高
10	A-1例	c.410C>T (p.Ala137Val) c.839T>C (p.Met280Thr)	22 m	头面部畸形，指畸形，肠道畸形，间歇性低血糖，功能性高胰岛素血症，严重分泌性腹泻和骨质减少伴病理骨折，肌张力高	迟缓	非特异性背景异常	左侧颞叶囊肿，第四脑室增大	升高
11	A-1例	c.1306C4T (p.R436W) c.713G4A (p.G238D)	2 y	指畸形，神经节性巨结肠，感音神经性听力障碍，小头畸形	重度迟缓	未报道	未报道	间歇升高

注：A、B、C、D表示不同家庭，各家庭之间没有亲属关系。d: day, 天；m: month, 月；y: year, 岁

变异患儿死于2岁8月龄,1例 c.1352T>G (p.Met451Arg)、c.1392delinsGA (p.Ile464Mfs*42) 复合杂合变异患儿死于9月龄,1例 c.389C>A (p.Thr130Asn)、c.1288C>T (p.Gln430*) 复合杂合变异患儿死于1岁。6例中2例因惊厥持续状态死亡。

讨论 遗传性 GPI 缺乏症 (inherited glycosylphosphatidylinositol deficiencies, IGDs) 也称为 IGDs, 至少有 26 个基因参与 GPI 锚定蛋白的生物合成和运输, 目前已有 14 个基因突变被确定为常染色体隐性遗传的 IGDs 的原因: *PIGQ*、*PIGY*、*PIGC*、*PIGL*、*PIGW*、*PIGM*、*PIGV*、*PIGN*、*PIGO*、*PIGG*、*PIGT*、*PGAP1*、*PGAP2* 和 *PGAP3*。其中, *PIGV* 和 *PIGO* 突变是最常见的原因^[1, 2]。IGDs 导致 GPI 锚定蛋白 (GPI-anchored proteins, GPI-Aps) 表达降低, 影响神经元功能和胚胎发育, 参与疾病发生发展。

IGDs 的临床表现多种多样, 其特征包括智力障碍、顽固性癫痫、畸形特征和器官异常, 临床表型严重程度也多种多样。由于 IGDs 是罕见疾病, 表型与基因型的相关性尚未得到很好的定义^[2]。本组患儿 1 例, 以全面性发育迟缓、癫痫发作不伴有血清磷酸酶升高为主要表现, 与文献中报道的表型符合。临床上需要注意的是, 该基因变异相关癫痫, 容易出现癫痫持续状态, 癫痫持续状态多为早期死因, 嘱托家长长期备用应急止惊药物, 及时终止癫痫发作, 防止生命危险至关重要。

PIGO 突变患者神经功能障碍的病因仍有待研究, 目前的机制假说有两种: 一种机制假说认为是组织非特异性碱性磷酸酶 (tissue non-specific alkaline phosphatase, TNAP) 活性降低的结果。TNAP 是一种 GPI-AP, TNAP 可以将维生素 B6 吡哆醛-5'磷酸的亲水形式转化为吡哆醛, 吡哆醛是谷氨酸脱羧酶的辅因子, 而谷氨酸脱羧酶是合成 γ 氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的酶, 因此, GPI 锚定 TNAP 的减少被认为会导致 GABA 缺乏, 从而导致 GPI 锚定缺陷患者的癫痫发作^[2, 10]。吡哆醇的补充可以用来控制患有不同 GPI 锚生物合成疾病的患者的癫痫发作^[12, 13], 但也仅部分患儿有效。在这一机制中, 碱性磷酸酶对细胞膜的 GPI 锚定活性降低, 因此其向血清中的释放增加, 但不是所有的患者都有血清碱性磷酸酶水平的升高。因此有另一种机制认为, 神经功能障碍的确切原因是复杂的, 但可能不一定与碱性磷酸酶损伤有关。Zehavi 等^[4] 报道的案例中, 血清碱性磷酸酶水平接

近正常, 并发现在各种膜表达的 GPI-APs 中, 只有 CD59 的表达下降, 其他 GPI-AP 如 CD16 和 CD24 在细胞表面正常表达, 这与其他报道的表达减少相反, 作者认为可能是由于突变蛋白对胎儿大脑发育的有害影响, 其严重神经系统表型可能与碱性磷酸酶样核心区域变异的位置相关。此外, *PIGO* 缺陷的严重程度与 *PIGO* 残留活性密切相关, 可以进行功能分析来确认疾病严重程度^[2]。本研究通过文献复习, 深入该基因变异相关表型认识, 后续拟进一步进行神经元过表达功能验证, 转录组学测序分析, 深入探索其致病机制, 该后续实验研究结果, 将在另一篇文章中呈现。

该基因变异目前尚无确切有效的特定治疗方式, 主要为对症治疗。但该基因变异癫痫发作难以控制, 且容易出现癫痫持续状态, 嘱托家长长期备用应急止惊药物, 及时终止癫痫发作, 防止生命危险至关重要。本组 1 例患儿使用左乙拉西坦、丙戊酸口服, 癫痫症状较前有所改善, 其中多次出现癫痫持续状态, 予备用咪达唑仑口颊粘膜溶液应急止惊, 可有效终止癫痫发作。目前在国际上, *PIGO* 基因变异在小鼠动物模型上, 已经开始了腺相关病毒载体介导的基因递送治疗, 用腺相关病毒对小鼠进行同源非依赖性敲入和 *PIGO* cDNA 的染色体外表达, 其症状及表型明显得到改善^[14]。为进一步促进该基因治疗的临床应用, 未来仍需进一步研发优化的人类基因疗法。

综上所述, *PIGO* 基因变异相关发育性癫痫性脑病较罕见, 临床表型包括全面发育迟缓、顽固性癫痫、多发畸形、脑发育不良, 可伴血清碱性磷酸酶升高。因此, 在临床上对于婴儿早期出现生长发育迟缓、癫痫发作、肌张力低下、发育畸形、血清碱性磷酸酶水平异常等, 需警惕该病, 建议完善基因全外显子测序分析以辅助诊断。该病死亡率高, 容易出现癫痫持续状态, 癫痫持续状态多为早期死因, 嘱托家长长期备用应急止惊药物, 及时终止癫痫发作, 防止生命危险至关重要。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Aguech A, Sfaihi L, Alila-Fersi O, et al. A novel homozygous *PIGO* mutation associated with severe infantile epileptic encephalopathy, profound developmental delay and psychomotor retardation: structural and 3D modelling investigations and genotype-phenotype correlation. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(8): 2665-2678.
- 2 Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, et al. Phenotype-genotype

- correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. *Hum Mutat*, 2017, 38(7): 805-815.
- 3 Krawitz PM, Murakami Y, Hecht J, *et al.* Mutations in PIGO, a member of the GPI-anchor-synthesis pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(1): 146-151.
 - 4 Zehavi Y, von Renesse A, Daniel-Spiegel E, *et al.* A homozygous PIGO mutation associated with severe infantile epileptic encephalopathy and corpus callosum hypoplasia, but normal alkaline phosphatase levels. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(6): 2131-2137.
 - 5 Holtz AM, Harrington AW, McNamara ER, *et al.* Expanding the phenotypic spectrum of Mabry Syndrome with novel PIGO gene variants associated with hyperphosphatasia, intractable epilepsy, and complex gastrointestinal and urogenital malformations. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(4): 103802.
 - 6 Kuki I, Takahashi Y, Okazaki S, *et al.* Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology*, 2013, 81(16): 1467-1469.
 - 7 Morren MA, Jaeken J, Visser G, *et al.* PIGO deficiency: palmoplantar keratoderma and novel mutations. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 101.
 - 8 Nakamura K, Osaka H, Murakami Y, *et al.* PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. *Epilepsia*, 2014, 55(2): e13-17.
 - 9 Xue J, Li H, Zhang Y, *et al.* Clinical and genetic analysis of two Chinese infants with Mabry syndrome. *Brain Dev*, 2016, 38(9): 807-818.
 - 10 Starosta RT, Kerashvili N, Pruitt C, *et al.* PIGO-CDG: A case study with a new genotype, expansion of the phenotype, literature review, and nosological considerations. *JIMD Rep*, 2023, 64(6): 424-433.
 - 11 Pagnamenta AT, Murakami Y, Taylor JM, *et al.* Analysis of exome data for 4293 trios suggests GPI-anchor biogenesis defects are a rare cause of developmental disorders. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(6): 669-679.
 - 12 Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, *et al.* High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev*, 2021, 43(6): 680-687.
 - 13 Bayat A, Aledo-Serrano A, Gil-Nagel A, *et al.* Pyridoxine or pyridoxal-5-phosphate treatment for seizures in glycosylphosphatidylinositol deficiency: A cohort study. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(6): 789-798.
 - 14 Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, *et al.* Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3107.

收稿日期: 2024-08-05 修回日期: 2024-09-02

Dyke-Davidoff-Masson 综合征一例



廖莎莎¹, 杨辉², 符静¹

1. 贵州中医药大学(贵阳 550000)

2. 贵州中医药大学第二附属医院 神经内科(贵阳 550000)

【关键词】 Dyke-David off-Masson 综合征; 单侧大脑萎缩; 侧脑室扩张; 肢体偏瘫

达-戴-马综合征(Dyke-Davidoff-Masson syndrome, DDMS)是一种以偏瘫、面部不对称、癫痫发作、学习障碍及智力低下为临床表现的罕见神经系统疾病,少数患者可合并面部毛细血管畸形^[1]。1933年由Dyke、Davidoff和Masson首次报道并因此命名^[2]。其典型影像学表现为单侧脑萎缩、脑室扩大、部分脑实质有较大软化灶、颅骨代偿性增厚、鼻窦增大、岩脊抬高、大脑镰移位和脑沟增宽^[3,4]。本研究报道1例DDMS患者,旨在增加临床医师对本病的认识,提高诊断率,早期发现、早期诊断和合理治疗以提高疾病预后。本研究通过贵州中医药大学第二附属医院伦理委员会审核批准(LW20221109)及患者知情同意。

病例资料 患者 男,29岁,因“反复发作性意识障碍伴四肢抽搐20余年”入院。患者1岁时无明显诱因突发短暂性意识丧失伴四肢抽搐、双眼稍向上翻,持续2~3 min后自行苏醒,醒后如常,对发作情况不能回忆。后上述症状反复发作,约3~4次/月,症状基本同前,偶出现角弓反张、牙关紧闭,并逐渐出现智力发育迟缓、右侧肢体发育欠佳,行走右偏,右手挛缩畸形、肢体活动功能受限。先后多次就诊于当地医院及私人诊所,诊断为“癫痫、脑部积液”,住院行相关治疗(具体不详)癫痫发作频率较前减少,长期口服“卡马西平片、丙戊酸钠缓释片、癫痫胶囊、复方苯硝那敏片”抗癫痫治疗,因未正规服药致症状发作频率增加,遂于我院就诊。患者父母身体健康,非近亲结婚,母亲孕期正常,足月顺产,存在发育落后;否认脑外伤、高热惊厥、感染、中毒、输血史,无“手术”病

史,无癫痫及其他家族遗传病史,有1名姐姐,身体健康。

体格检查 内科查体:心肺腹无特殊;右手挛缩畸形,活动受限,右手掌指关节掌屈30°,伸直0°,近节指间关节掌屈30°,伸直0°,余四肢活动自如。神经系统查体:神志清楚,言语清晰,查体合作,粗测认知功能减退,左眼外展及右眼内收受限,漏白约8 mm,余各向运动尚可,左侧鼻唇沟稍浅,口角无歪斜,伸舌稍右偏,余颅神经无异常。双侧肢体长度未见明显差异,右侧肢体肌容积较对侧减少,四肢肌力5级,右侧肢体肌张力稍高,右侧巴彬斯基征阳性,余病理征未引出。右侧肢体针刺觉减退,共济不能配合,脑膜刺激征阴性。高级智能:患者文化程度:小学,简易精神状态量表评分17分,可疑不同程度认知功能障碍;蒙特利尔认知评估量表评分7分,存在认知功能障碍;汉密尔顿抑郁量表11分,可能有抑郁;汉密尔顿焦虑量表12分,可能有焦虑;日常生活能力量表评分27分,日常生活能力存在问题。

辅助检查 影像学检查:头部计算机断层扫描(computed tomography, CT)显示左侧大脑半球萎缩、脑沟增宽、脑中线结构居中、左侧侧脑室扩大、左侧顶骨骨质密度欠均匀、左侧脑桥缩小(图1),颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示左侧大脑半球萎缩,侧脑室扩张,脑沟增宽,中线结构居中(图2a);右侧背侧丘脑、豆状核萎缩,胼胝体膝部、压部变薄缺如(图2b),右侧大脑脚萎缩;左侧额颞叶大面积脑软化灶(图2c、2d),蝶窦窦腔扩大(图2e),左侧海马体积缩小(图2f)。脑电图检查:左侧枕区、后颞区,右侧额极、额区频繁尖慢波散在发放(图3)。

诊断: ① DDMS, 诊断依据:根据患者临床特征结合入院头颅影像学检查及脑电图表现,故诊断。治疗上予丙戊酸钠缓释片口服,0.5 g/次,每日

DOI: 10.7507/2096-0247.202408005

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合基础—ZK-[2023]一般406);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术课题(QZYY-2023-037)

通信作者:杨辉, Email: yuhui2004@163.com



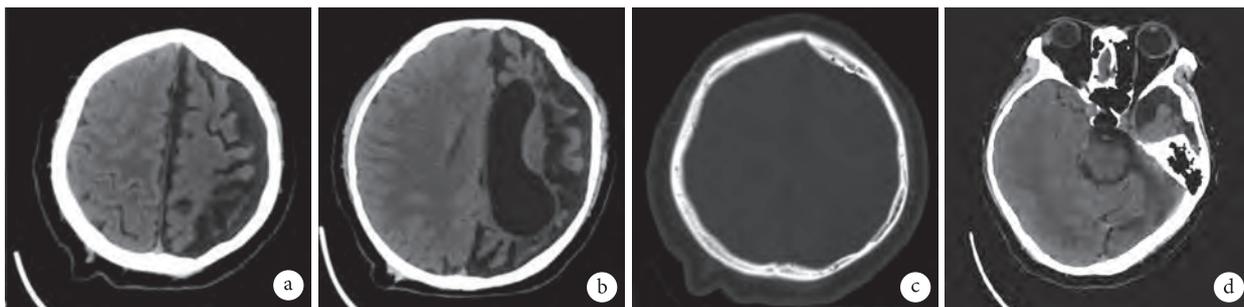


图1 DDMS 患者脑部 CT

a, b, c, d. 颅脑轴位 CT 图示：左侧大脑半球萎缩、脑沟增宽、左侧侧脑室扩大、左侧顶骨骨质密度欠均匀、左侧脑桥缩小

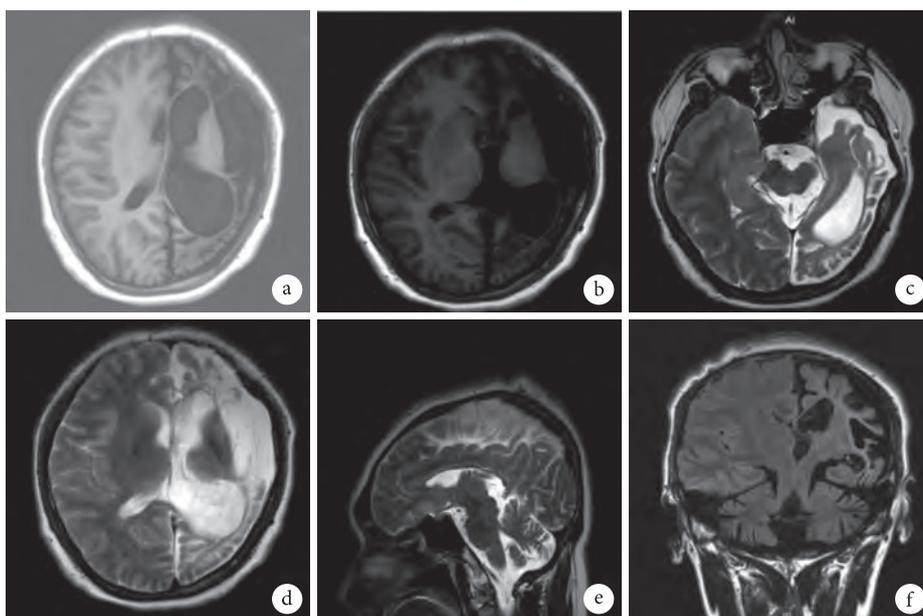


图2 DDMS 患者脑部 MRI

a, b. T1WI：左侧大脑半球萎缩，侧脑室扩张，脑沟增宽、右侧背侧丘脑、豆状核萎缩，胼胝体膝部、压部变薄缺如；c, d. T2WI：右侧大脑脚萎缩、左侧额颞叶大面积脑软化灶；e. T2WI：蝶窦窦腔扩大；f. T2-FLAIR：左侧海马体积缩小

两次；左乙拉西坦片口服，1 g/次，每日两次；卡马西平片口服，0.2 g/次，每日两次；氯硝西洋片口服，2 mg/次，每晚一次；丹红注射液 40 mL 静脉滴注，每日一次；②轻度认知障碍，诊断依据：根据《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南（五）：轻度认知障碍的诊断与治疗》中相关诊断标准，患者认知测验存在多个认知功能域损害，未达痴呆标准，日常生活能力测验提示存在轻微损害但具有独立日常生活能力，故诊断。治疗上予院内制剂参蓉胶囊口服，1.92 g/次，每日三次。治疗后患者癫痫发作次数减少，目前仍在定期随访患者。

讨论 DDMS 在人群当中的发病率不详。不同性别 DDMS 的患病率尚无定论，在 Unal 等^[5]和 Wang 等^[6]的研究显示，男性患者占纳入人群的比例分别为 73.5%、71.4%。Gökçe 等^[7]研究发现，女性患病为 58.3%，比男性更具优势。朱凌等^[8]和熊

伟等^[9]分别对 94 例、64 例 DMSS 患者进行分析，发现男女患病率分别为无明显差异及相等。此外，Unal 等^[5]指出，DDMS 患者左侧萎缩（69.2%）较右侧更常见。还有研究发现，儿童患者左侧大脑半球更易受累，成人患者两侧大脑半球受累情况并无差异，可能原因是，在 1~3 岁的患者中，右侧脑血流量增加，相较右侧而言，左侧大脑更容易发生脑血管意外^[10]。另一个原因可能是，Broca 和 Wernicke 区在左半球更发达^[11]。由于该病的罕见性，当前缺乏大样本量的分析，对于该病的流行病学特征仍有待进一步研究。

DDMS 分为先天性和后天性两类^[12]。研究发现，在先天性类型中，诊断 DDMS 中位年龄为 14.2（0~68）岁，而在后天性类型中，诊断 DDMS 中位为 22.8（1.5~75）岁^[10]。本文患者首次癫痫发作为 6 岁，早于文献报道，提示该病存在诊断延迟。先



图3 DDMS患者视频脑电图

a, b. 左侧枕区、后颞区, 右侧额极、额区尖慢波散在发放

天型主要是由于子宫内大脑中动脉血管闭塞、先天性畸形、围产期缺氧和感染所致。后天性的主要病因包括早产、感染、外伤、高热惊厥、免疫疾病、肿瘤、脑出血或缺血和特发性疾病。遗传因素也可能参与发病, 国外曾报道兄弟二人均患 DDMS 的情况^[13], 但目前尚无有关 DDMS 致病基因文献报道。

人脑体积在一岁时达到成人的 1/2, 3 岁时达到成人的 3/4。大脑皮层在妊娠第 4 个月时开始形成沟回, 到第 8 个月时, 所有重要沟回均已形成^[14]。当血管损伤发生于胚胎形成后以及大脑沟回发育完成后, 会导致胶质组织增生引起脑沟增宽。本例患者 MRI 可见萎缩侧大脑脑沟裂增宽, 故推测脑损伤在胚胎形成后或妊娠 8 个月后。大脑在发育阶段, 大脑向外生长可使颅骨发生适应性改变。当大脑实质无法正常生长时, 其他结构如颅骨、鼻窦、颅底逐渐代偿性生长, 出现同侧颅盖骨增厚、

乳突窦房及鼻窦过度发育, 岩嵴、蝶骨翼以及眶顶部抬高, 这些特征性变化构成了 DDMS 患者在影像学上的典型表现。Rondão 等^[10] 在一项大样本的临床研究中, 通过影像学 and 临床表现两个维度, 揭示了先天性与后天性 DDMS 的显著差异。在 DDMS 的影像学表现中, 常见的后天性特征包括脑沟的扩张、脑结构的异常、颅骨的增厚、鼻窦和乳突的过度充气, 以及岩脊、蝶骨大翼和眶顶的抬高, 前颅窝和中颅窝的发育不全。脑萎缩、同侧侧脑室的扩大、大脑镰的移位, 以及脑干、丘脑和内囊的发育不全, 对侧小脑的萎缩和脑血管的畸形, 在先天性病例中更为常见。在临床表现上, 先天性 DDMS 患者常表现为面部麻痹、肢体不对称、生长迟缓、智力发育迟缓和步态改变。而后天性 DDMS 患者则可能表现出对侧肢体偏瘫、面部不对称以及语言障碍等症状。本文中报道的患者虽同时具备先后

天 DDMS 影像学和临床特征,但以先天特征为主,且否认有脑外伤、高热惊厥、感染等病史,否认癫痫及相关家族史,患者及家属未能提供有效早期影像学报告以明确病因,推测先天起源可能性较大。值得一提的是,在神经系统查体中,患者存在眼肌麻痹,结合患者影像学左侧脑桥缩小表现(图 1d),患者颅内病变广泛损及左侧脑桥侧视中枢,出现左侧展神经和右侧动眼神经功能异常,此类体征在以往 DDMS 病例鲜有报道。该病病因复杂,无论何种病因,不可否定的是,患者在大脑发育的关键阶段遭受了损伤,进而影响了脑组织的结构及颅内的一系列影像学上改变。患者的年龄越小,其大脑受到的损害程度往往越严重,相应地,其临床及影像学表现也更为明显。

1993 年,Shen 等^[15]对 21 例单侧脑萎缩患者 MRI 结果进行分析后,将单侧脑萎缩分为 3 种类型: I 型弥漫性皮质和皮质下萎缩; II 型弥漫性皮质萎缩,伴有脑穿通畸形囊肿; III 型大脑中动脉区域陈旧性梗死。在本文讨论的病例中,患者患侧大脑半球弥漫性萎缩为主要表现,属于 I 型改变。

DDMS 综合征在临床症状和影像学上与以下疾病有相似之处,应注意鉴别诊断: ① 脑颜面血管瘤综合征(Sturge-Weber 综合征): 由 GNAQ 基因的体细胞镶嵌突变引起^[16]。该病的特征是面部葡萄酒色血管痣、脑部病变(脑外血管瘤)和眼部异常(脉络膜血管瘤和青光眼)^[17,18]。患者的临床症状通常表现为癫痫、偏瘫、智力低下。此外,由于涉及结膜、巩膜、脉络膜和视网膜的血管畸形,患者常伴有视力障碍^[19]。值得注意的是,临床上 DDMS 也可与 Sturge-Weber 综合征合并出现^[20-23]; ② Rasmussen's 脑炎(Rasmussen's encephalitis, RE): 以顽固性局灶性癫痫、进行性偏瘫和认知能力下降,并伴有单侧大脑半球萎缩为特征,患病人群多为儿童或年轻人。典型 MRI 表现为额叶和岛叶的优先萎缩、侧脑室扩大、尾状核萎缩,以及灰质和白质在 T2WI/FLAIR 序列上高信号影,无明显颅骨增厚、鼻旁窦增大^[24]。本例患者虽无颅骨增厚,但存在蝶窦增大,可与 RE 相鉴别; ③ 偏侧惊厥-偏瘫-癫痫(hemiconvulsion hemiplegic epilepsysyndrome, HHE)综合征: 是偏侧惊厥、偏瘫的一组临床症状学综合征。该病多发于 4 岁以下儿童,在发热期间出现长时间的单侧阵挛性抽搐发作,随后出现持续时间不等的单侧弛缓性偏瘫。影像学可见同侧大脑半球萎缩、弥漫性细胞毒性脑水肿表现^[25]。除单侧脑萎缩外,少数患者还可能存

在海马硬化^[26]; ④ Silver-Russel 综合征: 又称不对称身材-矮小-性发育异常综合征,是一种常染色体显性遗传病。临床以出生体重低、生长迟缓、骨龄延迟、斜指、身体不对称和颅面畸形为主要表现,一般不伴头围异常及智力缺陷。此外,此病面部特征较明显,患者可见三角形脸、宽前额、小尖下巴和薄宽嘴^[27,28]。

DDMS 尚未有特效治疗方法,目前以对症治疗为主。DDMS 患者通常表现为难治性癫痫发作,治疗应侧重于使用合适的抗癫痫发作药物控制癫痫发作。治疗该综合征的药物种类繁多,因此无法说明哪种抗癫痫发作药物是治疗 DDMS 癫痫发作的最佳药物。但研究发现,在两种最常用的抗癫痫发作药物中,丙戊酸钠的疗效(8/12 例发作完全缓解)略优于卡马西平(8/14 例发作完全缓解),前者既可作为单一疗法,也可与其他药物联合使用^[11]。与药物一样,物理治疗、手术治疗和语言治疗在该病的长期管理中一样起着重要作用。有偏瘫症状的患者可行物理治疗,智力迟钝患者可行认知神经康复治疗。若偏瘫在 2 岁后开始,且无长期或反复癫痫发作,预后往往较好^[29]。患有顽固性致残性癫痫发作和偏瘫的患者半球切除术是首选治疗方法,成功率约为 85%^[30]。在行大脑半球切除术前,可借助现有技术定位致痫区,以留存功能完好区。Hsin 等^[31]报道的病例显示致痫区与脑萎缩区不在同一侧,在借助脑电图来划定需要切除的致痫区后行大脑离断术。国内一项病例报道,通过脑 MRI、功能 MRI(functional MRI, fMRI)、脑电图等检查后,定位左额颞叶为致痫区,行左额颞叶离断术缓解了癫痫发作,术后随访结果令人满意,癫痫发作得到控制^[32]。这提示我们可根据实际情况慎重选择手术方式。然而,在许多情况下都无法进行大脑半球切除术,只有早期诊断、早期治疗,才能提高患者预后及生活质量。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Xiang XL, Zhu FM, Wang YJ. The CT and MR imaging diagnostic value of Dyke-Davidoff-Masson syndrome(with 3 cases report and literature review). *Clin Radiol*, 2020, 39(12): 2379-2382.
- Hamid M, Cherradi S, Satte A, et al. Dyke-Davidoff-Masson syndrome: a case report with a literature review. *Radiol Case Rep*, 2022, 17(8): 2616-2618.
- Behera MR, Patnaik S, Mohanty AK. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Neurosci Rural Pract*, 2012, 3: 411-413.
- Amann B, García de la Iglesia C, McKenna P, et al. Treatment-

- refractory schizoaffective disorder in a patient with Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *CNS Spectr*, 2009, 14(1): 36-39.
- 5 Unal O, Tombul T, Cirak B, *et al*. Left hemisphere and male sex dominance of cerebral hemiatrophy (Dyke-Davidoff-Masson Syndrome). *Clin Imaging*, 2004, 28: 163-165.
 - 6 Wang B, Jiang W, Yan W, *et al*. Clinical characteristics and neuroimaging findings of seven patients with Dyke Davidoff Masson syndrome. *BMC Neurol*, 2021, 21: 213.
 - 7 Gökçe E, Beyhan M, Sade R. Radiological imaging findings of Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117: 885-893.
 - 8 朱凌, 徐银, 韩永升. Dyke-Davidoff-Masson综合征的临床与影像学特征. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18(3): 176-178.
 - 9 熊伟, 蒋秋燕, 欧波, 等. 戴克-大卫杜夫-梅森综合征CT、MRI诊断及鉴别诊断(附3例报告并文献复习). *实用放射学杂志*, 2011, 27: 21-25.
 - 10 Rondão MBA, Hsu BRRHS, Centeno RS, *et al*. Dyke-Davidoff-Masson Syndrome: main clinical and radiological findings-systematic literature review. *Seizure*, 2023, 110: 58-68.
 - 11 Stinnett TJ, Reddy V, Zabel MK. Neuroanatomy, Broca Area. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls.
 - 12 Alpers BJ, Dear RB. Hemiatrophy of the brain. *J Nerv Ment Dis*, 1939, 89: 653-669.
 - 13 Park KI, Chung JM, Kim JY. Dyke-Davidoff-Masson syndrome: cases of two brothers and literature review. *J Epilepsy Res*, 2014, 4(1): 24-27.
 - 14 Graham A, Molnar Z. Development of the Nervous system/Standring S, Gray's Anatomy. 40th ed. London, Churchill Livingstone: Elsevier, 2008: 385.
 - 15 Shen WC, Chen CC, Lee SK, *et al*. Magnetic resonance imaging of cerebral hemiatrophy. *J Formos Med Assoc*, 1993, 92: 995-1000.
 - 16 Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, *et al*. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 1971-1979.
 - 17 Comi AM. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist*, 2011, 17: 179-184.
 - 18 Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset on seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol*, 1995, 10: 49-58.
 - 19 Abdolrahimzadeh S, Scavella V, Felli L, *et al*. Ophthalmic alterations in the Sturge-Weber Syndrome, Klippel-Trenaunay Syndrome, and the Phakomatosis Pigmentovascularis: An independent group of conditions?. *BioMed Research International*, 2015, 2015: 786519.
 - 20 Corey SA, O'Donovan CA. Sturge-Weber syndrome and accompanying Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Arch Neurol*, 2005, 62: 1928-1929.
 - 21 Bekci T, Bilgici MC, Turgut E, *et al*. A rare combination: Sturge-Weber syndrome and accompanying Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Acta Neurol Belg*, 2016, 116(1): 79-81.
 - 22 Zamora CA, Kontzialis M. Teaching neuroimages: Dyke-Davidoff-Masson in Sturge-Weber syndrome. *Neurology*, 2015, 85(16): e128.
 - 23 谢朝邦, 李雪, 贺廷坤, 等. 斯德奇-韦伯综合征合并Dyke-Davidoff-Masson综合征1例. *中国医学影像技术*, 2023, 39(09): 1439-1440.
 - 24 Tang C, Luan G, Li T. Rasmussen's encephalitis: mechanisms update and potential therapy target. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 29(11): 2040622320971413.
 - 25 Tenney JR, Schapiro MB. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*, 2012, 79(1): e1-e4.
 - 26 Albakaye M, Belaïdi H, Lahjouji F, *et al*. Clinical aspects, neuroimaging, and electroencephalography of 35 cases of hemiconvulsion-hemiplegia syndrome. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 184-190.
 - 27 Qiu BP, Shi CH. Silver-Russel Syndrome: a case report. *World J Pediatr*, 2007, 3: 68-70.
 - 28 张迪华, 陈淳媛, 杨作成. Silver-Russel综合征1例. *中国矫形外科杂志*, 2002, 17(3): 52.
 - 29 Shrestha B. Acquired cerebral hemiatrophy: Dyke-Davidoff-Masson Syndrome a case report. *Turk Neurosurg*, 2013, 23(1): 117-121.
 - 30 Behera MR, Patnaik S, Mohanty AK. Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *J Neurosci Rural Pract*, 2012, 3: 411-413.
 - 31 Hsin YL, Chuang MF, Shen TW, *et al*. Temporo-spatial analyses define epileptogenic and functional zones in a case of Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Seizure*, 2011, 20: 713-716.
 - 32 梁帅, 窦万臣. Dyke-Davidoff-Masson综合征1例. *基础医学与临床*, 2017, 37(1): 98-102.

收稿日期: 2024-08-11 修回日期: 2024-09-13

• 案例分析 •

Sturge-Weber 综合征致超长时间 Todd 瘫痪一例并文献复习



周霞¹, 易祖芳¹, 冯丽玲¹, 王敏莉², 姜炳坚¹, 陈俊伊¹, 范秉林¹

1. 广西医学科学院-广西壮族自治区人民医院 神经内科(南宁 530021)

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

【关键词】 Sturge-Weber 综合征; 癫痫; 癫痫发作后状态; Todd 瘫痪

Todd 瘫痪是癫痫急性发作后出现的单肢或偏侧肢体的迟缓性瘫痪,通常持续半小时至数小时,症状可完全恢复正常。Todd 瘫痪常发生在癫痫的全面性发作或部分性发作后,在癫痫患者中发生率为 0.66%~38%^[1],容易误诊为脑卒中或者短暂性脑缺血发作。此外,肢体无力也是脑梗死、脑出血、低血糖、偏瘫型偏头痛、脊髓脱髓鞘疾病、周期性瘫痪和脑肿瘤等脑血管病和卒中模拟病的常见症状。因此,如何快速正确地识别 Todd 瘫痪,做出合理的早期处理,显得尤为重要。现报道以反复癫痫发作后出现进行性发作时间延长的 Todd 瘫痪,并且以瘫痪持续时间变异为特点的患者一例,以期提升临床医生对 Todd 瘫痪的认识。该研究获得广西壮族自治区人民医院医学伦理委员会审核批准(KY-KJT-2023-316)及患者知情同意。

病例资料 患者 男,28 岁,因“急起右侧肢体无力 3 天”于 2022 年 3 月 8 日至广西壮族自治区人民医院神经内科诊治。患者入院 3 天前出现四肢强直抽搐伴意识障碍发作,持续 2~3 min 左右停止,但患者意识恢复后发现右侧肢体无力,上肢抬起困难,下肢不能移动,伴有头痛、头晕,无发热、言语含糊、饮水呛咳、肢体麻木、大小便障碍等不适。病后至外院急诊就诊,查头颅计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示左侧顶叶改变,血管来源病变?左侧侧脑室后角稍高密度灶,脉络丛钙化?述未予特殊处理,自行回家后肢体无力未见进一步加重及好转。既往史及个人史:患者足月,顺产;2 岁时诊断癫痫,主要表现为反复发作性四肢强直抽搐伴意识障碍,曾服用拉莫三嗪、卡马西平、托吡酯、丙戊酸钠等药物,目前规律服

用丙戊酸钠片(0.4 g/次,每日两次)和奥卡西平片(0.6 g/次,每日两次),发作频率约 4 次/年。既往曾有癫痫发作后肢体无力表现,一般持续 10 min~2 h 左右恢复,发作频率不定。

体格检查:生命征正常,未见异常皮肤和眼部病变及色素沉着,心肺腹无特殊。神志清楚,言语流利,智能略差,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,右侧肢体上肢远端肌力 3- 级,近端 4 级,下肢远端 1 级,近端 3 级,肢体肌张力下降,腱反射(+++),左侧肢体肌力 5 级,肌张力正常,腱反射(++),左侧肢体共济运动正常,深浅感觉正常,双侧病理征(-),脑膜刺激征(-)。

辅助检查:心电图、血常规、生化、心肌酶、凝血功能、血糖、血脂、甲状腺功能等未见明显异常。头颅 CT 提示左顶叶多发脑回样钙化影及左侧侧脑室后角旁低密度灶(图 1)。头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查提示左顶叶皮层低信号,考虑钙化为主,并左邻近侧枝静脉扩张、迂曲,左顶叶局限性脑萎缩(图 2),Sturge-Weber 综合征。动态脑电图未见明显癫痫波发放(图 3a)。

治疗经过:患者住院期间继续予丙戊酸钠片及奥卡西平片原方案抗癫痫、维持电解质稳定等治疗。2022 年 3 月 12 日患者右侧肢体肌力完全恢复正常,肢体无力持续 6 天。

2022 年 7 月 18 日患者因“急起右侧肢体无力 5 天”再次入院。患者入院 5 天前出现四肢强直抽搐伴意识障碍发作,持续约 3 min,后出现右侧肢体无力,右上肢可抬起、握持不能,右下肢拖步行走,伴有阵发性头痛等不适。查体:右侧肢体肌力 3- 级。复查头颅 MRI 较前未见明显变化。动态脑电图示:左侧各导联可见尖慢、棘慢复合波发放,左侧中央及顶部导联为著(图 3b)。7 月 25 日

患者肢体肌力完全恢复正常，此次肢体无力持续12天。

讨论 癫痫发作后状态是指痫样发作停止后至恢复发作前水平前在高级认知功能、感觉、运动、自主神经和精神行为等方面的异常状态，缺乏特异性，其严重程度和持续时间不一，严重影响患者的生活质量^[2]。其中学者 Robert Bentley Todd 命名的 Todd 瘫痪是常见异常状态之一，以癫痫发作后短暂的局部或者单侧肢体无力并可完全恢复正常为主要临床表现^[3]。目前 Todd 瘫痪的病因不明，其潜在发病机制可能是癫痫发作后抑制性中间神经元过度兴奋和运动皮质超极化期延长，以及低灌注引起的缺血缺氧等损害，共同导致皮质功能受到抑制，出现肢体瘫痪现象。

本例患者既往 20 余年全面强直阵挛性发作癫痫病史中，Todd 瘫痪出现频率不定，每年可出现 3~5 次左右，一般持续 10 min~2 h 左右可自行缓解。其头颅影像学检查提示左顶叶皮层钙化，并左邻近侧枝静脉扩张、迂曲，左顶叶局限性脑萎缩，考虑脑颜面血管瘤。脑颜面血管瘤病 (Sturge-Weber 综合征) 其颅内的病理基础是大脑皮层软脑膜血管的畸形病变，表现为受累皮质脑回样、曲线样钙化，以枕叶和顶叶常见，根据其在颜面部及颅内血管瘤分布特点分为 3 型：I 型：颜面部、脑膜及脉络膜均有血管瘤；II 型：仅有面部血管瘤，无明显颅内病变；III 型：仅有脑膜血管瘤。本例患者无明显的颜面部血管瘤的体征，结合影像学考虑脑颜面血管瘤病 III 型。患者异常脑结构位于左侧大脑半球，与第二次住院脑电图异常癫痫波的起源一致，结合癫痫发作后右侧肢体的 Todd 瘫痪，存在体征和病灶的密切对应关系，即瘫痪侧肢体出现在致痫灶的对侧。Todd 瘫痪常出现于癫痫的全面强直阵挛性发作后，且惊厥性癫痫持续状态、反复的癫痫发作也是常见的高危因素；颅脑结构异常或破坏可引起 Todd 发病率增加，格拉斯评分高和高龄也发挥着重要的促进作用^[4]。值得注意的是，患者自 2022 年开始 Todd 发病持续时间较既往明显延长，第一次为 6 天，第二次甚至延长至 12 天。患者肢体瘫痪恢复后脑电图检查提示第一次脑电图未见明显的痫样放电，第二次脑电图仍可见明显的痫样放电。结合上述 Todd 瘫痪的影响因素，本例患者 Todd 病程时间的延长，可能是持续的癫痫放电，加重了神经元细胞缺血、缺氧性损害、凋亡和功能抑制，从而延长了肢体无力持续的时间。而患者在两次发作的前后均规律服药、未见明显感染和

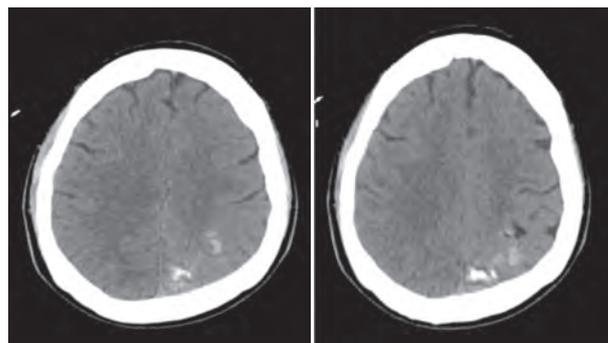


图 1 患者头颅 CT

头颅 CT 提示左侧顶叶改变，血管来源病变？左侧侧脑室后角稍高密度灶，脉络丛钙化？

应激等加重病情因素，其潜在加重的诱因仍不明确。

Todd 瘫痪为癫痫发作后状态的重要症状之一，同时也可伴随着高级认知功能、感觉、运动、自主神经和精神行为等方面的异常，需要与脑血管病、电解质和糖代谢紊乱等疾病进行鉴别，尤其是溶栓时间窗期内超急性期脑梗死。除了病史、体征等重要依据，头颅 MRI、灌注成像、血管检查和脑电图是 Todd 瘫痪重要的辅助鉴别诊断手段。Todd 瘫痪整个发作过程的重要机理涉及脑血流灌注的动态学变化，从癫痫发作初期的高灌注，过渡至 Todd 瘫痪期的低灌注，再到肌力恢复正常时的灌注正常，其中脑血流灌注不足是 Todd 瘫痪的重要机制。有关基于单光子发射计算机断层成像技术研究显示，癫痫发作停止后 60~120 s^[5]，即可由高灌注向低灌注转变；另外的灌注扫描成像研究也提示在癫痫发作后的 60~90 min 内出现了血管的收缩和灌注不足^[6,7]。Todd 瘫痪在皮质-皮质下的低灌注与缺血性卒中相似，但当出现非血管病变、非血管分布的灌注改变常倾向提示癫痫发作而不是缺血性脑血管疾病^[8]。MRI 影像学检查中弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 序列在脑缺血的 30 min 内即可出现异常的病理性高信号，然而在 Todd 瘫痪发作期及后期基本上不显示明显的异常信号，部分患者可出现小范围的高信号，考虑长时间的低灌注引起局部组织细胞损伤^[9]。脑电图也是辅助手段之一，Todd 瘫痪期受影响肢体对侧半球可出现弥散的慢波，随着大脑功能的恢复，背景活动随着振幅的降低而恢复。因此，根据患者的病史、临床症状、体征、头颅影像学 (CT、MRI 等) 以及临床经验对 Todd 瘫痪进行早期的快速和准确的诊断和鉴别诊断，给予积极、快速、合理的治疗。

综上，Todd 瘫痪在临床中是完全可逆的病理

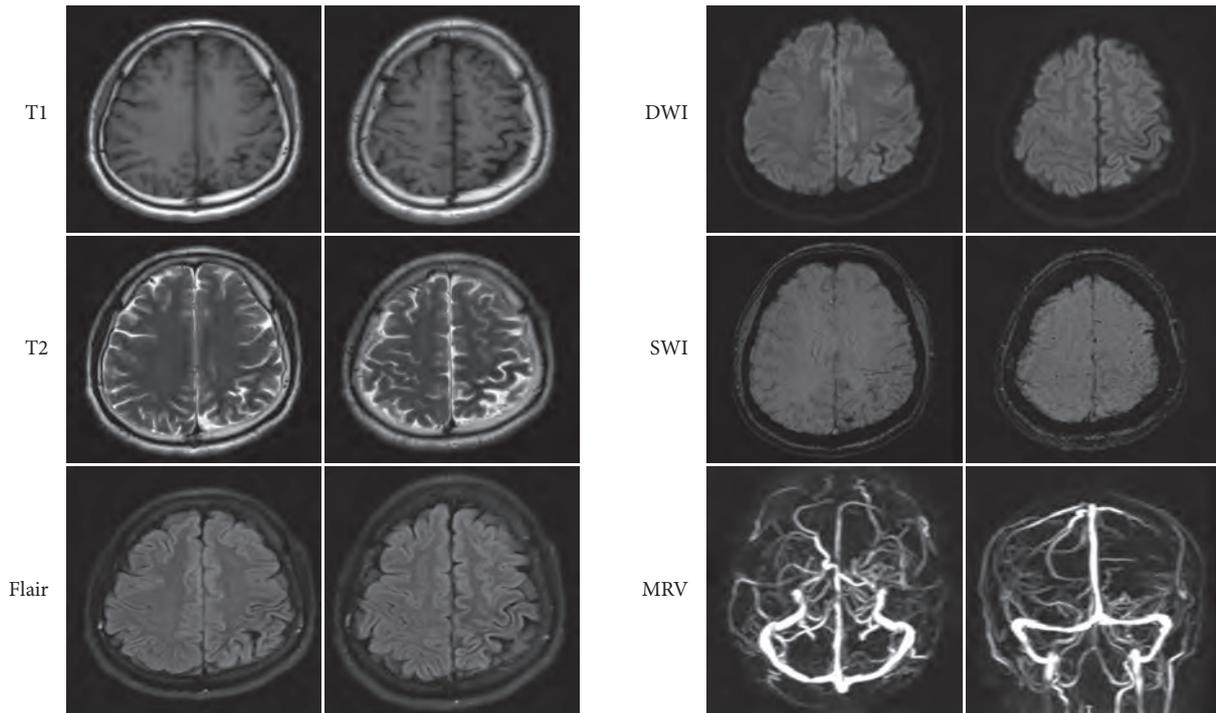


图2 患者头部磁共振成像检查

头颅 MRI 检查提示左顶叶皮层低信号, 考虑钙化为主, 并左邻近侧枝静脉扩张、迂曲, 左顶叶局限性脑萎缩。Flair: fluid attenuated inversion recovery, 液相衰减反转恢复; DWI: diffusion weighted imaging, 弥散加权成像; SWI: susceptibility weighted imaging, 磁敏感加强成像; MRV: magnetic resonance venography, 磁共振静脉造影

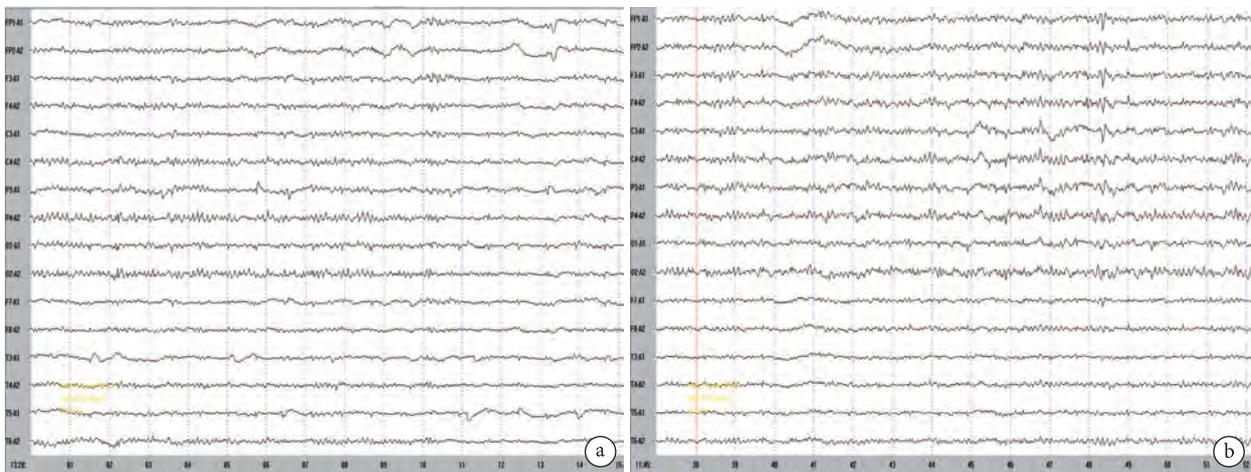


图3 患者脑电图

a. 患者第一次住院期间脑电图未见异常痫样放电; b. 患者第二次住院期间脑电图提示左侧各导联可见尖慢、棘慢复合波发放, 左侧中央、顶部导联为著

过程, 但是寻找内在的致病因素尤为重要。其次, 准确的做出鉴别诊断, 可及早有效的给予对症支持治疗, 避免过度甚至不合理治疗, 如使用溶栓药物。因此, 加强对 Todd 瘫痪临床症状的认识、理解内在的机理、掌握影像学及脑电图特点, 有助于早期快速明确诊断, 避免延误病情。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Sato K, Arai N, Hida A, *et al.* Old stroke as an independent risk etiology for Todd's Paralysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2017, 26(8): 1787-1792.
- 2 Dague KO, Dafotakis M, Schulz JB, *et al.* Gaze palsy as a manifestation of Todd's phenomenon: case report and review of the literature. *Brain Sciences*, 2020, 10(5): 298.
- 3 Binder DK. A history of Todd and his paralysis. *Neurosurgery*, 2004, 54(2): 480-487.
- 4 Xu SY, Li ZX, Wu XW, *et al.* Frequency and pathophysiology of post-seizure Todd's paralysis. *Medical Science Monitor*, 2020, 26:

- e920751.
- 5 Van PW. Ictal SPECT. *Epilepsia*, 2004, 45(Suppl 4): 35-40.
 - 6 Gaxiola-Valdez I, Singh S, Perera T, *et al.* Seizure onset zone localization using postictal hypoperfusion detected by arterial spin labelling MRI. *Brain*, 2017, 140(11): 2895-2911.
 - 7 Farrell JS, Gaxiola-Valdez I, Wolff MD, *et al.* Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. *Elife*, 2016, 5: e19352.
 - 8 Van Cauwenberge MGA, Dekeyzer S, Nikoubashman O, *et al.* Can perfusion CT unmask postictal stroke mimics? A case-control study of 133 patients. *Neurology*, 2018, 91(20): e1918-e1927.
 - 9 Rupprecht S, Schwab M, Fitzek C, *et al.* Hemispheric hypoperfusion in postictal paresis mimics early brain ischemia. *Epilepsy Research*, 2010, 89(2-3): 355-359.

收稿日期: 2024-07-14 修回日期: 2024-08-15

• 案例分析 •

RHOBTB2 基因变异所致发育性癫痫性脑病-64 型一例并文献复习



葛玲¹, 高群婷¹, 杨灿², 李学斌³, 刘瑞寒², 李秋波², 孔庆霞⁴

1. 山东省济宁市济宁医学院临床医学院 (济宁 272000)
2. 山东省济宁市济宁医学院附属医院 儿科神经消化病区 (济宁 272000)
3. 山东省滨州市滨州人民医院 儿科 (济宁 272000)
4. 山东省济宁市济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)

【关键词】 *RHOBTB2*; 基因突变; *RHOBTB2* 结构域; 发育性癫痫性脑病-64 型

RHOBTB2 基因与发育性癫痫性脑病-64 型 (developmental and epileptic encephalopathy-64, DEE-64) 相关, DEE-64 以癫痫发作、严重智力障碍、运动功能受损、出生后小头畸形为主要表现。发育性和癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一组临床和遗传异质的年龄依赖性神经系统疾病^[1], 其特征是在婴儿期或儿童早期出现难治性癫痫发作, 伴有精神运动发育迟缓或倒退。截至 2023 年 3 月, 在线人类孟德尔遗传 (online mendelian inheritance in man, OMIM) 数据库收录 DEE 致病基因已达 110 个, 其中常染色体基因占比超过 90%^[2]。2016 年首次报道 *RHOBTB2* 基因变异引起的一例以重度神经发育障碍为特征的 DEE, 2018 年在 *RHOBTB2* 的 broad-complex, tramtrack, and bric-à-brac (BTB) 结构域区域中聚集的新生杂合错义突变所致 DEE^[3]。本文报道一例 *RHOBTB2* 变异所致 DEE 病例, 该患儿婴儿期有多次抽搐病史, 表现为全面性或局灶性癫痫发作及婴儿期喂养困难, 服用抗癫痫发作药物治疗效果良好, 发作间期脑电图 (electroencephalogram, EEG) 显示多灶性放电, 头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 提示双侧额颞部脑外间隙增宽。该研究获得济宁医学院附属医院医学伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

病例资料 患儿 女, 3 月龄余。于 2023 年 7 月 5 日因“间断抽搐 8 天”入院。患儿入院前 8 天出现抽搐, 表现为意识丧失、呼之不应、双目凝

视、面色发绀、四肢抽搐、口吐泡沫, 历时 1 ~ 6 min, 1 次/d ~ 1 次/h 不等, 抽搐间期精神可, 抽搐缓解后完善脑电图未恢复至基线状态, 无其他伴随症状, 病后予以适当补液治疗。入院前再次出现频繁抽搐, 每次持续约 1 h 缓解, 缓解后精神略差, 进食不佳。初步诊断为“癫痫”。查体未见明显发育异常, 完善格塞尔发展量表 (GESELL) 结果提示发育商 87 (发育正常儿童发育商 > 70), 未见明显发育迟缓。初予以左乙拉西坦口服液及苯巴比妥片治疗 3 周仍有抽搐, 加用托吡酯后癫痫控制良好, 后于 2023 年 10 月减停左乙拉西坦口服液, 未在有明显发作。5 月龄余 (2023 年 9 月 17 日) 随访完善 GESELL 表结果提示发育商 43.6 (< 70, 达发育迟缓诊断标准), 存在发育迟缓, 各部分能区均不同程度落后, 竖头欠佳, 仅可咿呀发声, 无明显小头畸形表现, 不会叫爸爸妈妈, 复查脑电图大致正常。1 岁 3 月龄 (2024 年 6 月 29 日) 末次随访, 头围 42.0 cm, 体重 8.0 kg, 存在小头畸形、全面发育落后表现, 复查脑电图大致正常。出生后因“黄疸”住院治疗, 期间输注血液制品 (具体不详)。家族史未见异常。其他无特殊。

辅助检查 血生化: 电解质、肝功能、肾功能、血氨、乳酸正常; 血液及尿液代谢病筛查未见异常; 酮体 9.5 ng/dL。2023 年 7 月 6 日头颅 MRI 平扫+弥散加权成像+癫痫特殊序列示: 双侧海马对称, 未见明显异常信号影。双侧大脑半球结构对称, 脑灰白质对比正常, 脑实质内未见异常信号灶, 幕下小脑半球及脑干信号未见明显异常。双侧额颞部脑外间隙增宽, 余各脑室、脑池、脑裂及脑沟未见异常, 中线结构居中。结论: ① 脑内结构未见明确异常信号; ② 双侧额颞部脑外间隙增宽

DOI: 10.7507/2096-0247.202409003

基金项目: 济宁市重点研发计划 (2023YXNS227、2023YXNS028、2023YXNS111、2023KJ261)

通信作者: 李秋波, Email: lqb0072@126.com



(图 1)。2023 年 6 月 29 日脑电图示：婴儿正常范围睡眠脑电图、脑地形图。2023 年 7 月 6 日床旁视频脑电图示：异常婴儿视频脑电图睡眠期双侧额区、中央区不典型尖波散发记录到 6 次起源于双侧前头部局灶性发作并泛化(图 2)。后多次复查均提示异常婴儿床旁视频脑电图，多灶性放电(较前好转)。2023 年 9 月 3 日 6 h 视频脑电图示：大致正常婴儿视频脑电图。全外显子基因测序示：患儿 *RHOBTB2* 基因：c.1531C>T 即该基因 1531 号位点核苷酸碱基由胞嘧啶 C 变成胸腺嘧啶 T 导致 p.Arg511Trp 蛋白质发生变化所致新发错义变异，根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南^[4]该变异为致病性变(PS2、PS4、PM1、PM2、PP3_Supporting)，经家系验证该突为新生变异且无家族史(图 3)。

讨论 本例患儿以早发性癫痫发作、癫痫持续状态、发育迟缓为主要表现，辅助检查提示无明显感染指征，生化、尿液代谢指标不支持代谢性疾病，颅脑 MRI 不支持结构性病变所致，结合基因检测结果符合 *RHOBTB2* 基因相关性 DEE。该基因是含 Rho 相关 BTB 结构域的蛋白构成非典型 RhoGTP 酶的一个亚家族，在哺乳动物中以 *RHOBTB1*、*RHOBTB2* 和 *RHOBTB3* 为代表^[5]。其中 *RHOBTB2* 在神经系统中表达最丰富。*RHOBTB2* 基因隶属于致病基因中的酶/酶调节剂中的信号转导酶类别，位于人类染色体 8p21.3，该基因编码的蛋白质是一种小的非典型 Rho GTP 酶，含有一个 GTPase 结构域和 2 个 BTB 结构域。它通过 BTB 结构域与 Cullin-3 依赖性泛素连接酶复合物相互作用，介导其自身的泛素化，并招募其他底物到复合物中，是细胞信号传递相关基因，参与各种细胞活动，如转录调节和蛋白质降解等。研究表明，在 *RHOBTB2* 的 BTB 结构域编码区聚集的新发错义变异的个体表现为相当均匀、严重的 DEE，包括早发性癫痫、智力障碍、小头畸形、阵发性运动障碍和 MRI 异常，与本例患儿所出现的早发性癫痫、智力障碍、小头畸形、阵发性运动障碍高度一致^[6,7]。同时 Straub 等^[8]研究发现，Cullin-3 结合位点位于第二个 BTB 结构域但与该 p.Arg511Trp 变体的位点相距甚远，该基因位点突变不会破坏 *RHOBTB2* 的 Cullin-3 结合位点，且在既往报道的 28 例表型包括癫痫、中度至重度智力障碍的 *RHOBTB2* 新发错义变异患者中，所有突变位点都聚集在或接近第一或第二 BTB 结构域，这更表明可能不是由于泛

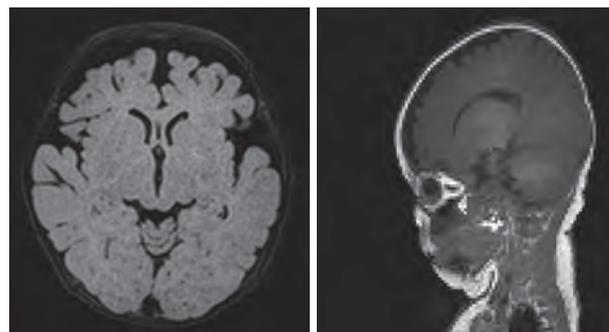


图 1 患儿头颅磁共振成像平扫+弥散加权成像+癫痫特殊序列

素连接酶支架蛋白 cullin-3 的直接相互作用介导的，而是由 BTB 结构域稳定性受损或二聚体形成介导的^[7,9]。此外，敲低 *RHOBTB2* 基因表达量会导致树突发育大小、长度显著减少，导致突触兴奋与抑制失衡，*RHOBTB2* 的过表达也会导致癫痫发作的易感性增加、运动障碍及增加促凋亡蛋白的水平，因此，DEE 的病理机制也可能是由于突变体 *RHOBTB2* 水平增高增加了细胞凋亡所导致^[6]。据统计，目前 DEE 的治疗主要以对症治疗为主，多数患者口服 2 种或 2 种以上药物治疗癫痫和运动障碍，其中卡马西平、左乙拉西坦等对运动障碍可能更有效^[10]，托吡酯和氟桂利嗪联合用药可能会降低运动障碍的发生频率^[11]。本例患儿的治疗主要是口服苯巴比妥及托吡酯控制癫痫发作，目前病情控制良好，与既往文献报道一致。

文献复习显示，截止 2023 年 12 月，以“(RHOBTB2) AND (Developmental epileptic encephalopathy)”为检索词条检索 Pubmed 数据库，共有 6 篇相关的英文文献^[7,8,11-14]，以“*RHOBTB2* 与癫痫”为检索词检索中国知网数据库，共有 9 篇相关的中文文献及 1 篇外文文献。据不完全统计(不排除重复病例可能)，结合本例患儿，国内外共报道 38 例 *RHOBTB2* 基因变异患儿，根据目前现有资料，各病例临床首发症状为癫痫发作表现的有 29 例(29/38, 76.3%)，癫痫发作类型各不相同，包括局灶性、复杂性和全身强直阵挛性癫痫发作。部分患者出现迟发性热性惊厥、运动障碍(如共济失调、肌张力障碍、阵发性舞蹈病样运动和交替性儿童偏瘫)。目前已发现 *RHOBTB2* 基因变异位点 13 个，其中 12 个为错义变异、1 个为无义变异。其中 10 个变异位点位于 BTB 结构域内(p.184.p.522)^[12]，分别为 c.1448G>A (p.Arg483His)、c.1532G>A (p.Arg511Gln)、c.1531C>T (p.Arg511Trp)、c.1519C>T (p.Arg507Cys)、c.1528A>G (p.Asn510Asp)、



图 2 患儿脑电图

a. 发作初期; b. 发作期; c. 发作终止

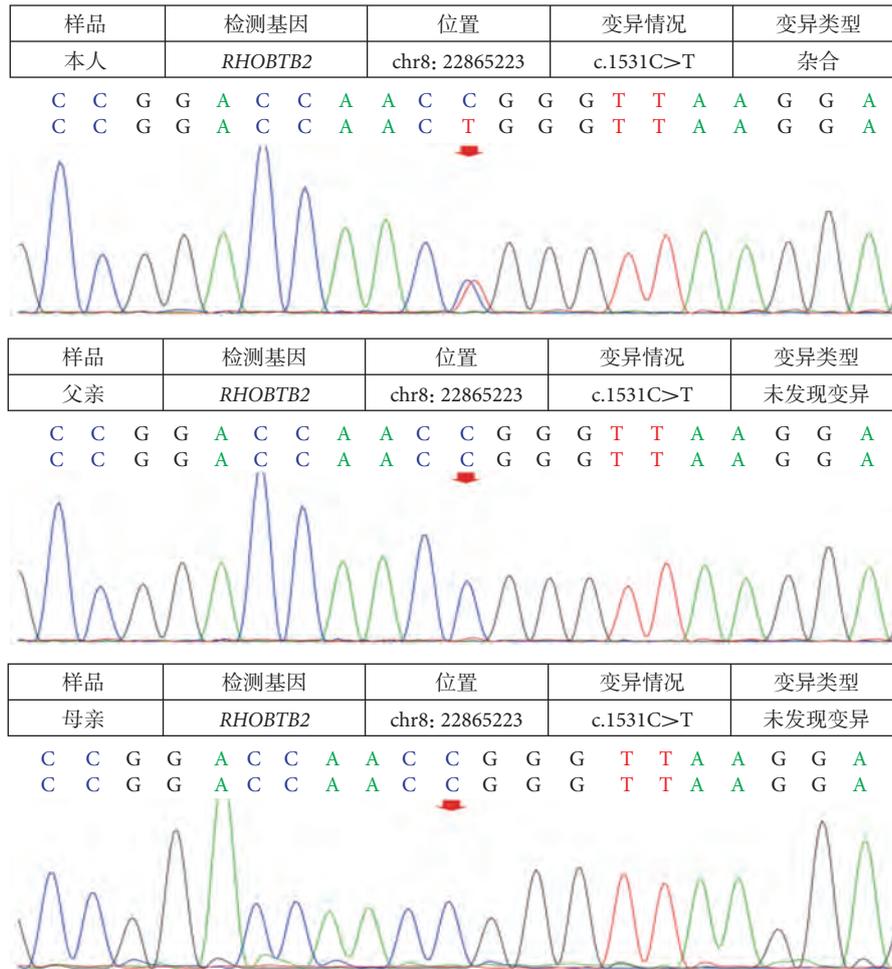


图3 全外显子基因测序

表1 既往报道的 RHOBTB2 基因 c.1531C>T (p.Arg511Trp) 位点突变患者的临床特征

序号	性别	发病年龄	癫痫类型	发育迟缓/智力障碍	运动障碍	MRI表现	治疗	效果
1	男	4月龄	SE	有	有	-	LEV	有效
2	男	3岁	SE	有	有	左偏瘫和局灶性癫痫发作后的右半球肿胀	LEV	有效
3	男	5月龄	SE	有, 伴小头畸形	有	与白质体积丢失相关的轻度脑室扩大	CBZ	有效
4、5	男	5~6月龄	SE	有	有	-	-	-
6	男	5月龄	SE	有, 伴小头畸形	有	-	PHT、CBZ	有效
7	女	3月龄	SE	有	-	双侧额颞部脑外间隙增宽	LEV、PHT、TPM	有效

注: DD, 发育迟缓; ID, 智力障碍; SE, 癫痫持续状态; LEV, 左乙拉西坦; CBZ, 卡马西平; PHT, 苯妥英钠; TPM, 托吡酯

c.1421C>G (p.Ala474Gly)、c.1531C>G (p.Arg511Gly)、c.280C>T (p.Arg94Cys)、c.717G>C (p.Trp239Cys) 和 c.722C>A (p.Ser241Tyr), 3 个变异位点位于非 BTB 结构域, 分别为 c.460C>T (p.Arg154*), c.103G>A (p.Glu35Lys) 和 c.1975A>G (p.Thr659Ala)。本文所报道患儿基因突变位点为 c.1531C>T (p.Arg511Trp), 目前国内外报道与本患儿相同位点的病例共计 7 例 (包括本例), 其临床特征如表 1 所示^[7, 8, 11, 13]。结合现有文献资料可推测 RHOBTB2

c.1531C>T (p.Arg511Trp) 位点变异患者的癫痫发作通常发生在婴儿早期, 癫痫发作类型以癫痫持续状态多见^[15]。

综上所述, 目前研究表明 RHOBTB2 变异会导致 DEE 的发生。该病多在多在婴儿早期发病, 主要表现为癫痫发作及发育迟缓, 少数患儿也会表现为急性脑病。目前该病相关致病机制尚未明确, 且由于病例数少, 尚无法得出最有效的治疗方法^[15]。若急性脑病或癫痫发作患儿同时出现发育迟缓应

考虑为 DEE, 尽早完善基因检测以明确诊断。早期识别、早期干预可以改善发育迟缓情况, 甚至延缓其进程, 以达到改善患儿生活质量的目的。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Hebbbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res*, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-185.
- 2 金良, 陈语婕, 陈勇军. 发育性和癫痫性脑病遗传学病因及诊疗的研究进展. *遗传*, 2023, 45(7): 553-567.
- 3 Langhammer F, Maroofian R, Badar R, *et al.* Genotype-phenotype correlations in RHOBTB2-associated neurodevelopmental disorders. *Genet Med*, 2023, 25(8): 100885.
- 4 Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- 5 Ramos S, Khademi F, Somesh BP, *et al.* Genomic organization and expression profile of the small GTPases of the RhoBTB family in human and mouse. *Gene*, 2002, 298(2): 147-157.
- 6 Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, *et al.* De novo variants in RHOBTB2, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. *Hum Mutat*, 2018, 39(8): 1070-1075.
- 7 Straub J, Konrad E, Gruner J, *et al.* Missense variants in RHOBTB2 cause a developmental and epileptic encephalopathy in humans, and altered levels cause neurological defects in drosophila. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(1): 44-57.
- 8 Defo A, Verloes A, Elenga N. Developmental and epileptic encephalopathy related to a heterozygous variant of the RHOBTB2 gene: a case report from French Guiana. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10(6): e1929.
- 9 Fonseca J, Melo C, Ferreira C, *et al.* RHOBTB2 p. Arg511Trp mutation in early infantile epileptic encephalopathy-64: review and case report. *J Pediatr Genet*, 2023, 12(2): 155-158.
- 10 Maddirevula S, Shamseldin H E, Sirr A, *et al.* Exploiting the autozygome to support previously published mendelian gene-disease associations: an update. *Front Genet*, 2020, 11: 580484.
- 11 Zagaglia S, Steel D, Krithika S, *et al.* RHOBTB2 mutations expand the phenotypic spectrum of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology*, 2021, 96(11): e1539-e1550.
- 12 Rochtus A, Olson HE, Smith L, *et al.* Genetic diagnoses in epilepsy: the impact of dynamic exome analysis in a pediatric cohort. *Epilepsia*, 2020, 61(2): 249-258.
- 13 Spagnoli C, Soliani L, Caraffi SG, *et al.* Paroxysmal movement disorder with response to carbamazepine in a patient with RHOBTB2 developmental and epileptic encephalopathy. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 76: 54-55.
- 14 刘明, 丁昌红, 陈春红, 等. 以癫痫脑病为主要表现的 RHOBTB2 基因相关疾病 1 例. *中华儿科杂志*, 2022, 60(3): 242-243.
- 15 Raga S, Specchio N, Rheims S, *et al.* Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord*, 2021, 23(1): 40-52.

收稿日期: 2024-09-03 修回日期: 2024-10-11

1型神经纤维瘤病伴海马硬化及局灶性皮质发育不良癫痫手术治疗一例



谭新璐¹, 乔启程¹, 李秋波²

1. 济宁医学院临床医学院(济宁 272013)

2. 济宁医学院附属医院 儿科(济宁 272029)

【关键词】 1型神经纤维瘤病; 新生突变; 颞叶癫痫; 海马硬化; 皮层发育不良; 癫痫手术

1型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1)是一种由NF1基因突变引起的多系统受累的常染色体显性遗传神经皮肤性疾病^[1],也是人类最常见的单基因遗传病,其患病率估测为1/4 000~1/2 000不等^[2],多在幼儿至青春期发病。NF1的致病基因位于常染色体17q11.2,自发突变率高^[3]。NF1基因突变是导致神经纤维瘤蛋白(neurofibromin, Nf1)功能丧失的主要原因^[4],继而导致神经系统相关的临床表型出现。患者多幼年起病,临床表现多样,以咖啡牛奶斑(café au lait macules, CALMs)和多发性神经纤维瘤为特征^[5]。越来越多的NF1基因突变形式和突变位点被发现会影响mRNA的剪接,其中有相当一部分可以导致癫痫发生,主要表现为难治性癫痫,发病率约4%~13%^[6]。NF1相关癫痫的发生与海马硬化、皮层发育不良相关,但相关发病机制尚不明确,且相关手术治疗较为少见。本文报道1例行颞叶癫痫手术治疗的新生变异NF1患儿,并描述了其临床表现和组织病理学结果。该研究获得济宁医学院附属医院医学伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

病例资料 患儿男,11岁。因“反复癫痫发作2年”入院。出生时全身伴有大小不等的牛奶咖啡斑,双侧腋窝、腹股沟区有散在红色粟粒样皮疹(图1)。患儿系足月剖宫产出生,为G3P2,出生体重3.60 kg。出生后母乳喂养,自然吮吸,2月龄会抬头,7~8月龄会坐,1.5岁会走,体格发育正常,智力及语言发育迟缓。父母健康,非近亲结婚,有一姐姐,生后3d夭折,无皮肤异常。家族史

未见明显异常。母孕期平顺,否认围生期缺氧窒息史,Apgar评分不详。患儿6岁时出现癫痫发作,发作形式多样,病初表现为复杂部分性发作。规律口服“左乙拉西坦片、卡马西平片”3年以上,仍有反复癫痫发作,程度逐渐加重,出现意识丧失,诊断为“难治性癫痫”。患儿9岁时基因检测发现:NF1基因存在c.61-2A>G突变,其父母基因检测无异常,为新生变异(图2)。颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示双侧基底节-丘脑区、双侧海马、双侧小脑半球及枕部皮下异常信号(图3)。视频脑电图示发作间期左中后颞部导联(T3、T5)可见少量散在中高波幅尖慢复合波。发作事件中左中后颞部导联(T3、T5)首先出现中高波幅尖慢波,波及各导联,各导联弥漫3.5Hz左右δ波,波幅增高,频率减慢,夹杂较多电伪差(图4)。腹部B超示肝门管区低回声,考虑为肝门区神经纤维瘤。根据美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)的诊断标准,该患儿可确诊为NF1。

治疗经过 由于患儿为伴有海马硬化的难治性癫痫,经儿科、神经外科和影像科联合评估制定方案后,对患儿进行了左侧颞叶的病灶切除。术后病理结果示:(左颞叶)神经元排列紊乱,可见巨大神经元和未成熟神经元,白质内胶质细胞轻度增生伴血管扩张、充血;(海马)送检脑组织部分神经元固缩、变性,胶质细胞轻度增生。诊断为:海马硬化,皮层发育不良IIa型(图5),符合NF1疾病的病理表现。患儿术后未再有癫痫发作,复查视频脑电图:背景活动偏慢,未见基本节律同化及痫样放电(图6)。

讨论 NF1是一种良性的周围神经疾病,其组织学上起源于周围神经鞘神经内膜的结缔组织,常累及起源于外胚层的器官,涉及人体多系统发育紊

DOI: 10.7507/2096-0247.202405005

基金项目:济宁市重点研发计划(2023YXNS028, 2023YXNS111);济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2021FMS18)

通信作者:李秋波, Email: lqb0072@126.com





图1 患儿体表牛奶咖啡斑

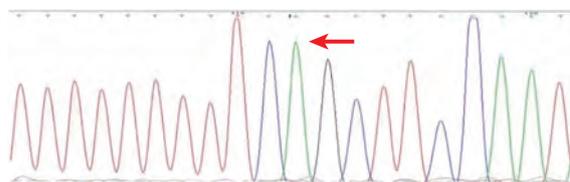
自出生起体表分布有大小不等的牛奶咖啡斑，腋窝和腹股沟有散在的红色粟粒状皮疹

乱，临床表现包括有皮肤、神经组织、骨骼和软组织异常的症状。最明显的临床症状是身体表面可见多发、大小不等的皮肤牛奶咖啡斑和多发的皮肤肿物或肉赘，肿物或肉赘表面皮肤有深浅不一的色素沉着。

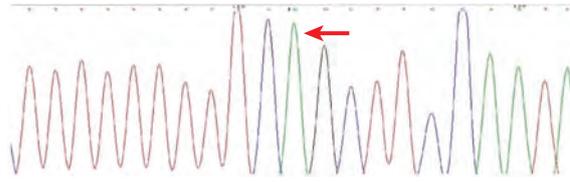
NF1 基因编码的 Nf1 是三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 和大鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS) 蛋白的重要调节因子，Nf1 上存在 GTP 激活蛋白结构域，能显著提高 RAS 蛋白固有的 GTP 酶活性，促进活化态的 RAS-GTP 向非活化态的 RAS-GDP 形式转化，若 *NF1* 基因功能丧失，Nf1 的合成减少，会导致活化态的 RAS-GTP 增多，引起下游信号传导通路的过度激活，导致机体细胞出现异常增殖，最终可导致肿瘤的发生^[7]。约 90% 的 *NF1* 是由点突变引起的^[8]，30%~50% 的 *NF1* 基因突变具有致病性，其中的剪切位点突变可影响相关 mRNA 的合成和加工^[9-10]。剪切位点突变若发生在内含子上，不会直接引起氨基酸序列变化，但是会改变 RNA 前体的剪接方式，使得合成出的成熟 RNA 中含有内含子或缺失外显子序列。一般来说距离外显子越近，剪切位点突变对所合成的 mRNA 影响越大。本研究报道的患儿 *NF1* 基因上出现了一个新生变异 (c.61-2A>G)，是编码区第 61 号核苷酸前内含子中倒数第 2 位核苷酸由 A 变为 G 的杂合核苷酸变异，为剪切位点突变。*NF1* 基因是 *NF1* 的致病基因，为常染色体显性方式遗传，杂合变异即可导致 *NF1* 发病。在受检者父母的 *NF1* 基因上均未发现上述变异，因此该变异为新生的杂合变异，结合患儿临床表现、颅脑影像学及术后病理结果，考虑此变异为该患儿的致病性变异，导致患儿 *NF1* 的发病及上述临床症状的发生。

本例患儿诊断为 *NF1* 并伴有难治性癫痫，病理结果为 IIa 型局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD) 合并海马硬化，存在双重病理改变

样品	检测基因	位置	变异情况	变异类型
父亲	<i>NF1</i>	chr17: 29482999	c.61-2A>G	未发现变异



样品	检测基因	位置	变异情况	变异类型
母亲	<i>NF1</i>	chr17: 29482999	c.61-2A>G	未发现变异



样品	检测基因	位置	变异情况	变异类型
受检者	<i>NF1</i>	chr17: 29482999	c.61-2A>G	杂合

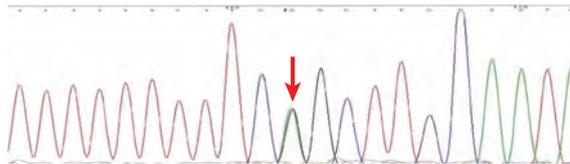


图2 患儿基因检测

在患儿 *NF1* 基因发现 c.61-2A>G (编码区第 61 号核苷酸前内含子中倒数第 2 位核苷酸由 A 变为 G) 的杂合核苷酸变异，为剪切位点突变。受检者其父母该位点均未见异常，该变异为新生变异 (De Novo)

(dual pathology)^[11]。以往报道的 *NF1* 合并癫痫海马硬化和 FCD 的患者较少见，在合并 *NF1* 的情况下，这两种病理异常的同时存在可能是偶然事件，但有一些证据表明 *NF1* 也可能与合并癫痫海马硬化和 FCD 密切相关^[12]。有研究表明 *NF1* 基因的表达产物 Nf1 在胚胎发育过程中高度富集于大脑皮层和神经元中，如皮质和海马锥体细胞和小脑浦肯野细胞^[13]，参与 RAS-AKT 通路和 mTOR 通路的信号传导，Nf1 的异常表达会导致下游信号通路异常

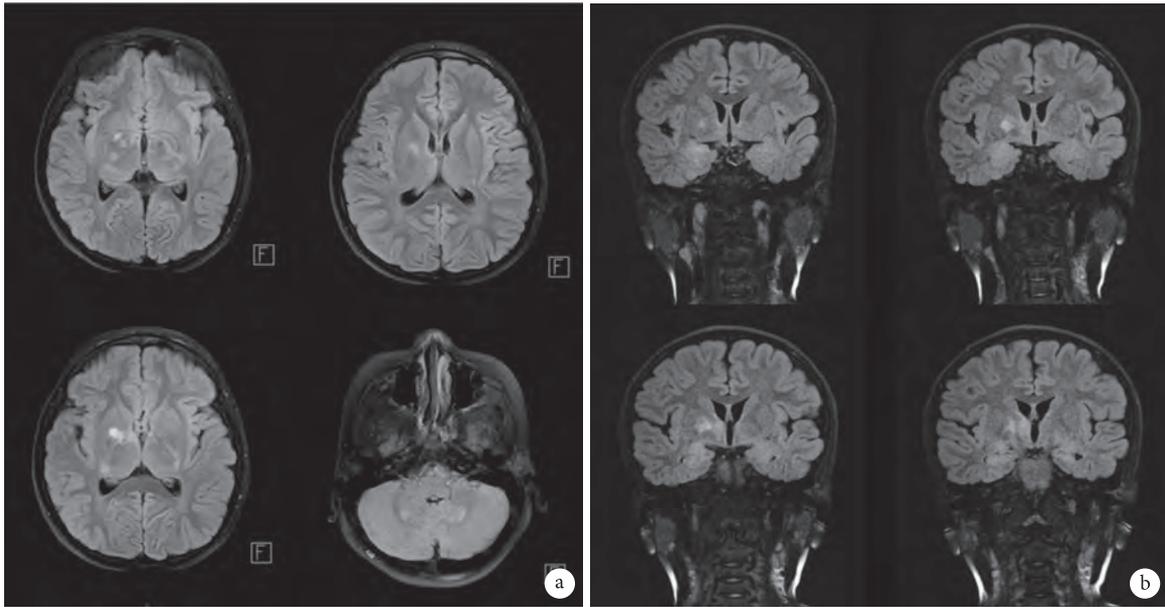


图3 患儿脑部MRI

双侧基底节-丘脑区、双侧海马、双侧小脑半球及枕部皮下异常信号 (a. T2 Flair 轴位; b. T2 Flair 冠状位): 符合神经纤维瘤病MRI表现

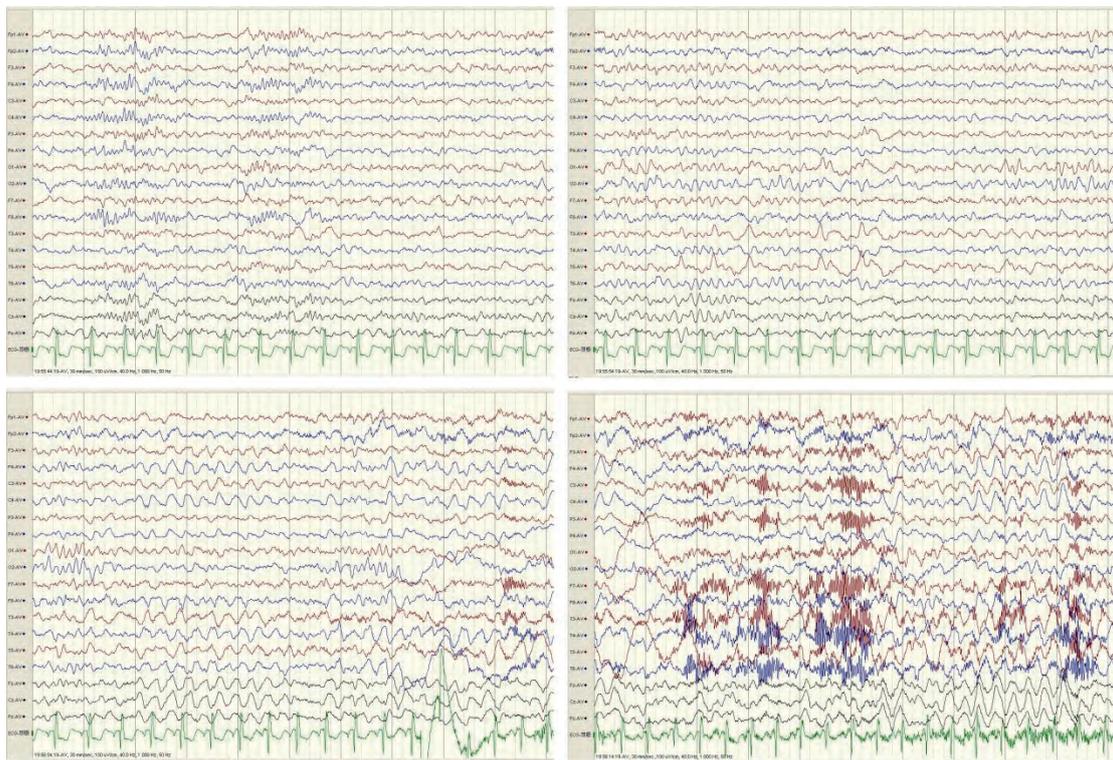


图4 患儿术前脑电图

发作间期: 左中颞后部导联 (T3、T5) 可见少量散在中高波幅尖慢复合波。发作事件: 左中后颞部导联 (T3、T5) 首先出现中高波幅尖样慢波, 波及各导联, 各导联弥漫 3.5 Hz 左右 δ 波, 波幅增高, 频率减慢, 夹杂较多电伪差

活化, 促进神经纤维瘤的形成, 伴随有神经元错误迁移和神经纤维异常连接, 可导致海马硬化和 FCD 等情况的发生, 是 NF1 继发癫痫发病的可能机制之一^[14-15]。还有研究表明, 过量表达的 Nf1 可以限制 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid,

GABA) 在抑制性突触中的释放, 并抑制树突棘的形成, 导致部分神经元细胞异常放电以及神经纤维异常连接, 可能在颞叶癫痫的发病中起到了重要作用^[16]。同时, NF1 基因敲除小鼠模型的病理结果显示神经元异位增多、皮质分层异常, 也提示 NF1 基

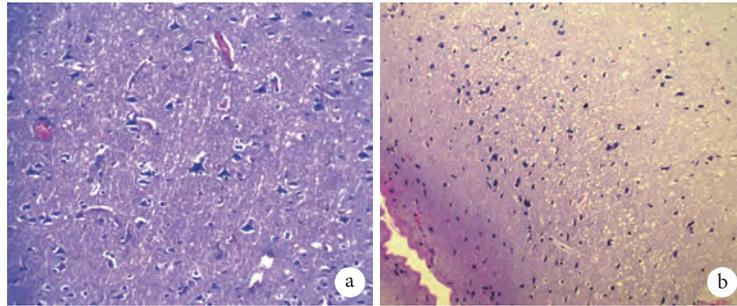


图5 患儿术后病理结果

a. 颞叶, 神经元排列紊乱, 可见巨大神经元和未成熟神经元, 白质内胶质细胞轻度增生伴血管扩张、充血 (HE 染色 $\times 200$); b. 海马, 送检脑组织部分神经元固缩、变性, 胶质细胞轻度增生 (HE 染色 $\times 100$)

因突变可能导致海马及皮层出现发育异常^[17]。

患儿发作形式多样, 病初多表现为愣神; 右上肢强直、划船样动作, 右手握拳; 时有咬牙、发笑, 或不自主眨眼; 吞咽动作、肚子咕噜; 右下肢踏车样动作; 向右扭头等。多数发作时神志清楚, 数秒后好转, 发作时间间隔不等, 后发作程度逐渐加重, 可出现突发意识不清、呼之不应、双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫、四肢伸直、口唇发紫, 伴有眨眼、扭头、舌咬伤, 四肢无节律舞动或摸索, 多伴小便失禁。根据发作症状学及动态脑电图结果判断, 患儿颞叶内侧型癫痫可能性大, 即考虑患儿致痫的责任病灶很可能以内侧的海马硬化为主, 但由于前颞皮层与颞叶内侧结构的广泛联系, 无论是临床症状上还是在脑电图中均很难区分颞叶内侧型癫痫与颞叶外侧型癫痫, 颞叶内侧结构的反复放电亦导致颞叶皮层的神经元过度兴奋, 导致 FCD 的发生, 进而出现继发的颞叶外侧放电。虽然临床中单纯的颞叶外侧型癫痫非常少见, 不到内侧型癫痫的 10%, 但对于前颞叶的癫痫应当积极行前颞叶切除术, 而只有明确颞叶内侧结构异常的病例和海马深部电极与颞叶皮层电极同时监测证实为颞叶内侧结构局限性放电的病例, 才考虑选择性海马-杏仁核切除术。该患儿病初症状学无外侧颞叶起源的听觉异常表现, 暂时不考虑以外侧颞叶为责任病灶, 即暂不考虑 IIa 型 FCD 为主要责任病灶, 根据脑电图与 MRI 定位, 术中切除范围主要包括颞叶前部新皮层、枕颞内侧回、杏仁核、海马结构等结构, 包括内侧颞叶的海马硬化病灶及外侧颞叶的皮层 IIa 型 FCD 病灶, 尽可能减少患儿术后继续出现癫痫发作的可能。

海马硬化和 FCD 是一般癫痫的常见病因, 且海马硬化是成人癫痫手术最常见的指征。但是并非所有的 NF1 皮质病变都可被明确确定为癫痫病灶^[18]。NF1 患者合并难治性癫痫能够通过手术治疗

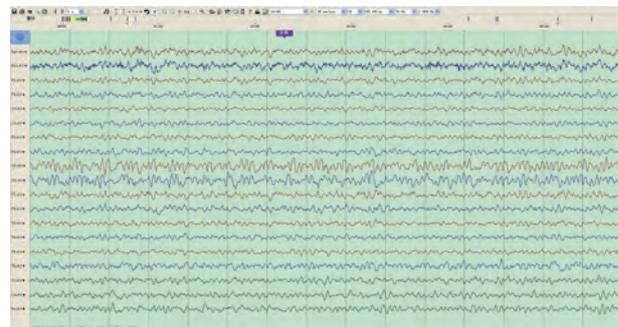


图6 患儿术后脑电图 背景活动偏慢, 未见基本节律同化及痫样放电

康复的病例较为少见, 在现有的文献中表明, 难治性癫痫手术治疗的个体预后可能与致痫区内存在的病变的类型和数量有关^[19]。只要明确识别单个且分界良好的致痫区, 存在双侧 MRI 异常和认知障碍并不是行癫痫手术治疗的禁忌症^[20]。本例患儿颅脑磁共振双侧异常, 仍成功的完成了左侧颞叶切除术, 且手术效果良好, 术后五年随访期间未再出现癫痫发作, 提示 NF1 合并难治性癫痫患者通过手术治疗, 预后分级有可能达到国际抗癫痫联盟 Engel 分级 I 级、II 级。

虽然 NF1 基因的表达产物 Nf1 已被证明在大脑发育方面发挥着重要作用, 但 NF1 基因突变导致癫痫发作的确切机制仍不清楚。研究 NF1 患者的癫痫发作不仅具有手术指导意义, 也有助于更好地了解 NF1 基因突变对脑部发育的影响^[21]。对以常染色体显性遗传方式表达的 NF1 基因突变的鉴定, 可用于遗传咨询和基因组工程, 尽早发现不恰当的碱基突变, 以期在临床工作中早期识别及诊断 NF1, 减少神经纤维瘤恶变几率, 提高患者的生活质量, 还可找出新的突变位点, 丰富 NF1 基因突变频谱, 为基础及临床研究提供更多数据支持及理论指导。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 梁嘉莉, 蔡妍, 李常兴. 1型神经纤维瘤病发病机制及治疗进展. 皮肤科学通报, 2024, 41(1): 70-78.
- 2 Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta Jussi, *et al.* Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genetics in Medicine*, 2017, 20(9): 1082-1086.
- 3 Kandt RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. *Neurologic Clinics*, 2002, 20(4): 941-964.
- 4 Messiaen LM, Callens T, Mortier G, *et al.* Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*, 2000, 15(6): 541-555.
- 5 Eric L, Ludwine M, Pierre W, *et al.* Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, 2021, 23(8): 1506-1513.
- 6 François-Olivier D, Dalil H, Marine L, *et al.* Human splicing finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic acids research*, 2009, 37(9): e67.
- 7 Laura T, Mark R, Matthew M, *et al.* Assessment of the potential pathogenicity of missense mutations identified in the GTPase-activating protein (GAP)-related domain of the neurofibromatosis type-1 (NF1) gene. *Hum Mutat*, 2012, 33(12): 1687-1696.
- 8 Yap YS, McPherson JR, Ong CK, *et al.* The NF1 gene revisited - from bench to bedside. *Oncotarget*, 2014, 5(15): 5873-5892.
- 9 Barba C, Jacques T, Kahane P, *et al.* Epilepsy surgery in neurofibromatosis Type 1. *Epilepsy Research*, 2013, 105(3): 384-395.
- 10 Ars E, Serra E, García J, *et al.* Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Human Molecular Genetics*, 2000, 9(2): 237-247.
- 11 Ingmar B, Maria T, Eleonora A, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.
- 12 Runke M, Salanova V. Epilepsy due to a cortical malformation in a neurofibromatosis type 1 patient. *Seizure*, 2013, 22(6): 476-479.
- 13 Hsueh YP, Roberts AM, Volta M, *et al.* Bipartite interaction between neurofibromatosis type I protein (neurofibromin) and syndecan transmembrane heparan sulfate proteoglycans. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21(11): 3764-3770.
- 14 Rodriguez FJ, Ligon AH, Horkayne-Szakaly I, *et al.* BRAF duplications and MAPK pathway activation are frequent in gliomas of the optic nerve proper. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2012, 71(9): 789-794.
- 15 Sosunov AA, Wu XP, McGovern RA, *et al.* The mTOR pathway is activated in glial cells in mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl1): 78-86.
- 16 Violante IR, Miguel P, Inês B, *et al.* GABA deficiency in NF1: A multimodal [11C]-flumazenil and spectroscopy study. *Neurology*, 2016, 87(9): 897-904.
- 17 Ren M, Li K, Wang D, *et al.* Neurofibromin regulates seizure attacks in the rat pilocarpine-induced model of epilepsy. *Molecular neurobiology*, 2016, 53(9): 6069-6077.
- 18 Zhu Y, Romero MI, Ghosh P, *et al.* Ablation of NF1 function in neurons induces abnormal development of cerebral cortex and reactive gliosis in the brain. *Genes & Development*, 2001, 15(7): 859-876.
- 19 刘妍, 袁裕衡, 马明圣, 等. NF1基因突变致1型神经纤维瘤病 8例临床分析. *临床儿科杂志*, 2016, 34(11): 819-824.
- 20 Gales J, Prayson RA. Hippocampal sclerosis and associated focal cortical dysplasia-related epilepsy in neurofibromatosis type I. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2016, 37: 15-19.
- 21 Wimmer K, Roca X, Beiglböck H, *et al.* Extensive in silico analysis of NF1 splicing defects uncovers determinants for splicing outcome upon 5' splice-site disruption. *Human Mutation*, 2007, 28(6): 599-612.

收稿日期: 2024-05-15 修回日期: 2024-06-20



• 解 读 •

关于《长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的院外处理专家共识》一文的解读



张伟新¹, 汶欣钰², 刘永红²

1. 甘肃省武威市凉州区医院 神经内科(武威 733000)

2. 空军军医大学西京医院 神经内科(西安 710032)

【摘要】 本文对最近发表于 *Epileptic Disord* 的“Outpatient management of prolonged seizures and seizure clusters to prevent progression to a higher-level emergency: Consensus recommendations of an expert working group”一文进行解读。由于缺乏国际循证指南,长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的管理尚无统一意见。该共识对长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的术语给与定义并制定了其治疗目标,以防止进展为更高级别的紧急情况,如癫痫持续状态等。

【关键词】 癫痫; 癫痫发作持续时间; 术语; 长时程癫痫发作; 丛集性癫痫发作

长时程癫痫发作 (prolonged seizures, PS) 和丛集性癫痫发作 (seizure clusters, SC) 尚无标准的定义和基于循证医学的处理指南,如何对其科学的处理尚不清晰。该共识工作组在 Medline 和 Embase 数据库中对 2009 年 1 月–2022 年 5 月发表的关于 PS 和 SC 的流行病学、疾病负担、临床结果等进行检索,确定了 205 篇文章进行分析。由来自欧洲和北美的 12 名癫痫学家、神经病学家和药理学家组成的专家工作组,根据改进的德尔菲法制定了 PS 和 SC 的院外管理专家共识,以防止发作进一步加重,旨在改善患者的治疗效果、减少并发症以及改善患者的生活质量。本文对共识解读如下,以期为医生、患者及其照顾者提供清晰、实用的指导原则。

1 背景介绍

随着抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 的数量增加,癫痫的治疗取得了显著的进步,但还有约 30% 的患者未实现无癫痫发作^[1],他们面临再次癫痫发作风险^[2]。癫痫发作的自发终止机制失效,会导致异常的长时间癫痫发作,或几分钟到几小时内的反复癫痫发作^[3,4]。未控制的癫痫发作对患者和护理者的生活质量产生负面影响,并增加受伤、癫痫发作复发和进展为癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 的风险。国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy,

ILAE) 对于强直-阵挛性发作持续时间 ≥ 5 min; 对于知觉障碍性局灶性癫痫发作 ≥ 10 min^[3,4] 定义为 SE。SE 是医疗急症,需要由受过医学训练的专业人员使用非肠道苯二氮草类药物和 ASMs 进行治疗,通常需要住院治疗以稳定病情^[3,5,6]。丛集性癫痫发作 (也称为急性反复癫痫发作) 影响患者生活质量,并导致一系列不良临床后果,包括进展为 SE 的风险增加^[7-9]。来自 SE 患者的临床前数据表明,尽早 (最好在住院前) 终止正在进行的癫痫发作可以改善临床结果并减少医疗资源的使用。目前,苯二氮草类药物鼻喷剂批准上市,该药起效快速,方便患者和护理人员居家应用,可以尽早终止癫痫发作^[10,11]。

2 方法学

2.1 专家工作组

两名联合主席在处理癫痫发作的紧急情况方面具有专业知识,他们根据相关临床经验 (提供专业管理癫痫患者的癫痫学家和神经病学家) 或研究专业知识 (如癫痫治疗的药理学家) 确定共识工作组,特别注意工作组成员的性别和种族多样化,由 50 : 50 的美国和欧洲专家组成,兼顾成人和儿童癫痫治疗经验。

2.2 关键文献

在 MEDLINE 和 Embase 数据库中进行检索并确定了 205 篇文章进行分析。

2.3 改进的德尔菲法

共识建议基于改进的德尔菲法制定。该流程



包括三次在线问卷,一次面对面/在线会议(参见原文图1)。在每轮投票中,专家可以从五个选项中进行选择:“强烈同意”、“同意”、“不同意”、“强烈不同意”或“无法回答”。

3 结果分析

3.1 专家工作组

工作组专家来自医学院($n=9$)、综合/社区医院($n=1$)、研究机构($n=2$)和私人诊所($n=1$),均具有至少10年癫痫领域的临床和/或研究经验(6名拥有至少30年经验)。在调查问卷1中,工作组成员报告了患有“长时程发作”(无具体定义)和“丛集性发作”(无具体定义)的癫痫患者比例。

3.2 共识建议

专家工作组就长时程发作和丛集性发作的定义和管理达成一系列共识。

3.2.1 长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的术语

长时程局灶性癫痫发作,建议阈值为5 min;对于长时程双侧强直阵挛性癫痫发作的惊厥阶段,阈值为2 min,因为大多数此类癫痫发作在2 min内终止。丛集性发作的定义是基于与患者惯常发作模式相比,发作更为频繁。丛集性癫痫发作的特定时间限定定义(即24 h内的癫痫发作次数)被否决,因为部分患者的惯常发作模式即为类似丛集性发作,这样定义会导致不能准确识别真正的丛集性发作。

3.2.2 治疗定义和目标 共识认为,通过快速作用的药物迅速终止正在进行的发作非常重要。快速终止癫痫发作(rapid and early seizure termination, REST)定义的术语需要改进:首先,“快速终止癫痫发作”可被解释为在癫痫发作起始后的任何时间,而管理目标是在癫痫发作识别后尽早干预;其次,seizure前使用‘epileptic’是多余的,ILAE特别工作组也支持seizure就是指癫痫发作。因此,该术语演变为“快速和早期癫痫发作终止(REST)”。提出新的术语是用于区分终止正在进行的癫痫发作(REST治疗)和用于预防丛集性发作的下一次或继续癫痫发作的治疗(acute cluster treatment, ACT)。目前可用的药物包括直肠、口腔和鼻腔苯二氮草类制剂。如果癫痫发作持续时间超过给药后药物发挥作用时间,在癫痫发作期间给药,ACT可以终止正在进行的癫痫发作,适合REST的药物未来也可以用作ACTs。工作组所有专家一致认为,在尽可能短的时间内终止正在进行的癫痫发作是REST的主要目标,理想的药物应在给药后

2 min内开始发挥作用,以终止正在进行的癫痫发作,目前有几个潜在的候选药物正在研发中。工作组所有专家都非常同意或同意REST和ACT的三个重要目标:①预防进展为癫痫持续状态;②防止进展为更严重的癫痫发作类型;③降低住院风险。对于长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的REST和ACT治疗的相关益处也达成了共识:①缩短患者功能重新定位和功能恢复的时间;②减少对紧急服务的需求;③减轻照顾者的负担。降低累积性神经元损伤的风险单独作为“潜在”获益被列出,因为几位专家指出,没有足够的已发表数据支持长时间癫痫发作进展至SE前是否发生累积性神经元损伤。

3.2.3 提供REST或ACT的患者群体 工作组所有专家都非常同意或同意,向所有经历长时间癫痫发作的患者提供REST药物,向所有经历丛集性癫痫发作的患者提供ACT。有肌阵挛或失神发作继发全身强直-阵挛性癫痫发作病史的患者,如果这些患者还有丛集性癫痫发作病史,则需要同时使用REST治疗和ACT治疗。理想状态下,患者可能独自生活,伴有意识受损的癫痫发作阶段可能无法使用REST药物。共识指出,所有经历过SE的患者在意识损害前给与REST(无论是否有惊厥史)。对于有严重发作后症状病史的患者和正在减少或停止ASM的患者,共识未达成完全一致意见。需要进一步的研究证实快速终止癫痫发作在减少严重发作后症状方面是否获益。如果存在发作后症状为镇静状态,使用REST可能会改善或恶化这种情况。对于ASM正在减量或停用的患者,是否给予REST需要更加谨慎。“不应向正在服用慢性苯二氮草类药物进行癫痫控制的患者提供REST或ACT治疗”的声明被否决,因为这些患者也可以通过REST或ACT获益。这类药物与慢性苯二氮草类药物的联合应用应根据剂量和其他因素进行个体化处理。临床研究显示地西洋鼻喷雾剂对于同时使用慢性苯二氮草类药物的患者中具有相似的安全性和有效性。

3.2.4 何时使用REST或ACT 工作组所有成员一致认为,在开出REST药物或ACT处方时,应与患者及其护理人员沟通癫痫发作行动计划。对于有多次长时程癫痫发作史的患者,理想的情况是在癫痫发作延长前尽早给与REST。有持续双侧强直-阵挛发作史的患者也应尽早接受REST治疗,因为这种癫痫发作较为严重。对于没有长时程癫痫发作史的双侧强直阵挛性癫痫发作,早期识别是不可能

的；因此，在可行的情况下，应在惊厥活动持续 2 min 后服用 REST 药物。对于经历过丛集性癫痫发作的患者，确定丛集性癫痫发作后考虑 REST 药物或 ACT，并在识别后立即进行治疗。对于以丛集性癫痫发作为主要发作模式的患者，应在首次发作开始时考虑治疗，目的是防止进展为丛集性癫痫发作。

3.2.5 其他建议 工作组成员认为，处方 REST 药物时主要考虑的是安全性和/或耐受性，药物间相互作用的风险不必过度关注。

4 讨论

目前还没有理想的适用于患者及其护理人员给药的“急救药物”，因为目前可用药物可能在 2 min 或更晚时开始起效。发作终止时间是判断 REST 药物效果的主要指标，而不是特定时间段内的发作次数。发作持续时间是预后的独立危险因素^[3, 12-16]。几项脑电图遥测研究数据支持 2 min 作为长时程的双侧强直阵挛发作的阈值^[16-19]。对于全面性失神发作的 2 min 阈值，主要是基于专家们的个人经验，缺乏已发表的数据来支持这一建议。然而，在工作组会议后不久，Meritam 等^[18]（2022 年）研究发现，典型的失神发作持续时间很少超过 30 s，非典型失神发作持续时间长达 100 s，这表明该阈值可以修改为 1 min。另一方面，作者认为长时间失神发作产生不良后果的风险很低。临床实践中，考虑患者是否需要接受 ACT 治疗时，6、12 或 24 h 内的 ≥ 3 次癫痫发作可能是一个有用的阈值，并且同一时间范围内的癫痫发作次数可能有助于量化治疗结果。除了发作频率外，在评估患者进展为 SE 的风险时，发作间期也很重要。最近的一项研究发现，SE 患者癫痫发作之间的时间间隔 < 120 s。提示如果患者的发作间期很短，更有可能进展为 SE。大多数癫痫发作患者会经历某种形式的发作后症状，包括困倦、恐惧、疲惫、头痛、情绪异常、记忆问题和可持续一段时间的行为变化。癫痫发作最显著的后遗症可能是发作后精神病，相关文献提示癫痫发作频率与抑郁发生呈正相关^[20]。ILAE 建议应使用苯二氮草类药物和早期服用抗精神病药物进行治疗^[21]。由于发作后症状可能难以与发作症状区分开来，因此在发作后阶段提出明确的治疗建议非常复杂。在一些患者中，非惊厥性癫痫持续状态可能被误判为发作后状态。此外，发作后症状的严重程度和持续时间不一定取决于癫痫发作的持续时间；基于发作后症状的病史而不考虑

癫痫发作持续时间来推荐 REST 药物可能导致药物滥用。该共识明确指出，REST 药物可以提供给那些有严重的发作后症状病史的患者；但需要确定快速终止癫痫发作在减轻发作后严重症状方面是否获益。现有的 ACTs 和研发中的 REST 药物通常基于各种给药途径的苯二氮草类药物。患者可能会经历与药物（通常为嗜睡、镇静和嗜睡）和给药途径（例如注射部位疼痛、鼻腔不适和异常味觉）相关的不良事件。尽管苯二氮草类药物在高剂量给药时会导致呼吸抑制以及误用或长期摄入产生药物依赖性，但控制剂量的给药制剂设备可能降低这些风险。

5 结论

既往不清楚干预癫痫发作的理想时机导致不能科学的尽早终止癫痫发作。该共识为临床医生、患者和护理人员提供更清晰的处理原则，促进 REST 作为急性持续癫痫发作管理新模式的建立。快速控制发作的药物研发促进 REST 的顺利实施。共识就 REST 或 ACT 达成如下一致意见：

- ① 癫痫发作紧急情况术语，即未能在典型时间范围内自行终止但尚未进展为 SE。丛集性癫痫发作缺乏标准化、统一的定义和临床指导；
- ② 关于 REST、ACT 的定义和治疗目标；
- ③ 接受 REST 药物或 ACT 治疗的目标患者；
- ④ 启动 REST 药物或 ACT 治疗的时机。

6 意义及展望

该共识确定了快速终止癫痫发作的定义、术语、治疗建议、管理策略、对临床实践的影响、未来研究方向、患者教育和行动计划、药物使用的安全性和有效性、个体化治疗。对于提高癫痫患者的治疗和管理质量，减少癫痫发作对患者生活质量的影响，并可能降低与癫痫相关的医疗成本。未来需要更多临床数据确定丛集性癫痫发作的标准化定义和临床处理原则。

解读原文 Pina-Garza JE, Chez M, Cloyd J, Hirsch LJ, Kälviäinen R, Klein P, Lagae L, Sankar R, Specchio N, Strzelczyk A, Toledo M, Trinka E. Outpatient management of prolonged seizures and seizure clusters to prevent progression to a higher-level emergency: Consensus recommendations of an expert working group. *Epileptic Disord*, 2024, 26 (4) : 484-497. doi:10.1002/epd2.20243.

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- 2 Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 59-70.
- 3 Asnis-Alibozek A, Detyniecki K. The unmet need for rapid epileptic seizure termination (REST). *Epilepsy Behav Rep*, 2020, 25(15): 100409.
- 4 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Forc. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 5 Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* International League Against Epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
- 6 National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Epilepsies children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022, 27.
- 7 Chung S, Szaflarski JP, Choi EJ, *et al.* A systematic review of seizure clusters: Prevalence, risk factors, burden of disease and treatment patterns. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106748.
- 8 Detyniecki K, O'Bryan J, Choezom T, *et al.* Prevalence and predictors of seizure clusters: A prospective observational study of adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 349-356.
- 9 Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, *et al.* Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*, 2019, 68: 9-15.
- 10 Herman ST, Detyniecki K, O'Hara K, *et al.* Written seizure action plans for adult patients with epilepsy: Distilling insights from emergency action plans for other chronic conditions. *Epilepsy Behav*, 2023, 140: 109002.
- 11 Kienitz R, Kay L, Beuchat I, *et al.* Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. *CNS Drugs*, 2022, 36(9): 951-975.
- 12 Blond BN, Hirsch LJ. Updated review of rescue treatments for seizure clusters and prolonged seizures. *Expert Rev Neurother*, 2022, 22(7): 567-577.
- 13 Samanta D. Rescue therapies for seizure emergencies: current and future landscape. *Neurol Sci*, 2021, 42(10): 4017-4027.
- 14 Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol*, 2014, 813: 109-22.
- 15 Barcia Aguilar C, Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, *et al.* Time to treatment in pediatric convulsive refractory status epilepticus: the weekend effect. *Pediatr Neurol*, 2021, 120: 71-79.
- 16 Dobesberger J, Ristić AJ, Walser G, *et al.* Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures--a video-EEG analysis. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 111-117.
- 17 Theodore WH, Porter RJ, Albert P, *et al.* The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*, 1994, 44(8): 1403-1407.
- 18 Meritam Larsen P, Wüstenhagen S, Terney D, *et al.* Duration of epileptic seizure types: a data-driven approach. *Epilepsia*, 2023, 64(2): 469-478.
- 19 Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last: a systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1499-1503.
- 20 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫伴抑郁诊断治疗的中国专家共识 (2022 修订版). *癫痫杂志*, 2022, 8(6): 488-493.
- 21 ILAE. Post-ictal psychosis: identification, treatment and prevention. *Epigraph*, 2020, 22(2): 5S288-300.

收稿日期: 2024-08-09 修回日期: 2024-08-29

2024 年第 10 卷文题索引

[按栏目顺序排列(作者), 卷(期): 页]

专家共识

Dravet 综合征诊断与治疗的中国专家共识(中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组), 10(1): 1-11.

癫痫外科手术技术专家共识——概述与编写方法(中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部), 10(3): 189-191.

癫痫外科手术技术专家共识——第一篇: 脑内病变相关癫痫(中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部), 10(3): 192-198.

癫痫外科手术技术专家共识——第二篇: 脑皮质发育不良相关癫痫(中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部), 10(3): 199-205.

癫痫外科手术技术专家共识——第三篇: 半球性癫痫手术技术专家共识(中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部), 10(4): 281-286.

癫痫外科手术技术专家共识——第四篇: 颞叶癫痫外科手术技术专家共识(中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部), 10(4): 287-294.

吡仑帕奈治疗成人癫痫的中国专家共识(中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会), 10(5): 373-383.

类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症诊断与治疗的中国专家共识(中国抗癫痫协会创新与转

化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组), 10(6): 467-477.

癫痫外科手术技术专家共识——第五篇: 岛叶癫痫外科手术技术专家共识(中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能性疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部), 10(6): 478-486.

癫痫外科手术技术专家共识——第六篇: 中央区癫痫外科手术技术专家共识(中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能性疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部), 10(6): 487-494.

癫痫健康教育中国护理专家共识(中国抗癫痫协会护理专业委员会), 10(6): 495-502.

标准规范

难治性癫痫(1岁以内)全营养配方食品临床试验技术指导原则(草案)(中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会), 10(3): 206-210.

难治性癫痫(1~10岁)全营养配方食品临床试验技术指导原则(草案)(中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会), 10(3): 211-215.

难治性癫痫(10岁以上)全营养配方食品临床试验技术指导原则(草案)(中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会), 10(3): 216-220.

论著

生酮饮食对 PIGA 基因突变所致发育性癫痫性脑病疗效分析(张佩琪, 李花, 郭静, 等), 10(1): 12-20.

弥散成像技术对氨己烯酸相关头颅 MRI 异常检测的优势(刘一鸥, 王思瑜, 孙朝晖, 等), 10(1): 21-25.

8至18岁儿童癫痫家庭用药自我管理量表构建及信效度检验(杨春松, 杨亚亚, 俞丹, 等),

- 10(1): 26-31.
- 癫痫患者的病耻感现状及影响因素分析(汪亚男, 伍芷君), 10(1): 32-38.
- 吡仑帕奈与奥卡西平单药治疗成人局灶性癫痫的有效性和安全性研究(张忠胜, 孔学健), 10(1): 39-43.
- 焦虑合并抑郁的初诊癫痫患者生活质量及影响因素的研究(徐寒冬, 王吉平), 10(2): 97-103.
- 脑皮层电极监测对双重病理所致难治性癫痫临床疗效的初步分析(王中鸣, 李广丽, 彭琼, 等), 10(2): 104-107.
- 炎性细胞因子与热性惊厥临床特征及预后转归的相关性研究(高鑫, 辛国燕, 王育民), 10(2): 108-117.
- 立体定向脑电图引导下射频热凝消融治疗结节性硬化相关癫痫的研究(张冰清, 王海祥, 丰倩, 等), 10(3): 221-227.
- 单纯疱疹病毒性脑炎患者急性期癫痫发作和/或癫痫的影响因素——从脑脊液中单纯疱疹病毒序列数的角度进行分析(柴长凤, 张秀天, 王宝祥), 10(3): 228-233.
- 青少年癫痫患者自我管理的最佳证据总结(王芳萍, 叶敬花, 田小琴, 等), 10(3): 234-239.
- 外周血基因阴性的结节性硬化难治性癫痫患者总结与分析(贺晶, 周文静, 史洁, 等), 10(4): 295-298.
- miRNA对癫痫诊断价值的系统评价与Meta分析(李安, 陈睿, 薛国芳), 10(4): 299-307.
- 波幅负荷和癫痫样放电评分系统对促肾上腺皮质激素治疗婴儿癫痫性痉挛综合征疗效的评估价值(汤志鸿, 陈伟岗, 尹映仪, 等), 10(4): 308-312.
- 卒中后癫痫发作预测模型的构建及危险因素分析(张迎春, 何诚成, 张兴国, 等), 10(4): 313-319.
- 细胞周期蛋白依赖性激酶样-5基因所致发育性癫痫性脑病的临床电生理特点(贾晨露, 范淑慧, 杨海坡, 等), 10(5): 384-392.
- 迷走神经电刺激对难治性磁共振阴性癫痫患者疗效及预测因素分析(樊修良, 张凯), 10(5): 393-397.
- 迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的临床疗效初步分析(王中鸣, 王琴, 彭琼, 等), 10(5): 398-403.
- 拉考沙胺添加治疗儿童及青少年难治性癫痫的临床分析(林海生, 戴津, 彭炳蔚, 等), 10(5): 404-410.
- 青藏高原地区多药物联合治疗癫痫患者的临床特征分析(连雨晴, 普布, 陈玉秀, 等), 10(6): 503-507.
- 儿童医疗辅导游戏对提高难治性癫痫患儿生酮饮食治疗依从性和酮症状态的效果研究(孙琳琳, 叶敬花, 王芳萍), 10(6): 508-513.

专家述评

在常规表面电极脑电图检测中慎用“表面蝶骨电极”(邓馨, 吴逊), 10(1): 44-45.

中国社区癫痫管理现状及国际经验借鉴(栾超, 张芷菡, 刘家琪, 等), 10(2): 118-122.

经验交流

长程视频脑电图监测期间不良事件及应对措施研究(吴文祺, 李银萍, 文楠, 等), 10(1): 46-49.

基于时机理论的延续性护理在学龄期癫痫患儿中的应用研究(秦凯芹, 朱立红, 张琳惠), 10(1): 50-56.

癫痫中心规范化多模态远程会诊模式探讨(刘文华, 刘一鸥, 王丹, 等), 10(2): 123-126.

内江市农村癫痫防治管理项目效果评价(王婉薇, 周思韩), 10(3): 265-269.

软性蝶骨电极在癫痫患儿脑电监测中的应用及护理(王双宇), 10(4): 345-348.

家庭-学校-医院三元联动照护模式在癫痫患儿延续性护理中的应用研究(秦凯芹, 朱立红, 张琳惠), 10(5): 440-445.

综述

新型冠状病毒感染对癫痫发作的影响及机制研究进展(向淇, 刘学伍), 10(1): 57-60.

发笑性癫痫的研究进展(林媛, 谢凌辉, 邱建敏), 10(1): 61-65.

脑网络理论在癫痫临床中的意义及应用(王薇薇, 吴逊), 10(1): 66-72.

儿童首次非诱发性癫痫发作后的检查治疗及管理: 三十余年来的变化与挑战(胡春辉, 林滨榕, 周有峰), 10(1): 73-77.

Rasmussen 脑炎免疫病理学研究进展(乔娇, 龚铭鲲, 唐重阳, 等), 10(1): 78-82.



癫痫持续状态导致大脑损伤机制及治疗靶点的研究进展(姜英楠,郭佳,孔庆霞,等),10(1): 83-87.

正电子发射断层扫描与计算机断层扫描技术在癫痫病因学致痫灶定位及癫痫治疗预后预测的研究进展(向淇,韩涛,刘安如,等),10(2): 127-132.

事件相关电位在癫痫疾病中的应用现状研究(仲文强,陈雪莲,朱延梅),10(2): 133-140.

Krüppel 样因子 4 在神经系统疾病中的作用研究进展(杨阳,孙洪英),10(2): 141-146.

抗癫痫发作药物对癫痫发作后状态的影响研究进展(曹兰兰,陈悦,陶丽红),10(2): 147-151.

益生菌治疗癫痫的研究进展(袁海莉,何永桥,邓永宜,等),10(3): 240-248.

局灶性皮层刺激术在耐药性局灶性癫痫的应用进展(向淇,赵薇,刘静,等),10(3): 249-253.

遗传性发育性癫痫性脑病神经生物学及临床诊治研究进展(郑小红,周有峰,胡春辉),10(3): 254-259.

血清同型半胱氨酸水平与癫痫关系的研究进展(周晓敏,张忠胜),10(3): 260-264.

线粒体自噬在癫痫中的研究进展(高源,陈阳美),10(4): 320-327.

光敏性枕叶癫痫的研究进展(王雪梅,李敏婷,唐芬,等),10(4): 328-331.

婴儿癫痫性痉挛综合征治疗现状(赵考明,易招师,钟建民),10(4): 332-339.

经皮三叉神经刺激治疗癫痫的中枢调节机制及参数研究进展(申佳,孙凡雅,李蓉,等),10(4): 340-344.

迷走神经刺激的脑-肠轴机制研究现状(曾龙,刘浩霖,谢韬,等),10(5): 411-416.

可穿戴设备在癫痫监测、预测和治疗中的应用与研究进展(梅傲雪,付聪,吕坤,等),10(5): 417-425.

症状性癫痫患者生活质量的研究进展(韩天爱,孙美珍),10(5): 426-430.

癫痫伴智力障碍患者的治疗及护理研究进展(卢建玉,孙富琴,沈云娟,等),10(5): 431-434.

转位蛋白 18kDa 在癫痫相关神经炎症中的研究进展(刘宏利,梁变变,成晓婧,等),10(5): 435-439.

癫痫与认知功能障碍(吕凝,唐铁钰),10(6): 514-517.

教学园地

大学生创新创业训练计划对临床医学本科生科研能力的提升作用——以神经病学为例(郝南亚,王浩,周东),10(2): 152-154.

EBM 联合 PBL 教学模式在医学本科生临床见习中的应用(邢飞,刘豪,江家宝,等),10(3): 270-273.

基于雨课堂的翻转课堂模式在长程脑电图教学实践中的探索(石紫燕,唐颖莹,鄢波,等),10(5): 446-448.

癫痫遗传学分析的临床教学实践探讨(汪洁,冀晶晶,谢鑫,等),10(6): 518-521.

翻转课堂联合微信的教学模式在脑电图实习带教中的应用研究(危薇,阮江海,刘琦,等),10(6): 522-527.

解 读

关于《癫痫患者的睡眠生理:癫痫发作对快速眼动睡眠潜伏期和持续时间的影响》一文的解读(温慧,温文颖,刘永红),10(4): 349-352.

关于《长时程癫痫发作和丛集性癫痫发作的院外处理专家共识》一文的解读(张伟新,汶欣钰,刘永红),10(6): 552-555.

病例分析

3-磷酸甘油酸脱氢酶缺乏相关发育性癫痫性脑病 1 例(孙莹,段丽芬,王尚昆,等),10(1): 88-92.

癫痫术后单纯疱疹病毒脑炎复发病例之诊治过程及脑电图变化并文献复习(丰倩,张冰清,史洁,等),10(1): 93-95.

局灶性癫痫服用吡仑帕奈致皮疹病例报道并文献学习(王碧,张歆博,刘永红),10(2): 155-157.

甲状腺功能减退合并抗利尿激素分泌失调综合征致低钠血症一例(黄格格,杨建仲,牛永利),10(2): 158-160.

以癫痫为主要表现的 16p11.2 末端微缺失综合征病例遗传学分析(董尚胜,黄小丽,陈艳娟),10(3): 274-277.

SPTAN1 基因突变所致伴中央颞区棘波的自限性癫痫患儿一例并文献复习(赵彤,陈芳),10(3): 278-280.

PPM1D 基因突变致 Jansen-de Vries 综合征一例并文献复习(连子硕,张晓莉,李肖,等),10(4): 353-359.



- 癫痫持续状态伴反复急性肾损伤一例(曹兰兰, 陈悦, 陶丽红), 10(4): 360-363.
- 母源 *KCNQ3* 基因突变致自限性家族性新生儿癫痫一例(黄小丽, 董尚胜, 潘光毅), 10(4): 364-367.
- KCND3* 新发突变引起的癫痫发育性脑病一例并文献复习(吴晓钰, 刘瑞寒, 孔钰, 等), 10(4): 368-371.
- 拉考沙胺联合吡仑帕奈添加治疗儿童难治性局灶性癫痫合并骨髓增生异常综合征一例并文献复习(黄玲玲, 吴正玉, 刘程桃, 等), 10(5): 449-453.
- DPAGT1* 基因变异相关先天性糖基化障碍一例并文献复习(郑小红, 范佛养, 周有峰, 等), 10(5): 454-458.
- 大脑半球多脑叶离断术治疗顽固性癫痫三例并文献复习(王焕明, 胡飞, 熊玉波, 等), 10(5): 459-463.
- ROGDI* 基因相关 Kohlschutter-Tonz 综合征一例并文献复习(张琦, 苏松, 胡万东, 等), 10(5): 464-466.
- PIGO* 基因变异相关发育性癫痫性脑病不伴碱性磷酸酶增高一例并文献复习(徐瑶, 黄靓, 周有峰, 等), 10(6): 528-532.
- Dyke-Davidoff-Masson 综合征一例(廖莎莎, 杨辉, 符静), 10(6): 533-537.
- Sturge-Weber 综合征致超长时间 Todd 瘫痪一例并文献复习(周霞, 易祖芳, 冯丽玲, 等), 10(6): 538-541.
- RHOBTB2* 基因变异所致发育性癫痫性脑病-64 型一例并文献复习(葛玲, 高群婷, 杨灿, 等), 10(6): 542-546.
- 1 型神经纤维瘤病伴海马硬化及局灶性皮质发育不良癫痫手术治疗一例(谭新璐, 乔启程, 李秋波), 10(6): 547-551.

• 作者 • 读者 • 编者 •

《癫痫杂志》2025 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管、四川大学主办的医学专业类学术期刊，系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊，为双月刊，向国内、外公开发行。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态。本刊分为论著、综述、指南共识、专家述评、病例讨论等栏目，为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台，促进我国癫痫专业领域的科研进展，现将本刊 2025 年全年各期报道主题公布如下，欢迎各位专家老师踊跃投稿！

网上投稿系统：<http://www.journalep.com>

杂志邮箱：Journalofepilepsy@163.com

地 址：四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话：028-85421227

邮 编：610041

《癫痫杂志》编辑部

2024-11

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2025.01.25	儿科癫痫综合征
第二期	2025.03.25	癫痫基础研究、病理学及转化医学
第三期	2025.05.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第四期	2025.07.25	癫痫术前评估及外科治疗
第五期	2025.09.25	特殊人群的癫痫治疗、流行病学、癫痫共病及社会心理学问题
第六期	2025.11.25	癫痫脑电图、神经电生理、影像学