

## 战胜癫痫——我们的核心使命

在习近平总书记新时代中国特色社会主义思想伟大旗帜指引下，我们迈入了2019年。创立于2015年的癫痫杂志，也进入了第五个年头。

回顾既往，我们欢欣鼓舞。无论国际还是国内，癫痫防控事业都取得了长足的进步和显著的成就。国际上，2015年第68届世界卫生大会(WHA)通过了世界卫生组织(WHO)历史上第一个专门针对癫痫的WHA68.20决议——“全球癫痫负担和为应对其卫生、社会和公众知识影响在国家层面采取协调行动的必要性”，这个意义非凡的决议是由我国牵头提出的，获得了42个国家或国家集团声明支持和18个国家的联合提案。决议敦促成员国将癫痫管理纳入初级卫生保健，加强对医务人员和公众对癫痫管理相关知识的教育培训；确认、综合和整合相关最佳实践，向发展中国家提供制定和实施癫痫规划和服务的技术建议；加强对癫痫研究的投入和增进研究能力。该决议近几年在美洲、欧洲和非洲区，得到了认真的贯彻执行。目前，国际抗癫痫联盟(ILAE)和国际癫痫病友会(IBE)组织全球数十位专家，正在编撰“全球癫痫报告”，已接近完成，我国有几位专家应邀参与编写。此外，我国有十几位专家进入ILAE、IBE领导机构和专业委员会、特别工作组任职，这也是过去少有的事情。

在国内，近几年抗癫痫事业的进展，更是有目共睹的：全国省级抗癫痫协会增加到27个；中国抗癫痫协会(CAAE)二级机构发展到10个；在各级协会和专业委员会协调、领导下，癫痫界学术空气、学术活动空前活跃；国家农村癫痫防治管理项目持续进行，成绩举世瞩目，在今年5月WHO总干事的大会报告中被专门提及；2018年开始的“脑电图培训基地”评审与确认工作进展顺利，对脑电图专业和技术队伍的发展，有重要意义；2018年第12个“国际癫痫关爱日”以“癫痫与脑科学——癫痫打开“探索人脑秘密”的大门”为主题，开展了数场科学宣教活动，请参与“国家脑计划”设计的科学家到会演讲，进一步开创了癫痫学界与脑科学探索的其它领域的专家合作研究渠道。

与此同时，出现了多个社会组织更加关注癫痫的现象，这是件好事，但也给我们以后的工作带来了新的挑战。

展望未来，我们心潮澎湃。习近平总书记在十九大报告中指出：“经过长期努力，中国特色社会主义进入了新时代，这是我国发展新的历史方位。”新时代是从党的十八大开启的。十八大以来，以习近平同志为核心的党中央勇于进行具有许多新的历史特点的伟大斗争，推动党和国家事业发生了历史性变革，推动中国特色社会主义进入新阶段。

应当思考的是，在这个新时代中，我们该做什么？我觉得，概括起来是：不忘初心，牢记使命，奋勇拼搏，砥砺前行，把中国的抗癫痫事业推向一个更高的高度，为最终战胜癫痫病做出力所能及的贡献。具体来说，有以下几点设想和建议：

- 大力发展癫痫防控队伍：目前，CAAE有6000余名会员。据粗略统计，国内主要从事癫痫专业的神经内科医生约20000名，小儿神经科医生2300名，功能神经外科医生1000名，再加上脑电图与神经生理、医学影像、神经护理专业工作者和社会、教育工作者及癫痫病友，总数有数万之多。因此，我希望在几年内发展会员到20000名左右。众人拾柴火焰高，群策群力能量大，队伍发展必然带来满满的正能量，促进癫痫防控事业的快速发展。当然，发展必须是有序的、规范的。

- 多学科合作，探索大脑的秘密，以使我们进一步深入认识癫痫，攻坚克难：癫痫在脑科学研究中具有不可或缺的重要性。而这一“最捷径”很少被癫痫专业以外的研究者所认识。目前，癫痫疾病已经列入了美国的“BRAIN”计划的待攻克脑疾病之中，但尚未明确列入我国的脑计划。我们确信，随着该计划的实施，癫痫这一独特的研究脑秘密的平台，一定会引起各相关学科专家的重视和使用。我们有信心地期待，

将从“了解脑”层面对癫痫的发病机制进行深入研究,基于“精准医学”模式对癫痫患者进行个体化的治疗,从而提高癫痫的有效控制率和治愈率,并在“保护脑”的层面改善癫痫患者的认知功能。随着脑科学研究的深入,相信终有一天人类将实现“攻克癫痫”的梦想。我们从事癫痫防控事业的医务工作者,要在临床、教学和科研工作中,把对癫痫疾病的探索与全球生命科学和医学领域的使命——解开人脑秘密联系起来,潜心钻研、精益求精、不畏艰难、勇于创新,努力做出一份属于我们自己的贡献。

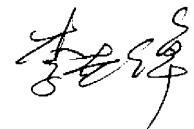
- 加强农村和基层癫痫防控工作。2005年成立CAAE以来,由于大力开展癫痫科学知识的社会宣传教育,城市里的癫痫患者越来越多地到专科诊疗机构看病,虽然还有些不正规的治疗存在,借“医”赚钱的情况已大大减少,但是在农村地区,“李鬼”仍然横行,很多患者相信道听途说、上当受骗,情况令人忧虑。另外,随着医疗体制改革的进展,分级医疗和“互联网+”的要求更加明确,这也启示我们的工作重点要有所转移。为此,今后协会应当进一步加强与国家农村项目的相互配合与支持;通过多种方式加强基层医生癫痫规范诊疗知识的培训、教育,从3、4线城市和县级医院做起;同时,努力探讨“互联网+”的适用模式和路径,趟出城市社区癫痫管理的路子。

- 提倡创新,充分发挥我国病例数量多、专业队伍强大的优势,对癫痫防治和研究中的重点、热点和难点组织“攻关”。如癫痫猝死(SUDEP)、基因数据库、发作预警等课题,组织多中心合作研究,找到多中心研究“难于组织”的合理解决方法,是推动此类工作的关键。希望我们癫痫专业工作者发挥(科学)政治智慧、加强全局观念,携手合作,在癫痫领域创造出国际领先的学术成就和高水平的科学论文。

- 进一步走出国(境)门,勇于展现在国际舞台,把CAAE办成一个国际化的社会团体。包括,扩大与台、港、澳(地区)同道及其他国家癫痫社团的联系与交流合作;鼓励青年学者到国际会议发表演讲,到国际组织任职;开展“一带一路”国家的学术交流、人员互访、项目合作等。

《癫痫杂志》和《癫痫学报》(Acta Epilepsia)英文刊是我们自己精心培育的学术交流园地,我们应当全力支持、倾心关爱、充分利用。愿这两份杂志在新的一年里得到更快的发展和更大的提高。

祝愿我国的抗癫痫事业在新的一年里蒸蒸日上、再创辉煌!



2019年1月

# 儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识



中国抗癫痫协会共患病专业委员会

执笔（按单位拼音和姓氏笔画排列，排名不分先后）

北京大学第一医院（韩颖、张月华）；北京大学第六医院（李荔、孙新宇、于欣）；白求恩医科大学第一医院（贾飞勇）；复旦大学附属儿科医院（周水珍、王艺）；广东省人民医院（翟琼香）；华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院（刘智胜）；苏州大学附属儿童医院（李岩）；西安交通大学医学院第二附属医院（黄绍平）

癫痫是儿童期常见的一种神经系统慢性疾病，以大脑神经元异常放电引起短暂中枢神经系统功能失常为特征。孤独症谱系障碍（Autism spectrum disorder, ASD）是一组儿童发育早期起病的神经发育障碍，以持续的社会交往障碍和社会交往缺陷、交流障碍、兴趣狭窄、刻板与重复行为为主要临床表现。2013年5月18日美国精神病学会发布精神疾病诊断统计手册第五版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders-fifth edition, DSM-5）正式提出 ASD 的概念。ASD 包括 DSM-4 中的孤独症、阿斯伯格综合征、童年瓦解性障碍和未区分的广泛性发育障碍。癫痫和 ASD 两种疾病临床表现不同，但是易于共患，症状和诊断在同一个个体内共存较为常见<sup>[1]</sup>。国内外研究发现，早期诊断、早期干预可以有效改善癫痫共患 ASD 患儿的预后。但是目前的困难在于国内缺乏针对癫痫共患 ASD 的规范化诊疗，致使很大一部分癫痫共患 ASD 的患儿错失了最佳诊疗时机。因此，中国抗癫痫协会共患病专业委员会组织专家形成本共识，旨在提高医师、患儿及家属对癫痫共患 ASD 的诊疗意识，为临床医生规范化诊疗癫痫共患 ASD 的患儿提供依据。

## 1 癫痫儿童共患 ASD 的现状

### 1.1 流行病学

癫痫和 ASD 共患是较为常见的临床现象，研究表明，5%~37% 的癫痫患儿共患 ASD<sup>[2-3]</sup>，2.4%~46% 的 ASD 患者共患癫痫<sup>[4-5]</sup>。女性 ASD 患儿更易罹患癫痫，ASD 患儿男、女性癫痫共患率分别为 18.5% 和 34.5%<sup>[6]</sup>。癫痫与 ASD 共患在智力发育障

碍儿童中更为常见<sup>[7]</sup>。

### 1.2 危害

癫痫共患 ASD 使病情更为复杂，治疗更为困难，对患者健康造成了更严重的影响，如认知和行为障碍的风险更高，更明显的社交互动损害，预后更差<sup>[8,9]</sup>。有调查显示癫痫共患 ASD 目前的诊断有所不足，32% 癫痫患儿符合孤独症筛查问卷的孤独症标准，但多数患儿既往未曾被诊断过<sup>[10]</sup>。癫痫合并 ASD 的患者预后一般较差，ASD 合并癫痫患者的总死亡率高于单纯 ASD 患者的死亡率（6.7‰ vs. 0.8‰）<sup>[11]</sup>。

### 1.3 专家共识意见一

癫痫与 ASD 共患率高，癫痫患儿容易漏诊 ASD 的诊断；癫痫共患 ASD 预后差、死亡率高，应引起临床重视。

## 2 癫痫儿童共患 ASD 的机制和危险因素

癫痫和 ASD 均是病因及发病机制非常复杂的疾病，但共患原因和机制尚未完全明确<sup>[1]</sup>。癫痫和 ASD 可能具有复杂的相互作用和共同的病理生理学基础，与二者共患相关的因素包括遗传因素，神经生物因素、环境因素及其他因素等<sup>[12]</sup>。

### 2.1 遗传因素

遗传因素在癫痫与 ASD 的发病中均起重要作用。文献已报道 *SCN1A*、*PCDH19*、*MBD5*、*SCN2A*、*CASK*、*TSC1*、*TSC2*、*FMR1*、*PTEN*、*CDKL5*、*FOXG1* 和 *MECP2* 基因突变，既可导致癫痫表型，也可出现 ASD 表型<sup>[7]</sup>。研究显示，大部分与 ASD 相关的基因与癫痫的发生有关，所以很多研究通过探索癫痫和 ASD 共存的一些遗传性综合征来寻找共同的病因和病理生理机制。如 Dravet 综合征、脆性 X 综合征、Rett 综合征、结节性硬化症、唐氏综合



征、Angleman 综合征、Prader-Willi 综合征等<sup>[12]</sup>。

## 2.2 神经生物因素

杏仁核、海马、左内侧前额叶皮质、右侧眶额叶皮质异常和 ASD 的社交障碍密切相关,小脑病变是 ASD 中枢性统合不足的神经病理基础,与 ASD 的兴趣狭窄和特殊才能相关,大脑额叶成熟延迟导致 ASD 患儿额叶的局部脑血流明显降低,与 ASD 的刻板和重复性的行为密切相关,而这些脑区的异常与癫痫发作密切相关<sup>[13-15]</sup>。研究发现部分神经递质(如:谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸等)的异常与癫痫共患 ASD 密切相关<sup>[16]</sup>。

## 2.3 环境因素

过敏、环境和/或压力触发导致的肥大细胞活化可能导致局灶性血脑屏障的破坏和神经炎症的发生,从而导致 ASD 患儿癫痫的发生<sup>[17]</sup>。

## 2.4 其他因素

如围生期不利因素、性别等。母孕期病毒感染可能与两种障碍共患相关;较低的母亲妊娠年龄、较低的出生体重和 Apgar 评分与 ASD 共患癫痫相关,这种关联在智力障碍,尤其是女性智力障碍者中更加明显<sup>[1]</sup>。有学者提出女性 ASD 患儿更易罹患智力障碍,共患癫痫风险增加<sup>[1]</sup>。

## 3 癫痫共患 ASD 的特点

### 3.1 癫痫共患 ASD 的癫痫特点

癫痫共患 ASD 与未共患 ASD 相比,共患 ASD 组出现首次癫痫发作的平均年龄更早(21.3 个月 vs. 55.5 个月)<sup>[10]</sup>; ASD 患儿共患癫痫的发病年龄可从婴儿期到成人期,但更多地起病于 5 岁之前和 10 岁之后,呈双峰年龄分布,存在学龄前和青春期两个起病高峰,分别为 3.2 岁和 16.7 岁<sup>[18]</sup>;与未共患 ASD 的癫痫患儿相比,共患 ASD 的癫痫特征表现为:局灶性发作多见、难治性癫痫发生率高、精神发育迟滞、运动发育问题和行为症状更多见<sup>[1]</sup>;有更多睡眠问题,包括醒后难以继续入睡和早醒<sup>[10]</sup>。

### 3.2 癫痫共患 ASD 的 ASD 特点

与未共患癫痫的 ASD 患儿相比,共患癫痫的 ASD 特征表现为:智力发育障碍更为常见、低功能的 ASD 发病率高、发育倒退更为常见,ASD 的治疗更为困难<sup>[1]</sup>。ASD 的临床表现可参考本共识 4.1 ASD 的识别标记。

### 3.3 专家共识意见二

ASD 在癫痫患儿中共患率高,严重影响患儿的生活质量,使治疗更为复杂。建议尽早采用多重措施以降低其对生活质量的影 响(I 级推荐, A 级证据)。

## 4 癫痫共患 ASD 的识别和筛查

### 4.1 ASD 的识别标记

ASD 早期(2 岁或 2 岁前)识别的 5 种行为标记如下,简称“五不”行为<sup>[19]</sup>:

① 不(少)看:指目光接触异常,患儿早期即开始表现出对有意义的社交刺激的视觉注视缺乏或减少,对人尤其是人眼部的注视减少;

② 不(少)应:幼儿对父母的呼唤声充耳不闻,叫名反应不敏感;

③ 不(少)指:缺乏恰当的肢体动作,无法对感兴趣的东西提出请求;

④ 不(少)语:多数 ASD 患儿存在语言出现延迟;

⑤ 不当:指不恰当的物品使用及相关的感知觉异常。

随着年龄增长,患儿会出现 ASD 如下的临床表现:

① 交流障碍:表现为缺乏互动性目光对视,“目中无人”。独自嬉玩,不合作。通常不怕陌生人。不喜欢拥抱或避免与他人接触,或不适当的肢体接触。缺乏恰当的肢体语言,例如:点头、摇头。极少微笑、难相处/不听指挥。与父母亲的依恋情感障碍或延缓。

② 刻板行为:种类繁多,各个不同时期表现不一。重复动作(如:拍手、转圈、摇晃、开关);刻板固守(如:玩具、睡眠、仪式感);重复刻板语言(如:反复问“为什么呢”);对某些物件或事情的不寻常兴趣(如:电视广告、天气预报、某一首歌)。

③ 语言障碍:表现为语言刻板、重复、鹦鹉式语言,人称代词分不清,自言自语、大哭大笑、尖叫,缺乏交流意义或互动性的语言;广告式语言;不会说话或说话延迟。

④ 感觉异常:表现为听知觉敏感,喜爱某些声音,对另一些声音特别恐惧。

⑤ 触觉异常:表现在对物件的好恶。

⑥ 痛觉异常:多不怕痛、自伤。

⑦ 视觉异常:对特别图像的喜好或厌恶、喜欢斜视。

⑧ 本体觉异常:喜欢坐车、坐电梯、喜旋转。

⑨ 智力:约 70% 左右的 ASD 患儿智力低于正常同龄儿。

⑩ 其他表现:违拗、攻击、自伤、冲动、固执、激动等行为多见自理能力差;注意力缺陷较为明显;癫痫、焦虑障碍等神经、精神共患病发病率高。

## 4.2 评估量表

目前尚无针对癫痫共患 ASD 的特异性评估量表, ASD 筛查评估量表主要包括: 孤独症行为评定量表 (Autism behavior checklist, ABC)、改良婴幼儿孤独症筛查量表 (Modified checklist for autism in toddlers, M-CHAT)、孤独症谱系障碍筛查问卷 (Autism spectrum screening questionnaire, ASSQ)、克氏孤独症行为评定量表 (Clancy autism behavior scale, CABS), 见表 1; 诊断量表包括: 孤独症诊断访谈量表修订版 (Autism diagnostic interview-revised, ADI-R)、孤独症诊断观察量表 (Autism diagnostic observation schedule, ADOS)、儿童孤独症评定量表 (Childhood autism rating scale, CARS) 等<sup>[20]</sup>, 见表 2。

## 4.3 专家共识意见三

癫痫患儿如果存在 ASD 的相关症状, 应尽早进行筛查/评估和诊断。癫痫共患 ASD 的基础上共患第 3 种疾病的情况很多, 诊断时注意共患病诊断的完整性。对于不属于儿童神经科诊疗范围的疾病, 建议转诊至专科门诊。

## 5 癫痫儿童共患 ASD 的诊断

### 5.1 癫痫的诊断

癫痫的诊断参考国际抗癫痫联盟 (ILAE) 2017 年提出的癫痫和癫痫发作分类<sup>[21]</sup>, 详见附录 1、2。

### 5.2 ASD 的诊断

ASD 的诊断参照 DSM-5 诊断标准<sup>[22]</sup>, 详见附录 3。

### 5.3 专家共识意见四

当患儿以癫痫就诊时, 应常规问及 ASD 的病史和表现, 做必要的 ASD 相关评估; 当患儿以 ASD 表现来就诊时, 应常规问及癫痫的病史和表现, 必要时进行脑电图监测, 对共患的癫痫及 ASD 做出正确诊断<sup>[1]</sup>。

## 6 癫痫儿童共患 ASD 的治疗

### 6.1 癫痫儿童共患 ASD 抗癫痫药物的选择

对于癫痫共患 ASD 患儿, 在选择抗癫痫药物 (AEDs) 时首先应考虑对癫痫发作的控制, 可根据癫痫发作类型和癫痫综合征类型选择 AEDs, 包括丙戊酸、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、卡马西平等。选择治疗药物时, 应特别注意药物对智力的影响。一些研究发现, 丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪等 AEDs 能够在治疗癫痫的同时, 改善 ASD 相关症状<sup>[23]</sup>。国外文献显示, 丙戊酸作为经典的广谱

表 1 ASD 常用筛查量表的使用年龄与评估方式

量表	适用最小年龄	适用最大年龄	评估方式
ABC	18 个月	未明确规定	问卷
ASSQ	7 岁	16 岁	问卷
M-CHAT	16 个月	30 个月	问卷
CABS	2 岁	5 岁	问卷

表 2 ASD 常用诊断量表的使用年龄与评估方式

量表	适用最小年龄	适用最大年龄	评估方式
ADOS <sup>TM</sup>	-	-	活动和互动游戏
ADOS <sup>TM</sup> -2	-	-	活动和互动游戏
ADI-R	2 岁	-	问卷
CARS	2 岁	-	问卷

AEDs, 是治疗癫痫共患 ASD 最常用的 AEDs<sup>[23-24]</sup>。

其次, 选择 AEDs 应兼顾到患儿本身的情绪、行为和认知等表现及药物不良反应。例如, 丙戊酸钠、拉莫三嗪有助于稳定患儿情绪, 对患儿的交流、注意、情绪和行为的影响更小<sup>[25]</sup>。有研究显示, 部分 AEDs 如苯妥英钠、氯硝西洋、卡马西平、苯巴比妥、左乙拉西坦等可能加重患儿睡眠、交流、行为、注意力和情绪问题<sup>[25]</sup>; 托吡酯治疗癫痫患儿, 可能引起持续性的认知和行为恶化<sup>[26]</sup>。治疗时应予以关注。

### 6.2 癫痫共患 ASD 儿童孤独症治疗干预原则

目前孤独症尚无特效治疗药物, 专科治疗以综合干预为主, 不推荐单独的药物治疗<sup>[26]</sup>。应遵循如下干预原则: ① 早发现, 早诊断, 早干预; ② 制定系统化和个体化的训练方案; ③ 依据干预效果随时调整教育训练方案<sup>[19]</sup>。

### 6.3 专家共识意见五

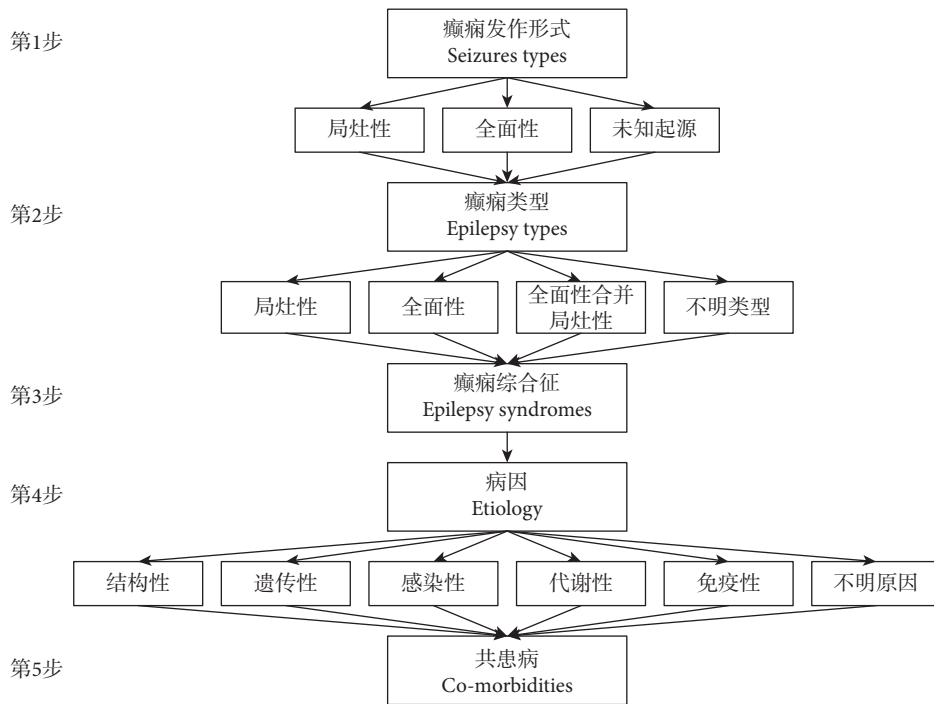
癫痫共患 ASD 患儿的癫痫治疗首先考虑药物对癫痫发作的控制疗效, 可依据癫痫发作类型和癫痫综合征选择药物, 此外兼顾患儿情绪、行为和认知等表现和药物不良反应。癫痫共患 ASD 患儿的孤独症的治疗以综合干预为主, 建议转诊至专科医院进行系统治疗。

## 参考文献

- 1 刘靖, 李雪. 儿童癫痫共患孤独症. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(4): 252-256.
- 2 Berg AT, Plioplys S, Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a communitybased study. J Child Neurol, 2011, 26(5): 540-547.
- 3 Fisher B, Dezort C, Nordli DR, et al. Routine developmental and

- autism screening in an epilepsy care setting. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 488-492.
- 4 Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C, Carayol J, Genin B, Leguern E, *et al*. Epilepsy insimplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biol Psychiat*, 2013, 74: e3-4.
  - 5 Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci*, 2005, 36: 15-20.
  - 6 Amiet C, Gourfinkel I. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiat*, 2008, 64(7): 577.
  - 7 Berg AT, Plioplys S. Epilepsy and autism: Is there a special relationship? *Epilepsy Behav*, 2012, 23(3): 193-198.
  - 8 El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 47(14): 183-190.
  - 9 Ko C, Kim N, Kim E, *et al*. The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. *Behav Brain Functions*, 2016, 12(1): 1-9.
  - 10 Clarke DF, Roberts W, Daraksan M, *et al*. The Prevalence of Autistic Spectrum Disorder in Children Surveyed in a Tertiary Care Epilepsy Clinic. *Epilepsia*, 2005, 46(12): 1970-1977.
  - 11 Pickett J, Xiu E, Tuchman R, *et al*. Mortality in individuals with autism, with and without epilepsy. *J Child Neurol*, 2011, 26(8): 932-9.
  - 12 Buckley AW, Holmes GL. Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(4): a022749.
  - 13 Donovan APA, Basson MA. The neuroanatomy of autism – a developmental perspective. *J Anat*, 2017, 230(1): 4-15.
  - 14 李晶, 林珠梅, 朱莉琪. 孤独症谱系障碍的遗传基础与神经机制. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(10): 952-961.
  - 15 王立新, 彭聘龄, 王培梅. 自闭症认知缺陷的神经机制研究进展. *中国特殊教育*, 2003, 6(3): 78-82.
  - 16 朱春燕, 许琪. 孤独症的遗传学和神经生物学研究进展. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45(8): 120-126.
  - 17 Theoharides TC, Zhang B. Neuro-inflammation, blood-brain barrier, seizures and autism. *J Neuroinflamm*, 2011, 8(1): 1-5.
  - 18 Nomura Y, Nagao Y, Kimura K, *et al*. Epilepsy in autism: apathophysiological consideration. *Brain Dev*, 2010, 32(10): 799-804.
  - 19 中华医学会儿科学分会发育行为学组. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识. *中华儿科杂志*, 2017, 55(12): 890-897.
  - 20 姜凌霄, 李改智, 杜亚松. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, (3): 189-192.
  - 21 王玥, 洪震. 国际抗癫痫联盟 2017 年癫痫发作和癫痫新分类介绍. *中国临床神经科学*, 2017, 25(5): 538-545, 550.
  - 22 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Virginia: American Psychiatric Publishing, 2013: 55-59
  - 23 Frye RE, Rossignol D, Casanova MF, *et al*. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health*, 2013, 13(4): 1-31.
  - 24 Tuchman R, Alessandri M, Cuccaro M. Autism spectrum disorders and epilepsy: Moving towards a comprehensive approach to treatment. *Brain Dev*, 2010, 32(9): 719-730.
  - 25 Frye RE, Sreenivasula S, Adams JB. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. *BMC Pediatrics*, 2011, 11(1): 1-18.
  - 26 Sillanpää M, Besag F, Aldenkamp A, *et al*. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): epidemiology of psychiatric/behavioural disorder in children with epilepsy. *Epileptic Disord*, 2016, 18(s1): S2-S7.

附录 1 癫痫的诊断步骤



附录 2 癫痫发作分类

ILAE (2017) 癫痫发作分类提案 (扩展版)

ILAE (2017) classification of seizure types (Expanded version)

局灶性起病 Focal onset	全面性起病 Generalized onset	未知起源 Unknown onset
有意识/意识损害	-	-
运动症状起病	运动症状起病	运动症状起病
自动症	强直-阵挛	强直-阵挛
失张力 <sup>1</sup>	强直	癫痫性痉挛
阵挛	阵挛	
癫痫性痉挛 <sup>1</sup>	肌阵挛	
过度运动	肌阵挛-强直-阵挛	
肌阵挛	肌阵挛-失张力	
强直	失强力	
	癫痫性痉挛 <sup>1</sup>	
非运动症状起病	非运动症状起病 (失神)	非运动症状起病
自主神经发作	典型	行为终止
行为终止	非典型	
认知	肌阵挛	
情绪性	眼睑肌阵挛	
感觉		
局灶性进展为双侧强直-阵挛	-	不能分类 <sup>2</sup>

注：1. 意识水平通常没有特别规定；2. 由于信息不完整或无法归为别的类别

## 附录3 儿童癫痫共患孤独症谱系障碍的诊断(DSM-5 诊断标准)

诊断孤独症谱系障碍需满足以下 A 至 E 的五个标准,其中 A 和 B 阐明了孤独症谱系障碍的核心症状:

A. 在多种环境中持续性地显示出社会沟通和社会交往的缺陷,包括在现在或过去有以下表现(所举的例子只是示范,并非穷举):

① 社交与情感的交互性的缺陷,例如,异常的社交行为模式、无法进行正常的你来我往的对话,到与他人分享兴趣爱好、情感、感受偏少,再到无法发起或回应社会交往;

② 社会交往中非言语的交流行为的缺陷,例如,语言和非语言交流之间缺乏协调,到眼神交流和身体语言的异常、理解和使用手势的缺陷,再到完全缺乏面部表情和非言语交流;

③ 发展、维持、和理解人际关系的缺陷,例如,难以根据不同的社交场合调整行为,到难以一起玩假想性游戏、难以交朋友,再到对同龄人没有兴趣;

B. 局限的、重复的行为、兴趣或活动,包括在现在或过去有以下表现的至少两项(所举的例子只是示范,并非穷举):

① 动作、对物体的使用、或说话有刻板或重复的行为(比如:刻板的简单动作,排列玩具或是翻东西,仿说,异常的用词等);

② 坚持同样的模式、僵化地遵守同样的做事顺序、或者语言或非语言行为有仪式化的模式(比如:很小的改变就造成极度难受、难以从做一件事过渡到做另一件事、僵化的思维方式、仪式化的打招呼方式、需要每天走同一条路或吃同样的食物);

③ 非常局限的、执着的兴趣,且其强度或专注对象异乎寻常(比如,对不寻常的物品的强烈的依恋或专注、过分局限的或固执的兴趣);

④ 对感官刺激反应过度或反应过低、或对环境中的某些感官刺激有不寻常的兴趣(比如:对疼痛或温度不敏感、排斥某些特定的声音或质地、过度地嗅或触摸物体、对光亮或运动有视觉上的痴迷)。

C. 这些症状一定是在发育早期就有显示(但是可能直到其社交需求超过了其有限的的能力时才完全显示,也可能被后期学习到的技巧所掩盖)。

D. 这些症状带来了在社交、职业、或目前其他重要功能方面的临床上显著的障碍。

E. 这些症状不能用智力发育缺陷或整体发育迟缓(globe developmental delay)更好地解释。智力缺陷和自闭症谱系障碍疾病常常并发,只有当其社会交流水平低于其整体发育水平时,才同时给出的自闭症谱系障碍和智力缺陷两个诊断。

## 附件

## 中国抗癫痫协会共患病专业委员会

主委: 2 名

周东	四川大学华西医院 神经内科
于欣	北京大学第六医院 精神科

顾问: 4 名

李世焯	中国抗癫痫协会
洪震	中国抗癫痫协会
蔡焯基	安定医院 精神科
吉中孚	回龙观医院 精神科

副主任委员: 11 名

丁美萍	浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
张月华	北京大学第一医院 儿科



周水珍	复旦大学附属儿科医院 神经科
孙红斌	四川省人民医院 神经内科
林卫红	吉林大学第一医院 神经内科
王刚	北京安定医院 精神科
王薇薇	北京大学第一医院 神经内科
王小姗	南京脑科医院 神经内科
徐一峰	上海市精神卫生中心
赵靖平	中南大学湘雅医院 精神科
孙新宇	北京大学第六医院 精神科
秘书: 1名	
李劲梅	四川大学华西医院 神经内科
委员: 56名	
蔡丽伟	北京大学第六医院 精神科
陈葵	北京友谊医院 神经内科
陈倩	首都儿科研究所 神经内科
陈涛	昆明医科大学第一附属医院 神经内科
陈阳美	重庆医科大学附属第二医院 神经内科
陈子怡	中山大学附属第一医院 神经内科
丁晶	复旦大学附属中山医院 神经内科
冯永平	山东省精神卫生中心 老年科
郭谊	浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
韩颖	北京大学第一医院 儿科
贺建华	北京安贞医院 精神卫生科
候梅	青岛市妇女儿童医院 神经康复科
胡永东	北京朝阳医院 临床心理科
黄华品	福建医科大学附属协和医院 神经内科
黄绍平	西安交大二附院 儿科
康传媛	昆明医科大学第一附属医院 精神科
况利	重庆医科大学附属第一医院 精神科
李荔	北京大学第六医院 精神科
李其富	海南医学院第一附属医院 神经内科
李晓裔	贵州省人民医院 神经电生理
连亚军	郑州大学第一附属医院 神经内科
刘洁	四川省人民医院 神经内科
刘永红	陕西西京医院 神经内科
刘智胜	武汉市儿童医院 神经内科
马现仓	西安交大一附院 心身科
潘集阳	广州华侨医院 精神心理科
潘松青	武汉大学人民医院 神经科

- 宋凡 大连医科大学附属第一医院 神经内科  
宋毅军 天津医科大学总医院 神经内科  
宋治 中南大学湘雅三医院 神经内科  
孙伯民 上海瑞金医院 功能神外  
孙美珍 山西医科大学第一医院 神经内科  
王爱华 山东千佛山医院 神经内科  
王长明 北京安定医院 精神科  
王惠玲 湖北省人民医院 精神科  
王群 北京天坛医院 癫痫科  
王天成 兰州大学第二医院 癫痫科  
王维平 河北医科大学第二医院 神经内科  
王湘庆 解放军总医院 神经内科  
邬素萍 哈尔滨医科大学附属第一医院 精神科  
肖农 重庆医科大学附属儿童医院 康复科  
徐惠琴 温州医科大学附属第一医院 神经内科  
徐江涛 乌鲁木齐兰州军区总医院 神经内科  
姚丽芬 哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科  
尹飞 中南大学湘雅医院 神经内科  
虞培敏 上海华山医院 神经内科  
袁勇贵 东南大学附属中大医院 心理精神科  
翟琼香 广东省人民医院 儿科  
张晖 包头市中心医院 神经内科  
张岚 四川大学华西医院 心理卫生中心  
张明 南昌大学第二附属医院 神经内科  
张庆 宁夏医科大学总医院 神经内科  
张燕 中南大学湘雅二医院 精神科  
钟建民 江西省儿童医院 神经内科  
周农 安徽医科大学第一附属医院 神经内科  
周新雨 重庆医科大学附属第一医院 精神科

# 癫痫患者睡眠障碍及其影响因素研究



孙萌, 丁瑶, 丁美萍

浙江大学医学院附属第二医院 神经内科 (杭州 310009)

**【摘要】** 目的 研究癫痫患者常见的睡眠障碍特点及其影响因素。方法 收集 2016 年 10 月-2017 年 10 月浙江大学附属第二医院门诊及癫痫中心住院收治的 184 例癫痫患者, 详细采集临床资料并完善睡眠相关量表评定。睡眠相关评定工具: 中文版匹兹堡睡眠质量指数量表、Epworth 嗜睡量表、柏林问卷、癫痫患者生活质量评定量表-31、贝克焦虑量表及贝克抑郁量表。结果 184 例癫痫患者中, 男 100 例 (54.3%), 女 84 例 (45.7%); 其中, 35 例 (19.0%) 患者存在睡眠障碍, 89 例 (48.4%) 生活质量较差, 23 例 (12.5%) 合并焦虑, 47 例 (25.5%) 合并抑郁, 59 例 (32.1%) 易日间嗜睡, 合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的癫痫患者达 30 例 (16.3%)。伴睡眠障碍患者较不伴睡眠障碍患者在年龄、有高血压病史、发作频率、生活质量、焦虑和抑郁方面均有统计学差异。将以上因素进行 Logistic 回归分析, 提示发作频率 ( $P=0.011$ ) 和抑郁 ( $P<0.001$ ) 是睡眠障碍的独立危险因素。结论 伴睡眠障碍较不伴睡眠障碍的癫痫患者的发作频率更高, 生活质量更差, 更易合并焦虑和抑郁, 且发作频率及抑郁是癫痫患者睡眠问题的独立危险因素。

**【关键词】** 癫痫; 睡眠障碍; 影响因素; 治疗

## Study on sleep disorders and its influencing factors in patients with epilepsy

SUN Meng, DING Yao, DING Meiping

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: DING Meiping, Email: meipingd@163.com

**【Abstract】 Objectives** To study the characteristics and influencing factors of sleep disorder in patients with epilepsy. **Methods** One hundred and eighty-four patients with epilepsy who were admitted to the outpatient department and the epilepsy center in the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University from October 2016 to October 2017 were enrolled. Their clinical data were collected in detail and their sleep related scales were evaluated. Sleep related assessment tools: Chinese version of the Pittsburgh sleep quality index scale (PSQI), the Epworth sleepiness scale (ESS), Berlin Questionnaire (BQ), Quality Of Life In People With Epilepsy-31 (QOLIE-31), Beck Anxiety Inventory (BAI) and Beck Depression Inventory (BDI). **Results** Among the 184 cases of patients with epilepsy, 100 cases were male (54.3%), 84 cases were female (45.7%), 35 cases (19.0%) had sleep disorders, 89 cases (48.4%) with poor quality of life, 23 cases (12.5%) with anxiety, 47 cases (25.5%) with depression, 59 cases (32.1%) had daytime sleepiness, and 30 cases (16.3%) with OSAS. there were statistically significant differences in age, history of hypertension, seizure frequency, quality of life, anxiety and depression in epilepsy patients with sleep disorder compared those without sleep disorder ( $P<0.05$ ). The seizure frequency, quality of life, anxiety and depression were analyzed by logistic regression analysis, suggesting that seizure frequency ( $P=0.011$ ) and depression ( $P<0.001$ ) are independent risk factors of sleep disorders. **Conclusions** Epileptic patients with sleep disorder have higher frequency of seizures, poorer quality of life, and are more likely to be associated with anxiety and depression, and the frequency and depression are independent risk factors of sleep disorder in patients with epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Sleep disorder; Influencing factors; Treatment

癫痫是神经系统最常见的慢性疾病之一, 对癫痫患者而言, 睡眠不足或睡眠质量差后果严重,

会引起或加重癫痫发作, 恶化癫痫控制情况<sup>[1]</sup>。据报道, 癫痫患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (Obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS) 的发病率为 10.2%<sup>[2]</sup>, 难治性癫痫患者 OSAS 的发病率高达 30%<sup>[3]</sup>。据目前基于问卷调查的研究表明, 癫痫患

DOI: 10.7507/2096-0247.20190002

基金项目: 国家自然科学基金 (81671283)

通信作者: 丁美萍, Email: meipingd@163.com



者的失眠率很高,甚至达 52%<sup>[4,5]</sup>。对于伴有睡眠障碍的癫痫患者进行针对性的睡眠治疗,将会改善癫痫发作的控制。本研究一方面探讨癫痫患者常见的睡眠障碍特点,另一方面分析癫痫患者的发作类型、发作时间、发作控制情况、情绪等多种因素对睡眠的影响情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2016 年 10 月-2017 年 10 月于浙江大学附属第二医院诊治的癫痫患者 184 例,包括 43 例门诊癫痫患者和 141 例癫痫中心住院患者,其中男 100 例,女 84 例。本研究据 2014 年国际抗癫痫联盟(ILAE)发布的癫痫诊断标准,符合以下情况确诊为癫痫:存在至少两次非诱发性或反射性癫痫发作,且两次发作时间间隔>24 h。入组标准:①临床上确诊为癫痫的患者;②年龄≥14 岁;③患者或患者家属可提供明确的病史;④未进行过与睡眠障碍相关的调查;⑤获得患者对本调查的知情同意。排除标准:①患者合并其他严重疾病,如心肺功能不全、肝功能衰竭;②长期服用催眠或镇静药物;③因智力或记忆力等问题而不能完成量表评估;④诊断为癫痫综合征的癫痫患者;⑤病程≤半年。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 量表评估** ①匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI),用于评估癫痫患者上个月的睡眠质量及睡眠障碍,得分范围是 0~21 分,总分越高则睡眠质量越差。本研究 PSQI 总分以 7 分为界,PSQI 总分>7 分评估为存在睡眠障碍;② Epworth 嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS),用于评估癫痫患者在白天清醒和活跃的状态下是否对睡眠的需求增加,得分范围是 0~24 分,分数越高则日间嗜睡程度越重,本研究把 ESS 总分>10 分评估为存在日间嗜睡;③柏林问卷(Berlin questionnaire, BQ),用于评估患者合并 OSAS 的风险,本研究按照我国肥胖诊断标准,将体质指数>25 记为 1 分,并将 BQ 中≥2 个部分阳性的癫痫患者评估为存在 OSAS;④癫痫患者生活质量评定量表-31(Quality of life in people with epilepsy-31, QOLIE-31),用于评价癫痫患者的生活质量,该量表共 31 题,本研究将 QOLIE-31 得分<60 分评估为生活质量差;⑤贝克焦虑量表(Beck anxiety inventory, BAI),为焦虑的自评量表,可反映患者近 1 周焦虑的严重程度,含有 21 项常见困

扰问题,本研究将 BAI 得分>45 分的癫痫患者评定为存在焦虑情况;⑥贝克抑郁量表(Beck depression inventory, BDI),通过自评体现患者近 1 周是否存在抑郁及抑郁严重程度,共 21 个项目,本研究将 BDI 总分>14 分者评估为合并抑郁的癫痫患者。

**1.2.2 其他相关名词的定义** ①吸烟:依照 1984 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)所定,将吸烟定义为每日吸烟 1 支以上且连续吸烟长于 1 年;不符合吸烟定义者,定为未吸烟;②难治性癫痫:依照 2010 年 ILAE 所提出的难治性癫痫的定义,将其定义为:通过合理的选择并正规的使用两种可耐受的抗癫痫药物(AEDs),包括单药或联合用药,癫痫患者的癫痫发作间隔时间小于用药前最长发作间隔时间的 3 倍(取决于过去 12 个月的癫痫发作情况)或 12 个月。

### 1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS 21.0 软件进行分析。对所有入组患者采集详细病史并进行量表评定。所有量表均在研究者监督下由本人填写,量表填写过程中不理解题目均由研究者进行解释。对于无法自行完成量表评估的癫痫患者,如文盲或视力缺陷者,均由研究者询问完成。两组间比较采用  $\chi^2$  检验,相关性分析采用 Logistic 回归分析,以  $P$  值<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

184 例癫痫患者中,共 35 例(19.0%)伴有睡眠障碍(为伴睡眠障碍组),149 例(81.0%)不伴睡眠障碍(为不伴睡眠障碍组);89 例(48.4%)患者生活质量差,23 例(12.5%)合并焦虑,47 例(25.5%)合并抑郁,30 例(16.3%)合并 OSAS,59 例(32.1%)存在日间嗜睡。

### 2.1 伴和不伴睡眠障碍组的临床资料

伴睡眠障碍组年龄大于不伴睡眠障碍组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。有高血压病史及发作频率,两组有统计学差异( $P<0.05$ )。两组患者中,病程、视频脑电图(VEEG)结果、药物治疗情况差异均无统计学意义,见表 1。

### 2.2 伴和不伴睡眠障碍组的睡眠相关量表分析

癫痫患者生活质量差、合并焦虑、合并抑郁,在两组中均有统计学差异,而合并 OSAS 及日间嗜睡情况在两组中无统计学差异(表 2)。

### 2.3 癫痫伴睡眠障碍的相关因素

经分析,癫痫患者年龄( $P=0.045$ )、高血压病史

( $P=0.037$ )、发作频率 ( $P=0.001$ )、生活质量 ( $P=0.001$ )、焦虑 ( $P=0.040$ ) 和抑郁 ( $P<0.001$ ) 是睡眠障碍的影响因素。将以上因素进行 Logistic 回归分析,发现发作频率 ( $P=0.011$ ) 和抑郁 ( $P<0.001$ ) 是睡眠障碍的独立危险因素 (表 3)。

### 3 讨论

癫痫与睡眠是近来的研究热点,睡眠障碍常见

于癫痫患者<sup>[6,7]</sup>,本研究详细采集癫痫患者包括癫痫家族史、高血压、发作类型、发作频率、有无睡眠中发作及 VEEG 结果等基本资料,并采用信度及效度较高的量表评估关于患者睡眠、OSAS、日间嗜睡、生活质量及情绪的情况,以调查哪些因素导致癫痫患者睡眠问题。既往研究表明,与睡眠相关的癫痫发作多达 12%<sup>[8]</sup>,本研究中 20% 的癫痫患者存在睡眠问题,31% 存在白天嗜睡,OSAS 阳性率达 17%。

表 1 癫痫患者伴睡眠障碍与不伴睡眠障碍的临床资料分析 (n, %)

Tab.1 Clinical data of epileptic patients with sleep disorder compared with those without sleep disorder (n, %)

项目 Item	伴睡眠障碍组 With sleep disorder (n=35)	不伴睡眠障碍组 Without sleep disorder (n=149)	P 值 P value
性别 Gender (男/女) (Male/Female)	18 (51.4)/17 (48.6)	82 (55.0)/67 (45.0)	0.700
年龄 (岁) Age (Year) ( $\bar{x}\pm s$ )	32.00±23.00	28.00±16.00	0.045
高血压病史 History of hypertension	7 (20.0)	12 ( 8.1)	0.037
吸烟史 Smoking history			
无 Nonsmokers	33 (94.3)	137 (91.9)	0.727
有 Smokers	2 ( 5.7)	12 ( 8.1)	
发作形式 Form of seizures			
全面性发作 Partial seizures	9 (25.7)	41 (27.5)	0.967
部分性发作 General seizures	15 (42.9)	64 (43.0)	
混合性发作 Partial and general seizures	11 (29.9)	44 (29.5)	
发作频率 Frequency of seizures			
每月 <1 次 Less than once a month	13 (37.1)	62 (41.6)	0.001
每月 ≥ 1 次但非每周均有 More than once a month, but not every week	3 ( 8.6)	52 (34.9)	
每周 ≥ 1 次但非每天均有 More than once a week, but not everyday	14 (40.0)	21 (14.1)	
每天均有 Everyday	5 (14.3)	14 ( 9.4)	
病程 Clinical course			
<5 年 Less than five years	9 (25.7)	46 (30.9)	
5 ~ 10 年 Five to ten years	15 (42.9)	40 (26.8)	0.173
≥ 10 年 More than ten years	11 (31.4)	63 (42.3)	
难治性癫痫 Refractory epilepsy	18 (51.4)	53 (35.6)	0.083
睡眠中有癫痫发作 Seizures during sleep	22 (62.9)	82 (55.0)	0.401
视频脑电图结果 VEEG results			
发作间期痫样放电 Interictal epileptiform discharges	24 (88.9)	86 (81.1)	0.341
发作期痫样放电 Clinical epileptiform discharges	8 (29.6)	29 (27.4)	0.841
用药情况 AEDs			
未用药 Unused	3 ( 8.6)	17 (11.4)	
用药 Used	32 (91.4)	132 (88.6)	0.627
单药 Single	11 (78.6)	50 (74.6)	0.756
多药联用 Combination	21 (87.5)	82 (82.8)	0.578

表 2 癫痫患者伴睡眠障碍与不伴睡眠障碍的睡眠相关量表分析 (n, %)

Tab.2 Sleep related assessment analysis of epileptic patients with sleep disorder compared with those without sleep disorder (n, %)

项目 Item	伴睡眠障碍组 With sleep disorder (n=35)	不伴睡眠障碍组 Without sleep disorder (n=149)	P 值 P value
生活质量差 (QOLIE-31) Poor quality of life	26 (74.3)	63 (42.3)	0.001
合并焦虑 (BAI) With anxiety	8 (22.9)	15 (10.1)	0.040
合并抑郁 (BDI) With depression	19 (54.3)	28 (18.8)	<0.001
合并 OSAS (BQ) With OSAS	8 (22.9)	22 (14.8)	0.244
存在日间嗜睡 (ESS) Daytime sleepiness	11 (31.4)	48 (32.2)	0.929

表 3 癫痫伴睡眠障碍相关因素的 Logistic 回归分析

Tab.3 Logistic regression analysis of sleep disorder's influencing factors

项目 Item	P 值 P value	OR (95%CI)
年龄 Age	0.155	
高血压病史 History of hypertension	0.499	
生活质量差 Poor quality of life	0.146	
合并焦虑 With anxiety	0.788	
合并抑郁 With depression	<0.001	5.921 (2.521, 13.903)
发作频率 Frequency of seizures	0.011	3.565 (1.335, 9.520)

此外, 癫痫的诊断可能对个体的生活质量产生重大负面影响, 并且与心理问题的风险增加有关<sup>[9]</sup>。本研究中 46.5% 的癫痫患者感生活质量不佳, 几乎是入组患者的一半, 25.0% 存在抑郁, 12.5% 存在焦虑。

据报道, 睡眠中癫痫发作可导致失眠、睡眠质量差、快速动眼期 (REM) 睡眠减少和白天嗜睡<sup>[10]</sup>。然而在 Malow 等<sup>[11]</sup>和 Khatami 等<sup>[4]</sup>的研究中, 均得到阴性结果。而在我们的研究中, 伴睡眠障碍组存在睡眠中癫痫发作共 22 例 (62.9%), 不伴睡眠障碍组为 82 例 (55.0%), 两者无统计学差异 ( $P=0.401$ ), 同 Malow 等<sup>[11]</sup>和 Khatami 等<sup>[4]</sup>的研究结果, 均未得到夜间发作引起睡眠障碍的结论。

既往研究表明, 癫痫发作控制与睡眠质量之间存在相关性。Haut 等<sup>[12]</sup>研究的老年癫痫患者癫痫发作控制不良与睡眠障碍有关, 也有一些证据表明癫痫发作频率与失眠相关<sup>[5]</sup>。本研究中, 发作频率在伴睡眠障碍组和不伴睡眠障碍组差异统计学意义 ( $P=0.001$ ), 并进一步回归分析, 所得  $P=0.011$ , 且  $OR=3.565$ , 证明发作频率是癫痫患者睡眠问题的危险因素。

睡眠障碍与患者的生活质量受损独立相关<sup>[13]</sup>, 本研究显示睡眠障碍对生活质量有明显的影响, 但经 Logistic 回归分析,  $P=0.146$ , 提示生活质量并非

癫痫患者睡眠问题的独立危险因素。部分癫痫患者尽管睡眠质量可, 仍会反复抱怨睡眠问题, 此时应考虑到共病, 如抑郁症或焦虑障碍, 这些症状经常出现在癫痫患者中<sup>[14]</sup>, 并且已证实会显著促成睡眠问题的发生<sup>[15, 16]</sup>。我们的研究中, 癫痫患者合并焦虑和抑郁均更容易存在睡眠障碍,  $P$  值分别为 0.040 和  $<0.001$ , 经 Logistic 回归分析, 焦虑并非对癫痫患者睡眠的影响独立因素, 而抑郁是其独立危险因素 ( $P<0.001$ ,  $OR=5.921$ )。

总之, 癫痫和睡眠的相互影响非常复杂。癫痫发作本身及其治疗均会影响睡眠, 造成长期的睡眠剥夺和睡眠破碎, 这两者又会对癫痫控制产生不利影响, 导致恶性循环。关于癫痫与睡眠的相互关系仍需要大规模嵌入研究。

参考文献

- 1 Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. Clin Neurophysiol, 2000, 111(Suppl 2): 54-59.
- 2 Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. Epilepsia, 2003, 44(6): 836-840.
- 3 Malow BA, Levy K, Maturen K, et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology, 2000, 55(7): 1002-1007.
- 4 Khatami R, Zutter D, Siegel A, et al. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100adult epilepsy patients-a prospective study. Seizure, 2006, 15(5): 299-306.
- 5 Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. Seizure, 2008, 17(7): 588-594.
- 6 Unterberger I, Gabelia D, Prieschl M, et al. Sleep disorders and circadian rhythm in epilepsy revisited: a prospective controlled study. Sleep Med, 2014, 16(2): 237-242.
- 7 Vendrame M, Yang B, Jackson S, et al. Insomnia and epilepsy: a questionnaire-based study. J Clin Sleep Med, 2013, 9(2): 141-146.
- 8 Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. Epilepsy Behav, 2013, 26(3): 394-404.
- 9 Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep

- disorders. *Epilepsy Res*, 2010, 90(3): 171-177.
- 10 Ismayilova V, Demir AU, Tezer FI. Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: a questionnaire-based study on prevalence. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 119-125.
  - 11 Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep*, 1997, 20(12): 1105-1110.
  - 12 Haut S, Katz M, Masur J, *et al*. Seizures in the elderly: impact on mental status, mood, and sleep. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(3): 540-544.
  - 13 Léger D, Scheuermaier K, Philip P, *et al*. SF-36: quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med*, 2001, 63(1): 49-55.
  - 14 Jacoby A, Ring A, Whitehead M, *et al*. Exploring loss and replacement of loss for understanding the impacts of epilepsy onset: a qualitative investigation. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 59-68.
  - 15 Rumble ME, White KH, Benca RM. Sleep disturbances in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 2015, 38(4): 743-759.
  - 16 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.

• 论 著 •

# 187 例成人睡眠相关性癫痫患者的临床特征及视频脑电图分析



黄莎, 肖波, 冯莉, 龙莉莉, 龙泓羽, 谢媛媛, 赵海婷, 芮丹妮, 姜海燕, 彭金鑫

中南大学湘雅医院 神经内科(长沙 410008)

**【摘要】** 目的 总结分析成人睡眠相关性癫痫患者临床特征及视频脑电图特点,为临床诊断、鉴别诊断及治疗提供依据。方法 收集 2017 年 1 月-2017 年 12 月在中南大学湘雅医院神经内科诊治的 187 例成人睡眠相关性癫痫患者的临床资料和常规脑电图(EEG)、长程视频脑电图(VEEG),采用  $\chi^2$  检验进行回顾性分析。结果 临床表现: 187 例成人睡眠相关性癫痫患者病程集中在 1~10 年内 101 例(54.01%); 发作频率主要为 1 年发作几次至几十次 99 例(52.94%); 两种或两种以上发作类型 119 例(63.64%); 其中发作表现为局灶性起源 121 例次(39.29%),局灶进展为双侧强直阵挛 152 例次(49.35%); 两种及以上药物治疗 110 例(58.82%)。EEG 结果: ① 常规 EEG 癫痫样放电检出率为 22.78%,VEEG 癫痫样放电检出率为 80.43%,两种检查方法比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ); ② 发作间期常规 EEG 监测到 18 例癫痫样放电,VEEG 监测到 111 例癫痫样放电; ③ 监测到 56 次发作性事件,均发生在 VEEG 监测过程中; 其中 50 次发生在睡眠期(89.29%),6 次发生在清醒期(10.71%); 结合临床 45 次(80.36%)确诊为癫痫发作,9 次(16.07%)确诊为非癫痫发作,不能确定其发作性质 2 例(3.57%); ④ VEEG 监测中睡眠期癫痫样放电检出率高于清醒期,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。睡眠分期中 NREM I-II 期癫痫样放电检出率所占比例最高。结论 成人睡眠相关性癫痫具有一定的临床特征和 EEG 表现,VEEG 相较常规 EEG 更能提高癫痫样放电的检出率,且对睡眠期发作事件的定性提供诊断依据,并能反映癫痫样放电与睡眠之间的关系,对成人睡眠相关性癫痫的临床诊治提供依据。

**【关键词】** 睡眠; 癫痫行为学; 视频脑电图; 癫痫样放电

## The analysis of clinical characteristics and video EEG in adult patients with sleep related epilepsy in 187 cases

HUANG Sha, XIAO Bo, FENG Li, LONG Lili, LONG Hongyu, XIE Yuanyuan, ZHAO Haiting, GUO Danny, JIANG Haiyan, PENG Jinxin

Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo\_xy@126.com

**【Abstract】 Objective** To summarize and analyze the clinical and video-EEG (VEEG) characteristics of adult sleep-related epilepsy, so as to provide evidence for clinical diagnosis, differential diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data, routine EEG and long-term VEEG of 187 adult patients with sleep-related epilepsy treated in Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University from January 2017 to December 2017 were retrospectively analyzed by  $\chi^2$  test. **Results** Clinical manifestations: The duration of sleep-related epilepsy in 187 adults was concentrated in 1~10 years (101 cases, 54.01%); the frequency of seizures was mainly from several to dozens of times a year (99 cases, 52.94%); 119 cases (63.64%) had two or more types of seizures. Among the patients, 121 cases (39.29%) had focal origin, 152 cases (49.35%) had bilateral tonic clonus and 110 cases (58.82%) were treated with two or more drugs. EEG results: ① The detection rate of epileptiform discharges in routine EEG was 22.78%, and that in long-term video EEG was 80.43%. There was significant difference between the two methods ( $P<0.01$ ); ② Eighteen epileptiform discharges were monitored by routine EEG during interparoxysmal period and 111 epileptiform discharges were monitored by video EEG; and ③ Fifty-six epileptic events were monitored and all occurred in the process of long-term VEEG monitoring, 50 of them occurred in sleep (89.29%) and 6 in awake (10.71%); 45 cases (80.36%) were diagnosed as epileptic seizures, 9 cases



(16.07%) were diagnosed as non-epileptic seizures, and 2 cases (3.57%) could not be determined. ④ The detection rate of epileptic discharges during sleep was higher than that during awake period in long-term VEEG monitoring ( $P < 0.01$ ). The detection rate of epileptiform discharges in NREM stage I-II was the highest in sleep stage. **Conclusion** Sleep-related epilepsy in adults has certain clinical features and EEG manifestations. Compared with conventional EEG, long-term video-EEG can improve the detection rate of epileptiform discharges, provide diagnostic basis for the qualitative analysis of sleep-related seizures, and reflect the relationship between epileptiform discharges and sleep, and provide basis for the clinical diagnosis and treatment of sleep-related epilepsy in adults.

**【Key words】** Sleep epilepsy; Behavioristics; Video-EEG; Epileptiform discharge

癫痫作为一种神经系统的常见疾病,在发展中国家患病率和发病率均有所增高<sup>[1]</sup>。癫痫反复发作,不仅对患者的健康和生活质量造成严重影响,也会间接增加其家庭和社会教育经济成本<sup>[2]</sup>。近年来癫痫与睡眠之间的关系成为研究的热点之一。睡眠剥夺可能引起癫痫发作,而癫痫发作也可改变睡眠模式。睡眠中的发作事件可能是癫痫发作的表现,也可能是睡眠行为紊乱,导致在临床上尤其是成人睡眠相关性癫痫患者常被误诊。因此本研究旨在为临床诊断、鉴别诊断及治疗提供依据,现对我院187例成人睡眠相关性癫痫患者的临床特征和常规、长程视频脑电图(VEEG)资料进行回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

**1.1.1 研究对象** 2017年1月-2017年12月在中南大学湘雅医院神经内科癫痫专科门诊及病房收治的,根据纳入和排除标准,选取的成人睡眠相关性癫痫患者187例。

**1.1.2 纳入标准** 所有患者符合2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)关于癫痫的诊断标准<sup>[3]</sup>,且符合2001年由美国睡眠医学协会(American Association of Sleep Medicine, AASM)修订的睡眠障碍国际分类(International Classification of Sleep Disorders, ICSD)修订版对睡眠期间癫痫发作制定详细的诊断标准<sup>[4]</sup>: ①有下列主诉之一:夜间突然觉醒,无法解释的尿失禁,睡眠期间异常运动;②75%的癫痫在睡眠期间发生;③至少包含2项特征性表现;④没有躯体或精神障碍可以解释这些症状;⑤这些症状不能满足任何其他睡眠障碍。

**1.1.3 排除标准** ①年龄<14岁;②既往有精神障碍及睡眠障碍、耳鼻喉科疾病等影响睡眠的病史;③近2周有嗜酒、大量饮用咖啡等和服用对睡眠有影响的抗癫痫药物(AEDs)除外;④无法配合VEEG监测者。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料** 收集患者的一般情况和病史资

料,包括性别、年龄、病程、病因、发病频率、发作类型、服用AEDs种类和数量、既往史和出生史、头部影像学结果等。

**1.2.2 脑电图监测** 采用美国Biologic公司的580-GZCG-HB数字化VEEG监测系统对患者进行监测。以国际10-20系统放置法安放头皮盘状电极,并以胶布和弹力网帽固定。双侧耳垂为参考电极,采取16导单、双极导联方式进行描记。监测开始患者安静闭目半卧位,记录背景脑电,15 min后分别进行睁闭眼、过度换气实验及闪光刺激实验。诱发试验结束后与记录患者安静清醒闭目状态下至少30 min的常规EEG,作为自身对照。常规脑电图记录结束后,再进行VEEG监测,监测时间为24 h,且至少包括1次完整的睡眠周期。监测过程中需有熟悉患者病情的家属在场陪同,如有发作性事件,患者或患者家属进行同步标记时间点和记录发作症状。监测完毕后由至少两名以上专门从事癫痫专科临床医师和脑电图医师对常规EEG和VEEG(包括发作期和发作间期)进行分析。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS18.0统计软件对研究中所获得的相关数据进行处理与分析。计数资料以率(%)或相对数百分比(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。以 $P$ 值<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

**2.1.1 年龄分布** 根据纳入和排除标准收集患者187例,年龄14~76岁。35~55岁76例(40.64%),所占比例最高;35岁以下患者63例,占33.69%;55岁以上患者48例,占25.67%。

**2.1.2 性别特征** 187例患者中男103例,占55.08%;女84例,占44.92%,男性发病率高于女性(男女性别比为1.23:1),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.1.3 病因分类** 除123例病因不明患者外,最常见病因为中枢系统感染16例(8.56%),其次为颅脑

外伤 13 例 (6.95%), 肿瘤 11 例 (5.88%), 脑血管病 9 例 (4.81%), 自身免疫性脑炎 7 例 (3.74%), 皮质发育不良 5 例 (2.67%), 围生期损伤 3 例 (1.60%)。

**2.2 临床资料**

**2.2.1 病程** 187 例患者病程 7 d ~ 35 年, 其中 1 ~ 10 年共 101 例 (54.01%), 所占比例最高; 其次为 1 年以下患者 67 例, 占 35.83%; 10 年以上患者 19 例, 占 10.16%。

**2.2.2 发病频率** 187 例患者发作频率从每日数次到数年几次不等。所占比例最高的是 1 年发作几次至几十次, 为 99 例 (52.94%); 其次为数年发作几次患者 51 例, 占 27.27%; 每月十几次至几十次患者 37 例, 占 19.79%。

**2.2.3 发作类型** 187 例患者表现为一种发作类型 68 例 (36.36%); 两种或两种以上发作类型 119 例 (63.64%)。发作为局灶性起源 121 例 (39.29%), 局灶进展为双侧强直阵挛 152 例 (49.35%), 全面性起源 24 例 (7.79%), 起源不明 11 例 (3.57%)。

**2.2.4 服用抗癫痫药物的种类和数量** 187 例患者中单药治疗 77 例, 占 41.18%; 两种 AEDs 及以上治疗 110 例, 占 58.82%; 多种 AEDs 治疗患者比例高于单药治疗患者。

**2.3 视频脑电图表现**

**2.3.1 常规脑电图和长程视频脑电图比较** 187 例患者常规 EEG 监测到异常脑电 79 例, 其中仅表现为背景异常 61 例, 监测到癫痫样放电 18 例, 癫痫样放电检出率为 22.78%; VEEG 监测到异常脑电 138 例, 其中仅表现为背景异常 27 例, 监测到癫痫样放电 111 例, 癫痫样放电检出率为 80.43%。两种检查方法比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ , 表 1)。

**2.3.2 发作间期常规脑电图和长程视频脑电图结果**

187 例患者发作间期常规 EEG 监测到 18 例癫痫样放电, 其中全导放电 2 例 (11.11%), 局灶性额区为主放电 5 例 (27.78%), 局灶性颞区为主放电 7 例 (38.89%), 局灶性额中央顶区放电 1 例 (5.56%), 局灶性顶枕后颞区放电 3 例 (16.67%); 发作间期 VEEG 监测到 111 例癫痫样放电, 其中全导放电 16 例 (14.41%), 局灶性额区为主放电 35 例 (31.53%), 局灶性颞区为主放电 42 例 (37.84%), 局灶性额中央顶区放电 7 例 (6.31%), 局灶性顶枕后颞区放电 11 例 (9.91%)。

**2.3.3 发作期同步视频脑电图结果** 187 例患者常规 EEG 均未监测到发作; 发作期事件均发生在 VEEG 监测过程中。共监测到 56 次发作性事件, 其中 50 次 (89.29%) 发生在睡眠期, 6 次发生在清醒期 (10.71%)。45 次 (80.36%) 可见发作期同步有癫痫样放电或有动态改变, 结合临床确诊为癫痫发作。9 次 (16.07%) 发作期无同步癫痫样放电, 结合临床确诊为非癫痫发作, 其中不宁腿综合征 3 例 (5.36%), 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 2 例 (3.57%), 异态睡眠 1 例 (1.79%), 睡眠相关磨牙 1 例 (1.79%), 低钙抽搐 1 例 (1.79%), 惊恐发作 1 例 (1.79%)。而从临床和 VEEG 均不能确定其发作性质是癫痫还是非癫痫事件者 2 例 (3.57%)。

**2.3.4 睡眠期视频脑电图结果** 187 例患者 VEEG 监测中睡眠期有癫痫样放电 111 例, 无癫痫样放电 76 例; 清醒期有癫痫样放电 72 例, 无癫痫样放电 115 例。睡眠期癫痫样放电检出率高于清醒期, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ , 表 2)。111 例睡眠期放电患者中 41 例 (36.94%) 睡眠各期均出现癫痫样放

表 1 常规脑电图和长程视频脑电图癫痫样放电检出率的比较 (n, %)

Tab.1 Comparison of the detection rate of epileptiform discharges between routine EEG and VEEG

检查方法 Methods	癫痫样放电 Epileptiform discharges	非癫痫样放电 Non-epileptiform discharges	$\chi^2$ 值	P 值
常规脑电图 EEG	18	171	103.577	0.00
长程视频脑电图 VEEG	111	76		

表 2 长程视频脑电图睡眠期和清醒期癫痫样放电检出率的比较 (n, %)

Tab.2 The detection rate of epileptic discharges between sleep and awake period in long-term VEEG monitoring

睡眠期 Sleep	清醒期 Awake		总计 Total	$\chi^2$ 值	P 值
	癫痫样放电 Epileptic discharges	无癫痫样放电 Non-epileptic discharges			
癫痫样放电 Epileptic discharges	72	39	111	80.162	0.000
无癫痫样放电 Non-epileptic discharges	0	76	76		
总计 Total	72	115	187		

电, 68例(61.26%)仅出现在非快速眼动(Non-rapid eye movements, NREM) I - II期, 2例(1.80%)出现在快速眼动(Rapid eye movements, REM)期。由此可知, 在睡眠分期中NREM I - II期癫痫样放电检出率所占比例最高。

### 3 讨论

目前国内外比较统一的观点是癫痫与睡眠之间关系密切, 且相互作用复杂。两者既可独立存在, 也可成为共患病。大多数癫痫患者常伴有睡眠行为障碍, 而睡眠时期的转化及睡眠障碍会诱发大脑的异常放电从而导致癫痫发作。因此, 睡眠相关性癫痫的诊断和鉴别诊断及治疗也越来越受到关注<sup>[5]</sup>。

我们的研究显示, 在成人睡眠相关性癫痫患者中, 可以明确的发病原因最常见的是中枢神经系统感染, 其次是颅脑外伤和肿瘤, 而值得注意的是自身免疫性脑炎所占比例也不低, 这就提示我们在以上疾病的临床诊疗中需特别注意继发睡眠相关性癫痫的可能。而关于成人睡眠相关性癫痫的病程、发作频率、发作类型以及服用药物种类及数量, 因不同地区、不同设定标准等存在较大差异, 至今尚无一致报道。该研究发现本地区成人睡眠相关性癫痫患者的病程集中在1~10年、发作频率主要为每年发作几次至几十次, 多数具有两种以上发作类型, 包括局灶性起源和局灶进展为双侧强直阵挛, 较多使用两种以上AEDs治疗。有学者指出癫痫患者的病程与睡眠障碍显著相关, 病程较长的癫痫患者对AEDs的治疗反应较差, 发作更难以控制, 反复的痫性发作也会导致患者出现睡眠障碍<sup>[6]</sup>。而无论发生在夜间还是白天的痫性发作均会扰乱其睡眠-觉醒周期, 使其夜间觉醒次数和睡眠时相转换次数增加、睡眠片段化、睡眠效率下降, 导致发作未控制的癫痫患者睡眠质量较差或容易出现失眠症状<sup>[7]</sup>。与全面性发作患者相比, 部分性发作的患者睡眠质量较差、失眠程度亦较严重, 这是因为部分性发作均可导致患者REM时相减少, 夜间的痫性发作还可导致患者NREM I期时相增加、NREM II期和IV期减少, 睡眠效率下降, 进而导致患者睡眠质量较差合并睡眠障碍<sup>[8, 9]</sup>。我们的下一步研究将对这些成人睡眠相关性癫痫患者的睡眠情况进行分析, 以期探索睡眠相关性癫痫和睡眠障碍之间的关系。

由于睡眠相关性癫痫发作症状常不典型, 且常在夜间发生, 患者及患者家属很难及时发现和仔细

观察, 临床上难以与睡眠行为障碍等非癫痫发作性疾病相鉴别。VEEG在癫痫诊断、分型及其与非癫痫发作性疾病的鉴别诊断中具有重要临床价值<sup>[10]</sup>。而相较于常规EEG, VEEG监测能显著提高睡眠相关性癫痫的痫样放电检出率, 更好的监测睡眠中的癫痫样放电、发作期脑电及临床表现<sup>[11]</sup>, 这与我们的结果一致。有研究指出, 癫痫发作时的异常放电如果起源较深或近中线, 如内侧颞叶或额叶等, 常扩散至脑干或对侧。脑干受异常放电影响, 呼吸节律改变, 加重呼吸暂停, 影响夜间睡眠行为<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 成人睡眠相关性癫痫患者的发作间期EEG癫痫样放电主要位于额、颞区。这可能与额叶和颞叶位置临近且有广泛联系, 额叶起源的癫痫样放电易扩散到颞叶有关。此外, 本研究提示癫痫发作多发生在睡眠期, 且NREM I - II期癫痫样放电检出率所占比例最高, 这是由于睡眠对癫痫的影响主要体现在特定的睡眠周期, 因此发作期和发作间期的癫痫放电均出现在NREM, 特别是II期, 而在REM这些变化均被抑制<sup>[13]</sup>。这种影响在睡眠相关性癫痫患者中更为突出, 比如额叶癫痫和伴有中央颞区棘波的儿童良性癫痫。不过, 也有学者指出, REM期出现的癫痫样放电对于癫痫灶的定位有更为重要的临床意义<sup>[14, 15]</sup>。我们还发现, 监测到成人睡眠相关性癫痫患者中非癫痫发作性事件中有一部分是和睡眠行为障碍相关的, 比如不宁腿综合征和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)等。Geyer等报道, 癫痫患者不宁腿综合征的患病率远远高于同龄对照组, 认为其发生可以作为癫痫侧别判断的一个信号, 若及早进行干预能使癫痫有所改善<sup>[16]</sup>。而OSAS与癫痫的关系近来也越发受到重视。有研究表明, 彻夜的睡眠剥夺会诱发癫痫, 入睡困难、睡眠维持困难和OSAS影响痫性发作的控制<sup>[17]</sup>。而OSAS得到有效治疗后, 患者EEG的痫性放电可减少, 发作亦可减轻<sup>[18]</sup>。因此, 有研究者提出观点, 癫痫是导致OSAS的危险因素, OSAS可能会导致或者加剧难治性癫痫<sup>[19, 20]</sup>。还有研究认为, 癫痫患者的生活质量和癫痫发作情况与睡眠关系密切<sup>[21]</sup>, 那么对于睡眠相关性癫痫患者除控制癫痫发作外, 更应积极评估其是否合并睡眠障碍, 并进行有效治疗。

综上, 该研究发现成人睡眠相关性癫痫具有一定的临床特征和EEG表现, VEEG相较常规EEG更能提高癫痫样放电的检出率, 且对睡眠期发作事件的定性提供诊断依据, 并能反映癫痫样放电与睡眠之间的关系, 为成人睡眠相关性癫痫的临床诊治

提供依据。但由于受诸多因素限制,我们的研究尚有不足之处,如在收集临床资料时,因回顾性研究性质会造成不可避免的偏倚,此外,我们仅应用VEEG,数据欠缺多样性。在今后的工作中,我们将扩大样本量,联合VEEG和多导睡眠监测,对成人睡眠相关性癫痫进行更深层次的研究。

#### 参考文献

- 1 Kirsten MF, Khara MS, Samuel W, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- 2 蔡梦婷, 丁美萍. 癫痫患者对照料者和家庭及社会的影响研究. *癫痫杂志*, 2018, 4(4): 330-333.
- 3 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 4 孙忠华. 睡眠相关性癫痫: 2008年中国睡眠研究会第五届学术年会论文集. 昆明: 中国睡眠研究会, 2008: 245-250.
- 5 Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(2): 171-176.
- 6 Ismayilova VD, Ugur A, Tezer I. Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: a questionnaire-based study on prevalence. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 119-125.
- 7 Rocamora R, Sánchez-Alvarez JC, Salas-Puig J. The relationship between sleep and epilepsy. *Neurologist*, 2008, 14(6 Suppl 1): 35-43.
- 8 Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 2000, 57(3): 363-368.
- 9 Unterberger I, Gabelia D, Prieschl M, *et al.* Sleep disorders and circadian rhythm in epilepsy revisited: a prospective controlled study. *Sleep Med*, 2015, 16(2): 237-242.
- 10 黄莎, 肖波, 龙莉莉, 等. 长程视频脑电图在癫痫诊断与鉴别诊断中的作用. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 11(14): 987-989.
- 11 方赞, 葛剑青, 王凌玲, 等. 长程视频脑电图监测对睡眠相关性癫痫的诊断价值. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 11(11): 1376-1378.
- 12 Li P, Ghadersohi S, Jafari B, *et al.* Characteristics of refractory vs medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure*, 2012, 21(9): 717-721.
- 13 Kataria L, Vanghn BV. Sleep and epilepsy. *Sleep Med Clin*, 2016, 11(1): 25-38.
- 14 Lucey BP, Noetzel MJ, Duntley SP. Paroxysmal arousals and myoclonic movements associated with interictal epileptiform discharges in NREM and REM sleep. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(5): 419-422.
- 15 Busek P, Buskova J, Nevsimalova S. Interictal epileptiform discharges and phasic phenomena of REM sleep. *Epileptic Disord*, 2010, 12(3): 217-221.
- 16 James D, Geyer EE, Fetterman Z, *et al.* Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 68: 41-44.
- 17 Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, *et al.* Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol*, 2013, 28(1): 77-82.
- 18 Ismayilova VD, Ugur A, Tezer I. Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: a questionnaire-based study on prevalence. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 119-125.
- 19 Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, *et al.* Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol*, 2013, 28(1): 77.
- 20 Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology*, 2007, 69(19): 1823-1827.
- 21 Zhou JY, Tang XD, Huang LL, *et al.* The acute effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime sleepiness in patients with partial epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(7): 956-960.

# 苯妥英钠耐药性颞叶内侧癫痫大鼠模型的构建



方子妍<sup>1,2</sup>, 吴逢春<sup>1,2</sup>, 陈树达<sup>3</sup>, 秦家明<sup>4</sup>, 宁玉萍<sup>1,2</sup>, 周列民<sup>3,4</sup>

1. 广州医科大学附属脑科医院 (广州市惠爱医院) 神经科 (广州 510370)
2. 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心 (广州 510370)
3. 中山大学附属第七医院 神经科 (深圳 518107)
4. 中山大学附属第一医院 神经科 (广州 510080)

**【摘要】** 目的 验证锂-匹罗卡品化学诱导及抗癫痫药物 (AEDs) 筛选构建的苯妥英钠耐药性颞叶内侧癫痫大鼠模型脑中 AEDs 浓度及多药转运蛋白表达。方法 实验选取雌性 6~8 周 SD 大鼠 30 只, 体重 160~180 g (广东省实验动物研究所), 采用锂-匹罗卡品化学诱导大鼠发生慢性颞叶内侧癫痫, 视频脑电图 (VEEG) 监测苯妥英钠筛选期治疗效果, 将颞叶内侧癫痫大鼠分成耐药性及不耐药性模型。采用活体微透析技术验证耐药性及不耐药性模型鼠脑中 AEDs 的浓度差异, 免疫组织化学方法检测两组模型鼠脑中 P 糖蛋白的表达。结果 有 16 只大鼠成功构建为慢性颞叶内侧癫痫模型, 筛选出耐药模型大鼠 6 只 (6/16)。苯妥英钠耐药性模型大鼠脑/血浆的时间药物浓度曲线的曲线下面积比值显著低于不耐药性模型大鼠 ( $0.15 \pm 0.03$  vs.  $0.28 \pm 0.05$ ,  $P < 0.05$ )。苯妥英钠耐药性模型鼠较不耐药性模型鼠海马各区 P 糖蛋白表达明显增高 ( $P < 0.05$ )。结论 苯妥英钠耐药性颞叶内侧癫痫大鼠脑中 AEDs 浓度低, 可能与脑中 P 糖蛋白过表达有关。

**【关键词】** 锂-匹罗卡品; 颞叶内侧癫痫; 耐药性癫痫; 微透析; 苯妥英钠; P 糖蛋白

## Construction of rat model with phenytoin-resistant mesial temporal lobe epilepsy

FANG Ziyan<sup>1,2</sup>, WU Fengchun<sup>1,2</sup>, CHEN Shuda<sup>3</sup>, QIN Jiaming<sup>4</sup>, NING Yuping<sup>1,2</sup>, ZHOU Liemin<sup>3,4</sup>

1. Department of Neurology, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital), Guangzhou 510370, China
  2. Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China
  3. Department of Neurology, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China
  4. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China
- Corresponding author: NING Yuping, Email: ningjenny@126.com; ZHOU Liemin, Email: lmzhou56@163.com

**【Abstract】 Objectives** The purpose of this study is to verify the phenytoin-resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) induced by Li-pilocarpine and screened by antiepilepsy drug (AEDs). **Methods** The rats with MTLE were induced by Li-pilocarpine, which were screened by effect of phenytoin treatment monitored by video-EEG. The living microdialysis technology was used for verification of drug concentration in brain of drug-resistant and drug-responsive rat model, and the P-glycoprotein expression was detected by immunohistochemical method. **Results** Sixteen rats with chronic MTLE were successfully induced in total 30 rats, among which, 6 drug-resistant rats with MTLE were screened. The brain/plasma ratio of area under the curve in drug-resistant rats was significantly lower than that of drug-responsive rats ( $0.15 \pm 0.03$  vs.  $0.28 \pm 0.05$ ,  $P < 0.05$ ). In addition, the P-glycoprotein expression in brain of drug-responsive rats was obviously higher than that of drug-resistant rats ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The low concentration of phenytoin in drug-resistant rat model with MTLE was verified that might be related to the over-expressed P-glycoprotein in brain.

**【Key words】** Li-pilocarpine; Mesial temporal lobe epilepsy; Drug-resistant epilepsy; Microdialysis; Phenytoin; P-glycoprotein

DOI: 10.7507/2096-0247.20190004

基金项目: 国家自然科学基金 (81801343、81701341、81571333、81071050、81571266、81771405); 广东省自然科学基金项目 (2018A030313821); 广州市科技计划项目 (201805010009、201807010064、201804010259、201709010043)

通信作者: 宁玉萍, Email: ningjenny@126.com; 周列民, Email: lmzhou56@163.com

尽管近年来癫痫在治疗上已取得了长足的进步,但合理、规则地服用抗癫痫药物(AEDs)仍是癫痫治疗的主要手段。虽经正规AEDs治疗,仍有约30%癫痫患者发作无法控制,即耐药性癫痫<sup>[1,2]</sup>。临床上耐药性癫痫以颞叶内侧癫痫(Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)尤为多见。

虽然癫痫耐药机制有多种假说,但耐药性癫痫具有对多种AEDs均产生耐药的特点,即使这些AEDs具有不同的作用机制<sup>[3]</sup>。这一现象可由多药转运体过表达学说解释,即脑中P糖蛋白的过表达导致了药物耐受<sup>[4,5]</sup>,也是近年来耐药性癫痫方向的研究热点。手术切除耐药性癫痫患者的脑组织上可见P糖蛋白(多药转运体之一)过表达,而现有的多种传统的或新型AEDs都是P糖蛋白的作用底物<sup>[6]</sup>,因此推测脑中P糖蛋白过表达阻碍了AEDs进入癫痫灶的剂量,导致癫痫发作控制不佳,从而产生AEDs耐受现象。但由于伦理问题,无法比较耐药性癫痫患者脑中P糖蛋白表达水平的差异,因此耐药性癫痫动物模型是目前耐药性癫痫研究领域用于筛选新型AEDs疗效判断的最佳选择。

研究证明,慢性MTLE动物模型通过AEDs耐药筛选出不耐药和耐药两个亚组,可作为研究两亚组动物模型脑中P糖蛋白表达差异的合适研究对象。例如,对杏仁核电点燃大鼠模型予最大耐受剂量的苯巴比妥治疗,根据其对苯巴比妥治疗的效果可将其分成是否耐药两个亚组,并证实耐药性模型鼠脑中P糖蛋白表达显著高于不耐药性模型鼠<sup>[7]</sup>。但无直接证据证实癫痫灶的AEDs浓度降低是由于局部脑组织中多药转运体过表达从而降低AEDs进入脑中的浓度,导致模型动物癫痫发作控制不佳。因此,本研究通过在锂-匹罗卡品化学诱导的慢性MTLE模型大鼠上,经过苯妥英钠筛选出耐药及不耐药模型鼠,采用活体微透析脑局部取样技术直接检测比较筛选出的耐药性模型大鼠与不耐药性模型大鼠脑中AEDs浓度的差异进一步验证。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物、试剂与仪器

**1.1.1 动物来源** 雌性6~8周SD大鼠30只,体重160~180g(广东省实验动物研究所)。

**1.1.2 主要试剂** 氯化锂(Sigma L9650-100G);匹罗卡品(Sigma P6503-10G);东莨菪碱(Sigma S8502-1G);苯妥英钠(Sigma)。

**1.1.3 主要仪器设备** 微量进样泵(MD-1020, Bioanalytical Systems Inc, USA);微量收集器(MD-

1027, Bioanalytical Systems Inc, USA);液相色谱输液泵(Waters Model 510 Millipore HPLC Pump);进样器(Waters 717 plus Autosampler);检测器(Waters 486 Tunable Absorbance Detector);数据采集软件(Empower)。

### 1.2 锂-匹罗卡品化学诱导构建耐药性MTLE模型大鼠

**1.2.1 锂-匹罗卡品构建慢性MTLE模型大鼠** 具体操作方法参见课题组前期工作<sup>[8,9]</sup>。

**1.2.2 苯妥英钠筛选耐药性及不耐药性MTLE模型大鼠** 采用视频脑电图(VEEG)进行连续监测,分为3个时期(基线期,即癫痫持续状态后慢性期第46~60天;苯妥英钠筛选期,即持续状态后慢性期第61~75天;苯妥英钠洗脱期,即持续状态后慢性期第76~90天)。根据苯妥英钠给药前后癫痫频次变化筛选出苯妥英钠耐药性模型(筛选期发作频次较基线期降低<50%),余为苯妥英钠不耐药模型鼠。筛选期予以苯妥英钠腹腔注射35mg/kg(2次/d,连续2周),于筛选期第2、8、15天清晨给药前,眼底静脉丛采血收集新鲜血300μL,4℃12000rpm离心4min,采集上层血清-20℃冰箱保存,待测浓度。基线期及洗脱期均于相同时间段腹腔注射同体积的生理盐水替代药物。

**1.2.3 苯妥英钠耐药性及不耐药性模型大鼠脑中药物浓度检测** 苯妥英钠洗脱期后,模型大鼠颈静脉置管后固定在立体定位仪<sup>[8,9]</sup>,定位于前囟后5.2mm,左5.0mm,微透析探针置入深度为前囟以下7.5mm。探针置入后稳定2h才开始给药(苯妥英钠,35mg/kg,2mL/kg,静脉注射)。给药后30、60、120、180、240和300min,取全血300μL,4℃12000rpm离心4min取上清液-20℃保存。同时收集0~30、30~60、60~120、120~180、180~240和240~300min的微透析液,-20℃保存。微透析实验后,大鼠断头取脑,免疫组织化学检测P糖蛋白表达。苯妥英钠在脑中的分布用脑/血浆的时间药物浓度曲线的曲线下面积比值进行量化。高效液相色谱法检测待测样品中苯妥英钠浓度<sup>[10]</sup>。

**1.2.4 苯妥英钠耐药性及不耐药性模型大鼠脑中P糖蛋白检测** 采用单克隆小鼠抗大鼠Mdr C-19抗体(sc-1517, Santa Cruz Biotechnology, USA),具体步骤参见前期研究结果<sup>[8,9,11]</sup>。

### 1.3 统计学方法

用SPSS 21.0统计软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差或中位值(四分位间距)表示,t检验(或Wilcoxon秩和检验)和One-way ANOVA

(或 Kruskal Wallis 秩和检验)进行数据比较。以  $P$  值  $<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

30 只大鼠中成功构建为慢性 MTLE 模型 16 只, 成功筛选出耐药模型大鼠 6 只 (6/16)。

### 2.1 锂-匹罗卡品构建慢性 MTLE 模型鼠

急性期: 腹腔注射匹罗卡品至大鼠出现持续状态的时间为  $(50.2 \pm 26.6)$  min, 匹罗卡品用药剂量为  $(42.6 \pm 13.4)$  mg/kg, 发作程度分级达到 Racine 分级<sup>[12]</sup>IV级或以上视为急性期造模成功。有 5 只大鼠给药后没有出现发作; 25 只大鼠出现发作中仅有 21 只发作程度达到 Racine 分级 IV 级及以上, 其中 1 只大鼠在 SE 过程中死亡。锂-匹罗卡品化学诱导大鼠急性期出现持续状态的成功率为 66.7% (20/30)。大鼠在注射锂-匹罗卡品后急性期出现以下不同程度的表现, 包括: 少动、盯视、嘴部自动症、点头、眨眼及湿狗样晃动; 随后出现瞬时性惊厥发作: 表现为直立、前肢和头部阵挛、下肢伸直, 随后摔倒, 达到 Racine 分级 IV/V 标准, 并形成惊厥持续状态持续 90 min。

慢性期: 有 20 只大鼠持续状态后经过 1~3 周潜伏期过渡到慢性期, 2 只大鼠在饲养过程中死

亡, 2 只大鼠未出现慢性期发作, 建模成功率为 53.3% (16/30), 其发作表现为咀嚼、盯视等动作, 每次持续数秒至十余秒, 有时则泛化为全身性发作, 符合临床 MTLE 患者类似的行为学表现, 并根据 Racine 分级记录发作程度, 发作期 EEG 记录可见痫性放电 (图 1a)。与正常对照鼠 (10 只) 相比, 具有癫痫发作的模型鼠于慢性期均出现海马硬化的病理改变 (正常大鼠海马 CA3 区神经元形态见图 1b, MTLE 模型鼠海马 CA3 区神经元形态见图 1c)。

### 2.2 苯妥英钠筛选耐药性及不耐药性 MTLE 模型鼠

苯妥英钠血药浓度: 筛选期第 2、8、15 天, 耐药性及不耐药性模型大鼠两组之间苯妥英钠血药浓度均无统计学差异 ( $P>0.05$ )。两组苯妥英钠血药浓度于第 2、8、15 天之间也均无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

苯妥英钠疗效筛选分组: 16 只具有发作的模型鼠中筛选出耐药性模型鼠 6 只, 另 10 只为不耐药性模型鼠。苯妥英钠筛选期时, 10 只不耐药性模型鼠中有 2 只模型鼠完全无发作, 8 只发作频次相较于基线期降低  $>50\%$ 。6 只耐药性模型鼠发作频次不但没有降低, 反而比基线期发作频次增高; 在不耐药性模型鼠中, 苯妥英钠筛选期较基线期及苯

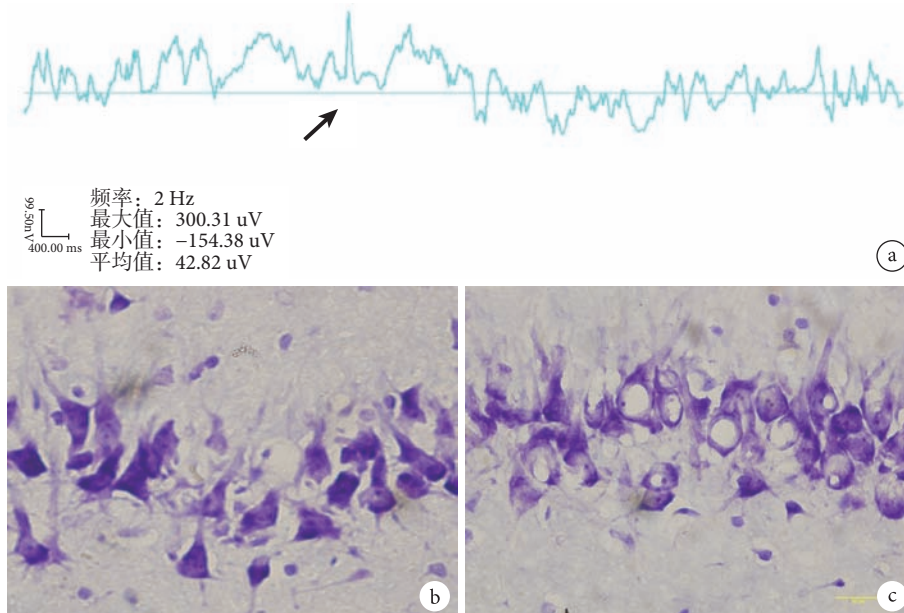


图1 锂-匹罗卡品构建的慢性颞叶内侧癫痫模型大鼠的海马神经元形态及发作期脑电图改变

Fig.1 Nissl's staining in hippocampus CA3 and EEG in epileptic stage of MTLE rat model induced by Li-pilocarpine

a. 慢性颞叶内侧癫痫模型大鼠脑电图; b. 正常大鼠海马 CA3 区神经元形态 (尼氏染色  $\times 400$ ); c. 慢性颞叶内侧癫痫模型大鼠海马 CA3 区神经元形态 (尼氏染色  $\times 400$ )

a. EEG in epileptic stage of MTLE rat model; b. the morphology of neurons in hippocampus CA3 of normal rat (Nissl's staining  $\times 400$ ); c. the morphology of neurons in hippocampus CA3 of MTLE rat model (Nissl's staining  $\times 400$ )

表 1 耐药性及不耐药性颞叶内侧癫痫模型大鼠不同时期的癫痫发作频次比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of seizures frequency of drug-resistant and drug-responsive MTLE rat model during different periods ( $\bar{x}\pm s$ )

分期 Stage	不耐药性模型 Drug-responsive model (n=10)	耐药性模型 Drug-resistant model (n=6)	t 值	P 值
基线期 Baseline period	18.33±24.57	22.75±24.38	-0.429	0.668
苯妥英钠筛选期 PHT filter period	1.67± 2.25	27.00±26.89	-2.145	0.032*
苯妥英钠洗脱期 PHT exhaustion period	15.33±16.73	25.75±26.81	-0.644	0.520
t 值	-2.737	-0.871	-	-
P 值	0.006*	0.384	-	-

注: \*: P<0.05

妥英钠洗脱期癫痫发作频次有明显降低 ( $P<0.05$ ) ; 在耐药性模型鼠中, 苯妥英钠筛选期较基线期及苯妥英钠洗脱期癫痫发作频次无降低, 反而稍有增高, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

### 2.3 耐药性及不耐药性 MTLE 模型大鼠脑中药物浓度

脑微透析液药物浓度: 不耐药性模型大鼠与耐药模型大鼠予一次性给药苯妥英钠后 30、60、120、180、240 及 300 min, 脑中药物浓度均有统计学差异, 耐药模型鼠低于不耐药性模型鼠 ( $P<0.05$ ), 图 2。

血浆药物浓度: 不耐药性模型鼠与耐药性模型大鼠于一次性给药 PHT 后 30、60、120、180、240 及 300 min, 外周血中药物浓度均无统计学差异 ( $P>0.05$ ), 图 3。

脑/血浆的时间药物浓度曲线的曲线下面积比值: 不耐药性与耐药性模型大鼠的脑/血浆的时间药物浓度曲线的曲线下面积比值之间有统计学差异, 耐药性模型鼠明显低于不耐药性模型鼠 ( $0.15\pm 0.03$  vs.  $0.28\pm 0.05$ ,  $P<0.05$ ), 图 4。

### 2.4 耐药性及不耐药性 MTLE 模型大鼠脑中 P 糖蛋白表达

相较于正常对照大鼠, MTLE 模型鼠海马各区的 P 糖蛋白的表达均明显增高; 相较于不耐药模型鼠, 耐药性模型鼠海马各区的 P 糖蛋白表达均显著增高 ( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

建立慢性癫痫动物模型的主要目的是利用模型来探索人类癫痫发作, 尤其是耐药性癫痫发作的成因及演变规律。而理想的耐药性癫痫动物模型除应具备慢性、自发性、复发性这 3 个共同特征外, 还应具备以下特征: 模型的痫性发作应与人类癫痫的临床表现相似; 模型的痫性发作应与 EEG

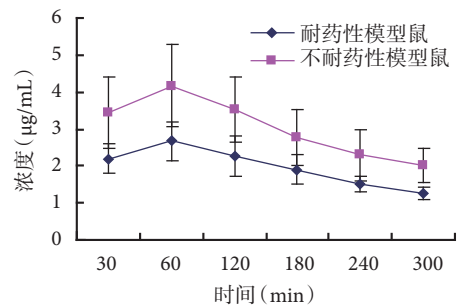


图 2 耐药性及不耐药性颞叶内侧癫痫模型大鼠脑中苯妥英钠浓度比较

Fig.2 Comparison of phenytoin level in brain of drug-resistant and drug-responsive MTLE rat model

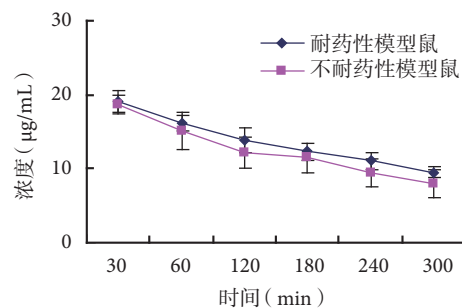


图 3 耐药性及不耐药性颞叶内侧癫痫模型大鼠血中苯妥英钠浓度比较

Fig.3 Comparison of phenytoin level in plasma of drug-resistant and drug-responsive MTLE rat model

的改变相对应, 以便从行为和 EEG 改变两个方面评估 AEDs 的作用效果; 标准的 AEDs 不能或只能微弱的控制慢性自主发作; 模型应满足进行长期 AEDs 的药效研究, 即动物可伴随癫痫发作长期存活, 且治疗过程中能保持有效的药物浓度<sup>[13]</sup>。

目前癫痫动物模型主要有遗传模型和点燃模型, 而遗传模型因制作复杂和费用昂贵, 且特异性太强, 不适合广泛应用, 因此目前应用最多的是点燃模型, 即化学点燃模型和电点燃模型。电点燃模型由于构建相对快捷, 但是其自然发生发展进程与



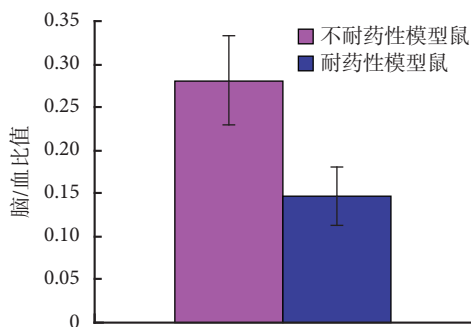


图4 耐药性及不耐药性颞叶内侧癫痫模型大鼠脑中苯妥英钠分布比较

Fig.4 Comparison of phenytoin distribution in brain of drug-resistant and drug-responsive MTLE rat model

人类 MTLE 病程相悖，并不是适合的模型。我们的研究采用锂-匹罗卡品化学诱导模型早期出现惊厥样发作，经一段潜伏期后慢性期出现自发性反复发作，慢性期的发作在行为学上类似于人类 MTLE 复杂部分性癫痫发作和/或伴继发性全身强直阵挛发作，其同步 EEG 也类似于人类。发生发展进程与人类 MTLE 病程相似<sup>[14]</sup>。另外，由于锂-匹罗卡品联合使用而毒性作用小，慢性自主发作期持续时间较长，大鼠可长期存活。本课题组前期研究发现锂-匹罗卡品注射致惊厥持续状态后 60 天海马 CA1、CA3 及 DG 区锥体细胞层见部分细胞肿胀、破裂，细胞轮廓模糊、界限不清，呈空泡样变性，胞浆尼氏小体减少，出现神经元的缺失，再次证实了该模型的病理学特点，与人类 MTLE 病理改变一致<sup>[15]</sup>。因此，该模型无论临床特征还是病理改变均很好的模拟了人类 MTLE。

在此基础上，我们进一步对该模型进行了耐药性的筛查和机制验证。鉴于模型大鼠慢性期自发性反复发作具有波动性和呈簇性出现。因此，非给药期及给药期的持续 VEEG 监测对于完整的准确的评估是必不可少的。另外，我们在设置了基线期和筛选期的基础上还增加了苯妥英钠洗脱期，形成自身对照，以证实模型大鼠发作频次变化与苯妥英钠治疗具有明显的相关性。

该研究中，30 只大鼠中 16 只在癫痫持续状态后慢性期出现自发性反复发作，造模成功率为 53.3% (16/30)，其中有 6 只对最大耐受剂量的苯妥英钠给药无效，这一比例与既往报道的研究所筛选的结果是一致的；另 10 只发作频次降低至少有 50%，达到临床上判断药物治疗有效的标准。10 只不耐药性模型鼠中有 2 只在筛选期出现完全无发作。在此期间，不耐药与耐药组之间癫痫发作频次

有明显差别，而基线期并无统计学差异。因此我们认为，利用苯妥英钠筛选锂-匹罗卡品诱导持续状态后慢性期具有自发性反复发作的 MTLE 模型大鼠中的不耐药性与耐药性模型的方式是可行的。

综上，以锂-匹罗卡品诱导的 MTLE 大鼠模型为基础，应用苯妥英钠筛选出的耐药性癫痫模型大鼠脑中苯妥英钠药物浓度下降，可作为研究该耐药性机制及药物筛选的理想模型进行后续研究。

参考文献

- 1 Kwan P and Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable?. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 27-29.
- 2 Golyala A and Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure*, 2017, 44: 147-156.
- 3 Santulli L, Coppola A, Balestrini S, et al. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 211-219.
- 4 Banerjee Dixit A, Sharma D, Srivastava A, et al. Upregulation of breast cancer resistance protein and major vault protein in drug resistant epilepsy. *Seizure*, 2017, 47: 9-12.
- 5 Hartz AM, Pekcec A, Soldner EL, et al. P-gp Protein Expression and Transport Activity in Rodent Seizure Models and Human Epilepsy. *Mol Pharm*, 2017, 14(4): 999-1011.
- 6 Feldmann M and Koeppe M. ABC Transporters and Drug Resistance in Patients with Epilepsy. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(38): 5793-5807.
- 7 Volk HA, Loscher W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures. *Brain*, 2005, 128(Pt 6): 1358-1368.
- 8 方子妍, 郭彩凤, 吴逢春, 等. 普朗尼克 P85 修饰的苯妥英钠纳米粒对颞叶内侧癫痫大鼠模型的脑靶向作用. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(06): 356-361.
- 9 方子妍, 郭彩凤, 吴逢春, 等. Tariquidar 提高苯妥英钠在颞叶内侧癫痫模型鼠脑中的分布. *临床医学工程*, 2017, 24(06): 762-764.
- 10 Fang ZY, Chen SD, Chen YS, et al. Pluronic P85 enhances the delivery of phenytoin to the brain versus verapamil in vivo. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2014, 33(5): 812-818.
- 11 Fang Z, Chen S, Qin J, et al. Pluronic P85-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles overcome phenytoin resistance in P-glycoprotein overexpressing rats with lithium-pilocarpine-induced chronic temporal lobe epilepsy. *Biomaterials*, 2016, 97: 110-121.
- 12 Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3): 281-294.
- 13 Loscher W. Animal Models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochem Res*, 2017, 42(7): 1873-1888.
- 14 刘阳, 韩春雷, 孟凡刚. 匹罗卡品癫痫模型研究进展. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(1): 88-90.
- 15 陈树达, 陈子怡, 方子妍, 等. 普朗尼克 P85 与维拉帕米对苯妥英钠脑靶向分布的比较. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35(2): 161-168.

## • 论 著 •

# 抗癫痫药物与华法林抗凝治疗的影响



薛红, 翁柠, 王强

贵阳中医学院第二临床医学院 神经内科(贵阳 邮编 550001)

**【摘要】** 目的 探讨抗癫痫药物(AEDs)与华法林的凝血功能及血液系统的关联性,为临床医师在选择AEDs与华法林联合用药时提供参考。方法 综合评价分析贵阳中医学院第二临床医学院于2017年4月1日收治1例症状性癫痫患者服用AEDs同时服用华法林的临床资料,明确其服药期间出现的不良反应,行相应处理,并结合文献进行分析。结果 患者服用丙戊酸钠后凝血功能发生明显异常,出现危急值,立即停用华法林,逐渐减少丙戊酸钠用量,改为左乙拉西坦抗癫痫治疗。监测凝血功能恢复到正常水平后再次启动华法林抗凝治疗。结论 有相关基础疾病的症状性癫痫,在抗癫痫治疗同时,针对共患病和基础疾病的治疗,联合用药,多种AEDs会影响华法林的抗凝作用,需考虑药物之间的相互作用,避免不良反应的发生。

**【关键词】** 抗癫痫药物; 华法林; 抗凝治疗; 不良反应

## The effects of antiepileptic drugs on warfarin anticoagulation

XUE Hong, WENG Ning, WANG Qiang

Department of Neurology, the Second Clinical Medical College Of Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Corresponding author: XUE Hong, Email: 1789366146@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of antiepileptic drugs (AEDs) with warfarin functions and blood coagulation system, to provide the reference for clinicians of the selection of AEDs under the combination therapy with warfarin. **Methods** Analyse the clinical data of the patient with symptomatic epilepsy from the Second Clinical Medical College of Guiyang University of Chinese Medicine on April 1, 2017, whom taking AEDs and warfarin at the same time, clear the drug adverse reactions, and analysed related literature. **Results** After the treatment with valproate, abnormal blood coagulation, a danger and emergency data appeared, so we stopped using warfarin immediately, and reduce the dosage of valproate gradually, insteadly, we used levetiracetam as antiepileptic therapy. Monitoring blood coagulation function, when it returned to normal, restart warfarin anticoagulant therapy. **Conclusions** When start antiepileptic treatment in relevant basic diseases of symptomatic epilepsy, for a variety of combination reactions, AEDs can affect the anticoagulant effect of warfarin, so we need to consider the interaction between drugs and avoid adverse reactions.

**【Key words】** Antiepileptic drug; Warfarin; Anticoagulation; Adverse reactions

癫痫是一组慢性反复发作性短暂的脑功能失调临床综合征。癫痫的病因分为特发性、症状性和隐源性三类,症状性癫痫常为临床各种中枢神经系统病变影响结构或功能所致,有相应的病变基础,脑神经元异常放电导致癫痫的发作。有相关疾病基础的症状性癫痫,往往针对基础疾病的治疗服用多种药物,联合治疗,因此在共病的基础上服用药物治疗需要注意药物的不良反应,在选择用药时需考虑到药物之间的相互作用,避免不良事件的发生。现报道贵阳中医学院第二临床医学院收治1例

症状性癫痫患者在治疗过程中发生药物不良事件,提醒我们在一些特殊癫痫人群的用药中需要注意抗癫痫药物(AEDs)与抗凝药物之间的相互作用。

### 1 临床资料

患者 男,54岁。因反复发作性肢体抽搐、意识丧失半月,加重1d于2017年4月1日入院。现病史:患者半月前无明显诱因于睡眠中突然出现四肢抽搐、意识丧失,无牙关紧闭、舌体咬伤、二便失禁,持续约3~5min后自行缓解;醒后如常,但不知发作情形。此后两天共发作3次,当时在外科住院治疗,外科医师予丙戊酸钠注射液静脉输注1d后改为口服丙戊酸钠0.5,每日两次。入院前1d无



明显诱因再次出现四肢抽搐、意识丧失，持续约 3 min 后意识恢复，能回答问题，但感肢体乏力，无发热、头晕、头痛、胸痛、心悸等症，为系统诊治就诊于我科门诊，以癫痫收入我科住院治疗。入院查体：生命体征平稳，胸前可见一陈旧性手术瘢痕，二尖瓣、主动脉瓣听诊区可闻及金属瓣膜声，未闻及病理性杂音，心律齐，肺部(-)、腹部(-)。神经系统查体：神志清楚，精神欠佳，言语稍含混，右侧鼻唇沟稍浅，伸舌稍右偏，右侧肢体肌力 4 级，余神经系统(-)。既往史：7+年前(2009年11月21日)因突发胸痛，在某医院诊断为 I 型主动脉夹层，行 Bentall+全主动脉弓置换+降主动脉远端覆膜支架植入术，术后长期服用华法林 3.75 mg/d，凝血酶原时间(PT)维持在 20 s，国际标准化比值(INR) 2~3 之间。有高血压病史 1 年。脑梗死病史 7+个月，双膝关节炎病史 6+个月，高尿酸血症病史 1+个月。家族史：其祖母有可疑心脏主动脉夹层瘤病史。辅助检查：心脏彩色超声多普勒示：主动脉瓣及主动脉支架术后，主动脉瓣过瓣流速 249 cm/s，左房增大，室间隔及左室后壁增厚。肺动脉瓣轻度反流。左室舒张功能减低。颈部血管彩色超声多普勒示：左侧颈内动脉起始段多发斑块形成。心电图：窦性心律 HR 70 次/min，电轴左偏，ST(I AVL V5 V6)下移 0.05 mV。2016 年 8 月 1 日头颅断层扫描(CT)报告：左侧额顶叶急性脑梗塞？建议核磁共振(MRI)进一步检查。2016 年 8 月 3 日头颅 CT 报告：双侧额叶及左侧顶叶多发性梗塞，同 2016 年 8 月 1 日颅脑 CT 比较病灶显示更加清晰。2017 年 4 月 10 日头颅 CT 报告：左侧额叶软化灶，考虑大面积脑梗塞所致，请结合临床；双侧基底节区多发腔隙性脑梗塞。

入院当天监测凝血功能：4 月 1 日凝血功能显示：凝血酶原时间(PT) 62.6 s，INR 5.40，凝血酶原活动度 7.7%，活化部分凝血活酶时间(APTT) 60.30 s，纤维蛋白原 3.29 g/L，凝血酶时间 17.50 s，立即停用华法林抗凝治疗，结合患者病史，近期加服 AEDs 丙戊酸钠后凝血功能较前明显异常，立即复查凝血功能，密切观察患者病情变化，观察注意皮肤黏膜的有无出血情况。4 月 2 日 10:24 复查凝血功能：PT 60.2 s，INR 5.20，凝血酶原活动度 8.1%，APTT 91.40 s，纤维蛋白原 3.29 g/L，凝血酶时间 17.50 s；13:34 复查凝血功能：PT 67.1 s，INR 5.80，凝血酶原活动度 7.1%，APTT 80.80 s；20:41 复查凝血功能：PT 58.3 s，INR 5.00，凝血酶原活动度 8.5%，APTT 93.50 s。4 月 3 日 8:00 复查凝血功

能：PT 36.9 s，INR 3.46，凝血酶原活动度 8.5%，APTT 64.70 s，纤维蛋白原 4.20 g/L。加用左乙拉西坦 500 mg，每日两次，丙戊酸钠逐渐减量、停药。2017 年 4 月 9 日凝血功能恢复至正常水平，开始重新启动华法林抗凝治疗，观察 2018 年 9 月凝血功能维持在 PT 20 s，INR 2~3，临床癫痫无发作。

## 2 讨论

该患者 7 年前因 I 型主动脉夹层，行 Bentall+全主动脉弓置换+降主动脉远端覆膜支架植入术，术后长期服用华法林 3.75 mg/d，PT 维持在 20 s，INR 2~3。患者于 7 个月前出现右侧肢体无力，诊断为脑梗死、高血压，半月前出现癫痫发作，服用丙戊酸钠后凝血功能明显异常，出现危急值，立即停用华法林，逐渐减少丙戊酸钠用量，改为左乙拉西坦抗癫痫治疗。监测凝血功能恢复到正常水平后再次启动华法林抗凝治疗。

华法林属于豆素类抗凝剂的一种，具有竞争性对抗维生素 K 的作用，继而可抑制维生素 K 参与的凝血因子 II、IV、IX、X 在肝细胞中合成，发挥防止新血栓形成和消除原有血栓的作用，临床上可明显降低栓塞事件的发生，但治疗窗较窄。目前常见使用华法林治疗的疾病：植入人工心脏机械瓣膜、心房纤颤、深静脉血栓、肺动脉栓塞、静脉系统、动脉系统植入人工血管、心肌梗死合并巨大室壁瘤有心室内血栓形成可能等情况需要服用抗凝药。据流行病学统计：心脏瓣膜病变发病率 2.5%~3.2%，瓣膜性病变的患者超过 400 万，仅主动脉瓣病变需救治的患者约 20 万，华法林仍然是人工心脏瓣膜置换术后长期抗凝的唯一选择<sup>[1]</sup>。房颤是临床最常见的心律失常之一，其导致的脑卒中及其他血栓栓塞事件是患者死亡或致残的主要原因，多国的临床研究表明房颤的总发病率约为 1%。目前我国房颤患者超过 800 万，和非房颤患者相比，房颤患者卒中的发生风险增高 5 倍，每年有半数的房颤患者发生脑卒中。对房颤患者抗凝治疗可使卒中风险减少 68%，病死率降低 33%，脑卒中、体循环栓塞及死亡事件的综合并发症减少 48%<sup>[2,3]</sup>。房颤患者抗凝治疗原则：若无禁忌症，所有 CHADS<sub>2</sub> 评分 ≥ 2 分的房颤患者均应进行长期口服抗凝药物治疗<sup>[4]</sup>。

鉴于部分患者长期使用华法林抗凝治疗，而癫痫发生后在服用华法林抗凝治疗同时需抗癫痫治疗将面临选择对凝血功能、血液系统没有影响或影响较小的药物，避免使用对华法林的抗凝作用有影



响的 AEDs。我们对 AEDs 的使用说明书和文献进行了研究分析,探讨 AEDs 与华法林的凝血功能及血液系统的关联性,为临床医师在选择 AEDs 与华法林联合用药提供参考。

### 2.1 丙戊酸钠

丙戊酸钠为广谱的 AEDs,丙戊酸盐会造成血小板减少、抑制血小板聚集的第二相反应以及导致凝血参数异常,如果出现出血、瘀斑或止血、凝血功能障碍,应减量或停用丙戊酸盐<sup>[5]</sup>。Yoon 报道 1 例多形性胶质细胞瘤的患者在重症监护室(ICU)治疗中,为控制癫痫发作在静脉使用丙戊酸钠和华法林后出现 INR 的明显增高,出现颅内肿瘤的出血,其原因可能为,随着酸性药物的存在,负荷剂量的丙戊酸可能会取代华法林的蛋白质结合位点,从而重新分配华法林在自由活动的形式,并导致快速增加 INR<sup>[6]</sup>。

### 2.2 卡马西平

卡马西平为三环类化合物,卡马西平是治疗局灶性发作的首选药物,可减弱抗凝血药华法林的抗凝作用。血液系统毒性:罕见不良反应再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症、血小板缺乏症。卡马西平增加了法华林的代谢,导致法华林需服用的剂量增加。瑞典一全国性队列研究中对 166 例服用卡马西平和华法林的患者进行分析,研究表明法华林的服用剂量平均增加了 49%<sup>[7]</sup>。卡马西平与法华林有明显的相互作用,建议频繁的增加监测 INR 和法华林的剂量<sup>[8]</sup>。

### 2.3 奥卡西平

奥卡西平是卡马西平 10-酮基衍化物,奥卡西平虽然与卡马西平结构相似,但代谢途径不同,肝酶诱导作用小,主要代谢途径是减少单羟基衍生物,产生抗惊厥作用,不会诱导细胞色素 450 的氧化酶,不会对法华林的抗凝作用产生影响<sup>[9]</sup>。

### 2.4 苯巴比妥片

苯巴比妥为长效巴比妥类、较广谱的 AEDs,是细胞色素的强力诱导物 P450 系统,对法华林的代谢有影响,增加其代谢,因此减少药物剂量会导致抗凝效果减弱,突然的撤退这些药物可能会降低华法林的代谢,会增加出血的风险<sup>[10]</sup>。

### 2.5 苯妥英

苯妥英为乙丙酰胺类,传统的一线 AEDs,可影响血液系统,引起粒细胞和血小板的减少,罕见再生障碍性贫血。最初可增强抗凝剂的抗凝效应,随后持续应用则效应降低。苯妥英增加华法林的代谢,Hassan 报道 1 例患者服用苯妥英和华法林后

引起持续的凝血 INR 的波动导致继发性出血<sup>[11]</sup>。

### 2.6 托吡酯

托吡酯为天然单糖基右旋果糖硫代物,主要用于难治性局灶性癫痫<sup>[12]</sup>,对华法林的抗凝作用没有影响<sup>[13]</sup>。

### 2.7 拉莫三嗪

拉莫三嗪属于苯基三嗪类药物,是有效的广谱的 AEDs,有血液系统异常的报道:中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、贫血、血小板减少、全血细胞减少等<sup>[12]</sup>。但对华法林的抗凝作用没有太多影响<sup>[13]</sup>。

### 2.8 加巴喷丁

加巴喷丁从肾脏排泄,不与法华林的代谢产生影响,对华法林的抗凝治疗影响不大<sup>[14]</sup>。

### 2.9 左乙拉西坦

左乙拉西坦为高效、广谱、新型的 AEDs,作用于突触末梢的突触囊泡蛋白 SV2A,是新一代的 AEDs,生物利用度高,与血浆蛋白没有明显的结合,治疗起效快,对肝脏酶没有抑制和诱导作用,华法林、地高辛、口服避孕药等药物不受左乙拉西坦影响<sup>[12,15]</sup>。

通过该病例,提醒临床在针对共患癫痫这一特殊情况下,治疗药物的选择时需注意药物的相互作用。尤其是华法林这种抗凝药物,抗凝疗效容易受食物、药物的影响,引起凝血功能的波动,凝血功能延长易引起出血,危及患者生命安全,但凝血功能降低、血栓形成,达不到治疗效果,凝血功能达标的范围相对较窄。

在 AEDs 治疗的同时需要注意共病治疗药物之间的不良反应,抗凝药物华法林与丙戊酸钠合用会加重凝血功能异常,卡马西平、苯巴比妥等肝酶抑制药物可减弱华法林的抗凝作用,左乙拉西坦对华法林的抗凝作用没有影响、起效迅速,可以考虑为华法林联合 AEDs 首选药物。

### 参考文献

- 1 孙艺红,胡大一.华法林仍然是人工心脏瓣膜置换术后长期抗凝的唯一选择.中华心血管病杂志,2013,4(4):266.
- 2 The Boston anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med, 1990, 323(22): 1505-1511.
- 3 David C, Richard W, Susan M, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. Circulation, 1991, 84(2): 527-539.
- 4 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA, 2001, 285(22): 2864-2870.
- 5 Yoon HW, Giraldo EA, Wijdicks EF. Valproic acid and warfarin:

- an underrecognized drug interaction. *Neurocritical Care*, 2011, 15(1): 182-185.
- 6 Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 22(3): 62-65.
  - 7 Mannheimer B, Andersson ML, Jarnbert-Pettersson H, *et al*. The effect of carbamazepine on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 14(5): 765-771.
  - 8 Clark NP, Hoang K, Delate T, *et al*. Warfarin interaction with hepatic cytochrome P-450 enzyme-inducing anticonvulsants. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(1): 172-178.
  - 9 Krämer G, Tettenborn B, Klosterskov Jensen P, *et al*. Oxcarbazepine does not affect the anticoagulant activity of warfarin. *Epilepsia*, 1992, 33(6): 1145-1148.
  - 10 Ahmed SN. Antiepileptic drugs and warfarin. *Canadian Medical Association Journal*, 2008, 178(1): 65, author reply 65.
  - 11 Hassan Y, Awaisu A, Aziz NA, *et al*. The complexity of achieving anticoagulation control in the face of warfarin-phenytoin interaction: an asian case report. *Pharm World Science*, 2005, 27(1): 16-19.
  - 12 Chytodymos P Panayiotopoulos. 吴立文 主审, 任连坤 主译. 癫痫发作和综合征的诊断与治疗. 中国协和医科大学出版社, 2008: 467.
  - 13 Hamer HM. Seizures and epilepsies after stroke. *Nervenarzt*, 2009, 80(4): 405-414.
  - 14 Sayal KS, Duncan-McConnell DA, McConnell HW, *et al*. Psychotropic interaction with warfarin. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 102(4): 250-255.
  - 15 Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clinical Pharmacokinetics*, 2004, 43(11): 707-724.

## • 综述 •

## 新发难治性癫痫持续状态研究进展



董军, 张鹏, 陈阳美

重庆医科大学附属第二医院 神经内科 (重庆 400010)

**【摘要】** 新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE) 是一种临床表现, 而非特异性诊断, 是指在无活动性癫痫或其他现存相关神经系统疾病的患者中, 首次出现与急性中毒、急性代谢紊乱或急性脑结构性病变无关的难治性癫痫持续状态。NORSE 患者脑电图、神经影像学、常规脑脊液检查等缺乏特异性改变。约 50% 的 NORSE 患者可找到明确病因, 其中自身免疫性脑炎约占 2/3。目前, 隐源性 NORSE 尚无有效治疗方法, 传统抗癫痫药物及镇静剂对其疗效差。近年来有研究发现免疫治疗对隐源性 NORSE 患者癫痫持续状态的控制效果优于传统抗癫痫药物及镇静剂, 但其免疫治疗方案尚未达成共识, 亟待进一步多中心临床研究。现将 NORSE 的流行病学、发病机制、临床特征及治疗等方面作一综述。

**【关键词】** 癫痫持续状态; 新发难治性癫痫持续状态; 病因; 免疫治疗

2005 年, Wilder-Smith 等<sup>[1]</sup>首次用新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE) 一词描述了 7 例特殊的癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 患者。她们均为既往无癫痫或癫痫家族史的中青年女性, 突发 SE, 平均病程 32 d, 神经系统查体除伸性跖反射外无阳性体征, 脑电图 (EEG) 监测提示多灶性痫样放电, 颅脑核磁共振显像 (MRI) 检查缺乏特异性改变, 在部分患者发现颞叶高信号及软脑膜强化, 脑脊液检查仅发现白细胞轻微升高。其中, 有 5 例在起病前有发热, 但完善免疫学和病原学检查均无阳性发现。对 2 例死亡患者尸检后也未发现中枢神经系统感染或炎性病变的证据。应用多种抗癫痫药物 (AEDs) 均难以控制 SE, 其中有 3 例接受静脉注射人免疫球蛋白治疗 [0.4 g/(Kg·d), 连续 3 d], 但仍不能控制 SE, 最终 5 例在起病后 7~56 d 内死亡, 余 2 例为植物状态在慢性期反复出现癫痫发作。随后, 在多个国家均有与 NORSE 临床特征类似的成人和儿童病例报道。在既往的病例报道中, 不同文献的作者将其冠以不同的名称, 例如特发性恶性癫痫性脑病 (Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy)<sup>[2]</sup>、热性感染或发热相关性癫痫综合征 (Febrile infection or febrile illness-related epilepsy syndrome, FIRES)<sup>[3]</sup>、伴难治性复发性局灶性癫痫发作的急性脑炎 (Acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures, AERRPS)<sup>[4]</sup>、学龄期儿童致死性癫痫

(Devastating epilepsy in school-age children, DESC)<sup>[5]</sup>。为了早期识别与管理 NORSE, 促进多中心临床研究, 加强临床医师、患者及家属对其认识, NORSE 协会召集了来自 6 个国家的 9 名学者共同商议 NORSE 定义, 在广泛征求专家意见后, 于 2018 年 1 月在《Epilepsia》发表共识定义<sup>[6]</sup>。

NORSE 的共识定义指出: NORSE 是一种临床表现, 而非特异性诊断, 是指在无活动性癫痫或其他现存相关神经系统疾病的患者中, 出现与急性中毒、急性代谢紊乱或急性脑结构性病变无关的 NORSE。NORSE 定义纳入了病毒性脑炎、新发自身免疫性脑炎、既往颅脑损伤及已临床治愈的癫痫 (停用 AEDs 至少 5 年, 10 年无癫痫发作) 患者。该共识推荐参照癫痫持续状态指南完善神经影像学、脑脊液检查、毒物筛查及其他相关血液检测, 以尽可能明确 NORSE 病因。同时, 建议观察患者至发病后 72 h, 以排除药物过量、代谢紊乱及脑结构性病变病等病因。若详细筛查后仍未能明确 NORSE 病因, 则定义为“隐源性 NORSE”或者“未知病因的 NORSE”。虽然超难治性 SE 是 NORSE 的典型表现, 但其不是诊断 NORSE 的必要条件。

值得一提的是, NORSE 协会专家共识指出好发于儿童的 FIRES 为 NORSE 的一个亚型, 二者之间从发病机制、临床特征等方面有许多类似之处<sup>[6]</sup>。

为了描述 NORSE 严重程度, NORSE 协会纳入了“持续的” (prolonged) 这一词语并界定了两个新的术语, 即持续的难治性癫痫持续状态 (Prolonged refractory status epilepticus, PRSE) 和持续的超级难治性癫痫持续状态 (Prolonged super-refractory

DOI: 10.7507/2096-0247.20190006

基金项目: 国家自然科学基金 (81771390, 81571259)

通信作者: 陈阳美, Email: chenym1997@sina.com



status epilepticus, PSRSE)。由此,将 NORSE 严重程度分为四类<sup>[6]</sup>: ① 难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE): 予以患者至少两种选择合理且足量的包括苯二氮卓类药物在内的静脉 AEDs 后 SE 仍然不能得到控制; ② 超级难治性癫痫持续状态 (Super-refractory status epilepticus, SRSE): 经抗癫痫剂量的麻醉药物治疗 24 h 后仍持续癫痫发作或复发, 包括在麻醉药物减量及撤药过程中复发; ③ PRSE: 达到 RSE 的标准, 持续至少 7d; ④ PSRSE: SRSE 持续至少 7 d。

## 1 发病机制

目前, NORSE 发病机制尚不明确。由于该病多见于成年人, 遗传因素在 NORSE 发病中的作用可能不及其在 FIRES 中那么重要。Nabbout 等<sup>[7]</sup>提出“炎性介导的 SE 下的急性脑病”这一概念, 认为 NORSE 的发病与中枢神经系统爆发性炎症反应相关。有研究已经在 NORSE 的亚型 IFIRES 儿童患者的脑脊液中发现过多的炎性细胞因子和趋化因子, 而在正常对照中未发现相关异常<sup>[8]</sup>, 这些分子的聚集可以激活 T 细胞、血管周围细胞、神经胶质细胞并且可以持续数日, 进而促使癫痫发作。Csaba Juhász 等<sup>[9]</sup>报道过一例 NORSE 患者, 头颅 MRI 提示左侧颞叶病变为低度恶性肿瘤可能, 利用  $\alpha$ -甲基-L-色氨酸 ( $\alpha$ -methyl-L-tryptophan, AMT) 放射性示踪剂行正电子发射型计算机断层显像 (PET) 提示病灶皮质摄取增加并延伸至病灶之外, 颅内 EEG 提示致痫皮层与病灶部位重叠, 但是手术切除病灶后行病理活检却证实为胶质增生及炎性反应灶。此外, 越来越多的证据表明白细胞介素-1 $\beta$  和其他促炎细胞因子的释放可能是严重癫痫发作的原因和后果, 因此中枢神经系统爆发性炎症反应在 NORSE 的发生发展中发挥了核心作用<sup>[7,10]</sup>。

## 2 新发难治性癫痫持续状态临床特征及辅助检查

### 2.1 临床表现

目前, NORSE 的流行病学资料缺如。最早, Wilder-Smith 等<sup>[1]</sup>描述的 7 例 NORSE 患者均为女性, 年龄为 20 ~ 52 岁, 随后的一些文献也发现其好发于中青年女性, 但由于纳入的病例量过少, 其结论有待进一步证实<sup>[11,12]</sup>。最近, 在了一项纳入了 130 例 NORSE 患者的多中心回顾性研究发现该病好发于女性, 同时他们还指出 NORSE 发病的年龄分布 18 ~ 81 岁, 其有两个发病高峰, 即 28.5 岁和 65.5 岁,

48% 的患者年龄 > 50 岁, 男女发病比例约为 1 : 1.8<sup>[13]</sup>。

约 60% 的 NORSE 患者在 SE 前可有前驱症状, 一般出现在 NORSE 发病前 1 ~ 14 d, 主要表现为思维混乱、发热、疲劳、头痛、胃肠道或上呼吸道感染症状和行为改变。既往研究发现, NORSE 患者癫痫发作形式多样, 大部分患者表现为全面强直-阵挛发作, 也可表现为单纯部分性发作、复杂部分性发作及非惊厥性痫性发作等<sup>[1,11,13,14]</sup>。但需注意的是, 2018 年 NORSE 协会提出的专家共识指出 NORSE 不包括那些意识完全保留的 RSE 患者, 例如部分性癫痫持续状态 (Epilepsia partialis continua, EPC) 患者<sup>[6]</sup>。关于 NORSE 患者病程, 不同研究得出的结论有所差异, 其持续时间可从数天至 3 个月不等, 这可能与不同文献中的纳入、排除标准及治疗方法不统一有关<sup>[11,13,15]</sup>。

### 2.2 脑电图表现

NORSE 患者 EEG 放电形式多样, 可表现为单侧痫性放电、双侧独立放电、全面性放电、多灶性放电。通过对 NORSE 患者行连续脑电监测 (Continuous electroencephalogram, CEEG) 发现, 单侧痫性放电比双侧独立放电、全面性放电和多灶性放电更为常见, 且放电更频繁。此外, 在大部分 NORSE 患者的 CEEG 中还观察到周期性放电。隐源性 NORSE 与病因明确的患者之间 EEG 放电形式没有差异<sup>[13,16]</sup>。

### 2.3 脑脊液检查

大部分 NORSE 患者脑脊液检查存在轻微异常, 如细胞数增多和 (或) 蛋白增高, 但这些异常都无特异性<sup>[13]</sup>。一项回顾性研究指出<sup>[13]</sup>, NORSE 患者脑脊液白细胞数为  $1 \sim 14 \times 10^6$  cells/mL (中位数为  $5 \times 10^6$  cells/mL), 蛋白定量为 0.26 ~ 0.91 g/L (中位数为 0.39 g/L)。隐源性 NORSE 与病因明确的患者相比, 脑脊液常规检查没有明显差异。虽然脑脊液常规检查对 NORSE 病因的诊断意义不大, 但是可以除外其他可以引起痫性发作的疾病如蛛网膜下腔出血、颅内感染等。

### 2.4 影像学表现

有研究发现, 约 60% 的 NORSE 患者脑部 MRI 检查存在异常, 脑液体反转恢复序列 (Fluid-attenuated inversion-recovery, FLAIR) 可发现更多可疑病灶<sup>[13]</sup>。在患者 MRI 上可发现对称或不对称病灶, 常见部位为屏状核、海马、岛叶、新皮层, 病灶一般出现在 SE 后 10 d 左右。对幸存患者进行随访后发现, 大部分患者病灶可消失, 但会遗留不同程度的、弥散的脑萎缩, 但这些异常病灶缺乏特异

表 1 NORSE和FIRES免疫治疗方案及疗效统计表

治疗方案	推荐剂量	隐源性 FIRES (n=225)		隐源性 NORSE (n=101)	
		例数	癫痫持续状态得以控制 (%)	例数	癫痫持续状态得以控制 (%)
激素	静脉使用甲强龙 1 000 mg/d, 3 ~ 5 d (成人); 静脉使用甲强龙 10 ~ 30 mg/ (kg·d) (最多 1 000 mg/d), 3 ~ 5 d (儿童)。静脉使用激素达疗程后根据病情可继续口服泼尼松 1 mg/ (kg·d)	63	11 (17)	40	15 (38)
免疫球蛋白	1.2 ~ 2 g/ (kg·d), >3 ~ 5 d	94	5 (5)	17	5 (30)
生酮饮食	NA	35	19 (54)	15	6 (40)
血浆置换	3 ~ 5 次, 隔天一次	18	2 (11)	4	2 (40)
低温疗法	NA	5	3 (60)	0	NA
利妥昔单抗	NA	3	1 (33)	0	NA
硫唑嘌呤	NA	1	0 ( 0)	0	NA
他克莫司	NA	1	0 ( 0)	0	NA
环磷酰胺	NA	1	0 ( 0)	0	NA

性,对明确 NORSE 病因意义不大<sup>[16]</sup>。

### 2.5 病因

约 50% 的 NORSE 患者可找到明确病因,其中自身免疫性脑炎约占到 2/3, 最多见于抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎, 也可见于抗电压门控钾通道复合物 (VGKCC) 抗体脑病、狼疮脑病、自身免疫性甲状腺炎相关的类固醇反应性脑病 (SREAT)、抗谷氨酸脱羧酶 65 kDa (Anti-GAD65) 脑病、抗-Hu 脑病, 还有少部分病因为病原体感染, 如 EB 病毒、巨细胞病毒、水痘-带状疱疹病毒、肺炎支原体、梅毒、弓形虫感染等, 其余更少见病因有软脑膜转移瘤、克雅氏病<sup>[16]</sup>。若详细筛查后仍未能明确 NORSE 病因, 则定义为“隐源性 NORSE”, 但也有学者认为隐源性 NORSE 也可能存在某一种尚未被发现的神经营抗体<sup>[17]</sup>。对于符合 NORSE 定义的患者, 推荐参考“<http://www.norseinstitute.org/definitions>”网站中“NORSE Diagnostic Checklist”对其进行病因筛查。

### 3 治疗

对于明确病因的 NORSE 患者, 主要针对其病因进行治疗, 同时可以参照中国惊厥和非惊厥性癫痫持续状态专家共识管理 NORSE 患者的 SE<sup>[18,19]</sup>。对于隐源性 NORSE 的治疗, 目前尚无特异性治疗方案, 同时传统 AEDs 的治疗效果不显著<sup>[13,20]</sup>。既往研究发现, 对 NORSE 患者持续静脉使用麻醉剂, 可以暂时阻止其 SE, 但撤药后又立会立即复发, 并且目前没有证据表明这些药物能够改善患者长

期预后。考虑到中枢神经系统异常炎症反应在隐源性 NORSE 的发病中可能扮演了核心角色, 并且免疫治疗对 NORSE 的亚型 FIRES 有较好的疗效, 于是越来越多的学者尝试对 NORSE 患者行免疫治疗, 并得到了优于 SE 及麻醉剂治疗的预后<sup>[1,11,12,15,21,22]</sup>, 但不同学者采用的免疫治疗方案并不完全一致, 所以亟待进一步研究予以明确。在 2018 年 NORSE 专家共识中, 学者们统计了近年来相关文献所报道的 225 例隐源性 FIRES 和 101 例隐源性 NORSE 患者使用的免疫治疗方案及疗效以供大家参考(表 1)<sup>[23]</sup>。

### 4 预后

由于既往报道的文献中患者接受的治疗方案不同, 不同研究者对不良预后的定义不完全一致, 且病例数量相差较大, 导致不同研究所报道的 NORSE 预后有明显差异, 但其总体预后较差。

最近有一项纳入 130 例 NORSE 患者的文献中提到, 虽然予以持续的 AEDs、镇静剂及免疫抑制剂治疗, 隐源性 NORSE 患者病程仍较明确病因的 NORSE 患者要长, 但两者在住院时间及重症监护时间上没有明显区别。约 60% 出院时预后不佳 (mRS 评分>3 分), 其中约 20% 的患者死亡。在幸存的患者中, 约 80% 的 NORSE 患者 mRS 评分为 0 ~ 3 分, 90% 的患者反复出现癫痫发作<sup>[13]</sup>。另一项纳入 31 例 NORSE 患者的文献指出, 2 例患者在住院期间死亡, 1 例患者在 2 年后死亡, 考虑后者死亡可能与癫痫相关猝死有关。随访患者发现其中 80% 发展为药物难治性癫痫, 65% 的患者存在认知



功能障碍<sup>[16]</sup>。

同时, 癫痫发作持续时间长、癫痫持续状态严重程度评分 (Status epilepticus severity score, STESS) >2 分与患者不良预后相关。镇静剂的使用也与不良预后相关, 且与所使用的镇静剂数量呈正相关。这可能与镇静剂使用后更容易出现低血压、严重酸中毒、心肝肾功能衰竭、肺炎、肺栓塞、呼吸功能衰竭、电解质紊乱等并发症相关<sup>[13]</sup>。

## 5 展望

纵观目前 NORSE 研究现状, 我们应该在新 NORSE 定义下, 严格制定纳入排除标准, 开展多中心前瞻性观察性研究, 以期明确 NORSE 的患者的人口学特征、发作类型、持续时间、病因等重要临床特征, 为进一步明确 NORSE 治疗规范提供临床证据。

### 参考文献

- 1 Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, *et al.* The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore*, 2005, 34(7): 417-420.
- 2 Baxter P, Clarke A, Cross H, *et al.* Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure*, 2003, 12(6): 379-387.
- 3 van Baalen A, Häusler M, Boor R, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1323-1328.
- 4 Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, *et al.* Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(4): 251-256.
- 5 Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, *et al.* Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res*, 2006, 69(1): 67-79.
- 6 Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, *et al.* Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 739-744.
- 7 Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 99-108.
- 8 Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, *et al.* Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 820-822.
- 9 Juhász C, Buth A, Chugani DC, *et al.* Successful surgical treatment of an inflammatory lesion associated with new-onset refractory status epilepticus. *Neurosurg Focus*, 2013, 34(6): E5.
- 10 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(6): 797-803.
- 11 Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure*, 2013, 22(3): 217-220.
- 12 Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE)—The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 17-23.
- 13 Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, *et al.* New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*, 2015, 85(18): 1604-1613.
- 14 Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, *et al.* Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(6): e396.
- 15 Costello DJ, Kilbride RD, Cole AJ. Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults-infectious or not. *J Neurol Sci*, 2009, 277(1-2): 26-31.
- 16 Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, *et al.* New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: definition of the clinical and neuroimaging features. *Front Neurol*, 2017, 8: 111.
- 17 De Keyser J. Status epilepticus with neuron-reactive serum antibodies: response to plasma exchange. *Neurology*, 2000, 55(9): 1421.
- 18 王学峰, 王康, 肖波. 成人全面性惊厥性癫痫持续状态治疗中国专家共识. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(01): 1-4.
- 19 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识. *中华神经科杂志*, 2013, 46(2): 133-137.
- 20 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 21 Van Lierde I, Van Paesschen W, Dupont P, *et al.* De novo cryptogenic refractory multifocal febrile status epilepticus in the young adult: a review of six cases. *Acta Neurol Belg*, 2003, 103(2): 88-94.
- 22 Li J, Saldivar C, Maganti RK. Plasma exchange in cryptogenic new onset refractory status epilepticus. *Seizure*, 2013, 22(1): 70-73.
- 23 Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): state of the art and perspectives. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 745-752.

## • 综 述 •

# 癫痫与昼夜节律



张亚男, 孙晴晴, 林卫红, 魏春会, 王传蕾, 王赞

吉林大学第一医院 神经内科(长春 130021)

**【摘要】** 癫痫是常见的神经系统疾病,由不同病因引起脑部神经元高度同步化异常放电所致,其发病率高,临床表现复杂,具有不可预测性。昼夜节律是调节机体行为、生理、生物化学的 24 h 模式。随着对癫痫研究的不断深入,癫痫与昼夜节律的关系越来越受到关注。癫痫发作具有昼夜节律,同一类型的癫痫在不同时间、不同状态发作的频率不同。癫痫发作可能会影响昼夜节律,包括睡眠与睡眠觉醒周期、核心体温、心血管参数、内分泌系统等。同时,昼夜节律变化可能导致癫痫发生,二者相互作用形成恶性循环,严重影响癫痫患者的工作、生活和学习。内源性昼夜节律系统可能是癫痫发作的独立危险因素。各种癫痫发作类型可能具有不同的昼夜节律分布,并且这些节律分布特点可能提供癫痫诊断线索和依据。明确癫痫发作的昼夜节律,根据其发作节律进行干预及治疗,既可以减少药物不良反应,还能有效控制癫痫发作。文章就癫痫与昼夜节律的相互关系进行综述。

**【关键词】** 癫痫; 昼夜节律; 机制; 诊断; 治疗

癫痫是常见的神经系统疾病,是由不同病因引起的脑部神经元高度同步化异常放电所致。癫痫发作易受昼夜节律调节的影响,不同类型癫痫发作可能具有不同的昼夜节律特点,癫痫的这种昼夜节律因癫痫症状和致痫灶位置变化而不同,并可能为癫痫诊断和治疗提供依据<sup>[1]</sup>。

## 1 概述

癫痫发作不可预测,但其并非完全随机发生。各种癫痫发作有其常规的发作模式,既往关于癫痫的研究显示癫痫的昼夜节律变化<sup>[2]</sup>包括:激素、体温、活动、睡眠和觉醒。昼夜节律调节能够使生物体适应环境,有助于癫痫患者更好地控制癫痫发作。

## 2 昼夜节律系统的神经解剖学

昼夜节律是指在生物钟的调控下,人类的睡眠觉醒、生理、心理行为和生物学以 24 h 为周期的循环,包括睡眠和觉醒、核心体温、血压和激素水平变化。视交叉上核(Suprachiasmatic nuclei, SCN)是昼夜节律的起搏器<sup>[3]</sup>,SCN 突触传递的改变可能导致昼夜节律紊乱。SCN 神经元作为生理起搏器,不仅维持自我节律,而且驱动整个生物体的昼夜节

律。SCN 通过视网膜下丘脑束接收来自视网膜神经元的光信息,通过下丘脑的投射纤维影响其节律,其传出纤维直接或间接通过下丘脑投射到丘脑和边缘系统。松果体是哺乳动物昼夜节律系统的另一个主要组成部分,由 SCN 通过自主神经系统的交感神经所驱动,在夜间合成褪黑素,褪黑素除了具有降温和镇静作用外,还可以直接作用于反馈环路中的 SCN 神经元影响其时相转化和输出<sup>[4]</sup>。

## 3 癫痫的昼夜节律

在动物研究的各种癫痫模型中癫痫发作具有明显昼夜模式。1885 年, Gowers 将癫痫发作分为日间、夜间和随机<sup>[5]</sup>。Gowers 的“日间”癫痫发作多发生于觉醒和下午,而“夜间”癫痫发作多发生于入睡时和凌晨,“随机”因年龄和癫痫持续状态呈现不同的时间分布。

癫痫发作的昼夜节律受癫痫发作类型(部分性或全面性)和发作部位(额叶或颞叶等)的影响。研究显示,某些年龄和发作类型癫痫(例如:强直、肌阵挛、阵挛)参与日间型癫痫,全面性癫痫发作主要发生在清晨和日间<sup>[6,7]</sup>。在局灶性癫痫患者中,额叶癫痫主要发生在睡眠期,而颞叶癫痫主要发生在清醒期<sup>[8]</sup>。儿童和成年患者的颞叶内侧癫痫均呈双峰分布,在傍晚出现第一次痫性发作高峰,在次日清晨出现第二次痫性发作高峰。大部分枕叶癫痫发生在白天,清晨及下午为发作高峰;针对顶叶癫痫发作的昼夜节律研究较少,尚未发现顶叶癫痫发作明确的昼夜发作模式。

DOI: 10.7507/2096-0247.20190007

基金项目: 吉林省科技厅科技发展计划重点科技攻关项目(20140204038YY); 吉林省科技厅基础处自然科学基金(20190201038JC)

通信作者: 王赞, Email: wangzanprof@163.com



## 4 癫痫发作对昼夜节律的影响

癫痫对昼夜节律的影响包括癫痫急性发作期和慢性癫痫状态两个部分。有关急性癫痫发作是否引起昼夜节律调节的变化的研究结果不一致。癫痫发作的严重程度或持续时间可能是影响昼夜节律的重要因素。慢性癫痫状态(定义为导致自发性临床癫痫发作的神经元兴奋性的永久性改变)可能永久地阻断或改变昼夜节律。由于 SCN 与昼夜节律调节需通过神经元位点连接来实现,因此,这些通路的损害可能导致昼夜节律异常。

### 4.1 睡眠与睡眠觉醒周期

睡眠的不同阶段癫痫发作不同。非快速眼动(Non-rapid eye movement, NREM) II 期睡眠促进癫痫发作<sup>[9]</sup>,而快速眼动(Rapid eye movement, REM)睡眠抑制癫痫发作。痫性发作会对睡眠和睡眠质量产生影响。近期痫性发作、癫痫的严重程度和抗癫痫药物(AEDs)的作用可能导致癫痫患者夜间睡眠障碍。各种类型癫痫发作可不同程度影响睡眠。

### 4.2 核心体温

针对癫痫患者的核心体温(Core body temperature, CBT)的节律变化研究较少。有研究显示,在电诱导的边缘叶癫痫大鼠存在 CBT 的昼夜节律<sup>[10]</sup>,然而 CBT 的研究较为复杂,当这些癫痫动物在持续黑暗环境下,虽然昼夜节律不受干扰,体温曲线表现复杂甚至是多节律的。最近的一项研究发现癫痫发作后 CBT 的变化<sup>[11]</sup>。体温也可以影响癫痫发作,例如,发热为诱发癫痫发作的触发因素,研究显示,癫痫大鼠在癫痫发作 10 min 内的体温略低于无痫性发作期<sup>[12]</sup>。

### 4.3 心血管参数

血压和心率变异性(Heart rate variability, HRV)有明显的 24 h 节律。癫痫发作时心血管自主调节功能改变可能与癫痫猝死(Sudden unexpected death epilepsy, SUDEP)的发病机制有关。研究发现慢性癫痫患者的昼夜节律 HRV 降低<sup>[13]</sup>。一项研究显示服用卡马西平(CBZ)的癫痫患者的自主神经系统(血压和心率)变化较大。

### 4.4 褪黑素

褪黑素在癫痫和痫性发作方面已经进行了深入研究,其以昼夜模式释放。Jenwitheesuk 等<sup>[14]</sup>通过褪黑素对神经元调节的研究证实褪黑素具有抗癫痫作用;去除松果体导致癫痫发作,并可通过外源性褪黑素终止发作。此外,还发现了褪黑素对癫痫发作频率的影响,患者使用褪黑素可预防癫痫

发作<sup>[15]</sup>,随着褪黑素的逐渐降低,癫痫发作率增加。

### 4.5 皮质醇、催乳素和生长激素

皮质醇分泌存在 24 h 昼夜节律<sup>[16]</sup>,已发现癫痫患者和对照组之间皮质醇基线水平无差异。在几乎所有全身性强直-阵挛发作(Generalized tonic-clonic seizures, GTCS)和一些部分性癫痫发作后,检测到皮质醇水平升高。与人类癫痫和痫性发作相关的催乳素水平也是研究的焦点,研究显示癫痫发作后催乳素升高。假性发作对催乳素没有影响,因此催乳素水平可用于区分痫性发作和假性发作。关于 GTCS 后人类生长激素水平是否上升的研究不一致,但大部分研究发现 GTCS 的人类生长激素水平有所升高<sup>[17]</sup>。

## 5 昼夜节律对癫痫发作的影响

癫痫发作的昼夜节律包括外源性和内源性因素,这些因素共同促进或抑制癫痫发作。

### 5.1 昼夜节律计时系统

昼夜节律计时系统的组成部分可能部分地解释癫痫发作的昼夜节律分布。血管加压素(VP)是 SCN 的传出神经肽,其活性独立于其在水平衡中的作用。含有 VP 的突触纤维扩散到下丘脑区域。研究显示遗传性 VP 缺乏大鼠需要更高的温度来诱导热性惊厥,表明其具有促惊厥作用<sup>[18]</sup>。

褪黑素是一种潜在的抗惊厥药,其在日间和夜间分泌是相对固定保守的。松果体切除使某些物种易于发生惊厥,褪黑素能防止松果体切除术后的惊厥发作。在杏仁核电刺激的癫痫动物中,褪黑素可使癫痫发作的持续时间减少但对临床癫痫发作的影响较小<sup>[19]</sup>。研究显示,给予人类癫痫加用辅助性褪黑素治疗可能降低癫痫的发生率<sup>[20]</sup>。

### 5.2 睡眠-觉醒周期

在癫痫研究中,睡眠觉醒周期和昼夜节律常同义使用。实际上,睡眠-觉醒周期只是昼夜节律的一种,因为睡眠和觉醒很容易观察,因此睡眠-觉醒周期在癫痫时间生物学研究中占主导地位。皮质兴奋性和丘脑皮质同步状态在痫样放电发作间期和发作期起重要作用。NREM 睡眠增加和 REM 睡眠减少导致癫痫发作。既往,从睡眠中觉醒的去甲肾上腺素能机制似乎是癫痫发作的重要促进因素。因觉醒通常具有规律性,其有助于观察每日癫痫的发作的模式。然而,癫痫发作在癫痫综合征中作用的相关机制可能不同。特发性癫痫似乎最容易受到昼夜节律的影响,而症状性癫痫最不易受影响。实验性癫痫模型在睡眠和觉醒阶段中分布不

同,部分性癫痫模型在清醒期癫痫发作更多。癫痫发作病灶的位置不同而促进癫痫发作的昼夜节律也不同;颞叶癫痫发作易于在清醒期发生,额叶癫痫发作易于在睡眠期发作。因此,尽管睡眠可通过皮层激发或其他机制调节致病性,但昼夜节律对癫痫的发作模式起着重要影响。

### 5.3 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 电促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和肾上腺皮质激素-皮质酮 (CORT) 三个部分组成,三者均在运动开始之前形成昼夜节律的内源性驱动。节律性 HPA-A 取决于 SCN 同步输入和昼夜节律的正确调节。这三个组成部分与癫痫之间的昼夜节律关系比较复杂,所有这三种成分都与癫痫发作阈值及癫痫发生有关<sup>[21]</sup>。尽管 CRH 可增加癫痫发作,但 ACTH 和皮质类固醇在某些癫痫综合征中被用作抗惊厥药。

CRH 在癫痫发作的昼夜调节中意义重大。首先,CRH 不仅因应急压力产生,而且还受昼夜节律调节,在应激刺激的数秒内上调下丘脑室旁核 (PVN) 神经元中 CRH mRNA 的表达。其次,CRH 是一种有效的促惊厥药,尤其是在未成熟的大脑中<sup>[22]</sup>。CRH 可扩增作用于特异性受体,促进兴奋从而促进癫痫发作。内源性 CRH 的昼夜节律日常变化模式也可能促进癫痫发作。第三,CRH 神经元不仅存在于 PVN,也存在于边缘系统中<sup>[23]</sup>。这些神经元主要位于杏仁核的中央核,位于下丘脑外的表达 CRH 的神经元在下丘脑 CRH 活性调节中起重要作用,但可能对传统的反馈抑制无反应。

研究显示 ACTH 和皮质类固醇主要作为治疗婴儿痉挛的抗惊厥药<sup>[24]</sup>,其作用机制尚不清楚。ACTH 的药理作用可能随年龄而变化的药理作用。ACTH 在幼鼠中通过降低电诱导癫痫发作的阈值而起到促惊厥作用,在成年大鼠中,ACTH 增加癫痫发作阈值并延迟痫性发作的发生<sup>[25]</sup>。因此,与 HPA 轴的相互关联的昼夜节律可能对癫痫发作具有复杂的影响。

### 5.4 下丘脑-垂体-性腺轴

虽然促性腺激素释放激素 (GnRH)、促卵泡激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 是下丘脑-垂体-性腺轴的三个中心组成部分,至少一部分患者在月经周期中具有昼夜水平的变化,正常生育中重要的桡动脉节律在癫痫研究中受到较多关注。目前尚无 GnRH、LH 或 FSH 对癫痫发作直接影响的报道。虽然性腺类固醇对癫痫发作调节有影响,但其参与

癫痫发作的昼夜节律调节是推测性的,尚需进一步研究。

### 5.5 核心体温

CBT 的昼夜节律在与癫痫的关系的研究尚少。研究显示 Lennox-Gastaut 综合征患者和部分癫痫模型患者体温调节与癫痫有关<sup>[26]</sup>。发热引发易感个体的抽搐,然而每天的体温升高似乎不是一个癫痫发作的诱发因素。较高的体温与癫痫发作率增加无关。虽然病理性升高的温度可能引起癫痫发作,但温度的昼夜变化似乎不是癫痫发作的重要危险因素。

### 5.6 外源性昼夜节律

尽管许多研究集中于研究癫痫发作的潜在内源性昼夜节律,但外源性因素仍然很重要,明暗周期是一种强有力的节律。研究表明,高强度的光刺激会诱发癫痫发作,特别是在特发性全身性癫痫(如青少年肌阵挛性癫痫),其可能是由于光照导致睡眠中断引起,而不是光照的直接作用。另一方面,当在恒定的黑暗环境中监测癫痫动物时,癫痫发作完整保持单相和非随机分布。尽管强光的快速变化可以诱发病性发作,但是太阳光的变化对边缘叶癫痫发作没有明显影响。

抗惊厥药物水平的低谷期可能发生癫痫发作。每日药物吸收、药物相互作用或药物代谢的变化可能使癫痫发作的医疗管理复杂化。例如:卡马西平在自身诱导其新陈代谢方面每天都有变化。胃肠功能的每日变化影响片剂的崩解,因此丙戊酸钠的夜间吸收比其日间吸收更差。镇静药有效性的每日差异已在电休克大鼠模型中得到证实,低剂量地西洋在 18:00 ~ 22:00 之间的效果低于其他时间。随着剂量的增加,这种时间效应消失<sup>[27]</sup>,然而,在实践中,与抗惊厥药物的每日变化相关的大多数问题源于剂量相关的毒性,其可通过改变抗惊厥药的给药方式或剂量来调节。

## 6 结语

癫痫发作的昼夜节律可以在癫痫患者首发时和对可疑的癫痫发作、癫痫发作的定位诊断提供辅助信息,也为特殊症状发作类型和临床发作特征提供诊断依据,辅助时间疗法、睡眠保健、认知行为疗法,根据生物钟改变来配药可以提高疗效和降低药物副作用<sup>[28]</sup>。研究昼夜节律和癫痫之间的关系,能更好地理解癫痫发作的机制,对癫痫的预防和治疗有重要的意义。不同发作类型癫痫的昼夜节律可以通过长程视频脑电监测协助确定发作起源和

进行术前评估,为MRI未发现病变的药物难治性癫痫患者提供进一步的帮助。

#### 参考文献

- 1 Karoly PJ, Ung H, Grayden DB, *et al.* The circadian profile of epilepsy improves seizure forecasting. *Brain*, 2017, 140(8): 2169-2182.
- 2 Baud MO, Kleen JK, Mirro EA, *et al.* Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1-10.
- 3 Morin LP. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Exp Neurol*, 2013, 243(5): 4-20.
- 4 Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*, 1994, 13(5): 1177-1185.
- 5 Gowers W. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms and treatment.* New York: William Wood, 1885: 157-164.
- 6 Van Campen JS, Valentijn FA, Jansen FE, *et al.* Seizure occurrence and the circadian rhythm of cortisol: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 132-137.
- 7 Ramgopal S, Powell C, Zarowski M, *et al.* Predicting diurnal and sleep/wake seizure patterns in paediatric patients of different ages. *Epileptic Disord*, 2014, 16(1): 56-66.
- 8 Gurkas E, Serdaroglu A, Hirfanoglu T, *et al.* Sleep-wake distribution and circadian patterns of epileptic seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(4): 549-554.
- 9 Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, *et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(19): 1834-1842.
- 10 Quigg M, Clayburn H, Straume M, *et al.* Hypothalamic neuronal loss and altered circadian rhythm of temperature in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1999, 40(12): 1688-1696.
- 11 Quigg M, Straume M, Smith T, *et al.* Seizures induce phase shifts of rat circadian rhythms. *Brain Res*, 2001, 913(2): 165-169.
- 12 Quigg M, Clayburn H, Straume M, *et al.* Effects of circadian regulation and rest-activity state on spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(5): 502-509.
- 13 Persson H, Kumlien E, Ericson M, *et al.* Circadian variation in heart-rate variability in localization-related epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(5): 917-922.
- 14 Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, *et al.* Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(9): 16848-16884.
- 15 Peled N, Shorer Z, Peled E, *et al.* Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorder. *Epilepsia*, 2001, 42(9): 1208-1210.
- 16 Sarabdjitsingh RA, Jezequel J, Pasricha N, *et al.* Ultradian corticosterone pulses balance glutamatergic transmission and synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(39): 14265-14270.
- 17 Bauer J. Epilepsy and prolactin in adults: a clinical review. *Epilepsy Res*, 1996, 24(1): 1-7.
- 18 Kasting N, Veale W, Cooper K, *et al.* Vasopressin may mediate febrile convulsions. *Brain Res*, 1981, 213(2): 327-333.
- 19 Albertson TE, Peterson SL, Stark LG, *et al.* The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology*, 1981, 20(1): 61-66.
- 20 Fauteck JD, Schmidt H, Lerchl A, *et al.* Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Sign Recep*, 1999, 8(1-2): 105-110.
- 21 Ehlers CL, Henriksen SJ, Wang M, *et al.* Corticotropin releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in rats. *Brain Res*, 1983, 278(1-2): 332-336.
- 22 Baram TZ, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone is a rapid and potent convulsant in the infant rat. *Brain Res*, 1991, 61(1): 97-101.
- 23 Gray TS, Bingaman EW. The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress. *Crit Rev Neurobiol*, 1996, 10(2): 155-168.
- 24 Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, *et al.* High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*, 1996, 97(3): 375-379.
- 25 Pranzatelli M. On the molecular mechanism of adrenocorticotropin hormone in the CNS: transmitters and receptors. *Exp Neurol*, 1994, 125: 142-161.
- 26 Laakso ML, Leinonen L, Hatonen T, *et al.* Melatonin, cortisol and body temperature rhythms in Lennox-Gastaut patients with or without circadian rhythm sleep disorders. *J Neurol*, 1993, 240(7): 410-416.
- 27 Schmutz M, Baud J, Glatt A, *et al.* Chronopharmacological investigations on tonic-clonic seizures on rats and their suppression by carbamazepine, oxcarbazepine, and diazepam. In: Dreifuss F, Meinardi H, Stefan H (Eds.), *Chronopharmacology in Therapy of the Epilepsies.* Raven Press, New York, 1993: 145-154.
- 28 Loddenkemper T, Lockley SW, Kaleyias J, *et al.* Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(2): 146-153.



## • 综述 •

## 良性内侧颞叶癫痫的研究进展



黄小冬, 任惠

昆明医科大学第一附属医院 老年神经内科 (昆明 650032)

**【摘要】** 颞叶癫痫 (TLE) 是指异常过度放电起源于一侧或双侧颞叶结构的癫痫, 是最常见的成人局灶性癫痫, 也是最常见的药物难治性癫痫。内侧 (Mesial) TLE 是 TLE 的主要类型, 手术切除致痫灶是有效治疗方法。然而, 部分患者的症状则较轻, 并且能够在服用或未服用抗癫痫药物治疗的情况下达到无限期的缓解期, 被认为是良性 (benign) MTLE, 此类患者经常有发热发作和癫痫的家族史。目前研究者认为 MTLE 可能与海马硬化和遗传因素有关, 文章就 bMTLE 的研究进展进行总结, 以提高临床对其认识。

**【关键词】** 良性内侧颞叶癫痫; 海马硬化; 遗传学; 核磁共振成像

颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 是指异常过度放电起源于一侧或双侧颞叶结构的癫痫, 是最常见的成人局灶性癫痫<sup>[1]</sup>, 也是最常见的药物难治性癫痫, 约占药物难治性癫痫的 60%~80%<sup>[2]</sup>。根据发作起源部位可分为内侧型、外侧型和混合型 3 种, 起源于颞叶内侧的海马、海马旁回、杏仁核和内嗅皮层等结构<sup>[3]</sup>的内侧颞叶癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) 是 TLE 的主要类型, 占全部 TLE 的 70%<sup>[4]</sup>。海马硬化 (Hippocampal sclerosis, HS) 是导致 MTLE 耐药的主要机制<sup>[5]</sup>, 因此, 手术切除致痫灶是有效治疗方法。尽管许多 MTLE 患者表现为顽固性耐药, 另一些患者的症状则较轻, 并且能够在服用或未服用抗癫痫药物 (AEDs) 治疗的情况下达到无限期的缓解期, 被认为是良性内侧颞叶癫痫 (benign mesial temporal lobe epilepsy, bMTLE)<sup>[6]</sup>。近年来对药物难治性颞叶癫痫 (Refractory temporal lobe epilepsy, RTLE) 进行了大量研究, 然而对 bMTLE 的关注却较少。本文就 bMTLE 的研究进展作一综述。

## 1 定义与流行病学

目前 bMTLE 的普遍定义为: 指在服用或未服用 AEDs 下, 至少 24 个月无发作的一类 TLE, 经常有热性惊厥和癫痫的家族史<sup>[7]</sup>。TLE 可发生于任何年龄, 以青少年多见, bMTLE 起病则相对较晚, 常青年或成人期起病<sup>[8]</sup>。良性病程只有在长时间的观察之后才能确定, 由 Spooner 等<sup>[9]</sup>进行的一项前瞻

性随访研究发现, 190 例非病灶 TLE 患者中, 有 109 例 (56%) 的患者癫痫缓解期为 3 年或更久, 被认为是良性颞叶癫痫 (bTLE)。bTLE 患者中约有 30.3% 起源于内侧颞叶, 67.4% 起源于新皮质<sup>[10]</sup>, 由此可见, 在 bTLE 患者中, bMTLE 占了不小的比例。

## 2 病因与发病机制

### 2.1 海马硬化

引起 MTLE 发作的原因多种多样, 目前研究较多致病因素之一的是 HS<sup>[11]</sup>, 约 70% MTLE 患者存在 HS<sup>[4]</sup>, bMTLE 患者中约有 40% 患者显示有 HS 的证据<sup>[7]</sup>。HS 的最常见的组织学改变是海马神经细胞丢失和神经胶质细胞增生<sup>[12]</sup>。HS 的发生与促发损伤有关<sup>[13]</sup>, 如热性惊厥、癫痫持续状态、颅脑外伤、缺血缺氧、炎症、感染等<sup>[14]</sup>。儿童期热性惊厥与随后出现的 HS 有一定联系, 研究显示约 11% 的持续性热性惊厥状态患者在 72 h 内核磁共振 (MRI) 即可显示海马急性损伤, 表现为海马水肿, 经随访 1 年后发现, 这些海马急性损伤的患者中部分发展成 MRI 上可见的 HS, 甚至出现癫痫发作<sup>[15, 16]</sup>。而低龄患者外伤性癫痫的发生率高, 低龄患者大脑发育及皮层发育不成熟、抑制性神经反射结构欠完整, 易受外界刺激导致神经元的异常放电<sup>[17]</sup>。HS 导致 TLE 的病理生理机制尚不明确, 有研究表示 HS 与癫痫发作相互影响、互为因果, 即癫痫发作产生兴奋性氨基酸、热休克蛋白等促进海马变性物质, 可导致海马神经元变性, 癫痫发作反复或持续状态导致 HS; 另一方面海马发生硬化时, 神经纤维重组形成兴奋环路又进一步加重癫痫发作<sup>[18]</sup>。

## 2.2 遗传因素

少数对 bMTLE 的研究认为遗传因素是其主要病因<sup>[7]</sup>。家族性颞叶癫痫 (Family temporal lobe epilepsy, FTLE) 是 Berkovic 等<sup>[19]</sup>在 1996 年基于大量双胞胎癫痫患者的研究中首次描述的一种良性综合征, 2010 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 提出 FTLE 是一种新特征的癫痫综合征, 是一种常染色体显性遗传性癫痫, 又不完全外显, 其外显率 60%, 发作程度不同, 但大多数患者对 AEDs 反应良好<sup>[20]</sup>。家族性内侧颞叶癫痫 (Family mesial temporal lobe epilepsy, FMTLE) 是其一个亚型, Crompton 等<sup>[21]</sup>研究认为 FMTLE 一种表现复杂遗传的良性癫痫综合征, 可呈常染色体显性或 X-性染色体连锁遗传。Hedera 等<sup>[22]</sup>对一个四代同族中符合家族性 MTLE 诊断标准的 21 例患者进行 DNA 分析, 发现 FMTLE 的一个基因位于 4 号染色体长臂 (4q13.2-q23.1)。Fanciulli 等<sup>[23]</sup>对另外一个 bFMTLE 表型家族中的 6 例患者进行外显子组测序, 发现 bFMTLE 与 3 号染色体长臂 (3q26) 有关, 但其分子发病机制尚不清楚。

## 2.3 癫痫大脑网络与良性内侧颞叶癫痫

近年关于癫痫大脑网络的研究提出结构网络和功能网络, 前者指神经元的组成及大脑区域相互之间物理连接, 后者指互相独立的脑部区域间的动态活性的联合<sup>[24]</sup>。Kinjo 等<sup>[25]</sup>最近一项研究指出, 大脑神经网络错综复杂, 即使单个神经元在神经功能中也能起重要作用, MTLE 可起源于颞叶内侧结构, 也可由其他直接或间接通路传导至内侧颞叶引起, 若大脑神经网络中非关键连接出现异常, 则可表现为轻微临床症状, 即良性癫痫发作。

## 3 临床表现及特点

bMTLE 患者中 30% 有癫痫或热性惊厥家族史, 在受影响的亲属中, 最常见的癫痫表现型也是 bMTLE, 此类患者既往头部损伤、脑血管病、酒精或药物滥用病史不明显<sup>[7]</sup>。bMTLE 具有一般 TLE 的临床症状, 但其临床表现通常更轻微, 以部分性发作为主, 也可出现复杂部分性发作、继发性全面强直阵挛发作和癫痫持续状态<sup>[1, 26]</sup>, 部分患者可仅表现为先兆发作, 以内脏症状、恐惧感、陌生感和似曾相识感最为常见, 部分患者可出现口咽自动症和手足自动症, 发作后可出现头痛、头昏、全身肌肉酸痛、嗜睡、意识模糊及短暂性遗忘等症状<sup>[27]</sup>。

FMTLE 临床表现与 bMTLE 类似, 发作症状轻

微、对 AEDs 反应良好, 但其癫痫发作频率及热性惊厥 (3% ~ 4%) 发生率更低<sup>[20]</sup>。

## 4 脑电图与神经影像学

脑电图 (EEG) 是确诊癫痫必不可少的检查手段, 大多数 bMTLE 患者 (61%) 常规 EEG 可无异常, 长程视频脑电图 (VEEG) 检出率可能更高<sup>[26]</sup>。一项旨在对预后因素的研究结果显示, 约 32% (9/28) 的 bMTLE 患者在 MRI 上有 HS 的证据<sup>[28]</sup>。散发性 bMTLE 患者海马 MRI 异常可表现为海马体积缩小、T2 序列海马信号增高<sup>[29]</sup>; Coan 等<sup>[30]</sup>对 152 例 (其中 46 例无症状) FMTLE 患者及一级家属研究发现, FMTLE 患者或无症状一级家属均可出现 T1 序列或 T2 序列海马信号改变, 说明导致 FMTLE 海马信号的细微异常不一定与癫痫发作有关, 可能由遗传因素决定, 海马信号异常不一定出现癫痫发作。诊断 HS 主要依靠海马体积缩小及 T2 序列海马信号增高两个指标, 其他指标如指标的存在海马体积的测量、冠状位 T2 水抑制像信号改变、颞叶体积缩小及侧脑室颞角扩大等也有助于诊断<sup>[31]</sup>。当然, 对于 MRI 结果的判断, 还取决于 MRI 的图像质量以及阅片者专业知识水平。

## 5 诊断、治疗及预后

bMTLE 主要根据临床症状、EEG 检查、影像学检查进行诊断, 然而此类患者临床症状轻、抽搐少见以及对此病缺乏全面认识, 常导致误诊或漏诊, 误诊率高达 50%, 平均所需确诊时间长达 10.5 年之久<sup>[8]</sup>。根据定义, bMTLE 很容易治疗, 在大多数患者 (> 90%) 的癫痫发作很容易被单一的 AEDs 控制, 最常见的是低剂量的卡马西平或奥卡西平<sup>[7]</sup>。Labate 等<sup>[32]</sup>近期一项对 101 例 bMTLE 患者的前瞻性研究发现, 其中 85 例通过平均 12.2 年的随访, 有 75.3% (64 例) 患者仍控制发作, 24.7% (21 例) 的 bMTLE 患者转变为 RTLE, 平均每 100 例患者每年有 2 例 bMTLE 转变为 RTLE, 而在不伴 HS 亚组中转变为 RTLE 的概率更低, 伴 HS 患者转变为 RTLE 的概率是不伴 HS 患者的 3 倍, 此项研究还指出 bMTLE 患者预后与癫痫发作年龄、是否有皮质发育不全史, 以及是否伴 HS 有关。

## 6 结语

多项研究显示 bMTLE 患者所占比例不容忽视, 但由于人们对其认识不足, 实际 bMTLE 患者数量可能更多; 此类患者较 RTLE 起病晚, 临床症

状轻,可能与HS和遗传因素有关; EEG及影像学检查阳性率低,易误诊,但其对单一AED敏感性好,小剂量即可控制发作。目前HS与bMTLE、bMTLE与颞叶以外大脑网络的关系需进一步明确,海马改变的程度与症状严重程度的关系、bFMTLE的基因位点亦值得进一步深入研究,早期明确良性病程标记,以指导临床治疗、评估患者预后。

#### 参考文献

- 1 Tatum WO 4th. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29(5): 356-365.
- 2 于云莉,蒋莎莎,史梦婷,等.磁共振波谱联合视频脑电图对伴海马硬化的内侧颞叶癫痫的诊断价值. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(8): 946-951.
- 3 Hosomi K, Kishima H, Oshino S, *et al*. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2013, 103(2-3): 195-204.
- 4 幸小亮,沙龙泽,张丹,等.  $\beta$ -catenin在内侧颞叶癫痫发病机制中的作用. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(6): 659-662.
- 5 王丽琨,洪震. 耐药性颞叶癫痫的研究进展. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2016, 25(2): 100-108.
- 6 AlQassmi A, Burneo JG, McLachlan RS, *et al*. Benign mesial temporal lobe epilepsy: A clinical cohort and literature review. *Epilepsy Behav*, 2016, 65: 60-64.
- 7 Labate A, Gambardella A, Andermann E, *et al*. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(4): 237-240.
- 8 陈聪,汪珊,王爽. 良性颞叶癫痫研究进展. *中华神经科杂志*, 2017, 50(12): 953-955.
- 9 Spooner CG, Berkovic SF, Mitchell LA, *et al*. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology*, 2006, 67(12): 2147-2153.
- 10 Hernandez-Ronquillo L, Buckley S, Ladino LD, *et al*. How many adults with temporal epilepsy have a mild course and do not require epilepsy surgery? *Epileptic Disord*, 2016, 18(2): 137-147.
- 11 Yang K, Su J, Hu Z, *et al*. Triple pathology in patients with temporal lobe epilepsy: a case report and review of the literature. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4): 925-928.
- 12 Sequeira KM, Tabesh A, Sainju RK, *et al*. Perfusion network shift during seizures in medial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53204.
- 13 Abou-Khalil B. The relationship between febrile seizures and epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(Suppl 1): 40-42.
- 14 Liu C, Russin J, Heck C, *et al*. Dysregulation of PINCH signaling in mesial temporal epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2017, 36: 43-52.
- 15 Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, *et al*. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol*, 2014, 75(2): 178-185.
- 16 Sokol DK, Demyer WE, Edwards-Brown M, *et al*. From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure*, 2003, 12(4): 237-240.
- 17 黄诚衡,梁春妍,钟建东,等. 颅脑损伤患者继发外伤性癫痫的危险因素分析. *临床神经外科杂志*, 2017, 14(3): 182-185.
- 18 Cohen I, Navarro V, Le Duigou C, *et al*. Mesial temporal lobe epilepsy: a pathological replay of developmental mechanisms? *Biol Cell*, 2003, 95(6): 329-333.
- 19 Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, *et al*. familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*, 1996, 40(2): 227-235.
- 20 Gambardella A, Labate A, Giallonardo A, *et al*. Familial mesial temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 5): 55-57.
- 21 Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, *et al*. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*, 2010, 133(11): 3221-3231.
- 22 Hedera P, Blair MA, Andermann E, *et al*. familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q13.2-q21.3. *Neurology*, 2007, 68(24): 2107-2112.
- 23 Fanciulli M, Di Bonaventura C, Egeo G, *et al*. Suggestive linkage of familial mesial temporal lobe epilepsy to chromosome 3q26. *Epilepsy Res*, 2014, 108(2): 232-240.
- 24 陈薇,岳建兰,林志春. 颞叶癫痫大脑网络研究进展. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(9): 965-968.
- 25 Kinjo ER, Rodriguez PXR, Dos Santos BA, *et al*. New insights on temporal lobe epilepsy based on plasticity-related network changes and high-order statistics. *Mol Neurobiol*, 2017, 55(5): 3990-3998.
- 26 张丽云,罗国刚. 颞叶癫痫患者的临床症状及脑电图分析. *吉林医学*, 2014, 35(5): 975-976.
- 27 Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 5): 52-54.
- 28 Pittau F, Bisulli F, Mai R, *et al*. Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 1): 41-44.
- 29 Labate A, Ventura P, Gambardella A, *et al*. MRI evidence of mesial temporal sclerosis in sporadic "benign" temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2006, 66(4): 562-565.
- 30 Coan AC, Kobayashi E, Lopes-Cendes I, *et al*. Abnormalities of hippocampal signal intensity in patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Braz J Med Biol Res*, 2004, 37(6): 827-832.
- 31 裴家生,杨朋范. 高分辨率磁共振成像海马内部结构显影对内侧型颞叶癫痫的诊断价值. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2014, 23(6): 353-356, 373.
- 32 Labate A, Aguglia U, Tripepi G, *et al*. Long-term outcome of mild mesial temporal lobe epilepsy: A prospective longitudinal cohort study. *Neurology*, 2016, 86(20): 1904-1910.



# 婴儿痉挛的治疗进展



南在元, 郝艳秋

1. 哈尔滨市儿童医院 神经内科(黑龙江 150010)
2. 哈尔滨市医科大学附属第二医院 儿科(黑龙江 150086)

**【摘要】** 婴儿痉挛是婴幼儿时期发生的一种难治性癫痫综合征,可表现为点头、环抱样发作,多以成串发作,少数可孤立性发作,发作表现有时轻微,常常被家长忽略而导致延误治疗,也是唯一一种发作症状轻微,但会导致严重不良后果的癫痫综合征。其病因种类繁多,虽然目前的研究已达基因水平,但仍有一些病例无法明确病因。其发病机制仍未完全阐明,有多种学说。对其治疗尝试了多种方法,虽然在某些病因为基础时得到了较好的成果,但多数婴儿痉挛仍是治疗的难题,预后较差,本文主要介绍婴儿痉挛的治疗进展,以供临床参考。

**【关键词】** 婴儿痉挛; 药物; 治疗; 癫痫

婴儿痉挛 (Infantile spasms, IS) 是婴幼儿癫痫领域中常见的癫痫综合征的一种,是由英国的医师 William James West 在 1841 年首先报道<sup>[1]</sup>,患儿在生后数周开始发病,表现为轻微点头,肢体挛缩,称之为痉挛发作,后来为了将此类发作与其他非癫痫相关的类似痉挛样的发作区分,将其定义为癫痫性痉挛发作<sup>[2]</sup>。癫痫性痉挛可分为伸直型、屈曲型、混合型,其中屈曲型最为常见。癫痫性痉挛通常成串发作,但也有孤立性发作。1954 年, Gibbs 等发表文章详细描述了 IS 的脑电图 (EEG) 特征,即发作间期呈弥漫性不规则高波幅慢波的背景中夹杂棘波、棘慢波,称之为高度失律 (Hypsarrhythmia)<sup>[3]</sup>。高度失律可按照出现的部位、规律可分为类爆发-抑制型高度失律、周期性高度失律、不对称高度失律、局灶性高度失律、同步性高度失律、慢波化高度失律。根据癫痫性痉挛发作是否为成串发作、以及是否伴有 EEG 高度失律的特点,可将 IS 分成 3 种亚型,既同时有成串的癫痫性痉挛发作、间歇期 EEG 呈高度失律、智力运动发育落后的 IS 称之为 West 综合征 (West syndrome, WS); 非成串发作的癫痫性痉挛、但 EEG 呈高度失律的 IS 称之为伴高度失律的孤立性痉挛型;有成串的癫痫性痉挛发作,而 EEG 不伴高度失律的 IS 称之为不伴高度失律的成串痉挛型。根据发病年龄,可将 IS 分为早发型 (<3 个月)、经典型 (3~12 月)、晚发型 (>12 月)<sup>[4]</sup>。

## 1 流行病学特点

IS 是年龄依赖性的疾病,婴儿期为最易发病的时期,在新生儿中发病率约为 2~5/10 000 名活产儿。有些流行病学调查显示 IS 的发病率有一定的地域差异,即在高收入国家之间比较,地理纬度越高其发病率就越高,有些地区的报道显示 IS 非常罕见,如乌干达地区为贫穷和落后地区,当地的医疗人员对 IS 的了解并不太多,这可能是导致局部地区流行病学调查显示发病率低的主要原因,但均未充分分析是否与环境或人种有关<sup>[5]</sup>。有关发病年龄的报道变化较大,从生后 1 周~3 岁均有报道,发病的高峰是 4~7 月龄,且 1 岁以内的患儿约占 94%,男女比例约为 6:4,但是对于结果还是有争议,有些学者认为男性比例稍高是因为新生儿期低血糖或缺氧缺血性脑病等在男性婴儿中更容易出现,而低血糖或缺氧缺血性脑病 (Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 又是引起 IS 的常见病因<sup>[6]</sup>。

## 2 病因

IS 的病因可归类成结构性、代谢性、遗传性、感染性、免疫性、不明原因性,早期的病因检查主要靠颅脑影像学检查发现,有调查研究显示<sup>[7]</sup>,常见的病因有新生儿 HIE、染色体异常、颅脑外伤、先天性脑发育不良、围产期创伤、结节性硬化症 (Tuberous sclerosis, TSC)、脑室周围白质软化、颅内出血、巨细胞病毒或风疹病毒感染等。但有很多病例的 IS 患者在经过颅脑影像学检查后未发现明确病因,尤其是分子遗传学技术落后的时期,明确

病因有很大困难,后期随着基因检测技术水平的发展,越来越多的病因浮出水面,北美地区婴儿痉挛学会进行了一项研究<sup>[8]</sup>,遗传学病因可以是基因组突变,如唐氏综合征、Williams 综合征、Miller-Dieker 综合征或 Palister-Killian 综合征等<sup>[9-13]</sup>;也可以是单基因突变,如 *CDKL5* 基因、*ARX* 基因或 *STXBPI* 基因。近期发现编码 NMDA 受体 NR2B 亚基的 *GRIN2B* 基因发生突变<sup>[14]</sup>。另外,在 15% 的患者中发现了 *CDKL5*, *KCNQ2*, *STXBPI*, *MAGI2* 和 *GRIN2A* 等基因的致病突变或者拷贝数变异 (Copy number variation, CNV)<sup>[15,16]</sup>。代谢方面的病因较罕见<sup>[17]</sup>,但也有报道维生素 B6 依赖、非酮性高甘氨酸血症、线粒体肌病、生物素酰胺酶缺乏症等疾病为 IS 的病因<sup>[18,19]</sup>,这些病因之间并非绝对独立的,比如有些基因突变可导致颅脑结构改变、可导致代谢异常等<sup>[20]</sup>。虽然至今已有 200 余种 IS 相关病因浮出水面,但还有些病例的病因是目前未发现的,有待于更全面和精细的检查手段来满足病因学的需求。

### 3 发病机制

IS 的发病机制尚不明确,目前的共识认为由于婴儿神经系统发育不完善,容易因各种潜在病因出现痉挛发作,因此不同的病因均有可能导致同样的临床结局。目前出现了几种关于 IS 发病机制的假说<sup>[21,22]</sup>: ① 产前应激暴露假说: 母亲在孕期受到一些刺激后,激活了胎儿大脑内的应激系统,使脑内过度合成和释放应激相关的神经肽,从而引起 IS; ② 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 的功能失调假说: IS 患儿的脑脊液中 ACTH 浓度低,而大部分 IS 对 ACTH 的治疗敏感,故推测其机制为负反馈调节抑制促肾上腺皮质激素的合成和释放有关; ③ 5-羟色胺假说: 5-羟色胺能神经元通道受到皮质的各种致痫灶 (如灰质异位、瘢痕、发育不良等) 的持续激活,使皮质功能处于亢进状态而导致癫痫性发作; ④ 脑干功能障碍: 脑干网状结构区神经胶质细胞的增生、海绵样变等,可导致皮质活动异常激活,通过皮质-脑干-脊髓束及副神经导致躯体强直性痉挛和点头发作; ⑤ 免疫系统功能失调: 血清中的抗脑组织抗体与脑细胞表面的靶抗原结合,形成抗原-抗体反应致脑组织的免疫损伤,引起大脑皮层的异常放电; ⑥ 不同步性发育假说: IS 并非特定的脑损伤或某个通路异常所致,而是脑发育的成熟进程受损引起的; ⑦ N-甲基-D-天门氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 假说; ⑧ 大脑皮

层-皮层下交互作用; ⑨ 基因变异等。

### 4 药物治疗

IS 的治疗目的是控制痉挛发作,使 EEG 正常化,并尽量避免和改善精神运动发育落后,减少复发。医疗成本在世界上不同国家之间差异很大<sup>[23]</sup>,在 IS 中使用促肾上腺皮质激素 (ACTH)、皮质类固醇、和氨己烯酸 (VGB) 等治疗方案的研究最活跃<sup>[24-27]</sup>。其它治疗方案也在探索之中,包括生酮饮食 (Ketogenic diet, KD)<sup>[28]</sup>、其他抗癫痫药物 (AEDs),如丙戊酸钠 (VPA)、苯巴比妥等传统的 AEDs 和托吡酯、左乙拉西坦 (LEV) 等新型 AEDs,以及手术治疗<sup>[29-31]</sup>。

#### 4.1 一线药物

**4.1.1 促肾上腺皮质激素** 1958 年开始报道了 ACTH 治疗 IS 有效,ACTH 是目前被广泛认可的治疗 IS 的一线药物。2012 年美国神经病学与儿童神经学学会认为<sup>[32]</sup>,ACTH 治疗 IS 的完全缓解比率为 42% ~ 87%,且通常可在治疗开始后 14 d 或更短时间内观察到临床疗效,但也有缺陷和局限性,ACTH 治疗有较高的复发率和较严重的不良反应<sup>[33,34]</sup>。有些研究发现使用 ACTH,低剂量 (0.2 ~ 20 U/d) 与高剂量 (150 U/d) 等效<sup>[35,36]</sup>,不过,如果对低剂量无效,则推荐加大剂量。Kobayashi 等对 IS 的疗程进行研究<sup>[37]</sup>,发现 2 周和 8 周的临床疗效无明显差异,而且在改善认知方面,小剂量 ACTH 优于大剂量,2016 年多个德语国家协作的跨学科指南委员会发布了最新的 IS 治疗指南<sup>[38]</sup>,ACTH 的应用疗程分为长疗程 (>1 个月) 和短疗程 (2 周),指南中提出,在预防痉挛复发方面长疗程优于短疗程应用,而且在一个疗程的治疗中失败的部分 IS 患儿在第 2 个疗程中有效。故目前我国主要采用的方案为<sup>[39]</sup>: 静脉滴注 2 周 1.0 IU/(kg·d),如果有效,则继续再用 2 周;如果无效,则加量至 25 IU/(kg·d),再使用 2 周,4 周为总疗程,随后改为口服泼尼松。

**4.1.2 皮质类固醇激素** 目前 IS 的治疗中,皮质类固醇激素被广泛应用,其中最常用的为泼尼松,不仅价格低,且易获得,所以临床使用越来越多。早期研究认为泼尼松的疗效较 ACTH 差<sup>[40]</sup>,其有效率为 25 ~ 59%,是因为起初泼尼松是以低剂量使用,范围是 2 ~ 3 mg/(kg·d)。随后有多项研究用大剂量泼尼松治疗<sup>[41]</sup>,其使用范围是 40 ~ 60 mg/d,或者 8 mg/(kg·d),最大剂量不超过 60 mg/d,结果显示其有效性为 70%,与 ACTH (76%) 相似,还有一项随机单盲试验中<sup>[42]</sup>,48 例新诊断的 IS 患儿口服大剂量泼尼松 14 d,49 例隔日肌肉注射合成 ACTH

(40 ~ 60 U), 有效率分别为 58.3% 和 36.7%, 口服泼尼松的临床疗效显著于合成的 ACTH, 其复发率也与之相似。泼尼松的不良反应多数可耐受, 甚至可能较 ACTH 的不良反应小, 其起效时间也与 ACTH 相似, 通常在治疗开始的 2 周以内起效, 如果 2 周内未达到无发作状态, 应该考虑使用 ACTH、氨己烯酸或其它治疗手段。应用泼尼松可能出现的不良反应为库欣综合征、动脉性高血压、激惹、嗜睡、感染、低血钾、高血糖、肾脏钙质沉着等, 同时需监测 HPA 功能, 因为泼尼松可引起 HPA 功能的抑制, 而在有些患者中轻微的肾上腺功能不全也会导致严重的后果, 故需引起高度的警惕。

**4.1.3 氨己烯酸** VGB 是  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 转氨酶抑制剂, 可使 GABA 的含量增高, 而 GABA 为脑内抑制性神经递质, 从而起到抗癫痫作用。VGB 首先于 1989 年在英国被批准用于治疗 IS<sup>[43]</sup>, 随后于 2009 年被美国批准, 2010 年的一项研究纳入了 TSC 患者以及其他原因导致 IS 的患儿<sup>[44]</sup>, 该研究结果显示 2 周有效率是 23%, 3 个月有效率是 60%, 用于 TSC 患者的有效率是 52%, 且大剂量 VGB 100 ~ 140 mg/(kg·d) 临床有效性高于低剂量 18 ~ 36 mg/(kg·d), 对于患有 TSC 的 IS 患儿, VGB 是首选的一线药物。VGB 常见不良反应有嗜睡、多动、乏力等, 严重的不良反应有向心性视野缺损及头颅核磁共振 (MRI) 不同程度的异常信号, 视野缺损出现率在成人当中为 40 ~ 45%, 在儿童为 25 ~ 35%, 其视野缺损发生与剂量和疗程密切相关, 有研究显示其在成人当中出现视野缺损的最低剂量和最少暴露时间分别为 1 000 mg/d 和 12 个月, 但暴露时间 < 15 个月的儿童还没有报道有视野缺损的发生。MRI 可以在约 22 ~ 32% 的患者中观察到异常变化, 以丘脑、齿状核、苍白球等部位 T2W2 相高信号<sup>[45]</sup>, 但在减量和停用 VGB 后可消失。2016 年德语国家的治疗指南认为 VGB 的疗效在高剂量 100 ~ 150 mg/(kg·d) 比低剂量 18 ~ 36 mg/(kg·d) 更有效, 其反应时间通常为 1 ~ 2 周, 6 个月的疗程不会增加复发率, 对于 TSC 所致 IS, VGB 仍为首选药物, 100 ~ 150 mg/(kg·d) 口服 3 个月后逐渐减停, 减停时间 > 1 个月, 我国香港、台湾地区在应用, 但或许是由于对其远期不良反应的顾虑, 大陆市场目前仍未上市。

## 4.2 二线药物

**4.2.1 托吡酯** 托吡酯是一种新型的 AEDs, 有着多重的抗癫痫机制, 是一种广谱的 AEDs, 用于多种癫痫的治疗, 包括 IS 在内的多种难治性癫痫中,

有着较好的疗效<sup>[46]</sup>, 可以单药治疗, 也可以用于添加治疗。其作用机制包括<sup>[47]</sup>: ① 阻滞谷氨酸介导的受体作用; ② 阻断电压依赖的钠通道; ③ 抑制 R 型钙通道; ④ 抑制皮质扩散; ⑤ 抑制碳酸酐酶。推荐从小剂量开始应用 0.5 ~ 1 mg/(kg·d), 逐渐加量, 每周增加 0.5 ~ 1 mg/(kg·d), 直到目标剂量, 根据不同的癫痫类型, 其推荐目标剂量不同, 如治疗 IS 时目标剂量可达 20 mg/(kg·d), 而治疗 LGS 时推荐目标剂量为 10 ~ 15 mg/(kg·d)<sup>[48]</sup>, 常见不良反应有食欲减退、泌汗障碍、嗜睡、疲乏、易怒、厌食、体重减轻等, 但多为一过性<sup>[49]</sup>。

**4.2.2 维生素 B6** 维生素 B6 是一种水溶性维生素, 别名吡哆醇, 在体内的多种代谢反应均有参与, 在日本应用较广泛, 已用作治疗 IS 的常规药物, 对 10% ~ 30% 的 IS 有较好的疗效, 其作用机制尚不清楚, 是治疗吡哆醇依赖症的首选药物。使用剂量为 100 ~ 200 mg/d, 主要的不良反应有食欲减退、情绪淡漠、恶心、腹胀、肝功能异常等, 且多数减药、停药后不良反应可迅速消失<sup>[50]</sup>。

## 4.3 其他抗癫痫药物

**4.3.1 丙戊酸钠** VPA 的作用机制为<sup>[51]</sup>: ① 抑制电压依赖性钠通道的活性, 以减少神经元的持续性高频的放电; ② 抑制 GABA 转氨酶, 并且增加 GABA 合成酶的活性。使用剂量为 5 ~ 10 mg/(kg·d), 可加量至 30 mg/(kg·d)。VPA 可用于全面性发作、局灶性发作等各种发作类型中, 尤其在含有多种发作类型的癫痫、癫痫综合征患者中为首选治疗药物, 包括用于治疗 IS 的研究, 有一项研究显示 VPA 对 IS 患儿的有效率可达 70%, 其复发率约为 23%<sup>[52]</sup>。主要的不良反应为食欲减退、肝功能损伤、嗜睡、多囊卵巢综合征、血小板减少等, 在应该过程中应定期检测血液相关检查, 需要注意的是 VPA 可通过胎盘, 引起一系列的先天畸形, 故有生育计划的女性应慎用。

**4.3.2 唑尼沙胺** 唑尼沙胺为磺胺类 AEDs, 有着多种作用机制, 可用于多种类型的癫痫, 在日本部分医疗机构将其作为治疗 IS 的首选药物, 剂量范围是 4 ~ 20 mg/(kg·d), 有效剂量为 5 ~ 12.5 mg/(kg·d), 有效率可达 42%, 主要的不良反应为眩晕、意识障碍、嗜睡、共济失调及胃肠道反应、白细胞计数降低、肾结石等, 其中以神经系统症状较常见, 但均为一过性<sup>[53]</sup>。

**4.3.3 左乙拉西坦** LEV 的生物利用度高、不良反应小、蛋白结合率低, 已成为常用的 AEDs。LEV 的作用机制为: 作用于突触的囊泡, 不需要载体的

介导。由于 LEV 抗癫痫疗效好,且不良反应小,常用于治疗婴幼儿癫痫,使用剂量在 10~60 mg/(kg·d),常见的不良反应为兴奋、躁狂等精神症状,但可耐受或停药后消失。目前极少有数据支持使用 LEV 治疗 IS,也没有足够的证据推荐为二线药物<sup>[32]</sup>。

## 5 生酮饮食

### 5.1 生酮饮食的简介

KD 是一种将饮食成分调整为高脂肪、低碳水化合物以及适量蛋白质结构的饮食方法,在保证足够的生长发育所需的热卡和蛋白质的同时保持慢性酮症状态。改良的 Atkins 饮食是在传统的 KD 基础上发展的一种新的疗法,也是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食,由于脂肪比例较传统 KD 少,患者更容易接受,疗效也接近传统 KD,但不良反应较传统 KD 少。KD 以脂肪代替碳水化合物来供能,代谢过程中产生酮体(包括丙酮、乙酰乙酸和 $\beta$ -羟丁酸),可作为乙酰辅酶 A 的前体进入三羧酸循环,避开对糖酵解的需要以提供丙酮酸作为底物,在体内发挥免疫调节作用。

### 5.2 生酮饮食用于癫痫的治疗

20 世纪 20 年代提出的 KD 是安全性和耐受性均较高的一种饮食治疗方法,可用于治疗神经变性病、肿瘤、偏头痛、阿尔兹海默病、脑脊髓损伤等,但涉及到的最多的领域为在治疗癫痫方面的研究,经大量多中心随机对照研究,确定对治疗癫痫有显著疗效<sup>[54]</sup>。可能的作用机制为:对哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)及免疫的调节作用, mTOR 是人类中参与调节细胞大小,生长,蛋白质合成,自噬和转录的蛋白质, KD 可通过抑制 mTOR 活性来减轻免疫反应;另外糖是大脑的主要能量来源, KD 可通过减少葡萄糖对大脑的直接供应而减轻兴奋度,以此来达到抗癫痫效果<sup>[55]</sup>, KD 作为一种经济花费较低的饮食疗法已经成为治疗儿童难治性癫痫的重要手段。KD 常用于包括 IS 在内的难治性癫痫,可单用,也可联合其他疗法。在 14~65% 的患者中,可于 1~3 个月内观察到痉挛缓解。饮食比例范围是 3:1~4:1<sup>[56]</sup>。在特殊的代谢酶缺乏的患者中作为一线治疗方案,如 Glut-1 缺陷综合征,但并非所有所有的癫痫患者均适用,因为是高脂肪摄入的一种疗法,在脂肪代谢障碍的患者中是禁忌。

## 6 手术治疗

既往手术治疗多用于药物难治性癫痫当中,但

随着神经影像学、神经电生理学的进步,促进了癫痫外科学的迅速成熟。根据不同的病因、不同的发作表现、以及不同的痫样放电位置,可采用不同的手术方式来满足治疗癫痫的需求,如今有些病因明确的癫痫,不再是以药物治疗为首选,而是手术治疗。常用的手术方式有<sup>[57]</sup>: ① 癫痫病灶切除术:主要用于治疗局部脑发育异常的病例,如局部灰质异位; ② 胼胝体切开术:也叫功能离断术,主要用于药物难治性癫痫,尤其是强直性发作、失张力发作、WS、Lennox-Gastaut 综合征(LGS); ③ 迷走神经刺激术:多用于 LGS 的治疗中。

## 7 总结与展望

IS 通常是难治性的,预后不良的一类疾病,70% 的患者可明确病因,随着遗传学水平的发展,其更多病因被我们所认识。颅脑 MRI 和基因检测是重要的明确病因的技术手段。明确病因可以指导治疗方案,并预测预后。治疗 IS 的目标是痉挛的完全缓解和 EEG 高度失律的改善,目前应用的一线治疗药物包括 ACTH、皮质类固醇激素和 VGB,并且 2 周内可以明确疗效。最近有报道称 VGB 联合皮质类固醇激素得到了较好的疗效,其他的治疗方法可一定程度地提高疗效和改善预后,但仍有一部分 IS 是现有治疗手段难以得到满意疗效的,故目前仍需要进一步探寻和确认更多种诊治方法。目前的治疗方法均是针对其症状和病因上,但 IS 的病因多种多样,而最终导致相同的临床结果,这提示着 IS 的发病遵循着体内特定的免疫机制,所以,未来对于 IS 的治疗可能着重于免疫方面的研究。

### 参考文献

- West W. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*, 1841, 35(911): 724-725.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Gibbs EL, Fleming MM, Gibbs FA. Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. *Pediatrics*, 1954, 13(1): 66-73.
- Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and west syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1416-1428.
- Duggan MB. Epilepsy in rural Ugandan children: seizure pattern, age of onset and associated findings. *Afr Health Sci*, 2010, 10(3): 218-225.
- Tundidor D, Garciapatterson A, Maria MA, *et al.* Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational

- diabetes mellitus according to fetal sex. *Gend Med*, 2012, 9(6): 411-417.
- 7 Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, *et al.* The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom infantile spasms study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2168-2174.
- 8 Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, *et al.* How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the national infantile spasms consortium. *Epilepsia*, 2015, 56(4): 617-625.
- 9 Alves LV, Mello MJG, Bezerra PG, *et al.* Congenital Zika syndrome and infantile spasms: Case series study. *J Child Neurol*, 2018, 33(10): 664-666.
- 10 Iqarashi A, Okumaura A, Shimojima K, *et al.* Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a PRR12 mutation. *Brain Dev*, 2016, 38(6): 597-600.
- 11 谢麒麟, 曹洁. 婴儿痉挛症的遗传学研究进展. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(3): 340-343.
- 12 刘雨田, 杨光, 王静, 等. 中国汉族婴儿痉挛症儿童 MC2R 基因多态性的分布. *中华保健医学杂志*, 2018, 20(3): 213-216.
- 13 Yin X, Tang B, Mao X, *et al.* The genotypic and phenotypic spectrum of PARS2-related infantile-onset encephalopathy. *J Hum Genet*, 2018, 63(9): 971-980.
- 14 Lemke JR, Bsc RH, Geider K, *et al.* GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann Neurol*, 2014, 75(1): 147-154.
- 15 Boutry-Kryza N, Labalme A, Ville D, *et al.* Molecular characterization of a cohort of 73 patients with infantile spasms syndrome. *Eur J Med Genet*, 2015, 58(2): 51-58.
- 16 Duan H, Peng J, Kessi M, *et al.* De novo KCNQ2 mutation in one case of epilepsy of infancy with migrating focal seizures that evolved to infantile spasms. *Child Neurol Open*, 2018, 5: 2329048X18767738.
- 17 Salar S, Moshe SL, Galanopoulou AS. Metabolic etiologies in West syndrome. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 134-166.
- 18 代方方, 张萍丽, 孙士静, 等. 维生素 B<sub>6</sub> 反应性婴儿痉挛 2 例报告. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(2): 159-160.
- 19 Alrifai MT, Alshaya MA, Abulaban A, *et al.* Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a Tertiary care center. *Pediatric neurology*, 2014, 51(3): 390-397.
- 20 Yang Z, Yang X, Wu Y, *et al.* Clinical diagnosis, treatment, and ALDH7A1 mutations in pyridoxine-dependent epilepsy in three Chinese infants. *Plos One*, 2014, 9(3): e92803.
- 21 Tarodo SG, Nquyen T, Ranza E, *et al.* A triad of infantile spasms, nystagmus and a focal tonic seizure. *Epileptic Disord*, 2018, 20(4): 295-300.
- 22 Fox J, Hussain S, Sankar R, *et al.* Hypothalamic hamartoma with infantile spasms: case report with surgical treatment. *Semin Pediatr Neurol*, 2018, 26: 115-118.
- 23 Alqassas MA, Muthaffar OY, Aljawi AA, *et al.* Treatment of infantile spasms in Saudi Arabia. *Neurosciences*, 2018, 23(3): 258-261.
- 24 Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, *et al.* Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol*, 2016, 79(3): 475-484.
- 25 赵慧, 刘智胜. 婴儿痉挛症的药物治疗进展. *深圳中西医结合杂志*, 2015, 25(20): 195-198.
- 26 南在元, 赵敏廷, A-Ra Ko, *et al.* 氨己烯酸治疗婴儿痉挛的疗效和安全性观察. *儿科药学杂志*, 2018, 24(7): 6-9.
- 27 黄哲和, 叶小燕. 大剂量甲泼尼龙冲击治疗婴儿痉挛的疗效观察. *中国药师*, 2017, 20(1): 104-106.
- 28 Hussain SA, Shin JH, Shih EJ, *et al.* Limited efficacy of the ketogenic diet in the treatment of highly refractory epileptic spasms. *Seizure*, 2016, 35: 59-64.
- 29 张雷红, 孙殿荣, 赵建慧. 婴儿痉挛的治疗进展. *临床儿科杂志*, 2018, 36(1): 69-72.
- 30 羨一心, 陈国洪, 王莉, 等. 生酮饮食添加治疗婴儿痉挛症的临床研究. *首都食品与医药*, 2017, 24(14): 52-53.
- 31 Caraballo RH, Reyes G, Falsaperla R, *et al.* Epileptic spasms in clusters with focal EEG paroxysms: a study of 12 patients. *Seizure*, 2016, 35: 88-92.
- 32 Go CY, Mackay MT, Weiss SK, *et al.* Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*, 2012, 78(24): 1974-1980.
- 33 张艳艳, 韩金芬, 王家勤, 等. ACTH 治疗婴儿痉挛症的不良事件. *河南科技大学学报(医学版)*, 2016, 34(2): 106-108.
- 34 孟慧琴, 褚新建. 大剂量甲泼尼龙冲击治疗婴儿痉挛症的疗效及安全性. *儿科药学杂志*, 2018, 24(4): 23-25.
- 35 朱丽娜, 王彩霞, 何芳, 等. 不同剂量促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛的疗效及不良反应. *儿科药学杂志*, 2017, 23(11): 17-19.
- 36 Hamano SI, Naqai T, Matsuura R, *et al.* Treatment of infantile spasms by pediatric neurologists in Japan. *Brain Dev*, 2018, 40(8): 685-692.
- 37 Kobayashi K, Tamai K, Takanashi J, *et al.* Duration of ACTH therapy for West syndrome. *No To Hattatsu*, 2001, 33(6): 494-497.
- 38 Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R, *et al.* Treatment of infantile spasms: report of the interdisciplinary guideline committee coordinated by the German-Speaking society for Neuropediatrics. *Neuropediatrics*, 2016, 47(3): 139-150.
- 39 陈莹, 张月华. 婴儿痉挛症的治疗和预后研究进展. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(1): 65-70.
- 40 Azam M, Bhatti N, Krishin J. Use of ACTH and prednisolone in infantile spasms: experience from a developing country. *Seizure*, 2005, 14(8): 552-556.
- 41 Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE, *et al.* High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(4): 674-676.
- 42 Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, *et al.* The efficacy of moderate-to-high dose oral prednisolone versus low-to-moderate dose intramuscular corticotropin for improvement of hypsarrhythmia in West syndrome: a randomized, single-blind, parallel clinical trial. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(1): 24-30.
- 43 Granstrom ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with Vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia*, 1999, 40(7): 950-957.
- 44 Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, *et al.* Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol*, 2010, 25(11): 1340-1347.
- 45 Hussain K, Walsh TJ, Chazen JL. Brain MRI findings with Vigabatrin therapy: case report and literature review. *Clin Imaging*, 2016, 40(1): 180-182.

- 46 Abou-Khalil BW. Antiepileptic drugs. Continuum (Minneapolis). Epilepsy, 2016, 22(1): 132-156.
- 47 毛艳. 托吡酯单药治疗婴幼儿症状性癫痫长期随访研究. 苏州: 苏州大学, 硕士学位论文, 2016.
- 48 李雪华. 癫痫的治疗方法研究进展. 临床合理用药, 2012, 5(6): 155.
- 49 Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S. Topiramate-induced weight loss: a review. Epilepsy Res, 2011, 95(3): 189-199.
- 50 薛娇, 杨志仙, 吴焯, 等. 维生素 B6 反应性婴儿痉挛临床特征及预后分析. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 141-144.
- 51 Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, *et al.* Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. PharmacogenetGenomics, 2013, 23(4): 236-241.
- 52 Tsao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. Neuropsychiatr Dis Treat, 2009, 5: 289-299.
- 53 Lee YJ, Kang HJ. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. Brain Dev, 2010, 32(3): 208-212.
- 54 廖建湘. 生酮饮食疗法的临床方案. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(12): 881-883.
- 55 Hirano Y, Oguni H, Shiota M, *et al.* Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. Brain Dev, 2015, 37(1): 18-22.
- 56 张峰, 黄文辉, 曹飞鹏, 等. 胼胝体全段切开治疗难治性癫痫 20 例分析. 癫痫与神经电生理学杂志, 2015, 24(3): 133-136.
- 57 Shawan A, Bailey C, Maxiner W, *et al.* Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. Epilepsia, 2009, 50(5): 1220-1228.

# 中低收入国家癫痫过早死亡：国际抗癫痫联盟死亡率专业组系统评价



Levira F, Thurman DJ, Sander JW, *et al*

陆璐 译, 童馨 慕洁 审

**【摘要】** 为了确定中低收入国家 (Low- and middle-income countries, LMICs) 癫痫相关的危险因素大小与过早死亡原因, 专业组对来自 LMICs (世界银行定义) 的死亡率及癫痫相关文献报道进行系统检索, 根据代表性, 病例、诊断和死亡率的确证度对研究进行评估, 并提取癫痫患者中的标准化死亡比 (Standardized mortality ratios, SMR) 和死亡率数据。研究调查了死亡的危险因素和原因。据估计, 在高质量的群体研究中, 癫痫患者年死亡率为 19.8/1 000 (9.7/1 000 ~ 45.1/1 000), 加权中位 SMR 为 2.6 (1.3 ~ 7.2)。而临床队列研究显示的死亡率为 7.1/1 000 (1.6/1 000 ~ 25.1/1 000), 加权中位 SMR 在男性中为 5.0, 女性中为 4.5。在儿童和青少年、症状性癫痫或治疗依从性低的患者中发现了相对较高的 SMR。群体研究显示, LMICs 癫痫患者死亡的主要原因中直接归因于癫痫的平均比例死亡比 (Proportional mortality ratio, PMR) 为 27.3% (5.0% ~ 73.5%)。这些直接原因包括癫痫持续状态 (报道的 PMR 为 5.0% ~ 56.5%) 和癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) (报道的 PMR 为 1.0% ~ 18.9%), 与癫痫相关的间接死亡原因包括溺水、头部创伤和烧伤。LMICs 癫痫患者的早亡率明显高于高收入国家。在 LMICs, 死亡率过高可能与患者难以获得医疗资源有关, 例如发生癫痫持续状态时, 以及包括溺水、头外伤和烧伤在内的可预防死因。这类过高的早亡率可以通过进行关于死亡风险的教育, 提高治疗, 包括抗癫痫药物治疗的可得性而大大降低。

**【关键词】** 痫性发作; 强直; 死亡; 病死; 发展中国家; 资源贫乏国家; 早亡

## 要点

- 据估计, 在中低收入国家 (LMICs) 中, 癫痫患者的死亡率预计比一般人群高 2.6 (1.3 ~ 7.2) 倍
- LMICs 癫痫患者死亡的主要原因是癫痫相关并发症, 即癫痫持续状态、癫痫猝死和外伤
- LMICs 癫痫相关死亡的公共卫生负担估计值高于高收入国家 (HICs)
- 本系统评价的主要局限是高质量、高一一致性的研究不足, 且不同中低收入经济体和文化的代表性不足
- 改善医疗设施和抗癫痫药物使用的可得性, 预防创伤可以持续减少 LMICs 癫痫患者的过早死亡

据估计, 高收入国家 (High-income countries, HICs) 癫痫患者的标准化死亡率比一般社区人群和特定高危人群高 4 ~ 15 倍。由于大多数中低收入国家 (Low- and middle-income countries, LMICs) 缺乏

健全的死亡登记, 也就缺乏可用于比较的癫痫死亡率数据, 许多关于 LMICs 癫痫患者早亡风险的研究均存在方法学限制。

在全世界范围, 大约 80% 癫痫患者生活在 LMICs, 而预计癫痫总体发病率也高于 HICs [发病率比: 1.8, CI (1.3 ~ 2.5)]。LMICs 癫痫的高发病率和患病率可能与不良围产期事件、头部外伤和寄生虫感染相关。

LMICs 的一些研究显示癫痫患者死亡率明显高于 HICs。这一高死亡率, 无论在癫痫或非癫痫人群中比较, 都可以应用年龄相关死亡率来描述, 最常用的即标准化死亡比 (Standardized mortality ratios, SMR, 参见原文链接表 S1B)。人群中 SMR 升高表明早亡增多, 即相对于对照人群早年死亡的比例更高。报道中 LMICs 相对高的死亡率可能归因于研究地区的地方病、选择高危人群随访或综合治疗不可及得低。癫痫治疗缺口定义为癫痫患者中生物学服务不可得、未接受抗癫痫药物 (AEDs) 治疗或接受治疗不足的比例, 在 LMICs > 75%, 而在发达国家 < 10%。巨大的治疗缺口可能增大了因并发病如癫痫持续状态、癫痫猝死 (Sudden unexpected



death in epilepsy, SUDEP)、意外事件如烧伤、溺水造成的死亡。

我们进行系统评价以估计 LMICs 癫痫相关的早亡率,并确定癫痫患者死亡的危险因素和原因。而另一同期综述则讨论了 HICs 的死亡率。

## 1 方法

### 1.1 文献检索策略

我们在 Medline、EMBASE 和 LILACS 数据库中搜索了以下三类术语:① 癫痫、癫痫发作或抽搐;② 死亡率、死亡或 SUDEP;③ 低收入国家、中等收入国家、发展中国家、资源匮乏国家、非洲、亚洲、中国、印度、“拉丁美洲”、“中美洲”或“南美洲”。

研究仅纳入在三类检索词中均涉及至少 1 个的报告,且报告对象必须为来自世界银行定义的 LMICs 人群[2014 年低收入国家定义为人均年国民总收入(Gross national incomes, GNIs) < 1 045 美元的国家,而中等收入国家为人均 GNIs 在 1 047 ~ 12 735 美元的国家,本研究涉及的国家收入在表 1、2 中列出]。检索的时间跨度为 1990 年–2014 年 2 月 28 日。我们应用的诊断标准为国际抗癫痫联盟(ILAE)1993 年制定并于 2010 年、2011 年更新的流行病学研究标准。

两位评审(FL 和 CRN)通过两阶段的方式评估了检索到的文献,在第一阶段,他们独立地审查了标题和可用摘要,以筛选出可能相关、值得进行全面审查的报告(图 1)。评审对他们的选择进行对比,分析这些备选文献,以产生进入第二阶段审查的文章列表。在第二阶段,他们对这些文献进行了全文审查并评估文章是否符合以下的纳入标准。对符合标准的研究,则提取死亡率、危险因素和死亡原因的数据。

### 1.2 纳入标准

纳入对 LMICs 癫痫患者死亡率的原始报道,研究对象来自正常人群、临床队列(基于医院或治疗项目)和病例对照研究。未对癫痫死亡率进行定量估计的研究被排除。

### 1.3 数据提取

癫痫相关数据提取依照 ILAE 指南,特别是发病年龄、癫痫类别和潜在病因。起病年龄,即首次出现非诱发性发作的年龄,有助于癫痫综合征的诊断。三类癫痫、痫性发作分类按照 ILAE 分类(全面、局灶、未知)定义。ILAE 将病因主要分类三类:基因、结构/代谢及未知。基因病因定义为该基因

缺陷已知或推测为发病的首要因素(包括此前认为的特发性癫痫)。结构、代谢病因(此前认为的症状性癫痫)则指存在可导致癫痫的结构异常或代谢疾病。预计部分研究使用的是更早的癫痫病因分类如特发性、症状性和隐源性(现在为未知)。

根据标准定义(参见原文链接表 S1B),在报道了病死率(Case fatality ratio, CFR)、比例死亡比(Proportional mortality ratio, PMR)、死亡率(Mortality rate, MR)和 SMR 等的文章中提取死亡率估计值。死亡归类为:① 癫痫或癫痫发作的直接后果(即癫痫持续状态或 SUDEP);② 作为间接原因(即癫痫发作导致的事故如跌倒、烧伤或溺水,或对 AEDs 的药物反应);③ 与癫痫无关;或④ 未确定(即死因未明确)。SUDEP 的定义和分类与此前发布的建议一致,这一建议在我们审查的大部分研究报告发表前已更新。

### 1.4 研究质量

评审采用质量评估标准对癫痫死亡率进行研究,包括由 ILAE 流行病学死亡负担专业组分类的以下 5 个要素(参见原文链接表 S1A)。它们体现了癫痫流行病学中最重要设计特征,因此我们优先采用这种标准而非通常用于观察性研究的传统的低针对性的评价清单。

研究人群的代表性:为研究结果的普遍性提供基础。在医疗机构或治疗人群中进行的研究可能无法代表总体的癫痫人群。

癫痫诊断的准确性:评价癫痫病例诊断的方法;如果可量化则表示为阳性预测值。ILAE 提供的定义为至少两次无诱因痫性发作且有专业神经科医生诊断作为参考,这可以减少假阳性和阴性的数量。

癫痫病例的确认:评估用于人群中筛查癫痫病例的方法的完备性(敏感性)。这对于癫痫患病率或发病率的研究至关重要。逐户调查被认为可以在社区人群筛查中发现最多的病例。

死亡率的确定:评估在癫痫患者群体中发现死亡事件的完备度。这取决于有多少比例的患者完成了随访(直到死亡或研究结束)。短期随访研究、高迁移模式和失访是确定死亡率的重要问题。

死因的准确性:评估死因,特别是与癫痫相关死因判断的可靠性。准确确定死因对于明确癫痫直接、间接相关死亡比例至关重要。尸检这一参照标准在 LMICs 很少开展。LMICs 中更常用的是死因推断。

我们开发了一个包含 5 个项目的量表,用于评



表 1 人群研究中死亡率估计值

人群研究	对应国家-地区 (收入)	总例数	质量 评分	癫痫患者 纳入例数	癫痫患者 随访例数	随访时间	年随访例数	死亡例数	SMR	95%CI	CFR	95%CI	死亡率 (n/1 000)	95%CI
Ngugi (2014)	肯尼亚-乡村(低)	232 164	100	754	606	2.7	2 048	61	6.5	5.00, 8.30	8.1	6.1, 10	29.8	22.8, 38.3
Kochen (2005)	阿根廷-城市(中)	70 000	90	106	96	8	768	8	2.45	1.14, 4.65	8.3	2.8, 13.9	10.4	4.5, 20.5
Kaiser (2007)	乌干达-乡村(低)	4 743	90	61	57	7	399	18	7.2	4.40, 11.6	31.6	19.5, 43.6	45.1	26.7, 71.3
Nicoletti (2009)	玻利维亚-乡村(中)	55 675	85	118	103	10	1 030	10	1.34	0.68, 2.39	9.7	4.0, 15.4	9.7	4.7, 17.9
Houinato (2013)	贝宁-乡村(低)	11 688	80	160	150	1.5	225	5	3.3	0.5, 6.2	3.3	0.5, 6.2	22.2	7.2, 51.9
Banerjee (2010)	印度-城市(中)	52 377	80	337	337	5	1 685	20	2.58	1.50, 4.13	5.9	3.4, 8.5	11.9	7.3, 18.3
Carpio (2005)	印度-乡村(中)	16 000	80	51	51	10	510	10	3.9	2.1, 7.25	19.6	8.7, 30.5	19.6	9.4, 36.1
总结: 较高质量 人群研究		442 647		1 587	1 400	5.8	6 665	132	2.6		8.1		19.8	16.7, 23.5
Carpio (2005)	印度-城市、帕西(中)	14 010	65	109	104	14	1 456	34	0.76	0.51, 1.01	32.7	23.7, 41.7	23.4	16.2, 32.6
Kamgno (2003)	喀麦隆-乡村(低)	NR	60	271	128	10	1 280	37	28.9	21.1, 36.8	28.9	21.1, 36.8	28.9	20.4, 39.8
Mu (2011)	中国-乡村(中)	5 840 000	50	3 568	2 998	4.5	13 491	106	4.9	4.0, 6.1	3.5	2.9, 4.2	7.9	6.4, 9.5
Ding (2013)	中国-乡村(中)	3 185 000	50	2 455	1 986	6.1	121 14	206	2.9	2.6, 3.4	10.4	9.0, 11.7	17	14.8, 19.5
Carpio (2005)	马里-城市和乡村(低)	7 158	40	36	31	12	372	13	4.25	2.8, 6.45	41.9	24.6, 59.3	34.9	18.8, 59.8
总结: 较低质量 人群研究		>9 112 561		8 894	7 233	6.0	32 850	431	2.9		10.4		13.1	11.9, 14.4



表 2 临床队列研究中死亡率估计值

研究	对应国家-地区收入	质量评分	癫痫患者纳入例数	癫痫患者随访例数	随访时间	随访例数	死亡例数	SMR	95%CI	CFR	95%CI	死亡率 (n/1 000)	95%CI
Carpio (2005)	厄瓜多尔-城市(中)	50	420	379	3	1 137	7	6.3	2.0, 10.0	1.8	0.5, 3.2	6.2	2.5, 12.7
Almeida (2010)	巴西-城市和乡村(中)	45	550	550	10	5 500	16			2.9	1.5, 4.3	2.9	1.7, 4.7
Terra (2011)	巴西-城市(中)	35	1 012	987	10	9 870	53			5.4	4.0, 6.8	5.4	4.0, 7.0
Jilek-Aall (1992)	坦桑尼亚-乡村(低)	35	164	146	30	4 380	110			75.3	68.4, 82.3	25.1	20.6, 30.3
Thomas (2001)	印度-城市(中)	25	447	246	12	2 952	18			7.3	4.1, 10.6	6.1	3.6, 30.3
Terra (2010)	巴西-城市和乡村(中)	25	267	267	13	3 471	9			3.4	1.2, 5.5	2.6	3.6, 9.6
Devilat (2004)	智利-城市和乡村(中)	5	无	无	6	无	16	3.21	1.5, 5.0				1.2, 4.0
Terra (2009)	巴西-城市和乡村(中)	5	996	835	8	6 680	11			1.3	0.5, 2.1	1.6	0.8, 2.9
全部研究汇总			3 856	3 410	12.4	33 990	240	4.8		5.4		7.1	6.2, 8.0

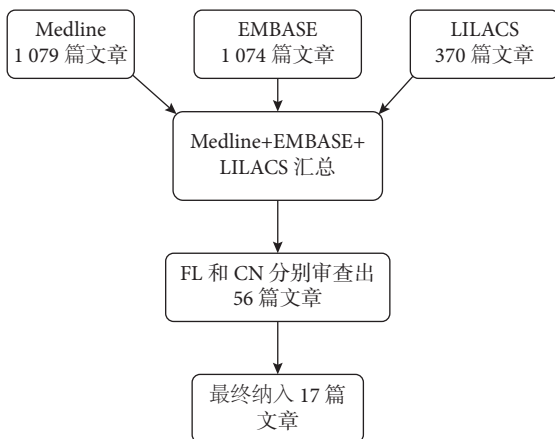


图 1 系统文献检索流程图

如图显示了搜索方案得到的结果，在 Medline、EMBASE、LILACS 数据库检索 1990 年-2014 年间与癫痫有关死亡的相关科学研究文章，该搜索中使用了与癫痫相关的医学主题词及其变体，死亡率及低中收入国家地理位置。作者 FL 和 CN 通过阅读标题和文章摘要独立评估了搜索出的结论并得到 56 篇文章，与纳入标准进行全文审核后最终有 17 篇文章被纳入系统评价

价上文列出的要素。每个项目的评分由 4~5 个子项生成。每个子项最高计 5 分，总分范围 0~20 分(参见原文链接表 S1A)。质量总分是所有子项的总分，100 分代表最高质量。

### 1.5 统计分析

本研究应用和、中位数、范围来总结各报告的死亡率。我们根据研究设计(基于人群或临床队列)、性别、痫性发作类型、病因和其他危险因素将

估算值进行分类。并总结了报道中显示的 SMR、PMR 或 MR 估算值。如果缺乏上述值，而报道提供了足够完备的信息，我们则自行计算 CFRs 和 MRs。总体估算值的定义见原文链接表 S1B。

我们也研究了异质性统计数据，以评价研究之间 SMR 的变化程度包括  $I^2$  统计量，即各研究间统计学异质性的百分比，这种异质性可由抽样误差相关的曝光效应差异对死亡率的影响来解释。异质性统计决定各研究的 SMR 是否可以整合。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

系统检索的结果如图 1 所示。共有 17 篇文章符合纳入标准，其中 1 篇研究包含了来自 4 个地区的报告，2 篇文章报告了来自同一队列的不同结果。因此，本文结合了 12 篇基于人群的队列研究报告和 8 篇临床队列研究报告。其中南美洲 8 篇、亚洲 6 篇、非洲 6 篇。9 篇文章来自农村人群，6 篇为在城市人群，5 篇为城乡混合人群。

### 2.2 研究质量

原文链接表 S2 提供了人群研究的总结特征，所有研究均包括全部年龄段。人群研究大多质量良好，12 项研究中有 7 项质量评分  $\geq 80\%$ (表 2)。大多数研究实施了逐户调查，并由神经内科医生进行癫痫诊断。估计超过 85% 的死亡病例在这些人群中被发现，死因推断是确定死因的主要方法。大多

数研究采用 ILAE 实用癫痫定义来诊断癫痫，但有 3 项研究仅纳入活动性惊厥性癫痫。

临床队列研究质量较低 (<50%)，主要由于对一般人群的样本代表性差 (原文链接表 S3)。大多数研究发表的信息不足以确定癫痫诊断的来源或依据。临床队列中的个体常被描述为耐药性癫痫或难治性癫痫。一些患有严重癫痫的儿童也在部分队列中被纳入。在医疗机构，死因诊断可以从医疗记录、死亡证明获得，发生在社区的死亡则靠死因推断确定死因。

### 2.3 死亡率

在质量评分  $\geq 80\%$  的 7 项人群研究中，癫痫患者年死亡率中位数为 19.8/1 000 (9.7/1 000 ~ 45.1/1 000)，加权中位 SMR 为 2.6 (1.3 ~ 7.2)，而总 CFR 为 8.1% (3.3% ~ 31.6%)。加权平均随访时间为 5.8 年 (1.5 ~ 10)，每年纳入观察 6 665 例。

总计 8 项临床队列 (表 2)，相比质量更高的人群调查研究，招募了更多癫痫患者。在这些队列中报道了 3 856 例患者，其中 88.3% 的患者完成了随访。加权平均随访时间为 12.4 (3 ~ 30) 年，在此期间观察到 240 例死亡，癫痫患者的合并年死亡率为 7.1/1 000 (1.6/1 000 ~ 25.1/1 000)。其中两项研究报道的 SMR 分别为 3.2 和 6.3。这些临床队列研究的总 CFR 为 5.4% (1.3% ~ 75.3%)。

### 2.4 年龄与死亡风险

图 2 总结了 3 项人群研究报道的癫痫患者按死亡年龄分的 SMRs。总体来说，这些研究表明年龄越小，SMRs 越高，成年后逐渐下降，且随年龄增长进一步持续降低。我们没有找到足够的数以描述不同起病年龄癫痫患者的死亡风险特征。

### 2.5 性别与死亡风险

原文链接图 S1 总结了 6 项人群研究和 6 项临床队列研究中，男女性别死亡估算值。在 5 项研究中的两项报道了男性 SMRs 值高于女性，男性中 SMRs 加权中位数为 5.0，女性为 4.5 (参见原文链接表 S1A)。大多数研究报道男性 PMR 值高于女性，加权中位数分别为 62% 和 38% (参见原文链接表 S1B)。

### 2.6 癫痫特异性死亡

表 3 列出了 8 项基于人群的研究，报道了癫痫患者中癫痫所致死亡所占比例。在癫痫患者中，直接或间接归因于癫痫的死亡的 PMR 加权中位数为 47%。直接原因包括癫痫持续状态 (中位 PMR 为 13%) 及可能或推测的 SUDEP (中位 PMR 13%，参见原文链接表 S4)。间接原因主要指事故 (如跌

倒、交通事故、溺水和烧伤等，参见原文链接表 S5)。在事故中，溺水的中位 PMR 为 15% (3.3% ~ 45%)，道路交通事故为 7.5%；其余死因可用于总结的数据不足 (参见原文链接表 S5)。这些研究所有列出的事故相关中位 PMR 占癫痫死亡总数的 36%。这些人群中不归因于癫痫的重要死亡原因包括脑血管病、肺结核、疟疾、心脏病和癌症 (参见原文链接表 S6)。

6 项临床队列研究报道了癫痫死亡原因 PMR (表 3)。癫痫引起的直接、间接死亡原因 PMR 中位数分别为 39.3% 和 24%。临床研究中由于癫痫持续状态和 SUDEP 引起的死亡中位 PMR 分别为 14.8% 和 11.1% (参见原文链接表 S4)。与癫痫间接相关和与癫痫不相关的死因缺乏足够数据用于总结。

### 2.7 痫性发作类型/频率与死亡风险

两项人群研究和两项临床队列研究均报道了不同痫性发作类型的死亡风险，中位 PMRs 在局灶性癫痫 (人群研究 55%，临床研究 73%) 均高于全面性癫痫 (人群研究 39%，临床研究 26%；参见原文链接表 S7)。两项研究报道了发作频率高的患者死亡风险升高 (参见原文链接表 S8)。

### 2.8 病程与死亡风险

2 项研究报道了不同病程癫痫患者的死亡率 (参见原文链接表 S9)。1 项在肯尼亚农村的研究发现病程 <1 年癫痫患者死亡率最高 (45/1 000/年)。在乌干达，病程 <5 年的癫痫患者 SMR 为 8.6 [95%CI (4.5, 16.5)]，5 ~ 9 年为 3.5 (1.1 ~ 11.4)，10 ~ 14 年为 23.8 (8.9 ~ 65.5)。

### 2.9 病因与死亡风险

与隐源性癫痫相比，症状性癫痫的死亡率可能更高，但仅有 2 项研究对其进行了直接比较 (参见

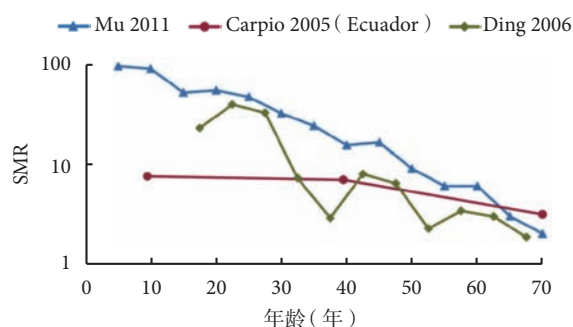


图 2 癫痫死亡率随年龄增长而下降，上图表示了年龄相关的死亡率变化

SMR 代表年龄标准化死亡率，即癫痫患者与一般人群的年龄标准化死亡率之比，SMR > 1 表示与一般人群相比癫痫患者死亡率更高

原文链接表 S10)。

### 2.10 治疗依从性与死亡风险

5 项人群研究对患者治疗依从性、治疗分配、上次治疗间隔时间和剂量选择等相关的死亡率进行了报道(参加原文链接表 S11)。在肯尼亚,对 AEDs 依从性差的患者死亡率比依从性佳的患者高 3 倍[死亡率比为 3.37, 95%CI(3.9, 14.1)]。在乌干达,自我报告 AEDs 依从性良好患者 SMRs 为 7.4[95%CI(3.9, 14.1)],而依从性差的患者 SMRs 为 8.0[95%CI(3.8, 16.4)]。在喀麦隆,单用 AED 与 14% 的死亡相关,而联用 AEDs 和传统药物则与 27% 的死亡相关。1 项中国研究报道,服用高剂量苯巴比妥(201 ~ 240 mg/d)的患者死亡率为 9%,显著低于中等剂量(90 ~ 180 mg/d)的 44% 和低剂量(30 ~ 90 mg/d)的 47%。在玻利维亚的 1 项研究中,近期 AEDs 使用相较长期不用药,死亡率更低。

### 2.11 Meta 分析

Meta 分析显示,无论是基于人群还是基于临床的研究,高质量还是低质量的研究,短期随访还是长期随访的研究,不同研究间的异质性非常高(参加原文链接表 S2 和 S3)。因此本研究未采用标准的 Meta 分析。

## 3 讨论

### 3.1 总结

通过对超过 25 年的流行病学研究进行系统评价,本研究提供了 LMICs 癫痫患者早亡率高于一般人群的证据。基于时间跨度长和世界大多数人口居住在 LMICs 这一现实,发现的高质量研究数量较少,仍需要更多深入研究。但根据目前有限的研究,我们发现 LMICs 癫痫患者的死亡多由癫痫直接造成,即癫痫持续状态和 SUDEP,或间接造成,如溺水、头外伤和烧伤。与高收入地区相比,LMICs 癫痫相关早亡的负担更重。巨大的医疗保健需求和有限的癫痫管理能力可能是造成二者死亡率差距的主要原因。

### 3.2 说明

基于来自非洲和拉丁美洲对癫痫死亡率的重要早期研究,我们的系统回顾进一步纳入了来自更多 LMICs 的研究,包括非洲、亚洲和南美洲。癫痫发病率在不同 LMICs 地区间差异巨大,在脑炎、脑膜炎高发地区或地方性寄生虫流行地区如疟疾和囊虫病等,发病率明显更高。各 LMICs 间基本公共卫生服务和癫痫专科保健服务也存在巨大差异。这两个因素都可能对癫痫相关死亡率产生重大影响

表 3 临床及人群研究中不同原因导致的死亡比例

研究	对应国家-地区	研究设计	质量评分	随访癫痫例数	死亡例数	死因比例 (%)			
						癫痫直接导致	癫痫间接导致	与癫痫不相关	未确定原因
Ngugi (2014)	肯尼亚-乡村	人群研究	100	606	61	44.3	11.4	34.3	9.8
Kaiser (2007)	乌干达-乡村	人群研究	90	61	18	33	17	44.4	5.6
Nicoletti (2009)	玻利维亚-乡村	人群研究	85	103	10	10	20	50	20
Banerjee (2010)	印度-城市	人群研究	80	337	20	5	30	45	20
Kamgno (2003)	喀麦隆-乡村	人群研究	60	271	37	75.5	10.8	13.7	
Mu (2011)	中国-乡村	人群研究	50	2 998	106	21.6	58.8	19.6	
Ding (2013)	中国-乡村	人群研究	50	1 986	206	14.1	32.5	39.3	14.1
Carpio (2005)	马里-城市和乡村	人群研究	40	36	13	38	无	62	无
全人群研究汇总				6 546	471	273	20.0	41.9	14.1
Carpio (2005)	厄瓜多尔-城市	临床队列	50	379	7	42	30	28	
Almeida (2010)	巴西-城市和乡村	临床队列	45	550	16			62.5	
Terra (2011)	巴西-城市和乡村	临床队列	35	987	53	15.1		84.9	
Jilek-Aall (1992)	坦桑尼亚-乡村	临床队列	35	164	110	17.3	18.2	327	31.8
Terra (2010)	巴西-城市	临床队列	25	267	9	77.8			
Devilat (2004)	智利-圣地亚哥	临床队列	5	无	16	39.3			
全临床研究汇总				>2 347	211	39.3	24.1	47.6	

响。因此,鉴于纳入研究较少,在将本文结论推行至其他中低收入地区时应格外谨慎。

尽管存在局限性,但这些来自中低收入国家的数据提供了明确的证据,说明癫痫患者的早亡负担(SMRs)高于相应的一般人群。在报道的地区中,非洲癫痫患者过早死亡风险非常高,人群研究报道的年死亡率高达 22.2~45.1/1 000,而 SMRs 高达 6.5 和 7.2。

SMRs 在儿童和年轻癫痫患者中更高,这一发现的部分原因可能包括:① 对应年龄的一般人群死亡率相对较低;② 症状或结构/代谢病因所致的新发癫痫有着较高的死亡率,而这种情况常见于年轻人。在 HICs,包含儿童年龄段的研究也报道了更高的 SMRs (6.4~8.5)。只有一项厄瓜多尔的临床队列研究报道了与 HICs 相近的 SMRs (9.5)。另有 2 项来自中国农村质量较低的研究报道的儿童 SMRs 极高,但 CI 较广。

正如部分研究得出的 PMR 所示,LMICs 癫痫患者的早亡负担在男性增加。这可能反映了男性患者中症状性癫痫(特别是继发于脑外伤者)的发病率更高,而症状性癫痫的死亡风险更高。在非洲低收入地区,脑损伤通常由于车祸、职业事故、运动和暴力事件,这些可能在男性中更为常见。男性癫痫患者较高的早亡风险也可能反映了他们在从事危险职业时出现发作导致溺水、跌倒或其他致命伤害的风险增加。

这些数据还表明,与癫痫直接相关的原因是最重要的死亡原因,特别是癫痫持续状态,以前就被认为在 LMICs 有较高的 CFR。癫痫持续状态导致的死亡比例在 LMICs 明显高于 HICs。这种差异可能是由于,与 LMICs 相比,HICs 的 AEDs 可得性更高、癫痫管理更好,且对长时间发作的急救治疗可得性更高。

在 LMICs 的一些研究中,SUDEP 被认为是与癫痫直接相关的另一个重要死亡原因。但我们应该谨慎看待这些估计的死亡比例,因为这些地区的死因很少通过尸检来判断,SUDEP 的诊断多是来自临床病史或死因推断,这可能是不准确的。尽管如此,许多与 SUDEP 相关的危险因素在 LMICs 更为常见,如癫痫结构性病因和频繁癫痫发作等,因此在这些地区 SUDEP 的负担可能比某些报道所显示的更为沉重。需要进一步研究 LMICs 群体中 SUDEP 的发生。

与 HICs 相比,LMICs 癫痫患者的癫痫间接致死,特别是事故致死的比例也更高。其中的很多原

因,如溺水、烧伤等应该是可以通过教育和安全措施来预防的。而其他一些死因,如工作或驾车时癫痫发作导致的致命损伤,则需要进一步研究来明确这些伤害发生的频率和情境,并针对不同地区制定合适的防范措施。

### 3.3 中低收入与高收入国家死亡率比较

总的来说,LMICs 癫痫相关的早亡风险比 HICs 更高。在质量最好的 LMICs 研究中,SMR 的加权中位数 2.6 略高于 HIC 中的对应值 2.2。然而研究之间对 SMR 的这种比较存在潜在的误差,特别是考虑到研究人群间不同的年龄分布(LMICs 年轻人比例普遍较大),病例发现的问题(LMICs 中更多),一般人群的总体死亡率不同(LMICs 通常较高)。因此,SMR 所提示的差异程度可能有误,如果用全部人群中的发生率来衡量,LMICs 的实际癫痫早亡负担可能会更高。

### 3.4 启示

当前有限的研究表明,在三大洲 LMICs 癫痫患者早亡风险显著增高。这很大程度上是由于这些国家和地区的医疗保健资源分布受限,且资源远比 HICs 缺乏。因此,得不到 AEDs 治疗和药物依从性较差使这些地区的癫痫患者在频繁发作的同时,发生癫痫相关致命事件或创伤相关合并症的风险增加。长时间癫痫发作时缺乏及时的医疗干预措施使患者因癫痫持续状态而死亡的风险增加。通过增加医疗服务包括 AEDs 的可得性和普及癫痫相关风险教育等方式,这类死亡可显著减少。在许多地区,公共教育很重要,它可以提高患者对规范化治疗的信任,减少患者只采用未经验证的民间医学和传统疗法的现象,并减轻患者的病耻感。同时,公共卫生和安全措施也亟待改善,以在源头上减少癫痫的结构性病因,例如疟疾、囊虫病和其他中枢神经系统感染,以及导致脑损伤的事故。

然而,现阶段 LMICs 癫痫相关死亡的数据有限,很多地区没有相关数据报道,现有数据还不足以制定因地制宜的最佳预防方案。医学并发症,如癫痫持续状态等导致的死亡情况尚不能确定。有多大比例是与没有得到 AEDs 治疗相关的,又有多大比例是由于无法负担治疗费用所致的停药或减药?癫痫发作引起的致命伤害的类型和情境同样不清楚。癫痫患者在何种情形下发生溺水,有多少是与职业相关的,又涉及哪些职业?致命的烧伤事件是如何发生的?有多少交通事故死亡涉及癫痫患者,癫痫患者是作为行人、车辆乘客还是驾驶员?当地法律如何规定癫痫患者的机动车驾驶问

题? 有多少高处坠落导致的伤亡, 其中又有多少与职业相关? 各种风险如何随着各地的资源、习俗和行业(如爬树采果)差异而改变? 尽管总体而言, 目前关于 LMICs 癫痫死亡率的数据表明建立预防方案在当前刻不容缓, 但未来的研究可以通过回答上述问题来持续改进这类方案。

### 3.5 局限性

本研究数据存在很大的局限性。符合我们纳入标准的研究仅代表撒哈拉沙漠以南非洲、亚洲和南美洲的少量地区, 而世界其他主要地区如中东、北非没有代表文献。这些地区研究代表性不足可能与经济资源的限制有关, 这将影响其卫生保健系统实施预防方案、进行癫痫管控、对癫痫死亡率进行流行病学研究的能力。医疗系统和医疗实践也可能由于区域文化影响而存在差异, 从而限制了我们将本次综述结果推广到全部 LMICs。

我们综述的研究质量差异很大。观察到的巨大异质性说明, 对 LMICs 癫痫相关死亡率的估计值不一定与真实情况一致。这些研究多存在一个重大问题, 即癫痫诊断不够确定, 这可能使 LMICs 一般人群中癫痫死亡的总负担被低估。另一方面, 研究在某种程度上倾向于过度代表那些具有较高早亡风险的较严重的癫痫类型, 因此像 SMR 这类死亡率指标在比较测量中可能被高估。一些基于人群的研究仅包含惊厥性癫痫的病例, 而其他一些研究中的非惊厥性癫痫则可能未完全确诊。大多数临床队列过多地报道了患有严重癫痫的人群, 如巴西的一项研究中纳入 72% 的病例报告每天均有癫痫发作, 另一项研究则报道了等待手术或手术后的难治性癫痫患者。在很多研究中, 癫痫诊断不是由受过专业培训的医生确定的, 因此需谨慎看待死亡率估计和死因分类的准确性。大多数死亡病例的死因是通过回顾病史或死因推断来确定的。而死因推断的准确性则取决于该人群中其他常见死因的分布情况、使用的推断工具和推断者的专业经验。至于尸检, 即使在 HICs, 一般人群和癫痫患者中的尸检比例也可能很低, 然而, 相比之下, 本综述涉及的 LMICs 研究则全部不含尸检数据。

未来需要涉及更多 LMICs 地区的更多流行病学研究。与 HICs 一样, LMICs 的研究也应该遵循现行的流行病学研究指南。应研究具有代表性的人群样本和事件队列, 研究中应区分急性症状性癫痫、单次无诱因发作与癫痫, 以及惊厥性与非惊厥性癫痫。最后, 应清楚地描述癫痫病因及所有与癫痫死亡相关的危险因素。收集这些更高质量

的信息将使我们能进一步确定必要措施来预防 LMICs 的大部分早亡。

**利益冲突** CN 由英国 WellcomeTrust 资助, DJT 由 UCB Inc 资助。DCH 收取了来自 UpherSmith Cyberonics 康复部、西奈山医疗中心、纽约大学癫痫中心的个人收入, 及美国国立卫生研究院、疾病控制与预防中心、癫痫研究联盟、Epilepsia 等的拨款。JWS 在伦敦大学医院生物医学研究中心工作, 该中心获得卫生部、NIHR 生物医学研究中心资助计划的一部分资金, 他目前的职位由英国癫痫学会授予, 他获得了 MarvinWeil 癫痫研究基金的研究支持。他的部门获得了 GlaxoSmithKline、Eisai、UCB、欧盟、荷兰癫痫基金、世卫组织、英国癫痫学会的研究资助。他获得了 UCB、Eisai、GSK、Lundbeck 和 Teva 的薪金。GL 没有利益冲突。我们确认已经阅读杂志关于出版伦理相关问题的立场, 并确认此报告符合这些准则。

**声明** 本报告由 ILAE 选定的专家撰写, 并获得 ILAE 批准发布, 但作者表达的意见不一定代表 ILAE 的政策和立场。

### 参考文献

- 1 Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, *et al.* Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 11): 18-27.
- 2 Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, *et al.* Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2014, 83(21): 1968-1977.
- 3 Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*, 2012, 380(9848): 1193-1201.
- 4 Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, *et al.* Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 883-890.
- 5 Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, *et al.* Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2011, 77(10): 1005-1012.
- 6 Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, *et al.* The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*, 2008, 49(9): 1491-1503.
- 7 Banerjee TK, Ray BK, Das SK, *et al.* A longitudinal study of epilepsy in Kolkata, India. *Epilepsia*, 2010, 51(12): 2384-2391.
- 8 Kochen S, Melcon MO. Prognosis of epilepsy in a community-based study: 8 years of follow-up in an Argentine community. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112(6): 370-374.
- 9 Meinardi H, Scott RA, Reis R, *et al.* The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*, 2001, 42(1): 136-149.
- 10 Meyer AC, Dua T, Ma J, *et al.* Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ*, 2010, 88(4): 260-266.
- 11 Diop AG, Hesdorffer DC, Logroscino G, *et al.* Epilepsy and mortality in Africa: a review of the literature. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 11): 33-35.
- 12 Jilek-Aall L, Rwiza HT. Prognosis of epilepsy in a rural African

- community: a 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania. *Epilepsia*, 1992, 33(4): 645-650.
- 13 Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, *et al.* The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 58(1): 17-26.
  - 14 World Bank. Data: Country and Lending Groups, 2015. Available at: <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>. Accessed October 26, 2015.
  - 15 ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*, 1993, 34(4): 592-596.
  - 16 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
  - 17 Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 7): 2-26.
  - 18 Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*, 2011, 378(9808): 2028-2038.
  - 19 Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2008.
  - 20 Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*, 1997, 38(Suppl 11): 6-8.
  - 21 Nashef L, So EL, Rylvlin P, *et al.* Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(2): 227-233.
  - 22 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.
  - 23 Aspray TJ. The use of verbal autopsy in attributing cause of death from epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 11): 15-17.
  - 24 Baiden F, Bawah A, Biai S, *et al.* Setting international standards for verbal autopsy. *Bull World Health Organ*, 2007, 85(8): 570-571.
  - 25 Mateen FJ, Kalter HD. Verbal autopsy for neurological diseases. *Am J Trop Med Hyg*, 2012, 86(2): 237-239.
  - 26 Higgins JP. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(5): 1158-1160.
  - 27 Carpio A, Bharucha NE, Jallon P, *et al.* Mortality of epilepsy in developing countries. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 11): 28-32.
  - 28 Ding D, Wang W, Wu J, *et al.* Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *Lancet Neurol*, 2006, 5: 823-827.
  - 29 Ding D, Wang W, Wu J, *et al.* Premature mortality risk in people with convulsive epilepsy: long follow-up of a cohort in rural China. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 512-517.
  - 30 Houinato D, Yemadje LP, Glietho G, *et al.* Epidemiology of epilepsy in rural Benin: prevalence, incidence, mortality, and follow-up. *Epilepsia*, 2013, 54(4): 757-763.
  - 31 Kaiser C, Asaba G, Kasoro S, *et al.* Mortality from epilepsy in an onchocerciasis-endemic area in West Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007, 101(1): 48-55.
  - 32 Kamgno J, Pion SD, Boussinesq M. Demographic impact of epilepsy in Africa: results of a 10-year cohort study in a rural area of Cameroon. *Epilepsia*, 2003, 44(7): 956-963.
  - 33 Mu J, Liu L, Zhang Q, *et al.* Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology*, 2011, 77(2): 132-137.
  - 34 Nicoletti A, Sofia V, Vitale G, *et al.* Natural history and mortality of chronic epilepsy in an untreated population of rural Bolivia: a follow-up after 10 years. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 2199-2206.
  - 35 Ngugi AK, Bottomley C, Fegan G, *et al.* Premature mortality in active convulsive epilepsy in rural Kenya: causes and associated factors. *Neurology*, 2014, 82(7): 582-589.
  - 36 Almeida AG, Nunes ML, Palmieri AL, *et al.* Incidence of SUDEP in a cohort of patients with refractory epilepsy: the role of surgery and lesion localization. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(6): 898-902.
  - 37 Devilat BM, Rivera GG, Gomez MV, *et al.* [Mortality in children with epilepsy. A clinical prospective study]. *Rev Neurol*, 2004, 38(7): 607-614.
  - 38 Terra VC, Scorza FA, Arida RM, *et al.* Mortality in children with severe epilepsy: 10 years of follow-up. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(5): 766-769.
  - 39 Terra VC, Scorza FA, Cavalheiro EA, *et al.* Pediatric epilepsy surgery and sudden unexpected death epilepsy: the contribution of a Brazilian epilepsy surgery program. *Childs Nerv Syst*, 2010, 26(8): 1075-1079.
  - 40 Terra VC, Scorza FA, Sakamoto AC, *et al.* Does sudden unexpected death in children with epilepsy occur more frequently in those with high seizure frequency?. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(4): 1001-1002.
  - 41 Thomas SV, Reghunath B, Sankara SP. Mortality among epilepsy patients attending a tertiary referral center in a developing country. *Seizure*, 2001, 10(5): 370-373.
  - 42 Escalaya AL, Tellez-Zenteno JF, Steven DA, *et al.* Epilepsy and mortality in Latin America. *Seizure*, 2015, 25: 99-103.
  - 43 World Health Organization. *World Health Statistics*, 2015. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf?ua=1). Accessed March 2, 2016.
  - 44 Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*, 2005, 4(1): 21-31.
  - 45 Newton CR, Kariuki SM. Status epilepticus in sub-Saharan Africa: new findings. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl. 6): 50-53.
  - 46 Mushi D, Hunter E, Mtuya C, *et al.* Social-cultural aspects of epilepsy in Kilimanjaro Region, Tanzania: knowledge and experience among patients and carers. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 338-343.
  - 47 de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(4): 540-546.
  - 48 Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, *et al.* The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 2007, 6(1): 39-44.
  - 49 Hoyert DL. The changing profile of autopsied deaths in the United States, 1972-2007. *NCHS Data Brief*, 2011, 67: 1-7.
  - 50 Schraeder PL, Delin K, McClelland RL, *et al.* Coroner and medical examiner documentation of sudden unexplained deaths in epilepsy. *Epilepsy Res*, 2006, 68(2): 137-143.

译自: Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, Odermatt P, Logroscino G, Newton CR; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(1): 6-16. doi: 10.1111/epi.13603. Epub 2016 Dec 18.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

本文版权归属于 John Wiley & Son Australia 公司。John Wiley & Son Australia 公司对文章翻译的准确性概不负责。在未经版权许可的情况下, 该文章的任何部分不能通过电子的、手工的、照片的、录音或其它形式进行重新制作、储存或传播。 敬请联系 John Wiley & Son Australia 公司(E-mail: corporatesaleschina@wiley.com)。



# 欧洲癫痫外科中心神经心理学评估现行标准



Viola Lara Vogt, Antonio del Barrio, Paul Boon, *et al*

张颖颖 译, 高慧 慕洁 审

**【摘要】** 文章探讨了欧洲癫痫外科中心对癫痫患者进行神经心理学评估的现行实践方式,旨在统一和建立共同标准。26个癫痫中心和“E-PILEPSY”(耐药性癫痫和癫痫手术的欧洲试点网络)的成员需要通过两种不同的调查报告其成人和儿童癫痫患者的神经心理学评估状况。这些中心就神经心理学评估在术前检查中的地位达成了共识。各个中心在适应证(定位、癫痫功能障碍、药物不良反应和术后监测)和需要评估的领域(记忆、注意力、执行功能、语言、视觉空间功能、智力、抑郁、焦虑和生活质量)方面达成了强有力的一致意见。虽然这些欧洲中心使用186种不同的测试,但可以总结出能反映中等水平一致性的核心测试组合。各中心在评估语言优势半球的适应证、方案和模型方面存在差异。几乎没有中心公布正在使用中的测试在癫痫患者中应用的临床有效性证据。调查的参与者认为测试的有效性、评估日常功能和加速遗忘的工具、国家规范和测试共同标准化需要进一步改善。根据目前调查,记录了各个中心在神经心理学测试的适应证和原则方面所达成的共识。尽管各中心使用的测试种类繁多,但调查表明也许能根据经验和已发表的证据选择一组核心测试组合,其目标是将这些发现与目前的系统性文献综述的结果相结合,从而推荐一种可用于欧洲癫痫手术中心的核心测试组合。

**【关键词】** 癫痫外科; 神经心理学; 诊断; 共识; 欧洲

## 要点

- 25个欧洲癫痫中心神经心理评估的基本原则具有很高的可比性
- 评估了关于认知水平的186个不同工具,其具有中等一致性
- 仅在少数情况下存在关于使用这些工具的已发表证据
- 在语言优势半球评估方面的适应症、方案和使用的测试模型存在高度变异
- 本研究分辨出了一套在不同中心间存在最高重合度的核心测试组

2014年1月,欧盟在卫生计划项目框架的资助下,建立了由13个参考中心和15个额外合作伙伴组成的针对耐药性癫痫和癫痫手术的欧洲试点网络(<http://www.e-pilepsy.eu>)。其主要目标是为了提高欧洲耐药局灶性癫痫患者的术前诊断方法的质量、可及性和一致性。该网络建立的目的之一是为了描述癫痫手术中心的要求和结构以及脑成像、源定位程序、脑电图(EEG)监测的当前实践方法,另一目的即本报告,神经心理学方面未受影响的大脑结构。其他预测因素是脑功能可塑性,癫痫发作控

制和抗癫痫药物(AEDs)治疗的负担。术后神经心理学检查有助于客观地量化认知结果和指明康复护理的必要性,并且在手术质量控制方面,有助于尽量减少癫痫切除手术带来的认知损伤。

癫痫手术是一种选择性手术,其最终目标是达到长期癫痫无发作或减少癫痫发作从而改善患者的健康相关生活质量。此外,成功的癫痫手术旨在保留甚至改善患者的功能、情绪和行为,从而改善他们的社会经济学机遇和生活质量。在癫痫手术的背景下,神经心理学评估旨在识别癫痫相关的认知障碍及其对病变、活动性癫痫、药物治疗以及神经心理发育框架内的情绪情况(该框架需考虑发病年龄,大脑重塑和补偿能力)等的病因学影响。

癫痫手术可能与癫痫患者认知功能下降有关。手术前,高达80%的患者在至少一个神经心理学领域方面表现出认知障碍。颞叶切除术(癫痫手术中最常见的手术类型)后,高达45%的患者可能会出现记忆力下降。此外,就并发症而言,癫痫手术可导致术后患者出现新的认知缺陷或不能预料到的严重认知功能障碍,如颞叶切除术后记忆缺失。然而在儿童癫痫患者中,癫痫手术甚至可能会对患儿的术后认知发展产生积极影响。然而在术后癫痫发作未得到控制的情况下,手术引起的损伤尤其难以接受。因此,某种程度上单独预测术后缺陷是非常重要的。神经心理学结果的预测因素主

要包括术前测试结果,一方面反映切除组织的功能完整性,另一方面保留能够对耐药性癫痫患者的评估和预后监测的能力。

癫痫患者除了会存在认知问题之外,成人的抑郁和焦虑等情感问题以及儿童的自闭症和注意力缺陷/多动障碍(Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)在癫痫患者中也很常见。多达50%准备进行癫痫外科手术的患者存在情感问题,如认知和行为问题,部分是由于癫痫本身及其治疗所导致,部分也可能与癫痫存在相同的潜在病理生理学原因。这些问题经常被忽略,因此针对这些问题仍需要进一步考虑和治疗。并且从更深层面上分析,生活质量已被认为是衡量癫痫患者预后的重要指标。

在癫痫手术的背景下,上述参数的评估和评价非常重要。本研究描述了如何在欧洲不同癫痫外科中心实现这一目标。虽然国际抗癫痫联盟(ILAE)的神经心理学工作组最近更新了癫痫神经心理学评估的概念和原则,但我们从中很难获得这些测试具体实施的信息。23年、11年和5年前的早期研究表明,在不同的癫痫诊所中神经心理学测试已经得到了广泛应用,在不同国家中也早已实现广泛应用。在回顾与癫痫神经心理学相关的理论和实践问题时,我们假设了一个示例性以循证为基础、问题引导式和模块化的方法,不仅是描述性的,还将会给癫痫患者及其治疗带来影响。然而,就耐药性癫痫和癫痫手术的欧洲试点网络(E-PILEPSY)而言,这种模式需要成为被不止一个国家,而是被不同国家、不同中心都可接受的内容。

在不同国家、不同中心间交流癫痫患者神经心理学特征、手术方式和结果时,需要一套通用语言。也需要一套统一流程。这些程序需要满足某些方法学标准,例如经过年龄校正常规化、重复测量标准化,以及存在对造成癫痫患者认知障碍因素的敏感性。

E-PILEPSY项目的一个重要、明确目标是为了统一癫痫手术的最佳实践方式,并根据现有最佳证据制定指南和建议。鉴于历史和法律原因以及文化和语言多样性,建立欧洲标准是一项非常艰巨的任务。首先第一步,需要记录E-PILEPSY相关中心的当前实践方式;为了获得这些信息,我们对参与E-PILEPSY项目的所有中心进行了调查。第二步,已经启动并将在随后发表的文章中体现,是对现有文献的系统评价,以便明确哪种方式可以最好地服

务于癫痫手术中神经心理学的目标。第三步,将进行一系列测试,然后需要对每个相关欧洲国家的重复测量数据进行标准化和规范化。与此同时,我们正在开发基于网络的通用数据库,该数据库将提供测试方式、材料和规范的数据。

## 1 方法

以电子邮件方式发送两个独立调查到E-PILEPSY网络的26个癫痫手术中心(21个国家,19种语言:澳大利亚萨尔斯堡、比利时根特、保加利亚索菲亚、萨格勒布克罗地亚、捷克布拉格、芬兰库奥皮奥、法国里昂、德国波恩和科克、希腊塞萨洛尼基、匈牙利布达佩斯、意大利米兰、立陶宛维尔纽斯、荷兰乌得勒支、挪威奥斯陆、布加勒斯特、罗马尼亚、俄罗斯莫斯科、西班牙马德里、瑞典哥德堡、瑞士日内瓦、土耳其伊斯坦布尔和英国伦敦)。第一项调查主要集中于神经心理测试本身,而且部分与2008年的德国研究相似,重点是对癫痫患者的发作间期、术前和术后评估,而非床旁发作期测试。第二项调查涉及到评估优势大脑半球的语言功能。调查于2014年2月启动,在2015年6月结束。第一项调查包括涉及29个神经心理学评估本身的问题。问题是多项选择题或者自由文本的形式,涵盖了以下方面:癫痫手术和针对成人和儿童的神经心理学服务的可及性,神经心理学服务的实施、组织和能力,神经心理学评估的指征,影响灵床决策和咨询的因素,精神病学评估以及对正在使用测试和问卷的详细描述,还包括它们用于癫痫患者的已发表证据。

第二项调查即对优势半球的语言功能评估的研究,于2014年8月开始,至2015年6月结束。该调查问卷包括12个以最常见方法[颈动脉内阿比妥试验和功能磁共振成像(IAT)]为中心的条目,并包括一个关于何时以及如何评估语言优势的一般决策过程的问题。

这些调查由14位神经心理学家或11位神经科医生完成,由于后者不是该项目的官方参与者,因此由神经心理学家提供信息。我们排除了本中心(波恩),是因为调查中的一个条目需要提供对其他研究的参考,以确保在癫痫患者中应用神经心理学评估工具的准确性。这一决定的原因是,作为该研究的协调人,我们希望避免任何偏倚。本中心使用的许多测试和问卷都是根据我们自己的调查进行开发和/或验证的。

采用IBM SPSS 22软件进行描述性统计分析。

## 2 结果

我们总共收到了 25 个参考中心的完整问卷, 回复率为 96%。

### 2.1 神经心理学服务

各参与中心的特点如表 1 所示。23 个中心的癫痫手术在其中心内部完成, 另外 2 个中心的癫痫患者在术前检查后被转诊到合作诊所进行手术。25 个中心中有 23 个可以提供自己的神经心理学评估, 另外 2 个中心有外部合作机构。不能提供自己的神经心理学评估的 2 个中心则从提供神经心理学服务的合作机构处获得信息。除 1 个中心外, 所有中心都认为神经心理学评估是术前诊断检查中不可或缺的重要部分。

尽管有 6 个中心的神经心理学服务仅针对癫痫患者, 但大多数中心也为神经病学领域、神经外科学领域和其他患者群体提供服务。92% 的中心提供精神科服务, 其中 60% 评估由精神科医生, 4% 完全由心理学家完成, 28% 由心理学家和/或精神科医生完成, 4% 由精神科医生和/或神经科医生完成。75% 的中心应用评估抑郁, 焦虑和其他精神症状的标准化问卷(16 个中心)。完整的术前评估所需的平均时间为 4.5 h, 范围为 1.5 ~ 10 h。

### 2.2 神经心理评估

表 2 展示了标准的神经心理学评估数据。神经心理学评估的适应证包括定位(100%)、术前(100%)和除 1 个中心外的术后(96%)测试、总体认知表现评估(92%)、监测 AEDs 治疗(68%)、针对 EEG 痫性放电(56%)以及发作期(20%)和发作后(12%)缺陷引起的暂时性认知障碍(Transient cognitive impairments, TCI)的测试。神经心理学测试用于确定手术的恰当性(88%)和手术范围(36%), 优化 AEDs 治疗(32%), 确定是否需要认知康复(32%)或精神病的治疗(24%)等临床决策。这些答案基于一个开放性问题, 因此这些数据可能不够详细, 而且可能不足以代表实际的频数分布。这些中心很大程度上认同记忆、语言、注意力和执行功能需要作为手术评估的一部分。并就通过规范化和标准化测试来获得国家或国际规范数据达成了一致意见。很少有诊所使用他们自己未发表的规范数据。

76% 的中心能够提供儿童患者神经心理学评估数据(表 1)。在 18 个有效回答中, 大多数中心使用标准化的发育量表对婴儿和幼儿进行测试(表 3)。在可自身提供手术的 23 个中心中, 19 个

(83%)中心为患儿提供外科手术, 其中 17 个中心对患儿进行神经心理学评估。另外 2 个中心为患儿进行神经心理学评估, 1 个中心未在自己中心进行儿外科手术, 另 1 个中心的神经心理学评估并非针对儿童。

### 2.3 目前使用哪些测试工具

**2.3.1 神经心理学测试和问卷调查** 在儿童和成人患者中, 共计使用了 186 种不同的测试和程序, 各中心之间神经心理的诊断差异相当大。表 4 列出了至少有 3 个中心使用的一些测试。每个方面都可能包括多个答案。儿童和成人的测试被单独列出。结果表明, 发育和智商测试在儿童患者中发挥着重要作用。然而, 表现测试也是儿童和青少年中的重要测试。表 5 提供了证明选择此特定测试的证据来源。所列测试的参考资料可在已发布的结论或一些网站看到。

7 种不同的量表被用来评估智力, 除了 1 个中心外, 韦氏量表被应用于所有的儿童和成人患者; 在成人中, 90% 和/或 15% 的中心使用完整和/或缩减版本。所有(3 个)说德语的中心均使用词汇测试评估成人患者的晶体智力和教育相关智力。对于儿童, 则根据年龄使用学校(60%)或学龄前(33%)的韦氏量表。

各中心使用最多的量表是贝利婴儿发育量表(33%), 另外一些中心使用丹佛发育筛查测试(20%)或者使用文兰社会适应量表(20%)来评估儿童的适应性行为。这些量表被用于发育诊断。

使用 10 种不同的测试评估患者的非言语记忆能力。其中 Rey-Osterrieth 复杂图测试(ROCF)被使用得最多(55%), 另外少数几个中心使用 DCS-R 和本顿视觉保持测验。

使用 12 种不同的测试评估患者的言语记忆能力。Rey 听觉言语学习测试(RAVLT, 40% 的中心用于成人, 20% 的中心用于儿童)被使用得最多, 其次韦氏记忆量表(WMS-R)子测试中的逻辑记忆(25%)。而完整的记忆量表很少被使用(韦氏记忆量表和再认记忆测试, RMT)。

没有超出 2 个以上的中心就儿童记忆评估达成共识。记忆评估最常用的是 DCS-R 和 RAVLT (各 20%)量表。

70% 的中心使用数字广度测试和 Corsi 积木模板任务测试评估成年患者的短期和工作记忆。数字广度测试(40%)和 Corsi 积木模板任务测试(27%)在儿童中的应用也相当普遍。

针对患者的注意力评估, 超过半数中心使用连

表 1 参与中心的特点

	百分数 (%)	数目 (n)	
癫痫手术项目			
中心内部提供	92	23	
仅针对成人	17	4	
仅针对儿童	13	3	
神经心理学服务的可及性			
中心内部神经心理学家	92	23	
仅针对成人	26	6	
仅针对儿童	17	4	
神经心理学服务的支付方式			
套餐付款(所有患者)	36	9	
门诊患者套餐付款, 住院患者单独支付	20	5	
单独支付	20	5	
国家支付(未进一步解释)	12	3	
拒绝付款	12	3	
神经心理学评估的执行人			
合格的神经心理学家	76	19	
合格的神经心理学家及助手(如学生)	24	6	
神经心理学评估的对象(可能有多个应答者)			
癫痫患者	25	6	
神经内科患者	33	8	
神经外科患者	13	3	
非癫痫性心因性癫痫发作的患者	8	2	
慢性疲劳综合征患者	4	1	
精神患者	4	1	
神经源肿瘤患者	4	1	
其它, 未标明	8	2	
精神科服务			
中心内部提供	96	24	
标准化心理学诊断工具的使用(16个有效答案)			
心理学家执行	63	15	
心理学家和/或精神科医生执行	29	7	
精神病学家和/或神经学家执行	4	1	
精神科医生执行	4	1	
神经心理学的能力			
	中位数(标准差)	中位数	范围
专业人员数	2.5 (1.80)	2	1 ~ 7
助手数	1.8 (0.84)	2	1 ~ 3
每年接受测试的患者数	171 (173)	115	10 ~ 750
每年接受测试的术前患者数	111 (125)	58	4 ~ 480
标准组合测试持续时间(h)	3.11 (1.98)	2.88	1 ~ 10
术前组合测试持续时间(h)	4.52 (2.47)	4	1.5 ~ 10

表 2 神经心理学评估:谁、为什么、什么、为了什么

	百分数 (%)	数目 (n)
测试选择者		
神经心理学家	80	20
神经心理学家和/或神经学家	16	4
神经心理学家和语言治疗师	4	1
评估指标 (多个回复)		
术前/定位	100	25
术后测试	96	24
认知表现水平	92	23
抗癫痫药的副作用	68	17
短期认知障碍测试	56	14
发作期测试	20	5
发作后测试	12	3
神经心理学评估结果 (多个回复)		
为支持或反对手术的病人提供咨询	88	22
确定手术范围	36	9
调整抗癫痫药物	32	8
转介到康复计划	32	8
转诊到精神病学	24	6
痴呆的诊断	20	5
语言优势侧的评估	16	4
手术时机	8	2
免疫调节治疗	4	1
需要评估的重要领域 (多个回复)		
记忆	96	21
语言优势侧的评估	82	18
注意力	64	14
执行能力	64	14
视空间功能	46	10
智力	36	8
行为和情绪	14	3
运动功能	9	2
使用规范 (多个可能应答)		
公布的国家规范性数据	92	23
公布的国际标准数据	80	20
公布的本地规范性数据	32	8
未公布的本地规范数据	16	4
中心提供已发表的用于癫痫测试的证据		
未注明	56	14
声明所有的测试都是基于证据的,但是没有列出的参考文献	20	5
列出的参考文献	20	5
提供工具规范化的来源	52	13
提供了验证工具的来源	40	10

表 3 标准化工具在儿科患者中的使用

	发育量表		标准化测试		智力测试		个性和情绪	
	数目 (n)	百分比 (%)	数目 (n)	百分比 (%)	数目 (n)	百分比 (%)	数目 (n)	百分比 (%)
婴儿	10	83.33	9	75	2	16.67	1	8.33
幼儿	9	69.23	10	76.92	6	46.15	3	23.08
学龄前儿童	11	68.75	16	100	12	75.00	7	43.75
学龄儿童	10	58.82	17	100	17	100	11	64.71
青少年	9	50.00	18	100	18	100	13	72.22

表 4 针对儿童和成人患者不同中心使用的测试

测试	使用率 (%)	有效性	标准化
儿童			
智力			
针对儿童的韦氏智力量表 (WISC, WISC-III, WISC-IV, WISC-R)	60	1	1,1,1
韦氏学龄前和小学生智力量表 (WPPSI, WPPSI-III, WPPSI-IV)	33	0	0
其他 (n=10)			
发育量表			
贝利婴儿发育量表	33	2,3	1
Vineland 适应性行为量表	20	0	0
丹佛发展筛选测验	20	0	1
其它 (n=4)			
非言语记忆			
DCS and DCS-R	20	1	1,1,1,3
其它 (n=7)			
言语记忆			
Rey 听觉言语学习测试	20	3,3	1
其它 (n=8)			
注意力和执行能力			
数字广度测试 (韦氏记忆量表的子测试)	40	1,1	1,1
发展性神经心理评估 (NEPSY/-II)	33	1	1
连线测试 (A 和 B)	27	2	0
柯西测试 (韦氏记忆量表子测验)	27	1,1	1,1
其它 (n=18)			
语言			
标记测试	33	0	1,1
波士顿命名测验	33	0	0
其它 (n=20)			
视空间功能			
视觉运动整合发展测验 (Beery VMI)	20	0	0
其它 (n=15)			
运动功能			

续表 4

测试	使用率(%)	有效性	标准化
一致性不足 (<3 个中心 17)			
情绪和行为			
儿童行为检查表 (CBCL)	20	0	1
其它 (n=12)			
生活质量			
一致性不足 (<3 个中心 7)			
成人			
智力			
韦氏成人智力量表 (WAIS)	90	0	3
WAIS-III	40		
WAIS-IV	30		
WAIS-15	15		
WAIS-R	5		
WASI 和其他缩写版本	15	0	0
瑞文推理测验	15	0	0
MWT-B	15	1	1
其它 (n=3)			
非言语记忆			
Rey-Osterrieth 复合图形测试	55	0	0
DCS、DCS-R	20	1	0
本顿视觉保持测验	15	0	1
其它 (n=7)			
言语记忆			
Rey 听觉语言学习测验 (RAVLT)	40	1	0
逻辑记忆 (韦氏记忆量表子测验)	25	0	0
其它 (n=10)			
记忆组合测试			
韦氏记忆量表 (WMS)	20	1,2	0
再认记忆测验 (RMT)	15	0	0
其它 (n=3)			
注意力和执行能力			
Corsi 和数字广度测试 (韦氏记忆量表子测验)	70	1,1,2	1,1
连线测试 (A 和 B)	60	2,2,2,2	2,2
Stroop 测试	45	2,2,2	2,1
字母取消测试 D2	30	0	0
TAP	15	0	1
威斯康辛卡片分类测验 (WCST)	15	2	1
其它 (n=29)			
语言			
波士顿命名测验	75	1,2	1,2

续表 4

测试	使用率 (%)	有效性	标准化
语音流畅	45	2,2,2	2,2,2,2,2
语义流畅	40	2	2
标记测试	35	0	2
其它 (23)			
视空间功能			
Rey-Osterrieth 复合图形测试, 复制 (ROCF)	35	1	1
块设计 (韦氏智力量表子测验)	20	1,2	1,2
线方向测试的判断	20	0	0
Hooper 视觉组织测验 (VOT)	15	2	2
视觉物体空间感知组合测试	15	1	1
本顿面部识别	15	0	1,2
其它 (n=14)			
运动功能			
手指扣击	25	1	0
Luria 序列	25	1	1
钉板测验	15	0	1
其它 (n=15)			
情绪和行为			
贝克抑郁量表/BDI-II	50	1	1,2
汉密尔顿抑郁量表 HADS	25	1	1
症状自评量表-90SCL	20	2,2	2,2
明尼苏达多相人格量表	20	2	1,2
贝克焦虑量表	15	0	0
其它 (n=20)			
生活质量			
癫痫患者生活质量调查 (QOLIE)	45		
QOLIE	15	3	3
QOLIE-31	15	3	3
QOLIE-10	10	0	0
QOLIE-89	5	3	0
简明健康状况调查表 (SF-36)	15	2	2
其它 (n=3)			

线测试 (TMT) 来评估患者的视觉精神运动速度和任务切换能力。另外少数中心使用字母取消测试 D2 (30%) 和 TAP (15%) 测试来评估患者的注意力。Stroop 范式测试 (45%) 或威斯康星卡分类测试 (WCST, 15%) 用来评估患者的执行能力。各中心很少就儿童的执行能力评估方面达成一致, 仅 27% 的中心使用连线测试。

发育神经心理学评估 (NEPSY) 的子测试

(33%) 使用较为广泛, 也被用于评估记忆 (2 个中心)、语言 (2 个中心)、运动 (2 个中心) 和视觉空间 (1 个中心) 能力。

27 种不同的测试用来评估患者的言语功能。大多数中心 (75% 中心用于成人, 33% 中心用于儿童) 使用波士顿命名测试, 这是一项词汇配对测试。尽管这些过时的且依赖于教育程度的测试不足以进行客观评价, 但到目前为止还没有可供选择



表 5 语言功能优势半球的评估方法

方法	百分数 (%)	数目 (n)
偏向 (记忆) 测试	91	20
功能磁共振 (fMRI)	91	20
惯用手测试	86	19
颈动脉异戊巴比妥注射试验 (IAT)	59	13
两耳分听试验	32	7
经颅磁刺激 (TMS)	14	3
功能性经颅多普勒超声检查 (fTCD)	9	2
脑磁图描记术 (MEG)	5	1
弥散张量成像 (DTI)	5	1

的其他可替代测试。此外,许多中心使用 FAS 测试 (针对失语的神经感觉中心综合测试的子项目)、COWAT (受控口语协会测试)、LPS 和 RWT 测试评估成年患者的语义、音韵流畅性。至于接受性语言功能, AAT 测试中的子测试“令牌测试”被广泛用来评估患者的语言接受能力, 35% 中心将其用于成人, 33% 中心用于儿童。

21 种不同的测试用来评估患者的视觉空间能力, 几乎无重复。使用最多的为 ROCFT 中的复制试验 (35%), 它也被用作图形记忆测试。另外 20% 中心使用韦氏智力测验中的木块图案分测验和线方向判定测验), 15% 的中心使用 Hooper 视觉组织测验 (VOT)、视觉对象和空间感知量表 (VOSP) 和 Benton 面部识别测试。仅 20% 的中心将视觉-运动整合发展测试 (Beery VMI) 用于儿童。

18 种不同的测试被用于评估患者的运动能力。各中心就评估成人患者的运动能力上较少达成一致, 而儿童的运动能力评估则未达成一致。用于评估成人患者运动能力的测试中, 使用较多的为手指叩击 (25%)、Luria 序列 (25%) 和普渡手小关节测试 (15%)。没有 3 个以上的中心就儿童的运动能力评估达成一致。

癫痫本身或其治疗引起的抑郁、焦虑、攻击性行为 and 器质性脑综合症的发病率很高, 因此监测癫痫患者的情绪和行为变化是评估和护理中非常重要的部分。针对成人患者, 60% 的诊所使用 Beck 抑郁量表 (BDI 或 BDI-II), 其次是汉密尔顿焦虑和抑郁量表 (25%)、症状自评量表-90 (20%)、明尼苏达多相人格量表 (MMPI, 20%) 和贝克焦虑量表 (BAI, 15%)。针对患儿, 20% 的中心使用儿童行为检查表 (CBCL)。

癫痫治疗的最终目标是改善患者的生活质

量。针对成人患者, 45% 的中心使用不同版本的癫痫患者生活质量量表 (QOLIE-10、QOLIE-31、QOLIE-89)。3 个中心使用 SF-36 简明健康状况调查表 (SF-36), 另外 3 个中心则使用其他不同量表。并没有特定的生活质量问卷用于评价患儿的生活质量。

所使用测试和问卷的规范数据不同, 主要产生于已发表的国家 (92%)、国际 (79%) 或本地数据 (33%)。一些中心使用当地未公布的规范数据 (16%)。总体来说, 只有 52% 的中心 (n=13) 为我们提供了这些规范数据的来源 (包括儿童和成人)。40% (n=10) 的受访者提供了这些数据有效性的来源。然而, 这些来源并不总是特定用于癫痫患者。只有 5 个中心 (20%) 能够提供使用这些工具用于癫痫患者的证据支持。另外 5 个中心表示所有测试均以证据为基础, 但没有引用任何来源。我们详细评估了测试有效性数据的来源, 但仅考虑了至少 3 个中心共同使用测试数据的来源。我们报告了针对成年癫痫患者 38 个有效测试数据的来源。在这些数据来源中, 36.8% 来自于手册、文献报道数据, 55.3% 来源于非限定于癫痫的出版物, 7.9% 来源于与癫痫相关的出版物。除了 1 个来源于 WAIS 的参考文献外, 后面的参考文献均与 QOLIE 目录有关。关于儿童和青少年患者, 共有 12 个整体上或针对癫痫的有效测试数据的来源, 其中 58.3% 来源于测试手册, 8.3% 来源于与癫痫无关的出版物, 33.3% 来源于与癫痫相关的出版物。

针对哪些评估领域需要进一步改进的问题, 以下几点需要说明: ① 更多的国家规范数据; ② 对右颞叶癫痫相关的非语言记忆能力进行更好的评估测试; ③ 由于个人资源有限, 需进行时间效率测试; ④ 将用于比较偏侧颞叶功能的 RAVLT 和 DCS 测试规范化; ⑤ 更新 QOL 问卷。另一个调查问题涉及到一些已观察到的功能或行为问题, 但无法使用现有测试进行评估。需要一定测试能够进行评估这些问题。针对评估快速长时记忆、额叶功能障碍、分割视野、日常表现和客观表现的对外效力、情绪和行为方面 (恐慌症、对压力的反应、器质性脑综合症和社会认知) 和测试表现的定性评分 (错误类型、表现模式) 等方面问题也有一些建议。尽管某些测试可以进行更详细的分析, 但它们不是标准诊断程序的一部分, 因此需要对这些测量进行进一步的验证和标准化。

**2.3.2 优势半球评估** 优势半球功能评估主要通过功能磁共振成像 (fMRI, 91%) 和 IAT (59%)、结合

定侧测试 (91%), 比如言语和非言语记忆功能 (表 5)。在单中心中, 有些患者使用经颅磁刺激 (TMS)、脑磁图 (MEG) 和弥散张量成像 (DTI)。2 个中心每年分别在大约 33 和 51 例患者中定期执行功能性经颅多普勒超声检查 (fTCD), 其中 1 个中心使用“毕肖普图片动画模型”, 另 1 个中心使用词语生成和图片描述任务测试。

IAT, 虽然长期以来被视为评估半球优势的金标准, 但已经逐渐被非侵入性方法所取代。各中心之间的适应证也有所不同 (表 6), 从评估所有颞叶癫痫患者优势半球功能到仅评估语言皮层或临近语言皮层中的致癫痫病灶 ( $n=5$ ) 功能。在 ACI 中, 双侧注射仍然是标准程序。各中心的麻醉剂使用

也有所不同, 最常用的是异戊巴比妥 (69%), 某些情况下也会使用异丙酚或甲基己酸。

在 fMRI 有效问卷回应的 20 例参与患者中, 20% 的中心在术前对患者执行了 fMRI; 如果切除灶位于优势语言区域内或附近, 55% 的中心在术前患者中执行 fMRI; 如果怀疑切除灶位于非优势半球, 则 50% 的中心在术前患者中执行 fMRI; 如果切除灶推测位于优势半球, 则 30% 的中心在术前患者中执行 fMRI; 5% 的中心在切除灶位于双侧颞叶的病例中执行 fMRI (可能有多个答案)。大多数中心使用两种 (42%) 或三种 (37%) 语言评估模型, 少数中心只使用一种 (21%)。主要包括单词生成 (79%) 任务, 其次是命名 (42%)、语义比较 (37%)、

表 6 用于评估语言功能的优势半球功能性磁共振成像和颈动脉异戊巴比妥注射试验的方案和方法

	fMRI ( $n=20$ )	%	$n$	IAT ( $n=13$ )	%	$n$
患者例数 (每年)	37.97±54.36 (2 ~ 250)			6.55±4.33 (2 ~ 15)		
指标 (多个回复)	致病灶位于功能区	55	11	无创方法尚无定论	62	8
	怀疑致病灶位于非典型优势半球	50	10	无法执行 fMRI	46	6
	致病灶位于优势半球	30	6	病变位于功能区	38	5
	所有术前癫痫患者	20	4	完全失忆的风险	15	2
方案				病变位于优势半球	8	1
	词语生成	79	15	命名测试	92	12
	命名测试	42	8	言语记忆	77	10
	语义比较	37	7	图片记忆	77	10
	听力测试	32	6	计算力测试	69	9
	阅读测试	26	5	阅读测试	62	8
				身体命令测试	54	7
	1 个范式	21	4	图片指向	54	7
	2 个范式	42	8	理解力	54	7
	3 个范式	37	7	重复	46	6
分析方法				自发言语	38	5
	偏侧性指数	50	7		77	10
	视觉分析	50	7	双侧 vs. 单侧		
				无选择性 (ACI)	85	11
	SPM	53.9	7	可选择的	15	2
	NNLBrainEX	15.4	2			
	FSL	7.7	1	异戊巴比妥	69	9
	Neuro3D	7.7	1	美索比妥	15	2
	Brain Voyager	7.7	1	丙泊酚	15	2
	BrainWave	7.7	1			

听力(32%)和阅读(26%)任务。优势半球评估分为纯视觉评估(50%,  $n=7$ )或另外具有侧化指数(50%)。定期使用fMRI的中心中,SPM程序最常被用于分析(54%, 7个中心)数据;其他程序在1个(FSL, BrainVoyager, BrainWave, Neuro3D)或2个中心(NordicBrainEx)中使用。25个中心中只有2个中心提供了所要求的决策树。

### 3 讨论

该研究收集了欧洲25个癫痫中心的有关神经心理学评估实践的信息。研究结果表明,神经心理学评估被认为是儿童、青少年和成人术前和术后检查的重要组成部分。

在大多数E-PILEPSY相关中心,手术和神经心理学评估在中心内部或中心附近执行,这种情况有利于提供短沟通途径和多学科患者护理。

根据调查,神经心理学评估的主要指标是对认知功能的总体水平评估,也包括特定功能的评估,以及用于定位诊断的发作和发作后测试(辨别结构与癫痫发作之间的关系,重点是认知功能)、语言优势侧的确定、AEDs对认知的消极作用、术后随访和癫痫发作控制情况,以及康复护理的必要性。对于儿童癫痫患者来说,神经发育的评估和监测也是一个主要指标。至于癫痫神经心理学评估的结构和方法学方面,欧洲中心所执行的标准基本上符合ILAE神经心理学工作组的最建议。

在人员能力有限的情况下,神经心理学工作者平均由2.5名心理学家组成,每年平均测试171例患者,术前评估的平均时间为4.5h(表2);对接受所有测试和程序的每例患者进行完整的神经心理学评估几乎是不可能的。相反,可根据诊断方面的具体问题,采用选择性扩展模块来调整核心组合测试。

就各中心所认为最重要的认知领域而言,在记忆、语言、注意力和执行功能评估的必要性方面,各中心存在高度共识(64%~90%)。列表的顺序对应于以下事实:大多数手术候选者是颞叶癫痫(影响记忆和语言),其次是前额癫痫和后部癫痫(影响注意力、执行功能、语言、视觉构造和运动功能)。很多中心没有执行主要和次要后感知(即视觉、听觉和触觉功能)的测试,可能相关性太低。有趣的是,只有不到1/3的中心(5/18, 27.8%)认为对患儿和成人患者进行智商测试是必要的,且75%(3/4)的中心仅对癫痫患儿进行了智商测试。发育量表被广泛应用于幼儿,且对其精神运动、认

知和语言发展的领域进行了评估。一些中心也报告了对患儿特定功能的评估,但正如文献中所证明的那样,评估仍处于发展和特异化过程中的年轻大脑功能对定位和定侧的诊断意义不大。

本研究中结果显示用于癫痫患者评估的测试和问卷很多( $n=186$ )。根据频率统计,各中心可能能够达成共识的一个好的核心测试组合应包括大多领域(参见结果部分,目前使用哪些测试工具?神经心理学测试和问卷调查)。这些选择并不是一种推荐,而是对当前实践的反映。该结果高度依赖于每个测试在特定国家或语言中的可用性,并不一定能够反映该工具用于癫痫患者的证据程度。对于一些国家,国家层面上可能已经存在一些共识。如在德国,已经建立了一个由癫痫中心中所有神经心理学家组成的工作组,以及与ILAE相关的术前诊断和癫痫手术工作组;工作组成员定期开会,致力于协调和改进本国的癫痫术前评估。

神经心理学评估不应该被终止。它应提供对患者临床决策有价值的信息。实际上,根据本次调查的反馈,神经心理学测试通过在影响治疗决策和对患者可能的认知后遗症的咨询以及手术范围和时间的确定等各个方面,在决策中发挥了重要作用。除了术前检查外,神经心理学还有助于优化AEDs治疗,指明在非典型记忆特征的情况下评估语言优势的必要性,当检测到明显术后损伤时建立康复转诊计划,并在严重抑郁症、精神病或精神衰退/痴呆症、或免疫调节疗法的开始和/或终止(在自身免疫性脑炎的情况下)时指出精神病相关治疗的必要性。除了详尽的评估外,发作后基本认知功能的测试是术前诊断程序的一个重要方面,因为它可能表明致痫灶或半球。这包括癫痫起源定侧化的语言功能测试。

鉴于神经心理学评估对患者和治疗决策的上述影响,这些所使用测试对于癫痫患者的有效性和可靠性是容易理解的。纯粹以表现为导向的测试不一定能够满足癫痫患者复杂的术前评估需求,如果这些非特异性知识用于咨询,或者当无法检测或预测的缺陷不可能被检测或预测时,纯粹以表现为导向的测试是不可靠的。从一个众所周知的例子可以明显看出,若对丧失记忆的患者中仅进行智商测试,进行双侧杏仁核海马切除术的灾难性后果将被忽视。

出于这个原因,我们要求所有中心能够引用证明所采用测试在检测致痫灶、癫痫发作/癫痫活动、癫痫手术和药物治疗效果方面有效性的来源。在

这里,引用了关于所用工具的规范化和大致有效性的很多来源,也就是说,记忆测试在基于年龄规范等方面测量记忆功能的大体人群有效,但令人惊讶的是,很少有人提到这些测试在癫痫患者中有效性的问题。这可能意味着测试的选择并不是基于这些测试在癫痫中使用的证据基础,也就是说没有证据,或者由于时间不足而忽略了这个问题,或者仅仅因为没足够数量的合适的测试能够被应用于某些中心。

无论产生目前结果的原因是什么,我们的研究结果与全国调查的结果相似,该调查显示只有 1/3 的测试是基于在癫痫使用中的证据,另外 1/3 不依赖于癫痫,但已经正常化和标准化,剩余 1/3 则是根据个人倾向选择的。

本研究的第二部分涉及优势半球功能的评估。在方法应用上各中心表现出高度一致。几乎所有的中心都使用 fMRI 以及认知测试和偏手性清单。许多中心仍然使用 IAT,但仅限于个别特殊案例,而不是标准护理的一部分。一般来说,对于确定优势半球侧测试的措施,不同方法使用和应用之间对于个例中似乎存在一些不确定性。本研究显示表明 IAT 和 fMRI 的必要性缺乏一致意见,反映了这些方法可以提供的信息类型不同。与神经心理学评估的反应模式类似,使用不同 fMRI 模型具有异质性。然而,鉴于频繁使用 fMRI 进行术前侧化和认知功能定位的现状,开发标准化的 fMRI 模式,在用以协助个体水平的临床决策方面,似乎是值得的。如文献中所报道的,IAT 的罕见使用反映了 IAT 适应证正在逐步下降。为数不多使用 IAT 案例突出了它可以提供和预测的信息类型。

#### 4 结论

我们评估了欧洲癫痫中心神经心理学测试的一般原则,且与 ILAE 神经心理学工作组最近制定的内容一致。这是鼓舞人心的,因为这些知识提供了一个为将来癫痫患者的术前和术后护理中应使用哪些测试(最低标准)的建议提供了一定信息基础。类似于 Marilyn Jones-Gotman 23 年前、里程碑式的工作,然而,各中心所使用的测试仍然存在显著的异质性。尽管如此,针对最重要的认知和行为领域的测试子集在结果中可突出呈现,这些领域似乎是 E-PILEPSY 相关中心核心测试组合的较好候选测试。因为只有少数使用的测试是基于已发表在癫痫患者中的证据,所以本研究的实质在于表明,最终的测试选择需要基于最佳证据(正在进行

的系统评价),目前的调查,以及许多专家共识方法(直到有进一步的证据)。最后,关于优势半球的评估,共同使用模型的缺乏引出了这些结果何时对临床决策能存在价值。为了阐明针对患者个体的精确决策程序、方法和模型的差异,目前仍需要进行额外的工作。

#### 参考文献

- 1 Mouthaan BE, Rados M, Barsi P, *et al.* Current use of imaging and electromagnetic source localization procedures in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 2016, 57(5): 770-776.
- 2 Kobulashvili T, Hofler J, Dobesberger J, *et al.* Current practices in long-term video-EEG monitoring services: a survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure*, 2016, 38: 38-45.
- 3 Helmstaedter C, Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*, 2012, 107: 437-459.
- 4 Aikia M, Salmenpera T, Partanen K, *et al.* Verbal memory in newly diagnosed patients and patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2001, 2(1): 20-27.
- 5 Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, *et al.* Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*, 2011, 52(5): 857-869.
- 6 Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*, 2013, 15(3): 221-239.
- 7 Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, *et al.* Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996-2010: a prospective, population-based study. *J Neurosurg*, 2015, 122(3): 519-525.
- 8 Van Schooneveld MM, Braun KP. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev*, 2013, 35(8): 721-729.
- 9 Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger MJ, *et al.* Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology*, 2007, 68(23): 1988-1994.
- 10 Helmstaedter C. Temporal lobe resection—does the prospect of seizure freedom outweigh the cognitive risks? *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(2): 66-67.
- 11 Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, *et al.* IQ improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*, 2015, 78(1): 104-114.
- 12 Chelune GJ, Naugle RI, Luders H, *et al.* Prediction of cognitive changes a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up. *Neurology*, 1991, 41: 399-404.
- 13 Wilson SJ, Saling MM, Lawrence J, *et al.* Outcome of temporal lobectomy: expectations and the prediction of perceived success. *Epilepsy Res*, 1999, 36(1): 1-14.
- 14 Helmstaedter CA. Prediction of memory reserve capacity. *Adv Neurol*, 1999, 81: 271-279.
- 15 Gross RE, Mahmoudi B, Riley JP. Less is more: novel less-invasive surgical techniques for mesial temporal lobe epilepsy that minimize cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(2): 182-191.
- 16 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy:

- current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.
- 17 Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA, *et al*. Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities—the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 43-47.
  - 18 Gilliam F, Kanner AM. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy Behav*, 2002, 3(5S): 2-9.
  - 19 Cramer JA. Principles of health-related quality of life: assessment in clinical trials. *Epilepsia*, 2002, 43(9): 1084-1095.
  - 20 Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, *et al*. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 674-681.
  - 21 Jones-Gotman M, Smith ML, Zatorre RJ. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In Engel J (Ed) *Surgical treatment of the epilepsies*. New York, NY: Raven Press, 1993: 245-262.
  - 22 Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol*, 2005, 20(1): 33-65.
  - 23 Djordjevic J, Jones-Gotman M. Inquiry on assessments across epilepsy centers in different countries. In Helmstaedter C, Hermann B, Lassonde M, Kahane P, Arzimanoglou A. (Eds) *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. Paris: John Libbey Eurotext, 2011: 13-26.
  - 24 Witt JA, Helmstaedter C. A survey on neuropsychological practice in German-speaking epilepsy centers. 27-32. In Helmstaedter C, Hermann B, Lassonde M, Kahane P, Arzimanoglou A (Eds). *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. John Libbey Eurotext, 2011.
  - 25 Helmstaedter C, Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol*, 2012, 107: 437-459.
  - 26 Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychology in epilepsy part II: towards an establishment of diagnostic guidelines. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2009, 77: 691-698.
  - 27 Brückner K. Standard of neuropsychological testing in presurgical epilepsy diagnostics. Statement of the neuropsychological commission of the DGfE. *Z Epileptol*, 2012, 25: 1-5.
  - 28 Witt JA, Bodner T, Bruckner K, *et al*. Is there a common basis for establishing guidelines for the neuropsychological assessment in epilepsy? A Survey across German Epilepsy Centres. *Epilepsia*, 2009, 50: 45.
  - 29 Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, *et al*. *Neuropsychological assessment*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
  - 30 Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
  - 31 Baxendale S. The Wada test. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22(2): 185-189.
  - 32 Helmstaedter C, Witt JA. Neuropsychology in epilepsy part I: cognitive impairments in focal epilepsies. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2009, 77(11): 639-645.
  - 33 Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2000, 12(1): 103-113.
  - 34 Haag A, Knake S, Hamer HM, *et al*. The Wada test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(1): 83-89.

译自: Vogt VL, Äikiä M, Del Barrio A, *et al*. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 2017, 58(3): 343-355. doi: 10.1111/epi.13646. Epub 2017 Jan 9.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

本文版权属于 John Wiley & Son Australia 公司。John Wiley & Son Australia 公司对文章翻译的准确性概不负责。在未经版权许可的情况下, 该文章的任何部分不能通过电子的、手工的、照片的、录音或其它形式进行重新制作、储存或传播。 敬请联系 John Wiley & Son Australia 公司 (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com)。

## · 技术创新 ·

# 介绍一种视频脑电图监测电极固定法在癫痫患儿术前评估中的设计与应用



胡华兰<sup>1</sup>, 张大华<sup>2</sup>, 梁永红<sup>1</sup>, 刘瑾<sup>1</sup>

1. 北京大学第一医院 儿科 (北京 100034)

2. 北京中医药大学 护理学院 (北京 102488)

**【摘要】** 目的 探讨术前评估视频脑电图监测 (VEEG) 电极固定方法技术。方法 使用自行设计的一种简单且容易制作的 3M 减压贴, 改良电极固定法。结果 使用改良电极固定法, 与传统固定法对比, 患儿电极移位、脱落发生率和疼痛分值明显降低 ( $P < 0.05$ ); 传统固定法的皮肤压疮发生率 7.03%, 改良后发生率 3.37%, 虽无统计学意义, 但压疮发生率明显减低。结论 改良电极固定法能够有效减少长时间佩戴电极导致的电极移位、脱落、疼痛、皮肤压疮等不良反应, 具有简便快捷、安全稳定、人性化的优点, 值得临床推广。

**【关键词】** 视频脑电图; 电极固定; 儿童; 设计与应用

## Introduce the design and application of a video EEG monitoring electrode fixation method in preoperative evaluation of children with epilepsy

HU Hualan<sup>1</sup>, ZHANG Dahua<sup>2</sup>, LIANG Yonghong<sup>1</sup>, LIU Jin<sup>1</sup>

1. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

2. School of Nursing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Corresponding author: ZHANG Dahua, Email: nm\_zdh@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the technique of preoperative evaluation of video electroencephalography (VEEG) electrode fixation method. **Methods** The electrode fixation method was modified using a simple and easy-to-manufacture 3M decompression sticker designed by ourselves. **Results** Using the modified electrode fixation method, compared with the traditional fixation method, the electrode displacement, shedding rate and pain score of the children were significantly lower ( $P < 0.05$ ). The incidence of skin pressure sore by traditional fixation method was 7.03%. The rate of improvement after release was 3.37%. Although it was not statistically significant, the incidence of pressure ulcers were reduced. **Conclusions** Effectively reduce the adverse reactions such as electrode displacement, shedding, pain and skin pressure sore caused by wearing the electrode for a long time. It has the advantages of being simple, fast, safe, stable and humanized, and it is worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Video EEG; Electrode fixation; Children; Design and application

视频脑电图 (VEEG) 长程监测对癫痫的诊断、分型、手术定位、指导用药等具有重要意义, 已广泛应用于临床<sup>[1]</sup>。对于术前评估患儿, 常需要监测到  $\geq 3$  次的惯常发作, 才能有效评估癫痫情况, 致使监测时间较长, 如何妥善安放及固定电极是检查成功的重要条件<sup>[2]</sup>。目前传统方法普遍采用火棉胶直接将电极置于患者头皮, 弹力帽、纱布或胶带缠绕加强固定。随佩戴时间的延长可加剧头部皮肤

压疮的发生, 且拆卸时需用丙酮溶解, 患儿皮肤娇嫩, 容易出现过敏等, 加剧患儿皮肤破损情况<sup>[3-5]</sup>。为解决上述问题, 在不断总结改进过程中, 我们设计出一种新型胶带减压贴固定电极, 已获得国家实用新型专利, 现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 监测设备及材料

日本光电脑电图仪, 镀银盘状有孔电极, 尼高力脑电电极膏 (T20114 GMS)。

既往我院未改良电极固定方法所需材料: 3M 微孔通气胶带 (2.4 CITI $\times$ 9.14 cm)、弹力帽、纱布、

DOI: 10.7507/2096-0247.20190012

基金项目: 北京中医药大学青年教师自主项目 (2018-JYB-JS)

专利号: ZL201620360718.6

通信作者: 张大华, Email: nm\_zdh@163.com



火棉胶、丙酮。

改良后电极固定方法所需材料：自制胶布减压贴（应用打孔器在 2.5 cm×2.4 cm 宽的 3M 微孔通气胶带中央打出一小于电极片直径的圆形小孔），见图 1、医用网状弹力绷带[尺寸根据患者头围大小为 (20±3) cm]。

### 1.2 使用方法

检查前 1 天常规洗头及睡眠准备，采用国际 10-20 系统电极放置法安放自制 3M 减压贴，安放部位同电极安放部位 Fp1、F3、C3、P3、O1；Fp2、F4、C4、P4、O2；C3、C4；Fp1、F7、T3、T5、O1；Fp2、F4、C4、P4、O2（图 2a）<sup>[1]</sup>。电极安放，用盘状电极刮取适量电极膏（以布满盘状电极并高出周边 5 mm 左右），然后将盘状电极置于自制 3M 减压贴小孔上方，向着头皮轻压至导电膏从电极中央孔冒出少许（图 2b）。安放电极外覆盖一层 3M 微孔通气胶带，取约 7~10 cm 大小的网状弹力绷带展开并固定（图 2c、d）。

### 1.3 评价方法

通过使用传统和改良固定法固定电极，评价在癫痫手术评估过程中 VEEG 检测过程中，出现的不良反应：① 电极移位、脱落率；② 皮肤压疮发生率，压疮是指皮肤和/或皮下组织的局限性损伤，通常位于骨隆突处，由压力所致，采用了国际 NPUAP-EPUAP 压疮分级标准：I 期：指压不变白的红肿；II 期：真皮层部分缺损；III 期：全皮肤层缺损；IV 期：组织全层缺损；不可分期压疮；可疑深部组织损伤压疮<sup>[6]</sup>；③ 疼痛评估，采用 Wong-Baker 面部表情量表（Wong-Baker Faces Pain Rating Scale-Revised, FPS-R）对疼痛程度进行评分。该量表采用 6 种面部表情，用从微笑到哭泣的不同表情来描述疼痛：0：非常愉快，没有疼痛；2：有一点疼痛；4：轻微疼痛；6：疼痛较明显；8：疼痛较严重；10：剧烈疼痛。越靠左的表情疼痛越轻，越靠右的表情疼痛越严重。面部表情量表没有特定的性别、年龄或文化要求，具有非常高的可靠性<sup>[7]</sup>。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS20.0 统计软件。计量资料以平均数±标准差表示，采用 t 检验，计数资料  $\chi^2$  检验， $P$  值<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料比较

我科自 2016 年 5 月-2017 年 4 月，按照改良后固定法完成了 89 例 VEEG 受检患儿，年龄

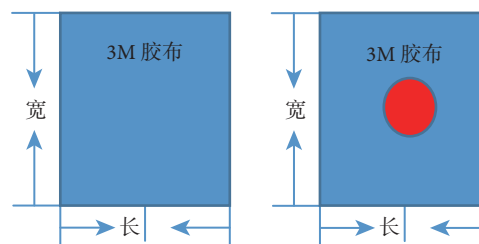


图 1 自制胶布减压贴

Fig.1 Self-made tape decompression paste

中间红色圆孔为直径<2 mm 的孔径（小于电极片直径）

The middle red hole is the hole diameter <2 mm (less than the electrode piece diameter)

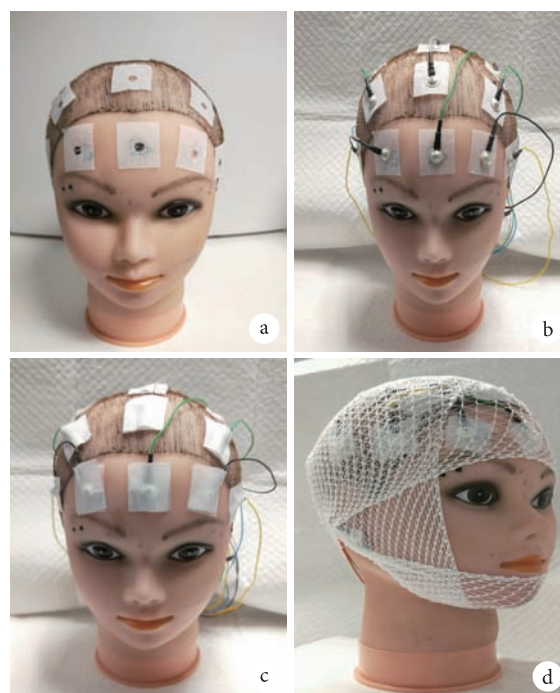


图 2 自制 3M 减压贴的使用

Fig.2 Use of self-made 3M decompression stickers

a. 贴自制减压贴；b. 安放电极；c. 胶布固定；d. 网状弹力绷带固定

a. Stick the self-made decompression paste; b. Place the electrode; c. Fix the tape; d. Reinforce the elastic bandage

(7.2±4.8) 岁，平均监测时间 (41.4±14.3) h；同期使用传统固定法 128 例，受检患儿年龄 (7.3±4.6) 岁，平均监测时间 (40.8±15.6) h；两组在年龄、监测时间上差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，具有可比性。

### 2.2 两组患儿的不良反应比较

在患儿癫痫手术评估 VEEG 监测过程中，传统固定法与改良固定法电极脱落、移位情况和疼痛评分比较，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；两组患儿压疮发生率情况比较，改良组发生率 3.37% 数值明显低于传统组 7.03%，但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 1。

表 1 改良固定法与传统固定法两组不良反应比较情况

Tab.1 Comparison of adverse reactions between reform and traditional

	电极脱落、移位 Electrode shedding and shifting		皮肤压疮 Pressure sores		疼痛分值 ( $\bar{x}\pm s$ ) Pain score
	例数/总例数	百分比	例数	百分比	
传统法 Traditional	35/128	27.34	9/128	7.03	2.65±1.89
改良法 Reform	12/89	13.48	3/89	3.37	4.10±2.52
$t/\chi^2$	0.015		0.367		2.912
P 值	<0.05		>0.05		<0.05

### 3 讨论

以往国内 VEEG 监测普遍采用盘状电极内注导电膏,外用火棉胶固定并辅以电吹风加速棉胶干燥,卸下电极时采用丙酮溶解棉胶,此种方法操作时间长,此传统固定和拆卸电极的方法需使用火棉胶及丙酮。这两种物质具有明显的刺激性及一定的毒性,接受监测的患儿皮肤黏膜娇嫩,对棉胶容易过敏,且丙酮的刺激性气味更易损伤其稚嫩的呼吸道、消化道黏膜,对患儿产生不良的影响<sup>[8]</sup>。此外次改良后的方法,在操作过程中避免患儿及工作人员接触火棉胶、丙酮有毒性的有机溶剂,有利于医务人员及患者的健康<sup>[9]</sup>。此外,火棉胶固定后不易摘除,在摘除过程中容易造成皮肤损伤,接受监测的患儿多数患有癫痫伴智力低下,合作性欠佳,增加了安装固定、拆卸的难度<sup>[10]</sup>,会给患儿带来疼痛感和皮肤损伤。通过与传统固定法的比较,改良后的固定法患儿的疼痛分值明显低于传统方法,且差异具有统计学意义。改良后固定方法,卸电极时只需先一并揭除两层头网及其间的胶布,然后直接剥离电极,受检患儿撕扯痛较传统法的疼痛程度低,有统计学意义,改良后的方法能有效降低操作过程中给患儿带来的疼痛感,使患儿容易接受此操作,提高患儿的舒适性和满意度。

改良后的电极固定法后的患儿皮肤压疮的发生率与传统方法比较,虽然没有统计学意义,但发生率明显降低的。改良后的胶布减压贴,可有效减少对皮肤的压力,还可以吸收汗液或过多的脑电膏的作用,有效降低患儿皮肤压疮发生率,对患儿皮肤保护具有一定作用。

本研究发现改良后的电极固定方法,能够有效降低整个 VEEG 监测过程中电极脱落、移位的情况,在与传统方法比较过程中电极移位、脱落的发生率的降低具有统计学意义。分析其原因,改良后的胶布减压贴增加头皮与电极间受力面,还可以吸收汗液或过多的脑电膏,减少因出汗或其他原因引

起的电极脱落。另因患儿长发、头枕部扁平、癫痫发作等原因造成电极脱落<sup>[11]</sup>,护理或技术人员也能迅速地根据减压空位置定位后快速复位再固定,操作简便易行,省时省力。

### 4 结论

通过我们临床实践证明,在癫痫患儿术前评估中进行 VEEG 监测中,针对患儿不宜配合、皮肤娇嫩等,且次评估监测时间长等特点,使用胶布减压贴的改良电极固定方法可有效减少电极脱落、移位,减少患儿疼痛,并能减低患儿皮肤压疮的发生,相对传统固定方法安全、有效,临床值得推广。

**利益冲突** 文章内容为所有作者共同认可,无相关利益冲突。

**作者贡献声明** 构思与设计、数据搜集、数据整理为胡华兰,数据分析、数据解释、论文撰写、论文修订为张大华。

### 参考文献

- 1 刘晓燕. 临床脑电图学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 541.
- 2 大熊辉雄, 周锦华 译. 临床脑电图学, 第5版. 北京: 清华大学出版社, 2005: 11.
- 3 Jarrar R, Buchhalter J, Williams K, et al. Technical tips: electrode safety in pediatric prolonged EEG recordings. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*, 2011, 51(2): 114-117.
- 4 李琼仙, 非明珠, 李志宏, 等. 胶带替代火棉胶固定动态视频脑电图电极的技术创新. *大理学院学报*, 2012, 11(6): 81.
- 5 王宝婵, 王华燕. 脑电图长期监测电极安装方法的改良. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2010, 19(1): 56-57.
- 6 王玲. 2014版国际《压疮预防和治疗: 临床实践指南》解读. *中国护理管理*, 2016, 16(5): 577-580.
- 7 刘莹, 刘天婧, 王恩波. 不同年龄段儿童疼痛评估工具的选择. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(12): 752-755.
- 8 甘晓玲, 赵力立, 宋葳, 等. 75%乙醇与丙酮卸下小儿长程脑电图电极的临床比较. *现代电生理学杂志*, 2012, 19(2): 76-79, 92.
- 9 郭艺, 蒋莉, 杨祖群. 儿童长程脑电图监测电极固定方法的改良. *重庆医学*, 2014, 43(12): 1483-1484.
- 10 周玉梅, 杨亚萍. 多导睡眠监测仪头部电极固定方法的改进. *中华现代护理杂志*, 2017, 23(19): 2345-2346.
- 11 李晓宁, 杜军丽, 王海燕, 等. 女性患者长程视频脑电图头皮电极固定方法的改良. *中华现代护理杂志*, 2013, 48(36): 4504.



# 岛叶岛盖局灶性多小脑回所致药物难治性癫痫手术治疗一例



张小斌, 王逢鹏, 高志莹, 陈田, 姚一

厦门弘爱医院神经外科 癫痫中心(厦门 361000)

岛叶位于外侧裂深面, 被称为第五脑叶, 生理功能复杂, 且与大脑组织其他部分联系广泛, 岛叶起源的癫痫往往症状复杂多样, 定位诊断困难, 影响手术决策及治疗效果。近年来, 随着影像学、电生理及手术技术的进步, 临床对岛叶癫痫的病因学、症状学以及电生理表现有了更深的认识, 越来越多的岛叶癫痫得到诊断和外科治疗。本文报道一例左侧岛叶岛盖局灶性多小脑回所致药物难治性癫痫手术病例。

**病例介绍** 患者 男, 29岁。18岁起病, 癫痫病程11年。惯常发作有两种形式: ①突发右侧肢体不自主抖动, 持续数秒至1 min左右停止, 发作前有右上肢无法描述之不适感, 发作时意识清楚, 但无法言语, 此种发作频率从每日3~5次至每日1次不等, 且均于清醒时出现; ②突发右侧肢体不自主抖动、头眼右偏, 继而意识丧失、四肢强直抽搐, 此种发作均于夜间睡眠时出现, 发作前无明显先兆, 发作结束后意识状态恢复较慢, 且初期存在语言功能障碍, 此种发作频率约1~2个月1次至5~6个月1次不等。长期联用卡马西平0.2 g/次, 每日3次, 丙戊酸钠400 mg/次, 每日3次; 发作仍不能得到有效控制。右利手, 无热性惊厥史、颅脑损伤史、颅内感染史, 家族史、围产史无特殊。无神经功能障碍。

**辅助检查** ①长程视频脑电监测(VEEG): 头皮电极记录到一次部分性发作继发全面性强直-阵挛性发作。发作症状学: 睡眠中觉醒→2 s后口角向右偏斜, 头左右摇摆, 左上肢自动→1 s后右上肢强直、左手捂口鼻→12 s后头眼、口角向右偏斜、口中发音, 右侧肢体强直, 左上肢投掷样挥舞→10 s后全面性强直阵挛; 发作持续61 s结束; 发作后追问, 患者诉先兆: “自感右侧鼻孔有气体流

出”。同步脑电图(EEG)示发作前3 s T3、T5少量尖波活动, 发作期脑电被肌电伪迹所覆盖, 无法辨别(图1)。发作间期EEG示: T3、T5大量低-中幅尖波、尖慢波, 波形低钝, F3低幅正相尖波(图2)。②头颅磁共振(MRI): 3.0T薄层扫描提示, 与右侧对比, 左侧岛叶后部及顶盖脑回较多、较细小, 考虑为左侧岛叶后部及顶盖局灶性多小脑回, 其余脑组织未见异常信号影(图3)。③正电子发射计算机断层扫描(PETCT)提示: 左侧岛叶及周围的额叶、颞叶、顶叶局部代谢较右侧弥漫性减低(图4)。④丙泊酚Wada试验提示: 感觉性、运动性语言中枢及记忆优势半球均位于左侧半球。⑤成人韦氏智力量表及记忆量表测试结果: 言语智商: 75, 操作智商: 87, 全量表智商: 79, 心商: 51。

**诊断与治疗** 患者诊断为药物难治性癫痫, 左侧岛叶及岛盖癫痫, 左侧岛叶及岛盖局灶性多小脑回。行左侧岛叶及岛盖致痫区切除术。在唤醒麻醉术中电刺激定位语言区、术中脑电监测下锁孔手术切除左侧岛叶及岛盖致痫区。术中暴露脑组织后先用硬膜下电极+深部电极行颅内脑电监测, 示左侧岛叶及额盖频繁棘慢波, 时呈节律性发放, 于外侧裂周围额顶叶皮质电刺激, 未引出运动反应; 术中唤醒, 行皮质电刺激定位语言功能区, 于左侧额下回后部电刺激诱发出言语障碍, 考虑为运动性语言中枢; 注意保护语言功能区, 解剖外侧裂, 切除左侧岛叶及额盖、顶盖及部分颞盖皮质。患者术后语言、运动功能正常, 口服卡马西平片0.2 g/次, 每日3次, 随访33个月无癫痫发作, 手术疗效评估为Engle's Ia级。

**讨论** 岛叶位于外侧裂深面, 表面被额、颞、顶叶岛盖所覆盖, 在解剖学上与周围额颞顶叶相延续, 在皮层细胞构筑上与额、颞、顶叶岛盖分界模糊, 在纤维联系上与边缘系统、杏仁核、基底节以及除枕叶以外的所有脑叶均有联系<sup>[1]</sup>。因而岛叶往往成为癫痫传导网络的“节点”, 导致各种临床症

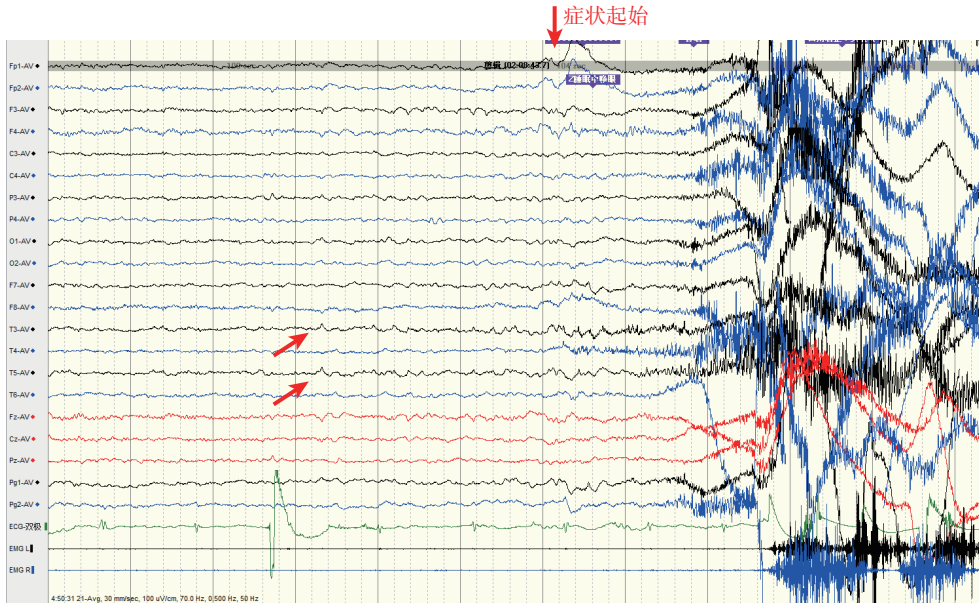


图1 发作期脑电图  
 发作前 3s T3、T5 少量尖波活动

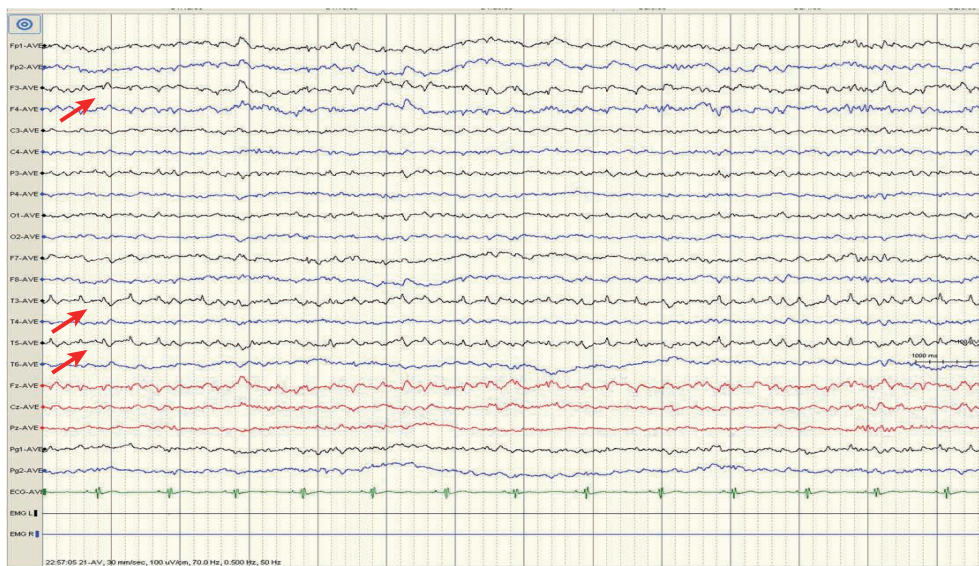


图2 发作间期脑电图  
 T3、T5 大量低~中幅尖波、尖慢波，波形低钝，F3 低幅正相尖波

状相互重叠，出现多种复杂的临床表现。岛叶在生理功能上主要负责躯体和内脏感觉的处理，包括味觉、嗅觉、听觉、疼痛和其他感觉，以及内脏运动和自主神经功能。局限于岛叶的癫痫发作症状可表现为各种感觉异常或自主神经功能紊乱，但由于岛叶与其他脑叶的广泛联系及其复杂的癫痫网络，即使是起源于岛叶的癫痫，也可能很快向周围扩散，从而表现为其他部位的发作症状<sup>[2]</sup>。虽然 EEG 监测技术在发展，同步记录的视频清晰度越来越高，但由于岛叶部位深在，表面被额、颞、顶叶岛盖所覆盖，岛叶的局灶性放电在 EEG 上很难被识别；而

岛叶发作的早期症状多数是主观症状，很难从视频上获得，因此 EEG 在岛叶癫痫的诊断上作用有限。而详细的问诊、细致的症状学分析和高质量的影像学检查往往起关键性作用。MRI 上发现致痫灶是预后最重要的预测因素，但是正确识别也非易事，很多小的致痫灶影像学改变往往较细微，容易被漏诊。理论及临床实践均表明，3.0T MRI 在成像方面更具优势，对于 1.5T MRI 提示为“阴性”，而临床又表现为局灶性发作的难治性癫痫，应结合病史、电-临床症状学，有针对性地进行更详细的 3.0T MRI 检查，并对影像学数据进行后处理，以期发现

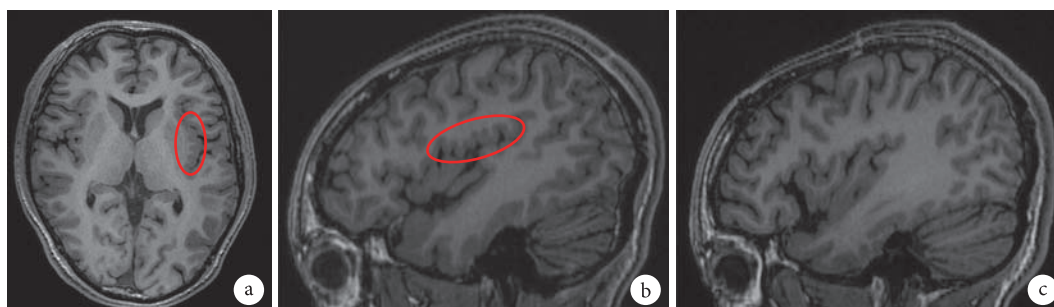


图3 MRI 薄层扫描 3.0T 与右侧对比, 左侧岛叶后部及顶盖脑回较多、较细小, 考虑为左侧岛叶后部及顶盖局灶性多小脑回

a. 轴位, b. 左侧岛叶岛盖, c. 右侧岛叶岛盖

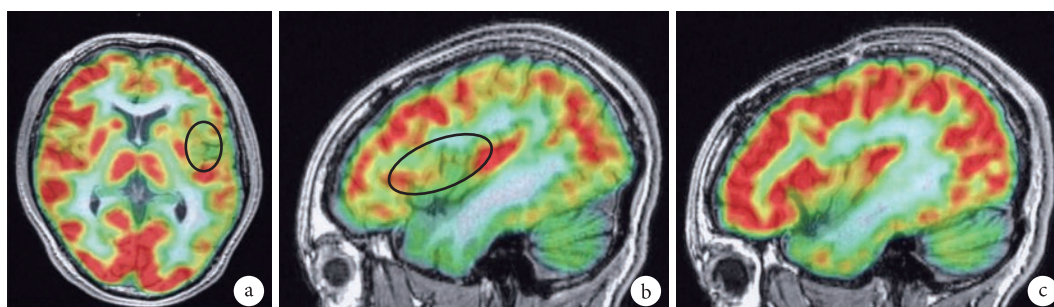


图4 PET-MRI 左侧岛叶后部及额顶盖多小脑回局限性低代谢

a. 轴位, b. 左侧岛叶岛盖, c. 右侧岛叶岛盖

有意义的致病病灶<sup>[3]</sup>。

本例患者从 VEEG 记录到的发作录像看, 第一个发作症状是运动症状, 但通过发作后立即问诊, 得知患者在出现运动症状之前已经有右侧面部的感觉症状, 而常规询问病史也获知患者发作前有右侧上肢不适感, 提示发作的第一个症状是右侧躯体感觉症状, 是患者主诉的主观症状。感觉症状可能的症状区位于第一躯体感觉区 (S I)、第二躯体感觉区 (S II)、辅助感觉运动区 (SSMA)、岛叶、颞叶。继而出现的客观症状从 VEEG 可见: 单纯运动性发作 (右侧面部强直、右侧肢体强直) 及复杂运动性发作 (头左右转动、左上肢自动、左上肢过度运动)。发作早期出现的右侧面部强直提示症状区位于岛叶额盖、面部运动区, 而一侧 (右侧) 肢体强直高度提示症状区位于对侧 (左侧) 运动区及 SSMA 区。其他一些发作症状亦有一定的定位及定侧价值: 右侧肢体强直+左上肢投掷样过度运动, 强烈提示症状区位于左侧半球, 文献报道该发作症状经立体脑电图 (SEEG) 评估证实为左侧岛叶顶盖癫痫发作症状<sup>[4]</sup>。根据上述发作症状学分析, 提示致病区可能位于左侧半球, 以岛叶额盖、顶盖及周围区域可能性大。3.0T MRI 薄层扫描可以发现, 与右侧对比, 左侧岛叶后部及额顶盖脑回较多、较细

小, 考虑为左侧岛叶后部及岛盖局灶性多小脑回。该病灶与发作的电-临床症状学定位相吻合。本例在诊断上起关键作用的是仔细的问诊、症状学分析和高质量的 MRI 影像。

多小脑回 (Polymicrogyria, PMG) 是一类相对常见的皮质发育畸形, 系神经元迁移后期或皮质形成阶段发生异常, 导致大脑皮质六层结构紊乱、脑沟异常、脑沟间分子层相互融合。PMG 可呈局灶、多灶、或弥漫性, 可单侧、双侧不对称或双侧对称, 绕外侧裂后部这个区域最常见, MRI 可表现为皮质表面多个细小脑回, 或者增厚呈锯齿状凹凸不平, 或表面异常光滑, 而皮质信号多无明显改变。80% 的 PMG 伴有癫痫, 且大多数为药物难治性癫痫; 发作类型与多种因素有关, 包括畸形皮质的部位、范围, 而局灶性发作常见于单侧局灶性 PMG。

文献报道的 PMG 伴癫痫的手术病例数较少, Massimo Cossu 比较了 PMG 伴癫痫行切除性手术治疗与非手术治疗在癫痫控制疗效的差别, 切除性手术疗效显著优于非手术治疗<sup>[5]</sup>。头皮 EEG 显示的异常放电往往超出 PMG 的范围, 而颅内电极 EEG 可更准确显示畸形皮质与癫痫异常放电起始及扩散模式的关系, SEEG 研究提示对于 PMG 并非所有的畸形皮质都是致病区, 对于大范围的 PMG,

仅切除 SEEG 确认的责任皮质亦可获得好的疗效；对于未行颅内电极 EEG 监测的局灶性 PMG，倾向于尽可能全切畸形皮质，以获得较好的癫痫控制效果。

#### 参考文献

- 1 Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev*, 1996, 22(3): 229-244.
- 2 Lüders HO. Textbook of epilepsy surgery. London: Informa Healthcare, 2008: 361-374.
- 3 Urbach H. MRI in epilepsy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013: 29-36.
- 4 Fluchère F, McGonigal A, Villeneuve N, *et al.* Ictal “hemiballistic” movement: Lateralizing and localizing value. *Epilepsia*, 2012, 53(2): e41-e45.
- 5 Cossu M, Pelliccia V, Gozzo F, *et al.* Surgical treatment of polymicrogyria-related epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(12): 2001-2010.

# 囊泡乙酰胆碱转运体减少与癫痫相关记忆障碍有相关性：一项 [ $^{18}\text{F}$ ] VAT 正电子发射断层扫描脑成像研究

吴旭青<sup>1</sup>, 赵亚楠<sup>1</sup>, 丁晶<sup>1</sup>, 司展<sup>2</sup>, 程登峰<sup>2</sup>, 石洪成<sup>2</sup>, 汪昕<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属中山医院 神经内科 (上海 200032)

2. 复旦大学附属中山医院 核医学科 (上海 200032)

**背景** 认知功能障碍是癫痫主要的共患病之一,严重影响患者的生活质量,但目前癫痫相关认知功能障碍的发病机制仍不明确,并且缺乏针对性的干预措施。前期研究表明,乙酰胆碱环路损伤可能在癫痫相关认知功能障碍中起到重要作用。囊泡乙酰胆碱转运体 (Vesicular acetylcholine transporter, VACHT) 是突触前膜乙酰胆碱转运的限速因子,是胆碱能系统主要的特异性标志物之一。该研究采用一种新型正电子发射断层扫描 (Positron emission tomography, PET) 显影剂 [ $^{18}\text{F}$ ] VAT 以检测慢性癫痫大鼠脑内 VACHT 水平,同时进行了 [ $^{18}\text{F}$ ] 氟脱氧葡萄糖 (FDG)-PET 扫描,并与 [ $^{18}\text{F}$ ] VAT-PET 扫描结果进行比较。

**方法** 采用 SD 大鼠,制备匹鲁卡品诱导的慢性癫痫模型,于癫痫持续状态 (Epileptic status, SE) 后 12 周通过 Morris 水迷宫 (Morris water maze, MWM) 试验评估慢性癫痫大鼠发作间期的学习记忆功能,SE 后 13 周进行发作间期的 [ $^{18}\text{F}$ ] VAT-PET 及 [ $^{18}\text{F}$ ] FDG-PET 扫描,分析胆碱能通路相关脑区 VACHT 水平和葡萄糖代谢水平与学习记忆功能的相关性。本研究所纳入的感兴趣脑区包括隔区、海马、内嗅皮层、基底前脑、杏仁核、扣带回皮层、内侧前额叶皮层、眶额皮层、丘脑以及纹状体。此外,我们还进行了神经病理学研究,通过免疫荧光、Western blot 检测 VACHT、胆碱乙酰化酶 (Choline acetylase, ChAT) 的表达,并检测乙酰胆碱脂酶 (AChE) 的活性。

**结果** 慢性癫痫大鼠在 MWM 定位航行试验

中潜伏期延长,空间探索试验中距原平台区域距离增加,目标象限持续时间缩短,穿越原平台区域的次数减少,表现出显著的学习记忆障碍。 [ $^{18}\text{F}$ ] FDG-PET 扫描显示,慢性癫痫大鼠皮层与皮层下多个脑区呈葡萄糖低代谢且与记忆障碍呈正相关。 [ $^{18}\text{F}$ ] VAT-PET 扫描显示, VACHT 水平下降的脑区主要分布于皮层下。按照 VACHT 下降幅度,依次为隔区、海马、纹状体、杏仁核、丘脑和基底前脑,并且隔区、海马、丘脑和基底前脑的 VACHT 水平与记忆功能呈显著正相关。值得一提的是, [ $^{18}\text{F}$ ] VAT-PET 发现基底前脑的 VACHT 水平显著降低,但我们在该区域未检测到葡萄糖代谢明显减退,提示 [ $^{18}\text{F}$ ] VAT-PET 较 [ $^{18}\text{F}$ ] FDG-PET 能够特异性地显示基底前脑胆碱能神经元的损伤并与记忆障碍呈正相关。免疫荧光和 Western blot 显示,慢性癫痫大鼠海马和基底前脑的 VACHT 表达下降,但未检测到 ChAT 表达水平或 AChE 活性有显著改变。

**结论** 本研究首次采用新型 PET 显影剂 [ $^{18}\text{F}$ ] VAT 作为匹鲁卡品诱导的慢性癫痫大鼠脑内 VACHT 水平的检测手段。结果表明, VACHT 有望成为癫痫相关认知功能障碍的一种有价值的生物标志物。

摘译自: Wu XQ, Zhao YN, Ding J, et al. Decreased vesicular acetylcholine transporter related to memory deficits in epilepsy: A [ $^{18}\text{F}$ ] VAT positron emission tomography brain imaging study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1655-1666.

• 通 知 •

# 关于第七期全国脑电图学专业培训和考试的有关通知

各位学员：

第七期全国脑电图学专业培训网络课程已经过半，现将面授和考试的有关事宜通知如下：

## 一 培训时间

2019年3月19-22日，18日9:00-21:30报到；19-22日8:30-17:00全天培训。

## 二 报到及培训地点

北京铁道大厦（北京市海淀区北蜂窝路102号，距军事博物馆地铁站约900米，距北京西站约1000米，酒店总机：010-51879199）

报到地点：酒店一层大堂

培训地点：酒店三层多功能厅

## 三 关于报名

1、人员资格：①参加本期（2018-2019年度）网络课程学习，并修完所有课程已结业的学员；②往期具备参加面授资格，但因故请假而未能参加的学员；③已通过低级别考试，申请参加高一级别考试的学员；④需补考的学员；⑤不符合上述条件的人员，不予接受面授报名。

2、参加面授人员需在2019年2月20日前报名并预定住宿，如无住宿预定将不负责安排住宿。

3、报名方式：填写《回执》（见附件）并发送到 eeg\_caee@126.com，因故不能参加本期面授的学员，需将本人签字的请假申请扫描件或照片发送至培训邮箱。

## 四 考试及返程时间

1、2019年3月23日上午初、中级水平考试；

2、2019年未设置高级水平考试；

3、考试结束后即可返程。

## 五 有关费用标准

1、本期学员及往期因故请假未能参加面授的学员，不用交费；

2、申请高一级别考试和补考的，以及往期学员再次参加本期面授的，需交面授及考试服务费1000元（含培训、资料、考试服务、用餐等费用）；

3、只参加考试、不参加面授的学员，需交考试服务费300元；

4、以上费用需在2月20日前汇款或转账至中国抗癫痫协会账户，账户信息如下：

开户名称：中国抗癫痫协会 账号：0200000709014496245

开户行：中国工商银行北京市王府井金街支行

- 5、住宿费自理(与酒店结算,切勿汇入协会账户)。
- 6、关于退费: 如果已经交费,但因故不能参加面授及考试,要求退费的,需要扣除银行手续费。

## 六 联系人及电话

协会秘书处: 田川、王森, 电话: 010-68308546。

### 附件 1 考试资格审核须出示的个人资料

参加考试的人员,在3月18日面授培训报到时,同时进行考试资格审核,请务必携带并提交以下材料:

- 1、《脑电图学专业水平考试报名表》原件(在国家医学考试网报名考试后自动生成),由所在单位盖章(不盖公章无效);
- 2、身份证原件及复印件1份;
- 3、职称证书原件及复印件1份;
- 4、医师资格证书、医师执业证书、护士执业证书原件及复印件1份;
- 5、不参加面授培训、只参加考试的人员,需在2月20日前将审核材料的照片或扫描件发送至培训邮箱,考试报到时提交原件。

中国抗癫痫协会秘书处

2019-01

## • 通 知 •

## 关于“首批脑电图培训基地”的通知

为了促进我国脑电图专业水平的规范化发展,加强脑电图专业人才培养,中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会在年初发布了“CAAE 脑电图培训基地基本条件和申请流程”,计划在全国遴选一批在脑电图专业方面有良好基础、有相当规模、且有较高的癫痫及相关疾病诊疗水平并有教学能力的单位,作为协会的脑电图培训基地,承担起本地区基层医院专业人员的脑电图培训任务。

基地的申报工作得到了全国各相关医院的积极响应,共收到 35 家医院提交的申报材料。对照基地的基本条件,协会组织专家进行了初评,共有 21 家医院入围。在复评环节,评审专家组走入医院,采取听汇报、提问和答辩、病房和脑电图室现场考察、现场评分等方式,进行了评审。复评过程中,两家医院因条件不够自动退出评审,19 家医院通过了评审,成为首批“中国抗癫痫协会脑电图培训基地”,现予以公布:

(按照拼音顺序排序)

1. 北京大学第一医院
2. 北京协和医院
3. 复旦大学附属儿科医院
4. 复旦大学附属华山医院
5. 广州医科大学附属第二医院
6. 哈尔滨医科大学附属第一医院
7. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院
8. 空军军医大学西京医院
9. 南京脑科医院
10. 南京医科大学附属儿童医院
11. 清华大学玉泉医院
12. 山东大学齐鲁儿童医院
13. 商丘市第一人民医院
14. 首都医科大学附属北京天坛医院
15. 首都医科大学三博脑科医院
16. 首都医科大学宣武医院
17. 深圳市儿童医院
18. 浙江大学医学院附属第二医院
19. 中南大学湘雅医院

中国抗癫痫协会  
2018 年 10 月 26 日



# 宁夏回族自治区抗癫痫协会

成立时间：2017年9月30日

本届会长：张庆

本届副会长：卞广波、程继明、王峰、王小平、王自成、吴胜军、张鲁军

本届秘书长：陈桂生

本届常务理事人数：15名

本届理事人数：29名

本届监事：3名

## 简介

宁夏回族自治区抗癫痫协会(Ningxia Association Against Epilepsy, NAAE)成立于2017年9月30日,是经宁夏回族自治区卫生健康委员会、宁夏回族自治区民政厅和宁夏回族自治区科学技术协会批准成立的省级医学学术社会团体,是第26个成立的地方抗癫痫协会,也是全国五个自治区中继广西壮族自治区抗癫痫协会之后第二个成立的自治区抗癫痫协会。

NAAE是由宁夏地区从事癫痫控制与预防的技术骨干自愿组成的非营利性社会组织。本协会的宗旨是:遵守宪法、法律、法规和国家政策,遵守社会道德风尚,维护国家的根本利益,促进经济发展和社会进步,团结广大热衷于癫痫控制与预防的医务工作者和社会各界有关人士,为促进宁夏癫痫防治和科学事业的发展而努力奋斗。开展业务范围是:开展癫痫的宣传和教育,普及有关癫痫防治的常识;为患者、家属和社会有关方面提供癫痫防治专业知识、就医、康复、劳动就业、教育等方面的咨询服务;规范、协调和提升癫痫的防治和研究工作;开展癫痫相关人员的培训,提高宁夏各地市及县乡级医疗人员的癫痫诊疗水平,重点加强社区卫生人员处理癫痫的能力;开展癫痫的相关领域公益活动;开展癫痫领域的学术交流与合作,为国内外新抗癫痫药物提供试验基地,促进宁夏癫痫防治事业的发展;积极维护癫痫患者的合法权益,为自治区政府相关决策提供咨询、建议。

NAAE作为中国抗癫痫协会下属分会,将学习兄弟省区先进的癫痫病管理经验,为协会成员搭建有效、优质的学习、培训及科研平台,为宁夏地区培养出高水平、高素质的癫痫诊疗人才。有效整合宁夏地区神经内科、神经外科、儿科、神经电生理、神经影像学及分子生物学等相关专业的优势,优化癫痫患者的管理模式、实现癫痫患者的长效管理、提高癫痫的确诊率并规范癫痫的治疗。同时继续与宁夏回族自治区疾病预防控制中心等部门合作,加强癫痫的宣传,提高癫痫患者的就诊率及癫痫的控制率,降低致残率,从而减轻癫痫患者及其家属的心理负担及经济负担,为宁夏乃至毗邻省区癫痫患者做出应有的贡献。

宁夏回族自治区抗癫痫协会

2018年12月