

## • 新年致辞 •

## 砥砺前行，再创辉煌



一元复始，万象更新，在展望和期待中，2020年的钟声悄然而至。新年伊始之际，我谨代表《癫痫杂志》编委会和编辑部的全体人员向广大读者、作者和专家们致以最诚挚的问候和最美好的祝愿！向一直支持本刊的朋友们表示最真诚的感谢！

刚刚过去的2019年是新中国成立70周年的重要时间节点，也是全面建成小康社会关键之年。人民生活水平的不断提高和我国经济的飞速发展，使得追求“健康中国”的目标逐渐具体。不忘初心、牢记使命，以实际行动促进医学科技创新、推动健康中国建设，是我们需要继续坚持不懈、努力完成的时代任务。

《癫痫杂志》也已经走过4个年头。四年多以来，在中国抗癫痫协会(CAAE)的推动下，在全体CAAE会员的努力下，《癫痫杂志》已经逐渐成长为领域内具有相当学术水平和业界影响力的专业杂志。2019年共出版6期，总发稿数86篇，包括论著29篇，综述23篇，专家共识3篇，述评4篇，ILAE官方杂志《Epilepsia》译文专栏12篇，世界舞台·中国好声音6篇和病例分析9篇。下一阶段，《癫痫杂志》将在过去的稳定基础上继续进步、坚守品质，秉持将癫痫领域最新、最热研究资讯传递到广大读者手中的理念，着力于进一步提升杂志辐射的广度和深度。

在过去的一年里，全球的抗击癫痫事业也进入了一个新的篇章。继2015年5月26日第68届世界卫生大会(WHA)通过的WHA68.20号决议后，我们又迎来了一个癫痫防控事业的重要里程碑。2019年6月24日下午，《全球癫痫报告》在泰国举行的第33届国际癫痫大会正式发布。《全球癫痫报告》由世界卫生组织(WHO)组织编写，由国际抗癫痫联盟和国际癫痫病友会集结全球近百名癫痫领域专家共同合作完成，其中包括我国数名专家。该报告全面涵盖了癫痫的全球数据和112个国家在癫痫预防、诊疗方面的政策、措施和具体进展信息，是今后全球癫痫防控事业的重要参考。

新的一年，跟随时代的旋律，《癫痫杂志》将继续和广大朋友们一起，在自己的岗位上坚持潜心钻研、勇于创新、精益求精的信念，为我国的癫痫学术水平的进步和癫痫防控事业的推进做出属于自己的贡献！

周东  
2020年1月

· 论 著 ·

# 儿童局灶性皮质发育不良的磁共振高分辨成像特征



李林, 赵建设

山东大学齐鲁儿童医院 医学影像中心 (济南 250022)

**【摘要】** 目的 探讨儿童局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 的 3D 高分辨核磁共振 (MRI) 特征。方法 回顾性分析 2015 年 4 月-2018 年 6 月山东大学齐鲁儿童医院收治的 42 例经病理证实为 FCD 的患儿 MRI 资料, 观察下述征象: 局灶性灰白质分界模糊、皮质结构异常 (增厚或变薄)、T2WI/FLAIR 白质信号增高, 伴或不伴 transmantle 征 (皮层下白质内向脑室方向延伸的异常信号), T2WI/FLAIR 灰质信号增高, 异常脑沟或脑回形态及节段性和/或脑叶发育不全/萎缩。结果 42 例患儿中, 37 例 (88.1%) 可见 MRI 阳性征象, FCD I 型 13 例 (35.1%), 主要 MRI 特征为局灶性灰白质分界模糊、相应部位皮质结构异常及 T2WI/FLAIR 白质信号增高; FCD II 型 17 例 (45.9%), 表现为局灶性灰白质分界模糊及皮质结构异常、T2WI/FLAIR 白质信号增高及 transmantle 征; FCD III 型共 7 例 (18.9%), 其中海马萎缩 2 例 (28.6%)、胚胎发育不良性神经上皮瘤 (Dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNET) 2 例 (28.6%)、节细胞瘤 1 例 (14.3%)、软化灶并胶质增生 2 例 (28.6%)。结论 FCD 患儿的 3D 高分辨 MRI 特征具有特异性, 可提高 FCD 病灶检出率。

**【关键词】** 儿童; 局灶性皮质发育不良; 磁共振成像; 高分辨

## The characteristics of high-resolution magnetic resonance imaging with focal cortical dysplasia in children

LI Lin, ZHAO Jianshe

The Center of Medical Imaging, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250022, China

Corresponding author: ZHAO Jianshe, Email: zhaojianshe@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the 3D high resolution Magnetic resonance imaging (MRI) features of focal cortical dysplasia (FCD) in children. **Methods** MRI data of 42 children with FCD confirmed by pathology, from April 2015 to June 2018, which were admitted to Qilu Children's Hospital of Shandong University, were retrospectively analyzed. The following MRI signs were observed, blurring of junction of the gray matter-white matter, abnormality of structure with focal cortex (thick or thin), gray matter and white matter signal, white matter signal increased with T2WI/FLAIR, with or without transmantle sign (abnormal signal of white matter extending in the direction of ventricle), gray matter signal increased with T2WI/FLAIR, the abnormal sulci or gyri morphology and segmental and/or hypoplasia/atrophy of the lobes. **Results** Among the 42 cases, 37 cases (88.1%) showed MRI positive signs, FCD type I accounted for 13 cases (35.1%), the main MRI features are focal blurring of junction in the gray matter-white matter, abnormality of structure with focal cortex in the corresponding part, and white matter signal increased with T2WI/FLAIR. FCD Type II accounted for 17 cases (45.9%), the MRI features are focal blurring of junction in the gray matter-white matter, abnormality of structure with focal cortex, white matter signal increased with T2WI/FLAIR, and transmantle sign. FCD Type III accounted for 7 cases (18.9%), among which hippocampal atrophy 2 cases (28.6%), dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) 2 cases (28.6%), section cell tumor 1 case (14.3%), softening lesion with gliosis 2 cases (28.6%). **Conclusion** The 3D high-resolution MRI features of FCD in children are specific and could improve the detection rate of FCD lesions.

**【Key words】** Children; Focal cortical dysplasia; Magnetic resonance imaging; High-resolution

DOI: 10.7507/2096-0247.20200001

基金项目: 2018年济南市卫生和计划生育委员会科技计划 (2018-1-31)

通信作者: 赵建设, E-mail: zhaojianshe@163.com



据报道约 30% 的癫痫患者伴随着局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD)<sup>[1]</sup>。FCD 是大脑皮质发育畸形的一种类型,也是药物难治性癫痫的常见病因之一,手术切除是其唯一根治方法。既往研究通常仅针对某一种类型的 FCD,综合报道较少,且部分 FCD 病灶较局限、隐匿<sup>[2]</sup>,常规核磁共振 (MRI) 漏诊率较高。本研究采用 3D 高分辨 MRI,综合分析所有类型 FCD 的 MRI 征象,以帮助临床医生在术前准确识别该疾病及评估病灶范围,从而更为精准地制定手术方案及提高手术疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集山东大学齐鲁儿童医院 2015 年 4 月—2018 年 6 月间经病理证实为 FCD 的患儿 42 例,其中男 27 例,女 15 例;年龄 3 个月~9.5 岁,中位年龄 4.2 岁。诊断的金标准为 2011 年国际抗癫痫联盟协会 (ILAE) 发布的病理学分类:单纯型 (I、II 型) 和结合型 (III 型)<sup>[3]</sup>。本研究通过该医院伦理委员会审核,患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 设备及参数

使用 3.0T Ingenia 超导型磁共振扫描仪 (Philips),对于部分不能配合患儿,检查前给予 5% 水合氯醛 0.4~0.5 mL/kg,口服,以助其进入深睡眠。高分辨 3D-T1W: 最小 TR, 最小 TE, TI 270 ms, 翻转角 10°, FOV 285 mm×285 mm, 矩阵 265×265; 高分辨 3D-T2 FLAIR 序列, TR 78.5 ms, TE 63.5 ms, TI 295 ms, 翻转角 10°, FOV 285 mm×285 mm, 矩阵 265×265。其他常规序列: T1W, TE 12.5 ms, TR 750.0 ms, FOV 265 mm×265 mm, 矩阵 245×245, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm; T2W, TE 110 ms, 最小 TR, FOV 265 mm×265 mm, 矩阵 245×245, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm; T2-FLAIR 序列, TE 150 ms, TR 12000 ms, FOV 265 mm×265 mm, 矩阵 245×245, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm; DWI, 最小 TE, 最小 TR, b 值取 0、800 mm<sup>2</sup>/s, FOV 198 mm×190 mm, 矩阵 212×212, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm。

### 1.3 图像分析

由两名具有 5 年以上工作经验的影像科副主任及以上医师阅片,经协商达成一致意见,对于不能达成一致者将予以剔除。主要观察 MRI 征象为:①局灶性灰白质分界模糊;②皮质结构异常 (增厚或变薄);③ T2WI/FLAIR 白质信号增高, 或不伴 transmante 征 (皮层下白质内向脑室方向延

表 1 局灶性皮质发育不良患儿临床分型 (n, %)

Tab.1 Clinical types of FCD children (n, %)

分型	例数	%
I 型 (n=13)		
I a	4	30.77
I b	6	46.15
I c	3	23.08
II 型 (n=17)		
II a 型	6	35.29
II b 型	11	64.71
III 型 (n=7)		
III a 型	2	28.57
III b 型	3	42.86
III c 型	0	0.00
III d 型	2	28.57

伸的异常信号);④ T2WI/FLAIR 灰质信号增高;⑤ 异常脑沟或脑回形态及节段性和/或脑叶发育不全/萎缩。

## 2 结果

42 例经病理证实为 FCD 的患儿中,5 例 MRI 为阴性,均为 I 型患儿。37 例 (88.1%) 呈阳性征象,见表 1。FCD I 型 13 例 (35.1%), 颞叶 6 例、额叶 4 例、顶叶 2 例,中央区 1 例,主要 MRI 特征:8 例表现为局灶性灰白质分界模糊及相应部位皮质结构异常 (增厚或变薄);3 例除上述两种征象外,还具有 T2WI/FLAIR 白质信号的增高;2 例为局限性脑体积缩小。FCD II 型 17 例 (45.9%), 额叶 9 例、顶叶 4 例、岛叶 2 例,中央区 2 例,此型未发现颞叶发病,主要 MRI 征象较多且复杂:3 例表现为局灶性灰白质分界模糊及相应部位皮质结构异常 (增厚或变薄);7 例除上述两种征象外,还具有 T2WI/FLAIR 灰、白质信号增高;9 例发现局灶性异常信号从皮质延伸到侧脑室:拖尾征 (transmantle sign),且均为 II b 型患儿,4 例为尖端指向脑室的锥形异常信号,3 例为宽窄不等带状异常信号,1 例为条状异常信号灶,1 例为断续显示的异常信号;3 例仅表现为异常的脑沟及脑回形态 (图 1)。FCD III 型共 7 例 (18.9%), 为在 I 型的基础上伴发的其他病变,其中海马萎缩 2 例、胚胎发育不良性神经上皮瘤 (Dysembryoplastic Neuroepithelial tumor, DNET) 2 例、节细胞瘤 1 例、2 例软化灶并胶质增生 (图 2)。

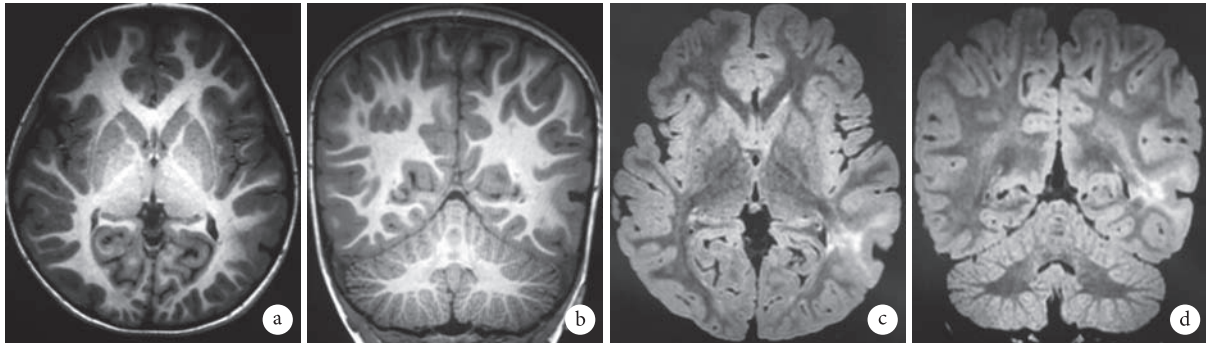


图1 患儿1 男, 8岁。3D 高分辨 MRI, 癫痫频繁发作, 术后病理学诊断为 FCD II b 型

Fig.1 The patient one male, 8 years-old. 3D high resolution MRI, frequent seizures, postoperative pathological diagnosis confirmed FCD II b type

a, b. T1WI, 左侧枕叶局灶性灰白质分界模糊及相应皮层增厚; c, d. T2WI-FLAIR, 病变部位 T2WI/FLAIR 灰、白质信号增高, 并可见从皮质延伸到侧脑室的带状高信号灶 (transmantle sign)

a, b. T1WI, focal gray-white matter boundary blur on left occipital lobe and corresponding cortical thickening; c, d. T2WI-FLAIR, increased signals with T2WI/FLAIR in gray and white matter at the lesion site, a band of high-signal foci extending from the cortex to the lateral ventricle were found (transmantle sign)

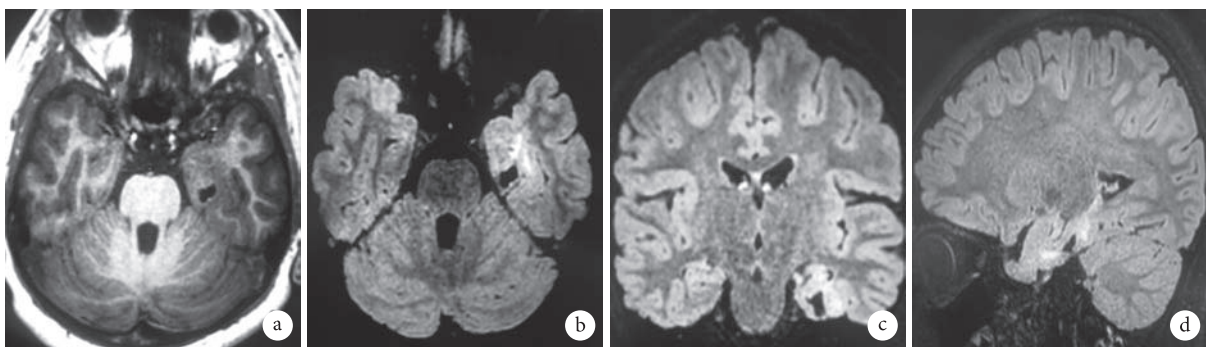


图2 患儿2 男, 2岁。3D 高分辨 MRI, 癫痫发作, 术后病理学诊断为 FCD III b 型 ( I 型+DNET )

Fig.2 The patient two male, 2 years-old. 3D high resolution MRI, seizures, postoperative pathological diagnosis confirmed FCD III b type ( type I +DNET )

a. T1WI, 左侧颞叶底部局灶性灰白质分界模糊及皮层增厚, 邻近可见囊状低信号灶; b, c, d. T2WI-FLAIR, 左颞叶 T2WI/FLAIR 灰、白质信号增高伴囊状低信号灶

a. T1WI, focal gray matter boundary demarcation and thickening of the cortex at the bottom of the left temporal lobe, cystic low signal foci are seen nearby; b, c, d. T2WI-FLAIR, increased T2WI/FLAIR gray and white matter signals in the left temporal lobe with cystic hypointensity

### 3 讨论

FCD 是由于胚胎期神经元及胶质细胞的分化、增殖、迁徙等过程发生异常所导致的局部大脑皮层的发育障碍, 从而产生一系列病理变化<sup>[4]</sup>, 主要表现为癫痫、认知损害及局灶性神经功能损失。该疾病的 MRI 表现具有一定的特征性, 但对于部分病灶隐匿、局限者, 常规 MRI 检查很难发现病灶, 3D 高分辨 MRI 成像具有多方位、多参数及软组织分辨率高等特点<sup>[5]</sup>, 使该病的检出率大大提高。本组患儿中, 仅 5 例 MRI 未发现明显阳性征象, 且均为 FCD I 型患儿。

本研究发现 13 例 I 型 FCD 中, 颞叶 6 例, 占

发病部位之首, 这与既往相关文献报道是一致的<sup>[6]</sup>。FCD 主要 MRI 表现为局灶性灰白质分界模糊及相应皮层的增厚或变薄, 本研究中有 8 例患儿出现此征象, 为本型的主要 MRI 特征。根据 ILAE 发布的病理诊断标准, FCD I 型为皮层的放射状及切线方向的结构不良, 但皮层的 6 层结构还是存在的, 故影像学表现相对单一, 本组中仅 3 例患儿 MRI 具有 T2WI/FLAIR 白质信号增高的表现, 有相关文献报道, 灰白质分界模糊及皮质结构异常为 I 型患儿的主要 MRI 表现<sup>[7]</sup>, 这与我们的研究结果是一致的。既往研究报道皮质结构异常均为增厚<sup>[1]</sup>, 我们的研究结果提示皮质结构异常部分患儿为增厚, 另一部分为变薄, 产生分歧的原因可能在于对病理学

的认识及阅片者自身的理解差异有关系：神经元的分化、迁徙、增殖及成熟是从内向外进行的<sup>[8]</sup>，在此过程中如果任何一个环节出现差错，皮层发育将会出现停滞、畸形，大量神经元将会在位置较深的白质内滞留，此时相应的灰质结构好像深入了白质内，影像学上阅片者主观判断是皮层整体增厚；若少量神经元滞留在白质内，相应灰质的神经元减少，那么影像学则表现为变薄，出现增厚或变薄的主要区别在于神经元移行停滞的数量、时间及位置<sup>[9]</sup>。

本组 17 例 FCD II 型患儿中，额叶发病率最高，颞叶未见受累，这与相关文献<sup>[10]</sup>报道 II 型患儿不可能发生在颞叶是一致的。所有患儿均发现 MRI 阳性征象，此型患儿的主要病理为在 FCD I 型的基础上又并发异形神经元及气球样细胞，因此，FCD II 型 MRI 表现较多，且复杂，容易被识别，13 例患儿出现灰白质分界模糊及相应部位皮质结构异常，同时 7 例伴有 T2WI/FLAIR 灰白质信号的增高，上述 MRI 征象与 FCD I 型的发病机制基本是一致的，只是范围更加广泛。在此型中，我们发现 9 例患儿 transmantle 征，且病理学均为 FCD II b 型，这与既往文献<sup>[11]</sup>报道是一致的，表现为皮层下白质内向脑室方向延伸的异常信号，这种带状异常信号的病理基础是白质内的气球样细胞及畸形神经元<sup>[12]</sup>，这种征象的出现具有特异性，可以帮助临床在术前准确定性。本型中只有 3 例 MRI 征象表现轻微，术前的 MRI 报告为正常，术后回顾阅片时发现了轻微的脑沟及脑回形态异常。本组中 FCD III 型共 7 例，分别为在 I 型的基础上伴发海马硬化，胶质瘤或神经节细胞瘤，血管畸形及出生后早期的获得性损伤，此型诊断较困难，术后效果较差。

临床上以下疾病需与 FCD 相鉴别：① 结节硬化症，临床为智力低下、癫痫、皮脂腺瘤三联征，表现为室管膜下多发结节灶突入脑室内，呈细颈状，表现为波浪状或锯齿状改变，灰白质内异常信号灶<sup>[13]</sup>，通常为多发，FCD 一般为单发局灶性病变，增强扫描部分未钙化的结节可明显强化；② 多发硬化，常见于女性，表现为脑室旁、胼胝体区及半卵圆中心的多发异常信号灶，以双侧额顶叶较为常见，其发病部位特征性，导致了侧脑室旁病灶与侧脑室壁垂直<sup>[14]</sup>，FCD 属于灰质病变，常单发；③ 神经元移行异常及髓质内脱髓鞘病变，如巨脑回等。

3D 高分辨 MRI 成像较常规序列大大提高了

FCD 病灶检出率，其 MRI 征象也具有较高的特异性，可以帮助临床在对其进行术前定性，在术前诊断及致痫灶评估中起着非常重要作用，对于部分 MRI 表现为阴性的 FCD 患儿，术前无法对其进行器质性病变的定位，导致术后效果较差，这部分患儿将是我们今后的研究重点。相关文献报道，对于部分术前 MRI 表现为阴性的 FCD 患儿，术后回顾性阅片会发现术区脑沟的微小异常及局部脑回形态的欠规整，这也提示了我们术前仔细阅片及多人阅片的重要性<sup>[15]</sup>。

本研究的局限性在于样本量较少。相信随着功能 MRI 成像技术的不断发展，FCD 病灶的识别率及定位将会更高及精准，从而为临床制定手术方案提供更为准确的信息。

#### 参考文献

- 1 Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. *Brain Dev*, 2013, 35(8): 793-801.
- 2 Hong SJ, Bernhardt BC, Caldairou B, et al. Multimodal MRI profiling of focal cortical dysplasia type II. *Neurology*, 2017, 88(8): 734-742.
- 3 Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.
- 4 Foldvary-Schaefer N, Bautista J, Andermann F, et al. Focal malformations of cortical development. *Neurology*, 2004, 62(Suppl 3): 14-19.
- 5 李林, 史建国, 董春华, 等. 3D高分辨MRI在局灶性皮质发育不良 II 型患儿中的应用. *中国医学影像技术*, 2018, 34(11): 1641-1644.
- 6 Veersema TJ, Ferrier CH, van Eijsden P, et al. Seven tesla MRI improves detection of focal cortical dysplasia in patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia Open*, 2017, 2(2): 162-171.
- 7 柳溪, 孙吉林, 吴晶, 等. 不同病理类型局灶性皮质发育不良的 MRI 特征. *中华放射学杂志*, 2010, 44(5): 491-494.
- 8 Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971, 34(4): 369-387.
- 9 Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, et al. Focal cortical dysplasia and refractory epilepsy: role of multimodality imaging and outcome of surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(5): 892-898.
- 10 Choi SA, Kim KJ. The surgical and cognitive outcomes of focal cortical dysplasia. *J Korean Neurosurg Soc*, 2019, 62(3): 321-327.
- 11 Jin B, Krishnan B, Adler S, et al. Automated detection of focal cortical dysplasia type II with surface-based magnetic resonance imaging postprocessing and machine learning. *Epilepsia*, 2018, 59(5): 982-992.
- 12 Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP. Malformations of cortical development: the role of 7-Tesla magnetic resonance imaging in diagnosis. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(3): 157-162.
- 13 Jesmanas S, Norvainytė K, Gleiznienė R, et al. Different MRI-defined tuber types in tuberous sclerosis complex: Quantitative

- evaluation and association with disease manifestations. *Brain Dev*, 2018, 40(3): 196-204.
- 14 秦耿耿, 代月黎, 陈卫国, 等. 基于纤维束的空间统计方式的复发缓解型多发性硬化患者磁共振扩散张量成像与正常人对照. *中国医学物理学杂志*, 2016, 33(8): 799-804.
- 15 Sacino MF, Ho CY, Whitehead MT, *et al.* Resective surgery for focal cortical dysplasia in children: a comparative analysis of the utility of intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI). *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(6): 1101-1107.

# 耐药性癫痫患者外周血 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白表达的研究



郭灿收<sup>1</sup>, 王书新<sup>1</sup>, 臧若思<sup>1</sup>, 魏进<sup>1</sup>, 朱春丽<sup>1</sup>, 陈小奇<sup>1</sup>, 黄建敏<sup>2</sup>

1. 江汉大学附属医院 神经内科(武汉 430015)

2. 右江民族医学院附属医院 神经内科(百色 533000)

**【摘要】** 目的 通过检测 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白在耐药性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 患者外周血中的表达, 探讨其预测耐药性癫痫发生的价值。方法 收集 2016 年 10 月–2018 年 10 月于右江民族医学院附属医院神经内科诊治的特发性癫痫患者 72 例, 根据 DRE 的核心定义, 分为 DRE 组 (32 例) 和抗癫痫药物 (AEDs) 控制良好组 (40 例), 另选取健康体检者 32 名作为正常对照组。采用实时荧光定量 PCR (real-time RT-PCR, RT-PCR) 及蛋白质免疫印迹 (Western blot, WB) 方法分别检测 DRE 组、AEDs 控制良好组及正常对照组外周血中 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白表达量, 分析 3 组人群之间的差异。结果 与 AEDs 控制良好组及正常组相比, DRE 组 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白表达水平显著升高 ( $P$  均 $<0.05$ ); 与正常组相比, AEDs 控制良好组 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白表达水平显著升高 ( $P$  均 $<0.05$ )。结论 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白在 DRE 患者外周血中表达量显著升高, 提示 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 及其蛋白可能参与 DRE 的发生、发展, 其高表达可作为外周血生物学指标, 对预测 DRE 的发生具有一定的预警价值。

**【关键词】** 耐药性癫痫; Cdc42; N-WASP; Arp2/3; 外周血

## Study on the expression of Cdc42N-WASPArp2/3 in peripheral blood of patients with drug-resistant epilepsy

GUO Canshou<sup>1</sup>, WANG Shuxin<sup>1</sup>, ZANG Ruoshi<sup>1</sup>, WEI Jin<sup>1</sup>, ZHU Chunli<sup>1</sup>, CHEN Xiaoqi<sup>1</sup>, HUANG Jianmin<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430015, China

2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China

Corresponding author: CHEN Xiaoqi, Email: 838949111@qq.com; HUANG Jianmin, Email: bshuangjianmin@126.com

**【Abstract】** **Object** To investigate the pathogenesis of drug-resistant epilepsy by examining the expression of mRNA and protein of Cell Division Cycle 42 GTP-binding protein (Cdc42), Neural Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (N-WASP) and Actin-related protein 2/3(Arp2/3) in peripheral blood of patients with drug-resistant epilepsy (DRE). **Methods** Seventy two essential epilepsy patients who were attended at outpatients and inpatients in the Department of Neurology of the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities were selected from October 2016 to October 2018. According to the 2010 International League Against Epilepsy's definition of Drug-Resistant Epilepsy, the patients were divided into 2 groups: 32 patients with DRE were defined as DRE group, 40 patients with anti-epilepsy drugs (AEDs) well controlled were defined as the well controlled group. Thirty two healthy persons were selected as control group. The expression of mRNA and protein of Cdc42, N-WASP and Arp2/3 in peripheral blood were measured by quantitative real-time PCR (RT-qPCR) and Western blot(WB). Experimental data were analyzed by ANOVA or rank-sum test. **Results** Compared with well-controlled group and healthy persons group, Cdc42, N-WASP, Arp2/3 in DRE group were significantly increased, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, Cdc42, N-WASP, Arp2/3 in well-controlled group were significantly increased, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of Cdc42, N-WASP, Arp2/3 in peripheral blood of patients with DRE significantly increased, being closely related to the occurrence and development of DRE, and used as indicators in peripheral blood predicting the occurrence of DRE.

**【Key words】** Drug resistance epilepsy; Cdc42; N-WASP; Arp2/3; Peripheral blood

癫痫是一种常见的神经系统疾病,全球约7 000万癫痫患者,我国癫痫患者约近千万,仅次于脑血管疾病<sup>[1]</sup>。在过去20年新型抗癫痫药物(AEDs)大幅增加,各种新的治疗手段日新月异,如最新的基因治疗研究在动物实验中取得了显著进步,有望使需要手术治疗的癫痫患者避免手术<sup>[1]</sup>。然而耐药性癫痫(Drug-resistant epilepsy, DRE)治疗的现状仍异常严峻。如何早期识别DRE患者显得尤为重要,有效缓解癫痫发作,不仅可以避免不必要的意外伤害和医疗资源浪费,还有助于提高其生活质量。Xiao等<sup>[2]</sup>通过对52例DRE脑组织与32例脑外伤切除脑组织研究发现,DRE患者脑组织中Cdc42、N-WASP、Arp2/3基因及其蛋白表达明显高于对照组。但是DRE患者外周血中Cdc42、N-WASP、Arp2/3基因及其蛋白表达与DRE的关系尚未见报道。本研究通过检测Cdc42、N-WASP、Arp2/3基因及其蛋白在DRE患者外周血中的表达,探讨其在DRE发生的预测价值,以为DRE早期诊断提供新的预测因子。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 组别** 收集2016年5月—2018年6月在我院神经内科住院或门诊就诊的特发性癫痫患者72例。同期来院体检的健康人群32名作为对照组。所有研究对象或其监护人均签署知情同意书,本研究已获得右江民族医学院附属医院伦理委员会批准。

**1.1.2 纳入标准** ①参照国际抗癫痫联盟(ILAE)2001年制定的癫痫和癫痫综合征分类标准<sup>[3]</sup>;②患者依从性好,服用过一种或一种以上AEDs;③患者年龄满18周岁。

**1.1.3 排除标准** ①患有恶性肿瘤、严重高血压、不稳定性心脏病、血液病、肝肾功能不全等严重器质性疾病的患者;②由进行性器质性脑病或其他中枢神经系统疾病等导致的症状性癫痫患者;③诊断错误、治疗不规范、依从性差的患者;④妊娠及哺乳期患者。

**1.1.4 耐药性癫痫诊断标准** 根据癫痫发作类型,选择2种一线用药,药物之间作用机制不相同且没有药物间相互作用,可耐受的AEDs,经规范治疗仍未能控制癫痫发作者。AEDs控制良好诊断标准:根据2010年ILAE定义的“无发作”标准:合理选用1种或2种AEDs治疗,达到长于3倍治疗前无发作间期或>1年无癫痫发作<sup>[1]</sup>。

**1.1.5 分组** 根据DRE的诊断标准,将病例分为DRE组及AEDs控制良好组。DRE组共32例,男17例,女15例,年龄在19~51岁,平均(35.00±9.73)岁;控制良好组共40例,男21例,女19例,年龄在18~50岁,平均(31.98±11.04)岁。选取同期来院体检的健康者作为正常组,共32名,其中男15名,女17名,年龄20~55岁,平均(35.44±10.35)岁。

### 1.2 主要仪器与试剂

血液总RNA提取试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司)、逆转录试剂盒(立陶宛Fermentas公司)、荧光定量扩增试剂盒(瑞士Roche公司)、Anti-Cdc42 Antibody(abcam)、Anti-N-WASP Antibody(abcam)、Anti-Arp2/3 Antibody(abcam)、实时荧光定量PCR仪(瑞士Roche公司)、全自动凝胶成像仪(美国BIO-RAD公司)、蛋白电泳仪(美国BIO-RAD公司)、蛋白转膜仪(美国BIO-RAD公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 RT-PCR法检测外周血Cdc42、N-WASP、Arp2/3基因表达量** 采集受检者空腹外周静脉血约2 mL于EDTA抗凝管中,置于4℃冰箱保存,4 h内提取RNA。采用Trizol法提取外周血中总RNA,经紫外分光光度仪检测其纯度,A260/A280在1.7~2.2之间。按试剂盒说明书进行逆转录操作,反应体系为20 μL。检测Cdc42、N-WASP、Arp2/3基因表达:RT-PCR反应体系为20 μL:其中CYBERGreen qPCR SuperMix 10 μL, cDNA模板2 μL,上、下游引物各0.6 μL,加Rnase-free水至20 μL。使用荧光定量PCR仪进行扩增,重复45个循环;反应结束后,由软件自动得出荧光反应曲线、每个标本反应体系的扩增效率及Ct值。2-ΔΔCt法对数据进行相对定量分析,得到Cdc42、N-WASP、Arp2/3相对定量。

**1.3.2 Western blot法检测外周血Cdc42、N-WASP、Arp2/3蛋白表达量** 取受检者空腹外周静脉血清,低温转速1 000 r/min,离心10 min,取上清。BCA法测定浓度后取适量上清液,加入溴酚蓝及上样缓冲液。将样品于沸水中煮5 min,使蛋白变性。槽式湿转法转膜后,脱脂奶粉封闭60 min,加入相应一抗4℃摇床上过夜,次日TBS洗3次,孵育二抗。ECL显色,凝胶成像仪显影。Image J软件分析图像。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS24.0软件进行统计学处理。计量资



料数据以均数±标准差表示,组间比较采用 *LSD-t* 法或 *Wilcoxon* 秩和检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  值为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

三组人群性别、年龄之间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 mRNA 表达量比较

Cdc42、N-WASP、Arp2/3 mRNA 表达量方面, DRE 组高于 AEDs 控制良好组及正常组, AEDs 控制良好组又高于正常组, 差异具有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.001$ ), 见表 2。

### 2.3 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 蛋白表达量比较

Cdc42、N-WASP、Arp2/3 蛋白表达量耐药组高

于 AEDs 控制良好组及正常对照组, AEDs 控制良好组又高于正常对照组, 差异具有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.001$ ), 见表 3。

## 3 讨论

关于 DRE 发病机制众说纷纭, 主要有以下几种: 药物代谢动力学假说、神经网络假说、内在严重程度假说、基因变异假说、靶点假说和转运体假说等, 但是任何一种学说都不能完全解释 DRE 的发病机制<sup>[2]</sup>。其中“异常神经网络假说”由王学峰等于 2011 年首先提出, 该学说认为: 癫痫导致大脑可塑性改变, 苔藓纤维出芽, 突触重组, 神经再生和胶质增生均可能导致异常神经网络形成, 这不仅使内源性癫痫抑制作用失灵, 也使传统的 AEDs 不能进入靶点而失效, 最终导致 DRE 发生<sup>[4]</sup>。动物

表 1 三组人群一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data among three groups

变量 Variable	耐药组 DRE group	AEDs 控制良好组 AEDs well-controlled group	正常对照组 Control group	$\chi^2$ 值/ <i>F</i> 值 $\chi^2$ / <i>F</i> Value	<i>P</i> 值 <i>P</i> Value
性别 Gender	男 Male	17	21	15	0.312 <sup>a</sup>
	女 Female	15	19	17	0.856
年龄 (岁) Age (Years)	35.00±9.73	31.98±11.04	35.44±10.35	1.203 <sup>b</sup>	0.305

注: a 为  $\chi^2$  值, b 为 *F* 值

表 2 各组 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 mRNA 表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of expressions of Cdc42, n-wasp and Arp2/3 mRNA

组别 Groups	例数 Case	Cdc42	N-WASP	Arp2/3 M (QI-QU)
DRE 组 DRE group	32	4.78±0.42	6.10±3.24	4.00 (3.80, 4.57)
AEDs 控制良好组 AEDs well controlled group	40	3.20±0.39	2.95±1.23	2.92 (2.55, 3.41)
正常对照组 Control	32	1.14±0.56	1.11±0.51	1.17 (0.63, 1.61)
<i>F</i> / <i>T'</i> 值 <i>F</i> / <i>T'</i> Value		503.102	52.672	79.024 <sup>a</sup>
<i>P</i> 值 <i>P</i> Value		<0.001	<0.001	<0.001

注: a 为 *T'* 值, 其余为 *F* 值

表 3 各组 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 蛋白表达量比较 (QI-QU)

Tab.3 Comparison of expressions of Cdc42, N-WASP and Arp2/3 protein

组别 Groups	例数 Case	Cdc42 M	N-WAS M	Arp2/3 M
DRE 组 DRE group	32	2.00 (1.93, 2.08)	2.37 (1.73, 2.52)	1.87 (1.74, 2.01)
AEDs 控制良好组 AEDs well controlled group	40	1.70 (1.45, 1.74)	1.46 (1.43, 1.50)	1.38 (1.32, 1.41)
正常对照组 Control	32	0.99 (0.98, 1.04)	1.01 (0.88, 1.11)	1.00 (0.96, 1.038)
<i>T'</i> 值 <i>T'</i> Value		91.123	91.032	91.214
<i>P</i> 值 <i>P</i> Value		<0.001	<0.001	<0.001

实验表明<sup>[5]</sup>, 癫痫持续状态后海马齿状回的神经干细胞迅速激活, 神经再生水平显著提高, 异位的颗粒细胞参与海马神经环路的形成对癫痫的形成和发作产生影响。也有研究发现癫痫发作造成海马门区出现异形神经元及细胞骨架结构异常, 将携带突触荧光蛋白的逆转录病毒注射到新生大鼠的齿状颗粒细胞中, 并对其轴突终末进行标记发现, 齿状回内分子层内新生儿及成年期产生的齿状颗粒细胞基本等程度参与了苔藓纤维芽生<sup>[6]</sup>。

Cdc42/N-WASP/Arp2/3 通路包含 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 三种主要的蛋白质, 密切相互作用介导肌动蛋白聚合发挥其生物学作用。Cdc42 属于 Rho 家族 GTP 酶 (Rho GTPases) 成员, 作为主要的细胞骨架调节器通过激活 N-WASP/WIP 发挥作用<sup>[7]</sup>。N-WASP 作为中枢神经系统最重要的成核促进因子之一, 最早于 1996 年从牛脑组织中被纯化, 系 WASP 家族重要成员之一, 与 WASP 结构具有约 50% 的同源性, 因在哺乳动物脑组织中表达最多而得名, 是中枢神经系统 RhoGTPases 信号通路重要的细胞骨架调节蛋白, 被上游的 Cdc42 激活后, 与 Arp2/3 结合, 促使肌动蛋白单体聚合形成肌动蛋白多聚体, 刺激神经突起生长与分支<sup>[8]</sup>。在神经系统中, 正常生理条件下 N-WASP 参与了神经髓鞘的准确形成<sup>[9]</sup>、正常生长锥的生长及正常神经突触形成<sup>[10]</sup>。沈秀莲等<sup>[10]</sup>通过结构域基因敲除及过表达研究发现, N-WASP 主要是通过 PolyPro、VCA 结构域调控中枢神经系统神经元迁移, 促进神经突触的生长。Hebbrecht 等<sup>[11]</sup>制作了一种针对 N-WASP 的 VCA 区域的纳米抗体, 与神经细胞作用后发现侵袭性伪足减少、功能下降。有研究表明, N-WASP 过度表达促进神经纤维异常芽生<sup>[12]</sup>。这些研究结果表明, N-WASP 维持正常神经网络结构与功能起重要的作用, 但是在病理情况下可促进异常神经网络形成导致各种疾病发生。肌动蛋白相关蛋白 2/3 (ARP2/3) 复合物使分支的肌动蛋白丝网络成核, 但需要成核促进因子来刺激这种活性。成核促进因子包括 WASP、N-WASP、SCAR、WASP 和 SCAR 同源物复合物<sup>[13]</sup>。

Cdc42、N-WASP、Arp2/3 通路将细胞内外的信号整合到肌动蛋白上, 导致肌动蛋白单体聚合成肌动蛋白多聚体, 维持细胞的形态和功能, 如丝状和板状伪足的形成, 同时在细胞核内直接影响基因的表达<sup>[14]</sup>。Xiao 等<sup>[2]</sup>发现, N-WASP 基因在 DRE 患者脑组织中的相对表达量显著增高。该科研组的另外一项研究发现, Cdc42 在耐药性颞叶癫痫患者

的颞叶皮质及海马中表达较对照组非癫痫脑组织显著增强<sup>[15]</sup>。提示 Cdc42/N-WASP/Arp2/3 通路与 DRE 异常神经网络形成密切相关。一些研究表明苔藓纤维发芽不一定与早期癫痫发作相关, 而是轴突导向的分子机制被破坏的结果<sup>[16]</sup>。表明异常神经网络学说还不完善, 需要更多的基础及临床研究证据支撑。

由于条件及伦理限制, 癫痫患者脑组织取材困难, 而外周血取材具有操作便捷、可重复性强、易被患者接受的优势。本研究通过检测 DRE 患者外周血中 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 mRNA 及其蛋白表达, 分析比较其在 DRE 组、AEDs 控制药物控制良好组和正常对照组之间表达的差异, 为异常神经网络的完善提供基础与临床证据。本研究发现, Cdc42、N-WASP、Arp2/3 mRNA 及其蛋白表达在 DRE 组、AEDs 控制良好组及正常对照组之间差异有统计学意义。DRE 组患者外周血中 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 mRNA 及其蛋白表达显著高于 AEDs 控制良好组及正常对照组, AEDs 控制良好组又显著高于正常对照组。Cdc42、N-WASP、Arp2/3 mRNA 及其蛋白变化具有一致性。

另外, Cdc42/N-WASP/Arp2/3 通路也受其他因素的影响。如生长停滞特异性基因 7 (Gas7) 通过不依赖 Cdc42 的方式募集 Arp2/3 复合物而有助于膜突起的形成, 使海马神经元的神经突向外生长<sup>[17]</sup>; 如胰岛素样生长因子 1 缺失导致脂质和微管代谢中断, 导致神经元体细胞和树突生长受损<sup>[18]</sup>。因此, 异常神经网络形成的机制异常复杂, 需要更多的基础和临床研究证据。

综上, 本研究发现 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因及其蛋白在 DRE 患者外周血中表达量明显升高, 提示 Cdc42、N-WASP、Arp2/3 基因可能参与 DRE 的发生与发展, 其高表达可作为外周血生物学指标对预测 DRE 发生具有一定的预警价值。

#### 参考文献

- 1 Drew L. Gene therapy targets epilepsy. *Nature*, 2018, 564(7735): S10-S11.
- 2 Xiao F, Wang X, Li J, *et al*. Overexpression of N-WASP in the brain of human epilepsy. *Brain Res.*, 2008, 1233: 168-175.
- 3 Tang F, Hartz A M S, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple hypotheses, Few answers. *Front Neurol*, 2017, 8: 301.
- 4 Fang M, Xi ZQ, Wu Y, *et al*. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses*, 2011, 76(6): 871-876.
- 5 陈立颖, 汪仪, 陈忠. 颞叶癫痫与海马成体神经再生. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(1): 22-29.



- 6 Danzer S. Mossy fiber sprouting in the epileptic brain: Taking on the lernaean hydra. *Epilepsy Curr*, 2017, 17(1): 50-51.
- 7 Anton I M, Gomez-Oro C, Rivas S, *et al*. Crosstalk between WIP and rho family GTPases. *Small GTPases*, 2018: 1-7.
- 8 Luan Q, Zelter A, Maccoss M, *et al*. Identification of Wiskott-aldrich syndrome protein (WASP) binding sites on the branched actin filament nucleator Arp2/3 complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(7): E1409-E1418.
- 9 Novak N, Bar V, Sabanay H, *et al*. N-WASP is required for membrane wrapping and myelination by schwann cells. *J Cell Biol*, 2011, 192(2): 243-250.
- 10 沈秀莲, 逯宜超, 甲芝莲, 等. N-WASP 通过 polyPro 和 VCA 结构域调控大脑皮层神经元迁移. *遗传*, 2018, 40(5): 1-12.
- 11 Hebbrecht T, Van Audenhove I, Zwaenepoel O, *et al*. VCA nanobodies target N-WASP to reduce invadopodium formation and functioning. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185076.
- 12 Kitamura Y, Tsuchiya D, Takata K, *et al*. Possible involvement of Wiskott-Aldrich syndrome protein family in aberrant neuronal sprouting in alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2003, 346(3): 149-152.
- 13 Rotty JD, Wu C, Bear JE. New insights into the regulation and cellular functions of the ARP2/3 complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(1): 7-12.
- 14 Alekhina O, Burstein E, Billadeau D. Cellular functions of WASP family proteins at a glance. *J Cell Sci*, 2017, 130(14): 2235-2241.
- 15 肖飞, 何梅, 王学峰, 等. 耐药性颞叶癫痫患者脑组织中 Cdc42 的表达. *中华医学杂志*, 2007, 87(29): 2030-2032.
- 16 Koyama R, Ikegaya Y. Mossy fiber sprouting as a potential therapeutic target for epilepsy. *Curr Neurovasc Res*, 2004, 1(1): 3-10.
- 17 You J, Lin-Chao S. Gas7 functions with N-WASP to regulate the neurite outgrowth of hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2010, 285(15): 11652-11666.
- 18 Cheng C, Mervis R, Niu S, *et al*. Insulin-like growth factor 1 is essential for normal dendritic growth. *J Neurosci Res*, 2003, 73(1): 1-9.

• 论 著 •

# 吗啡毒性对家猫脑皮层电活动及线粒体影响的研究



郭韬, 武江, 陈尧, 刘倩薇, 兰艳芹

河北省人民医院 神经外科(石家庄 050051)

**【摘要】** 目的 分析吗啡线粒体毒性导致线粒体超微结构改变对家猫脑皮层异常放电的影响, 探讨吗啡依赖所致脑功能损害的可能机制。方法 将 12 只家猫按照随机数字表法分成对照组 (3 只) 和吗啡暴露组 (9 只), 用剂量递增法造模成功后, 行大脑皮层脑电检测, 电镜下观察各脑区皮质神经元线粒体的超微结构改变。结果 吗啡暴露组脑电图 (EEG) 监测显示皮层脑电广泛异常, 生理波减少, 异常放电频繁出现; 电镜示神经元线粒体超微结构在数量、形态、内部膜结构、基质内包涵体各方面均发生改变, 表现多样。而对照组 EEG 及电镜表现均正常。结论 吗啡可损害大脑皮层神经元, 导致异常放电, 这种损害与神经元线粒体超微结构改变关系密切, 吗啡线粒体毒性可作为脑细胞能量代谢功能障碍并成为最终导致脑电生理功能活动紊乱的始发机制。

**【关键词】** 吗啡; 脑电图; 超微结构; 家猫

## The study of morphine mitochondrial toxicity impact on cat electroencephalogram

GUO Tao, WU Jiang, CHEN Yao, LIU Qianwei, LAN Yanqin

Department of Functional Neurosurgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, China

Corresponding author: WU Jiang, Email: wujiang104@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the effect of mitochondrial ultrastructural changes caused by morphine toxicity on abnormal discharge of cat cerebral cortex, and to explore the possible mechanism of brain function damage caused by morphine dependence. **Methods** Twelve domestic cats were divided into control group (3 cats) and morphine exposed group (9 cats) according to the method of random number table. After the model was successfully established by the method of dose increasing, the changes of mitochondrial ultrastructure of cortical neurons were observed under the electron microscope. **Results** Electroencephalogram (EEG) monitoring in morphine exposed group showed that the cortical EEG was widely abnormal, physiological waves were reduced, and abnormal discharges were frequent. And the electron microscopy showed that the number, morphology, internal membrane structure and the inclusion body in the matrix of neurons changed in various aspects. The EEG and electron microscopy of the control group were normal. **Conclusion** Morphine can damage neurons in the cerebral cortex and lead to abnormal discharge, which is closely related to the ultrastructural changes of neuron mitochondria. The toxicity of morphine mitochondria can be the initial mechanism of energy metabolism dysfunction of brain cells and eventually lead to the disorder of brain electrophysiological function.

**【Key words】** Morphine; Electroencephalogram; Ultramicro; Cat

吗啡药物依赖产生强迫性用药症状和持续性渴求状态, 目前被认为其本质是一种慢性复发性脑病。吗啡对中枢神经有严重的毒性损伤作用, 但机制仍不明确。脑电图 (EEG) 是一项经典的

记录脑容积导体综合电变化的技术, 与脑细胞代谢密切相关, 能反应神经元功能变化的动态信息。线粒体是真核细胞内重要的细胞器, 是生成三磷酸腺苷 (ATP) 的场所。由于细胞内、外环境因素的改变, 均可引起线粒体结构、功能异常, 导致神经中枢能量供应障碍。所以, 线粒体超微结构改变可作为吗啡依赖造成的脑功能受损的评判指标<sup>[1,2]</sup>。

DOI: 10.7507/2096-0247.20200003

基金项目: 河北省科技计划项目 (16277209); 河北省医学科学研究课题 (20190021)

通信作者: 武江, Email: wujiang104@126.com



通过动物模拟吗啡暴露造成家猫脑组织损伤的病理、生理过程,进一步分析线粒体超微结构改变在皮层异常放电中的作用,探讨吗啡暴露造成的脑功能损害的可能机制,为临床合理治疗吗啡依赖提供病理学及电生理依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

实验动物选用由河北省人民医院实验中心提供的成年健康雄性家猫 12 只;体重 2~3 kg。该实验获得河北省人民医院(动物实验)伦理委员会批准。

### 1.2 分组与造模

按照随机数字办法将其分为急性吗啡暴露组(9 只)和对照组(3 只)。实验药品应用盐酸吗啡注射液与盐酸纳络酮注射液。吗啡急性暴露猫模型制作以及判定急性吗啡暴露组猫模型是否建立成功的详细过程参见文献<sup>[3]</sup>。

### 1.3 脑电图监测及病理学检查

两组动物分别于造模成功 3 周后取材。取材时 MS 4 000U 电生理监测仪进行皮层 EEG 监测。两组动物分别在皮层 EEG 监测完成后行脑组织取材。

## 2 结果

### 2.1 脑电图改变

对照组 EEG 表现为:基本节律 8~13 Hz 的中低波幅 α 波,少量 β 波。各脑区波形规整,调幅、调节好,左右对称(图 1)。

吗啡暴露组 EEG 表现为:额区脑电显示正常背景消失,频率加快,波形不规整,出现棘波、棘慢波,还可见单发高幅及超高幅棘波或成簇的棘波发放;顶区多为低幅快节律尖波或棘波及棘慢波;颞区病理波表现为低波幅,低频率发放,慢波明显增多,尤以中、低波幅 θ 波为主,可见连续发放;枕区生理性正常 α 波数量减少,波幅减低,甚至 α 失节律,无法辨认。α 波调幅调节变差,α 波慢化(懒波),低、中波幅 θ 波、δ 波增多(图 2a~d)。

### 2.2 线粒体病理改变

**2.2.1 吗啡暴露组** 电镜下暴露组家猫大脑皮质神经元多呈凋亡状态。神经元胞体内胞浆、胞核电子密度增加,内质网肿胀扩张、线粒体肿胀、空泡样变性。亦可见神经元变性、坏死,表现为线粒体瘳消失,粗面内质网扩张,细胞器减少,排列混乱,核

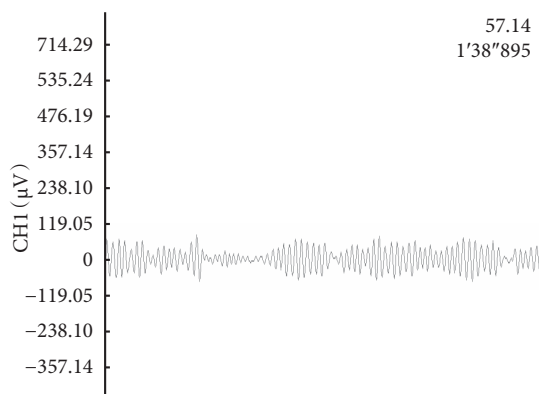


图 1 对照组脑电图

Fig.1 EEG of the control group

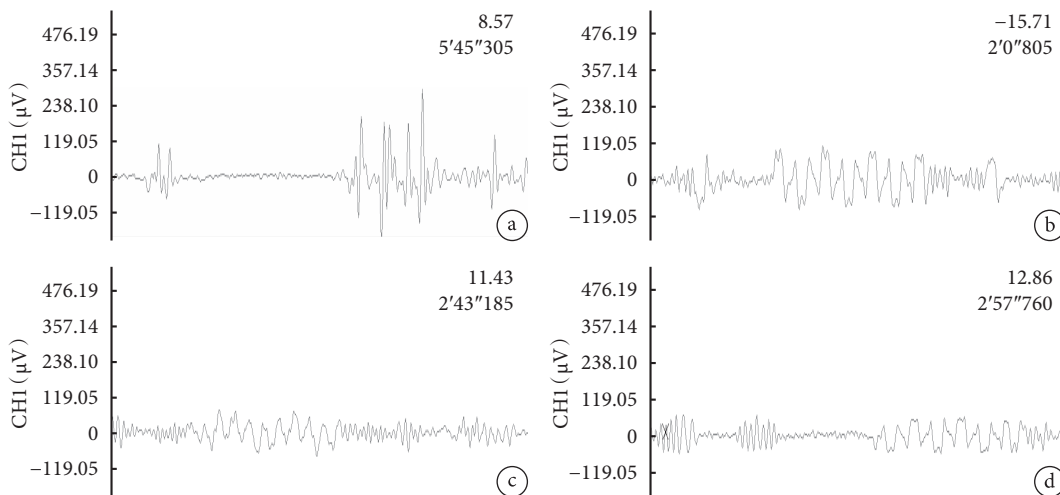


图 2 吗啡暴露组脑电图

Fig.2 EEG of morphine exposed group

a. 额叶成簇棘波发放; b. 顶叶少量棘波、慢波发放; c. 颞叶波幅较低,慢波明显增多; d. 枕叶α波减少,波幅减低,δ波增多

a. tufted spikes in frontal lobe; b. a few spikes and slow waves in parietal lobe; c. the amplitude of temporal lobe wave is low, and the slow wave is obviously increased; d. occipital lobe α wave decreased, amplitude decreased and δ wave increased

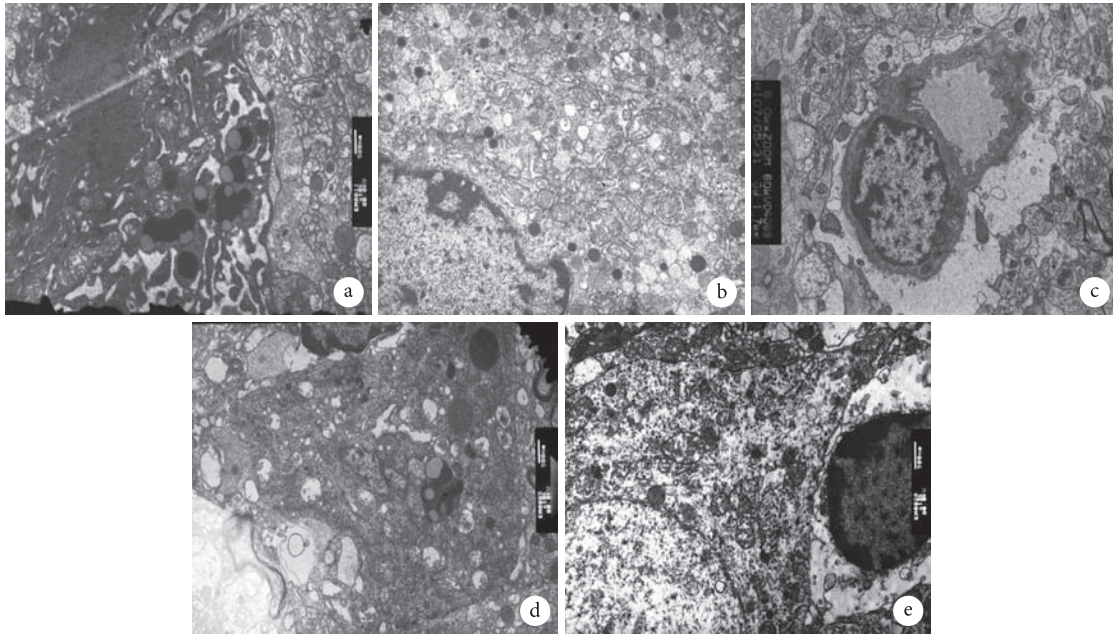


图 3 吗啡暴露组脑组织电镜

Fig.3 Electron microscopy of Morphine exposed group

a. 神经元凋亡,核电子密度增加,核周隙扩张(×5K); b. 神经元内线粒体肿胀,内质网扩张(×10K); c. 线粒体互相融合巨大线粒体(×6K); d. 线粒体嵴结构模糊,排列紊乱,基质电子密度明显降低(×10K); e. 线粒体局部肿胀变形,内见结晶状包涵体(×12K)

The electron microscopy showed that the number, morphology, internal membrane structure and the inclusion body in the matrix of neurons changed in various aspects

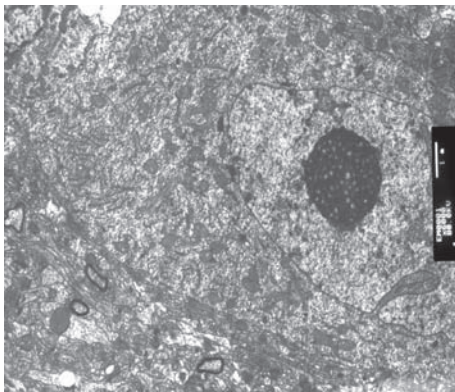


图 4 对照组脑组织电镜

Fig.4 Electron microscopy of the control group

细胞核、细胞质、细胞器结构完整,排列整齐(×6K)

The EEG and electron microscopy of the control group was normal

周间隙扩张,核膜模糊不清,染色质边集(图 3 a)。各脑区神经元超微病理学改变类型、病变程度相同。

神经细胞线粒体超微结构的改变包括数量、形态、结构的改变及包涵物的形成,分述如下: ① 数量: 多数神经元线粒体数量明显增多,但分布不均匀(图 3 b),部分显示线粒体数量减少或改变不明

显; ② 形态: 线粒体有明显的形态改变,弥漫肿胀呈球形甚至不规则形,并可见线粒体互相融合而成的巨大线粒体(图 3 c),少数出现线粒体体积变小,内腔皱缩,嵴萎缩,基质电子密度增高; ③ 结构: 多数线粒体嵴结构模糊,排列紊乱,有的嵴呈多囊状,有的嵴呈同心圆样排列,中央区空化,线粒体基质电子密度明显降低(图 3 d),少数线粒体发生退变,表现为双层膜间隙不清,其内充满电子致密物或双层膜消失,只残留有一层膜性结构,呈空泡样改变,仅存残迹,甚至外膜断裂、内部结构溶解的现象; ④ 包涵体: 基质内可见类糖原颗粒、结晶状包涵体,部分可观察到小泡样包涵体(图 3 e)。

2.2.2 对照组 对照组的脑组织神经元电镜显示细胞核电子密度低,细胞质内粗面内质网及其他细胞器丰富,排列整齐,形态正常。细胞核核膜无皱缩,染色质密度正常,线粒体嵴清晰、无肿胀(图 4)。

### 3 讨论

药物通过多种途径和机制直接和/或间接地作用于线粒体而引起线粒体结构改变和功能紊乱称为线粒体毒性<sup>[4]</sup>。

本组实验证实,与吗啡暴露组家猫 EEG 广泛

异常相对应, 神经元线粒体超微结构无论在数量、形态、内部膜结构还是基质内包涵体各方面均发生改变, 特别是线粒体肿胀、内膜、嵴膜排列紊乱、消失及空泡化表现的尤为明显, 表明吗啡具有强烈的线粒体毒性。

线粒体内膜、嵴膜的结构与线粒体的功能密切相关, 是进行电子传递和氧化磷酸化的部位; 线粒体内膜上还有许多特异性离子通道和非选择性的孔结构, 如线粒体 ATP 敏感的钾通道、线粒体钙离子敏感钾通道、钙离子单向转运体等; 另外, 腺苷酸转位酶也位于线粒体内膜上, 将线粒体内合成的 ATP 转运到胞浆内, 把胞浆内的腺苷二磷酸 (ADP) 转入线粒体内进行氧化磷酸化, 维持线粒体和胞浆能量平衡。吗啡还可诱导脑细胞线粒体呼吸链的 *Ndufa12*、*Ndufab1*、*Ndnfb2* 等基因下调, 干扰能量物质 ATP 的产生<sup>[4]</sup>。线粒体结构破坏必然伴随着功能紊乱, 线粒体功能障碍又可进一步导致自由基产生增多, 过多的氧自由基可引起生物膜结构蛋白质和脂质过氧化, 从而造成线粒体膜损伤, 造成整个细胞能量的产生障碍, 最终可能迅速引起细胞坏死或凋亡。该过程导致脑细胞供能减少, 神经细胞钠钾泵活动减弱, 维持神经传递的生物电不能良好的建立, 致使神经递质的合成、释放以及信息的传递延迟, 大脑的电生理功能异常。结合本实验, 吗啡可引起实验家猫脑电广泛异常, 主要体现在正常脑电背景消失, 正常生理波减少变形, 频率加快, 双侧对称变差, 调幅调节变差和病理波大量出现两方面。各脑区 EEG 显示额区正常  $\alpha$  背景逐渐消失, 频率加快, 波形不整, 与正常额区 EEG 对比反差较大, 而额区电生理活动与精神状态、定向力等功能密切相关, 额区生理波减少反映了功能受损。脑功能正常时, 枕区  $\alpha$  波频率多在 8 ~ 13 Hz, 调幅调节良好; 而吗啡依赖猫随吗啡剂量递增, 枕区  $\alpha$  波数量逐渐减少, 调幅调节逐渐变差, 形态异常, 直至难以辨认。顶区可见少量棘尖波及棘慢波; 颞区病理波波幅较低, 发放频率亦较低, 慢波明显增多, 以低、中波幅  $\theta$  波为主, 有时连续发放。这些改变与吗啡猫出现精神不振, 呆滞等症状密切相关。吗啡线粒体毒性或许就是吗啡致各脑区皮层正常脑电紊乱的始动因素及病理学基础。

吗啡造成线粒体损伤、细胞能量代谢障碍改变了中枢和外周钙离子通道的数目和开放状态, 导致神经细胞膜中的钙通道增多。同时使神经细胞膜上钠、钾离子通道结构受损, 出现异常神经元电活动以及 NG108-15、SH-SY5Y 等神经细胞内钙离子动态平衡的失调, 可导致神经元放电节律发生改变<sup>[5]</sup>。过量的钙内流在细胞内形成高浓度游离钙, 并激活钙依赖蛋白酶及磷脂酶, 分解维持正常细胞功能所必备的蛋白质、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱, 神经细胞坏死、疤痕形成, 出现异常放电成为致痫灶<sup>[6]</sup>。这可能是吗啡造成神经元异常放电的电生理基础。

本组吗啡暴露组 EEG 表现为病理性尖波、棘波、棘慢波及慢波间断出现、增多, 有时可呈连续性发放。颞、顶区病理波主要以低幅慢波、棘波为主。额区变化更为明显, 可见高幅及超高幅棘波及超高幅连续棘波发放。这可作为实验过程中发现吗啡依赖猫出现发作性强直阵挛的 EEG 基础。这从实验上提供了线粒体超微结构损伤导致癫痫灶形成、棘波发放的佐证。

综上, 吗啡线粒体毒性, 引起呼吸功能和能量代谢功能障碍可作为脑皮层神经元生物电活动紊乱、异常放电显著的始发机制。吗啡依赖的机制十分复杂, 深入分析线粒体超微结构异常对神经元电活动改变的作用, 针对性研究其损坏机制与保护方法, 将为吗啡戒瘾和脱瘾后复吸的治疗、预防提供新的研究思路。

#### 参考文献

- 1 赵美顺, 陈敬荣, 杨红.  $\beta$ 淀粉样蛋白神经毒性与线粒体功能异常研究进展. 广东药学院学报, 2012, 28(6): 689-692.
- 2 Maldonado R, Negus S, Koob GF. Precipitation of morphine withdrawal syndrome in rats by administration of mu-, delta- and kappa-selective opioid antagonists. *Neuropharmacology*, 1992, 21(12): 1231-1241.
- 3 郭韬, 杜亚丽, 张素芳, 等. 吗啡急性成瘾猫模型的建立. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(6): 711-712.
- 4 朱筑霞, 吴泽江, 王旭东, 等. 胚胎期和生长期子代大鼠暴露对脑细胞线粒体功能和超微结构的影响. 环境与健康杂志, 2011, 6(28): 488-490.
- 5 Bazil JN, Dash RK. A minimal model for the mitochondrial rapid mode of  $\text{Ca}^{2+}$  uptake mechanism. *PLoS One*, 2011, 6(6): 213-224.
- 6 Pan S, Ryu SY, Sheu SS. Distinctive characteristics and functions of multiple mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  influx mechanisms. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(8): 763-769.

• 论 著 •

# 综合护理在自身免疫性脑炎患者中的应用效果



黄昕, 周丹, 黄淡奎, 尹玉珊

广州医科大学附属第二医院 神经内科 (广州 510300)

**【摘要】** 目的 探究综合护理在自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 患者中的应用效果。方法 收集 2017 年 1 月–2019 年 1 月期间于广州医科大学附属第二医院神经内科诊治的 AE 患者 32 例, 随机分为观察组及对照组, 两组各 16 例。观察组采用综合护理, 对照组行常规护理干预。对比分析两组临床护理总满意度。结果 对照组总护理满意度为 10 例 (62.50%), 观察组总护理满意度 15 例 (93.75%), 后者更优, 两组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 针对 AE 患者, 采用综合护理, 临床应用价值较高, 可显著改善患者的生活质量, 具有较好的临床应用价值。

**【关键词】** 脑炎; 临床效果; 综合护理服务; 临床护理满意度

## Effect of comprehensive nursing on patients with autoimmune encephalitis

HUANG Xin, ZHOU Dan, HUANG Danluan, YIN Yushan

Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510300, China

Corresponding author: HUANG Danluan, Email: sny2146@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of comprehensive nursing service in patients with autoimmune encephalitis (AE). **Methods** 32 patients with AE were selected and treated in our hospital from January 2017 to January 2019. There are 16 patients in the observation group and the control group respectively. The observation group received comprehensive nursing service and the control group received routine nursing intervention. Total satisfaction of clinical nursing was compared between the two groups. **Results** Compared with 10 cases (62.50%) in the control group, 15 cases (93.75%) in the observation group had better overall nursing satisfaction, and the difference between the two groups was significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** For patients with AE, comprehensive nursing service can significantly improve the quality of life of patients, which has clinical application value.

**【Key words】** Encephalitis; Clinical effect; Comprehensive nursing service; Clinical nursing satisfaction

自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 是一类可复发的疾病, 指机体免疫系统对神经元抗原成分产生异常免疫反应所致的中枢神经系统言行疾病<sup>[1-2]</sup>。大多数 AE 患者发病呈急性、亚急性, 因神经系统症状就医, 可能会发生癫痫等精神症状, 主要造成其认知功能、行为的障碍, 不少患者会延误治疗病情加重。另外, 此病会带给患者家庭及生活一定的影响, 存在致残、致死风险<sup>[3]</sup>。选择较高质量护理, 可提高患者预后, 减少疾病引起的合并症, 对患者疾病预后产生积极影响。此次研究通过对 AE 患者, 采用综合护理。综合护理不只

是简单的常规治疗与护理, 包括饮食指导、健康教育、用药干预、运动干预等方面护理手段<sup>[4]</sup>。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月–2019 年 1 月于广州医科大学附属第二医院诊治的 AE 患者 32 例, 随机分为观察组及对照组, 两组各 16 例。观察组采用综合护理, 对照组行常规护理干预。观察组年龄为 6~17 岁, 平均 (9.2±3.1) 岁, 男 10 例, 女 6 例; 对照组年龄为 7~18 岁, 平均 (8.8±3.3) 岁, 男 11 例, 女 5 例。对比两组一般资料, 无统计学差异。对比两组临床护理总满意度。患者均签订了知情同意书, 该



试验获得广州医科大学附属第二医院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 择常规护理干预。用药指导：告知家属及患者正确用药方式，指导其积极用药，并让他们认识到遵医嘱用药的关键作用；健康宣教：需详细的为患者及家属讲解有关疾病知识，讲解成功案例，树立治疗信心，提升认知，便于患者配合，缓解紧张、恐惧等心理情绪；病房环境：需定期保证病房通风良好，扫病房、更换清洗被褥，同时在病房中护理人员需保持安静，注意动作轻柔，进行消毒处理。

**1.2.2 观察组** 取综合护理。①生活支持：入院后指导更换松紧适宜的病员服并佩戴手腕带，护理人员观察患者病情变化情况，积极加强病房巡视，询问其生活需求，多和患者及家属沟通，实施生活上的支持及帮助。在护理治疗过程中需要创造安全、安静的舒适的环境，室内光线需柔和，避免强光、噪声刺激，操作时动作需轻柔<sup>[5]</sup>；

②康复锻炼：在治疗之后，患者可按照实际情况指导锻炼方式，适当进行功能锻炼，促进其康复<sup>[6]</sup>；

③心理护理：需找出患者的根本原因，针对其中的心理问题实施有关心理指导，便于患者保持良好心态，让其心理获得积极改善<sup>[7]</sup>；

④体征监测：护理人员在治疗期间需实现对患者各生命体征的密切监测，当有异常情况出现需让医生展开相应处理；

⑤安全护理：躁动明显、行为异常的患者，指导家属 24 h 留专人陪护，实施三防护理，夜间将消防通道门以及门禁门锁好，严加防范患者出现外出情况。可在患者床边或衣服上系上铃铛，及时了解患者动向；收好刀叉等锐利器物，为患者的安全提供保证，防止患者自伤或他伤，必须上床挡或约束带，定时观察约束部位皮肤情况，护士加强巡视，落实防跌倒、防坠床、防走失护理。床旁准备吸痰用物，压舌板放在患者床头柜显眼的位置，并指导家属在发作情况下正确使用，指导家属当病人癫痫发作，躁狂、精神症状明显，医务人员未到场情况下，第一时间将患者平卧在床上，上好床栏，并用棉被包裹床栏，保护好四肢和头部避免受伤，勿用力按压患者肢体，以免受伤；痫性发作时医护人员应快速到达患者床边，到场后应保持患者呼吸道通畅，使用口咽通或者压舌板保护，防止舌咬伤<sup>[8]</sup>；四肢肌张力高，扭转的幅度较大时，应给予肢体约

束，否则容易导致病人坠床、磕碰伤、非计划性拔管的发生，约束中需注意患者的肢体腕部先用棉衬垫包裹，然后再给予约束手套，注意松紧度，并观察约束部位皮肤变化，将病人肘部、脚踝、骶尾等关节突出或容易摩擦的部位进行贴膜保护；

⑥用药护理：需使用静脉留置针，静脉滴注期间密切观察置管处情况，以防药物外渗。丙种球蛋白：静脉输注丙种球蛋白时应建立单独的静脉通路，避免与任何药物同时输注，输注前后用生理盐水冲管，开始输注滴速 20 gtt/min，若无不良反应，15 min 后可调至 60 gtt/min。输注过程中观察患者一般状况及生命体征，有无过敏反应、头痛、心悸、恶心等不适，如果有可将滴速调慢或暂停输注<sup>[9]</sup>；甲强龙：常见的不良反应有消化道溃疡、出血、电解质紊乱、心律不齐；停搏、高或低血压、骨质疏松等。使用期间密切观察患者的生命体征变化，关注患者粪便情况，有无黑便等。按医嘱定期复查电解质等生化指标；环磷酰胺：常见的不良反应有恶心、呕吐，出血性膀胱炎，最常见的是骨髓抑制，因此，我们在静脉输注环磷酰胺时要特别观察用药后的反应，如有不适立即停止输注，并报告医生，做好护理记录书写。按医嘱定期复查肝肾功能及血常规等生化结果；

⑦并发症的护理：明显精神症状的患者，遵医嘱使用镇静药物及肢体约束后，需关注患者的神志变化，进食饮水情况，肢体活动情况，动态的评估患者吞咽功能情况，有无发生误吸的风险。实时观察患者每餐进食的量及过程有无呛咳，要求每日饮水量需达到 1 500 ~ 2 000 mL。床旁备吸引器，以防误吸发生，必要时留置胃管。动态评估患者的肢体活动情况，实时监测 D-二聚体等实验室化验结果，评估患者有无下肢静脉血栓的形成；在卧床期间即可指导患者进行踝泵运动锻炼，即踝关节最大的跖屈、背伸和环转运动；每次 10 组，每日 5 次<sup>[10]</sup>。病情稳定后，需在家属扶持时尽早下地活动，自己完成力所能及的生活需求。临床护理操作中应禁止下肢静脉穿刺，静脉留置针需每 3 ~ 4 d 更换一次，避免长时间留置，损害静脉血管壁，增加下肢静脉血栓形成的风险<sup>[11]</sup>。在及时的护理干预下对照组患者无发生下肢静脉血栓的形成；

⑧饮食护理：需为患者制定科学饮食计划，合理安排其饮食情况，详细的标出禁忌食物和应多食用的食物；

⑨出院指导：护理人员在患者出院时，需叮嘱其遵医嘱合理饮食、用药及展开适当锻炼，为患

表 1 两组临床护理满意比较 (n, %)

Tab.1 Comparison of clinical nursing satisfaction between two groups (n, %)

组别 Group	例数 Case	不满意 Dissatisfied	一般满意 Generally satisfied	非常满意 Very satisfied	总满意度 Total satisfaction (%)
观察组 Expeimental group	16	1 (6.25)	6 (37.50)	9 (56.25)	15 (93.75)
对照组 Control group	16	6 (37.50)	5 (31.25)	5 (31.25)	10 (62.50)
$\chi^2$ 值 $\chi^2$ Value					4.5714
P 值 P Value					<0.05

者讲解居家注意事项;

⑩ 随访调查: 定期对患者实施电话随访, 建立完整的档案, 为了便于实现对患者针对性指导, 需积极询问其各方面情况<sup>[12-13]</sup>。

### 1.3 观察指标

对比两组临床护理总满意度情况。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计学软件。经 Epidata 数据处理, 分析全部数据, 以  $\alpha=0.05$  为检验标准, 组间对比采用  $\chi^2$  检验, 以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

对比两组临床护理满意度: 对照组总护理满意度 10 例 (62.50%), 观察组总护理满意度 15 例 (93.75%) 更优, 两组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

## 3 讨论

AE 的诊断及治疗较困难, 是一种致死及致残率高的神经系统疾病, 患者的生活质量及生命安全受其直接影响, 所以进一步促进患者康复、提升治疗效果, 需积极实施有效护理干预<sup>[14]</sup>。近年来, 新兴的一种护理模式为综合护理服务, 以先进护理理念为指导, 以现代护理程度为核心, 使责任评价、护理质量、计划及理念均程序化, 工作更系统化, 整体上展开协调, 护理内容环环相扣, 保证提升护理质量。综合护理能维护护患间良好关系, 同时为简单治疗护理, 促进患者疾病有效恢复, 为其提供系统、全面的护理服务<sup>[15-16]</sup>。本研究中, 相较于对照组 10 例 (62.50%), 观察组总护理满意度 15 例 (93.75%) 更优, 两组对比差异有统计学意义。结果表明, 选择综合护理干预, 可促进患者更好配合, 改善心理状态和生活质量。

综上, 针对 AE 患者, 采用综合护理服务, 临床

应用价值较高, 可明显改善患者认知功能障碍, 并改善生活质量, 具有临床应用价值。

### 参考文献

- 1 Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*, 2010, 257(4): 509-517.
- 2 Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, et al. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenge. *J Chin Neurosci*, 2014, 21(5): 722-730.
- 3 王锦星. 综合护理服务改善自身免疫性脑炎患者认知功能障碍的影响研究. *心理医生*, 2017, 23(1): 183-184.
- 4 梁檬, 刘双云, 易启明. 综合护理服务对改善自身免疫性脑炎患者认知功能障碍的影响研究. *临床医学工程*, 2000, 22(10): 139-140.
- 5 武楠, 邢璟钰, 杨丽. 抗NMDA受体脑炎患者的治疗及护理. *中国实用护理杂志*, 2013, 29(10): 39-40.
- 6 丁素文, 何莹华. 综合护理模式对重症抗NMDA受体型自身免疫性脑炎患儿的影响. *医疗装备*, 2018, 31(13): 191-192.
- 7 李平, 徐元元, 史广玲. 综合护理服务对改善自身免疫性脑炎患者认知功能障碍的影响研究. *中国继续医学教育*, 2017, 9(08): 215-216.
- 8 孙淑玲, 吴丹. 抗N-甲基-D天冬氨酸受体脑炎患者的护理体会. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(13): 139.
- 9 梁燕, 杨文兵, 杨若澜. 2例抗N-甲基-D天冬氨酸受体脑炎病人的护理. *护理研究*, 2014, 28(3): 1023.
- 10 黄春霞, 张健. 踝泵运动对预防骨盆及下肢骨折术后深静脉血栓的效果研究. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(10): 1535-1536.
- 11 王翠娟. 老年髋部骨折术后下肢深静脉血栓形成的预防护理进展. *继续医学教育*, 2018, 32(2): 123-125.
- 12 王群艳. 重症结核性脑膜脑炎患者护理路径模式的临床应用. *中国药物经济学*, 2014, 9(10): 167-168.
- 13 马雪, 许春艳. 1例自身免疫性脑炎伴卵巢畸胎瘤患者的护理. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(A3): 128.
- 14 李丹. 以精神障碍为首发的自身免疫性脑炎患者的个性化护理方案分析. *首都食品与医药*, 2018, 25(21): 69-70.
- 15 李春, 黄波, 韦朝阳. 自身免疫性脑炎发病机制研究新进展. *当代医学*, 2018, 24(12): 185-186.
- 16 徐琳, 蒋银芬, 黄俊英. 1例抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者的护理. *现代临床护理*, 2018, 17(1): 74-77.

# 超极化激活环核苷酸门控通道在颞叶癫痫的研究新进展



黎银潮<sup>1</sup>, 秦家明<sup>2</sup>, 林婉蓉<sup>1</sup>, 陈傲寒<sup>1</sup>, 赵怡然<sup>1</sup>, 周列民<sup>1</sup>

1. 中山大学附属第七医院 神经医学中心(深圳 518107)

2. 中山大学附属第一医院 神经科(广州 510275)

**【摘要】** 超极化激活环核苷酸门控通道(Hyperpolarizationactivated cyclic nucleotide gatedchannel, HCN)属于电压门控型离子通道,迄今为止发现有四个亚型:HCN1~HCN4。HCN通道的激活依赖于膜的超级化,在膜电位低于静息电位时,HCN通道被激活,产生局部紧张性电流,导致持续的钠内流,使细胞膜发生去极化。该通道分布在人体的分布并不一致,主要在神经系统和心脏中表达。目前研究表明,HCN通道既参与所在组织的正常生理功能,如睡眠和觉醒、学习和记忆、视觉和疼痛感知、神经元起搏、树突整合等,也与多种中枢神经系统疾病及所在组织的病理状态密切相关,如神经病理性疼痛、学习记忆障碍、药物成瘾和颞叶癫痫,特别是在伴海马硬化性内侧颞叶癫痫中。癫痫作为神经系统最常见的神经疾病之一,癫痫因其病因错综复杂,病理改变亦多样性,至今尚未能完全了解其全部发病机制。目前有大量的文献报道HCN与癫痫,特别是颞叶癫痫的发生发展有密切关系。因此本文就HCN通道的结构特征、分布、功能、调控及其在颞叶癫痫发生过程中的新研究进展进行综述。

**【关键词】** 超极化激活环核苷酸门控通道;伴海马硬化性内侧颞叶癫痫;研究进展

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。任何年龄均会发病,全世界约7000万患者,其反复发作不仅影响患者的身体健康,还对患者及其家人的生活、心理及经济等方面造成负担<sup>[1,2]</sup>。其中伴海马硬化性内侧颞叶癫痫(Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampus sclerosis, MTLE-HS)是最常见的癫痫综合征之一,但其发病机制仍不清楚,是获得性癫痫常见类型,与热性惊厥(Febrile seizure, FS)密切相关,作为获得性癫痫,其主要发病机制包括表观遗传调控和遗传易感性<sup>[3]</sup>。MTLE-HS发病机制非常复杂,中枢神经系统兴奋与抑制间的不平衡导致癫痫发作,其主要与离子通道神经递质及神经胶质细胞的改变有关<sup>[4]</sup>。离子通道是体内可兴奋性组织兴奋性调节的基础,其编码基因多态性位点的改变可影响离子通道功能,从而增加癫痫的遗传易感性。在MTLE-HS中,主要研究的离子通道包括钾离子、钙离子和钠离子通道<sup>[5]</sup>。但近年超极化激活环核苷酸门控通道(Hyperpolarizationactivated cyclic nucleotide gatedchannel, HCN)逐渐成为研究的热点,研究发现HCN与癫痫,特别是颞叶癫痫

(TLE)的发生发展有密切关系<sup>[6,7]</sup>。现对相关研究进展作一综述,以助于临床上加强对相关疾病的认识。

## 1 超极化激活环核苷酸门控通道的结构特征

HCN通道属于电压门控型离子通道,目前为止,发现四个亚型:HCN1~HCN4,由HCN1~HCN4基因编码<sup>[8]</sup>。每个亚型有6个跨膜区(S1-S6),S4为电压感受器,在S5和S6之间有携带GYG膜体的孔区,功能是选择性的离子过滤器<sup>[9]</sup>。S6之后有一个80次重复的C-Linker围绕六个跨膜区,其后是环核苷酸结合区CNBD(the Cyclic nucleotide binding domain, CNBD)。CNBD包含3个 $\alpha$ 亚基(A-C)和一个位于A、B亚基之间的 $\beta$ 球体。C-linker和CNBD称为cAMP敏感区(cAMP-sensing domain, CSD)<sup>[10]</sup>。HCN通道能够传导内向Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>电流( $I_h$ ),在结构上类似于电压门控钾离子通道,但缺乏对钾离子的高选择性,而且在生理条件下主要是传导钠离子。研究认为由于HCN的孔区仅存在两个过滤点,这与Kv通道的四个过滤点不同;此外,在HCN通道中,具有过滤作用的酪氨酸重定位。当HCN通道与钾离子结合时,钠离子渗透到孔中而不与通道结合,因此, $I_h$ 是一种内向的去极化电流<sup>[11,12]</sup>。HCN的四种亚型可以组装成同质通道,也可以在不同的组合中进行功能组装,形成异质通道<sup>[13]</sup>。

DOI: 10.7507/2096-0247.20200005

基金项目:国家自然科学基金(8177051456, 8157050510)

通信作者:周列民, Email: lmzhou56@163.com



## 2 超极化激活环核苷酸门控通道的分布、表达与功能

在中枢神经系统中, HCN 通道分布并不一致, HCN1 和 HCN2 表达最丰富, 而 HCN3 和 HCN4 通道在中枢神经系统中表达较少。HCN1 主要在新皮层、海马、小脑皮层和脑干中表达最多<sup>[14]</sup>。HCN2 几乎在整个大脑中均有表达, 表达最多为丘脑、外侧膝状体和脑干核团<sup>[15]</sup>。HCN3 在中枢神经系统中几乎不表达, HCN4 与 HCN1 表达有关, 主要表达在丘脑各个核团、基底节和僵核<sup>[16]</sup>。在周围神经系统中, HCN 通道也有表达, 如背根神经节和三叉神经节, 以 HCN1 表达最丰富<sup>[17]</sup>。HCN4 在心脏表达丰富, 与心律失常有关, 也与癫痫患者的猝死相关<sup>[18]</sup>。HCN 通道亚细胞定位具有神经元特异性, 在新皮层和海马椎体神经元中, 主要分布在远端轴突, 调控轴突的兴奋和突触的网络联系<sup>[19, 20]</sup>。海马、小脑和中脑中间神经元, 胞体和轴突均有分布, 用于维持膜的稳定性和神经递质的传递<sup>[21]</sup>。这种不同的表达和分布有助于完成 HCN 的生理功能。

神经系统中, 当 HCN 通道被激活后, 小部分 HCN 通道在静息膜电位期迅速开放, 产生  $I_h$ , 主要作用有: ① 减少膜静止性输入, 抑制膜电位在刺激后发生震荡, 削弱突触整合, 减轻突触诱发的神经元兴奋; ② 内向的  $I_h$  使膜发生去极化, 细胞膜更接近兴奋阈值。因此,  $I_h$  电流的正常生理功能包括维持静息膜电位、产生神经元的某些节律活动、调节轴突的整合和突触传递, 并且参与人体的多种生理过程, 如睡眠和觉醒、学习和记忆、感觉和感知等。HCN 通道类似于节律诱发通道, 引起膜节律性点燃, 阈值下膜电位的震荡, 改变其他离子的浓度等<sup>[22]</sup>。

在膜电位为 -65 mV 时, 一部分 HCN 通道激活, 产生局部紧张性电流, 导致持续的钠流入, 使细胞膜去极化<sup>[23]</sup>。当去极化导致通道失活时, 由于离子的流动, 细胞膜随之产生超极化效应。因此, 通过稳定正负离子的流动, HCN 通道使膜电位稳定在阈下电位。因此, HCN 功能的丧失将会导致膜的超极化和兴奋性的降低。然而, 同时由于输入电阻的增加, 神经元对突触刺激的反应也更灵敏。HCN 电流对神经元功能的这种双重作用已在不同的脑区得到明确, 包括丘脑、海马和小脑等, 并对高级的大脑功能有着重要影响, 比如学习和记忆、控制昼夜节律节奏、睡眠及觉醒状态等<sup>[24]</sup>。在上橄榄核主神经元的轴突起始段, HCN1 介导的电流通

过提高阈值来降低放电峰概率<sup>[25]</sup>。此外, 5-羟色胺 7 (5-HT<sub>7</sub>) 受体的激活导致 HCN 电流活化曲线发生去极化偏移, 加快了神经元的放电速率和体内呼吸节律<sup>[26]</sup>。

HCN 通道既参与所在组织的正常生理功能, 如睡眠和觉醒、学习和记忆、视觉和疼痛感知、神经元起搏、树突整合等, 也与所在组织的病理状态密切相关<sup>[27]</sup>。神经损伤引起的神经源性疼痛常检测到 HCN 表达增加, 肥厚性心肌病和终末期心力衰竭等常检测到心室肌细胞 HCN4 mRNA 及 HCN2 mRNA 表达增加<sup>[8]</sup>。Cho 等<sup>[28]</sup>在牙髓炎模型中发现, 三叉神经节 HCN1 和 HCN2 的表达显著增加, 并进一步验证了 HCN1 和 HCN2 主要由三叉神经节神经元中机械敏感神经元的体细胞和感觉根中痛觉神经元的外周轴突共同表达的, 并可能在牙髓炎症性疼痛的机制中发挥重要作用。Luo 等<sup>[29]</sup>研究发现, 慢性大脑低灌注模型中的空间学习和记忆缺陷与海马 CA1 区的 HCN1 和 HCN2 异常表达有关。HCN1 和 HCN2 表达异常可能与早期的空间学习和记忆损伤有关, 而空间学习、记忆的稳定性 and 晚期损伤可能是由于 HCN2 的表达上调。

## 3 超极化激活环核苷酸门控通道的调控

### 3.1 细胞内分子

包括小分子(如 cAMP、PIP2、protons), 蛋白激酶(如 Src、p38-MAPK、PKC、cGKII、Ca<sup>2+</sup>/CaMKII), 细胞间蛋白, 都能影响到 HCN 通道的功能和表达<sup>[30, 31]</sup>。cAMP 在维持 HCN 生理功能上起着重要作用, 能使 HCN2 和 HCN4 正相偏转 17 mV。已经构建出 cAMP 对 HCN 抑制的动物模型, 未连接 cAMP 的 CSD 区可抑制 S6 活动, 并且限制内源性电压活动。当 cAMP 结合 CNBD 释放 CSD 时, 促进 HCN 通道开放。使 HCN1 和 HCN3 CSD 活性增高。同样, cGMP 和 cCMP 也能通过类似的方式调节 HCN 通道的相关亚型<sup>[32]</sup>。cGMP 和 cCMP 可以使 HCN2 和 HCN4 的电压正相偏转 6 ~ 8 mV, 增加酶活性<sup>[33]</sup>。4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(4,5-biphosphate, PIP2)能使 HCN 电压在新生组织和离体表达组织正向偏转约 20 mV, 同时影响通道活性。PIP2 相结合的部位是孔区和跨膜区。通过膜的酸碱度调控 HCN 通道, 调节神经元兴奋性。小鼠丘脑内颗粒层(Internal granular layer, IGL)神经元 HCN3 表达非常丰富, PIP2 使 HCN 通道进一步去极化, 使 HCN 通道活性增强。上调的  $I_h$  电流通过 PIP2 在 IGL 神经元引起低阈值点燃和瞬时震荡。相反,

PIP2 缺乏使 IGL 神经元兴奋性减弱<sup>[34]</sup>。由此可见, PIP2 可以通过调节 HCN 门控的开放和活性, 影响神经元的兴奋性和节律性的点燃。

### 3.2 蛋白激酶

蛋白激酶在调控配体门控和电压门控以及维持电压方面起着非常重要的作用。越来越多的研究证实不同的激酶参与调控 HCN 通道的开放和细胞表面的表达。丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (Tyrosine kinase, Src) 在中枢神经系统中广泛表达, 并且参与 HCN 的调节<sup>[35]</sup>。染料木黄酮是丝氨酸激酶抑制剂, 能够减小蟾蜍卵细胞和新生组织 HCN2 和 HCN4<sub>I<sub>h</sub></sub> 电流的峰值, 伴随电压依赖性通道的负性偏转。Src SH3 能够直接和 CNBD 相结合, 通过直接磷酸化起作用<sup>[36]</sup>。

Serine/threonine 激酶同样对 HCN 通道有调控作用。p38-MAPK 激活海马椎体神经元, 引起 25 mV 的超极化偏转, 使静息膜电位 (Resting membrane potential, RMP) 超极化并且出现短时维持和瞬时峰值。同时又引起一个约 11 mV 的去极化电压。在病理情况下, HCN 通道在海马 CA1 区椎体神经元的持续性的下调, 一部分原因可能是因为改变了 p38-MAPK 的信号通路。体外动物模型中, p38-MAPK 通道活性减低, 外源性增加 p38-MAPK 的表达能使癫痫症状减轻<sup>[37]</sup>。在海马神经元中, 磷脂酶 C-蛋白激酶 C 活化, 使 HCN1 磷酸化, 降低 HCN 电流和 HCN1 的表达<sup>[30]</sup>。在神经元细胞中, HCN 通道也受到 p38 丝裂原活化蛋白激酶和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 磷酸化的影响<sup>[38, 39]</sup>。另外, 泛素化修饰肽 (SUMO) 对 HCN 通道的调节也起到重要作用。有研究在小鼠前脑发现了 HCN2 的泛素化, 在转染的 HEK 细胞中, HCN2 的泛素化增强 I<sub>h</sub> 电流和 HCN2 的表达, 这对于了解 HCN 在中枢神经系统疾病中的表达异常具有重要意义<sup>[40]</sup>。

### 3.3 相互作用蛋白

在神经系统中, 许多支架蛋白与 HCN 通道 C 端相结合, 调控 HCN 通道的开放。酵母双杂交得出细丝蛋白可以和 HCN1 相结合, 使 I<sub>h</sub> 明显超极化。细丝蛋白 A 主要是通过 CNBD 下游的 22 个氨基酸序列相结合发挥调控作用, 这个区域在 HCN2, HCN3 和 HCN4 并不是保守区域, 因此, 细丝蛋白 A 是 HCN1 的特异性调控蛋白。此外细丝蛋白 A 促进 HCN1 通道可逆的动力依赖性内化, 并通过细胞内室通道的积累促进 HCN1 通道在细胞表面的再分布<sup>[41]</sup>。在体外培养的海马神经元中发现, 显性负调节的细丝蛋白 A 能增加 HCN1 的表

达, 而快速消除两者的相互作用后增强 I<sub>h</sub> 电流<sup>[42]</sup>。支架蛋白 Tamalin、S-SCAM 和 Mint2 通过不同的蛋白亚基作用于 HCN2 通道。最近研究显示, 脑特异性因子 TRIP8b (TPR-containing Rab8b-interacting protein) 在神经系统中影响 HCN 的表达、定位和功能。在哺乳动物大脑中, TRIP8b 是 HCN 通道辅助亚基, 与 HCN1 有很强的共定位关系, 定位在新皮层和海马椎体神经元远端轴突。在体内, TRIP8b N 端至少有 9 个不同的剪切体。这些剪切体在海马椎体神经元和其他组织中调控 HCN1 的表达。TRIP8b 敲除鼠中, I<sub>h</sub> 电流峰值在海马椎体神经元中明显减低。TRIP8b (1a-4) 和 TRIP8b (1a) 是在海马中表达最为丰富的两个剪切体 TRIP8b (1a-4) 在离体细胞中上调 HCN1, 启动轴突表达 HCN1。TRIP8b (1a) 相反, 在蟾蜍卵细胞中能下调 HCN1, 抑制海马 CA1 区椎体神经胞体 HCN 通道表达。此外, TRIP8b 基因敲除大鼠还显示运动学习能力的缺失<sup>[43]</sup>。总之, 内源性 TRIP8b 与通道蛋白相互作用在调控 HCN 通道的生理功能上发挥着巨大作用。这个作用主要和 HCN 通道两个位点有关: C-linker/CNBD 保守核心区 80 个氨基酸、C-端 SNL 三碱基重复序列。最近研究证实, HCN1 通道的 C-linker/CNBD 和 TRIP8b 相结合, 可以下调 HCN1 表达, 而 C-端 SNL 区正好相反。因此, 内源性 TRIP8b 通过与上述两个位点相结合, 动态调控 HCN 的表达。另外, TRIP8b 还参与调控 HCN 通道的门控性和开放性。这个作用主要是通过和 HCN1C-linker/CNBD 相结合完成。由于 CNBD 同时也是 cAMP 的结合位点, 所以当结合的 cAMP 水平增高时, 可干扰 TRIP8b 和 CNBD 的结合, 从而抑制 HCN1 通道的上调。所以 TRIP8b 和 cAMP 共同调控 HCN 通道的开放、激活和失活<sup>[44]</sup>。另外研究发现, TRIP8b 基因敲除小鼠显著降低了丘脑投射皮层 5b 神经元和丘脑中继神经元的 HCN 通道表达和功能, 但保留了网状丘脑核抑制神经元的功能<sup>[45]</sup>。此外 Caveolin、KCR1, Nedd4-2 等辅助蛋白也能够与 HCN 通道发生相互作用<sup>[46-48]</sup>。

### 3.4 细胞外神经递质

#### 3.4.1 乙酰胆碱

胆碱能神经元主要在脑干和前脑基底区表达最为丰富。在脑干, 主要来自于脑桥角核和三叉神经背核。乙酰胆碱 (Ach) 在神经系统中多种生理功能调控有关, 如睡眠和觉醒, 运动调节, 增强感受器敏感性, 促进快速动眼期 (Rapid eye movemet, REM) 睡眠<sup>[49]</sup>。主要是通过胆碱能受体 (mAChRs) 和阿片受体 (nicotinic receptors) 起作



用。ACh 对  $I_h$  的调控是通过激活不同的 mAChRs 亚型 (M1-M5) 起作用<sup>[50]</sup>。ACh 的总体作用是降低  $I_h$ 。在脊椎动物中, ACh 调控运动的启动, 引起运动相关神经元兴奋性降低, 这样减少运动过程中相关神经元的参与<sup>[51]</sup>。在嗜铬细胞中, mAChRs 的激活, 导致膜电位持续时间增加。脊髓  $\alpha$  运动神经元表达 m2AChRs, 能够降低 cAMP 水平, 因此, 有可能通过 M2 型受体抑制 cAMP 的信号传导而导致  $I_h$  的下调<sup>[8]</sup>。

**3.4.2 单胺类神经递质** 单胺类神经递质, 如去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、醛固酮、多巴胺等在调节机体的各项活动中起着重要作用, 如睡眠和觉醒, 高级认知功能, 如学习、工作记忆, 警惕和做决定等<sup>[52]</sup>。单胺类神经递质紊乱可以引起许多神经系统疾病, 如帕金森氏病、药物成瘾、精神分裂症、双相情感障碍等。在神经系统中, HCN 通道是单胺类神经递质的靶向位点, 参与调控神经元兴奋性, 突触传递、整合和可塑性。NE 能神经元通过抑制 HCN 使前脑功能性神经网络增强。在前额皮层神经元中, HCN 通道和  $\alpha 2A$ -ARs (Alpha2A-adrenoceptors) 共同定于轴突<sup>[52, 53]</sup>。一种观点认为, HCN 通道的抑制是由于 cAMP 参与; 另外一种观点认为与 PLC-PKC 信号通路有关<sup>[54]</sup>。在小鼠中脑腹侧被盖区 (Ventral tegmental area, VTA) 多巴胺神经元中,  $I_h$  的调控也是通过激活  $\alpha 2A$ -ARs 起作用。 $\alpha 2A$ -ARs 选择性的降低  $I_h$  电流幅度, 减少  $I_h$  激活频率, 通过受体亚型激活 PLC-PKC 通路。 $\alpha 2A$ -ARs 使 HCN 通道向超极化方向偏移, 多巴胺能神经元更易激活, 在病理情况下皮层-边缘系统调控突触可塑性上起着重要作用<sup>[55]</sup>。

**3.4.3 谷氨酸** 谷氨酸 (Glu) 是神经系统的初级兴奋性神经递质。离子型和代谢型 Glu 受体通过 Glu 的激活能在海马轴突表面调控 HCN1 的表达。癫痫大鼠模型中 Glu 释放增多会影响 HCN 通道的转录<sup>[8]</sup>。Glu 的增加使膜表面 HCN 蛋白表达上调。研究表明, N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptors, NMDA) 依赖的长时程增强 (Long-term potentiation, LTP) 就是通过海马 CA1 区 HCN 通道 theta 爆发表达上调的结果。这种上调的机制可能是离子型受体通过激活  $Ca^{2+}$ /CaMKII 使钙离子内流增多导致。代谢型 Glu 受体激活可能使细胞表面 HCN 表达减少<sup>[56]</sup>。Schaffer 侧枝的长时程抑制 (Long-term depression, LTD) 引起轴突 HCN 通道下调, 同时伴随有超极化电压的衰减和阈值下反应频率的减低。Glu 的调控主要是通过 I

型 Glu 受体 mGluRs, 激活下游的 PLC-PKC 信号通道。阻断 I 型 Glu 受体 mGluRs, 上述作用明显减弱。在病理情况下, Glu 能影响 HCN 基因转录。在癫痫小鼠模型中, Glu 通过激活  $Ca^{2+}$ /CaMKII 钙依赖的 AMPA 受体, 使钙离子内流增多, 从而减低 HCN mRNA 水平和蛋白水平。 $Ca^{2+}$ /CaMKII 能够增强转录因子神经元限制性沉默因子 (Neuronal restrictive silencing factor, NRSF) 的表达, 降低 HCN1 转录。在癫痫持续状态后, NRSF 与 HCN1 结合增强, 导致海马 CA1 区锥体神经元 HCN1 表达减少和  $I_h$  电流降低<sup>[57]</sup>。细胞外高浓度的 Glu 引起 HCN 通道不同亚型之间转录不平衡, 这种不平衡增加神经元兴奋性导致癫痫, 形成了一个正反馈, 称为“癫痫诱发癫痫”。

#### 4 超极化激活环核苷酸门控通道与颞叶癫痫

许多研究表明, HCN1 和 HCN2 亚型功能缺失突变会引起神经元兴奋性增强, 甚至可能引起癫痫持续状态<sup>[6, 58]</sup>。HCN1 基因缺失小鼠通过红藻氨酸诱导更容易引起癫痫发作, 尽管其静息膜电位存在超极化, 但小鼠的皮质和海马神经元的突触兴奋性增加<sup>[59]</sup>。已有研究表明, HCN2 的广泛缺失将会导致癫痫的发生<sup>[60]</sup>。在 MTLE 大鼠模型中研究发现, 大脑皮质和海马 HCN1 和 HCN2 表达明显下调, 且这种下调可持续 6 周。在 MTLE 患者大脑皮质和海马中也同样发现 HCN1 和 HCN2 mRNA 水平的下调。MTLE-HS 患者多伴有早期触发因素, 如各种原因引起的癫痫持续状态或脑部创伤、FS 等<sup>[61]</sup>。Wang 等<sup>[62]</sup>于 2001 年首次报道在 FS 模型中, 海马 CA1 区神经元胞体和轴突 HCN1 表达下降, 而 HCN2 表达增多。在未成年的大鼠中腹侧与背侧的 CA1 神经元相比, HCN1 与 HCN2 亚基的比例增加, 使 HCN 通道在腹侧 CA1 神经元的静息电位中发挥更突出作用, 背侧 CA1 神经元中 HCN 通道表达减少, 增强了神经元兴奋性<sup>[63, 64]</sup>。Nakamura 等<sup>[65]</sup>在 2 例 FS 家族中发现 HCN2 的一个错义突变, p.S126L。在功能上, 该突变导致 HCN 与 cAMP 结合增强, 从而增加了神经元兴奋性, 可能是导致 FS 的原因之一。许多动物模型已经证实, HCN 通道功能的改变和癫痫的起源密切相关, 在 HCN1 基因完全敲除小鼠模型中, HCN1 的不表达导致  $I_h$  电流减弱, 在皮层神经元, 导致突触整合和点燃时间延长<sup>[66]</sup>。同时, 海马 CA1 区锥体神经元轴突兴奋性增加, 瞬间可达到高峰, 幼鼠在出生后不久即死亡<sup>[67]</sup>。

HCN2 基因敲除大鼠中, 存活大鼠易发生癫痫。在 FS 动物模型中, FS 通过调控 HCN1 和 HCN2 的表达, 增加神经元的兴奋性, 从而导致成年期癫痫反复发作<sup>[68]</sup>。文献报道在 TLE 动物模型中, HCN 通道在急性期和慢性期均表达下调, 推测可能是癫痫持续状态后引起的代偿反应<sup>[18]</sup>。因此, 在不同的癫痫模型和不同时间点, HCN 的表达也会存在差异。HCN4 通道通常在心脏细胞中表达, 但最近的研究发现, HCN4 的功能缺失突变也与癫痫密切相关。有报道称, 在患有婴儿良性肌阵挛性癫痫的两兄弟中发现 HCN4p.Arg550Cys 杂合突变, 导致 HCN4 通道功能的丧失, 进而引起神经元兴奋性增加, 增加了癫痫易感性。另外已明确 HCN4p.Pro1117Leu 和 p.Gly153Glu 突变也会对通道的功能产生重大影响<sup>[69]</sup>。Becker 等<sup>[70]</sup>在 HCN1 基因中鉴定出两个新的杂合错义变, 并证实新的杂合突变导致早发癫痫性脑病。Marini 等<sup>[7]</sup>在 HCN1 基因中鉴定出新的杂合错义突变, 其中 Gly391Asp 变异体与最严重的新生儿表型相关, 对通道功能也有最严重的影响, 该研究进一步说明 HCN 通道在大脑发育和神经元兴奋性控制中发挥着关键。大量的临床前和人类遗传学研究支持 HCN 通道病与癫痫之间存在关联。然而并不是所有的研究都表明 HCN 通道的改变与疾病之间存在单一的因果关系。事实上, HCN 通道的上调和下调都与癫痫相关。

## 5 讨论

HCN 通道在觉醒和睡眠, 学习和记忆中起着非常重要的作用, 其表达异常与 FS 和 MTLE 的发生密切相关。但其改变的机制仍不明确。MTLE 大部分属于症状性癫痫, 与表观遗传学密切相关。在临床上, 仅有少部分患者在 FS 后形成 MTLE, 故也和遗传易感性关系密切, 因此, 我们推测 HCN 基因多态性与 MTLE-HS 发生相关。目前 HCN 通道的研究报道仍相对较少, 且 HCN 在 MTLE-HS 的致病机制仍不明确。因此, 有待在分子结构、细胞以及神经网络水平中上对 HCN 通道进一步深入探讨, 以期揭示 HCN 基因多态性及表达异常导致 MTLE-HS 的致病机制, 为 MTLE-HS 防治研究提供新的思路和为开发临床药物治疗新靶点提供理论依据。

### 参考文献

- 1 Beghi E, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2018, 51(3-4): 216-223.
- 2 Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple

- hypotheses, few answers. *Front Neurol*, 2017, 8: 301.
- 3 Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(5): 520-543.
  - 4 Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, et al. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(1): 21-37.
  - 5 Lerche H, Shah M, Beck H, et al. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *J Physiol*, 2013, 591(4): 753-764.
  - 6 Nava C, Dalle C, Rastetter A, et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 640-645.
  - 7 Marini C, Porro A, Rastetter A, et al. HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *Brain*, 2018, 141(11): 3160-3178.
  - 8 He C, Chen F, Li B, et al. Neurophysiology of HCN channels: from cellular functions to multiple regulations. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 1-23.
  - 9 Macri V, Angoli D, Accili EA. Architecture of the HCN selectivity filter and control of cation permeation. *Sci Rep*, 2012, 2: 894.
  - 10 Akimoto M, VanSchouwen B, Melacini G. The structure of the apo cAMP-binding domain of HCN4—a stepping stone toward understanding the cAMP-dependent modulation of the hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated ion channels. *FEBS J*, 2018, 285(12): 2182-2192.
  - 11 Lee CH, MacKinnon R. Structures of the human HCN1 hyperpolarization-activated channel. *Cell*, 2017, 168(1-2): 111.
  - 12 Liu C, Xie C, Grant K, et al. Patch-clamp fluorometry-based channel counting to determine HCN channel conductance. *J Gen Physiol*, 2016, 148(1): 65-76.
  - 13 Brennan GP, Baram TZ, Poolos NP. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(3): a022384.
  - 14 Notomi T, Shigemoto R. Immunohistochemical localization of Ih channel subunits, HCN1-4, in the rat brain. *J Comp Neurol*, 2004, 471(3): 241-276.
  - 15 Chan CS, Glajch KE, Gertler TS, et al. HCN channelopathy in external globus pallidus neurons in models of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 2011, 14(1): 85-92.
  - 16 Poller WC, Bernard R, Derst C, et al. Lateral habenular neurons projecting to reward-processing monoaminergic nuclei express hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels. *Neuroscience*, 2011, 193: 205-216.
  - 17 Kouranova EV, Strassle BW, Ring RH, et al. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel mRNA and protein expression in large versus small diameter dorsal root ganglion neurons: correlation with hyperpolarization-activated current gating. *Neuroscience*, 2008, 153(4): 1008-1019.
  - 18 Powell KL, Jones NC, Kennard JT, et al. HCN channelopathy and cardiac electrophysiologic dysfunction in genetic and acquired rat epilepsy models. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 609-620.
  - 19 Seo H, Seol MJ, Lee K. Differential expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel subunits during hippocampal development in the mouse. *Mol Brain*, 2015, 8: 13.
  - 20 Boychuk JA, Farrell JS, Palmer LA, et al. HCN channels segregate stimulation-evoked movement responses in neocortex and allow for coordinated forelimb movements in rodents. *J Physiol*, 2017, 595(1): 247-263.

- 21 Weng XC, Liu SJ. Role of HCN channels in the nervous system: membrane excitability and various modulations. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2014, 30(6): 506-510.
- 22 Weerasinghe D, Menon P, Vucic S. Hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated channels potentially modulate axonal excitability at different thresholds. *J Neurophysiol*, 2017, 118(6): 3044-3050.
- 23 Kase D, Imoto K. The role of HCN channels on membrane excitability in the nervous system. *J Signal Transduct*, 2012, 2012: 619747.
- 24 Nolan MF, Malleret G, Lee KH, *et al.* The hyperpolarization-activated HCN1 channel is important for motor learning and neuronal integration by cerebellar Purkinje cells. *Cell*, 2003, 115(5): 551-564.
- 25 Ko KW, Rasband MN, Meseguer V, *et al.* Serotonin modulates spike probability in the axon initial segment through HCN channels. *Nat Neurosci*, 2016, 19(6): 826-834.
- 26 Hawkins VE, Hawrylyuk JM, Takakura AC, *et al.* HCN channels contribute to serotonergic modulation of ventral surface chemosensitive neurons and respiratory activity. *J Neurophysiol*, 2015, 113(4): 1195-1205.
- 27 Sartiani L, Mannaioni G, Masi A, *et al.* The hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels: from biophysics to pharmacology of a unique family of ion channels. *Pharmacol Rev*, 2017, 69(4): 354-395.
- 28 Cho YS, Kim YS, Moozhayil SJ, *et al.* The expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1 (HCN1) and HCN2 in the rat trigeminal ganglion, sensory root, and dental pulp. *Neuroscience*, 2015, 291: 15-25.
- 29 Luo P, Lu Y, Li C, *et al.* Long-lasting spatial learning and memory impairments caused by chronic cerebral hypoperfusion associate with a dynamic change of HCN1/HCN2 expression in hippocampal CA1 region. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 123: 72-83.
- 30 Williams AD, Jung S, Poolos NP. Protein kinase C bidirectionally modulates Ih and hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel surface expression in hippocampal pyramidal neurons. *J Physiol*, 2015, 593(13): 2779-2792.
- 31 Hammelmann V, Stieglitz MS, Hulle H, *et al.* Abolishing cAMP sensitivity in HCN2 pacemaker channels induces generalized seizures. *JCI Insight*, 2019, 4(9): 126418.
- 32 DeBerg HA, Brzovic PS, Flynn GE, *et al.* Structure and energetics of allosteric regulation of HCN2 ion channels by cyclic nucleotides. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 371-381.
- 33 Kusch J, Biskup C, Thon S, *et al.* Interdependence of receptor activation and ligand binding in HCN2 pacemaker channels. *Neuron*, 2010, 67(1): 75-85.
- 34 Ying SW, Tibbs GR, Picollo A, *et al.* PIP2-mediated HCN3 channel gating is crucial for rhythmic burst firing in thalamic intergeniculate leaflet neurons. *J Neurosci*, 2011, 31(28): 10412-10423.
- 35 Grzelka K, Kurowski P, Gawlak M, *et al.* Noradrenaline modulates the membrane potential and holding current of medial prefrontal cortex pyramidal neurons via beta1-Adrenergic receptors and HCN channels. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 341.
- 36 Li CH, Zhang Q, Teng B, *et al.* Src tyrosine kinase alters gating of hyperpolarization-activated HCN4 pacemaker channel through Tyr531. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294(1): 355-362.
- 37 Jung S, Bullis JB, Lau IH, Jones TD, Warner LN, Poolos NP. Downregulation of dendritic HCN channel gating in epilepsy is mediated by altered phosphorylation signaling. *J Neurosci*, 2010, 30(19): 6678-88.
- 38 Poolos NP, Bullis JB, Roth MK. Modulation of h-channels in hippocampal pyramidal neurons by p38 mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci*, 2006, 26(30): 7995-8003.
- 39 Shin M, Chetkovich DM. Activity-dependent regulation of h channel distribution in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Biol Chem*, 2007, 282(45): 33168-33180.
- 40 Parker AR, Welch MA, Forster LA, *et al.* SUMOylation of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 2 increases surface expression and the maximal conductance of the hyperpolarization-activated current. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 168.
- 41 Noam Y, Ehrengreuber MU, Koh A, *et al.* Filamin A promotes dynamin-dependent internalization of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated type 1 (HCN1) channels and restricts Ih in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 5889-5903.
- 42 Rafizadeh S, Zhang Z, Woltz RL, *et al.* Functional interaction with filamin A and intracellular Ca<sup>2+</sup> enhance the surface membrane expression of a small-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> (SK2) channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(27): 9989-9994.
- 43 Santoro B, Piskorowski RA, Pian P, *et al.* TRIP8b splice variants form a family of auxiliary subunits that regulate gating and trafficking of HCN channels in the brain. *Neuron*, 2009, 62(6): 802-813.
- 44 Bankston JR, DeBerg HA, Stoll S, *et al.* Mechanism for the inhibition of the cAMP dependence of HCN ion channels by the auxiliary subunit TRIP8b. *J Biol Chem*, 2017, 292(43): 17794-17803.
- 45 Piskorowski R, Santoro B, Siegelbaum SA. TRIP8b splice forms act in concert to regulate the localization and expression of HCN1 channels in CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 2011, 70(3): 495-509.
- 46 Barbuti A, Scavone A, Mazzocchi N, *et al.* A caveolin-binding domain in the HCN4 channels mediates functional interaction with caveolin proteins. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(2): 187-195.
- 47 Michels G, Er F, Khan IF, *et al.* K<sup>+</sup> channel regulator KCR1 suppresses heart rhythm by modulating the pacemaker current. *PLoS One*, 2008, 3(1): e1511.
- 48 Wilkars W, Wollberg J, Mohr E, *et al.* Nedd4-2 regulates surface expression and may affect N-glycosylation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN)-1 channels. *FASEB J*, 2014, 28(5): 2177-2190.
- 49 Mu P, Huang YH. Cholinergic system in sleep regulation of emotion and motivation. *Pharmacol Res*, 2019, 143: 113-118.
- 50 Zhao Z, Zhang K, Liu X, *et al.* Involvement of HCN channel in muscarinic inhibitory action on tonic firing of dorsolateral striatal cholinergic interneurons. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 71.
- 51 Dai Y, Jordan LM. Multiple effects of serotonin and acetylcholine on hyperpolarization-activated inward current in locomotor activity-related neurons in Cfos-EGFP mice. *J Neurophysiol*, 2010, 104(1): 366-381.
- 52 Carr DB, Andrews GD, Glen WB, *et al.* alpha2-Noradrenergic receptors activation enhances excitability and synaptic integration in rat prefrontal cortex pyramidal neurons via inhibition of HCN currents. *J Physiol*, 2007, 584(Pt 2): 437-450.
- 53 Gamo NJ, Lur G, Higley MJ, *et al.* Stress impairs prefrontal cortical function via D1 dopamine receptor interactions with



- hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(12): 860-870.
- 54 Paspalas CD, Wang M, Arnsten AF. Constellation of HCN channels and cAMP regulating proteins in dendritic spines of the primate prefrontal cortex: potential substrate for working memory deficits in schizophrenia. *Cereb Cortex*, 2013, 23(7): 1643-54.
- 55 Liu Z, Bunney EB, Appel SB, *et al.* Serotonin reduces the hyperpolarization-activated current (I<sub>h</sub>) in ventral tegmental area dopamine neurons: involvement of 5-HT<sub>2</sub> receptors and protein kinase C. *J Neurophysiol*, 2003, 90(5): 3201-3212.
- 56 Balakrishnan S, Mironov SL. CA1 Neurons acquire rett syndrome phenotype after brief activation of glutamatergic receptors: specific role of mGluR1/5. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 363.
- 57 Bender RA, Baram TZ. Hyperpolarization activated cyclic-nucleotide gated (HCN) channels in developing neuronal networks. *Prog Neurobiol*, 2008, 86(3): 129-140.
- 58 DiFrancesco JC, DiFrancesco D. Dysfunctional HCN ion channels in neurological diseases. *Front Cell Neurosci*, 2015, 6: 174.
- 59 Huang Z, Walker MC, Shah MM. Loss of dendritic HCN1 subunits enhances cortical excitability and epileptogenesis. *J Neurosci*, 2009, 29(35): 10979-10988.
- 60 Ludwig A, Budde T, Stieber J, *et al.* Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2. *EMBO J*, 2003, 22(2): 216-224.
- 61 Patterson KP, Baram TZ, Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(2): 242-250.
- 62 Wang J, Chen S, Siegelbaum SA. Regulation of hyperpolarization-activated HCN channel gating and cAMP modulation due to interactions of COOH terminus and core transmembrane regions. *J Gen Physiol*, 2001, 118(3): 237-250.
- 63 Dougherty KA, Nicholson DA, Diaz L, *et al.* Differential expression of HCN subunits alters voltage-dependent gating of h-channels in CA1 pyramidal neurons from dorsal and ventral hippocampus. *J Neurophysiol*, 2013, 109(7): 1940-1953.
- 64 Arnold EC, McMurray C, Gray R, *et al.* Epilepsy-induced reduction in HCN channel expression contributes to an increased excitability in dorsal, but not ventral, Hippocampal CA1 Neurons. *eNeuro*, 2019, 6(2): 76-90.
- 65 Nakamura Y, Shi X, Numata T, *et al.* Novel HCN2 mutation contributes to febrile seizures by shifting the channel's kinetics in a temperature-dependent manner. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80376.
- 66 Nishitani A, Kunisawa N, Sugimura T, *et al.* Loss of HCN1 subunits causes absence epilepsy in rats. *Brain Res*, 2019, 1706: 209-217.
- 67 Tsay D, Dudman JT, Siegelbaum SA. HCN1 channels constrain synaptically evoked Ca<sup>2+</sup>spikes in distal dendrites of CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 2007, 56(6): 1076-1089.
- 68 Feng B, Tang YS, Chen B, *et al.* Early hypoactivity of hippocampal rhythms during epileptogenesis after prolonged febrile seizures in freely-moving rats. *Neurosci Bull*, 2015, 31(3): 297-306.
- 69 Camprostrini G, DiFrancesco JC, Castellotti B, *et al.* A loss-of-function HCN4 mutation associated with familial benign myoclonic epilepsy in infancy causes increased neuronal excitability. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11(8): 269.
- 70 Becker F, Reid CA, Hallmann K, *et al.* Functional variants in HCN4 and CACNA1H may contribute to genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, 2017, 2(3): 334-342.

## • 综 述 •

## 成人癫痫与抑郁

陈艳艳<sup>1,2</sup>, 桑红<sup>2</sup>, 林卫红<sup>1</sup>

1. 吉林大学第一医院 神经内科 神经科学中心(长春 130021)

2. 长春市第六医院 神经电生理科(长春 130052)

**【摘要】** 癫痫作为神经系统的常见慢性疾病已经成为一个全球健康问题, 癫痫共患病的存在进一步恶化了癫痫的结局, 加剧了不良社会后果。抑郁障碍是癫痫最常见共患病, 并导致癫痫患者对抗癫痫药物的耐受性低、服药依从性低、治疗效果差、生活质量下降、认知障碍增加、其他慢性疾病和自杀的风险增加等一系列不良后果, 进一步恶化了癫痫的结局。目前, 癫痫共患抑郁存在着高发病率、低诊断率、低治疗率的现状, 癫痫共患抑郁的筛查、评估和管理应成为癫痫临床不可或缺的组成部分。

**【关键词】** 癫痫; 抑郁; 共患病; 心理治疗

癫痫与抑郁之间存在双向联系, 二者互为危险因素<sup>[1,2]</sup>。癫痫伴抑郁降低患者的治疗依从性, 影响患者的生活质量, 同时增加了癫痫患者的自杀率。目前, 癫痫伴抑郁的诊断及治疗均不乐观, 重视对癫痫伴抑郁的早期诊断与治疗, 有利于癫痫的控制及患者生活质量的提高。现对成人癫痫合并抑郁的研究进展做一综述, 旨在提高抑郁在癫痫中的筛查、评估和管理。

## 1 癫痫伴抑郁的现状

### 1.1 流行病学

抑郁影响着约 11%~62% 的成人癫痫患者<sup>[3]</sup>, 各研究报道癫痫共患抑郁的发病率差异较大, 因研究类型不同(人口研究、实践研究、调查研究等)、对抑郁的观察期不同(点患病率、期患病率、终生患病率)、调查对象(住院患者、术前患者、门诊患者)不同、样本量不同、抑郁的轻重程度不同[经诊断的严重抑郁障碍(Major depressive disorder, MDD)、非特异性抑郁状态、患者自述抑郁]以及采用的诊断评分标准不同等均影响了发病率的统计。即便是 Meta 分析也因筛选标准不同而得出不同结果。Fiest 等<sup>[4]</sup>的 Meta 分析报道了活动性抑郁的总发生率为 23.1% [95%CI (20.6%, 28.31%)] , 其筛选时包括了自我报告的抑郁和非特异性的抑郁状态。Scott 等<sup>[5]</sup>研究发现, 癫痫患者抑郁的总发生率为 22.9% [95%CI (18.2%, 28.4%)] , 其筛选时包括了在特定群体中进行的研究[术前评估期间的患

者、颞叶癫痫(TLE)患者等]。最近, Kim 等<sup>[6]</sup>分析了在临床管理的癫痫患者 MDD 的点发病率为 21.9% [95%CI (20.8%, 23.0%)] , 且有性别差异(女性为 26.4%, 男性为 16.7%, OR=1.805) , 并统计了全球不同地区癫痫共患抑郁的患病率, 非洲为 25.6% [95%CI (21.6, 30.2)] , 亚洲为 21.4% [95%CI (19.5, 23.5)] , 澳大利亚为 23.1% [95%CI (18.5, 28.4)] , 欧洲为 22.7% [95%CI (20.7, 24)] , 北美为 15.9% [95%CI (13.5, 18.6)] , 南美洲为 24.9% [95%CI (21.3, 28.8)] 。在所有的癫痫类型中, TLE 的抑郁发病率最高<sup>[7]</sup>。药物难治性癫痫患者中抑郁的发生率更高, 一项韩国的调查研究发现, 在未控制癫痫组、控制不良癫痫组、控制良好癫痫组和健康对照组, 抑郁的发生率分别为 54.3%、23.8%、14.0% 和 8.8%<sup>[8]</sup>。在我国, 癫痫共患抑郁的发病率为 16.5%~43.4%<sup>[9-13]</sup> , 终生患病率为 3.6%<sup>[14]</sup> , 明显低于西方国家。一方面可能反映了国内从业人员对于癫痫共患抑郁的认识或重视不够, 使得诊断率偏低, 需要进一步的加强临床医生的重视度; 另一方面, 文化差异对抑郁表达的影响是公认的<sup>[15]</sup> , 文化背景使部分人群对于抑郁的表达更为隐晦, 把抑郁视为精神问题而不单纯是医学问题, 从而不愿咨询医生、报告症状或遵循医疗建议, 这可能导致调查中抑郁发生率被低估。虽然对于发病率的调查研究结果不尽相同, 但均明显高于普通人群(美国共病调查显示, 普通人群中抑郁的点患病率为 4.9%, 12 个月患病率 6.6%)<sup>[16]</sup>。

### 1.2 危害

抑郁的存在与癫痫患者服药依从性、抗癫痫药物(AEDs)治疗不良反应的发生率、癫痫手术的不良结局、生活质量下降、认知功能障碍、自杀行为

DOI: 10.7507/2096-0247.20200006

基金项目: 吉林大学第一医院临床培育基金(1cpyjj2017006)

通信作者: 林卫红, Email: linweihong321@126.com



风险的增加和医疗费用的增加均密切相关<sup>[17]</sup>。抑郁被认为是评价生活质量的一个独立变量<sup>[18]</sup>，而且是生活质量差的最强预测因子<sup>[19]</sup>。来自欧洲和美国的研究均发现癫痫患者的病耻感常常与抑郁相关，导致生活质量下降<sup>[20,21]</sup>。病耻感也是癫痫患者抑郁的重要决定因素<sup>[22]</sup>，甚至可以影响癫痫患者的婚姻<sup>[23]</sup>，而独居的成人癫痫患者又可能会因与社会隔离相关的精神健康问题导致自杀。事实上，癫痫共患抑郁的患者面临着双重病耻感问题（与精神健康问题和癫痫相关的病耻感），但至今尚无一项研究调查癫痫中的双重病耻感问题。一项对美国五家医院癫痫门诊的研究发现，患有抑郁的癫痫患者的利物浦不良事件概况（Liverpool adverse event profile, LAEP）总分更低<sup>[24]</sup>。韩国一项针对拉莫三嗪诱导的新诊断癫痫患者皮疹相关危险因素的研究发现，有抑郁症状的患者发生皮疹的概率是无抑郁症状患者的9倍，并且未发现其他危险因素<sup>[25]</sup>。来自丹麦的大样本调查，癫痫患者的自杀率为2.32%，明显高于一般人群的0.74% [风险比（RR）3.17；95%CI（2.88, 3.50）]，癫痫共患精神疾病的患者自杀率最高，可达到21.4% [RR 13.7；95%CI（11.8, 16.0）]<sup>[26]</sup>。英国的一项以人群为基础的研究表明，25%的癫痫患者有过自杀念头，超过10%的癫痫患者有过自杀未遂的经历<sup>[27]</sup>。癫痫发作的严重程度似乎不是自杀的相关因素，而抑郁则是最主要的危险因素<sup>[28]</sup>。哥伦比亚自杀严重程度评定量表（Columbia suicide severity rating scale, CSSRS）目前被推荐用于AEDs临床试验中的高自杀风险患者的识别和监测，并发表了一项关于癫痫的有效性研究<sup>[29]</sup>。最近研究表明，癫痫共患抑郁甚至会增加癫痫猝死（Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP）的风险<sup>[30]</sup>。

### 1.3 癫痫伴抑郁的危险因素

癫痫伴抑郁在本质上是多因素的，目前对于危险因素的研究涉及到社会人口学因素、疾病因素、心理因素、治疗因素、遗传因素等多个方面，研究结果不尽相同。在人口学因素方面，女性、发病年龄小、教育落后、就业率低和收入低都有可能是危险因素，但报道的这些因素与抑郁的关联并不一致，甚至反差很大<sup>[31]</sup>。最常见的与疾病相关的因素是癫痫发作的频率，癫痫患者抑郁症状评分与发作频率呈双向关系，每月每增加一次癫痫发作，抑郁发作的可能性就会增加38%<sup>[32]</sup>。在心理因素方面，癫痫发作恢复后的精神心理状态（使用癫痫严重程度量表）、癫痫发作时对伤害的恐惧、对活动受限的感知以及对癫痫发作的尴尬感觉、抑郁病史等均

是癫痫患者中抑郁发生的危险因素<sup>[33]</sup>。治疗方面，AEDs的不良反应、使用或停止使用特定AEDs、外科手术均可能引起抑郁发作<sup>[34]</sup>。仅一项研究探讨了遗传因素的潜在作用，但尚不清楚抑郁与“家族史”之间的联系<sup>[35]</sup>。

## 2 癫痫伴抑郁的病因及发病机制

癫痫与抑郁共病的病因及具体机制尚不明确，目前的研究主要涉及以下几个学说：神经生物学机制学说、神经递质机制学说、免疫和炎症机制学说、脑网络机制学说、遗传机制学说。实际上，这些学说间纵横交叉，可能在共病的发病机制中均起到一定作用。

### 2.1 神经生物学机制学说

有大量研究探讨了癫痫与抑郁之间的神经生物学联系，但两者之间的机制尚未完全阐明。用皮质酮预处理会加速大鼠的点燃过程，不仅是一种诱发因素，也是一种潜在的致病因素<sup>[36]</sup>。皮质醇可以调节γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）受体的表达和组成，从而促进癫痫的发生并增加大脑的兴奋性<sup>[37]</sup>。皮质酮水平升高和下丘脑-垂体-肾上腺（Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴过度活跃在TLE共患抑郁的大鼠模型中被证实，HPA轴过度活动的程度与反复发作无关，但与抑郁情绪的严重程度呈正相关<sup>[38]</sup>。慢性癫痫激活白细胞介素1β（IL-1β）信号通路，导致5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）传递减少，从而导致HPA轴过度活动和5-HT1A受体上调，可用于解释TLE共患抑郁的发病机制<sup>[39]</sup>。有研究表明，共患癫痫和抑郁的患者可能会出现结构或神经病理异常，海马萎缩可能先于原发性抑郁症的发病<sup>[40]</sup>，伴有抑郁障碍的TLE患者双侧颞叶和额叶以及左侧丘脑的灰质体积丢失区域数高于无抑郁的患者<sup>[41]</sup>。

### 2.2 神经递质机制学说

抑郁症与多种神经递质的紊乱有关，特别是5-HT、谷氨酸（Glutamic acid, Glu）和GABA<sup>[42]</sup>。多项临床和基础研究显示，抑郁症患者5-HT的传递障碍，包括5-HT合成、代谢、释放以及5-HT受体的可塑性。5-HT在癫痫中的作用在动物模型和TLE患者的研究中也同样得到证实<sup>[43]</sup>。正电子发射型计算机断层显像（PET）研究发现TLE患者的颞叶、海马、杏仁核、扣带回前回、岛状回、中缝核、丘脑等脑区的5-HT1A受体结合电位降低，且与癫痫病灶同侧，尤其在癫痫发作和传播区，还发现抑郁症状的严重程度与5-HT效应呈负相关<sup>[42]</sup>。Glu和GABA

作为兴奋性和抑制性神经递质,在癫痫发病中有重要作用。在对抑郁患者和动物模型进行的研究中发现,Glu和GABA对抑郁也有致病作用<sup>[37]</sup>,Glu活性增加、Glu转运体蛋白功能障碍、皮质Glu浓度异常等可能导致抑郁的发生,且与抑郁的严重程度相关。Glu在抑郁症中的致病作用被发现后,其在抑郁的治疗方面也有了一些阳性结果,如N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)拮抗剂<sup>[44]</sup>,因其同时在癫痫中的治疗作用,NMDA拮抗剂将来对治疗癫痫伴抑郁可能具有更大的意义。GABA合成减少、抑制5-HT的分泌等对抑郁的发作起到一定的作用,但与调节Glu传递的药物表现出抗抑郁的作用相反,未发现GABA具有抗抑郁作用,而具有GABA效应的AEDs可能与抑郁发作有关,相关机制需要进一步研究<sup>[42]</sup>。

### 2.3 免疫和炎症机制学说

炎症在癫痫中的重要作用已被公认,血脑屏障的通透性增加、炎性介质激活、促炎性细胞因子产生、趋化因子的释放等均在癫痫的产生、发展过程中起到重要作用<sup>[45]</sup>。同样,以负性免疫调节过程为特征的炎症过程、细胞介导的免疫激活和代偿性抗炎反射系统(Compensatory inflammatory response syndrome, CIRS)的激活都与抑郁密切相关<sup>[46]</sup>。促炎性细胞因子,如IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、干扰素 $\gamma$ (Interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )可能通过影响HPA轴、神经递质的代谢和传递等机制引起抑郁<sup>[47]</sup>。抗炎类药物被认为可以防止或改变癫痫的进展、改善抑郁行为,而抗抑郁药具有抗炎的作用,基于此,抗炎类药物可能是癫痫及抑郁合并症的潜在候选药物<sup>[48]</sup>。

### 2.4 脑网络机制学说

癫痫被认为是一种脑网络疾病,初步证据表明抑郁症状和癫痫发作可能独立于同一潜在的网络,抑郁有关的网络节点可能在癫痫样放电期间协同激活,这种解释增加了抑郁是癫痫的一个疾病特征的可能性<sup>[49]</sup>。虽然癫痫的主要特征仍然是癫痫发作,但一个共同的网络机制可以解释癫痫发作之前出现行为症状和发作间期的行为障碍。

### 2.5 遗传机制学说

抑郁和癫痫分别都有较高的遗传倾向,但很少有研究调查抑郁和癫痫的遗传关联。一项小样本量的病例对照研究发现精神分裂症、癫痫和认知障碍的组合病例中,基因有类似的突变<sup>[50]</sup>;另一项研究是在一组确诊为遗传性癫痫的患者及其家族中发现了一种与抑郁症有关的基因<sup>[51]</sup>。迄今为止,在

大样本量研究中尚未发现任何关于基因的明确的阳性结果<sup>[52]</sup>。

## 3 癫痫伴抑郁的临床表现、筛查与诊断

### 3.1 临床表现

癫痫伴抑郁可根据抑郁与癫痫发作的时间关系分为癫痫发作前、发作中、发作后和发作间期抑郁:①发作前抑郁:前驱抑郁情绪或易激惹可在癫痫发作前数小时至数天发生,情绪低落被认为是亚临床发作的症状,或参与抑郁和癫痫发作的生物学过程;②发作中抑郁:抑郁症状作为癫痫发作本身的一部分发生,表现为突发性的不受环境因素的影响的抑郁症状,严重程度可以是轻微的悲伤,也可以说极度的无助和绝望,症状可单独存在,也可以是伴意识障碍的局灶性发作和/或局灶进展为双侧强直阵挛发作的先兆表现;③发作后抑郁:在癫痫发作后持续数小时至数天的抑郁。通常是持续时间短暂,可自行缓解;④发作间期抑郁:发作间期出现的抑郁症状,与癫痫发作无关,临床表现多样,可以是抑郁不同症状的组合在不同的时间间隔出现,并往往持续数小时至数天,甚至不能自行缓解<sup>[53]</sup>。

癫痫伴抑郁的临床症状与原发性抑郁并不相同:25%的癫痫先兆可以是精神症状,其中约15%涉及到情绪变化,发作前和发作中抑郁症状最常表现为快感缺失、负罪感和自杀意念,持续时间短、症状刻板、与周围环境不符,并与其他癫痫发作性症状相关联;发作后抑郁症状中位持续时间为24h,表现为沮丧、失去兴趣、无助、易怒、自嘲的感觉;发作间期抑郁症状临床表现多样,轻重不等,其临床症状常常不符合DSM-IV的诊断标准,更像是心境恶劣障碍的临床特点,包括失去兴趣、负罪感、疲劳、焦虑、易怒、对挫折耐受性差和情绪不稳定等,与原发性抑郁相比,神经质特征(即躯体化、焦虑、沉思、内疚、自怜、绝望和无助)明显减少<sup>[54]</sup>。

### 3.2 抑郁症状的筛查

癫痫伴抑郁的筛查量表不能做到100%准确,但最好能最大限度地识别抑郁。2011年11月,国际抗癫痫联盟(ILAE)发布了癫痫相关性神经精神疾病的治疗共识,建议使用NDDI-E用于癫痫伴抑郁的评估,且每年对所有新诊断的癫痫患者进行筛查<sup>[55]</sup>。2017年,Gill等<sup>[56]</sup>对癫痫患者的抑郁筛查工具进行了系统评价,总结了关于癫痫患者中抑郁筛查工具有效性的文献。目前最常用的筛查工具是NDDI-E,最常用的参考标准是简明国际神经精神

访谈 (MINI-international neuropsychiatric interview, MINI)。NDDI-E 是专门为快速检测癫痫患者的抑郁症状而开发的筛查工具, 简短、直接的特点使其可用于神经科门诊作为癫痫患者抑郁筛查的手段。NDDI-E 最常见的截点是 > 15 (灵敏度为 80.5%, 特异性为 86.2%), 但灵敏度和特异性曲线在 13 的截点处汇合, 似乎 >13 的截点对于检测癫痫患者中的抑郁也可能是最佳的。HAMD 推荐用于检测一般人群抑郁最有效的截点是 >8。虽然在癫痫患者中验证 HAMD 的研究较少, 但理论上可作为检测癫痫患者抑郁的有益工具, 因为 HAMD 不包括可能与疾病本身或药物的副作用重叠的抑郁的躯体症状。贝克抑郁量表 (Beck depression inventory, BDI) 作用更大, 但其需要时间长, 限制了临床应用<sup>[57]</sup>。迷你国际神经精神病学访谈 (Mini-Plus) 是一种使用经典的精神障碍诊断与统计手册第 4 版 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders-fourth edition, DSM-IV) 和国际疾病分类标准编码第 10 版 (International classification of diseases-10, ICD-10) 标准来诊断抑郁症的工具, 通常由经验丰富的专业人员使用<sup>[58]</sup>。在国内, 周东和丁美萍团队分别对中国西部地区和东部地区进行了 NDDI-E 中文版 (C-NDDI-E) 的验证, 虽然两项研究的截点不同 (分别是 >12 和 >13), 但均证明 C-NDDI-E 是一种可靠的筛查工具<sup>[10, 59]</sup>。

### 3.3 诊断

对于癫痫患者, 若在过去的一个月里经常感到沮丧或绝望, 或者缺少愉悦感, 均需进行 NDDI-E 初筛, 评分 >13 分的患者再进一步明确诊断。

癫痫伴抑郁的诊断应各自符合癫痫和抑郁的诊断标准。癫痫按照 2014 年 ILAE 的定义<sup>[60]</sup>: ①

至少两次间隔 >24 h 的非诱发性 (或反射性) 发作; ② 一次非诱发性 (或反射性) 发作, 并且在未来 10 年内, 再次发作风险与两次非诱发性发作后的再发风险相当 (≥ 60%); ③ 诊断某种癫痫综合征。抑郁诊断标准: 符合世界卫生组织 ICD-10 或 DSM-IV 标准。

## 4 癫痫伴抑郁的治疗

癫痫伴抑郁的治疗应以症状完全缓解为目标, 强调治疗所有的抑郁症状, 因为轻微的抑郁症状或者治疗后的残余症状会增加抑郁发展或复发的风险。治疗选择与临床分类密切相关, 发作前、发作中和发作后抑郁均与癫痫发作密切相关, 治疗应以调整 AEDs、控制癫痫发作为主; 而发作间期的抑郁则需要用抗抑郁药物治疗和/或心理治疗 [认知行为疗法 (Cognitive behavioral therapy, CBT)]。治疗原则是做好预防、减少医源性抑郁, 早期识别、优化 AEDs 治疗并选择合适的抗抑郁药物, 必要时心理治疗。为了促进对癫痫共患各种神经精神障碍的适当管理, ILAE 发布了癫痫相关性神经精神障碍的治疗共识<sup>[55]</sup>。本综述从共识中摘取与抑郁相关的部分并结合最新文献资料, 给出癫痫伴抑郁的治疗建议, 其流程见图 1。

### 4.1 预防

建议由受过训练的专业人员或专家向新诊断的癫痫患者及其家人提供支持性心理治疗, 以预防抑郁的发生<sup>[55]</sup>。如前所述, 抑郁发作可能与 AEDs 或癫痫手术治疗有关, 故应预防或减少医源性抑郁的发生<sup>[34]</sup>: ① 详细询问病史, 尽量避免在有抑郁高发风险的患者中使用有可能引起抑郁发作的 AEDs (如苯巴比妥、托吡酯、唑尼沙胺和左乙拉西

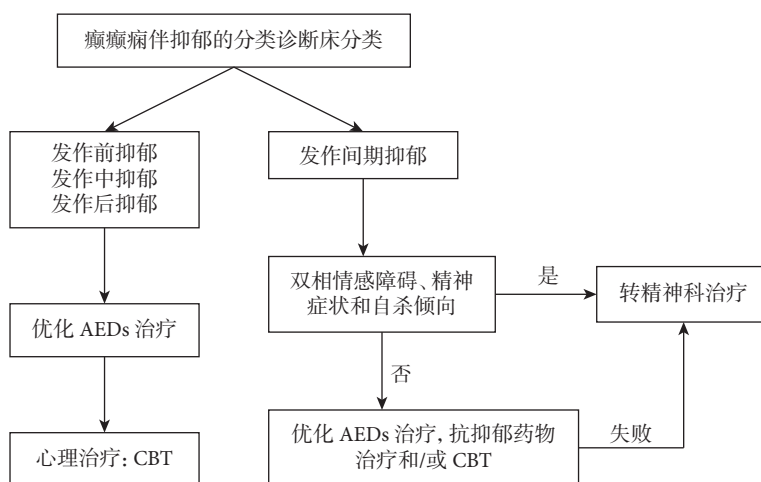


图 1 癫痫伴抑郁的治疗流程图

坦等)；② 终止使用情绪稳定特性的 AEDs (如丙戊酸盐、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪)时，建议监测患者情绪的变化和/或抑郁症状的发展；③ 在服用抗抑郁药物的患者中使用酶诱导 AEDs (如苯巴比妥、普米酮、苯妥英钠、卡马西平、大剂量托吡酯和奥卡西平)时，应调整抗抑郁药物的用量，以免产生抗抑郁药物的血药浓度降低；④ 20% ~ 30% 的癫痫患者在术后 6 个月内出现抑郁症状，这些患者大多有术前情绪障碍的病史。因此，术前对这种共病的认识和处理可以避免其发生和/或减轻其术后的严重程度。

4.2 药物治疗

在开始抗抑郁药物治疗之前，临床医生必须确保患者未患有双相情感障碍(双相情感障碍使用抗抑郁药物可能会导致躁狂发作)，考虑到双相情感障碍的严重程度和更严重的病程，建议转至精神科治疗。

抗抑郁药治疗主要涉及三个问题：对癫痫发作阈值的影响、与 AEDs 的相互作用、在癫痫患者中的疗效。目前抗抑郁药物主要有 6 类：三环类抗抑郁药 (Tricyclic antidepressant, TCA)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、5-羟色胺/拮抗剂再吸收抑制剂 (如曲唑酮、奈法唑酮)、多巴胺和去甲肾上腺素激动剂 (安非他酮)和  $\alpha$ -2 受体拮抗剂 (米氮平)。癫痫伴抑郁的治疗证据较少，主要涉及 SSRIs、SNRIs 和 TCAs。较低的引起癫痫发作的可能性、较少的副作用、良好的耐受性使 SSRIs 和 SNRIs 被认为是癫痫伴抑郁治疗的一线药物<sup>[61]</sup>，见表 1。在 SSRIs 中，舍曲林和西酞普兰与 AEDs 的药代动力学相互作用较少，舍曲林可以优先选择用于癫痫伴抑郁的治疗，但舍曲林的耐受性可能会随着时间下降并影响其治疗效果，此时可考虑西酞普兰替代。据报道，给予西酞普兰 20 mg/d，4 个月治疗抑郁症并不会增加发作频率<sup>[62]</sup>；20 mg/d 西酞普兰作为 AEDs 的补充剂甚至可以减少控制不良的非抑郁症癫痫患者的发作

频率<sup>[63]</sup>。文拉法辛是一种 SNRI，有研究报道文拉法辛可在不加重癫痫发作的情况下改善部分癫痫患者的抑郁症状<sup>[64]</sup>。TCAs 是第一类抗抑郁药物，在发展中国家，由于经济原因 TCAs 仍然是一线治疗。值得注意的是，SSRIs、SNRIs 和 TCAs 在疗效上没有差异，但前两者由于毒性风险较低 (特别是在过量使用的情况下)和更好的总体耐受性而优于 TCAs。此外，对于癫痫伴抑郁的患者，需考虑高浓度 TCAs 的钠通道阻滞效应所介导的心律失常的可能性，可能导致 SUDEP 风险增加。在没有 SSRIs 和 SNRIs 的情况下，TCAs 也可选择性用于治疗癫痫伴抑郁，建议在使用 TCAs 时监测血浆药物水平并考虑与其他药物的相互作用<sup>[3]</sup>。

临床医生会担心抗抑郁药物诱发癫痫，从而影响了对癫痫患者处方抗抑郁药物。血浆药物水平高或者加量太快可能会增加抗抑郁药出现惊厥的可能性，除氯米帕明、马普替林、阿莫沙平和安非他酮外 (可在治疗剂量下引起癫痫发作，应避免使用)，尚无证据表明其他抗抑郁药血浆药物水平处于或低于正常范围会引起惊厥<sup>[65]</sup>。癫痫患者抗抑郁治疗时出现癫痫发作必须要考虑癫痫与抑郁之间的双向关系，可能并非药物的不良反应<sup>[66]</sup>。为了防止不良反应，抗抑郁药物应该从低剂量开始、小剂量递增，直到达到预期的临床效果<sup>[64]</sup> (表 2)。无论有无癫痫，抗抑郁药物的治疗都需要足够的剂量和疗程，建议抗抑郁治疗在第一次抑郁发作恢复后持续治疗 6 个月，第二次和/或随后的发作中恢复后要持续治疗  $\geq 2$  年<sup>[65]</sup>。

抗抑郁药物可影响 AEDs 的药代动力学。SSRIs 家族药物是一种或多种细胞色素 P450 (Cytochrome P450 proteins, CYP450) 同工酶的抑制剂，可能导致 AEDs 血浆药物水平升高，抑制作用从小到大依次是西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟西汀。有研究表明，文拉法辛和杜洛西汀不太可能引起与现有 AEDs 的显著相互作用<sup>[34]</sup>。相反，AEDs 也会影响抗抑郁药物药代动力学<sup>[67]</sup>。第一代 AEDs，如苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥是 CYP 酶系统的强诱导剂，大剂量托吡酯和奥卡西平是 CYP 较

表 1 癫痫伴抑郁的药物治疗选择

治疗药物	建议	不建议
AEDs	丙戊酸盐、卡马西平、拉莫三嗪、加巴喷丁、普瑞巴林	苯巴比妥、替加宾、左拉西坦、托吡酯、氨基烯酸、唑尼沙胺
抗抑郁药	一线药物：SSRIs 或 SNRIs (舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰、瑞波西汀、帕罗西汀、氟西汀、氟伏沙明、文拉法辛、度洛西汀) 二线药物：当 SSRIs 或 SNRIs 不可用时，可选择 TCAs (丙咪嗪)	安非他酮、氯米帕明、马普替林、阿莫沙平

弱的诱导剂，新一代 AEDs 包括加巴喷丁、普瑞巴林、拉莫三嗪、左乙拉西坦、替加宾、唑尼沙胺等不影响 CYP 活性。由于大多数 SSRIs、SNRIs 和 TCAs 是一个或多个 CYP 同工酶的底物，与酶诱导的 AEDs 的结合可降低其血浆药物浓度水平，这种作用已在舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰等抗抑郁药物以及大多数 TCAs 中得到证实，合用时需要增加剂量 (25 ~ 30%) 以避免精神症状的复发；而丙戊酸能抑制某些 CYP 和 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶，可引起阿米替林血清浓度显著升高 (50 ~ 60%)<sup>[68]</sup>。抗抑郁药的不良反应在原发性抑郁的患者中并不少见，如治疗开始时出现烦躁不安和轻度焦虑、胃肠症状 (如恶心、腹部抽筋和腹泻)、头晕、记忆下降、体重变化、性障碍等。需要注意的是，抗抑郁药潜在副作用可能加重 AEDs 引起的不良事件，如体重增加和性功能障碍。此外，SSRIs、SNRIs 和 TCAs 停药过快，患者可能会出现戒断症状 (如感觉障碍和共济失调)<sup>[69]</sup>。

如果一种抗抑郁药在最大剂量时患者仍有症状，建议改用另一种抗抑郁药 (如先使用 SSRIs，则改用 SNRIs)。经过两种药物最佳剂量的治疗症状未能完全缓解的患者，应转诊至精神科医生<sup>[34]</sup>。应注意使用 SSRIs 和 SNRIs 时，在开始用药后的前 3 ~ 6 周内，疗效可能不明显。

### 4.3 心理治疗

在各种形式的心理治疗中，CBT 已被证明能有效地治疗癫痫患者的抑郁，对于拒绝服用 AEDs 或不能耐受 AEDs 副作用的患者应考虑 CBT 治疗<sup>[34]</sup>。CBT 可减轻癫痫患者的抑郁症状<sup>[70]</sup>，心理治疗和药物治疗相结合对抑郁的治疗效果比单用药物治疗更为有效<sup>[71]</sup>。一项 Meta 分析显示，使用抗抑郁药或某些 AEDs 与 CBT 同时治疗可改善癫痫患者的抑郁和癫痫发作<sup>[72]</sup>。

自杀风险增加的抑郁发作、出现精神症状、双相情感障碍的抑郁发作以及经两次最佳剂量的不同类别的抗抑郁药物治疗后症状未能完全缓解的患者，应将患者转诊至经验丰富的精神科医生<sup>[34]</sup>。

### 4.4 神经刺激疗法

对于标准的抗抑郁药物治疗无效的抑郁症患者，神经刺激可以提供一种安全有效的治疗方法。电休克治疗 (Electro-convulsive therapy, ECT) 仍然是治疗急性重度难治性抑郁症的首选方法，并已被证明在癫痫患者中是安全有效的。迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS) 被批准用于难治性抑郁症和药物难治性癫痫，可为癫痫合并抑郁患者

表 2 常见抗抑郁药用量

药物名称	所属家族	开始剂量 (mg/d)	最大剂量 (mg/d)
舍曲林	SSRI	25	200
西酞普兰	SSRI	10	60
艾司西酞普兰	SSRI	5	30
帕罗西汀	SSRI	10	60
氟西汀	SSRI	10	80
瑞波西汀	SSRI	4	12
氟伏沙明	SSRI	20	30
文拉法辛	SNRI	37.5	300
度洛西汀	SNRI	30	120
阿米替林	TCA	25	300
丙咪嗪	TCA	75	300
地昔帕明	TCA	100	300
多赛平	TCA	25	300
去甲替林	TCA	25	150

提供双重益处。重复经颅磁刺激是一种非侵入性的神经刺激技术，虽然没有充分的疗效证据，但似乎对于癫痫患者的抑郁治疗是安全的<sup>[73]</sup>。

## 5 结语

抑郁作为癫痫最常见共患病，严重影响患者的生活质量。癫痫共患抑郁的筛查、评估和管理应成为癫痫临床不可或缺的组成部分。临床医生应该重视使用简单的筛查量表，评估癫痫患者的抑郁状况，在繁忙的临床环境中迅速发现抑郁症状，以便早期识别与治疗癫痫共患抑郁，改善患者预后和生活质量。

### 参考文献

- 1 Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, *et al.* Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*, 2012, 72(2): 184-191.
- 2 Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, *et al.* Association of Depression and Treated Depression With Epilepsy and Seizure Outcomes: A Multicohort Analysis. *JAMA Neurol*, 2017, 74(5): 533-539.
- 3 Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(5): 1084-1092.
- 4 Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, *et al.* Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 80(6): 590-599.
- 5 Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, *et al.* Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 973-982.

- 6 Kim M, Kim YS, Kim DH, *et al.* Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2018, 84(2): 56-69.
- 7 Gilliam FG, Santos J, Vahle V, *et al.* Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*, 2004, 45(Suppl 2): 28-33.
- 8 Kwon OY, Park SP. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(1): 51-56.
- 9 Peng WF, Ding J, Li X, *et al.* Clinical risk factors for depressive symptoms in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(5): 343-349.
- 10 Tong X, An D, Lan L, *et al.* Validation of the Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (C-NDDI-E) in West China. *Epilepsy Behav*, 2015, 47(3): 6-10.
- 11 Guo Y, Ding XY, Lu RY, *et al.* Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav*, 2015, 50: 91-95.
- 12 Tong X, Chen J, Park SP, *et al.* Social support for people with epilepsy in China. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 224-232.
- 13 Chen J, Zhang Y, Hong Z, *et al.* Marital adjustment for patients with epilepsy in China. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): 99-103.
- 14 Asadi-Pooya AA, Kanemoto K, Kwon OY, *et al.* Depression in people with epilepsy: how much do Asian colleagues acknowledge it? *Seizure*, 2018, 57: 45-49.
- 15 Juhasz G, Eszlari N, Pap D, *et al.* Cultural differences in the development and characteristics of depression. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2012, 14(4): 259-265.
- 16 Kessler RC, Berglund P, Demler O, *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003, 289(23): 3095-3105.
- 17 Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, *et al.* Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(Suppl 1): S1-S29.
- 18 Attarian H, Vahle V, Carter J, *et al.* Relationship between depression and intractability of seizures. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(3): 298-301.
- 19 Park SP, Song HS, Hwang YH, *et al.* Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(4): 455-459.
- 20 Baker GA, Brooks J, Buck D, *et al.* The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia*, 2000, 41(1): 98-104.
- 21 Leaffer EB, Jacoby A, Benn E, *et al.* Associates of stigma in an incident epilepsy population from northern Manhattan, New York City. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(1): 60-64.
- 22 Peterson CL, Walker C, Shears G. The social context of anxiety and depression: exploring the role of anxiety and depression in the lives of Australian adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 34(2): 29-33.
- 23 Tedrus GM, Fonseca LC, Pereira RB. Marital status of patients with epilepsy: factors and quality of life. *Seizure*, 2015, 27: 66-70.
- 24 Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, *et al.* Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*, 2012, 53(3): 1104-1108.
- 25 Park SP. Depression in patients with newly diagnosed epilepsy predicts lamotrigine-induced rash: a short-term observational study. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): 88-90.
- 26 Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, *et al.* Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 693-698.
- 27 Rai D, Kerr MP, McManus S, *et al.* Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*, 2012, 53(6): 1095-1103.
- 28 Hecimovic H, Santos JM, Carter J, *et al.* Depression but not seizure factors or quality of life predicts suicidality in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 426-429.
- 29 Hesdorffer DC, French JA, Posner K, *et al.* Suicidal ideation and behavior screening in intractable focal epilepsy eligible for drug trials. *Epilepsia*, 2013, 54(5): 879-887.
- 30 Watkins L, Shankar R, Sander JW. Identifying and mitigating Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) risk factors. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(4): 265-274.
- 31 Lacey CJ, Salzberg MR, D'Souza WJ. Risk factors for depression in community-treated epilepsy: systematic review. *Epilepsy Behav*, 2015, 43(1): 1-7.
- 32 Thapar A, Roland M, Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency--or vice versa? *J Psychosom Res*, 2005, 59(5): 269-274.
- 33 Thapar A, Kerr M, Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1): 134-140.
- 34 Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 1): 3-12.
- 35 Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, *et al.* The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 213-219.
- 36 Gélisse P, Genton P, Coubes P, *et al.* Can emotional stress trigger the onset of epilepsy? *Epilepsy Behav*, 2015, 48(2): 15-20.
- 37 MacKenzie G, Maguire J. Chronic stress shifts the GABA reversal potential in the hippocampus and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Res*, 2015, 109: 13-27.
- 38 Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, *et al.* Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2009, 34(3): 457-461.
- 39 Kondziella D, Alvstad S, Vaaler A, *et al.* Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *J Neurochem*, 2007, 103(6): 2136-2152.
- 40 Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, *et al.* Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(2): 156-168.
- 41 Bilevicius E, Yasuda CL, Silva MS, *et al.* Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy: a clinical and MRI morphometry study. *Neurology*, 2010, 75(19): 1695-1701.
- 42 Kanner AM. Is depression associated with an increased risk of treatment-resistant epilepsy? Research strategies to investigate this question. *Epilepsy Behav*, 2014, 38(1): 3-7.
- 43 Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol*, 2012, 11(3): 1093-1102.
- 44 Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, *et al.* A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(8): 856-864.
- 45 Vezzani A, French J, Bartfai T, *et al.* The role of inflammation in



- epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(1): 31-40.
- 46 Berk M, Williams LJ, Jacka FN, *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*, 2013, 11: 200.
- 47 Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(5): 495-502.
- 48 Paudel YN, Shaikh MF, Shah S, *et al.* Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: Implication for therapy. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 145-155.
- 49 Rayner G. The Contribution of Cognitive Networks to Depression in Epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2017, 17(2): 78-83.
- 50 Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, *et al.* CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(3): 261-266.
- 51 Heiman GA, Kamberakis K, Gill R, *et al.* Evaluation of depression risk in LGI1 mutation carriers. *Epilepsia*, 2010, 51(9): 1685-1690.
- 52 Lacey CJ, Salzberg MR, D'Souza WJ. Serotonin transporter gene  $\times$  environment and risk of depression in community-treated epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 39(2): 33-37.
- 53 Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord*, 2007, 9(1): 1-10.
- 54 Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3): 175-188.
- 55 Kerr MP, Mensah S, Besag F, *et al.* International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 2133-2138.
- 56 Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, *et al.* Depression screening tools in persons with epilepsy: A systematic review of validated tools. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 695-705.
- 57 de Oliveira GN, Lessa JM, Gonçalves AP, *et al.* Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI). *Epilepsy Behav*, 2014, 34(1): 50-54.
- 58 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(Suppl 20): 22-33.
- 59 Guo Y, Chen ZM, Zhang YX, *et al.* Reliability and validity of the Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (C-NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2015, 45(1): 225-228.
- 60 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 61 Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure*, 2017, 44: 184-193.
- 62 Specchio LM, Iudice A, Specchio N, *et al.* Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27(3): 133-136.
- 63 Favale E, Audenino D, Cocito L, *et al.* The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*, 2003, 12(5): 316-318.
- 64 Kondziella D, Asztely F. Don't be afraid to treat depression in patients with epilepsy! *Acta Neurol Scand*, 2009, 119(2): 75-80.
- 65 Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy Behav*, 2016, 61(1): 282-286.
- 66 Johannessen Landmark C, Henning O, *et al.* Proconvulsant effects of antidepressants—what is the current evidence. *Epilepsy Behav*, 2016, 61(1): 287-291.
- 67 Birbeck GL, French JA, Perucca E, *et al.* Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 207-214.
- 68 Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl 2): 37-44.
- 69 Habibi M, Hart F, Bainbridge J. The Impact of Psychoactive Drugs on Seizures and Antiepileptic Drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(8): 71.
- 70 Macrodimitis S, Wershler J, Hatfield M, *et al.* Group cognitive-behavioral therapy for patients with epilepsy and comorbid depression and anxiety. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 83-88.
- 71 Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, *et al.* Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety*, 2009, 26(3): 279-288.
- 72 Mehndiratta P, Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): 36-40.
- 73 Conway CR, Udaiyar A, Schachter SC. Neurostimulation for depression in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 88(Suppl 1): 25-32.

## • 综述 •

# 癫痫样发作疾病的研究进展



龙娟, 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】** 癫痫样发作疾病的临床症状与癫痫发作相似,临床上易误诊为癫痫并给予不恰当的治疗,误诊的后果非常严重。因此,早期正确诊断显得尤为重要。临床上常见的癫痫样发作疾病包括:晕厥、震荡性抽搐、心因性非癫痫发作、睡眠障碍、短暂性脑缺血发作、面-臂肌张力障碍发作、发作性运动障碍等。文章就癫痫样发作疾病作一综述,为相关疾病的临床诊疗提供参考。

**【关键词】** 晕厥; 睡眠障碍; 短暂性脑缺血发作; 面-臂肌张力障碍发作; 发作性运动障碍

在临床工作中,有多种疾病表现为癫痫样发作,但并非癫痫,易引起误诊,如何正确做出诊断显得至关重要。临床上常见的癫痫样发作疾病主要有:晕厥、震荡性抽搐、心因性非癫痫发作(Psychogenic non-epileptic seizures, PNES)、睡眠障碍(Sleep disorders)、短暂性脑缺血发作(Transient ischaemic attacks, TIA)、面-臂肌张力障碍发作(Faciobrachial dystonic seizures, FBDS)、发作性运动障碍(Paroxysmal dyskinesia, PxDs)。为了能准确的对上述疾病进行快速鉴别诊断,现对该类疾病作一综述,旨在为临床诊疗提供参考。

## 1 晕厥

晕厥是最易误诊为癫痫的疾病,尤其是惊厥性晕厥。晕厥是一种短暂的、自限性的意识丧失,是由于大脑半球及脑干血液供应减少导致的急性全脑功能障碍,常伴有姿势张力丧失。晕厥前期通常有先兆症状,如:头晕、恶心、面色苍白、出汗、视物不清、恍惚等,随后出现意识丧失,有时可伴有肢体抽搐、尿失禁等,并且很快恢复正常,一般持续时间 $\leq 30$  s。主要包括自主神经介导性晕厥(血管迷走性晕厥、体位性心动过速综合征、直立性低血压)、心源性晕厥、脑源性晕厥以及原因不明的晕厥<sup>[1]</sup>。发作时常伴原发疾病的症状和体征,其中心源性晕厥最容易出现癫痫样发作。典型的心源性晕厥包括短暂性意识丧失,伴有心电图改变,如窦性心动过缓、窦性停搏、高度房室传导阻滞、阵发性室上性心动过速、室性心动过速、房扑、房颤、室扑、室颤等,或有心脏排血受阻的疾病也可诊

断。尤其是高度房室传导阻滞引起的阿斯综合征发作,易与癫痫大发作相混淆。Lemper等<sup>[2]</sup>为研究晕厥的临床特征,将56名健康志愿者通过过度换气、Valsalva动作诱发晕厥,并进行视频监控,42名受试者出现晕厥,持续时间很短,约 $(12.1 \pm 4.4)$  s,其中90%出现肌阵挛发作,79%出现转头、口唇自动症、矫正动作,60%出现幻听及幻视。整个晕厥过程中,大多数受试者处于睁眼状态,且双眼上翻也很常见。该项研究表明,通过抽搐、自动症等来鉴别晕厥和癫痫是不合理的。通过表1可初步鉴别强直-阵挛性癫痫发作与惊厥性晕厥<sup>[3]</sup>。

## 2 震荡性抽搐

McCrorry等<sup>[4]</sup>的一项研究发现,在澳大利亚足球或橄榄球联赛期间发生急性颅脑损伤的运动员出现肢体抽搐,确定了22例此类病例,其特征表现是在撞击后2 s内发生抽搐,通常是在短暂的强直后出现阵挛性抽搐,并且是不对称的,持续时间为150 s左右,醒来以后的临床表现类似于脑震荡,对这些球员随访1~13年,所有人均能在2周内恢复运动,均未发展为癫痫,且均未发生永久性或结构性的损害。脑震荡性晕厥表现为受伤后立即昏迷,同时伴有肢体的强直性抽搐和(或)阵挛性抽搐,持续数分钟后停止,酷似癫痫发作;若颅脑断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)未见大脑及脑干损害现象,脑电图(EEG)未见异常,则需考虑脑震荡性晕厥<sup>[5]</sup>。

## 3 心因性非癫痫发作

PNES也称为假性发作,在一般人群中老年患病率约为2~33/10 000<sup>[6]</sup>,其临床表现与癫痫相似,常被误诊并给予抗癫痫治疗。鉴于抗癫痫药物

(AEDs)的不良反应较大,故应早期与其它疾病相鉴别。目前诊断 PNES 的金标准是视频脑电图 (VEEG),它能同步监测患者在发作期和发作间期的脑电活动,癫痫患者在发作期和发作间期均可出现癫痫波,而 PNES 的 EEG 是正常的<sup>[7]</sup>。该病患者常模仿强直-阵挛发作、强直性发作,偶有部分性发作;约 46% 的患者出现惊厥样发作症状,54% 的患者出现非惊厥样发作症状;惊厥样发作症状可有:肢体的抖动或痉挛,类似癫痫的强直阵挛发作;部分还可能出现骨盆推进、角弓反张、摇摆、踢腿、骑自行车运动等<sup>[8]</sup>。PNES 的发作形式多种多样,有运动症状、感觉症状、精神行为异常、自主神经症状等;最常见的是运动症状,可分为三类:①运动过多,表现为四肢强直、角弓反张、手足搐搦、头部运动、过度换气、发声等;②肢体抖动,表现为上下肢颤抖或细微抖动;③跌倒,表现为失张力性发作而跌倒<sup>[9]</sup>。PNES 需具备三方面证据:①

支持诊断证据,如因应激起病、症状具有暗示性和继发性获益;②排除器质性疾病;③发作时 EEG 检查无癫痫样放电及 AEDs 治疗<sup>[10]</sup>。通过表 2 可初步鉴别强直-阵挛性癫痫发作与心因性非癫痫发作<sup>[9]</sup>。

#### 4 睡眠障碍

睡眠中发生的癫痫容易与睡眠周期性肢动 (Periodic limb movements of sleep, PLMS)、快速动眼期睡眠行为异常 (Rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD)、儿童夜惊、睡行症、节律性运动障碍相混淆。

PLMS 通常发生在非快速眼动睡眠期 (Non-rapid eye movement sleep, NREM),患者周期性重复出现刻板样肢体运动,即睡眠时每隔 20 ~ 90 s 反复出现腿与足的运动,持续数分钟 ~ 1 h。这种运动使患者频繁短暂醒来,程度重者可致患者完全唤醒,严重影响睡眠,中老年人多见。

表 1 强直-阵挛性癫痫发作与惊厥性晕厥的区别

	强直-阵挛性癫痫发作	惊厥性晕厥
意识丧失和抽搐的关系	同时发生	意识丧失后 5 ~ 8 s 出现抽搐
持续时间	1 ~ 2 min	通常 < 30 s
面色	紫绀	苍白
运动	有节律的, 双侧对称的	无节律的、非对称的、多灶的
发作后症状	意识不清 > 10 min	意识不清 < 30 s
诱发因素	通常没有	可能有反射性

表 2 强直-阵挛性癫痫发作与心因性非癫痫发作的区别

	强直-阵挛性癫痫发作	心因性非癫痫发作
年龄	所有年龄	15 ~ 35 岁居多
性别	男女皆有	多见于女性 (女:男 ≈ 3 ~ 4:1)
清醒或睡眠中发作	二者都可发生	清醒时发作
起病特点	突然发生	逐渐发生
持续时间	通常 < 2 min	通常 > 5 min
声音	突然大叫	哭泣、呻吟、咳嗽
眼睛	睁着	闭着
运动症状	同步的强直-阵挛发作	发作不同步, 左右摇摆
舌咬伤	多见	少有
受伤	多见	少有
尿失禁	多见	可能出现
对答	不能	有时可以
癫痫发作后状态	意识模糊	警觉地
记忆丧失	大多数有	可能有

RBD 通常发生在睡眠周期的后期, 是 REM 睡眠期肌肉迟缓消失时出现与梦境相关的暴力行为的发作性疾病, 主要表现为睡眠 90 min 后, 在生动梦境下做出剧烈的危险性动作或暴力行为, 如拳打脚踢、翻滚、跳跃等, 可自伤或伤及同床者, 伴有愤怒语言或叫喊, 大声才能唤醒, 可详细回忆噩梦情境。该疾病与神经退行性疾病相关, 多见于帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩。

儿童夜惊, 发病年龄多为 4~7 岁, 青春期后大多会消失。表现为突然从睡眠中觉醒, 多发于非快速动眼睡眠的 III 期, 出现极度恐惧和惊恐的动作, 可伴有强烈的语言(尖叫或哭泣)、运动形式和自主神经症状, 发作时不能与之交流, 发作后对发作事件不能回忆; 需与额叶癫痫相鉴别<sup>[11]</sup>。

睡行症, 俗称“梦游症”, 起病年龄为 4~8 岁, 青春期后大多消失, 指发生在 NREM III 期的一系列复杂的行为, 伴有下床活动, 一般不会碰到或摔伤, 有时能做复杂的事情, 比如扫地、倒水等, 行动结束后又回到床上继续睡觉; 发作时难以被唤醒, 发作后对发作事件不能回忆; 需与癫痫的自动症发作相鉴别<sup>[11]</sup>。

节律性运动障碍是指一组与睡眠相关的, 身体多部位反复出现的、刻板的节律性运动。多在婴儿期发病, 少数可持续到成年, 主要发生在入睡时或睡眠中, 偶见于清醒时, 发作形式包括: 撞头型、摇头型、身体摇摆型、身体滚动型、混合型。发作形式可单一重复出现, 也可多种形式同时出现, 每晚发作数次至数十次, 持续时间为数秒至十余分钟, 发作时不易唤醒, 发作后继续入睡, 醒后对发作过程不能回忆。因其具有发作性、重复性、刻板性, 以及发作后不能回忆发作过程的特点, 所以常常被误诊为癫痫。

## 5 短暂性脑缺血发作

肢体抖动型 TIA (Limb-shaking transient ischemic attack, LS-TIA) 是颈内动脉系统 TIA 的特殊类型, 主要表现为发作性、不自主的一侧上下肢体或单肢肢体抖动, 也可表现为跳动、摆动、颤动、摇摆、舞蹈样动作, 肢体抖动一般不涉及面部及躯干, 无全身发作及意识障碍, 发作诱因为体位改变(突然站立)、长时间站立、颈部过伸、低血压、咳嗽、大笑过度换气、妊娠、手术、应激等, 每次发作持续时间数秒至数分钟, 每天可发作多次, 发作肢体的对侧存在严重的颈内动脉狭窄或闭塞, EEG 无癫痫波, 易误诊为局灶性运动性癫痫发作<sup>[12-14]</sup>。理

论上, LS-TIA 患者可通过改善脑灌注而获益, 治疗方式包括手术治疗和药物治疗。Baquis 等<sup>[15]</sup>描述了 8 例颈动脉狭窄的患者一侧上肢或一侧上下肢出现短暂的、不自主的、不规则的肢体运动或抖动, 其中 6 例接受了血管手术, 5 例获益, 其中 1 例出现了卒中; 其余 2 例使用抗血小板聚集药物而获益。

## 6 面-臂肌张力障碍发作

Irani 等<sup>[16]</sup>在 2011 年首次提出 FBDS 的概念, 它是 LGI-1 抗体脑炎的特征性表现之一, 主要表现为: 面部和肢体同步出现的短暂的、快速的、反复发作的肌张力障碍, 主要累及单侧的面部和上肢, 也可累及躯干和下肢, 偶尔累及对侧肢体, 伴或不伴意识障碍, 听觉刺激或情绪激动可诱发/加重, 持续时间短, 约数秒, 发作频繁, 每日发作可达数百次, 部分伴感觉异常先兆, 发作期 EEG 正常, AEDs 控制不佳, 对免疫治疗有效<sup>[17]</sup>。Striano 等<sup>[18]</sup>认为在 FBDS 患者中发作性意识丧失及 EEG 异常仅为少数, 无法明确其发作起源, 且对 AEDs 治疗不敏感, 认为 FBDS 是一种肌张力障碍。相反, 也有学者认为 FBDS 具有发作性、重复性、刻板性, 伴或不伴意识障碍, 是一种特殊的癫痫发作形式。

## 7 发作性运动障碍

PxDs 是一类少见的具有异质性的神经系统疾病, 表现为突发的、难以预测的、持续时间短暂的、间歇期完全正常的不自愿的异常运动或姿势障碍, 包括肌张力障碍、舞蹈样运动、手足徐动、投掷样动作等, 异常运动可累及肢体、躯干、面部、颈部。该病少见、症状奇特, 其反复发作性和短暂性的特点, 易于和癫痫混淆, 特别是反射性癫痫, 临床工作中需注意鉴别。根据诱发因素, Bhatia<sup>[19]</sup>把发作性运动障碍分为四类, 分别是: 发作性运动诱发性运动障碍 (Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)、发作性非运动诱发性运动障碍 (Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia, PNKD)、发作性持续运动诱发性运动障碍 (Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, PED)、发作性睡眠诱发性运动障碍 (Paroxysmal hypnogenic dyskinesia, PHD)。

PKD 是最常见的类型, 大多为家族遗传性疾病, 为常染色体显性遗传, 伴不完全外显, 偶有散发, 目前发现的 3 个致病基因为 *PRRT2*、*SCN8A*、*EKD3*<sup>[20]</sup>。男性多于女性, 多见于儿童和青少年, 由运动诱发(突然从静止到运动/改变运动形式诱发), 也可因惊吓、声音、图片刺激、前庭刺激、过

度通气、应激诱发；部分患者可有先兆症状，表现为肢体麻木、发凉、发紧等感觉异常，也可出现偏头痛、关节痛、喉咙痛、以及肌肉收缩；部分患者在出现先兆症状后通过停止或减慢动作来阻止发作；发作形式包括肌张力障碍、不自主运动、手足徐动症、舞蹈样动作、击剑样动作、投掷样动作、构音障碍或混合作，多为偏侧发作，也可双侧交替或同时发作；发作时不伴意识丧失；发作持续时间一般<1 min，不超过 5 min；发作次数可为数次至数十次；频发发作，但多次 EEG 检查均正常；发作间期无神经系统体征<sup>[21-23]</sup>。

PNKD 为家族遗传性疾病，呈常染色体显性遗传，伴不完全外显，其致病基因为 *PNKD (MR-1)*、*PRRT2*、*KCNMA1*、*SLC2A1*<sup>[24]</sup>。非运动因素诱发，其诱发因素有：疲劳、压力、情绪变化、饥饿、女性月经期及排卵期、茶、咖啡、酒精、冷/热等。可有先兆症状：焦虑、肢体紧张感、口部不自主运动；发作形式为肌张力障碍、舞蹈样动作、手足徐动症、构音障碍等；发作时不伴意识丧失；持续时间为 10 min ~ 12 h，多为 10 min ~ 1 h；发作间期无神经系统体征<sup>[21, 24]</sup>。

PED 以散发为主，约 10% 的患者有家族史，为常染色体显性遗传，其致病基因为 *SLC2A1*、*PRRT2*、*PNKD (MR-1)*、*GCH1*、*ECHS1*<sup>[25]</sup>。由长时间运动/活动诱发，如：长时间活动、跑步、骑车等，持续运动时间约 15 ~ 30 min；发作持续时间为 5 ~ 45 min，一般 ≤ 2 h；发作多局限于长时间运动的肢体，以下肢为主；部分患者可伴有认知障碍、癫痫、偏头痛、溶血性贫血等；休息、生酮饮食可缓解<sup>[26, 27]</sup>。

PHD 以散发为主，部分有家族史，呈常染色体显性遗传，致病基其本质为夜间额叶癫痫 (Nocturnal frontal lobe epilepsy, NFLE)，以睡眠相关性额叶运动性发作为特征的临床综合征，多出现在 NREM II 期<sup>[28]</sup>。NFLE 在临床以散发为主，部分家族性病例呈常染色体显性遗传，其致病基因为 *CHRNA4*、*CHRNA2*、*CHRNA2*、*KCNT1*、*PRRT2* 等，可能的致病基因为 *DEPDC5*、*CRH*、*CHRFAM7A*<sup>[29, 30]</sup>。部分患者有先兆症状：肢体麻木、恐惧、颤抖、头晕、坠落感等；发作形式包括：阵发性觉醒、阵发性肌张力障碍、阵发性梦游样行为，可伴有噩梦、惊醒、大叫等；发作持续时间为 5 s ~ 5 min，大多 ≤ 2 min；发作时不伴意识丧失，发作后可重新入睡，醒后能够回忆发作时的情况；发作时 EEG 可见尖波或棘波；部分患者可伴有精神症状、认知障碍<sup>[22, 31, 32]</sup>。

综上，癫痫样发作所涉及的疾病谱较为广泛，不同的疾病治疗方案不同，如 FBDS 需要免疫治疗，TIA 发作需给予脑梗死 2 级预防，震荡性抽搐无需治疗，恶性心律失常所致惊厥性晕厥需要抗心律失常治疗，严重者需安放心脏起搏器。在临床实践中应仔细鉴别、寻找病因，使患者得到正确的诊断和治疗。

#### 参考文献

- 1 张洁. 晕厥与癫痫的鉴别诊断. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(16): 104-105.
- 2 Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol*, 1994, 36(2): 233-237.
- 3 Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2013, 196(8): 5-10.
- 4 McCrory PR, Bladin PF, Berkovic SF. Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology, and outcome. *BMJ*, 1997, 314(7075): 171-174.
- 5 廖圣芳, 陈汉民, 张银清. 脑震荡性晕厥误诊为外伤性癫痫 54 例分析. 中国误诊学杂志, 2003, 23(8): 1206-1207.
- 6 Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 2000, 9(4): 280-281.
- 7 Gedzelman ER, LaRoche SM. Long-term video EEG monitoring for diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10(5): 1979-1986.
- 8 Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(3): 205-216.
- 9 Mostacci B, Bisulli F, Alvisi L, et al. Ictal characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: what we have learned from video/EEG recordings--a literature review. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(2): 144-153.
- 10 姜颖. 癫痫诊断及鉴别诊断的临床思考. 中国医药指南, 2016, 14(11): 296-297.
- 11 杨志仙. 夜间发作癫痫的诊断与鉴别. 世界睡眠医学杂志, 2015, 2(6): 380-382.
- 12 Schulz UG, Rothwell PM. Transient ischaemic attacks mimicking focal motor seizures. *Postgrad Med J*, 2002, 78(918): 246-247.
- 13 Ali S, Khan MA, Khealani B. Limb-shaking transient ischemic attacks: case report and review of literature. *BMC Neurol*, 2006, 6(1): 5.
- 14 Ma QF, Huang Q, Zhang Q, et al. Association between clinical features and prognosis of patients with limb-shaking transient ischemic attack. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(22): 4354-4357.
- 15 Baquis GD, Pessin MS, Scott RM. Limb shaking—a carotid TIA. *Stroke*, 1985, 16(3): 444-448.
- 16 Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900.
- 17 张梅娟, 管得宁, 王晓云, 等. 面臂肌张力障碍型癫痫的临床特征以及预后. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6): 443-446.
- 18 Striano P. Faciobrachial dystonic attacks: seizures or movement disorder. *Ann Neurol*, 2011, 70(1): 179-180.

- 19 Bhatia KP. The paroxysmal dyskinesias. *J Neurol*, 1999, 246(3): 149-155.
- 20 黄啸君, 曹立, 陈生弟. 发作性动作诱发性运动障碍临床表现及遗传学研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(5): 457-462.
- 21 Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, *et al.* Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology*, 2004, 63(12): 2280-2287.
- 22 Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology*, 1980, 137(3): 679-686.
- 23 Kikuchi T, Nomura M, Tomita H, *et al.* Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. *J Hum Genet*, 2007, 52(4): 334-341.
- 24 Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, *et al.* Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology*, 2007, 68(21): 1782-1789.
- 25 Weber A, Köhler A, Hahn A, *et al.* Benign infantile convulsions (IC) and subsequent paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) in a patient with 16p11.2 microdeletion syndrome. *Neurogenetics*, 2013, 14(3-4): 251-253.
- 26 Waln O, Jankovic J. Paroxysmal movement disorders. *Neurol Clin*, 2015, 33(1): 137-152.
- 27 Tacik P, Loens S, Schrader C, *et al.* Severe familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia. *J Neurol*, 2014, 261(10): 2009-2015.
- 28 Nobili L, Proserpio P, Combi R, *et al.* Nocturnal frontal lobe epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(2): 424.
- 29 Becchetti A, Aracri P, Meneghini S, *et al.* The role of nicotinic acetylcholine receptors in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Front Physiol*, 2015, 6(3): 22.
- 30 Liu XR, Huang D, Wang J, *et al.* Paroxysmal hypnogenic dyskinesia is associated with mutations in the PRRT2 gene. *Neurol Genet*, 2016, 2(2): e66.
- 31 Steinlein OK. Genetic heterogeneity in familial nocturnal frontal lobe epilepsy. *Prog Brain Res*, 2014, 213(6): 1-15.
- 32 Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, *et al.* DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*, 2014, 82(23): 2101-2106.

# 神经调节蛋白 1/erb-b2 受体酪氨酸激酶 4 与癫痫相关性及其遗传易感性研究进展



陈新元, 武羽洁, 季雨伟, 唐薇

昆明医科大学第一附属医院 科教科 (昆明 650032)

**【摘要】** 癫痫是一种病因复杂、反复发作的神经系统疾病, 其发作难以预测, 约 1/3 的患者经过抗癫痫治疗无效发展成为药物难治性癫痫。神经调节蛋白 1 (Neuregulin 1, NRG1) 是一种内源性生长因子, erb-b2 受体酪氨酸激酶 4 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 4, ErbB4) 是其重要受体。NRG1 和 ErbB4 都与神经发育、神经传递和突触可塑性有关。而遗传因素作为内因, 在癫痫的发病机制中起到非常重要的作用, 因此 NRG1 和/或 ErbB4 基因突变可能增加癫痫易感性和加剧癫痫进程。既往研究在 NRG1 和 ErbB4 功能以及基因多态性可能导致癫痫风险增加的生物学基础方面取得了令人振奋的进展, 文章就相关研究作一综述, 以期为 NRG1/ErbB4 与癫痫相关基础研究提供方向。

**【关键词】** 癫痫; 神经调节蛋白 1; erb-b2 受体酪氨酸激酶 4

癫痫是一种慢性神经系统疾病, 据世界卫生组织 (WHO) 2018 年发布的实况报道, 全球有超过 5 000 万人口患有癫痫, 近 80% 生活在中低收入国家, 占全球疾病总负担 0.6%。我国有高达 900 万以上人群受累, 并以每年 60 万例的速度持续递增, 年经济负担超过 200 亿人民币<sup>[1]</sup>。由于癫痫的难治性, 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 先后对癫痫、耐药性癫痫及癫痫持续状态的定义进行了更新<sup>[2-4]</sup>。

癫痫是由大脑神经元过度或超同步放电而引起的, 特征为两次或两次以上的不可预知和无明显诱因的癫痫发作。要找到安全有效的治疗方法, 关键在于了解癫痫发生的来源, 目前已知, 约 60% 是特发性的癫痫, 40% 则来自发育或获得性疾病, 如中风、创伤性脑损伤、感染、肿瘤、药物戒断、神经毒性和遗传缺陷等<sup>[5,6]</sup>。遗传基因缺陷因素一直被广泛关注<sup>[7]</sup>, 特别是神经调节蛋白 1 (Neuregulin 1, NRG1) 及其受体 erb-b2 受体酪氨酸激酶 4 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 4, ErbB4), 其编码基因多态性的鉴定有助于更好地剖析癫痫的致病机制。NRG1 是中枢神经系统诸多神经营养因子中的一员, 其通过激活 ErbB4 受体影响神经元的发育、突触可塑性以及神经传递, 在中枢神经系统中发挥着至关重要的作用<sup>[8]</sup>。

## 1 神经调节蛋白 1/ErbB4 与癫痫的相关性

### 1.1 神经调节蛋白 1/ErbB4 信号在神经发育中的作用

NRG1 是一种营养因子, 包含表皮生长因子 (Epidermal growth factor, EGF) 样区域, EGF 样结构域位于细胞外结构域的膜近端区域, 这是激活 ERBB 受体酪氨酸激酶的的必要条件和充分条件<sup>[9]</sup>。癫痫是一种神经发育障碍疾病。NRG1 和 ErbB4 蛋白均丰富表达于发育期和成年期大脑中进行增殖或神经基因表达的区域<sup>[10]</sup>。NRG1 促进胚胎神经干细胞中神经元祖细胞的增殖, 并参与许多其他神经发育过程。

重组 NRG1 刺激多种原代神经元的轴突生长, 包括海马神经元<sup>[11]</sup>、视网膜神经元<sup>[12]</sup>、小脑颗粒细胞<sup>[13]</sup>和丘脑神经元<sup>[14]</sup>。由于删除 NRG1 基因的胚胎致命性<sup>[15]</sup>, NRG1 在诱导轴突生长的确切功能尚不清楚。最近的一项研究表明, 丘脑皮质轴突 (Thalamocortical axon, TCA) 的投射受 NRG1 和 ErbB4 调控<sup>[16]</sup>。TCA 的发育依赖于从外侧神经节突起衍生的中间神经元群向间脑迁移, 在间脑中, 神经元为后到达的 TCA 形成一个允许通道<sup>[17,18]</sup>。而在发育中的大脑皮层, NRG1/ErbB4 信号参与了谷氨酸能神经元的径向迁移和  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 能神经元的切向迁移。NRG1 诱导径向胶质细胞的形成和扩展, 这是大脑皮层神经元和小脑颗粒细胞迁移所必需的<sup>[17,19]</sup>。

DOI: 10.7507/2096-0247.20200008

基金项目: 云南省科技计划 [省应用基础研究 (昆医联合专项); 2017FE468 (-037) ]

通信作者: 唐薇, E-mail: tangw666@sina.com



## 1.2 神经调节蛋白 1/ErbB4 对突触形成及其可塑性的作用

NRG1/ErbB4 信号影响着突触的形成。突触后 ErbB4 信号可以控制兴奋性突触的功能依赖性成熟:突触活动触发 NRG1/EEBB4 信号,该信号以突触后致密蛋白 95 (Postsynaptic density protein 95, PSD95) 依赖的方式在突触处聚集或稳定 ErbB4,并稳定突触  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体。中断 NRG1/ErbB4 信号导致突触 AMPA 受体和脊状结构不稳定,致使可塑性受损,最终导致棘状突起和 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体的缺失<sup>[20]</sup>。

**1.2.1 短期可塑性** 癫痫患者大多伴有记忆衰退,反应迟缓,而工作记忆和执行功能等认知过程由前额皮层 (Prefrontal cortex, PFC) 介导。PFC 的功能由锥体神经元执行,这些神经元的活动由抑制性和兴奋性突触控制。研究发现在 GABA 能神经元的终末有 ErbB4 的免疫反应,这些神经元似乎支配着 PFC 的锥体神经元<sup>[21,22]</sup>。生物化学和电生理学研究表明,外源 NRG1 刺激 GABA 释放以响应去极化,而对基础释放没有明显影响。可溶 ErbB4 (ecto-ErbB4) 处理或抑制 NRG1/ErbB4 信号传递减弱了活性依赖的 GABA 释放,这表明 GABA 的传输是由 NRG1/ErbB4 信号水平决定的。NRG1 激活 GABA 释放,再通过锥体神经元调控信号整合。锥体神经元的最终输出依赖于谷氨酸能和 GABA 能的输入,这两种输入均受 NRG1 调控<sup>[23]</sup>。同时,有研究人员发现 NRG1 信号的发育中断损害了成年动物的神经传递,由此推测 NRG1 对突触可塑性的调控可能依赖于 NRG1 的初始活性,该活性由 NRG1 亚型的局部浓度、ERBB 激酶水平和调节 NRG1 表达的神经元活性控制。因此 NRG1 的这一功能可能对癫痫患者的工作记忆缺陷有影响。

**1.2.2 长期可塑性** 突触长期的可塑性需要新的蛋白质合成, NRG1 能够调节大脑的长期可塑性。首先, NRG1 已被证明可以刺激关键神经递质受体的表达,包括谷氨酸、GABA 和乙酰胆碱 (ACh)<sup>[21,24]</sup>。因此,它可能潜在地调节兴奋性和抑制性神经传递。更重要的是,小脑颗粒细胞中由 NRG1 介导的 GABA 诱导电流增加, CA1 海马神经元的微型抑制性突触后电流 (IPSC) 振幅降低,海马 GABA 能神经元的 ACh 诱导电流峰值增加<sup>[23]</sup>,都需要蛋白合成。此外, NRG1 能刺激钙离子激活的钾离子通道在副交感神经细胞中的表达<sup>[24]</sup>。考虑到 ErbB4 的独

特突触定位,我们很容易推测 NRG1 可能调控突触的局部蛋白合成,以此来影响突触的长期可塑性。最后, NRG1 的表达和加工受神经元活性调控,因此, NRG1 诱导的神经传递增加以及随后更多 NRG1 的产生可能有助于突触的长期可塑性。

## 1.3 神经调节蛋白 1/ErbB4 临床研究

NRG1/ErbB4 信号通路很可能通过调节神经元的兴奋性,参与了原发性癫痫发病机制。有研究人员利用海绵状血管瘤 (CA) 患者的症状性癫痫样本,排除 CA 的影响,发现症状性癫痫患者颞叶皮层 NRG1 和 ErbB4 蛋白水平显著升高<sup>[25]</sup>。揭示了与原发性癫痫不同的 NRG1/ErbB4 信号通路在症状性癫痫中的关键作用,表明 NRG1/ErbB4 信号可能在症状性癫痫中发挥重要作用。然而之前有研究表明, ErbB4 在颞叶癫痫患者的癫痫组织中表达明显降低<sup>[26]</sup>。这种表达差异提示, ErbB4 在颞叶癫痫和症状性癫痫中可能发挥不同的作用<sup>[27]</sup>。颞叶癫痫患者 ErbB4 蛋白显著降低,提示 ErbB4 可能是颞中癫痫发作的原因之一。而在症状性癫痫患者中,颞叶 ErbB4 信号作用显著增强,表明 NRG1/ErbB4 信号可能作为一种稳态调节剂,保护大脑免受癫痫样活动的损伤。

## 1.4 亚基因型神经调节蛋白 1 和 ErbB4 大鼠研究

NRG1 和 ErbB4 突变小鼠模型为这些基因突变作为癫痫危险因素的潜在作用提供了支持。为了研究 NRG1 信号在癫痫发生中的作用,研究人员用大鼠建立了一个激发模型,在这个模型中,反复使用最初的非惊厥电刺激,导致行为性癫痫的逐渐强化和脑电图特征性癫痫持续时间的逐渐延长<sup>[28,29]</sup>,模型一旦建立,对电刺激的增强敏感性持续终生。最后发现与癫痫发作相关的 NRG1/ErbB4 信号确实增加了,而且这种信号具有显著的抗癫痫作用。通过细胞特异性突变,发现 GABA 能中间神经元介导了 NRG1/ErbB4 信号的抗癫痫作用。这些结果强调了 GABA 能神经元中的 NRG1/ErbB4 信号在限制癫痫发生过程中不稳定发作活动方面的重要性。

**1.4.1 癫痫发作活动增加了 NRG1 及其功能的表达** 在完全激发大鼠的癫痫发作后,通过检测 NRG1 mRNA 发现,在一次电刺激诱发癫痫发作后,海马中的 NRG1 mRNA 表达增加,刺激后 3h 达到峰值。值得注意的是, NRG1 的三种主要亚型 (I 型、II 型和 III 型) 的 mRNA 水平均有明显升高<sup>[28,30]</sup>,只是程度不同。进一步的酶联免疫吸附实验 (ELISA) 表明,刺激完全激发的大鼠癫痫发作活动导致海马中 NRG1 蛋白在 3h 后增加。为了确定 NRG1 上调



是否是一种癫痫的普遍现象,研究人员建立了另一个广泛使用的癫痫模型,匹鲁卡品诱导出强烈的癫痫持续状态。在此模型中观察到,匹鲁卡品诱导的癫痫发作也导致 NRG1 mRNA 和蛋白表达均增加<sup>[30]</sup>。通过测量两种模型大鼠大脑中磷酸化的 ErbB4 (p-ErbB4) 水平发现,癫痫发作活动在不改变 ErbB4 水平的情况下增加了 NRG1 表达,及其蛋白功能。

**1.4.2 神经调节蛋白 1 抑制癫痫发作** 在大鼠激发模型中,使用两种改变 NRG1 活性的策略:外源性 NRG1 的使用和内源性 NRG1 的中和。为了研究 NRG1 在癫痫发生中的作用,脑室内 NRG1 灌注增强了假手术和激发模型大鼠海马区 ErbB4 的激活。与媒介或变性处理的 NRG1 相比,每一次电刺激前 NRG1 的灌注均显著延迟了激发模型诱发癫痫的发生,表现为行为发作级别的进展减慢、放电 (Electro-static discharge, ESD) 延长时间的减少以及唤起刻板性行为发作所需的电刺激次数的增加。这些结果表明外源性 NRG1 可以抑制激发模型中的癫痫发生<sup>[28]</sup>。为了进一步确定内源性 NRG1 是否调控癫痫发生,通过使用 ecto-ErbB4 来探讨隔离 NRG1 的后果。这种多肽包含的 ErbB4 与 NRG1 结合并隔离,从而阻止它激活内源性受体<sup>[31]</sup>。与媒介或变性 ecto-ErbB4 治疗相比,注入 ecto-ErbB4 极大地促进了发作强度的发展,这表明了内源性 NRG1 在癫痫发展中有抑制作用<sup>[28,31]</sup>。以上结果表明癫痫发作与诱发癫痫的 NRG1 有着密切相关性。

**1.4.3 ErbB4 激活在癫痫发生中的作用** 大鼠激发模型中,通过在激发过程中使用了 PD158780,这是一种有效的 ERBB 酪氨酸激酶活性抑制剂<sup>[32]</sup>。与媒介处理相比,PD158780 大大加快了行为发作级别的进展,增加了 ESD 延长时间,减少了激发过程中唤起刻板行为发作所需的刺激次数。结合 ecto-ErbB4 的结果,表明 ERBB 受体酪氨酸激酶活性对于 NRG1 介导癫痫的发生具有抑制作用。动物实验发现,NRG1 通过激活 ErbB4 磷酸化来抑制癫痫发生<sup>[18,21]</sup>。进一步研究还发现,NRG1/ErbB4 信号不仅可以抑制激发过程中的癫痫发生,还可以减轻癫痫脑内兴奋状态的形成。此外,NRG1/ErbB4 信号的激活也抑制了癫痫诱导的神经回路的长期改变。

## 2 神经调节蛋白 1/ErbB4 基因的癫痫易感性

癫痫具有遗传性,人们已经发现了几种癫痫的易感基因<sup>[28]</sup>,在对 NRG1/ErbB4 与癫痫的相关性研究提示 NRG1 可能是癫痫的易感基因之一。目前

的研究已经证实 NRG1 是精神分裂症的主要易感基因之一<sup>[32,33]</sup>,NRG1 基因的 SNP8NRG221533 (rs35753505)、SNP8NRG243177 (rs6994992) 以及 SNP8NRG241930 (rs62510682) 等单倍体是精神分裂症、双相障碍、重度抑郁等神经精神疾病的易感基因位点<sup>[8]</sup>。而癫痫与精神分裂症之间具有一定的关联性,有研究表明,具有癫痫病史的患者发展为精神分裂症的风险增加 1.5 倍,精神分裂症患者会出现癫痫样症状,因此两者可能具有相同的易感基因和生物学表型<sup>[34-37]</sup>。

通过 NRG1/ErbB4 基因的突变与癫痫发生的相关性研究发现,NRG1 (SNP rs35753505) 确实与癫痫易感性有关,NRG1 (SNP rs35753505) 基因多态性与部分性癫痫的易感性具有相关性,且在男性颞叶癫痫患者中其基因型和等位基因的分布差异有统计学意义<sup>[38]</sup>。早期有研究发现早发性肌阵挛性脑病患者也存在 ErbB4 基因的突变<sup>[39]</sup>,Li 等<sup>[26]</sup>也曾报道过在颞叶癫痫患者中 ErbB4 mRNA 表达发生下调。这些结果表明 NRG1/ErbB4 有很大可能是许多人群中的一种癫痫易感性基因。

## 3 讨论

癫痫通常被认为是一种神经功能障碍疾病,NRG1/ErbB4 信号参与了大脑发育的重要过程<sup>[10,40]</sup>,NRG1 通过激活 ErbB4 受体,增强前额皮质释放 GABA,抑制兴奋性神经元活动。NRG1 或 ErbB4 功能的丧失或 NRG1 信号的干扰将影响大脑中神经细胞的发育以及突触的形成,从而导致神经传递和皮质功能的改变,发生癫痫样症状和认知障碍。虽然 NRG1/ErbB4 与癫痫发生的相关性已得到证实,但其中的基因变异如何影响癫痫易感性仍不清楚。一种可能的假设是,基因变异具有调节作用,它们通过改变 NRG1 和 ErbB4 的表达,或剪接 NRG1 和 ErbB4 基因,或通过改变 NRG1 或 ErbB4 mRNA 的稳定性,从而影响癫痫的易感性<sup>[28]</sup>。已有研究为这一假设提供了证据,例如,在动物癫痫激发模型中,人们发现 NRG1 mRNA 表达增加,ErbB4 表达异常<sup>[30,41]</sup>。虽然在人类致病组织中也发现 NRG1 和 ErbB4 蛋白水平显著升高,但是 NRG1 和 ErbB4 的蛋白水平是否与癫痫易感性相关,也一直存在争议,需要更多的临床试验去证明。

综上,NRG1/ErbB4 信号通路影响着癫痫的发生发展,其与癫痫的易感性仍需临床上进一步证实,希望相关研究在遗传学方面为癫痫的治疗提供新的方向。

## 参考文献

- 1 唐颖莹, 陆璐, 周东. 中国癫痫诊断治疗现状. 癫痫杂志, 2019, 5(3): 161-164.
- 2 Robert f, Cross h, Jacqueline a, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- 3 Gbd 2016 Healthcare Access And Quality Collaborators. Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2018, 391(10136): 2236-2271.
- 4 Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Mary B, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 5 Stéphane A, Roberta Cilio M, Annamaria V. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiology of Disease*, 2016, 92(3): 72-89.
- 6 Pedro A, Ivette B-C, Niina L, *et al.* Acute non-convulsive status epilepticus after experimental traumatic brain injury in rats. *Journal of neurotrauma*, 2018, 36(11): 1890-1907.
- 7 Chuang SH, Reddy DS. Genetic and molecular regulation of extrasynaptic GABA-A receptors in the brain: Therapeutic insights for epilepsy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2018, 364(2): 180-179.
- 8 Lin M, Klaus-Armin N. Neuregulin-ERBB Signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. *Neuron*, 2014, 83(1): 27-49.
- 9 Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(6): 437-452.
- 10 Barnes A, Isohanni M, Barnett JH, *et al.* Neuregulin-1 genotype is associated with structural differences in the normal human brain. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2057-2061.
- 11 Yang CP, Wang HA, Tsai TH, *et al.* Characterization of the neuropsychological phenotype of glycine N-methyltransferase-/- mice and evaluation of its responses to clozapine and sarcosine treatments. *European Neuropsychopharmacology*, 2012, 22(8): 596-606.
- 12 Jörg Neddens, Kenneth N, Ludovic Tricoire, *et al.* Conserved interneuron-specific ErbB4 expression in frontal cortex of rodents, monkeys, and humans: implications for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2011, 70(7): 636-654.
- 13 Papa M, Boscia F, Canitano A, *et al.* Expression pattern of the ether-a-gogo-related (ERG) K<sup>+</sup> channel-encoding genes ERG1, ERG2, and ERG3 in the adult rat central nervous system. *The Journal of Comparative Neurology*, 2003, 466(1): 119-135.
- 14 Dziejcz B, Prevot V, Lomniczi A, *et al.* Neuron-to-glia signaling mediated by excitatory amino acid receptors regulates ErbB receptor function in astroglial cells of the neuroendocrine brain. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(3): 915-926.
- 15 Tidcombe H, Jackson-Fisher A, Mathers K, *et al.* Neural and mammary gland defects in ErbB4 knockout mice genetically rescued from embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(14): 8281-8286.
- 16 Fornasari BE, El Soury M, De Marchis S, *et al.* Neuregulin1 alpha activates migration of neuronal progenitors expressing ErbB4. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2016, 77(6): 87-94.
- 17 Bernd F, Elliott Karen L, Gabriela P, *et al.* Neuronal migration generates new populations of neurons that develop unique connections, physiological properties and pathologies. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2019, 7: 59.
- 18 Guillermina López-Bendito, Aline Cautinat, Juan Antonio Sánchez, *et al.* Tangential neuronal migration controls axon guidance: a role for neuregulin-1 in thalamocortical axon navigation. *Cell*, 2006, 125(1): 142.
- 19 Hardeep K, Arsalan A, Soheila KA. Neuregulin-1/ErbB network: an emerging modulator of nervous system injury and repair. *Progress in Neurobiology*, 2019: 101643.
- 20 Li B, Woo RS, Mei L, *et al.* The neuregulin-1 receptor ErbB4 controls glutamatergic synapse maturation and plasticity. *Neuron*, 2007, 54(4): 583-597.
- 21 Wen L, Lu YS, Zhu XH, *et al.* Neuregulin 1 regulates pyramidal neuron activity via ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(3): 1211-1216.
- 22 Auger ML, Meccia J, Galea LAM, *et al.* Disinhibition of the prefrontal cortex leads to brain-wide increases in neuronal activation that are modified by spatial learning. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(1): 171-190.
- 23 Chang Q, Fischbach GD. An acute effect of neuregulin 1 beta to suppress alpha 7-containing nicotinic acetylcholine receptors in hippocampal interneurons. *J Neurosci*, 2006, 26(44): 11295-11303.
- 24 Mann MA, Das S, Zhang J, *et al.* Neuregulin effect on quantal content dissociated from effect on miniature endplate potential amplitude. *J Neurophysiol*, 2006, 96(2): 671-676.
- 25 Zhu JM, Li KX, Cao SX, *et al.* Increased NRG1-ErbB4 signaling in human symptomatic epilepsy. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 141.
- 26 Li KX, Lu YM, Xu ZH, *et al.* Neuregulin 1 regulates excitability of fast-spiking neurons through Kv1.1 and acts in epilepsy. *Nat Neurosci*, 2011, 15(2): 267-273.
- 27 Ma T, Wu Y, Chen B, *et al.* D-serine contributes to seizure development via ERK signaling. *Front Neurosci*, 2019, 13(4): 254.
- 28 Tan GH, Liu YY, Hu XL, *et al.* Neuregulin 1 represses limbic epileptogenesis through ErbB4 in parvalbumin-expressing interneurons. *Nat Neurosci*, 2011, 15(2): 258-266.
- 29 Woo RS, Li XM, Tao Y, *et al.* Neuregulin-1 enhances depolarization-induced GABA release. *Neuron*, 2007, 54(4): 599-610.
- 30 Alese OO, Mabandla MV. Upregulation of hippocampal synaptophysin, GFAP and mGluR3 in a pilocarpine rat model of epilepsy with history of prolonged febrile seizure. *J Chem Neuroanat*, 2019, 100: 101659.
- 31 Nateri AS, Raivich G, Gebhardt C, *et al.* ERK activation causes epilepsy by stimulating NMDA receptor activity. *EMBO J*, 2007, 26(23): 4891-4901.
- 32 Chen YJ, Zhang M, Yin DM, *et al.* ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons is critical for neuregulin 1 regulation of long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50): 21818-21823.
- 33 Deng C, Pan B, Engel M, *et al.* Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment: potential therapeutic targets in a schizophrenia candidate signalling pathway. *Psychopharmacology*, 2013, 226(2): 201-215.
- 34 Cascella NG, Schretlen DJ, Sawa A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *Neurosci Res*, 2009, 63(4): 227-235.
- 35 Bob P, Palus M, Susta M, *et al.* Sensitization, epilepticlike



- symptoms and local synchronization in patients with paranoid schizophrenia. *Prog Neuro-psychoph*, 2010, 34(1): 143-146.
- 36 Qin P, Xu H, Laursen TM, *et al*. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ*, 2005, 331(7507): 23.
- 37 Dedeurwaerdere S, Boets S, Janssens P, *et al*. In the greyzone between epilepsy and schizophrenia: alterations in group II metabotropic glutamate receptors. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(3): 221-232.
- 38 Zhu WY, Jiang P, He X, *et al*. Contribution of NRG1 gene polymorphisms in temporal lobe epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2016, 31(3): 271-276.
- 39 Backx L, Ceulemans B, Vermeesch JR, *et al*. Early myoclonic encephalopathy caused by a disruption of the neuregulin-1 receptor ErbB4. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(3): 378-382.
- 40 Fisahn A, Neddens J, Yan L, *et al*. Neuregulin-1 modulates hippocampal gamma oscillations: implications for schizophrenia. *Cereb Cortex*, 2009, 19(3): 612-618.

## • 综 述 •

# 癫痫的侵袭性术前评估

李承俊<sup>1</sup>, 林元相<sup>2</sup>

1. 重庆医科大学附属永川医院 神经外科 (重庆 402160)

2. 福建医科大学附属第一医院 神经外科 (福州 350005)

**【摘要】** 癫痫切除手术前精确定位致痫灶至关重要, 目前, 对于综合无创性评估仍无法定位致痫灶或区分功能区的患者, 国际上常采用硬膜下电极脑电图监测 (Subdural electrodes EEG, SDEG) 和立体定向脑电图 (SEEG) 两种侵袭性颅内脑电图 (intracranial electroencephalography, iEEG) 评估方法进一步定位致痫灶及区分功能区。SDEG 优势在于其相邻皮质覆盖连续性较好、皮层与电极的解剖关系清楚以及功能区定位相对容易; 缺点主要在于对深部脑组织覆盖监测较差、癫痫起源的三维结构难以体现、双侧或相隔较远的多个区域植入困难以及创伤较大、并发症比例较高。SEEG 的优点在于定位深部皮质相对容易、癫痫起源的三维结构清楚、微创性高、适合双侧或相隔较远的多个区域植入; 缺点在于相邻皮质覆盖连续性较差、功能区定位相对困难、植入过程中可损伤颅内血管导致颅内出血。近年来, iEEG 监测快速发展, 但仍需进一步探索, 如通过技术的不断改进及创新实现精确植入电极及降低植入并发症, 通过设计临床前瞻性研究进一步研究 SDEG 和 SEEG 在定位致痫灶、切除范围及术后疗效的差异等。目前, SDEG 和 SEEG 在术前定位致痫灶方面各有优缺点, 临床上应根据患者的具体情况个体化选择方案。

**【关键词】** 难治性癫痫; SEEG; 硬膜下电极; 致痫灶

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病, 以神经元过度放电导致反复、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征, 我国约有 900 万癫痫患者, 其中 70%~80% 经过规范、合理的抗癫痫药物 (AEDs) 治疗后可控制癫痫发作, 20%~30% 患者药物治疗无效, 成为药物难治性癫痫<sup>[1,2]</sup>, 而该类患者中 50% 可通过手术切除致痫灶缓解发作<sup>[3]</sup>。外科手术完全切除致痫灶是药物难治性癫痫患者控制癫痫发作最理想的方式, 因此, 对术前精确定位致痫灶提出了更高的要求。近年来, 随着神经影像学、核医学、脑电图 (EEG) 及影像后处理技术等无创评估方法的飞速发展, 难治性癫痫的致痫灶的术前无创性评估定位致痫灶已取得明显的突破<sup>[4]</sup>, 但尽管如此, 仍有部分难治性癫痫患者通过综合无创性评估仍不能达到定位致痫灶的目的, 对于此类患者需采用侵袭性颅内脑电图 (intracranial electroencephalography, iEEG) 的手段来进一步定位致痫灶, 目前, 国际上常用 iEEG 监测方法为硬膜下电极脑电图监测 (Subdural electrodes EEG, SDEG) 和立体定向脑电图 (SEEG) 监测。文章首先介绍致痫灶的概念以及癫痫外科手术前详细术前

评估的意义, 随后对难治性癫痫的两种 iEEG 监测方式进行综述, 旨在为癫痫外科医师提供 iEEG 在癫痫手术中诊断应用的最新进展, 从而有助于临床个体化选择该项技术。

## 1 致痫灶的概念及术前评估的意义

癫痫手术的最终目标是在保护功能区的情况下完全切除致痫灶, 而致痫灶是一个理论上的概念, 不能够直接去衡量, 目前通常将其定义为需要切除、使患者免于癫痫发作的最小脑皮质区域, 或者说是产生癫痫发作必不可少的脑皮层区域<sup>[4]</sup>。但该概念也仅是建立在目前没有单一的诊断方式来识别能够使患者产生癫痫发作的精确大脑区域的基础之上的。例如, 海绵状血管瘤作为常见的病因确实会导致患者癫痫发作, 但负责产生癫痫的大脑区域通常位于血管畸形周围的大脑中, 这些大脑区域因血管畸形引起的退化和含铁血黄素沉积而获得持久的超兴奋性。目前, 手术前很难明确应将周围的大脑切除到何种程度才能控制癫痫发作<sup>[5,6]</sup>。同样的情况也存在于其它致痫病因当中, 包括局灶性皮质发育不良、脑肿瘤、中风和创伤性脑损伤等。

正因为致痫灶是一个理论上的概念, 很难用单一的诊断方式来精确定位它, 所以术前就需要采取多种评估方式来估计并无限的靠近它, 从而指导外

DOI: 10.7507/2096-0247.20200009

基金项目: 教授发展基金 (JS15014)

通信作者: 林元相, E-mail: lyx99070@163.com

科手术完全切除致痫灶以达到控制癫痫发作的目的,近年来使用的术前评估方式包括癫痫发作症状学、影像学、核医学、神经电生理(头皮/颅内 EEG)等<sup>[7,8]</sup>。由于每种评估方法对确定癫痫发生区的位置和范围都有各自的敏感性和特异性,则通过各种评估方法便可以获得相应癫痫异常皮质区域,这些不同手段提供的异常皮质区可能高度一致,也可能彼此不一致,当一致性较高时,估计的位置和致痫灶的范围变得准确和可靠。例如,在继发性全身强直阵挛性癫痫发作前,右侧出现头型,强烈表明癫痫起源于左半球,左腿的局灶性强直-阵挛性发作强烈提示致痫灶位于右侧初级运动皮质附近。即使没有清晰的核磁共振(MRI)损伤和清晰的 EEG 基础,这些都具有很高的定位价值<sup>[9]</sup>。并且有研究发现, MRI 提示存在结构性致病性病变是致痫灶最可靠、最准确的信息。完全切除 MRI 可见的致病性病变与癫痫术后的癫痫发作缓解有关<sup>[10]</sup>。所以,所有评估结果可以相互补充,并根据其敏感性和特异性进行解释,从而最大程度的定位致痫灶为外科手术切除带来可能性。

## 2 癫痫的侵袭性术前评估

### 2.1 谁应该接受侵袭性颅内脑电图监测

研究认为,癫痫发作起始区包含于致痫灶中,相较于发作间期的异常电活动,更接近于致痫灶,而发作间期活动代表的区域代表激惹区,它可以位于致痫灶以外<sup>[11]</sup>,因而监测发作期的异常脑电记录对于定位致痫灶至关重要,然而,由于头皮 EEG 所记录大脑放电会被头骨、脑膜和皮肤等组织所干扰,且研究表明,只有当 $>6\text{ cm}^2$  大脑皮质同时放电产生的电流才能够在头皮 EEG 上被监测到<sup>[12]</sup>,因此,当无创性的检查方法如症状学、MRI、脑磁图(MEG)、正电子发射计算机断层现象(PET)或单光子发射计算机断层扫描技术(SPECT)等检查方式并未发现阳性病灶、发现多个病灶或结果相互矛盾时,由于头皮 EEG 的局限性,单纯使用头皮 EEG 来监测发作期的异常脑电对于致痫灶定位将比较困难,此时迫切需要直接从大脑皮层记录异常放电信号,从而更加精确的定位致痫灶,因此 iEEG 应运而生,相对于头皮 EEG, iEEG 拥有高空间分辨率,且可以检测到的脑信号的频率范围比头皮脑电图记录的要大得多,此外,没有了皮肤及颅骨的干扰, iEEG 没有肌肉伪影和基线漂移,且不受颅骨信号衰减的影响<sup>[12]</sup>,这都使得对于上述复杂的难治性癫痫患者的致痫灶定位 iEEG 必不可少。并且,

iEEG 的另一项重要的用途是可以通过直接皮层电刺激(Cortical stimulation, CSM)来定位功能区<sup>[13,14]</sup>,由于人脑的许多功能区位于额叶、顶叶和颞叶,因此,靠近功能区的癫痫外科手术只有在明确了功能区以及允许安全切除的边界后才能进行,尽管无创性检查如运动和语言功能磁共振成像(fMRI)、弥散磁共振成像(dMRI)和示踪法成像都是能够绘制功能区皮层的技术<sup>[15]</sup>,但直接皮层电刺激仍然是金标准。特别是 fMRI 更强调的是某项任务中涉及的网络,例如对语言功能涉及的区域,但不能推断皮质区域切除的结果以及该区域对功能的重要性。因此,不能够仅通过 fMRI 来决定癫痫手术的安全切除范围,尤其是在评估复杂功能区时,因此,当需要对语言等复杂功能区进行定位时,大多数中心仍然依赖直接皮层电刺激,尽管这目前仍然是一个争论的问题<sup>[16]</sup>。

### 2.2 侵袭性颅内脑电图记录方法

上世纪, Montreal 神经研究所的 Penfield 和 Jasper 两人首先提出了记录癫痫患者 iEEG 的方法,并且使用皮质电刺激对人脑功能进行了开创性研究,并于第 1938 年第一次使用 iEEG 记录,目的是通过在颞叶硬脑膜上植入双侧电极来记录癫痫发作<sup>[17]</sup>。此后,在法国,由 Bancaud 和 Talairach 提出了 SEEG 技术在药物难治性癫痫中的应用,并从那时起广泛使用<sup>[18]</sup>,到如今, iEEG 记录在世界各地的癫痫中心进行,以法国、意大利为代表的大部分欧洲国家的癫痫中心基本使用立体定向脑电图(SEEG)来进行直接皮质脑电记录,以美国为代表的美洲、亚洲等国家的癫痫中心则使用硬膜下电极脑电图(SDEG)进行直接皮质脑电记录,但近年来,越来越多的癫痫中心也开始广泛使用 SEEG,下文将对这两种 iEEG 监测方式分别进行介绍。

#### 2.2.1 硬膜下电极脑电图

SDEG 使用的电极材料是由 4~5 mm 的盘状触点所组成,通常由镍-铬或铂-铱复合材料制成,这种材料是非磁性的,因此在局部安全保护下,可行 MRI 扫描检查。通常,盘状电极在一块硅酮上排列成几行,且电极间距离为 1 cm,但也有具有间距 5 mm 高密度网格。植入 SDEG 的电极通常需要大开颅手术,但同时也可通过钻孔的方式插入深部电极,这使得可以对深部大脑结构进行少量取样,有助于同时获得癫痫发作和早期传播路径的三维结构。与 SEEG 相比, SDEG 与脑皮质的电极接触点更多,从而对脑组织体积的采样密度更大。在理论上,与 SEEG 相比,这可以使外科手术切除更少的脑组织便可达到控制癫痫的目的,但

这从未被研究过,而且在缺乏精心设计的前瞻性试验的情况下很难确定是否如此,但与 SEEG 相比,对癫痫发作时更多的远程传播途径所获知的信息相对较少。

硬膜下电极的优点是皮质表面覆盖较广,故可以准确描述癫痫发作时异常放电从放电起源向周围皮质的传播模式,并且当需要明确功能区边界是,其在定位功能区上存在明显优势<sup>[8]</sup>,此外,与深部电极相比,硬膜下格栅和带状电极通常覆盖皮质表面,不与白质接触。但在开颅术后未暴露的皮质区域,如额底区、颞底区等较难植入 SDEG 电极,而且由于存在引流静脉,可能具有较高的出血风险。此外,尽管一些中心通过多个钻孔技术进行双侧植入硬膜下电极进行取样,但与 SEEG 不同的是,硬膜下电极由于创伤较大等原因不适合双侧植入,这很大程度上限制了它的临床应用。一项 Meta 分析回顾了接受硬膜下电极植入术的癫痫定位患者的并发症发生率和并发症类型<sup>[19]</sup>,发现最常见并发症是颅内出血,平均发生率为 4%,其次是其他并发症,如神经系统感染、面部感染和颅内压升高,并且还发现电极数量的增加(>67 个电极)与并发症独立相关。

**2.2.2 立体定向脑电图 (SEEG)** SEEG 使用深部电极,电极材料可以是半刚性的,也可以是柔性的,通常一根电极上有 4~18 个触点,间隔 2~10 mm。需要说明,SEEG 方法中使用的多个深度电极的植入策略不同于上述 SDEG 中深部电极的植入。在 SDEG 监测中,通过网格插入的少量深部电极是为了补充信息,从而获得癫痫发作区的三维立体视图,以及尽量避免遗漏例如来自沟底发育不良或发育不良深部的放电。SEEG 中,深部电极是唯一使用并提供所有记录信息的电极,插入电极之间存在不连续性,这使得对脑组织的监测分辨率较低,可能导致脑组织的过多切除。但 SEEG 可以更好地研究沿着已知的解剖功能连接的癫痫传播,因为通常癫痫发作区的假设是通过探索最可能的传播途径补充的。该策略主要根据 Bancaud 和 Talairach 提出的“解剖-电-临床相关性”来估计致痫灶,且该方法依赖于通过症状学和颅内 SEEG 记录来解释癫痫发作的神经传播网络<sup>[20]</sup>,并且如果满足某些标准并用于确定致痫性神经网络时,也应考虑 CSM 刺激诱发癫痫发作来协助定位<sup>[21]</sup>。

与 SDEG 相比,SEEG 植入的主要优点首先是不需要大开颅手术,从而降低了并发症,并且使用 SEEG 植入方法对于曾行开颅手术的患者更安全。

一项 Meta 分析<sup>[22]</sup>总结了 30 项有关 SEEG 安全性的研究,结论是并发症发生率为 1.3%。与 SDEG 相比,总的并发症发生率要低得多。SEEG 的主要并发症是出血(合并患病率 1.0%)和感染(合并患病率 0.8%);其次,如果患者需要进行双侧记录,则 SEEG 显然更受欢迎;再者,在监测上,SEEG 最大的优势是其可将电极植入脑沟深部皮质、岛叶、扣带回、颞叶近中线结构和半球间区域等深部脑组织进行脑电监测,并通过监测发作期时的异常脑电便可轻松获得癫痫发作起始区的三维传播图像<sup>[23]</sup>。但 SEEG 因为电极之间的不连续性,有时可导致监测的脑电记录解释苦难,并且导致手术者过得脑组织被切除,且当需要进行功能区定位时,相对于 SDEG,SEEG 则相对困难。

### 2.3 直接皮质电刺激

iEEG 除可用于颅内脑电记录以外,还可进行直接 CSM,直接 CSM 可以追溯到 Pen Field 和 Jasper 的所做的开创性工作,他们通过术中 CSM 来诱发临床症状。目前,在癫痫患者的 iEEG 中,直接 CSM 主要被用来描绘功能区皮质<sup>[13,24]</sup>,如描绘语言、运动及感觉功能,通常使用 50 Hz 单相双相交流电流脉冲序列,脉冲宽度为 500 ms<sup>[25]</sup>,但是,虽然直接 CSM 刺激是描绘功能区的金标准,可目前并没有标准化的刺激模式,不同的中心刺激模式会有所不同。而且,目前使用直接 CSM 对初级运动皮层和前后语言区域广泛研究,而对其他皮层区域研究较少,并且鲜为人知的是,对各种大脑区域应该执行哪些活动任务以获得对该区域的基础功能的最佳认知,从而填补认知缺陷。

由直接 CSM 诱发的癫痫发作可分为惯常发作或非惯常发作,其中,非惯常发作通常被认为是直接 CSM 的副作用<sup>[26]</sup>,而相反,通过直接 CSM 诱发的惯常发作已经被用来研究致痫网络,一些传统上进行 SEEG 研究的研究者强调了这种刺激诱导癫痫发作在确定致痫区域和神经网络方面的价值。这种技术通常用于 SEEG 进行 iEEG 记录的患者的检查<sup>[21,27]</sup>,尽管支持证据很少。

### 2.4 侵袭性颅内脑电图展望

尽管 iEEG 监测已经使用了很长时间,且技术也在多年来得到了改进,但仍有一些领域需要进一步改进。癫痫外科手术的目标是以最小的切除范围实现癫痫发作完全缓解。这需要通过优化 iEEG 记录的流程的各个环节来实现:①严格选择需要 iEEG 监测的患者,监测前必须提出明确的致痫灶假设,并根据患者的情况个体化的选择最佳监测手

段；②要以最大的安全性及精确性来更好地执行所选择的侵袭性植入方案；③详细的分析所获得的数据，包括高级神经生理学分析；④进一步优化功能皮质的定位；⑤对手术切除边缘的精确设计。

对于其中的 1~3 的环节，可通过技术的不断改进及创新来实现，如多模态影像的融合可以在术前更详细地规划植入策略，尤其是更精确地放置深度电极<sup>[28,29]</sup>，多模态影像的融合可以重建血管、回和沟的解剖结构，从而有助于提高植入手术的安全性。且随着 ROSA 机器人的诞生，进一步提高了深度电极的植入的安全性<sup>[30]</sup>，总之，随着这些技术的改进与创新都意味着探索需要更广泛的取样的复杂癫痫和植入更危险的结构（如岛叶皮质）已经成为可能。虽然各种 iEEG 监测的安全性和可行性已得到广泛证明，其优缺点也已变得越发明显，但在定位致痫灶和癫痫的术后疗效方面尚未得到系统的研究，也没有对不同 iEEG 方法进行前瞻性研究。目前还不清楚两种 iEEG 方法如何影响切除范围、癫痫发作以及认知结果。通常认为，较大的切除可能会增加无癫痫发作的几率，但会损害认知结果，这取决于术前功能、切除的解剖位置、病变的位置、范围和性质及其病理基础；理想情况下，这些数据应作为前瞻性试验的一部分获得，但考虑到显著的生物变异性，实现起来非常困难。与此同时，对这些数据的多中心回顾性分析可能会开始对这些问题有所启发。

此外，在植入技术不断改进与创新的同时，与标准 VEEG 分析相比，对 iEEG 数据的分析已经扩大到包括更多的客观 EEG 检查措施，例如，目前已经探索出了诸如致癫痫指数和其它半定量 iEEG 分析工具<sup>[31-34]</sup>，即使这些工具并不能取代传统 EEG 检查，但这些工具也有助于建立关于致痫灶的假设。同样，高频振荡 (hfos) 被发现有助于切除致痫灶，因此在未来可能会与传统 EEG 检查一起常规使用<sup>[35,36]</sup>，由此可见，对于 iEEG 数据的分析未来仍有很长的路要走。最后，随着医师对癫痫网络的进一步认识可能有助于更好地制定局灶性癫痫的外科治疗策略，但这需要更持久的探索。

### 3 结论

自上个世纪诞生以来，iEEG 已经发展为一种在世界各地许多癫痫中心行侵袭性术前评估时都会使用的工具。且 SDEG 与 SEEG 电极皆被广泛使用。这两种方法的优点和缺点促使许多癫痫中心

在患者治疗中个体化使用这两种方法。尤其是 SEEG，由于其低并发症，已从其发源地法国向世界各地传播。但对于 iEEG 的应用仍需进一步的研究。

### 参考文献

- 1 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 2 Sheng J, Liu S, Qin H, *et al*. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(1): 17-28.
- 3 Irimia A, Van Horn JD. Epileptogenic focus localization in treatment-resistant post-traumatic epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(4): 627-631.
- 4 Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, *et al*. Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(10): 632-640.
- 5 Sevy A, Gavaret M, Trebuchon A, *et al*. Beyond the lesion: the epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 701-708.
- 6 Jehi LE, Palmieri A, Aryal U, *et al*. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(1): 55-65.
- 7 Hupalo M, Wojcik R, Jaskolski DJ. Intracranial video-EEG monitoring in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(3): 201-207.
- 8 Katz JS, Abel TJ. Stereoelectroencephalography Versus Subdural Electrodes for Localization of the Epileptogenic Zone: What Is the Evidence? *Neurotherapeutics*, 2019, 16(1): 59-66.
- 9 ashima R, Jin K, Nakasato N, *et al*. Electro- and magnetoencephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(12): 2358-2363.
- 10 Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, *et al*. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology*, 1995, 45(7): 1358-1363.
- 11 Lüders HO, Najm I, Nair D, *et al*. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*, 2008, 10(2): 191-199.
- 12 Ramantani G, Maillard L, Koessler L. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure*, 2016, 41: 196-200.
- 13 Kovac S, Scott CA, Maglajlija V, *et al*. Extraoperative electrical cortical stimulation: characteristics of motor responses and correlation with precentral gyrus. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(6): 618-624.
- 14 Zea Vera A, Aungaroon G, Horn PS, *et al*. Language and motor function thresholds during pediatric extra-operative electrical cortical stimulation brain mapping. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(10): 2087-2093.
- 15 Chaudhary UJ, Duncan JS. Applications of blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in epilepsy. *Neuroimaging Clin N Am*, 2014, 24(4): 671-694.
- 16 Papanicolaou AC, Rezaie R, Narayana S, *et al*. Is it time to replace the Wada test and put awake craniotomy to sleep? *Epilepsia*, 2014, 55(5): 629-632.

- 17 Almeida AN, Martinez V, Feindel W. The first case of invasive EEG monitoring for the surgical treatment of epilepsy: historical significance and context. *Epilepsia*, 2005, 46(7): 1082-1085.
- 18 Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. *Seizure*, 2016, 41: 191-195.
- 19 Arya R, Mangano FT, Horn PS, *et al.* Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2013, 54(5): 828-839.
- 20 Kahane P, Landré E, Minotti L, *et al.* The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord*, 2006, 8(2): 16-26.
- 21 Kovac S, Kahane P, Diehl B. Seizures induced by direct electrical cortical stimulation - Mechanisms and clinical considerations. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 31-39.
- 22 Mullin JP, Shriver M, Alomar S, *et al.* Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereoelectroencephalography related complications. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 386-401.
- 23 Minotti L, Montavont A, Scholly J, *et al.* Indications and limits of stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 15-24.
- 24 Kovac S, Scott CA, Maglajlija V, *et al.* Comparison of bipolar versus monopolar extraoperative electrical cortical stimulation mapping in patients with focal epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(4): 667-674.
- 25 Zhang X, Zhang G, Yu T, *et al.* Surgical treatment for epilepsy involving language cortices: a combined process of electrical cortical stimulation mapping and intra-operative continuous language assessment. *Seizure*, 2013, 22(9): 780-786.
- 26 Kovac S, Rodionov R, Chinnasami S, *et al.* Clinical significance of nonhabitual seizures during intracranial EEG monitoring. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 1-5.
- 27 Kahane P, Tassi L, Francione S, *et al.* Electroclinical manifestations elicited by intracerebral electric stimulation "shocks" in temporal lobe epilepsy. *Neurophysiol Clin*, 1993, 23(4): 305-326.
- 28 Nowell M, Sparks R, Zombori G, *et al.* Comparison of computer-assisted planning and manual planning for depth electrode implantations in epilepsy. *J Neurosurg*, 2016, 124(6): 1820-1828.
- 29 Nowell M, Rodionov R, Zombori G, *et al.* Utility of 3D multimodality imaging in the implantation of intracranial electrodes in epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(3): 403-413.
- 30 González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, *et al.* Technique, Results, and Complications Related to Robot-Assisted Stereoelectroencephalography. *Neurosurgery*, 2016, 78(2): 169-180.
- 31 Andrzejak RG, David O, Gnatkovsky V, *et al.* Localization of Epileptogenic Zone on Pre-surgical Intracranial EEG Recordings: Toward a Validation of Quantitative Signal Analysis Approaches. *Brain Topogr*, 2015, 28(6): 832-837.
- 32 Aubert S, Wendling F, Regis J, *et al.* Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*, 2009, 132(11): 3072-3086.
- 33 Gnatkovsky V, Francione S, Cardinale F, *et al.* Identification of reproducible ictal patterns based on quantified frequency analysis of intracranial EEG signals. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 477-488.
- 34 Gollwitzer S, Valente I, Rodionov R, *et al.* Visual and semiautomated evaluation of epileptogenicity in focal cortical dysplasias - An intracranial EEG study. *Epilepsy Behav*, 2016, 58: 69-75.
- 35 Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, *et al.* High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 209-220.
- 36 Höller Y, Kutil R, Klaffenböck L, *et al.* High-frequency oscillations in epilepsy and surgical outcome. A meta-analysis. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9(574): 1-14.



# 关于《女性癫痫的管理》一文的解读



胡亚卓<sup>1</sup>, 刘永红<sup>2</sup>

1. 兵器工业五二一医院 神经内科 (西安 710065)

2. 空军军医大学西京医院 神经内科 脑电监测中心 (西安 710032)

近期发表在《柳叶刀神经病学》杂志上的一篇文章关于女性癫痫的管理方面的综述, 详细描述了女性癫痫患者在不同的人生阶段所面临的不同的问题<sup>[1]</sup>, 对临床实践具有很大的指导作用。在此, 我们对该文的重要部分进行解读, 以期对我国女性癫痫的管理有所帮助。

在这篇综述中, 作者检索了有关女性癫痫问题的最新资料, 包括对月经周期、癫痫女性叶酸的使用和怀孕方面的资料进行了讨论。作者也提供了关于女性癫痫更年期的小样本的证据, 并研究如何改进这一患者群体的骨密度。

## 1 月经周期

在月经周期方面, 文章指出: 当怀疑有月经性癫痫时, 日记有助于确定癫痫发作的形式。对于月经不规律的患者, 口服激素可以帮助调节周期, 目的是使癫痫发作更容易预测。抗癫痫药物 (AEDs) 治疗方案的优化可能会减少癫痫发作, 但没有强有力的证据证明对月经性癫痫有效的 AEDs。尽管氯巴占在日常临床实践中广泛应用于伴有月经性癫痫发作形式的女性, 但没有强有力的数据显示其确切疗效, 也缺乏与任何其他 AEDs 比较的数据。因此, 对月经性癫痫的机制、激素或其他相关研究很有必要。

## 2 避孕

对于育龄期女性来说, 有效的避孕是至关重要的, 因为许多 AEDs 具有潜在的致畸性, 并与类固醇激素相互作用。因此, 女性癫痫患者的避孕选择减少, 使用激素避孕的女性癫痫患者大大减少。此外, 25 岁以下的女性癫痫患者使用避孕措施的比例尤其低。尽管存在这些问题, 但许多女性癫痫患者并未从临床医生那里得到足够的避孕建议。这提

示我们, 对于育龄期女性癫痫患者, 为其提供充足的避孕建议, 将大大减少意外妊娠对其造成的伤害。

## 3 生育

关于女性癫痫患者生育方面的数据表明, 年龄在 20 岁以下时, 每 1 000 例患有癫痫的女性和不患癫痫的女性, 她们的生育人数是相似的; 然而, 25 ~ 35 岁女性癫痫患者的生育人数明显低于非癫痫女性。美国一项前瞻性观察研究报道了令人鼓舞的结果, 该研究对 89 例女性癫痫患者和 108 名非癫痫女性进行了以妊娠为目标的对照研究发现, 54 例 (61%) 女性癫痫患者在登记入组后 12 个月内妊娠, 这与对照组 (65/108 名, 60%) 中妊娠的女性比例相似。两组在 6 个月 [95%CI (3.8, 10.1)] 和 9 个月 [95%CI (6.5, 11.2)] 时的平均妊娠时间也相似, 活产数也相似 [54 例癫痫患者中 45 例 (81.5%), 65 名无对照组中 53 名 (81.5%) ]。很多女性癫痫患者对妊娠生育是担忧的, 这些数据表明, 女性癫痫患者在发作控制良好的情况下是可以妊娠并且生育的。

## 4 孕前咨询

癫痫女性需要比非癫痫女性考虑更多的潜在的妊娠和分娩问题: 包括癫痫发作控制、AEDs 致畸性和叶酸补充。对 12 项使用定量方法来评估知识、需求和关注的研究进行 Meta 分析显示: 目前的孕前咨询对许多女性癫痫患者似乎不够充分, 患者有足够的意识, 但对关键的怀孕和生育问题的知识不足。这些发现强调了对育龄期女性癫痫患者进行定期孕前咨询的重要性。因此, 建议对这一人群进行孕前咨询, 这些咨询可以由癫痫专科护士来进行。

## 5 叶酸

关于叶酸的使用剂量, 不同的指南对剂量的推荐也有所不同, 如文中所指出的: 叶酸的最佳剂量



仍然是一个有争议的话题,但至少 400  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 建议最多 5  $\text{mg}/\text{d}$  作为孕前剂量,至少服用至妊娠的前 3 个月。

叶酸说明书中指出,妊娠期、哺乳期妇女预防用药的剂量为 0.4  $\text{mg}/\text{次}$ ,每日一次,并在药物相互作用中指出,大剂量叶酸能拮抗苯巴比妥、苯妥英钠和扑米酮的抗癫痫作用,可使癫痫发作的临界值显著降低,并使敏感患者的发作次数增多。但一些患者需要服用较高剂量的叶酸,以下女性可能会从每日 4~5  $\text{mg}$  的叶酸补充剂中获益<sup>[2]</sup>: ① 有神经管缺陷生育史的女性; ② 近亲属有神经管缺陷生育史; ③ 肥胖; ④ 使用具有抗叶酸作用的药物; ⑤ 叶酸代谢途径或叶酸受体的基因突变; ⑥ 控制不良的 1 型或 2 型糖尿病; ⑦ 服用叶酸的依从性差; ⑧ 吸烟,被动吸烟或主动吸烟; ⑨ 使用口服避孕药; ⑩ 乳糜泻和克罗恩病。但这个较高的剂量不应持续到怀孕 3 个月以后。

超过 5  $\text{mg}$  的大剂量叶酸是不推荐的。来自西班牙的一项多中心前瞻性队列研究,探讨了孕期使用高剂量叶酸补充剂与儿童 1 岁后神经心理发育的关系<sup>[3]</sup>。在 2 000 余名女性中,较高比例的女性(57.3%)未达到推荐剂量的叶酸补充剂(400  $\mu\text{g}/\text{d}$ ),但 25.2% 的妇女服用 1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$  以上的叶酸补充剂(3.5% 的女性服用 >5 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ )。他们观察到母亲在妊娠期间使用超过 5 000  $\mu\text{g}/\text{d}$  的叶酸补充剂的儿童,其平均心理运动量表评分与使用推荐剂量的叶酸补充剂(400~1 000  $\mu\text{g}/\text{d}$ )相比,存在统计学意义上的显著降低( $P<0.01$ )。并且,延迟精神运动发育的风险也明显增加。

美国妇产科学院在 2017 年发表的建议是<sup>[4]</sup>: 所有计划妊娠或有能力妊娠的女性每天应服用 400  $\mu\text{g}$  叶酸补充剂,应至少在怀孕前 1 个月开始,持续到怀孕的前 12 周。神经管缺陷高危女性每天应摄入 4  $\text{mg}$  叶酸,应在怀孕前 3 个月开始,并持续到怀孕 12 周。中国围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)指出<sup>[5]</sup>,女性癫痫患者: 建议从可能怀孕或孕前至少 3 个月开始,每日增补 0.8~1.0  $\text{mg}$  叶酸,直至妊娠满 3 个月(II-2A)。正在服用增加胎儿神经管缺陷风险药物[卡马西平、丙戊酸钠(VPA)、苯妥英钠、扑米酮、苯巴比妥等]的女性,建议从可能怀孕或孕前至少 3 个月开始,每日增补 0.8~1.0  $\text{mg}$  叶酸,直至妊娠满 3 个月(II-2A)。对预防神经管缺陷而言,增补叶酸至妊娠满 3 个月已经足够。但由于叶酸对孕妇或胎儿有其他益处,中国和国外的某些学术团体建议,无高危因素的女性

可每日增补 0.4  $\text{mg}$  叶酸至妊娠结束,甚至持续整个哺乳期;对具有高危因素的女性,可每日增补 0.8~1.0  $\text{mg}$  叶酸,直至妊娠结束。医生可根据女性的具体情况给出妊娠 3 个月之后的增补建议。

因此,提倡个性化增补叶酸,除了考虑有无高危因素,还需要考虑到 *MTHFR* 677 位点 *TT* 基因型、叶酸可耐受最高摄入量等因素。

## 6 丙戊酸钠

鉴于 VPA 的潜在致畸性,美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药物管理局(EMA)已经开始限制对患有癫痫的育龄期女性使用 VPA。欧洲服用 VPA 的患者建议满足 EMA 孕期预防计划的要求。但是,由于 VPA 已被用作许多患有全面性起源和未分类癫痫的女性的首选药物,这些癫痫患者可能通过低剂量实现癫痫控制,这些限制使临床医生和患者陷入两难境地。对选择的全面评估和讨论有助于决策。对患者提供的咨询不仅应包括与 VPA 相关的不良和有益作用,还应包括使用可能效果较差的 AEDs 继发癫痫发作的风险。

## 7 癫痫发作控制

在妊娠期间,大多数女性癫痫患者,包括月经性癫痫患者,癫痫发作有所好转或保持不发作。例如,在欧洲和国际抗癫痫药物和妊娠登记(EURAP)处登记的 3 451 例女性癫痫患者中,有 3 806 次妊娠,2 521 次(66%)是无癫痫发作的。在 1 356 例患有全面性起源的女性癫痫患者中,有 1 491 次妊娠,1 096 次(73.6%)无癫痫发作。在 1 607 例局灶性癫痫女性患者中,有 1 786 次妊娠,其中 1 063 次(59.5%)无癫痫发作。将 3 735 例女性癫痫患者妊娠中期和晚期的癫痫发作控制与妊娠早期的癫痫发作控制进行比较发现,589 例(15.8%)癫痫发作加剧。这些结果与我们在临床所见是一致的,大多数女性癫痫患者在怀孕期间,癫痫发作是有所好转甚至是无发作的,其中,全面性起源的癫痫无发作率高于局灶性癫痫。

VPA(546/728 例,75%)和苯巴比妥(114/157 例,73%)与最高的无癫痫发作妊娠次数有关,可能是因为这些 AEDs 对多种癫痫发作类型和综合征有效。暴露于卡马西平(914/1 359 例,67%)和拉莫三嗪(722/1 240 例,58%)的妊娠女性癫痫患者癫痫无发作的比例低于暴露于 VPA(728/971 例,75%)和苯巴比妥(157/214 例,73%)的孕妇。拉莫三嗪浓度在妊娠期间会急剧下降,较低浓度可

能导致某些女性癫痫发作控制不佳。因此,应密切观察服用拉莫三嗪的妊娠期女性癫痫患者发作控制情况。

美国一项回顾性研究显示,女性癫痫患者的妊娠死亡率比非癫痫女性(80/10万例 vs. 6/10万名)高。在英国,癫痫仍然是导致孕产妇死亡的主要间接原因之一,癫痫猝死是最常见的原因。因此,对于不能控制癫痫发作的妊娠期女性癫痫患者,应尽一切努力优化癫痫发作控制,并提供咨询和支持。

## 8 抗癫痫药物代谢

妊娠期间的生理变化影响 AEDs 的吸收、分布、代谢和排泄。随着妊娠的进展,拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、唑尼沙胺和奥卡西平的循环浓度会下降。胎儿性别和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)的遗传多态性可能影响拉莫三嗪的浓度,拉莫三嗪主要通过 UGT 进行代谢。一项对 40 例女性癫痫患者的 47 次妊娠的回顾性研究发现,与那些孕育男性胎儿的孕妇相比,孕育女性胎儿的孕妇拉莫三嗪浓度与剂量的比值(C:D)显著降低。与野生型相比,具有 *UGT1A4 142TG* (\*3) 多态性的女性在妊娠晚期的拉莫三嗪 C:D 比率下降显著。与杂合子携带者相比,*UGT2B7 802TT* 纯合子携带者在妊娠的前 3 个月和后 3 个月的 C:D 比率明显降低。由于妊娠期间女性体内激素水平的变化及出现恶心呕吐的妊娠反应、肾脏血流量增加等一系列变化,导致 AEDs 的吸收、分布、代谢和排泄随之变化,因此,药物监测有助于孕期 AEDs 剂量的控制,服用拉莫三嗪的女性,可通过 C:D 的比值来进行预测,但一定要结合患者的实际发作情况。

## 9 妊娠并发症

尽管研究显示,女性癫痫患者妊娠并发症的风险是显增加的,但在向患有癫痫的孕妇或孕前女性提供咨询时,告知她们大多数女性癫痫患者将会直接怀孕、分娩,并生下健康的婴儿是至关重要的。文章中指出,女性癫痫患者的先兆子痫患病率高于非癫痫女性,虽然医嘱用药为 VPA 的女性比医嘱其他药物的女性少,但先兆子痫患者中服用 VPA 的比例高于拉莫三嗪或左乙拉西坦。另外,来自挪威的母婴队列研究(MoBa)中的 706 例女性癫痫患者研究数据表明,患有癫痫和饮食失调的女性先兆子痫的患病率高于无癫痫或饮食失调的女性。因此,临床医生应该意识到,在女性癫痫患者中,饮食失调可能与妊娠并发症有关。肥胖在患有癫痫

的妊娠期女性中比无癫痫者更常见,与无癫痫的超重对照组和具有正常体重指数的癫痫女性相比,肥胖会增加剖宫产和过度出血的风险。

## 10 产后管理

对于女性癫痫患者而言,产后可能是一段艰难的时期。胎儿出生后,AEDs 浓度随着孕期生理变化的逆转而升高。若在怀孕期间增加了 AEDs 的剂量,则需要在产后减少剂量以防止毒性。如果可行,浓度监测可为 AEDs 的剂量控制提供指导。产后抑郁和焦虑可能需要药物或心理治疗。母乳喂养问题和身体健康问题,可能会对母亲情绪产生不利影响,需要进行适当的识别和管理。

## 11 母乳喂养

在服用 AEDs 的同时进行母乳喂养的安全性是许多女性癫痫患者关注的主要问题之一。在为患有癫痫的妊娠期女性提供咨询时,临床医生应解释母乳中含有脂溶性 AEDs,尽管其含量大多不足以产生有害影响,然而,母乳中巴比妥类、苯二氮卓类、拉莫三嗪、唑尼沙胺和乙琥胺的浓度可能会升高,导致不良影响(如嗜睡和易怒)。镇静药物,如苯巴比妥,有可能引起婴儿镇静,干扰母乳喂养。因此,应建议监测婴儿的不良反应。MoBa 研究和 AEDs 神经发育效应(NEAD)研究的数据均表明,使用 AEDs 的母亲进行母乳喂养对婴儿没有不良影响。鉴于这些积极的结果,临床医生应该鼓励女性癫痫患者进行母乳喂养。我们建议在每次服用 AEDs 之前,血药浓度相对较低时,进行母乳喂养,并且喂养过程中监测婴儿有无不良反应。

## 12 更年期

两项基于问卷调查的研究表明,女性癫痫患者围绝经期和更年期容易提前,其中一项研究表明,终生癫痫发作频率与更年期提前之间存在关联,对于癫痫发作>20次/年的女性,更年期比预期提前 3~4 年。在育龄期癫痫女性中,有癫痫发作的女性比无癫痫发作的女性抗穆勒氏管激素(直接评估卵巢储备功能)浓度低。因此,患有癫痫的女性应就提前进入更年期的影响进行咨询,包括可能较短的生育期。

在围绝经期,由于雌激素和黄体酮浓度的迅速变化,癫痫发作的频率可能会增加。更年期时,癫痫发作可能会减少,这可能是由于较高浓度的雌酮所致。雌酮已被证明可减少月经性癫痫患者以及



实验模型的癫痫发作。因此,文中指出:目前癫痫的管理策略侧重于优化 AEDs 治疗方案,但随着激素在更年期前后对癫痫发作具有影响作用这一认识,有可能会使女性癫痫患者的治疗方法得到改进。

除内源性激素外,外源性激素也可能影响更年期女性癫痫患者的癫痫发作。一项纳入 15 例女性癫痫患者联合马雌激素与醋酸甲羟孕酮作为激素替代疗法的随机、安慰剂对照的研究显示,与服用安慰剂的患者相比,其中 6 例(40%)癫痫发作频率和严重程度与剂量呈正相关。因此,临床上应避免激素替代疗法。

### 13 骨密度

在更年期期间,骨转换增加并且骨质流失加速,导致骨密度降低。由此产生的骨折可导致慢性疼痛、残疾和死亡。由于 AEDs 的使用,特别是肝酶诱导 AEDs,与低骨密度相关,这种相关性使得绝经后的女性癫痫患者特别容易发生骨折。因此,需要加强此类患者骨密度的管理,更年期期间使用 AEDs 的女性需要定期监测骨密度,并补充维生素 D。建议每日 800 IU 的剂量与钙结合使用,单独使用时为 1 800 ~ 4 000 IU。当然,还需要使用不同剂量的维生素 D 和钙进行长期骨密度测定试验,以更好地指导临床实践。

这篇文章将女性癫痫患者在不同的人生阶段所面临的许多问题逐一总结,最后提出展望:由于许多问题仍未得到解答,未来的研究存在多种途径。确定导致月经性癫痫的机制将推动寻求最终

治疗。开发非激素或没有药物相互作用的有效避孕药将为女性癫痫患者扩大选择范围,使其有更多的使用和更少的意外妊娠。探讨儿童 AEDs 相关先天畸形和神经发育异常原因的机制和遗传学研究,将为女性癫痫患者提供更多的孕前咨询。若要改善女性癫痫患者的妊娠结局,则需要确定发病率和死亡率增加的原因,包括围产期精神类疾病诊断的原因。最后,对女性癫痫患者围绝经期和更年期癫痫发作形式、激素替代疗法的使用以及骨密度的纵向研究,将为改善病情管理提供有用的数据。

**解读原文** Stephen LJ, Harden C, Tomson T, *et al.* Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 481-491.

#### 参考文献

- 1 Stephen LJ, Harden C, Tomson T, *et al.* Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 481-491.
- 2 Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, *et al.* Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(2): 170-175.
- 3 Valera-Gran D, García de la Hera M, Navarrete-Muñoz EM, *et al.* Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(11): e142611.
- 4 Trinidad MC, Wick M. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin No. 187: neural tube defects. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(6): e279-e290.
- 5 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 中国围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南 (2017). *中国生育健康杂志*, 2017, 28(5): 401-410.

# 癫痫持续状态长期结局：一项关键评价



Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, *et al*

李思思 译, 童馨 慕洁 审

**【摘要】** 回顾性分析 37 项关于儿童和成人癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 长期结果的研究, 总结其研究设计、随访时间、结果评估、调查地区 (死亡率、SE 复发、继发性癫痫、认知结果、功能结果或生活质量) 以及长期预后的预测因素。尽管既往研究设计存在异质性, 儿童和成人在 SE 后长期不良结局的总体风险均很高。病因是影响结局的主要因素, 年龄或 SE 持续时间的影响往往难以与潜在病因区分开来。治疗对 SE 远期疗效的影响尚不清楚。

**【关键词】** 认知结果; 癫痫; 功能损害; 死亡率; 神经后遗症; 生活质量

## 要点

- 癫痫持续状态患者的长期预后可通过潜在的病因学来预测
- 癫痫持续状态后的长期死亡率在患儿中高达 20%, 在成人患者中高达 55%
- 癫痫持续状态与癫痫持续状态的复发、继发癫痫和先前癫痫恶化的发生率有关
- 正在进行中的使用标准化工具的进一步研究可用以评估生活质量、功能和认知结果
- 研究表明, 功能结果可能会随着时间的推移而改善

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE), 尤其是难治性癫痫 (Refractory SE, RSE), 是一种威胁生命的疾病, 经常需要重症监护。长期后遗症可能包括神经、认知和行为障碍, 以及生活质量 (Quality of life, QoL) 的下降, 并给患者、监护人和医疗系统带来沉重的负担。癫痫的类型、SE 的类型、病因、SE 持续时间和患者的年龄对预后均有影响。本综述旨在概述 SE 患者的长期预后。

## 1 文献检索

在 PubMed 使用以下策略对医学文献进行了搜索: (“status epilepticus”) AND (“long-term outcome” OR “long-term mortality” OR “long-term morbidity” OR “quality of life”), 共收集 570 篇文章。研究仅限于 2017 年 12 月 1 日之前用

英语撰写的全程临床研究。排除新生儿期 (出生后 1~28 d 开始 SE 发作) 和仅评估短期结果或非特殊患者亚组的研究。此外, 还从主要搜索的文章的参考列表中添加了相关文章。该研究纳入了 37 项相关研究的结果, 其中针对癫痫患儿 16 项 (表 1), 成人癫痫患者 14 项, 成人患者和患儿混合的 7 项 (表 2), 报告 SE 后的长期结果 (即出院后或从 SE 发作 >1 个月), 并回顾了预测结局的研究 (图 1)。

## 2 定义

在 15 项癫痫患儿的研究中, 除了一篇文章使用了 5 min 的限制, SE 被定义为任何持续 >30 min 的癫痫发作, 或者癫痫反复发作共持续 >30 min 而患者并未完全恢复意识。21 项成人患者的研究中, 定义更为多变, 包括 30 min 的癫痫发作时限限制, 以及持续 5 min 的临床癫痫发作或超过两次癫痫发作但发作间隔期意识未完全恢复。一项研究还选择了 10 min 的临床癫痫发作时限。两项研究报告了长期难治性 SE 患者, 包括在连续全麻开始后 7 d 内持续或复发的 SE 患者。超难治性 SE 被定义为在麻醉治疗开始后 24 h 内持续或复发的 SE, 包括因麻醉减少或停药而复发的病例。值得注意的是, RSE 的定义也是可变的, 但通常称为 SE, 其在使用苯二氮卓和第二种抗癫痫药物 (AEDs) 后继续发作。一项研究定义 RSE 持续时间 >60 min。

## 3 癫痫持续状态重症监护病房治疗的探讨

SE 的治疗大多遵循一般的治疗指南和算法。一线用药通常由苯二氮卓类药物组成, 其次是静脉注射非苯二氮卓类 AEDs (ASMs)。若 SE 继续并且



表 1 患儿癫痫持续状态后长期预后研究

作者, 研究设计	年度	人口	随访时间/测试/分数	死亡率	结局: 癫痫	结局: 认知能力	结局: 生活质量	结局: 功能结果/其他	预测因素
Chevrie & Aicardi 前瞻性	1978	患儿 (28 d~1 岁), n=313, SE=40	>1 年, 平均 3 个月; 无正规测试	22%, SE 患者 3 例	N/A	60% SE 严重智力障碍	N/A	43% SE 神经性后遗症	认知能力; 不良结局: 有症状者, 年龄 < 6 个月; 良好结果: 阳性家族史; 功能结果: 产前或产期异常
Maytal, et al 回顾性和前瞻性	1989	SE 患儿, n=193	13.2 个月; 无正规测试	3.6%, 3 个月时	新发癫痫: 30%	N/A	N/A	神经系统缺陷, 运动障碍或认知障碍: 9.1%	功能结果: SE 持续时间 (急性症状组)、病因 (急性或渐进性损伤)
Shinnar, et al 前瞻性	1992	首发 SE 的患儿, n=95	29 个月; 无正规测试	10 d 内死亡 3 例	复发: 17%	N/A	N/A	神经功能未见恶化	复发: 潜在的神经系统异常, 病因 (远期症状和进展性原因)
Eriksson & Kotivikko 回顾性	1997	SE 患儿, n=65	3.6 年	0%	新发癫痫: 23%	N/A	N/A	神经系统后遗症: 15%	功能观察: SE 持续时间为 >2 h
Barnard & Wirrell 回顾性	1999	SE 患儿, n=47	53 个月; 发育商	15.4%	新的癫痫: 36%; 反复发作: 85%; 难治性癫痫: 25%; 复发性 SE: 50%	神经发育恶化: 34% (26%: 严重)	学校: 师范 (6%), 资源援助 (14%), 助教 (37%), 特殊班 (43%); 行为问题: 41%	神经后遗症: 79% (轻度: 21%, 中度: 28%, 重度: 34%)	功能结果: 病因学 (非发热非特异性), 围产期困难, 发育迟缓, 神经检查异常; 神经影像学异常; 发育退化: 病因学、神经影像学、幼年期; 癫痫: 病因
Kim, et al 案例	2001	用戊巴比妥治疗的 RSE 患儿, n=23	4 年	43.5%, 在医院	N/A	N/A	N/A	神经系统后遗症: 61.5%	死亡: PB 昏迷后癫痫控制失败, 急性症状病因; 功能结果: 治疗延迟
Tabarki, et al 回顾性	2001	SE 患儿, n=139	3.5 年; 无正规测试	15.8%, 2 个月内	不伴认知功能衰退的癫痫: 5%	中度智力障碍: 11.5%; 严重: 19.5%; 缓解: 48%	N/A	N/A	功能和认知结果: 病因学 (晚期症状性进行性脑病>急性症状性>发热性和特异性); 年龄 < 1 岁
Sillanpää & Shinnar 前瞻性	2002	患儿癫痫发作, n=150, 27% 为 SE, n=41	30 年	16%	SE 复发: 56%; 缓解率: 55% (相比之下, 不伴 SE 的患儿为 80%)	N/A	是否比较 SE: 相似的社会和教育结果	N/A	死亡: 率和社会结果; SE 的发作没有改变死亡率和社会教育结果; 缓解率: 轻微受 SE 影响
Metsäranta, et al 回顾性	2004	SE 患儿, n=186	2 年 1 个月; 无正规测试	0%	新发癫痫: 22%	N/A	N/A	永久性神经后遗症: 2.2%; 暂时性后遗症: 3.2%	轻微神经后遗症: 癫痫发作时; 重大神经后遗症: 急性症状性原因; 暂时后遗症: 发热性 SE

作者, 研究设计	年度	人口	随访时间/测试/分数	死亡率	结局: 癫痫	结局: 认知能力	结局: 生活质量	结局: 功能结果/其他	预测因素
Maegaki, et al 回顾性	2005	SE 患儿, n=234	64 个月; 无正规测试	4%	N/A	N/A	N/A	神经系统后遗症: 15%	死亡/功能结果: 病因(急性神经损伤和进行性神经疾病), 癫痫发作时间(>2h), 哮喘发作
Hussain et al 回顾性	2007	SE 患儿, n=137	1.5 年; 无正规测试	0%	新的癫痫: 5%; SE 复发: 10%	N/A	N/A	既往正常患儿患儿的 神经后遗症: 1.4%	新发癫痫: 远期症状组, 与 SE 持续时间无相关性
Wagenman, et al 前瞻性	2014	儿童急性神经系统紊乱, 在使用 ES 或 ESE 进入 PICU 之前, n=137	2.7 年, GOS-E Peds 和 PedsQoL	0%	随后的发作: 35%	N/A	PedsQoL: SE 的中位数为 94, ESE 中位数为 62	不利结果 GOS-E Ped: 35%	功能障碍: ESE; 随后的发作: ESE
Pujar, et al 前瞻性	2011	有惊厥 SE 的患儿, n=206	8 年	1 个月内 3%; 8 年内 11%	N/A	N/A	N/A	N/A	死亡率: 预先存在临床显著的神 经功能障碍; 较好的结果: 持续发热性惊厥和特发性惊厥
Camfield & Camfield 回顾性	2012	局灶性癫痫伴智力正常患儿 (不包括急性症状性原因), n=188 (20%SE)	平均 27 年, 各种测试	0%	无癫痫发作: 伴 SE 占 61.5% vs. 不伴 SE 占 66.4%; 难治性: 15% vs. 11.4%	N/A	N/A	N/A	认知结果与癫痫: SE 组与非 SE 组无差异
Martinos, et al 前瞻性	2013	1 ~ 42 月龄 SE 患儿 (发热或不发热)	6 周 ~ 1 年, Bayley 1 新生儿发育量表 III	Bayley 1 例死亡	N/A	认知综合指数: FSE, 93 分; 非 FSE, 74; 控制, 107; 语言综合: FSE, 91 分; 非 FSE, 75; 控制, 114	N/A	运动综合: FSE, 96 分; 非 FSE, 77; 控制, 103	发展结果: 发热 SE < FSE < 对照
Ferro, et al 回顾性	2014	新诊断为癫痫的患儿, n = 374 (SE: 6.1%)	24 个月, DoL 儿童癫痫评分	0%	N/A	无认知恶化	SE 患儿的 QoL 较差	N/A	N/A

注: ES, 脑电记录的发作; ESE, 脑电记录的 SE; FSE, 发热性癫痫持续状态; GOS E, 格拉斯哥结果量表扩展; GOS Peds, 患儿格拉斯哥预后量表扩展; N/A, 不适用的; PB, 戊巴比妥; PedsQoL, 患儿生活质量调查; PICU, 儿科重症监护病房; QoL, 生活质量; RSE, 难治性 SE; SE, 癫痫持续状态

续表 1



表 2 成人患者或成人患者和患儿患儿癫痫持续状态后长期预后的研究

作者, 研究设计	年度	人口	随访测试/分数	死亡率	结局: 癫痫	结局: 认知能力	预测因素
DeLorenzo, et al 回顾性和前瞻性	1992	SE 的成人患者及患儿, n=546	7 年	患儿: 2.3%, 成人: 25%	N/A	N/A	死亡率: 病因(肿瘤、血液病、缺氧、代谢性及先天性畸形)、年龄、SE 病程(短期病死率)
DeLorenzo, et al 前瞻性	1996	首发 SE 的成人患者及患儿, n=166	2 年	患儿: 3%, 成人: 26% (30 d时)	在 2 年时 SE 的复发: 13.3%	N/A	死亡率: SE 持续时间, 病因(缺氧); 递归: 年龄
Hesdorffer, et al 回顾性	1998	成人患者及患儿; 急性症状性 SE vs. 癫痫发作, n=416	10 年	N/A	新的无诱发癫痫: SE 组 41% vs 非 SE 组 13%	N/A	癫痫: SE, 病因(缺氧, 结构或代谢原因)
Logroscino, et al 回顾性	2002	成人患者和患儿, n=145	30 天 ~ 12 年	43% (10d 时)	N/A	N/A	死亡: SE 持续时间, 病因(急性症状原因), 肌阵挛性 SE
Holtkamp, et al 回顾性	2005	SE 的成人患者和患儿 (11~94 岁), n=79	不清楚, 电话呼叫(只针对“de novo” SE)	RSE: 16.7%; SE, 8.6% (住院)	新发症状性癫痫: SE 患者占 22%, RSE 患者占 87.5%	N/A	癫痫: 脑炎预测的 RSE
Adachi, et al 前瞻性	2005	SE 的成人患者 (n=15) 或者癫痫成人患者 (n=40)	3.2 年, IQ 和 Weschler Adult Intelligence Scale	0%	N/A	无认知能力下降	认知能力: 无年龄、CPSE、GCSE、SE 持续时间、病因(AED 戒断或未知)影响
Hesdorffer, et al 回顾性	2007	首次发病的成年换和患儿, n=183	10 年	不清楚	复发: 37% (30 d 生存率 30%)	N/A	复发: 女性, 首次给药无反应, 进行性症状性原因
Logroscino, et al 回顾性	2008	成人患者无发作诱因的癫痫 (n=291) 或 SE (n=16)	10 年	9% 不伴 SE, 31% 伴 SE	N/A	N/A	死亡率: 年龄, 继发癫痫
Cooper, et al 回顾性	2009	成人患者 PRSE, n=14	中位数 313 d, mRS	43% (住院), 57% (最后一次随访)	N/A	2 例无变化, 4 例好转 (mRS 变化: 1)	无
Legriël, et al 前瞻性	2010	成人患者 SE, n=248	90 d, GOS	18.8% (4 例死亡)	新发癫痫或既往癫痫加重: 33.5%	神经后遗症 (GOS=2.4): 38.8%	功能损害 (GOS < 5): 年龄偏大、局灶性神经体征、RSE、脑损伤、SE 持续时间
Ristić, et al 前瞻性	2010	成人患者 SE, n=750	12 年	16% (短期), 22% (长期)	N/A	N/A	死亡率: 病因(进行性和急性症状), 年龄, 癫痫, 最初的 SE
Kilbride, et al 回顾性	2013	成人患者 PRSE, n=63	至少 6 个月, mRS	34% (住院), 5 例在随访期间死亡	无癫痫发作: 20%; 没有复发	好的结果: mRS 3: 22%; mRS=1 : 10	功能结果: 正常的神经成像和 SE 开始时的反应性脑电图
Li, et al 案例	2014	成人患者 SRSE, n=13	中位数 17 个月, GOS	36.3% (在 3 个月时); 15.4% (住院)	50%	在 3 个月时: 平均 GOS=4.1; 17 个月时: 平均值 GOS=4.6	3 个月时的功能结果: 病因(脑炎), 较长时间的麻醉
Jayalakshmi, et al 回顾性	2014	成人患者和患儿, n=177	6 个月, GOS	19%	N/A	良好结果 (GOS=4.5): SRSE, 33%; non-RSE, 79%; 交易所, 57%	功能结果: 通过推定脑炎预测 SRSE
Lai, et al 回顾性	2015	成人患者 PRSE, n=78	1 年, 电话 (mRS)	52%	N/A	不良结局 (mRS=4.6): 67%	功能结果 (mRS=4-6): 使用血管加压素



续表 2

作者, 研究设计	年度	人口	随访测试/分数	死亡率	结局: 癫痫	结局: 认知能力	预测因素
Madzar, <i>et al</i> 回顾性	2016	成人患者 RSE, n=65	12 周, mRS	18% (住院)	N/A	mRS >2: 61%	功能不良: STESS 3、RSE 持续时间较长 (10d)、脓毒症
Legriell, <i>et al</i> 回顾性	2016	成人患者 SE, n=268	90 天, GOS	13.8% (医院); 14.1% (90 天时)	N/A	好结果 (GOS=5): 46%	与体温过低无关
Kortland, <i>et al</i> 回顾性	2017	成人患者 SE, n=81 (RSE: n=33)	3 个月, mRS, QOLIE-31, NDDI-E	0%	因癫痫住院: 22.2%	mRS = 0-3: 60.8% (RSE: 70%); 重度抑郁症: 32.8% (QOLIE-31: SE: 43.5%, RSE: 42.5%)	N/A
Atmaca, <i>et al</i> 前瞻性	2017	成人患者 SE, n=59 (RSE: n=15)	(13.6±4.6) 个月	31%	N/A	不良结局 (死亡或神经后遗症): 46%	死亡率和功能结果: 潜在的致命病因, EMSE 评分 > STESS, mSTESS
Kantanen, <i>et al</i> 回顾性	2017	成人患者 RSE, n=395	1 年	25%	N/A	N/A	死亡率: 高龄, SOFA 评分, 日常生活活动依赖, SRSE
Kantanen, <i>et al</i> 回顾性	2017	成人患者 RSE, n=75 (SRSE: 21%)	1 年, mRS	23 (在 1 年时); 7% (住院)	N/A	神经功能缺: 29%; mRS=4~6: 52%	死亡率: 老年

注: ES, 脑电记录的发作; ESE, 脑电记录的 SE; FSE, 发热性癫痫持续状态; GOS E, 格拉斯哥结果量表扩展; GOS Peds, 患儿格拉斯哥预后量表扩展; N/A, 不适用的; PB, 戊巴比妥; PedsQoL, 患儿生活质量调查; PICU, 儿科重症监护病房; QoL, 生活质量; RSE, 难治性 SE; SE, 癫痫持续状态

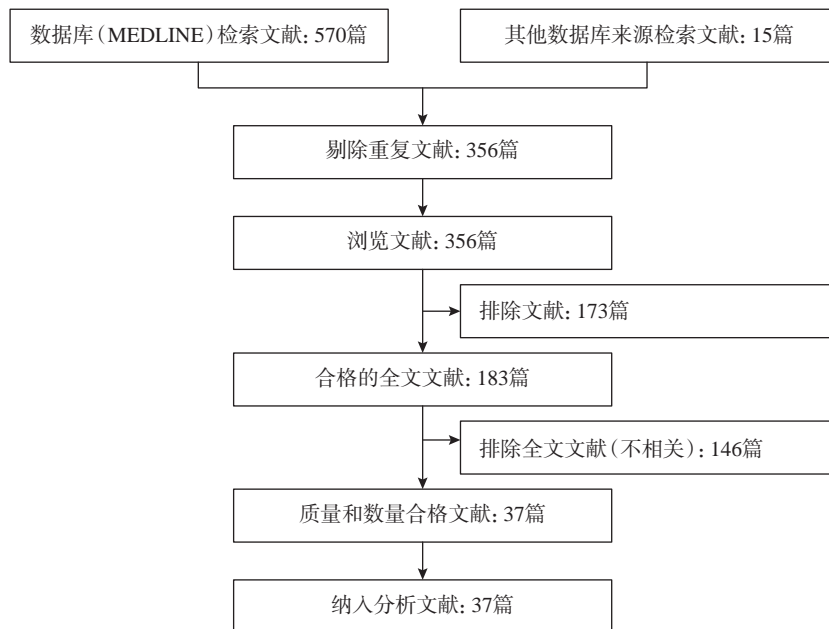


图 1 文献检索 PRISMA 图

变得难以接受, 指南建议将其转移到重症监护病房和额外的麻醉治疗, 最好是在 SE 发病后 30 或 40 min 内。在此治疗阶段最常见的药物是持续注射咪达唑仑、注射戊巴比妥/硫喷妥钠或间歇性注射苯巴比妥。主要不良事件可能包括呼吸抑制和

低血压, 因此通常需要机械通气和血压管理。目前, 第一类证据支持使用苯二氮卓类药物作为一线治疗, 一项正在进行的大型随机对照试验试图获得支持二线治疗选择的数据 (确立 SE 治疗试验)。支持三线治疗选择的数据有限。

## 4 癫痫持续状态的长期结果

### 4.1 继发癫痫

成人癫痫患者和患儿在 SE 后继发癫痫的风险都很高,在随访的第一年发病风险最高。在患儿中,这一风险范围在 5%~36%。在成人患者和患儿混合人群中,SE 后继发的癫痫发生率为 22%~41%,低于 RSE 病史的患者,后者继发癫痫的风险为 87.5%。仅一项针对成人患者的研究显示,31% 的患者在 SE 之后有继发癫痫或既往癫痫的恶化。继发性癫痫的主要预测因素是潜在的 SE 病因学和非发热性非特发性、远期症状、结构性、急性症状(如缺氧性脑损伤)病因通常与较高的风险相关。相比之下,单次癫痫发作后继发癫痫的风险为 40%~50%。就 SE 后癫痫的严重程度而言,15%~25% 的 SE 后儿童癫痫变得难以控制,这与一般癫痫患者中难治性病例的比例并无显著性差异。在一个由 115 例癫痫患儿组成的人群中,有 SE 的患儿与无 SE 的患儿相比,癫痫缓解的可能性更低[55% vs. 80%,  $RR=0.58$ , 95% $CI(0.34, 0.99)$ ,  $P=0.044$ ]。SE 患者服用 ASMs 后癫痫缓解的可能性也较低[39% vs. 65%,  $RR=0.50$ , 95% $CI(0.27, 0.95)$ ,  $P=0.029$ ],提示这些患者的癫痫更加难于治疗。相比之下,一项针对 188 例局灶性癫痫患儿的研究发现,在有 SE 事件的患儿中,ASMs 缓解癫痫的概率无统计学差异(伴 SE vs. 不伴 SE 的患者=61% vs. 66%,  $P=0.5$ )。

### 4.2 癫痫持续状态复发

在 SE 患者中,复发性 SE 的发生率在患儿中为 10%~56%,在成人患者和患儿混合人群中为 13%~37%。复发性癫痫的预测因素包括年龄<4 岁、女性、首次服用 ASMs 无反应、远期症状和进行性病因。

### 4.3 认知和功能结果

认知、功能和 QoL 后遗症是常见的,尤其是在 RSE 和 SRSE 中。28%~34% 的儿童出现长期认知后遗症。在一项关于 SE 后长期认知后遗症的成人患者研究中,随访 3 年后未发现认知下降,但该系列仅包括 15 例患者。认知结果通常根据临床判断进行评估,或者使用各种各样的神经心理学测试来衡量。潜在的病因是与患儿长期认知结果相关的主要因素,有症状的 SE 或进行性脑病导致风险增加。其他因素为 SE 发生时年龄偏小和神经影像学异常(表 1)此外,癫痫失控的发作负担,并非 SE,而更多的是与不良的认知结果有关。

SE 对认知结果的影响值得商榷。动物模型实验显示,长时间的癫痫发作会导致神经元的丢失和

脑连接性的改变。一项临床研究表明,伴 SE 患儿的长期认知结果比健康对照组差,而非发热性 SE 则比发热性 SE 更容易导致认知障碍。相反,大型研究显示,当比较伴有和不伴 SE 患儿时,认知结果并无统计学差异,尽管该研究中的对照组是癫痫患儿。大多数针对成人患者研究的重点是功能性而非认知性结果,使用标准量表,如改良的 Rankin 评分和格拉斯哥结果量表,功能缺陷发生率为 21%~61%,在 RSE 或 SRSE (67%) 中,这种情况可能更为严重。患儿的功能结果主要是基于临床印象,0%~79% 的 SE 后产生范围广泛的功能性损害,这个范围也可能与不同的损伤定义和评估有关,通常缺乏良好的基线信息。长期认知成果的评价在某些情况下随着时间的推移而进一步复杂化,特别是患儿的结果往往不是随着发展的进步而一成不变的。在一项针对患儿的研究发现,患儿出院时表现不佳的情况持续了一年,而在另一个系列中,缺陷随着时间的推移而消失或改善。功能不良预后的预测因素包括病因学(非发热性 SE、急性症状性 SE、进行性脑病)和 SE 持续时间(表 1)。

### 4.4 生活质量

关于 SE 发作后的 QoL 的文献有限。与短暂性癫痫相比,惊厥或单纯电刺激 SE 对长期 QoL 有不良影响。然而,以人口为基础的研究比较了儿童时期起病的成人癫痫患者,无论是否患有 SE,结果均显示与教育程度、就业状况和收入无关。与非 RSE 患者相比,RSE 患者可能获得同等的 QoL。然而,处于癫痫缓解状态患者的 QoL 优于 SE 患者。另外,前瞻性研究表明,在 SE 和选定的 QoL 领域之间关联性不强。

### 4.5 死亡率

SE 患儿的短期死亡率为 0%~4%,成人患者为 2%~40%,而 RSE 短期死亡率更高。包括医院死亡在内的 SE 发作后的长期死亡率,患儿为 0%~22%,成人患者为 0%~57%。虽然长期死亡率很高,潜在的病因和随访时间是结果的主要决定因素。一项以人口为基础的研究报道了 150 例癫痫发作患儿中的 24 例死亡病例,但研究也发现既往伴或不伴 SE 病史的患者死亡率相似。一项包括 206 例患儿的前瞻性研究发现,既往共患神经系统疾病是死亡的一个预测因素。成人患者死亡的危险因素包括病因学(渐进、远期或急性症状性原因),年龄、SE 持续时间和继发性癫痫的发展。SE 严重程度评分是评估医院死亡率的一个有价值的工具,但尚未被明确证实可用于评估长期死亡率。在一项基于流行病

学 SE 评分的前瞻性研究中,认为病因学、年龄、脑电图 (EEG) 和共病与不良的长期预后相关。

#### 4.6 卫生保健资源的利用和费用

关于 SE 短期资源利用的数据有限。在美国, SE 平均费用估计为 18 834 美元,在德国为 14 946 欧元,显著高于与癫痫患者入院相关的费用(1 998 ~ 3 475 欧元)。然而,这些研究反映了住院治疗,但 SE 也与间接成本有关,因为癫痫患者的不利结局,以及癫痫患者监护人的费用或暂时的收入损失。令人惊讶的是,关于 SE 的长期资源利用方面的研究稀缺。

### 5 成人患者和患儿之间的差异

年龄是继 SE 之后的主要预后预测因素之一,年龄最小 (<1 岁) 和年龄最大的患者长期预后最差 (>65 岁或 OR/RR=1.04 ~ 1.05/年)。低龄患儿较高的死亡率也可能反映了该年龄组中出现急性症状病例的比例较高。值得注意的是,动物模型实验显示,在长时间的癫痫发作后,未成熟的神经元对神经元损伤更有抵抗力。这可能反映在患儿比成人患者有更少的认知后遗症和更低的死亡率。然而,患儿的后遗症通常会比成年或老年患者更长的预期寿命。

### 6 预后预测因子

#### 6.1 癫痫持续状态病因

在短期研究中,病因是与 SE 相关的长期发病率和死亡率的主要决定因素,可能比 SE 发作本身更重要。根据以往的工作和国际抗癫痫联盟 (ILAE) 的建议,大多数研究将 SE 的病因划分为广泛的类别(急性症状、进行性症状、远期症状和特发性/隐源性),但类别分配可能在一定程度上包含信息偏差,和各种各样的分类,并使用各种分类。

在成人患者中,与不良预后相关的病因包括缺氧、急性症状和进行性症状。在患儿中,许多研究指出了远期和急性症状性原因、进行性脑病或更广泛的“非发热性非特发性 SE”是不良预后的预测因素。相比之下,发热性 SE 和隐源性/特发性 SE 的死亡和神经功能缺陷的风险较低。然而,推测性脑炎或新发难治性脑炎的特定亚类可能与较差的长期预后和较长的持续时间 SE 有关。

#### 6.2 治疗

目前没有足够的证据证明麻醉药物对 RSE 的疗效。值得注意的是,一些研究表明静脉麻醉药物 (Intravenous anesthetic, IVADs) 的使用与不良结果

相关。特别是戊巴比妥与低血压的发生有关,需要延长机械通气和血管加压素治疗,这反过来又与长期的不良结果有关。与咪达唑仑持续输注相比,持续输注硫喷妥钠在 6 个月时不良反应更频繁,预后更差。但是,讨论了与不良预后的有效关系是否由于 IVADs 的使用,或由于指针混淆所致,因为需要连续输注的患者病情更严重。最近的一项前瞻性双点队列研究对 406 例患者 (139 例接受 IVADs 治疗) 进行了匹配,结果在调整已知结果预测因子后,接受 IVADs 组的结局更差。在一项关于与 IVADs 相关的长期死亡率的综述中,硫喷妥钠/戊巴比妥 (46%) 的死亡率高于异丙酚 (36%)、咪唑安定 (34%) 和氯胺酮 (44%)。然而,可能有未知的预测因素影响结果,因此,在这个领域需要更多的关于疗效对比数据和随机对照试验。

SRSE 患者更有可能需要多种药物组合和长期住院治疗,并出现严重的停药和系统性并发症。SE 的系统性并发症可决定长期的发病率和死亡率,包括心肌病、肺水肿和肾功能衰竭。目前,尚不清楚药物治疗如何影响 SE 的长期疗效。

#### 6.3 急性癫痫持续状态治疗的近期和远期疗效观察

关于 SE 治疗的大多数文献考虑的是短期终点,如癫痫控制或住院死亡率。治疗时间的延迟与短期的不良结局独立相关(较高的死亡率、较高的持续输液需求、较长的惊厥持续时间和较频繁的低血压)。家庭和护理人员起着关键作用,因为如果家庭和护理人员在家使用救援药物并迅速拨打急救电话,往往可以及时得到治疗。然而,一项针对 100 个癫痫患者家庭的调查显示,87% 的患者有救援药物处方,但只有 61% 的患者表示接受过如何使用的培训。此外,一项研究表明,只有 37.5% 的患者接受了院前治疗。改善这些因素可能会影响短期结果。然而,急性治疗对长期预后的影响尚不清楚,而长期预后的主要预测因素似乎是 SE 的病因。

### 7 局限性

现有数据需要在回顾性或非结构化的结果评估中进行解释。此外,研究人群是异构的,SE 的不同定义经常被应用,并且数据是在不同的地理、社会经济和卫生保健系统设置中获得的。此外,随访时间和结果指标往往是可变的,反映了在这一领域缺乏标准化的数据收集或相关指南。目前的文献尚不足以比较 SE 和 RSE 研究的结果,因为它们在许多方面存在差异,包括研究人群和研究设计的异质性。到目前为止,SE 患者基本上没有系统的随

时间重复验证试验,或通过标准化的临床结果工具。最后,我们也承认特定结果的发表偏倚,许多文献可能存在选择和信息偏差。

## 8 展望

SE 后的长期结果包含多个领域,包括随后癫痫的发展、功能和认知缺陷以及生活质量。死亡率仍然很高,由于潜在的神经并发症而加剧,约 1/3 的患儿在 RSE 后出现认知后遗症。病因是长期预后的主要决定因素,但年龄、治疗时间和状态持续时间也可能起作用,而后面两者有潜在的护理改进机会。未来的研究可能纳入更多研究数据来调整混杂因素或专注于特定的病因。迫切需要进行大型前瞻性和多中心研究,对混杂因素进行调整,并根据癫痫类型、病因、治疗时机和年龄进行分层,以考虑 SE 的异质性,使用有效的结果测量,并对干预做出反应。例如,可以考虑将咪达唑仑、丙泊酚和巴比妥酸盐进行安全性的比较研究,同时考虑到由于长时间深度镇静引起的不良事件的影响,以及脑电图仪的终点和麻醉处理持续时间,如癫痫发作抑制或突发抑制,以及相关的长期结局。神经保护措施有可能改善急性症状性患者的预后,这似乎是最重要的危险因素之一。一些研究表明,功能结果和 QoL 可能会随着时间的推移而改善。在动物模型中极具前景的研究是识别生物标记物,通过调节可以最小化长期功能损害。目前有更多进行比较有效性和介入的试验,势必为我们提供更多的数据。在不久的将来,转化和临床研究可能会将这些发现应用于临床实践。

### 参考文献

- Brophy GM, Bell R, Claassen J, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17(1): 3-23.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
- Abend NS, Loddenkemper T. Pediatric status epilepticus management. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(3): 668-674.
- Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, *et al.* Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5(Suppl): 769-779.
- Ferro MA, Chin RFM, Camfield CS, *et al.* Convulsive status epilepticus and health-related quality of life in children with epilepsy. *Neurology*, 2014, 83(4): 752-757.
- Metsäranta P, Koivikko M, Peltola J, *et al.* Outcome after prolonged convulsive seizures in 186 children: low morbidity, no mortality. *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46(1): 4-8.
- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, *et al.* Incidence of status epilepticus in rochester, minnesota, 1965-1984. *Neurology*, 1998, 50(4): 735-741.
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, *et al.* A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in richmond. *Virginia Neurology*, 1996, 46(8): 1029-1035.
- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino GD, *et al.* Recurrence of afebrile status epilepticus in a population-based study in rochester, minnesota. *Neurology*, 2007, 69(1): 73-78.
- Adachi N, Kanemoto K, Muramatsu R, *et al.* Intellectual prognosis of status epilepticus in adult epilepsy patients: analysis with Wechsler Adult Intelligence Scale-revised. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 2): 1502-1509.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, *et al.* Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study. *Arch Neurol*, 2008, 65(2): 221-224.
- Ristić AJ, Sokić DV, Trajković G, *et al.* Long-term survival in patients with status epilepticus: a tertiary referral center study. *Epilepsia*, 2010, 51(1): 57-61.
- DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, *et al.* Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia*, 1992, 33(Suppl 4): 15-25.
- Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, *et al.* Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(4): 534-539.
- Cooper AD, Britton JW, Rabinstein AA. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. *Arch Neurol*, 2009, 66(Suppl): 1505-1509.
- Jayalakshmi S, Ruikar D, Vooturi S, *et al.* Determinants and predictors of outcome in super refractory status epilepticus—a developing country perspective. *Epilepsy Res*, 2014, 108(12): 1609-1617.
- Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, *et al.* Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics*, 2005, 36(2): 186-192.
- Kortland LM, Knake S, von Podewils F, *et al.* Socioeconomic outcome and quality of life in adults after status epilepticus: a multicenter, longitudinal, matched case-control analysis from germany. *Front Neurol*, 2017, 8(4): 507.
- Atmaca MM, Bebek N, Baykan B, *et al.* Predictors of outcomes and refractoriness in status epilepticus: a prospective study. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 158-164.
- Legriél S, Azoulay E, Resche-Rigon M, *et al.* Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med*, 2010, 38(5): 2295-2303.
- Kilbride RD, Reynolds AS, Szaflarski JP, *et al.* Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care*, 2013, 18(3): 374-385.
- Erklauer JO, Wilfong A, Jeanine G. Outcome in refractory and super-refractory status epilepticus in children. *Neurocrit Care*, 2016, 25(Suppl 1): 1-310.
- Li Y, Tian L, Zeng T, *et al.* Clinical features and outcome of super-refractory status epilepticus: a retrospective analysis in west China. *Seizure*, 2014, 23(6): 722-727.
- Kim SJ, Lee DY, Kim JS. Neurologic outcomes of pediatric epileptic patients with pentobarbital coma. *Pediatr Neurol*, 2001, 25(2): 217-220.

- 25 Loddenkemper T, Goodkin HP. Treatment of pediatric status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13(4): 560-573.
- 26 Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, *et al.* Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*, 1989, 83(3): 323-331.
- 27 Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39(5): 652-658.
- 28 Barnard C, Wirrell E. Does status epilepticus in children cause developmental deterioration and exacerbation of epilepsy? *J Child Neurol*, 1999, 14(5): 787-794.
- 29 Hussain N, Appleton R, Thorburn K. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus: a retrospective 5-year review. *Seizure*, 2007, 16(2): 305-312.
- 30 Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, *et al.* Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol*, 1998, 44(7): 908-912.
- 31 Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, *et al.* The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*, 1996, 98(2): 216-225.
- 32 Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 1): 13-18.
- 33 Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics*, 2012, 130(4): 501-506.
- 34 Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol*, 2002, 52(3): 303-310.
- 35 Shinnar S, Maytal J, Krasnoff L, *et al.* Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol*, 1992, 31(5): 598-604.
- 36 Tabarki B, Yacoub M, Selmi H, *et al.* Infantile status epilepticus in Tunisia. Clinical, etiological and prognostic aspects. *Seizure*, 2001, 10(2): 365-369.
- 37 Martinos MM, Yoong M, Patil S, *et al.* Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: a longitudinal study. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 1): 1012-1019.
- 38 Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia*, 1978, 19(1): 67-74.
- 39 Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, *et al.* Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2006, 60(1): 80-87.
- 40 De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, *et al.* Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology*, 2016, 86(2): 253-260.
- 41 Holmes GL. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2004, 10(1): 101-105.
- 42 Deshpande LS, Lou JK, Mian A, *et al.* In vitro status epilepticus but not spontaneous recurrent seizures cause cell death in cultured hippocampal neurons. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2): 171-179.
- 43 Legriel S, Lemiale V, Schenck M, *et al.* Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*, 2016, 375(12): 2457-2467.
- 44 Madžar D, Geyer A, Knappe RU, *et al.* Association of seizure duration and outcome in refractory status epilepticus. *J Neurol*, 2016, 263(3): 485-491.
- 45 Wagenman KL, Blake TP, Sanchez SM, *et al.* Electrographic status epilepticus and long-term outcome in critically ill children. *Neurology*, 2014, 82(2): 396-404.
- 46 Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, *et al.* Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology*, 1995, 63(12): 1499-1504.
- 47 Berg AT, Shinnar S, Testa FM, *et al.* Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology*, 2004, 72(10): 1027-1034.
- 48 Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, *et al.* Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*, 2006, 368(1): 222-229.
- 49 Singh RK, Stephens S, Berl MM, *et al.* Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*, 2010, 74(4): 636-642.
- 50 Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, *et al.* Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*, 2003, 44(5): 964-968.
- 51 Loddenkemper T, Syed TU, Ramgopal S, *et al.* Risk factors associated with death in in-hospital pediatric convulsive status epilepticus. *PLoS One*, 2012, 7: e47474.
- 52 Lv RJ, Wang Q, Cui T, *et al.* Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: a meta-analysis. *Epilepsy Res*, 2017, 136(1): 12-17.
- 53 Pujar S, Neville B, Scott R, *et al.* Death within 8 years after childhood convulsive status epilepticus: a population-based study. *Brain*, 2011, 134(12): 2819-2827.
- 54 Lai A, Outin HD, Jabot J, *et al.* Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care*, 2015, 19(2): 199.
- 55 Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, *et al.* Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology*, 2002, 58(3): 537-541.
- 56 Strzelczyk A, Knake S, Oertel WH, *et al.* Inpatient treatment costs of status epilepticus in adults in Germany. *Seizure*, 2013, 22(6): 882-885.
- 57 Aukland P, Lando M, Vilholm O, *et al.* Predictive value of the Status Epilepticus Severity Score (STESS) and its components for long-term survival. *BMC Neurol*, 2016, 16(2): 213.
- 58 Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, *et al.* Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: a retrospective population-based study. *Epilepsy Res*, 2017, 133(1): 13-21.
- 59 Kantanen AM, Kälviäinen R, Parviainen I, *et al.* Predictors of hospital and one-year mortality in intensive care patients with refractory status epilepticus: a population-based study. *Crit Care*, 2017, 21(1): 71.
- 60 Penberthy LT, Towne A, Garnett LK, *et al.* Estimating the economic burden of status epilepticus to the health care system. *Seizure*, 2005, 14(1): 46-51.
- 61 Kortland LM, Alfter A, Bähr O, *et al.* Costs and cost-driving factors for acute treatment of adults with status epilepticus: a multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia*, 2016, 57(Suppl 2): 2056-2066.
- 62 Kortland LM, Knake S, Rosenow F, *et al.* Cost of status epilepticus: a systematic review. *Seizure*, 2015, 24(1): 17-20.
- 63 Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia*, 1970, 11(2): 187-197.
- 64 Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, *et al.* Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia*, 1997, 38(9): 1344-1349.
- 65 Shinnar S, Pellock JM, Moshé SL, *et al.* In whom does status

- epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia*, 1997, 38(6): 907-914.
- 66 Holmes GL, Khazipov R, Ben-Ari Y. Seizure-induced damage in the developing human: relevance of experimental models. *Prog Brain Res*, 2002, 135(2): 321-334.
- 67 Lothman EW, Bertram EH. Epileptogenic effects of status epilepticus. *Epilepsia*, 1993, 34(Suppl 1): 59-70.
- 68 Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl 9): 73-79.
- 69 Helmstaedter C. Cognitive outcome of status epilepticus in adults. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 8): 85-90.
- 70 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 1991, 32(3): 429-445.
- 71 Sahin M, Menache CC, Holmes GL, *et al.* Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus: outcome in children. *Neurology*, 2003, 61(2): 398-401.
- 72 Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, *et al.* Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia*, 2001, 42(1): 47-53.
- 73 Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, *et al.* Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 101-110.
- 74 Sahin M, Menache CC, Holmes GL, *et al.* Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*, 2001, 42(Suppl 1): 1461-1467.
- 75 Marchi NA, Novy J, Faouzi M, *et al.* Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med*, 2015, 43(9): 1003-1009.
- 76 Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, *et al.* Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: the impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 2012, 40(11): 2677-2684.
- 77 Bellante F, Legros B, Depondt C, *et al.* Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol*, 2016, 263(4): 799-806.
- 78 Sutter R, Kaplan PW. Can anesthetic treatment worsen outcome in status epilepticus? *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 294-297.
- 79 Sutter R, De Marchis GM, Semmlack S, *et al.* Anesthetics and outcome in status epilepticus: a matched two-center cohort study. *CNS Drugs*, 2017, 31(1): 65-74.
- 80 Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain J Neurol*, 2012, 135(10): 2314-2328.
- 81 Vooturi S, Jayalakshmi S, Sahu S, *et al.* Prognosis and predictors of outcome of refractory generalized convulsive status epilepticus in adults treated in neurointensive care unit. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 126(1): 7-10.
- 82 Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, *et al.* Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2): 410-418.
- 83 Wilkes R, Tasker RC. Pediatric intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus. *Crit Care Clin*, 2013, 29(2): 239-257.
- 84 Pellock JM, Marmorou A, DeLorenzo R. Time to treatment in prolonged seizure episodes. *Epilepsy Behav*, 2004, 5: 192-196.
- 85 Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, *et al.* Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children. *Neurology*, 2015, 84(10): 2304-2311.
- 86 Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol*, 1995, 12(2): 213-216.
- 87 Gaínza-Lein M, Benjamin R, Stredny C, *et al.* Rescue medications in epilepsy patients: a family perspective. *Seizure*, 2017, 52(2): 188-194.
- 88 Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus-what really counts. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(3): 525-534.
- 89 Rutten A, van Albada M, Silveira DC, *et al.* Memory impairment following status epilepticus in immature rats: time-course and environmental effects. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(3): 501-513.
- 90 Wang CA, Lai MC, Lui CC, *et al.* An enriched environment improves cognitive performance after early-life status epilepticus accompanied by an increase in phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 2. *Epilepsy Behav*, 2007, 11: 303-309.

译自: Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, *et al.* Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*, 2018, 59 (Suppl 2): 155-169.

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 & Sons 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)。

# III期临床试验非盲延期阶段联合使用吡仑帕奈的局灶性癫痫患者的四年药物安全性、耐受性及发作结局：307号研究



Gregory L Krauss, Emilio Perucca, Patrick Kwan, *et al*

覃英杰 译, 熊维希 慕洁 审

**【摘要】** 评估 307 号研究 (临床试验验证码: NCT00735397) III 期非盲延期阶段 (OLEx) 联合使用吡仑帕奈的局灶性癫痫患者的药物安全性、耐受性及痫性发作结局。患者在完成任一 III 期双盲试验后均可进入非盲延期阶段 (Open-label extension, OLEx)。对所有 OLEx 队列中有同样最小吡仑帕奈暴露剂量的局灶性癫痫和继发全面性癫痫 (Secondarily generalized seizures, SGS) 的患者进行药物安全性及耐受性和痫性发作结局 (每 28 d 中位痫性发作减少率、反应率和无发作率) 的分析。另外, 针对 OLEx 的早期失访进行了额外的敏感性分析。从 1 480 例双盲试验中随机分组的患者共纳入 1 218 例。大部分患者 (65.4% ~ 80.9%) 仅用吡仑帕奈 12 mg, 每日一次, 进行治疗, 并在相同剂量下完成长期的检测, 或是相对基线联合使用少量抗癫痫药物 (AEDs)。长期的药物安全性及耐受性结果与双盲研究一致。导致超过 1% 的患者研究中断治疗的紧急不良反应事件 (Treatment-emergent adverse events, TEAEs) 包括眩晕、易激、疲劳。有临床意义的 TEAEs 稳定期为 4 年。所有队列中患者的痫性发作结局随时间持续改善。对于接受 3 年 ( $n = 436$ )、4 年 ( $n = 78$ ) 药物治疗的患者 28 d 中位痫性发作减少率分别为 62%、70.6%, 相应的 50% 反应率为 59.6%、67.9%。最大 28 d 中位痫性发作减少率发生于基线水平的 SGS 患者, 接受 3 年 ( $n = 190$ )、4 年 ( $n = 28$ ) 药物治疗分别为 88.0% 和 100.0%。在这些队列中分别有 40.0% 和 53.6% 的患者达到了无 SGS。排除早期失访后的 28 d 中位痫性发作减少率结果类似。长期吡仑帕奈联合用药 ( $\leq 4$  年) 不会导致新的药物安全性及耐受性问题, 并且可以很大程度地减少痫性发作, 特别是基线水平的 SGS 患者。

**【关键词】** 抗癫痫药物; 局灶性痫性发作; 长期安全性及耐受性; 吡仑帕奈; 继发全面性痫性发作

吡仑帕奈在美国、欧洲及很多其他国家被批准用于  $\geq 12$  岁有局灶起源痫性发作 (继发或不继发全面性痫性发作) 和原发性强直痉挛发作的癫痫患者, 并在美国和菲律宾被批准用于  $\geq 12$  岁局灶性癫痫患者的单药治疗, 在瑞士被批准用于  $\geq 12$  岁局灶性癫痫患者的 (多药) 转向单药治疗。在 3 个接受 1 ~ 3 种联合抗癫痫药物 (AEDs) 治疗的双盲 III 期临床药物试验中, 在 19 周的评估时间内, 减少吡仑帕奈痫性发作率优于安慰剂。

对于完成任一 III 期双盲药物实验并进入非双盲延期的患者, 在 2 年的吡仑帕奈暴露期内显示持续的痫性发作频率改善并有良好的药物耐受性。2 年随访后, 28 d 中位痫性发作减少率为吡仑帕奈暴露前的基线的 60%, 50% 反应率 (28 d 中位痫性发作减少率超过 50% 患者比例) 为 58%。基线水平有继发全面性癫痫发作 (Secondarily generalized

seizures, SGS) 的患者, 痫性发作频率降低  $>90\%$ 。现在全球超过 100 000 的患者使用吡仑帕奈治疗。

本研究致力于探究非盲延期阶段 (Open-label extension, OLEx) 研究中伴或不伴 SGS 的局灶性癫痫患者在联合使用吡仑帕奈 2 年后的药物耐受性及每日一次联合使用吡仑帕奈治疗的 3 年 ( $n=436$ ) 和 4 年 ( $n=78$ ) 发作结局。

## 1 方法

### 1.1 纳入对象及研究设计

3 个联合用药双盲 III 期药物实验 (304 号研究, NCT00699972; 305 号研究, NCT00699582 及 306 号研究, NCT00700310) 设计的细节已在其他文献得到详细描述。完成任一 III 期双盲药物实验的局灶性癫痫 (伴或不伴 SGS) 患者 ( $>12$  岁) 均可进入非双盲延期研究 (307 号研究, NCT00735397)。OLEx 研究包括一个 16 周的双盲转化期和一个长期的非双盲的维持期 (可达 256 周)。患者以与双盲治疗阶段末尾相同的剂量进入转化期。对于双



盲阶段接受了安慰剂治疗或者吡仑帕奈的剂量 < 12 mg/d 的患者, 吡仑帕奈的剂量将被 (以每两周 2 mg 的增量) 上调至 12 mg/d (或可耐受的最大的剂量)。对于之前接受安慰剂治疗的患者, 转化期的起始剂量将为 2 mg。在 OLEx 维持阶段, 患者将保持在双盲转化阶段的最大耐受剂量, 除非因耐受性或痫性发作控制而进行必要的调整。AEDs 剂量的调整、停药或换药可允许研究员自行决定。然而, 大部分的患者 (65.4% ~ 80.9%) 都维持着基线水平时相同或者减少了一种药物。

患者通常保留在研究中除非因药物不良反应、个人选择或是药物效果不佳而退出研究。研究于 2012 年终止, 紧随欧洲药物局批准吡仑帕奈上市。因此, 患者也可能因为管理的原因或是本地国家吡仑帕奈的购买可行性问题而终止研究。

所有患者在加入研究之前均提供了知情同意书。研究计划由国家监管部门和独立伦理委员会或制度审查委员会审核。

## 1.2 药物安全性及耐受性和发作结局

安全性和耐受性测量包括以下方面: 治疗紧急不良反应 (Treatment-emergent adverse events, TEAEs) 发生率、因不良反应 (Adverse events, AEs) 终止研究、暴露调整治疗 TEAEs 发生率 (定义为每患者每年治疗时发生 TEAEs 的数量)。暴露调整事件率分析使得在不同吡仑帕奈暴露阶段的 TEAEs 的比较更加准确。若 AEs 发生在第一剂吡仑帕奈当时或当天、或最后一剂 30 d 后、或从吡仑帕奈暴露开始并随治疗逐渐加重, 则考虑是 TEAEs。

痫性发作结局指标包括以下: 相对于服用吡仑帕奈前基线的每 28 d 发作频率中位数改变、相对于服用吡仑帕奈前基线的每年 50% 反应率 (即前 12 个月)、每年的无痫性发作率。癫痫结局指标收集了 4 年, 并在持续使用吡仑帕奈相同最小时间的患者队列中进行分析。

## 1.3 数据分析

数据汇总为描述型数据。安全性分析包括所有提供了 OLEx 手签的知情同意书患者, 在 OLEx 中至少接受过一剂吡仑帕奈治疗并至少有一次治疗后的剂量安全性和耐受性评估。意向治疗分析 (Intent to treat, ITT) 包括所有提供 OLEx 知情同意书的患者, 接受至少一剂吡仑帕奈治疗并在持续的吡仑帕奈治疗中有有效的发作数据。

额外的敏感性分析涵括了在所有时间段退出研究的患者。最后的观察转结方法 (即, 最后一年的治疗转结到之后的时间点) 被用于所有患者, 无

论其是否因研究员、个人选择或者管理的原因而终止研究。

## 2 结果

### 2.1 患者处置、暴露、保留率

从 3 个双盲 III 期实验中的 1 480 例患者随机抽取 1 218 例 OLEx 研究。这些患者中 380 例之前在双盲研究中被随机分至安慰剂组, 838 例随机分至吡仑帕奈组。安全性分析包含 1 216 例患者, ITT 分析包含 1 217 例患者。在安全性分析中, 吡仑帕奈的持续治疗时间对于 894 例 (73.5%) 患者至少为 1 年, 对于 681 例 (56%) 患者至少为 2 年, 对于 436 例 (35.9%) 患者至少为 3 年, 对于 78 例 (6.4%) 患者至少为 4 年。基线的人口统计学资料 (参见原文链接表 S1) 包括平均年龄 (30 ~ 34 岁)、性别比例 (50% ~ 67% 男性)、平均体重 (69.5 ~ 69.9 kg) 在所有队列中均类似。

大多数患者在基线时使用 2 或 3 种 AEDs 联合治疗。在 OLEx 期间, 联合用药可由研究员自行更改。原文链接表 S2 展示使用吡仑帕奈至少 1、2、3 和 4 年的患者从基线水平到治疗末期所使用 AEDs 数量的变化。大部分患者在基线和治疗结束时使用相同的 AEDs: 对于使用吡仑帕奈 1、2、3 或 4 年的患者 (比例) 分别为 64.1%、63.9%、63.5% 和 43.6%。或是相较于基线时少一种药物: 对于使用吡仑帕奈 1、2、3 或 4 年的患者 (比例) 分别为 16.8%、16.2%、15.4% 和 21.8%。对于使用吡仑帕奈 1、2、3 或 4 年的患者在整个 OLEx 期间添加另一种 AED 比例分别为 20.8%、21.7%、23.6% 和 37.2%。4 例 (0.9%) 至少使用吡仑帕奈 3 年的患者和 1 例 (1.3%) 至少使用吡仑帕奈 4 年的患者在治疗结束时未联合使用任何 AEDs。

整个 OLEx 期间每日吡仑帕奈剂量的平均 ± 标准差为 10.1 ± 2.3 mg/d。平均日用剂量在所有患者中是相似的, 无论他们的吡仑帕奈最小暴露剂量多少 (使用吡仑帕奈至少 1 ~ 4 年的患者的平均剂量为: 10.1 ~ 10.6 mg/d)。对于使用吡仑帕奈 1、2、3 或 4 年的患者最终日剂量为 12 mg 的比例分别为 59.2%、62.1%、64.9% 和 62.8%。第 1、2、3、4 年的保留率分别为 73.5% (894/1 216)、56.4% (681/1 207)、46.2% (436/944) 和 39.0% (78/200) (表 1)。大多数患者完成了安全性 (耐受性) 研究或被分类为因管理因素终止研究 (即实验关闭或因他们国家本地吡仑帕奈的购买可行性)。图 1 展示了估计的实验终止时间。因管理因素终止实验的患者被纳为删失



观察。另一个最常见的终止原因为患者选择。在治疗的第1年中大多数的终止时由不充足的疗效和 AEs 的发生引起(表 1)。

### 2.2 患者长期安全性、耐受性结局

在整个吡仑帕奈使用期间, 92.9% (1 130/1 216) 的患者至少报道了一次 TEAEs。对于进入 OLEx 的患者, 滴定法期间(双盲研究为 6 周, OLEx 转化期为 16 周) TEAEs 发生在 64.7% (787/1 216) 的患者中, 维持期发生于 98.4% (1 002/1 018) 的患者。使用吡仑帕奈至少 1、2、3 或 4 年的患者 TEAEs 的发生率类似(约 93%, 表 2)。大多是 TEAEs 为轻微(25.8%)或中等(45.4%)并被研究员划分为可能(42.0%)或很可能(41.6%)与治疗相关。在>10% 的患者中报道的 TEAEs 为眩晕、易激和鼻咽炎(表 2), 这与每个暴露队列的发生率相似。除了这些 TEAEs 之外, 跌倒、恶心和惊厥也位列吡仑帕奈使用期间发生 TEAEs 的前十位, 发生率分别为 9.7%、9.6% 和 9.3%。OLEx 期间最常见的 TEAEs 的整体暴露调整率(治疗时每患者年发生 TEAEs 的数量)为: 眩晕 0.41 ( $n=407$ )、嗜睡 0.46 ( $n=452$ )、头痛 0.52 ( $n=507$ )、疲劳 0.29 ( $n=282$ )、体重增加 0.21 ( $n=204$ )、易激 0.17 ( $n=167$ ) 和鼻咽炎 0.24 ( $n=239$ )。

在 4 年吡仑帕奈暴露期, 288 例患者(23.7%) 在安全性分析中报导了治疗紧急严重不良反应 (Serious AEs, SAEs), 包括致命性事件, 且最常见的和癫痫相关。最常见的 SAEs (>10 例) 的整体暴露调整率(治疗时每患者年发生 TEAEs 的数量)为惊厥 0.04 ( $n=43$ )、癫痫持续状态 ( $n=16$ )、癫痫 0.02 ( $n=15$ )、攻击 ( $n=14$ )、气胸 ( $n=13$ )、头部受伤 0.01 ( $n=12$ )。对于至少使用吡仑帕奈 1、2、3 或 4 年的患者 SAEs 的发生率分别为 25.1%、25.6%、

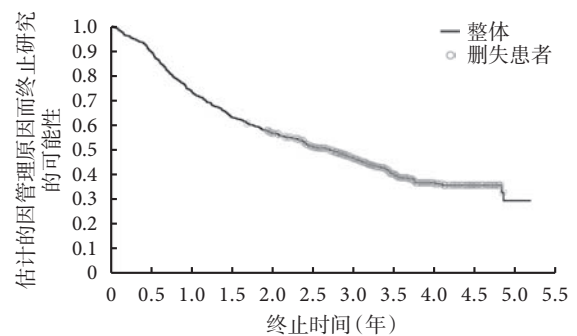


图 1 预计终止时间的 Kaplan-Meier 图

因行政管理以外原因停药的患者纳入为事件; 由于管理原因而中止或未完成研究的患者被纳入删失观察(图中以圆圈示)。该图基于以下假设: 删失患者(即出于管理原因终止或未完成研究的患者)与随访至治疗结束的患者相似

表 1 保留率、患者处置以及终止研究的主要原因 (n, %)

	队列(有相同吡仑帕奈暴露时间的患者)			
	至少 1 年	至少 2 年	至少 3 年	至少 4 年
保留率 <sup>a</sup>				
是	894 (73.5)	681 (56.4)	436 (46.2)	78 (39.0)
总体	1 216 (100.0)	1 207 (100.0)	944 (100.0)	200 (100.0)
治疗	894 (100.0)	681 (100.0)	436 (100.0)	78 (100.0)
研究完成 <sup>b</sup>				
完成	35 (3.9)	35 (5.1)	34 (7.8)	33 (42.3)
终止	859 (96.1)	646 (94.9)	402 (92.2)	45 (57.7)
终止研究的主要原因 <sup>c</sup>				
管理性 <sup>d</sup>	479 (53.6)	470 (69.0)	337 (77.3)	41 (52.6)
患者选择	150 (16.8)	71 (10.4)	32 (7.3)	0 (0.0)
疗效不足	122 (13.6)	58 (8.5)	15 (3.4)	1 (1.3)
不良反应	69 (7.7)	24 (3.5)	10 (2.3)	1 (1.3)
失访	26 (2.9)	17 (2.5)	8 (1.8)	2 (2.6)
其他 <sup>e</sup>	13 (1.5)	6 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

注: 百分比基于在相关治疗组治疗患者的总数; a.保留率定义为治疗至少 X 年的患者数量/原本可以治疗 X 年的患者数量。一年定义为 52 周; b.以等同于研究结束(患者处置)时病例报道表格报道; c.研究员只记录一个主要原因。原因缺失的患者因不能进行最后一次随访而未完成研究结束表格; d.管理原因包括研究关闭或个别患者因所在地区可经商业渠道购买吡仑帕奈而研究终止; e.其他原因包括不能划分到任何类型的原因

27.1% 和 26.9%。

总共记录了 11 例死亡，其中 2 例被划分为癫痫猝死 (SUDEP)，2 例独立的为惊厥造成。其他死因包括呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病、直肠癌、脑出血、硬膜下出血、交通事故和心脏骤停。10 例死亡被研究员判断与研究治疗无关。1 例因惊厥死亡的患者被评估可能与研究治疗有关。没有因自杀或精神、行为不良反应而引起的死亡。

在 4 年吡仑帕奈治疗中安全性分析显示 TEAEs 导致的研究终止发生于 231 例 (19%) 患者中。眩晕 ( $n=50$ , 4.1%)、易激 ( $n=15$ , 1.2%) 和疲劳 ( $n=13$ , 1.1%) 是导致超过 1% 的患者研究中中断的唯一 TEAEs。因 SAEs (除死亡外) 导致的研究终止发生于 57 例 (4.7%) 患者。导致超过 0.25% 患者终止的 SAEs 包括攻击行为 ( $n=7$ , 0.58%)、惊厥 ( $n=5$ , 0.41%)、癫痫 ( $n=4$ , 0.33%)、自杀倾向 ( $n=4$ , 0.33%)、精神类疾病 ( $n=3$ , 0.25%) 和癫痫持续状态 ( $n=3$ , 0.25%)。

### 2.3 暴露调整治疗时紧急不良事件发生率

原文链接表 S3 显示了使用吡仑帕奈至少 1、2、3 或 4 年的患者的整体暴露调整 TEAEs 事件发生率 (治疗时患者每年发生 TEAEs 的数量)。眩晕是最常见的 TEAEs，其使用吡仑帕奈至少 1、2、3 或 4 年的患者的整体暴露调整事件发生率分别为 44.6%、38.8%、38.1% 和 34.2%。最常见的神经精神障碍为易激、失眠、抑郁，其不同队列患者中的发生率分别为 14%、8% 和 8%。在所有队列中发生神经精神障碍的患者比例基本一致。异常的体重增加在 4 个队列中的发生率一致 (在所有队列中发生于约 0.4%

的患者)。整体上，共有 19 例患者出现 29 次嗜酸性粒细胞增多症，其中 10 例患者 (全部来自印度) 有至少 4 年的吡仑帕奈暴露史并且无哮喘或过敏史，其中 2 例患者在治疗前期间就有嗜酸性粒细胞史。约半数的嗜酸性粒细胞事件被划分为可能的或非常可能与研究员的治疗相关。

### 2.4 所有人群中的长期痫性发作预后

在所有亚组使用吡仑帕奈至少 1、2、3 或 4 年的局灶性癫痫 (伴或不伴 SGS) 患者中的中位 28 d 发作率和每年 50% 反应率 (即在过去 12 个月中) 展示在图 2a、2b 中。局灶性癫痫患者的发作改善在每个队列的所有时间点基本稳定。

最大的发作频率中位改善率出现在基线水平就有 SGS 的患者的 SGS 发作中 ( $n=510$ )。中位每 28 d SGS 频率减少率在 3 年组队列的第 3 年吡仑帕奈治疗患者中为 88%，在 4 年组队列的第 4 年吡仑帕奈治疗患者中为 100%，相应的 50% 反应率分别为 72.1% 和 78.6% (图 3a、3b)。基线时有 SGS 发作的患者在所有发作类型 (局灶和 SGS 合并) 中均有发作频率的改善，中位发生率减少在使用吡仑帕奈至少 1、2、3 或 4 年的患者中分别为 46.7%、57.1%、61.8% 和 68.9%，相应的 50% 反应率分别为 47.4%、54.4%、59.5% 和 64.3%。

1 217 例患者中共计 129 例，在意向治疗 (Intention to treat, ITT) 分析中记录了至少 1 次吡仑帕奈治疗期间的 SGS，但在吡仑帕奈治疗前 6 周的基线水平并没有 SGS，包括 24 例未报告研究前或吡仑帕奈治疗前 6 周的基线 SGS 时病史，但吡仑帕奈治疗期间有 SGS。因为将这些患者从最初的分

表 2 吡仑帕奈暴露期间队列中作总体安全分析发生率>10%的紧急不良事件 (n, %)

医学监管词典优先项目	队列 (有相同最小吡仑帕奈暴露剂量的患者)			
	至少 1 年 ( $n=894$ )	至少 2 年 ( $n=681$ )	至少 3 年 ( $n=436$ )	至少 4 年 ( $n=78$ )
有任何 TEAEs 的患者	833 (93.2)	633 (93.0)	407 (93.3)	73 (93.6)
眩晕	447 (50.0)	341 (50.1)	226 (51.8)	39 (50.0)
嗜睡	198 (22.1)	152 (22.3)	103 (23.6)	23 (29.5)
头痛	189 (21.1)	151 (22.2)	104 (23.9)	20 (25.6)
疲劳	126 (14.1)	88 (12.9)	60 (13.8)	13 (16.7)
体重增加	136 (15.2)	111 (16.3)	75 (17.2)	21 (26.9)
易激	124 (13.9)	103 (15.1)	64 (14.7)	11 (14.1)
鼻咽炎	126 (14.1)	97 (14.2)	69 (15.8)	17 (21.8)

注：MedDRA，医学监管词典；OLEx，非双盲延期；TEAEs，治疗紧急不良反应；百分比基于在相关治疗组治疗患者的总数。有超过 2 个及以上的 TEAEs 患者仅计算优先项目；对于在之前的双盲实验阶段使用了吡仑帕奈的患者，吡仑帕奈暴露包括双盲阶段和 OLEx 阶段。对于在之前的双盲阶段接受安慰剂治疗的患者，吡仑帕奈暴露仅包括 OLEx 阶段

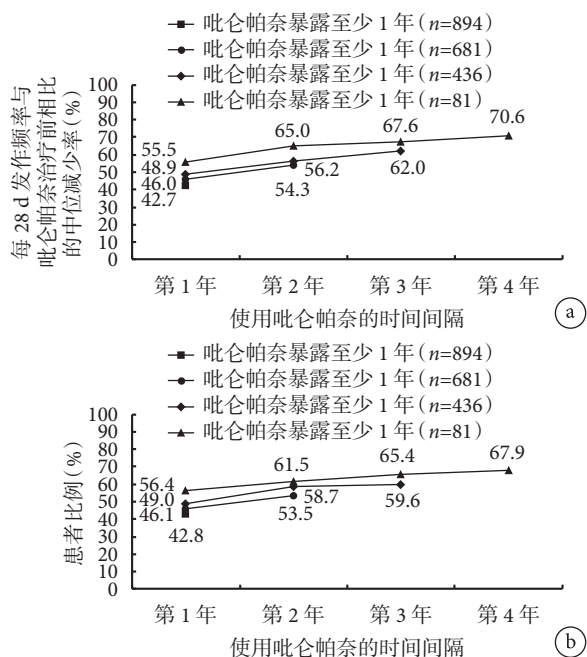


图2 从首次接触吡仑帕奈到不同治疗持续时间队列的所有局灶性癫痫患者的发作结局

a. 每 28 d 的癫痫发作频率降低的年中位数；b. 50% 反应率 (ITT 分析集)。吡仑帕奈的治疗时间以从双盲或 OLEx 研究中的第一剂到 OLEx 的最后一剂计算，除非患者从双盲到 OLEx 研究过渡时 >14 d 未使用吡仑帕奈，其吡仑帕奈治疗持续时间仅为 OLEx 暴露阶段。每个队列中每个时间点的癫痫发作减少和反应率与之前的 12 个月一致。ITT，意向治疗；OLEx，非双盲延期

析排除可能会使 SGS 频率的总体变化出现偏倚，对合并的在基线或吡仑帕奈治疗期间有 SGS 的患者人群进行了额外的分析。该汇总人群的每 28 d SGS 频率降低的中位百分比在吡仑帕奈治疗至少 1、2、3 或 4 年的患者中分别达到 52.4%、83.5%、88.7% 和 100%。50% 的反应率分别为 52.0%、54.9%、55.2% 和 51.2%。

整个吡仑帕奈治疗期间癫痫发作频率的改善在从基线到治疗结束使用相同的 AEDs 的患者 (所有局灶性癫痫发作和 SGS 的中位 28 d 癫痫发作减少频率分别为：37.9% 和 70.0%) 和那些接受额外 AEDs 治疗的患者 (所有局灶性癫痫发作和 SGS 的中位 28 d 癫痫发作减少频率分别为 37.4%、56.3%)。

### 2.5 无任何局灶性和继发全面性癫痫发作

每年所有队列的无局灶性癫痫发作和无 SGS 的发生率 (即前 12 个月) 显示在图 4a、4b 中。对于 78 例至少有 4 年吡仑帕奈暴露史的患者，无患者在吡仑帕奈治疗第一年免除癫痫发作，但有 10 例患者 (12.8%) 在治疗第 4 年的无局灶性癫痫发作 (图 4a)。许多在基线时有 SGS 的患者在治疗过程中无 SGS：17.0% (66/388) 吡仑帕奈治疗至少 1 年

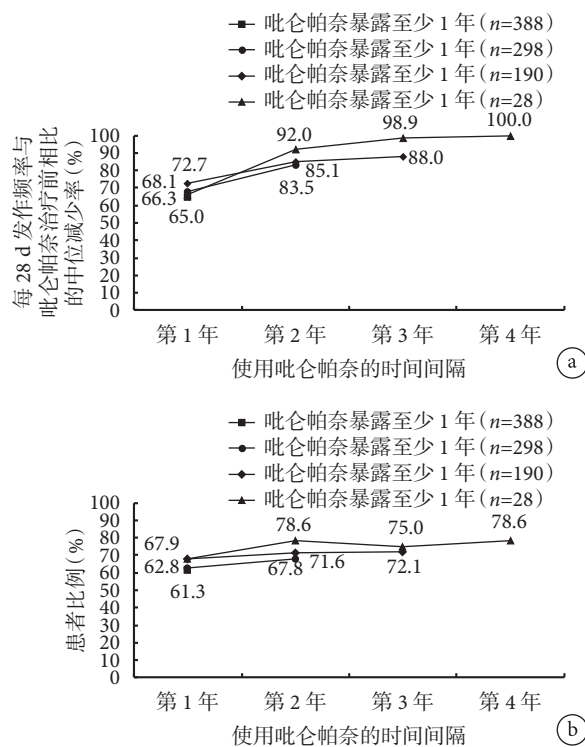


图3 在基线时伴 SGS 的患者从首次接触吡仑帕奈到不同治疗持续时间队列的 SGS 结局

a. 每 28 d SGS 频率的年中位数降低百分比；b. 50% 反应率 (ITT 分析集)。吡仑帕奈的治疗时间以从双盲或 OLEx 研究中的第一剂到 OLEx 的最后一剂计算，除非患者从双盲到 OLEx 研究过渡时 >14 d 未使用吡仑帕奈，其吡仑帕奈治疗持续时间仅为 OLEx 暴露阶段。各队列每个时间点的癫痫发作减少和反应率与之前 12 个月一致。ITT，意向治疗；OLEx，非双盲延期；SGS，继发全面性痫性发作

的患者和 53.6% (15/28) 治疗至少 4 年的患者 SGS 无发作 (图 4b)。

### 2.6 长期痫性发作结局包括早期的退出

所有局灶性癫痫发作减少的中位百分比在吡仑帕奈治疗至少 1 年的患者的第 1、2、3、4 年治疗期间分别为 42.7%、48.6%、50.8% 和 51.5%。第 1、2、3、4 年治疗期间 SGS 的中位减少率分别为 65.0%、79.1%、77.8% 和 82.8%。

## 3 讨论

本研究结果表明，长期 (可达 4 年) 的吡仑帕奈辅助治疗未引起新的安全性和耐受性问题，并且与癫痫发作控制的持续或增加的改善有关。尽管每年队列中剩余的患者数量减少了，这并非由 AEs 发生率随时间增加导致，而是管理原因 (即终止研究)。对于可能保留治疗 3 或 4 年的患者没有 1 或 2 年报告的数值高，但与评估保留其他 AEDs 治疗 2 年或以上的研究报告的率相似。

在这 4 个年度队列中出现至少 1 种 TEAEs 的

患者比例相似, 头晕、嗜睡和头痛最常被报道, 与短期双盲的 III 期研究一致的。某些体重增加可能是青少年生长发育的结果。之前 1 例青少年局灶性癫痫患者的研究表明体重百分位数的平均变化从基线 (46.1%) 到吡仑帕奈辅助性治疗 ( $\leq 12$  mg/d) 结束 (48.0%) 略有增加, 但在安慰剂治疗后略有下降 (49.9% ~ 49.1%); 但是, 在接受吡仑帕奈的青少年中观察到的平均体重的变化与一般青少年人群的一致, 这种变化可以归因于正常的青少年生长发育。

易激是安全分析中唯一发生在 >10% 的患者中的精神性 TEAEs, 在过去 4 个年度队列的发生率 13.9% ~ 15.1%。然而在整个研究期间 <2% 的患者因易激而中断。此次研究易激的发生率与最近的另一次评估相似, 但应该注意在 OLEx 之前盲处理阶段的初始剂量滴定法期间可能发生其他的神经精神并发症。也有证据表明行为神经精神 TEAEs 可能与剂量有关。因此, 应监测患者有无这些症状, 尤其是在滴定过程中。整个研究期间 231 例患者因 TEAEs 终止研究, 头晕 (4.1%)、易怒 (1.2%) 和疲劳 (1.1%) 是最常见的 TEAEs。惊厥是最常见的导致研究终止的 SAEs, 发生在 <1% 的患者中。在第 1、2、3 年的队列中经历侵略或惊厥 TEAE 的患者比例较小且一致 [攻击行为分别为 46 (5.1%)、40 (5.9%) 和 25 (5.7%); 抽搐分别为: 90 (10.1%)、73 (10.7%) 和 47 (10.8%) ]。第 4 年中发生攻击行为或惊厥的患者比例略高 [分别为 10 (12.8%) 和 14 (17.9%) ]; 但这可能是由于第 4 年的患者例数 ( $n=78$ ) 与第 1 年 ( $n=894$ )、第 2 年 ( $n=681$ ) 和第 3 年 ( $n=436$ ) 相比较少导致。与其他 AEDs 一样, 吡仑帕奈的处方信息包含警告自杀行为和倾向, 自杀倾向行为的发生率在总体安全性分析中均 <1%。

在 3 年和 4 年队列中报告的 AE 与之前的暴露 2 年的分析中描述的相似, 表明吡仑帕奈的长期安全/耐受性与在短期双盲 III 期研究中的报道一致。至少使用吡仑帕奈 1、2、3 或 4 年患者的暴露调整 TEAEs 发生率表明头晕是最为普遍。这个分析还显示了有临床意义的 TEAEs, 如神经精神障碍和体重异常增加, 在所有患者队列中保持稳定。对于 3 年和 4 年队列中的患者, 局灶性痫性发作频率的 28 d 中位减少率分别高达 62% 和 71%, 并且对于每个研究队列, 癫痫控制均没有随着时间的延长而呈现降低的趋势。对于基线时存在 SGS 的患者, 其 SGS 改善很明显。尽管也有一些患者在基线时无 SGS 但在吡仑帕奈治疗期间出现 SGS。对任何时间出现 SGS 的所有患者进行合并研究证实, 长期随访期间

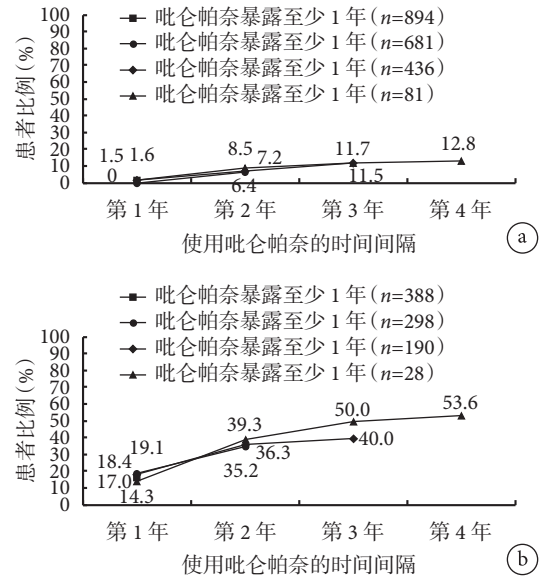


图 4 在吡仑帕奈治疗期间局灶性或继发全面性癫痫发作的 ITT 分析

a. 局灶性癫痫发作; b. SGS。吡仑帕奈的治疗时间以从双盲或 OLEx 研究中的第一剂到 OLEx 的最后一剂计算, 除非患者从双盲到 OLEx 研究过渡时 >14 d 未使用吡仑帕奈, 其吡仑帕奈治疗持续时间仅为 OLEx 暴露阶段。根据有效的日记日期如果患者在感兴趣的 12 个月内无癫痫发作则视为达到无癫痫发作状态。每个队列每个时间点的无癫痫发作率与之前的 12 个月一致。aSGS, 基线时患有 SGS 的患者; ITT, 意向治疗; OLEx, 非双盲延期; SGS, 继发全面性癫痫发作

的 SGS 频率有改善明显。在难治性癫痫患者中, > 1/3 的患者接受 3 种 AEDs 治疗, 而最终达到无痫性发作的原因尚不明确, 但 12.8% 使用吡仑帕奈至少 4 年的患者没有任何类型的局灶性癫痫发作, 并且高达 53.6% 基线时伴 SGS 的患者达到无 SGS。解读这些数据应该意识到从治疗第 1 年到第 4 年样本量的减少, 幸存的队列存在选择偏倚, 因为只有疗效良好的患者才会继续治疗。尽管如此, 如表 1 所示, 任何研究队列中 <15% 的患者因为认为疗效不佳而中止治疗。为了解决这种潜在的偏倚, 对每 28 d 发作频率中位减少率进行了额外的灵敏度分析, 其中包括在任何时间点退出研究的所有患者。这个分析显示, 所有局灶性痫性发作和 SGS 频率的中位减少率在整个 4 年随访期大致稳定。

与所有长期随访研究一样, 解释我们的发现应考虑研究不受控制的性质以及可能的混杂因素的影响, 包括背景 AEDs 治疗的变化。但是, 观察到的癫痫发作频率的改善在整个研究保持相同 AEDs 的患者与那些在随访过程中添加了其他 AEDs 的患者中相似, 表明该患者队列的难治性。

综上, 本研究证实了之前在 6 个月和 2 年随访期的观察结果, 表明在年龄  $\geq 12$  岁的伴或不伴 SGS

局灶性癫痫患者中保留吡仑帕奈联合用药 4 年的安全性/耐受性和疗效,且在基线时伴 SGS 的患者癫痫发作控制得到最大改善。

**声明** 该研究由卫材公司资助。美国纽约 IMPRINT 科技公司的 Lesley Wassef-Birosik 和 CMC AFFINITY (英国 Macclesfield 医学交流的子公司) 的 Rebecca Furmston 在作者指导下根据同样由卫材资助的良好出版规范 (GPP3) 指南为手稿表格和图表制作提供了医学写作支持。

### 参考文献

- 1 European Medicines Agency (EMA). Fycompa\_ Annex I: Summary of Product Characteristics, April 2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002434/WC500130815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf). Accessed February 06, 2017.
- 2 Food and Drug Administration (FDA). Fycompa\_ Prescribing Information, July 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202834s012,208277s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202834s012,208277s001lbl.pdf). Accessed February 06, 2017.
- 3 Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, *et al.* Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012, 78(2): 1408-1415.
- 4 French JA, Krauss GL, Biton V, *et al.* Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*, 2012, 78(3): 589-596.
- 5 French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, *et al.* Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*, 2013, 54(5): 117-125.
- 6 Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, *et al.* Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 1058-1068.
- 7 Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, *et al.* Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*, 2013, 54(2): 126-134.
- 8 Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, *et al.* The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2009, 18(4): 327-331.
- 9 Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubrys G, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 164-170.
- 10 Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 1481-1489.
- 11 Pina-Garza JE, Yang H, Williams B, *et al.* Effect of adjunctive perampanel on growth and development in adolescents with inadequately controlled partial seizures. *Neurology*, 2015, 84(P1): 252.
- 12 Kim HD, Chi CS, Desudchit T, *et al.* Review of clinical studies of perampanel in adolescent patients. *Brain Behav*, 2016, 6: e00505.
- 13 Brodie MJ, Stephen LJ. Prospective audit with adjunctive perampanel: Preliminary observations in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 54: 100-103.
- 14 Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, *et al.* Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 1252-1263.
- 15 Chung S, Williams B, Dobrinsky C, *et al.* perampanel with concomitant levetiracetam and topiramate: Post hoc analysis of adverse events related to hostility and aggression. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 79-85.

译自: Krauss GL, Perucca E, Kwan P, *et al.* Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 866-876.

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](mailto: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](mailto:corporatesaleschina@wiley.com))。

## · 病例分析 ·

## 20 号环形染色体综合征一例



邱鹏玲<sup>1</sup>, 周渊峰<sup>1</sup>, 姚佩丽<sup>1</sup>, 张龔囡<sup>1</sup>, 潘岗<sup>1</sup>, 邱甜<sup>1</sup>, 王新华<sup>1</sup>, 李文辉<sup>1</sup>, 周水珍<sup>1</sup>,  
陆炜<sup>2</sup>, 郭晓红<sup>2</sup>, 王艺<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属儿科医院 神经科 (上海 201102)

2. 复旦大学附属儿科医院 分子遗传诊断中心 (上海 201102)

罕见的染色体疾病, 临床以儿童期起病的严重药物难治性癫痫、不同程度的行为问题和认知功能障碍为特征。睡眠相关的短暂的额叶发作、非惊厥性癫痫发作或持续状态是最常见的癫痫发作形式, 典型的脑电图改变表现为双侧同步高波幅的慢波节律阵发, 额区偶夹杂棘波。不同步其他染色体疾病, 由于绝大多数 20 号环形染色体的患者缺乏可识别的面容改变且发病前神经心理发育正常, 临床非常容易延误诊断。现报道 1 例儿童期发病, 以难治性癫痫、突出的行为问题和认知障碍, 脑电图以额区显著的广泛性和多灶性放电为特征, 睡眠期呈现癫痫性电持续状态。基因测序和拷贝数变异均未发现异常, 最终通过染色体核型分析得以确诊。因此对于儿童期发病, 表现为难治性额叶发作和非惊厥性癫痫发作、典型的脑电图 (EEG) 改变以及精神和行为异常的患儿, 需要进行染色体核型分析检查, 进而为该病的早期诊断和治疗提供一定的临床建议。

**病例介绍** 患儿男, 12 岁 1 月龄。因“发作性恐惧、抽搐 4 个月, 行为异常 1 个月”入院。4 个月前 (11 岁 8 月龄) 首次出现癫痫发作, 表现为恐惧、发声、情绪激动和四肢挥动或抽搐伴意识障碍, 持续 10 余秒后缓解, 10~20 余次/d, 多在入睡或睡眠中发作, 偶有清醒时发作, 拟诊癫痫给予奥卡西平、氯硝安定和托吡酯等抗癫痫药物 (AEDs) 治疗, 发作减少 >50%, 但仍有 5~10 次/d 发作; 病程第 3 个月出现明显的间歇性意识淡漠、反应变慢, 认知能力下降和精神行为异常 (焦虑、口齿不清、害怕洗澡, 随地小便、咬手和摸生殖器等), 心理科会诊考虑癫痫性精神障碍, 给以利培酮片治疗。患儿系第 1 胎第 1 产, 足月剖宫产 (脐带绕

颈), 出生体重 2 600 g。发育史基本同正常同龄儿童。家族史无特殊。入院后查体头围 54 cm, 无明显特殊面容, 四肢肌力和肌张力正常, 病理征阴性, 全身皮肤未见色素沉着或脱失斑。

**辅助检查** 头颅核磁共振 (MRI) 3.0 T 平扫未见明显异常信号, 血尿质谱、血和脑脊液自身免疫抗体、家系全外显子测序和拷贝数变异均未发现明显异常。视频脑电图 (VEEG) 结果提示: 醒睡可见大量广泛和多灶性棘慢波和多棘慢波阵发, 额区著, 睡眠期明显增多, 非快速眼动睡眠期棘慢波指数 >85%, 监测到多次局灶性发作和不典型失神发作 (图 1a~e), 全血染色体核型分析提示 100% 细胞为 20 号环形染色体 (图 2)。

**治疗和随访** 出院后除继续联合应用奥卡西平、氯硝安定和托吡酯抗癫痫治疗, 并给予口服强的松龙 [1 mg/(kg·d)] 治疗 1 个月后, 发作减少到 3~5 次/d, 再次添加拉考沙胺治疗, 发作减少到 1~2 次/d, 并且精神症状有改善。

**讨论** 环形 20 号染色体综合征是罕见的染色体疾病, 可以导致以药物难治性癫痫或癫痫性脑病、行为问题和认知障碍为特征的临床综合征。

癫痫发作作为环形 20 号染色体综合征最显著的表型, 多在儿童或青少年期发病, 癫痫发作形式多样并绝大多数为药物难治性癫痫。睡眠相关的短暂局灶性发作和非惊厥性癫痫持续状态 (Nonconvulsivestatus epilepticus, NCSE) 是最常见的癫痫发作类型, 其他发作形式还包括强直-阵挛发作、肌阵挛发作等, 其中伴意识损害的恐惧/害怕的情感性发作、肢体或口咽部自动症以及反复的 NCSE 是特征性发作形式<sup>[1-3]</sup>。发病年龄与癫痫发作形式和严重程度相关, 儿童期发病以睡眠相关的伴恐惧/害怕幻觉的局灶性运动发作、NSCE 相关的认知功能倒退的癫痫性脑病更突出; 青少年期发病则常见认知功能障碍性发作和 NCSE, 但缺乏认知功能倒退的癫痫性脑病表现<sup>[4, 5]</sup>。本例患儿癫痫发

DOI: 10.7507/2096-0247.20200013

基金项目: 上海市中康新兴前沿项目 (SHDC12015113)

通信作者: 周渊峰, Email: yuanfengzhou99@163.com



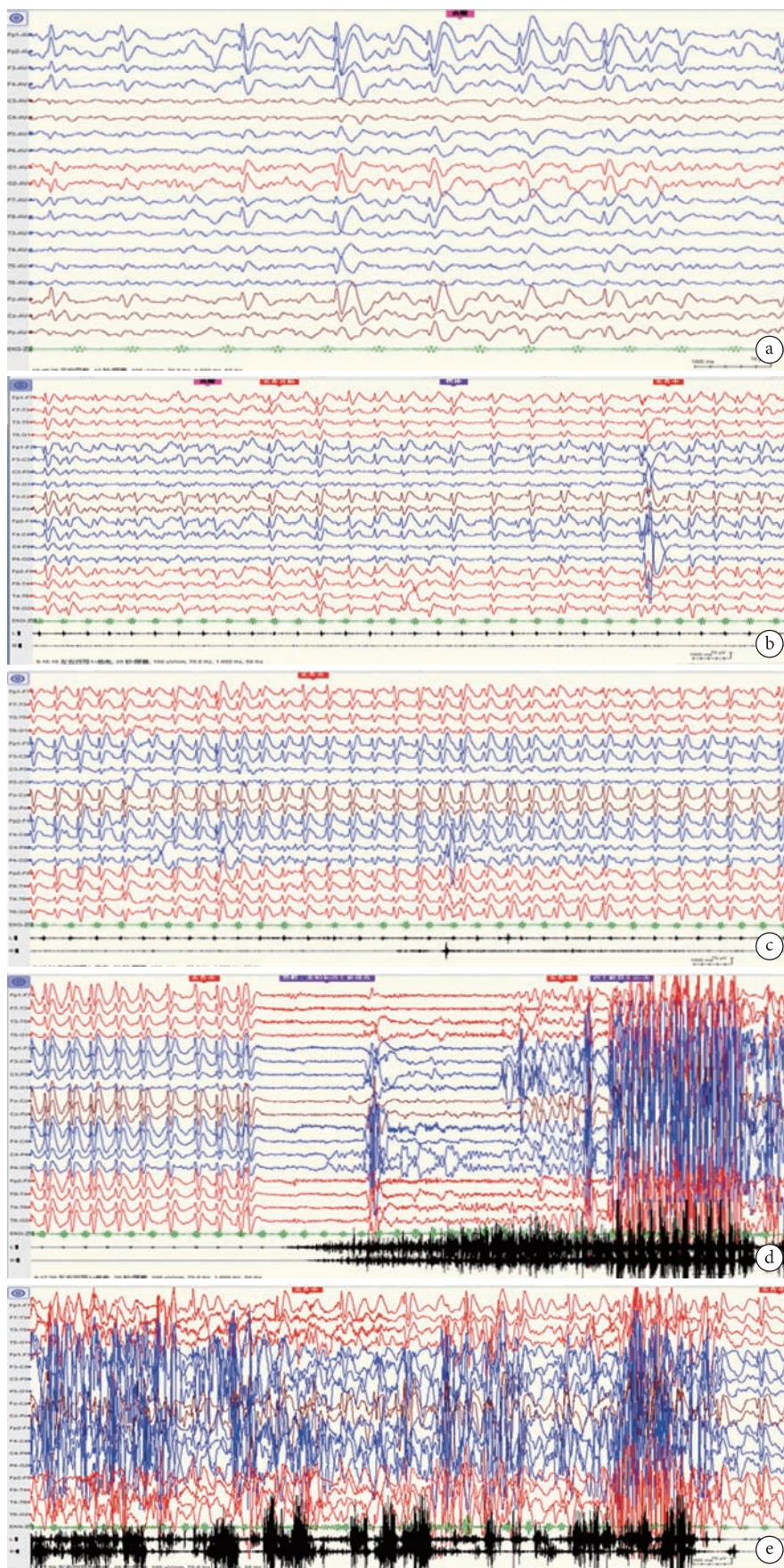


图1 患儿脑电图

a: 提示清醒双侧前头部棘慢波发放; 发作期症状学: 愣神→恐惧、害怕和双上肢强直→上肢过度运动; b~e: 提示广泛性1.5~2.5 Hz棘慢波节律持续性阵发, 前头部著→弥漫性电压衰减→弥漫性慢波和棘慢波阵发, 夹杂运动和肌电伪差, 前头部著



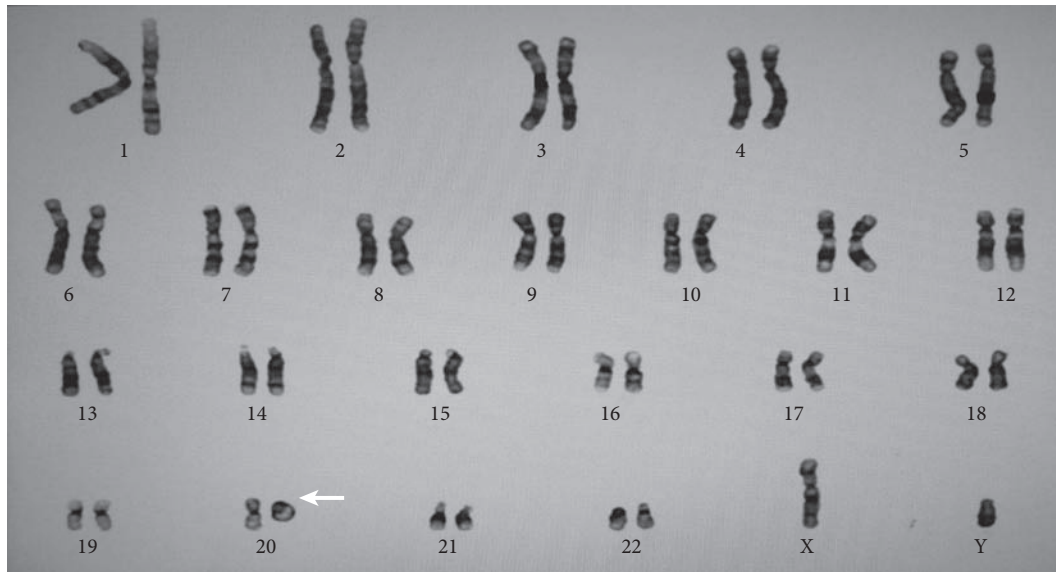


图2 患儿染色体核型分析提示20号环形染色体(白色箭头所指处)

作形式符合儿童期发病的环形20号染色体癫痫发作特点,对环形20号染色体综合征诊断具有一定的提示意义。

20号染色体综合征 EEG 改变多样,发作间期 EEG 的背景活动多数正常,典型的异常波形为双侧同步高波幅的慢波节律阵发或长程发放,额区偶夹杂棘波<sup>[6,7]</sup>,对诊断也具有提示意义。有研究发现,以难治性额叶发作、反复的 NSCE 以及典型的 EEG 改变为筛选标准,同时符合以上3条标准对诊断20号染色体综合征的敏感性和特异性分别为100%和63.3%,阳性和阴性预测值分别为35.5%和100%,提示以上3条电-临床标准对诊断20号染色体综合征有极好的敏感性和阴性预测价值,但仍需要和符合上述标准的癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波、Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征以及额叶癫痫相鉴别<sup>[8,9]</sup>。

不同于其他染色体疾病,环形20号染色体综合征的绝大多数患者缺乏可识别的特征性面容改变且发病前精神行为发育正常,多数患者只在癫痫发病后才逐渐出现不同程度的神经认知功能下降以及行为异常,如易怒、社交回避、强迫行为和多动等<sup>[10,11]</sup>,本例患儿在病程中出现明显的精神和行为异常,EEG 监测也发现存在睡眠期癫痫性电持续状态。文献报道睡眠期癫痫性电持续状态的遗传因素主要涉及基因和拷贝数变异<sup>[12]</sup>,同时近年来外显子测序技术在癫痫病因诊断的普遍应用,通常把基因测序作为常规遗传学检测手段,而环形20号染色体综合征不存在基因和拷贝数变异、容易忽略染色体核型分析从而延误诊断,因此对于这类符合

上述癫痫发作以及 EEG 改变,同时伴有精神和行为异常的患者,建议首选染色体核型分析来明确诊断。

综上,环形20号染色体综合征是罕见的染色体疾病,多在儿童期起病,对于难治性额叶癫痫发作、反复的 NSCE、典型的 EEG 改变以及精神和行为异常的患者,需要染色体核型分析来明确诊断。

#### 参考文献

- 1 Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, *et al.* Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia*, 2006, 47(3): 543-549.
- 2 Kamoun FF, Ellouz EJ, Hsairi IG, *et al.* Frontal motor seizure following non-convulsive status epilepticus in ring chromosome 20 syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*, 2012, 17(1): 74-77.
- 3 Hirose G. Ring (20) chromosome epileptic syndrome. *Brain Nerve*, 2015, 67(5): 585-597.
- 4 Vignoli A, Bisulli F, Darra F, *et al.* Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsy Res*, 2016, 128(3): 83-93.
- 5 Vega-Zelaya L, Alonso-Cerezo C, Quesada JF, *et al.* Electroclinical characteristics of patient with ring chromosome 20 syndrome. *Rev Neurol*, 2014, 58(10): 450-454.
- 6 Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev*, 2016, 38(8): 746-749.
- 7 Elens I, Varykel K, De Waele L, *et al.* Ring Chromosome 20 syndrome: electroclinical description of six patients and review of the literature. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(4): 409-414.
- 8 Gago-Veiga AB, Toledano R, García-Morales I, *et al.* Specificity of electroclinical features in the diagnosis of ring chromosome 20. *Epilepsy Behav*, 2018, 80(2): 215-220.
- 9 Radhakrishnan A, Menon RN, Hariharan S, *et al.* The evolving electroclinical syndrome of "epilepsy with ring chromosome 20". *Seizure*, 2012, 21(2): 92-97.



- 10 Vignoli A, Canevini MP, Darra F, *et al.* Ring chromosome 20 syndrome: a link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2420-2427.
- 11 Gahr M, Kerling F, Ludolph A, *et al.* Cognitive impairment and abnormal behaviour related to ring chromosome 20 aberration. *J Autism DevDisord*, 2012, 42(6): 1146-1148.
- 12 Kessi M, Peng J, Yang L, *et al.* Genetic etiologies of the electrical status epilepticus during slow wave sleep: systematic review. *BMC Genet*, 2018, 19(1): 40.

## • 案例分析 •

# 易误诊为脑囊虫病的一例抗药性播散性 颅内结核瘤报道



蔡友德<sup>1</sup>, 何前松<sup>2</sup>, 樊梓媛<sup>1</sup>, 胡斐然<sup>1</sup>, 郭青<sup>1</sup>, 郑雄<sup>1</sup>

1. 贵州中医药大学 研究生院 (贵阳 550002)

2. 贵州中医药大学 第二临床医学院 (贵阳 550003)

中枢神经系统传染病,特别是伴有肉芽肿形成的传染病,可能与结核、寄生虫、细菌和真菌肉芽肿感染有关<sup>[1]</sup>。颅内结核瘤和神经囊虫病(*Neurocysticer cosis*, NCC)是中枢神经系统(CNS)中最常见的肉芽肿性感染,常伴有炎性颗粒、肿瘤性反应,其临床特征包括癫痫发作、意识改变及颅内压增高以及头部核磁共振(MRI)上的局灶性神经功能缺损和多个结节或环状强化病变<sup>[2-4]</sup>。然而,在发病的早期鉴别这两种疾病是困难的。脑结核瘤是最常见的脑实质结核,颅内结核瘤通常是孤立的,其可能与肺结核或其他形式的CNS结核共存。由于临床上脑结核瘤多无特异性临床表现,无典型的结核病表现或颅外活动性结核病灶,临床上容易误诊。本文通过报道一例临床表现及MRI特征类似NCC的脑结核瘤,强调早期鉴别诊断该类疾病的重要性。

**病例介绍** 患者 女,22岁。因“发作性意识丧失、四肢抽搐7+年,伴头痛5天”入院。7年余之前患者因“感冒”后出现发热,伴咳嗽、咯痰、盗汗,持续约2周,就诊于“当地医院”行相关检查提示“肺结核”,予“输液、抗结核药物”治疗,约2个月后患者无明显诱因出现意识丧失、四肢抽搐、口吐白沫、牙关紧闭、眼球向上凝视、面色青紫,持续约10~20 min,醒后如常,急救送至“某肺科医院”,诊断“肺结核、脑膜炎”,行“输液及抗结核”治疗(具体不详),未予抗癫痫治疗,期间常感头痛,部位无固定,呈牵涉样疼痛,可忍耐,无恶心、呕吐、发热,无肢体麻木、无力,未予重视。2年后(约2014年)患者于在校期间无明显诱因再次出现口角抽搐,头颈部不自主向左侧

扭转,随后出现意识丧失、口角抽搐、口吐白沫、呼吸急促,持续时间不详,急救送至“当地县医院”,其后自行醒来。同年年底患者无明显诱因再次出现四肢抽搐,随即出现意识丧失,口吐白沫,发作时间约10~20 min,休息后自行缓解,醒后如常,感四肢乏力,未予治疗,期间自诉有多次发作性双上肢或双下肢抽搐,无意识丧失、大小便失禁、牙关紧闭等,每次持续约1~2 min自行恢复,多时每日2~7次不等,持续约数天至一周后停止,少时数月发作一次。

2015年患者就诊于“当地乡卫生所”,予患者口服苯巴比妥2片,每晚一次,期间每年意识丧失发作2~3次,伴随多次发作性双上肢或双下肢抽搐,每次症状同上,服药两年后患者自觉记忆力减退,且自觉每年大发作次数较前一年有所增加,遂自行停用“苯巴比妥”。2018年患者诉发作性意识丧失、四肢抽搐、口吐白沫等症状发作一次,持续时间约10~20 min后自行缓解,醒后感四肢乏力,无头痛、呕吐,未予诊治。5天前患者感发作性头颈部不自主向左侧扭转,双上肢指间关节不自主抽搐,双下肢不自主抽搐、强直,平均约1~3次/日,每次持续约1~3 min后自行缓解,伴头痛,疼痛部位不固定,呈牵涉样疼痛,头晕,眼花,无恶心、呕吐,无胸闷、胸痛、呼吸困难,无肢体麻木、无力、意识障碍、二便失禁等症状,遂就诊于我院门诊,以“癫痫”收入我科。

**体格检查** 神志清楚,构音清晰,对答切题,大脑高级皮层功能正常,双侧瞳孔圆形等大,直径3 mm,对光反射灵敏,眼球方向运动可,眼球各方向注视无复视,未见眼震,埋捷征(-),双侧鼻唇沟对称,鼓腮无漏气,咬肌肌力可,伸舌无偏斜,咽反射对称存在,余颅神经阴性。四肢肌力5级,四肢肌张力正常,双上肢肱二头肌、肱三头肌、桡骨骨膜反射(+++),双下肢膝腱反射(++++)、跟腱反射

DOI: 10.7507/2096-0247.20200014

基金项目:贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划(黔教合KY字[2018]052)

通信作者:何前松, Email: 254527635@qq.com

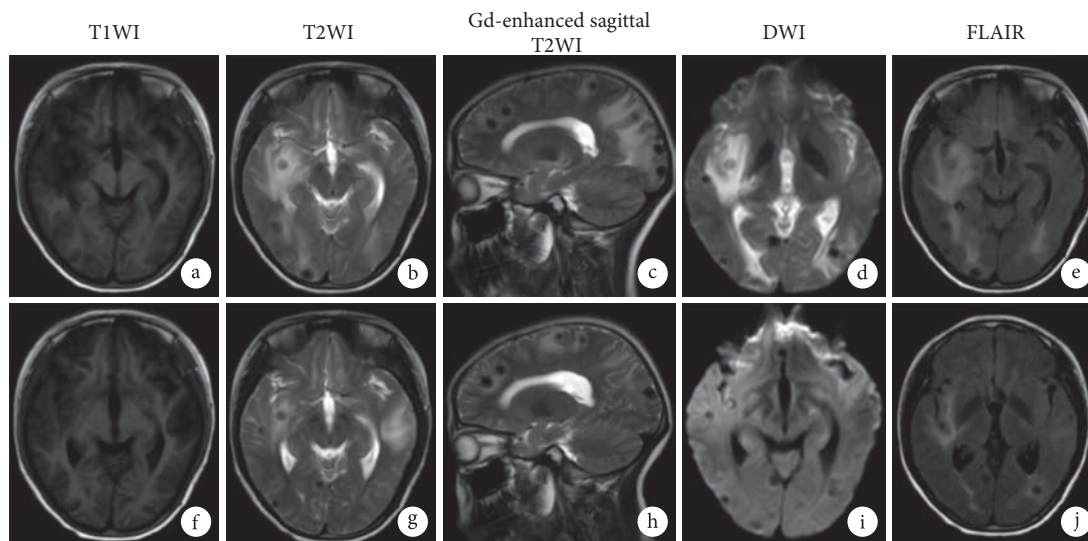


图1 患者头部MRI表现

a~e. (入院第4天MRI表现): 脑实质内散在多发径线约7mm, 大小相当低等T1、短T2结节影, 结节可见等信号环壁征象, 周围见环绕水肿信号带, 四脑室内见类似结节影并幕上脑室对称性扩大; f~j. (入院第22天MRI表现): 脑实质内多发结节状病灶形态、大小、信号未见明显变化, 病灶周围变应性水肿带明显缩小

(+++), 双侧踝阵挛可引出, 生理征存在, 病理征未引出, 四肢感觉对称存在, 共济运动检查(-), 脑膜刺激征(-)。

**辅助检查** 入院动态脑电图(EEG)示: ①清醒状态下: 病理波: 左侧大脑半球可见尖波散发; ②自然睡眠状态: 病理波: 睡眠状态下左侧大脑半球可见棘波散在; ③发作期: 全程监测中, 未记录到“临床发作”; ④结论: 异常脑电图, 请结合临床, 必要时复查。胸部正侧位片回示: ①左肺上叶陈旧性病变可能, 建议胸部CT检查; ②心、膈未见明显异常X线征。胸部断层扫描(CT)回示: ①双上肺陈旧性病变, 请结合临床; ②右肺门区、纵隔及右侧腋窝钙化灶; ③双侧腋窝多发小淋巴结; 脾脏、肝内、肝周包膜及腹主动脉周围多发钙化灶。心电图回示: ①窦性心律(平均心室率70次/min); ②电轴不偏; ③左室电压增高, 请结合临床。颅脑MRI回示(图1a~e): ①脑实质、脑室池混合型囊虫病-变性死亡期, 建议结合临床及脑脊液免疫生化、MRI增强进一步查; ②双侧上颌窦黏膜轻度增厚。磁共振加权成像(DWI)示: 脑实质内未见明显弥散受限异常高信号。头颅CT提示: ①颅内多发病变, 考虑结核瘤并发钙化; ②交通性脑积水。血生化示: 高密度脂蛋白胆固醇1.09 mmol/L, 氯109.4 mmol/L, 葡萄糖3.46 mmol/L。甲状腺功能+甲状腺抗体回示: TSH4.55 μIU/mL, 余未见异常。红细胞沉降率12 mm/h。脑脊液(CSF)生化回示: 脑脊液葡萄糖2.8 mmol/L, CFS蛋白0.50 g/L, 余未见异常。结核抗体: 结核

抗体Ig弱阳性。血清Tsport: 结核感染T细胞干扰素γ: 250.30 pg/mL, 结核感染T细胞: 阳性。结核分枝杆菌核酸(TB-DNA): (-)。Expert结果回示: 利福平耐药。寄生虫全套回示: 旋毛虫抗体阳性。血清脑囊虫抗体阴性。血常规、尿常规、凝血、C-反应蛋白未见明显异常。

**诊断与治疗** 根据患者既往7年前有“肺结核、脑膜炎”病史, 本次入院查肺部及上腹部CT提示: ①结核性病变; ②右肺门区、纵隔及右侧腋窝钙化灶; ③双侧腋窝多发小淋巴结; ④脾脏、肝内、肝周包膜及腹主动脉周围多发钙化灶。考虑既往血型播散性结核依据充分, 目前颅内病灶多位于皮层下、皮髓质交界, 幕下亦有散在病灶, 结合患者CSF中葡萄糖低于正常值, 氯化物正常, 细胞总数不高, MRI提示脑实质多发结节病灶, 考虑颅内播散性结核瘤并结核性脑膜炎, 因目前患者颅内多发病灶多数位于皮层及皮层下, 暂无手术指征, 考虑其对皮层功能破坏较大, 其钙化灶后期可能仍会持续放电产生电位活动诱发癫痫发作, 故治疗上予拉莫三嗪联合左乙拉西坦加强抗癫痫治疗, 患者Expert提示利福平耐药, 将其调整为环丝氨酸, 并联合异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇规范抗结核, 联合地塞米松鞘内注射增强抗结核药物渗透通过血脑屏障, 并予甘露醇、甘油果糖脱水, 补液、维持电解质平衡, 经治疗后患者头痛明显好转, 无明显发作性颈部扭转, 无四肢不自主抽搐、强直, 无癫痫发作, 患者肌力、肌张力正常。复查颅脑MRI平扫+DWI(图1f~j)提示脑实质内多发病灶未见明显变

化,多发径线约 7 mm,病灶周围水肿带缩小。考虑我院为非传染病医院,抗结核药物尚不齐全,拟转入专科医院治疗。目前仍在治疗随访中。

**讨论** 脑结核球是一种罕见的中枢神经系统结核,是最常见的脑实质结核,约占中枢神经系统结核病 1%<sup>[5]</sup>。其形成机制是结核杆菌血行播散于脑实质、脑膜及脑室,发生炎性渗出反应,在细胞免疫基础上形成增生性结节,相互融合形成脑结核瘤,主要血流丰富的皮质及皮髓质交界区<sup>[6,7]</sup>。因其轻微的不典型表现和接近正常的实验室检查结果,脑结核瘤仍是世界范围内的诊断挑战,尤其是当患者未合并结核性脑膜炎或肺结核,其发生可能与传染病有关,如结核、细菌和真菌肉芽肿感染。这些结核瘤通常在临床上保持沉默,直到它们表现出对大脑的巨大影响,主要表现为脑膜脑炎及占位效应,常以意识水平改变、癫痫及颅内压增高和局灶性神经功能缺损多见<sup>[8-10]</sup>。本例患者以意识水平改变、癫痫发作为首发症状,患者 7 年间,每年全面性发作数次,每次症状上具有刻板性及重复性,近 2 年来发作形式偶有部分性发作,本次入院前自觉部分性发作次数较前增多,偶有全面强直痉挛性发作。

结核瘤和 NCC 通常通过某些常规 MRI 某些形态学特征来区分,如环增强病变, T2 低信号边缘的存在,病灶的位置,环的聚集,以及相邻水肿的存在及其程度<sup>[11,12]</sup>。在大多数情况下,可以通过这些成像特征来区分这两个实体。许多由脑囊虫引起的病例也是血清反应阴性,因为寄生虫已经死亡或因为只有单一寄生虫不能引发强烈的抗体反应。多数结核瘤在 T1WI 呈现中央等信号、边缘等信号, T2WI 呈现中央低信号、边缘高信号的类圆形病灶脑结核瘤最典型的表现是“环靶征”,病灶由中心向外 T2WI 信号依次为高信号-低信号-高信号-低信号<sup>[13,14]</sup>。本例患者入院颅脑 MRI 提示脑实质、脑室池混合型囊虫病-变性死亡期,完善头颅 MRI 增强提示脑实质内多发不均匀大小环形强化病灶,周围环状层面较厚,考虑炎性肉芽肿,环状强化均匀,大小不一,似脑囊虫改变,但病变中心“无头节”高密度影,符合结核病影像学特点,且结合患者起病前有肺部结核感染病史,复查头颅 MRI 提示脑实质内多发环状钙化病灶,颅内病灶多位于皮层下、皮髓质交界,幕下亦有散在病灶,结合患者 CSF 中糖于正常低限,氯化物正常,细胞总数不高,故诊断考虑既往结核球感染可能性较大。脑囊虫病通常环状层面较薄,且大小一致,通常有

生猪肉或饮含猪肉绦虫幼虫卵水源接触史,尽管患者 14 岁前有无间断饮生水个人史,但与患者发病年龄相距较远,且患者头颅 MRI 证实脑实质内多发环状钙化病灶,故暂可排除脑囊虫病诊断,结核患者右侧颞部有一圆形病灶,灶周水肿较重,且双侧颞部在 ADC 序列均可见高信号,提示有血管源性水肿。结核抗体弱阳性及结核感染 T 细胞阳性,结核感染 T 细胞干扰素  $\gamma$  增高,但无脑膜炎征象和脑囊虫病脑脊液阳性特征表现,临床表现及影像学特征最初模仿脑囊虫病,致诊断偏倚。

目前治疗困境包括选择适当的抗结核药物、诊断和不良反应,其中包括脑水肿、脑积水、癫痫发作及精神和血管炎的管理<sup>[15]</sup>。近年来抗药性结核病的比例上升,增加了抗结核药物的选择问题。本病例患者处于育龄期且对利福平耐药,给治疗带来了巨大挑战。

综上, MRI 及 CSF 检查只能作为辅助诊断手段,有助于评估中枢神经系统结核患者的疾病负荷,本病的确诊依靠病理活检。但病理活检为有创检查,一般不作为首选。由于脑结核球是一种致命的疾病,立即诊断和早期开始治疗是当务之急。多发性脑结核瘤是一种临床少见的多发性中枢神经系统结核性肉芽肿,诊断需结合临床表现、影像学特点、脑脊液化验及抗结核疗效等综合分析,对临床疑似病例,应积极试验性正规抗结核治疗,必要时手术摘除病灶,联合鞘内注射异烟肼及地塞米松可能取得更好的疗效,但有待进一步研究证实。

#### 参考文献

- 1 daRocha AJ, Maia AC Jr, Ferreira NP, *et al.* Granulomatous diseases of the central nervous system. *Top Magn Reson Imaging*, 2005, 16(2): 155-187.
- 2 Li H, Liu W, You C. Central nervous system tuberculoma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2012, 19(5): 691-695.
- 3 Bleibtreu A, Grall N, Laissy J P, *et al.* Contribution of brain imaging to the diagnosis of intracranial tuberculoma and other brain lesions in patients presenting with miliary tuberculosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2018, 48(8): 533-539.
- 4 Garcia HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Tropica*, 2003, 87(1): 71-78.
- 5 Tsai FF, Shiao CC, Lin SY, *et al.* Intracranial tuberculoma. *QJM*, 2014, 107(5): 391-392.
- 6 Vaziri S, Soleiman-Meigooni S, Rajabi J, *et al.* Tuberculous ventriculitis: a rare complication of central nervous system tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*, 2016, 5(2): 231-234.
- 7 Thwaites G E, Macmullen-Price J, Chau T T H, *et al.* Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *The Lancet Neurology*, 2007, 6(3): 230-236.

- 8 Singh D K, Rastogi M, Sharma A, *et al.* Unilateral hydrocephalus: atypical presentation of intracranial tuberculoma. *Turk Neurosurgery*, 2011, 21(2): 242-245.
- 9 Salway R J, Sangani S, Parekh S, *et al.* Tuberculoma-induced seizures. *The western journal of emergency medicine*, 2015, 16(5): 625-628.
- 10 Katti M K. Pathogenesis, diagnosis, treatment and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit*, 2004, 10(9): 215-229.
- 11 Tewary RK, O'Sullivan MG, Ali TA, *et al.* Intracranial tuberculoma—a diagnostic dilemma. *J Laryngol Otol*, 2005, 119(6): 486-488.
- 12 Jayakumar PN, Srikanth SG, Chandrashekar HS, *et al.* T2 relaxometry of ring lesions of the brain. *Clinical Radiology*, 2007, 62(4): 370-375.
- 13 Khatri G D, Krishnan V, Antil N, *et al.* Magnetic resonance imaging spectrum of intracranial tubercular lesions: one disease, many faces. *Polish Journal of Radiology*, 2018, 83: 628-639.
- 14 Chaudhary V, Bano S, Garga UC. Central nervous system tuberculosis: an imaging perspective. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 2017, 68(2): 161-170.
- 15 Chin JH, Mateen FJ. Central nervous system tuberculosis: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Current Infectious Disease Reports*, 2013, 15(6): 631-635.

· 世界舞台 中国好声音 ·

## GRIN2D 相关发育性癫痫脑病的临床表型及突变功能异质性

相隗文殊<sup>1,2</sup>, 徐煜宸<sup>2,3</sup>, 吴晔<sup>1</sup>, 包新华<sup>1</sup>, 张月华<sup>1</sup>, 袁宏杰<sup>2,4</sup>, 姜玉武<sup>1</sup>

1. 北京大学第一医院 儿科 儿童癫痫中心 (北京 100032)
2. 美国埃默里大学医学院 药理学系 (乔治亚州亚特兰大市 30322)
3. 中南大学湘雅医院 神经科 (长沙 410008)

**背景** N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体是一类重要的离子型谷氨酸受体, 主要表达于神经元的突触后膜, 介导中枢神经系统兴奋性突触传递中的慢钙电流成分, 与学习记忆、突触可塑性等生理功能及癫痫、发育迟缓、精神分裂症等多种神经系统发育性疾病有关。GRIN2D 主要表达于胎儿时期及生后早期, 其编码的 GluN2D 亚基既往曾报道与早发癫痫性脑病 (Early infantile epileptic encephalopathy, EIEE) 高度相关, 但目前 GRIN2D 变异的相关功能研究较少, 致病机制尚不明确。

**方法** 收集特发性癫痫伴智力障碍/发育迟缓患者及其父母的血液, 采用二代测序靶向捕获或全外显子测序技术检测 DNA 序列的变化, 获取患者可疑的致病性基因变异, 利用 Sanger 测序进行家系验证; 采用定点突变技术构建 GRIN2D 突变载体, 体外合成 cRNA, 显微注射表达于非洲爪哇蟾蜍卵母细胞, 同时使用 cDNA 转染 HEK293 细胞系, 利用膜片钳技术检测突变受体的功能变化; 采用  $\beta$ -内酰胺酶报告基因, 检测受体蛋白表达量变化; 利用带有 GFP 标签的载体, 转染大鼠原代神经元并使用 NMDA 受体抑制剂 Memantine 进行处理, 利用免疫荧光观察 GRIN2D 突变对神经元的兴奋性毒性。对新发现的导致功能增强的变异, 检测其对美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市的 NMDA 受体抑制剂的敏感性。

**结果** 研究共收集了来自中国、美国、欧洲及中东等地区的 8 例携带 GRIN2D 基因变异的患者, 年龄为 9 个月 ~ 34 岁, 男性、女性患者各 4 例, 均无明确神经系统疾病家族史及围产期病史。87.5% 的患者癫痫起病年龄在 1 岁以内, 均为药物难治性癫痫, 发作形式以痉挛发作为主, 部分患者随着病情发展逐渐出现其他发作形式, 如局灶发作伴泛化、失张力发作、肌阵挛发作等。所有患者均有不

同程度的智力障碍/发育迟滞, 部分患者出现肌张力异常、运动障碍、喂养困难、睡眠障碍及早亡。8 例患者共携带 7 种不同的 GRIN2D 变异位点, 包括 S573F、L670F、V667I、A675T、A678D、S1271L 及 R1313W。除 V667I 为既往已报道的功能获得型变异外, 其余均为既往未见报道的新变异。对基因的保守性及变异频率进行分析, 71% (5/7) 的突变位于突变高度不耐受区域, S573F 位于 GluN2D 蛋白的 pre-M1 功能域, L670F、V667I、A675T 及 A678D 位于 M3 功能域, 均直接参与 NMDA 受体通道孔的形成; S1271L 和 R1313W 位于 GluN2D 蛋白的胞内段, 与信号转导及受体上膜直接相关。膜片钳的结果显示, L670F、A675T 及 A678D 对 NMDA 受体激动剂谷氨酸、甘氨酸及 D-丝氨酸的 EC<sub>50</sub> 下降 2.8 ~ 19 倍, NMDA 受体抑制剂氢离子的敏感性降低至野生型的 1/3 ~ 1/2, 提高通道开放率 29 ~ 52 倍, 导致受体功能增强。而 S573F、S1271L 及 R1313W 的谷氨酸、甘氨酸和 D-丝氨酸的效能降低 1.5 ~ 3 倍, 氢离子敏感性与野生型相比并无显著改变, 通道开放率降低 2.2 ~ 4.3 倍, 导致受体功能下降。6 种新变异均会导致 HEK293 细胞中 GluN2D 亚基的表达量下降。为进一步指导临床个体化治疗, 本研究还在爪哇蟾蜍卵上针对导致受体电生理功能增强的 3 个突变 L670F、A675T 和 A678D 进行了 FDA 批准上市的受体阻滞剂 (Memantine、Dextromethorphan、Dextrorphan 和 Ketamine) 的效能评估。全部 4 种 NMDA 受体通道阻滞剂均能在不同程度上抑制野生型及突变型的 GluN2D 受体。但 4 种药物对 L670F 和 A675T 突变受体的敏感性与野生型相比差异有统计学意义, 提示 4 种药物如用于突变患者, 所需剂量将远高于未突变患者; A678D 突变受体除 Memantine 外的 3 种药物的敏感性及最大剂量下的电流抑制率与野生型受体相比差异无统计学意义, 提示如常规抗癫痫药物无法控

制 A678D 突变患者的癫痫发作, 则 Dextromethorphan 及 Ketamine 可作为其临床个体化治疗的备选药物。

**结论** *GRIN2D* 基因变异可直接影响 GluN2D 亚基的电生理特性及通道表达, 导致受体功能增强或功能降低, 影响脑网络的兴奋和抑制平衡, 进而导致发育性癫痫脑病表型的产生。针对突变进行 FDA 已经批准上市的 NMDA 受体激动剂或阻滞

剂的筛选将为突变相关患者临床个体化治疗提供依据。

摘译自 XiangWei WX, Kannan V, Xu YC, *et al.* Heterogeneous clinical and functional features of *GRIN2D*-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain*, 2019, 142 (10): 3009-3027.

## • 人物专访 •

## 吴逊教授：60年初心未改，愿为中国抗癫痫事业奉献一生

20世纪50年代，北京仅两个医院有神经内科，一个在协和医院，另一个在北大医院。一天，一位中年妇女独自一人费力地蹬着三轮车，带着一个十几岁的孩子来北大医院神经内科看病。原来，孩子患有癫痫，一直无法控制；智力水平也非常低下，生活完全不能自理。在缺医少药的当时，孩子的癫痫只能是“不治之症”。孩子的父亲也因为孩子的疾病而和母亲离婚。望着这位疲惫又无望的母亲、痛苦又无辜的孩童，一位年轻的神经内科医生内心受到了巨大的触动。“癫痫患者太痛苦了。”他说。癫痫发作不仅影响患者自身，还连累着他们整个家庭；不仅造成身体的痛苦，还给自己和家人带来巨大的心理压力、沉重的经济负担，很多患者终身饱受折磨和歧视。这位年轻的医生就是吴逊，后来，他成为了中国癫痫界的泰斗级人物。

### 赤子之心

吴逊教授于1932年出生，1956年毕业于北京医学院医疗系，此后一直在北大医院神经内科工作至今。除了救死扶伤的信念推动着他前行之外，癫痫这门学科本身也令他着迷。比如，有患者称发作的时候就像“灵魂出窍”；还有患者甚至觉得自己“飘在天花板上”“能看见自己”。这些不可思议的癫痫发作形式，揭示着癫痫科学、神经科学的神秘与魅力，燃起了一位年轻的临床医学家的好奇心，并让他踏上了求索之路。

抱着这样的好奇心，1992—1993年，吴教授来到美国约翰霍普金斯医学院访问。在那里他感受到了世界顶级医学院的水平，尤其是神经电生理方面。为了能将国际领先的神经电生理技术和研究水平带回国内、并进一步发扬光大，在访问结束后，吴逊教授婉拒了国外大学留校工作的邀请，毅然回到祖国，继续致力于抗癫痫事业。

### 扬帆之路

在60年代以前，中国没有形成癫痫专科门诊，只有一些大的医院拥有能对癫痫患者进行诊疗的神经内科医生，能够得到规范治疗的癫痫患者可谓少之又少。吴教授是我国最早研究脑电图学、最早开始癫痫研究和临床治疗的医生之一，在此后的日

子里，他一直在在癫痫领域深耕，一点点地参与并见证了癫痫学科的发展与辉煌。

吴教授工作之初，北大医院的神经内科仅有九张病床。吴教授笑称：“那时候开个北京市的年会，神经科大夫就十几个人。”随着国力的强盛、医疗的发展，神经内科学术水平和队伍建设在我国逐渐壮大。上个月在青岛，2000多名神经内科医生参加了中华医学会神经病学学术年会；这次的中国抗癫痫协会(CAAE)国际癫痫论坛(以下简称“论坛”)，更是吸引了海内外的1300多位专家学者，济济一堂。癫痫专科门诊从八、九十年代开始在全国范围内蓬勃发展起来，在北大、天坛、宣武等医院，更是早已成立了多学科合作的癫痫综合诊疗中心。我国抗癫痫事业这些年取得的成就，让吴教授倍感欣慰。

而2005年CAAE的成立，更是为中国癫痫学科正规化、国际化扬起了风帆。吴教授回忆，在90年代以前，“癫痫学科学术年会两年才开一次”；现在，全国范围内的学术年会每年召开，地方范围的学术会议几乎每月都开；除了癫痫领域的临床医师以外，基础研究者、精神科医师等相关人员也被吸引到这些大会中来，极大地促进了领域内专家学者的学习、交流。另外，CAAE还组织了许多学习班、培训等。既往的脑电图培训及考试、神经电生理中心资质评选，以及本次论坛上癫痫综合中心的授牌等，背后无一不凝聚着CAAE的力量。

吴教授还回忆起一个小插曲：90年代初的癫痫学术会议也曾邀请国外讲者前来讲座，但那时候，外国专家不了解中国癫痫学科发展的水平，还以为只停留在初级阶段，带来的内容都非常基础、浅显。随着CAAE致力于促进国内外学术交流，越来越多的我国医学专家和学者们走上了国际舞台，如中国抗癫痫协会李世倬前会长、首都医科大学宣武医院王玉平教授等国内专家均在国际癫痫组织中担任重要职务，我国癫痫学科水平也得到了世界公认。如今的国内癫痫学术会议吸引着国内外讲者，正如在此次论坛中年，癫痫的病灶精准定位、基因组学、神经电生理进展及新药治疗等前沿领先





内容,均得到了一一呈现。

### 希望之光

回望60年,吴教授感慨万千。这些年来,国家发生了翻天覆地的变化,神经内科、癫痫学科也有了长足的发展。但是,吴教授对未来还有些许期望。

一是我们的社会对癫痫患者能够多一些了解,多一些关爱。正如许多专家学者也提到的,癫痫一直是一个被“污名化”的疾病,今年的世界卫生组织(WHO)全球癫痫报告更是呼吁提高癫痫认识、减少污名化。吴教授认为,这些年来,大众对癫痫的认识有所改善,但还不令人满意。比如,WHO曾经在国内河南省做过调查,有70%的被调查者不赞同自己的子女与患有癫痫的对象结婚,这个数字远远高于国外;其中一个原因就是,许多人误解所有癫痫都有遗传倾向,认为“只要和癫痫患者结婚后代就会不健康”,这是不正确的。在过去的时代,癫痫患者在上学、就业方面都受到歧视,现在这种现象有了很大改善,但全社会对癫痫的认识和关爱还有进一步努力的空间。

二是我国地区之间的诊治水平能够进一步平衡。吴教授说,一些大城市的癫痫诊疗中心诊治水平可能已与国际接轨;但一些偏远地区的医院可能甚至难以接诊普通的癫痫患者。在吴教授的门诊

诊中,千里迢迢来看病的外地患者比比皆是,他们在当地无法得到规范治疗,只能花费大量时间精力来到北京看病,于医生和患者都是一种浪费。要解决这个问题,吴教授有两点建议:①进一步加强偏远地区医院和大医院的联系,组织偏远地区医生到综合性的癫痫诊疗中心进修,这样就能将先进的技术和诊疗规范推向基层;②在地方举办的学术会议上,应开展一些普及性的、内容较为基础的讲座与报告,这将是基层医生所渴求的,也是真正能让患者获益的。

吴教授说:“每个县都应该有一位癫痫专科医生,患者就不需要跑那么远了。”朴实的话语,蕴藏着的是一位为中国抗癫痫事业贡献一生的老专家殷切的希望。

最后,吴教授向每一位有志于抗癫痫事业的年轻医生提出了他的寄语:“我们的临床经验远远高于国外医生的临床经验,这是大家公认的事实。有了这么多临床经验,再加上好好总结,你肯定能做出很好的成绩。我希望年轻的医生向这方面努力”。

(本文经中国抗癫痫协会授权,转载自中国抗癫痫协会官网,原文网址:<http://www.caae.org.cn/news/show/id/292>)

· 纪 要 ·

# 第 73 届美国癫痫协会年会纪实

杨小枫

首都医科大学 脑重大疾病研究院癫痫研究所 (北京 100069)

作为世界上最大的关于癫痫研究及诊疗的盛会——73 届美国癫痫协会 (AES) 年会于 2019 年 12 月 6 日–10 日在美国东海岸的城市巴尔的摩召开。AES 年会是世界上最大的集癫痫基础研究与癫痫诊疗新技术交流的国际会议和技术展览为一体的盛会之一。本次会议吸引了 5 000 余名致力于改善癫痫患者生活质量的神经学家、癫痫学家、小儿神经学家、护士、心理学家、神经心理学家、执业护士、医师助理、药师及医疗企业工作者 (图 1)。

本次会议仍然沿用了以往年会的会议组织形式, 分别由下列内容: ① 研讨会: 是会议的主要教育活动。主题内容多是以临床需求为导向, 根据癫痫诊疗中的常见问题, 结合基础科学和临床神经学的研究进展对相应的主题进行探讨。虽然目标

受众不同, 但所有研讨会都包括对于临床相关信息的讨论; ② 特殊兴趣小组 (Special Interest Group, SIG): 在 AES 成员中组织具有相似兴趣的参加者讨论共同感兴趣的研究题目。虽然会议的规模大小不同, 但都有助于与会者的积极参与和对话; ③ 获奖者专题讲座: 这是为了表彰杰出的 AES 基础或临床及领导者在癫痫临床诊疗和研究方面的成就设立的各种专题讲座; ④ 年度课程: 探讨与癫痫诊疗相关的重要议题, 注重于临床诊疗, 回顾性临床研究。年度课程包括教育讲座、临床短文和小组讨论等; ⑤ 研究者讲习班: 以互动讨论的形式强调基础、转化和临床癫痫研究令人兴奋的最新进展; ⑥ 职业技能训练班: 重点提供临床癫痫诊疗或基础科学研究技能方面的实践和交互式学习机会。



图 1 大会主会场

每个技能训练班的出席人数限制在少数参与者,以实现最佳的互动。该训练班需提前注册并付费。

本次大会每天早上7点即开始讲座、SIG、课程和技能训练班等,内容充实。每天都有3~4场研讨会;3~5场职业技能训练班,十几场SIG及获奖专题讲演,参会者可根据自己的专业选择感兴趣的内容。

大会第一天的癫痫专家研讨会主题是:“发作间期的痫性活动极其含义”。该研讨会无间歇地进行了3个多小时。会议由Worrell教授主持,Jobst教授串场。Jobst教授用她自己的四个临床收治的真实病例,根据每位患者诊疗中的具体情况提出了四个临床问题:①间期棘波能否预测癫痫发作?②间期痫性放电(IED)能否预测癫痫灶及手术预后?③间期痫样活动是否影响认知?④什么是间期和发作期痫样活动?在提出每个问题之后,都邀请了1~2位讲者从他们的研究结果和临床经验进行一个专题讲座。8位讲者分别就是否间期痫样放电加重癫痫发作?间期痫样活动的节律、间期痫样放电的空间分布和频率能否预测癫痫起源区?是否发作期或发作间期痫样活动可以指导外科切除手术?间期痫样活动是否影响认知?有频繁痫样放电的患者能否开车?该研讨会的讲者身份分布极为多样性,有资深的AES专家,有中年的临床医生,有少壮的临床或科研新秀,最特殊的是还邀请了两位讲者是大会学术委员会从投递的摘要中的选取的优秀的论文作者。该研讨会延续了去年Jobst教授主持的研讨会形式,以实际患者的临床诊疗为引导,根据患者的诊疗需求提出临

床医生经常遇到的临床问题,然后请专家根据这些问题引经据典并根据自己的实践经验提出处理办法。这种方式能让听众积极地参与对这些问题的思考,再根据专家的讲解很容易学到正确的临床处理方法且记忆深刻。今后国内会议也可考虑借鉴这种方式来活跃会场气氛。当天的年度基础研讨会的主题是:心因性非痫性发作。

第一天的获奖专题讲座是17届Judith Hoyer讲座,由Spencer教授做了“新生儿癫痫发作的诊断及治疗进展”的讲座。

当天18:00—19:30有六个SIG同时进行,内容精彩纷呈,因为每年的SIG是由专家学者自由投递各种专题,然后由教育委员会进行筛选后确定的。而每年年会之后,教育委员会是要对当年的所有SIG进行评估的。下一年的年会将采取优存略汰的方式,淘汰部分SIG,补充一些更加有吸引力的内容,因此,SIG的组织者间也存在着激烈的竞争意识。

大会第一天的另一个亮点是中国抗癫痫协会(CAAE)创会会长李世倬教授及副会长王艺教授与2020年AES主席William D. Gaillard教授和执行主任Eileen Murray女士进行了中美抗癫痫协会领导的高层会晤,双方就今后如何在癫痫诊疗方面根据各自的优势项目加深交流交换了意见,双方对于今后在双方的学者交换,定期的学术交流及双方年会中相互加深参与等问题进行了讨论,并得到很多有建设性意义的共识(图2)。

会议第二天,除各种研讨会、SIG、研究者讲席班之外,各展台和壁报展示也开始展示。



图2 中美抗癫痫协会高层会晤场景

上午 8:45—11:45 本次会议中最为重要的一个研讨会大会主席研讨会开始。该研讨会由本年度 AES 轮值主席 Page B. Pennell 教授主持, 讲座开始之前首先邀请了国际抗癫痫联盟 (ILAE) 主席 Wiebe 教授代表 ILAE 做了祝词, Wiebe 教授介绍了 ILAE 的发展史及近期所取得的一些成绩, 并预祝本次大会成功。而后按照以往的惯例, 进行年度奖项的发奖仪式。由 AES 轮值主席 Page B. Pennell 教授颁发了 AES 本年度各项奖项。首先颁发的是创始人奖, 本奖项由科罗拉多大学医学院的 Amy Brooks-kayal 教授获得。本年度的基础研究奖由纽约大学的 Helen E. Scharfman 教授获得。而临床研究奖由宾州大学的 Josep Dalmau 教授和 Angela Vincent 教授获得。

颁奖仪式后开始了围绕“育龄期癫痫女患者的循证治疗”的主题讲座。由来自瑞典的 Torbiorn Tomson 教授, 来自乔治城大学的 Patrick Forcelli 教授和来自明尼苏达大学的 Angela Birnbaum 分别就通过调整不同的抗癫痫药物及其药物剂量降低主要先天畸形率; 从基础研究的角度理解抗癫痫药物及癫痫对于胚胎发育的影响和最新数据展示的孕期及产后抗癫痫药物动力学进行了专题讲座。

今年的大会共收录了 1 300 余份壁报。壁报内容涉及基础、临床各个领域及社会工作、病友会的多种内容。我国学者已有很多的壁报被大会收录 (图 3)。

14:30—16:00 四场研究者讲习班同时进行。主题分别是: 神经电刺激与神经影像; 微阵列电极技术及其应用之最新进展; 可穿戴设备研究进展等。17:30—20:00 是两场关于癫痫治疗的研讨会。主题分别是: “关于癫痫的电刺激治疗: 选择哪种方法? 什么时候? 刺激哪里? 如何刺激?” 和一场转化研究研讨会: “脑损伤与癫痫产生的转化研究进展”。

当大会的第三天内容是贯穿全天的 AES 年度课程和研究者论坛同时进行 (8:45—16:45)。

年度课程主题是: “将癫痫作为一种神经网络异常疾病来进行诊断及治疗”。课程主要的受众是临床医生, 接受癫痫专业培训医生, 护士, 基础研究科学家, 临床技术人员及药理学家。随着近年来越来越多的证据表明癫痫是一种神经网络异常性疾病, 本年度课程全程以病例讨论、教学讲座和辩论的形式, 依据最新的理论知识对于癫痫及癫痫共病的诊断和治疗策略进行教学阐述。年度课程主席是 Lara Jehi 教授。共计邀请了 20 位专家参

与了今年的教学课程。课程讲解本着深入浅出, 生动活泼的原则来进行, 将很多高深的知识点都进行了通俗化。当天与年度课程同步进行的是研究者论坛, 由于其不是基础教学课程, 所以涵盖的领域相对较大。其中包括: 基于环路思维的癫痫治疗方法; 对于癫痫脑病的基因治疗; 应用神经影像大数据建立脑网络模型面对的新途径及挑战等。

当天一场午餐学术讲座会议的形式也很新颖。主题是: “强直-阵挛性癫痫的额外负担”。学术活动由二位专家以辩论的方式讨论一个临床话题, 辩论就会有所争议, 然后主持给出几个备选答案, 由与会听众应用手机通过网络选取自己的答案。之后听众开始提出自己选择的临床或理论依据。整个辩论讨论会完全是在互动的状态下完成的值得借鉴。

会议的第三天还有一个重要事件, 即会后, 北美华人癫痫医师协会举办了晚餐学术会。中国来美参加 AES 的专家约 40 名参加了晚餐会。晚餐会由美方的龚辉教授, Jame 陶教授, 中方的栾国明教授、王群教授共同主持。晚餐会上中国抗癫痫协会创会会长李世焯教授做了开幕致词, 而来自中美双方的王玉平教授、姜玉武教授、张月华教授、周东教授、张国君教授、夏文浪教授、Peimin Zhu 教授围绕着肌阵挛癫痫诊疗的历史及现状进行了讨论 (图 4)。

大会的第四天, 基本上进入了尾声, 但各项会议项目安排依然紧凑。全天有 10 场 SIG, 两场研讨会, 一场获奖专题讲演, 数场特别会议。

SIG 主要涉及的内容有: 连续脑电记录的自动分析; 癫痫教育工作者的职业生涯; 癫痫的饮食治疗; 癫痫专业健康护理; 心源性非痫性癫痫发作; SEEG: 解剖-电-临床相关性; 难治性全面性癫痫: 从基因检测到外科治疗; 癫痫的神经影像; 颞叶癫痫俱乐部; 癫痫的多学科管理模式; 肿瘤相关的癫痫。时间重复, 只参加了 SEEG: 解剖-电-临床的相关性专场。这一天的儿科新进展专场研讨会主题为急诊癫痫治疗。

另外当天很重头的一场获奖者专场讲座为: Lombroso 讲座: “胶质细胞与癫痫”。专题讲座之前。专题讲演之前由年度基础研究奖获得者 - Scharfman 教授, 临床研究奖获得者 - Dalmau 教授和 Vincent 教授分别简单介绍了他们各自的研究。而后由 Wilcox 教授做了“胶质细胞与癫痫: 如何应用新的研究工具去揭示一些新发现”。Wilcox

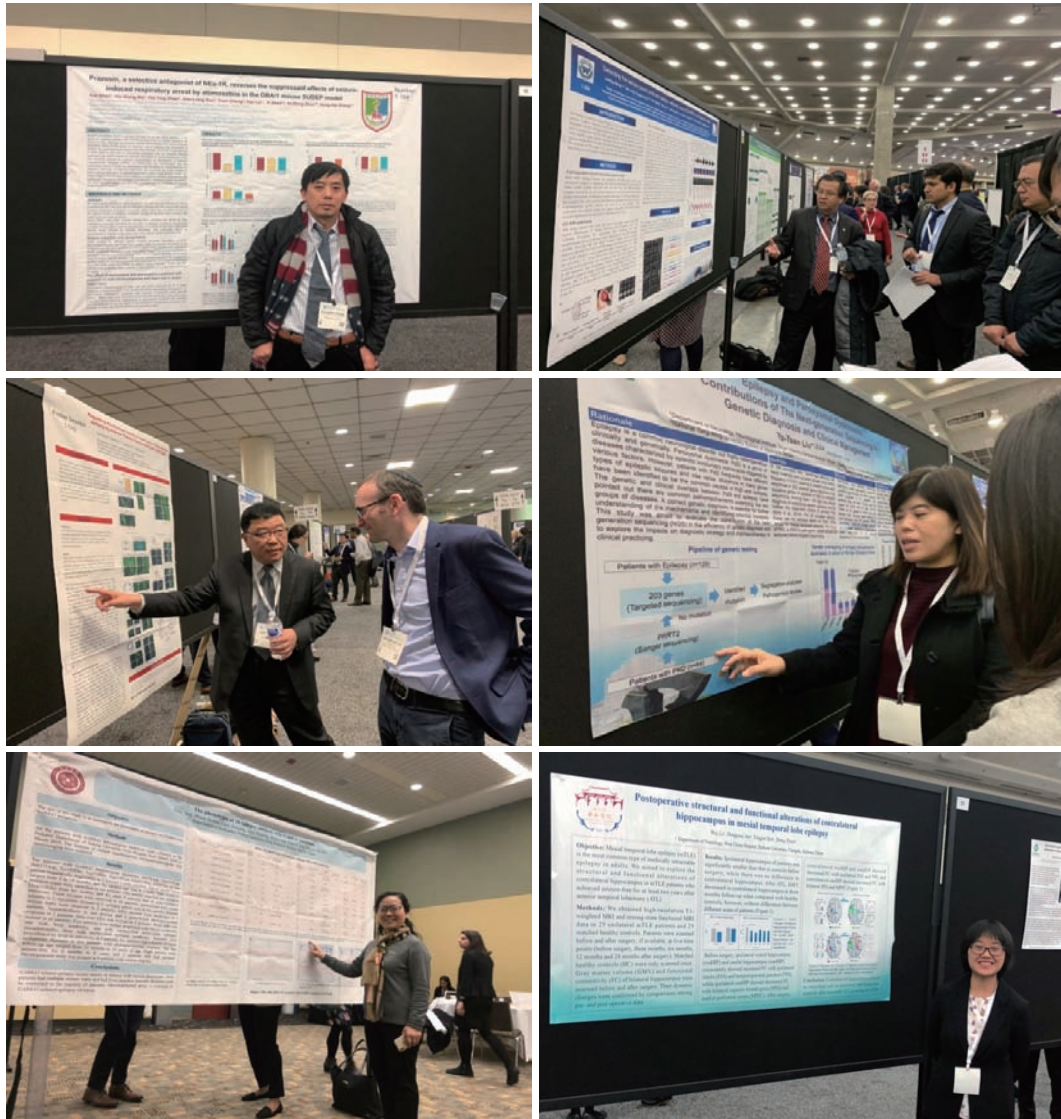


图3 壁报展示大厅及部分国内学者的壁报展示



图4 与会者集体合影留念

教授重点提到了胶质细胞在癫痫产生过程中起到的一些作用, 后面又重点讲述了一些目前在研究中常常用到的新技术。

当天上午有一个重要的会议。国际卫生组织-国际抗癫痫联盟-国际病友会共同组织的《全球癫痫报告: 公共卫生的当务之急》报告发布情况介



图5 报告发布介绍会现场，李世焯教授作为特邀嘉宾参会

绍。这个专题会议由世界抗癫痫联盟主席 Wiebe 教授和国际病友会主席 Brodie 教授作为共同主席。中国抗癫痫协会创会会长李世焯教授作为特邀嘉宾参加了此次会议。Wiebe 教授介绍了从起草到发布这个报告的整个过程，在他的介绍中多次提到了李世焯教授在这个报告发布过程中所起到的很多特殊贡献。由此我们可以感受到中国好声音在国际抗癫痫舞台上的重要性(图5)。

大会第五天的主要内容是两场研讨会。一场为热门话题研讨会，讲座内容包含了：癫痫猝死的研究进展；新型癫痫监测装置；如何优化颞叶癫痫切除术；在癫痫持续状态是早期应用氯胺酮的神经保护作用。另外一场研讨会的主要内容为：

癫痫治疗中药物基因组学：已有的和可能出现的干预机会。

五天的盛会，云集了来自世界各地的 5 000 余癫痫领域的专家、学者、临床医生、护士、病友会成员、科研工作者、医疗仪器公司的研究人员和制药公司的研发人员。大家在一起相互学习、交流、争论、探讨，时间虽短但是相信每个人都会满载而归。马上就要离开了，天上下着小雨，空气中飘着海滨城市特有的湿冷，各路学者朋友或握手或拥抱着相互告别、祝福！大家共同相约明年西雅图再见！

致谢 本文中部分照片由北京儿童医院王旭教授提供，在此表示衷心的感谢！

## 2019 “CAAE 青年委员会年度学术报告及交流大会”暨“第五届两岸四地癫痫病学青年峰会”圆满召开

2020年1月4—5日,“中国抗癫痫协会青年委员会年度学术报告及交流大会”暨“第五届两岸四地癫痫病学青年峰会”在合肥圆满召开,中国抗癫痫协会(CAAE)青年委员和来自全国各地的特邀嘉宾及青年医生、港澳台地区的青年学者汇聚徽州,以青年人特有的热情与活力、创新与争鸣,共话学界热点,共研学科进展。

在浓郁的徽州文化映衬下,会议以“徽风皖约,一往无病”为主题,在热烈活跃的氛围中拉开帷幕。开幕式由青委会委员,安徽省抗癫痫协会会长,中国科技大学附属第一医院(安徽省立医院)钱若兵教授主持,CAAE副会长,安徽省抗癫痫协会名誉会长傅先明教授、青年委员会主任委员姜玉武教授分别致辞,CAAE会长洪震教授在开幕式上讲话。

洪震会长在讲话中指出:每年青委会的年会是全年学术活动的“开门红”,且历来形式新颖、内容丰富、不管是西安的“华山论剑”、石家庄的“圆梦启航”,杭州的“弄潮钱塘”,还是长春的“冰雪奇缘”、重庆的“山城之约”都给我们大家留下了深刻的印象。2020对协会来说是充满希望和挑战的一年。在继续做好各项工作的基础上,传承与创新将是我们努力的方向,行业的规范化建设将是我们未来的工作重点。我们希望各位青年专家,再接再厉,开启新征程,勇担新使命,在各自的工作中再创佳绩,在推进健康中国行动中作出我们应有的贡献。

研究创新、分享合作、沟通交流、走向国际,是CAAE青年委员会贯穿始终的宗旨。中国抗癫痫协会青年委员会主任委员姜玉武教授在2019年青委会工作总结和2020年工作计划的报告中提到:回顾2019年,各种形式的学术交流活动相继开展,西部行、青年癫痫论坛、NEW项目、睿辩、领读学术、“痫”聊直通车等项目全面开花,呈现勃勃生机,为推动中国癫痫疾病诊疗水平的提高做出了贡献。同时他对下一步工作的开展提出了新的行动

方案,要求青年委员继续保持热情、务实、严谨的学术理念,深入钻研,加强学科合作。最后姜玉武教授以“守正出新,弘志毅行”作为青委2020年工作的期望和寄语。

大会围绕一年来国内外癫痫领域的最新进展和热点问题进行了交流和热烈的讨论:中山大学附属第一医院陈子怡教授、南京儿童医院郭虎教授、首都医科大学附属北京天坛医院张凯教授、上海德济医院张玮教授分别作了“癫痫共病精神障碍的临床、电生理及机制研究进展”、“儿童癫痫与运动障碍”、“伴有海马硬化的颞叶癫痫是否需要SEEG埋藏?”、“局灶癫痫的电生理特征”的主题演讲。

在青委年度最佳研究评比单元,青年医生用流畅的英文学术演讲和国际范儿的气质深深打动着评委。专业、流利、地道——青年委员的英文水平正在迅速提高。经现场投票,评出年度最佳研究论文一等奖1名,二等奖2名,三等奖2名,以及最佳人气奖1名。

“两岸四地癫痫病学青年峰会”今年仍以病例研讨为主。广东三九脑科医院的胡湘蜀医生、台北荣民总医院的陈信宏医师、香港中文大学威尔斯亲王医院的梁浩云医师、北京三博脑科医院的王梦阳主任共带来了4个病例,两岸四地内外儿科并举,讨论热烈,不断碰撞出学术争鸣的思想火花。

全国八个大区(申苏鲁、浙皖赣、京津冀晋蒙、辽吉黑、川渝黔滇藏、豫鄂湘、粤桂琼闽、陕甘青宁新)的负责人和代表:吴洵昶、王爽、周健、尹剑、陈蕾、彭镜、陈子怡、刘永红等8名青年学者登台汇报本区全年NEW项目执行情况,汇报内容详实,充分显示各区的学术及组织水平。经现场投票打分,评出卓越奖1名、杰出奖2名、优胜奖3名。

医学人文环节是历届青委年会中的最出彩的环节之一,只有医生健康,病人才能健康。今年的医学人文依旧关注医生的身心状态。同心克痫,携

手健体——八大区青年委员沿巢湖开展了终点设在渡江战役纪念馆——胜利之塔的3公里健步行活动，在放松和健体的气氛中增强了青年医生们的凝聚力，提高了团队协作意识。

中国三大文化之徽派文化——来到徽州文化的发源地，怎能不深入探知？本届会议东道主特别邀请安徽省作家协会副主席赵焰教授，为现场医生讲授徽派文化的前世今生，可谓一场跨界的文化交流盛宴。

学生挥洒才华，恩师身后力挺——“我的学生我骄傲”是一个特别的学术环节——通过学生的杰出表现，透出着浓浓的师生情。骄傲与感动，让现场每个医生产生了共鸣，无不为之鼓掌与动容。

“徽风皖约，涌动青春”——青年癫痫学者联谊晚会把全国青年才俊团聚在一起。东道主精心准备的徽派艺术节目具有鲜明的地方特色，现场被浓厚的文化底蕴包围，参会来宾无不陶醉在美的享受中。八大区青年委员为大家倾情献艺，充满生机与朝气。热烈欢快的气氛把整场会议推向了高潮。

学术为舟，求索为楫。在癫痫学乃至人类脑科学研究的星辰大海中，青年医生们只争朝夕，不负韶华，用燃烧的激情，强大的创造力，共同携手，破浪前行，不断推动癫痫学科快速向前发展。

中国抗癫痫协会秘书处  
2019-1-5