

# 癫痫外科治疗术前评估规范（草案）



中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会

癫痫外科是癫痫中心的重要组成部分，至少50%药物难治性癫痫患者适于接受外科手术治疗，其中最重要的是癫痫灶切除手术，手术能否取得良好的治疗效果、避免术后并发症的发生，很大程度上依赖于术前评估的完整和可靠，目前可开展癫痫灶切除手术的癫痫中心明显增多，有必要明确评估措施的价值，确定评估技术的选择标准，规范癫痫中心术前评估流程，确保术前评估过程严谨、技术可靠、措施合理。为达到上述目的，特组织国内相关领域专家制定标准，请全国癫痫工作者对本稿提出修改意见，并及时反馈给杂志编辑部，中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会将根据反馈意见及时组织专家讨论并修订，完稿后将正式发表《癫痫外科治疗术前评估规范（第一版）》。今后将不定期根据技术的发展变化，及时更新再版。

## 1 癫痫外科治疗术前评估的意义

癫痫是一种脑部慢性疾病。癫痫的治疗是一个长期、系统的工程，需要由神经内外科、儿科、神经影像、神经心理、神经康复等多学科共同参与。癫痫外科手术是治疗环节中的“重要一环”而非“最后一环”；外科手术的目的在于“减轻或消除癫痫发作，最终提高患者生活质量并回归社会”，而非单纯的“减少癫痫发作”。

根据世界卫生组织的统计，我国现有癫痫患者约1 000万，其中药物难治性癫痫约200~300万。根据中国抗癫痫协会(CAAE)对全国癫痫手术量的统计，近几年我国的癫痫手术量约3 500~4 000例/年。由此可见癫痫外科的治疗缺口非常大。

癫痫外科手术涉及到手术适应证、基于多学科(神经内外科、儿科、神经影像、神经康复等)的综合术前评估、手术方式及手术效果等多个方面<sup>[1,2]</sup>。下面逐一阐述。

### 1.1 手术适应证

原则上讲，若患者经过规范的抗癫痫药物(AEDs)治疗，仍未达到癫痫发作的有效控制，并已经影响患者的生活质量，同时患者和家属有手术治疗意愿，患者能耐受手术并能在围手术期很好地配合，就可以考虑进行术前评估。术前评估要综合考虑患者的癫痫及发作类型、电生理及影像学所见、病因及病理特征等因素(表1)。

选择术前评估患者时，应遵循个体化原则：

- ① 药物治疗观察时间：用两种以上AEDs、观察两年依然有癫痫发作的患者为药物难治性癫痫，此标准适用于大多数患者。但对颅内肿瘤性病变、快速进展的Rasmussen脑炎、婴幼儿难治性癫痫或癫痫性脑病等情况，宜早期采取手术治疗；
- ② 某些特殊电生理特征：尤其在患儿，某些特殊部位局灶起源(如脑叶内侧面)的癫痫，痫性放电可以呈现弥漫性、多灶性甚至全面性(通常是由于异常放电的快速传播所致)，这种情况经过仔细评估，可能并非绝对手术禁忌；
- ③ 手术年龄：针对儿童难治性癫痫，明确癫痫灶后应尽早手术，以免反复癫痫发作影响神经系统发育，儿童大脑具有较好的功能可塑性，手术适应证的选择要相对积极。针对老年癫痫患者，尽管有个案报道，总体上60岁以上接受手术的病例仍偏少；
- ④ 认知功能：对成年患者，认知功能低下提示存在弥散性脑功能异常，手术要相对谨慎；对患儿，局灶性病变更可以导致弥漫性脑功能障碍，而手术治疗可能有助于改善认知功能。

### 1.2 手术方式的选择

癫痫的手术方式包括切除性手术、姑息性手术、立体定向毁损术及神经调控手术。① 切除性手术：开展最多也是最成熟的手术方式，是通过切除癫痫源区和发作起始区来尽可能达到患者术后无发作的目的；切除性手术包括“病灶性癫痫”和磁共振成像(MRI)阴性的局灶性癫痫，如脑皮质癫痫灶切除术、前颞叶切除术、选择性杏仁核-海马切除术、大脑半球切除术等；② 姑息性手术：此类手术旨在阻断癫痫放电的传播通路以达到减轻发作的目的，通常难以完全消除发作；常用术式包括胼

DOI: 10.7507/2096-0247.20200047

通信作者：王玉平，Email: wangyuping01@sina.cn

本稿将于《癫痫杂志》微信公众号“癫痫杂志”同步上线，各位同道可在文章下方留言反馈



胍体切开术、多处软脑膜下横行纤维切断术等；  
③ 局部毁损手术：运用立体定向技术，精确毁损脑深部的结构，例如脑深部微小病灶、杏仁核、海马等；立体定向放射外科，如  $\gamma$ -刀、X-刀也属于此类手术；④ 神经调控手术：通过电或磁刺激改变神经系统功能而获得治疗效果，主要包括迷走神经电刺激、脑深部特殊核团电刺激、闭环式神经刺激术等。

**1.3 术前评估与手术治疗方案选择**

药物难治性癫痫患者能否手术、实施何种手术，取决于由多学科组成的综合评估团队的评估结果。只有综合患者癫痫发作的临床表现（症状学）和各种客观检查资料，才能对可能的癫痫灶有一个全面的“理解和认识”。由于癫痫灶是一个理论性的概念，目前缺乏定位的金标准，故在实际临床工作中，多数学者采用下述的癫痫灶相关概念来最终定位可能的癫痫灶（表 2）。

近年来，国内外学者加大了对脑网络、癫痫网

络的基础和临床研究。从解剖-电-临床的“三维一体”角度去立体定位可能的癫痫灶。随着现代科学技术的发展和评估手段的进一步成熟，定位癫痫灶会变得越来越精确。

手术方式的选择取决于对癫痫灶的认识和理解程度。理论上讲，癫痫灶定位的越精准，对癫痫灶的功能认识越全面，实施癫痫灶切除性手术的可能性越大；否则，若不能精确定位或手术会带来严重的神经功能缺损，则应采取姑息性手术或调整药物治疗。

**1.4 手术后效果**

基于综合评估基础上的外科手术，其术后效果受诸多因素的影响，与可能的致病病理、患者病程、治疗时机、年龄及术者的操作技术等有关。

克利夫兰癫痫中心对 136 例儿童和青少年癫痫患者进行外科治疗，各年龄段癫痫发作完全控制率分别是 69%（13 ~ 20 岁）、68%（7 ~ 12 岁）、75%（3 ~ 6 岁）、60%（3 岁以下），说明癫痫患儿的

表 1 癫痫外科手术适应证

手术适应证	相对适应证	手术禁忌症
癫痫综合征	● 起源于局部的症状性全面性癫痫/癫痫性脑病 ● 多脑叶癫痫	● 特发性全面性癫痫 ● 特发性局灶性癫痫 ● 进行性肌阵挛癫痫
病因病理类型	● 位于功能区的局灶性病变 ● 头部磁共振成像阴性 ● 早年缺血缺氧性脑病导致的双侧后头部皮质萎缩 ● IQ $\leq$ 50 ● 与离子通道相关的基因突变	● 遗传代谢病 ● 全脑性皮质异常（无脑回畸形等） ● 染色体异常 ● 自身免疫性脑炎
	● 症状性局灶性癫痫，如：内侧颞叶癫痫、新皮质癫痫等 ● 半球性癫痫，如：Rasmussen 脑炎，偏身抽搐-偏瘫-癫痫综合征，偏侧巨脑症等	
	● 海马硬化 ● 肿瘤性病变 ● 局灶性皮质发育不良 ● 海绵状血管瘤 ● 各种原因导致的局灶性软化灶 ● 结节性硬化	

表 2 癫痫灶等相关概念及检查技术

相关区域	定义描述	主要定位手段	切除必要性
激惹区	产生发作间歇期样放电的区域	发作间期脑电图/脑磁图	发作起始区附近的激惹区考虑为癫痫源区，应尽可能切除；非必要切除孤立、远隔部位激惹区
发作起始区	临床发作起始的区域，EEG 尤其是颅内电极记录出现发作样异常的起始区域	发作期脑电图/脑磁图/单光子计算机断层显像/正电子发射计算机断层显像	尽可能完全切除
症状产生区	临床症状产生的区域	临床症状学	与发作起始区或 / 和致病病灶重叠的区域尽可能切除
致病病灶	导致癫痫发作的异常结构性区域	头颅计算机断层成像，磁共振成像，神经影像后处理	尽可能完全切除
功能缺损区	在发作间期功能异常的区域	神经系统查体；神经心理评估；发作间期正电子发射计算机断层显像/单光子计算机断层显像	与发作起源区或 / 和致病病灶重叠的区域尽可能切除
功能区	负责正常皮质功能的区域	Wada 试验；功能磁共振；重复经颅磁刺激；皮层电刺激	保留

手术疗效至少与成年癫痫患者相当<sup>[1]</sup>。

就颞叶癫痫而言,2001年Weibe等<sup>[2]</sup>在《新英格兰杂志》发表了第一篇关于成年人颞叶癫痫手术与药物治疗的前瞻性对照研究:1年内手术组无发作率为58%,药物组为8%,二者具有统计学差异;生活质量的比较显示药物组低于手术组,但无统计学差异。Engel等<sup>[3]</sup>于2012年发表了经过2年的随访结果,手术组无发作率为73%,而药物组为0,有统计学差异。瑞典的Edelvik教授等<sup>[4]</sup>随访了5年以上的颞叶癫痫手术后情况,无发作率在40%~66%,术后停药率约为20%,术后无发作者停药率为43%~86%。

Ansari等<sup>[5]</sup>研究发现,非颞叶癫痫术后5年无发作率为14.7%~68%。局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)-I型和癫痫灶切除不完全是癫痫再发作的独立影响因素。Althausen等<sup>[6]</sup>经过近10年随访大脑半球切除术的效果,75%(45/61)的患者无癫痫发作,且80%的无发作者已停用AEDs。同时,在切除性手术中大脑半球切除术后患者的认知和生活质量改善非常明显,长期随访显示28%的患者IQ提高,85%的患者至少1项认知水平改善,57%的患者行为障碍减轻。Malik等<sup>[7]</sup>随访了11例婴儿早期肌阵挛脑病的患儿,经切除性手术治疗后Engel I级7例、Engel II级4例,发育水平接近正常。而同期15例未手术的患儿半数死亡,生存的患者均存在显著的发育迟滞。Lancman等<sup>[8]</sup>Meta分析显示:胼胝体切开术对失张力发作的控制优于迷走神经刺激术,其他癫痫发作类型二者间无统计学差异。一项有关脑深部电刺激治疗癫痫的多中心双盲随机对照研究显示了双侧丘脑前核刺激治疗癫痫的有效性。3个月双盲期结束时刺激组较对照组癫痫发作明显减少(40.4% vs. 14.5%,  $P = 0.002$ ),术后2年癫痫发作减少中位数达到56%,54%的患者有效<sup>[9]</sup>。

总之,在精准定位癫痫灶的基础上,癫痫手术治疗局灶性癫痫疗效肯定,治疗病灶性全面性癫痫也有较好的效果。

## 2 癫痫灶和癫痫网络

### 2.1 癫痫发作分类

癫痫的发作分类,经典的是国际抗癫痫联盟(ILAE)于1981年主要参照脑电图(EEG)结果和临床表现提出的方案。根据发作时有无意识丧失将部分性发作区分单纯部分性、复杂部分性,其中应用的“部分性”术语在2000年后的修订中更改为

“局灶性”,以避免引起临床歧义。ILAE高度抽象和概括化的分类对临床药物治疗的选择有重要价值,但由于缺乏对发作症状细致的描述以及对发作演变的反映,对理解发作症状与功能解剖的相关性和发作症状的定位价值有限。

2017年,ILAE对癫痫发作分类做了较大变动,体现在局灶性发作分类中,注重了发作症状的特征,有助于理解发作症状所涉及的神经网络(图1)。

癫痫发作的分类随着人们认识的深入在不断完善之中。由于难治性局灶性癫痫手术治疗在近20余年的广泛开展,对癫痫发作分类的定位意义提出了更高的要求。现阶段ILAE提出的局灶性发作分类方案,尽管引入了网络概念,但对于与发作症状的功能解剖结构的相关性联系仍然有限。可以根据发作症状特征和细节进行的发作症状学分类,尝试应用于术前评估,但是鉴于癫痫发作症状学的复杂表现,目前仍缺乏统一并且具有普遍应用价值的发作症状学分类体系,实践中应该注重个体化评估原则。

### 2.2 癫痫源理论

半个多世纪前,加拿大Penfield和Jasper的观点认为,在局灶性癫痫中,发作起源于大脑皮质的一定区域,倾向于癫痫手术需要切除的关键组织为发作起源区。80年代后,随着神经结构影像学、长程视频脑电图(VEEG)以及多种新出现技术的应用,对于癫痫源理论的理解不断深入。鉴于对癫痫源获得了更为丰富的信息和深入的理解,Luders在2001年对癫痫源理论体系进行了系统总结和详细论述,为临床的癫痫术前评估工作提供了很大的指导。

在经典的癫痫源理论体系中,癫痫灶是指实现术后无发作所需要切除的最少脑组织。对于不同的癫痫源区域相关概念,经典的癫痫源理论体系描述了各自相对独立的功能特征和相应的定位手段,同时并为临床手术操作提出了相应的建议。

在临床实践中,由于癫痫源仅为理论性概念,目前缺乏定位的金标准。临床通过不同角度来定位癫痫源相关区域,最终推导癫痫源的定位假设,强调个体化的原则,在尽可能保护功能皮质的情况下,以结构性癫痫病理灶和癫痫发作起源区作为手术首要切除的脑组织具有合理性。

### 2.3 癫痫脑网络

现代影像学 and 神经电生理等技术以及基础神经科学研究的进展提示癫痫是脑网络性疾病。目前的观念倾向于局灶性癫痫发作涉及了皮质-皮质



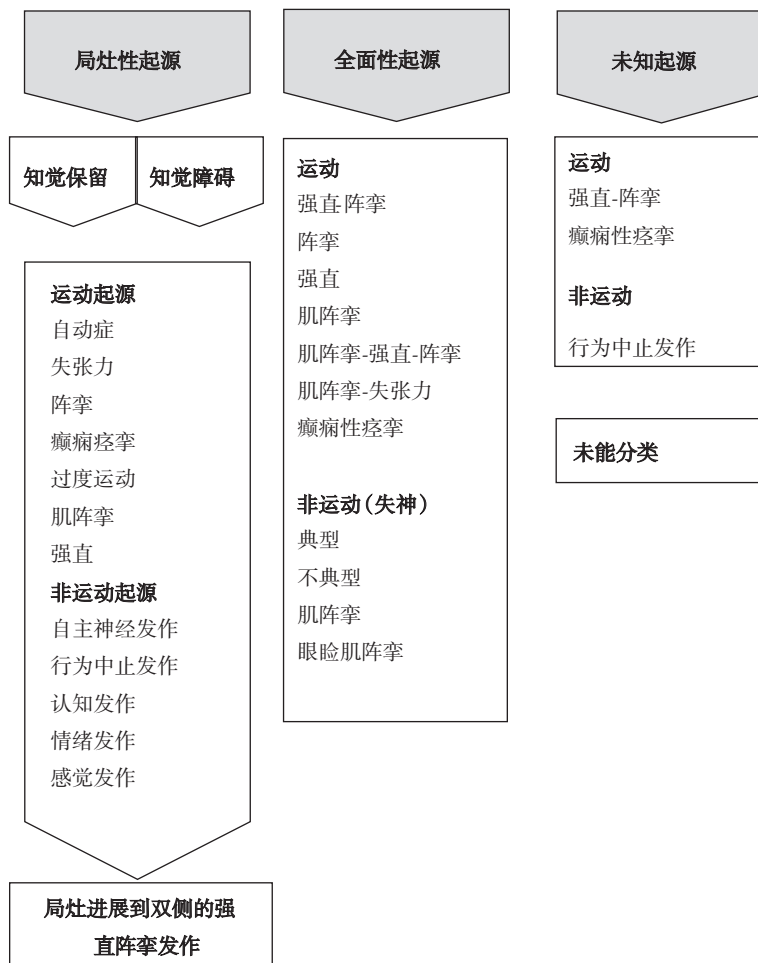


图 1 2017 年国际抗癫痫联盟癫痫发作分类建议

间网络以及皮质-皮质下网络，而不仅仅是单独的癫痫源。癫痫网络的概念也体现在 2017 年 ILAE 新提出的癫痫发作分类方案中。

从图论的角度分析，构建癫痫网络需要两个核心要素：网络的节点和网络的边线。癫痫发作中所涉及的不同解剖结构，可以被认为是网络的节点，而不同解剖结构之间的联系强度，即节点之间联系的密切程度为网络的边线，癫痫网络更强调了功能性联系。

### 2.3.1 脑皮质的功能解剖与癫痫网络

**2.3.1.1 从功能解剖的角度认识癫痫网络** 从解剖的角度理解癫痫网络，首先需要理解不同区域脑皮质的细胞构筑特点。脑皮质在进化过程中，形成了包括 3~5 层细胞构筑的异生皮质，例如，内侧颞叶结构中以海马和齿状回为代表的古皮质，以海马旁回和梨状皮质为代表的旧皮质，以下托和内嗅皮质为代表的处于异生皮质和新皮质之间的旁异生皮质；此外，还形成了具有典型 6 层细胞构筑的新皮质。其次需要细化理解脑大体解剖结构。传统上以皮质细胞构筑为特征的 Brodmann 大脑分区在临

床上的应用较为广泛，而近年来对于脑分区图谱的研究也有了较快发展，出现了更为细致的脑区划分。而立体定向脑电图的应用，强调了对于脑解剖结构的认识不仅要从脑叶深入到脑区，更需要拓展到具体的脑沟和脑回水平。

因此，癫痫网络概念的发展，对脑功能解剖提出了更高要求。对于皮质的细胞分层和分区的认识有助于认识其相关的特征性症状和电生理特点，例如，发作性放电的传播倾向于在构层相同的皮层间进行，其中因古皮质和旧皮质的放电传播和募集的速度较慢，故相对应的内侧颞叶癫痫发作时间往往要较新皮质起源的时间长，而新皮质放电的快速传导，可以快速继发全面性发作。

**2.3.1.2 从脑解剖连接的角度理解癫痫网络** 目前应用的弥散张量成像技术能够很好的在体观察人类的白质传导通路，例如，钩束连接了颞叶前部和眶额回，是形成前边缘系统并涉及情感的重要解剖基础。位于腹侧的下纵束连接了枕叶视觉区和颞叶内侧海马以及杏仁核，涉及了视觉感知、面孔识别等功能。而连接外侧裂周围皮质包括颞叶、顶叶

和额盖的弓状束在优势半球主要涉及了语言加工,在非优势半球则涉及了视空间信息加工等。

癫痫发作症状复杂,提示癫痫发作的传播网络复杂。针对患者个体,如其发作症状相对刻板,在发作进程中,发作症状和体征的出现顺序具有一致性,提示癫痫发作传播存在优先传播通路,而脑解剖连接对于理解症状学的演变具有积极的意义。

### 2.3.1.3 从特异性功能环路深化对癫痫网络的认识

大脑涉及了复杂的功能,包括运动、躯体感觉、自主神经、语言、记忆、情感等,同时也涉及了不同的神经网络。例如,运动功能网络主要涉及了辅助运动区、运动前区、中央前回等结构,共同完成运动的计划、执行以及监测修饰等;由杏仁核、前岛、眶额回、丘脑前部、前扣带回组成了前边缘系统,主导情感功能;而由海马、海马下托、内嗅皮质、旁嗅皮质、海马旁回、压部皮质、后扣带回等组成的后边缘系统,构成了完成描述性记忆和空间记忆功能的主体。同时,在特异性神经环路中,需要熟悉信息的流向,例如,经典的视觉信息由初级视觉皮质通过背侧环路传导,主要识别相关空间定位的视觉信息,而腹侧环路更多地涉及了视觉信息的内容。

癫痫发作症状是脑功能异常的反映,对于特异性脑功能网络的认识为定位癫痫起源和涉及的网络提供了思路。例如恐惧、愤怒、哭泣、愉悦感等发作表现,往往提示起源或者累及了情感环路中的不同结构,而恶心、呕吐、流涎、胃肠道以及口咽自动症等症状,则提示了颞极、杏仁核以及前岛叶为主的自主神经功能网络受累,特别是前岛叶的起源或异常活动波及到了此区域;同时,杏仁核以及前岛叶是涉及发作性心率改变的关键结构,左侧半球是副交感神经调节占优势,心率减慢( $<50$ 次/min)、心率不齐甚至心博停止(R-R间期 $>3s$ )等表现则多与左侧相关;右侧是交感神经调节占优势,临床常见的心动加速表现( $>120$ 次/min)往往定位在右侧。需要强调的是,尽管特异性脑功能网络有助于提示癫痫网络,但是癫痫发作可能是以多方向并行和/或序贯的方式传播,往往可以累及多个功能网络,所以对于发作症状的认识需要在时间进程中全面考虑发作症状,不同发作症状出现的早晚次序对于症状起源的解释至关重要;由于发作症状也往往是不同功能结构相互作用的结果,不同发作症状同时出现的现象,对于发作起源的提示往往具有特征性。

**2.3.2 电生理技术刻画动态癫痫网络** 鉴于癫痫发作是动态的时空进展过程,关注发作性放电的活动

规律,可为揭示癫痫网络提供有价值的资料。

临床上 EEG 的阅读往往基于目测,可获得癫痫性放电起源和传播的总体的定性结论,即不同部位之间的同步性规律;进一步应用不同的线性或者非线性计算方法能够定量反映癫痫发作网络活动的规律。直接皮质电刺激可以明确具体空间解剖结构的功能,而皮质-皮质间诱发电位能评价解剖结构之间的功能联系,直观并具有方向信息,为理解癫痫的解剖-电-临床发作传播提供了新视角。

相对于头皮 EEG,颅内 EEG 提供了高空间分辨率、高时间分辨率的脑电信号,为认识癫痫网络提供了新的手段。其中,皮质 EEG 能够显示发作性放电在皮质表面的网络传播规律,通过立体定向手段植入深部电极的立体脑电图技术能够同时记录硬膜下电极不能获得的信息,可以植入杏仁核、海马、岛叶以及内侧额叶等结构。Bancaud 和 Talairach 在半个世纪前提出了立体定向脑电图的原理,关注癫痫发作症状的解剖-电-临床相关性,通过描述癫痫性放电的时间和空间的三维动态过程,可以推演癫痫发作的起源和传播的立体网络。

癫痫源和癫痫网络的理论和观念均在发展过程之中,为整体理解癫痫发作症状演变提供了框架。

## 3 癫痫术前评估的方法

### 3.1 癫痫发作症候学

癫痫发作症状一直是癫痫发作和癫痫综合征分类的重要依据之一。癫痫发作症状的描述基本来自于患者或目击者提供对发作的详细描述和/或 VEEG 记录到的发作录像。人们对癫痫的认识在 ILAE 对癫痫发作分类标准的不断修改中得到了很好的体现。2017 年 ILAE 提出的新癫痫发作分类是基于 1981 年癫痫发作分类标准和 2010 年癫痫发作分类建议,并结合临床医生的意见而进行的一次比较大的革新。新的癫痫发作分类意见中更重视根据发作症状及发作症状演变进行分类,强调临床发作表现在癫痫发作分类中的作用。2017 年 ILAE 癫痫发作分类中强调了局灶性起源的各类发作,有助于理解发作症状网络。而局灶性起源的发作是药物难治性癫痫选择外科手术的最常见的发作类型。

癫痫术前评估是对癫痫发作相关的解剖-电-临床资料进行综合分析判定癫痫灶的过程,其中临床发作症状是癫痫术前评估的三足之一,其重要性不言而喻。

在癫痫灶定位过程中,癫痫发作症状可以帮助

癫痫灶定侧和定位,还可以有助于理解癫痫异常活动在脑内的演变过程。综合分析才能充分体现发作症状的癫痫灶定位价值。这是因为发作症状区和癫痫灶不一定一致,任何激活发作症状区的电活动均可能使该区产生或表达相应症状。所以根据发作症状判定的发作症状区可能和癫痫灶一致或接近,也可能是远隔癫痫灶。同一发作症状可由不同癫痫灶引起,不同癫痫灶可引起同一发作症状,例如,过度运动发作表现可见于额眶回、辅助感觉运动区、扣带回、颞极、岛叶、顶叶、枕叶等不同部位的癫痫灶引起的发作中。而起于额眶回的发作,在扩散至症状起源区之前无症状,此后可因扩散到不同的发作症状区而出现不同症状:①当痫性电活动累及初级运动区时,可引起阵挛性发作;②当辅助感觉运动区被激活时,可出现非对称性强直或过度运动性发作。

发作症状学的定侧定位价值见表3。随着医学特别是癫痫相关科学的发展,人们对癫痫发作症状及其在癫痫灶定位中的价值的认识会进一步加深。

### 3.2 癫痫术前评估影像学

癫痫术前评估也是有关癫痫发作的解剖-电-临床的评估过程,其中解剖学方面的评估是通过多种影像学手段实现的。包括结构影像学、功能影像学、核医学等多种技术,而影像学后处理技术的建立为癫痫灶的定位提供了极大的便利。

**3.2.1 结构影像学** 在难治性癫痫的术前评估中,脑结构影像学极为重要。结构影像学主要包括计算机断层成像(CT)或MRI,可明确脑内有无结构性病变,确定病灶部位和范围<sup>[10]</sup>。但要注意:结构影像学上显示的脑内病变并不一定是癫痫灶,它与癫痫灶的关系:①与癫痫灶基本一致;②癫痫灶在病变周围,例如脑软化灶;③癫痫灶与病变无关;虽然局部脑结构影像改变并不一定是癫痫灶,但二者之间常有密切联系,根据结构影像学定位癫痫灶的可靠性可达到70%以上<sup>[11-13]</sup>。

**3.2.1.1 头部计算机断层扫描** 头部CT有助于显示含有钙化、出血等病变。对于临床怀疑有钙化或出血性病变的患者(如结节性硬化、可能含有钙化的占位性病变、出血等),建议进行头部CT扫描。

**3.2.1.2 头部磁共振** 在癫痫术前评估中,建议选用场强1.5T及以上,常规MRI序列包括T1加权成像(T1-weighted images, T1WI, 冠状位、轴位、矢状位)、T2加权成像(T2-weighted images, T2WI, 冠状位、轴位)、液体衰减反转恢复(Fluid-attenuation inversion recovery, FLAIR)成像(冠状位、

表3 癫痫发作症状的定侧价值(定侧价值>75%)

症状学	提示癫痫灶侧别	定侧价值
局灶性躯体感觉先兆	对侧	89%
偏侧视野先兆	对侧	100%
局灶性强直/阵挛	对侧	90%
头部偏转(继发全部性发作前10s内)	对侧	>90%
“4”字征	(僵直肢体的)对侧	90%
单侧肌张力障碍	对侧	>99%
单侧肢体自动症	同侧	80%
发作期自动症伴意识保留	非优势侧	>99%
发作期讲话	非优势侧	80%
发作期失语	优势侧	>99%
发作期呕吐	非优势侧	80%
发作期吐痰	非优势侧	75%
发作后瘫痪	对侧	>83%
发作后摸鼻	同侧	90%
发作后失语	优势侧	80%
继发性全身发作最后单侧阵挛性动作	同侧	80%

轴位、矢状位)等,层厚1~3mm,层间隔0~1mm。建议选用OM线或AC-PC线为扫描定位线。对于特殊的兴趣区或结构可灵活调整扫描角度,例如为显示海马,可选择垂直于海马长轴的扫描序列(冠状位),而选择FLAIR序列有助于更好地反映海马内部结构,发现轻微的海马病变。

可根据条件选择磁敏感加权成像,能更好地显示微小血管畸形如海绵状血管瘤导致的微出血和含铁血黄素的沉积。

薄层的T1加权磁化强度预备梯度回波序列(Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, MPRAGE),能比传统T1W成像方法更为清晰地显示皮质结构异常,有利于FCD的检出。

**3.2.1.3 高场强磁共振成像** 高场强MRI有较高信噪比,从而具有更高的空间分辨率,揭示更微小的解剖结构细节,因此较传统MRI具有更高的病灶检出率;例如,3.0T MRI在1.5T MRI阴性病例的病灶检出率为65%<sup>[14]</sup>。7T MRI在3.0T MRI阴性病例的病灶检出率为29%<sup>[15]</sup>,尽管尚未在临床广泛应用。

**3.2.1.4 影像后处理技术** MRI后处理技术是一项对原始MRI数据进行调整重建再对比分析的方法,能够提高发现癫痫相关的结构异常的敏感度。高分辨MRI序列虽然能够检出相当数量的结构性病变,如海马硬化和FCD IIb型,但仍有高达30%



的微小病变被漏诊<sup>[16]</sup>。MRI阴性患者术后无发作比例低,仅为38%左右<sup>[17]</sup>,所以建议术前评估中对影像学数据适当运用影像后处理技术。例如对于海马,可以进行海马体积测量和信号分析<sup>[18]</sup>,定量评价海马萎缩及信号改变的程度,发现轻微异常。

对于可疑 FCD,可应用基于体素的形态测量(Voxel-based morphometry, VBM),自动提取个体 T1W 的灰质和白质信息,并与正常对照数据库进行统计学比较,有助于发现微小皮质病灶。灰白质交界计算模型<sup>[19,20]</sup>、皮质厚度定量测量、基于大脑形态学及一阶结构模型<sup>[21]</sup>、脑沟的形态学测量<sup>[22,23]</sup>等后处理技术也逐步应用于新皮质微小病灶的检出,提高了病灶检出率。

应注意的是, MRI 后处理技术欠缺大样本、前瞻性研究,尚待进一步分析其临床应用价值和诊断效能。MRI 后处理技术仅是结构上的分析,需要结合患者的其他解剖-电-临床信息[病史、症状学、EEG、脑磁图(Magnetoencephalography, MEG)、正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)及单光子计算机断层显像(Single-photon emission computed tomography, SPECT)等]进行综合判断才有临床意义。

### 3.2.2 功能影像学

**3.2.2.1 功能磁共振成像** 癫痫外科手术目的是最大限度的切除癫痫灶,同时最大程度的保留功能区。功能磁共振成像(fMRI)是一种在活体进行的无创性功能成像技术,其成像原理是当大脑神经元放电活跃时,局部脑区的血流量增加,氧合血红蛋白增加,脱氧血红蛋白减少,两种血红蛋白的顺磁性不同,这种血氧水平变化引起的 MRI 信号变化,称之为血氧水平依赖(BOLD)的fMRI。它包括任务态和静息态 fMRI,前者可应用于运动区及语言区的定位,后者可用于癫痫灶定位<sup>[24]</sup>。

fMRI 技术的优点是空间分辨率高,有利于深部病灶的发现并确定手术范围,但是其时间分辨率低,因此临床将 EEG、fMRI 结合起来,能够了解并分析异常间期放电时血氧水平依赖的反应,对于癫痫灶的判定有一定价值<sup>[25,26]</sup>。

**3.2.2.2 正电子发射计算机断层显像** 借助于正电子核素标记物,正电子发射计算机断层显像(PET)可以无创、动态、定量评价活体组织或器官在生理状态及疾病过程中的功能状态。广泛应用的是 PET-CT 一体机,可同时获得 CT 解剖图像和 PET 功能代谢图像,两种图像优势互补,使医生在了解生物代谢信息的同时获得精准的解剖定位,从而对

疾病做出全面、准确的判断。基于这种优势,目前 PET 检查已经广泛应用于癫痫灶的定位诊断中。在癫痫发作的发作期,病灶中大量神经元的同步放电,能量消耗增加,导致局部血流和葡萄糖代谢增多,呈高代谢;而在癫痫发作间期,癫痫灶由于存在海马或大脑皮质萎缩、神经元减少,局部血流和葡萄糖代谢减低,一般呈低代谢。利用<sup>18</sup>F 标记的脱氧葡萄糖(fluoro deoxy glucose, FDG)作为示踪剂,发现组织对示踪剂摄取能力的不同可直观的提示癫痫灶。

由于 CT 图像分辨率低,近年来,在 PET-CT 基础上发展起来的 PET-MRI,是将 PET 的分子成像功能与 MRI 的三维成像功能结合起来的一种新技术,具有灵敏度高、精准性好的优点,并且对人体的放射性损伤可以大幅度减低,对于癫痫灶的精确定位,有着其他影像设备无可比拟的优势,实现解剖和代谢信息的互相补充、参考和印证,提高癫痫灶检测的特异性和敏感度。

作为功能成像性技术, PET 具有对代谢异常区显示的敏感性高,但特异性低的特点,在癫痫术前评估中,所显示的代谢异常区常大于甚至远远多于癫痫灶,即假阳性率较高,需要结合其他临床资料(解剖-电-临床)综合分析。但在癫痫灶的评估中起着非常重要的作用,不仅为解剖-电-临床提示的癫痫灶提供进一步证据,对结构影像学“阴性”的症状性局灶性癫痫患者癫痫灶的评估更为重要, PET 可能会提示局灶性代谢异常,为下一步癫痫灶定位或为进一步颅内电极植入方案的制定提供重要依据<sup>[27]</sup>。

运用后处理技术将 PET 和结构影像学图像资料进行融合重建,将进一步提高病变的检查率。

**3.2.2.3 单光子计算机断层显像** 发作期 SPECT 可以提供脑血流的信息,常应用的示踪剂包括<sup>99m</sup>Tc 标记的六甲基丙二胺胍或双半胱乙酯,由于体外稳定性差异,后者更适用于癫痫患者。发作期单光子计算机断层显像减影与 MRI 融合成像术(Subtraction ictal single-photon emission computed tomography coregistered to MRI, SISCOM)处理过程主要包括: SPECT 发作期与发作间期影像配准、密度归一化、减影、SPECT 减影图像与 MRI 配准融合。发作期注射示踪剂的时间影响 SISCOM 结果的准确性,一般认为注射时间控制在癫痫发作的前 20 s 内。通常认为癫痫发作开始后注射时间越早,发作期 SPECT 定位价值越高,因此对于有先兆的患者,更容易获得准确结果<sup>[28]</sup>。

### 3.3 癫痫术前评估生理学

**3.3.1 脑电图学** EEG 检查对癫痫灶的评估和手术病人的选择至关重要。发作期及发作间期 EEG 的分析,能提供定侧或定位信息,判断癫痫灶的范围,能够帮助确定结构性病变是否具有致病性,或者帮助确认多个病灶中具有致病性的病灶,以及判断是单一发作起源还是多灶起源。

#### 3.3.1.1 头皮脑电图

##### a. 发作间期癫痫样异常放电

发作间期记录具有一定的定位价值。发作间期出现恒定的、局灶性的慢波或者电压抑制,则提示局部结构异常或者功能障碍。恒定于某一区域的持续性或者反复的棘/尖波节律、多棘/尖波对于癫痫灶具有提示价值。特别是,某些发作间期的癫痫样放电模式与发育性病理改变[如局灶性皮质发育不良(FCD)、发育性肿瘤等]有关,具有较高的定位价值。发作间期放电如果超出了癫痫灶的范围或者出现在对侧都可能影响手术预后。局灶性癫痫患者除了局灶性的放电,如同时出现广泛性放电,则定位价值较小。部分患者,尤其是颞叶外癫痫,如果发作间期放电恒定的出现于一个区域,则可能比发作期的 EEG 更有定位价值。

##### b. 发作期脑电图

发作期 EEG 记录是术前评估的一个重要内容,尤其对于可能进行切除性手术治疗的局灶性癫痫的癫痫灶定位具有较大的价值。

发作期 EEG 分析的重要内容是判断发作症状之前 EEG 变化的起始区域,对定位至关重要。局灶性发作的发作期 EEG 的分布有几种形式:①局灶性:指发作开始的放电影响到极少数头皮电极;②脑区性:涉及一定范围脑区,头皮 EEG 显示涉及相邻数个导联的节律性放电;③一侧性:发作期放电累及一侧半球,难以进一步精细定位;④非一侧性:发作期放电起源于两侧半球的某一局部区域,头皮电极双侧电压大致相等。

局灶性发作的头皮 EEG 有多种形式的发作起始模式,包括:①发作间期放电的突然消失,或由另一种完全不同的节律性活动所取代;②突然的广泛性、一侧性或者脑区性的电抑制;③与发作间期不同的节律性活动(可为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\theta$ 、 $\delta$ 等不同频段),并且有频率、波幅和范围的演变,多数表现为频率逐渐减慢,波幅逐渐增高,范围逐渐扩大,直至发作终止;形态相同、无明显演变的发作期放电模式在局灶性癫痫中比较少见,主要见于全面性发作,如失神发作等;④在发作起始阶段,在电抑制

的背景下出现局灶性的低波幅快活动,意味着该记录电极邻近癫痫灶,具有较高的定位价值,而且与良好的手术预后相关。对于某个特定的患者,如果为单一癫痫灶,则发作期 EEG 的模式通常是一致的。如果发作期 EEG 具有明显的多变性,则应考虑到癫痫灶范围相对较大或者多个癫痫灶的可能。

在头皮 EEG 中,临床症状早于发作期 EEG 的变化,其反映的常常是放电广泛传导的结果,需仔细分析症状学和 EEG 起始的关系,谨慎的解释头皮 EEG 的定位意义。局灶起源的发作期模式主要见于内侧颞叶癫痫、额叶背外侧癫痫,一侧性起源的发作期模式主要见于新皮层颞叶癫痫,而广泛性的发作模式主要见于额叶内侧癫痫,顶叶和枕叶发作的发作期 EEG 反映的往往是传导,所以模式多样,可能造成误判。有些发作如过度运动性发作产生的大量动作伪差可能使 EEG 被掩盖,定位困难。头皮 EEG 的发作期记录对内侧颞叶癫痫和背外侧额叶癫痫的定位最有意义。而对于额叶内侧面、额叶底面(眶额回)、岛叶起源的发作则定位困难。另外,婴儿、儿童、青少年由于先天性或者早期获得性局灶性或者半球性致病性病变所致难治性癫痫,可以有高峰失律、全面性的棘慢综合波或者其他形式的全面性放电模式,很少或者没有局灶性的特征,但是这些儿童仍然是癫痫手术的适应证患者。

在头皮 EEG 中,有一部分局灶性发作没有明显的发作期 EEG 变化,尤其在局灶性感觉性发作中更为常见,这也反映了头皮 EEG 定位非常局限起源癫痫发作的困难。

一般来言,发作期 EEG 模式与发作起源部位之间缺乏必然的联系,即一种模式可见于不同部位起源、不同类型的发作,而同一起始部位、同一种发作类型也可以有不同的发作期 EEG 模式。因此不能孤立的依靠发作期 EEG 定位,应结合症状学、影像学等其他证据做出判断,必要时需颅内电极检查。

**3.3.1.2 颅内脑电图** 通过无创性评估,如果发作症状学、头皮 EEG 以及影像学结果三者不一致或者相互矛盾,癫痫灶未能明确;癫痫灶邻近或者位于重要功能区,或者影像学检查无异常发现,无法确定切除范围,则需要颅内电极植入,通过颅内 EEG 进一步明确癫痫灶的位置、范围以及与功能区的关系。

颅内电极分硬膜下电极和深部电极两种。基于无创性评估阶段的信息,确定电极植入的范围。通过颅内 EEG 发作间期和发作期记录,可以相对



准确地定位激惹区及癫痫灶范围,同时可以通过电刺激确定功能区,明确癫痫灶与功能区的关系。硬膜下片状电极需要开颅手术植入,适合癫痫灶位于皮层表浅部位的患者,在电刺激定位功能区方面有一定优势。深部电极适用于癫痫灶位于海马、岛叶、灰质异位、下丘脑错构瘤等深部癫痫灶。立体定向脑电图(SEEG)具有可覆盖深部及半球内侧面结构、可双侧植入等优势。目前临床应用越来越多。

颅内电极 EEG 的发作间期高频振荡与癫痫灶有密切关系,可作为定位癫痫灶的重要电生理参数。尽管对于颅内 EEG 发作性放电的起源模式有不同的描述,目前认为在低频率/直流电漂移上出现的局灶性的低波幅快活动同时具有发作前放电起始的颅内 EEG 发作期模式具有比较可靠的定位价值。需要注意的是颅内电极的植入模式及范围是基于无创性评估阶段形成的关于癫痫灶的假设,如果假设错误,则电极植入可能不全面,从而造成颅内电极的结论不可靠。

**3.3.2 脑磁图** MEG 是一项对人体无创的脑功能检查技术,通过高度灵敏的超导量子干涉仪实时检测脑部磁场信号的变化,对癫痫患者发作间期异常放电的定位非常有帮助。现代 MEG 设备具有上百个探测通道,可覆盖整个脑部,对大脑磁场信号进行全方位检测。将记录到的磁信号通过恰当的数学模型,计算出其位置、强度和方向,并与其头部 MRI 影像融合处理,即磁源性成像,可定位癫痫灶。

EEG 和 MEG 虽然都是基于神经电生理的检查技术,但是各自有不同的特点。大脑外周脑脊液、颅骨、头皮等组织具有不同的导电率,会对脑电活动的扩布产生明显影响,因此利用脑电信号进行源定位,其准确性将受到影响。磁场在脑、脑脊液、颅骨和头皮等介质中的穿透率几乎不受影响,所以利用磁信号进行源定位就相对准确得多。MEG 具有毫秒级的时间分辨率和毫米级的空间分辨率,能够实时、精准地反映不同脑区的功能变化。

EEG 主要检测径向垂直于电极的电流,反映的是脑回内垂直排列的锥体细胞产生的细胞外电流;MEG 只能检测到与传感线圈相互垂直的磁力线,因此记录的是脑沟内锥体细胞的细胞内电流产生的磁场,反映了皮层切线方向排列的锥体细胞的活动情况。另外,由于磁场强度随着检测线圈与信号源之间距离的增大而减小,MEG 很难检测到大脑深部的神经活动;而 EEG 由于人体介质传导性的不同,有可能记录来自大脑深部的容积传导电

流。因此,EEG 和 MEG 是从两个不同方面反映神经细胞电流的活动情况,具有相互补充的作用,不能相互替代。

MEG 通过源分析对癫痫灶进行定位,目前使用最广泛的源分析方法是等价电流偶极子模型。MEG 对于 FCD 所致的难治性癫痫具有很好的定位价值,尤其是有助于确定 MRI 未发现的小 FCD 病灶。MEG 对于大脑表浅皮层的信号比较敏感,而对于内侧颞叶等深部结构异常活动的检出率则相对较低,在这一方面有时反而不及 EEG 定位明确。当头皮 EEG 显示为中线部位或双侧异常放电,左右侧别难以确定时,MEG 可能对定侧及定位有所帮助。MEG 偶极子的分布特征也可以为确定 SEEG 方案以及手术预后提供很多有用的指导。当 MEG 偶极子分布集中并且方向稳定时,手术预后较好,而当偶极子比较分散时,一般手术预后不佳。有研究发现,偶极子集中分布的部位被完全切除的患者,其术后无发作的概率要高于部分切除或未被切除的患者。MEG 还可用于定位皮质功能区,通过体感、视觉、听觉及语言诱发磁场确定相应的功能区,为癫痫手术评估提供帮助。

虽然 MEG 具有上述优点,但是目前仍存在有一定局限性。由于检查时间较短,MEG 监测到患者发作的几率不高;即使偶尔监测到癫痫发作,发作时的运动伪差也会干扰 MEG 磁源定位的准确性,故 MEG 探测的多是发作间期异常磁信号,对癫痫灶的定位作用有限。因此,需结合患者的临床表现以及其他脑功能检查方法进行综合评估。

### 3.3.3 感觉和运动诱发电位

**3.3.3.1 运动诱发电位** 癫痫外科手术要求在彻底切除癫痫灶的同时,最大限度地保留患者的大脑重要功能区。因此,一侧半球病变伴难治性癫痫患者手术前准确、客观评估病变半球的运动功能至关重要。运动诱发电位(Motorevoked potential, MEP)是指经颅刺激运动皮质在对侧靶肌记录到的肌肉运动复合电位,从而检查运动神经从皮质到肌肉传导通路的整体完整性。根据刺激的方式分为电刺激 MEP 和磁刺激 MEP。经颅磁刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)具有穿透性强、无明显疼痛感、操作简便等优势,目前临床应用更为广泛。

由于大脑皮质具有一定的可塑性,一侧半球病变对功能的影响在一定程度上可被其他部位代偿,比如对侧运动中枢。因此,在评价半球运动功能时,采用一侧皮层刺激,双侧拇短展肌记录的方法。嘱受试者取坐位、全身肌肉放松、闭目,“8”

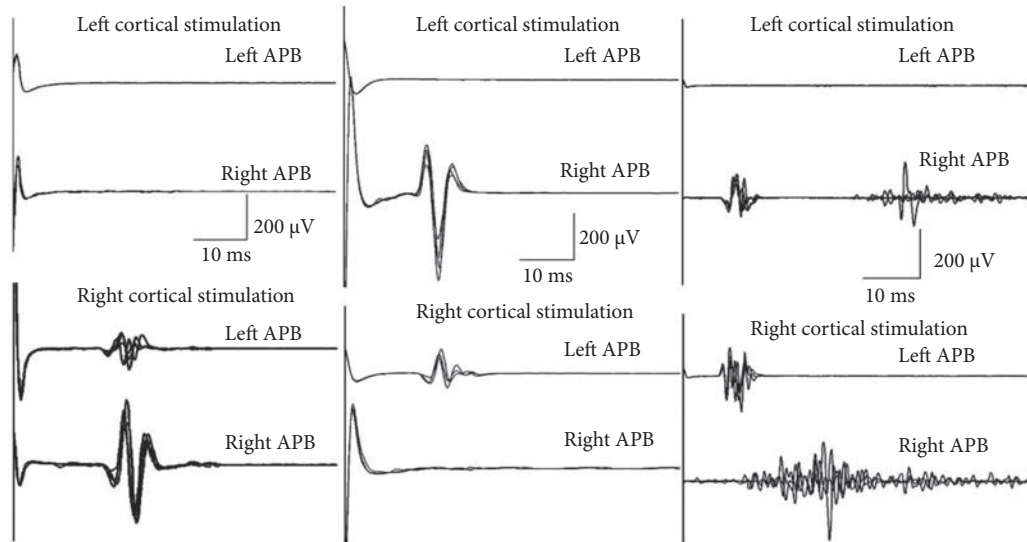


图2 运动诱发电位

左图：功能完全代偿患者的运动诱发电位；刺激非病灶侧拇短展肌（APB）的皮质运动区，双侧拇短展肌均可记录到 MEP；刺激病灶侧拇短展肌的皮质运动区，双侧拇短展肌均不能记录到 MEP；中图：功能不能代偿患者的运动诱发电位；无论刺激非病灶侧或病灶侧拇短展肌的皮质运动区，仅在对侧拇短展肌可记录到 MEP，同侧不能记录到 MEP；右图：功能部分代偿患者的运动诱发电位；刺激非病灶侧拇短展肌的皮质运动区，双侧拇短展肌均可记录到 MEP；刺激病灶侧拇短展肌的皮质运动区，对侧拇短展肌也可记录到 MEP

字线圈平面与头皮切面相贴并保持平行，线圈手柄均朝向枕侧。线圈与受试者矢状线成 45°角。单脉冲 TMS 点刺激，输出强度为 70% ~ 100%。刺激部位为拇短展肌皮质运动区相对应的头皮点，一般在按照国际脑电图 10-20 安装系统 Cz 点前 2 cm 再旁开 2 cm 处附近。用氯化银材质的盘状电极置于双侧拇短展肌的皮肤表面，用双极导联记录，两电极相距 2 cm，记录电极置于近端，地线置于手心。刺激同一个部位，至少记录 3 ~ 5 次，以观察其重复性（图 2）。

术前 MEP 结果对手术的指导意义：对于病灶侧半球运动功能完全代偿的患者，行患侧半球切除术后对侧肢体无运动功能损害加重。对于病灶侧半球运动功能部分代偿的患者，病灶侧半球切除术后对侧肢体运动功能损害加重，经康复治疗 3 个月后可部分恢复。对于病灶侧半球运动功能不能代偿的患者结合其他检查结果，认为术后发生对侧肢体运动功能损害的可能性很大时，建议行改良大脑半球切除术<sup>[29, 30]</sup>。TMS-MEP 能够客观评估双侧半球的运动功能，是一种有效、可靠且无创的评估手段。

**3.3.3.2 感觉诱发电位** 在癫痫外科治疗中，确定中央沟的位置对于保护功能区具有一定帮助，除了皮层电刺激、fMRI 和 MEG 外，应用颅内电极或硬膜外电极进行感觉诱发电位检查也能够进行中央区的确定<sup>[31]</sup>。选取对侧上肢进行正中神经电刺激，在埋置电极侧的大脑半球中央区可记录到体感诱发电位，且由于中央前、后回皮质产生的偶极现象，在中央前回记录到 N20/P25 复合波形，并以记录到的 N20/P20 峰值时刻点数据进行平面二维诱发电位地形图绘制，可直观显示这种极性翻转，在中央前回记录到与之极性相反的 P20/N25 复合波形，这种横跨中央沟的波形位相倒置，是应用感觉诱发电位识别中央区的可靠标志<sup>[32]</sup>，见图 3。此外，应用感觉诱发电位检查，还可进行次级躯体感觉区的识别<sup>[32]</sup>。

发电位，且由于中央前、后回皮质产生的偶极现象，在中央前回记录到 N20/P25 复合波形，并以记录到的 N20/P20 峰值时刻点数据进行平面二维诱发电位地形图绘制，可直观显示这种极性翻转，在中央前回记录到与之极性相反的 P20/N25 复合波形，这种横跨中央沟的波形位相倒置，是应用感觉诱发电位识别中央区的可靠标志<sup>[32]</sup>，见图 3。此外，应用感觉诱发电位检查，还可进行次级躯体感觉区的识别<sup>[32]</sup>。

**3.3.4 重复经颅磁刺激** 根据法拉第原理，电容对线圈放电产生脉冲电流，脉冲电流即可产生瞬变磁场，磁场脉冲无创而且几乎无衰减地穿过颅骨，在脑组织内诱发出感应电流使神经细胞的兴奋性发生改变，此为 TMS。重复经颅磁刺激（rTMS）是通过高频或低频连续重复刺激从而达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能的目的。rTMS 可以虚拟地“损毁”大脑局部功能从而无创的探索脑功能。

语言功能是重要的脑功能，语言优势半球是指语言功能区明显偏向于某一侧的大脑半球。右利手者中，语言优势半球和利手的皮质运动区域都在左半球的一致率在 95% ~ 98% 之间，而左利手者，语言功能呈现出较为复杂的混合偏侧。癫痫手术前用无创方法定位语言功能区是未来趋势，rTMS 可以对语言皮质区产生瞬间的可逆性干扰从而无创定位语言功能区<sup>[33]</sup>。因此，利用高频、阈上强度的 rTMS 刺激语言功能区，干扰言语输出，直至言



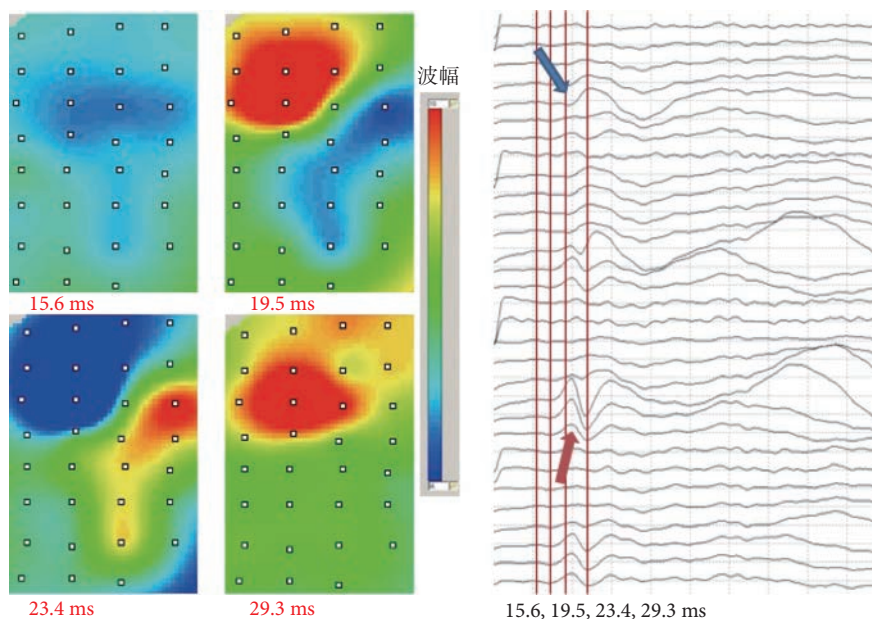


图3 硬膜外埋置电极记录到的诱发电位地形图（左）和诱发电位图（右）

左图中数字表示诱发电位潜伏期，对应右图四条红线所在的时间点；诱发电位地形图可见诱发波形极性位相翻转的电极所在区，诱发电位图可见诱发波形位相翻转

语中断，可对大脑语言优势半球进行定位<sup>[34, 35]</sup>。

将磁刺激 8 字线圈置于双侧头皮外侧裂附近区域的语言功能区，指令患者读数，其间以 20 Hz 频率、最大输出的 80% 刺激强度分别进行单侧重复磁刺激 3 ~ 5s，观察是否存在语言中断或音调改变，若存在语言中断或音调改变则提示刺激位置为语言功能区。刺激同一个部位，至少观察两次以上以确定其重复性。重复经颅磁刺激定位语言功能区的可靠性与阿米妥颈内动脉注射试验 (Wada 试验) 的符合率达到了 95%<sup>[36]</sup>，具有无创伤、可重复刺激、可检测不同的言语任务、风险小、操作简便、患者可能不需住院等许多优点，但儿童或智力障碍的癫痫患者不能配合这种无创检查。

**3.3.5 皮层电刺激** 皮层电刺激定位大脑功能区是皮层功能定位的金标准，可以在术中实施，也可以应用硬膜下或者深部电极记录发作期颅内电极 EEG 后实施。与术中皮层电刺激相比，后者可以有更充分的时间，患者可以更好的配合，是皮层功能定位的首选方法<sup>[37]</sup>。当癫痫灶邻近或位于感觉、运动及语言区时，为避免手术切除癫痫灶时损伤皮层功能，均需行皮层电刺激进行功能定位。埋置颅内电极的患者，监测到 3 次及以上惯常发作后可以行皮层电刺激定位功能区。电刺激时优先刺激远离颅内电极 EEG 发作起始区的部位，以免刺激时引起发作。在进行皮层电刺激时，如果刺激强度高，可能会诱发癫痫发作；如果刺激强度不足，则

不能刺激出功能反应。因此，要逐渐增加刺激强度，避免增加过快导致癫痫发作。患者病程越长，皮层的兴奋性越高，出现后放电的阈值越低，此时刺激强度更应缓慢增加，待后放电消失后再进行下一次刺激。

最常用的刺激参数为频率 50 Hz 或 60 Hz，脉宽 200 ~ 300  $\mu$ s，刺激强度 1 ~ 12 mA，每串刺激持续时间 2 ~ 5s，每次刺激间隔 10 ~ 20s<sup>[38]</sup>。选用相邻电极为参考电极。成人刺激强度最大增加到 10 mA；儿童皮层发育未成熟，对电刺激的反应阈值可能会更高，因此刺激强度可以最大增加到 12 mA。术中行皮层电刺激时，由于是在麻醉状态下进行，刺激强度可以增加至 20 mA。通常感觉阈值和运动阈值较低，后放电阈值高于感觉和运动反应阈值。如刺激强度 < 5 mA 即出现感觉、运动反应，则阳性反应较为可靠。

语言的功能定位相对较为复杂，因此要联合应用多种语言任务来进行综合定位。基本的语言任务包括自发语言、言语理解和命名；附加的语言任务包括复述、阅读和书写<sup>[39]</sup>。在进行皮层电刺激时，先进行基本语言任务测试，再进行附加任务测试。如果出现语言停顿、命名错误或命名障碍，而无后放电现象出现，则语言定位可靠；如果出现语言的流利性降低、言语错乱和语调改变，则术中还需再次进行语言功能确认。值得注意的是，出现语言紊乱时要仔细甄别是由于刺激引起了舌/喉肌痉



挛还是刺激到真正的语言运动中枢,此时可以嘱患者张口,刺激时观察患者舌肌有无回缩。

皮层电刺激时除了明确感觉、运动及语言功能之外,患者出现的各种形形色色的感觉和症状均应引起高度重视。最为重要的是较低强度的电流强度刺激时出现发作症状的电极点,这些关键的电极点如果与颅内电极记录到的发作起始区不一致,应综合考虑判断术中是否需要一并切除。电刺激出现发作先兆的部位,与颅内电极EEG发作起始区一致,可以认为先兆定位价值可靠;如不一致,则综合其他检查结果,辨别刺激引出的先兆与发作的关系。

**3.3.6 Wada 试验** 在癫痫术前评估中,语言、记忆、运动功能区的定位具有重要意义,特别是癫痫灶位于功能区附近时,可用 Wada 试验来确定优势半球。

Wada 试验,又名颈内动脉异戊巴比妥试验,由 Wada 博士(1949年)提出并用于临床,是术前神经生理学评估必不可少的一部分<sup>[40]</sup>。Wada 试验需要在药物注射前开始 EEG 记录,经股动脉插入导管至一侧颈内动脉行脑血管造影,继之将异戊巴比妥钠或其他短效麻醉药如丙泊酚<sup>[41]</sup>通过导管分别注入到大脑半球的脑血管中,通常先麻醉患侧半球,注射侧大脑半球被引入暂时性的休眠状态后测试半球语言、记忆和运动等功能,休息 20~45 min 后开始对侧大脑半球脑血管造影并注射麻醉药,判断语言、记忆功能的优势半球,评估运动功能,从而预测手术对半球的影响<sup>[42]</sup>。因国内缺乏异戊巴比妥,近年来,应用丙泊酚作为替代进行 Wada 试验,取得了满意的效果。

Wada 试验可用于术前语言优势半球定侧、颞叶切除术后患者的记忆功能预测、癫痫灶定侧、预测术后发作缓解等。若患者为左利手或其家族成员有左利手史,有早期左侧半球损害,神经心理学测验结果和头皮 EEG 监测结果不符,双侧 EEG 均不正常,或行神经心理学测验双侧记忆都有损伤可行 Wada 试验<sup>[43]</sup>。

麻醉药物的注射可引起不良反应,包括眼痛、颤抖、面部扭曲、流泪、发笑和情感淡漠,意识错乱、不随意运动或头眼偏转,肌张力增高,伴有抽搐和节律性运动等<sup>[44]</sup>。无创性方法如 fMRI、MEG、PET 和 TMS 等评估手段也可确定优势半球,但目前还没有一种方法能够完全替代 Wada 试验,其被认为是确定记忆和语言优势半球的金标准。

### 3.4 癫痫术前评估心理学

#### 3.4.1 神经心理评估的目的及作用 神经心理评估

是癫痫临床诊疗中的一项重要内容,药物治疗效果好及药物难治性癫痫患者均应进行评估。神经心理评估的目的在于:①完善癫痫患者认知及行为障碍的共病诊断;②评估患者的精神、行为状况对其生活质量、家庭及社会的影响,并做合理的解释;③为针对性的心理行为干预提供基线依据;④监测癫痫发作、各种治疗(包括药物治疗、各种手术治疗及调整治疗方案)前后对患者认知、情绪等行为的影响<sup>[45,46]</sup>。

癫痫术前评估中神经心理评估的目的包括:①评估语言、记忆等重要认知功能的优势侧别;②协助癫痫灶及功能受损脑区的定侧及定位;③预测癫痫手术对患者脑功能损害的潜在风险,为术后功能预后评估提供依据;④为手术后疗效评估提供基线参考。

**3.4.2 临床神经心理测试专业人员** 临床神经心理测试需要有专门经过系统培训的神经心理医师及心理测量师执行,神经心理医师需具备以下条件:①经过临床神经心理学的专业训练,并需要经验丰富的心理测量师协助;②掌握脑-认知-行为学理论,熟知脑的解剖和功能、认知心理学及有关疾病的相关知识;③掌握标准的神经心理及行为测试方法,并能对测试结果结合临床进行解读;④癫痫相关的临床神经心理测试专业人员尚需具备癫痫有关的专业知识。

**3.4.3 癫痫术前神经心理评估时机及禁忌症** 癫痫术前神经心理评估时机:①如果情况允许,建议对所有首次出现癫痫发作患者均进行认知或行为困难的常规筛查,简易的常规筛查提供了一种高效且经济的方法,可筛选出需要更为详细(和昂贵的)神经心理学评估的患者;②当患者具有局灶性认知障碍症状或体征时,神经心理评估可协助提供有关综合征、病变定位或发作相关神经网络的皮层定位信息;③当怀疑患者存在神经发育迟滞、行为或学习困难或认知下降时,动态神经心理评估可为正确的治疗、职业的选择和社区或社会的支持提供依据;④当需要评估疾病和治疗的影响时应进行神经心理评估。

相对禁忌症:①近 6 个月之内曾经接受评估的患者,不宜再次评估,因存在学习效应,可能导致评估结果较实际结果好,尤其是注意力、记忆力、精神运动速度及执行功能等;②癫痫持续状态或其他严重应激病理状态后,意识未完全恢复者,评估结果不可靠。

#### 3.4.4 癫痫儿童的神经心理评估注意事项 癫痫患

儿由于受病因学(FCD者多见)、脑神经所处发育阶段及环境社会等多个因素的影响,成人癫痫外科相关的认知行为预后的研究结果不适于患儿。具体体现在以下方面:①不同年龄段选择不同敏感度的神经发育评估工具,例如语言测试任务的语法、词汇等需结合不同年龄患儿的教育背景,仅做简单语言测试如找词任务及语言流畅性测试的结果不足以进行癫痫术前癫痫灶定侧及术后语言预后判断;②选择有心理学研究背景及儿童常模的信效度较好的公认的心理测量工具,其评估结果才具备临床意义。

**3.4.5 评估方法** 采用量表或者心理任务测试的方法,经过6~8h的评估及行为观察,全面评估患者各项认知功能及行为状态。癫痫中心所采用的主要认知功能筛查组套见表4。

**3.4.5.1 智商测试** 韦氏量表,反映整体智力水平,但是不能提供癫痫灶的定侧及定位信息。由于完整版韦氏测试需要2h,多数中心采用简化版,整套量表可分割为许多不同功能的分量表,例如语言智商、记忆量表等,可根据患者的不同情况选择不同功能的分量表。节省的时间可进行更为详尽的具有定位、定侧意义的神经心理测试。

**3.4.5.2 认知任务测试及神经心理评估** 前者为限时任务测试,成绩按照测验反应的时间及测验结果正确率双维度计算,可作为首选,适用于智力水平正常,测试配合好,结果可靠的癫痫患者;后者为不限时的任务测试,成绩按照答对题目的数量计算,适用于一般智力差,配合度差的患者。测试任务选择责任脑区有明确偏侧化及脑区定位的任务。常用的认知测试项目和任务及其提示功能受损区的定侧、定位价值见表5。

## 4 癫痫术前评估的原则

### 4.1 多种评估技术的递进选用和分阶段评估

癫痫术前评估工作目的是应用多种手段精确定位癫痫灶以及功能区,达到最好的手术治疗效果和最少的功能损伤。目前在临床工作中,由于癫痫灶仅为理论性概念,通过运用不同方法来定位癫痫灶相关区域,最终定位癫痫灶,同时评价癫痫网络。一般程序为在细致的发作症状学观察和分析基础上,综合应用脑电生理、结构影像学和功能影像学等手段从不同的角度进行评估,最后进行综合考虑。

总体而言,术前评估中,应遵循临床症候-电生理-脑解剖结构相吻合的理论,合理选择有关检查

表4 主要认知功能及其心理学测试内容

认知功能	心理学测试
认知方面	
一般智力	评估起病前智力目前智力状况
注意力和处理速度	持续性/选择性/分配性注意力精神运动速度
记忆力	学习记忆、短时/长时自由回忆、识别记忆自传体/前瞻性/语义性记忆不同类型言语/非言语性记忆
语言	语言理解、词语表达、命名、复述、言语表达
空间	视知觉、视构建
执行功能	工作记忆、构思产生(流畅性)、言语/非言语推理、认知灵活(转换)度、计划、执行、反应抑制、社会认知
感觉和运动功能	感觉-运动感知和反应动作的灵活性和肌力、实践能力
学业技能	阅读、书写、拼写、计算
精神心理方面	
个性	单维度个性特征
情绪	抑郁、焦虑
行为	治疗疾病的信念及应对策略生活质量和日常心理社会功能其他精神疾病和行为共患病的筛查

表5 常用的认知测试任务

认知项目	任务	推测受损的脑区结构
言语记忆	Rey听觉言语学习测试California言语学习测试-2选择性记忆测验	颞叶占优
空间记忆	韦氏记忆量表-听觉任务Rey-Osterrieth复杂图形测试简明视觉空间记忆测试非言语选择性记忆测试	非颞叶
命名	波士顿命名任务 <sup>[47]</sup>	颞叶、顶叶、岛叶、壳核
智商(语言&操作)	韦氏智力量表-成人-IV韦氏智力量表-简化版	多脑区语言智商-优势半球操作智商-非优势半球
执行功能注意力	威斯康星卡片分类追踪测试A&B数字广度	前额叶无半球优势化

手段。各种检查技术对于癫痫灶定位的贡献度是有差别的(表6),一些技术定位可靠性较高,另一些技术定位灵敏性较高,应该综合分析这些技术结果之间的关系,在定位过程中当信息相互矛盾时,要遵循两个基本原则。首先,可靠性低的结果应该让位于可靠性高的检查结果;一般来讲,结构影像与临床发作症状以及发作间期和发作期头皮EEG定位结果一致时是可靠的。三者检查结果不一致

时,根据情况需要采用颅内电极进行 EEG 长时间描记,获取发作期的 EEG 进行定位。其次,分析脑电和症候学信息时应该遵循时间先后顺序的原则,也就是发作过程中时间越早的信息提示的部位越可靠。

当无法获得全部可靠信息时,或重要信息之间相互矛盾无法解释清楚癫痫发作过程时,应该制定埋置颅内电极的方案(表 7),利用颅内电极 EEG(包括硬膜下电极 EEG 以及 SEEG)获得的信息进一步定位癫痫灶。需要注意的是,与其说颅内电极是探测性检查手段,不如说是验证手段更为合适。无论哪种颅内电极的置入都应基于明确的理论假设基础。

#### 4.2 癫痫灶与癫痫网络推理

癫痫灶定位是一个综合分析的过程,很多病例无法获取定位全部信息,应该利用脑解剖、神经生理和脑网络知识解释每一次癫痫发作的神经活动过程,逻辑推理是十分必要的,癫痫中心的神经内、外科医师进行综合讨论,制定手术方案。

随着癫痫病理生理研究的深入,特别是在 SEEG 广泛应用过程中,逐渐认识到参与某次癫痫发作的脑区往往并不局限在一个特定的脑区,有时会波及多个相距较远的不同脑区,这些区域相互影响促动、交替激活、彼此互为因果,很多时候无法区分哪个区域是真正的癫痫灶,故此引入了一个癫痫网络的概念来确定重要的癫痫脑区。在实践中应该根据上述检查方法获得的证据,综合分析明确不同脑区参与癫痫发作的密切程度、分析这些区域激活的顺序,确定癫痫网络,用于指导手术切除癫痫脑区方案的制定。

#### 4.3 划分癫痫灶与脑功能区边界

癫痫术前评估中另一项重要的任务是进行重要的脑功能区定位,这包括运动区,特别是肢体运动功能区、躯体感觉功能区、语言功能区等重要脑功能区的边界划分。基本原则是明确癫痫灶区的边界与重要功能区的边界,如果两个皮层区域相互分离,则可以安全切除癫痫灶;若两个区域完全重叠,则不适合进行癫痫灶的切除治疗,防止手术造成脑功能障碍;若两个区域部分重叠,则应根据情况判定两者之边界和重叠范围,适当切除癫痫灶,以确保不导致重要脑功能障碍为原则。

脑功能区是否保留也要根据患者的具体情况来决定。为了完全控制癫痫发作,手术导致部分躯体感觉功能障碍对一些患者是可以接受的。此外,虽然是运动功能区,单侧头面部运动功能区切除并

表 6 各种定位技术的相对可靠性与敏感性

	可靠性	灵敏性
症状学	+++	++
发作间期 EEG/MEG	++	+++
发作期 EEG	+++	++
颅内电极 EEG	++++	+++
MRI/CT	+++	+
脑功能成像	+	++++

表 7 多种定位技术的综合选用原则以及颅内电极埋置的选择

MRI/CT	EEG/MEG	症状学	结果一致性	评估结论
+	+	+	***	Phase I √
+	+	-	**	Phase I √
+	-	+	**	Phase I √
-	+	+	**	Phase I √
+	-	-	*	Phase II √
-	+	-	*	Phase II √
-	-	+	*	Phase II √

注: +, 具有明确定位信息; -, 不具有明确定位信息; \*, 仅有单一技术定位信息; \*\*, 两种技术定位信息一致; \*\*\*, 三种技术定位信息一致。

不会给患者带来较大的生活障碍,为了达成完全无发作的效果有时可以进行头面部运动皮层功能区癫痫灶的切除。确定躯体感觉、运动功能区的技术包括体感诱发电位检查、运动诱发电位检查、MEG、fMRI 等,其结果与皮层电刺激结果比较吻合;而脑功能成像确定语言功能区的范围要远远大于皮层电刺激技术所确定的语言功能区域,后者确定的区域是必不可少的基本语言皮层区域,损害后容易导致语言功能障碍,应用时要注意。

#### 4.4 信息矛盾处理

对于信息不完整、信息相互矛盾的癫痫患者可以埋置颅内电极,长期监测大脑的电活动,但要注意以下几点,首先要对癫痫患者全部信息进行综合分析,提出一种或两种合理的癫痫发作神经活动扩布脑网络假设,针对可能涉及的脑区有目的设计颅内电极埋置方案,以揭示癫痫发作神经活动的过程,弥补其他定位信息的不足。其次,颅内电极 EEG 的优势在于可以找到癫痫发作最为初始的异常电活动部位,很显然时间优先性原则应该受到充分的重视,也就是多空间部位的颅内电极电活动信息以及症候学信息的比对十分重要,最早出现异常活动且早于最先一个症候的异常节律出现部位最



有价值,最靠近真正的癫痫灶。再则,重视深部皮层结构参与癫痫发作过程的可能性,理解岛叶、额叶底面结构及中线结构如额内侧以及顶内侧结构在癫痫发作过程中的作用。最后,充分利用皮层电刺激技术所提示的信息帮助定位,颅内电极特别是脑深部电极电刺激可以诱发出后放电或者癫痫发作,结合此时的 EEG 变化特点,比对与惯常发作的相似性,可以很好的绘制出癫痫发作脑网络联络图,有助于癫痫灶定位。

## 5 癫痫术前评估的参考策略

术前评估的质量决定手术治疗的效果,尽管术前评估技术越来越多,为癫痫灶的定位提供了极大的方便,但目前术前评估依然是一项极为繁杂的系统工作,这么多手段价值如何,如何评价其敏感性、可靠性,这些评估手段如何序贯应用,以便最大程度节约医疗资源、减少工作量;另外,当检查结果互相矛盾时,如何权衡利弊、找出共性、去伪存真,确定真正的癫痫灶;在无计可施、踌躇不前、不知所措时如何突破传统、找到线索、顺藤摸瓜、实现定位;如何利用有创的检查手段,明确致癫痫灶。以下几种基本策略,可以借鉴。

### 5.1 半球巨大病灶患者定位策略

影像学检查对于定位癫痫灶至关重要,结构影像学检查主要是脑部 CT 和 MRI 的检查结果非常直观,便于临床理解癫痫灶。如果临床上发现一侧半球的巨大结构性病灶,首先考虑病灶与癫痫的关系,评估时注意三点。首先,癫痫发作的症状是否提示与病灶侧别吻合,包括肌阵挛、痉挛、强直、躯体感觉先兆、视觉先兆等。其次,头皮 EEG 间期放电和发作期异常节律出现在病灶侧,则更加支持病灶侧癫痫灶定位;如果放电出现在双侧或两侧节律基本对称,不能否定癫痫灶位于病灶侧,不妨碍半球切除或离断手术的实施。再则,极端少见的情况是癫痫发作的症状表现在病灶同侧,此种情况下有两种可能性,癫痫灶可能位于病灶侧半球或对侧半球,可以根据其他信息加以判断。

### 5.2 孤立性结构病灶患者定位策略

影像发现的孤立性结构病灶是最重要的定位信息之一,症状学可以解释病灶与癫痫发作症状的关系,则基于病灶定位。如果 EEG 发作间期、发作期信息与病灶吻合,更加支持影像病灶定位的结果;如果 EEG 发作间期、发作期信息与病灶不吻合,并不能否定影像病灶定位的价值。如果症状学信息不能提供定位价值,而 EEG、MEG 信息与病灶

信息吻合,影像病灶依然非常有定位价值。最新的 VBM 结构影像分析技术提示的微小结构改变也有一定的定位价值,值得推广应用。

### 5.3 结构影像检查阴性患者的脑电图、脑磁图应用策略

高度同步化的大脑神经元异常放电可以被 EEG 和 MEG 采集到,其所提示的放电空间部位属于大脑异常兴奋的区域,异常放电区域在定位过程中有明确提示意义。应用时注意以下几点:首先,发现多个异常放电区域,不应仅仅根据间期的放电部位定位癫痫灶。其次,在分析发作期脑电信息时应遵循时间顺序原则,越早出现异常活动的部位越靠近癫痫灶。再则,应该与症状学比较,仔细同步阅读录像 EEG,比对两者之间多个事件的发生顺序,症状学特征与脑电学特征所提示的皮层区域可能彼此交互呈现,评估时应该充分考虑到癫痫神经活动扩布的动态过程,绘制完整的癫痫发作皮层扩布动态网络图。

### 5.4 结构影像阴性患者的症候学线索逆向追踪策略

结构影像学阴性的患者症候学的深入分析十分重要,注意两方面的线索:首先,深入了解患者发作的先兆,先兆可以提供有定位意义的信息。其次,癫痫发作的初始运动症状的部位可以提示癫痫灶。探讨症候学定位时应该遵循逆向追踪原理,也就是在确定核心症候的情况下尽可能向发作早期症状进行追踪,越早期的发作症状所提示的皮层区域越靠近癫痫灶。

### 5.5 结构影像学阴性患者的脑功能检查策略

对于结构影像学检查阴性的患者,SISCOM 结果或者 PET 发现的大脑皮层局部低代谢区有重要定位意义,如果癫痫发作症状提示为颞叶癫痫患者,PET 低代谢区位于一侧颞叶,则定侧意义重大。PET-MRI 融合技术发现的皮层局灶低代谢区与 MEG 磁源成像或者 VBM 提示部位相吻合则较可靠。脑功能成像提示的异常脑区应该在能良好解释症候学现象的发生过程时才有定位意义。

### 5.6 颞叶癫痫患者术前评估策略

颞叶癫痫是药物难治性癫痫中最常见的类型,手术疗效优于药物治疗<sup>[2]</sup>。合理的术前评估、彻底切除癫痫灶、最大限度保留功能区是颞叶癫痫手术成功的关键。

**5.6.1 颞叶的功能解剖** 颞叶位于外侧裂的下方,顶枕裂和枕前切迹的前方,以外侧裂与额顶叶分界,后面与枕叶相邻。颞叶前端为颞极,外侧面有与外侧裂平行的颞上沟以及底面的颞下沟,两沟将

颞叶外侧分为颞上回、颞中回、颞下回，颞上回的一部分掩入外侧裂中，为颞横回。颞叶的主要功能区包括：①感觉语言中枢区：位于优势半球颞上回后部；②听觉中枢：位于颞上回中部及颞横回；③嗅觉中枢：位于钩回海马回前部，接受双侧嗅觉纤维的传入；④颞叶前部：与记忆联想和比较等高级神经活动有关；⑤颞叶内侧面：此区域属于边缘系统，海马是其中的重要结构，与记忆、精神、行为、内脏功能有关。

**5.6.2 颞叶癫痫的病因、分类与发作特征** 常见病因包括海马硬化、发育性肿瘤、FCD、海绵状血管畸形、软化灶等，部分患者有儿童期热性惊厥史或早期脑损伤，包括外伤、感染或缺血缺氧性脑损伤等，可引起海马硬化。颞叶癫痫分类方法多样，传统上分为内侧颞叶癫痫和外侧颞叶癫痫<sup>[48]</sup>，近年来有学者将其分为颞叶内侧型、外侧型、颞极型、内外侧型和颞叶附加癫痫，少数患者为双侧颞叶癫痫<sup>[49]</sup>。

颞叶癫痫发作的特征性表现为：①不伴意识障碍的局灶性发作：单纯部分性发作表现为自主神经症状和/或精神症状以及某些感觉现象（如幻嗅、腹部上升感、似曾相识感等）；②伴意识障碍的局灶性发作：往往以运动停止开始，随之出现意识障碍，伴随出现典型的口-消化道自动症，也经常随之发生其他自动症，持续时间常>1 min，发作后常有意识浑浊、遗忘，恢复过程是逐渐的。

### 5.6.3 一期非侵入性评估

**5.6.3.1 视频脑电图** 头皮EEG的特征可表现为背景活动轻度或显著的不对称；颞前部或颞后部棘波、尖波或慢波，单侧或双侧同步，也可以不同步；异常活动可能不局限于颞区。蝶骨电极采集EEG有重要价值。必须同时记录发作间期和发作期的EEG。

**5.6.3.2 磁共振** 需至少包括全头无间断3 mm层厚的T1、T2、T2-FLAIR像，冠状位采用垂直于海马长轴的斜冠状位扫描，3D-T1对于影像后处理至关重要。

**5.6.3.3 正电子发射计算机断层显像** 发作间期<sup>18</sup>F-FDG PET扫描对颞叶癫痫有很大价值。发作间期，一侧颞叶低代谢有重要定位意义。需要注意的颞叶癫痫发作间期低代谢的范围往往大于癫痫灶的范围，需仔细甄别。

**5.6.3.4 单光子计算机断层显像** 颞叶癫痫发作期癫痫灶表现为高灌注，发作间期表现为低灌注。

**5.6.3.5 脑磁图** 可以发现癫痫异常活动电流源位于一侧颞叶结构，双侧颞叶结构均可检测到放电电流源时，注意结合其他信息分析判断。

**5.6.3.6 神经心理学评估** 颞叶癫痫患者的神经心理学评估特别重要，应该作为常规检查，内容包括智力、注意力、运动、感觉、语言、记忆、视空间能力、执行功能等。优势半球侧颞前叶切除术易引起患者记忆功能的减退，故需在术前明确优势半球并对记忆力充分评估，从而指导手术策略。

### 5.6.4 二期侵入性评估

**5.6.4.1 颅内脑电图** 由于颞叶癫痫的放电常来自于颞叶内侧、底面等深部结构，目前SEEG在颞叶癫痫中应用较为广泛。对于症状学、EEG不典型、结构影像学阴性或不同检查结果互相矛盾的情况，应考虑到假性颞叶癫痫或颞叶附加癫痫的可能，应利用颅内EEG进一步明确癫痫灶范围以及功能区范围<sup>[50]</sup>。

**5.6.4.2 Wada 试验** 广泛用于语言、记忆、运动功能的术前评估，是目前确定言语、记忆优势侧的金标准。

**5.6.5 颞叶癫痫患者术前评估策略流程图** 颞叶癫痫患者的术前评估策略流程详见图4。

## 5.7 岛叶癫痫患者术前评估策略

岛叶癫痫术前评估定位困难。岛叶-岛盖区癫痫是指颅内电极确认的岛叶-岛盖区起源放电引发的癫痫或存在岛叶病灶及其关联性发作症状的癫痫<sup>[51,52]</sup>。

**5.7.1 岛叶的功能解剖** 岛叶位于外侧裂内血管壁的深面，经前、下、上环岛沟与额、颞、顶叶相隔，岛中央沟将岛叶分为岛前小叶、岛后小叶两部分，岛前小叶分为3个岛短回，岛后小叶分为2个岛长回。岛盖是指位于环岛沟投影到脑表面外侧裂内外的灰质，包括额眶岛盖、额顶岛盖、颞叶岛盖。岛叶深部的白质纤维是极外囊及外囊。岛叶相关长纤维束主要有钩束、弓状束、额枕下束、颞干和视辐射。岛叶后上部皮质深方为壳核、苍白球，直接与锥体束相邻，是手术的危险区。Kurth等<sup>[53]</sup>在岛叶fMRI研究Meta分析中将岛叶分为4个功能区：岛极周围的社交-情绪区、前岛短回背侧及中岛短回的认知区、中岛短回的嗅觉区、后岛短回-后岛长回上部的感觉运动区。

### 5.7.2 岛叶-岛盖区的癫痫灶定位

**5.7.2.1 症状学** 岛叶的功能连接非常复杂，岛叶及岛叶周围皮质产生的癫痫发作的症状学特点也很复杂，可以概括为以下几类<sup>[54,55]</sup>：①躯体感觉症状，多表现为分布于皮肤局限区域（口周、面部、手、上肢），或广泛区域的一种无痛的麻刺感、过电感或温热感，其他的躯体感觉还包括发紧感、颤动

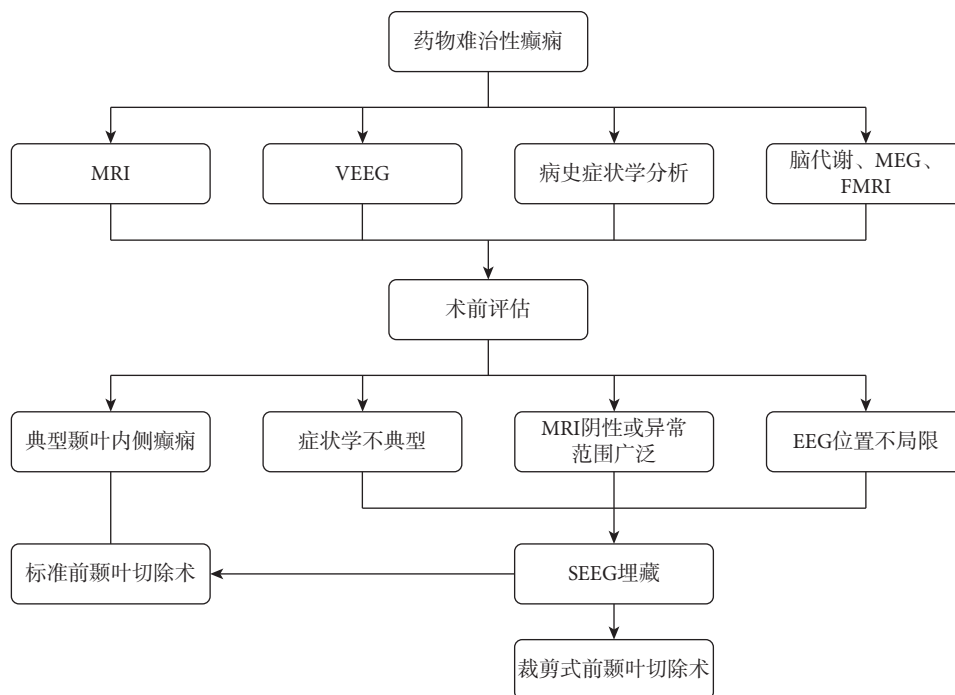


图4 颞叶癫痫患者术前评估策略流程图

感及跳动感等；② 内脏感觉，主要表现为咽喉部紧缩感、恶心、胃气上升感、胸部紧缩感等，严重时表现为呼吸困难、窒息；③ 口咽运动症状，主要与口咽部运动相关，如咀嚼、呃嘴、吞咽等，并与发作性呕吐有关；④ 躯体运动症状，例如过度运动症状，或者不对称强直、自动症等运动症状；⑤ 特殊感觉，包括特殊的味觉、听觉症状，以及前庭觉症状，如旋转，漂浮感，坠落感及头昏等；⑥ 意识清醒状态下的语言功能障碍；⑦ 植物神经症状，主要是指发作时心率变化（心率过快、过慢、心脏停搏）、皮肤改变（苍白、潮红、汗毛竖立）等。这些先兆和发作期症状，可以支持或提示发作时岛叶-岛盖受累。

**5.7.2.2 影像学** 高分辨率的MRI是岛叶癫痫定位诊断的重要依据，通过MRI显示的岛叶区域病灶常可诊断岛叶癫痫。但是，由于岛叶及岛盖区域皮层皱褶多，较小的FCD很难确认。PET检查对于提示岛叶-岛盖癫痫具有一定的作用，尤其是与MRI进行融合之后，常可发现局部皮层的低代谢区。发作期SPECT也对岛叶-岛盖区癫痫有明确的定位价值。VBM对部分岛叶-岛盖区癫痫具有一定的定位提示作用。

**5.7.2.3 脑电图** 岛叶癫痫的头皮EEG不具特异性，可以显示额叶、颞叶、中央顶区的局限性异常放电，也可以是广泛的异常电活动，或记录不到明显的异常放电。有时，局部的、一侧的慢波活动或

没有记录到明显的异常放电本身就可能被看做是岛叶癫痫的特征性EEG改变。有些癫痫灶累及岛盖及周围皮层的患者，可以在额、颞、顶叶区记录到局灶性尖波活动。总体而言，无论发作间期或发作期头皮EEG，定位岛叶癫痫都很困难。

**5.7.2.4 脑磁图** 与头皮EEG相比，MEG在定位岛叶癫痫方面，具有显著优势，MEG对于测量位于大脑沟裂内脑皮层的异常放电更加敏感。对于岛叶癫痫，尤其是在侧裂内折返的岛盖皮层的异常放电，MEG检查较为敏感。对MRI阴性表现的病例，可以提供额外的定位信息。

**5.7.2.5 颅内电极记录** 岛叶-岛盖区癫痫常常需要应用颅内电极记录才得以明确诊断。由于岛叶的特殊解剖位置，即使应用硬膜下皮层电极也可能不能明确定位岛叶-岛盖区癫痫。常需要联合应用深部电极，或将外侧裂分开，在岛叶和岛盖区皮层放置皮层电极。SEEG非常有助于定位岛叶-岛盖区癫痫。值得注意的是，SEEG电极采集的范围很局限，且该部分血管十分丰富，在设计SEEG电极置入位置和方式时，需综合分析电极置入的靶点部位、置入方式和路径，以及应用电极的数量。

**5.8 额叶癫痫患者术前评估策略**

**5.8.1 额叶的功能解剖** 额叶是大脑最大一个脑叶，主要包括了中央运动区的Broadmann 4区和运动前区(6区)，额叶背侧的额眼区(8区)、前额背外侧皮层(9区)、额极区(10区)和额眶回(11、12



区)、前扣带回(24、25、32、33区)、中央下区(43区)、Broca区(44、45区)、背外侧前额叶(46区)和前额下回(47区)。见图5。

### 5.8.2 额叶的癫痫灶定位

**5.8.2.1 症状学** 额叶癫痫临床特点包括:夜间或睡眠中多发,发作时间短、频率高,且有丛集性发作,发作后意识恢复快,症状刻板,运动幅度大,可有对侧头眼偏转,不对称强直等特点。这些症状特点对癫痫灶的定位与定侧有一定的提示作用,但特异性较差,比如过度运动多见于额叶,也可以见于颞叶、岛叶等部位。头眼偏转同样可以见于额叶、颞叶、枕叶等脑区,还可以见于对侧或同侧半球。对症状学的全程顺序分析可能提供更多的定位、定侧信息<sup>[56]</sup>。

**5.8.2.2 影像学** MRI是否可以发现病灶与额叶癫痫术后效果有明确相关性,所以高场强(3.0T或7.0T)MRI的薄层多序列的扫描,特别是3D-FLAIR、3D-T1 MPRAGE和白灰质界线增强扫描非常重要,可以发现一些脑皮质发育不良性病变。对于半岁以内的儿童T2薄层扫描较FLAIR更容易发现病变,而6~18个月的患者无论是FLAIR还是T2序列都可能难以发现病变,所以对于MRI阴性的额叶癫痫患儿要多次检查MRI,以期发现病灶。VBM等影像后处理可能帮助发现MRI异常。MRI阴性的癫痫患者可以进行MRI-PET融合、SISCOM或EEG-fMRI检查,帮助定位额叶癫痫灶。

**5.8.2.3 脑电图和脑磁图** 额叶内侧面、额叶底面相关的癫痫样放电应用常规头皮EEG监测困难,发作期EEG多伴明显的动作伪差,难以发现异常放电。而且额叶癫痫双侧传导甚至快于同侧半球内的传导,所以EEG上经常表现为双侧的异常放电。除了背外侧额叶癫痫外,EEG对额叶癫痫定位困难,应用密集电极的EEG可以提高额叶癫痫的定侧及定位价值。发作间期MEG对额叶癫痫的定位有一定的帮助,MEG源定位脑区为单灶且手术全切除者预后良好<sup>[57]</sup>。

**5.8.2.4 颅内电极记录** 颅内电极EEG是额叶癫痫术前评估中的重要工具,MRI阴性额叶癫痫、广泛性MRI异常的额叶癫痫、累及或临近运动区和优势侧累及语言区的额叶癫痫都应当考虑进行颅内电极EEG检查。对于额叶癫痫合并颅内局限性非皮质发育不良的病灶(如海绵状血管瘤、脑囊虫、钙化灶、肿瘤、结节性硬化症的皮层结节),且癫痫症状学可以用病灶解释时,或MRI阳性合并进行性认知损害和频繁癫痫发作的婴幼儿额叶癫

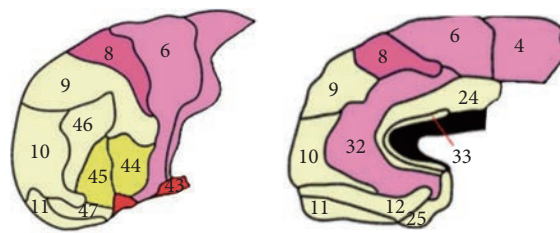


图5 额叶皮层的Broadmann分区

痫,无论是否累及功能区,建议根据MRI和PET等结果进行一期切除手术,不推荐颅内电极埋藏。需要植入颅内电极定位者,应当覆盖MRI阳性区域、发作间期EEG主要痫性放电区域、发作期EEG可疑起源区域和PET、MEG、SISCOM检查提示的可能异常区域,临近功能区者还应当包括功能区。另外,由于额叶癫痫在症状学或电生理上可能与岛叶、颞叶和顶叶间有重叠,所以常根据无创检查评估结果,颅内电极植入时需要选择性覆盖上述部分或全部区域。对于考虑癫痫灶位于额叶内侧、扣带回、额眶回、双额叶、岛叶者优先考虑SEEG的方式,可以减少创伤和提高电极植入准确性。对于病灶或癫痫灶主要累及运动区和优势侧语言区,颅内电极埋藏的目的除了确定癫痫灶,更主要是完成功能区定位,应当优先考虑硬膜下电极(或结合脑深部电极)EEG。

**5.8.2.5 神经心理检查** 神经心理检查对术前定位和定侧癫痫灶有一定帮助,更重要的用于术前与术后对比综合评价手术效果。

**5.8.2.6 额叶各部分起源特点** 不同发作症状表现可以提示癫痫发作起源于额叶的不同脑区。中央区癫痫临床上主要表现为以对侧运动症状为主的对侧肢体的强直、早期或晚期阵挛、单纯运动症状、不对称强直姿势、口角偏斜,也可以伴有全面强直阵挛发作、躯体感觉先兆等。BA4区的额叶癫痫预后的主要因素是存在MRI病理异常,本区术前评估的重点在于严格的症状学分析和高场强(3.0T或7.0T)MRI的薄层多序列的扫描,特别是FLAIR和白灰质界线增强扫描,另外PET-MRI的融合对发现病灶也有较大意义。对于无病理灶且考虑位于BA4区的癫痫进行颅内电极埋置与切除性手术治疗需慎重。

辅助运动区发作临床上主要表现为不对称的强直性姿势,持续时间较短,可以不伴有意识丧失。如一侧肢体屈曲,对侧肢体伸直,则提示癫痫灶位于屈曲肢体侧。

前扣带回主要与导水管周灰质、伏隔核、杏仁

核、前岛叶有密切的纤维联系,参与情感和自主神经功能,前扣带回癫痫常见的症状包括过度运动 I 型、恐惧、发笑、发作性噁嘴,但也可有痉挛发作等特殊形式,其癫痫发作症状多样,缺乏特异性,单纯依靠症状学定位非常困难。单纯局限于扣带回的癫痫 EEG 定位、定侧意义较小,对于同时累有额叶其它部位的扣带回癫痫 EEG 有 2/3 有一定定侧或定位的意义。怀疑扣带回癫痫的 MRI 阴性或广泛 MRI 异常的患者应当进行颅内电极植入的评估<sup>[58]</sup>,但由于上引流静脉及矢状窦粘连等原因,颅内硬膜下电极在中线扣带回及额顶叶背外侧皮层位置准确植入存在一定的风险,深部电极特别是 SEEG 成为扣带回癫痫灶定位的良好手段,考虑为扣带回癫痫时,SEEG 埋藏中至少应当 4 个电极覆盖前、前中、后中和后扣带回。

背外侧额叶癫痫可以有对称性轴性强直、撇嘴、简单的姿势性运动、发声等癫痫发作症状,但复杂的姿势性运动和固定的面部表情等很少出现。累及辅助运动区时会有不对称性强直、累及额眼区时会出现头眼偏斜,其类型多为先有短暂的向同侧偏,然后有较长时间的头眼向对侧偏斜。EEG 有较高的定侧和定位意义,但额叶癫痫向额叶外及对侧传导较快,所以放电范围多较广泛。MRI 检查及 MRI-PET 融合与其它部位额叶癫痫一样非常重要。MRI 阴性者应当进行颅内电极检查,需要进行功能区定位时可行硬膜下电极埋置<sup>[59]</sup>。

额极与额眶回癫痫临床上主要表现为恐惧等情绪和过度运动自动症、复杂的姿势性运动和固定的面部表情等。发作间期常规 EEG 定位与定侧癫

痫灶困难。发作期多为运动伪差。MRI 阴性者应当进行 MRI-PET 融合检查,仍无明显病灶时,可行影像后处理、MEG、SEEG 电极的埋藏检查等<sup>[60]</sup>。额叶癫痫术前评估的检查策略见表 8。

### 5.9 顶枕叶癫痫(后皮层癫痫)患者术前评估策略

后皮层癫痫是指发作起始于枕叶、顶叶或后颞叶区域,或是其中 2 个或 3 个脑叶交界区的癫痫总称,是相对于常见的额叶癫痫和颞叶癫痫而言的。这 3 个脑叶并无明确的解剖学分界线,其划分是根据一些解剖学标记而设定的人为界限,此区的癫痫灶可能较大,跨越了人为的界限,在进行手术治疗时,也难以局限于人为界定的枕叶顶叶中,因此有时无法确切认定某例患者是枕叶癫痫、顶叶癫痫或是颞叶后部起源的癫痫<sup>[61]</sup>。Blume 等<sup>[62]</sup>在文章中也提到更愿意使用“后皮层癫痫”这一词,而不再勉强区分枕叶癫痫,顶叶癫痫或颞叶后癫痫。本规范也将起源于此区域的癫痫发作作为一组综合征进行讨论。

**5.9.1 后皮层的功能解剖与传导路径** 了解后皮层癫痫的临床表现,很重要的一点是要明确后皮层起源发作的传播扩布特点,即常常是向前头部扩散。颞叶新皮层具有大量的联络纤维联系颞叶的各部分,并联系颞叶与其他脑叶,在 Broadmann 18、19 区与 37 区之间有至视区的联络纤维,在 Broadmann 7、40 区与 22 区之间有至顶叶的联络纤维。这些都可能包括在颞叶、顶叶、枕叶感觉运动区之间的复杂连接中,皮层电刺激研究也证实颞叶后部区域与躯体活动有关,并与听觉或视觉形式的语言交流有关。位于颞后枕区的发作期痫性电活动可以通过

表 8 额叶癫痫术前评估的检查策略

推荐检查顺序	中央区额叶癫痫 (BA 4 区)	额极、眶回、前扣带回及辅助运动区癫痫 (BA 10、11、12、24、25、32、33、6 区)	背外侧额叶癫痫 (BA 6、8、9、44、45、46 区)
发作症状	必须检查,有定位定性价值	必须检查,症状学对定位定性有较大帮助,但非特异性	
MRI	必须检查,定侧定位意义重大,尽可能包括3T-MRI 3DFlair扫描,儿童应反复检查,影像后处理可发现一些异常,但临床意义需要进一步确定		
EEG	必须检查,定侧定位有意义	必须检查,发作间期可能正常,发作期干扰大,定侧定位意义有限	必须检查,定侧定位有意义
神经心理	必须检查,有一定定侧定位意义,还可用于手术前后对比评估手术疗效		
PET	选择检查,MRI阴性或广泛异常者定侧定位意义大,PET-MRI融合可以提高阳性率,FDG-PET常用		
MEG	意义较大	可能有帮助	意义较大
SISCOM	MRI阴性者或广泛异常者可选择性检查,对定位定侧有一定帮助		
硬膜下及深部电极 EEG		慎重应用	MRI 阴性或广泛异常,且累及功能区者,推荐应用
SEEG	精准定位意义较大	MRI 阴性或广泛异常者推荐应用	MRI 阴性或广泛异常者,推荐应用



背侧通路扩布至中央区、额后或辅助运动区,产生相应的临床症状;也可以通过腹侧通路扩布至颞叶内侧或颞叶皮层,产生颞叶癫痫的发作症状;还可能通过周围皮层的扩布,产生顶叶、颞后、岛叶、中央区皮层的临床发作症状。例如,经侧裂下部的扩散可能仅表现为伴自动症、胸闷不适、恐惧以及似曾相识感等类似起源于颞叶内侧结构的复杂部分性发作。而经侧裂上向中央区扩散的发作可以引起伴有明显运动、感觉症状和体征的部分性发作,扩散至辅助运动区时可产生异常的姿势。

**5.9.2 后皮层癫痫灶定位评估** 后皮层癫痫的癫痫灶定位也同样依赖临床症状学、神经影像学、发作间期和发作期 EEG 等检查所提供的定位依据。由于涉及颞后、顶叶、枕叶 3 个脑区,临床发作的表现更加复杂,因此,充分了解起源于后皮层癫痫发作的临床特点是非常重要的。详细的询问患者病史,包括先兆、起始症状和症状演变过程、发作后的神经功能缺失情况,以及不同年龄时期的症状变化等等,常常可以提示癫痫灶位于后皮层。

**5.9.2.1 症状学** 视觉先兆被认为可以强烈提示枕叶发作,视幻觉是在缺乏外界刺激的情况下出现的主观体验性的图形。在询问病史时,需要明确发作期视幻觉的颜色、形状、大小、位置、是否运动、持续时间、发作频率,以及是否有相关进展症状。简单的视幻觉,常常为几何图形、光点、直线等,上述这些症状往往起源于初级视觉皮层。复杂的视幻觉,包括物体、人物、风景等复杂图形或者图像。视错觉是对于真实影像的误解和错觉,比如视物显小、视物显大等。复杂的视幻觉和视错觉,主要在癫痫发作进展时出现,这些症状可以是癫痫发作的首发症状,但通常在简单视幻觉之后出现,上述症状可能累及到枕-顶或枕-颞交界区。其他常见的枕叶发作症状包括发作性快速眨眼、眼睑痉挛、双眼强直性偏转以及视像残留等。比较有意思的是双眼强直性偏转,即双侧眼球运动可分为两种,一种为平稳追踪运动,为持续性缓慢眼球运动,往往是同向运动,即定位信息在同侧,被认为与颞后枕交界处的中颞/颞上内侧(MT/MST)区相关;另一种与之相对应的眼球运动叫扫视运动,为快速的眼球运动,既有同向运动,又有反向运动<sup>[63,64]</sup>。颞叶后部与枕叶交界的新皮层发作有时不仅出现视觉先兆,还可以出现失语等其他症状。明确的躯体基本感觉异常与顶叶感觉皮质间有很强的定位关系,可作为顶叶尤其是累及中央后回的癫痫灶的重要证据。但是,一些与顶叶发作有关的其他症状相对少

见且定位比较困难,包括:双侧感觉异常、体像障碍、躯体失认、眩晕等<sup>[65]</sup>。部分患者的癫痫灶范围较大,可能同时累及颞后、顶叶、枕叶中的 2 个或 3 个部位。因此,临床所见的癫痫发作起始症状中可能混杂有后皮层不同脑叶的症状特点。

**5.9.2.2 影像学** 神经影像学检查在后皮层癫痫的定位中具有非常重要的作用,尤其是 MRI 显示病灶常强烈提示癫痫灶的位置。FCD、软化灶、多小脑回畸形、肿瘤等是常见的影像学改变,手术也常需要切除这些病变。对于 MRI 阴性表现的患者,癫痫灶定位常常十分困难,需要仔细分析发作症状学表现,尤其是先兆表现,进行定位分析。需要特别强调的是,后皮层癫痫发作期症状可能是由于放电扩布至额叶或颞叶后出现的,很容易误导为额叶、颞叶癫痫。其他影像学检查,如 PET、SPECT、MEG 等检查对后皮层癫痫灶的定位也具有重要提示作用,常作为 MRI 结果的有益补充,而对于 MRI 阴性的患者,这些辅助检查的阳性发现可能是癫痫灶定位的重要提示。应用 VBM 和其他影像后处理分析方法所得的阳性发现也可能对癫痫灶定位具有提示作用。

**5.9.2.3 颅内电极定位** 由于后皮层癫痫灶定位困难,手术切除范围不易确定,又涉及运动、感觉、语言、视觉、认知等重要功能区,因此,手术治疗是一项挑战。在非局限 MRI 病灶相关后皮层癫痫的术前评估中,应用颅内电极记录常常是必需的手段。可以用来确定发作起始的侧别、癫痫灶的位置和范围,制定适宜的手术切除计划。当癫痫灶位于运动、感觉、语言等重要功能区附近时,还需要利用颅内电极进行皮层电刺激制图,定位功能区的精确位置。各项术前评估手段得到的信息可以作为颅内电极植入方案的依据,并依此选择应用硬膜下皮层电极或 SEEG 电极。

## 5.10 幼小儿童患者术前评估策略

ILAE 下属癫痫外科组委会于 1998 年成立儿童癫痫外科分会,着手制定推荐儿童癫痫患者手术治疗的适应证并探讨和推广正规的术前评估方法。可见儿童癫痫外科与成人之间的巨大差别。

**5.10.1 儿童难治性癫痫术前评估与成人之间的主要区别及特点** 手术目的不同,因而选择手术的适应证及时机不同:成人难治性癫痫手术治疗的主要目的是使患者发作消失从而能重新融入社会,独立生活、结婚、就业。而儿童手术的主要目的在于消除发作,使患儿神经系统及认知等发育过程不受频繁发作的影响,从而可以重新走上正常的发育正



轨。对于适合手术的患者应尽早手术治疗。

低龄癫痫患儿外科手术风险高,手术时机应仔细权衡:虽然手术治疗越早越及时越好,但早期癫痫手术,特别是在婴幼儿期,脑外科手术要承担更大的风险。建议此类手术应在级别最高的癫痫中心内由神经内科及神经外科医生共同评估开展。

癫痫患儿术后的康复能力强。由于儿童神经系统具有很强的可塑性,与成人癫痫术后的恢复能力截然不同,具有很大的优势。在术前评估时,应根据患儿的年龄谨慎考虑功能丧失与发作预后的关系,制定合理的手术计划。

### 5.10.2 儿童难治性癫痫术前评估的主要内容

**5.10.2.1 癫痫病因的判断** 儿童难治性癫痫的主要致病因素很多,且有些仅在儿童期间才出现。针对患儿,虽然都是难治性局灶性癫痫,病因不同预后会非常不同。例如 Dravet 综合症的患儿,虽然发作起始非常局限,但切除性手术的预后非常不好。另一方面,如果癫痫为年龄相关的综合征,即使发作难以控制,也绝对不是手术的适应证。因此,明确患儿所患癫痫的病因及远期预后对于评估患儿能否手术至关重要<sup>[6]</sup>。

**5.10.2.2 难治性癫痫的诊断** 造成儿童难治性癫痫的病因非常多,判断患儿是否会发展为难治性癫痫,可以使我们尽早采取手术治疗,以免盲目试用多种 AEDs 从而延误治疗时机。例如 FCD 患儿,最终发展为药物难治性癫痫的可能性极大,完全切除手术效果好,即使发作程度没有达到难治性癫痫,也应尽早手术评估。

### 5.10.2.3 儿童癫痫外科术前评估主要检查手段

① 病史及神经系统查体:患儿病史非常重要,不仅可以提示癫痫的病因、病理基础,对判断癫痫灶部位及手术预后也非常重要;② 长程 VEEG 监测:长程 VEEG 在术前评估定位癫痫灶中是重中之重,对于症状学的分析虽然重要,但仅有少数患儿可以明确其存在先兆,发作过程中的意识情况也同样难以获得。儿童局灶性癫痫出现局灶性肢体运动症状的比例很少,相反常会表现出全面性癫痫的症状。因此,只依靠症状学判断癫痫发作的性质并进行定位、定侧癫痫灶非常困难。长程 VEEG 中的信息就非常重要,儿童癫痫与成人有着非常不同的特点。首先,在此年龄段,通过 EEG 鉴别全面与局灶性癫痫具有很大的挑战性。其次,儿童神经系统正处于发育阶段,很难看到成人局灶性癫痫中的局限性棘波、棘慢波。但是,我们可通过一些儿童特有的异常放电形式进行判断。发作期 EEG 可表

现为发作起始局灶性电压低或双侧 EEG 不对称。有些癫痫患儿,虽然术前评估中无论从症状还是 EEG 上看都提示是全面性发作,如失张力发作,婴儿痉挛及不典型失神发作等,但影像学存在局灶性病变,同样提示患儿可能为局灶性起源,可以受益于手术治疗。长程颅内电极埋置定位癫痫灶在目前成人难治性癫痫手术治疗中应用广泛,然而对患儿来讲情况要复杂得多。对 <3 岁癫痫患儿实施长程颅内电极埋置应非常慎重。因为创伤大,时间长,需要 2 次神经外科手术,对全身系统状况的要求非常高,手术出现并发症的几率高;对于功能区的判断可以采用一些术中监测来弥补上述不足;③ 影像学检查:对于诊断癫痫综合征、定位癫痫灶至关重要。尤其在儿童癫痫外科中更显得尤为重要。很多提示患儿为局灶性癫痫的唯一证据就是 MRI 中存在明确病灶,然而 <1 岁患儿 MRI 的正确阅读具有难度。儿童难治性癫痫致病病灶有其突出的特点。儿童肿瘤性致病病灶多为良性发育性肿瘤,明确诊断后手术效果好。FCD 是儿童局灶性癫痫最常见的原因,但有时会非常难以识别。MRI 中 FLAIR 成像对 FCD 的判断非常有帮助,应作为必须的检查项目。儿童 FCD 的另一个特点就是其异常范围非常广泛,只有彻底切除发育异常的脑组织方可使发作彻底消失,因此有时需一定程度牺牲某些重要神经功能。结节性硬化在儿童顽固性癫痫中很常见,虽然存在全脑多发结节,但多数患儿的常规发作是由单一致痫结节所引起,手术彻底切除后效果会非常好。发作间期 PET 及发作期 SPECT 对无病灶性儿童癫痫具有重要作用,然而在分析检查结果时需要注意以下问题:由于频繁发作现象在儿童癫痫中很常见,同时还存在很多临床下发作,应注意鉴别结果是否为真正的发作间期 PET;儿童患者多数是颞叶外癫痫,发作期 SPECT 对于此类癫痫灶定位可以起到重要的补充作用。但儿童癫痫发作多起始迅速,且无法判断先兆,要得到真正的发作期结果非常困难。除上述影像学检查外,成人癫痫中波谱分析、MEG 及 fMRI 等在临床上均有被用于术前评估的报道,然而由于儿童配合性差、头围小等特点,临床上实施较为困难;④ 神经心理检查:在术前评估中被用于判断患儿语言及非语言记忆功能、高级智力活动情况、优势半球侧别以及术前术后在此方面的变化;由于配合能力问题,对于 >5 岁患儿应用的可能性较大,而低龄儿童,术前应采用儿童发育评估量表对患儿包括运动、语言等各个方面进行评估。这对于手术适

应证及手术效果评价意义重大。

总之, 低龄儿童难治性癫痫术前评估与成人术前评估有很大的区别, 临床上应给予足够重视。

#### 文章贡献分布 (排名按姓氏拼音)

总策划: 王玉平

顾问: 邓艳春、傅先明、洪震、姜玉武、李世焯、廖卫平、刘晓燕、栾国明、秦炯、王学峰、王艺、吴立文、吴逊、肖波、张建国、周东、周列民

执笔: 蔡立新、陈佳、陈倩、陈述花、关宇光、金丽日、李云林、梁树立、林华、林一聪、刘爱华、任连坤、邵晓秋、王湘庆、王雪原、王玉平、徐翠萍、杨冬菊、遇涛、张凯、张夏婷、周健

#### 参考文献

- Smith ML, Olds J, Snyder T, *et al.* A follow-up study of cognitive function in young adults who had resective epilepsy surgery in childhood. *Epilepsy Behav*, 2014, 32: 79-83.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, *et al.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345(5): 311-318.
- Engel J, Mcdermott MP, Wiebe S, *et al.* Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2012, 307(9): 922-930.
- Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, *et al.* Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: A national prospective and longitudinal study. *Neurology*, 2013, 81(14): 1244-1251.
- Ansari SF, Tubbs RS, Terry CL, *et al.* Surgery for extratemporal nonlesional epilepsy in adults: an outcome meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*, 2010, 152(8): 1299-1305.
- Althausen A, Gleissner U, Hoppe C, *et al.* Long-term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2012, 84(5): 529-536.
- Malik SI, Galliani CA, Hernandez AW, *et al.* Epilepsy surgery for early infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome). *Journal of Child Neurology*, 2013, 28(12): 1607-1617.
- Lancman G, Virk M, Shao H, *et al.* Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Seizure*, 2013, 22(1): 3-8.
- Robert Fisher, Vicenta Salanova, Thomas Witt, *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 899-908.
- Télez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, *et al.* Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2-3): 310-318.
- Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, *et al.* Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology*, 1995, 45(7): 1358-1363.
- Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, *et al.* MRI in the presurgical evaluation of patients with frontal lobe epilepsy and children with temporal lobe epilepsy: pathologic correlation and prognostic importance. *Epilepsy Res*, 1992, 11(1): 51-59.
- Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(10): 537-550.
- Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, *et al.* 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*, 2005, 65(7): 1026-1031.
- De Ciantis A, Barba C, Tassi L, *et al.* 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 445-454.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, *et al.* Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(2): 99-108.
- Bien CG, Szinay M, Wagner J, *et al.* Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol*, 2009, 66(12): 1491-1499.
- Huppertz HJ, Wagner J, Weber B, *et al.* Automated quantitative FLAIR analysis in hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*, 2011, 97(1-2): 146-156.
- Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, *et al.* Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res*, 2005, 67(1-2): 35-50.
- Wang ZI, Jones SE2, Jaisani Z, *et al.* Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Ann Neurol*, 2015, 77(6): 1060-1075.
- Bernasconi A, Antel SB, Collins DL, *et al.* Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol*, 2001, 49(6): 770-775.
- Besson P, Andermann F, Dubeau F, *et al.* Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain*, 2008, 131(Pt 12): 3246-3255.
- Besson P, Bernasconi N, Colliot O, *et al.* Surface-based texture and morphological analysis detects subtle cortical dysplasia. *Med Image Comput Assist Interv*, 2008, 11(Pt 1): 645-652.
- Jackson GD, Connelly A, Cross JH, *et al.* Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology*, 1994, 44(5): 850-856.
- Thornton R, Laufs H, Rodionov R, *et al.* EEG correlated functional MRI and postoperative outcome in focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(8): 922-927.
- Thornton R, Vulliemoz S, Rodionov R, *et al.* Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2011, 70(5): 822-837.
- Burneo JG, Poon R, Kellett S, *et al.* The utility of positron emission tomography in epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 2015, 42(6): 360-371.
- 金超岭, 郑玉民, 焦劲松, 等. 应用发作期单光子发射计算机断层显像减影和 MRI 图像配准在难治性癫痫中定位癫痫病源. *中华神经科杂志*, 2016, 49(5): 348-352.
- Sun W, Fu W, Wang D, *et al.* Ipsilateral responses of motor evoked potential correlated with the motor functional outcomes after cortical resection. *Int J Psychophysiol*, 2009, 73(3): 377-382.
- Zsoter A, Pieper T, Kudernatsch M, *et al.* Predicting hand function after hemispherotomy: TMS versus fMRI in hemispheric polymicrogyria. *Epilepsia*, 2012, 53(4): e98-e101.
- 王德泉, 王玉平, 李勇杰, 等. 多导硬脑膜外体感诱发电位对大脑皮质躯体运动感觉功能区的定位. *中华神经科杂志*, 2009, 42(1): 56-59.



- 32 H Lüders, Lesser RP, Dinner D S, *et al.* The second sensory area in humans: Evoked potential and electrical stimulation studies. *Annals of Neurology*, 1985, 17(2): 177-184.
- 33 Epstein CM, Meador KJ, Loring DW, *et al.* Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110: 1073-1079.
- 34 Stewart L, Walsh V, Frith U, *et al.* TMS produces two dissociable types of speech disruption. *Neuroimage*, 2001, 13(3): 472-478.
- 35 Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, *et al.* Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 1994, 44(6): 1697-1700.
- 36 Jennum P, F riberg L, Fuglsang-Frederiksen A, *et al.* Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1994, 44(2): 269-273.
- 37 Lachaux JP, Rudrauf D, Kahane P. Intracranial EEG and human brain mapping. *J Physiol Paris*, 2003, 97(1): 613-628.
- 38 Hoshida T, Hirabayashi H, Kaido T, *et al.* Functional brain mapping detected by cortical stimulation using chronically implanted electrodes. *International Congress Series*, 2002, 1232(Suppl 1): 877-881.
- 39 Hamberger MJ. Cortical language mapping in epilepsy: a critical review. *Neuropsychology Review*, 2007, 17(2): 477-489.
- 40 江建东, 谭启富, 姚一, 等. 丙泊酚 Wada 试验在脑功能区病变术前评估中的应用. *国际脑血管病杂志*, 2013, 21(10): 769-774.
- 41 Chiu A HY, Bynevelt M, Lawn N, *et al.* Propofol as a substitute for amobarbital in Wada testing. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22(11): 1830-1832.
- 42 马云霞, 刘献增, 孙中生. Wada 试验在癫痫外科手术前评估中的应用. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(12): 1139-1141.
- 43 Lüders HO, Comair YG. 王志刚译. *癫痫外科学*. 济南: 山东科学技术出版社, 2003, 502-510.
- 44 Baxendale Sallie. The Wada test. *Current Opinion in Neurology*, 2009, 22(2): 185-189.
- 45 Wilson S. Task force members. In response: Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE neuropsychology task force, diagnostic methods commission, 2013-2017. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1316-1317.
- 46 Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, *et al.* The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(1-2): 3-12.
- 47 Hamberger MJ. Object naming in epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*, 2015, 46: 27-33.
- 48 French JA, Williamson PD, Thadani VM, *et al.* Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. results of history and physical examination. *Annals of Neurology*, 1993, 34(1): 171-179.
- 49 Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*, 2010, 51(Suppl 1): 59-62.
- 50 Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, *et al.* Seizures of temporal lobe epilepsy: Identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography. *Clinical Neurophysiology*, 1999, 110(10): 1741-1754.
- 51 Isnard J, Marc Guénot, Ostrowsky K, *et al.* The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 2000, 48(4): 614-623.
- 52 Mohamed IS, Gibbs SA, Robert M, *et al.* The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1950-1959.
- 53 Kurth F, Zilles K, Fox PT, *et al.* A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Structure & Function*, 2010, 214(5-6): 519-534.
- 54 Afif A, Minotti L, Kahane P, *et al.* Anatomofunctional organization of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2305-2315.
- 55 Pugnaghi M, Meletti S, Castana L, *et al.* Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clinical Neurophysiology*, 2011, 122(10): 2058.
- 56 Bonini F, Mcgonigal A, Trébuchon, Agnès, *et al.* Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 264-277.
- 57 Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, *et al.* Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 2012, 116(5): 1042-1048.
- 58 Lacuey N, Davila JC, Zonjy B, *et al.* Lesion-negative anterior cingulate epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal With Videotape*, 2015, 17(2): 134-142.
- 59 Lee RW, Worrell GA. Dorsolateral frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29(5): 379-384.
- 60 Holtkamp M, Sharan A, Sperling MR. Intracranial EEG in predicting surgical outcome in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1739-1745.
- 61 遇涛, 张国君, 李勇杰, 等. 后皮质癫痫的临床特征分析与手术治疗. *中华神经科杂志*, 2008, 41(2): 168-171.
- 62 Blume WT, Whiting SE, Girvin JP. Epilepsy surgery in the posterior cortex. *Ann Neurol*, 1991, 29(2): 638-645.
- 63 Kolster H, Peeters R, Orban GA. The retinotopic organization of the human middle temporal area MT/V5 and Its cortical neighbors. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(29): 9801-9820.
- 64 Krauzlis RJ. Recasting the smooth pursuit eye movement system. *Journal of Neurophysiology*, 2004, 91(4): 591-603.
- 65 Boesebeck F, Schulz R, May T, *et al.* Lateralizing semiology predicts the seizure outcome after epilepsy surgery in the posterior cortex. *Brain*, 2002, 125(10): 2320-2331.
- 66 Cross JH, Jayakar P, Nordli D, *et al.* Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: Recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2006, 47(6): 952-959.



• 论 著 •

# 人超极化激活环核苷酸门控通道 1 基因启动子区及蛋白的生物信息学分析

黎银潮<sup>1</sup>, 林婉蓉<sup>1</sup>, 陈树达<sup>1</sup>, 赵怡然<sup>1</sup>, 陈傲寒<sup>1</sup>, 周列民<sup>1,2</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 神经内科(广州 510030)

**【摘要】** 目的 通过生物信息学预测分析人超极化激活环核苷酸门控通道1(Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channel 1, HCN1)基因的启动子区的序列特征、转录因子及其结合位点和蛋白质的理化性质、信号肽、亲疏水性、跨膜区域、蛋白结构、与之相互作用的蛋白质及功能,为研究 HCN1 基因的表达调控及其参与伴海马硬化内侧颞叶癫痫等相关疾病的发病机制奠定理论基础。方法 通过 ProtParam、ProtScale、TMHMM、SignalP 5.0、NetPhos 3.1、Swiss-Model、Promoter 2.0、AliBaba2.1 和 EMBOSS 等生物软件和网站分析和预测人 HCN1 蛋白理化性质、结构功能、定位表达、系统进化关系、蛋白相互作用以及 HCN1 基因启动子、CpG 岛及转录因子结合位点特征等。结果 信息学的预测 HCN1 蛋白的进化分析表明,人与黑猩猩的遗传距离最小,亲缘关系最近。人 HCN1 蛋白是位于质膜上不稳定的亲水性蛋白,存在 2 个典型的跨膜螺旋区,预测该蛋白无信号肽及核定位序列。HCN1 蛋白的二级结构主要为无规则卷曲及  $\alpha$ -螺旋,且含有多个潜在的磷酸化位点。HCN1 的本体论分析:细胞组成分析表明 HCN1 蛋白位于质膜(GO:0005886);分子功能表现为与环磷酸腺苷(cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)结合(GO:0030552)和电压门控离子通道活性(GO:0005244),参与细胞对 cAMP 的反应过程(GO:0071320)和钾离子的跨膜运输(GO:0071805)。与人 HCN1 存在相互作用的 10 个蛋白,包括 HCN2、HCN4、PEX5L、MARCH7、KCTD3、GNAT3、SHKBP1、KCNQ2、FLNA 和 NEDD4L。主要为参与离子跨膜转运的调节(GO:0034765)和钾离子的跨膜运输(GO:0071805)。HCN1 基因定位于 5p12,含有 8 个外显子和 7 个内含子。HCN1 基因上游至 5'侧翼共 2 000 bp 的核苷酸序列存在 3 个启动子区。启动子区序列中存在 1 个长度为 158 bp 的 CpG 岛,HCN1 基因 5'调控区存在 1 个 CAAT 盒及 1 个 TATA 盒。被两种软件同时预测到的 HCN1 基因启动子区的转录因子结合位点有 19 种,包括 NF- $\kappa$ B、NF-1、AP-1、TBP、IRF-1、c-Ets-1、Elf-1、HNF-3、HNF-1、YY1、GATA-1、RXR- $\alpha$ 、GR、AP-2 $\alpha$ A、ENKTF-1、C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\alpha$ 、c-Fos 和 c-Jun。结论 分析结果为进一步研究 HCN1 在癫痫发生发展过程中的作用具有重要意义,启动子区的生物信息学分析能够提高基因启动子的研究效率,为后续实验构建 HCN1 基因启动子表达载体及鉴定启动子功能提供理论依据。

**【关键词】** 超极化激活环核苷酸门控通道 1; 生物信息学; 启动子; 转录因子; 基因; 蛋白

## Bioinformatics analysis of HCN1 gene and protein in human

LI Yinchao<sup>1</sup>, LIN Wanrong<sup>1</sup>, CHEN Shuda<sup>1</sup>, ZHAO Yiran<sup>1</sup>, CHEN Aohan<sup>1</sup>, ZHOU Liemin<sup>1,2</sup>

1. Department of Neurology, the Seven Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518107, China

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510030, China

Corresponding author: ZHOU Liemin, Email: lmzhou56@163.com

**【Abstract】 Objective** To lay a theoretical foundation for the research of regulation of Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channel 1 (HCN1) gene expression and its involvement in the pathogenesis of Mesio-temporal lobe epilepsy (MTLE) and other related diseases, the bioinformatics methods were used to analyze sequence characteristic, transcription factors and their binding sites in the promoter region of human HCN1 gene, and the physicochemical properties, signal peptides, hydrophobicity, transmembrane regions, protein structure, interacting proteins and functions of HCN1 proteins. **Method** Biological software and website, such as ProtParam, ProtScale, MHMM, SignalP 5.0, NetPhos 3.1, Swiss-Model, Promoter 2.0, AliBaba2.1 and EMBOSS were used to analyze and

DOI: 10.7507/2096-0247.20200048

基金项目: 国家自然科学基金(81571266, 81771405)

通信作者: 周列民, Email: lmzhou56@163.com



predict physicochemical properties, structural functions, localized expression, phylogenetic relationships and protein interactions with human HCN1 protein, and promoter, CpG island and transcription factor characteristics of HCN1 gene.

**Results** The evolutionary analysis of HCN1 protein showed that the genetic distance between human and *Pongo abelii* was the smallest, indicating the closest genetic relationship between human and *Pongo abelii*. Human HCN1 protein was an unstable hydrophilic protein located on the plasma membrane, which contained two transmembrane structure. However, the predicted results showed that there was no signal peptide and nuclear localization sequence in this protein. The secondary structure of HCN1 protein was mostly random coil and alpha helix, and it contained multiple potential phosphorylation sites. The ontology analysis results of HCN1 protein were showed as follows. The cellular component of HCN1 protein was located in the plasma membrane (GO:0005886); the molecular function of HCN1 protein were cyclic adenosine monophosphate binding (GO:0030552) and voltage-gated ion channel activity (GO:0005244); the biological process of this protein were reacting to cAMP (GO:0071320) and transmembrane transport of potassium (GO:0071805). The analysis results of String database showed that the proteins that had close interaction with human HCN1 protein mainly included the ten proteins (HCN2, HCN4, PEX5L, MARCH7, KCTD3, GNAT3, SHKBP1, KCNQ2, FLNA and NEDD4L). These proteins were mainly involved in regulation of ion transport and transmembrane transport of potassium (GO:0071805). The HCN1 gene was located at 5p12 and contained 8 exons and 7 introns. There were at least three promoter regions in the nucleotide sequence of 2 000 bp from the upstream of the HCN1 gene to the 5' flanks, and contained a 158 bp CpG island in the promoter region and one TATA boxes and one CAAT boxes in the 5' regulation region of HCN1 gene; nineteen transcription factors, including NF- $\kappa$ B, NF-1, AP-1, TBP, IRF-1, c-Ets-1, Elf-1, HNF-3, HNF-1, YY1, GATA-1, RXR- $\alpha$ , GR, AP-2 $\alpha$ , ENKTF-1, C/EBP $\beta$ , C/EBP $\alpha$ , c-Fos and c-Jun, binding in the promoter region of the HCN1 gene were predicted by both softwares (AliBaba2.1 and PROMO2). **Conclusion** The analysis results provide important information for further studies on the role of HCN1. Bioinformatics analysis of the promoter region can improve the research efficiency of gene promoters, and provide theoretical basis for subsequent experiments to construct expression vectors of HCN1 gene promoters and identify their functions.

**【Key words】** Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channel 1; Bioinformatics; Promoter; Transcription factor; Gene; Protein

超极化激活环核苷酸门控通道 (Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channel, 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<sup>[1]</sup>。HCN1 和 HCN2 的表达存在时空特异性, 并受严格的调控。中枢神经系统主要表达 HCN1 和 HCN2, 心肌细胞主要表达 HCN4<sup>[2]</sup>。HCN 通道既参与所在组织的正常生理功能, 也与所在组织的病理状态密切相关。神经损伤引起的神经源性疼痛常可检测到 HCN1 表达增加, 肥厚性心肌病和终末期心力衰竭等常检测到心肌细胞 HCN4 及 HCN2 mRNA 表达增加<sup>[1]</sup>。研究发现, 在伴海马硬化性内侧颞叶癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampus sclerosis, MTLE-HS) 大鼠模型中, 大脑皮质和海马 HCN1 和 HCN2 表达明显下调, 且这种下调可持续较长时间<sup>[3]</sup>。本课题组前期通过体外实验发现, MTLE-HS 大鼠模型 HCN1 和 HCN2 在不同时期表达均呈下降; MTLE-HS 大鼠模型、人外周血和人海马手术标本中 HCN1 和 HCN2 启动子甲基化水平升高及基因的蛋白水平表达下降, 提示表观遗传学在调控 HCN 表达中的重要作用, 可能是导致 MTLE-HS 患者

HCN 下调的机制之一。近年来, 癫痫致病基因的转录调控得到了越来越多的重视, 转录因子通过对基因的转录调控作用参与癫痫的发病机制, HCN1 和 HCN2 基因启动子及其转录调控元件的异常调控很可能是导致病理情况下 HCN 表达异常的原因。然而, 目前对于 HCN 基因自身的转录调控及其分子机制仍不明确, 在 NCBI 的数据库中也尚未记录人 HCN1 基因启动子序列, 对 HCN1 启动子进行生物信息学分析亦未见报道。因此, 为了系统地分析 HCN1 基因及其编码蛋白的性质及功能, 本研究通过生物信息学方法进行预测分析, 为深入研究基因的功能及其在癫痫等相关疾病的发病机制提供理论支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

人 (*Homo sapiens*, O60741), 黑猩猩 (*Pan paniscus*, A0A2R9C401), 马 (*Equus caballus*, F7BZH9), 猪 (*Sus scrofa*, I3LEM3), 牛 (*Bos taurus*, E1BM97), 狗 (*Canis lupus familiaris*, F1PLK3), 褐家鼠 (*Rattus norvegicus*, Q9JKB0), 小鼠 (*Mus*

musculus, O88704), 鸡 (Gallus gallus, F1N9K1), 热带爪蟾 (Xenopus tropicalis, F6YMQ2) 蛋白质序列均由 Uniprot 获得; 人 HCN1 基因及其上游的 2 000 bp 序列由 NCBI 及 UCSC 数据库获得。

1.2 方法

① 从 Genbank 及 Uniprot 数据库下载人及其他物种的 HCN1 的基因和蛋白序列; ② 利用 DNAMAN 8.0 软件对物种的蛋白序列进行同源性比对, 并用 MEGA 5.10 进行系统进化分析; ③ 应用在线软件 ProtParam、ProtScale 和 TMHMM 程序分析 HCN1 蛋白的相对分子质量、氨基酸组成、等电点、原子组成、稳定性、半衰期、疏水性和跨膜区, 采用 SignalP 5.0 软件预测 HCN1 蛋白是否含有信号肽。利用 NetPhos 3.1 软件对 HCN1 蛋白进行磷酸化位点分析, 及 cNLS-mapper 预测核定位序列; ④ 采用 SMART、SWISSMODEL、Swiss-PdbViewer 和 Pymol 工具分析蛋白质的功能域、二级结构和三级结构; ⑤ 应用 Compartments 在线软件、The Human Protein Atlas 数据库、QuickGO 2 数据库和 Cytoscape 进行基因本体论、信号通路及蛋白互作分析; ⑥ 采用 Neural Network Promoter Prediction、Promoter 2.0 和 TSSG 在线软件预测人 HCN1 基因 5'调控区中潜在的启动子区, 并进行比较分析, 参数设置采用默认值; ⑦ 利用在线软件 AliBaba2.1 和 PROMO 对人 HCN1 基因 5'调控区转录因子结合位点进行预测, 并进行统计分析, 筛选出共同的转录因子; ⑧ 采用 EMBOSS 和 MethPrimer 在线软件预测人 HCN1 基因启动子区 CpG 岛。

2 结果

2.1 HCN1 蛋白的生物信息学分析

2.1.1 人 HCN1 蛋白的同源性分析 人 HCN1 基因位于 5 号染色体的短臂上 (5p12), 编码 890 个氨基酸, 具体位置为 chr5: 45254948-45696380, 包含 8 个外显子。利用 DNAMAN 8.0 软件对 10 个物种的蛋白序列进行同源性比对发现, 人 HCN1 蛋白与黑猩猩、马、猪、牛、狗、褐家鼠、小鼠、鸡和热带爪蟾同源蛋白的相似度分别为 96.74%、96.74%、96.07%、95.84%、92.62%、91.87%、91.87%、85.96% 和 75.62%。用 MEGA7 软件<sup>[4]</sup>中基于序列同源性的邻接法 (Neighbor-joining, NJ) 构建 HCN1 蛋白遗传进化关系树 (图 1), 从进化树中可观察到, 在进化过程中, 人与黑猩猩的亲缘关系最近。小鼠与褐家鼠的亲缘关系较近, 聚为一类。其他物种的亲缘关系都较远。不同物种 HCN1 蛋白进化距离分析结果显示, 人与黑猩猩的遗传距离最小, 为 0.019; 与热带爪蟾的进化关系最远, 遗传距离为 0.182 (表 1)。人 HCN1 蛋白在哺乳动物的同源蛋白相似度比较中均>90%, 可见该蛋白序列保守性较高。

2.1.2 人 HCN1 蛋白的理化性质分析 采用在线软件 ProtParam<sup>[5]</sup>分析 HCN1 蛋白的理化性质, 结果显示该蛋白由 890 个氨基酸组成, 相对分子质量 98 796.00, 等电点 (pI): 8.63, 分子式: C<sub>4,398</sub>H<sub>6,889</sub>N<sub>1,203</sub>O<sub>1,298</sub>S<sub>44</sub>, 总原子数: 13 832; 带负电荷的氨基酸残基 (谷氨酸+天冬氨酸): 78 个, 带正电荷的氨基酸残基 (赖氨酸+精氨酸): 85 个。HCN1 蛋白在哺乳动

表 1 不同物种 HCN1 蛋白进化距离  
Tab.1 Evolution distance of HCN1 in different species

物种 Species	人 Homo sapiens	黑猩猩 Pan paniscus	马 Equus caballus	猪 Sus scrofa	牛 Bos taurus	狗 Canis lupus familiaris	褐家鼠 Rattus norvegicus	小鼠 Mus musculus	鸡 Gallus gallus	热带爪蟾 Xenopus tropicalis
人 Homo sapiens										
黑猩猩 Pan paniscus	0.019									
马 Equus caballus	0.021	0.035								
猪 Sus scrofa	0.021	0.035	0.020							
牛 Bos taurus	0.025	0.039	0.026	0.015						
狗 Canis lupus familiaris	0.040	0.053	0.038	0.038	0.039					
褐家鼠 Rattus norvegicus	0.028	0.042	0.033	0.031	0.030	0.051				
小鼠 Mus musculus	0.024	0.038	0.030	0.029	0.028	0.048	0.006			
鸡 Gallus gallus	0.088	0.104	0.093	0.091	0.095	0.098	0.100	0.096		
热带爪蟾 Xenopus tropicalis	0.182	0.197	0.188	0.185	0.186	0.197	0.188	0.185	0.174	



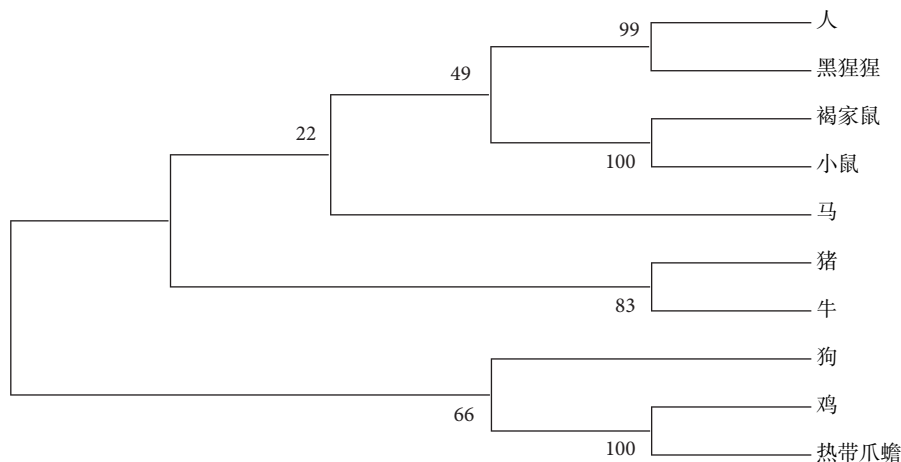


图1 不同物种 HCN1 蛋白系统进化树

Fig.1 The phylogenetic tree of HCN1 proteins in different species

物的半衰期为 30 h, 不稳定系数 (II): 50.88, 根据不稳定系数的判断标准<sup>[6]</sup>: <40 被认为是稳定, >40 为不稳定, 推定 HCN1 蛋白属于不稳定蛋白。

**2.1.3 人 HCN1 蛋白的亲水性/疏水性分析** 利用 ProtScale<sup>[5]</sup>程序对人 HCN1 蛋白的亲疏水性进行在线分析, 基于 K-D 法的蛋白质疏水性, 分值>0 为疏水性氨基酸, <0 为亲水性氨基酸, 结果见图 2; 其中最大值是第 151 位的异亮氨酸 (Score 2.900), 是疏水性最强的位点, 最小值是第 408 位的谷氨酰胺 (Score: -3.322), 是亲水性最强的位点, 人 HCN1 蛋白中 882 个氨基酸 (5~886), 有 61.11% (539 个) 氨基酸分布在<0 的区域, 38.89% (343 个) 氨基酸分布在>0 的区域, 表明人 HCN1 蛋白存在明显的亲水域, 属亲水性蛋白质。这一结果与 Prot Param 程序分析得出的结构一致: HCN1 蛋白脂肪族氨基酸指数 68.06, 总的亲水性平均系数 (GRAVY) 为 -0.273, 显示该蛋白为亲水蛋白质。

**2.1.4 人 HCN1 蛋白的信号肽及核定位序列预测**

利用信号肽预测服务器 SignalP5.0<sup>[7]</sup>预测人 HCN1 蛋白的信号肽, 预测的结构见图 3, 通过程序计算得出 C、Y、S 的值均为 0, 通过这些数据可以得出人 HCN1 蛋白无信号肽 (likelihood: 0.003)。通过核定位序列预测系统 cNLS-mapper<sup>[8]</sup>对其进行预测分析 HCN1 蛋白没有核定位序列, 据文献报道, 当 cNLS-mapper 中 cut-off 值为 8~10 时, 表明蛋白质专一定位于细胞核; 当 cut-off 值为 7 或 8 时, 部分定位于细胞核; 当 cut-off 值为 3~5 时, 定位于核内和胞浆内; 当 cut-off 值为 1~2 时, 表明定位于胞浆内<sup>[9]</sup>。

**2.1.5 HCN1 蛋白的跨膜区预测与分析** 使用

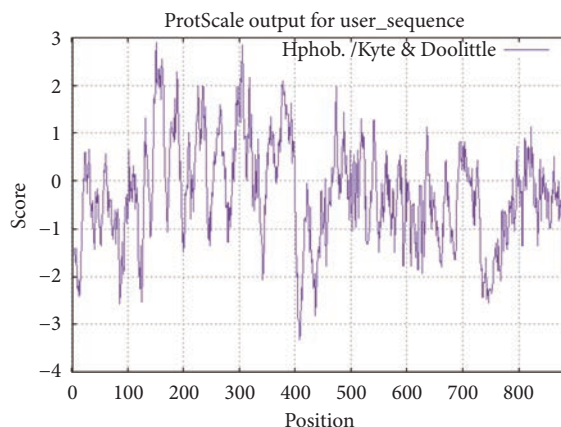


图2 人 HCN1 蛋白 ProtScale 程序分析结果

Fig.2 ProtScale output for human HCN1

TMHMM<sup>[10]</sup>程序进行预测, 通过计算得到图 4, 结果显示 890 个氨基酸残基存在 2 个跨膜区, 该蛋白 168~372 位氨基酸位于细胞内, 145~167 和 373~395 位氨基酸形成 2 个典型的跨膜螺旋区, 1~144 和 396~890 位氨基酸位于细胞外。

**2.1.6 HCN1 蛋白的磷酸化位点分析** 磷酸化及去磷酸化在真核生物的细胞分裂、信号转导等过程中有重要的作用。利用 NetPhos3.1<sup>[11]</sup>分析 HCN1 蛋白的磷酸化位点, 结果见图 5。通过分析发现该蛋白可能含有 100 个磷酸化位点, 丝氨酸磷酸化位点 60 个; 苏氨酸磷酸化位点 31 个, 酪氨酸磷酸化位点 9 个。

**2.1.7 人 HCN1 蛋白二级结构分析** 利用 SMART<sup>[12]</sup>在线软件对人 HCN1 蛋白的结构域进行分析, 结果显示, 该蛋白在 98~141、142~405 和 475~591 位氨基酸处分别分布有 Pfam:Ion\_trans\_N, Pfam:Ion\_trans 和 cNMP (Cyclic nucleotide-monophosphate binding domain) 结构域 (图 6)。通过网站

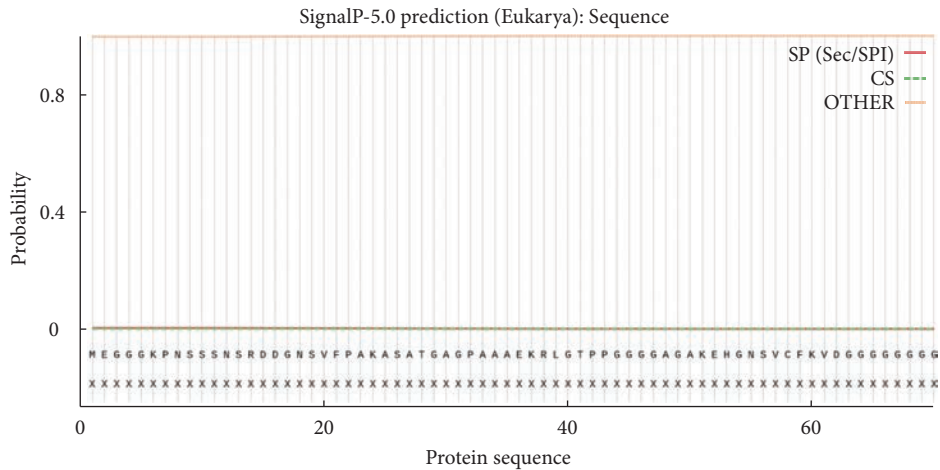


图3 人 HCN1 蛋白的信号肽分析

Fig.3 Signal peptide analysis for HCN1

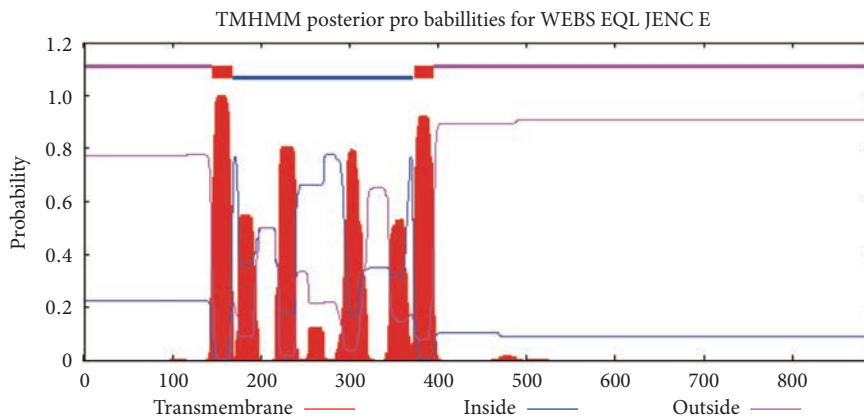


图4 TMHMM 分析 HCN1 蛋白跨膜结构

Fig.4 Transmembrane analysis for HCN1

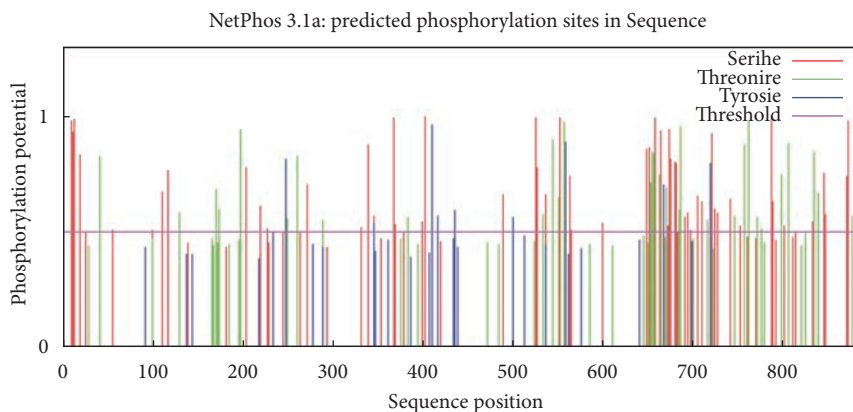


图5 HCN1 蛋白磷酸化位点预测

Fig.5 Predicted phosphorylation sites in HCN1

Prabi GOR IV<sup>[13]</sup>对人 HCN1 蛋白的二级结构进行预测,结果显示该蛋白二级结构的主要类型为  $\alpha$ -螺旋 (alpha helix), 共 260 个 (29.21%), 无规则卷曲 (random coil) 456 个 (51.24%), 延伸链 (extended strand) 174 个 (19.55%)。二级结构分布情况见图 7。

**2.1.8 人 HCN1 蛋白三级结构分析** 本研究基于 Swiss-Mode 网站采用同源模建法分析人类 HCN1 蛋白的三级结构, SwissModel<sup>[14]</sup>采用同源建模法可预测蛋白的三级结构及相关参数。因此在 SwissModel 中提交人 HCN1 氨基酸序列, 得到 1 个

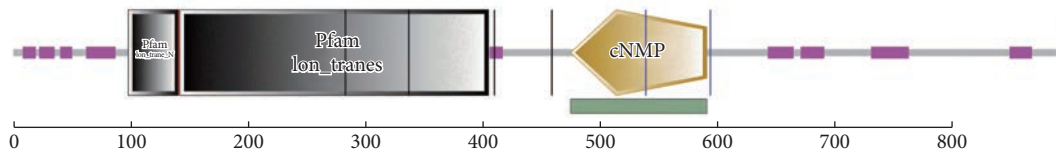


图 6 人 HCN1 蛋白结构域预测

Fig.6 Protein domain prediction of human HCN1

粉色 (192 ~ 216 位氨基酸) 为 low complexity 区域

Pink (192 ~ 216) is low complexity region

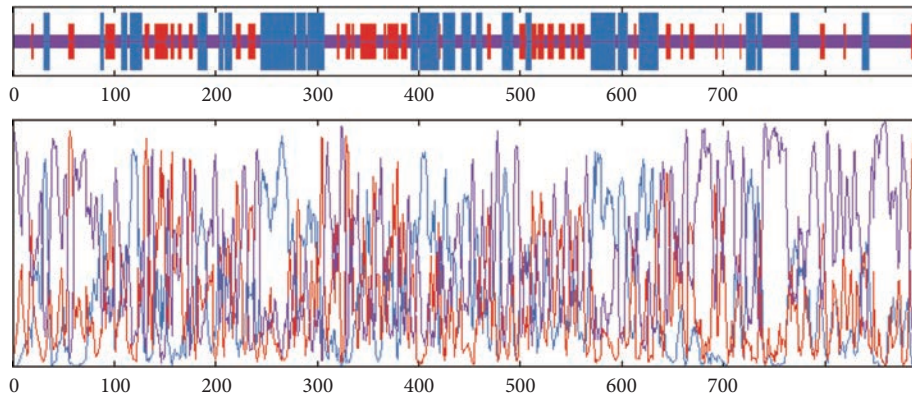


图 7 人 HCN1 蛋白二级结构预测

Fig.7 Secondary structure prediction of human HCN1

蓝色为 α-螺旋, 红色为延伸链, 玫红色为无规则卷曲

Blue is α-helix, red is extended chain, rose red is irregular curl

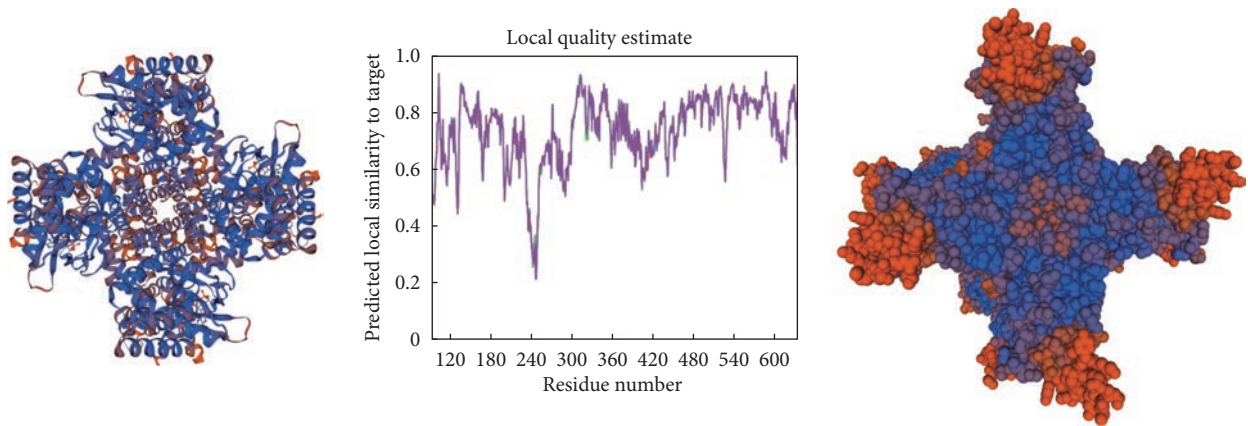


图 8 人 HCN1 蛋白三级结构预测

Fig.8 Tertiary structure prediction of human HCN1

红色为 α-螺旋, 绿色为无规则卷曲, 黄色为 β-转角

Red is α-helix, green is irregular curl, yellow is β-turn

预测结果, 结果见图 8 (GMQE: 0.66; QMEAN: -0.97; Template: 6uqf.1.A; Seq Identity: 99.37%; Coverage: 94 ~ 635)。

2.1.9 人 HCN1 蛋白亚细胞定位、组织表达特异性与 GO 分析 通过 Compartments 在线软件进行亚细胞定位分析, 结果显示, HCN1 主要分布于质膜中 (Evidence: 31/32)。在 The Human Protein

Atlas 数据库中的结果表明, HCN1 mRNA 在人体大多数组织均有表达, 脑组织的表达量最高。利用 QuickGO 2 对人 HCN1 蛋白进行基因本体注释 (Gene ontology, GO) 发现, 该蛋白位于质膜中 (GO:0005886), 与亚细胞定位结果一致; 分子功能表现为与 cAMP 结合 (GO:0030552)、电压门控离子通道活性 (GO:0005244), 参与细胞对 cAMP



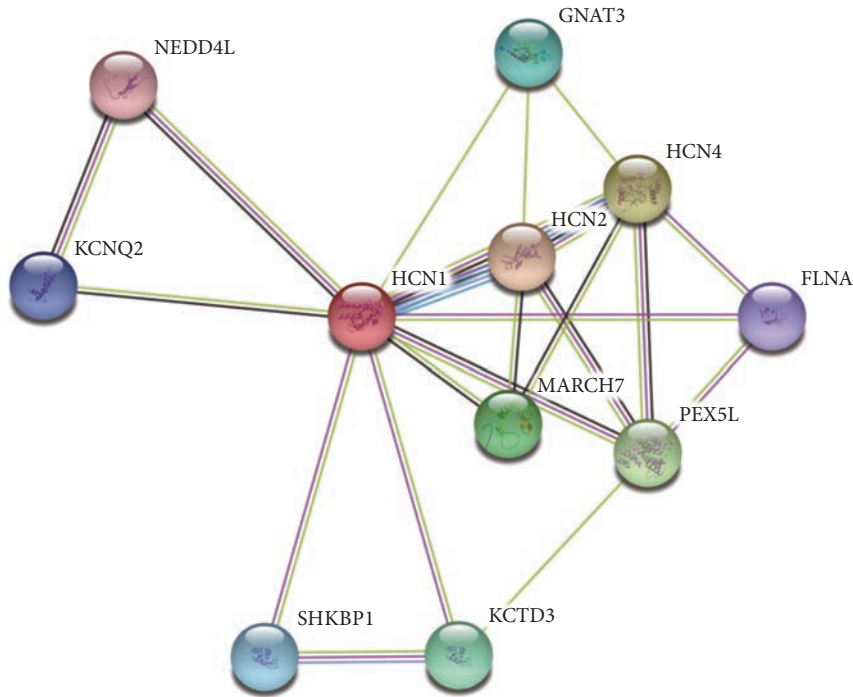


图 9 人 HCN1 蛋白相互作用预测

Fig.9 Prediction of proteins interacted with human HCN1

表 2 与人 HCN1 蛋白相互作用可能性较大的 10 种蛋白

Tab.2 Ten proteins most likely to interact with human HCN1

蛋白质名称 Protein	蛋白质全名 Full name	得分 Score
HCN2	Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 2	0.858
HCN4	Potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4	0.831
PEX5L	PEX5-related protein	0.768
MARCH7	E3 ubiquitin-protein ligase MARCH7	0.718
KCTD3	BTB/POZ domain-containing protein KCTD3	0.683
GNAT3	Guanine nucleotide-binding protein G (t) subunit alpha-3	0.625
SHKBP1	SH3KBP1-binding protein 1	0.590
KCNQ2	Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 2	0.575
FLNA	Filamin-A	0.548
NEDD4L	E3 ubiquitin-protein ligase NEDD4-like	0.534

的反应过程 (GO:0071320) 和钾离子的跨膜运输 (GO:0071805)。

**2.1.10 蛋白相互作用** 使用 String 11.0<sup>[15]</sup>对人 HCN1 进行蛋白质相互作用预测, 置信度设置为 0.400, 数量限制为 10 个以内, 构建人 HCN1 蛋白相互作用网络。结果显示, 与人 HCN1 蛋白可能存在相互作用的有 10 个蛋白 (图 9), 其名称及得分见表 2, 包括 HCN2、HCN4、PEX5L、MARCH7、KCTD3、GNAT3、SHKBP1、KCNQ2、FLNA、NEDD4L。人 HCN1 蛋白及其相互作用蛋白的 GO

分析及信号转导通路见表 3。

### 2.2 HCN1 启动子的生物信息学分析

启动子区预测和分析参数设置: Neural Network Promoter Prediction<sup>[16]</sup>启动子阈值设为 0.8, Promoter 2.0<sup>[17]</sup>和 TSSG<sup>[18]</sup>采用默认值。在 UCSC 数据库中获得人 HCN1 基因 5'上游-1 ~ -2 000 bp 的序列, 用 3 种不同的在线软件对 2 000 bp 序列进行潜在的启动子区预测分析, TSSG 未发现启动子区, 余结果见表 4。将人 HCN1 基因 5'上游 2 000 bp 序列与 Genecopoeia 网站查询到的人 HCN1 基因启动

表 3 人 HCN1 及相互作用蛋白的 GO 和 KEGG 通路分析

Tab.3 Analysis of GO and KEGG pathways of HCN1 and interacting proteins

种类 Description	基因组计数 Count in gene set	错误发现率 False discovery rate
细胞组成 Cellular Component		
GO:0098855HCN channel complex	3 of 3	3.48e-07
GO:0008076voltage-gated potassium channel complex	4 of 85	8.48e-06
GO:0098797plasma membrane protein complex	5 of 502	0.000 13
分子功能 MolecularFunction		
GO:0005222intracellular cAMP-activated cation channel activity	3 of 4	5.26e-07
GO:0005249voltage-gated potassium channel activity	4 of 95	5.63e-06
GO:0030552cAMP binding	3 of 22	6.87e-06
生物学过程 BiologicalProcess		
GO:0034765 regulation of ion transmembrane transport	6 of 434	3.17e-05
GO:0086001 cardiac muscle cell action potential	3 of 46	0.000 26
GO:0071805 potassium ion transmembrane transport	4 of 169	0.000 26
KEGG 通路 KEGG Pathways		
hsa04742Taste transduction	2 of 81	0.012 4
hsa04024cAMP signaling pathway	2 of 195	0.033 9

表 4 人 HCN1 基因启动子预测结果

Tab.4 The human HCN1 gene promoter prediction results

神经网络启动子预测 Neural Network Promoter Prediction	预测分析 Prediction analysis			
	起始位点 Initiation site	终止位点 Termination site	分数 Score	启动子序列 Promoter sequence
	390	440	0.8	tatctctaccattaaaattggccatccatatttattcttaggtctg
	819	869	0.89	ccccttccataaaatgtggctacagctgacaggaaccaggggatctg
	1 255	1 305	0.96	atgtaacttatctaaaaagataggtcagctcaggcgaggcctccctcaca
	1 386	1 436	0.98	gtcctctgtttaaaaactctgcaagaattaacaaggataagtgttaagga
启动子2.0 Promoter 2.0	转录起始位点位置 Position of transcription start site	分数 Score	可能性 Possibility	
	600	0.586	边际预测 (Marginal prediction)	
	1 500	0.654	边际预测 (Marginal prediction)	

子序列 HPRM49983 (产品编号) 用 BLAST 工具作全序列对比, 发现两者的一致性为 51%。HPRM49983 全 1289 bp, 转录起始位点 (TSS) 位于 1 285 bp 的 C 碱基处。HCN1 基因 5'上游 2 000 bp 序列的 979 ~ 2 000 bp 与 HPRM49983 序列完全一致。由此推测 HCN1 基因启动子位于 5'上游 1 100 bp 序列内。

### 2.3 TATA 盒、GC 盒和 CAAT 盒的模式识别

CAAT 盒、TATA 盒和 GC 盒的模式识别可通过在 HCN1 基因 5'调控区序列上是否发现相应特征序列来实现。TATA 盒序列格式为 TATAWAW (W 代表 A 或 T); GC 盒序列格式为 GGGCGG; CAAT 盒序列格式为 CCAAT。通过查 TATA 盒、GC 盒和 CAAT 盒的相应特征序列发现, 人 HCN1 基因 5'调控区有 1 个 CAAT 盒及 1 个 TATA 盒, 分

别位于 1 849 ~ 1 853 和 36 ~ 41, 未查找到 GC 盒。

### 2.4 启动子区转录因子结合位点预测和分析

为提高转录因子结合位点预测的准确性, 用 AliBaba2.1<sup>[19]</sup>和 PROMO2<sup>[20]</sup>种软件预测人 HCN1 基因启动子区转录因子结合位点。参数设置: Min mat.Conservation 设为 75%, 其它参数为默认值; PROMO 参数设置: Considering factors选择 Only human factors, Considering sites选择 Only human sites, 其它参数为默认值; 在 5'上游 1 ~ 2 000 bp 内 2 种软件分别预测到 183 和 931 个转录因子结合位点, 分别涉及到 67 和 77 种转录因子。被 2 种软件共同预测到且结合位点位置相同的转录因子有 19 种, 包括 NF-κB、NF-1、AP-1、TBP、IRF-1、c-Ets-1、Elf-1、HNF-3、HNF-1、YY1、GATA-1、RXR-α、GR、

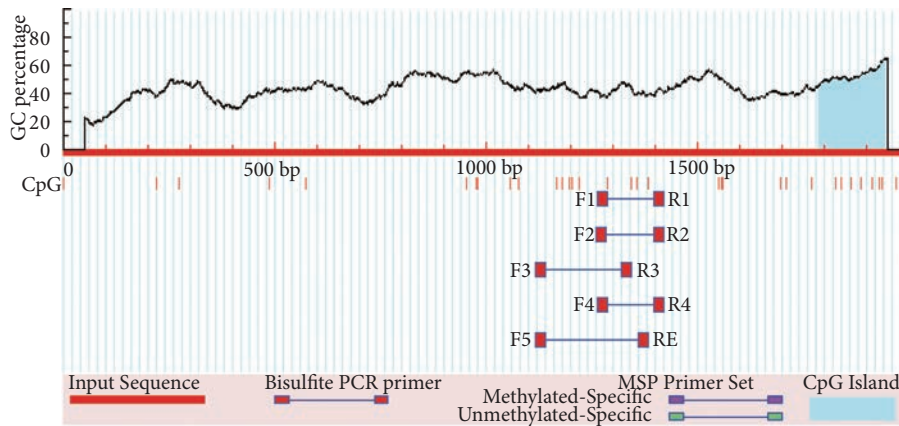


图 10 人 HCN1 基因启动子区甲基化 CpG 岛 MethPrimer 预测图谱

Fig.10 Methylated CpG island map predicted in the promoter region of the human HCN1 gene by MethPrimer software

AP-2αA、ENKTF-1、C/EBPβ、C/EBPα、c-Fos 和 c-Jun。

### 2.5 人 HCN1 基因启动子区甲基化 CpG 岛预测

EMBOSS<sup>[21]</sup>预测人 HCN1 基因启动子区 CpG 岛。参数设置: CpG 检测含量/期望含量 (Obs/Exp) >0.60, C+G 含量百分比 > 50%, CpG 岛长度 >200 bp。MethPrimer<sup>[22]</sup>采用默认值。利用在线软件 EMBOSS 和 MethPrimer 预测人 HCN1 基因 5' 上游 2 000 bp 序列中甲基化 CpG 岛。EMBOSS 软件预测结果显示, 未发现 CpG 岛。MethPrimer 软件预测结果显示, 1 个 CpG 岛分为位于 -213 ~ -56 bp 处, 长度为 158 bp (图 10)。

附:

Protparam tool <http://web.expasy.org/protparam>

Protscale tool <http://web.expasy.org/protscale>

TMHMM <http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM>

SignalP 5.0: <http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP>

NetPhos 3.1: <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetPhos>

PRABI: [https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/npsa\\_automat.pl?page=/NPSA/npsa\\_gor4.html](https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=/NPSA/npsa_gor4.html)

SMART: <http://smart.embl-heidelberg.de/>

SWISSMODEL: <http://swissmodel.expasy.org/>

STRING: <https://string-db.org/>

DAVID 数据库: <http://david.ncifcrf.gov>

QuickGo: <https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/term/>

The Human Protein Atlas: <https://www.proteinatlas.org/>

Compartments: <https://compartments.jensenlab.org/>

UCSC: <https://genome.ucsc.edu/>

Neural Network Promoter Prediction: [http://www.fruitfly.org/seq\\_tools/promoter.html](http://www.fruitfly.org/seq_tools/promoter.html)

Promoter 2.0: <http://www.cbs.dtu.dk/services/Promoter/>

TSSG: <http://linux1.softberry.com/berry.phtml?topic=tssg&group=programs&subgroup=promoter>

Proscan: <https://www-bimas.cit.nih.gov/molbio/proscan/>

AliBaba2.1: <http://gene-regulation.com/pub/programs/alibaba2/index.html>

PROMO: <http://algggen.lsi.upc.es/>

JASPAR: <http://jaspar.genereg.net/>

CONREAL: <http://conreal.niob.knaw.nl/>

EMBOSS: [http://www.ebi.ac.uk/Tools/seqstats/emboss\\_cpplot/](http://www.ebi.ac.uk/Tools/seqstats/emboss_cpplot/)

MethPrimer: <http://www.Urogene.org/cgi-bin/methprimer/methprimer.cgi>

SNP 软件: <http://compbio.cs.queensu.ca/F-SNP/>

SNP Function Prediction: <http://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.htm>

Genecopoeia: <http://www.genecopoeia.com/>

Blast: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

### 3 讨论

HCN 通道是一类独特的电压门控离子通道, 由四个同源或者异源的亚基组成, 主要是转运钾离子, 在一定程度上也能够转运钠离子, 其在电位超级化时被激活, 在负电位状态下能够持续保持开放, 当与 cAMP 结合时, 其开放状态增强。HCN 通道能够在心脏及大脑中传导一种内向的去极化电流,



分别称为 If ('funny' current) 和 Ih ('hyperpolarization-activated' current)<sup>[23]</sup>。HCN 通道在神经系统中广泛表达, 其与神经元兴奋性和神经网络活动密切相关, HCN 通道的功能障碍会引起一系列的相关疾病, 如心律失常、癫痫和神经性疼痛等。因此对 HCN 通道的进一步研究对于疾病的治疗具有重要意义<sup>[24]</sup>。

利用 NCBI 公共数据库获取不同物种 HCN1 蛋白的氨基酸序列, 同源度比对分析发现人 HCN1 与其他哺乳动物的一致性差异性较小, 说明人 HCN1 基因与哺乳动物其他物种的同源基因在进化过程中保守性高。HCN1 蛋白是位于质膜上不稳定的亲水性蛋白, 存在典型的跨膜, 通过 String 数据库对 HCN1 相互作用的蛋白进行预测分析, 得到了 HCN1 蛋白质相互作用的前 10 个蛋白质 (HCN2、HCN4、PEX5L、MARCH7、KCTD3、GNAT3、SHKBP1、KCNQ2、FLNA、NEDD4L), 其中 HCN2 和 HCN4 是 HCN 通道的两个亚型, 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 HCN4 通道在中枢神经系统中表达较少。HCN1 主要在新皮层、海马、小脑皮层和脑中表达最多。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。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>[25]</sup>。HCN 通道在新皮层和海马锥体神经元中, 主要分布在远端轴突<sup>[26]</sup>, 调控轴突的兴奋和突触的网络联系, 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, 这种不同的表达和分布有助于完成 HCN 的生理功能<sup>[27]</sup>。细丝蛋白 (Filamin A, FLNA) 是一种能够与肌动蛋白交联结合, 进而稳定细胞骨架的蛋白质。现有研究表明其在大脑发育的早期阶段广泛表达, 在大脑组织结构和神经元迁移中扮演着重要的角色<sup>[28]</sup>。有研究表明 FLNA 在调控神经元 HCN1 的表达起到重要作用, 并在神经元的生理功能发挥重要作用, 其通过动力依赖机制选择性地内化 HCN1 型通道, 进而导致 Ih 密度降低。KCTD3 是 KCTD 蛋白质家族的一员, 使 HCN3 相互作用蛋白, 其在脑和一些非神经元组织中广泛表达, 在大脑特定区域如下丘脑与 HCN3 共表达, KCTD3 与 HCN3 特异性结合, 导致 HCN3 通道在细胞表面的表达及电流密度发生明显的上调<sup>[29]</sup>。PEX5L 是 HCN 通道的结合蛋白, 能够调节其细胞表面表达和环核苷酸依赖性。这些蛋白参与的信号通路主要是参与 cAMP 信号通路及离子

转运过程, 在电压门控离子通道超家族中, HCN 通道主要是通过 cAMP 直接结合其环核苷酸结合域 (CNBD) 来调控的, 通过 CNBD 构象的改变, cAMP 与环核苷酸结合, 增加了超极化通道的开放概率<sup>[30]</sup>。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>[31]</sup>。启动子是 RNA 聚合酶识别、结合和开始转录的一段 DNA 序列, 目前认为启动子一般位于转录起始点附近, 通过启动子分析软件对人 HCN1 基因 5' 上游 2 000 bp 序列进行分析, 预测存在 3 个潜在的启动子区。在基因表达调控网络中, 转录因子是通过结合特异性 DNA 序列控制遗传信息从 DNA 到信使 RNA 的转录速率的蛋白, 转录因子可通过修饰 (甲基化、去甲基化、乙酰化、去乙酰化等修饰) 与启动子进行互作结合调控, 产生促进或是抑制的效果。利用 AliBaba2.1 和 PROMO 在 HCN1 基因启动子区预测到成百个转录因子结合位点, 被 2 种软件同时预测到且结合位置一致的转录因子有 19 种, 这些转录因子存在的概率比较高, 对于后续对相关转录因子的验证中具有重要意义。这些预测不仅为 HCN1 的已知功能提供了参考, 同时也提示多种转录因子调节 HCN1 的表达。本研究通过 MethPrimer 在线软件预测 HCN1 基因启动子区存在一个 CpG 岛。启动子的转录过程会受到 CpG 岛甲基化的影响, 通过阻碍转录因子对结合位点的识别, 进而使基因的表达下降<sup>[32]</sup>。DNA 甲基化是一种 DNA 的天然修饰方式。在真核生物中, 甲基化只发生在胞嘧啶第 5 位的碳原子上, 由 DNA 甲基转移酶 (DNA methylation transferase, DNMT) 所催化, 以 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 作为甲基供体, 将甲基转移到胞嘧啶上, 生成 5-甲基胞嘧啶的一种反应。在哺乳动物中, DNA 甲基化主要发生在 CpG 双核苷酸序列的胞嘧啶上, 由于启动子区 CpG 序列较常见, 一般以启动子甲基化最为重要。DNA 甲基化虽然未改变核苷酸顺序及其组成, 但可在转录水平, 尤其是转录起始阶段调控基因的表达。在真核细胞中, 某些转录因子特异性的结合位点中有 CpG, 当这些位点出现高甲基化时, 引起启动子和转录因子结合降低, 从而降低基因转录和表达。真核生物启动子是一段位于结构基因 5' 端上游区的 DNA 序列, 能活化 RNA 聚合酶使之与模板



DNA 准确地结合并具有转录起始的特异性<sup>[33]</sup>。

目前研究主要是有关 HCN1 在疾病发生过程中的表达变化, 本研究通过系统分析 HCN1 的表达、蛋白质相关信息和参与的生理功能等对深入研究其对机体发育及其在癫痫等疾病的发生发展中的作用具有重要意义。

#### 参考文献

- 1 He C, Chen F, Li B, *et al.* Neurophysiology of HCN channels: from cellular functions to multiple regulations. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 1-23.
- 2 Notomi T, Shigemoto R. Immunohistochemical localization of Ih channel subunits, HCN1-4, in the rat brain. *J Comp Neurol*, 2004, 471(3): 241-276.
- 3 Powell KL, Ng C, O'Brien TJ, *et al.* Decreases in HCN mRNA expression in the hippocampus after kindling and status epilepticus in adult rats. *Epilepsia*, 2008, 49(10): 1686-1695.
- 4 Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol Biol Evol*, 2016, 33(7): 1870-1874.
- 5 Wilkins MR, Gasteiger E, Bairoch A, *et al.* Protein identification and analysis tools in the ExPASy server. *Methods Mol Biol*, 1999, 112: 531-552.
- 6 Reddy BV. Structural distribution of dipeptides that are identified to be determinants of intracellular protein stability. *J Biomol Struct Dyn*, 1996, 14(2): 201-210.
- 7 Almagro Armenteros JJ, Tsirigos KD, Sonderby CK, *et al.* SignalP 5.0 improves signal peptide predictions using deep neural networks. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(4): 420-423.
- 8 Kosugi S, Hasebe M, Tomita M, *et al.* Systematic identification of cell cycle-dependent yeast nucleocytoplasmic shuttling proteins by prediction of composite motifs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(25): 10171-10176.
- 9 Kosugi S, Hasebe M, Matsumura N, *et al.* Six classes of nuclear localization signals specific to different binding grooves of importin alpha. *J Biol Chem*, 2009, 284(1): 478-485.
- 10 Chen Y, Yu P, Luo J, *et al.* Secreted protein prediction system combining CJ-SPHMM, TMHMM, and PSORT. *Mamm Genome*, 2003, 14(12): 859-865.
- 11 Blom N, Sicheritz-Ponten T, Gupta R, *et al.* Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence. *Proteomics*, 2004, 4(6): 1633-1649.
- 12 Letunic I, Bork P. 20 years of the SMART protein domain annotation resource. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D493-D496.
- 13 Sapay N, Guermeur Y, Deleage G. Prediction of amphipathic in-plane membrane anchors in monotopic proteins using a SVM classifier. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7: 255.
- 14 Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, *et al.* SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(W1): W296-W303.
- 15 Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, *et al.* The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368.
- 16 Reese MG. Application of a time-delay neural network to promoter annotation in the *Drosophila melanogaster* genome. *Comput Chem*, 2001, 26(1): 51-56.
- 17 Knudsen S. Promoter2.0: for the recognition of PolII promoter sequences. *Bioinformatics*, 1999, 15(5): 356-361.
- 18 Solovyev VV, Shahmuradov IA, Salamov AA. Identification of promoter regions and regulatory sites. *Methods Mol Biol*, 2010, 674: 57-83.
- 19 Plake C, Schiemann T, Pankalla M, *et al.* AliBaba: PubMed as a graph. *Bioinformatics*, 2006, 22(19): 2444-2445.
- 20 Farre D, Roset R, Huerta M, *et al.* Identification of patterns in biological sequences at the ALGGEN server: PROMO and MALGEN. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(13): 3651-3653.
- 21 Carver T, Bleasby A. The design of Jemboss: a graphical user interface to EMBOSS. *Bioinformatics*, 2003, 19(14): 1837-1843.
- 22 Li LC, Dahiya R. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics*, 2002, 18(11): 1427-1431.
- 23 Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 1979, 280(5719): 235-236.
- 24 Tibbs GR, Posson DJ, Goldstein PA. Voltage-gated ion channels in the PNS: novel therapies for neuropathic pain? *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(7): 522-542.
- 25 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.
- 26 Noam Y, Ehrenguber 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.
- 27 Weng XC, Liu SJ. [Role of HCN channels in the nervous system: membrane excitability and various modulations]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2014, 30(6): 506-510.
- 28 Sarkisian MR, Bartley CM, Rakic P. Trouble making the first move: interpreting arrested neuronal migration in the cerebral cortex. *Trends Neurosci*, 2008, 31(2): 54-61.
- 29 Cao-Ehlker X, Zong X, Hammelmann V, *et al.* Up-regulation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 3 (HCN3) by specific interaction with K<sup>+</sup> channel tetramerization domain-containing protein 3 (KCTD3). *J Biol Chem*, 2013, 288(11): 7580-7589.
- 30 Zagotta WN, Olivier NB, Black KD, *et al.* Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature*, 2003, 425(6954): 200-205.
- 31 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.
- 32 Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(7): 484-492.
- 33 Sulewska A, Niklinska W, Kozłowski M, *et al.* DNA methylation in states of cell physiology and pathology. *Folia Histochem Cytobiol*, 2007, 45(3): 149-158.

# 难定位难治性癫痫的颅内脑电图-硬膜下电极脑电图与立体定向脑电图应用比较



李承俊<sup>#</sup>, 许明霞<sup>#</sup>, 林元相, 王丰, 姚培森, 余良宏, 康德智, 林章雅

福建医科大学附属第一医院 神经外科 (福州 350005)

**【摘要】** 目的 探讨两种颅内脑电图 (Intracranial electroencephalography, iEEG) 监测方式——硬膜下电极脑电图 (Subdural electrodes electroencephalography, SDEG) 与立体定向脑电图 (Stereoelectroencephalography, SEEG) 在“难定位”难治性癫痫患者中应用的优缺点。方法 回顾性分析 2010 年 1 月—2018 年 12 月于福建医科大学附属第一医院神经外科行 iEEG 监测下手术治疗的难治性癫痫患者 60 例, 其中 SDEG 监测 49 例, SEEG 监测 11 例, 观察并统计对比两组患者的致痫灶评估结果、手术疗效及相关并发症的差异性。结果 SDEG 与 SEEG 在致痫灶定位阳性率、手术切除率方面并无显著差异, 但可观察到 SEEG 的双侧植入率 (5/11, 45.5%) 高于 SDEG 的双侧植入率 (18/49, 36.7%); SDEG 与 SEEG 监测后行致痫灶切除术的患者术后疗效差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但由于 SEEG 病例数有限, 目前尚不能得出两者疗效相同的结论; 两组患者住院期间出现出血或感染的严重并发症的总发生率的差异具有统计学意义 (SDEG 20 例 vs. SEEG 1 例,  $P<0.05$ ); 两组患者住院期间出现明显头痛或脑水肿的总发生率差异具有统计学意义 (SDEG 26 例 vs. SEEG 2 例,  $P<0.05$ ), 两组患者癫痫切除术后出现脑脊液漏、切口皮下积液、切口愈合不良的总发生率的差异具有统计学意义 (SDEG 14 例 vs. SEEG 0 例,  $P<0.05$ ); 两组患者切除术后出现的言语、肌力等功能障碍的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。结论 SEEG 的并发症较 SDEG 更少, 安全性更高; 两种 iEEG 监测方式在致痫灶的定位及功能区的区分方面各有优势, 未来两种方式的有效结合或将更有利于定位致痫灶及功能区。

**【关键词】** 难治性癫痫; 硬膜下电极; 立体定向脑电图; 致痫灶

## Comparison of the application of two kinds of iEEG monitoring methods (SEEG vs. SDEG) in patients with “difficult to locate” Intractable Epilepsy

LI Chengjun, XU Mingxia, LIN Yuanxiang, WANG Feng, YAO Peisen, YU Lianghong, KANG Dezhi, LIN Zhangya

Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

Corresponding author: LIN Yuanxiang, Email: lyx99070@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the advantages and disadvantages of using two intracranial EEG (iEEG) monitoring methods—Subdural electrodes electroencephalography (SDEG) and Stereoelectroencephalography (SEEG), in patients with “difficult to locate” Intractable Epilepsy. **Methods** Retrospectively analyzed the data of 60 patients with SDEG monitoring (49 cases) and SEEG monitoring (11 cases) from January 2010 to December 2018 in the Department of Neurosurgery of the First Affiliated Hospital of Fujian Medical. Observe and statistically compare the differences in the evaluation results of epileptic zones, surgical efficacy and related complications of the two groups of patients, and review the relevant literature. **Results** The results showed that the two groups of SDEG and SEEG had no significant difference in the positive rate and surgical resection rate of epileptogenic zones, but the bilateral implantation rate of SEEG (5/11, 45.5%) was higher than that of SDEG (18/49, 36.7%). At present, there was no significant difference in the postoperative outcome among patients with epileptic zones resected after SDEG and SEEG monitoring ( $P>0.05$ ). However, due to the limitation of the number of SEEG cases, it is not yet possible to conclude that the two effects were the same. There was a statistically significant difference in the total incidence of serious complications of bleeding or infection between

DOI: 10.7507/2096-0247.20200049

基金项目: 福建医科大学教授发展基金 (JS15014)

通信作者: 林元相, Email: lyx99070@163.com

<sup>#</sup>共同第一作者



the two groups (SDEG 20 cases vs. SEEG 1 case,  $P<0.05$ ). There was a statistically significant difference in the total incidence of significant headache or cerebral edema between the two groups (SDEG 26 cases vs. SEEG 2 cases,  $P<0.05$ ). There was a statistically significant difference in the incidence of cerebrospinal fluid leakage, subcutaneous fluid incision, and poor healing of incision after epileptic resection (SDEG 14 cases vs. SEEG 0 case,  $P<0.05$ ); there were no significant differences in dysfunction of speech, muscle strength between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** SEEG has fewer complications than SDEG, SEEG is safer than SDEG. The two kinds of iEEG monitoring methods have advantages in the localization of epileptogenic zones and the differentiation of functional areas. The effective combination of the two methods in the future may be more conducive to the location of epileptic zones and functional areas.

**【Key words】** Intractable epilepsy; Subdural electrodes; Stereoelectroencephalography; Epileptogenic zones

在对药物难治性癫痫患者行外科切除术前进行完整术前评估精确定位致痫灶是必须的,因其直接关系到手术结果和预后<sup>[1]</sup>。临床上存在综合非侵袭性评估方法,如头皮视频脑电图(VEEG)、核磁共振成像(MRI)、核磁共振波谱图(MRS)、正电子发射计算机断层显像(PET)、单光子发射计算机断层显像(SPECT)和神经心理检查等<sup>[1,2]</sup>,结果仍不能达到定位致痫灶或致痫灶与功能区关系的病例,本研究称之为“难定位”难治性癫痫,主要见于:①无创性评估不能明确致痫灶的位置;②无创性评估的结果如发作症状学、VEEG与影像学检查结果之间相互矛盾;③无创性评估得出的致痫灶位置与重要功能区关系密切<sup>[1,3]</sup>。而针对此类患者,需要进一步使用到颅内脑电图(Intracranial electroencephalography, iEEG)监测来精确定位致痫灶,目前国际上常用的术前iEEG监测方法为硬膜下电极脑电图(Subdural electrodes electroencephalography, SDEG)与立体定向脑电图(Stereoelectroencephalography, SEEG)<sup>[1,2,4]</sup>,关于这两种监测方法的优缺点仍为国际讨论的热点,哪种方式在定位致痫灶方面更有优势尚无明确定论<sup>[2,5-7]</sup>。本研究回顾性分析2010年1月—2018年12月于福建医科大学附属第一医院神经外科行iEEG监测的难治性癫痫患者的临床资料,比较分析两者在致痫灶评估结果、手术疗效和相关并发症的差异,并结合相关文献,从而进一步认识两种有创评估方法的优缺点,指导临床实践运用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集我院神经外科于2010年1月—2018年12月进行的SDEG及SEEG监测的“难定位”难治性癫痫共60例患者的一般临床资料。①行SDEG监测49例:年龄8~51岁,平均年龄(25.2±10.6)岁;男33例,女16例;患者病程4个月~32年不等,

平均(11.6±8.5)年;②行SEEG监测11例:年龄9~48岁,平均年龄(20.8±11.03)岁;男6例,女5例;患者病程3年~30年不等,平均(11.6±7.9)年;两组患者一般资料对比见表1。

### 1.2 术前评估

**1.2.1 非侵袭性评估** 所有患者术前均详细的询问癫痫发作病史,并且按照国际分类标准进行初步的癫痫临床诊断分类,然后全部完善MRI、MRS、VEEG、SPECT或PET-CT检查,再由相关专业人士对获得的术前临床无创性检查资料进行详细的分析总结,对仍无法明确致痫灶或与功能区关系的“难定位”难治性癫痫患者采用iEEG监测方式来进行进一步精确定位致痫灶与功能区。

### 1.2.2 侵袭性评估与癫痫手术

**1.2.2.1 侵袭性评估** 首先,根据非侵袭评估结果,划定致痫灶可能的位置或者做出一个合理的致痫灶假设,而后行电极植入。①SDEG:植入方式根据需植入电极的位置及数量选择钻孔、开骨瓣以及两者相结合的方式,共成功植入硬膜下电极49例,术后行长程VEEG监测2~22天,平均(7.4±4.2)天,每例均记录自然发作至少2次,对于致痫灶与功能区关系密切的病例选择直接皮质电刺激来进一步确定安全的手术边界,其中1例患者经连续监测1个月后仍未精确定位致痫灶,后拔出电极出院,余所有患者皆在行癫痫手术的同时拔出硬膜下电极;②SEEG:我中心于2017年1月—2018年12月两年间先后使用神经导航(1例)、Leksell立体定向仪(1例)、无框架机器人(ROSA)(9例)行颅内SEEG监测共11例,术后行长程VEEG监测6~25天,平均(12.1±5.7)天,每例均记录自然发作至少2次,在得到明确的致痫灶功能区监测结果后拔出电极,择期行手术治疗。

**1.2.2.2 手术方法** 对于明确致痫灶且与功能区分解清楚的患者行致痫灶切除手术,致痫灶与功能区重叠的患者,在外科医师详细告知患者相关手术风

表 1 两组患者一般资料比较 (例)  
Tab.1 Comparison of clinical data between the two groups (n)

	SDEG	SEEG
病例数 Case number	49	11
性别 Gender		
男 Male	33	6
女 Female	16	5
平均年龄 (岁) Average age (Years)	25.2±10.6 (8 ~ 51)	20.8±11.03 (9 ~ 48)
平均病史 (年) Average course (Years)	11.6±8.5 (0.4 ~ 32)	11.6±7.9 (3 ~ 30)
发作形式 Onset types	SPS、CPS、GTCS	SPS、CPS、GTCS
发作频率 Onset frequency	数次/天 ~ 数次/月	数次/天 ~ 数次/月
VEEG		
只有间歇期 Only intermittent	2	0
发作期可定侧及粗略定位 Able to fixed side and the coarse positioning during onset	33	7
发作期定侧不明 Uable to fixed side and the coarse positioning during onset	14	4
MRI 阴性 MRI negative	21	4
既往史 Past history		
脑部手术病史 History of brain surgery	5	2
头部外伤史 History of head trauma	7	2
癫痫手术史 History of epilepsy surgery	2	1
高热惊厥史 History of convulsions	4	0
脑炎病史 Encephalitis history	0	2

注: SPS, 简单部分性发作; CPS, 复杂部分性发作; GTCS, 全身性强直阵挛发作

险及术后疗效差的情况下, 根据患者及家属的意愿予以行保护功能区的致痫灶切除术或选择多处软脑膜下横切术。在切除性手术的术中我们会有效结合术中皮质脑电图 (Intraoperative cortical electroencephalogram, ECoG) 监测的使用, 即在切出了通过术前评估明确的致痫灶后, 继续使用术中 ECoG 监测开放的脑皮质区, 若发现成簇性癫痫样异常放电波, 则在保证功能区完整的情况下予以切除对应的异常放脑组织, 直到术中 ECoG 未监测到成簇性癫痫样异常放电波为止。当异常放脑组织与功能区关系密切时, 则采用多处软脑膜下横切术或热灼术以最大程度的切断癫痫样放电的传播。

### 1.3 术后并发症

回顾性收集两组患者分别在电极植入后的并发症以及癫痫手术后出现的并发症及不良反应, 如颅内感染、硬膜外血肿、硬膜下血肿、剧烈头痛、切口感染、脑脊液漏、严重脑水肿及功能障碍等。由于电极植入术与癫痫手术皆于同一次住院期间先

后进行, 故同一患者在行电极植入术后在一定程度上对后续癫痫开颅手术的术后并发症的发生率有所影响, 因此本研究虽然分开收集了两组患者在电极植入术后及癫痫手术后出现的并发症, 但在比较两者差异时, 我们不仅分别单独比较两组患者电极植入后及癫痫手术后并发症有无差异, 也将同一患者住院期间发生的并发症发生情况进行综合比较, 以及两组行不同侵袭性评估方法的患者在住院期间的并发症及不良反应的统计学差异。

### 1.4 疗效随访

两组患者术后均继续口服抗癫痫药物 (AEDs), 定期随访 1 年以上, 随访方式采用门诊随访及电话随访相结合, 术后疗效以 Engel 标准<sup>[8]</sup>进行疗效分级。

### 1.5 统计学方法

使用 SPSS-18.0 统计软件进行统计学分析。对两组患者致痫灶评估阳性率、术后疗效及相关并发症等进行统计分析, 计数资料使用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验比较两组之间的差异, 以  $P$  值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

表 2 两组患者电极植入结果比较 (例, %)

Tab.2 Comparison of electrode implantation results between the two groups (n, %)

	SDEG	SEEG
单侧植入 Unilateral implant	31 (63.3%)	6 (54.5%)
双侧植入 Bilateral implantation	18 (36.7%)	5 (45.4%)
植入时间 (分, $\bar{x} \pm s$ ) Time of electrode implantation	7.4±4.2 (2 ~ 22)	12.1±5.7 (6 ~ 25)
致痫灶评估结果 Evaluation results of epileptic zones		
未定位 Unable to locate	1	0
颞叶 Temporal lobe	14	2
额叶 Frontal lobe	11	4
顶叶 Parietal lobe	5	0
枕叶 Occipital lobe	0	0
额叶+顶叶 Frontal lobe+Parietal lobe	4	1
额叶+颞叶 Frontal lobe+Temporal lobe	11	0
颞叶+顶叶 Temporal lobe+Parietal lobe	1	2
顶叶+枕叶 Parietal lobe+Occipital lobe	0	1
颞叶+顶叶+枕叶 Temporal lobe+Parietal lobe+Occipital lobe	1	1
额叶+颞叶+顶叶 Frontal lobe+Temporal lobe+Parietal lobe	1	0
致痫灶与功能区重叠 Epilepsy zones and functional area overlap	9	0
致痫灶阳性例数 Number of positive epileptic zones	48 (98.0%)	11 (100%)
致痫灶切除率 Rate of resection of epileptic zones	47 (96.0%)	11 (100%)

表 3 两组患者癫痫术后疗效比较 (例, %)

Tab.3 Comparison of postoperative efficacy between the two groups (n, %)

Engel 分级	SDEG	SEEG	P 值
I 级	33 (68.8%)	10 (90.9%)	0.259
II 级	7 (14.6%)	1 (9.1%)	
III 级	1 (2.1%)	0	
IV 级	7 (14.6%)	0	
总有效率 (I + II)	40 (83.3%)	11 (100.0%)	0.330

## 2 结果

### 2.1 致痫灶评估结果及术后疗效

2.1.1 致痫灶评估结果 ① SDEG 植入 49 例, 单侧植入 31 例 (63.3%), 双侧植入 18 例 (36.7%), 其中 48 例行 iEEG 监测后成功定位了致痫灶及致痫灶与功能区的位置关系, 1 例患者经连续监测 1 个月后仍未精确定位致痫灶, 后拔出电极出院继续口服 AEDs 并建议其行神经调控术; 9 例提示致痫灶与功能区部分重叠, 其中 8 例行保留功能区的致痫灶切除术, 1 例行多处软脑膜下横切术; 余 39 例皆

行致痫灶切除术; ② 行 SEEG 植入 11 例, 单侧植入 6 例 (54.5%), 双侧植入 5 例 (45.5%), 11 例皆通过监测后成功定位致痫灶与功能区, 并成功行致痫灶切除术。两组患者的致痫灶评估阳性率及癫痫切除率无显著差异 ( $P>0.05$ )。两组患者植入部位及致痫灶评估结果见表 2。

2.1.2 术后疗效 ① SDEG 组行手术的 48 例中 Engel I 级 33 例 (68.8%), Engel II 级 7 例 (14.6%), Engel III 级 1 例 (2.1%), Engel IV 级 7 例 (14.6%); Engel I 级+II 级 40 例, 总有效率 83.3%; ② SEEG 组的 11 例患者中, Engel I 级 10 例 (90.9%), Engel II 级 1 例 (9.1%), 总有效率 100%; 但两组疗效比较无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组患者的术后疗效比较见表 3。

### 2.2 并发症比较

① SDEG 组 48 例中, 植入后出现颅内感染 2 例, 硬膜外血肿 2 例 (其中 1 例患者行二次开颅手术清除血肿, 1 例患者保守治疗后血肿吸收), 硬膜下血肿 4 例, 明显头痛 8 例, 明显脑水肿 7 例, 未见切口局部感染, 未见明显脑脊液漏; 行癫痫手术后出现颅内感染 11 例, 硬膜外血肿 2 例, 硬膜下血肿



1 例, 明显头痛 9 例, 明显脑水肿 9 例, 出现脑脊液漏、切口皮下积液、愈合不良共 14 例, 部分言语、肌力方面功能障碍 10 例; ② SEEG 组 11 例中, 植入后未出现颅内感染、明显脑水肿、硬膜外血肿、明显头痛、切口局部感染、脑脊液漏等并发症, 仅 1 例出现硬膜下血肿, 考虑因植入术后出血所致, 保守治疗后逐渐吸收; 行癫痫术后未出现颅内感染, 明显头痛 2 例, 明显脑水肿 1 例, 部分言语、肌力方面功能障碍 2 例, 无明显硬膜外血肿、硬膜下血肿、明显头痛、切口局部感染、脑脊液漏等并发症。

两组患者住院期间出现出血或感染的严重并发症的总发生率(若患者住院期间出现出血与感染的情况按 1 例计算, 后类似)差异具有统计学意义(SDEG 20 例 vs. SEEG 1 例,  $P < 0.05$ ); 两组患者住院期间出现明显头痛或脑水肿的总发生率差异具有统计学意义(SDEG 26 例 vs. SEEG 2 例,  $P < 0.05$ ); 两组患者癫痫切除术后出现脑脊液漏、切口皮下积液、切口愈合不良的总发生率差异具有统计学意义(SDEG 14 例 vs. SEEG 0 例,  $P < 0.05$ ); 两组患者切除术后出现的言语、肌力等功能障碍差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。并发症发生情况比较见表 4。

### 3 讨论

#### 3.1 致痫灶的评估

研究表明, 只有当  $>6 \text{ cm}^2$  大脑皮质同时放电产生的电流能够在头皮 EEG 上被监测到<sup>[5,9]</sup>, 所以, 头皮 EEG 在监测异常放电、精确定位和确定致痫灶范围方面受到了限制, 当头皮 EEG 无法定位致痫灶、术前无创性检查相互矛盾以及致痫灶与功能区关系密切的“难定位”难治性癫痫的病例时, 直接从大脑中进行 iEEG 记录来进一步定位致痫灶是非常有必要的<sup>[1,2,5]</sup>, 因为 iEEG 较头皮 EEG 有更高

的分辨率使其医师能够更清楚地捕捉到在头皮上难以监测到的异常放电区域<sup>[5]</sup>, 除此之外, 还可以通过颅内电极进行直接皮质电刺激来了解功能区位置以期在切除致痫灶时保护大脑功能<sup>[2,5]</sup>。

SDEG 与 SEEG 是目前国际上常用的两种 iEEG 记录方法, 两种方法在“难定位”难治性癫痫患者中的应用以期精确定位致痫灶的优缺点尚存在广泛争论, 本研究或因所开展的病例数的限制, 对于两种监测方法在致痫灶的精确定位及致痫灶切除术后疗效尚未观察到显著差异。Yang 等<sup>[10]</sup>回顾性分析了 100 例使用 SDEG 与 SEEG 进行术前评估的患者的临床资料, 也未发现两种方式在致痫灶的定位及术后疗效上有显著差异; 目前国际上普遍接受的观点是两种方法各有优势, SDEG 由于在皮质表面覆盖较广, 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, 并且在定位功能区上存在明显优势, 但也正因为电极覆盖在表面, 故其对于深部脑组织的监测(如脑沟深部皮质、岛叶、扣带回、颞叶近中线结构和半球间区域等)则鞭长莫及<sup>[2,5,6]</sup>, 且当无创性评估提示致痫灶可能位于大脑双侧或者存在多个解剖上相隔较远的异常放电区域时, 此时采用开颅植入硬膜下电极的方式将给患者带来较大的创伤, 增加了患者植入术后及癫痫切除术后的并发症及住院不良反应<sup>[2,10]</sup>; 而相对于 SDEG, SEEG 克服了其不能对深部脑组织进行监测的缺点, 也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相对轻松的获得癫痫发作起始区的三维传播图像<sup>[2,5,11]</sup>。其次, 由于行 SEEG 电极植入的设备不断更新换代, 如本研究癫痫中心起初使用神经导航进行电极植入, 后改用 Leksell 立体定向

表 4 两组患者植入后与手术后并发症比较(例)

Tab.4 Comparison of complications after implantation and surgery between the two groups (n)

并发症 Complications	SDEG		SEEG	
	植入后	手术后	植入后	手术后
颅内感染 Intracranial infection	2	11	0	0
硬膜外血肿 Epidural hematoma	1	2	0	0
硬膜下血肿 Subdural hematoma	4	1	1	0
明显头痛 Obvious headache	8	9	0	2
脑水肿 Brain edema	7	9	0	1
言语、肌力等功能障碍 Dysfunctions such as speech and muscle strength	0	10	0	2
脑脊液漏、切口皮下积液、愈合不良 Cerebrospinal fluid leakage, incision subcutaneous fluid, poor healing	0	14	0	0

仪,目前本中心已熟练掌握使用 ROSA 机器人进行 SEEG 的电极植入,从而使得 SEEG 电极植入具有更高的微创性及操作灵活性。研究表明,在患者需要行双侧大脑半球监测或者行多个解剖上相隔较远的异常放电区域监测时,SEEG 则更具有明显优势等<sup>[12-14]</sup>;SEEG 的缺点就是由于其植入电极之间相互孤立、皮质监测的连续性不够从而导致了空间上的局限性,使得其对相邻脑皮质的同步异常放电情况的记录效果较差,这有可能导致医师对 EEG 中记录的放电起源向周围传播的扩散模式解释困难<sup>[2,5,6,15]</sup>,并且,因为 SEEG 连续性不够,在遇到疑似致痫灶与功能区存在重叠时,相较于硬膜下电极的直接皮质电刺激定位功能区而言,使用 SEEG 进行致痫灶与功能区的精确区分就存在明显困难<sup>[2,5,6]</sup>。

因此,在两种方法各有优势的情况下,熟练掌握两种侵袭性评估方法的癫痫中心会根据患者的情况个体化地选择 iEEG 监测方案,如 Podkorytova 等<sup>[7]</sup>所在的癫痫中心在实际应用过程中就总结出了三点指导原则:① 确定是否存在病变,以及是否认为病变与癫痫发作区域相关。如果病变位于运动、视觉或语言皮质功能区附近,则通常倾向于选择植入硬膜下电极进行监测研究。如果癫痫的症状学特征包括认知障碍,那么则意味着海马扣带回、岛叶区域的有早期参与癫痫发作或为其主要发病的原因,那么即使有病变,则更倾向于选择 SEEG;② 关注双侧关系,对于认为需要进行双侧监测很重要的可疑额叶或额叶顶叶起始位置,更倾向于 SEEG。如果发作明显是单侧的,可以使用 SEEG 或 SDEG;③ 对先前接受过开颅手术的患者倾向选择使用 SEEG,因为在开颅术后,在瘢痕蛛网膜下腔放置硬膜下电极的并发症,如伤口愈合欠佳和脑脊液漏问题,都使得更倾向于 SEEG。

而相对于个体化单独选择 SEEG 或 SDEG 来说,Enatsu 等<sup>[6]</sup>率先联合使用 SDEG 及 SEEG 对 4 例难治性癫痫患者进行颅内监测,从而提供了比单独使用这两种技术更多的数据信息,使得医师对患者癫痫活动动力学及其与功能性皮质区域的相互作用有了更好地理解,4 例患者皆取得了良好的致痫灶评估结果及手术疗效。由此可见,随着电极植入、电极设计等技术的不断发展完善,在未来有效地结合两种监测方式的优点将更有利于癫痫患者致痫灶的明确及功能区的区分,以期获得更加完美的疗效。

### 3.2 并发症

iEEG 作为一项有创性癫痫评估方法,在为癫

痫患者带来福音的同时,我们也不能忽略因为其创伤所带来的并发症及不良反应,如颅内感染、出血、头痛、切口局部感染、脑脊液漏、明显脑水肿以及语言、肌力功能障碍等,其中颅内感染、颅内出血是较常见且严重的并发症,而明显头痛、切口感染、脑脊液漏等不良反应则明显增加了患者住院的不良反应发生率。

本研究发现,SDEG 和 SEEG 两组患者住院期间出现出血或感染的严重并发症、明显头痛或脑水肿、切除术后出现脑脊液漏、切口皮下积液、切口愈合不良等方面均有统计学差异,但术后出现的言语、肌力等功能障碍无统计学差异。据现有的研究发现,SDEG 总的并发症在 6%~26% 之间<sup>[15]</sup>,SDEG 植入后颅内感染的发生率在各项研究报道中的发生率各有不同,Fountas 等<sup>[16]</sup>总结 20 年的经验提出植入电极后发生颅内感染的发生率为 1.1%,Arya 等<sup>[17]</sup>对硬膜下电极植入后的并发症进行了 Meta 分析,回顾分析了 21 项研究结果,包括 2 542 例行 SDEG 植入的患者,结果显示 SDEG 植入的颅内感染总发生率在 2.3%。而本研究纳入的 49 例 SDEG 患者中植入电极后发生颅内感染 2 例,发生率 4.1%,与报道的颅内感染发生率相近。Nair 等<sup>[18]</sup>研究表明当随着植入电极的数量的增加以及植入记录时间的延长,感染等并发症风险将会随之增加。一项 Meta 分析也提示植入电极数量的增加( $\geq 67$ )与不良事件发生率的增加有独立相关<sup>[17]</sup>。本研究中行 SDEG 植入患者中有 11 例在行致痫灶切除手术后发生颅内感染,除去 1 例患者植入后与手术后皆出现颅内感染的情况,行癫痫手术的 48 例中的有 12 例在住院期间出现颅内感染,住院期间总的颅内感染发生率 25.0%,我们认为这是由于硬膜下电极植入在很多情况下需要开大骨瓣完成,患者在住院期间先后行两次接受创伤较大开颅手术的情况下导致免疫力下降、且颅腔多次暴露于外界导致住院期间颅内感染的发生率增加。而 SDEG 另一项常见且严重的并发症即是颅内出血包括硬膜外血肿、硬膜下血肿,有报道颅内血肿发生率为 4.0%<sup>[17]</sup>,本研究 49 例植入电极后发生血肿 5 例,发生率 1.0%,与报道的总发病率相比稍低,其中 1 例患者因硬膜外血肿扩大而行急诊清除血肿手术,术后恢复可继续监测 EEG,其余皆密切观察无特殊处理。硬膜外血肿的发生原因多因术中未严密止血及悬吊硬脑膜等手术操作不严谨导致,而硬膜下血肿的发生原因暂不明确,有研究认为可能存在以下几点原因<sup>[19]</sup>:① 癫痫发作时植入的电极片在脑皮质上的移位,特别是

剧烈的移位,会损伤邻近的皮质桥接静脉,导致硬膜下血肿的形成;②不对称电极植入也可能由于脑脊液动力学的急性改变而导致硬膜下血肿的发生;③电极出口部位周围的脑脊液漏可使得颅内压力朝向硬膜下电极侧,然后出现脑移位和桥接静脉撕裂而导致硬膜下血肿。放置硬膜下引流管可以减少术后硬膜下血肿的发生率,早期操作时我们也曾放置硬膜下引流管以避免硬膜下血肿,但后期发现会加大颅内感染的概率而选择尽量避免。此外,Podkorytova等<sup>[7]</sup>发现,既往接受过开颅手术的患者由于蛛网膜的瘢痕黏连,在其下腔放置硬膜下电极会增加出血、伤口愈合欠佳和脑脊液漏等并发症的发生概率,本研究也观察到相同的现象,在49例行硬膜下植入电极中有5例曾接受过开颅手术,其中1例出现了脑脊液漏,1例植入后出现了硬膜外血肿,1例植入后出现硬膜下血肿,这也提醒我们,曾接受过开颅手术的患者若选择iEEG监测则更倾向于选择SEEG。

相对于SDEG,SEEG因为其微创性,无需大开颅使患者避免前后接受两次开颅手术,以及植入电极异物较小等使得患者在住院期间发生出血、颅内感染等严重并发症以及明显头痛、脑水肿、脑脊液漏、切口皮下积液、愈合不良等住院不良反应明显减少<sup>[2,5,15]</sup>。一项评估30篇文献描述2624例行SEEG患者的术后并发症的Meta分析提示,与SDEG相比,SEEG明显安全性更高,根据结果显示:SEEG的总并发症发生率非常低,其中最常见的并发症是出血<sup>[20]</sup>;另一项纳入14篇论文共计697例患儿接受iEEG监测的Meta分析显示,与SDEG相比,患儿行SEEG监测安全性明显更高,根据结果显示脑脊液漏是患儿SDEG监测中最常见的不良事件,而277例接受SEEG监测的患儿中仅有1例出现脑脊液漏,SDEG的颅内出血[SDEG:10.7%,95%CI(5.3,20.3);SEEG:2.9%,95%CI(-0.7,10.8)]和感染[SDEG:10.8%,95%CI(6.7,17)]也更常见<sup>[21]</sup>。Yang等<sup>[10]</sup>回顾分析SEEG(48例)与SDEG(52例)的术后并发症,也发现同样的现象,SEEG监测患者的总并发症发生率(8/48,16.7%)低于SDEG监测患者(13/52,25%),其中出血和感染SEEG(4.2%)明显低于SDEG(17.3%),差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),研究表明相对于SDEG,SEEG具有较低的相关并发症,尤其是在出血和感染方面,这与本研究结果一致。然而,许多研究报道,SEEG和SDEG在术后出现神经功能缺损和死亡率方面却无显著差异<sup>[10,20,21]</sup>;早期SEEG由于属于“盲插”

从而导致出血等并发症较高,后因影像学技术及电极植入技术日新月异,使得电极植入更为精准,尤其在ROSA诞生后,SEEG植入的精准性、安全性大大提高<sup>[12-14,22]</sup>。本组11例患者中有9例是在ROSA引导下完成电极植入,在术前会将患者头部CT冠状血管造影(CTA)、MRI等影像资料导入机器人进行融合,其后续的植入过程中能够有效的避开血管从而避免出血的发生。

综上,SDEG和SEEG在“难定位”难治性癫痫患者中的致痫灶评估阳性率及切除术后疗效方面有无差异,仍需后续进一步观察分析;但SEEG的并发症较SDEG更少,安全性更高;相信随着技术的不断更新,无论SDEG还是SEEG的各种并发症也会逐渐降低甚至被避免。而在致痫灶的侵袭性定位方法选择方面,两种iEEG监测方式在致痫灶的定位及功能区的区分方面各有优势,未来两种方式的有效结合或将更有利于定位致痫灶及功能区。

#### 参考文献

- Hupalo M, Wojcik R, Jaskolski DJ, *et al*. Intracranial video-EEG monitoring in presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(3): 201-207.
- Katz JS, Abel TJ. Stereoelectroencephalography versus subdural electrodes for localization of the epileptogenic zone: what is the evidence? *Neurotherapeutics*, 2019, 16(1): 59-66.
- Gonzalez-Martinez J, Najm IM. Indications and selection criteria for invasive monitoring in children with cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30(11): 1823-1829.
- Joswig H, Steven DA, Parrent AG, *et al*. Intracranial electroencephalographic monitoring: from subdural to depth electrodes. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(3): 336-338.
- Kovac S, Vakharia VN, Scott C, *et al*. Invasive epilepsy surgery evaluation. *Seizure*, 2017, 44: 125-136.
- Enatsu R, Bulacio J, Najm I, *et al*. Combining stereoelectroencephalography and subdural electrodes in the diagnosis and treatment of medically intractable epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(8): 1441-1445.
- Podkorytova I, Hoes K, Lega B, *et al*. Stereoelectroencephalography versus subdural electrodes for seizure localization. *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27(1): 97-109.
- Engel J Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology*, 1993, 43(8): 1612-1617.
- Ramantani G, Maillard L, Koessler L, *et al*. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure*, 2016, 41: 196-200.
- Yang M, Ma Y, Li W, *et al*. A Retrospective analysis of stereoelectroencephalography and subdural electroencephalography for preoperative evaluation of intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2017, 95(1): 13-20.
- Minotti L, Montavont A, Scholly J, *et al*. Indications and limits of



- stereo-electroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(1): 15-24.
- 12 Fujimoto A, Okanishi T, Kanai S, *et al.* Neuronavigation-guided frameless stereo-electroencephalography (SEEG). *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2017, 57(9): 496-502.
  - 13 Ollivier I, Behr C, Cebula H, *et al.* Efficacy and safety in frameless robot-assisted stereo-electroencephalography (SEEG) for drug-resistant epilepsy. *Neurochirurgie*, 2017, 63(4): 286-290.
  - 14 Candela-Cantá S, Aparicio J, Lápiz JM, *et al.* Frameless robot-assisted stereo-electroencephalography for refractory epilepsy in pediatric patients: accuracy, usefulness, and technical issues. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160(12): 2489-2500.
  - 15 Enatsu R, Mikuni N. Invasive evaluations for epilepsy surgery: a review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(5): 221-227.
  - 16 Fountas KN, Smith JR. Subdural electrode-associated complications: a 20-year experience. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2007, 85(6): 264-272.
  - 17 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.
  - 18 Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, *et al.* Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(1): 11-28.
  - 19 Lee WS, Lee JK, Lee SA, *et al.* Complications and results of subdural grid electrode implantation in epilepsy surgery. *Surg Neurol*, 2000, 54(5): 346-351.
  - 20 Mullin JP, Shriver M, Alomar S, *et al.* Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography related complications. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 386-401.
  - 21 Sacino MF, Huang SS, Schreiber J, *et al.* Is the use of Stereotactic electroencephalography safe and effective in children? A Meta-analysis of the use of stereotactic electroencephalography in comparison to subdural grids for invasive epilepsy monitoring in pediatric subjects. *Neurosurgery*, 2018, 22(1): 1-11.
  - 22 Ho AL, Muftuoglu Y, Pendharkar AV, *et al.* Robot-guided pediatric stereo-electroencephalography: single-institution experience. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 22(5): 1-8.

# 人类疱疹病毒 6B 与难治性颞叶内侧癫痫的相关性研究



王焕明<sup>1</sup>, 胡飞<sup>1</sup>, 罗敏华<sup>2</sup>, 赵非<sup>2</sup>, 陈俊<sup>1</sup>, 熊玉波<sup>1</sup>

1. 武汉脑科医院·长航总医院 神经外科(武汉 430010)  
2. 中国科学院武汉病毒研究所(武汉 430070)

**【摘要】** 目的 探讨人类疱疹病毒 6B (Human herpesvirus 6B, HHV-6B) 在难治性颞叶内侧癫痫 (Medial temporal lobe epilepsy, MTLE) 的发病机制。方法 收集 2012 年 1 月—2018 年 12 月于武汉脑科医院神经外科收治的难治性 MTLE 患者 42 例和 17 例急诊脑外伤或脑出血患者的脑组织标本, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (Polymerase chain reaction, PCR) 和逆转录 PCR 检测切除的海马、杏仁核和海马旁回组织中的 HHV-6 的 DNA 和 mRNA, 并将检测结果与临床特点进行对比分析。结果 HHV-6 DNA 在 MTLE 患者中的检出率 (40.48%) 明显高于非 MTLE 患者 (11.7%), 30 例 HHV-6 阳性患者中有 15 例检测到 HHV-6B DNA 的存在, HHV-6B mRNA 在所有 30 例检测出 HHV-6 DNA 的标本中均有表达, 而在未检测出 HHV-6 DNA 的标本中无表达。MTLE 患者的年龄是唯一影响 HHV-6 表达的临床因素, 其他因素如性别、发病年龄和可能病因均对 HHV-6 的表达水平无影响。结论 HHV-6B 在难治性 MTLE 的发生发展中起到一定作用, 但具体机制尚待进一步研究。

**【关键词】** 人类疱疹病毒-6B; 颞叶内侧癫痫; 聚合酶链式反应

## Correlation study on human herpesvirus 6B and intractable mesial temporal lobe epilepsy

WANG Huanming<sup>1</sup>, HU Fei<sup>1</sup>, LUO Minhua<sup>2</sup>, ZHAO Fei<sup>2</sup>, CHEN Jun<sup>1</sup>, XIONG Yubo<sup>1</sup>

1. Department of Neurosurgery, Wuhan Brain Hospital & Changhang General Hospital, Wuhan 430010, China  
2. Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430070, China

Corresponding author: WANG Huanming, Email: 1808381741@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the pathogenic mechanism of human herpesvirus 6B (HHV-6B) in the intractable mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). **Methods** 42 cases of intractable MTLE and 17 cases of non-MTLE patients who treated in Wuhan Brain Hospital from Jan. 2012 to Dec. 2018 were enrolled in this study. Resected hippocampus, amygdala and mixed uncus samples were examined by real-time polymerase chain reaction (PCR) and reverse-transcriptase PCR to detect viral DNA and message RNA. Comparative analysis was used between the clinical characteristics and the HHV-6 detection. **Results** Detection of HHV-6 DNA was higher in MTLE patients (40.48%) than non-MTLE patients (11.7%). HHV-6B viral DNA was determined in 15/30 HHV-6 DNA-positive samples, and no HHV-6B mRNA were detected in all HHV-6 DNA negative samples. The patient's age was the only influencing factor of HHV-6 expressing in MTLE. While the patient's gender, onset age and possible disease cause had no effect on the HHV-6 content. **Conclusions** This study suggests that HHV-6B may play an important role in the pathogenesis of MTLE, but the mechanism needs further study.

**【Key words】** Human herpesvirus 6B; Medial temporal lobe epilepsy; Polymerase chain reaction

人类疱疹病毒 6 (Human herpesvirus-6, HHV-6) 属于单纯疱疹病毒, 与 HCMV 和 HHV-7 一致。

HHV-6 分为 A、B 两组, 从绝大多数健康成年人以及儿童急疹患者中分离的 HHV-6 为 B 组, 既往研究发现 HHV-6 感染与幼儿急疹、脑炎、多发性硬化、神经胶质瘤和动脉硬化有关<sup>[1]</sup>。本研究拟采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (Polymerase chain reaction, PCR) 和逆转录 PCR 检测方法, 检测 42 例

DOI: 10.7507/2096-0247.20200050

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研基金项目 (WJ2019M036); 长江航务管理局科研基金项目 (201710016)  
通信作者: 王焕明, Email: 1808381741@qq.com



难治性颞叶内侧癫痫 (Medial temporal lobe epilepsy, MTLE) 患者和 17 例对照组脑组织样本中 HHV-6B 含量, 以探讨 HHV-6B 在难治性 MTLE 发病过程中的可能机制, 从而为难治性 MTLE 的治疗提供新的途径。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

收集 2012 年 1 月—2018 年 12 月武汉脑科医院神经外科经手术治疗的 42 例难治性 MTLE 患者的海马、杏仁核和海马旁回标本, 17 例急诊收治的脑外伤和脑出血患者的脑组织标本作为对照组。所有标本组织经液氮速冻, 然后转移至 -80℃ 低温冰箱保存备用。该研究得到武汉脑科医院伦理委员会的审批, 且所有患者均已签署知情同意书。

### 1.2 检测方法

**1.2.1 总 RNA 抽提** 取匀浆管, 加入 1 mL 的 Trizol Reagent, 置冰上预冷。取 100 mg 脑组织, 加入到匀浆管中。匀浆仪充分研磨直至无可见脑组织块。12 000 rpm 离心 10 min 取上清液。加入 250 μL 三氯甲烷, 颠倒离心管 15 s, 充分混匀, 静置 3 min。4℃ 下 12 000 rpm 离心 10 min。将上清液转移到一个新的离心管中, 加入 0.8 倍体积的异丙醇, 颠倒混匀。-20℃ 放置 15 min。4℃ 下 12 000 rpm 离心 10 min, 管底的白色沉淀即为 RNA。吸除液体, 加入 75% 乙醇 1.5 mL 洗涤沉淀。4℃ 下 12 000 rpm 离心 5 min。将液体吸除干净, 将离心管置于超净台上吹 3 min。加入 15 μL 无 RNA 酶的水溶解 RNA。55℃ 孵育 5 min。使用 Nanodrop 2000 检测 RNA 浓度及纯度: 仪器空白调零后取 2.5 μL 待测 RNA 溶液于检测基座上, 放下样品臂, 检测吸光值。将浓度过高的 RNA 进行适当比例的稀释, 使其终浓度为 200 ng/μL。

**1.2.2 反转录** 取一 PCR 管, 加入含 2 μg RNA 的溶液。加入 1 μL Oligo(dT)18。用无核糖核酸酶的去离子水补足至 12 μL。于 PCR 仪上 65℃ 保温 5 min, 迅速置冰上冷却。依次加入 4 μL 5× Reaction Buffer, 2 μL 10mM dNTP Mix, 1 μL RiboLock RNAase 抑制剂 (20 U/μL) 和 1 μL RevertAi M-MuLV 逆转录酶 (200U/μL), 用移液器抽吸混匀。于 PCR 仪上 42℃ 保温 60 min, 结束后 70℃ 保温 5 min 灭活反转录酶。

**1.2.3 定量 PCR** 取 0.2 mL PCR 管, 配制反应体系, 每个反转录产物配制 3 管 (2× qPCR Mix 12.5 μL; 7.5 μM 基因引物 2.0 μl; 反转录产物 2.5 μL; ddH<sub>2</sub>O 8.0 μL) PCR 扩增: 预变性 95℃, 10 min; 循环 (40 次) 95℃, 15 s→60℃, 60 s; 熔解曲线 60℃→95℃, 每 15 s 升温 0.3℃。

**1.2.4 结果处理 (ΔΔCT 法)** A=CT (目的基因, 待测样本) - CT (内标基因, 待测样本); B=CT (目的基因, 对照样本) - CT (内标基因, 对照样本), K=A-B, 表达倍数=2<sup>-K</sup>。

**1.2.5 检测** 为了检测 HHV-6B 在脑组织标本中的存在情况, 我们检测了 HHV-6B 的三个基因片段: U12、U90 和 U100。引物设计见表 1。扩增曲线见图 1。

### 1.3 统计学方法

运用 SPSS20.0 软件进行分析, 计数资料用 χ<sup>2</sup> 检验或 Fisher 确切概率法, 计量资料用平均数±标准差表示, 采用 t 检验或秩和检验, 以 P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

42 例难治性 MTLE 患者中, 男 30 例, 女 12 例; 年龄 9~60 岁, 平均 (26.4±10.07) 岁。病程

表 1 人类疱疹病毒-6B 聚合酶链式反应引物设计

Tab.1 Primer design of human herpes virus-6B polymerase chain reaction

引物信息	引物名称	引物序列 (5'-3')	片段长度 (bp)	退火温度 (℃)
NP_050271.1	H-U100-S	AATCCTACGCCGAGAAGACG	212	60
	H-U100-A	CCGAACATGATGCGTGCC		60
NM_001101	H-ACTIN-S	CACCCAGCACAAATGAAGATCAAGAT	317	60
	H-ACTIN-A	CCAGTTTTTAAATCCTGAGTCAAGC		60
NP_050266.1	H-U90-S	AACTACTTGAAAACCAACCCGACTC	145	60
	H-U90-A	AGCGTTTCGGTACACTTGGAGT		60
NP_050193.1	H-U12-S	CACGCTAAAGACAGCAGCAATC	237	60
	H-U12-A	CAGAAGAAACGGTTAAATGAGAACA		60



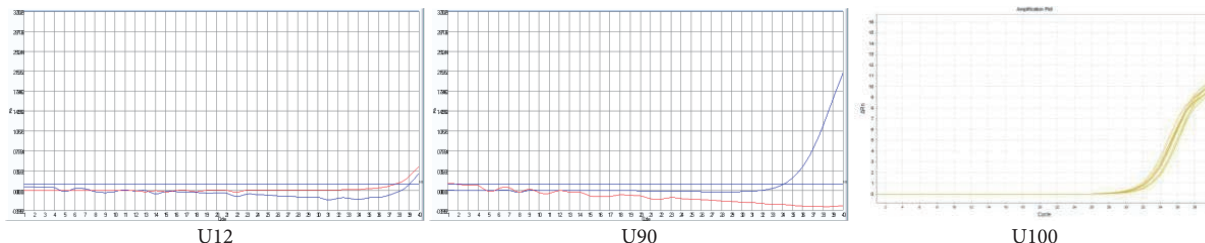


图 1 HHV-6B 的三个基因片段 ( U12、U90 和 U100 ) 扩增曲线

Fig.1 Amplification curve of three gene segments(U12, U90 and U100) of HHV-6B

3~10年,平均(5.4±2.54)年。10例(23.8%)患者有高热惊厥病史,2例(4.8%)有颅脑外伤史,2例(4.8%)有脑炎脑膜炎病史。临床表现为复杂部分性发作18例(42.9%),全身强直-阵挛性发作20例(47.6%),部分性发作继发全身强直-阵挛性发作4例(9.5%)。视频脑电图(VEEG)监测结果均提示一侧颞叶有异常放电,对所有患者行前颞叶切除术(包括大部分海马和杏仁核)。所有患者术后病理检查均证实海马硬化的诊断,术后1年以上的随访发现38例(90.5%)达到癫痫无发作,4例(9.5%)术后Engle’s评级提示较术前显著改善。17例对照组患者中,男12例,女5例,年龄40~76岁,平均(66.8±15.16)岁。其中颅脑外伤10例,脑出血7例。

### 2.2 人类疱疹病毒 DNA 和人类疱疹病毒-6B mRNA 检测

在17例(40.5%)MTLE患者的30个脑组织(海马或杏仁核或海马旁回)标本中检测到HHV-6 DNA的存在:12例海马中检测到HHV-6 DNA的存在,15例杏仁核组织中检测到HHV-6 DNA的存在,3例海马旁回中检测到HHV-6 DNA的存在。但仅在1例脑出血患者和1例脑外伤患者脑组织标本检测到HHV-6 DNA的存在(11.8%),两组之间差异具有统计学意义(P<0.01)。为了明确这30个脑组织标本中HHV-6的亚型,我们采用PCR-限制性片段多态性法(PCR-restriction fragment polymorphism, PCR-RFLP)对HHV-6 DNA进行分析,结果发现15个标本含有HHV-6B,但其余15个标本的HHV-6无法进行分类。

通过比较MTLE患者的HHV-6 DNA含量与对照组患者的HHV-6 DNA含量,我们发现MTLE患者的HHV-6 DNA含量更高,两组间差异具有统计学意义(P<0.01)。此外,我们还发现HHV-6B mRNA在所有30个检测出HHV-6 DNA的标本中均有表达,而在未检测出HHV-6 DNA的标本中无表达。见图2。

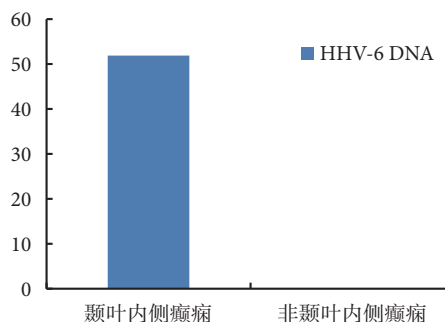


图 2 颞叶内侧癫痫和对照组患者脑组织 HHV-6 DNA 含量对比

Fig.2 Comparison of HHV-6 DNA contents in the MTLE and non-MTLE brain tissue specimens

表 2 人类疱疹病毒-6 阳性和阴性颞叶内侧癫痫患者的临床特点对比 (例)

Tab.2 Comparison of clinical characteristics in the HHV-6 positive and HHV-6 negative MTLE (n)

临床特点	HHV-6阳性	HHV-6阴性	P值
性别(男/女)	12/5	18/7	1.000
年龄(岁)	42.7±10.64/12~57	35.8±9.31/9~60	0.035*
病程(年)	6.7±2.52/5~10	5.6±2.48/3~8	0.436
高热惊厥	6	4	0.258
颅脑外伤	1	1	0.438
脑膜脑炎	1	1	0.135

\*P<0.05, 两组间差异具有统计学意义

### 2.3 人类疱疹病毒-6 阳性和阴性颞叶内侧癫痫患者的临床特点比较

由于HHV-6 DNA在MTLE患者中的含量较对照组高,我们比较了HHV-6阳性和HHV-6阴性的MTLE患者的临床特点和基因表达的水平,结果发现年龄是影响颞叶内侧癫痫患者HHV-6表达的唯一临床因素,年龄大的患者HHV-6的表达水平显著高于年龄小的患者,其他因素,如性别,发病年龄和可能病因均对HHV-6的表达水平无影响。见表2。

### 3 讨论

HHV-6 是一种常见的 HHV, 具有较明显的嗜神经特性, 可引起多种神经系统疾病如脑炎脑膜炎、多发性硬化、癫痫等<sup>[2-5]</sup>。病毒在初次感染机体后可终生潜伏于被感染者的外周血单个核细胞、唾液腺和中枢神经系统中。HHV-6 主要感染星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞, 可损伤中枢神经系统的血管内皮细胞。病毒以直接侵犯机体的形式引起疾病, 也可再活化而致病。多种病原体, 如麻疹病毒、流感病毒、HHV-7 等均可激活潜伏的 HHV-6 而引发癫痫、脑炎、脑膜炎等。据文献报道, HHV-6 DNA 在海马区呈高表达, 病毒不是侵犯单个细胞, 而是感染成簇的胶质细胞, 可能是病毒的激活和复制与局部脑组织的内环境有关<sup>[6,7]</sup>。

HHV-6 主要感染 6 月龄 ~ 2 岁婴幼儿, 与婴幼儿和儿童的热性惊厥有关, 同时也是幼儿急疹的病原体。幼儿急疹的特征是持续高热 3 ~ 5 d, 热退疹出, 部分是由于 HHV-6 初次感染机体引起, 这些病例中约 13% 有惊厥发作。既往研究认为, 幼儿急疹时的惊厥是由高热引起的。最近, 国外有研究发现部分病例是由于 HHV-6 侵入中枢神经系统, 引起轻微脑炎、脑病或其他更严重的并发症而致惊厥发作<sup>[8]</sup>。

HHV-6 首先是由淋巴增生性疾病患者的外周血中分离得到, 属 HHV  $\beta$  亚组, 除可引起神经系统的急性疾病之外, 还可建立潜伏感染和多种刺激下的再激活。HHV-6 有两种类型: 6A 和 6B 型。HHV-6 感染一般没有临床症状, 很少会引起严重的综合征。在有免疫抑制的患者中, 病毒在其体内活动会导致严重的脑膜炎<sup>[9]</sup>。HHV-6 已被证实是多发性硬化症的一个可能病因<sup>[10]</sup>。近年来, 多项研究结果表明, HHV-6 可能通过参与大脑局灶性皮质发育不良 (FCD)、触发颞叶癫痫、诱导中枢神经系统的炎症反应等方式参与癫痫的发生和发展。

研究显示 HHV-6 感染与热性惊厥有明显的相关性, HHV-6 在癫痫发作的机制中发挥着重要作用, 潜伏在神经系统中的 HHV-6 重新激活可引起器官功能障碍, 包括边缘叶、脑干和海马的损伤等。近年来, 较多研究发现 HHV-6 感染与 FCD 存在紧密联系, 同时 HHV-6 可攻击中枢神经胶质细胞, 引起代谢与免疫紊乱; 此外, HHV-6 与颞叶癫痫和癫痫持续状态也存在一定的关联<sup>[11-13]</sup>。

MTLE 是难治性癫痫的最常见的形式之一, 好发于具有长期发热性癫痫发作病史的患儿中, 而其

发病原因尚不明确, 证据表明 HHV-6 感染可能是 MTLE 的病因之一。有研究通过 PCR 技术检测 MTLE 患者手术切除的脑组织标本发现, HHV-6 DNA 表达量阳性率高达 35%<sup>[14]</sup>。通过对前颞叶切除标本的研究发现, 2/3 的 MTLE 海马硬化患者的海马星形细胞中 HHV-6B 的复制活跃, 但其他癫痫类型中则不存在这种现象<sup>[15-17]</sup>。

本研究中, 我们选取了 42 例难治性 MTLE 患者和 17 例非 MTLE 对照组的脑组织标本, 采用实时荧光定量 PCR 和逆转录 PCR 检测切除的海马、杏仁核和海马旁回组织中的 HHV-6 病毒的 DNA 和 mRNA, 结果发现 HHV-6 DNA 在 MTLE 患者中的检出率 (40.48%) 明显高于对照组患者 (11.7%), 且 30 个 HHV-6 阳性标本中有 15 个检测到 HHV-6B DNA 的存在, 同时 HHV-6B mRNA 在所有 30 个检测出 HHV-6 DNA 的标本中均有表达, 而在未检测出 HHV-6 DNA 的标本中无表达。年龄是唯一影响 MTLE 患者 HHV-6 表达水平的临床因素, 其他如性别、发病年龄和可能病因均不影响 HHV-6 的表达水平。Donati 等<sup>[15]</sup>应用实时定量 PCR、蛋白免疫印迹分析和原位免疫组织化学技术来检测和描绘癫痫手术标本中的 HHV-6 感染, 结果显示在部分患者的海马和颞叶区域检测到 HHV-6 的高表达。而进一步研究从 MTLE 患者的海马中分离出原代人星形胶质细胞, 经过体外培养后也证明了 HHV-6 蛋白的高表达。这可能是通过未知的机制使这些潜在的 HHV-6 感染细胞中的再激活。这一观察结果表明, 在 MTLE 患者中, HHV-6 复制的再活化可能是癫痫发作的触发因素; 同时, 潜伏在中枢神经系统的 HHV-6 病毒对脑组织持续低水平的感染也可能引起神经慢性损伤而导致癫痫发作。

研究发现, HHV-6B DNA 阳性的 MTLE 患者的杏仁核单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 和胶质细胞酸性蛋白 (GFAP) 较阴性患者明显增高, 提示 HHV-6B 在 MTLE 发病中的基因表达上具有重要作用<sup>[18]</sup>。同时, HHV-6B 活跃复制在其他综合征中也有所发现, 其他病毒也有类似活跃复制的现象, 有学者认为 HHV-6B 是通过阻断星形细胞内兴奋性氨基酸的转运而发挥其兴奋性神经毒性<sup>[19]</sup>。还有研究发现 ApoE4 有利于 HHV-6B 在颞叶癫痫患者的复制好基因表达, 从而增加患者癫痫发作的频率<sup>[2]</sup>。尽管在颞叶内侧硬化患者切除的标本中未发现典型的炎性改变, 但炎性递质在颞叶内侧神经元损伤中可能还是起到了一定的作用。若能够明确早期的病毒感染与热性惊厥及其后出现的难治性 MTLE

之间的关系, 则有可能为难治性 MTLE 的治疗提供一个新途径。

#### 参考文献

- 1 Kawamura Y, Nakayama A, Kato T, *et al.* Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy. *J Infect Dis*, 2015, 212(7): 1014-1021.
- 2 Huang C, Yan B, Lei D, *et al.* Apolipoprotein 4 may increase viral load and seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy patients with positive human herpes virus 6B. *Neurosci Lett*, 2015, 593: 29-34.
- 3 Esposito L, Drexler JF, Braganza O, *et al.* Large-scale analysis of viral nucleic acid spectrum in temporal lobe epilepsy biopsies. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 234-243.
- 4 Sellner J, Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management. *J Neurol*, 2012, 259(10): 2019-2030.
- 5 Harberts E, Yao K, Wohler JE, *et al.* Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(33): 13734-13739.
- 6 Li JM, Lei D, Peng F, *et al.* Detection of human herpes virus 6B in patients with mesial temporal lobe epilepsy in West China and the possible association with elevated NF- $\kappa$ B expression. *Epilepsy Res*, 2011, 94(1-2): 1-9.
- 7 Niehusmann P, Mittelstaedt T, Bien CG. Presence of human herpes virus 6 DNA exclusively in temporal lobe epilepsy brain tissue of patients with history of encephalitis. *Epilepsia*, 2010, 51(12): 2478-2483.
- 8 Theodore WH, Epstein L, Gaillard WD, *et al.* Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy? *Epilepsia*, 2008, 49(11): 1828-1837.
- 9 Karatas H, Gurer G, Pinar A, *et al.* Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurol Sci*, 2008, 264(1-2): 151-156.
- 10 Yao K, Crawford JR, Komaroff AL, *et al.* Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *J Med Virol*, 2010, 82(10): 1669-1678.
- 11 Fotheringham J, Donati D, Akhyani N, *et al.* Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med*, 2007, 4(5): e180.
- 12 Yamashita N, Morishima T. HHV-6 and seizures. *Herpes*, 2005, 12(2): 46-49.
- 13 Eeg-Olofsson O, Bergström T, Andermann F, *et al.* Herpesviral DNA in brain tissue from patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2004, 109(3): 169-174.
- 14 Millichap JJ, Millichap JG. Role of HHV-6B infection in mesial temporal lobe epilepsy. *Pediatr Neurol Briefs*, 2015, 29(5): 40.
- 15 Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, *et al.* Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology*, 2003, 61(10): 1405-1411.
- 16 Uesugi H, Shimizu H, Maehara T, *et al.* Presence of human herpesvirus 6 and herpes simplex virus detected by polymerase chain reaction in surgical tissue from temporal lobe epileptic patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 54(5): 589-593.
- 17 Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, *et al.* Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1481-1488.
- 18 Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, *et al.* Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology*, 2007, 69(2): 156-165.
- 19 Howell KB, Tiedemann K, Haeusler G, *et al.* Symptomatic generalized epilepsy after HHV6 posttransplant acute limbic encephalitis in children. *Epilepsia*, 2012, 53(7): e122-e126.



## • 论 著 •

## 河南省某医院癫痫患儿家长居家照护的分析



武园园<sup>1</sup>, 孟洁<sup>1</sup>, 余自娟<sup>2</sup>, 弓高云<sup>1</sup>, 刘芬<sup>1</sup>, 张艳<sup>3</sup>

1. 郑州大学附属儿童医院·郑州儿童医院 神经内科(郑州 450053)
2. 首都医科大学宣武医院 护理部(北京 100053)
3. 郑州大学护理与健康学院(郑州 450001)

**【摘要】** 目的 深入探讨癫痫患儿家长居家照护的体验,分析其照护能力的现状及真正的影响因素,为提升照护能力提供依据。方法 采用描述性研究的方法,对2019年12月—2020年1月郑州大学附属儿童医院收治的14例癫痫患儿的家长进行深度访谈,并采用类属分析法进行资料分析。结果 癫痫患儿家长居家照护体验包括四个主题:照护能力薄弱、身心疲惫、支持系统薄弱、对医学专业支持的期待。结论 医护人员应结合癫痫患儿家长需求及照护能力的影响因素,开展“线上”、“线下”相结合的癫痫知识及照护技能的健康教育指导,以提升其照护能力。

**【关键词】** 癫痫; 照护能力; 居家照护

## Study on the home care experience of parents of children with epilepsy in a hospital in Henan Province

WU Yuanyuan<sup>1</sup>, MENG Jie<sup>1</sup>, YU Zijuan<sup>2</sup>, GONG Gaoyun<sup>1</sup>, LIU Fen<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>3</sup>

1. Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University (Zhengzhou Children's Hospital), Zhengzhou 450053, China
2. Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China
3. School of Nursing and Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Corresponding author: ZHANG Yan, Email: zhangyanmy@126.com

**【Abstract】 Objective** To deeply discuss the home care experience of parents of children with epilepsy, analyzed the current status of care ability and the real influencing factors, and provide a basis to improve their care ability. **Methods** Descriptive research was used to conduct in-depth interviews with parents of 14 children with epilepsy who were admitted to the Children's Hospital of Zhengzhou University from December 2019 to January 2020, and data analysis was performed by using the generic analysis method. **Results** The home care experience of parents of children with epilepsy includes four themes: weak nursing ability, physical and mental fatigue, weak support system, and expectation of medical professional support. **Conclusion** Medical staffs should combine the needs of parents of children with epilepsy and the influencing factors of care ability to carry out health education guidance of online and offline epilepsy knowledge and care skills to improve their care ability.

**【Key words】** Epilepsy; Care ability; Home care

癫痫是一种由多种原因引起的,以持续存在的、反复癫痫发作易感性为特点的脑部疾病<sup>[1]</sup>,癫痫发病率与年龄关系密切,其中1~10岁发病率最高,9岁以前发病的患儿约占50%<sup>[2]</sup>。目前,癫痫以药物治疗为主<sup>[3]</sup>,且需长期规律性服药,有的甚至需要终身服药<sup>[4]</sup>。而首次诊断的癫痫患儿早期严格的遵医嘱服药行为可有效减少长期癫痫、癫痫持续状态的发生<sup>[5,6]</sup>。但据王英杰等<sup>[7]</sup>报道,我国癫痫患儿

家长对癫痫的认识和态度以及其照护能力并不尽如人意。为了深入了解郑州大学附属儿童医院复诊的癫痫患儿家长居家照护体验及影响因素,采用现象学的研究方法,围绕癫痫患儿家长居家照护的问题对其认知和态度进行深入访谈,现汇报如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

于2019年12月—2020年1月采用目的抽样法,以郑州大学附属儿童医院视频脑电图(VEEG)室行24 h VEEG监测的门诊复诊或住院复诊的14名癫

痫患儿家长为研究对象。受访者的一般资料详见表 1。

**1.1.1 患儿纳入和排除标准** ① 癫痫患儿年龄 ≤ 14 周岁；② 符合国际抗癫痫联盟 (ILAE) 癫痫诊断标准<sup>[8]</sup>；③ 接受系统的抗癫痫药物 (AEDs) 治疗；④ 癫痫确诊 4 个月及以上。

排除：有严重合并症。

**1.1.2 患儿家长纳入和排除标准** ① 家长年龄 22 ~ 55 周岁；② 言语及理解力正常；③ 照护癫痫患儿 6 个月以上；④ 知情同意自愿参加本研究。

排除：有精神疾病及严重的急慢性疾病者无执行能力和不能较好合理执行的。

**1.2 研究方法**

本研究以现象学方法为指导，以访谈信息饱和

表 1 癫痫患儿家长及患儿的基本情况  
Tab.1 Basic situation of parents and children with epilepsy

编号 NO.	与患儿关系 Relationship	性别 Gender	年龄 (岁) Age (Year)	照护时间 (月) Attendance time	现居地 Resident	学历 Education level	职业 Occupation	患儿性别 Children gender	患儿年龄 Children age	访谈时间 (分) Interview time (min)
P1	母子 Mother-son	女 Female	32	27	农村 Rural	高中 High school	无 No	男 Male	2 岁 3 月龄	33
P2	母子 Mother-son	女 Female	35	40	城市 City	高中 High school	无 No	男 Male	4 岁	32
P3	母子 Mother-son	女 Female	34	68	农村 Rural	大专 College	无 No	男 Male	14 岁	34
P4	母女 Mother-daughter	女 Female	36	24	农村 Rural	初中 Junior high school	务农 Farming	女 Female	2 岁	38
P5	母子 Mother-son	女 Female	26	8	农村 Rural	初中 Junior high school	务农 Farming	男 Male	8 月龄	45
P6	父女 Father-daughter	男 Male	37	34	城市 City	本科 Undergraduate	职员 Staff	女 Female	7 岁	37
P7	母女 Mother-daughter	女 Female	41	30	城市 City	高中 High school	无 No	女 Female	3 岁	40
P8	父女 Father-daughter	男 Male	40	33	城市 City	中专 Technical secondary school	个体 Self-employed	男 Male	5 岁	32
P9	母女 Mother-daughter	女 Female	29	18	城市 City	高中 High school	无 No	女 Female	1 岁 6 月龄	45
P10	母女 Mother-daughter	女 Female	36	16	农村 Rural	高中 High school	务农 Farming	女 Female	1 岁 8 月龄	48
P11	父子 Father-son	男 Male	37	16	农村 Rural	初中 Junior high school	个体 Self-employed	男 Male	2 岁 4 月龄	46
P12	母子 Mother-son	女 Female	35	23	农村 Rural	高中 High school	工人 Worker	男 Male	2 岁 2 月龄	47
P13	母子 Mother-son	女 Female	38	25	农村 Rural	初中 Junior high school	务农 Farming	男 Male	4 岁	35
P14	母女 Mother-daughter	女 Female	37	28	城市 City	大专 College	职员 Staff	女 Female	3 岁	34

时终止,通过深入访谈全面了解癫痫患儿家长居家照护的真实体验。

**1.2.1 访谈提纲** 研究者均为医学专业人员并行统一培训,在查阅大量相关文献的基础上拟定访谈提纲,结合郑州大学附属儿童医院神经内科3位副主任医师意见进一步修改后最终确定访谈提纲。访谈提纲主要内容包括:①您在居家照护癫痫患儿过程中遇到哪些问题及困难?②您在居家照护癫痫患儿过程中感觉怎么样?③您对目前的居家照护有哪些需求?

**1.2.2 资料收集** 均采用面对面、半结构式的深度访谈的方法收集资料。访谈前研究者亲自去VEEG病房与癫痫患儿家长进行预约,访谈地点为VEEG办公室,访谈开始前首先向访谈对象说明本次研究目的及意义,经访谈对象同意后将整个访谈过程录音;访谈过程围绕访谈提纲进行,并采用开放性问题进行提问,让受访者自由表达自己的真实体验和感受,每次访谈时间32~48 min,平均39 min。

### 1.3 资料分析

访谈结束后,研究者仔细听取录音,并在24 h内将所有访谈资料转录为Word文档,并将文字材料返回被访谈者进行核对,确认内容真实性。采用Colaizzi的7步分析法对资料进行整理,通过反复阅读文本材料,将受访内容进行分析。

## 2 结果

对访谈资料分析之后,将癫痫患儿家长居家照护体验归纳为以下四个主题。

### 2.1 癫痫患儿家长照护能力薄弱

**2.1.1 急救知识缺乏** 12名访谈对象表示缺乏急救知识,面对患儿突然癫痫发作,均感觉不知所措。

**2.1.2 服药依从性差** 10名访谈对象表示给患儿服药的依从性较差,患儿本身对服药就比较排斥,而AEDs又必须长期服用,因此,患儿家长照护的难度增大。

### 2.2 癫痫患儿家长身心疲惫

**2.2.1 内心否认并产生负面情绪** 6名访谈对象表示,面对孩子罹患癫痫,家长内心深处无法接受癫痫,现实中又不得不积极面对疾病,产生病耻感,又不愿外人知晓患儿疾病。14名访谈对象表示,面对患儿遭受癫痫的折磨,表现出害怕、伤心、自责、内疚、情绪低落等负面情绪。

**2.2.2 对未来不确定感** 10名访谈对象表示,癫痫疾病病程长、药物不良反应较多,癫痫发作本身就对患儿造成伤害,担心长期服用AEDs给患儿带来

更多的伤害,故对癫痫患儿的未来充满担心。

**2.2.3 内心疲惫、无助** 2名访谈对象表示,经过多次治疗和尝试,癫痫发作未能控制,耗费精力和财力,疗效不佳,希望破灭,内心无助、疲惫。11名访谈对象表示,癫痫病程长,需要多次复查,路途奔波,给家庭经济带来极大挑战。8名访谈对象表示,照护癫痫患儿使其睡眠和休息无法保证。

### 2.3 支持系统薄弱

缺乏家庭和社会的支持 9名访谈对象表示,癫痫患儿需有人看护,故其照护任务繁重,以至影响到家庭生活,限制原有的社交活动。5名访谈对象表示,坚持患儿治疗,却无法得到其他家庭成员的支持,又渴望得到家人的支持和帮助。6名访谈对象表示,由于癫痫疾病的复杂性、难治性,导致就医困难,增加家长的照护负担。8名访谈对象表示,面对沉重的经济负担和就医压力,渴望得到政府和社会的支持。

### 2.4 对医学专业支持的期待

14名访谈对象均表示,居家过程中,会遇到照护细节方面及癫痫疾病知识方面的问题,渴望医生给予专业解答,但未有合适的渠道及时有效的反馈给医生。12名访谈对象表示,迫切愿意为癫痫患儿学习癫痫相关知识和照护技能,渴望得到专业又权威的癫痫疾病知识和照护技能。

## 3 讨论

### 3.1 癫痫患儿家长的疾病知识水平有待提高

本研究显示癫痫患儿家长疾病知识缺乏,照护能力薄弱,这与刘花艳等<sup>[9]</sup>的研究结果一致。究其原因因为口头宣教效果不理想,在院期间医生和护士虽多次给予宣传教育指导,但由于家长对疾病的接受程度不同,加之在院期间,照护患儿,睡眠不足,体力消耗,确诊前对癫痫的不确定性担忧及焦虑的缠绕,精神上注意力不能完全集中,口头上向家长灌输大量的知识,家长难以消化,短期记忆尚可,随着时间推移,部分知识很易被遗忘,且口头宣教不能反复学习<sup>[10]</sup>。又由于家长文化程度、知识背景不同,对宣教指导理解存在出入<sup>[11-12]</sup>。提示医护人员对癫痫患儿家长的进行宣传教育指导时需考虑癫痫患儿家长的文化程度、接受能力,注重考察不同癫痫患儿家长对癫痫知识的接受和理解程度,进行个性化的宣教指导。此外,发放的宣传教育纸质材料,由于不易随身携带,易遗失,无法随时查看学习,亦达不到强化学习的效果<sup>[10]</sup>。出院返家后医护人员电话随访虽能提供部分知识的学习,但不全



面、不系统,并且也存在短期口头给予大量知识灌输易遗忘的问题,有时又不能兼顾家长接听电话当时的状况,部分家长由于其他事务缠身而无法专心接受教育<sup>[10]</sup>。医患双方互不信任、医患矛盾激化、医患纠纷增多、医患关系失谐的现象越来越严重<sup>[13]</sup>,部分家长误认为是医生为一己私利,患儿病情好转后就自行停药,不遵医嘱复查,导致患儿停药后癫痫发作,增加治疗难度,提示医护人员需要不断努力,探索提高癫痫患儿家长知识水平的有效途径,可通过微信、QQ等网络平台对癫痫患儿家长进行远程健康教育指导,融洽医患关系,提高治疗依从性。

### 3.2 癫痫患儿家长的身心健康状态亟待改善

本研究发现癫痫患儿家长身心疲惫,这与李德生等<sup>[14]</sup>和 Reilly 等<sup>[15]</sup>的研究一致。分析其可能原因:①可能由于癫痫疾病本身困扰着癫痫患儿家长,使家长焦虑、抑郁,身心健康受到影响。研究显示<sup>[16]</sup>,癫痫作为一种特殊的应激源,容易引起家属的心态变化,产生巨大的心理负担和焦虑情绪。一旦家长过度焦虑,就会产生许多不必要的担忧,擅自减药、停药等依从性不佳的行为。且在儿童及青少年癫痫患者中,21%~47%患儿家长有焦虑症状,33%~55%患儿家长有抑郁症状<sup>[17,18]</sup>。这提示医护人员治疗癫痫患儿疾病的同时,也要关注癫痫患儿家长的身心状况,适时给予心理疏导;②癫痫发作、AEDs的不良反应等严重影响患儿及家庭的生活质量,造成沉重的社会负担和经济负担,进而加重患儿家长的负性情绪,严重影响着癫痫患儿家长的身心健康。在新诊断的癫痫患者中,有70%~80%可达到药物控制无发作,随之的是药物不良反应和生活经济负担<sup>[19]</sup>。有研究表明,照护者的焦虑、烦躁等情绪也会传递给其他家庭成员,引发家庭矛盾,充满争吵和负性情绪的家庭氛围不利于患儿的成长及疾病控制<sup>[20]</sup>。当患儿受到负性情绪刺激时,又会诱发癫痫发作,如此下去,形成恶性循环。Brigham 等<sup>[21]</sup>研究发现家长焦虑等不良情绪降低了照护者迅速应对疾病发作和进行决策判断的能力。也有研究认为,癫痫对于照护者来说是一个重大的负性事件,照护者会出现各种负性情绪反应及躯体症状,不同程度的影响其身心健康,导致照护能力显著下降<sup>[22]</sup>。提示癫痫患儿家长的负性情绪需要及时调节和排解,建议医护人员建立癫痫患儿家长交流微信或QQ群,家长间吐露心声,互相鼓励,树立战胜疾病的信心。

### 3.3 癫痫患儿家长的社会支持薄弱

访谈中,癫痫患儿家长照护能力明显薄弱,他

们渴求得到帮助与支持,但社会支持薄弱。究其原因,一方面可能是社会对癫痫疾病认知不足,对癫痫患者存在偏见、歧视,部分人甚至认为癫痫会传染<sup>[23]</sup>。这提示相关部门应加大宣传力度,使公众正确认识癫痫。另一方面,在院期间医务人员主要以口头宣教为主,出院后主要以电话随访为主,其形式也相当于口头宣教,虽具有一定的时效性,但易遗忘,无法完全落实<sup>[10]</sup>。而医护人员是照顾者接触的专业人员,有针对性地为患儿照顾者提供其疾病、症状、治疗或不良反应的信息支持,能够提高患儿照顾者对疾病的掌控能力,提高其应对困难的自信心<sup>[24]</sup>。DeVylder 等<sup>[25]</sup>研究表明,社会支持有助于癫痫青少年减轻症状、改善预后、并有助于患儿康复。这提示相关部门加大社会支持力度,更需要医护人员持续、有效的健康教育指导。可通过“线上”、“线下”相结合的方式,对不同文化背景的癫痫患儿家长进行癫痫知识、照护技能健康教育指导,以尽快提高癫痫患儿家长对患儿的居家照护质量。

### 参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 2015修订版, 人民卫生出版社, 2015: 11, 14, 16, 30, 48-69, 131.
- 2 胡红玲. 癫痫患儿父母应对方式、照顾负担及抑郁的相关性研究. 中南大学, 硕士学位论文, 2012.
- 3 杨青美. 不同药物与脑电图放电指数对癫痫儿童认知功能的影响. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(22): 25-26.
- 4 王会敏. 癫痫患者的家庭护理与技能教育研究. 中国实用医药, 2012, 7(32): 260-261.
- 5 Modi AC, Rausch J R, Glauser TA. Early pediatric antiepileptic drug nonadherence is related to lower long-term seizure freedom. *Neurology*, 2014, 82(4): 671-673.
- 6 Efficacy of an Innovative Adherence Intervention for Children With Newly Diagnosed Epilepsy. Efficacy of an Innovative Adherence Intervention for Children With Newly Diagnosed Epilepsy. *Journal of Pediatric Psychology*, 2013, 38(6): 605-616.
- 7 王英杰, 李杨. 以家庭为中心教育干预对癫痫患儿父母疾病认知及管理能力的管理影响. *护理学杂志*, 2018, 33(1): 86-88.
- 8 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- 9 刘花艳, 朱丽辉, 熊亮, 等. 106例癫痫患儿的家庭管理现状及影响因素分析. *护理学报*, 2017, 24(16): 26-30.
- 10 朱翠平. 基于微信平台的延续护理在癫痫儿童及家长中的干预研究. 青岛大学, 硕士学位论文, 2019.
- 11 卞荆晶, 朱丹, 胡露红. 以家庭为中心护理模式在造口患儿中的应用研究. *护理学杂志*, 2014, 29(16): 4-6.
- 12 陈劫, 赵锦. 肠造口患儿造口周围皮肤损伤现状及影响因素调查. *护理学杂志*, 2017, 32(20): 36-39.
- 13 李光大. 医患关系失谐及其缓解浅谈. *民营科技*, 2017, 4(2): 228.
- 14 李德生, 周秀丽, 王芳, 曹辰杰. 癫痫患者对自身疾病的认知情况

- 及生活质量调查. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(5): 39-40.
- 15 Reilly C, Taft C, Nelander M, *et al.* Health-related quality of life and emotional well-being in parents of children with epilepsy referred for presurgical evaluation in Sweden. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 53: 10-14.
- 16 Davila-Avila NM, Delgado-Del MJ, Candia-Plata MC, *et al.* Health-related quality of life in children with epilepsy in a Mexican hospital. *Rev Neurol*, 2014, 59(2): 63-70.
- 17 Reilly C, Atkinson P, Memon A, *et al.* Symptoms of depression, anxiety, and stress in parents of young children with epilepsy: A case controlled population-based study. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 80: 177-183.
- 18 Reilly C, Taft C, Edelvik A, *et al.* Health-related quality of life and emotional wellbeing improve in parents after their children have undergone epilepsy surgery - A prospective population-based study. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 75: 196-202.
- 19 范宏业. 新诊断癫痫儿童药物治疗后发作和缓解的相关因素研究. 郑州大学, 硕士学位论文, 2016.
- 20 Zhao J, Shen KL, Xiang L, *et al.* The knowledge, attitudes and practices of parents of children with asthma in 29 cities of China: a multi-center study. *BMC Pediatrics*, 2013, 13(1): 1-6.
- 21 Brigham EL, Goldenberg L, Stolfi A, *et al.* Associations between parental healthliteracy, use of asthma managementplans, and child's asthma control. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016, 55(2): 111-117.
- 22 王娜, 张萌. 癫痫儿童父母疾病不确定感与照顾能力的关系分析. *临床护理杂志*, 2019, 18(5): 65-67.
- 23 马梅, 惠沼沼, 张月, 等. 癫痫患儿主要照护者负担与社会支持的相关性研究. *解放军护理杂志*, 2018, 35(2): 25-29.
- 24 刘秀静, 纪鑫, 高俊芳, 等. 慢性病患儿照顾者照顾负担及影响因素的研究进展. *全科护理*, 2017, 15(22): 2713-2715.
- 25 DeVylder JE, Gearing RE. Declining social support in adolescents prior to first episode psychosis: Associations with negative and affective symptoms. *Psychiatry Research*, 2013, 210(1): 50-54.

# 新型冠状病毒肺炎疫情下癫痫病房管理策略



汪锐, 冯灵, 慕洁, 陈静, 何俐, 周东

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

2019年12月爆发的新型冠状病毒肺炎(以下简称“新冠肺炎”),是世界第六起、中国第一起“国际关注的突发公共卫生事件”<sup>[1]</sup>,迄今已影响全球数百万人<sup>[2]</sup>,造成10万余人死亡。新冠肺炎可累及神经系统,出现类似癫痫发作样的临床症状<sup>[3,4]</sup>,此类患者作为疫情的隐形传播者,存在极大隐患。与慢性病管理一样,癫痫治疗需要定期随访和持续的药物供应<sup>[5]</sup>,疫情期间交通管制,就医困难、药物获得不足,可能出现反复癫痫发作甚至癫痫持续状态。临床癫痫症状发作患者,防护不受控制;脑电图作为癫痫诊断必要检查,属于传染高危操作,对近距离接触医务人员有潜在传染风险。为此,我科积极响应,认真部署,严格管理,现总结如下。

## 1 启动科室抗击疫情整体工作部署

科室疫情部署是疫情期间所有工作开展的基本保证。疫情一经发布,我科立即组建主任、护士长、主治医师、护理组长为主要成员的疫情管理小组,细化分工,明确职权,应对疫情。

### 1.1 防护用品管理

新冠病毒以呼吸道飞沫为主要传播途径,临床防护用物供应是医务人员开展诊疗工作的前提和基本保障,我科首要工作是对防护用品储备量进行统计,并计划防护用品数量,与医院供应科沟通,进行防护用品的部署和使用规划。

### 1.2 科室人力资源管理

疫情爆发正值春节,医院门急诊防控筛查压力大,省疾控、武汉医务人员短缺,我科积极响应疫情防控需要,采取自主报名、科室选送的方式,外派门急诊防控志愿者45名、武汉支援副教授2名、省疾控支援5名(其中科室副主任1名,护士4名)、院内ICU支援3名、院内急诊支援2名,并注重关注医务人员工作负荷和身心状态,弹性排班。

### 1.3 加强培训、积极自查自督

医务人员作为临床患者直接接触频率最高的人群,临床工作防护意识、临床防控工作的实施情况是疫情防控的关键环节。受疫情影响,培训方式受到限制,科室培训主要依托医院信息平台、国家卫健委公众号、科室内部联络群等培训为主,问卷星等应用程序考核为辅,检测培训效果。为保证制度落地和有效开展,医院-医教部、护理部-科室质控小组三级督察,逐级梳理病房防控重点环节,查找防控风险点,优化科室管理流程。

## 2 癫痫患者三级管理及入院筛查

癫痫是世界上第四种常见的神经系统疾病,全球范围内患病6500多万人,在我国患病率为7.15%<sup>[5]</sup>,其治疗需要定期随访和持续的药物供应<sup>[6]</sup>。更重要的是,癫痫病例分布不均,有相当高的一部分生活在资源有限的地区<sup>[6,7]</sup>,疫情的成功控制需要切断可能的传播途径<sup>[8]</sup>,限制人群的聚集和流动,在这种情况下,严重限制了患者医疗资源,使癫痫的管理变得困难。如何权衡疾病诊治与疫情管理两者之间的关系,我科对患者实施三级管理模式,由专业资质医生进行划分:①患者和家庭层次:该层次患者侧重于自我管理,以微信平台 and 应用程序为载体,为患者提供癫痫及疫情相关的必要信息。它不仅可以作为自我管理的工具,还可以提供疫情教育、心理干预、患者信息收集和评估依据,可有效减少面对面接触的风险;②社区支持层次:社区支持层次由普通医生和社区医务人员组成,既可作为住院患者初步筛查的门槛,也可为患者提供院前的基本干预,包括健康宣教、抗癫痫药物剂量调整、康复和心理健康管理;③医院层次:医院层次主要为新发癫痫患者和急需治疗的患者提供医疗支持。三级管理实质上是治疗需求和治疗策略的划分,旨在实现不同层次患者在地理上的相对独立,最大限度地减少不必要的患者流量,同时最大限度地实现不同层次与医疗服务之间的持续联络。在三级管理模式,着重入院患者新冠肺炎筛查。

DOI: 10.7507/2096-0247.20200052

基金项目:四川省科学技术厅(2020YFS0155)

通信作者:冯灵, Email: fengling216@163.com





## 2.1 患者及家属筛查

在医院三级预检分诊(门/急诊大门-门/急诊护士站-门/急诊室)基础上,医院入院服务中心、住院大楼门口再次预检分诊加强外,病房设立 24 h 预检分诊台,保安、工人轮流值班管理,严格管控出入人员,进出人员需出示疫情防控行程码和病毒核酸检查结果,并进行体温监测及流行病学询问。各项指标均正常者方能进入病房。

## 2.2 流行病学史和症状询问

遵循“一聚集、二症状、三来自、四接触”<sup>[9]</sup>。

①“一聚集”:近 2 周内是否与不明情况人员(指与家人、同住者等之外的人)有聚会或聚餐(8~10 人以上)经历;②“二症状”:3 天内有无发热;3 天内有无新出现的咳嗽、咽痛、胸痛、呼吸困难等呼吸道症状;③“三来自”:来自境外(近两周是否有境外国家的出行史或居住史);来自疫区(近两周是否有湖北、黑龙江或其他新冠疫区的出行史或居住史);来自有可疑病例的社区或单位(近两周生活或工作的地方是否存在两例及以上有发热或呼吸道症状的病例);④“四接触”:近两周是否接触过来自境外、湖北省或黑龙江省或国内其他新冠疫区有发热或呼吸道症状的患者;近两周是否接触过疑似或确诊新型冠状病毒感染患者;近两周是否接触过新冠肺炎确诊患者的密切接触者;近两周是否接触过有病例报道社区的发热或呼吸道症状患者。

## 2.3 患者转运及收治

严格遵照医院规划专用电梯、专用通道进行转运;各个环节严格把控,各主要通道口、病房门口、护士站再次进行新冠肺炎筛查;患者入住病房,有条件尽量单间收治。

## 3 强化在院患者及家属管理

患者及家属是医院流动性最大的人群,防护意识较医务工作者薄弱;是院内疫情防控的关键和风险环节所在。我科在整个防控过程中将患者及家属视为重中之重。

### 3.1 设立病房专职巡视岗位

巡视岗位每日负责对科室各层级工作人员、患者、家属进行体温监测;清查病房陪伴数量及陪伴证的发放;巡查病房疫情防控各项措施落实情况;协助病房流动人口的管理等。

### 3.2 住院患者及陪护管理

① 疫情期间病房门禁实施 24 h 全封闭式管理,患者及陪护人员住院期间严禁非必要外出,若

特殊情况需离开,向主管医生报备并佩戴个人防护用品外出;② 对住院患者实行“限制陪护,不探视”的原则,经医务人员评估需留陪护的患者每床发放唯一陪护证,HIS 系统录入陪伴信息,信息吻合、照片真实、加盖鲜章的陪伴证作为唯一凭证;③ 病房患者及家属均需全程佩戴口罩;④ 病房坚决禁止外卖人员进入,医院营养食堂配送餐食至病房门口,并且排队人员之间距离应>1 m;⑤ 卫生间用品严格按照床位标识分别放置,指导患者及家属勤洗手,大小便后及时冲水。

## 3.3 提供可视化探视系统

疫情期间严格限制留陪人数,导致患者和家属之间情绪联络受到限制,为深化人性化护理服务的宗旨,在医院的推进下,病房实施远程可视化探视,为患者及家属免费提供视频探视系统。主要针对二级监护室严禁留陪患者、病情危重无家属陪护患者、24 h 脑电监测避免电话信号干扰患者、对智能手机使用不熟悉但有探视需求的患者,家属可采取提前预约的方式,每日下午为其提供可视化探视服务。利用视频探视系统家属进入探视界面,与患者进行视频会面,既满足了家属的探视需求,也可缓解患者情绪,同时也降低了疫情传播风险,还达到了提高脑电监测效果的作用,是优质护理服务在疫情管理期间的内容拓展。

## 4 建立病房疑似新冠患者应急预案

### 4.1 设立应急隔离房间

为应对收治的可疑新冠肺炎患者,病房将固定房间设置为隔离房间,患者人数少时房间空置,患者人数多时可用于暂时收治患者,但做好沟通签字工作,当病房突发事件发生时无条件配合病房应急情况处理,同时病房配置 5 套三级防护用具,用于应对突发事件的发生。

### 4.2 病房制定《新型冠状病毒肺炎疫情下疑似患者筛查应急预案》

一旦病房出现需筛查患者或疑似患者应立即汇报护士长、科室主任,启动应急预案:① 转移患者进入隔离房间,固定医务人员 2 名,医生和护士 1 名,全权负责该名患者诊治护理问题,接触时着三级防护用具;② 进一步进行新冠筛查;③ 等待结果期间所有具备接触史医务人员、患者、家属原地不动,避免范围进一步扩大;④ 新冠结果为阳性者,按医院管理规定流程转入新冠肺炎病房进行下一步治疗,密切接触者进行排查;⑤ 新冠结果为阴性者,请感染科专家会诊:如仍存在可疑,患者

其本人仍需隔离房间隔离 14 天, 固定人员进行诊治及护理, 如解除警报, 恢复正常诊治; ⑥ 密切关注症状情况, 做好心理支持和心理护理, 有必要患者待 2 次新冠筛查结果阴性, 且体温正常、相关检查结果正常, 方能解除隔离。

### 5 癫痫患者药物管理策略

癫痫患者住院时间有限, 急性期发作控制和确诊后即回家进行持续的药物治疗, 抗癫痫药物 (AEDs) 作为癫痫治疗的基础<sup>[10]</sup>, 其主要的获得途径是在医院处方购买和药房购买两种形式。但疫情期间, 由于部分市区交通管制和人员流动的限制, AEDs 获得困难; 加之疫情影响, 可能造成药物的短缺。2003 年非典爆发期间, 即使是在大城市, 某些药物也出现短缺<sup>[11]</sup>, 尤其是资源有限的地区, 药物短缺问题愈加严重。研究显示疫情期间, 患者最为担心的事情是购买 AEDs 困难 (69.9%)<sup>[12]</sup>, 是主要的焦虑原因。疫情期间医院启动线上处方开药, 配送到家功能, 配合物流公司针对疫情推出的“非接触式快递服务”也为药物供给提供了便利。此外, 我科中国西部农村的惊厥性癫痫管理计划, 也为本次疫情药物管理提供一定借鉴意义。该

计划通过当地初级保健医生进行挨家挨户的访谈, 招收了所有痉挛性癫痫的患者, 患者接受指定药物治疗, 并每月进行疗效和安全性随访。药物直接从制药公司购买, 保证了药物的长期持续供应。在疫情期间, 没有区域出现药物不足的报告。这表明, 此法适用于癫痫疫情期间的管理, 可提供借鉴。

### 6 癫痫住院患者脑电监测管理

视频脑电图 (VEEG) 监测在神经科疾病及全身性疾病脑功能评估中具有重要作用, 是癫痫及癫痫持续状态的诊断和鉴别诊断中最重要和有价值的检查方法, 尤其是持续状态时, 迫切需要得到及时正确治疗时。我科在疫情期间制定 VEEG 监测标准化管理。

#### 6.1 严格筛查甄别需进行脑电监测的患者

对非必要进行检查的患者予以延期处理, 需入院进行脑电监测的患者标准如下: ① 反复惊厥及非惊厥性癫痫或伴持续状态, 药物治疗效果欠佳者; ② 严重脑损伤需监测脑功能变化者; ③ 重症监护室各种脑损伤程度判定及脑功能监测者; ④ 患者频繁发作药物不能控制, 需明确发作性质及发作类型者。行 VEEG 监测的癫痫患者入院流程见图 1。

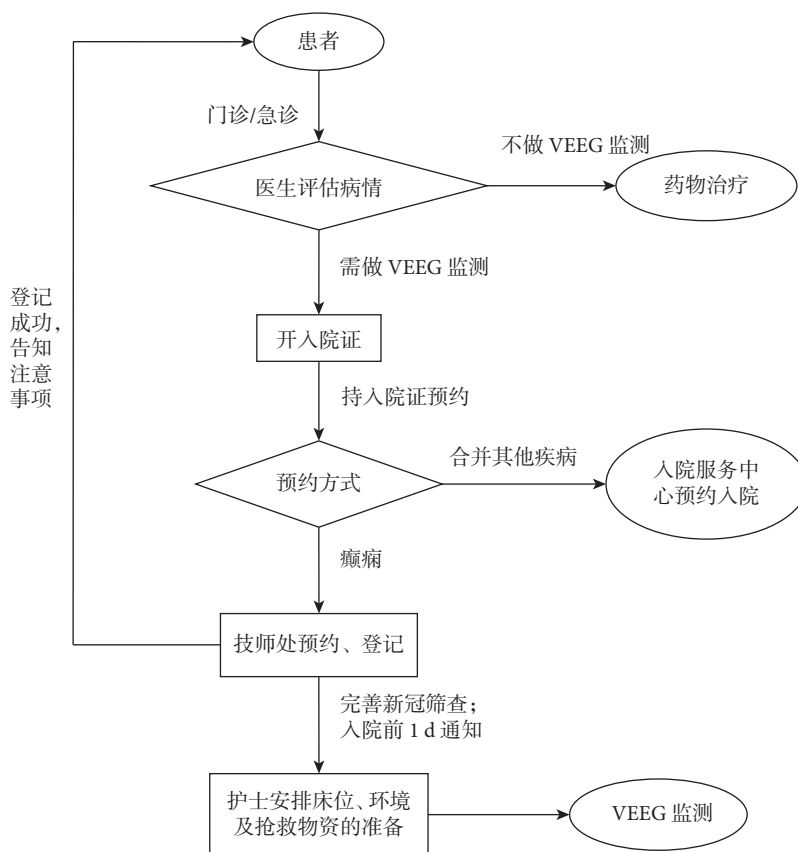


图 1 标准化 VEEG 监测入院流程图

## 6.2 实施医、技、护一体标准化视频脑电图监测管理方案

操作者应当：① 穿戴一次性工作帽、一次性医用外科口罩，必要时可使用面屏进行防护；② 尽量避免站在患者正前方操作，减少正对面交谈，保持安全距离；③ 避免进行侵入式操作，如蝶骨电极，尽量采用贴附式；④ 避免进行过度换气检查（失神发作除外），以控制患者检查中咳嗽及飞沫传播<sup>[13-15]</sup>。

## 6.3 脑电图室要求

**6.3.1 房间设置要求** 患者尽量在独立的房间内进行检查，病房加强通风换气，每日通风至少3次，每次不少于30 min。因中央空调可传送细菌、病毒等污染环境，疫情期间不建议使用。

**6.3.2 病房日常消毒** ① 诊疗设施、设备表面、高频接触表面以2 000 mg/L含氯消毒液擦拭消毒，每日1次；② 出院患者床单元1 000 mg/L含氯消毒液擦拭、臭氧消毒；③ 在院患者床单元1 000 mg/L含氯消毒液擦拭，每日2次；④ 病房监护室、多耐患者床单元、周围物品、医疗仪器等2 000 mg/L含氯消毒液擦拭，每日4次；⑥ 病房空气消毒：移动式空气消毒机，每间病房每日1次，消毒时间30 min。

## 7 癫痫患者心理干预

研究显示，癫痫患者本身就更易共患焦虑障碍<sup>[4]</sup>。30%~50%的癫痫患者即使没有流行性疾病也会遭受焦虑。加之疫情带来的压力，28.8%~44.7%的人出现焦虑<sup>[15, 16]</sup>，癫痫患者焦虑水平高于健康人群<sup>[12]</sup>，且癫痫患者往往较难得到有效的情绪调节<sup>[17]</sup>，临床癫痫患者管理除诊治疾病外，心理干预同样重要。疫情特殊时期的心理指导，在这个特殊的时期，更需要医生和患者紧密的团结在一起，及时沟通、充分交流，使癫痫症状得以控制<sup>[18]</sup>。我科建立癫痫患者网络联络平台，保证患者于医护团队之间的紧密联系，同时使用微信公众号和应用软件平台帮助患者进行自我管理，推送疾病治疗、疫情防控知识，提高治疗依从性，减低疾病相关的焦虑情绪；同时指导患者建立良好的生活作息、规律合理饮食、鼓励运动及多样化的生活，保持心情愉快，战胜焦虑情绪。

随着新型冠状病毒感染的暴发，医院成为抗击感染的主战场，我科虽然不是抗击疫情的一线，但借鉴以往“非典”“汶川地震”等大型公共卫生安全事件的经验，及时启动疫情应急预案，对阻止疫情进一步蔓延，做好疫情后方支援工作具有重要

意义，可为普通病房抗击新型冠状病毒管理提供建议。

## 参考文献

- 1 World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report -12. (Accessed 2nd Feb2020).
- 2 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports 2020.
- 3 Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 2020, 10: e201127.
- 4 Moriguchi T, Harii N, Goto J, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 55-58.
- 5 Song P, Liu Y, Yu X, *et al.* Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020706.
- 6 Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*, 2012, 380(9848): 1193-1201.
- 7 Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, *et al.* Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 883-890.
- 8 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72, 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 2020, 323(13): 1239-1242.
- 9 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/20203/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb18/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.Pdf>
- 10 Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure*, 2017, 44: 147-156.
- 11 Qiu W, Chu C, Mao A, *et al.* The impacts on health, society, and economy of SARS and H7N9 outbreaks in China: A case comparison study. *J Environ Public Health*, 2018, 2018: 2710185.
- 12 赖婉琳, 彭安娇, 张霖, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎疫情爆发期间癫痫患者的焦虑情绪及原因. *癫痫杂志*, 2020, 6(2): 175-178.
- 13 冯灵, 鲁建英, 王云慧, 等. 标准化管理在视频脑电图监测中的应用及效果评价. *华西医学*, 2019, 34(6): 653-658.
- 14 高在芬, 王江涛, 韩洁, 等. 脑电图检查在新型冠状病毒感染疫情期间诊疗及防控建议. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(3): 209-212.
- 15 Liu S, Yang L, Zhang C, *et al.* Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(4): e17-e18.
- 16 Wang C, Pan R, Wan X, *et al.* Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(5): 1729.
- 17 Munger Clary HM, Snively BM, Hamberger MJ. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy & behavior*, 2018, 85: 64-71.
- 18 戴园园. 新型冠状病毒疫情期间癫痫患者的情绪如何调节. *癫痫杂志*, 2020, 6(2): 170-171.



# 癫痫共患孤独症谱系障碍的分子遗传学研究进展



康天<sup>1,2</sup>, 张月华<sup>2</sup>

1. 石家庄市第一医院 儿科(石家庄 050000)  
2. 北京大学第一医院 儿科(北京 100000)

**【摘要】** 癫痫与孤独症谱系障碍 (Autism spectrum disorder, ASD) 是十分常见的具有高共患病几率的两组神经系统疾病。近年来, 癫痫-ASD 共患病的发病率高于癫痫与 ASD 单独的发病率, 且癫痫 ASD 共患病的发病率逐年升高, 提示癫痫与 ASD 之间存在相关性, 引起了人们的广泛重视。目前对癫痫-ASD 共患病的研究有限, 其发病原因及具体机制尚不明确。已知的癫痫和 ASD 病例中约半数具有遗传基础。染色体检查、全基因组、外显子组测序加深了临床对癫痫-ASD 共患病的分子遗传学病因的认识。此文总结了癫痫-ASD 共患病常见的 3 种染色体异常和 17 种基因突变, 从分子遗传学角度结合临床症状、体征、辅助检查等深入探讨, 了解该共患病的共同遗传基础。

**【关键词】** 癫痫; 孤独症谱系障碍; 共患病; 分子遗传学

癫痫 (Epilepsy) 是一种以大脑神经元异常同步化放电为特征的慢性脑疾患。全球年发病率为 50.4/10 万<sup>[1]</sup>, 中国人群患病率为 7/1 000。孤独症谱系障碍 (Autism spectrum disorder, ASD) 是一种以社会交往障碍、语言交流障碍及重复刻板行为和兴趣狭窄为特征的精神发育障碍性疾病, 多于婴幼儿期起病。ASD 的诊断标准参照《美国精神障碍诊断与统计手册》第 5 版 (DSM-V)<sup>[2]</sup>。据文献报道, 5% ~ 37% 的癫痫患儿共患 ASD; 2.4% ~ 46% 的 ASD 患儿共患癫痫; 癫痫共患 ASD 在智力发育障碍儿童中更为常见<sup>[3-7]</sup>。癫痫的病因分为 6 大类: 遗传性、结构性、代谢性、感染性、免疫性、病因不明性。癫痫共患 ASD 的病因尚不完全清楚, 目前发现遗传因素与癫痫及 ASD 均有关。染色体异常、基因突变可导致癫痫, 也可导致 ASD。遗传因素在癫痫和 ASD 的发病中均起重要作用。本文就癫痫共患 ASD 的分子遗传学研究进展作一综述。

## 1 染色体异常

### 1.1 5 号染色体长臂倒位复制综合征

染色体 15q11-q13 区域变异是导致 Angelman 综合征 (Angelman syndrome, AS) 和 Prader-Willi

综合征最常见的分子机制, 常见的临床表现包括严重智力低下、多动和孤独症样行为。

AS 特征包括严重的运动智力发育迟缓、共济失调、肌张力障碍、癫痫、孤独症样症状及张口露舌、逗笑为特征的特殊面容。约 70% 的 AS 患儿在 3 岁前出现癫痫发作, 首次癫痫发作常由发热诱发, 发作形式包括局灶性发作和全面性发作。不典型失神发作和肌阵挛发作报道最多, 肌阵挛持续状态、婴儿痉挛症 (Infantile spasms, IS) 及 Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 常见, 多为难治性癫痫。特征性脑电图 (EEG) 可先于癫痫发作前出现。头部核磁共振 (MRI) 常有脑白质发育异常。EEG 特点包括醒睡各期前头部、后头部及广泛性  $\delta$  及  $\theta$  节律性阵发或连续发放, 游走性慢波, 并见夹杂棘波或棘慢波<sup>[8]</sup>。AS 的遗传机制包括母源 15q11-q13 缺失 (约占 70%)、父源单亲二倍体 (Uniparental disomy, UPD)、印迹中心缺陷、UBE3A 基因突变。约 0.5% ~ 3% 的 AS 患儿共患 ASD, 多表现为与人无目光交流、重复刻板动作。

Prader-Willi 综合征又称肌张力减退-智力减退-性腺功能减退与肥胖综合征, 于 1965 年由 Prader 等首次报道, 特征包括生长发育迟缓、身材矮小、手足小、智力低下、肌张力低下, 部分伴发癫痫及 ASD; 婴儿期喂养困难、语言发育落后; 儿童期食欲旺盛, 嗜睡而导致过度肥胖, 营养性糖尿病; 青春期性腺发育不良, 第二性征发育不良或发育迟,

DOI: 10.7507/2096-0247.20200053

基金项目: 国家科技部重大研究专项 (2016YFC0904400, 2016YFC0904401)

通信作者: 张月华, Email: zhangyhdr@126.com



促性腺激素水平低。特殊外貌：双额径窄，杏仁样眼睛，外眼角上斜，斜视，上唇薄，齿裂异常，小下颌，耳畸形，部分病例有小头，指（趾）弯曲，并指（趾），白内障，脊柱侧凸等。Prader-Willi 综合征患者中，癫痫的发病率约为 4%~26%，癫痫发作类型多样，以局灶性发作为主，无典型 EEG 特征。这类患者对抗癫痫药物（AEDs）的反应大多良好，部分患儿头部 MRI 有脑沟裂增宽、胼胝体薄等改变<sup>[9]</sup>。Prader-Willi 综合征的遗传类型包括：① 父源染色体 15q11.2-q13 片段缺失，中国和亚洲人群该型的比例约 80%；② 母源 UPD 导致 15q11.2-q13 区域的父源等位基因缺失（占 20%~30%）；③ 印记中心微缺失及突变（占 1%~3%）。该病 3~10 岁年龄段共患 ASD 的比例高。多有显著的认知、运动及语言发育落后，IQ 常低于 70，可有构音障碍、刻板动作，异常摄食行为以及社会交流障碍等。

### 1.2 Down 综合征

Down 综合征患者具有眼距宽、眼裂小、外耳小、舌常伸出口外、身材矮小、头围小、通贯掌等特殊外貌及智力低下和先天性心脏病等畸形特点。该病癫痫的发病率约为 6%~13%，癫痫发作的类型有全面强直-阵挛发作、痉挛发作、肌阵挛发作、局灶性发作。可表现为 IS、LG 等多种癫痫综合征。癫痫的发病年龄呈双向分布，多见于 3 岁以下及 13 岁以上的患儿。Down 综合征是由 21 号染色体的额外复制引起的，包括 21 三体型（约 95%）、异位型（约 4%）和嵌合型（约 1%）。大多数学者认为双特异性酪氨酸-磷酸基调节激酶（Dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A, DYRK1A）与 Down 综合征发生关系密切。外显子组测序证实 ASD 合并小头畸形患者存在 DYRK1A 基因突变<sup>[10]</sup>。Down 综合征患者中有 5%~9% 符合 ASD 的诊断标准。有研究对 261 例该病患者进行随访，发现其行为和心理异常，包括注意力缺陷多动症（6%）、ASD（6%）、刻板行为（3%）、品行障碍或敌对行为（5%）、恐怖症（2%）、进食异常（1%）。Down 综合征共患 ASD 患儿的语言能力、适应性和认知能力均有显著下降，且癫痫发作的风险增加<sup>[11]</sup>。

### 1.3 Phelan-McDermid 综合征

该病由 Watt 等于 1985 年首次报道，目前已报道超过 600 例。病因为 22 号染色体长臂末端完全或者不完全缺失导致，大多发生 22q13 末端缺失，缺失片段多在 185 kb~9 Mb 之间。需要通过 aCGH 或 FISH 检测确诊。SHANK3 可能是导致该病的主要致病基因<sup>[12]</sup>。临床表现有 ASD、癫痫、发

育迟缓、语言障碍、中到重度智力低下、肌张力低下及面部、肢体畸形等。头部 MRI 可表现为白质髓鞘化延迟，脑萎缩，胼胝体薄。主要是对症康复治疗。

## 2 基因突变

### 2.1 脆性 X 染色体综合征

脆性 X 染色体综合征（Fragile X syndrome, FRX）临床表现包括癫痫发作、中-重度智力低下、注意障碍、孤独症样行为、特殊面容（高前额、大耳和下颌突出），男性青春期后出现大睾丸，关节活动度过大等。约 10%~20% 的 FRX 患者有癫痫发作，90% 癫痫发作类型为局灶性发作，半数患者发作稀少，容易控制，成年后异常放电趋于消失。FRX 是遗传性智力障碍最常见的病因之一。为不完全显性 X 连锁遗传病，由致病基因 FMR1 启动区 CGG 三联重复序列不稳定扩增，使 FMR1 基因失活，进而导致其基因产物 FMRP 表达障碍。而 FMRP 在突触重构中扮演重要角色，是正常学习和记忆所必需的。在动物模型中，FMR 功能缺失会对影响下游神经元兴奋性<sup>[13]</sup>。FRX 是与 ASD 相关的一种常见单基因疾病。刻板重复行为是 ASD 的共同特征，研究人员对 FRX 小鼠的神经递质受体基因进行编辑，在 FRX 小鼠模型中表现出刻板重复行为改善，预示着基因编辑技术对其他已知基因突变的 ASD 具有潜在应用价值。FRX 患者中 ASD 行为显著的群体，在面对恐惧时，面部表情更夸张，同时脑功能可监测到左侧颞上回的脑电活动明显减少，从而推测更易诱发癫痫发作<sup>[14]</sup>。

### 2.2 MECP2 基因相关 Rett 综合征

Rett 综合征是一种严重影响儿童精神运动发育的疾病。一般出生后 6~18 个月起病，女孩多发，特点包括小头畸形、语言障碍、智力下降、孤独症行为、刻板动作及共济失调等。Rett 综合征患者中约 75%~90% 有癫痫，癫痫发作类型多样，包括全面强直阵挛发作、局灶性发作。癫痫起病年龄多>2 岁，青春期后癫痫发作减轻。特定的 MECP2 突变位点（p.T158M 和 p.R106W）与癫痫高度相关。EEG 在起病早期背景活动正常，以后背景节律解体，慢波增多，顶区可出现 4~6 Hz 的  $\theta$  节律发放；开始棘波主要位于中央及中颞区散发或游走，随后出现多灶性或广泛性放电，随年龄增长放电趋于消失，病程后期主要为弥漫性慢波，睡眠期可见间断高波幅放电之后有电压降低。部分患儿头部 MRI 提示脑萎缩。1999 年发现 MECP2 为 Rett 综合

征的致病基因<sup>[15]</sup>。MECP2 基因位于染色体 Xq28, 主要在大脑内表达, 与神经元发育、突触的形成和分化有关。MECP2 基因有 3 个外显子和 2 个功能域, 即甲基化 CpG 结合域和转录抑制域。当 MECP2 基因功能异常时, 则不能对下游 IE 基因产生抑制作用, 从而使基因表达异常而致病。目前已在 Rett 综合征患者中发现了 200 余种突变, 80% 的 Rett 综合征患儿存在该基因突变, 且 85% 为点突变 C>T。Rett 综合征和 ASD 同属于广泛性发育障碍, 其中发育倒退(社交、语言及智力倒退)是 Rett 综合征患儿和 ASD 患儿的共同表现。左旋肉碱可改善部分 Rett 综合征患儿的临床症状, 间歇性脉冲式经颅磁刺激可改善 Rett 综合征患儿的运动缺陷<sup>[16]</sup>。

### 2.3 结节性硬化症

结节性硬化症(Tuberous sclerosis, TSC)的神经系统症状包括癫痫发作、发育迟缓、认知障碍和 ASD, 癫痫的发生率可高达 80%~90%。且常规 AEDs 治疗效果欠佳。约 20%~38% 的 TSC 患者会出现 IS, 预后不良。TSC 是一种由 TSC1 和 TSC2 基因突变导致的常染色体显性遗传疾病, TSC1 和 TSC2 的编码产物分别为错构瘤蛋白和 TP 酶激活蛋白, 两者结合形成 TSC1/TSC2 复合体, 参与哺乳动物雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)活性的调节。TSC 功能丧失导致体内 mTOR 受体活化, 使蛋白质合成和细胞生长失控<sup>[17]</sup>。鉴于癫痫与 TSC 的相关性, 越来越多的临床研究发现 mTOR 受体抑制剂可以作为 TSC 患儿抗癫痫治疗的手段之一。TSC 患者中有 20%~60% 合并 ASD。智力障碍、IS 和颞叶损伤是 TSC 共患 ASD 的危险因素。TSC 合并 ASD 的患儿中, 癫痫发作更频繁, 且 EEG 在发作间期记录到更多的左侧颞区放电。ASD 可能与发育早期的持续性癫痫发作有关, 特别是当放电发生在与社会知觉和语言交流发展相关的大脑区域中。临床中对 TSC 患者的癫痫进行早期治疗, 可以减少 ASD 风险, 支持上述假说。

### 2.4 SCN1A 基因相关疾病

SCN1A 基因定位于染色体 2q24.3, 编码神经元钠离子通道 Nav 1.1 的  $\alpha 1$  亚单位。目前国际上已经报道了超过 1 000 余种突变类型, 其中约 90% 的 SCN1A 基因突变与 Dravet 综合征相关。其导致的其他癫痫综合征包括遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(Epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)、Doose 综合征和婴儿癫痫伴游走性局灶性发作等。田小娟等<sup>[18]</sup>对 547 例 Dravet 综合征患儿进行 SCN1A

基因突变筛查, 69.3% 患儿该基因突变, 其中 92.9% 为新生突变中, 其中共患 ASD 的比率为 4.9%。Dravet 综合征合并 ASD 的几率很高, 患儿主要表现在与人无眼神交流、语言发育极度落后、刻板动作及特殊嗜好。

### 2.5 SCN2A 基因相关疾病

SCN2A 基因定位于染色体 2q24.3, 编码电压门的钠通道( $v$ )1.2, 主要在兴奋性神经元上表达。最初在一例有孤独症特征和智力缺陷的患儿中发现包括 SCN2A 基因的染色体 2q24.2 和 2q24.3 缺失。随后对 2 例 ASD 患儿进行全外显子测序, 发现 SCN2A 基因的无义突变。SCN2A 突变可导致良性家族性婴儿癫痫(Benign familial infantile epilepsy, BFIE)、GEFS+和 Dravet 综合征。部分 SCN2A 基因突变的患儿表现为早发癫痫性脑病, 包括大田原综合征、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作和 IS 等。曾琦等<sup>[19]</sup>在 32 例 SCN2A 基因突变癫痫患儿中发现, 68.7% 的患儿存在不同程度的智力运动落后, 约 9.3% 患儿共患 ASD, 其中 1 例患儿在癫痫发作前已被诊断为 ASD。

### 2.6 PCDH19 基因相关疾病

PCDH19 基因位于染色体 Xq22, 编码原钙黏蛋白 19, 属于原钙黏蛋白 82 亚家族一员。该基因突变最早在限于女性的癫痫伴智力低下(Epilepsy with mental retardation limited to females, EFMR)家系中发现, 目前发现该基因以新生突变更常见。为特殊的 X 连锁遗传方式, 即携带该基因突变的男性不发病, 而女性发病, 但嵌合体男性可发病。常在 6 月龄~3 岁出现癫痫发作, 以全面强直阵挛发作和局灶性发作为主, 发作具有热敏感和丛集性的特点, 多数发作持续时间短, 很少出现癫痫持续状态, 多为难治性癫痫。常有智力发育落后, 认知损害严重度和癫痫发作严重程度并无相关性, 轻者可无认知损害, 重者可发展为严重癫痫性脑病。约 25% 的女性患儿伴有 ASD<sup>[20]</sup>。部分 PCDH19 基因突变阳性的男性虽无癫痫发作, 但可表现为 ASD, 且多伴有控制型和刚性性格。

### 2.7 KCNQ2 基因相关疾病

KCNQ2 位于染色体 20q13.33, 基因编码电压门控钾离子通道 KQT 样亚家族成员 2(Kv7.2), 该蛋白为跨膜蛋白。KCNQ2 是良性家族性新生儿癫痫(Benign familial neonatal epilepsy, BFNE)、良性家族性新生儿-婴儿癫痫(Benign familial neonatal-infantile epilepsy, BFNIE)和 BFIE 的致病基因。2003 年 Dedek 等<sup>[21]</sup>报道在 KCNQ2 突变的 BFNE 家





系中出现早发性癫痫脑病患者。2012年 Saitsu 等<sup>[22]</sup>采用全外显子组测序的方法,发现 *KCNQ2* 为大田原综合征的致病基因之一。之后发现该基因突变还可以导致 IS 以及其他不能分类的早发癫痫性脑病。*KCNQ2* 突变可以导致多种癫痫发作类型,包括局灶性发作、肌阵挛发作、痉挛发作、全面强直阵挛发作等。头颅影像学检查可提示基底节区 T2W1 高信号、脑萎缩、胼胝体发育不良等。曾琦等<sup>[23]</sup>在 40 例 *KCNQ2* 基因突变癫痫患儿中发现,62.5% 有不同程度的智力运动发育落后,其中 3 例 (7.5%) 共患 ASD。

## 2.8 CDKL5 基因相关疾病

*CDKL5* 基因位于染色体 Xq28, 编码细胞周期蛋白依赖性激酶 5, 2004 年被首次描述<sup>[24]</sup>。该病为 X 连锁显性遗传, 以散发病例为主。*CDKL5* 基因是早发癫痫性脑病患儿的重要致病基因, 且多见于女性患儿。临床特征包括早发癫痫、严重的肌张力低下、目光对视差、某些 Rett 综合征样特征 (头围增长缓慢, 手部失用及刻板动作, 运动功能异常, 睡眠障碍)<sup>[25]</sup>。癫痫发作类型包括局灶性发作、痉挛发作、肌阵挛发作、强直发作、失张力发作及不典型失神等。EEG 高度失律或不典型高度失律常见。起病年龄早、治疗困难, 且智力运动发育严重落后。章清萍等<sup>[26]</sup>在 131 例早发性癫痫脑病的患儿中筛查出 15 例 *CDKL5* 基因突变, 其中有 13 例合并 ASD。

## 2.9 FOXP1 基因相关疾病

*FOXP1* 基因定位染色体 14q12, 编码叉头框 G1 蛋白, 是一种大脑特定的转录抑制蛋白, 可以调节皮层神经元的分化, 与神经干细胞的分化有关。学者在中间神经元的生发原基区域条件性敲除转录因子 *FOXP1* 后, 神经元分枝减少, 迁移能力受损, 影响中间神经元的发育<sup>[27]</sup>。*FOXP1* 基因点突变或累及 *FOXP1* 的 14q12 微缺失, 主要表现为小头畸形, 严重认知、语言、运动障碍, 癫痫及刻板动作; 包含 *FOXP1* 基因的 14q12 微重复表现为发育迟缓、以 IS 为主的癫痫及 ASD。颅脑影像学常显示胼胝体发育不良、灰质异位。

## 2.10 SRPX2 基因相关疾病

*SRPX2* 基因编码 Sushi 重复蛋白 X 连锁 2。*SRPX2* 突变相关的疾病包括 Landau-Kleffner 综合征 (Landau-Kleffner syndrome, LKS)、癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波 (Epilepsy with continuous spike and-waves during slow-wave sleep, CSWS)、Rolandic 癫痫、智力障碍和言语障碍、X 染色体连

锁-Rolandic 癫痫-言语障碍综合征。该基因在人类的语言和言语中枢的发育中具有重要作用, 其突变会导致语言运用障碍, 社会适应能力障碍, 癫痫以及智力低下, 同时也是 ASD 易感基因。国际上已报道 *SRPX2* 基因突变存在于 CSWS 及 LKS 共患 ASD 的人群中<sup>[28]</sup>。LKS 临床表现为获得性失语、癫痫发作、伴有 ASD 及 EEG 异常。典型者为言语听觉失认, 伴孤独症样表现。癫痫发作形式可有局灶性发作、全面强直阵挛发作, 多在睡眠中出现; 清醒时可有非典型失神、肌阵挛或失张力发作。EEG 特点: 背景节律基本正常或轻度非特异性异常。清醒时可见中、后颞区为主阵发性棘慢复合波发放, 可波及顶和中央区, 也可见于额区。非快速动眼 (Non rapid eyemovement, NREM) 睡眠期可出现广泛或局限性的频发棘慢复合波, 常呈睡眠期癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus during sleep, ESES)。EEG 异常通常在青春期后消失。CSWS 最突出的特征是睡眠中的电持续状态和高级皮质功能损伤。起病高峰年龄 5~7 岁。发作形式可有非典型失神、失张力发作、全身强直阵挛发作或局灶性发作, 但无强直发作。可伴有智力障碍、ASD、其他静止性脑病。EEG 以 ESES 为特征, 持续数月至数年。33% 头部 MRI 异常, 如皮质发育不良、灰质异位等。

## 2.11 MBD5 基因相关疾病

*MBD5* 基因编码甲基 CpG 结合蛋白 5, 为常染色体显性遗传。该基因突变的临床特点包括癫痫发作、发育迟缓、共济失调、孤独症样症状, 攻击行为, 自伤行为等。*MBD5* 基因突变患者中, 约 62% 可出现 ASD。*MBD5* 基因突变患儿多在婴儿期首先出现热性惊厥, 之后出现无热惊厥。患癫痫比率为 52%<sup>[29]</sup>, 多为 IS、肌阵挛发作。

## 2.12 CHD2 基因相关疾病

*CHD2* 基因编码钙黏着蛋白-2 (Cadherin-2, *CHD2*), 是 CHD 家族蛋白的一种。CHD 家族蛋白 (染色质解旋酶 DNA 结合蛋白) 是一类含有染色质结构域 (chromodomains, chromatin organization modifier)、SNF2 相关解旋酶/ATP 酶结构域以及特异性 DNA 结合结构域的蛋白质, 主要参与染色质结构的重塑和基因转录调控。*CHD2* 属于 CHD 亚家族 I, *CHD2* 基因突变与早发癫痫性脑病、ASD、生长迟缓、脊椎弯曲、智力障碍相关<sup>[30]</sup>。*CHD2* 基因相关癫痫是 LGS 的一个亚群。2014 年 Lund 等<sup>[31]</sup>在 22 例 LGS 或 LGS 样癫痫患儿中发现了 2 例 *CHD2* 基因突变, 其特点包括明显的肌阵挛性癫痫

发作和光敏性。另外, CHD2 基因突变也见于 Dravet 综合征和具有热敏感的肌阵挛性癫痫性脑病<sup>[32]</sup>。Suls 等<sup>[33]</sup>研究了 9 例无 SCN1A 基因突变的 Dravet 综合征患儿, 发现 3 例有 CHD2 基因突变, 均伴有智力障碍和热敏感的全面强直阵挛发作, 以及从出生第二年或更晚开始的肌阵挛发作及不典型失神发作。Neeraj 等<sup>[34]</sup>研究, CHD2 突变的青少年肌阵挛性和肌阵强直性阵挛性癫痫发作常合并 ASD。Carvill 等<sup>[32]</sup>对 500 例癫痫性脑病患儿的 19 个已知基因和 46 个候选基因进行测序, 发现新生 CHD2 突变占 1.2%。6 例 CHD2 突变患儿具有明显的特征, 发作时间中位数为 18 个月(范围 1~3 岁), 所有患儿均为肌阵挛性发作, 且伴有中度至重度智力障碍, 3 例有光敏性发作, 1 例患有 ASD。CHD2 是 ASD 候选基因之一<sup>[35]</sup>。

### 2.13 ADSL 基因相关疾病

ADSL 基因位于染色体 22q13.1-13.2 上, 编码腺苷琥珀酸裂解酶, 为常染色体隐性遗传。1997 年 Valik D 等<sup>[36]</sup>报道了肌张力低下或症状较轻的精神运动发育迟缓型腺苷琥珀酸裂解酶缺乏症: 通常发生于 2~4 岁, 出现轻度至中度的精神运动迟缓、ASD、癫痫发作、语言障碍及共济失调, 部分表现为步态不稳进行性加重<sup>[37]</sup>。约 50% 患儿有癫痫, 癫痫表型具有多样性的, 包括局灶发作、全面强直阵挛、失神发作、肌阵挛、IS。多为难治性癫痫, 部分有癫痫持续状态。癫痫起病于新生儿期早期或生后第 1 年。新生儿期起病的腺苷琥珀酸裂解酶缺乏症常症状重, 表现为急性脑病。早期症状是非特异性的, 如进食不良、呕吐、音调异常和烦躁, 随后可能出现嗜睡、呼吸暂停、肌张力减低、循环障碍、癫痫和昏迷, 脑水肿严重时可猝死。Pérez-Dueñas B 等<sup>[38]</sup>报道了腺苷琥珀酸裂解酶缺乏症患儿常伴有肌张力低下及 ASD 症状。头部 MRI 异常表现包括大脑皮层萎缩、胼胝体、小脑蚓部萎缩、无髓鞘形成、髓鞘延迟形成、白质异常和无脑回畸形。EEG 常表现为局灶性放电或局灶起源的广泛放电<sup>[39, 40]</sup>。近年, 国内研究总结了 ADSL 基因突变相关癫痫的临床特点为起病年龄早, 局灶性发作多见, 多入睡或刚醒时发作, 有丛集性, 感染发热、声音刺激易诱发发作, 多伴发育落后、不自主运动、肌张力低下、孤独症谱系障碍, 影像学可正常或大脑皮质萎缩、侧脑室增大<sup>[41]</sup>。

### 2.14 SYNGAP1 基因相关疾病

SYNGAP1 基因编码一种脑特异性突触 Ras-GTPase 活化蛋白, 位于 6 号染色体的短臂上。该

蛋白主要定位于新皮层锥体神经元的树突棘, 抑制与 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)介导的突触可塑性和  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPAR)膜插入相关的信号通路。SYNGAP1 基因相关的临床表型包括癫痫、发育迟缓、智力障碍、ASD、肌张力低下、步态不稳定及获得性小头畸形。2013 年 Berryer 等<sup>[42]</sup>从 34 例智力障碍患儿中筛出 5 例 SYNGAP1 基因突变的患儿, 其中 4 例有早期癫痫发作, 3 例患有 ASD。其中 4 例突变是新生突变; 1 例来源于父亲, 其父为该基因突变的嵌合体。SYNGAP1 基因相关脑部病变的特点是早期出现神经发育迟缓, 之后再出现可识别的癫痫发作。癫痫发作类型包括失张力发作、不典型失神发作、肌阵挛性发作、眼睑肌阵挛等。癫痫的严重程度与出现 ASD 或认知损伤的严重程度无关。部分患儿 EEG 及头部 MRI 可正常<sup>[43]</sup>。半数患儿为难治性癫痫。外显子 4-5 突变的癫痫患儿 AEDs 治疗效果好, 例如 von Stulpnagel 等<sup>[44]</sup>报道 SYNGAP1 基因第 4 外显子错义突变(c.348C>A, p.Y116\*)的患儿, 应用丙戊酸钠或左乙拉西坦效果完全控制发作。而外显子 8-15 突变的癫痫患儿对 AEDs 治疗不敏感。

### 2.15 CASK 基因相关疾病

CASK 基因定位染色体 Xp11.4, 编码一种在大脑中表达的钙/钙蛋白依赖性的血清素蛋白激酶。CASK 可影响 NMDAR2b 的表达。NMDAR2b 是 NMDA 受体重要的亚基之一, 主要在海马区高度表达。NMDAR2b 在突触信号传导和蛋白相互作用中有重要作用。NMDAR2b 的缺乏可以导致对谷氨酸敏感性的下降。CASK 基因在突触形成、突触功能和皮层发育方面扮演重要角色。CASK 通过与早期的皮质模式蛋白 RELN 和 TBR1 相互作用, 在神经元迁移中起着重要作用。CASK 基因突变首次发现于女性患者, 特点是严重小头畸形和脑桥小脑发育不良, 中至重度智力损害, 语言功能损害或缺失、手部刻板动作和自残行为。随后发现 CASK 基因突变的男性患者出现智力障碍和眼球运动异常等。CASK 基因突变所致的癫痫, 多为 IS。近年, 临床研究发现轻微小头畸形的 CASK 基因突变女孩中存在语言及智力障碍和共患 ASD<sup>[45, 46]</sup>。

### 2.16 PTEN 基因相关疾病

PTEN 是一种肿瘤抑制基因, 其产物 PTEN 蛋白具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性, 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制肿瘤的发生发



展。PTEN 基因突变的患儿常有巨脑症和 ASD。Getz 等<sup>[47]</sup>研究发现, PTEN 可以负性调节 Akt/mTOR 靶向基因通路, PTEN 的缺失可导致神经细胞的过度生长和异常迁移, PTEN 基因变异可引起局灶性皮质发育不良和巨脑症。癫痫好发于 PTEN 基因突变病例, 正是因为 PTEN 基因突变常引起局灶性皮质发育不良, 诱发癫痫局灶性发作。He 等<sup>[48]</sup>研究也表明携带 PTEN 基因突变的小鼠在纹状体和前额叶皮质有较高的络氨酸羟化酶, PTEN 可以增加络氨酸羟化酶的磷酸化, 从而负性调节络氨酸羟化酶的产物, 而产生 ASD 的症状。在母亲怀孕时服用丙戊酸盐可以诱导降低 PTEN 基因产物的水平, 从而使患者在生命的早期出现孤独症性行为。因此, PTEN 基因突变导致蛋白活性的降低与 ASD 的发病密切相关, 其突变筛查可用于 ASD 的早期诊断<sup>[49]</sup>。

### 2.17 MEF2C 基因相关疾病

MEF2C 基因相关疾病是由 5q14.3 的 MEF2C 基因功能缺失或重复引起。MEF2C 基因在大脑发育过程中扮演多重角色。MEF2C 识别突触活性反应元件的结合位点, 在突触发育和功能中起到重要的作用<sup>[2]</sup>。MEF2C 相关疾病表现为严重的智力障碍、癫痫发作, 不自主刻板样动作、语言交流沟通障碍等 ASD 样表现。20% 的患者表现为 IS, 33% 的患者表现为婴儿肌阵挛性癫痫, 24% 的患者有癫痫性脑病。

### 2.18 DHCR7 基因相关疾病

该病是胆固醇异常的遗传性疾病, 又称 Smith-Lemli-Opitz 综合征。呈常染色体隐性遗传, 由定位于 11q12.13 上的 DHCR7 基因缺陷所致, 造成 7-脱氢胆固醇还原酶 (7-Dehydrocholesterol Reductase, DHCR7) 酶素功能缺损, 使胆固醇的前驱物 7-脱氢胆固醇 (7-Dehydrocholesterol, 7-DHC) 无法转换为胆固醇, 大量堆积于体内而致病。中枢及周围神经系统症状包括癫痫发作、孤独症样症状、强迫症、中至重度的智力低下及肌张力变化。头部 MRI 常有脑室扩大、胼胝体不发育、小脑发育不良和前脑无裂畸形等。特殊体征包括 60% 患者有通贯掌, 80% 斗形纹增多, 小头畸形, 宽鼻梁、鼻孔上翻、颌小, 发育迟缓、第 2、3 并趾、心血管发育异常。男性患者还有外生殖器异常。

### 2.19 ZEB2 基因相关疾病

ZEB2 基因定位于染色体 2q22, 导致 Mowat-Wilson 综合征, 呈常染色体显性遗传。临床特征包括癫痫、孤独症样症状、智力障碍、生长和运动发

育迟缓、严重的言语功能损害, 先天性心脏病 (尤指肺动脉瓣或肺动脉畸形)、生殖器畸形、胼胝体缺乏。特殊容貌包括身材矮小, 头小, 脸尖, 耳朵上翘, 眼距宽, 眼睛深邃, 眉毛宽, 鼻梁宽, 鼻尖突出, 嘴常张开及下巴突起等。75% 的患者有癫痫发作, 癫痫发病较早, 常于 2 岁前起病, 可有痉挛发作、全面性强直阵挛发作等, 治疗困难, 控制率不到 50%。

### 2.20 NIPBL 基因相关疾病

NIPBL 基因突变导致 Cornelia de Lange 氏综合征, 是一种先天多发性发育异常综合征, 呈常染色体显性遗传。临床表现包括孤独症样症状、局灶性癫痫发作、严重智力及语言落后、特征性面容 (小头畸形、弯眉并连眉、长且卷曲的睫毛、短鼻、鼻孔前倾、并指、第 5 指内弯)。头部 MRI 常见大脑皮层形态和结构异常。

## 3 展望

目前 ASD 尚无特效药物治疗, 癫痫共患 ASD 患儿增加了 ASD 康复训练的难度。尽管多种易感基因和突变位点相继被报道, 但只能解释 20% ~ 30% 的可遗传性。迄今认为 ASD 共患癫痫是一种与神经突触相关的疾病, 其发病与神经元发育、神经网络建立和神经系统功能紊乱密切相关。目前表观遗传学, 逐渐引起研究者关注, 其中报道较多的是 DNA 甲基化和组蛋白修饰, 由此基因表达可受外界因素调控。在一定遗传易感性基础上, 环境因素可通过改变表观遗传信息, 如基因组甲基化模式而影响特定基因表达, 进而影响神经元发育和联系, 导致疾病发生。表观遗传学可将基因组与环境因素联系起来, 对疾病治疗有很大益处。

随着我国二胎生育政策的放开, 高龄产妇随之增多, 围生期因素导致儿童 ASD 共患癫痫的患病率逐年增加。随着现代医学研究技术和手段不断进步, 未来研究方向将是运用细胞遗传学、基因组学等研究手段, 一方面进行产前诊断尽量避免该类患儿出生; 另一方面进行大规模、多中心的临床研究, 给予 ASD 共患癫痫患儿早期诊断、早期干预、积极 AEDs 治疗, 并制定个体化、结构化和系统化的康复训练方案。

综上, 目前对于癫痫共患 ASD 综合征无特效治疗手段, 重在预防。胎儿期行超声检查提示宫内发育落后及畸形时, 应该积极行产前诊断对染色体和相关基因进行检测。



## 参考文献

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- 2 Hurt E, Arnold LE, Lofthouse N. Quantitative EEG neurofeedback for the treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, learning disorders, and epilepsy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2014, 23(3): 465-486.
- 3 Berg AT, Plioplys S, Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community based study. *J Child Neurol*, 2011, 26(5): 540-547.
- 4 Fisher B, Dezort C, Nordli DR, *et al.* Routine developmental and autism screening in an epilepsy care setting. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 488-492.
- 5 Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C, *et al.* Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(3): e3-e4.
- 6 Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci*, 2005, 36(1): 15-20.
- 7 Berg AT, Plioplys S. Epilepsy and autism: Is there a special relationship? *Epilepsy Behav*, 2012, 23(3): 193-198.
- 8 杨志仙, 刘晓燕, 张月华, 等. Angelman 综合征临床及脑电图特点. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(7): 519-523.
- 9 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国Prader-Willi综合征诊治专家共识(2015). *中华儿科杂志*, 2015, 53(6): 419-421.
- 10 Soppa U, Schumacher J, Florencio Ortiz V, *et al.* The Down syndrome-related protein kinase DYRK1A phosphorylates p27(Kip1) and Cyclin D1 and induces cell cycle exit and neuronal differentiation. *Cell Cycle*, 2014, 13(13): 2084-2100.
- 11 Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord*, 2011, 13(1): 1-7.
- 12 Wilson HL, Wong AC, Shaw SR, *et al.* Molecular characterization of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet*, 2003, 40(8): 575-584.
- 13 Delahanty RJ, Zhang Y, Bichell TJ, *et al.* Beyond Epilepsy and Autism: Disruption of GABRB3 Causes Ocular Hypopigmentation. *Cell Rep*, 2016, 17(12): 3115-3124.
- 14 Andrew G. McKechnie, Sonya Campbell, Sarah E. A. Eley, *et al.* Autism in Fragile X Syndrome; A Functional MRI Study of Facial Emotion-Processing. *Genes*, 2019, 10(12): 1052.
- 15 Blackmon K, Bluvstein J, MacAllister WS, *et al.* Treatment Resistant Epilepsy in Autism Spectrum Disorder: Increased Risk for Females. *Autism Res*, 2016, 9(2): 311-320.
- 16 Bernardo Pia; Cobb Stuart; Coppola Antonietta, *et al.* Neurophysiological Signatures of Motor Impairment in Patients with Rett Syndrome. *Annals of neurology*, 2020, 87: 763-773.
- 17 梅道启, 符娜, 秦炯. 结节性硬化症TSC1、TSC2基因型与临床表型研究进展. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(4): 309-313.
- 18 田小娟, 张月华, 杨小玲, 等. 家族性Dravet综合征家系临床表型特点和基因突变研究. *中华实用儿科杂志*, 2016, 31(20): 1531-1535.
- 19 曾琦, 张月华, 杨小玲, 等. 良性家族性婴儿癫痫的致病基因谱研究. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(24): 1866-1872.
- 20 刘爱杰, 许小菁, 孙丹, 等. 原钙黏蛋白19基因相关癫痫的遗传特点及临床表型谱研究. *癫痫杂志*, 2017, 3(4): 283-291.
- 21 Dedek K, Fusco L, Teloy N, *et al.* Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Res*, 2003, 54(1): 21-27.
- 22 Saitsu Hirotomo, Kato Mitsuhiro, Koide Ayaka, *et al.* Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. *Annals of neurology*, 2012, 72(2): 298-300.
- 23 曾琦, 张月华, 杨小玲, 等. KCNQ2基因突变相关癫痫的临床表型谱研究. *癫痫杂志*, 2019, 5(4): 244-256.
- 24 Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, *et al.* Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5(CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 1149-54.
- 25 Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, *et al.* Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*, 2008, 131(Pt 10): 2647-2661.
- 26 章清萍, 赵澄, 包新华, 等. 早发性癫痫脑病患儿的CDKL5基因突变特点与临床特征. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(3): 404-407.
- 27 Yang Y, Shen W, Ni Y, *et al.* Impaired Interneuron Development after Foxg1 Disruption. *Cereb Cortex*, 2017, 27(1): 793-808.
- 28 G Lesca, G Rudolf, A Labalme, *et al.* Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1526-1538.
- 29 Viscidi EW, Triche EW, Pccosolido MF, *et al.* Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and cooccurring epilepsy. *PloS one*, 2013, 8(7): e67797.
- 30 Chénier S, Yoon G. CHD2 haploinsufficiency is associated with developmental delay, intellectual disability, epilepsy and neurobehavioural problems. *J Neurodev Disord*, 2014, 6(1): 9.
- 31 Lund C, Brodtkorb E, Øye AM, *et al.* CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 18-21.
- 32 Carvill GL, Heavin SB. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nature Genetics*, 2013, 45(7): 825-830.
- 33 Suls A, Jaehn JA, Kecskés A, *et al.* De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 2013, 93(5): 967-975.
- 34 Neeraj Singh, Anthony Ritaccio. Juvenile myoclonic epilepsy mimic associated with CHD2 gene mutation. *Epilepsy & behavior reports*, 2020, 13: 100355.
- 35 Iossifov I, O'Roak BJ. The contribution of de novo CO2Ding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 2014, 515(7526): 216-221.
- 36 Valik D, Miner PT, Jones JD. First U.S. case of adenylosuccinate lyase deficiency with severe hypotonia. *Pediatr Neurol*, 1997, 16(3): 252-255.
- 37 Macchiaiolo M, Barresi S, Cecconi F, *et al.* A mild form of adenylosuccinate lyase deficiency in absence of typical brain MRI features diagnosed by whole exome sequencing. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1): 65.
- 38 Pérez-Dueñas B, Sempere A, Campistol J, *et al.* Novel features in the evolution of adenylosuccinate lyase deficiency. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(4): 343-348.
- 39 Edery P, Chabrier S, Ceballos-Picot I, *et al.* Intrafamilial variability in the phenotypic expression of adenylosuccinate lyase deficiency: a report on three patients. *Am J Med Genet A*, 2003, 120(2): 185-190.

- 40 Jurecka A, Jurkiewicz E, Tyłki-Szymanska A. Magnetic resonance imaging of the brain in adenylosuccinate lyase deficiency: a report of seven cases and a review of the literature. *Eur J Pediatric*, 2012, 171(1): 131-138.
- 41 康天, 陈娇阳, 张月华. 腺苷琥珀酸裂解酶缺乏症3例报告并文献复习. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(4): 315-318.
- 42 Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, *et al.* Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat*, 2013, 34(2): 385-394.
- 43 Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, *et al.* Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. *J Med Genet*, 2016, 53(8): 511-522.
- 44 von Stülpnagel C, Claudia Funke, Caroline Haberl, *et al.* SYNGAP1 mutation in focal and generalized epilepsy: a literature overview and a case report with special aspects of the EEG. *Neuropediatrics*, 2015, 46(4): 287-291.
- 45 Miyake K, Hirasawa T, Koide T, *et al.* Epigenetics in autism and other neurodevelopmental diseases. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 724: 91-98.
- 46 张仪, 姚如恩, 胥雨菲. CASK基因变异1例临床特征分析. *临床儿科杂志*, 2019, 37(9): 693-696.
- 47 Getz SA, DeSpensa T Jr, Li M, *et al.* Rapamycin prevents, but does not reverse, aberrant migration in PTEN knockout neurons. *Neurobiol Dis*, 2016, 93: 12-20.
- 48 He X, Thacker S, Romigh T, *et al.* Cytoplasm-predominant Pten associates with increased region-specific brain tyrosine hydroxylase and dopamine D2 receptors in mouse model with autistic traits. *Mol Autism*, 2016, 3(7): 14.
- 49 陆颖, 张晨, 易正辉, 等. PTEN基因在神经疾病发病机制中作用的研究进展. *精神医学杂志*, 2016, 29(5): 388-391.

# 癫痫对睡眠影响的研究

李鹤, 张羽康, 刘燕, 陈双, 陈永敏, 李其富

海南医学院第一附属医院 神经内科(海口 570000)



**【摘要】** 癫痫是以脑神经元异常放电引起以反复痫性发作为特征的脑功能失调综合征。睡眠是人们生活的重要组成部分,适当的睡眠是健康的先决条件。癫痫对睡眠的影响错综复杂,与癫痫发作的类型、发作时间、发作部位及所服用的抗痫药物密切相关,且癫痫患者常常合并失眠、白日过度嗜睡、阻塞性睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征、异态睡眠等睡眠问题。正确认识癫痫对睡眠的影响,正确处理两者之间的关系,对提高癫痫患者的生活质量具有重大的意义。文章通过查阅近年相关文献,针对癫痫对睡眠的影响进行综述。

**【关键词】** 癫痫; 睡眠; 日间过度嗜睡; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 不宁腿综合征

癫痫是由多种原因导致的以脑神经元高度同步化异常放电所致,以反复痫性发作为特征的脑功能失调综合征,是最常见的神经系统疾病之一。睡眠是人们生活的重要组成部分,适当的睡眠是健康的先决条件。身体、精神和社会的健康,以及预防某些疾病和事故的能力,均取决于睡眠的质量和时间的<sup>[1]</sup>。依据睡眠过程中脑电图(EEG)表现、眼球运动情况和肌张力变化等,睡眠状态可分为快速眼球运动(Rapid eye movement, REM)和非快速眼球运动(Non-rapid eye movement, NREM)两种不同的睡眠时相,二者交替进行。其中NREM又可分为I、II、III、IV期,NREM III、IV期合称为慢波睡眠,REM睡眠又称为快波睡眠。睡眠是从NREM、REM循环交替进行。

癫痫对睡眠的影响密切且复杂,主要取决于癫痫的类型、发作部位、发作时间及患者所服用的抗癫痫药物(AEDs)等多种因素。且癫痫患者常常合并失眠、白日过度嗜睡、睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea, OSA)、不宁腿综合征(Restless legs syndrome, LS)、异态睡眠等睡眠问题。现就癫痫对睡眠的影响进行综述。

## 1 癫痫对睡眠参数和睡眠结构的影响

### 1.1 癫痫患者多导睡眠检测

多导睡眠检测(Polysomnography, PSG)显示:浅睡期(NREM I、II期)所占时间比例延长,深睡期(NREM III、IV期)和REM期所占时间均缩

短<sup>[2]</sup>,REM潜伏期延长。若癫痫患者在前半夜痫性发作,则这些改变更加明显。除此之外,癫痫患者夜间觉醒时间增加<sup>[3]</sup>、总睡眠时间减少<sup>[4]</sup>、睡眠效率降低<sup>[5]</sup>、睡眠周期转换频率明显增加<sup>[6]</sup>、睡眠片段现象出现,以及睡眠纺锤波密度减少。

### 1.2 癫痫发作对睡眠影响的机制

在NREM I期,正常EEG表现为 $\alpha$ 节律,即8~13 Hz的连续正弦曲线活动,在安静闭眼状态下,主要出现在颅枕区。癫痫样放电(Epileptic discharge, EDs)的出现影响了正常的脑电背景,引起癫痫患者睡眠结构的改变,甚至导致患者直接觉醒。在NREM II期,正常的EEG表现为对称纺锤波,频率为11~16 Hz,睡眠纺锤波作为一种维护睡眠稳定性、抑制EDs的重要因素而存在。部分癫痫患者出现了不对称纺锤波<sup>[7]</sup>,睡眠纺锤波会因皮质对丘脑的抑制而受影响,且与尖波形成有关,弥漫性皮质神经细胞过度活动导致丘脑产生强烈的应答反应,从而出现以EDs代替纺锤波的现象,进而影响患者的睡眠结构<sup>[8]</sup>。而在NREM III期,由于脑电同步化受到抑制,故较少出现EDs<sup>[9]</sup>,对该期睡眠影响较小。癫痫患者的睡眠参数、睡眠结构以及正常生物节律比较容易被EDs影响,清醒及睡眠期的EDs均可改变癫痫患者的睡眠参数及结构,使患者产生睡眠相关性疾病,表现为失眠、白天过度嗜睡、异态睡眠<sup>[7]</sup>、RLS、OSA等,此外,睡眠结构的改变也会相应影响EDs的出现频率,二者相互影响,形成恶性循环。

### 1.3 不同发作类型对睡眠参数和睡眠结构影响的特征

**1.3.1 特发性局灶型癫痫** 研究发现,特发性局灶型癫痫使患者总清醒时间延长、睡眠效率降低,其

DOI: 10.7507/2096-0247.20200054

基金项目:国家自然科学基金(81760244);海南省重点研发计划(ZDYF2017164)

通信作者:李其富, Email: lee-chief@163.com





中易在觉醒期发作的癫痫患儿睡眠结构未见明显异常,而易在睡眠中发作的癫痫患儿以浅睡眠期延长、睡眠效率降低为主。如伴有中央颞区棘波的儿童良性癫痫(Benign epilepsy with central-temporal spikes, BECTs):睡眠潜伏期延长,NREM I期睡眠比例增加,NREM II期睡眠及REM期缩短。觉醒次数增加,睡眠效率降低。睡眠中循环交替模式(Cyclic alternating pattern, CAP)转换率下降,以NREM II期最为明显,临床上痫样放电频率与睡眠结构失调呈正相关,且NREM期棘波数量增多可导致患儿记忆功能的减退<sup>[10]</sup>。

**1.3.2 特发性全面性癫痫** 据研究,该类型患者浅睡眠期延长,REM缩短。易在觉醒期发作的患儿以浅睡眠延长为主;而易在睡眠中发作的患儿以REM缩短、睡眠效率降低为主,如青少年肌阵挛性癫痫。

**1.3.3 症状性局灶性癫痫** 额叶癫痫对睡眠的影响:Herman等<sup>[11]</sup>报道,约35%~60%患者主要于夜间发作。Parrino等<sup>[12]</sup>对尚未治疗的40例夜间额叶癫痫患者进行PSG研究发现,该类患者夜间入睡后REM期睡眠减少,再清醒时间(Wake after sleep, WASO)、慢波睡眠期及REM睡眠潜伏期延长,同时伴有睡眠微结构的改变:CAP转换率增加、循环次数增多及时间延长。

额叶癫痫对睡眠影响的研究发现,该类患者夜间发作时总睡眠时间减少、睡眠效率明显降低,NREM II和IV期睡眠减少,NREM I期睡眠增加,REM潜伏期延长,且存在睡眠片段化、总睡眠转换次数增加、REM期减少、总觉醒次数增加及WASO延长情况,日间嗜睡是癫痫患者提出频率最高的主观感受。额叶癫痫患者合并OSA的明显高于非额叶癫痫患者<sup>[13]</sup>,日间嗜睡是癫痫患者提出频率最高的主观感受<sup>[14]</sup>。

**1.3.4 难治性癫痫对睡眠的影响** 难治性癫痫可导致患者总睡眠时间减少。Zanmra等<sup>[5]</sup>对20例难治性癫痫患者与20例控制良好的患者进行对比,发现难治性癫痫患者睡眠潜伏期及REM潜伏期均延长,NREM II期睡眠比例减少,深睡眠比例增加,REM期睡眠时间缩短,睡眠效率下降,转换率下降,觉醒次数增多,且合并OSA的患病率高于控制良好的患者。部分患者MOS-SS睡眠障碍指数显著高于健康人群<sup>[15]</sup>。

## 1.4 不同时间癫痫发作对睡眠参数和睡眠结构影响的特征

癫痫患者的痫样放电若发生在REM期内,脑电波的产生与传导有明显的抑制作用,即在REM

期发生的痫样放电对睡眠无明显影响<sup>[16]</sup>。而在NREM期,丘脑皮质传入冲动介导大脑皮质弥散性同步化,故此期容易诱发病样发作<sup>[17]</sup>,同样,癫痫发作可导致睡眠质量下降、觉醒次数增多等睡眠参数的改变。

## 1.5 发作间期不同部位癫痫放电对睡眠参数和睡眠结构的影响

额叶与颞叶是最常见的局灶样放电部位。相对于颞叶癫痫,额叶癫痫更倾向于夜间发作,但颞叶癫痫比非颞叶癫痫对睡眠的影响更大(具体影响见上文)。研究显示,左侧颞叶癫痫的REM期所占睡眠比例明显短于右侧颞叶癫痫<sup>[18]</sup>。

## 2 抗癫痫药物对癫痫患者睡眠的影响

### 2.1 苯巴比妥

有人报道,苯巴比妥可延长NREM II期睡眠时间,减少REM期睡眠时间,但对NREM III期睡眠影响较小,且可增加觉醒次数<sup>[19]</sup>。

### 2.2 苯妥英钠

据研究,苯妥英钠可延长NREM I期和II期睡眠时间,缩短REM期睡眠、慢波睡眠及潜伏期时间,增加觉醒次数,降低睡眠效率<sup>[20]</sup>。

### 2.3 卡马西平

据报道,卡马西平可缩短REM期睡眠及睡眠潜伏期,延长慢波睡眠时间,增加觉醒次数<sup>[20]</sup>。此外,有研究推测卡马西平对甲状腺功能有一定影响,可能与癫痫患者RLS有关。

### 2.4 丙戊酸钠

研究表明,丙戊酸钠对癫痫患儿的睡眠结构几乎无影响,但大剂量使用可导致患儿嗜睡<sup>[21]</sup>。另外,丙戊酸钠的不良反应包括体重增加,是导致肥胖癫痫患者合并睡眠障碍性危险因素之一<sup>[22]</sup>。

### 2.5 乙琥胺

据研究,乙琥胺可延长癫痫患者REM期及NREM I期睡眠时间,缩短慢波睡眠时间<sup>[23]</sup>。

### 2.6 拉莫三嗪

拉莫三嗪可增加患者REM期睡眠时间,缩短慢波睡眠时间,减少转入REM的次数与睡眠期转换次数<sup>[24]</sup>,但该药较其他旧的AEDs可更好的减少睡眠中断的发生。另有研究表明,该药在控制伴有痫性电持续状态(Electrical status epilepticus during sleep, ESES)的BECT患儿中,在临床疗效及脑电改善方面均有一定疗效<sup>[25]</sup>。

### 2.7 左乙拉西坦

可使健康人群和癫痫患者的NREM II期睡眠

增加, 缩短深睡眠时间, 使 WASO 减少和睡眠效率增加<sup>[23]</sup>。

### 2.8 加巴喷丁

可使患者 REM 期与慢波睡眠比例明显增加, 减少觉醒次数与缩短 NREMI 期睡眠。

### 2.9 托吡酯及氨己烯酸

据目前报道二者对癫痫患者的睡眠结构暂无明显影响<sup>[23]</sup>。

### 2.10 普瑞巴林

可延长癫痫患者慢波睡眠时间, 缩短 REM 期睡眠时间, 增加患者睡眠质量, 减少觉醒次数<sup>[23]</sup>。

## 3 癫痫患者容易引起临床常见的几种睡眠障碍

### 3.1 癫痫与失眠

癫痫患者常伴有失眠主诉, 在成人患者中, 根据失眠严重程度指数统计, 失眠患病率为 28.9% ~ 51%; 根据 DSM-IV-TR 或 ICSD-2, 失眠患病率为 36% ~ 74.4%。患儿失眠患病率: 根据儿童睡眠障碍量表为 13.1% ~ 31.5%, ICSD-2 诊断标准为 11%。在多项研究中, 失眠与女性性别、癫痫控制不良和抗癫痫药物 (AEDs) 有关。在患儿中, 失眠与发育迟缓、局灶性癫痫和癫痫控制不良有关<sup>[26]</sup>。

### 3.2 癫痫与白日过度嗜睡

约有 17% ~ 30% 的癫痫患者发生白日过度嗜睡, 可能与癫痫发作、睡眠中异常行为所致的睡眠剥夺、AEDs 的使用、OSA 及癫痫控制不佳所致抑郁心境等有关。

### 3.3 癫痫患者伴有阻塞性睡眠呼吸暂停

癫痫伴 OSA 较常见, 有研究对 63 例癫痫患儿的 PSG 结果进行回顾性分析发现, 78% 有 OSA, 而且随着年龄的增长和 AEDs 剂量的增加, 患 OSA 的风险也随之增加。癫痫是导 OSA 的危险因素, 同时, OSA 可能会导致或加剧难治性癫痫<sup>[27]</sup>。

### 3.4 不宁腿综合症

癫痫患者中, 经常出现中到重度 RLS。Geyer 等<sup>[28]</sup>报道, 癫痫患者 RLS 的患病率明显高于同龄对照组, 且右侧颞叶癫痫患者发生 RLS 的几率是左侧颞叶癫痫患者的 4.60 倍, 右侧颞叶癫痫患者伴发 RLS 较左侧颞叶癫痫患者伴发 RLS 更常见, 且较其更加严重。

### 3.5 癫痫与异态睡眠

异态睡眠是指入睡时、觉醒过程中或睡眠中以异常动作或情感体验为主要表现的睡眠障碍, 它是在睡眠中出现的异常发作性事件; 根据发作出现

在 REM 期或 NREM 期可分为不同的类型。据报道, 夜发性额叶癫痫 (Nocturnal frontal lobe epilepsy, NFLE) 患者及其亲属发生异态睡眠的概率较正常人明显增高, 且儿童期有异态睡眠病史者更易发生 NFLE, NFLE 与异态睡眠的临床表现非常相似。

## 4 结语

癫痫患者睡眠障碍问题并非罕见, 但往往被人们忽略, 发现并明确癫痫患者睡眠问题, 可以帮助患者合理的治疗、缓解睡眠障碍, 减轻患者及其家庭的负担, 延缓部分患者因睡眠问题所衍生出的抑郁、焦虑等精神问题的出现。因此, 正视癫痫患者的睡眠障碍并提前干预, 对患者本人、家庭及社会都至关重要。

癫痫分类具有多样性, 目前研究睡眠相关性癫痫远远不足, 如枕叶癫痫对睡眠的影响尚未有明确报道。同时, 患者尚存在其他类型的睡眠障碍, 以及如何鉴别癫痫患者合并焦虑、抑郁后的所引起的睡眠障碍与痫样发作本身所导致的睡眠障碍, 目前相关研究仍较少。

## 参考文献

- 1 Kourkouta Lambrini, Ouzounakis Petros, Papathanassiou Ioanna, *et al.* Sleep and health: role of dopamine. *Intech Open*: 2018-10-31.
- 2 Placidi F, Zannino S, Albanese M, *et al.* Increased cortical excitability after selective REM sleep deprivation in healthy humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Sleep Med*, 2014, 14(3): 288-292.
- 3 Griggdamberger MM, Ralls F. Sleep disorders in adults with epilepsy: past, present, and future directions. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(6): 542-549.
- 4 Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, *et al.* Sleep alterations in children with refractory epileptic encephalopathies: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav*, 2014, 35: 50-53.
- 5 Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, *et al.* Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy—a clinical and polysomnography study. *Seizure*, 2012, 21(7): 487-490.
- 6 Busek P, Buskova J, Nevsimalova S. Interictal epileptiform discharges and phasic phenomena of REM sleep. *Epileptic Disorder*, 2010, 12(3): 217-221.
- 7 Rocamora R, Andrzejak RG, Jim Nez-conde J, *et al.* Sleep modulation of epileptic activity in mesial and neocortical temporal lobe epilepsy: a study with depth and subdural electrodes. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(2): 185-190.
- 8 张亚男, 孙晴晴, 林卫红, 等. 癫痫与昼夜节律. *癫痫杂志*, 2019, 5(1): 34-37.
- 9 Bruni O, Novelli L, Luchetti A, *et al.* Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centrol-temporal spikes. *Clinical Neurophysiology*, 2010, 121(5): 665-671.
- 10 Galer Sophie, Urbain Charline, De Tieghe, *et al.* Impaired sleep-

- related consolidation of declarative in idiopathic focal epilepsies of children. *Epilepsy Behav*, 2015, 43: 16-23.
- 11 Herman ST. Epilepsy and sleep. *Curr Treat Options Neurol*, 2006, 8(4): 271-279.
  - 12 Parrino L, De Paolis F, Milioli G, *et al.* Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1178-1184.
  - 13 Yildiz F Gokcem, Tezer F Irsel, Saygi Serap. Temporal lobe epilepsy is a predisposing for sleep apnea: A questionnaire study in video-EEG monitoring unit. *Epilepsy Behav*, 2015, 48: 1-3.
  - 14 Krishnan P, Sinha S, Taly AB, *et al.* Altered polysomnographic profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 459-467.
  - 15 候玉莹, 宋毅军. 癫痫与睡眠障碍. *国际生物医学工程杂志*, 2016, 39(6): 388-392.
  - 16 叶红涛, 杨玉光, 魏统国, 等. 抗痫治疗对睡眠相关性癫痫儿童睡眠结构的影响. *广东医学*, 2014, 35(8): 1188-1190.
  - 17 高伟, 吴立文. 频繁的临床下癫痫样放电对睡眠结构的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(5): 403-406.
  - 18 Nakamura Miki, Jin kazutaka, Kato Kazuhiro, *et al.* Differences in sleep architecture between left and right temporal lobe epilepsy. *Neurological Sciences*, 2017, 38(1): 180-192.
  - 19 Berry RB, Budhiraja R, Gottlibe DJ, *et al.* Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clinical Sleep Med*, 2012, 8(5): 597-619.
  - 20 Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. *Sleep Med Clinical*, 2016, 11(1): 25-38.
  - 21 Jain SV, Kothare SV. Sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurology*, 2015, 22(2): 86-92.
  - 22 Ozturk I, Aslan K, Bozdemir H, *et al.* Frequency of restless legs syndrome in adults with epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 192-195.
  - 23 Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 26-37.
  - 24 Placidi F, Marciani MG, Diomedi M, *et al.* Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2000, 102(2): 81-86.
  - 25 孙浩, 李春花, 唐宇晖, 等. 拉莫三嗪治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波合并睡眠中癫痫性电持续状态临床研究. *中国药物与临床*, 2016, 16(1): 69-71.
  - 26 Macêdo Philippe Joaquim Oliveira Menezes, Oliveira Pedro Sudbrack de, Foldvary-Schaefer Nancy, *et al.* Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors. *Epilepsy Res*, 2017, 135: 158-167.
  - 27 Jain SV, Hom PS, Simakajomboon N, *et al.* Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2013, 28(1): 77.
  - 28 Geyer James D, Geyer Emery E, Fetterman Zachary, *et al.* Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy behav*, 2017, 68: 41-44.



# 癫痫共患注意缺陷多动障碍发病机制的研究进展



奚晓隽<sup>1,2</sup>, 汤继宏<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215025)

2. 常州市第二人民医院 儿科 (常州 213000)

**【摘要】** 大量高质量临床研究显示, 虽然癫痫和注意缺陷多动障碍 (Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 为独立疾病, 但二者可能存在共同的发病机制, 影像学的不断发展及大脑网络功能测定技术的兴起进一步支持了该假设, 快点燃及匹鲁卡品诱导的癫痫动物模型为研究二者共病机制提供了基础, 去甲肾上腺素能通路的分子机制研究为探索治疗新靶点提供了方向。文章对近年来关于癫痫共患 ADHD 发病机制的研究作一综述, 以期对相关疾病的临床诊治提供一定参考。

**【关键词】** 癫痫; 注意缺陷多动障碍; 共患病; 发病机制

注意缺陷多动障碍 (Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是癫痫患者最常见的精神行为共患病<sup>[1]</sup>。不同文献报道的癫痫患儿共患 ADHD 的患病率差异很大, 4.5% ~ 64.7% 不等<sup>[2]</sup>, 这取决于研究的人群和 ADHD 的诊断标准。这些研究大多集中于西方儿童, 其中 2013 年 Chou 等<sup>[3]</sup>在台湾地区和 2018 年 Zhao 等<sup>[2]</sup>在我国中部地区癫痫患儿中进行了流行病学调查, 两者分别发现癫痫共患 ADHD 的年发病率为 7.76 / 1 000、患病率为 24.76%, 与国外研究结论相仿, 均远高于非癫痫儿童。

近期部分研究表明, 癫痫共患 ADHD 患儿的临床表现, 特别是多动障碍方面的 ADHD 症状, 可以随着年龄的增长及癫痫病情的控制逐渐减轻, 预后相对较好, 对患者成年后的生活影响较小<sup>[4-6]</sup>。但也有针对成人患者的研究发现, 成人癫痫共患 ADHD 的发生率同样明显高于正常人群, 且共患 ADHD 可降低患者的生存质量及受教育程度, 同时带来焦虑、抑郁等其他精神疾病, 有增加意外伤害、酗酒、反社会、药物滥用、犯罪的风险<sup>[7-9]</sup>。另已有相关文献证实精神共患病和癫痫的严重程度及耐药性有显著相关性<sup>[5, 10]</sup>, 因此重视癫痫共患 ADHD 的早期诊断、治疗, 对于改善患者预后及成年后的生存质量意义重大。而从二者如此高的共患率入手, 找出

其背后的发病机制, 以期达到同时控制两种疾病的效果, 是未来研究的方向。目前已有大量临床流行病学调查、大脑结构及脑功能网络测定、动物模型及分子机制的研究集中于看发病机制的探索, 从而为临床诊断及治疗提供新的生物标志物及治疗靶点, 现综述如下。

## 1 癫痫与注意缺陷多动障碍存在共同的发病机制

癫痫共患 ADHD 患儿的临床特点与单纯 ADHD 患儿相比存在差异, 例如男女比率基本相同, 注意缺陷的临床表现更常见, 多伴随智力低下, 随年龄增长, 仅多动障碍症状逐渐缓解, 兴奋剂类药物效果稍差等<sup>[11]</sup>, 因此有学者提出 ADHD 非独立疾病, 而仅为癫痫及智力低下病情发展过程中的伴随症状<sup>[12, 13]</sup>。但近年来大量针对单纯 ADHD 患儿的队列随访研究得出了相反的结论。2004 年冰岛一项基于全国人口的回顾性研究显示, ADHD 患儿中以注意力缺陷表现为主的患儿发生无诱因惊厥发作的风险是正常儿童的 2.5 倍, 而多动障碍型或混合型的患儿无此相关性, 同时不受惊厥发作类型、年龄、性别、智力等其他临床因素影响<sup>[14]</sup>; 2018 年 Wiggs 等<sup>[15]</sup>对印度人群进行的一项大样本的流行病学调查得出了同样结论。此外, 在针对台湾地区儿童进行的前瞻性随访研究发现 ADHD 患儿的癫痫发生率同样较正常儿童显著升高<sup>[3]</sup>, 均提示 ADHD 不是癫痫发病过程中的一种临床表现, 应被当作一种独立的疾病去看待, 认知功能的受损、抗

DOI: 10.7507/2096-0247.20200055

基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题 (H2018010), 苏州市科技计划 (民生科技) (SS201866)

通信作者: 汤继宏, Email: tjzhsh@126.com



癫痫药物 (AEDs) 的应用可以加重癫痫共患 ADHD 的临床症状, 但不是 ADHD 共患病发生的根本原因。

Bertelsen 等<sup>[8]</sup>对挪威全国人口随访 22 年的流行病学调查结果表明, 即使在调整了社会经济和围产期风险, 以及癫痫、热性惊厥或精神障碍疾病家族史等因素之后, 儿童癫痫、热性惊厥 (在较小程度上) 和 ADHD 的后续发展之间仍存在很强的相关性, 提示这两种疾病的共同遗传风险因素可能是共患病发生的原因之一; Brikel 等<sup>[16]</sup>同样通过瑞典全国性 20 年的随访研究得出癫痫和 ADHD 之间存在显著相关性, 这种相关性可部分由家族聚集性解释, 特别是母系一方的影响, 进一步证实 ADHD 并不是癫痫的一种附带现象, 但同时通过基因遗传模型预测发现遗传因素在两者共同发生的过程中起到了一定的作用, 并非主要因素, 遗传因素和疾病发生的相关性落后于其他遗传性疾病, 如孤独症谱系疾病、发育落后相关性疾病等。此外该研究还提出了个人特有的环境因素, 如一种疾病对另一种疾病的直接影响, 在共患病发生过程中起到了重要作用。

在治疗方面的研究同样可以作为癫痫和 ADHD 存在共同发病机制的证据。在既往相当长的一段时间内, 临床医师对于治疗 ADHD 的一线药物哌甲酯应用于癫痫患儿存在顾虑, 主要原因是部分研究认为哌甲酯可降低癫痫发作的阈值, 导致共患病患者癫痫发作频率增加及以往无癫痫发作史的 ADHD 患者新发癫痫的发生<sup>[15, 17]</sup>。但近期的多中心临床前瞻性观察性研究<sup>[11, 18]</sup>、临床随机对照实验<sup>[19]</sup>及系统评价<sup>[20]</sup>均得出了相反的结论, 哌甲酯对共患癫痫和 ADHD 的患儿治疗有效, 且耐受性良好, 不良反应发生率无明显升高 (B 级证据), 甚至有文献报道哌甲酯的应用似乎有降低癫痫发作危险性和改善认知的作用<sup>[15, 21-23]</sup>。在 2018 年中国抗癫痫协会 (CAAE) 制定的《儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识》中, 同样将哌甲酯或托莫西汀作为癫痫发作控制良好的儿童治疗 ADHD 的一线用药 (I 级推荐, A 级证据)<sup>[24]</sup>。若在今后的临床大样本随机双盲对照研究中治疗 ADHD 药物对于癫痫发作的保护作用得到证实, 那么降低癫痫发作风险的一种解释可能是 ADHD 药物作用于癫痫和 ADHD 发病的一种共同机制, 未来的研究需要更深入地研究这些因素。

通过上述临床研究, 两者共患病原因: ① 有共同的更加严重的大脑损害; ② 有共同的基因或

环境影响因素; ③ 二者可能互为因果关系。

## 2 大脑结构及神经网络功能测定支持癫痫和注意缺陷多动障碍存在共同的发病机制

大脑结构方面, 在癫痫发病早期, 无论是否共患 ADHD, 均可见额叶、顶叶和颞叶皮质双侧弥漫性变薄, 脑干和皮层下结构 (双侧尾状核、左侧丘脑、右侧海马) 的体积也减少, 这表明了神经发育异常的存在<sup>[25, 26]</sup>。而在单纯 ADHD 患儿中, 核磁共振成像 (MRI) 和弥散张量成像研究已经证明, 基底神经节、前额叶结构和胼胝体在体积、皮质厚度、表面积、脑回化和白质完整性方面与人群正常相比存在差异<sup>[27]</sup>。这些影像学研究推测大脑结构发育异常可能是癫痫与 ADHD 共患病的基础。在脑电图 (EEG) 方面, ADHD 患儿中, Rolandic 区域的峰值频率明显高于正常儿童, 且与 ADHD 患儿多动/冲动症状相关<sup>[28]</sup>。在最常见合并 ADHD 的儿童良性癫痫伴中央颞区棘波患儿中<sup>[29]</sup>, 注意力缺陷似乎与癫痫发作活动无关, 但与 EEG 活动相关 (即 EEG 恢复正常后, 注意力得到改善)<sup>[30]</sup>, 这些表明 Rolandic 区电活动紊乱可能是癫痫共患 ADHD 的一个原因。Ma 等<sup>[31]</sup>通过脑功能网络构建及检测发现癫痫、ADHD、孤独症谱系疾病共享重叠的全局网络属性, 包括度、聚类系数、全局和局部效率以及网络中心性, 有很强的相似性, 同时癫痫和 ADHD 在低度连接网络和中度连接网络属性方面有重叠, 这一结果支持癫痫和 ADHD 存在共同的病理生理机制, 同时为神经与精神疾病的研究提供了新的方向。

## 3 动物模型及分子机制研究初步证实癫痫和注意缺陷多动障碍存在共同的发病机制

最常见的研究癫痫共患 ADHD 的模型为快点燃大鼠模型和匹鲁卡品诱导 Wistar 大鼠模型。Sharma 等<sup>[32]</sup>建立的快点燃大鼠模型和慢点燃大鼠模型相比有多动、冲动和多饮的表现, 符合 ADHD 疾病表型。MRI 分析进一步提示了大脑结构差异, 包括快点燃大鼠端脑、胼胝体、第三脑室和小脑后下段体积增加, 小脑前蚓部体积减少。组织学切片立体测量结果则显示, 快点燃大鼠与慢点燃大鼠相比, 大脑白质体积明显增大, 浦肯野细胞数量减少, 分子层体积缩小。进一步证实了大脑结构发育异常在共患病发生过程中的重要作用。此外, 快点燃大鼠和慢点燃大鼠在脂质代谢方面基因的表达存在差异, 也进一步提示遗传因素在发病机制中所起的作用<sup>[33]</sup>。Pineda 等<sup>[34]</sup>则通过雄性 Wistar 大鼠匹

鲁卡品诱导构建了一个癫痫持续状态导致慢性癫痫的模型,这个动物模型有 50% 伴 ADHD 症状,另一半则表现出抑郁。在该模型中不能排除遗传易感性、自发性癫痫的严重程度和模式以及神经元损伤对观察到的神经行为异常的影响。行为异常的类型最可能取决于相关神经通路的随机招募和它们的慢性非适应波动。在这些变量中,自发性癫痫发作的类型,特别是额叶和/或失神发作与复杂部分性发作相比,似乎分别是 ADHD 和抑郁症的可能决定因素;然而,这需要在 EEG 和视频监控实验中得到证实。该模型为发现癫痫和多动症或抑郁症之间的共患病机制提供了机会。

分子机制的研究集中于单胺能神经元通路,尤其是去甲肾上腺素系统。有学者提出注意缺陷型 ADHD 可能与无诱因的癫痫都存在中枢去甲肾上腺素系统缺陷。在对患有注意缺陷型 ADHD 的男孩进行的 3h 认知测试中,尿液中的肾上腺素水平明显低于非 ADHD 组<sup>[35]</sup>,为 ADHD 患者的中枢去甲肾上腺素系统失调,从而无法有效地启动前额部皮质执行注意功能提供了临床间接证据。此外,去甲肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀或  $\alpha 2$ -去甲肾上腺素能受体激动剂胍法辛是唯一被批准用于治疗多动症的非精神刺激剂<sup>[36]</sup>,也显示了该系统在 ADHD 发病机制中的重要地位。癫痫发作也可能受去甲肾上腺素能系统控制。在一种易受听力诱发和其他因素诱发的遗传性癫痫大鼠模型中发现,大鼠去甲肾上腺素能系统同样存在缺陷,包括几个大脑区域去甲肾上腺素含量降低<sup>[14]</sup>。Pineda 等<sup>[34]</sup>则在癫痫和 ADHD 共患病的动物模型中发现类 ADHD 行为伴随中枢单胺能传递过程的特定紊乱,冲动增加/注意力缺陷的动物表现出一致的蓝斑-前额叶皮质通路中去甲肾上腺素能神经元功能减退,而 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 能的传递与这些表现无关。然而,在共患病发生过程中去甲肾上腺素能神经元功能异常的方向性仍存在争议,也有文献证实蓝斑-前额叶皮质回路兴奋性在 ADHD 大鼠中增强<sup>[37]</sup>。去甲肾上腺素能传递功能异常的原因也仍不清楚。Medel-Matus 等<sup>[38]</sup>同样应用该动物模型进行实验得出了与其相仿的结论,同时发现通过调节 galanin-GalR1 通路可以改善大鼠模型 ADHD 症状。Kumar 等<sup>[39]</sup>则应用去甲肾上腺素再摄取抑制剂瑞波西汀,该药除了改善大鼠冲动症状外,同时使颅内去甲肾上腺素水平及蓝斑-中缝核、蓝斑-前额叶皮质的去甲肾上腺素能通路活性恢复了正常。但这些药物治疗对于癫痫控制的效果尚未有研究

证实,去甲肾上腺素能在共患病发病机制中的影响仍有待明确。

目前普遍认为,癫痫不仅是抽搐发作,认知和情绪障碍、自闭症谱系疾病、ADHD 等神经行为异常在癫痫患者中的患病率明显高于一般人群<sup>[40]</sup>。长期以来的观点认为,癫痫的共患病仅是癫痫发作的附带现象,这一观点在过去十年中经历了巨大的转变,因为新的临床和实验证据表明,两者是独立的共患病,特定的神经生物学机制参与了癫痫患者神经行为异常的演变。鉴于近年来在有效控制癫痫发作方面取得的进展,神经行为共患病的重要性已变得非常突出,因为后者往往比癫痫发作更不利于患者的生活质量,这要求更加有效地预测、管理和理想地治疗这些共患病。临床研究应更多地侧重于新发癫痫,并特别强调对大群患者和高危群体的前瞻性纵向队列研究,而基础研究应主要侧重于癫痫共患病的基本机制。研究的最终目标在于制定以证据为基础的诊断工具和治疗干预措施,以最大预防或者至少减轻癫痫和神经行为共患病,从而提高患者的生活质量。

#### 参考文献

- 1 Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol*, 2009, 24(6): 727-733.
- 2 Zhao Q, Wang M, Kang H, *et al.* Behavior problems in children with epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder in Central China. *Epilepsy Behav*, 2018, 89(79-83).
- 3 Chou I C, Chang Y T, Chin Z N, *et al.* Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57926.
- 4 Bechtel N, Weber P. Attention problems in children with epilepsy. How is the long-term outcome? *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(3): 383-385.
- 5 Ross EE, Stoyell SM, Kramer MA, *et al.* The natural history of seizures and neuropsychiatric symptoms in childhood epilepsy with centrottemporal spikes (CECTS). *Epilepsy Behav*, 2019: 106437.
- 6 Ashjazadeh N, Sahraeian A, Sabzgolini I, *et al.* Attention-deficit hyperactivity disorder in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(Pt A): 106543.
- 7 Ettinger AB, Ottman R, Lipton RB, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults with self-reported epilepsy: Results from a national epidemiologic survey of epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 218-224.
- 8 Bertelsen EN, Larsen JT, Petersen L, *et al.* Childhood epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. *Pediatrics*, 2016, 138(2): e20154654.
- 9 Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(12): 44.
- 10 Jason EA, Tomson T, Carlsson S, *et al.* Neurodevelopmental





- comorbidities and seizure control 24 months after a first unprovoked seizure in children. *Epilepsy Res*, 2018, 143: 33-40.
- 11 Rheims S, Herbillon V, Villeneuve N, *et al.* ADHD in childhood epilepsy: clinical determinants of severity and of the response to methylphenidate. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1069-1077.
  - 12 Caplan R. ADHD in pediatric epilepsy: fact or fiction? *Epilepsy Curr*, 2017, 17(2): 93-95.
  - 13 Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, *et al.* ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(6): 1083-1091.
  - 14 Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, *et al.* ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(7): 731-736.
  - 15 Wiggs KK, Chang Z, Quinn PD, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder medication and seizures. *Neurology*, 2018, 90(13): e1104-1110.
  - 16 Brikell I, Ghirardi L, D'Onofrio BM, *et al.* Familial liability to epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder: A Nationwide cohort study. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(2): 173-180.
  - 17 Park J, Choi HW, Yum MS, *et al.* Relationship between aggravation of seizures and methylphenidate treatment in subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(8): 537-546.
  - 18 Brikell I, Chen Q, Kuja-Halkola R, *et al.* Medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and the risk of acute seizures in individuals with epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 284-293.
  - 19 Adams J, Alipio-Jocson V, Inoyama K, *et al.* Methylphenidate, cognition, and epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Neurology*, 2017, 88(5): 470-476.
  - 20 Auvin S, Wirrell E, Donald KA, *et al.* Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE pediatric commission. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 1867-1880.
  - 21 Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, *et al.* Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: evidence of clinical benefit. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2071-2081.
  - 22 Radziuk AL, Kieling RR, Santos K, *et al.* Methylphenidate improves the quality of life of children and adolescents with ADHD and difficult-to-treat epilepsies. *Epilepsy Behav*, 2015, 46: 215-220.
  - 23 Santos K, Palmieri A, Radziuk AL, *et al.* The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(7): 654-660.
  - 24 中国抗癫痫协会共患病专业委员会 等. 儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2018, 4(04): 281-289.
  - 25 Saute R, Dabbs K, Jones JE, *et al.* Brain morphology in children with epilepsy and ADHD. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95269.
  - 26 Dabbs K, Jones JE, Jackson DC, *et al.* Patterns of cortical thickness and the Child Behavior Checklist in childhood epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(1): 198-204.
  - 27 Albajara Saenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(4): 399-405.
  - 28 Kavros PM, Clarke T, Strug LJ, *et al.* Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. *Epilepsia*, 2008, 49(9): 1570-1580.
  - 29 Downs J, Giust J, Dunn DW. Considerations for ADHD in the child with epilepsy and the child with migraine. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(9): 861-869.
  - 30 Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, *et al.* Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*, 2003, 44(9): 1241-1244.
  - 31 Ma K, Yu J, Shao W, *et al.* Functional overlaps exist in neurological and psychiatric disorders: a proof from brain network analysis. *Neuroscience*, 2020, 425: 39-48.
  - 32 Sharma P, Dedeurwaerdere S, Vandenberg MA, *et al.* Neuroanatomical differences in FAST and SLOW rat strains with differential vulnerability to kindling and behavioral comorbidities. *Epilepsy Behav*, 2016, 65: 42-48.
  - 33 McIntyre DC, Gilby KL. Genetically seizure-prone or seizure-resistant phenotypes and their associated behavioral comorbidities. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 9): 30-32.
  - 34 Pineda E, Jentsch JD, Shin D, *et al.* Behavioral impairments in rats with chronic epilepsy suggest comorbidity between epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 267-275.
  - 35 Anderson GM, Dover MA, Yang BP, *et al.* Adrenomedullary function during cognitive testing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000, 39(5): 635-643.
  - 36 Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, *et al.* The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(12): e145-157.
  - 37 Winstanley CA. The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(4): 1301-1321.
  - 38 Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, *et al.* Galanin contributes to monoaminergic dysfunction and to dependent neurobehavioral comorbidities of epilepsy. *Exp Neurol*, 2017, 289: 64-72.
  - 39 Kumar U, Medel-Matus JS, Redwine HM, *et al.* Effects of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on depressive- and impulsive-like behaviors and on monoamine transmission in experimental temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 506-515.
  - 40 Helmstaedter C, Aldenkamp AP, Baker GA, *et al.* Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioral comorbidities - the need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 43-47.

# 脑炎后癫痫诊断与治疗进展



陈豆豆, 胡越

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

**【摘要】** 脑炎后癫痫(Postencephalitic epilepsy, PEE)是指脑炎急性期后出现癫痫发作,是急性脑炎常见的后遗症,部分可发展为难治性癫痫。病毒感染引起的 PEE 是最常见类型。文章总结了 PEE 的病因、流行病学、发病机制, PEE 发生相关的危险因素以及用药指征,以期为该疾病的诊断、治疗及预后评估提供临床参考。

**【关键词】** 脑炎后癫痫; 发病机制; 危险因素; 治疗

感染是癫痫常见病因,包括先天性胚胎脑病(婴幼儿在胎儿期感染 TORCH 病毒后,导致中枢神经系统受累而出现的一系列临床症状),后天性各种病原微生物感染(包括细菌性、病毒性、真菌性、寄生虫性感染等),慢性神经系统病毒感染、感染变态反应性疾病、获得性免疫缺陷综合征合并颅内感染。感染可导致结构相关性病变。部分感染性病因也系感染后发展为癫痫,如病毒性脑炎感染急性期之后出现发作,即脑炎后癫痫(Postencephalitic epilepsy, PEE)。3岁后中枢系统感染成为儿童癫痫的主要病因,10岁后逐渐降低。PEE是指脑炎急性期后出现癫痫发作,是急性脑炎常见的后遗症,发生率约 5.5%~35%<sup>[1-9]</sup>。几乎所有病因引起的脑炎均可出现急性期癫痫发作,为诱发性发作。急性期造成大脑损伤,导致急性期后反复癫痫发作,为非诱发性发作,部分可发展为难治性癫痫,发生率 7%~14.5%<sup>[3,5,8]</sup>。目前关于 PEE 定义尚无统一标准,根据国际抗癫痫联盟(ILAE)实用临床定义, PEE 定义为在脑炎急性期后至少出现一次非诱发性发作<sup>[10]</sup>。Lee 等<sup>[3]</sup>研究中统计急性脑炎和 PEE 发作之间的时间间隔从 0~95 个月不等,急性期后 6 个月及 3 年 PEE 患者累计发病率分别为 79.6%、94.4%。多数脑炎患者在出现急性症状性癫痫后会使用抗癫痫药物(AEDs)治疗 3~6 个月,并在 12 个月后停药<sup>[5]</sup>。由于脑炎急性期的时间界限难以确定,且 PEE 多可在数月内缓解,因此目前各研究通常以持续使用 AEDs 的时间作为时间标准。各研究选择的时间阈值也并不一致,其中 Singh 等<sup>[6]</sup>以使用>12 个月作为标准, Pillai 等<sup>[5]</sup>以使用>24 个月作

为标准, Chen 等<sup>[4]</sup>以使用>36 个月作为标准。本文重点介绍出生后由于急性脑炎导致的 PEE。

## 1 病因及流行病学

PEE 的病因据急性期脑炎病因可分为感染相关性、免疫相关性和原因不明脑炎,所有原因引起的脑炎都可出现急性期及慢性期癫痫发作。中枢神经系统感染引起脑炎后非诱发性癫痫发作是普通人群的 7 倍, 20 年风险约为 6.8%<sup>[11]</sup>。病毒感染是引起 PEE 是最常见的类型,其风险是普通人群的 10 倍,且通常为难治性癫痫<sup>[3]</sup>。对于自身免疫性脑炎引起的慢性癫痫发作的风险,取决于抗原的位置。抗原位于细胞表面的脑炎出现急性症状性癫痫风险较高,但脑炎控制后,并发慢性癫痫的风险较低(<15%),而抗原位于细胞内的自身免疫性脑炎发生慢性癫痫的风险较高<sup>[12]</sup>。表 1 列举了目前报道的常见 PEE 病因及现有不完全统计的发生率<sup>[3,5,6,13-18]</sup>。

## 2 发病机制

目前,关于 PEE 发生的确切机制尚不明确,神经炎症反应被认为与癫痫的发生相关。急性期炎症细胞释放炎症因子引起炎症级联反应,慢性期可能由于脑组织结构损伤、慢性炎症及癫痫发作本身作为炎症信号刺激,导致脑组织存在持续病理状态,如血脑屏障受损、神经元死亡和神经元持续过度兴奋,从而引起癫痫发作<sup>[19]</sup>。表 2 列举了不同病因脑炎所致的脑组织结构受损机制。炎症是组织对损伤的复杂生物反应,与先天性和适应性免疫细胞的激活密切相关<sup>[19-21]</sup>。炎症及免疫因素参与了癫痫发生<sup>[22]</sup>。神经炎症是中枢神经系统对各种损伤的反应,如组织损伤、感染、自身免疫性疾病、应激和癫痫,使活化的小胶质细胞、星形胶质细胞、脑组



织细胞和神经元及血管细胞释放炎症介质如白细胞介素 1β (IL-1β)、肿瘤坏死因子 (TNF)、高迁移率族蛋白 (HMGB<sub>1</sub>)、转化生长因子-β (TGF-β) 和前列腺素, 炎症介质通过激活脑细胞的转录和翻译后机制, 改变神经元、胶质细胞和血脑屏障的功能。神经源性炎症是在没有明显致病因素情况下, 由于神经元活动增加介导的神经系统炎症反应, 导致神经元网络高度兴奋<sup>[25]</sup>。炎症介质不仅是免疫系统促进局部炎症的效应分子, 而且可以作为神经调节器影响神经元功能和兴奋性<sup>[20]</sup>。癫痫手术及动物模型均证明神经炎症反应在癫痫的产生和进展的具有重要作用<sup>[19, 20]</sup>, 包括 IL-1R1/Toll 样受体 4 (IL-1R<sub>1</sub>/TLR<sub>4</sub>)、环氧合酶 2 (COX-2)、TNFα、补体和趋化因子途径<sup>[20]</sup>。部分抗炎药对耐药性癫痫有治疗作用, 且神经炎症介质可作为疾病的生物标志物。如 HMGB<sub>1</sub>、IL-1β、IL-1、IL-1Ra、IL-6、IL-8 可作为预测癫痫发生的生物标志物, 可溶性细胞间粘附分子-5、HMGB<sub>1</sub> 可作为预测难治性癫痫生物标志物<sup>[23]</sup>。

### 3 危险因素分析

#### 3.1 病因

不同病因发生 PEE 的风险不同。对于病因是否为 PEE 发生的危险因素, 各研究结论各不相同。Singh 等<sup>[6]</sup>研究中, 自身免疫性脑炎与感染性脑炎患者中 PEE 的发生率分别为 46.5%、34.9%, 但差异无统计学意义, 无法说明病因与 PEE 高风险相关。Lee 等<sup>[3]</sup>研究报道, 32% 急性脑炎患者可明确病原, 其中肠道病毒和肺炎支原体是最常见的病原, 分别占 18%、23%, 但与 PEE 高风险相关的病原是单纯疱疹病毒与乙脑病毒, 在其病因中所占比例分别是 11%、5%。继发于单纯疱疹病毒或肺炎支原体感染的脑炎患儿, 由于急性期发生癫痫持续状态的风险较高, 因此发生脑炎后难治性癫痫的可能性更高, 与其它报道相同<sup>[14, 24, 25]</sup>。单纯疱疹病毒常引起颞叶受损, 肺炎支原体通常引起皮质广泛受累, 乙型脑炎病毒通常累及丘脑、额叶皮质、豆状核受损。Pillai 等<sup>[5]</sup>研究发现, 单纯疱疹病毒脑炎和不明原因脑炎认为与 PEE 及脑炎后难治性癫痫高风险相关, 而肺炎支原体脑炎、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎、肠道病毒脑炎与 PEE 风险无关。该研究认为肺炎支原体脑炎及抗 NMDAR 脑炎与 PEE 风险无关, 这与前面的研究结果不同。病因与 PEE 发生的风险研究结果存在较大差异, 可能原因包括: ① 各实验研究方法不同: 随访时间、人群选择、诊断标准等不同; ② 对于自身免疫性脑炎, 同

表 1 常见脑炎后癫痫病因及发生率 (%)

病因	PEE 发生率	难治性 PEE 发生率
病毒		
单纯疱疹病毒	35.7 ~ 66.7	23.5 ~ 33.3
乙脑病毒	54.17 ~ 60	20
肠道病毒	13.6 ~ 14.3	0 ~ 4.5
肺炎支原体	11.1 ~ 47.5	11.1 ~ 20.7
自身免疫性		
抗 LGI1 脑炎	68.8	-
抗 Caspr2 脑炎	33.3	-
抗 NMDAR 脑炎	82	-
抗 GABA <sub>B</sub> R 脑炎	90	-
不明原因	15.2 ~ 30	5.8 ~ 20

表 2 不同病因导致脑组织结构受损机制

病因	机制
病毒	神经元坏死溶解; 炎症因子激活免疫系统介导自身免疫性损伤
细菌	动脉炎、局部缺血、血管栓塞、脑脓肿、胶质增生
真菌	脑脓肿、梗死、肉芽肿、菌丝血管炎、毛细血管血栓
寄生虫	弥漫脑实质炎症、水肿、血管损伤、胶质增生、局部占位、免疫性损害
自身免疫脑炎	自身抗体对脑组织的攻击, 离子通道失活

一抗体引起癫痫发作的可能性大小具有年龄差异, 患儿中无一些特定类型的自身免疫性脑炎; ③ 单纯疱疹病毒脑炎患者可能是由于后期继发抗 NMDAR 脑炎而引起癫痫发作; ④ 各组之间急性期免疫治疗方案造成结果差异<sup>[26-28]</sup>。虽然各研究结果存在一定的差异性, 但均认为单纯疱疹病毒脑炎与 PEE 高风险相关, 单纯疱疹病毒脑炎急性期多出现癫痫持续状态, 且更容易并发神经功能障碍<sup>[4, 29, 30]</sup>。急性期予以阿昔洛韦抗病毒治疗及合理使用 AEDs 可降低疾病死亡率及癫痫发生率<sup>[25]</sup>。

#### 3.2 临床表现

癫痫发作是脑炎急性期常见表现, 发生率约为 24% ~ 63.1%<sup>[4, 6, 7, 9, 30]</sup>, 发作的形式有全面性、局灶性、局灶继发全面性发作, 发作频率有单次发作、反复发作、癫痫持续状态<sup>[9, 11]</sup>。脑炎急性期出现癫痫发作是与 PEE 相关的高危因素<sup>[1, 3, 7, 30, 31]</sup>。脑炎急性期癫痫发作的患者后期发生癫痫的风险增加 8 倍<sup>[2]</sup>。脑炎急性期部分性癫痫发作和全面性癫痫发作的患者 PEE 风险分别增加 12 倍和 3 倍<sup>[11]</sup>。Singh 等<sup>[6]</sup>研



究认为脑炎急性期癫痫发作、局灶性癫痫发作与 PEE 高风险相关, 该研究 PEE 患者中, 72.1% 早期出现癫痫发作, 其中 80.6% 为局灶性发作、19.4% 为全面性发作、16% 为癫痫持续状态; 80.6% 患者出现癫痫反复发作。早期癫痫发作后患者 PEE 的风险是无早期癫痫发作患者的 7 倍, 这与 Annegers 等<sup>[11]</sup> 研究结果类似。Lee 等<sup>[3]</sup> 认为脑炎急性期出现癫痫发作与 PEE 相关, 尤其是控制不佳导致反复癫痫发作及癫痫持续状态是 PEE 重要危险因素, 且癫痫持续状态与脑炎后难治性癫痫相关。急性脑炎后出现癫痫患者, 94% 早期有癫痫发作, 其中 53% 为反复发作, 43% 为癫痫持续状态, 后期随访发现在急性期住院期间出现癫痫发作的患者 PEE 的累积发生率分别为 28.6% (1 年)、30% (2 年)、33.1% (5 年); 而入院期间无癫痫发作患者的 PEE 的 5 年风险仅为 1.2%。急性期反复癫痫发作及癫痫持续状态的患者后期出现癫痫的风险分别增加 24.7 倍及 126.9 倍, 而只有单次发作的没有增加风险。在该研究中, PEE 患者中 50% 为难治性癫痫, 急性期出现癫痫持续状态及难以控制的癫痫尤其是需要使用呼吸机辅助呼吸的苯巴比妥昏迷患者被认为与 PEE 高风险有关, 这考虑与大脑皮质严重而广泛的受损有关。Chen 等<sup>[4]</sup> 认为急性期出现癫痫持续状态的 PEE 患者预后不佳, 可能与大脑皮质和海马区损伤, 导致难治性颞叶癫痫有关。在后期接受 AEDs 治疗后, 癫痫发作频率无改善。Rismanchi 等<sup>[31]</sup> 证实脑炎急性期难以控制的癫痫发作且需要使用药物诱导昏迷与 PEE 高风险相关。Pillai 等<sup>[5]</sup> 在关于儿童脑炎后难治性癫痫研究中, 认为脑炎急性期局灶性癫痫发作、癫痫持续状态与 PEE 及脑炎后难治性癫痫的高风险相关。54% 患儿急性期出现癫痫发作, 17% 出现癫痫持续状态, 中位随访时间 7.3 年后, 10% 患者诊断为脑炎后难治性癫痫, 其中 80% 早期出现癫痫发作, 73% 为局灶性癫痫发作, 60% 患者出现癫痫持续状态。Lee 等<sup>[3]</sup> 认为住院期间出现严重意识障碍、局灶性神经定位体征 (中枢性面瘫痪、外展神经麻痹、锥体束征、轻瘫) 和住院期间神经功能恶化与 PEE 及脑炎后难治性癫痫高风险相关。Chen 等<sup>[4]</sup> 认为急性期癫痫发作持续的时间与 PEE 的高风险相关。Rismanchi 等<sup>[31]</sup> 认为住院时长、以及使用 AEDs 数量与 PEE 高风险相关, 其研究表明急性期每增加使用一种 AEDs, PEE 发生的几率增加 2.2 倍。Pillai 等<sup>[5]</sup> 认为急性期进入重症监护室 (ICU) 治疗、使用三种及以上 AEDs 与脑炎后难治性癫痫相关。

### 3.3 脑电图

脑炎急性期脑电图 (EEG) 可出现背景活动慢化及不同类型的癫痫波, 多数研究认为脑炎急性期 EEG 异常与 PEE 高风险相关<sup>[5]</sup>。Pedersen 等<sup>[7]</sup> 认为, 脑炎急性期 EEG 异常与预后无一定关联, 但在病程中若 EEG 进行性加重, 则可能与 PEE 具有相关性。Hosoya 等<sup>[30]</sup> 认为脑炎急性期时 EEG 低电压与 PEE 相关, 无纺锤波则与脑炎后难治性癫痫相关。急性期 EEG 出现低电压患者均出现癫痫持续状态和严重意识障碍, 并在 1 年后进展为难治性癫痫; 而 EEG 背景活动慢化, 无论是弥漫性或局灶性改变都与 PEE 无关。Lee 等<sup>[3]</sup> 研究发现, 在脑炎急性期时 EEG 提示局灶性脑功能不全 (特定部位出现局灶慢波)、中重度脑功能不全 (连续弥漫慢波) 或严重脑功能障碍 (背景活动平坦) 时, 发生 PEE 的风险分别是正常儿童的 4.6、9.2 和 28 倍。而 EEG 提示轻度脑功能障碍、局灶性或广泛性棘波 (无论有无轻度弥漫性慢波), 并未增加脑炎后癫痫风险。Chen 等<sup>[4]</sup> 研究报道, 急性期 EEG 提示多灶棘波和背景活动慢化通常代表难治性癫痫, 故与脑炎后难治性癫痫相关, 这与 Ko T 等<sup>[32]</sup> 的研究结果相同。在急性期早期出现一侧周期性癫痫样放电可能与脑白质和灰质受损相关, 可能与难治性癫痫相关。Singh 等<sup>[6]</sup> 研究认为脑炎急性期时, 发作间期癫痫样放电与周期样放电对预测 PEE 风险没有帮助。

### 3.4 神经影像学

脑炎急性期可出现头部断层扫描 (CT) 及核磁共振 (MRI) 的异常, 脑组织结构性损伤包括脑膜、脑皮质、脑实质<sup>[30]</sup>。Lee 等<sup>[3]</sup> 研究发现, 神经影像学异常与 PEE 高风险相关, 尤其是单纯皮质损伤及皮质和皮质下均异常, 而单纯皮质下受累、软脑膜成像增强、脑干或脊髓损伤与 PEE 无关。Singh 等<sup>[6]</sup> 研究头部 MRI FLAIR/T2 信号异常与 PEE 相关, MRI 提示的结构损伤通常累及颞叶和额叶, 使癫痫发作阈值降低, PEE 风险增加。Pillai 等<sup>[5]</sup> 报道, MRI T2/T2-FLAIR 海马/杏仁核区高信号是难治性癫痫危险因素, 可能与癫痫持续状态、边缘性脑炎有关, 提示日后继发成人期颞叶癫痫、内侧颞叶硬化。Chen 等<sup>[4]</sup> 研究表明, 神经影像学提示弥漫性或多叶脑皮质受损与脑炎后难治性癫痫相关。

### 3.5 其他

其他一些临床参数, 如患者的年龄、性别、种族等人口学特征, 头痛、发热、精神状态改变等临床症状, 脑脊液参数以及脑炎急性期至脑炎后癫痫之间潜伏期的长短等, 目前认为与 PEE 无关<sup>[4, 8, 31, 32]</sup>。

## 4 治疗

Singh 等<sup>[6]</sup>认为其研究中 PEE 患者预后情况较其他有关 PEE 的研究更好, 归因于急性期的积极治疗。急性期患者癫痫反复发作发生率高, 且可能出现癫痫持续状态以及更高的死亡率, 故急性期除针对病因及对症治疗外, 使用 AEDs 在急性期控制癫痫发作和预防慢性期发作至关重要<sup>[33, 34]</sup>。目前尚无足够临床证据支持急性期使用 AEDs 预防癫痫发作的指针, 有研究认为存在 PEE 的高危因素时可预防性使用<sup>[35]</sup>。

关于脑炎急性期和慢性期癫痫发作药物治疗选择, 目前缺乏足够的临床研究。在一项关于儿童脑炎急性期和慢性期 AEDs 选择的大样本研究中, 在急性期仅发作一次的患儿中, 36.1% 使用 AEDs 治疗, 且对地西洋或劳拉西洋效果良好。反复发作患儿中, 11.6% 使用地西洋或劳拉西洋后得到控制, 88.4% 患儿接受了二线 AEDs 治疗, 其中 12.3% 患儿以口服 AEDs 作为癫痫控制的一线药物(卡马西平、氯硝西洋、拉莫三嗪), 87.6% 患儿接受静脉 AEDs 作为二线治疗(苯妥英钠、苯巴比妥)。对于出现癫痫持续状态及反复癫痫持续状态难以控制的患儿予以丙戊酸钠、咪达唑仑、丙泊酚、硫喷妥钠、托吡酯等三线治疗。在 PEE 患儿治疗中, 选择了 13 种 AEDs, 用药方式包括单药和联合用药。随访过程中, 18.3% 在一年内成功停药, 78.7% 继续服用 AEDs, 其中 54.9% 使用一种 AEDs, 11.9% 需使用两种 AEDs 治疗, 14.7% 需使用两种以上 AEDs 治疗。二线药物——苯巴比妥较苯妥英钠更能有效地控制反复发作, 大剂量托吡酯联合静脉注射大剂量苯巴比妥或大剂量利多卡因可作为脑炎所致难治性癫痫持续状态的三线治疗方案。苯巴比妥和氯硝西洋是 PEE 最常用药物, 可单独或联合用药, 其次是丙戊酸钠和卡马西平<sup>[9]</sup>。同样在一项关于苯二氮草类耐药的癫痫持续状态的 Meta 分析中, 丙戊酸钠 (75.7%)、苯巴比妥 (73.6%)、左乙拉西坦 (68.5%) 相较于苯妥英钠 (50.2%) 更适合作为苯二氮草类无效患者的治疗<sup>[36]</sup>。

针对目前炎症免疫机制与癫痫的研究, 使用抗炎类药物、免疫调节剂可能是新的治疗靶点<sup>[19, 37-39]</sup>。免疫抑制剂雷帕霉素、FK506 等, 抗炎类药物包括非甾体抗炎药如塞来昔布、帕瑞昔布、SC58236 以及  $\alpha 4$  整合素单克隆抗体等, 均已在动物实验模型中证实可以降低癫痫发作的频率<sup>[39]</sup>。van Vliet 等<sup>[20]</sup>针对 IL-1R1/TLR4, COX-2, TNF- $\alpha$ , 补体和细胞因

子免疫炎症通路的靶向药物进行了总结, 证明抑制这些免疫炎症通路, 可降低癫痫的发生率。

多数患者在脑炎急性期后数月至数年癫痫发作可完全缓解, 无需长期用药。Leng 等<sup>[40]</sup>对急性脑炎与 AEDs 使用时间提出了动态评估流程, 可判断决定使用 AEDs 的时间, 该研究建议使用入院时癫痫持续状态严重程度评分量表 (Statue Epilepticus Severity Score, STESS) 评分并将出现癫痫持续状态后 1 个月、脑炎急性期后 3 个月这两个时间观察点有无癫痫发作作为预测指标。该研究中入院时 STESS 评分 < 3 确定 37.0% 的患者在急性期后无癫痫发作; 出现癫痫持续状态后 1 个月无癫痫发作, 可确定 44.4% 的患者后期无反复癫痫发作; 脑炎急性期后 3 个月无癫痫发作, 可确定 87.1% 患者后期无癫痫发作。

综上, PEE 是急性脑炎常见的后遗症。神经炎症反应可能与 PEE 的发生相关。PEE 相关的高危因素包括病因、临床表现、急性期 EEG 异常, 急性期神经影像学异常。存在 PEE 的高危因素时可预防性使用 AEDs, 疗程可根据入院时 STESS 评分动态评估。

## 参考文献

- 1 Rao S, Elkon B, Flett KB, *et al.* Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2017, 6(1): 20-27.
- 2 Fowler A, Stodberg T, Eriksson M, *et al.* Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics*, 2010, 126(4): e828-e835.
- 3 Lee W, Yu T, Chang W, *et al.* Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: A hospital-based study in Taiwan. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2007, 11(5): 302-309.
- 4 Chen YJ, Fang PC, Chow JC. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *J Child Neurol*, 2006, 21(12): 1047-1051.
- 5 Pillai SC, Mohammad SS, Hacoheh Y, *et al.* Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors. *Epilepsia*, 2016, 57(1): e7-e11.
- 6 Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, *et al.* Postencephalitic epilepsy: Clinical characteristics and predictors. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 133-138.
- 7 Pedersen E. Postencephalitic Epilepsy. *Epilepsia*, 1964, (5): 43-50.
- 8 Yoshioka M, Kuroki S, Mizue H. Clinical and electroencephalographic studies of postencephalitic epilepsy. *Acta Paediatr Jpn*, 1989, 31(4): 480-483.
- 9 Lin K, Lin J, Hsia S, *et al.* Effect of antiepileptic drugs for acute and chronic seizures in children with encephalitis. *PLOS ONE*, 2015, 10(10): e139974.
- 10 Robert SF, Carlos A, Alexis A, *et al.* A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.

- 11 Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, *et al.* The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 1988, 38(9): 1407-1410.
- 12 Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Current Opinion in Neurology*, 2017, 30(3): 345-353.
- 13 Jorina ME, Ari B, Susan E, *et al.* A 12-Year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: Is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics*, 2007, 119(2): e399-e407.
- 14 Lin J, Hsia S, Wu C, *et al.* Mycoplasma pneumoniae-related postencephalitic epilepsy in children. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 1979-1985.
- 15 Liu X, Yan B, Wang R, *et al.* Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2104-2111.
- 16 李静, 张振国, 孙印旗, 等. 细菌性脑炎/脑膜炎 266 例流行病学分析. *预防医学情报杂志*, 2012, 28(05): 334-336.
- 17 Yao L, Yue W, Xunyi W, *et al.* Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: A follow-up study in East China. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019, 68: 73-79.
- 18 Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, *et al.* Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Research*, 2019, 153: 34-39.
- 19 Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, 6(2): a22699.
- 20 van Vliet E A, Aronica E, Vezzani A, *et al.* Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2018, 44(1): 91-111.
- 21 Vezzani A, Fujinami RS, White HS, *et al.* Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131(2): 211-234.
- 22 张伊佳, 秦炯. 免疫炎症因素在癫痫中的作用机制. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(8): 1024-1026.
- 23 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 459-472.
- 24 Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 13-18.
- 25 Sellner J, Trinka E. Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management. *Journal of Neurology*, 2012, 259(10): 2019-2030.
- 26 Vogrig A. Postencephalitic epilepsy in children and adults: Etiology matters. *Epilepsia*, 2016, 57(4): 671-672.
- 27 Singh TD, Rabinstein AA. In response: Postencephalitic epilepsy in children and adults: Etiology matters. *Epilepsia*, 2016, 57(4): 672-673.
- 28 Pillai S, Dale RC. In response: Postencephalitic epilepsy in children and adults: Etiology matters. *Epilepsia*, 2016, 57(4): 677-678.
- 29 Misra UK, Kalita J. Seizures in encephalitis: Predictors and outcome. *Seizure*, 2009, 18(8): 583-587.
- 30 Hosoya M, Ushiku H, Arakawa H, *et al.* Low-voltage activity in EEG during acute phase of encephalitis predicts unfavorable neurological outcome. *Brain & Development*, 2002, 24(3): 161-165.
- 31 Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, *et al.* Epilepsy after resolution of presumed childhood encephalitis. *Pediatric Neurology*, 2015, 53(1): 65-72.
- 32 Ko T, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 1999, 110(7): 1245-1251.
- 33 Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis-diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(2): 155-159.
- 34 Gunawardane N, Fields M. Acute symptomatic seizures and provoked seizures: to treat or not to treat? *Current Treatment Options in Neurology*, 2018, 20(10).
- 35 Michael BD, Solomon T. Seizures and encephalitis: Clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 63-71.
- 36 Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure*, 2014, 23(3): 167-174.
- 37 Ramantani G, Holthausen H. Epilepsy after cerebral infection: review of the literature and the potential for surgery. *Epileptic Disorders*, 2017, 19(2): 117-136.
- 38 赵萌, 关宇光, 周健, 等. 迷走神经刺激术治疗儿童脑炎后药物难治性癫痫的疗效分析. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(23): 1820-1822.
- 39 Pitkänen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis—Hope on the horizon. *Epilepsia*, 2010, 51(1): 2-17.
- 40 Leng X, Yuan F, Zhao J, *et al.* Long-term seizure outcome in patients with status epilepticus due to acute encephalitis. *Seizure*, 2019, 69: 70-75.



• 综述 •

# 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病癫痫发作的研究进展



保建见, 杨兴隆, 吴崇民, 王芳, 朱永云, 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】** 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病 (Genetic cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 是一种中青年期发病的常染色体显性遗传的小动脉病, 主要病变基因是位于 19 号染色体上的 NOTCH3 基因, 主要临床表现有先兆偏头痛、反复发作的脑缺血事件、血管性痴呆、精神症状以及癫痫, 具有较高的致残率、致死率。约 10% 的患者在疾病过程可能会发生癫痫, 大部分与脑缺血性事件有关。然而, 少部分患者在病程早期即出现癫痫, 甚至以癫痫为首发症状, 提示其可能与 CADASIL 的发病机制有关。关于 CADASIL 患者的癫痫发作在国内外均有报道, 但目前临床医师对其认识不足以及癫痫复杂的病理生理学机制, 极大影响了对此病与癫痫发作关系的认识。文章就 CADASIL 患者癫痫发作的研究, 包括临床表现、病理学、发病机制、诊断、治疗等作一综述, 以期提高临床认识 CADASIL 患者癫痫发作提供参考。

**【关键词】** 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病; 癫痫; 遗传性疾病

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病 (Genetic cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 是一种中青年期发病的合并有皮质下梗死和脑白质变性的常染色体显性遗传性脑动脉病<sup>[1]</sup>。1955 年法国的 Van Bogaert 将其命名为 Binswanger 样脑病。1993 年 Tournier-Lasserre 等应用遗传连锁分析方法对患有本病的两个法国家系进行详细检查和分析才降此病的基因定位在第 19 号染色体短臂, 并命名为 CADASIL<sup>[2,3]</sup>; 其发生基因与 Notch3 基因突变有关, 这一基因编码多个器官中的跨膜受体蛋白, 该蛋白主要在成年人中由血管平滑肌细胞和周皮细胞中表达, 至此 CADASIL 成为第一个确认的血管性痴呆遗传性类型<sup>[4,5]</sup>。癫痫通常是由各种病理因素造成的大脑相关区域产生突发性异常同步放电, 导致大脑功能短暂障碍的一种慢性神经疾病。大量研究表明, CADASIL 和癫痫之间存在一定的联系, 本文通过临床表现、病理学、发病机制、诊断、治疗等方面总结探讨了 CADASIL 患者癫痫发作的研究进展。

## 1 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病合并癫痫的临床特点

CADASIL 主要表现为反复的短暂性脑缺血发作、卒中, 有先兆的偏头痛、精神障碍, 以及痴呆、癫痫等症状<sup>[6]</sup>。Di Donato 等<sup>[7]</sup>通过对 1994 年—2016 年 PubMed 数据库中 163 篇“CADASIL”文章进行回顾总结发现全世界 CADASIL 患病率至少为 2~5/10 万人。但因这种疾病常被忽视和误诊, 实际患病率可能更高, 该疾病患病率没有明显男女、地区及种族差异, 但通常男性症状较女性重<sup>[8]</sup>。其中约 5%~10% 的 CADASIL 患者可发生癫痫, 以急性脑病为主要表现的 CADASIL 患者癫痫发作可能性明显上升, 且大多数都在疾病晚期出现, 结合多项病例分析研究发现, 发作类型多为全面性发作, 部分患者可出现癫痫持续状态, 部分性发作较少; 对于早期即出现癫痫或以癫痫为首发症状的患者, 部分性发作较多, 可继发或合并全面性发作<sup>[9-16]</sup>。

## 2 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病合并癫痫的病理学、影像学基础

通过总结 CADASIL 患者癫痫发作的病例分析及研究发现, 其病理学与癫痫可能密切相关。CADASIL 主要表现为脑室旁及半卵圆中心脱髓

DOI: 10.7507/2096-0247.20200057

基金项目: 国家自然科学基金地区基金 (81860247); 昆明医科大学-云南省科技厅联合专项[2019FE001 (-048)]; 昆明医科大学百名学术技术骨干培养计划 (60118260105)

通信作者: 任惠, Email: rh-3338@163.com



鞘, 基底核区、皮质下多发性腔隙性梗死及脑小动脉特异性改变, 组织病理学上主要是脑及软脑膜小动脉管壁增厚、Notch3 蛋白染色阳性、血管平滑肌细胞密切相关的颗粒状嗜银物质沉积 (Granular osmiophilic material, GOM), 其中以 GOM 沉积为最典型的病理特征<sup>[2]</sup>。GOM 除出现在大脑组织的活检外, 还可以在脑外组织血管 (包括皮肤、肌肉、周围神经、毛细血管基底层的血管平滑肌细胞) 中检测到 GOM<sup>[7]</sup>。

CADASIL 患者头部核磁共振 (MRI) 主要表现为随年龄增长、疾病阶段进展而逐渐增加的广泛的白质异常, T2 加权像和 FLAIR 像出现对称分布的高信号区, 开始 T2 通常为侧脑室、半卵圆中心的点状、结节状的高信号, 后逐渐累及额、顶、颞叶白质、外囊甚至脑干, 其中颞叶前部、外囊病灶是 CADASIL 的重要头颅 MRI 特征, 敏感性接近 90%, 而颞叶前部特异性接近 90%<sup>[17]</sup>。但亚洲人颞叶前部受累相对少见<sup>[18]</sup>。从同济医院筛选了 144 例疑似 CADASIL 病例, 约 58.33% 患者有颞极受累。该病也可表现为皮质下和灰质的多发性腔隙性梗死, 弥散加权像还可能显示急性、亚急性脑梗死; 30% 以上的患者可出现大脑微出血; 极少数患者可出现胼胝体异常, 这容易导致 CADASIL 被误诊为多发性硬化<sup>[7]</sup>。

### 3 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病合并癫痫的机制

目前 CADASIL 患者癫痫发作确切发病机制尚不清楚, 通过总结探讨国内外病例分析及研究, 接下来对可能的发病机制进行一个系统性的阐述。因大多数 CADASIL 患者均在晚期出现癫痫, 高度提示为继发性癫痫的可能<sup>[11]</sup>; 仍有少部分患者在病程早期即出现癫痫甚至以癫痫为首发症状<sup>[9]</sup>。在一项调查性研究中发现, 105 例 CADASIL 患者中有 3 例以癫痫发作作为初始症状, 提示癫痫的发作与该疾病的发病机制有关<sup>[14]</sup>。

#### 3.1 缺血性卒中

缺血性卒中的发生增加了继发性癫痫发生的可能。CADASIL 患者由于反复发作的缺血性卒中, 导致动脉阻塞造成局部脑组织缺氧, 继而出现病灶软化、坏死、代谢紊乱等而诱发癫痫, 同时癫痫发作使本来已缺血缺氧的脑组织缺血缺氧更加严重, 反复脑梗死后遗留的病灶软化可形成癫痫灶引起异常放电<sup>[20]</sup>。研究表明, 炎症因子 [如白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-Toll

样受体 (TLR)、EP2-COX2 等] 也参与了癫痫的发作, 脑缺血后产生的一系列炎症因子可引起局部炎症反应, 能够直接影响神经元以及胶质细胞的电活动, 调节中枢神经兴奋性; 还会破坏血脑屏障使细胞外蛋白聚集、白细胞浸润, 导致神经元过度兴奋并进一步上调炎症介质<sup>[21-24]</sup>。病程后期脑损害程度越重, 发生癫痫的机会更大。因此, 癫痫多发生在后晚期患者。

#### 3.2 脑小血管病

神经血管单位, 主要包括内皮细胞、血脑屏障的连接结构、基底细胞、周细胞和实质细胞 (星形胶质细胞、神经元细胞), 与正常神经血管的耦合、神经传导的释放-再摄取有关, 调节着细胞间的信号传递及血脑屏障的功能; 脑小血管病损伤了神经血管单位的功能, 影响了神经传导与脑血流量的耦合、血脑屏障的跨膜运输功能, 继而影响了脑血流动力学及脑代谢改变, 导致了癫痫的发作<sup>[25]</sup>。脑小血管病出现血脑屏障破坏和通透性增加, 可导致或加重脑微出血, 损伤大脑皮质-皮质下区域, 皮质受累越多越容易出现癫痫发作<sup>[26, 27]</sup>。Malandrini 等<sup>[28]</sup>报道了 1 例无 CADASIL 典型表现而以癫痫为主要表现的意大利家系, 其头部 MRI 均表现为双侧脑白质小的缺血病灶, 提示癫痫发作与皮层的微梗死有关, 因此脑小血管病可能导致了癫痫的发作。

#### 3.3 脑白质脱髓鞘

大量研究表明, 癫痫患者的脑白质结构网络节点发生了改变, 提示癫痫的发病机制与脑白质结构改变有关, 但具体病理生理机制尚不完全清楚<sup>[29]</sup>。Velizarova 等<sup>[12]</sup>和 Chan 等<sup>[10]</sup>各报道 1 例首发症状为癫痫的 CADASIL, 影像学均为脑室旁及半卵圆中心白质病变及可疑靠近皮质的白质病变, 提示脑白质脱髓鞘与癫痫发作有关。近年来, 对以癫痫为首发症状的多发性硬化研究表明, 白质的水肿可导致大脑皮层的兴奋, 从而增加大脑皮层神经元异常放电的风险<sup>[30, 31]</sup>。Mayer 等<sup>[32]</sup>报道了 1 例表现为癫痫、偏侧忽视的 Binswanger 患者, 其研究提示癫痫的发生与皮质附近白质病变有关, 因灰白质交界处血管病变的皮质下腔隙性梗死使得脑神经元的缺血、缺氧, 继而部分患者出现继发性癫痫。

#### 3.4 基因突变

CADASIL 的致病基因主要是 NOTCH3 基因。2019 年 Chen 报道了 1 例合并早期癫痫发作的 CADASIL 家系, 发现家系患病成员均为携带 NOTCH3: c1337G>A 突变。CADASIL 的致病性变化可能主要与 Notch3 信号系统的性质改变有关<sup>[13, 16]</sup>。



国内使用大鼠模型研究发现,亚低温对脑卒中后癫痫发作的保护作用可能与 *Notch3* 的抑制有关<sup>[33]</sup>。在颞叶癫痫中,激活 *Notch* 信号对 CA1 锥体神经元兴奋性突触活动的调节作用,许多 *Notch* 的靶基因与癫痫发作的发病机制也有关<sup>[34,35]</sup>。*Notch* 可能通过调节信号分子 NF- $\kappa$ B、CyclinD1、PPAR $\gamma$  和 Pax6 来促进癫痫,激活的 NF- $\kappa$ B 可激活促炎因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ), CyclinD1 可使海马回路更容易受到特定致痫药物的影响以及促进兴奋性毒性神经元死亡,PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  通过神经保护、抗氧化和抗炎作用发挥抗癫痫作用,转录因子 PAX6 在丙戊酸钠诱导的抗癫痫过程中起着至关重要的作用,并增加了出生后大脑中谷氨酸能蛋白的表达<sup>[33,36]</sup>。

### 3.5 其他

CADASIL 患者后期可发展为血管性痴呆(Vascular dementia, VD),而癫痫、血管性痴呆之间具有双向关系。VD 患者癫痫的发病率明显上升,关于 CADASIL 合并 VD 患者癫痫发病率是否较无 VD 者更高有待进一步研究<sup>[37]</sup>。CADASIL 患者大脑皮质下缺血可引起大脑皮质有广泛的神经细胞凋亡(Viswanathan)继而导致大脑皮质萎缩,研究发现脑萎缩的患者癫痫发病率较正常人明显升高,其原因可能与脑细胞活性低、细胞膜稳定性差,兴奋性增高有关<sup>[38]</sup>。

## 4 脑电图

为诊断癫痫的最重要辅助检查,对于 CADASIL 患者出现疑似癫痫发作的确诊具有重要意义,结合患者临床表现、头部影像学有助于判断癫痫发作的类型、发作机制以及预后,大部分相关病例报告提示脑电图异常是非特异性的。

## 5 诊断

目前该疾病临床诊断具有一定困难。在没有任何已知脑血管疾病危险因素的情况下,在年轻或成年受试者中有明显的脑白质异常或小的局灶性缺血灶,特别是有典型症状、家族史的,酌情排除其它疾病,应该高度重视 CADASIL<sup>[19]</sup>。若癫痫患者的头部 MRI 有其它病因无法解释的脑白质病变时,尤其伴有卒中、偏头痛、短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)家族史时也应高度怀疑 CADASIL。当家族性癫痫与头部 MRI 异常相关时也应提示 CADASIL<sup>[28]</sup>。脑白质活检是诊断该疾病的金标准,由于对深部脑白质活检的困难,因此,在没有发现基因突变的情况下,皮肤活检对诊

断 CADASIL 具有重要价值,其特异性接近 100%,不同的报道其敏感性从 45%~100%不等,这种差异的原因可能与疾病的阶段、标本的大小以及标本中小动脉、毛细血管的数量,或病灶的大小有关。对于临床上怀疑患有 CADASIL 的患者,为确认临床诊断可首选 *NOTCH3*EGFr 编码外显子的 Sanger 测序<sup>[7]</sup>。

## 6 治疗与预后

针对 CADASIL 患者目前尚无特异性的治疗方法,一般以对症治疗为主,偏头痛可使用乙酰唑胺、丙戊酸钠,认知障碍使用乙酰胆碱酶(AchE)抑制剂,卒中酌情使用抗血小板药物<sup>[2]</sup>。但欧洲神经病学学会 2020 新共识<sup>[39]</sup>认为乙酰唑胺改善偏头痛、抗血小板使卒中受益证据尚不足。CADASIL 患者发生癫痫时,通过标准的抗癫痫治疗后大部分患者症状控制均良好,但部分患者可遗留神经功能缺失或认知障碍<sup>[9-16,19]</sup>。丙戊酸钠作为一种广谱抗癫痫药物,可用于全面性发作、部分性发作,广泛用于 CADASIL 常见的偏头痛治疗也已经获得明确的疗效,同时作为一种经典的稳定情绪药物用于 CADASIL 中的双相情感障碍 II (患病率约 26%)治疗有着积极的前景<sup>[40,41]</sup>。动物实验研究发现,丙戊酸钠通过激活 *NOTCH3/c-FLIP* 信号级联反应并促进血管平滑肌细胞存活,从而减弱白质高信号的发展<sup>[42]</sup>。因此,丙戊酸钠有望成为 CADASIL 的新型药物疗法。

## 7 结语

综上,由于 CADASIL 的发病率不高及存在一定的误诊率,目前国内外报道仍不多,人们对该疾病的病因、诊断、治疗的研究尚不足,今后尚有大量工作要做,随着对该疾病受到越来越多的关注,有关分子生物学的研究、动物模型的研究将增进我们对确切致病机制的理解,有助于治疗策略的制定,对提高患者的生活质量具有重要意义。

### 参考文献

- 1 王蓓蓓,石正洪.常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病诊断的研究进展.中国全科医学,2015,18(30):3736-3740+3744.
- 2 万灿,尤劲松.伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的研究进展.中风与神经疾病杂志,2019,36(04):367-369.
- 3 Sonninen V, Savontaus ML. Hereditary multi-infarct dementia. Eur Neurol, 1987, 27(4): 209-215.
- 4 汪志云,王纪佐,潘旭东.脑常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质



- 下硬化及脑白质脑病. 天津医药, 2006, 34(5): 346-347.
- 5 Coupland K, Lendahl U, Karlström H. Role of NOTCH3 mutations in the cerebral small vessel disease cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*, 2018, 49(11): 2793-2800.
  - 6 Wang MM. CADASIL. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148: 733-743.
  - 7 Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, *et al*. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med*, 2017, 15(1): 41.
  - 8 Cramer J, White ML. Cerebral autosomal dominant arteriopathy (CADASIL), in *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2020.
  - 9 Drazyk AM, Tan RYY, Tay J, *et al*. Encephalopathy in a large cohort of British cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients. *Stroke*, 2019, 50(2): 283-290.
  - 10 Chan TLH, Sharma M, Burneo JG. Focal epilepsy secondary to juxtacortical lesions in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subacute infarcts and leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(4): 462-463.
  - 11 Haddad N, Ikard C, Hiatt K, *et al*. Recurrent status epilepticus as the primary neurological manifestation of CADASIL: A case report. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2015, 3: 26-29.
  - 12 Velizarova R, Mourand I, Serafini A, *et al*. Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure*, 2011, 20(6): 502-504.
  - 13 Valko PO, Siccoli MM, Schiller A, *et al*. Non-convulsive status epilepticus causing focal neurological deficits in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(11): 1287-1289.
  - 14 Dichgans M, Mayer M, Uttner I, *et al*. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*, 1998, 44(5): 731-739.
  - 15 Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, *et al*. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke*, 1993, 24(1): 122-125.
  - 16 Chen BS, Cleland J, King RI, *et al*. CADASIL presenting with focal and generalised epilepsy due to a novel NOTCH3 mutation. *Seizure*, 2019, 66: 36-38.
  - 17 Zhu S, Nahas SJ. CADASIL: imaging characteristics and clinical correlation. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(10): 57.
  - 18 He D, Chen D, Li X, *et al*. The comparisons of phenotype and genotype between CADASIL and CADASIL-like patients and population-specific evaluation of CADASIL scale in China. *J Headache Pain*, 2016, 17: 55.
  - 19 Haan J, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD. Epilepsy in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(2-3): 316-317.
  - 20 张新庆, 刘伟, 李颜宏, 等. 脑卒中后癫痫与血管性痴呆相关性分析. *中国临床康复*, 2002, 6(13): 1932.
  - 21 张慧如, 陈永明. 卒中后癫痫发作及其发病机制的研究进展. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(2): 86-91.
  - 22 Lénárt N, Brough D, Dénes Á. Inflammasomes link vascular disease with neuroinflammation and brain disorders. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(10): 1668-1685.
  - 23 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.
  - 24 Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144.
  - 25 Emsley HCA, Parkes LM. Seizures in the context of occult cerebrovascular disease. *Epilepsy Behav*, 2020, 104(Pt B): 106396.
  - 26 Lee J, Sohn EH, Oh E, *et al*. Characteristics of Cerebral Microbleeds. *Dement Neurocogn Disord*, 2018, 17(3): 73-82.
  - 27 方圆, 陈文武. 脑出血与癫痫. *河南大学学报(医学版)*, 2016, 35(03): 153-156.
  - 28 Malandrini A, Carrera P, Ciacci G, *et al*. Unusual clinical features and early brain MRI lesions in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy. *Neurology*, 1997, 48(5): 1200-1203.
  - 29 Vigdorovich N, Ben-Sira L, Blumkin L, *et al*. Brain white matter abnormalities associated with copy number variants. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(1): 93-103.
  - 30 Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J, *et al*. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*, 2001, 42(1): 72-79.
  - 31 Atmaca MM, Gurses C. Status epilepticus and multiple sclerosis: A case presentation and literature review. *Clin EEG Neurosci*, 2018, 49(5): 328-334.
  - 32 Mayer SA, Tatemichi TK, Hair LS, *et al*. Hemineglect and seizures in Binswanger's disease: clinical-pathological report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, 56(7): 816-819.
  - 33 Yang GS, Zhou XY, An XF, *et al*. Mild hypothermia inhibits the Notch 3 and Notch 4 activation and seizure after stroke in the rat model. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(7): 1008-1016.
  - 34 Dziejulska D, Sulejczak D, Wężyk M. What factors determine phenotype of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)? Considerations in the context of a novel pathogenic R110C mutation in the NOTCH3 gene. *Folia Neuropathol*, 2017, 55(4): 295-300.
  - 35 Sha L, Wu X, Yao Y, *et al*. Notch signaling activation promotes seizure activity in temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 633-644.
  - 36 Kim KC, Lee DK, Go HS, *et al*. Pax6-dependent cortical glutamatergic neuronal differentiation regulates autism-like behavior in prenatally valproic acid-exposed rat offspring. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 512-528.
  - 37 Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, *et al*. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*, 2013, 54(4): 700-707.
  - 38 程小华, 吴乐霞. 老年人迟发性癫痫发作 53 例临床分析. *中国临床保健杂志*, 2005, 8(2): 133-134.
  - 39 Mancuso M, Arnold M, Bersano A, *et al*. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. *Consensus recommendations of the European Academy of Neurology*. *Eur J Neurol*, 2020, [Epub ahead of print].
  - 40 Martikainen MH, Roine S. Rapid improvement of a complex migrainous episode with sodium valproate in a patient with CADASIL. *J Headache Pain*, 2012, 13(1): 95-97.
  - 41 Wang J, Li J, Kong F, *et al*. Bipolar II disorder as the initial presentation of CADASIL: an underdiagnosed manifestation. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2175-2179.
  - 42 Pedroso I, Lourdasamy A, Rietschel M, *et al*. Common genetic variants and gene-expression changes associated with bipolar disorder are over-represented in brain signaling pathway genes. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 311-317.

• Epilepsia 专栏 •

# 获得性癫痫的遗传易感性的动物模型： 快点燃和慢点燃大鼠

Leung WL, Casillas-Espinosa P, Sharma P, *et al*

张颖颖 译, 慕洁 审

**【摘要】** 流行病学数据和基因关联研究表明, 遗传易感性是后天脑损伤(如脑外伤)后发展为癫痫的主要病因。因此, 对遗传易感性进行深入的了解将会对疾病的早期诊断和预后, 以及开发靶向抗癫痫药物(AEDs)和优化临床试验设计具有巨大的帮助。在实验室中, 调查部分人群更易发展为获得性癫痫的方法是建立表现出易感性或对癫痫发生具有抵抗力的独特啮齿动物模型。本综述着重于这些模型中最具代表性的模型, 即 FAST(快点燃)和 SLOW(慢点燃)大鼠品系, 它们是通过选择性育种具有不同的杏仁核电点燃率筛选出来的。文章描述了这些品系在基线和脑损伤后的癫痫发作特征、神经解剖学和神经行为表型的不同之处, 被证明可用于识别与癫痫发作易感性和精神类疾病合并症相关的常见的病理异常。值得注意的是, 尽管在多个生物学过程中获得的品系数据差异可说明部分人群更易发生癫痫的原因, 但仍需进一步研究以确定确切的分子和遗传危险因素。FAST 和 SLOW 大鼠品系以及其他类似的实验模型, 是研究遗传背景对发展为获得性癫痫风险以及癫痫发展与相关合并症之间关系的宝贵的神经生物学工具。

**【关键词】** 获得性癫痫; 杏仁核电点燃; 动物模型; 快点燃大鼠; 遗传; 慢点燃大鼠

获得性癫痫主要由于脑部受伤(卒中、感染、头部外伤、肿瘤或神经退行性疾病)所致, 约占所有癫痫的 1/3。目前对癫痫发展过程的理解(即“癫痫发生”)可分为三个不同阶段: 脑损伤初期、潜伏期(数月至数年)和慢性期。在潜伏期, 神经元活动逐步发生变化, 最终导致自发性、反复的癫痫发作的倾向增加。

即使经历过严重的脑部损伤, 也仅有部分人最终发展为癫痫, 且这一过程可能需要经历很多年。充分的证据表明, 脑部创伤后, 癫痫的发生具有遗传易感性。此外, 遗传因素可以决定癫痫的表现形式和时间。目前该领域的研究仍处于起步阶段, 具有迫切的发展需求, 以便更好地了解个体的遗传背景导致罹患癫痫风险的原因。通过探究获得性癫痫发生的易感性(或抗性)相关的遗传因素, 以推动该领域的发展, 并为靶向抗癫痫药物(AEDs)的开发和临床试验设计带来持续的收益。

本综述主要基于独特的啮齿动物模型, 其在脑部创伤后表现出对癫痫发生的易感性(或抗性)。具体而言, 我们主要聚焦于 Racine 及其同事首次建立的 FAST(快点燃)和 SLOW(慢点燃)大鼠模型。这些模型发现了与精神类疾病合并症和癫痫发作易感性相关的常见病理异常。在此, 我们回顾

了证据, 在基线和脑损伤后, FAST 大鼠的癫痫发作特征、神经解剖学和神经行为表型与 SLOW 大鼠相比有所不同。我们重点介绍了这种比较, 为探究部分个体更易发生癫痫的生物学机制提供了新颖的见解, 并强调了未来研究进一步确定遗传风险变异的必要性。总之, 本研究旨在加深对获得性癫痫的遗传易感性决定因素的理解, 对其诊断和预后具有重要意义。

## 1 人类获得性癫痫的遗传易感性

尽管癫痫可能源于不同的环境损伤, 但临床、流行病学和分子研究表明, 遗传确定的易感性对这些“获得性”癫痫具有脆弱性。

在一项早期研究中, 伴癫痫发作的偏瘫患儿的一级亲属发生癫痫和脑电图(EEG)异常放电的异常率高于不伴癫痫发作的偏瘫患儿的一级亲属。最近, 在一项基于超过 160 万人的丹麦人群的研究发现, 具有癫痫家族史的患者严重脑部创伤后比无癫痫家族史的患者发生癫痫的风险增加了约 10 倍。

基因关联研究表明, 常见的遗传变异增加了脑创伤后癫痫(Post-traumatic epilepsy, PTE)的风险, 例如, 腺苷 A1 受体(A1AR)、亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)酶和谷氨酸脱羧酶 1(GAD1)基因中的单核苷酸多态性(SNP)增加了罹患 PTE 的风险。这三个基因的改变很可能与癫痫相关, GAD1

DOI: 10.7507/2096-0247.20200058

通信作者: Bridgette D Semple, Email: Bridgette.Semple@monash.edu



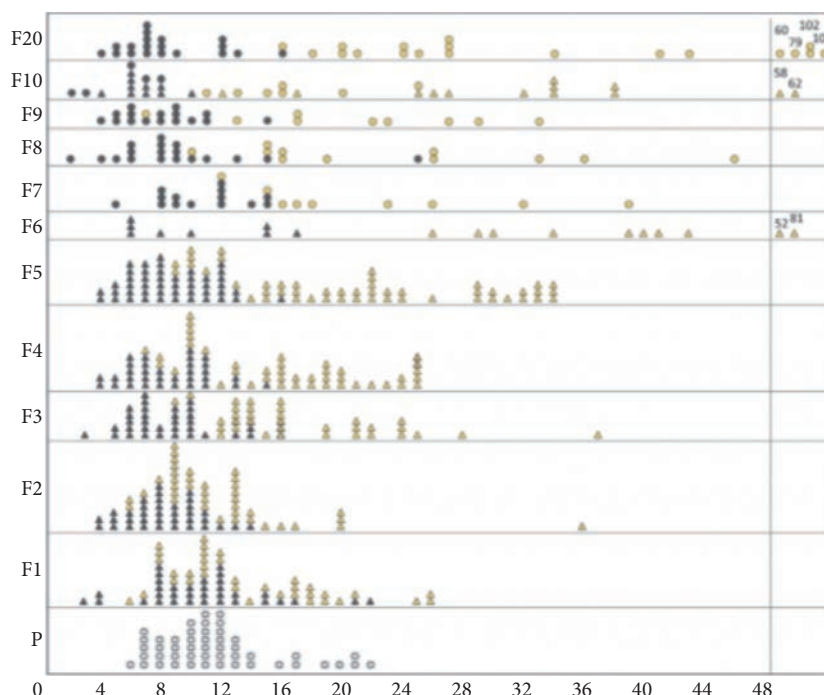


图1 通过基于杏仁核点燃率进行选择育种所产生的快点燃和慢点燃大鼠

在每个后代 (F1-F10 和 F20; y 轴) 中描述了父代大鼠 (\*; 最低行) 以及 FAST (▲, ●) 和 SLOW (△, ○) 大鼠的杏仁核点燃率 (x 轴)。以固定强度 400  $\mu$ A (\*, ▲, △) 或刚好高于放电后阈值水平 (●, ○) 点燃大鼠。停止点燃后, 部分 SLOW 大鼠 (△, ○) 尚未出现 5 期癫痫发作。在这些情况下, 虽然低估了该点的后放电次数, 但将其作为点燃率, FAST 和 SLOW 大鼠的引种率在 F5 以后的所有世代中均显著不同, 且到 F20 为止, 品系之间无重叠

在催化抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的产生中发挥了重要的作用。编码腺苷受体的 A1AR 基因, 通过结合可以导致癫痫发作停止; 并且 MTHFR 基因负责蛋氨酸的代谢, 但当其受损时会增加副产物高半胱氨酸的产生, 从而降低癫痫发作的阈值。此外, Diamond 等报道了白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 基因中的 SNP 与 PTE 风险增加、血清 IL-1 $\beta$  水平降低和 IL-1 $\beta$ CSF /血清比例升高有关。以上数据与 IL-1 $\beta$  信号传导在痫性发作和癫痫发生中起重要作用的新兴证据相吻合。

遗传变异还与缺血性卒中后发生癫痫的风险有关, 其中包括短暂受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 6 (TRPM6) 基因的功能性多态性与血清镁离子水平降低相关。此外, 据报道线粒体的多态性醛脱氢酶 2 (ALDH2) 与卒中后癫痫易感性和氧化应激水平有关。

这些基因关联研究暗示了常见的遗传变异对人类获得性癫痫的易感性。但此类研究既耗时又昂贵, 且到目前为止, 仅以假设驱动的方法检查了少数基因, 尚未有研究在人群中进行验证。一个重要的补充方法是利用癫痫易感性不同的遗传动物模型进行比较, 以便更快速地研究获得性癫痫的新型遗传危险因素。为此, 最有实用价值的啮齿动物

模型是 FAST 和 SLOW 大鼠。

## 2 快点燃和慢点燃大鼠——产生和癫痫发作情况

为了研究可能导致癫痫发生的决定遗传的神经生物学因素, 基于药敏性的不同而选择性育种了两种大鼠品系: “FAST” 和 “SLOW” 大鼠。在电点燃模型中, 通过在动物边缘结构中 (海马或杏仁核) 植入电极, 动物将会收到电刺激。当动物受到重复性电刺激会引起越来越强和更长的 EEG 痫性发作反应, 且在各个严重阶段会波及到其它大脑区域, 类似于人类中较为常见的局部继发全面强直阵挛性癫痫发作。点燃诱发癫痫发作的行为表现的各个阶段传统上通过 Racine Class Scale 进行分类: I 类为不动和面部自动症; II 类为点头; III 类为对侧前肢阵挛; IV 类为双侧前肢阵挛和扭转; V 类为有或没有继发性全身性癫痫发作的情况下扭转和倒地。

Wistar 和 Long-Evans 大鼠之间的杂交是选择性繁殖 FAST 和 SLOW 大鼠的亲本种群。选择这些亲本的主要基于先前的实验, 该实验显示出可以诱发 V 级癫痫发作的电刺激杏仁核的电刺激次数的范围 (8 ~ 28), 见图 1。



从亲代中,选择诱发首次V级癫痫发作的最小刺激率(平均刺激率为8.8次刺激)的大鼠作为FAST大鼠品系的繁殖者。相反,选择需要最大刺激量才能达到首次V级癫痫发作(平均15.0次刺激)的大鼠作为SLOW大鼠品系的繁殖者。尽管FAST和SLOW亲系的第6代的点燃率分布几乎没有或没有重叠,但在第11代时,通过每天电刺激杏仁核,FAST大鼠实现了V级癫痫发作,而SLOW大鼠需要3~4周才能显示出相同的癫痫发作级别。FAST和SLOW大鼠的第7~10代之间,有71.0%的FAST大鼠癫痫发作直接从II级发展为V级,而仅23.1%的SLOW大鼠表现出这种加速进展,且FAST大鼠的发作持续时间更长。

在其他大脑结构的电点燃中也看到了类似结果。与其他大鼠品系一样,在FAST和SLOW大鼠中,在鼻周皮层中观察到最快的点燃率,其次是梨状皮层、杏仁核和海马体。

### 3 快点燃和慢点燃大鼠——行为表型

#### 3.1 神经发育轨迹

发育迟缓是大脑异常发育的常见指标,可表现为语音和语言学习、运动控制(粗和精细)、听觉处理和社交沟通方面障碍。在FAST和SLOW品系中进行的探索性神经发育研究表明,FAST大鼠发育延迟,主要表现为身体发育延迟(睁眼)、神经肌肉发育延迟(运动能力降低)以及神经运动和感觉系统发育异常(对扶正反射、断崖回避反射和负性趋地性测试的反应潜伏期增加)。上述发育异常表现在出生后的前两个星期(PND 5~15)内比较明显,该时期相当于人类孕晚期至妊娠后8个月。值得注意的是,这些行为表型与在FAST大鼠中观察到的异常的神经解剖学发现相关,包括髓鞘形成延迟和心室增大,这些异常在患有神经发育障碍疾病,如自闭症(ASD)和注意力缺陷/多动症(ADHD)患儿中也有报道。

#### 3.2 恐惧、焦虑和一般活动

恐惧和焦虑是FAST和SLOW大鼠系之间最明显的行为表型差异,大量研究表明,与FAST大鼠相比,SLOW大鼠在不同的测试范式中表现出更明显的恐惧和焦虑反应。如在高架迷宫测试中,“正常”动物通常会同时探索开放和封闭的迷宫手臂,而焦虑的动物会优先在封闭的手臂中花费更多时间。与SLOW大鼠相比,FAST大鼠在开放手臂上花费的时间是其两倍,而SLOW大鼠很少在封闭的手臂上花费时间。若SLOW大鼠先前曾暴露于电

刺激或不利条件,则这种焦虑状行为会进一步加剧,因其在抑制性规避任务中表现出降低的探索活动和僵硬状态。

有趣的是,与SLOW大鼠相比,FAST大鼠在野外试验中通常表现出更高的活动水平。当受到约束时,FAST大鼠比SLOW大鼠更加挣扎和发出更多的声音。FAST大鼠的这种过度活跃与大脑增大和髓鞘完整性降低有关。此外,与SLOW大鼠或其亲本相比,FAST大鼠更易冲动,当其配对用于繁殖目的时,对发情和雌性大鼠均表现出异常的性自信。值得注意的是,过度活跃和冲动可能会混淆前面提到的焦虑样表型的解释。如,多动和冲动可能会导致高难度迷宫任务中的探索行为增加,从而掩盖了FAST大鼠的焦虑样行为。

以上发现均表明FAST大鼠表现出更活跃的行为表型,而SLOW大鼠更易受到环境压力的影响。因此,FAST大鼠除了可用于获得性癫痫的研究外,也是诊断为ASD或ADHD患者的神经行为特征的有用动物模型,同时也证实了获得性癫痫患者中常见的神经行为合并症。

#### 3.3 认知障碍

有研究表明,与SLOW大鼠或其亲本品系相比,FAST大鼠表现出认知障碍。通过不同难度的迷宫范式分析,与SLOW大鼠相比,FAST大鼠学习较慢,且工作和参考记忆受损,注意力更易分散。当FAST大鼠在测试前出现V级杏仁核样癫痫发作时,其在延迟交替T迷宫测试中的表现会进一步下降,而SLOW大鼠未观察到这种变化,表明FAST大鼠的记忆功能可能在中枢神经系统(CNS)挑战中更易受损。FAST大鼠倾向于朝着T迷宫交替测试的选择点定向的任何方向奔跑,而非停下来思考策略,因此冲动也可能是FAST大鼠表现不佳的一个因素。

FAST大鼠在Morris水迷宫中的较差表现主要归因于其未能采用适当的搜索策略,它们反复在水池边缘游动,未表现出趋轴性。而SLOW大鼠则更灵活,并倾向于探索在池边越界的方法。但值得注意的是,在测试的学习阶段,如,通过升高逃生平台以确保其可见度时,当对它们提供帮助时,FAST大鼠在水迷宫空间记忆任务中的表现得到了极大的提高。这也带来了一个问题,即无法确定FAST大鼠是否存在概念形成方面的损害。

#### 3.4 社会行为

类似于ASD/ADHD样表型,FAST和SLOW大鼠也表现出社交行为差异。据报道,与SLOW大

鼠相比, FAST 大鼠表现出更像青少年的游戏战斗行为, 引发更多的嬉戏攻击, 并且更有可能进行防御攻击。还应注意的是, FAST 和 SLOW 大鼠的防御行为也有所不同, FAST 大鼠试图避免接触, 而 SLOW 大鼠试图阻止接触。此外, 一些刻板行为, 如盘旋、过度修饰和反复移动幼崽, 仅在 FAST 大鼠中观察到。此外, 在 FAST 与 SLOW 大鼠中均未发现社交互动方面的缺陷。

### 3.5 多饮

与 SLOW 大鼠相比, 多饮、口渴和水摄入过多更易在 FAST 大鼠中观察到。值得注意的是, 患有 ADHD、ASD 和精神疾病的患者也观察到具有多饮行为。此外, 过多饮水会导致低钠血症, 这已被确定为癫痫患者癫痫发作的危险因素。这些发现强调了遗传易感性、神经发育障碍和癫痫易感性之间的共性。

### 3.6 感觉运动门控

前脉冲抑制 (Prepulse inhibition, PPI) 是一种公认的感觉运动门控, 在精神分裂症等精神疾病中经常表现为异常。据报道, FAST 大鼠在海马 CA1 点燃引起癫痫发作后 PPI 和海马听觉诱发电位发生了变化, 这表明该品系更易出现精神病相关症状。然而, 通过使用氟哌啶醇 (一种 D2 和 D1 多巴胺拮抗剂) 和 CGP7930 (一种 GABAB 受体的正变构调节剂), 可以缓解这些感觉运动门控方面的缺陷。这一发现表明, 多巴胺和 GABAB 受体的功能障碍可能是导致 FAST 和 SLOW 大鼠感觉和运动感觉门控差异的重要机制。出乎意料的是, 同一项研究还显示, 部分点燃的 SLOW 大鼠与 FAST 大鼠相比, 甲基苯丙胺诱发的兴奋性运动反应更强烈, 提示对精神疾病比较易感。尽管其背后的机制尚不清楚, 但研究者提出 SLOW 大鼠中较高的  $\alpha 5$ -GABAA 受体表达可能与这种行为合并症有关。

总之, 据报道, FAST 大鼠表现出过度活跃、冲动、认知缺陷、社交异常和神经发育迟缓的表型,

而 SLOW 大鼠更易表现出恐惧和焦虑, 而其他方面则表现出“正常”的行为表型 (表 1)。

值得强调的是, 在各种慢性癫痫大鼠模型 (如, 毛果芸香碱诱发的癫痫持续状态) 中也观察到 FAST 和 SLOW 大鼠中报道的大多数此类 ASD / ADHD 类表型, 如焦虑、认知功能障碍、注意力不集中、冲动性和社会障碍。但上述行为与患癫痫风险之间的关系仍不清楚, 需进一步研究。

## 4 快点燃和慢点燃大鼠之间的解剖学差异

我们通常通过比较健康人群和患病人群来研究大脑形态, 这有助于鉴定神经解剖生物标志物, 以诊断和治疗神经系统疾病。脑结构的差异可能是为什么一些患者在受到脑部创伤后发展为癫痫, 而另外一部分不会发展为癫痫的原因。然而, 在临床中, 由于一个人的大脑通常就诊时就已经遭受了大脑创伤和反复癫痫发作, 因此识别导致癫痫发作风险的神经解剖学变化一直是一个挑战。而 FAST 和 SLOW 大鼠品系则为此提供了一个平台, 可在缺乏与脑损伤相关因素的情况下, 了解对癫痫发生的抗性和遗传易感性相关的神经解剖学变化。

使用离体核磁共振成像 (MRI) 比较 FAST 和 SLOW 大鼠的大脑绝对体积发现 FAST 大鼠具有较大的第三脑室、后下小脑、左右大脑半球和胼胝体, 以及较小的小脑蚓部前部 (表 2)。除了以上大脑区域不同部分的体积的增加, 也发现了 FAST 大鼠的小脑和胼胝体的脑组织沿喙尾轴长度增加。此外, 三维 (3D) 体积染色显示 SLOW 大鼠的胼胝体腹侧局部形状的曲率更加突出, 表现为向内朝向杏仁核延伸 (图 2)。除 MRI 体积外, 组织学分析显示 FAST 大鼠小脑的分子层变薄 (浦肯野细胞数量减少) 而白质层变厚。在幼年和成年雄性 FAST 和 SLOW 大鼠中观察到的上述神经解剖学差异与新发成人和儿童癫痫患者报道的差异相似, 表明这

表 1 快点燃和慢点燃大鼠之间行为学差异

行为学	快点燃大鼠	慢点燃大鼠	参考文献
神经发育轨迹	身体、神经肌肉、神经运动和感觉发育延迟	-	37
恐惧、焦虑和活动	高架十字迷宫、开放领域和约束范式中的活动增加	在高架十字迷宫表现出更显著的恐惧和焦虑	42 ~ 46
冲动行为	FAST 大鼠异常性自信; 快速延迟	与亲本相比, 找到搭档的潜伏期延长	48 ~ 50
认知障碍	概念形成、工作记忆和参考记忆受损, 在 T-迷宫和 Morris 水迷宫中容易分心	-	50 ~ 52
社会行为	重复行为; 更孩子气的打闹行为	更像成年人的游戏格斗行为	53, 54
饮水	烦渴	-	43, 44, 54
感觉运动门控	癫痫发作后 PPI 和海马听觉诱发电位改变	甲基苯丙胺诱发的运动过度	61

些差异能与涉及癫痫易感性的因素有关而非癫痫发作造成的次要损害作用。

胼胝体是大脑白质主要的组成部分,在连接两个大脑半球和癫痫性发作的继发性泛化中起着至关重要的作用。基于品系之间的胼胝体的体积和形状差异,这是另一项使用扩散张量成像(DTI)的研究,该研究证实了FAST大鼠胼胝体的部分各向异性有所降低,表明其髓鞘磷脂纤维的完整性低于SLOW大鼠。细胞水平上,通过电子显微镜发现FAST大鼠的胼胝体的髓鞘的轴突更大和g-比率减少,表明其与SLOW大鼠相比,胼胝体的髓鞘厚度增加(图2)。

尽管成年的FAST和SLOW大鼠具有癫痫发生

易感性的差异,但直到获得性脑损伤后才发展为癫痫,因此这些白质微结构改变提示潜在的神经发育病理学与其自身固有的易感性。事实上,FAST大鼠在PND 5和11显示出髓鞘特异性基因髓鞘形成延迟和较低水平的信使RNA(mRNA)表达(图2),这一髓鞘形成过程的发育时期与人类孕晚期和妊娠8个月之间时间相当。有趣的是,一项针对颞叶内侧癫痫患者的研究表明,延迟发育的髓白质束更容易发生与癫痫相关的损害,这表明神经发育过程中髓鞘形成的关键时期可能与癫痫发生的易感性有关。皮质畸形的动物模型表明,白质发展可能是癫痫发作易感性的潜在病理学。例如,已发现喹硫平是一种非典型的抗精神类疾病药物,可促进少突

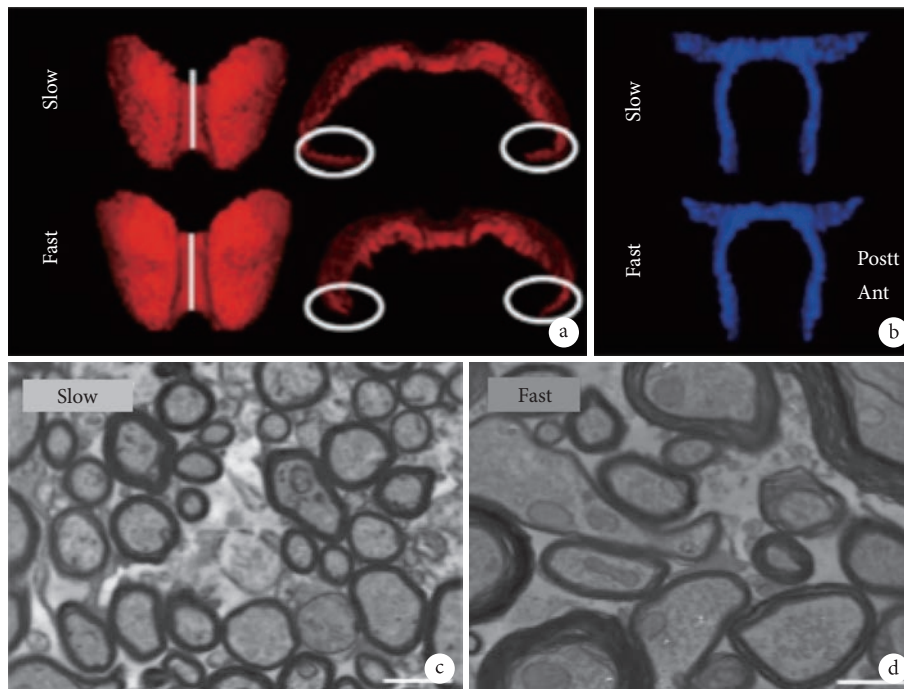


图2 快点燃和慢点燃大鼠之间胼胝体神经解剖学差异

a. 与SLOW大鼠相比,通过3维(3D)渲染的磁共振成像(MRI)体积重建,FAST大鼠表现出伸长的中部胼胝体(白线)和较短的弯曲腹侧区域(白圈); b. 在前面(前)或后面(后)的前连合的形状或长度未发现差异; c, d. 胼胝体中线部分的电子显微镜图像(比例尺=1 μm)。与SLOW大鼠相比,尽管品系之间的髓鞘轴突密度无差异,但FAST大鼠的髓鞘轴突更大(轴突直径增加)

表2 快点燃和慢点燃大鼠神经解剖学的差异

大脑区域	快点燃大鼠	慢点燃大鼠	参考文献
第三脑室	体积增大	体积减小	44
小脑	小脑后部增大、沿延髓尾轴伸长、较小的分子层(较少的浦肯野氏纤维细胞)和较大的白质层	小脑后下部体积减小	44
大脑半球	体积增大	体积减小	44
胼胝体	体积增大、沿延髓尾轴的伸长、髓鞘纤维的完整性下降,但髓鞘的厚度增加和髓鞘发育延迟	体积减小、胼胝体腹侧曲率增大	37, 44, 56
小脑蚓部前部	体积减小	体积增大	44
海马	苔藓纤维颗粒更多,但更能抵抗癫痫发作引起的苔藓纤维发芽	较少的苔藓纤维颗粒,但对癫痫诱发的苔藓纤维发芽的抵抗力较弱	74



胶质细胞再生和髓鞘修复,从而促进髓鞘形成,可降低癫痫发作的敏感性和严重性。因此,FAST/SLOW 大鼠模型可作为一种有用的工具,有助于调查神经发育对癫痫发作易感性的贡献。

在动物模型和人类中,与获得性边缘性癫痫相关的最常见的神经病理学改变是苔藓纤维发芽,这是与网络过度兴奋相关的海马突触重组的一种形式。FAST 和 SLOW 大鼠中毛果芸香碱引起的癫痫持续状态导致苔藓纤维发芽程度有所差异。与 SLOW 大鼠相比,FAST 大鼠在“幼稚”的大脑状态下显示出更多的苔藓纤维颗粒,但实际上此模型对癫痫诱发的苔藓纤维发芽具有更高的抵抗力。在幼年和成年动物中均观察到类似 FAST 大鼠的癫痫发作易感性增加但对脑损伤后的形态变化具有抵抗力的悖论。除了先前的证据表明,与成年大鼠相比,发作后幼年大鼠的苔藓纤维发芽减少,FAST 大鼠可能具有导致脑成熟阻滞的遗传变异,从而阻止了它们发展成不易点燃的癫痫的品系。在成年 FAST 大鼠中观察到增大的胼胝体支持了这种理论,也表明大脑成熟失败。

## 5 获得性癫痫和其合并症的遗传易感性差异背后的生物学机制

FAST 和 SLOW 大鼠之间的上述表型差异为发生癫痫和精神疾病共患病的易感性的致病机制提供了强有力的理论基础,未来开展的涉及到两种模型之间的特殊遗传变异的研究有望揭示这种机制的真实面目。目前已确定了几个模型之间的不同生物学过程(除了神经解剖学差异),如 GABA 能反应性、应激反应、新陈代谢、突触可塑性和神经炎症。

### 5.1 $\gamma$ -氨基丁酸能反应性

GABA 能系统是被认为是 FAST 与 SLOW 大鼠差异行为合并症和癫痫发作易感性基础的最广泛研究的机制之一。研究发现两者之间对不同的 GABA 能拮抗剂的反应有所不同,FAST 大鼠对低剂量的戊四唑、双瓜氨酸和苦瓜毒素等 GABA 能拮抗剂反应更大,而 SLOW 大鼠更易受到戊巴比妥和神经甾体四氢脱氧皮质类固醇(THDOC)的影响,仅适度控制 FAST 大鼠的剂量可使 SLOW 大鼠进入麻醉状态。THDOC 注射后导致 SLOW 大鼠在 Morris 水迷宫中的表现变差,因此可能会降低 SLOW 大鼠的认知功能,但同时却可使 FAST 大鼠的这些行为表现略微提高。以上揭示了 GABA 能反应性的差异可能是由于周围皮层和杏仁核的自发性 GABA 能微型突触后抑制电流(miniature

inhibitory postsynaptic currents, mIPSC) 的差异所致,其中 SLOW 大鼠表现出快速和大幅度的 mIPSC,而 FAST 大鼠表现出小幅度衰减。

进一步对 GABA<sub>A</sub> 受体亚型的的研究发现,FAST/SLOW 大鼠品系之间的杏仁核、鼻周皮质和临近古大脑皮层中的  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$  和  $\alpha 5$  亚基表达不同,主要表现为 FAST 大鼠  $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$  和  $\alpha 5$  亚基(常见于胚胎时期)表达过量, $\alpha 1$  亚基则表达不足,低于成人脑中的正常水平。相反,SLOW 大鼠具有  $\alpha 1$  亚基过表达,而  $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$  和  $\alpha 5$  亚基低表达。这或许可以解释 FAST 大鼠更易表现出类似青少年的行为特征,并具有更高的癫痫发作易感性,也与既往报道的癫痫患儿相一致。苔藓的纤维系统中也有类似的观察结果,与 SLOW 大鼠相比,FAST 大鼠显示出更多的苔藓纤维颗粒,这也与幼年动物观察到的结果一致。

GABA<sub>B</sub> 受体已被认为与感觉和感觉运动门控功能有关,如 CGP7930——一种 GABA<sub>B</sub> 受体的正变构调节剂,可一定程度上弥补 FAST 大鼠的感觉和感觉运动门控的缺陷。

### 5.2 突触可塑性

FAST 和 SLOW 大鼠表现出不同的行为特征和癫痫发作易感性的另一种机制可能是刺激引起的神经塑性改变的差异。当刺激胼胝体以诱导愈伤组织向感觉运动新皮层的长期多突触增强后,使用皮层内微刺激进行皮层作图发现,FAST 大鼠的尾前肢平均面积增加了一倍,而 SLOW 大鼠则无改变。刺激后额叶新皮层 III 锥体神经元的染色显示,SLOW 大鼠的顶端树突长度和分支增加,而 FAST 大鼠的树突长度减少且分支减少。刺激后 FAST 大鼠的基底和顶端树突的脊柱密度也显著增加,而 SLOW 大鼠则无变化。有证据表明,癫痫发作与尾前肢区域运动表征和运动图地形的变化相关,这种差异性刺激诱发的突触可塑性也可能会调节癫痫发作的敏感性和癫痫发生。

另一项类似研究也表明,与无高热惊厥的成年 FAST 大鼠相比,在 PND 14 处通过皮质内微刺激诱发高热惊厥的成年 FAST 大鼠具有更大的运动图,而在相同条件下,未观察到亲株品系(Long evans)中的低刺激阈值。该研究进一步报道了与年龄匹配的 Long-Evans 大鼠相比,PND 14 FAST 大鼠感觉运动皮层神经递质和转运蛋白水平的变化,包括 GABA<sub>A</sub> $\alpha 2$  亚基增加、NKCC1/KCC2 比升高和 GABA<sub>A</sub> $\alpha 1$  亚基以及 GluR2 和 NR2A 受体亚基水平显著降低。这些发现表明,FAST 大鼠的新皮层的

兴奋性增加也可能与其未成熟的 GABA 能系统有关。

### 5.3 诱发发作的神经营养蛋白表达

包括脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 在内的生长因子在中 CNS 中具有广泛的功能, 包括在突触可塑性和认知中已充分表征的作用以及在癫痫中的新兴作用。尽管 BDNF mRNA 的基础水平在 FAST 和 SLOW 大鼠之间无明显差别, 但在诱发癫痫发作后, FAST 大鼠中的 BDNF mRNA 水平普遍增加, 齿状回、梨状回和杏仁核以及额顶皮质中显著。相反, SLOW 大鼠的 BDNF mRNA 水平在杏仁核和梨状肌中水平增加, 而额前额叶皮质中无变化。FAST 大鼠也呈现出神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF) 升高和神经营养蛋白 3 (Neurotrophin-3, NT-3) mRNA 水平降低, 并伴有齿状颗粒细胞 TrkB 和 TrkC 受体表达的增加, SLOW 大鼠则无上述变化。由于神经营养蛋白被认为负责突触可塑性和功效的调节, 因此这些观察结果可以解释 SLOW 和 FAST 大鼠癫痫易感性的差异。

### 5.4 应激诱导的激素变化

有研究已经证实 FAST 和 SLOW 大鼠的应激反应不同。如, 一项利用捕食者 (雪貂) 的反应实验范式, 报道称 SLOW 大鼠表现出促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和皮质酮水平的明显增加。相反, 尽管受到约束, 但 FAST 大鼠的 ACTH 表达明显升高。这些肾上腺激素反应的差异分别与在野外试验中观察到的 SLOW 大鼠的焦虑样行为以及在约束范式中的 FAST 大鼠挣扎行为相一致。

同样, Merali 及其同事报道, 与暴露于相同应激源下的 FAST 大鼠相比, SLOW 大鼠的几个大脑区域中 ACTH 释放激素和蛙皮素 (Bombesin, BH) 的免疫反应性增加。BH 是一种与焦虑症相关的肽, 被证明会影响各种生物学和行为反应, 如抑制进食、增加运动能力和增强修饰。这些肾上腺激素反应的差异可作为解释 SLOW 和 FAST 大鼠的焦虑反应不同的基础。

### 5.5 神经免疫

考虑到大脑免疫表型与精神类疾病以及癫痫之间的已知关联, FAST 和 SLOW 大鼠的免疫系统反应也有所不同是可靠的。尽管对此进行了较少研究, 但神经胶质纤维酸性蛋白的免疫荧光显示 FAST 大鼠皮层存在星形胶质变化, 这表明基础免疫学差异也可能影响行为表型和其他合并症。

### 5.6 基础代谢的差异

最新研究已发现, 结合饮食干预, FAST 和

SLOW 大鼠之间的基础代谢存在差异。可能由于 FAST 和 SLOW 大鼠的对脂质处理策略似乎有所不同 (请参见下文“癫痫发生敏感性不同的基因变异”), 这表明品系之间的代谢差异, 因此, 对这两种品系的热量限制作用进行了研究。在给大鼠喂食时, 热量限制至其体重的 80% 后, 尽管在 SLOW 大鼠中未观察到效果, 但 FAST 大鼠在野外试验中表现出活动水平降低, 而约束范式中发声减少。此外, 热量限制似乎还可以延长 FAST 大鼠的点燃率, 同时缩短 V 级点燃的 SLOW 大鼠的发作时间。补充 Omega-3 对 FAST 和 SLOW 大鼠的影响也大不相同。尽管已发现在 FAST 大鼠中补充 Omega-3 可以消除冲动性, 但在 SLOW 大鼠中, 却提高了癫痫发作的敏感性, 与幼年 SLOW 大鼠相比, 点燃率几乎下降一半。

补充 Omega-3 还可以降低 SLOW 大鼠最初较高的血浆非酯化脂肪酸 (Nonesterified fatty acid, NEFA) 水平, 使其降低至与 FAST 品系相似的水平, 这引发了关于血浆 NEFA 水平是否与癫痫发作易感性相关的问题。此外, 补充 Omega-3 还增加了 SLOW 大鼠的食物和水消耗, 导致它们消耗的水量可与 FAST 大鼠 (多饮) 相似。这表明癫痫的易感性和 ASD/ADHD 样的行为也可能受到饮食和营养差异的影响。

### 5.7 突触锌的稳态调节

据报道, FAST 和 SLOW 大鼠在突触锌的稳态调节中显示出固有的差异。研究发现, 与 FAST 大鼠相比, SLOW 大鼠在整个端脑中的突触锌水平降低了 30%, 其中腹侧皮质区域差异最明显, 这与 Xu 等的研究一致, 他们发现 FAST 大鼠的齿状回中的锌含量略高于 SLOW 大鼠, 这与降低癫痫诱发的苔藓纤维发芽的抵抗力有关。但是, 由于锌可能同时具有导致惊厥作用和抗惊厥作用, 因此, 尚不清楚锌调节的变化如何促进这两种大鼠系的癫痫的发生。总而言之, FAST 和 SLOW 大鼠品系之间不同的各种生物学过程已经确定 (表 3)。然而, 尚未建立这些生物学机制与所观察到的两种品系的癫痫易感性差异之间的因果关系, 仍需进一步探究这些生物学机制是否在癫痫发作易感性中起作用。

## 6 快点燃和慢点燃大鼠癫痫易感性差异的遗传因素

由于各种临床研究均表明遗传变异会影响人类 PTE 的风险 (如前所述), 因此在 FAST 和 SLOW 大鼠中进行基因表达分析以评估不同的基因组和

表 3 快点燃和慢点燃大鼠发展为获得性癫痫和共病易感性差异的生物学机制总结

生物学机制	快点燃大鼠	慢点燃大鼠	参考文献
GABA能反应	对戊四氮、双瓜氨酸和苦瓜毒素的反应增强	对戊巴比妥的反应阈值较低; THDOC的认知能力下降	78, 79
GABAA受体表达	$\alpha 2$ , $\alpha 3$ 和 $\alpha 5$ 胚胎亚基的过表达和 $\alpha 1$ 亚基的过表达	$\alpha 1$ 亚基过表达, $\alpha 2$ , $\alpha 3$ 和 $\alpha 5$ 亚基表达较低	81, 88
苔藓纤维	苔藓纤维颗粒增多	苔藓纤维颗粒减少	84
突触可塑性(刺激后)	树突长度和分支减少, 基底和顶端树突的脊柱密度增加, 具有较低刺激阈值的扩展皮层作图	根尖树突长度和分支增加	85, 88
神经营养蛋白表达	点燃后各个脑区BDNF mRNA表达增加。齿状颗粒细胞中NGF mRNA, TrkB和TrkC受体表达增加, 而NT-3 mRNA表达减少	癫痫发作后主要表现为杏仁核和梨状回中BDNF mRNA表达增加	

转录组谱是否是品系间表型差异的基础是合理的。然而迄今为止, 此类研究却较少。Gilby 等检查了 112 个基因的胚胎表达, 这些基因被认为在 FAST 和 SLOW 大鼠的神经发育中起作用。他们的研究揭示了 FAST 大鼠的大脑中载脂蛋白(APOE)和电压门控钠通道(SCN2 $\beta$ )的  $\beta 2$  亚基两个基因明显表达不足。APOE 基因负责编码细胞内胆固醇和脂肪酸转运蛋白, 在脂蛋白代谢和神经发育发挥重要作用。综上所述, 这可能解释了这两种品系的代谢差异。此外, 使用遗传上缺乏 APOE 基因/受体小鼠的研究表明, 认知障碍和恐惧行为异常也属于 FAST 大鼠的合并症。

与 SLOW 大鼠相比, FAST 大鼠的 SCN2 $\beta$  基因表达降低了 6 倍。由于长期以来一直假设电压门控性钠通道的改变与癫痫病理有关, 因此该基因表达的差异可能会影响 FAST 和 SLOW 大鼠系的癫痫易感性。然而, 需要进一步整合临床模型和动物模型, 以确认 APOE 和 SCN2 $\beta$  基因在癫痫发生过程中的作用。

最后, 表观遗传学在癫痫易感性的潜在作用值得思考。已经发现的各种表观遗传机制, 如 DNA 甲基化的改变、翻译后组蛋白修饰以及 microRNA 和长非编码 RNA 的改变, 在动物模型以及人类颞叶癫痫中均有体现。由于表观遗传学参与胚胎发生和早期大脑发育, 因此在神经发育阶段调节表观遗传机制可能使癫痫发生的易感性增加, 可能是影响 FAST 和 SLOW 大鼠表型的潜在因素。因此, 对表观遗传学的变化如何影响 FAST 和 SLOW 大鼠的表型需要有更透彻的了解。

## 7 获得性癫痫的其他遗传易感性模型

### 7.1 大鼠的快点燃/慢点燃模型

不同遗传背景下的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠的 FAST/SLOW 品系的产生尚不广泛。与上述模型

生成相似, 通过选择性近交约 15 代, 选择近交 SD 大鼠以实现“SLOW”或“FAST”的引种发育速度。根据对海马的刺激(眶回路)的反应, 选择易点燃和慢点燃大鼠品系, 而对癫痫发作敏感的 SD 大鼠需要较少的点燃刺激就能发展为 V 级癫痫发作。这些 SD 品系的特定行为也有所不同, 部分取决于点燃选择过程中激活的环路。癫痫易感性 SD 品系在野外试验中运动探索活动显著增加, 且在 Morris 水迷宫的空间学习受损, 这与之前描述的 FAST 品系相似。相反, 易点燃的 SD 大鼠在恐惧条件下表现出正常的学习能力, 与慢点燃 SD 品系以及近交 SD 大鼠相当。

## 8 结论

啮齿动物是探究获得性脑损伤后癫痫发生的易感性不同的有力的神经生物学工具, 可用来探究遗传背景对癫痫发生风险以及癫痫发展与相关合并症之间的关系。值得注意的是, 在 FAST 和 SLOW 大鼠中, 任何一项已报道的研究都存在一些局限性, 如实验证据不足, 常常缺乏父母控制品系, 或由于行为上的明显差异而难以进行有效的实验致盲。但越来越多的文献清晰地表明, 通过一系列措施, 两种品系之间存在显著差异。需进一步研究来确定这些品系的癫痫发生的敏感性或抗性的特定分子基础和表观遗传机制。此外, 探究这些品系的临床相关模型或二次打击(如癫痫后状态、中风后癫痫或创伤后癫痫模型)的易感性也非常有趣。此类研究可能会加深我们对遗传学在获得性癫痫发展中的作用的理 解, 有助于促进癫痫的生物标记物的发展, 并探究癫痫的新型修复治疗方式。

### 参考文献

- 1 Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 1996, 26(1): 141-150.
- 2 Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a



- clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(5): 283-292.
- 3 Pitkänen A, Sutula T. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol*, 2002, 1(3): 173-181.
  - 4 Powell K, Lukasiuk K, O'Brien T, *et al.* Are alterations in transmitter receptor and ion channel expression responsible for epilepsies? *Adv Exp Med Biol*, 2014, 2014, 813: 211-229.
  - 5 Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*, 2002, 59(Suppl 5): 21-26.
  - 6 Lowenstein DH. Recent advances related to basic mechanisms of epileptogenesis. *Epilepsy Res*, 1996, 11(Suppl): 45-60.
  - 7 Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochem Res*, 2017, 42(7): 1873-1888.
  - 8 Brooks Kayal A, Raol Y, Russek S. Alteration of epileptogenesis genes. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(2): 312-318.
  - 9 Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, *et al.* Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet*, 2009, 373(9669): 1105-1110.
  - 10 Kobow K, Auvin S, Jensen F, *et al.* Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. *Epilepsia*, 2012, 53(11): 1868-1876.
  - 11 McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE*, 2006: re12.
  - 12 Ritter A, Kammerer C, Brooks M, *et al.* Genetic variation in neuronal glutamate transport genes and associations with posttraumatic seizure. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 984-993.
  - 13 Arion D, Sabatini M, Unger T, *et al.* Correlation of transcriptome profile with electrical activity in temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2006, 22(2): 374-387.
  - 14 Berkovic S, Mulley J, Scheffer I, *et al.* Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci*, 2006, 29(7): 391-397.
  - 15 Diamond M, Ritter A, Jackson E, *et al.* Genetic variation in the adenosine regulatory cycle is associated with posttraumatic epilepsy development. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1198-1206.
  - 16 Cotter D, Kelso A, Neligan A. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: a systematic review. *Seizure*, 2017, 46: 53-58.
  - 17 Racine RJ, Steingart M, McIntyre DC. Development of kindlingprone and kindling-resistant rats: selective breeding and electrophysiological studies. *Epilepsy Res*, 1999, 35(3): 183-195.
  - 18 Rimo DL, Metrakos JD. The genetics of convulsive disorders in the families of hemiplegics. *Proc 2nd Intern Congr Hum Genet*. Rome: Institute G. Mendel, 1963: 1655-1658.
  - 19 Darrach SD, Miller MA, Ren D, *et al.* Genetic variability in glutamic acid decarboxylase genes: associations with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*, 2013, 103(2-3): 180-194.
  - 20 Scher AI, Wu H, Tsao JW, *et al.* MTHFR C677T genotype as a risk factor for epilepsy including post-traumatic epilepsy in a representative military cohort. *J Neurotrauma*, 2011, 28(9): 1739-1745.
  - 21 Wagner AK, Miller MA, Scanlon J, *et al.* Adenosine A1 receptor gene variants associated with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*, 2010, 90(3): 259-272.
  - 22 Kuo PH, Kalsi G, Prescott CA, *et al.* Associations of glutamate decarboxylase genes with initial sensitivity and age-at-onset of alcohol dependence in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2009, 101(1-2): 80-87.
  - 23 Franklin PH, Zhang G, Tripp ED, *et al.* Adenosine A1 receptor activation mediates suppression of (-) bicuculline methiodide-induced seizures in rat prepiriform cortex. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 251: 1229-1236.
  - 24 Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr*, 2017, 29(1): 1-16.
  - 25 Saletti P, Ali I, Casillas Espinosa P, *et al.* In search of antiepileptogenic treatments for post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2018, 123: 86-99.
  - 26 Fu CY, Chen SJ, Cai NH, *et al.* Increased risk of post-stroke epilepsy in Chinese patients with a TRPM6 polymorphism. *Neurol Res*, 2019, 41(4): 378-383.
  - 27 Yang H, Song Z, Yang GP, *et al.* The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS ONE*, 2014, 9: e109634.
  - 28 Szyndler J, Maciejak P, Turzynska D, *et al.* The effects of electrical hippocampal kindling of seizures on amino acids and kynurenic acid concentrations in brain structures. *J Neural Transm (Vienna)*, 2012, 119: 141-149.
  - 29 Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*, 2004, 73(1): 1-60.
  - 30 Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor Seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3): 281-294.
  - 31 McIntyre DC, Kent P, Hayley S, *et al.* Influence of psychogenic and neurogenic stressors on neuroendocrine and central monoamine activity in fast and slow kindling rats. *Brain Res*, 1999, 840(1-2): 65-74.
  - 32 Racine RJ, Burnham WM, Gartner JG, *et al.* Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulation: strain and inter-stimulation interval effects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1973, 35(5): 553-556.
  - 33 McIntyre DC, Kelly ME, Dufresne C. FAST and SLOW amygdala kindling rat strains: comparison of amygdala, hippocampal, piriform and perirhinal cortex kindling. *Epilepsy Res*, 1999, 35(3): 197-209.
  - 34 Baker BL, Neece CL, Fenning RM, *et al.* Mental disorders in five-year-old children with or without developmental delay: focus on ADHD. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2010, 39(4): 492-505.
  - 35 Lane A, Harpster K, Heathcock J. Motor characteristics of young children referred for possible autism spectrum disorder. *Pediatr Phys Ther*, Spring, 2012, 24(1): 21-29.
  - 36 Plioplys S, Dunn DW, Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46(11): 1389-1402.
  - 37 Sharma P, Powell KL, Wlodek ME, *et al.* Delayed myelination and neurodevelopment in male seizureprone versus seizure-resistant rats. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 753-764.
  - 38 Ciesielski KT, Harris RJ, Hart BL, *et al.* Cerebellar hypoplasia and frontal lobe cognitive deficits in disorders of early childhood. *Neuropsychologia*, 1997, 35: 643-655.
  - 39 Hardan AY, Minschew NJ, Mallikarjunn M, *et al.* Brain volume in

- autism. *J Child Neurol*, 2001, 16(6): 421-424.
- 40 Hardan AY, Pabalan M, Gupta N, *et al.* Corpus callosum volume in children with autism. *Psychiatry Res*, 2009, 174(1): 57-61.
  - 41 Valera EM, Faraone SV, Murray KE, *et al.* Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(12): 1361-1369.
  - 42 Mohapel P, McIntyre DC. Amygdala kindling-resistant (SLOW) or -prone (FAST) rat strains show differential fear responses. *Behav Neurosci*, 1998, 112(6): 1402-1413.
  - 43 Gilby KL, Thorne V, Patey A, *et al.* Ruling out postnatal origins to attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)like behaviors in a seizure-prone rat strain. *Behav Neurosci*, 2007, 121(2): 370-379.
  - 44 Sharma P, Dedeurwaerdere S, Vandenberg MA, *et al.* Neuroanatomical differences in FAST and SLOW rat strains with differential vulnerability to kindling and behavioral comorbidities. *Epilepsy Behav*, 2016, 65: 42-48.
  - 45 Anisman H, Lu ZW, Song C, *et al.* Influence of psychogenic and neurogenic stressors on endocrine and immune activity: differential effects in fast and slow seizing rat strains. *Brain Behav Immun*, 1997, 11(1): 63-74.
  - 46 Merali Z, Kent P, Michaud D, *et al.* Differential impact of predator or immobilization stressors on central corticotropin-releasing hormone and bombesin-like peptides in Fast and Slow seizing rat. *Brain Res*, 2001, 906(1-2): 60-73.
  - 47 Azarbar A, McIntyre DC, Gilby KL. Caloric restriction alters seizure disposition and behavioral profiles in seizure-prone (fast) versus seizure-resistant (slow) rats. *Behav Neurosci*, 2010, 124(1): 106-114.
  - 48 Michaud DM, McIntyre DC. Anisman H, *et al.* Rat strains with high vs. low sexual reactivity: behavioral and lateralized amygdaloid CRH responses of males. *Soc Neurosci Abstr*, 1999, 25: 346.
  - 49 McIntyre DC, Gilby KL. Genetically seizure-prone or seizure-resistant phenotypes and their associated behavioral comorbidities. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 9): 30-32.
  - 50 Anisman H, McIntyre DC. Conceptual, spatial, and cue learning in the Morris water maze in fast or slow kindling rats: attention deficit comorbidity. *J Neurosci*, 2002, 22(17): 7809-7817.
  - 51 McIntyre DC, McLeod WS, Anisman H. Working and reference memory in seizure-prone and seizure-resistant rats: impact of amygdala kindling. *Behav Neurosci*, 2004, 118(2): 314-323.
  - 52 McLeod WSM, McIntyre DC. The effects of amygdala kindling on t-maze performance in epileptogenetically fast and slow kindling rat strains. *Soc Neurosci Abstr*, 1995, 21: 2115.
  - 53 Reinhart CJ, Pellis SM, McIntyre DC. Development of play fighting in kindling-prone (FAST) and kindling-resistant (SLOW) rats: how does the retention of phenotypic juvenility affect the complexity of play? *Dev Psychobiol*, 2004, 45(2): 83-92.
  - 54 Gilby KL. A new rat model for vulnerability to epilepsy and autism spectrum disorders. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 8): 108-110.
  - 55 Shultz SR, Aziz NA, Yang L, *et al.* Intracerebroventricular injection of propionic acid, an enteric metabolite implicated in autism, induces social abnormalities that do not differ between seizure-prone (FAST) and seizure-resistant (SLOW) rats. *Behav Brain Res*, 2015, 278: 542-548.
  - 56 Sharma P, Wright DK, Johnston LA, *et al.* Differences in white matter structure between seizure prone (FAST) and seizure resistant (SLOW) rat strains. *Neurobiol Dis*, 2017, 104: 33-40.
  - 57 Mercier-Guidez E, Loas G. Polydipsia and water intoxication in 353 psychiatric inpatients: an epidemiological and psychopathological study. *Eur Psychiatry*, 2000, 15(5): 306-311.
  - 58 Terai K, Munesue T, Hiratani M. Excessive water drinking behavior in autism. *Brain Dev*, 1999, 21(2): 103-106.
  - 59 Okazaki M, Ito M, Kato M. Effects of polydipsia-hyponatremia on seizures in patients with epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 61(3): 330-332.
  - 60 Kohl S, Heekeren K, Klosterkötter J, *et al.* Prepulse inhibition in psychiatric disorders-apart from schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(4): 445-452.
  - 61 Ma J, Leung LS. Effects of hippocampal partial kindling on sensory and sensorimotor gating and methamphetamine-induced locomotion in kindling-prone and kindling-resistant rats. *Epilepsy Behav*, 2016, 58: 119-126.
  - 62 Gilby KL, O'Brien TJ. Epilepsy, autism, and neurodevelopment: kindling a shared vulnerability? *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 370-374.
  - 63 Inostroza M, Cid E, Brotons-Mas J, *et al.* Hippocampal-dependent spatial memory in the water maze is preserved in an experimental model of temporal lobe epilepsy in rats. *PLoS ONE*, 2011, 6: e22372.
  - 64 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.
  - 65 Pineda E, Jentsch JD, Shin D, *et al.* Behavioral impairments in rats with chronic epilepsy suggest comorbidity between epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 267-275.
  - 66 Jackson DC, Irwin W, Dabbs K, Lin JJ, *et al.* Ventricular enlargement in new-onset pediatric epilepsies. *Epilepsia*, 2011, 52(12): 2225-2232.
  - 67 Liu RS, Lemieux L, Bell GS, *et al.* The structural consequences of newly diagnosed seizures. *Ann Neurol*, 2002, 52(5): 573-580.
  - 68 Malmgren K, Rydenhag B, Hallbook T. Reappraisal of corpus callosotomy. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(2): 175-181.
  - 69 Vanier MT, Holm M, Ohman R, *et al.* Developmental profiles of gangliosides in human and rat brain. *J Neurochem*, 1971, 18(4): 581-592.
  - 70 Lee CY, Tabesh A, Benitez A, *et al.* Microstructural integrity of early- versus late-myelinating white matter tracts in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(10): 1801-1809.
  - 71 Zhang Y, Zhang H, Wang L, *et al.* Quetiapine enhances oligodendrocyte regeneration and myelin repair after cuprizone-induced demyelination. *Schizophr Res*, 2012, 138(1): 8-17.
  - 72 Ma L, Yang F, Zhao R, *et al.* Quetiapine attenuates cognitive impairment and decreases seizure susceptibility possibly through promoting myelin development in a rat model of malformations of cortical development. *Brain Res*, 2015, 1622: 443-451.
  - 73 Buckmaster PS, Zhang GF, Yamawaki R. Axon sprouting in a model of temporal lobe epilepsy creates a predominantly excitatory feedback circuit. *J Neurosci*, 2002, 22(15): 6650-6658.
  - 74 Xu B, McIntyre DC, Fahnstock M, *et al.* Strain differences affect the induction of status epilepticus and seizure-induced morphological changes. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(2): 403-418.
  - 75 Baram TZ, Ribak CE. Peptide-induced infant status epilepticus causes neuronal death and synaptic reorganization. *Neuro Report*, 1995, 6(2): 277-280.

- 76 Sperber EF, Haas KZ, Stanton PK, *et al.* Resistance of the immature hippocampus to seizure-induced synaptic reorganization. *Brain Res Dev Brain Res*, 1991, 60(1): 88-93.
- 77 Yang Y, Tandon P, Liu Z, *et al.* Synaptic reorganization following kainic acid-induced seizures during development. *Brain Res Dev Brain Res*, 1998, 107(2): 169-177.
- 78 Racine RJ, Steingart M, Bureau Y, *et al.* Differential sensitivity of genetically Fast vs. Slow kindling rats strains to GABAergic convulsive agents. *Neuropharmacology*, 2003, 45(7): 918-924.
- 79 Schwabe K, McIntyre DC, Poulter MO. The neurosteroid THDOC differentially affects spatial behavior and anesthesia in Slow and Fast kindling rat strains. *Behav Brain Res*, 2007, 178: 283-292.
- 80 McIntyre DC, Poulter MO, Gilby K. Kindling: some old and some new. *Epilepsy Res*, 2002, 50: 79-92.
- 81 Poulter MO, Brown LA, Tynan S, *et al.* Differential expression of alpha1, alpha2, alpha3, and alpha5 GABAA receptor subunits in seizure-prone and seizure-resistant rat models of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 1999, 19(11): 4654-4661.
- 82 Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, *et al.* Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*, 1996, 37(1): 19-23.
- 83 Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure*, 1997, 6(4): 283-287.
- 84 Elmér E, Kokaia Z, Kokaia M, *et al.* Mossy fibre sprouting: evidence against a facilitatory role in epileptogenesis. *NeuroReport*, 1997, 8(5): 1193-1196.
- 85 Flynn C, Monfils MH, Kleim JA, *et al.* Differential neuroplastic changes in neocortical movement representations and dendritic morphology in epilepsy-prone and epilepsy-resistant rat strains following high-frequency stimulation. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(8): 2319-2328.
- 86 Teskey GC, Monfils MH, VandenBerg PM, *et al.* Motor map expansion following repeated cortical and limbic seizures is related to synaptic potentiation. *Cereb Cortex*, 2002, 12(1): 98-105.
- 87 Uematsu S, Lesser R, Fisher RS, *et al.* Motor and sensory cortex in humans: topography studied with chronic subdural stimulation. *Neurosurgery*, 1992, 31(1): 59-71; discussion 71-52.
- 88 Reid AY, Pittman QJ, Teskey GC. A prolonged experimental febrile seizure results in motor map reorganization in adulthood. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(2): 692-700.
- 89 Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 220: 223-250.
- 90 Simonato M. Neurotrophic factors and status epilepticus. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 2): 87-91.
- 91 Kokaia Z, Kelly ME, Elmer E, *et al.* Seizure-induced differential expression of messenger RNAs for neurotrophins and their receptors in genetically fast and slow kindling rats. *Neuroscience*, 1996, 75(1): 197-207.
- 92 Barker-Haliski ML, Loscher W, White HS, *et al.* Neuroinflammation in epileptogenesis: Insights and translational perspectives from new models of epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 3): 39-47.
- 93 Najjar S, Pearlman DM, Alper K, *et al.* Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 43.
- 94 Tisher PW, Holzer JC, Greenberg M, *et al.* Psychiatric presentations of epilepsy. *Harv Rev Psychiatry*, 1993, 1(4): 219-218.
- 95 Gilby KL, Jans J, McIntyre DC. Chronic omega-3 supplementation in seizure-prone versus seizure-resistant rat strains: a cautionary tale. *Neuroscience*, 2009, 163(3): 750-758.
- 96 Flynn C, Brown CE, Galasso SL, *et al.* Zincergic innervation of the forebrain distinguishes epilepsy-prone from epilepsy-resistant rat strains. *Neuroscience*, 2007, 144(4): 1409-1414.
- 97 Gilby KL, Crino P, McIntyre DC. Neurodevelopment in seizure-prone and seizure-resistant rat strains: recognizing conflicts in management. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 5): 114-118.
- 98 Gordon I, Grauer E, Genis I, *et al.* Memory deficits and cholinergic impairments in apolipoprotein E-deficient mice. *Neurosci Lett*, 1995, 199(1): 1-4.
- 99 Weeber EJ, Beffert U, Jones C, *et al.* Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem*, 2002, 277(42): 39944-39952.
- 100 Köhling R. Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43(11): 1278-1295.
- 101 Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD. The Epigenetics of epilepsy and its progression. *Neuroscientist*, 2018, 24(2): 186-200.
- 102 Chen T, Giri M, Xia Z, *et al.* Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1841-1859.
- 103 Langberg T, Dashek R, Mulvey B, *et al.* Distinct behavioral phenotypes in novel “fast” kindlingsusceptible and “slow” kindling-resistant rat strains selected by stimulation of the hippocampal perforant path. *Neurobiol Dis*, 2016, 85: 122-129.
- 104 Pitkänen A, Immonen RJ, Grohn OH, *et al.* From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: what animal models tell us about the process and treatment options. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 2): 21-29.
- 105 Engel J Jr, Pitkänen A, Loeb JA, *et al.* Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 4): 61-69.



译自: Leung WL, Casillas-Espinosa P, Sharma P, *et al.* An animal model of genetic predisposition to develop acquired epileptogenesis: The FAST and SLOW rats. *Epilepsia*, 2019, 60(10): 2023-2036.

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

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

• Epilepsia 专栏 •

# 立体定向激光消融术治疗脑海绵状血管瘤所致癫痫的安全性和有效性

Jon T Willie, James G Malcolm, Matthew A Stern, *et al*

张乐 译, 慕洁 审

**【摘要】** 核磁共振(MR)热成像引导激光间隙热疗或立体定向激光消融术(Stereotactic laser ablation, SLA)是开颅手术治疗脑海绵状血管瘤(Cerebral cavernous malformations, CCMs)所致局灶性癫痫的微创替代术。本研究检测了SLA治疗致痫性CCMs的安全性和有效性,回顾性分析连续19例伴有CCM的局部发作的患者。每例患者均接受CCMs和邻近皮质的SLA,继而进行标准的临床和影像学随访。除1例患者外,所有患者均患有慢性难治性癫痫(中位病程8年,年龄范围0.5~52岁)。病变位于颞叶(13例)、额叶(5例)和顶叶(1例)。CCMs在测温过程中会诱发磁化率伪影,但病灶周围皮层易于观察。在接受12个月以上随访的17例患者中,有14例(82%)达到了Engel I级,其中10例(59%)为Engel IA级。2例患者仅接受SLA后未达到无发作,在进一步颅内电极引导下开放性切除术后达到了无发作。延迟的术后影像学检查证实了CCMs缩小(中位数减少83%)和周围皮质的消融。开放手术后对一个先前消融的CCM组织病理学检查证实闭塞。SLA未引起可检测的出血。两种症状性神经功能缺损(视觉和运动障碍)是可预见的,且均非永久残疾。在连续的回顾性研究中,MR热成像指导的SLA是致痫性CCMs开放手术治疗的有效替代方法。该方法无出血并发症,且临床上明显的神经功能缺损是可预见的。若有需要,SLA对后续的开放手术无任何障碍。

**【关键词】** 脑海绵状血管瘤;激光间隙热疗;病灶性癫痫;磁共振测温;癫痫发作;立体定向激光消融术

## 要点

- 脑海绵状血管瘤(Cerebral cavernous malformations, CCMs)中隔离的血液的磁化率可能会损害这些病变边界内的核磁共振(MR)热成像,但病变周围皮层的成像相对容易
- MR热像仪引导的立体定向激光消融术(Stereotactic laser ablation, SLA)可能是致痫性CCMs的一种安全有效的替代手术方法
- 尽管未观察到出血,但在有致残风险的地区应谨慎使用SLA和开放手术
- 间隔影像学检查和病理检查提示SLA导致CCMs退化
- SLA对随后的颅内监测或开放性切除无障碍

脑海绵状血管瘤(Cerebral cavernous malformations, CCMs)是中枢神经系统内的异常血管病变,其生长或出血可能与头痛、癫痫发作和神经系统缺陷有关。从结构上讲,CCMs是交织的,“桑树状”的薄壁血管簇,周围是内皮细胞,没有介入脑实质,并且与静脉发育异常有关。在T2加

权核磁共振成像(MRI)上,CCMs表现为伴有低信号的含铁血黄素边缘的混杂高信号。CCMs相对较常见(发生率0.16%),5年症状性出血风险为15.8%。CCMs引起神经胶质增生和神经元刺激;多达70%的幕上CCMs患者有癫痫发作,其中40%~50%为药物难治性。

手术切除CCMs和周围皮层被认为对于实现癫痫无发作至关重要。立体定向激光消融(Stereotactic laser ablation, SLA)使用在50℃~90℃凝固的组织,同时利用实时MR热成像技术可视化要保护的侧支结构。SLA为各种脑部疾病提供了一种开放式癫痫手术的替代治疗方法,并提供了优于传统的开放性内侧颞叶癫痫切除术的神经认知结局。

先前我们描述了SLA治疗CCMs的技术可行性。在此,我们报道了19例接受SLA治疗的CCMs患者的安全性、临床效果和影像学特征,并例举了消融后的病理组织学发现。

## 1 方法

### 1.1 患者筛选

纳入前5例患者后,其余患者于2012年7月—2018年9月在同一家机构进行了SLA。除6号患者为了终止抗癫痫药物(AEDs)的治疗而寻求早期干

预以外,其余患者的手术指征是存在引起药物难治性癫痫发作的 CCMs。每例患者的头部 MRI 均显示出特征性的“爆米花”外观,在 T2 加权序列上出现低密度边缘,在磁敏感加权序列上出现明显的泛白伪影,表明存在铁血黄素。除 6 号患者外,其余所有患者术前评估包括神经心理测验,长期视频脑电图 (VEEG) 和 18-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)。此外,16 号患者的病灶位于优势侧中枢后回/沟,并接受了功能性 MRI (fMRI) 的语言测试和立体脑电图 (SEEG) 检查,并通过直接电刺激进行了皮层标测。17 号患者病灶位于非优势侧中央前回/沟,接受了 fMRI 检查以进行消融过程中的运动定位和清醒运动测试。

所有患者均选择接受激光消融作为的主要手术方式,而非开放性切除,并签署了手术知情同意书。前 5 例患者被告知 SLA 在 CCMs 上的应用是新颖的、未经测试的、并且具有不确定的出血风险。此后,根据我们的初步经验,所有患者均被告知有安全性证据。特别警告所有患者,可能会发生出血、神经功能缺损的意外风险或需进行其他手术。这项对临床数据的回顾性研究获得了埃默里大学机构伦理审查委员会的批准。

## 1.2 立体定向手术过程

除 17 号患者处于清醒状态治疗外,其余患者均进行了全身麻醉。在每例过程开始时,为患者静脉注射抗生素以预防感染。大多数患者接受了地塞米松静脉注射,多数患者接受左乙拉西坦治疗。消融由 2 名外科医生 (JTW 或 REG) 之一使用 Visualase 热疗系统 (Medtronic, Inc.) 进行,该系统利用通过生理盐水冷却插管 (外径 1.65mm) 内的光纤传输的激光能量 (高达 15W, 980 nm) 以产生快速和局部的组织损伤。在少数情况下,我们使用带有 Stealth S7 (Medtronic, Inc.) Framelink 瞄准软件的传统立体定位框架 [Cosman-Roberts-Wells (CRW) 立体定位框架], 将立体定位螺栓放置在手术室中,然后运送至 MR 套件进行治疗。在大多数情况下,我们使用 ClearPoint MRI 引导的神经导航平台 (MRI 干预), 在介入性 MRI 套件内执行整个过程。每个工作流程的相对优势在其余地方均有详细说明。

在所有情况下,我们仅在患者位于 MR 扫描仪中的情况下才将设备最终插入 CCMs 内,然后立即成像。Visualase 工作站分析了实时热成像技术,以预测消融期间累积的组织损伤。消融后的 MRI (包

括弥散加权、T2 反转恢复和对比增强的 T1 序列) 证实了消融的总面积。当使用 ClearPoint 平台时,会对重要部分进行第二次消融,以最大化治疗面积。每次操作后,将器械完全移除,用可溶解的缝合线关闭手术部位,逆转全身麻醉,然后拔管。患者入住常规病房直至出院。指示患者继续使用 AEDs, 并由神经科医师酌情决定撤药与否。

## 1.3 临床随访和分析

在每次回访时,询问患者癫痫发作的情况、不良反应和用药状况。小部分通过临床研究者电话采访记录进行追踪随访。使用 Engel 分级评判癫痫发作的结果。除 18、19 号患者外,其余患者在消融后均进行了超过 12 个月的随访。通过单纯的消融治疗未达到癫痫无发作的患者,被认为符合接受其他外科手术的标准。对于在消融后 4 周内发生的癫痫发作,进行了 Kaplan-Meier 生存分析 (与 Engel 分级一致), 且在每个受试者的末次随访时均进行了检查。

## 1.4 影像随访和处理

使用 OsiriX (Pixmeo) 通过沿最薄切口的尺寸跟踪每个切片中的轮廓来计算体积。使用 T2 加权 MRI 测量消融前 CCMs 体积,追踪低信号的含铁血黄素边缘。通过追踪 T1 加权钆增强图像 (热损伤区) 的增强边界来测量立即消融后的体积。在末次可获取的随访成像中,在 T2 加权 MRI 上,在低信号残留结节周围追踪了残留的 CCMs 体积。

## 1.5 病理检查

3、16 号患者在消融后接受了开放性切除术。尽管 3 号患者的消融未确认,但切除了与 16 号患者的消融 CCMs 相对应的结节结构,福尔马林液固定,石蜡包埋,切片为 4 $\mu$ m,并用苏木精和伊红 (H&E) 染色。使用针对胶质纤维酸性蛋白的抗血清 (GFAP; Dako; 多克隆,未稀释) 和 MIB1 / Ki67 (Dako; MIB-1 1 : 80 稀释度) 进行免疫组化染色。

## 2 结果

### 2.1 术前特征

对连续 19 例有局灶性 (运动或认知) 癫痫发作 (无论是否进展为继发性强直-阵挛性发作) 以及临床相关的 CCMs 的患者 (9 例女性) 进行了 SLA (表 1, 图 1~3)。术前中位癫痫持续时间为 8 年 (范围 0.5~52 年), 手术平均年龄为 (40.4 $\pm$ 17.2) 岁 (范围 16~76 岁)。病变部位包括颞叶 (13 例)、额叶 (5 例) 和顶叶 (1 例)。除 6 号患者 (因寻求早期干预以终止 AEDs 治疗) 外,其余患者均符合难治



表 1 术前患者和病灶特征

编号	性别	手术年龄 (岁)	癫痫病程 (年)	基线发作类型 (ILAE 分类)	基线 AEDs	先前的处理	位置	相关血管结构
1	男	37	8	局灶伴知觉障碍发作	拉考沙胺、拉莫三嗪	-	左侧颞叶 (梭状回)	小脑幕边缘
2	男	29	5	局灶知觉保留和局灶知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯	-	右侧颞叶 (海马、钩顶)	大脑后动脉 (颞叶前动脉)
3	女	67	46	局灶知觉保留和局灶知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	氯巴占、左乙拉西坦、唑尼沙胺	-	右侧额叶 (额中回)	小静脉发育畸形
4	男	66	20	局灶知觉保留发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	左乙拉西坦	-	左侧颞叶 (梭状回和颞下回)	静脉发育畸形和小脑幕边缘
5	女	76	52	局灶知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	加巴喷丁和扑痫酮	-	左侧颞叶 (后颞下回)	静脉发育畸形和 Labbé 静脉
6	女	34	0.5	局灶进展为双侧强直阵挛发作	拉莫三嗪	-	右侧额叶 (内侧眶回)	蝶顶窦静脉发育畸形
7	女	40	8	局灶伴知觉障碍发作	拉考沙胺	-	右侧颞叶 (海马、钩顶)	脉络膜前动脉 (脉络膜裂)
8	女	37	5	局灶知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	拉考沙胺、拉莫三嗪	立体定向放射外科手术, 迷走神经刺激术	右侧颞叶 (极)	蝶顶窦静脉发育畸形
9	男	21	6	局灶进展为双侧强直阵挛发作 (合并心源性非痫性发作)	拉莫三嗪、左乙拉西坦	-	右侧颞叶 (极)	蝶顶窦静脉发育畸形
10	男	21	8	局灶伴知觉障碍发作	氯硝西泮、丙戊酸、拉莫三嗪	-	左侧颞叶 (前边缘皮层)	小脑幕边缘
11	男	16	5	局灶伴知觉障碍发作	拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平	迷走神经刺激术	左侧颞叶 (海马后体部)	大静脉发育畸形和脉络膜前动脉 (脉络膜裂)
12	女	31	13	局灶知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	拉考沙胺、拉莫三嗪	-	右侧颞叶 (前颞下回)	蝶顶窦静脉发育畸形
13	男	19	7	局灶知觉保留阵挛发作	氯巴占、拉莫三嗪、奥卡西平	-	左侧颞叶 (中央前回)	Trolard 静脉的小静脉发育畸形
14	女	56	7	局灶知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	左乙拉西坦、奥卡西平	-	左侧颞叶 (后颞下回)	静脉发育畸形和 Labbé 静脉
15	男	33	6	局灶进展为双侧强直阵挛发作	加巴喷丁、托吡酯	-	右侧额叶 (额中回)	小静脉发育畸形
16	女	50	21	夜间发作明显的局灶伴知觉障碍发作	拉考沙胺、左乙拉西坦、唑尼沙胺	立体定向脑电图	左侧顶叶 (中央后回, 缘上回)	大脑中浅静脉的小静脉发育畸形
17	男	36	11	局灶知觉保留运动表现发作	拉考沙胺、左乙拉西坦	-	右侧额叶 (中央前回)	Trolard 静脉的小静脉发育畸形
18	男	62	14	局灶伴知觉障碍发作	拉考沙胺、左乙拉西坦	-	左侧颞叶 (内嗅区) 和内侧颞叶硬化	脉络膜前动脉 (脉络膜裂)
19	女	36	2	局灶知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作	拉考沙胺、唑尼沙胺	-	左侧颞叶 (海马后体部)	脉络膜裂静脉发育畸形

性癫痫的严格标准。2 例患者曾在外部机构进行过干预[8 号患者进行了立体定向放射外科手术, 8、11 号患者因不明适应证进行了迷走神经刺激 (Vagus nerve stimulation, VNS)]。16 号患者因不

满足 SLA 之前非侵入性检查的一致性, 在本机构接受了颅内 SEEG 监护。

### 2.2 立体定向激光消融术

表 2 详细介绍了每种手术方式, 图 1~3 展示了

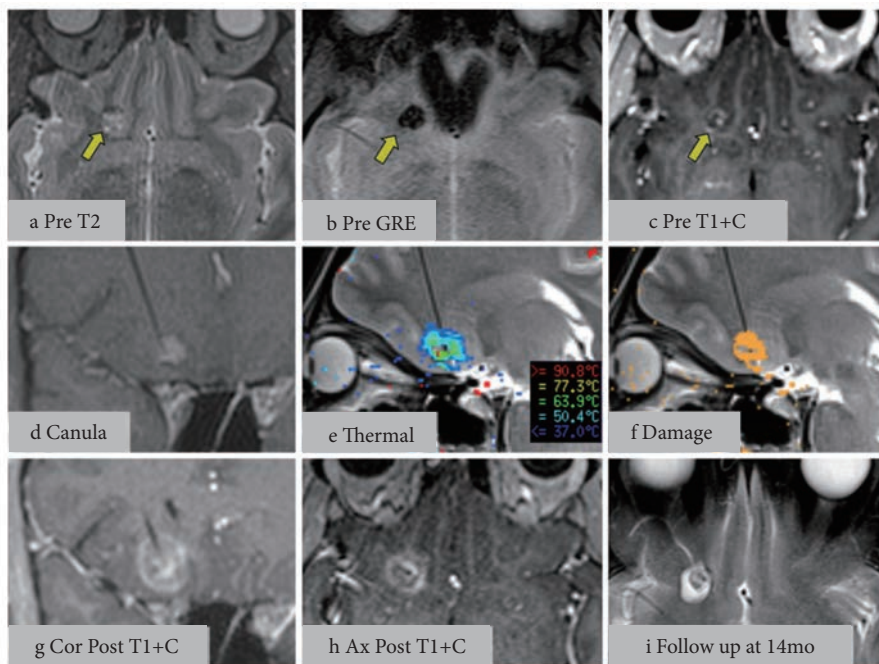


图 1 6号患者的脑海绵状血管瘤的立体定向激光消融

a. 术前轴位 T2 显示右内侧眶额回中的 CCMs (箭头); b. 术前轴位梯度回波 (GRE) 图像, 显示 CCMs 内的血液; c. 术前轴位 T1 增强显示 CCMs 早期最小强化; d. 术中延迟对比冠状位 T1 显示 CCMs 内的插管放置, 无新出血或肿块效应的证据; e. Visualase 工作站的术中屏幕截图, 显示了消融期间覆盖在矢状位 T2 图像上的实时热图。注意静态血液中基于梯度回波的热成像的一些中心信号丢失; f. Visualase 工作站的术中屏幕截图, 显示了消融期间覆盖在矢状位 T2 上的实时累积不可逆损伤评估 (橙色)。注意大脑病变界面的损伤; g, h. 立即消融后冠状位和轴位 T1 增强显示了消融的实际程度; i. 消融后 14 个月的轴位 T2 延迟显示了, 一个小的消退的低信号 CCMs 被高信号消融腔包围

每种消融方式, 图 1 (6 号患者) 和图 3 (16 号患者) 提供了更多详细信息。通过 CRW 框架和立体定位螺栓放置激光装置 3 例。其余 16 例完全在带有一次性 MR 引导架 (ClearPoint) 的介入 MRI 套件内进行。在所有病例中, 我们均成功放置了激光施加器, 并消融了包围 CCMs 和周围实质的组织。对于 12、16 号患者, 使用第二条轨迹扩大了有含铁血黄素沉积的皮质的消融范围。对于 18 号患者, 第二轨迹提供了相关的颞叶内侧硬化的额外消融。

我们发现, 由于 CCMs 中浓缩血液的顺磁效应, 术中热 (梯度回波) 成像在较大病变的边界内信号消失, 从而延迟了对不可逆损害的实时估计 (图 1e、1f 和 3b、c)。但是, 由于围绕每个 CCMs 的病灶周围皮层成像正常, 因此对目标消融范围进行全面监测无技术上的困难。立即消融后 T2 液体衰减反转恢复 (Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)、弥散加权成像 (Diffusion-weighted imaging, DWI) 和对比后 T1 加权序列验证了预期的消融 (图 1~3)。

### 2.3 不良事件

我们观察到在初始插管插入目标深度后, 消融期间或撤回激光插管后未见出血并发症 (表 2)。

此外, 3 例患者 (12、16 和 18 号患者) 的其他轨迹均未引起出血并发症。19 例患者中的 17 例在术后第一天出院, 其余 2 例 (4、5 号患者) 在第二天出院。

在 11 号患者中, 海马后部 CCMs 的消融也扩展到颞叶白质。这种消融可能是由于视辐射 (Meyer's 环) 损伤导致右上象限盲。由于患者能够主观康复并随后获得驾照, 因此这一缺陷并未致残。为了监测运动功能而于清醒状态进行消融的 17 号患者, 开始出现非优势侧手固有的肌无力, 然中止消融, 在某种程度上类似于在功能区皮质用公认的方法行清醒开放手术。该患者接受了职业治疗, 在 1 周内恢复了牙医的工作, 并且在随访的 12 个月内无任何功能障碍。16 号患者在消融后无主观的缺陷, 但确实由于中枢后回外侧的开放切除导致预期的口周感觉障碍, 这种情况一直持续但未致残。

无与手术或癫痫发作有关的再次入院, 也未发现其他延迟并发症。在部分选择参加具有独立知情同意程序的前瞻性研究的患者中, 收集了激光消融在不同大脑区域的神经心理学结果, 这将是未来研究的主题。

### 2.4 癫痫发作结局

平均随访 (30.6±12.6) 个月 (中位数 32, 范围



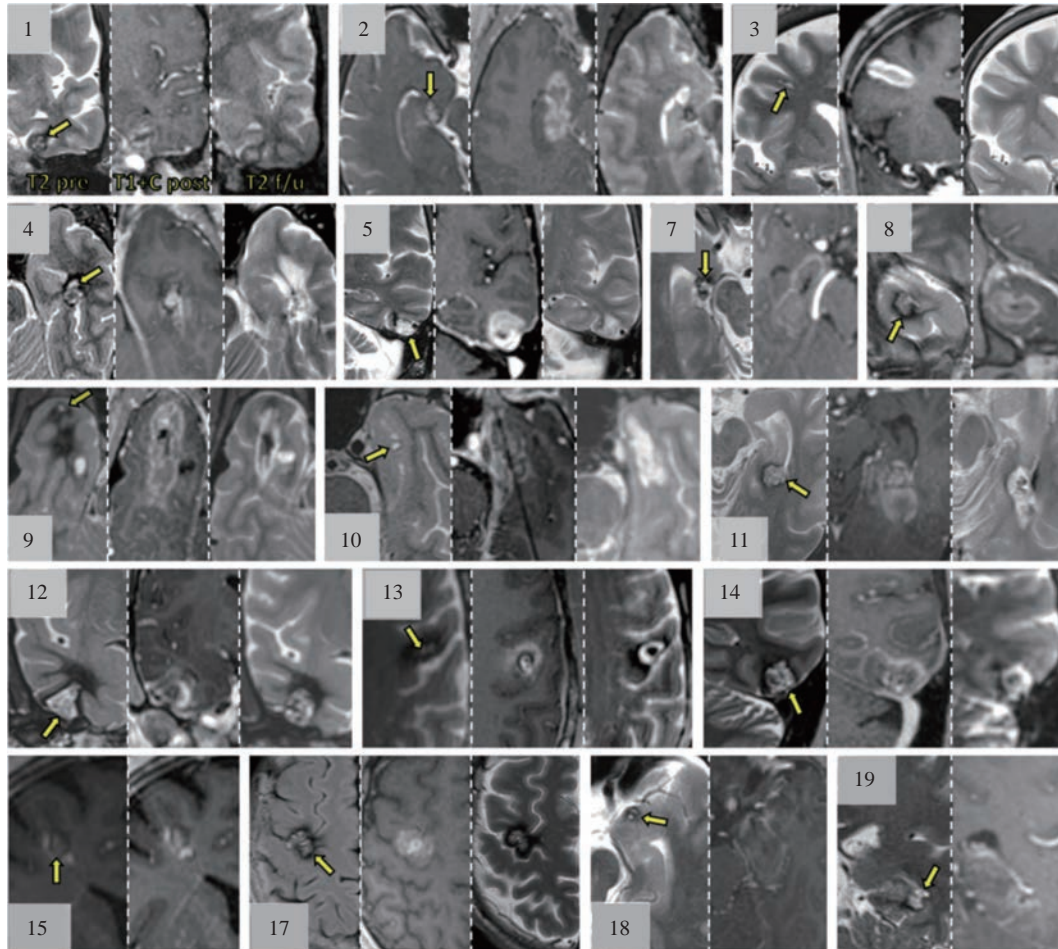


图2 立体定向激光消融术前后的脑海绵状血管瘤的成像

对于每例患者图像集，显示了术前 T2，术中立即消融后 T1 增强和术后延迟 T2 (如果可获得)。数字指的是临床系列中的患者 (6 和 16 号患者分别在图1 和3中进行了详细介绍)。黄色箭头指向术前病变位置。(1)冠状位，左颞叶梭状回；(2)轴位，海马钩顶；(3)冠状位，右额中回；(4)轴位，左侧海马；(5)冠状位，左后颞下回；(7)轴位，右侧海马钩顶；(8)冠状位，右颞极；(9)轴位，右颞极；(10)轴位，右前边缘皮层；(11)轴位，左后海马；(12)冠状位，右下颞回；(13)轴位，左中央前回；(14)冠状位，左后颞下回。(15)冠状位，右额中回；(17)轴位，右中央前回；(18)轴位，钩回的左内嗅皮层；(19)冠状位，左后海马。通常，延迟的消融后影像学检查显示，消退的 CCMs 内 T2 低信号和周围 T2 高信号

2 ~ 49, 表 2)。Kaplan-Meier 分析显示，在前 17 例随访时间 > 12 个月的患者中，围手术期后超过 6 个月无癫痫复发 (图 4a)。2 例患者各有一次癫痫发作 (5 号患者于 6 个月时，11 号患者于 2 个月时)，但此后至少保持 2 年无癫痫发作，最终达到 Engel 分级 IC 级。在末次随访中，17 例患者中有 14 例 (82%) 单独消融后无致残性癫痫发作 (Engel I 级)，另 10 例 (59%) 手术后就完全无癫痫发作 (Engel 1A 级) (图 4b)。此外，在随访 > 24 个月的 16 例患者中，有 9 例 (56%) 减量用药，而在末次随访时，有 5 例 (31%) 停用了所有 AEDs (表 1、2)。由于消融术后随访时间短，未对 18、19 号患者进行 Engel 分类。

仅消融后，3、8 和 16 号患者仍有致残性癫痫发作 (表 2)。8 号患者被归类为 Engel IIIA 级，但

自从药物调整后的最后一年以来，完全没有癫痫发作。3 号患者 (图 2、3) 未经历有意义的癫痫发作控制，并且在消融后 9 个月接受了开放手术行硬膜下电极植入和发作期 EEG 引导的右额叶皮质切除术，实现了随后 2 年的癫痫无发作 (Engel IA)。同样，16 号患者 (图 3) 在消融后 6 个月反复夜间发作 (表 2)，并寻求进一步的手术治疗。其接受了开放手术行硬膜下电极植入和发作期 EEG 引导的中央后下回皮质切除术 (在该位置已确定了先前的 CCMs 消融部位，图 3f)。这导致持续的口周/舌部感觉异常，并未致残，切除后 12 个月达到完全无癫痫发作。

### 2.5 影像结果

病变靠近明显的静脉发育异常 (14/19) 或另一个明显增强的血管或软脑膜/硬脑膜界面 (5/19)



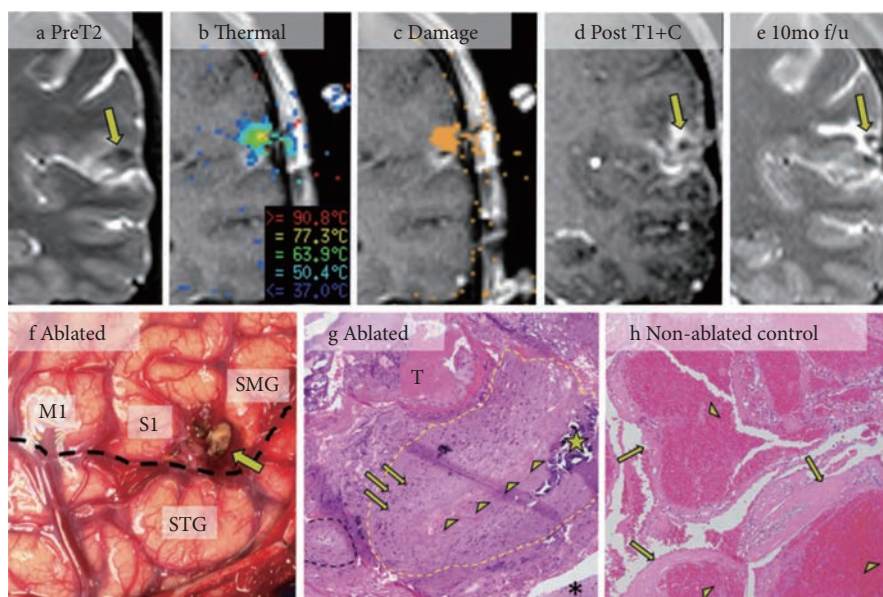


图3 立体定向激光消融和最终切除脑海绵状血管瘤的16号患者与非相关患者的非消融脑海绵状血管瘤的病理比较

a. 术前冠状位 T2 图像显示 CCMs 刚好位于中央后沟的 sylvian 裂隙上方；b. Visualase 烧蚀屏幕截图，显示热温度图；c. Visualase 消融屏幕截图，显示了累积的不可逆损伤评估（橙色）；d. T1 增强图像显示了最终的消融范围；e. 延迟消融后的 T2 图像显示较小的低信号 CCMs，周围有高信号消融腔；f. 位于中央前回 (M1) 之后，中央后回 (S1) 和缘上回 (SMG) 之间的，大脑侧裂（黑色虚线）和颞上回 (C1) 之上的，消融的 CCMs（棕褐色结节，箭头）的手术照片；g. 16 号患者的 CCMs 的 100 倍显微镜表现 (HE 染色)，显示消融后反应类型的变化围绕着一个大的塌陷增厚的血管（周长由黄色虚线表示和塌陷的内腔用箭头排列表示）。在增厚的血管壁内明显可见散在的先前出血（箭头）和钙化（星形）。透明硬化的小血管（黑色虚线表示），急性血管外/实质外血栓 (T, 可能是手术伪影) 和反应性脑实质（星号）围绕着塌陷的血管；h. 为了进行比较，从一位无关患者中手术切除的 CCMs 显示多个充盈、扩张、增厚的血管腔（箭头），玻璃化的壁（箭头），而无脑实质

(表 1)。该系列 CCMs 的术前平均体积为  $(0.7 \pm 0.6) \text{ cm}^3$  (范围  $0.1 \sim 2.5 \text{ cm}^3$ )，而立即消融后 T1 加权图像显示平均消融区为  $(3.8 \pm 2.6) \text{ cm}^3$  (范围  $0.6 \sim 10.0 \text{ cm}^3$ ) (表 2, 图 1 ~ 3)。在消融后平均  $(18 \pm 10)$  个月 (中位数 15, 范围 6 ~ 42 个月) 后进行随访成像 (14/19) 的患者中，我们观察到消融的 CCMs 呈结节性 T2 低信号外观 (图 1 ~ 3)，并且体积减小 [表 2, 平均体积  $(0.2 \pm 0.3) \text{ cm}^3$ ]。渐渐消退的 CCMs 被 T2 高信号消融腔 (脑软化) 包围。17 号患者，其 CCMs 与初级运动皮质相邻，接受清醒的部分消融，未出现脑软化灶 (图 2)。我们未观察到延迟出血或其他消融后意外。

### 2.6 病理

激光消融后，3、16 号患者进行了额外的开放性切除手术。在 3 号患者中，从致病区切除的组织进行了组织病理学检查，其中包括先前的消融区，发现皮质存在反应性胶质增生，但没有海绵状血管瘤的明确特征。这种缺乏可能是由于采样不足，或者是由于在这例患者中之前完全消融了较小的病变所致。在 16 号患者中，先前的 CCMs 的位置 (图 3f 中箭头所指的结节状棕褐色易碎结构) 已得到充分

验证，剖开并作为独立的标本发送。在显微镜下，标本的 H&E 染色显示了术后反应类型的变化，但没有确定的残留/复发性海绵状血管瘤。样本主要包括反应性星形胶质增生、含铁血黄素沉积的巨噬细胞 (表明有先天性出血)、炎性浸润、散在钙化以及明显的纤维化/硬化性蛛网膜组织 (图 2g)。我们观察到蛛网膜组织包含萎缩的透明化血管，而非扩张的薄壁血管。免疫组织化学染色检查显示低 MIB1/Ki67 增殖指数 ( $<1\%$ ) 和反应性胶质增生，表现为 GFAP 染色明显 (未显示)。相比之下，来自不相关的、未消融的对照患者切除的 CCMs 的典型显微特征表现为扩张的薄壁血管 (图 2h)。我们认为该发现与闭塞推定 CCMs 一致。

### 3 讨论

最近研究证明 SLA 在与癫痫有关的不同位置和病理类型中的使用，包括内侧颞叶癫痫、局灶性皮质发育不良、结节性硬化症、岛状癫痫、下丘脑错构瘤、肿瘤和脑室周围结节性异位症。CCMs 具有固有的血管形成和易于复发性出血的倾向，因此在立体定向探针插入和消融过程中，出血的风险更

表 2 手术方法和结果

编号	立体定向方法 (手术者)	不良 反应	住院 时间	消融 体积 (cm <sup>3</sup> )	绝对和相对病灶 体积改变 (cm <sup>3</sup> 和%)	影像 随访 (月)	临床 随访 (月)	SLA 后发作 控制效果 (Engel 分级)	后续开放手术后 发作控制效果 (Engel 分级)	消融后发作 (如有)	抗癫痫药物状态
1	CRW (REG)	无	1	1.0	0.3→0.03 (-90%)	22	41	IA	-	-	拉莫三嗪 (2→1)
2	ClearPoint (REG)	无	1	4.8	0.4→0.08 (-80%)	17	29	IB	-	消融后 4 个月撤药时局灶性发作保留	左乙拉西坦、奥卡西平 (3→2)
3	ClearPoint (REG)	无	1	1.9	0.2→0 (-100%)	7	42	IVA	IA	继续局灶性发作保留或知觉障碍发作 (严重程度减轻) 直到消融后 9 个月行开放性手术	左乙拉西坦 (3→1)
4	ClearPoint (REG)	无	2	4.0	2.2→0.2 (-91%)	42	42	ID	-	9 个月时撤药及饮酒后局灶性进展到双侧强直阵挛发作	卡马西平 (1→1)
5	CRW (JTW)	无	2	4.6	0.6→0.3 (-50%)	21	32	IB	-	消融后 6 个月开始局灶性发作保留 (短暂无非致残性表达困难)	拉考沙胺、唑尼沙胺 (2→2)
6	ClearPoint (REG)	无	1	2.5	0.6→0.2 (-67%)	15	49	IA	-	-	无 (1→0)
7	ClearPoint (REG)	无	1	4.8	0.5	-	44	IA	-	-	无 (1→0)
8	ClearPoint (JTW)	无	1	2.6	1.0	-	38	IIIA	-	局灶性知觉障碍发作伴或不伴双侧强直阵挛发作, 调整药物后最终一年以上无发作	托吡酯、苯妥英钠 (2→2)
9	ClearPoint (REG)	无	1	9.3	0.8→0.4 (-50%)	27	27	IA	-	合并源性非痫性发作	拉莫三嗪、左乙拉西坦 (2→2)
10	ClearPoint (JTW)	无	1	4.4	0.1→0.0 (-100%)	13	40	IA	-	-	无 (3→0)
11	ClearPoint (REG)	上象限盲 (非致残性)	1	7.0	0.9→0.1 (-89%)	32	32	IC	-	消融后 2 个月漏服药物后局灶性知觉障碍发作	无 (3→0), 迷走神经刺激器移除
12	ClearPoint 2 轨迹 (JTW)	无	1	10.0	1.2→0.1 (-92%)	14	30	IA	-	-	无 (2→0)
13	ClearPoint (REG)	无	1	2.0	0.7→0.1 (-86%)	14	40	IA	-	-	无 (3→0)
14	CRW (REG)	无	1	2.1	0.9→0.5 (-44%)	12	25	IA	-	-	左乙拉西坦 (2→1)
15	ClearPoint (REG)	无	1	1.1	0.1	-	26	IA	-	-	无 (2→0)
16	ClearPoint 2 轨迹 (JTW)	消融后无, 开放性手术后感觉障碍	1	1.1	0.1→0.08 (-20%)	6	24	IID	IA	夜间局灶性知觉障碍发作 (6 个月时低频率发作) 直到消融后 11 个月行开放性手术	拉考沙胺、左乙拉西坦、托吡酯 (3→3)
17	ClearPoint (REG)	手无力 (完全恢复)	1	5.0	2.5→1.0 (-60%)	12	12	IA	-	-	拉考沙胺、左乙拉西坦 (2→2)
18	ClearPoint 2 轨迹 (JTW)	无	1	3.5	0.2	-	3	-	3	消融后 2 周局灶性知觉障碍发作	拉考沙胺、左乙拉西坦 (2→2)
19	ClearPoint (REG)	无	1	0.6	0.4	-	2	-	-	-	拉考沙胺、唑尼沙胺 (2→2)

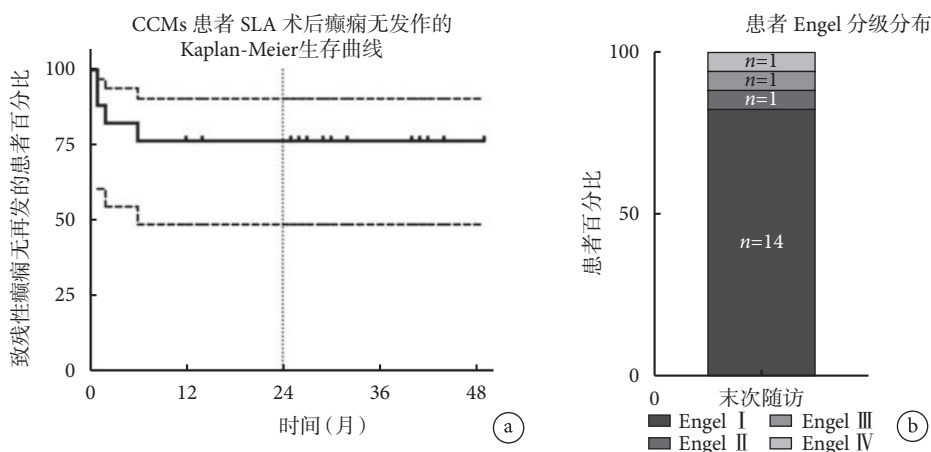


图 4 长期发作控制效果

a. Kaplan-Meier 生存曲线分析描述了在进行立体定向激光消融后从未经历过致残性癫痫发作的，且随访时间>12 个月的患者（患者 1-17）。6 个月后无患者预后恶化。虚线表示 95%CI。刻度线表示审查。垂直的灰色虚线表示 24 个月的时间点；b. 条形图显示了仅进行立体定向激光消融的患者，按 Engel 分级 (I-IV) 的结果比例 (和数量)。仅报道随访 > 12 个月的 17 例患者 (中位随访 32 个月，范围 12 ~ 49 个月)

大。然而，关于 CCMs 的经验性观察表明，临床上与操作 CCMs 相关的明显的出血风险可能较低。首先，CCMs 由薄壁血管组成，由于血管压力低，它们在动脉期血管造影术中是隐匿的；其次，对 CCMs 切除的开放手术经验表明，如果保护了相关血管，这些病变通常无出血；第三，CCMs 的自然病史可能因位置和遗传因素而异，因此我们选择的针对出现癫痫而非症状性出血的受试者。的确，该系列病例不包括任何具有深部/脑干病变、霹雳性头痛、神经系统缺陷或家族性海绵状血管瘤的患者。我们之前的技术报道证明了 SLA 消融 CCMs 的可行性。目前对 19 例癫痫患者的研究进一步支持了该方法的相对安全性，因为未观察到出血，并且由消融引起的神经功能缺损也由预期的位置所致，且最终为非致残性。住院时间短，患者实现了长期的癫痫发作控制。

### 3.1 立体定向激光消融术与其他干预措施的比较

发作期 EEG 引导的 CCMs 和周围皮层切除术被认为是癫痫治疗的金标准，可控制 70% ~ 80% 患者的发作。较大的切除 (即叶切除术) 和额叶/岛叶的手术，有较好的癫痫发作控制效果。但是，用于 CCMs 的显微外科手术需要进行切口和开颅手术，存在意料之外的附带伤害 (尤其是在深部或功能区) 的风险，并且叶切除术会引起更广泛的神经认知功能障碍。

立体定向放射外科手术 (Stereotactic radiosurgery, SRS) 是开放手术的无切口替代方法，其无发作率通常低于开放切除术。在一项大型回顾性队列研究中，仅 53% 的患者无癫痫发作 (n=26/49)，

而更致残的复杂部分性发作患者比单纯的部分性发作患者，发作控制效果更差。SRS 用于 CCMs 也与时间进程延长和症状性放射坏死有关，尤其是在治疗癫痫发作的剂量下。

相比之下，SLA 在大多数情况下微创且立即有效。我们高的癫痫控制率 (82% 的 Engel I 级) 与开放手术相当，在 2 例最初未达到无癫痫发作的患者 (3、16 号) 中，先前的消融证明对成功进行开放手术无障碍。由于某些患者已经接受了 SRS 和 VNS，因此先前的干预也不会阻止消融。尽管本报道未详细介绍神经心理学结果，这种导致消融涉及大脑各个部位，但这是目前正在准备进行的另一项研究的主题。

尽管无出血，但仍观察到有 2 例因消融而导致的症状性神经功能缺损，另 1 例因随后的开放性切除而引起。在 11 号患者中，消融了视辐射附近的海马后部 CCMs，导致部分上象限盲。值得注意的是，对这种病变的任何标准开放治疗都可能会侵犯视辐射，而上象限盲是标准开放颞叶手术的已知风险。在我们的患者中，这种局部视野缺损是非致残性的 (仅在打篮球时才注意到)，随后其获得了驾驶执照。在 17 号患者中，神经功能缺损 (非优势手部无力加重) 是消融中央前回中 CCMs 的预期结果，消融是在患者清醒时进行的，以监测并使残疾最小化，其迅速返回牙科诊所工作，并在 2 个月内完全康复。值得注意的是，16 号患者进行了清醒的开放手术，并且同样在中央后回外侧切除术中出现了预期的缺损 (非致残性的口周感觉障碍)。通过任何方法进行的癫痫手术本质上都会破坏皮层，而



在功能区皮层中进行癫痫手术时,必须权衡无癫痫发作的机会与有症状的神经功能缺损的风险。

### 3.2 研究局限性

尽管本队列包括所有在6年期间就诊于高容量癫痫中心的、与CCMs相关的难治性癫痫的病例,但其仍代表了对非均质真实世界队列的相对较小的回顾性研究,其中任何结果1例患者将显著影响结果。尽管如此,我们的结果与更广泛的开放显微手术的预期效果相吻合。理想情况下,将SLA与金标准开放显微外科手术进行比较的更大系列和队列设计的研究,将有助于评估SLA的相对风险和益处,但该设计的研究难以招募,因此难以得出统计结论。尽管有局限性,但本研究建议此程序相对安全和有效,是将来研究的必要第一步。

### 3.3 技术问题

Visualase热疗系统产生的消融体积与时间和功率有关,若不受软脑膜或脑室等解剖学边界的限制,则消融直径一般可达到 $> 2\text{ cm}$ 。然而,在3例患者中,在完成最初的消融轨迹后,医生在手术中判断靶点及其邻近的含铁血黄素沉积的皮质的不规则大小和形状需要更广泛的治疗。在这些情况下,使用MRI引导平台(ClearPoint)有助于在同一手术过程中重定向和执行第二条消融轨迹。与使用立体定向螺栓的其他工作流程一起执行的SLA提供的灵活性较低。在该情况下,外科医生可能会考虑初始插入多个螺栓以支持其他消融轨迹。

与其他消融目标不同,我们观察到CCMs中的静态血液会损害基于梯度回波的热成像。CCMs内产生的部分信号丢失可能会降低用于优化安全性的热解剖相关性。因此,CCMs需要更多的警惕,并且外科医生必须更多地依赖先前的时空消融动力学经验。由于CCMs内的温度更容易出现误差,因此应格外注意使用保守的激光功率设置(例如, $< 12 \sim 13\text{ W}$ )。一旦消融体积扩展到CCMs之外,热解剖相关性就变得更加明显,并且热成像仪足以监测病灶周围致痫皮层和处于危险中的脱靶组织的治疗情况。

在大多数受试者中获得的延迟消融后成像显示,T2高信号限制了中央的T2低信号结节。这些发现与中央消退的CCMs周围的薄壁组织消融腔(脑软化)一致。未发现受试者有术后CCMs增长或出血的证据。确实,消融性CCMs的组织病理学检查未发现任何残留的病理学特征。总之,这些发现支持SLA可以消除CCMs的结构和细胞特征的观点。

我们的观察结果不一定适用于所有海绵状血管瘤。例如,CCMs可以因自然的出血和生长史,引起头痛或神经功能缺损,而非癫痫,从而引起临床关注。皮质下、脑干和脊髓海绵状血管瘤,因其周围神经结构的敏感性,而导致了更多的管理挑战。此外,家族性CCMs可能伴有多个病变,多发的神经系统后遗症和更高的复发风险。该系列的受试者均无个人症状性出血史。因此,在将SLA用于深层CCMs,多灶或家族性CCMs和/或具有侵袭性自然病史的病变之前,应格外小心,尤其是因为激光间隙热疗期间达到的组织温度远低于直流电凝止血所达到的温度,因而不可能直接止血。在出现急性出血和与质量效应有关的神经功能缺损的患者中,仍应充分考虑开放显微外科手术。

## 4 结论

实时MR热成像引导的SLA是开放显微外科手术的微创替代方案,可最终消融CCMs和相关的癫痫皮层,同时有可能最大程度地减少对脱靶结构的附带伤害。CCMs的SLA是可行的,与开放式手术相比,对于癫痫可能同样有效,且有相似或更好的耐受性。因此,SLA作为治疗CCMs相关性癫痫的一线微创疗法具有广阔的前景,但仍需进行长期更大样本量的病例对照研究。

### 参考文献

- 1 Raychaudhuri R, Batjer HH, Awad IA. Intracranial cavernous angioma: a practical review of clinical and biological aspects. *Surg Neurol*, 2005, 63(2): 319-328.
- 2 Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, *et al.* Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management - Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 2): 2025-2035.
- 3 Poorthuis MHF, Klijn CJM, Algra A, *et al.* Treatment of cerebral cavernous malformations: a systematic review and meta-regression analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(10): 1319-1323.
- 4 Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, *et al.* Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia*, 2006, 47(3): 563-566.
- 5 von der Brölie C, von Lehe M, Raabe A, *et al.* Surgical resection can be successful in a large fraction of patients with drug-resistant epilepsy associated with multiple cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*, 2014, 74(1): 147-153.
- 6 Kim W, Stramotas S, Choy W, *et al.* Prognostic factors for post-operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(5): 877-880.
- 7 Horne MA, Flemming KD, Su IC, *et al.* Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual

- patient data. *Lancet Neurol*, 2016, 15(2): 166-173.
- 8 Steiger HJ, Markwalder TM, Reulen HJ. Clinicopathological relations of cerebral cavernous angiomas - observations in 11 cases. *Neurosurgery*, 1987, 21(5): 879-884.
  - 9 Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(1): e7.
  - 10 Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, *et al*. Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes Clinical article. *J Neurosurg*, 2011, 114(6): 814-827.
  - 11 Moran NF, Fish DR, Kitchen N, *et al*. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(4): 561-568.
  - 12 McNichols RJ, Gowda A, Kangasniemi M, *et al*. MR thermometry-based feedback control of laser interstitial thermal therapy at 980 nm. *Lasers Surg Med*, 2004, 34(1): 48-55.
  - 13 Willie JT, Laxpati NG, Drane DL, *et al*. Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 2014, 74(4): 569-584.
  - 14 Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, *et al*. MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(3): 408-414.
  - 15 Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, von Tempelhoff W, *et al*. MR-guided laser-induced interstitial thermotherapy of recurrent glioblastoma multiforme: preliminary results in 16 patients. *Eur J Radiol*, 2006, 59(2): 208-215.
  - 16 Carpentier A, Chauvet D, Reina V, *et al*. MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(2): 361-368.
  - 17 Tovar-Spinoza Z, Carter D, Ferrone D, *et al*. The use of MRI-guided laser-induced thermal ablation for epilepsy. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(Suppl): 2089-2094.
  - 18 Rao MS, Hargreaves EL, Khan AJ, *et al*. Magnetic resonance-guided laser ablation improves local control for postradiosurgery recurrence and/or radiation necrosis. *Neurosurgery*, 2014, 74(4): 658-667.
  - 19 Hawasli AH, Bagade S, Shimony JS, *et al*. Magnetic resonance imaging-guided focused laser interstitial thermal therapy for intracranial lesions: single-institution series. *Neurosurgery*, 2013, 73(8): 1007-1017.
  - 20 Drane D, Loring D, Voets N, *et al*. Temporal lobe epilepsy surgical patients undergoing MRI-guided stereotactic laser ablation exhibit better episodic memory outcome as compared to standard surgical approaches. *Epilepsy Curr*, 2014, 14(3): 468-469.
  - 21 Gross RE, Stern MA, Willie JT, *et al*. Stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2018, 83(3): 575-587.
  - 22 Drane DL, Loring DW, Voets NL, *et al*. Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 101-113.
  - 23 McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA, *et al*. Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: imaging and clinical results. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2016, 12(1): 39-48.
  - 24 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
  - 25 Willie JT, Tung JK, Gross RE. Chapter 16 - MRI-Guided Stereotactic Laser Ablation A2. In: Golby AJ, editor. *Imageguided neurosurgery*. Boston, MA: Academic Press, 2015: 375-403.
  - 26 Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB, *et al*. Outcome with Respect to Epileptic Seizures. In: *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd edn. Engel J (ed). New York: Raven Press, 1993: 609-621.
  - 27 Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*, 1975, 16(1): 1-66.
  - 28 Lewis EC, Weil AG, Duchowny M, *et al*. MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(Suppl 1): 1590-1598.
  - 29 Jethwa PR, Barrese JC, Gowda A, *et al*. Magnetic resonance thermometry-guided laser-induced thermal therapy for intracranial neoplasms: initial experience. *Neurosurgery*, 2012, 71(1): 133-144.
  - 30 Hawasli AH, Ray WZ, Murphy RKJ, *et al*. Magnetic resonance imaging-guided focused laser interstitial thermal therapy for subinsular metastatic adenocarcinoma: technical case report. *Neurosurgery*, 2012, 70(2): 332-338.
  - 31 Jethwa PR, Lee JH, Assina R, *et al*. Treatment of a supratentorial primitive neuroectodermal tumor using magnetic resonance-guided laser-induced thermal therapy. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 8(3): 468-475.
  - 32 Sloan AE, Ahluwalia MS, Valerio-Pascua J, *et al*. Results of the Neuro blate system first-in-humans phase i clinical trial for recurrent glioblastoma clinical article. *J Neurosurg*, 2013, 118(10): 1202-1219.
  - 33 Leonardi MA, Lumenta CB. Stereotactic guided laser-induced interstitial thermotherapy (SLITT) in gliomas with intraoperative morphologic monitoring in an open MR: clinical experience. *Minim Invasive Neurosurg*, 2002, 45(2): 201-207.
  - 34 Esquenazi Y, Kalamangalam GP, Slater JD, *et al*. Stereotactic laser ablation of epileptogenic periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 547-554.
  - 35 Akers A, Al-Shahi SR, AAwad I, *et al*. Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: Consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel. *Neurosurgery*, 2017, 80(5): 665-680.
  - 36 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.
  - 37 Yeon JY, Kim JS, Choi SJ, *et al*. Supratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients. *Seizure*, 2009, 18(1): 14-20.
  - 38 Hsu PW, Chang CN, Tseng CK, *et al*. Treatment of epileptogenic cavernomas: surgery versus radiosurgery. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(1): 116-120, discussion 121.
  - 39 Bartolomei F, Regis J, Kida Y, *et al*. Gamma Knife radiosurgery for epilepsy associated with cavernous hemangiomas: a retrospective study of 49 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1999, 72(1): 22-28.
  - 40 Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, *et al*. Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99(2): 179-183.
  - 41 Zanello M, Wager M, Corns R, *et al*. Resection of cavernous

- angioma located in eloquent areas using functional cortical and subcortical mapping under awake conditions. Outcomes in a 50-case multicentre series. *Neurochirurgie*, 2017, 63(2): 219-226.
- 42 Delev D, Oehl B, Steinhoff BJ, *et al.* Surgical treatment of extratemporal epilepsy: results and prognostic factors. *Neurosurgery*, 2018, 13(2): e0196274.
- 43 Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for epilepsy and functional disorders. *Neurosurg Clin N Am*, 2013, 24(5): 623-632.
- 44 Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, *et al.* Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 1198-1207.
- 45 Quigg M, Harden C. Minimally invasive techniques for epilepsy surgery: stereotactic radiosurgery and other technologies. *J Neurosurg*, 2014, 121(Suppl 2): 232-240.
- 46 Consiglieri GD, Killory BD, Germain RS, *et al.* Utility of the CO<sup>2</sup> laser in the microsurgical resection of cavernous malformations. *World Neurosurg*, 2013, 79(6): 714-718.

译自：Willie JT, Malcolm JG, Stern MA, Lowder LO, Neill SG, Cabaniss BT, Drane DL, Gross RE. Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 220-232.

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

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



# 青少年肌阵挛癫痫一例

王燕, 赵斯钰, 郑妍妍, 徐晓科

陕西省西安市儿童医院 神经内科 (西安 710002)



青少年肌阵挛癫痫 (Juvenile myoclonic epilepsy, JME) 是一种常见的年龄相关的特发性全身性癫痫综合征, 占有所有癫痫的 2.8%~11.9%<sup>[1]</sup>, 占儿童特发性全身性癫痫的 20%。JME 起病年龄在 12 岁~18 岁之间占 76%。其典型发作形式是肌阵挛发作, 可合并全面性强直-阵挛发作和失神发作, 脑电图 (EEG) 特征为发作间期广泛性棘慢波或多棘慢波发放。治疗上以口服抗癫痫药物 (AEDs) 为主, 近几年的基因检测也为精准治疗提供了依据。现报道我院诊治的 JME 一例, 为临床加深对该疾病的认识和诊治方法提供一定参考。

**病例介绍** 患儿女, 14 岁。体重 40 kg。主诉“间断抽搐 1 年余, 加重 2 天”入院。1 年余前患儿晨起后出现双上肢抖动, 伴持物掉落, 无意识障碍, 持续 3~4 s 缓解, 3 天发作 1 次, 均于晨起洗漱后出现, 家长未予重视。4 个月前患儿发作较为频繁, 2 天 1 次, 表现同前。当地医院诊断为癫痫, 给予左乙拉西坦口服, 0.5 g/次, 每日两次; 抽搐好转。2 天前患儿抽搐发作加重, 表现为双上肢抖动, 伴有站立不稳, 倒地, 有意识丧失, 持续 5 min 缓解, 2~3 次/天, 遂来我院住院治疗。该患儿母亲孕期体健, 足月顺产, 生后无窒息。家族中父母体健, 无抽搐病史。患儿生长发育同正常同龄儿。

查体: 神志清楚, 心肺腹无异常, 神经系统查体: 病理征及脑膜刺激征阴性, 肌力及肌张力粗测正常。入院后辅助检查: 血常规正常, 肝肾功、心肌酶、电解质正常, 血糖、血氨、血乳酸正常, 血尿代谢筛查未见异常, 心电图: 大致正常。头部核磁共振 (MRI) 未见结构性异常 (图 1)。入院后患儿抽搐发作表现为: ① 双上肢抖动, 无倒地, 无意识丧失, 持续 2~3 s 缓解, 2~3 次/天; ② 晨起出现双上肢抖动, 站立不稳, 倒地, 伴有意识丧失, 持续 5 min 缓解, 1~2 次/天。

入院后根据临床表现, 诊断为癫痫: 肌阵挛发

作, 局灶运动性发作伴意识障碍? 完善相关检查后, 于住院第 2 天给予口服拉莫三嗪 20 mg/d, 联合左乙拉西坦 1.0 g/d, 控制抽搐发作, 患儿肌阵挛发作为 2~3 次/天, 局灶性发作为 1~2 次/天, 抽搐较为频繁, 1 周后将拉莫三嗪加量至 40 mg/d, 并将左乙拉西坦加量至 1.2 g/d, 患儿抽搐较前减少, 肌阵挛发作为 2 次/3 天, 局灶性发作为 2 次/2~3 天, 2 周后将拉莫三嗪加量至 60 mg/d, 未见肌阵挛发作, 局灶性发作减少为 0~1 次/3 d。

患儿在住院期间行动态脑电图, 监测到频繁的节律性肌阵挛发作, 发作间期为醒睡各期双侧额极、额区大量多灶及广泛性中高波幅棘慢波、多棘慢波阵发 (图 2)。住院时行癫痫相关基因检测 (图 3), 显示 *DEPDC5* (c.2883\_2884delinsA chr22-32241085) 杂合突变。该患儿住院 2 周后, 抽搐发作较前明显控制, 遂安排出院。出院诊断: 癫痫: 肌阵挛发作, 局灶运动性发作伴意识障碍? JME。病因考虑基因可能, 有待进一步验证。出院后门诊随访, 按序将拉莫三嗪加量至 125 mg/d, 左乙拉西坦 1.2 g/d, 患儿抽搐减少为 1~2 次/周, 表现为双上肢轻微抖动 2~3 s, 可自行缓解, 目前仍在门诊随访中。

**讨论** JME 被认为是一种多基因常染色体显性遗传性疾病, 发病与年龄相关, 平均起病年龄为 14 岁。JME 的临床表现主要为: 肌阵挛发作, 失神发作、全面性强直-阵挛发作, 少见的表现为认知障碍及行为异常。肌阵挛发作是 JME 特征性表现, 通常发生于清晨觉醒早期 (起床前后 1 h 内) 发生, 典型表现为肩、臂的突然抖动, 或前臂的突然屈曲。双下肢肌阵挛严重时可引起突然跌倒, 但不常见。所有 JME 患者均有肌阵挛发作, 但仅 5% 肌阵挛发作为唯一表现, 95% 以上患者伴有全面性强直-阵挛发作和 (或) 失神发作。本例患者是以肌阵挛发作为主要发作形式, 局灶运动性发作由于临床发作不典型, 目前不能确定。JME 有独特的 EEG 表现, 发作期为双侧对称爆发中-高幅 16~20 Hz 多棘波, 额、中央区波幅最高, 其后为幅度不等的



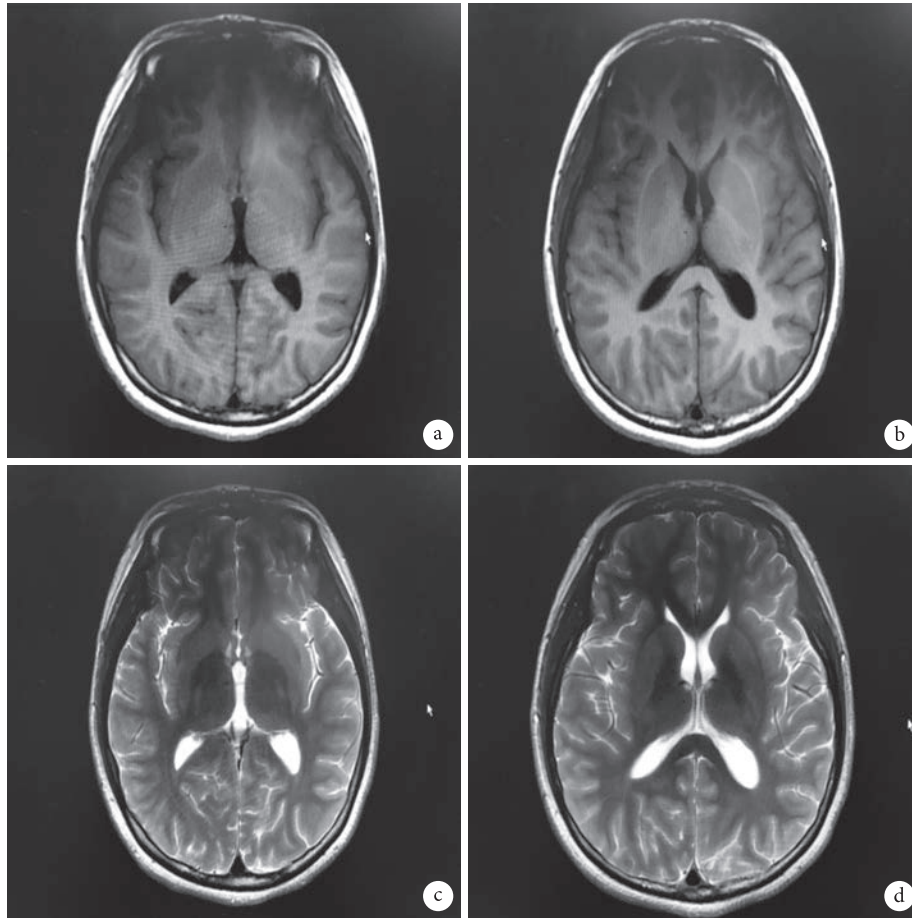


图1 患儿头部核磁共振  
T1、T2像未见结构性异常

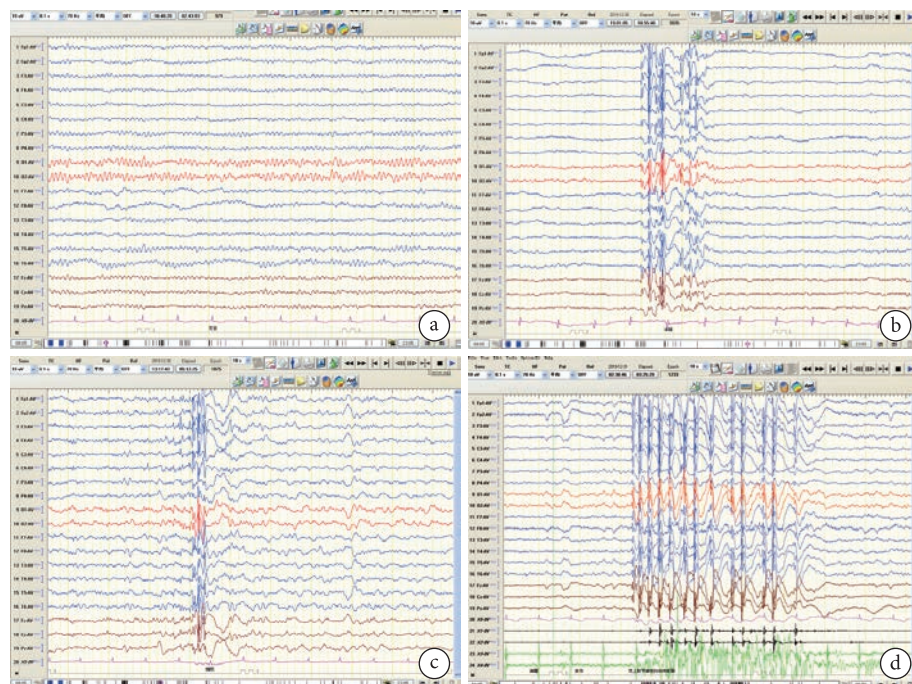


图2 患儿动态脑电图

a. 清醒期背景活动；b. 发作间期见清醒期多灶棘慢波放电；c. 发作间期见睡眠期多量棘慢波放电；d. 发作期见肌阵挛发作



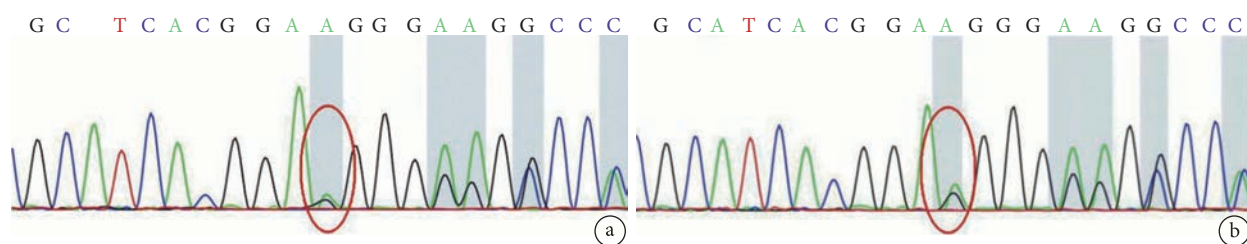


图3 患儿及其母亲的基因测序图谱

1~3 Hz 不规则慢波。发作间期则表现为弥漫性 4~6 Hz 棘慢波。合并失神发作时还可见 3 Hz 棘慢波成分, 15%~40% 患者有明显的局灶性 EEG 异常, 表现为单侧棘慢波或单侧棘慢波起源发展为弥漫棘慢波<sup>[2]</sup>, EEG 正常患者不能排除 JME。

药物治疗是 JME 的主要治疗方法, 常规治疗首选单药治疗, 丙戊酸钠单药治疗可以使近 80% 的患者发作得到控制。丙戊酸盐类药物常见不良反应为困倦, 还可引起体重增加、月经紊乱、脱发、导致畸胎等, 不推荐用于一些女性患者, 尤其孕妇及备孕女性<sup>[3]</sup>。拉莫三嗪为钠离子通道阻滞剂, 抑制兴奋性氨基酸(谷氨酸)的病理性释放, 发挥抗癫痫作用。本例患者为青春期女性, 故选用拉莫三嗪治疗。Machado 等<sup>[4]</sup>对 72 例 JME 患者进行随机对照临床试验, 验证拉莫三嗪的有效性和耐受性, 以丙戊酸钠作为对照, 治疗结束时约 80.56% 患者(58/72)癫痫发作控制良好, 证实拉莫三嗪对 JME 有效且耐受性较好, 无明显体重增加、内分泌失调致月经减少甚至闭经等不良反应, 拉莫三嗪可以作为女性 JME 的首选药物。针对皮疹等不良反应, 多发生于药物治疗 8 周左右, 证实 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症与药物剂量相关, 药物滴定速度过快或初始剂量过高均可能导致皮疹风险增加。JME 一般发作单药容易控制, 预后较好, 但文献报道约有 15% 的 JME 为难治性患者。因此, 多采用联合治疗方案。有研究表明, 拉莫三嗪联合左乙拉西坦对成人部分性癫痫患者的临床症状改善效果较好, 并能缓解患者的心理压力<sup>[5]</sup>。本例患者在服用拉莫三嗪和左乙拉西坦联合治疗后, 抽搐得到明显控制, 也是一种较好的方案。

DEPDC5 基因位于第 22 号常染色体 q12.2-12.3 的位置, 包含 43 个外显子, 表达转录全长由 1 604 个氨基酸构成的蛋白<sup>[6]</sup>。DEPDC5 相关癫痫包含一系列的与 DEPDC5 基因相关癫痫和癫痫综合征, 临床表型谱广泛, 从良性到难治性癫痫, 存在不完全外显, 外显率低至 60%。不同脑区均可受累, 多数

患者头部 MRI 正常, 部分患者伴有皮质畸形, 通常表现为局灶性皮质发育不良, 起病年龄不一, 从婴儿期到成年均有报道, 大多数患者精神运动发育正常, 仅有少部分合并智力缺陷或精神行为问题。DEPDC5 基因致病突变主要表现为截短突变。该基因可表现为常染色体夜发性额叶癫痫<sup>[7]</sup>, 也可表现为家族性额叶癫痫。欧阳梅等<sup>[8]</sup>研究了三个家系, 均为 DEPDC5 基因突变, 家系一、二先证者均表现为额叶癫痫, 家系三先证者及父亲均表现为额叶癫痫, 提示均为局灶性癫痫并进行了手术评估。近期, 有研究在癫痫猝死(SUDEP)患者中检测到 DEPDC5 突变, 且在 DEPDC5 突变的家族内 SUDEP 发生率为 22%, 进一步证明 DEPDC5 突变可能会增加 SUDEP 的风险<sup>[9]</sup>。

DEPDC5 编码的蛋白属于 IML1 蛋白家族, 主要在神经元中表达, 是哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mTORC1) 的上游负调节产物。mTORC1 信号通路是调节细胞内蛋白质合成和降解、调控细胞生长和增殖的重要信号通路。多种病因会导致该通路上调, 继而产生皮质畸形和难治性癫痫。例如 TSC1 和 TSC2 基因变异导致的结节性硬化(Tuberous sclerosis complex, TSC), 发病机制也是通过影响雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路。研究表明, TSC 患儿中以婴儿痉挛症为主要临床表现的比例高达 69%<sup>[10]</sup>。陈丽卿等<sup>[11]</sup>曾报道了婴儿痉挛症患儿中 DEPDC5 基因的突变。在儿童中, DEPDC5 基因突变还可表现为 Rolandic 癫痫发作<sup>[12]</sup>、局灶性灰质异位及皮质发育不良的癫痫<sup>[12]</sup>。由于 DEPDC5 蛋白参与组成 GATOR 复合体, 介导氨基酸信号对 mTOR 通路的调控作用。分子机制提示雷帕霉素、生酮饮食均可能治疗有效<sup>[13]</sup>。

DEPDC5 基因突变所致的癫痫, 多以局灶性发作为主要发作形式, 本例患者诊断为 JME, 但有局灶运动性发作可能, 因此, DEPDC5 基因突变是否为其致病性基因, 有待进一步研究。



## 参考文献

- 1 Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure*, 2017, 44: 48.
- 2 王凤楼. 正确评估脑电图对提高青少年肌阵挛癫痫诊断的价值. *中华神经科*, 2009, 42(7): 468-470.
- 3 Iris U, Laura Z, Manuela P, *et al.* Risky decision making in juvenile myoclonic epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 195.
- 4 Machado RA, Garcia VF, Astencio AG, *et al.* Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure*, 2013, 22(10): 846-855.
- 5 赵新春, 邢效如, 台立稳. 拉莫三嗪对癫痫患者疗效和安全性及生活质量影响研究. *现代预防医学*, 2015, 42(14): 2663-2665.
- 6 Marsan E, Ishida S, Schramm A, *et al.* DEPDC5 knockout rat: a novel model of mTORopathy. *Neurobiol Dis*, 2016, 89: 180-189.
- 7 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.
- 8 欧阳梅. DEPDC5 基因突变的遗传性局灶性癫痫的临床研究. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 192-200.
- 9 Shen K, Huang RK, Brignole EJ, *et al.* Architecture of the human GATOR1 and GATOR1-Rag GTPases complexes. *Nature*, 2018, 556(7699): 64-69.
- 10 梅道启, 符娜, 秦炯. 结节性硬化症 TSC1、TSC2 基因型与临床表型研究进展. *中华实用儿科杂志*, 2019, 34(4): 309-314.
- 11 陈丽卿, 刘艳. DEPDC5 基因突变相关婴儿痉挛症 3 例报告及文献复习. *临床儿科杂志*, 2019, 9(37): 669-672.
- 12 Lal D, Reinthaler EM, Schubert J, *et al.* DEPDC5 mutations in genetic focal epilepsies of childhood. *Ann Neurol*, 2014, 75(5): 788-792.
- 13 Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, *et al.* Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*, 2014, 75(5): 782-787.

# 伴双侧基底节区异常信号抗多巴胺 D2 受体抗体相关自身免疫性癫痫一例



刘超<sup>1#</sup>, 宋成艳<sup>2#</sup>, 张咪<sup>2</sup>, 邓艳春<sup>1</sup>, 李亚军<sup>3</sup>

1. 空军军医大学第一附属医院 神经内科 (西安 710032)

2. 西安医学院 (西安 710068)

3. 西安医学院第一附属医院 神经内科 (西安 710077)

抗多巴胺 D2 受体 (Dopamine D2 receptor, D2R) 抗体相关自身免疫性癫痫为抗神经元表面抗体相关自身免疫性癫痫 (Autoimmune epilepsy, AE) 的一种, 病变主要累及基底节区<sup>[1]</sup>。抗 D2R 抗体相关自身免疫性脑炎多数表现为以帕金森氏症、肌张力障碍和舞蹈病为特征的运动障碍和精神障碍, 既往报道中表现为癫痫的患者较少<sup>[2]</sup>。我们在临床工作中发现一例抗 D2R 抗体相关 AE 患者, 通过描述该患者的临床特点、诊断和治疗过程及预后, 旨在进一步加深神经科医师对该类型 AE 的认识。

**病例介绍** 患者 男, 46 岁。因“发作性肢体抽搐伴意识不清 1 月余”于 2019 年 10 月 29 日就诊于空军军医大学第一附属医院神经内科门诊。患者就诊前 1 个月内共发作 2 次, 初次发作于 2019 年 9 月 13 日出现, 表现为行走过程中突感双耳尖锐耳鸣声、双手麻木, 继之意识丧失倒地, 右侧颜面部擦伤, 伴有双眼上翻、牙关紧闭、四肢强直, 发作过程持续约 3~5 min, 约 20 min 后意识逐渐恢复, 呼之能应, 但言语不清, 30~40 min 后意识清醒。遂就诊于当地县医院, 头部断层扫描 (CT) 未见异常, 诊断为“发作性意识不清原因待查”建议进一步观察, 未予治疗。后于 2019 年 9 月 18 日晨起时再次出现发作, 表现为双耳突发高调耳鸣声, 随即意识丧失从床上跌落, 伴有双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫、唇发绀、颈向后仰、四肢强直继之抽搐, 约 3~4 min 后抽搐停止, 30~40 min 后意识清醒。于当地市医院就诊, 头部核磁共振 (MRI) 提示双侧基底节区异常信号 (图 1); 脑血管造影

(MRA) 提示右侧椎动脉远端纤细; 视频脑电图 (VEEG) 提示为正常范围脑电图 (图 2); 建议进一步观察, 未予治疗。该患者近半年来曾反复上呼吸道感染, 否认脑炎病史、头部外伤史、手术史、家族遗传史。神经系统查体未见阳性体征。量表检测: MOCA 15 分 (正常值为  $\geq 26$  分), MMSE 23 分 (正常值为  $\geq 24$  分), SAS、SDS、HAMA、HAMD 检查结果提示在正常范围。实验室检查: 血常规 (-), 肝功 (-), 肾功 (-)。初步诊断: 癫痫, 待排除 AE。予左乙拉西坦 (LEV) (1 g/d) 对症治疗。

同年 12 月 5 日, 患者于家中再次发作, 发作形式及过程同前, 自觉近期记忆力明显下降, 于 12 月 13 日再次来院复诊。为进一步明确病因, 我们收集该患者的血标本进行自身免疫性脑炎抗体检测。患者的血标本被送至北京海思特医学检验实验室进行检测, 样本检测采用间接免疫荧光法 (IFT) 试剂盒 MT228-16 (免疫荧光法, CBA) (MYBiotech 公司, 中国陕西), 结果回报示血清抗 D2R 抗体 IgG 呈阳性, 抗体滴度为 1:100。

结合患者的临床症状、神经影像学表现、血清自身免疫性脑炎抗体检测结果, 临床诊断为: 抗 D2R 抗体相关 AE, 认知障碍。

**治疗及随访:** 治疗方案为 LEV (1 g/d), 奥卡西平 (OXC) (0.6 g/d), 泼尼松 (60 mg Qd, 每周递减 5 mg), 艾地苯醌 (60 mg/d), 奥拉西坦 (0.8 g/d)。末次随访 (2020 年 4 月 21 日): 现泼尼松已经减完。近 4 个月内仅有一次临床发作, 症状为发作性耳鸣伴意识不清, 持续时间缩短为 2 min, 记忆力较前明显好转, 认知障碍得到明显改善。

**讨论** 免疫性病因是癫痫的病因之一, 免疫性癫痫指直接由免疫性疾病引起, 并且以癫痫发作为其核心症状的疾病<sup>[3]</sup>。患者脑脊液和/或血液中可检测到神经元特异性相关抗体<sup>[4]</sup>。根据作用范围的不

DOI: 10.7507/2096-0247.20200061

通信作者: 邓艳春, Email: yanchund@fmmu.edu.cn; 李亚军, Email: liyajun9@hotmail.com

#为共同第一作者



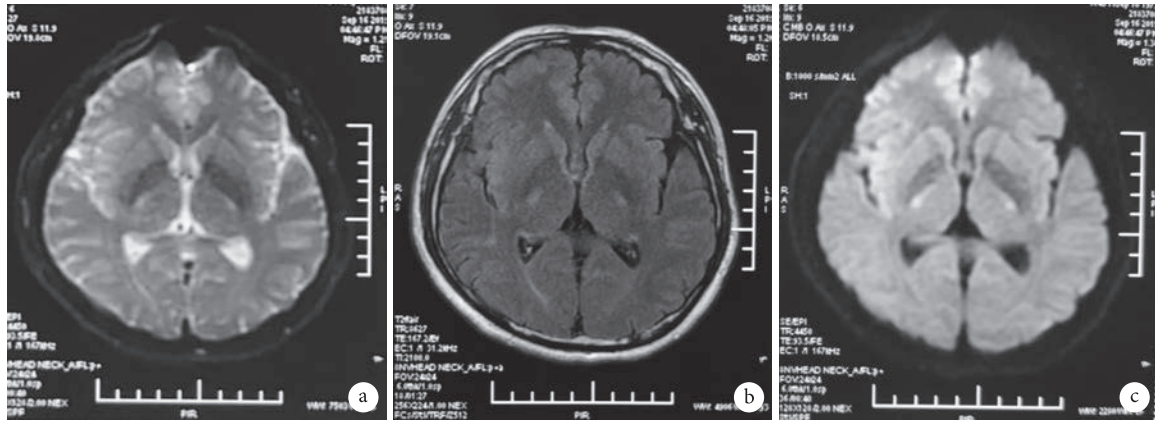


图1 患者头部核磁共振扫描

a. T2 像示双侧基底节区信号稍长 T2 信号；b. FLAR 像示双侧基底节区稍高信号；c. DWI 像示双侧基底节区高信号



图2 患者视频脑电图 (VEEG)

VEEG (2019-9-19)：间期右侧前、中颞，前额，额前尖波发放

同，自身免疫性神经元特异性相关抗体可分为抗神经元细胞表面抗原相关抗体和抗神经元细胞内抗原相关抗体<sup>[5]</sup>，抗神经元细胞表面抗原相关抗体与恶性肿瘤相关性较小，免疫治疗效果较好<sup>[6]</sup>；抗神经元细胞内抗原相关抗体与恶性肿瘤相关性较高，常导致不可逆的神经元损害，对免疫治疗反应较差<sup>[7]</sup>。自身免疫性脑炎抗体相关癫痫发病前通常有病毒感染，癫痫持续状态常为首发症状，癫痫发作可多种发作类型并存，使用抗癫痫药物 (AEDs) 通

常难以控制发作，常伴发认知障碍、精神行为异常等临床表现。不同抗体类型 AE 患者的临床症状、严重程度、对免疫抑制剂的反应及预后均有差异。

影像学资料为 AE 的早期诊断提供了一定参考依据，多数 AE 患者发病早期 MRI 检查可表现为正常，随疾病进展 MRI 可出现颞叶内侧、基底节、小脑等部位 T2 或者 FLAR 像异常信号<sup>[8]</sup>。正电子发射型计算机断层显像 (PET) 扫描早期即可出现边缘系统或者多发皮质和基底节高代谢改变，这些改变



可能出现于临床症状和 MRI 异常之前。对非颞叶区域无临床症状的代谢异常, PET 比 MRI 更敏感<sup>[9]</sup>。

AE 的脑电图 (EEG) 与其他癫痫无特别差异, 但对于影像学及脑脊液 (CSF) 检查正常者, 一些相对特异的 EEG (如连续的慢波, 间断性节律性  $\delta$  波活动和  $\delta$  波) 改变可能作为指导抗神经元抗体检测的指标<sup>[10]</sup>。

血清和/或 CSF 抗神经元抗体检测是确诊 AE 的主要方法, 但临床上不能完全以此诊断 AE, 尤其是 AE 患者脑脊液寡克隆带阳性但无诊断特异性时。抗神经元抗体检测结合癫痫患者抗体患病率评分 (APE) 一定程度上可帮助临床医师预估 AE 的诊断<sup>[11]</sup>。

AE 的诊断需与感染性疾病、代谢性与中毒性疾病、中枢神经系统肿瘤、遗传性疾病所致癫痫进行鉴别。临床上对于成年期新发或病因不明、检出血清和/或 CSF 神经系统自身抗体、颅脑磁共振成像上存在炎性变化、合并有自身免疫性疾病 (Autoimmune diseases, AD) 及免疫治疗效果良好的癫痫患者, 建议考虑自身免疫病因<sup>[12]</sup>。

AE 治疗方案主要包括对症治疗和针对病因的治疗, 即抗癫痫治疗和免疫治疗。抗癫痫治疗首选 AEDs 治疗, 但 AE 患者一般对常规 AEDs 不敏感<sup>[13]</sup>。免疫治疗对于控制疾病进展、减少癫痫发作十分重要<sup>[14]</sup>。选择免疫治疗方案最终取决于疾病的严重程度及临床分类。一线治疗主要包括糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换。二线治疗主要针对一些病情严重者, 包括环磷酰胺、利妥昔单抗等<sup>[14]</sup>。AEDs 联合免疫治疗可使患者病情实现更大程度缓解<sup>[15]</sup>。合并肿瘤的 AE 患者均应尽早行肿瘤切除, 这对控制癫痫的发作具有重要意义<sup>[16]</sup>。

在中枢神经系统中, 多巴胺受体被广泛表达, 参与运动、认知、情感等功能和影响神经内分泌。D2 受体属于 G 蛋白偶联受体, 作用是抑制腺苷酸环化酶并激活  $K^+$  通道<sup>[17]</sup>。有研究表明, 多巴胺能通过 D2 受体发挥抗癫痫作用<sup>[18]</sup>。多巴胺是基底神经节-丘脑皮质环路的重要神经调节剂, 癫痫发作阈值在一定程度上受到多巴胺的调节, 其中 D1 受体具有引起惊厥的作用, 而 D2 受体具有抗惊厥作用<sup>[19]</sup>。研究表明, 颞叶癫痫患者在与致痫灶同侧的脑区中, D2 受体的利用率明显降低, 且与基底神经节位置相对应。基底神经节在癫痫发作神经环路中具有重要传播和调控作用<sup>[20]</sup>。D2R 对海马神经元细胞死亡具有保护作用, 能抑制谷氨酸能神经元信息传递和兴奋性毒性, 而谷氨酸兴奋性毒性在导致癫痫

中发生的海马神经元细胞死亡中起关键作用<sup>[21]</sup>。D2R 信号传导的丧失 (由药理学阻断或 D2R 的遗传失活诱导) 还可能通过激活 mTOR 途径诱导癫痫发生<sup>[22]</sup>。

本例患者为中年男性, 急性起病, 以癫痫发作、认知障碍为主要表现, 头部 MRI 表现为基底节区异常信号, 血清自身免疫性脑炎抗体抗 D2R 抗体阳性, 根据该患者的病史、体格检查、影像学及自身免疫性脑炎抗体检测结果, 符合抗 D2R 抗体相关 AE, 认知障碍的诊断。对该患者采用 AEDs 联合免疫治疗, 随访至 2020 年 4 月 21 日, 期间病情稳定, 整体预后良好, 仅有一次临床发作, 癫痫发作频率较前减少 80%, 发作时间较前缩短 50%。该患者仅以癫痫发作为主要表现, 尽管其抗 D2R 抗体阳性和 MRI 示双侧基底节区异常信号, 但无帕金森氏症、肌张力障碍和舞蹈病为特征的运动障碍和精神障碍等抗 D2R 抗体相关自身免疫性脑炎的典型表现<sup>[23]</sup>。

综上, 抗 D2R 抗体相关 AE 可仅表现为癫痫发作和认知障碍, 对免疫治疗较为敏感, 早期头部 MRI 和血清和/或 CSF 自身免疫性脑炎抗体检测能帮助此类患者明确诊断。对抗 D2R 抗体相关 AE 患者, 早期明确病因并积极应用免疫治疗能获得良好预后。

#### 参考文献

- 1 Kelley BP, Patel SC, Marin HL, *et al.* Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(6): 1070-1078.
- 2 Dale RC, Merheb V, Pillai S, *et al.* Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*, 2012, 135(Pt 11): 3453-3468.
- 3 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 4 Yeshokumar AK, Pardo CA. Autoimmune epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24(3): 161-167.
- 5 Wright S, Lim M. Autoimmune epilepsy: the search for a definition. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(5): 402-403.
- 6 Dubey D, Farzal Z, Hays R, *et al.* Evaluation of positive and negative predictors of seizure outcomes among patients with immune-mediated epilepsy: a meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(5): 369-377.
- 7 柴晓洋, 王洁, 庞倩, 等. 自身免疫性脑炎相关性癫痫的研究进展. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(2): 207-210.
- 8 Guerin J, Watson RE, Carr CM, *et al.* Autoimmune epilepsy: findings on MRI and FDG-PET. *Br J Radiol*, 2019, 92(1093): 20170869.
- 9 Baumgartner A, Rauer S, Mader I, *et al.* Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with



- autoantibody types. *J Neurol*, 2013, 260(11): 2744-2753.
- 10 Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, *et al.* Are there any specific EEG findings in autoimmune epilepsies? *Clin EEG Neurosci*, 2016, 47(3): 224-234.
  - 11 Dubey D, Singh J, Britton JW, *et al.* Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1181-1189.
  - 12 Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133: 219-245.
  - 13 Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, *et al.* Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*, 2018, 59: 72-76.
  - 14 Byun JI, Lee ST, Jung KH, *et al.* Effect of immunotherapy on seizure outcome in patients with autoimmune encephalitis: A prospective observational registry study. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146455.
  - 15 Bhatia S, Schmitt SE. Treating immune-related epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(3): 10.
  - 16 Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*, 2016, 12(1): 1-13.
  - 17 Missale C, Nash SR, Robinson SW, *et al.* Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 1998, 78(1): 189-225.
  - 18 Starr MS. The role of dopamine in epilepsy. *Synapse*, 1996, 22(2): 159-194.
  - 19 al-Tajir G, Chandler CJ, Starr BS, *et al.* Opposite effects of stimulation of D1 and D2 dopamine receptors on the expression of motor seizures in mouse and rat. *Neuropharmacology*, 1990, 29(7): 657-661.
  - 20 Bozzi Y, Borrelli E. Dopamine D2 receptor signaling controls neuronal cell death induced by muscarinic and glutamatergic drugs. *Mol Cell Neurosci*, 2002, 19(2): 263-271.
  - 21 Vuong J, Devergnas A. The role of the basal ganglia in the control of seizure. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(3): 531-545.
  - 22 Bozzi Y, Vallone D, Borrelli E. Neuroprotective role of dopamine against hippocampal cell death. *J Neurosci*, 2000, 20(22): 8643-8649.
  - 23 Bozzi Y, Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 157.

# 局灶性皮质发育不良 II 型脑组织中 新候选基因的体细胞变异

张仲斌<sup>1</sup>, 高凯<sup>1</sup>, 刘庆祝<sup>2</sup>, 周家蓬<sup>3</sup>, 李溪远<sup>4</sup>, 郎娜<sup>3</sup>, 刘明<sup>1</sup>, 王天爽<sup>1</sup>, 张捷<sup>1</sup>, 王惠<sup>5</sup>,  
董颖<sup>5</sup>, 季涛云<sup>1,2</sup>, 王爽<sup>1,2</sup>, 刘晓燕<sup>1,2</sup>, 姜玉武<sup>1,2</sup>, 蔡立新<sup>2</sup>, 吴晔<sup>1,2</sup>

1. 北京大学第一医院 儿科 (北京 100035)
2. 北京大学第一医院 儿童癫痫中心 (北京 100035)
3. 湖南师范大学 生命科学院 (长沙 410081)
4. 中国科学院计算技术研究所 (北京 100190)
5. 北京大学第一医院 病理科 (北京 100035)

**背景** 局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 是大脑发育过程中局部神经元增殖及分化异常而导致的皮质发育畸形, 是儿童药物难治性癫痫的常见病因, 也是儿童癫痫外科癫痫病灶切除术的主要病理类型。其中 FCD II 型占比最高, 其病理主要表现为皮质分层异常, 存在异形神经元, 伴或不伴气球样细胞, 进一步分为 FCD IIa 和 FCD IIb。近十余年来, 利用手术切除 FCD II 型脑组织样本进行深度二代测序, 并与患者自身外周血或唾液细胞对照, 在 10% ~ 63% 的 FCD II 型患者的病灶脑组织中检测到体细胞突变, 突变基因所编码的蛋白都位于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian Target of rapamycin, mTOR) 通路及其调控通路上, 包括 *MTOR*、*PIK3CA*、*TSC1*、*TSC2*、*AKT3*、*RHEB* 和 *DEPDC5* 等, 在病灶组织中突变等位基因频率为 0.93% ~ 33.5%, 突变均导致 PI3K-AKT-mTOR 通路上调。然而, 既往研究中仍有约半数 FCD II 型脑组织样本中基因检测阴性。本研究旨在发现 FCD II 型脑组织中新的候选基因。

**方法** 收集 17 例药物难治性癫痫患儿手术切除的 FCDII 型病灶区脑组织、灶旁区脑组织及外周血样本, 其中包括 FCD IIa 4 例、FCD IIb 13 例。分别对上述 3 类样本提取的 DNA 进行全外显子组测序 (Whole exome sequencing, WES) (测序深度  $\geq 200\times$ )。为了得到病灶组织中的可能有害变异 (Potentially deleterious somatic variants, PDSVs), WES 数据进一步根据如下策略逐层进行筛选: ① 筛选出 FCD II 型病灶中独有的体细胞变异 (灶旁脑组织及外周血均未检测到变异): 病灶组织 DNA 中  $\geq 4$  个独立变异 reads, 灶旁及外周血 DNA 变异 read 为 0; →② 筛选出脑内表达基因: 根据

GTEEx V7 数据库, 设定脑内平均表达量  $>1$  作为 cut-off 值; →③ 筛选出可疑有害变异: 首先将非剪切位点内含子变异及同义变异剔除, 然后保留符合下述任何一条的变异: a. 错义变异 (PolyPhen2、SIFT、MutationTaster,  $\geq 2$  个致病性预测为有害); b. 无义变异; c. 终止密码子丢失变异; d. 插入缺失变异; e. 剪切位点变异; f. 收录在 ClinVar、HGMD 和 Cosmic70 数据库的变异, 最后将保留下的变异中最小等位基因频率 (Minor allele frequency, MAF)  $>0.05$  的变异剔除; →④ 为了将 WES 假阳性结果最小化: 将变异等位基因频率  $<1\%$  的变异剔除; →⑤ 进一步利用扩增子测序方法 (读取深度  $\geq 8000\times$ ) 对 WES 数据筛选出的 PDSVs 进行验证。最终保留 WES 和扩增子测序变异等位基因频率均  $\geq 1\%$  的变异作为最终 PDSVs。并利用 KEGG 通路数据库进一步进行通路富集分析。为了确定我们发现的胰岛素受体底物 1 (Insulin receptor substrate 1, IRS1) 基因体细胞变异的致病意义, 我们利用 HEK293T 细胞及 FCD II 型脑组织进行了体外功能研究。

**结果** 在 6 例 FCDII 患儿 (6/17, 35.3%) 的病灶脑组织中发现了 7 个基因中的 7 个 PDSVs, 包括 2 个移码变异及 5 个错义变异, 变异等位基因频率 1.29% ~ 5.5%。7 个 PDSVs 分别为: *MTOR* (c.C5930A, p.Thr1977Lys, NM\_004958.4)、*TSC2* (c.C5227T, p.Arg1743Trp, NM\_000548.5)、*IRS1* (c.1791dupG, p.His598Ala fs\*13, NM\_005544.2)、*RAB6B* (c.C383T, p.Thr128Met, NM\_016577.4)、*RALA* (c.G482A, p.Arg161Gln, NM\_005402.4)、*HTR6* (c.G469A, p.Ala157Thr, NM\_000871.3) 和 *ZNF337* (c.692\_693del; p.Thr231Arg fs\*45,



NM\_001290261.1)。其中 *IRS1*、*RAB6B*、*ZNF337*、*RALA* 和 *HTR6* 尚未报道与任何皮质发育畸形相关。*IRS1* 和 *HTR6* 的 PDSVs 已在 COSMIC 数据库中报道,提示上述 2 个体细胞变异在其他肿瘤样本中曾被发现。在发现 PDSVs 的 6 例 FCD 病灶中,5 例仅检测到 1 个 PDSV,1 例(病例 1)病灶中同时检测到 2 个基因(*IRS1* 和 *ZNF337*)的 2 个 PDSVs。

经过通路分析发现,*IRS1*、*RAB6B*、*RALA* 和 *HTR6* 均与 mTOR 通路存在相互作用。由于 *IRS1* 恰位于 PI3K-AKT-mTOR 通路上游,本研究选择 *IRS1* 进行了进一步的功能研究。通过检测转染野生型或突变型 *IRS1* (c.1791dupG) HEK293T 细胞的 *IRS1* 蛋白表达,发现 *IRS1* c.1791dupG 导致蛋白截短,蛋白表达量无显著变化。利用免疫印迹法及免疫荧光染色检测病例 1(检测到 *IRS1* 变异的患者)的病灶及灶旁脑组织 S6 磷酸化水平,证实该患儿病灶脑组织较灶旁组织的 mTOR 通路激活水平明

显升高,且主要分布在病灶组织的神经元(包括异形神经元)和气球样细胞中。进一步通过检测转染野生型或突变型 *IRS1* 的 HEK293T 细胞 S6 磷酸化水平,证实 *IRS1* 变异可导致 mTOR 通路异常激活。

**结论** 17 例 FCD II 型患儿中,6 例病灶脑组织检测到 7 个基因的 7 个 PDSVs,其中 5 个基因(*IRS1*、*RAB6B*、*ZNF337*、*RALA*、*HTR6*)尚未报道与皮质发育畸形相关。体外功能研究证实 *IRS* 基因变异可导致 mTOR 通路的过度激活。尽管需要进一步功能学实验来证实上述 PDSVs 在 FCD II 型中的作用,但本研究结果为 FCD II 型发生机制提供了新的候选基因。

摘译自: Zhang Z, Gao K, Liu Q, *et al.* Somatic variants in new candidate genes identified in focal cortical dysplasia type II. *Epilepsia*, 2020, <https://doi.org/10.1111/epi.16481>.

## 段树民院士：临床+基础研究或为脑科学发展提供新机遇

癫痫是以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为特征的脑功能失调综合征。癫痫一直位列世界卫生组织重点防治的五大神经精神疾病之一，据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%。其中，我国有高达900万以上的人群受累，并以每年60万例的速度持续递增。

### 癫痫的发生机制比我们想象的更加复杂

在谈到癫痫的发生机制时，段院士表示：“过去，我们通常认为癫痫与离子通道和受体异常有关。”当神经细胞、神经突触、神经递质、离子通道等改变时，可以造成细胞群内外正负电荷的异常流动同步化，从而引起癫痫发作。但随着对癫痫研究的进一步深入，“现在，我们认为癫痫还与一些特定的基因有关。”段教授说道。

目前研究认为，超过半数的癫痫具有遗传学基础。截至目前，世界范围内已经报道的与癫痫相关的基因超过了1 000个。这种突变的基因可能是由父母传递而来，也可能是在受孕过程中受到外界不良因素的影响而产生的诱变。也就是说，并不是没有家族史就不会患遗传性癫痫。此外，段教授还强调：“癫痫与其他疾病也存在关联，比如自闭症。”有研究表明，约有1/4的自闭症儿童会在青春期出现癫痫。自闭症个体癫痫的患病率为30%~40%，远远高于普通人群。癫痫的发作可以引起脑功能障碍，进而加重自闭症个体的言语障碍以及智能障碍，严重的还可能发生自伤行为。

由此看来，癫痫的发病机制远比我们想象的复杂。癫痫的病因学异质性很高，包括遗传性、结构性、代谢性、感染性、免疫性及其他原因。但好在随着癫痫的研究进展，越来越多的机制因素已经被发现，这对于之后的预防与治疗都具有非常重要的意义。

### 精准治疗或为未来研究趋势

目前，癫痫治疗主要以抗癫痫发作治疗为主，包括抗癫痫药物(AEDs)治疗、外科治疗(切除性及姑息性)、生酮饮食治疗和免疫治疗等。其中，

AEDs治疗是最主要的治疗手段，也是癫痫的首选治疗方法。但段院士也提到了目前AEDs的弊端：“大部分的抗癫痫药是通过抑制癫痫样发电，进而防止或减少癫痫发作。这种药物会对中枢神经系统带来许多不良反应，如认知、行为以及情绪异常等等。换句话说，这些AEDs缺乏特异性，它们在抑制异常神经元放电的同时也抑制了正常神经元的电活动，从而损害了正常的认知功能。”药物控制效果差、不良反应多等因素使得癫痫的精准医疗成为全球关注和研究的热点。

“精准治疗的目的就是要针对不同病人的癫痫灶或某一类神经元进行靶向干预，从而避免药物对所有神经元的不良影响。”在谈到新的靶向治疗手段时，段院士提到了深部脑刺激(DBS)和超声控制血脑屏障技术。DBS是在大脑的某些区域植入电极，这些电极所产生的电脉冲会影响大脑内的某些细胞和化学物质，进而调节脑组织的功能活动，达到治疗的目的。DBS具有相对安全、可调控、对神经损伤可逆的特点。“目前，虽然DBS已经在癫痫中应用，但其控制机制我们还并不清楚，对治疗靶点的选择也还没有达成共识。不同的癫痫类型，其治疗靶点也会存在差异。所以，未来我们仍然需要探索发展特异性脑刺激的可能。”段教授说道。

血脑屏障可以选择性地调节各种分子和细胞进出大脑，调节大脑的微环境，进而维持大脑内环境的稳态。在病理生理学中，血脑屏障功能障碍与许多神经系统疾病密切相关，如慢性神经变性疾病(如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病)以及癫痫等。2011年，美国国家科学研究院学报发表研究称，非常短的超声波可以打开血脑屏障，无创伤地将注射分子传输至目标神经元。对于该治疗手段，段院士表示：“这为精准的给药治疗打开了大门。形象地说，就是在局部地区把血脑屏障打开，把药物送到癫痫灶，进一步降低药物的副作用。”

### 呼吁更多青年医生投身癫痫基础研究

目前来看，癫痫的临床研究非常活跃，但基础

研究进展并不突出,研究队伍较小。2013年4月2日,美国总统奥巴马宣布启动脑科学计划,欧盟、日本随即予以响应,分别启动了欧洲脑计划以及日本脑计划。2015年10月24日,在深圳国际基因组学大会上,中国科学院神经科学研究所所长蒲慕明院士表示,“中国脑计划(China Brain Project)”不久将会公布。2016年3月,“十三五”规划纲要将“脑科学与类脑研究”列为“科技创新2030—重大项目”,也就是我们所说的“中国脑计划”。

中国脑计划主要有两个研究方向,一个是以探索大脑秘密、攻克大脑疾病为导向的脑科学研究,另一个是以建立和发展人工智能技术为导向的类脑研究。段院士提到:“目前该项目在国家层面已经启动,但还有最后的几个环节仍需要确认,所以现在还不能确定具体的全面启动时间。”另外,在过去,我国的神经科学研究几乎全部依赖于进口

国外人脑标本,在利用人脑进行复杂脑疾病的研究方面受到了阻碍。对此,从2012年全国政协十一届五次会议开始,身为全国政协委员的段树民便积极呼吁成立“中国人脑库”。也是在这一年,浙江大学医学院成立了中国人脑库。截至今年,浙大医学院中国人脑库已经收集、储存了165例新鲜人脑组织,为国内20多个顶尖科研团队提供各类人脑组织样本3500余份。

“希望未来国家能够加大脑神经学研究的资金投入,吸引更多年轻学者加入脑神经学的研究队伍,为脑神经研究领域带来更多更大的突破。”段院士如是说。

(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/290>)