

拉考沙胺单药治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的临床分析



冯隽, 汤继宏, 张兵兵, 肖潇, 师晓燕, 王曼丽

苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215025)

【摘要】 目的 观察拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 单药治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (Benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECT) 的疗效和安全性。方法 研究纳入 2020 年 6 月–2021 年 6 月于苏州大学附属儿童医院采用 LCM 单药治疗的 57 例 BECT 患儿, 其中男 26 例, 女 31 例, 平均年龄 (7.5±2.3) 岁, 分析 LCM 治疗后 1、2、4、6、9、12 个月的疗效和不良反应。LCM 起始剂量为 2 mg/(kg·d), 每隔 1 周增加 1 次剂量 2 mg/(kg·d), 体重 ≥ 30 kg 且 < 50 kg 的患儿维持剂量为 4 ~ 8 mg/(kg·d); 体重 ≥ 11 kg 且 < 30 kg 者维持剂量为 6 ~ 12 mg/(kg·d)。结果 本组总有效率为 94.12%, 服药 12 个月时累积控制率为 86.27%, 留存率为 89.47%, 均呈现较高比率。结论 LCM 单药治疗 BECT 的疗效明显, 不良反应轻, 安全性高, 具有较高的临床应用价值。

【关键词】 拉考沙胺; 癫痫; 疗效; 安全性

Clinical analysis of Lacosamide monotherapy in the treatment of Children with Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes

FENG Jun, TANG Jihong, ZHANG Bingbing, XIAO Xiao, SHI Xiaoyan, WANG Manli

Department of Neurology, the Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215025, China

Corresponding author: TANG Jihong, Email: tjhzsh@126.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of Lacosamide (LCM) monotherapy in treating Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECT) at children. **Methods** The present research included 57 children with BECT who were treated with LCM monotherapy in the Children's Hospital Affiliated to Soochow University from June 2020 to June 2021. Among them, 26 were males and 31 were females, with an average age of (7.5±2.3) years. Analyze the efficacy and adverse reactions of 1, 2, 4, 6, 9 and 12 months after LCM treatment. The starting dose of LCM was 2 mg/(kg·d); increased 2 mg/(kg·d) every seven days; and titrated up to 4 ~ 8 mg/(kg·d) in children with weight ≥ 30 kg and < 50 kg; titrated up to 6 ~ 12 mg/(kg·d) in children with weight ≥ 11 kg and < 30 kg. **Result** The total effective rate was 94.12%; the cumulative control rate after 12-month medication was 86.27%; and the retention rate was 89.47%. Those all showed a higher rate. **Conclusion** LCM is significantly effective to BECT with less adverse reactions and more safety. It has high clinical application value.

【Key words】 Lacosamide; Epilepsy; Efficacy; Safety

癫痫是儿童和青少年常见的神经系统疾患, 约有 3/4 的癫痫患者于儿童时期起病, 患病率约为 0.3% ~ 0.9%, 其中儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (Benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECT) 系儿童最常见的局灶性癫痫^[1]。目前有多种抗癫痫药物可治疗 BECT, 临床实践证明可有效控

制癫痫发作和改善脑电图预后^[2], 但仍有 25% ~ 30% 的儿童患者经药物治疗效果不佳, 癫痫发作不能完全控制, 甚至发展为药物难治性癫痫^[3]。拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 是一种新型钠通道阻滞剂类抗癫痫药物, 对局灶性癫痫具有良好疗效^[4], 目前国内 LCM 单药对 BECT 的临床疗效及其安全性尚未见报道。基于此, 我们前瞻性研究了拉考沙胺单药对 57 例 BECT 患儿的疗效及安全性, 并对资料进行了总结。

DOI: 10.7507/2096-0247.20210078

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

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzsh@126.com



1 资料与方法

1.1 病例来源

病例选自苏州大学附属儿童医院的小儿神经内科门诊就诊或病房住院的患儿, 病例均符合 BECT 的诊断标准, 包括: ① 年龄区间为 4~14 岁; ② 有典型癫痫发作, 发作与睡眠关系密切, 表现为局灶性发作, 有的可继发全面性发作; ③ 较频繁的癫痫发作, 近半年癫痫持续状态 1 次或局灶性发作大于 2 次; ④ 长程视频脑电图发作间期背景活动正常, 在中央区 and 颞区可见棘波、尖波或其复合波阵发发放, 睡眠期异常波明显增多, 符合 BECT 的脑电图特征; ⑤ 精神运动发育、神经系统查体及神经影像学检查均正常。该研究获得苏州大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准且患儿监护人知情同意。

病例排除标准: ① 非癫痫发作者或有可治疗原因的癫痫发作者, 如颅内占位病变或中毒; ② 心电图有房室传导阻滞者; ③ 过敏体质者; ④ 有影响疗效或安全性评估的其他严重疾病者; ⑤ 除外 BECT 变异型; ⑥ 不符合上述入选标准者。

1.2 临床资料

57 例患儿就诊时年龄为 4~14 岁, 平均 7.5 岁, 其中有 18 例 <6 岁, 26 例为 6~9 岁, 13 例 >9 岁。其中女 31 例, 男 26 例, 57 例患儿癫痫发作均与睡眠相关, 发作形式: 局灶性发作 27 例, 表现为一侧口面部或同侧肢体抽动, 流涎, 咽喉发声, 欲语不能, 但意识清楚; 局灶性发作泛化为全面性发作者 18 例, 于口面部抽搐后, 继发为双侧肢体强直-阵挛性发作, 伴意识丧失; 家长发现时即为全面性强直-阵挛性发作 12 例。发作持续时间 1~7 min, 无癫痫持续状态者。

1.3 用药方法

本组 57 例均为新诊断的 BECT, 均采用 LCM 单药治疗。LCM 起始剂量为 2 mg/(kg·d), 每隔 1 周增加 1 次剂量 2 mg/(kg·d), 体重 ≥ 30 kg 且 <50 kg 的患儿维持剂量为 4~8 mg/(kg·d); 体重 ≥ 11 kg 且 <30 kg 者维持剂量为 6~12 mg/(kg·d), 分两次口服。

1.4 观察指标及随访时间

于用药后第 1、2、4、6、9、12 个月时定期随访。通过了解患儿的癫痫发作状况, 进而对疗效进行分析判断; 同时观察用药后不良反应情况, 分析实验室及器械检查结果, 包括肝、肾功能、血电解质, 血、尿常规及心电图结果等。

1.5 疗效判断

疗效的判断标准如下。以半年发作 2 次或 2 次以上频率作为基线发作频率。以 (发作次数-基线发作次数)/基线发作次数判断疗效。① 控制: 控制率为 100%, 达到临床无发作; ② 显效: 控制率为 75%~99%, 临床发作明显减少; ③ 有效: 控制率为 50%~74%, 临床发作有所减少; ④ 无效: 控制率 <50%, 临床发作稍减少。抗癫痫治疗的总有效率为控制率、显效率及有效率的总和, 以此作为主要判断标准。

2 结果

2.1 疗效

LCM 单药治疗 BECT 的疗效情况见表 1。57 例患儿中, 有 1 例因癫痫发作加重在用药 2 个月时退出 LCM 治疗而改用左乙拉西坦, 有 2 例在用药 4 个月时出现一度房室传导阻滞、房性早搏, 出于对用药安全性的考虑换用其他抗癫痫药物, 有 3 例在用药 6 个月时控制效果不佳, 换用其它药物治疗, 计作无效。对剩余 51 例患儿进行疗效分析。51 例 BECT 患儿用药 1、2、4、6、9、12 个月总有效例数达到 48 例 (94.12%), 服药 12 个月累积控制例数达到 44 例 (86.27%), 留存率达到 89.47%, 均呈较高比率。此外, 通过对 24 例 BECT 患儿治疗前和治疗后的脑电图进行对比, 发现 17 例 (70.83%) 治疗后痫样放电有显著减少, 其中 5 例 (20.83%) 先出现棘波、尖波波幅降低, 最终痫样放电消失。

2.2 不良反应

全组出现不良反应共 19 例 (33.33%), 表现为头晕、恶心、呕吐、复视、嗜睡 (表 2), 这些不良反应均较轻微, 且一过性反应, 可随用药时间延长而耐受; 也可在适当调整剂量或滴定药物速度后减轻, 于 2 个月随访时基本消失。57 例患儿中有 2 例心电图分别显示一度房室传导阻滞、房性早搏, 不能确定与 LCM 是否有相关性, 但出于对用药安全性的考虑, 换用了其他抗癫痫药物。所有患儿实验室检查未见异常, 也未见因经济原因退出或换药者。

3 讨论

儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (BECT) 是儿童最常见的一种癫痫综合征, 到青春期发作缓解, 精神运动发育正常, 多起病于 2~14 岁, 占儿童癫痫的 15%~24%^[5]。发作多出现于睡醒前或入睡后不久的时间段内, 癫痫发作呈局灶性发作, 大部分患儿于口面部起始, 典型表现为口角抽动、喉头发

表 1 LCM 治疗 BECT 的疗效情况 [n (%)]

Tab.1 Efficacy of LCM in the treatment of BECT

时间(月) Time (Month)	控制 Control	显效 Significantly effective	有效 Efficient	无效 Invalid
1	46 (90.20)	2 (3.92)	3 (5.88)	0 (0)
2	46 (90.20)	2 (3.92)	2 (3.92)	1 (1.96)
4	45 (88.24)	3 (5.88)	2 (3.92)	1 (1.96)
6	45 (88.24)	2 (3.92)	2 (3.92)	2 (3.92)
9	45 (88.24)	2 (3.92)	2 (3.92)	2 (3.92)
12	44 (86.27)	3 (5.88)	1 (1.96)	3 (5.88)

注: 全组有 1 例因临床发作加重而退出, 2 例因心律失常退出, 3 例因癫痫发作控制不佳退出

Notes: 1 case in the whole group withdrew due to worsening clinical seizures, 2 cases withdrew due to arrhythmia, 3 cases withdrew due to poor seizure control

表 2 LCM 治疗 BECT 患儿发生的不良反应

Tab.2 Adverse reactions of LCM treatment in children with BECT

不良反应 Adverse reactions	头晕 Dizziness	恶心、呕吐 Nausea and vomit	复视 Diplopia	嗜睡 Lethargy
例次 (n)	11	3	3	2
百分比 (%)	19.30	5.26	5.26	3.51

声、唾液增多、不能主动发声, 但有清楚的意识, 其中一些患儿继发全面性强直-阵挛发作, 同时出现意识丧失^[6]。LCM 目前已经获得欧洲药品管理局^[7] (European Medicines Agency, EMA) 和美国食品药品监督管理局^[8] (Food and Drug Administration, FDA) 的批准, 可用于 ≥ 4 岁局灶性癫痫患者的单药和添加治疗。LCM 是一种新型钠通道阻滞剂类抗癫痫药物, 与传统的钠通道阻滞剂有所不同, 拉考沙胺在选择性地作用于电压门控钠通道缓慢失活的同时, 还能够对快速失活不产生影响。从而不影响涉及正常脑功能的短时高频放电, 因此对过度兴奋的神经元细胞膜起到稳定作用, 进而达到控制癫痫发作的目的, 且对正常生理功能无影响^[9-10]。BECT 属于局灶性癫痫, 而 LCM 作为新型抗癫痫药物, 安全性及有效性均较高^[11], 本文首选 LCM 用于 BECT 的单药治疗, 以期了解 LCM 单药治疗 BECT 的临床疗效及其安全性。

LCM 的起始给药剂量为 2 mg/(kg·d), 每隔 1 周增加 1 次剂量 2 mg/(kg·d), 根据体重, 逐渐滴定到患儿维持剂量。结果所观察的 1 年内总有效率 94.12%, 累积控制率 86.27%, 留存率为 89.47%, 提示 LCM 单药治疗 BECT 疗效较好, 留存率高。有研究证实拉考沙胺对成人局灶性癫痫单药治疗 6 个月时无癫痫发作患者比例为 90%, 有效性和安全性均较高^[12]。本研究证实 LCM 在儿童局灶性癫痫

患者中的疗效与成人相当, LCM 易于控制 BECT, 疗效显著。此外, 有研究显示^[13], 拉考沙胺长期治疗局灶性癫痫不会对认知产生负面影响, 甚至可以改善认知。本组药物留存率高, 是由于 LCM 单药治疗 BECT 不良反应少且疗效显著, 不影响认知, 有利于提高 BECT 患儿的生活质量, 从而使患儿的药物依从性较高。通过观察 24 例 BECT 患儿在 LCM 单药治疗前及治疗后的脑电图对比情况, 发现 17 例 (70.83%) 患儿脑电图痫样放电有明显减少, 但仍低于临床发作的总有效率, 表明 BECT 脑电恢复正常晚于癫痫发作终止, 提示 LCM 对脑电图的改善作用不如对癫痫发作的改善明显。

在安全性方面, LCM 不良反应发生率低, 表现少而轻微。最常见的与药物相关的不良反应为头晕、恶心和复视。有研究^[14]指出 LCM 最常见的药物不良反应为头晕 (LCM 组与安慰剂组的不良反应发生率分别为 30.6% 和 8.2%)、复视 (两组分别为 10.5% 和 1.9%) 以及恶心 (两组分别为 11.4% 和 4.4%)。此外, 还存在的不良反应包括肝酶异常、体重变化、皮疹、抑郁、精神病等。另一项添加治疗试验主要纳入中国人及日本人, 与 LCM 相关的不良反应包括头晕 (LCM 组与安慰剂组的不良反应发生率分别为 22.9% 和 8.2%)、复视 (两组分别为 4.4% 和 0.5%)、呕吐 (两组分别为 4.1% 和 1.6%)、嗜睡 (两组分别为 8.8% 和 2.2%) 及头痛 (两组分别

为 4.1% 和 3.3%)^[15]。上述两项研究^[14-15]药物耐受性与安全性结果相似。本研究 LCM 单药治疗 BECT 后, 不良反应的发生率为 33.33%。不良反应均不严重, 主要表现为头晕(19.30%)、恶心、呕吐(5.26%)、复视(5.26%)及嗜睡(3.51%), 与上述研究类似, 通过调整剂量、药物滴定速度及用药时间延长, LCM 的药物不良反应在短时间内可逐渐减少、直至消失, 表明 LCM 有较好的耐受性及安全性。本组病例中有 2 例心电图分别显示一度房室传导阻滞、房性早搏, 不能确定与 LCM 是否有相关性, 但出于对用药安全性的考虑, 换用了其他抗癫痫药物。未见其他不良反应, 例如头痛、皮疹、体重增减和肝酶异常等, 可能与病例样本数较少有关。

4 小结

LCM 作为一种新型抗癫痫药物, 其不良反应轻微, 且与剂量相关, 多为中枢神经系统及胃肠道相关不良反应, 可在短时间内逐渐消失, 耐受性及安全性良好, 其治疗癫痫有效率高, 是一种较理想的局灶性癫痫治疗药物。LCM 单药治疗 BECT 疗效好、安全性高, 未见明显行为异常和认知功能下降, 具有较高的临床应用价值。

参考文献

- 1 Iapadre G, Balagura G, Zagaroli L, *et al.* Pharmacokinetics and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(5): 429-453.
- 2 Yang L, Gao L, Luan Y, *et al.* Different drug treat with central-temporal region spike wave of benign epilepsy in children. *Journal Medical Forum*, 2017, 38(9): 21-23.
- 3 Verrotti A, Loiacono G, Coppola G, *et al.* Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(2): 175-194.
- 4 Hoy SM. Lacosamide: A review in focal-onset seizures in patients with epilepsy. *CNS drugs*, 2018, 32(5): 473-484.
- 5 Parisi P, Paolino MC, Raucci U, *et al.* Atypical forms of benign epilepsy with centrotemporal spikes(BECTS): How to diagnose and guide these children. A Practical/scientific approach. *Epilepsy Behav*, 2017, 6(75): 165-169.
- 6 Liu N, Zhou T, Zhu JP, *et al.* Clinical feature and treatment strategy of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Chinese Pediatric Emergency Medicine*, 2017, 24(3): 228-232.
- 7 European Medicines Agency. Lacosamide: summary of product characteristics [EB/OL]. [2020-12-01]. 'https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/vimpat#product-information-section'.
- 8 US FDA. Vimpat@(lacosamide): highlights of prescribing information [EB/OL]. [2020-11-01]. 'https://www.vimpat.com/vimpat-prescribing-information.pdf?v=1525296747'.
- 9 Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, *et al.* Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev*, 2010, 13(1): 21-42.
- 10 Rogawski MA, Tofighty A, White HS, *et al.* Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 189-205.
- 11 Farkas A, Steinborn B, Flamini JR, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal sei-zures. *Neurology*, 2019, 93(12): e1212-e1226.
- 12 Baulac M, Rosenow F, Toledo M, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 43-54.
- 13 Meschede C, Witt JA, Rademacher M, *et al.* Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampnel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*, 2018, 58: 141-146.
- 14 Biton V, Gil-nagel A, Isojarvi J, *et al.* Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial onset seizures: Analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt.A): 119-127.
- 15 Hong Z, Inoue Y, Liao W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 267-275.

睡眠相关过度运动性癫痫家系的基因突变与临床分析



熊建蓉¹, 陈翔²

1. 浙江大学医学院附属第四医院 康复医学科(义乌 322000)

2. 温州医科大学附属第二医院 儿童康复科(温州 325027)

【摘要】 目的 旨在为解释基因型与表型的联系提供可能,为临床上睡眠相关过度运动性癫痫(Sleep-related hypermotor epilepsy, SHE)患者的治疗提供参考。方法 回顾性分析2017年12月于温州医科大学附属第二医院门诊确诊为SHE的患儿(患者1)病例资料,并询问患者1的家族史及生长发育史,得知患儿的父亲(患者2)有癫痫病史,同样采集患者2病史及生长发育史。对2例患者进行体格检查,完善脑电图、头部磁共振成像(MRI)、智力评估及血常规、血生化等基本化验检查。对确诊后的患者1和患者2均进行药物治疗,并对其疗效进行随访。此外,我们采集了患者1及其父母的外周血,对其进行基因测序,对所检出的突变基因,建立了系统进化树,并进行了同源蛋白序列比对,以判断突变的保守性。另外,利用in silico分析,对突变基因对应的致病性进行了分析。结果 分析发现了一个癫痫家族,患儿和其父亲患病,临床表现不典型,均于睡眠中发作。对两者药物治疗的随访中发现,患者1和患者2对药物反应性良好。基因检查提示患者1和患者2在DEPDC5(c.484-1del c.484_485del)和KCNQ2(c.1164A>T)同一位点突变,且该突变均为首次报道。此外,同源蛋白对比序列显示两突变基因对应的氨基酸均为高度保守。结论 本研究主要报道了一个睡眠相关过度运动性癫痫家系,患者1和患者2均有DEPDC5和KCNQ2基因的新发突变。本研究长期的随访中发现患者对药物治疗有效。

【关键词】 癫痫; 睡眠; 治疗; 基因突变

Analysis of gene mutations and clinical features about a sleep-related hypermotor epilepsy family

XIONG Jianrong¹, CHEN Xiang²

1. The Fourth Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University, Department of rehabilitation medicine, Yiwu 322000, China

2. The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Department of Child Rehabilitation Medicine, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: CHEN Xiang, Email: 516307535@qq.com

【Abstract】 Objective To provide the possibility to explain the relationship between genotype and phenotype, and to provide reference for the clinical treatment of Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE). **Methods** We retrospectively analyzed the case data of the child (patient 1) diagnosed with SHE in the outpatient department of the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University in December 2017, and inquired about his family history and growth and development history. We learned that the father (patient 2) of the child had a history of epilepsy, and we also collected his medical history and growth and development history of patient 2. We carried out the basic physical examination for the two patients, and basic blood routine and blood biochemical indicators have also been done. In addition, electroencephalogram, Wechsler intelligence assessment and cranial magnetic resonance imaging were performed. After the diagnosis of patients 1 and 2, we treated them with antiepileptic drugs and make them long-term follow-up. What's more, we collected the peripheral blood of patient 1 and his father and mother, sequenced the gene, established phylogenetic tree for the mutation gene, and compared the homologous protein sequence to judge the conservation of the mutation. Moreover, in silico analysis was used to analyze the pathogenicity of the mutant gene. **Results** We find a family with epilepsy, of whom patient 1 and his father are with epilepsy. Their clinical manifestations are atypical, and their seizures are all in sleep. After a long-term follow-up of two patients' drug treatments, it is found that

patient 1 and patient 2 respond well to the drugs. Gene test shows that the mutations of *DEPDC5* (c.484-1del c.484_485del) and *KCNQ2* (c.1164A>T) are at the same site in both patient 1 and patient 2, and the mutation sites are first reported. What's more, the homologous protein alignment shows that the amino acids corresponding to the two mutant genes are highly conserved. **Conclusion** This study mainly reports a family with sleep-related hypermotor epilepsy. Patients 1 and patient 2 have novel mutations of *DEPDC5* and *KCNQ2* genes. In the long-term follow-up of this study, it is found that the patients are effective the antiepileptic drugs.

【Key words】 Epilepsy; Sleep; Treatment; Gene mutation

睡眠相关过度运动性癫痫 (Sleep-related hypermotor epilepsy, SHE) 是一种主要在睡眠中发作的局灶性癫痫,其特征是复杂的、常为奇异的运动行为或持续的肌张力障碍姿势,既往称为夜间额叶癫痫 (Nocturnal frontal lobe epilepsy),首次于 1981 年报道^[1]。该病是一种罕见的综合征,其发病率约 1.8/100 000,符合罕见病的定义^[2]。由于该癫痫发作时临床表现不典型,给医务人员及研究人员造成了困扰。由于 SHE 发作于睡眠中,2014 年 9 月在博洛尼亚举行的共识会议上,正式将其更名为 SHE^[3]。SHE 包括散发性和家族性[常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫 (ADNFLE)],以散发性为主^[4]。SHE 的主要特征是发作突发突止的,通常是短期的 (<2 min),有不同的运动模式。SHE 发作类型包括阵发性觉醒、夜间阵发性肌张力障碍和阵发性夜间游荡。阵发性觉醒是以短暂和突然的复发性运动性阵发性行为为特征;夜间阵发性肌张力障碍是具有复杂肌张力障碍运动特征的运动性发作;阵发性夜间梦游主要表现为刻板、激动的梦游症。同一例患者可以仅表现出一种发作类型,也可以是两种或三种类型共存^[5,6]。SHE 的发病原因目前尚不清楚,主要与周围环境、自身因素及遗传等相关^[7]。诊断 SHE 主要依据病史和临床症状,根据专家共识和三级研究制定 SHE 诊断确定性标准,分为 3 个级别:见证(拟诊)SHE、视频记录(临床诊断)SHE 和视频脑电图记录(确诊)SHE^[3]。由于癫痫大多数只发生在睡眠中,且 SHE 患者大多对药物治疗反应良好,人们一直认为该癫痫是一种良性癫痫^[8]。然而,部分文章报道 SHE 可能对患者的日常生活产生不好的影响。SHE 患者频繁的癫痫发作严重影响睡眠质量和生活质量,甚至可能导致癫痫发作的恶性循环^[9]。事实上,由于不典型的癫痫发作,误诊、漏诊在 SHE 患者中很常见。最近一项大型队列研究中,53.7% 的 SHE 病例在 (12.8±10.1) 年后被确诊^[10]。大多数患者对药物反应良好,该病主要以药物治疗为主,卡马西平被认为是首选治疗药物^[4,7,8]。奥卡西平是卡马西平的一种 10-酮类衍生

物,通过阻断神经细胞离子通道而发挥抗癫痫作用。作为一种新型抗癫痫药物,主要用于成人或儿童的癫痫治疗,疗效好,不良反应较少^[11-12]。然而,约 30% 的患者对抗癫痫药物是耐药的,可以通过手术治疗^[13]。随着康复医学的发展,相关文献报道神经刺激技术可减少癫痫发作频率和改善严重程度,已经成为难治性癫痫的有效方法^[14,15]。

目前发现的与 ADNFLE 相关的主要突变基因是 *CHRNA4*、*CHRNA2*、*CHRN2* 和 *KCNT1*,分别编码神经元烟碱乙酰胆碱受体的 $\alpha 4$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 亚基和钾通道亚基^[16-20]。*DEPDC5* 和 *NRPL2*、*NRPL3* 是 mTOR 抑制性 GATOR1 复合物的组成部分,在经典 mTOR 复合物 mTORC1 的激活中起着重要作用^[21,22]。在这三个组成部分中出现任何的异常都有可能导导致局灶性癫痫发生^[22,23]。*DEPDC5* 突变是可引起多种类型的局灶性癫痫,包括常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫 (ADNFLE)、家族性额叶癫痫 (FTLE) 和家族性局灶性变灶性癫痫 (FFEVF),由 *DEPDC5* 突变引起的癫痫占比率为 12%~37%^[24,25]。在 30 个患有 ADNFLE 的欧洲家族的先证者中报告了 *DEPDC5* 的三个无义突变 (p.Arg487*、p.Arg1087* 和 p.Trp1369*)^[26]。*DEPDC5* 突变即可致病灶性癫痫,也可致非病灶性癫痫,即使在同一家族,也可出现不同的癫痫^[27]。并且,根据临床反应,78% 的 *DEPDC5* 突变患者会出现耐药^[26]。

KCNQ2 基因负责编码电压门控钾通道亚单位,形成介导毒蕈碱调节钾电流 (M 电流) 的异多聚体通道^[28]。*KCNQ2* 突变与多种癫痫相关,包括典型的良性家族性新生儿癫痫 (BFNS)、新生儿或早期婴儿癫痫相关的肌酸血症,以及与外周神经兴奋性相关的未知名癫痫^[29-32]。*KCNQ2* 突变也与早期癫痫性脑病相关^[33]。然而,迄今为止,与 *KCNQ2* 基因突变相关的 SHE 病例,包括 ADNFLE,尚未有报道^[34,35]。

本研究主要描述了一对患有 SHE 的父子。对该家系中进行基因测序以确定致病基因,并为 SHE 基因型-表型相关性提供解释,并增加了睡眠相关过度运动性癫痫的基因突变谱。

1 资料与方法

1.1 病例来源

1.1.1 研究对象 本研究的先证者是 2017 年 12 月就诊于温州医科大学附属第二医院的男性患儿(患者 1, III-1)。患者 1 首次因“夜间反复肢体不自主运动”来我院门诊,我们了解了患者 1 家族史,患者 1 的母孕史以及生长发育史。当问及家族史时,得知患者 1 的父亲(患者 2, II-3)有癫痫病史,同时也对患者 2 的母孕史、生长发育史进行了采集。同时对患者 1 和患者 2 发作形式进行详细了解。

1.1.2 体格检查 患者 1、患者 2 进行一般的体格检查以及神经系统的查体,包括肌力肌张力、生理反射、病理征、脑膜刺激征。

1.1.3 辅助检查 完善生化免疫检查,如肝肾功能、电解质、心肌酶谱、免疫功能等检查。脑电图及影像学检测:完善脑电图、头部磁共振成像(MRI)等检测。还对患者 1 进行智商评估,采用的是韦氏智力量表。韦氏智力量表第三版(WAIS-III)适合四岁以上的儿童,认为是评估其智商(IQ)的最常用的量表之一。量表分为言语量表和操作量表。语言量表包括知识、分类、算术、词汇和理解。作业规模包括制图、动物房、方块图、图形拼接和编码^[36]。最终得分基于英国 WAIS-III 评分标准^[37]。结果用智商(IQ)表示,80 分为智力低下与正常值的界限。社会功能缺陷筛选量表,来源于 WHO 制定的功能缺陷评定量表。该量表主要用于评定社区精神病人的社会功能缺陷程度,是进行精神医学调查中,常用的评定工具,适用于 15~59 岁之间。评定时由经过培训的评定员,主要采取对知情人的询问。主要包括 10 个评定项目:职业和工作、婚姻职能、父母职能、社会性退缩、家庭外的社会活动、家庭内活动过少、家庭职能、个人生活自理、对外界的兴趣和关心、责任性和计划性,每项的评分为 0~2 分,0 分为无异常或仅有不引起抱怨或问题的极轻微缺陷,1 分为确有功能缺陷,2 分为严重功能缺陷。

1.1.4 诊疗情况 明确患者诊断,根据患者的诊断给予药物治疗。并对患者的治疗效果进行跟踪。

1.1.5 科研伦理学审查 本研究有两例受试者(患者 1 和患者 2),患者 1 的父母及家庭成员均知情同意本研究。本研究获得了患者 1 的父母的书面同意。本研究经温州医科大学伦理委员会同意,并且承诺对个人隐私保护。且调查组成员以及其他研究有关负责人员有取得书面知情同意的权利,同时

对还未成年的参与者和其父母亲关于这项研究的原因,并且对该研究可能涉及的危害性进行说明。在进行研究的过程中,受试者可以凭自己的意愿,随时因为各种原因或理由拒绝或退出本研究。

1.2 基因测序

考虑到患者 1 和患者 2 是父子关系,且二者在均在夜间睡眠中有异常表现,我们对患儿及其父母进行了基因检测。采集患儿及其父母的外周血,用 Qiagen FlexiGene DNA Kit 提取试剂盒(货号 512206,德国 Qiagen 公司)提取血标本基因组 DNA,储存在 -20°C (中国北京康旭医学研究所)^[38]。通过 Nanodrop 2000 超微量分光光度计(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)检测 DNA 的含量,以便保证其基因组 DNA 的 OD 260/280 范围在 1.8~2.0,500 ng/ul>DNA 浓度>100 ng/ul,基因组总量大于 3.5 ug,另外还需利用琼脂糖电泳对基因组的完整性进行检测。利用数据库 OMIM 以及 HGMD,选择了与各种类型的癫痫遗传病的相关性的基因,通过 Agilent(美国 Agilent 公司) SureDesign 进行设计工具,设计针对目标基因外显子及侧翼序列(± 10 bp)的靶向捕获探针,定制专门的目标基因捕获试剂盒。采用 SureSelect Target Enrichment System 目标序列富集试剂盒对患者的 DNA 样本制备目标基因捕获文库。把制作好的基因组 DNA 文库杂交到靶向特异性捕获文库。杂交后,通过链霉亲和素标记的磁珠捕获目标分子。在通过 PCR 加入 indexing tag 前每个 DNA 文库样本必须单独进行杂交和捕获。捕获文库与基因组 DNA 文库之间的比例是捕获能够成功的关键。使用带 8 bp index A01-H12 的 indexing 引物扩增捕获的文库,对 SureSelect-enriched DAN 文库进行 PCR 扩增。使用 AMPureXP 磁化纯化经扩增的文库。评估 indexed 文库的 DNA 质量和数量。使用 2100Bioanalyzer 仪器(美国 Agilent 公司)和 High Sensitivity DNA 试剂盒对 DNA 质量和数量进行评估。接下来,使用 NEXTSEQ 500 测序仪(美国 Illumina 公司)进行在线测序。在生物信息学分析中,GATK(v3.6)用于检测 SNV(单核苷酸变异)和 InDel(小插入缺失变异)。用 CODEX、XHMM(v1.0)和 KSCNV(Kang-Xu-Development)分析可能的 CNV(拷贝数变异)。

1.3 In silico 分析

在该研究中,主要通过三个软件来预测单核苷酸突变(Single nucleotide mutations, SNVS)的有害性。SIFT:当核苷酸突变的 SIFT 值 <0.05 时,表明

突变对编码的氨基酸有负性作用 (SIFT.bii star.edu.sg)。Polyphen-2: 当 SNV 分数为 0.85 ~ 1.0 时, 表明该突变是有害的; 在 0.15 ~ 1.0 之间时, 表明突变属于可能有害突变; 得分在 0.0 ~ 0.15 之间时, 提示该突变是良性病变 (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/)。MutationTaster: 分数接近 1 表明该突变的核苷酸突变很有可能是致病基因 (www.MutationTaster.org/)。

此外, 我们选择同系物 (兔子、马、牛、狗、人类、鼠和猴子) 进行了 *DEPDC5* 和 *KCNQ2* 基因系统发育树分析, 通过 MEGAX 软件检测突变氨基酸的保守性^[39]。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征

2.1.1 临床病史 患者 1 (III-1, 见图 1) 男, 5 岁 10 月龄, 因“反复夜间肢体不自主运动”至我院门诊就诊。患儿系 G1P1, 足月顺产, 出生时体重 3.5 kg, 否认“羊水污染、脐带绕颈”; 母孕期有过轻微“感冒”病史, 予“三九感冒灵”对症, 否认放射性物质、毒物、宠物接触史, 否认“高血压、糖尿病”病史, 母孕此胎 23 岁; 出生时哭声可, 否认“产伤、病理性黄疸、颅内出血、脑外伤”等病史。患者 1 生长发育史基本等同于正常同龄儿童。患者 1 现为 7 岁, 为一年级在读学生, 成绩中等。患者 1 的父亲 (患者 2) 有癫痫病史。患者 1 母亲为普通公司会计师, 父母非近亲婚配。发作形式: 发作于夜间睡眠中, 主要表现为四肢不自主运动, 双手可出现“搓丸样”动作, 双腿作踢腿动作, 咂嘴, 咀嚼, 自言自语, 偶会从床上坐起, 无大小便失禁, 无口吐白沫, 无双眼凝视。

患者 2 (II-3, 见图 1) 男, 32 岁, 系患者 1 父亲, 因“反复夜间抽搐”在其 12 岁时确诊为癫痫。患者 2 系 G1P1, 足月顺产, 出生时体重 3.2 kg, 否认“羊水污染、脐带绕颈”; 母孕期体健, 否认“感染”病史, 否认放射性物质、毒物、宠物接触史, 否认“高血压、糖尿病”病史, 母孕此胎 20 岁; 出生时哭声响, 否认“产伤、病理性黄疸、颅内出血、脑外伤”等病史。患者 2 的生长发育史与同龄人无明显异常。患者 2 为大学学历, 现从事于服务业。患者 2 母亲为普通农村妇女, 父母非近亲婚配, 否认家族史。发作形式: 发作于夜间睡眠中, 初始 2 个月里患者主要表现为四肢不自主运动, 咂嘴, 咀嚼, 双手搓手; 无抽搐, 无小便失禁; 随后患者发作主要表现为全身抽搐, 呼之不应, 口

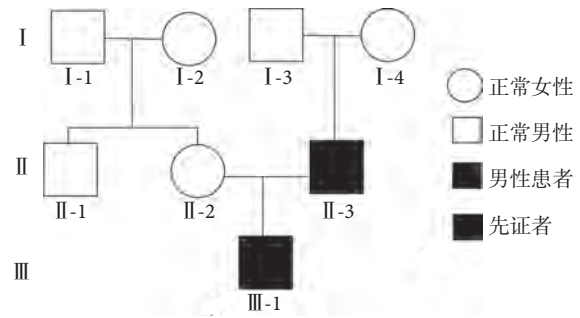


图 1 家系图

Fig.1 Family diagram

II-3 和 III-1 为患者, 两者为父子关系, 余家庭成员无癫痫发作情况

II-3 and III-1 are patients. They are father-child relationship, and the remaining family members have no seizures

吐白沫, 双眼凝视, 胡言乱语, 小便失禁。详见表 1。

2.1.2 体格检查 神志清, 精神可, 五官无殊, 对答切题, 双肺呼吸音轻, 未及明显干湿啰音, 心律齐, 未及杂音。肝脾未及肿大, 腹平软。四肢发育正常, 无畸形, 四肢肌力 5 级, 四肢肌张力正常, 四肢腱反射(++), 双侧巴氏征(-)。详见表 1。

2.1.3 辅助检查 生化免疫: 肝肾功能、电解质免疫指标均正常。头部 MRI (患者 1 和患者 2): 未见明显异常。脑电图: A1 (2017.12.18): 异常脑电、地形图, 右侧中、后颞区尖慢波发放伴扩散; A2 (2018.4.16): 背景活动未见异常, 右侧中后颞区尖波、尖慢波发放; A3 (2018.9.30): 背景活动未见异常, 本次描记未见明显痫性放电; A4 (2019.6.28): 背景活动未见异常, 本次描记未见明显痫性放电; A5 (2020.1.22): 背景活动未见异常, 本次描记未见明显痫性放电; B1 (2012.9.27): 轻度异常, 痫样放电; B2 (2013.6.6) 轻度异常, 痫样放电; B3 (2014.9.2) 轻度异常, 痫样放电; B4 (2014.10.3): 异常脑电地形图; B5 (2016.6.22) 轻度异常, 痫样放电; B6 (2017.3.4) 轻度异常, 痫样放电; B7 (2018.8.6) 轻度异常, 痫样放电 (A 代表患者 1, B 代表患者 2, 图 2)。韦氏智力量表 (患者 1, 2018.6.26): 言语量表: 90, 操作量表: 90, 全量表: 89。社会功能缺陷筛选量表 (患者 2, 2018.8.6): 职业和工作: 0 分, 婚姻职能: 0 分, 父母职能: 0 分, 社会性退缩: 0 分, 家庭外的社会活动: 0 分, 家庭内活动过少: 0 分, 家庭职能: 0 分, 个人生活自理: 0 分, 对外界的兴趣和关心: 0 分, 责任性和计划性: 0 分, 正常。

2.1.4 诊疗情况 诊断: 根据患者的主诉、临床表现、诊疗经过及辅助检查, 患者 1、患者 2 诊断为

表 1 临床特征

Tab.1 Clinical characteristics

临床特征 Clinical features	患者 1 (Ⅲ -1) Patient 1	患者 2 (Ⅱ -3) Patient 2
性别 Gender	男性	男性
年龄 Age	5 岁 10 月龄	32 岁
学历 Education	1 年级学生	大学本科
生长发育 Growth and development	与正常同龄人无异	与正常同龄人无异
意识情况 Awareness	正常	正常
四肢肌力 Limb muscle strength	V 级	V 级
四肢肌张力 Limb muscle tension	正常	正常
腱反射 Tendon reflex	++	++
巴氏征 Babinski sign	阴性	阴性
发作表现 Seizure performance	发作为睡眠中, 表现为肢体不自主运动	发作为睡眠中, 起初两个月内表现为肢体不自主运动, 后期主要表现为全身抽搐, 双眼凝视, 胡言乱语
韦氏智力量表 Wechsler scales	言语: 90; 操作: 90; 全量表: 89	-
社会功能缺陷筛选量表 Social function defect screening scale	-	正常

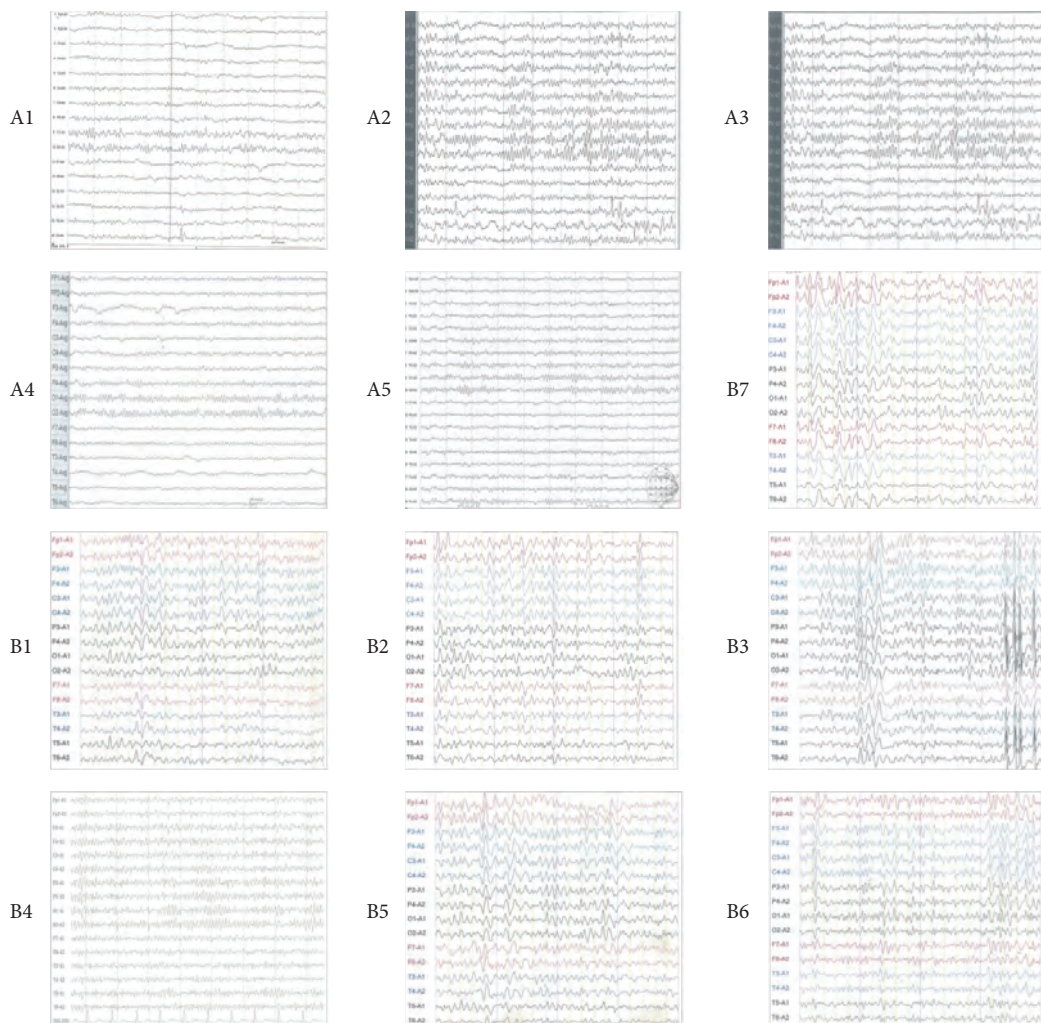


图 2 脑电图

Fig.2 EEG

患者 1 和患者 2 随访过程中脑电图检查结果, 其中 A 代表患者 1 检查结果, B 代表患者 2 检查结果

the EEG results during the follow-up of patient 1 and patient 2, where a represents the results of patient 1 and B represents the results of patient 2

“睡眠相关过度运动性癫痫”。治疗及疗效：患者 1：未进行药物治疗前，患者发作频率为 1 次/1~2 天，服用奥卡西平（剂量：0.15 g/次，2 次/天）1 个月期间，发作频率减至 1 次/周，继续以上治疗，继续随访 3 个月期间，发作频率减至 1~2 次/月；继续随访 1 年期间，患者无发作，于 2019 年 8 月将奥卡西平剂量减少（剂量：0.15 g/次，晚上 1 次），随访至今无发作；患者 2：由于患者 2 癫痫病史 20 余年，且长期于当地医院就诊，其既往用药史及发作频率不详细。患者 2 起初表现为“四肢不自主运动，咂嘴，咀嚼”，当时未就诊，刚发作第 1 个月频率为 3~4 次/月，持续数秒；在第 2 个月，患者上述症状逐渐加重，持续时间为数分钟，发作频率频繁，15 次/月，有时一晚上能发作 3~4 次，当时未予就治疗。直到患者出现“现四肢抽搐，双眼凝视，呕吐白沫”等症状，至医院就诊，考虑“癫痫”，予苯妥英钠（0.1 g/次，1 次/天）和丙戊酸钠（0.5 g/次，1 次/天）抗癫痫治疗，在随访的 8 年时间里，患者继续以上药物治疗，发作频率 4~5 次/年，为漏服或疲劳是发作；考虑苯妥英钠不良反应，在 2016 年期间单独用丙戊酸钠（0.5 g/次，2 次/天）抗癫痫治疗，在此 1 年内，发作频率约 10 次/年，考虑

控制不佳，将癫痫药物调整为奥卡西平（0.3 g/次，1 次/天）和丙戊酸钠（0.5 g/次，1 次/天）抗癫痫治疗，随访至今的 1 余年中，发作频率为 3~4 次/年。患者 2 于 2019 年 1 月至 2019 年 10 月期间发作 2~3 次，检测血药浓度提示明显低于正常值，于 2019 年 10 月将药物剂量调整为奥卡西平（0.3 g/次，2 次/天）和丙戊酸钠（0.5 g/天，1 次/天），随访至今无明显发作。血药浓度测定：患者 1：奥卡西平（2018.5.27）：5.200 ug/mL，奥卡西平（2018.6.26）：7.666 ug/mL，奥卡西平（2018.9.5）：6.990 ug/mL，奥卡西平（2018.12.30）：7.200 ug/mL，奥卡西平（2019.6.27）：5.207 ug/mL；患者 2：奥卡西平（2019.6.26）：3.525 ug/mL，奥卡西平（2019.10.11）：0.2 ug/mL（奥卡西平血药浓度参考值范围：10~35 ug/mL）。患者 1 和患者 2 的用药情况详见表 2。

2.2 基因测序

通过基因检测发现患者 1 存在 *DEPDC5* (c.484-1del; c.484_485del) 和 *KCNQ2* (c.1164A>T) 基因杂合突变。c.484-1del (编码区第 484 号核苷酸前内含子中倒数第 1 位核苷酸缺失) 的杂合核苷酸变异，为剪切变异 (见图 3)；c.484_485del (编码区第

表 2 不同时间段的治疗及疗效

Tab.2 Treatment and curative effect in different time

患者 1									
项目 project	未治疗	2017.12-2018.2018.2-2018.4		2018.5-2019.6			2019.7-2020.2		
发作次数 Number of seizures	1 次/1~2 天	1 次/周	1~2 次/月	0 次/年			0 次		
血药浓度 (ug/mL) Blood drug concentration (ug/mL)	-	未测	未测	2018.5.27 5.200	2018.6.26 7.666	2018.9.5 6.990	2018.12.30 7.200	2019.6.27 5.207	2019.7-2020.2 未测
奥卡西平 (g/d) Oxcarbazepine (g/d)	-	0.15 g/次, 2 次/天						0.15 g/次, 1 次/天	
患者 2									
项目 project	2008 第一个月	2008 第二个月	2008-2015	2016	2017-2019.6		2019.6-2020.2		
发作次数 Number of seizures	3~4 次/月	15 次/月	4~5 次/年	10 次/年	3~4 次/年		0		
血药浓度 (ug/mL) Blood drug concentration (ug/mL)	未测		未测	未测	2019.6.26 3.525	2019.10.11 0.2			
抗癫痫药物 Antiepileptic drugs	无		苯妥英钠 (0.1 g/次, 1 次/天)+丙戊酸钠 (0.5 g/次, 1 次/天)	丙戊酸钠 (0.5 g/次, 2 次/天)	奥卡西平 (0.3 g/次, 1 次/天)+丙戊酸钠 (0.5 g/次, 1 次/天)		奥卡西平 (0.3 g/次, 2 次/天)+丙戊酸钠 (0.5 g/次, 1 次/天)		

484_485 号核苷酸缺失)的杂合核苷酸变异,该变异导致从第 162 号氨基酸缬氨酸开始的氨基酸合成发生改变,并在改变后的第 18 个氨基酸终止 (p.Val162GlyfsTer18),为移码变异(图 3)。c.1164A>T(编码区第 1164 号核苷酸由 A 变为 T)的杂合核苷酸变异,该变异导致第 388 号氨基酸由亮氨酸变为苯丙氨酸 (p.Leu388Phe),为错义变异(图 4)。我们发现患者 1 的父亲(患者 2)存在同样的基因突变,且突变位点相同,即 *DEPDC5* (c.484-1del; c.484_485del)和 *KCNQ2* (c.1164A>T)基因杂合突变,患者 1 的母亲则未发现以上异常。通过 Sanger 测序验证以上变异,从 *DEPDC5* 的 Sanger 测序峰中可见患者 1 和患者 2 在其突变后出现了乱峰,这会导致蛋白质严重损害,而患者 1 的母亲则没有乱峰;从 *KCNQ2* 的 Sanger 测序峰中可见患者 1 和患者 2 出现套峰,而患者 1 的母亲则无套峰(图 5)。CODEX 和 XHMM 分析未发现可疑的 CNV 变异。

2.3 In silico 分析

为了阐述本研究中发现的基因突变,利用 In silico 工具来评估突变的基因的致病性。由于这三个软件(SIFT、Polyphen-2、MutationTaster)是预测单核苷酸突变,*DEPDC5* 基因存在 c.484-1del(编码区第 484 号核苷酸前内含子中倒数第 1 位核苷酸缺失)和 c.484_485del(编码区第 484_485 号核苷酸缺失)突变 (p.Val162GlyfsTer18),所以不能对剪切变异和移码变异进行预测,因此没有预测结果。而 *KCNQ2* 只是 c.1164A>T 的核苷酸变异,该变异导致第 388 号氨基酸由 Leu 变为 Phe (p.Leu388Phe),在致病性评估结果中,SIFT 软件预测表明 c.1164A>T 突变有可能致病,Polyphen2 软件预测不太可能致病,Mutation Taster 软件预测不太可能致病(表 3)。

此外,高度保守的氨基酸序列具有非常重要的作用,尤其是在维持蛋白质结构与功能方面^[40]。因为基因突变可影响氨基酸,从而影响蛋白质的结构

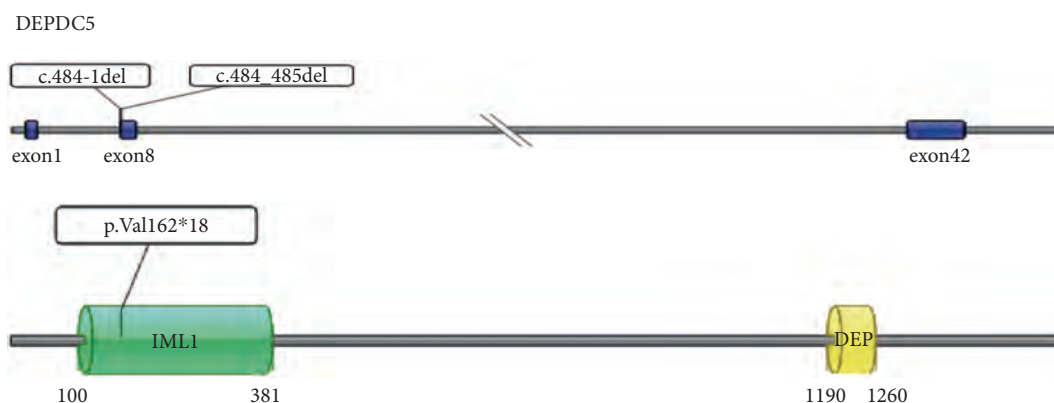


图 3 DEPDC5 基因及其氨基酸突变位点

Fig.3 DEPDC5 gene and its amino acid mutation sites

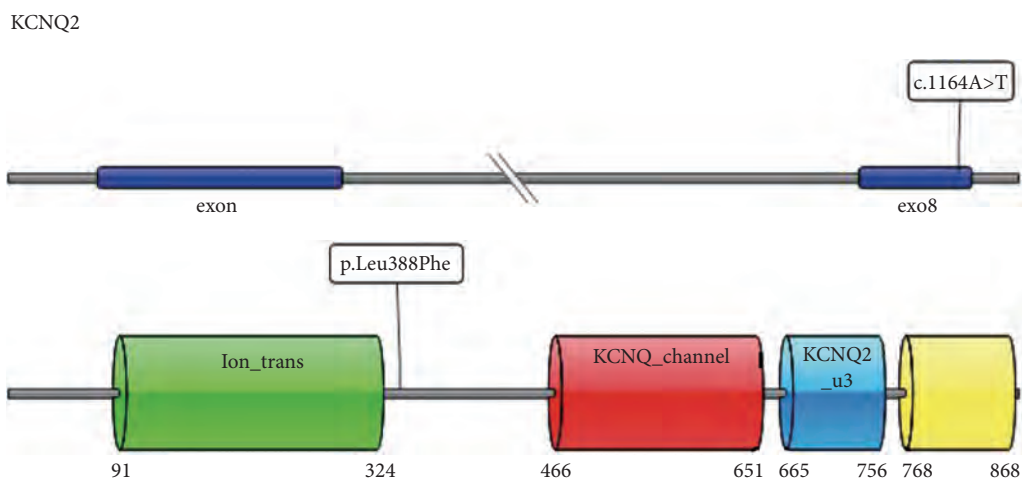


图 4 KCNQ2 基因及其氨基酸突变位点

Fig.4 KCNQ2 gene and its amino acid mutation sites

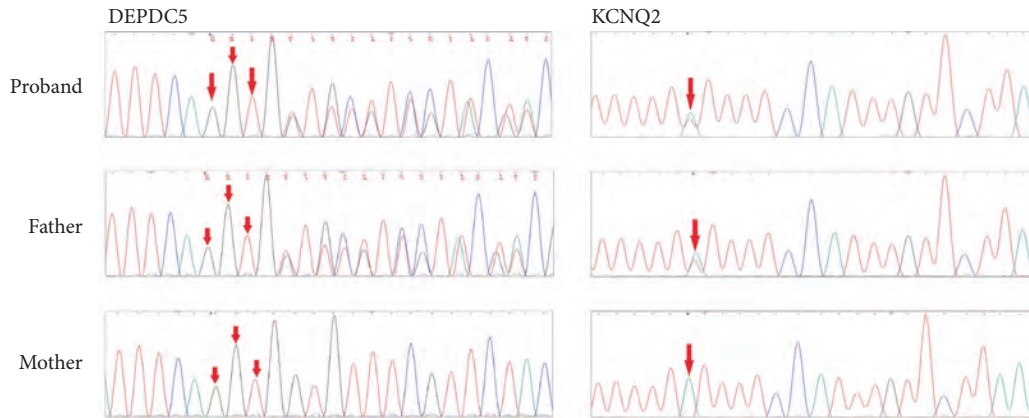


图 5 Sanger 测序图

Fig.5 Sanger sequencing diagram

DEPDC5 和 KCNQ2 基因突变的 Sanger 测序图,从 DEPDC5 测序图形中可见,患者 1 和其父亲(患者 2)在其峰图后面出现乱峰,而患者 1 的母亲则没有;从 KCNQ2 测序图中可见,患者 1 和其父亲(患者 2)出现套峰,而患者 1 的母亲未出现套峰

the Sanger sequencing diagram of depdc5 and KCNQ2 gene mutations. From the depdc5 sequencing diagram, it can be seen that patient 1 and his father (patient 2) have disordered peaks behind their peak diagram, while the mother of patient 1 does not; As can be seen from the KCNQ2 sequencing map, patient 1 and his father (patient 2) had a nested peak, while the mother of patient 1 did not have a nested peak

表 3 In silico 分析

Tab.3 In silico analysis

中文 Amino acid substitution	SIFT	中文 Polyphen2	中文 Mutation Taster
p.Val162GlyfsTer18	-	-	-
p.Leu388Phe	Deleterious	Benign	Polymorphism

注: 如表所示 p.Val162GlyfsTer18 无法通过以上三个软件预测有害性, p.Leu388Phe 通过预测提示有可能致病(-表示无法检测)

Notes: shows that p.val162glyfster18 cannot predict the harmfulness through the above three software, and p.leu388phe indicates that it may be pathogenic through prediction (- indicates that it cannot be detected)

与功能,从而导致一系列变化甚至疾病。由于 DEPDC5 基因突变的复杂性,我们从兔子、马、牛、狗、人类、鼠和猴子选择了 162 号氨基酸缬氨酸和其后的 18 个氨基酸,进行同源物的序列比对,分析氨基酸的保守性。同样从兔子、马、牛、狗、人类、鼠和猴子选取 KCNQ2 基因对应的第 388 号亮氨酸及其前后的 10 个氨基酸进行同源物的序列比对(图 6)。通过同源物的多序列比对发现 DEPDC5 和 KCNQ2 基因突变位点所导致的氨基酸均相同,说明突变位点所对应的的氨基酸具有高度保守性,也就是说 DEPDC5 基因对应的第 162 号氨基酸缬氨酸及其后的 18 个氨基酸以及 KCNQ2 基因对应的 388 号氨基酸在蛋白结构中具有重要意义,即 DEPDC5 的突变位点(c.484-1del; c.484_485del)和 KCNQ2 突变位点(c.1164A>T)具有重要意义。

3 讨论

首先,睡眠相关过度运动性癫痫是一种罕见的疾病,其患病率低至 1.8/10 万人^[2]。其次,睡眠相关过度运动性癫痫发作通常非常短暂,突发突止,临

床表现不同于一般的癫痫。SHE 通常与睡眠有关,“过度运动”是癫痫发作的主要临床表现,包括不对称强直或张力障碍姿势和或过度运动的肢体运动^[41]。一般癫痫的诊断要点主要根据临床症状及脑电图结果,如果 SHE 的诊断是同样采用一般癫痫的诊断,那么由于大多数 SHE 患者的脑电图均正常,所以非常容易出现漏诊^[42]。此外,在 SHE 和一些更常见的良性睡眠障碍和其他疾病(精神性癫痫)做鉴别诊断非常复杂。此外,对 SHE 认识欠缺和误诊会产生多种不良的后果,包括不必要的、昂贵的检查,无效的和潜在有害的治疗,甚至错误的癫痫诊断造成的不良心理社会影响^[43-44]。本研究结果表明,在出现以睡眠相关的反复发作的过度运动的阵发性夜间运动事件时,应高度怀疑是 SHE。本研究加强了我们对睡眠相关过度运动性癫痫的认知,同时引起人们的高度警惕。

尽管 KCNQ2 基因的变异导致了各种各样表现的癫痫,从良性家族性新生儿癫痫到伴有新生儿癫痫发作的癫痫脑病^[45],但以紫绀或呼吸暂停为特征的癫痫是其常见的表现^[46]。关于 KCNQ2 引起的睡

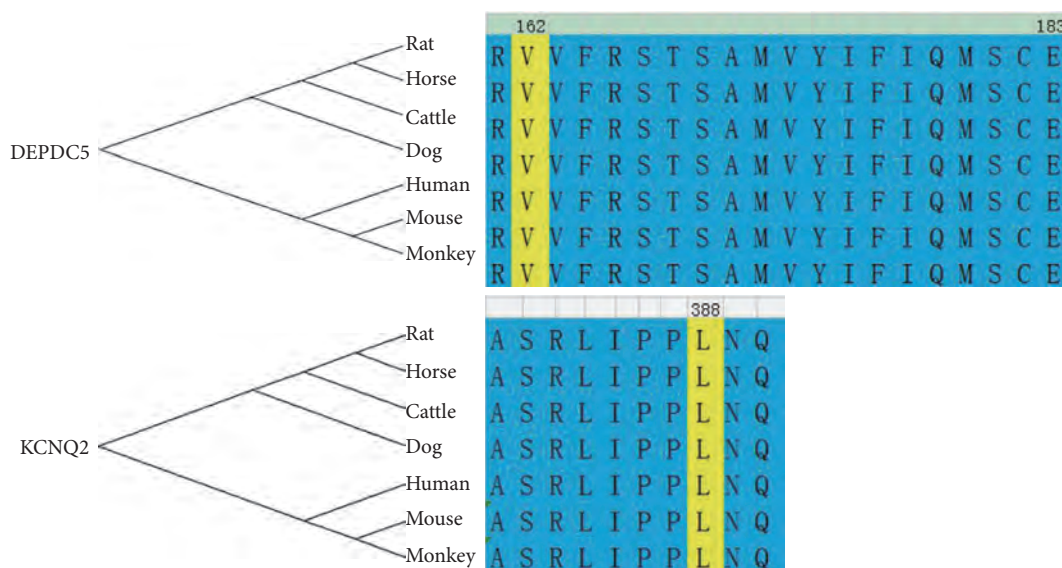


图 6 多序列比对图

Fig.6 Multiple sequence alignment diagram

多序列对比图 (从上至下分别为兔子、马、牛、狗、人类、鼠和猴子)。左边为系统进化树, 右边为同源蛋白比对。可见 DEPDC5 对应的 162 号氨基酸及其后的 18 个氨基酸均相同; KCNQ2 对应的 388 号氨基酸同样均相同

multi sequence comparison diagram (rabbit, horse, cow, dog, human, mouse and monkey from top to bottom). Phylogenetic tree on the left and homologous protein comparison on the right. It can be seen that the 162 amino acids corresponding to depdc5 and the subsequent 18 amino acids are the same; The amino acids of No. 388 corresponding to KCNQ2 are the same

眠相关癫痫的报道很少。DEPDC5 相关癫痫包括一系列癫痫综合征, 而这些癫痫几乎都以局灶性癫痫为特征。癫痫综合征包括家族性局灶性癫痫 (FFEFF)、家族性颞叶中叶癫痫 (FMTLE)、具有听觉特征的常染色体显性遗传性癫痫 (ADEAF) 和婴儿痉挛^[47]。在常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫 (ADNFLE) 家系中发现三个无义 DEPDC5 剪切突变。与其他突变基因相比引起的癫痫, DEPDC5 突变患者的耐药率较高^[26]。检测到的大多数 DEPDC5 致病性突变导致编码提前终止, 表明单倍体不足是致病机制^[46]。

该文报道了一个睡眠相关过度运动性癫痫家系, 其中儿子 (患者 1) 及其父亲 (患者 2) 患有癫痫, 二者癫痫均在晚上睡眠中发作。通过基因检查, 我们发现患者 1 和患者 2 在 DEPDC5 和 KCNQ2 基因相同位点突变, 且经过 In silico 软件分析和同源蛋白序列比对, 发现 DEPDC5 (c.484-1del, c.484_485del) 和 KCNQ2 (c.1164A>T) 基因突变可能在他们的疾病发生中起着重要的作用。值得注意的是, 患者 1 和患者 2 的临床表现和药物疗效却不尽相同, 患者 1 在 5 岁余时出现癫痫症状, 表现为四肢随意舞动, 随即进行就诊治疗, 患者 1 在奥卡西平控制下现已无癫痫发作。其父亲 (患者 2) 在 12 岁左右确诊为“癫痫”, 20 余年来患者 2 在抗

癫痫药物治疗下, 仍偶有癫痫发作, 询问其用药情况时, 得知其偶有漏服的情况, 并对患者 1 和患者 2 均进行血液浓度检测, 结果发现患者 2 的血药浓度明显低于正常有效值的范围, 这可能是患者 2 癫痫仍发作的主要原因, 我们对其进行宣教及药物剂量进行调整, 随访至今癫痫无发作; 此外, 据相关文献报道 KCNQ2 基因突变的癫痫最常见的有效治疗方法是卡马西平, 而患者 2 病初服用苯妥英钠和丙戊酸钠, 后期将药物将整为奥卡西平和丙戊酸钠, 调整药物和剂量后患者 2 的后发作频率下降, 选择药物关键也是抗癫痫治疗关键因素^[48, 49], 这也提示我们基因检查对进行精确用药具有重要作用。患者 2 在刚发作的两个月里, 主要表现为四肢不自主运动, 未予诊治; 在之后均表现为全身抽搐, 呼之不应, 口吐白沫, 双眼凝视, 胡言乱语, 小便失禁; 而患者 1 主要表现为四肢不自主运动, 并没有进展为全身抽搐, 口吐白沫, 小便失禁等情况, 主要考虑与患者 1 及早就诊治疗, 癫痫发作被及早控制, 而患者 2 则因其没有及早诊治发展为完全性继发性癫痫发作。不适当的治疗或对诊治的延误会加重病情, 甚至患者对药物的反应性和缓解率也会降低^[50]。除上述原因外, 相关文章报道即使在同一个家族, 这种疾病的表现可能有很大的不同, 严重程度有明显的家族内变异, 其原因尚不清

楚^[51]，这可能是由于患者的基因穿透率从 8% 到 43% 不等^[52]。在我们的研究中，两例患者生长发育、智力、生活学习没有受到影响，且患者 1 和患者 2 对抗癫痫药物治疗有效，尽管患者 2 仍偶有发作。

然而，本研究中仍存在很多不足，患者 2 因为其病史时间太长，对其 10 多年前的疾病发作情况、发作频率及药物使用史无法详细采集；其次，由于患者 2 经常于外地出差，不能及时的进行随访及药物剂量的调整，还存在漏服药的情况；此外，本研究中仅纳入了先证者及其父母进行基因检测，还应将先证者的爷爷奶奶纳入研究。继续收集更多样本数量，构建该病的基因型-表型关系谱。尽管基因检测出了 *DEPDC5* 和 *KCNQ2* 存在突变，然仍不能确定该突变为患者 1 和患者 2 的直接致病因素，接下来可以通过动物实验进行定点变异，用具有相同突变的动物来研究突变基因与睡眠相关过度运动性癫痫对的相关性。

综上，该研究发现了一个睡眠相关过度运动性癫痫家系，并发现了患者 1 和患者 2 均有 *DEPDC5* (c.484-1del, c.484_485del) 和 *KCNQ2* (c.1164A>T) 基因突变，且突变位点均为新发突变，两例患者对药物反应均良好。

参考文献

- Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep*, 1981, 4(2): 129-138.
- Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, *et al.* Prevalence of nocturnal frontal lobe epilepsy in the adult population of Bologna and Modena, Emilia-Romagna region, Italy. *Sleep*, 2015, 38(3): 479-485.
- Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, *et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(19): 1834-1842.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P, *et al.* Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*, 1999, 122(Pt6): 1017-1031.
- Derry CP, Davey M, Johns M, *et al.* Distinguishing sleep disorders from seizures: diagnosing bumps in the night. *Arch Neurol*, 2006, 63: 705-709.
- Manni R, Terzaghi M, Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia*, 2008, 49(9): 1581-1585.
- Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, *et al.* Sleep-related hypermotor epilepsy: Long-term outcome in a large cohort. *Neurology*, 2017, 88(1): 70-77.
- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*, 1995, 118(Pt1): 61-73.
- Alanis-Guevara I, Peña E, Corona T, *et al.* Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(3): 481-485.
- Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. *Seizure*, 2017, 44: 87-92.
- Freidel M, Krause E, Kuhn K, Peper R, Vogel H. Oxcarbazepin in der Epilepsitherapie [Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2007, 75(2): 100-106.
- Maiti R, Mishra BR, Sanyal S, *et al.* Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on serum neuron-specific enolase in focal seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res*, 2017, 138: 5-10.
- Nobili L, Francione S, Mai R, *et al.* Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*, 2007, 130(Pt2): 561-573.
- Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, *et al.* Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices*, 2018, 15(8): 527-539.
- Möddel G, Coenen VA, Elger CE. Invasive Neurostimulation in der Epilepsitherapie [Invasive neurostimulation as adjunct treatment for epilepsy]. *Nervenarzt*, 2012, 83(8): 1001-1005.
- Marini C, Guerrini R. The role of the nicotinic acetylcholine receptors in sleep-related epilepsy. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(8): 1308-1314.
- De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, *et al.* The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 2000, 26(3): 275-276.
- Kuryatov A, Gerzanich V, Nelson M, *et al.* Mutation causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy alters Ca²⁺ permeability, conductance, and gating of human alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 1997, 17(23): 9035-9047.
- Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet*, 1998, 63(4): 1108-1116.
- Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, *et al.* CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(1): 225-231.
- Bar-Peled L, Chantranupong L, Cherniack AD, *et al.* A Tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science*, 2013, 340(6136): 1100-1106.
- Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, *et al.* Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 994-1003.
- Bonaglia MC, Giorda R, Epifanio R, *et al.* Partial deletion of *DEPDC5* in a child with focal epilepsy. *Epilepsia Open*, 2016, 1(3-4): 140-144.
- Ishida S, Picard F, Rudolf G, *et al.* Mutations of *DEPDC5* cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 552-555.
- Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, *et al.* Mutations in *DEPDC5* cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 546-551.
- 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.
- 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.
- 28 Singh NA, Charlier C, Stauffer D, *et al.* A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*, 1998, 18(1): 25-29.
 - 29 Heron SE, Cox K, Grinton BE, *et al.* Deletions or duplications in KCNQ2 can cause benign familial neonatal seizures. *J Med Genet*, 2007, 44(12): 791-796.
 - 30 Singh NA, Westenskow P, Charlier C, *et al.* KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*, 2003, 126(Pt12): 2726-2737.
 - 31 Dedek K, Kunath B, Kananura C, *et al.* Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(21): 12272-12277.
 - 32 Zhou X, Ma A, Liu X, *et al.* Infantile seizures and other epileptic phenotypes in a Chinese family with a missense mutation of KCNQ2. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(10): 691-695.
 - 33 Pisano T, Numis AL, Heavin SB, *et al.* Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 685-691.
 - 34 Kurahashi H, Wang JW, Ishii A, *et al.* Deletions involving both KCNQ2 and CHRNA4 present with benign familial neonatal seizures. *Neurology*, 2009, 73(15): 1214-1217.
 - 35 Pascual FT, Wierenga KJ, Ng YT. Contiguous deletion of KCNQ2 and CHRNA4 may cause a different disorder from benign familial neonatal seizures. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2013, 1: 35-38.
 - 36 Cockcroft K, Alloway T, Copello E, Milligan R. A cross-cultural comparison between South African and British students on the Wechsler Adult Intelligence Scales Third Edition (WAIS-III). *Front Psychol*, 2015, 6: 297.
 - 37 Dumont, R. and J. O. Willis, *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*. 2008.
 - 38 Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*, 1988, 16(3): 1215.
 - 39 Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol Biol Evol*, 2018, 35(6): 1547-1549.
 - 40 Shahzad MA, Khaliq S, Amar A, Mahmood S. Metachromatic Leukodystrophy (MLD): a Pakistani Family with Novel ARSA Gene Mutation. *J Mol Neurosci*, 2017, 63(1): 84-90.
 - 41 Menghi V, Bisulli F, Tinuper P, Nobili L. Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep*, 2018, 10: 317-326.
 - 42 Yeh SB, Schenck CH. Sporadic Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy-Report on Two Cases and Review of the First Taiwanese Series of 10 Cases. *Acta Neurol Taiwan*, 2017, 26(2): 55-63.
 - 43 Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, *et al.* Diagnostic accuracy of a structured interview for nocturnal frontal lobe epilepsy (SINFLE): a proposal for developing diagnostic criteria. *Sleep Med*, 2012, 13(1): 81-87.
 - 44 Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, *et al.* Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet*, 1994, 343: 515-517.
 - 45 Millichap JJ, Miceli F, De Maria M, *et al.* Infantile spasms and encephalopathy without preceding neonatal seizures caused by KCNQ2 R198Q, a gain-of-function variant. *Epilepsia*, 2017, 58(1): e10-e15.
 - 46 Allen NM, Mannion M, Conroy J, *et al.* The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(9): e99-e105.
 - 47 Baulac S, Weckhuysen S. DEPDC5-Related Epilepsy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; September 29, 2016.
 - 48 Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, *et al.* Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*, 2019, 142(8): 2303-2318.
 - 49 Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology*, 2014, 82(4): 368-370.
 - 50 Kurahashi H, Hirose S. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, eds. *GeneReviews*[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; May 16, 2002.
 - 51 Scheffer IE. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(8): 1059-1060.
 - 52 Oldani A, Zucconi M, Asselta R, *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*, 1998, 121(pt2): 205-223.

• 论 著 •

基于 MRI 术后癫痫未完全缓解局灶性皮质发育不良患儿的分析



李林, 易明岗, 刘勇, 崔若棣, 董春华, 高鑫, 赵建设

山东大学齐鲁儿童医院 医学影像中心 (济南 250022)

【摘要】 目的 分析基于 MRI 成像的孤立局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 患儿术后癫痫未完全缓解的原因。方法 回顾性分析 2014 年 7 月—2018 年 1 月经病理证实且术后癫痫未完全缓解的 21 例孤立性 FCD 患儿的 MRI 及临床资料, 分析其病理学类型及 MRI 征象, 及不同 MRI 征象在每种病理类型 FCD 中出现的频次。分析手术失败的可能性因素。结果 21 例患儿中男 15 例、女 6 例, 平均年龄 (5.7±0.3) 岁, 平均病程 (3.4±0.5) 年, 此部分患儿的 MRI 征象主要以局灶性灰白质分界模糊、皮质结构异常改变 (增厚和/或变薄)、transmantle 征 (自皮层下白质向脑室方向延伸锥形异常信号) 及灰白质异常信号为主要表现, 与其他 FCD 患儿 MRI 征象类似。17 例 (80.9%) 患儿术后 2 周~6 个月脑电监测术区出现癫痫样放电, 其中 FCD I 型与 II 型分别占 35.3%、64.7%。术中脑电监测, 6 例 transmantle 征区域未见癫痫样放电, 只切除周围异常放电皮层区域, 2 例行 transmantle 征及周围异常放电区域全部切除, 此两种切除方式, 术后均有不同程度的癫痫发作。结论 术后癫痫未完全缓解孤立性 FCD 的 MRI 征象无特异性, 行致痫灶全部切除后仍有不同程度的癫痫发作, 原因可能与潜在致病因素有关。

【关键词】 儿童; 局灶性皮质发育不良; 磁共振成像; 神经外科手术; 癫痫未缓解

Analysis of focal cortical dysplasia with children whose epilepsy was unrelieved thoroughly after operation based on MRI

LI Lin, YI Minggang, LIU Yong, CUI Ruodi, DONG Chunhua, GAO Xin, ZHAO Jianshe

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

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

【Abstract】 Objective To analyze the causes of unrelieved epilepsy thoroughly in children with isolated focal cortical dysplasia (FCD) based on MRI. **Methods** Retrospective analysis of MRI and clinical data of 21 children with isolated FCD during July 2014 to January 2018, which confirmed by pathology and unrelieved thoroughly after operation performed, the pathological types and MRI signs were analyzed, as well as the frequency of different MRI signs in FCD of each pathological type. Analyzed the possible factors of surgical failure. **Results** Among the 21 cases, there were 15 males and 6 females, with an average age of (5.7±0.3) years and an average course of disease of (3.4±0.5) years. MRI signs of this part of the children were mainly manifested by blurred focal gray matter boundaries, abnormal cortical structure changes (thickening and/or thinning), transmantle signs (abnormal cone signals extending from subcortical white matter to the ventricle) and abnormal gray matter signals, which were similar to MRI signs of FCD with satisfactory postoperative epilepsy control. 17 cases (80.9%) appeared epileptic discharge after operation in the EEG monitoring area 2 weeks to 6 months, FCD type I and type II accounted for 35.3%, 64.7% respectively. During intraoperative EEG monitoring, no epileptiform discharge was observed in the transmantle sign region in 6 cases, and the region was retained, and only the surrounding abnormal discharge cortex was removed, complete removal of the transmantle sign and surrounding abnormal discharge area was performed in 2 cases, and different degrees of epileptic epilepsy were observed in both methods. **Conclusion** MRI signs of isolated FCD with unrelieved epilepsy after operation were nonspecific, there were still epilepsy of varying degrees after all epileptogenic lesions have been removed, the cause may be related to potential epileptic factors.

DOI: 10.7507/2096-0247.20210080

基金项目: 2018 年济南市卫生和计划生育委员会科技计划项目 (2018-01-31)

通信作者: 赵建设, Email: zhaojianshe@163.com



【Key words】 Children; Focal cortical dysplasia; Magnetic resonance imaging; Neurosurgical procedure; Unrelieved epilepsy

孤立局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 是脑皮质发育畸形的一个亚型, 为单纯型病变 (包括 I 和 II 型两种), 以此来区别于结合型 FCD (III 型)^[1], 该病在儿童及青少年发病率较高, 同时也是儿童顽固性癫痫常见病因之一, 约超过 30% 的难治性癫痫患儿由 FCD 所引起^[2], 临床药物控制效果较差, 唯一有效的治疗方案为手术切除。孤立性 FCD 影像学征象相对较为简单, 检出率较高, 如果术前能够对其进行准确定位及评估, 术后将会取得较为满意的效果, 但受诸多因素的影响, 使得部分 FCD 所致难治性癫痫患儿术后病情控制较为不满意, 同时手术预后的影响因子也尚未达成一致共识^[3]。本研究旨在分析术后癫痫未完全缓解孤立性 FCD (以下简称术后未缓解 FCD) 的 MRI 征象及病理学类型, 分析其手术失败的可能性因素, 既往这方面的研究较少, 本研究的实施将会进一步为临床制定手术方案及提高手术疗效提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 7 月—2018 年 1 月经手术病理证实, 行致痫灶全部切除且术后随访为癫痫不同程度发作的 21 例孤立性 FCD 患儿的 MRI 及临床资料, 其中男 15 例、女 6 例, 年龄 1.3~11.8 岁, 平均年龄 (5.7±0.3) 岁, 中位年龄 5.3 岁, 平均病程 (3.4±0.5) 年。患儿随访时间 2.0~3.2 年, 平均为 (2.6±0.8) 年。本研究经山东大学齐鲁儿童医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 设备

采用 Philip 3.0 T Ingenia 磁共振, 对于不能主动配合的患儿, 给予 5%~7% 水合氯醛 0.4 mL/kg, 口服或直肠给药, 使其进入深睡眠状态。3D 高分辨序列参数为: 3D-T2 FLAIR 序列, TR 70.5 ms, TE 52.5 ms, TI 280 ms, 翻转角 10°, FOV 280 mm×280 mm, 矩阵 280×280; 3D-T1WI, TR 6.1 ms, TE 2.7 ms, TI 280 ms, 翻转角 10°, FOV 280 mm×280 mm, 矩阵 280×280。

1.3 分类

根据 2011 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 发布病理学标准进行分类^[2]: ① I a 型: 病变皮质为存在成熟的神经元, 但具有放射状层状结构不良; ② I b

型: 病变具有皮质典型六层结构, 但病变存在切线方向上的结构不良; ③ I c 型: 同时具备上述两种异常表现。II a 和 II b 均存在异常形态神经元, 但后者同时存在气球样细胞。

1.4 手术方式及评估

致痫灶 (手术最终需要全部切除的部分) 范围的评估参照术前多学科 (神经内、外科, 脑电图及影像科等) 讨论结果, 术中行全程脑电监测, 直至癫痫样放电消失为止, 即为致痫灶的最终切除范围, 本组中所涉及的病例均为致痫灶全部切除患儿。

1.5 手术预后评估

术后随访 2.0~3.2 年, 按照 Engel 分级^[3]随访、评估, 根据术后癫痫发作情况分为 I、II、III、IV 四个等级: ① I 级为: 术后长期随访癫痫发作完全消失, 用或不用抗癫痫药物治疗 (术后短期内发作不计), 为癫痫控制较为满意级别; ② II 级: 癫痫发作几乎消失或较少发作 (每年发作 ≤ 2 次); ③ III 级: 发作频率明显减少 (减少 90% 以上); ④ IV 级: 发作无减少或进一步加重, I 级为预后良好, II~IV 级为预后不良。

1.6 磁共振成像图像分析

由 2 名具有 5 年以上工作经验的影像科高年资医师以盲法对图像进行观察, 经协商达成一致, 无法达成一致意见者, 予以剔除。

2 结果

2.1 病理及磁共振成像征象

本组 21 例术后癫痫未完全缓解的孤立性 FCD 病理结果为: I 型共 8 例 (I a 型 1 例、I b 型 3 例、I c 型 4 例), II 型 13 例 (II a 型 5 例、II b 型 8 例)。3D 高分辨 MRI 主要征象: ① 局灶性灰白质分界模糊; ② 局灶性皮质结构异常改变 (增厚和/或变薄); ③ transmantle 征 (白质内自皮层下白质向脑室方向延伸锥形异常信号); ④ 白质异常信号; ⑤ 灰质异常信号; ⑥ 明显的节段性或脑叶萎缩/发育不全与白质体积缩小; ⑦ 异常的脑沟或脑回形态。详见图 1、2。各种 MRI 征象在孤立性 FCD 中出现的几率见表 1。

2.2 预后分析

本组患儿均行致痫灶全部切除, 术后随访 II、III、IV 级所占比例分别为: 23.8%、42.9%、33.3%, 术后 2 周~6 个月脑电监测术区癫痫样放电 17 例

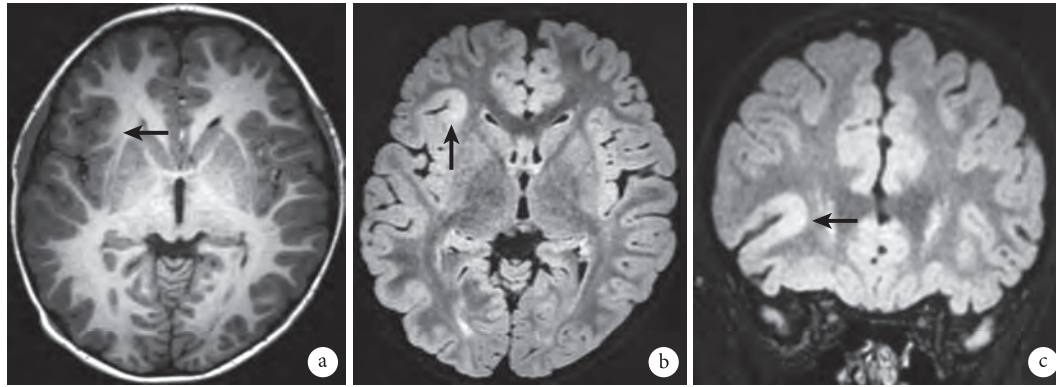


图1 FCD I c型患儿术前高分辨MRI表现

Fig.1 Preoperative high-resolution MRI findings in children with type FCD I c

a ~ c: FCD I c型患儿. a. 3D-T1WI(轴位)示右侧额叶局灶性皮层增厚, 脑沟增宽、变深(箭头); b, c. 3D-T2WI-FLAIR(轴位)、3D-T2WI-FLAIR(冠状位)示右侧额叶局灶性灰白质分界模糊(箭头)

a ~ c: Children with FCD I c. a. 3D-T1WI (Axis) show focal thickening of the frontal cortex on the right side, widening and deepening of the sulcus (arrow); b, c. 3D-T2WI-FLAIR (Axis), 3D-T2WI-FLAIR (Coronal) show that the focal gray matter of the right frontal lobe is blurred (arrow)

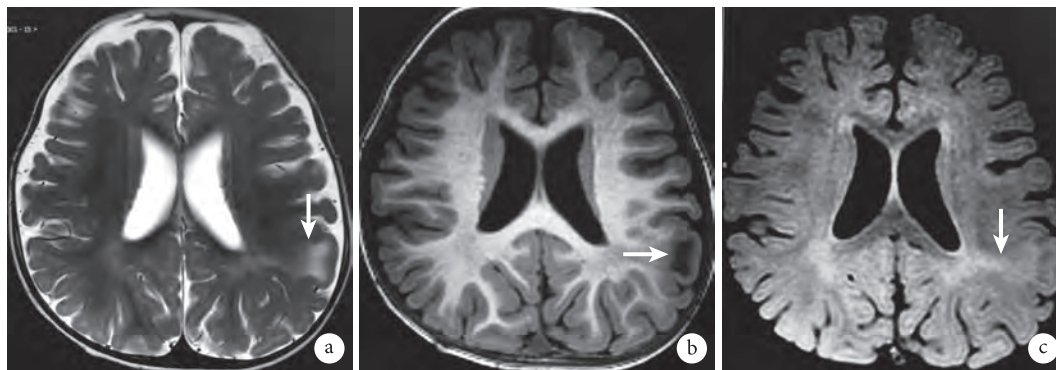


图2 FCD II b型患儿术前高分辨MRI表现

Fig.2 Preoperative high-resolution MRI findings in children with type FCD II b

a ~ c: FCD II b型患儿. a, b. T2WI(轴位)、3D-T1WI(轴位)示左顶叶片状长 T1、长 T2 信号灶(箭头); c. 3D-T2WI-FLAIR(轴位)示左顶叶局部脑回增大, 灰白质分界模糊, 皮层增厚, 皮层下可见片状异常信号灶, 并见 transmantle 征(箭头)

a ~ c: Children with type FCD II b. a, b. T2WI (Axis), 3D-T1WI(Axis) Show the left top leaf-shaped long T1, long T2 signal stove (arrow); c. 3D-T2WI-FLAIR (Axis) Show that the local gyrus of the left parietal lobe is enlarged, the boundary of gray matter is blurred, the cortex is thickened, and abnormal signal foci can be seen under the cortex, and the transmantle sign (arrow)

(80.9%), I型6例(35.3%), II型11例(64.7%); 4例(19.1%)6个月内脑电监测术区未见癫痫样放电。具备 transmantle 征 FCD 共 8 例, 均见于 II b 型中, 术中脑电监测, 6 例 transmantle 征区域未见癫痫样放电, 故予以保留该区域, 只切除周围异常放电区域, 2 例术中脑电监测示 transmantle 征区域轻度癫痫样放电, 故行 transmantle 征及周围异常放电区域全部切除, 此两种切除方式, 术后均有不同程度的癫痫发作, 详见表 2。

3 讨论

孤立性 FCD 病灶较为局限, MRI 表现具有相对特异性, 术前可以对其进行准确定位与评估。本

研究示术后未缓解 FCD I 型主要 MRI 征象为局灶性灰白质分界模糊、皮层增厚及局限性脑叶萎缩, 且以第一种征象为主要表现, 本组 8 例患儿中 7 例(87.5%)出现此征象, 这与既往报道^[4]的 FCD I 型主要 MRI 征象是一致的。皮质结构异常既往报道^[5]全是增厚, 而我们也发现了皮质变薄的征象, 产生分歧原因可能对 FCD 病理学认识的不足有关系: 皮质的增厚/变薄区别在于异形神经元从内向外移行停滞的数量、时间及位置^[6]。相关文献也曾报道^[7]明显的节段性或脑叶萎缩/发育不全与白质体积缩小亦是 FCD I 型主要 MRI 征象, 本研究中 8 例患儿仅 2 例(25.0%)出现此征象, 原因可能与样本数量较少有关系。FCD I 型白质内异常信号灶 2

表 1 各种 MRI 征象在术后未缓解 FCD 中出现的几率 [n (%)]

Tab.1 The incidence of various MRI signs in non-remission FCD after surgery [n (%)]

MRI 征象 MRI signs	I a (=1)	I b (n=3)	I c (n=4)	II a (n=5)	II b (n=8)
局灶性灰白质分界模糊 Focal blurring of gray-white matter boundaries	1 (100.0)	2 (66.7)	4 (100.0)	4 (80.00)	7 (87.5)
局灶性皮质结构异常 Focal abnormalities of cortical structure	0 (0)	1 (33.3)	2 (50.0)	4 (80.00)	8 (100.0)
transmantle 征 transmantle signs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100.0)
白质异常信号 Abnormal white matter signal	0 (0)	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	8 (100.0)
灰质异常信号 Abnormal gray matter signal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (80.0)	7 (87.5)
局灶性脑叶萎缩 Focal lobe atrophy	0 (0)	0 (0)	2 (50.0)	0 (0)	0 (0)
异常脑沟/回形态 Abnormal sulci/gyrus morphology	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	3 (37.5)

表 2 各类型 FCD 的术后随访 Engel 分级情况 [n (%)]

Tab.2 Postoperative follow-up engel grading of various types of FCD [n (%)]

Engel 分级	例数	I a (n=1)	I b (n=3)	I c (n=4)	II a (n=5)	II b (=8)
II 级	5	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0)
III 级	9	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)
IV 级	7	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	1 (14.3)	4 (57.1)

例 (25.0%)，术后 Engel 分级均为 IV 级，预后较差，这与相关文献^[8]报道是一致的，原因可能为神经元移行过程中停滞在白质区，大量异形神经元导致了致痫样放电区域的增大及邻近皮层的不完全受累，而在手术过程中，这些受累皮层很难全部监测到，给致痫灶的完全切除带来了较大困难。

本组中术后癫痫未缓解 FCD II 型共 13 例，局灶性灰白质分界模糊较 I 型患儿更为显著，累及的范围更广，检出率为 84.6%，但比相关文献报道^[9]低，原因可能为灰质内大片异常信号灶把原本模糊的灰白质分界遮挡所致。Transmantle 征为 FCD II 型的一种特异性 MRI 征象，形成的原因可能与异形神经元及气球样细胞有关系^[10]，本组中 8 例 FCD II b 型患儿均见此征象，II a 型中未检出，这与相关文献报道^[11]是一致的，我们认为单纯异形神经元还不足以形成此征象，气球样变性细胞才是形成 transmantle 征病理学基础，此 8 例患儿术后 Engel 分级 III 级 4 例、IV 级 4 例，预后均较差。本组中，灰白质异常信号出现频率均为 84.6%，远大于 FCD I 型患儿，这种 MRI 征象的检出也预示了患儿术后癫痫控制会较差。异常脑沟/回形态是 FCD II 型特有征象，本研究 5 例 (38.5%) 患儿出现此征象，且均为 FCD II 型，I 型患儿未检出此征象。

我们前期研究发现 FCD I 型术后效果要好于 II 型患儿 (结果尚未发表)，这与相关学者^[12]研究结果示一致的，我们认为 I 型患儿致痫灶较局限，术

前能够更好的对其进行评估与定位，而保证癫痫样放电区域的全部切除，II 型 FCD 虽然 MRI 征象较典型，但手术预后却不理想，原因可能是 FCD II 型的脑损害较重，继而具有更高的致痫性。亦有相反观点^[13, 14]认为 I 型患儿手术预后差于 II 型，Mrelashvili 等^[15]认为 FCD II 型多为非颞叶病变，MRI 征象较明显、容易进行术前评估与定位，致痫灶能够完全切除，手术预后相对较好。目前为止，两种类型 FCD 手术预后的争论一直不断，且尚未达成共识，有人认为 FCD 病理分型与手术预后无明显相关性^[16]。

本研究中所有患儿均行致痫灶全部切除 (术前评估+术中脑电监测所确定的范围)，但术后随访，所有病例均有不同程度的癫痫发作，Engel III 级 42.9%，所占比例最高，术后半年内术区癫痫样放电 17 例 (术后 2 周以内的不在此范畴)，从症状学的角度看，说明实际致痫灶并未完全切除掉，还可能存在其他致病因素或是潜在的致病因素以及术前对致痫灶边界的定位及评估还不够准确，这与相关研究结果^[17]是基本一致的，认为术后 1 周内的癫痫发作及术后 6 个月内脑癫痫样放电是 FCD 手术预后不良的独立影响因子，这一研究结果提示了实际致痫灶尚未完全切除。潜在致病因素是当前手术切除遇到的最大问题，手术本身对致痫灶周围皮层的损伤可能为重要因素之一，我们认为当致痫灶切除后，邻近皮层会进行损伤修复，在修复过程中，

可能会出现畸形愈合,从而导致癫痫样发作的出现,相关文献报道^[18]也曾做出过这样的提示;另一重要潜在致病因素为术中脑电监测尚不能完全定位所有致痫灶,如果范围局限,且致病性较低,往往会遗漏。本组具备 transmantle 征像 FCD 共 8 例,均见于 II b 型中,中脑电监测,6 例 transmantle 征区域未见癫痫样放电,故予以保留该区域,只切除周围异常放电区域,2 例行 transmantle 征及周围异常放电区域全部切除,结果术后均有不同程度的癫痫发作,所以在 FCD II b 型患儿中,transmantle 征区域并不能够影响手术预后,相关研究^[19]报道,II b 型中病理所示气球样细胞的中心区域致病性最低或无致病性,如果仅切除周围皮层,同样会取得理想的手术效果,这和我们的研究结果是一致的。

综上,孤立性 FCD 每种类型的致病性高低及癫痫样放电范围是不同的,术前评估及术中脑电监测往往不能完整的勾画出致痫灶的全部区域,给手术方案的制定带来了麻烦,潜在致病因素的探究将是我们以后工作的重点。本研究也有诸多不足,样本数量较少,无法进行双盲、多中心随机对照研究,无法从多个方面论证手术预后的影响因素。相信随着癫痫外科的不断发展及经验的积累,会进一步加深对该病的认识。

参考文献

- Blümcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.
- Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. *Brain Dev*, 2013, 35(8): 793-801.
- Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, *et al.* Focal cortical dysplasia and refractory epilepsy: Role of multimodality imaging and outcome of surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(5): 892-898.
- Mata-Mbemba D, Iimura Y, Hazrati LN, *et al.* MRI, magnetoencephalography, and surgical outcome of oligodendrocytosis versus focal cortical dysplasia Type I. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(12): 2371-2377.
- Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP. Malformations of cortical development: The role of 7-Tesla magnetic resonance imaging in diagnosis. *Rev Neurol(Paris)*, 2019, 175(3): 157-162.
- Hong SJ, Bernhardt BC, Caldairou B, *et al.* Multimodal MRI profiling of focal cortical dysplasia type II. *Neurology*, 2017, 88(8): 734-742.
- Veersema TJ, Ferrier CH, van Eijsden P, *et al.* Seven tesla MRI improves detection of focal cortical dysplasia in patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia Open*, 2017, 2(2): 162-171.
- Choi SA, Kim KJ. The Surgical and cognitive outcomes of focal cortical dysplasia. *J Korean Neurosurg Soc*, 2019, 62(3): 321-327.
- Tassi L, Garbelli R, Colombo N, *et al.* Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord*, 2012, 14(3): 257-266.
- Colombo N, Tassi L, Deleo F, *et al.* Focal cortical dysplasia type II a and II b: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*, 2012, 54(10): 1065-1077.
- Widjaja E, Otsubo H, Raybaud C, *et al.* Characteristics of MEG and MRI between Taylor's focal cortical dysplasia (type II) and other cortical dysplasia: surgical outcome after complete resection of MEG spike source and MR lesion in pediatric cortical dysplasia. *Epilepsy Res*, 2008, 82(2-3): 147-155.
- 林元相, 林堃, 康德智, 等. 局灶性皮质发育不良相关性难治性癫痫的手术预后及其相关影响因素分析. *中华医学杂志*, 2012, 92(25): 1763-1766.
- Noli D, Bartuluchi M, González FS, *et al.* Type II focal cortical dysplasia: electroclinical study and surgical outcome in 31 pediatric patients. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(11): 2079-87.
- Kim DW, Lee SK, Chu K, Park KI, *et al.* Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*, 2009, 72(3): 211-216.
- Mrelashvili A, Witte RJ, Wirrell EC, *et al.* Seizure freedom in children with pathology-confirmed focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(6): 513-518.
- 王逸鹤, 赵国光, 单永治, 等. 局灶性皮质发育不良致药物难治性癫痫的手术预后及其影响因素. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(11): 737-740.
- Jin B, Wang J, Zhou J, *et al.* A longitudinal study of surgical outcome of pharmacoresistant epilepsy caused by focal cortical dysplasia. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2403-2410.
- Chern JJ, Patel AJ, Jea A, *et al.* Surgical outcome for focal cortical dysplasia: an analysis of recent surgical series. A review. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6(5): 452-458.
- Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, *et al.* Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(3): 183-188.

激素冲击对儿童癫痫并睡眠中癫痫性电持续状态疗效的临床研究



陈李兰, 王健彪, 孙明霞

无锡市儿童医院 儿童神经内科(无锡市 214000)

【摘要】 目的 探讨大剂量激素冲击疗法对儿童癫痫并睡眠中癫痫性电持续状态的临床疗效,为临床治疗提供依据。方法 随机选取 2018 年—2020 年至无锡市儿童医院就诊 60 例患儿为研究对象,按入院先后随机分为对照组(30 例)和试验组(30 例),对照组常规服用抗癫痫药物(根据临床-脑电图表现或综合征选药),试验组在此基础上加以大剂量甲泼尼龙琥珀酸[20 mg/(kg·d)×3 天,1 次/月,连用 6 个月]冲击治疗,期间正常服用抗癫痫药物,6 个月后对比临床发作频次及脑电图放电情况。结果 两组患儿治疗 6 个月后临床发作情况均得到改善(有效率:对照组:19/30 vs. 试验组:26/30),试验组在临床疗效(26/30)及脑电图改善(26/30)方面均优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),试验组在治疗过程中 3 例出现呼吸道感染,7 例出现体重不同程度增加,感染在院期间均得到治愈,体重增加通过控制饮食、合理运动在停药后均得到改善。结论 大剂量激素冲击疗法对儿童癫痫并睡眠中癫痫性电持续状态在减少临床发作及改善脑电图放电方面疗效确切,推荐使用。

【关键词】 癫痫性电持续状态;激素冲击;儿童

Clinical study on the effect of hormone shock on children with epilepsy and sleep status epilepticus

CHEN Lilan, WANG Jianbiao, SUN Mingxia

Department of Neurology of Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214000, China

Corresponding author: WANG Jianbiao, Email: wjb00883@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of high-dose hormone pulse therapy on children with epilepsy and sleep status epilepticus. **Methods** 60 children were randomly divided into control group (30 cases) and study group (30 cases) according to the admission sequence. The control group was treated with antiepileptic drugs (according to clinical electroencephalogram or syndrome), and the study group was treated with methylprednisolone sodium succinate [20 mg/(kg·d) × 3 days, once a month, for 6 months]. During the period, antiepileptic drugs were taken normally. After 6 months, the curative effect, abnormal EEG and side effects were compared. **Results** After 6 months of treatment, the clinical conditions of the two groups were significantly improved (effective rate: control group: 19/30 vs. study group: 26/30), and the clinical efficacy (26/30) and EEG improvement (26/30) of the study group were better than those of the control group ($P<0.05$), weight gain can be improved by diet control and reasonable exercise. **Conclusion** Hormone pulse therapy for children with epilepsy and sleep status epilepticus in the control of clinical seizures and improve the effect of abnormal EEG, recommended.

【Key words】 Hormone pulse; Epileptic electrical status; Children

睡眠中癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus during sleep, ESES) 是一种特殊的脑电现象,可出现在一系列癫痫综合征中,包括儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (BECT) 及其变异型、获得性癫痫失语综合征 (LKS)、慢波睡眠中持续棘慢复合

波癫痫 (CSWS) 等,产生机制目前不明。由于 ESES 多于睡眠中发生,临床不易察觉,长期下来患儿可出现神经、心理、行为等多方面的损伤^[1],导致预后不佳。本文通过对无锡市儿童医院就诊的 60 例患儿进行随机对照研究,旨在分析激素冲击疗法对于合并 ESES 的儿童癫痫的临床及脑电图疗效,为临床治疗提供一定参考。

DOI: 10.7507/2096-0247.20210081

通信作者: 王建彪, Email: wjb00883@sina.com



1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年—2020 年至我院儿童神经内科就诊的合并 ESES 相关的癫痫患儿 60 例, 其中男 39 例、女 21 例, 年龄为 (4~13) 岁, 平均年龄 (6.02±0.64) 岁, 首发年龄为 (5.98±1.72) 岁。随机分为试验组和对照组, 两组患儿性别、年龄等一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。诊断标准: ① 临床出现 2 次以上间隔 24 h 以上的非诱发性癫痫发作; ② ESES: 棘慢波指数 (SWI) $\geq 85\%$ 。排除标准: ① 颅内明确的结构性发育异常或病灶; ② 孤独症; ③ 遗传代谢性疾病; ④ 肝肾心功能异常。该研究获得无锡市儿童医院医学伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

1.2 临床及脑电图资料

患儿首发年龄、发作类型或相应的综合征、目前正在服用的抗癫痫药物及发作频率。脑电图使用日本光电视频脑电图仪, 按照 10-20 国际标准导联放置系统放置电极, 进行 2 h 监测, 至少包括 1 个完整的醒、睡周期, 记录睡眠中放电部位、形式及棘慢波频率。

1.3 治疗方案

对照组继续原有抗癫痫药物治疗, 试验组在此基础上加用甲泼尼龙琥珀酸钠 20 mg/(kg·d) \times 3 天, 1 次/月, 连用 6 个月。

1.4 疗效判定

1.4.1 临床症状 ① 显效: 发作完全消失; ② 有效: 发作减少 $\geq 50\%$; ③ 无效: 症状加重或发作无明显减少 (发作减少 $<50\%$)。

1.4.2 脑电图改善 ① 显效: SWI 减少至 $<50\%$; ② 有效: SWI 减少 $>20\%$, 但仍 $>50\%$; ③ 无效: SWI 减少 $<20\%$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

共纳入 ESES 相关的癫痫患儿 60 例, 其中男 39 例、女 21 例, 年龄为 (4~13) 岁, 平均年龄 (6.02±0.64) 岁, 首发年龄为 (5.98±1.72) 岁。随机分为试验组和对照组, 两组患儿性别、年龄等一般资料差异无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 1。

2.2 两组治疗效果比较

对照组经 6 个月抗癫痫治疗后总体有效率为 76.6%, 试验组添加甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗后总有效率为 86.6, 高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 在减少脑电图放电方面, 试验组总有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 2、3。

3 讨论

ESES 是一种特殊的脑电现象, 指睡眠中, 主要为非快速眼动睡眠期, 持续出现的局限性或广泛性癫痫性放电, 可出现在多种癫痫综合征中, 如儿童良性癫痫伴中央颞区棘波及其变异型、获得性癫痫失语综合征、慢波睡眠中持续棘慢复合波。目前病因尚不明确, 可能与一些致病基因有关, 如: *GRIN2A*、*CNKSR2*、*SCN2A*、*KCNA2*、*KCNQ2*、*KCNB1*、*SLC6A1* 和 *WAC* 基因^[2]。持续的异常放电可导致高级皮层功能损伤, 这主要与睡眠中异常放电导致突触建立受阻有关^[3], 可导致认知损伤、言语运动障碍、行为异常及孤独症样表现, 是引起患儿神经心理损伤的主要原因^[4]。有研究指出, ESES 患儿如不接受治疗, 13~18 岁时可出现明显的智力障碍、语言功能倒退及空间定向障碍的表现^[5]。所以对于这部分患儿, 治疗上不仅要控制临床发作, 减少异常放电对于改善预后亦是十分重要的。对于 ESES 目前国际上尚无统一的治疗方案, 有研究指出, 单用抗癫痫药物对于 ESES 患儿作用有限^[6], 激素及免疫球蛋白治疗反应突出^[7]。糖皮质激素通过对中枢神经系统的神经递质如 γ -氨基丁酸的调

表 1 60 例合并 ESES 的癫痫患儿的一般资料

Tab.1 General data of 60 children with epilepsy complicated with ESES

	分类 Classification	例数 Number of cases	占比 (%) Proportion
首次发病年龄	≤ 3 岁	5	8.3
	3~6 岁	23	38.3
	≥ 6 岁	32	53.3
放电形式或综合征	LKS	7	11.6
	BECTB 变异型	16	26.6
	CSWS	22	36.6
	不可分类的局灶性放电	10	16.6
	不可分类的全面性放电	5	8.3

表 2 60 例患儿临床发作改善情况
Tab.2 Improvement of clinical attack in 60 children

	例数 Number of cases	显效 Markedly effective	有效 Effective	无效 Ineffective	总有效率 (%) Total efficient
对照组 Control group	30	10	13	7	76.6
试验组 Experimental group	30	17	9	4	86.6
χ^2		4.882	1.563	2.081	4.906
P 值		0.021	0.034	0.561	0.017

表 3 60 例患儿脑电图改善情况
Tab.3 The improvement of EEG in 60 children

	例数 Number of cases	显效 Markedly effective	有效 Effective	无效 Ineffective	总有效率 (%) Total efficient
对照组 Control group	30	6	10	14	53.3
试验组 Experimental group	30	18	8	4	86.6
χ^2		10.821	1.021	10.223	6.405
P 值		0.004	0.067	0.096	0.001

节作用、抗炎及酶修饰等多种机制对临床发作、异常放电来发挥显著的抑制作用^[8-10]。本文通过对 60 例 ESES 患儿的随机对照研究,表明大剂量的甲泼尼龙琥珀酸钠冲击疗法对于减少临床发作及改善脑电图放电方面疗效确切,不良反应主要有感染及体重增加,停药后均可得到改善,尚无相关的致死性不良事件报道。当然,还有研究指出激素冲击治疗后有复发风险。概率约在 20% ~ 30%^[11,12],需进一步长期随访研究。

综上,对于合并 ESES 的癫痫患儿大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠冲击疗法疗效确切,临床值得应用,需注意避免感染及肥胖等不良反应的发生,远期预后仍需大样本长时间随访研究。

参考文献

- 张赟,郑辑英,李光来,等. 癫痫发病机制研究的进展与脑损伤机制. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(8): 116-119.
- 郑芳,王华. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的分子遗传学研究进展. 国际科学杂志, 2021, 48(3): 182-185.
- Yilmaz S, Serdaroglu G, Akcay A, et al. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep. Journal of Pediatric Neurosciences, 2014, 9(2): 105-109.
- Nissenkorn A, Pappo A, Feldmann Y, et al. Influence of epileptic

- activity during sleep on cognitive performance in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21(6): 858-863.
- Veggiotti P, Peramc, Teutonico F, et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES /CSWS syndrome): an update. Epileptic Disord, 2012, 14(1): 1-11.
- Anne T, Berg Samuel F, Berkovic Martin J, et al. 发作和癫痫分类框架术语及概念的修订: 国际抗癫痫联盟分类和术语委员会报告, 2005-2009. 中华神经科杂志, 2011, 44(3): 23-28.
- Değerliyurt A, Yalnizoğlu D, Bakar EE, et al. Electrical status epilepticus during sleep: A study of 22 patients. Brain and Development, 2015, 37(2): 250-264.
- 杨志仙, 钱萍. 睡眠中癫痫性电持续状态的研究进展. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(012): 881-886.
- Sanchez FI, Peters JM, Akhondiasl A, et al. Reduced thalamic volume in patients with electrical status epilepticus in sleep. Epilepsy research, 2017, 130(12): 74-80.
- Gencpinaar P, Dunadr NO, Tekgul H. Electricalstatus epilepticusin sleep (ESES)/ continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical evaluation according to the EEG patterns. Epilepsy & Behavior, 2016, 61(15): 107-111.
- 陈静, 杨志仙, 刘晓燕, 等. 甲泼尼龙冲击治疗对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的疗效. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 678-682.
- Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). Epilepsia, 2009, 50(6): 17-24.

• 论 著 •

低级别脑胶质瘤继发癫痫的外科治疗 ——附 45 例病例分析



王焕明, 胡飞, 陈俊, 肖恺, 熊玉波, 陈阳, 杨崇阳, 涂圣旭

武汉脑科医院·长航总医院 神经外科 (武汉 430010)

【摘要】 目的 探讨低级别脑胶质瘤继发癫痫的临床特点及手术治疗效果。方法 回顾性分析 2010 年 12 月–2020 年 12 月于武汉脑科医院神经外科行外科治疗的低级别脑胶质瘤继发癫痫的患者 45 例, 其中男 27 例、女 18 例, 年龄 10~69 岁, 平均 (42.8±15.61) 岁。病程 3 月~5 年, 平均 (12.5±4.12) 个月, 所有患者均以癫痫为首发症状, 术前均行头部断层扫描 (CT) 及磁共振成像 (MRI) 检查, 其中胶质瘤在额叶 17 例、颞叶 12 例、顶叶 4 例、同时累及额叶和颞叶 7 例、同时累及额叶和顶叶 5 例。病变在左侧有 31 例、右侧 14 例。术前长程视频脑电图检查提示致痫灶在一侧额叶 20 例、一侧颞叶 8 例、一侧额颞叶 12 例、一侧额顶叶 5 例。所有患者均在术中皮层脑电图 (ECoG) 监测行胶质瘤切除术, 必要时加行致痫皮层扩大切除、皮层热灼或多处软脑膜下横纤维切断术 (MST)。术后随访半年 0.5~10 年, 平均 (4.7±1.83) 年, 观察手术疗效。**结果** 术中胶质瘤全切除 42 例、次全切除 3 例。其中 19 例累及颞叶的胶质瘤患者加行了前颞叶切除术, 另外有 13 例加行皮层热灼术, 5 例加行 MST。术后病理检测提示星形细胞瘤 I 级 20 例、II 级 12 例、少突胶质细胞瘤 11 例、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 2 例。术后随访发现 30 例生存良好, 12 例复发, 予再次手术, 3 例死亡。同时术后 42 例患者癫痫控制满意, 无癫痫发作; 另外 3 例仍时有癫痫发作, 且术后服用两种抗癫痫药物效果均不佳。**结论** 对于低级别胶质瘤继发癫痫患者, 如果术前长程脑电图监测与影像学检查结果一致, 应尽早行 ECoG 监测下行低级别胶质瘤切除加致痫灶切除, 且术后效果一般均较好。

【关键词】 低级别胶质瘤; 癫痫; 皮层脑电图监测; 手术

Surgery for the treatment of low-grade glioma secondary epilepsy —— analysis of 45 cases

WANG Huanming, HU Fei, CHEN Jun, XIAO Kai, XIONG Yubo, CHEN Yang, YANG Chongyang, TU Shengxu

Department of Neurosurgery, Wuhan Brain Hospital & Changhang General Hospital, Wuhan 430010, China

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

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and surgical effect of low-grade glioma (LGG) secondary epilepsy. **Methods** 45 cases of low-grade glioma secondary epilepsy were retrospectively studied during December 2010 and December 2020. There were 27 males and 18 females in this group. Their ages ranged from 10 to 69 years [mean (42.8±15.61) years]. And the illness duration ranged from 3 months to 5 years [mean (12.5±4.12) months]. The initial manifestation of all LGG was seizure attack. All the patients underwent CT and MRI examination before the operation. The LGG was located in the frontal lobe in 17 cases, temporal lobe in 8 cases, parietal lobe in 4 cases, frontal-temporal lobe in 7 cases, frontal-parietal lobe in 5 cases. Meanwhile the LGG was located in the left side in 31 cases, right side in 14 cases. The long-term video-EEG monitoring showed the epileptogenic lesion was located in the ipsilateral frontal lobe in 20 cases, temporal lobe in 8 cases, frontal-temporal lobe in 12 cases, frontal-parietal lobe in 5 cases. All the patients were performed operation under the intra-operative electrocorticography (ECoG) monitoring. If necessary, enlarged epileptogenic cortical resection, cortical coagulation or MST was added. After the operation, all the patients were followed-up for half a year to 10 years (mean 4.7±1.83 years) to observe the surgical effect. **Results** 42 cases of LGG underwent gross total resection and 3 subtotal resection intra-operatively. Anterior temporal lobectomy (ALT) was added

DOI: 10.7507/2096-0247.20210082

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研基金项目 (WJ2019M036)

通信作者: 王焕明, Email: 1808381741@qq.com



in 19 cases whose LGG were involved with temporal lobe. 13 cases were added cortical cogulation and 5 cases MST. The post-operative pathology showed astrocytoma grade I in 20 cases, astrocytoma grade II in 12 cases, oligodendroglioma in 11 cases and dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) in 2 cases. The post-operative follow-up showed that 30 cases lived well, 12 cases recurred and received re-operation, 3 cases died. Meanwhile, 42 cases were seizure free and 3 cases had occasional seizure attack during the follow-up. **Conclusions** To the patients with LGG secondary epilepsy, if pre-operative long-term EEG monitoring is in accordance with imaging examination, early LGG resection combined with epileptogenic lesion resection should be performed under the guidance of ECoG monitoring. And the post-operative effect is satisfactory.

【Key words】 Low-grade glioma; Epilepsy; Electrocorticography; Surgery

胶质瘤是最常见的颅内恶性肿瘤,约占中枢神经系统原发性恶性肿瘤的81%左右,同时也是致病性最强的脑肿瘤类型之一。低级别胶质瘤继发癫痫是指继发于低级别胶质瘤的症状性癫痫,其具有发作普遍、控制困难以及与胶质瘤的复发或进展等相关特点,严重影响患者生活质量^[1-3]。我院自2010年12月—2020年12月,对45例低级别胶质瘤继发癫痫的患者行了手术治疗,术后随访半年以上,疗效满意,现具体报道如下,以期对相关疾病的临床诊疗提供一定参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

研究共纳入45例,其中男27例、女18例,年龄10~69岁,平均(42.8±15.61)岁。病程3个月~5年,平均(12.5±4.12)个月。本研究获得武汉脑科医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 临床表现

所有患者均以癫痫为首发症状,其中复杂部分性发作10例,部分性发作继发全身性发作13例,全身强直-阵挛性发作22例。12例患者发作前有头痛,9例有明显的记忆力减退,6例有明显性格改变,5例有一侧肢体肌力下降,4例有一侧感觉减退。

1.3 影像学检查

本组45例患者术前均行头部断层扫描(CT)及磁共振成像(MRI)检查,CT显示病变区域呈低密度改变,界限不清,12例无明显强化,6例低密度中心呈不规则强化。MRI检查尤其T2加权像和增强扫描能清晰反映肿瘤的范围,其中病变在额叶17例,颞叶12例,顶叶4例,同时累及额叶和颞叶7例,同时累及额叶和顶叶5例。病变在左侧31例,在右侧14例。28例病变无任何强化,10例微强化,7例呈不规则强化。典型病例详见图1。

1.4 脑电图检查

所有患者均行常规脑电图检查,其中轻度异常

脑电图19例,中度异常脑电图14例,重度异常脑电图12例。所有患者均行24小时长程视频脑电图检查,结果提示致痫灶在一侧额叶20例,一侧颞叶8例,一侧额颞叶12例,一侧额顶叶5例。

1.5 手术方法

手术均在全麻下进行,术中使用皮层脑电图(ECoG)监测。手术一般采用马蹄形或扩大翼点入路手术切口,术中在打开硬膜后,首先进行ECoG描记,大致了解异常痫样放电部位与肿瘤的关系,并做好标记。显微镜下先切除脑叶内的肿瘤,切除完成后再次行ECoG描记,并按照描记的结果行致痫皮层扩大切除、皮层热灼或多处软脑膜下横纤维切断术(MST),直至ECoG上显示无痫样放电为止。

2 结果

2.1 术中情况

手术中肿瘤全切除42例,次全切除3例。本组患者在切除肿瘤前术中ECoG监测发现均有大量的异常痫样放电,且越靠近肿瘤痫样放电越明显,切除后复查ECoG发现在肿瘤周围仍有痫样放电,但放电范围均较切除前明显缩小。其中19例累及颞叶的胶质瘤患者加行前颞叶切除术,另外有13例加行皮层热灼术,5例加行MST,所有患者所有患者关颅前复查ECoG,均显示无异常痫样放电,波幅较切除前明显降低,仅见少量的慢波。

2.2 术后情况

45例患者中,43例患者术后恢复良好,2例出现轻度偏瘫,经过短期脱水治疗后好转。所有患者术后病理检测提示星形细胞瘤I级20例,II级12例,少突胶质细胞瘤11例,胚胎发育不良性神经上皮肿瘤2例。

2.3 随访情况

所有患者术后均予抗癫痫药物治疗,12例II级星形细胞瘤和11例少突胶质细胞瘤患者还行了放疗+化疗。所有患者均得到了门诊、书信或电话随



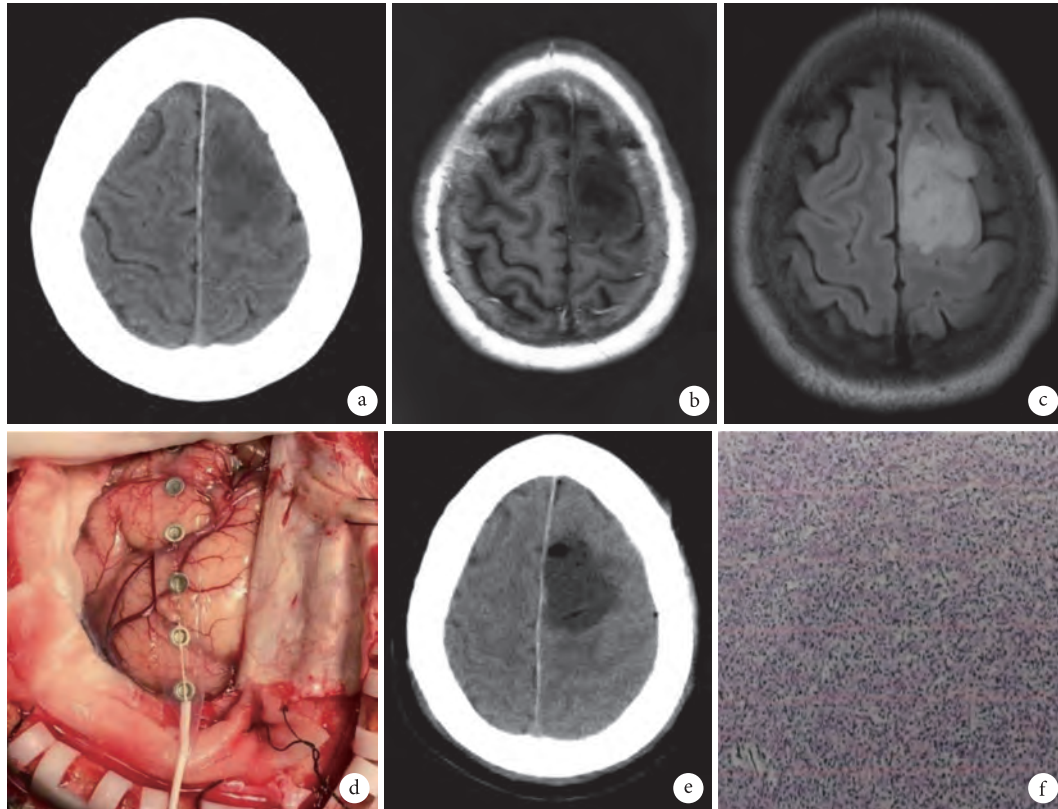


图1 患者，女，45岁。因“发作性肢体抽搐伴意识不清3个月余”于2019-11-22收入我科，CT及MRI检查提示“左额叶胶质瘤”，2019-11-25在术中ECoG监测下行胶质瘤全切除。术后病理提示“星形细胞瘤Ⅱ级”，术后癫痫发作完全消失。(a:术前CT;b,c:术前MRI;d:术中ECoG;e:术后CT;f:术后病理)

Fig.1 This 45-year-old female patient was admitted into our department because of paroxysmal tetany for 3 more than 3 months on November 22, 2019. CT and MRI examination revealed “glioma in the left frontal lobe”. On November 25, 2019 the glioma was totally resected under the monitoring of ECoG. The post-operative pathology showed “astorcytoma grade II”. And the seizure disappeared completely after the operation (a: Pre-operative CT; b, c: Pre-operative MRI; d: Intra-operative ECoG; e: Post-operative CT; f: Post-operative pathology)

访，随访期在半年~10年，平均(4.7±1.83)年。30例生存良好，复查MRI肿瘤区域无明显变化，13例复发，予再次手术，2例死亡。通过随访发现，术后42例患者疗效满意，无癫痫发作；另3例仍时有癫痫发作，且术后服用两种抗癫痫药物效果均不佳，后死亡。

3 讨论

在所有癫痫患者中，脑肿瘤的发生率是4%左右，而在脑肿瘤的患者中，癫痫总体发生率则高达30%^[4]。研究发现20%~45%的脑胶质瘤患者首发症状为癫痫，而另外15%~30%的胶质瘤患者在病程中会出现癫痫发作。因此癫痫在脑肿瘤特别是低级别胶质瘤的发生发展中处于独特的地位^[5]。本组45例低级别胶质瘤患者均以癫痫为首发症状，且术前CT及MRI明确肿瘤部位，同时长程脑电图监测提示异常放电与肿瘤位置大致相同，故我们对

这部分患者行手术治疗。

目前对于胶质瘤继发癫痫的形成机制尚不明确，可能是一个多因素影响的过程。研究显示胶质瘤患者癫痫形成机制包括几个方面：肿瘤机械压迫、血管机制、瘤周微环境因素以及肿瘤内在基因改变等^[6]。神经网络兴奋性与抑制性的失衡通常会引发痫样放电，任何能够增强谷氨酸能通路介导的兴奋性作用或降低γ-氨基丁酸(GABA)通路介导的抑制性作用的因素，均可引发癫痫发作。在脑胶质瘤及其周围组织中，常出现谷氨酸水平的调节异常。同时，脑胶质瘤细胞膜上胱氨酸谷氨酸转运子(cystine-glutamate transporter, xCT)过表达及星形胶质细胞兴奋性氨基酸转运蛋白1/2(Excitatory amino acid transporters 1/2, EAAT1/2)表达不足是导致脑胶质瘤细胞外谷氨酸水平升高的主要因素。谷氨酸水平升高会过度激活N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体和AMPA受体，进而引起突触

神经元介导的兴奋性电流增加,继而引发同步化痫样放电^[7]。异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 基因突变导致谷氨酸水平升高,继而激活大量的谷氨酸受体,使神经元兴奋性增加,促进同步化痫样放电的产生。70%~80%的低级别脑胶质瘤伴有 IDH1 基因突变。IDH1 基因突变会导致异柠檬酸不能转变为 α -酮戊二酸,反而转变为 D-2-羟戊二酸 (D-2HG)。D-2HG 的结构与谷氨酸类似,细胞间隙内大量聚集的 D-2HG 可激动神经元突触后膜谷氨酸受体,进而导致神经元发生去极化,发生同步化痫样放电^[8]。

研究发现,不同病理类型胶质瘤的癫痫发生率不同^[9],胚胎发育不良性神经上皮肿瘤患者癫痫发生率为 100%,低级别胶质瘤如少突胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤、神经节细胞胶质瘤患者癫痫发生率 60%~90%。高级别胶质瘤的癫痫发病率明显降低,如胶质母细胞瘤患者的癫痫发生率仅为 30%~35%^[10]。本组 45 例患者术后病理检查提示星形细胞瘤 I 级 20 例,星形细胞瘤 II 级 12 例,少突胶质细胞瘤 11 例,胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 2 例。

本组 45 例患者的胶质瘤大部分累及额叶或者颞叶,无枕叶的患者,这与国内外其他研究类似。研究显示胶质瘤部位与癫痫发生率的相关性,枕叶胶质瘤癫痫发生率最低,额、颞叶癫痫发生率较高。表浅部位胶质瘤发生率高于深部病变,完全位于白质内的胶质瘤很少发生癫痫。低级别胶质瘤多位于辅助运动区和岛叶,常表现为药物难治性癫痫。局灶性癫痫可以反映一定的胶质瘤定位信息:幻嗅提示病灶位于前颞底嗅束附近,幻视提示病灶位于枕叶距状沟皮质附近,幻味提示病灶位于岛叶或者顶叶岛盖部,单纯的运动或感觉障碍发作提示病灶位于中央区附近,语言障碍性发作提示病灶位于优势半球的额下回。Englot 等^[11]研究显示,在所有脑肿瘤中,最容易出现癫痫症状的就是胶质细胞瘤,占比 70%~80%,尤其是位于额颞叶和岛叶胶质瘤。而浅部皮层和岛叶的低级别胶质瘤更容易以癫痫起病,占比 60%~75%。一旦将胶质瘤全切除以后,60%~90%的患者癫痫发作会完全消失。若患者术前强直-阵挛性发作、术中肿瘤切除完全、并进行了早期手术干预,则术后癫痫控制疗效就满意。

术中 ECoG 在低级别胶质瘤继发癫痫患者的手术中具有一定的指导意义,本组患者在切除肿瘤前术中 ECoG 监测发现均有大量的异常痫样放电,且越靠近肿瘤痫样放电越明显,切除后复查 ECoG 发现在肿瘤周围仍然有痫样放电,但放电范围均较切

除前明显缩小。其中 19 例累及颞叶的胶质瘤患者加行前颞叶切除术,另外有 13 例加行皮层热灼术,5 例加行 MST。Yao 等^[12]探讨了 108 例低级别胶质瘤继发癫痫的患者在术中 ECoG 监测下行手术治疗的疗效,他们将 108 例患者分成两组,第一组患者单纯行胶质瘤切除,第二组患者在 ECoG 监测下行肿瘤切除+致痫灶切除,结果发现第二组术后癫痫控制的效果 (96.30%) 明显优于第一组 (77.78%)。同时他们还发现,对于颞叶低级别胶质瘤继发癫痫的患者,术中 ECoG 监测发现大部分异常放电 ((86.7%)) 在颞叶的前部,且将这些患者的胶质瘤以及颞叶前部皮层切除后,几乎所有患者术后 (93.3%) 均无癫痫发作,提示术中 ECoG 监测在低级别胶质瘤继发癫痫的患者手术中具有重要的指导意义,同时对于颞叶胶质瘤继发癫痫的患者,除了切除胶质瘤以外,将前颞叶一并切除后,能够很好的控制患者的癫痫发作。

研究显示胶质瘤继发癫痫往往具有较好的预后,在所有胶质瘤中,发生癫痫的胶质瘤总体生存时间比未发生癫痫的胶质瘤要长。本组随访 0.5~10 年 (平均 4.7 ± 1.83 年) 发现,30 例生存良好,复查 MRI 肿瘤区域无明显变化,13 例复发,予再次手术。此外,本组术后 42 例患者疗效满意,无癫痫发作;另外 3 例仍时有癫痫发作,且术后服用两种抗癫痫药物效果均不佳,后死亡。Chaichana 等^[13]报道 648 例高级别胶质瘤中,153 例 (24%) 具有癫痫的胶质瘤,其总体生存时间明显较未发癫痫的胶质瘤长。同样的现象也发生在低级别胶质瘤中,癫痫在低级别胶质瘤中的发生机率是高级别胶质瘤的 2.5 倍。Chang 等^[14]研究了 332 例低级别胶质瘤伴癫痫的患者,结果显示浅部少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤较脑深部星形细胞瘤更容易出现癫痫发作 ($P=0.017$ 和 0.001),患者的癫痫发作以单纯部分性发作为主,且病变在颞叶多见。这组患者术后大部分癫痫控制良好,其中 67% 术后无癫痫发作 (Engel I), 17% 偶尔有发作 (Engel II), 8% 癫痫发作明显改善 (Engel III), 只有 9% 患者术后癫痫发作无明显改善甚至加重 (Engel IV)。他们的分析还发现,术后患者癫痫控制不佳的主要原因是术前癫痫病史较长,或者术前癫痫发作形式是单纯部分性发作。同时他们的研究还发现,手术中全切除患者较次全切除术后癫痫控制要好一些,而术后癫痫复发的原因主要是肿瘤复发所致。Ko 等^[15]研究了 58 例低级别胶质瘤继发癫痫患儿的治疗结果,51 (87.9%) 例患儿术后无癫痫发作,同时他们

发现肿瘤切除的程度是术后癫痫控制的独立因素。此外他们的研究还显示, 癫痫病史越短、手术时服用的抗癫痫药物越少、肿瘤切除越彻底、肿瘤累及的脑叶越少, 则手术后癫痫发作控制越好。因此, 他们主张对于低级别胶质瘤继发癫痫的患者, 应尽早采取手术治疗。

参考文献

- 1 Pallud J, McKhann GM. Diffuse low-grade glioma-related epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(1): 43-54.
- 2 Kemerdere R, Yuksel O, Kacira T, *et al.* Low-grade temporal gliomas: surgical strategy and long-term seizure outcome. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 126: 196-200.
- 3 Lombardi D, Marsh R, Tribolet N. Low grade glioma in intractable epilepsy: lesionectomy versus epilepsy surgery. *Acta Neurochir Suppl*, 1997, 68: 70-74.
- 4 Brown MT, Boop FA. Epilepsy surgery for pediatric low-grade gliomas of the cerebral hemispheres: neurosurgical considerations and outcomes. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(10): 1923-1930.
- 5 Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir(Wien)*, 2000, 142(1): 1-15.
- 6 Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 27.
- 7 Tanya IY, Andrew PM, Andrew B, *et al.* Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology*, 2012, 79(9): 883-889.
- 8 Florian S, Martin M, Hans-Joachim H, *et al.* IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*, 2012, 21(3): 194-197.
- 9 Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, *et al.* Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 1195-1200.
- 10 Rosati A, Tomassini A, Pollo B, *et al.* Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol*, 2009, 93(3): 395-400.
- 11 Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*, 2016, 134: 267-285.
- 12 Yao PS, Zheng SF, Wang F, *et al.* Surgery guided with intraoperative electrocorticography in patients with low-grade glioma and refractory seizures. *J Neurosurg*, 2018, 128(3): 840-845.
- 13 Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, *et al.* Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *J Neurosurg*, 2009, 111(2): 282-292.
- 14 Chang EF, Potts MB, Keles GE, *et al.* Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*, 2008, 108(2): 227-235.
- 15 Ko A, Kim SH, Kim SH, *et al.* Epilepsy surgery for children with low-grade epilepsy-associated tumors: factors associated with seizure recurrence and cognitive function. *Pediatr Neurol*, 2019, 91: 50-56.

提高难治性癫痫立体脑电图引导射频热凝术后疗效的探讨



韩彦明^{1,3}, 沈云娟^{1,3}, 何文斌^{1,3}, 史哲^{1,3}, 兰正波^{1,3}, 刘亚丽^{1,3}, 王小强^{1,3}, 杨文桢^{1,3}, 史雪峰^{1,3}, 杨宝慧^{1,3}, 王天成^{2,3}, 门晓旭^{1,3}, 张新定^{1,3}

1. 兰州大学第二医院 神经外科(兰州 730030)
2. 兰州大学第二医院 神经内科(兰州 730030)
3. 兰州大学第二医院 综合癫痫中心(兰州 730030)

【摘要】 目的 初步探讨增加致痫灶内电极数后立体定脑电图(Stereotactic electroencephalography, SEEG)引导射频热凝(Radiofrequency thermocoagulation, RF-TC)毁损效果。方法 纳入兰州大学第二医院功能神经外科2017年6月—2019年1月进行癫痫I期术前综合评估后需行SEEG的42例患者中的8例,其中6例为假设致痫灶位于功能区或致痫灶位置深在无法手术切除者,2例不愿行开颅手术者;增加假设致痫灶内电极,植入电极数超过定位致痫灶所需电极,射频热凝毁损致痫灶后分析其治疗效果。结果 8例患者增加植入电极数1~6根不等,平均(4±2.2)根,增加热凝点2~10个不等,平均(7±3.1)个;随访(9±3.2)个月,癫痫控制情况Engel I级3例,Engel II级3例,Engel III级2例;8例癫痫发作频率均减少≥50%。热凝前后发作频率差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 增加致痫灶的毁损体积明显提高癫痫疗效,SEEG引导的射频热凝为一种有效的经典切除手术的补充方法。

【关键词】 立体定向脑电图;射频热凝;疗效;发作频率

The discussion to improve the curative effect of stereo electroencephalogram-guided radiofrequency thermocoagulation for refractory epilepsy

HAN Yanming^{1,3}, SHEN Yunjuan^{1,3}, HE Wenbin^{1,3}, SHI Zhe^{1,3}, LAN Zhengbo^{1,3}, LIU Yali^{1,3}, WANG Xiaoqiang^{1,3}, YANG Wenzhen^{1,3}, SHI Xuefeng^{1,3}, YANG Baohui^{1,3}, WANG Tiancheng^{2,3}, MEN Xiaoxu^{1,3}, ZHANG Xinding^{1,3}

1. Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China
 2. Department of Neurology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China
 3. Comprehensive Epilepsy Center, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China
- Corresponding author: ZHANG Xinding, Email: hwb1003@foxmail.com

【Abstract】 Objective To preliminarily explore the damage effect of stereo electroencephalogram-guided radiofrequency thermocoagulation after increasing the number of electrodes in the epileptic foci. **Methods** Eight cases were included from 42 patients requiring SEEG from the Department of Neurosurgery of the Second Hospital of Lanzhou University during June 2017 to Jan. 2019, of which 6 cases were hypothetical epileptogenic foci located in the functional area or deep in the epileptogenic foci that could not be surgically removed, 2 patients who were unwilling to undergo craniotomy; added hypothetical epileptic foci Electrodes, the number of implanted electrodes exceeds the number of electrodes needed to locate the epileptic foci. After radiofrequency thermocoagulation damages the epileptogenic foci, the therapeutic effect is analyzed. **Results** In 8 patients, the number of implanted electrodes increased from 1 ~ 6, with an average of (4±2.2), and the number of thermosetting points increased by 2 ~ 10, with an average of (7±3.1); follow-up (9±3.2) months, Epilepsy control status: 3 cases of Engel I, 3 cases of Engel II, 2 cases of Engel III; 8 cases of epileptic seizure frequency decreased ≥ 50%. There was a statistically significant difference in the frequency of attacks before and after thermocoagulation ($P<0.05$). **Conclusions** Increasing the lesion volume of the epileptic foci can obviously

DOI: 10.7507/2096-0247.20210083

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”临床拔尖技术研究(CY2018-BJ12)

通信作者: 张新定, Email: hwb1003@foxmail.com



improve the efficacy of epilepsy. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation is an effective supplementary method for classical resection.

【Key words】 SEEG; Radiofrequency thermocoagulation; Curative effect; Seizure frequency

2004年, Guenot等^[1]在法国率先开展立体脑电图(Stereotactic electroencephalography, SEEG)引导的射频热凝(Radiofrequency thermocoagulation, RF-TC)治疗药物难治性癫痫,随着SEEG在世界范围内的推广而逐渐发展。目前,其治疗的安全性得到广泛认可,但其疗效各单位报道差异较大且差强人意^[1-3],其中大多数患者RF-TC后仍需致痫灶切除术来控制癫痫发作,但其中部分患者如致痫灶位于功能区、致痫灶位置深或不愿行开颅手术者则无法行致痫灶切除。如何提高该类患者的热凝毁损效果目前尚未见报道。本文对兰州大学第二医院神经外科8例该类患者通过增加致痫灶内电极数来提高癫痫缓解率,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和临床资料

纳入兰州大学第二医院功能神经外科2017年6月-2019年1月进行癫痫I期术前综合评估后需行SEEG的42例患者中的8例进行研究,该研究获得兰州大学第二医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准为:①致痫灶位于脑内深部结构,难以手术切除;②致痫灶位于重要功能区,手术风险较大患者;③患者对手术风险有顾虑,不愿行手术治疗者。8例患者中男5例、女3例,平均发病年龄(13.0±3.2)岁,癫痫持续时间平均为(8.0±4.6)年。所有患者均行详细的癫痫病史采集、神经心理评估、长程视频脑电监测、头部磁共振成像(MRI)及正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等多模态术前I期评估,详见表1。

1.2 SEEG电极植入策略

根据患者的病史、结合MRI、PET等影像资料、长程视频脑电及发作症状学,对致痫灶及致痫网络提出假设,并基于假设制定电极植入方案,进行电极植入。A组2例沟底的FCD IIb患者,采用包绕致痫灶的锥形植入法;其余在常规植入的基础上根据需要增加电极数4~5根,增加的电极尽可能沿假设的致痫灶长轴交叉植入。对B组患者按常规假设植入,详见表2。

1.3 RF-TC毁损

靶点的选择:①选择电极上相邻的2个触点

表1 A组癫痫患者临床资料

Tab.1 Clinical data of epilepsy patients in group A

序号 No.	性别 Gender	病程(年) Onset age (Year)	MRI 病变部位 MRI lesion location	PET 显示低代谢 PET showed hypometabolism	头皮脑电图 Scalp electroencephalogram	发作症状 Paroxysmal symptomatology
1	男	9	左额中央及中央前	左侧大脑半球	IID:左侧半球放电,中央区著; ID 左侧半球起源。	右肩跳动感→右侧肢体抽搐。
2	男	12	右侧中央后沟异常信号	右侧中央后沟	IID:右半球棘慢波放电, 右中央顶枕区著; ID: 右半球中后头部	身体右偏→双侧不对称性强直。
3	女	3	左海马硬化	双侧颞叶低代谢	IID: 双侧前头部癫痫样放电; ID 双侧前头部	似曾识→愣神→自动证
4	女	10	阴性	左扣带回膝部	IID: 左侧前头部; ID: 双侧前头部中线结构	过度运动
5	男	11	右额中回高信号	右半球	IID:间歇期放电多脑区球棘慢 波; ID 起始不明确。	复杂运动
6	女	6	下丘脑错构瘤	病变处低代谢	IID: 全导放电; ID: 起始不明确	痴笑发作→强制发作
7	女	6	左侧脑室额角旁异常信号	左侧脑室额角、左颞	IID: 双侧前头部 ID: 左侧前头部	强制→阵挛
8	男	17	右岛异常信号	右岛叶	IID: 右侧侧裂周围; ID: 右半球	先兆(上肢麻木感) →全身强直阵挛。

注: IID: 间歇期放电, ID: 发作期放电

表 2 B组癫痫患者临床资料
Tab.2 Clinical data of epilepsy patients in group B

序号 No.	性别 Gender	病程(年) Onset age (Year)	MRI 病变部位 MRI lesion location	PET 显示低代谢 PET showed hypometabolism	头皮脑电图 Scalp electroencephalogram	发作形式 Paroxysmal symptomatology
9	男	24	右侧楔前叶, 楔回, 舌回, 颞叶底面多发异常信号	右侧楔前叶, 楔回, 舌回, 颞叶底面多发异常信号	IID: 双后头部放电 ID 双后头部放电	眨眼→发生-面部强制
10	男	20	左侧枕、颞叶异常信号	左侧枕、颞叶	IID: 双侧后头部 ID: 左后头部	视觉先兆→右侧偏转→不对称性强直
11	男	10	右侧额颞顶枕软化灶	右侧额颞顶枕软化灶	IID: 双后头部放电左著; ID: 右侧半球。	静止性凝视→左侧偏转→自动运动
12	女	18	右侧额叶软化灶	右侧额叶, 右中央前回, 有中央旁小叶	IID: 双侧前头部, 右著; ID: 无侧向性	双侧不对称性强直
13	男	8	多发结节硬化	右侧额叶, 右侧枕叶, 左侧颞叶	IID: 双后头部, 右著; ID: 无变化	视觉先兆(看到球)
14	男	8	左侧额颞顶枕软化灶	左侧半球	IID: 左侧后头部; ID: 弥漫性。	轴-肢带肌强直
15	女	22	左颞叶内侧结构异常信号	左侧枕叶底面, 颞叶低代谢	IID: 多脑区性; ID: 双侧后头部。	视觉先兆-右手自动运动-左侧偏转
16	男	31	左额叶及左基底节异常信号	左额及左颞前部	IID: 脑区性, 双侧前头部, 左著; ID: 脑区性, 左侧前头部。	先兆(无特异性)→植物神经症状→自动运动。
17	男	14	右额 FCD	右额、右中央顶	IID: 双侧半球癫痫样放电, 右额颞著 ID: 弥漫性, 右额中央著。	左上肢外展强直→左侧肢体强直→左上肢阵挛。
18	女	4	阴性	右侧 SMA, 及右侧旁中央小叶	IID: 右侧顶枕区癫痫样放电; ID: 无侧向性	左侧肢体抖动→左下肢强直
19	女	17	阴性	右侧额颞顶枕	IID: 双颞放电; ID: 右侧半球。	头眼偏斜→喉发生, 四肢抖动。
20	女	23	左颞海马硬化	左侧颞叶、双侧海马局部代谢减低,	IID: 双侧前头部; ID: 左半球	楞神→口咽部自动→全身强直阵挛

注: IID: 间歇期放电, ID: 发作期放电

为热凝点; ② 发作期低波幅快节奏或癫痫样放电起始处; ③ 电刺激能引起惯常发作处; ④ 间歇期持续的棘慢波放电处; ⑤ 距离血管周边 ≥ 2 mm 且除外语言运动等重要功能区相关区域。参数选择及热凝过程: 患者于清醒状态下, 将靶点相应电极触点导线外接 R-2000BMI 射频仪(北京市北科数字医疗技术有限公司), 毁损时间为 20 ~ 30 s, 持续射频输出功率为 6 ~ 7W。毁损后继续行视频脑电监测 1 ~ 3 d, 若致痫灶仍有异常放电或对每日有数次发作患者仍有发作时, 行再次射频热凝, 最多不超过 3 次。电极于热凝后一天拔出。

1.4 术后随访与评估

术后随访方法为门诊和电话随访, 癫痫临床转归采用 Engel 分级标准和和发作频率减少(大于或小于 50%) 进行评估。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 22 统计软件进行分析, 行配对比较秩和检验, 以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 A 组患者增加植入电极数和增加的热凝点

8 例患者增加植入电极数 1 ~ 6 根不等根, 平均 (4.0 ± 2.2) 根, 增加热凝点 2 ~ 10 个不等, 平均 (7.0 ± 3.1) 个。

2.2 随访和治疗效果

A 组平均随访 (13 ± 3.6) 个月, 癫痫 Engel I 级 3 例, Engel II 级 4 例, Engel III 1 例, 无 Engel IV 级患者; 癫痫发作频率减少均 ≥ 50%, 热凝前后发作频率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组射频热凝后平均随访 (4 ± 3.6) 个月, 无 Engel I 级, Engel II 级 1 例,

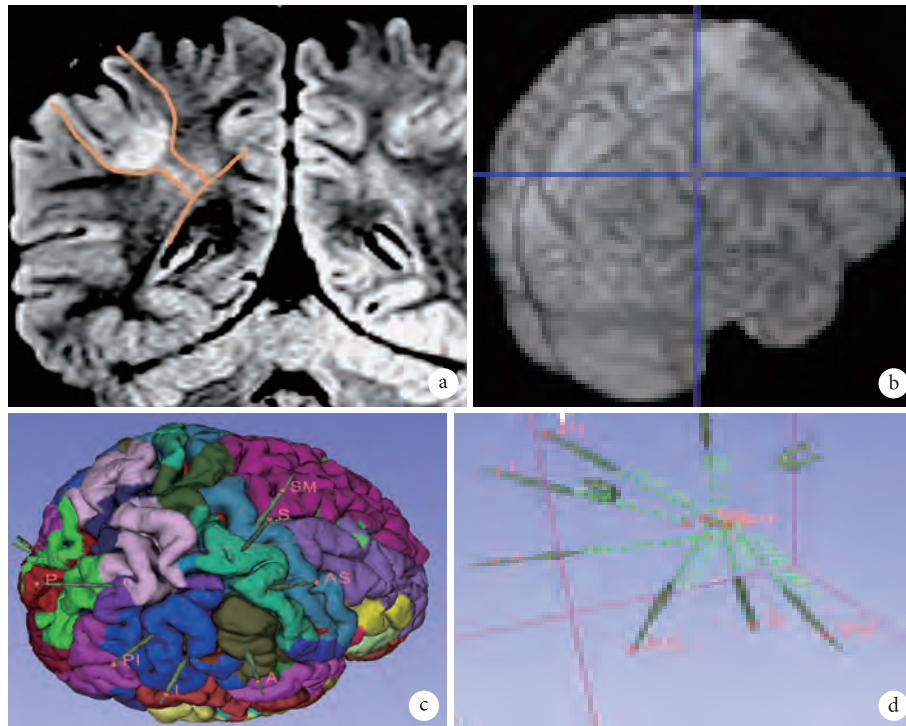


图1 典型病例影像资料 (A组患者2)

Fig.1 Image data of typical cases (patient 2 in group A)

Engel III 4例, Engel IV 7例, 癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 以上 5例, 癫痫发作减少 $\leq 50\%$ 以上 7例, 热凝前后发作频率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

本研究探讨如何通过增加致痫灶内电极来扩大热凝体积, 并分析扩大致痫灶热凝体积后能否提高疗效。A组纳入8例患者, 预测致痫灶位于功能区或致痫灶位置深在无法手术, RT-FC为可能唯一治疗手段4例(表1, 患者1、6、7、8), 致痫灶较小者3例(表1, 患者2、3、5), 1例患者不愿行开颅手术(表1, 患者4)。该组患者热凝目的是使癫痫无发作或发作频率最大程度减少, 因此电极植入策略和常规电极植入策略不同。植入时不仅要考虑验证假设的致痫灶, 而且要考虑验证后对致痫灶的RF-TC, 因此植入的电极数量超过常规电极植入数量, 尤其预测致痫灶较小时电极应全覆盖致痫灶。本研究A组2例(患者2、5)位于沟底FCD IIb创造性运用围绕致痫灶锥形植入方案(图1), 其目的是热凝离断致痫灶与周围组织。A组其余患者植入策略为根据实际情需要增加电极数, 增加的电极尽可能沿假设的致痫灶长轴交叉植入。由于该组患者除1例外均为MRI阳性患者, 因此植入时准确性较高, 多增加电极1~6根(4 ± 2.2)根,

可增加致痫灶内热凝点2~10个不等, 平均(7 ± 3.1)个; B组患者RF-TC目的为预判开颅手术的效果或帮助鉴别复杂致痫网络致痫灶。因此, 该组患者按照常规植入方案即可。

有研究报道行多电极立体交叉RF-TC可增加毁损范围来提高治疗效果, 但其仅适用于颞叶内侧癫痫及下丘脑错构瘤等局灶性病变引起的癫痫^[4]。多数学者主张增加致痫灶电极数量来增加毁损范围从而提高治疗效果^[5-7]。Moles等^[3]认为RF-TC治疗后复发的原因考虑与癫痫传播网络复杂、热凝体积小及毁损程度不足有关。Malikova等^[8]利用MRI引导放射外科选择性毁损海马杏仁核治疗33例颞叶内侧癫痫, 术后海马体积减少58%, 杏仁核体积减少55.2%, 接近手术切除组织的体积, 随访2年50%患者的预后为Engel I级, 提示扩大毁损体积有助于提高治疗效果。但也有学者认为增加毁损点不能提高治疗效果^[1,9]。本研究治疗结果显示A组RF-TC后效果良好, 2例沟底FCD IIb患者及1例海马硬化患者均达到Engel I级, 所有患者癫痫发作频率减少均 $\geq 50\%$, 跟B组患者癫痫发作频率减少均 $\geq 50\%$ 仅为49%比较, 差异具有统计学意义。可见增大致痫灶毁损范围能够显著提高RF-TC的治疗效果。当然增加植入的电极数意味着治疗费用的增加, 但跟手术费及手术风险比较也是值得的。

Dimova 等^[10]报道术前 MRI 显示有明确病灶和间期癫痫样放电是预测 RF-TC 疗效较好的 2 个因素。Bourdillon 等^[11]报道下丘脑错构瘤、局灶性皮质发育不良和脑室旁灰质移位 RF-TC 治疗效果好。本研究纳入 A 组病例中 MRI 阳性、下丘脑错构瘤、局灶性皮质发育不良和脑室旁灰质异位较多,这也是 A 组治疗效果较 B 组好的一种原因。

综上,对需要 SEEG 的特定患者,如植入前预测致痫灶位置深,致痫灶位于功能区等难以手术切除者,或预测致痫灶较小时,电极植入时有目的性增加致痫灶内电极数,可扩大热凝毁损致痫灶体积,能明显提高 RF-TC 的疗效。优化方法后 RF-TC 治疗的效果显著提高,SEEG 引导的 RF-TC 是经典切除手术的有效补充。但由于研究群体(患者)的特殊性,在研究配对时有一定偏差,可能对研究结果有一定影响。

参考文献

- 1 Marc Guenot, Jean Isnard, Philippe Ryvlin. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1368-1374.
- 2 Pierre Bourdillon, Michel Cucherat, Jean Isnard, *et al.* Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 2296-2304.
- 3 Alexis Moles1, Marc Guénot, Sylvain Rheims, *et al.* SEEG-guided radiofrequency coagulation (SEEG-guided RF-TC) versus anterior temporal lobectomy (ATL) in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, 2018, 265: 1998-2004.
- 4 张华强, 李沐阳, 赵国光. 立体脑电图引导多电极立体交叉射频热凝治疗药物难治性癫痫. *中华神经外科杂志*, 2018, 32(12): 1197-1201.
- 5 Massimocossu Md, dalila Fuschillo, Giuseppe casaceli, *et al.* Stereoelectro -encephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases. *J Neurosurg*, 2015, 123: 1358-1367.
- 6 Helene Cateniox, Francois Mauguire, Alexandra Montavont, *et al.* Seizures outcome after Stereoelectroencephalography-guided thermocoagulations in malform -ations of cortical development poorly accessible to surgical resection. *Neurosurgery*, 2015, 77(1): 9-14.
- 7 Cateniox MDF. Mauguire, Guenot, *et al* SEEG-guided thermocoagulations: A palliative treatment of nonoperable partial: epilepsies. *Neurology*, 2008, 71(18): 1719-1726.
- 8 Malikova H, Vojtech Z, Liscak R, *et al.* Microsurgical and stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: different volume reduction, similar clinical seizure control. *Stereotact Funct Neuro surg*, 2010, 88(1): 42-50.
- 9 Petia Dimova, Luca de Palma, Anne-Sophie Job-Chapron, *et al.* Radiofrequency thermocoagulation of the seizure-onset zone during stereoelectroencephalograph. *Epilepsia*, 2017, 58(3): 381-392.
- 10 Dimova P, de Palma L, Job Chapron AS, *et al.* Radio frequency thermocoagulation of the seizure—onset zone during stereoelectroence-phalography. *Epilepsia*, 2017, 58(3): 381-391.
- 11 Bourdillon P, Rheims S, Cateniox H, *et al.* Malformations of cortical development: new surgical advances. *Rev Neurol*, 2019, 175: 183-188.

• 综述 •

儿童失神癫痫药物治疗预后的研究进展



张珂, 王小姗

南京医科大学附属脑科医院 神经内科 (南京 210029)

【摘要】 儿童失神癫痫 (Childhood absence epilepsy, CAE) 是由多种遗传病因引起的最常见的特发性全面性非惊厥性癫痫, 与 CAE 预后相关的因素众多, 但目前尚未有确切共识的指南供临床参考, 本文对 CAE 患儿药物治疗、预后情况和预后影响因素作一综述, 以期能为 CAE 患儿临床的诊疗实践提供一定的参考和意见。

【关键词】 儿童失神癫痫; 抗癫痫药物; 预后; 影响因素

儿童失神癫痫 (Childhood absence epilepsy, CAE) 是由多种遗传病因引起的最常见的特发性全面性非惊厥性癫痫, 约占儿童癫痫的 10%。以短暂的意识受损和 3~4Hz 的棘慢波放电 (Spike wave discharges, SWDs) 为特征, 通常发生在 4 至 12 岁之间, 女孩多于男孩。CAE 以往被认为是一种良性癫痫, 因为大多数患儿经治疗后预后较好, 但近年来研究表明, CAE 患儿可能具有较差的社会心理适应能力。此外, 影响 CAE 预后的因素众多, 目前尚未有确切共识的指南供临床参考, 本文对 CAE 药物治疗及预后方面的研究进行综述, 以期能初步进行总结, 为今后的临床诊疗提供线索。

1 药物治疗方案

2013 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 更新的指南将抗癫痫药物 (AEDs): 乙琥胺 (Ethosuximide, ETX), 丙戊酸 (Valproic, VPA) 确定为 (A 级), 拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG) 可能 (C 级) 确定为对初诊或未治疗的 CAE 患儿有效的初治单药疗法^[1]。

1.1 乙琥胺

ETX 的作用机制尚未很好的阐释, 一般认为它主要阻断丘脑神经元中 T 型钙通道产生的瞬时低阈值钙电流, 从而阻滞皮质-丘脑神经元产生的 SWDs^[2], ETX 被认为是 CAE 治疗的一线药物 (一类证据)^[3], 且在疗效性方面优于 LTG^[4]。在动物模型研究中被证明有针对失神发作和减轻行为合并症的抗癫痫作用^[5]。在 CAE 患者中也被认为有潜在的

疾病修饰作用^[6]。但当其它全面性癫痫共存时, 它不适合作为单一疗法^[7]。胃肠道不良反应是 ETX 最常见的不良反应, 但它们很少是停药的唯一原因^[3]。这些良性且完全可逆的不良反应包括腹部不适、呕吐、腹泻和打嗝。可以采取随食物服用药物以及把药物从液体形式转换为胶囊形式的措施来改善胃肠不适。

1.2 丙戊酸

VPA 为一种广谱的 AEDs, 包含多种作用机制: VPA 的治疗机制可能是增加谷氨酸脱羧酶的活性, 从而提升黑质中 γ -氨基丁酸 (GABA) 的浓度, VPA 作用于 GABA_A 受体, 增加 GABA 对突触后膜的作用。另外, VPA 可以影响钠离子通道和钙离子通道, 发挥其综合性抗癫痫作用^[8,9]。然而其作为抗失神作用的机制尚不明确。VPA 被 ILAE 当作 CAE 的首选用药之一^[1]。一般当 ETX 失效时, VPA 作为首选替代方案, 但在国内由于一直无 ETX, VPA 为国内常用首选药。另外, 当全面性强直-阵挛 (Generalized tonic-clonic seizures, GTCS), 肌阵挛发作时, 推荐 VPA 为 CAE 初始单药治疗的首选药物。但其不良反应较多, 有些是剂量相关的, 有些是特异的, 较高的剂量可能会增加用药风险。神经系统不良反应并不常见, 包括细微的高频震颤, 头晕等; 精神状态改变可能是 VPA 的不良反应, 但在使用常规 VPA 剂量的 CAE 儿童中并不常见; VPA 会导致个别患儿产生严重的肝功能损害; 另外女性比男性体重增加的风险更高, 且会导致女性内分泌功能紊乱如多囊卵巢综合征、闭经、高胰岛素血症等^[10,11]。研究发现, VPA 还会损害注意力等认知领域^[12]。

1.3 拉莫三嗪

LTG 是一种电压和使用依赖性钠通道阻滞剂,

DOI: 10.7507/2096-0247.20210084

基金项目: 国家自然科学基金 (82071455); 江苏省自然科学基金 (BK20191127); 江苏省卫生健康委员会医学科技项目 (H2018062)

通信作者: 王小姗, Email: lidou2005@126.com



与其它钠通道阻滞剂不同,它须有一种或多种其它尚未完全阐明的作用机制来解释其在癫痫发作中的功效。一项小型开放标签随机试验发现,LTG在CAE的初始治疗中与VPA等效,但在开始治疗后一年才看到等效的癫痫控制,与VPA起效更快相比,LTG的延迟作用,可能归因于LTG的缓慢剂量滴定。在LTG治疗过程中,加量用药需要维持较长时间,在患者无不良反应时,应在达到有效剂量时再评价疗效^[13]。LTG控制50%~56%接受治疗的患者的失神发作,但它可能引起过敏性免疫反应^[14],使用LTG时需仔细咨询滴定时间表和皮疹风险。

2 预后

CAE一般预后良好,癫痫缓解(Seizure-free, SF)通常发生在10~12岁之间,有时甚至更早。根据最近的随机对照试验,几乎3/4的患者对一线或二线药物完全有反应^[4,8]。Callenbach等^[15]在他们的前瞻性研究中指出,癫痫的总持续时间和最终缓解的平均年龄分别为3.9年和9.5岁,其中在入组6个月以上仍有癫痫发作的儿童中,癫痫持续时间更长且更高。CAE患儿总体预后良好,只有少数患儿(7%)在12~17年的随访后仍有癫痫发作。但在回顾性研究中,缓解期患儿的代表性可能不足,导致明显较低的缓解率。CAE的一些患者可能会发展为更难治的综合征,如青少年肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)、GTCS等。有研究表明,对初始治疗无反应的患者,发生GTCS的风险更高,约10%~12% CAE患儿会发生GTCS,GTCS一般发生在失神发作后5~10年^[16]。传统观点认为,CAE为良性癫痫的一种,但近年来的研究认为许多患儿仍有认知和行为的异常^[17]。包括视觉注意力和视觉空间技能,语言学习和记忆以及言语能力方面的困难^[18,19],认知异常可能持续存在,甚至在获得SF之后^[20,21]。

3 影响预后的相关因素

3.1 诊断标准和研究设计

关于CAE的预后研究中,诊断准确性、诊断定义以及纳入和排除标准方面的选择偏差会导致不同的预后。ILAE在2017年关于CAE的定义为:①起病年龄在4~12岁;②以典型失神发作起病;③每日有多次失神发作;④脑电图(EEG)背景活动正常,发作期为双侧对称同步3~4 Hz SWDs;⑤神经系统查体无异常,发病前智力发育正常;

⑥头部影像学检查无异常。许多传统研究所得的观点认为CAE预后不良的因素包括EEG特征不典型,发作前神经系统发育异常,智力低下,失神持续状态,合并GTCS发作,合并肌阵挛发作等,但具备这些预后不良因素的患儿应被排除在严格的CAE诊断标准之外。Grosso等^[22]证明了纳入标准对结果的巨大影响。他们将CAE患者分为两组,第一组基于ILAE分类^[23],第二组基于Loiseau提出的更严格的标准。第二组跟第一组比显示出更高的终末缓解率(82% vs. 51%)、较低的GTCS发生率(8% vs. 30%)以及较低的停药无复发率(0% vs. 22%)。因此,严格的诊断标准对于CAE而言有着重要作用。此外,不同预后也取决于结局的记录还有研究设计的差异。并非所有研究都提供了确定SF的方法,发作记录在大多数情况下是基于父母和患者那里获得的病史,这些病史可能导致癫痫发作的漏报^[24]。癫痫漏报增加了临床结局测量的误差,从而降低研究的统计能力^[25]。若在早期研究中结果良好的患者更频繁地退出,退出率的变化也可能影响结果。此外,随访时间的长短也影响预后的评估,随着时间的推移,使用药物治疗患者的SF率比停用药物治疗的改善要小,这可能是由于持续癫痫发作的患者在随访中更倾向于继续服用药物,也可能是由于治疗的异质性^[26]。

3.2 治疗史

初始药物治疗失败预示着预后不良,难以达到SF,但大部分的相关研究是在成人中进行。Kwan和Brodie的一项研究指出^[27],在一组9~93岁(中位年龄29岁)患者中,47%的患者在第一次使用AEDs时达到SF。然而,若初始药物因缺乏疗效而失败,那么只有11%的患者最终达到SF。Camfield等^[28]的研究中对局部发作、原发性发作和继发性全身性发作的癫痫患儿进行至少四年随访,83%患儿在治疗的第一年只接受了单种AEDs,61%的患儿在随访结束(缓解)时不再需要AEDs治疗,在第一年使用AEDs治疗的患儿中,4%成为难治性癫痫。相比之下,17%在第一次使用AEDs治疗后癫痫控制不充分,并接受了第二次AEDs,仅42%的癫痫完全缓解。且第一次AEDs未控制发作的患儿更可能出现神经功能缺陷和复杂的部分癫痫发作,29%患有难治性癫痫。Wirrel等^[29]对一组CAE和JAE患者展开的随访,结果显示初始AEDs治疗失败的患者与初始治疗有效患者相比癫痫发作的缓解率较低(41% vs. 69%),进展到JME(32% vs. 10%)和难治性癫痫(17% vs. 2%)的率较高。如

前所述, CAE 治疗常用药为 ETX, VPA 和 LTG, 药物的不同选择也影响预后, 尽管目前三种 AEDs 的疗效比较的证据不够强。一项双盲随机对照临床实验对 453 例 CAE 患儿进行随访, 该研究得出的结论是, ETX 和 VPA 对于 CAE 的初始单药治疗比 LTG 更有效, 并且在这两者中, ETX 是最理想的治疗方法, 因为它与较低的注意力不良反应风险相关^[4]。

3.3 发作情况

Dlugos 等^[30]的研究表明, 在 AEDs 治疗前失神发作时间较长 (EEG 显示最短癫痫持续时间 >7.5 s) 的患儿更易实现 SF, 而这一结果与 AEDs 的类型无关。典型失神发作的发作特征是短暂的活动停止, 伴随着其他一些特征的组合: 凝视、睁眼、眨眼或其他眼睑运动, 以及嘴巴或四肢的自动症。虽然失神发作临床上可识别, 但患者之间的个体差异巨大^[31]。一项研究表明, 几乎所有失神发作的特征是活动暂停或凝视, 但很少是唯一特征。其中一种失神发作的亚型: 活动暂停/凝视和眼睛受累但没有运动自动症, 会导致较差的治疗结果, 这可能与发作时皮质-丘脑网络的不同部分被激活有关^[32]。

3.4 分子机制

CAE 是一种复杂的多基因疾病, 涉及许多基因的参与, 但个体基因遗传特征对治疗反应的影响尚不清楚。失神癫痫的病理生理学涉及 T 型钙通道功能的改变, 该通道介导在失神癫痫发作时被扰乱的丘脑皮质节律。Glauser 等^[33]在评估编码 T 型钙通道亚基的基因中的遗传变异体与在 CAE 实验中 AEDs 治疗反应之间的联系的研究表明, 存在 *CACNA1H* 错义突变 (rs61734410/P640L), 尽管其本身不是导致 CAE 疾病的变异, 更常与 ETX 治疗无反应有关, 这一发现得到了体外神经生理学研究的支持。此外, 编码 P-糖蛋白 (一种位于肠和脑毛细血管内皮细胞膜中的药物外排转运蛋白) 基因的变异也可能导致不同的药物反应, 已知 LTG 是一种 P-糖蛋白底物的药物, *ABCB1* 错义变体 (rs2032582、T2677G、S893A) 中次等位基因 (T) 的存在更常与 LTG 治疗的失效有关^[34,35]。

3.5 脑电图以及复杂脑网络

视频脑电图特征中间期出现局灶性痫样放电、间断闪光刺激诱发典型失神发作预示着 CAE 首次药物治疗可能会失败^[36]。另外, 所谓的“额叶失神”也预示着较差的治疗结果^[37]。近年来的研究越来越倾向于 CAE 是一种脑网络疾病, 一项使用脑电图-功能磁共振成像 (EEG-fMRI) 和脑磁图 (MEG) 分析相结合的研究显示, 与对 ETX 治疗有

反应者的功能连接网络相比, CAE 无反应者在治疗前的额叶皮层的局部连接增加, 这种变化可能导致 ETX 对丘脑的作用失效^[38]。此外一项研究推测, VPA 耐药和 VPA 药物有反应患者相比可能是因为参与了 SWDs 网络的不同部分^[39]。此前一项利用 MEG 评估 CAE 治疗结果的研究表明, 发作期磁源定位在 CAE 患者的背外侧内侧额叶皮层可能是 LTG 初始治疗失败的原因, VPA 控制发作的有效性可能与患者神经网络的复杂性有关^[40]。一项利用 MEG 的多频段研究报告了在高频段 (80 ~ 250 Hz) 局限于额叶的功能连接网络可能与 CAE 患者治疗无反应有关, 而药物失效与使用的 AEDs 种类无关^[41]。脑网络的改变与治疗反应的关系尚不完全清晰, 仅少数几个研究报道了治疗反应与脑网络的关联, 未来还需扩大样本量, 采用更高质量的评估方法对其进行进一步探究。

4 小结与展望

目前国外治疗 CAE 一般首选 ETX, 但国内一直无此药。国内治疗的 AEDs 种类不多, 一般首选 VPA 且疗效肯定, 且如前所述, VPA 疗效比 LTG 较好。但 CAE 女性发病明显多于男性, VPA 可能会对女性生殖系统造成影响, 这一点应格外引起医生重视。虽然失神发作通常较频繁, 需注意疗效和起效时间, 但考虑到患者需长期服药, 安全性和耐受性的观察也非常重要。AEDs 应持续服用直至达到 2 年 SF, 停药前可重复进行 EEG 甚至视频脑电图检查, 检查时应过度换气, 若出现 SWDs 提示有失神发作的倾向, 可能需要更长时间的药物治疗。成功治疗的 CAE 患者的 EEG 应该是正常的, 或者显示非常少见的全面性棘波或残余。

CAE 预后的影响因素众多, 很难得出明确的因果关系。许多研究是基于医院的研究, 包括在癫痫专科随访的患者, 可能会导致人群是基于难治性癫痫患者, 导致选择偏倚; 此外, 一些 CAE 患者可能会去不同的医院就诊, 这也会导致预后的结果测量存在误差; 预后的标准之一为发作频率, 但这是一个无法准确追溯的变量, 结果的误差无法避免; 另外, 很多研究的样本并非同质, 比如一部分患者被误诊为 JAE。这些因素的存在都需要我们谨慎的将研究的结果扩大到整个 CAE 人群中。在临床上, 医生应尽量使用严格的诊断标准, 并在随访过程中协助患者及家长客观而准确的监测癫痫的发作, 对于自主报告的癫痫发作的频率降低, 应当谨慎对待; 临床的研究应多关注多模态神经影像学、高特

异度和灵敏度设备等对癫痫发作的精准监测。此外,关于预后的关注点不应只在于发作频率的降低,认知功能的恢复与否也应考虑在内,在控制发作和某些 AEDs (如 VPA) 的使用会导致认知能力损害的利弊中,应仔细权衡药物的选择及其剂量。此外和癫痫发作频率相比,癫痫患者的生活质量更与 AEDs 的不良反应或 AEDs 的使用数量相关^[42,43],在临床实践中应追求个体化治疗,对于 CAE 患儿生活质量的关注不应忽视。

参考文献

- 1 Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, *et al.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563.
- 2 Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Annals of neurology*, 1989, 25(6): 582-593.
- 3 Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, *et al.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *The New England journal of medicine*, 2010, 362(9): 790-799.
- 4 Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, *et al.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 141-155.
- 5 Dezsi G, Ozturk E, Stanic D, *et al.* Ethosuximide reduces epileptogenesis and behavioral comorbidity in the GAERS model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(4): 635-643.
- 6 Berg AT, Levy SR, Testa FM, *et al.* Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter? *Epilepsia*, 2014, 55 (4): 551-557.
- 7 Deonna T, Davidoff V, Maeder-Ingvar M, *et al.* The spectrum of acquired cognitive disturbances in children with partial epilepsy and continuous spike-waves during sleep. A 4-year follow-up case study with prolonged reversible learning arrest and dysfluency. *European journal of paediatric neurology:EJPN:official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 1997, 1(1): 19-29.
- 8 Cnaan A, Shinnar S, Arya R, *et al.* Second monotherapy in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 2017, 88(2): 182-190.
- 9 Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends in pharmacological sciences*, 2003, 24(10): 542-549.
- 10 Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, *et al.* Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 199-211.
- 11 El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, *et al.* Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure*, 2007, 16(3): 226-232.
- 12 Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81.
- 13 Coppola G, Auricchio G, Federico R, *et al.* Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1049-1053.
- 14 Frank LM, Enlow T, Holmes GL, *et al.* Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia*, 1999, 40(7): 973-979.
- 15 Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, *et al.* Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy research*, 2009, 83(2-3): 249-256.
- 16 Shinnar S, Cnaan A, Hu F, *et al.* Long-term outcomes of generalized tonic-clonic seizures in a childhood absence epilepsy trial. *Neurology*, 2015, 85(13): 1108-1114.
- 17 Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, *et al.* Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 1997, 151(2): 152-158.
- 18 Vanasse CM, Béland R, Carmant L, *et al.* Impact of childhood epilepsy on reading and phonological processing abilities. *Epilepsy & behavior:E&B*, 2005, 7(2): 288-296.
- 19 Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, García García ME, *et al.* The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & behavior:E&B*, 2018: 8999-9104.
- 20 Fonseca Wald ELA, Klinkenberg S, Voncken TPC, *et al.* Cognitive development in absence epilepsy during long-term follow-up. *Child neuropsychology:a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 2019, 25(8): 1003-1021.
- 21 Williams J, Lange B, Phillips T, *et al.* The course of inattentive and hyperactive-impulsive symptoms in children with new onset seizures. *Epilepsy & behavior:E&B*, 2002, 3(6): 517-521.
- 22 Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, *et al.* Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia*, 2005, 46(11): 1796-1801.
- 23 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- 24 Blum DE, Eskola J, Bortz JJ, *et al.* Patient awareness of seizures. *Neurology*, 1996, 47(1): 260-264.
- 25 Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(3): 279-288.
- 26 Morse E, Giblin K, Chung MH, *et al.* Historical trend toward improved long-term outcome in childhood absence epilepsy. *Epilepsy research*, 2019: 1527-1610.
- 27 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*, 2000, 342(5): 314-319.
- 28 Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, *et al.* If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *The Journal of pediatrics*, 1997, 131 (6): 821-824.
- 29 Wirrell E, Camfield C, Camfield P, *et al.* Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(6): 760-763.
- 30 Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A, *et al.* Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology*, 2013, 81(2): 150-156.
- 31 Sadleir LG, Farrell K, Smith S, *et al.* Electroclinical features of

- absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 2006, 67(3): 413-418.
- 32 Kessler SK, Shinnar S, Cnaan A, *et al.* Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 2017, 89(7): 673-679.
- 33 Glauser TA, Holland K, O'Brien VP, *et al.* Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Annals of neurology*, 2017, 81(3): 444-453.
- 34 Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neuroscience letters*, 2002, 327(3): 173-176.
- 35 Zhang C, Kwan P, Zuo Z, *et al.* The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Advanced drug delivery reviews*, 2012, 64(10): 930-942.
- 36 王晓雨, 陈静, 郑桐, 等. 首次治疗儿童失神癫痫短期预后的评估. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(5): 369-373.
- 37 Jocić-Jakubi B, Jovanović M, Janković DS, *et al.* Frontal-onset absences in children: associated with worse outcome? A replication study. *Seizure*, 2009, 18(4): 275-278.
- 38 Tenney JR, Kadis DS, Agler W, *et al.* Ictal connectivity in childhood absence epilepsy: Associations with outcome. *Epilepsia*, 2018, 59(5): 971-981.
- 39 Szaflarski JP, Kay B, Gotman J, *et al.* The relationship between the localization of the generalized spike and wave discharge generators and the response to valproate. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 471-480.
- 40 Miao A, Wang Y, Xiang J, *et al.* Ictal source locations and cortico-thalamic connectivity in childhood absence epilepsy: associations with treatment response. *Brain topography*, 2019, 32(1): 178-191.
- 41 Zhang K, Sun J, Sun Y, *et al.* Pretreatment source location and functional connectivity network correlated with therapy response in childhood absence epilepsy: A magnetoencephalography study. *Frontiers in neurology*, 2021: 12692126.
- 42 Akdemir V, Sut N, Guldiken B. Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients. *Acta neurologica Belgica*, 2016, 116(4): 513-518.
- 43 Tombini M, Assenza G, Quintiliani L, *et al.* Epilepsy-associated stigma from the perspective of people with epilepsy and the community in Italy. *Epilepsy & behavior*, 2019, 98(PtA): 66-72.

阿尔茨海默症和癫痫共病的发病机制 和治疗相关研究进展



刘杰, 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】 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 和癫痫 (Epilepsy, EP) 是神经内科常见的慢性疾病, 临床上发现 AD 和 EP 共病的情况并不少见。目前普遍认为 AD 是癫痫发作的危险因素, 而癫痫发作加剧了患者的认知障碍, 降低了患者的生活质量, 给患者及家庭造成沉重的负担。随着研究的不断进展, 我们发现 AD 和 EP 在流行病学、发病机制、治疗等方面存在相关性, 我们通过查阅相关文献资料对阿尔茨海默症与癫痫共病的相关性作一简要综述, 以期临床工作提供一定的帮助。

【关键词】 癫痫; 阿尔茨海默症; 流行病学; 治疗; 发病机制; 神经变性

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 和癫痫 (Epilepsy, EP) 是神经内科常见的慢性疾病。AD 是导致痴呆的最主要疾病, 随着研究不断进展, 学者们发现 AD 人群中的癫痫发作是正常人的 6 倍, AD 伴癫痫发作的患病率为 10% ~ 22%^[1]。其中老年人首次无诱因的癫痫发作约 11% 与 AD 相关。因此, 一方面 AD 是癫痫发作的危险因素, 而另一方面癫痫发作加剧了患者的认知障碍^[2]。所以 AD 伴发癫痫发作会造成患者神经退变加剧、使认知功能损害更严重, 以及症状快速进展。对 AD 伴癫痫的发病机制、临床表现、诊断及治疗等进行深入了解和研究, 将会为临床工作提供巨大的帮助。

1 AD 合并癫痫的发病机制

1.1 离子通道调节

AD 患者的大脑中 β -分泌酶 1 (BACE1) 具有较高的活性, 可以导致神经变性。BACE1 可以裂解电压门控钠通道 (Nav β 2) 的 β 2 亚单位, 从而调节 Nav1 α -亚基水平并控制细胞表面钠电流密度, 钠通道功能的丧失可能会导致癫痫发作^[3]。BACE1 还可以通过其蛋白水解作用裂解电压门控钠通道 (Nav1.6^[6]) 的 β 4 亚单位, 使其介导的通道关闭, 裂解的同时会产生异常放电, 从而促进癫痫发作^[4]。KCNQ2 和 KCNQ3 钾离子通道具有维持神经元兴奋与抑制的平衡功能, BACE1 则通过增加 KCNQ2/3

钾离子通道电流幅度, 增加了神经元的兴奋性^[4]。此外, 研究发现 KCNQ2 缺失的 AD 小鼠中出现神经过度兴奋, 导致小老鼠出现癫痫和记忆力障碍^[5]。

1.2 海马硬化

癫痫患者中存在海马、颞叶皮质、杏仁复合体等处的神经退行性变, 其中以海马硬化最具特点。颞叶癫痫中海马硬化是最主要的病因, 海马硬化可以导致神经元丢失, 最终导致海马硬化区域神经元兴奋与抑制平衡被破坏, 导致神经元高度同步化异常放电^[6]。AD 的病理改变是脑萎缩, 其中海马萎缩导致神经元丢失最为严重^[6]。相关临床分析 AD 和癫痫共病的患者中头部 MRI 发现海马硬化^[7]。在 AD 和 EP 的动物模型中, 同样发现海马内嗅区的 II 层和 III 层神经元丢失, 而神经元丢失引起癫痫发作^[8], 并且 AD 小鼠在脑电监测中可见小鼠的海马和皮质频繁发放尖波、棘波, 因此海马硬化可能是 AD 和 EP 共同的病理基础之一^[9]。

1.3 A β 沉积

除了神经元的凋亡, AD 的另外一个重要的病理机制是脑内 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 沉积, A β 首先沉积在海马, 然后逐渐发展至整个大脑皮层, A β 可能导致神经元高兴奋性和突触退化^[10]。研究人员在 AD 小鼠在脑电监测中发现海马和皮质等 A β 大量沉积区域表现出频繁的尖波、棘波^[11], 说明 A β 的沉积和大脑皮层的兴奋性增加有关。同时研究发现这类以 A β 沉积为特征的 AD 小鼠在早期发生癫痫却没有发现明显的神经元缺失^[11], 这可能和不同浓度 A β 对神经元电活动的影响不同有关: 低浓度的 A β 促进突触传递, 但较高浓度的



A β 抑制突触活性^[11]。在早期 AD 中, A β 在脑内呈低浓度, 促进作用导致神经元过度兴奋, 临床上表现为癫痫发作^[12]; 中晚期 AD 中, 当 A β 达到较高浓度时, 突触功能障碍和抑制占优势, 临床上随之表现出认知障碍^[12]。

此外, 在癫痫发作机制中的神经递质学说以兴奋递质谷氨酸与抑制递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的作用最为重要^[13]。A β 可能干扰突触跨膜转运蛋白 (谷氨酸转运蛋白) 的结构和功能, 引起细胞外谷氨酸浓度增加, 调节神经元兴奋性并导致癫痫发作^[14]。并且, 在 AD 患者与 AD 动物模型中均发现抑制递质 GABA 下降^[15]。因此, 由 A β 沉积导致的兴奋递质谷氨酸与抑制递质 GABA 的失平衡也可能是导致 AD 伴癫痫发作的机制之一。

1.4 Tau 蛋白

Tau 蛋白的过度磷酸化与 AD 患者中的癫痫发作存在密切关系, Tau 蛋白可能导致兴奋性递质释放和重新捕获的失衡、抑制性神经递质、神经元细胞骨架结构改变、突触丢失和神经炎症, 这些变化有利于高度同步异常放电发生, 造成反复癫痫发作, 并逐渐出现认知障碍^[16]。颞叶癫痫 (TLE) 患者脑组织的组织病理学研究表明, 神经原纤维缠结 (NFT) 中存在 A β 沉积物和过度磷酸化的 Tau 蛋白聚集^[17]; A β 可以与卷曲蛋白受体相互作用, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导途径, 然后造成 Tau 蛋白的过度磷酸化和 GSK3 β 的活性增加, 最终导致海马内神经元的过度兴奋^[16]。另一项研究中, Tau 敲除小鼠中观察到 Tau 表达的减少可以防止癫痫发作^[18]。Tau 蛋白可能会调节兴奋性氨基酸与受体的结合, 抑制 Tau 蛋白的产生可以减少癫痫发作的程度和频率^[19]。

1.5 遗传因素

1.5.1 载脂蛋白 E 基因 载脂蛋白 E (APOE) 基因是 AD 的重要危险因素。位于 19 号染色体上 APOE 基因存在三个等位基因: APOE2、APOE3 和 APOE4, APOE 是一种脂质转运蛋白, 在中枢神经系统中广泛表达, 其中 APOE4 基因显著的存在会增加 AD 的风险, 而 ApoE2 基因具有很好的保护作用^[20]。APOE4 可以加剧 A β 在大脑内的沉积^[20]。研究发现在亚洲人群中, 虽然 APOE 的基因多态性在颞叶癫痫和对照组之间无明显的差别, 但是癫痫患者中血浆内 APOE 水平明显高于正常人^[21]。而一项 Meta 分析也发现 APOE4 基因与癫痫发作关系密切, 并且 APOE4 基因与癫痫发作呈剂量依赖性正相关, APOE4 基因可能是促成癫痫发作的主要

原因之一^[22]。由此可见 APOE4 基因可能是 AD 和癫痫共病的发病机制之一。

1.5.2 人淀粉样前体蛋白 (hAPP) 基因 人淀粉样前体蛋白 (hAPP) 基因位于 21 号染色体上, 共表达 4 种淀粉前体蛋白: 695、714、751 和 770。hAPP 基因突变可以促进 A β 的产生, 导致大量 A β 沉积, 逐渐出现 AD 的病理生理改变。研究人员在小鼠脑内过量表达 hAPP 基因, 导致海马内及大脑皮层大量 A β 沉积, 运用此机制建立了 AD 动物模型^[23]。建立 AD 动物模型后, 发现 AD 小鼠出现癫痫发作, 并在脑电监测中可见海马和皮质频繁的尖波、棘波^[11]。所以 hAPP 基因在 AD 伴癫痫的发病中扮演者重要角色。

1.5.3 早衰素-1 和早衰素-2 基因 位于 14 号染色体上的衰素-1 (Presenilin 1, PS1) 基因和位于 1 号染色体上的早衰素-2 (Presenilin 2, PS2) 基因是常染色体显性遗传的家族性 AD 的重要遗传风险。研究发现常染色体显性遗传的家族性 AD 患者在病程早期就可以出现严重的认知障碍, 同时癫痫发作的频率和程度也比其他类型的 AD 患者要严重很多, 这类 AD 患者的癫痫发作率高达 83%^[24]。PS1 和 PS2 基因突变可以导致 A β 大量产生, 引起神经网络的异常兴奋, 导致认知下降和癫痫发作^[25]。此外, PS1 和 PS2 基因突变还可以不需要 A β 的介导, 而使神经兴奋性失控直接刺激产生癫痫发作^[25]。

1.6 大脑网络结构

功能性大脑神经网络结构可能参与 AD 伴癫痫发作。一项研究中, 研究者使用计算模型在 AD 患者中观察到振荡减慢和功能连接改变的脑电图变化, 说明 AD 患者的大脑中枢局部区域拥有高水平的神经元活动^[26]。另一项在 PET 的记录中, 在大脑局部中分布着高 A β 沉积的区域, 并同时观察到皮质的高兴奋性^[27]。这些研究可能解释了 AD 伴癫痫的患者存在大脑局部网络结构兴奋性增加。随着进一步的研究, 学者们发现 AD 产生的癫痫发作不仅仅是局部网络兴奋性增加, 可能还与大规模功能网络结构改变相关^[28]。一项关于记录了 18 例 AD 和非痴呆的患者在静息状态下的脑磁图 (MEG)^[29] 和另外一项研究静息状态 AD 患者大脑在功能磁共振成像 (rsfMRI) 中的改变^[30], 均发现 AD 患者中存在大规模网络结构的改变。有趣的是, 在一项癫痫发作期间的脑电图研究中, 发现大规模网络结构改变可能在大脑产生局灶性和全面性癫痫发作中起到关键作用^[31]。最后, 一项最新研究通过记录 21 例 AD 患者和 26 例健康对照者的 EEG, 将计算

模型和电生理数据相结合,发现随着皮质组织的兴奋性增加,AD模拟组比健康对照组更可能发生癫痫,从而提出AD中的大规模脑网络结构改变可能导致癫痫发作^[32]。

2 治疗

目前AD和癫痫共病的治疗主要是抗癫痫药物(AEDs)治疗,抗癫痫药物对AD伴癫痫比普通癫痫患者更加敏感,常规治疗剂量就可明显减少癫痫发作^[33]。一项来自梅奥诊所的回顾性研究证实了这一观点:该研究收集了从1986年—2006年AD伴癫痫的患者共1738例,发现79%的患者对AEDs治疗有极好的反应。目前并不推荐AD患者没有临床发作或者脑电图异常改变就开始于预防性药物治疗^[34]。一旦依靠临床表现及脑电图等辅助检查诊断明确为AD伴癫痫,便可以开始予AEDs治疗癫痫^[35]。用药是需要综合考虑患者癫痫发作类型、年龄、共病、药物相互作用、药物剂量、不良反应、药物成本等方面。治疗的原则:尽早、合理选择、小剂量起始、缓慢加量、单药优先及避免药物之间相互作用^[34]。

AEDs分传统型AEDs和新型AEDs,传统型AEDs:苯妥英钠(PTH)、卡马西平(CBZ)、丙戊酸钠(VPA)、苯巴比妥(PB)、乙琥胺、地西泮、氯硝西泮等;新型抗癫痫药:左乙拉西坦(LEV)、拉莫三嗪(LTG)、加巴喷丁(GBP)、布瓦西坦、奥卡西平、托吡酯、唑尼沙胺、氨己烯酸、普瑞巴林、拉科酰胺、吡仑帕奈、大麻二醇等^[36]。AD伴癫痫患者的药物选择上,新型AEDs优于传统的AEDs(PHT、PB、CBZ、VPA),服药的患者通常年龄较大,新型AEDs不良反应少,药物相互作用少,疗效佳^[37]。相关实验室研究,在AD动物模型中LEV显著改善突触传递缺陷、学习和记忆缺陷,从而改善了AD小鼠的癫痫发作和认知障碍^[38]。临床研究中,LEV给药1000~1500mg/d治疗AD伴癫痫的患者,1年无发作率高达72%^[39]。一项LEV500~2000mg/d、LTG25~100mg/d、PB50~100mg/d在AD合并癫痫治疗的随机对照试验中,发现三者疗效相当,有效率分别为:LEV71%、LTG59%、PB64%,但LEV和LTG不良反应明显少于PB,且LTG对情绪的改善作用明显^[40]。另外一项对比CBP、LTG和CBZ的研究中,发现LTG和GBP的耐受性明显更好^[41]。此外,一些药物由于嗜睡、步态异常、认知损害、注意力分散等不良反应不推荐作为一线药物使用,比如VPA、PTH、托吡酯等^[35]。因此,LTG和LEV是目

前作为低剂量单一疗法的两个最佳治疗选择^[42]。另外在单一用药下效果欠佳者,两种不同作用方式的AEDs组合在低剂量下给药可能是AD伴癫痫的可行治疗选择^[43]。

3 小结

随着AD和癫痫共病的研究不断深入,越来越多的研究人员发现两者发病机制、治疗是相互叠加和交织的,我们不能再以孤立的眼光看待他们。我们从离子通道、神经元缺失、A β 沉积、Tau蛋白和遗传因素等不同机制中研究了AD和癫痫的相关性,并在药物治疗上给予了一定程度的建议,但目前发病机制仍不明确、治疗策略也尚无统一的标准,在未来研究中,我们仍需进一步探索AD伴癫痫的发病机制和治疗方法。

参考文献

- Friedman D, Honig LS, Scarneas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2012, 18(4): 285-294.
- Hausmann R, Mayer T, Schrempf W, *et al.* Alzheimer's disease and epilepsy. *Der Nervenarzt*, 2017, 88(9): 1003-1009.
- Kim DY, Carey BW, Wang H, *et al.* BACE1 regulates voltage-gated sodium channels and neuronal activity. *Nature cell biology*, 2007, 9(7): 755-764.
- Lehnert S, Hartmann S, Hessler S, *et al.* Ion channel regulation by β -secretase BACE1—enzymatic and non-enzymatic effects beyond Alzheimer's disease. *Channels*, 2016, 10(5): 365-378.
- Soh H, Pant R, LoTurco JJ, *et al.* Conditional deletions of epilepsy-associated KCNQ2 and KCNQ3 channels from cerebral cortex cause differential effects on neuronal excitability. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(15): 5311-5321.
- Scharfman HE. Alzheimer's disease and epilepsy: insight from animal models. *Future neurology*, 2012, 7(2): 177-192.
- 赵爱云, 崔群力. 阿尔茨海默病伴发癫痫临床分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(14): 27-28.
- Gorter JA, Van Vliet EA, Aronica E, *et al.* Progression of spontaneous seizures after status epilepticus is associated with mossy fibre sprouting and extensive bilateral loss of hilar parvalbumin and somatostatin-immunoreactive neurons. *European Journal of Neuroscience*, 2010, 13(4): 657-669.
- 赵娟, 张彦妹, 郑乃智. 癫痫和阿尔茨海默病共病机制的研究进展. *中国医药导报*, 2017, 14(21): 53-56.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 2016, 8(6): 595-608.
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED, *et al.* Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, 2007, 55(5): 697-711.
- Giorgi FS, Saccaro LF, Busceti CL, *et al.* Epilepsy and Alzheimer's Disease: Potential mechanisms for an association. *Brain research bulletin*, 2020, 160: 107-120.

- 13 熊敏, 苏化庆, 向明钧. 癫痫发病机制的研究进展. 中国当代医药, 2019, 026(030): 24-27.
- 14 Lei M, Xu H, Li Z, *et al.* Soluble A β oligomers impair hippocampal LTP by disrupting glutamatergic/GABAergic balance. *Neurobiology of disease*, 2016, 85: 111-121.
- 15 Verret L, Mann EO, Hang GB, *et al.* Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell*, 2012, 149(3): 708-721.
- 16 Toral-Rios D, Pichardo-Rojas PS, Alonso-Vanegas M, *et al.* GSK3 β and Tau Protein in Alzheimer's Disease and Epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14: 19-19.
- 17 Tai XY, Koeppe M, Duncan JS, *et al.* Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain*, 2016, 139(9): 2441-2455.
- 18 DeVos SL, Goncharoff DK, Chen G, *et al.* Antisense reduction of tau in adult mice protects against seizures. *Journal of Neuroscience*, 2013, 33(31): 12887-12897.
- 19 Decker JM, Krüger L, Sydow A, *et al.* The Tau/A152T mutation, a risk factor for frontotemporal-spectrum disorders, leads to NR 2B receptor-mediated excitotoxicity. *EMBO reports*, 2016, 17(4): 552-569.
- 20 Kanekiyo T, Bu G. Apolipoprotein E and Amyloid- β -independent mechanisms in Alzheimer's disease//Genes, environment and Alzheimer's disease. Academic Press, 2016: 171-196.
- 21 Amit K, Manjari T, Pandey RM, *et al.* Apolipoprotein E in temporal lobe epilepsy: A case-control study. *Disease Markers*, 2014, 22(5-6): 335-342.
- 22 Liang Y, Zhou Z, Wang H, *et al.* Association of apolipoprotein E genotypes with epilepsy risk: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 98: 27-35.
- 23 Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, *et al.* A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*, 2012, 488(7409): 96-99.
- 24 Snider BJ, Norton J, Coats MA, *et al.* Novel presenilin 1 mutation (S170F) causing Alzheimer disease with Lewy bodies in the third decade of life. *Archives of Neurology*, 2005, 62(12): 1821-1830.
- 25 Watanabe H, Imaizumi K, Cai T, *et al.* Flexible and accurate substrate processing with distinct presenilin/ γ -secretases in human cortical neurons. *eNeuro*, 2021, 8(2): 1-20.
- 26 de Haan W, Mott K, van Straaten EC, *et al.* Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *Plos Computational Biology*, 2012, 8(8): e1002582-e1002582.
- 27 Stefanovski L, Triebkorn P, Spiegler A, *et al.* Linking molecular pathways and large-scale computational modeling to assess candidate disease mechanisms and pharmacodynamics in Alzheimer's disease. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2019, 13: 54-54.
- 28 Lopes MA, Junges L, Woldman W, *et al.* The role of excitability and network structure in the emergence of focal and generalized seizures. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 74-74.
- 29 Stam CJ, De Haan W, Daffertshofer A, *et al.* Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 132(1): 213-224.
- 30 Badhwar AP, Tam A, Dansereau C, *et al.* Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia:Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2017, 8: 73-85.
- 31 Woldman W, Schmidt H, Abela E, *et al.* Dynamic network properties of the interictal brain determine whether seizures appear focal or generalised. *Scientific reports*, 2020, 10(1): 1-11.
- 32 Tait L, Lopes MA, Stothart G, *et al.* A Large-Scale Brain Network Mechanism for Increased Seizure Propensity in Alzheimer's Disease. *bioRxiv*, 2021, Aug11;17(8): e1009252.
- 33 Arnaldi D, Donniaquio A, Mattioli P, *et al.* Epilepsy in neurodegenerative dementias: A clinical, epidemiological, and EEG study. *Journal of Alzheimer's disease:JAD*, 2020, 74(3): 865-74.
- 34 康慧聪, 朱遂强. 阿尔茨海默病与癫痫的关联性研究. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(3): 3-5+13.
- 35 刘真真, 曾可斌. 阿尔茨海默病伴发癫痫的研究进展. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(23): 112-117.
- 36 王栋梁, 宋海栋, 许可, 等. 新型抗癫痫药物临床应用研究. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(4): 566-571.
- 37 Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, *et al.* The effect of newer antiepileptic drugs in combination therapy. *Epilepsy research*, 2017, 132: 15-20.
- 38 Sanchez PE, Zhu L, Verret L, *et al.* Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(42): 16774-16775.
- 39 Belcastro V, Costa C, Galletti F, *et al.* Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *European journal of neurology*, 2007, 14(10): 1176-1178.
- 40 Cumbo E, Ligorì LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 17(4): 461-466.
- 41 Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, *et al.* New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*, 2005, 64(11): 1868-1873.
- 42 Cretin B. Pharmacotherapeutic strategies for treating epilepsy in patients with Alzheimer's disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2018, 19(11): 1201-1209.
- 43 Giorgi FS, Guida M, Vergallo A, *et al.* Treatment of epilepsy in patients with Alzheimer's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 2017, 17(3): 309-318.

原钙粘蛋白与癫痫相关性研究进展

姜燕, 孔庆霞

济宁医学院附属医院 神经内科(济宁 272029)



【摘要】 神经系统在人体发育中正常发挥着作用与许多因素有关,最为重要的是相互联系的神经细胞,当其结构和功能发生变化时可能导致癫痫等神经疾病的发生。原钙粘蛋白(Protocadherins, PCDH)是钙粘蛋白家族(Cadherin Super family)中最大的亚类,包括14个同源蛋白和四个反义长链非编码RNA。PCDH蛋白质在钙存在的情况下介导神经组织中的细胞粘附,广泛参与了突触形成、神经元间连接及大脑发育等过程。作为神经发育过程中结构和功能的基本单位,神经元通过特殊的细胞间连接与其他神经细胞组成功能性神经回路,其细胞连接方式对于正常的神经功能的发挥起到重要作用。包括PCDH蛋白在内的细胞粘附分子是神经元之间识别、连接和相互作用的分子基础,促进了功能性神经回路的形成。已有研究表明编码PCDH蛋白的基因发生变异时可导致癫痫的发生,但具体的发病机制和致病过程尚不清楚。本文主要围绕PCDH蛋白与癫痫的关系,结合同源基因进化、基因表达和基因功能等方面的解析,梳理了近年来PCDH蛋白参与癫痫发病机制的最新进展。

【关键词】 神经系统;原钙粘蛋白;癫痫;PCDH7;PCDH19

众所周知,癫痫是一种神经系统疾病,也是最常见的脑部疾病之一,全世界有超过7000万人罹患癫痫。癫痫的发生对人的社会关系、职业、身体和心理健康都会造成有害影响^[1]。基因组技术的进步正在揭示常见癫痫的复杂遗传结构^[2,3]。相关研究表明,癫痫病因十分复杂,而非单纯病因所能解释的疾病,其为多种危险因素和强烈遗传倾向的症状复合体。目前病因分为六类:遗传相关、结构相关、代谢相关、感染相关、免疫相关和未知^[3]。但其发生的具体病因、主要的发病机制及如何进行有效的控制尚未完全清楚。

选择性细胞间粘附、细胞连接是生物体正常发育、促进组织器官的结构与功能统一的关键,这在神经系统中体现地尤为突出。即使在成年,由于年龄或学习的影响,大脑的结构也会发生特定的改变。具有正常结构和功能的神经元上的树突和棘突通过兴奋性/抑制性传导形成了功能正常的神经回路。这些是在发育过程中通过与周围神经元和胶质细胞的离散接触,进而在每个神经元中形成的。在这些细胞-细胞接触的地方,由特定的细胞粘附分子负责启动目标识别,后者促进了树突的生长、突触前和突触后的分化以及突触功能的成熟^[4]。大脑形态发育受突触的支配,突触的形成又由细胞粘附分子决定。粘附分子架起突触间隙的桥梁,并

通过同嗜性接触决定神经元之间的选择性连接。

在上述背景下,神经元粘附成为一个主要的未被详尽探索的生物过程,而这个过程是由包括PCDH在内的多种细胞粘附分子所介导。与其他钙粘蛋白一样,PCDH蛋白在中枢神经系统(CNS)发育过程中起主要作用,包括了神经元之间的相互连接、迁移、突触可塑性和信号转导^[5]。最近研究表明,包括PCDH蛋白在内的多种细胞粘附分子在细胞间粘附、树突的分枝和功能调控、树突自我回避和轴突引导中发挥重要作用^[6-8]。它们通过形成细胞表面的多样性和特异性,定了单个神经元的细胞特性,影响了脑核形成、轴突迁移和突触形成等。当这些编码钙粘蛋白的基因发生突变时可能会导致癫痫等神经疾病的发生。许多文献证明了PCDH蛋白家族与人类神经病理学的相关性^[9]。目前PCDH基因家族的个别基因的致病突变已被报道,包括一些编码离子通道亚单位的成员和其他涉及突触功能或脑发育的基因^[10]。例如 δ -PCDH的突变,包括 $\delta 1$ -和 $\delta 2$ -PCDH,都与人类疾病有关,尤其与神经发育障碍和癌症有关^[11]。其中PCDH7与PCDH19与癫痫的联系最为紧密,但其参与的神经信号通路等具体机制尚未研究清楚,为我们进一步探索癫痫发病的分子机制提供新的研究方向^[12]。

1 PCDH基因在神经系统中的表达

目前认为有几个主要的细胞粘附分子家族,包括钙粘蛋白和免疫球蛋白超家族。细胞粘附由不



同类型的跨膜分子介导,其中最突出的是钙粘蛋白(Cadherins, CDH)。CDH 家族由几个亚家族组成,包括经典的钙粘蛋白(I型和II型)、原钙粘蛋白、桥粒钙粘蛋白、Flamingo/CELSR 和相关蛋白,它们都在胞外结构域中含有多个钙粘蛋白基序。PCDH 蛋白是钙粘蛋白超家族中最大的亚类^[13]。多个钙粘蛋白和原钙粘蛋白基因在大脑皮层神经元中组合表达^[14], PCDH 基因主要在大脑等 CNS 中表达^[15],其表达情况具有中枢神经系统特异性(CNS-specific manner),可能受机体发育的严密调控。依据 PCDH 蛋白的促进细胞粘附特性和 PCDH 基因的中枢神经系统表达特异性,推测它们可能参与并调控神经系统的发育过程,其编码基因发生突变后可能导致癫痫发生的几率增加。

2 PCDH 蛋白家族

PCDH 蛋白含有若干胞外钙粘蛋白结构域、一个跨膜结构域和一个可以进行选择性剪接的胞浆尾巴,巧妙地在细胞膜上行使其功能。该基因家族全部成员包括: PCDH1, PCDH7~10, PCDH8P1, PCDH9-AS1~4 (Long Antisense RNA), PCDH11X (X-Linked), PCDH11Y (Y-Linked), PCDH12, PCDH15, PCDH17~20。PCDH 蛋白的成员在常染色体和性染色体中均有分布,其中只有 PCDH19、PCDH11X 和 PCDH11Y 位于性染色体,其余均分布在 4、10 或 13 号染色体。此外 PCDH 也是一大类单通道跨膜糖蛋白,由聚集性和非聚集性 PCDH 两个亚家族组成。聚集性是钙粘蛋白超家族中最大的亚群,又可分为三个较小的基因簇: PCDH- α 、 β 和 γ 家族。PCDH- α 家族最初是在小

鼠脑中发现的,并被命名为“钙粘蛋白相关神经元受体”(CNR)^[16]。非聚集性 PCDH 在中枢神经系统中广泛表达,参与同型细胞粘附、神经元迁移、神经回路的形成和突触塑性^[8]。通过对非聚集性 PCDH 全序列系统发育分析,将其进一步划分为 3 个亚组: $\delta 1$ (PCDH1、PCDH7、PCDH9 和 PCDH20)、 $\delta 2$ (PCDH8、PCDH10、PCDH12、PCDH17、PCDH18 和 PCDH19) 和 ϵ (PCDH15)^[15]。部分 PCDH 基因的系统发育树见图 1。

3 PCDH 与癫痫

人类的原钙粘蛋白功能障碍与神经系统疾病有关,如癫痫和智力低下^[17]。PCDH7、PCDH10、PCDH12 和 PCDH19 的变异已被报道与癫痫性脑病(Epileptic Encephalopathy)等神经系统疾病有关^[18]。PCDH10 蛋白在嗅觉系统、黑质纹状体投射、橄榄小脑投射和视觉系统等功能系统的局部环路中有表达^[19]。PCDH12 的突变与先天性小头畸形和精神分裂有关^[6,11]。PCDH19 的变异与癫痫的关系已被确定,被认为是继 SCN1A 之后癫痫中最常见的突变基因之一^[20]。

3.1 PCDH7 与癫痫

PCDH7 是非聚集性 PCDH 的成员,又称 BH(脑,心)原钙粘蛋白。该基因在 CNS(神经元、星形胶质细胞)中表达(图 2a、2b),特别是在丘脑皮质环路和海马区,并且与包括癫痫在内的中枢神经系统疾病有关^[10, 21, 22]。近年来,有研究暗示了 PCDH7 在大脑功能中的作用: PCDH7 已被认为是 MECP2 的神经元靶基因,MECP2 基因发生突变会导致 Rett 综合征,表现为神经发育减退并反复发

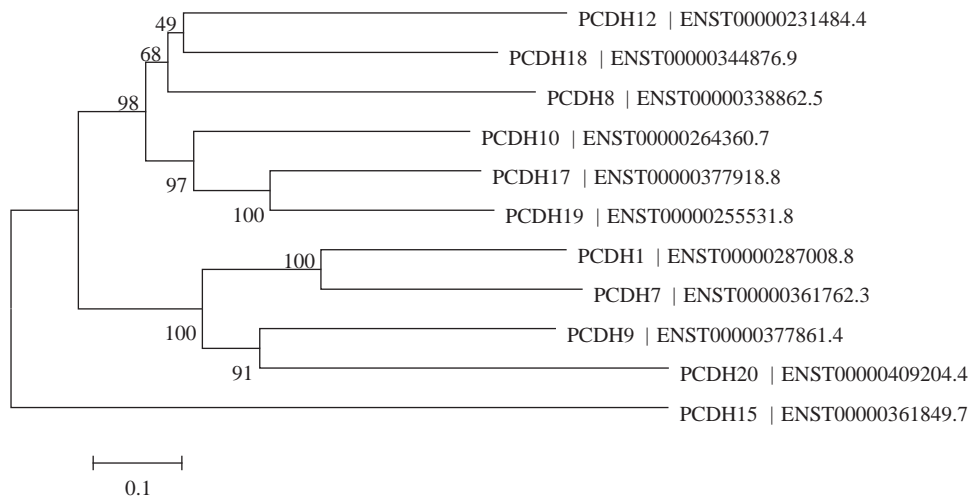
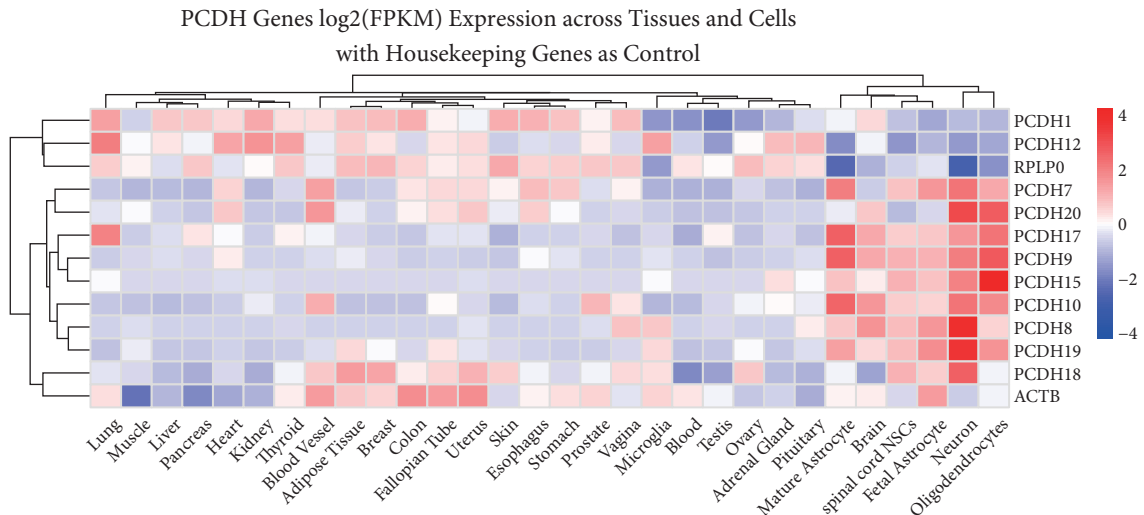
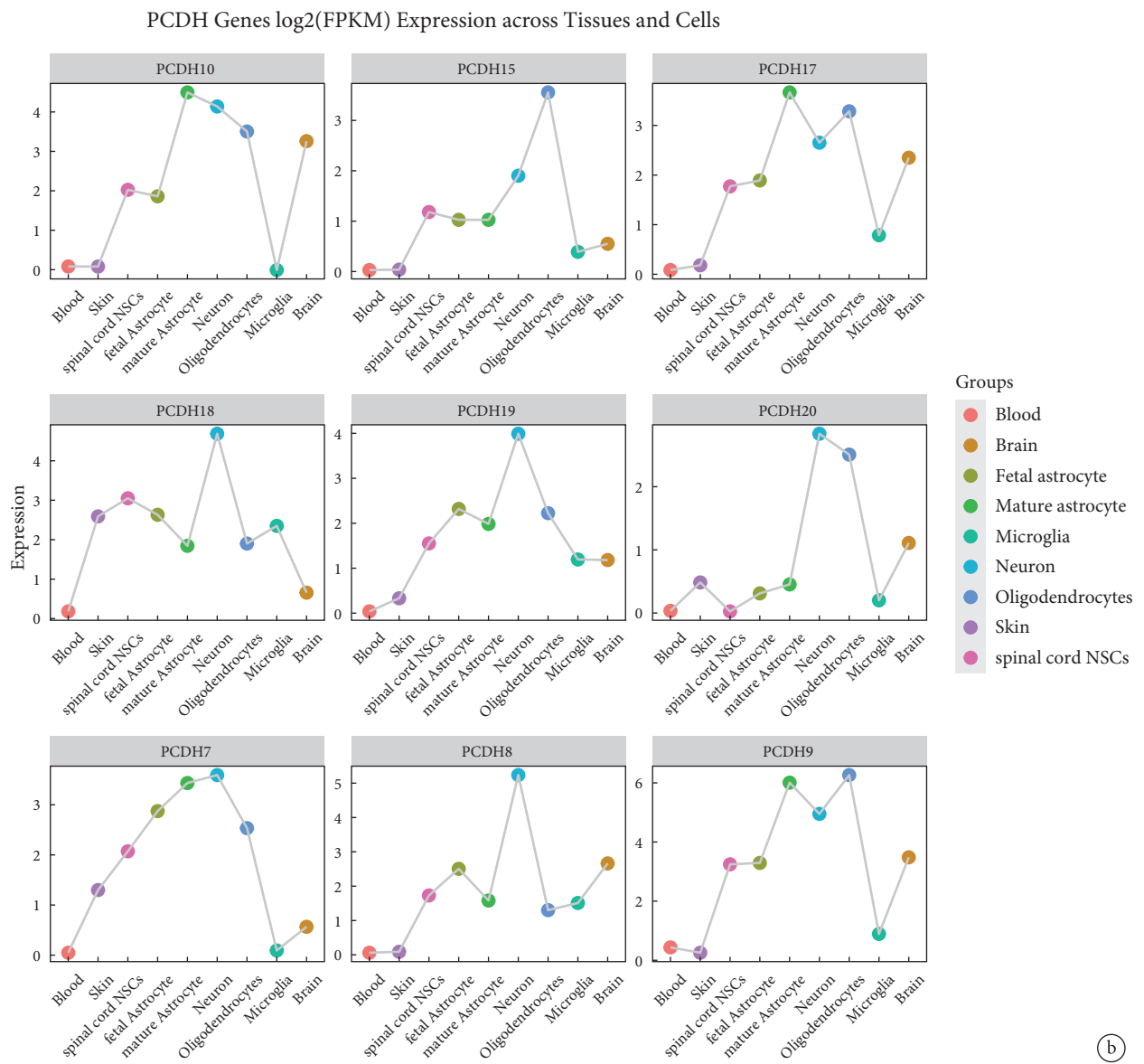


图 1 部分 PCDH 基因系统发育树

ACTB 和 RPLP0 为持家基因,作为非组织特异性表达的参照基因



a



b

图2 PCDH 基因在人体各组织、器官和各类神经细胞中的表达

作。其发病机制是 MECP2 可以与 PCDH7 的启动子区域结合并下调其 mRNA 水平；全基因组关联

研究 (GWAS) 表明 PCDH7 与癫痫有关，是导致睡眠时间缩短的危险因素，并与抗精神病药物的治疗

反应有关。所有数据都表明 PCDH7 可能在大脑和突触中发挥作用,但其潜在机制在未来仍有待阐明^[21,22]。

研究发现 PCDH7 是 GluN1-NTD 的潜在结合伙伴。PCDH7 基因的表达与 GRIN1 在神经元中共存,并发现 PCDH7 富含突触后密度 (PSD)。当 PCDH7 过度表达时,会导致树突棘“崩溃”,并减少 NMDAR 电流。NMDAR 是谷氨酸门控离子通道的一个亚类,是由两个 GluN1 亚基和两个 GluN2A-D/GluN3A-B 亚基组成的异构体。NMDAR 是突触形成和突触传递的重要调节器。NMDAR 的功能障碍(多动或功能减退)与多种 CNS 疾病有关,包括癫痫、老年痴呆以及精神疾病。最近对人类癫痫全基因组关联研究的 Meta 分析表明 PCDH7 是这些疾病的潜在危险因素^[7]。综上所述,PCDH7 是一个突触定位的、与 GluN1 相互作用的蛋白,它调节突触的形态和功能^[22]。当其某个基因片段发生突变时导致癫痫的发生。

3.2 PCDH19 与癫痫

PCDH19 是一种钙依赖性细胞间相互作用和二聚化的蛋白质,是钙粘蛋白超家族的一种细胞粘附分子,在大脑发育过程中高度表达,尤其在是神经元中(图 2a、2b)。作为一种膜蛋白,PCDH19 由 6 个胞外钙粘蛋白重复序列、一个跨膜结构域和一个 c-末端胞内尾巴组成,具有两个保守基序(CM1 和 CM2)^[23-25]。根据 PCDH19 的粘附性和最近支持 PCDH19 参与神经元迁移和分选的研究结果,PCDH19 被认为在神经元回路及其正确的组装过程中介导细胞间的识别。尽管取得了这些进展,但 PCDH19 生物学功能的大部分方面仍然不清楚^[25]。它存在于与癫痫有关的结构,特别是在边缘区域(如杏仁核、海马和下丘脑腹侧)和皮质。首先海马结构相连的区域显著表达,如内嗅皮层、外侧隔和基底外侧杏仁复合体,小脑和下丘脑,表达也很明显,而且它还位于体内突触小体和体外突触中,表明它具有突触功能。还在中枢神经系统、人类神经干细胞和祖细胞(NSPC)中高表达,参与多种神经元信号通路,但是确切功能目前尚不清楚^[8,14,20,24,26-28]。

新一代测序的最新进展导致发现了许多癫痫的单基因病因,占其他原因不明癫痫的主要部分。与 *SCN1A* 一起,PCDH19 是最常见的涉及癫痫的基因之一^[29]。编码 PCDH19 的基因发生突变会导致一种被称为 EIEE9 的癫痫综合征,该基因位于 X 染色体,其变异会引起一种只发生于女性的癫痫(Female-restricted form of epilepsy),其特征是早发性癫痫发作、认知障碍和自闭症特征,此外还有各

种行为问题和睡眠失调^[25]。尽管被认为是癫痫的第二大流行基因,但人们对它参与的细胞间通路知之甚少。虽然在理解 PCDH19 和其他 δ -PCDH 的细胞粘附的分子基础方面取得了进展,并且对这些蛋白的发育作用有了深入的了解,但它们细胞表面相互作用下游的细胞内途径还没有很好地确定。确定 PCDH19 与之相互作用的细胞内蛋白网络既可以揭示 PCDH19 可能的细胞作用,又可以深入了解其分子机制。这对于理解 PCDH19 的生物学是至关重要的,并有助于阐明 PCDH19 突变是如何导致癫痫的^[11]。

首先在体内,PCDH19 在胚胎发育和出生后第一周的下调会影响神经元的迁移和形态成熟,并增加癫痫的易感性^[30]。而且最近有报道称 PCDH19 与 GABA 受体的 α 亚基(GABA 受体)结合,调节其表面可用性和微小抑制性突触后电流(MIPSCs)。有些研究了 PCDH19 对 GABA 受体的调节功能是否延伸到介导紧张性电流的突触外受体池。事实上,后者在信息处理的基础上塑造了神经元的兴奋性和网络特性。这些发现确定 PCDH19 是 GABAAR 介导的紧张性传递和 GABAARs 门控的关键决定因素,并首次提供了对 PCDH19 相关的过度兴奋性和共病的机械性见解。PCDH19 是否还可能影响 GABAAR 介导的紧张性电流尚不清楚。这是一个相关的问题,因为紧张性传递驱动发育中的大脑中神经元的迁移和形态成熟,并且是成人脑中神经元兴奋性的关键决定因素。更广泛地说,紧张性抑制通过塑造神经网络活动,参与癫痫、睡眠和认知过程^[25]。总之,结构和功能缺陷可能归因于 GABA 能系统功能的改变,特别是考虑到 PCDH19 与突触和突触外 GABA 结合的能力,后者负责 GABA 的营养作用。然而,在体内观察到的表型可能不止一种机制。尤其是对于 PCDH19 的亲性和性跨粘附特性及其与细胞骨架调节剂的相互作用,因为它们提供了驱动神经元迁移和发育的额外机制。因此,下一个挑战将是揭示 PCDH19 功能丧失对细胞粘附、细胞骨架动力学和 GABA 能信号的影响,从而揭示这些通路在神经元回路发育和癫痫相关性疾病中的贡献^[30]。相关文献还称 PCDH19 和 NCDH 在边缘结构内的某些区域有广泛重叠的表达模式。这两种蛋白之间可能存在的分子复合体可能对边缘结构的分化具有调节作用,如细胞迁移、灰质成熟和突触发生。当基因功能紊乱时,可能会发生神经网络功能障碍,并为 PCDH19 相关癫痫的病理生理学机制提供基础^[31]。

4 小结与展望

综上, PCDH 是树突发育和功能形成的关键调节因子, 不仅作为黏附分子介导细胞之间的粘附及突触间的连接, 而且还可以作为受体参与细胞间的信号传导。在神经管定位、灰质分化、神经回路形成、脊椎形态、突触形成、突触重构及神经元迁移等方面发挥重要作用。PCDH 亚型的组合表达也为细胞创造了非常多样化的粘附特异性。最新研究表明癫痫是一组异质性疾病, 通常与严重的共患病有关, 如智力残疾和皮肤疾病。当 PCDH 基因发生突变时, 其黏连功能不再正常发挥作用, 进而影响突出形成及连接、神经信号通路转导, 最终导致癫痫的发生。包括 PCDH 基因在内的许多癫痫的遗传基础仍待阐明, 随着基因组学技术进步和基因测序广泛应用, 未来对于 PCDH 与癫痫疾病相关性研究会更加深入与透彻^[23]。因此, 我们研究 PCDH 蛋白与癫痫的关系, 有助于了解一些癫痫发病的过程及其分子机制, 以期发现对神经发育障碍干预的新的、潜在的治疗靶点, 推动减少此类病因导致的癫痫发生。

参考文献

- Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*, 2018, 208(5): 226-233.
- Senn L, Cannazza G, Biagini G. Receptors and channels possibly mediating the effects of phytocannabinoids on seizures and epilepsy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(8): 174.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- Molmby MJ, Anderson RM, Newbold DJ, et al. γ -Protocadherins interact with neuroligin-1 and negatively regulate dendritic spine morphogenesis. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2702-2714.
- Gul IS, Hulpiau P, Saeys Y, et al. Evolution and diversity of cadherins and catenins. *Exp Cell Res*, 2017, 358(1): 3-9.
- Guemez-gamboa A, Caglayan AO, Stanley V, et al. Loss of protocadherin-12 leads to diencephalic-mesencephalic junction dysplasia syndrome. *Ann Neurol*, 2018, 84(5): 638-647.
- Keeler AB, Molmby MJ, Weiner JA. Protocadherins branch out: multiple roles in dendrite development. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(3): 214-226.
- Pederick DT, Homan CC, Jaehne EJ, et al. Pcdh19 loss-of-function increases neuronal migration in vitro but is dispensable for brain development in mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 26765.
- Compagnucci C, Petrini S, Higurashi N, et al. Characterizing PCDH19 in human induced pluripotent stem cells (iPSCs) and iPSC-derived developing neurons: emerging role of a protein involved in controlling polarity during neurogenesis. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 26804-26813.
- Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9): 893-903.
- Emond MR, Biswas S, Morrow ML, et al. Proximity-dependent proteomics reveals extensive interactions of protocadherin-19 with regulators of rho GTPases and the microtubule cytoskeleton. *Neuroscience*, 2021, 452: 26-36.
- Asahina H, Masuba A, Hirano S, et al. Distribution of protocadherin 9 protein in the developing mouse nervous system. *Neuroscience*, 2012, 225: 88-104.
- Pancho A, Aerts T, Mitsogiannis MD, et al. Protocadherins at the crossroad of signaling pathways. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 117.
- Depienne C, Leguern E. PCDH19-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat*, 2012, 33(4): 627-634.
- Yagi T. Clustered protocadherin family. *Dev Growth Differ*, 2008, 50: S131-S40.
- Yagi T. Genetic basis of neuronal individuality in the mammalian brain. *J Neurogenet*, 2013, 27(3): 97-105.
- Hayashi S, Takeichi M. Emerging roles of protocadherins: from self-avoidance to enhancement of motility. *J Cell Sci*, 2015, 128(8): 1455-1464.
- Light SEW, Jontes JD. δ -Protocadherins: organizers of neural circuit assembly. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 69: 83-90.
- Kim SY, Yasuda S, Tanaka H, et al. Non-clustered protocadherin. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(2): 97-105.
- Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: a multicenter study. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2260-2271.
- Lal D, Ruppert AK, Trucks H, et al. Burden analysis of rare microdeletions suggests a strong impact of neurodevelopmental genes in genetic generalised epilepsies. *PLoS Genet*, 2015, 11(5): e1005226.
- Wang Y, Kerrisk Campbell M, Tom I, et al. PCDH7 interacts with GluN1 and regulates dendritic spine morphology and synaptic function. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10951.
- Merwick A, O'Brien M, Delanty N. Complex single gene disorders and epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 4): 81-91.
- Niazi R, Fanning EA, Depienne C, et al. A mutation update for the PCDH19 gene causing early-onset epilepsy in females with an unusual expression pattern. *Hum Mutat*, 2019, 40(3): 243-257.
- Serratto GM, Pizzi E, Murru L, et al. The epilepsy-related protein PCDH19 regulates tonic inhibition, GABAR kinetics, and the intrinsic excitability of hippocampal neurons. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5336-5351.
- Camacho A, Simón R, Sanz R, et al. Cognitive and behavioral profile in females with epilepsy with PCDH19 mutation: two novel mutations and review of the literature. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(1): 134-137.
- Gerosa L, Francolini M, Bassani S, et al. The role of protocadherin 19 (PCDH19) in neurodevelopment and in the pathophysiology of early infantile epileptic encephalopathy-9 (EIEE9). *Dev Neurobiol*, 2019, 79(1): 75-84.
- Homan CC, Pederson S, To TH, et al. PCDH19 regulation of neural progenitor cell differentiation suggests asynchrony of neurogenesis as a mechanism contributing to PCDH19 girls clustering epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2018, 116: 106-119.
- Smith L, Singhal N, Elachkar CM, et al. PCDH19-related epilepsy is associated with a broad neurodevelopmental spectrum. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 679-689.

- 30 Bassani S, Cwetsch AW, Gerosa L, *et al.* The female epilepsy protein PCDH19 is a new GABAAR-binding partner that regulates GABAergic transmission as well as migration and morphological maturation of hippocampal neurons. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(6): 1027-1038.
- 31 Schaarschuch A, Hertel N. Expression profile of N-cadherin and protocadherin-19 in postnatal mouse limbic structures. *J Comp Neurol*, 2018, 526(4): 663-680.

NLRP3 炎症小体与癫痫的研究进展



廖勇^{1,2}, 董继波¹, 舒鹏¹, 吴碧华¹

1. 川北医学院附属医院 老年科(南充 637000)

2. 内江市东兴区人民医院 神经内科(内江 641000)

【摘要】 癫痫是一种常见的慢性脑部神经元异常放电的疾病。癫痫的发病机制复杂,与神经元递质失衡、离子通道异常、神经网络重构及颅内炎症激活等密切相关。癫痫与炎症炎症与癫痫关系密切,癫痫会促使颅内炎症发生,而炎症会进一步加重癫痫。作为重要的炎性小体,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)激活后促使炎症效应因子释放,加重癫痫发作,是近年来研究热点。本文就 NLRP3 炎性小体与癫痫的关系进行综述,以期从炎症角度阐明两者之间的关系,为究癫痫的防治提供新思路。

【关键词】 NLRP3; 癫痫; 白介素-1 β ; 炎症

癫痫(Epilepsy)是中枢神经系统的一种常见慢性复发性疾病,是由大脑神经元反复异常过度放电而引起的一过性脑神经功能失常^[1]。目前全世界癫痫患者超过7000万人,并且以每年240万/年的速度增长。癫痫反复发作及癫痫持续状态,会对脑组织造成永久性损伤,遗留认知功能障碍、运动功能障碍,甚至发生死亡,严重影响人类生命健康安全,给家庭和社会带了沉重的负担^[2]。癫痫的发病机制错综复杂,癫痫发病机制与颅内兴奋性和抑制性神经递质失衡、离子通道异常、神经网络重构、线粒体功能异常等为相关,根据不同的发病机制研发出了相应的抗癫痫药物(AEDs)^[3]。尽管目前临床AEDs多达到20余种,但仍有1/3的患者经正规AEDs治疗后症状仍反复发作,称为耐药性癫痫,临床诊疗工作面临严峻挑战^[4]。深入研究癫痫发病的本质,寻求新的AEDs靶点,阻止癫痫进展的新药物显得尤为重要。研究表明炎症反应与多种疾病相关(如糖尿病、肿瘤、冠心病、阿尔茨海默病及抑郁症等),经积极抗炎治疗后可明显改善症状。近年来临床研究及动物实验均证实,炎症反应与癫痫的关系密不可分,脑内特定区域(兴奋性增高的病变组织)的炎症反应是其共同的本质特征,炎症反应可以降低痫性发作的阈值、增加神经元兴奋性、破坏血脑屏障、介导神经元凋亡及突触重塑。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)作为重要的炎性小体,激活后促使炎症效应因子释

放,加重癫痫发作^[5,6]。本文探讨 NLRP3 炎症小体与癫痫的联系,为预防和治疗癫痫提供新靶点。

1 NLRP3 炎症小体的结构和功能

NLRP3 炎症小体主要由 NOD 样受体家族成员之一的 NLRP3、凋亡相关斑点蛋白(Apoptosis associated speck-like protein containing a CARD domain, ASC)和 pro-caspase-1 组成。NLRP3 主要由 C 端、N 端和中间段三部分构成。C 端含有丰富的亮氨酸序列(Leucine-rich-repeat domain, LRR),能够识别内源性及微生物等危险信号;N 端效应结构包含热蛋白结构域(Pyrin domain, PYD)、胱天蛋白酶募集结构域(Crecruitment domain, CARD)及杆状病毒凋亡抑制重复结构域(Baculovirus inhibitor of apoptosis repeat domain, BIR),主要参与信号传递过程;中间段含特异性核苷酸寡聚化结构域,是形成炎症小体的主体部分^[7]。当 NLRP3 小体接收到感染病原体的病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关的分子模式(Damage associated molecular patterns, DAMPs)时, NLRP3 发生构型变化,通过 PYD-PYD 结构域募集接头蛋白 ASC,在通过 ASC 结合 pro-caspase-1 的 CARD 结构域,从而形成活化后的 NLRP3 炎症小体,活化后的 NLRP3 炎症小体对 pro-caspase-1 进行处理,产生有活性的 caspase-1,进而 caspase-1 将无活性的 pro-IL-1 β 及 pro-IL-18 催化为有活性 IL-1 β 和 IL-18,进一步启动下游信号通路,产生炎症反应,导致炎性损伤,发挥生物学效应^[8]。



2 NLRP3 炎症小体的激活与调控

NLRP3 炎症小体的经典激活机制主要包括炎症小体的启动阶段和炎症小体的活化组装阶段,两个阶段平行且独立进行^[9]。第一阶段:炎症小体活化的启动,固有免疫细胞在病原相关分子模式和 DAMPs 作用下,通过 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α 等细胞因子介导作用于 TLR 或 TNF 受体,激活细胞内的核因子 κ B 信号通路,上调 Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18 和 NLRP3 的表达,为 NLRP3 炎症小体的激活做物质准备^[10,11]。第二阶段,炎症小体的活化阶段,在 NLRP3 激活剂如 ATP、胆固醇、尿酸钠、二氧化硅晶体、微生物毒素等作用下,诱导 NLRP3 小体发生聚集形成炎症活性小体,切割 pro-caspase-1 生成 caspase-1,在 caspase-1 的作用下 Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18 剪切为成熟的 IL-1 β 和 IL-18,参与各种炎症反应^[12]。目前关于 NLRP3 炎症小体激活途径的主要有 3 种:① 钾离子外流。ATP 是一种重要的 DAMP,主要来源于损伤坏死的细胞,各种损伤刺激引起释放 ATP 作用于细胞表面 P2X7 嘌呤受体,引起细胞内钾离子外流激活 NLRP3 炎症小体^[13,14]。转运钾离子的跨膜蛋白 TWIK2 (Two-pore domain weak inwardly rectifying K⁺ channel 2) 是炎症小体激活所必需的钾外排通道,与 P2X7 受体共同调控 NLRP3 炎症小体的激活^[15];② 溶酶体破坏。颗粒物通过内吞的方式进入细胞,引起噬溶酶体损伤和破坏,溶酶体膜失稳释放内容物,引起 NLRP3 炎症小体活化。研究表明若抑制吞噬过程,防止溶酶体破坏释放内容物,可以使 NLRP3 炎症小体活化过程终止^[16];③ 线粒体活性氧 (mitochondria reactive oxygen species, mtROS) 生成。多种因素导致的线粒体损伤都能导致 ROS 的产生,mtROS 促使硫氧还蛋白结合蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 与 NLRP3 相互作用,激活炎症小体,促进 IL-1 β 表达。解偶联蛋白 2 (Uncoupling protein 2, UCP-2) 广泛分布于线粒体内膜上,起着调控线粒体的状态和活性氧的状态的作用,通过动物实验敲出和转染 UCP-2cDNA 质粒可以得出 mtROS 自 NLRP3 炎症小体激活中发挥重要作用^[17]。线粒体 DNA 被氧化受损后可直接结合并激活 NLRP3 炎症小体^[18]。总之,大量研究表明 NLRP3 的激活途径并不是孤立进行的,而是存在交互作用。如钾离子外流可以影响 ROS 的产生,ROS 升高能促使溶酶体破裂,破裂的溶酶体又能促进 ROS 的产生,ROS 也能促进钾离子外流。NLRP3 炎症小

体的调控机制是复杂多样的,除了上述的共同性的调节机制之外,还存在其它调节机制。如近年来发现自噬相关的炎症激活途径,该过程复杂独特,具体机制还需要进一步研究^[19]。

3 NLRP3 炎症小体参与全身多种疾病

“炎症小体”最早由 Martinon 等^[20]在 2002 年首次提出,是一类能诱导 caspase-1 活化并促使 IL-1 β 和 IL-18 释放,加重炎症反应的大分子复合物。NLRP3 小体是近年研究最广泛的 NLR 家族成员的炎症小体,是先天性免疫系统的重要组成部分,表达于树突状细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、粒细胞等多种免疫细胞,参与各种炎症性疾病的发生发展^[21]。研究表明 NLRP3 炎症小体广泛参与全身多种疾病的发生发展,干预 NLRP3 炎症小体可改善疾病症状,延缓病程,为相关疾病治疗提供新的治疗途径。有研究者提出炎症反应在动脉粥样硬化的病理生理过程中起着关键作用,多种损伤因子通过 ROS-NLRP3 信号途径诱发内皮细胞损伤,促进动脉粥样硬化的形成^[22,23]。蔡玉玲等^[24]研究发现 IgA 肾病组织中 NLRP3 相关蛋白转录和翻译量增多,活化的 NLRP3 参与肾脏损伤过程,而敲除了 NLRP3 炎症小体的肾脏模型损害则明显减轻。同样在急性肾小管坏死、高血压肾病、糖尿病肾病、狼疮性肾炎中均提示 NLRP3 炎症小体的激活促进肾脏疾病进展^[25]。随着对神经系统炎症研究的深入,发现多种神经性疾病与 NLRP3 炎症小体的异常活化密切相关。在诱导 tau 蛋白形成的小鼠模型中,NLRP3 敲出的小鼠 tau 蛋白的活化和在脑组织中病理聚集明显比正常少^[26]。另外研究提示通过 NLRP3 炎症小体抑制剂 MCC950 抑制 NLRP3 小体组装及激活得到了 Tau 相关的神经纤维缠结减少的结果,这也说明了 NLRP3 炎症小体在 AD 发病中起着重要的作用^[27]。NLRP3 炎症小体还参与脑部感染、抑郁症、脑卒中、帕金森、癫痫等中枢神经系统疾病的发生发展^[28]。近年来随着对癫痫研究的深入,NLRP3 炎症小体活化日益引起人们的关注。在癫痫及其他中枢神经系统疾病中,NLRP3 炎症小体是否有共同的潜在激活机制,是否存在共同的病理组织学改变,目前仍未知,需要进一步的验证。

4 NLRP3 炎症小体与癫痫

4.1 NLRP3 炎症小体与癫痫的关系

研究显示,在杏仁核点燃的癫痫持续大鼠模型中,癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 后 3 小时

IL-1 β 水平和 NLRP3 炎症小体成分水平显著增加, SE 后 12 小时达到最高水平。SE 后 12 小时, 敲低 NLRP3 会降低 IL-1 β 和 IL-18 的水平, 并伴随着对慢性癫痫期自发性发作 (Spontaneous recurrent seizure, SRS) 的发展和严重程度的显著抑制。同时, 在 SE 后 6 周, 敲低 NLRP3 或 caspase-1 导致海马 CA1 和 CA3 区海马神经元损失明显减少。这表明 NLRP3 炎症小体参与了杏仁核点燃模诱导癫痫发生的过程, 并且通过抑制 NLRP3 可以为发生 SE 的大鼠提供神经保护作用^[29]。也有研究通过采用戊四氮 (PTZ) 点燃或脂多糖 (LPS) 刺激建立慢性癫痫模型和 BV2 小胶质细胞炎症模型。这些模型通过 Morris 水迷宫检测认知功能障碍, 免疫荧光染色检测海马神经元凋亡。同样发现 NLRP3 参与癫痫模型的形成, 通过氨基黄酮抑制戊四氮点燃小鼠海马 NLRP3 炎症小体的激活, 降低炎症细胞因子水平。在 BV2 胶质细胞中, 通过抑制 LPS 诱导的 NLRP3 炎症小体而减轻 LPS 诱导的炎症反应。总之, 通过抑制 PTZ 点燃小鼠 NLRP3 炎症小体激活和 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞的 NLRP3 炎症小体, 均会影响癫痫的发生, 发挥神经保护作用^[30]。在难治性癫痫患儿中发现 NLRP3 炎症小体的激活和 IL-1 β 水平的升高, 并且发现难治性癫痫患者 IL-1 β 表达水平与单次惊厥发作时间呈正相关。在用毛果芸香碱建立的小鼠癫痫模型中发现, NLRP3 基因敲除小鼠模型外周血 IL-1 β 水平低于野生型小鼠, 海马 CA 区的神经元坏死和凋亡水平也低与野生型小鼠模型, 推测 NLRP3 参与难治性癫痫的发生发展^[31]。既往研究发现多种炎症因子 (如白细胞介素 6、肿瘤坏死因子、超敏 C 反应蛋白等^[32]) 与癫痫相关。随着炎症与癫痫关系的深入, 发现炎症过程的重要核心物质 NLRP3 小体与癫痫发生发展密切相关。尽管目前两者之间的关系已成专家共识, 两者之间可以相互影响, 但癫痫的炎症通路机制尚未阐明, NLRP3 影响癫痫的发生发展机制不明, 是否能够通过干预 NLRP3 炎症小体, 从而达到治疗癫痫的目的, 尚待进一步研究。

4.2 NLRP3 炎症小体激活标志物 IL-1 β 与癫痫的关系

IL-1 β 是 NLRP3 炎症小体效应的重要靶向物质, 其浓度的高低可以反映 NLRP3 炎症小体活化的程度。研究表明 IL-1 β 在神经炎症相关疾病中具有重要作用, 参与了神经免疫的调节、情绪和认知相关的功能调节以及癫痫的发病过程。通过对 IL-1 β 信号传导通路进行药理学阻断, 可以有益于疾病的

控制^[33]。已有实验通过神经元培养和毛果芸香碱建立的癫痫模型证实 IL-1 β 可激活原代海马神经元 PI3K/AKT/MTOR 信号通路, 推测 IL-1 β 可能通过 PI3K/AKT/MTOR 信号通路影响突触素表达和神经元电生理, 刺激突触蛋白表达和痫样放电, 阻断 PI3K/AKT/MTOR 通路可减轻上述现象。因此, IL-1 β 激活 PI3K/AKT/MTOR 信号通路参与了癫痫的发病过程, 调节这一信号通路是预防或逆转 MTLE 致病细胞和分子机制的一种有前途的研究策略^[34]。博峰等人研究发现长时间婴儿热性惊厥后 IL-1 β 受体的一过性升高促进了成人癫痫的敏感性, 而随后动物实验也发现, 通过出生后单独给予 IL-1 β 可模拟 FS 对成人癫痫敏感性的影响。IL-1R1 基因敲除小鼠不易发生热性惊厥以及在热性惊厥发作阶段使用 IL-1 β 治疗后不容易发生成年癫痫发作。以上不仅说明 IL-1 β 与癫痫发生发展密切相关, 还提示阻断高热惊厥儿童体内 IL-1 β 效用是预防婴幼儿 FS 后癫痫发展的潜在治疗靶点^[35]。通过选择 100 例特发性全面性癫痫患儿并与其年龄、性别相匹配的健康儿童组, 通过限制性片段长度多态性 (RFLP) 限制性消化相应的聚合酶链反应 (PCR) 产物, 对这些单核苷酸多态性 (SNP) 进行分析。发现 IL-1 β -31 的 rs1143627 TT 和纯合的 IL1RN * I 的基因型频率在癫痫患者中更为普遍。还观察到, IL-1 β -31 和 IL1-RAI / I 的 T 等位基因与对 AEDs 反应良好的患者的耐药性呈正相关。得出结论: 与 IL-1 β -31T 和 IL1-RAN * I 等位基因的显著关联增强了它们作为癫痫发展和药物治疗反应的预测标志物的有用作用^[36]。综上, NLRP3 炎症小体下游效应因子 IL-1 β 与癫痫的发生密切相关并且有基因遗传关联性, 通过阻断 IL-1 β 效应有预防控制癫痫的作用。是否可以通过阻断 IL-1 β 效应, 排除炎症反应致癫痫的作用及抑制癫痫导致的炎症反应, 目前尚不清楚, 仍需进一步研究。

4.3 NLRP3 炎症小体为靶点治疗癫痫的现状

在临床工作中, 由于目前缺乏安全有效的 NLRP3 炎症小体的抑制药物, 对于 NLRP3 炎症小体参与的相关疾病的治疗, 主要是靶向阻断 IL-1 β 发挥作用, 相关 IL-1 β 受体拮抗剂已批准用于临床。IL-1 β 为多种炎症小体的作用产物, 靶向 IL-1 β 会影响其他生理功能, 产生副作用, 故特异性阻断 NLRP3 炎症小体是治疗 NLRP3 疾病的新思路^[37]。目前许多 NLRP3 炎症小体的抑制剂在 NLRP3 癫痫动物模型上表现出了良好的抑制或治疗效果。在细胞实验中, 证实双黄酮抑制了 LPS 诱导的 BV2



小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体的产生,减轻 LPS 诱发的炎症效应;在戊四氮(PTZ)慢性点燃致痫模型中,通过双黄酮抑制点燃模型小鼠海马 NLRP3 炎症小体的激活,降低了炎性因子的表达,减少了神经元的丢失,抑制了癫痫的发生,改善了癫痫小鼠的认知功能;因此,双黄酮可能是一种安全有效的癫痫治疗药物^[30]。姜黄素是一种天然具有抗炎活性的衍生物,通过建立红藻氨酸(KA)癫痫模型,发现姜黄素可以通过抑制 NLRP3 炎症小体激活,抑制 KA 诱导癫痫综合征,减少神经元的丢失,改善认知功能,为癫痫提供潜在的治疗途径^[38]。CY-09 是一种 NLRP3 特异性阻断剂,可直接与 NLRP3 蛋白的主要结构域的 ATP 结合部位结合并通过抑制 ATP 酶活性,特异性阻断 NLRP3 炎症小体的组装和激活^[39]。通过建立戊四唑(PTZ)诱导的小鼠癫痫模型,发现 CY-09 可以通过减轻星形胶质细胞的活化和 IL-1 β 的分泌,改善癫痫发作程度并抑制 PTZ 诱导的神经元丢失。表明 CY-09 可能是癫痫和其他 NLRP3 炎症小体相关疾病的重要治疗剂^[40]。目前临床上,用于各种炎症性疾病治疗的抗炎药物,大部分抗炎机制不清,效应靶点不明。研究发现有部分抗炎药物是通过抑制 NLRP3 炎症小体活性而发挥抗炎作用。通过使用抑制 NLRP3 活性的临床抗炎药物治疗癫痫,减少药物开发周期,达到理想的治疗效果,需要进一步的探索。

5 小结与展望

目前临床药物治疗癫痫仅可以控制患者临床症状而不能达到预防及根治疾病的作用,并且约有 1/3 的患者正规应用 AEDs 治疗后仍无效。在癫痫发病中,多种信号分子参与刺激炎症反应,激活 NLRP3 炎症小体,激活后的 NLRP3 炎症小体作为危险信号释放并促进 caspase-1 的成熟,进一步放大炎症级联反应,加快炎症发生促进癫痫的发生发展。现有研究已发现多种小分子在细胞及动物模型中表现通过间接靶向作用于 NLRP3 达到了较好的防治疾病的效果,但应用 NLRP3 抑制剂抑制其活性改善癫痫发病的情况,目前仍处于动物实验阶段,需要大量的实验和临床验证。NLRP3 是目前研究最为深入的一种炎症小体,可能成为未来改善癫痫的新靶点。NLRP3 炎症小体的激活是如何参与癫痫的发生,NLRP3 蛋白质复合物是否会受到基因和表观遗传的调控,如何进行调控,需要进一步研究。侧重对 NLRP3 炎症小体上游分子的研究以及特异性干预 NLRP3 炎症小体的组装可能是未来学

者们的研究重点。随着 NLRP3 炎症小体激活机制的不断深入,能够研发出靶向阻断 NLRP3 效应的药物,为癫痫乃至炎症参与的疾病带来新的希望。

参考文献

- Kundap UP, Paudel YN, Shaikh MF. Animal models of metabolic epilepsy and epilepsy associated metabolic dysfunction: A systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(6): 106.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. 2019, 16, 393(10172): 689-701.
- Huajun Y, Anchen G, Qun WJE, *et al.* Advances in pathogenesis of epilepsy, 2017, 35(4): 54-59.
- Ko Y, Lee C, Lee Y, *et al.* Systematic approach for drug repositioning of anti-epileptic drugs. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(4): 256-261.
- Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 6(2): a022699.
- Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-489.
- Wang Z, Meng S, Cao L, *et al.* Critical role of NLRP3-caspase-1 pathway in age-dependent isoflurane-induced microglial inflammatory response and cognitive impairment. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 109.
- Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 36-45.
- Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1722-1740.
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, *et al.* Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*, 2009, 183(2): 787-91.
- Zeng QZ, Yang F, Li CG, *et al.* Paclitaxel enhances the innate immunity by promoting NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Front Immunol*, 2019, 10: 72.
- Burnstock G. P2X ion channel receptors and inflammation. *Purinergic Signal*, 2016, 12(1): 59-67.
- Hudson G, Flannigan KL, Venu VKP, *et al.* Pregnane X receptor activation triggers rapid ATP release in primed macrophages that mediates NLRP3 inflammasome activation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(1): 44-53.
- Di A, Xiong S, Ye Z, *et al.* The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation. *Immunity*, 2018, 49(1): 56-65.
- Zhou K, Enkhjargal B, Xie Z, *et al.* Dihydropyridic acid inhibits lysosomal rupture and NLRP3 through lysosome-associated membrane protein-1/calcium/calmodulin-dependent protein kinase II/TAK1 pathways after subarachnoid hemorrhage in rat. *Stroke*, 2018, 49(1): 175-183.
- Du RH, Wu FF, Lu M, *et al.* Uncoupling protein 2 modulation of the NLRP3 inflammasome in astrocytes and its implications in depressio. *Immunity*, 2016, 9(C): 178-187.

- 18 Shimada K, Crother TR, Karlin J, *et al.* Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, 36(3): 401-414.
- 19 Abdelaziz DH, Khalil H, Cormet-Boyaka E, *et al.* The cooperation between the autophagy machinery and the inflammasome to implement an appropriate innate immune response: do they regulate each other? *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 194-204.
- 20 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417-426.
- 21 Abais, Justine, M. , *et al.* Inflammasome activation in chronic glomerular diseases. *Sci Rep*, 2017, 18: 1019-1029.
- 22 Long Y, Liu X, Tan XZ, *et al.* ROS-induced NLRP3 inflammasome priming and activation mediate PCB 118- induced pyroptosis in endothelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 189: 109937.
- 23 Wu X, Zhang H, Qi W, *et al.* Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 171.
- 24 Tsai YL, Hua KF, Chen A, *et al.* NLRP3 inflammasome: Pathogenic role and potential therapeutic target for IgA nephropathy. *Sci Rep*, 2017, 7: 41123.
- 25 Komada T, Muruve DA. The role of inflammasomes in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(8): 501-520.
- 26 Ising C, Venegas C, Zhang S, *et al.* NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature*, 2019, 575(7784): 669-673.
- 27 Stancu IC, Cremers N, Vanrusselt H, *et al.* Aggregated Tau activates NLRP3-ASC inflammasome exacerbating exogenously seeded and non-exogenously seeded Tau pathology in vivo. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(4): 599-617.
- 28 Skaper SD, Laura F, Morena Z, *et al.* An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron. *Sci Rep*, 2018, 12: 72.
- 29 Meng XF, Tan L, Tan MS, *et al.* Inhibition of the NLRP3 inflammasome provides neuroprotection in rats following amygdala kindling-induced status epilepticus. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 212.
- 30 Rong S, Wan D, Fan Y, *et al.* Amentoflavone affects epileptogenesis and exerts neuroprotective effects by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 856.
- 31 Wu C, Zhang G, Chen L, *et al.* The Role of NLRP3 and IL-1 β in Refractory Epilepsy Brain Injury. *Front Neurol*, 2019, 10: 1418.
- 32 Fang G, Neurology D O J a M S. Effect of Celecoxib combined with Carbamazepine on epilepsy patients and inflammatory factors in serum. *Sci Rep*, 2018, 06: 0073.
- 33 Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(5): 781-795.
- 34 Xiao Z, Peng J, Wu L, *et al.* The effect of IL-1 β on synaptophysin expression and electrophysiology of hippocampal neurons through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurol Res*, 2017, 39(7): 640-648.
- 35 Feng B, Tang Y, Chen B, *et al.* Transient increase of interleukin-1 β after prolonged febrile seizures promotes adult epileptogenesis through long-lasting upregulating endocannabinoid signaling. *Sci Rep*, 2016, 6: 21931.
- 36 Barseem NF, Khattab E, Mahasab MM. IL-1 β -31/IL1-RA genetic markers association with idiopathic generalized epilepsy and treatment response in a cohort of Egyptian population. *Int J Neurosci*, 2020, 130(4): 348-354.
- 37 Peiró C, Lorenzo Ó, Carraro R, *et al.* IL-1 β Inhibition in Cardiovascular Complications Associated to Diabetes Mellitus. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 363.
- 38 He Q, Jiang L, Man S, *et al.* Curcumin reduces neuronal loss and inhibits the NLRP3 inflammasome activation in an epileptic rat model. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(3): 186-192.
- 39 Jiang H, He H, Chen Y, *et al.* Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med*, 2017, 214(11): 3219-3238.
- 40 Shen K, Jiang W, Zhang C, *et al.* Molecular mechanism of a specific NLRP3 inhibitor to alleviate seizure severity induced by pentylenetetrazole. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13: 1205-1209.

• 综述 •

癫痫患者中医体质与睡眠研究进展



赵粮¹, 杨建仲²

1. 山西中医药大学(太原 030024)

2. 山西省人民医院 神经内科(太原 030012)

【摘要】 癫痫是一组由不同病因所引起的, 大脑神经元异常放电所致, 以发作性、短暂性、重复性及通常为刻板性的中枢神经系统功能失常为特征的综合征。癫痫是表现形式较为恶劣的病症, 不论是给患者个人还是其家人与社会都会带来非常坏的影响。严重影响患者生活。为了更好的控制癫痫患者病情, 减少疾病发作次数, 提升病患的生活水平, 尽量减少患者社会生活受到病症带来的负面影响。本文通过查询近十年相关文献报道, 对癫痫的发病机制、诊断、以及预防措施在中西医两方面进行归纳总结, 以调节中医体质, 改善睡眠质量, 进而减少发作为目的。给医学领域的癫痫研究提供更多的理论依据与创新性的治疗方案, 以期为中西医联合运用寻求最佳治疗方案。

【关键词】 癫痫; 睡眠; 中医体质; 中西医治疗

癫痫是一组由不同病因所引起的, 大脑神经元异常放电所致, 以发作性、短暂性、重复性及通常为刻板性的中枢神经系统功能失常为特征的综合征。我国近几年开展的针对流行病学的调查数据表明, 癫痫的发病率约为 4‰~7‰, 更为严峻的是每年约有四十万的新增癫痫患者, 治愈量与新增量不成正比^[1]。据汇总分析, 全球癫痫的患病率为 7‰^[2]。2017 年国际抗癫痫联盟(ILAE)对于癫痫的诊断, 强调整体医学, 并指出癫痫诊断步骤应考虑癫痫是否具有共患病, 且其与癫痫相互影响, 其中睡眠质量就与癫痫密切相关。

癫痫发病初期, 患者如果积极配合医院安排的治疗方案, 进行科学合理的药物治疗, 那么将近 80% 的患者其发作频率是可以得到控制的^[3]。临床常用传统抗癫痫药物主要有丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、乙琥胺等。新型抗癫痫药物有左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、拉考沙胺、吡仑帕奈等。中药治疗癫痫已经取得一定疗效, 频次最多的是用石菖蒲, 其次为全蝎、天麻、半夏、僵蚕、甘草、胆南星、蜈蚣、钩藤、郁金等; 主要为安神药及平肝熄风药, 其具有较高抗癫痫作用。在减少癫痫发作频率与减轻发作程度方面, 中药有着非常显著的优势, 不仅如此, 其还可以缓解西药治疗带来的不良反应。虽然中药在治疗癫痫方面有着非常重要的作用, 但是关于其工作机理的探究尚未

有成果。复方配伍复杂, 不具备可信的循证学依据以及分子机制研究依据。中药复方在治疗癫痫的过程中真正起到作用的成分还没有被研究者发现^[4]。但其不良反应小, 患者的接受度高, 依从性和耐受性高于西药治疗。逐步受到国内外关注。此外, 癫痫与睡眠障碍可相互影响。一方面, 在日常的睡眠过程中存在障碍也会使癫痫的发病率增加, 加重癫痫症状及影响认知功能; 另一方面, 癫痫会影响睡眠结构, 癫痫患者更易出现噩梦、睡眠片段化、失眠、觉醒后疲倦与异态睡眠等^[5]。本文通过查阅最近十年的相关文献资料, 对癫痫的中西医认识与治疗, 中医体质与睡眠质量关系, 癫痫与睡眠的相互影响作一综述。

1 西医对癫痫的认识

作为常见的神经系统疾病, 癫痫具有较为复杂的发病机理, 迄今尚未完全阐明。当前阶段下, 医学领域认为主要病因是人体中枢神经系统调节能力丧失, 其抑制性同兴奋性的关系失去平衡, 这一情况与离子通道和神经递质等因素有非常密切的联系^[6,7]。

2 中医对癫痫的认识

2.1 癫痫的病因及病机

癫痫在中医学属于“痫病”范畴, 俗称“羊痫风”。是一种反复发作性神志异常的病症^[8]。

2.1.1 癫痫的病因 患者先天或后天身体状况的因素都有可能成为引发癫痫的原因。从古至今, 很多

医者都曾开展过对癫痫的研究,单致病因素就是阴阳失调等,多致病因素就是饮食与情绪等,再加上身体状况不健康的情况下,人体产生的病理产物也会产生相互作用,推动痫病的发作。作为病因而言,火为热之极,火热之邪亦可致痫,热邪能直接致痫,也可转化为惊、风、痰、瘀等病理产物而致痫^[9,10]。

2.1.2 癫痫的病机 癫痫的病机是由于风、火、痰、惊、瘀、上扰所致。无论癫痫轻重缓急,不同程度上都伴有风阳上亢的表现。中医素有“百病皆由痰作祟”“顽痰出怪病”“怪病治痰”之说,痫病反复发作,是由脏腑功能失调,痰浊阻滞,气机逆乱,风阳内动所致,而尤以痰邪作祟最为重要^[11-13]。

2.2 癫痫的诊断依据

① 典型发作时突然昏倒,意识不清,两目上视,四肢抽搐,口吐涎沫,或有异常叫声等,或仅有突然呆木,两眼瞪视,呼之不应,或头部下垂,肢软无力,面色苍白等。癫痫发病有很多类型的局限性发作情况,眼、手等部位会出现抽搐,语言出现障碍,身体进行无意识行为等。大部分局限性发作持续时间较短,恢复正常后患者不记得其发病情况,这种情形会反复出现;

② 癫痫发病时会伴随有眩晕与胸闷的感觉;

③ 发病情况与年龄与性别无关,但是发病率会因为年龄段不同而不同,家族有病症遗传情况的在面临同等程度的惊恐与劳累时发病概率更高。

2.3 痫病的证治分类

中医诊治癫痫常用辩证论法,在诊断过程中获得了非常丰富的经验。据相关整理,收集 127 篇文献共计 37 个证型,累计出现频次 285 次,其中风痰闭阻、肝风内动、痰瘀阻络、痰火扰神、痰蒙心神、肝肾阴虚为常见证型,占 62.11%^[14]。据《中医内科学》^[8]中编写,痫病证型分为风痰闭阻证、痰火扰神证、淤阻脑络证、心脾两虚证及心肾亏虚证。

2.4 中医的治疗

2.4.1 中药复方的治疗 中药复方治疗癫痫时,因其不同的证治分类会选用不同的方剂。不同的临床中医医师对同一证型的癫痫,根据其临床经验,用药习惯不同也会选择不同的中药方剂。据相关实验研究显示,柴胡疏肝汤加味能减少癫痫的发作频率,四妙勇安汤加味治疗中风后癫痫价廉效佳,且毒副作用小。熄风定痫汤可有效提高卒中后迟发型癫痫风痰闭阻证疗效,减少癫痫发作频率,并改善患者认知功能,值得临床推广^[15-17]。另外,近些年研究指出在抗癫痫药物基础上合用相应的中药方剂,也取得一定疗效。例如,柴贝止痫汤联合

丙戊酸钠治疗额叶癫痫患者疗效确切,且未加重药物不良反应。化痰熄风方药可以与西药一起搭配食用,二者辅助治疗,可以显著降低癫痫的发病率,改善发病程度,提升癫痫患者的生活水平。在给患者进行普通的抗癫痫药物治疗的基础上,可以加入适量的加入加味血府逐瘀汤,以获得更好的临床治疗效果^[18-20]。

2.4.2 针灸对癫痫的治疗 我国的中医针灸在癫痫治疗这条路上有着非常久远的历程,包括单纯针灸、穴位埋线、耳穴压豆、小儿推拿、针药结合、针灸联合其他外治方法等。使用针灸治疗癫痫,首先要选择正确与合适的穴位,大多数治疗癫痫的针灸疗法都选择脑部穴位以及与其有关的经络穴位,祛痰开窍和调理肝脾功能是辅助疗效。据胡芝兰教授针灸治疗癫痫经验,特色取穴鸠尾配腰奇;远道取穴选用脾俞、肝俞、中脘、合谷、太冲、丰隆六穴用以调理肝脾;局部取穴百会、四神聪、风池等在头部的穴位以直达病所、消除病症^[21]。采用针灸的方法治疗癫痫,在临床上起到非常显著的疗效,其优势非常明显,疗法操作简单、安全性高、疗效显著、不良反应小。针灸可通过激发机体自身的免疫力,实现疾病过程的自我修复与康复,具有其他疗法所不可比拟的优势与特色。但在治疗机制方面的阐释尚不明确。存在各种学说及假说^[22-24]。这就导致了医师各自选取穴位的不统一,但又有支持取穴的理论依据,尚无统一标准。

3 癫痫与睡眠

失眠症是以频繁而持续入睡困难或睡眠维持困难并导致睡眠感不满意为特征的睡眠障碍^[25]。人体睡眠质量与癫痫的发病率有着非常密切的联系,在脑电图中睡眠阶段分有六个时期,包括觉醒期、睡眠 1 期(浅睡期)、睡眠 2 期(轻睡期)、睡眠 3 期(中度睡眠期)、睡眠 4 期(深睡眠期)、快速动眼期(REM)(睡眠中做梦)。觉醒闭眼安静时脑电图为低波幅 α 波至 α 波断续;浅睡眠期时 α 波消失为低波幅 θ 波,并出现顶尖波;轻睡眠期出现纺锤波与 K 复合波,背景为中等波幅慢波;中度睡眠期为纺锤波与高波幅慢波;深睡眠期为高波幅慢波的连续,无纺锤波;REM 睡眠期为低波幅 θ 波与快速动眼出现。睡眠 1~4 期称为非快速动眼睡眠。睡眠 3、4 期合称为慢波睡眠^[26]。

不同类型癫痫及癫痫发作有着不同的昼夜节律,部分性发作及部分继发全面性发作在非快速动眼期睡眠明显增多,特别是在 2 期睡眠,而在快速



动眼期睡眠则很少出现^[27]。颞叶癫痫患者在轻睡眠期睡眠纺锤波出现的数量、波幅和平均持续时间在病灶侧均明显降低^[28]，因此，睡眠纺锤在 EEG 中双侧不对称的分布为致痫灶提供了定位的价值。具相关研究，睡眠障碍与癫痫可相互影响^[5]。明确癫痫发作的昼夜节律，根据其发作节律进行干预及治疗，既可减少药物不良反应，还能有效控制癫痫发作^[29,30]。

4 中医体质

在人类的生命历程中，先天的身体素质与后天获得的改善因素或者负面因素是起到相辅相成的作用的，二者共同维系着机体的生理功能与心理状况，在后期的生长发育历程中，由经历形成的具有鲜明个体性质的特征称为中医体质^[31]。中医体质类型判定参照 2009 年中华中医药学会颁布的《中医体质分类与判定》，可分为九种类型。依次为平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质。据相关研究指出不同年龄人群的中医体质类型分布特点不同，且不同性别年龄人群体质类型也有所不同^[32]。因此，任意两人的中医体质可能为一种体质范畴，也可不同。

5 中医体质与睡眠

体质学说认为，人体内部是一个阴阳平衡的整体，一旦平衡被打破，就会导致偏颇体质的产生^[33]。但体质是可以调整的，体质既禀成于先天，亦关系于后天。体质只具有相对的稳定性，同时具有动态可变性。这种特征是体质可调的基础。体质特点或隐或显地体现于健康和疾病过程之中。重视不同体质与疾病、证候之间的内在联系，指导临床干预治疗，通过实施个体化诊疗，可以有效地调理偏颇体质，防止疾病的发生发展。根据不同的体质状态，通过药物、饮食、运动和起居等方法，或补其阴、温其阳、利其湿及益其气等手段和方法，调理机体的阴阳、气血的失衡从而达到纠正偏颇体质的目的。例如阳虚体质怕冷的人，在饮食上可多食牛肉、羊肉、韭菜、生姜等温阳之品。少食梨、西瓜等生冷寒凉食物，少饮绿茶，还可食当归生姜羊肉汤等。气虚体质的人，宜补气培元，平时多食健脾益气的食物如牛肉、鸡蛋、山药、莲子和白扁豆等食物。尽量少食或不食空心菜、槟榔等耗气的食物。阴虚体质的人宜甘寒清润，避免饮食辛辣。可食用小麦、莲子、百合、枸杞子、梨和蜂蜜等。另外做到遇事心平气和。环境宜安静并睡好“子午觉”。

小强度运动，控制出汗量，特别注意及时补充水分。湿热质人群体型偏胖，另外面垢油光、易生痤疮。男子易阴囊潮湿，女子带下量多且发黄。切记不能暴饮暴食、酗酒、辛辣燥烈等食物。平常可多食鲤鱼、鲫鱼、绿豆、红小豆等清利化湿的食物。居住宜避免潮热或久居湿地等。

相关调查研究发现，随机抽取的居民健康档案中眠的体质分型多涉及气虚质、气郁质、阴虚质和湿热质^[33,34]。气虚质群体多表现为少气懒言、自汗气短、动则尤甚、眩晕乏力等。不寐常见的病机要素之一乃是气虚，主要包括心胆气虚、心脾气虚。心气亏虚，气血不足，心神失养而致失眠；胆气虚，常触事易惊、终日惕惕、心虚胆怯伴气短自汗、倦怠乏力、故易多梦夜醒、担惊受怕、神魂不安；脾气虚衰，神疲食少、四肢倦怠、腹胀便溏，气血生化乏源，易致脾虚血亏、心神失养，神不安舍导致失眠。其失眠类型多属虚证，其病程往往较长，或兼有其他慢性进行性疾病，常见于中重度失眠。气郁质人群多以肝气郁滞、情志不舒、且易久郁化火为主要特点，气机郁滞，肝气不舒，郁而化火，肝火扰动心神，致心神不安，夜不能寐，辗转反侧；或敏感多疑，感情脆弱、闷闷不乐、紧张焦虑，过度思虑，耗伤心血，血不养神而致失眠。《类证治裁·不寐》指出“思虑伤脾，脾血亏损，经年不寐”^[35]，气郁质患者因其固有情绪特征，遇事杯弓蛇影，从而失眠质量较差，失眠经久不愈，常见于重度失眠患者。阴虚质人群常表现为心肾不交，水火不济，伴腰膝酸软、潮热盗汗、五心烦热，肾水亏虚不能上济于心、心火炽盛不能下交于肾。故而心烦不寐。湿热体质人群以口干口苦、面部油光、急躁易怒为主要表现。且湿热属阳性，阳盛而不得入于阴，阴阳失交而致失眠。失眠病理变化总属阳盛阴衰，阴阳失交。一为阴虚不能纳阳，二为阳盛不能入阴。心主神明，神安则寐，神不安则不寐。

不同年龄人群中中医体质对睡眠质量的影响顺位和程度不同；在医学生睡眠质量不佳人群中，气虚质、阴虚质、气郁质、湿热质者睡眠质量较差。随着失眠程度加重，平和质比例降低。中医体质是影响睡眠状况的因素之一，体质越是阴阳协调平和，睡眠质量越好^[36-39]。

6 小结与展望

综上，癫痫的发病机制错综复杂。癫痫的中西医认识多种多样。且癫痫患者多有自卑与病耻感，造成巨大心理压力。发作时对家属造成惊慌与害

怕。严重影响其生活质量。对正常工作、生活、融入社会造成对巨大障碍。现代医学进步,多数都能进行控制,癫痫为不治之证的时代已经过去。但仍存在一些不足之处。西医治疗癫痫的主要手段包括抗癫痫药物治疗、手术治疗。首先,常用抗癫痫药物具有各种各样的不良反应,因人而异出现的不良反应也各不相同。其次,坚持服药时间较长,一些患者难以配合,突然减药停药,出现反跳性发作。还有部分癫痫患者头部核磁共振成像检查未发现明显异常,不具备手术适应证。另外,中医药及其特色疗法治疗癫痫的机制尚不确切,一些治疗方法临床试验选取的样本量不大,缺乏循证医学的证据。其次,虽然临床医师对该病的辨证及治疗原则有统一见解,但辨证取方、辨证选穴仍取决于临床医师的经验,暂未统一,并未实现标准化。中西医结合治疗癫痫可成为一种较好方案。在服用抗癫痫药物的同时,利用中医手段,以调整偏颇体质为切入点,调节部分癫痫患者偏颇体质,以提高其睡眠质量,尽可能解决引起癫痫发作的诱导因素。与服用抗癫痫药物同时运用可起到相辅相成的效果。可以设想,如能取得预期效果,经过良好设计的基础研究后,这一新理念、新方法应用于临床的时间不会太久,前景广阔。

参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- 2 Aneja S, Jain P. Refractory epilepsy in children. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(10): 1063-1072.
- 3 魏惠, 赵文艳, 高学军. 癫痫药物治疗研究进展. *临床误诊误治*, 2017, 30(06): 108-112.
- 4 袁旭, 李政, 王晓天, 等. 中药及其有效成分在抗癫痫中的作用与机制. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 9-18.
- 5 丁玎, 洪震, 丁美萍, 等. 癫痫共患睡眠障碍诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2019, 5(06): 417-423.
- 6 路蝉伊, 刘立雄, 张云峰. 癫痫发病机制的研究进展. *解放军医学院学报*, 2014, 35(08): 876-881.
- 7 熊敏, 苏化庆, 向明钧. 癫痫发病机制的研究进展. *中国当代医药*, 2019, 26(30): 24-27.
- 8 周仲瑛 主编. 中医内科学(第二版). 北京: 中国中医药出版社, 2007.2(2015.5 重印).
- 9 夏帅帅, 杨萍, 李亮, 等. 癫痫中医证治规律研究述评. *中华中医药杂志*, 2019, 34(1): 37-40.
- 10 唐温, 张喜莲, 杨常泉. 马融教授辨治热病学术思想. *中华中医药杂志*, 2011, 26(1): 98-100.
- 11 吴婧, 孙江燕, 袁斯远, 等. 试从理气化痰论治癫痫. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1564-1566.
- 12 江涛, 武晓林, 孙博, 等. 难治性癫痫从郁论治. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(1): 84-85.
- 13 张静, 笱玉兰. 难治性癫痫的中医药治疗进展. *湖北中医杂志*, 2016, 38(4): 77-78.
- 14 司富春, 宋雪杰, 李洁, 等. 癫痫证候和方药分布规律文献分析. *中医杂志*, 2014, 55(6): 508-512.
- 15 何乾超, 苏哈, 黄德庆, 等. 柴胡疏肝汤加味对难治性癫痫的影响及疗效相关因素研究. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(12): 2581-2583.
- 16 蒋士生, 韩育明, 夏爱民, 等. 四妙勇安汤加味治疗中风后癫痫 35 例临床观察. *湖南中医杂志*, 2016, 32(2): 1-4.
- 17 龚翠兰. 熄风定痫汤治疗卒中后迟发型癫痫 40 例临床观察. *湖南中医杂志*, 2019, 35(6): 42-43.
- 18 胡宁. 柴贝止痛汤联合丙戊酸钠治疗额叶癫痫 43 例. *浙江中医杂志*, 2020, 55(10): 740-741.
- 19 陆玲丹, 李辛, 陆征宇, 等. 化痰熄风方药联合西药治疗癫痫 30 例临床观察. *中医杂志*, 2015, 56(4): 304-306.
- 20 俞力行. 加味血府逐瘀汤治疗脑外伤后癫痫 41 例. *浙江中医杂志*, 2013, 48(6): 421.
- 21 张珊珊, 王伟. 胡芝兰教授针灸治疗癫痫经验撷菁. *广西中医药大学学报*, 2016, 19(4): 37-38.
- 22 张艳, 刘国成, 石云, 等. 针灸治疗癫痫的研究. *中医药临床杂志*, 2016, 28(11): 1504-1507.
- 23 薛小卫, 黄银兰, 刘倩, 等. 针灸治疗癫痫病症机制研究概述. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(1): 123-125.
- 24 李华霞, 刁丽梅. 针灸治疗癫痫的研究进展. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(8): 1769-1771.
- 25 韩芳, 唐向东, 张斌. 中国失眠症诊断和治疗指南. *中华医学杂志*, 2017, 97(24): 1844-1856.
- 26 大熊辉雄, 等主编. 脑电图判读 step by step·入门篇: 原书第四版/(日); 孟红梅, 林卫红 主译. 北京: 科学出版社, 2009.
- 27 袁潇, 孙美珍. 睡眠对癫痫及癫痫发作的影响. *癫痫杂志*, 2019, 5(2): 113-115.
- 28 Yu YL, Yan YL, Tian SF, *et al.* Circadian rhythm of interictal epileptiform discharges and changes of spindles in patients with temporal lobe epilepsy. *Biomed Res*, 2018, 29(6): 1263-1267.
- 29 孙萌, 丁瑶, 丁美萍. 癫痫患者睡眠障碍及其影响因素研究. *癫痫杂志*, 2019, 5(1): 11-15.
- 30 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.
- 31 中华中医药学会. 中医体质分类与判定. *世界中西医结合杂志*, 2009, 4(4): 303-304.
- 32 邸洁, 朱燕波, 王琦, 等. 不同年龄人群中医体质特点对应分析. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(5): 627-630.
- 33 鹿佳, 朱燕波, 史会梅, 等. 睡眠时间与中医体质类型的关联性分析. *中医杂志*, 2016, 57(24): 2089-2093.
- 34 赵丽娜, 贾跃进. 失眠与中医体质的相关性研究. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(12): 1448-1450.
- 35 林珮琴 著. 类证治裁. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 216.
- 36 王乐融, 朱燕波, 史穆然, 等. 不同年龄人群中医体质对睡眠质量的影响分析研究. *中国全科医学*, 2020, 23(2): 215-220.
- 37 杨洁, 朱继民, 武松, 等. 医学生中医体质与睡眠质量的相关性分析. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(6): 16-20.
- 38 王晓秋, 吴文忠, 刘成勇, 等. 基于中医体质失眠影响因素的 Logistic 回归分析. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(3): 304-308.
- 39 严辉, 朱燕波, 李桐, 等. 中医体质与睡眠质量的相关分析. *天津中医药*, 2017, 34(11): 726-729.

• 综述 •

癫痫发作的节律变化相关研究进展



柴长风, 侯晓军

海军军医大学第一附属医院 神经内科 (上海 200433)

【摘要】 长期以来大量研究证实, 癫痫发作具有昼夜节律, 同一类型的癫痫在不同时间、不同状态发作的频率不同, 其昼夜节律的形成由内源性、外源性等因素决定。明确癫痫发作的昼夜节律, 总结规律, 可以根据其发作节律进行干预及治疗, 有助于时间疗法的开展, 有效控制癫痫发作。本文就癫痫与昼夜节律的相互关系进行综述。

【关键词】 癫痫; 节律; 机制

对于大多数癫痫患者而言, 癫痫发作的不确定性给患者带来了很大痛苦, 但是仍然有很多癫痫患者的发作有固定时间周期, 具备昼夜节律、月节律和/或年节律的特点, 其发作遵循着患者特定循环模式^[1-3]。本文对以往关于癫痫发作节律性变化的研究进行回顾总结、系统阐述, 浅析癫痫的节律变化, 对节律变化与癫痫发作的时间分布、预测等进行归纳、综合分析, 为癫痫治疗寻找新的靶点, 提供临床精准诊治。

1 概述

对癫痫节律性的研究自古就有, 后来随着长程视频脑电图监测技术的进展, 有助于连续几天观察到癫痫 24 h 分布的节律性, 进而将其昼夜节律进行量化。一项植入反应性神经刺激装置的临床研究历时 9 年, 随访数据分析发现, 局灶性癫痫患者在 3 个时间尺度上有癫痫发作周期, 分别为年节律、多日节律和昼夜节律, 不同时间尺癫痫周期的患病率: 年节律为 12%, 多日节律(周到月)为 60%, 昼夜节律为 89%。由此可见, 昼夜节律和多日期节律更强且更常见^[4]。

2 癫痫的节律变化的机制研究

癫痫的病理生理机制主要归因于神经系统中兴奋性和抑制性神经递质失衡^[5]。动物实验发现许多神经递质受体(如 GABA)和离子通道(如电压依赖性钾通道)都是受生理调控的。使用配体结合分析的研究表明位于大脑皮层和海马的离子通道表

达和神经递质受体的活性具有昼夜节律的高度变异性^[6,7]。

目前研究认为主要有两种机制可以参与调节人类和动物癫痫兴奋性的昼夜变化。首先: 生物钟基因, 如芳香烃受体核转位蛋白和 CLOCK 直接或通过他们的转录因子 BMAL1-CLOCK 来调节癫痫兴奋性^[8,9], 并影响与癫痫相关的其他基因的表达如 DBP、TEF、HLF^[9-10], 由于小鼠缺乏这三种昼夜节律转录因子, 故而极易发生与睡眠有关的癫痫^[10]。一项组织病理学研究报道, 局灶性皮层发育不良和结节性硬化患者癫痫组织中兴奋性和抑制性神经元的 CLOCK 蛋白显著减少^[9]; 此外在条件小鼠模型中, 敲除兴奋性锥体神经元 CLOCK 基因, 则导致了睡眠时癫痫阈值的降低和癫痫发作的增加^[9]。这些小鼠中 CLOCK 的缺失同时伴随着树突棘形成的减少, 最终导致去极化偏移。但是在这些小鼠中, 主生物钟即视交叉上核的 CLOCK 功能仍保持正常, 从而保持睡眠觉醒调节正常, 这表明癫痫兴奋性可能是皮层神经元自身 CLOCK 功能丧失的直接后果, 而不是由视交叉上核活动介导的^[9]。动物模型中, BMAL1 基因的缺失可以消除电诱导的全面性癫痫的昼夜变化^[8]。除此之外, 与野生型相比, 沉默 *BMAL1* 将导致小鼠的癫痫阈值下降, 这表明, *BMAL1* 参与癫痫兴奋调节^[8]。此外, CLOCK-BMAL1 复合体的下降, 将会导致下游转录因子数量减少, 包括 PAR bZIP 家族的转录因子, 易于癫痫发生^[9]。

另一个调节癫痫昼夜变化的机制是哺乳动物体内 mTOR 通路^[11,12]。mTOR 通路是调节细胞功能的主调节系统, 同时也受生理节律的控制^[12], 且其信号通路的异常与癫痫有关^[13]。其他调节蛋白(如

GATOR1 复合体)突变,这些蛋白通常与 mTOR 结合从而抑制睡眠性癫痫患者 mTOR 通路的活性,表明对 mTOR 信号解除抑制也是睡眠相关过度运动性癫痫的潜在机制。

3 机体内源性和外源性因素对癫痫节律的影响

3.1 外源性影响对癫痫节律的影响

有些癫痫患者容易因压力、不适当的运动、饮食、天气、饮酒、服药依从性等以及许多外源性因素而发作。

3.2 内源性影响对癫痫节律的影响

许多生物节律是由内源性的“节奏控制器”产生的,这些“节奏控制器”包括一个复杂的分子时钟系统和激素通路,即使缺乏外部信号,这些通路也会循环不断。这种内源性因素对癫痫节律的影响在动物实验中已被证实^[14]。

3.2.1 睡眠-觉醒节律对癫痫节律的影响 睡眠-觉醒周期和昼夜节律密切合作,共同调节睡眠。据估计,近一半的癫痫发生在睡眠中,且多发生在非快速眼动睡眠期(NREM),NREM 的 II 期为主^[15]。有研究共纳入 5 例全面性癫痫患者,结果表明睡眠具有更强的激活间期癫痫样放电(Interictal epileptiform discharges, IEDs)的作用^[16],即使午间小睡,IEDs 也会增加,这表明,睡眠对癫痫的调节作用很大。

3.2.2 激素分泌的周期性对癫痫节律的影响 早期激素对癫痫节律的影响的研究数据来源于女性月经期癫痫的研究^[17],但是这些数据不能解释男性和儿童癫痫发作的周期性。癫痫的昼夜节律性与皮质醇的昼夜节律相似,尤其是清晨发作频率增加和夜间相对安静状态。在成人和儿童癫痫患者中均可以观察到,全面性癫痫和起源于顶叶的局灶性癫痫发作规律尤其遵循皮质醇的昼夜节律^[18]。

3.2.3 其他周期性循环对癫痫节律的影响 除此之外,还有很多因素参与调节皮层的兴奋性和癫痫发作的风险。比如,人体的代谢水平具有很强的昼夜节律,从而可以影响抗癫痫药物的血药浓度,进而影响癫痫的发作风险。电解质和代谢物质,比如钾和支链氨基酸^[19],可以单独影响癫痫发作的阈值。此外,炎症可能在癫痫的节律上可能也存在一定的作用^[20]。肠道微生物可能也参与调节癫痫的节律^[21]。此外,神经可塑性机制可能也在其中有一定的作用^[22]。

3.3 介于内部-外部因素之间对癫痫节律的影响

可以分为以下几类^[23]: ① 影响新陈代谢和神

经活动的外源性因素,如药物、酒精和非法药物; ② 与环境相关的行为因素,如压力或睡眠剥夺,外部因素诱发的某种行为可能导致癫痫发作; ③ 特定的感觉持续存在导致某些罕见的反射性癫痫的发生; ④ 任何脑部以外的循环因素都可以调节癫痫发作的阈值; ⑤ 外源性或内部(如发热)导致体温变化。

4 癫痫的节律性表现

局灶性和原发全面性发作均在清晨出现明显增加(4~7点和6~8点)。局灶性癫痫在下午出现一个额外的峰值,全面性癫痫的发生则逐渐下降,遵循皮质醇的昼夜节律。局灶性癫痫中,尤其是顶叶癫痫,与皮质醇昼夜节律存在关联,在清晨出现一个明显的高峰,下午下降,尽管在晚上观察到一个额外的高峰。虽然额叶和颞叶来源的癫痫发作频率昼夜变化最小,但两者的发作频率均在清晨增加,下午也有一个峰值。有研究表明,新皮质颞叶癫痫和颞叶内侧癫痫之间存在昼夜发作的差异,特别是颞叶内侧癫痫的发作存在早晨高峰^[24,25]。全面性癫痫发作细分显示,肌阵挛发作、阵挛发作、强直性发作和失张力发作在清晨增加。大多数癫痫发作类型都在早晨出现高峰,除了失张力癫痫发作在下午早些时候达到高峰。

以 4 小时为时间间隔,可以发现癫痫发作存在 19:00~23:00 额外高峰^[26]。另一项研究以 3 小时为时间间隔表明,来源于额叶和顶叶的倾向于夜间发作,而来源于枕叶和内侧颞叶的通常在白天发作^[25]。枕叶癫痫在下午早些时候,16:00~19:00 达到高峰,而顶叶癫痫发作最可能发生在清晨,4:0~7:00^[25]。另一项研究,局灶性癫痫中,以 6 小时时间间隔分段,结果表明,在 17:00~23:00 有一个高峰,而在早晨 5:00~10:00 组成了另一个高峰^[27]。额叶癫痫基本都发生在夜间和睡眠时^[27],最常见于 23:00~05:00^[27],或者 4:00~7:00^[256]。

如果要比较颞叶来源和非颞叶来源的癫痫,则发现颞叶癫痫下午 15:00~19:00^[27]或者 13:00~16:00 有一个明显的高峰^[25]。Hofstra 等^[27]发现一个类似的高峰在 11:00~17:00。文献研究表明,内侧颞叶癫痫发作存在双峰分布,高峰为晨 7:00~10:00 和下午早些时候 16:00~19:00^[28]。如果缩小监测时间间隔,以每小时计算的话,则 6:00~8:00 和 15:00~17:00 分布相似^[24]。

儿童局灶性癫痫患者,额叶癫痫基本发生于睡眠时,而颞叶癫痫大部分发生在觉醒期^[29],即使在

睡眠剥夺或减少 AEDs 后, 仍存在这样的节律性。

5 未来研究方向

在了解昼夜节律后对兴奋和抑制机制的方面取得的进展, 有助于寻找新的治疗方法, 包括基因治疗或光遗传学作为控制和监测神经元活动的工具^[30]。由于 1/3 的癫痫患者对目前的治疗无效, 追踪和利用癫痫发作的昼夜节律模式为加强病人管理提供了一个令人兴奋的机会^[1]。例如, 时间疗法的使用可以为癫痫患者带来更加个性化和量身定制的治疗策略。有研究已经考虑使用褪黑素来改善癫痫控制的可能性。然而, Cochrane 的一项综述未得出任何关于褪黑素在降低癫痫发作频率的结论^[31]。

地西洋也可以改善生物钟基因^[32]。一项研究表明, 丙戊酸具有破坏细胞培养中昼夜节律转录因子振荡表达的能力, 因此可能对昼夜节律产生深远的影响^[33]。有研究丙戊酸的毒性是否随昼夜节律变化, 结果表明, 丙戊酸耐受性在小白鼠小憩时间的后半段是最佳的, 这与人类夜晚的后半段睡眠相似^[34], 因此如果此时给药的话则不良反应最小。此外研究癫痫的节律问题可以用来开发预测可能发作的仪器^[35]。

6 小结与展望

研究昼夜节律和癫痫之间的关系, 能更好地理解癫痫的病理机制, 给 1/3 难治性癫痫患者提供有效的药物, 对癫痫的预防和治疗有重要的意义。

参考文献

- Karoly PJ, Ung H, Grayden DB, *et al.* The circadian profile of epilepsy improves seizure forecasting. *Brain*, 2017, 140(8): 2169-2182.
- Karoly PJ, Goldenholz DM, Freestone DR, *et al.* Circadian and circaseptan rhythms in human epilepsy: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 977-985.
- Baud MO, Kleen JK, Mirro EA, *et al.* Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 88.
- Leguia MG, Andrzejak RG, Rummel C, *et al.* Seizure Cycles in Focal Epilepsy. *JAMA Neurol*, 2021, 78(4): 454-463.
- Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 367-372.
- Ko GY, Shi L, Ko ML. Circadian regulation of ion channels and their functions. *J Neurochem*, 2009, 110: 1150-1169.
- Itri JN, Vosko AM, Schroeder A, *et al.* Circadian regulation of A-type potassium currents in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurophysiol*, 2010, 103(2): 632-640.
- Gerstner JR, Smith GG, Lenz O, *et al.* BMAL1 controls the diurnal rhythm and set point for electrical seizure threshold in mice. *Front Systems Neurosci*, 2014, 8(1): 121.
- Li P, Fu X, Smith NA, *et al.* Loss of CLOCK results in dysfunction of brain circuits underlying focal epilepsy. *Neuron*, 2017, 96: 387.
- Gachon F, Fonjallaz P, Damiola F, *et al.* The loss of circadian PAR bZip transcription factors results in epilepsy. *Genes Dev*, 2004, 18: 1397-1412.
- Lipton J, Yuan E, Boyle L, *et al.* The circadian protein BMAL1 regulates translation in response to S6K1-mediated phosphorylation. *Cell*, 2015, 161: 1138-1151.
- Ramanathan C, Kathale ND, Liu D, *et al.* mTOR signaling regulates central and peripheral circadian clock function. *PLoS Genet*, 2018, 14: e1007369.
- Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 2017, 168: 960-976.
- Besag FMC, Vasey MJ. Prodrome in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 219-233.
- Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*, 2001, 56(4): 1453-1459.
- Pavlova MK, Shea SA, Scheer FAJL, *et al.* Is there a circadian variation of epileptiform abnormalities in idiopathic generalized epilepsy? *Epilepsy Behav*, 2009, 16: 461-467.
- Herzog AG. Catamenial epilepsy: update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure*, 2015, 28: 18-25.
- van Campen JS, Valentijn FA, Jansen FE, *et al.* Seizure occurrence and the circadian rhythm of cortisol: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 132-137.
- Gruenbaum SE, Chen EC, Sandhu MRS, *et al.* Branched-chain amino acids and seizures: a systematic review of the literature. *CNS Drugs*, 2019, 33: 755-770.
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 459-472.
- Olson CA, Vuong HE, Yano JM, *et al.* The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 2018, 173: 1728-1741.
- Jessberger S, Parent JM. Epilepsy and adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a020677.
- Bartolini E, Sander JW. Dealing with the storm: an overview of seizure precipitants and spontaneous seizure worsening in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 97: 212-218.
- Karafin M, St Louis EK, Zimmerman MB, *et al.* Bimodal ultradian seizure periodicity in human mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2010, 19: 347-351.
- Durazzo TS, Spencer SS, Duckrow RB, *et al.* Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology*, 2008, 70: 1265-1271.
- Pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy Behav*, 2004, 5: 44-49.
- Hofstra WA, Spetgens WP, Leijten FS, *et al.* Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: an observational study. *Epilepsy Behav*, 2009, 14: 617-621.
- Passarelli V, Castro LHM. Gender and age influence in daytime and nighttime seizure occurrence in epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Behav*, 2015, 50: 14-17.
- Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, *et al.* Circadian patterns of pediatric seizures. *Neurology*, 2011, 76(1): 145-153.

- 30 Nagaraj V, Lee S, Krook-Magnuson E, *et al.* Future of seizure prediction and intervention: closing the loop. *J Clin Neurophysiol*, 2015, 32(1): 194-206.
- 31 Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11(8): CD006967.
- 32 Oggier DM, Weisbrod CJ, Stoller AM, *et al.* Effects of diazepam on gene expression and link to physiological effects in different life stages in zebrafish *Danio rerio*. *Environ Sci Technol*, 2010, Oct1,44(19): 7685-7691.
- 33 Griggs CA, Malm SW, Jaime-Frias R, *et al.* Valproic acid disrupts the oscillatory expression of core circadian rhythm transcription factors. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 339(1): 110-120.
- 34 Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, *et al.* Chronotolerance study of the antiepileptic drug valproic acid in mice. *J Circadian Rhythms*, 2012, 10: 3.
- 35 Maturana MI, Meisel C, Dell K, *et al.* Critical slowing down as a biomarker for seizure susceptibility. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2172.

• 综述 •

新发难治性癫痫持续状态的诊治研究进展



梁锦平

重庆医科大学附属儿童医院 神经内科 (重庆 400014)

【摘要】 新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE) 是一种临床表现或综合征, 不伴活动性癫痫或其他急性或慢性结构、代谢或中毒原因。发热感染相关癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 是 NORSE 起病时伴或不伴发热的一种 RSE 亚型。共识定义及其他情况包括婴儿偏身惊厥-偏瘫及癫痫综合征、超级 RSE 等。NORSE 的治疗是一件巨大的临床挑战和极低成功率。早期生酮饮食是最佳疗效和最具潜力的治疗。本文旨在阐明其临床特征、术语、流行病学、病理机制、诊断困局及治疗方法。

【关键词】 新发难治性癫痫持续状态; 发热感染相关性癫痫综合征; 共识定义; 病理生理学; 诊断; 治疗

难治性癫痫持续状态 (Refractor status epilepticus, RSE) 是一种临床神经危重急诊, 常导致严重的神经和认知功能损害, 早期病因诊断是控制病情的关键^[1]。一般通过标准的诊断路径即可明确大多数 RSE 的病因, 例如患者不依从或擅自改变抗癫痫药物 (AEDs) 治疗、中毒、中枢神经系统感染、结构性脑损伤或脑发育异常、急性代谢失衡或乙醇撤除等, 从而使顽固性发作得到有效控制^[2]。近年来, Tan 等^[3] (2010) 通过对 200 余例少见的 RSE 研究, 发现其中约 20% 患者病初检查并无明确病因, 起病过程疑似自身免疫性脑炎。

由于自身免疫性脑炎或感染性脑炎的诊断标准并不要求明确的致病性抗体或病原学依据, 故流行病学调查发现这类以 RSE 为临床特征的患者常误判为“可能性脑炎”或称“感染后脑炎”, 其中约 60% 患者以新起病的频繁痫性发作为特征, 且迅速进行性加重, 演变成持久的癫痫发作或持续状态 (SE)、RSE, 甚至超级 RSE, 持续数周至数月, 病前无特殊病史和未发现明确的病因^[4, 5]。这类患者的特殊起病形式及发展过程可能使临床病情分析复杂化, 很容易被误诊为自身免疫性或感染后脑炎, 甚至自身免疫性癫痫^[6, 7]。

1 术语和命名

这类病例临床少见, 但病情十分严重, 常发作持续不止, 但又缺乏明确的病因和特殊临床依据, 预后极差^[8, 9]。迄今为止, 先后有许多学者发现了这种

病情或临床现象, 并提出了各自的命名术语^[10]。如, “特发性灾难性癫痫脑病 (Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy, ICEE)”, “发热感染或发热疾病相关性癫痫综合征 (Febrile infection or febrile illness-related epilepsy syndrome, FIRES)”, “急性脑炎伴难治性反复部分性发作 (Acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures, AERRPS)”, (可能脑炎所致难治性癫痫持续状态 (Severe refractory status epilepticus due to presumed encephalitis, SRSEPE) “学龄儿童灾难性癫痫 (Devastating epilepsy in school-age children, DESC)”, “学龄期热性感染反应性癫痫脑病 (Febrile infection-related response epileptic encephalopathies of school age, FIRREES)”, “急性发热后儿童难治性局灶性癫痫 (Childhood refractory focal epilepsy following acute febrile encephalopathy)”^[11-16]。值得一提的是, Wilder-Smith 等^[17] (2005) 将这种无活动性癫痫和其他前期相关神经疾病患者新起病 RSE 情况定义为新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE) 和 van Baalen 等 (2010) 对这类不可忽视的特殊病例研究后发现: 大多数过去都是健康的青壮年和儿童, 全面性检查无明确病因, 故首次定义为发热感染相关性癫痫综合征 (FIRES), 其中多数伴短暂的发热前驱史^[7]。由于这类综合征缺乏统一的定义和术语, 临床中很容易发生混淆, 错失早期诊断和治疗时机, 甚至误导重要的诊治路线, 严重阻碍医生和医患之间的交流, 限制了病因学及神经生物学的研究^[18]。

研究中发现一种有趣现象: 婴儿特发性偏身惊厥-偏瘫及癫痫综合征 [Idiopathic hemiconvulsion-

hemiplegia and epilepsy (IHHE) in infants]与成人多见的 NORSE 享有许多与 FIRES 相似的特点^[12], 目前认为这两种综合征可能是同一疾病在不同年龄或脑发育期的不同表现形式。因此, 近期召开的 NORSE 和 FIRES 国际研讨会提出一个共识定义: 将 FIRES 作为 NORSE 的一个亚型^[13]

2 流行病学。

虽然 FIRES 也见于成人, 但通常发生在儿童, 起病高峰间于 4~9 岁, 男孩多于女孩。基于一项德国前瞻性监测调查, 发病率约 1/1 000 000^[14], 未发现遗传倾向。FIRES 的预后很差, 病死率高达 30%。急性期后常继发难治性癫痫, 66%~100% 的幸存者遗留认知和学习障碍^[15]。

3 新推荐的共识定义

2017 年在奥地利萨尔茨堡召开第 6 届 London-Innsbruck 急性发作和 SE 研讨会, 全球多国专家共同对这种发热相关的 RSE 综合征进行了专题讨论^[13]。其中 18 位成人和儿童癫痫、脑电图 (EEG) 和神经重症监护单元 (ICU) 专家在当地 NORSE 研究所 (<http://www.norseinstitute.org>) 的支助下, 经过充分交流与讨论, 最终提出了 NORSE 和 FIRES 的共识标准定义, 并得到国际危重医学脑电图监测研究联盟 (Critical Care EEG Monitoring Research Consortium, CCEMRC) 的认可 (<https://www.acns.org/research/critical-care-eeeg-monitoring-resea.ch-cosortium-ccemrc>)^[16]。

3.1 NORSE 共识定义

指见于非活动性癫痫或非前期相关神经系统疾病患者发生的新起病 RSE 临床表现或综合征, 不伴有明确的急性或活动性、结构性、中毒性或代谢性病因, 如病毒感染或自身免疫性病因。经广泛评估仍未发现确切原因, 可称为“隐匿性或病因不明的 NORSE”^[17]。

专家组认为: NORSE 不排除特殊病毒感染 (如单纯疱疹病毒-1) 和新起病的自身免疫性综合征, 甚至起病 72 h 内诊断的这些病例 [如抗中文全称 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 脑炎]。将这些特殊病毒视为 NORSE 的可能病因旨在深入研究二者的病因及病理生理学, 探讨彼此的相互关系, 比较不同实验室检测特异性抗体的阳性率^[18]。鉴别自身免疫性脑炎与 NORSE 的理由也一样, 目前诊断 NORSE 尚不能完全依赖当地实验室的阳性结果和准确度。由于不同实验室的技术条件差异, 目前检

测神经元抗体的技术仍在不断更新和进步, 无论近期或远期抗体检测都可能出现假阳性或假阴性, 即使当前脑脊液 (CSF) 抗体阴性者, 未来也可能转变新抗体阳性^[18]。反之, 即使 NORSE 患者 CSF 抗体阳性, 仍然需要随访, 不可轻易断定病因。

共识定义还强调: ① NORSE 应包括远期脑损伤和发作缓解 10 年和停药 5 年的癫痫患者, 但活动性患者除外^[13]; ② 诊断 NORSE 需要评估 SE 共识指南中神经影像学、CSF 分析、毒理学及血液学等相关证据^[1]; ③ “隐匿性 NORSE” 指经过数周广泛病情检查后仍然病因不明的 NORSE 亚类^[17]; ④ NORSE 表现为超级 RSE 时, 不必称为 NORSE^[19]; ⑤ NORSE 不包括意识完全清楚的 RSE, 如癫痫部分持续状态或 Kojewnikow 综合征^[20]。

3.2 FIRES 共识定义

指伴有发热感染前驱史的 NORSE 亚型, 发热通常出现在 RSE 之前 24 h~2 w 之间, 且 SE 起病时伴或不伴双相发热现象。该定义适用于所有年龄段患者, 但需排除发热 <24 h 儿童持久热性惊厥和热性 SE。FIRES 定义可能包含少数发热 >24 h 的特殊“热性 SE”, 甚至 RSE 病例, 这种情况可能类似于其他 NORSE 的病理生理学, 或许是该疾病谱的轻微表现^[13]。

3.3 NORSE 与 FIRES 相关综合征的共识定义

3.3.1 婴儿偏身惊厥-偏瘫癫痫综合征 (IHHE) 指 2 岁以下婴儿享有 FIRES 同样的前驱低热史, 或起病时高热不退, 表现为一连串单侧或继发全面性顽固癫痫发作, RSE 影像学显示单侧大脑急性异常改变, 可伴持续至少 24 h 的一过性偏瘫、慢性癫痫及认知和运动功能残疾, 并除外明确的病毒性脑炎^[12]。

3.3.2 超级 RSE (SRSE) 指尽管经过恰当的麻醉药物治疗过程, 或停药和撤药之后癫痫复发, 顽固不止等情况, RSE 至少超过 24 h。常用处治的麻醉药物包括咪达唑仑、丙泊酚、戊巴比妥、硫酚妥钠及氯胺酮等^[19]。

3.3.3 持久的 RSE (PRSE) 指尽管采用了非麻醉剂的合理治疗, RSE 持续不止至少 7 d 以上^[13]。

3.3.4 持久的超级 RSE (PSRSE) 指尽管采用了包括麻醉剂在内的持续合理治疗, RSE 仍然继续至少 7 d 以上^[13]。

4 病因及病理生理学

尽管各家提出了多种不同的发病机制, 目前多数学者认为: FIRES 和 NORSE 很可能是炎症介导免疫或自身免疫机制的结果^[21]。



隐匿性 NORSE 及 FIRES 都是以发作起病, 数天内迅速进行性发作加重并演变成 RSE 或 SRSE 脑病为临床特征, 其中 FIRES 通常伴有感染发热前驱史^[22]。不像慢性癫痫骤然起病表现出的耐药性顽固性发作, 或伴明显神经系统症状和体征的感染性脑炎, NORSE (FIRES) 中首次 RSE 通常持续数周至数月, 起病表现酷似热敏性癫痫综合征, 如 Dravet 综合征 (DS) 和热性惊厥附加症, 或发热和感染诱发先天代谢异常或疾病所致惊厥, 如线粒体疾病^[23,24]。然而, FIRES 表现的频繁发作或 RSE 常始于首次发热感染之后数天, 而不是第一次热病起始或发热持续不退或升温过程中; 病前身体健康无特殊疾病史, 首次起病即发展成为 RSE, 故不支持代谢性疾病或热敏癫痫综合征^[24]。而且, 在一些受试患者中并未发现常见遗传性癫痫如 *SCN1A*、*POLG1* 和 *PCDH19* 等基因突变^[25]。因此, 目前认为这是一种发热感染介导与遗传背景因素相互作用的神经系统疾病, 但仍缺乏足以解释二者所有表现和独特机制的充分证据^[21]。

近来研究发现, FIRES 患儿鞘内促炎细胞因子和趋化因子明显高于血浆水平, 其中几种分子具有致惊作用, 而且其他炎症或非炎性神经疾病对照组的 CSF 中无类似发现, 故推测这是一种中枢神经系统爆发性炎症反应^[21]。Sakuma 等^[26] (2015) 对一组儿童 AERRPS 的综合研究中发现: CSF 中促炎细胞因子 (IL-6)、巨噬细胞趋化因子 (MIF) 和炎症趋化因子 (CXCL10 和 IL-8) 选择性上调; 而多数 T 细胞相关细胞因子 (IL-2 和 IL-17A) 及稳态趋化因子 (CCL21 和 CXCL12) 却保持不变或下调。这种反应可能是中枢神经系统 T 细胞、血管周围及胶质细胞在数天内激活异常免疫功能, 集聚大量活性致炎产物所致。然而, 目前尚不清楚这种鞘内炎症表现到底是 RSE 发作的原因或结果。而且这些促炎细胞因子和趋化因子暴发也不足以解释 FIRES 引起的长时程 RSE, 或许这些因素诱发了线粒体功能障碍和突触可塑性改变等其他机制。不少研究发现: 肿瘤相关的抗 LGII 脑炎患者缺乏白细胞抗原 (HLA)-DR7 或 HLA-DRB4 基因, 故有人假设特异性 HLA 亚型等位基因或细胞因子通路或遗传易感体质因素相关, NORSE (FIRES) 可能是遗传特质与感染或/和自身免疫机制相互作用的结果^[27]。

另有研究发现, 一组 FIRES 患儿的 CSF 中淋巴细胞异常增多并出现寡克隆带, 经过免疫调节治疗后病情改善, 一些作者推测这是一种严重的感染性脑炎^[28], 也有人定义为爆发性炎症反应癫痫综合征^[21]。

因此, 目前认为这是中枢神经系统感染与免疫系统相互作用的结果。该理论基于 FIRES 典型的起病及演变过程常始于发热事件数天之后, 正好符合感染发热至 SE 起病的潜伏期。FIRES 患儿的 CSF 中促炎细胞因子和白细胞介素 (IL) 水平显著高于其他无热性 SE 或难治性癫痫, 提示这种神经性炎症不仅是癫痫发作激活的结果, 更像是特定病因或遗传因素触发的炎症免疫或自身免疫反应的升级放大机制^[29]。然而, 迄今尚未发现 FIRES 患者脑活检的典型脑炎改变, 其他临床因素似乎也不支持该假设^[4]: ① FIRES 急性期发作通常较感染性脑炎发作更加严重, 持续时间更长且控制更难, 而脑炎后继发难治性癫痫的风险更高^[29]; ② 在 FIRES 患者中, 发作起病后迅速发展成 SE 并直接转变为慢性癫痫, 而脑炎后继发慢性癫痫通常有一个较长时间潜伏期^[28]; ③ FIRES 的双相发热过程支持这是一个“感染触发”的免疫炎症反应过程, 并非感染性疾病本身所致。热性 SE 几乎伴随着中~高度发热状态, 而 FIRES 通常起病于烧退数天之后, 且多数为低热, 所以 FIRES 的发展过程提示感染炎症发挥了重要但非独立的作用, 发热本身似乎不是主要致病因素^[12, 24]。在这种情况下, 一般炎症发热似乎不会促发急性发作事件, 但通过广泛和持续性降低发作阈值, 同时聚集全身及脑源性炎症细胞因子, 最终促成了 FIRES 风暴^[30]。也有人提出 FIRES 的双相发热过程可能激活了胶质细胞、神经元的免疫通路, 破坏了血脑屏障的天然免疫保护功能, 这种延后的神经炎症反应导致了发作快速加重并演变 RSE^[28]。这种免疫激活过程通常呈自限性, 而内在遗传因素可能是促进致痫升级和爆发不止的重要基础; 逐渐聚集的神经炎症因子可能导致神经元异常过度兴奋并恶性循环和/或引起大脑网络致痫机制重塑^[27, 28]。上述 FIRES 的双相临床特征启发了研究者探寻自身免疫炎症的致病机制, 但遗憾的是在这类患者中很少发现特定的自身抗体。惟有 1 例 FIRES 显示抗 GABA 受体抗体阳性, 并对静脉注射氯胺酮和大剂量类固醇治疗有效, 而绝大多数患者对免疫治疗却鲜有反应^[29]。由此推测: 这种自身免疫反应可能作为代谢性疾病或通道病变的触发因素, 在一些 FIRES 病例中发挥了介导作用, 但尚缺乏基因突变的证据^[30]。

综上所述, FIRES 的潜在致病机制可能是发热性疾病或影响脑部的感染因素触发特殊遗传体质的自身免疫反应或两者之间相互作用及不断升级, 从而形成双重致痫打击^[15]。鉴于本病临床少见, 起病过程不典型, 潜在致病机制复杂及病例收集困难

等特点,有必要建立全球多中心临床注册登记和生物标本库,结合临床免疫学和分子遗传学研究,有望揭示其病因及病理生理学。

5 NORSE 与 FIRES 的临床特征及争议

患者通常始于轻微的非特异性发热疾病(主要为上呼吸道感染,少见胃肠炎)或健康个体,24 h ~ 2 w 后出现癫痫发作。数次发作起病之后,24 h 内病情迅速加重,最高可达 50 ~ 100 次/d,并进行性演变成持久的 SE 及 RSE 或 SRSE^[19]。调查发现半数 NORSE 患者起病时已退热,少数伴短暂低热。临床发作主要表现为咀嚼样抽动或面肌阵挛、流涎、头颈偏转伴及上肢或下肢抽搐或演变为双侧全面性发作,伴意识模糊和一过性神经体征。对于 FIRES 患儿来说,急性期一般持续数天至数月,在两周高峰期内,每天发作可高达数百次,多呈全面性 RSE,甚至 SRSE^[22]。NORSE 以成年女性为主,而 FIRES 更常见男性儿童,常直接转变成难治性癫痫,而不像感染后脑炎继发慢性癫痫,一般需经过数月不等的潜伏期。

现有流行病学调查资料提示 NORSE 与 FIRES 并非同一疾病或综合征,理由如下^[31]: 1) 成年患者多遭遇 NORSE,而 FIRES 常侵害儿童; 2) 现有系列病例显示这两种疾病之间还可能还存在其他差异: ① FIRES 患儿通常伴有前驱发热史或双相病情经过,而 NORSE 中仅有 2/3 患者符合该特点。一些学者推测这个偏差可能是人为因素所致,因患儿父母通常较成年患者亲戚报道病史更加可信,病史内容和采集方法可能有误;其次,病例选择标准和论文发表要求可能造成偏差。由于这类病例的入选标准缺乏坚实的科学依据,发热只是入列 FIRES 的先决条件,而不是 NORSE 的必须条件,仅通过年龄和前期发热史来选择病例,难免会引起诊断误差; ② 调查资料显示儿童 FIRES 中男性占优势,而成年女性多见 NORSE 的现象,这有可能源于现有病例收集过少或儿童未成熟脑发育特征,且性别差异特征亦见于其他多种疾病,如自身免疫及遗传性疾病,故该现象不能断然否定两者是同一综合征; ③ 两者的发作类型可能有所不同,包括 IHHE 与 NORSE,这可能反映了不同年龄相关大脑灰白质发育及神经网络成熟的差异,并非两种疾病。反之,在临床其他方面,NORSE 与 FIRES 表现基本一致:均为首次发病,缺乏癫痫前驱史,病情迅速发展并演变成 RSE 或 SRSE,无明确病因,CSF 检测和影像学扫描均无显著性异常,并且目前尚未发现两

者相互矛盾的特殊证据^[26]。因此,最新共识标准将 FIRES 定义为 NORSE 的一个亚型,未来研究重点将破解普通自限性 SE 与 FIRES 及 NORSE 之间的不同或重叠病因及病理生理机制^[29]。

6 诊断方法

由于缺乏明确的生物学标记或基因检测依据,大多数 NORSE (包括 FIRES) 患者的早期诊断比较困难,但明确的发热前驱病史(24 h ~ 2 w),独特的起病方式(突然发作起病、迅速进行性加重伴频繁发作)和双相临床病程(多数起病时伴轻微感染或发热已缓解),典型的发作类型(可能多种发作,以局灶起病双侧扩散为主)及特殊演变经过(频繁发作及 RSE 或 SRSE),长久持续(长达数周至数月)及直接转变为难治性癫痫,既往健康并无明确的慢性疾病或易感病因等临床特点可作为重要临床依据^[15]。

FIRES 患者起病时通常无明显的急性感染中毒症状或头痛、呕吐等急性感染性脑炎和颅内高压体征;免疫学检查一般无特殊自身抗体阳性。起病时通常无认知行为异常及精神症状前驱史,否则支持其他诊断(如自身免疫性脑炎或颞叶癫痫)^[29]。NORSE 对多种 AEDs 联合耐药,RSE 持续不断,延续长达数周或数月伴显著认知障碍及神经功能缺陷成为更强的依据^[32]。

FIRES 定义为一种前期健康、发热诱导及无明确病因的 NORSE,入院时应广泛调查病情,早期警惕并提出合理的临床判断对争取抢救时机至关重要。首先应努力排除急性起病的其他常见疾病,这些常见的癫痫发作或类似 SE 通常对常规或特殊治疗有效,如 DS、FCD 及线粒体疾病^[33,34]。因此,细致的病史采集(生产史、既往史、生长发育史、家族史)、全身性(外貌特征及肝脾肾)和神经体检(认知和运动功能)及广泛的实验室资料(EEG、MRI 及常规和代谢异常)有助于快速查找病因,如擅自停止或改变 AEDs 方案、颅脑感染、急性或远期脑损伤、急性中毒和代谢失衡。NORSE 和 FIRES 的 CSF 检测一般阴性,可见轻-中度淋巴细胞增生,但常缺乏明确的病毒感染、自身免疫标记物(寡克隆带)、副肿瘤抗原和抗神经元抗体(主要是抗 VGCK 复合物、抗 NMDA 受体、抗 AMPA 受体和抗 GABA_B 受体)^[8,26]。

NORSE 及 FIRES 容易误诊为自身免疫性脑炎及自身免疫性癫痫。自身免疫性脑炎急性期(持续 2 ~ 3 个月)也常表现出频繁的痫性发作。此时血清和 CSF 可发现相关抗神经元或副肿瘤抗体,或病毒



感染前驱史,对免疫学治疗有一定疗效^[8]。部分患者经过治疗发作缓解,但恢复一段时间后再次出现反复癫痫发作,定义为自身免疫性癫痫。此时可能仍有相关抗体产生的病理性致炎作用^[21]。自身免疫性脑炎急性期导致的神经元损伤、胶质细胞增生等脑结构异常,然后转变成慢性癫痫,此时体内已无相关抗体作用,抗体检测可以转阴,但该过程至少需要观察随访1年以上^[21]。2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)在病因学分类中将“免疫性”列为癫痫六大病因之一,自身免疫性癫痫定义为自身免疫功能障碍直接导致的脑部炎性病理改变,其癫痫发作是惟一或核心的临床表现^[35]。由此可见,尽管这三种以顽固性痫性发作或RSE为突出表现的病理现象或综合征具有各自不同的临床特点,但明确的诊断及彼此本质的差异仍有待于收集更多病例资料并开展多学科合作研究。

虽然EEG不能鉴别FIRES与其他病因所致的RSE或自身免疫性脑炎,但常规及长程EEG监测有利于早期明确这些严重发作脑损伤的部位、范围和程度,正确指导急性期治疗、评估镇静水平和诊断非惊厥性SE^[36]。NORSE患者临床多表现为全面性发作,但症状学常提示局灶性起始及双侧大脑扩散,EEG显示颞叶或外侧裂周围放电,并向岛盖部扩散。发作期这种局灶性伴双侧游走放电模式表明大脑广泛性或多灶性受累;发作间期EEG显示广泛性慢波,或伴不对称变化^[9]。回顾性分析一组FIRSE患儿的EEG提示:初始发作时间短,相对不频繁,但逐渐演变成SE;EEG提示 β - δ 复合波酷似极度 δ 刷状波;发作期呈现特征性脑电模式:典型表现为持久的局灶性快活动起始,逐渐演变为节律性规则的棘波或棘-慢复合波,放电活动呈游走变化或大脑双侧移行。但该EEG是否FIRSE的特征模式有待进一步证实^[36]。

NORSE起病初期大多脑MRI扫描显示阴性。早期(第一周)可见内侧颞叶暂时性水肿和双侧颞区高信号,提示边缘叶脑炎;或伴岛叶和基底节区异常改变^[37]。6个月随访发现双侧颞叶内侧萎缩和T2加权高信号,但半数患者可能正常^[33]。正电子发射断层扫描(PET)常显示突出的大范围低代谢改变,主要累及双侧眶-额回和颞-顶叶皮质^[33]。然而,许多特殊病因都可能导致儿童起病的长久性SE,包括自身免疫性癫痫和发热性SE,感染发热诱发FCD和Alpers综合征等遗传性癫痫感染所导致的RSE^[35,38],因此,临床诊断RSE的病因需要全面检查和综合分析。

7 治疗措施

回顾性临床分析显示NORSE及FIRES对各种药物的疗效都不理想,缺乏针对性或特效治疗。采用一线AEDs静脉点滴:如苯二氮卓类(劳拉西泮、地西泮、咪达唑仑、氯硝西泮)和二线麻醉剂(苯巴比妥、戊巴比妥和硫喷妥钠)可暂时性控制数小时至数天,甚至数周的惊厥活动^[11]。但这些RSE常随着停药而复发,且麻醉治疗也不能改善患者的长期预后。根据FIRES可能源于感染触发特殊遗传特质与免疫系统异常互动的思路,临床也试用免疫学治疗,包括一线(静脉甲基强的松龙(MPN)、免疫球蛋白(IVIG)、血浆置换和口服泼尼松片),或二线治疗(他克莫司,利妥昔单抗(TLZ),环磷酰胺,阿那白滞素等),因病例太少,成功治疗经验有限,疗效尚不确定^[15,18]。值得庆幸的是:现有研究发现生酮饮食(KD)、大麻二醇(CBS)和低体温治疗(THT)对FIRES有良好疗效,非常值得临床试用和推广^[21]。剂量及用法详见表1。

7.1 抗癫痫药物治疗

对于多数SE初期,一般采用静脉注射及点滴苯二氮卓类药物(劳拉西泮、地西泮或氯硝西泮),结合标准抗惊厥治疗(苯妥英、苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸、拉科酰胺)^[11]。FIRES的癫痫发作通常对高剂量常规AEDs无效,于是应选用二线药物诱导昏迷治疗,注入麻醉剂咪达唑仑、巴比妥类、硫喷妥钠等^[385]。巴比妥昏迷产生的爆发-抑制EEG已作为控制发作和管理心肺功能评价标准,因此,长程VEEG监测对于评估疗效、防止呼吸衰竭和诊断临床下发作至关重要。注意麻醉剂减量过程容

表1 FIRES的治疗选择

治疗药物	剂量范围
大麻二醇	15~25 mg/(kg·d)
硫喷妥钠	栓: 4~5 mg/kg; 输注: 0.5~12 mg/(kg·d)
氯胺酮	栓: 0.5-3 mg/kg; 输注: 0.3-7.5 mg/(kg·h)
苯巴比妥	输注>10 mg/(kg·h), 血清水平为 60~100 mg/dL
异丙酚	栓: 1~3 mg/kg; 输注: 0.1~24 mg/(kg·h)
咪达唑仑	栓: 0.03~0.5 mg/kg; 输注: 0.02~1/2 mg/(kg·h)
硫酸镁	栓: 4 g; 输注: 2~6 g/h
类固醇激素	静脉注射甲基强的松龙 10~30 mg/(kg·d), 持续 3~5 d, 然后口服强的松 1 mg/(kg·d)
血浆置换	一共可进行 3~5 次置换, 隔天 1 次
免疫球蛋白	静脉注射免疫球蛋白 0.4 g/(kg·d), ×5 d
生酮饮食	1:1~4:1 的生酮比例

易诱发癫痫复发,这时可添加托吡酯、普雷巴林及氯巴占进行辅助治疗^[39]。

7.2 免疫治疗

文献报道 225 例 FIRES 和 101 例 NORSE 隐匿患者在急性期或慢性阶段接受了免疫学治疗,可惜无随机对照组研究,资料来自单个或非对照病例或少量系列报道,故目前对 NORSE 使用免疫治疗尚无共识^[390]。多数作者对这两种综合征试用了类似于自身免疫性脑炎处治方法,特别是一线免疫治疗,但仍缺乏显著的反应效果^[23]。

7.2.1 甲基强的松龙 (成人) 1000 mg/d×3~5 d; (儿童) 10~30 mg/(kg·d)×3~5 d, 静滴。

7.2.2 免疫球蛋白 其作用机制尚不清楚,可能抑制中枢神经系统产生过度的细胞因子而减轻病理反应。因收集病例较少,目前临床研究的资料有限,疗效尚不确定。静脉点滴剂量为 0.4 g/(kg·d)×3~5 d; 或 1.2~2 g/(kg·m)(月)^[7]。

7.2.3 血浆置换 其作用机制旨在降低各种特殊炎症因子的血浆水平,从而减轻或控制 RSE, 因临床病例收集较少,目前疗效尚不确定^[40]。

7.3 生酮饮食

富含高脂肪、低碳水化合物和中等蛋白质,其作用机制酷似饥饿造成的酮症生化状态,具有抗癫痫活性、抗炎作用和神经保护活性^[31]。研究表明, KD 不仅首推急性发作及 RSE 患者的早期治疗,而且适合难治性癫痫及脑病的长期管理,还能够改善认知功能^[41]。动物试验显示 KD 可降低血浆促炎细胞因子水平^[41]。临床研究证实不仅能控制发作,还可改善认知功能。2018 年国际生酮饮食研究组达成共识: KD 特别适用于 FIRES^[42]。有报道平均启动 KD 后 5 d 或中位数 3.5 d 可控制 SRSE。另一组研究发现 6/7 例 KD 启动 1~6 d 后出现酮症,另 1 例 11 d 才发生酮症(定义为血清 β -羟丁酸>1 mmol/L)。EEG 提示 KD 启动后,发作负担减轻及时间缩短,EEG 背景活动恢复及睡眠结构逐渐正常。4/7 例 KD 启动 15 d 内发作消失,1 例在 KD 开始前停止麻醉治疗,以减少呼吸道分泌物,2 例先经静脉 KD 治疗有效,待 SRSE 缓解之后逐渐改为经胃肠治疗。随访发现 6 例 3 个月停用 KD,1 例食用 KD 1 年,其中 1 例停食后病情复发,故添加 VNS 后发作缓解。还有报道称 KD 对 50%FIRES 患者产生了戏剧性疗效,但该结果有待前瞻性对照研究证实^[15]。

7.4 大麻二醇

通过减少谷氨酸和 γ -氨基丁酸在大脑中的突触传递而发挥抗炎和神经保护作用,减少兴奋性神

经递质释放可能会增加癫痫发作阈值。这是一种新上市的辅助 AED,美国 FDA 许适用于各种儿童难治性癫痫(如 DS 和 LGS)及 RSE。一组研究显示 6/7 例 FIRES 患者口服 CBS 发作频率减少和疗程缩短^[43]。另一项 10 例 2~16 岁 SRES 儿童进行 CBD 治疗的回顾性研究中,9 例开始治疗 7 d 后,病情得到戏剧性缓解^[44]。

7.5 抗细胞因子治疗

各种耐药性癫痫均可发现小胶质细胞和星形细胞表达 IL-1 增强。动物研究表明炎症细胞因子如白细胞介素(IL)-1b、IL-6 和 TNFa 与惊厥密切相关; FIRES 患者脑脊液发现细胞因子水平显著升高,由此促进了抗细胞因子治疗难治性癫痫及 RSE 和 NORSE (FIRES) 的研究^[15,32]。

7.5.1 阿那白滞素 是人体白介素 1(IL-1)受体拮抗剂的重组剂,可抑制 β IL-1 生物作用。个例报道 32 月 FIRSE 幼女经 5 mg/kg, 每日两次。惊厥停止 6 个月后减量至每日 1 次复发。该药物有效并良好耐受,患者治疗后发作戏剧性减少,尚缺乏长期随访^[45]。

7.5.2 利妥昔单抗 是重组抗白细胞介素-6 受体(IL-6R)单克隆抗体,阻断 IL-6 介导的信号传导。现有资料表明:持久性癫痫发作后,特别是 NORSE 或 FIRES,血清中一些促炎细胞因子增加。虽然尚不清楚这种特殊炎症是原发或继发于癫痫发作,但脑脊液中 IL-6 升高提示炎症介导促进了神经元损伤^[46]。临床研究发现 TLZ 作为一种 IL-6R 拮抗剂,通过阻断 IL-6 介导的信号传导改善了难治性自身免疫性脑炎及 RSE,同时也证实炎症细胞因子参与了 FIRES 的病理过程。有作者报道两例首发 RSE 患儿经注射 TLZ[4 mg/(kg·d)]先后 2 次间隔 7~10 d 治疗后,发作逐渐缓解,最终停止;同时语言、行为及运动技能恢复正常。

7.6 低体温治疗

通过降低促炎细胞因子水平和保护血脑屏障完整性,保护神经元和产生抗炎作用。这是围生期新生儿窒息和成年心搏骤停者保护脑功能和减轻脑神经元损伤的有效治疗措施。2 例 FIRES 经中度 THT(33℃)后病情得到快速持续控制有力证明了该方法的疗效^[9,15]。

7.7 迷走神经刺激

有助于控制 SE 缓解后的癫痫活动。近期回顾性分析发现:迷走神经刺激(VNS)对各种常见 SE、全身性惊厥及 NORSE 均有良好疗效。Meta 分析报道采用 VNS 对 Dravet 综合征进行辅助治疗,

发作减少 50%，似乎对各种发作类型有效，但尚不确定是否真的适合 FIRES 或 NORSE 治疗。系统回顾了 VNS 治疗 RSE 的 17 项研究资料，76% 例发作停止，其中局灶性 RSE 占 25%^[47]。

7.8 其他治疗

7.8.1 异丙酚 是一种治疗 RSE 的有效麻醉药物，但长时间使用可能引起儿童严重的异丙酚输液综合征 (PIS)。用药过程中 >95% 患儿缺失典型的临床特征表现 (高甘油三酯血症、发烧、肝大及心力衰竭)，且其他异常体征如心律失常，心电图改变也发生较晚，故很容易产生潜在致命性酸中毒、肾脏和心力衰竭并发症。特别是当异丙酚给药剂量 >4 mg/(kg·h)，超过 48 h 更容易发生 PIS^[48]。因此，持续静脉点滴丙泊酚应严格控制速度和反复评估临床发作及爆发-抑制 EEG，尽量考虑联合镇静药物治疗，以防发生 PIS。

7.8.2 硫酸镁 Shorvon 等 (2011) 报道 2 例 FIRES 患儿 (2 岁和 16 岁) 对多种 AEDs 耐药，后经 MS 治疗控制了顽固性发作。MS 连续输注治疗，血清镁浓度为 2.1 ~ 5 mmol/L，其中 1 例发作减少，其血镁浓度 >3.0 mmol/L，未见不良反应。现有文献显示 MS 输注可安全用于各种小儿 RSE 及 SRES，同理也可处治 FIRES 患儿的顽固性癫痫发作^[40]。

8 创立 NORSE 和 FIRES 注册登记

为了促进这种少见重症综合征的研究和治疗，积极发挥患者的组织作用，NORSE 研究所创立一个注册模式，尽力收集全球范围内的散发病例，构建一个生物样本存储库，建立一个多中心研究途径，并邀请遗传学和免疫学专家，组织多学科合作研究机制，深度探讨患者的临床细节，加强其复杂致病机制的基础研究。NORSE 研究所设计了一个前瞻性注册模式。CCEMRC 和儿科 SE 研究小组 (pSERG; <http://www.pserg.org>) 通过 2 个现有学术网站联合了包括 50 个大学研究所进行合作。这个注册登记计划在 2 年内通过临床医生的共同努力，负责收集 100 例或更多 NORSE 和 FIRES 病例的临床资料，包括早期危重情况的诊治过程、运动和认知功能损害、遗传性癫痫、神经影像学、EEG 和生物样本 (DNA、血浆、CSF 和脑组织) 检测、医患交流情况、长期的认知能力和未来生活质量评估。专业人员和患者家庭都可在 www.norseinstitute.org 上查阅 NORSE 的相关信息。注册登记范围包括所有资质医疗机构确认的患者和基金募集来源^[9,12]。

为了消除该注册方法的局限，NORSE 研究所

将这种基于家庭和患者的注册系统发展成为了 Paratonnerre 协会的合作伙伴。 (<http://associationparatonnerre.org>)。后者创建于 2012 年，一个支助 FIRES 患儿的欧洲协会，由患者、医生和研究者组成。其目的旨在：① 聚集 FIRES 患者及家庭人群相互交流，促进临床经验共享；② 传达 FIRSE 的资料和信息；③ 呈现 FIRES 患者的临床情况，促进临床研究和诊治；④ 鼓励社会基金捐助，提高科学研究水平。该协会由全球 160 成员和 3 个基金组织组成，现已接受了全球 150 个患者家庭成员。所有家庭和患者都强烈向往更好地理解这些疾病的病因、治疗方法及疗效，并积极参与注册登记。另一方面，全球医生和研究者正在努力研究这个少见综合征。NORSE 研究所与最近创立的少见癫痫参考文献欧洲互联网 (EPICAREERN) 合作，共同改善 NORSE 和 FIRES 的注册方法将促进更多患者加入及生物医学研究^[9,12]。

9 结论

NORSE 和 FIRES 是一种少见的难治性癫痫脑病及 RSE 综合征，目前尚不清楚其临床基础、病因及病理生理学。通过推行标准术语及操作性定义，强化注册，广泛收集病例资料和建立生物标本库，开展多学科和多中心研究，增进医生、研究人员、患者及家庭之间的交流和沟通，深化对这些综合征及相关疾病的理解和鉴别，有望不断揭示其病因及发病机制，从而改善其诊断水平及临床疗效。

参考文献

- 1 Brophy GM, Bell R, Claassen J, *et al.* Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17(1): 3-23.
- 2 Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, *et al.* Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 55(12): 2059-2068.
- 3 Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res*, 2010, 91(2-3): 111-122.
- 4 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 391-404.
- 5 van Baalen A, Häusler M, Boor R, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1323-1328.
- 6 Jayalakshmi S, Vooturi S. Causes and outcome of new onset status epilepticus and predictors of refractoriness to therapy. *J Clin Neurosci*, 2016, 2016: 89-94.
- 7 Holzer FJ, Seeck M, Korff CM. Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: from concepts to therapies. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(10): 1181-1202.

- 8 Ismail FY, Kossoff EH. ERRPS, DESC, NORSE, FIRES multilabeling or distinct epileptic entities. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 185-189.
- 9 Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection – related epilepsy syndrome(FIRES): state of the art and perspectives. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 745-752.
- 10 Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, *et al.* Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus(NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 739-737.
- 11 Baxter P, Clarke A, Cross H, *et al.* Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure*, 2003, 12(6): 379-387.
- 12 Specchio N, Fusco L, Claps D, *et al.* Childhood refractory focal epilepsy following acute febrile encephalopathy. *Eur J Neurol*, 2011, 18(7): 952-961.
- 13 Nabbut R. FIRES and IHHE: delineation of the syndromes febrile Infection – related. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 54-56.
- 14 Kramer U, Chi C, Lin K, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome. A multicenter study on 77 children. *Epilepsia*, 2011, 52(7): 1956-1965.
- 15 Serino D, Santarone ME, Caputo D, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019, 15: 1897-1903.
- 16 Brophy GM, Bell R. Claassen J, *et al.* Neurocritical care Society Status Epilepticus Guideline writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17: 3-23.
- 17 Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, *et al.* Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4: 396-402.
- 18 Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, *et al.* Status epilepticus of inflammatory etiology: a cohort study. *Neurology*, 2016, 86(11): 1076-1085.
- 19 Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, *et al.* Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adult. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 131-134.
- 20 Varadkar S, Cross JH. Rasmussen syndrome and other inflammatory epilepsies. *Semin Neurol*, 2015, 35(3): 259-268.
- 21 Van BA, Vezzani A, Hausler M, *et al.* Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics*, 2017, 48(1): 5-18.
- 22 Kortvelyessy P, Lerche H, Weber Y. FIRES and NORSE are distinct entities. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 1276-1282.
- 23 Nicolas, Gaspard, Brandon P, *et al.* New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*, 2015, 85: 1604-1613.
- 24 Dravet C. Acute encephalopathy after febrile status epilepticus: an under diagnosed, misunderstood complication of Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 60: 534.
- 25 Appenzeller S, Helbig I, Stephani U, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(12): 1144-1148.
- 26 Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, *et al.* Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 820-822.
- 27 Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, *et al.* Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci*, 2016, 368: 272-276.
- 28 Miskin C, Hasbani DM. Status epilepticus: immunologic and inflammatory mechanisms. *Semin Pediatr Neurol*, 2014, 21(3): 221-225.
- 29 Pillai SC, Mohammad SS, Hacoen 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.
- 30 Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, 2015, 96: 70-82.
- 31 Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) syndrome: Outcomes with early immunotherapy. *Seizure*, 2013, 22: 217-220.
- 32 Hon KL, Leung AKC, Torres AR. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): An overview of treatment and recent patents. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 2018, 12: 128-135.
- 33 Li J, SJafarpour S, Hodgeman RM, *et al.* New-onset status epilepticus in pediatric patients: Causes, characteristics, and outcomes. *Pediatr Neurol*, 2018, 80: 61-69.
- 34 Bindoff LA. Mitochondrial function and pathology in status epilepticus. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl8): 6-7.
- 35 梁锦平. 国际抗癫痫联盟 2017 年版癫痫分类特点及其解读. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(1): 47-54.
- 36 Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, *et al.* Early ictal and interictal patterns in FIRES: The sparks before the blaze. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1340-1348.
- 37 Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, *et al.* New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: Definition of the clinical and neuroimaging features. *Front Neurol*, 2017, 8: 111-116.
- 38 Cabrera Kang CM, Gaspard N, Laroche SM, *et al.* Survey of the diagnostic and therapeutic approach to new-onset refractory status epilepticus. *Seizure*, 2017, 46: 24-30.
- 39 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2802-2818.
- 40 Appavu B, Vanatta L, Condie J, *et al.* Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*, 2016, 41: 62-65.
- 41 Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al.* Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018, 3: 175-192.
- 42 Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, *et al.* Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*, 2016, 32: 35-40.
- 43 Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, *et al.* Cannabidiol as a potential treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*, 2017, 32: 35-40.
- 44 Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, *et al.* Febrile Infection-

- Related Epilepsy Syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol*, 2016, 80(6): 939-945.
- 45 Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Duat-Rodríguez A, *et al.* Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: Experience in two patients. *Journal of Neuroimmunology*, 2020, 340: 577-585.
- 46 Gedela S, Sitwat B, Welch WP, *et al.* The effect of vagus nerve stimulatoin in controlling status epilepticus in children. *Seizure*, 2018, 55: 66-69.
- 47 Krajcova A, Waldauf P, Andel M, *et al.* Propofol Infusion Syndrome: A structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*, 2015, 12(19): 398-402.
- 48 Tan WW, Chan DWS, Lee JH, *et al.* Use of magnesium sulfate infusion for the management of febrile illness-related epilepsy syndrome a case series. *Child Neurol Open*, 2015, 2: 18-25.

探寻预测急性卒中事件后发生癫痫的生物标记物



Abraira L, Santamarina E, Cazorla S, et al

郭雅静 孟永玲 译, 薛国芳 审

【摘要】 血液生物标记物在卒中后癫痫中的作用尚未得到广泛研究。本研究旨在研究急性卒中的临床因素和生物标记物, 并经过较长时间的观察分析它们与卒中癫痫发生的关系。对缺血性和出血性卒中的患者进行 14 个血液生物标记物的检测。用 Z-scores 对生物标记物进行规范化和标准化。同时还评估了卒中和癫痫相关变量: 卒中严重程度(依据美国国立卫生研究院卒中量表 NIHSS 评分)、卒中类型和病因、从卒中到迟发性癫痫发作的时间以及癫痫发作类型。使用多因素 Cox 回归分析来确定与癫痫相关的独立的临床变量和生物标记物。从 1 115 例患者队列中纳入 895 例。平均年龄为 (72.0±13.1) 岁, 其中有 57.8% 的患者为男性。51 例患者 (5.7%) 发展为迟发性癫痫, 中位时间为 232 天 [四分位数间距 IQR (86 ~ 491)]。NIHSS 分数 ≥ 8 [P<0.001, HR=4.013, 95%CI (2.123, 7.586)] 和早发性癫痫发作的病史 [P<0.001, HR=4.038, 95%CI (1.802, 9.045)] 是与癫痫发展风险相关的独立因素。预测癫痫的独立生物标记物有: 高水平的内皮抑素 >1.203 [P=0.046, HR=4.300, 95%CI (1.028, 17.996)]、低水平的 70 kDa 热休克蛋白 8 (Hsc70) <2.496 [P=0.006, HR=3.795, 95%CI (1.476, 9.760)] 和 S100B <1.364 [P=0.001, HR=2.955, 95%CI (1.534, 5.491)]。当这些生物标记物共同存在时, 癫痫风险上升至 17%。临床变量和血液生物标记物联合使用时, 预测模型中受试者工作特性 (ROC) 曲线下的面积比单独一个存在时 [68.9%, 95%CI (60.3%, 77.6%)] 的面积大, 为 [74.3%, 95%CI (65.2%, 83.3%)]。S100B 和 Hsc70 的下降及内皮抑制素的升高可能有助于预测卒中后癫痫, 这为临床危险因素提供了额外信息。此外, 这些数据为癫痫发生假说过程提供了一定依据。

【关键词】 癫痫发生; 卒中后癫痫; 癫痫发作; 卒中

要点

- 血液生物标志物可以为急性脑卒中患者的癫痫发生提供新的数据
- S100B 和 Hsc70 水平下调和内皮抑素水平升高可能预示长期卒中后癫痫
- 临床变量和血液生物标志物同时使用比单独使用临床变量可能会更好地预测卒中后癫痫

有 20% ~ 60% 的癫痫是由急性脑损伤导致的, 如创伤性脑损伤、卒中或者中枢神经系统感染。卒中后癫痫的发病率为 2% ~ 20%, 其中 60 岁以上的新发癫痫患者约 50% 由卒中引起。

卒中后 7 天内发生的卒中相关性痫性发作被归为早发性痫性发作, 超过这个时间点的则归为迟发性痫性发作。一项基于人群的研究显示迟发性痫性发作在 10 年复发风险达 71.5%。因此, 根据国际抗癫痫联盟 (ILAE) 的标准, 存在一次迟发性痫

性发作的卒中患者被认为是结构性癫痫。

发生卒中后癫痫的主要危险因素是年龄小、出血性卒中、皮层受累和卒中的严重程度。然而, 在这一领域为数不多的可用研究是异质的, 并且长时间的随访使临床试验设计变得困难。尽管已经提出了一些预测模型, 比如 SeLECT 评分, 但我们仍不能准确预测哪些患者会发生卒中后癫痫。

卒中后的潜伏期会持续数天、数周、数月或数年, 在此期间, 大脑在潜伏期经历了一段致病过程, 这使自发性反复性癫痫发作更易发生。最近的研究表明, 影响大脑的各种急性事件 (如头外伤、卒中、感染) 的机制与上述情况的机制可能相似。针对这些损伤, 多种炎症介质均被释放, 如损伤相关模式分子 (DAMPs)、细胞因子、趋化因子、补体、前列腺素和转化生长因子 β (TGF-β), 以修复脑损伤。当神经炎症持续一段时间后, 会导致神经元和星形胶质细胞功能障碍, 并进一步导致突触传递的改变、过度兴奋、神经元丢失、胶质细胞增生和异常神经发生。因此, 这些机制可能参与了癫痫发生的过程。



一些炎症分子已经被认为是为这些病理进程的生物标记物。我们发现卒中后早发的痫性发作与高水平的神经细胞黏附分子 (NCAM) 和低水平的肿瘤坏死因子 (TNF)-R1 有关。最近, Zelano 研究了机械取栓术后患者中早发性痫性发作和癫痫中血液标记物的动态变化。尽管如此, 我们目前对大脑炎症和这些分子是否参与卒中相关性癫痫的认识仍然有限。神经炎症相关的非侵入性生物标记物的发现将有助于识别分子靶点, 从而促进预防或修正卒中后癫痫发生的新型治疗方法产生。本研究旨在研究急性卒中的临床因素和生物标记物, 并从较长时间的观察分析它们与癫痫发展的关系。

1 材料和方法

1.1 研究设计

我们进行了一项前瞻性纵向研究, 从 Stroke-Chip 研究的 1 115 例缺血性和出血性卒中的患者中评估癫痫的发展, 该研究旨在寻求一种基于血液的工具来区分假性卒中和卒中类型。当神经症状持续超过 24 小时或在神经影像学中观察到病变时, 诊断为卒中。当未观察到病变时, 考虑短暂性脑缺血发作 (TIA)。排除标准除了最初研究中应用的标准外, 还有癫痫、短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血、动静脉畸形、硬膜下血肿的病史, 以及病历中数据缺失。本研究对 Stroke-Chip 急性期获得的生物标志物结果和其他数据进行分析, 并对本研究中位随访近 5 年的数据进行分析, 以探讨癫痫的预测因子。

该研究得到了西班牙 Vall d'Hebron 大学医院 (PR (AG) 397/2016) 和 Germans Trias i Pujol 大学医院 (PI-17-113) 伦理委员会的批准, 并由 La Fundació La Marató 资助 (Reg.84/240 项目.201702)。

1.2 生物标志物分析

在卒中发生 6 小时内和任何治疗前, 用 EDTA 管采集所有入组病例血标本。标本在 4℃ 以 1500×g 离心 15 分钟, 分装血浆并保存在 -80℃。14 种生物标记物-S100 钙结合蛋白 B (S100B) (pg/ mL)、Hsc70 (ng/mL)、TNF-R1 (pg/mL)、Fas 配体 (FasL) (pg/mL)、白细胞介素 6 (IL-6) (pg/mL)、N 端前 B 型利钠肽 (NT-proBNP) (pg/mL)、内皮抑素 (ng/mL)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) (pg/mL)、生长相关癌基因 α (GroA) (pg/ mL)、D-二聚体 (ng/mL)、血管性血友病因子 (vWF) (%), 血管粘附蛋白-1 (VAP-1) (pg/ mL)、载脂蛋

白 CIII (ApoCIII) ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 和 NCAM (pg/ mL)-在最初的研究中被用来区分卒中和类卒中以及缺血性卒中和颅内出血, 并在本研究中进行了分析。

我们使用免疫分析法进行生物标记物分析。所有技术均由不知晓临床诊断的技术人员遵照说明完成。所有样品均一式两份进行测试, 变异系数 <20%。通过对每个板的商品内对照 (来自男性 AB 凝集全血的人血清, Sigma-Aldrich, cat#H6914) 的重复测试以及板间浓度的比较来确定分析批间差异。数据进行对数转换, 除以每个板的内部控制值。对于分析, 板间变异系数 <20% 是可以接受的。由于大多数生物标志物 (CVs 高达 30%) 的板间差异较大, 因此也通过使用 Z scores 的板对值进行标准化 [平均值 2, 标准偏差 (SD) 1] (附加信息显示为根据从卒中发作开始采样的时间, 每个生物标志物水平的点状图)。

1.3 临床评估

所有入组患者通过电话联系, 并使用基于之前验证过的问卷并进一步专为本研究设计的结构化问卷进行访谈; 该问卷由所有研究者审核通过。当患者本人不能联系到, 会询问一名家庭成员或护理人员, 如果家庭成员或护理人员也不能联系上, 会通过病例回顾收集数据。问卷包括与癫痫相关的变量 (癫痫发作时间、癫痫复发、癫痫家族史、抗癫痫药物治疗)、功能状态使用改良 rankin 量表 (mRS)、日常活动 Barthel 量表、蒙特利尔认知评估 (MoCA) 和再梗死事件。问卷检测到的所有癫痫发作随后通过病例回顾进行确认, 如果有任何疑问, 也进行面对面的访问。

Stroke-Chip 研究之前已经收集了与卒中发作相关的临床和放射学变量。卒中相关变量包括卒中类型 (缺血性或出血性)、根据 NIHSS 评估卒中严重程度、根据牛津社区卒中项目 (CSP) 分类的受影响脑动脉区域、基于欧洲合作急性卒中研究 III 标准的症状性出血性转化 NIHSS 评分增加 ≥ 4 的 (任何出血性转化) 和病因 [在急性卒中治疗 (TOAST) 分类中对 ORG 101 172 的试验]。根据 ILAE 定义, 卒中后癫痫的诊断是在卒中 7 天后发生了痫性发作。

1.4 统计分析

所有数据使用 IBM SPSS 统计软件 (22.0 版) 和 R 软件 (3.4.4 版) 进行描述性和频率统计分析 (美国伊利诺伊州芝加哥市 SPSS Inc.)。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析法分析随访期间迟发性癫痫发作频率, 对数秩检验确定各组之间的显著性差异,

Cox 回归模型评估连续变量的差异。若患者在死亡之前没有癫痫发作,则被排除。R 语言“fmsb”包制作的雷达图显示迟发性癫痫发作和无癫痫发作时每个生物标志物的均值。SurvivalROC 绘制时间依赖的受试者工作特性 (ROC) 曲线,计算基线 NIHSS 评分的分界值并找出 Cox 回归模型中 $P<0.25$ 的生物标志物,以证明它们对癫痫发展的预测具有最佳敏感性和特异性;用 Youden 指数最大值 (敏感性+特异性-1) 确定最佳分界值。对单变量分析中 $P<0.1$ 的生物标记物进行多重 Cox 回归模型,采用正向逐步方法来确定随访期间癫痫发生的独立相关因素。一个模型只使用临床变量,另一个模型使用生物标志物和临床变量。结果以 95% 置信区间 (CI) 的风险比 (HR) 显示。ROC 曲线评估模型的性能并确定其预测癫痫发生的能力。用综合判别改进指数 (IDI) 和净重分类改进指数 (NRI) 评价临床数据模型中有意义的生物标志物的增量效应。在删失生存数据后的预测模型中,使用 survIDINRI R 软件获得的 IDI 和 RDI 指数。以 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学

在 Stroke-Chip 研究的 1 115 例患者中,有 895 例符合本研究的纳入标准。排除的原因是既往有癫痫病史 ($n=22$)、短暂性脑缺血发作 (或 TIA $n=101$)、蛛网膜下腔出血 ($n=11$)、硬膜下血肿 ($n=4$)、动静脉畸形 ($n=1$) 和数据不完整 ($n=12$) (图 1)。基线特征如表 1 所示。年龄的平均值 \pm SD 为 72.0 ± 13.1 岁,57.8% 的患者为男性。高血压是样本中最常见的血管危险因素 ($n=668$, 74.6%)。基线 NIHSS 评分中位数为 8 (IQR 4~17), 84% 的患者 ($n=752$) 发生过缺血性卒中。中位随访时间为 4.8 年 (IQR 1.6~5.2)。总共有 41% ($n=367$) 的患者在随访期间死亡。1 年死亡率为 21.5%, 39.5% ($n=145$) 的患者死于卒中或相关并发症。

2.2 临床特征与癫痫

51 例患者 (5.7%) 发展为癫痫,平均发病时间为 232 天 (IQR 86~491); 其中 45 例 (88.2%) 为缺血性卒中组。最常见的癫痫发作类型是局灶性知觉性运动性癫痫发作 (11 例, 32.4%), 其次是局灶性意识受损性运动性癫痫发作 (9 例, 26.5%)。表 1 显示了卒中后癫痫患者和非癫痫患者之间的差异。癫痫患者的基线 NIHSS 评分更高 ($P<0.001$), 早发性癫痫发作更频繁 ($P<0.001$)。皮层卒中病灶

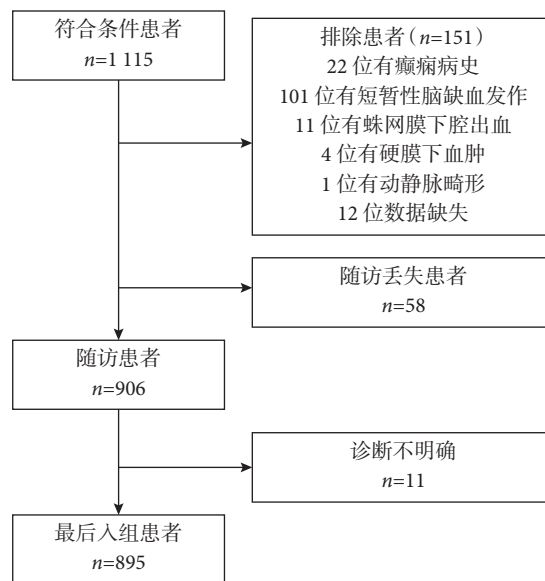


图 1 纳入研究患者流程图
表 1 人口学和临床特征

	总样本量 $n=895$	迟发性癫痫发作		P
		No ($n=844$)	Yes ($n=51$)	
年龄, 岁, 均数 \pm 标准差	72.1 \pm 13.1	72.3 \pm 12.9	68.4 \pm 15.5	0.265
男性, n (%)	517 (57.8)	487 (57.7)	30 (58.8)	0.914
吸烟, n (%)	145 (16.2)	137 (16.2)	8 (15.7)	0.745
饮酒, n (%)	57 (6.4)	55 (6.5)	2 (3.9)	0.412
高血压, n (%)	668 (74.6)	632 (74.9)	36 (70.6)	0.793
糖尿病, n (%)	230 (25.7)	217 (25.7)	13 (25.5)	0.869
血脂异常, n (%)	437 (48.8)	412 (48.8)	25 (49)	0.935
他汀类药物, n (%)	491 (55.4)	455 (54.5)	36 (70.6)	0.279
房颤, n (%)	289 (32.3)	275 (32.6)	14 (27.5)	0.679
发病前功能 (mRS $>$ 2), n (%)	120 (13.8)	112 (13.6)	8 (16.3)	0.197
基线 NIHSS 评分, 中位数 (IQR)	8 (4~17)	8 (4~17)	13 (7~18)	<0.001
基线 NIHSS 评分 $>$ 8, n (%)	442 (49.5)	404 (48.0)	38 (74.5)	<0.001
出院时 NIHSS 评分, 中位数 (IQR)	3 (1~12)	3 (1~12)	4.5 (2~13)	<0.001
卒中类型				
缺血性卒中	752 (84)	707 (83.8)	45 (88.2)	0.750
出血性卒中	143 (16)	137 (16.2)	6 (11.8)	
早发性癫痫发作, n (%)	33 (3.7)	26 (3.1)	7 (13.7)	<0.001
再灌注治疗, n (%)	344 (45.9)	319 (45.2)	25 (55.6)	0.101
溶栓	319 (42.5)	298 (42.3)	21 (46.7)	0.362
取栓	65 (8.6)	60 (8.5)	5 (11.1)	0.486
皮层定位, n (%)	270 (38.8)	245 (37.7)	25 (55.6)	0.004
症状性出血转化, n (%)	17 (2.3)	16 (2.3)	1 (2.2)	0.069

与卒中后癫痫风险高度相关 (9.3% vs.4.9%; $P=0.004$)。在缺血性卒中组,接受再灌注治疗的患者有发展为卒中后癫痫的趋势 (7.3% vs. 4.7%; $P=0.101$)。

在多变量分析中,癫痫高风险的唯一独立预测因子是 NIHSS 评分 >8 [危险比 (HR) =4.013, 95%CI (2.123, 7.586), $P<0.001$] 和早发性癫痫发作史 [HR=4.038, 95%CI (1.802, 9.045), $P<0.001$]。

2.3 血液生物标志物与癫痫

与未发展为癫痫的患者相比,癫痫患者的 D-二聚体、内皮抑素和 FasL 水平较高, Hsc70 和 S100B 水平较低 (图 2)。预测癫痫发展的最佳分界点是 D-dimer 高于 1.939, 内皮抑素高于 1.203, FasL 高于 1.868, S100B 低于 1.364, Hsc70 低于 2.496 (表 2)。

在调整了显著临床变量的多元回归模型中,癫痫的唯一独立预测因子是内皮抑素水平 >1.203 [$P=0.046$, HR=4.300, 95%CI (1.028, 17.996)], Hsc70 水平 <2.496 [$P=0.006$, HR=3.795, 95%CI (1.476, 9.760)], 以及 S100B 水平 <1.364 [$P=0.001$, HR=2.955, 95%CI (1.534, 5.491)]。

当这些生物标志物联合在一起时,癫痫的风险增加到 17% 左右 (图 3)。当临床变量与血液生物标志物联合使用时 [74.3%, 95%CI (65.2%, 83.3%)], 预测模型的 ROC 曲线下面积比单独使用临床变量时 [68.9%, 95%CI (60.3%, 77.6%)] 略高 (图 4)。

IDI 和 NRI 值分别为 0.090 [95%CI (0.038, 0.162), $P<0.001$] 和 0.289 [95%CI (0.118, 0.499), $P=0.007$], 因此,对于仅用临床变量构建的模型,纳入生物标志物的模型更具有统计学意义。

3 讨论

本研究首次探讨了血液生物标志物在预测缺血性和出血性脑卒中后癫痫中的作用。我们调查了随访时间中位数为 5 年脑卒中患者的情况,以确定某些卒中后生物标志物是否可以预测该人群的癫痫发生。与文献报道一致,卒中相关癫痫的患病率约为 6%,且多发生于 NIHSS 评分较高且有早期

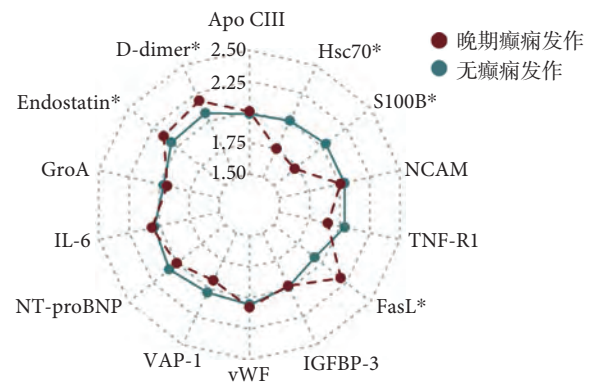


图 2 生物标志物值的雷达图

雷达图显示了每个生物标志物的平均 Z 分数。晚期癫痫发作的患者具有更高水平的内皮抑素, D-二聚体和 FasL, 以及较低 Hsc70 和 S100B

表 2 血液生物标志物的值和 $P<0.25$ 的生物标志物的最佳分界值

生物标志物 (Z 分数)	长期癫痫		Cut-off	长期癫痫		P 值
	否 (n=844)	是 (n=51)		否 (n=844)	是 (n=51)	
D-二聚体	2.07±0.95	2.19±0.94	>1.939	52.6%	64.7%	0.014
内皮抑素	2.06±0.96	2.14±0.79	>1.203	82.8%	96.1%	0.008
FasL	1.93±1.00	2.19±0.88	>1.868	55.5%	72.9%	0.022
S100B	2.04±0.96	1.72±1.04	<1.364	24.7%	45.2%	0.004
Hsc70	2.00±0.98	1.75±0.93	<2.496	68.1%	86.7%	0.005
APO CIII	1.99±0.97	2.01±1.02	-	-	-	0.828
GroA	1.96±0.97	1.94±0.89	-	-	-	0.878
IL-6	2.04±0.97	2.06±0.94	-	-	-	0.306
NT-proBNP	2.08±0.95	2.00±1.09	-	-	-	0.847
VAP-1	2.03±0.97	1.92±1.10	-	-	-	0.555
vWF	2.05±0.97	2.08±0.92	-	-	-	0.492
IGFBP-3	1.98±0.98	1.97±0.94	-	-	-	0.903
TNF-R1	2.04±0.97	1.90±0.76	-	-	-	0.688
NCAM	2.04±0.94	2.01±1.27	-	-	-	0.899

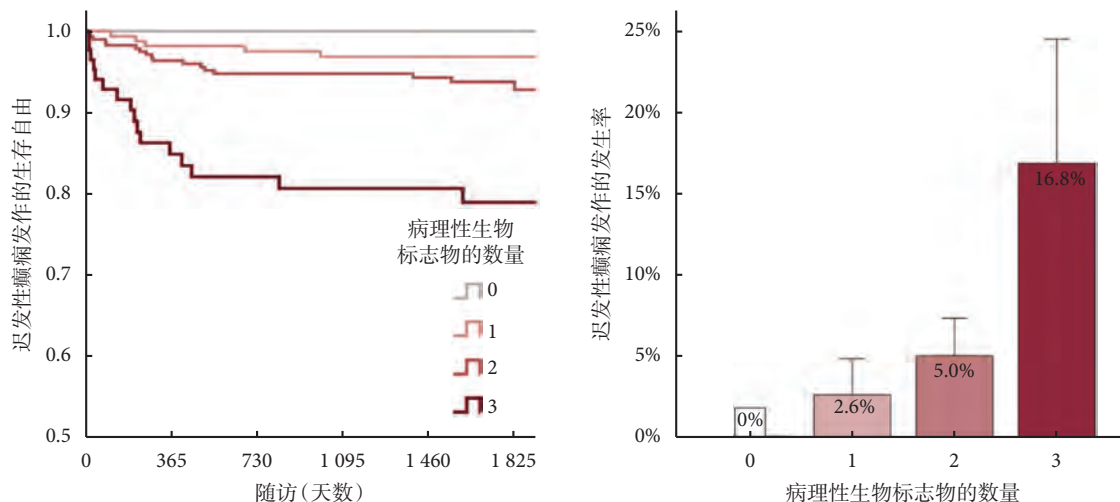


图3 预测癫痫的血液生物标志物的组合 (内皮抑素>1.203; S100B<1.364; Hsc70<2.496)

当存在任何一种生物标志物时, 癫痫风险增加至 2.6%; 当存在三种生物标志物中的任意两种时, 风险增加至 5.0%; 当三种生物标志物均存在时, 风险增加至 16.8%

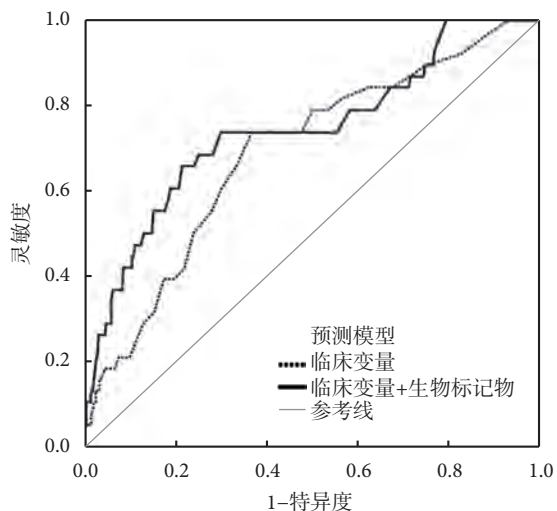


图4 癫痫预测模型的接受者操作特性 (ROC) 曲线

临床变量和血液生物标志物(内皮抑素、S100B和Hsc70)同时存在时的回归模型预测能力要高于临床变量单独存在时的预测能力

痫性发作史的患者。接受再灌注治疗的患者, 约 7% 发生卒中后癫痫, 与早期研究相似(其发生率在 4% ~ 16.7% 之间)。我们研究发现皮层受累与卒中严重程度(NIHSS)密切相关, 所以在多元回归分析后没有发现明确结果。值得注意的是, 与之前报道高达 72% 的长期死亡率研究一致, 本研究死亡率高达 41%; 因此, 我们研究的死亡率也可能随时间延长而增高。

我们发现, S100B、Hsc70 水平降低和内皮抑素水平升高与长期罹患癫痫风险增加有关。本研究结果为我们前期的研究提供了有利的补充, 卒中后早期癫痫发作与卒中急性期两个生物标志物 TNF-

R1 水平降低和 NCAM 水平升高存在关联。

S100B 和 Hsc70 在发展为癫痫的患者中均下调。这些生物标志物属于 DAMPs 蛋白家族, 在卒中后神经炎症阶段被释放。在出血转化高危患者进行溶栓治疗前就可以观察到血清 S100B 水平升高。鉴于卒中严重程度和出血成分是公认的卒中后癫痫的危险因素, 这些患者血清 S100B 升高是合理的。星形胶质细胞分泌的细胞因子 S100B 是由活化的星形胶质细胞释放的, 在胶质激活机制中起重要作用。源于实验动物模型和人类癫痫的研究证实, 小胶质细胞过度激活和相关促炎因子过度产生被认为是癫痫发生和癫痫发作后损伤的关键机制。

然而, 我们发现 S100B 水平较低的脑卒中患者, 具有较高的长期癫痫的风险。一些研究显示, S100B 对于维持血脑屏障(BBB)功能完整性至关重要, 该分子水平降低可能导致血脑屏障功能缺陷。另有作者报道脑损伤后 S100B 下降, 血脑屏障受损, 大脑暴露于白蛋白等血清蛋白中。白蛋白诱导炎症反应和胶质细胞激活, 包括上调白细胞介素 IL-1 β , 其可抑制 S100B 释放。因此, S100B 早期的下调可能意味着早期血脑屏障破坏和脑损伤神经修复所需的小胶质细胞激活的潜在下调。

值得注意的是, 血清 S100B 在卒中后不会立即升高, 卒中后 8 h 开始上升, 3 天后达到高峰。由于血样是在卒中前后 6 h 内抽取的, 因此我们无法研究 S100B 在前 72 h 内随时间的变化情况。

Hsc70 蛋白属于热休克蛋白家族(Hsc[组成型]和Hsp[诱导型]), 在发展为癫痫的患者中也有所

下降。Hsc70 在非应激条件下存在,参与蛋白质合成,在应激时被轻度诱导。相比之下,Hsp70 在应激时被高度诱导以促进细胞恢复。在正常和应激情况下,Hsc70 都对维持蛋白质稳态很重要;当 Hsp70 过表达时可以下调。鉴于 Hsc70 参与蛋白质稳态,较低水平将影响血脑屏障成份的合成,从而影响其功能。此外,我们研究发现的 Hsc70 下调也可以通过 Hsp70 过表达来解释。

内皮抑素在长期罹患癫痫风险较高的患者中其水平较高。内皮抑素是血管生成的抑制剂,有助于诱导神经发生和细胞增殖。在脑损伤后观察到短暂的血管生成反应;因此,内皮抑素的上调可能影响细胞修复。在严重脑外伤患者脑脊液中发现内皮抑素水平升高,但目前尚无急性脑卒中患者内皮抑素水平的确切数据。

有趣的是,当这些生物标志物联合分析时,癫痫的风险上升到 17%,提高了三倍以上。S100B、Hsc70 和内皮抑素水平异常会使大脑的损伤难以修复。所有这些生物标志物可能与临床预测因素发生相同的作用增加卒中后癫痫风险。在曲线下面积 (AUC) 结果中,血液生物标志物和临床变量的组合具有比临床变量更高的预测能力,NRI 和 IDI 的阳性结果支持上述结论。这些数据表明,生物标志物有助于识别卒中患者中发生卒中相关癫痫的人群。

关于该研究主题的文献有限,每种生物标志物在癫痫发生发展中的作用尚不明确。在本研究中,所有血液样本都是在脑卒中发病后 6 小时内采集的,我们不知道结果是否会因采集时间的不同而有差异。一方面,我们推测如果推迟抽取血样的时间,生物标志物水平可能上调。另一方面,癫痫风险较高的患者可能存在基线水平下调和对脑损害反应受损。因此,与我们早发癫痫发作的研究结果相比,本研究结果可能反映了大脑对修复脑损伤的反应较差,而非急性神经炎症反应。

此外,我们对缺血组进行分层分析获得相似结果后,决定合并两种类型的卒中。对于出血组,由于样本太少,没有发现有统计学意义的结果。然而,出血性卒中组观察到的生物标志物与缺血组一致。由于此原因,我们认为将整个样本用于本研究是合理的。

我们的研究存在几个局限性,首先,随访期间死亡人数的增加可能会对迟发性癫痫患者的数量产生负面影响。此外,少数患者用脑电图 (EEG) 来诊断,因此部分癫痫发作可能被误诊,尤其是无运

动症状的癫痫。其次,我们的研究集中于影响患者生活质量的癫痫发作以及与更严重的癫痫发作相关的生物标志物。最后,采用探索性方法与多重测试未纠正相结合,不确定结论风险较高。因此,在得出任何明确的结论之前,必须重复我们的结果。

综上,本研究发现,S100B、HsC70 的下调和内皮抑素的上调与卒中后癫痫的发生有关,检测他们的变化可以为评估卒中后癫痫风险提供除临床危险因素之外的信息。这些生物标志物的确切含义尚不确定,需要进一步的研究来验证这些生物标志物,也需要获取不同时间段的血液样本,以更好地了解血液生物标志物的动态变化。这方面有必要进一步研究以阐明它们对致病过程的影响,并有助于探索针对这些患者有价值的治疗方法。

参考文献

- 1 Klein P, Dingledine R, Aronica E, *et al.* Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia*, 2018, 59(1): 37-66.
- 2 Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *European journal of neurology*, 2019, 26(1): 18-e13.
- 3 Beghi E, Carpio A, Forsgren L, *et al.* Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 671-675.
- 4 Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, *et al.* Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1102-1108.
- 5 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 6 Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, *et al.* Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(2): 143-152.
- 7 Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(2): 185-197.
- 8 Jungehusling GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, *et al.* Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 2013, 127(6): 427-430.
- 9 Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2016, 9(5): 424-435.
- 10 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nature reviews Neurology*, 2019, 15(8): 459-472.
- 11 Henshall DC, Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2013, 7: 110.
- 12 Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, *et al.* Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study. *Stroke*, 2017, 48(9): 2419-2425.
- 13 Bustamante A, Simats A, Vilar-Bergua A, *et al.* Blood/brain

- biomarkers of inflammation after stroke and their association with outcome: from C-Reactive protein to damage-associated molecular patterns. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2016, 13(4): 671-684.
- 14 Abaira L, Giannini N, Santamarina E, *et al.* Correlation of blood biomarkers with early-onset seizures after an acute stroke event. *Epilepsy & behavior: E& B*, 2020, 104(Pt B): 106549.
 - 15 Eriksson H, Löwhagen Hendén P, Rentzos A, *et al.* Acute symptomatic seizures and epilepsy after mechanical thrombectomy. *Epilepsy & behavior: E& B*, 2020, 104(Pt B): 106520.
 - 16 Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, *et al.* Validation of a screening questionnaire for the detection of epileptic seizures in epidemiological studies. *Brain*, 1992, 115(Pt 3): 783-794.
 - 17 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, *et al.* Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet (London, England)*, 1991, 337(8756): 1521-1526.
 - 18 Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
 - 19 Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, *et al.* Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *American journal of epidemiology*, 2012, 176(6): 473-481.
 - 20 Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, *et al.* Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC neurology*, 2018, 18(1): 61.
 - 21 Bentes C, Martins H, Peralta AR, *et al.* Epileptic manifestations in stroke patients treated with intravenous alteplase. *European journal of neurology*, 2017, 24(6): 755-761.
 - 22 Singh RJ, Chen S, Ganesh A, *et al.* Long-term neurological, vascular, and mortality outcomes after stroke. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*, 2018, 13(8): 787-796.
 - 23 Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, *et al.* Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*, 2006, 37(10): 2508-2513.
 - 24 Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, *et al.* Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke*, 2007, 38(9): 2491-2495.
 - 25 Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restorative neurology and neuroscience*, 2003, 21(3-4): 97-108.
 - 26 Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, 2005, 46(11): 1724-1743.
 - 27 Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 Beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy currents*, 2007, 7(2): 45-50.
 - 28 Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, *et al.* Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*, 2008, 29(1): 142-160.
 - 29 Somera-Molina KC, Nair S, Van Eldik LJ, *et al.* Enhanced microglial activation and proinflammatory cytokine upregulation are linked to increased susceptibility to seizures and neurologic injury in a 'two-hit' seizure model. *Brain research*, 2009, 1282: 162-172.
 - 30 Wu H, Brown EV, Acharya NK, *et al.* Age-dependent increase of blood-brain barrier permeability and neuron-binding autoantibodies in S100B knockout mice. *Brain research*, 2016, 1637: 154-167.
 - 31 Ré DB, Przedborski S. Fractalkine: moving from chemotaxis to neuroprotection. *Nature neuroscience*, 2006, 9(7): 859-861.
 - 32 Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, *et al.* Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*, 1997, 148(1): 101-105.
 - 33 Yang T, Hsu C, Liao W, *et al.* Heat shock protein 70 expression in epilepsy suggests stress rather than protection. *Acta neuropathologica*, 2008, 115(2): 219-230.
 - 34 Liu T, Daniels CK, Cao S. Comprehensive review on the HSC70 functions, interactions with related molecules and involvement in clinical diseases and therapeutic potential. *Pharmacology & therapeutics*, 2012, 136(3): 354-374.
 - 35 Chen S, Brown IR. Translocation of constitutively expressed heat shock protein Hsc70 to synapse-enriched areas of the cerebral cortex after hyperthermic stress. *Journal of neuroscience research*, 2007, 85(2): 402-409.
 - 36 Al Ahmad A, Lee B, Stack J, *et al.* Endostatin binds nerve growth factor and thereby inhibits neurite outgrowth and neuronal migration in-vitro. *Brain research*, 2010, 1360: 28-39.
 - 37 Chen H, Xue LX, Cao HL, *et al.* Endostatin/collagen XVIII is increased in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *BioMed research international*, 2013, 2013: 402375.
 - 38 Mueller CA, Schluesener HJ, Fauser U, *et al.* Lesional expression of the endogenous angiogenesis inhibitor endostatin/collagen XVIII following traumatic brain injury (TBI). *Experimental neurology*, 2007, 208(2): 228-237.
 - 39 Deininger MH, Meyermann R, Schluesener HJ. Endostatin/collagen XVIII accumulates in patients with traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 2006, 23(7): 1103-1110.

译自：Abraira L, Santamarina E, Cazorla S, *et al.* Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2244-2253.

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)。

SLC13A5 基因突变致早发幼儿癫痫性脑病 25 型一例并文献复习



周静宜¹, 王菊莉², 张月华³, 韩翔宇², 韩清梅¹

1. 佳木斯大学康复医学院 (佳木斯 154007)

2. 黑龙江省佳木斯市中心医院 癫痫科 (佳木斯 154002)

3. 北京大学第一医院 儿科 (北京 100034)

早期婴儿癫痫性脑病 (Early infantile epileptic encephalopathies, EIEE) 是指于新生儿或婴儿早期发病的一类癫痫, 其频繁的癫痫发作与癫痫放电对大脑发育和成熟极为有害, 严重影响婴幼儿的认知功能及感觉和运动发育^[1]。根据国际抗癫痫联盟 (ILAE) 对 EIEE 进行了命名及归类, 将 EIEE 主要分为大田原综合征 (Ohtahara syndrome)、West 综合征 (West syndrome)、Dravet 综合征 (Dravet syndrome)、早期婴儿发育性和癫痫性脑病 (Early infantile developmental and epilepsy encephalopathy) 等, 以及尚未明确分类的非综合征性癫痫^[2,3]。由于 EIEE 遗传上具有高度异质性, 人们根据基因分型已将 EIEE 分为 1~89 型, 其中 SLC13A5 基因位于 17p13.1 编码负责能量代谢的柠檬酸钠偶联转运蛋白, 其变异可导致早发幼儿癫痫性脑病 25 型 (EIEE25)。国内尚无相关病例的系统报道。本文总结 1 例 SLC13A5 复合杂合变异致早发幼儿癫痫性脑病 25 型 (EIEE25) 的患儿及其家庭成员的基因检测结果。

病例介绍 患儿 男, 9 月龄。出生 6 小时起抽搐, 每天发作数次, 出生后第 2 天发作表现为: 左眼眨动, 无明显的四肢抽动, 后逐渐表现为双眼睑及口角抽动, 伴或不伴四肢屈曲抖动及口周发绀, 持续约 1~2 min 好转, 有丛集性发作, 发作频繁 8~10 次/日, 清醒时, 四肢不自主运动, 随意挥舞。在当地医院治疗, 曾注射维生素 B6 抽搐有所缓解, 停用维生素 B6 后 1~2 天又出现惊跳发作, 人工喂养, 食欲可, 大小便正常。2020 年 12 月 8 日首次就诊佳木斯市中心医院癫痫科, 患儿近 3 个半月内每周发作 2~3 次, 表现在睡眠中双眼上翻、流

涎、呃嘴、左侧肢体抖动数十秒缓解。

患儿 G3P2, 足月儿, 剖宫产 BW 4.1 kg, 否认缺氧窒息史, 母孕期未见明显异常。查体大运动发育明显落后, 9 个月仍不会竖头、翻身、坐, 手不能抓握, 有视觉追踪, 乳牙未萌出。父亲曾有吸毒史, 近 8 年未接触毒品, 双相情感障碍病史 10 年, 在治疗中, 血压正常。母亲健康, 曾因劳累过度、情绪激动导致流产 1 次。父母非近亲结婚, 哥哥: 足月儿, 剖宫产, 生后第一天有抽搐发作, 头部核磁显示“脑干发育异常”, 生后 3 月龄去世, 未行基因检查。

辅助检查: 头部核磁共振 (MRI) 示: 未见明显异常。断层扫描 (CT) 示: 额颞区蛛网膜下腔稍宽。患儿 21 天时, 脑电图 (EEG) 示: 多灶性棘波、尖波发放, 睡眠期著 (高度失律趋势), 患儿 25 天时, EEG 示: 右侧中央区为主多灶性棘波、尖波发放 (高度失律趋势), 患儿 2 月龄 5 天时, EEG 示: 右侧中央、顶、中后颞区慢波活动, 双侧额、中央、顶区癫痫性放电。患儿 5 个月时, 清醒安静状态下双枕区可见 4~5 Hz 低波幅 θ 活动, 夹杂少量低波幅 β 波, 调节、调幅不良, 两侧半球基本对称, 睁闭眼检查不能配合。睡眠期可见睡眠纺锤波。睡眠期左顶、左中央区偶见单发尖慢波 (图 1)。血尿代谢筛查未见明显异常, 听觉诱发电位未见明显异常。

获患儿家属知情同意后, 对患儿家系行全外显子组检测和一代验证, 发现携带的 SLC13A5 [c.1280C>T (p.Ser427Leu)/c.680C>T (p.Thr227Met)] 复合杂合变异, 为 HGMD 数据库收录的与早发幼儿癫痫性脑病 25 型相关的已知致病变异。SLC13A5 c.1280C>T (p.Ser427Leu) 一代验证结果变异来源于父亲, 母亲未携带 (图 2a, b); SLC13A5 c.680C>T (p.Thr227Met) 一代验证结果变异来源于母亲, 父亲未携带 (图 2c, d);



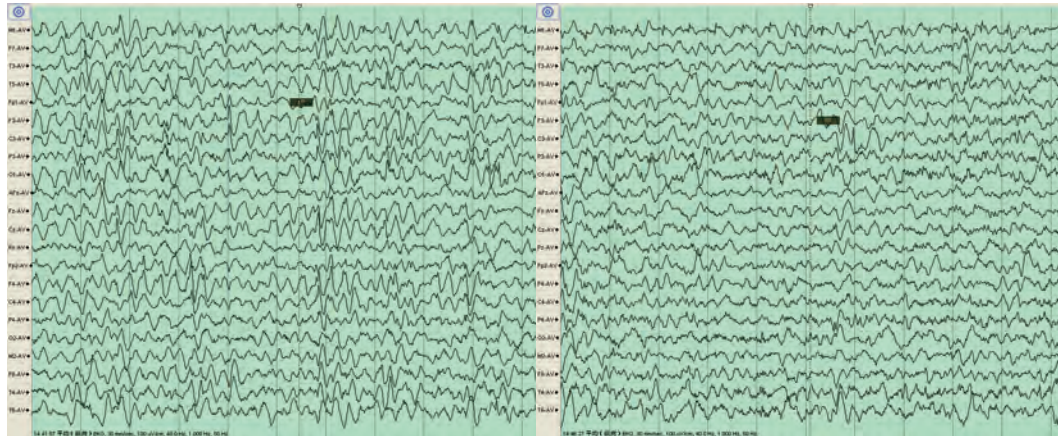


图1 患儿5月龄时脑电图表现

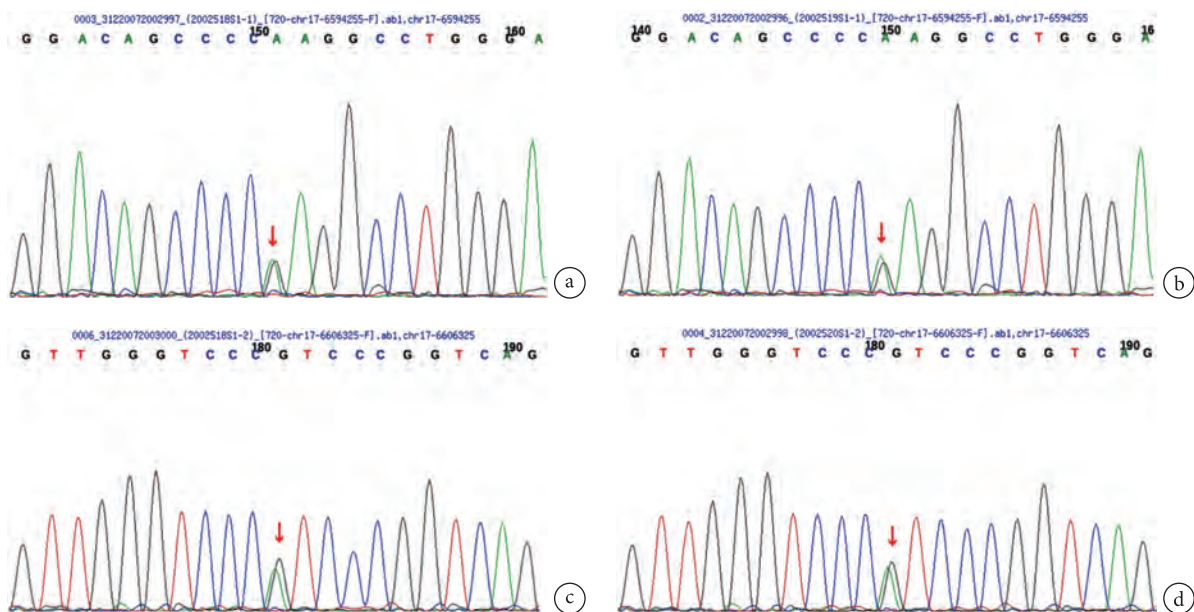


图2 患儿及父母SLC13A5基因测序

a. 患儿 SLC13A5 基因 c.1280C>T (箭头); b. 患儿父亲同位置碱基突变 (箭头); c. 患儿 SLC13A5 基因 c.680C>T (箭头); d. 患儿母亲同位置碱基突变 (箭头)

文献复习 以“SLC13A5”、“癫痫”为关键词，在万方数据库、中国期刊全文数据库检索国内文献未见相关报道。“SLC13A5”、“epilepsy”为关键词在 Embase 数据库、Pubmed 中检索到 20 篇相关报道。共报道 94 例 SLC13A5 基因突变者，大部分 SLC13A5 基因突变者临床表现为 SLC13A5 相关 EIEE 25 型，发育迟缓伴不同程度的认知障碍、牙齿发育不全、核磁表现为点状脑白质病变。并在出生一天内出现癫痫发作，癫痫发作类型 3 种及以上，多种药物控制不佳，多为药物难治性癫痫，随着年龄的增加，癫痫的严重程度会有所减轻。有趣的是，SLC13A5 基因还与 Kohlschütter-Tönz 综合症相关，94 例 SLC13A5 基因突变者中 11 例诊断为 KTZS，KTZS 与 SLC13A5 基因和 ROGDI 基因突变

有关。且临床表现与 EIEE 25 型相似，表明 SLC13A5 可能与 ROGDI 阴性 KTZS 相关，其蛋白产物可能在同一网络、相互作用或生化途径中发挥相同作用^[4]。本文总结了 14 例患儿的临床特征，他们与本文患儿至少有一个等位基因相同。其中有 1 例与本文患儿基因突变位点完全相同(表 1)，该患儿除了 SLC13A5 基因突变，同时患有 Herlitz 型大疱性表皮松解症，6 周时死于败血症，尸检显示位于枕叶白质的胶质细胞增生^[5]。

讨论 柠檬酸盐作为一种关键代谢物，处于许多重要代谢途径的交界处。最广为人知的功能是在三羧酸(TCA)循环中的作用，作为生成还原当量 NADH 和 FADH₂ 的起点，然后进入电子传递链生成 ATP。因此由 SLC13A5 基因编码的柠檬酸

表 1 SIC13A5 相关 EIEE 25 型文献回顾

ID	性别	首次发作年龄	癫痫发作类型	致病基因突变位点	蛋白质改变	治疗	点状脑白质病变	运动发育迟缓	认知障碍	牙齿发育不良	热性惊厥
1	F ^[10]	D1	局灶性运动发作	c.680C>T c.1570G>C	p.Thr227Met p.Asp524His	PB, LEV, VPA	NA	+	NA	+	+
2	M ^[10]	D1	局灶性运动发作、局灶性阵挛发作	c.655G>A c.1280C>T	p.Gly219Arg p.Ser427Leu	PB, PHT, LEV, KD, VPA, CNZ, CLB, VGB, TPM, LIDO, PIN	NA	+	NA	+	+
3	M ^{LSEP} [17]	D1	癫痫持续状态、局灶性发作	c.1280C>T	p.Ser427Leu	PB, PIN, LIDO, VGB, VPA, TPM, PHT, LEV, CBZ, OXC, VNS, KD, MD	+	+	+	+	-
4	M ^[17]	D1	癫痫持续状态、局灶性发作	c.1280C>T	p.Ser427Leu	Na	+	+	+	+	-
5	F ^[17]	D1	局灶性阵挛发作、癫痫持续状态	c.680C>T c.1570G>C	p.Thr227Met p.Asp524His	PB, VPA, LEV	-	+	+	+	+
6	F ^[5]	D1	癫痫持续状态、强直阵挛发作	c.655G>A c.1280C>T	p.Gly219Arg p.Ser427Leu	PB, MD, LIDO, CNZ	+	+	+	+	+
7	M ^[5]	D1	阵挛发作	c.655G>A c.1280C>T	p.Gly219Arg p.Ser427Leu	PB, PIN, MD, LIDO	+	NA	NA	NA	NA
8	M ^[5]	D1	癫痫持续状态、局灶性阵挛发作	c.1280C>T	p.Ser427Leu	PB, LIDO, MD	+	+	+	+	-
9	M ^[5]	D1	NA	c.1280C>T	p.Ser427Leu	NA	-	+	+	+	NA
10	M ^[5]	D1	癫痫持续状态、阵挛性发作	c.680C>T c.1280C>T	p.Thr227Met p.Ser427Leu	PB, LIDO	+	NA	NA	NA	NA
11	F ^[5]	D1	局灶性阵挛发作	c.680C>T c.1570G>C	p.Thr227Met p.Asp524His	PB ^{LSEP}	+	+	+	+	-
12	M ^[20]	D1	NA	c.680C>T c.997C>T	p.Thr227Met p.Arg333X	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	F ^[18]	W1	局灶性发作、肌阵挛发作	c.680C>T	p.Thr227Met	Dap, LTG, PB, PHT	-	+	+	+	NA

缩写: D1=第一天; W1=第一周; F=女; M=男; LTG: 拉莫三嗪; PB: 苯巴比妥; LEV: 左乙拉西坦; LIDO: 利多卡因; PIN: 吡哆醇; CBZ: 卡马西平; CLB: 氯巴占; CNZ: 氯硝西洋; KD: 生酮饮食; OXC: 奥卡西平; PHT: 苯妥英; VPA: 丙戊酸; MD: 咪达唑仑; TPM: 托吡酯; VGB: 氨己烯酸; VNS: 迷走神经刺激术; Dap: 苯二氮卓类; NA: 未知

钠偶联转运蛋白在能量代谢过程中起着重要的作用。在大脑中,柠檬酸钠偶联转运蛋白主要在神经元中表达,当星形胶质细胞分泌柠檬酸到细胞外介质中时,神经元中 SLC13A5 基因的潜在功能是介导三羧酸循环中柠檬酸的摄取和星形胶质细胞分泌柠檬酸的释放,以便于随后的代谢。在睾丸中,该转运蛋白在精子中表达,也在线粒体所在的中段表达,精子中转运蛋白功能是介导精液中柠檬酸的摄取,以便随后在精子线粒体中进行高水平的新陈代谢,产生生物能量,从而支持精子的活动^[6]。除了能量代谢这一重要作用外,柠檬酸盐也是脂肪酸和胆固醇生物合成的底物,所以柠檬酸钠偶联转运蛋白也是负责脂肪酸合成前体转运的重要物质^[7]。在肝脏中,SLC13A5 基因在肝细胞的肝窦膜中表达,在肝窦血液摄取三羧酸循环中柠檬酸以供新陈代谢的过程起着重要的作用^[5]。因此通过肝脏阻断钠依赖性柠檬酸转运蛋白,抑制肝脏细胞外柠檬酸摄取成为治疗代谢紊乱(如糖尿病)的治疗方法,也是减肥药的潜在靶点^[8,9]。

编码柠檬酸钠偶联转运蛋白 SLC13A5 基因定位于染色体 17p13.1,由 11 个外显子组成,具有真核和原核同源性。它编码一种高度保守的同二聚体膜钠依赖性柠檬酸转运蛋白,可调节代谢过程^[7,10]。该基因在人类的大脑、肝脏、睾丸和牙齿中高度表达,Northern 印迹分析表明肝脏、脑和睾丸中存在 SLC13A5 基因的转录本^[7,11]。其突变可导致 Na⁺/CT 功能障碍伴柠檬酸盐摄取完全丧失^[10]。

近年来,人们发现 SLC13A5 基因突变的与早期婴儿癫痫性脑病密切相关,EIEE 是发育性和癫痫性脑病最早出现的形式之一,其特征为在出生后第一年发生的难治性癫痫发作,通常与认知、感觉和运动异常相关,但其发作类型、EEG 模式、其他相关症状和结局高度可变^[12,13]。EIEE 的病因包括脑结构畸形、先天性代谢缺陷和损伤以及遗传因素。EIEE 在遗传上具有高度异质性,目前已确定与 EIEE 相关的致病基因有 85 个^[14],但只有约 50% 的病例有可识别的潜在遗传因素,值得庆幸的是,EIEE 遗传病因学的确定,大大提高了对疾病生理和病理方面的理解^[13]。在 EIEE 患者中发现影响离子通道、神经传递、转运蛋白、神经元间连接、神经元内信号转导、转录和翻译、翻译后修饰的致病性变体^[14]。其中编码柠檬酸钠偶联转运蛋白的 SLC13A5 复合杂合和纯合突变确定为与 EIEE25 型相关。

EIEE 25 型,呈常染色体隐性遗传,临床表现为小头畸形、精神运动发育落后、语言能力缺乏、癫

痫性脑病、癫痫持续状态、多灶性癫痫发作,癫痫发作的严重程度和频率往往随着年龄的增长而改善。通常在出生后几小时或几天发病,还有不同程度的神经系统症状和体征,包括轴向张力减退、外周张力亢进、痉挛、共济失调、舞蹈手足徐动症、肌张力障碍。牙齿异常包括发育不全、白齿磨损、牙釉质发育不全、牙齿发黄,EEG 显示多灶性放电,脑成像显示脑白质异常、髓鞘化延迟等^[7,10]。

结合文献及本研究共 95 例,分析 SLC13A5 基因突变者的临床表型。大部分患者在出生 1 天内发病,最晚在出生 1 年内发病,癫痫发作类型包括局灶性运动伴意识障碍(26 例)、全面强直阵挛发作(34 例)、失神(9 例)、强直(8 例)、肌阵挛(31 例)、婴儿痉挛症(2 例)以及不确定发作类型(2 例)。其中有 13 例患儿有热性惊厥,10 例患儿核磁有点状脑白质病变,但部分患儿由于信息不全或过早死亡,未能确定癫痫发作类型及核磁改变。可以肯定的是几乎所有的患者都有不同程度的认知和运动发育迟缓,以及牙齿发育不全,本文患儿生后 6 小时发病,认知、运动发育迟缓,不能竖头,只能发 a、o 音。由于年龄过小,乳牙未萌出,未观察到其牙齿形态。EEG 主要表现为局灶性放电,可见放电部位不固定,且药物治疗效果不佳。因此本文患儿与既往报道的该基因突变病例表型相符,但不同个体存在表型的异质性,不同的突变位点临床表现有所差异。尚需我们进一步研究其 SLC13A5 基因突变的发生机制。

目前,由于 SLC13A5 基因突变对儿童癫痫发生的分子机制尚不清楚。基于理论基础,推测脑内柠檬酸盐转运缺陷可通过三种可能机制导致癫痫:① 柠檬酸盐可能作为神经元中能量的重要来源,表明 Na⁺/CT 功能丧失可能导致能量缺乏,大脑能量衰竭,从而导致大脑发育延迟和癫痫^[5,15];② 作为 α -酮戊二酸的前体,柠檬酸盐可通过 TCA 循环代谢生成谷氨酰胺和 GABA 的底物,SLC13A5 基因突变可导致谷氨酸和 GABA 的产生失衡,神经递质失衡是癫痫和癫痫性脑病的一种众所周知的病理改变^[16];③ 柠檬酸盐是二价阳离子(包括 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺)的强效螯合剂。NMDA 受体的 NR2A 亚基具有锌的高亲和力变构结合位点。Zn²⁺ 占据该高亲和力位点对 NMDA 受体功能有抑制作用,通过柠檬酸盐螯合作用降低锌水平似乎是一种导致兴奋-抑制失衡和癫痫发作易感性的机制^[6]。

假设 Na⁺/CT 功能丧失导致大脑能量衰竭,生酮饮食可以作为能量替代来源,但 Hardies 等对

SLC13A5 相关癫痫的疗效报告了与之矛盾的结果^[17]。在临床上报道 GABA 能药物(苯二氮卓类、苯巴比妥、司替戊醇等)和钠通道阻滞剂(奥卡西平、氯硝西洋、拉莫三嗪、苯妥英等)可改善癫痫发作。乙酰唑胺作为碳酸酐酶抑制剂,也可改善癫痫发作^[10,18,19]。

综上,本例 SLC13A5 基因突变致 EIEE 25 型患儿主要表现为生后第一天起病的局灶性发作,药物难治性癫痫伴有严重的精神运动发育迟滞。通过对文献的复习,了解到该基因突变的大多数患儿随着年龄的增长,癫痫的严重程度会有所减轻。且对 GABA 能药物、钠通道阻滞剂等药物有效,对于临床表现类似的患儿,建议行基因检测,以进行精准化治疗和干预。

参考文献

- 1 赵滢,章清萍,包新华. 早发性癫痫脑病遗传学研究进展. 中国实用儿科杂志, 2015, (4): 310-314.
- 2 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.
- 3 Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, *et al.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 2021, (62): 615-628.
- 4 Schossig A, Bloch-Zupan A, Lussi A, *et al.* SLC13A5 is the second gene associated with Kohlschütter-Tönz syndrome. *J Med Genet*, 2017, 54(1): 54-62.
- 5 Weeke LC, Brilstra E, Braun KP, *et al.* Punctate white matter lesions in full-term infants with neonatal seizures associated with SLC13A5 mutations. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(2): 396-403.
- 6 Bhatia YD, Kopelet JJ, Lawrence JJ, *et al.* Plasma membrane Na(+)-coupled citrate transporter (SLC13A5) and neonatal epileptic encephalopathy. *Molecules*, 2017, 22(3): 378-393.
- 7 Westergaard N, Waagepetersen H S, Belhage B, *et al.* Citrate, a ubiquitous key metabolite with regulatory function in the CNS. *Neurochem Res*, 2017, 42(6): 1-6.
- 8 Sauer DB, Song J, Wang B, *et al.* Structure and inhibition mechanism of the human citrate transporter NaCT. *Nature*, 2021, 591: 157-161.
- 9 Huard K, Brown J, Jones J C, *et al.* Discovery and characterization of novel inhibitors of the sodium-coupled citrate transporter (NaCT or SLC13A5). *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-13.
- 10 Matricardi S, Liso PD, Freri E, *et al.* Neonatal developmental and epileptic encephalopathy due to autosomal recessive variants in SLC13A5 gene. *Epilepsia*, 2020, (00): 1-12.
- 11 Yang QZ, Spelbrink EM, Nye KL, *et al.* Epilepsy and EEG phenotype of SLC13A5 citrate transporter disorder. *Child Neurol Open*, 2020, 7: 1-7.
- 12 Thevenon J, Milh M, Feillet F, *et al.* Mutations in SLC13A5 cause autosomal-recessive epileptic encephalopathy with seizure onset in the first days of life. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(1): 113-120.
- 13 Nashabat M, Qahtani XA, Almakdub S, *et al.* The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. *Seizure:Europea J Epilep*, 2019, 69: 154-172.
- 14 Takai A, Yamaguchi M, Yoshida H, *et al.* Investigating developmental and epileptic encephalopathy using drosophila melanogaster. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 1-40.
- 15 Kann O. The interneuron energy hypothesis: Implications for brain disease. *Neurobiol Dis*, 2016, 90: 75-85.
- 16 Consortium E, Project EPG, Consortium E. De novo mutations in synaptic transmission genes including dnm1 cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(4): 360-370.
- 17 Hardies K, Kovel CG, Weckhuysen S, *et al.* Recessive mutations in SLC13A5 result in a loss of citrate transport and cause neonatal epilepsy, developmental delay and teeth hypoplasia. *Brain*, 2015, 138(11): 1-13.
- 18 Klotz J, Porter BE, Colas C, *et al.* Mutations in the Na(+)/citrate cotransporter NaCT (SLC13A5) in pediatric patients with epilepsy and developmental delay. *Mol Med*, 2016, 22: 310-321.
- 19 Alhakeem A, Alshibani F, Tabarki B. Extending the use of stiripentol to SLC13A5-related epileptic encephalopathy. *Brain Dev*, 2018: 1-3.
- 20 Bainbridge MN, Cooney E, Miller M, *et al.* Analyses of SLC13A5-epilepsy patients reveal perturbations of TCA cycle. *Mol Genet Metab*, 2017, 121(4): 314-319.

• 案例分析 •

MEF2C 基因突变导致的常染色体显性智力低下 20 型一例



孙明霞, 华颖, 陈李兰, 王健彪, 胡笑月, 王胜泉

无锡市儿童医院 神经内科(无锡 214023)

常染色体显性智力低下 20 型的主要临床表现为重度精神发育迟滞、语言障碍、肌张力低下、目光呆滞以及刻板动作。另外,特殊面容特征包括前额宽阔、下巴短小、大口、上斜睑裂、眉骨突出、短鼻且鼻孔前倾。部分患者伴有癫痫发作。Carvill 等^[1]对 2 例精神发育迟滞伴癫痫性脑病的患者进行基因检测,检测到 *MEF2C* 基因杂合子突变,患者分别于 4、13 个月出现多种类型的癫痫发作,包括热性惊厥、肌阵挛性发作、失神发作、强直阵挛性发作、失神发作和肌阵挛性抽搐。2 例均有脑电图异常,1 例表现为认知退化和自闭症谱系障碍。文章对我科诊断一例 *MEF2C* 基因突变导致常染色体显性智力低下 20 型临床表现及基因特点进行分析,并对国内外文献进行复习。

病例介绍 患儿女,1 岁 12 月龄。因“哭闹半天,抽搐 1 次”于 2020 年 11 月 20 日入住我院儿神经内科,既往史:无抽搐病史,否认传染病史、药物过敏史,无手术外伤史及输血史,否认食物、药物等中毒史。出生史:患儿系 G2P2,足月顺产,BW: 2 700 g,无窒息抢救史,发育史:运动:目前不能独走,语言:只能无意识叫“妈妈”,较正常同龄儿发育明显落后,家族史:患儿父母健康,患儿父母否认特殊疾病史,有一哥哥,体健。入院查体:T: 38.5 °C, P: 128 次/min, R: 30 次/min, W: 9.5 Kg,神志尚清,精神一般,呼吸尚平稳,后背部、右大腿各见一枚牛奶咖啡斑,前囟已闭,头围 47 cm,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,咽部稍充血,双侧扁桃体 II° 肿大,未见脓性分泌物,颈软无抵抗,心、肺、腹查体无特殊,四肢肌力无法评估,肌张力偏低,腱反射存在,踝阵挛阳性,双侧巴彬斯基征阴性。

入院后相关检查:血常规:WBC $3.74 \times 10^9/L$, N42.8%, L41.3%, Hb118 g/L, PLT $177 \times 10^9/L$, CRP 3.3 mg/L。血氨:20.3 $\mu\text{mol/L}$;乳酸:2.7 mmol/L;凝血功能:PT 14.8s;尿便常规、肝肾功、心肌酶、免疫功能、铜蓝蛋白、甲状腺五项均未见异常。感染指标:呼吸道病原体 IgM 九联检、单纯疱疹病毒抗体、巨细胞病毒抗体、EB 病毒抗体分型均为阴性。头部磁共振成像(MRI)(2020-11-20,图 1):小脑扁桃体下疝(Chiari-I 型):波谱成像未见明显异常。心电图:房性节律。心脏彩超:未见异常。视频脑电图(2020-11-22,图 2):异常幼儿脑电图(背景活动慢,睡眠期双侧额-中央、中央-顶、中线区小棘波发放)。

入院后给予维生素 B6 营养神经、小儿牛黄清心散退热止惊及地榆升白片口服升白细胞及美芬那敏胺糖浆口服改善咳嗽症状等治疗,1 个月后患儿基因检测结果回报:*MEF2C* 基因 c.181_182del 杂合变异,父亲无变异,母亲无变异,提示该位点为新发变异(图 3)。该变异关联疾病为常染色体显性智力低下 20 型,为致病性变异。因头部 MRI 有小脑扁桃体下疝,至南京儿童医院神经外科就诊,如脊髓有空洞,建议手术治疗,但手术不能改善患儿的语言、运动发育情况,家长拒绝手术治疗。患儿后期门诊随诊中,后出现多次无热抽搐,伴有癫痫持续状态,最先加用左乙拉西坦口服液,控制效果欠佳,后加用奥卡西平口服液,目前控制尚可,但智力、运动发育仍明显落后于正常同龄儿。

讨论 *MEF2C* 基因属于转录因子肌细胞增强因子 2 家族,在肌细胞生成、前心区发育、神经嵴和颅面部发育及神经系统发育过程中具有关键作用。大多数患者该基因完全缺失,部分患者为该基因的部分缺失或突变^[2],或临近调控区域缺失^[3]。*MEF2C* 基因存在点突变和部分基因缺失。Irena Vrečar 等^[4]发现目前报道的 *MEF2C* 基因变异为新发突变和杂合突变。

DOI: 10.7507/2096-0247.20210093

基金项目:南京医科大学面上项目(2015NJMU150)

通信作者:孙明霞, Email: sdjmsmxcj@163.com



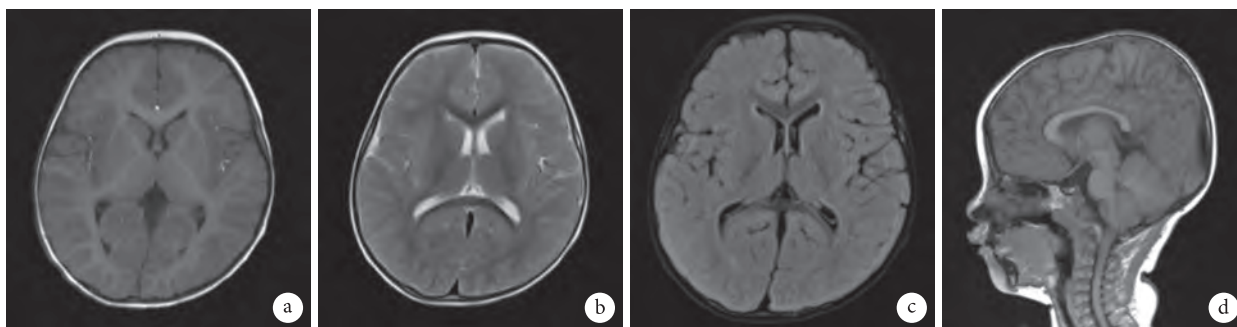


图1 患儿头部MRI平扫示:小脑扁桃体下疝 (Chiari-I型);波谱成像未见明显异常

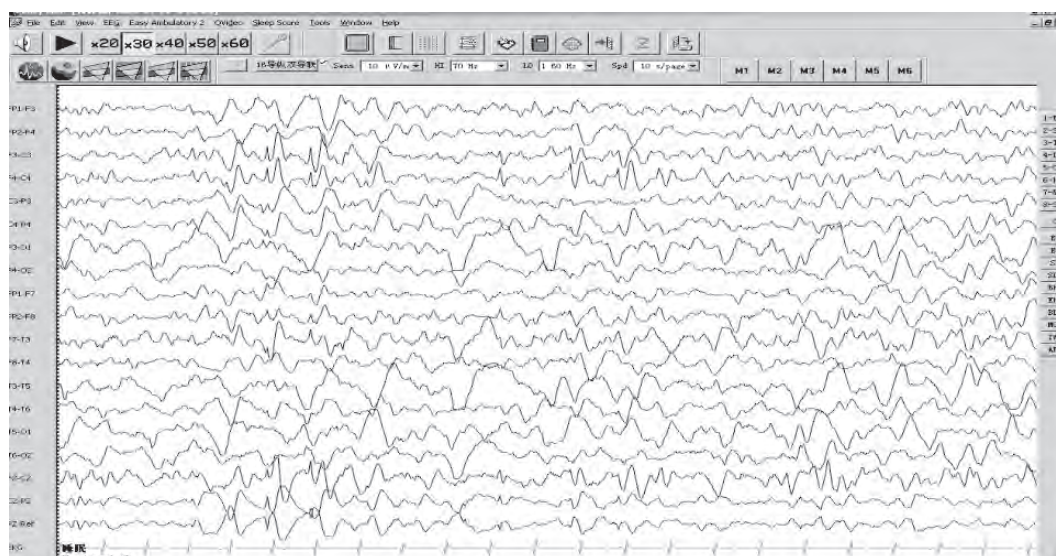


图2 患儿视频脑电图检查示:异常幼儿脑电图 (背景活动慢, 睡眠期双侧额-中央、中央-顶、中线区小棘波发放)

MEF2C 基因突变已经被证实是一种基因突变^[4], 它会引引起智力障碍综合症, 表现为癫痫发作、言语缺失、刻板动作、肌张力减低和行走受限, 表型与 Rett's 和 Angelman's 综合症有重叠。*MEF2C* 基因最初鉴定为 5q14.3 微缺失综合症的表型基因^[5-7], 俞冬熠等^[8]报道过一例包含 *MEF2C* 基因的 5q14.3 微缺失导致婴儿痉挛症一家系的临床及遗传学研究。*MEF2C* 基因突变患者的不同临床表现主要取决于基因突变引起的不同类型的变异, 以帮助预后和遗传咨询。有研究报道提出, *MEF2C* 基因部分缺失导致相对较轻的临床症状, 预后也相对较好^[9]。同时有研究报道存在 *MEF2C* 小基因缺失和基因内突变的患者更有可能获取行走能力^[10]。更有研究指出特别是部分 *MEF2C* 缺失的患者, 从未出现过癫痫发作^[7,11,12]。

MEF2C 基因突变患者的典型临床特征突变包括严重的全面性发育迟缓、语言缺失、行走受限、癫痫、刻板行为等。胎儿期和新生儿期无典型的临床表现, 部分患儿表现为早期张力低、进食困难,

还有可能会出现眼神交流不佳的情况。

本研究发现, 受检者检测到 *MEF2C* 基因 c.181_182del 杂合变异, 父亲无变异, 母亲无变异, 提示该位点为新发变异。该变异关联疾病为常染色体显性智力低下 20 型, 为致病性变异。该变异的致病性尚未见文献报道 (所参考数据库: HGMD)。该变异不属于多态性变化, 在人群中发生的频率极低 (所参考数据库: 1000Genomes、dbSNP)。患儿有明显的全面性发育迟缓, 有非常明显的语言、运动障碍, 并出现癫痫发作, 甚至癫痫持续状态, 家长描述其生后早期即出现肌张力低下, 伴有进食困难。结合该患儿的遗传学、生物学及临床表型, 目前可诊断 *MEF2C* 基因突变导致的常染色体显性智力低下 20 型。本次发现的基因突变为首次报道, 扩充了 *MEF2C* 基因突变数据库。

MEF2C 基因突变导致的常染色体显性智力低下 20 型临床表现高度可变, 其表型与 Rett's 和 Angelman's 综合症有重叠, 目前无特效治疗。临床治疗仍以康复训练、对症处理为主。

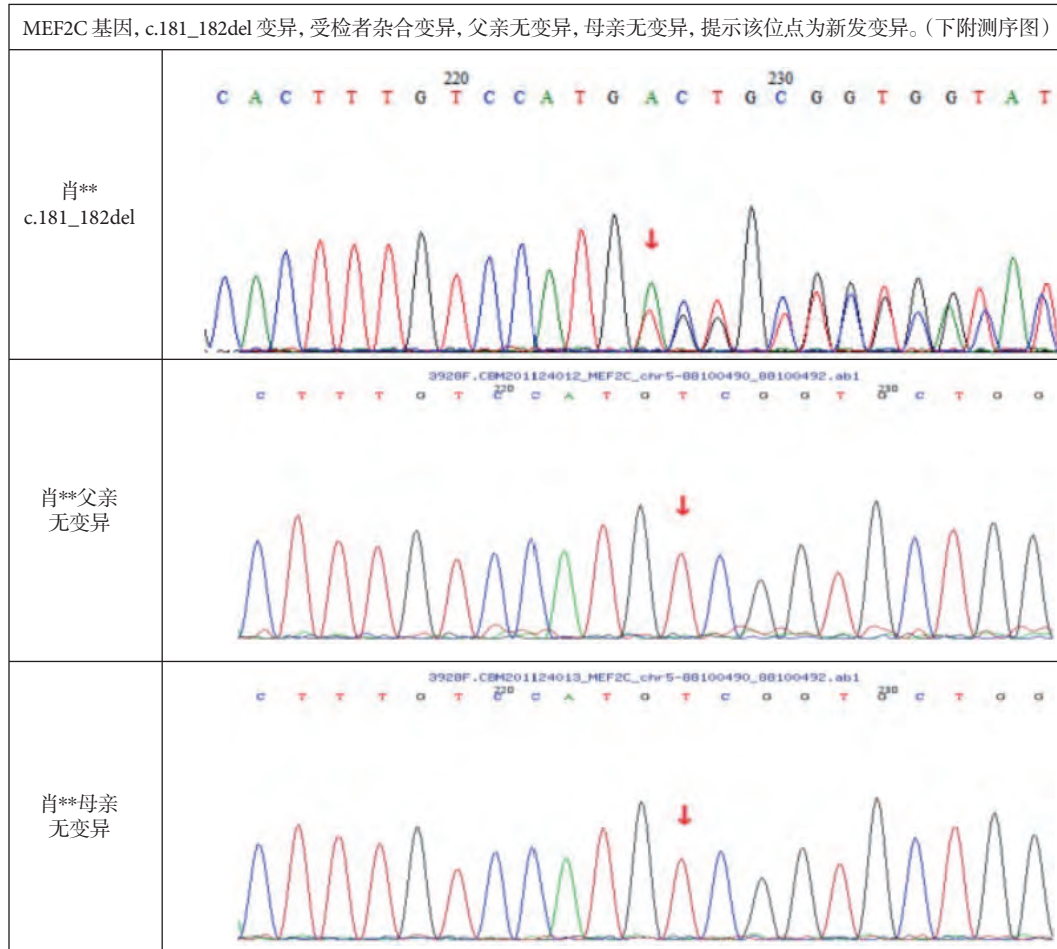


图 3 基因突变患儿及父母亲基因测序图

参考文献

- Gemma L Carvill, Sinéad B Heavin, Simone C Yendle, *et al.* Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nature Genet*, 2013, 45: 825-830.
- Francesca Novara, Ambra Rizzo, Gloria Bedini, *et al.* MEF2C deletions and mutations versus duplications: a clinical comparison. *Eur J Hum Genet*, 2013, 56(5): 260-265.
- Keiko Shimojima, Akihisa Okumura, Harushi Mori, *et al.* De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus allosum. *Am J Genet A*, 2012, 158A(9): 2272-2276.
- Irena Vrečar, Josie Innes, Elizabeth A Jones, *et al.* Further clinical delineation of the MEF2C haploinsufficiency syndrome: report on new cases and literature review of severe neurodevelopmental disorders presenting with seizures, absent speech, and involuntary movements. *J Pediatr Genet*, 2017, 6: 129-141.
- Novara F, Beri S, Giorda R, *et al.* Refining the phenotype associated with MEF2C haploinsufficiency. *Clin Genet*, 2010, 78(5): 471-477.
- Nowakowska BA, Obersztyn E, Szymańska K, *et al.* Severe mental retardation, seizures, and hypotonia due to deletions of MEF2C. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B(5): 1042-1051.
- Le Meur N, Holder-Espinasse M, Jaillard S, *et al.* MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. *J Med Genet*, 2010, 47(1): 22-29.
- 俞冬熠, 李朔, 姜楠. 5q14.3微缺失综合征导致婴儿痉挛症一家系的临床及遗传学研究. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2): 140-142.
- Tanteles GA, Alexandrou A, Evangelidou P, *et al.* Partial MEF2C deletion in a Cypriot patient with severe intellectual disability and a jugular fossa malformation: review of the literature. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(3): 664-669.
- Zweier M, Rauch A. The MEF2C-related and 5q14.3q15 microdeletion syndrome. *Mol Syndromol*, 2012, 2(3-5): 164-170.
- Rocha H, Sampaio M, Rocha R, *et al.* MEF2C haploinsufficiency syndrome: report of a new MEF2C mutation and review. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(9): 478-482.
- Paciorkowski AR, Traylor RN, Rosenfeld JA, *et al.* MEF2C haploinsufficiency features consistent hyperkinesia, variable epilepsy, and has a role in dorsal and ventral neuronal developmental pathways. *Neurogenetics*, 2013, 14(2): 99-111.

应用头皮脑电高频振荡自动检测方法 评估婴儿痉挛症经 ACTH 冲击 治疗的疗效和预后

王玮^{1,2}, 李华³, 闫佳庆⁴, 张何睿², 李晓楠^{1,2}, 郑苏³, 王娇阳^{1,2}, 邢悦², 程莉鹏^{1,2},
李东红^{2,5}, 赖焕玲², Horace H. Loh², 方方³, 杨小枫^{1,2}

1. 首都医科大学 脑重大疾病研究中心(北京 100069)
2. 生物岛实验室(广州 510320)
3. 首都医科大学附属北京儿童医院 神经内科(北京 100045)
4. 北方工业大学 电气与控制工程学院(北京 100144)
5. 中山大学第三附属医院 神经内科(广州 510630)

背景 婴儿痉挛症是一种由多种病因引起的常见的灾难性婴儿癫痫性脑病,对传统的抗癫痫药物反应较差。促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)作为婴儿痉挛症的一线用药,虽有效率较高,但是有较高的复发风险。寻找一种精准评估患者治疗疗效及复发风险的生物标记物,对指导癫痫诊疗具有重要的临床意义。现代脑电图技术提示在经典的 Berger 频段以外的脑电信号中包含着重要的信息。在癫痫领域,频率在 80 Hz 以上的脑电活动-高频振荡的临床意义越来越受到人们的重视。近年来,高频振荡被认为是一种与致痫组织高度相关的生物标记物。过去二十年,高频振荡主要是在颅内电极记录的脑电信号中检测到,近期基于高频振荡检测技术的提高,头皮脑电信号也能够检测到高频振荡。由于头皮脑电图是一种安全、无创、简便的记录方法,故检测头皮脑电高频振荡有助于其在癫痫诊疗中的应用。在本研究中,我们研发了一种头皮高频振荡自动检测方法,并探讨了应用无创性的头皮高频振荡检测对婴儿痉挛症患者经 ACTH 冲击治疗后的疗效评估及长期预后判断的可行性。

方法 本研究收集了 69 例于首都医科大学附属儿童医院经 ACTH 冲击治疗并具有头皮脑电监测及完整随访记录的婴儿痉挛症患者。并根据研究目的分为两组:第一组用于头皮高频振荡自动检测系统的研发;第二组用于探讨头皮高频振荡对婴儿痉挛症经 ACTH 冲击治疗的疗效评估及长期预后判断的可行性。根据 ACTH 治疗后(≤ 3 天)是否出现癫痫发作,我们将第二组患者分为

“有癫痫发作”组和“无癫痫发作”组。根据 6 个月随访结果,将“无癫痫发作”组进一步分为“复发”和“无复发”亚组。通过比较有癫痫发作组和无癫痫发作组 ACTH 治疗前后的涟波(80~200 Hz)特征及变化,来评价头皮脑电中的高频振荡在反映 ACTH 冲击治疗疗效的可能性。通过比较复发组与无复发组患者 ACTH 治疗前后头皮脑电涟波的特点及变化,探讨头皮脑电中涟波在预测癫痫预后中的临床应用价值。

结果 第一组纳入 5 例癫痫患儿(包含婴儿痉挛症)。我们研发了基于最大分布波峰点计算动态基线的改良高频振荡自动检测方法,该方法检测到头皮脑电涟波的灵敏度和特异度分别是(82.66 ± 5.42)%和(63.35 ± 10.42)%。第二组经严格的入组标准的筛选后,共纳入 39 例婴儿痉挛症患者。ACTH 治疗前各亚组之间的高频振荡数量、频谱功率和检测到的涟波导联数量均无显著的统计学差异。ACTH 治疗后,无癫痫发作组($n=17$)的涟波数量、频谱功率和检测到的涟波导联数量的下降百分比均显著高于有癫痫发作组($n=22$), P 值分别为:0.017、0.027 和 0.025。ACTH 治疗后,无复发组涟波的数量、频谱功率和检测到的涟波导联数量下降百分比均显著高于复发组($P<0.01$)。

结论 在本研究中,我们基于最大分布波峰点计算动态基线理论,研发了一种适用于头皮脑电高频振荡分析的改良自动检测系统。我们的自动检测方法解决了大量高频振荡和高频噪音引起的基线抬高问题所致的高频振荡检测不精确,且具有高效性和较高的灵敏度和特异度。本研究证

证实了婴儿痉挛症患者经 ACTH 冲击治疗后发作间期头皮脑电高频振荡具有监测疗效和预测远期复发风险的作用。头皮脑电高频振荡作为一种非侵入性的生物标记物，在癫痫诊疗领域具有广阔应用前景。

摘译自：Wang W, Li H, Yan JQ, *et al.* Automatic detection of interictal ripples in scalp EEG to evaluate the effect and prognosis of ACTH therapy in patients with infantile spasms. *Epilepsia*, published online, <https://doi.org/10.1111/epi.17018>.