

## • 专家指南（前言） •

# 临床脑电图技术操作指南

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



脑电图 (Electroencephalography, EEG) 是通过记录大脑皮质电信号动态反映脑功能状态的技术, 对于癫痫的诊断和定位具有不可替代的重要作用, 在各种脑疾病、重症医学和新生儿领域的脑功能监测和预后评估方面也有广泛应用, 同时也是脑科学研究的重要方法。制定脑电图在临床各领域的技术操作指南, 目的在于指导临床正确应用脑电图技术, 提高脑电图记录质量, 为临床提供尽可能准确的脑电图诊断结果, 并推动诊断标准规范化及统一专业术语, 以利于在专业内的交流与合作。

本指南系列由中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会组织神经内科、神经外科、儿童神经科、重症医学科和新生儿科的脑电图专家共同制定。在对当前国内外临床脑电图专业发展信息荟萃和分析的基础上, 指南提出了脑电图在各领域的基本技术操作要求, 并推荐达到更高标准。在具体实践方面, 指南不排除根据临床需要适当采取合理范围的变动方法, 但不应降低脑电图检查的基本要求和临床所应达到的目的。

本指南系列包含 9 个部分, 分别为: 指南一. 脑电图基本技术标准; 指南二. 脑电图诱发试验技术标准; 指南三. 儿童脑电图基本技术标准; 指南四. 视频脑电图基本技术标准; 指南五. 癫痫监测单元建设标准; 指南六. 癫痫外科脑电图和神经电生理技术标准; 指南七. 危重症持续脑电图监测技术标准; 指南八. 新生儿脑电图技术标准; 指南九. 临床脑电图报告规范。其中指南一和指南二是

对临床脑电图技术操作最基本的要求, 指南三~八是在指南一的基础上, 对不同领域的脑电图技术操作提出的特殊要求。指南九是对临床脑电图报告的规范化要求。因此本指南系列既是一个整体, 各部分又具有相对独立性, 适用于所有开展临床常规脑电图 (Routine EEG, REEG) 和视频脑电图 (Video EEG, VEEG) 的科室和专业。但本指南不包括对便携式脑电图 (Ambulatory EEG, AEEG) 监测的技术操作要求, 这是因为现在对门诊或家庭长程 AEEG 的全程管理尚缺乏统一标准, 而且从移动医疗的角度考虑, 某些 AEEG 的方法可能超出了诊断范畴。

由于当前数字化脑电图已全面取代了以往的模拟 (走纸) 脑电图, 因此本指南的所有内容均基于数字化脑电图的特点, 不再包含仅在模拟脑电图操作中使用的术语和要求, 如增益、纸速、阻尼、对导联变化和参数调整随时进行标记等内容。

## 编写及审稿成员 (排名不分先后)

蔡立新 陈佳 陈佳妮 陈静 陈述花 陈彦  
丁晶 高在芬 管巧 韩洁 侯晓华 胡湘蜀  
胡越 黄远桂 贾晨露 江军 江文 金丽日  
李丽君 李莉萍 刘晓蓉 刘晓燕 刘永红 卢强  
门丽娜 牛仁山 彭镜 乔慧 任连坤 邵晓秋  
宋施委 王海祥 王江涛 王梦阳 王群 王爽 (F)  
王爽 吴立文 吴逊 杨方 杨露 杨志仙  
张冰清 周文静 周渊峰 朱国行

# 临床脑电图基本技术标准

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



以下推荐的临床脑电图基本技术标准是各种不同情况下临床脑电图技术操作的基础。本指南系列的以后各部分,包括儿童脑电图记录、视频脑电图监测(Video EEG, VEEG)、癫痫外科和癫痫监测单元的VEEG监测、重症监护病房(ICU)和新生儿的床旁VEEG监测,首先均应符合以下技术操作的基本标准,除非有特殊要求。

## 1 临床脑电图检查的设备和环境要求

### 1.1 脑电图仪

现在均使用数字化脑电图仪,仪器各项指标应符合国际标准并通过国内上市标准。考虑到常规10-20系统需要19~21个记录电极,以及额外的脑电记录电极(如下颞区电极)、心电图、肌电图、眼动图等多导生理记录的需要,常规头皮脑电图使用的仪器至少需要32个或更多通道的放大器。10-10电极系统和颅内脑电记录需要128通道或更多通道的放大器。放大器的主要参数要求见表1-1。

### 1.2 电极

**1.2.1 头皮脑电图电极** 推荐使用银-氯化银或不锈钢材质的盘状电极,以导电膏、医用胶纸和弹力帽固定。仅在成人短时间清醒期记录可使用桥式电极。颅内脑电图一般使用不锈钢电极。银电极因有组织毒性,不适用于颅内电极记录。如同时需要进行磁共振检查,需要使用无磁性的铂铱电极。实践证明增加下颞区表面电极记录与深部蝶骨电极记录效果相似,且可避免对患者造成不适,因此目前针刺蝶骨电极的应用趋于减少。头皮针电极仅在昏迷或脑死亡患者非常紧急且非常必要进行脑电图记录时可短时应用,其他情况下均不推荐应用。电极须保持清洁,对疑诊或确诊为传染性疾病(如病毒性肝炎、克雅氏病、获得性免疫缺陷综合征等)患者,记录后应对电极进行有效消毒,或选择一次性电极,以避免医源性感染。

**1.2.2 多导生理记录电极** 多导生理记录的电极

(传感器)及默认参数设置见表1-2,可根据需要选择使用。

### 1.3 闪光刺激器

用于头皮脑电图记录的设备均应配备闪光刺激器,具体要求见指南二。

### 1.4 检查环境和电路系统

脑电图室应尽量远离影像科、理疗科、电梯间等有大功率电源干扰的环境,否则需要做特殊屏蔽。脑电图机应有专用电源,避免与其他电路共用电源,以减少电源干扰。脑电图室应有深埋于地下3米的专用地线,周围用木炭或石灰填埋。如患者身体同时连接多种医疗电子设备,应共用地线单点接地,这在ICU或手术室内记录时尤其要注意,以保证患者安全并减少记录干扰。

### 1.5 网络系统和数据库

推荐建立脑电图检查资料的数据库,这在有一定规模的脑电图室或癫痫中心非常必要。在有多台脑电图仪时推荐建立局域网并配备足够存储容量的服务器,实现检查资料的共存共享。要确保数据库存储介质使用的长期性、安全性和读取检索的方便性。在存储介质方面,磁带或光盘储存不利于读取和检索,推荐更新升级。脑电图数据库可接入医院的医疗内网系统,便于医生在门诊、病房等多处终端调阅。

## 2 常规脑电图操作技术要求

### 2.1 常规脑电图的定义

常规脑电图的定义是短程脑电图检查(不论有或没有同步视频监测),记录时间不少于30 min,可根据需要适当延长记录时间。患者无需住院观察。

### 2.2 患者准备

进行常规清醒脑电图记录前,应嘱咐患者睡眠充足(避免记录中困倦),避免空腹(防止血糖降低对脑电活动的影响),洗头(不用发蜡等影响电极阻抗的油质护发用品)。技术人员应了解患者的相关病情和检查目的,并应了解是否有过度换气等诱发试验的禁忌症(见指南二)。如果需要记录睡眠期脑电图,患者应在检查当日凌晨3~5时起床,必



要时服用水合氯醛诱导睡眠。正在服用抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medication, ASM) 的癫痫患者在检查前不应停药。如果出于特殊诊断目的 (如鉴别发作类型或了解发作起源) 需要减停 ASM, 或需要进行某种有风险的诱发试验, 则应安排患者住院进行长程 VEEG 监测 (见指南四和指南五)。

**2.3 患者基本信息**

应记录与脑电图检查相关的各项患者信息, 包括患者的人口学信息、医疗代码、诊断和治疗信息、脑电图检查项目及患者意识状态等。癫痫患者应记录最后一次发作的时间 (见指南九)。

**2.4 记录时间**

不论是什么检查目的, 常规清醒期脑电图检查至少需要有 20 min 的无伪差记录 (包括睁-闭眼试验)。在没有禁忌证的患者, 过度换气和闪光刺激是常规的诱发试验 (见指南二), 而且需要额外增加记录时间。如果需要记录睡眠期脑电图, 应在清醒期记录后额外延长睡眠记录时间。仅有睡眠期脑电图不能取代对清醒期脑电图检查的目的以及对背景活动的判断。对于癫痫的诊断和鉴别诊断, 仅记录短程清醒期脑电图通常是不够的, 因此推荐进行长程 VEEG 监测 (见指南四)。

**2.5 仪器校准**

每次脑电图记录前应应对所有通道进行校准测试, 包括仪器校准 (方波校准) 和生物校准 (所有放大器通道连接同一导联组合, 最好是参考导联), 以确认所有通道对校准信号做出同等而准确的响应。

**2.6 阻抗测试**

安放电极后应测试每个电极与头皮之间的阻抗, 要求在 100 ~ 5000 Ω 之间。阻抗过高可产生各种干扰, 阻抗过低则应注意“盐桥”效应。同时需要特别注意各电极间的阻抗平衡, 阻抗差别过大会

因电极间的电压差而产生微弱电流, 造成干扰伪差。在记录过程中应随时注意记录质量, 如出现由电极因素引起的伪差, 应及时进行检查和修理。其他原因的伪差应找出来源并尽可能消除。

**2.7 仪器参数调整**

在脑电图记录过程中和回放分析时, 应根据情况对以下参数进行适当调整, 以期获得最佳记录效果和更准确的分析结果。在阅图时是否能有针对性地进行参数调整反映了阅图者对脑电图的理解和操作水平。

**2.7.1 灵敏度调整** 数字化脑电图的灵敏度 (sensitivity) 为输入电压 (μV) 与输出波形垂直距离 (mm) 的比值, 以 μV/mm 表示, 在不同尺寸的显示屏上则根据时间和高度标尺反映其缩放比例。成人因背景活动波幅较低, 一般用 7 μV/mm 或 10 μV/mm; 儿童波幅较高, 可选用 10 μV/mm 或 20 μV/mm。灵敏度降低可使低幅活动无法显示, 过高则不利于准确识别波形和部位, 阅图时应根据情况随时对灵敏度适当调整。

**2.7.2 带宽滤波调整** 数字化脑电图放大器的滤波分为两级。一级滤波由放大器本身的带宽特性决定 (硬件滤波)。在放大器最高采样率 (如 2 000 Hz) 的限度内, 可以根据需要设定适当的采样率, 所设

表 1-1 临床脑电图仪放大器的主要参数要求

低频滤波	≤ 0.53 Hz
高频滤波	≥ 70 Hz
噪声水平	<1 μVrms
输入阻抗	≥ 1 MΩ
共模抑制比	≥ 60 dB
采样频率	≥ 500 Hz (颅内记录 ≥ 1 000 Hz)
动态范围	≥ 40 dB

表 1-2 脑电图及多导生理记录的电极和默认参数设置

生理记录	电极或传感器	灵敏度** (μV/mm)	高频滤波** (Hz)	低频滤波** (Hz)
脑电图 (EEG)	盘状电极	7 ~ 10	70	0.5
心电图 (ECG)	盘状电极	200 ~ 300	70	0.5
肌电图 (EMG)*	盘状电极	7	120	15
眼动图 (EOG)*	盘状电极	7	35	0.5
呼吸 (Res)*	压力型: 压电晶体形变传感器 (胸部)	可调	15	0.1
	气流型: 电热耦或热敏电阻 (鼻或口)	可调	15	0.1
体动*	压电晶体形变传感器 (肢体)	可调	70	1.5
经皮 O <sub>2</sub> 饱和度 (SaO <sub>2</sub> )*	专用传感器	直流 (DC) 放大器同步记录		

\*可根据需要增加的项目; \*\*可根据需要调整参数。

采样率决定了高频滤波 (High-frequency filters, HF) 的上限。高频滤波也称低通滤波 (low-pass filters), 其最高值不超过采样率的 1/4, 如采样率设定为 500 Hz, 则 HF 最高为 120Hz。低频滤波 (Low-frequency filters, LF) 也称高通滤波 (high-pass filters), 也可用时间常数 (Time constant, TC) 表示。TC (s) 和 LF (Hz) 的换算数值见表 1-3。二级滤波是用户可以调整的软件滤波, 一般头皮脑电图默认的带宽是 0.5 Hz ~ 70 Hz。在分析脑电图时可根据不同情况或不同目的临时调整带宽滤波。例如降低 HF 可减少高频干扰信号, 提高 HF 可观察  $\gamma$  频段或更高频率的脑电活动; 提高 LF 可衰减呼吸或出汗导致的缓慢基线漂移, 降低 LF 便于观察癫痫发作起始期的缓慢去极化漂移。但要注意过度滤波会导致脑波失真, 因此在分析特定频段脑波后要及时恢复默认带宽阅图。

**2.7.3 陷波滤波 (notch filters)** 也称为交流滤波 (AC filter), 目的是选择性衰减交流电干扰。国内一般使用 50 Hz 交流电, 因此陷波滤波应设定为 50 Hz。由于陷波滤波会使高频部分的快波 (包括棘波) 失真或衰减, 因此只有在交流电干扰不能通过其他方法消除时才开启陷波滤波。

**2.7.4 时间分辨率调整** 数字化脑电图仪的时间分辨率可通过改变每屏 (或每页) 显示的时间长度来设定。常规脑电图记录建议使用 A4 纸 10 s/页打印; 显示器屏幕为 4 : 3 时每屏显示 10 s (如为 16 : 9 的宽屏显示器每屏可显示 15 s)。如降低至每屏显示 5 s、2 s 或 1 s 可提高时间分辨率, 用于分析测量高频快波节律; 而每屏显示 20 s、30 s 及至 60 s 可降低 (压缩) 时间分辨率, 用于分析较长时段内脑电活动的变化趋势 (如暴发-抑制或长周期性波)。由于显示器有不同的大小和长宽比, 脑波应以实际测量的结果为准。在屏幕显示和打印图上应显示软件自带的标尺。

**2.8 记录中的观察和操作**

在常规脑电图记录中, 技术人员应在旁随时注意患者的意识水平 (清醒、思睡、睡眠等) 及其他任何变化, 并在记录或分析过程中予以标注。标注的术语应明确, 使其他阅图者在理解上不产生歧义 (如仅标注 “S”, 其他人可能理解为 “sleep” 或 “seizure”)。常用术语应在分析软件中统一设定。如患者在记录过程中出现发作, 应在充分保护患者安全的前提下, 继续进行脑电图记录直至发作结束后, 并注意观察患者的发作症状 (意识状态、对外界的反应、异常运动症状等), 以便获得重要

表 1-3 时间常数与低频滤波的换算

时间常数 (s)	低频率波 (Hz)
0.001	160
0.003	53
0.03	5.3
0.1	1.6
0.3	0.53
0.6	0.27
1.0	0.16
2.0	0.08
5.0	0.032
10	0.016

的诊断信息。出现癫痫持续状态或其他严重情况时, 应及时通知相关医生到场进行处置。

**2.9 数据分析和储存**

脑电图记录完成后, 应由脑电图专业技师进行阅图分析和书写报告, 并由有资质的脑电图医师复核签发报告。对于记录期间出现的癫痫发作、癫痫持续状态, 以及其他重要的临床事件, 脑电图医师应分析原始记录资料以确定诊断。分析后的脑电图数据应进行存储归档。

**3 电极位置及命名**

**3.1 国际脑电图电极系统**

脑电图记录电极标准化位置的基本原则是左右对称, 距离等比例, 覆盖大脑半球凸面的主要解剖部位, 建立普遍一致并可重复对比的电极位置系统。国际临床神经生理学联合会 (International federation of clinical neurophysiology, IFCN) 于 1958 年制定的国际 10-20 电极系统至今仍然是应用最为广泛的标准电极位置 (图 1-1)。随着数字化多通道脑电图仪器的出现, 高密度电极记录可以提高脑电图的空间分辨率, 并可对头皮脑电信号进行溯源分析。在此基础上, 又出现了 10-10 系统 (图 1-2) 和一些附加电极位置的改良方案 (图 1-3)。

**3.2 电极位置的基本命名原则**

每个电极位置均由字母和数字组成, 字母是该电极所对应脑叶或脑区英文单词的首字母大写 (Fp-额极、F-额、T-颞、C-中央、P-顶、O-枕), 中线电极在大写字母后加 z (如 Fz、Cz、Pz、Oz)。如并列两个大写字母则表示涉及两个脑区的交界, 如 FC (额中央)、CP (中央顶)、TP (颞顶) 等。

除颞区 (T) 外, 每一条冠状线上电极 (相当于

横联)的字母相同,即基本位于同一解剖区域,如10-20系统的C3-Cz-C4(中央区),或10-10系统的F9-F7-F5-F3-F1-Fz-F2-F4-F6-F8-F10(额区)。

除颞区(T)外,每一条矢状线上电极(相当于纵联)的数字相同,左侧单数,右侧双数。如10-20系统的F3-C3-P3,或10-10系统的Fp2-F2-FC2-C2-CP2-P2-O2等。

### 3.3 电极系统

**3.3.1 国际10-20系统** 10-20系统中的T3/T4和T5/T6在10-10系统中分别改为T7/T8和P7/P8,使之符合上述电极命名规则。但在10-20系统中仍可以继续使用T3/T4和T5/T6的命名。

**3.3.2 国际10-10系统** 10-10系统中的某些电极(FT7/FT8, FT9/FT10, T9/T10)对诊断颞叶内侧和底部癫痫特别有帮助,其中FT9/FT10电极位置非常接近T1/T2的位置。同时有研究表明,对于颞叶内侧癫痫,无创性下颞电极可以和蝶骨电极(Pg1/Pg2)一样有效检测到发作间期和发作期癫痫样放电,而且操作简单无创,可以取代蝶骨电极记录。在使用10-10电极系统时,应注意当P与6或更小的数字组合代表顶叶,如果P与7或更大的数字组合则代表后颞区。

**3.3.3 改良的10-20系统** 有些癫痫样活动来自颞叶前部或底部(如伴海马硬化的颞叶内侧癫痫等),但标准10-20系统的电极并不覆盖这些部位。为此IFCN于2017年提出改良的电极安放方法,即在10-20系统基础上,左右下颞区各增加3个电极,即F9/F10(T9/T10之前20%,比F7/F8低10%),T9/T10(比T7/T8低10%),和P9/P10(T9/T10之后20%,比P7/P8低10%),统称为下颞电极。改良的10-20系统共计有25个脑电记录电极(图1-3)。电极命名原则与10-10系统一致。

### 3.4 电极安放

首先应使用软尺测量重要坐标点连线(眉弓中点-枕骨粗隆连线、双侧外耳道连线、颅顶正中交叉点)的距离参数,并根据这些坐标点准确测量每个电极的位置。如不测量,仅能称之为近似10-20系统。

### 3.5 不同电极系统的临床应用

**3.5.1 常规脑电图** 对于常规脑电图,10-20电极系统对大多数患者已经足够,同时也兼顾了操作时间、精力和成本方面。对于癫痫的诊断和鉴别诊断,在多数情况下10-20系统的VEEG监测也能满足诊断要求。

**3.5.2 癫痫外科或癫痫监测单元** 对于开展癫痫外科的癫痫中心或癫痫监测单元,推荐所有患者均使

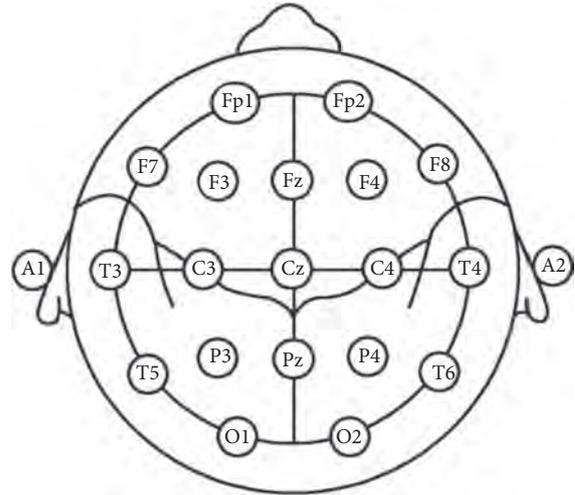


图 1-1 国际 10-20 系统电极位置

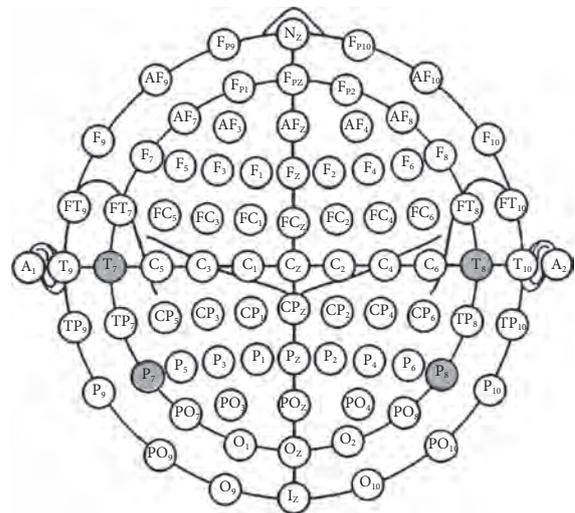


图 1-2 国际 10-10 系统电极位置

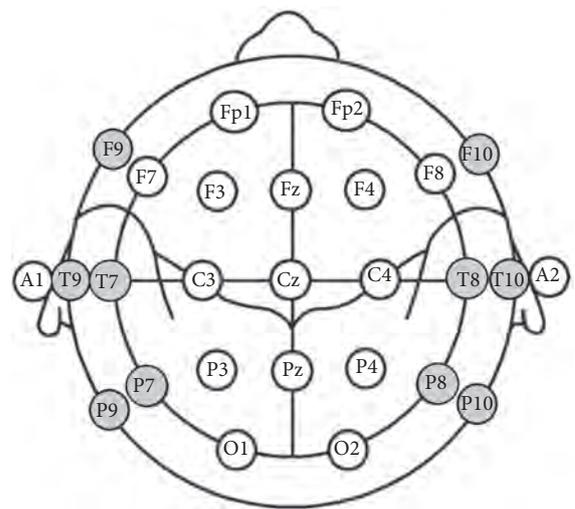


图 1-3 IFCN 推荐的改良 10-20 系统 (双侧各增加 3 个下颞电极,一共 25 个记录电极)

用改良的 10-20 系统,即增加下颞电极(或增加蝶骨电极和 T1/T2 电极),提高局部放电的检出率,协助局灶性癫痫的定位诊断。

**3.5.3 高密度 10-10 电极系统** 高密度的 10-10 电极系统具有更高的空间分辨率,可提供更精确的定位信息。但 10-10 系统共有 80 多个电极位点,需要高通道的脑电图仪。高密度电极通常用于溯源定位或电源成像研究。局灶性癫痫的术前评估也可使用 10-10 电极系统,但通常并不需要放置所有的位点,可根据怀疑的致痫区选择局部加密电极,例如在怀疑为额叶内侧面癫痫时可增加 10-10 系统中的某些电极(FC1/FC2、FCz、C1/C2、CP1/CP2 和 CPz),怀疑为颞叶癫痫时可增加下颞电极(FT7/FT8, FT9/FT10, T9/T10)。

## 4 导联组合 (montage)

数字化脑电图理论上可以任意形成各种导联组合方式,但实际上并不需要如此繁多的导联组合,同时有必要制定常规脑电图检查的标准导联组合,以便更好的反映脑电活动的特征,并有助于不同脑电图室之间的交流。本指南推荐的是以 10-20 系统和改良 10-20 系统为基础的基本导联组合方式,在临床实际工作中可根据患者的具体情况增加必要的导联组合。此处推荐的导联组合不适用新生儿脑电图、全夜多导睡眠图、脑死亡评估等特殊情况。

### 4.1 导联组合的设计和使用的原则

使用国际 10-20 系统中的全部 21 个电极(包括耳电极),必要时增加下颞电极。导联组合设计应尽可能简单,易于理解记忆和方便定位分析。数字化脑电图记录时采用耳电极为参考。阅图时每一份脑电图分析至少应使用参考导联和纵向双极导联显示,并可根据需要使用更多样的导联方式。阅图时参考电极一般选择平均参考(AV),也可根据情况选择耳电极(A1/A2)参考、SD 导联或 Cz 参考。

### 4.2 多导生理记录

应有单独的通道同步记录心电图,以帮助识别心电伪差、脉搏伪差以及观察心率变化。并根据需要设置其他非脑记录通道(如肌电图、眼动图等)。肌电图应将一对盘状电极放置在所要记录的肌肉表面互为参考,而不能以脑电图的参考点作为参考,否则会引起心电伪差。对于癫痫外科或癫痫监测单元,同步心电图和肌电图记录是必须的;对于 ICU 和新生儿患者,还应增加其他生理记录(见指南七和指南八)。

### 4.3 参考导联法

又称单极导联,记录电极连接放大器的 G1 输入端,参考电极连接 G2 输入端。理论上参考电极应接近零电位,可显示每个记录电极的实际波形、波幅和位相。但参考电极活化是普遍存在的现象,这是在选择参考方式时需要时刻注意的问题。

**4.3.1 耳电极参考** 耳电极(A1/A2, 或 A1+A2)在过去是最常用的参考位点,有时也可用乳突(M1/M2)取代耳电极参考。其优点是波形易于识别,但最大的问题是耳电极普遍受颞区脑波活化而导致波形失真。所以数字化脑电图尽管推荐以耳电极为参考进行记录,但在回放分析脑电图时建议采用其他适当的参考方式。在可能存在颞区异常电活动时(如颞叶癫痫)尤其不推荐耳电极参考。耳电极参考仅在判断标志性睡眠波(如顶尖波、K-综合波)时比其他参考方式更准确。

**4.3.2 平均参考(AV)** 是数字化脑电图分析常用的参考方式,但也存在被活化的问题。因为 Fp1/Fp2 经常有瞬目伪差, Cz 在睡眠期有高波幅顶尖波,所以不推荐这些位点参与平均参考,以避免受到局部超高电位的活化。

**4.3.3 源推导法(Source derivation, SD)** 也称 Laplacian 导联法,是每个记录电极以其周边所有记录电极的加权平均电位做参考,可以避免受到远隔电位的影响,从而使局部异常电位更突出,特别适用于显示局灶性异常。但不是所有的商用脑电图仪都设有 SD 导联法。

**4.3.4 Cz 参考** Cz 本身是位于颅顶的记录电极,大多数情况下不适合作为参考电极,因为其本身的电位必然会导致其他各部位脑波的严重畸变。只有下颞区电极或蝶骨电极可以用 Cz 作为参考电极,因为 Cz 很少被下颞区脑波活化,但这种导联组合本质上应属于双极导联。

### 4.4 双极导联法

双极导联所显示的是两个记录电极之间的电位差,其波形、波幅和位相由两点电位之间的距离和相互作用所决定。在双极导联法中,当一对位相倒置的波形具有一个公共电极且该电极进入两个相邻放大器的不同输入端时,则可作为波形定位的依据。双极导联对分析有明显极性改变的波形(如棘波、尖波)特别有用。双极导联的电极最好采用连续链式连接(如纵联、横联或环联),电极间距应均等。

### 4.5 导联排列

导联组合应遵循从前向后,先左后右的顺序排

列。以下所列的 14 种导联组合和排列方式基本涵盖了各种情况下的需求(粗体字可作为导联命名),推荐各脑电图室将所有这些导联方式均编排在所使用的仪器内,这样既可以根据所分析的脑电图特点灵活选用适当的导联方式,又方便在不同脑电图室之间相互交流。阅图时应采用多种参考导联和双极导联显示以互相验证,避免从始至终仅使用一种导联组合阅图。表中的参考电位包括同侧耳电极、AV 和 SD(有些仪器没有 SD),这 2~3 种参考导联组合应分别编排。Cz 仅作为下颞区电极的参考。在怀疑颞叶癫痫、额叶癫痫及癫痫外科手术前评估的 VEEG 时,应常规增加下颞区电极,也可

表 1-4 局部参考(分别为耳电极、AV、SD)

导联序号	导联组合	脑区
1	Fp1-参考	旁中线区
2	Fp2-参考	
3	F3-参考	
4	F4-参考	
5	C3-参考	
6	C4-参考	
7	P3-参考	
8	P4-参考	
9	O1-参考	
10	O2-参考	
11	F7-参考	颞区
12	F8-参考	
13	T3-参考	
14	T4-参考	
15	T5-参考	
16	T6-参考	
17	F9-参考	下颞区
18	F10-参考	
19	T9-参考	
20	T10-参考	
21	P9-参考	
22	P10-参考	
23	Fz-参考	中线区
24	Cz-参考	
25	Pz-参考	
26	ECG	其他生理记录
27	EMG-L	
28	EMG-R	

使用蝶骨电极和 T1/T2 作为下颞区电极,其他情况下可酌情省略。

**4.5.1 对比左右局部变化** 推荐使用**局部参考**导联组合(表 1-4)和**局部双极**导联组合(表 1-5)。由于在排列上左右镜像部位的导联相邻,适用于显示局限于 1~2 个电极的异常波,便于与对侧镜像部位的对比,如 T3 与 T4 相邻,两点更容易对比。

**4.5.2 对比左右脑区变化** 推荐使用**脑区参考**导联组合(表 1-6)和**脑区双极**导联组合(表 1-7),适用于显示一侧较大范围的异常电活动,如左右侧旁中线区对比,或左右颞区对比。

**4.5.3 对比左右半球变化** 推荐使用**半球参考**导联组合(表 1-8)和**半球双极**导联组合(表 1-9),适用于显示一侧大范围或一侧半球的广泛异常活动。

**4.5.4 双极横联** 见表 1-10,适用于显示前头部、

表 1-5 局部双极

导联序号	导联组合	脑区
1	Fp1-F3	旁中线区
2	Fp2-F4	
3	F3-C3	
4	F4-C4	
5	C3-P3	
6	C4-P4	
7	P3-O1	
8	P4-O2	
9	Fp1-F7	颞区
10	Fp2-F8	
11	F7-T3	
12	F8-T4	
13	T3-T5	
14	T4-T6	
15	T5-O1	下颞区
16	T6-O2	
17	F9-T9	
18	F10-T10	
19	T9-P9	
20	T10-P10	中线区
21	Fz-Cz	
22	Cz-Pz	
23	ECG	其他生理记录
24	EMG-L	
25	EMG-R	

中央-中颞区或后头部异常。

4.5.5 双极环联 见表 1-11, 适用于显示额极

(Fp1-Fp2) 或枕区 (O1-O2) 棘波的位相倒置。

表 1-6 脑区参考 (分别为耳电极、AV、SD)

导联序号	导联组合	脑区
1	Fp1-参考	左旁中线区
2	F3-参考	
3	C3-参考	
4	P3-参考	
5	O1-参考	
6	Fp2-参考	右旁中线区
7	F4-参考	
8	C4-参考	
9	P4-参考	
10	O2-参考	
11	F7-参考	左颞区
12	T3-参考	
13	T5-参考	
14	F8-参考	右颞区
15	T4-参考	
16	T6-参考	
17	F9-参考	
18	T9-参考	左下颞区
19	P9-参考	
20	F10-参考	
21	T10-参考	右下颞区
22	P10-参考	
23	Fz-参考	
24	Cz-参考	中线区
25	Pz-参考	
26	ECG	
27	EMG-L	其他生理记录
28	EMG-R	

表 1-7 脑区双极

导联序号	导联组合	脑区
1	Fp1-F3	左旁中线区
2	F3-C3	
3	C3-P3	
4	P3-O1	
5	Fp2-F4	右旁中线区
6	F4-C4	
7	C4-P4	
8	P4-O2	
9	Fp1-F7	左颞区
10	F7-T3	
11	T3-T5	
12	T5-O1	
13	Fp2-F8	右颞区
14	F8-T4	
15	T4-T6	
16	T6-O2	
17	F9-T9	左下颞区
18	T9-P9	
19	F10-T10	右下颞区
20	T10-P10	
21	Fz-Cz	中线区
22	Cz-Pz	
23	ECG	其他生理记录
24	EMG-L	
25	EMG-R	

表 1-8 半球参考 (分别为耳电极、AV、SD)

导联序号	导联组合	脑区
1	F9-参考	左下颞区
2	T9-参考	
3	P9-参考	
4	F7-参考	左颞区
5	T3-参考	
6	T5-参考	
7	Fp1-参考	左旁中线区
8	F3-参考	
9	C3-参考	
10	P3-参考	
11	O1-参考	中线区
12	Fz-参考	
13	Cz-参考	
14	Pz-参考	
15	Fp2-参考	右旁中线区
16	F4-参考	
17	C4-参考	
18	P4-参考	
19	O2-参考	右颞区
20	F8-参考	
21	T4-参考	
22	T6-参考	右下颞区
23	F10-参考	
24	T10-参考	
25	P10-参考	其他生理记录
26	ECG	
27	EMG-L	
28	EMG-R	

表 1-9 半球双极

导联编号	导联组合	脑区
1	F9-T9	左下颞区
2	T9-P9	
3	Fp1-F7	左颞区
4	F7-T3	
5	T3-T5	
6	T5-O1	左旁中线区
7	Fp1-F3	
8	F3-C3	
9	C3-P3	
10	P3-O1	中线区
11	Fz-Cz	
12	Cz-Pz	右旁中线区
13	Fp2-F4	
14	F4-C4	
15	C4-P4	
16	P4-O2	右颞区
17	Fp2-F8	
18	F8-T4	
19	T4-T6	右下颞区
20	T6-O2	
21	F10-T10	其他生理记录
22	T10-P10	
23	ECG	其他生理记录
24	EMG-L	
25	EMG-R	

表 1-10 横联

导联序号	导联组合	脑区
1	F7-Fp1	前颞-额极
2	Fp1-Fp2	
3	Fp2-F8	
4	F7-F3	前颞-额
5	F3-Fz	
6	Fz-F4	
7	F4-F8	
8	T3-C3	中颞-中央
9	C3-Cz	
10	Cz-C4	
11	C4-T4	后颞-顶
12	T5-P3	
13	P3-Pz	
14	Pz-P4	
15	P4-T6	后颞-枕
16	T5-O1	
17	O1-O2	
18	O2-T6	其他生理记录
19	ECG	
20	EMG-L	
21	EMG-R	

表 1-11 环联

导联序号	导联组合	脑区
1	F7-Fp1	外环
2	Fp1-Fp2	
3	Fp2-F8	
4	F8-T4	
5	T4-T6	
6	T6-O2	
7	O2-O1	
8	O1-T5	
9	T5-T3	
10	T3-F7	
11	F3-Fz	内环
12	Fz-F4	
13	F4-C4	
14	C4-P4	
15	P4-Pz	
16	Pz-P3	
17	P3-C3	
18	C3-F3	
19	ECG	其他生理记录
20	EMG-L	
21	EMG-R	

注：以上表 1-4 至表 1-11 中的斜体字均为下颞区电极，在常规脑电图或普通视频脑电图记录时可关闭这些导联，但在怀疑颞叶癫痫或在癫痫外科手术前评估时应增加下颞区记录

## • 专家指南 (二) •

# 脑电图诱发试验技术标准

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



脑电图诱发试验的目的是诱发异常脑电活动,尤其是癫痫样异常,以提高脑电图检出阳性率。对于有合作能力且无禁忌症的成人和儿童,睁-闭眼试验、过度换气和间断闪光刺激是各类头皮脑电图检查的常规项目,每次检查时均不应省略。其它诱发试验包括直立伸臂试验、惊吓刺激、躯体感觉或本体感觉刺激等诱发试验,则根据患者具体情况选择性使用。

## 1 睁-闭眼试验 (Open-close eyes test)

### 1.1 操作方法

试验在清醒状态下进行,令患者闭眼放松保持 10 s,然后睁眼 3~5 s,然后再闭眼 10 s,如此重复 2~3 次,观察枕区节律的反应。对于不能合作的婴幼儿,可由家长用手捂住患儿眼睛,达到闭眼的效果。

### 1.2 眼状态敏感的测试

某些癫痫样放电与眼状态相关,可通过睁-闭眼试验确认。

**1.2.1 合眼敏感 (Eye closure sensitivity)** 如果在闭眼后 5 s 内出现持续 < 3 s 的阵发性癫痫样放电 (多为广泛性放电),经反复数次测试确定放电与闭眼相关,但在持续闭眼状态下放电不能长时间维持,称为合眼敏感,有时短暂的瞬目也可诱发阵发性放电。合眼敏感常见于特发性全面性癫痫。

### 1.2.2 失对焦敏感 (Fixation-off sensitivity, FOS)

在视野范围内没有可以聚焦的物象称为失对焦状态,例如在完全黑暗的房间内,或睁眼近距离全视野注视一张白纸等,闭眼状态也是失对焦状态。保持闭眼是造成失对焦状态最简单的方法。如闭眼后出现持续癫痫样放电或放电明显增多 (多为枕区放电),直至睁眼后放电才减少或消失,则为失对焦敏感,此时可延长闭眼时间并反复进行睁-闭眼测试,确认放电与持续闭眼相关。失对焦敏感多见于枕叶癫痫。

## 2 过度换气试验 (Hyperventilation test, HV)

### 2.1 禁忌证

在进行过度换气试验前,应询问患者相关病史。有急性脑卒中、大血管严重狭窄、TIA、已确诊的烟雾病 (Moyamoya 病)、严重心肺疾病、镰状细胞病、高血压及临床情况危重患者禁忌进行过度换气试验。

### 2.2 操作方法

过度换气试验应在完成睁-闭眼试验后,睡眠脑电图记录前进行。患者应保持坐位或站立位,尽量避免采取卧位,否则难以观察到诱发的轻微失张力发作。试验前应向患者说明过度换气的方法以取得配合。首先进行至少 1 min 的平稳基础脑电图记录,测试时嘱患者保持闭目状态连续进行 3 min 深度呼吸,呼吸频率在 20~25 次/min,换气量为正常呼吸的 5~6 倍。如患者不能很好掌握呼吸节奏,可令其跟随节拍器做深呼吸。对配合程度较差的患儿,可通过引导其吹纸风车或纸条达到过度换气目的。

对于高度怀疑典型失神发作的患者,如过度换气 3 min 未获得阳性结果,可将时间延长至 5 min,或休息 10 min 后再重复一次 3 min 的过度换气。

在过度换气结束后应继续记录至少 3 min 闭目状态脑电图,以观察恢复情况,如在 3 min 后异常脑电活动 (包括背景活动) 仍未恢复,应继续记录至恢复到过度换气前的基础水平为止。脑电图恢复后才能再实施其它诱发试验。

如在过度换气过程中出现癫痫发作,应在保证患者安全的前提下继续进行脑电图记录,之后不再继续诱发试验。

## 3 间断闪光刺激试验 (Intermittent photic stimulation, IPS)

间断闪光刺激 (IPS) 程序在各脑电图室不尽相同,本指南参考欧洲神经电生理协会的方案,推荐以下刺激方法和程序。

### 3.1 测试前准备

测试前应了解患者的相关信息,包括年龄(青少年为光敏感的高发年龄),癫痫类型(特发性全面性癫痫、进行性肌阵挛癫痫或 Dravet 综合征等容易发生光敏感),患者或家族成员是否有光敏感或癫痫病史等。如果患者既往有可疑或明确的光敏感发作,测试需征得患者或家属的同意和理解。脑电图室应备有癫痫持续状态的急救药品,以便在出现严重发作时应用。由于光敏感现象可能仅在某些特定的年龄段出现,因此每次脑电图检查均应常规进行 IPS,即使以前的检查是阳性或阴性结果。

### 3.2 测试方法

闪光刺激试验应在较暗的环境下进行,房间背景光以可以观察到患者情况的亮度为宜。应在过度换气试验结束至少 3 min 以后开始。如需记录睡眠脑电图,最好在睡醒后再进行测试。被试者应在清醒状态下接受测试,最好取坐位。闪光刺激器推荐为圆形闪光灯,弥散性白炽光,闪光灯前罩没有图形或格栅(避免产生图形诱发效果),闪光强度为 1 焦耳,闪光灯与患者鼻根的距离为 30cm。与长方形闪光灯相比,圆形闪光灯可对整个视网膜产生更均匀的刺激。

### 3.3 刺激程序

首先进行刺激频率递增序列:1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 Hz; 然后进行递减序列:60、50、40、30、25 Hz。每个频率刺激持续 10 s,间隔至少 7 s。如在递增序列的某一刺激频率(如 14 Hz)诱发出癫痫样放电,则停止递增刺激,转而开始递减刺激。如在递减刺激的某一频率(如 30 Hz)诱发出癫痫样放电,则终止试验,并判断其光敏感的频率范围在 14~30 Hz 之间。如诱发出癫痫发作,则停止所有刺激程序。

### 3.4 不同眼状态下的刺激

推荐在 3 种不同眼状态下(睁眼、闭眼、合眼)分别进行以上序列的间断闪光刺激,以提高阳性率并避免假阴性结果。如难以完成 3 种状态的刺激试验,可只进行闭眼刺激。对于不太合作的低龄儿童,可以只进行睁眼刺激。

**3.4.1 睁眼刺激** 睁眼 5 s 后开始刺激,令被试者在刺激全程中保持睁眼状态并注视刺激器的中心点。

**3.4.2 闭眼刺激** 在闭眼 5 s 后开始刺激,令被试者全程保持闭眼状态。

**3.4.3 合眼刺激** 被试者在每次刺激开始的同时闭眼,至刺激结束后即刻睁眼,直至下一次刺激开始时再闭眼,刺激结束后睁眼,如此反复。

### 3.5 其他视觉刺激

对电视或游戏敏感,或对特殊图形敏感的患者可以选择黑白条纹、棋盘格或红色滤片等进行刺激,以提高检查阳性率。

## 4 直立伸臂试验

### 4.1 适应证

直立伸臂试验的主要目的是发现和诊断癫痫性负性肌阵挛,该发作类型主要见于学龄前至学龄早期的癫痫儿童,脑电图记录有大量中央-中颞区(Rolandic 区)棘慢复合波,特别是在清醒期也有较多放电,伴或不伴肢体抖动或跌倒,睡眠期常表现为 ESES。负性肌阵挛有时会被患儿或家长忽略,同时其发作期放电与发作间期放电模式相似,单纯脑电图记录难以发现这种发作症状。因此推荐对这类患儿在脑电图记录时均应进行直立伸臂试验,以免遗漏诊断。此外,对怀疑为进行性肌阵挛癫痫(Progressive myoclonic epilepsies, PME)的患者,也应进行直立伸臂试验,以鉴别癫痫性肌阵挛和非癫痫性肌阵挛或震颤。

### 4.2 测试方法

应在 VEEG 监测下进行测试。要确保双侧三角肌和股四头肌的表面肌电图记录质量良好,肌电图的带宽设置为 53 Hz~120 Hz。测试时令患者站立位(便于观察轻微短暂的下肢失张力),双上肢前伸平举,手心向下(使肌电图保持维持张力的稳定肌电活动,并易于发现负性肌阵挛的短暂肌电静息,临床则易于观察到上肢轻微短暂的失张力下垂)。每次直立伸臂姿势保持数分钟直至患者不能坚持,休息数分钟后重复测试,反复至少 5 次。癫痫性负性肌阵挛在肌电图上表现为 50~400 ms 左右的短暂电静息,与脑电图的高波幅棘波有锁时关系。

## 5 惊吓刺激和其他刺激诱发

### 5.1 惊吓刺激

某些癫痫患者的发作可由突然的惊吓刺激诱发,临床常表现为肌阵挛或强直发作,少数继发双侧强直-阵挛发作。触发因素多为各种突然的意外刺激,如患者对刺激有心理准备时则不能诱发出发作。刺激类型多数为听觉刺激,少数为触觉或视觉刺激。

### 5.2 测试方法

推荐在 VEEG 监测下进行测试。清醒期在患者不注意的情况下给予突然的声音刺激(如敲打床栏杆),或触觉刺激(如拍打背部或头顶),或视觉刺激(将某种物品突然呈现在患者眼前),观察患

者的反应及脑电图改变,立位或坐位状态下更便于充分观察。由于惊吓性发作非常突然,动作幅度有时较大,应注意对患者的安全保护,并注意记录导线的长度是否满足检查需要。

### 5.3 其他诱发试验

少数患者由特殊的因素诱发癫痫发作,如看电

视、进食、阅读、弈棋等,而且多数并非在刺激后即刻诱发,可能需要较长时间的刺激状态才能诱发出放电或发作。应详细了解病史和诱发因素,进而在 VEEG 监测期间给予相应的较长时间的刺激,以观察临床和脑电图的改变。

# 儿童脑电图基本技术标准

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



儿科脑电图检查面对不同年龄段的儿童,包括小婴儿期(足月出生后4~8周)、婴幼儿期(~3岁)、学龄前期(~6岁)、学龄期(~12岁)和青少年期(~18岁)。指南一中的临床脑电图基本技术标准也适用于儿童脑电图检查,此处主要提出对小婴儿期和低龄儿童(婴幼儿期至学龄前期)脑电图检查的技术要求,但不包括新生儿。由于新生儿脑电图的特殊性,需要有特殊的技术要求。

## 1 低龄儿童(亦包括智力障碍的年长儿童)

### 1.1 检查准备

除重症患儿外,建议在检查期间有家长陪伴安抚,以最大限度获得患儿的合作。对必须进行床旁脑电图记录的重症患儿,技术人员在检查前应首先了解患儿的相关病情和记录过程中需注意的问题。

### 1.2 电极设置

国际10-20系统的21个电极能满足大多数临床需要,成人的标准导联设置同样适用于低龄儿童,不应减少电极数目。

### 1.3 电极安放

低龄儿童或智障患儿在脑电图记录过程中容易产生各种伪差,要特别注意电极的固定。推荐使用盘状电极,以导电膏、医用胶纸及弹力帽妥善固定电极。不推荐使用桥式电极,不应使用针电极。在整个检查过程中应注意观察电极位置和测试阻抗,随时对出现问题的电极进行调整,特别是对于非常不合作的儿童。

### 1.4 记录参数调整

低龄儿童的脑电活动电压大多高于年长儿和成人,可根据需要适当降低灵敏度(降至 $10\mu\text{V}/\text{mm}$ ,甚至 $20\mu\text{V}/\text{mm}$ ),但对低波幅快波活动仍应使用较高灵敏度显示(如 $7\mu\text{V}/\text{mm}$ )。在同一脑电图室或癫痫监测单元,儿童脑电图和其他生理参数的设置与成人相同。

### 1.5 睁-闭眼试验

应尽可能记录到足够的睁眼和闭眼时间。对3个月以上的婴儿,可采用被动闭眼方式(技术员或家长用手捂住患儿的眼睛),如同玩“躲猫猫”游戏一样,通常能够成功记录到后头部优势节律。

### 1.6 诱发试验

对于有合作能力且无禁忌症的儿童,推荐在记录开始时进行过度换气试验,记录结束前进行间断闪光刺激(IPS)试验,这样可以最大限度保证足够的自然睡眠。对高度怀疑典型失神发作或其他特发性全面性癫痫的患儿,如果过度换气未能诱发出阳性结果,进行第二次过度换气可能会提高阳性率,但需要充分考虑到患儿的耐受能力,且两次诱发试验应至少间隔10 min。1岁以上的儿童应常规进行IPS试验,至少应完成睁眼状态下的IPS。对于能够充分合作的儿童,推荐完成所有IPS程序(见指南二)。

### 1.7 记录时间

应尽可能获得从清醒期、困倦期、入睡到觉醒的连续记录,必要时可增加记录时间。应尽可能记录自然睡眠状态,必要时可进行睡眠剥夺。对于非常不合作或有行为异常的患儿可应用药物诱导睡眠。是否使用药物诱导睡眠由脑电图医师决定,但须考虑诱导睡眠的药物对脑电图记录的影响。

### 1.8 刺激试验

对于有意识障碍或脑电图模式恒定不变的患儿,应在监测结束前给以视觉、听觉或躯体感觉刺激,并在记录中予以实时标注,以观察脑电活动对刺激的反应。过早给予刺激可能中断正常睡眠周期,或因意外觉醒过程产生大量伪差影响阅图。

### 1.9 临床观察

在整个记录过程中,技术人员应持续观察患儿的状况,并在记录中标注。如出现疑似癫痫发作的事件或行为,进行VEEG监测更有助于明确诊断。

## 2 小婴儿(足月产后4~8周)

### 2.1 基本临床信息

小婴儿脑电图监测需获得患儿出生时胎龄



(Gestational age, GA)、出生后年龄和受孕龄 (Gestational age, CA), 以上各项均精确到周(见指南八)。这些信息对脑电图的判读非常重要, 因为一个胎龄 30 周的早产儿, 即使出生后年龄已到 2 月龄 (8 周), 其矫正胎龄也仅为 CA38 周, 刚刚达到足月新生儿出生时的水平。在脑电图检查前还应了解患儿的相关临床信息和当前用药情况。如患儿体温过低或处于低温治疗期, 应同时记录体温。

## 2.2 记录时间

小婴儿的脑电图检查应尽量安排在喂奶时, 安装电极后在开始记录前喂奶更容易入睡。避免使用镇静药物诱导睡眠。由于清醒期常有大量运动和其他生理性伪差, 导致脑电图判读困难, 因此对小婴儿主要是评估睡眠期脑电图。为此需要延长记录时间, 至少包括一个完整的睡眠周期, 20 ~ 30 min 的记录时间通常是不够的。如果未记录到明显的清醒-睡眠周期, 需要至少 60 min 的记录来证实脑电图模式始终无明显变化。长程 VEEG 监测能获得更完整的信息。

## 2.3 电极安放

这一年龄段的小婴儿接近新生儿, 头围小, 可使用国际 10-20 系统的全部 21 个脑电记录电极, 也可使用新生儿的电极方案, 即 9 个或 11 个脑电记录电极。9 个记录电极为 10-20 系统的 Fp1/Fp2、C3/C4、T3/T4、O1/O2 和 Cz, 其中 Fp1/Fp2 也可改为 Fp3/Fp4 (位于 Fp1/Fp2 和 F3/F4 中间的位置)。11 个记录电极是在上述 9 个电极的基础上增加 Fz 和 Pz。参考电极位于 A1 和 A2 (详见指南八)。应尽可能通过测量确定电极的准确位置。电极位置需要避开静脉输液、头皮血肿等部位, 同时相应

调整对侧电极位置, 使其左右对称。技术人员应将电极位置的调整标记在记录中, 并在脑电图报告中予以说明。电极类型和固定方式同儿童脑电图操作。不应使用针电极, 盘状电极不推荐使用火棉胶固定, 以避免对皮肤造成刺激或损伤。为防止在娇嫩皮肤上过度操作或磨损皮肤, 电极阻抗可控制在 10 k $\Omega$  以内, 但要特别注意电极之间的阻抗平衡, 避免过大的阻抗差。

## 2.4 多导生理记录

需要同步记录心电图、肌电图 (下颌)、眼动图、呼吸等多导生理参数 (见指南八)。因为在这一年龄段的脑电图模式与觉醒-睡眠状态相关性仍然比较差, 需要结合多导生理参数才能准确评估婴儿的状态。多导参数记录也有助于识别生理性伪差 (如心电伪差或呼吸机伪差)。此外, 非脑参数的变化可能与患儿的疾病状态直接相关, 如呼吸和心率的变化对有呼吸暂停发作的婴儿非常重要。

## 2.5 导联组合

如使用 10-20 系统的全部 19 个记录电极, 可按照指南一的推荐。如使用新生儿的电极方案, 可参照指南八的新生儿导联组合, 包括多导生理监测。不论是在新生儿或小婴儿, 中线电极 (Cz) 都是不能省略的, 该部位对记录到病理性的 Rolandic 区正相尖波是必不可少的。

## 2.6 临床观察

技术人员在记录全程中应持续观察患儿的行为状态, 并在记录中标注。如疑似癫痫发作或需要对其他特殊事件进行鉴别, 推荐进行长程 VEEG 监测。

# 视频脑电图基本技术标准

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



视频脑电图 (Video EEG, VEEG) 是在数字化脑电图的基础上, 增加 1~2 个摄像机与脑电图同步记录, 用以观察临床事件与脑电图变化的关系。指南一、二、三的内容基本适用于 VEEG 监测, 但在此基础上 VEEG 监测有更多的要求。

## 1 VEEG 监测适应证

VEEG 监测的主要适应证包括: ① 癫痫发作与非癫痫性发作的鉴别诊断; ② 癫痫发作类型和癫痫综合征的诊断; ③ 癫痫持续状态的诊断和治疗监测; ④ 药物难治性癫痫的术前评估; ⑤ ICU 脑损伤或脑病患者的脑功能评估; ⑥ 新生儿发作的诊断和鉴别诊断及高危新生儿的脑功能评估。

## 2 设备和环境要求

### 2.1 设备要求

考虑到 VEEG 经常需要在 10-20 系统的基础上增加额外的脑电记录电极和其他多导生理参数记录, 脑电图仪器至少需要 32 个或更多的通道数。摄像机应配有红外夜视装置和音频系统, 应与脑电图记录严格同步。每台视频脑电图仪应常规配备闪光刺激器和事件打标按钮。如有多台视频脑电图仪, 应建立局域网和中心服务器, 对数据进行统一存储和管理, 并实现多个终端的远程访问。由于视频脑电图记录的数据量很大, 需要有足够容量的存储介质。更高标准的设备要求见指南五。

### 2.2 监测环境要求

VEEG 比常规脑电图记录时间长, 从数小时到数天不等, 在监测期间可能出现癫痫发作等临床情况, 因此建议长程 VEEG 监测 ( $\geq 4$  h) 应在住院环境下接受检查。病房内应有护士值守和医生备班, 应备有吸氧、吸痰等急救设备和必要的急救药品, 病床应有软包床档, 避免在出现癫痫发作时发生坠床、碰伤等意外伤害。推荐使用深蓝色或深绿色床单、被套和枕套, 以便摄像机的光圈能自动调整到

最佳显影状态。

## 3 VEEG 监测的操作流程

### 3.1 患者信息采集和检查前准备

除常规脑电图检查采集的患者基本信息外, 需要了解更详细的检查目的, 脑电图医师和技师应尽可能了解主要病史和主要检查结果 (如影像学和其他实验室检查)。对于不超过 24 h 的 VEEG 监测, 可书写简化的“一日病历” (根据各医院的情况而定); 对于超过 24 h 的 VEEG 监测应书写正式的住院病历。

原则上 VEEG 监测均应有完整的清醒-睡眠期记录。短程监测 ( $< 4$  h) 可根据需要适当剥夺睡眠。除非有特殊的检查目的, 正在服用抗癫痫发作药物 (ASM) 的癫痫患者在检查前不应停药或减少药量。如果需要减停 ASM 记录发作期脑电图, 需在医师指导下进行, 并应获得患者及 (或) 家属的知情同意 (详见指南五)。由于 VEEG 监测时间比较长且患者活动受限, 建议有家属陪护 (ICU 内重症患者和新生儿除外), 以便为患者提供方便和保证安全。工作人员应向患者家属充分交待相关注意事项, 以获得患者和家属的配合。要特别强调在患者出现发作时, 陪护人员应及时按下报警按钮打标, 并避免遮挡镜头和进行不必要的操作。

### 3.2 监测时间

VEEG 监测分为短程监测和长程监测: ① 短程监测在 4 h 以内, 但不应短于 2 h, 且应包含至少 1 个完整的睡眠周期。② 长程监测  $\geq 4$  h, 可选择固定时长, 如 4、6、12 或 24 h 监测。超过 24 h 的 VEEG 一般用于术前评估 (需要记录到发作期脑电图), 或对癫痫持续状态的监测等, 时长根据患者的情况而定, 以达到检查目的为准, 有时可能长达数天或数周。

### 3.3 仪器准备

记录前的仪器校准、阻抗测试、仪器参数调整与常规脑电图相同 (见指南一)。

### 3.4 电极安放

均使用盘状电极。放置 10-20 系统的全部电



极,使用导电膏、医用胶纸和外科弹力帽妥善固定。可根据需要增加下颞电极。应常规安放一个通道的心电图和至少两个通道的表面肌电图(左右三角肌)。可根据需要增加其他部位的肌电图或其他生理记录。超过 24 h 的 VEEG 监测,应注意避免电极长时间压迫引起局部皮肤损伤,应每日检查头皮并微调电极位置。

### 3.5 诱发试验

记录开始后应首先常规完成睁-闭眼试验和过度换气诱发试验,记录结束前完成间断闪光刺激等试验(见指南二)。

### 3.6 监测中的观察和记录

**3.6.1 维护记录质量** VEEG 监测期间工作人员应现场或通过视频注意观察患者情况和 VEEG 记录质量,随时修理电极、调整镜头,根据需要调节仪器参数,确保良好的记录质量。

**3.6.2 发作性事件的处置** 如在 VEEG 监测期间患者出现癫痫发作或其他发作性事件,医生、护士或技师应及时到达床旁,对各种情况做出现场判断和及时处置(详见指南五)。现场人员不要遮挡镜头,并避免对患者进行不必要的操作,以免影响 VEEG 记录质量。记录人员应注意调整好镜头,并在记录中对发作事件进行适当标注,以供事后分析。如出现长时间发作或癫痫持续状态,应在预定的监测时间之后继续进行监测,主管医生应到达现场进行适当处置,并准确记录用药时间、药物种类和剂量等现场处置措施,直至发作结束恢复至基础状态,或主管医生要求结束监测另做处置。

## 4 VEEG 分析和数据整理

### 4.1 状态和事件标记

在阅图分析过程中,应根据需要随时标记患者的状态(如清醒、睡眠、过度换气、意识障碍等)以及监测到的事件(如癫痫发作、头痛、异常感觉、肢体抖动等)。每个脑电图室应在仪器内设置统一的标注术语,标注的术语应明确,使其他阅图者在理解上不产生歧义。此外也可对特殊情况做额外的标注。

### 4.2 VEEG 分析

通常是在 VEEG 监测结束后对记录进行回放分析。脑电图记录需要从始至终进行完整浏览和重点分析,但视频记录则不可能全部浏览。以下情况需要打开视频,与脑电图记录同步分析,以明确事件性质或发作类型:① 脑电图显示为发作期模式;② 肌电图显示可疑的发作模式(如肌阵挛、失

张力、痉挛等);③ 工作人员打标的发作性事件;④ 患者或家属打标的事件;⑤ 确定可疑伪差的来源(如拍打等);⑥ 其他特殊图形或特殊事件。对于在监测中出现癫痫持续状态的患者应即时对脑电图记录做出分析判断,包括对药物治疗的反应,并及时与主管医生进行沟通。

### 4.3 脑电图的截图和打印

每例 VEEG 监测应建立一个独立的 PDF 格式或 PPT 格式的电子版文件,并以统一格式命名,归入脑电图室的数据库,以方便检索查阅。推荐使用 CAEE 的“临床脑电图电子报告系统”。PDF 或 PPT 文件应包括脑电图报告页和一系列脑电记录截图。截图内容应能反映该次 VEEG 监测的全貌和重点,包括背景活动、诱发试验反应、基本睡眠各期模式、各种异常图形、各种发作间期癫痫样放电及发作期模式等。发作期截图应从发作前 10s 左右的基础状态开始连续截图,直至发作终止恢复基础状态为止。如发作持续时间较长或为癫痫持续状态,发作的中间部分可间断截图。打印图的内容与截图相同,但可以适当简化。每一页截图及打印图都应有标尺和状态或事件标注,如睡眠、清醒、腹部不适等,作为读图时的基本参考。建议脑电图室存留电子版 VEEG 文件,而打印的纸版报告及脑电图交给患者。

### 4.4 VEEG 数据的剪辑

VEEG 原始数据量非常大,全部长期保存不太现实。推荐剪辑重点内容储存归档,但原始数据应保留一段时间再删除,以备不时之需。癫痫外科手术患者和儿科患者的 VEEG 剪辑资料建议保留 10 年左右。

**4.4.1 发作间期和发作期脑电图数据剪辑** 不包含视频资料,脑电图剪辑内容与上述脑电图截图内容基本相同,但推荐对各项内容进行更长时段的完整剪辑,避免碎片化剪辑。对含有发作期的脑电图数据(不包含视频),应至少保留发作前 15 min 至发作后 15 min 的连续脑电图记录。

**4.4.2 发作期 VEEG 数据剪辑** 剪辑的数据包含同步脑电图和视频资料。应对每次发作的同步 VEEG 进行完整的剪辑,要包含足够长的发作前和发作后时间(推荐从发作前 10~30 s 的背景活动开始,至发作后恢复背景活动 10~30 s 结束)。保留发作前后过长的视频记录会占据过多的存储空间。对于性质不确定或诊断不明确的发作性事件,建议也予以剪辑保留,以备之后可能需要再次回顾分析。

# 癫痫监测单元建设标准

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



癫痫监测单元 (Epilepsy monitoring unit, EMU) 是承担癫痫患者长程视频脑电图 (VEEG) 监测的独立病区, 需要有专门的人员配备及设备和环境的要求。其主要功能是癫痫的诊断和鉴别诊断, 以及癫痫外科的术前评估。本指南综合国际上有关 EMU 现状和国内癫痫中心的需求, 推荐以下 EMU 建设标准。

## 1 EMU 团队人员配置和职责

各 EMU 的医技护分工略有不同, 但均应做到既职责明确又分工合作, 建立规范化的工作流程。为保证 EMU 的工作质量和工作效率, 推荐 EMU 专业人员配置和职责如下。

### 1.1 EMU 主任或负责人

一般由神经内科或小儿神经科的癫痫专科医师担任, 并应符合以下标准: ① 接受过系统的脑电图和癫痫专业培训, 对长程 VEEG 的操作、阅图和症状学分析有丰富经验, 通过脑电图高级水平考试; ② 具备 EMU 的工作经验 (包括对癫痫持续状态等临床情况的处置能力) 和管理能力; ③ 掌握和癫痫外科相关的脑电图 (包括颅内脑电图) 和神经电生理技术, 具有术前评估经验。

### 1.2 脑电图医师

具有执业医师资格, 经过系统的脑电图和癫痫专业培训, 通过脑电图中级及以上水平考试; 能独立进行长程 VEEG 的操作、阅图和症状学分析; 掌握和癫痫外科相关的脑电图 (包括颅内记录) 和神经电生理技术; 掌握对癫痫发作的观察和处置方法。脑电图医师的职责是在 EMU 负责人的领导及指导下, 独立进行脑电图的阅图分析和书写签发报告。

### 1.3 脑电图技师

具有医学教育背景, 经过系统的脑电图和癫痫专业培训, 熟练掌握脑电图仪器的调试、电极安放、参数调整等操作, 能及时识别和排除记录中的伪差, 识别发作间期脑电图和发作期放电模式及症

状学特征, 掌握对癫痫发作的观察和处置方法。通过脑电图初级及以上水平考试或神经电生理专业 (脑电图) 技术职称考试。脑电图技师的职责是: ① 负责 VEEG 监测中的各种技术性操作, 包括患者准备、设备调试和记录全过程; ② 在脑电图医师的指导下进行初步阅图分析和进行标注; ③ 书写初步的脑电图报告; ④ 脑电图数据整理, 包括截图、打印、数据剪辑、存储归档和数据库管理等。

### 1.4 脑电图护士

具有执业护士资质, 经过初步的脑电图和癫痫专业培训, 具有基本临床护理经验, 并具有对癫痫患者的护理经验, 基本掌握脑电图仪器的调试、电极安放、参数调整等操作, 能及时识别和排除记录中的伪差, 掌握对癫痫发作的观察和处置方法。脑电图护士的职责是: ① 对住院患者的接待、宣教和护理工作; ② 协助脑电图技师进行有关操作, 如安放、维护和拆卸电极, 排除伪差等; ③ 观察病情, 保证患者安全, 及时发现和记录癫痫发作等临床情况, 并及时与医技人员联系, 协助医技人员进行相关处置。

## 2 设备要求

### 2.1 床位和脑电图仪器配置

EMU 作为一个配备有专业团队的独立病区, 至少应有 8 张床位, 每床均配备至少 32 通道的视频脑电图仪器。在开展癫痫外科的 EMU, 考虑到术前评估的 VEEG 监测占机时间较长, 可能需要有更多的床位和仪器。癫痫外科的 EMU 还需要配备 128 通道或更高通道的视频脑电图仪和电刺激仪, 用于颅内脑电图长程监测。EMU 应设有专用机房, 专用电源和铺设专用地线。

### 2.2 视频和音频要求

**2.2.1 视频记录** 配备高分辨率的彩色摄像机, 光照度达到 25 Lux (便于展示面部潮红、苍白等自主神经改变), 并应配备内置红外线照明器用于夜间记录。要求摄像机具有“虹膜功能”, 即可根据环境光线的变化自动调节光圈, 同时可以手动调节。摄像机镜头可以远程变焦, 能对感兴趣区域近距离



视图。视频记录应与脑电记录严格同步。在 EMU 内推荐固定式摄像机,摄像机应位于监测床前上方距床面 3 m 左右,摄像机镜头与床面的角度应  $\geq 45^\circ$ ,若  $< 45^\circ$  会使录像失真。有条件的 EMU 可在床头上方另附一摄像机,便于观察面部特写。不推荐可移动式或便携式摄像机,但建议在病区的走廊、患者与家属休息区等区域额外安放独立的摄像机,以观察患者在其他场合的发作。

**2.2.2 音频记录** 在视频记录的同时应有同步音频记录,以了解监测期间的现场情况,特别是患者在癫痫发作期伴随的发声症状和语言功能,以及医务人员在现场口述所观察到的症状。应选择全向型可远距离拾音的麦克风,以满足对现场声音的全方位记录。

### 2.3 急救设备

EMU 应配备必要的急救设备,包括吸氧装置、吸痰器、监护仪、除颤器及急救车等。急救车配备的急救药品包括各种静脉用抗惊厥药物和心脏复苏药物等,应定期对药品进行检查更新。

### 2.4 建立局域网和数据库

EMU 需建立局域网,配备有足够存储容量的服务器,建立数据库,对各台仪器的数据进行统一存储和管理,实现数据的共存共享。要确保数据库存储介质使用的长期性、安全性和读取检索的方便性。应在脑电记录工作站、技师阅图室和医生办公室等多处配置终端阅图设备(计算机、打印机等)。脑电图数据库可接入医院的医疗内网系统,便于医师在门诊或医生办公室等多处终端阅图。护士站应有对全部 EMU 床位的监视屏幕,便于随时观察掌握所有患者的情况。

## 3 质量控制和安全管理

### 3.1 建立工作流程

EMU 应制定严谨规范和可操作的工作流程,包括严格执行指南四中 VEEG 监测操作流程的所有环节,确保 VEEG 记录质量。

### 3.2 记录监测中的事件

对监测中的时间有 3 种记录方法,可同时使用:① VEEG 监测报警按钮;② 发作记录单(由患者或其他观察者填写);③ 发作期的床旁观察测试。这些记录对 VEEG 监测中事件记录的准确性非常重要。

**3.2.1 VEEG 监测报警** 在床边设置报警按钮,发作期由患者本人或家属在第一时间报警,报警脉冲同步自动标记在 VEEG 记录中。也可通过 VEEG

记录发现患者、家属或看护人未发现的发作症状。但视频监测可能受拍摄角度、体位等影响而观察不到某些细节,也无法确定先兆,因此发作记录单和床旁观察是对 VEEG 视频记录的重要补充。

**3.2.2 发作记录单** 由患者本人、陪护家属或医护人员在发作记录单上记录各种事件的表现及其出现时间(见附件 1),以供阅图时参考。患者的记录及陪护人员的观察有助于确定先兆、轻微发作或其他发作症状的起始。但患者也可能受表达能力或智力水平的限制而难以描述先兆。

**3.2.3 发作期的床旁观察测试** 在出现癫痫发作时,由 EMU 医生、护士或技师在床旁即刻快速测试患者的意识、记忆、语言和粗大运动功能。标准化测试方法可参考国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)欧洲委员会提出的方案(见附件 2)。

### 3.3 EMU 的安全管理

由于 EMU 内的 VEEG 监测时间长,而癫痫发作具有随机性和突发性,同时 VEEG 监测中经常需要以各种方式诱发患者的发作,因此在 EMU 中存在一系列潜在的安全隐患,包括:① 癫痫发作可能导致坠床、跌伤、头部外伤、骨折、误吸等伤害;② 长时间电极压迫可引起局部皮肤损伤;③ 长时间监测和限制活动可能引发患者身心不耐受,或出现精神行为问题甚至假性发作;④ 剧烈发作可导致电极脱落、颅内电极被拔出或仪器损坏;⑤ 减停 ASM 可能引起癫痫持续状态;⑥ SUDEP 或近似 SUDEP 的发生率高于一般癫痫人群;等等。因此应在 EMU 内制订和落实详细的安全措施,预防不良事件的发生。推荐采取以下措施:① 应在入院时对患者及其陪护者进行系统的安全教育,详细介绍 EMU 环境和病房内的设备(如报警按钮)、VEEG 监测的目的、各种诱发试验的必要性和潜在风险、癫痫发作可能引起的伤害及应该采取的预防措施等。建议向患者提供规范的安全教育手册(或在每间病房张贴安全教育提示),并签署相关的知情同意书;② EMU 病区应有医生和护士 24 h 值守,随时了解和处置患者的各种情况,并保证设备的正常运行;③ 了解患者近期的发作类型、发作频率和服药情况,由主管医生制定合理的减药方案,防止出现癫痫持续状态;④ 病床应保持全天候加立床挡保护,防止发作时坠床;床挡需全软包,且床旁去除其他硬物或危险品(如热水瓶、电源插座等),以防止发作时发生碰伤、烫伤等意外事故。整个监测期间均应有家属或其他陪护人员在旁观

察照护,任何时间均不能将患者置于独处状态,儿童患者应格外加以看护。对于非常躁动不合作的患者,可适当进行约束或镇静,避免造成自伤或电极脱落;⑤ 医护人员应通过巡视病房和屏幕监测随时观察患者情况。应适当限制患者在监测期间的活动范围,不使其脱离视频镜头和(或)医护人员的监护范围。如患者需要短暂停止监测(如去洗手间),必须有家属或医护人员陪同;⑥ 每日定期检查电极,长时间监测时应适时松解电极,清洁头皮,避免皮肤压伤感染。对于颅内电极记录的患者,每日定期检查有无局部渗出、出血、感染或电极移位等情况,随时予以适当处理;⑦ EMU 应具备有吸痰、吸氧设备,配备必要的抢救药品和器材,并保证处于随时可用的状态;⑧ 指导家属在患者发作时及时报警、正确操作处理(掀开被子或其他遮盖物,全身充分暴露,不要按压肢体,不要遮挡镜头等),做好安全保护和协助观察病情。在患者出现发作时医护人员应在第一时间到达床旁,按程序进行观察测试和处理各种事件(见附件2)。

## 4 抗癫痫发作药物(ASM)的减停

### 4.1 总体原则

药物难治性癫痫在术前评估时,需要在有限的VEEG监测时间内记录到至少2次习惯性癫痫发作。在发作不太频繁的患者,有时需要通过减停ASM而达到目的。但减停ASM可能诱发癫痫发作加重或出现持续状态,也可能诱发出非习惯性发作。因此首先应详细了解患者的发作类型、发作频率,当前用药的种类、剂量和相对疗效,了解每种药物的药代动力学和药物相互作用特点,制定个体化的减停药物方案,避免出现以上不良情况。减药前应充分解释减药方案的必要性和可能带来的风险,征得患者和家属的理解同意,并签署知情同意书。在诊断性减停ASM方面,当前并没有可供借鉴的共识或指南,以下原则和方案仅供参考,并再次强调应针对不同病情和不同药物特性制定个体化方案。

### 4.2 一般方案

在入院后先进行24hVEEG监测,如未记录到发作,可启动减药方案。只有在少数发作不太频繁且服用长半衰期药物的情况下,才考虑在监测前1~2天就开始减药,因为院外减药存在更大风险。减药方案在各癫痫中心或EMU不尽相同,一般是第1天每种ASM剂量减少1/3,第2天再减少1/3,如仍无发作,之后完全停药继续监测,直至监测到发作。在多药联合治疗时,也可采用每次减停1种药物。完成VEEG监测后,恢复之前所用的药物和剂量,或根据医嘱调整药物和剂量。

### 4.3 参考不同ASM特点制定减药原则

制定减药方案时应考虑每种药物的药代动力学特点,以及多药联合治疗时药物间的相互作用。肝酶诱导性药物(如卡马西平、苯妥英)减停后可能增加其他药物浓度,而肝酶抑制性药物(如丙戊酸)减停后可能降低其他药物的浓度。

**4.3.1 与戒断发作有关的药物** 如苯二氮草类或巴比妥类,减量应非常谨慎。

**4.3.2 长半衰期药物** 如吡仑帕奈或唑尼沙胺,因为停药后短期内对血清浓度影响很小,可在监测前1~2天开始减量。

**4.3.3 中长半衰期药物** 如乙琥胺、拉莫三嗪或托吡酯,可在监测后较快减停,以便在有限的监测时间内有效降低血清浓度。

**4.3.4 短半衰期药物** 如奥卡西平、卡马西平、拉考沙胺、左乙拉西坦、非氨酯、加巴喷丁、普瑞巴林、扑米酮、卢非酰胺、乙酰唑胺、噻加宾等,建议逐步减量,以防止血清浓度急剧下降。

**4.3.5 抗发作作用与血清水平相关性差的药物** 如丙戊酸或氨己烯酸,生物学半衰期长,即使血清浓度下降,在一定时间内仍存在抗发作效果,可在监测前提前减停。

**4.3.6 非线性动力学药物** 如苯妥英或司替戊醇,由于代谢率接近分解酶的最大能力,药物剂量的微小调整即可导致血清浓度的较大变化,需逐步减量。



### 测试前操作

1. 检查患者安全性!
2. 检查摄像头和光线, 画面充分显示患者
3. 如有以下情况, 请大声说出: 面色苍白、潮红、出汗、竖毛、流涎、轻微抽搐或斜视

### 发作期测试

1. 呼唤患者姓名  
如有反应: 问“你有什么感觉?”  
如无反应: 触摸 (或轻掐) 患者手臂
2. 说: “抬起手臂”。仅口头指令, 不要动作演示  
如无反应: 给予动作演示  
如不能遵照执行: 试着摇动患者手臂, 说“抓住我的手”
3. “重复并记住我说的话: 马、桌子”(或“狗、红色”)  
如患者无反应: 重复测试 1, 否则继续测试 4
4. 定向力检查:  
“你叫什么名字”  
“你现在在哪里?(爸爸妈妈在哪里)”  
“今天是几月几号? 今天是星期几? 现在是什么时间?(你的玩具在哪里)”
5. “还记得刚才我说的话吗?”
6. 给患者展示一件测试物品 (如牙刷或钥匙), 并问“这是什么”  
如不能命名, 问“这个东西是干什么用的/这个东西会发出什么声音”  
如无反应, 问“伸出你的舌头”, 必要时可示范该动作  
出示一件测试物品 (如梳子), 说“记住这件东西”
7. “从 1 数到 10”, 患者 >6 岁时, 也可以要求患者读和写
8. “你还记得刚才拿给你看的東西吗”, 若不能回答, 就展示 3 件测试物品 (包括先前展示过的), 让患者找出哪一件是先前展示过的
9. 检查患者肌张力
10. 询问感觉和视觉先兆

### 发作后测试

1. “你刚才犯病了吗?”
2. “你还记得我说过的那些词吗”, 或“还记得我让你干什么了吗”, 或“还记得我给你看过的东西吗”
3. “请举起胳膊, 抬起腿”  
如不能遵从语言指令, 示范一下动作  
如不能遵从示范动作, 被动抬起患者双臂
4. 使用测试物品按第 6 条测试
5. 定向力检查按第 4 条测试
6. 请患者描述发作时的所有感觉及首先注意到的东西。可要求其画出视觉先兆的内容
7. 全身强直-阵挛发作后, 检查病理征 (如 Babinski 征)
8. 重复测试, 直到患者恢复正常

### 发作间期测试

在不受发作影响并且在发作结束至少 1 h 后重复上述测试, 以便比较

## • 专家指南 (六) •

# 癫痫外科脑电图和神经电生理技术标准



中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会

癫痫外科术前评估和术中监测包括一系列多学科合作项目,长程视频脑电图(VEEG)监测是术前评估中最重要的内容之一,有些患者还需要进一步颅内放置电极后进行长程VEEG监测。术中皮质脑电图(ECoG)也常用于癫痫外科。在涉及到运动功能区时,术中诱发电位监测可有效保护运动功能。在接受癫痫外科手术后的数年内,需要定期复查VEEG。以下各项均为术前评估或术中监测时的脑电图和神经电生理技术标准,也包括对术后脑电图复查的特殊要求。

## 1 颅外视频脑电图监测(VEEG)

### 1.1 适应证

各种药物难治性癫痫,不论是考虑根治性手术(如致痫区切除、离断或激光间质热疗)还是姑息性手术(如胼胝体离断或神经调控手术),术前评估均应进行长程VEEG监测。VEEG监测以头皮电极记录为主。VEEG监测应在癫痫中心或EMU内住院进行,以保证监测质量和患者安全。

### 1.2 VEEG监测的基本要求

在设备和人员配置、监测环境要求、操作流程、减停抗癫痫发作药物(ASM)方案、VEEG记录和分析、数据整理、质量控制和安全管理等方面可参照指南四和指南五的标准。

### 1.3 特殊要求

在指南四和指南五的基础上,术前评估的长程VEEG监测有以下特殊要求:

**1.3.1 设备要求** 由于监测癫痫发作有时需要10-20系统以外的附加脑电记录电极和更多通道的肌电图记录,32通道仪器有时不能满足需要,必要时采用64通道的视频脑电图仪。如果采用10-10系统高密度电极记录,则需要多通道视频脑电图仪。

**1.3.2 电极安放** 均使用盘状电极。强烈推荐使用改良的10-20系统,即常规增加下颞电极。均应安放一个通道的心电图和至少2个通道的表面肌电

图(常规为左右三角肌)。如果患者表现为下肢抽搐,或肢体远端、眼睑、口角等部位抽搐,应额外安放股四头肌或其他相应部位的肌电图。

**1.3.3 监测时间** 推荐术前评估的VEEG监测时间 $\geq 24$  h,并至少记录到2次(最好3~5次)习惯性发作。如果患者在当前阶段有多种发作类型,每种类型都应记录到至少2次发作。必要时通过减停ASM诱发临床发作(见指南五)。即使在24 h内已经记录到多次发作,监测时间也不应短于24 h,以便评估发作频率。如果连续监测1周仍未记录到发作,由主管医生决定并与患者或家属协商是否终止监测。

## 2 颅内视频脑电图监测(intracranial video EEG, iEEG)

### 2.1 适应证

颅内视频脑电图监测是指在手术置入颅内电极后,进行非术中的长程监测,属于有创性(硬膜下电极)或微创性(立体定向深部电极,SEEG)的术前评估方法。药物难治性局灶性癫痫如经无创性术前评估不能确定致痫区和(或)切除范围,或手术可能涉及重要功能表达区,可以考虑进行iEEG监测定位。iEEG方案应根据多学科术前评估的综合结果进行规划。

### 2.2 设备要求

iEEG监测系统包括多通道视频脑电图记录仪和皮质电刺激器。脑电记录至少需要128个放大器通道,SEEG有时需要更多通道放大器。放大器采样率应 $\geq 1\ 000$  Hz,以便分析颅内高频脑电信号。其他设备和参数要求与视频脑电图监测相同。

### 2.3 颅内电极置入

目前应用的iEEG颅内电极包括硬膜下电极和SEEG置入。iEEG监测也应同步记录心电图和多导肌电图,必要时需增加其他生理记录。iEEG的接地电极可选择位于头皮、耳垂、颅骨或脑内白质,但低龄儿童颅骨较薄,不建议作为接地电极。

**2.3.1 硬膜下电极** 麻醉后在铺单前拍照患者的头位和切口标记线。开颅后确定局部皮质的解剖结

构,根据术前规划放置格栅电极及条状电极。电生理技术人员现场拍照(拍照角度与术前头位照片一致),并现场及时在照片上注明手术窗口的空间位置、主要解剖标志和电极编号。术后将电极位置还原至患者的三维重建 MRI 表面,以供脑电图分析定位和皮质电刺激时参考。

**2.3.2 SEEG 电极** 每根 SEEG 电极的触点数从 8~16 个不等。根据术前规划标注电极代码(英文大写字母)及每根电极的触点编号(阿拉伯数字)。通常 SEEG 的电极触点数比硬膜下电极更多,如果触点数超过脑电图仪器通道数,可删除位于白质内或皮质外的电极触点,但每个触点的编号不变。SEEG 的参考电极推荐选择与癫痫发作最无关的白质触点,以尽量减少皮质电活动或心电、肌电信号的干扰。术后行常规脑 CT 扫描,并与 MRI 融合和三维重建,精确定位电极轨迹和每个触点的解剖部位,以供脑电图分析定位和皮质电刺激时参考。

**2.3.3 启动 iEEG 记录** 电极置入术后,一旦患者从麻醉中清醒,即可开始 iEEG 记录,并观察记录质量。硬膜下电极记录早期可能因局部水肿而慢波增多。SEEG 记录早期如出现局灶性慢波或电静息,应注意是否出现局部血肿,并及时进行头颅 CT 扫描。

## 2.4 数据采集和分析

**2.4.1 采样频率设置** 采样率至少为 500 Hz,推荐 1 000 Hz 或更高,以便显示 80 Hz 以上的高频脑电信号。在记录和分析过程中均不推荐使用高频滤波、低频滤波和陷波滤波,以免衰减高频脑电活动和发作起始期的低频去极化漂移。

**2.4.2 iEEG 分析** 推荐常规采用双极链式导联,仅在必要时使用参考导联。由于通道数很多,既需要对全部导联的“全景式”浏览,也需要对感兴趣的部位或时段选择性分析,包括显示局部导联并增加灵敏度,和(或)调节每屏显示的时长,如展开到 5 s/屏、2 s/屏(分析高频信号)或压缩至 20~30 s/屏(分析缓慢去极化漂移),以达到准确分析和定位。避免从始至终一成不变的浏览分析。可根据所要分析的频段临时调整带宽,如分析高频振荡时可提高 HF 和 LF 的起止点(峰右移)。过度换气、间断闪光刺激在术前头皮 VEEG 监测是常规检测项目,在 iEEG 则为选择项目,可根据患者实际病情选择适当的诱发试验,包括惊吓刺激等。

## 2.5 皮质电刺激

皮质电刺激是 iEEG 的常规检测项目,主要目的是确定皮质功能区范围,和通过诱发习惯性发作

确定发作起始区。皮质电刺激操作应由 2 位负责 iEEG 监测的脑电图医生和神经科医生(或脑电图技师)合作完成,一人负责电刺激操作,另一人负责观察和记录刺激的反应。操作人员应熟悉患者习惯性发作的形式、电极位置、发作间期和发作期的电活动情况及药物减停情况。推荐在记录到自发性惯常发作之后再行皮质电刺激。在准备进行电刺激前应尽量先恢复之前减停的 ASM。若停用 ASM 数天后仍未记录到自发性癫痫发作,也可先行皮质电刺激。电刺激诱发的癫痫发作应与自发性癫痫发作进行比较,以便确定是否为真正的发作起始区。

**2.5.1 刺激参数** 通常选择 2 个相邻触点作为正负极,施加双相方波脉冲刺激。硬膜下电极与 SEEG 的刺激参数不同,表 6-1 为推荐的刺激参数。允许在安全的前提下适当调整刺激参数,但都应从低刺激量开始逐渐增加刺激电流,直至产生主观或客观的功能表达、发作症状、后放电或达到最高刺激量。2 次刺激的间隔时间不短于 15 s,且 iEEG 活动应恢复到基础状态。间隔时间过短可能产生可塑性效应或累积效应,导致假阳性结果。对位于白质内的 SEEG 触点不进行刺激。

**2.5.2 中央区电刺激** 中央区的兴奋性阈值较低,上述刺激参数可能诱发非习惯性癫痫发作,因此推荐优先选择短时间的高频刺激或低频刺激,避免出现假阳性结果。

**2.5.3 儿童电刺激** 癫痫患儿有时需要使用更大的刺激电流或更宽的脉冲宽度才能获得反应,可在上述刺激参数的基础上适当调整,提高检测敏感性。对于不合作的患儿,可在睡眠期使用高频刺激测试运动功能。

**2.5.4 皮质功能区定位** 首先要明确刺激电极的解剖位置,刺激位置偏差或解剖功能变异可能产生假阴性结果。建议首先从远离发作起始区的部位开始刺激,最后对起始区进行刺激,以避免因刺激引起发作而影响进一步功能定位。刺激时要求患者描述对刺激的感觉,同时观察刺激引起的局部运动症状。某些脑区应在任务状态下进行皮质电刺激,以确定皮质功能区分布。通常电刺激颞叶内侧结构时进行图像命名和朗读,刺激颞后皮质时进行单词重复,刺激运动前区时进行自动语言系列(大声计数),刺激优势侧额下回时进行命名或大声朗读。低龄或智障儿童难以完成任务态下的皮质电刺激,可适当省略。

**2.5.5 电刺激结果记录** 所有电刺激结果均应记录



表 6-1 推荐 iEEG 皮质电刺激的主要参数

主要刺激参数	硬膜下电极	SEEG 电极	
		低频刺激	高频刺激
脉冲波形	双相方波	双相方波	双相方波
脉宽 (ms)	0.3	0.5 ~ 3	0.5 ~ 1
频率 (Hz)	50	1	50
刺激持续时间 (s)	5	20 ~ 60	3 ~ 8
起始电流 (mA)	0.5 ~ 1	0.5	0.5
最大电流 (mA)	15	4	5

在专用的皮质电刺激记录表内,包括刺激部位、刺激电流强度和刺激反应等。全部刺激完成后应对刺激结果进行分析,在三维重建 MRI 上标记出表达功能区分布图,以及后放电或发作起始部位。

### 3 术中皮质脑电图 (electrocorticography, ECoG)

#### 3.1 适应证

术中 ECoG 是在术中应用条状、栅状电极或深部电极直接记录大脑皮质的电活动。推荐对所有接受开颅癫痫手术的患者在致痫区切除(或离断)前后进行 ECoG 记录,为精确定位致痫区和切除范围提供补充信息。由于患者处于麻醉状态及术中采集时间受限,术中 ECoG 主要记录的是发作间期癫痫样放电。

#### 3.2 仪器设备

使用至少 32 通道的数字化脑电图仪,采样频率至少 500 Hz (最好  $\geq 1\ 000$  Hz,以记录局部皮质高频电活动)。推荐使用术中脑电图监测仪,兼有 ECoG 记录和术中诱发电位监测的功能。

#### 3.3 操作方法

**3.3.1 术中 ECoG 记录** 需要术者和电生理人员在手术台上和台下相互密切配合。操作者应掌握患者术前评估的各种资料,包括发作间期放电部位、发作起始部位及影像学结果等,以指导术中记录电极的选择及电极覆盖范围。麻醉后在铺单前拍照患者的头位和切口标记线。

**3.3.2 地线及参考电极** 推荐采用针电极,记录前将电极插入手术切口边缘或其他合适部位并妥善固定。如采用皮肤表面盘状电极,需在手术消毒前将电极安放在与手术无关的部位,一般是固定在对侧头皮,但皮肤表面电极存在因术中变换体位、出汗等因素可能导致电极脱落或接触不良的问题,且在手术过程中难以修理维护。

**3.3.3 记录方法** 根据计划的记录范围,可选择硬膜下条状电极、栅状电极及深部电极的各种组合。推荐带宽为 0.5 Hz ~ 200 Hz,以尽可能记录到高频振荡电位。但为避免手术室内各种医疗电器的干扰,HF 也可设置为 70 Hz。如果 50 Hz 交流电干扰难以去除,必要时可暂停电刀、电凝、电动床、电热毯、吸引器等设备。术中记录电极的位置可根据需要随时调整,推荐每一部位的记录时间不短于 5 min。每一次电极位置变动都应拍照(每次拍照角度与术前头位照片一致。)并即时在照片中标记出电极触点的编号,对应于该电极位置的 ECoG 记录数据段,并存档留证和用于后期分析。一般术中 ECoG 总记录时间 30 ~ 60 min。

**3.3.4 麻醉方案** 癫痫外科应与麻醉科协同制定癫痫手术的麻醉方案,并在术中相互配合,完成手术过程和各项术中监测项目。不同麻醉剂对术中 ECoG 和诱发电位有不同影响,并与剂量及其他因素(如 CO<sub>2</sub> 浓度)有关。通常中等剂量麻醉剂增加皮质放电频率,剂量进一步增加时全脑抑制增强,放电频率减少。推荐的麻醉方案为芬太尼、低剂量吸入麻醉剂及间断异丙酚辅助维持麻醉。在 ECoG 记录前 15 min 停用异丙酚,吸入麻醉剂维持在 1.5 MAC 以下。开始感觉和运动诱发电位监测前停用吸入性麻醉剂和肌松剂。

## 4 术中运动功能监测

#### 4.1 适应证

当癫痫手术切除(或离断)范围邻近初级运动区(如中央沟前后)或邻近皮质下的皮质脊髓束(如岛叶后部皮质下)时,术中运动功能监测(简称术中监测)用于对运动功能的保护。应在术前评估时根据病情和手术方案确定术中监测方案。推荐术前根据患者情况尽可能进行无创性功能评估,如神经系统查体(是否有轻偏瘫)、功能磁共振

(fMRI)、磁共振弥散张量成像(Diffusive tensor imaging, DTI)、或经颅磁刺激运动诱发电位(Motor evoked potential, MEP)等,了解运动功能分布及其与手术范围的大致关系,以便术中在有限的记录范围和监测时间内准确定位运动功能区。对于难以进行无创性功能评估的低龄儿童,术中监测是保护运动功能最可靠的方法。

## 4.2 术中运动功能监测的操作

整个操作过程需要手术医生、电生理人员和麻醉医生密切配合共同完成。在麻醉之后,消毒开颅之前,预置躯体感觉诱发电位(SEP)的表面刺激电极(上肢为对侧正中神经,下肢为对侧踝部胫后神经),并预置记录运动诱发电位(MEP)的针电极(上肢包括大、小鱼际肌、伸指总肌、肱二头肌、肱三头肌及三角肌,下肢包括股四头肌、胫前肌、腓肠肌及足底肌)。运动功能监测一般在 ECoG 记录后开始。监测分为以下三步:

### 4.2.1 躯体感觉诱发电位(SEP)

用于确定中央沟的位置。SEP测试前停用吸入性麻醉剂。使用1×6或1×8的硬膜下条状电极作为记录电极,由手术医生将其放置在与中央沟“反Ω”走形弯曲处垂直的位置,并根据测试结果对位置和角度进行微调。不建议用栅状电极,因为很难保证电极位置的准确性,且不同触点之间的电位关系混乱,影响对SEP电位的识别确认。刺激电极位于手术对侧的正中神经。给予连续的单个电刺激,脉宽0.2~0.5 ms,刺激强度为15~25 mA。如在条状电极两个相邻触点叠加出位相倒置的皮质电位(中央前回电位N20和中央前回电位P22),这两个电极所跨越的脑沟即为中央沟。由此整个中央沟的走形和中央前回的其他部分(下肢或头面部代表区)多数能够准确判断,除非有明显解剖变异。仅诱发出N20或仅出现P22也可以提供足够的定位信息。3岁以下儿童髓鞘发育不成熟,位于中央区或邻近区域的先天性皮质发育不良常有解剖结构紊乱和功能分布异常,可能诱发不出正常SEP波形。

### 4.2.2 皮质电刺激运动诱发电位(MEP)

确定中央沟后,进行MEP测试。测试前应停用吸入性麻醉剂和肌松剂,并监测TOF(Train of four twitch test)以了解肌松剂代谢情况,肌松剂代谢不完全将导致MEP失败。将条状电极放置在中央前回,一般应用第一个触点作为刺激电极的阳极进行电刺激。使用阳极串刺激,每串包含5~7个刺激,每个刺激脉宽0.2~0.7 ms,频率250~500 Hz。刺激量从1 mA开始逐步增加,直到在目标肌肉引出复合

肌肉动作电位(CMAP),成人刺激量一般不超过15 mA。儿童所需刺激量常比成人大,最大刺激量一般不超过30 mA。婴幼儿(3岁以下)常需要较大的刺激量,因此低龄儿童可直接从较大起始刺激量(15 mA~20 mA)开始尝试,以节省术中时间。测试过程中需要手术医生配合,不断调整刺激电极的位置,根据所诱发的CMAP肌群来确定皮质主要运动功能区的位置。如果在局部及周围脑区没有诱发出CMAP,需要判断是操作及刺激参数的问题或仪器故障,还是患者的功能区已经转移。

### 4.2.3 术中持续运动功能监测

一旦根据CMAP确定了主要肌群在皮质的投射位置,则将刺激电极固定放置在该部位,并尽可能放置在引出最佳CMAP的位置。在手术切除全过程中对CMAP进行持续监测,每隔1~5 s给予一次串刺激,形成连续的CMAP“瀑布图”。手术操作距离功能区越近,刺激的间隔应越短,以便及时发现CMAP波幅的变化。一旦出现CMAP波幅降低甚至消失,表明手术操作影响或损伤到运动区皮质或皮质脊髓束,此时应及时提醒手术医生暂停操作,避免损伤运动功能。

## 5 术后VEEG复查

应建立癫痫外科术后的长期随访和管理流程,确定随访时间、随访项目和随访方式(门诊随访或电话随访),并与患者及家属充分沟通获得配合。

### 5.1 VEEG复查时间

首次VEEG复查推荐在头皮缝合口拆线后或出院前进行,如果术后仍有发作或可疑事件,应根据情况提前安排复查时间。出院后应定期复查VEEG,在保持无发作的状态下,推荐复查的时间点为术后3、6、12、24和36个月。在随访期间如果癫痫复发或有其他特殊需要,应及时复查VEEG,以便临床作出正确诊断和治疗调整。

### 5.2 术后VEEG复查的特殊要求

复查的技术指标参照指南四,并补充以下额外要求。

### 5.2.1 患者信息的补充采集

除指南四所采集的患者术前病史资料外,术后复查需补充如下资料:手术时间、术式(切除、离断、SEEG热凝、激光间质热疗、神经调控等)、手术部位和范围(根据术后MRI)、位于切口附近的电极编号(用于识别缺口节律)、术后用药及癫痫控制情况等。其中需要特别注意脑叶离断或半球离断手术,因为离断手术后对脑电图的解释与其他术式有很大不同。

### 5.2.2 迷走神经刺激术后

对接受迷走神经刺激



(Vagus nerve stimulation, VNS)治疗的患者术后复查脑电图时应额外增加 2 个互为参考的盘状电极,分别放置在左侧颈部手术瘢痕附近和左侧腋下瘢痕附近,用于记录 VNS 的刺激脉冲。其作用一方面是识别脑电图记录中的刺激伪差,更重要的是可分析刺激期和非刺激期对脑电图和心率的影响,特

别是对癫痫样放电的影响。

### 5.3 术后随访资料

建议在每次复查 VEEG 前做好预约安排,对必要的影像学、神经心理学或神经发育评估等项目一并进行随访复查,并将包括 VEEG 复查在内的所有随访结果及时录入癫痫外科数据库。

# 危重症持续脑电图监测技术标准



中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会

重症监护病房 (Intensive care unit, ICU) 患者常存在昏迷、谵妄、癫痫发作、颅内压增高、脑缺血、脑水肿、颅内感染等神经系统急危重症,病情进展迅速,潜在风险高。危重症持续脑电图 (Critical care continuous EEG, CCEEG) 监测可早期、实时评估脑功能变化趋势,协助临床早期诊断和及时处置。本指南是根据 ICU 特点制定的 CCEEG 技术要求,并不涉及对脑电图结果的诊断和解读,也不涉及脑死亡的其他判定标准。

## 1 ICU 脑电图团队人员及职责

ICU 的脑电图团队应包括具有脑电图专业基础的脑电图医师、ICU 医师、脑电图技师和 ICU 护士。团队人员的工作职责可根据各 ICU 情况有所调整,但强调应建立规范化的工作流程,以利于脑电图医技人员与 ICU 医护人员之间密切的沟通合作。

### 1.1 脑电图医师

要求具有执业医师资格,经过系统的脑电图和癫痫专业培训,能独立进行长程 VEEG 和 CCEEG 监测的操作、阅图和症状学分析,具有对 ICU 相关脑电图和神经电生理监测的诊断能力,掌握对癫痫发作的观察和处置方法,通过脑电图中级及以上水平考试。脑电图医师的职责是对 CCEEG 结果进行阅图分析和书写签发报告。

### 1.2 ICU 医师

建议 ICU 配备重点负责 CCEEG 监测的临床医师,应为中级或以上技术职称,具有 ICU 工作经验,经过系统的脑电图专业培训,并具有至少 3 个月的 CCEEG 学习经历。具备对定量脑电图 (quantitative EEG, qEEG) 进行实时分析的能力和原始脑电图的初步阅图能力。通过脑电图初级或以上水平考试。ICU 医师负责确定 CCEEG 监测适应证及启动和结束时间,决定监测过程中的医疗干预,负责与脑电图医师的及时沟通,以及对 CCEEG 所有记录结果的临床解释。

### 1.3 脑电图技师

要求具有医学教育背景,经过系统的脑电图和癫痫专业培训,熟练掌握脑电图仪器操作、能及时识别和排除 ICU 环境中的各种伪差,能够识别危重症患者脑电图常见模式,具备对 qEEG 进行实时分析的能力。通过脑电图初级及以上水平考试或神经电生理专业 (脑电图) 技术职称考试。脑电图技师的职责包括: ① 负责 CCEEG 监测中的各种技术性操作,包括患者准备、电极安放、设备调试、参数调整及记录全过程; ② 在脑电图医师的指导下进行初步阅图分析及标注; ③ 发现 CCEEG 监测中的特殊情况 (如癫痫发作、周期性放电、低电压或电静息),并及时向脑电图医师或 ICU 医师报告这些情况; ④ 发现电极伪差等技术问题,并及时与 ICU 护士沟通进行电极维护。⑤ 书写初步的脑电图报告; ⑥ 脑电图数据整理,包括截图、打印、数据剪辑、存储归档和数据库管理等。

### 1.4 ICU 护士

要求具有 ICU 的护理工作经验,经过初步的振幅整合脑电图 (amplitude integrated electroencephalogram, aEEG) 专业培训,基本掌握脑电图仪器的调试、电极安放、参数调整等操作,能及时识别和排除常见伪差。ICU 护士的职责包括: ① 协助脑电图技师完成 CCEEG 监测中的各种技术性操作,包括患者准备,设备调试,电极安放、维护和拆卸等; ② 负责随时观察记录过程中的脑电图质量,排除记录中出现的常见伪差; ③ 负责在记录全程中观察患者的临床情况及完成护理工作,及时发现病情变化及 aEEG 的变化,并及时与医技人员联系,协助医技人员进行相关处置。

## 2 设备要求

推荐 CCEEG 监测设备使用至少 32 通道视频脑电图仪,放大器性能与指南一的要求相同,VEEG 仪器与指南四的要求相同。根据 ICU 的特点,另有如下特殊要求。

### 2.1 硬件要求

可移动式或固定式 VEEG 设备均可使用,但可



移动式 VEEG 更适合 ICU 重症患者的床旁监测。脑电图仪需要同时配备多导生理记录传感器,用于同步记录心电、肌电、呼吸、血氧饱和度等参数。闪光刺激器不作为必需的附属设备。

## 2.2 软件要求

除 VEEG 的记录和分析系统外,要求有同步 qEEG (包括 aEEG、功率谱、时频图及暴发-抑制定量分析等项目)处理和分析软件。

## 2.3 网络系统

推荐接入脑电图专用局域网的中央服务器系统,以便实现大容量数据存储和多终端远程访问。如床旁移动式设备无法进行有线网络连接,可使用无线连接。推荐 ICU 的 VEEG 数据与院内脑电图室实现远程连接,以实现数据共享并方便双方及时沟通合作。

## 3 记录方法

### 3.1 电极安放

推荐使用国际 10-20 系统的全部 19 个记录电极和 2 个耳电极。并有如下特殊要求:

**3.1.1 电极数目** 如果病情较重操作不方便,可以减少为 16 或 8 个记录电极,但对可能有癫痫发作或电发作的患者不建议减少记录电极数目。

**3.1.2 电极种类** 应常规使用盘状电极,不推荐使用针电极。如果需要紧急记录脑电图,对于无头皮伤口、无颅骨缺损的患者,可使用电极帽短期记录;亦允许使用一次性针电极短暂记录观察,随后应改为盘状电极。

**3.1.3 电极维护** 使用磨砂膏减少头皮阻抗 ( $\leq 10\text{k}\Omega$ ),导电膏、医用胶纸和弹力帽固定电极。在整个记录过程中,应随时进行电极维护,防止电极脱落、阻抗增加或接触不良。长时间记录时应每天至少检查 2 次 EEG 记录质量(即每 12 h 左右检查 1 次),以识别和纠正电极伪差和其他伪差;每日检查患者头皮,防止电极压伤皮肤或引起感染。如头皮有破损、血肿、引流管或螺钉等,应避免损伤部位,但应注意左右电极位置对称。如局部有颅骨缺损,应记录缺损部位的位置、范围及电极编号,以便在分析脑电图时识别缺口节律。

**3.1.4 多导生理记录** 应常规同步记录心电图和双侧三角肌表面肌电图,必要时增加呼吸、血氧饱和度等其他同步生理记录。

**3.1.5 记录后处理** 记录结束拆除电极后,应清洁患者的头发和头皮,检查是否有皮肤破损或感染,并给予相应处理。使用后的所有电极均应进行适

当清洁消毒处理。

## 3.2 监测中的操作

**3.2.1 记录初期评估** 医技人员应在记录开始后的 20 分钟内留在患者床边,确保记录质量良好,评估需要紧急处理的脑电图模式。

**3.2.2 脑电图刺激反应性** 对于昏迷患者,在记录一段基线期脑电图后,应常规给予刺激试验测试脑电图反应性,以辅助判断昏迷患者预后。推荐进行下述类型的测试:①视觉刺激(光照试验);②听觉刺激(耳旁拍手或声音呼唤);③触觉刺激(轻触肢体、鼻孔搔痒);④疼痛刺激(胸骨柄按压、眶上压痛、甲床压痛试验),应至少给予一种疼痛刺激。但目前对刺激强度和刺激持续时间尚无统一的共识。

**3.2.3 每日评估** 对于连续多日的 CEEG 监测,应每日评估患者的临床(意识水平变化)和脑电图反应性。记录镇静药物的给药时间和剂量。

## 4 CEEG 监测适应证和记录时间

由 ICU 医生根据病情决定开始及终止记录的时间,但至少应监测 4 h。所有 CEEG 监测均应包括原始脑电图记录和同步 qEEG 记录。

### 4.1 癫痫持续状态

对于癫痫持续状态患者,已给予抗惊厥药物后 60 min 内仍没有恢复基线状态者,应进行 CEEG 监测;对于难治性癫痫持续状态患者,应及时启动 CEEG 监测。建议在发作终止后或静脉抗惊厥药物撤药后继续监测 24 h。记录过程中,应即刻标记发作时间和静脉抗惊厥药物的给药时间、种类和剂量,以便观察脑电图对药物的反应。

### 4.2 创伤性脑损伤

如患者持续存在不能解释的意识状态改变,应进行 CEEG 监测。当患者 Glasgow 昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)  $\leq 8$  分时(特别是皮质挫伤/血肿较大、凹陷性颅骨骨折或穿透性脑损伤),应行 CEEG 监测以排除非惊厥性发作(Non-convulsive seizure, NCS)或非惊厥性癫痫持续状态(Non convulsive status epilepticus, NCSE)。

### 4.3 脑血管病

对于急性脑梗死、脑出血患者,如伴有持续不明原因意识状态改变,应进行 CEEG 监测,以排除 NCSE。但对于急性脑梗死患者,不建议将 CEEG 作为脑缺血、脑疝或颅内灌注压的常规检查手段。若监测 24 ~ 48 h 无癫痫发作,或抗惊厥药物撤药后 48 h 无发作可停止监测。对于伴有不明

原因意识状态改变的蛛网膜下腔出血患者,应进行 CCEEG 监测以排除 NCSE;对于昏迷的蛛网膜下腔出血患者,由于其神经系统查体不可靠,应启动 CCEEG 监测以早期发现脑血管痉挛相关的迟发性脑缺血,但 CCEEG 记录的持续时间尚无一致意见,建议监测至病情稳定(或脑血管痉挛风险降低)。对于有血流动力学损害、临界血流或急性缺血性卒中高风险的患者,在神经血管外科手术和介入手术中,可考虑应用 CCEEG 和 qEEG 识别脑缺血的发生。

#### 4.4 心肺复苏后昏迷

对心肺复苏后昏迷患者均应进行 CCEEG 监测,用以评估脑功能状态及预后。在接受低温治疗的患者,低温治疗期和复温后 24 h 内均应进行 CCEEG 监测以发现 NCS 或 NCSE。

#### 4.5 脑炎

患者如出现昏迷或存在不能解释的神经功能缺损,应进行 CCEEG 监测以除外 NCSE;并建议使用 CCEEG 监测判断患者的脑功能及预后。

#### 4.6 代谢及中毒性脑病

对于代谢性脑病或中毒性脑病患者,如出现精神状态恶化或昏迷时,应进行 CCEEG 监测以排除 NCSE。

#### 4.7 低温治疗

对于接受低温脑保护治疗的患者,推荐在低温治疗期 CCEEG 监测 24 h,复温期监测 12~24 h,体温恢复正常后监测 24 h,以发现低温和复温过程中的 NCSE,并评估低温治疗的效果和预后。

### 5 脑死亡的脑电图判断

脑死亡是指包括脑干在内的全脑功能不可逆转的丧失。脑电图是脑死亡判定中一项重要的确认试验,其判断标准是全部导联脑波活动 $\leq 2 \mu\text{V}$ (电静息)。实施脑死亡的脑电图确认试验需要由获得相关资质的脑电图或 ICU 医生负责操作过程的监督和记录结果的判断。操作要求如下:

#### 5.1 电极安放

应用盘状电极或针电极,电极间距离 $\geq 10\text{cm}$ ,按 10-20 系统放置至少 8 个记录电极: Fp1、Fp2、C3、C4、O1、O2、T3、T4,以及单通道心电图。接地电极(G)放置在额极中点(Fpz),系统参考电极放置在颞顶区(Cz)。

#### 5.2 参数设置

头皮电极间阻抗应在  $100 \Omega \sim 5 \text{K}\Omega$  之间,两侧对应电极的阻抗应基本匹配。高频滤波 35~70 Hz、

低频滤波 0.5 Hz 或时间常数 0.3 s,灵敏度  $2 \mu\text{V}/\text{mm}$ ,陷波滤波 50 Hz。

#### 5.3 记录方案

采用参考导联和双极两种导联方式描记(同时描记心电图),应确保无明显干扰的脑电图记录时间 $\geq 30 \text{min}$ 。应在记录中行脑电图反应性检查,即分别重复双手甲床压痛试验和耳旁声音呼唤,观察脑电图波幅和频率改变。

#### 5.4 结果判定

当脑电图长时间( $\geq 30 \text{min}$ )显示电静息状态(波幅 $\leq 2 \mu\text{V}$ )时,符合脑电图的脑死亡判定标准。

#### 5.5 注意事项

① 出生后 7 日内新生儿不能做脑死亡判断;婴幼儿应同时进行心电图、肌电图、眼动图及呼吸等多导生理监测;② 镇静麻醉药物、低体温(核心体温 $< 34^\circ\text{C}$ )、低血压(平均动脉压 $< 50 \text{mmHg}$ )、心肺复苏 $< 12 \text{h}$ 、代谢异常、电极安放部位皮肤外伤或皮下水肿等因素均可能影响对脑电图的判断,此时脑电图结果仅供参考。

### 6 CCEEG 分析和报告

#### 6.1 qEEG 分析

ICU 内的 CCEEG 监测常要求具有时效性,即需要快速评估脑功能状态或治疗干预效果,此时首先应由 ICU 医生对正在记录中的 qEEG 进行分析,包括 aEEG、时频图或暴发-抑制定量分析等。对于可疑 NCSE 或癫痫持续状态进行药物干预时,应同时分析原始脑电图,必要时与脑电图医生及时沟通共同分析。

#### 6.2 原始 VEEG 分析

由脑电图技师或脑电图医生负责对原始 VEEG 和 qEEG 共同进行分析,每天至少阅图 2 次(每 12 h 左右 1 次)。一旦记录到临床事件,应在事件发生后尽快进行判读,以确定其发作性质。若发现频繁 NCS 或出现 NCSE,应增加读图频率,直到发作得到控制。

#### 6.3 CCEEG 口头报告

在 CCEEG 监测过程中的任何时间,如患者临床出现特殊情况(如意识状态恶化或惊厥发作),或脑电图明显恶化(如周期性放电、低电压或癫痫发作期模式),脑电图医技人员应及时告知 ICU 医生,并结合电-临床情况共同作出判断。口头报告仅面向 ICU 医生作为临床参考,CCEEG 监测的最终诊断以正式的脑电图书面报告为准。

#### 6.4 CCEEG 书面报告

脑电图技师负责全部脑电图记录的浏览分析、特殊症状学的视频分析、事件标注、截图、打印和初步报告书写。整个记录结束后出具 CCEEG 监测书面报告。脑电图医生负责复审和签署脑电图报告。推荐应用临床脑电图电子报告系统(见指南九),以建立 ICU 的脑电图数据库。在此基础上,CCEEG 报告需要特别注意增加以下内容:

**6.4.1 患者信息** 应注明患者年龄、临床诊断、意识状态、Glasgow 昏迷评分等。

**6.4.2 治疗信息** 应注明是否使用镇痛镇静药物、

抗惊厥药物、肌松药物、血管活性药物等特殊药物治疗,注明用药时间和剂量,以及临床和脑电图对治疗的反应。注明是否使用机械通气,低温治疗、体外膜肺氧合(ECMO)、血液透析等辅助治疗。

**6.4.3 CCEEG 动态变化** 如果在长时间监测过程中 CCEEG 有动态变化,推荐分阶段描述脑电活动的变化趋势,而不是混合描述或仅描述某一时间断面的特征。

**6.4.4 qEEG 分析** 脑电图报告中可根据需要对 aEEG、功率谱、时频图或暴发-抑制定量分析等模式进行简要描述,并应描述总体的动态变化趋势。

# 新生儿脑电图技术标准

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



新生儿期是指足月出生后 28 天内,或早产儿矫正胎龄后在同等年龄段内。新生儿脑电图主要用于对新生儿发作的诊断和鉴别诊断,以及对新生儿脑发育和脑损伤的功能评估。新生儿脑电图记录有不同于其他年龄段的特殊要求。首先新生儿脑电图监测应遵循常规脑电图和视频脑电图操作的基本要求,同时也需要建立符合新生儿特点的脑电图技术标准。本指南适用于新生儿病房和新生儿重症监护病房(NICU)的脑电图操作。

## 1 新生儿脑电图团队的人员配置和职责

新生儿脑电图团队应包括具有脑电图专业基础的脑电图医师、新生儿科医师、脑电图技师和新生儿科护士。团队人员的工作职责可根据各医院情况有所调整,但强调脑电图医技人员与新生儿科医护人员之间应建立密切的沟通合作通道和规范化工作流程。

### 1.1 脑电图医师

要求具有执业医师资格,经过系统的脑电图和癫痫专业培训,能独立进行长程 VEEG 和新生儿脑电图的操作、阅图和症状学分析,具有对新生儿相关脑电图和神经电生理检测的诊断能力,具有对新生儿发作的诊断和鉴别诊断能力,通过脑电图中级或以上水平考试。脑电图医师的职责是对新生儿脑电图的所有记录结果进行阅图分析和书写签发报告。

### 1.2 新生儿科医师

新生儿科或 NICU 病房内负责新生儿脑电图的医师,应为中级或以上技术职称,具有新生儿临床工作经验,经过系统的脑电图专业培训,并具有至少 3 个月的 aEEG 学习经历,具备对定量脑电图(qEEG)的实时分析能力和对原始脑电图的初步阅图能力,通过脑电图初级或以上水平考试,负责确定新生儿脑电图监测适应证,决定监测过程中的医疗干预,负责与脑电图医师的及时沟通、以及对新生儿脑电图所有记录结果的临床解读。

### 1.3 脑电图技师

要求具有医学教育背景,经过系统的脑电图和癫痫专业培训,通过脑电图初级或以上水平考试,或通过神经电生理(脑电图)技术职称考试。能熟练掌握脑电图仪器的调试、电极安放、参数调整等操作,能及时识别和排除 NICU 环境中的各种伪差,掌握新生儿的脑电图特征,能识别新生儿发作间期脑电图和发作期放电模式及症状学特征,具备对 qEEG 的实时分析能力。脑电图技师的职责是:① 负责新生儿脑电图监测中的各种技术性操作,包括患者准备、设备调试和记录全过程;② 在脑电图医师的指导下进行初步阅图分析和进行标注;③ 发现新生儿脑电图记录中的特殊情况(如癫痫发作、周期性波、低电压或电静息),并及时向脑电图医师或新生儿医师报告;④ 发现电极伪差等技术问题,并及时与新生儿病房护士沟通进行电极维护。⑤ 书写初步的脑电图报告;⑥ 脑电图数据整理,包括截图、打印、数据剪辑、存储归档和数据库管理等。

### 1.4 新生儿科护士

要求具有新生儿的护理工作经验,经过初步的 aEEG 专业培训,基本掌握脑电图仪器的调试、电极安放、参数调整等操作,能及时识别和排除记录中的明显伪差。新生儿护士的职责是:① 负责或协助脑电图技师进行脑电图监测中的各种技术性操作,包括患者准备,设备调试,电极安放、维护和拆卸等;② 在记录过程中随时观察脑电图记录质量,及时排除伪差;③ 负责在记录全过程中对患儿的观察和护理工作,及时发现病情变化及 aEEG 的变化,并及时与医技人员联系,协助医技人员进行相关处置。

## 2 设备要求

推荐对新生儿均进行视频脑电图(VEEG)监测,使用至少 32 通道视频脑电图仪,放大器性能与指南一的要求相同,VEEG 仪器与指南四的要求基本相同。根据新生儿脑电图记录的特点,另有如下特殊要求。



### 2.1 硬件要求

推荐脑电图主机和摄像机均为可移动式, 便于进行床旁记录。需要配备适用于新生儿的多导生理记录传感器, 用于同步记录呼吸、血氧饱和度等参数。专用于新生儿的脑电图仪不需要配备闪光刺激器。

### 2.2 软件要求

除视频脑电图记录和分析系统外, 要求有同步 qEEG (包括 aEEG、功率谱、时频图及暴发-抑制定量分析等项目) 处理和分析软件。

### 2.3 网络系统

推荐接入脑电图局域网的中央服务器系统, 以实现大容量数据存储和多个终端的远程访问。如床旁移动式设备无法进行有线网络连接, 可使用无线连接。推荐新生儿病房或 NICU 的 VEEG 数据与院内脑电图室进行远程连接, 以实现数据共享和方便双方及时沟通合作。

## 3 记录方法和导联方式

### 3.1 患儿准备

常规脑电图室或 VEEG 监测病房的环境不适合新生儿脑电图监测, 推荐在新生儿病房或 NICU 进行床旁 VEEG 监测, 以减少对患儿的搬动。患儿应在婴儿床内, 脑电图放大器应尽可能靠近患儿头部, 而远离其他医疗电器 (包括输液泵、监护仪、呼吸机、ECMO 氧合泵、暖箱、红外线辐射抢救台、蓝光治疗仪等), 以减少干扰伪差。如因伪差难以排除而影响必要的脑电图记录, 可在病情允许情况下短暂关闭某些电器设备。避免家长怀抱患儿进行监测, 以减少干扰和方便录像观察。检查前应了解患儿病情和治疗情况, 避免因脑电图检查而影响更重要的检查和治疗。新生儿脑电图监测不使用镇静剂诱导睡眠, 通常在喂奶前安装电极, 开始记录后喂奶哄睡。

### 3.2 脑电图电极安放

**3.2.1 院感防护措施** 应严格执行新生儿病房医院感染管理制度。操作人员在安装电极或其他接触患儿的操作前应认真洗手或使用快速手消毒液, 并对患儿头皮进行清洁处理。应使用经过消毒的盘状电极, 用导电膏、医用胶纸及弹力帽妥善固定电极。不推荐使用桥式电极或针电极, 不推荐使用火棉胶固定。每次记录结束后, 应使用流动清水彻底清洗电极, 然后用 75% 酒精或消毒湿纸巾擦拭电极, 必要时使用紫外线消毒, 以备下一次使用。所有放置在新生儿病房内的脑电图仪器设备均应定

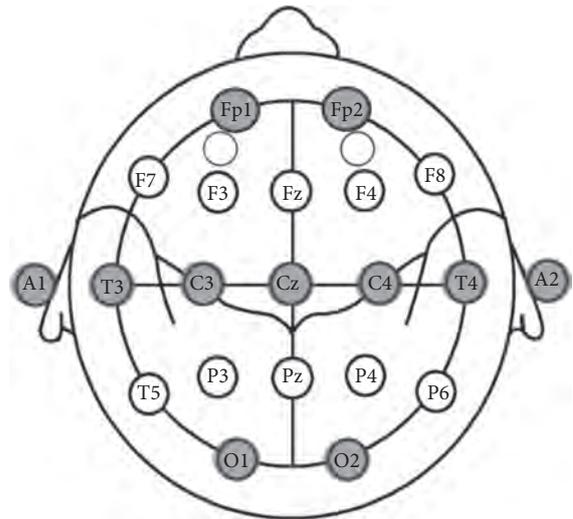


图 8-1 新生儿脑电图电极位置 (ANCS)

期清洁擦拭。

**3.2.2 电极位置** 新生儿头围小, 可适当减少记录电极数目, 推荐使用 9 个或 11 个脑电记录电极。9 个记录电极为 10-20 系统的 Fp1/Fp2、C3/C4、T3/T4、O1/O2 和 Cz, 其中 Fp1/Fp2 也可改为 Fp3/Fp4 (位于 Fp1/Fp2 和 F3/F4 中间的位置)。11 个记录电极是在上述 9 个电极的基础上增加 Fz 和 Pz (图 8-1)。参考电极位于 A1 和 A2。因新生儿耳垂小, 也可用乳突 (M1 和 M2) 部位代替。地线 (G) 位于前额中线或乳突。安放电极时应尽量避开颅骨未闭合部位 (如前囟或后囟)、头皮水肿、血肿或头皮破损处, 但要注意左右对称并在记录中注明电极位置的调整。常规放置 1 导心电图、1 导肌电图 (下颌)、双侧眼动图电极和呼吸传感器。

**3.2.3 头皮护理** 新生儿皮肤娇嫩, 如进行长程脑电图监测, 电极很容易压迫损伤局部头皮。护理人员应每 12 h 左右暂时中断记录, 将全部电极取下并适当清理头皮, 间隔 2 h 后再重新放置电极继续记录, 以防止皮肤压伤。如发生皮肤破损应给予适当处理, 必要时终止脑电图检查。建议每班有相对固定的护士负责。

### 3.3 导联方式

新生儿脑电图推荐以同侧耳电极为参考进行记录, 以双极导联为主进行脑电图回放分析。耳电极参考在新生儿记录中非常容易被心电伪差活化, 电极数量少且背景电压波动大则容易导致平均参考活化, 因此仅在必要时使用参考导联分析。

表 8-1 所列的导联组合方式基本涵盖了新生儿脑电图分析的基本需求, 推荐各脑电图室将所有这些导联方式均编排在所使用的仪器内, 这样既可以

根据所分析的脑电图特点灵活选用适当的导联方式,又方便在不同脑电图室之间相互交流。对比左右脑区时建议选择双极导联 1;评估半球间同步性、对称性及判断发作起始侧别时建议选择双极导联 2 或双极导联 3。

#### 4 记录时间

##### 4.1 短程 VEEG 监测

记录时间不超过 4 h, 但不应短于 2 h, 应至少包括一个完整的清醒-活动睡眠-安静睡眠周期。短程 VEEG 适用于对高危新生儿脑电图背景的评估。如背景活动为重度异常, 或监测到惊厥发作(包括电发作), 应延长 VEEG 监测时间(即进行长程 VEEG 监测), 或在短期内进行系列的短程 VEEG 复查, 以评估病情变化及转归。

##### 4.2 长程 VEEG 监测

记录时间 ≥ 4 h。推荐用于新生儿发作的诊断和鉴别诊断, 以及高危新生儿重度脑电图异常的持续监测。癫痫发作患儿应持续监测到发作消失后 12 ~ 24 h; 脑电图进行性恶化的患儿应监测到临床

和脑电图状态稳定后 12 ~ 24 h, 包括改善后的稳定, 或稳定在低电压-电静息状态 12 ~ 24 h。监测结束时间由 NICU 医生和脑电图医生根据病情和脑电图情况决定。

#### 5 VEEG 监测中的床旁观察和操作

##### 5.1 床旁观察

新生儿 VEEG 记录中的视频录像难以记录到临床行为的微小变化, 因此需要新生儿科护士或脑电图技师在床旁随时观察并实时标记于脑电图记录中, 包括患儿的体位变化、肢体运动、面部运动、睁闭眼、护理和治疗操作、喂奶及可疑发作等事件, 并记录各种相关治疗干预的时间和治疗的反应。

##### 5.2 床旁操作

监测中尽可能减少护理操作或相对集中进行必要的医疗护理操作, 以减少对脑电图记录的干扰。新生儿科护士及脑电图技师应及时发现和排除各种伪差。监测期间应在患儿平稳睡眠时(一般是在记录结束前)给予声音或触觉刺激, 标注刺激

表 8-1 新生儿脑电图导联组合

编号	双极导联 1		双极导联 2		双极导联 3		参考导联*	
1	Fp1-T3	左右颞区	Fp1-T3	左侧半球	Fp1-T3	左侧半球	FP1-参考	左侧半球
2	T3-O1		T3-O1		T3-O1		C3-参考	
3	Fp2-T4		Fp1-C3		Fp1-C3		T3-参考	
4	T4-O2		C3-O1		C3-O1		O1-参考	
5	Fp1-C3	左右旁中线区	Fz-Cz	中线	Fp2-C4	右侧半球	Cz-参考	右侧
6	C3-O1		Cz-Pz		C4-O2		FP2-参考	
7	Fp2-C4		Fp2-C4		Fp2-T4		C4-参考	
8	C4-O2		C4-O2		T4-O2		T4-参考	
9	T3-C3	横联	Fp2-T4	右侧半球	T3-C3	横联	O2-参考	其他生理监测
10	C3-Cz		T4-O2		C3-Cz		EOG-L	
11	Cz-C4		T3-C3		Cz-C4		EOG-R	
12	C4-T4		C3-Cz		C4-T4		EKG	
13	Fz-Cz	中线	Cz-C4	横联	EOG-L	其他生理监测	EMG	
14	Cz-Pz		C4-T4		EOG-R		Res	
15	EOG-L		EOG-L		EKG			
16	EOG-R		EOG-R		EMG			
17	EKG	其他生理监测	EKG	其他生理监测	Res			
18	EMG		EMG					
19	Res		Res					

\*在记录时参考导联选择同侧耳电极; 回放分析时可根据需要选择 AV, 但推荐选择各种双极导联进行回放分析

时间,观察脑电图对刺激的反应。

## 6 振幅整合脑电图 ( amplitude integrated EEG, aEEG )

### 6.1 记录方法

应在 VEEG 监测的基础上同步显示 aEEG 模式,以便根据原始脑电图对 aEEG 出现的可疑图形进行更准确的解读,不建议单独进行 aEEG 监测。理论上,所有电极位点都可在原始脑电图基础上转化为 aEEG 显示出来,推荐采用 C3-Cz 和 C4-Cz 导联显示左右侧的 aEEG,必要时可显示更多导联,但显示全部导联的 aEEG 并不能增加更多信息。

### 6.2 aEEG 的实时分析

在 VEEG-aEEG 监测期间,新生儿病房的医生和护士应随时关注 aEEG 的变化趋势,一旦发现 aEEG 的下界降至 5  $\mu\text{V}$  以下,或出现可疑发作期模式,应与脑电图室医技人员联系,及时回看原始脑电记录,以便发现问题及时处置。表 8-2 为新生儿 aEEG 的主要背景模式,其中 3、4、5 项为重度异常,需要及时发现和进行必要的处理。

## 7 新生儿脑电图报告

新生儿脑电图报告与儿童和成人脑电图报告一样,由患儿基本信息、脑电图描述和脑电图诊断三个部分组成,但报告内容有较大不同。在大数据时代,规范化的脑电图描述和诊断术语及脑电图报告的模块化结构是数据库检索、统计和大数据分析的基础,也是脑电图质量控制和数据评价标准统一的指标。因此推荐使用规范化的新生儿脑电图电子报告系统。

### 7.1 患儿基本信息

**7.1.1 人口学信息** 姓名(可使用母亲姓名+之子/之女)、性别、出生日期、出生时胎龄(Gestational age, GA,从末次月经第 1 天到分娩日)、出生后日龄和受孕龄(Conception age, CA)。CA 为矫正胎龄,即胎龄+出生后日龄,评估新生儿脑电图以 CA 为准,应精确到周+日。

**7.1.2 医疗代码** 病历号、脑电图号、床号、申请科室和申请医师等。

**7.1.3 临床诊断信息** 可参考脑电图申请单或病历信息,尽可能使用标准化的疾病诊断名称,以便于统计分析。重症新生儿诊断项目较多,电子报告数据库提供了大多数常见疾病,可选择与脑电图检查目的相关的诊断项目填写。

**7.1.4 临床治疗信息** 注明当前正在应用的治疗,

表 8-2 新生儿 aEEG 背景模式

背景图形	下界 (最低波幅)	上界 (最高波幅)	说明
1. 连续性	>5 $\mu\text{V}$	>10 ~ 25 $\mu\text{V}$	窄带
2. 不连续性	<5 $\mu\text{V}$	>10 $\mu\text{V}$	宽带 最低波幅可变
3. 暴发-抑制	<5 $\mu\text{V}$	>25 $\mu\text{V}$	最低波幅缺乏变化性 最高波幅较高
4. 低电压	<5 $\mu\text{V}$	<10 $\mu\text{V}$	有一定的变化
5. 电静息	<5 $\mu\text{V}$	<5 $\mu\text{V}$	等电位,无变化

包括抗休克治疗、抗惊厥治疗、呼吸支持方式等。

**7.1.5 脑电图检查信息** 包括检查日期、脑电图检查类型(短程 VEEG、长程 VEEG 等)、记录时长、应用的脑电图电极方案和附加电极部位、多导生理记录项目和部位等。

**7.1.6 患儿状态信息** 注明记录过程中患儿的基本状态,包括清醒、睡眠、意识障碍等。

**7.1.7 其他可能影响脑电图结果的各种信息** 如头颅 B 超、头颅影像学异常、遗传学检测结果及遗传代谢病筛查结果等。

### 7.2 脑电图描述

对新生儿脑电图记录的描述应反映患儿的基本脑功能状态。应尽可能使用数据库提供的标准化新生儿脑电图术语,同时对特殊脑电图现象也需要做出个体化的描述。脑电图报告的描述部分应包括以下项目。

**7.2.1 清醒-睡眠周期** 分别描述清醒(W)、活动睡眠(AS)和安静睡眠(QS)状态下的脑电图波形、节律和模式特征。和发育相关的棘波或尖波样波形或慢波节律应在此处描述,而不应该放在癫痫样放电中描述。如没有正常清醒-睡眠周期,应在描述时予以说明。

**7.2.2 背景活动** 以 QS 期为背景,描述不连续图形及交替图形的暴发段特征、抑制段(IBI)的电压和长度(最短和最长 IBI)。

**7.2.3 发作间期癫痫样放电** 应描述放电出现的状态、触发因素、波形、频率、部位、数量、出现方式等。如果同一患儿在同一次记录中有多种形式的发作间期放电,应根据主次顺序描述。

**7.2.4 其他特殊异常脑电图** 包括广泛性或阵发性慢波、周期性波、暴发-抑制、低电压、电静息等。当存在这类脑电图异常时,应给予适当声音或触觉刺激,观察脑电图和临床有无反应性,并注意是否伴随轻微发作症状。

**7.2.5 发作事件** 对监测过程中出现癫痫性发作及其他可疑的发作性事件, 均应做出电-临床描述。

**7.2.6 发作症状学描述** 描述发作时患儿所处状态(清醒或睡眠)、发作起始症状及其演变过程(例如: 右手阵挛性抽动→左侧下肢强直→成串四肢短暂屈曲痉挛)。对癫痫性发作症状的描述应尽可能使用专业术语。如果同一患儿在同一次记录中有多种发作症状, 应根据主次顺序分别描述。

**7.2.7 发作期脑电图描述** 与症状学对应的同期脑电图变化, 包括变化的起始部位和演变过程。如果发作期脑电图没有特殊变化, 或被大量伪差掩盖, 也应据实描述。如果脑电图出现明确的癫痫发作期图形, 但不伴有临床可发现的行为改变(电发作), 报告中也需进行描述。

**7.2.8 对诊断性或治疗性干预的反应** 在监测中如对频繁癫痫发作静脉应用抗惊厥药物, 或监测中出于诊断或治疗目的给予其他干预措施(如静脉应用维生素 B6 等), 均应在报告中记录给药种类、时间和剂量, 并描述用药后的临床和脑电图反应。

**7.2.9 aEEG 监测描述** 可根据表 8-3 描述 aEEG 的主要模式和演变趋势, 如“背景不连续性, 无醒睡周期, 2 次癫痫发作”。

**7.3 脑电图诊断**

新生儿脑电图诊断是基于患儿的精确年龄和脑电图特征得出的结论。脑电图诊断应简单明了、主次分明, 重点突出。对于脑电图诊断应遵循以下

表 8-3 aEEG 的主要模式

背景活动	醒睡周期	癫痫发作
连续性	无	无
不连续性	有(不成熟)	单次
暴发-抑制	有(成熟)	多次
低电压		持续状态
电静息		

原则: ① 新生儿脑电图分为正常和轻度、中度或重度异常。在异常新生儿脑电图之下应列出主要异常特征。如“轻度异常新生儿脑电图, 背景成熟轻度延迟”, 或“重度异常新生儿脑电图, 周期性波, 暴发-抑制”; ② 新生儿脑电图诊断原则上不涉及临床诊断, 如“中度背景异常, 过度不连续图形”, 不应同时做出“符合 HIE 改变”的诊断; ③ 视频脑电图如监测到癫痫发作, 可以根据发作症状学和发作期脑电图, 做出发作类型诊断, 如“局部阵挛发作”、“癫痫性痉挛发作”等。对于发作期脑电图没有特殊变化的临床事件, 在诊断中可据实描述“发作性事件不伴脑电图改变”。除非有特别明确的证据, 诊断“非癫痫性发作”应当特别慎重; ④ 脑电图报告中不对脑电图诊断进行临床解读, 脑电图医生也不宜向患儿家长解读脑电图诊断的临床意义。必要时由脑电图医生与临床医生沟通, 结合全临床信息解读脑电图结果。

• 专家指南 (九) •

# 临床脑电图报告规范

中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会



脑电图报告是对本次脑电图检查进行全面、简要和有重点的描述,并做出脑电图诊断。在大数据的背景下,脑电图报告的基本条目、规范化术语和诊断标准是数据库检索、统计和大数据分析的基础,也是脑电图质量控制和数据评价标准统一的指标。因此本指南推荐由中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会推出的“临床脑电图电子报告系统”,该系统以结构化模块和统一的专业术语为主架构,以自由文本模式作为补充,具有主题词检索、统计和数据分析功能。系统中附带了对所有专业术语的定义和脑电图诊断标准。这一报告系统可用于成人、儿童、ICU 和新生儿的临床脑电图报告。

脑电图报告应包括患者基本信息、脑电图描述和脑电图诊断三个部分。以下对脑电图报告的要求适用于成人、儿童、癫痫监测单元、ICU 以及癫痫外科手术术前评估的常规脑电图和视频脑电图监测。新生儿脑电图报告有其特殊要求(见指南八)。目前对颅内脑电图记录的报告模式尚缺乏共识。

## 1 患者基本信息

### 1.1 人口学信息

姓名、性别、出生日期、年龄(婴幼儿和学龄期儿童精确到月,年长儿及成人精确到岁)。

### 1.2 医疗代码

病历号、脑电图号、床号、申请科室和申请医师等。

### 1.3 临床诊断信息

可参考脑电图申请单或入院病历信息,尽可能使用标准化的疾病诊断名称,以便于统计分析。电子报告数据库提供了大多数常见疾病名称供选择使用。对于接受过癫痫手术或其他颅脑外科手术的,应注明手术部位和手术方式(切除、离断、热凝等),因为不同的术式对脑电图的影响是不同的。

## 1.4 临床治疗信息

注明当前正在应用的抗癫痫发作药物(Anti-seizure medication, ASM, 常用 ASM 可使用标准化缩写,见表 9-1)、精神科药物、糖皮质激素类药物、生酮饮食、神经调控治疗,如迷走神经刺激(VNS)、深部脑刺激(DBS)、闭环反应性神经刺激(RNS),以及其他相关的药物或非药物治疗。

表 9-1 常用抗癫痫发作药物(ASM)缩写

药物	缩写	药物	缩写
丙戊酸	VPA	氯巴占	CLB
卡马西平	CBZ	苯妥英钠	PHT
苯巴比妥	PB	唑尼沙胺	ZSM
托吡酯	TPM	吡仑帕奈	PER
拉莫三嗪	LTG	拉考沙胺	LCM
左乙拉西坦	LEV	加巴喷丁	GBP
地西泮	DZP	氨己烯酸	VGB
硝西泮	NZP	非氨酯	FPM
氯硝西泮	CZP	乙琥胺	ESM

## 1.5 脑电图检查信息

包括检查日期、脑电图检查类型(常规脑电图、视频脑电图等)、记录时长、最后一次癫痫发作时间(几月前、几日前或几小时前)、应用的脑电图电极方案和附加电极部位、多导生理记录项目和肌电图的电极放置部位等。

## 1.6 患者状态信息

注明记录过程中患者的基本状态,包括清醒、睡眠(自然睡眠、剥夺睡眠、药物诱导睡眠)、发作后状态(例如“记录前 2 小时有一次全面强直-阵挛发作”)、意识障碍、昏迷(Glasgow 昏迷评分)、机械辅助通气等。癫痫患者应记录末次发作时间。

## 1.7 其他可能影响脑电图结果的各种信息

如头颅影像学异常、遗传学检查结果及遗传代谢病筛查结果等。

## 2 脑电图记录描述

对脑电图记录的描述应使阅读报告的临床医

生能根据脑电图报告了解患者脑电图的基本特点。报告应客观而全面的描述各种状态下的脑电图特征(包括波形、波幅、频率、节律、分布、出现方式、对诱发试验、外界刺激或药物的反应等基本要素)。描述中避免含有主观结论。报告中应尽可能使用数据库提供的标准化脑电图术语,同时对特殊脑电图现象也需要做出个体化的描述。脑电图报告的描述部分应包括以下项目。

## 2.1 背景活动

**2.1.1 枕区优势节律** 闭目安静状态下双侧枕区的节律或活动。

**2.1.2 全图清醒期背景活动特点。**

## 2.2 诱发试验

包括常规的过度换气和间断闪光刺激,以及对其他特殊诱发试验或外界刺激的反应。

## 2.3 睡眠期

注明是否记录到睡眠期及睡眠深度,以及标志性的睡眠波(如顶尖波、睡眠纺锤、K-综合波等)是否正常出现。

## 2.4 发作间期癫痫样放电

应描述放电出现时的状态、触发因素、波形、频率、部位、数量、出现方式、对称性等。如果同一患者在同一次记录中有多种形式的发作间期放电,应根据主次顺序分别描述。

## 2.5 发作事件

对监测过程中出现癫痫性发作及其他发作性事件,包括家属指认的事件,均应做出电-临床描述。

**2.5.1 临床症状学描述** 发作时患者所处状态(清醒或睡眠)、发作起始症状及其演变过程(例如:右侧手指阵挛性抽动→扩散至右侧前臂→口角右斜及双上肢不对称强直)。对癫痫性发作症状的描述应尽可能使用专业术语。如果同一患者在同一次记录中有多种发作形式,应根据主次顺序分别描述。

**2.5.2 发作期脑电图描述** 与症状学对应的同期脑电图变化,包括变化的起始部位和演变过程。如果发作期脑电图没有特殊变化,或被大量伪差掩盖,也应据实描述。如果脑电图出现明确的癫痫发作期模式,但不伴有临床可见的行为改变(电发作),报告中也需进行描述。

**2.5.3 对诊断性或治疗性干预的反应** 在监测中如对癫痫持续状态患者静脉应用抗惊厥药物,或监测中出于诊断或治疗目的给予其他干预措施(如静脉应用维生素 B6 等),均应在报告中描述给药时间、种类、剂量及用药后的临床和脑电图反应。

## 2.6 其他特殊异常脑电图

包括持续性或阵发性的广泛性慢波、周期性波、暴发-抑制、低电压、电静息等。当存在这类脑电图异常时,应描述患者的意识状态。

## 3 脑电图诊断

脑电图诊断是基于患者年龄和脑电图特征得出的结论。脑电图诊断应简单明了、主次分明,重点突出,原则上不涉及临床诊断,如“中度背景异常,弥漫性 $\delta$ 慢波为主”,不应同时做出“符合病毒性脑炎改变”或“不符合局灶性癫痫”的肯定性或否定性诊断。对于脑电图诊断应遵循以下原则:

### 3.1 成年人脑电图

轻度、中度或重度异常仅用于对背景活动的诊断。对发作间期癫痫样放电和癫痫发作应另外做出诊断,没有异常程度的区分。

### 3.2 儿童脑电图

诊断分为正常、正常范围、界线性异常和异常。其中只有异常脑电图具有明确意义,并应描述主要异常特征,包括背景异常、癫痫样放电或其他异常特征。

### 3.3 视频脑电图

视频脑电图如监测到癫痫发作,可以根据发作症状学和发作期脑电图,做出发作类型诊断,如“不典型失神发作”、“全面性强直发作”、“癫痫性痉挛”等,但不应做出癫痫综合症的诊断,如“符合 Lennox-Gastaut 综合征”或“符合 West 综合征”。因为综合症的诊断需要更全面的临床信息。对于发作期脑电图没有特殊变化的临床事件,在诊断中可据实描述,如“家长指认的发作性事件不伴有脑电图改变”。鉴于头皮脑电图记录的局限性,除非有非常肯定的证据,诊断“非癫痫性发作”应当慎重。

### 3.4 脑电图报告解读

脑电图报告中不包含进一步的临床解读,脑电图医生也不需要向患者解读脑电图诊断结果的意义。应由临床医生结合全临床信息解读脑电图结果。但某些脑电图特征对病因学诊断有高度提示意义,如 Angelman 综合征、亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、克雅氏病(CJD)等,可在脑电图报告的诊断后面适当提出某些建议,如“具有 Angelman 综合征的脑电图特征,请结合临床或进行遗传学检查”;或“请结合临床关注克雅氏病的可能”等,以便向临床医生做出提示。



# 临床脑电图技术操作指南

## 参考文献

- Acharya JN, Hani AJ, Cheek J, *et al.* American clinical neurophysiology society guideline 2: guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33: 308-311.
- Acharya JN, Hani AJ, Thirumala PD, *et al.* American clinical neurophysiology society guideline 3: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33: 312-316.
- André M, Lamblin MD, d'Allest AM, *et al.* Electroencephalography in premature and full-term infants: developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin*, 2010, 40: 59-124.
- Beniczky S, Aurlien H, Brogger JC, *et al.* Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE. *Epilepsia*, 2013, 54(6): 1112-1124.
- Beniczky S, Neufeld M, Diehl B, *et al.* Testing patients during seizures: A European consensus procedure developed by a joint taskforce of the ILAE – Commission on European Affairs and the European Epilepsy Monitoring Unit Association. *Epilepsia*, 2016, 57: 1363-1368.
- Brenner RP, Drislane FW, Ebersole JE, *et al.* Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2008, 25: 170-180.
- Claassen, J, *et al.* , Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 1337-1351.
- Ebersole JS, Pedley TA. *Current practice of clinical electroencephalography*. 3rd ed. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Fisher RS, Harding G, Erba G, *et al.* Photic and pattern-induced seizures: a review for the epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia*. 2005, 46: 1426-1441.
- Halford JJ, Sabau D, Drislane FW, *et al.* American clinical neurophysiology society guideline 4: recording clinical EEG on digital media. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33: 317-319.
- Herman ST, Abend NS, Bleck TP, *et al.* Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, Part I: Indications. *J Clin Neurophysiol* 2015, 32: 87-95.
- Herman ST, Abend NS, Bleck TP, *et al.* Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, Part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. *J Clin Neurophysiol* 2015, 32: 96-108.
- Jack Kirby, Leach VM, Brockington A, *et al.* Drug withdrawal in the epilepsy monitoring unit – the patsalos table. *Seizure*, 2020, 75: 75-81.
- Kuuratani J, Pearl PL, Sullivan L, *et al.* American clinical neurophysiology society guideline 5: minimum technical standards for pediatric electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33: 320-323.
- Sauro KM, Wiebe N, Macrodimitris S, *et al.* Quality and safety in adult epilepsy monitoring units: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2016, 57: 1754-1770.
- Schomer DL, Lopes da Silva FH. *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, *et al.* The American clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28: 611-617.
- Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, *et al.* Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*, 2017, 72: 1-10.
- Sinha SR, Sullivan L, Sabau D, *et al.* American clinical neurophysiology society guideline 1: minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33: 303-307.
- Trenité DK, Rubboli G, Hirsch E, *et al.* Methodology of photic stimulation revisited: Updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 16-24.
- 国家卫生和计划生育委员会脑损伤质控评价中心. 脑死亡判定标准与技术规范(儿童质控版). *中华儿科杂志*, 2014, 52: 756-759.
- 国家卫生健康委员会脑损伤质控评价中心. 中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版). *中华医学杂志*, 2019, 99: 1288-1292.
- 江文. 神经重症监护病房临床实用脑电图学. 北京: 北京大学医学出版社, 2021.
- 刘晓燕. 临床脑电图学(第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2017.

# 儿童 Sturge-Weber 综合征继发癫痫的临床脑电图特征及手术治疗



于国静<sup>1</sup>, 季涛云<sup>1,2</sup>, 车圆圆<sup>1</sup>, 王文<sup>1</sup>, 刘通<sup>1</sup>, 王宏杰<sup>1</sup>, 王若凡<sup>1,2</sup>, 王爽<sup>1,2</sup>, 刘庆祝<sup>1</sup>, 蔡立新<sup>1</sup>, 刘晓燕<sup>1,2</sup>

1. 北京大学第一医院 儿童癫痫中心 (北京 100034)

2. 北京大学第一医院 儿科 (北京 100034)

**【摘要】** 目的 总结经手术治疗儿童 Sturge-Weber 综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS) 继发癫痫的癫痫发作特点、脑电图特征、手术方式及术后疗效, 提高对此类疾病的认识。方法 回顾性分析我院儿童癫痫中心自 2015 年 5 月—2020 年 5 月经手术治疗 7 例 SWS 的患儿资料。收集 7 例患儿人口学特征、癫痫发作形式、脑电图、头颅影像学、手术方式及预后等。结果 共收集患儿 7 例, 其中男 1 例、女 6 例。癫痫起病年龄 2 月龄~1 岁 6 月龄, 平均 (6.43±5.26) 月龄。7 例患儿均以局灶性发作起病, 2 例病程中出现癫痫持续状态 (1 例为持续性部分性癫痫), 1 例有痉挛发作, 1 例表现为丛集性发作的特点。发作间期脑电图特点: ① 随着病程延长, 脑电图逐渐加重, 表现为患侧慢波逐渐增多 (7/7), 波幅逐渐变低 (7/7), 生理波消失 (4/7); ② 发作间期脑电图常表现为无癫痫样放电/偶见或少量癫痫样放电。4 例行半球离断术, 1 例颞顶枕离断术, 2 例行病灶切除术。术后随访时间 6 个月~5 年, 平均随访时间 (79.29±24.50) 个月。6 例术后定期随访均 Engel I a, 1 例术后 3 个月 Engel II 级, 术后 6 个月及 1 年 Engel III 级。结论 SWS 继发癫痫发作形式多样, 脑电图具有特征性改变。若为药物难治性癫痫, 通过详尽的术前评估, 采取合理手术方式, 可取的较好的治疗效果。

**【关键词】** Sturge-Weber 综合征; 药物难治性癫痫; 脑电图; 外科治疗

## The Clinical manifestations, electroencephalogram features and surgical treatment and of epilepsy secondary to Sturge-Weber syndrome in children

YU Guojing<sup>1</sup>, JI Taoyun<sup>1,2</sup>, CHE Yuanyuan<sup>1</sup>, WANG Wen<sup>1</sup>, LIU Tong<sup>1</sup>, WANG Hongjie<sup>1</sup>, WANG Ruofan<sup>1,2</sup>, WANG Shuang<sup>1,2</sup>, LIU Qingzhu<sup>1</sup>, CAI Lixin<sup>1</sup>, LIU Xiaoyan<sup>1,2</sup>

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

2. Pediatric Epilepsy Center, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: JI Taoyun, Email: jitaoyun@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical manifestations, electroencephalogram (EEG) characteristics, surgical treatment and prognosis of epilepsy secondary to Sturge-Weber syndrome (SWS) in children. **Methods** The data of 7 children with epilepsy secondary to Sturge-Weber syndrome who were treated by surgery from May 2015 to May 2020 in our Children's Epilepsy Center were retrospectively reviewed. Their demographic characteristics, seizure forms, results of EEG and cranial imaging investigations, surgical methods, postoperative pathological reports and prognosis during follow-up were summarized and analyzed. The prognosis were evaluated by Engel classification at the last time point during follow-up. **Results** Totally 7 pediatric patients were enrolled, including 1 male (16/25, 64.0%) and 6 females. All the 7 cases presented with focal seizures at the onset among whom 2 cases developed status epilepticus during the course of the disease (epilepsy partialis continua in 1 case), one case had epileptic spasms and 1 case was characterized by cluster seizures. The interictal EEG manifestations of the cases gradually deteriorated as the course of the disease prolonged, including the slow wave on the affected side gradually increases (7/7), the amplitude gradually decreases (7/7), and the physiological wave disappears (4/7). Besides, no epileptiform discharges/incidental or a few epileptiform discharges were found in their interictal EEGs. Four cases underwent hemispherotomy, 1 case underwent temporo-parieto-occipital

DOI: 10.7507/2096-0247.20220011

基金项目: 北京大学第一医院交叉临床研究专项课题 (2017CR23)

通信作者: 季涛云, Email: jitaoyun@163.com

disconnection and 2 cases underwent lesion resection. The cases were followed up for 6 months to 5 years, and the average follow-up duration was 79.29 months. Six cases were rated as Engel I a during the regular follow-up. Only 1 case was rated as Engel II and Engel III at 3 month and 1 year after the operation. **Conclusion** Children with epilepsy secondary to SWS usually present with focal seizures and have diverse seizure forms. The EEG show characteristic changes. For the cases with drug refractory epilepsy, detailed preoperative evaluation and reasonable surgical methods can result in a better therapeutic effect.

**【Key words】** Sturge-Weber syndrome; Refractory epilepsy; EEG; Surgical treatment

Sturge-Weber 综合征 (Sturge weber syndrome, SWS) 是一种先天性神经皮肤综合征, 典型表现有面部血管瘤、软脑膜血管瘤和青光眼等眼部病变, 称为脑面血管瘤病<sup>[1-3]</sup>。研究发现, Sturge-Weber 综合征与胚胎发育早期编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白的 *GNAQ* 基因发生错义突变相关<sup>[4]</sup>。最新研究表明, *GNA11* 和 *GNAQ* 是编码异三聚体 G 蛋白  $G\alpha_q$  亚家族不同  $G\alpha$  亚基的高度同源基因, *GNA11* 基因突变同样可引起 SWS<sup>[5]</sup>。SWS 表型多样、逐渐进展, 常表现为癫痫发作、中风样发作、头痛、神经系统和认知功能减退、偏瘫、青光眼和视野缺损等。除面部血管瘤外, 癫痫往往为首发症状, 多 2 岁以前发病。75%~100% 的 SWS 出现癫痫, 75% 在 1 岁前出现, 86% 在 2 岁前出现, 5 岁前出现占 95%<sup>[6-8]</sup>。多数患者对抗癫痫药物反应欠佳, 对于 SWS 继发药物难治性癫痫患儿, 通过手术治疗能取得较为理想的效果<sup>[3]</sup>。本研究对行外科治疗 7 例 SWS 继发药物难治性癫痫患儿进行了回顾性分析, 详细分析了其临床表型、脑电图特征及预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入 2015 年 5 月—2020 年 5 月在我院儿童癫痫中心诊断并接受手术治疗的 7 例 SWS 继发癫痫患儿。收集患儿人口生物学信息、癫痫发作症状学及癫痫相关资料 (起病年龄, 发作的形式, 每种发作形式的发作频率, 药物治疗, 既往病史, 家族史等)。该研究获得北京大学第一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 脑电图检查

应用日本光电数字脑电监测系统对所有病例均行长程视频脑电 (video-EEG) 监测, 监测方法均按照国际 10-20 系统安装 19 导记录电极。同时进行肌电图 (EMG) 监测。EEG 监测方法为长程视频脑电图监测, 至少监测到三次有效的惯常癫痫发作。

### 1.3 神经影像学检查

所有患儿术前均行头部核磁共振成像 (MRI),

6 例行头部正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 检查。

### 1.4 癫痫外科手术信息的收集

手术日期, 手术方式, 手术的切除范围及术后病理。

### 1.5 术后随访

(1) 7 例患者通过门诊就诊、再入院或电话随访获得资料, 术后 3、6 个月各随访 1 次, 之后每年随访 1 次。

(2) 癫痫预后根据末次随访结果采用 Engel 分级:

I 级: 无影响功能的癫痫发作, 包括晚期缓解 (术后出现癫痫复发, 除外术后急性期的癫痫发作, 末次随访时至少  $\geq 1$  年未见癫痫发作称为晚期缓解);

II 级: 术后发作减少  $>80\%$ , 仅有稀少的影响功能的癫痫发作;

III 级: 术后发作减少  $50\% \sim 80\%$ , 癫痫发作得到相当的改善;

IV 级: 术后发作减少  $<50\%$ , 癫痫发作改善不明显。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

共收集患者 7 例, 其中男 1 例、女 6 例。癫痫起病年龄 2 月龄~1 岁 6 月龄, 平均  $(6.43 \pm 5.26)$  月龄。手术时病程为 11 月~3 年 3 个月, 平均  $(22.71 \pm 10.71)$  个月。其中 3 例伴有颜面部皮肤浅红色或葡萄酒色样血管瘤, 1 例头顶部 1 处无毛发生长区, 3 例皮肤改变阴性。7 例患儿均以局灶性发作起病, 2 例病程中出现癫痫持续状态 (1 例为 EPC), 1 例有丛集性发作的特点。术前用过 4 种抗癫痫药物 1 例, 3 种抗癫痫药物 5 例, 2 种抗癫痫药物 1 例。术前表现对侧肢体肌力下降、精细运动差 5 例, 智力发育落后 1 例 (表 1)。

### 2.2 视频脑电图检查

7 例患者多次行视频脑电图 (VEEG) 检查, 脑

表 1 Sturge-Weber 综合征继发癫痫患儿临床资料及随访结果  
Tab.1 Clinical data and follow-up of children with epilepsy secondary to Sturge-Weber Syndrome

编号 No.	性别 Gender	起病年龄 (m) Age of onset	手术年龄 (m) Age at surgery	皮肤查体 Dermatology examination	发作类型 Type of seizures	术前脑电 Presurgical VEEG	手术方式 Surgery type	影像学改变 MRI abnormalities	运动障碍 Motor deficit preoperation	随访时间 (m) Follow-up	Engel 分级 Engel classification
1	女	3	18	右侧面部血管瘤	局灶性发作(发呆、 口咽部症状、左上 肢不动)	左右不对称,右侧波 幅低且无生理波;右 侧后头部为主放电	右侧半球离断	右侧顶、枕、颞区软 脑膜高信号	左手不灵活	69	I a
2	女	8	49	阴性	局灶性发作(反应 减低),肌阵挛发作 (全身快速抖一 下),痉挛发作(点 头一下)	左右不对称,右侧后 头部波幅低;右侧多 灶性放电	右侧半球离断	右侧颞、顶、枕叶髓 静脉及软脑膜异常 信号;右枕叶多发 性钙化灶	左侧肢体活动少	64	I a
3	女	3	23	右侧面部血管瘤	局灶性发作(口咽 部症状,双手自动 症)	左右不对称,右侧波 幅低;右侧后头部为 主放电	右侧半球离断	右侧半球异常信号	左侧肢体不灵活	61	I a
4	女	3	14	头顶酒红色皮疹	局灶性发作( EPC;左手抖动)	左右不对称,右侧波 幅低;右侧多灶性放 电	右侧半球离断	右侧顶、枕叶区萎 缩伴异常信号	左侧肢体不灵活	29	I a
5	女	2	18	头顶无毛发生长 区	局灶性发作(右上 肢不动伴面部紧 张)	左侧后头部放电	左侧颞顶枕离断	左侧半球体积小、 结构及信号异常	右侧肢体活动差	16	I a
6	女	18	55	阴性	局灶性发作(左侧 眼睑、口角、手抖 动)	左右不对称,右侧波 幅低;右颞、中央区 放电	右中央前回前、中 央盖部切除	右中央前后回萎 缩	正常	14	术后 3 个月 II 级,术后 6 个 月及 1 年 III 级
7	男	8	27	阴性	局灶性发作(右上 肢抖动)	双顶不对称,左侧波 幅低;左侧顶、颞区 为主放电	左顶切除	左侧顶叶脑回细 小,白质异常信 号;左侧顶叶钙化 灶	右上肢力弱	8	I a



电图随着病程延长脑电图逐渐加重,表现为患侧慢波逐渐增多,波幅逐渐变低,生理波消。起病首次VEEG,背景4例正常,2例双侧半球不对称,患侧波幅低且慢化。1例呈高度失律,2例间期未见癫痫样放电,4例间期偶见或少量癫痫样放电。2例监测到患侧起始局灶性发作及1例监测到痉挛发作(症状学及发作期脑电图无侧向性)。6例患者发病后多次复查视频脑电图(监测时间2~6h),3例背景原本正常,之后逐渐出现背景不对称,患侧波幅低,慢波增多(图1)。多次发作间期脑电图表现为无癫痫样放电/偶见或少量癫痫样放电。7例术前长程视频脑电图(监测时间48~120h),发作间期均除1例放电量稍多外,其余6例均为少量癫痫样放电,6例放电部位与患侧一致,1例为双侧放电。7例均监测到3次以上的惯常发作(3例为减药后监测到发作),7例均监测到患侧起始局灶性发作,其中1例持续性部分性癫痫(EPC),1例除局灶性发作外尚监测到肌阵挛发作(发作症状学及发作期脑电图均无定侧意义)。

### 2.3 神经影像学检查

术前7例患儿均行头部MRI,均提示受累脑叶软脑膜增厚、强化,皮层萎缩。6例行PET-CT检查,5例受累脑叶葡萄糖代谢降低(发作间期改变),1例局部葡萄糖代谢增高(发作期),5例皮层“脑回样”钙化(图2)。

### 2.4 手术方法及术后病理

4例行半球离断术,1例颞顶枕离断术,1例中央前回前、中央盖部切除术,1例顶叶切除术。7例均术后病理均符合软脑膜血管瘤,表现为软脑膜血管增生、扩张、淤血,5例微小钙化,1例灰白质界限不清。

### 2.5 术后疗效随访

术后随访时间6个月~5年,平均随访时间79.29个月,术后超过2年有4例。除1例术后Engel III级;其余6例患者末次随访均达到Engel Ia。术后2年停药2例,术后4年停药2例。

## 3 讨论

SWS是第三常见的神经皮肤综合征,仅次于神经纤维瘤病(NF)和结节性硬化综合征(TSC)<sup>[9]</sup>,是一种先天性多系统疾病,常引起偏瘫、癫痫、认知减退、青光眼等进行性病变<sup>[10]</sup>。SWS典型者表现面部血管瘤、软脑膜血管瘤和眼部病变(I型);不典型分两类,II型面部血管痣为主,无颅内血管畸

形;III型仅表现软脑膜血管瘤<sup>[11]</sup>。但Thomas-Sohl等<sup>[12]</sup>认为,颅内软脑膜血管瘤是诊断SWS的关键。本组病例中I型4例,III型3例。面部血管瘤多沿三叉神经眼支V1区(一侧眼裂至鼻部以上区域)分布,该位置任何尺寸的波特酒胎记(Port-wine birthmark, PWB)大约有10%~20%的SWS大脑受累的风险。约10%患有典型SWS大脑受累的人没有胎记或眼睛受累<sup>[9,13,14]</sup>。本研究中3/7患儿皮肤特征阴性,但均在儿童期出现局灶性癫痫发作,核磁共振成像等神经影像学检查帮助诊断,否则很容易漏诊。70~75%的单侧大脑受累的SWS出现癫痫发作,双侧受累则90%~95%<sup>[10,15]</sup>。研究表明,双侧面部波特酒斑和颅内发育性血管畸形增加SWS患儿癫痫发生率<sup>[1]</sup>,研究显示SWS双侧受累与起病早及预后差相关<sup>[3]</sup>。本研究7例(100%)均一侧半球受累。一项对171例SWS患者的研究中,75%出生一年内出现癫痫发作,第二年11%,第二年之后仅为14%。这一发现表明,若2岁前一直没有癫痫发作,随后癫痫风险会明显减少<sup>[15]</sup>。本研究中,7例患者均2岁前出现癫痫发作,1岁前共有6例(85.71%),1~2岁1例(14.29%),与上述报道相近。

SWS继发癫痫通常为局灶性发作,尤其局灶运动性发作最为常见,可继发全面性发作,部分患者会有惊厥性癫痫发作持续状态。癫痫性痉挛发作很少见且动作通常不对称<sup>[3]</sup>。本研究7例均为局灶运动性发作,2例出现癫痫持续状态(其中1例EPC),1例患儿发作呈丛集性发作的特点<sup>[16]</sup>。1例患儿同时出现癫痫性痉挛发作及肌阵挛发作,但与既往报道不同<sup>[3]</sup>,此两种发作均表现为“全面性”发作的特点,发作时双侧对称,发作期脑电图亦无侧向性。

视频脑电图具有无创、安全、简便、准确率高等优势,为癫痫术前评估的重要手段。SWS继发癫痫典型的脑电图表现为背景双侧不对称,受累大脑半球同侧电压降低以及节律失调<sup>[17,18]</sup>。脑电图不对称出生数月内即可出现,随皮层萎缩越来越明显。发作间期患侧可局灶或多灶癫痫样放电,常以后头部(顶、枕、颞区)突出,很多情况双侧均有放电,常一侧更突出,少数高度失律或广泛性放电<sup>[18,19]</sup>。本研究中7例(100%)均存在患侧电压降低,6例患侧局灶或多灶性放电,1例双侧放电,1例出现不典型高度失律。除上述表现外本研究亦发现SWS继发癫痫患儿间期脑电图放电量少,病初除1例表现为高度失律外,在6例患儿中2例间期未见癫痫样放电,4例间期偶见或少量癫痫样放电,之后在多

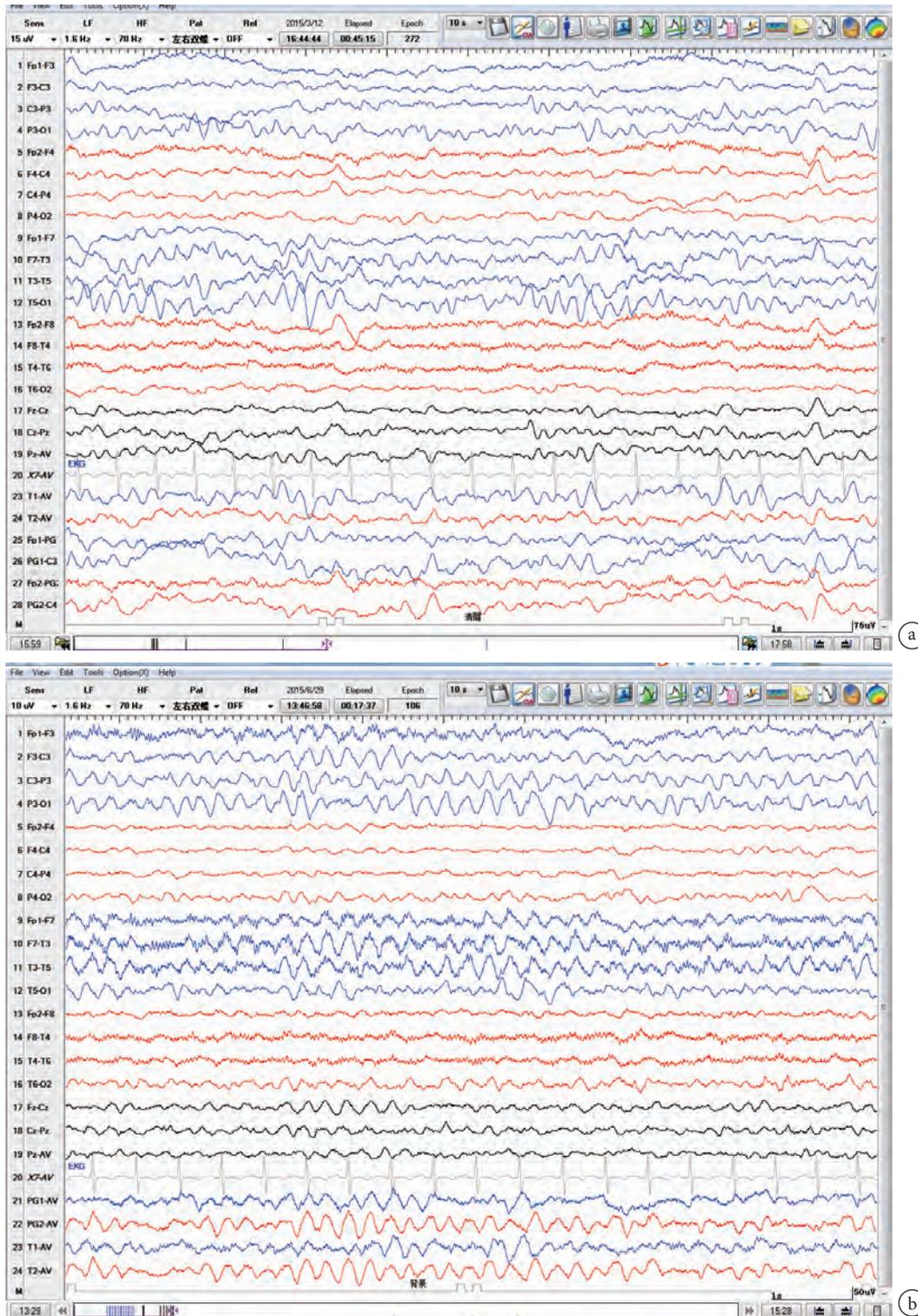


图1 患儿脑电图

Fig.1 EEG of children with SWS

a. 病例1(患儿,女,1岁1月龄)脑电图示:左右半球不对称,右侧波幅低,T5,O1可见θ节律;b. 病例3(患儿,女,1岁5月龄)脑电图示:左右半球不对称,右侧波幅低,生理波缺如

a. EEG of case 1 (Female, 1y1m): asymmetric EEG in bilateral hemisphere, low amplitude of right hemisphere, θ rhythm in montage of T5 and O1; b. EEG of case 3 (Female, 1y5m): asymmetric EEG in bilateral hemisphere, low amplitude of right hemisphere without physiological wave

次多脑电图检查中也呈现这一特点。所以在SWS继发癫痫的术前评估中脑电图背景变化(双侧不对

称,一侧电压降低、节律失调)可能比间期癫痫样放电更有意义。

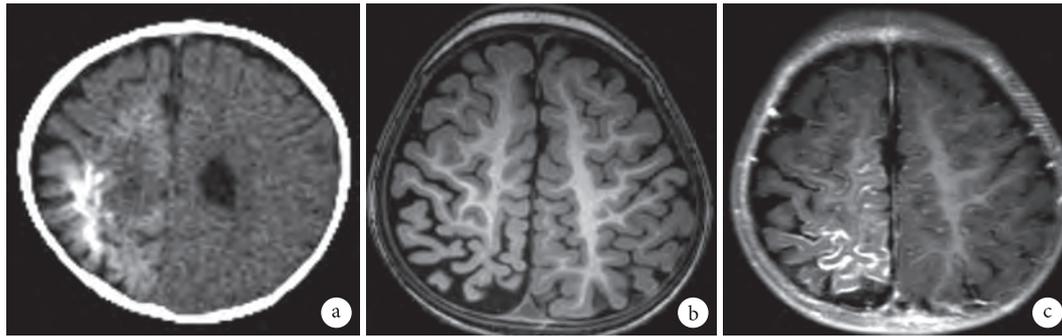


图2 病例4 患儿头部影像学检查 ( 患儿, 女, 1岁 )

Fig.2 Neuroimaging of case 4 (Female, 1y)

a. 头部 CT 显示右侧半球多发钙化灶; b. 头部 MRI 显示右侧半球萎缩; c. 头部增强 MRI 显示右侧顶叶脑膜强化

a. CT scan revealed that calcification lesions located in the right hemisphere; b. MRI showed that atrophy in the right hemisphere; c. Enhanced MRI indicated that pia mater enhanced in the right parietal lobe

SWS 神经影像学检查首选 MRI, 具有高分辨率、无创性优势, 表现皮层萎缩、脑沟增宽等, 增强扫描清晰显示软脑膜血管异常的范围和程度。但应注意, 新生儿期静脉淤血和血流受损动力尚未发展, 导致 MRI 敏感性下降<sup>[3, 20-22]</sup>。本研究 7 例 MRI 均提示受累脑叶软脑膜增厚、强化, 4 例皮层萎缩, 3 例线样、脑回样强化影。5 例皮层“脑回样”钙化。术前 PET-CT 评估脑灌注异常, 常显示葡萄糖低代谢区域 ( 发作间期 ), 本研究中 1 例检查时处于发作期, 表现葡萄糖高代谢区域。

有效控制癫痫发作可阻止 SWS 神经损伤的进展, 对于大多数难治性癫痫病例, 手术治疗是最佳选择。有研究显示, 半球离断术预后 Engel I 级可高达 90%<sup>[23]</sup>。另有研究与其他半球综合征比较, SWS 患者半球切除术后癫痫预后较好 ( 无发作率达 80% )<sup>[24, 25]</sup>。一项关于 20 例 SWS 手术治疗患者的研究显示, 1 例胼胝体切开术, 5 例大脑半球切除, 14 例局部皮质切除, 随访 4 年, 13/20 术后无癫痫发作, 其中 5 例半球手术患儿均无发作, 所有患者均无认知功能障碍加重<sup>[26]</sup>。随着对 SWS 认识的不断深入, 手术方式已由原来的半球手术逐渐演变为根据解剖-电-临床的相对精准的“剪裁式”切除。本研究的 7 例患儿根据症状学、脑电图特点及 MRI 病变累及部位, 4 例一侧半球离断术, 1 例一侧颞顶枕离断术, 2 例病灶局部切除。除 1 例病灶位于中央前回, 为保护运动功能, 只切除病变, 术后随访 Engel III 级, 余 6 例随访均为 Engel I a 级。

SWS 继发癫痫比例高, 发作形式多样, 脑电图具有特征性改变。若为药物难治性癫痫, 通过详尽的术前评估, 采取合理手术方式, 可取的较好的治疗效果。本研究不足之处, 由于 SWS 发病率不高,

例数较少, 部分病例随访时间较短, 需要设计前瞻性多中心研究, 以期利用现有的治疗方法探索最有效的治疗方式方法。

#### 参考文献

- 1 Kaseka ML, Bitton JY, Décarie JC, *et al.* Predictive factors for epilepsy in pediatric patients with Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 52-58.
- 2 Marana Pérez AI, Ruiz-FalcóRojas ML, Puertas Martín V, *et al.* Analysis of Sturge-Weber syndrome: a retrospective study of multiple associated variables. *Neurologia( Barcelona, Spain)*, 2017, 32(6): 363-370.
- 3 Sudarsanam, Annapurna, Ardern-Holmes, Simone L. Sturge-Weber syndrome: From the past to the present. *Eur J PaediatrNeurol*, 2014, 18(3): 257-266.
- 4 Shirley M D, Tang H, Gallione C J, *et al.* Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N. Engl J Med*, 2013, 368(21): 1971-1979.
- 5 Polubothu S, A-Olabil, Carmen Del Boente M, *et al.* GNA11 mutation as a cause of Sturge-Weber syndrome: expansion of the phenotypic spectrum of G-protein related mosaicism and the associated clinical diagnoses. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(5): 1110-1113.
- 6 Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturgee Webersyndrome in 52 adults. *Am J Med Genet*, 1995, 57: 35-45.
- 7 Jagtap S, Srinivas G, Harsha KJ, *et al.* SturgeeWeber syndrome: clinicalspectrum, disease course, and outcome of 30 patients. *J ChildNeurol*, 2013, 28(6): 725-731.
- 8 Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, *et al.* SturgeeWeber syndrome: study of 55 patients. *Can J NeurolSci*, 2008, 35: 301-307.
- 9 Anne M. Comi. Chapter 11 - Sturge-Weber syndrome[M]// *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- 10 Comi, Anne M. Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *The Neurologist*, 2011, 17(4): 179-184.
- 11 Weber FP. Right-sided hemi-hypotrophy resulting from right-sided congenital spastic hemiplegia, with a morbid condition of the left side of the brain, revealed by radiograms. *Journal of Neurology*

- Neurosurgery & Psychiatry, 1922, 16: 102-108.
- 12 Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: A review. *Pediatric Neurology*, 2004, 30(5): 303.
  - 13 许新科, 谢艳平, 李军亮, 等. 儿童Sturge-Weber综合征继发癫痫的外科治疗. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(2): 140-144.
  - 14 李沐阳, 张华强, 安阳, 等. Sturge-Weber综合征继发药物难治性癫痫的手术治疗及文献回顾. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(1): 44-48.
  - 15 BAFLA, CsabaJuhász, CJAL, *et al.* Neurological complications of Sturge-Weber syndrome: Current status and unmet needs. *Pediatric Neurology*, 2019, 98: 31-38.
  - 16 Eric H. Kossoff, Lisa Ferenc, Anne M. Comi. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia*, 2009, 53(5): 8-906-912.
  - 17 Brenner RP, Sharbrough FW. Electroencephalographic evaluation in Sturge Weber syndrome. *Neurology*, 1976, 26: 629-632.
  - 18 刘晓燕. 临床脑电图学 (第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2017.
  - 19 Fukuyama Y, Tsuchiya S. A study on Sturge-Webersyndrome. Report of a case associated with infantile spasms and electroencephalographic evolution in five cases. *EurNeurol*, 1979, 18: 194-204.
  - 20 Reith W, Yilmaz U, Zimmer A. Sturge-Weber-Syndrom. *Der Radiologe*, 2013, 53(12): 1099-1103.
  - 21 Michaela Z, Mackay M T, Leventer R J, *et al.* Retrospective review of screening for Sturge-Weber syndrome with brain magnetic resonance imaging and electroencephalography in infants with high-risk port-wine stains. *Pediatric Dermatology*, 2018, 16(2): 206-212.
  - 22 张玉珍, 尹秋凤, 蔡静, 等. 儿童Sturge-Weber综合征影像学诊断. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(3): 154-158.
  - 23 刘长青, 陈思畅, 关宇光, 等. Sturge-Weber综合征所致难治性癫痫的手术治疗. *中国临床神经外科杂志*, 2017, (6): 379-381.
  - 24 Bianchi F, Auricchio AM, Battaglia DI, *et al.* Sturge-Weber syndrome: an update on the relevant issues for neurosurgeons. *Child s Nervous System*, 2020, (7): 256-261.
  - 25 Kossoff EH, Buck C, Freeman JM. Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. *Neurology*, 2002, 59(11): 1735.
  - 26 Arzimanoglou AA, Andermann F, Aicardi J, *et al.* Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology*, 2000, 55(10): 1472-1479.

• 论 著 •

## 33 例儿童癫痫持续状态的临床特点及预后影响因素分析

赵明雪<sup>1,2</sup>, 刘世光<sup>2</sup>, 范美丽<sup>3</sup>, 王广新<sup>1,2</sup>

1. 山东大学齐鲁医学院 (济南 250012)

2. 山东大学附属济南市中心医院 智能诊断创新中心 (济南 250013)

3. 山东大学齐鲁儿童医院 推拿科 (济南 250022)

**【摘要】** 目的 分析儿童癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 的临床特点及预后影响因素。方法 收集 2014 年 1 月—2021 年 6 月山东大学附属济南市中心医院收治的 33 例 SE 患儿的临床资料, 分析其临床特点, 根据格拉斯哥预后评分量表将患儿分为预后良好组 ( $n=20$ ) 和预后不良组 ( $n=13$ ), 比较两组患儿的首次发作年龄、发作持续时间、发作类型、SE 分型、脑电图、头部影像学、病因等情况, 分析 SE 预后的影响因素。结果 首次发作年龄中 0~6 岁占 75.7%, 发作类型分类中惊厥性癫痫持续状态 29 例占 87.9%。两组首次发作年龄、发作持续时间、脑电图、精神发育迟滞史、病因等比较的差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); Logistic 回归分析发现患儿首次发作年龄、发作持续时间、精神发育迟滞史、脑电图是影响 SE 预后的独立因素。结论 首次发作年龄  $\leq 6$  岁者是儿童 SE 的高发期, 大部分患儿为症状性 SE 且有明显诱因, 惊厥性癫痫持续状态为儿童 SE 的主要发作类型。患儿首次发病年龄、癫痫持续时间、精神迟滞史、脑电图影响 SE 的预后。

**【关键词】** 癫痫持续状态; 预后; 影响因素; 脑电图

### Clinical characteristics and prognostic factors of 33 children with status epilepticus

ZHAO Mingxue<sup>1,2</sup>, LIU Shiguang<sup>2</sup>, FAN Meili<sup>3</sup>, WANG Guangxin<sup>1,2</sup>

1. Department of Pediatrics, Jinan Central Hospital Affiliated of Shandong University, Jinan 250013, China

2. Innovation Center of Intelligent Diagnosis, Jinan Central Hospital Affiliated of Shandong University, Jinan 250013, China

3. Department of Massage, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250022, China

Corresponding author: FAN Meili, Email: fml679@126.com

**【Abstract】 Purpose** To analyze the clinical characteristics and prognostic factors of Status epilepticus (SE) in children. **Methods** The clinical data of 33 children with SE treated in Jinan Central Hospital Affiliated of Shandong University from January 2014 to June 2021 were collected, and their clinical characteristics were analyzed. Then, according to Glasgow prognosis scale, the children were divided into good prognosis group ( $n=20$ ) and poor prognosis group ( $n=13$ ). The age of first attack, duration of attack, type of attack and SE classification, EEG, cranial imaging and etiology were used to analyze the influencing factors of SE prognosis. **Results** 75.7% were 0~6 years old in the age of first attack, and 29 cases of convulsive status epilepticus accounted for 87.9% in the classification of seizure types. There were significant differences in age of first attack, duration of attack, EEG, history of mental retardation and etiology between the two groups ( $P<0.05$ ); Logistic regression analysis showed that the age of first attack, duration of attack, history of mental retardation and EEG were independent factors affecting the prognosis. **Conclusion** Low age, especially  $\leq 6$  years old, is the high incidence of SE in children at first attack. Most children are symptomatic and have obvious incentives. Convulsive SE is the main type of SE in children. The age of first onset, duration of epilepsy, history of mental retardation, and EEG can affect the prognosis of SE.

**【Key words】** Status epilepticus; Prognosis; Risk factors; Electroencephalogram

DOI: 10.7507/2096-0247.20220012

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2019MH043); 济南市科技创新发展计划 (临床医学科技创新计划) (202019139)

通信作者: 范美丽, Email: fml679@126.com; 王广新, Email: 2280887385@qq.com

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 是小儿神经系统常见的危急重症, 年发病率为 6.1/万<sup>[1]</sup>, 病死率高达 3%~40%<sup>[2]</sup>。传统的观点认为 SE 是指一次



癫痫发作持续 30 min 以上未停止或癫痫连续发作之间意识尚未完全恢复又频繁再发。目前的观点越来越倾向于将 SE 持续时间的定义缩短为 5 min, 特别是全面强直-阵挛发作, 其目的在于强调须用抗癫痫药紧急处理<sup>[3,4]</sup>。因此, 早期诊断并及时控制癫痫发作, 对于改善 SE 患儿的预后至关重要。本文旨在探讨 SE 患儿的病因、脑电图及发作持续时间等临床特点, 分析影响 SE 预后的因素, 为 SE 早期识别和改善患儿预后提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2014 年 1 月—2021 年 6 月山东大学附属济南市中心医院收治的 SE 患儿。SE 纳入标准: ① SE 的诊断与分型参照 2015 年中国抗癫痫协会编著的《临床诊疗指南-癫痫病分册》<sup>[5]</sup>; ② 年龄 1 月龄~18 岁。排除标准: ① 癫痫性精神病; ② 合并大脑严重损伤导致的去大脑强直或去皮质强直状态; ③ 病历记载资料不全。该研究获得山东大学附属济南市中心医院医学伦理委员会审核批准并获得患儿监护人知情同意。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 收集 SE 患儿临床资料** 查看患儿病历资料, 调查内容包括年龄、首次发作年龄、发作持续时间、发作类型、SE 分型、脑电图、头部影像学、复发史、癫痫病史、精神发育迟滞史、病因等。

**1.2.2 预后评估** 采用格拉斯哥预后评分量表评估 SE 患儿的预后。1 分: 死亡; 2 分: 植物状态; 3 分: 严重后遗症, 生活不能自理, 24 h 需要他人看管; 4 分: 中度后遗症, 日常生活和社会活动尚可勉强维持; 5 分: 恢复较好, 可正常进行社会生活, 能恢复正常学习, 但可能有轻度后遗症。5 分为预后良好, 1~4 分为预后不良。患儿出院时由儿科神经专业医师进行评估。

**1.2.3 预后影响因素分析** 根据格拉斯哥预后评分量表评分将 SE 患儿分为预后良好组和预后不良组, 对其预后相关影响因素进行分析。

### 1.3 统计学处理

利用 Microsoft Excel 建立资料数据库, 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学处理。计数资料以频数和百分率 (%) 表示, 采用卡方检验; 计量资料以均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验。采用 Logistic 回归模型分析影响患儿预后的因素, 以 *P* 值<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癫痫持续状态临床特点

**2.1.1 年龄和性别** 符合本研究纳入标准和排除标准的 SE 患儿共 33 例, 其中男 13 例 (39.4%), 女 20 例 (60.6%), 年龄范围为 9 月龄~13 岁, 平均 (7.49±3.42) 岁, 其中 0~3 岁 11 例 (33.3%), 4~6 岁 14 例 (42.5%), 7~9 岁 3 例 (9.1%), 10~12 岁 4 例 (12.1%), 13 岁 1 例 (3.0%)。首次发病年龄范围为 9 月龄~13 岁, 平均 (7.03±3.29) 岁, 其中 0~3 岁 12 例 (36.4%), 4~6 岁 13 例 (39.4%), 7~9 岁 4 例 (12.1%), 10~12 岁 3 例 (9.1%), 13 岁 1 例 (3.0%)。

**2.1.2 病因** 33 例 SE 患儿中, 急性症状性 6 例 (18.2%), 包括病毒性脑炎 2 例, 重症肺炎 3 例和下肢烧伤 1 例; 远期症状性 12 例 (36.4%), 包括缺氧缺血性脑病 5 例, 脑发育不良 5 例, 脑瘫 2 例; 隐源性 6 例 (18.2%), 其中 3 例有癫痫病史, 考虑与抗癫痫药物控制不良相关; 热性惊厥 9 例 (27.2%)。

**2.1.3 发作类型和发作持续时间** 发作类型: 惊厥性癫痫持续状态 29 例 (87.9%), 其中全面强直-阵挛性最常见, 为 23 例, 其次为强直性 3 例, 阵挛性 3 例; 非惊厥性持续状态 4 例 (12.1%), 均为部分复杂性; 癫痫发作持续时间: 最短 10 min, 最长 15 天, 其中 0~60 min 17 例 (51.5%), ≥60 min 16 例 (48.5%)。

**2.1.4 脑电图和头部影像学** 33 例患儿中, 19 例行脑电图检查, 脑电图正常 7 例 (36.9%), 脑电图异常 12 例 (63.1%), 其中包括儿童局限性脑电图 2 例, 痫性放电 9 例; 17 例行头部影像学检查, 正常 8 例 (47.1%), 异常 9 例 (52.9%), 其中包括脑发育不良 2 例, 脑白质发育不良或白质软化 1 例, 脑灰质异位 1 例, 脑出血 1 例, 上颌窦炎 3 例, 脑室系统略增宽 1 例。

### 2.2 SE 预后影响因素

**2.2.1 单因素分析** 33 例患儿中预后良好 20 例, 预后不良 13 例, 其中包含死亡病例 3 例。两组患儿的性别、发作类型、分型、头部影像学、复发史、癫痫病史比较差异无统计学意义 (*P*>0.05)。首次发作年龄、发作持续时间、脑电图、精神发育迟滞史、病因等差异有统计学意义 (*P*<0.05), 详见表 1。

**2.2.2 多因素分析** 对相关因素进行 logistic 回归分析, 发现首次发作年龄、持续时间、精神发育迟滞史、脑电图是影响预后的独立因素, 详见表 2。



表 1 患儿预后影响因素的单因素分析

Tab.1 Single-factor analysis of prognosis factors in children with status epilepticus

	预后良好组 (n=20) Good prognosis group	预后不良组 (n=13) Poor prognosis group	P
首次发作年龄 (岁) The age of first onset (Y)	4.32±2.74	10.17±2.44	<0.01
性别 (男/女) Gender (M/F)	8/12	5/8	>0.05
发作持续时间 (H) Duration of attack (H)	2.47±7.76	309.44±1.15	<0.01
发作类型 Type of attack			
惊厥性 (CSE)	16	13	>0.05
非惊厥性 (NCSE)	4	0	
SE 分型 SE classification			
难治性 (RSE)	4	2	>0.05
非难治性 (NRSE)	16	11	
脑电图 (n=19) EEG			
正常 (Normal)	7	0	<0.05
异常 (Abnormal)	6	6	
头部影像学 (n=17) Cranial imaging			
正常 (Normal)	7	1	>0.05
异常 (Abnormal)	5	4	
复发 Relapse			
初发 (No)	19	9	>0.05
复发 (Yes)	1	4	
癫痫病史 Etiology			
无 (No)	12	5	>0.05
有 (Yes)	8	8	
精神发育迟滞 History of mental retardation			
无 (No)	19	6	<0.01
有 (Yes)	1	7	
病因 Cause			
热性惊厥 (FS)	7	2	<0.05
急性症状性 (Acute)	3	3	
慢性症状性 (Chronic)	4	8	
特发 (Idiopathic)	6	0	

### 3 讨论

儿童 SE 是癫痫发作的极端形式,根据发作形式可分为惊厥性 SE 和非惊厥性 SE,其中全面性惊厥性 SE 是最为严重的一种,本研究 33 例患儿中,29 例表现为惊厥性 SE,4 例表现为非惊厥性 SE 且均为复杂部分性发作,可见儿童 SE 多为惊厥性 SE。另外,预后不良组 13 例中均表现为惊厥性 SE,包括死亡病例 3 例,结合其他文献研究结果<sup>[6]</sup>,

进一步说明了惊厥性 SE 病情较重,临床上需要格外重视,给与积极的干预治疗。

2015 年国际抗癫痫联盟 SE 新定义提出了 t1 和 t2 的概念,t1 指可能导致持续发作时间,t2 指可能导致长期后果时间,而不同发作类型 t1 和 t2 又不同,具体为:强直-阵挛性 t1、t2 分别为 5 分钟和 10 分钟;部分复杂性发作 t1、t2 分别为 10 分钟和 60 分钟;其他类型的尚需要实验论证。本研究显示发作持续时间是影响患儿预后的独立危险因

表 2 SE 患儿预后影响因素的多因素分析

Tab.2 Multi-factor analysis of prognosis factors in children with status epilepticus

因素 Factors	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
首次发作年龄 The age of first onset	0.027	0.001	331.744	<0.001	1.027	1.024 ~ 1.030
持续时间 Duration	0.008	0.000	475.561	<0.001	1.009	1.008 ~ 1.009
精神迟滞史 History of mental retardation	5.154	0.085	3652.237	<0.001	173.152	146.498 ~ 204.656
慢性症状性 Chronic symptomatic epilepsy	0.041	0.087	0.229	0.632	1.042	0.880 ~ 1.235
特发性 Idiopathic	-24.365	1771.114	0.000	0.989	0.000	0.000
脑电图 EEG	-1.710	0.063	745.784	<0.001	0.181	0.160 ~ 0.204

素, SE 作为动态发展变化的过程, 其持续的电发放容易导致神经元的损伤、死亡和神经网络的不可逆改变。在临床上, SE 达到 t1 时建议及时给与抗癫痫药物治疗, 用药要早期、快速、足量、有效, 同时根据不同的 SE 选择不同的抗癫痫药物, 以防止达到 t2 后出现远期损伤, 影响患儿预后。

SE 的病因复杂多样, 本研究 33 例患儿中病因以慢性症状性合并急性感染最为常见, 其次为热性惊厥、急性症状性、隐源性。其中 12 例慢性症状性中 8 例预后不良, 占 66.7%; 9 例热性惊厥中 7 例预后良好, 占 77.7%; 6 例隐源性均预后良好。另外, 本研究发现首次发作年龄中 0 ~ 6 岁占全部 SE 的 75.7%, 与其他研究结果相似<sup>[7]</sup>。根据美国一项关于 SE 的流行病学调查发现, 1 岁 ~ 6 岁发病的占全部 SE 的 67%, 为 SE 的大部分, 并认为与该年龄段为热性惊厥、感染等高发年龄段有关<sup>[8]</sup>。

本研究显示首次发作年龄越大, 其预后越差, 与国内张琼香等的研究结果相似, 和成人 SE 的预后特点相同<sup>[9]</sup>。而既往认为患儿年龄越小, 越容易影响神经发育而导致更严重的后遗症。考虑到超过 80% 的大脑功能在 3 岁前已经基本形成, 结合本实验中预后不良的 13 例患儿年龄大于 3 岁的有 12 例, 对于大脑神经已经发育较完善的儿童, 其 SE 预后是否与患儿首次发作年龄正相关, 还需要更大样本的实验数据支撑。

精神发育迟滞由于不可逆大脑损伤本来就会影响患儿自理能力和生存质量, 合并 SE 时大脑神经损伤进一步加重, 往往表现预后不良。但是, 考虑到本研究中的样本量小, 因病例选取条件受限而包括不少福利院患儿病例, 精神发育迟滞史作为本研究中发现的 SE 预后影响因素, 有待进一步验证。

本研究显示脑电图异常是 SE 预后的影响因素, 国内方润桃等<sup>[10]</sup>研究中认为脑电图异常程度与病情严重程度及头部磁共振异常呈正相关, 而本研

究 33 例患儿中, 8 例正常头部影像中 7 例预后良好, 与该项研究结论一致。与国外 Pujar 等<sup>[11]</sup>的大样本研究不同, 研究头部影像学检查例数不足, 仍需更大样本的统计进一步明确。

综上, 首次发作年龄为 0 ~ 6 岁儿童是 SE 的高发期, 病因以慢性症状性合并急性感染最为常见, 发作类型以全面性强直-阵挛性惊厥性 SE 最常见。患儿首次发作年龄、发作持续时间、精神迟滞史、脑电图异常程度可影响 SE 预后。本研究结果为 SE 早期识别和改善患儿预后将提供有益的参考。

参考文献

- 张敏, 蒋莉. 癫痫持续状态的定义分类及药物治疗进展. 儿科药理学杂志, 2018, 24(10): 54-58.
- 陆璐, 李劲梅, 周东. 癫痫持续状态进展. 癫痫杂志, 2019, 5(4): 241-243.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 夏毅, 张伟, 井晓蓉, 等. 儿童癫痫持续状态的临床特点、治疗及预后分析. 中华神经外科杂志, 2021, 37(1): 16-20.
- 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: 67.
- 朱海霞, 李小晶, 王秀英. 儿童惊厥性癫痫持续状态的病因及其预后的影响因素. 广西医学, 2017, 39(8): 1160-1163.
- 李慧. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态诊疗进展. 国际儿科学杂志, 2019, (03): 182-186.
- Bektas G, Kipoglu O, Pembegul Yildiz E, et al. Epileptic spasm and other forms of epilepsy in presumed perinatal arterial ischemic stroke in Turkey after more than 10 years follow-up: A single centre study. *Brain Dev*, 2019, 41(8): 699-705.
- 张琼香. 儿童癫痫持续状态 298 例临床分析. 苏州: 苏州大学, 2018: 19-24.
- 方润桃, 庄锦玲, 杨燕珍, 等. 儿童癫痫持续状态的临床特点及脑电图分析. 中国卫生标准管理, 2020, 11(7): 62-66.
- Pujar SS, Martinos MM, Cortina-Borja M, et al. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(2): 103-111.

· 论 著 ·

# HCN1 基因新发突变所致癫痫一例 并文献复习



石静榆, 李建伟

广东省东莞市儿童医院 小儿神经内科 (东莞 523000)

**【摘要】** 目的 报道一例 HCN1 基因新发突变所致癫痫患儿的临床表现及遗传学特征。方法 分析我院 2020 年 5 月收治的一例癫痫患儿的临床资料和 HCN1 基因突变特点, 并进行国内外相关的文献复习。结果 7 月龄男性患儿, 首次出现癫痫发作, 癫痫发作形式多样, 开始为失张力发作, 随后出现热性惊厥、局灶性发作、全身强直阵挛发作及失神发作等表现。住院期间行脑脊液、血尿串联质谱、头颅影像学等检查均未见明显异常。基因检测结果显示患儿 HCN1 基因第 2 号外显子区存在杂合错义变异 c.839A>C (p.Gln280Pro), 其父母均未携带该变异, 提示为患儿新发, 根据美国 ACMG 指南评为“可能致病”变异。患儿诊断为 HCN1 基因突变相关癫痫, 给予左乙拉西坦和丙戊酸钠联合治疗, 患儿癫痫控制良好。出院后随访至今, 患儿于发热性疾病病程中容易出现抽搐, 生长发育水平大致同同龄儿。文献复习显示, HCN1 基因突变相关癫痫以患者新发为主, 大部分位于第 2 和 4 号外显子区。结论 对临床上原因不明的早发性癫痫患儿应尽早行基因检测分析可能的遗传学病因, 有助于明确诊断和指导治疗。

**【关键词】** 癫痫; 热性惊厥; HCN1 基因; 新发突变

## A case report of epilepsy caused by a de novo mutation of HCN1 gene and literature review

SHI Jingyu, LI Jianwei

Department of Pediatric Neurology, Dongguan Children's Hospital, Dongguan 523326, China

Corresponding author: LI Jianwei, Email: LaoLi8132@163.com

**【Abstract】 Objective** To report the clinical manifestations and genetic characteristics of a child with epilepsy caused by a de novo mutation in the HCN1 gene. **Methods** The clinical data and HCN1 gene mutation characteristics of a child with epilepsy admitted to our hospital in May 2020 were analyzed, and the relevant domestic and foreign literature were reviewed. **Results** A 7-month-old male child developed epileptic seizures for the first time, with various forms of seizures, beginning with atonic seizures, followed by febrile seizures, focal seizures, generalized tonic-clonic seizures, and absence seizures. During hospitalization, his cerebrospinal fluid (CSF), hematuria tandem mass spectrometry (HVMS), cranial imaging and other examinations showed no obvious abnormality. The results of genetic testing showed that there was a heterozygous missense mutation c.839A>C (p.Gln280Pro) in the second exon region of the HCN1 gene of the child, and neither of his parents carried the mutation, suggesting that the mutation is novel. According to the guidelines of America Society of Medical Genetics and Genomics (ACMG), the variation was rated as likely pathogenic. The child was diagnosed with HCN1 gene mutation-related epilepsy and was treated with a combination of levetiracetam and sodium valproate. The child's epilepsy was well controlled and discharged when his condition was stable. Following up to now after discharge, the patient is prone to convulsions during the course of febrile disease, but his growth and development level is normal. Literature review shows that HCN1 gene mutation-related epilepsy is mainly de novo in patients, most of which are located in the 2nd and 4th exon regions. **Conclusions** For children with clinically unexplained early-onset epilepsy, gene sequencing should be performed as soon as possible to analyze possible genetic etiology, which will help confirm the diagnosis and guide treatment.

**【Key words】** Epilepsy; Febrile seizure; HCN1 gene; de novo Mutation

DOI: 10.7507/2096-0247.20220013

通信作者: 李建伟, Email: LaoLi8132@163.com



癫痫是小儿神经系统的常见疾病,主要是由大脑皮层的神经元同步化异常放电所致,是一种慢性疾病,可影响患儿的生长发育与智力、社交能力等发展。在发生癫痫持续状态时,若不能得到及时救治,可威胁患儿生命安全,给家庭和社会带来沉重的负担。目前,癫痫病因及发病机制尚未完全明确,多认为是神经元和(或)神经环路的兴奋性—抑制性系统的失衡导致了癫痫的发生及发展,其中又涉及了离子通道的异常、中枢神经系统神经递质及其对应受体的改变、神经元的炎症及轴突和树突的重塑等众多因素<sup>[1]</sup>。其中,超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道型(Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, HCN)是一种电压依赖性的门控离子通道,具有控制神经元自发放电的关键作用,因此与神经元的兴奋性密切相关。本文报道我院收治一例因 *HCN1* 基因新发突变致患儿癫痫的病例特点,同时对国内外关于 *HCN1* 基因突变致癫痫的相关文献进行复习,以提高临床医师对该基因致病特点的认识。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

患儿 男,7月龄。因“半天内抽搐5次”于2020年5月经外院转入我院 PICU。患儿系足月剖宫产出生,出生体重 3 kg,无窒息或产伤史,新生儿期健康状况良好,生长发育同同龄儿。患儿7月龄首次出现抽搐,表现为清醒状态下中出现意识丧失,四肢无力,瘫软在地,双眼上翻凝视,口唇发绀,无牙关紧闭,无口角流涎,无肢体强直抖动,无二便失禁,无伴发热,每次抽搐约持续 1 min 后可自行缓解。体格检查未见明显异常。入院后完善血常规、电解质、肝肾功能、心肌酶谱、凝血功能等实验室检查均未见异常,行脑脊液检查、血串联质谱及尿气相色谱质谱检测、头部核磁共振成像(MRI)平扫和视频脑电图(VEEG)检查结果提示未见异常。因入院后患儿无再发抽搐,予对症处理病情稳定后出院。2周后患儿出现多次无热抽搐后再次入院,考虑为癫痫发作,予口服左乙拉西坦溶液抗癫痫治疗后,患儿无再发抽搐,病情稳定后出院。患儿院外因肠炎出现发热抽搐2次再次入我院,抽搐表现为呼之不应、双眼上翻凝视、口唇发绀,四肢强直抖动,持续约 1~2 min 后可自行缓解,缓解后表现如常。因患儿反复抽搐发作,目前抗癫痫治疗效果欠佳,考虑可能为遗传因素所致。患儿父母非近亲结婚,家族中无癫痫及热性惊厥病史。

### 1.2 基因检测

经患儿父母知情同意并签署知情同意书,分别采集患儿及其父母外周血约 2mL,委托广州嘉检医学检测有限公司采用临床外显子测序技术进行基因检测和家系分析。基因组 DNA 样本制备测序文库后,采用特异性的捕获探针(Roche NimbleGen, Madison, WI)杂交富集目标区域的 DNA 序列,目标区域包括 OMIM 数据库相关的约 5 000 个靶基因的全部外显子区及上下游各 30 bp 内含子区等,随后在 Illumina NovaSeq 6 000 平台进行二代测序。二代测序分析结果经 Sanger 测序法验证,并对患儿父母进行相应突变位点验证。结果提示,患儿 *HCN1* 基因(转录本:NM\_021072)存在杂合错义变异 c.839A>C(p.Gln280Pro),即第 2 号外显子区 839 号核苷酸由 A 变成 C 导致第 280 位的氨基酸由谷氨酰胺(Gln)变成脯氨酸(Pro),父母均未检测到此变异,Sanger 测序也证实患儿该突变位点为新发变异。截止目前,这个变异没有在相关临床病例中被报道过,在参考人群基因数据库(ExAC、gnomAD)中也没有报道。变异所在区域是这个蛋白质的重要组成部分,不同物种的氨基酸序列高度保守(图 1)。PyMOL 软件预测蛋白质三级结构结果显示,*HCN1* 基因第 280 位氨基酸变成脯氨酸(Pro)后较野生型(Gln)比较,改变了与周围残基之间的氢键连接(图 2),提示致病性可能性大。依据美国 ACMG 变异分类指南为“可能致病”。

### 1.3 临床诊断和治疗

结合患儿临床表现和基因检测结果,患儿诊断为“*HCN1* 基因突变相关癫痫”,予加口服丙戊酸联合左乙拉西坦联合抗癫痫药物治疗后,患儿无再发抽搐,病情稳定。出院后继续门诊随访至今,患儿于发热性疾病病程中均有癫痫发作,生长发育水平正常。

## 2 文献复习

以“HCN1”为关键词在 PubMed 数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方医学网检索文献,检索时间从建库至 2021 年 6 月,收集已有文献报道的 *HCN1* 基因变异相关癫痫临床病例,由于癫痫的病因学非常复杂,本文仅汇总文献报道的所有新发变异且为致病或可能致病性,共 22 个新发突变<sup>[2-8]</sup>,大部分位于第 2 和 4 号外显子区(图 3)。*HCN1* 基因新发突变所致癫痫患者的发病中位年龄为 7 月龄(2 天~6 岁),癫痫发作形式多样,包括热性惊厥、强直阵挛发作、阵挛、失神、肌阵挛和失张力

Human	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Loxodonta africana</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Anolis carolinensis</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Xenopus tropicalis</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Taeniopygia guttata</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Tetraodon nigroviridis</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Takifugu rubripes</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Oreochromis niloticus</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Myotis lucifugus</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Meleagris gallopavo</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Gasterosteus aculeatus</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----
<i>Danio rerio</i>	SEVYKTARALRIVRFTKILSL-L-RLLRLSRLIRYIH	Q	WE-----

图1 HCN1 蛋白第 280 位氨基酸 Gln 在不同物种间高度保守

Fig.1 The Gln280 of HCN1 protein is highly conserved among different species

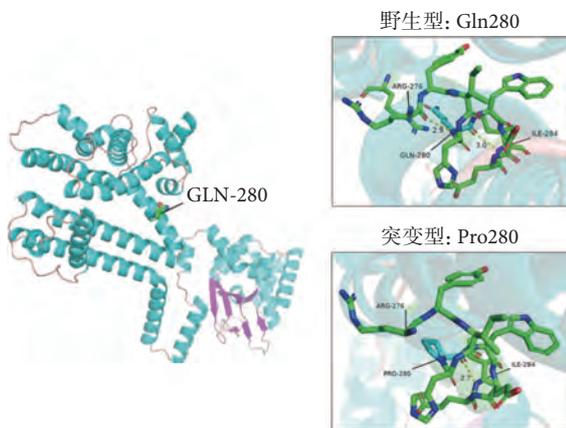


图2 PyMOL 软件预测 HCN1 蛋白三级结构图

Fig.2 The tertiary structure of HCN1 protein predicted by PyMOL software

PyMOL 软件预测 HCN1 蛋白三级结构显示：第 280 位氨基酸 Gln (野生型) 与周围 4A 内的氨基酸氨基 Arg-276 和 Ile-284 以氢键连接，距离分别为 2.9 和 3.0；当氨基酸突变为 Pro-280 后，Pro-280 与 Arg-276 之间无氢键连接，且与 Ile-284 之间的氢键距离则为 2.7，改变了与周围氨基酸残基之间的氢键连接

The tertiary structure of HCN1 protein predicted by PyMOL software shows that the Gln-280 (wild type) is connected with the amino acids Arg-276 and Ile-284 in the surrounding 4A by hydrogen bonds, and the distances are 2.9 and 3.0, respectively. When the amino acid is mutated to Pro-280, there is no hydrogen bond connection between Pro-280 and Arg-276, and the hydrogen bond distance between Pro and Ile-284 is 2.7, which changes the hydrogen bond connection with surrounding amino acid residues.

等，其中以热性惊厥和强直阵挛发作最常见。本文报道的 HCN1 基因突变 c.839A>C (p.Gln280Pro) 位于第 2 号外显子区，患儿于 7 月龄首次出现癫痫发作，临床表现为失张力发作、热性惊厥、局灶性发作、全身强直阵挛发作及失神发作等。

### 3 讨论

儿童癫痫的病因复杂，主要包括遗传性、结构

性、代谢性、免疫性、感染性、原因不明等六方面的因素，癫痫发作为其核心症状。随着新一代测序技术的发展及在临床诊断中的应用，越来越多患者的癫痫遗传学病因得以鉴定，为更好地理解该疾病潜在的病理生理机制提供了重要依据，从而指导临床医生对于不同癫痫患者制定合理的治疗策略。目前国内研究报道与人类癫痫相关的基因主要是编码离子通道的基因，包括电压依赖性的离子通道（钠离子、钾离子、钙离子通道的亚基）以及配体门控的离子通道（烟碱型乙酰胆碱受体亚基、γ 氨基丁酸受体亚基等）<sup>[9]</sup>，所涉及的癫痫种类众多，临床表型各异。本文报道的患儿临床表现主要为反复癫痫发作，形式多样，经基因检测明确为 HCN1 基因新发杂合错义突变 c.839A>C (p.Gln280Pro) 引起 HCN1 通道功能缺陷所致。

HCN 通道包含 4 个亚型 (HCN1 ~ HCN4)，分别由 4 个基因 (HCN1-4) 所编码。目前的研究表明，HCN 在人类的神经系统中具有树突整合、稳定细胞膜电位、调节突触传递及细胞电振荡和神经网络电振荡活动等重要作用<sup>[10]</sup>。因此与多种中枢神经系统疾病密切相关，如神经病理性疼痛、学习记忆障碍、药物成瘾和颞叶癫痫，尤其是伴海马硬化性内侧颞叶癫痫<sup>[11]</sup>。在中枢神经系统中，HCN 通道可在大多数神经元处于静息电位 (-60 ~ -70mV) 时打开，引起大量 Na<sup>+</sup>内流，同时 K<sup>+</sup>外流，从而形成内向电流 I<sub>h</sub>，使膜电位更接近阈电位，从而调节动作电位的发放<sup>[12,13]</sup>。其中，HCN1 和 HCN2 在神经系统中表达最为丰富。而在四个亚型中，HCN1 通道的激活速度最快，受环磷核苷酸 (cAMP) 的水平的影响最小<sup>[14]</sup>，因此与癫痫的发生关系最为密切。虽然大量的临床和人类遗传学研究均支持 HCN 通道病与癫痫之间存在关联，但并不是所有的研究都表

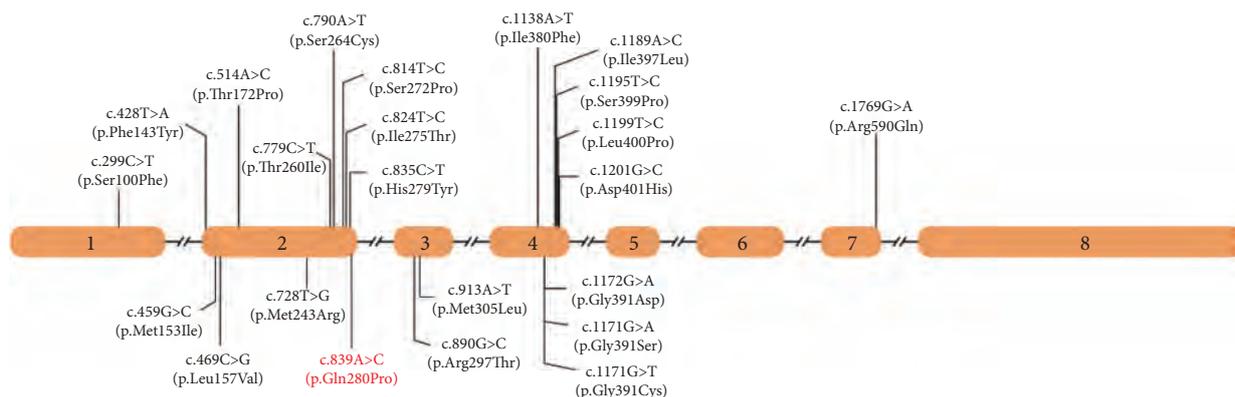


图3 文献报道的 *HCN1* 基因所有 (可能) 致病性新发变异

Fig.3 All (likely) pathogenic *de novo* variants of the *HCN1* gene reported in the literature

国内外文献报道的 *HCN1* 基因 (转录本: NM\_021072) 共 22 个新发突变, 大部分位于第 2 号 (10 个) 和 4 号外显子 (8 个) 区, 余位于第 1、3 和 7 号外显子, 本文报道的 *HCN1* 基因突变 c.839A>C (p.Gln280Pro) 位于第 2 号外显子区, 红色字体显示

There were 22 *de novo* mutations in the *HCN1* gene (transcript: NM\_021072) that have been reported in the domestic and foreign literature, most of which are located in exon 2 (10 cases) and exon 4 (8 cases), and the others are located in exon 1, 3 and 7. The *HCN1* gene mutation c.839A>C (p.Gln280Pro) reported in this article is located in the exon 2 (red font)

明 HCN 通道的改变与疾病之间存在单一的因果关系。实际上, 在不同的动物癫痫模型中, HCN 通道的上调和下调都与癫痫的发生有关<sup>[15]</sup>。由此可见, HCN 本身结构和功能的变化与癫痫发病密切相关, HCN 通道的改变对细胞和突触产生影响导致神经系统内兴奋与抑制系统的失衡, 最终引起癫痫的发作<sup>[10]</sup>。

*HCN1* 基因突变导致癫痫的发作形式多样, 如 Nava 等<sup>[12]</sup>在 6 例无关联的癫痫患者中发现了 *HCN1* 基因的致病性突变, 患者可以出现有热抽搐或无热抽搐, 且癫痫发作具有耐药性。所有的患者均有不同程度的智力障碍, 其中 4 例具有孤独症的表现, 2 例患有共济失调。Wang 等<sup>[6]</sup>在诊断为 Dravet 综合征 (或类 Dravet 综合征) 的 16 例患者队列中, 发现一个 *HCN1* 基因的新发突变, 患者表现为难治性的、具有热敏感性的癫痫性脑病, 且更容易出现癫痫持续状态, 为 *HCN1* 可能为 Dravet 综合征的致病基因之一提供了支持性的证据。Lucariello 等<sup>[3]</sup>在研究中发现一例表现为类-Rett 综合征的患儿携带有 *HCN1* 基因的新发突变 (p.Ala387Ser)。之后 Marini Carla 等<sup>[5]</sup>集合了 33 例携带有致病的或可能致病的 *HCN1* 基因突变且未被研究公开发表的患者进行了研究后发现: 患者首次癫痫发作时中位年龄为 7 月龄。癫痫首次发作类型不一, 以全面性发作为主, 也包括热性惊厥、偏侧阵挛发作、失神、眼睑肌阵挛、无热性强直阵挛发作等形式。也有少部分患者首次癫痫发作类型被归类为可能伴有不同症状组合的形式, 包括

张力减退、运动行为减退、呼吸暂停和发绀、强直性姿势、阵挛性抽搐或不伴二次泛化。少数患者第一次癫痫发作的特征难以确定。在研究中, 他们发现, 与突变点位于细胞外膜或 N/C 端结构域相比, 位于跨膜段或结构域的变异通常与更严重的表型有关。而且具有相同基因变异位点的患者具有一致的表型, 这表明表型很大程度上是由基因突变位点本身所决定的。有国内学者采用全外显子测序方法对癫痫脑病患者进行 *HCN1* 基因突变检测及 Sanger 测序验证, 研究发现与 *HCN1* 基因突变相关的癫痫性脑病患者具有较大的表型异质性, 具体表现在发作类型, 发育及对治疗敏感性等方面<sup>[16]</sup>。*HCN1* 基因突变患者的临床表型谱包括热性惊厥、震颤及反复的持续性癫痫状态等, 而功能实验提示临床表型的严重程度可能与通道功能损伤有关。本文报道的癫痫患儿存在 *HCN1* 基因突变 c.839A>C (p.Gln280Pro), 临床表现与文献报道的表型高度符合, 虽然该变异尚未见报道, 但是目前依据提示致病可能性大。

在药物治疗方面, 目前研究证实部分抗癫痫药物可通过调节 I<sub>h</sub> 电流来发挥抗癫痫的作用, 如拉莫三嗪、乙酰唑胺、加巴喷丁和丙泊酚。有学者在毛果芸香碱诱发的大鼠癫痫持续状态动物模型中发现, 当给予苯巴比妥后, HCN 介导的 I<sub>h</sub> 电流得到改善, 大鼠癫痫发作得到有效控制, 但 HCN 的表达减少没有改变, 可见苯巴比妥可以通过改善 HCN 介导的 I<sub>h</sub> 电流发挥抗癫痫作用<sup>[17]</sup>。通过现有的动物研究发现, HCN 通道也是潜在的抗癫痫药

物作用靶点, 这为今后研究抗癫痫药物的提供一个可能的方向及新的作用机制。

综上, *HCN1* 基因突变相关癫痫大多于婴儿期起病, 癫痫发作形式复杂多样, 且致病变异类型以新发错义突变为主。因此, 对于临床上原因不明的早发性癫痫患儿, 应尽早通过基因组测序技术如全基因组测序或外显子测序技术进行家系分析, 寻找癫痫的可能致病基因位点, 有助于理解癫痫潜在的病理生理机制, 从而为明确病因诊断、指导治疗和预后评估等提供重要的依据。

#### 参考文献

- 秦家明, 倪冠中, 方子研, 等. *HCN*基因多态性与内侧颞叶癫痫遗传易感性研究. 癫痫杂志, 2016, 2(4): 322-328.
- Nava C, Dalle C, Rastetter A, *et al.* De novo mutations in *HCN1* cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 640-645.
- Lucariello M, Vidal E, Vidal S, *et al.* Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. *Hum Genet*, 2016, 135(12): 1343-1354.
- Bonzanni M, DiFrancesco J C, Milanesi R, *et al.* A novel de novo *HCN1* loss-of-function mutation in genetic generalized epilepsy causing increased neuronal excitability. *Neurobiol Dis*, 2018, 118: 55-63.
- Marini C, Porro A, Rastetter A, *et al.* *HCN1* mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *Brain*, 2018, 141(11): 3160-3178.
- Wang J, Wen Y, Zhang Q, *et al.* Gene mutational analysis in a cohort of Chinese children with unexplained epilepsy: Identification of a new *KCND3* phenotype and novel genes causing Dravet syndrome. *Seizure*, 2019, 66: 26-30.
- DiFrancesco J C, Castellotti B, Milanesi R, *et al.* *HCN* ion channels and accessory proteins in epilepsy: genetic analysis of a large cohort of patients and review of the literature. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 49-58.
- 余小华, 田茂强, 李娟, 等. *HCN1*基因新生变异致Dravet综合征 1例. 临床儿科杂志, 2021, 39(05): 382-385.
- Guerrini R, Marini C, Mantegazza M. Genetic epilepsy syndromes without structural brain abnormalities: clinical features and experimental models. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(2): 269-285.
- 黄玲玥, 杜浩, 徐国政. 超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道与癫痫关系的研究进展. 中华神经医学杂志, 2015, 14(04): 525-529.
- 黎银潮, 秦家明, 林婉蓉, 等. 超极化激活环核苷酸门控通道在颞叶癫痫的研究新进展. 癫痫杂志, 2020, 6(01): 19-25.
- Shah MM. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel currents in neurons. *Cold Spring Harb Protoc*, 2016, 2016(7): 612-614.
- Ramirez D, Zuniga R, Concha G, *et al.* *HCN* channels: new therapeutic targets for pain treatment. *Molecules*, 2018, 23(9): 2094.
- Chen S, Wang J, Siegelbaum S A. Properties of hyperpolarization-activated pacemaker current defined by coassembly of *HCN1* and *HCN2* subunits and basal modulation by cyclic nucleotide. *J Gen Physiol*, 2001, 117(5): 491-504.
- Noam Y, Bernard C, Baram TZ. Towards an integrated view of *HCN* channel role in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21(6): 873-879.
- 谢常宁, 刘方云, 肖慧, 等. *HCN1*基因突变导致癫痫脑病的临床特点及功能研究: 第七届CAAE脑电图与神经电生理大会, 中国江苏南京, 2020.
- Jung S, Warner LN, Pitsch J, *et al.* Rapid loss of dendritic *HCN* channel expression in hippocampal pyramidal neurons following status epilepticus. *J Neurosci*, 2011, 31(40): 14291-14295.

# 外伤后癫痫患者的神经心理学评估



胡旭, 徐小梅, 董吉荣, 徐凤, 孙诗白, 王丹, 王玉海

中国人民解放军联勤保障部队第904医院(原解放军第101医院) 神经外科(无锡 214044)

**【摘要】** 目的 探讨外伤后癫痫患者的神经心理损害的范围及程度。方法 回顾性分析2016年1月—2018年12月联勤保障部队第904医院神经外科收治的135例患者,其中男94例、女41例,平均年龄(32.94±9.51)岁,外伤后癫痫患者(癫痫组)40例,外伤后无癫痫(外伤组)患者53例及健康体检(对照组)患者42例,采用简明精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表-基础版(MoCA-B)、听觉词语记忆测验(AVMT)、Rey-Osterrieth复杂图形回忆及临摹测验(CFT)、连线测验(TMT)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、日常生活能力量表(ADL)进行神经心理学评估。结果 单因素方差分析结果显示,所有量表癫痫组和外伤组与对照组对比均具有统计学意义( $P<0.01$ )。① MMSE及MoCA-B评分:癫痫组相对外伤组下降的幅度大,但组间对比无统计学意义( $P>0.05$ );② 记忆及空间结构能力:AVMT短/长延迟记忆、CFT回忆及临摹测验的结果显示癫痫组较外伤组下降的更显著,组间对比存在统计学意义( $P<0.05$ );③ 执行能力:TMT-A及TMT-B显示癫痫组较外伤组所使用的时间更长,组间对比存在统计学意义( $P<0.01$ );④ 抑郁症状:HAMD量表结果显示癫痫组和外伤组间有统计学意义( $P<0.01$ ),而外伤组与对照组间无统计学意义( $P>0.05$ );⑤ 日常生活能力:ADL量表结果显示癫痫组和外伤组间无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 外伤后癫痫可加重患者的认知功能损伤,主要表现在记忆、空间结构及执行能力的下降,及易出现抑郁症状。在治疗癫痫发作的同时,对外伤后癫痫患者应早期进行神经心理学的筛查及测评,提高患者的生活质量并早日回归社会。

**【关键词】** 外伤后癫痫;神经心理学测验;认知障碍;记忆障碍

## Neuropsychological evaluation of post-traumatic epilepsy

HU Xu, XU Xiaomei, DONG Jirong, XU Feng, SUN Shibai, WANG Dan, WANG Yuhai

Department of Neurosurgery, 904th Hospital of PLA (Former 101th hospital of PLA), Wuxi 214044, China

Corresponding author: WANG Yuhai, Email: wangyuhai67@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze of the extent of neuropsychological damage in post-traumatic epilepsy patients. **Methods** One hundred and thirty-five patients treated at the Department of Neurosurgery, the 904th Hospital of PLA from January 2016 to December 2018 were analyzed retrospectively, including 94 males and 41 females, with an average age of (32.94 ± 9.51) years. They were divided into 3 groups: 40 patients with post-traumatic epilepsy (epilepsy group); 53 trauma patients without post-traumatic epilepsy (trauma group) and 42 patients with health examination (control group). Neuropsychological assessment using the following scales: Mini-mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment-Basic (MoCA-B); Audio Verbal Memory Test (AVMT); Rey-Osterrieth Complex Figure Test (CFT); Trail Making Test (TMT); Hamilton Depression Scale (HAMD); Activity of Daily Living (ADL). **Results** The results of one-way ANOVA showed that there was significant difference between all scales of epilepsy group, trauma group and control group ( $P<0.01$ ). ① MMSE and MoCA-B scores: Compared with trauma group, epilepsy group decreased significantly, but there was no significant difference between groups ( $P>0.05$ ); ② Memory and spatial structure ability: AVMT short/long delayed memory, CFT recall and copy test results showed that epilepsy group decreased more significantly than trauma group, and there was statistical significance between groups ( $P<0.05$ ); ③ Executive ability: TMT-A and TMT-B showed that epilepsy group spent longer time than trauma group, and there was significant difference between groups ( $P<0.01$ ); ④ Depressive symptoms: HAMD scale showed significant difference between epilepsy group and trauma group ( $P<0.01$ ); while there was no statistical difference between trauma group and control group ( $P>0.05$ ); ⑤ Activity of daily living: ADL scale results showed that there was no significant difference between epilepsy group and trauma group ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** Post-traumatic epilepsy can aggravate the cognitive impairment of patients, mainly in the decline of memory, spatial structure and executive ability, and prone to depressive symptoms. At the same time of treating epilepsy seizures, patients with post-traumatic epilepsy should be screened and assessed early in neuropsychology to improve their quality of life and return to society as soon as possible.

**【Key words】** Post-traumatic epilepsy; Neuropsychological tests; Cognitive impairment; Memory impairment

外伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 为颅脑创伤 (Traumatic brain injury, TBI) 后常见的并发症之一<sup>[1]</sup>, 同时可引起患者的认知、情绪及智力等神经心理学改变, 严重影响患者的生存质量<sup>[2]</sup>。目前对于癫痫和脑外伤后引起的认知损害研究较多, 对外伤后癫痫患者引起的神经心理学改变甚少, 是否外伤后癫痫患者的认知损害较单纯外伤患者更加严重, 哪些方面损伤严重, 目前研究甚少。本文通过神经心理评估工具进行统计分析, 探讨外伤后癫痫患者的神经心理学损伤范围及程度, 为后续治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 12 月于联勤保障部队第 904 医院神经外科收治的 135 例患者, 其中男 94 例, 女 41 例, 平均 (32.94±9.51) 岁, 外伤后癫痫 (癫痫组) 患者 40 例, 外伤后无癫痫 (外伤组) 患者 53 例及健康体检 (对照组) 患者 42 例。本组研究的排除标准: ① 年龄 < 18 岁或 > 65 岁; ② 合并全身严重器质性疾病者及精神类疾病者; ③

长期酗酒、吸毒或药物滥用者; ④ 文盲、先天性认知或语言障碍等无法配合检查者。135 例患者年龄 18 ~ 62 岁, 平均 (32.94±9.51) 岁; 平均受教育时间 (11.44±4.13) 年。3 组在性别、年龄及受教育程度间无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。该研究获得 904 医院医学伦理委员会审核批准及患者知情同意。

### 1.2 外伤后癫痫临床资料

癫痫组纳入标准: ① 符合国际抗癫痫联盟的癫痫定义<sup>[3]</sup>, 通过脑电图 (EEG) 检查明确诊断; ② 颅脑外伤后继发晚期癫痫者; ③ 外伤前无癫痫发作及癫痫病史。40 例癫痫组患者病程: 2 ~ 21 年, 平均 (9.48±3.69) 年; 发作频率: 3 次/d ~ 3 月/次; 发作类型及 EEG: 局灶性发作及局部放电 28 例, 表现为全面性发作及广泛放电 12 例; 药物治疗: 服用 1 种抗癫痫药物 (AEDs) 27 例, 服用两种以上 13 例。癫痫组与外伤组在外伤病程, 受伤机制、程度及部位之间无统计学差异 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 1.3 神经心理学评估内容

神经心理评估师在获得患者同意后, 在安静环境下进行评估, 采用以下评估量表: ① 认知筛查量表: 简明精神状态量表 (Mini-mental state

表 1 癫痫组与外伤组患者的一般资料对比结果 [  $n$  (%) ]

Tab.1 Comparison of general data between epilepsy group and trauma group [  $n$  (%) ]

	癫痫组 Epilepsy group ( $n=40$ )	外伤组 Trauma group ( $n=53$ )	$P$ 值
外伤病程 Traumatic course ( $\bar{x} \pm s, y$ )	10.15±3.66	9.58±3.04	0.666 <sup>a</sup>
损伤机制 Traumatic mechanism			
机动车交通事故 Traffic accident	21 (52.5)	28 (52.8)	0.954 <sup>b</sup>
高处坠落伤 High fall injuries	13 (32.5)	16 (30.2)	
其他 Others	6 (15)	9 (17)	
损伤程度 Degree of injury			
轻/中型 Mild to moderate	18 (45)	30 (56.6)	0.3 <sup>b</sup>
重型 Severe	22 (50)	23 (43.4)	
损伤部位 (MRI) Traumatic location			0.746 <sup>b</sup>
额部 Frontal	16 (40)	24 (45.3)	
颞部 Temporal	19 (47.5)	21 (39.6)	
其他部位 Others	5 (12.5)	8 (15.1)	

注: <sup>a</sup> T 检验; <sup>b</sup> 卡方检验

examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表-基础版(Montreal cognitive assessment-basic, MoCA-B); ② 评估记忆的量表: 听觉词语记忆测验(Audio verbal memory test, AVMT)<sup>[4]</sup>、Rey-Osterrieth 复杂图形回忆测验(Complex figure test, CFT)<sup>[5]</sup>; ③ 评估空间结构的量表: Rey-Osterrieth 复杂图形临摹测验(CFT)<sup>[5]</sup>; ④ 评估执行的量表: 连线测验(Trail making test, TMT)<sup>[6]</sup>; ⑤ 评估抑郁的量表: 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD); ⑥ 评估日常生活能力量表(Activity of daily living, ADL)。其中 AVMT 中以短/长延迟记忆为观察指标, TMT 中以 TMT-A 及 TMT-B 为观察指标。癫痫组及外伤组在明确诊断后 6 月~1 年之间进行评估。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 分类变量资料以例数和百分率表示; 癫痫组与外伤组在外伤病程比较采用 T 检验, 受伤机制、程度及部位比较采用卡方检验; 3 组间计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组内对比使用 Bonferroni (LSD) 法。

## 2 结果

### 2.1 认知筛查量表分析结果

癫痫组和外伤组的 MMSE 及 MoCA-B 评分均

较对照组下降, 3 组之间对比有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 癫痫组相对外伤组下降的幅度大, 但组间对比无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 2。

### 2.2 记忆、视空间及执行能力对比结果

**2.2.1 记忆及空间结构能力** AVMT 短延迟记忆、AVMT 长延迟记忆、CFT 回忆及 CFT 临摹测验的结果均显示 3 组间有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 癫痫组较外伤组下降的更显著, 组间对比存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 3。

**2.2.2 执行能力** TMT-A 及 TMT-B 同样显示 3 组均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 且癫痫组较外伤组所使用的时间更长, 组间对比存在统计学意义 ( $P < 0.01$ )。详见表 3。

### 2.3 抑郁及生活能力对比结果

HAMD、ADL 量表均提示, 3 组之间对比有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), HAMD 量表结果显示癫痫组和外伤组间有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 而外伤组与对照组间无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), ADL 量表结果显示癫痫组和外伤组间无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 4。

## 3 讨论

颅脑外伤患者的癫痫发生率为 4%~53%, 反复癫痫发作不仅加重脑功能损伤, 而且对患者的身心健康造成了严重影响<sup>[7]</sup>。研究表明, 80% 癫痫患者

表 2 MMSE 及 MoCA-B 对比结果

Tab.2 Comparison results of MMSE and MoCA-B

	癫痫组 Epilepsy group (n=40)	外伤组 Trauma group (n=53)	对照组 Control group (n=42)	F 值	P 值
MMSE	22.90±2.94*	23.58±2.38*	27.83±1.82	52.216	0.000
MoCA-B	19.85±3.65*	20.38±3.02*	25.12±2.66	37.041	0.000

注: 采用单因素方差分析; \* $P < 0.01$

表 3 AVMT、CFT、TMT 对比结果

Tab.3 Comparison results of AVMT、CFT and TMT

	癫痫组 Epilepsy group (n=40)	外伤组 Trauma group (n=53)	对照组 Control group (n=42)	F 值	P 值	
记忆能力 Memory ability	AVMT 短延迟记忆	3.05±1.32*	3.83±1.28*	5.02±1.33	23.744	0.000
	AVMT 长延迟记忆	3.15±1.37*	3.89±1.42*	5.17±1.08	25.129	0.000
空间能力 Spatial structure ability	CFT 回忆	9.53±2.21**	10.66±2.33*	14.71±1.70	70.013	0.000
	CFT 临摹	25.95±4.19*	29.92±4.21*	33.24±3.25	35.317	0.000
执行能力 Executive ability	TMT-A (s)	85.63±9.52*	75.13±6.49*	63.10±8.21	81.127	0.000
	TMT-B (s)	182.73±22.14*	159.04±23.75*	135.33±17.88	49.359	0.000

注: 采用单因素方差分析; \* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.05$

表 4 HAMD 及 ADL 对比结果  
Tab.4 Comparison results of HAMD and ADL

	癫痫组 Epilepsy group (n=40)	外伤组 Trauma group (n=53)	对照组 Control group (n=42)	F 值	P 值
HAMD	6.25±1.39*	3.19±1.49	2.69±1.26	79.465	0.000
ADL	26.33±4.28*	24.89±4.22*	22.10±4.04	10.962	0.002

注：采用单因素方差分析；\*P<0.01

认知功能低于正常人，50% 以上患者存在明显认知功能障碍<sup>[8,9]</sup>。2018 年中华医学会认知障碍疾病专业委员会指出，颅脑外伤是认知损害的重要原因，并建议给予认知评估<sup>[10]</sup>。癫痫和颅脑外伤患者的认知损害主要表现为智力、注意、学习、记忆和执行等能力的下降<sup>[2, 11]</sup>。

癫痫与颅脑外伤均引起认知下降，外伤后癫痫患者是否受到“双重打击”而加重损害？文献报道<sup>[12-14]</sup>，外伤后继发癫痫患者较无癫痫患者的认知水平存在不同程度的下降。Mazzini 等<sup>[15]</sup>报道，在人格障碍、行为困难、易怒及焦虑方面，外伤后癫痫患者较无癫痫患者有差异，而在记忆、语言、判断及专注度等方面无明显差异。本组数据显示，癫痫组和外伤组较对照组的认知功能均下降，癫痫组下降的更为显著，癫痫组与外伤组在记忆、空间结构、执行能力及抑郁方面有差异。

MMSE 及 CoMA 作为广泛应用与临床中的痴呆和认知功能的筛查工具，因其易操作性及简易性，敏感性及特异性均在 80% 以上，可筛查患者的执行、命名、注意、语言、抽象、记忆、定向及计算方面的能力。但 MMSE 对轻度认知功能障碍 (Mild cognitive impairment, MCI) 不敏感，记忆及执行项目难度较低且项目偏少，受学历及语言的影响大，而 CoMA 适合 MCI，同样筛查项目偏简易，难免会对结果产生偏移。本组分析结果显示，癫痫组和外伤组的 MMSE 及 MoCA-B 评分均低于对照组，但两组间无明显差异。笔者认为，MMSE 和 CoMA 量表可用于认知功能障碍的筛查，但对于具体神经心理项目还应结合不同维度的量表综合评判。

记忆作为一种基本的心理过程，是人们学习、工作和生活的的基本机能。癫痫患者常合并记忆力下降，作为神经心理评估重要的组成部分，我们选用 AVMT 短延迟记忆、AVMT 长延迟记忆及 CFT 回忆测验进行记忆能力的评判。AVMT 是郭起浩等<sup>[16]</sup>根据 California 词语学习测验 (California verbal learning test, CVLT) 的设计原理编制，主要反映与优势半球相关的情节和词语记忆能力，而 CFT 回忆测验主要反映与非优势半球相关的视觉

空间记忆能力。本组结果显示，癫痫组与外伤组的记忆功能均下降，而癫痫组较外伤组的记忆损伤更为严重，目前认为主要与慢性反复的颅内异常放电，引起海马组织及边缘系统结构的神经元萎缩及胶质神经增生，从而影响记忆功能<sup>[17]</sup>，但人类记忆功能较复杂，需进一步结合功能影像及动物实验进一步研究。

在空间结构和执行功能的测评我们选用 CFT 临摹及 TMT 测验。CFT 临摹测验常用于评价空间结构能力，其同时考察精细的动作协调和组织策略能力，TMT 测验为常用的执行功能测试工具，其反映信息加工、整合及协作的过程，其中 TMT-A 主要评估信息处理速度和准确性，TMT-B 主要评估转换和推理能力。本组数据显示，癫痫组与外伤组的空间结构和执行功能均低于对照组，且癫痫组相对于外伤组更为显著。CFT 临摹及 TMT 测验均属于高级认知功能范畴，其可能与额叶及扣带回皮层的功能受到抑制或背侧额叶-顶叶神经环路受损及重建相关<sup>[18,19]</sup>，同时表明，颅脑创伤后神经环路的受损及修复同步进行，修复过程使癫痫发作的敏感性提高，重建后的神经元放电易导致癫痫的形成，加重高级认知功能的损伤<sup>[20]</sup>。

抑郁是癫痫患者最常见的共患病之一<sup>[21]</sup>，同时为癫痫的诱发因素并影响治疗效果<sup>[22]</sup>。本组资料中癫痫组可疑抑郁症状患者 (>7 分患者 13 例) 明显多于外伤组 (>7 分患者 3 例)，其可能与患者长期服用 AEDs 及对癫痫的治疗失去信心等有关。另外，癫痫组及外伤组均有 17 例患者存在不同程度的日常生活能力下降 (ADL 评分>26 分)。

本组资料分析结果表明，外伤后出现癫痫发作可加重患者的认知功能损伤，主要表现在记忆、空间结构及执行能力的下降，及易出现抑郁症状。本研究病例数有限，还需进一步多中心大数据研究，同时，本研究评估量表种类有限，评估内容并非全面。对于难治性外伤后癫痫患者的术前评估，根据病变部位及特点必要时予以语言、推理能力及 Wada 试验。

综上，对外伤后癫痫患者应早期进行神经心理

学的筛查及测评,并及时给予心理咨询和疏导、相应的心理及功能的康复训练、正确的认识和治疗癫痫,尽可能的改善患者的认知、情感及功能障碍,提高患者的生活质量。

### 参考文献

- 1 Wilson L, Stewart W, Dams-O'Connor K, *et al.* The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(10): 813-825.
- 2 Semple BD, Zamani A, Rayner G, *et al.* Affective, neurocognitive and psychosocial disorders associated with traumatic brain injury and post-traumatic epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 2019, 123: 27-41.
- 3 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46(4): 470-472.
- 4 郭起浩,吕传真,洪震.听觉词语记忆测验在中国老人中的试用分析. *中国心理卫生杂志*, 2001, 15(1): 13-15.
- 5 郭起浩,吕传真,洪震. Rey-Osterrith复杂图形测验在中国正常老人中的应用. *中国临床心理学杂志*, 2000, 8(4): 205-207.
- 6 陆骏超,郭起浩,洪震.连线测验(中文修订版)在早期识别阿尔兹海默病中的作用. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(2): 118-120.
- 7 Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*, 2009, 50(1): 4-9.
- 8 Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 20(3): 550-555.
- 9 郭韬,张波,武江,等.药物难治性额叶、颞叶癫痫患者认知功能评估及影响因素对照分析. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(10): 1004-1010.
- 10 中国痴呆与认知障碍指南写作组. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 965-970.
- 11 Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*, 2018, 141(6): 1592-1608.
- 12 赵永青,武慧丽,王学玲,等.外伤性癫痫危险因素分析. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(6): 699-702.
- 13 Raymont V, Salazar AM, Lipsky R, *et al.* Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury. *Neurology*, 2010, 75(3): 224-229.
- 14 Bushnik T, Englander J, Wright J, *et al.* Traumatic Brain Injury With and Without Late Posttraumatic Seizures. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2012, 27(6): E36-E44.
- 15 Mazzini L, Cossa FM, Angelino E, *et al.* Posttraumatic Epilepsy: Neuroradiologic and Neuropsychological Assessment of Long-term Outcome. *Epilepsia*, 2003, 44(4): 569-574.
- 16 史伟雄,郭起浩,洪震,等.轻度认知功能损害患者的听觉词语记忆特点. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(2): 93-96.
- 17 Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, *et al.* Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure*, 2015, 33: 13-23.
- 18 郭翠萍,席春华,朱幼玲,等.轻度认知功能损害患者的执行能力和工作记忆研究. *中华神经科杂志*, 2009, 42(4): 237-240.
- 19 Ventre-Dominey J, Bailly A, Lavenne F, *et al.* Double dissociation in neural correlates of visual working memory: A PET study. *Cognitive Brain Research*, 2005, 25(3): 747-759.
- 20 Hunt RF, Boychuk JA, Smith BN. Neural circuit mechanisms of post-traumatic epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013, 7: 00089.
- 21 Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, *et al.* Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- 22 陈湛情,陈文荣,林海峰,等.癫痫患者人格个性因素对情感障碍和认知障碍影响的研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18(10): 876-879.

## • 综 述 •

## 枕叶癫痫症状学研究进展



唐攀

常德市第一人民医院 神经内科 (常德 415000)

**【摘要】** 枕叶癫痫是指癫痫样异常放电起源于枕叶的癫痫。临床分为原发性枕叶癫痫和继发性枕叶癫痫两种类型,前者又称为儿童良性枕叶癫痫,包括早发型良性儿童枕叶癫痫和晚发型儿童枕叶癫痫,多见于儿童,疗效显著,愈合良好;后者称为症状性枕叶癫痫,常继发于各种脑损伤,如局灶性皮层发育不良、脑外伤、脑出血、脑肿瘤等。有文献报道枕叶癫痫在局灶性癫痫中仅占2%~13%。常以各种视觉症状和眼部运动症状起始,同时可表现为各种扩散后症状。为进一步加深对枕叶癫痫症状学的认识,本文对枕叶癫痫症状学研究进展作一综述。

**【关键词】** 癫痫; 枕叶; 解剖; 症状学

枕叶癫痫是指癫痫样异常放电起源于枕叶的癫痫,有些文献报道枕叶癫痫在局灶性癫痫中仅占2%~13%<sup>[1]</sup>。常以各种视觉症状和眼部运动症状起始<sup>[2]</sup>,同时可表现为各种扩散后症状。本文旨在对枕叶癫痫的相关症状学进行综述,阐述枕叶癫痫的症状学演变与其癫痫网络的对应关系,为进一步理解枕叶癫痫提供借鉴。

## 1 枕叶的解剖和纤维联系

枕叶是大脑半球后端的部分,包括背外侧面、内侧面和底面;背外侧面通过顶枕沟上端和枕前切迹的连线与顶叶和颞叶分界;内侧面通过顶枕沟与顶叶分界,其中距状裂将枕叶分为其上的楔叶和其下的舌回;底面通过枕前切迹与胼胝体压部下方的连线作为前界,与颞叶底面分界。枕叶包括初级视觉皮层(17区)和周围的视觉联络皮层(18区和19区)。初级视觉皮层接受来自外侧膝状体的信息传入,对物体运动方向、角度、速度、对比度、颜色和视差敏感,然后传至视觉联合皮层,对信息进一步整合,以更精细的方式作出反应。枕叶与听觉中枢、杏仁核、额眼区、顶内沟眼区等许多结构相互联系,其传导通路主要包括背侧通路和腹侧通路<sup>[3]</sup>,背侧通路是指从枕叶出发,在大脑背外侧面经过顶叶,再进一步向前传导至额叶,与物体的视空间协调功能有关<sup>[4,5]</sup>;腹侧通路是指从枕叶出发,向前下传导至颞叶,或再进一步向前传导至

额叶,与目标识别有关<sup>[6]</sup>。当然,枕叶出发经过顶叶后并非都是走背侧通路通往额叶,也可以经过楔前叶等顶叶内侧结构通往颞叶。研究发现,背侧通路和腹侧通路相互联系,有助于复杂行为的完成<sup>[7,8]</sup>。

枕叶与其它脑区联系的主要纤维束包括额枕上束、下纵束和额枕下束,这些纤维束在外科手术是需要重点保护避免损伤的<sup>[9,10]</sup>。额枕上束起始于枕顶区的背内侧,可以经过大脑背外侧面直达额区,是背侧通路的主要结构;下纵束起始于枕区,是联系枕区、颞枕区、前颞区的白质纤维,是腹侧通路的主要结构;额枕下束连接枕叶、颞叶,经过颞叶和岛叶深部,进一步与额叶联系,其与下纵束关系密切,很大部分位于下纵束内。故枕叶与邻近结构及远隔结构联系复杂,相应的枕叶癫痫的症状学也复杂多样。

## 2 枕叶癫痫的症状学

根据对各脑叶功能分区研究及各癫痫中心颅内电刺激研究,综合个案报道的症状学,枕叶癫痫的症状可概括为以下几个方面:视觉症状、眼部运动症状和扩散后症状。

视觉症状包括简单视幻觉、复杂视幻觉、视错觉以及负性视觉症状<sup>[11-14]</sup>。闪光、暗点、各种颜色的简单图形等属于简单视幻觉,可据此定位于距状裂周围的初级视觉皮层<sup>[15]</sup>,若出现在一侧,则可定于对侧,其定位定侧意义较为可靠;面孔、人物、动物、场景等复杂视幻觉以及视物变大、视物变小等视错觉,可据此定位于视觉联络皮层,以及颞叶或顶枕交界区<sup>[16]</sup>,有学者指出复杂性视幻觉在癫痫累

及边缘系统时才会出现<sup>[17]</sup>。但视觉先兆并不是枕叶癫痫特有的先兆,在顶叶癫痫、颞叶癫痫甚至额叶癫痫中都能观察到视觉先兆<sup>[18]</sup>。而黑朦、视物模糊等负性视觉症状更多来自颞枕交界区<sup>[19]</sup>,但其定位意义不是很可靠,可为发作后症状,但较少为发作期症状。总之,视觉先兆是枕叶癫痫较为特征性的表现,在有多种先兆时,视觉先兆应是最早出现的。

眼部运动症状包括强制性眼斜、眼的阵挛或眼震、反复的眼睑眨动或扑动,定位均需考虑枕叶可能,当然需与强直、阵挛、肌阵挛等全面性癫痫以及岛叶等局灶性癫痫相鉴别。目前认为头和眼球向一侧的偏转常具有特征性意义,有人认为头和眼的强直性或或阵挛性向病灶对侧偏转在枕叶癫痫中比在额叶癫痫中定位意义更大,是可靠的定侧指标。Munari等<sup>[20]</sup>报道了16例枕叶癫痫患者,共计49次偏转发作,其中48次向对侧偏转,而Williamson等<sup>[11]</sup>研究了16例仅眼球偏转发作的枕叶癫痫病例,有13例为向对侧偏转,3例向同侧偏转。以往文献报道枕叶癫痫偏转发作占29%<sup>[21]</sup>,枕叶癫痫偏转发作的发生机制考虑可能与枕叶放电通过视通路扩散到额叶的凝视中枢有关。枕叶癫痫发作时或发作后常常会出现头痛、呕吐的症状。

枕叶癫痫扩散后症状可表现为多种多样,可以表现为眩晕、精神症状、腹部感觉等<sup>[22,23]</sup>,这与传导通路密切相关。若沿背侧通路传导至中央后回,可出现面部、肢体等部位的麻木感、针刺感等感觉异常;传导至顶下小叶,还可出现眩晕感、漂浮感、空间失定向、躯体失认、失写等症状;传导至顶内沟眼区,可导致眼的偏转,多为偏向对侧;若进一步向前传导至额叶,则可出现额叶癫痫相关症状,比如传导至中央前回,可出现肢体强直、阵挛、肌阵挛等简单运动症状;传导至运动前区,可出现偏转发作以及过度运动2型症状;若进一步向前传导至前额,可出现过度运动1型症状;若沿大脑半球内侧面传导至辅助运动区,则可出现不对称强直,若传导至前扣带回、眶额、额极等部位,则可出现生气、愤怒、恐惧等负面情绪表现及瞳孔散大、心悸、气促等自主神经症状。当然枕叶癫痫也可向前下沿腹侧通路传导至颞叶,若传导至颞叶新皮层,在颞横回或颞上回中部,可出现听幻觉或听错觉等听觉症状,在优势半球,还可出现感觉性失语或命名性失语;若传导至颞叶内侧结构,比如杏仁核、海马,则可表现为复杂部分性发作,伴或不伴自动症表现。

综上,枕叶癫痫的症状学表现多种多样,有些

枕叶癫痫先出现视觉症状或眼部运动症状等枕叶局部症状,再表现为扩散后症状,通过对症状学演变分析,不难考虑到枕叶癫痫可能,但有些枕叶癫痫起始即表现为扩散后症状,而无枕叶癫痫相关先兆表现,而且扩散后症状还多种多样,脑电图有时也不能提供准确的定位定侧信息<sup>[22]</sup>,磁共振有时无明显责任病灶或病变较为广泛,这都给我们对癫痫灶定位带来了诸多困难,也是相较于颞叶癫痫而言,枕叶癫痫手术治疗效果差的主要原因<sup>[24]</sup>,所以除了需掌握脑电图特征外,提高对枕叶癫痫的认识,熟练掌握枕叶癫痫的症状学、枕叶癫痫相关的神经网络以及症状学与神经网络的关系至关重要。

#### 参考文献

- Binder DK, Von Lehe M, Kral T, *et al*. Surgical treatment of occipital lobe epilepsy. *J Neurosurg*, 2008, 109(1): 57-69.
- Adcock JE, Panayiotopoulos CP. Occipital Lobe Seizures and Epilepsies. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29(5): 397-407.
- Goodale MA, Milner AD. Two visual pathways where have they taken us and where will they lead in future? *Cortex*, 2018, 98: 283-292.
- Erez Freud, David C Plaut, Marlene Behrmann. 'What' Is Happening in the Dorsal Visual Pathway. *Trends Cogn Sci*, 2016, 20(10): 773-784.
- Hebart MN, Hesselmann G. What visual information is processed in the human dorsal stream? *J Neurosci*, 2012, 32(24): 8107-8109.
- Bankson BB, Hebart MN, Groen IIA, *et al*. The temporal evolution of conceptual object representations, revealed through models of behavior, semantics and deep neural networks. *Neuroimage*, 2018, 178: 172-182.
- Budisavljevic S, Dell'acqua F, Castiello U. Cross-talk connections underlying dorsal and ventral stream integration during hand actions. *Cortex*, 2018, 103: 224-239.
- Rosa MG, Palmer SM, Gamberini M, *et al*. Connections of the dorsomedial visual area: pathways for early integration of dorsal and ventral streams in extrastriate cortex. *J Neurosci*, 2009, 29(14): 4548-4563.
- Bernard F, Lemée JM, Ter Minassian A, *et al*. Right hemisphere cognitive functions: from clinical and anatomic bases to brain mapping during awake craniotomy part i: clinical and functional anatomy. *World Neurosurg*, 2018, 118: 348-359.
- Lemée JM, Bernard F, Ter Minassian A, *et al*. Right Hemisphere Cognitive Functions: from Clinical and Anatomical Bases to Brain Mapping During Awake Craniotomy. Part II: Neuropsychological Tasks and Brain Mapping. *World Neurosurg*, 2018, 118: 360-367.
- Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, *et al*. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol*, 1992, 31(1): 3-13.
- Salanova V, Andermann F, Olivier A, *et al*. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991: surgery of occipital lobe epilepsy. *Brain*, 1992, 115(6): 1655-1680.

- 13 华刚, 谭红平, 张立民, 等. 枕叶癫痫的临床特点及手术治疗策略. 临床神经外科杂志, 2018, 15(3): 165-169.
- 14 Jobst BC, Williamson PD, Thadani VM, *et al.* Intractable occipital lobe epilepsy: clinical characteristics and surgical treatment. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2334-2337.
- 15 Palmini A, Andemann F, Dubeau F, *et al.* Occipitotemporal epilepsies: evaluation of selected patients requiring depth electrodes studies and rationale for surgical approaches. *Epilepsia*, 1993, 34(1): 84-96.
- 16 Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: Elementary phenomena. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2): 162-171.
- 17 张冰清, 周文静, 王海祥, 等. 起源于颞后-枕交界区癫痫的电-临床研究. 临床神经外科杂志, 2015, 12(03): 176-180.
- 18 郑博文, 伍文清. 癫痫先兆: 症候学和神经生理学. 中国医刊, 2018, 53(3): 243-252.
- 19 Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. London: Springer, 2010.
- 20 Munari C, Bonis A, Kochen S, *et al.* Talairach J. Eye movements and occipital seizures in man. *Acta Neurochir Suppl*, 1984, 33: 47-52.
- 21 周祥琴, 吴立文, 刘秀琴, 等. 62例枕叶癫痫的临床分析. 中国医学科学院学报, 2001, 23(3): 303-305.
- 22 Naotaka Usui, Tadahihiro Mihara, Koichi Baba. Versive seizures in occipital lobe epilepsy: lateralizing value and pathophysiology. *Epilepsy Res*, 2011, 97(1-2): 157-161.
- 23 Yang PF, Jia YZ, Lin Q, *et al.* Intractable occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, Surgical treatment, and a systematic review of the literature. *Acta Neurochir(Wien)*, 2015, 157(1): 63-75.
- 24 Won Heo, June Sic Kim, Chun Kee Chung. Relationship between cortical resection and visual function after occipital lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg*, 2018, 129(2): 524-532.

# 新型冠状病毒肺炎对癫痫影响的研究进展



赵明睿<sup>1</sup>, 何文斌<sup>1</sup>, 沈云娟<sup>2</sup>, 张新定<sup>2</sup>

1. 兰州大学第二临床医学院(兰州 730030)  
2. 兰州大学第二医院 神经外科(兰州 730030)

**【摘要】** 自新型冠状病毒肺炎(Corona virus disease 2019, COVID-19)爆发以来,对癫痫患者的健康产生了一定影响,癫痫与 COVID-19 两者合并存在并不少见。癫痫与 COVID-19 可相互作用,加重各自病症,导致患者学习、工作和生活质量的明显下降。及时认识 COVID-19 对癫痫的影响,早期采取针对两种疾病的有效治疗,将极大地有利于患者康复。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 癫痫; 影响

新型冠状病毒肺炎(Corona virus disease 2019, COVID-19),简称“新冠肺炎”,于2019年末在中国武汉爆发,并迅速蔓延全球,其是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)引起的一种新型传染病,SARS-CoV-2是一种针对血管紧张素转换酶II受体的病毒,不仅在呼吸道中发现,而且在包括脑组织在内的多个组织中发现<sup>[1]</sup>。自疫情爆发以来,已经有许多关于 COVID-19 对神经系统影响的报道,癫痫(Epilepsy)是一种常见的慢性神经系统疾病,具有反复发作的特征,患病率为0.7%~1.0%,多见于老人和儿童<sup>[2]</sup>。新冠肺炎疫情期间,与癫痫相关的各种因素可能会受到 COVID-19 的影响<sup>[3]</sup>,考虑癫痫与 COVID-19 之间的关系显然尤为重要,近期大量研究已报道了 COVID-19 对癫痫的各种影响,本文将系统综述各研究成果,为今后的临床工作和科学研究提供一定的参考。

## 1 新冠肺炎与癫痫的相关性

癫痫不是一种单一的疾病,长期发作影响患者全身系统,有研究指出,患有包括癫痫在内的神经系统疾病可能是 COVID-19 的危险因素<sup>[3]</sup>。Cabezudo-Garcia 等<sup>[4]</sup>通过一项横断面研究发现活动性癫痫患者感染 COVID-19 的几率与死亡风险较对照组高出 5.1 倍;但 Granata 等<sup>[5]</sup>报道了西班牙和意大利三个癫痫中心的 5 700 例癫痫患者,未发现 COVID-19 的易感性与癫痫有明显的相关性。而且, Kubota 等<sup>[5]</sup>的系统研究显示,癫痫患者感染

COVID-19 的严重程度低于痴呆、脑血管疾病和多发性硬化等其它神经系统疾病。因此,仍需对不同的癫痫患者群体进一步研究,以确定哪些癫痫患者真正面临更高的 COVID-19 风险。

COVID-19 可出现发热等感染症状,这增加了引起急性症状性癫痫发作的风险,但有研究<sup>[6,7,8]</sup>报道因 COVID-19 引起的急性症状性癫痫的发生率不到 1%,低于 SARS (2.7%) 和中东呼吸综合征(8.6%)的癫痫发作率<sup>[9,10]</sup>,这说明 COVID-19 引起的急性症状性癫痫发作并不特别常见,实际上,几项总结 COVID-19 患者症状的研究中并未提及急性症状性癫痫发作<sup>[11]</sup>。

在新冠肺炎疫情期间,癫痫患者的发作频率是否增加,在很大程度上取决于患者的生活和社会环境如何受到 COVID-19 的影响,所经历的相关心理压力程度,是否生活在 COVID-19 流行地区,疫情期间该地区癫痫护理的质量,以及患者的个人背景(年龄、合并症等)。相关研究报道,疫情期间因不同地区新冠肺炎感染状况和具有风险背景比如“具有高龄、脑外伤史等风险因素”的个体比例等因素差异,癫痫发作频率增加的患者比例从 8%~35% 不等<sup>[12-16]</sup>。Granata 等<sup>[5]</sup>研究发现,COVID-19 期间癫痫患者发作频率并没有明显变化,可能是由于疫情的原因,居家隔离、生活方式的规律、治疗依从性的提高导致了更好的癫痫控制。

癫痫是一种反复发作的慢性疾病,因为没有足够长的随访期所以 COVID-19 引起的癫痫的发病率尚不清楚。因此,对于很多如谁会因 COVID-19 而患上癫痫、会导致什么类型的癫痫、癫痫的控制有多困难、此类癫痫与其他病毒感染所导致的癫痫有何不同等临床问题,目前尚无明确的答案。

DOI: 10.7507/2096-0247.20220016

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: zhangxind@lzu.edu.cn



## 2 新冠肺炎疫情期间癫痫患者脑电图的管理

为应对新冠肺炎疫情的严峻形势,国际临床神经电生理学学会和国际抗癫痫联盟(ILAE)就如何在疫情期进行临床神经电生理学监测和研究提供了指导<sup>[17, 18]</sup>,该指南建议,在脑电图(EEG)监测前询问患者的临床表现和流行病学问题,对患者进行新冠肺炎风险评估,然后根据评估情况采取必要的防护措施,主要包括加强医务人员的个人防护、对 EEG 设备和实验室空间进行适当的消毒,减少非必要性 EEG 的检查以降低病毒感染的传播风险,规范检查工作流程,停止诸如过度换气等危险性检查项目。一项多中心研究发现,与疫情爆发之前相比,疫情期间的 EEG 数量减少了 75%,特别是长程监测/动态 EEG/多导睡眠图/视频 EEG 等特殊监测的减少<sup>[19]</sup>。各国各地应根据当地政府的法规和规章以及医院的政策,结合当地临床实践的特定需求作出适当的决策。

有研究指出,受 COVID-19 影响的患者出现急性症状性癫痫发作或意识改变时行 EEG 检查,均未发现新冠肺炎特有的 EEG 表现<sup>[20, 21]</sup>。Pellinen 等<sup>[22]</sup>总结了 111 例新冠肺炎患者的 EEG 结果,发现 EEG 癫痫样放电与既往癫痫病史或急性症状性癫痫发作独立相关,对于新冠肺炎患者是否具有特有的 EEG 特征尚需进行进一步地大规模多中心研究来探查。

## 3 新冠肺炎对特殊类型癫痫的影响

### 3.1 婴儿痉挛

婴儿痉挛(Infantile spasms, IS)又称 West 综合征,主要特点为婴儿期起病、频繁的强直痉挛发作、高峰失律 EEG 和智力发育障碍,发病率约为 0.18%~0.42%。儿童神经病学学会发布了一份针对新冠肺炎疫情期间 IS 处理的声明<sup>[23]</sup>,该声明提出不仅针对新冠肺炎大流行期间的建议,而且也包括疫情流行之后的建议,有关诊断的建议包括远程就诊,让目击者在视频中记录患者典型的癫痫发作,询问是否存在怀疑结节性硬化症(Tuberous sclerosis complex, TSC)的皮损,以及优先选择门诊而非住院 EEG;治疗建议包括从促肾上腺皮质激素、大剂量强的松和维卡他林中进行选择(排除药物禁忌症),对于 TSC 患者,氨己烯酸是首选,而非 TSC 原因的婴儿痉挛,首选大剂量口服强的松;建议至少每周通过远程医疗进行随访。婴儿是 COVID-19 的易感人群之一,因此 IS 患者是癫

痫患者中最脆弱的一部分,需要格外关注。

### 3.2 遗传性癫痫

遗传性癫痫又称原发性癫痫、隐源性癫痫等,是指脑部无明显器质性或代谢性异常表现,发病可能与遗传因素相关并以不同程度的意识障碍、自主神经症状和精神症状发作为主的慢性神经系统疾病。一项新冠疫情对遗传性癫痫患者影响的研究<sup>[24]</sup>指出,14.1%的患者癫痫发作频率增加,30.3%表现为行为恶化,还认为年龄和抗癫痫药物(AEDs)缺乏是癫痫发作增加的风险因素,而与行为恶化相关的风险因素是癫痫类型以及长期居住在封闭空间和缺乏医护人员照料而产生的焦虑状态等。此研究表明,遗传性癫痫患者可能特别容易受到新冠肺炎疫情的影响。

### 3.3 结节性硬化症

TSC 又称 Bourneville 病,是一种常染色体显性遗传的神经皮肤综合征,也有散发病例,多由外胚叶组织的器官发育异常引起,可出现脑、皮肤、周围神经、肾等多器官受累<sup>[25]</sup>,临床特征是面部皮脂腺瘤、癫痫发作和智能减退,新生儿发病率约为 1/6 000,男女发病率比为 2:1,治疗上主要选择 mTOR 抑制剂(如依维莫司和西罗莫司)。目前有限的几项研究<sup>[26, 27]</sup>表明,无论是患有 TSC 还是使用 mTOR 抑制剂都不会增加感染 COVID-19 的风险。另 Terrazzano 等<sup>[28]</sup>的报道认为依维莫司可能有助于缓解 COVID-19 症状,认为该药可抑制 COVID-19 的炎症级联反应。因此,在 COVID-19 疫情期间继续对 TSC 患者进行治疗,而不必过分担心感染 COVID-19 的风险。

## 4 新冠肺炎对癫痫治疗的影响

受 COVID-19 疫情的影响,癫痫患者进入医疗中心就诊受到了极大的限制,在有新冠肺炎患者的医院和广泛传播 COVID-19 感染的地区尤为明显,原先计划的手术[包括迷走神经刺激器植入术(VNS)]被推迟,与癫痫有关的住院和 EEG 仅限急诊病例,AEDs 的调药计划和 VNS 装置的调控计划均被推迟,部分患者无法获得 AEDs 的如期治疗,多数患者的神经症状恶化。Wirrell 等<sup>[29]</sup>调查了 49 个国家/地区的 212 名儿科、神经科医生,超过 90% 的医生表示,门诊就诊人数减少了,而远程医疗系统的使用增加了,这不仅包括简单的电话问诊、网络咨询,还有先进的现代远程视频医疗服务系统。患者不仅可以通过电话、网络咨询调药,反馈癫痫控制情况,而且节省了诊疗费用和时间,避

免接触 SARS-CoV-2 病毒的感染。尽管远程医疗给癫痫患者带来了便利,但其普及有限,即使一些发达国家也面临供应不足问题<sup>[30]</sup>,而且因远程医疗服务基础设施发展的差异,不同地区不同人群在使用上面临技术和熟练程度问题;远程医疗也无法进行直接的体格检查和必要的辅助检查,部分癫痫患者仍然面临着诊疗困难的问题。

患有 COVID-19 的癫痫患者在接受 AEDs 和抗 SARS-CoV-2 病毒药物时,应特别注意两类药物之间相互反应的可能性。有研究报道这两类药物相互作用可能降低或提高药物的效用或导致不良反应发生,艾司利卡西平和阿扎那韦/洛匹那韦/利托那韦联用可能致心律失常而危及生命,卡马西平、苯巴比妥与更昔洛韦联用时应谨慎使用,左乙拉西坦是目前公认地比较安全且不受抗 SARS-CoV-2 病毒药物影响的 AEDs<sup>[31]</sup>。因此,临床医生必须权衡药物之间的风险与效用,合理选择 AEDs 和抗病毒药物。

对于生酮饮食等其它食疗方案的患者,疫情期间可能因配料缺乏、医务专业人员指导受限而影响癫痫控制,但 Kossoff 的<sup>[32]</sup>报道中提到 5 例患者靠远程医疗视频系统指导而继续他们的生酮饮食方案,可见远程医疗对特殊时期癫痫患者的指导治疗至关重要。

疫情期间,应根据每个地区新冠肺炎的严重性和流行率,决定难治性癫痫患者手术治疗的优先顺序<sup>[28]</sup>,除涉及 VNS/反应性神经刺激器/脑深部电刺激或难治性癫痫干预的设备相关问题,一般行择期癫痫手术<sup>[33]</sup>,而频繁的癫痫发作伴损伤、癫痫持续状态的反复发作以及病情变化有生命危险时应施行急诊手术。在 COVID-19 期间,应仔细权衡视频 EEG 用于术前评估的必要性。对于新冠肺炎患者严格评估手术风险后酌情施行手术,有研究发现,COVID-19 阳性患者接受外科手术后更易出现呼吸道并发症,以及术后 30 天内更高的死亡率,特别是男性患者和 70 岁以上高龄患者,此研究还表明,急诊手术的死亡率高于常规手术,复杂手术的死亡率高于较为简单的手术<sup>[34]</sup>。目前对 COVID-19 期间癫痫手术的研究证据仍然不足,还需更多的研究以指导临床治疗。

部分癫痫患者有使用免疫抑制剂和激素等治疗原发疾病,最近认为免疫抑制剂和激素也是严重新冠肺炎的治疗选择,其可限制对病毒的免疫反应,但对于新冠肺炎阴性的癫痫患者,长期大量使用这些药物是否会增加新冠肺炎感染的风险,目前

尚无此类证据的报道。多项研究发现,使用免疫抑制剂没有增加患严重新冠肺炎的风险<sup>[34,35]</sup>。Brenner 等<sup>[35]</sup>在一项针对炎症性肠病患者的研究中指出,使用激素是感染新冠肺炎的危险因素,高龄和合并其它病症增加了感染风险。然而,目前还没有对仅限于癫痫患者使用免疫抑制剂和激素的风险研究,尚需进一步的大量研究。

有研究报道了 COVID-19 患者出现了癫痫持续状态症状,但没有 SARS-CoV-2 病毒中枢神经系统感染的记录,癫痫持续状态可能与 COVID-19 相关,而与 SARS-CoV-2 病毒的直接因果关系仍然不确定<sup>[34,36]</sup>,仍然缺乏基于数据的明确证据。

## 5 新冠肺炎影响下癫痫患者的精神心理状况

近来相关研究报道了癫痫患者的精神心理状况比普通人群更易受到新冠肺炎的影响,分析各研究结果发现,女性、高龄者更易出现精神压力的增加,可能是由于女性抗压能力低、高龄者可能因 COVID-19 出现更严重症状的缘故,其它如接触新冠肺炎相关信息的时间、难治性癫痫的诊断、癫痫病史、精神疾病史和职业状况等也可能影响患者的精神心理状况。

如前所述,精神压力也会增加癫痫发作的频率,并可能导致抑郁等精神心理问题,因此,有必要积极评估癫痫患者的精神心理状况<sup>[13,14,34,36]</sup>。

## 6 癫痫患者应对新冠疫情的困难之处

世界卫生组织声明,戴好口罩是防控新冠肺炎的重要一部分,一定程度上可以限制 SARS-CoV-2 病毒的传播,但癫痫患者长期戴口罩可能因呼吸困难而出现过度换气的风险<sup>[37]</sup>,因此就癫痫患者戴口罩问题应视情况而定,在拥挤的空间短期戴口罩可能对防控新冠肺炎有用,而空旷的空气流通良好的地区可以考虑摘下口罩。

自疫情爆发以来,各级各地建议,尽量减少不必要的人员流动和社交聚会,这对防控疫情的蔓延很重要,然而,保持一定的社交距离有时会带来一定的压力和困难,对癫痫患者来说更是一种挑战。Miller 等<sup>[12]</sup>研究显示,多数研究对象面临着不得不工作以维持生计、参加不愿意又不能错过的社交活动等,所以使他们保持社交距离存在一定的困难,该研究也显示,与普通人群相比,癫痫患者保持社交距离可能更难,因为一些癫痫患者由于癫痫发作而被限制开车,因此被迫依靠公共交通而增加了社交接触机会。



## 7 新冠肺炎疫情期间癫痫专业人员的继续教育和培训

受新冠肺炎疫情的影响,对从事癫痫临床和科学研究的专业人员的继续教育和培训等方面存在很大的局限性,在 COVID-19 特殊时期做到如何继续医学教育和科学研究,不仅在癫痫领域,而且在整个医学领域都是一个非常重要的问题<sup>[38,39]</sup>。除了如前所述的远程医疗系统的发展外,最近,ILAE 建立了癫痫相关专业的网上学习系统<sup>[40]</sup>,学者们可以通过获取相关专业资源的网络研讨会进行在线学习,实际上,参加线上视频专业会议可能会提供更多的学习机会,而且可以回放巩固学习,而面对面的现场专业会议通常由于学习时间短等原因,所讨论和培训的内容往往有限。由此可见,疫情促使网络资源的发展对癫痫从业人员的专业素质提高有很大的帮助,从基础理论知识到临床病例实践,面面俱到,并有望在未来得到进一步的发展<sup>[40]</sup>。

综上,尽管自新冠肺炎疫情以来,有关 COVID-19 对癫痫影响的研究与报道很多,但由于疫情时长,本文中所述相关研究在设计上都不可避免地是早期、回顾性或横断面研究,随访时间短,因此,描述有关癫痫和 COVID-19 相互关系的高质量证据需要更进一步地大规模、多中心研究。

### 参考文献

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- Kuroda N, Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav*, 2020, 108: 107-122.
- Cabezudo-Garcia P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vazquez N, *et al.* Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology*, 2020, 95(10): 1417-1425.
- Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of preexisting neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with comorbid neurological disorders and COVID-19: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 200: 106349.
- Granata T, Bisulli F, Arzimanoglou A, *et al.* Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy. *Epileptic Disord*, 2020, 22(4): 439-442.
- Anand P, Al-Faraj A, Sader E, *et al.* Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107335.
- Lu L, Xiong W, Liu D, *et al.* New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 49-53.
- Li Y, Li H, Fan R, *et al.* Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*, 2016, 59(3): 163-169.
- Saad M, Omrani AS, Baig K, *et al.* Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*, 2014, 29: 301-306.
- Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China. Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- Miller WR, Von Gaudecker J, Tanner A, *et al.* Epilepsy self-management during a pandemic: Experiences of people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107238.
- Alkhotani A, Siddiqui MI, Almuntashri F, *et al.* The effect of COVID-19 pandemic on seizure control and self-reported stress on patient with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107323.
- Assenza G, Lanzone J, Brigo F, *et al.* Epilepsy care in the time of COVID-19 pandemic in Italy: Risk factors for seizure worsening. *Front Neurol*, 2020, 11: 737.
- Huang S, Wu C, Jia Y, *et al.* COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. [J]. *Epilepsia*, 2020, 61: 1884-1893.
- Fonseca E, Quintana M, Lallana S, *et al.* Epilepsy in time of COVID-19: A survey-based study. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142: 545-554.
- San-Juan D, Jiménez CR, Camilli CX, *et al.* Guidance for clinical neurophysiology examination throughout the COVID-19 pandemic. Latin American chapter of the IFCN task force - COVID-19. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(7): 1589-1598.
- Grippio A, Assenza G, Scarpino M, *et al.* Electroencephalography during SARS-CoV-2 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurophysiology (SINC), the Italian League Against Epilepsy (LICE), and the Italian Association of Neurophysiology Technologists (AITN). *Neurol Sci*, 2020, 41(9): 2345-2351.
- Assenza G, Lanzone J, Ricci L, *et al.* Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy. *Neurol Sci*, 2020, 41(8): 1999-2004.
- Pellinen J, Carroll E, Friedman D, *et al.* Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system. *Epilepsia*, 2020, 61: 2097-2105.
- Petrescu AM, Taussig D, Bouilleret V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin*, 2020, 50(3): 155-165.
- Wirrell EC, Grinspan ZM, Knupp KG, *et al.* Care delivery for children with epilepsy during the COVID-19 pandemic: An international survey of clinicians. *J Child Neurol*, 2020, 35: 924-933.
- Grinspan ZM, Mytinger JR, Baumer FM, *et al.* Management of infantile spasms during the COVID-19 pandemic. *J Child Neurol*, 2020, 35(12): 828-834.
- Aledo Serrano Á, Mingorance A, Jiménez Huete A, *et al.* Genetic epilepsies and COVID-19 pandemic: Lessons from the caregiver perspective. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1312-1314.
- Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254.

- 26 Peron A, La Briola F, Bruschi F, *et al.* Tuberous sclerosis complex (TSC), lymphangioliomyomatosis, and COVID-19: The experience of a TSC clinic in Italy. *Am J Med Genet A*, 2020, 182: 2479-2485.
- 27 Colmenero J, Rodriguez-Perálvarez M, Salcedo M, *et al.* Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol*, 2021, 74: 148-155.
- 28 Terrazzano G, Rubino V, Palatucci AT, *et al.* An open question: Is it rational to inhibit the mTOR-dependent pathway as COVID-19 therapy. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 856.
- 29 Kuroda N. Decision making on telemedicine for patients with epilepsy during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) crisis. *Front Neurol*, 2020, 11: 722.
- 30 Willems LM, Balcik Y, Noda AH, *et al.* SARS-CoV-2-related rapid reorganization of an epilepsy outpatient clinic from personal appointments to telemedicine services: A German single-center experience. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107483.
- 31 Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, *et al.* Management of COVID-19 in people with epilepsy: Drug considerations. *Neurol Sci*, 2020, 41(8): 2005-2011.
- 32 Kossoff EH, Turner Z, Adams J, *et al.* Ketogenic diet therapy provision in the COVID-19 pandemic: Dual-center experience and recommendations. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107181.
- 33 Miocinovic S, Ostrem JL, Okun MS, *et al.* Recommendations for deep brain stimulation device management during a pandemic. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(3): 903-910.
- 34 Abdulsalam MA, Abdulsalam AJ, Shehab D. Generalized status epilepticus as a possible manifestation of COVID-19. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142: 297-298.
- 35 Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, *et al.* Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: Results from an international registry. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 481-491.
- 36 Swarz JA, Daily S, Niemi E, *et al.* COVID-19 infection presenting as acute-onset focal status epilepticus. *Pediatr Neurol*, 2020, 112: 7.
- 37 Asadi-Pooya AA, Cross JH. Is wearing a face mask safe for people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142: 314-316.
- 38 Lucey CR, Johnston SC. The transformational effects of COVID-19 on medical education. *JAMA*, 2020, 324: 1033-1034.
- 39 Felix C. Clinical research in the time of COVID-19. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(2): 489-490.
- 40 Beniczky S, Blümcke I, Rampp S, *et al.* e-learning comes of age: web-based education provided by the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord*, 2020, 22(3): 237-244.

## • 综 述 •

# 癫痫与抗癫痫药物影响男性生殖功能作用机制的研究进展

欧阳日威<sup>1,2</sup>, 李云<sup>3</sup>

1. 大理大学临床医学院(大理 671000)

2. 湘潭市中心医院 神经内科(湘潭 411100)

3. 大理大学第一附属医院神经内科(大理 671000)

**【摘要】** 随着国家三孩政策的开放,有生育需求的男性越来越多,越来越注重生殖健康。长期以来,癫痫患者生殖健康的关注主要在女性群体中,而对于男性癫痫患者生殖健康的研究较少。但据流行病学统计,男性癫痫患者多于女性。此外,有研究发现癫痫本身与抗癫痫药物对男性生殖功能均会产生不利影响。本文对癫痫本身与抗癫痫药物对男性癫痫患者生殖功能产生不利影响的作用机制作一综述。

**【关键词】** 男性; 癫痫; 抗癫痫药物; 生殖功能

癫痫是一种常见的神经系统疾病,在我国有近千万患者。大量的研究发现,癫痫患者的生育率明显低于健康人群。导致这种结果的原因可能是,癫痫病被认为是一种负担,难以被对方接受。此外,癫痫本身和抗癫痫药物(AEDs)会干扰下丘脑垂体性腺轴神经传导及信息的反馈,导致性激素水平紊乱,进而影响患者的精液质量和性功能。然而,目前大部分的研究主要集中在女性患者上,而男性癫痫患者的生殖健康关注较少,缺乏相应的综述资料。本文将从癫痫本身与AEDs对男性生殖功能作用机制的角度进行阐述。

## 1 癫痫本身对男性生殖功能的影响

癫痫之所以能对生殖系统产生影响,主要基于大脑中癫痫样放电会干扰下丘脑垂体性腺轴(HPG)的调节机制。然而,目前的临床研究结果仍存在争论。例如,初次诊断癫痫的患者进行性激素测定,发现睾酮水平较健康男性下降,促黄体生成素(LH)和促卵泡生成素(FSH)水平升高<sup>[1]</sup>。但也有研究表明癫痫患者性激素水平与健康人群相比,不存在差异<sup>[2]</sup>。可能的解释是,HPG可能对某个部位的放电更为敏感。目前认为颞叶癫痫对生殖内分泌系统的调节与反馈有明确的不利影响<sup>[3]</sup>。据报道,颞叶癫痫患者会影响生殖器血流<sup>[4]</sup>。颞叶

癫痫患者存在性功能障碍,接受致痫灶手术切除后,患者性功能会得到明显改善<sup>[5]</sup>。从神经解剖方面分析,颞叶癫痫与涉及神经内分泌调控的下丘脑区域存在着大量的神经网络联系,可投射致下丘脑的背侧和外侧区域,这些区域的神经纤维往下可到达胸腰椎的脊髓外侧,进而形成了睾丸的交感神经<sup>[3,6]</sup>。同样,颞叶边缘系统可投射到迷走神经的背侧运动核,这是睾丸副交感神经支配的来源。另外,从睾丸发出的迷走神经投射到孤核,从而向杏仁核提供直接的传入<sup>[3]</sup>。因此,内侧颞叶结构中的癫痫样放电会干扰下丘脑对垂体的调节,从而造成激素水平紊乱。据报道,长期反复的颞叶癫痫样放电会改变性激素的释放习惯,包括LH、FSH和促性腺激素释放激素(GnRH),进而影响其终产物的浓度和代谢,例如雌二醇(E<sub>2</sub>)、睾酮和脱氢异雄酮硫酸盐(DHEAS)<sup>[4,7-9]</sup>。这种慢性的作用可导致癫痫女性更年期的提前<sup>[10]</sup>。但在切除颞叶致痫灶后,患者的生殖功能会得到改善<sup>[5]</sup>。除了这种慢性的作用,癫痫的每次发作还会干扰GnRH的脉冲式释放,同时产生神经递质(如谷氨酸)作用于下丘脑中GnRH的神经元,并短暂抑制γ-氨基丁酸(GABA)等神经递质的升高,进而影响生殖功能<sup>[11]</sup>。此外,颞叶癫痫样放电可直接激活催乳素(PRL)的分泌<sup>[12,13]</sup>。许多研究表明过量的PRL会导致性欲减退和勃起功能障碍<sup>[14]</sup>。颞叶癫痫引起生殖功能障碍的原因还可能是,癫痫活动破坏了边缘系统和额叶皮层的联系。例如,对颞叶癫痫患者进行色情刺激后生殖器血流量减少<sup>[7]</sup>。

DOI: 10.7507/2096-0247.20220017

基金项目: 2019年云南省教育厅科学研究基金项目(2019Y0280)

通信作者: 李云, Email: liyun\_neuron@163.com



## 2 抗癫痫药物对男性癫痫患者生殖功能的影响

AEDs 对生殖功能的影响机制目前仍不完全明确,目前主要有以下几个方面。首先,AEDs 可能对性腺直接产生毒性。其次是药物与神经化学机制的相互作用,如大部分 AEDs 会干扰电压依赖性的钠和钙通道,通过增强 GABA 传递或者拮抗谷氨酸受体影响 HPG。此外,有学者认为药物会引起脂类代谢紊乱,增加动脉粥样硬化的风险,导致性腺供血不足<sup>[15-24]</sup>。

### 2.1 肝酶诱导型抗癫痫药物

卡马西平(CBZ)、苯妥英钠(PHT)和苯巴比妥(PB)等是肝酶诱导型 AEDs (EIAEDs)。其作用机制,目前认为是通过诱导芳香酶和肝细胞色素 P450 酶,增加生物活性睾丸激素的分解,使性激素结合球蛋白(SHBG)合成增多,或增加睾酮向雌二醇的转化,使血清雌二醇增多,对 HPG 产生负反馈调节,进而降低睾酮、DHEAS、FSH 和 LH 的水平<sup>[25]</sup>。此外,有学者分析了颞叶癫痫患者服用 EIAEDs 后,海马中雄性激素受体和细胞色素 P450-3A 的表达,发现 EIAEDs 有可能通过细胞色素 P450-3A 诱导酶的作用影响海马中雄性激素受体表达和信号传导,进而干扰激素水平,在小鼠模型中也得到了同样的结果<sup>[26]</sup>。

### 2.2 肝酶抑制型抗癫痫药物

丙戊酸类(VPA)是肝酶抑制型 AEDs 的代表。大量的研究表明 VPA 可导致 LH 和 FSH 的降低以及 DHEAS 和睾酮的升高<sup>[27,28]</sup>,其原因可能是通过影响 5-羟色胺(5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的代谢,从而导致睾酮和脱氢异雄酮硫酸盐(DHEAS)水平的升高,然后负反馈于下丘脑,引起 LH 和 FSH 水平的降低<sup>[29]</sup>。有研究表明 VPA 可以直接增加血清雄激素水平,其机制可能是由 VPA 诱导的睾丸激素向雌激素转化的抑制所致<sup>[30]</sup>。例如,体外向人或猪卵泡膜细胞系或卵巢卵泡中添加 VPA 会导致睾丸激素分泌增加<sup>[30]</sup>。此外,有研究表明 VPA 可直接对生精小管产生毒性作用。例如,VPA 除了可以直接破坏生精小管的上皮组织,还能直接造成精子 DNA 的损伤,并改变基因转导信号<sup>[31]</sup>。

有学者认为 AEDs 可能存在对 HPG 的直接毒性作用<sup>[32-34]</sup>,其中对 VPA 研究最为广泛。据报道,使用 VPA 治疗的男性癫痫患者会引起肉碱缺乏症<sup>[35-37]</sup>。左旋肉碱被认为是附睾功能的标志物<sup>[38]</sup>,在精子的能量代谢、诱导精子成熟和精子运动中起着至关重要

的作用。据报道,以 2~4 g/天的剂量服用 2~4 个月的左旋肉碱可有效改善精液质量<sup>[39]</sup>。目前认为较低的肉碱水平会降低线粒体内的脂肪酸浓度,导致能量产生减少,进而降低精子的活力<sup>[40]</sup>。而 VPA 降低肉碱可能是通过降低细胞内三磷酸腺苷(ATP)的含量,导致能量依赖性肉碱转运蛋白效率的降低<sup>[41]</sup>。此外,VPA 代谢产生的复合物会竞争肉碱转运蛋白的受体,进而抑制肉碱的直接吸收<sup>[42]</sup>。

目前有证据表明 AEDs 会对血管造成不利影响,其中对 VPA 和 EIAEDs 的研究较多。有研究发现男性癫痫患者很少有血管因素导致的勃起功能障碍<sup>[15]</sup>。但研究发现 VPA 治疗的男性癫痫患者中,有动脉血管对生殖器供血不足的情况,表现为勃起功能障碍<sup>[15]</sup>。其原因可能与全身性的动脉粥样硬化风险有关<sup>[15]</sup>。而 EIAEDs 药物中,其代表药物是 CBZ。据报道,长期使用 CBZ 等药物治疗,会导致癫痫患者动脉粥样硬化的风险升高,最终导致男性患者出现血管性的勃起功能障碍<sup>[43]</sup>。除了导致勃起功能障碍外,临床中还发现癫痫患者长期服用 AEDs 会并发许多血管相关的疾病。例如,癫痫患者存在明显的血脂异常,总胆固醇和脂蛋白 a 等各种脂质的水平升高<sup>[16,19,20]</sup>。还发现癫痫患者发生缺血性心脏病和脑血管卒中的早期死亡率更高有关<sup>[17,24]</sup>。

### 2.3 新型抗癫痫药物

奥卡西平(OXC)、左乙拉西坦(LEV)、托吡酯(TPM)、拉莫三嗪(LTG)、加巴喷丁(GPB)和普瑞巴林(PGB)等是目前新型 AEDs。这些药物对男性癫痫患者性激素水平、精液质量及性功能的影响机制尚不清楚,研究表明新型 AEDs 对男性生殖功能影响较小<sup>[29]</sup>。例如,男性癫痫患者从 CBZ 改为 OXC 治疗后,可以改善因 CBZ 引起的性功能障碍。可能的原因是使用 OXC 替代 CBZ,可以通过减少肝 P450 酶系统的诱导来恢复 SHBG 和 DHEAS 的正常代谢水平<sup>[29]</sup>。但有学者认为高剂量服用 OXC 时,还是会诱导肝酶,甚至会影响类固醇的代谢<sup>[29]</sup>。此外,有研究表明 OXC 可降低癫痫患者的生育率<sup>[44]</sup>。

### 2.4 传统抗癫痫药物和新型抗癫痫药物联合用药

为了更好的控制癫痫,部分癫痫患者存在传统 AEDs 和新型 AEDs 联合用药的情况。目前联合用药在男性癫痫患者生殖功能方面的研究较为欠缺,但有少数关于动物的研究报道。例如,在动物实验中,发现使用 LEV+VPA 方案治疗 90 天的雌性癫痫大鼠,其卵泡数目较正常大鼠明显减少<sup>[45]</sup>。一项关于 VPA 和 OXC 对大鼠子宫和卵巢细胞的影响,结

果发现 VPA+OXC 治疗方案对于大鼠子宫性腺上皮细胞的损伤最大<sup>[46]</sup>。目前对于传统 AEDs 和新型 AEDs 联合用药的研究较少, 需要更多的研究。

综上, 癫痫本身与 AEDs 均会对男性癫痫患者的生殖功能产生不利影响。其中 AEDs 中对生殖功能有较多不良反应的药物主要是 VPA 类及 EIAEDs 类。而新型 AEDs 的影响尚未明确, 但有研究表明其不良反应确实较传统 AEDs 少。有生育需求的男性癫痫患者对 AEDs 的选择, 除了考虑控制癫痫的发作和兼顾患者的经济能力外, 应着重考虑新型 AEDs, 尤其是对于已经存在生殖内分泌功能紊乱的患者。

### 参考文献

- 1 郑霞. 拉莫三嗪联合丙戊酸对男性癫痫患者性激素水平、性功能变化的影响. 中国性科学, 2013, 22(9): 6-9.
- 2 Duncan S, Talbot A, Sheldrick R, *et al.* Erectile function, sexual desire, and psychological well-being in men with epilepsy. *Epilepsy & behavior*, 2009, 15: 351-357.
- 3 Herzog AG. A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive endocrine disorders. *Epilepsy research*, 1989, 3(2): 151-159.
- 4 Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M, *et al.* Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology*, 1994, 44(2): 243-247.
- 5 Ramesha KN, Radhakrishnan A, Jiayaspathi A, *et al.* Sexual desire and satisfaction after resective surgery in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy & behavior*, 2012, 25(3): 374-380.
- 6 Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, *et al.* Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain research*, 1976, 117(2): 305-312.
- 7 Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, *et al.* Relationship of sexual dysfunction to epilepsy laterality and reproductive hormone levels in women. *Epilepsy & behavior*, 2003, 4(4): 407-413.
- 8 Edwards HE, Burnham WM, MacLusky NJ. Partial and generalized seizures affect reproductive physiology differentially in the male rat. *Epilepsia*, 1999, 40(11): 1490-1498.
- 9 Edwards HE, Burnham WM, Ng MM, *et al.* Limbic seizures alter reproductive function in the female rat. *Epilepsia*, 1999, 40(10): 1370-1377.
- 10 Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, *et al.* Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology*, 2003, 61(4): 451-455.
- 11 Mahesh VB, Brann DW. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids*, 1998, 63(12): 616-629.
- 12 Collins WC, Lanigan O, Callaghan N. Plasma prolactin concentrations following epileptic and pseudoseizures. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1983, 46(6): 505-508.
- 13 Sperling MR, Pritchard PB, 3rd, Engel J, Jr., *et al.* Prolactin in partial epilepsy: an indicator of limbic seizures. *Annals of neurology*, 1986, 20(6): 716-722.
- 14 Spark RF, Wills CA, Royal H. Hypogonadism, hyperprolactinaemia, and temporal lobe epilepsy in hyposexual men. *Lancet (London, England)*, 1984, 1(8374): 413-417.
- 15 Hamed SA, Hermann BP, Moussa EM, *et al.* Evaluation of penile vascular status in men with epilepsy with erectile dysfunction. *Seizure*, 2015, 25: 40-48.
- 16 Hamed SA, Hamed EA, Shokry M, *et al.* The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 2007, 115(1): 12-22.
- 17 Muuronen A, Kaste M, Nikkila EA, *et al.* Mortality from ischaemic heart disease among patients using anticonvulsive drugs: a case-control study. *British medical journal (Clinical research ed)*, 1985, 291(6507): 1481-1483.
- 18 Hamed SA, Nabeshima T. The high atherosclerotic risk among epileptics: the atheroprotective role of multivitamins. *Journal of pharmacological sciences*, 2005, 98(4): 340-353.
- 19 Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR, *et al.* Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy research*, 2005, 66(1-3): 173-183.
- 20 Voudris KA, Attilakos A, Katsarou E, *et al.* Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy research*, 2006, 70(2-3): 211-217.
- 21 Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, *et al.* Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy research*, 2007, 74(2-3): 183-192.
- 22 Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: relation to weight adverse conditions. *Epilepsy research*, 2007, 75(1): 1-9.
- 23 Hamed SA, Fida NM, Hamed EA. States of serum leptin and insulin in children with epilepsy: risk predictors of weight gain. *European journal of paediatric neurology*, 2009, 13(3): 261-268.
- 24 Chang CS, Liao CH, Lin CC, *et al.* Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure*, 2014, 23(5): 377-381.
- 25 陈榆. 癫痫妇女生殖健康的影响因素研究. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(1): 72-75.
- 26 Hole K, Wollmann BM, Nguyen C, *et al.* Comparison of CYP3A4-Inducing Capacity of Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs Using 4beta-Hydroxycholesterol as Biomarker. *Therapeutic drug monitoring*, 2018, 40(4): 463-468.
- 27 Rattaya J, Turkka J, Pakarinen AJ, *et al.* Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*, 2001, 56(1): 31-36.
- 28 Yerby MS, McCoy GB. Male infertility: possible association with valproate exposure. *Epilepsia*, 1999, 40(4): 520-521.
- 29 Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KS, *et al.* Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*, 2004, 62(2): 247-253.
- 30 Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, *et al.* Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 799-808.
- 31 Kose-Ozlece H, Ilik F, Cecen K, *et al.* Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate. *Iranian journal of neurology*, 2015, 14(3): 164-167.
- 32 Shechter-Amir D, Yavetz H, Homonnai TZ, *et al.* Semen parameters among epileptic males treated with carbamazepine. *Israel journal of medical sciences*, 1993, 29(10): 648-649.
- 33 Roste LS, Tauboll E, Haugen TB, *et al.* Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or



- carbamazepine monotherapy. *European journal of neurology*, 2003, 10(5): 501-506.
- 34 Sveberg Roste L, Tauboll E, Berner A, *et al.* Morphological changes in the testis after long-term valproate treatment in male Wistar rats. *Seizure*, 2001, 10(8): 559-565.
  - 35 Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, *et al.* Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22(3): 508-512.
  - 36 Hug G, McGraw CA, Bates SR, *et al.* Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. *The Journal of pediatrics*, 1991, 119(5): 799-802.
  - 37 Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, *et al.* Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain & development*, 2006, 28(6): 358-365.
  - 38 Gobello C, Castex G, Corrada Y. Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review. *Theriogenology*, 2002, 57(4): 1285-1291.
  - 39 Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, *et al.* Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertility and sterility*, 2003, 79(2): 292-300.
  - 40 Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Human reproduction update*, 1996, 2(2): 87-102.
  - 41 Coude FX, Grimber G, Pelet A, *et al.* Action of the antiepileptic drug, valproic acid, on fatty acid oxidation in isolated rat hepatocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 1983, 115(2): 730-736.
  - 42 Rogiers V, Vandenberghe Y, Vercruysse A. Inhibition of gluconeogenesis by sodium valproate and its metabolites in isolated rat hepatocytes. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 1985, 15(8-9): 759-765.
  - 43 Zuberi NA, Baig M, Bano S, *et al.* Assessment of atherosclerotic risk among patients with epilepsy on valproic acid, lamotrigine, and carbamazepine treatment. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 2017, 22: 114-118.
  - 44 Artama M, Isojää rvi JIT, Auvinen A. Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *Human Reproduction*, 2006, 21(9): 2290-2295.
  - 45 姚春美. 抗癫痫药物对生殖内分泌功能影响的实验研究. 山东: 山东大学, 2009
  - 46 Cansu A, Erdogan D, Serdaroglu A, *et al.* Histologic and morphologic effects of valproic acid and oxcarbazepine on rat uterine and ovarian cells. *Epilepsia*, 2010, 51(1): 98-107.

## • Epilepsia 专栏 •

## 肌阵挛性失张力癫痫的表型与遗传谱

Shan Tang, Laura Addis, Anna Smith, *et al*

郭崇伦 译, 慕洁 审

**【摘要】** 文章旨在描述一个大样本量的癫痫伴肌阵挛性失张力发作 (MAE) 患者神经发育损害程度, 并确定其遗传学病因。采用标准化的神经心理学仪器对 MAE 患者的癫痫特征、智力残疾、自闭症谱系障碍和注意缺陷/多动障碍进行深入的表型分析。我们对癫痫和神经精神疾病的基因集进行外显子分析 (全外显子测序), 以确定遗传学病因。研究共分析了 101 例 MAE 患者 (70% 为男性)。发作年龄中位数为 34 月龄 (范围 6~72 月龄)。主要发作类型为肌阵挛性失张力发作或失张力发作 100%、全身强直阵挛性发作 72%、肌阵挛性发作 69%、失神性发作 60%、强直性发作 19%。研究观察到 62% 的患者有智力障碍, 69% 的患者适应行为评分极低。此外, 24% 表现出自闭症症状, 37% 表现出注意力缺陷/多动症状。85 例患者中的 12 例 (14%) 发现了致病性变异, 包括 5 例先前发表的患者。这些基因是 *SYNGAP1* ( $n=3$ )、*KIAA2022* ( $n=2$ )、*SLC6A1* ( $n=2$ ) 以及 *KCNNA2*、*SCN2A*、*STX1B*、*KCNB1* 和 *MECP2* (各  $n=1$ )。此外, 研究还分别在 3 例患者中分别鉴定了 1 个新的候选基因——*ASH1L*、*CHD4* 和 *SMARCA2*。研究发现, MAE 与明显的神经发育障碍有关。MAE 具有遗传异质性, 通过外显子分析在 14% 的队列中确定了致病的遗传病因。这些发现表明 MAE 是几种病因的表现, 而不是一个离散的综合征实体。

**【关键词】** Doose 综合征; 癫痫/癫痫发作; 遗传学; 肌阵挛性失张力癫痫

## 要点

- 癫痫伴肌阵挛性失张力发作 (MAE) 与明显的神经发育障碍有关
- MAE 是遗传异质性的, 通过外显子分析, 在 14% 的队列中确定了遗传病因
- 在已确定遗传病因的 MAE 患者中观察到严重的神经发育共患病

癫痫伴肌阵挛性失张力发作 (MAE), 又称肌阵挛性失张力癫痫或 Doose 综合征, 是一种罕见的癫痫综合征, 约占癫痫患儿的 0.3%~2.2%。MAE 患儿一般在发作前 7 月龄~6 岁时发育正常。发作类型包括肌阵挛性失张力发作、失张力发作、肌阵挛发作、全身强直阵挛发作、失神发作和强直发作。脑电图 (EEG) 可表现为不规则的广义尖波或多尖峰波复合波。然而, 癫痫发作前发作类型和发育特征的可变组合尚待阐明, 因此这种疾病的表型和疾病分类学的边界仍有争议。

MAE 的神经发育共病谱尚未得到系统的描述。据报道, 在使用不同的心理测量工具和不同的认知定义评估的患者中, 34%~60% 的患者患有智

力障碍 (ID)。适应性功能, 是一种与年龄相适应的概念、社交和实践技能的集合, 使人能够在日常生活中发挥作用, 以前从未被探索过。孤独症谱系障碍 (ASD) 和注意缺陷/多动障碍 (ADHD) 症状在 5%~45% 的非常小的病例系列和病例报道中有记载。

遗传因素在 MAE 中的重要性在其首次描述中通过家族史和 EEG 研究被认识到。早期的双胞胎研究和罕见的孟德尔家系提供了 MAE 遗传基础的一瞥。随后, 通过下一代测序发现基因的时代和认识到从头变异在癫痫性脑病 (EE) 和神经发育障碍中的作用, 导致了与 MAE 相关的基因。

在 MAE 患者中已经报道 *SCN1B*、*SCN1A*、*SLC2A1*、*CHD2*、*SYNGAP1*、*KCNA2*、*STX1B*、*SLC6A1*、*TBC1D24*、*KIAA2022*、*SCN2A*、*GABRB3*、*KCNT1*、*STXBP1*、*MECP2* 和 *AP2M1* 的致病变异, 部分与本队列有所重叠。然而, 尽管相关基因的数量已经扩大到 16 个, 但每个基因的识别患者数量仍然很少, 最丰富的基因 *SLC6A1* 仅占 3.7%。此外, 大多数基因发现是在 EE 患者队列的背景下进行的, 只有很少的 MAE 特异性发现队列。

在此, 我们开始对病情进行多面分析, 并描述了 101 例 MAE 患者的深度表型和外显子组测序。我们在 7 个未发表的和 5 个先前描述的来自单基因发现研究的病例中提出了假设的致病性变异。



## 1 资料与方法

### 1.1 受试者

MAE患者符合以下标准：①在7月龄~6岁之间出现肌阵挛发作、肌阵挛失张力发作或失张力发作；②脑电普遍存在尖波或多尖波放电；③排除其他癫痫综合征，通过三个队列被招募。这些是：①EuroEPINOMICS罕见癫痫综合征MAE队列；②一个通过迈耶儿童医院三级儿科神经病学中心收集的意大利队列；③英国队列（奖励参考MR/J011231/1，道德参考09/H0713/76）。获得所有参与患儿的父母/法定监护人的书面知情同意。

### 1.2 表型方法

医疗记录，包括癫痫发作类型、是否存在热性惊厥和EEG报告，都是从英国和意大利队列的临床合作者那里获得的。来自欧洲经济学队列的详细信息可通过一个在线密码保护的网站获得。

所有英国病例均采用适应性功能技能、ASD、ADHD和父母/照顾者和教师的行为筛查评分。此外，居住在伦敦国王健康伙伴附近的家庭被邀请使用韦氏学前和初级智力量表-第三版(WPPSI)、Bayley幼儿发展量表-第三版(Bayley)和发育、维度和诊断评估(3DI)快速评估。深度表型由神经心理学家或儿科神经学家评估，A.S., M. A., D.K.P.)。

**1.2.1 适应性行为** 适应性行为用适应性行为评估系统(ABAS II)父母量表来衡量。ABAS II探讨了三个领域：概念、社会和实践。一般自适应综合得分由三个领域的总和导出。

**1.2.2 自闭症** 自闭症的测量采用社会交流问卷(SCQ)自动评分表：终生和3DI快速评估计算机化访谈。

**1.2.3 行为** 使用Conners综合行为评定量表(CBRS)测量行为。当分量表N中的T分数>70时，假定存在显著的ADHD症状。我们还使用力量和困难问卷(SDQ)作为行为筛查问卷(www.sdqinfo.com)。SDQ有一个影响补充，询问慢性疾病、痛苦、社交障碍和对他人的负担。得分分为接近平均水平、略有提高、高或非常高。

### 1.3 分析

SCQ得分按性别分布，并与AVON对父母和子女的纵向研究(ALSPAC)队列人群(<http://www.bris.ac.uk/alspac/sci-com>)进行比较。采用学生t检验进行比较。使用 $\chi^2$ 检验对10 298名5~15岁的英国儿童和73名已确诊排除MAE的癫痫儿童的标准样本进行SDQ比较。

### 1.4 外显子测序

在两个中心进行外显子组测序。在Wellcome Trust Sanger Institute (Hinxton, Cambridgeshire, UK)对Euroepinomics队列进行测序，之前已对技术进行了描述。来自Euroepinomics队列的28个BAM文件被转换回FASTQ文件，并使用Guy's Genomics Facility Pipeline重新进行变异调用，与队列的其余部分一致。意大利和英国的队列在Guys Genomics Facility (Guy's Hospital, London, UK)进行测序。使用SureSelect人类所有外显子50Mb试剂盒(Agilent Technologies)制备DNA文库。将样品进行多路复用(每个泳道上四个样品)，并在Illumina HiSeq系统上进行100-BP成对末端测序。利用novoalign(<http://www.novocraft.com>)对序列进行对齐。FastQC用于对FASTQ文件进行质量控制。变量调用使用SAMtools执行，注释使用ANNOVAR(<http://annovar.openbioinformatics.org>)执行。阅读深度为10读是最小的截止值，如果交替等位基因出现在总阅读量的20%以上，则称为杂合变异体。所有的遗传变异都是在人类基因组建立GRCh37(hg19)坐标中报告的。

所有感兴趣的变体都被注释为1000基因组计划的小等位基因频率([www.internationalgenome.org](http://www.internationalgenome.org))，Exome变体服务器(<http://esp.gs.washington.edu>)，Exome aggregation consortium (ExAC; <http://exac.broadinstitute.org>)和基因组聚合数据库(<http://gnomad.broadinstitute.org>)。错误意义的变体被注释了一个依赖于注释的联合损耗(CADD)评分(<http://cadd.gs.washington.edu>)，从容忍的(<http://sift.jcvi.org>)和PolyPhen(<http://genetics.bwh.harvard.edu>)分类不容忍。拼接位点预测工具是ANNOVAR提供的AdaBoost和随机森林。此外，候选基因注释了残余变异不耐受评分(rvis)(<http://genic-intolerance.org>)和exac z评分的错义变异。利用基因组学技术对人类中枢神经系统组织中的基因表达进行了综述(<http://genevestigator.com>)。

### 1.5 基因与变异筛选

当在1000基因组计划(1000 Genome Project)、外显子组变异服务器(Exome Variant Server)和EXAC中未观察到变异时，选择与两个基因列表重叠的基因中的变异：①癫痫相关基因列表(参见原文链接表S1)，由通过各种癫痫测序研究鉴定的100个已报道的癫痫相关基因组成；②神经精神病学基因列表(参见原文链接表S2)，包

括从 ID、发育障碍、EE 和 ASD 的从头测序研究中精选的 2 105 个基因。对于与神经精神病学基因列表中的基因匹配的变异, 如果每个基因有一个以上的筛选变异且 CADD 评分 $>20$ , 则对变异进行审查。然后通过 PubMed 文献检索、基因不耐受和基因表达(如上所述), 并在某些情况下通过基因座特异性数据库, 基于基因型-表型相关性对所有选定的变异体进行评估。

使用标准方法对聚合酶链反应(PCR)片段进行 Sanger 测序, 以确认所有变异并用于遗传研究。个体变异分为可能良性变异、意义不确定变异(VUS)、致病性变异或候选变异。如果变异体不存在于对照人群数据中, 是非同义的, 是剪接位点改变的, 是无义的或移码的, 被一个或多个预测工具预测为损伤的, 具有一致的基因表型基因型特征, 并且是从头开始的, 则认为它们是致病的。可能的良性变异没有支持性的表型-基因型相关性。VUS 具有不明确的表型-基因型相关性和/或遗传自未受影响的父母。候选变异体是在未知与癫痫表型相关的基因中鉴定的变异体。一名儿科神经学家、一名分子遗传学家和一名生物信息学科学家(S.T., D.K.P., L.A.)对变异进行了研究。

## 2 结果

### 2.1 表型

研究共收集了 101 例 MAE 患者(Euroepinomics 队列,  $n=31$ ; 意大利队列,  $n=13$ ; 英国队列,  $n=57$ )进行表型分析。男 71 例(70.3%)、女 30 例(29.7%)。原文链接表 1 详细列出了该队列的主要临床特征, 并将其与以前发表的队列进行了比较。

**2.1.1 发病** 基于 100 例先证者, 癫痫发作的中位年龄为 34 月龄(范围=6~72 月龄)。95 例患者中有 20 例(21.0%)有进展性癫痫性脑病的证据, 其中在癫痫发作前报告了发育迟缓; 在这些先前有发育迟缓的患者中, 9 例报道在癫痫发作前出现孤立性言语延迟。6 例患者缺少关于早期发育的信息。73 例患者中 28 例(38.3%)有热性惊厥病史。

**2.1.2 家族史** 95 例先证者中有 36 例有癫痫家族史; 14 例为一级家庭成员(其中 1 例患有 MAE), 22 例为二级或更高级家庭成员。据报道, 6 例先证者有热性惊厥家族史。6 例的家族史缺失。

**2.1.3 癫痫发作** 发作类型为全身强直-阵挛发作(GTCS)52 例, 肌阵挛失张力或失张力 31 例, 肌阵挛 13 例, 失神 4 例。1 例患者起病时癫痫发作类型缺失。在癫痫病程中, 报告的主要是全身性发作类

型(参见原文链接表 1)。92 例患者中, 21 例(22.8%)临床检查异常, 包括 15 例震颤和/或共济失调, 3 例锥体束征或运动征、2 例畸形、1 例小头畸形。1 例患者表现为前额突出、小眼、大嘴和并指畸形; 另 1 例患者额部秃顶、鼻梁宽、鼻翼厚、人中宽而长、上唇薄下唇厚、皮肤起皱、鼻尖上翘、上唇前突于前颌骨。

**2.1.4 脑电图** 在 70 例患者中, 有 16 例(22.8%)在癫痫发作过程中 EEG 背景缓慢。Euroepinomics 队列的 EEG 背景数据不可用。100 例患者有异常的棘波放电的广泛性癫痫样活动。其他 EEG 特征包括 31 例多棘波和 7 例局灶性癫痫样活动。

**2.1.5 神经影像学** 78 例患者有计算机断层扫描和/或磁共振成像报告。据报道, 72 例患者正常, 2 例患者有全身性脑容量减少, 2 例患者有非特异性局灶性信号改变, 各有 1 例患者出现未成熟髓鞘形成和良性脑积水。

**2.1.6 缓解** 在英国和意大利队列中, 72 例患者获得了关于发作缓解的数据, 在使用或不使用抗癫痫药物的情况下, 癫痫无发作期超过 2 年。72 例患者中有 24 例(33.3%)符合癫痫发作缓解的定义。两组癫痫发作的中位年龄无统计学差异(缓解组为 32.5 月龄, 非缓解组为 33.5 月龄, Mann-Whitney U 检验,  $P=0.93$ )。在所有组中最常用的抗癫痫药物是丙戊酸钠和氯巴占, 表明可能进入缓解期的患者对这些药物有反应。

### 2.2 神经发育共病

**2.2.1 认知** 在 97 例患者中, 有 61 例(62.8%)患者的转诊临床医生报告了 ID。19 例(WPPSI/韦氏儿童智力量表,  $n=14$ ; Bayleys,  $n=5$ ), 8 例为中度至重度 ID(智商[IQ] $<70$ ), 5 例为轻度 ID(IQ=7-85), 6 例正常(IQ $>85$ )。

**2.2.2 适应性行为** 英国队列中 56 份(回复率=81%)ABAS II 家长表格中有 46 份被退回。在 27 例(58.6%)概念性患者中, 15 例(32.6%)社交性患者和 31 例(67.3%)实用领域患者中, 发现极低的适应性评分, 表明百分位数排名 $\leq 2$ 。相应地, 32 例(69.5%)患者的一般适应性综合评分极低。原文链接图 S1 显示了 ABAS II 的各个领域分数的分布。

**2.2.3 自闭症** 在英国队列中, 57 份 SCQ 问卷(应答率 87%)中有 50 份(男 38 例, 女 12 例)被收回。15 例(30%)患者达到疑似 ASD 的阈值, 评分 $\geq 15$ 。与 ALSPAC 队列相比, 男性和女性的平均得分均为 10.1(SD=7.41), 显著较高( $P<0.0001$ ; 参见原文链接表 S3)。此外, 对 19 例患者的父母一方或

双方进行了 3DI 访谈。根据 3DI 访谈的结果, 8 例患者被诊断为 ASD。据报道, MAE 患者在社会互惠领域最困难, 平均得分为 (8.43±6.89), 在该分量表的异常范围内。根据临床医生的报告, 意大利队列中的 8 例患者中有 2 例 (25%) 和 Euroepinomics 队列中的 25 例患者中有 3 例 (12%) 报告诊断为 ASD。考虑到所有这些措施, 83 例患者中有 20 例 (24.1%) 报告了 ASD 的诊断或症状。

**2.2.4 行为** 56 个 SDQ 中的 50 个 (应答率=89%) 在英国队列中返回。7 例 (14%) 获得高分。7 例 (14%) 有情绪问题, 17 例 (34%) 有行为问题, 19 例 (38%) 有多动症, 21 例 (42%) 有同龄人问题, 18 例 (36%) 有亲社会问题, 31 例 (62%) 报告这些问题对家庭和孩子有重大影响。与英国儿童的标准样本相比, 除情绪症状外, 所有领域的得分均显著较高 ( $P<0.0001$ ), 但与已确定的癫痫 (不包括 MAE) 患儿相比, 得分不显著 (参见原文链接表 S4)。

ADHD 症状是通过意大利和欧洲 EPINOMICS 队列中的临床医生报告以及英国队列中的父母和教师 CBR 确定的。意大利队列中的 8 例患者中有 2 例 (25%), 欧洲组学队列中的 26 例患者中有 13 例 (50%), 40 例英国患者中有 13 例 (32.5%) 报告了 ADHD 症状。因此, 在整个队列的 74 例患者中, 估计 ADHD 症状的患病率为 28 (37.8%)。34 例英国患者的父母和教师 CBRS 评分均可用。原文链接表 S5 详细列出了家长和教师的 CBRS 评分结果。

**2.2.5 多发性神经发育共病** 对有 ID、ASD 和 ADHD 数据的多重神经发育共病患者进行多病性分析。70 例患者中有 50 例 (71.4%) 至少有一种共病, 70 例患者中有 22 例 (31.4%) 有两种或两种以上共病 (图 1)。

### 2.3 外显子体测序

在表型组群中收集的 101 例先证者中, 我们对 85 例外显子组进行了测序 (Euroepinomics 组群,  $n=31$ ; 意大利队列,  $n=13$ ; 英国队列,  $n=41$ )。

#### 2.3.1 使用癫痫相关基因进行基因筛选

##### (1) 致病变异

在 12 例患者中鉴定了 8 个癫痫相关基因的致病变异 (参见原文链接表 2)。这包括 7 例未发表和 5 例先前描述的 *KCNA2* 变异患者 ( $n=1$ )、*KIAA2022* 患者 ( $n=2$ )、*SCN2A* 患者 ( $n=1$ )、*SLC6A1* 患者 ( $n=2$ )、*STX1B* 患者 ( $n=1$ )、*SYNGAP1* 患者 ( $n=3$ )、*KCNB1* 患者 ( $n=1$ ) 和 *MECP2* ( $n=1$ )。其中, *KCNB1* (电压门控钾通道亚

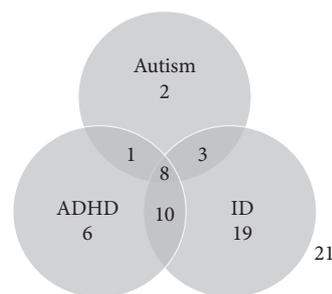


图 1 Venn 图展示了 70 例肌阵挛性失张力癫痫患者的神经发育多发病。ADHD, 注意力缺陷/多动障碍; ID, 智力障碍

家族 B 成员 1) 变体以前没有与 MAE 相关, 但在 EE 和婴儿癫痫患者中有报道。*Arg306Cys* 变异体均具有与严重 ID 相关的早发性癫痫。然而, 这些患者的癫痫发作类型和 EEG 特征各不相同。

##### (2) 可能的良性变异和意义不确定的变异

来自 6 个不同基因的 6 个不同变异体被归类为可能良性, 12 个基因中的 15 个变异体被归类为 VUSS (每个基因的进一步讨论见原文链接表 S6 和 S7 以及附录 S1)。

**2.3.2 使用神经精神基因进行基因筛选** 在 MAE 队列中, 神经精神病学基因集中的 21 个基因具有  $CADD>20$  的非同义变异。没有与 MAE 队列和基因集变异相匹配的复发变异。18 个基因由于  $RVIS>25$  百分位数和负 ExAC Z 评分; 或冲突的基因功能; 或神经系统表达不足; 或不支持的杂合类型或缺乏分离而剔除。三个基因 *ASH1L*、*CHD4* 和 *SMARCA2* 仍然是可能的候选基因 (参见原文链接表 3)。

*ASH1L* (不存在的、小的或同源异型的盘 1, 类似于组蛋白赖氨酸甲基转移酶) 编码组蛋白甲基转移酶, 其参与组蛋白和染色质修饰和基因调控。*Ash1L* 在小鼠大脑中富集, 当 *Ash1L* 基因敲除小鼠中 *neurexin 1a* (突触形成所需的突触前粘附分子) 的活性依赖性抑制被完全消除时, 表明其在大脑功能的表观遗传修饰中发挥作用。*CHD4* (色域解旋酶 DNA 结合蛋白 4) 是一种三磷酸腺苷 (ATP) 依赖性染色质重塑因子, 参与基因转录、DNA 修复和细胞周期进程的表观遗传调控。它也是 *CHD2* 的同源物, 与 MAE 相关。*SMARCA2* 突变与 *Nicolaidis-Baraitser* 综合征相关。它是编码开关/蔗糖非发酵样染色质重塑复合物的 6 个基因之一, 并通过 ATP 水解改变染色质结构。受试者 3003301 患有新的 p.Gln1241Glu *SMARCA2* 变异体, 随后被鉴定为具有与 *Nicolaidis-Baraitser* 综合征和 MAE 诊断一

致的临床特征。

### 3 讨论

本文使用了一大组 MAE 患者 ( $n=101$ ) 来描述癫痫发作的表型变异性和神经发育共患病的高发病率。我们报道有 14% 的患者有遗传原因, 并伴有一些相关的运动症状。这些发现对 MAE 的病理组织学界提出了疑问, 并与遗传性全身性癫痫 (GGE) 和发育性癫痫性脑病 (DEE) 重叠。

尽管 MAE 中最常见的发作类型与预期一致 (肌阵挛性失张力或失张力发作, 100%; GTCS, 72.7%; 肌阵挛性发作, 68.2%), 少数 MAE 患者有局灶性发作, 部分 (6.9%) 脑电图有额外的局灶性癫痫样活动。MAE 队列中有报道的脑电图特征, 并被认为 MAE 预后不良的标志。然而, 我们无法在这个队列中证实这一假设, 因为 7 例局灶性脑电图异常的患者中 2 例癫痫发作缓解, 而 70 例无局灶性异常的患者中 22 例癫痫发作缓解。

约 20% 的患者在癫痫发作前有发展或语言迟缓的 DEE 证据, 比以前认识到的先天性损伤的频率高得多。97 例患者中有 61 例 (62.8%) 报告了 ID, 这些缺陷的影响反映在 46 例患者中有 32 例 (69.5%) 适应性功能极低。ASD 症状占 24.1%, 可能是由于易感因素, 如 ID、癫痫发作的早期发作和 EE。ADHD 症状, 主要是注意力不集中, 被确定为 37.8%, 与其他儿科癫痫保持一致。

表型的变化与其他癫痫综合征重叠, 我们认识到目前的 MAE 概念提供了 GGES 和 DEES 之间的表型桥梁, 包括 Lennox-Gastaut 综合征。例如, 先前的神经发育障碍和自闭症和认知缺陷是 DEE 的更多特征。此外, Eschbach 等报道, 在 77 例疑似 MAE 的患者队列中, 超过半数的患者经历了癫痫诊断转换。然而, 我们认为 MAE 概念仍广泛用于指导治疗和预后。

不出所料, 有神经发育症状或神经体征的病例更可能有明确的遗传病因。12 例患者中有 11 例 (3/3 的候选患者) 报告了 ID, 12 例患者中有 5 例 (2/3 的候选患者) 报告了 ASD, 12 例患者中有 3 例 (1/3 的候选人) 报告了 ADHD。ID、ASD 和癫痫具有共同的致病基因和生物学通路, 包括基因转录调控、神经传递和突触结构的维持。这些神经发育共患病可能是遗传性疾病的主要特征, 而不是继发于过度癫痫样活动 (癫痫性脑病) 引起的脑功能障碍。92 例患者中有 21 例报告了神经系统异常, 高于先前较小的 MAE 系列中的 12%。在具有 *SLC2A1*,

*STX1B*, 和 *SLC6A116* 致病性变异的 MAE 患者中发现了共济失调和震颤, 并且在我们的具有 *SYNGAP1* ( $n=3$ ) 和 *MECP2* ( $n=1$ ) 致病性变异的先证者中发生了这些症状。这些运动体征可能有助于提示 MAE 的特定基因型相关性。

表型的扩大导致了遗传谱的扩大。我们在 85 例患者中发现了 12 例 (14.1%) 致病变异。其中包括 7 例未发表的患者和 5 例以前描述过的患者, 他们分别患有 *KCNA2* ( $n=1$ )、*KIAA2022* ( $n=2$ )、*SCN2A* ( $n=1$ )、*SLC6A1* ( $n=2$ )、*STX1B* ( $n=1$ )、*MECP2* ( $n=1$ )、*KCNB1* ( $n=1$ ) 和 *SYNGAP1* ( $n=3$ )。我们还提出了候选基因 *ASH1L*, *CHD4*, 和 *SMARCA2* 各 1 例。

观察到基因特异性特征。我们的 *SYNGAP1* 变体受试者在婴儿期都有癫痫发作, ID、共济失调和张力减退与 *SYNGAP1* 脑病一致。具有 p.Leu421fs 和 p.Arg322\*KIAA2022 变异体的两例女性受试者均存在 MAE 与 ID 共病。具有新发 *MECP2* p.Pro225Thr 变体的受试者 291J 在典型的 Rett 综合征小脑征和背景混乱的 EEG 中具有重叠的临床特征。新发 *MECP2* 变异被认为是 MAE 和其他癫痫的病因。一个潜在的临床意义是, 雷特氏综合征患儿与 QTc 间期延长相关的致命性心律失常风险增加, 应避免使用已知可延长 QTc 间期的药物。尚不清楚这是否也适用于 *MeCP2* 相关癫痫患者。

正如我们的 *KCNA2* 和 *KCNB1* 病例所证明的那样, 非典型 EEG 特征应促使我们寻找遗传病因联系。此外, 具有 *SLC6A1* 变异体的受试者 00595 具有一种异常的 EEG 特征, 即闭眼后敏感性, 在头部后 1/3 处出现 3~4 Hz 的棘波复合波, 这在其他 7 例具有 *SLC6A1* 变异体的 MAE 病例中也有类似发现。

最后, 我们确定了 *ASH1L* 和 *CHD4* 作为本文的候选基因。据报道, 在 ID/ASD 患者中有 7 例其他新的 *ASH1L* 变异。仅有 1 例被描述为癫痫表型; 该患者有一种遗传未知的错义 *ASH1L* 变体, 其致病作用尚不确定。此处鉴定的高度保守的 P.Arg1342\* 变体与其他已报道的突变一样, 位于两个注释的蛋白质结构域之间。在 1 例 EE 患者和具有发育迟缓、听力损失、大头畸形、明显面部畸形、腭部异常、心室肥大等重叠表型的个体中, 已报道了一种新的 *CHD4* 变体。和性腺功能减退, 但无癫痫。在受试者 00526 中鉴定的变体 p.His896Arg 位于 ATP 酶/解旋酶结构域内, 可能破坏 *CHD4* 的 ATP 酶活性。需要进一步研究以了解 *CHD4* 突变的表型变异性。

这项研究有几个局限性。对患者的确定可能偏向于更严重的表型。患者来自不同的欧洲国家,这可能是造成表型异质性的原因。许多病例通过筛选问卷进行表型分析,但这并不能替代直接的神经心理学测试。全外显子组测序鉴定结构变异体和体细胞镶嵌变异体的能力较差,未对此进行研究。此外,计算机预测工具仅适用于错义变异体,而插入缺失和移码变异体的作用可能被低估。

对于未解决的 MAE 病例,仍有几条调查线索。虽然在外显子组空间中仍有未发现的基因,但非编码区、调控区和微小 RNA 中的变异的影响仍有待研究,并可能通过全基因组测序来揭示。未对该队列中的拷贝数变异 (CNVs) 进行调查,但根据先前的研究,我们预计 5% 的病例中存在致病性 CNVs。体细胞嵌合体变异在早发性遗传病中越来越多地被认识到,并且研究仍然具有挑战性。对特定表型特征 (如癫痫发作类型和 EEG 特征) 有贡献的易感性遗传因素和罕见变异仍未确定。

总之,我们证明 MAE 与显著的神经发育共病相关,在该队列中,确定可能的单基因病因的概率约为 14%。可识别的遗传病因更可能出现在相关神经发育障碍患者中,并使个体化治疗的可能性更接近,例如 *GLUT1* 缺乏患者使用生酮饮食, *KCNQ2*、*SCN2A* 和 *SCN8A* 突变患者使用钠通道阻滞剂,以及基因特异性小分子离子通道调节剂和反义寡核苷酸的前景。这种遗传异质性表明,MAE 表型可能是多种病因的共同表现,而不是离散的综合征。

**致谢** 我们感谢患者和家属、转诊临床医生、研究管理人员和研究护士的支持和参与。国家卫生研究所 SGDP 生物银行管理着一些 DNA 样本的处理和储存。盖伊医院的基因组学机构进行了文库制备和外显子组测序。Wohl 临床神经科学研究所的 Sophie Bayley 和 Savannah Ivy 对变异进行了 PCR 验证。

**利益冲突** 所有作者都没有任何利益冲突需要披露。我们确认,我们已经阅读了该杂志关于伦理出版物所涉及的问题的立场,并确认本报告符合这些准则。

## 参考文献

- 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(3): 676-685.
- Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Völzke E, Völz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie*. 1970, 2(10): 59-78.
- Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, *et al.* Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*, 1999, 36(1): 15-29.
- Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, *et al.* Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*, 2002, 33(1): 122-132.
- Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*, 2007, 48(9): 1703-1707.
- Trivisano M, Specchio N, Cappelletti S, *et al.* Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res*, 2011, 97: 133-141.
- Nolte R, Wolff M. Behavioural and developmental aspects of primary generalized myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res*, 1992, 6(Suppl): 175-183.
- Nabbout R. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res*, 2003, 56: 127-133.
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, *et al.* Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet*, 1998, 19(2): 366-370.
- Escayg A, Heils A, MacDonald BT, *et al.* A novel *SCN1A* mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus-and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(3): 866-873.
- Mullen SA. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Ann Neurol*, 2011, 68(9): 1152-1155.
- Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, *et al.* Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in *CHD2* and *SYNGAP1*. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 825-830.
- Mignot C, von Stulpnagel C, Nava C, *et al.* Genetic and neurodevelopmental spectrum of *SYNGAP1*-associated intellectual disability and epilepsy. *J Med Genet*, 2016, 53(2): 511-522.
- Syrbe S, Hedrich UBS, Riesch E, *et al.* De novo loss- or gain-of-function mutations in *KCNA2* cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, 2015, 47(2): 393-399.
- Schubert J, Siekierska A, Langlois M, *et al.* Mutations in *STX1B*, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 1327-1332.
- Carvill G, McMahon J, Schneider A, *et al.* Mutations in the GABA transporter *SLC6A1* cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(3): 808-815.
- Balestrini S, Milh M, Castiglioni C, *et al.* *TBC1D24* genotype-phenotype correlation: epilepsies and other neurologic features. *Neurology*, 2016, 87(1): 77-85.
- de Lange IM, Helbig KL, Weckhuysen S, *et al.* De novo mutations of *KIAA2022* in females cause intellectual disability and intractable epilepsy. *J Med Genet*, 2016, 53(3): 850-858.
- Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, *et al.* Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in *SCN2A*-related disorders. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- Moller RS, Wuttke TV, Helbig I, *et al.* Mutations in *GABRB3*: from febrile seizures to epileptic encephalopathies. *Neurology*, 2017, 88(2): 483-492.
- Routier L, Verny F, Barcia G, *et al.* Exome sequencing findings in 27 patients with myoclonic-atonic epilepsy: is there a major genetic factor? *Clin Genet*, 2019, 96(2): 254-260.
- Helbig I, Lopez-Hernandez T, Shor O, *et al.* A recurrent missense

- variant in AP2M1 impairs clathrin-mediated endocytosis and causes developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(6): 1060-1072.
- 23 Tang S, Hughes E, Lascelles K, EuroEPINOMICS RES Myoclonic Astatic Epilepsy Working Group, Simpson MA, Pal DK. New SMARCA2 mutation in a patient with Nicolaides-Baraitser syndrome and myoclonic astatic epilepsy. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(2): 195-199.
- 24 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989, 30(2): 389-399.
- 25 Oguni H, Fukuyama Y, Tanaka T, *et al.* Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions of the nosology of the syndrome. *Brain Dev*, 2001, 23(3): 757-764.
- 26 Eom S, Fisher B, Dezort C, Berg AT. Routine developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings. *Dev Med Child Neurol*, 2014, 56(5): 1100-1105.
- 27 Meltzer HG, Goodman R, Ford F. Mental health of children and adolescents in Great Britain. London, UK: The Stationery Office, 2000.
- 28 Suls A, Jaehn J, Kecskés A, *et al.* De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(4): 967-675.
- 29 de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BWM, *et al.* Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*, 2012, 367(6): 1921-1929.
- 30 Hamdan FF, Srour M, Capo-Chichi J-M, *et al.* De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004772.
- 31 Rauch A, Wieczorek D, Graf E, *et al.* Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*, 2012, 380(5): 1674-1682.
- 32 Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature*, 2015, 519: 223-8.
- 33 Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, *et al.* De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 2013, 501(2): 217-221.
- 34 O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, *et al.* Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 2012, 485(1): 246-250.
- 35 Neale BM, Kou Y, Liu LI, *et al.* Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*, 2012, 485(1): 242-245.
- 36 Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, *et al.* De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, 2012, 485(1): 237-241.
- 37 de Kovel CGF, Syrbe S, Brilstra EH, *et al.* Neurodevelopmental disorders caused by de novo variants in KCNB1 genotypes and phenotypes. *JAMA Neurol*, 2017, 74(4): 1228-1236.
- 38 Saito H, Akita T, Tohyama J, *et al.* De novo KCNB1 mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 15199.
- 39 Zhu T, Liang C, Li D, *et al.* Histone methyltransferase Ash1L mediates activity-dependent repression of neurexin-1alpha. *Sci Rep*, 2016, 6: 26597.
- 40 Eschbach K, Moss A, Joshi C, *et al.* Diagnosis switching and outcomes in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Epilepsy Res*, 2018, 147: 95-101.
- 41 Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, *et al.* Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol*, 2013, 48(2): 355-362.
- 42 Inoue T, Ihara Y, Tomonoh Y, *et al.* Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev*, 2014, 36(3): 613-619.
- 43 Heyne HO, Singh T, Stamberger H, *et al.* De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nat Genet*, 2018, 50(4): 1048-1053.
- 44 Parrini E, Marini C, Mei D, *et al.* Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes. *Hum Mutat*, 2017, 38(2): 216-225.
- 45 De Rubeis S, He X, Goldberg AP, *et al.* Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 2014, 515(2): 209-215.
- 46 Stessman HAF, Xiong BO, Coe BP, *et al.* Targeted sequencing identifies 91 neurodevelopmental-disorder risk genes with autism and developmental-disability biases. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 515-526.
- 47 Weiss K, Terhal PA, Cohen L, *et al.* De novo mutations in CHD4, an ATP-dependent chromatin remodeler gene, cause an intellectual disability syndrome with distinctive dysmorphisms. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(4): 934-941.
- 48 Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, *et al.* Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalised and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 2010, 6: e1000962.
- 49 Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, *et al.* Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*, 2011, 70(4): 974-985.
- 50 Möller RS, Liebmann N, Larsen LHG, *et al.* Parental mosaicism in epilepsies due to alleged de novo variants. *Epilepsia*, 2019, 60(1): 63-66.

译自：Shan Tang, Laura Addis, Anna Smith, *et al.* Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 995-1007.

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)。

• 案例分析 •

# 眶额区病变及脑脊膜膨出表现为颞叶内侧发作一例



邓馨, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科(北京 100034)

眶额区位于双侧额叶下方前颅凹中,与边缘系统及额颞叶有广泛的双相联系,发作时的症状缺乏特异性,为发作活动扩布的结果。根据临床症状可以分为额叶型、颞叶型及额颞叶型。眶额区起源的癫痫少见。本文报道一例颞叶型眶额区癫痫,以期该类疾病的临床诊治提供一定参考。

**病例介绍** 患者女,45岁。生后左侧鼻旁眼眶内下方膨出,局部隆起。于17岁行鼻旁肿物切除及鼻成型术。35岁因鼻子痛,检查发现脑膜膨出,并在本院手术,术后无异常。近4~5年自觉数秒想不起事情来,家属发现其眼发直,咂嘴,不能正确回答问题,并发出“哼”的声音,发作频率为1次/月。2021年几乎每天均有发作,最多3次/日,未用药。查体:眉弓上中线偏左上4cm处,因颅骨缺损形成的直径约为1cm的圆形皮肤凹陷。颅神经未见异常。四肢肌力张力对称反射一致,未引出病理反射。头部计算机断层扫描(CT)(2011-5-26)示:左鼻旁脑膜膨出(图1)。两次头部核磁共振成像(MRI)(2011-6-15及2019-12-26)示:右额

底眶额区囊性病变(图2a、2b、2c)。视频脑电图(VEEG)监测示:清醒期背景 $\alpha$ 波活动尚正常。右侧颞区可见较多慢波。双蝶骨电极可见少量负相不典型尖波单个发放,两侧不同步(图3a)。睡眠期右侧颞区大量负相尖波、1-3 Hz负相尖慢复合波发放,有时尖波呈0.7秒左右的周期性发放(图3b)。睡眠期双侧额极、额、颞区尖波,两侧不同步,有时左额极、额、前颞、额中线著(图3c)。患者不同意行进一步评估。

**讨论** 本例发作时临床表现为典型颞叶内侧

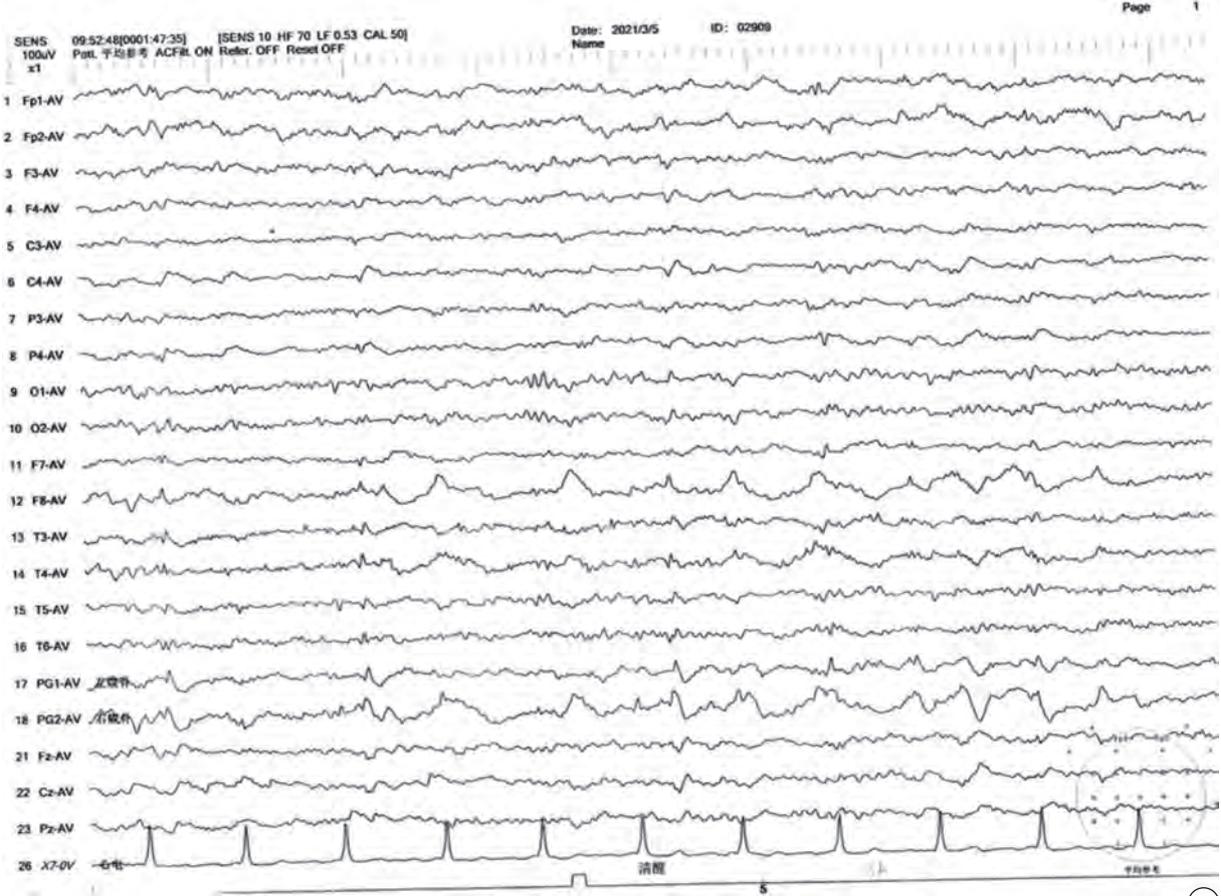


图1 患者头部CT冠状位示:左鼻旁脑膜膨出



图2 患者头部MRI

a. T1 FIAIR 相轴位示:右额底眶额区囊性病变; b. T1 FLAIR 相冠状位示:右额底眶额区囊性病变; c. T1 FLAIR 相矢状位示:右额底眶额区囊性病变



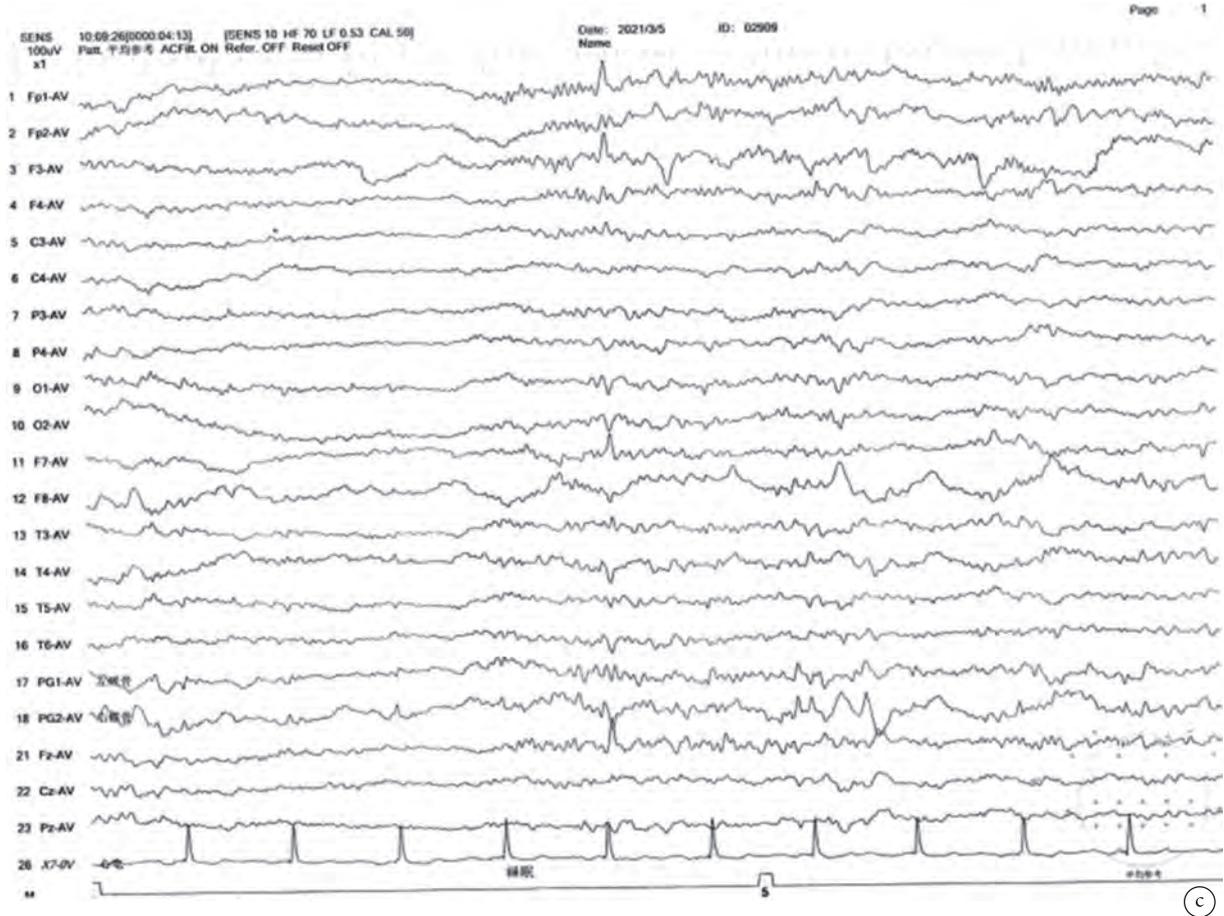


图3 患者脑电图

a. 清醒期背景  $\alpha$  波活动尚正常。右侧颞区可见较多慢波。双蝶骨电极可见少量不同步的负相尖波单个发放；b. 睡眠期右侧颞区大量负相尖波、1~3 Hz 负相尖慢复合波发放，有时尖波呈 0.7 秒左右的周期性发放；c. 睡眠期双额极、额、颞区可见少量负相尖波发放，两侧不同步，有时左额极、额、前颞、额中线著

癫痫<sup>[1]</sup>。发作间期脑电图在右侧颞区，有时为双侧额颞区癫痫样发放。影像学 MRI 在右眶额区囊性病变，以胚胎发育障碍性神经上皮瘤 (DNT) 可能性大。过去有左鼻外侧脑膜膨出手术史。

脑膜膨出不是癫痫的病因<sup>[2]</sup>。DNT 常为癫痫的病因，发生率为 0.55/百万儿童/年，在儿童脑肿瘤中占 1%，在癫痫儿童中为切除肿瘤的 10%~20%<sup>[3]</sup>。眶额区发作首先由 Ludwig 等<sup>[4]</sup> (1975) 报道后经 Chang 等<sup>[5]</sup> (1991) 用深部电极证实。其症状缺少特异性，文献报告不多<sup>[6]</sup>。眶额区与边缘系统联系密切<sup>[7]</sup>。眶额区起源的发作在临床上可以无症状，直到扩布至其他区才出现症状<sup>[8,9]</sup>。头皮脑电图可表现为额颞区癫痫样发放<sup>[10]</sup>。眶额区癫痫可分为三型：①额叶型；②颞叶型；③额颞型<sup>[11]</sup>。本例为颞叶型，有两个先天性发育性病变，右侧 DNT 为致痫性病变。

参考文献

- 1 Rosenow F, Noachtar S. Mesial temporal lobe epilepsy: natural history and seizure semiology. In: Rosenow F, Ryvlin P, Lüders HO (editors). *The Mesial Temporal lobe Epilepsy*. John Libbey, UK, 2011: 59-70.
- 2 Eillott B, O'Donovan J. Other cerebral disorders In: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R (editors): *The causes of epilepsy*. Cambridge University Press. Cambridge, UK, 2011: 593-623.
- 3 Jacques TS, Harknes S. Ganglioglioma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, and related tumor In: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R (editors): *The causes of epilepsy*. Cambridge University Press. Cambridge, UK, 2011: 441-448.
- 4 Ludwig B, Marsan CA, Van Buren J. Cerebral seizures of probable orbitofrontal origin. *Epilepsia*, 1975, 16(1): 141-158.
- 5 Chang CN, Ojemann LM, Ojemann GA, et al. Seizures of fronto-orbital origin: a proven case. *Epilepsia*, 1991, 32(4): 487-491.
- 6 Beleza P, Pinho J. Frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(5): 593-600.
- 7 Pandya DN, Petrides M, Selter B, et al. Cerebral cortex. architecture, connections, and the dual origin concept. Oxford University Press, USA, 2015: 33-39, 221-233, 256-253.
- 8 Catenoix H, Magnin M, Guénot M, et al. Hippocampal-

- orbitofrontal connectivity in human: an electrical stimulation study. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(21): 1779-1784.
- 9 Rheims S, Ryvlin P, Scherer C, *et al.* Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia*, 2008, 49(12): 2030-2040.
- 10 Munari C, Tassi L, Dileo M, *et al.* Video-stereo-electroencephalographic investigation of the orbitofrontal cortex: Ictal electroclinical patterns In: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS(editors): *epilepsy and the functional anatomy of frontal lobe*. *Advances in Neurology* Vol 66. Raven Press. New York, 1995: 273-296.
- 11 王薇薇, 吴逊. 眶额区癫痫—有待深入研究的癫痫类型. *癫痫杂志*, 2017, 3(1): 50-55.

## • 案例分析 •

## CHD2 基因突变导致父女共患癫痫



李溪<sup>1</sup>, 王星辰<sup>1</sup>, 王健<sup>1</sup>, 孔庆霞<sup>2</sup>, 杨皓翔<sup>2</sup>, 张彦可<sup>2</sup>

1. 济宁医学院临床医学院 (济宁 272067)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272067)

癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。癫痫病因复杂多样, 遗传因素是导致癫痫尤其是特发性癫痫的重要原因, 现已发现的与癫痫脑病有关的基因有 *GABRB3*、*ALG13* 和 *CHD2* 等。现报道一例受遗传致病性 *CHD2* 变异影响的父女。染色体域解旋酶 DNA 结合蛋白 2 (*CHD2*) 基因位于 15 q26.1, 它编码染色体域解旋酶 DNA (CHD) 结合蛋白, 属于 SNF2 相关 ATPases 超家族。染色体域解旋酶 DNA 结合蛋白参与基因激活和抑制、DNA 重组和修复、细胞周期调节、发育和细胞分化等过程。因此, 这些蛋白的失调与各种人类发育障碍有关<sup>[1]</sup>。*CHD2* 在人类大脑发育和功能中具有独特的作用, 与 *CHD2* 突变相关的神经发育障碍包括早发难治性癫痫性脑病、发育迟缓、智力残疾和自闭症谱系障碍等<sup>[2, 3]</sup>。*CHD2* 突变相关癫痫首次报道于 2009 年 1 月<sup>[4]</sup>, 随后的研究确定了 *CHD2* 突变或缺失与癫痫之间的关系, 到 2017 年, 大量证据表明, 导致单倍剂量不足的半合子 *CHD2* 突变会引起轻度至重度的神经发育破坏, 最常见的结果是在幼年时期出现肌阵挛性癫痫性脑病并发作, 可伴有不同程度的认知和生长缺陷, 以及近端遗传基因座破坏的而导致的畸形<sup>[5]</sup>。此外, 就我们所知, 癫痫患者中绝大多数致病性 *CHD2* 变异为新生, 仅一篇文献报道了 *CHD2* 家族遗传发病现象<sup>[6]</sup>, 阻止了家族内表型变异及相关神经发育障碍潜在遗传性的研究<sup>[2, 3]</sup>。

**病例介绍** 患儿 女 9 岁 10 月龄。系 G1P1, 足月顺产, 出生体重 2.3 kg, 哭声好, 无窒息无青紫, Apgar 评分不详。母乳喂养, 身体状况良好, 无食物药物过敏史, 无手术外伤史, 无传染病史, 预防接种按计划进行。该患儿在 2016 年 12 月 27 日首次来我院就诊, 原因是发热 6 h, 抽搐 3 次。根据

患儿母亲描述, 患儿 6 天前无明显诱因出现发热, 体温最高 38.7℃, 有寒战。间断抽搐 3 次, 表现为意识丧失, 肢体抖动, 流口水, 每次持续约 3 min, 抽搐后患儿精神良好。给予患儿对乙酰氨基酚退热治疗, 无效果, 仍反复发热, 但无呕吐、头疼和烦躁不安。患儿母亲诉患儿曾有发热抽搐病史, 约 10 次, 无发热时抽搐有 5 次。

2016 年 9 月在外院诊断为癫痫, 并且做了基因检测, 详情如下: 患儿于济南金域医学检验中心行癫痫相关基因 (142 个) 整体测序, 检测结果: 阳性, 检测到符合临床提示的基因突变。检测到的基因突变: [命名方式遵从 HGVS 国际规范] *CHD2* (NM\_001271.3) Exon33: (c.4176\_4177del, p.lys1393fs), 杂合, 致病突变。结果解释: ① 检测到受检者携带 *CHD2* 基因一个杂合致病突变; ② *CHD2* 基因如发生致病突变可引起儿童期癫痫脑病, 通常以常染色体显性的方式遗传, 致病突变的携带者每次生育子女均有 50% 的可能为患者。

患儿一直口服丙戊酸钠和奥卡西平, 但控制欠佳。入院后完善辅助检查: 血常规+CRP 示: 白细胞  $10.40 \times 10^9/L$ , C 反应蛋白 33 mg/L, 中性粒细胞百分比为 78.40%, 单核细胞计数  $0.79 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞计数  $8.14 \times 10^9/L$ , 对症治疗发热好转后即出院。时隔 1 个月, 患儿又间断抽搐 12 h 于 2017 年 1 月 31 日入院。患儿此次发病表现为意识不清, 双眼凝视, 口吐泡沫, 头后仰, 双手搐搦, 双下肢伸直, 无发绀和牙关紧闭, 无发热, 在玩耍中突然出现。抽搐 5 min 后自行缓解, 随即入眠。睡醒后再次抽搐, 表现为呼之不应, 闭目、吞咽动作, 双手搐搦, 按压穴位后抽搐缓解。约 2.5 h 后即入院时再次发作, 表现为意识不清, 双眼上翻, 牙关紧闭, 口周发绀, 双手搐搦, 水合氯醛灌肠后大约 30 s 症状缓解, 随即入眠。

再次入院后完善视频脑电图 (VEEG) 示: 异常脑电图, 痫样放电, 调节调幅欠佳, 枕区多量  $\delta$  波发放 (图 1)。之后患儿癫痫发作一直来我院诊治,

DOI: 10.7507/2096-0247.20220020

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81901324)

通信作者: 张彦可, Email: g884455@126.com



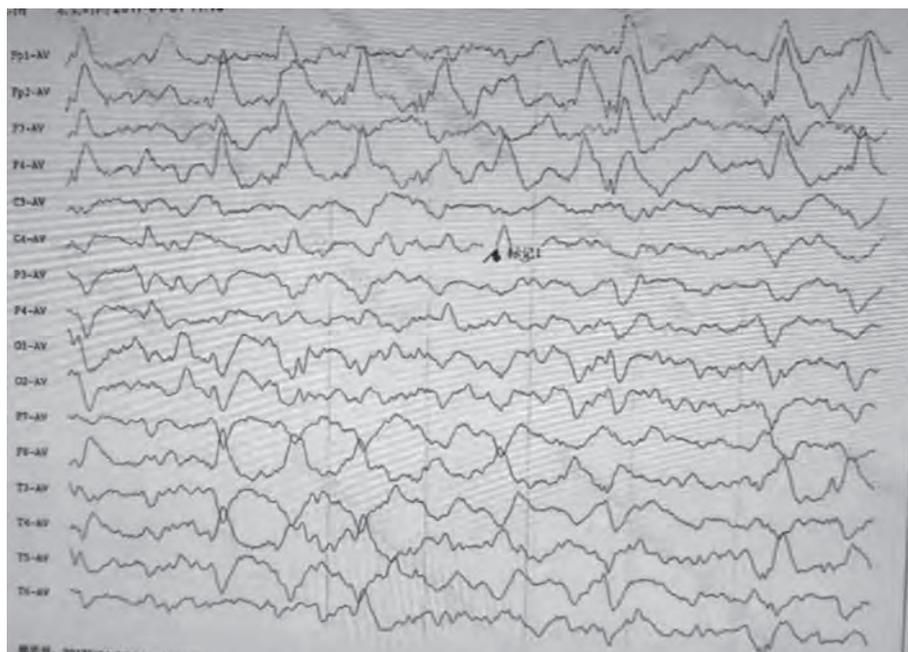


图1 患儿脑电图示痫样放电，调节调幅欠佳，枕区多量δ波发放

并且癫痫发作时出现了肌张力高与尿失禁的情况。自2016年12月—2018年7月，患儿因癫痫发作共来我院就诊6次，希望对症治疗以及找到癫痫病因。入院后完善头部断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)等辅助检查均提示大脑结构及发育无异常，仅仅有基因检测提示异常。

患儿父亲28岁时出现发作性意识丧失，发作无规律性，双眼上翻，呼之不应，持续数秒缓解。因发作不频繁未诊治。31岁时再次发作，除上述症状，伴肢体抽搐，舌咬伤，约7 min左右缓解。23岁时有脑外伤史，伤及右侧眉弓附近。入院后完善辅助检查，脑电图(EEG)示：癫痫脑电图示双侧额极、额、额中线阵发同步或非同步出现中幅棘波、棘慢波，有时可波及前颞区(图2)。基因检测提示：CHD2杂合致病突变(c.4176\_4177del, p.lys1393fs)，检测结果与其女儿相同，颅脑MRI平扫及弥散序列+癫痫序列未见明显异常(图3)。患儿母亲年幼时有抽搐病史，现已痊愈。EEG示：正常脑电图，基因检测提示正常。

**讨论** 染色体域解旋酶DNA结合蛋白2(CHD2)是解旋酶相关酶的snf2样家族成员，是一种染色质重塑器，作为ATP酶催化染色质组装成周期性核小体阵列<sup>[7]</sup>。与其他CHD2家族成员相比，只有CHD2致病性变异导致脑受限表型，另外，其他CHD家族成员可能能够弥补非神经元组织中CHD2的缺失，而CHD2可能只在大脑中起非冗余作用，表明该基因在神经发育中具有独特的

作用<sup>[8]</sup>。迄今为止，与CHD2突变有关的病例报道中，大多数患者患有发育性和癫痫性脑病(DEE)。DEE是一组早期发作癫痫疾病，其特征是顽固性癫痫发作和与持续发作活动相关的认知衰退或衰退<sup>[9]</sup>，癫痫发作时间一般在6月龄~4岁之间，经常伴有肌阵挛性发作，并发展为多种难治性发作类型，光敏性经常存在，部分患者可自我诱发癫痫发作<sup>[2,8,10]</sup>。总的来说，CHD2的致病性变异与多种神经系统疾病有关，但癫痫是最常见的神经特征，并且通常一个突变的等位基因就足以引起疾病。

在本病例中，父女都有癫痫发作且有相同的移码突变，此外，CHD2基因的移码突变已经在部分癫痫患者中报道过，并被认为与癫痫脑病有关，因此我们认为该父女的癫痫是由于CHD2突变引起的，该突变以常染色体显性遗传的方式传递给女儿，并导致其编码的蛋白质翻译提前终止，使CHD2功能发生改变，最终导致癫痫的发生。在该父女中发现的CHD2突变有助于扩大基因突变谱和表型谱，并为遗传咨询提供证据。

近几年，下一代DNA测序，特别是对外显子的测序揭示了多种蛋白与癫痫发病的关系，这里我们推定一下与CHD2与癫痫发病的相关性。总的来说，CHD2被转录因子招募到发育基因中使染色质重塑成允许状态，这样靶基因就可以在分化时被转录<sup>[8]</sup>。在抑制性神经元模型中，CHD2的敲除导致参与神经发生、突触传递和神经发育障碍(包括癫痫)的基因表达减少<sup>[11]</sup>。此外，有研究发现，在

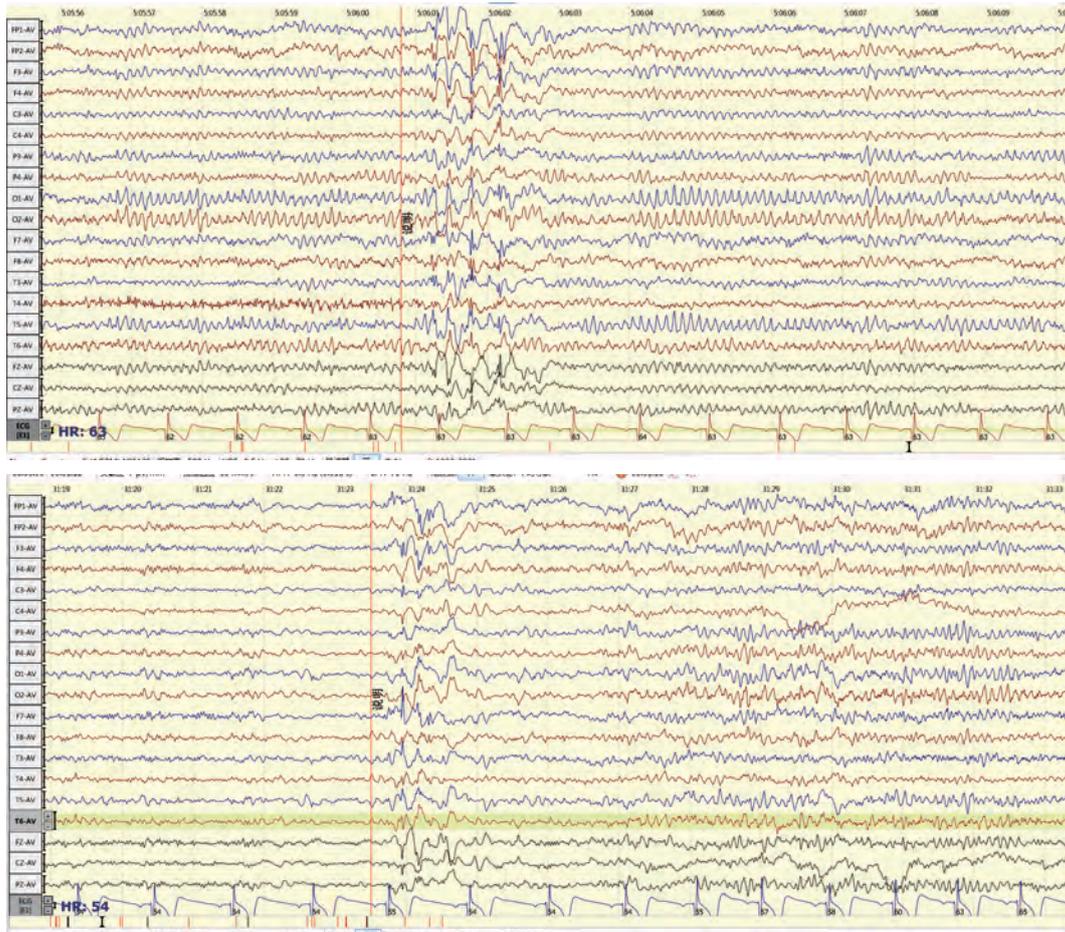


图2 患儿父亲脑电图示双侧额极、额、额中线阵发同步或非同步出现中幅棘波、棘慢波，有时可波及前颞区

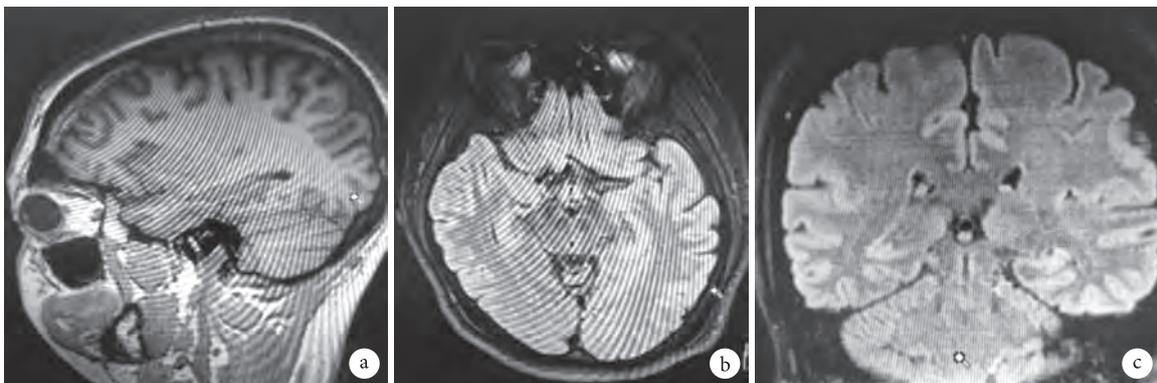


图3 患儿父亲颅脑 MRI 平扫及弥散序列+癫痫序列 (0.9 mm)  
a, b, c 示无异常

小鼠神经元前体细胞中 CHD2 与 REST (RE1-silencing transcription factor) 结合 (REST 是一种转录抑制因子, 可抑制非神经元细胞中神经元基因的表达, 且 REST 的表达随着 CHD2 的减少而减少), 该结合阻止了神经元基因的表达; 这可能对维持神经元前体细胞增殖状态尤为重要, 这种关联可能有助于观察到 CHD2 基因下调后的神经元过早分化<sup>[12]</sup>, 同时, REST 曾被认为与癫痫发生有关。这些结果

至少部分的支持 CHD2 单倍功能不全患者癫痫发作的发展。

在体外, CHD2 参与控制  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 能抑制性神经元的发育。抑制性神经元发育和迁移异常与癫痫发生之间的关系越来越受到重视, 许多研究表明, 调节抑制性神经元发育或迁移的转录因子缺陷会导致小鼠癫痫发作<sup>[8]</sup>。CHD2 敲除导致 GABA 能抑制分化受损, 也会使中间神经元出现电

生理缺陷,表现出过度兴奋,这表明 GABA 能中间神经元分化受损已可以被确立为癫痫的致病机制<sup>[8]</sup>。此外,神经元成熟可以影响干细胞来源的神经元电生理特性启动<sup>[13]</sup>。以上可表明抑制性中间神经元分化和迁移受损是癫痫的一个重要病理生理机制,CHD2 与癫痫发作之间有重要关系。另外,兴奋性神经元的高兴奋性也是众所周知的致病机制,体内 CHD2 敲除导致 VZ/SVZ 径向胶质细胞增殖减少,神经细胞分化早<sup>[12]</sup>,这与条件 Arx 耗尽小鼠模型中看到的缺陷相似,最终导致上层神经元数量减少<sup>[14]</sup>。该结果表明,兴奋性细胞发育可能因 CHD2 和 ARX 缺失而受损,这两个基因都与癫痫的早期发作有关。

此前有假设为兴奋性和抑制性突触输入之间的不平衡会导致癫痫发作,且 CHD2 已被证明在小鼠和人类中参与皮质兴奋性和抑制性神经元的发育,所以不难看出 CHD2 基因与癫痫发作之间的有着密切的联系。

值得注意的是,就我们所知,这是目前为止报道的第二例受常染色体显性遗传致病性 CHD2 变异影响的家族病例。在本病例中,患儿表现为早发性癫痫,脑电图显示痫样放电,调节调幅欠佳,枕区多量  $\delta$  波发放(图 1),其 CHD2 突变基因来自于本身就有癫痫发作的父亲,其父亲的临床表现较轻,脑电图示双侧额极、额、额中线阵发同步或非同步出现中幅棘波、棘慢波,有时可波及前颞区(图 2)。父亲和女儿都表现出属于 CHD2 谱系的神经发育表型,但从发病时间,疾病严重程度而言,则表现出异质性。作为少有的有文献记载的遗传家族病例,这进一步支持了具有相同变异的个体之间缺乏基因型-表型相关性的观点<sup>[2]</sup>。该病例进一步证实了 CHD2 相关神经发育障碍的潜在遗传性,也提供了关于相同基因型个体间表型异质性的证据,并有利于在复发风险、外显率和表达性方面的研究,但由于病例太少,明确的结论还需要进一步研究。通过这个病例,我们建议对癫痫患者进行基因检测,并对所有 CHD2 突变的患者的父母进行基因检测。本病例对癫痫的药物治疗也有启示作用。从患者身上取一小块皮肤组织做药敏试验,找

出治疗该患者的最佳药物,并研究作用机制,再试图推广到此类遗传相关癫痫,为广大癫痫患者提供更有效的治疗。

#### 参考文献

- Hall JA, Georgel PT. CHD proteins: a diverse family with strong ties. *Biochem Cell Biol*, 2007, 85(4): 463-476.
- Carvill GL, Mefford HC. CHD2-related neurodevelopmental disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.* eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; December 10, 2015.
- Chénier S, Yoon G, Argiropoulos B, *et al.* CHD2 haploinsufficiency is associated with developmental delay, intellectual disability, epilepsy and neurobehavioural problems. *J Neurodev Disord*, 2014, 6(1): 9.
- Capelli LP, Krepischi AC, Gurgel-Giannetti J, *et al.* Deletion of the RMGA and CHD2 genes in a child with epilepsy and mental deficiency. *Eur J Med Genet*, 2012, 55(2): 132-134.
- Wilson MM, Henshall DC, Byrne SM, Brennan GP. CHD2-Related CNS Pathologies. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 588.
- Petersen AK, Streff H, Tokita M, *et al.* The first reported case of an inherited pathogenic CHD2 variant in a clinically affected mother and daughter. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(7): 1667-1669.
- Liu JC, Ferreira CG, Yusufzai T. Human CHD2 is a chromatin assembly ATPase regulated by its chromo- and DNA-binding domains. *J Biol Chem*, 2015, 290(1): 25-34.
- Lamar KJ, Carvill GL. Chromatin remodeling proteins in epilepsy: lessons from CHD2-associated epilepsy. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 208.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Thomas RH, Zhang LM, Carvill GL, *et al.* CHD2 myoclonic encephalopathy is frequently associated with self-induced seizures. *Neurology*, 2015, 84(9): 951-958.
- Meganathan K, Lewis EMA, Gontarz P, *et al.* Regulatory networks specifying cortical interneurons from human embryonic stem cells reveal roles for CHD2 in interneuron development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(52): E11180-E11189.
- Shen T, Ji F, Yuan Z, Jiao J. CHD2 is required for embryonic neurogenesis in the developing cerebral cortex. *Stem Cells*, 2015, 33(6): 1794-1806.
- Isom LL. Opposing phenotypes in dravet syndrome patient-derived induced pluripotent stem cell neurons: Can everyone be right? *Epilepsy Curr*, 2017, 17(4): 244-247.
- Marsh E, Fulp C, Gomez E, *et al.* Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain*, 2009, 132(Pt 6): 1563-1576.

## • 病例分析 •

ARID1B 基因导致 Coffin-Siris 综合征  
伴癫痫一例并文献复习

韩清梅, 陶德双, 周静宜, 王菊莉

佳木斯大学附属第三医院 癫痫科 (佳木斯 154003)

Coffin-Siris 综合征 (Coffin-Siris syndrome, CSS) 是一种与 BAF 亚基编码基因突变有关的罕见的遗传性疾病, 典型特征是第五手指/脚趾指甲或远节指/趾骨发育不全, 不同程度的发育迟缓或认知障碍, 特殊的面部特征, 肌张力低下, 非典型区域的毛发过多, 稀疏的头发<sup>[1]</sup>。CSS 较为罕见, 1970 年首次报道<sup>[2]</sup>。目前关于 CSS 检测发现致病性变异的基因, 有 ARID1A、ARID1B、DPF2、SMARCC2、SMARCA4、SMARCB1、SMARCE1 或 SOX11。在国外的一些个例报道中发现, 部分 CSS 患者出现过癫痫发作。现回顾分析一例通过临床及基因检测确诊由 ARID1B 基因突变导致的 CSS 并发癫痫的患者的临床特点、基因变异特征及癫痫症状, 并进行相关文献复习。

**临床介绍** 患者 女, 17 岁。因“间断抽搐 20 天余”就诊于佳木斯市中心医院癫痫科。于 1 年前睡眠中出现首次抽搐, 表现为发声, 吐沫, 尿失禁, 无其他表现, 持续 1 min 左右自行缓解, 缓解后继续入睡, 且对之前发生的事无记忆。随后于 2021 年 1 月 5 日再次出现抽搐, 清醒时发作, 表现为突然倒地, 双手握拳, 口周发绀、吐沫, 双眼发直, 意识丧失, 呼之不应, 持续 2~3 min 后自行缓解, 事后对之前事情无记忆。间断抽搐 20 天余, 发作无规律, 一周一次, 为进一步治疗就诊。查体: 特殊面容 (图 1) (毛发较多, 嘴宽唇厚, 上下唇外翻, 宽鼻梁, 宽鼻尖, 厚眉毛, 远节指/趾骨发育不全); 智力障碍; 心、肺、腹未见异常; 双侧骶骨发育不良, 右侧骶骨曾骨折。生化检测: 低密度脂蛋白胆固醇轻度升高 (3.74 mmol/L, 0~3.37 mmol/L)。血常规、尿有机酸、氨基酸及酰基肉碱无明显异常。头部磁共振成像 (MRI) 平扫未见明显异常 (大枕大池) (图 2)。复查视频脑电图

(VEEG) 示: 异常青少年脑电图。间歇期: 多灶性棘慢波连续或散在发放, 左颞、双枕区著 (图 3a); 广泛性棘慢波、多棘慢波短阵暴发 (图 3b)。诊断为癫痫, 给予口服左乙拉西坦抗癫痫发作治疗, 癫痫发作控制情况较好。

患者系 G1P1, 足月剖宫产, 出生体质量 3kg, 出生后有呕吐及口周发绀, Apgar 评分不详。生后 6 个月, 患者因翻身不佳至佳木斯大学附属第三医院就诊, 诊断为发育迟缓, 肌张力低下, 智力障碍。给予康复训练。父母非近亲婚配, 身体健康, 否认遗传病家族史。

患者因不明原因癫痫伴有面容异常、智力障碍, 高度怀疑遗传性疾病, 经医院伦理委员会批准及家长知情同意后, 提取患者及父母外周血 DNA, 对患者进行全外显子检测, 对与临床症状高度相关的变异位点, 对患者及父母进行 Sanger 验证。结果显示, 患者 ARID1B 基因新发杂合无义变异 (染色体位置: chr6: 157100429), 变异基因为 NM\_001374828.1:c.1615C>T (p.Gln539Ter) (图 4), 提示为 CSS 1 型 (CSS, CSS1, [MIM: 135900])。经验证, 父母双方该位点均无异常, 该变异为新发变异。根据 ClinGen SVI SOP 和 ACMG/AMP 指南, 提示 ARID1B 基因上 NM\_001374828.1:c.1615C>T (p.Gln539Ter) 为致病性变异 (P=PVS1+PM2\_Supporting+PM6)。

**讨论** ARID1B 是哺乳动物 BRG1/BRM 相关因子 (BAF) 染色质重塑复合体的一个亚单位<sup>[3]</sup>, 而 BAF 与 PBAF 组成 SWI/SNF 复合物。SWI/SNF 复合物是通过依赖 ATP 的方式激活核小体, 建立一个开放的染色质结构, 从而提高 DNA 的可及性, 进一步促进 DNA 转录、复制和修复<sup>[4]</sup>。它作为染色质结构和 DNA 转录的主要调控因子, 以时间和组织特异性的方式来调控细胞周期进程和细胞的分化<sup>[4]</sup>。ARID1B 作为 SWI/SNF 复合物中的一个亚单位, 它位于 6q25.3, 含 20 个外显子, 产生一个全长

9648bp 的转录体，编码出含 2249 个氨基酸的富含 A-T 结构域的蛋白质 1B (AT-rich-interactive-domain-containing protein 1B, ARID1B)<sup>[1,3]</sup>。因此，推测本例患者 ARID1B 基因新发的杂合无义突变，其致病机制可能是突变后导致 ARID1B 单倍剂量不足，从而使 ARID1B 基因编码蛋白功能丧失，进一步导致 CSS<sup>[5]</sup>。然而，迄今为止具体机制尚未明确。目前发现，ARID1B 基因的致病突变分布在整个蛋白质中，而不局限于某个特定的区域<sup>[4]</sup>。并且在国内外一些个例报道中发现有无义突变，错义突变，基因内碱基对缺失/插入等。Samantha 等<sup>[1]</sup>通过

收集个例报道的数据统计发现，在 CSS 患者已知的相关基因中 ARID1B 基因突变率最高为 37%。然而，关于 ARID1B 基因高突变的原因目前仍未可知，但与其相关的可能性有以下几种假说<sup>[4]</sup>：①与其他重要的发育基因相比，它的突变率可能更高；②与其他重要的发育基因相比，ARID1B 基因上的突变可能与相对较高的存活率有关；③ ARID1B 基因上的突变可能会使精子产生正向的选择性偏倚；④与 SMARC 基因家族相比，ARID1B 基因突变机制的限制性更小。

CSS 是在 1970 年由 Coffin 和 Siris 首次报道的<sup>[2]</sup>。目前为止，国内外已经报道 200 余例 CSS 病例，由

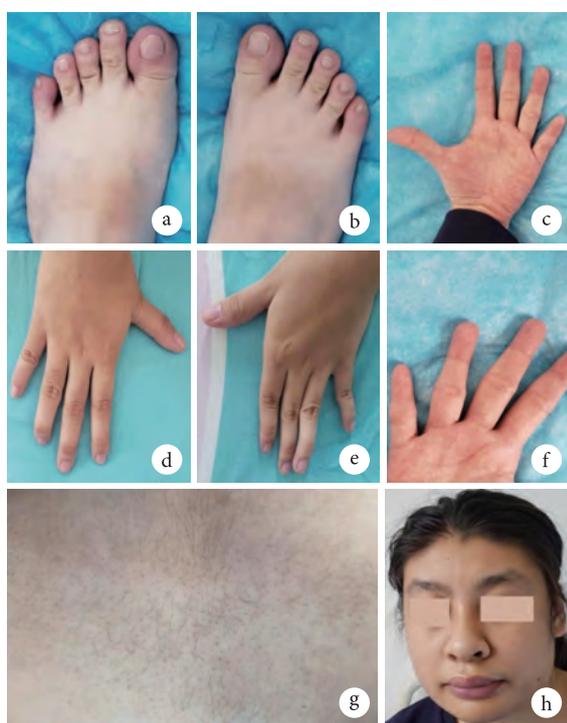


图 1 ARID1B 基因突变患者特殊面容图

a ~ h 为该病患者特殊面容 (毛发较多，嘴宽唇厚，上下唇外翻，宽鼻梁，宽鼻尖，厚眉毛，远节指/趾骨发育不全)

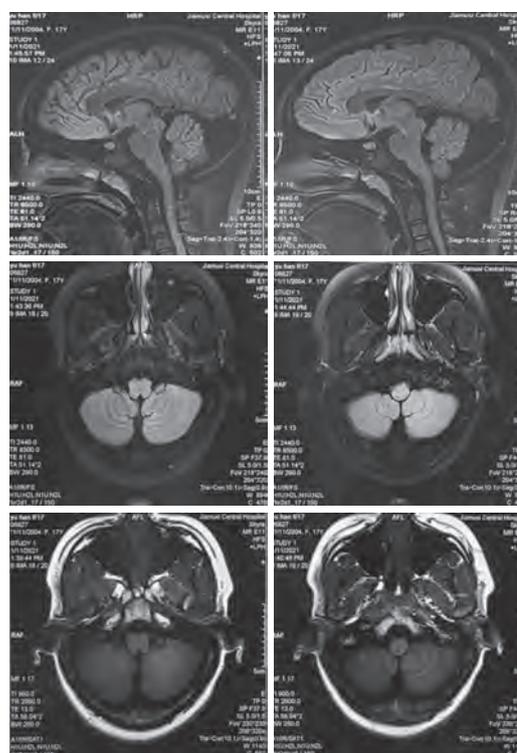


图 2 ARID1B 基因突变患者头部核磁共振成像



图 3 ARID1B 基因突变患者脑电图

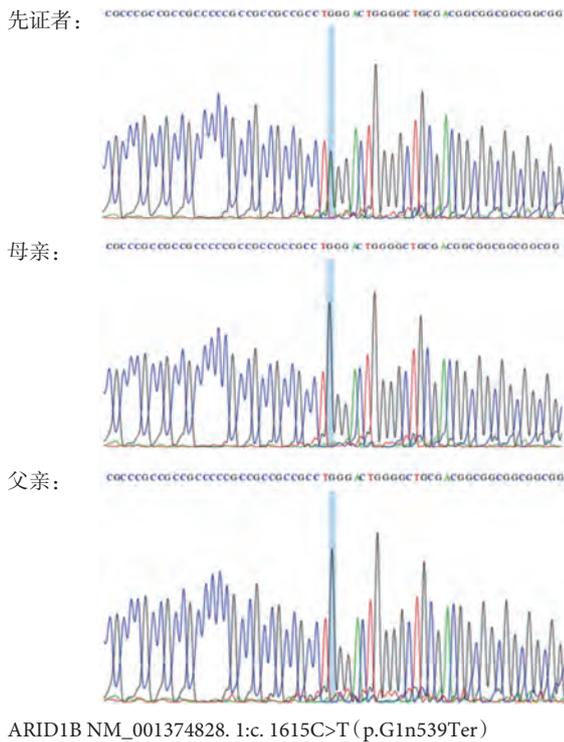


图4 患者 ARID1B 基因新发杂合无义突变

此可见该疾病较为罕见。与此同时，迄今为止，对 CSS 还未有公认的诊断标准，仅有几个有助于确诊的关键性特征<sup>[1]</sup>：① 第五手指/脚趾指甲或远节指/趾骨发育不全。（通常，临床诊断为 CSS 个体要么发育不全，要么远节指骨发育不全，要么指甲的缺失，通常累及第五指，但其他手指也可能受到影响；脚趾也可能受影响，甚至可能涉及多个脚趾）；② 不同程度的发育迟缓或认知障碍；③ 特殊面容：典型的特征表现为嘴宽唇厚，上下唇外翻，宽鼻梁，宽鼻尖，厚眉毛，长眼睫毛；④ 源于中枢导致的肌张力低下；⑤ 多毛症：非典型区域毛发生长（如：背部）或在手臂/脸部毛发过度生长；⑥ 稀疏的头发：尤其是在婴儿期的颞部区域。本例患者的临床特征与已报道病例基本相符，表现为典型的特殊面容（毛发较多、嘴宽唇厚、上下唇外翻、宽鼻梁、宽鼻尖、厚眉毛、远节指/趾骨发育不全）；智力低下；双侧骶骨发育不良。除了这些典型特征之外，研究 CSS 患者头部 MRI 发现部分存在胼胝体发育不全或缺如、髓鞘形成延迟或其他白质改变，空洞脑，大枕大池（大型小脑延髓池），Virchow-Robin 空间扩大等<sup>[6,7]</sup>。在本例患者的头部 MRI 中观察到存在大枕大池。同时，本例患者未发现心脏、胃肠等先天性异常疾病，因为，据统计已报道的 CSS 患者可能有先天性异常疾病，如心脏、胃肠、泌尿生殖系统和/或中枢神经系统畸形等。

Takenouchi 等<sup>[8]</sup>报道了一例关于 ARID1B 突变导致 CSS，该患儿患有巨结肠疾病。

目前关于 CSS 检测发现致病性变异的基因，有 ARID1A、ARID1B、DPF2、SMARCC2、SMARCA4、SMARCB1、SMARCE1 或 SOX11，其中部分个例基因变异为 ARID2、SMARCA2 或 PHF6。这些个例的表型与 ARID2-Intellectual disability (ARID2-ID)，Nicolaidis-Baraitser syndrome 或 Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome 相似或一致。这些疾病的临床表现仅有微小的差别，因此确诊及鉴别诊断十分困难。除了 CSS 自身确诊和与其他疾病之间的鉴别诊断困难以外，ARID1B 基因突变导致的相关疾病似乎还包含着一个谱系。Hoyer 等<sup>[7]</sup>对 887 例智力障碍 (Intellectual disability, ID) 不明的患者进行基因检测，发现 ARID1B 基因突变导致的占 0.9%。ID 是临床上儿童致残率较高的一种疾病，ARID1B 基因变异患者可能出现不同程度的 ID，并且 ARID1B 导致的 CSS 与 ID 之间的表型不同。但实际上 ARID1B-CSS 和 ARID1B-ID 两者之间仅微小差别<sup>[6]</sup>。与 ARID1B-ID 患者相比，ARID1B-CSS 患者更容易表现出与 CSS 相关的特征，包括浓密的眉毛，长睫毛，厚鼻翼，长/宽人中，小指甲、第五远节指/趾骨发育不全或缺如以及多毛<sup>[6]</sup>。

CSS 患者出生前的产前检查通常不明显，增长速度在正常范围内，仅少数出现先天性异常会被注意到<sup>[1]</sup>，如心脏或中枢神经系统异常、宫内生长缓慢等。本例患者曾因出生后发育迟缓被家长重视，但未考虑 CSS，直到癫痫发作来我院就诊，因不明原因癫痫伴有面容异常、智力低下，高度怀疑遗传性疾病，对患者进行全外显子检测。结果显示，ARID1B 基因新发杂合无义变异，提示为 CSS。CSS 患者出生后会因为发育迟缓等其他症状被注意到，如婴儿期出现喂养问题、肌张力低下、癫痫、智力障碍和视听障碍等。与此同时，Samantha 等<sup>[1]</sup>研究发现，2/3 的患者出现中度的进食问题，1/3 的患者出现胼胝体发育不全，1/3 的患者出现癫痫发作。由此可见，CSS 患者存在并发癫痫的可能性，且癫痫发作的风险较高。

一项关于 CSS 患者并发癫痫的个案报道<sup>[9]</sup>，其中 2 例为 ARID1B 基因突变的女孩，1 例为 SMARCB1 基因突变的男孩，他们平均首次发作的年龄在 5.5 岁左右。EEG 记录了颞区、顶叶区、枕叶区有单侧，偶有双侧的阵发性活动。而 MRI 结果显示，仅一人出现大脑畸形，其余未见明显异常。在另一项

研究中发现, 143 例 ARID1B 基因突变的患者中 27.5% 出现癫痫发作, 且主要是强直阵挛型, 其中 5.6% 显示脑电图异常。这些癫痫患者首次癫痫发作的年龄为 0~14 岁, 所有患者在接受抗癫痫药物治疗后效果良好<sup>[6]</sup>。由此可知, CSS 患者的 MRI 结果未见异常不代表没有癫痫发作的可能性, 并且癫痫发作的年龄没有明确的范围, 有些在出生后便可能发作, 有些甚至要到青春期中期才发作。然而, 目前对于 CSS 患者癫痫发作的机制尚未阐明。

查阅相关文献发现, 癫痫发作可能与 ARID1B 基因突变有关。Ka 等<sup>[10]</sup>研究发现 ARID1B 在大脑发育过程中对皮质和海马锥体神经元的树突生长和树突棘发育起重要作用。与此同时, 根据树突形态数据表明 ARID1B 对于兴奋性突触的发育是必要的<sup>[10]</sup>。Jung 等<sup>[11]</sup>在 ARID1B 杂合小鼠中研究发现, 由于 ARID1B 单倍剂量不足抑制神经节隆起前体细胞增殖同时促进神经节隆起前体细胞凋亡进而导致 GABA 能中间神经元数量显著减少。除此之外, ARID1B 杂合缺失还可导致微型抑制性突触后电流 (miniature Inhibitory Postsynaptic Currents, mIPSC) 频率异常, 其特征是抑制性突触间隙宽度增加<sup>[10,11]</sup>。抑制性突触间隙宽度增加, 导致抑制性信号突触传递功能降低。因此, 我们推测神经兴奋/抑制平衡在突触水平受到调节, 抑制性突触数量和抑制性神经冲动传导速度的降低导致平衡破坏, 增加了癫痫发作的风险。ARID1B 突变导致整个大脑区域相关表达广泛改变。Celen 等<sup>[12]</sup>报道了在 ARID1B 杂合小鼠中, 谷氨酸受体信号通路相关基因的显著表达变化。谷氨酸 (Glu) 作为中枢神经系统中一种最重要的兴奋性神经递质, 其作用是通过兴奋性谷氨酸受体而实现的。因此我们猜测谷氨酸受体信号通路的相关基因表达改变, 可能是导致癫痫发作的原因之一。

但 CSS 患者癫痫发作不一定均与 ARID1B 基因突变有关, Kosho 等<sup>[13]</sup>研究报道, 13 例 SMARCB1 基因突变的患者均有中枢神经系统异常, 其中 80% 出现癫痫发作。除此之外, 部分 ARID1A、SMARCA4、SMARCE1 基因突变的患者也出现过癫痫发作<sup>[13,14]</sup>。由此可见, 基因变异引起的 CSS 均有可能并发癫痫。其机制目前尚未明确, 猜测可能与 SWI/SNF 基因有关。ARID1A、ARID1B、DPF2、SMARCA4、SMARCB1、SMARCE1、SMARCC2 这些基因均是 SWI/SNF 复合物上的编码基因<sup>[15]</sup>。

本例患者 ARID1B 基因新发杂合无义突变导致 CSS 并发癫痫, 现口服左乙拉西坦治疗控制良

好。该患者有轻度智力障碍, ARID1B 基因突变可能导致不同程度的智力障碍, 癫痫频繁发作可能加重对智力受损的影响。此外, 在已报道的 CSS 患儿中, 有死于呼吸道感染并发症、癫痫<sup>[16]</sup>。虽然这样的病例不常见, 但存在一定的风险, 因此控制癫痫发作有助于改善患者的预后情况。

#### 参考文献

- Schrier Vergano S, Santen G, Wiczorek D, et al. Coffin-Siris Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® Internet. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, April 4, 2013, [updated Aug 12, 2021].
- Coffin GS, Siris E. Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx. Am J Child, 1970, 119(5): 433-439.
- Moffat JJ, Jung EM, Ka M, et al. The role of ARID1B, a BAF chromatin remodeling complex subunit, in neural development and behavior. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019, 89: 30-38.
- Bögershausen N, Wollnik B. Mutational landscapes and phenotypic spectrum of SWI/SNF-related intellectual disability disorders. Front Mol Neurosci. 2018, 11: 252.
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, et al. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. Nat Genet. 2012, 44(4): 376-378.
- Van der Sluijs PJ, Jansen S, Vergano SA, et al. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. Genet Med. 2019, 21(6): 1295-1307.
- Hoyer J, Ekici AB, Ende S, et al. Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. Am J Hum Genet. 2012, 90(3): 565-572.
- Takenouchi T, Yoshihashi H, Sakaguchi Y, et al. Hirschsprung disease as a yet undescribed phenotype in a patient with ARID1B mutation. Am J Med Genet A. 2016, 170(12): 3249-3252.
- Curcio MR, Ferranti S, Lotti F, et al. Coffin-Siris syndrome and epilepsy. Neurol Sci. 2021, 42(2): 727-729.
- Ka M, Chopra DA, Dravid SM, Kim WY. Essential roles for ARID1B in dendritic arborization and spine morphology of developing pyramidal neurons. J Neurosci. 2016, 36(9): 2723-2742.
- Jung EM, Moffat JJ, Liu J, et al. Arid1b haploinsufficiency disrupts cortical interneuron development and mouse behavior. Nat Neurosci. 2017, 20(12): 1694-1707.
- Celen C, Chuang JC, Luo X, et al. Arid1b haploinsufficient mice reveal neuropsychiatric phenotypes and reversible causes of growth impairment. Elife. 2017, 6: e25730.
- Kosho T, Okamoto N. Coffin-Siris Syndrome international collaborators, genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris Syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014, 166C(3): 262-275.
- Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT, et al. Coffin-Siris Syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. Hum Mutat. 2013, 34(11): 1519-1528.
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, et al. Coffin-Siris Syndrome is a SWI/SNF complex disorder. Clin Genet. 2014, 85(6): 548-554.
- Schrier SA, Bodurtha JN, Burton B, et al. The Coffin-Siris Syndrome: a proposed diagnostic approach and assessment of 15 overlapping cases. Am J Med Genet A. 2012, 158A(8): 1865-1876.

• 作者 • 读者 • 编者 •

## 《癫痫杂志》2022 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管，四川大学主办，《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊，系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊，为双月刊，向国内、外公开发行人，在中国抗癫痫协会和各位编委老师的支持和帮助下业已顺利出版发行 39 期杂志。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态等，报道国内外癫痫科学领域的重大研究成果和研究进展。本刊分为论著、综述、专家共识、指南、专家述评、Epilepsia 专栏、病例讨论、世界舞台·中国好声音、纪要等栏目，为了更好地为癫痫病学学者提供相互交流诊治经验、交换研究成果的平台，促进我国癫痫专业领域的科研进展，现将本刊 2022 年全年各期报道主题公布如下，欢迎各位专家老师踊跃投稿！

网上投稿系统：<http://www.journalep.com>

杂志邮箱：[Journalofepilepsy@163.com](mailto:Journalofepilepsy@163.com)

地址：四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话：028-85421227

邮编：610041

《癫痫杂志》编辑部

2022-01

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2022.01.25	癫痫脑电图、神经电生理、影像学
第二期	2022.03.25	儿科癫痫综合征
第三期	2022.05.25	特殊人群的癫痫治疗、流行病学、癫痫共病及社会心理学问题
第四期	2022.07.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第五期	2022.09.25	癫痫基础研究、病理学及转化医学
第六期	2022.11.25	癫痫术前评估及外科治疗