

# Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识



中国抗癫痫协会创新与转化专委会

执笔(按作者姓氏拼音排序,排名不分前后)

季涛云、姜玉武(北京大学第一医院),蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院),梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院),钱若兵(安徽省立医院),邵晓秋(首都医科大学附属北京天坛医院),王艺(复旦大学附属儿科医院),尹飞(中南大学湘雅医院),张玉琴(天津市儿童医院),赵国光(首都医科大学宣武医院),周东(四川大学华西医院),朱丹(广东三九脑科医院),朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院),邹丽萍(中国人民解放军总医院第一医学中心)

Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)是一种儿童期发病的严重发育性癫痫性脑病,严重影响患者及其家人的生活质量<sup>[1]</sup>。LGS的主要特征为多种癫痫发作类型、脑电图(Electroencephalogram, EEG)广泛性慢的棘-慢复合波(1.5~2.5 Hz)和智力障碍/发育迟缓(Intellectual disability/developmental delay, ID/DD)<sup>[1-2]</sup>。超过90%的LGS患儿为药物难治性癫痫<sup>[3]</sup>,预后差,很难达到癫痫无发作<sup>[4]</sup>。新的抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)的研究为LGS患者带来新的希望。

LGS发病率为0.1~0.28/100 000<sup>[1]</sup>,在欧盟<sup>[5]</sup>、美国<sup>[6]</sup>均被纳入罕见病目录。国外已有针对LGS的专家意见发布<sup>[4, 7]</sup>,但国内目前仍缺乏专门的LGS诊疗相关专家共识或指南。因此,由中国抗癫痫协会创新与转化专委会专家牵头,邀请国内知名儿科、内科、外科相关专家代表,根据近年来国内外LGS临床实践及相关文献,共同制定本共识,旨在进一步提高中国LGS的规范化诊疗水平,使更多LGS患者获益。

## 1 共识制定方法

在共识形成过程中,充分参考中国抗癫痫协会、美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)/美国癫痫协会(American Epilepsy Society, AES)、英国国家卫生与临床优化研究所(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰学院间指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)

等国内外权威机构编著的癫痫指南的推荐意见,同时又检索了国内外专业数据库(知网、万方、维普、PubMed、Embase等)中截至2021年8月的相关证据。本共识参照AAN/AES癫痫指南的补充材料所述证据等级(表1)和推荐意见类别(表2)对研究证据和推荐意见进行分类<sup>[8]</sup>。

## 2 LGS 概述

### 2.1 流行病学

中国目前尚缺乏针对LGS流行病学的大规模调查研究。根据国外文献报道LGS发病率为0.1~0.28/100 000,在儿童中的发病率约为2/100 000<sup>[1]</sup>。在所有癫痫患者中,LGS占比1%~2%<sup>[9]</sup>,在儿童癫痫患者中,LGS占比可达4%~10%,多发生于1~8岁儿童,以3~5岁最多见,男孩较女孩更常见<sup>[2, 3, 10]</sup>。LGS是一种年龄相关性发育性癫痫性脑病,与婴儿痉挛症关系密切,部分LGS从婴儿痉挛症演变而来<sup>[2]</sup>。

### 2.2 病因与临床表现

LGS病因复杂多样,65%~75%的患者病因明确,如脑发育异常、围产期脑损伤、遗传代谢病、基因突变等<sup>[9]</sup>。

LGS主要表现为多种类型的癫痫发作和智力障碍/发育迟缓,智力障碍/发育迟缓多呈进行性加重<sup>[2]</sup>。

多种癫痫发作类型:最常见的发作类型有强直发作、不典型失神及失张力发作,也可有癫痫性痉挛发作、肌阵挛发作、强直-阵挛发作、局灶性发作和非惊厥性癫痫持续状态等<sup>[2]</sup>。最常见发作类型的表现如下:①强直发作:出现在睡眠期,表现为躯体中轴、双侧肢体近端或全身肌肉持续性的收缩,肌肉僵直,没有阵挛成分,通常持续2~10 s,



表 1 证据等级

证据等级	描述
I 级	在代表性人群中进行的随机对照临床试验, 对干预措施进行盲法或客观的结果评估。相关的基线特征在治疗组之间呈现并且基本相同, 或者对差异进行适当的统计调整。符合以下要求: a. 隐蔽分配 b. 主要终点明确 c. 纳入/排除标准明确 d. 充分考虑脱落 (至少80%的注册受试者完成研究) 和交叉数量足够低以减少偏倚的可能性 e. 对于声称证明一种或两种药物有效的非劣效性或等效性试验, 还需要以下内容*: ① 作者通过定义等效性或非劣效性阈值明确说明要排除的具有临床意义的差异 ② 研究中使用的标准治疗方法与之前确定标准治疗疗效的研究中使用的方法基本相似 (例如, 对于一种药物, 给药方式、剂量和剂量调整与之前证明有效的方法相似) ③ 患者选择的纳入和排除标准以及标准治疗患者的结果与之前确定标准治疗疗效的研究具有可比性 ④ 研究结果的解释基于考虑到脱落或交叉的符合方案分析
II 级	在代表性人群中进行的干预的随机对照临床试验, 采用盲法或客观的结果评估, 缺乏上述a~e中的一条标准 (见I级) 或前瞻性配对队列研究, 在代表性人群中进行的盲法或客观结果评估, 符合上述的b~e (见I级)。相关的基线特征在治疗组之间呈现并且基本相同, 或者对差异进行适当的统计调整
III 级	在代表性人群中进行的所有其他对照试验 (包括明确的自然史对照或作为自身对照的患者), 其结果是独立评估的, 或通过客观结果测量独立得出的**
IV 级	不符合 I、II 或 III 级标准的研究, 包括共识或专家意见

\*注: 在等效性试验中, II 级证据需要 I 级证据中的e1~e3条。如果3条缺失任何1条, 该等级将自动降为 III 级\*\*客观结果测量: 不太可能受观察者 (患者、主治医师、研究者) 的期望或偏倚 (如血检、管理结果数据) 影响的结果测量

表 2 推荐类别

推荐意见分类	描述
A	对于特定人群中的给定条件, 确定为有效、无效或有害 (或确定为有用/可预测或无用/可预测) 需要至少两项一致的I级研究*
B	对于特定人群中的给定条件, 可能有效、无效或有害 (或可能有有用/可预测或无用/可预测) 需要至少一项I级研究或两项一致的II级研究
C	对于特定人群中的给定条件, 可能有效、无效或有害 (或可能有有用/可预测或无用/可预测) 需要至少一项II级研究或两项一致的III级研究
U	数据不充分或相互矛盾; 鉴于目前的知识, 治疗 (测试, 预测) 是未经证实的

\*在例外情况下, 如果1) 符合所有标准, 2) 影响程度大 (相对改善率>5, 置信区间下限>2), 则一项令人信服的I级研究可能足以满足 “A” 类推荐

偶尔可达数分钟<sup>[2]</sup>。强直发作为 LGS 最常见 (占 80%~100%), 也是最有特征性的发作类型<sup>[11]</sup>; ② 不典型失神发作: 表现为短时间的意识障碍, 意识障碍程度较轻, 可伴有运动症状 (如自动症等), 发作持续可能超过 20 s<sup>[2]</sup>; ③ 失张力发作: 表现为头部、躯干或肢体肌肉张力突然丧失或减低。临床表现轻重不一, 轻者可仅有点头动作, 重者则可导致站立时突然跌倒<sup>[2]</sup>, 失张力发作可导致头部严重损伤; ④ 跌倒发作: 跌倒发作易导致反复的外伤, 对患者的生活影响较大<sup>[12]</sup>, 包括多种癫痫发作形式如强直发作、肌阵挛发作、失张力发作等; ⑤ 非惊厥性癫痫持续状态: 非惊厥性癫痫持续状态是 LGS 常见的发作形式, 患者表现为反应迟钝、语言及动作减少。EEG 表现为 2~3 Hz 高波幅棘慢复合波、慢波持续发放。在 EEG 监测的情况静脉给予

苯二氮草类药物后放电及临床得到改善则支持非惊厥性癫痫持续状态的诊断<sup>[13]</sup>。

ID/DD: 20%~60% 的 LGS 患者在诊断时存在明显的智力障碍或发育迟缓, 随着时间的推移, 通常进行性加重, 研究发现在发病 5 年内, 75%~99% 的 LGS 患者都会存在严重的智力问题<sup>[9]</sup>。

### 2.3 辅助检查

EEG, 尤其是睡眠 EEG 对于 LGS 的诊断具有重要意义。头颅影像学, 尤其是头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)、血尿代谢检查、遗传学方面检测对于寻找 LGS 的病因具有重要意义。

EEG: LGS 的 EEG 异常包括背景活动异常, 发作间期 EEG 异常及发作期 EEG 异常。① 背景活动异常: 多表现为频率减慢, 节律差或表现为弥漫

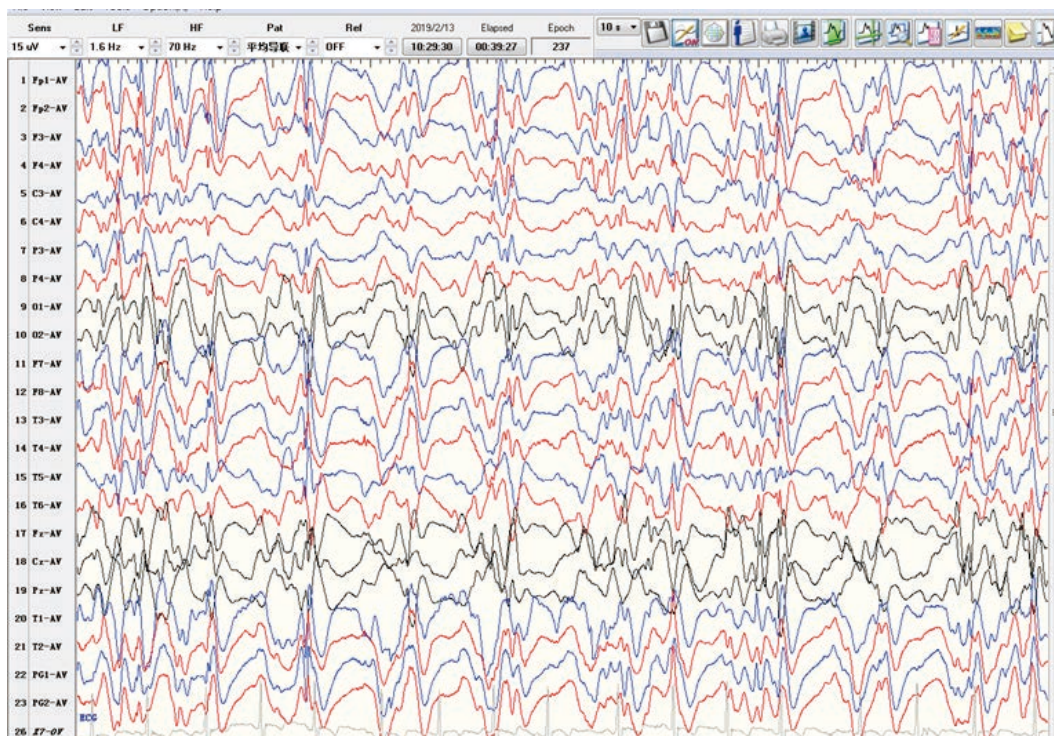


图 1 清醒期弥漫性慢棘-慢复合波

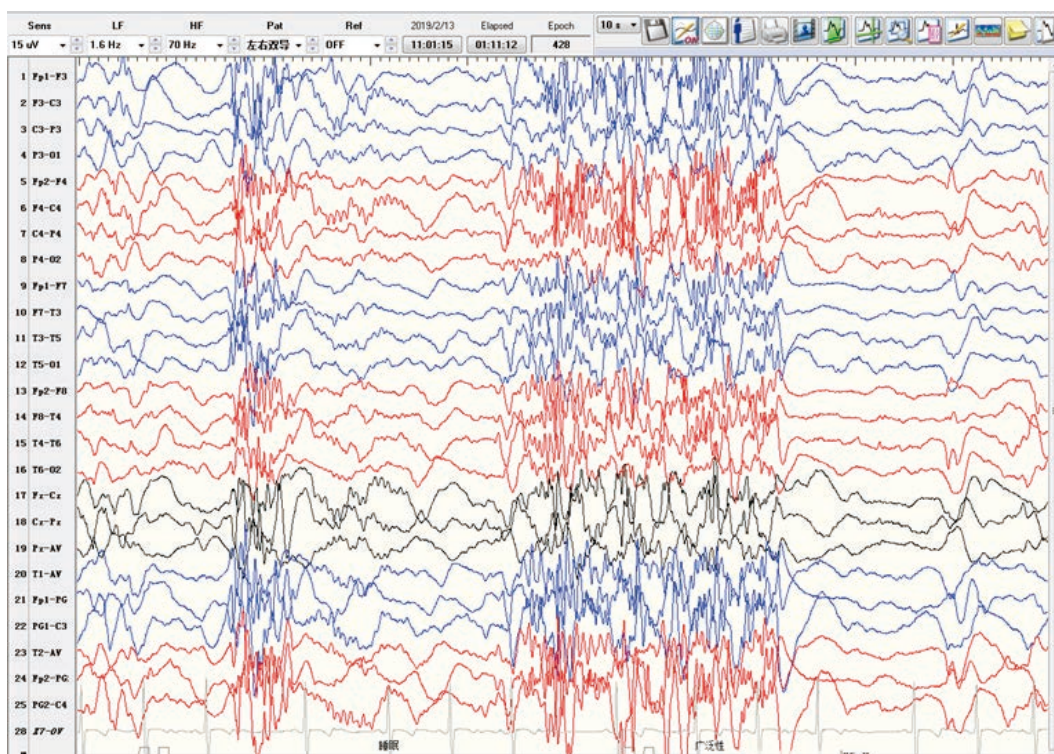


图 2 睡眠中阵发性棘波节律

性θ频段慢波；②发作间期弥漫性1.5~2.5 Hz慢棘-慢复合波：弥漫性慢棘-慢复合波有时有左右交替不对称现象，无明确定侧、定位意义。但是若持续不对称，有定侧、定位价值，提示可能存在一侧结构方面的异常；③睡眠中阵发性棘波节律：此种表现是LGS最具有特征性的EEG改变，多出现

于非快速眼动(Non-rapid eye movement, NREM)期，表现为10~20 Hz低-高波幅的快节奏爆发，持续0.5~10 s不等，若是时间持续5 s以上，可伴有强直发作。发作间期弥漫性1.5~2.5 Hz慢棘-慢复合波(图1)和睡眠中阵发性棘波节律(10~20 Hz)(图2)是诊断LGS的必不可少的EEG特点<sup>[4]</sup>。

头颅 MRI：头颅 MRI 对于寻找导致 LGS 的病因（如脑肿瘤、皮质发育畸形、神经皮肤综合征、围产期脑损伤等）（图 3）具有不可替代的作用，这些发现对于明确病因、指导治疗具有重要意义<sup>[4]</sup>。

遗传学检测：LGS 的遗传性病因具有高度异质性，近年来发现 *CHD2*、*DNM1*、*CDKL5*、*SCN1A*、*SCN2A*、*SCN8A*、*GRIN2B*、*ALG13*、*GABRB3*、*STXBP1* 等多个基因突变可导致 LGS<sup>[3-4]</sup>。通过遗传学检测有助于明确病因，减少不必要的检查<sup>[4]</sup>。目前遗传学检测的方法包括：一代测序、二代测序遗传检测、染色体芯片（Chromosomal microarray analysis, CMA）检测、高通量测序检测 CNV（Copy number variation sequence, CNV-Seq），染色体核型分析等。LGS 的遗传性病因具有高度异质性，若无明确表型指向某一特定疾病（如结节性硬化），建议行患儿及其父母的三人家系全外显子组（Trio-based whole exome sequencing, Trio-WES），若患儿除 LGS 的表现外尚伴有其他表型如多发畸形或者合并中重度发育迟缓/智力障碍、孤独症谱系疾病，建议同时行 CMA 或 CNV-Seq 检测，如考虑环形染色体 20、染色体平衡易位等染色体芯片不能识别的染色体异常，加做染色体核型分析。

### 3 诊断

根据病史、多种类型的癫痫发作及 EEG，诊断 LGS 并不困难，具有以下特点可诊断 LGS：① 难以控制的多种癫痫发作形式：强直发作（睡眠中）、失张力发作、不典型失神发作等，其中睡眠中的强直发作是 LGS 最常见、最具有特征性的发作类型，癫痫发作常常难以控制；② 特征性 EEG 表现：发作间期弥漫性慢棘波复合波（1.5 ~ 2.5 Hz）及睡眠中的棘波节律；③ 智力障碍/发育迟缓，常伴行为异常。但在临床工作中会碰到以下难题：① 疾病

早期 EEG 表现尚不典型，如果出现了多种发作形式尤其是有强直发作或失张力发作时，要注意 LGS 的可能性，应该动态监测 EEG；② 发作类型识别困难：如睡眠中的强直发作，有时仅表现为躯干、肩部、颈部或面部短暂强直，难以被人发现，视频脑电图（VEEG）对于识别此种发作具有重要作用<sup>[14]</sup>。当患者认知受累明显、对外界反应下降，且 EEG 间期表现为慢棘慢复合波时，识别不典型失神发作较为困难<sup>[4]</sup>。

### 4 鉴别诊断

需要与 LGS 进行鉴别诊断的癫痫综合征如表 3 所示。

### 5 LGS 的治疗策略

在明确病因的基础上，给予针对病因的特定治疗，是提高 LGS 无发作率的关键。导致 LGS 的病因复杂多样，可以是遗传性、代谢性病因，亦可为结构性病因，明确病因对于精准治疗、提高疗效非常重要。比如对于结构性病因所致的 LGS 患者，经过多学科严密术前评估，其术后可达到较高的无发作率（51%）<sup>[15]</sup>。

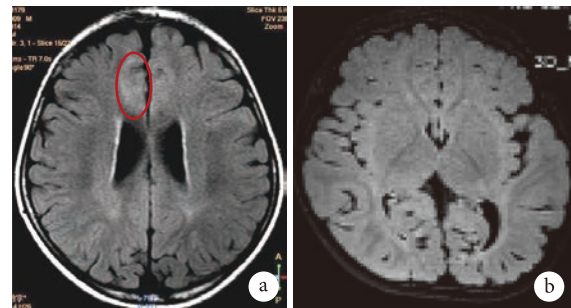


图 3 LGS 患儿的头颅 MRI

a. 右侧额叶局灶性皮质发育不良（Focal cortical dysplasia, FCD）；b. 围产期脑损伤导致的双侧后头部软化灶

表 3 LGS 的鉴别诊断

综合征	发病年龄	发作类型	脑电图特点	智力运动发育情况	预后情况
LGS	1 ~ 8岁，以 3 ~ 5岁最多见	强直发作、不典型失神发作、失张力发作等	弥漫性1.5 ~ 2.5 Hz慢棘-慢复合波，睡眠中棘波节律	常伴有智力障碍或发育迟缓	预后不良
West综合征	3 ~ 12月龄，高峰年龄4 ~ 6月龄	癫痫性痉挛发作	高度失律	常伴有智力障碍或发育迟缓	预后不良
Dravet综合征（婴儿严重肌阵挛癫痫）	1岁以内，高峰年龄6月龄左右	热敏感性，开始为发热诱发的长时间惊厥发作，后出现无热惊厥以肌阵挛发作为主	1岁以内多正常，1岁以后出现全导棘慢波、多棘慢波，常有局灶性或多灶性放电，闪光刺激容易诱发阵发性放电	早期发育正常，1岁后逐渐出现智力运动发育落后或倒退	多数患儿对ASM治疗效差，预后不良
Doose综合征（肌阵挛-失张力癫痫）	7月龄 ~ 6岁，高峰年龄2 ~ 4岁	肌阵挛-失张力发作，肌阵挛发作，不典型失神发作	2 ~ 3 Hz全面性棘慢波	多数患者智力正常或接近正常	半数以上患者发作最终可缓解，预后良好

但是,多数 LGS 患者无特效的治疗手段或药物,预后较差,实现癫痫无发作较为困难,因此多数患者的治疗目标应该是抑制或减少更多致残性癫痫发作类型的频率,减少药物不良反应的发生,提高生活质量<sup>[4]</sup>。在选择治疗计划之前,应与父母/监护人以及患者(如果可能)商定治疗目标。从长远来看,生活质量的评估比癫痫发作更为重要,认知表现和行为的标准化测量也非常重要。应对治疗计划进行定期评估<sup>[4]</sup>。

### 【推荐意见一】尽可能明确 LGS 病因,并且基于病因制定治疗策略。

LGS 的治疗方法包括药物治疗与非药物治疗,非药物治疗包括生酮饮食和癫痫外科治疗,根据癫痫外科的手术方式的不同分为切除性手术、离断性手术(如胼胝体切开术)、神经调控性手术<sup>[1]</sup>。

## 5.1 药物治疗

目前 LGS 相关高质量的药物治疗证据有限,国内关于 LGS 高质量的药物研究更少。2013 年 Hancock 等<sup>[16]</sup>对既往发表的关于 LGS 的随机对照试验药物添加治疗研究进行荟萃分析,研究发现没有一种药物在 LGS 的药物添加治疗中更有效,拉莫三嗪、托吡酯、芦非酰胺和非尔氨酯作为添加治疗都有一定效果,氯巴占对跌倒发作有一定效果。国内外指南、研究推荐 LGS 的药物治疗方案:丙戊酸作为一线药物,拉莫三嗪、托吡酯、芦非酰胺、氯巴占、大麻二酚等可作为添加治疗药物<sup>[1,2,8]</sup>。需要注意的是目前芦非酰胺、氯巴占和大麻二酚均未在中国大陆上市,因此,针对 LGS 最优的 ASMs 治疗需根据国内外指南、药物临床研究结果并结合国内实际情况进行。现将治疗 LGS 的抗癫痫发作药物总结如下。

**5.1.1 丙戊酸钠** 丙戊酸(Valproic acid, VPA)是第一代 ASMs,作用机制复杂,涉及  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体,电压门控钠通道和钙通道等<sup>[17]</sup>,是一种广谱 ASMs,对多种癫痫发作有效<sup>[1]</sup>。VPA 对 LGS 患者的肌阵挛发作、不典型失神和失张力发作有效<sup>[18]</sup>。一项非对照观察性研究中共纳入 336 例癫痫患者,其中 38 例为 LGS 患者,VPA 作为单药治疗或与其他 ASMs 合用,8 例(21%)达到完全无发作,21 例(55%)癫痫发作减少 50% 以上<sup>[19]</sup>【IV 级证据】。VPA 已获得中国指南<sup>[2]</sup>、NICE 指南<sup>[20]</sup>和 SIGN 指南<sup>[21]</sup>的一线推荐。许多专家也一致认为,VPA 应该是儿童新发 LGS 的一线治疗选择<sup>[4, 18]</sup>。VPA 常见的副作用包括头晕、

恶心、呕吐、肝毒性(尤其在 2 岁以下的儿童)、血小板减少等。美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)妊娠安全分级 D 级,可能导致神经管畸形及新生儿出血。专家推荐:VPA 是儿童 LGS 的一线治疗药物。

**5.1.2 拉莫三嗪** 拉莫三嗪(Lamotrigine, LTG)是广谱的第二代 ASMs,其作用机制主要与钠离子通道相关。一项关于 LTG 添加治疗的多中心、III 期、随机对照(安慰剂)研究中,共纳入 169 例 LGS 患者(3~25 岁),共治疗 16 周,在不典型失神发作、跌倒发作、强直-阵挛发作和所有癫痫发作中,与安慰剂相比均显示出了较好的有效性和安全性<sup>[22]</sup>

【I 级证据】。一项包含 20 例 LGS 患者的随机、双盲、交叉研究也证实 LTG 在 LGS 治疗中具有较好的有效性<sup>[23]</sup>【I 级证据】。LTG 是中国指南、NICE 指南、SIGN 指南推荐的 LGS 首选添加治疗药物之一<sup>[2, 20-21]</sup>。LTG 常见的副作用包括皮疹、头晕、头痛、困倦等,皮疹是最常见不良反应,但是出现严重过敏的风险很低,Stevens-Johnson 综合征发生率为 0.09%,在应用 LTG 时要严格按照要求逐渐加量<sup>[24]</sup>。A 级推荐:LTG 作为 LGS 的添加治疗。

**5.1.3 芦非酰胺** 芦非酰胺(Rufinamide, RUF)是第三代 ASMs,其作用机制主要与钠离子通道相关。RUF 分别于 2007 年和 2008 年被欧盟和美国批准用于 LGS 的治疗<sup>[1]</sup>。在一项 RUF 作为添加治疗用于 LGS 患者(N=138, 4~30 岁)的 III 期多中心随机双盲安慰剂对照研究中,RUF 治疗总发作和跌倒发作的有效率(总发作频率至少降低 50%)分别为 31.1% 和 42.5%<sup>[25]</sup>【I 级证据】。一项针对 59 例 LGS 患者(4~30 岁)的随机双盲安慰剂对照研究,RUF 作为添加治疗,跌倒发作和总发作频率分别降低 24.2% 和 32.9%<sup>[26]</sup>【I 级证据】。AAN/AES 指南推荐 RUF 作为添加治疗,获得 A 级推荐<sup>[8]</sup>。中国指南、NICE 指南、SIGN 指南推荐 RUF 是 LGS 首选的添加治疗药物之一<sup>[2, 20-21]</sup>。RUF 最常见的不良事件是食欲降低、嗜睡和呕吐等<sup>[25-26]</sup>。A 级推荐:RUF 可作为 LGS 的添加治疗。

**5.1.4 托吡酯** 托吡酯(Topiramate, TPM)是第二代 ASMs,具有多重作用机制。2001 年 FDA 批准 TPM 可用于 2 岁及 2 岁以上 LGS 患者的添加治疗。一项 TPM 作为添加治疗用于 LGS 患者(N=98, 1~30 岁)的 III 期多中心随机双盲安慰剂对照研究结果显示,对于跌倒发作,TPM 组平均每月发作率的中位数百分比下降 14.8%,而安慰剂组升高 5.1%( $P=0.041$ ),对于主要癫痫发作(跌倒发作和强

直-阵挛发作), TPM 组平均每月发作率的中位数百分比下降 25.8%, 安慰剂组升高 5.2% ( $P=0.015$ )<sup>[27]</sup>

【 I 级证据】。此实验结束后, 97 例进入开放性研究, 此研究持续 6 个月, 研究发现 55% 的患者跌倒发作减少  $\geq 50\%$ , 15% 的患者无跌倒发作<sup>[28]</sup>。国内多个研究表明 TPM 作为初始药物或添加药物治疗 LGS 均有较好的疗效<sup>[29-31]</sup>【 III 级证据】。中国指南和 NICE 指南推荐 TPM 是 LGS 添加治疗可以考虑的药物<sup>[2, 20]</sup>。TPM 是 AAN/AES 指南的推荐用药<sup>[8]</sup>。SIGN 指南推荐 TPM 是 LGS 治疗的添加治疗药物<sup>[21]</sup>。TPM 常见的不良反应包括嗜睡、认知异常、闭汗、食欲减退等<sup>[27]</sup>。B 级推荐: TPM 可作为 LGS 的添加治疗。

**5.1.5 大麻二酚** 大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 分别于 2018 年和 2019 年获得美国和欧盟批准作为 LGS 的添加治疗<sup>[1]</sup>。GWPCARE3 研究 ( $n=225$ , 2~55 岁) 和 GWPCARE4 研究 ( $n=171$ , 2~55 岁) 是 CBD 的两项关键随机双盲安慰剂对照 III 期临床研究, 两项研究证实了添加 CBD 治疗 LGS 可显著降低跌倒发作和总的癫痫发作频率<sup>[32-33]</sup>【 I 级证据】。CBD 常见的不良事件是嗜睡、食欲下降、腹泻、发热和呕吐<sup>[32-33]</sup>。A 级推荐: CBD 可作为 LGS 的添加治疗。

**5.1.6 非尔氨酯** 非尔氨酯 (Felbamate, FBM) 是具有多重作用机制的第二代 ASMs。已在美国获批治疗 LGS, 但由于再生障碍性贫血和肝功能衰竭的风险, 临床应用并不多, 也因此尚未被欧盟批准治疗 LGS<sup>[1]</sup>。一项 FBM 作为添加治疗用于 LGS 患者 ( $n=73$ , 4~36 岁) 的双盲安慰剂对照研究结果显示, FBM 治疗患者的失张力发作频率降低了 34%, 癫痫发作总频率下降 19%<sup>[34]</sup>【 I 级证据】。中国指南推荐 FBM 是 LGS 治疗可以考虑的药物<sup>[2]</sup>。B 级推荐: FBM 可作为 LGS 的添加治疗, 但是应高度警惕其严重的不良反应。

**5.1.7 氯巴占** 氯巴占 (Clobazam, CLB) 是一种 1, 5-苯二氮草类药物, 增强 GABA 对神经元兴奋性的抑制作用。在一项包含 238 例 LGS 患者的随机对照研究中, 将受试对象分为低剂量组 [0.25 mg/(kg·d)]、中剂量组 [0.5 mg/(kg·d)]、高剂量组 [1 mg/(kg·d)] 和安慰剂组。研究发现发作减少 50% 的比率分别为 43%、59%、78% 和 32%。与安慰剂组相比, 高剂量组跌倒发作发生率明显下降 (12.1% vs. 68.3%,  $P < 0.0001$ )<sup>[35]</sup>【 II 级证据, <80% 的受试者完成了此项研究】。CLB 常见不良反应包括嗜睡、发热、嗜睡、流口水和便秘等。

C 级推荐: CLB 可作为 LGS 的添加治疗。

**5.1.8 其他药物** 虽然无随机对照研究, 一些前瞻性和观察性研究发现左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV)、唑尼沙胺 (Zonisamide, ZNS)、吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 等在治疗 LGS 中也具有较好的疗效<sup>[36-39]</sup>。LEV 是第二代 ASMs, 其作用机制主要和突触囊泡蛋白 (Synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 相关。韩国的一项多中心临床研究发现 LEV 对 LGS 的多种发作类型均有效, 该研究的 55 例患者中有 32 例癫痫发作频率下降  $>50\%$ , 15 例在观察期间达到无发作, 且药物的耐受性较好<sup>[36]</sup>【 III 级证据】。ZNS 是第二代 ASMs, 在一项前瞻性、多中心研究中评估了 ZNS 的有效性和安全性, 此研究包括 62 例年龄在 6 月龄 ~ 18 岁之间的 LGS 患者, 接受 ZNS 添加治疗至少 12 个月。研究发现 ZNS 有效且耐受性良好, 4.8% 的患者达到无发作, 癫痫发作减少  $\geq 50\%$  为 46.8%, 不良反应多为暂时性的, 无因不良反应停药的病例<sup>[37]</sup>【 III 级证据】。PER 是第三代 ASMs, 是非竞争性的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮酸 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体拮抗剂。2017 年 Auvin 等<sup>[38]</sup>将 PER 作为添加药物治疗 13 例 LGS 患儿, 初始剂量为 2 mg/d, 平均剂量为 6 mg/d, 平均随访时间为 10.8 个月, 研究发现 69.2% 的患儿发作减少 50% 以上。研究过程中药物耐受性好, 无因不良反应停药的患儿【 III 级证据】。

**5.1.9 不适合使用的药物** 卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、普瑞巴林、替加平及氨己烯酸均无证据显示对于 LGS 有效, 而且可能加重癫痫发作<sup>[20]</sup>。

【推荐意见二】VPA 是治疗 LGS 的一线药物, 若无效首选添加 LTG、TPM。如果后期能够获批上市, RUF、CBD、FBM、CLB 可作为添加治疗选择。若添加治疗仍无效或不能耐受, 可考虑的其他 ASMs 包括 LEV、ZNS、PER 等药物。应避免使用卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、普瑞巴林、替加平及氨己烯酸。LGS 的非药物治疗已被证实有效, 临床可根据患者特点和需求选择合适的非药物治疗方法。

## 5.2 生酮饮食

生酮饮食是一个高脂、低碳水化合物和适当蛋白质的饮食, 适应症包括难治性癫痫、葡萄糖转运体 I 缺陷、丙酮酸脱氢酶缺乏症<sup>[2]</sup>。一项中国回顾性研究中, 47 例接受生酮饮食治疗的 LGS 患者的 3、6 个月有效率 (总发作频率至少降低 50%) 分别为 48.9%、52.5%, 6 个月无发作率为 10%<sup>[40]</sup>【 IV 级证

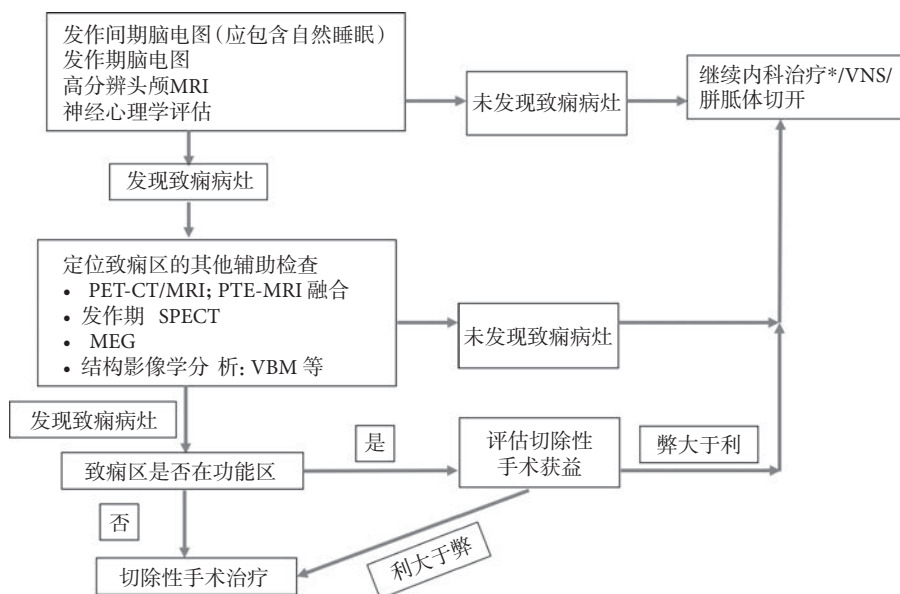


图 4 药物难治性 LGS 患者外科手术前评估流程图

注：MRI：Magnetic resonance imaging, 磁共振成像；PET-CT：Positron emission tomography-computed tomography, 正电子发射断层显像-X 射线计算机断层扫描；SPECT：Single photon emission computed tomography, 单光子发射计算机断层显像；MEG：Magnetoencephalography, 脑磁图；VBM：Voxel-based morphometry, 基于体素形态学分析；VNS：Vagus nerve stimulation, 迷走神经刺激术；\*内科治疗包括药物治疗、生酮饮食及糖皮质激素治疗等非外科治疗

据】。一项单中心前瞻性研究中, 20 例 LGS 患者接受生酮饮食治疗, 18 个月保留率 75%, 有效率(总发作频率至少降低 50%) 40%, 无发作率 15%<sup>[41]</sup>【Ⅲ级证据】。一项美国回顾性研究中, 71 例 LGS 患者接受生酮饮食治疗 12 个月, 有效率(总发作频率至少降低 50%) 为 44%<sup>[42]</sup>【Ⅳ级证据】。

### 5.3 外科治疗

对 LGS 的认识是一个逐渐深入的过程, 早期较多学者认为 LGS 的发病机制来源于脑干, 不适宜手术治疗, 以药物治疗为主, 癫痫外科医生只采取一些姑息性术式如胼胝体切开术来减少 LGS 患者的癫痫发作<sup>[10]</sup>。随着对 LGS 研究的深入以及影像技术在致痫灶定位中发展, 越来越多的研究证实皮层在 LGS 的发病机制中起到了主导作用<sup>[43]</sup>。越来越多的国内外学者认为可通过外科手术来改善 LGS 患者的癫痫发作及预后<sup>[15, 44-46]</sup>。根据癫痫外科的手术方式的不同分为切除性手术、离断性手术(如胼胝体切开术)、神经调控性手术(如迷走神经刺激术)。

**5.3.1 切除性手术** LGS 患者的切除性手术通常推荐有结构性病因且病灶主要在一个半球或结节性硬化症的患者<sup>[1]</sup>。正确的手术适应证选择是手术的关键, 通过严格、规范的多学科术前评估决定是否实施切除性手术, 评估流程如图 4。一项观察 LGS 患者切除性手术长期结局的回顾性研究发现, 45 例患者(50.0%)达到无癫痫发作<sup>[44]</sup>【Ⅳ级证

据】。Lee 等<sup>[47]</sup>总结了 27 例采用病灶切除术治疗的药物难治性 LGS 患者。术后平均随访 33 个月, 术后 16 例(59%)患者预后达到 Engel I 级【Ⅲ级证据】。丁平等<sup>[46]</sup>纳入 14 例采用切除性手术治疗药物难治性 LGS 患者, 其中左侧大脑半球切除术 1 例, 单脑叶切除术 9 例, 多脑叶切除术 4 例。术后 1 年和 3 年的癫痫无发作率为 64.3% 和 57.1%【Ⅲ级证据】。Douglass 等<sup>[15]</sup>总结了多个癫痫中心的数据后发现, 术后的发作率与手术时患者的年龄相关, 5 岁以下的 LGS 患者接受癫痫灶切除术的预后最佳, 5 岁以下接受手术的患者约 80% 达到 Engel I, 而 5 岁以上接受手术的患者达到 Engel I 的比率约 40%。故对于药物难治性 LGS, 及早行规范的多学科评估对于部分患者的预后具有重要意义。

**5.3.2 胼胝体切开术** 胼胝体是半球间最主要的联系纤维, 切断该纤维可以使失张力发作、跌倒发作、全面强直-阵挛性发作等患者明显受益<sup>[2]</sup>。一项立体定向激光胼胝体前部切开术用于 LGS 患者(11~52 岁)的研究显示, 10 例患者中有 6 例(60%)癫痫发作减少>80%, 其中 2 例(20%)无癫痫发作, 8 例(80%)患者的跌倒发作减少了 80% 以上, 其中 5 例(50%)患者无跌倒发作<sup>[48]</sup>【Ⅲ级证据】。一项针对 60 例学龄期 LGS 儿童的前瞻性研究显示, 进行前胼胝体切开术的患者在随访 1 年、2 年和 5 年的无发作率分别为 17.4%、13.0% 和 8.7%<sup>[49]</sup>【Ⅱ级证据】。一项近期荟萃分析比较了 LGS 患者中胼

胍体切开术与生酮饮食的疗效,间接比较结果显示,胍体切开术在减少 LGS 患者发作频率方面比生酮饮食更有效<sup>[50]</sup>。

**5.3.3 迷走神经刺激术** 迷走神经刺激术是一种有效的治疗耐药性癫痫的方法,由植入的螺旋电极连接到脉冲发生器对迷走神经进行间歇性电刺激,有一些证据表明对 LGS 有效<sup>[1]</sup>。迷走神经刺激术适用于不适于外科切除性手术或不接受开颅手术、且药物难以控制发作的癫痫患者<sup>[2]</sup>。针对 17 项研究(480 例 LGS 患者)的荟萃分析发现,54% 的患者对迷走神经刺激术辅助治疗有效,且治疗方案耐受性良好<sup>[51]</sup>。

**【推荐意见三】LGS 的非药物治疗已被证实有效,临床可根据患者特点和需求选择合适的非药物治疗方法。**

## 6 总结

LGS 是一种婴幼儿期及儿童早期起病的难治性癫痫脑病,常常给患者及其家庭带来多重危害。本共识结合了国内外最新诊治研究进展和相关指南共识,提出了具体推荐的规范化诊治方案,以期促进我国 LGS 诊治水平的提升。

**声明** 随着用药经验及临床研究样本的逐渐扩大,本共识在发展中必然会表现出其在 Lennox-Gastaut 综合征诊治方面的局限性。为此,专家组将与时俱进,继续跟进相关研究证据,并及时更新指南。本共识仅供临床医生和医疗服务机构参考,但不作为法律依据及临床诊治准则,实际应用时应结合具体临床情况和患者自身状况。专家组不承担应用共识产生不良后果的任何法律责任。本共识为采用系统评估的方式,以循证医学为依据,总结不同干预措施的利弊之后形成能够为患者提供最佳诊疗服务的推荐意见。专家组人员与所提及的相关医疗及药物机构并不存在利益往来,同时,此共识是所有专家组人员基于平等、互助、发展的前提下参与制定的,参与制定的人员之间不存在业务及经济方面的利益冲突。

**创新与转化专委会**(按作者姓氏拼音排序,排名不分前后)

操德智 陈蕾 崔宁 翟瑄 丁晶 杜丽君  
樊红彬 高峰 郭崇伦 郭强 郭燕舞 韩蕴雨  
洪波 胡杰 贾天明 姜玉武 蒋莉 康德智  
李海峰 李玲 李路明 李其富 李文玲 李云  
林卫红 凌至培 刘仕勇 刘翔宇 刘晓鸣 刘智胜  
龙莉莉 欧绍武 钱若兵 孙岩 汤春辉 田茂强  
田梅 王慧芳 王菊莉 王群 王天成 王新军

王雄飞 邬巍 吴迪 谢涵 徐纪文 闫宇翔  
杨光路 杨丽白 杨小枫 于晓莉 张建昭 张赞健  
赵国光 赵婷婷 赵秀鹤 周文静 朱丹 朱遂强

## 参考文献

- 1 Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: current and Future Strategies. *CNS Drugs*, 2021, 35(1): 61-83.
- 2 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: 21-23, 26, 47, 63, 77-78.
- 3 Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1131-1140.
- 4 Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut Syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol*, 2017, 8: 505.
- 5 European Commission. Rare Disease Registries in Europe. September 2020. <https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
- 6 National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database. [https://rarediseases.org/?s=L&post\\_type=rare-diseases](https://rarediseases.org/?s=L&post_type=rare-diseases)
- 7 Montouris G, Aboumatar S, Burdette D, et al. Expert opinion: proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox-Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav*, 2020, 110: 107146.
- 8 Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 82-90.
- 9 Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*, 2018, 39(3): 403-414.
- 10 Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*, 2009, 8(1): 82-93.
- 11 Chtydydyomos P. Panayiotopoulos 著. 任连坤 译. 癫痫发作和综合症的诊断与治疗. 中国协和医科大学出版社, 2008: 149.
- 12 Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc*, 2014, 7: 441-448.
- 13 Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol*, 2003, 20(6): 426-441.
- 14 Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome. . . but many do. *Epileptic Disord*, 2011, 13 Suppl 1: S3-13.
- 15 Douglass LM, Salpekar J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 4): 21-28.
- 16 Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(2): CD003277.
- 17 Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*, 2016, 15(2): 210-218.
- 18 Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs*, 2010, 24(5): 363-374.
- 19 Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia*, 1982, 23(6): 693-720.
- 20 NICE. Epilepsies: diagnosis and management. 2021.





- 21 SIGN. Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. May 2021.
- 22 Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, *et al.* Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med*, 1997, 337(25): 1807-1812.
- 23 Eriksson AS, Nergårdh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*, 1998, 39(5): 495-501.
- 24 Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open*, 2015, 5(6): e007711.
- 25 Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, *et al.* Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2008, 70(21): 1950-1958.
- 26 Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, *et al.* Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res*, 2014, 108(9): 1627-1636.
- 27 Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, *et al.* A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology*, 1999, 52(9): 1882-1887.
- 28 Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, *et al.* Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia*, 2000, 41(S1): 86-90.
- 29 王艺, 孙道开, 陈天兰, 等. 托吡酯治疗Lennox-Gastaut综合征 47 例临床分析. *临床神经电生理学杂志*, 2001, 10(4): 224-225.
- 30 邱鹏玲, 周水珍, 孙道开. 托吡酯单药治疗40例小儿癫痫疗效分析. *临床神经电生理学杂志*, 2001, 10(4): 203-205.
- 31 孙道开, 王艺, 陈天兰, 等. 托吡酯治疗小儿癫痫66例临床分析. *中国实用儿科杂志*, 2001, 16(6): 356-358.
- 32 Devinsky O, Patel AD, Cross JH, *et al.* Effect of Cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1888-1897.
- 33 Thiele EA, Marsh ED, French JA, *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1085-1096.
- 34 Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*, 1993, 328(1): 29-33.
- 35 Ng YT, Conry JA, Drummond R, *et al.* Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2011, 77: 1473-1481.
- 36 Kim HJ, Kim SH, Kang HC, *et al.* Adjunctive levetiracetam treatment in pediatric Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(4): 527-531.
- 37 You SJ, Kang HC, Kim HD, *et al.* Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev*, 2008, 30(4): 287-290.
- 38 Auvin S, Dozieres B, Ilea A, *et al.* Use of peramppanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 74: 59-63.
- 39 Biró A, Stephani U, Tarallo T, *et al.* Effectiveness and tolerability of peramppanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*, 2015, 46(2): 110-116.
- 40 Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, *et al.* Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 176-180.
- 41 Caraballo RH, Fortini S, Fresler S, *et al.* Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*, 2014, 23(9): 751-755.
- 42 Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, *et al.* Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(5): 464-468.
- 43 Archer JS, Warren AE, Stagnitti MR, *et al.* Lennox-Gastaut syndrome and phenotype: secondary network epilepsies. *Epilepsia*, 2014, 55(8): 1245-1254.
- 44 Kang JW, Eom S, Hong W, *et al.* Long-term Outcome of Resective Epilepsy Surgery in Patients With Lennox-Gastaut Syndrome. *Pediatrics*, 2018, 142(4): e20180449.
- 45 安宁, 刘仕勇, 杨梅华, 等. Lennox-Gastaut综合征的外科治疗初探. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2007, 6(4): 352-355.
- 46 丁平, 于晓曼, 张军臣, 等. 切除性手术治疗学龄儿童病灶性Lennox-Gastaut综合征. *临床神经外科杂志*, 2015, 12(3): 181-184, 188.
- 47 Lee YJ, Kang HC, Lee JS, *et al.* Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*, 2010, 125(1): e58-66.
- 48 Tao JX, Satzer D, Issa NP, *et al.* Stereotactic laser anterior corpus callosotomy for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1190-1200.
- 49 Liang S, Zhang S, Hu X, *et al.* Anterior corpus callosotomy in school-aged children with Lennox-Gastaut syndrome: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(6): 670-676.
- 50 Sharawat IK, Panda PK, Sihag RK, *et al.* Efficacy and safety of corpus callosotomy and ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(8): 2557-2566.
- 51 Dibué M, Greco T, Spoor JKH, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(5): 497-508.

## • 专家解读 •

# 国际专家组副肿瘤性神经综合征 新诊断标准解读



李艾青<sup>1,3</sup>, 周东<sup>1,3</sup>, 洪桢<sup>1,2,3</sup>

1. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

2. 成都上锦南府医院 神经内科 (成都 610041)

3. 四川大学华西医院 脑科学与类脑研究院 (成都 610041)

2021年7月副肿瘤性神经综合征 (Paraneoplastic neurologic syndromes, PNSs) 国际专家组在 *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 杂志第8卷第4期上发表论文, 题目为《神经副肿瘤综合征新诊断标准》, 对2004年PNSs诊断标准做出修订与更新。在此, 笔者对本文进行解读, 直击PNSs诊断重点及难点, 旨在提高国内医生对其认识与理解, 提高诊断率, 促进相关研究开展, 最终达到规范化此类疾病的临床研究与诊疗的目的。同时, 我们也提出了新标准的不足之处, 旨在呼吁更多相关研究为诊断标准的进一步完善、更新而积累证据。

## 1 PNSs 定义的前世今生

PNSs最初被定义为常与恶性肿瘤相关的原因不明的神经综合征<sup>[1]</sup>。然而, 这一宽泛的定义将任何与恶性肿瘤同时出现的神经综合征视为PNSs提供了可能性, 即使这两种疾病之间缺乏因果关系。20世纪80年代以来, 一系列肿瘤表达的抗神经元胞内抗原 (抗Hu、Ri、Yo、Ma2、Tr等) 抗体被陆续发现并报道, 揭示了部分PNSs是由免疫机制介导的, 也就是我们较为熟悉的经典的PNSs<sup>[1]</sup>。2004年, 以巴塞罗那大学生物科学研究所Graus教授为首的一组对PNSs领域感兴趣的国际神经病学专家在 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 杂志上发布诊断标准, 为PNSs临床实践及研究提供了更为明确的指导方针<sup>[1]</sup>。

2007年具有里程碑意义: 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎被发现, 这类脑炎是一种抗原在神经系统细胞表面或突触, 免疫系统针对上述抗原产生抗体, 存

在一定合并肿瘤的概率。随后多个抗神经元细胞表面抗原抗体及相关脑炎被相继报道, 逐步形成并壮大自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 谱系, 提高了脑炎的诊疗水平, 挽救了更多患者的生命<sup>[2]</sup>。大多数的AE患者对免疫治疗反应佳, 功能预后良好, 且合并恶性肿瘤率低于传统的PNSs<sup>[2-5]</sup>。AE这一群体的出现使得对肿瘤神经抗体 (Onconeural antibody) 的重新定义成为必然。

此外, 越来越多新的抗神经元胞内靶抗原及抗神经元表面靶抗原的发现与报道使PNSs及AE疾病谱不断壮大, 与此同时也为临床实践带来一些困扰。例如, 如何证明抗体与恶性肿瘤之间存在相关性? 如何尽早对PNSs患者做出诊断? 如何为疑似PNSs患者制定科学、合理的肿瘤筛查及抗体检测方案? 种种挑战预示着原标准的更新与修订迫在眉睫。

因此, 2021年7月, 以Graus教授为首的19名国际专家在 *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 杂志第8卷第4期上更新了PNSs诊断标准<sup>[6]</sup>。在该文中, PNSs被定义为: ①可影响神经系统的任何部位, 常表现为刻板的临床表现; ②与恶性肿瘤相关; ③具有免疫介导的发病机制的神经系统疾病。这一定义首次明确指出了在PNSs中, 恶性肿瘤与PNSs的因果相关性 (而不仅仅是时间相关性) 及免疫机制在其中发病机制中的作用, 此定义避免了对PNSs诊断的过度泛化, 特别是对肿瘤高发的老年患者的一些非肿瘤相关症状。

## 2 PNSs 诊断标准的细化

### 2.1 临床表型与PNSs的相关性

专家组认识到部分特定的临床表现, 通常有副肿瘤病因, 这些临床表型是PNSs最常见的临床表现, 既往被称为“经典PNSs (Classical PNSs)”。

DOI: 10.7507/2096-0247.202203011

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81971213, 81671291)

通信作者: 洪桢, Email: hongzhengoo@aliyun.com



在新的诊断标准一文中, 这些 PNSs 常见的临床表型被重新定义, 并按照与 PNSs 的相关性进行危险分层, 既往经典 PNSs 划分为“高危表型 (High-risk phenotypes)”。在这些表型中, 恶性肿瘤是重要的触发因素, 因此, 临床识别到此类高危表型应积极搜寻潜在的恶性肿瘤。恶性肿瘤搜索的范围应取决于患者的人口统计学特征 (年龄、性别) 和神经元抗体的类型 (见下文)。该文提出的高危表型包括: 脑脊髓膜炎, 边缘叶脑炎 (Limbic encephalitis, LE), 快速进行性小脑综合征, 眼肌阵挛-肌阵挛 (Opsoclonus-myoclonus syndrome, OMS), 感觉神经病, 胃肠道假性梗阻 (肠神经病变) 以及 Lambert Eaton 肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)。

除“高危表型”外, 本文新增术语“中危表型 (Intermediate-Risk Phenotypes)”, 指可能合并或不合并恶性肿瘤的神经系统疾病。针对“中危表型”, 专家组建议: 对于临床表现迅速进展 (<3 个月) 或脑脊液或脑/脊髓核磁中有炎性表现的患者, 均应考虑中危表型, 并应检测其神经元特异性抗体, 尤其是在排除其他病因后。专家组承认, 中危表型清单目前尚未完成, 但该文列出了数种可能的中危表型并围绕此分别阐述。符合可能的 AE 诊断标准 (除 LE 外)<sup>[5]</sup>, 且检测出高或中风险抗体 (表 1、表 2) 的患者, 可被视为患有中危表型。这尤其适用于多灶性或弥漫性神经系统受累的病例, 例如抗 NMDAR (与青年畸胎瘤相关)、抗 mGluR5 (代谢型谷氨酸受体 5; 与霍奇金淋巴瘤相关) 或抗  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体 (Gamma-aminobutyric-acid A receptor, GABA<sub>A</sub>R) 脑炎 (与成人恶性胸腺瘤相关)<sup>[7-8]</sup>。脑干脑炎可与 LE 同时发生, 并与 Ma2 抗体密切相关, 通常与潜在的睾丸肿瘤或非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 密切相关<sup>[9]</sup>。存在延髓功能障碍和中枢换气不足的脑干脑炎常合并抗 Hu 抗体<sup>[10]</sup>。下颌肌张力障碍在抗 Ri 抗体阳性患者中很常见<sup>[11]</sup>。Kelch 样蛋白 11 (Kelch-like protein 11, KLHL11) 抗体和睾丸癌或畸胎瘤相关的脑干脑炎常发生感音神经性耳聋<sup>[12]</sup>。Morvan 综合征常与恶性胸腺瘤相关, 常伴有重症肌无力。Morvan 综合征通常伴接触素相关蛋白样 2 (Contactin-associated protein-like 2, CASPR2) 抗体阳性, 有时合并富亮氨酸胶质瘤灭活 1 (Leucine-rich glioma-inactivated 1, LGI1) 和 Netrin 1 受体抗体阳性<sup>[13]</sup>。孤立性脊髓病作为恶性肿瘤的一种副肿瘤表现, 主要与乳腺癌和肺癌、CV2/CRMP5 和 Amphiphysin 抗体有关<sup>[14]</sup>。副

肿瘤性僵人综合征主要与 Amphiphysin 抗体和乳腺癌有关, 常累及颈部和上肢<sup>[15]</sup>。副肿瘤性多神经根神经病最常见的抗体是 CV2/CRMP5<sup>[16]</sup>, Amphiphysin<sup>[17]</sup>, 和浦肯野细胞抗体 (Purkinje cell antibody-2, PCA-2)/微管相关蛋白 1B<sup>[18]</sup>, 且通常与小细胞肺癌 (Small cell lung cancer, SCLC) 相关。值得注意的是, 在恶性肿瘤患者中, 符合格林-巴利综合征或慢性炎症性脱髓鞘性多发神经病标准的神经病变不应被视作存在副肿瘤病因, 除非确定存在高风险抗体 (表 1)。

总之, 该文用“高危表型”术语代替“经典 PNSs”术语, 强调这些临床表型中积极搜寻潜在的恶性肿瘤的重要性。并且引入“中危表型”术语作为“高危表型”的补充, 以进一步指导临床实践及研究。

## 2.2 恶性肿瘤与 PNSs 的相关性

该文指出: 不同类型的 PNSs 与不同类型恶性肿瘤相关, 无论是否存在抗体。如, 绝经后妇女的快速进展性小脑综合征通常存在副肿瘤病因, 肿瘤类型通常为乳腺癌和卵巢癌 (抗 Yo 抗体阳性)。另一个例子是神经母细胞瘤患儿的 OMS (无特异性抗体)。在没有抗体的 PNS 病例中, 肿瘤的参与更难证明, 因为它可能是巧合, 而不是致病原因。无论抗体状态如何, 与 PNSs 更常相关的肿瘤为 SCLC、乳腺癌、卵巢癌、NSCLC、淋巴瘤。

## 2.3 抗体与 PNSs 的相关性

抗体对于指导寻找潜在肿瘤来说至关重要。专家组根据抗体与恶性肿瘤相关的频率定义了三组抗体。第一组: “高风险抗体 (High-risk antibodies)”, 定义为在潜在癌症患者中经常出现 (>70%) 的抗体 (表 1)。第二组: “中风险抗体 (Intermediate-risk antibodies)”, 定义为抗体在 30%-70% 的病例中与恶性肿瘤相关 (表 2)。第三组: “低风险抗体 (Lower-risk antibodies)”, 抗体与恶性肿瘤的关联性要低得多 (<30%) (表 3)。该文还推荐了抗体金标准检测方法。针对大多数胞内靶抗原抗体, 推荐啮齿动物脑组织免疫组织化学/免疫荧光+重组蛋白免疫印迹。针对细胞表面或突触抗体, 推荐啮齿动物脑组织免疫组织化学/免疫荧光+基于细胞的间接免疫荧光法。另外, 针对既往临床实践中抗体检测的疑点, 该文也提出一些建议 (表 4)。

在临床实践中, 认识抗体与恶性肿瘤之间的相关性具有重要的临床意义。例如 LE 患者中, 一种抗体或另一种抗体的存在表明合并肿瘤概率各异。如, 合并 LGI1 抗体的 LE 患者很少有肿瘤, 而

表 1 高风险抗体 (>70% 与恶性肿瘤相关)

抗体 (替代名称)	神经表型	恶性肿瘤频率	常见肿瘤	性别, 年龄及其他特征
Hu (ANNA-1)	SNN、慢性胃肠道假性梗阻、EM和LE	85	小细胞肺癌>>非小细胞肺癌、其他神经内分泌肿瘤和神经母细胞瘤	年龄<18岁的患者中, LE通常是非副肿瘤性的
CV2/CRMP5	EM和SNN	>80	小细胞肺癌与胸腺瘤	伴有胸腺瘤的患者更年轻, 出现MG的频率更高, 神经病变的频率更低
SOX1	伴有或不伴有快速进展性小脑综合征的LEMS	>90	小细胞肺癌	与小细胞肺癌的相关性强于与特定神经表现的相关性
PCA2 (MAP1B)	感觉运动神经病、快速进展性小脑综合征和EM	80	小细胞肺癌、非小细胞肺癌和乳腺癌	-
Amphiphysin	多神经根神经病, SNN, EM, SPS	80	小细胞肺癌与乳腺癌	患者常合并抗体→患有乳腺癌和SPS的女性
Ri (ANNA-2)	脑干/小脑综合征, OMS	>70	乳房>肺(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)	女性乳腺癌; 男性肺癌
Yo (PCA-1)	快速进展性小脑综合征	>90	卵巢及乳腺恶性肿瘤	几乎都是女性; 在男性中, 肿瘤的抗原表达应该得到证实
Ma2和/或Ma	脑炎、间脑炎和脑干脑炎	>75	睾丸癌及非小细胞肺癌	年轻人→睾丸肿瘤和孤立Ma2阳性; 老年患者→小细胞肺癌和Ma1/2阳性
Tr (DNER)	快速进展性小脑综合征	90	霍奇金淋巴瘤	-
KLHL11	脑干/小脑综合征	80	睾丸癌	青年男性

注: ANNA=抗神经核抗体; CRMP5=塌陷反应介体蛋白5; DNER=delta/notch样表皮生长因子相关受体; EM=脑脊髓炎; KLHL11= Kelch样蛋白11; LE=边缘脑炎; LEMS=兰伯特-伊顿肌无力综合征; MAP1B=微管相关蛋白1B; MG=重症肌无力; NMDAR=NMDA受体; NSCLC=非小细胞肺癌; OMS=眼阵挛肌阵挛综合征; PCA=浦肯野细胞抗体; SNN=感觉神经病变; SPS=僵人综合征

表 2 中风险抗体 (30%~70% 与恶性肿瘤相关)

抗体	神经表型	恶性肿瘤频率	常见肿瘤	性别, 年龄及其他特征
AMPA	边缘叶脑炎	>50	小细胞肺癌与恶性胸腺瘤	与其他肿瘤神经元抗体同时出现时, 副肿瘤病因的可能性更大
GABA <sub>B</sub> R	边缘叶脑炎	>50	小细胞肺癌	副肿瘤病例更常见于老年男性、吸烟者, 并伴有相关的抗KCTD16抗体。大多数年轻患者不是副肿瘤患者
mGluR5	脑炎	~ 50	霍奇金淋巴瘤	-
P/Q VGCC	LEMS, 快速进展性小脑综合征	50例	小细胞肺癌	与VGCC抗体同时出现在副肿瘤LEM中可能更常见
NMDAR	抗NMDAR脑炎	38	卵巢或卵巢外畸胎瘤	肿瘤(主要是卵巢畸胎瘤)在女性中占主导地位, 年龄在12至45岁之间(50%)。老年患者较少合并肿瘤(<25%), 但恶性肿瘤比例较高。儿童中的副肿瘤病因非常罕见(<10%)
CASPR2	Morvan 综合征	50	恶性胸腺瘤	CASPR2仅在Morvan综合征患者中应被视为中等风险抗体。当与其他神经系统综合征相关时, 患恶性肿瘤的风险非常低

注: AMPAR=α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体; GABA<sub>B</sub>R=γ-氨基丁酸b受体; KCTD16=含钾通道四聚化结构域; LEMS=兰伯特-伊顿肌无力综合征; mGluR5=代谢型谷氨酸受体5型; NMDAR=NMDA受体; SCLC=小细胞肺癌; VGCC=电压门控钙通道

至少 50% 的 GABA<sub>B</sub>R 抗体患者有 SCLC<sup>[19]</sup>。超过 50% 的 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 抗体患者有胸腺瘤、肺癌或乳腺癌<sup>[20]</sup>。另外, 抗体与肿瘤的关联可呈现年龄和性别依赖性: 例如, NMDAR 抗体很少与幼儿或青年男性患者的肿瘤相关<sup>[21]</sup>。在极少数癫痫性脑病患

儿中可合并 Hu 或 GABA<sub>B</sub>R 抗体, 而且这些患者几乎从未合并肿瘤<sup>[22]</sup>。特别值得注意的是, CASPR2 仅在 Morvan 综合征患者中被视为中风险抗体, 当与其他神经系统综合征相关时, 患恶性肿瘤的风险非常低<sup>[6]</sup>。针对种种错综复杂的临床环境, 专家组建议: ① 若发现既往研究中无关联的肿瘤与抗体, 应证明肿瘤组织表达抗体靶抗原以确定其对

表 3 低风险抗体 (<30% 与恶性肿瘤相关)

抗体	神经表型	恶性肿瘤频率	常见肿瘤	性别, 年龄及其他特征
mGluR1	小脑共济失调	30	主要为血液系统肿瘤	-
GABA <sub>A</sub> R	脑炎	<30	恶性胸腺瘤	儿童中副肿瘤病因的频率(10%)低于成人(60%)
CASPR2	LE, 获得性神经肌强直 (Isaac综合征)和Morvan综合征	<30	恶性胸腺瘤	Morvan综合征与恶性胸腺瘤更具相关性(≈50%), 而LE几乎总是非副肿瘤性的
GFAP	脑膜脑炎	≈20	卵巢畸胎瘤和腺瘤	可能在伴有卵巢畸胎瘤的抗NMDAR脑炎中作为免疫伴随物出现
GAD65	LE、SPS和小脑共济失调	<15	小细胞肺癌、其他神经内分泌肿瘤和恶性胸腺瘤	副肿瘤患者年龄较大, 多为男性, 伴有相关神经元抗体, 临床表现不典型
LGI1	LE	<10	恶性胸腺瘤与神经内分泌肿瘤	副肿瘤病例主要见于Morvan综合征患者以及血清LGI1和CASPR2抗体
DPPX	脑炎伴中枢神经系统高兴奋性和PERM	<10	B细胞肿瘤	
GlyR	LE和PERM	<10	恶性胸腺瘤和霍奇金淋巴瘤	
AQP4	视神经脊髓炎谱系疾病	<5	腺瘤	年龄较大, 男性, 发病时严重恶心/呕吐
MOG	MOG抗体相关疾病	5例个案	主要为卵巢畸胎瘤	

注: AQP4=水通道蛋白4; CASPR2=接触蛋白相关蛋白2; DPPX=二肽基肽酶样蛋白; GABA<sub>A</sub>R=γ-氨基丁酸-A受体; GAD=谷氨酸脱羧酶; GFAP=胶质纤维酸性蛋白; GlyR=甘氨酸受体; LE=边缘脑炎; LGI1=富含亮氨酸的胶质瘤失活蛋白1; mGluR1=代谢型谷氨酸受体1型; MOG=髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; NMDAR=NMDA受体; PERM=进行性脑脊髓炎伴强直和肌阵挛; SCLC=小细胞肺癌; SPS=僵人综合征

表 4 PNS 抗体检测推荐

同时检查血清和脑脊液中抗体。这对于抗神经元表面抗原抗体尤为重要  
 缺乏针对性的检测可能会增加假阳性和假阴性结果的几率  
 忽略神经IgM或IgA抗体结果; 当前只有IgG抗体具有诊断意义  
 血清阳性但脑脊液呈阴性的神经元表面抗原抗体应在实验室复核结果, 尤其是当患者为高或中危临床表型时  
 如果只检测血清, 且抗体滴度低, 和/或结果与临床表型不相关时, 应通过组织免疫组化验证商业化免疫印迹或CBAs的阳性结果  
 谨慎评估与患者临床表型和/或恶性肿瘤不相关的抗体阳性结果(例, 癫痫男性患者的抗Yo抗体阳性), 并送检额外的专业检测  
 对于高度怀疑PNS但神经抗体阴性的患者, 应复核血和脑脊液结果

注: CBA=基于细胞的检测; Ig=免疫球蛋白; PNS=副肿瘤性神经综合征

PNS 的致病性; ② 当怀疑 PNS 时, 应立即根据表型或抗体类型完成肿瘤筛查; ③ 若首次肿瘤筛查为阴性, 对于具有高危表型和高风险抗体的患者, 应每 4~6 个月重复一次, 持续 2 年。这同样适用于具有高危表型和中等风险抗体的患者, 尤其是当这些患者表现出特定的人口统计学特征(老年和吸烟), 或具有与恶性肿瘤密切相关的抗体(如 LEMS 中的 VGCC 及 SOX1 抗体)。对于不符合上述标准的患者, 以及具有低风险抗体的患者, 在初始诊断评估时进行全面的癌症筛查足矣。在某些临床环境中, 可考虑重新筛查肿瘤, 如难治性抗 NMDAR 脑炎或复发型抗 NMDAR 脑炎。

该文用“高风险抗体”代替“肿瘤神经抗体”术语, 由于后者意味着神经系统和癌症必须表达抗

原。然而, 经典肿瘤神经抗体(如 Tr/DNER)的一些抗原在相关肿瘤(霍奇金淋巴瘤)中不表达<sup>[6]</sup>。另一方面, 目前大量研究已证实, 部分抗体与癌症的关联频率较低, 如 AMPAR 和 NMDAR<sup>[20-21]</sup>。再者, 大多数高危抗体以细胞内抗原为靶点, 目前被认为不直接致病, 却是 PNS 的良好生物标志物。“高风险抗体”一词避免了“肿瘤神经抗体”可能带来的病理生理、临床诊治及预后方面的误导, 故而应用“高风险抗体”一词是恰当的。与此同时, “中风险抗体”与“低风险抗体”作为“高风险抗体”的延申与补充, 也利于指导疾病的诊疗决策与预后判断。

2.4 新诊断评分系统--“PNS-Care Score”

该文指出: PNSs 的诊断需要合理排除其他病

因,包括感染、自身免疫非副肿瘤性疾病、肿瘤、神经退行性疾病和毒性/代谢紊乱。专家组基于患者临床表型类型、神经元抗体类型以及恶性肿瘤相关性,提出了一个新的 PNS 诊断评分系统 (PNS-care score),其包括 3 个诊断层级(可能的 possible, 很可能的 probable, 及确诊的 definite PNS) (表 5)。根据上述标准,确诊的 PNS,即评分  $\geq 8$  包括存在高危或中危表型以及高风险或中风险抗体,以及合并恶性肿瘤。由此可见,恶性肿瘤的存在是确诊 PNS 的必要条件。若发现的抗体类型与恶性肿瘤不相关,需要证明肿瘤组织中有抗原表达。此外,专家组建议将神经母细胞瘤或 SCLC 相关的眼肌阵挛-肌阵挛综合征作为例外,由于其无特定关联抗体。因此,尽管该综合征评分为 7 分,也应被视为确诊的 PNS。值得注意的是,可能或很可能的 PNS 的诊断层级可能会随着时间的推移而变化,取决于随访时间的长短(大于或小于 2 年)。例如,患有 LEMS、VGCC 抗体阳性,但诊断时未发现恶性肿瘤的患者得分为 6(很可能的)。若 18 个月后发现 SCLC,诊断将升级为确诊的(评分 9),但若超过 2 年后未发现恶性肿瘤,诊断将降级为可能的 PNS(评分 5)。

### 3 新诊断标准的优势、局限性及展望

总体来说,新 PNSs 诊断标准较 2004 年诊断标准存在以下更新:①总结并更新了 PNSs 相关的临床表型、肿瘤、抗体类型,并基于与 PNSs 的相关性分别进行了危险分层;②围绕上述危险分层,给出了新的 PNS 诊断评分系统 (PNS-Care Score),简便易用;③更新了 PNSs 新的定义,更强调抗体与恶性肿瘤的因果关系,以及免疫机制在其中的作用;④对 PNSs 相关抗体检测方法及结果解读给出了建议。总体来说,2021 年更新的 PNSs 诊断标准优势明显,基于对 PNSs 新的认识,新的诊断标准内容更深入、更为细化,且更具实操性,可能更好的为临床医师与研究者规范 PNSs 诊疗提供指导和参考。

诚然,正如文中所提,该标准可能会低估无神经元抗体的 PNSs 病例的发生率。但可以预见的是,随着未来越来越多新神经元抗体的发现,这部分将持续更新升级。另外,专家组承认中危表型清单目前尚未完成,仅列出数种可能的表型。尚需进一步深入研究及更多临床经验以完善中危表型清单。最后,新诊断标准目前仅在小样本、单中心、回顾性研究进行验证<sup>[23]</sup>,亟待更多大样本、设计严

表 5 PNS-Care Score

	分数
临床表型	
高危临床表型	3
中危临床表型	2
流行病学定义与恶性肿瘤无关的临床表型	0
抗体类型	
高风险抗体	3
中风险抗体	2
低风险抗体或抗体阴性	0
恶性肿瘤	
发现,且与临床表型及抗体相关(如果存在)或虽然不相关但肿瘤组织有抗原表达	4
未发现(或不相关)但随访<2年	1
未发现且随访时间>2年	0
诊断层级	
确诊的	$\geq 8$
很可能的	6~7
可能的	4~5
非PNSs	$\leq 3$

谨、前瞻性研究验证其诊断性能。

如何高效、精准、合理的对 PNSs 进行诊断,识别可治性疾病的同时兼顾社会及个人经济负担,对临床神经科医生来说既是挑战又是机遇。对疑似 PNSs 的评估需要详细(且不断发展)的知识,以便及时准确地诊断这些罕见疾病。新 PNSs 诊断标准直面既往 PNSs 诊断中种种难点与痛点,有助于及时诊断,避免过度诊断和不必要的治疗。与此同时,规范化诊断标准也利于均质化流行病学及临床研究,具有重大意义。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(8): 1135-1140.
- 2 Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-1851.
- 3 Gong X, Chen C, Liu X, et al. Long-term functional outcomes and relapse of anti-nmda receptor encephalitis: a cohort study in western China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(2): e985.
- 4 Yang J, Liu X. Immunotherapy for refractory autoimmune encephalitis. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 790962.
- 5 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis

- of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(4): 391-404.
- 6 Graus F, Vogrig A, Muniz CS, *et al.* Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014.
  - 7 Spatola M, Sabater L, Planagumà J, *et al.* Encephalitis with mGluR5 antibodies Symptoms and antibody effects. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964-1972.
  - 8 Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro, MM, *et al.* Investigations in GABA(A) receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020.
  - 9 Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the nervous system. *Cancer neurology in clinical practice. Book: Mayo Clinic Family Health Book, 5th Edition*, 2008.
  - 10 Saiz A, Bruna J, Stourac P, *et al.* Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(4): 404-407.
  - 11 Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, *et al.* Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Archives of Neurology*, 2010, 67(9): 1109-1115.
  - 12 Mandel C, Dubey D, Kryzer TJ, *et al.* Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(1): 47-54.
  - 13 Irani S, Pettingill P, Kleopa K, *et al.* Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of neurology*, 2012, 72(2): 241-255.
  - 14 Flanagan E, McKeon A, Lennon V, *et al.* Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology*, 2011, 76(24): 2089-2095.
  - 15 Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology*, 2008, 71(24): 1955-1958.
  - 16 Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, *et al.* Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology*, 2018, 90(2): e103-e110.
  - 17 Dubey D, Jitprapaikulsan J, Bi H, *et al.* Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: A recognizable clinicopathologic syndrome. *Neurology*, 2019, 93(20): e1873-e1880.
  - 18 Jitprapaikulsan J, Klein CJ, Pittock SJ, *et al.* Phenotypic presentations of paraneoplastic neuropathies associated with MAP1B-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(3): 328-330.
  - 19 Jeffery O, Lennon V, Pittock S, *et al.* GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology*, 2013, 81(10): 882-887.
  - 20 Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, *et al.* Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature. *JAMA neurology*, 2015, 72(10): 1163-1169.
  - 21 Titulaer M, Mccracken L, Gabilondo I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(2): 157-165.
  - 22 Honorat J, Didelot A, Karantoni E, *et al.* Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*, 2013, 80(24): 2226-2232.
  - 23 Cai MT, Qiao S, Lai QL, *et al.* Evaluation of the updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes in China. *Front Immunol*, 2022, 13: 790400.

• 论 著 •

# 磁共振引导下激光间质热疗治疗药物难治性癫痫的疗效分析

胡文瀚<sup>#</sup>, 姚远<sup>#</sup>, 莫嘉杰, 张弢, 王秀, 刘畅, 赵宝田, 张建国, 张凯

首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科(北京 100070)

**【摘要】** 目的 探究磁共振引导下激光间质热疗(Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT)对药物难治性癫痫患者的治疗效果。方法 回顾性分析2020年8月–2021年2月首都医科大学附属北京天坛医院神经外科收治的经MRgLITT的药物难治性癫痫患者的临床资料,包括患者的病变类型、术后并发症及术后1年的Engel分级。结果 共纳入55例患者,其中男27例、女28例,平均(21.7±14.1)岁,全部患者均顺利完成手术且均进行了术后1年的随访。纳入包括颅内肿瘤、下丘脑错构瘤、局灶性皮质发育不良、海绵状血管畸形、颞叶癫痫以及行胼胝体切开的患者,术后达到无发作(Engel I)的患者占59.6%(31/52),姑息性手术平均缓解率为68.6%。术后并发症主要包括神经功能缺损6例(10.9%)、出血4例(7.3%,1例为症状性出血)和非感染性发热2例(3.6%),无严重和长期并发症。术后平均住院(4.7±1.6)天,术后恢复快。结论 MRgLITT技术逐渐成熟,具有广泛的适应症,对于恰当选择的病例,疗效可与切除性手术接近。该技术为药物难治性癫痫患者提供了一种安全及有效的治疗方式。

**【关键词】** 磁共振引导下激光间质热疗; 药物难治性癫痫; 微创; 癫痫外科

## Efficacy and safety of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy for drug resistant epilepsy

HU Wenhan, YAO Yuan, MO Jiajie, ZHANG Chao, WANG Xiu, LIU Chang, ZHAO Baotian, ZHANG Jianguo, ZHANG Kai

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: ZHANG Jianguo, Email: zjguo73@126.com; ZHANG Kai, Email: zhangkai62035@foxmail.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the effect of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT) for drug resistant epilepsy (DRE). **Methods** The present study analyzed the clinical information of DRE patients treated by MRgLITT in Beijing Tiantan Hospital from August 2020 to February 2021, including the type of disease, postoperative complications, and prognosis (Engel classification) in the one year after surgery. **Results** A total of 55 patients were enrolled. There were 27 males and 28 females, with an average of (21.7±14.1) years, all of whom successfully completed the operation and were followed up for the 1 year after surgery. The diagnosis included intracranial tumors, hypothalamic hamartoma (HH), focal cortical dysplasia (FCD), cavernous malformations (CM), mesial temporal lobe epilepsy (mTLE), and idiopathic generalized epilepsy (underwent corpus callosotomy). The patients with seizure freedom accounted for 59.6% (31/52), and the average remission rate of palliative surgery was 68.6%. The short-term postoperative complications included bleeding in neurological deficit in 6 cases (10.9%), 4 cases (7.3%), and noninfectious fever in 2 cases (3.6%). No serious, long-term complications occurred. The average postoperative hospital stay was (4.7±1.6) days. **Conclusions** MRgLITT is gradually mature and has a wide range of indications. This technology provides a safe and effective therapy for DRE patients.

**【Key words】** MRI-guided laser interstitial thermal therapy; Drug resistant epilepsy; Minimal invasive; Epilepsy surgery

DOI: 10.7507/2096-0247.202202003

基金项目: 国家重点研发计划资助(2021YFC2401201); 国家自然科学基金(82071457); 首都卫生发展科研专项(2020-2-1076); 首都卫生发展科研专项(2022-01-1071)

通信作者: 张建国, Email: zjguo73@126.com; 张凯, Email: zhangkai62035@foxmail.com

#共同第一作者





药物难治性癫痫约占癫痫患者总数的 1/3, 外科手术是治疗药物难治性癫痫有效且安全的手段<sup>[1-2]</sup>。传统开颅手术切口大, 容易造成术后神经功能缺损, 令一些具有手术适应症的患者难以接受。磁共振引导下激光间质热疗 (Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy, MRgLITT) 是一种新的外科手术方式, 该治疗方式 1983 年由 Bown 首次描述<sup>[3]</sup>, 并在 1990 年时由 Sugiyama 首次用于治疗脑部病变<sup>[4]</sup>。2007 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准该治疗手段对颅内疾病进行治疗。该手术通过一根光纤置入人体, 使红外激光通过光纤到达探头, 从而加热探头周围组织, 实现消融。与传统开颅手术相比, MRgLITT 系统能够精准到达病灶并进行实时温度监测, 充分保护病灶周围的脑组织。具有微创、见效快、并发症少的优势, 并能够缩短患者住院时间。该技术是目前药物难治性癫痫新的治疗选择。本文将回顾性对首都医科大学附属北京天坛医院神经外科收治的接受 MRgLITT 治疗的癫痫患者临床和随访信息进行归纳总结, 对术后的治疗效果进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性纳入 2020 年 8 月 12 日—2021 年 2 月 8 日在首都医科大学附属北京天坛医院收治的药物难治性癫痫患者 55 例, 其中男 27 例、女 28 例, 平均年龄 (21.7±14.1) 岁 (范围 1.8~5.9)。

**1.1.1 纳入标准** ① 年龄 6 月龄~70 周岁; ② 既往诊断为药物难治性癫痫; ③ 筛选前 3 个月平均癫痫发作频率≥2 次/月。

**1.1.2 排除标准** ① 磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 扫描禁忌, 幽闭恐惧症等; ② 妊娠期或哺乳期妇女; ③ 存在严重凝血、肝、肾功能障碍及其他不能控制的全身性疾病。

所有患者经过常规的多学科术前评估, 包括症状学、头皮脑电图、结构和代谢神经影像学检查, 对于少数经过非侵入性检查无法确定致痫灶范围的患者, 行立体脑电图 (Stereoelectroencephalography, SEEG) 检查, 并进行长程脑电监测。所有患者入组前本人或监护人签署知情同意书, 首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会同意本项目实施, 临床试验项目已向 ClinicalTrials 注册 (NCT04569071)。

### 1.2 影像学检查

患者行术前评估时均行头颅 MRI (T<sub>1</sub>WI

MPRAGE, T<sub>2</sub>WI FSE 和 T<sub>2</sub>WI FLAIR 序列) 以及 <sup>18</sup>F 脱氧葡萄糖-正电子断层扫描 (<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography, <sup>18</sup>FDG-PET) 检查, 以明确致痫灶部位、大小、形状、与重要功能脑区之间的关系; MRgLITT 术前进行头部血管像 [磁共振血管成像 (Magnetic resonance angiography, MRA) 和磁共振时间分辨随机轨迹显像 (Time-resolved angiography with interleaved stochastic trajectories, TWIST)] 扫描用于光纤路径设计躲避血管避免并发症; 术晨局麻下安装骨性定位标记物, 进行薄层电子计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 用于术中导航。术中进行 T<sub>2</sub>WI GRE 温度序列扫描, 消融结束后, 30min 内执行 T<sub>2</sub>WI TSE 和 T<sub>1</sub>WI 增强扫描, 影像确定消融范围。

### 1.3 手术策略

详细手术策略同前<sup>[5]</sup>, 简单概述如下: ① 术前准备工作: 将相关神经影像学导入激光消融计划系统, 确定光纤置入路径和毁损范围; ② 术中光纤置入和激光毁损: 常规消毒铺巾, 利用神经外科立体定向技术将光纤置入目标靶点位置, 进行术中 MRI 确定光纤置入位置, 并在温度序列引导下开始致痫灶激光消融; ③ 术后复查: 消融术后进行影像扫描确定消融范围和术后常规护理。

### 1.4 疗效评估和随访方法

① 术后 1 年进行疗效随访, 计算预后分级 (Engel 分级) 和癫痫缓解率; ② 记录术后急性期内和术后 1 年并发症发生情况; ③ 术前和术后使用简易智力状态检查 (Mini-mental state examination, MMSE) 和癫痫患者生活质量评定 (Quality of life in epilepsy, QOLIE) 量表 (成人使用 QOLIE-31 量表、青少年使用 QOLIE-AD-48 量表) 评估患者的认知情况和生活质量的改善率。以上回顾性数据通过门诊复查或远程视频的方式获得, 所有的术后发作无论发作类型均被记入。

### 1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。连续性数据使用 *Lillietest* 进行正态性检验, 符合正态分布的使用  $\bar{x} \pm s$  表示, 而不符合则使用中位数 (25% 百分位数、75% 百分位数)。百分位数非连续数据以 *n* 和 % 表示, 例数小于 4 例将直接呈现数据。若术前术后量表评分符合正态分布则使用配对 *t* 检验, 否则使用非参数配对 *t* 检验。当 *n*>3 时才进行统计学分析, 以 *P* 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

共纳入 55 例药物难治性癫痫患者, 其中男 27 例、女 28 例, 手术年龄为 (21.7±14.1) 岁 (范围 1.8~59), 根据术前资料诊断涵盖的类型包括颅内占位性病变 28 例 (50.9%), 其中下丘脑错构瘤 (Hypothalamic hamartoma, HH) 15 例、颅内肿瘤 8 例、海绵状血管畸形 (Cavernous malformations, CM) 5 例。此外, 局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 11 例 (20.0%)、颞叶内侧癫痫 (mesial Temporal lobe epilepsy, mTLE) 10 例 (18.2%)、脑室旁灰质异位 (Periventricular nodular heterotopia, PVNH) 和全面性癫痫各为 3 例 (5.5%) (表 1)。

### 2.2 手术疗效

全部 55 例患者的平均术后住院日为 (4.7±1.6) 天。3 例行胼胝体切开患者平均缓解率为 68.6%、余 52 例患者无发作率 (Engel I) 为 59.6%, 平均癫痫缓解率为 69.8%, 手术预后详见表 2。在所有手术患者中, 12 例术后出现并发症, 其中出血 4 例、神经功能缺损 6 例 (其中肌力下降和视物模糊各 2 例、记忆力下降和运动性失语各 1 例)、非感染性发热 2 例, 均为短期并发症, 术后随访 1 年并发症消失 (表 1)。

### 2.3 神经精神和生活质量

患者神经精神平均提升 2.4%, 术前术后无统计学差异 (非参数配对  $t=-1.37$ ,  $P=0.17$ )。由于颞叶癫痫与认知情况具有相关性, 在亚组分析中, 颞叶癫痫患者组也无统计学差异 (配对  $t=-1.4$ ,  $P=0.17$ )。生活质量平均提高 41.0%, 术后较术前显著提升 (非参数配对  $t=-3.71$ ,  $P<0.01$ ) (表 1)。

## 3 讨论

本次研究为国内最早 MRgLITT 队列长期预后 (术后 1 年) 报道, 总结了 MRgLITT 新型微创技术对不同病理类型药物难治性癫痫患者的有效性和安全性, 术后 1 年随访结果显示无发作 (Engel I) 的患者占 59.6%, 姑息性手术平均缓解率为 68.6%, 短期并发症发生率为 21.8%, 无严重和长期并发症, 术后住院时间短。该技术为药物难治性癫痫患者提供了一种安全、有效的治疗方式, 但术前需要个体化评估适应证、光纤置入方案和毁损范围, 未来研究应关注智能化置入系统和更大样本的长期随访结果。

对于深部、局限病变, MRgLITT 具有较大优势, 其能在机器人技术引导下微创到达病灶进行毁损, 如 HH 常规开颅手术进行皮质造瘘以及对邻近组织造成侵扰, 术后容易出现短暂记忆障碍, 视野缺损和偏瘫等并发症<sup>[6-7]</sup>。而 MRgLITT 则能够较大程度降低该手术的风险, 且具有较高的术后无发作率<sup>[8-9]</sup>, 高于开颅手术<sup>[10]</sup>。目前, HH 是我中心利用 MRgLITT 治疗的最常见病理类型。在本组患者中, 66.7% 患者 (10/15) 达到术后无发作, Engel II 级和 Engel III 级各 2 例, 1 例为 Engel IV 级。术后并发症主要与下丘脑功能相关, 1 例体重增加及 1 例近期记忆下降, 体重增加可能与手术中下丘脑功能受损导致内分泌紊乱, 从而改变激素水平相关。记忆下降为神经功能缺损的表现, 有文献报道, 暂时性的神经缺损与术后消融区域的水肿有关, 可随时间变化逐渐好转。永久性的神经缺损可能与消融时对病灶周围脑组织造成的热损伤相关<sup>[11]</sup>。

FCD 是癫痫外科常见疾病<sup>[12]</sup>, 在本中心纳入的 11 例 FCD 患者中, 有 7 例术后达到了 Engel I 级缓解, Engel II 级和 Engel III 级各 1 例, Engel IV 级 2 例, 其中 3 例患者出现并发症, 为颅内出血, 肌力下降, 轻微运动性失语。出血可能是由于置入或移除导管时损伤临近血管所致。患者出现的神经缺损症状考虑与病灶临近的功能皮质受影响相关, 末次随访时以上并发症均已消失。目前关于 MRgLITT 治疗 FCD 的临床研究还很少, 期待未来的前瞻性多中心试验指导候选患者的术式选择。

脑室旁灰质异位 (Periventricular nodular heterotopia, PVNH) 是由神经元迁移障碍导致的一种皮质发育畸形, 可以导致严重的局灶性癫痫<sup>[13]</sup>。本中心共纳入 3 例 PVNH 患者, 其中 1 例达到 Engel I 级缓解。目前关于 MRgLITT 治疗该疾病的病例报道还较少见, 但考虑到该疾病病灶通常位于较深位置, 开颅手术常常难以达到, MRgLITT 在该疾病的应用十分有前景<sup>[14]</sup>。

mTLE 是成年人最常见的导致局灶性癫痫发作的病因<sup>[15]</sup>, 发作通常起源于杏仁核海马体以及临近的结构。选择性激光消融杏仁核和海马是目前国外 MRgLITT 报道最多的适应症。但大部分报道中的癫痫无发作率低于开颅手术, 最大宗来自 11 个中心的 234 例综述, 结果显示术后一年 Engel I 级预后率为 58%<sup>[16]</sup>, 但术后认知功能得到较好保留<sup>[17]</sup>, 故该手术方式较适合不愿接受开颅手术且对认知功能保留有较高要求的患者<sup>[10]</sup>。本次研究中 7 例 (7/10, 70%) 患者达到 Engel I 级, 癫痫无发作率高

表 1 接受 MRgLITT 手术患者的临床资料和手术情况

Tab.1 Clinical and operation data of patients undergoing MRgLITT

	例数 (比例) n (Percent)	术后住院日 Postoperative hospital stay	术后并发症 Postoperative complications	精神量表 Mental examination	生活质量 Quality of life
颅内占位性病变 Intracranial space occupying lesions	28 (50.9%)	4.0 (3.0, 5.0)	4 (14.3%)	4.6%	44.2%
下丘脑错构瘤 HH	15 (27.3%)	4.0 (3.5, 5.0)	4 (26.7%)	19.7%	30.1%
颅内肿瘤 Intracranial tumor	8 (14.5%)	3.0 (3.0, 4.8)	0	2.5%	33.3%
血管畸形 Vascular malformation	5 (9.1%)	4.0±0.9	0	-3.4%	92.5%
局灶性皮质发育不良 FCD	11 (20.0%)	5.0 (4.0, 5.0)	3 (27.3%)	-0.9%	29.1%
颞叶内侧癫痫 mTLE	10 (18.2%)	5.0 (4.0, 5.0)	2 (20.0%)	1.9%	51.0%
脑室旁灰质异位 PVNH	3 (5.5%)	4, 4, 4	1 (33.3%)	1.7%	16.7%
全面性癫痫 (行胼胝体切开术) Generalized epilepsy (undertake corpus callosotomy)	3 (5.5%)	5, 8, 7	2 (66.7%)	-	-
合计 Total	55	4.7±1.6	12 (21.8%)	2.4%	41.0%

注：行胼胝体切开患者因术前存在认知能力下降，未能配合量表评估，因此无相关数据

Notes: The patients who underwent corpus callosotomy failed to cooperate with the evaluation scale because they had cognitive decline before operation, so there was no relevant data

表 2 接受 MRgLITT 手术患者的长期随访预后

Tab.2 Long term prognosis of patients undergoing MRgLITT

	Engel I	Engel II	Engel III	Engel IV	无发作率 Seizure-free rate	发作缓解率 Seizure reduction rate
颅内占位性病变 (n=28) Intracranial space occupying lesions (n=28)	16	4	5	3	57.1%	86.1%
下丘脑错构瘤 (n=15) HH (n=15)	10	2	2	1	66.7%	91.2%
颅内肿瘤 (n=8) Intracranial tumor (n=8)	5	0	2	1	62.5%	85.4%
血管畸形 (n=5) Vascular malformation (n=5)	1	2	1	1	20.0%	71.9%
局灶性皮质发育不良 (n=11) FCD (n=11)	7	1	1	2	63.6%	23.7%
颞叶内侧癫痫 (n=10) mTLE (n=10)	7	0	1	2	70.0%	77.9%
脑室旁灰质异位 (n=3) PVNH (n=3)	1	0	1	1	33.3%	56.3%
全面性癫痫 (行胼胝体切开术, n=3) Generalized epilepsy (undertake corpus callosotomy, n=3)	-	-	-	-	-	68.6%
合计 Total	31	5	8	8	59.6%	69.8%

注：胼胝体切开术为姑息性手术，仅进行发作缓解率计算

Notes: Corpus callosotomy is a palliative operation, only the Seizure reduction rate was calculated

于国外文献报道，但本组病例数少、随访时间短，尚需进一步观察。文献报道中最常见的术后并发症为视野缺损 (发生率：3%~9%)<sup>[10]</sup>，可能与术中损伤视束有关。本组患者中 2 例 (20%) 出现术后并发症，1 例为脑室积血、1 例为短期视物黑朦，术后第 3 个月随访时均消失。

CM 由交错的血管以及血窦组成，约 70% 的患者可有癫痫发作<sup>[18]</sup>，原因可能是由于病灶周边含铁

血黄素沉积，胶质增生以及皮层受刺激所引起<sup>[19,20]</sup>。在本中心纳入的 6 例 CM 患者中，仅 1 例达到 Engel I 级缓解，无发作率低于以往的文献报道，考虑激光可毁损畸形血管团，但含铁血黄素不能去除，沉积皮质上仍有致病性。

胼胝体切开术是减少癫痫发作的姑息性手术，通过将两侧大脑半球分离来防止致痫信号的扩散，而非通过切除致痫灶<sup>[21]</sup>。常用于治疗失张力性发

作, 跌倒发作及防止其他癫痫类型的扩散<sup>[22]</sup>。在本中心该手术需要两根光纤分两步进行消融, 分别离断胼胝体前部和干部。研究通过 MRgLITT 行胼胝体切开术后的癫痫发作的降低率接近开颅手术, 同时手术中出血更少, 术后疼痛轻, 并且住院时间更短<sup>[23]</sup>。在本中心有 3 例患者接受该手术, 平均发作缓解率为 68.6%, 与既往文献报道相似, 有 2 例 (66%) 术后出血, 其中 1 例出现肌力下降。

综上, 目前 MRgLITT 在神经外科的应用方兴未艾, 在国内刚刚起步, 本研究总结和报道了国内最早 MRgLITT 治疗药物难治性癫痫的长期预后 (术后 1 年) 数据。该术式的疗效、安全性和使用经验更大样本量及更长期随访数据进一步揭示。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Engel J. The current place of epilepsy surgery. *Current opinion in neurology*, 2018, 31(2): 192-197.
- Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, *et al*. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*, 2012, 307(9): 922-930.
- Bown S. Phototherapy in tumors. *World Journal of Surgery*, 1983, 7(6): 700-709.
- Sugiyama K, Sakai T, Fujishima I, *et al*. Stereotactic interstitial laser-hyperthermia using Nd-YAG laser. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 1990, 54(1-8): 501-505.
- 胡文瀚, 莫嘉杰, 刘畅, 等. 磁共振引导激光间质热疗治疗药物难治性癫痫的手术策略及疗效. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(8): 764-770.
- Rosenfeld JV, Feiz-Erfan I. Hypothalamic hamartoma treatment: surgical resection with the transcallosal approach. *Semin Pediatr Neurol*, 2007, 14(2): 88-98.
- Wait SD, Abla AA, Killory BD, *et al*. Surgical approaches to hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Focus*, 2011, 30(2): e2.
- Wilfong AA, Curry DJ. Hypothalamic hamartomas: optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 9): 109-114.
- Du VX, Gandhi SV, Rekatte HL, *et al*. Laser interstitial thermal therapy: a first line treatment for seizures due to hypothalamic hamartoma? *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 2): 77-84.
- Youngerman BE, Save AV, McKhann GM. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy for epilepsy: systematic review of technique, indications, and outcomes. *Neurosurgery*, 2020, 86(4): e366-e382.
- Patel P, Patel NV, Danish SF. Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the visualase thermal therapy system. *J Neurosurg*, 2016, 125(4): 853-860.
- Shaker T, Bernier A, Carmant L. Focal cortical dysplasia in childhood epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*, 2016, 23(2): 108-119.
- Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S, *et al*. Periventricular nodular heterotopia: classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. *Epilepsia*, 2006, 47(1): 86-97.
- LaRiviere MJ, Gross RE. Stereotactic laser ablation for medically intractable epilepsy: the next generation of minimally invasive epilepsy surgery. *Frontiers in Surgery*, 2016, 3: 64.
- Waseem H, Osborn KE, Schoenberg MR, *et al*. Laser ablation therapy: An alternative treatment for medically resistant mesial temporal lobe epilepsy after age 50. *Epilepsy Behav*, 2015, 51: 152-157.
- Wu C, Jermakowicz WJ, Chakravorti S, *et al*. Effects of surgical targeting in laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy: a multicenter study of 234 patients. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1171-1183.
- Drane DL, Loring DW, Voets NL, *et al*. Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 101-113.
- Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, *et al*. Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. *J Neurosurg*, 2011, 114(3): 814-827.
- Steiger HJ, Markwalder TM, Reulen HJ. Clinicopathological relations of cerebral cavernous angiomas: observations in eleven cases. *Neurosurgery*, 1987, 21(6): 879-884.
- Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(1): e7.
- Palma AE, Wicks RT, Popli G, *et al*. Corpus callosotomy via laser interstitial thermal therapy: a case series. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 23(3): 303-307.
- Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, *et al*. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(2): 271-278.
- Palma AE, Wicks RT, Popli G, *et al*. Corpus callosotomy via laser interstitial thermal therapy: a case series. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*, 2019, 23(3): 303-307.

# 儿童癫痫共患抽动障碍的临床特点分析



辛莹莹, 孙丹, 刘智胜

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 神经内科 (武汉 430016)

**【摘要】** 目的 总结儿童癫痫共患抽动障碍的临床特点。方法 回顾性收集华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 2018 年 12 月—2021 年 6 月收治的 12 例癫痫共患抽动障碍患儿的病例资料, 对其临床特点、脑电图、头颅影像学、治疗、预后等进行分析和总结。**结果** 12 例癫痫共患抽动障碍患儿, 其中男 11 例、女 1 例, 平均年龄 (10.0±2.9) 岁。癫痫发作起病年龄为 0.6~11 岁, 平均 (6.5±3.3) 岁, 抽动障碍起病年龄范围为 3.5~11 岁, 平均 (7.2±2.0) 岁。癫痫发作类型包括局灶性发作 (8 例)、不典型失神发作 (2 例)、肌阵挛发作 (1 例) 和强直-阵挛发作 (3 例)。癫痫综合征包括儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (2 例)、青少年肌阵挛癫痫 (1 例)、Dravet 综合征 (1 例) 和颞叶癫痫 (1 例)。平均口服抗癫痫发作药物 1 种, 包括拉莫三嗪、丙戊酸、奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯和吡仑帕奈。抽动障碍病程范围 0.5~3.0 年, 平均 (1.5±0.9) 年。临床分型包括暂时性抽动障碍 (4 例)、慢性运动抽动障碍 (5 例)、Tourette 综合征 (3 例), 末次随访时病情严重程度均为轻度。除抽动障碍外, 其他共患病有注意缺陷与多动障碍 (2 例)、智力发育障碍 (3 例)、遗尿症 (1 例)、情绪障碍 (1 例)。脑电图示: 12 例患儿发作间期有异常放电, 其中局灶性放电 (7 例, 右侧颞区起始 1 例)、多灶性放电 (5 例, 右侧中央、中颞区起始 1 例), 6 例监测到临床发作 (局灶性发作 3 例, 不典型失神发作 2 例, 肌阵挛发作 1 例)。头颅磁共振成像均未见明显异常。随访时间为 0.5~3.0 年, 至末次随访时 (截至 2022.01.01) 8 例癫痫发作已控制、4 例抽动障碍治愈, 大部分患儿癫痫及抽动障碍预后良好。**结论** 儿童癫痫共患抽动障碍大多预后良好, 癫痫发作形式及癫痫综合征可有多种, 其预后主要取决于癫痫发作的控制、抽动症状严重程度、是否存在其他神经精神类共患病等, 故药物治疗以控制癫痫发作为主, 同时共患病对患儿造成的影响亦不容忽视, 临床需定期随诊、及时评估并进行相应干预。

**【关键词】** 儿童; 癫痫; 共患病; 抽动障碍

## Analysis of clinical features of epilepsy comorbid with tic disorders in children

XIN Yingying, SUN Dan, LIU Zhisheng

Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

Corresponding author: LIU Zhisheng, Email: liuzsc@126.com

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical characteristics of epilepsy comorbid with tic disorders in children, and discuss its diagnosis, treatment and management. **Methods** The clinical data of 12 epileptic children comorbid with tic disorders treated in Wuhan children's Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from December, 2018 to June, 2021 was collected retrospectively. The clinical characteristics, EEG, MRI, treatment, prognosis of epileptic children comorbid with tic disorders were analyzed and summarized. **Results** There were 12 epileptic children comorbid with tic disorders in total, 11 males, 1 female, average (10.0±2.9) years old. The onset age of epilepsy was ranged from 0.6 to 11 years old, average (6.5±3.3) years old. The onset age of tic disorders ranged from 3.5 to 11 years old, average (7.2±2.0) years old. The epileptic seizure types included focal seizures (Focal, 8 cases), atypical absence seizures(AAS, 2 cases), myoclonic seizure (MS, 1 case), generalized tonic-clonic seizures (GTCS, 3 cases). The epileptic syndromes included benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECT, 2 cases), Dravet syndrome (1 case), juvenile myoclonic epilepsy(JME, 1 case), temporal lobe epilepsy (TLE, 1 case).The average oral antiepileptic seizure drug was 1, including lamotrigine(LTG), valproic acid(VPA), oxcarbazepine(OXC),

DOI: 10.7507/2096-0247.202203004

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFC1306202); 湖北省儿童神经发育障碍临床医学研究中心建设项目 (鄂科技发社 2020-19 号)

通信作者: 刘智胜, Email:liuzsc@126.com

levetiracetam(LEV), topiramate(TPM) and Perampnel. The clinical course of tic disorders ranged from 0.5 to 3.0 years, average (1.5±0.9) years. The clinical types included provisional tic disorder (PTD, 4 cases), chronic tic disorder (CTD, 5 cases, all of which were motor tics) and Tourette syndrome (TS, 3 cases). The severity of tic disorders was mild up to the last follow-up. In addition to tic disorders, other comorbidities included attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD, 2 cases), 1 children was mixed type, 1 children was hyperactive impulse dominated type, psychomotor development disorder(3 cases), enuresis (1 case) and emotional disorder (1 case). There were interictal epileptiform discharges in 12 children with EEG, including focal discharges(7 cases, 1 EEG showed that focal discharges originated from the right temporal region), multiple discharges (5 cases, 1 EEG showed that multiple discharges originated from the right centro-temporal region), and clinical seizures were monitored in 6 cases (3 cases of focal seizures, 2 cases of atypical absence seizures, and 1 case of myoclonic seizure). Magnetic resonance imaging (MRI) of head showed no obvious abnormalities. The follow-up time was ranged from 0.5 to 3.0 years. Up to the last follow-up (2022.01.01), 8 cases of epilepsy had been controlled and 4 cases of tic disorders were cured. The prognosis of epilepsy comorbid with tic disorders in most children was good. **Conclusions** The prognosis of epilepsy comorbid with tic disorders in most children is good, the types of epileptic seizures and epileptic syndromes are various. Prognosis of these children mainly depends on the control of epileptic seizures, the severity of tics and existence of other neuropsychiatric comorbidities. Therefore, drug treatment mainly focuses on controlling the epileptic seizures, and the impact of comorbidities on children can not be ignored. The clinical management needs regular follow-up, timely evaluation and corresponding interventions.

**【Key words】** Children; Epilepsy; Comorbidity; Tic disorders

癫痫是儿童神经系统最常见的慢性发作性疾病,在癫痫的诊断中,判断是否伴有共患病是其中重要的一环,如注意缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、孤独症谱系障碍(Autistic spectrum disorder, ASD)、焦虑障碍、抑郁障碍、抽动障碍(Tic disorders, TD)等,共患病的存在可能对患儿学习、生活、社会交往等方面造成不同程度的影响,同时对于癫痫的管理及治疗也可能带来如依从性差等问题。然而,目前癫痫共患抽动障碍发病率较低,国内外研究较少,临床医师对于其诊断、治疗、预后及管理等方面的认识尚不充分。本文就华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院于2018年12月-2021年6月诊治的12例癫痫共患抽动障碍患儿的临床特点进行分析和总结,为临床提供参考和借鉴。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性收集2018年12月-2021年6月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院就诊的12例癫痫共患TD患儿的病例资料,收集患儿近3~6个月进行的门诊复诊或电话随访资料。该研究获得华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院医学伦理委员会审核批准及所有患儿监护人知情同意(伦理审查编号:2022R012-E01)。

### 1.2 方法

**1.2.1 收集临床资料** 查阅每例患儿的电子病历,

收集每例患儿的癫痫起病年龄、发作类型、癫痫控制情况、抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)的名称及数量、头颅影像学、脑电图及抽动障碍起病时间、抽动症状、治疗情况、是否伴有其他共患病、预后(是否有语言、运动、智力发育落后)等指标。

**1.2.2 诊断标准** ①依据2017年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)癫痫的分类对患儿癫痫发作类型(局灶性、全面性、全面性及局灶性两者兼有或未知)以及癫痫综合征进行分类;②TD及其他共患病诊断采用《美国精神障碍诊断与统计手册》第5版(DSM-5)标准进行;③同时满足“癫痫”与“TD”两个诊断标准的患儿。

**1.2.3 病情评估** 癫痫控制情况以癫痫诊断近一年的发作频率为标准,参考其他国内外文献的分类方法,按发作频率不同分4类:①癫痫无发作(近1年内无发作);②癫痫偶尔发作(近1年内发作1~4次);③癫痫经常发作(近1年内发作5~10次);④癫痫频繁发作(近1年内发作>10次);TD临床分型:按照临床特点及病程长短分为暂时性抽动障碍(Provisional tic disorder, PTD)、慢性运动或发声抽动障碍(Phronic motor/vocal tic disorder, CTD)、Tourette综合征(Tourette syndrome, TS);TD病情严重程度评估:末次随访时应用耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)进行评估,YGTSS总分=(运动抽动+发声

抽动+功能损害)评分, YGTSS 总分<25 分为轻度, 25~50 分为中度, >50 分为重度。

### 1.3 统计学分析

数据采用 Excel 软件进行资料统计, 非正态分布的计量资料用 M(范围)表示, 计数资料以例(%)表示。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

12 例癫痫共患抽动障碍患儿, 其中男 11 例、女 1 例, 平均年龄(10.0±2.9)岁。癫痫起病年龄为 0.6~11 岁, 平均(6.5±3.3)岁。抽动障碍起病年龄 3.5~11 岁, 平均(7.2±2.0)岁。个人史及既往史中, 1 例(8%)为早产及窒息缺氧史、1 例(8%)生后有低血糖脑病史、3 例(25%)既往有热性惊厥史。2 例(17%)患儿有相关家族史, 系父亲幼年时有热性惊厥史。共患病方面, 除 TD 以外, 3 例共患智力发育障碍、1 例同时共患 ADHD(混合型)与遗传症、1 例同时共患 ADHD(多动冲动为主型)与情绪障碍。详见表 1。

### 2.2 辅助检查

**2.2.1 血清学实验室检查** 仅患儿 5 在就诊期间发现抗链球菌溶血素 O 明显升高(614 IU/ml), 予以长效青霉素注射治疗, 一年后复查该指标恢复正常。住院期间 12 例患儿均完善血尿代谢筛查, 结果均正常。患儿 9 完善基因检测示: SCN1A 基因第 15 号外显子有 1 个杂合点突变, c2134C>T(p.R712X)杂合变异, 该变异为无义突变, 父母均未检测到该变异; 余 11 例患儿均未行基因检测。

**2.2.2 头颅磁共振成像** 磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI), 12 例患儿头颅 MRI 均未见明显异常。

**2.2.3 视频脑电图检查** 12 例患儿均行视频脑电图检查, 癫痫发作间期均有异常放电, 7 例为局灶性放电(58%), 其中 1 例为右侧颞区起始; 5 例为多灶性放电(42%), 其中 1 例为右侧中央、中颞区起始; 余 10 例未发现特定放电起源部位; 6 例监测到临床发作(50%), 其中 3 例局灶性发作, 2 例不典型失神发作, 1 例肌阵挛发作。至末次随访时仅 1 例患儿脑电图完全恢复正常, 余 11 例患儿脑电图发作间期仍有异常放电。

### 2.3 癫痫患病及治疗情况

12 例癫痫共患 TD 患儿中, 癫痫发作类型有 8 例为局灶性发作(33%)、1 例肌阵挛发作(8%)、3 例强直阵挛发作(25%)、2 例不典型

失神发作(17%), 其中局灶性发作最常见, 强直阵挛发作次之。癫痫综合征包括 2 例儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(16%)、1 例 Dravet 综合征(8%)、1 例青少年肌阵挛癫痫(8%)、1 例颞叶癫痫(8%)。治疗药物有拉莫三嗪(1 例)、丙戊酸(4 例)、托吡酯(2 例)、吡仑帕奈(1 例)、左乙拉西坦(1 例)、奥卡西平(4 例), 其中 1 例患儿单用拉莫三嗪控制(1.6 年无发作), 3 例患儿单用奥卡西平控制(0.7~2 年无发作), 2 例患儿单用丙戊酸控制(1.6~2 年无发作), 1 例患儿联用奥卡西平与托吡酯控制(2.8 年无发作), 1 例患儿联用丙戊酸与托吡酯控制(1.2 年无发作), 1 例患儿为癫痫首次发作暂未用药(目前 11 月无发作), 1 例患儿单用吡仑帕奈且处于加量期(半月无发作), 余 1 例仍有发作(每周 3~5 次)。详见表 2。

### 2.4 抽动障碍患病及治疗情况

12 例癫痫共患 TD 患儿中, 4 例 PTD(33%)、5 例 CTD(42%)、3 例 TS(25%), 临床症状中运动抽动有眨眼睛、挤眼睛、摇头、仰头、甩头、歪头、打嗝、长舒气、扭脖子、耸肩、口角抽动、努嘴、叩手指、叩齿、拍手、伸手臂等多种形式, 发声抽动有吸鼻子、喉中发声、清嗓子; 5 例患儿既有运动抽动也有发声抽动(42%), 7 例患儿只有运动抽动(58%); 9 例患儿抽动形式不超过 3 种(75%), 余 3 例患儿有三种以上的抽动形式(25%)。4 例患儿单用可乐定透皮贴剂, 其余未予药物治疗。末次随访时平均 YGTSS 为 17 分, 4 例患儿目前抽动障碍已治愈(25%), 余 8 例病情严重程度为轻度(75%)。详见表 3。

## 3 讨论

癫痫是儿童神经系统最常见的慢性发作性疾病, 常与精神类疾病共患, 癫痫共患精神类疾病的发生率是普通儿童群体的接近 5 倍<sup>[1]</sup>。抽动障碍亦是儿童时期常见的神经发育障碍性疾病, 中国学龄儿童和青少年群体发病率约为 2.5%<sup>[2]</sup>。癫痫共患 TD 的研究报道较少, 极有限的研究报道共患率为 1.7~21.8%<sup>[3]</sup>, 目前二者相互联系的确切机制尚未明确, 药物治疗选择亦无相应的治疗推荐。本研究 12 例癫痫共患 TD 患儿中男性 11 例、女性 1 例, 男女比例为 11:1。男性癫痫发作的易感性和发生率通常高于女性<sup>[4]</sup>, 同时 TD 在男性患儿中也更多见, 通常男女之比为 3~4:1<sup>[5]</sup>, 提示男性癫痫患儿更容易共患 TD, 这与 2015 年台湾的一项队列研究结论是一致的<sup>[6]</sup>。12 例患儿中癫痫发作形式以局灶性

表 1 12 例癫痫共患抽动障碍患儿基本信息

Tab.1 Basic information of 12 epileptic children comorbid with tic disorders

病例 Case	性别 Gender	家族史 Family history	既往史 Past history	癫痫起病年龄(岁) Onset age of epilepsy	抽动障碍起病年龄(岁) Onset age of tic disorders	其他共患病 Other comorbidity
1	女	无	热性惊厥史	8.2	7.8	无
2	男	无	无特殊	3	6.6	无
3	男	无	热性惊厥史	4.3	5.7	无
4	男	无	孕32周早产、出生后窒息缺氧	11	11	智力发育障碍
5	男	父亲幼时热性惊厥史	无特殊	9.3	9.3	智力发育障碍
6	男	无	低血糖脑病	2	5	ADHD(混合型)、遗尿症
7	男	无	无特殊	8.8	8.8	无
8	男	无	无特殊	6.9	6.9	ADHD(多动冲动型为主型)、情绪障碍
9	男	无	无特殊	0.6	7	智力发育障碍
10	男	父亲幼时热性惊厥史	热性惊厥史	8.3	3.5	无
11	男	无	无特殊	9.3	8.3	无
12	男	无	无特殊	6.7	6.6	无

表 2 12 例癫痫共患抽动障碍患儿的癫痫患病及治疗情况

Tab.2 Introduction of epilepsy and its treatment of 12 epileptic children comorbid with tic disorders

病例 Case	发作类型 Seizure type	癫痫综合征 Epileptic syndrome	脑电图放电 EEG discharges	抗癫痫发作药物 ASMs	末次随访时发作频率 Seizure frequency up to the last follow-up	末次随访时脑电图 EEG up to the last follow-up
1	MS	JME	多灶性	LTG	1.6年无发作	异常
2	Focal	BECT	局灶性	OXC	2年无发作	异常
3	Focal	TLE	局灶性(右侧颞区起始)	OXC、TPM	2.8年无发作	异常
4	GTCS	-	多灶性	LEV	1.6年无发作	异常
5	GTCS、AAS	-	多灶性	VPA	3~5次/周	异常
6	Focal	-	局灶性	VPA	1.6年无发作	异常
7	AAS	-	局灶性	VPA	2年无发作	异常
8	Focal	-	局灶性	OXC	8个月无发作	异常
9	Focal、GTCS	Dravet综合征	多灶性	TPM、VPA	1.2年无发作	正常
10	Focal	-	局灶性	OXC	10个月无发作	异常
11	Focal	-	局灶性	未用药	11个月无发作	异常
12	Focal	BECT	多灶性(右侧中央、中颞区起始)	吡仑帕奈	0.5个月无发作	异常

注: MS: 肌阵挛发作; Focal: 局灶性发作; GTCS: 全面强直阵挛发作; AAS: 不典型失神发作; LTG: 拉莫三嗪, VPA: 丙戊酸, LEV: 左乙拉西坦, TPM: 托吡酯, OXC: 奥卡西平, JME: 青少年肌阵挛癫痫, BECT: 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波, TLE: 颞叶癫痫  
Notes: MS: Myoclonic seizure; Focal: Focal seizure; GTCS: Generalized tonic-clonic seizure; AAS: Atypical absence seizure; LTG: Lamotrigine; VPA: Valproate; LEV: Levetiracetam; TPM: Topiramate; OXC: Oxcarbazepine; JME: Juvenile myoclonic epilepsy; BECT: Benign childhood epilepsy with centrotemporal spike; TLE: Temporal lobe epilepsy

发作为主, 其他发作形式如肌阵挛、不典型失神、强直-阵挛。临床中癫痫肌阵挛、眼睑肌阵挛发作易与 TD 的抽动动作相混淆, 接诊时应注意通过视

频脑电图检查仔细鉴别。癫痫肌阵挛发作为单侧或双侧, 表现为反复发作、短暂的、双侧对称的、同步的、无节律性、不规则的肌阵挛抽动, 主要累及



表 3 癫痫共患抽动障碍患儿的抽动障碍病情及治疗情况

Tab.3 Introduction of tic disorders and its treatment of 12 epileptic children comorbid with tic disorders

病例 Case	临床分型 Clinical classification	抽动症状 Tic symptoms	治疗药物 Treatment	病程(年) Course of disease	末次随访时YGTSS YGTSS up to the last follow-up	病情严重程度 Severity up to the last follow-up
1	PTD	眨眼、摇头	无	0.5	0	-
2	PTD	打嗝、长舒气	无	0.7	0	-
3	TS	清嗓子、耸肩、眨眼	可乐定	1.8	6+0+10	轻度
4	CTD	扭脖子、耸肩	可乐定	2	9+0+10	轻度
5	CTD	嘴角抽动、肢体抽动	无	1.3	6+0+10	轻度
6	PTD	眨眼、拍手、耸肩、摇头、说脏话、清嗓子、拍头	可乐定	0.6	5+0+0	轻度
7	CTD	眨眼、口角抽动	无	3.3	5+0+10	轻度
8	TS	不自主努嘴、眨眼、清嗓子	无	1	0	-
9	CTD	眨眼、挤眼睛	无	1.7	11+0+10	轻度
10	CTD	扭脖子、眨眼睛、清嗓子	无	2.3	0	-
11	TS	眨眼、喉中发声、吸鼻子、耸肩、努嘴	无	2	8+6+10	轻度
12	PTD	抓手指、摆头、叩齿、甩头、扭脖子	可乐定	0.5	9+0+10	轻度

双侧上肢和肩部，偶可累及下肢、躯干或头部；眼睑肌阵挛发作时同期脑电为广泛性高波幅 3 ~ 6 Hz 棘慢波或多棘慢波节律性爆发，具有闭眼诱发异常放电或光敏性的特征，而抽动发作同期脑电不伴有异常放电，临床如使用 ASMs 或抗抽动药物治疗后仍无明显好转时需考虑是否存在误诊误治的情况。

癫痫与 TD 二者之间可能存在共同的神经生物学基础，如皮质基底节环路异常及多巴胺能系统失衡等。既往有学者通过动物模型对癫痫和 TD 的发病机制进行研究：如在失神发作的癫痫动物模型里，皮质纹状体网络可被尖波发放所干扰<sup>[7]</sup>，同时失神发作的癫痫患儿更容易受到严重神经精神疾病的影响，包括注意力、认知、记忆和情绪障碍等<sup>[1]</sup>。本研究中患儿 5、患儿 7 为不典型失神发作，且患儿癫痫与 TD 起病年龄相同。在颞叶癫痫的动物模型中，已证明慢性边缘叶的癫痫发作与皮质纹状体系统功能的改变有关<sup>[8]</sup>，同时颞叶癫痫患儿容易合并精神类共患病<sup>[9]</sup>，本研究中患儿 3 脑电图示局灶性放电起源于右侧颞区，癫痫综合征诊断为颞叶癫痫，至末次随访时除 TD 外无明显情绪障碍或异常精神症状，仍需进一步随访。另有一些影像学研究表明青少年肌阵挛癫痫、颞叶癫痫与多巴胺能系统失衡有关，如在颞叶癫痫患者中，尾状核、壳核和黑质 18F-多巴摄取减少<sup>[10]</sup>，在仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫与青少年肌阵挛癫痫患者中检测到多

巴胺转运体的减少<sup>[11-12]</sup>。上述癫痫发作形式及癫痫综合征提示大脑皮层异常放电可能会导致皮质纹状体环路的功能异常进而引起 TD 的发生，具体发病机制需通过动物模型进一步探讨和验证。本研究中 12 例癫痫共患 TD 患儿有 2 例共患 ADHD (17%)，1 例为混合型、1 例为多动冲动为主型。患儿 6 癫痫与 TD 均控制，其共患的多动、冲动、注意力不集中及遗尿症是目前造成患儿功能损害的主要来源，患儿 9 共患的多动、冲动及情绪障碍严重影响其学习、生活及社会交往。癫痫与 ADHD 共患率为 12% ~ 39%<sup>[13]</sup>，儿童 TD 与 ADHD 共患率达 50% 以上<sup>[14]</sup>，较高的共患率从某种程度上解释了 ADHD 成为癫痫共患 TD 的独立危险因素<sup>[6]</sup>，而这可能与三者之间存在共同遗传生物学基础有关。因而临床中对于癫痫共患 TD 患儿除关注其癫痫发作及抽动控制情况以外，还应关注其是否伴有其他可能造成功能损害的相关因素。

关于癫痫共患 TD 的治疗情况及预后，本研究中 12 例患儿中 7 例患儿无癫痫发作、1 例偶有发作、1 例频繁发作；末次随访时 4 例患儿 TD 已治愈、余 8 例中病情严重程度均为轻度，3 例患儿伴有智力发育障碍，余语言、认知、运动发育不受影响。无患儿因 ASMs 诱发或加重 TD。既往有文献报道部分 ASMs 可能会诱发 TD，最常见的是卡马西平与拉莫三嗪，前者因严重的副作用很少用于儿童群体，拉莫三嗪诱发抽动症状通常在治疗数月后

出现,可能与 ASMs 导致皮层-纹状体-丘脑-皮层环路中涉及的神经递质失衡或者干扰大脑神经网络活动等机制有关<sup>[15]</sup>。因此,癫痫患儿使用拉莫三嗪期间出现眨眼睛、耸鼻子、扭脖子等抽动症状,应注意识别是否为药物继发性抽动,一旦考虑继发性抽动,停药后观察数天即可消失。

关于儿童癫痫共患 TD 的诊治及管理,癫痫可在共患病之前起病,也可以在共患病同时或之后发生<sup>[16]</sup>。癫痫共患 TD 预后主要取决于癫痫发作的控制情况,TD 病情严重程度,是否存在其他精神类共患病如焦虑障碍、抑郁障碍、强迫障碍等。癫痫药物治疗可根据癫痫病因及癫痫综合征进行选择,制定个性化的抗癫痫发作治疗方案,尽量减少联合用药,从而降低神经精神共患病的风险,同时尽量避免可能会诱发或加重 TD 的药物。TD 经临床医师评估后病情为轻(中)度、未造成功能损害的患儿只需要予以临床观察随访与等待、加强心理教育亦或是行为干预治疗。当 TD 病情严重程度为中(重)度、影响患儿学习、生活及社会交往时,可选择一线抗抽动药物如可乐定、阿立哌唑、硫必利等治疗。ASMs 中托吡酯为治疗 TD 临床证据等级相对较高的二线用药<sup>[17]</sup>,可在癫痫药物治疗方案的基础上加用托吡酯,而氯硝西泮、丙戊酸、左乙拉西坦等 ASMs 对难治性 TD 病例可能有效<sup>[18]</sup>。

综上,癫痫与 TD 均为儿童时期神经系统常见的慢性疾病,因而在控制癫痫发作的同时,还应密切关注患儿是否存在可能给患儿社会功能造成损害的抽动症状及其他精神类共患病,注意将癫痫发作与抽动症状相鉴别,早期识别与诊断、定期评估,从而及时干预与治疗。癫痫共患 TD 可有多种癫痫发作类型及癫痫综合征。未来有望通过建立癫痫、TD、癫痫共患 TD 的动物模型对二者共患的病因及发病机制做进一步探讨。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Dagar A, Falcone T. Psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy. *Current psychiatry reports*, 2020, 22(12): 77.
- Li F, Cui Y, Li Y, *et al.* Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17, 524 individuals. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(1): 34-46.
- 李桃利, 王艺. 癫痫儿童神经精神共患病的研究进展. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(4): 578-584.
- Reddy DS. The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav*, 2017, 152: 97-104.
- Singer HS. Tics and tourette syndrome. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(4): 936-958.
- Weng WC, Huang HL, Wong LC, *et al.* Increased risks of tic disorders in children with epilepsy: a nation-wide population-based case-control study in Taiwan. *Res Dev Disabil*, 2016, 51-52: 173-180.
- Slaght SJ, Paz T, Chavez M, *et al.* On the activity of the corticostriatal networks during spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. *J Neurosci*, 2004, 24(30): 6816-6825.
- Avchalumov Y, Kirschstein T, Köhling R. Altered physiology and pharmacology in the corticostriatal system in a model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 151-157.
- Vinti V, Dell'isola GB, Tascini G, *et al.* Temporal lobe epilepsy and psychiatric comorbidity. *Front Neurol*, 2021, 12: 775781.
- Boullieret V, Semah F, Chassoux F, *et al.* Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study. *Neurology*, 2008, 70(3): 177-184.
- Ciomas C, Wahlin TB, Espino C, *et al.* The dopamine system in idiopathic generalized epilepsies: identification of syndrome-related changes. *Neuroimage*, 2010, 51(2): 606-615.
- Odano I, Varrone A, Savic I, *et al.* Quantitative PET analyses of regional [<sup>11</sup>C]PE2I binding to the dopamine transporter-application to juvenile myoclonic epilepsy. *Neuroimage*, 2012, 59(4): 3582-3593.
- Rheims S, Auvin S. Attention deficit/hyperactivity disorder and epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 219-225.
- Szejko N, Jakubczyk A, Janik P. Prevalence and clinical correlates of self-harm behaviors in Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 638.
- Peters J, Vijiaratnam N, Angus-Leppan H. Tics induced by antiepileptic drugs: a pragmatic review. *J Neurol*, 2021, 268(1): 321-336.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- Liu ZS, Cui YH, Sun D, *et al.* Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 774.
- Kious BM, Jimenez-Shahed J, Shprecher DR. Treatment-refractory Tourette syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 70: 227-236.

# 癫痫合并妊娠 36 例临床特点分析



肖培晨<sup>1,2</sup>, 王晓荣<sup>3</sup>, 白莲<sup>3</sup>, 王广新<sup>1,2</sup>

1. 山东大学齐鲁医学院 (济南 250012)

2. 济南市中心医院 智能诊断创新中心 (济南 250013)

3. 济南市中心医院 全科医学科 (济南 250013)

**【摘要】** 目的 分析癫痫合并妊娠的临床特点,为癫痫合并妊娠患者的规范化管理提供参考依据。方法 收集 2012 年 6 月—2021 年 6 月在济南市中心医院产科分娩的癫痫合并妊娠患者的临床资料,分析患者妊娠期间抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 应用情况、癫痫发作频率变化、妊娠结局、分娩方式、子代喂养方式以及并发症的发生情况。结果 纳入患者 36 例,其中妊娠期间单用 ASMs 治疗 20 例 (55.56%)、联合用药治疗 5 例 (13.88%)、未服用 11 例 (30.56%)。坚持系统应用 ASMs 者 15 例 (41.67%)、未坚持系统用药者 17 例 (47.22%)、用药史不详者 4 例 (11.11%)。妊娠期癫痫发作频率增加 5 例 (13.89%)、癫痫发作频率减少 7 例 (19.44%)、癫痫发作频率不变 24 例 (66.67%)。妊娠结局:足月产 33 例 (91.67%)、早产 1 例 (2.78%)、流产 2 例 (5.55%);分娩方式:剖宫产 31 例 (91.18%)、阴道分娩 3 例 (8.82%)。分娩后奶粉喂养 4 例 (11.76%)、母乳喂养 30 例 (88.24%)。并发症:贫血 6 例 (16.67%)、妊娠期高血压 5 例 (13.89%)、妊娠期糖尿病 3 例 (8.33%)、胎膜早破 4 例 (11.11%)、胎儿生长受限 2 例 (5.56%)、羊水过少 2 例 (5.56%)、胎儿窘迫 3 例 (8.33%)、新生儿窒息 3 例 (8.33%)。结论 癫痫合并妊娠患者系统应用 ASMs 治疗者比例低,癫痫发作控制不佳,临床上对于该类患者缺乏规范化管理。

**【关键词】** 妊娠; 癫痫; 抗癫痫发作药物; 临床特点; 妊娠结局

## An analysis on clinical characteristics of 36 epileptics with pregnancy

XIAO Peichen<sup>1,2</sup>, WANG Xiaorong<sup>3</sup>, BAI Lian<sup>3</sup>, WANG Guangxin<sup>1,2</sup>

1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China

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

3. General Medical Department, Jinan Central Hospital, Jinan 250013, China

Corresponding author: BAI Lian, Email: 2280887385@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical characteristics of epileptics with pregnancy and then provide reference for standardized management of epileptics with pregnancy. **Methods** From June 2012 to June 2021, epileptics with pregnancy who delivered in Jinan Central Hospital were selected as the research subjects. The clinical data such as the application of Antiseizure medications (ASMs) during pregnancy, seizure frequency, pregnancy outcomes, delivery ways, offspring feeding ways and the incidence of complications were investigated and analyzed. **Results** Among 36 epileptics with pregnancy, 20 cases (55.56%) were treated with ASMs alone, 5 cases (13.88%) were treated with combined medication, and 11 cases (30.56%) were treated without ASMs during pregnancy. 15 cases (41.67%) adhered to systematic application of ASMs, 17 cases (47.22%) did not adhere to systematic application of ASMs, and 4 cases (11.11%) had unknown medication history. The frequency of seizures increased in 5 cases, decreased in 7 cases and unchanged in 24 cases during pregnancy. Pregnancy outcomes: full-term delivery in 33 cases (91.67%), preterm delivery in 1 case (2.78%) and abortion in 2 cases (5.56%). Delivery mode: cesarean section in 31 cases (91.18%), vaginal delivery in 3 cases (8.82%). After delivery, 4 cases (11.76%) were fed with milk powder and 30 cases (88.24%) were breast-fed. Complications: There were 6 cases complicated with anemia (16.67%), 5 cases complicated with gestational hypertension (13.89%), 3 cases complicated with gestational diabetes (8.33%), 4 cases complicated with premature rupture of membranes (11.11%), 2 cases complicated with fetal growth restriction (5.56%), 2 cases complicated with oligohydramnios (5.56%), 3 cases

DOI: 10.7507/2096-0247.202201003

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2019MH043); 济南市卫健委科技计划项目 (2019-1-04)

通信作者: 王广新, Email: 2280887385@qq.com; 白莲, Email: lianbai2005@126.com

complicated with fetal distress (8.33%) and 3 cases complicated with neonatal asphyxia (8.33%). **Conclusions** The proportion of epileptics with pregnancy who were systematically treated with ASMs was low and the seizures were poorly controlled. There is a lack of standardized management for such patients in clinical practice.

**【Key words】** Pregnancy; Epilepsy; Antiseizure medications; Clinical characteristics; Pregnancy outcomes

癫痫是神经系统的常见疾病,给患者及其家属带来沉重的负担。癫痫合并妊娠患者的死亡率是健康妊娠女性的10倍<sup>[1]</sup>。女性癫痫发作的频率及强度在青春期、妊娠期、绝经期会发生相应的改变。由于目前对癫痫的诊疗水平不断提高,越来越多的女性癫痫患者可以正常结婚、生育。本研究对女性癫痫合并妊娠患者的发病年龄、抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)应用情况、癫痫发作频率变化、妊娠结局、分娩方式、子代喂养方式以及并发症的发生情况进行分析,以期对癫痫合并妊娠患者的规范化管理提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2012年6月–2021年6月在济南市中心医院产科住院分娩的癫痫合并妊娠患者。本研究经济南市中心医院医学伦理委员会审核批准,且所有患者知情同意。

纳入标准:①女性癫痫患者,年龄在18~40岁,符合2014年国际抗癫痫联盟发布的癫痫诊断标准<sup>[2]</sup>,妊娠前已由神经内科确诊为癫痫;②证实合并妊娠,在本院建档、定期进行产前检查、终止妊娠或分娩。排除标准:①有明显精神行为异常不能配合的患者;②合并有严重心肺及肝肾功能障碍者;③妊娠期服用可能影响妊娠结局的其它药物。

### 1.2 方法

采集患者的临床资料,对病历资料不完善者采用电话随访方式进行相关资料补充。临床资料主要包括以下方面:发病年龄、妊娠年龄、孕周、临床发作类型、ASMs应用情况、癫痫发作频率变化、妊娠结局、分娩方式、子代喂养方式以及并发症的发生情况等。将患者妊娠期癫痫发作频率与该患者末次月经前40周内癫痫发作频率相对比,以评估癫痫合并妊娠患者妊娠期发作频率的变化<sup>[3]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析。计量资料若符合正态分布则采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布时采用中位数(四分位数)表示;计数资料以例数、百分率表示。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入患者36例,发病年龄1~29岁,平均(14.20±8.27)岁;妊娠年龄23~39岁,平均(29.44±3.90)岁;经产妇16例、初产妇20例。见表1。

### 2.2 抗癫痫发作药物应用及癫痫发作情况

36例患者中局灶性发作13例(36.11%)、全面性发作5例(13.89%)、妊娠期间未发作18例

表1 36例癫痫合并妊娠患者临床特点[n, % ( $\bar{x}\pm s$ )]

Tab.1 Clinical characteristics of 36 epileptics with pregnancy ( $\bar{x}\pm s$  or cases, %)

临床特征 Clinical characteristics	数值 Numerical value
发病年龄(岁) Onset age	14.20±8.27
妊娠年龄(岁) Gestational age	29.44±3.90
癫痫发作类型 Seizure type	
局灶性 Focal seizure	13 (36.11)
全面性 Generalized seizure	5 (13.89)
未发作 No seizure	18 (50.00)
妊娠期癫痫发作频率变化 Seizure frequency	
增加 Increased frequency	5 (13.89)
减少 Decreased frequency	7 (19.44)
不变 No change	24 (66.67)
抗癫痫药物应用情况 Application of ASMs	
单药 Single drug	20 (55.56)
联合用药 Drug combination	5 (13.88)
未服药 Drugs not taken	11 (30.56)
妊娠结局 Pregnancy outcomes	
足月产 Full-term delivery	33 (91.67)
早产 Preterm delivery	1 (2.78)
流产 Abortion	2 (5.55)
分娩方式 Delivery ways	
剖宫产 Cesarean section	31 (91.18)
阴道分娩 Vaginal delivery	3 (8.82)
喂养方式 Feeding ways	
奶粉 Fed with milk powder	4 (11.76)
母乳 Breast-fed	30 (88.24)

(50.00%)。ASMs 单药治疗 20 例 (55.56%)、联合用药治疗 5 例 (13.88%)、未服用 ASMs 11 例 (30.56%)。见表 2。

### 2.3 妊娠期癫痫服药规律性与发作频率的变化情况

36 例患者中坚持系统服用 ASMs 者 15 例 (41.67%)、未坚持系统服药者 17 例 (47.22%)、服药史不详者 4 例 (11.11%)。妊娠期癫痫发作频率增加 5 例 (13.89%)、癫痫发作频率减少 7 例 (19.44%)、癫痫发作频率不变 24 例 (66.67%)。

### 2.4 癫痫合并妊娠患者的妊娠结局、分娩方式及喂养情况

本研究样本中剖宫产 31 例 (91.18%)、阴道分娩 3 例 (8.82%)；足月产 33 例 (91.67%)、早产 1 例 (2.78%)、流产 2 例 (5.55%)，其中 1 例患者孕早期要求人工流产、1 例患者于妊娠中期出现稽留流产后行利凡诺引产。娩出胎儿均未见明显畸形。喂养方式主要分为奶粉喂养和母乳喂养，共 34 例娩出胎儿，其中分娩后奶粉喂养 4 例 (11.76%)、母乳喂养 30 例 (88.24%)。见表 1。

### 2.5 妊娠期并发症的发生情况

36 例患者中发生贫血 6 例 (16.67%)、妊娠期高血压 5 例 (13.89%)、妊娠期糖尿病 3 例 (8.33%)、胎膜早破 4 例 (11.11%)、胎儿生长受限 2 例 (5.56%)、羊水过少 2 例 (5.56%)、胎儿窘迫 3 例 (8.33%)、新生儿窒息 3 例 (8.33%)。

## 3 讨论

作为癫痫患者中的特殊群体，癫痫合并妊娠患者需要受到更多关注。目前从产科的视角进行的相关研究很少，产科医生往往诊治经验不足。本研究收集 36 例癫痫合并妊娠患者的资料，从产科的视角对女性癫痫合并妊娠患者的发病年龄、ASMs 应用情况、癫痫发作频率变化、妊娠结局、分娩方式、子代喂养方式以及并发症的发作情况等方面进行分析。

癫痫合并妊娠患者发生胎盘早剥、早产、流产等不良后果的风险较正常孕妇增加，对孕妇及胎儿的生命健康造成威胁<sup>[4]</sup>。既往有癫痫病史而妊娠期未经 ASMs 规律治疗的患者，妊娠期癫痫复发的风险较高，更容易出现不良妊娠结局<sup>[5]</sup>。患有癫痫的孕妇如果在妊娠期间癫痫发作，早产和低出生体重的风险很高<sup>[6-7]</sup>。本研究中坚持系统服药但妊娠期癫痫发作频率增加者 4 例，为难治性癫痫。妊娠期癫痫发作频率增加的影响因素：① 部分癫痫患者妊娠期需继续应用 ASMs 来控制癫痫发作，但因

表 2 妊娠期抗癫痫发作药物使用情况 (n, %)

Tab.2 The application of ASMs during pregnancy (n, %)

药物名称 Drug names	例数 Number of cases
左乙拉西坦 Levetiracetam	8 (22.22)
奥卡西平 Oxcarbazepine	3 (8.33)
拉莫三嗪 Lamotrigine	4 (11.11)
卡马西平 carbamazepine	3 (8.33)
丙戊酸钠 Sodium valproate	2 (5.56)
左乙拉西坦+奥卡西平 Levetiracetam and Oxcarbazepine	3 (8.33)
丙戊酸钠+苯巴比妥 Sodium valproate and Phenobarbital	1 (2.78)
丙戊酸钠+托吡酯 Sodium valproate and Topiramate	1 (2.78)

担心服用 ASMs 可导致胎儿畸形，而私自停药、减药；② 妊娠期孕妇雌激素水平明显增加，雌激素本身可促进癫痫发作；③ 妊娠期发生一系列生理变化（如水钠潴留等）可增加孕妇大脑的激惹性，对外界刺激敏感，此时劳累、焦虑抑郁、情绪波动等可引起癫痫频繁发作；④ 未能根据血药浓度监测结果调整 ASMs 剂量。有学者认为对有生育潜力的妇女进行更合理的 ASMs 选择，并对怀孕前 ASMs 治疗的优化提供循证咨询，有助于良好的妊娠结局<sup>[8]</sup>。测定血药浓度可以帮助患者进行个体化治疗，对患者的规范化管理发挥有益作用<sup>[9]</sup>。因此，临床上应加强癫痫合并妊娠患者的孕期心理疏导及宣传教育，要嘱咐其规律服用 ASMs，根据血药浓度监测结果调整药物以避免不良妊娠结局的发生。

应用大剂量 ASMs 及多药物联合治疗的孕妇，其胎儿发生畸形的风险更高<sup>[10]</sup>。与传统的 ASMs 相比，新型 ASMs 的不良反应和药物相互作用更少，致畸风险更低<sup>[11]</sup>。研究认为，胎儿畸形不仅与 ASMs 有关，也与遗传和环境因素有关，受多因素的影响<sup>[12-14]</sup>。ASMs 所致的最常见畸形包括先天性心脏病、唇腭裂、泌尿生殖系统缺损、神经管缺损。本研究未发现新生儿出生缺陷及新生儿死亡，一方面可能与本院患者规范产检及研究样本量小有关；另一方面也可能与患者及时补充叶酸、维生素 K 等有关。备孕前及孕早期添加叶酸治疗不仅对预防胎儿神经管畸形具有重要的作用，而且能使子代智商升高<sup>[15]</sup>。因此，鼓励癫痫合并妊娠患者每天补充适量的叶酸，拟在后续研究中扩大样本量，观察癫痫合并妊娠患者生育胎儿的畸形情况。

癫痫合并妊娠患者于产程中癫痫发作的发生率是 2%，发生的主要原因是 ASMs 浓度的水平较低<sup>[10]</sup>。与未患癫痫的妇女相比，患有癫痫的妇女更常选择剖宫产分娩<sup>[16]</sup>，但癫痫合并妊娠并非剖宫产的绝对指征<sup>[17]</sup>，还应结合癫痫发作情况及是否同时存在产科手术指征以决定最终分娩方式。本研究中，剖宫产率高达 91.18%，分析其原因可能为：① 孕妇及医生考虑孕妇本身有癫痫病史，担心在产程中癫痫发作危及母儿的生命健康；② 部分癫痫患者妊娠期间未规律服用 ASMs，导致患者在孕期癫痫频繁发作。因此，在癫痫发作控制好的情况下，患者可考虑阴道试产；若出现胎盘早剥、胎儿窘迫、子痫及妊娠期癫痫频繁发作等情况，仍建议剖宫产取胎。

大多数 ASMs 在母乳喂养期间被认为是安全或中度安全的，母乳喂养的婴儿血液样本中的抗癫痫药物浓度显著低于母亲的血液浓度<sup>[18]</sup>。鉴于母乳喂养的好处，以及有研究表明母亲服用 ASMs 不会产生不良影响，应鼓励患有癫痫的母亲进行母乳喂养，并对婴儿进行仔细监测<sup>[19-20]</sup>。若发现新生儿肌张力降低、吸吮困难、嗜睡时，应考虑应用代乳品。本研究样本中母乳喂养 30 例，占 88.24%，一方面可能与本院对癫痫合并妊娠患者进行母乳喂养宣传教育及指导有关；另一方面可能与本次研究样本量少有关。

综上，癫痫合并妊娠患者系统应用 ASMs 治疗者比例低，癫痫发作控制差，本次研究中约 1/3 的患者出现频繁发作，需要临床医生平衡药物治疗作用及致畸风险，合理选择 ASMs 并根据血药浓度监测结果及时调整，同时应加强与孕妇及家属的沟通交流以提高其依从性。本研究中自然分娩率低，在癫痫发作控制好的情况下，可以鼓励患者阴道试产。另外，本研究样本量少，后期要继续扩大样本量进行深入研究，以期对癫痫合并妊娠患者的规范化管理提供科学的参考依据。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Viale L, Allotey J, Cheong-See F, *et al.* Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015, 386(10006): 1845-1852.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, *et al.* Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. *Neurology*, 2009, 73(2): 133-141.
- Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*, 2018, 82: 52-56.
- Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, *et al.* Does pregnancy per se make epilepsy worse? *Acta Neurol Scand*, 2016, 133: 380-383.
- Kusznir VB, Barreto CF, Mella CC. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure*, 2019, 69: 251-257.
- Huang CY, Dai YM, Feng LM, *et al.* Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107433.
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 246-252.
- Jacob S, Nair AB. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs R D*, 2016, 16(4): 303-316.
- 单浩杰, 郑东琳, 杨帆, 等. 抗癫痫药物在妊娠期癫痫患者中的应用分析. *中国医刊*, 2018, 53(10): 1131-1135.
- Richards N, Reith D, Stitely M, *et al.* Antiepileptic drug exposure in pregnancy and pregnancy outcome from national drug usage data. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 84.
- Hanaya R, Arita K. The new antiepileptic drugs: their neuropharmacology and clinical indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(5): 205-20.
- Chen ZB, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol*, 2020, 33 (2) : 185-190.
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526-548.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 244-252.
- Razaz N, Tomson T, Wikström AK, *et al.* Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol*, 2017, 74(8): 983-991.
- Menzler K, Fuest S, Immisch I, *et al.* Epilepsy and Pregnancy. *Nervenarzt*, 2016, 87(9): 937-942.
- Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, *et al.* Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol*, 2020, 77(4): 441-450.
- 陈兆耀, 姜亚军. 癫痫和抗癫痫药物使用对胎儿的影响. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(2): 214-216.
- Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, *et al.* Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*, 2015, 28: 57-65.

# 以 Transmantle 征为主要 MRI 征象局灶性皮质发育不良所致难治性癫痫患儿手术预后分析



李林<sup>1</sup>, 孙志群<sup>2</sup>, 赵建设<sup>1</sup>, 崔若棣<sup>1</sup>, 李方元<sup>3</sup>

1. 山东大学齐鲁儿童医院 医学影像中心 (济南 250022)

2. 山东省潍坊市人民医院 新生儿科 (潍坊 261071)

3. 济南南郊医院 影像科 (济南 250000)

**【摘要】** 目的 探讨以 Transmantle 征 (T2WI 或 T2 FLAIR 序列白质内向脑室方向延伸锥形高信号) 为主要磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 征象的局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 患儿术后癫痫控制情况, 并分析诸因素对手术预后的影响。方法 回顾性分析 2015 年 5 月—2020 年 3 月于山东大学齐鲁儿童医院经病理证实的 56 例以 Transmantle 征为主要 MRI 征象的 FCD 患儿, 其中男 33 例、女 23 例, 平均年龄 (4.8±0.13) 岁, 分析其影像学及临床资料。分析其病理学类型及主要 MRI 征象、癫痫样放电范围、术后 Engel 分级情况。分析手术方式、发病类型、手术年龄、致病部位、病程及围手术期癫痫发作对患儿手术预后的影响。结果 术后病理示 56 例患儿均为 FCD II b 型, MRI 征象除 Transmantle 征外, 还伴有局灶性灰白质分界模糊、皮质结构异常、灰白质内异常信号灶等。术中脑电监测结果显示所有病例癫痫样放电区域均大于 MRI 所示病灶范围。术后 Engel 分级: I 级 25 例 (43.8%)、II 级 18 例 (31.3%)、III 级 4 例 (6.3%)、IV 级 9 例 (18.8%)。手术切除方式及围手术期有无发作是影响患儿手术预后的独立因素 ( $P<0.05$ )。结论 手术方式及围手术期有无发作与患儿预后密切相关。

**【关键词】** 儿童; 局灶性皮质发育不良; Transmantle 征; 磁共振成像; 外科手术; 预后

## Prognostic analysis of children with focal cortical dysplasia taking Transmantle sign as the main MRI performance

LI Lin<sup>1</sup>, SUN Zhiqun<sup>2</sup>, ZHAO Jianshe<sup>1</sup>, CUI Ruodi<sup>1</sup>, LI Fangyuan<sup>3</sup>

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

2. New Pediatric Department, Weifang People's Hospital of Shandong Province, Weifang 261071, China

3. Department of Imaging, Jinan Southern Suburb Hospital, Jinan 250000, China

Corresponding author: LI Fangyuan, Email: lifangyuan313@163.com

**【Abstract】 Objective** Discussed the postoperative seizure control situation of children with focal cortical dysplasia (FCD), which took Transmantle sign (T2WI or T2 FLAIR sequence inward extension cone high signal in the direction of ventricle) as the main MRI performance, and analyzed the influence of various factors on the prognosis of surgery. **Methods** Retrospective analysis was performed on 56 children with FCD with Transmantle signs as the main MRI signs confirmed by pathology in Qilu Children's Hospital of Shandong University from May 2015 to March 2020, including 33 males and 23 females, with an average age of (4.8±0.13) years, and their imaging and clinical data were analyzed. Analyzed the pathological types and main MRI signs, the range of epileptiform discharge, and Engel classification after surgery. Analyzed the effect of surgical method, type of onset, age of operation, epileptic site, course of disease and perioperative epileptic seizure on the surgical prognosis of children. **Results** Postoperative pathology showed that all the 56 cases both were FCD II b, in addition to the Transmantle sign, the MRI performance were also accompanied by focal blurring of gray and white matter, abnormal cortical structure, and abnormal signal foci in gray and white matter. Intraoperative EEG monitoring results showed that the epileptiform discharge area in all cases was larger than the lesion

range showed by MRI. Postoperative Engel classification: 25 cases of grade I (43.8%), 18 cases of grade II (31.3%), 4 case of grade III (6.3%), 9 cases of grade IV (18.8%). Surgical resection and perioperative seizures are independent factors affecting the prognosis of children ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** surgical methods and perioperative seizures were closely related to the prognosis of children.

**【Key words】** Children; Focal cortical dysplasia; Transmantle sign; Magnetic resonance imaging; Neurosurgical procedures; Prognosis

Transmantle 征是局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 患儿一种非常重要、且较为特异性的磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 征象, 通常见于 FCD II 型中<sup>[1]</sup>, 此型药物治疗效果不佳<sup>[2]</sup>, 常为药物难治性癫痫常见病因之一, 手术切除是临床治愈本病的最有效方法。此型 FCD 虽然 MRI 征象较为典型, 术前定位看似相对容易, 但通常手术效果却不甚令人满意。本研究的目的在于分析具备 Transmantle 征 FCD 的其它 MRI 征象及所属病理学类型, 术中脑电监测的癫痫样放电范围与 MRI 所示病灶范围的关系, 按照 Engel 分级, 分析手术方式、发病类型、手术年龄、致病部位、病程及围手术期癫痫发作对患儿手术预后的影响。既往该类研究较少, 本研究的深入可以更为准确地指导临床制定手术方案及为提高手术疗效提供更为准确的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 5 月—2020 年 3 月期间山东大学齐鲁医院收治并经病理证实的 56 例以 Transmantle 征为主要 MRI 征象 FCD 患儿影像学资料及临床资料, 其中男 33 例、女 23 例, 年龄 11 月龄~9.3 岁, 平均年龄 (4.8±0.13) 岁。随访时间为 1.9~3.7 年, 平均 (2.8±0.6) 年。病理学分类根据 2011 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 发布的病理学<sup>[1]</sup> 诊断标准。该研究获得山东大学齐鲁医院医学伦理委员会审核批注及患儿监护人知情同意。

### 1.2 设备

采用 Philips 3.0T Ingenia 超导型磁共振仪, 对于不能主动配合的患儿, 检查前给予口服 5% 水合氯醛 0.4~0.5 mL/kg, 使其进入深睡眠状态。高分辨序列扫描参数: 3D-T2 FLAIR 序列, TR 72.5 ms, TE 57.5 ms, TI 280 ms, 翻转角 9°, 层厚 1mm, FOV 260 mm×260 mm, 矩阵 290×290; 3D-T1W, TR 6.1 ms, TE 2.7 ms, TI 280 ms, 翻转角 9°, 层厚 1 mm, FOV 260 mm×260 mm, 矩阵 290×290。常规序列: T1W, TE 17.2 ms, TR 660.0 ms, FOV 210 mm×210mm, 矩阵 220×220, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm;

T2W, TE 120 ms, TR 7500 ms, FOV 210 mm×210 mm, 矩阵 220×220, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm; T2 FLAIR 序列, TE 120 ms, TR 12 000 ms, FOV 190 mm×190 mm, 矩阵 220×220, 层厚 5 mm, 间隔 1 mm。

### 1.3 图像分析

由 2 名影像科副主任医师以盲法阅片, 有分歧者经协商达成一致。主要观察 MRI 阳性征象为: ① Transmantle 征 (T2WI 或 T2-FLAIR 序列白质内向脑室方向延伸的锥形高信号灶); ② 局灶性灰白质分界模糊; ③ 皮质结构异常 (增厚/变薄); ④ 灰白质内信号异常; ⑤ 局部脑沟或脑回形态异常。

### 1.4 手术方式选择及术前评估

术前由多学科 (神经内科、功能性神经外科、脑电及医学影像科等) 讨论致痫灶切除范围, 术中行动态脑电监测, 精确定位致痫灶范围, 切除致痫灶后直至癫痫样脑电波消失为止, 为最终致痫灶切除范围, 主要为全部及部分切除两种手术方式, 如果病灶位于功能区或附近, 则只能选择部分切除术。

### 1.5 术后评估

术后随访 1.9~3.7 年, 按照 Engel 分级法<sup>[3]</sup> 评估, 根据有无发作分为 I、II、III、IV 四个等级, Engel I 级: 癫痫发作彻底消失, 术后用或者不用抗癫痫药物治疗 (术后半年以内发作不计); Engel II 级: 癫痫样发作基本消失或者较少发作 (每年发作 ≤ 2 次); Engel III 级: 发作明显减少 (减少 > 90% 以上); Engel IV 级: 发作无减少或继续加重, Engel I 级认为预后良好, Engel II~IV 级预后不良。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。计数资料以频数和/或百分率表示, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  来表示。通过独立样本 *t* 检验来对比各因素对手术预后的影响, 采用二元 Logistic 回归来分析诸因素对术后癫痫控制满意度的影响, 以 *P* 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MRI 征象分析

本组 56 例 FCD 患儿, 术后病理示均为 FCD II b 型, 且为单脑叶病变, 顶叶 14 例 (25.0%)、



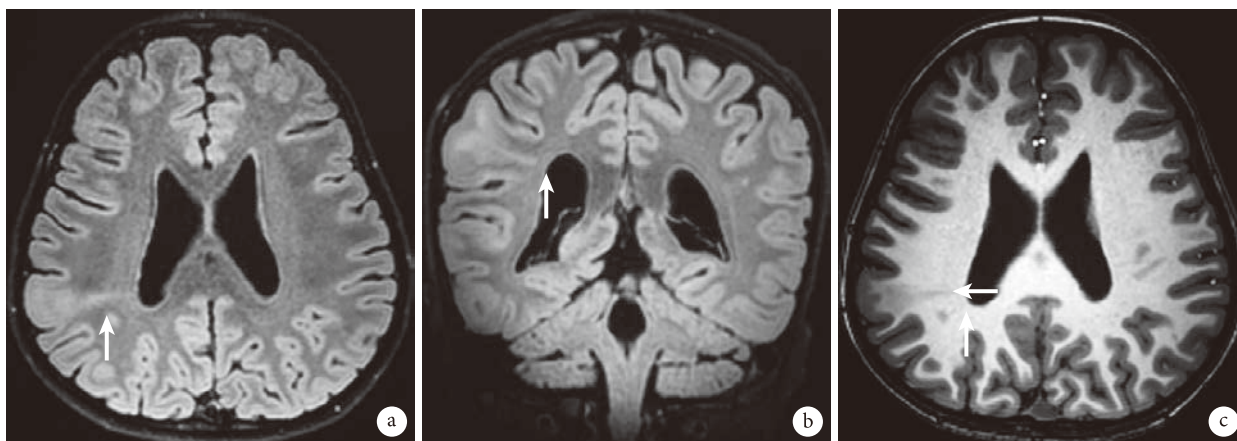


图1 患儿男, 3岁。癫痫部分性发作1年余, 术后病理示 FCD II b 型

Fig.1 A 3-year-old male with partial seizures for more than 1 year showed FCD II B type in postoperative pathology

a, b. 3D-T2WI/FLAIR (轴位、冠状), 右顶叶见 Transmantle 征, 表现为白质内向脑室方向延伸的锥形高信号灶 (箭头所示); c. 3D-T1WI (轴位), 表现为局灶性灰白质分界模糊 (长箭头所示), 皮层增厚 (短箭头所示), 邻近脑沟增宽

a, b. 3D-T2WI/FLAIR (axial, coronal), the Transmantle sign is seen in the right parietal lobe, showing a cone-shaped hypersignal focus of white matter extending into the ventricle (arrow); c. 3D-T1WI (axial), Focal blurring of gray matter boundaries (long arrow), thickening of cortex (short arrow), and widening of adjacent sulci

额叶 25 例 (43.8%)、岛叶 11 例 (18.8%)、中央区 6 例 (12.5%)。主要 MRI 征象为 Transmantle 征, 同时伴有局灶性灰白质分界模糊 46 例 (81.3%)、局灶性皮质结构异常 (增厚或变薄) 35 例 (62.5%)、灰质内异常信号灶 18 例 (31.3%)、白质内异常信号灶 28 例 (50.0%)、伴有局部脑沟增深、变宽, 且边缘不规整 21 例 (37.5%)。详见图 1。

## 2.2 术中脑电监测结果

32 例 (56.3%) 患儿癫痫样放电范围位于 MRI 所示病灶周围皮层内 (局限于单个脑叶), MRI 所示病灶本身未见癫痫样放电; 14 例 (25.0%) 患儿癫痫样放电范围在 MRI 所示病灶及其周围皮层内 (局限于单个脑叶); 7 例 (12.5%) 患儿癫痫样放电范围明显超出 MRI 所示病灶范围 (累及两个及以上脑叶), 但 MRI 所示病灶本身未见明显癫痫样放电; 仅 3 例 (6.2%) 患儿放电区域达整个一侧大脑半球, MRI 所示病灶本身未见明显癫痫样放电。

## 2.3 术后 Engel 分级随访结果

56 例患儿中, 行 MRI 所示病灶及周围癫痫样放电区域全部切除者 28 例, 术后 Engel I 级 18 例、Engel II 级 7 例、Engel IV 级 3 例 (伴围手术期癫痫样放电)。18 例患儿行 MRI 所示病灶以外癫痫样放电区域切除, 术后 Engel I 级 7 例、Engel II 级 7 例 (伴围手术期癫痫样放电 1 例)、Engel III 级 4 例。7 例患儿因功能区的原因行部分切除, 术后随访 Engel II 级 3 例、Engel IV 级 4 例 (伴围手术期癫痫样放电)。3 例患儿行 MRI 所示病灶切除, 术

后随访为 Engel IV 级。

## 2.4 影响患儿手术预后的多因素分析

独立样本 *t* 检验结果显示低年龄组预后好于高年龄组患儿、短病程患儿预后好于较长病程的患儿, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 致病部位及发病类型对手术预后的影响差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。通过表 1 我们发现上述四种因素均不是影响手术预后的独立因素 ( $P > 0.05$ )。手术切除方式及围手术期有无发作才是影响 FCD 手术预后的独立因素 ( $P < 0.05$ ), 对于 FCD 所致药物难治性癫痫的外科切除来说, 能否彻底切除病灶及周围致痫区域, 将会是决定手术成败的关键, 而围手术期有无癫痫样发作, 是评估术后癫痫控制程度的重要预知因子。

## 3 讨论

Transmantle 征表现为白质内尖端指向侧脑室方向的锥形异常信号灶, 在 3D 高分辨 T2WI-FLAIR 序列中显示较为确切, 此征象通常见于 FCD II 型中, 既往未见 FCD I 型报道, 相关研究<sup>[3]</sup>表明这可能与病理学 FCD II 型存在异形神经元及气球样细胞有关系。本组研究中 56 例具备 Transmantle 征的 FCD 患儿, 最后病理证实均为 FCD II b 型 (以下简称 II b 型), 我们认为气球样变细胞才是导致此征象的病理学基础, 单纯异形神经元还不足以形成此种典型征象, 这与相关报道是一致的<sup>[4]</sup>, 因此本研究认为此种征象出现于 II a 型中的几率较低。II b 型主要 MRI 征象除 Transmantle 征外还有局灶

表 1 FCD 患儿手术预后多因素 Logistic 回归分析结果

Tab.1 Results of multivariate Logistic regression analysis of surgical prognosis in children with FCD

因素 Factors	B	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
发病类型 Type	-2.336	1.994	1.372	0.241	0.097	0.002, 4.819
手术年龄 Operating age	0.369	0.685	0.290	0.591	1.446	0.038, 5.463
致痫部位 Epileptic location	0.672	1.743	0.149	0.700	1.958	0.064, 28.135
手术方式 Surgical approach	2.076	0.833	6.215	0.013	7.971	1.560, 30.108
病程 Course of disease	-0.730	0.630	1.344	0.246	0.482	0.045, 4.279
围手术期发作 Perioperative onset	2.289	0.806	8.069	0.005	9.869	2.371, 42.308

性灰白质分界模糊、皮质结构异常及灰白质内异常信号灶等，本研究发现局灶性灰白质分界模糊 MRI 征象的检出率占 81.3%，仅次于 Transmantle 征，这与相关文献报道是一致的<sup>[5,6]</sup>。本组中额叶发病占 43.8%，顶叶次之 (25.0%)，未见颞叶发病，这与相关文献报道<sup>[7]</sup>，FCD II 型几乎不可能出现在颞叶中是一致的。

对于此类型 FCD (本文中专指以 Transmantle 征为主要 MRI 征象的 FCD) 单纯抗癫痫药物治疗效果不佳，功能神经外科手术切除致痫灶才是最佳治疗方式<sup>[8]</sup>，然而，此类型 FCD 手术预后受多种因素影响，术前准确评估与定位尤为重要。术前经多学科讨论所确定的手术方式及切除范围只是术前的一个大体评估，术中还需要根据全程脑电监测结果，来确定最终切除范围，直至癫痫样放电彻底消失为止，然而这种理想化的手术切除模式还尚未达成共识，手术方式尚无固定标准模式可供选择，总体分为全部及部分切除两种，前者预后相对较好。通常 MRI 所示病灶区域与实际癫痫样放电范围是不一致的，本研究术中脑电监测共计 32 例 (56.3%) 患儿 MRI 所示病灶区域本身未见癫痫样放电，而癫痫样放电大部分都集中在周围皮层，且范围明显大于 MRI 所示病灶区域，其中 3 例放电区域达整个一侧大脑半球，这与相关文献<sup>[9-11]</sup> 报道，MRI 所显示病灶区域往往明显小于致痫范围是一致的，亦有文献报道 II b 型病灶本身具有癫痫样放电<sup>[12]</sup> 与本研究结果不一致，分析原因可能与前者病例数少有关系。本组中有 14 例 (25.0%) 患儿 MRI 所示病灶区域本身具有癫痫样放电。相关文献报道，部分患儿全部切除致痫灶后，保留 MRI 所示 Transmantle 征区域，仍然能够取得较为满意的癫痫控制效果，认为 Transmantle 征区域本身并不会产生癫痫样放电<sup>[11]</sup>，这与本研究术中脑电监测结果是基本一致的 (56.3% 患儿 MRI 所示病灶区域本身

未见癫痫样放电)，这对指导临床术前评估制定手术方案有着非常重要意义，但是本研究中部分保留 Transmantle 征区域的患儿，切除所有癫痫样放电区域后，癫痫控制效果却不理想，分析其原因可能是 Transmantle 征区域内存在潜在的致痫灶的可能性较大，只是在术中未能监测到。Transmantle 征区域及周围癫痫样放电范围全部切除者，术后均为 Engel I 级，癫痫控制效果较为理想，这也进一步证实了 Transmantle 征区域存在潜在致痫灶的可能性。

Logistic 回归分析结果示手术切除方式及围手术期有无发作才是影响 FCD 手术预后的独立因素 ( $P < 0.05$ )，可不受患儿发病类型、手术年龄、致痫部位及病程长短的影响。本组中致痫灶完全切除者术后 Engel I 级占 64.3% (18/28)，效果明显好于部分切除者 (术后癫痫完全缓解率仅 25.0%)，这与相关研究是一致的<sup>[12]</sup>。致痫灶全部切除者仍有 10 例患儿出现不同程度的癫痫发作，析原其因之一有可能是致痫灶术前边界评估及定位还不够精确，另一方面是存在潜在致痫灶的可能性较大。围手术期癫痫有无发作与患儿术后癫痫控住情况密切相关，Ramírez 等<sup>[13]</sup> 认为术后 1~2 周内的癫痫发作及术后半年内癫痫样放电是 FCD 所致难治性癫痫预后不良的独立影响因素，这与本研究是一致的 ( $B = 2.289$ 、 $SE = 0.086$ 、 $Wald = 8.069$ 、 $OR = 9.869$ 、 $P = 0.005$ )，本组中围手术期发作共 7 例患儿，术后随访 Engel II 级 3 例，IV 级 4 例，均有不同程度的术后发作，这也提示了潜在致痫灶未能切除的可能性。本组中，单因素分析结果示低手术年龄组手术效果要明显好于高年龄组患儿，差异有统计学意义，这与相关文献报道<sup>[14]</sup>，手术年龄与 FCD 所致癫痫手术预后无明显相关性的结论不一致，分析原因可能为作者把三种类型 FCD 放在一起讨论得出的结论，但每种类型的 FCD 致病性高低及癫痫样放

电范围在不同年龄段是不一样的。病程亦是影响此类型患儿预后的重要因素,相关研究认为病程较长的FCD患儿受累皮层的致病性明显高于病程较短的患儿<sup>[15]</sup>,这与本研究结果示一致的。本组中,发病类型及致病部位对手术预后的影响差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与相关报道不一致<sup>[16]</sup>,产生分歧的原因可能与样本量较小有关系。

综上,本研究结果可以帮助临床准确制定手术方案,并对术后疗效的评估提供有力证据。但仍存不足之处,受限于缺乏多中心随机对照研究,无法从多个方面论证各因素对手术预后的影响,且样本数量较少。相信随着癫痫外科及影像学技术的不断发展,我们对该疾病的认识会越来越完善。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Blümcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission Epilepsia, 2011, 52(1): 158-174.
- 2 Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. Brain Dev, 2013, 35(8): 793-801.
- 3 Jin B, Krishnan B, Adler S, *et al.* Automated detection of focal cortical dysplasia type II with surface-based magnetic resonance imaging postprocessing and machine learning. Epilepsia, 2018, 59(5): 982-992.
- 4 Chen J, Chen X, Huang C, *et al.* Predictors of seizure recurrence in patients with surgery for focal cortical dysplasia: pairwise and network meta-analysis and trial sequential analysis. Childs Nerv Syst, 2019, 35(5): 753-767.
- 5 Sakaguchi Y, Kidokoro H, Ogawa C, *et al.* Longitudinal findings of MRI and PET in West syndrome with subtle focal cortical dysplasia. Am J Neuroradiol, 2018, 39(10): 1932-1937.
- 6 Ahmed R, Rubinger L, Go C, *et al.* Utility of additional dedicated high-resolution 3T MRI in children with medically refractory focal epilepsy. Epilepsy Res, 2018, 143: 113-119.
- 7 Hong SJ, Bernhardt BC, Caldairou B, *et al.* Multimodal MRI profiling of focal cortical dysplasia type II. Neurology, 2017, 88(8): 734-742.
- 8 Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, *et al.* Focal cortical dysplasia and refractory epilepsy: role of multimodality imaging and outcome of surgery. AJNR Am J Neuroradiol, 2019, 40(5): 892-898.
- 9 Choi SA, Kim KJ. The surgical and cognitive outcomes of focal cortical dysplasia. J Korean Neurosurg Soc, 2019, 62(3): 321-327.
- 10 Ma D, Jones SE, Deshmane A, *et al.* Development of high-resolution 3D MR fingerprinting for detection and characterization of epileptic lesions. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(5): 1333-1346.
- 11 Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, *et al.* Malformations of cortical development: new surgical advances. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(3): 183-188.
- 12 Jin B, Wang J, Zhou J, *et al.* A longitudinal study of surgical outcome of pharmacoresistant epilepsy caused by focal cortical dysplasia. J Neurol, 2016, 263(12): 2403-2410.
- 13 Ramírez MJL, Di Giacomo R, Mariani V, *et al.* Surgical outcomes in two different age groups with Focal Cortical Dysplasia type II: Any real difference? Epilepsy Behav, 2017, 70(Pt A): 45-49.
- 14 Mata-Mbemba D, Iimura Y, Hazrati LN, *et al.* MRI, magnetoencephalography, and surgical outcome of oligodendrocytosis versus focal cortical dysplasia type I. Am J Neuroradiol, 2018, 39(12): 2371-2377.
- 15 Kwon HE, Eom S, Kang HC, *et al.* surgical treatment of pediatric focal cortical dysplasia: clinical spectrum and surgical outcome. Neurology, 2016, 87(9): 945-951.
- 16 Fauser S, Essang C, Altenmüller DM, *et al.* Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. Epilepsia, 2015, 56(1): 66-76.

## • 论 著 •

## 新疆地区青少年肌阵挛性癫痫的回顾性分析



景世文, 杨俊, 武晨, 张为良, 任军

新疆军区总医院 神经内科(乌鲁木齐 830000)

**【摘要】** 目的 回顾性分析新疆维吾尔自治区青少年肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)的流行病学、临床特点、误诊原因等,为提高当地JME的诊疗水平提供依据。方法 回顾性分析新疆维吾尔自治区癫痫患者979例,其中男515例、女464例,平均年龄(18.66+8.31)岁,分析JME的流行病学、临床特点、脑电图、治疗效果及预后等,分析误诊、漏诊及延误治疗的原因。结果 979例癫痫患者中JME的比例为1.4%,共14例,中位发病年龄为(15+5.83)岁,发病至就诊中位时间为3年,发病至确诊时间中位时间为6年。所有患者均表现为肌阵挛发作,13例合并全身性强直阵挛发作,4例伴有失神发作。脑电图检查结果包括正常的背景活动,在觉醒开始时有3~6 Hz的全面性棘波或额叶优势的多棘波。7例使用左乙拉西坦治疗效果良好,另7例使用拉莫三嗪和/或丙戊酸钠治疗有效。病史采集不全及未能详述病史是延误诊断的主要原因。结论 JME是药物治疗有效,但易误诊的疾病,新疆地区JME误诊及漏诊率较高,延误诊治时间较长。较详细的、演示性的病史问诊对提高诊断准确率有重要意义。

**【关键词】** 癫痫; 青少年肌阵挛癫痫; 失神发作; 肌阵挛发作; 强直阵挛发作

## Retrospective analysis of juvenile myoclonic epilepsy in Xinjiang

JING ShiWen, YANG Jun, WU Chen, ZHANG Weiliang, REN Jun

Department of Neurology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, China

Corresponding author: YANG Jun, Email: junyang0919@163.com

**【Abstract】 Objective** To retrospectively analyze the epidemiology, clinical characteristics and causes of misdiagnosis of Juvenile myoclonic epilepsy (JME) in Xinjiang Uygur Autonomous Region, so as to provide basis for improving the diagnosis and treatment of JME. **Methods** 979 patients with epilepsy in Xinjiang Uygur Autonomous Region were analyzed retrospectively. There were 515 males and 464 females, average age (18.66+8.31) years. The epidemiological characteristics of JME were analyzed. The clinical characteristics, EEG, treatment effect and prognosis of patients diagnosed with JME were analyzed. The causes of misdiagnosis, missed diagnosis and delayed treatment were analyzed. **Results** The proportion of JME in 979 patients with epilepsy was 1.4%, a total of 14 cases. The median age of onset was (15+5.83) years, the median time from onset to treatment was 3 years, and the median time from onset to diagnosis was 6 years. All patients showed myoclonic seizures, 13 cases were complicated with generalized tonic clonic seizures, and 4 cases were accompanied by absence seizures. EEG findings include normal background activity, 3-6 Hz generalized spikes or frontal dominant multiple spikes at the beginning of arousal. seven patients were treated with levetiracetam, and the other seven patients were treated with lamotrigine and / or sodium valproate. Incomplete collection of medical history and failure to describe the medical history in detail are the main reasons for delaying diagnosis. **Conclusion** Juvenile myoclonic epilepsy is a treatable disease, but it is easy to be misdiagnosed. The rate of misdiagnosis and missed diagnosis of JME in Xinjiang is higher, and the delay of diagnosis and treatment is longer. The inquiry of more detailed and demonstrative medical history is of great significance to improve the diagnostic accuracy.

**【Key words】** Epilepsy; juvenile myoclonic epilepsy; absence seizures; myoclonic jerks; generalized tonic clonic seizures

青少年肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)是一种常见的具有遗传背景的青少年癫痫综合征<sup>[1]</sup>,以肌阵挛性抽搐为特征,主要表现在醒后,可能因睡眠剥夺、压力、饮酒、觉醒不当

DOI: 10.7507/2096-0247.202112002

基金项目: 陆军后勤面上项目(GLJ6J004)

通信作者: 杨俊, Email: junyang0919@163.com



和严重疲劳而加重。大多数患者可能偶尔出现全身性强直-阵挛发作 (Generalized tonic clonic seizure, GTCS), 约 1/3 的患者出现失神发作 (Absence seizure, AS)<sup>[2]</sup>。在药物治疗方面, 丙戊酸钠是最常用的抗癫痫药物, 其次是拉莫三嗪和左乙拉西坦, 女性使用者最多<sup>[3]</sup>。JME 的癫痫发作通常被认为是相对容易控制的, 约 1/3 的癫痫患者在没有抗癫痫药物的情况下仍然没有 GTCS。然而, 患者经常需要终生治疗才能保持癫痫无发作状态<sup>[4,5]</sup>。尽管 JME 具有明确的特征, 但仍有少数病例由于对该癫痫综合症的误解或认识不足而误/漏诊, 尤其是在欠发达地区。本文分析了 14 例新疆地区 JME 的诊治情况, 以期加深临床医生对该综合症的认知, 为临床诊治提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2016 年—2020 年在新疆军区总医院癫痫门诊及住院的癫痫患者 979 例, 根据 2013 年发布的《JME 诊断与管理共识》<sup>[6]</sup> 的诊断标准共纳入了 14 例 JME 患者。该研究获得医院伦理委员会审核批准及患者知情同意。

### 1.2 方法

回顾性分析 14 例 JME 患者的病史, 包括起病年龄、首次癫痫发作类型、癫痫发作类型、诱因、家族史、药物治疗及疗效、首次就诊至确诊的时间、脑电图特征、头颅影像等情况。所有患者均行常规 16 通道脑电图及 3.0T 磁共振检查

### 1.3 统计学分析

正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布计量资料以中位数表示, 采用 SPSS10.0 统计软件, 组间比较采用 *t* 检验、计数资料采用  $\chi^2$  检验, 以 *P* 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者流行病学特点

男 7 例、女 7 例, 首次中位发病年龄 (15+5.83) 岁 (7~24 岁)。从发病至首次就诊的中位时间为 3 年, 从就诊至确诊的中位时间为 6 年, 在 979 例癫痫患者中的 JME 患病率为 1.4%, 详见表 1。

### 2.2 临床表现特征

14 例患者均有肌阵挛性发作 (Myoclonic seizure, MJ)。GTCS 是主要的首次就诊原因 (13 例 GTCS); 首发症状为 MJ 9 例, GTCS 3 例, MJ+AS 1 例, MJ+GTCS 1 例; 症状组合: MJ 1 例,

MJ+GTCS 9 例, MJ+GTCS+AS 4 例。7 例以单侧肌阵挛为主, 2 例 GTCS 先于肌阵挛。11 例患者具有清晨发作的特点, 主要的诱发因素: 熬夜 (7 例)、饮酒 (1 例)、劳累 (2 例)、光敏 (1 例)。

### 2.3 脑电图表现

在 14 例患者中发现了典型的发作间期脑电图表现, 如正常背景下 3~6 Hz 的阵发性全面性棘波或多棘波复合, 额叶占优势 (图 1)。2 例患者分别记录到弥散  $\theta$  活动过度和正常脑电图。4 例在觉醒期记录到痫样放电, 5 例在睡眠期记录到痫样放电。2 例在间歇闪光刺激闭眼过程中出现光敏反应, 1 例因过度通气引起。

### 2.4 治疗和结果

2 例患者一开始使用奥卡西平, 但癫痫发作未控制。1 例患者最初服用大剂量苯妥英钠和丙戊酸钠, 癫痫发作频率增加可能是由于不良的依从性和不适当的药物选择。确诊后, 9 例 (女 7 例、男 2 例) 调整左乙拉西坦单药治疗, 中位剂量为 1 000 mg/d, 2 例男性患者仅用丙戊酸钠, 平均剂量为 1 000 mg/d, 1 例男性患者用拉莫三嗪, 1 例女性患者用拉莫三嗪和丙戊酸钠联合治疗, 1 例患者因反复间断用药, 控制较差, 最终服用氯硝西泮治疗仍有反复发作。在 2 年内, 12 例患者经单药或多药治疗后癫痫缓解, 7 例患者出现停药或减药后复发, 但仅有 1 例符合难治性癫痫。

## 3 讨论

JME 是一种年龄相关、临床和遗传异质性的全身性癫痫综合征, 在所有癫痫病例中, 约有 5%~10% 的病例被诊断为 JME, 在所有遗传性全身性癫痫病例中, 约 18% 的病例被诊断为 JME<sup>[5]</sup>。这种疾病通常出现在青春期, 近 80% 的患者在醒来时出现肌阵挛和/或强直阵挛发作。在未经治疗的患者中, EEG 显示弥漫性 3~6 Hz 棘波或多棘波, 高达 70% 的个体出现局灶性异常或光阵发性反应。尽管约 15% 的患者具有耐药性, JME 通常可用抗癫痫药物治疗。

2013 年, 国际专家小组提出了两套 JME 的诊断标准, 这两套标准都依赖于清醒后 (2h 内) 明显的肌阵挛发作史和全面棘波或多棘波癫痫样放电的脑电图。JME 的临床发作表现为: MJ、AS、GTCS 的不同组合, 这三种癫痫发作类型对 JME 的意义并不相同。MJ 对于诊断是必不可少的, GTCS 在许多类型的癫痫中是一个相对非特异性的发作事件, 但 AS 的存在似乎是 JME 谱系中治疗反

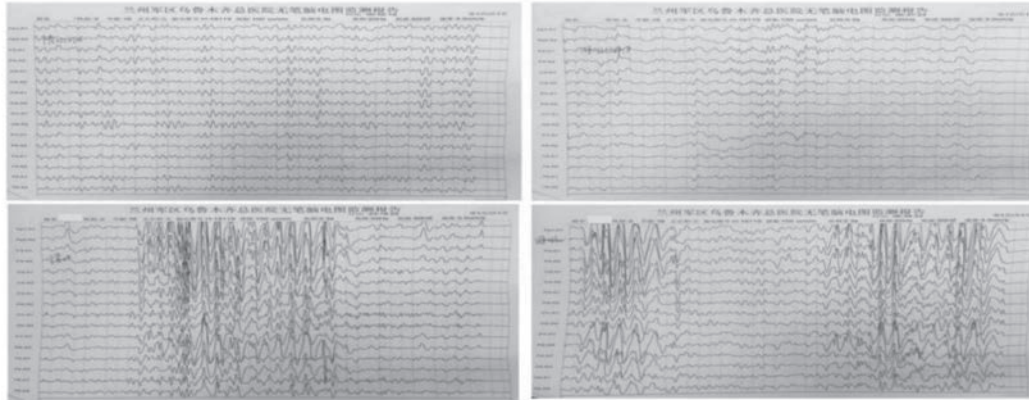


图1 一例 JME 患者的脑电图表现

Fig.1 EEG findings of a JME patient

表 1 JME 患者特点汇总表

Tab.1 Summary of JME patient characteristics

患者编号 No.	患者 Patients	首次发病年龄 (岁) Age of first onset (year)	首次就诊延后时间 (年) Visit delay time (year)	首次就诊原因 Reason for first visit	确诊延后 (年) Delayed diagnosis (year)	性别 Gender	首发症状 First symptoms	症状组合 Symptom combination	诱发因素 Inducing factors	清晨发病 Early morning onset	出生史 Birth history	共病 Comorbidity
1	沙XX	16	7	GTCS	7	女	MJ	MJ+GTCS		是		颞叶小囊肿、胸闷
2	周XX	13	1	GTCS	6	男	MJ	MJ+GTCS	劳累			
3	谢XX	16	4	GTCS	6	女	MJ	MJ+GTCS+AS	熬夜	是		
4	张XX	21	2	GTCS	2	女	MJ	MJ+GTCS	熬夜、饮酒	是		
5	杨XX	14	3	GTCS	4	女	MJ	MJ+GTCS		是	脐带绕颈	
6	赵XX	13	0	GTCS	1	女	MJ+GTCS	MJ+GTCS+AS	光敏	是		有先兆偏头痛
7	马XX	18	11	GTCS	18	男	GTCS	MJ+GTCS	劳累	是		
8	叶XX	7	0	MJ	0	男	MJ	MJ			孕8月早产	
9	张X	15	1	GTCS	1	男	MJ	MJ+GTCS		是	FC	MRI轻度缺血灶
10	谭XX	15	7	GTCS	7	女	MJ+AS	MJ+GTCS+AS	熬夜	是		
11	木XX	12	0	GTCS	0	男	GTCS	MJ+GTCS	熬夜	是		双侧颞角略大
12	李XX	17	17	GTCS	17	男	GTCS	MJ+GTCS	熬夜	是		右颞角微小囊肿
13	郭X	33	10	GTCS	16	女	MS	MJ+GTCS+AS	熬夜	是		
14	帕XX	18	3	GTCS	9	男	MS	MJ+CTCS	熬夜	是		

注：GTCS：Generalized tonic-clonic seizures, 全面性强直阵挛发作；AS：Absence seizure, 失神发作；MJ：Myoclonic seizure, 肌阵挛发作

良好的表现。癫痫发作可以以不同的方式合并，这似乎对预后有影响。三种类型的共存一直被报

道为 JME 对抗癫痫药物抵抗的危险因素。从 4% ~ 17% 的病例中观察到，MJ 可能仍然是唯一的

癫痫类型<sup>[6-9]</sup>。

尽管临床特征独特, JME 仍然容易被漏诊、误诊, 导致诊断延迟。本研究 JME 在癫痫患者中的比例仅为 1.4%, 远低于国内外的相关报道, 说明新疆地区 JME 的诊断准确率低, 延误诊断的现象仍较普遍。误诊和延误诊断的原因是多方面的。首先, 由于临床经验缺乏, 医生可能对提示肌阵挛发作的病史和诱发因素理解不够, 或将单侧或主要单侧肌阵挛误诊为部分性癫痫。AS 先于其他类型的患者可能与儿童或青少年失神癫痫有关, 直到出现肌阵挛性抽搐和 GTCS 表现才能诊断 JME。其次, 患者或目击者在早期容易忽视肌阵挛, 直到第一次 GTCS 发作。在本研究中, 早期肌阵挛的病史几乎是回顾性的。仅有 3 例患者首次就诊被诊断为 JME, 大多数患者存在延误诊断, 时间中位数为 6 年。不正确的诊断必然导致抗癫痫药物选择不当, 给后期治疗带来困难, 给经济和心理带来不必要的负担。因此, 这就要求医生在询问病史时要有技巧。例如, 通过模仿或举例说明肌阵挛的症状, 临床医生可以帮助患者尽可能详细地回忆其发作类型。有时, 医生对正确的诊断感到困惑和犹豫, 因为他们只关注患者的主诉, 而这些主诉对诊断 JME 可能并无帮助。第三, 如果最初的脑电图表现为正常或局灶性异常, 临床医生可能会忽视 JME。据报道, 约 25% 的病例存在常规脑电图上漏诊。在未治疗的患者中, 50% ~ 85% 的 JME 发作间期脑电图异常, 而在使用抗癫痫药物治疗的患者中, 仅 5% ~ 10% 的患者发作间期脑电图异常<sup>[6]</sup>。因此, 应采用睡眠剥夺、过度通气和闪光刺激等方法来提高发作间期癫痫样放电的发生率。在 30% 的病例中发现了 JME 的光敏性, 在 1/4 的病例中发现了闭眼敏感性。一些研究表明, 实践诱导可能有助于激发发作间期癫痫样放电。在本研究中, 仅 2 例有光敏性病史的患者最初接受了间歇性光刺激, 而典型的棘波和多棘波放电的出现并未引起光阵发性反应。

生活方式建议是治疗的一个组成部分, 因此, 临床医生应建议患者避免常见的诱因, 并强调服药依从性的重要性<sup>[7]</sup>。尽管对 JME 患者进行抗癫痫药物治疗没有双盲随机安慰剂对照研究, 但丙戊酸钠、拉莫三嗪、左乙拉西坦或托吡酯是 JME 的主要选择。由于剂量依赖性致畸效应和对子代认知发育的长期影响, 丙戊酸钠不应用于女性儿童、女性青少年、有生育潜力的妇女或孕妇, 除非其他治疗无效或不能耐受<sup>[8]</sup>。即便如此, 丙戊酸钠疗效似乎明显高于拉莫三嗪、卡马西平和托吡酯, 但药物不

良反应的发生率较高<sup>[9]</sup>。起初治疗时应给予建议的低剂量丙戊酸钠 (500 ~ 1 000 mg), 低剂量 (400 ~ 600 mg) 可能会产生较好的效果。左乙拉西坦似乎是治疗 JME 最有希望的替代方法。两项研究的亚组分析证实, 在 JME 患者中, 左乙拉西坦与安慰剂相比有更好的缓解率<sup>[10]</sup>。Brodie 等<sup>[3]</sup>发现无癫痫发作患者服用左乙拉西坦的中位剂量为每天 1 000 mg (范围为 750 ~ 3 000 mg)。但另一项来自中国西部的研究 (包括 105 例患者) 表明, 对合并 GTCS+MJ 的 JME 患者丙戊酸钠+左乙拉西坦治疗无发作率更高<sup>[11]</sup>。一些钠通道阻滞剂如苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平可能加重 JME<sup>[7]</sup>。JME 中的拉莫三嗪使用存在一定争议, 因为它会加重肌阵挛发作, 有时这种促进作用会延迟出现, 因此与丙戊酸钠相比, 拉莫三嗪不应被视为一线选择, 但它在年轻女性中仍然有用。据报道, 拉莫三嗪的每日平均剂量为 225 mg (范围为 75 ~ 600 mg) 治疗反应最佳<sup>[9]</sup>。

作为一种遗传异质性癫痫综合征, JME 对治疗的反应是多种多样的, 不同的研究缓解率不同, 一项研究平均随访时间为 44.6 年 (20 ~ 69 年), 59.1% 的患者在最后一次随访前至少 5 年癫痫无发作; 另一项 20 年随访研究通过随访 42 例患者发现 21 例患者至少 5 年病情缓解<sup>[12]</sup>。最近的一次回顾性病例分析发现, 22% 的患者至少两年癫痫无发作。在 10 例 (31%) 尝试停用抗癫痫药物的患者中, 有 8 例 (80%) 复发, 而没有停用抗癫痫药物的患者中仅 36% 复发<sup>[13]</sup>。在另一项包括 240 例 JME 患者的研究中, 50.4% 被确定为患有难治性癫痫, 仅有约 1/4 的患者在上 1 年癫痫无发作<sup>[14]</sup>。抗癫痫药物抵抗有以下几个标志: 病程时间较长、合并三种发作类型、基线 EEG 中的放电/发作、对实践和诱导的敏感性、发病年龄较轻、人格障碍、MJ 演变为 GTCS。在本研究中, 除了新发病例外, 9 例患者在两年内单药或多药治疗后癫痫缓解, 但仅 1 例患者表现为难治性。由于是单中心研究室样本量有限, 本研究未讨论使用不同抗癫痫药物与药物疗效之间的关系。

综上, 尽管 JME 具有明显的特征, 但无论是在发达国家还是在发展中国家, JME 的诊断都有可能被低估。询问技巧不足和对癫痫类型的误解是导致诊断延迟的主要原因。尤其是存在有反射特征和诱发因素的患者中, 应采用正确激发试验以获得更多的证据。JME 的诊断仍具有挑战性, 预后多变, 临床上应加强 JME 相关知识的培训, 以提高诊断的准确率。

## 参考文献

- 1 Syvertsen M, Silvennoinen K, Senf P, *et al.* Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age—a population-based study in Norway. *Epilepsia*, 2017, 58(1): 105-112.
- 2 Baykan B, Wolf P, Dhamija K, *et al.* Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure*, 2017, 49: 36-41.
- 3 Brodie M. J, Cevik N, Raatikainen M. , *et al.* Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(6): 681-8.
- 4 Syvertsen M, Dhamija K, Senf P, *et al.* Antiepileptic drug withdrawal in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2019, 139(2): 192-198.
- 5 Striano P, Nobile C, Dedei DM, *et al.* The genetic basis of juvenile myoclonic epilepsy. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6): 493-495.
- 6 Dhamija K, Chaudhry N, Puri V, *et al.* Modulation of epileptiform EEG discharges in patients with JME. *Seizure*, 2018, 60: 139-143.
- 7 Yacubian E. M, Cevik N, Duchaczek B, *et al.* Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure*, 2017, 44: 48-52.
- 8 Tomson C, Nobile C, Tomson B, *et al.* Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6): 530-538.
- 9 Kapoor A, Johannessen L, Johannessen C, *et al.* An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13. 3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann Neurol*, 2008, 64(2): 158-167.
- 10 Cossette P, Thomas RH, Stevelink R, *et al.* Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 2002, 31(2): 184-189.
- 11 Zhang Y, Crespel A, Tabrizi N, *et al.* Clinical features and treatment outcomes of Juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epilepsia Open*, 2019, 4(2): 302-308.
- 12 Syvertsen MR, Dhamija K, Chaudhry N, *et al.* heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy: follow-up after an interval of more than 20 years. *Seizure*, 2014, 23(5): 344-348.
- 13 Healy L, Ercegovic M, Guaranha M, *et al.* Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for Juvenile Absence Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Seizure*, 2018, 59: 116-122.
- 14 Cação G, Dedei D, Yacubian E, *et al.* Juvenile myoclonic, epilepsy refractory to treatment in a tertiary referral center. *Epilepsy Behav*, 2018, 82: 81-86.



# 331例西藏拉萨地区惊厥性癫痫持续状态的病因及预后的影响因素分析



纪源慈<sup>1,2</sup>, 赵玉华<sup>1,2</sup>, 边巴普尺<sup>1</sup>

1. 西藏大学医学院(拉萨 850000)

2. 西藏自治区人民医院 神经内科(拉萨 850000)

**【摘要】** 目的 探讨西藏拉萨地区惊厥性癫痫持续状态(Convulsive status epilepticus, CSE)的病因及其预后的影响因素。方法 通过电子病历系统,以“癫痫”、“癫痫持续状态”、“癫痫发作”为关键词,回顾性搜索2015年1月–2020年12月就诊于西藏自治区人民医院的癫痫患者,并进一步筛选出惊厥性癫痫持续状态患者,收集临床资料及辅助检查等信息,通过电话回访患者预后情况,利用改良 Rankin 量表(Modified rankin scale, mRS)评估患者功能情况,分析其病因在不同性别、年龄、院外有无抗癫痫治疗、有无癫痫家族史及有无癫痫史之间的差异,并采用 Logistic 回归分析预后相关因素。结果 共检索出癫痫住院患者 2 254 例,其中 CSE 患者 331 例(14.68%),其中男 219 例、女 112 例,平均年龄(40.02±18.05)岁,年龄范围 14~84 岁;电话失访 36 例,CSE 死亡 62 例,病死率为 21.01%,不良结局(mRS 评分≥3 分)5 例(1.51%)。CSE 的病因在 45 岁及以上人群中主要病因为脑血管疾病(54 例),而在 45 岁以下人群中主要病因不明占(104 例)。在既往有癫痫病史的患者中,占比例最高的是原因不明[117 例(48.8%)];在无癫痫病史的患者中,脑血管疾病[34 例(37.4)]是 CSE 的最常见原因。多因素 Logistic 回归分析癫痫预后相关因素显示,性别、年龄、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)、电解质紊乱对患者死亡的影响有统计学意义( $P<0.05$ ),海拔高度及发作持续时间等其余因素对 CSE 患者死亡的影响无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 脑血管病是 45 岁及以上人群 CSE 患者的首位病因。男性、高龄、出院时低 GCS 评分、电解质紊乱是患者病死的危险因素。

**【关键词】** 西藏拉萨地区;惊厥性癫痫持续状态;病因;预后

## The aetiology and prognosis of convulsive status epilepticus: a study of 331 cases in Tibet Lhasa area

Ji Yuanci<sup>1,2</sup>, ZHAO Yuhua<sup>1,2</sup>, BIAN Bapuchi<sup>1</sup>

1. School of Medicine, Tibet University, Lhasa 850000, China

2. Department of Neurology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region (TAR), Lhasa 850000, China

Corresponding author: ZHAO Yuhua, Email: drolyang@163.com

**【Abstract】 Objectives** Retrospective analysis of the Tibetan convulsive status epilepticus (CSE) for the aetiology, prognosis and its influencing factors in Tibet area. **Methods** Through electronic patient record, making “epilepsy”, “status epilepticus”, “epileptic seizure” as keywords, convulsive status epilepticus patients in the People's Hospital of Tibet Autonomous Region hospitalized from January 2015 to December 2020 were retrospectively observed, gathering their clinical data and aided examinations furthermore, and the prognoses were returned by telephone, meanwhile the functional status of those patients was assessed by the modified rankin scale. and the causes differ in gender, age, out-of-hospital antiepileptic treatment, family history of epilepsy and history of epilepsy were analyzed. The prognostic factors were analyzed by logistic regression. **Results** A total of 2 254 hospitalized patients with epilepsy were retrieved, including 331 CSE patients aged 14–84 years, 219 males and 112 females. There were 36 lost calls, 62 CSE deaths (21.01%), and 4 adverse outcomes (non-death)(1.7%). There were statistically significant differences in etiology of CSE in different ages and history of epilepsy ( $P<0.05$ ), but there were no statistically significant differences in gender, out-of-hospital antiepileptic treatment, progression of refractory status epilepticus and family history of epilepsy. Cerebrovascular

disease was the main cause of CSE in people aged 45 and over (54 cases), while the main cause of CSE in people aged under 45 was unknown (104 cases). Among the patients with previous history of epilepsy, the highest proportion was unknown cause [117 cases (48.8%)]; Among patients without a history of epilepsy, cerebrovascular disease [34 cases (37.4)] was the most common cause of CSE. Multivariate logistic regression analysis of prognostic factors of CSE showed that gender, age, GCS and electrolyte disorder had statistically significant effects on the death of CSE patients ( $P < 0.05$ ), while altitude and their duration and other factors had no statistically significant effects on the death of CSE patients ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Cerebrovascular disease is the leading cause of CSE in people aged 45 and over. Male, advanced age, low GCS score at discharge, and electrolyte disorder were risk factors.

**【Key words】** Tibet Lhasa area; Convulsive status epilepticus; Aetiology; Prognosis

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 是神经系统和系统性疾病急症, 通常会导致严重的残疾, 并可能致命<sup>[1]</sup>, 惊厥性癫痫持续状态 (Convulsive status epilepticus, CSE) 是全身强直阵挛性 SE 的同义词, 也包括全身性惊厥性 SE、局灶性发作演变为双侧惊厥性 SE 及未知是局灶性还是全身性惊厥性 SE<sup>[2-3]</sup>, 使用了两种静脉注射抗癫痫发作药物仍不能阻止癫痫发作是难治性 SE (Refractory status epilepticus, RSE) 的特征<sup>[4]</sup>, 而超难治性 SE (Super-refractory status epilepticus, SRSE) 是指尽管进行了麻醉治疗, 但仍持续癫痫发作<sup>[5]</sup>。2019 年, 在高收入国家的六项人群研究 (所有年龄), CSE 估计的总体死亡率为 13.1%<sup>[6]</sup>。西藏自治区人民医院作为全区唯一拥有神经电生理检查的三级甲等综合性医院, 承担着来自拉萨市、日喀则市、昌都市、林芝市、山南市、那曲市及阿里地区等地区癫痫患者的诊疗服务。目前尚无关于西藏地区 CSE 临床数据的研究, 我们希望通过检索电子病历系统, 初步研究西藏拉萨地区 CSE 的病因及其预后的影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以“癫痫”、“痫性发作”、“癫痫发作”、“癫痫持续状态”为关键词, 回顾性搜索 2015 年 1 月—2020 年 12 月就诊于西藏自治区人民医院的癫痫患者, 由经过培训的癫痫专科医生按照纳入标准及排除标准严格筛选出 CSE 患者, 并通过电话回访患者预后情况, 利用 mRS 评估患者功能情况, 根据病史资料及辅助检查分析 CSE 的病因。该研究获得西藏自治区人民医院医学伦理委员会审核批准及患者知情同意。

**1.1.1 纳入标准** ①符合诊断标准: CSE 定义为连续的癫痫发作超过 5 min 或 2 次及 2 次以上的发作间期知觉水平未恢复到基线<sup>[3,7]</sup>; ②年龄  $\geq 14$  岁; ③病历资料完整; ④向患者或其家属表明研究目的, 取得知情同意, 并通过医院伦理委员会批准。

**1.1.2 排除标准** ①非 CSE, 如心因性发作、晕厥、短暂性脑缺血发作等; ②院外访问失联、无法准确提供预后信息患者; ③不同意参与研究的患者及家属。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 数据收集** 通过西藏自治区人民医院病历检索系统, 收集癫痫患者电话、居住地、年龄、婚姻状况、发作持续时间、癫痫家族史、诱因、既往癫痫病史、院外有无抗癫痫发作药物使用史、院外抗癫痫效果、有无呼吸机使用、是否进展为 RSE 或 SRSE、住院期间用药情况、出院时 GCS、出院诊断、血红蛋白、脑电图、头颅影像学检查等, 并通过电话回访患者预后情况, 利用改良 Rankin 量表 (Modified rankin scale, mRS) 评估患者预后结局, 分为良好结局定义为 mRS 评分  $< 3$  分, 不良结局定义为 mRS 评分  $\geq 3$  分及死亡。在患者无法完成访谈的情况下, 代理人的首选是配偶和长期一起居住的父母。

**1.2.2 病因判定** 根据出院诊断及再次复习脑电图、影像学检查病因分为: 脑血管疾病、脑囊虫病、脑外伤或外伤术后、颅内占位性病变或占位术后、脑发育异常、脑结核、病因不明, 其他 (包含病例数极少的部分, 如脑积水、脑囊肿等)。

### 1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS 23.0 统计软件分析。根据计数资料及计量资料分别采用  $\chi^2$  检验、单因素回归分析, 将单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 采用渐进的方式控制多重共线性的干扰, 检验水准  $\alpha = 0.05$ , 以  $P$  值  $< 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料

共检索出癫痫住院患者 2 254 例, 诊断为 CSE 患者 331 例, 其中男 219 例、女 112 例, 平均年龄 (40.02 $\pm$ 18.05) 岁, 年龄范围 14~84 岁, 45 岁及以上为 115 例; 进展为 RSE 27 例, 进展为 SRSE

表 1 惊厥性癫痫持续状态病因特征 [ n ( % ) ]  
Tab.1 Features of aetiology in Tibetan CSE patients [ n ( % ) ]

项目 Factors	病例 Cases	脑血管病 Cerebrovascular disease	脑囊虫 Cerebral cysticercosis	外伤 Brain injury or afteroperation	颅内占位性病 变或术后 Intracranial tumor-like lesion or afteroperation	脑发育异常 Encephalodysplasia	脑结核 Cerebral tuberculosis	其他 Others	不明原因 Unknown cause	$\chi^2$	P
性别 Gender											
男 Male	219	51 (23.3)	27 (12.3)	22 (10.0)	17 (7.8)	4 (1.8)	2 (0.9)	17 (7.8)	79 (36.1)	10.678	0.153
女 Female	112	24 (21.4)	5 (4.5)	9 (8.0)	11 (9.8)	4 (3.6)	1 (0.9)	5 (4.5)	53 (47.3)		
年龄 (岁) Age (Years)											
14 ~ 18	48	1 (2.1)	5 (10.4)	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	35 (72.9)	98.796	0.000
18 ~ 45	168	20 (11.9)	19 (11.3)	19 (11.3)	17 (10.1)	5 (3.0)	2 (1.2)	17 (10.1)	69 (41.1)		
45 ~ 65	79	30 (38.0)	8 (10.1)	7 (8.9)	7 (8.9)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (3.8)	22 (27.8)		
≥ 65	36	24 (66.7)	0 (0.0)	3 (8.3)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	22 (6.6)	6 (16.7)		
抗癫痫药物史 History of AEDs											
是 Yes	72	18 (25.0)	9 (12.5)	5 (6.9)	4 (5.6)	3 (4.2)	1 (1.4)	5 (6.9)	27 (37.5)	3.942	0.786
否 No	259	57 (22.0)	23 (8.9)	26 (10.0)	24 (9.3)	1 (1.9)	2 (0.8)	17 (6.6)	105 (40.5)		
难治性癫痫持续状态 RSE											
是 Yes	28	10 (35.7)	0 (0.0)	2 (7.1)	4 (14.3)	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (10.7)	7 (25.0)	13.066	0.071
否 No	303	65 (21.5)	32 (10.6)	29 (9.6)	24 (7.9)	7 (2.3)	2 (0.7)	19 (6.3)	125 (41.3)		
癫痫家族史 History of family											
是 Yes	16	3 (18.8)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (62.5)	12.228	0.090
否 No	315	72 (22.9)	29 (9.2)	31 (9.8)	28 (8.9)	8 (2.5)	3 (1.0)	22 (7.0)	122 (39.9)		
癫痫史 History of seizure											
是 Yes	240	41 (17.1)	30 (12.5)	13 (5.4)	14 (5.8)	7 (2.9)	3 (1.3)	15 (6.3)	117 (48.8)	63.038	0.000
否 No	91	34 (37.4)	2 (2.2)	18 (19.8)	14 (15.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (7.7)	15 (16.5)		

2 例；电话失访 36 例，CSE 死亡 62 例 (21.01%)，不良结局 5 例 (1.51%)；既往有癫痫病史 240 例 (72.5%)，无癫痫病史 91 例 (27.5%)。

## 2.2 病因分析

本组 331 例患者病因以病因不明 132 例 (39.88%) 占据首位，脑血管疾病 75 例 (22.66%) 位居第二位，其后依次为脑囊虫病 32 例 (9.67%)、脑外伤或脑外伤术后 31 例 (9.37%)，颅内占位性病变或占位术后 28 例 (8.46%)、其他 22 例 (7.65%)、脑结核 3 例 (0.91%)。

CSE 在 45 岁及以上人群中主要病因为脑血管疾病 54 例 (46.96%)，而在 45 岁以下人群中病因不明占到 104 例 (48.15%)。在既往有癫痫病史的患者中，占比例最高的是原因不明 [117 (48.8%)]；在无癫痫病史的患者中，脑血管疾病 [34 (37.4)] 是 CSE 的最常见原因。见表 1。

## 2.3 惊厥性癫痫持续状态患者预后影响因素分析

331 例 CSE 患者中，院内死亡 2 例、自动出院 35 例、电话随访最终死亡 62 例、病死率为 21.01%。单因素  $\chi^2$  检验分析提示，性别、年龄、RSE、头部外伤史、既往癫痫病史、肺部感染、电解质紊乱、肾功能不全、高血压对 CSE 患者死亡有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。单因素 Logistic 回归分析提示，出院时 GCS 对 CSE 患者死亡有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，但海拔高度及发作持续时间等其余因素对 CSE 患者死亡的影响无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。把性别、年龄、RSE、头部外伤史、既往癫痫病史、肺部感染、电解质紊乱、肾功能不全、高血压及出院时 GCS 纳入多因素 Logistic 回归分析模型，采用渐进的方式，结果提示性别、年龄、GCS、电解质紊乱对患者死亡的影响仍有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2、表 3、表 4。

表 2 CSE 患者死亡影响因素的单因素  $\chi^2$  检验分析

Tab.2 The prognostic factors analyzed by univariate chi-square analysis

因素 Factors	存活 (n=233) Survival	死亡 (n=62) Death	$\chi^2$	P
性别 (男/女) Sex (male/female)	162/71	34/28	4.739	0.029
年龄 (<65 岁/≥65 岁) Age (<65year/≥65year)	201/32	35/27	27.206	0.000
RSE (是/否) RSE (yes/no)	12/219	13/48	16.011	0.000
头部手术史 (有/无) Brain surgery (yes/no)	22/211	13/49	6.221	0.013
头部外伤史 (有/无) Brain trauma (yes/no)	40/193	13/49	0.480	0.488
既往癫痫病史 (有/无) History of seizure (yes/no)	61/172	27/35	7.057	0.008
肺部感染 (有/无) Pulmonary infection (yes/no)	35/198	28/34	26.486	0.000
电解质紊乱 (有/无) Electrolyte disorders (yes/no)	5/228	13/49	30.279	0.000
肾功能不全 (有/无) Renal insufficiency (yes/no)	2/231	6/56	11.287	0.001
肝功能异常 (有/无) Hepatic insufficiency (yes/no)	13/220	5/57	0.183	0.669
糖尿病 Diabetes (yes/no)	6/227	5/57	2.724	0.099
高血压 Hypertension (yes/no)	24/209	20/40	23.596	0.000

表 3 CSE 患者死亡影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Tab.3 The prognostic factors analyzed by univariate Logistic regression

影响因素 Factors	偏回归系数 Partial regression coefficient	Wald $\chi^2$	P 值	OR	95%CI
海拔 (m) Altitude (m)	0.000	1.803	0.179	1.000	(0.999, 1.000)
血红蛋白 (g/L) Hemoglobin (g/L)	0.006	1.461	0.227	1.006	(0.996, 1.015)
发作持续时间 (min) CSE duration (min)	-0.003	3.136	0.077	0.997	(0.995, 1.000)
出院时GCS GCS at discharge	0.457	10.975	0.001	1.579	(1.205, 2.068)
改良 RANKIN 量表 mRS	-0.402	1.449	0.229	0.669	(0.348, 1.287)

表 4 CSE 患者死亡影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 The prognostic factors analyzed by multiple factors Logistic regression analysis model

因素 Factors	$\beta$	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
性别 Sex	-0.862	5.201	0.023	0.422	(0.201, 0.886)
年龄 Age	-0.052	23.180	0.000	0.950	(0.930, 0.970)
出院GCS GCS at discharge	0.420	11.085	0.001	1.522	(1.188, 1.948)
电解质紊乱 Electrolyte disorders	2.249	12.931	0.000	9.475	(2.782, 32.277)

### 3 讨论

本研究纳入的 2254 例癫痫患者中 CSE 331 例, 构成比为 14.68%, CSE 病死率为 21.01%, 高于其他报道, 如高收入国家的六项人群研究显示 CSE 估计的总体死亡率为 13.1%<sup>[6]</sup>, 我国某大型三级甲等医院病死率为 15.8%<sup>[8]</sup>, 四川 2 家市级医院病死率为 12.5%<sup>[9]</sup>。由于本研究为回顾性分析, 随访时患者家属不能准确描述死亡情况, 因此无法确定患者真实死亡原因, 但仍显示我区 CSE 患者人群病死率高于某些地区, 提醒当地医生需更关注患者的预后, 更

细致地进行随访管理。

本组病因分析中病因不明最多, 共 132 例 (39.9%), 对比西部某市级医院<sup>[9]</sup>, 病因不明仅有 6 例 (5.8%), 究其原因, 可能与我院诊疗不太规范等有关, 提示我院有必要加强专科医师水平, 尽量明确病因以便治本, 改善患者预后。

本组中老年人群 CSE 患者中的首位病因是脑血管疾病, 和西部地市级医院的病因研究较为一致<sup>[9]</sup>, 脑卒中是目前国内首位的致死致残严重危害人群的疾病, 流行病学资料显示西藏脑卒中发病在全国前列, 发病率和患病率都高<sup>[9-12]</sup>, 本研究表明我院脑

卒中后癫痫的构成比为 1.5%，脑卒中是我院神经内科神经重症收治的第一位疾病病种。无论是在人群中还是医院构成中都显示脑卒中防治的重要性。

性别、年龄、GCS、电解质紊乱显示与不良预后有关，本组结果显示男性为不良预后的危险因素，但既往男、女性为不良预后因素的研究均有，目前尚无定论，有待进一步扩大样本深入研究。有研究显示年龄和 SE 出现时的昏迷深度似乎是独立于病因的 SE 预后的最强预测因子<sup>[8, 13-16]</sup>。同时，死亡率也与年龄增长、潜在致命病因、非惊厥症状和严重意识障碍独立相关<sup>[17]</sup>，这与本组 CSE 患者年龄为预后影响因素一致。本组显示电解质紊乱是预后影响因素，研究表明，电解质紊乱可以造成癫痫发作，SE 亦可出现电解质紊乱等人的内环境失衡<sup>[18-19]</sup>，提示在 SE 的管理中需严密观察患者的电解质情况，保持内环境稳定以便改善患者预后。

虽然本组研究显示西藏拉萨地区 CSE 的部分特征，但由于为回顾性调查，仍存在信息不准确等问题，病因中不明原因最多，不能排除病史记录不详细、患者及家属不太了解等情况，有待于下一步进行前瞻性队列研究。

#### 参考文献

- Hocker SE. Status epilepticus. continuum (Minneapolis, Minn). Neurocritical Care, 2015, 21(5): 1362-1383.
- Kaplan PW. The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. Neurologist, 2005, 11(6): 348-361.
- 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.
- Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. Lancet Neurol, 2006, 5(3): 246-256.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care, 2012, 17(1): 3-23.
- Neligan A, Rajakulendran S, Walker MC. Advances in the management of generalized convulsive status epilepticus: what have we learned? Brain, 2021, 144(5): 1336-1341.
- Jerome Engel Jr. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia, 2006, 47(9): 1558-1568.
- Burghaus L, Dohmen C, Malter M. Status epilepticus. Fortschr Neurol Psychiatr, 2018, 86(5): 279-286.
- 张杰, 郭永华, 周东, 等. 成人惊厥性癫痫持续状态病因分析. 华西医学, 2019, 34(4): 400-404.
- ZHAO Yuhua, YAO Zhiping, Wendyl D'Souza, et al. An epidemiological survey of stroke in Lhasa, Tibet, China. Stroke, 2010, 41(12): 2739-2743.
- 赵玉华. 拉萨地区城镇职工脑卒中患病率的流行病学调查. 中华神经医学杂志, 2011, 10(12): 1255-1257.
- 张涛, 赵玉华. 拉萨地区脑卒中464例分析. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 861-865.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, et al. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. Epilepsia, 1997, 38(5): 1344-1349.
- Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia, 1994, 35(1): 27-34.
- Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, et al. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77: 611-615.
- Sutter R, Kaplan PW, Ruegg S. Outcome predictors for status epilepticus-what really counts. Nat Rev Neurol, 2013, 9: 525-534.
- Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: a review. Epilepsy Res, 2011, 93(1): 1-10.
- Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. J Clin Neurol, 2016, 12(1): 21-33.
- Al-Faraj AO, Abdennadher M, Pang TD. Diagnosis and management of status epilepticus. Semin Neuro, 2021, 41(5): 483-492.

• 论 著 •

# 应用吡仑帕奈对小儿难治性癫痫 添加治疗的临床研究



张静雯<sup>1</sup>, 张宇昕<sup>1</sup>, 李旭峰<sup>1</sup>, 梁明娟<sup>1</sup>, 王春<sup>2</sup>, 郭予雄<sup>2</sup>, 陈志红<sup>1</sup>, 翟琼香<sup>1</sup>

1. 广东省人民医院(广东省医学科学院) 儿科(广州 510080)

2. 儿科重症监护室(广州 510080)

**【摘要】** 目的 研究吡仑帕奈添加治疗难治性癫痫患儿的疗效及不良反应。方法 前瞻性对2020年1月—2021年2月在广东省人民医院小儿癫痫专科诊治的45例难治性癫痫患儿使用吡仑帕奈添加治疗自身对照研究,制定入组标准及吡仑帕奈起始剂量。每月随诊一次,3个月检查异常血常规、肝功能、肾功能、体液免疫,6个月复查一次脑电图。剂量为0.04 mg/(kg·d)(最大起始量不超过2 mg/d),每两周增加0.04 mg/(kg·d)(最大维持量不超过6 mg/d)。观察吡仑帕奈的疗效及不良反应。对比吡仑帕奈添加前和添加6个月后的24 h视频脑电图及临床发作。结果 45例患儿中经添加治疗后临床发作完全控制7例、发作减少26例,总有效率73.33%。添加吡仑帕奈治疗后28例患儿脑电图的癫痫样放电减少,有效率为62.22%。观察期血常规、肝功能、肾功能、体液免疫,均在正常范围。添加吡仑帕奈治疗后共有10例出现不良反应,不良反应率为22.22%。结论 吡仑帕奈添加治疗难治性癫痫能具有良好的有效性和安全性。

**【关键词】** 吡仑帕奈; 难治性癫痫; 疗效; 不良反应

## Clinical study of the adjunctive treatment of perampanel in children with refractory epilepsy

ZHANG Jingwen<sup>1</sup>, ZHANG Yuxin<sup>1</sup>, LI Xufeng<sup>1</sup>, LIANG Mingjuan<sup>1</sup>, WANG Chun<sup>2</sup>, GUO Yuxiong<sup>2</sup>, CHEN Zhihong<sup>1</sup>, ZHAI Qiongxiang<sup>1</sup>

1. Guangdong General Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Department of Pediatrics, Guangzhou 510080, China

2. Pediatric Intensive Care Unit, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: ZHAI Qiongxiang, Email: zhaiqiongxiang@sina.com

**【Abstract】 Objective** To study the efficacy and adverse events of adjunctive perampanel in children with refractory epilepsy. **Methods** A prospective study was carried out in 45 children with refractory epilepsy, who were treated in our hospital from January 2020 to February 2021 using perampanel as an add-on treatment, with a criteria for enrollment and the starting dose of perampanel. Follow-up would be taken at once a month. After 3 months would check blood routine, liver function, kidney function and humoral immunity. The EEG was reviewed after 6 months. The initial dose of perampanel was 0.04 mg/(kg·d) (the maximum didn't exceed 2 mg/d), increasing by 0.04 mg/(kg·d) every two weeks, and the maximum maintenance dose didn't exceed 6 mg/d. The efficacy and adverse reactions of perampanel were evaluated by comparing the seizure frequency and EEG results before and after a 6-month add-on therapy. **Results** Among the 45 children, complete seizure control was achieved in 7 cases after the therapy, and the seizure attacks were reduced in 26 cases, showing a total response rate of 73.3%. After the treatment, the epileptiform discharge of 28 children was reduced, and the effective rate was 62.22%. During the observation period, all the blood routine, liver function, kidney function, and humoral immunity of the children were normal. 10 cases of adverse reactions occurred after the additional treatment of perampanel, and the adverse reaction rate was 22.22%. **Conclusions** Perampanel has good efficacy and safety in the add-on treatment of refractory epilepsy.

**【Key words】** Perampanel; Refractory epilepsy; Effectiveness; Adverse reactions

DOI: 10.7507/2096-0247.202112007

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC306200); 国家自然科学基金青年基金(81701284); 广东省科技计划项目(2017A020215052); 广州市科技计划项目(202002030428)

通信作者: 翟琼香, Email: zhaiqiongxiang@sina.com



癫痫是儿童神经系统最常见疾病,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,全球约有5 000万癫痫患者。我国流行病学调查显示我国癫痫患病率为3.6‰~7.0‰<sup>[1]</sup>。多数癫痫患者经过正规的治疗,发作可得到良好的控制或缓解,但仍有20%~30%的癫痫患者经过长期的药物治疗后效果欠佳,仍反复出现癫痫发作,成为药物难治性癫痫。因此,继续寻找有效、安全的抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)非常必要。

吡仑帕奈(Perampanel, PER)是第三代新型ASMs物,主要作用于 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoniazolipropionic acid, AMPA)型谷氨酸受体,是一种高度选择的非竞争性的受体拮抗剂<sup>[2]</sup>,可选择性抑制AMPA诱导的 $Ca^{2+}$ 增加,减少神经元的过度兴奋,进而发挥抗癫痫作用。吡仑帕奈2019年在我国获批上市,适用于成人和12岁及以上儿童癫痫部分性发作患者(伴有或不伴有继发全面性发作)的加用治疗。而在国外有获批用于4岁以上部分性发作患者(伴有或不伴有继发全面性发作)的单药或加用治疗。目前我国儿童难治性癫痫中应用吡仑帕奈添加治疗的有效性和安全性研究较少。因此,本文旨在研究吡仑帕奈添加治疗儿童难治性癫痫的疗效及不良反应,以期为该药在我国儿童难治性癫痫的使用中提供临床经验。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

研究纳入了2020年1月—2021年2月在广东省人民医院小儿癫痫专科门诊及住院确诊为难治性癫痫的患儿45例,其中男27例、女18例,入组最小年龄1岁6月龄、最大19岁,平均年龄(7.64±3.72)岁,发病年龄1.5月龄~3岁3月龄,平均发病年龄(2.05±3.31)岁。已向所有患者监护人告知详情,并签署添加吡仑帕奈治疗知情同意书。该研究获得广东省人民医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 纳入标准

诊断标准参照2010年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)对药物难治性癫痫的定义<sup>[3]</sup>:根据癫痫发作类型,合理选择并正确使用至少2种耐受性好的ASMs单药或联合使用后,患者无发作持续时间未达到治疗前最长发作间隔的3倍或1年(取决于两者之间何者更长)。癫痫发作类型的分类根据2017年ILAE对癫

痫及癫痫综合征的分类标准进行诊断与分型<sup>[4]</sup>:全面性发作18例、局灶性发作22例、局灶性兼全面性发作5例。添加吡仑帕奈治疗前所有患儿均联合使用2种或2种以上ASMs,其中19例联合使用2种抗癫痫药ASMs、15例联合使用3种ASMs、9例联合使用4种ASMs、2例联合使用5种ASMs。

### 1.3 吡仑帕奈用药方法

采用前瞻性研究对45例难治性癫痫患儿使用吡仑帕奈添加治疗自身对照方法,原ASMs用药方案不变,添加吡仑帕奈治疗。吡仑帕奈由Eisai Europe Limited公司生产,国内联系企业为卫材(中国)药业有限公司,进口药品注册证号:H20190053。所有患儿口服吡仑帕奈,起始剂量为:0.04 mg/(kg·d)(最大起始量不超过2 mg/d),每两周增加0.04 mg/(kg·d)(最大维持量不超过6 mg/d)。

### 1.4 观察内容

研究过程中详细记录性别、年龄、神经系统检查,家族史,实验室检查,观察记录患儿的发作形式、频率及不良反应。本研究的患儿添加使用吡仑帕奈前及治疗6个月后均行24 h视频脑电图监测,每3个月查血常规,肝肾功能,体液免疫。患儿视频脑电图由同一位专业脑电图医师进行判读,对比添加吡仑帕奈治疗前后的脑电图癫痫样放电变化情况。以添加吡仑帕奈治疗前的平均发作频率作为比较发作频率改变的基线。将治疗后发作频率的改变分为以下4类<sup>[5]</sup>:①控制:发作减少100%(观察期间无发作);②显效:发作减少75%~99%;③有效:发作减少50%~74%;④无效:发作减少<50%或加重。总有效率=(控制+显效+有效)/总数×100%。

### 1.5 统计学方法

统计学处理对患儿的结果分析采用SPSS 22.0统计进行统计分析,治疗前后发作频率及脑电图改变使用 $\chi^2$ 检验,以 $P$ 值<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

45例难治性癫痫患儿经使用吡仑帕奈治疗后,有7例(7/45, 15.56%)患儿临床发作完全控制、3例(3/45, 6.67%)显效、23例(23/45, 51.11%)有效,总有效率达到73.33%;12例患儿(12/45, 26.67%)无效,其中3例(3/45, 6.67%)加重。在添加吡仑帕奈治疗有效的33例患儿中,14例患儿添加前使用2种ASMs、10例患儿添加前使用3种

表 1 添加治疗后疗效比较

Tab.1 Comparison of Efficacy before and after treatment

疗效Efficacy	控制Control	显效Significant	有效Effective	无效No response	
				发作减少<50% Seizure reduction <50%	加重 Seizure attacks increase
数量Number	7	3	23	9	3
占比Proportion	73.33%			26.67%	

表 2 添加治疗后脑电图结果与发作频率的相关性

Tab.2 Correlation of the EEG and seizure frequency after treatment

疗效Efficacy	控制Control	显效Significant	有效Effective	无效No response
脑电图有改善EEG performance improved	7	3	17	1
脑电图无改善EEG no improvement	0	0	6	11
总数Total	7	3	23	12

ASMs、7 例患儿添加前使用 4 种 ASMs、2 例患儿添加前使用 5 种 ASMs。45 例难治性癫痫患儿中，明确诊断癫痫综合征的有 7 例，其中有 5 例为 SCN1A 突变的 Dravet 综合征患儿、1 例为 Lennox-Gastaut 综合征患儿、1 例为婴儿痉挛症患者。此外，有 2 例为脑炎后继发难治性癫痫患儿。此 9 例在添加吡仑帕奈治疗后，临床发作均减少 50% 以上，其中 1 例 Dravet 综合征患儿及 1 例脑炎后继发难治性癫痫患儿经使用吡仑帕奈添加治疗后临床发作得到控制，6 个月内无发作。

在治疗无效 12 例患儿中有 3 例加重、2 例表现为发作次数更频繁、1 例表现为发作时间延长（表 1）。在 12 例添加治疗无效的患儿中，有 5 例患儿添加前使用 2 种 ASMs、4 例患儿添加前使用 3 种 ASMs、3 例患儿添加前使用 4 种 ASMs。在治疗后 28 例患儿脑电图癫痫样放电减少，脑电图有改善（表 2）。

2.2 不良反应

共有 10 例患者 (22.22%) 经历了至少 1 次不良事件 (图 1)，其中最常见的是易怒或攻击性行为 (4/45, 8.89%，其中 2 例同时出现头晕)，其次是头晕或晕倒 (3/45, 6.67%)、精神差、发困 (2/45, 4.44%)、食欲差 (2/45, 4.44%)、体重增加 (1/45, 2.22%)。2 例患儿加量过程中出现头晕或晕倒，药量与头晕或晕倒的严重程度成正比，后因头晕或晕倒的不良反应而停药，其他患儿不良反应发生情况均可耐受，未接受干预处理。所有患儿在观察期间监测血常规及肝功能均未见异常，所有患儿均未发生严重不良事件。所有观察到的不良反应在停药或服药一段时间后减轻或消失。

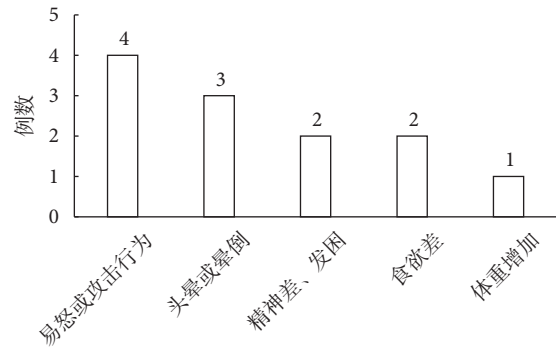


图 1 不良反应的发生情况

Fig.1 The occurrence of adverse reactions

3 讨论

吡仑帕奈是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的首个作用于 AMPA 受体的第三代 ASMs 物，目前主要用于部分性发作患者 (伴有或不伴有继发全面性发作) 的单药或添加治疗。多项研究表明，无论是局灶性癫痫发作，还是在全面性癫痫发作，抑或是一些癫痫综合征，吡仑帕奈都具有较好的治疗效果<sup>[6-10]</sup>。本研究中，有 5 例 Dravet 综合征患儿、1 例 Lennox-Gastaut 综合征患儿和 1 例婴儿痉挛症患儿在添加吡仑帕奈治疗后均能有效控制临床发作，其中 1 例 Dravet 综合征患儿添加治疗后临床发作得到控制，正说明了吡仑帕奈在部分癫痫综合征中亦有较好的疗效。有研究提出吡仑帕奈抑制癫痫发作的原因可能不仅可通过选择性抑制突触后膜 AMPA 受体活性，还可抑制 AMPA 受体诱导产生的细胞内钙离子水平升高，使其兴奋性降低，从而达到有效地抑制癫痫发生的作用<sup>[11]</sup>。

国外一些研究表明，吡仑帕奈的治疗有效率



在 17.3% ~ 67.9%<sup>[6,12-15]</sup>, 治疗后无癫痫发作比例为 4.8% ~ 17.7%<sup>[14,15]</sup>。因吡仑帕奈在中国上市较国外晚, 目前国内关于吡仑帕奈用于治疗难治性癫痫的研究较少。国内有研究对 34 例难治性癫痫添加吡仑帕奈治疗进行了研究, 其治疗有效率为 37.5% ~ 53.8%, 治疗后无癫痫发作比例为 25%<sup>[16]</sup>。本研究中 45 例难治性癫痫患儿中吡仑帕奈添加治疗的有效率为 73.33%, 稍高于国外及上诉国内研究, 而治疗后无癫痫发作比例为 15.56%, 同国外研究比例一致, 低于国内的研究<sup>[16]</sup>。表明吡仑帕奈添加治疗难治性癫痫能有效减少临床发作。

国内研究对国外报道吡仑帕奈在治疗难治性癫痫患儿时发生的常见不良反应进行了统计, 有嗜睡 (15.3% ~ 24.6%)、头晕 (15.5% ~ 20.4%)、易怒或攻击性行为 (2.8% ~ 22.7%)、体重增加 (13.6%)、共济失调 (3.9% ~ 9.3%)、食欲下降 (6.1%)、恶心 (2.5%) 等, 尤以前三项多见, 且发现头晕、嗜睡和攻击性行为也是最常导致吡仑帕奈停药或减慢滴定的重要原因<sup>[16]</sup>。本研究中, 10 例患儿 (22.22%) 经历了至少 1 次不良反应, 其中最多见的是易怒或攻击性行为 (4/45, 8.89%), 其次是头晕或晕倒 (3/45, 6.67%)、精神差、发困 (2/45, 4.44%)、食欲差 (2/45, 4.44%)、体重增加 (1/45, 2.22%)。本研究中所有不良反应既往研究均有报道, 不同的是国外最常见的为嗜睡和头晕, 本研究最常见的为易怒或攻击性行为。有研究报道青少年群体以攻击性行为多见<sup>[17]</sup>。但本研究中, 出现易怒或攻击性行为的患儿年龄在 6 ~ 10 岁, 与报道存在一定差异。本研究中还发现, 有 2 例头晕或晕倒的患儿其不良反应的程度同吡仑帕奈的添加剂量成正比, 且最终因头晕或晕倒难以忍受而停药, 与国外报道一致。本研究中患儿添加吡仑帕奈治疗后的血常规及肝肾功能也进行了检测, 在观察期间所有患儿的血常规及肝肾功能均未见明显异常。总体而言, 吡仑帕奈的不良反应发生率普遍较低, 且不良反应严重程度不剧, 长期用药的安全性及耐受性良好。

综上, 吡仑帕奈添加治疗难治性癫痫具有良好的有效性和安全性。但难治性癫痫患儿在病因及个体差异上可能存在较大差异, 个性化地调整 ASMs 物治疗方案方能为难治性癫痫患儿提供更精准治疗。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

1 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug

resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.

- 2 Leo A, Giovannini G, Russo E, *et al.* The role of ampa receptors and their antagonists in status epilepticus. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1098-1108.
- 3 周永, 刘民, 梁万年. 癫痫流行病学研究进展. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(1): 92-94.
- 4 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl.): 522-530.
- 5 张宇昕, 翟琼香, 汤志鸿, 等. 左乙拉西坦添加治疗小儿额叶癫痫: 附 105 例报告. *南方医科大学学报*, 2014, (3): 364-367.
- 6 Krauss GL, Perucca E, Kwan P, *et al.* Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase iii randomized trials: Study 307. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 866-876.
- 7 褚思嘉, 汤继宏. 第三代新型 ASMs 吡仑帕奈在癫痫治疗中的研究进展. *癫痫杂志*, 2021, 7(1): 58-61.
- 8 Pina-Garza JE, Rosenfeld W, Saeki K, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav*, 2020: 104.
- 9 Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, *et al.* Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1491-1502.
- 10 Fogarasi A, Flamini R, Milh M, *et al.* Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to < 12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 125-137.
- 11 Chen T, Dai SH, Jiang ZQ, *et al.* The AMPAR Antagonist perampanel attenuates traumatic brain injury through anti-oxidative and anti-inflammatory activity. *Cell Mol Eurobiol*, 2017, 37(1): 43-52.
- 12 Nishida T, Lee SK, Inoue Y, *et al.* Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-pacific, randomized phase iii study. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(4): 392-399.
- 13 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 82-86.
- 14 Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, *et al.* Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure-Eur J Epilep*, 2019, 73: 75-78.
- 15 Hwang SK, Lee YJ, Nam SO, *et al.* Real-life effectiveness and tolerability of perampanel in pediatric patients aged 4 years or older with epilepsy: a Korean national multicenter study. *J Clin Neurol*, 2020, 16(1): 53-59.
- 16 褚思嘉, 汤继宏, 李岩, 等. 吡仑帕奈治疗儿童难治性癫痫的疗效和安全性研究. *癫痫杂志*, 2021, 7(5): 385-391.
- 17 Trinka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, *et al.* Perampanel for focal epilepsy: Insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(3): 160-172.

## • 综述 •

# 癫痫所致生殖内分泌功能障碍的研究进展



包婉莹<sup>1</sup>, 方壮霖<sup>1</sup>, 朱慧莉<sup>2</sup>, 段亦霏<sup>3</sup>, 陈蕾<sup>3</sup>

1. 四川大学华西临床医学院(成都 610041)

2. 四川大学华西第二医院(成都 610041)

3. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

**【摘要】** 癫痫是脑部神经元过度异常放电导致的临床综合征,生殖内分泌功能紊乱是癫痫患者的常见疾病,对患者婚姻生育造成不良影响,目前尚未见到癫痫诱发患者生殖内分泌功能紊乱病因的总结报道。癫痫导致的神经内分泌功能障碍、抗癫痫药物引起的不良反应以及癫痫共患病的不良影响皆可导致患者生殖内分泌功能紊乱。本综述对目前已有的关于上述影响因素的研究结论进行总结,并提出了对预防癫痫所致的生殖内分泌功能紊乱的见解。

**【关键词】** 癫痫; 内分泌系统; 生殖; 性功能障碍

癫痫是一种常见的慢性中枢神经系统紊乱性疾病,是以脑神经元过度异常放电导致的反复性、发作性和短暂性的以中枢神经系统功能失常为特征的临床综合征。目前全球有超过 6 900 万的癫痫患者,其致残率和致死率极高,已被世界卫生组织列为重点防治的五大神经精神疾病之一<sup>[1-2]</sup>。癫痫患者生殖内分泌功能紊乱相关疾病的发生率远高于健康人群,其中性功能障碍的发病率大约增加了 5 倍<sup>[3-7]</sup>,严重影响患者婚育能力,因而癫痫与生殖内分泌功能障碍的关系愈发引起关注。本文将就癫痫引起患者生殖内分泌功能紊乱的机制进行综述。

## 1 癫痫引起患者生殖功能障碍

癫痫患者大脑皮层异常放电可刺激下丘脑-垂体-性腺轴(Hypothalamic pituitary gonadal axis, HPG 轴)功能,造成癫痫患者激素水平异常<sup>[5,8]</sup>。对于女性癫痫患者,癫痫引起的生殖功能障碍相关疾病主要包括:①多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS):PCOS 在一般育龄期女性中的发病率为约为 4%~7%,在癫痫女性患者中发病率为 10.5%~26%,其发病率显著高于普通人群<sup>[7]</sup>。癫痫患者下丘脑促性腺激素释放激素发生节律异常、促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、雄激素分泌增加,导致卵泡膜细胞增生、卵泡成熟障碍以及发育中卵泡闭锁等症状,引发 PCOS<sup>[6]</sup>;②闭经:

Herzog 等<sup>[5]</sup>研究发现癫痫患者闭经患病率为 12-20%,而普通人群只有 1.5%。HPG 轴功能异常导致患者血清睾酮水平低、性腺功能减退,进而表现为雌激素水平降低,以及腺垂体对促性腺激素释放激素刺激的反应减弱,因 LH 分泌减少引发闭经;③月经紊乱:多项研究结果表明,癫痫患者易出现月经紊乱的症状,尤以颞叶癫痫为甚,且癫痫发作越频繁者,月经紊乱的发生率越高,但目前还不清楚发生该症状的具体原因<sup>[9]</sup>;④卵巢早衰或是卵巢功能低下:HPG 轴功能异常导致卵巢神经介导的营养作用改变或原发性的性腺萎缩,引起卵巢分泌的性激素水平低下,子宫内膜不发生周期性变化而导致闭经<sup>[10]</sup>。对于男性癫痫患者,癫痫会导致患者游离睾酮、硫酸脱氢表雄酮和雄烯二酮水平降低,血清性激素结合球蛋白、雌二醇和催乳素水平增高,引发生殖功能障碍<sup>[11-12]</sup>。其中活性睾酮降低可能使抗癫痫药物对癫痫发作的有效性降低,并引起生殖功能障碍相关疾病,主要包括精液量低、精子存活率低以及异常精子数量增加<sup>[13]</sup>。

同时,癫痫导致患者性功能障碍的问题也非常突出。据美国报道,有 43% 癫痫患者有性功能障碍,且 22% 表现为性欲障碍,14% 表现为性唤起障碍,7% 为性交痛。中国调查研究表明,大约有 2/3 的女性和 1/3 的男性癫痫患者都存在性唤起困难和性欲缺乏的问题<sup>[7]</sup>,北方的癫痫患病率为 1.33%,年发病率为 18.69/10 万。总结既往报道,女性癫痫患者性功能障碍更多表现为性焦虑、性功能减退、性唤起不足、性高潮满意度不足、阴道润滑不足、性交困难以及阴道肌肉痉挛等,而男性癫痫

DOI: 10.7507/2096-0247.202112001

基金项目:四川省杰出青年科技人才项目(20JCQN0226)

通信作者:陈蕾, Email: leilei\_25@126.com



患者性功能障碍更多地表现为早晨阴茎自发膨胀、性欲减退、性表现不佳、勃起功能障碍、性高潮障碍以及早泄<sup>[12-16]</sup>。究其根本,从目前来看,癫痫发作引起的性功能障碍的原因可能包括以下三种机制:① 癫痫发作后短暂的抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 的升高<sup>[17]</sup>; ② 癫痫发作诱发暂时性垂体激素高峰, 卵泡刺激素 (Follicle-stimulating hormone, FSH)、LH 和催乳素 (prolactin, PRL) 上升, PRL 抑制 GnRH 致孕激素水平下降、孕激素转化为雌激素的水平降低<sup>[18]</sup>。雌激素水平降低通过抑制儿茶酚胺类神经递质释放, 降低动脉血流且加大了动脉粥样硬化风险, 使性反应无法正常维持。对于女性癫痫患者, 雌激素水平降低可导致阴道壁变薄、阴道 pH 上升、较干燥而易感染, 最终引起阴道干涩、性交痛<sup>[7]</sup>; ③ 睾酮且对于维持男性、女性性欲和性功能方面都起重要作用, 癫痫所致的 PRL 升高可直接导致睾酮水平降低, 并且雌激素代谢产生的睾酮也会降低, 从而引起癫痫患者性功能障碍<sup>[9]</sup>。

## 2 抗癫痫药物引起患者生殖内分泌功能障碍

对于女性癫痫患者, 抗癫痫药物 (Antiepileptic drugs, AEDs) 可直接作用于 HPG 轴, 并诱导各种生殖激素或性激素代谢改变以及其结合蛋白的变化, 导致患者生殖内分泌功能异常<sup>[15]</sup>。服用 AEDs 的癫痫妇女不孕率 (单药治疗为 31.8%, 双药联合治疗为 40.7%) 明显高于非癫痫妇女 (7.1%)<sup>[7]</sup>。此外, 对于男性癫痫患者来说, 除了上述 AEDs 导致的 HPG 轴功能紊乱外, AEDs 还能够对性腺产生直接毒性, 导致精子数量和运动能力降低, 异常精子数量增加, 睾丸体积下降<sup>[13, 19]</sup>。也能够通过影响血管硬化机制, 造成勃起功能障碍<sup>[20-21]</sup>。

目前常用的 AEDs 有 20 余种, 分为肝酶诱导性和非肝酶诱导性药物, 肝酶诱导性药物有如: 苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、布瓦西坦、乙琥胺、吡仑帕奈、普里米酮、卡巴咪嗪、醋酸艾司利卡西平等, 非肝酶诱导性的有: 加巴喷丁、氯硝西洋、丙戊酸钠、氧异安定、左乙拉西坦、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾、托吡酯、氨己烯酸、唑尼沙胺等。此外, 也可以根据研制时间分为传统和新型 AEDs, 总的来说, 传统 AEDs 的不良反映相对较多, 其中肝酶诱导性药物不良反映更加严重。

据报道, 肝酶诱导型 AEDs 物对男性癫痫患者来说, 往往是通过刺激芳香化酶和肝细胞色素 P450 酶, 增加生物活性睾酮的分解, 同时降低 FSH、

LH 的血清浓度水平来致使男性患者精子成熟障碍和功能异常, 引起睾丸萎缩以及性功能下降<sup>[22]</sup>。而对于女性癫痫患者来说, 肝酶诱导型 AEDs 物可增加睾酮向雌激素的转化, 可能使血清雌激素超过正常水平, 雌激素对 LH 的分泌可产生负反馈调节作用, 因此雌激素升高导致 LH 分泌抑制, 引起促性腺激素分泌不足、性功能减退<sup>[23]</sup>。对于女性癫痫患者, 肝酶诱导型 AEDs 物还可导致睾酮-雌二醇结合球蛋白 (Sex hormone-binding globulin, SHBG) 合成增强, 雌二醇 (Estradiol, E2) 的生物活性降低, E2/SHBG 比率降低, 长期使用此类药物会导致月经失调<sup>[24]</sup>。

大多数非酶诱导的 AEDs 物能改变 GABA 能神经传递, 并影响促性腺激素的分泌。动物研究结果显示, GABA 对性功能具有实质性和区域特异性的影响<sup>[25-26]</sup>。非酶诱导的 AEDs 物可通过抑制脑内 GABA 转氨酶使 GABA 浓度增加, 高浓度 GABA 反馈性的抑制 LH 和 FSH 释放; 且 GABA 能神经元可以直接调节去甲肾上腺素水平, 激活 HPT 轴负反馈调节, 从而降低 LH 和 FSH 血清水平<sup>[27]</sup>, 通过导致男性精子成熟障碍和功能异常引起睾丸萎缩以及性功能下降。

本文查阅了从 1999 年至今关于 AEDs 物对患者生殖内分泌功能影响的研究, 最常见的研究类型为横断面研究, 并且其基础指标多考查游离睾酮、总睾酮、性激素结合球蛋白、黄体生成素、卵泡刺激素、硫酸脱氢表雄酮、雄激素指数、雄烯二酮、催乳素、雌二醇等, 所有研究中观察丙戊酸钠这一药物对患者生殖内分泌功能影响报道最多, 其次是苯妥英钠、卡马西平, 不同 AEDs 物对患者生殖内分泌功能影响总结于表 1 和表 2。

丙戊酸钠对于男性癫痫患者生殖功能的影响主要包括以下几点: ① 使 LH 和 FSH 水平下降, 从而影响精子生成和间质纤维化, 导致睾丸萎缩<sup>[28]</sup>, 使性欲减退、难以维持性功能; ② 对生精小管产生毒性作用, 直接破坏生精小管的上皮组织<sup>[29]</sup>; ③ 直接造成精子 DNA 的损伤, 并改变其基因转导信号<sup>[30]</sup>; ④ 引起膀胱括约肌抑制和受体改变, 导致逆行射精<sup>[4]</sup>。对于女性癫痫患者, 丙戊酸钠可引起 5-羟色胺传递增加<sup>[31]</sup>、GABA 传递增强以及 N-甲基-D-天冬氨酸受体阻滞, 导致促性腺激素分泌改变<sup>[15]</sup>。丙戊酸钠还可能通过影响女性机体酶系统, 提升机体类固醇激素分解代谢, 使得机体雌二醇水平下降, 引发 PCOS<sup>[32]</sup>、血清睾酮浓度高 (高雄激素血症) 和月经紊乱。



表1 抗癫痫药物导致患者生殖内分泌功能障碍

AEDs	作者, 时间	研究类型	研究结论	研究人群来源	样本量/例	平均年龄/岁	用量	服药/随访时间
丙戊酸钠、拉莫三嗪	Patrick Kwan et al., 2009 <sup>[42]</sup>	随机对照实验	服用丙戊酸钠患者与服用拉莫三嗪患者相比硫酸脱氢表雄酮↑、雄烯二酮↓、性功能↓	中国男性	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=44:37	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=30.9:35.4	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=800 md/d; 100 mg/d	12个月
丙戊酸钠、拉莫三嗪	Martha J. Morrell et al., 2003 <sup>[43]</sup>	横断面队列研究	丙戊酸钠组与拉莫三嗪组相比平均血清睾酮↑、月经异常率↓、无排卵的发生率略微增加	加拿大、丹麦、芬兰、德国、新西兰、南非、西班牙、瑞典和美国女性	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=103:119	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=24.9±5.8; 26.5±5.6	—	8~60个月
丙戊酸钠、苯妥英钠	Preeti Sahota et al., 2008 <sup>[44]</sup>	横断面队列研究	服用丙戊酸钠患者与服用苯妥英钠患者相比存在多卵泡卵巢综合征、月经异常、平均血清睾酮↑、双氢睾酮↑	印度女性	丙戊酸钠组: 苯妥英钠组=50:11	丙戊酸钠组: 苯妥英钠组=20.8±5.8; 25.1±8.5	丙戊酸钠组: 苯妥英钠组=753±232.2 mg/d; 263.6±50.5 mg/d	丙戊酸钠组: 苯妥英钠组=4.1±2.7年; 4.95±4.4年
丙戊酸钠	Harpreet Singh Sidhu et al., 2018 <sup>[45]</sup>	开放性随机对照前瞻性研究	服用丙戊酸钠患者与服用拉莫三嗪患者相比月经紊乱率↑、多卵泡卵巢综合征患病率↑、血清睾酮显著↑、雌激素过多症患病率↑、硫酸脱氢表雄酮↓	印度女性	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=30:30	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=27:30	丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组=1000~2000 mg/d; 400 mg~500 mg/d	12个月
丙戊酸钠	Susan Duncan et al., 1999 <sup>[46]</sup>	横断面队列研究	服用丙戊酸钠的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比性激素结合球蛋白↑、总睾酮↓、游离睾酮↓、游离雌激素指数↓、雄烯二酮↑	英国男性	丙戊酸钠组: control=18:33	丙戊酸钠组: control=18~65; 24.6~30.7	—	至少3个月
丙戊酸钠	Martha J. Morrell et al., 2005 <sup>[47]</sup>	横断面队列研究	服用丙戊酸钠的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比存在性功能障碍	美国女性	丙戊酸钠组: control=9:17	18~40	—	至少6个月
卡马西平、苯妥英钠	Preeti Sahota et al., 2008 <sup>[44]</sup>	横断面队列研究	服用卡马西平患者与服用苯妥英钠患者相比存在多卵泡卵巢综合征、月经异常、平均血清睾酮↑、双氢睾酮↑	印度女性	卡马西平组: 苯妥英钠组=21:11	卡马西平组: 苯妥英钠组=23±5.6; 25.1±8.5	卡马西平组: 苯妥英钠组=657.1±304.3 mg/d; 263.6±50.5 mg/d	卡马西平组: 苯妥英钠组=4.82±3.8年; 4.95±4.4年
卡马西平	Rosana Maria Reis et al., 2013 <sup>[48]</sup>	横断面队列研究	服用卡马西平患者与健康人相比存在勃起功能障碍、总睾酮↑、游离睾酮指数↓、硫酸脱氢表雄酮↓、雄烯二酮↑、精子活力降低、精子形态异常率↑	巴西男性	卡马西平组: health=63:55	卡马西平组: health=32.5±1.0; 30.5±0.8	—	至少45天
卡马西平	Sigrid Svalheim et al., 2009 <sup>[49]</sup>	横断面队列研究	服用卡马西平患者与健康人相比类固醇激素结合球蛋白↑、游离雄激素指数↓、游离睾酮↓、硫酸脱氢表雄酮↓、雄烯二酮↓、卵泡刺激素↑、黄体生成素↑, 性功能没有明显改变	巴西男性	卡马西平组: health=63:36	卡马西平组: health=34.1±7.5; 28.7±7.9	—	至少6个月
卡马西平	A.G. Herzog et al., 2005 <sup>[50]</sup>	横断面队列研究	服用卡马西平的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比性功能↓、性激素结合球蛋白显著↑、生物活性睾酮↓、生物活性雌二醇↓、生物活性睾酮/黄体生成素↓	美国男性	卡马西平组: control=25:10	卡马西平组: control=36.5; 31.4±44.0	卡马西平组=650 mg/d	至少3个月

续表 1

AEDs	作者, 时间	研究类型	研究结论	研究人群来源	样本量/例	平均年龄/岁	用量	服药/随访时间
卡马西平	Susan Duncan <i>et al.</i> , 1999 <sup>[46]</sup>	横断面队列研究	服用卡马西平的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比性激素结合球蛋白↑、总睾酮↓、游离睾酮↓、游离雄激素指数↓、雄烯二酮显著↓	英国男性	卡马西平组: control=31:33	卡马西平组: control=18~65; 24.6~30.7	—	至少3个月
卡马西平	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	横断面队列研究	服用卡马西平的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比存在性功能障碍	美国女性	卡马西平组: control=12:17	18~40	—	至少6个月
苯妥英钠	A.G. Herzog <i>et al.</i> , 2005 <sup>[50]</sup>	横断面队列研究	服用苯妥英钠的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比性激素结合球蛋白显著↑、生物活性睾酮↓、生物活性睾酮/黄体生成素↓	美国男性	苯妥英钠组: control=25:10	苯妥英钠组: control=36.3; 31.4±44.0	苯妥英钠组=350 mg/d	至少3个月
苯妥英钠	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	横断面队列研究	服用苯妥英钠的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比存在性功能障碍	美国男性	苯妥英钠组: control=13:17	18~40	—	至少6个月
苯妥英钠	Susan Duncan <i>et al.</i> , 1999 <sup>[46]</sup>	横断面队列研究	服用苯妥英钠的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比性激素结合球蛋白显著↑、总睾酮↓、游离睾酮↓、游离雄激素指数↓、雄烯二酮显著↑	英国男性	苯妥英钠组: control=21:33	苯妥英钠组: control=18~65; 24.6~30.7	—	至少3个月
拉莫三嗪	Sigríð Svalheim <i>et al.</i> , 2009 <sup>[49]</sup>	横断面队列研究	服用拉莫三嗪患者与健康人相比雄烯二酮↓、游离睾酮↓, 性功能没有明显改变	挪威男性	拉莫三嗪组: health=20:36	拉莫三嗪组: control=30.3±9.6; 28.7±7.9	—	至少6个月
拉莫三嗪	A.G. Herzog <i>et al.</i> , 2005 <sup>[50]</sup>	横断面队列研究	服用拉莫三嗪的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比性激素结合球蛋白↓、生物活性睾酮↑、生物活性雌二醇↓、生物活性睾酮/黄体生成素↓	美国男性	拉莫三嗪组: control=25:10	拉莫三嗪组: control=38.4; 31.4±44.0	拉莫三嗪组=310 mg/d	至少3个月
拉莫三嗪	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	横断面队列研究	服用拉莫三嗪的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比存在性功能障碍	美国女性	拉莫三嗪组: control=10:17	18~40	—	至少6个月
苯巴比妥	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	横断面队列研究	服用苯巴比妥的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比存在性功能障碍	美国女性	苯巴比妥组: control=8:17	18~40	—	至少6个月
加巴贲丁	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	横断面队列研究	服用加巴贲丁的癫痫患者与未服AEDs的癫痫患者相比存在性功能障碍	美国女性	加巴贲丁组: control=5:17	18~40	—	至少6个月
左乙拉西坦	Sigríð Svalheim <i>et al.</i> , 2009 <sup>[49]</sup>	横断面队列研究	服用左乙拉西坦患者与健康人相比雄烯二酮↓、游离睾酮↓, 性功能没有明显改变	挪威男性	左乙拉西坦组: health=20:36	左乙拉西坦组: health=30.3±9.6; 28.7±7.9	—	至少6个月

注: health为健康人组, control为未服药的癫痫患者组

表 2 抗癫痫药物对癫痫患者性激素指标影响情况

AEDs	作者, 时间	游离睾酮	血清睾酮	总睾酮	游离睾酮指数	双氢睾酮	生物活性睾酮	性激素结合球蛋白	生物活性睾酮/黄体生成素	黄体生成素	卵泡刺激素	硫酸脱氢表雄酮	雄激素指数	雄烯二酮	催乳素	雌二醇	生物活性雌二醇	
丙戊酸钠, 拉莫三嗪	Patrick Kwan <i>et al.</i> , 2009 <sup>(42)</sup>			丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (19.0±7.5) nmol/L; (20.3±5.5) nmol/L, P<0.001 ~ 0.015					丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (4.8±1.5) IU/L; (7.6±12.7) IU/L, P<0.001 ~ 0.015P<0.001 ~ 0.015P=0.037			丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (7.3±3.3) μmol/L; (5.6±3.3) μmol/L, P=0.037						
丙戊酸钠, 拉莫三嗪	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2003 <sup>(43)</sup>			丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= 0.96 nmol/L; 0.72 nmol/L														
丙戊酸钠, 苯妥英钠	Preeti Sahota <i>et al.</i> , 2008 <sup>(44)</sup>		丙戊酸钠组: 苯妥英钠组= (1.8±0.7) nmol/L; (0.8±0.3) nmol/L, P=0.002			丙戊酸钠组: 苯妥英钠组= (1.3±0.7) ng/mL; (0.7±0.3) ng/mL, P<0.023			丙戊酸钠组: 苯妥英钠组= (1.3±0.7) mIU/mL; (2.5±0.8) mIU/mL, P=0.002			丙戊酸钠组: 苯妥英钠组= (1.9±0.9) ng/mL; (1.8±0.7) ng/mL			丙戊酸钠组: 苯妥英钠组= (16.8±10.9) ng/mL; (16±10.6) ng/mL			
丙戊酸钠	Harpreet Singh Sidhu <i>et al.</i> , 2018 <sup>(45)</sup>		丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (4.84±1.56) nmol/L; (3.48±1.40) nmol/L, P=0.01			丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (2.8±0.7) ; (2.5±1.5) nmol/L; (57.7±18.5) nmol/L			丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (4.9±0.7) IU/L; (3.7±1.2) IU/L			丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (138±37) μg/dL; (157±28) μg/dL			丙戊酸钠组: 拉莫三嗪组= (11.3±2.13) ng/dL; (9.35±1.26) ng/dL			
丙戊酸钠	Susan Duncan <i>et al.</i> , 1999 <sup>(46)</sup>		丙戊酸钠组: control=16.2 nM; 488.6 pM			丙戊酸钠组: control=35.6 nM; 32.8 nM			丙戊酸钠组: control=16.4; 18.2 μM; 9.4 μM			丙戊酸钠组: control=10.2						
丙戊酸钠	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>(47)</sup>		丙戊酸钠组: control=0.35; 0.9 (几何平均数)			丙戊酸钠组: control=90; 108 (几何平均数)			丙戊酸钠组: control=4.3; 3.0 (几何平均数)			丙戊酸钠组: control=						
卡马西平, 苯妥英钠	Preeti Sahota <i>et al.</i> , 2008 <sup>(44)</sup>		卡马西平组: 苯妥英钠组= (1.6±0.5) nmol/L; (0.8±0.3) nmol/L, P=0.002			卡马西平组: 苯妥英钠组= (1.7±0.5) ng/mL; (0.7±0.3) ng/mL			卡马西平组: 苯妥英钠组= (3.6±1.5) mIU/mL; (2.5±0.8) mIU/mL			卡马西平组: 苯妥英钠组= (1.8±0.7) ng/mL; (1.8±0.7) ng/mL			卡马西平组: 苯妥英钠组= (16±10.6) ng/mL; (16±10.6) ng/mL			

续表 2

AEDs	作者, 时间	游离睾酮	血清睾酮	总睾酮	游离睾酮指数 双氢睾酮	生物活性睾酮	性激素结合球蛋白	生物活性睾酮/黄体生成素	黄体生成素	卵泡刺激素	硫酸脱氢表雄酮	雄激素指数	雄烯二酮	催乳素	雌二醇	生物活性雌二醇
卡马西平	Rosana Maria Reis <i>et al.</i> , 2013 <sup>[68]</sup>	卡马西平组: health=(598.6±201.5) ng/dL; (433.8±10.1) ng/dL, P<0.01	卡马西平组: health=(48.3±19.3); (78.1±34.3), P<0.01	卡马西平组: health=(48.3±22.6) nmol/L; (22.1±9.7) nmol/L, P<0.01	卡马西平组: health=(5.4±4.4) mIU/mL; (2.5±1.2) mIU/mL, P<0.01	卡马西平组: health=(75.8±49.7) mL/dL; (166.3±76.3) mL/dL, P<0.01	卡马西平组: health=(113.9±39.6) ng/dL; (95.9±32.4) ng/dL, P=0.08	卡马西平组: health=(11.3±7.2) ng/mL; (9.7±4.7) ng/mL, P=0.9	卡马西平组: health=(0.10±0.55); (0.10±0.44) nmol/L	卡马西平组: health=(3.1±2.6) U/L; (4.3±2.1) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(47.8±2.2) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(76.0±34.1) U/L; (5.9±2.6) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(3.1±2.6) U/L; (5.9±2.6) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(11.3±7.2) ng/mL; (9.7±4.7) ng/mL, P=0.9	卡马西平组: health=(0.10±0.55); (0.10±0.44) nmol/L	卡马西平组: health=(11.3±7.2) ng/mL; (9.7±4.7) ng/mL, P=0.9
卡马西平	Sigrd Svalheim <i>et al.</i> , 2009 <sup>[69]</sup>	卡马西平组: health=(346.5±160.0) pmol/L; (524.4±223.6) pmol/L, P<0.001	卡马西平组: health=(346.5±160.0) pmol/L; (524.4±223.6) pmol/L, P<0.001	卡马西平组: health=(42.0±6.0) nmol/L; (29.0±13.0) nmol/L, P<0.001	卡马西平组: health=(5.6±3.6) U/L; (4.3±2.1) U/L, P<0.01	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001	卡马西平组: health=(4.9±5.1) U/L; (7.3±2.8) U/L, P<0.001
卡马西平	A.G. Herzog <i>et al.</i> , 2005 <sup>[50]</sup>	卡马西平组: control=182 ng/d; 245 ng/d	卡马西平组: control=182 ng/d; 245 ng/d	卡马西平组: control=1.19 U/L; 0.90 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=35.6 U/L; 71.9 U/L, P<0.01	卡马西平组: control=1.19 U/L; 0.90 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=35.6 U/L; 71.9 U/L, P<0.01	卡马西平组: control=1.19 U/L; 0.90 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=35.6 U/L; 71.9 U/L, P<0.01	卡马西平组: control=1.19 U/L; 0.90 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=35.6 U/L; 71.9 U/L, P<0.01	卡马西平组: control=1.19 U/L; 0.90 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=35.6 U/L; 71.9 U/L, P<0.01	卡马西平组: control=1.19 U/L; 0.90 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=35.6 U/L; 71.9 U/L, P<0.01	卡马西平组: control=1.19 U/L; 0.90 U/L, P=0.05
卡马西平	Susan Duncan <i>et al.</i> , 1999 <sup>[66]</sup>	卡马西平组: control=18.7 nM; 19.3 nM	卡马西平组: control=18.7 nM; 19.3 nM	卡马西平组: control=103 U/L; 108 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01
卡马西平	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[67]</sup>	卡马西平组: control=0.23; 0.24 (几何平均数)	卡马西平组: control=0.23; 0.24 (几何平均数)	卡马西平组: control=103 U/L; 108 U/L, P=0.05	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=3.2 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=7.69 U/L; 11.67 U/L, P=0.01
苯妥英钠	A.G. Herzog <i>et al.</i> , 2005 <sup>[50]</sup>	苯妥英钠组: control=216 ng/dL; 245 ng/dL	苯妥英钠组: control=216 ng/dL; 245 ng/dL	苯妥英钠组: control=55 U/L; 55 U/L, P=0.05	苯妥英钠组: control=9.8 U/L; 9.8 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=55 U/L; 55 U/L, P=0.05	苯妥英钠组: control=9.8 U/L; 9.8 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=55 U/L; 55 U/L, P=0.05	苯妥英钠组: control=9.8 U/L; 9.8 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=55 U/L; 55 U/L, P=0.05	苯妥英钠组: control=9.8 U/L; 9.8 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=55 U/L; 55 U/L, P=0.05	苯妥英钠组: control=9.8 U/L; 9.8 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=55 U/L; 55 U/L, P=0.05	苯妥英钠组: control=9.8 U/L; 9.8 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=55 U/L; 55 U/L, P=0.05
苯妥英钠	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[67]</sup>	苯妥英钠组: control=0.26; 0.24 (几何平均数)	苯妥英钠组: control=0.26; 0.24 (几何平均数)	苯妥英钠组: control=169 U/L; 108 U/L, P=0.05	苯妥英钠组: control=4.1 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=27.3 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=4.1 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=27.3 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=4.1 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=27.3 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=4.1 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=27.3 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=4.1 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=27.3 U/L; 11.67 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=4.1 U/L; 3.0 U/L, P=0.01	苯妥英钠组: control=27.3 U/L; 11.67 U/L, P=0.01
苯妥英钠	Susan Duncan <i>et al.</i> , 1999 <sup>[66]</sup>	卡马西平组: control=24.1 nM; 19.3 nM	卡马西平组: control=24.1 nM; 19.3 nM	卡马西平组: control=56.3 nM; 32.8 nM	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=56.3 nM; 32.8 nM	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01	卡马西平组: control=12.7 U/L; 18.2 U/L, P=0.01



续表 2

AEDs	作者, 时间	游离睾酮	血清睾酮	总睾酮	游离睾酮指数	双氢睾酮	生物活性睾酮	性激素结合球蛋白	睾酮/黄体生成素	黄体生成素	卵泡刺激素	硫酸脱氢表雄酮	雄激素指数	雄烯二酮	催乳素	雌二醇	生物活性雌二醇	
拉莫三嗪	Sigrd Svalheim <i>et al.</i> , 2009 <sup>[6]</sup>	拉莫三嗪组: health=(424.3±185.4) pmol/L; (524.4±223.6) pmol/L, P<0.001					拉莫三嗪组: health=(3.9±3.4) U/L; (4.3±2.1) U/L, P<0.001	拉莫三嗪组: health=(30.0±17.0) nmol/L; (29.0±13.0) nmol/L	拉莫三嗪组: health=(4.1±2.0) U/L; (4.3±2.1) U/L, P<0.001	拉莫三嗪组: health=(8.5±5.2) μM; (7.3±2.8) μM, P<0.001	拉莫三嗪组: health=(65.9±28.2); (76.0±34.3.2) μM; (5.9±2.6) μM, P<0.01	拉莫三嗪组: health=(3.7±0.03) nmol/L; (0.10±0.44) nmol/L						
拉莫三嗪	A.G. Herzog <i>et al.</i> , 2005 <sup>[6]</sup>						拉莫三嗪组: control=0.87 ng/dL; 245 ng/dL, P=0.05	拉莫三嗪组: control=58.9 μg/dL; 0.90 μg/dL, P=0.05										拉莫三嗪组: control=21.3 pg/mL; 26.9 pg/mL
拉莫三嗪	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	拉莫三嗪组: control=1.4; 0.9 (几何平均数)		拉莫三嗪组: control=0.26; 0.24 (几何平均数)			拉莫三嗪组: control=3.0; 3.0 (几何平均数)	拉莫三嗪组: control=90; 108 (几何平均数)	拉莫三嗪组: control=3.0; 3.0 (几何平均数)	拉莫三嗪组: control=1.270; 1.167 (几何平均数)	拉莫三嗪组: control=9; 12 (几何平均数)	拉莫三嗪组: control=29; 27 (几何平均数)						拉莫三嗪组: control=29; 27 (几何平均数)
苯巴比妥	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	苯巴比妥组: control=1.1; 0.9 (几何平均数)		苯巴比妥组: control=0.22; 0.24 (几何平均数)			苯巴比妥组: control=3.5; 3.0 (几何平均数)	苯巴比妥组: control=152; 108 (几何平均数)	苯巴比妥组: control=3.5; 3.0 (几何平均数)	苯巴比妥组: control=7.30; 1.167 (几何平均数)	苯巴比妥组: control=12; 12 (几何平均数)	苯巴比妥组: control=26; 27 (几何平均数)						苯巴比妥组: control=26; 27 (几何平均数)
加巴贲丁	Martha J. Morrell <i>et al.</i> , 2005 <sup>[47]</sup>	加巴贲丁组: control=1.7; 0.9 (几何平均数)		加巴贲丁组: control=0.22; 0.24 (几何平均数)			加巴贲丁组: control=4.2; 3.0 (几何平均数)	加巴贲丁组: control=107; 108 (几何平均数)	加巴贲丁组: control=4.2; 3.0 (几何平均数)	加巴贲丁组: control=97.4; 1.167 (几何平均数)	加巴贲丁组: control=13; 12 (几何平均数)	加巴贲丁组: control=20; 27 (几何平均数)						加巴贲丁组: control=20; 27 (几何平均数)
左乙拉西坦	Sigrd Svalheim <i>et al.</i> , 2009 <sup>[6]</sup>	左乙拉西坦组: health=408.6±219.9; 524.4±223.6 pmol/L, P<0.001		左乙拉西坦组: health=310±13.0 nmol/L; (29.0±13.0) nmol/L, P<0.001			左乙拉西坦组: health=(4.0±3.5) U/L; (4.3±2.1) U/L, P<0.001	左乙拉西坦组: health=(31.0±13.0) nmol/L; (29.0±13.0) nmol/L	左乙拉西坦组: health=(3.2±1.7) U/L; (3.2±2.2) U/L, P<0.001	左乙拉西坦组: health=(7.2±5.2) μM; (7.3±2.8) μM, P<0.001	左乙拉西坦组: health=(64.0±24.8); (76.0±34.5) μM; (5.9±2.6) μM, P<0.01	左乙拉西坦组: health=(0.11±0.05) nmol/L; (0.10±0.44) nmol/L						左乙拉西坦组: health=(0.11±0.05) nmol/L; (0.10±0.44) nmol/L

注: health为健康入组, control为未服药的癫痫患者组



表 3 癫痫共患病及药物导致人生殖内分泌功能障碍

疾病/用药	作者, 时间	研究类型	研究结论	研究人群来源	样本量	平均年龄	用量	服药/随访时间
抑郁症	雷荣等, 2020 <sup>[57]</sup>	横断面队列研究	女性抑郁症患者与健康女性相比LH↓, 男性中国人抑郁症患者与健康男性相比LH↓, P↑	中国人	女性抑郁组: health=20:20 男性抑郁组: health=20:20	—	—	—
双相抑郁症	荣晗等, 2017 <sup>[58]</sup>	前瞻性队列研究	女性抑郁症患者与健康女性相比E <sub>2</sub> ↓、FSH↓、LH↑、T↑, 男性抑郁症患者与健康男性相比E <sub>2</sub> ↓、T↓、FSH↓、LH↑、PRL↑	中国人	女性抑郁组: health=20:20 男性抑郁组: health=26:20	25 ~ 60	—	—
焦虑症	祝海洲等, 2014 <sup>[59]</sup>	横断面队列研究	男性中重度焦虑症患者与健康男性相比T↓	中国男性	轻度焦虑组: 中度焦虑组: 重度焦虑组: health=36:32:26:26	23 ~ 35	—	—
抗精神病药	利培酮、阿米舒必利、传统抗精神病药物、奥氮平、氯氮平、阿立哌唑、喹硫平	Chris Bushe et al, 2007 <sup>[60]</sup> 横断面队列研究	女性服用抗精神病药物的精神病患者高催乳素血症患病率高于男性, 服用利培酮、阿米舒必利、传统抗精神病药物的患者发病率高, 服用氯氮平、阿立哌唑、喹硫平的患者发病率低	英国精神病女性患者	89	43.6±12.2	—	—
	利培酮、奥氮平、奎硫平、阿立哌唑、齐拉西酮	邓良华等, 2008 <sup>[61]</sup> 前瞻性队列研究	用4周后服用利培酮、奥氮平和奎硫平患者催乳素水平均明显↑, 而服用阿立哌唑和齐拉西酮患者催乳素水平变化不大; 用药90天后服用不同药物闭经率: 利培酮>奥氮平>奎硫平>阿立哌唑>齐拉西酮	中国精神分裂症女性患者	286	29.5±1.52	—	4周
	阿立哌唑、利培酮	周平等, 2014 <sup>[62]</sup> 随机对照研究	阿立哌唑可以减少发生女性精神分裂症患者抗精神病药所致的高催乳素血症	中国精神分裂症女性患者	服用阿立哌唑+利培酮组: 服用利培酮组	18 ~ 40	利培酮: 4~6 mg/d, 阿立哌唑: 5 mg/d	6个月
	丁螺环酮	王肇铁等, 2019 <sup>[63]</sup> 随机对照实验	丁螺环酮可有效改善抑郁症女性的性功能障碍, 并提高婚姻质量和患者生活质量	中国抑郁症女性患者	丁螺环酮+帕罗西汀组: 帕罗西汀组=38.71±6.13:38.46±6.13	丁螺环酮+帕罗西汀组: 帕罗西汀组=45:45	丁螺环酮: 20 mg/d; 帕罗西汀: 15 mg/d	8周
偏头痛	Aydin et al, 2018 <sup>[64]</sup>	横断面队列研究	偏头痛患者存在性功能障碍	土耳其女性	偏头痛组: health=45:50	偏头痛组: health=16.77±4.27:26.81±3.19	—	—
II型糖尿病	燕义太等, 2002 <sup>[65]</sup>	横断面队列研究	糖尿病女性与健康女性相比存在性功能障碍	中国女性	糖尿病组: health=40:26	糖尿病组: health=22 ~ 57:40 ~ 60	—	—

续表 3

疾病/用药	作者, 时间	研究类型	研究结论	研究人群来源	样本量	平均年龄	用量	服药/随访时间
II型糖尿病	王胜强等, 2020 <sup>[66]</sup>	横断面队列研究	糖尿病男性与健康男性相比雌二醇↓、睾酮↓	中国男性	糖尿病组: health=100;45 health=46.39±13.10;4 5.28±11.79	—	—	—
II型糖尿病	崔仁杰等, 2013 <sup>[67]</sup>	横断面队列研究	T2DM男性患者性功能障碍可能与糖尿病症状同时出现, 部分患者以性功能障碍为糖尿病首发症状。睾酮、黄体生成素和卵泡刺激素水平与性功能障碍程度、血糖控制水平等存在一定的相关性	中国男性	无ED;轻度ED:中度ED;重度ED=31:39:13:17	—	—	—
高血压	Jiang <i>et al.</i> , 2018 <sup>[68]</sup>	横断面队列研究	高血压男性患者与健康男性相比, 血清总睾酮↓、游离睾酮↓和生物可利用睾酮↓	中国男性	高血压组: health=317; 2 110 health=45.38±12.54 : 36.43 ± 10.41	—	—	—
抗高血压药	非洛地平联合厄贝沙坦、非洛地平联合美托洛尔 Ruixin Ma <i>et al.</i> , 2011 <sup>[69]</sup>	随机对照研究	非洛地平-厄贝沙坦联合方案改善了高血压妇女的性功能, 而非洛地平-美托洛尔方案无改善	中国高血压女性	非洛地平联合厄贝沙坦组: 非洛地平联合美托洛尔组=69:72	非洛地平联合厄贝沙坦组: 5 mg 非洛地平+47.5 mg美托洛尔/d, 治疗4周后非洛地平增加至10 mg/d, 治疗48周; 非洛地平联合美托洛尔组: 5 mg非洛地平+150 mg厄贝沙坦/d, 治疗4周后非洛地平增加至10 mg/d, 治疗48周	48周	
地高辛	A. Neri MD <i>et al.</i> , 2015 <sup>[70]</sup>	回顾性队列研究	地高辛治疗使患者性欲、性兴奋期(勃起)和性关系频率显著↓, 雌二醇↑, 黄体生成素↓, 睾酮↓, 硫酸脱氢表雄酮↑	以色列高血压男性	服用地高辛组: 未服用地高辛组=14:12	—	—	>2年 者血清地高辛浓度在1~2 ng/mL之间

注: health为健康人组

表 4 癫痫共患病及药物对癫痫患者性激素指标影响情况

共患病名称/共患病治疗药物名称	作者, 时间	总睾酮/游离睾酮/生物可利用睾酮/血清睾酮	雌二醇	黄体生成素	卵泡雌激素	催乳素/高催乳素血症患病率	孕酮
抑郁症	雷荣等, 2020 <sup>[57]</sup>	女性血清睾酮: health=0.36 抑郁组: health=54.55 pg/mL; 44.77 pg/mL, P=0.224 男性: 抑郁组: health=34.42 pg/mL; 32.42 pg/mL, P=0.957 抑郁组: health=4.24 ng/mL; 4.65 ng/mL, P=0.457	女性: 抑郁组: health=7.34 mIU/mL; 11.44 mIU/mL, P=0.028 男性: 抑郁组: health=3.52 mIU/mL; 6.53 mIU/mL, P=0.17	女性: 抑郁组: health=4.62 mIU/mL; 7.09 mIU/mL, P=0.107 男性: 抑郁组: health=3.95 mIU/mL; 3.67 mIU/mL, P=0.665	女性: 抑郁组: health=314.84 mIU/mL; 463.08 mIU/mL; 0.60 ng/mL, P=0.516 男性: 抑郁组: health=259.57 mIU/mL; 262.07 mIU/mL; 0.23 ng/mL, P=0.015	女性: 抑郁组: health=(1.76±1.23) 8 ng/mL; (3.86±5.38) ng/mL	女性: 抑郁组: health=(0.41 ng/mL; 0.60 ng/mL, P=0.516) 男性: 抑郁组: health=0.36 ng/mL; 0.23 ng/mL, P=0.015
双相抑郁症	荣晗等, 2017 <sup>[58]</sup>	女性血清睾酮: health=(1.12±0.45) ng/mL; (0.49±0.11) ng/mL, P<0.05 男性血清睾酮: health=(38.21±19.84) pg/mL; (47.25±13.65) pg/mL, P<0.05 双相抑郁组: health=(9.78±9.12) ng/mL; (18.45±13.22) ng/mL, P<0.05	女性: 双相抑郁组: health=(24.2±15.12) mIU/mL; (11.79±12.86) mIU/mL; (46.12±54.09) mIU/mL, P<0.05 男性: 双相抑郁组: health=(8.34±7.89) mIU/mL; (4.21±4.65) mIU/mL, P<0.05	女性: 双相抑郁组: health=(38.32±30.45) mIU/mL; (46.12±54.09) mIU/mL; (27.87±12.71) mIU/mL, P<0.05 男性: 双相抑郁组: health=(14.11±13.34) mIU/mL; (17.21±11.54) mIU/mL, P<0.05	女性: 双相抑郁组: health=(29.03±37.11) mIU/mL; (27.87±12.71) mIU/mL 男性: 双相抑郁组: health=(18.52±4.37) mIU/mL; (11.78±4.36) mIU/mL, P<0.05	女性: 双相抑郁组: health=(1.76±1.23) 8 ng/mL; (3.86±5.38) ng/mL	女性: 双相抑郁组: health=(0.99±0.43) 8 ng/mL; (0.89±0.3) 6 ng/mL
焦虑症	祝海洲等, 2014 <sup>[59]</sup>	血清睾酮: 轻度焦虑组: health=(5.96±1.88) ng/mL; (3.06±0.73) ng/mL; (2.95±0.57) ng/mL; (6.20±1.04) ng/mL	轻度焦虑组: health=(29.72±5.02) pg/mL; (30.40±5.17) pg/mL; (31.05±5.22) pg/mL; (28.98±5.56) pg/mL	轻度焦虑组: health=(3.99±0.96) mIU/mL; (4.16±0.89) mIU/mL; (4.21±1.01) mIU/mL; (3.93±1.09) mIU/mL	轻度焦虑组: health=(7.25±2.15) mIU/mL; (7.50±2.16) mIU/mL; (7.62±2.24) mIU/mL; (7.16±2.14) mIU/mL	轻度焦虑组: health=(11.18±1.94) ng/mL; (11.40±1.89) ng/mL; (11.58±1.87) ng/mL; (10.92±2.52) ng/mL	轻度焦虑组: health=(11.18±1.94) ng/mL; (11.40±1.89) ng/mL; (11.58±1.87) ng/mL; (10.92±2.52) ng/mL
抗精神病药	利培酮、阿米舒必利、传统抗精神病药物、奥氮平、氯氮平、阿立哌唑、喹硫平	Chris Bushe et al, 2007 <sup>[60]</sup>	女性患病率: 男性患病率=52% (46/89); 26% (27/105), 服用不同药物患病率: 利培酮: 阿米舒必利: 传统抗精神病药: 奥氮平: 氯氮平: 阿立哌唑: 喹硫平=69% (24/35); 100% (7/7); 33% (27/383); 6% (1/16); 5% (1/21); 0 (0/3); 0 (0/3)	女性患病率: 男性患病率=52% (46/89); 26% (27/105), 服用不同药物患病率: 利培酮: 阿米舒必利: 传统抗精神病药: 奥氮平: 氯氮平: 阿立哌唑: 喹硫平=69% (24/35); 100% (7/7); 33% (27/383); 6% (1/16); 5% (1/21); 0 (0/3); 0 (0/3)	女性患病率: 男性患病率=52% (46/89); 26% (27/105), 服用不同药物患病率: 利培酮: 阿米舒必利: 传统抗精神病药: 奥氮平: 氯氮平: 阿立哌唑: 喹硫平=69% (24/35); 100% (7/7); 33% (27/383); 6% (1/16); 5% (1/21); 0 (0/3); 0 (0/3)	女性患病率: 男性患病率=52% (46/89); 26% (27/105), 服用不同药物患病率: 利培酮: 阿米舒必利: 传统抗精神病药: 奥氮平: 氯氮平: 阿立哌唑: 喹硫平=69% (24/35); 100% (7/7); 33% (27/383); 6% (1/16); 5% (1/21); 0 (0/3); 0 (0/3)	女性患病率: 男性患病率=52% (46/89); 26% (27/105), 服用不同药物患病率: 利培酮: 阿米舒必利: 传统抗精神病药: 奥氮平: 氯氮平: 阿立哌唑: 喹硫平=69% (24/35); 100% (7/7); 33% (27/383); 6% (1/16); 5% (1/21); 0 (0/3); 0 (0/3)



续表 4

共患病名称/共患病治疗药物名称	作者, 时间	总睾酮/游离睾酮/生物可利用睾酮/血清睾酮	黄体生成素	卵泡雌激素	催乳素/高催乳素血症患病率	孕酮
利培酮、奥氮平、奎硫平、阿立哌唑、齐拉西酮	邓良华等, 2008 <sup>[61]</sup>	不同药物用药4周后与用药前比值: 利培酮 (95.24±8.23) ng/mL, P<0.01, 奥氮平 (74.80±5.06) ng/mL, (20.60±3.25) ng/mL, P<0.01, 奎硫平 (54.17±8.22) ng/mL, (20.18±2.23) ng/mL, P<0.01, 阿立哌唑 (19.32±1.96) ng/mL, (20.20±2.24) ng/mL, 齐拉西酮 (21.20±2.12) ng/mL; (20.24±2.30) ng/mL	服用阿立哌唑+利培酮组催乳素水平治疗前: 治疗前= (10.53±5.12) ng/mL; 后= (11.17±6.74) ng/mL, P=0.615; 服用利培酮组催乳素水平治疗前: 治疗前= (10.59±5.77) ng/mL; (17.36±7.88) ng/mL, P=0.003	无ED; 轻度ED: 中度ED; 重度ED= (151.76±57.75) ng/mL; (179.54±87.27) ng/mL; (178.45±108.89) ng/mL; (153.21±82.82) ng/mL, P>0.05	无ED; 轻度ED: 中度ED; 重度ED= (1.28±0.82) nmol/L; (1.20±0.67) nmol/L; (1.28±0.70) nmol/L; (1.10±0.60) nmol/L, P>0.05	
阿立哌唑、利培酮	周平等, 2014 <sup>[62]</sup>	血清睾酮: 糖尿病组: health= (0.975±0.076) nmol/L, (1.152±0.066) nmol/L, (P<0.05)	糖尿病组: health= (34.8±1.2) U/L; (40.2±3.0) U/L	糖尿病组: health= (22.3±1.4) U/L; (19.6±0.7) U/L		
II型糖尿病	燕义太等, 2002 <sup>[63]</sup>	血清睾酮: 糖尿病组: health= (138.73±8.44) nmol/L, (178.36±12.85), P<0.02	糖尿病组: health= (4.37±1.82) mIU/mL; (4.77±0.74) mIU/mL, P=0.812	糖尿病组: health= (4.58±1.48) mIU/mL; (4.77±0.74) mIU/mL, P=0.416		
II型糖尿病	王胜强等, 2020 <sup>[66]</sup>	血清睾酮: 糖尿病组: health= (395.18±154.2) ng/mL, (502.36±147.66) ng/mL, P=0.000	糖尿病组: health= (28.04±9.45) pg/mL, P=0.000	糖尿病组: health= (4.37±1.82) mIU/mL; (4.77±0.74) mIU/mL, P=0.812		
II型糖尿病	崔仁杰等, 2013 <sup>[67]</sup>	血清睾酮: 无ED; 轻度ED: 中度ED; 重度ED= (11.82±4.87) nmol/L; (14.42±5.63) nmol/L; (19.67±5.74) nmol/L; (13.59±5.16) nmol/L, P<0.01	无ED; 轻度ED: 中度ED; 重度ED= (114.12±52.51) pmol/L; (114.11±47.94) pmol/L; (113.04±60.04) pmol/L; (108.60±45.20) pmol/L, P>0.05	无ED; 轻度ED: 中度ED; 重度ED= (6.29±3.82) mIU/mL; (7.54±3.42) mIU/mL; (8.76±6.57) mIU/mL; (12.17±7.63) mIU/mL, P<0.01	无ED; 轻度ED: 中度ED; 重度ED= (1.28±0.82) nmol/L; (1.20±0.67) nmol/L; (1.28±0.70) nmol/L; (1.10±0.60) nmol/L, P>0.05	

共患病名称/共患病治疗药物名称	作者, 时间	总睾酮/游离睾酮/生物可利用睾酮/血清睾酮	雌二醇	黄体生成素	卵泡雌激素	催乳素/高催乳素血症患病率	孕酮
高血压	Jiang <i>et al.</i> , 2018 <sup>[68]</sup>	总睾酮: 高血压组: health= (18.90±6.33) nmol/L; (22.14±6.63nmol/L), P<0.001 游离睾酮: 高血压组: health= (0.36±0.10) nmol/L; (0.41±0.12) nmol/L, P<0.001; 生物可利用睾酮: 高血压组: health= (8.74±2.42) nmol/L; (10.16±2.89) nmol/L, P<0.001					
抗高血压药	Ruixin Ma <i>et al.</i> , 2011 <sup>[69]</sup>	血清睾酮: 非洛地平-厄贝沙坦治疗 厄贝沙坦、非洛地平联合美托洛尔 贝沙坦治疗前: 治疗前= (777.93±250.91) ng/L; (725.29±201.42) ng/mL, P=0.003, 非洛地平-美托洛尔治疗前: 治疗前= (784.56±235.92) ng/L; (861.22±229.17) ng/L, P<0.001 后= (34.20±16.60) ng/mL; (36.37±17.65) ng/mL, P=0.003, 非洛地平-美托洛尔治疗前: 治疗前= (38.84±17.80) ng/mL; (34.39±16.51) ng/mL, P<0.001	非洛地平-厄贝沙坦治疗前: 治疗前= (777.93±250.91) ng/L; (725.29±201.42) ng/mL, P=0.003, 非洛地平-美托洛尔治疗前: 治疗前= (784.56±235.92) ng/L; (861.22±229.17) ng/L, P<0.001 后= (34.20±16.60) ng/mL; (36.37±17.65) ng/mL, P=0.003, 非洛地平-美托洛尔治疗前: 治疗前= (38.84±17.80) ng/mL; (34.39±16.51) ng/mL, P<0.001				
地高辛	A. Neri MD <i>et al.</i> , 2015 <sup>[70]</sup>	总睾酮: 服用地高辛组: 未服用地高辛组= (62.1±24.8) pg/mL; (31.8±8.8) pg/mL; 532.1±177.5 ng/mL	服用地高辛组: 未服用地高辛组= (62.1±24.8) pg/mL; (31.8±8.8) pg/mL	服用地高辛组: 未服用地高辛组= (1.16±0.68) mIU/mL; (2.49±1.17) mIU/mL			

注: health为健康人组

续表 4

卡马西平对于男性癫痫患者生殖功能的影响也包括了以下几点：①使睾酮水平下降，精子数量下降，畸形精子增多<sup>[33]</sup>；②降低生长激素肽的浓度，生长激素肽存在剂量依赖性的抑制睾丸睾酮分泌，调节体内间质细胞增殖，并调节睾丸生理功能，如类固醇生成、间质细胞增殖和肾小管功能<sup>[33]</sup>。对于女性癫痫患者则是包括：①作用于间质细胞，诱导细胞色素 P450-单加氧酶系统的抑制剂<sup>[34]</sup>，以及影响胆固醇合成孕烯醇酮的远端步骤来改变类固醇的产生<sup>[35]</sup>，会降低生物活性的类固醇水平，例如 11-KT 会减少<sup>[35]</sup>，导致胎儿畸形；②卡马西平在胎儿体内可以生成有较强活性的环氧化合物的物质对胚胎发育造成不利影响<sup>[34]</sup>；③体内雌二醇浓度显著降低<sup>[36]</sup>。

苯妥英钠对于男性癫痫患者生殖功能的影响主要包括以下几点：①降低 FSH 水平，影响生精上皮，从而使精子数量减少，精液体积和活力降低<sup>[37]</sup>；②通过降低 T<sub>3</sub> 水平，患者体内的 FSH 和 LH 水平也受影响，青年期受影响会导致睾丸体积缩小和精子生成减少，在新生儿期的 T<sub>3</sub> 下降会导致不成熟间质细胞数量增加，支持细胞成熟延迟。前向运动精子减少，正常形态精子率降低<sup>[37]</sup>。对于女性癫痫患者，苯妥英钠也可以造成以下几点影响：①干扰叶酸代谢，从而能致使胎儿出生带有唇鄂裂等畸形<sup>[38]</sup>；②升高皮质醇和儿茶酚胺浓度，导致继发缺氧，最终出现胎儿的畸形<sup>[39]</sup>；③干扰类固醇代谢，导致 6 $\beta$ -羟基皮质醇代谢增加，减少 17-类固醇的代谢<sup>[38]</sup>；④较大剂量的苯妥英钠可以通过阻断大脑视前内侧区的通路来促使排卵激素释放<sup>[40]</sup>；⑤抑制促性腺激素，抑制第一次排卵，也削弱了雌激素对子宫增殖的促进作用<sup>[41]</sup>；⑥升高血浆性激素结合球蛋白水平<sup>[37]</sup>。降低 T<sub>3</sub> 的水平，会影响性激素分泌水平及性腺功能，进而造成月经紊乱、卵巢功能减退、排卵异常、不孕，死胎几率增加等<sup>[37]</sup>。

### 3 癫痫共患病引起患者生殖内分泌功能障碍

癫痫患者比普通人群有更高的共患病率，由于共患病是造成患者生活质量下降的重要因素而引起广泛关注。癫痫共患病中焦虑、抑郁、高血压、偏头痛、糖尿病患病率较高<sup>[51]</sup>，且上述疾病本身和治疗疾病的药物都对癫痫患者生殖内分泌功能造成不良影响<sup>[21, 52]</sup>。癫痫可引发抑郁和焦虑等负面情绪，精神疾病患者发病期间由于紧张、狂躁、焦虑、抑郁等情绪处于应激状态，可出现功能性下丘脑抑制性腺激素分泌，从而引发闭经和性欲降低<sup>[53]</sup>，抗

精神病药通过作用于下丘脑-结节漏斗系统多巴胺 D2 受体，使催乳素抑制过量释放，引起女性癫痫患者出现高泌乳素血症，催乳素浓度与月经异常风险之间存在趋势相关性<sup>[54]</sup>。神经系统疾病共患病中偏头痛尤其突出，因为癫痫导致的皮质过度兴奋性可能引发偏头痛<sup>[55]</sup>。癫痫共患病的躯体疾病中，高血压患病率高达 12%<sup>[30]</sup>。除此之外，癫痫患者患糖尿病概率比健康人群更高<sup>[56]</sup>，可能与两种疾病患者都存在抗谷氨酸脱羧酶抗体有关。本文查阅了从 2002 年至今关于癫痫共患病对患者生殖内分泌功能影响的研究，最常见的研究类型为横断面研究，并且其基础指标多考查睾酮、黄体生成素、卵泡刺激素、催乳素、雌二醇、孕酮等，所有研究中观察精神疾病和抗精神疾病药物对患者生殖内分泌功能影响报道最多，不同共患病和抗共患病药物对患者生殖内分泌功能影响总结于表 3 和表 4。

### 4 总结与展望

目前研究结果表明，癫痫与患者出现生殖内分泌功能障碍关系密切，主要原因包括癫痫导致的神经内分泌功能障碍、AEDs 引起的不良反应以及由癫痫引发的共患病的不良影响，且不同因素对男性和女性癫痫患者的影响存在差异。目前关于癫痫共患病对患者生殖内分泌功能影响的研究较少，需要进一步的研究试验，以明确不良影响和具体机制。未来在癫痫疾病的治疗过程中，可以通过合理使用药物、预防共患病等方式降低癫痫对患者生育能力的影响。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Editorial. A voice for people with epilepsy. *Lancet*, 2015, 385(9967): 482.
- 2 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al*. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- 3 Khani A. Female sexual dysfunction: prevalence and risk factors. *JCDR*, 2013, 7(12): 2877-2880.
- 4 Quinta Gomes AL, Nobre PJ. Prevalence of sexual problems in portugal: results of a population-based study using a stratified sample of men aged 18 to 70 years. *J Sex Res*, 2014, 51(1): 13-21.
- 5 Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, *et al*. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*, 1986, 43(4): 341.
- 6 何晓彤, 孟祥雯, 张雪娇, 等. 多囊卵巢综合征病因与发病机制的研究进展. *中国妇幼保健*, 2017, 32(7): 1588-1591.
- 7 陈蕾. 女性癫痫 (第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2017: 123-124.
- 8 Edwards HE, Burnham WM, MacLusky NJ. Partial and generalized

- seizures affect reproductive physiology differentially in the male rat. *Epilepsia* (Copenhagen), 1999, 40(11): 1490-1498.
- 9 Ranjbar M, Mehvari HJ, Poorazarian F, *et al.* Frequency of menstrual abnormalities and their associated neuroimaging findings in women with focal refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg*, 2020, 121(5): 1247-1250.
  - 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 Bauer J, Stoffel-wagner B, Flügel D, *et al.* Serum androgens return to normal after temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology*, 2000, 55(6): 820-824.
  - 12 Hamed S, Mohamed K, Eltaher A, *et al.* The sexual and reproductive health in men with generalized epilepsy: a multidisciplinary evaluation. *Int J Impot Res*, 2006, 18(3): 287-295.
  - 13 Hamed SA, Moussa EMM, Tohamy AM, *et al.* Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(3): 508-512.
  - 14 Hamed SA, Hermann BP, Moussa EMM, *et al.* Evaluation of penile vascular status in men with epilepsy with erectile dysfunction. *Seizure*, 2015, 25: 40-48.
  - 15 Morrell MJ, Guldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 1996, 37(12): 1204-1210.
  - 16 Kuba R, Pohanka M, Zákopčan J, *et al.* Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(12): 2135-2140.
  - 17 Mahesh V, Brann D. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids*, 1998, 63(12): 616-629.
  - 18 罗蔚锋. 癫痫发作与雌孕激素的相互影响. 国外医学神经病学神经外科学分册, 1996, 23(1): 9-12.
  - 19 Xu XT, Zhang HZ, Xu Y, *et al.* Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(11): 1492-1497.
  - 20 Chang C, Liao C, Lin C, *et al.* Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure*, 2014, 23(5): 377-381.
  - 21 Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: causes and implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(6): 741-750.
  - 22 Perucca E, Hedges A, Makki KA, *et al.* A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58(7): S854-S863.
  - 23 Isojarvi JIT, Repo M, Pakarinen AJ, *et al.* Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* (Copenhagen), 1995, 36(4): 366-370.
  - 24 Morrell MJ, Flynn KL, Doñe S, *et al.* Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 2005, 6(3): 360-365.
  - 25 Luine VN, Wu V, Hoffman CS, *et al.* GABAergic regulation of lordosis: influence of gonadal hormones on turnover of GABA and interaction of GABA with 5-HT. *Neuroendocrinology*, 1999, 69(6): 438-445.
  - 26 McCarthy MM, Malik KF, Feder HH. Increased GABAergic transmission in medial hypothalamus facilitates lordosis but has the opposite effect in preoptic area. *Brain Res*, 1990, 507(1): 40.
  - 27 Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, *et al.* Valproic acid metabolism and its consequences on sexual functions. *Curr Drug Metab*, 2016, 17(6): 573-581.
  - 28 Walker RM, Smith GS, Barsoum NJ, *et al.* Preclinical toxicology of the anticonvulsant calcium valproate. *Toxicology* (Amsterdam), 1990, 63(2): 137.
  - 29 Kose-Ozlece H, Ilik F, Cecen K, *et al.* Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate. *Iran J Neurol*, 2015, 14(3): 164-167.
  - 30 Isojärvi Jit, Pakarinen Aj, Rautio A, *et al.* Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, 47(5): 461-464.
  - 31 Post RM, Chuang SRBW. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J Clin Psychopharmacol*, 1992.
  - 32 张冬梅, 孙凤英. 抗癫痫药丙戊酸镁缓释片对女性癫痫患者生殖内分泌的影响. *中国全科医学*, 2015, 18(14): 1727-1728.
  - 33 Andretta RR, Okada FK, Paccola CC, *et al.* Carbamazepine-exposure during gestation and lactation affects pubertal onset and spermatoc parameters in male pubertal offspring. *Reprod Toxicol*, 2014, 44: 52-62.
  - 34 Oliva SU, Engelbrecht RDM, Miraglia SM. Maternal CBZ exposure impairs testicular development, spermatogenesis and sperm parameters in male offspring at puberty. *Andrologia*, 2020, 52(9).
  - 35 Shamaila Fraz AHLJ. Gemfibrozil and carbamazepine decrease steroid production in zebrafish testes. *Aquat Toxicol*, 2018.
  - 36 Aaron Lazorwitz ADMS. The effect of carbamazepine on etonogestrel concentrations in contraceptive implant users. *Contraception*, 2017, 95(6): 571-577.
  - 37 Livanainen M, Savolainen H. Side effects of phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1983, 97(68): 49-67.
  - 38 Waddell WJ, Mirkin BL. Distribution and metabolism of diphenylhydantoin-<sup>14</sup>C in fetal and maternal tissues of the pregnant mouse. *Biochem Pharmacol*, 1972, 21(4): 547-552.
  - 39 Makatsori A, Michal D, Eduard U, *et al.* Neuroendocrine changes in adult female rats prenatally exposed to phenytoin. *Neurotoxicol Teratol*, 2005, 27(3): 509-514.
  - 40 QUINN DL. Influence of Diphenylhydantoin on spontaneous release of ovulating hormone in the adult rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1965, 119(4): 982-985.
  - 41 Tamura K, Abe Y, Kogo H. Phenytoin inhibits both the first ovulation and uterine development in gonadotropin-primed immature rats. *Eur J Pharmacol*, 2000, 398(2): 317-322.
  - 42 Kwan P, Yip FP, Hui ACF, *et al.* Effects of valproate or lamotrigine monotherapy on the reproductive endocrine and insulin-related metabolic profile in Chinese adults with epilepsy: A prospective randomized study. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(4): 610-616.
  - 43 Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE, *et al.* Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res*, 2003, 54(2-3): 189-199.
  - 44 Sahota P, Prabhakar S, Kharbanda PS, *et al.* Seizure type, antiepileptic drugs, and reproductive endocrine dysfunction in Indian women with epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsia*, 2008, 49(12): 2069-2077.
  - 45 Sidhu HS, Srinivasa R, Sadhotra A. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or

- Lamotrigine monotherapy: A prospective study. *Epilepsy Res*, 2018, 139: 20-27.
- 46 Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH, *et al*. Antiepileptic Drug Therapy and Sexual Function in Men with Epilepsy. *Epilepsia* (Copenhagen), 1999, 40(2): 197-204.
- 47 Morrell MJ, Flynn KL, Doñe S, *et al*. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(3): 360-365.
- 48 Reis RM, de Angelo AG, Sakamoto AC, *et al*. Altered sexual and reproductive functions in epileptic men taking carbamazepine. *J Sex Med*, 2013, 10(2): 493-499.
- 49 Svalheim S, Taubøll E, Luef G, *et al*. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(2): 281-287.
- 50 Herzog AG, MSc, Drislane FW, *et al*. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology*, 2005, 65(7): 1016-1020.
- 51 Wilner AN, Sharma BK, Soucy A, *et al*. Common comorbidities in women and men with epilepsy and the relationship between number of comorbidities and health plan paid costs in 2010. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 32: 15-20.
- 52 杨雪, 迟兆富. 癫痫共患病研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12(5): 507-515.
- 53 游小林, 谢聪, 干晓琴. 抗精神病药与高催乳素血症及月经紊乱. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2019, 15(4): 472-475.
- 54 Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, *et al*. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. This work was sponsored by Eli Lilly and Company. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28: 55-68.
- 55 Tellez-Zenteno JF, Matijevec S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*, 2005, 46(12): 1955-1962.
- 56 Bauer PR, Carpay JA, Terwindt GM, *et al*. Headache and epilepsy. *Curr Pain Headache Rep*, 2013, 17(8).
- 57 雷荣. 抑郁障碍患者雌激素水平的临床意义探讨. 华北理工大学, 硕士学位论文, 2020.
- 58 荣晗, 刘铁榜, 杨海晨, 等. 研究双相抑郁患者性激素水平治疗前后的变化. *中国实用医药*, 2017, 12(20): 43-45.
- 59 祝海洲, 曹先德, 陈晔, 等. 焦虑对青年男性勃起功能障碍患者性激素水平及勃起功能的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(6): 519-521.
- 60 Bushe C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol*, 2007, 21(7): 768-773.
- 61 邓良华, 刘青梅, 郑庆梅. 非典型抗精神病药引起女性闭经的调查. *吉林医学*, 2008, (15): 1254-1255.
- 62 周平, 刘联琦, 郝军锋, 等. 阿立哌唑预防女性分裂症患者抗精神病药所致高泌乳素血症的研究. *国际精神病学杂志*, 2014, 41(02): 68-72.
- 63 王肇轶. 丁螺环酮对女性抑郁症患者抑郁症状及性功能的作用探讨. *中国实用医药*, 2019, 14(4): 131-132.
- 64 Aydin M, Bitkin A, İrkilata L, *et al*. The effect of migraine and tension-type headaches on female sexual functions: a prospective, cross-sectional, controlled study. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, 2018, 44(5): 418-422.
- 65 燕义太, 聂玉清, 李新民, 等. 更年期女性非胰岛素依赖型糖尿病患者性激素与微血管病变的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(3): 169-170.
- 66 王胜强. 肥胖型男性2型糖尿病患者性激素和骨钙素水平的变化及其与 IR 的相关性. *承德医学院学报*, 2020, 37(1): 25-28.
- 67 崔仁杰, 傅强, 包玉倩. 2型糖尿病男性患者性功能及性激素水平的临床研究. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(12): 1108-1111.
- 68 Jiang Y, Ye J, Zhao M, *et al*. Cross-sectional and longitudinal associations between serum testosterone concentrations and hypertension: results from the Fangchenggang area male health and examination survey in China. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 90-95.
- 69 Ma R, Yu J, Xu D, *et al*. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens*, 2012, 30(1): 210-216.
- 70 Neri A, Zukerman Z, Aygen M, *et al*. The effect of long-term administration of digoxin on plasma androgens and sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 1987, 13(1): 58.



# KCNT1 基因变异相关癫痫及其治疗的研究进展



林欢, 蒋莉

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

**【摘要】** KCNT1 基因编码含有 1 235 个氨基酸的钠离子门控钾离子通道的  $\alpha$  亚基, 对调节神经元的膜兴奋性发挥着重要作用, 其致病性变异可通过影响钾通道的功能导致癫痫。KCNT1 基因变异相关癫痫患者表型具有显著临床异质性, 可出现从轻度表型到严重表型的系列癫痫表型谱, 为难治性癫痫大多数, 严重表型患者可伴有运动、智能发育落后或倒退, 预后极差。早期识别 KCNT1 基因变异相关癫痫, 及时进行 KCNT1 基因检测, 有利于 KCNT1 基因变异相关癫痫患者的精准治疗及预后评估。在此, 本文就 KCNT1 基因变异相关癫痫的发病机制、临床特点及其治疗进行综述。

**【关键词】** KCNT1 基因; 癫痫; 发病机制; 临床表现; 治疗

人类遗传学研究为探索癫痫的病因提供了关键的线索, 目前研究发现离子通道中的遗传变异约占癫痫已知单基因病因的 1/3<sup>[1]</sup>。这些基因编码离子通道或其辅助亚基, 其致病性变异可导致离子通道结构或功能异常, 通过改变神经元电生理特性而诱发癫痫。钾离子通道是一大类亚型众多、作用机制复杂的四聚体膜蛋白家族, 参与神经信号传导、心肌细胞复极、细胞增殖、激素分泌等一系列生理过程。KCNT1 基因参与编码钠离子门控的钾离子通道, 在调节神经元的膜兴奋性方面起重要作用。而该基因的变异所导致钾离子通道的改变与癫痫的发生有密切关系。自 2012 年 Heron 等<sup>[2]</sup>首次报道了 KCNT1 基因变异导致癫痫以来, 已发现 KCNT1 基因变异与多种类型癫痫的发生密切相关, 包括婴儿癫痫伴游走性局灶性发作 (Epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS)、常染色体显性遗传的夜间额叶癫痫 (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ANDFLE) 和其他早发性癫痫性脑病 (Early-onset epileptic encephalopathies, EOEE) 等, 且 KCNT1 基因变异所致癫痫大多为难治性癫痫, 早期诊断有利于治疗和预后判断。

## 1 基因的结构和功能

KCNT1 基因定位于人类 9 号染色体 (9q34.3),

包括 31 个外显子, 参与编码由 1 235 个氨基酸组成的钠离子门控钾离子通道 (Slack,  $K_{Na}1.1$ ), 在嗅球、皮质胚胎神经元、脑干和海马中高度表达<sup>[3, 4]</sup>。KNa1.1 在结构和功能上与其他电压门控钾通道类似, 该亚基具有 6 个跨膜片段 (S1-S6), 其中 S5 和 S6 之间存在孔道, C 末端由钾离子传导的调节结构域 (Regulators of  $K^+$  conductance, RCK) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>) 结合结构域组成。当钠离子浓度升高后, 在细胞质表面形成环的 RCK 会发生构象改变暴露静电通道孔<sup>[5]</sup>。NAD<sup>+</sup>结合结构域则被认为与通道活性增强有关<sup>[6]</sup>。在正常神经电生理中, KCNT1 基因介导的钾离子通道负责在单个动作电位或动作电位爆发后产生缓慢的后超极化<sup>[7-9]</sup>。

## 2 KCNT1 基因变异相关癫痫的发病机制

KCNT1 基因致病性变异导致癫痫的具体致病机制不清。最初认为系降低钾电流的功能丧失 (Loss of function, LOF) 导致神经元兴奋改变而导致癫痫发生。然而, 现已发现, 几乎所有 KCNT1 基因变异都会增加钾通道功能<sup>[10, 11]</sup>。2014 年 Martin 等<sup>[10]</sup>将癫痫相关的 KCNT1 变异基因转染到爪蟾卵母细胞中, 用双电极电压钳技术记录发现 KCNT1 基因变异通道活性显著增加达到 13 倍。2019 年 Quraishi 等<sup>[12]</sup>在具有 KCNT1 基因纯合变异的 iPSCs 衍生神经元中发现, 变异使钠门控的钾电流增加, 缩短了动作电位持续时间并增加后超极化电



位幅度,促进动作电位放电速率的增加,均证明了KCNT1基因变异导致了通道的功能增强,使神经元及神经网络的兴奋性提高。

KCNT1基因致病性变异可能通过不同机制改变通道活性,包括增加协同性、增加钠离子的敏感性、开放概率或改变通道的电压依赖性来增加钾离子电流的幅度<sup>[13]</sup>。然而,增加的钾电流在神经网络中导致癫痫的具体机制尚不明确。2020年Shore等<sup>[13]</sup>构建了人类KCNT1基因变异(Y796H)小鼠模型,发现致病性变异在亚阈值电压选择性地增加GABA能神经元的钾离子电流,特异性损伤抑制性神经元、出现突触重组,致病效应考虑为抑制性神经元介导。迄今为止,所报道的癫痫相关KCNT1基因变异几乎均为错义变异<sup>[14]</sup>,变异多集中在通道结构域及其附近,RCK及NAD<sup>+</sup>结合结构域为突变热点,此外在S5和S6也发现了致病性变异,而KCNT1基因变异位点也与临床表型密切相关。

### 3 KCNT1基因变异相关癫痫

KCNT1基因变异相关癫痫患者表型具有显著临床异质性,主要包括婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、常染色体显性遗传的夜间额叶癫痫及其他早发性癫痫性脑病(包括大田原综合征、West综合征及未分类的EOEE)等。而同一突变位点可出现不同表型,如p.G288S、p.R398Q、p.A934T可同时见于EIMFS及ADNFLE<sup>[2,3,15-17]</sup>。除了频繁的癫痫发作外,KCNT1基因变异相关癫痫患者还可伴有运动障碍(包括舞蹈样动作和肌张力障碍)、智力发育落后或倒退、脑白质病、小头畸形和视觉皮质损伤等<sup>[18,19]</sup>。与大多数遗传性癫痫脑病的神经影像学无异常发现不同,在KCNT1基因相关变异中,约59%患儿头部核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)提示异常,呈脑萎缩,胼胝体变薄、髓鞘形成延迟,甚至皮质发育畸形等改变<sup>[18]</sup>。

#### 3.1 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作

婴儿癫痫伴游走性局灶性发作也称为婴儿恶性游走性部分性癫痫,最早由Coppola等<sup>[20]</sup>在1995年首次报道。EIMFS是一种罕见且严重的发育性癫痫性脑病,呈常染色体显性遗传,起病年龄多在6个月内,之后癫痫的发作频率增加,其特征是游走性的、多种类型的局灶性发作,可伴有呼吸暂停、面色潮红或发绀等自主神经症状。发作间期脑电图(Electroencephalogram, EEG)可显示多灶性棘波和弥漫性慢波,发作期EEG可见在一侧大脑半球或双侧半球游走的多灶性放电,部分患儿还可

监测到高度失律以及不同程度的脑电抑制现象<sup>[21]</sup>。目前已发现多种EIMFS的致病基因包括KCNT1、SCN1A、SCN2A、SCN8A、SLC25A22、SLC12A5、TBC1D24、PLCB1,其中KCNT1基因致病性变异相关EIMFS约占40%,绝大多数为新发变异,其中p.G288S、p.R428Q、p.A934T为热点突变<sup>[3,22-24]</sup>。KCNT1基因变异相关EIMFS患者长期预后不良,多伴发育停滞及倒退,部分可死于癫痫性猝死和癫痫持续状态,对多种抗癫痫发作药物治疗效果欠佳<sup>[18,22]</sup>。

#### 3.2 常染色体显性遗传的夜间额叶癫痫

ADNFLE也称为睡眠相关的过度运动性癫痫[Autosomal dominant or sporadic sleep-related hypermotorepilepsy, (AD) SHE]<sup>[25]</sup>,1986年首次由Lugaresi<sup>[26]</sup>等报道,是第一个明确致病基因的癫痫综合征。ADNFLE呈不完全显性遗传,与EIMFS主要为新发突变不同,ADNFLE的致病基因大多来自同样患病的父母,多集中于儿童晚期至成年早期发病,可表现为夜间成串、刻板、短暂的运动发作,主要发作形式有阵发性觉醒、夜间阵发性肌张力障碍和癫痫性夜行<sup>[27,28]</sup>。发作间期脑电图可正常,睡眠期脑电图阳性率较高,发作期脑电图表现阵发性棘(尖)波或者棘(尖)慢波或突出背景的慢波节律,多于额区起源的局灶性或继发全面性癫痫样放电<sup>[28,29]</sup>。目前已发现多种基因变异与ADNFLE有关,除KCNT1基因外,还包括CHRNA2、CHRNA4、CHRNA2、CRH、DEPDC5<sup>[30]</sup>。2012年Heron等<sup>[2]</sup>首次报道KCNT1基因为ADNFLE的致病基因。2019年Barcia等<sup>[31]</sup>回顾了35篇关于KCNT1基因变异的研究,在120例KCNT1基因变异者中发现33例表现为ADNFLE。与ADNFLE相关KCNT1基因变异被发现多集中在C端RCK2结构域周围以及NAD<sup>+</sup>的远端<sup>[14]</sup>。不同致病基因引起的ADNFLE患者的预后不同,奥卡西平通过抑制神经元烟碱受体性的通道可发挥较好的治疗效果,临床上已成为大多数ADNFLE患者首选的治疗方案,但其无法特异性阻断KCNT1基因所致ADNFLE发病机制,因而KCNT1基因变异相关ADNFLE难治性频率显著增加。总的来说,KCNT1基因变异相关ADNFLE患者往往临床表现更为严重,包括癫痫发作的年龄更早,并伴有智力残疾和精神障碍(包括抑郁、焦虑、注意缺陷与多动障碍)<sup>[15,32,33]</sup>。

#### 3.3 其他早发性癫痫性脑病

早发性癫痫性脑病是起病于新生儿期或婴儿早期,反复癫痫发作导致运动认知全面发育落后的一组癫痫综合征,其临床表型复杂,包括EIMFS、

大田原综合征、West 综合征、早发性肌阵挛脑病、Dravet 综合征及一些未分类的 EOEE。癫痫发作形式多样,伴严重的脑电异常,存在智能、运动损害,治疗效果差,预后极差。现研究发现 KCNT1 基因变异可导致除 EIMFS 外其他早发性癫痫性脑病。2014 年 Martin 等<sup>[10]</sup>在 4 例 Ohtahara 综合征中发现 1 例 KCNT1 基因变异。Ohba 等<sup>[22]</sup>对 180 例 West 综合征患者进行 KCNT1 基因靶向测序,发现 1 例变异,同时也在 66 例未分类 EOEE 患者中发现有 1 例变异。2019 年 Borlot 等<sup>[18]</sup>在 27 例 KCNT1 基因变异患者中发现 3 例表现为 West 综合征,4 例表现为未分类的早发性癫痫脑病,其中 2 例最初表现为 EIMFS 后演变为 West 综合征,有 1 例患者则是由未分类的 EOEE 发展为 ADNFLE。由此可见, KCNT1 基因变异相关癫痫患者在不同年龄段可演变为不同类型的癫痫综合征,早期进行遗传性检测有利于诊断及预后判断。

#### 4 治疗方法

KCNT1 基因变异所致癫痫大多呈难治性,据报道大多数患者平均接受了 9 种抗癫痫发作药物治疗,有部分患者甚至在短时间尝试过高达十几种抗癫痫发作药物,均疗效欠佳<sup>[18,34]</sup>。关于 KCNT1 基因变异相关癫痫的治疗研究甚少,奎尼丁被认为是一种有希望的治疗方法,其次大麻二酚、生酮饮食等治疗方案也有病例报道。

奎尼丁 (Quinidine) 是一种广谱钾通道阻滞剂,已被美国食品药品监督管理局批准用于 KCNT1 基因变异相关癫痫的治疗。体外研究中,奎尼丁可以有效抑制异种卵母细胞和哺乳动物细胞中表达的野生型和致病型 KNa1.1 通道<sup>[35-38]</sup>。然而临床研究结果不一致,在一项国际多中心研究中 11 例 KCNT1 基因变异相关癫痫患者使用奎尼丁后约 45% 的患者有效;在另一项 20 例 KCNT1 基因变异相关患者回顾性研究中,仅有 20% 的患者发作明显减少,治疗效果好的患者其变异位点大多聚集在 RCK2 结构域内的 NAD+ 结构域远端<sup>[34]</sup>;而 Mullen 等<sup>[39]</sup>则报道 6 例 KCNT1 基因变异相关 ADNFLE 患者对奎尼丁无效。目前认为奎尼丁在体外试验的作用无法转化为稳定的临床疗效,可能与药物的低效性、缺乏特异性有关,且奎尼丁可能无法很好的穿透血脑屏障,在中枢神经系统达不到的治疗浓度<sup>[40-42]</sup>。此外,与肝细胞色素 P450 酶诱导剂(如苯巴比妥和苯妥英钠)的联合治疗可能通过诱导奎尼丁的代谢,降低高达 50% 的血清浓度而影响奎尼丁的疗效<sup>[43,44]</sup>。

奎尼丁的副作用较大包括心脏毒性、QT 间期延长和心律失常,镇静、肝功能试验升高、皮疹及皮肤变色也有描述,其中 QT 间期延长和心源性猝死是奎尼丁治疗的公认并发症<sup>[18]</sup>。其他的离子通道阻滞剂,包括贝普地尔和氯非铵,在体外试验中也被证实能抑制 KNa1.1 通道<sup>[35,45]</sup>,被纳入可能的替代疗法,但也因其潜在的心肌效应和缺乏特异性而限制其使用<sup>[16]</sup>。

大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 已被美国食品药品监督管理局批准用于 Dravet 综合征和 lennox-Gastaut 的治疗。CBD 可能通过增强 GABA<sub>A</sub> 受体诱发的电流、抑制电压门控性钠通道、作用于腺苷 A1 受体等靶点发挥抗癫痫作用<sup>[46]</sup>。Borlot 等<sup>[18]</sup>对 7 例 KCNT1 基因变异相关的癫痫患者给予 CBD 治疗,其中 71% 的患者的癫痫发作有显著或部分改善,但显著者中 2/3 都曾尝试生酮饮食;Poisson 等<sup>[47]</sup>在 3 例 KCNT1 变异相关 EIMFS 的患者中使用 CBD,仅 1 例表现为癫痫发作强度显著降低。鉴于 CBD 治疗 KCNT1 基因变异相关癫痫的病例数量少,治疗效果尚不肯定。

生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质搭配的一种饮食方法,多被用来治疗难治性癫痫。2020 年 Borlot 等<sup>[18]</sup>报道生酮饮食治疗 12 例 KCNT1 基因相关癫痫,约 43% (6/12) 癫痫发作减少大于 50%。Fitzgerald 等<sup>[34]</sup>在对 9 例患者的研究中仅发现有效率为 31% (9/29)。但 KD 疗法为 KCNT1 基因变异相关癫痫患者提供了一种疗效相对稍好的治疗方法,其饮食方案的选择必须根据患者的年龄、家庭环境、癫痫的严重程度和类型进行。

综上, KCNT1 基因变异所致钾离子通道的改变与癫痫发生有着密切关系,其癫痫表型具有高度的临床异质性,且多伴随着智能发育落后甚至倒退,而对常规抗癫痫发作药物治疗效果差,增加严重疾病的负担。评估新的治疗方法,包括特异性离子通道阻滞剂,有利于精准治疗,是未来研究的重点。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Noebels J. Precision physiology and rescue of brain ion channel disorders. *J Gen Physiol*, 2017, 149(5): 533-546.
- 2 Heron SE, Smith KR, Bahlo M, *et al*. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1188-1190.

- 3 Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, *et al.* De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1255-1259.
- 4 Quraishi IH, Mercier MR, McClure H, *et al.* Impaired motor skill learning and altered seizure susceptibility in mice with loss or gain of function of the *Kcnt1* gene encoding Slack (KNa1. 1) Na(+)-activated K(+) channels. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3213.
- 5 Hite RK, Yuan P, Li Z, *et al.* Cryo-electron microscopy structure of the Slo2. 2 Na(+)-activated K(+) channel. *Nature*, 2015, 527(7577): 198-203.
- 6 Tamsett TJ, Picchione KE, Bhattacharjee A. NAD<sup>+</sup> activates K/Na channels in dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*, 2009, 29(16): 5127-5134.
- 7 Liu X, Stan Leung L. Sodium-activated potassium conductance participates in the depolarizing afterpotential following a single action potential in rat hippocampal CA1 pyramidal cells. *Brain Res*, 2004, 1023(2): 185-192.
- 8 Franceschetti S, Lavazza T, Curia G, *et al.* Na<sup>+</sup>-activated K<sup>+</sup> current contributes to postexcitatory hyperpolarization in neocortical intrinsically bursting neurons. *J Neurophysiol*, 2003, 89(4): 2101-2111.
- 9 Yang B, Desai R, Kaczmarek LK. Slack and Slick K(Na) channels regulate the accuracy of timing of auditory neurons. *J Neurosci*, 2007, 27(10): 2617-2627.
- 10 Martin HC, Kim GE, Pagnamenta AT, *et al.* Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(12): 3200-3211.
- 11 Niday Z, Tzingounis AV. Potassium channel gain of function in epilepsy: an unresolved paradox. *Neuroscientist*, 2018, 24(4): 368-380.
- 12 Quraishi IH, Stern S, Mangan KP, *et al.* An epilepsy-associated KCNT1 mutation enhances excitability of human iPSC-derived neurons by increasing slack KNa currents. *J Neurosci*, 2019, 39(37): 7438-7449.
- 13 Shore AN, Colombo S, Tobin WF, *et al.* Reduced GABAergic neuron excitability, altered synaptic connectivity, and seizures in a KCNT1 gain-of-function mouse model of childhood epilepsy. *Cell Rep*, 2020, 33(4): 108303.
- 14 Bonardi C, Heyne H, Fiannacca M, *et al.* KCNT1-related epilepsies and epileptic encephalopathies: phenotypic and mutational spectrum. *Brain: a journal of neurology*, 2021.
- 15 Moller RS, Heron SE, Larsen LH, *et al.* Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies. *Epilepsia*, 2015, 56(9): e114e120.
- 16 McTague A, Nair U, Malhotra S, *et al.* Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy. *Neurology*, 2018, 90(1): 55-66.
- 17 Allen NM, Conroy J, Shahwan A, *et al.* Unexplained early onset epileptic encephalopathy: exome screening and phenotype expansion. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 12-17.
- 18 Borlot F, Abushama A, Morrison-Levy N, *et al.* KCNT1-related epilepsy: an international multicenter cohort of 27 pediatric cases. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 679-692.
- 19 Gertler TS, Thompson CH, Vanoye CG, *et al.* Functional consequences of a KCNT1 variant associated with status dystonicus and early-onset infantile encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(9): 1606-1615.
- 20 Coppola G, Plouin P, Chiron C, *et al.* Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*, 1995, 36(10): 1017-1024.
- 21 Fang ZX, Xie LL, Yan LS, *et al.* Clinical and genetic characteristics of epilepsy of infancy with migrating focal seizures in Chinese children. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106669.
- 22 Ohba C, Kato M, Takahashi N, *et al.* De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 2015, 56(9): e121-e128.
- 23 Burgess R, Wang S, McTague A, *et al.* The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 821-831.
- 24 康庆云, 廖红梅, 杨赛. KCNT1基因变异相关婴儿癫痫伴游走性局灶性发作患儿临床分析. *实用药物与临床*, 2021, 24(4): 4.
- 25 Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, *et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(19): 1834-1842.
- 26 Lugesesi E, Cirignotta F, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986, 49(4): 375-380.
- 27 张欣, 林卫红. 常染色体显性遗传夜间额叶癫痫的基因学研究现状. *癫痫杂志*, 2019, 5(2): 116-119.
- 28 张欣, 赵丹阳, 李光健. 14个常染色体显性遗传夜间额叶癫痫家系患者的临床特点及脑电图分析. *临床神经病学杂志*, 2020, 33(4): 278-282.
- 29 陈洋, 胡小伟, 张秋. 常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫的基因学研究进展. *临床神经病学杂志*, 2017, 7(3): 3.
- 30 Indurthi DC, Qudah T, Liao VW, *et al.* Revisiting autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) mutations in the nicotinic acetylcholine receptor reveal an increase in efficacy regardless of stoichiometry. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 215-227.
- 31 Barcia G, Chemaly N, Kuchenbuch M, *et al.* Epilepsy with migrating focal seizures: KCNT1 mutation hotspots and phenotype variability. *Neurol Genet*, 2019, 5(6): e363.
- 32 Kim GE, Kronengold J, Barcia G, *et al.* Human slack potassium channel mutations increase positive cooperativity between individual channels. *Cell Rep*, 2014, 9(5): 1661-1672.
- 33 Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, *et al.* KCNT1 mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects. *J Med Genet*, 2016, 53(4): 217-225.
- 34 Fitzgerald MP, Fiannacca M, Smith DM, *et al.* Treatment responsiveness in KCNT1-related epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 848-857.
- 35 Rizzo F, Ambrosino P, Guacci A, *et al.* Characterization of two de novo KCNT1 mutations in children with malignant migrating partial seizures in infancy. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 72: 54-63.
- 36 Cole BA, Johnson RM, Dejakaisaya H, *et al.* Structure-based identification and characterization of inhibitors of the epilepsy-associated KNa11 (KCNT1) potassium channel. *iScience*, 2020, 23(5): 101100.
- 37 Milligan CJ, Li M, Gazina EV, *et al.* KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol*, 2014, 75(4): 581-590.
- 38 Dilena R, DiFrancesco JC, Soldovieri MV, *et al.* Early treatment with Quinidine in 2 patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS) due to gain-of-function KCNT1 mutations: functional Studies, clinical responses, and critical issues for personalized therapy. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 1112-1126.
- 39 Mullen SA, Carney PW, Roten A, *et al.* Precision therapy for

- epilepsy due to KCNT1 mutations: a randomized trial of oral quinidine. *Neurology*, 2018, 90(1): e67-e72.
- 40 Saade D, Joshi C. Pure cannabidiol in the treatment of malignant migrating partial seizures in infancy: a case report. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(5): 544-547.
- 41 Bearden D, Strong A, Ehnot J, *et al.* Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol*, 2014, 76(3): 457-461.
- 42 Mikati MA, Jiang YH, Carboni M, *et al.* Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 995-999.
- 43 Passey CC, Erramouspe J, Castellanos P, *et al.* Concurrent quinidine and phenobarbital in the treatment of a patient with 2 KCNT1 mutations. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2019, 90: 106-108.
- 44 Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, *et al.* Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic Disord*, 2019, 21(1): 48-54.
- 45 de Los Angeles Tejada M, Stolpe K, Meinild AK, *et al.* Clofilium inhibits Slick and Slack potassium channels. *Biologics*, 2012, 6: 465-470.
- 46 吴军, 于海波. 大麻二酚在神经精神疾病中的作用与分子机制研究进展. *药学学报*, 2020, 55(12): 2800-2810.
- 47 Poisson K, Wong M, Lee C, *et al.* Response to cannabidiol in epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with KCNT1 mutations: an open-label, prospective, interventional study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 25: 77-81.

## • 综述 •

## 阵发性交感神经过度兴奋的诊治进展



周传彬, 周倩, 李瑜霞, 顾美娟

昆明医科大学第一附属医院 老年神内(昆明 650000)

**【摘要】** 阵发性交感神经过度兴奋 (Paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSY) 是各种急性弥漫性或多灶性脑部疾病的一种相对常见但通常不能正确识别的并发症。它通常是在某种形式的外部刺激后, 反复发作的心动过速、呼吸急促、高血压、大汗、发热等交感反应, 并出现肌张力及姿势异常, 常易与癫痫疾病混淆。PSY 主要依靠临床诊断, 若不能早诊断、早治疗, PSY 会随时间恶化, 并可能导致严重的并发症。尽管目前关于 PSY 的治疗手段缺乏统一标准, 但 PSY 是可治疗的疾病, 减少可能触发发作的任何外部刺激, 合理的药物干预可以减轻病情, 改善预后。

**【关键词】** 阵发性交感神经过度兴奋; 量表; 植物神经癫痫; 诊断; 治疗

阵发性交感神经过度兴奋 (Paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSY) 是一种临床综合征, 在严重的急性脑损伤患者中表现为阵发性发作和短暂交感神经兴奋体征 (心动过速、高血压、呼吸急促、发热、出汗和肌张力增高及异常姿势)。PSY 曾有多种不同名称, 如自主神经风暴、交感神经风暴、下丘脑调节异常综合征、间脑癫痫等<sup>[1,2]</sup>, 直到 2014 年国际共识统一将该综合征命名为 PSY, 因为它反映了该综合征的主要特征 (突然发作的过度交感神经反应) 及其潜在机制 (交感功能亢进)<sup>[3]</sup>。

## 1 病因及发病机制

PSY 最常见的病因为严重颅脑外伤史<sup>[4]</sup>, 其他与 PSY 相关的主要病因包括缺血缺氧性脑病、自身免疫性脑炎、中枢神经系统感染、颅内出血及急性脑积水等<sup>[5-8]</sup>。PSY 的发病机制尚未得到很好的阐明。通常认为可能存在以下几种机制:

### 1.1 断连机制学说

PSY 是由于急性脑损伤导致皮层高级交感抑制中枢与间脑和脑干低级交感兴奋中枢之间的连接断开所致。大脑皮层高位抑制中枢受损后, 脑干及间脑交感神经低位兴奋中枢过度活跃, 兴奋性神经元活动增加, 释放交感反应<sup>[9-10]</sup>。该学说可以很好的解释患者的交感风暴表现, 但该学说无法很好地阐明对于轻微的无害刺激患者的过度反射性表现,

故有学者进一步提出了 EIR 模型学说。

### 1.2 兴奋/抑制比模型学说

兴奋/抑制比 (Excitatory inhibitory ratio, EIR) 模型最早由 Baguley<sup>[11]</sup> 提出, 认为调节脊髓传入刺激反射程度的高位抑制中枢为间脑和脑干, 故间脑和脑干损伤时, 外界微小无害刺激被放大, 产生痛觉过敏现象, 故在脊髓中枢水平产生异常反射, 出现肌肉兴奋和异常运动。

### 1.3 轴索损伤

交感反应受多个皮质和皮质下区域调节, 故局灶性脑损伤极少导致 PSY 的发展。相反, 弥漫性或多灶性脑损伤易导致 PSY 的发生。神经影像学研究发现 PSY 与弥漫性轴索损伤有关。弥散张量成像磁共振成像显示, 当胼胝体后部和内囊后肢的白质束断开时, PSY 更为常见<sup>[12-15]</sup>。

### 1.4 神经内分泌机制

交感神经发作与激素水平相关, 故有学者提出下丘脑-垂体-肾上腺轴异常可能导致 PSY 发生。脑损伤导致了垂体功能受损, 促肾上腺皮质激素分泌减少, 负反馈作用促使促皮质激素释放激素的大量分泌, 导致 PSY 的发生<sup>[16]</sup>。随后有学者发现, PSY 发作时患者血中儿茶酚胺的水平显著升高, 验证了神经内分泌这一假说<sup>[17]</sup>。

## 2 诊断

PSY 起病迅速, 突然发作, 大多数发作是由外部刺激触发的, 但有些发作可能是在没有明显诱因的情况下发生的。典型发作包括窦性心动过速, 收缩期高血压, 呼吸加快伴呼吸亢进 (即过度换气)、大量出汗和高热等, 易与植物神经癫痫混淆。肌张

DOI: 10.7507/2096-0247.202111001

基金项目: 云南省神经系统疾病诊疗中心应用基础研究 (ZX2019-03-05)

通信作者: 顾美娟, Email: gmj004288@163.com



力障碍是较严重的临床表现之一，肌肉收缩可能非常明显，甚至导致肌肉纤维损伤，易与癫痫强直性发作混淆<sup>[18]</sup>。

2014年国际共识提出了PSH标准化的诊断标准，PSH-AM成为目前广泛应用的临床诊断工具<sup>[3]</sup>。它包含一个临床特征量表，该量表对每个发作期间的交感神经症状的严重程度进行分类，还包括一个诊断可能性工具，该工具根据该疾病的特征特征来评估PSH诊断的确定性。将这两个组成部分组合在一起，即可反映出对PSH诊断的置信度<sup>[4,19]</sup>。详见表1、2、3。

PSH的鉴别诊断广泛，包括与各种神经系统疾病和其他系统疾病的鉴别，尤其是与植物神经癫痫相鉴别，详见表4。PSH早期诊断很重要，减少不必要的抗生素或抗癫痫药的使用，从而改善预后。

### 3 治疗

#### 3.1 一般治疗

任何可能触发PSH发作的刺激都应减少到最低程度，适当镇静是必要的，但是这些患者通常有重大神经系统疾病，因此需密切观察。PSH发作期间的呼吸急促可能导致换气过度 and 低碳酸血症，进而可能引起脑血管收缩和灌注不足，必要时需使用机械通气。PSH患者会随时间发展出现继发性并发症，包括脱水、电解质紊乱、营养不良和肌肉挛缩等，应适当补液、补充营养，保证机体代谢需求，同时进行康复训练。

#### 3.2 药物治疗

目前药物治疗仍是PSH主要的治疗手段，目前虽然尚无统一的药物治疗标准，但在多数报告中显示吗啡、苯二氮卓类、可乐定、普萘洛尔、加巴喷丁和巴氯芬有一定的临床疗效<sup>[20-24]</sup>。详见表5。

吗啡是一种阿片类药物，激活阿片受体，可抑制中枢神经系统下传通路，起到强大的镇痛、镇静作用<sup>[21]</sup>。苯二氮卓类药物是γ-氨基丁酸-A (GABA-A)受体激动剂，被认为作用于中枢神经系统的边缘系统、丘脑和下丘脑区域，导致广泛的神经抑制<sup>[25]</sup>。二者常见的不良反应包括过度镇静和呼吸抑制，这将影响神经系统评估和恢复。可乐定是一种α<sub>2</sub>肾上腺素受体激动剂，具有降压、镇静和镇痛作用。可乐定的抗高血压作用源于对孤束核抑制神经元的激动作用，这些作用导致中枢神经系统的交感神经兴奋性降低<sup>[20]</sup>。普萘洛尔是一种亲脂性非心脏选择性β肾上腺素受体拮抗剂，具有负性的变时和降压作用，它具有在不引起镇静作用的情况下减弱

表1 PSH临床特征评分表

项目	评分			
	0	1	2	3
心率(次/分)	<100	100~119	120~139	≥140
呼吸频率(次/分)	<18	18~23	24~29	≥30
收缩压(mmHg)	<140	140~159	160~179	≥180
体温(℃)	<37.0	37.0~37.9	38.0~38.9	≥39.0
出汗	无	轻	中	重
发作时肌张力障碍	无	轻	中	重

注：按照严重程度分别赋值1~3分

表2 PSH诊断可能性工具表

有获得性脑损伤病史
临床症状同时发生
具有突发性
轻微刺激可引起症状发作
发作时无副交感神经兴奋表现
发作持续3 d以上
临床症状发生于脑损伤2周后
每日发作>2次
排除其他原因
其他治疗症状无缓解
抑制交感神经兴奋的药物治疗有效

注：诊断可能性工具DLT(11项)，各项赋值1分

表3 PSH-AM评估结果判别表

CSF合计	6个特征的CSF评分总和(单个特征0~3分；最大合计18分)
CSF合计严重程度评分	0=无；1~6=轻；7~12=中；≥13=重
DLT合计	存在的每个特征评分总和(每个特征1分；最大合计11分)
PSH-AM	CSF合计+DLT合计
PSH-AM评分	<8分，不能诊断；8~16分，可能诊断；≥17分很可能诊断

表4 PSH与植物神经癫痫的鉴别

特点	PSH	植物神经癫痫
病灶分布	弥漫性	局灶
临床表现	呼吸加快、心率及血压升高，姿势异常	先兆、自动症
刻板发作	否	是
诊断方法	PSH-AM	EEG
对抗癫痫药物的反应	无效	有效
对β受体阻滞剂的反应	有效	无效

表 5 PSH 的相关治疗药物

药物种类	代表药物	作用机制	临床疗效	副作用
阿片类受体激动剂	吗啡	交感神经兴奋及冲动传出的中枢抑制剂	镇痛、镇静	药物依赖、呼吸抑制
苯二氮卓类	氯硝西泮	与GABA-A受体结合，氯离子内流，稳定细胞膜，降低神经元兴奋性；抑制儿茶酚胺等神经递质的释放；增强网状核神经元的抑制作用。	镇静、催眠、肌肉松弛和抗惊厥	过度镇静、呼吸抑制
非选择性β受体阻滞剂	普萘洛尔	拮抗交感神经和儿茶酚胺类递质	控制血压、降低心率	低血压、心动过缓
α2受体激动剂	可乐定	激动中枢和外周交感神经的α2受体，减少交感神经的传出	减慢心率、控制大汗、躁动	低血压、心动过缓
GABA衍生物	巴氯芬	激活GABA-B受体，抑制兴奋性氨基酸的释放	缓解肌强直	嗜睡、恶心、腹胀、低血压
GABA衍生物	加巴喷丁	兴奋抑制中枢神经系统释放的电压门控钙通道，降低交感神经兴奋性	减少自主神经异常，减轻疼痛	头晕、腹胀、便秘

交感神经兴奋性的优点<sup>[22,26]</sup>。巴氯芬是一种 GABA-B 受体激动剂，主要作用于脊髓水平，可减少对突触前神经元兴奋性的输入，同时增加对突触后神经元的抑制性信号传导，故常用于治疗肌肉痉挛。此外，巴氯芬可抑制中脑边缘和黑质纹状体多巴胺能神经元，从而增强迷走神经的兴奋性，间接减弱交感神经的兴奋性<sup>[27]</sup>。最后，尽管加巴喷丁的确切机理尚不清楚，但已发现它对负责抑制中枢神经系统释放的电压门控钙通道的 α-2δ 蛋白亚基具有亲和力，推测由此减轻交感神经兴奋性<sup>[20]</sup>。

#### 4 预后

研究发现，年轻男性、入院时收缩压较高以及弥漫性轴索损伤、脑室内出血及蛛网膜下腔出血是临床 PSH 早期发展的独立危险因素，预后较差<sup>[28]</sup>。

#### 5 小结

PSH 是各种急性弥漫性或多灶性脑部疾病的一种相对常见但通常不能正确识别的并发症，常易与癫痫等疾病混肴。PSH 主要依靠临床诊断，PSH-AM 成为目前广泛应用的临床诊断工具。早诊断、早治疗，合理的药物干预可以减轻病情，同时减少抗生素及抗癫痫药物的误用，改善患者预后。

#### 参考文献

- 1 Fernandez OJF, Prieto PMA, Garcia CM, et al: Paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: clinical and prognostic implications. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 1364-1370.
- 2 Baguley IJ, Slewa-Younan S, Herisceanu RE, et al. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2007, 21: 1175-1181.
- 3 Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, et al. Consensus Working Group. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after

acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma*, 2014, 31(17): 1515-1520.

- 4 Baguley IJ, Lee Monica, Samuel Sophie, et al. Incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity following traumatic brain injury using assessment tools. *Brain Injury*, 2018, 32(9): 1115-1121.
- 5 刘晓晓, 郭莉琼, 王苗, 等. 阵发性交感神经过度兴奋综合征的研究进展. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(6): 777-779.
- 6 Yusuke M, Kouhei N, Kimiya S, et al. Efficacy of trazodone for treating paroxysmal sympathetic hyperactivity presenting after thalamic hemorrhage: A case report. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2019, 13(3): 168-171.
- 7 陈炎, 林清, 郭叶群, 等. 慢性意识障碍并发阵发性交感神经过度兴奋综合征的危险因素及其对预后的影响. *临床神经病学杂志*, 2019, 32(5): 359-363.
- 8 Verma R, Giri P, Rizvu I. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in neurological critical care. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19: 34-37.
- 9 Geert Meyfroidt, Ian J Baguley, David K Menon. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 721-729.
- 10 Feng Y, Zheng X, Fang ZC. Treatment progress of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. *Pediatr Neurosurg*, 2015, 50: 301-309.
- 11 Baguley IJ. The excitatory: inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes. *Med Hypotheses*, 2008, 70: 26-35.
- 12 Huang P, Lin WC, Huang PK, et al. Susceptibility weighted imaging in a patient with paroxysmal sympathetic storms. *J Neurol*, 2009, 256(02): 276-278.
- 13 Lv LQ, Hou LJ, Yu MK, et al. Prognostic influence and magnetic resonance imaging findings in paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2010, 27: 1945-1950.
- 14 van Eijck MM, Sprengers MOP, Oldenbeuving AW, et al. The use of the PSH-AM in patients with diffuse axonal injury and autonomic dysregulation: A cohort study and review. *J Crit Care*, 2019, 49: 110-117.
- 15 Hinson HE, Puybasset L, Weiss N, et al. Neuro Imaging for Coma Emergence, Recovery (NICER) Consortium: Neuroanatomical basis of paroxysmal sympathetic hyperactivity: A diffusion tensor imaging analysis. *Brain Inj*, 2015, 29: 455-461.



- 16 Renner CI. Interrelation between neuroendocrine disturbances and medical complications encountered during rehabilitation after TBI. *J Clin Med*, 2015, 4: 1815-1840.
- 17 Fernandez OJ, Baguley f, Gates TA, *et al.* Catecholamines and paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2017, 34(1): 109-114.
- 18 Mohammed H, Alysa A, Frederick AZ. Autonomic dysfunction and associations with functional and neurophysiologic outcome in moderate/severe traumatic brain injury: a scoping review. *J Neurotrauma*, 2018, 36: 1491-1504.
- 19 唐璐, 姜波涛, 张丹, 等. PSH-AM量表可用于重度颅脑损伤所致阵发性交感神经过度兴奋综合征的诊断. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(4): 290-293.
- 20 Tu JSY, Reeve J, Deane AM, *et al.* Pharmacological management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: a Scoping review. *J Neurotrauma*, 2021, 38(16): 2221-2237.
- 21 Raithel DS, Ohler KH, Porto I, *et al.* Morphine: an effective abortive therapy for pediatric paroxysmal sympathetic hyperactivity after hypoxic brain injury. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20(4): 335-340.
- 22 Schroepel TJ, Sharpe JP, Magnotti LJ, *et al.* Traumatic brain injury and  $\beta$ -blockers: not all drugs are created equal. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(2): 504-509.
- 23 Caldwell SB, Smith D, Wilson FC. Impact of paroxysmal sympathetic hyperactivity on nutrition management after brain injury: a case series. *Brain Inj*, 2014, 28(3): 370-373.
- 24 Lv LQ, Hou LJ, Yu MK, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in the management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury: a report of 6 cases. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(9): 1515-1518.
- 25 Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(1): e6-e12.
- 26 Samuel S, Allison TA, Lee K, *et al.* Pharmacologic management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after brain injury. *J Neurosci Nurs*, 2016, 48(2): 82-89.
- 27 Winter G, Beni-Adani L, Ben-Pazi H. Intrathecal baclofen therapy-practical approach: clinical benefits and complication management. *J Child Neurol*, 2018, 33(11): 734-741.
- 28 Podell JE, Miller SS, Jaffa MN, *et al.* Admission features associated with paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: a case-control study. *Crit Care Med*, 2021, 49(10): e989-e1000.

## • 综述 •

## 磁共振波谱分析在癫痫诊治中的研究进展

姚春秀<sup>1</sup>, 胡凤交<sup>2</sup>, 董琰<sup>1</sup>

1. 华北理工大学附属唐山市妇幼保健院 小儿神经内科(唐山 063000)

2. 北京中医药大学东直门医院 检验科(北京 100029)

**【摘要】** 大脑组织产生的多种代谢物是大脑调节生命活动的物质基础。癫痫患者脑组织存在神经元的损伤、胶质细胞增生及神经元功能障碍, 随即出现代谢改变。磁共振波谱分析(Magnetic resonance spectrum, MRS)是目前唯一能够无创性检测活体脑组织代谢的影像学检查手段, 可以即时、动态、客观反映脑内神经生化代谢情况。此技术已在脑肿瘤、缺氧缺血性脑病、阿尔茨海默综合征、颅内感染等疾病的诊治中应用, 现在癫痫的诊治中发挥越来越重要的作用。

**【关键词】** 磁共振波谱; 癫痫; 诊治; 研究进展

1924年Paul从光谱的角度中, 猜想到角运动量和核磁矩; 1945年斯坦福大学Bloch等观察到水中质子核磁共振(Nuclear magnetic resonance, NMR)及哈佛大学Purcell等观察到蜡质子中NMR信号, NMR随之应运而生; 1951年Proctor等发现了化学位移及J耦合现象, NMR从此为化学家所重视; 1953年美国Varian公司生产了第一台30 Hz核磁共振仪; 1965年Cooley和Tukey提出快速傅里叶变换算法, 使脉冲傅里叶换成现实。磁共振波谱分析(Magnetic resonance spectrum, MRS)早期作为化学分析工具, 仅对对化学分子结构进行分析; 1973年Moon和Richard等用波谱技术测定离体完整的红细胞<sup>31</sup>P事件, 作为波谱技术应用于生物领域的开端<sup>[1]</sup>。此后, 越来越多的专家学者将其应用于癫痫疾病的诊治中。

## 1 磁共振波谱分析的原理

MRS是通过旋磁比和外加在所测物质原子核上的磁场强度测定原子核的MR信号频率。旋磁比是原子核特有的性质。所测物质原子核的电子及其相邻原子的电子会受外加磁场的影响, 其原子核位置会发生微小的变化, 即所谓的“化学位移”。化学位移以PPm为单位, 向左移动为正向变化, 常以四甲基硅烷(Tetramethylsilane, TMS)用于<sup>1</sup>H零点设置。外加磁场使所测物质原子核固有的共振频率发生少许变化, 这种变化将在MRS中出现不同的MR峰。不同的化学物质在外加磁场中, 出现的化学位移不同。据此可鉴别不同的化学

物质。外加磁场须有非常好的均一性。外加磁场的微小偏移将造成同一化合物出现不同的共振频率, 会使同一化合物MRS共振峰增宽, 难以区别特异峰<sup>[2]</sup>。目前MRS可以对<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>13</sup>C、<sup>19</sup>F、<sup>23</sup>Na、<sup>39</sup>K等原子进行波谱测定。因氢原子核只有一个质子, 其波谱也成为氢质子磁共振波谱(Hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS)。氢原子核在人体内占大多数, 敏感度及自然丰度较高, 是人体磁共振信号的主要来源<sup>[1]</sup>。

癫痫是一种中枢神经系统神经元异常放电所致的慢性神经系统疾病。癫痫不是一种单一的疾病实体, 而是一种有着不同病因基础的疾病, 临床表现各异但以反复癫痫发作为共同特征的慢性脑功能障碍。未经及时治疗癫痫患儿, 可出现的生长发育落后、认知功能障碍、智力低下、骨代谢异常、精神和行为异常等并发症。反复的癫痫发作, 对个人及家属造成沉重的心理负担, 易出现抑郁及焦虑等心理疾病。有研究表明癫痫患儿的生活质量明显低于正常儿童, 及时的心理干预, 有利于提高患者及家属的生活质量。

MRS可以评估兴奋性和抑制性神经递质的水平, 如谷氨酰胺(Glutamate, GLX)和γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA), 以及可能与癫痫发生有关的脑代谢物的水平, 如N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(Choline, Cho)、肌醇(Inositol, MI)和肌酸(Creatine, Cr)。

## 2 代谢物的特点

### 2.1 N-乙酰天门冬氨酸

NAA在神经元线粒体中合成并沿轴线运输,

是神经元和前突出细胞的代谢产物。其浓度正常表明神经元和轴突完整,其浓度降低,提示神经元的丢失和(或)神经元功能受损<sup>[3]</sup>。NAA波峰位于2.02 ppm处,其波峰在波谱中最高。

## 2.2 肌酸

Cr属于磷酸肌酸类物质,是能量代谢的标志物,其浓度的改变提示能量代谢状态的变化,被认为是膜完整性的标记物。Cr波峰位于3.02 ppm处,其峰比较稳定,视为内标准。

## 2.3 胆碱

Cho属于胆碱类物质,细胞膜的成分之一。波峰位于3.18 ppm处。

## 2.4 谷氨酸

谷氨酸(Glutamate, GLU)是一种兴奋性神经递质,谷氨酰胺是它的前体。

## 2.5 乳酸

乳酸(Lactic acid, Lac)是无氧糖酵解产物,它的出现意味着有氧呼吸不足以提供足够的能量。正常脑组织以有氧代谢为主,Lac浓度很低。当大脑缺氧,此代谢物堆积,MRS谱线显示Lac峰明显升高,常出现在脑缺血、癫痫等疾病中。Lac波峰位于1.33~1.35 ppm和4.10 ppm,为双峰。

## 3 磁共振波谱分析在癫痫诊治中的应用

大脑组织产生的多种代谢物是大脑调节生命活动的物质基础。癫痫患者脑组织存在神经元的损伤、胶质细胞增生及神经元功能障碍,随即出现代谢改变。MRS是目前唯一能够无创性检测活体脑组织代谢的影像学检查手段,可以即时、动态、客观反映脑内神经生化代谢情况。

谷胱甘肽(Glutathion, GSH)是大脑中最重要自由基清除化合物。Gonen等<sup>[4]</sup>使用MRS对19例颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)患者、16例特发性全身性癫痫(Idiopathic generalized epilepsy, IGE)患者和10名健康对照组的后扣带皮层的代谢物浓度进行了比较,发现与健康志愿者相比,IGE患者的GSH的浓度较高,在后扣带皮层中,IGE、TLE患者和健康对照组之间GLU和GABA的浓度或比值没有差异。

脑卒中是成人获得性癫痫最重要的病因之一,机制尚不清楚。一种假设的机制是脑卒中后异常GLU释放的兴奋毒性效应,大量研究表明,GLU与癫痫发作和发病机制有关,GLU暴露引起的细胞损伤可能导致癫痫的发展,但几乎没有直接数据将脑卒中期间GLU水平的上升与癫痫的后期发展联

系起来,原因是缺乏无创的脑GLU测量方法,随着磁共振技术的发展,MRS分析可无创性地测量脑GLU的浓度,推动了脑GLU在卒中后癫痫发展中的研究,为探究卒中后癫痫的发病机制提供技术支持<sup>[5]</sup>。

MRS可无创性地提供体内生化信息。它已被用于许多神经和神经外科疾病的代谢变化的研究,如脑肿瘤、癫痫、放射损伤等。MRS已被应用于TLE的研究中,既往大多数的感兴趣区集中于海马或颞叶,很少以远离常见癫痫灶的额区脑区。额叶与其他大脑区域的链接丰富,颞叶引起的癫痫样放电可扩散到该区域。有研究证实额叶支持的高水平认知功能在TLE中受损<sup>[6]</sup>。背外侧前额叶皮层作为额叶的关键功能部分,在工作记忆、计划、情绪等功能中发挥着重要作用。Tian等<sup>[7]</sup>对24例TLE患者及22名健康对照者使用MRS研究TLE患者背外侧前额叶皮质代谢物的变化。

青少年肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)是一种特发性全身性癫痫综合征,JME患者磁共振成像无结构改变,虽然多种结构和功能神经成像方法在检测JME患者的大脑异常方面取得了相当大的进展,但仅MRS为理解可能与体内功能和结构改变相关的生化变化提供了可能性<sup>[8]</sup>。MRS为JME患者的神经代谢改变提供了大量的证据。Zhang等<sup>[9]</sup>对JME患者的MRS结果进行系统回顾和荟萃分析,结果表明,丘脑和额叶的NAA和NAA/Cr水平降低。MRS发现JME患者丘脑神经元障碍<sup>[10]</sup>。

难治性癫痫患者手术后,20%~50%的病例局灶性癫痫复发,原因是难以通过电流成像或电生理学技术界定致痫区,MRS是无偏移的测量代谢物的方法。Hamelin等<sup>[11]</sup>用此方法鉴别海人酸诱导的内侧颞叶癫痫小鼠模型的致痫区,此模型类似于人类TLE,结果证实GABA是该模型致痫区与邻近脑区最具鉴别性的标志物,该小鼠模型致痫区中,GABA浓度升高。

既往只有外科侵入性的方法才能精确地检测癫痫区域生物标志物,这严重限制了癫痫临床管理和研究进展的步伐和范围,MRS能非侵入性可靠地检测和定位癫痫脑区域的生物标志物。MRS可识别与人类癫痫新皮层相关的特征代谢物谱,这种典型的癫痫代谢物特征可以作为检测大脑中直线区域的生物标志物。Wu等<sup>[12]</sup>使用MRS等技术比较了9例医学上难治性癫痫手术患者的癫痫放电频率高、低或无放电区域的代谢物,发现癫痫脑区

域 Lac 减少, Cr、磷酸肌酸和 Cho 增加, 提示癫痫脑区域的代谢状态发生了慢性改变, 代谢紊乱可能是发病机制, MRS 可能是基于空间代谢物谱定位患者直线区域的有效方法, MRS 分析在癫痫的研究和临床管理中可能发挥重要作用。

Dongbao Liu 等利用 MRS 研究 TLE 和器质性非癫痫发作 (Organic non-epileptic seizures, ONES) 患者脑代谢的差异。ONES 不是由癫痫疾病引起的, 它描述了一组不同疾病的症状, 如高血压、脑血管疾病、偏头痛、短暂性脑缺血发作、晕厥、头晕眩晕等。选取 23 例 TLE 患者和 9 例 ONES 患者在临床 1.5T 系统上进行 MRS 检查, 15 名健康人群作为对照, 结果显示 TLE 组与 ONES 组的 NAA/Cr 有显著差异, 与健康组比较, TLE 组的 NAA/Cr、NAA/Cho、NAA/(Cho+Cr) 均有差异。此研究表明 MRS 可能提供有用的代谢物信息, 以促进癫痫的诊断<sup>[13]</sup>。

拉福拉病 (Lafora disease, LD) 是一种常染色体隐性遗传病, 影响人类包括狗在内的许多动物, 此病的典型症状是肌阵挛性癫痫<sup>[14]</sup>, 人类和犬类常规磁共振成像可以是正常的, 也可出现皮质萎缩<sup>[15]</sup>, 还可出现葡萄糖摄取减少, 大脑不同代谢物出现改变。在人类中, 大脑的 1-HMRS 表明 NAA 相对于其他脑代谢物下降。1 只 6 岁雌性比格犬, 有单一全身强直阵挛性发作和阵发性肌阵挛病史, 血液及磁共振成像无异常, 1-HMRS 以丘脑为感兴趣区, 与 12 只 3~6 岁健康比格犬对照, 结果表明, NAA、GLU-谷氨酰胺复合物的含量降低, 总胆碱和磷酸乙醇相对于水和总肌酸的含量增加, 结合基因检测, 证实了 LD。尽管常规磁共振成像无改变, 但在 LD 犬的 1-HMRS 中发现了异常。在 LD 犬中, 1-HMRS 发现的代谢的改变与临床症状严重程度之间的关联尚不清楚, 但此类关联的研究的未来的研究目标。在未来, MRS 可能有助于区分代谢性脑功能障碍和监测效果<sup>[16]</sup>。

在患有 LD 的小鼠模型中, MRS 显示了几种脑代谢物浓度有显著的变化, 其中包括 NAA, 与上诉研究出现了类似的结果。这些数据可能为疾病机制提供新的见解<sup>[17]</sup>。

弥漫性胶质瘤是不可治愈的恶性肿瘤, 在 50%~90% 的病例中会不可避免地发展并伴有癫痫发作。若 GLU 能被准确量化, 其有可能成为神经胶质瘤生存和局部致病性的重要生物标志物。Neala 等<sup>[18]</sup> 选取 10 例诊断为 II-III 级弥漫性胶质瘤的成年患者, 利用 MRS 技术在其肿瘤区和肿瘤周

边区域测代谢物浓度, 结果支持 GLU 在弥漫性胶质瘤生物学中的作用, 提示胶质瘤合并癫痫发作伴有 GLU 升高和 GLU 稳态改变影响神经胶质瘤的侵袭性。鉴于 GLU 能被非侵入性地可视化和量化, 将来研究可对胶质瘤患者进行 GLU 通路个体化治疗, 但仍需更大规模的前瞻性研究。

#### 4 磁共振波谱分析相比与脑电图、磁共振成像在癫痫诊治中的优势

脑电图是明确是否癫痫发作、区分发作类型及癫痫综合征、评估再发风险的重要辅助检查。发作期异常的脑电活动是诊断癫痫发作的金标准。但是脑电图正常不能排除癫痫诊断, 不能仅依据发作间期放电确定受累范围, 正常人群约 1% 可检测到癫痫样放电。随着电生理技术的发展, 视频脑电图 (Video electroencephalography, VEEG) 监测已在临床广泛应用, 各种颅内电极脑电图技术也日益成熟, 为癫痫诊疗提供帮助。然而, 在任何情况下, 脑电图结果必须紧密结合临床表现, 方能进行正确判断。脑电图是记录大脑表面的脑电波情况, 神经元放电只有投射到大脑表面, 异常的脑电波才能被记录下来, 若异常放电的脑组织处于大脑深层, 脑电图将难以记录下异常的脑电波。如, 岛叶处于大脑的深层, 只有放电投射到大脑表面时, 才能记录下癫痫波。癫痫波在大脑内可播散至大脑的各个区域, 因此, 脑电图上显示的癫痫灶, 不一定是原发病灶。

头皮脑电图记录的空间分辨率有限, 只有涉及至少 10 cm<sup>2</sup> 脑组织的情况下才能可靠地检测癫痫放电区域, 颅内脑电图可提高空间分辨率, 但是有创检查<sup>[19]</sup>。VEEG 检查, 耗时长, 不能记录所有患者癫痫发作间期的异常放电。

头部磁共振成像可发现与结构相关的癫痫, 此类癫痫大多为难治性癫痫, 手术切除是有效的治疗措施, 致痫灶的定位对神经外科手术的成功起着关键作用。与癫痫相关的常见脑结构异常包括海马硬化、皮质发育畸形、结节性硬化复合物、低级别胶质瘤、血管畸形和下丘脑错构瘤等<sup>[20]</sup>。但是仍有 20%~30% 的 TLE 患者磁共振成像未显示异常<sup>[21]</sup>。

与其他结构和功能神经影像学方法相比, MRS 在检测病理生理变化方面可能更早、更敏感。例如, 丘脑 NAA/Cr 的减少可以通过 MRS 检测到, 即使磁共振成像容量测量显示癫痫患者和健康对照组无差异<sup>[8, 22]</sup>。在皮质发育不良癫痫中, 即使细胞密度正常, MRS 也能检测到 NAA 的减少<sup>[23]</sup>。

MRS 分析可先于结构异常和癫痫发作间期监测到脑代谢异常,为早期诊治癫痫提供依据,亦对抗癫痫药的疗效进行评估,动态监测大脑功能状态,对头部磁共振成像阴性的患者,有利于早期发现病灶。在动物实验中,MRS 避免了化学萃取减少了对动物的伤害。在人类中,MRS 可用来筛查代谢异常,如天生的错误代谢。MRS 结合功能磁共振 (functional Magnetic resonance imaging, fMRI) 和纤维束重建等技术,可以发现微小的变化,神经影像学一定程度上决定了癫痫适当的诊断和治疗,并有助于预测预后<sup>[20]</sup>。MRS 的不足之处在于其分析结果易受所选感兴趣区脑脊液和骨骼的影响,应尽量选择脑实质丰富的区域作为感兴趣区。

综上,MRS 目前已应用于临床,在癫痫等疾病诊治中的作用日益突出,但仍有不足之处,有待进一步深入研究。

#### 参考文献

- 1 吴光耀,孙骏谟,田志雄.活体质子磁共振波谱技术分析.国际医学放射学杂志,2001,24(006):347-350.
- 2 陈星荣,董炳麟,沈天真.磁共振波谱分析(一).上海生物医学工程,1994,2(2):48-49.
- 3 Baslow MH. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system. An analytical review. *Neurochem Int*, 2002, 40(4): 295-300.
- 4 Gonen OM, Moffat BA, Desmond PM, *et al*. Seven-tesla quantitative magnetic resonance spectroscopy of glutamate,  $\gamma$ -aminobutyric acid, and glutathione in the posterior cingulate cortex/precuneus in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2020, 61(12): 2785-2794.
- 5 Nicolo JP, O'Brien TJ, Kwan P. Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 102069.
- 6 Drake M, Allegri RF, Thomson A. Executive cognitive alteration of prefrontal type in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Medicina (B Aires)*, 2000, 60(4): 453-456.
- 7 Tan Q, Sun H, Wang W, *et al*. Quantitative MR spectroscopy reveals metabolic changes in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with temporal lobe epilepsy. *Eur Radiol*, 2018, 28(11): 4496-4503.
- 8 Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, *et al*. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 2003, 126: 2447-2454.
- 9 Zhang L, Li H, Hong P, Zou X. Proton magnetic resonance spectroscopy in juvenile myoclonic epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*, 2016, 121: 33-38.
- 10 Gilsoul M, Grisar T, Delgado-Escueta AV, *et al*. Subtle brain developmental abnormalities in the pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2019, 27: 433-448.
- 11 Hamelin S, Stupar V, Mazière L, *et al*. In vivo  $\gamma$ -aminobutyric acid increase as a biomarker of the epileptogenic zone: an unbiased metabolomics approach. *Epilepsia*, 2021, 62(1): 163-175.
- 12 Wu HC, Dachet F, Ghoddoussi F, *et al*. Altered metabolomic-genomic signature: a potential noninvasive biomarker of epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(9): 1626-1636.
- 13 Liu D, Yang Y, Chen D, *et al*. Brain metabolic differences between temporal lobe epileptic seizures and organic non-epileptic seizures in postictal phase: a retrospective study with magnetic resonance spectroscopy. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(8): 3781-3791.
- 14 Turnbull J, Tiberia E, Striano P, *et al*. Lafora disease. *Epileptic Disord*, 2016, 18(s2): S38-S62.
- 15 Swain L, Key G, Tauro A, *et al*. Lafora disease in miniature wire-haired dachshunds. *PLoS One*, 2017, 12(8): 1-13.
- 16 Neringa A, Katrin B, Matthias D, *et al*. Brain proton magnetic resonance spectroscopy findings in a Beagle dog with genetically confirmed Lafora disease. *J Vet Intern Med*, 2020, 34: 1594-1598.
- 17 Burgos DF, Cussó L, Sánchez-Elexpuru G, *et al*. Structural and functional brain abnormalities in mouse models of Lafora disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7771.
- 18 Neal A, Moffat BA, Stein JM, *et al*. Glutamate weighted imaging contrast in gliomas with 7 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101694.
- 19 Tao JX, Ray A, Hawes-Ebersole S, *et al*. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia*, 2005, 46(3): 669-676.
- 20 Adamczyk B, Węgrzyn K, Wilczyński T, *et al*. The most common lesions detected by neuroimaging as causes of epilepsy. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 22,57(3): 294.
- 21 Suhy J, Laxer KD, Capizzano AA, *et al*. 1H MRSI predicts surgical outcome in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2002, 58(5): 821-823.
- 22 Savic I, Lekvall A, Greitz D, *et al*. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(1): 290-296.
- 23 Kuzniecky R, Hetherington H, Pan J, *et al*. Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy. *Neurology*, 1997, 48(4): 1018-1024.

## • 综述 •

# 以肠道菌群为靶点的耐药性癫痫的联合抗癫痫治疗策略



翟锦霞, 陈勇军

南华大学衡阳医学院附属南华医院 神经内科 (衡阳 421001)

**【摘要】** 肠道微生物区系和微生物群在维持体内平衡和几乎所有身体系统中都发挥重要作用。肠道菌群通过化学信号、免疫途径、神经途径等对神经发生过程及神经元兴奋通路产生影响,从而调节中枢神经系统已有各项临床及临床前研究证实肠道菌群对癫痫的预后有改善。联合肠道微生物组治疗耐药性癫痫具有很好的前景,然而其抗癫痫的潜在机制尚不清楚,本文综述了脑肠轴、肠道菌群在疾病治疗及预后的应用上的最新进展,探讨了以肠道菌群为靶点的抗癫痫的作用机制。

**【关键词】** 微生物组; 癫痫; 肠道微生物-脑轴; 肠道菌群

癫痫是一类与多种病因及危险因素相关的、且具有高遗传性的疾病,约 30%~40% 的癫痫患者为耐药性癫痫,60% 的癫痫发作为特发性的,因此对于癫痫的致病机制及耐药性癫痫的有效治疗有待进一步探索。目前抗癫痫药物已有 25 种以上,但仅对高收入国家的 66% 个体有效。近年来,越来越多的研究探索肠道菌群与中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 疾病之间的潜在联系,微生物组通过代谢物、神经递质和炎症因子调节 CNS,而 CNS 又通过迷走神经或激素轴调节肠道微生物组。肠道微生物组和 CNS 之间的相互作用被称为肠道微生物-脑轴。肠道菌群 (Gut microbiota, GM) 在血脑屏障的形成、髓鞘形成、神经发生和小胶质细胞成熟等基本神经发生过程中发挥作用,并调节动物行为的许多方面。然而 GM 对癫痫的治疗的潜在机制尚不清楚,GM 失调与癫痫之间的联系有待进一步研究,我们在此全面概述了 GM 在癫痫发生发展及预后的潜在机制以及在其他疾病治疗上的潜在作用,进而揭示以 GM 为靶点的耐药性癫痫的联合治疗机制与策略。

## 1 肠道菌群

### 1.1 肠道菌群概述

胃肠道拥有着巨大的微生物系统,容纳着数万亿个微生物细胞。人类粪便微生物群中有

900 万个微生物基因。性别、年龄、饮食、抗菌药物、粪便浓度、免疫抑制剂药物等已被证明对肠道微生物群有很大影响。肠道微生物区系 (即驻留在肠道内的数万亿个微生物) 和微生物群 (即微生物区系的遗传物质) 在维持体内平衡和调节几乎所有主要身体系统 (包括 CNS) 方面都发挥了作用。

虽然细菌是肠道内最丰富和研究最透彻的微生物,但它也宿主大量的古细菌、酵母菌、单细胞真核生物、蠕虫寄生虫和病毒,包括噬菌体<sup>[1]</sup>。有研究认为 GM 的定植主要发生在婴儿分娩过程中接触到母亲的微生物区系时<sup>[2]</sup>。母亲在妊娠期时在肠道主要为放线菌,阴道为乳酸杆菌,在出生后 1 岁时肠道内主要为双歧杆菌、肠球菌、埃希/志贺菌、链球菌、多形杆菌、罗思氏菌,1~3 岁时肠道内主要为梭状芽胞杆菌、瘤胃球菌、韦荣氏菌、罗氏菌、Akk 菌、Alistipes、真细菌、普氏菌。3 岁至成年肠道内主要为拟杆菌及厚壁菌,大于 65 岁后肠道内主要为变形菌、多形菌、Alistipes、Parabacteroides<sup>[3]</sup>。

### 1.2 肠道菌群的作用

鉴于 GM 对人体有着复杂的网络调节,因此对于某种疾病,基于微生物群联合单一用药可能会导致更好的预后,已有研究证明了某些微生物能增强免疫治疗的疗效<sup>[4]</sup>。微生物混合物联合使用,可能有利于改善疾病的预后。

临床前研究表明微生物代谢产生的三甲胺的靶向分子抑制物可能具有抗动脉粥样硬化作用<sup>[5]</sup>;脆弱类杆菌可以改善肠道生物失调,恢复粘膜屏障的完整性,减少行为异常,同时显著降低循环 4-乙基苯基硫酸盐 (4-Ethyl phenyl sulfate, 4EPS) 水平<sup>[6]</sup>;



从而改善自闭症；双歧杆菌可调节树突状细胞的激活，进而有助于改善肿瘤特异性 CD8+T 细胞的效应<sup>[7]</sup>。将脆弱芽孢杆菌引入对细胞毒 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein4, CTLA-4) 单抗治疗没有反应的无菌肿瘤小鼠模型中，小鼠预后发生明显改善<sup>[8]</sup>；酪乳杆菌 ATCC 334 菌株产生铁色素，已被证明通过 c-jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 途径介导的细胞凋亡来抑制结肠癌的进展<sup>[9]</sup>；在实验小鼠模型上，定植大肠杆菌可改善小鼠肥胖症状<sup>[10]</sup>；幼年益生菌补充剂可合成和释放胰高血糖素样肽 1，刺激上皮细胞分泌胰岛素<sup>[11-12]</sup>；肠-肌肉轴的潜在机制为：对蛋白质、能量、脂肪及葡萄糖代谢、炎症水平、神经肌肉接头及线粒体功能的调节；肠道菌群与肌肉有关联<sup>[13]</sup>。功能性便秘 (Functional constipation, FC) 和异常的 GM 有关。GM 的组成和代谢功能可以影响多种重金属 (Heavy metal, HM) 不同作用机制的毒性和积累，如通过化学修饰、形成复合体、转运、沉淀等机制来解毒 HM<sup>[14]</sup>。GM 代谢产物和成分 [短链脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFA)、琥珀酸、色氨酸代谢物、 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、支链脂肪酸 (Branched fatty acid, BCAA)、胆汁酸等] 可调节激素分泌和免疫系统以及直接作用于下丘脑神经元，以影响食欲；GM 蛋白 ClpB 可作为  $\alpha$ -黑素细胞刺激素模拟物，通过直接或间接机制来抑制食欲<sup>[15]</sup>。GM 与衰老密切相关，许多神经系统疾病发生在老年人身上，从而可以研究 GM 可能会导致神经系统疾病<sup>[16]</sup>。服用特定细菌菌株 (瑞士乳杆菌 IDCC3801) 在认知疲劳测试中的表现有所改善<sup>[17]</sup>。产生白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 的 CD4 T 细胞在肠道微生物群的免疫调节作用中十分重要<sup>[18]</sup>。GM 亦可促进 T 细胞扩增<sup>[19-20]</sup>。

### 1.3 分析肠道菌群的方法

分析菌群的方法包括：① 特定生物标志物测序：如 16S 核糖体 RNA 基因或内转录间隔区测序，成本较低，半定量，能鉴别到属，个别案例可到种水平，短读长可能造成精确分类上的困难；② 宏基因组分析：具有鉴定到菌株水平的能力，定量，允许带通路测序的功能注释，较为昂贵，可能只覆盖到更复杂生命集合体中很浅的一部分；③ 宏转录组测序 (RNA 测序)：高表达的基因比起其他更容易被检测到，可以去除人转录组，需要对新鲜或速冻肠道样本进行快速保存或处理；④ 宏蛋白组：液相或气相色谱-质谱联用，主要检测一些优

质蛋白，不能去除宿主自身的蛋白；⑤ 代谢组：液相或气相色谱-质谱-核磁共振连用，半定量，可定向检测，也可以检测不相关的物质，检测依赖于平台和数据库的代谢产物，检测到的代谢产物可能来源于微生物、饮食或宿主。

## 2 脑肠轴

### 2.1 肠道菌群对中枢神经系统影响的临床前研究

微生物组通过代谢物、神经递质和炎症因子调节 CNS。而 CNS 又通过迷走神经或激素轴调节肠道微生物组。GM 和 CNS 之间的相互作用被称为微生物群-脑-肠轴。GM 在血脑屏障 (Blood brain barrier, BBB) 的形成、髓鞘形成、神经发育和小胶质细胞成熟等基本神经发生过程中发挥作用。在血脑屏障中无菌生长小鼠 (Germ free, GF) 紧密连接蛋白 (Occludin)、供紧密连接蛋白-5 (Claudin-5, CLN5) 降低，无特定病原体级动物 (Specific pathogen free, SPF) Occludin、Claudin-5、Zo-1 增高；在神经形成中，GF 小鼠海马 (Hippocampus, HPC) 神经形成及 HPC、双侧杏仁核 (amygdala, AMYG) 体积增加，SPF 与抗生素处理 SPF 相比，后者自 Ly6Chi 单核细胞而来的 HPC 神经形成降低，可通过益生菌恢复；GF 小鼠海马锥体神经元上的突触连接减少了 32%，表明肠道微生物群对于杏仁核和海马的正常形态是必要的<sup>[21]</sup>。细菌细胞壁成分也会影响后代：前列腺素 (Prostaglandin, PG) 可以穿过胎盘到达胎儿大脑，在那里它通过增加叉头蛋白 G1 (Forkhead box G1, FOXG1) 的表达来诱导额叶皮质神经元的增殖，FOXG1 是前脑发育和神经发生的关键调节因子。产前暴露于 PG 的后代表现出认知功能下降<sup>[22]</sup>。在抗生素处理或无菌小鼠的实验表明前额皮质髓鞘相关转录本增加，但其他大脑区域没有增加。GF 小鼠有丝分裂原激活蛋白 (Mitogen-activating protein, MAP) 激酶信号激活大脑前额叶皮层 (Prefrontal cortex, PFC) 髓鞘调节因子 (Myelin regulatory factor, MYRF)，PFC 髓鞘形成增加，菌群定殖后无法恢复<sup>[23]</sup>。

双歧杆菌和乳酸杆菌的代谢产物与 GABA 合成增加有关。脆弱杆菌治疗降低了肠道屏障的通透性，降低了潜在致病代谢物的浓度<sup>[6]</sup>。通过降低了 4-乙基苯基硫酸盐 (4-ethyl phenyl sulfate, 4-EPS) 水平，降低了焦虑样行为及重复性行为、增加了沟通交流。拟杆菌属是人类免疫系统免疫调节的关键参与者，可能在癫痫发作调节中发挥作用，细菌脆弱拟杆菌通过荚膜多糖 A (Capsular polysa-

ccharide A, PSA) 的免疫调节作用影响 CD4+T 细胞发育, 调节 T 辅助细胞 (T helper cell, Th1/Th2) 的免疫平衡, 并激活免疫调节 IL-10 (仅在 FOXP3+ 调节性 T 细胞群中)<sup>[24]</sup>; 还可调节树突状细胞中 IL-6 和 IL-17 的分泌, 这一过程与癫痫发作严重程度相关; 并产生 SCFA<sup>[25]</sup> 消化和代谢高脂肪食物<sup>[26]</sup>。一些梭状芽孢杆菌簇发挥相同的作用, 但机制不确定 [通常依赖于髓样分化因子 (MyD88) 或独立于三角状五肽重复蛋白 (Pentatricopeptide repeat, PPR)]<sup>[27]</sup>。壁菌门 (如乳酸杆菌科) 和拟杆菌门 (如瑞克内菌科和卞啉单胞菌科) 可以通过与先天性免疫系统相互作用来治疗一些自身免疫性疾病。厚壁菌门<sup>[28]</sup>、普雷沃菌可产生大量 SCFA, 可调节脑功能。罗伊氏乳杆菌使催产素增加、调节神经可塑性、增加社会行为及催产素神经元。鼠李糖乳杆菌使小鼠中脑缘结构中 GABA B1b 和 GABA Aα2 的 mRNA 表达受到抑制<sup>[29]</sup>、使 GABA 增加, 通过影响迷走神经, 降低压力响应及焦虑和抑郁样行为、增加肠系膜神经放电。长双歧杆菌 NCC3001 增加脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平, 通过迷走神经途径降低焦虑样行为和抑郁行为以及降低肠神经系统神经元的兴奋性<sup>[30]</sup>。小鼠中分段丝状细菌 (Segmented filamentous bacteria, SFB) 的定植诱导 Th17 的积累, 也诱导 Th1 细胞的增加, Th17 在稳态条件下对病原体细菌具有防御作用<sup>[31]</sup>。

## 2.2 肠道微生物区系调节脑肠轴的途径

### 2.2.1 化学信号途径 产生神经活性物质

[如 GABA、去甲肾上腺素和多巴胺、5-羟色胺等神经递质, 酪胺和色氨酸等氨基酸和短链脂肪酸等微生物代谢产物, P 物质、降钙素基因相关肽、神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY)、血管活性肠多肽 (Vasoactive intestinal peptide, VIP) 等神经肽], 不同菌群产生不同神经递质<sup>[32]</sup>, SCFA 在小胶质细胞成熟、肠神经元刺激自主神经系统、调节 BBB 通透性<sup>[33]</sup>, 以及在应激反应等神经生理功能上发挥至关重要的作用: 产生乙酸, 从而提高副交感神经系统以及增加生长素分泌; SCAF 可增加肠上皮细胞 (Intestinal epithelial cell, IEC) 连接密度, 引发肠内缺氧环境, 导致 HIF1 基因表达增加, 而 HIF1 基因表达增加又可影响 IEC 代谢及屏障、增加 IEF 连接密度、及引发炎症; SCFA 也可通过 mTOR 通路影响 IL-22 基因表达从而引发炎症; SCFA 还可通过其他方式增加 IEC 连接密度<sup>[34]</sup>。GF 小鼠皮质 (Cortex, COR)、AMYG 及 HPC 的 BDNF、AMYG 的 NR2B 基因表达降低, 突触素、重组人突触后密度蛋白 95 (Reco-

mbinant human postsynaptic density protein-95, PSD-95) 增加。产生葡萄糖, 从而增加外周传入神经信号<sup>[35]</sup>。这些代谢物可通过门脉循环与宿主免疫系统相互作用, 影响代谢以及肠神经系统和迷走神经传入通路。

### 2.2.2 免疫系统途径 小胶质细胞和系统性细胞因子途径

[通过免疫系统激活, 例如, GM 刺激巨噬细胞和 T 细胞释放炎症细胞因子和趋化因子——IL-1β 和肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF-α)<sup>[36]</sup>, 介导外周炎症的促兴奋作用], 肠道细菌可控制和改变免疫细胞的分化和功能, GF 小鼠显示免疫异常、抗体应答受损、淋巴发育失败、T 和 B 细胞群减少和细胞因子生成减少, GF 小鼠小胶质细胞不成熟期基因表达免疫响应性降低, 可通过菌群定殖和摄入短链脂肪酸恢复<sup>[37]</sup>。

### 2.2.3 神经途径 菌群及其代谢物能作用于迷走神经、肠神经系统 (肠道神经系统随着年龄的增长而退化, 从成年开始, 肌间神经丛和粘膜下神经丛中的胆碱能神经以及肠神经胶质细胞均丢失) 和脊神经, 影响大脑行为。

### 2.2.4 其他途径 下丘脑垂体肾上腺轴: 临床前研究表明该系统具有促进癫痫发生的作用。内分泌途径<sup>[38]</sup>; 内源性大麻素系统 (Endogenous cannabinoid system, ECS)。由于老年人肠神经系统的退化, 通过肠道菌群疗法对神经系统疾病的辅助治疗作用可能会减弱。微生物代谢物可以在局部和全身发挥关键作用, 对宿主代谢和许多器官的基因表达产生动态影响<sup>[39]</sup>。

## 2.3 微生物群-肠-脑轴紊乱导致神经精神疾病

### 微生物群-肠-脑 (Microbiota gut brain, MGB) 轴紊乱可能对多发性硬化的血脑屏障产生重要影响。无菌小鼠血脑屏障通透性增加, 而血脑屏障完整性降低可能导致免疫细胞和细菌成分移位到大脑 (多发性硬化的主要标志之一就是血脑屏障的完整性缺失)<sup>[40]</sup>; 还可能是自闭症<sup>[41]</sup>、帕金森<sup>[42, 43]</sup>、阿尔茨海默病 (横断面研究发现, 与健康个体相比, 阿尔茨海默病患者粪便样本中与介导炎症相关的埃希氏菌和志贺氏菌细菌类群增加)<sup>[44]</sup>、脑卒中 (肠道微生物群可能通过调节肠道向大脑运输 T 细胞来影响脑卒中后神经炎症的程度。给予特定的细菌菌株——丁酸梭菌, 在脑缺血再灌注损伤的动物模型中具有神经保护作用<sup>[45-46]</sup>) 和脑损伤<sup>[47]</sup>、癫痫、肌萎缩性脊髓侧索硬化症<sup>[40]</sup> 和亨廷顿舞蹈症、神经退行性疾病等神经系统疾病的易感因素。无菌小鼠等啮齿动物模型研究表明, 菌群影响抑郁、焦



虑、自闭症和早期神经发育<sup>[48]</sup>。通过 MGB 轴可以探索神经系统疾病以及精神疾病新的病因及治疗手段,从而改善患者预后。

### 3 癫痫

癫痫有局灶性癫痫及非局灶性癫痫。局灶性癫痫的主要原因是脑结构的异常,越来越多研究发现非局灶性癫痫的原因可能与遗传性和新生基因突变相关<sup>[43-47]</sup>。CNS 炎症(伴或不伴 BBB 完整性)已被确定为癫痫发作生理病理学的主要因素。老年人大多数癫痫发作为局灶性发作,通常不符合典型表现<sup>[49]</sup>。在年轻人大多为颞叶癫痫发作导致癫痫的原因不一定仅是致病网络兴奋增加或抑制丧失;在某些情况下,如失神性癫痫发作<sup>[50-51]</sup>或未成熟脑中的边缘性癫痫,抑制的异常增加也可能致病。

对于癫痫的治疗方法有:抗癫痫药物、手术、激光间质热疗法、免疫抑制治疗[自身免疫性癫痫对常规抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)反应不佳]、神经调节方法(例如,反应性神经刺激和脑深部电刺激)。研究发现,许多神经生物学过程为癫痫的治疗靶点<sup>[51-52]</sup>。这些过程包括神经退行性蛋白(如人 tau 蛋白和  $\beta$  淀粉样蛋白)蓄积、神经发生、促炎症过程(如白介素  $1\beta$ 、转化生长因子  $\beta$  和激活素受体样激酶)、神经元电压和配体门控离子通道变化、神经递质释放或摄取以及细胞内信号级联[如脑源性神经营养因子和原肌球蛋白受体激酶,雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的机制靶点、腺苷/腺苷激酶和小胶质细胞活化]。

### 4 癫痫患者肠道菌群失衡

癫痫与自身免疫性疾病有着密切关系,60%的癫痫病例的病因是特发性的,提示 GM 可能在癫痫的病因中起一定作用。研究发现癫痫患者中厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门和梭杆菌门增加,拟杆菌门和放线菌门减少<sup>[53]</sup>。癫痫患者变形菌门中的弯曲杆菌、Delftia、嗜血杆菌、Lautropia、奈瑟菌显著高于健康志愿者,在 10.6% 的癫痫患者中检测到梭杆菌门,但在健康志愿者组中未检测到。发现梭杆菌门的属为 Leptotrichia 和 Fusobacterium。该研究发现自身免疫机制和炎症可能在癫痫的病因学中发挥作用<sup>[54]</sup>。Cronobacter 在癫痫婴儿中占主导地位,在健康婴儿中都保持在低水平。健康婴儿拟杆菌门显著增加,其中普氏菌和双歧杆菌数量也增加并不断增加。

有研究发现耐药性癫痫患者微生物群落丰富度及稀有菌群的丰度异常增加,而药物敏感性癫痫的肠道微生物组成与健康对照组相似。每年 4 次或 4 次以下癫痫发作患者的  $\alpha$ -多样性与 HC 相似而 4 次以上癫痫发作患者表现出明显更高的  $\alpha$ -多样性,与每年发作 4 次以上的患者相比,每年发作 4 次或很少发作的患者显示双歧杆菌和乳杆菌增加。

### 5 肠道菌群在癫痫形成及进展中的作用

癫痫发作是由于兴奋-抑制平衡失衡,肠-脑轴中神经递质(如 GABA 和血清素)的产生减少有助于增加大脑中的谷氨酸能活性、GABA 减少导致癫痫发作的阈值降低,导致癫痫发作。几种过度表达的菌群已被证明与神经递质相关。肠道细菌负责产生各种可以改变兴奋-抑制平衡的物质,这些包括细胞因子、作为神经调质的代谢物,例如短链脂肪酸、GABA 和血清素前体。在生态失调的情况下,可能会发生癫痫发作增多的改变。

#### 5.1 短链脂肪酸与炎症

SCFA 的减少会改变血脑屏障,允许毒素和炎性细胞因子进入<sup>[55]</sup>。由于各种因素(例如微生物群改变和屏障通透性增加)导致的炎症状态上调可导致外周免疫应答激活,通过神经元或体液途径增加细胞因子/趋化因子信号,可能触发 CNS 中的炎症反应;这可能通过降低癫痫发作阈值对癫痫发作易感性有一过性或长期影响<sup>[56-58]</sup>。癫痫发作与促炎细胞因子(如 IL-6 和 IL- $1\beta$ )水平升高之间存在显著关联,并且已充分证实细胞因子是驱动和调节人 Th17 应答的关键<sup>[59]</sup>。

#### 5.2 药物代谢途径

另一方面,肠道微生物组可以通过各种直接和间接机制影响药物代谢,从而改变药物的吸收、生物利用度和疗效。药物通过微生物的直接作用或宿主-微生物的共代谢作用转化为具有生物活性、无活性或毒性的代谢物。这些代谢物可能是药物的抗癫痫作用的原因<sup>[60]</sup>。研究发现饮食和微生物群的抗癫痫作用与海马体中大量 GABA 含量的升高有关。需要进一步的研究来确定其他大脑区域是否也受到类似影响,以及 GABA 是否特别定位于神经元突触或细胞内囊泡也受到肠道微生物群的调节。有研究表明无菌癫痫小鼠模型关键脑区的突触发生变化<sup>[61]</sup>。

#### 5.3 转运蛋白的合成和代谢途径

肠道菌群失调可能参与了耐药性癫痫的发病机制<sup>[62]</sup>。耐药组(Drug resistance, DR)组与 ATP 结

合盒 (ATP binding cassette, ABC) 转运蛋白相关的代谢途径升高, ABC 转运蛋白在耐药性癫痫患者中具有显著活性, ABC 转运蛋白 (如 P 糖蛋白和多药耐药相关蛋白) 依靠三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP) 分解不断将药物泵出细胞, 从而抵抗药物的浓度梯度。同时, 葡萄糖和脂质相关代谢途径均下调。瘤胃球菌与 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetyl aspartic acid, NAA) 水平较低 (癫痫患者中神经元健康的标志物)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平降低以及 ABC 转运蛋白合成和代谢受损相关。微生物群落的改变可能通过损害转运蛋白的合成和代谢参与耐药性癫痫的发病机制<sup>[63]</sup>。此外, 瘤胃球菌与谷氨酸和谷酰胺呈正相关, 与癫痫的致病机制密切相关<sup>[64]</sup>。

## 6 肠道菌群作为疾病预防与治疗中的潜在靶点

随着研究的深入, GM 对疾病的干预作用逐渐被大家意识到。GM 具有遗传多样性, 是决定疾病发生发展、药物治疗效果的重要因素。GM 是开发抗疲劳食品的潜在靶点<sup>[65]</sup>; 菌群-宿主互作在肝性脑病 (Hepatic encephalopathy, HE) 发病机制中具有重要作用<sup>[66]</sup>; 对于儿童 I 型糖尿病 (Type 1 diabetes, T1D) 的一级预防, 可以通过肠道菌群干预, 降低 T1D 的发生率<sup>[67]</sup>; 预防某些病毒性疾病<sup>[68]</sup>; 减轻肝脏脂肪堆积<sup>[69]</sup>; 改善自闭症患者消化道症状及神经系统症状<sup>[70]</sup>; 基于微生物组的治疗方法, 可以降低败血症风险并改善败血症结果<sup>[71]</sup>; 在一项试点研究中, 一种多菌种益生菌 (包含乳杆菌、双歧杆菌和链球菌, 每天给药两次, 持续 2 个月) 逆转了微生物区系的变化, 并被证明具有抗炎特性<sup>[72]</sup>。

## 7 调节肠道菌群来改善癫痫

### 7.1 益生菌和益生元

益生元、益生菌和粪菌移植旨在增加潜在有益微生物类群丰度, 其他微生物组疗法还包括后生元 (如短链脂肪酸) 和吸附剂 [可吸收肠道不良物质如 LPS (细菌脂多糖)]; 个体化的菌群干预是目前的一大研究方向。研究评估了益生菌混合物对癫痫发作、认知功能和 GABA、一氧化氮 (NO)、丙二醛 (Malonaldehyde, MDA) 和总抗氧化能力水平的影响。戊四唑 (Pentylentetrazol, PTZ) 诱导点燃大鼠的脑组织, Racine 评分和在水迷宫中的表现分别被认为是癫痫严重程度和空间学习记忆的指标。益生菌补充剂大大降低了癫痫发作的严重程度和空间学习和记忆。干预降低了 NO 和 MDA, 并增

加了大脑的总抗氧化能力浓度, 增加了 GABA。研究表明益生菌对癫痫引起的神经系统疾病有积极作用<sup>[73]</sup>。将生酮饮食延长 3 个月可能导致微生态失调, 损害肠道健康<sup>[74]</sup>。建议使用益生元或益生菌治疗, 以重建肠道菌群和肠道稳态。

### 7.2 抗生素对癫痫发生的影响

#### 7.2.1 抗生素对肠道菌群治疗癫痫的潜在有益影响

抗生素治疗可能会通过减少致病菌群、肠脑相互作用和降低癫痫发作频率产生短期影响<sup>[75]</sup>。

#### 7.2.2 抗生素增加癫痫发生风险

对成年小鼠的长期抗生素治疗足以导致成年小鼠海马中神经发生的减少, 并导致识别功能的缺陷。经抗生素处理的动物脑内 CD45+CD11b+Ly-6chiCCR2+单核细胞数量减少, CCR2 敲除的动物, 以及 Ly-6chi-单核细胞耗尽的动物, 显示出海马神经发生减少<sup>[76]</sup>。几项临床研究报告抗生素治疗增加了癫痫患者癫痫持续状态或症状性癫痫发作的风险<sup>[77]</sup>。孕期使用抗生素或可对母体或胎儿菌群产生直接影响, 增加儿童发生癫痫风险<sup>[78]</sup>。

### 7.3 饮食调控

一系列膳食补充剂和饮食限制对多种神经系统疾病有明显影响; 饮食调控可能通过影响代谢-表观遗传-免疫循环来改善大脑健康, 此循环网络或可成为饮食干预改善神经系统疾病的靶点。已有的大量证据表明, 饮食营养有助于预防和补救各种病理条件下的神经症状<sup>[79]</sup>。

### 7.4 生酮饮食

最近的研究表明, 低碳水化合物、充足的蛋白质和高脂肪的“生酮饮食 (Ketogenic diet, KD)”在重塑肠道微生物组的组成中的发挥作用, 从而促进对各种 CNS 疾病的保护<sup>[80]</sup>。KD 富集特定肠道菌群、KD 治疗癫痫的临床及临床前应用, 详见表 1<sup>[81-86]</sup>。

### 7.5 中链甘油三酯饮食

中链甘油三酯 (Medium chain triglyceride, MCT) 饮食可治疗癫痫, 其核心机制是由中链脂肪酸 (特别是癸酸) 所介导。不同于经典 KD, 供能占比小很多 (45%), 从而允许摄入更多碳水化合物; 除了 MCT 代谢生成的中链脂肪酸和酮体可为脑细胞供能以外, 癸酸可直接抑制癫痫中的关键神经受体 (AMPA 受体) 从而改善癫痫, 还能与转录因子过氧化物酶增殖体激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 结合来促进线粒体生物合成, 改善大脑能量代谢<sup>[87]</sup>。

### 7.6 粪便菌群移植

粪便菌群移植 (Fecal flora transplantation,

表 1 生酮饮食富集特定肠道菌群、生酮饮食治疗癫痫的临床及临床前应用

疾病	人 vs. 动物	菌群变化	作用	机制	参考文献
癫痫	Swiss Webster 小鼠	Akk菌和粪副拟杆菌增加	有助于抗癫痫	降低了菌群的γ-谷氨酰转肽酶活性	[81]
耐药性癫痫	人	双歧杆菌和大肠杆菌相对丰度增加	功能转变的重要促成因素	参与碳水化合物代谢的7个通路的减少	[82]
耐药性癫痫	人	厚壁菌门丰度显著降低, 拟杆菌门增加, 梭状芽孢杆菌、瘤胃球菌及 Rikenellaceae、毛螺菌科和 Alistipes 在无反应组中富集	2例患者癫痫无发作; 3例患者癫痫发作减少 ≥ 90%; 5例患者癫痫发作减少 50%~89%; 10例减少 < 50%。	梭状芽孢杆菌神经毒素可通过轴突转运途径影响中枢神经系统	[83]
耐药性癫痫	人	变形菌在生酮饮食治疗后急剧减少	64%的癫痫患儿有明显改善, 发作频率下降50%	重塑癫痫婴儿的GM	[25]
6 Hz诱导的急性癫痫发作	小鼠	A. muciniphila 和 Parabacteroides 增加	有助于抗癫痫	增加了癫痫发作阈值, 降低了细菌γ-谷氨酸化活性, 减少了谷氨酰氨基酸, 升高了大量海马GABA/谷氨酸比值	[84]
耐药性癫痫	人	8种癫痫相关属的丰度在生酮饮食治疗6个月后发生逆转, 双歧杆菌、Akk菌、肠球菌科和放线菌减少, 而 Subdoligranulum、Dialister、Alloprevotella 增加	3例患者的癫痫发作频率减少 90%~99%; 4例患者的癫痫发作频率减少 50%~90%; 4例患者的癫痫发作频率减少 < 50%	肠道微生物群可能参与了 SCN1A突变的药物难治性癫痫患者生酮饮食治疗的抗癫痫途径	[85-86]

FMT)是一种有前景的治疗策略, 重塑肠道微生物群激发了癫痫新治疗方法。最近, 它被认为是克罗恩氏病 (Crohn disease, CD) 和某些神经系统疾病的治疗方法。FMT 已被证明在撤回 ASMs 后具有预防癫痫发作复发的功效<sup>[88]</sup>。对于癫痫, 一些研究表明 FMT 具有有益作用<sup>[89]</sup>。GF 小鼠 FMT, occludin 和 claudin-5 (参与 BBB 通透性的另一种紧密连接蛋白) 表达增加, BBB 通透性降低。GF 母亲的胎鼠显示出更通透的 BBB, 表明自妊娠以来存在 MGB 通讯。在 Wistar 和 WAG/Rij 大鼠的 FMT 均显著减少了癫痫发作的次数和持续时间。组织学结果表明, WAG/Rij 大鼠的特征是在癫痫发作之前的 1 个月大时肠绒毛破裂和炎性浸润。FMT 能部分恢复肠道形态, 同时还能显著改变 GM 并相应地减少失神发作。该结果首次证明 GM 被修饰有助于改善遗传动物模型的失神癫痫的发作, 其操作可能可以作为失神发作管理的合适治疗靶点<sup>[90]</sup>。

### 7.7 抗癫痫发作药物

大多数 ASMs 通过对离子通道和神经递质的影响而作用于神经元传递。但是, ASM 也可以通过 GM 来断言其作用<sup>[26]</sup>。唑尼沙胺和氯硝西洋由微生物群代谢, 抗菌药可改变其代谢产物的水平<sup>[91]</sup>。研究表明早期给药的抗癫痫作用更强。

## 8 小结与展望

迄今为止, 已有临床及临床前研究证明 GM 与

癫痫存在相互影响, 但是二者之间相互作用的潜在机制尚待阐明。以 GM 为靶点联合用药治疗耐药性癫痫具有很大潜力。然而, 不同人群的 GM 组成并不相同, 影响耐药性癫痫形成及预后的因素众多, 缺乏标准化使实验数据难以得到。未来需要更多的研究以明确缺乏特定 GM 是否是癫痫形成的病因及维持因素, 探索特定微生物制剂能否成为癫痫的新型治疗方式。

### 参考文献

- Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, et al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*, 2017, 179: 223-244.
- Perez-Muñoz M E, Arrieta M C, Ramer-Tait A E, et al. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 2017, 5(1): 48.
- Caballero L, Silvia GM, Sita T, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal gamma delta T cells. *Nature medicine*, 2016, 22(5): 516-523.
- Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*, 2013, 342(6161): 971-976.
- Cotter PD, Hill C, Ross RP. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(10): 777-788.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 2013, 155(7): 1451-1463.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy.

- Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- 8 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.
  - 9 Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, *et al.* Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nat Commun*, 2016, 7: 1-5.
  - 10 Chen Z, Guo L, Zhang Y, *et al.* Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3391-3406.
  - 11 Duan F, Curtis KL, March JC. Secretion of insulinotropic proteins by commensal bacteria: rewiring the gut to treat diabetes. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(23): 7437-7438.
  - 12 Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1794-1803.
  - 13 Liu C, Cheung W-H, Li J, *et al.* Understanding the gut microbiota and sarcopenia: A systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021, 12(6): 1393-1407.
  - 14 Arun K B, Madhavan A, Sindhu R, *et al.* Probiotics and gut microbiome - prospects and challenges in remediating heavy metal toxicity. *J Hazard Mater*, 2021, 420: 126676.
  - 15 Han H, Yi B, Zhong R, *et al.* From gut microbiota to host appetite: Gut microbiota-derived metabolites as key regulators. *Microbiome*, 2021, 9(1): 162.
  - 16 Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, *et al.* Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 2012, 488(7410): 178-184.
  - 17 Chung Y C, Jin H M, Cui Y, *et al.* Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods*, 2014, 10: 465-474.
  - 18 Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, *et al.* Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(40): 10719-10724.
  - 19 Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, *et al.* An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 2005, 122(1): 107-118.
  - 20 Berer K, Mues M, Koutrosos M, *et al.* Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 2011, 479(7374): 538.
  - 21 Stokes JM, Davis JH, Mangat CS, *et al.* Discovery of a small molecule that inhibits bacterial ribosome biogenesis. *Elife*, 2014, 3: e03574.
  - 22 Humann J, Mann B, Gao G, *et al.* Bacterial peptidoglycan traverses the placenta to induce fetal neuroproliferation and aberrant postnatal behavior. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(6): 901.
  - 23 Hoban A, Stilling R, Desbonnet L, *et al.* Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(4): e774.
  - 24 Geuking M, Ca Henzli J, Lawson M E, *et al.* Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory t cell responses. *Immunity*, 2011, 34(6): 794-806.
  - 25 Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, *et al.* Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(33): 6164-6171.
  - 26 Holmes M, Flaminio Z, Vardhan M, *et al.* Cross talk between drug-resistant epilepsy and the gut microbiome. *Epilepsia*, 2020, 61(12): 2619-2628.
  - 27 Round JL, Lee SM, Li J, *et al.* The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*, 2011, 332(6032): 974-977.
  - 28 Wu J, Zhang Y, Yang H, *et al.* Intestinal microbiota as an alternative therapeutic target for epilepsy. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2016, 21: 1-6.
  - 29 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, *et al.* Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central gaba receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(38): 16050-16055.
  - 30 Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(4): 241-255.
  - 31 Ivanov Ii, Atarashi K, Manel N, *et al.* Induction of intestinal th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, 139(3): 485-498.
  - 32 De Caro C, Iannone L F, Citraro R, *et al.* Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev*, 2019. 107: 750-764.
  - 33 Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, *et al.* The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263): 263ra158.
  - 34 Van De Wouw M, Boehme M, Lyte JM, *et al.* Short-chain fatty acids: Microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol*, 2018, 596(20): 4923-4944.
  - 35 Schroeder BO, Bckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature Medicine*, 2016, 22(10): 1079.
  - 36 Belkaid Y, Hand T, Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, 157(1): 121-141.
  - 37 Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Seminars in Immunology*, 2007, 19(2): 59-69.
  - 38 Sharon G, Sampson T, Geschwind D, *et al.* The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 2016, 167(4): 915-932.
  - 39 Borghi E, Vignoli A. Rett syndrome and other neurodevelopmental disorders share common changes in gut microbial community: a descriptive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(17): 4160.
  - 40 Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, *et al.* Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(8): 1308-1321.
  - 41 Kang DW, Adams JB, Gregory AC, *et al.* Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 2017, 5(1): 10.
  - 42 Forsyth C, Shannon K M, Kordower J H, *et al.* Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early parkinson's disease. *Plos One*, 2011, 6(12): e28032.
  - 43 Hilton D, Stephens M, Kirk L, *et al.* Accumulation of  $\alpha$ -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 2014, 127(2): 235-241.

- 44 Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, *et al.* Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*, 2017, 49: 60-68.
- 45 Sun J, Wang F, Ling Z, *et al.* Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulation of gut microbiota. *Brain Research*, 2016, 1642: 180-188.
- 46 Bogiatzi C, Gloor G, Allen-Vercoe E, *et al.* Metabolic products of the intestinal microbiome and extremes of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2018, 273: 91-97.
- 47 Jia Y, Liao S I, He Y, *et al.* Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylaminenoxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. *Journal of the American Heart Association*, 2015, 4(11): e002699.
- 48 Nagpal J, Cryan JF. Microbiota-brain interactions: moving toward mechanisms in model organisms. *Neuron*, 2021, 5: 152-156.
- 49 Godfrey JBW. Misleading presentation of epilepsy in elderly people. *Age & Ageing*, 1989, (1): 17-20.
- 50 Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurology*, 2009, 8(11): 1019-1030.
- 51 Martin Y, Artaz M, Bornand-Rousselot A. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2014, 52(3): 162-168.
- 52 Kobow K, Auvin S, Jensen F, *et al.* Finding a better drug for epilepsy: Antiepileptogenesis targets. *Epilepsia*, 2012, 53(11): 1868-1876.
- 53 Arul A, Tan QY, Balasubramaniam V R, *et al.* Gut microbiota and epilepsy: a systematic review on their relationship and possible therapeutics. *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, 11(21): 256-262.
- 54 Şafak B, Altunan B, Topçu B, *et al.* The gut microbiome in epilepsy. *Microb Pathog*, 2020, 139: 103853.
- 55 Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and gaba imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(5): 27.
- 56 Riazi K, Galic MA, Kuzmiski JB, *et al.* Microglial activation and tnfalpha production mediate altered cns excitability following peripheral inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(44): 17151-17156.
- 57 Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res*, 2010, 89(1): 34-42.
- 58 Riazi K, Honar H, Homayoun H, *et al.* Intestinal inflammation alters the susceptibility to pentylentetrazole induced seizure in mice. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(3): 270-277.
- 59 Atarashi K, Tanoue T, Ando M, *et al.* Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*, 2015, 163(2): 367-380.
- 60 Javdan B, Lopez JG, Chankhamjon P, *et al.* Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome. *Cell*, 2020, 181(7): 1661-1679.
- 61 Cowan CSM, Hoban AE, Ventura-Silva AP, *et al.* Gutsy moves: the amygdala as a critical node in microbiota to brain signaling. *Bioessays*, 2018, 40(1): 42-48.
- 62 Lindefeldt M, Eng A, Darban H, *et al.* The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *Npj Biofilms & Microbiomes*, 2019, 5(1): 69-74.
- 63 Bedarf J R, Hildebrand F, Coelho L P, *et al.* Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage l-dopa-naive parkinson's disease patients. *Genome Medicine*, 2017, 9(1): 39-45.
- 64 Sun Y, Su Y, Zhu W, Microbiome-metabolome responses in the cecum and colon of pig to a high resistant starch diet. *Front Microbiol*, 2016, 7: 779-782.
- 65 Li Y, Li J, Xu F, *et al.* Gut microbiota as a potential target for developing anti-fatigue foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 23(1): 1-16.
- 66 Bloom PP, Tapper EB, Young VB, *et al.* Microbiome therapeutics for hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1452-1464.
- 67 Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, *et al.* Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science*, 2021, 373(6554): 506-510.
- 68 Das G, Heredia JB, De Lourdes PM, *et al.* Korean traditional foods as antiviral and respiratory disease prevention and treatments: A detailed review. *Trends Food Sci Technol*, 2021, 116: 415-433.
- 69 Hu Y, He J, Zheng P, *et al.* Prebiotic inulin as a treatment of obesity related nonalcoholic fatty liver disease through gut microbiota: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 12(1): 1-11.
- 70 Kang DW, Adams JB, Coleman DM, *et al.* Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5821.
- 71 Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, *et al.* The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care*, 2020, 24(1): 278-286.
- 72 Tankou SK, Regev K, Healy BC, *et al.* A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2018, 83(6): 1147-1161.
- 73 Bagheri S, Heydari A, Alinaghipour A, *et al.* Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in ptz-induced chemical kindling. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 43-50.
- 74 Hampton T, Gut microbes may account for the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *JAMA*, 2018, 320(13): 1307.
- 75 Braakman HMH, van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol*, 2018, 265(8): 1934-1936.
- 76 Möhle L, Mattei D, Heimesaat M, *et al.* Ly6c(hi) monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. *Cell Rep*, 2016, 15(9): 1945-1956.
- 77 Sutter R, Rüegg S, and Tschudin-Sutter S, Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*, 2015, 85(15): 1332-1341.
- 78 Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: How bad is it? *BMC Med*, 2016, 14(1): 91.
- 79 Mao XY, Yin XX, Guan QW, *et al.* Dietary nutrition for neurological disease therapy: current status and future directions. *Pharmacol Ther*, 2021, 226: 107861.
- 80 Rawat K, Singh N, Kumari P, *et al.* A review on preventive role of ketogenic diet (kd) in cns disorders from the gut microbiota perspective. *Rev Neurosci*, 2021, 32(2): 143-157.
- 81 Pittman QJ. A gut feeling about the ketogenic diet in epilepsy. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106409.
- 82 Lindefeldt M, Eng A, Darban H, *et al.* The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2019, 5(1): 5.
- 83 Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, *et al.* Altered gut microbiome

- composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168.
- 84 Youngson NA, Morris MJ, Ballard JWO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. *Seizure*, 2017, 52: 15-19.
- 85 Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, *et al.* Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism*, 2016, 7(1): 37.
- 86 Gong X, Cai Q, Liu X, *et al.* Gut flora and metabolism are altered in epilepsy and partially restored after ketogenic diets. *Microb Pathog*, 2021, 155: 104899.
- 87 Augustin K, Khabbush A, Williams S, *et al.* Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 84-93.
- 88 He Z, Cui B T, Zhang T, *et al.* Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with crohn's disease: the first report. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568.
- 89 Vendrik KEW, Ooijevaar RE, De Jong PRC, *et al.* Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 98-105.
- 90 Citraro R, Lembo F, De Caro C, *et al.* First evidence of altered microbiota and intestinal damage and their link to absence epilepsy in a genetic animal model, the wag/rij rat. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 529-541.
- 91 Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, *et al.* Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science*, 2019, 363(10): 6427-6431.

# 探讨在癫痫专业研究生培养中开展思想政治教育的方法



慕洁<sup>1</sup>, 吴欣桐<sup>1</sup>, 贾雪<sup>2</sup>, 洪楨<sup>1</sup>, 何俐<sup>1</sup>, 吴波<sup>1</sup>, 周东<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

2. 四川大学华西临床医学院 研究生部(成都 610041)

**【摘要】** 研究生教育中,开展思想政治教育具有极其重要的作用。研究生不光要有创新能力,其价值取向和现实追求更要与坚持教育为人民服务、为中国共产党治国理政服务、为巩固和发展中国特色社会主义制度服务、为改革开放和社会主义现代化建设服务紧密联系起来。癫痫专业是神经病学中一个重要组成部分,研究生众多,我国的癫痫事业还需要研究生的继承和发展。本文就现有的思政教育和思政课程的现状,结合其他专业的先进案例,探讨癫痫专业的思政教育的切入点和可行办法,旨在进一步推动思政教育在癫痫专业的贯彻落实,实现优秀癫痫专业人才的培养,最终推动癫痫学科的快速发展和进步。

**【关键词】** 癫痫;研究生培养;思想政治教育;课程思政

习近平总书记在同北京大学师生座谈时指出,培养社会主义建设者和接班人,是我们党的教育方针,是我国各级各类学校的共同使命。高校思想政治工作关系高校培养什么样的人、如何培养人以及为谁培养人这个根本问题。习近平总书记强调,“要坚持把立德树人作为中心环节,把思想政治工作贯穿教育教学全过程,实现全程育人、全方位育人,努力开创我国高等教育事业发展新局面”。研究生是我国的高层次人才,是教育对象中一个重要群体,其价值取向和现实追求要与坚持教育为人民服务、为中国共产党治国理政服务、为巩固和发展中国特色社会主义制度服务、为改革开放和社会主义现代化建设服务紧密联系起来<sup>[1]</sup>。研究生教育在培养创新人才、提高创新能力、服务经济社会发展、推进国家治理体系和治理能力现代化方面具有重要作用。医学应培养出有医德、有爱心、有远大理想,坚定“四个自信”、牢固树立“四个意识”的创新奋进的青年医学人才<sup>[2]</sup>。

癫痫是一种常见的神经系统的慢性疾病,严重危害了人类健康。据世界卫生组织调查,全球约有5 000万癫痫患者,而我国的癫痫患者约有1 000万,由于疾病负担大、病程长、共患病情况复杂、心

理问题突出,尤其需要癫痫专科医生的专业知识和帮助<sup>[3]</sup>。我国癫痫专业近20年来蓬勃发展,国内的癫痫诊疗水平逐步提高,目前已有一些新技术足以赶超欧美国家。高层次的癫痫人才在诊疗技术、创新能力方面均快速提升,目前已有一批国际知名的癫痫学科学术带头人,有望培养出一批优秀的癫痫专业研究型人才<sup>[4]</sup>。

本文旨在探讨如何在癫痫专业研究生培养中的开展思想政治教育的方法,从而筑牢思想,助力创新能力、服务经济社会发展、推进国家治理体系和治理能力现代化方面的快速进步。

## 1 研究生教育中开展思政教育的现状

研究生的课程设置有,均开设有思政课程作为必修的内容。此外,除了党员的党支部学习生活,大部分很少由学校层面集体对研究生进行思政学习。大部分研究生是在导师研究团队中进行学习及成长。那无论是学校还是研究生团队中的思政教育的现状如何呢?曾有学者对山东多所高校的1 000名研究生进行了思想政治状况的问卷调查,结果显示,当前研究生思想政治状况总体表现良好,绝大部分政治立场坚定,具有强烈的责任意识 and 集体主义观念,具有较高的人生理想和价值追求,研究生对国家和集体利益以及社会主义核心价值观的赞同率都在80%以上<sup>[5]</sup>。

但仍然存在一些问题:第一,大部分研究生的思想政治教育理念陈旧,与本科生区别不明显,本

DOI: 10.7507/2096-0247.202204016

基金项目:国家自然科学基金项目(81871017);四川大学华西医院135特色专病及专项技术(ZY2017305);四川大学教学改革重点项目(GSSCU2021040)。

通信作者:吴欣桐, Email: 36853839@qq.com



科生的思想政治教育关键在于接受知识、储存知识,研究生的思想政治教育关键在于理论的升华和创新、知识的创造<sup>[6]</sup>;第二,缺乏与时俱进、与自身专业相结合的教育方式。且在研究生培养过程中,大部分导师均重视科学知识及科研能力的培养,往往把成绩优异、论文发表数量多的研究生作为榜样,忽视了思政教育,更多的导师不知道如何进行思政教育<sup>[7]</sup>;第三,在教学内容设置上,内容缺乏吸引力,没有把思想政治教育的内容与研究生活联系起来,使得研究生缺乏对自身和现实问题的思考,没有与党的新理念、新思想、新战略很好相结合,理论过于空洞。没有利用多媒体等新技术优化教学手段,丰富教学内容;第四,思想政治教育缺乏专业的实践指导队伍。虽有导师和辅导员,但均是一对多,且自身事务繁忙,很难做到对研究生的思政教育和实践活动的指导;第五,思想政治教育的学习主要围绕专业理论知识和时政相关的内容,忽视了研究生的心理健康教育问题。近年来,由于心理问题导致无法毕业以及极端恶劣的事件越来越多。思想政治教育只有把心理健康教育作为主要内容才能更好地发挥出育人效果<sup>[7]</sup>。

## 2 如何在癫痫专业研究生中开展思政教育

### 2.1 研究生培养基地思政教育氛围的营造

**2.1.1 思政课的主阵地作用** 研究生思政课担负着学术能力培养与意识形态教育的重要职责,影响着研究生价值观的塑造与形成。按学校规定开设研究生思政课。《新时代高校思想政治理论课教学工作基本要求》中明确规定:“硕士研究生‘中国特色社会主义理论与实践研究’课2学分,同时须从‘自然辩证法概论’课和‘马克思主义与社会科学方法论’课中选择1门作为选修课程,1学分。博士研究生‘中国马克思主义与当代’课2学分,同时可开设‘马克思恩格斯列宁经典著作选读’课(列入学校博士研究生公共选修课)。鼓励各地各高校结合实际开设思想政治理论课选修课。”在各高校的研究生教育实践中,均已经写入各类型研究生培养方案中。

癫痫专业因结合自身专业及课程特色,开展“课程思政”课堂,将癫痫学科的方方面面与思政课程完美融入(具体如何设置见后)。在讲述专业知识的同时,实时的将社会主义的核心价值观,中国共产党领导下的医疗卫生技术的提高,以及癫痫人的艰苦奋斗精神和专业知识整合,创办学生喜欢的思政课堂。导师应鼓励其认真参与思政课堂,并

鼓励其参加学校举办的讲座、思政活动等,进而牢固自己的思想,进一步明确自己的科研决心。

**2.1.2 “一思五早”,党支部委员参与研究生教育** 中国共产党是一个与时俱进、时刻保持先进性的政党。我们很多优秀的导师及研究生都是党员。癫痫专业的这样一支党员队伍,理应在思政教育中起到关键作用。例如,在四川大学华西医院神经内科,充分贯彻落实“一思五早”的研究生教育理念,即思政优先,贯穿早期进行培养规划、早期进入专业课程、早期进入临床培训、早期融入教学科研团队、早期成果产出。党支部书记亲自抓研究生思政教育,每年会对研究生进行谈心谈话,了解其在思想上的动态,倾听其声音。支部委员担任研究生班主任和专职教学岗老师,全程参与研究生的学习和生活,做好研究生的引导工作。每位研究生安排一名党员一对一带引,引导其向党组织靠拢,并对其加强思政教育和心理关爱。此外,对于研究生党员,参与支部的党支部学习,共同学习党政知识,一起过组织生活,真正实现氛围引导<sup>[8]</sup>。

**2.1.3 三全育人** “三全育人”即全员育人、全程育人、全方位育人,是中共中央、国务院《关于加强和改进新形势下高校思想政治工作的意见》提出的。各研究生培养点应该落实到位,全员全程全方位的参与研究生育人,营造良好的思政氛围,加强师德师风建设,积极正面引导研究生。比如,在癫痫的临床工作中,融入正确的价值观、道德观,做好医德医风。全员教职工加强教育,一起构建教书育人主渠道。积极挖掘课程思政元素,有机融入课堂教学<sup>[9]</sup>。在研究生的学习和成长过程中,给予关心和关爱,真的做到个体化的引导和帮助学生。

### 2.2 狠抓师德师风,强化导师责任意识

**2.2.1 加强导师自身的思政学习** 癫痫专业研究生思政教育中导师“第一责任人”。研究生导师,做人要正、待人要仁、处事要信,要树牢“四个意识”,坚定“四个自信”,做到“两个维护”,教育学生忠于党、忠于祖国、忠于人民,树立正确的世界观、人生观和价值观。研究生导师应加强研究生学风、学术道德及科学精神等方面教育,指导研究生恪守学术道德规范,全心全意做学生锤炼品格、学习知识、创新思维、奉献祖国的引路人<sup>[10-11]</sup>。

**2.2.2 凝心聚力,发挥团队作用** 在研究生的学生生涯中,癫痫专业研究生团队有极为重要的作用。大部分研究生的学习过程中,都跟团队的每位成员发生的这种合作和关联。在研究生思政教育创新中,发挥最佳团队作用极为关键。所以,导师应汇



表 1 癫痫专业课程中融入的思政教育元素

- (1) 树立正确的人生观和价值观
- (2) 强化承担推动我国医疗事业发展的历史责任感
- (3) 坚持中国特色社会主义道路自信、理论自信、制度自信、文化自信
- (4) 热爱祖国, 增强民族自豪感
- (5) 正确理解国家健康政策
- (6) 激发创新的使命感
- (7) 树立正确的学习观和成才观, 提升工作积极性
- (8) 严谨的治学态度和科学精神
- (9) 医德高尚, 救死扶伤, 有怜悯之心
- (10) 培养团队合作、参与奉献互帮互学精神
- (11) 承担压力和挑战的能力
- (12) 肩负使命, 完成指令性任务的担当和决心

聚整个团队的力量, 形成教育合力, 在整个团队中形成良好的创新求实、严谨治学的氛围<sup>[12]</sup>。

**2.2.3 激发创新创造的动力** 创新人才培养的核心是创新素质。创新素质所涵盖的兴趣、热情、坚韧性、吃苦精神、协作精神等被认为是研究生创新能力的动力来源和重要影响因素。从构成来讲, 这些因素都是非智力因素。思想政治教育最根本的作用是解决个体对理想、信念、价值观的认识问题, 同时引导人对自身、人与人、人与社会、人与自然之间等各种关系的认知, 这些因素将在很大程度上促进研究生创新人才的培养。此外, 思政教育为研究生提供了自由平等、实事求是的创新的氛围和根基<sup>[13-14]</sup>。

**2.2.4 健全长效机制保障导师作用发挥** 首先, 建立研究生思想道德自律机制, 建立良好的师生互动机制, 构建研究生导师评价激励机制。一是完善评价考核机制。要把教书育人列为研究生导师评价的核心内容, 加强对导师履行立德树人职责情况的考核评价。实行师德“一票否决”制度, 对师德失范的导师坚决清除出导师队伍, 严重的开除学籍, 移送司法机关; 二是明确表彰奖励机制。要将导师履行立德树人职责的考评结果, 列为人才引进、职称评定、职务晋升、绩效分配、评优评先的重要依据, 充分发挥考评的鉴定、引导、激励及教育功能。要强化示范引领, 对于优秀的导师或团队给予物质奖励和精神鼓励, 并积极推广其成功经验; 三是落实督导检查机制。在日常课程教学、论文指导等全过程各培养环节中, 要加强研究生教学督导、检查, 对于未能履行立德树人职责的导师、授课教师, 要视情况采取约谈、限招、停招、取消导师资

格、停止教学资格等处理措施; 对师德失范者, 要严格按照“一票否决”进行处理, 绝不姑息。最终, 构建促进导师履行立德树人职责的长效机制, 使立德树人工作常态化、科学化、规范化<sup>[10-11]</sup>。

### 2.3 探索癫痫专业课程的思政设计

推进研究生思政课改革创新。当前改革创新主要集中于课程思政的教学内容、教学方法、教学形式、教学手段和队伍建设等方面如何与专业相融合。

**2.3.1 思政育人与专业融合的目标** 在癫痫专业的教育中, 融入思政要素, 旨在培养立志为祖国医疗事业奋斗的, 拥有远大理想, 坚定“四个自信”、牢树“四个意识”的医疗人才。

**2.3.2 思政育人与专业融合案例设计的原则** 在研究生专业课程中融入思政教育的元素, 具体可以选择的元素如表: 比如, 在专业课程的讲解内容中, 每次加入以下部分元素(表 1), 进行融合。

**2.3.3 思政育人与专业融合案例设计** 详见表 2<sup>[15-17]</sup>。

### 2.4 思政考评在研究生评优评奖中的体现

评选优秀, 本身就是对优秀学子的奋斗历程的肯定, 也是对所有学生的一堂育人大课。通过思政引领, 鼓励研究生更多的孵化成果。积极宣传正面报道癫痫专业的优秀青年榜样, 多给优秀的癫痫专业学生学术交流及科研创新的平台, 也是对研究生的带动和提升。当然, 对所有的优秀考评都应该涉及思政考评。这极为重要, 思想不正, 道德不稳, 滥用创造力, 不仅不能发挥创新带来的癫痫事业的进步, 反而使创新变成了行业的毒瘤。

## 3 如何评价思政教育的效果

经过在癫痫专业的思政融合, 培养出的学生有

表 2 思政育人与专业融合案例设计

教学内容	思政要素切入点	育人目标
第一章 癫痫的流行病学、定义、 发作分类	在癫痫的患者中,有很多知名人士,虽然身患癫痫,但取得了巨大的成功,所以让患者有信心,医生也要有信心。且国家的医疗政策也可以做一些分享	告知学生癫痫的疾病负担,全球情况,让学生有救死扶伤,有怜悯之心,也有鼓励患者的信心。也应正确理解国家健康政策
第二章 癫痫的诊断及鉴别诊断	癫痫的诊断及鉴别诊断,指出鉴别诊断应注意心源性晕厥、癔症和短暂性脑缺血发作等	教育学生有将为癫痫患者的明确诊断作为一种价值感
第三章 癫痫的治疗原则及药物 选择	癫痫的治疗发展日新月异,抗癫痫发作药物的发展凝聚着前辈们的智慧,也是科学家们一代一代的努力获得的,可以穿插一些故事,也需要讲述一些抗癫痫发作药物的副作用	教育学生应该有肩负使命,完成指令性任务的担当和决心,并且要有严谨的治学态度和科学精神,避免副作用的选择。此外,树立正确的学习观和成才观,提升工作积极性
第四章 癫痫的术前评估	癫痫的术前评估涉及多学科,包括神经内科、神经外科、影像科、电生理科、精神科、检验科、核医学科。且术前评估的手段进一步精进,在讲述术前评估的各项先进技术中,指出我国的不足,以及对未来的科技强国发展的希冀	教育学生强化承担推动我国医疗事业发展的历史责任感。激发创新的使命感。严谨的治学态度和科学精神
第五章 癫痫的外科治疗	癫痫的外科的起源,快速的发展,都离不开一辈一辈癫痫医生的努力和奋斗,癫痫外科的手术方式中穿插一些故事	教育学生刻苦钻研,攻坚克难,要敢于创新,敢于学习国外的先进技术,也要敢于超越。并且,也要有承担压力和挑战的能力
第六章 常见的癫痫综合征	癫痫综合征的诊断和识别有一定的困难,前辈们凭着实事求是的专研精神,发现了很多癫痫综合征的类型。在现代的研究中,也发现了基因诊断和新的治疗方案	教育学生应踏实临床工作,在工作中刻苦钻研,敢于创新,敢于总结,认真总结临床特点。强化承担推动我国医疗事业发展的历史责任感

理想、有抱负、有担当,且有创新能力,能吃苦,有爱心,坚持初心,服务患者,在科研上能攻坚克难,敢于挑战卡脖子的技术,就是优秀的思政教育<sup>[18]</sup>。此外,学术成果、获评奖项都应该是客观的佐证。

#### 4 思考及建议

综上,本文是癫痫专业的第一篇结合癫痫专业的特点探讨如何将思政教育融入学术专业教育中的教育论文。由于这方面的研究缺乏,缺少数据作为理论支撑。随着课程思政以及思政教育的开展及实施,必将有更多的研究证实,思政教育在推动癫痫学科快速发展进步中的重要作用。

#### 参考文献

- 汪晓辉. 社会主义核心价值观融入研究生思政教育路径. 淮南职业技术学院学报, 2016, (3): 1-5.
- 徐航. 研究生思政教育新方法与新趋势. 区域治理, 2021, (5): 0243-0244.
- 唐颖莹, 陆璐, 周东. 中国癫痫诊断治疗现状. 癫痫杂志, 2019, 5(3): 161-164.
- Ding D, Zhou D, Sander JW, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades. The Lancet Neurology, 2021, 20(4): 316-326.
- 刘振诚. 研究生思想政治教育的现状及对策研究. 济南: 山东大学, 2019: 硕士学位论文.

- 何珂, 代子瑞, 李意杰, 等. 医学专业学位研究生思政工作创新研究: 以公共卫生硕士为例. 卫生职业教育, 2020, 38(8): 38-41.
- 孙俊华, 汪霞. 博士研究生心理压力状况、压力源及影响因素研究-基于江苏五所高校的调查数据. 学位与研究生教育, 2021, (7): 50-58.
- 王星月, 曾雯, 黄云, 等. 临床医学专业学位硕士研究生医教协同“五早”培养模式的探索与实践. 中国循证医学杂志, 2020, (2): 214-220.
- 燕连福. 抓好三个“融入”推动研究生思政教育高质量发展. 陕西教育: 高教版, 2022, (2): 1.
- 杨菁. 研究生思政教育中导师“第一责任人”工作机制研究. 北京教育, 2017, (7): 141-142.
- 曹霞, 胡强. 立德树人背景下加强研究生导师队伍思政建设的探索. 当代教育理论与实践, 2021, (6): 101-107.
- 郑友进, 左桂鸿. 课程思政背景下导学团队培养研究生之路径. 牡丹江师范学院学报: 自然科学版, 2021, (4): 53-55.
- 李亮, 李慧, 程建华. 研究生创新能力培养的思政教育实践探索. 思想政治教育研究, 2021, (6): 58-61.
- 刘贤响, 徐琼, 钟文周, 等. 基于科研平台的研究生创新创业与思政教育融合探索与实践. 广东化工, 2021, (3): 252-254.
- 张军. 基于三全育人理念的医学课程思政改革探索与反思——以本科“诊断学”为例. 教育教学论坛, 2022, (5): 62-65.
- 曹红翠, 吴健, 赵露, 等. 医学研究生教育课程思政探析. 浙江医学教育, 2021, (3): 1-3, 6.
- 刘长青, 陈凯, 栾国明. 癫痫外科研究生临床教学的体会. 继续医学教育, 2015, 13(2): 67-68.
- 张天祺. 专业课课程思政效果“协同评价”机制实效性研究. 高教学刊, 2022, (4): 168-171.

# 以意识障碍为主要症状的假性甲状旁腺功能减退症伴颅内钙化一例



龙娟, 张凌峰, 顾美娟

昆明医科大学第一附属医院 老年神经内科 (昆明 650000)

甲状旁腺功能减退症 (Hypoparathyroidism, HP) 和假性甲状旁腺功能减退症 (Pseudohypoparathyroidism, PHP) 均以低钙血症及高磷血症为主要实验室变化指标, 前者是因多种因素导致甲状旁腺功能受损, 造成甲状旁腺激素 (Parathyroid hormone, PTH) 分泌不足; 后者是因基因突变或甲基化异常等引起的外周靶器官对 PTH 作用抵抗, 造成 PTH 水平升高<sup>[1]</sup>。HP 和 PHP 主要临床表现均为低钙血症相关症状, 轻微的低钙血症, 较少出现临床症状, 随着血钙水平的进一步降低, 出现肢体麻木和刺痛感、手足抽搐, 严重时可出现癫痫发作、心力衰竭、支气管痉挛和喉痉挛等危及生命。临床上以抽搐为主要表现的低钙血症多见, 而以意识障碍为主要症状的病例较为少见。本文报道以意识障碍为首发的 PHP 一例, 综合分析该病所致意识障碍的相关原因, 为临床诊治提供一定的思路。

**病例简介** 患儿 男, 12 岁。以“5 个月内发作性意识丧失 2 次”于 2021 年 12 月 2 日收入昆明医科大学第一附属医院治疗。患儿父母诉其于 2021 年 7 月吃饭时突然出现缓慢倒地、呼之不应, 无肢体抽搐、强直、口吐白沫、舌咬伤、二便失禁等, 持续约 8 min 左右自行恢复意识, 醒后不能回忆所发生事情, 感全身乏力、酸痛, 肢体活动正常。立即至当地医院就诊, 抽血结果提示低钙、高磷, 考虑“低钙惊厥”, 予补钙治疗后出院。半个月前患者无明显诱因再次出现意识丧失, 性质同前, 为求进一步诊治收入我院。既往曾因“双侧隐睾”行手术治疗, 余无特殊。

入院查体: T 36.2°C, R 20 次/min, P 87 次/min, BP 98/73 mmHg。一般查体: 身高 157 cm, 臂长

155 cm, 腿长 83 cm, 体重 48 kg, 体重指数 19.47 kg/m<sup>2</sup>, 心肺腹查体未见明显异常, 双手第 5 指长度仅达第 4 指第一指节关节处。面神经叩击征及双臂加压试验阴性。神经系统查体未见阳性体征。

实验室检查: 血钙 1.57 mmol/L (2.1 ~ 2.8 mmol/L), 血磷 3.22 mmol/L (1.15 ~ 2.01 mmol/L); PTH 水平 49.29 pmol/L (1.6 ~ 6.9 pmol/L), 25-羟维生素 D 54.95 nmol/L (75 ~ 250 nmol/L); 甲状旁腺功能全套正常参考值范围。

影像学检查: 入院心电图正常。甲状旁腺彩超未见异常。心脏彩超未见异常。全身骨代谢显像未见异常。头部计算机断层扫描 (Computed Tomography, CT) 提示脑实质内多发对称性钙化 (图 1)。

24 小时视频脑电图提示: 异常视频脑电图: ① 右额见阵发短-中程 14 Hz 左右正相棘波活动; ② 非快速眼动睡眠期频繁见全导爆发中-长程 2 ~ 4 Hz 高波幅慢波活动, 常伴四肢伸直, 口部自动症状, 短暂觉醒 10 s 内, 后继续慢波睡眠。

根据患者实验室检查提示低钙、高磷结合 PTH 升高, 临床诊断为 PHP, 遂予碳酸钙 D 和骨化三醇口服对症治疗, 后患者未再发作意识丧失情况。建议患者完善动态心电图及相关基因检测, 患者及家属表示拒绝, 自动出院。嘱继续当地医院完善相关检查, 密切随访。

**讨论** PHP 是一种对 PTH 抵抗, 并伴有低血钙、高血磷的一种罕见遗传性疾病。除 PTH 抵抗外, PHP 患者还常表现其他激素抵抗, 如促甲状腺激素抵抗、生长激素释放激素抵抗等。根据临床表现不同可分为 PHP I 型和 II 型。PHP 患者的发病是由于 PTH 受体突变, 对 PTH 反应减低或无反应, 多与编码 Gsα 蛋白的 GNAS 基因突变导致 Gsα 表达减少或功能下降有关, 血清 PTH 水平升高、血钙降低和血磷升高是其主要实验室特征<sup>[2]</sup>。由于 PHP 缺乏典型的特异性体征, 且常常表现为



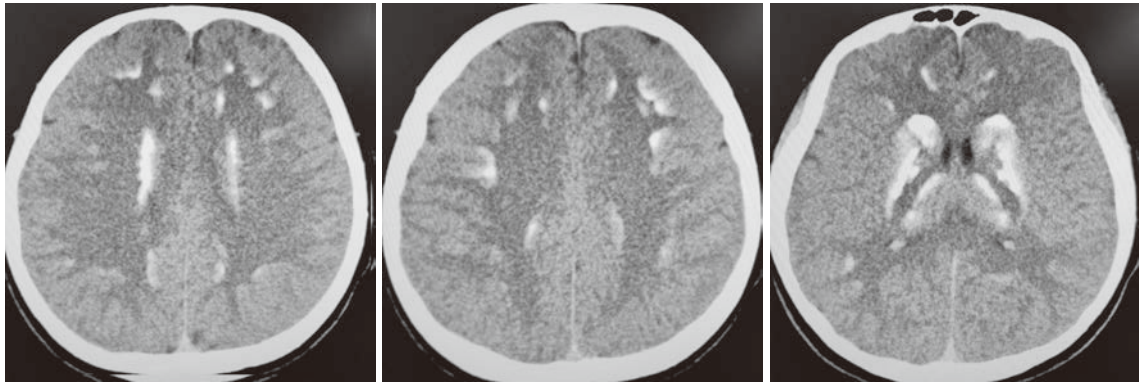


图1 患儿头部CT示双侧皮层下、基底节区多发对称性钙化灶

神经及精神系统相关症状,因此在临床上很容易误诊。PTH是调节血钙和血磷最重要的激素,PTH分泌不足或作用缺陷会导致血清钙下降,血清磷升高。血清钙浓度降低可使神经肌肉兴奋性增加,可出现手足抽搐,甚至惊厥,癫痫发作可能是低钙的唯一临床表现<sup>[3]</sup>。PHP另一突出临床表现为颅内基底节钙化和长期低钙血症和高磷血症导致的白内障<sup>[4]</sup>。该患者广泛颅内钙化的病史表明其长期慢性低血钙病史,与既往报道相符合。高血磷携带钙离子在脑内的沉积也与精神症状相关,包括情绪波动、幻觉和谵妄等,可能被误诊为精神类疾病<sup>[5]</sup>。意识障碍为医疗诊疗过程中的急危重症,正确识别病因至关重要。PHP患者亦可合并意识障碍,如本文报道的此例患者以意识丧失为主要临床表现,结合相关文献检索,目前分析其主要原因如下:

#### ① 低钙惊厥和癫痫发作

低钙血症(Hypocalcaemia)是指由于各种原因导致PTH分泌减少或其作用障碍,同时伴有维生素D异常,使骨钙释放减少,肾小管对钙重吸收障碍,引起血游离钙浓度降低而出现的一组临床症候群<sup>[6]</sup>。血清钙浓度降低可使神经肌肉兴奋性增加,最常见的临床表现为手足抽动。低钙惊厥常常发生在婴儿期,与维生素D缺乏密切相关,由于此时机体生长代谢过快,同时机体维生素D摄入不足及内源性合成不足,导致钙磷代谢障碍,可表现为突发四肢抽动伴有双眼上翻,可有一过性意识丧失或二便失禁,每次发作数秒或数分钟,一日可发作数次。有时癫痫发作可能是低钙血症的唯一临床表现<sup>[3]</sup>,常呈癫痫大发作,也可表现为癫痫小发作、局限性发作及Jackson发作,非惊厥性癫痫持续状态也有报道<sup>[7]</sup>。

本例患者出现意识丧失,实验室检查提示明确的低钙血症,目前低钙惊厥不能排除;虽然患者意识丧失时不伴明显的肢体抽搐、二便失禁等症状,

且视频脑电图未见确切临床发作,但脑电图提示脑电波异常,目前痫性发作亦不能排除,必要时需进一步完善长程脑电图检查。

#### ② 心血管系统损害

研究表明,HP和PHP均可由低钙血症、高磷血症、PTH水平异常等原因对心血管系统产生不利的影响<sup>[8]</sup>。低钙血症是心脏骤停的独立危险因素<sup>[9]</sup>,严重低钙血症时(血钙 $<1.55$  mmol/L)会出现左心扩大、心室室壁运动减弱、左室收缩功能下降和急性心力衰竭,且低钙血症和左室射血分数显著相关<sup>[10-12]</sup>。血磷水平越高,全因死亡风险、新发心衰、非致死性心梗和致死性冠状动脉疾病风险均有所增加<sup>[13]</sup>。高PTH水平者出现室壁厚度增加、新发心衰和心血管疾患死亡风险均增加<sup>[14-15]</sup>。故HP及PHP患者出现严重低钙血症时导致心脏结构及功能的改变,同时还可以合并心脏传导系统异常,导致心血管疾病、心衰及心律失常等临床事件发生。该患者心脏彩超正常及心电图未见缺血性改变,存在心脏结构及心血管疾患的可能性较小,但由于患者未完成动态心电图检查,是否存在心脏传导系统异常导致的心律失常不能排除,发作性意识丧失是否为心源性晕厥尚需进一步追踪。

综上,PHP是临床中罕见病,尤其以意识障碍为首发者更为少见,应引起广大医务人员的重视。意识障碍的根本原因在于低钙血症,可表现为痫性发作及心血管系统疾患,故在接诊过程中医务人员应关注心电图、脑电图及头部影像学的变化,低钙血症合并颅内多发钙化,同时存在心电图的相关改变时,应高度警惕PHP和HP,早期诊断和及时治疗,控制病情,缓解症状,纠正低钙血症,补充维生素D,通常无需抗癫痫药物等。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Mantovani G, Bastepe M, Monk D, *et al.* Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 476-500.
- 2 Li YL, Han T, Hong F. Cutaneous nodules and a novel GNAS mutation in a chinese boy with pseudohypoparathyroidism type 1a: a case report and review of literature. *World J Clin Cases*, 2020, 8: 587-593.
- 3 Maeda K, Sekine O. Reading epilepsy as the initial symptom of idiopathic hypoparathyroidism. *Intern Med*, 2011, 50(11): 1235-1237.
- 4 Elli FM, Pereda A, Linglart A, *et al.* Parathyroid hormone resistance syndromes-inactivating PTH/PTHrP signaling disorders(ippsds). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32: 941-954.
- 5 Bronsky D, Kushner DS, Dubin A, *et al.* Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: case reports and review of the literature. *Medicine*, 1958, 37(4): 317-352.
- 6 邱新光, 王碧霄. 甲状腺术后低钙血症的防治策略. *国际外科学杂志*, 2015, 42(1): 7-10.
- 7 Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO *et al.* Non-convulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *J Emerg Med*, 1998, 16(5): 715-718.
- 8 王亚冰, 王鸥, 邢小平. 甲状旁腺功能减退症和假性甲状旁腺功能减退症心血管系统表现. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(2): 164-171.
- 9 Yarmohammadi H, Uy-Evanado A, Reinier K, *et al.* Serum calcium and risk of sudden cardiac arrest in the general population. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92: 1479-1485.
- 10 Velayuthan S, Gungor N, McVie R. Hypocalcemic cardiomyopathy as initial presentation of primary hypoparathyroidism. *Pediatr Int*, 2014, 56: e23-e25.
- 11 Vlot M, de Jong M, de Ronde P, *et al.* A surprising cause of reversible dilated cardiomyopathy. *BMJ Case Rep*, 2014, 5: bcr2013203512.
- 12 Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, *et al.* Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev*, 2014, 19: 199-205.
- 13 Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, *et al.* Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*, 2005, 112: 2627-2633.
- 14 Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, *et al.* Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e001278.
- 15 Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, *et al.* Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 2009, 119: 2765-2771.

## • 案例分析 •

# 误诊为脑组织铁沉积神经变性病的特发性基底节钙化一例并文献复习



聂琼<sup>1</sup>, 闫琳琳<sup>1</sup>, 伊新艳<sup>2</sup>, 张璇<sup>3</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 健康管理科 (济宁 272067)

3. 济宁市第一人民医院 神经内科 (济宁 272011)

特发性基底节钙化 (Idiopathic basal ganglia calcification, IBGC) 又称为 Fahr 病, 是一种罕见的神经系统退行性疾病, 在一般人群中患病率不足 1/100 万, 以进行性加重的锥体外系症状、认知障碍、共济失调为特点<sup>[1]</sup>。Fahr 病具有显著的遗传异质性, 多为家族遗传性, 常染色体显性遗传多见, 少数为常染色体隐性遗传或散发病例<sup>[2]</sup>。过去的几十年中, 测序技术的进步极大地促进了基因的快速发现, 并提高了我们对该病的认识, 迄今为止, 已经明确了 SCL20A2、PDGFB、PDGFRB、XPR1 和 MYORGD 基因可以导致 Fahr 病, 其中 SCL20A2 基因杂合突变最常见, 占 55% 的病例<sup>[3]</sup>。虽然关于 Fahr 病的研究近几年已经有了很大的进步, 但是由于 Fahr 病的临床表现复杂多样, 部分临床表现甚至缺乏特异性, 因此其鉴别诊断的难度较大, 故误诊率较高。本文报道了我院收治的 1 例误诊为脑组织铁沉积神经变性病的由 SCL20A2 基因突变导致的 Fahr 病, 结合国内外文献进行总结分析, 以提高临床医生对该病的认识, 减少误诊误治。

**病历资料** 患者 男, 65 岁。因“左上肢运动迟缓伴言语不清 6 年”入院。患者于 6 年前开始出现左上肢动作迟缓, 主要表现为左侧摆臂动作减少, 精细动作笨拙, 面部表情减少, 伴言语不清, 吐词费力, 类似“口吃”表现; 2 年前逐渐出现记忆力下降, 反应迟钝; 4 个月前上述症状加重并出现左上肢不自主抖动, 表现为静止时明显, 活动时减轻, 伴有夜间翻身困难, 起步困难, 冻结步态。既往有冠心病、心绞痛、急性支气管炎、咳嗽高敏综合征、肺结节、甲状腺结节病史, 否认高血压、糖尿病、脑梗死等病史。否认传染病及其密切接触史,

否认药物、食物过敏史, 无疫区接触史, 无酗酒、吸烟病史。其父曾有“动作缓慢”病史。入院查体: 生命体征平稳, 屈曲站立姿势, 表情淡漠, 言语含糊不清, 记忆力差; 颅脑神经查体未见异常; 运动系统: 无明显肌萎缩及肥大, 四肢肌张力增高, 四肢肌力 5 级, 左上肢对指、握拳、轮替动作缓慢, 左上肢静止时有不自主抖动, 双侧指鼻试验及跟膝胫试验稳准, 步行速度缓慢, 呈小碎步, 转身困难; 感觉系统: 深浅感觉系统正常; 反射: 双侧肱二头肌腱反射、肱三头肌肌腱反射、桡骨膜反射、双侧膝反射、双侧踝反射未见异常; 病理征 (-)。

入院后完善相关检查: 实验室检查: 血常规、尿常规、粪便常规加隐血、血糖血脂、糖化血红蛋白、血生化、B 型钠尿肽、同型半胱氨酸、心肌酶谱、凝血五项等未见明显异常, 血清钙、磷、镁水平正常, 血清甲状旁腺激素、甲状腺功能 7 项正常。心脏彩超+心功能测定示: 主动脉瓣狭窄 (中度)、主动脉瓣钙化并反流 (中量)。锁骨下动脉彩超检查示: 右侧锁骨下动脉斑块形成。泌尿系统彩超示: 前列腺增大并钙化。残余尿测定: 排尿后残余尿量约为 13 mL。颈动脉、椎动脉彩超检查示: 右侧颈外动脉起始段狭窄 (狭窄率 < 50%)。影像学检查示: 颅脑核磁共振检查 T2 加权成像显示双侧苍白球对称性中央高信号周围低信号 (图 1), 与“虎眼”相一致, 提示病理性铁积聚, 为典型的中性粒细胞坏死的表现。

根据患者临床表现、体格检查、辅助检查, 影像学检查, 拟诊该患者为脑组织铁沉积神经变性病。随后完善颅脑计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 示: 双侧基底节区、丘脑、侧脑室旁对称性钙化 (图 2)。基因检测, 结果显示 SLC20A2:c.1794+1 (IVS10) G>A 杂合突变 (图 3)。

DOI: 10.7507/2096-0247.202202006

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFC0105900)

通信作者: 张璇, Email: sdjnxz881@163.com



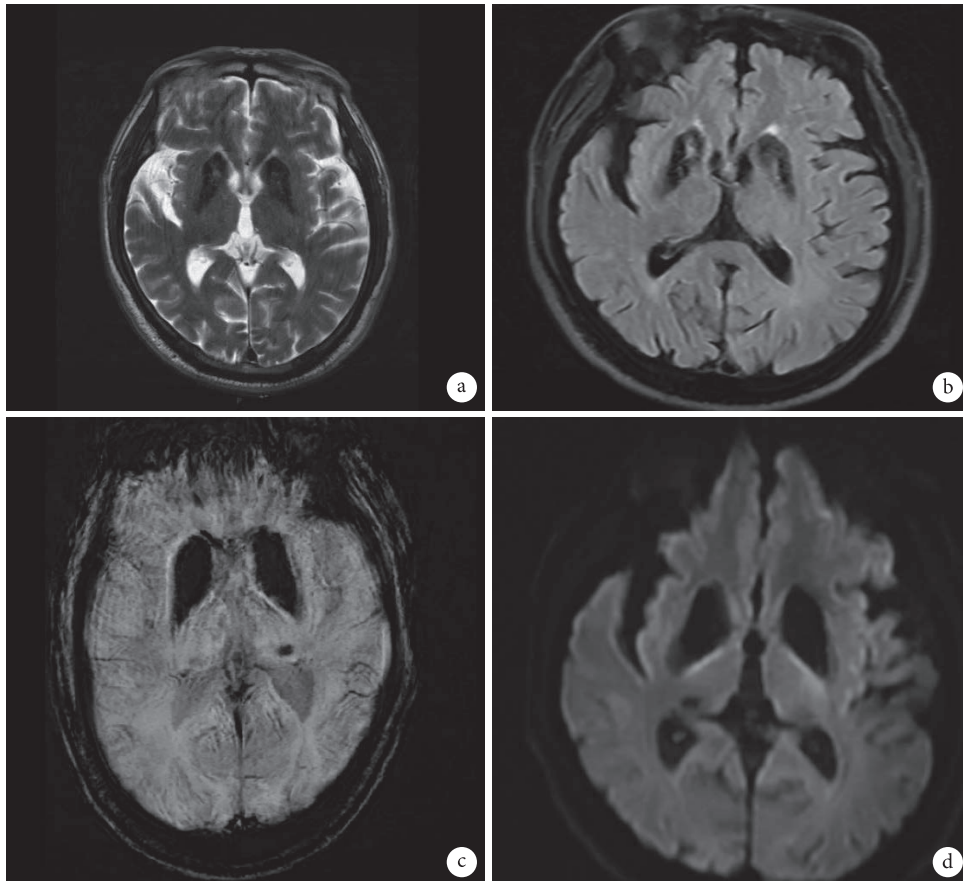


图1 患者的颅脑核磁共振检查 T2 加权成像  
 双侧苍白球对称性中央高信号周围低信号

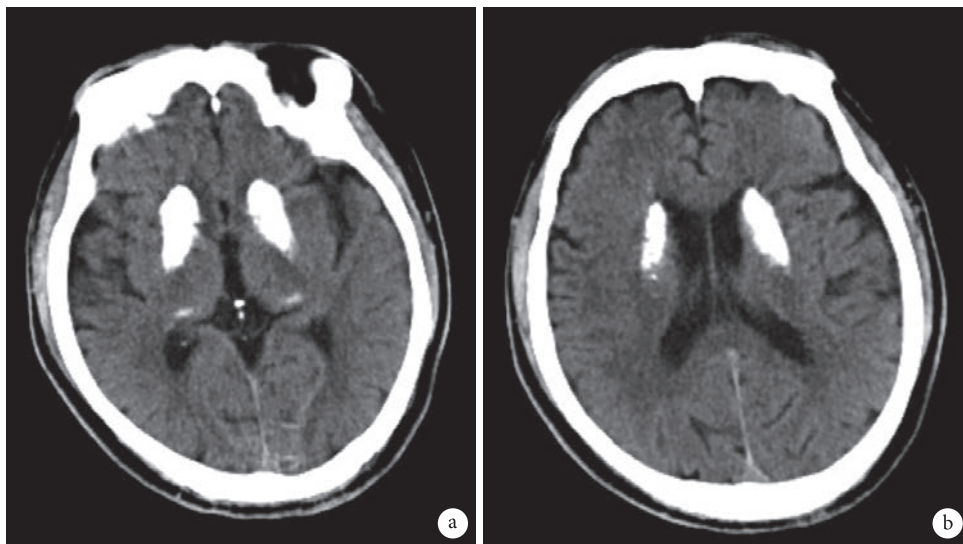


图2 颅脑 CT  
 双侧基底节区、丘脑、侧脑室旁对称性钙化

讨论 Fahr病是一种非常罕见的神经系统进行性疾病，其病因及发病机制目前尚不明确<sup>[1]</sup>。SLC20A2 基因位于 8p11.21 染色体上，编码 III 型钠-磷协同转运体 2 (PiT2)<sup>[4]</sup>。PiT2 是一种参与维持无机磷酸盐 (norganic Phosphate, Pi) 稳态的细胞

膜转运体，主要是将细胞外的 Pi 转运到细胞内，当 SLC20A2 基因发生突变时，PiT2 转运 Pi 的活性丧失，使细胞内无法摄取足够的 Pi，从而导致细胞内 Pi 稳态的破坏从而可能引发 Fahr 病<sup>[5]</sup>。Fahr 病的临床症状多种多样，不同的临床表现可能与疾病

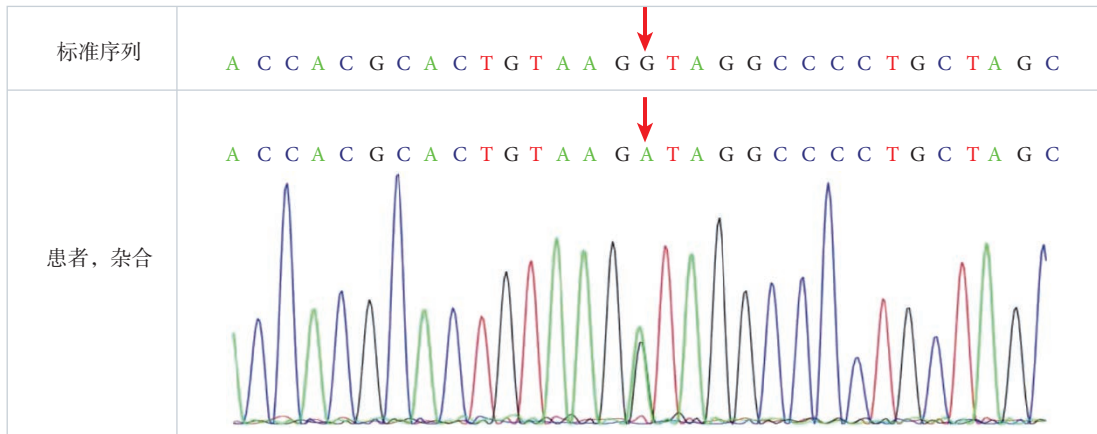


图3 基因检测 SLC20A2:c.1794+1(IVS10)G>A 杂合突变

持续时间和最初涉及的病变部位有关，与致病突变基因无明显相关性，常见的临床表现包括运动功能障碍，如肌张力障碍、帕金森综合征、抽搐、言语改变、共济失调、舞蹈病等。精神症状，如精神分裂症样精神病、情绪和人格障碍、强迫症状和认知障碍，特别是执行功能障碍也比较多见<sup>[6-8]</sup>。

目前临床上广泛使用的是 Moskowitz 等<sup>[9]</sup> 在 1971 年提出的特异性诊断标准，核心特征包括：① 神经影像学表现为双侧基底节钙化，可有其他区域受累；② 进行性加重的运动障碍、神经精神症状，大部分患者在 40~50 岁发病（也可以更早发病）；③ 生化检查无异常，无线粒体或代谢性疾病或其他系统性疾病的临床表现；④ 钙化非由感染、创伤或中毒原因所致；⑤ 有常染色体显性遗传的家族史。若有家族病史，可以在不具备前两个标准之一的情况下作出诊断。若无家族史，仅当钙化是典型的 Fahr 病时，满足前 4 个标准即可诊断 Fahr 病。从颅脑 CT 出现后，颅内钙化的病例报告数量逐年增加，在 CT 上钙化灶区域显示的是容易识别的高密度影，然而，在常规颅脑磁共振成像上结果却没有特异性<sup>[10]</sup>。钙是一种抗磁性物质，在 T1 加权成像上可能看起来会很亮，但在更高的浓度下，在 T1 加权成像上钙信号的强度就会减弱；另一方面，钙化灶在 T2 加权磁共振成像中可能表现为低信号/高信号，这是由于钙化灶成分不同，可能混有其他矿物质，如锌、锰、铁和镁等<sup>[11]</sup>。最近，有研究者提出，磁化率加权成像 (SWI)，一种对血液制品和铁具有高灵敏度的全速度补偿 3D 梯度回波磁共振序列，可以明确识别钙化，表现为低强度，与其他磁共振序列相比具有更高的灵敏度<sup>[10]</sup>。综上，对此次误诊原因分析：① 对本病认识不足；② 影像学检查手段不足，钙沉积、铁沉积磁共振 T2 加权

图像上均可以出现苍白球两侧呈低密度，中心区域呈高强度；③ 诊断思维局限。

目前 Fahr 病的治疗主要是对症处理，改善患者生活质量。左旋多巴和抗胆碱能药物可以缓解帕金森病的症状，肌张力障碍可以通过使用苯二氮卓类药物和肉毒杆菌毒素来控制；出现精神症状的患者可以使用情绪稳定剂或抗精神病药物进行治疗，但应注意一些抗精神药物可能会加重锥体外系症状，因此要权衡利弊<sup>[10]</sup>。最近的荟萃分析证实了非含氮二膦酸盐对人群动脉钙化的有益影响，非含氮双膦酸盐在 Fahr 患者身上进行了测试，结果显示它们能通过血脑屏障改善症状<sup>[4]</sup>。但需注意的是，目前为止无论是何种治疗方法都仅能帮助控制症状而已，阻止疾病进展方面还有很长的路要走。

本例老年患者颅脑 CT 示：双侧基底节区、丘脑、侧脑室旁对称性钙化，以及帕金森综合征（动作缓慢/震颤/步态异常）的病史及家族史，其遗传分析显示：SLC20A2:c.1794+1 (IVS10) G>A 杂合突变，这与 Fahr 相一致。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**参考文献**

- 1 Konstantinou G, Stavrinou A, Mylona S, et al. Basal ganglia calcification: a case report of fahr disease with pure psychiatric symptoms. *J Psychiatr Pract*, 2019, 25(5): 391-394.
- 2 Mandal A, Patel NB, Missouri CG. Sepsis unmasking fahr's disease. *Am J Med Sci*, 2020, 360(4): 406-409.
- 3 Batla A, Tai XY, Schottlaender L, et al. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 37: 1-10.
- 4 Peters M, de Brouwer E, Bartstra JW, et al. Mechanisms of calcification in Fahr disease and exposure of potential therapeutic targets. *Neurol Clin Pract*, 2020, 10(5): 449-457.
- 5 Sekine SI, Nishii K, Masaka T, et al. SLC20A2 variants cause



- dysfunctional phosphate transport activity in endothelial cells induced from Idiopathic Basal Ganglia Calcification patients-derived iPSCs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 303-308.
- 6 Subedi S, Mukhi S, Pandey P. Fahr's disease presenting with manic symptoms. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2018, 56(209): 553-555.
  - 7 Mu W, Tochen L, Bertsch C, *et al*. Intracranial calcifications and dystonia associated with a novel deletion of chromosome 8p11. 2 encompassing SLC20A2 and THAP1. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(5): e228782.
  - 8 Wang H, Shao B, Wang L, *et al*. Fahr's disease in two siblings in a family: A case report. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1931-1933.
  - 9 Mufaddel AA, Al-Hassani GA. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurosciences (Riyadh)*, 2014, 19(3): 171-177.
  - 10 Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, *et al*. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurol Sci*, 2019, 40(11): 2251-2263.
  - 11 Valdes HMC, Glatz A, Kiker AJ, *et al*. Differentiation of calcified regions and iron deposits in the ageing brain on conventional structural MR images. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 40(2): 324-333.

## • 通 知 •

# 关于“2022年度 CAAE 癫痫中心申报和评审工作”的通知

各相关单位：

“癫痫中心”是适应现代癫痫诊疗模式的一种医疗组织结构，通过疾病诊疗的一站式和多学科协作模式，合理配置资源、优化诊疗流程，达到服务和疗效的最佳化目标。探索和建立科学合理的“癫痫中心分级管理和评价体系”，积极引导各级癫痫诊疗机构开展规范化建设，是中国抗癫痫协会发挥行业职能正在开展的一项重要工作。

经过三年的工作，目前全国已有 201 家医疗机构挂牌成为通过行业评价的癫痫中心（其中：三级 39 家、二级 98 家、一级 64 家）。另外，86 家医疗机构正在评审中，评审结果将在今年 8 月底公布，9 月份“第八届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”上进行授牌。

今年将继续开展“中国抗癫痫协会 (CAAE) 癫痫中心申报和评审工作”。现将相关工作安排通知如下：

## 一、申报内容

今年，只开展二级中心（癫痫中心）和一级中心（癫痫专科门诊）的申报和评审工作，三级中心（综合癫痫中心）的申报和评审相关工作暂停一年。

## 二、申报单位条件

① 中国抗癫痫协会会员所在单位；② 《癫痫中心分级标准》（试行）（注：2017 年第三期《癫痫杂志》发表）中规定的机构条件。

## 三、申报和评审时间安排

① 2022 年 4 月 1 日起登录“CAAE 癫痫中心申报系统”（网址：[www.caae.org.cn](http://www.caae.org.cn)）进行申报，申报系统将于 4 月 30 日 17:00 时关闭；② 2022 年 6 月—11 月，开展“癫痫专业医生能力建设”（银河计划培训）；③ 2023 年 2 月，对申报单位进行初评；④ 2023 年 3 月—7 月，对申报单位进行现场复评；⑤ 2023 年 10 月，对通过评审的一、二级癫痫中心进行授牌。

## 四、评审依据和内容

（1）《癫痫中心分级标准》（试行）；（2）对二级中心（癫痫中心）人员能力的最低要求：① 一人取得“脑电图学专业水平中级考试合格证书”，另一人取得“脑电图学专业水平初级考试合格证书”；② 至少有两名医生参加中国抗癫痫协会举办的“癫痫专业医生能力建设项目—银河计划”培训，一人取得“癫痫专业医生中级水平考试合格证书”，另一人取得“癫痫专业医生初级水平考试合格证书”；（3）对一级中心（癫痫专科门诊）人员能力的最低要求：① 一人取得“脑电图学专业水平初级考试合格证书”；② 至少有一名医生参加中国抗癫痫协会举办的“癫痫专业医生能力建设项目—银河计划”培训，且取得“癫痫专业医生初级水平考试合格证书”。

## 五、对申报工作的一些建议

① 各单位申报时，请认真学习癫痫中心的标准和要求，对照检查自己单位的基本条件，申报与本单位条件适合的中心级别；② 对各级中心人员能力的最低要求（脑电图和癫痫专业两个考试成绩）是基本条件，如达不到这项要求，将通不过初评；③ 癫痫中心的申报和评审工作绝不是一个科室的事情，应上升到整个医院发展的全局考虑，因此院领导必须重视和支持；④ 评审不是目的，以评促建，希望各申报单位能借此机会解决工作中的一些瓶颈问题，推动学科的发展。

## 六、其他

关于 2022 年“癫痫专业医生能力建设培训”和“癫痫专业医生水平考试”的计划安排另见通知。

## 七、联系方式：

中国抗癫痫协会秘书处 电话：010-68308546、68332928 邮箱：E-mail: [office@caae.org.cn](mailto:office@caae.org.cn)

中国抗癫痫协会

2022.3.24

# 深切怀念，牢记嘱托——悼何鲁丽副委员长

全国人大常委会前副委员长、中国抗癫痫协会创会名誉会长、敬爱的何鲁丽大姐永远离开我们了！我和我的数千名从事抗癫痫事业的同志们感到无比悲痛！她的音容笑貌依然萦绕在我们的脑海中，她对中国抗癫痫事业的关心、指导和支持深深地铭记在我们的心里。在沉痛哀悼何鲁丽副委员长的时候，我回忆起了她对中国抗癫痫事业亲切关怀、悉心指导、倾注心血的点点滴滴。



左上：向何鲁丽副市长汇报工作  
右上：陪同何鲁丽副市长视察街头公益活动  
左下：2005年6月24日中国抗癫痫协会在人民大会堂正式成立  
右下：何鲁丽副委员长、黄洁夫副部长等出席成立仪式并为协会揭牌

何鲁丽副委员长是我多年的领导，同时也是我十分尊敬和热爱的大姐。上世纪80年代，当她还在北京市第二医院做儿科医生的时候，我正在美国国立卫生研究院进修，由于和她的先生荣国煌医生是邻居、朋友，而得以知晓何鲁丽大姐出任了北京市西城区副区长。我回国后的1987年，被任命为北京市卫生局副局长，因此与鲁丽大姐相识，建立了紧密的工作联系。不久，她被提升为主管卫生工作的北京市副市长，从此成为我的直接领导。此后，在她任民革中央主席、全国政协副主席、全国人大常委会副委员长期间，我们一直保持着联系。她一直像大姐一样，关心和支持我的工作。



左上：何鲁丽副委员长参加第二届北京国际癫痫论坛，向优秀论文获奖者颁奖  
右上：何鲁丽副委员长、尹力副部长（时任）等参加北医癫痫儿童活动中心剪彩仪式  
左下、右下：2007年何鲁丽副委员长给首个国际癫痫关爱日的贺信

这里，要特别记录一下鲁丽大姐对中国抗癫痫事业所做出的贡献。

我于2003年从世界卫生组织及原卫生部退休后，在几位著名神经科专家吴建中、吴逊、林庆、吴立文、洪震等的协助下，专注于癫痫这种常见的、但未引起足够重视的疾病的防控事业上。首先要做的就是建立一个全国性的社会组织 - 中国抗癫痫协会。由于鲁丽大姐曾做过二十多年的临床儿科医生，深刻了解癫痫在儿童期多发、对儿童身心健康伤害严重，又长期负责公共卫生方面的领导工作，所以，我们在创建协会的开始，就寻求得到她的支持和帮助。如我们确信的一样，鲁丽大姐在中国抗癫痫协会建立以及建立后的十几年中，一直关心、支持、指导我们的工作，起到了极其重要的作用。



左：2008年，何鲁丽副委员长、余靖副部长在厦门参加国际抗癫痫联盟（ILAE）亚洲大洋洲癫痫大会中、右：2011年何鲁丽副委员长、WHO驻华代表蓝睿明博士参加北医6.28国际癫痫关爱日活动

首先，她担任了我们协会的首任名誉会长，虽说是“名誉”，但却是实实在在地过问、指导我们的工作。文内图片记载了何鲁丽副委员长亲身参加协会重要活动的瞬间！

无论是何鲁丽副委员长担任我们协会名誉会长期间、还是其后担任协会顾问期间，她都十分关心我国癫痫防控工作的情况，曾多次接见我们协会领导，听取协会工作的汇报并作出具体指示，我们有了问题和困难，也及时向她请求帮助，她在自己职责范围内，从来没有拒绝过我们的请求。可以说，鲁丽大姐就是我们中国抗癫痫协会的主心骨、顶梁柱。当然，这完全是出于她对全国近千万癫痫患

者、包括数百万癫痫儿童的关心、热爱使然。她的逝世是中国抗癫痫事业的重大损失！

我们一定牢牢记住何鲁丽副委员长对我们的殷切希望、谆谆嘱托，努力做好工作，为广大癫痫患者服好务，把中国的癫痫防控事业推向一个更高的水平，以此作为对何鲁丽大姐的最好的纪念。

何鲁丽大姐千古！

中国抗癫痫协会创会会长 李世焯

2022-3-22