

基于立体脑电图的岛叶功能分析

王丽辉 徐纪文 叶晓来 周洪语 刘强强 马军峰

上海交通大学附属仁济医院功能神经科(上海,200001)

【摘要】 目的 了解岛叶的功能,研究总结其解剖与功能的相关性,为癫痫的定位诊断提供依据。**方法** 对2013年12月-2015年9月在上海交通大学附属仁济医院功能神经科住院的部分药物难治性癫痫患者12例置入了立体脑电图(SEEG),颅内的电极选择在岛叶上的触点,通过电刺激观察临床表现,还原至解剖图上做脑功能图谱,研究岛叶的功能与解剖之间的关系。**结果** 12例药物难治性癫痫患者,位于岛叶上的触点为176个,排除后放电触点22个,共154个触点。主要临床表现为躯体感觉异常、喉部不适、呼吸改变、恶心、心慌等,其中躯体感觉症状位于岛叶中后部,内脏感觉症状相对靠前,其余症状主要分布于岛叶前、中部。**结论** 岛叶功能据其解剖的分布有一定的规律,但存在部分交叉,且症状相对复杂,同一部位在不同个体的表现不尽一致。

【关键词】 药物难治性癫痫; 岛叶; 立体脑电图; 电刺激; 脑功能图谱

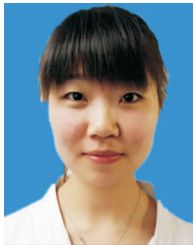
The analysis of insula lobe function based on the Stereo-electroencephalography WANG Lihui, XU Jiwen, YE Xiaolai, ZHOU Hongyu, LIU Qiangqiang, MA Junfeng. Department of Functional neurosurgery, RenJi Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200001, China.
Corresponding author: YE Xiaolia, E-mail: xiao-lai. ye@hotmail. com

【Abstract】 Objective To understand the relationship between the anatomy and the function of the insula lobe cortex based on the stereo-electro encephalography (SEEG) by direct electric stimulation of the insula cortex performed in the patients who suffered from the refractory epilepsy. **Methods** Retrospective review was performed on 12 individuals with refractory epilepsy who were diagnosed in the Department of Functional neurosurgery of RenJi Hospital from December 2013 to September 2015. We studied all the SEEG electrodes implanted in the brain with contacts in the insula cortex. Direct electric stimulation was given to gain the brain mapping of the insula. **Results** 12 consecutive patients with refractory epilepsy were implanted SEEG electrodes into the insula cortex. In all, 176 contacts were in the insula cortex, and 154 were included. The main clinical manifestations obtained by the stimulation were somatosensory abnormalities, laryngeal constriction, dyspnea, nausea, flustered. While somatosensory symptoms were located in the posterior insula, visceral sensory symptoms distribute relatively in the anterior insula, and other symptoms were mainly in the central and anterior part. **Conclusions** The symptoms of the insula present mainly according to the anatomy, but some of them are mixed. In addition, the manifestations of the insula are usually complex and individually.

【Key words】 Refractory epilepsy; Insula; Stereo-electroencephalography; Direct electric stimulation; Brain mapping

癫痫的定位诊断在癫痫外科中尤为重要,解剖-电-临床之间的密切关系为癫痫的定位诊断提供了有力证据和极高的推断价值。岛叶癫痫在过去一直被人们忽视,直至近几年才逐渐引起人们注意,但常又有过于泛岛叶化的趋势。因此,明确岛叶的生理功能对于岛叶癫痫的诊断鉴别有着重要意义。

岛叶作为大脑五大脑叶之一,其功能却并不为大多数人所熟稔。究其原因,多与其解剖特殊性有关。岛叶呈倒立的三角锥形外观,位于外侧裂深部,上方覆之以额盖、颞盖和顶盖。且其表面被大脑中动脉及其分支血管所构成的血管墙所覆盖,错综复杂,外科操作棘手。岛叶皮质分别以上、前、下环岛沟为界区分于周围脑叶,上环岛沟与前环岛沟的交点为前岛点,与下环岛沟的交点为后岛点。岛叶上



王丽辉,硕士研究生在读。E-mail: lihuiwang1119@163. com

有一条明显的,也是岛叶上最深的脑沟,即岛叶中央沟,此沟在影像学上的显像率为 100%,中央沟将岛叶分为前小叶和后小叶。前小叶(3~5 个岛回)由 3 个主要的岛短回(前、中、后短回)和岛横回、岛附回组成,岛横回及岛附回形成岛极,3 个主要的岛短回构成岛顶,是离大脑皮层最近的区域;后小叶由 2 个长回(前长回及后长回)构成。岛叶皮质下白质为最外囊,两侧覆盖屏状核、外囊、壳核和苍白球^[1-3]。

在我科部分患有药物难治性癫痫的患者,因病情需要,行立体定向电极置入,其中部分电极触点位于岛叶,在监测过程中对患者岛叶电极触点进行电刺激。结合患者电极触点位置及电刺激临床表现,对岛叶进行功能评定。

资料与方法

1. 一般情况

2013 年 12 月-2015 年 9 月因药物难治性癫痫行立体脑电图检查患者共 90 例,根据病情需要其中 12 例患者部分电极触点置入或恰巧位于岛叶上(图 1)。12 例患者中男 8 例,女 4 例,年龄 10~29 岁;病史 7~22 年。正规服用 3 种及 3 种以上抗癫痫药物控制不佳。发作形式主要有单纯部分性发作、复杂部分性发作及继发 GTCS 发作;发作频率为数次/天~数次/月不等。岛叶影像学上均未见明显异常,视频脑电监测未能明确定位,需行颅内立体定向电极置入术以进一步确认致痫灶起源。

2. 入组标准

行 SEEG 电极置入后,纳入位于岛叶上的所有触点,并且排除电刺激时出现后放电的触点^[4]。

3. Brain mapping 数据获得

影像资料的获得:飞利浦 3.0 T 头颅三维磁共振,包括 T1 序列、T2 序列及 Flair 序列,2 mm 无间距轴位薄扫及头颅磁共振动静脉成像(MRI、MRV)。脑功能电刺激,由拥有丰富经验的医生实施,使用 OSIRIS Neuro Stimulator 刺激仪,采用双相波,波宽 50~200 μ s,频率 50 Hz,刺激时间 10 s,脉冲 80 V,给予最大刺激电流 18 mA,最小刺激电流 1 mA,记录刺激的触点、电流大小、后放电情况以及相应的临床表现。

4. 数据的处理和利用

患者颅内立体定向电极置入后,行长程视频脑电监测,在监测过程中选择适当的时候进行电刺激,将刺激结果记录在案。根据患者 MRI/CT 将对应的触点还原至每个患者相应的解剖位置,做散点图。

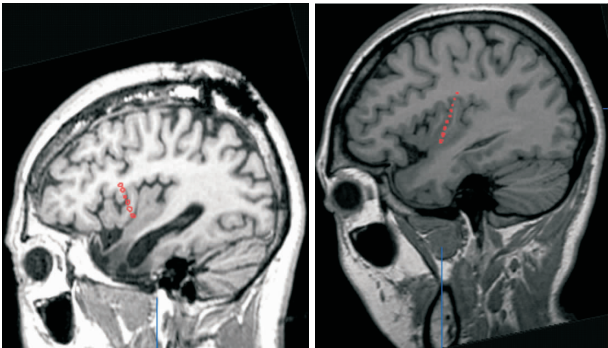


图 1 经岛叶电极触点还原于 MRI 上

结 果

12 例药物难治性癫痫患者经无创术前评估,内外科联合讨论制定埋藏方案进行埋藏后,23 根电极有部分触点位于岛叶,触点共计 176 个,其中 22 个触点因刺激时出现后放电被排除,入组触点总数为 154 个。岛叶岛中央沟在影像学上 100% 显现(图 2),以岛中央沟为界,将岛叶分为前岛和后岛,触点多集中于前岛中、后短回及后岛前长回,患者岛叶立体定向电极的位置及相应的症状进行统计分析,见表 1。

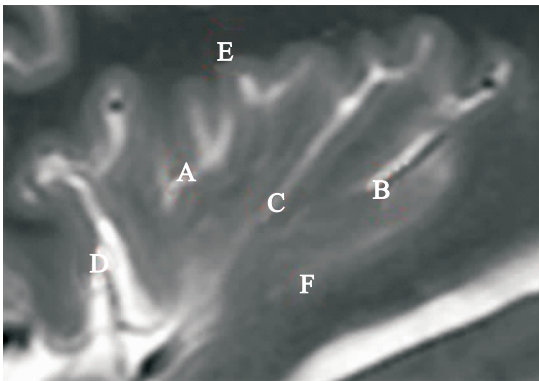


图 2 岛叶结构在 MRI 上的显现 A 前岛叶;B 后岛叶;C 岛中央沟;D 前环岛沟;E 上环岛沟;F 下环岛沟

经电刺激后共有 29 个触点(18.83%)可刺激出感觉异常;12 个触点(7.79%)出现喉部不适;4 个触点(2.60%)出现呼吸改变;4 个触点(2.60%)出现情绪变化;8 个触点(5.20%)出现恶心呕吐、心慌;10 个触点(6.50%)出现腹部不适;4 个触点(2.60%)出现痴笑;3 个触点(1.95%)出现失语;出现认知的改变有 2 个触点(1.30%)。在岛叶经电刺激出现症状的所有触点里,内脏的运动和感觉所出现症状的触点共计 38 个(24.68%),大部分集中于岛叶中部。这些症状包括咽喉部的不适

(紧缩感)、唾液腺的大量分泌,呼吸改变乃至恐惧、窒息感,或出现胸骨后、腹部的压迫感和/或伴有恶心心慌。以上结果还原于影像上即表现如图 3。

表 1 患者岛叶立体定向电极的位置及相应症状的统计				
患者	性别	年龄	触点位置及个数	Mapping 刺激结果
01	男	24 岁	右前岛中、后短回 6 右后岛后长回 9	左侧上肢及左面部麻木 左侧肢体及颜面部麻木
02	女	20 岁	右前岛中、后长回 4 右后岛前、后长回 4	左侧上肢及颜面部麻木 心慌、恶心(岛中央沟处)
03	女	21 岁	前岛前、中短回 7 后岛前、后长回 2	恶心(岛中央沟处) 无症状
04	男	9 岁	前岛中、后短回 4 后岛前、后长回 4	无症状 无症状
05	男	13 岁	前岛中、后短回 11 后岛前、后长回 8	无症状 痴笑
06	男	29 岁	前岛中、后短回 11 后岛前长回 2	右侧躯体不适,伴恶心 喉部、舌不适,伴恶心、呕吐
07	女	25 岁	左前岛前短回 6 左后岛长回 8 右前岛前短回 7 右后岛后长回 9	颅内无法描述的不适 颅内不适感,胸前区通电感,伴右侧面部麻木、恶心、喉部不适 左侧颞区皮肤麻木 左侧下肢麻木触电、偶针刺痛
08	男	28 岁	前岛后短回 5 后岛后长回 6	对侧面部触电感 无症状
09	女	27 岁	前岛后短回 11 后岛长回 2	喉咙发麻,呼吸困难,伴上腹部不适 无症状
10	男	27 岁	前岛前长回 2 前岛中短回 4	无症状 喉咙紧缩、失语、呼吸困难、发声困难
11	女	23 岁	前岛前短回 7 前岛中、后短回 10	无症状 喉部紧缩、麻木,对侧面部麻木
12	男	27 岁	前岛中、后岛回 7 后岛前长回 8	恶心、喉部不适、腹部压迫感紧缩感、腹气上升感,情绪激动狂躁,呼吸急促 腹气上升感、喉部麻木、不适、恶心,认知降低,对侧上肢麻木
总计共有触点 104 个位于前岛, 50 个位于后岛				

讨 论

我们所选取岛叶上的触点部分于电刺激后出现临床症状,排除出现后放电的触点,认为电刺激该触点时的症状产生于触点接触的局部解剖部位。对岛叶中后部,即前岛中短回、前岛前短回后半部和后岛前长回前部进行电刺激时,可出现躯体的麻木,部分区域可引起喉部紧缩感、腹部不适、恶心、心慌等内脏感觉症状。根据岛叶细胞构筑的特点,岛叶中央区主要为乏颗粒区,联系纤维主要投射到第二躯体感觉区、杏仁核、纹状体、额叶等区域,岛叶后部多为颗粒区,同样投射至第二躯体感觉区等其他区

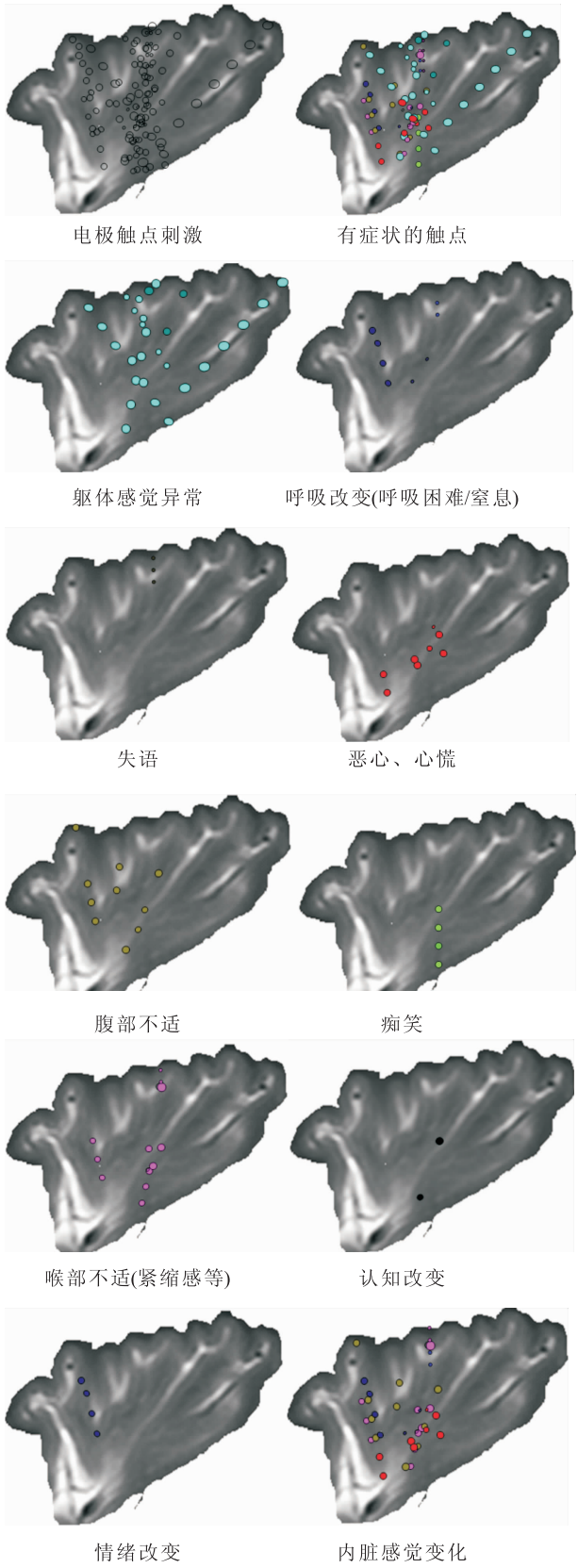


图 3 不同临床症状在岛叶上的分布位置

域^[5-8],故我们推测刺激岛叶中后部应该会出现躯体感觉症状、部分额叶症状以及与杏仁核功能相关的心慌等自主神经功能症状。我们于岛叶中后部刺

激的结果也证实了这点。Stephani 等^[9]对岛叶中后部进行电刺激的结果与我们的结果相类似,刺激岛叶中后部引起了躯体感觉、热痛知觉、内脏感受及味觉的改变。Craig^[10]在总结以往 mapping 结果后发现进行该区域的电刺激后,内脏感觉、躯体感觉会随着胃运动、呼吸、心率等变化而发生改变。

我们在前岛中部近上环岛沟处给予电刺激,患者出现发声困难、运动性失语的情况。以往有研究提示岛叶在解剖结构上与 Broca 区、弓状束和听觉语言区关系密切,且岛叶与颞叶存在传入、传出纤维的密切联系^[11],而我们知道左侧颞叶也是基本语言功能区。另外,局限于前岛部的脑卒中患者可出现发音启动困难、非流利性语言障碍及复述障碍,说明前部岛叶直接参与语言功能^[12, 13]。虽然目前尚无确切的证据证明岛叶在语言形成功能中单独发挥作用,学术界对 Broca 区是否真正在额下回后部仍持有怀疑态度,Price 等认为 Broca 很可能在前岛叶中^[14, 15]。但普遍认为,相比后岛,左前岛在语言中的作用更为重要^[4]。

情绪改变在以往岛叶功能相关的报道中较少见。本组患者岛叶电刺激时,出现情绪波动的触点有 4 个,主要表现为暴躁、易怒,出现情绪症状的区域主要集中于岛前叶前、中回。报道称岛叶与杏仁核联系中断可致以情感——情绪为内容的感觉经历,岛叶与前扣带回联系障碍可致边缘系统的始动行为缺失;岛叶与额叶联系中断可致意志行为缺失^[11]。另有文献指出,前岛叶参与对面部情感的识别和对他人疼痛感受的调节,以及从事气味与情绪间的整合^[16]。因此我们推测,岛叶在情绪调节方面可能起相当重要的地位,岛叶可能有促进岛叶前部皮质整合情感和行的作用^[8]。据此可以解释情绪症状和岛叶前部之间的关系。

另外,我们的临床研究过程中发现给予岛叶上后岛腹侧 4 个触点电刺激,并经过反复验证,出现痴笑症状。该受试患者最后证实为 TLE 患者,痴笑亦非其惯常发作的表现,仅在岛叶电刺激过程中出现。根据以往的经验 and 报道,我们知道痴笑发作作为癫痫的一种发作形式,其发生多与下丘脑错构瘤有关,也可见于颞叶或额叶病灶所致的癫痫^[17, 18]。而岛叶在痴笑中的作用鲜少有报道,其机制有待进一步研究。岛叶具有独立的致病性,且属于致病体系的一部分,与各个脑叶之间存在广泛的纤维联系,有研究者认为在这个体系中主要有 3 种癫痫发作传播方式^[19],即:①颞-外侧裂-岛叶网络,主要包括岛叶和额、顶和颞部岛盖;②颞-边缘-岛叶网络,主要包括

颞叶内侧结构和岛叶;③眶额-岛叶内侧网络,主要包括眶额及岛叶内侧。可见岛叶在 TLE 传播途径中也常常作为一个重要的中转结构。

岛叶癫痫日渐引起学术界广泛的重视,对其定位和功能的认识在准确判断、评估岛叶癫痫的过程中发挥着极大的作用。目前对于岛叶癫痫的症状学、影像学及脑电图学的表现尚无一个统一的认识,且岛叶致病网络的存在在癫痫外科中更经济、安全、准确的评估岛叶癫痫以及合理的治疗方法均有重要意义。Isnard 等^[4]发现岛叶癫痫多以复杂部分性发作为主,序贯以喉部紧缩感、呼吸困难为起始后出现构音障碍、局部抽搐为终止的特点,且同一病例每次发作的运动症状并不完全刻板。

总结我科室目前的 mapping 结果,我们归纳总结岛叶的功能有如下:① 常无意识障碍并保留与周围环境的交流能力;② 感觉异常,多为触电感或疼痛、麻木,较广泛分布于对侧面部或/和对侧肢体;③ 咽喉部不适,多表现为喉部紧缩感,乃至呼吸困难;④ 发音困难或构音障碍,甚至表现为失语;⑤ 情感的变化,多表现为暴躁、易怒;⑥ 其他特殊的表现,如痴笑。由于 SEEG 在国内广泛应用历史不长,置入到岛叶上的触点有限,且于岛叶表面上触点覆盖不完全,目前我们得出的结论尚有一定的局限性。随着将来病例数的累积,岛叶皮层触点的增多,将会有更丰富的经验和研究分享。

参 考 文 献

- Guenot M, Isnard J, Sindou M. Surgical anatomy of the insula. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 2004, 29(5): 265-288.
- 梁鹏, 刘恩重, 赵世光, 等. 手术全切岛叶基底节区胶质瘤 21 例报告. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2004, 9(4): 157-159.
- Tanriover N, Rhoton AL Jr, Kawashima M, *et al.* Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J Neurosurg*, 2004, 100(5): 891-992.
- Isnard J, Guenot M, Sindou M. *et al.* Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1079-1090.
- VonLehe M, Wellmer J, Urbach H, *et al.* Insular lesion ectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain*, 2009, 132(4): 1048-1056.
- Friedman DP, Murray EA, O'Neill JB, *et al.* Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for acorticolimbic pathway for touch. *J Comp Neur*, 1986, 252(3): 323-347.
- Chikama M, Mcfarland NR, Amaral DG, *et al.* Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectoifie organization in the primate. *J Neurosci*, 1997, 17(24): 9686-9705.

8

Kurth F, Zilles K, Fox PT, *et al.* A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta - analysis. *Brain StructFunct*, 2010, 214 (5/6): 519-534.

9

Stephani C, Fernandez-Baca Vaca G, Maciunas R, *et al.* Functional neuroanatomy of the insular lobe. *Brain Struct Funct*, 2011, 216(2): 137-149.

10

Craig AD. The sentient self. *Brain StructFunct*, 2010, 214(5/6): 563-577.

11

Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insularlobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*, 1996, 22 (3): 229-244.

12

Carota A, Annoni JM, Marangolo P. Repeating through the insula: evidence from two consecutive strokes. *Neuroreport*, 2007, 18 (13): 1367-1370.

13

Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, *et al.* Progressive non - fluent

aphasia is associated with hypo metabolism centred on the left anterior insula. *Brain*, 2003, 126(Pt 11): 2406-2418.

14

Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuro imaging. *J Anat*, 2000, 197(Pt 3): 335-359.

15

伊慧明, 周媛, 张权, 等. 岛叶的任务态和静息态功能磁共振成像. *中国医学影像技术*, 2010, 26(3): 439-443.

16

Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res*, 2005, 166(3-4): 345-357.

17

Coria F, Bahillo Marcos E, Moral Blanco M, *et al.* Late - onset isolated gelastic epilepsy secondary to entrapment of the right temporal horn. *Neurologia*, 2000, 15(5): 204-207.

18

Garcia A, Gutierrez MA, Barrasa J, *et al.* Cryptogenic gelastic epilepsy of frontal lobe origin: a paediatric case report. *Seizure*, 2000, 9 (4): 297-300.

19

孙涛. 岛叶癫痫. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(10): 976-978.

• 消息 •

《癫痫杂志》2016 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管,四川大学主办,《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊,系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊,为双月刊,向国内、外公开发行。办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态等,报道国内外癫痫科学领域的重大研究成果和研究进展。本刊分为论著、综述、Epilepsia 专栏、病例讨论、世界舞台·中国好声音、纪要等栏目,为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台,促进我国癫痫专业领域的科研进展,现将本刊 2016 年全年各期报道主题公布如下,欢迎踊跃投稿!

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2016. 01. 25	癫痫的药物治疗及临床研究
第二期	2016. 03. 25	特殊人群的癫痫治疗,流行病学,癫痫共病及社会心理学问题
第三期	2016. 05. 25	儿科癫痫综合征
第四期	2016. 07. 25	癫痫术前评估及外科治疗
第五期	2016. 09. 25	癫痫的神经电生理、影像学 and 病理学
第六期	2016. 11. 25	癫痫基础研究及转化医学

网上投稿系统: <http://www.journalep.com>
杂志邮箱: Journalofepilepsy@163.com
地 址: 四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院 癫痫杂志编辑部
邮 编: 610041

《癫痫杂志》编辑部
2015-10-22

手术时机对海绵状血管瘤所致癫痫疗效的影响

张恒¹ 方媛¹ 陈文静¹ 雷町¹ 程建¹ 周东² 刘凌² 鄢波²

1 四川大学华西医院神经外科(成都,610041),2 神经内科

【摘要】 目的 探索病因学为海绵状血管瘤的药物难治性癫痫的最佳治疗模式,验证手术时机选择是否影响最终的治疗效果。**方法** 研究回顾性分析 2008 年 1 月–2010 年 12 月期间 63 例在四川大学华西医院神经外科就诊的颅内幕上海绵状血管瘤所致癫痫患者的病史长短、病变部位、痫性发作类型;在通过外科手术切除病变和病灶以后,比较不同病史长短因素对最终疗效的影响。**结果** 患者病史介于 3 个月~25 年之间,中位时间 4.5 年。病灶位于颞叶 43 例,额叶 12 例,顶叶 3 例,枕叶 1 例,扣带回 1 例,涉及多个脑叶 3 例。痫性发作涉及 11 种发作类型。2 年疗效随访,总体 ILAE 1 级 45 例(71.4%),ILAE 1~2 级 51 例(81.6%)。其中病史短于 5 年组(38 例)ILAE 1~2 级 35 例(92.1%),病史长于 5 年组(25 例)的 ILAE 1~2 级 14 例(56.0%)。经 Kaplan-Meier 法分析,两组比较有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 一旦确认病因学为海绵状血管瘤的癫痫患者对抗癫痫药物耐药,应当早期考虑手术治疗。

【关键词】 海绵状血管瘤; 癫痫; 外科手术; 预后; 分类

Timing of surgery on treating epilepsy caused by cavernomas ZHANG Heng, FANG Yuan, CHEN Wenjing, LEI Ding, CHENG Jian, ZHOU Dong, LIU Ling, YAN Bo. 1. Department of Neurosurgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China. 2. Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHANG Heng, E-mail: zhangheng.cn@gmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of the timing of surgery on treating refractory epilepsy caused by cavernomas. **Method** 63 patients with refractory epilepsy caused by intracranial supratentorial cavernomas were retrospectively analyzed on the duration of epilepsy, epileptogenesis situations, and epileptic seizure types. After resection surgeries of cavernomas, the surgical outcomes were compared between the patients with shorter duration of seizures and the longer ones. **Result** The durations of epilepsy were between 3 months and 25 years, median 4.5 years. The temporal epilepsies were 43, frontal 12, parietal 3, occipital 1, cingulate gyrus 1, and multiple lobe 3. The overall ILAE class 1 outcome was 71.4% in 63 patients at 2-year-followup, and ILAE class 1 and 2 outcome was 81.6%. The seizure free rate in the group with epilepsy duration shorter than 5 years was 92.1%, better than the 56.0% in the group with epilepsy duration longer than 5 years. **Conclusion** Once the diagnosis of medical refractory epilepsy caused by cavernoma was confirmed, the early surgical operation should be considered seriously.

【Key words】 Cavernomas; Epilepsy; Surgery; Prognosis; Classification

颅内海绵状血管瘤(Cavernous hemangioma, 或 Cavernoma)可能诱发癫痫,已被神经内科学界广泛认识。但海绵状血管瘤所致癫痫的最佳治疗策略(包括药物治疗时间长短、非药物治疗方式选择、手

术时机、手术方式、手术切除范围等)仍然未获得足够的高等级循证医学证据的支持,也未形成有约束效力的临床治疗指南^[1]。这种现状使神经科医师在处理该疾病时产生困惑,也使患者在参与个体化治疗方案确定时无所适从。本研究报道四川大学华西医院神经外科在颅内海绵状血管瘤所致癫痫病例的治疗经验,并重点分析手术时机对癫痫治疗效果的影响,期望对进一步的规范化治疗提供依据。



张恒,副教授,医学博士,四川省抗癫痫协会常务理事。E-mail: zhangheng.cn@gmail.com

资料与方法

1. 研究对象

本研究回顾性分析四川大学华西医院神经外科 2008 年 1 月 - 2010 年 12 月期间因继发癫痫而采用手术治疗的海绵状血管瘤病例。纳入标准:① 入院主诉为癫痫发作;② 术前症状学、影像学、长程视频脑电监测资料完整;③ 神经内科、外科联合会诊确认其脑内幕上海绵状血管瘤为其致病病变;④ 在华西医院神经外科接受癫痫外科手术治疗;⑤ 术后病理学证实为海绵状血管瘤;⑥ 术后随访时间不短于 2 年。排除标准:① 入院主诉非癫痫发作,(可能为出血或颅内高压);② 致病病变并非海绵状血管瘤(例如外伤性癫痫);③ 随访时间不足 2 年。

2. 手术方法与术后随访

上述患者均在全麻下接受开颅手术治疗。手术中,根据病变位置开颅后,手术医师将 12 ~ 32 点栅状电极片(华科恒生)贴附于病变周围大脑皮质表面。由专职术中电生理技师使用 BioLogic-128 术中脑电监测仪实时监测脑电(ECoG)。高通滤波选择 1.0 Hz,低通滤波选择 100 Hz,必要时开启 60 Hz 交流滤波。观察脑电时切换双极模式/参考模式。判断标准:将术区中探测到的发作间期散在棘波或亚临床脑电节律发放区定义为“刺激区(Irritative zone)”。手术医师切除海绵状血管瘤、周围皮质内的含铁血黄素沉着,以及非重要功能区的“刺激区”皮质。

术后患者仍然接受抗癫痫药物单药治疗,至少 2 年。2 年后根据临床症状与长程视频脑电图结果决定是否停药。通过门诊随访,时间不短于 2 年。了解术后抗癫痫药物使用情况,术后神经系统功能有无改变,癫痫控制情况。癫痫手术治疗效果的分

级采用 ILAE 新分级标准^[2],旧 Engel 疗效分级不再使用。

3. 病例分组

根据患者病史时间长短分为两组:① 病史时间不足/或等于 5 年;② 病史时间超过 5 年。分别比较两组手术后癫痫发作的控制效果。

4. 统计学方法

采用 PASW Statistic 18 软件对数据进行统计分析。使用 Kaplan-Meier 法进行两组疗效对比分析, *P* 值 < 0. 05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料

本研究共纳入海绵状血管瘤癫痫手术患者 63 例。性别比例男: 女 = 41: 22 (65% : 35%)。年龄分布为 15 ~ 56 岁,中位数 33 岁。病史时间长度介于 3 个月 ~ 25 年,均值 (7. 29 ± 7. 54) 年,中位数 4. 5 年。术前 MRI 诊断与术后病理诊断的吻合度 100%。海绵状血管瘤所处的部位统计见表 1。各不同部位的海绵状血管瘤 MRI 影像学见图 1。患者痫性发作多样,发作类型按 Lüders^[3] 统计,见表 2。

表 1 脑内幕上海绵状血管瘤分布特征(例,%)

部位	患者 (因癫痫接受手术)	同期所有海绵状血管瘤病例 (包括非癫痫因素接受手术)
颞叶	43(68.2)	49(57.6)
额叶	12(19.0)	20(23.5)
顶叶	3(4.8)	7(8.2)
枕叶	1(1.6)	3(3.5)
扣带回	1(1.6)	1(1.2)
累及多个脑叶	3(4.8)	5(5.9)
总计	63(100)	85(100)

表 2 海绵状血管瘤所致痫性发作的类型

	症状学分类	例数(次)	率	举例
先兆	躯体感觉先兆	5	8%	头痛,肢体麻木、刺痛
	视觉先兆	8	13%	幻视、黑朦
	听觉相关先兆	4	6%	幻听
	自主神经和内脏感觉先兆	17	27%	心悸,恶心,胃气上冲,腹痛
	精神-心理性先兆	10	16%	恐惧感,似曾相识感,陌生感,梦境感
	无先兆	41	65%	
发作	自主神经发作	3	5%	呕吐发作,发作性尿急、呼吸窘迫
	单纯运动性发作	6	10%	强直发作,阵挛发作
	复杂运动性发作	39	62%	各种自动症
	单纯意识障碍发作	6	10%	呆顿发作(Dialeptic Seizure)
	特殊类型发作	2	3%	运动不能发作,失语发作
	继发全面强直-阵挛发作	21	33%	

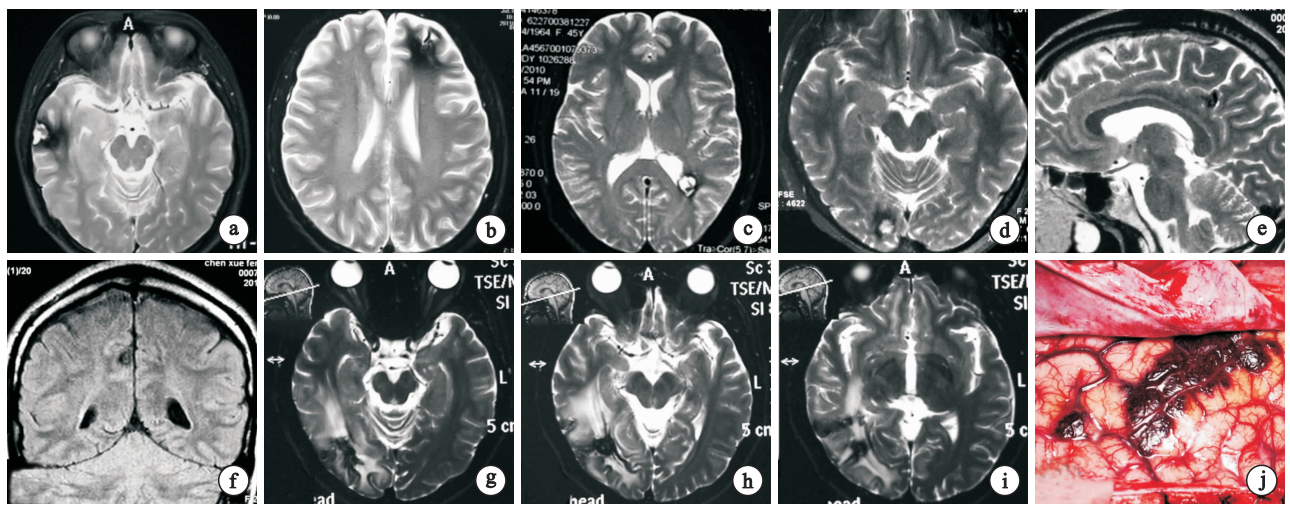


图1 不同部位的海绵状血管瘤在MRI影像学上的表现 a 颞叶病变;b 额叶病变;c 顶叶病变;d 枕叶病变;e、f 右侧扣带回病变;g~i 1例涉及右侧颞、顶、枕叶的多脑叶病变;j 为(g~i)患者术中片

2. 手术疗效与并发症

本组 63 例海绵状血管瘤所致癫痫患者,经开颅手术切除致病病变与癫痫起源灶后,于手术后 3 个月在门诊进行短期随访,术后不定期通过门诊进行中期随访,随访时间不短于 2 年。使用 ILAE 新疗效评价分级系统分级(表 3),3 个月零痫性发作的病例数为 54 例(85.7%),2 年零痫性发作的病例数为 51 例(81.0%)。

表 3 ILAE 癫痫治疗效果评价分级与本组疗效			
分级	分级标准	3 个月随访	2 年随访
1 级	零痫性发作,无先兆	50(79.4%)	45(71.4%)
2 级	仅有先兆,无痫性发作	4(6.3%)	6(9.5%)
3 级	1~3 个癫痫发作日/年,±先兆	3(4.7%)	3(4.7%)
4 级	4 个癫痫发作日/年~50%的发作减少,±先兆	2(3.1%)	4(6.3%)
5 级	50%的发作减少~100%的发作增加,±先兆	4(6.3%)	4(6.3%)
6 级	>100%的发作增加,±先兆	0	1(1.5%)

本组患者无手术死亡,死亡率为 0。围手术期 1 个月内发生并发症包括:颅内感染 1 例(1.6%),<1/4 象限视野缺损 2 例(3.2%),轻偏瘫 1 例(1.6%),头痛 3 例(4.8%)。手术 2 年远期并发症为视野缺损 2 例(3.2%),其余短期并发症经康复治疗完全恢复。

3. 不同病史长短病例疗效对比

本组 63 例海绵状血管瘤病例中,病史不足 5 年的 38 例,病史超过 5 年的 25 例;研究中据此将其分为两组:①<5 年组;②>5 年组。病史<5 年组术后 2 年随访 ILAE-1 级 31/38 例(81.6%),ILAE-1~2 级 35/38 例(92.1%)。病史>5 年组术后 2 年

随访 ILAE-1 级病例 14/25 例(56.0%),ILAE-1~2 级病例 16/25 例(64.0%)。采用 Kaplan-Meier 曲线法分析两组零癫痫发作(ILAE 疗效分级 1~2 级)的预后结局不同(图 2),两组比较有统计学意义($P<0.01$)。

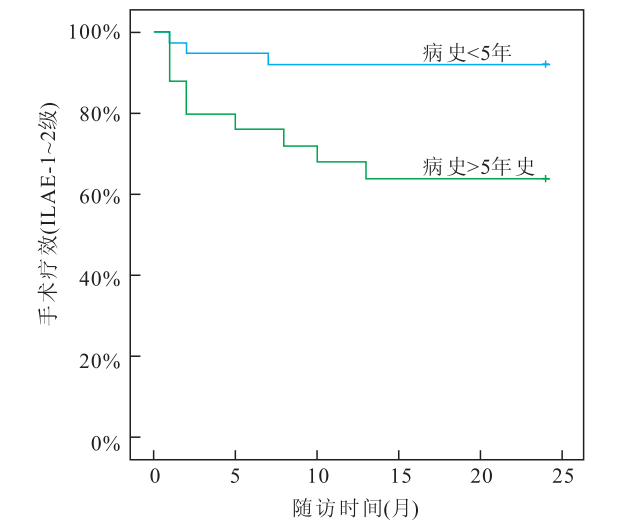


图2 Kaplan-Meier 法分析病史长度不同的两组术后疗效

讨 论

1. 癫痫是最常见主诉

海绵状血管瘤是一种表现良性生物学行为的血管疾病,可能在中枢神经系统的任何部位发生,人群患病率 0.4%~0.9%^[4]。组织学研究表明,海绵状血管瘤是由扩张的、仅存血管内皮细胞的病理血管构成,这些病理血管中缺乏平滑肌和弹力纤维成分。这些病理性的血管团块周围包裹一层胶原组织,其

中并无任何神经元胞体与轴突。再往外,就是附近的胶质增生带与(由陈旧性出血造成的)有含铁血黄素沉着的脑实质。与脑动静脉畸形不同,海绵状血管瘤没有高流量的动脉供血与显著的静脉引流^[5]。病变内有时可以发现钙化或血栓形成,但这些特征并不具有鉴别意义。癫痫是海绵状血管瘤最常见的主诉,以癫痫为主诉的病例占有颅内幕上海绵状血管瘤病例的 74%,远高于位列第二的主诉:出血(8%)^[6]。

2. 疗法选择

在所有的癫痫患者中,大约 65% 可以通过抗癫痫药物获得令人满意的控制。在另一部分则被称之为药物难治性癫痫患者中,海绵状血管瘤位列病因学第三位,仅次于颞叶内侧硬化和颅内肿瘤。大量的临床经验积累表明外科手术切除海绵状血管瘤可显著提升癫痫发作的彻底控制率(各家报道 70% ~ 82% 之间)^[7]。海绵状血管瘤的开颅手术治疗,逐渐被大多数癫痫中心所接受^[7-12]。有部分学者试图探索立体定向放射外科治疗海绵状血管瘤所致癫痫^[13]。我们仔细检视其中被引用次数最高(33 次)的一篇报道发现:该研究纳入的 170 例海绵状血管瘤病例中,仅 39% 的病例主诉为癫痫,与一般报道中海绵状血管瘤以癫痫为主诉的比例超过 70% 有明显差异,该研究可能存在严重的选择性偏倚。同时,该研究报道了放射治疗后癫痫“改善率”为 45%,也远远低于一般手术治疗的彻底控制率(70% ~ 82%)^[14]。因此,立体定向放射外科这一新技术,要在海绵状血管瘤致癫痫的治疗领域大规模开展,还需要更有力的证据支持。

3. 外科手术选择的时机

大规模的临床研究显示,对癫痫患者总体而言,药物足量的条件下,单药治疗有效率为 47%,双药治疗有效率为 13%,三药或三药以上治疗的有效率则仅有 4%^[3]。这意味着,在 2 种抗癫痫药物联用无效的情况下,再加用第 3,4,5……甚至更多种抗癫痫药物,总体只能获得 4% 的有效机会。考虑到外科手术所能获得 70% ~ 82% 的彻底控制率,海绵状血管瘤所致癫痫患者如果应用 2 种抗癫痫药物无效,就应当尽早接受外科手术治疗^[15]。

目前我国医疗现状距离上述治疗模式仍有较大差距。在本组病例中仅有 27 例患者(42.8%) 在患病 2 年内接受了手术治疗;38 例(60.3%) 在患病 5 年内接受了手术治疗,其余 25 例(39.7%) 接受手术时患病时间已经超过了 5 年,病史最长一例是 25 年,远远超过了试验抗癫痫药物疗效所需要的

时间。我们的疗效分析显示,早期手术的彻底控制率(92.1%) 远远高于晚期手术(64.0%)。为什么晚期手术疗效欠佳? 研究表明,癫痫患者脑内结构并非一成不变,随着每一次的癫痫发作,神经网络的可塑性导致病理性的神经网络一次次强化并扩散,这可能是长期发作癫痫患者外科手术治疗效果不佳的原因之一^[16]。

4. 如何进一步提高海绵状血管瘤所致癫痫的治疗效果

为什么仍有 11% 的患者在手术后仅获部分改善,且 8% 的患者无改善甚至加重? 这是每一个从事癫痫外科的医师都需要深入思考的问题。除了上述长期发作导致的病灶泛化原因,另一个可能的原因是:现有影像学技术无法显示微小海绵状血管瘤病灶。这个假说已经被德国学者 Schlamann 所证实,通过对比传统 1.5 T,6 mm 层厚的核磁共振图片,7 T 核磁共振在一些病例脑内发现了大量 1.5 T 核磁上未能显影的微小海绵状血管瘤。这个研究预示着在未来更高精度的影像学可能进一步提高癫痫治疗的效果^[4]。

海绵状血管瘤是最易诱发癫痫的颅内病变之一。高精度的 MRI 有助于发现微小的海绵状血管瘤病灶。对于病因为海绵状血管瘤的药物难治性癫痫,外科手术切除是首选方案。由于延迟手术可能降低总体手术治疗的效果,一旦确认患者对抗癫痫药物耐药,就应当向患者提出考虑手术的可能性。得益于神经科学界对海绵状血管瘤认识的加深,外科手术精度的提高,以及更高精度影像学进展,海绵状血管瘤所致癫痫的治疗效果还将在未来进一步提升。

参 考 文 献

- 1 von der Brélie C, Schramm J. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: the limited usefulness of current literature. *Acta Neurochirurgica*, 2011, 153(2): 249-259.
- 2 Wieser HG, Blume WT, Fish D, *et al.* ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2001, 42(2): 282-286.
- 3 Lüders. *Textbook of Epilepsy Surgery*. London, Informa Healthcare, 2008: 479 - 487.
- 4 Schlamann M, Maderwald S, Becker W, *et al.* Cerebral cavernous hemangiomas at 7 Tesla: Initial experience. *Academic Radiology*, 2010, 17(1): 3-6.
- 5 Ryvlin P, Manguiere F, Sindou M, *et al.* Interictal cerebral metabolism and epilepsy and epilepsy in cavernous angiomas. *Brain*, 1995, 118(23): 677-687.

6

Moran NF, Fish DR, Kitchen N, *et al.* Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 1999, 66 (5) : 561-568.

7

Menzler K, Thiel P, Hermesen A, *et al.* The role of underlying structural cause for epilepsy classification: Clinical features and prognosis in mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis versus cavernoma. *Epilepsia*, 2011, 52(4) : 707-711.

8

Ferrolli P, Casazza M, Marras C, *et al.* Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurological Sciences*, 2006, 26(6) : 390-394.

9

Kivelev J, Niemela M, Kivisaari R, *et al.* Long-term outcome of patients with muliple cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*, 2009, 65(3) : 450-455.

10

Rocamora R, Mader I, Zentner J, *et al.* Epilepsy surgery in patients with multiple cerebral cavernous malformations. *Seizure- European Journal of Epilepsy*, 2009, 18(4) : 241-245.

11

Stavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, *et al.* Long-term seizure control after resection of surpratentorial cavernomas; a retrospective single-centre study in 53 patients. *Neurosurgery*, 2008, 63(5) :

888-896.

12

van Gompim JJ, Rubio J, Cascino GD, *et al.* Electrocorticography-guided resection of temporal cavernoma: is electrocorticography warranted and does it alter the surgical approach? Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 2009, 110(6) : 1179-1185.

13

Stefan H, Hammen T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2004, 110 (6) : 393-397.

14

Liscak R, Vladyka V, Simonova G, *et al.* Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *Journal of Neurosurgery*, 2005, 102 (18) : 207-213.

15

Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, *et al.* Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 115 (6) : 1169-1174.

16

Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in sweden: good seizure control but late referrals. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2013, 84(1) : 49-53.

• 癫痫标志释义 •

关注癫痫 与爱同行

10月30日举行的“第六届 CAAE 国际癫痫论坛”期间的“CAAE 成立十周年纪念”活动中,在1 000余名癫痫专业工作者的共同见证下,CAAE 正式揭晓了癫痫公益标志“银杏叶”。意在向全社会呼吁关爱癫痫患者、消除偏见和歧视,同时让所有癫痫专业工作者从这片“银杏叶”中感受到责任和荣誉。

全球约有五千万癫痫患者。由于癫痫发病突然,发作的形式多样,发作时症状比其它疾病严重、可怕;且人们对癫痫缺乏正确的认识,公众仍对癫痫病存在很大的偏见和歧视。癫痫病人和家属普遍存在极大的精神负担和恐惧心理,癫痫病人通常与社会隔离,感到孤独,受到遗弃或过度保护。

癫痫不仅是一种躯体疾病,也是一种心理疾患。WHO 将癫痫列为五个重点防治的神经、精神疾病(抑郁症、精神发育迟滞、老年性痴呆、精神分裂症和癫痫)之一。

癫痫标志释义
银杏叶与癫痫有许多共同点:

- 1、银杏叶外缘与大脑外型具有极高的相似度,叶子的脉络就像大脑的沟壑,中间一道闪电,表示癫痫是由于大脑神经元的异常放电所致;
- 2、银杏是古老的植物,癫痫也是一种古老的疾病;
- 3、银杏叶看似一颗爱心的形状,象征着爱心与关怀;
- 4、银杏树药用价值极高;
- 5、银杏叶的和谐之道寓意着癫痫患者对身体健康与社会和谐的愿望;
- 6、有暖色调的银杏黄代表温暖和关爱,表示癫痫病不可怕。

在这个属于银杏叶的季节,满天盖地的秋黄,写满温暖和阳光,让我们携手关注癫痫,与爱同行。

中国抗癫痫协会秘书处
2015-11-1

立体脑电图与硬膜下皮层电极监测在 癫痫评估中的比较

——立体脑电图具有更少的出血和感染并发症

马元施^{*1} 石先俊^{*1} 李维¹ 侯智¹ 安宁¹ 刘立红¹ 杨梅华¹ 杨辉¹
张东² 刘仕勇¹

1 第三军医大学新桥医院神经外科 全军癫痫病诊治中心(重庆, 400037), 2 放射科

【摘要】 目的 比较立体脑电图(Stereo-electroencephalography, SEEG)和硬膜下皮层电极监测在癫痫评估中的运用。**方法** 收集2011年6月-2015年6月进行SEEG(48例)和硬膜下皮层电极监测(52例)的患者资料,观察致痫灶评估结果、手术疗效和并发症结果的差异。**结果** SEEG与硬膜下皮层电极监测在致痫灶阳性率、手术率方面并无差异,但SEEG监测可显示多部位及双侧的致痫灶;采用SEEG与硬膜下皮层电极监测后进行癫痫灶切除手术的患者,在癫痫控制结果和术后智力改善方面无统计学差异($P>0.05$);SEEG较硬膜下皮层电极监测总体并发症更少,其中出血和感染几率更低($P<0.05$)。**结论** SEEG和硬膜下皮层电极监测在手术结果方面并无差异,但SEEG具有更少的并发症和更广泛的应用范围,是一种安全有效的颅内电极监测方式。

【关键词】 癫痫; 致痫灶; 手术; 立体脑电图; 硬膜下皮层电极



马元施, 医学硕士, 医师。E-mail: 252602979@qq.com

A comparative study on the value of stereo-electroencephalography and subdural cortical electrodes monitoring in preoperative evaluation of epileptogenic zone: stereo-electroencephalography with less complication of hemorrhage and infection MA Yuanshi^{*1}, SHI Xianjun^{*1}, LI Wei¹, HOU Zhi¹, LIU Lihong¹, YANG Meihua¹, YANG Hui¹, ZHANG Dong², LIU Shiyong¹. 1. Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China. 2. Department of radiology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

^{*} These authors contributed to this work equally and should be regarded as co-first authors

Corresponding author: LIU Shiyong, E-mail: Liushi2425@163.com

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to compare the value of SEEG and subdural cortical electrodes monitoring in preoperative evaluation of epileptogenic zone. **Methods** Features of patients using SEEG (48 cases) and subdural cortical electrodes monitoring (52 cases) to evaluate the epileptogenic zone were collected from June 2011 to June 2015. And the evaluation results, surgical effects and complications were compared. **Results** There was no significant difference between SEEG and subdural cortical electrodes monitoring in identifying the epileptogenic zone or taking epileptic surgery, but SEEG could monitor multifocal and bilateral epileptogenic zone. And there was no significant difference in postoperative seizure control and intelligence improvement ($P>0.05$). The total complication rate of SEEG was lower than subdural cortical electrodes monitoring, especially in hemorrhage and infection ($P<0.05$). **Conclusions** There was no difference among SEEG and subdural cortical electrodes monitoring in surgical results, but SEEG with less hemorrhagic and infectious risks. SEEG is a safe and effective intracranial monitoring method, which can be widely used.

【Key words】 Epilepsy; Epileptogenic zone; Surgery; SEEG; Subdural cortical electrode

侵入性颅内脑电图(Intracranial electroencephalography, iEEG)是癫痫致痫灶评估的重要手段,尤其是对经过头皮脑电图及其它无创性评估手段仍

不能确定致痫灶位置的病人^[1,2]。经过 iEEG 评估, 77% ~ 96% 的病人能够进行手术, 术后 34% ~ 63% 的难治性癫痫患者获得 Seizure-free 结果^[1-3]。颅内电极可分为硬膜外电极、硬膜下皮层电极(包括条状和栅状电极)和深部电极, 其中以硬膜下皮层电极为主的颅内电极记录方式我国及北美等许多国家得到广泛应用, 在致痫灶评估中发挥非常重要的作用。

上个世纪 50 年代, 来自法国巴黎 Saint-Anne 医院的 Talalirach 和 Bancaud 提出新的致痫区概念, 并设计以多根深部电极为主的立体脑电图(SEEG)进行颅内电极监测。SEEG 已在法国及其他国家开展, 与目前广泛开展的硬膜下皮层电极比较具有以下特点^[3-6]: ① SEEG 记录的是颅内立体三维脑电结果, 可以显示癫痫发作起始、传导和扩散的动态过程; ② SEEG 记录了大量深部结构和皮质下的复杂脑电图信息; ③ SEEG 可以进行双侧大脑半球和多个部位的颅内电极监测; ④ SEEG 电极的去除比较简单, 不需要进入手术室。与硬膜下皮层电极比较, SEEG 在功能区定位等方面仍存在不足。SEEG 与硬膜下皮层电极在术前评估中可能各有优势, 但目前尚无两种颅内电极记录在癫痫评估、手术结果和并发症等方面的比较。本研究选取本中心在 2011 年到 2015 年间同期进行的硬膜下皮层电极和 SEEG 病人, 对手术结果进行比较, 以期待对颅内电极记录方式的选择提供帮助。

资料与方法

1. 一般资料

选取 2011 年 6 月~2015 年 6 月颅内电极置入患者(排除深部电极与皮层电极混合置入者), 分为硬膜下皮层电极组和 SEEG 组。硬膜下皮层电极组 52 例, 其中男 28 例, 女 24 例, 年龄 3 ~ 41 岁, 平均 18.1 岁; 病程 1 ~ 21 年, 平均 8.6 年。主要发作类型为单纯部分性发作者 18 例, 复杂部分性发作 8 例, 强直性发作 6 例, 部分性发作继发全面性发作 20 例。SEEG 组 48 例, 其中男 25 例, 女 23 例, 年龄 4 ~ 47 岁, 平均 21.4 岁; 病程 1 ~ 29 年, 平均 9.5 年。主要发作类型为单纯部分性发作者 10 例, 复杂部分性发作 16 例, 强直性发作 4 例, 部分性发作继发全面性发作 18 例。

颅内电极置入的适应证包括^[3,6]: ① 药物难治性癫痫; ② 患者的术前无创性评估不能明确致痫灶位置; ③ 无创性评估检查结果之间相互矛盾, 如影像学、电生理和发作期症状学之间不吻合; ④ 致痫灶与功能区位置靠近, 需要精确确定两者之间的关系; ⑤

家属知情并同意。

根据术前无创性评估, 致痫灶主要位于一侧大脑半球凸面, 或与重要功能区邻近时采用硬膜下皮层电极。而在致痫灶涉及大脑深部结构、脑内侧面和底面时主要采用 SEEG, 当致痫灶在双侧大脑半球不能区分时亦采用 SEEG。

2. 无创性评估检测

所有患者均进行发作期症状学评估, 术前动态脑电(AEEG)和视频脑电监测(VEEG)(部分包括密集电极、蝶骨电极、眶电极、诱发试验)。患者均进行 MRI 薄层检查, 54 例(皮层电极组 31 例, SEEG 组 23 例)同时进行 CT 检查。根据患者前期检查结果选择进行磁共振质子波谱分析(Magnetic resonance spectroscopy, MRS)、正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)、发作间期和发作期的单光子发射计算机断层成像术(Single-photon emission computed tomography, SPECT)、血氧水平依赖的功能性磁共振(blood oxygenation level-dependent functional MRI, BOLD-fMRI)检查。所有患者均进行智力评估(智力测试与 PET 检查间隔的最长时间为 1 周, 测试前 3 d 患者无惊厥发作, 患者于独立、安静的心理测验室, 严格按照中国韦氏智力量表进行测试), 9 例患者进行了 Wada 测试。

3. 电极置入方法

SEEG 电极置入方法: 在 Medtronic S7 型神经导航系统引导下置入。具体方法如下: 术前 MRI 薄层平扫(1.25 mm), 推注造影剂行动静脉成像, 部分患者行 fMRI、DTI。将上述影像学资料传入导航系统, 重建 3D 颅骨模型、大脑模型、血管模型, 之后进行融合, 显示血管、大脑皮层、深部结构和白质纤维束的位置关系, 设计穿刺路径, 包括靶点、入颅点(避开血管及重要功能区)。全麻后 C 型头架固定患者头部, 导航的参考架固定 C 型头架上, 之后按导航程序注册, 选择标志点验证导航精确度。导航指引下找到患者头皮对应的术前计划的入颅点, 结合 Navigus 工具确定电极置入路径的方向, 皮肤小切口(3 mm 左右), 用 2.5 mm 微型电钻顺着路径方向钻孔, 电凝穿破硬膜, 置入导向螺钉, 深部电极在此导向螺钉帮助下置入靶点(电极直径 0.8 mm)。固定电极。

硬膜下皮层电极置入方法: 常规开颅, 根据术前评估, 于硬膜下置入栅状电极和条状电极。

4. 电极置入术后的处理

电极置入后随即行 CT 薄层扫描, 利用神经导

航将 CT 影像数据与术前 MRI 融合重建电极位置。术后第 2 天开始颅内脑电图监测,3 d 后患者进行电刺激测试。术后均加压包扎,术后第 1 天进行抗生素治疗预防感染。SEEG 组颅内脑电图监测完毕后在换药室拔除电极,硬膜下皮层电极均在手术室去除。

5. 术后随访

术后抗癫痫药的使用根据临床症状及血药浓度监测结果而调整。术后每 3~6 个月随访 1 次,癫痫控制结果按改良的 Engel 分级分为:完全控制;存在稀少发作;术后发作明显减少(减少>75%);改善不显著(减少<75%),并同时进行脑电图和神经心理随访。

6. 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析处理。计数资料采用均数±标准差表示,计数资料采用χ²检验,等级资料采用秩和检验,计量资料采用t检验。P 值<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 无创性评估

两组患者间在年龄、性别、起病年龄、智力方面无明显差异(表 1)。SEEG 组 48 例 MRI 薄层扫描显示 28 例存在结构性异常,包括海马硬化 12 例(其中双侧海马硬化 2 例),皮质发育障碍 8 例,软化病灶 4 例,其它异常信号 4 例,其中多发异常病灶 4 例。MRS(18 例)显示一侧颞叶代谢减低 14 例,4 例正常。PET(35 例)显示低代谢病灶 29 例,6 例正常。SPECT 16 例,10 例显示有一个或多个发作期高灌注区(与发作间期比较),6 例正常。根据发作期症状学、结构性和功能性影像学检测以及头皮 EEG 检测,初步评估可能的致病区域,其中可能累及单脑叶患者 14 例,双脑叶 18 例,三个脑叶 8 例,三个脑叶以上 8 例。初步评估的受累脑叶包括颞叶 26 例,额叶 33 例,顶叶 17 例,枕叶 12 例。硬膜下皮层电极组的无创性评估结果见表 2,与 SEEG 组比较,初步评估累及的脑叶更少(P<0.05)。

2. 电极置入

SEEG 组 48 例,其中单侧大脑半球置入 28 例,双侧大脑半球置入 20 例。共置入深部电极 509 根,6~18 根/例,平均(10.6±3.4)根,其中额叶 216 根,颞叶 128 根,顶叶 104 根,枕叶 61 根。根据术后 CT 与术前 MRI 融合重建电极位置,电极靶点平均精度为(1.96±0.94) mm。

硬膜下皮层电极组 52 例,均为单侧置入。共置入栅状电极 142 片,条状电极 174 片,其中额叶

134 片,颞叶 66 片,顶叶 72 片,枕叶 44 片。见表 2。

表 1 两组电极置入无创评估结果(例,%)

分类	SEEG 组	硬膜下皮层电极组
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	21.4±7.7	18.1±9.5
性别(男/女)	25/23	28/24
病程($\bar{x}\pm s$,年)	9.5±3.9	8.6±2.4
智力(IQ)($\bar{x}\pm s$,分)	81.9±10.4	86.3±11.2
发作期症状学有定位意义	41(85.4)	46(88.5)
MRI 存在结构性病灶	28(58.3)	24(46.2)
头皮 EEG 能定侧	40(83.3)	52(100)*
PET 低代谢病灶	29(82.9)	39(84.8)
SPECT 异常	10(62.5)	7(70.0)
MRS 代谢改变	14(77.8)	10(71.4)
初步评估累及		
一个脑叶	14(29.2)	31(59.6)*
两个脑叶	18(37.5)	17(32.7)
三个及以上脑叶	16(33.3)	4(7.7)*
双侧大脑半球	20(41.7)	0(0.0)*

* 与 SEEG 组比较,P<0.05

表 2 电极置入情况

部位	SEEG 组 (n=48,根)	硬膜下皮层电极组(n=52)	
		条状	栅状
额	216	71	63
颞	128	44	22
顶	104	36	36
枕	61	23	21

3. 颅内电极监测

SEEG 组颅内脑电图监测时间 5~28 d,平均 15.1 d。电刺激出惯常发作或先兆 14 例,非惯常发作 34 例。在具备高频检测条件(2013 年后)的 21 例中 8 例检测到高频振荡,其中 6 例与发作期放电高度吻合。25 例进行了功能区相关的电刺激,其中 21 例出现确定性的功能反应,包括运动反应 16 例,感觉反应 14 例,语言 10 例,视觉反应 6 例。根据 SEEG 能够确定致病灶位置者 47 例(97.9%),致病灶数目在 1~5 个,具体分布和数量见表 3。SEEG 组 42 例进行手术,不能手术的原因包括双侧或多灶性致病灶 4 例、与功能区高度吻合 1 例。

硬膜下电极组脑电图监测时间在 5~17 d,平均 12.4 d。电刺激出惯常发作或先兆 28 例(与 SEEG 组比较 P<0.05),非惯常发作 24 例。在具备高频检测条件(2013 年后)的 29 例中,13 例检测到高频振荡,其中 9 例与发作期放电高度吻合。27 例进行了功能区相关的电刺激,其中 26 例出现确定性的功能反应,包括运动反应 14 例,感觉反应 13 例,语言 12 例,视觉反应 4 例。根据皮层电极能够确定致病灶位置者 48 例(92.3%),致病灶数目在 1~3 个,具体分布和数量见表 3。硬膜下皮层电极组 46 例

进行手术,不能手术的原因包括多灶性致痫灶1例,与功能区高度吻合1例。

表3 颅内电极监测结果(例,%)

分类	SEEG组	硬膜下皮层电极组
监测时间($\bar{x} \pm s, d$)	15.1 $\pm$ 5.6	12.4 $\pm$ 4.1
电刺激后出现惯常发作或先兆	14(29.2)	28(53.8)*
电刺激后出现后放电	45(93.8)	49(94.2)
出现高频放电	8(38.1)	13(44.8)
与发作期吻合的高频放电	6(28.6)	9(31.0)
电刺激出功能反应	21(84.0)	26(96.3)
致痫灶数量		
单灶	34	39
双灶	8	8
多灶	5	1
致痫灶部位		
颞叶	14	9
额叶	20	23
顶叶	11	14
枕叶	6	5
双侧	4	0
多脑叶(单侧)	6	3
能够确定致痫灶	47(97.9)	48(92.3)
能够手术	42(87.5)	46(88.5)

* 与 SEEG 组比较, $P < 0.05$

4. 手术结果

综合有创和无创性评估结果确定致痫灶,并据此进行手术。SEEG 组 48 例患者中 6 例不能确定致痫灶或存在疑问而放弃手术,此外,有 2 例因对侧存在致痫灶或频繁跌倒发作在切除性手术基础上联合了胼胝体切开术。硬膜下皮层电极组 52 例患者中有 5 例不能确定致痫灶而放弃手术。其余 SEEG 组和硬膜下皮层电极组患者均为切除性手术,手术部位和类型见表 4,两者之间无统计学差异。

表4 手术部位和类型(例)

分类	SEEG组 (n=42)	硬膜下皮层电极组 (n=46)
手术部位		
额叶	19	23
颞叶	13	9
顶叶	11	13
枕叶	4	4
多脑叶	5	3
手术类型		
局部皮质切除术	10	16
局部病灶+皮质切除术	16	18
单脑叶切除术	11	9
多脑叶切除术	5	3
胼胝体切开术	2	0

SEEG 组术后随访 6 ~ 29 月,癫痫完全控制 25 例,术后存在稀少发作 6 例,术后发作明显减少(减少 > 75%) 4 例,改善不显著 7 例。硬膜下皮层

电极组术后随访 7 ~ 36 个月,癫痫完全控制 24 例,术后存在稀少发作 8 例,发作明显减少 5 例,改善不显著 9 例,与 SEEG 组比较无差异($P < 0.05$)。两组术后平均智力较术前均稍有改善,但无统计学差异。两组手术和病理检测结果见表 5。

表5 手术结果和病理

分类	SEEG组 (n=42)	硬膜下皮层电极 (n=46)
癫痫控制结果(例,%)		
完全控制	25(59.5)	24(52.2)
稀少发作	6(14.3)	8(15.4)
发作减少75%	4(9.5)	5(10.9)
改善不明显	7(16.7)	9(19.6)
智力(IQ)变化($\bar{x} \pm s$,分)		
术前平均智力	78.3 $\pm$ 14.1	81.6 $\pm$ 13.9
术后平均智力	82.1 $\pm$ 13.6	83.2 $\pm$ 14.4
智力提高值	4.2 $\pm$ 4.0	2.4 $\pm$ 4.6
病理结果(例)		
皮质发育障碍	12	15
肿瘤	3	2
血管畸形	3	1
海马硬化	8	4
非特异性胶质增生	12	17
其它	4	7

5. 并发症

SEEG 组电极置入后出现硬膜下血肿 1 例,脑脊液漏 1 例(缝扎及加压包扎后消失,拔除电极后未发现脑脊液漏)。置入后出现暂时性精神异常 2 例,电极拔出困难 1 例。硬膜下皮层电极组出现硬膜下血肿 3 例,脑脊液漏 3 例(其中 1 例感染),精神异常 2 例。SEEG 组癫痫灶切除后出现颅内感染 1 例,无出血和死亡,永久性神经功能障碍 3 例(瘫痪 1 例,视野缺损 2 例)。硬膜下皮层电极组癫痫灶切除后出现血肿 2 例,头皮感染 2 例,颅内感染 1 例,无死亡,永久性神经功能障碍 2 例(瘫痪 1 例,部分性失语 1 例)。SEEG 组与硬膜下皮层电极在电极置入和手术后的并发症比较,SEEG 组出血和感染的几率更低($P < 0.05$),而在神经并发症方面则相当(表 6)。

讨 论

侵入性颅内脑电图(iEEG)是癫痫致痫灶评估的重要手段,硬膜下皮层电极是目前广泛采用的颅内电极记录方式。与此相对应的是在一些国家和癫痫中心以立体脑电图(SEEG)作为主要的记录方式。两种电极记录方式各有优缺点,因此在如何选择应用时存在争议^[5,7-9]。硬膜下皮层电极由于其广泛和密集的电极点而受推崇^[2,10],而SEEG则由

表 6 两组并发症比较(例,%)

分类	SEEG 组	硬膜下皮层电极
电极置入并发症		
血肿	1	3
脑脊液漏	1	3
感染	0	1
精神异常	2	2
电极拔出困难	1	-
癫痫灶切除并发症		
血肿	0	2
感染	1	3
神经功能障碍	3	2
死亡	0	0
严重并发症	5(10.4)	11(21.2)
出血和感染	2(4.2)	9(17.3)*

* 与 SEEG 组比较, $P < 0.05$

于其能记录深部结构和立体三维性能受到关注^[11-13],但目前尚无两者之间在应用范围、疗效和并发症方面的比较。本组对同期进行的 SEEG 和硬膜下皮层电极的比较结果显示,SEEG 和硬膜下皮层电极记录方式在二次手术后的癫痫控制结果方面并无统计学差异,但 SEEG 具有更少的并发症和更广泛的应用范围。

SEEG 能够记录深部结构,如脑沟、岛叶、内侧结构和脑叶底面等,更由于其立体三维记录方式,从理论上讲相对于硬膜皮层电极可能具有更优的疗效。但此前多个单纯采用硬膜下皮层电极或 SEEG 记录的结果却未能体现这种优势,本组比较两种记录方式的结果同样也未能发现两组之间在疗效方面有统计学差异,这可能与 SEEG 的电极监测点尚无法达到硬膜下皮层电极点密度有关^[9,12]。同时,本组中两种记录方式具有不同适应证,硬膜下皮层电极多在大脑凸面,而 SEEG 的电极则主要在深部结构,病例选择上的差异改变了监测结果并进一步影响了疗效。在本组中,SEEG 组中出现更多的双致痫灶、多致痫灶和双侧致痫灶,这也可能是影响 SEEG 疗效的重要原因。尽管本组未能体现两组之间在疗效上的差异,但从应用的范围来看,SEEG 具有更广的适应范围,可以应用到多脑叶、多致痫灶以及双侧病灶的评估之中^[14-16]。

手术并发症是 iEEG 应用最受关注的问题。硬膜下皮层电极通过较大的颅骨孔或骨瓣将条状或栅状电极置入脑表面,有脑脊液漏、感染、出血等风险,不同的文献报道其出现率在 6% ~ 25%^[17-21]。SEEG 由于其大量深部电极的“盲插”并可能导致出血等并发症而受争议,早期文献报道 SEEG 深部电极并发症的几率较高,但随着影像学和外科技术的发展,

电极置入更加微创精准,近来 MNI 的大宗病例结果显示,SEEG 的总体出血几率已低于 2%,在额叶置入多根电极稍高^[22]。其他癫痫中心的结果也与此相类似,但一直无 SEEG 和硬膜下皮层电极并发症比较的直接报道^[3,23]。本组结果显示,与硬膜下皮层电极比较,SEEG 具有更少的并发症,尤其是出血和感染,其总体出血和感染率已经下降到 4%,这显示 SEEG 技术已取得明显进展,已经能够满足癫痫术前评估的技术需要。

在早期的 SEEG 中,脑血管造影曾被普遍使用,而现代 MRI 技术的发展,如 MRI 薄层扫描、MRI 血管增强和 3D 静脉技术等推广和应用,已能够无创性地构建数字化标准脑,充分显示血管、神经核团等重要结构。同时,影像导航技术的发展,无框架定位系统的精确度已经达到 1 mm,甚至更低程度,术中实时显示更加精确,这可能是本组中 SEEG 出血降低的主要原因,也是我们及一些癫痫中心不再将脑血管造影作为 SEEG 必需技术的理由^[4, 9, 24-26]。与 SEEG 相比,硬膜下皮层电极被放置于脑表面和大脑静脉上,由于硬膜下间隙和液体的存在,电极固定不确实,可能导致电极移位而损伤静脉致出血,而在癫痫发作可加大出血的几率^[17]。在本组中,SEEG 的感染几率低于硬膜下皮层电极,这可能与电极通道有关,SEEG 的皮肤和脑内通道小,放置在颅内电极异物小,减少了感染的风险。同时,SEEG 不需要大骨瓣开颅,创伤小,进一步降低颅内感染几率。在本组中,SEEG 监测的时间较硬膜下皮层电极组更长,这也与感染风险下降,评估团队对避免可能的感染并发症更具有信心有关。

硬膜下电极由于其更多的皮层电极点可能在功能评估中具有优势,并减少持久性神经功能障碍的发生^[1]。此前一直没有两者之间持久性神经功能障碍的报道,在本组结果中 SEEG 较硬膜下电极略高,但统计学上并无差异,可能需要更大宗病例的总结。增加 SEEG 的电极数量可能能够提高 SEEG 的功能学评估结果,同时深部电极和皮层电极的联合应用也是解决功能评估的方法^[1,27,28]。由于 SEEG 的深部电极价格昂贵,在发展中国家,电极置入的数量受到制约,这也是目前制约 SEEG 在发展中国家得到广泛开展的重要因素^[29]。

综上所述,硬膜下皮层电极和 SEEG 监测各自具有优势,需要在个性化评估的基础上选择适合的电极监测方式。同时,由于技术的发展和经验的丰富,SEEG 将成为颅内电极监测的重要方式。

参 考 文 献

- 1 Rei E, Juan B, Imad N, *et al.* Combining stereo-electroencephalography and subdural electrodes in the diagnosis and treatment of medically intractable epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2014, 21(7): 1441-1445.
- 2 Delev D, Send K, Malter M, *et al.* The role of subdural interhemispheric electrodes (IHE) in the presurgical evaluation of epilepsy patients. *World Neurosurgery*, 2015, 7(34): 1010-1016.
- 3 Mehta AD, Labar D, Dean A, *et al.* Frameless stereotactic placement of depth electrodes in epilepsy surgery. *J Neurosurg*, 2005, 102(31): 1040-1045.
- 4 Bararo NM. Stereoelectroencephalography using computerized tomography- or magnetic resonance imaging-guided electrode implantation. *J Neurosurg*, 2006, 104(40): 480-482.
- 5 Centeno RS, Yacubian EM, Caboclo LO, *et al.* Intracranial depth electrodes implantation in the era of image-guided surgery. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(20): 693-698.
- 6 Cossu M, Cardinale F, Castana L, *et al.* Stereo-EEG in children. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(8): 766-778.
- 7 Arya R, Mangano FT, Horn PS, *et al.* Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2013, 54(16): 828-839.
- 8 Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, *et al.* Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(36): 11-28.
- 9 McGonigal A, Bartolomei F, Regis J, *et al.* Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain*, 2007, 130(30): 3169-3183.
- 10 MacDougall KW, Burneo JG, McLachlan RS, *et al.* Outcome of epilepsy surgery in patients investigated with subdural electrodes. *Epilepsy Res*, 2009, 85(12): 235-242.
- 11 Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, *et al.* Insular and insulo-occipital epilepsy in childhood: An SEEG study. *Seizure*, 2014, 23(8): 300-308.
- 12 Cossu M, Cardinale F, Colombo N, *et al.* Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy. *J Neurosurg*, 2005, 103(31): 333-343.
- 13 Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, *et al.* Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *NeuroImage*, 2012, 61(12): 591-598.
- 14 Murphy MA, O'Brien TJ, Cook MJ. Insertion of depth electrodes with or without subdural grids using frameless stereotactic guidance systems-technique and outcome. *Br J Neurosurg*, 2002, 16(9): 119-125.
- 15 Vadera S, Mullin J, Bulacio J, *et al.* Stereoelectroencephalography following subdural grid placement for difficult to localize epilepsy. *Neurosurgery*, 2013, 72(10): 723-729.
- 16 McGonigal A, Gavaret M, Da Fonseca AT, *et al.* MRI-negative prefrontal epilepsy due to cortical dysplasia explored by stereoelectroencephalography (SEEG). *Epileptic Disord*, 2008, 10(8): 330-338.
- 17 Lee WS, Lee JK, Lee SA, *et al.* Complications and results of subdural grid electrode implantation in epilepsy surgery. *Surgical Neurology*, 2000, 54(4): 346-351.
- 18 Van Gompel JJ, Worrell GA, Bell ML, *et al.* Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: techniques, complications, and outcomes. *Neurosurgery*, 2008, 63(20): 496-505.
- 19 Wong CH, Birkett J, Byth K, *et al.* Risk factors for complications during intracranial electrode recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochirurgica*, 2009, 151(22): 37-50.
- 20 Wiggins GC, Elisevich K, Smith BJ, *et al.* Morbidity and infection in combined subdural grid and strip electrode investigation for intractable epilepsy. *Epilepsy Res*, 1999, 37(10): 73-80.
- 21 Sperling MR. Clinical challenges in invasive monitoring in epilepsy surgery. *Epilepsia*, 1997, 38(12): 6-12.
- 22 De Almeida AN, Olivier A, Quesney F, *et al.* Efficacy of and morbidity associated with stereoelectroencephalography using computerized tomography or magnetic resonance imaging-guided electrode implantation. *J Neurosurg*, 2006, 104(44): 483-487.
- 23 Cardinale F, Cossu M, Castana L, *et al.* Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*, 2013, 72(20): 353-366.
- 24 Guenet M, Isnard J, Ryvlin P, *et al.* Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. Stereotact Funct Neurosurg*, 2001, 77(21): 29-32.
- 25 Serra C, Huppertz HJ, Kockro RA. Rapid and accurate anatomical localization of implanted subdural electrodes in a virtual reality environment. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2013, 74(20): 175-182.
- 26 Widmann G, Schullian P, Ortler M, *et al.* Frameless stereotactic targeting devices: technical features, targeting errors and clinical results. *Int J Med Robot*, 2012, 8(2): 1-16.
- 27 Kahane P, Landre E, Minotti L, *et al.* The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord*, 2006, 8(2): 16-26.
- 28 Cossu M, Cardinale F, Castana L, *et al.* Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *J Neurosurgery*, 2005, 57(21): 706-718.
- 29 Gonzalez-Martinez J, Mullin J, Vadera S, *et al.* Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy. *J Neurosurg*, 2014, 120(3): 639-44.

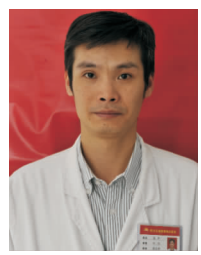
颞叶癫痫术后左乙拉西坦和拉莫三嗪联合用药与丙戊酸钠单药的疗效比较

陈杰¹ 田欢¹ 雷町²

1 四川石油管理局总医院神经外科(成都,610213);2 四川大学华西医院神经外科(成都,610041)

【摘要】 目的 比较颞叶癫痫患者术后左乙拉西坦和拉莫三嗪联合用药与丙戊酸钠治疗的疗效及安全性。**方法** 选择四川大学华西医院 2012 年 8 月-2014 年 8 月行手术治疗的 186 例颞叶癫痫,术后根据所用抗癫痫药物不同分为左乙拉西坦和拉莫三嗪联合用药组 98 例与丙戊酸钠单药组 88 例,抗癫痫治疗随访 12~48 个月,观察疗效及不良反应,计算保留率及不良反应发生率。**结果** 联合用药组 Engel I 级率为 72.4% (71 例),II 级率为 17.3% (17 例),III 级率为 7.1% (7 例),IV 级率为 3.2% (3 例);单药组 Engel I 级率为 67.0% (59 例),II 级率为 21.6% (19 例),III 级率为 9.1% (8 例),IV 级率为 2.3% (2 例),两组各级比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。联合用药组保留率和不良反应发生率分别为 90.8% (89 例)、15.3% (15 例),单药组为 80.7% (71 例)、36.4% (32 例),组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 颞叶癫痫手术后左乙拉西坦和拉莫三嗪联合使用和丙戊酸钠单药治疗均取得良好的疗效,且左乙拉西坦和拉莫三嗪在保留率及减少不良反应发生率方面更具优势。

【关键词】 颞叶癫痫; 术后; 左乙拉西坦; 拉莫三嗪; 丙戊酸钠; 疗效比较



陈杰,医学学士,主治医师,四川石油管理局总医院神经外科副主任,中华医学会会员。
E-mail: k3g3b3@163.com

Curative effect of levetiracetam combined with lamotrigine and sodium valproate postoperative patients with temporal lobe epilepsy CHEN Jie¹, TIAN Huan¹, LEI ding². 1. Department of Neurosurgery, Sichuan Petroleum Hospital, Chengdu 610213, China; 2. Department of Neurosurgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: LEI Ding, E-mail: leidicke18@tom.com

【Abstract】 Objective To compare the curative effect of levetiracetam combined with lamotrigine and sodium valproate on postoperative patients with temporal lobe epilepsy. **Methods** A total of 186 postoperative patients with temporal lobe epilepsy during August 2012 to August 2014 in our hospital were divided into levetiracetam combined with lamotrigine group ($n=98$), and sodium valproate group ($n=88$) based on postoperative different antiepileptic drugs treatment. Antiepileptic treatment were followed up for 12~48 months. Curative effect and adverse reaction were observed. Reservation rates and incidence rates of adverse reaction were calculated in the two groups. **Results** In levetiracetam combined with lamotrigine group, Engel I ratio was 72.4% (71), Engel II ratio was 17.3% (17), Engel III ratio was 7.1% (7), and Engel IV ratio was 3.2% (3); in sodium valproate group, Engel I ratio was 67.0% (59), Engel II ratio was 21.6% (19), Engel III ratio was 9.1% (8), and Engel IV ratio was 2.3% (2), and the difference was not statistically significant in the same grade of two groups ($P>0.05$). Reservation rate and incidence rate of adverse reaction in levetiracetam combined with lamotrigine group were 90.8% (89) and 15.3% (15) respectively. While those in sodium valproate group were 80.7% (71) and 36.4% (32) respectively. The differences were statistically significant between the two groups ($P<0.05$). **Conclusions** Levetiracetam combined with lamotrigine treatment on postoperative patients with temporal lobe epilepsy may have better curative effects than sodium valproate treatment, and levetiracetam combined with lamotrigine has its advantage in reservation rate and less adverse reaction.

【Key words】 Temporal lobe epilepsy; Postoperation; Levetiracetam; Lamotrigine; Sodium valproate; Efficacy comparison

颞叶癫痫是药物难治性癫痫中最常见的一种类型,约占难治性的 50%,但手术治疗效果已得到临床广泛认可^[1-3],患者术后一般需服用抗癫痫药物治疗 2 年以上,根据术后复查脑电图情况进行减药或停药。对于颞叶癫痫患者,术后可选用左乙拉西坦、拉莫三嗪、丙戊酸钠等广谱抗癫痫药物^[4]。现对四川大学华西医院神经外科 2012 年 8 月-2014 年 8 月颞叶癫痫行手术治疗的患者,术后以左乙拉西坦和拉莫三嗪联合使用与单独应用丙戊酸钠治疗,且随访资料完整的 186 例病例进行分组比较,对术后用药的疗效及安全性进行分析。

资料与方法

1. 一般资料

2012 年 8 月-2014 年 8 月颞叶癫痫行手术治疗的 患者 186 例,其中男 99 例,女 87 例;年龄 9 ~ 53 岁,平均 26 岁。病程 3 ~ 35 年,平均 12 年。

2. 临床表现

186 例颞叶癫痫中复杂部分性发作 46 例,复杂部分性发作继发全身强直-阵挛性发作 38 例,单纯部分性发作 23 例,单纯部分性发作继发复杂部分性发作 34 例,单纯部分性发作继发全身强直-阵挛性发作 19 例,单纯全身强直-阵挛性发作 26 例。发作频率每月 3 ~ 20 次,术前均经正规抗癫痫药物治疗 2 年无效。

3. 医技检查

3.1 影像学检查

所有患者行头颅 3.0T MRI 检查,包括冠状位海马成像。显示结构性异常 154 例,其中海马硬化 122 例,颞叶萎缩 89 例,脑软化灶 42 例,海绵状血管瘤 12 例,蛛网膜囊肿 8 例,节细胞瘤 2 例。

3.2 神经电生理检查

术前所有患者经标准长程头皮脑电图监测,其中 157 例监测过程中有癫痫发作。颞叶局限性痫样放电 85 例,额颞叶痫样放电(颞叶起始)32 例,颞顶叶痫样放电(颞叶起始)18 例,双颞叶痫样放电(一侧颞叶起始)22 例。

4. 手术方式

以术前脑电图及影像学检查结果为依据,行颞部马蹄形瓣入路,术中再次进行皮层和深部脑电图监测确认。行单纯前颞叶及海马切除 141 例,前颞叶及海马切除 + 其他脑叶致痫灶切除或低频热灼术 45 例。

5. 分组及用药

患者术后根据入院顺序分为左乙拉西坦和拉莫

三嗪联合用药组与丙戊酸钠单药组,两组均于术后 2 d 开始口服抗癫痫药物,入组患者均无其他神经系统疾病,血液分析及肝肾功能基本正常。联合用药组 98 例,男 58 例,女 40 例;年龄 17 ~ 41 岁,平均 26.5 岁。予口服左乙拉西坦片 600 ~ 1 200 mg/d,平均 900 mg/d,分 2 次口服;拉莫三嗪片 200 ~ 400 mg/d,平均 300 mg/d,分 2 次口服。单药组 88 例,男 46 例,女 42 例;年龄 19 ~ 44 岁,平均 28.2 岁。予口服丙戊酸钠缓释片 400 ~ 1 200 mg/d,平均 700 mg/d,分 2 次口服,有效血药浓度 4 ~ 12 mg/L 为标准。两组性别、年龄等一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者一般临床资料

分组	联合用药组		单药组	
性别	男	女	男	女
例数	58	40	46	42
年龄(岁)	17 ~ 41(平均 26.5)		19 ~ 44(平均 28.2)	
服药时间(年)	>2		>2	
剂量(mg/d)	左乙拉西坦 60 ~ 1 200		丙戊酸钠 400 ~ 1 200	
	拉莫三嗪 200 ~ 400			

6. 观察指标及标准

两组治疗效果按 Engel 标准进行评定^[5],即 I 级:术后无癫痫发作;II 级:癫痫极少发作,每年 1 ~ 2 次;III 级:癫痫发作频率减少 75% 以上;IV 级:无效。观察并比较两组的保留率及不良反应发生率, P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

7. 统计学方法

数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行处理。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验, $\alpha=0.05$ 为检验水准, P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效比较

所有患者术后医嘱下正规服用抗癫痫药物,根据临床发作情况、脑电图检查结果决定是否减药或停药。本研究随访 12 ~ 48 个月,平均 23 个月。疗效按 Engel 标准评定显示:联合用药组 Engel I 级率为 72.4%(71 例),II 级率为 17.3%(17 例),III 级率为 7.1%(7 例),IV 级率为 3.2%(3 例);单药组 Engel I 级率为 67.0%(59 例),II 级率为 21.6%(19 例),III 级率为 9.1%(8 例),IV 级率为 2.3%(2 例),两组术后抗癫痫治疗效果均较好,各级组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 保留率及不良反应发生率比较

联合用药组出现不良反应 15 例(15.3%);因不良反应更换药物退出研究 9 例,保留率为

90.8%。15 例中 5 例出现皮疹,其中 2 例减少药量后症状缓解,继续服用,3 例减少药量后症状未缓解而换药;4 例出现严重头晕不能正常学习而换药;1 例明显恶心伴腹泻而换药;1 例出现明显无力而换药;1 例出现头晕,减少药量后症状消失,继续服用;2 例恶心伴腹泻,减少药量后症状消失,继续服用;1 例出现情绪易怒,减少药量后症状消失,继续服用。单药组出现不良反应 32 例(36.4%);因不良反应更换药物退出研究 17 例,保留率为 80.7%。32 例中 5 例因出现丙戊酸钠脑病而换药;8 例出现严重头痛、头晕换药;11 例出现头晕,减少药量后症状消失,继续服用;4 例出现血小板减少,加服升血小板药物,2 周后复查正常,继续服用;4 例出现肝功能异常(丙氨酸转氨酶 > 60 U/L,正常值 0 ~ 40 U/L)后换药。两组保留率、不良反应发生率比较差异有统计学意义,见表 2。

表 2 两组保留率及不良反应率比较

分类	联合用药组	单药组	χ^2 值	P 值
保留率	90.8%	80.7%	4.22	0.04
不良反应率	15.3%	36.4%	4.17	0.04

讨 论

目前认为颞叶是癫痫的好发部位,颞叶癫痫是难治性癫痫中最常见的类型,手术切除是治疗颞叶癫痫的有效手段^[1-3]。由于手术本身的干扰及术后周围组织的胶质增生,仍可能引起癫痫发作,因此术后建议患者服用抗癫痫药物 2 年以上,术后的药物包括左乙拉西坦、拉莫三嗪、丙戊酸钠等广谱抗癫痫药物,可明显提高患者的完全缓解率。本组患者均来自同一科室,应用同一评价标准,且手术方法和操作均采用相同术式,具有极大的相似性,研究结果表明术后联合用药组和丙戊酸钠单药组治疗效果均良好,Engel I 级分别达到 69.7% 和 62.9%,两组间比较差异无统计学意义。左乙拉西坦拉为吡咯烷酮衍生物,其化学结构不同于传统的抗癫痫药物。具有较强的抗癫痫作用,其作用机制:① 与脑内突触囊泡蛋白 SV2A 结合,与抑制痫性放电密切相关;② 抑制海马 CA1 区锥体神经元高电压激活的 N-型钙通道;③ 通过解除负性变构剂(β-carbolines 和锌)对 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能和甘氨酸能神经元的抑制;④ 阻断大脑皮层 GABA 受体下调,并将下调的受体滞留于海马而增强 GABA 对神经元回路的抑制作用。体内和体外试验表明,本品未改变细胞特性和神经传递功能,对癫痫部分性和全身性发作有效。有效量和中毒量相差远,安全

性较好^[6,7]。拉莫三嗪是一种封闭电压应用依从性的钠离子高通道阻滞剂,它产生一种应用和电压依从性阻滞持续的反复放电,同时抑制病理性谷氨酸释放(这种氨基酸对癫痫发作的形成起着关键性的作用),也抑制谷氨酸诱发的动作电位的爆发。左乙拉西坦为新型部分性抗癫痫药物,不影响拉莫三嗪血药浓度,拉莫三嗪亦不影响左乙拉西坦的药代动力学特征^[8-10]。丙戊酸钠被长期广泛应用于临床,但不良反应以胃肠系统异常(恶心、上腹痛和腹泻)、血小板减少等为主,严重时出现丙戊酸钠脑病^[11]。本研究中,丙戊酸钠组 4 例产生丙戊酸钠脑病,经停药后好转,但一旦术后出现丙戊酸钠脑病,可能产生较为严重的后果。本研究中联合用药组保留率高于丙戊酸钠单药组,不良反应率也较丙戊酸钠单药组低,差异均有统计学意义。联合用药组不良反应表现为局部皮疹、嗜睡等,未出现 Stevens-Johnson 综合征等严重并发症;而丙戊酸钠单药组出现较严重的丙戊酸钠脑病。本研究结果显示颞叶癫痫患者手术后左乙拉西坦和拉莫三嗪联合用药与丙戊酸钠均可取得良好的疗效,为防止出现严重的不良反应,临床应根据患者病情缓慢加量,并在服药初期监测血小板水平及肝、肾功能。相对于丙戊酸钠,左乙拉西坦和拉莫三嗪严重不良反应发生率更低。

参 考 文 献

1 刘宗惠. 癫痫外科治疗进展. 中华神经外科杂志, 2000, 16(增刊): 67-70.

2 Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2014, 55 (6): 886-892.

3 Berkovic SF. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(5):470.

4 郑康, 吴刚, 王硕. 神经外科术后早期癫痫的治疗及病因研究. 中华神经医学杂志, 2006, 5(1): 73-75.

5 栾国明. 颞叶癫痫的外科治疗. 中国全科医学, 2006, 9(17): 1408-1409.

6 Carunchio I, Pieri M, Ciotti MT, *et al.* Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 654-662.

7 Striano P, Goppola A, Pezzella M, *et al.* An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, 2007, 69(3): 250-254.

8 丁庆明, 任连坤. 抗癫痫新药左乙拉西坦的临床应用和安全性. 药物不良反应杂志, 2007, 9(4): 295.

9 郑乃智, 张慧娟, 宋旭霞. 拉莫三嗪添加治疗难治性癫痫的临床观察. 临床神经电生理学杂志, 2006, 15(4): 222-228.

10 罗榕, 刘凌, 司洋. 拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性分析. 现代预防医学杂志, 2011, 38(21): 4550-4554.

11 渝东山, 李广录, 汪春运. 丙戊酸钠的不良反应研究新进展. 国际神经病学 神经外科学杂志, 2005, 32(4): 319-321.

磁共振波谱结合长程视频脑电图在颞叶癫痫手术中的临床应用

王焕明 胡飞 陈俊 熊玉波 陈阳
武汉脑科医院·长航总医院神经外科(武汉,430010)

【摘要】 目的 探讨磁共振波谱(MRS)结合长程视频脑电图(VEEG)在颞叶癫痫手术中的应用价值。**方法** 收集2009年7月-2012年12月于武汉脑科医院采用MRS和VEEG行定位诊断,并行前颞叶切除的51例患者资料,其中男31例,女20例;年龄4~62岁。病程4~10年。临床表现为复杂部分性发作10例,部分性继发全身性发作12例,全身强直-阵挛性发作29例。MRS检查提示左侧海马硬化26例,右侧海马硬化25例。VEEG监测提示左颞异常放电26例,右颞异常放电25例。结合患者的临床表现、MRS和VEEG监测结果,对所有患者行前颞叶切除术(包括大部分海马和杏仁核)。**结果** 51例的术后均获得门诊随访,随访时间1~3年,随访发现36例癫痫发作完全消失(Engle I级),11例术后较术前显著改善(Engle II级),4例效果不佳(Engle IV级),手术总有效率92.16%。**结论** MRS结合VEEG对颞叶癫痫有明显的定位诊断价值,对诊断明确的颞叶癫痫患者行前颞叶切除术,术后疗效较满意。

【关键词】 颞叶癫痫; 磁共振波谱; 长程视频脑电图



王焕明,医学博士,主任医师,现任武汉脑科医院·长航总医院神经外科主任,中国抗癫痫协会理事,湖北省暨武汉市脑电图及神经电生理学会委员。E-mail: 1808381741@qq.com

Clinical application of MRS combined with long-term VEEG on the surgical treatment of temporal lobe epilepsy WANG Huanming, HU Fei, CHEN Jun, XIONG Yubo, CHEN Yang. Department of Neurosurgery, Wuhan Brain Hospital & Changhang General Hospital, Wuhan, 430010, China
Corresponding author: WANG Huanming, E-mail: 1808381741@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the application value of MRS combined with VEEG on the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. **Methods** There were 31 males and 20 females, age between 4 and 62 years. Their illness duration ranged from 4 to 10 years. The clinical manifestations showed complex partial seizure in 10 cases, secondary generalized seizure in 12 and generalized tonic-clonic seizure in 29. Based on their results of clinical manifestations, MRS and VEEG results, all the patients underwent anterior temporal lobectomy(including the most parts of the hippocampus and amygdala). **Results** The follow-up of 1~3 years after the operation showed seizure free in 36 cases(Engle I), and significant improvement in 11(Engle II), no improvement in 4 cases(Engle IV). The overall effective rate was 92.16%. **Conclusions** MRS combined with VEEG has significant localization value for temporal lobe epilepsy. The prognosis of postoperative result is quiet good to the patient of typical temporal lobe epilepsy after anterior temporal lobectomy.

【Ket words】 Temporal lobe epilepsy; MRS; VEEG

自2009年7月-2012年12月,我院采用磁共振波谱(MRS)和长程视频脑电图(VEEG)对51例颞叶癫痫(TLE)患者进行定位诊断,并行前颞叶切除(包括大部分海马和杏仁核),术后取得了较满意的效果,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料

本组51例患者中男31例,女20例;年龄4~62岁,平均35.1岁。病程4~10年,平均6.4年。可能病因:脑炎脑膜炎13例,高热15例,颅脑外伤5例,余18例未发现明确病因。所有患者均经过2年以上正规内科抗癫痫药物治疗,癫痫控制效果不佳,每月癫痫发作均在4次以上,且严重影响患者

的生活和学习。

2. 临床表现

51 例患者中临床表现为复杂部分性发作 10 例,包括幻听 4 例,恐惧感 2 例,发作时自言自语、手不自主摸索 4 例;部分性继发全身性发作 12 例;全身强直-阵挛性发作 29 例。7 例患者发作前有先兆,表现为头痛、头晕或胃气上升感。

3. 磁共振波谱分析

所有患者均行 MRI 检查,除进行常规的 T1WI 和 T2WI 序列扫描外,加行 FLAIR 序列扫描。同时全部患者均行双侧海马 MRS,观察海马区域各物质所代表的曲线,氮-乙酰天门冬氨酸(NAA)的化学移位峰位于 2.02 ppm,肌酸(Cr)化学移位峰位于 3.03 ppm,胆碱(Cho)化学移位峰位于 3.22 ppm。应用计算机分析软件自动识别并计算,对 NAA、Cr、Cho 波峰进行积分并计算峰下面积,所得数值代表各物质的浓度,并计算出双侧海马 NAA/(Cho + Cr)比值,MRS 显示 NAA 峰明显下降和(或)NAA/(Cho + Cr)比值 < 0.72 确诊海马硬化(Hippocampus sclerosis,HS)。MRS 检查提示 HS 左侧为 26 例,右侧为 25 例。

4. 视频脑电图监测

采用美国 Biologic 公司 128 导 VEEG 系统,按国际 10-20 系统安放电极,于两侧颞弓中点下缘 2 cm 乙状切迹处垂直进针插入两根蝶骨针达卵圆孔,进行 VEEG 监测,尽可能多的捕捉发作期脑电图变化(至少 2~3 次)。24 h 的 VEEG 监测提示异常放电左颞 26 例,右颞 25 例。

5. 手术方法

结合患者临床表现、MRS 和 VEEG 检查结果,对所有患者行前颞叶切除术(包括大部分海马和杏仁核),手术在全麻下进行。采用改良翼点入路切口,咬除部分颞鳞及蝶骨嵴外 1/3 达中颅窝底,使骨窗下缘低至中颅窝底,以蝶骨嵴为中心瓣状剪开硬膜,临时将硬膜悬吊于骨缘的骨膜上后,先行颞叶皮层(颞上、中、下回)脑电图监测和深部电极(海马、杏仁核)脑电图监测,然后切除前颞叶(左侧 4.5~5.0 cm,右侧 5.0~6.0 cm),最后切除大部分海马和杏仁核,切除完后再复查术中皮层脑电图,若发现仍有异常放电,则辅以皮层热灼术,直至监测无明显异常放电为止。术腔止血彻底后严密缝合硬膜,骨瓣还纳固定,逐层缝合头皮各层,置硬膜外引流一根。术毕标本送组织病理学检查。

结 果

1. 术中情况

所有患者术中皮层电极脑电图和深部电极脑电图均发现颞叶皮层和海马、杏仁核有异常放电,在行前颞叶切除(包括大部分海马和杏仁核)术后,有 27 例复查皮层电极脑电图提示仍有少许异常放电,予手术侧术腔周围皮层热灼后,异常放电消失,波幅明显下降,仅见部分慢波发放。

2. 术后结果

51 例患者术后均出现发热,经过抗炎、腰椎穿刺及支持治疗后渐好转。所有患者术后第一天均行 CT 复查,均提示前颞叶切除术后改变;术后 1 周均行常规脑电图复查,均见手术侧有慢波改变。术后病理学检查发现,颞叶皮层、海马和杏仁核神经元显著减少、广泛萎缩、嗜酸性改变,胶质细胞弥漫增生,有卫星现象,见图 1。

3. 随访结果

51 例患者均经过 1~3 年的门诊随访,平均随访期 1.67 年。36 例癫痫发作完全消失,但均长期服用抗癫痫药物如卡马西平、丙戊酸钠、奥卡西平或(和)苯巴比妥钠等治疗,且抗癫痫药物的种类及剂量较术前明显减少(Engle I 级);11 例术后较术前显著改善,仅偶有癫痫发作,且发作频率和发作程度均较术前明显减轻,一直坚持继续服用抗癫痫药物,且抗癫痫药物的种类及剂量与术前基本相同(Engle II 级);4 例效果不佳,发作频率及程度与术前基本相同,且抗癫痫药物的剂量及种类较术前有增加(Engle IV 级),手术总有效率 92.16%。

讨 论

颞叶癫痫(TLE)占药物难治性癫痫的 60%~80%,其中 60%~90% 可通过手术治疗。TLE 的临床症状学有特征性的表现:发作的起始和结束均较缓慢,持续时间常 > 1 min,常常有植物神经或精神先兆(胃气上升感、恐惧、心慌、面部发红等),发作时常表现为行动停顿、凝视、口消化道自动症等;与额叶癫痫的突发突止和过度运动自动症形成鲜明的对比,对致痫灶的定位有较大的参考价值^[1]。

HS 是难治性 TLE 最常见的病理学类型,又称颞叶内侧硬化。典型病理所见为海马结构的神经细胞脱失和胶质细胞增生,往往同时伴有颞叶萎缩。其可能的原因与婴幼儿儿童时期的各种损伤(外伤、惊厥、高热等)有关。婴幼儿时期海马等结构处于生长成熟时期,同时由于海马结构的易损性,各种外伤容易造成海马神经元死亡丢失,而神经细胞的丢失刺激了剩余神经元的生长和异常神经元突触的重组,这些重组的网络引起异常放电,从而诱发癫痫^[2]。

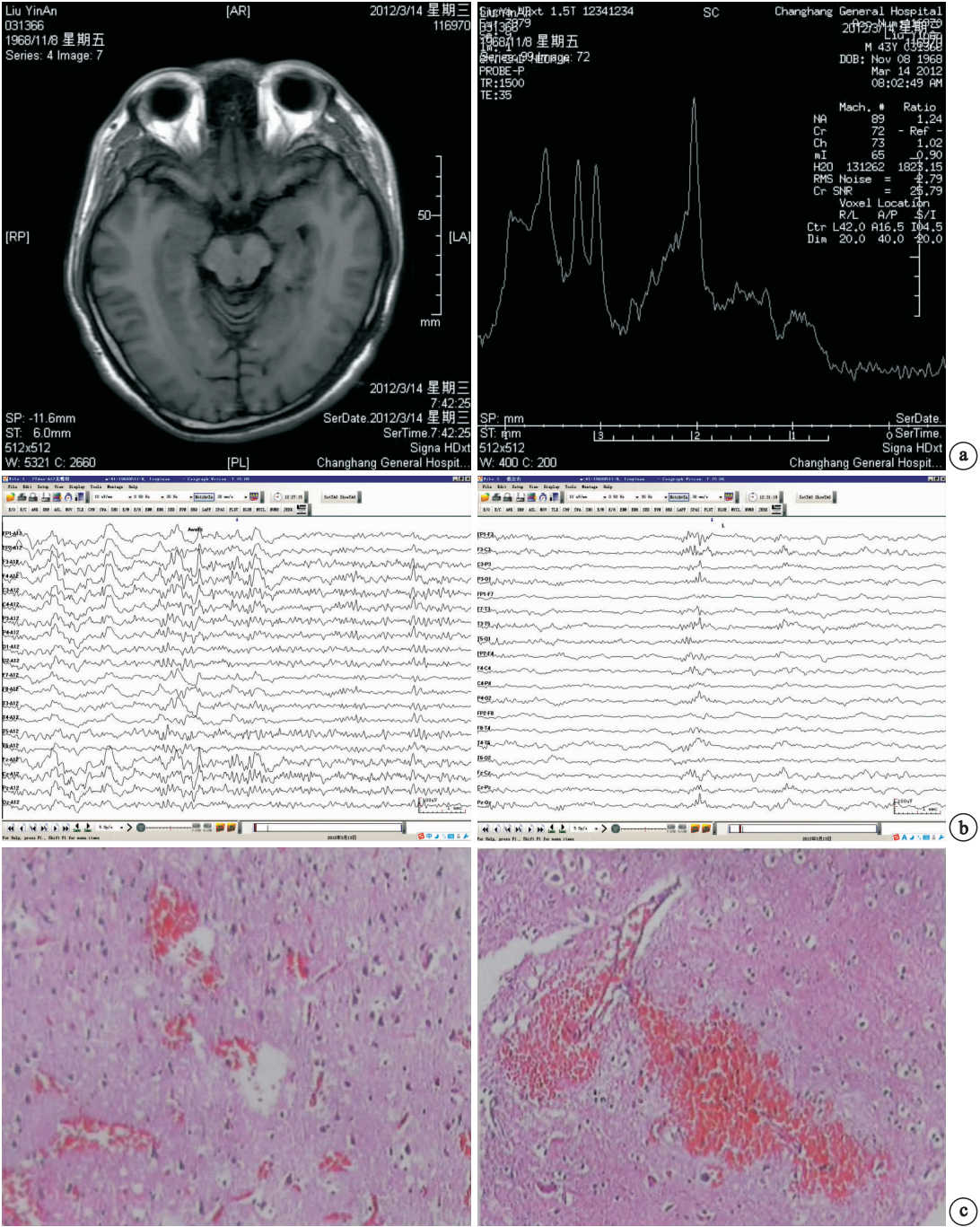


图1 患者 男,43岁。因发作性四肢抽搐伴意识不清10年入院,曾系统服用卡马西平、丙戊酸钠、托吡酯等药物治疗,效果不佳,每月发作1~2次,入院诊断难治性癫痫 a MRS检查示左侧HS;b VEEG监测示左颞叶有异常放电;c 术后病理学检查证实为左侧HS

MRS可以敏感地测定局部脑区重要的代谢物浓度;通过细胞的代谢变化反映病灶的病理改变,如神经元损伤和神经胶质细胞增生等。MRS常测物质是NAA、Cr和Cho。NAA峰值降低提示神经元数目减少,Cr和Cho峰值升高提示胶质增生。由于Cr和Cho峰在谱线有部分重叠。故综合计算它们的信号强度,以消除Cr和Cho峰部分融合导致的峰下面积测量不准确的影响,使定量更加准确。由于测

量方法不同,NAA/(Cr + Cho)的最低正常值也不完全相同;常采用0.72作为最低值,低于此值0.72为异常,提示海马硬化^[3]。本组51例患者MRS检查提示HS左侧为26例,右侧为25例。

MRS能早期诊断HS,可以对轻度的HS进行早期诊断,提高其诊断的敏感性。在HS早期,虽然有神经元变性、缺失及胶质细胞增生,但形态学改变可能不明显;海马神经元缺失后,胶质细胞增生也会使

海马体积缩小不明显;此时常规 MRI 上无形态学改变。MRS 探测脑内代谢产物的异常,只要存在神经元缺失的代谢改变,就可通过代谢物比值反映出病理变化。Connelly 等^[4]对 7 例海马和杏仁核常规表现正常的患者进行 MRS 研究。发现 5 例 NAA/(Cr + Cho)明显减低,表明神经元减少或者胶质增生。

在癫痫发作早期和发作间期,通过 MRS 测量 NAA/(Cr + Cho)比值,可确定神经元及轴突的最大损害部位,进行术前定侧和痫灶定位。癫痫活动引起无氧糖酵解增加,癫痫发作后病灶区乳酸含量增高;因此测定 TLE 局灶的乳酸值可确定致痫灶。在发作间期头皮 EEG 显示有 20% 的癫痫患者是双侧颞叶起源;发作间期颅内电极记录显示约 80% 以上的患者存在双侧颞叶内侧棘波。MRS 能敏感的反映出两侧颞叶代谢产物浓度的变化,准确判断病理改变严重的一侧,为外科手术提供精确定位。Ende 等^[5]研究发现 16 例患者中有 15 例癫痫灶对侧 NAA 下降,12 例对侧 NAA/(Cr + Cho)比值下降。Vennathen 等^[6]对 10 例 TLE 患者进行 MRS 研究,发现术前癫痫灶对侧海马 NAA 减少,术后对侧海马代谢水平恢复,说明癫痫灶反复发作可影响对侧海马,但不造成双侧内侧颞叶硬化。造成双侧 NAA 值下降和(或) NAA/(Cr + Cho)值低于正常值,其原因可能是由于患侧海马放电经过海马联合或后联合传递到对侧海马形成镜影病灶,长时间的发作导致对侧脑组织出现相应的生物化学改变、神经递质失衡、细胞丢失,因此对侧也会出现代谢功能的异常,但代谢异常的程度较患侧轻。单侧颞叶 NAA 浓度降低以及 NAA/(Cr + Cho)比值低的患者,术后预后良好,而双侧颞叶 NAA 浓度均低的患者,预后不佳。

如果 MRS 提示有一侧 HS,同时 VEEG 又发现有同侧颞叶痫样放电,则强烈提示该侧颞叶为致痫灶,若在显微镜下行该侧前颞叶切除,就能使癫痫发作得到满意控制。本组 51 例患者行 MRS 均诊断为 HS,同时 24 h VEEG 监测也提示放电在 HS 的同侧颞叶,故我们对患者进行了前颞叶切除术(包括大部分海马和杏仁核),术中皮层电极和深部电极脑电图监测也证实异常放电的存在,术后组织病理学检查也提示为 HS。本组 51 例均获得 1~3 年门诊随访,结果 36 例癫痫发作完全消失(Engle I 级),11 例术后较术前显著改善(Engle II 级),4 例效果不佳(Engle IV 级),手术总有效率 92.16%。这与其他各研究者结论基本类似,高翔等^[7]对 15 例 TLE 并考虑 HS 的患者实施选择性海马杏仁核切除,结

果全部患者术中在皮层 EEG 及深部 EEG 均发现颞叶内侧痫样放电,手术切除硬化海马后癫痫得到有效控制,术后患者神经心理检查正常。Garcia 等^[8]报道采用 MRI 对 HS 的诊断来进行术前定位,结果术后 96% 患者的癫痫发作得到满意控制。Kilpatrick 等^[9]采用 MRI 对海马扫描与 EEG 结合对 34 例患者进行定位,术后 85% 患者癫痫发作消失。Jack 等^[10]报道术前 MRI 发现 HS 的病例中,术后癫痫发作控制率达 97%;术前 MRI 未发现 HS 的病例,术后只有 42% 的癫痫发作得到控制。周健等^[11]对 MRI 为阴性的 32 例 TLE 患者行前颞叶切除术,结果术后 Engel I 级为 21 例,占 66%;Engel II 级为 4 例,占 12%,Engel III~IV 级为 7 例,占 22%,其中头皮视频脑电图痫波位于一侧颞叶的手术效果较好,86% 可达到 Engel I 级;他们认为对 MRI 阴性的 TLE 患者术前评估要更加全面,如检查结果趋于一致,手术效果良好,特别是癫痫样放电起源于一侧颞叶的手术效果。许尚臣等^[12]对 106 例顽固性 TLE 伴 HS 的患者行手术治疗,其中 23 例行经皮层入路选择性海马杏仁核切除术;23 例行经侧裂选择性海马杏仁核切除术;30 例行前内侧颞叶切除术;30 例行选择性海马杏仁核切除术。随访 6 个月~9 年。采用 Engel 分级表评价癫痫治疗效果,并比较并发症发生率。结果四种术式在对癫痫发作的治疗效果比较上差异无统计学意义,无手术死亡;在并发症发生率方面差异无统计学意义。说明对于经严格筛选的 TLE 伴 HS,四种手术方式在疗效和安全性方面相当,可根据医生手术经验加以选择。

参 考 文 献

- 1 谭启富,李龄,吴承远. 癫痫外科学. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2012,110-111.
- 2 Kuzniecky R, dela Sayette V, Etheir R, *et al.* Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathologic correlation. *Ann Neurol*, 1987, 22(8): 341-347.
- 3 罗超,陈元媛,赵林,等. 1H-MRS 磁共振波谱分析对海马硬化诊断的评价. *临床军医杂志*, 2011, 39(1): 117-119.
- 4 Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1998, 51(16): 61-66.
- 5 Ende GR, Laxer KD, Konwilton RC, *et al.* Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*, 1997, 202(45): 809-817.
- 6 Vernnathen P, Ende G, Laxer KD, *et al.* Temporal lobectomy for epilepsy: recovery of the contralateral hippocampus measured by 1H-MRS. *Neurology*, 2002, 59(10): 633-636.
- 7 高翔,江澄川,洪震,等. 海马硬化与颞叶癫痫的关系. 上海

医科大学学报, 2000, 27(2): 115-116.

8 Garcia PA, Laxer KD, Bartaro NM, *et al.* Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients underlying temporal lobectomy for medically refractory seizure. *Epilepsia*, 1994, 35(4): 520-524.

9 Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, *et al.* Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(2): 327-333.

10 Jack CR, Cascino GD, Sharbrough FW, *et al.* Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol*, 1992, 31(1): 138-146.

11 周健, 鲍民, 翟锋, 等. MRI 阴性的颞叶癫痫的外科治疗. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(12): 1241-1243.

12 许尚臣, 邢毅, 栾立明, 等. 不同手术入路治疗海马硬化性颞叶内侧癫痫的比较. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(8): 806-809.

• 纪要 •

PNES Around The World 会议纪要

心因性非痫性发作(PNES)是癫痫常见的鉴别诊断。为了交流该疾病的诊断、病因、治疗等方面的最新知识,世界各地的专家学者们于2015年10月29日在日本长崎成功召开了主题会议——PNES Around The World;let’s learn more about this neglected disorder and see how we might help。与会者们就PNES这一疾病的方方面面进行了详尽的发言讨论。

首先,日本爱知医科大学校长 Youzou Miyake 教授与精神科主任 Kousuke Kanemoto 教授进行了开幕致辞。随后,来自美国布朗大学的 Curt LaFrance 教授介绍了 ILAE 神经精神生物学委员会非痫性发作协作组为PNES制定的一种阶梯式诊断程序:可能的、很可能的、临床确定的,以及记录到的PNES。说明了病史与VEEG监测记录到的发作相结合而得出的诊断是最为可靠的,并强调一旦确认PNES诊断,应对患者及家属就该病进行充分的解释和沟通,并进行心理治疗及药物治疗。来自英国谢菲尔德大学的 Markus Reuber 教授的演讲对PNES的病因进行了探讨,从生物-心理-社会模型的角度说明了什么是PNES;PNES有其遗传基础,一些不良的成长经历也可增加患病的倾向性。具备这种倾向的人在经历短暂的创伤事件后可发展出长期的生物-心理-社会障碍,即PNES,以及伴随的一系列心理、行为及社会问题。接下来,来自世界各地的专家学者们还就PNES的流行病学、经济负担、伴随的智力缺陷与精神问题、儿童PNES等议题进行了发言讨论,并分别介绍了该疾病在世界多地(包括日本、中国、赞比亚和格鲁吉亚)的情况。四川大学华西医院的周东教授进行了题为《PNES in China》的演讲,介绍了PNES在中国的流行病学、临床特点、诊断治疗等方面的现状及部分研究成果。说明了我国的PNES患者相较于西方患者更少有性虐待及身体虐待这类创伤史;在症状学上可分为大动作型、小动作型及无反应型三种发作类型;诊断上,除了金标准VEEG监测外,亦有很多方法可作参考,其中值得重视的是功能磁共振研究发现的PNES患者脑内网络功能的异常改变;治疗上,在中国最常见的是药物治疗,但还有很多患者未得到任何治疗。最后,来自英国卡迪夫大学的 Mike Kerr 教授探索了未来10年PNES的研究及发展方向:①诊断过程将越来越规范、清晰而定义明确;②治疗路径不断发展,心理支持将不再受阻;③患者们将拥有更多的知识和权力;④个体化治疗蓬勃发展,能够更好地分辨疾病发展中关键的个体因素。

本次会议聚集了世界各地治疗及研究PNES的医生及学者。通过对PNES的诊断标准、治疗处理以及各国现状差异的讨论,使我们对该疾病有了更加全面而深刻的理解,能够更好地思考如何在自己的行医过程中优化对PNES患者的医疗服务。未来的疾病诊疗过程将趋于规范化及个体化,对PNES认知及干预水平的不断发展将由全世界有志于此的医疗工作者们共同去推动。

童馨
2015-11

蛛网膜囊肿破裂伴癫痫一例并文献复习

张振兴 王焕明

武汉脑科医院·长航总医院神经外科(武汉,430010)

【摘要】 目的 探讨蛛网膜囊肿破裂并癫痫的诊断、临床特征及治疗方法。**方法** 报道 1 例蛛网膜囊肿破裂并癫痫的临床资料,结合文献探讨该病的诊断、临床特征、治疗方案。**结果** 患者在全麻下行蛛网膜囊肿切除+左侧前颞叶切除+造瘘术,术后患者恢复良好,无特殊不适;随访 3 个月癫痫未再发作。**结论** 蛛网膜囊肿破裂并癫痫极其罕见,经过严格的术前评估,积极手术,术后效果良好。**【关键词】** 蛛网膜囊肿; 蛛网膜囊肿破裂; 癫痫; 硬膜下积液; 手术

One case report and literature review of arachnoid cyst rupture associated with epilepsy ZHANG Zhenxing, WANG Huanming. Department of Neurosurgery, Wuhan Brain Hospital & Changhang General Hospital, Wuhan 430010, China.
Corresponding author: WANG Huanming, E-mail: 1808381741@qq.com

【Abstract】 Objective To review the diagnosis, clinical characteristics and treatment of Arachnoid cyst rupture associated with epilepsy. **Methods** The clinical data of one patient with arachnoid cyst rupture associated with epilepsy was reported and diagnosis, clinical characteristics, the treatment options were discussed with literature reviewed. **Results** We arranged the operation: arachnoid cyst resection and the left anterior temporal lobe resection and colostomy, the patient recovered well postoperatively, without special discomfort, epilepsy did not attack again. **Conclusions** Arachnoid cyst rupture associated with epilepsy is extremely rare, postoperative effect is good through strict preoperative assessment. **【Key words】** Arachnoid cyst; Arachnoid cyst rupture; Epilepsy; Subdural effusion; Surgery

蛛网膜囊肿为由膜包裹的清亮液体的囊肿,可沿蛛网膜生长,出现在有蛛网膜的任何地方,发生率约为颅内占位性病变的 1%。蛛网膜囊肿大部分没有症状,仅少部分患者可出现头痛、癫痫发作、巨脑畸形、精神发育迟缓、呕吐等症状。出现癫痫发作的多为颞叶蛛网膜囊肿,且多见于成人。自发性蛛网膜囊肿破裂相当少见,出现双侧硬膜下积液,且伴发癫痫的极为罕见,文献也罕见报道。现报道 2015 年武汉脑科医院收治 1 例蛛网膜囊肿破裂伴发癫痫,经过严格术前评估后行蛛网膜囊肿切除+左侧前颞叶切除+造瘘术,术后患者恢复良好。现综合相关文献,报道如下。

临床资料

患者 男,23 岁。因“头痛伴双上肢抽搐 2 天”入院。入院体格检查:神志清楚,精神差,双侧瞳孔等大等圆约 3 mm,光反射灵敏,脑膜刺激征阴性,四



张振兴,医学硕士,主治医师。E-mail:240229285@qq.com

肢活动可,肌力肌张力正常,双侧病理征阴性。头部 MRI:左颞蛛网膜囊肿,双侧硬膜下积液;考虑蛛网膜囊肿破裂(图 1)。脑电图:双额、前中颞区少量尖波、尖慢波、不规则慢波不同步散发。予控制癫痫及对症治疗。半月后复查头部 CT 示左颞蛛网膜囊肿,左侧硬膜下积液较前明显增加,右侧硬膜下积液消失(图 2)。脑电图示左颞尖波、尖慢波发放。在全麻下行蛛网膜囊肿切除+左侧前颞叶切除+造瘘术。术中见硬膜张力较高,硬膜下大量淡黄色囊液,予彻底清除,并见左侧颞极有一 4 cm × 4 cm 大小囊肿,其内有大量囊液。先以皮层脑电图监测左颞皮层,见左颞皮层放电明显,在显微镜下先切除囊肿壁,再将左前颞叶切除(包括大部分海马及杏仁核),切除范围距颞极 4.5 cm,复查皮层脑电图见异常放电消失,再将基底池造瘘。术后患者恢复良好,无头痛症状,癫痫未再发作。术后 1 个月复查头部 CT 示蛛网膜囊肿已切除,硬膜下积液消失,无脑积水(图 3);随访 3 个月癫痫未再发作,脑电图未见异常放电。

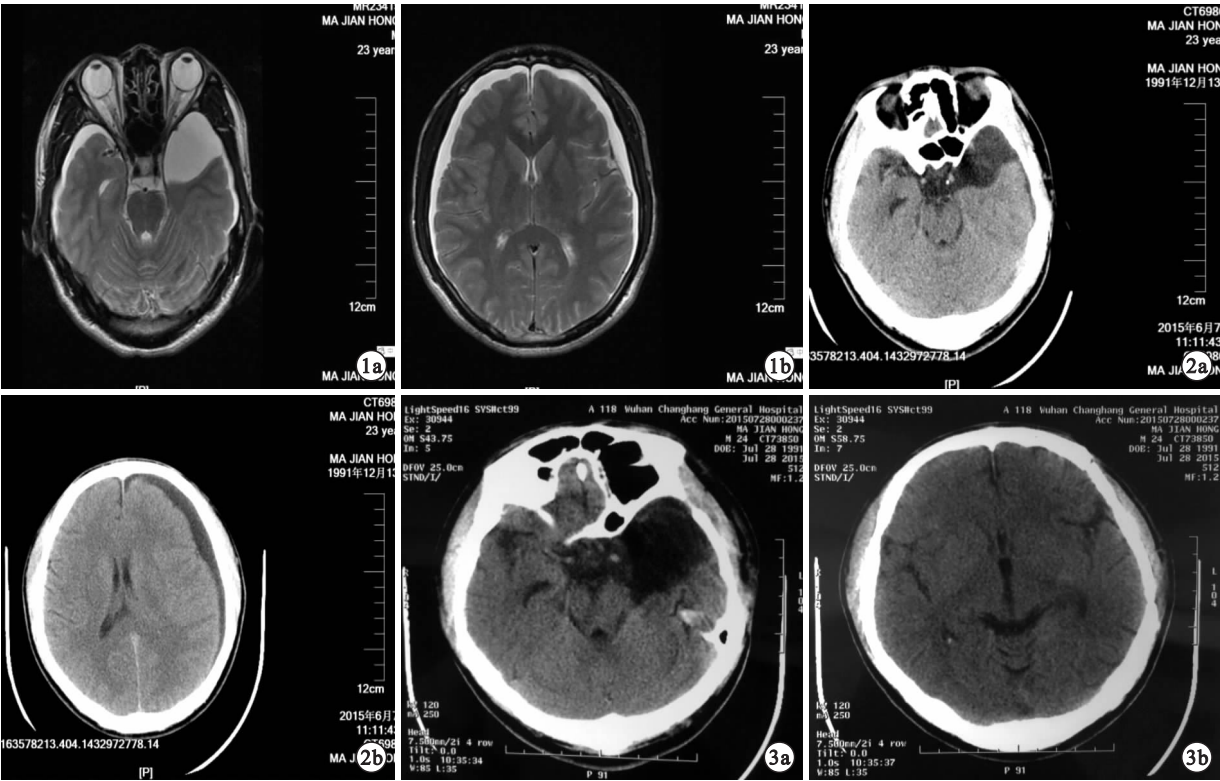


图1 患者入院时头部MRI a示左颞蛛网膜囊肿;b 双侧硬膜下积液,考虑蛛网膜囊肿破裂 **图2** 半月后复查头部CT a左颞蛛网膜囊肿,左侧硬膜下积液较前明显增加;b 右侧硬膜下积液消失 **图3** 术后1个月复查头部CT a蛛网膜囊肿已切除;b 硬膜下积液消失,无脑积水

讨 论

蛛网膜囊肿为颅内良性病变,早在 1831 年 Bright 等^[1]就已经对蛛网膜囊肿进行了探讨。目前认为蛛网膜囊肿的病因分为原发性及继发性两种。原发性多考虑为先天胚胎发育畸形,或组织发育异位;继发性多认为是脑外伤、颅内炎性病变或者颅脑手术后所致。随着医疗技术的进步,CT、MRI 在临床的广泛应用,蛛网膜囊肿的发现率也大为提高。蛛网膜囊肿绝大部分没有明显症状,仅少数患者出现头痛、呕吐、癫痫等症状,其中癫痫发作多见于中颅窝蛛网膜囊肿,特别是颞叶蛛网膜囊肿。

关于蛛网膜囊肿导致癫痫的原因,有文献认为与囊肿直接刺激、局部脑血供减少导致脑萎缩、组织兴奋性氨基酸改变、蛛网膜囊肿长期压迫脑皮层及周边皮层引起皮层病理改变有很大关系^[2]。

Arroyo 等^[3]发现 1.9% 的癫痫患者有蛛网膜囊肿, Morioka 等^[4]也发现 56 例中颅窝蛛网膜囊肿患者中 11 例(19%)有癫痫病史。文献报道颞区蛛网膜囊肿癫痫发病率高于颞区外蛛网膜囊肿癫痫发作^[5,6]。其原因分析认为,颞叶因为其解剖和结构

的特点,对缺血和缺氧及损伤特别敏感,海马特别容易受损而形成癫痫。颞叶蛛网膜囊肿长期压迫颞叶结构时,导致硬化,是容易导致癫痫发作的原因之一。结合本例报道分析,患者出现癫痫的原因可能为:① 左颞蛛网膜囊肿长期压迫颞叶结构,导致颞叶缺血缺氧及损伤^[7,8]; ② 蛛网膜囊肿破裂,产生硬膜下积液,中线结构异位,颅内压高,从而导致癫痫的发生。

对于蛛网膜囊肿合并癫痫发作患者的治疗亦存在很多争议。大量临床实践表明单纯药物治疗对蛛网膜囊肿合并癫痫效果不理想^[2]。目前认为蛛网膜囊肿伴发癫痫患者应积极手术。手术方法的选择在临床应用时应结合病史、发作类型、头部 CT 及 MRI 和脑电图的结果综合考虑。在以往治疗方法中,都误认为癫痫发作的主导因素是蛛网膜囊肿,以为只要解决了囊肿就能解决癫痫,所以只是采取了单纯的蛛网膜囊肿切除、分流、造瘘等手术方法,结果癫痫治愈率低。随着癫痫外科的发展和进步,现在的观点是蛛网膜囊肿合并癫痫患者的治疗重点是以控制癫痫发作为出发点^[9,10],结合头部 CT 及 MRI 和脑电图、术中脑电图等,在术中不仅仅切除蛛网膜

囊肿,而且切除致病脑组织,包括颞叶内侧及杏仁核、海马,并根据术中脑电图结果行皮层热灼术,结果明显的提高了癫痫的控制效率^[5]。王焕明等^[11]报道对 25 例颞叶蛛网膜囊肿伴癫痫的患者,在手术切除蛛网膜囊肿的同时,在皮层脑电图的监测下将癫痫灶一并切除,有效率达 88%。

我们结合本例患者,经过头部影像学检查、术前脑电图明确诊断后在全麻下行蛛网膜囊肿切除+左侧前颞叶切除+造瘘术,术中结合皮层脑电图,清除硬膜下积液,切除囊肿壁,后将左前颞叶切除(包括大部分海马及杏仁核),再行基底池造瘘。患者术后恢复良好,随访 3 个月,癫痫未再发作,复查脑电图示无异常放电,头部 CT 示蛛网膜囊肿消失,未见脑积水等并发症,有效的解决了蛛网膜囊肿及癫痫症状。

随着科学的飞速发展,越来越多的先进技术及设备也将逐步应用在癫痫外科的治疗中。在更加有效的治疗广泛应用在临床,我们认为对于蛛网膜囊肿破裂伴癫痫的患者,一旦确诊,应积极手术治疗,术中结合皮层脑电图,切除囊肿壁及颞叶癫痫病灶,效果良好。

参 考 文 献

1 Bright R. Reports of medical cases selected with a view of

illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy. LongmanReesOrmeBrown and GreenLondon, 1831, 21: 437- 439.

2 武跃辉,王新军,单岍寿,等. 颅内蛛网膜囊肿伴发癫痫致痫灶精确定位及外科治疗. 中国实用医刊,2009,36(12):1-2.

3 Arroyo S,Santamaria J. What is the relationship between arachnoid cysts and seizure foci. Epilepsia, 1997, 38(10): 1098-1102.

4 Morioka T, Nishio S, Suzmki S, *et al.* Chiroidal fissure cyst intemporal horn associated with complex partial seizure. Epilepsia, 1998, 39 (7): 804-808.

5 姚庆和,张华,井晓荣,等. 颅内蛛网膜囊肿伴发癫痫的手术治疗. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2007, 20(1): 15-18.

6 张毅,连亚军. 蛛网膜囊肿与癫痫研究进展. 中国实用神经疾病杂志, 2014,17(6): 121-122.

7 Passero S, Filosomi G, Cioni R, *et al.* Arachnoid cysts of the middle cranial fossa: a clinical, radiological and follow- up study. Acta Neurologica Scandinavica, 1990, 82 (2): 94- 100.

8 Vor der Meche, Braakman R. Arachnoid cysts in the middle cranial fossa: Cause and treatment of progressive and nonprogressive symptoms. J NeurolNeurosurg Psychiatry, 1983, 46 (8): 102-107.

9 程阳泉,韩劲松,熊先. 颅内蛛网膜囊肿继发癫痫的临床研究. 首都医科大学学报, 2004, 25(3): 374-376.

10 孙康健,谭启富,孙克华. 蛛网膜囊肿伴癫痫的外科治疗. 中国解剖与临床, 2000, 5(4): 213-215.

11 王焕明,邵强,胡飞,等. 颞叶蛛网膜囊肿继发癫痫的外科治疗. 临床神经外科杂志, 2015, 12(3): 199-201.

癫痫患儿脑细胞葡萄糖代谢与智商关系的研究

翟琼香¹ 汤志鸿^{1,2} 陈志红¹ 郝英¹ 曾小璐¹ 张宇昕¹

1 广东省人民医院 广东省医学科学院 儿科,广东省神经科学研究所(广州,510080); 2 南方医科大学 研究生学院(广州,510515)

【摘要】 目的 探讨癫痫患儿脑细胞葡萄糖代谢与智商的关系。**方法** 对 78 例癫痫患儿(癫痫组)发作间期采用¹⁸ 氟-脱氧葡萄糖(¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose,¹⁸ F-FDG)正电子发射计算机断层扫描(Positron emission tomography, PET)测定脑组织葡萄糖代谢情况,采用中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)进行智力测试,并与 15 例正常儿童(对照组)智商进行比较。**结果** 癫痫患儿语言智商(Verbal intelligence quotient, VIQ)、操作智商(Performance intelligence quotient, PIQ)、全智商(Full scale intelligence quotient, FIQ)低于对照组($P \leq 0.001$),癫痫患儿 PET 正常组、PET 单灶低代谢组、PET 多灶低代谢组智商差异有统计学意义($P < 0.001$),PET 异常程度与智商水平呈负相关($r_s = -0.549, P < 0.001$),不同半球 PET 异常,VIQ-PIQ 偏差($|VIQ-PIQ| \geq 15$)不同,左半球受损以 $VIQ < PIQ$ 为主,右半球受损以 $VIQ > PIQ$ 为主($P = 0.004$)。**结论** 癫痫患儿智力受损与 PET 异常有相关性,¹⁸ F-FDG PET 检查结合智力测试可更好反映脑细胞损伤部位及程度,评估癫痫患儿智商是否受损、损害程度及智商平衡性。

【关键词】 癫痫患儿; 智商; ¹⁸ F-FDG PET



翟琼香,主任医师,教授,博士生导师,广东省神经科学研究所副所长,广东省人民医院小儿神经科主任,中国抗癫痫协会常务理事,中国抗癫痫协会脑电图及电生理分会常务委员,中国结节性硬化专业委员会委员,广东省小儿神经学组组长。
E-mail: zhaiqiong_xiang@sina.com

Correlation between interictal cerebral glucose hypometabolism and IQ in children with epilepsy
ZHAI Qiongxiang¹, TANG Zhihong^{1,2}, CHEN Zhihong¹, HAO Yin¹, ZENG Xiaolu¹, ZHANG Yuxin¹.
1 Department of Pediatrics, Guangdong General Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangdong Neuroscience, Guangzhou 510080, Guangdong, China ; 2 Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China.

Corresponding author: ZHAI Qiongxiang, E-mail: zhaiqiongxiang@sina.com

【Abstract】 Objective The aim of this study was to understand the relationship between IQ and glucose metabolism in brain cells in a wide variety of epilepsy subjects. **Methods** The study participants were 78 children with epilepsy and 15 healthy children for comparison. All participants were administered the Chinese Wechsler Intelligence Scale for Children (C-WISC). The verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence quotient (PIQ) and full scale intelligence quotient (FIQ) were compared between epileptic children and typically developing children. 78 patients underwent interictal positron emission computed tomography (PET) using 2-deoxy-2-^[18F]fluoro-D-glucose (FDG) as the tracer for evaluating brain glucose metabolism. **Results** VIQ, PIQ and FIQ based on the C-WISC were significantly lower in epileptic children than those in the healthy comparison group ($P < 0.001, P = 0.001$ and $P < 0.001$, respectively). The IQ of patients with normal metabolism, unifocal abnormal hypometabolism and multifocal abnormal hypometabolism determined by PET differed significantly. The extent of the abnormal hypometabolism was negatively correlated with the FIQ ($r_s = -0.549, P < 0.001$). In patients with lateralized hypometabolism based on PET, the VIQ/PIQ discrepancy ($|VIQ-PIQ| \geq 15$ points) scores differed significantly between the left hemisphere abnormal hypometabolism and right hemisphere abnormal hypometabolism subgroups, being negative values in the left and positive values in the right subgroups ($P = 0.004$). **Conclusions** Brain metabolic abnormalities are correlated with IQ, and performing interictal PET along with C-WISC can

better assess the extent of severity of cognitive impairment and VIQ/PIQ discrepancy.

【Key words】 Epileptic children; IQ; ¹⁸F-FDG PET

癫痫是神经系统常见疾病之一，儿童的患病率尤其高，占 1%^[1]，癫痫患儿存在不同程度的认知损害^[2,3]，严重影响了患儿的学习能力和生存质量，癫痫患者的认知功能状况引起越来越多的国内外学者的关注，正电子发射计算机断层扫描（Positron emission tomography，PET）采用¹⁸F-脱氧葡萄糖（¹⁸F-Fluorodeoxyglucose，¹⁸F-FDG）测定脑组织葡萄糖代谢情况，以反映局部脑功能状况。目前关于¹⁸F-FDG PET 的研究报道多见于癫痫术前的定位诊断，而对癫痫患儿脑细胞葡萄糖代谢状况与智商（Intelligence quotient，IQ）关系的研究极少报道。本研究旨在通过对癫痫患儿进行头颅¹⁸F-FDG PET 检测及应用中国修订韦氏儿童智力测验量表（C-WISC）进行智力测试，并对两者关系进行分析，以探讨癫痫患儿脑细胞葡萄糖代谢状况与智商的关系。为早期发现癫痫患儿智力受损和程度，早期干预治疗，减轻及预防脑损伤，提高癫痫患儿生活质量提供理论基础。

资料与方法

1. 研究对象
根据 2010 年国际抗癫痫联盟（ILAE）分类和术语委员会对发作和癫痫分类标准^[4]，选择我院 2010 年 1 月-2013 年 5 月广东省人民医院小儿神经科门诊及住院确诊为癫痫的患儿 78 例。所有患儿经详细询问病史，神经系统体征检查，完善头颅 MRI、长程视频脑电图、PET 检查。其中全面性发作 40 例，局灶性发作 38 例。癫痫组男 42 例，女 36 例，平均年龄（9.25 ± 2.67）岁。患儿病因及癫痫发作类型见表 1。对照组为 15 例正常儿童男 8 例，女 7 例，平均年龄（9.20 ± 2.31）岁；无神经系统疾病史。本研究经该医院伦理委员会批准，所有受试者均获得其家属或监护人知情同意，并签署知情同意书。

2. 方法
2.1 PET 检查

PET 检查前空腹禁食 4 h，微量法测量血糖正常范围，静注 370 Mbg ¹⁸F-FDG，注射后患儿安排在统一的环境中，佩戴眼罩及耳塞以减少外界声光等刺激，在避光、安静的房间内静息。45 min 后进行显像。仰卧 PET 床激光对位，固定头部。图像处理方式：FBP，矩阵为 128 × 128，ZOOM FACTOR：滤波方式：Hann。沿 OM 线横断层、冠状及矢状断层图像

表 1 癫痫组患儿的病因和发作类型	
诊断	例
电临床综合征	30
常染色体显性遗传夜发性额叶癫痫	8
Lennox-Gastaut 综合征	8
伴中央颞区棘波的良性癫痫	7
热性惊厥附加症	5
肌阵挛-失张力癫痫	2
伴有海马硬化的颞叶内侧癫痫	6
由于脑结构-代谢异常所致的癫痫	13
皮质发育畸形	6
结节性硬化症	2
围产期损伤	2
感染	2
血管瘤	1
病因不明的癫痫	29

重建，层厚 5.0 mm。结果由两位有经验的核医学医师同时双盲读片。诊断标准根据潘中允主编的《PET 诊断学》^[5] 低代谢及高代谢的诊断标准进行诊断，低代谢是指病灶放射性浓聚程度低于正常组织，采用标准摄取值进行半定量分析，SUV = 病灶的放射性浓度 / （注射剂量 / 体重）。正常脑皮质、左右两侧脑叶 SUV 值标准参考连续 2 个层面上出现明确的高或低代谢区为异常。PET 结果分为正常、单灶异常（异常代谢灶仅见于单个脑叶）、多灶异常（异常代谢灶见于双侧脑叶或 ≥ 2 个脑叶）。

2.2 智力测试
智力测试与 PET 检查间隔的最长时间为 1 周，PET、IQ 检查前 3 d 患儿无惊厥发作，将患儿置于独立、安静的心理测验室，家属不在场陪同下，严格按照中国韦氏儿童智力量表（C-WISC）^[6] 所要求的方法、提示语和条件对受试儿进行测试。根据测查分数计算言语商（Verbal intelligence quotient，VIQ）、操作智商（Performance intelligence quotient，PIQ）、全智商（Full scale intelligence quotient，FIQ）。

3. 统计学分析
采用 SPSS 13.0 软件进行数据计算与分析。计量资料以均数 ± 标准差表示，方法包括两样本 *t* 检验，单因素方差分析及 SNK-*q* 检验，Spearman 相关分析， χ^2 检验，*P* 值 < 0.05 为有统计学意义。

结 果

1. 癫痫组与对照组智商的比较
癫痫患儿 VIQ、PIQ、FIQ 低于对照组。差异有统计学意义（*P* ≤ 0.001），见表 2。

表 2 癫痫组与对照组智商的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例	VIQ	PIQ	FIQ
癫痫组	78	75.00 $\pm$ 23.98	81.00 $\pm$ 21.04	76.54 $\pm$ 21.43
对照组	15	96.73 $\pm$ 11.71	98.40 $\pm$ 13.03	97.20 $\pm$ 10.80
<i>t</i> 值		-5.347	-3.297	-5.59
<i>P</i> 值		<0.001	0.001	<0.001

2. 癫痫患儿 PET 异常程度与智商水平的关系

癫痫患儿 PET 正常组、PET 单灶低代谢组、PET 多灶低代谢组三组 FIQ 比较,差异有统计学意义 ($P<0.001$);SNK 法组间两两比较,PET 正常组 FIQ 最高,PET 单灶低代谢组次之,PET 多灶低代谢组最低($P<0.05$)。PET 异常程度与智商水平采用 Spearman 相关分析,两者呈负相关($r_s = -0.549$, $P<0.001$),即 PET 异常程度越高,智商水平越低,见表 3,图 1。

3. 癫痫患儿的智商检查

癫痫患儿 VIQ-PIQ 偏差占 46.2% (36/78),PET 不同半球异常,VIQ-PIQ 偏差 (| VIQ-PIQ |

≥ 15)不同,左半球受损以 VIQ < PIQ 为主,右半球受损以 VIQ > PIQ 为主,双侧半球受损以 VIQ < PIQ 为主,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.144$, $P = 0.004$),见表 4。

表 3 癫痫患儿 PET 异常程度与智商水平的比较($\bar{x} \pm s$)

癫痫组	例	FIQ	FIQ (range)
PET 正常组	12	94.67 $\pm$ 22.87	49-128
PET 单灶低代谢组	43	80.00 $\pm$ 18.44	41-118
PET 多灶低代谢组	23	60.00 $\pm$ 15.16	35-92
<i>F</i> 值		15.391	
<i>P</i> 值		<0.001	

表 4 PET 定位的左右半球语言-操作偏差的比较

PET 病灶部位	VIQ-PIQ ≥ 15		合计
	VIQ > PIQ	VIQ < PIQ	
左半球	1	16	17
右半球	7	4	11
双侧半球	2	6	8
合计	10	26	36

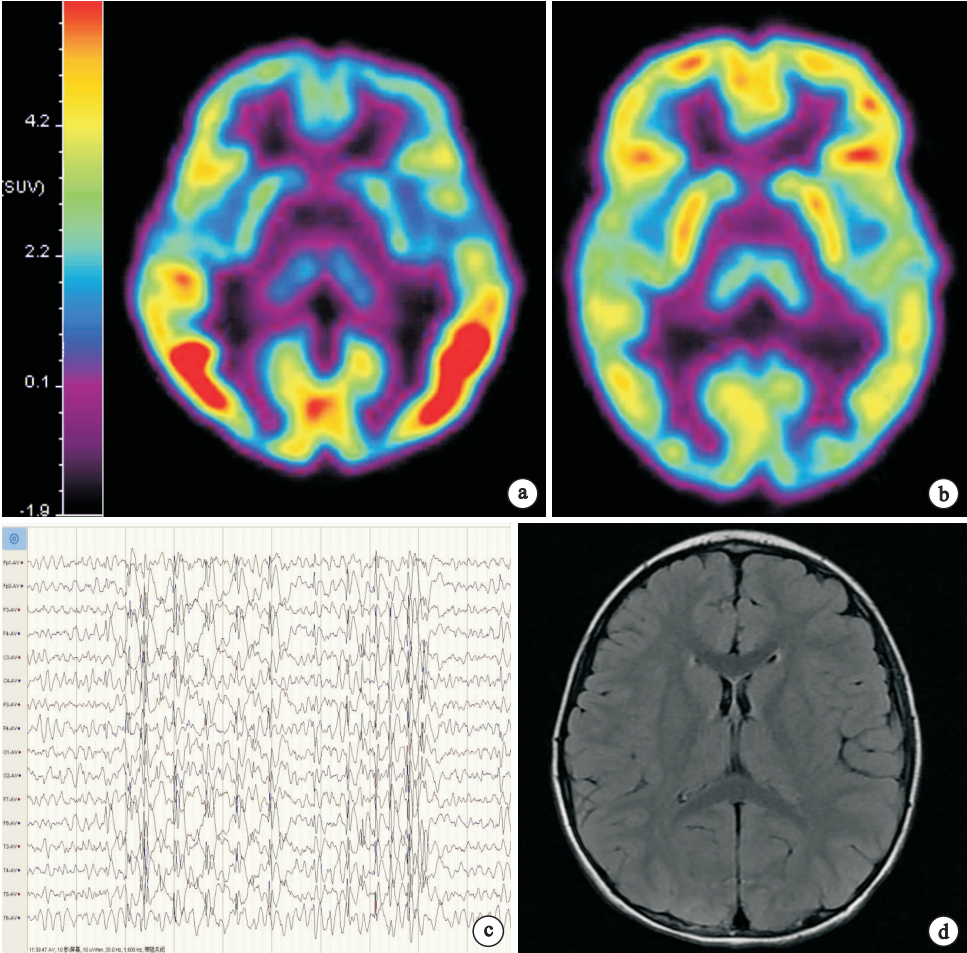


图 1 一例癫痫患儿(女,7岁,Lennox-Gastaut 综合征)的检查 a PET 示双侧额叶、颞叶低代谢,FIQ 为 78; b PET 示正常,FIQ 为 103; c 脑电图提示频发尖慢波,额、颞区明显; d 头颅 MRI 正常

讨 论

癫痫是大脑神经元反复异常放电引起大脑功能异常的慢性、发作性疾病,长期反复发作将引起脑细胞不可逆的损害。认知功能指人类各种有意识的精神活动,是觉醒状态下人对自己和环境的感知、理解、记忆、判断的能力,包括一系列广泛功能,如智力、注意力、记忆、语言、精细运动、执行功能等。智商是智力水平的单位,明显的认知障碍表现为 IQ 下降,而轻微认知障碍则仅表现为部分认知功能缺陷。癫痫患儿认知功能障碍与遗传因素^[7, 8]、发病年龄、病因^[9]相关,发病年龄早、症状性癫痫和隐源性癫痫是智力障碍的危险因素。有研究者发现在初次癫痫发作后即存在认知功能障碍,并非癫痫反复发作才引起认知损害^[10]。癫痫患儿 FIQ 低于正常健康儿童^[11],注意力、执行能力、精神运动等方面也受损。本研究结果提示癫痫患儿 VIQ、PIQ、FIQ 均低于正常健康患儿。儿童处于认知和脑发育的动态过程中,认知损伤的判断应与年龄、发育的阶段性和动态变化过程相匹配。另外,由于学龄期患儿处于知识增长的学习阶段,即使是一过性认知损伤仍可有远期影响,儿童癫痫的认知障碍有其特殊性,需要更多的关注和研究。

PET 采用¹⁸F-FDG 作为示踪剂,反映大脑的局部脑细胞葡萄糖代谢情况,研究生化及代谢改变^[12]。PET 对癫痫的定位诊断有重要的价值,尤其是 MRI 提示形态结构尚正常时,PET 即可早期发现病灶,做到早期诊断^[13, 14]。位于内侧的致痫灶在脑电图上可能表现为双侧起源的放电而被认为不适合外科手术,PET 可准确定位单侧病灶,为手术提供可能性^[15]。PET 是一种准确、无创的研究脑功能活动和神经系统疾病进程的方法^[16]。癫痫病人发作间期表现为脑细胞葡萄糖代谢减低,其机制可能与神经细胞丢失、神经元功能抑制作用有关^[17, 18]。本研究结果显示多种发作类型的癫痫患儿 PET 异常程度与智商水平呈负相关;PET 检查结果正常者智商正常,其原因可能是:PET 正常的儿童其脑细胞葡萄糖代谢情况尚正常,因而癫痫病灶的脑组织的功能受损亦相对较轻,对智力的影响亦相对小;PET 示多灶性低代谢者,其智力受损率高、受损程度亦较严重,提示脑细胞葡萄糖代谢减低对智力有影响。许多研究表明,癫痫脑细胞葡萄糖代谢和神经心理表现有关^[19-25],Behen 等^[26]研究了 PET 显示单侧病变 Sturge-Weber 综合症的癫痫患儿,结果表明 PET 正常或低代谢的范围小的患儿,认知损害最轻,中等范

围低代谢,受损程度最高,而大范围低代谢的认知功能有较好的保留。Carrie 等^[27]研究表明 PET 检查可用于预测额叶癫痫患儿的执行功能。以上研究表明了脑细胞葡萄糖代谢影响多种发作类型的癫痫患儿的认知功能。

智力包括流体智力和晶体智力^[28],流体智力被认为是新异条件下进行空间推理和解决问题的能力,而晶体智力基于已有知识和经验的行为有关。流体智力反映的是理解抽象关系的能力,而晶体智力则反映了学业成就和文化知识,韦氏儿童智力量表的智力结构中,操作分量表相对检测的是流体智力,倾向于空间推理认知,而语言分量表的主要检测的是晶体智力,倾向于言语文字。 $|VIQ-PIQ| \geq 15$ 认为是语言-操作偏差^[29-31],右半球病变,操作智商受损明显,VIQ-PIQ 偏差分值为正,左半球受损,语言智商受损明显,VIQ-PIQ 偏差分值为负^[32, 33],本研究以 $|VIQ-PIQ| \geq 15$ 表示 VIQ、PIQ 发展不均衡,癫痫患儿 PET 左半球低代谢,以 VIQ < PIQ 为主,语言智商受损明显。PET 右半球低代谢,以 VIQ > PIQ 为主,操作智商受损明显。

综上所述,癫痫患儿智力受损与 PET 异常有相关性,¹⁸F-FDG PET 检查结合智力测试可更好反映脑细胞损伤部位及程度,评估癫痫患儿智商是否受损、损害程度及智商平衡性。本研究为分析患儿的智力状况和癫痫治愈后更好地适应社会提供了依据。

参 考 文 献

- 1 Jambaqué I, Pinabiaux C, Lasseonde M. Cognitive disorders in pediatric epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2013, 111(6): 691-695.
- 2 Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(1): 21-24.
- 3 Seidenberg M, Dalin P, Bruce H, *et al.* Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychol Rev*, 2007, 17(4): 445-454.
- 4 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- 5 潘中允. PET/CT 诊断学. 北京: 人民卫生出版, 2000: 415-416.
- 6 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)手册. 长沙: 湖南地图出版社, 1993.
- 7 Gottlieb L, Zelko FA, Kim DS, *et al.* Cognitive proficiency in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(11): 146-151.
- 8 Davies G, Tenesa A, Payton A, *et al.* Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(10): 996-1005.
- 9 Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, *et al.* Genome-wide copy

- number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 2010, 6 (5): e1000962.
- 10 Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, *et al.* Global cognitive function in children with epilepsy: acommunity-based study. *Epilepsia*, 2008, 49(10): 608-614.
 - 11 Borden K, Burns T, O'Leary S. A comparison of children with epilepsy to an age-and IQ-matched control group on the children's memory scale. *Child Neuropsychol*, 2006, 12(5): 165-172.
 - 12 Walker N, Jackson D, Dabbs K, *et al.* Is lower IQ in children with epilepsy due to lower parental IQ? A controlled comparison. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(20): 278-782.
 - 13 Terry Jones, Eugenii A, Rabiner JR. The development, past achievements, and future directions of brain PET. *J Cerebral Blood Flow Metabol*, 2012, 32(10): 1426-1454.
 - 14 Kumar A, Juhasz C, Asano E, *et al.* Objective detection of epileptic foci by ¹⁸F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med*, 2010, 51(12): 1901-1907.
 - 15 Kim YH, Kang HC, Kim DS, *et al.* Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2011, 52(7): 722-727.
 - 16 Kumar A, Chugani HT. Functional imaging: PET. *Handb Clin Neurol*, 2013, 111(12): 767-776.
 - 17 Sunhee Kim, Noriko Salamon, Hollie AJ, *et al.* PET imaging in pediatric neuroradiology: current and future applications. *Pediatr Radiol*, 2010, 40(11): 82-96.
 - 18 Engel J, Brown WJ, Kuhl DE, *et al.* Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol*, 1982, 12(5): 518-528.
 - 19 Sarazin M, Pillon B, Giannakopoulos P, *et al.* Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 1998, 51(5): 142-148.
 - 20 Swartz BE, Halgren E, Delgado-Escueta AV, *et al.* Multidisciplinary analysis of patients with extratemporal complex partial seizures: predictive value of semiology. *Epilepsy Res*, 1990, 5(2): 146-154.
 - 21 Swartz BE, Halgren E, Delgado-Escueta AV, *et al.* Multidisciplinary analysis of patients with extratemporal complex partial seizures: intertest agreement. *Epilepsy Res*, 1990, 5(1): 61-73.
 - 22 Swartz BE, Theodore WH, Sanabria E, *et al.* Positron emission and single photon emission computed tomographic studies in the frontal lobe with emphasis on the relationship to seizure foci. *Adv Neurol*, 1992, 57(9): 487-497.
 - 23 Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, *et al.* Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 1997, 120(12): 2283-2294.
 - 24 Weintrob DL, Saling MM, Berkovic SF, *et al.* Verbal memory in left temporal lobe epilepsy: evidence for taskrelated localization. *Ann Neurol*, 2002, 51(10): 442-447.
 - 25 Rausch R, Henry TR, Ary CM, *et al.* Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Arch Neurol*, 1994, 51(11): 139-144.
 - 26 Behen ME, Juhász C, Wolfe-Christensen C, *et al.* Brain damage and IQ in unilateral Sturge-Weber syndrome: Support for a "fresh start" hypothesis. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(2): 352-357.
 - 27 Carrie R, Mc Donald, Barbara E, *et al.* The relationship of regional frontal hypometabolism to executive function: a resting fluorodeoxyglucose PET study of patients with epilepsy and healthy controls. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(1): 58-67.
 - 28 Sattler JM. Age effects on Wechsler adult intelligence scale-revised tests. *Consult Clin Psychol*, 1982, 50(12): 785-786.
 - 29 Hermann BP, Gold J, Pusakulich R, *et al.* Wechsler Adult Intelligence Scale-revised in the evaluation of anterior temporal lobectomy candidates. *Epilepsia*, 1995, 36(11): 480-487.
 - 30 Kim H, Yi S, Son EI, *et al.* Differential effects of left versus right mesial temporal lobe epilepsy on Wechsler intelligence factors. *Neuropsychology*, 2003, 17(3): 556-565.
 - 31 Lynn Blackburn, Gregory Lee, Michael Westerveld, *et al.* The Verbal IQ/ Performance IQ discrepancy as a sign of seizure focus laterality in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(2): 84-88.
 - 32 Sang-Ahm Lee, Chul-Ho Kim, Suk-Yoon Kang, *et al.* The lateralizing value of IQ in mesiotemporal epilepsy: differences between patients with unitemporal and bitemporal epileptiform discharges. *Seizure*, 2008, 17(5): 604-610.
 - 33 Iverson GL, Mendrek A, Adams RL. The persistent belief that VIQ-PIQ splits suggest lateralized brain damage. *Appl Neuropsychol*, 2004, 11(2): 85-90.

mTOR 信号通路在马桑内酯点燃大鼠难治性癫痫模型中的作用

迟潇洒 黄程 吴梦倩 周东

四川大学华西医院神经内科(成都,610041)

【摘要】 目的 探究哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在马桑内酯点燃 Sprague-Dawley 大鼠难治性癫痫模型中的作用。**方法** 选取 60 只 8~10 周 SD 大鼠为研究对象,随机分为实验组($n=50$)和对照组($n=10$)。实验组给予马桑内酯 1.75 mg/kg 肌注,1 次/84h,给药间期达到 5 次以上 5 级发作即纳入点燃组;对照组同时给予等体积生理盐水。取大鼠脑组织,采用免疫组织化学检测两组 P-S6 的蛋白表达水平,计数阳性细胞数,并行统计学分析。**结果** 实验组共点燃大鼠 40 只,点燃率为 80%。对照组 CA1 区和 CA2 区仅有少量星形胶质细胞表达 P-S6,神经元少有表达;点燃组 CA1 和 CA3 区有大量 P-S6 高表达细胞,且主要集中在星形胶质细胞,神经元阳性细胞数也增加,点燃组 CA1 和 CA3 区阳性细胞数均高于对照组阳性细胞数,差异有统计学意义($P<0.001$)。在海马 DG 区,对照组仅有少量颗粒细胞表达 P-S6,而点燃组颗粒细胞及神经元阳性细胞数明显增加,差异有统计学意义($t=12.816, P<0.001$)。**结论** mTOR 信号通路活化可能与马桑内酯点燃 SD 大鼠难治性癫痫模型密切相关。

【关键词】 mTOR; 难治性癫痫; 马桑内酯; 大鼠



迟潇洒,博士研究生在读。E-mail: 1139048944@qq.com

Correlation study of mTOR pathway and pharmacoresistance of Sprague-Dawley rat epilepsy model kindled by coriaria lactone CHI Xiaosa, HUANG cheng, WU Mengqian, ZHOU Dong. Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHOU Dong, E-mail: zhoudong66@yahoo.de

【Abstract】 Objective To investigate the association between mTOR pathway and pharmacoresistance of Sprague-Dawley rat epilepsy model kindled by coriaria lactone. **Methods** A kindling model of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy was developed by injecting Sprague-Dawley (SD) rats with coriaria lactone (CL) (1.75 mg/kg, every 84 h). Normal SD rats were injected with normal sodium (NS) served as control group. Rats with five or more consecutive stage 5 seizures were included in kindled group. Immunohistochemistry was used to detect the levels of P-S6 in both groups. **Results** The expressions of P-S6 in CA1 and CA3 were significantly higher compared with control group, and were mainly in astrocytes ($P<0.001$). In addition, the expression of P-S6 in DG area was significantly higher than that in control group, with more granular cell and neuron ($P<0.001$). **Conclusions** The mTOR pathway may be correlated with the drug resistance of refractory lobe epilepsy kindled by coriaria lactone.

【Key words】 mTOR; Refractory epilepsy; Coriaria lactone; Rats

癫痫是一种常见的神经系统疾病,全球约有 5 000 万患者,给家庭和社会带来了严重的经济负担^[1]。尽管不断有新型抗癫痫药应用于临床,仍有约 30% 的患者在早期正规抗癫痫治疗后仍不能控

制癫痫发作,即难治性癫痫^[2]。目前研究认为难治性癫痫的病因可能是药物转运体过度表达^[3],作用靶点改变等^[4],但大多数抗癫痫药物仅控制癫痫症状,因而癫痫发病机制的研究仍是目前研究的重点。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在结节性硬化症中过度活化,导致癫痫、智能减退等神经系统症状^[5],且 mTOR 信号通路下游 P-S6 在匹罗卡品、海人酸等癫痫模型均存在活化,调控细胞周期、细胞增殖

DOI:10.7507/2096-0247.20150037
基金项目:国家自然科学基金(81042010, 81371529, 81301206);
国家自然科学基金青年基金(81401077)
通讯作者:周东, E-mail: zhoudong66@yahoo.de

等^[6-8]。本研究通过构建马桑内酯点燃难治性癫痫,检测 mTOR 下游 P-S6 的表达,以探究 mTOR 在难治性癫痫发病机制中的作用,为临床治疗提供一定指导。

材料与方法

1. 方法
- 1.1 实验动物及试剂
- 选取 8~10 周 Sprague-Dawley 大鼠 60 只,体重 180~200 g;由四川大学华西医院实验动物中心提供,实验开始前在室温下保持昼夜节律。马桑内酯注射液由成都中医药大学配置,有效成分浓度为 5 mg/mL。主要试剂及设备如下:兔源 P-S6 多克隆抗体(#5364,Cell Signaling Technology,美国),小鼠、兔多聚物酶标通用型二抗(Introgen,美国),DAB 试剂盒(Dako,加拿大);图像采集系统(Olympus,日本)。
- 1.2 模型构建及实验分组
- 将 60 只 SD 大鼠随机分为实验组($n=50$)和对照组($n=10$)。根据前期实验结果确定马桑内酯点燃的最佳阈下剂量,给予实验组大鼠 1.75 mg/kg 肌注,每 84 h 重复一次^[9];同时给予对照组等体积生理盐水肌注。根据 Racine^[10] 的 5 级标准判定,在连续 2 次注射期间,大鼠出现 5 次以上 5 级发作即达到点燃标准,点燃大鼠每 7 d 给药一次,所有点燃大鼠即纳入点燃组。
- 1.3 免疫组织化学检测
- 点燃组和对照组大鼠断头取脑后,置于 10% 中性福尔马林固定后石蜡包埋。取包埋后脑组织冠状面 4 μm 连续切片,采用 Envision 法染色。切片脱蜡至水后,以 3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶,孵育 15 min,PBS 洗涤;加一抗(兔抗 P-S6 多克隆抗体),37℃ 孵育 1 h ,PBS 洗涤;加二抗 37℃ 孵育 20 min,PBS 洗涤;DAB 显色后,常规苏木精复染,脱水、透明后固定。阴性对照采用 PBS 作为一抗。在高倍视野下(400 倍)每张切片随机选取 5 个视野,对 P-S6 表达阳性的细胞进行计数。
- 1.4 统计学方法
- 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。两组阳性细胞数采用均数 $\pm$ 标准差表示,两组间均数比较采用 t 检验。 P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 大鼠点燃模型的建立
- 马桑内酯注射 12~19 次后,实验组共点燃大鼠

40 只,死亡 3 只,未点燃 7 只,点燃率 80%。点燃大鼠在给药间期均出现 5 次以上 5 级发作。

2. 免疫组织化学分析

两组结果显示 P-S6 表达阳性细胞可见细胞膜及胞浆呈棕黄色。对照组 CA1 区和 CA2 区仅有少量星形胶质细胞表达 P-S6,神经元少有表达;点燃组 CA1 和 CA3 区有大量 P-S6 高表达细胞,且主要集中在星形胶质细胞,神经元阳性细胞数也增加(图 1),点燃组 CA1 和 CA3 区阳性细胞数均高于对照组阳性细胞数,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 1。在海马 DG 区,对照组仅有少量颗粒细胞表达 P-S6,而点燃组颗粒细胞及神经元阳性细胞数明显增加,差异有统计学意义($t=12.816$, $P<0.001$),见表 1。

表 1 两组阳性细胞数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA1	CA3	DG
对照组	50.72 $\pm$ 5.31	62.53 $\pm$ 4.79	43.33 $\pm$ 6.24
点燃组	140.45 $\pm$ 11.78	163.14 $\pm$ 13.27	87.42 $\pm$ 10.37
t 值	23.361	23.441	12.816
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

讨 论

难治性癫痫的致残率和病死率均较高,且药物和手术治疗效果均不佳,其发病机制仍是研究的难点和热点^[11]。mTOR 信号通路在结节性硬化症中的重要作用提示其可能与癫痫的发生相关^[12-14]。本研究通过建立难治性癫痫大鼠模型,探究 mTOR 信号通路在癫痫发病机制中的作用。

本研究结果显示,对照组有少量 P-S6 表达,主要集中在 CA1 区和 CA3 区的胶质细胞,DG 区仅有少量颗粒细胞呈阳性;而点燃组 P-S6 阳性细胞在海马各区均高于对照组,且明显见星形胶质细胞增生。这表明在马桑内酯点燃 SD 大鼠难治性癫痫模型中,mTOR 信号通路过度活化可能与难治性癫痫的发病机制密切相关。Wang 等^[9] 对马桑内酯点燃模型的研究证实,该点燃模型对多种抗癫痫药物耐药,是一种稳定的难治性癫痫模型。张立霞等^[15] 对 24 例难治性癫痫患者脑组织检测结果显示致痫灶脑组织 P-mTOR、P-S6、P-4EBP1 表达均高于对照组。这可能是由于 mTOR 下游的 P-S6 活化可增加嘧啶基序列 mRNA 的翻译功能,引起海马齿状回轴突异常发芽、细胞死亡,进而导致癫痫的发生^[16-18]。Wong 等^[19] 对肺癌耐药机制的研究发现,mTOR 信号通路能够调控多耐药蛋白(Multidrug resistance ,Mdr1)的表达来影响肺癌的耐药性。由于 Mdr1 过度活化

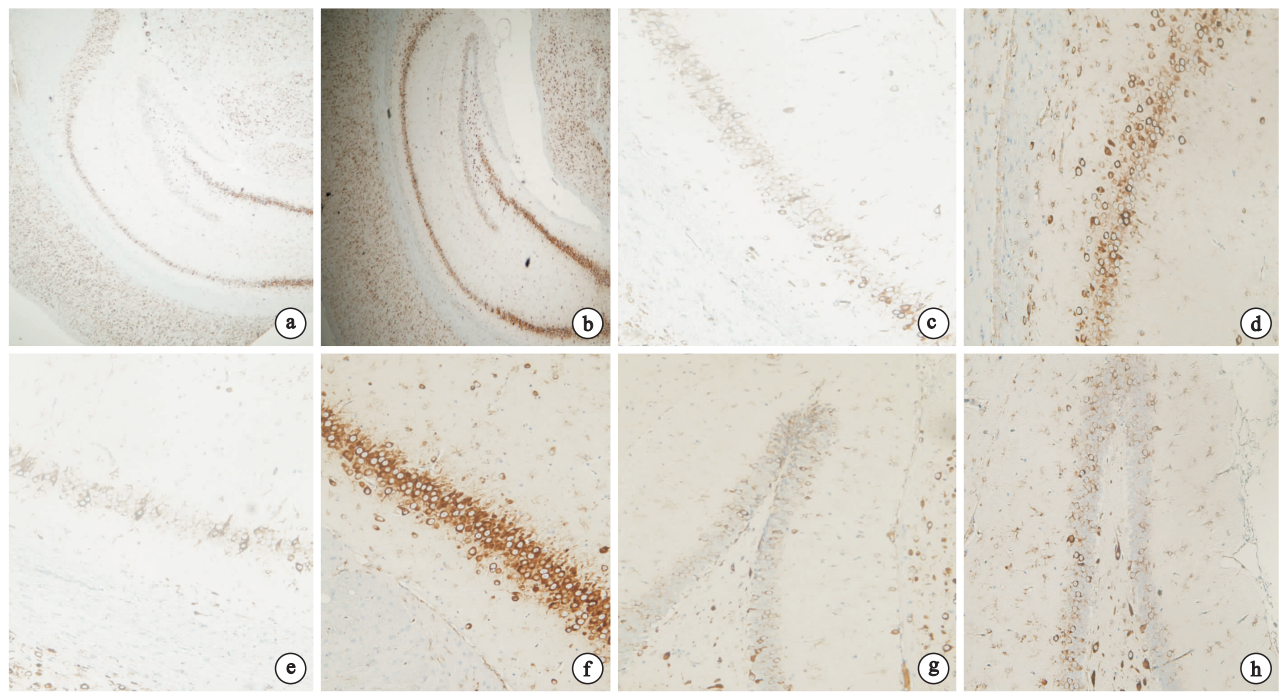


图 1 两组免疫组织化学 P-S6 蛋白表达结果 a 对照组海马(×40);b 点燃组海马(×40);c 对照组 CA1 区(×200);d 点燃组 CA1 区(×200);e 对照组 CA3 区(×200);f 点燃组 CA3 区(×200); g 点燃组 DG 区(×200);h 点燃组 DG 区(×200)

能够降低中枢神经系统药物浓度^[20],是难治性癫痫的重要机制,mTOR 可能影响 Mdr1 的表达而影响神经系统对药物的反应。

综上所述,本研究通过对马桑内酯点燃大鼠难治性癫痫模型的研究,证实 mTOR 信号通路活化与难治性癫痫发病密切相关,但其具体机制仍需进一步基础研究。mTOR 信号通路可能是抗癫痫作用的新靶点。

参 考 文 献

1 Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, *et al.* Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 2010, 51(5) : 883-890.

2 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342(5) : 314-319.

3 ZhaKwng C, An P, Zuo Z, *et al.* The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(10) : 930-942.

4 Lazarowski A, Czornyj L. Potential role of multidrug resistant proteins in refractory epilepsy and antiepileptic drugs interactions. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 2011, 26(1) : 21-26.

5 Curatolo P, Jówiak S, Nabbout R, *et al.* Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendation. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2012, 16(6) : 582-586.

6 Sosunov AA, Wu X, McGovern RA, *et al.* The mTOR pathway is activated in glial cells in mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 1) : 78-86.

7 Meng XF, Yu JT, Song JH, *et al.* Role of the mTOR signaling pathway in epilepsy. *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, 332(1/2) : 4-15.

8 Berdichevsky Y, Dryer AM, Saponjian Y, *et al.* PI3K-Akt signaling activates mTOR-mediated epileptogenesis in organotypic hippocampal culture model of post- Traumatic epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, 2013, 33(21) : 9056-9067.

9 Wang Y, Zhou D, Wang B, *et al.* A kindling model of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy in Sprague-Dawley rats induced by Coriaria lactone and its possible mechanism. *Epilepsia*, 2003, 44(4) : 475-488.

10 Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation; II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3) : 281-294.

11 Heidi Munger Clary, Hyunmi Choi. Prognosis of Intractable Epilepsy: Is Long-Term Seizure Freedom Possible with Medical Management? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2011, 11(4) : 409-417.

12 Feliciano DM, Lin TV, Hartman NW, *et al.* A circuitry and biochemical basis for tuberous sclerosis symptoms: From epilepsy to neurocognitive deficits. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2013, 31(7) : 667-678.

13 Russo E, Citraro R, Donato G, *et al.* mTOR inhibition modulates epileptogenesis, seizures and depressive behavior in a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*, 2013, 6(9) : 25-36.

14 Emilio Russo, Rita Citraro, Andrew Constanti, *et al.* The mTOR signaling pathway in the brain: focus on epilepsy and

epileptogenesis. *Molecular Neurobiology*, 2012, 46(3) : 662-681.

15

张立霞, 王赞, 邱吉庆, 等. mTOR 信号通路在难治性癫痫中的作用机制. *癫痫杂志*, 2015, 1(1) : 17-21.

16

Cho CH. Frontier of epilepsy research - mTOR signaling pathway. *Experimental & Molecular Medicine*, 2011, 43(5) : 231-274.

17

Karin Boer, Dirk Troost, Wendy Timmermans, *et al.* PI3K-mTOR signaling and AMOG expression in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Brain Pathology*, 2010, 20(1) : 234-244.

18

Robin CC Ryther, Michael Wong. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition: potential for antiseizure, antiepileptogenic, and epileptostatic therapy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2012, 12(4) : 410-418.

19

Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. *Epilepsia*, 2010, 51(1) : 27-36.

20

Aldonza MB, Hong JY, Bae SY, *et al.* Suppression of MAPK signaling and reversal of mTOR-dependent MDR1-associated multidrug resistance by 21 α -Methylmelianodiol in lung cancer cells. *Plos One*, 2015, 10(6) : e0127841.

21

David S Miller, Ronald E Cannon. Signaling pathways that regulate basal ABC transporter activity at the blood- brain barrier. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, 20(10) : 1463-1471.

· 讣告 ·

癫痫外科痛失巨臂

——深切缅怀谭启富教授

2015 年 10 月 7 日 9 时 09 分,我国癫痫外科的奠基者之一、学科领军人谭启富教授在他辛勤工作逾半个世纪的南京军区南京总医院与世长辞。噩耗传来,整个癫痫学界为之哀悼。

谭启富教授的去世,是我国癫痫学界、特别是癫痫外科事业的巨大损失!

谭教授是我国杰出的神经外科专家,一生勤恳、为人谦和、医技高超,在几十年的从医道路上桃李天下,恩泽四方,他一直致力于推动神经外科的进步,尤其是对癫痫病外科治疗造诣深厚。上世纪 80 年代中后期,随着改革开放政策的实施及与欧美医学学术交流的发展和先进的医疗设备与新技术的引进,癫痫的外科治疗在我国蓬勃发展起来,包括颞前叶切除、胼胝体切开、多处软脑膜下横纤维切断、立体定向和小脑慢性电刺激等均有报道。这期间,谭启富教授做了大量工作,为我国现代癫痫外科的发展打下了坚实的基础。在 1980 年,较早开展前颞叶切除及颞叶以外的皮质致痫灶切除术的医院中,以其带领的南京军区总医院癫痫外科报告病例数最多,提出了术前评估方案、术后疗效评估标准以及对前颞叶切除技术的改进,积累了较多的临床经验。在此阶段,他还带领多位学者克服重重困难,自行研制、改进各种记录电极,如“多极式深部电极”、“条状和网状皮质电极”,并率先在国内采用了 Rasmussen 教授提出的“功能性大脑半球切除术”,长期随访效果良好,无并发症。在 1983 年,谭教授就开始了胼胝体切开术治疗顽固性癫痫,《健康报》称这是我国癫痫外科治疗中的一个新发展。谭教授还自行加工了开颅环钻头,采用直切口,环钻开颅,显微镜下操作,节省了手术时间并减少了并发症,符合现代的微创理念。近年来,年逾古稀的谭启富教授,仍不停地为推广癫痫外科技术、培养年轻医师奔走于全国各地,还主持编辑、出版了多部癫痫外科专著,就在今年早些时候,他还主持翻译了《癫痫外科手术技巧》一书,并对《癫痫杂志》的创刊和组稿都做出了巨大贡献。

谭启富教授是我国癫痫外科界唯一荣获“国际抗癫痫联盟、国际癫痫病友会亚洲大洋洲地区癫痫杰出成就奖”的专家,他的去世,我国癫痫外科痛失巨臂,是我国癫痫防控事业的重大损失。但他给我们留下了许多宝贵的科学遗产,崇高的道德榜样,兢兢业业、孜孜以求的工作精神,并为协会培养了一大批年轻有为的癫痫外科后来者。我们在沉痛哀悼谭启富教授的同时,一定要学习他高尚的情操,继承他的遗志,完成其未竟的事业,把我国的癫痫防控事业推向更高的水平。

敬爱的谭启富教授,安息吧!

李世緯
2015 年 10 月

未来癫痫领域的新疗法——光基因神经调控技术

高杰 邓艳春

第四军医大学西京医院神经内科(西安,710032)

1979 年著名分子生物学家 Crick 曾表示:“神经科学领域存在的最大挑战就是需要一种可以调控一类细胞而使其他细胞功能不受影响的手段”。光基因神经调控技术是运用光遗传学和基因工程学,对特定的神经回路实现多模态高精度的调控,对神经回路进行精确的干预^[1-5]。光遗传学的基础是光敏蛋白,它是用光操纵大脑活动的技术,在过去的几年里,光遗传学的丰富先进知识促使我们了解了动物神经活动模式和行为之间的因果关系。该技术的原理是将一种光敏感蛋白基因加上特异的启动子序列,通过转染技术导入到特定的神经元细胞中,并通过不同波长的蓝光或黄光照射刺激,改变生物体内该神经元细胞的电生理活动,进而调控其所在的整个神经通路^[6-10]。目前在神经科学领域中较为常用的光敏感蛋白有 ChR2 和 NpHR 两种,本质均为离子通道,光照后通道激活,膜内外离子流动而致膜电位发生改变^[11-13]。利用光基因技术控制神经元的活动,拥有无伤害、分辨率高、非侵入、可定量重复,以及使用简单等特点,广泛应用于各个研究领域。本文将对光基因神经调控技术在癫痫领域中的研究进展进行系统阐述。

1. 光基因神经调控技术在癫痫动物模型中的研究

通过建立一个大鼠大脑皮质卒中后,导致继发性丘脑损伤所引起的癫痫发作的实验动物模型,神经电冲动上传至大鼠大脑皮层的抑制性功能区域,导致丘脑抑制性网状神经元的兴奋性下降,从而导致丘脑内神经网络过度兴奋,产生癫痫样异常放电,导致临床上癫痫事件的发生。采用闭环神经刺激的方法,探测癫痫样放电进而触发光基因刺激丘脑,使癫痫发作终止^[14]。在该模型中,黄光通过光纤传输至颅内,刺激表达视蛋白 NpHR 的神经元,从而达到



高杰,医学硕士,医师。
E-mail: fmmu2013@163.com

终止发作的目的。光基因刺激技术可以对神经元进行细胞特异性的兴奋或者抑制性调节,可能是未来难治性癫痫的一种潜在治疗手段。通过对致痫区神经元的光调控,可以及时终止癫痫发作,类似于置入式的心脏除颤器,该手段是一种有前途的新平台。也有在动物模型中通过在海马或皮层下导入 NpHR,经黄光照射引起神经元的超极化,调控异常动作电位的发放从而控制癫痫样活动^[15],在某些药物无效难治性癫痫中,光敏感基因的神经元为治疗癫痫提供了新的治疗策略。此类实验的成功,更加激励了科学家们努力将此技术积极的向临床应用推进的信心。

2. 研究进展

国内研究该技术领域的机构很少,目前仅有中国科学院先进技术研究院对这一新型技术进行深入研究。国外有多篇文献报道光基因神经调控技术对大脑致痫区域内异常神经元的抑制,通过不同波长的蓝光或黄光对神经回路进行精密的调节,从而对癫痫进行控制实现无发作。有文献指出,通过建立一个耐药的海马模型来模拟临床上难治性癫痫患者的海马组织,通过导入 NpHR 到锥体细胞和海马组织中的颗粒细胞,经特定波长的黄光照射后引起海马组织内特定区域异常兴奋的神经元兴奋性降低,使得神经网络及回路中的异常放电得到迅速有效的抑制,从而控制癫痫的发作^[16,17]。甚至在一些情况下可以达到无发作的状态,因此光基因神经调控技术在治疗癫痫领域成为一个具有重要意义的新概念。此外, NpHR 在运动皮层锥体细胞中的表达和

黄光刺激 20 s 后,在自由活动大鼠中可以减少由破伤风毒素注射后诱发的高频活动^[13]。在另一项研究中^[5]表达 ChR2 的细胞激活可能会使癫痫活动得到抑制,ChR2 表达的神经元被约 10Hz 蓝光刺激能够抑制在大鼠中的棘波样放电,而该大鼠模型正如临床上癫痫患者中的失神样发作。在体内,高频异常的癫痫样放电活动可以通过使用 ChR2 的神经元进行同步干扰而被中断。除了抑制兴奋性细胞与光遗传学,选择性和精确性调控也可以成为抑制癫痫发作的潜在策略^[5,13]。在皮质区至少有 16 种抑制性的中间神经元,一些中间神经元的亚型提供抑制作用于锥体细胞的树突远端,而其他亚型通过作用于近端树突、胞体和轴突起始段,通过光基因神经调控技术可以精准快速识别准确定位,来提高选择性的抑制兴奋神经元^[5,13,18]。光基因神经调控技术抑制癫痫发作还可以具有如下的两个策略,即抑制内源性兴奋性细胞,或激活内源性 γ -氨基丁酸 (GABA) 能中间神经元。并且这两种方法可以结合起来同时应用^[6, 19,20]。总而言之,光遗传学策略确实可以让临床相关的某些类型的局灶性癫痫实现发作抑制,这个方向的进一步研究值得鼓励其具有许多吸引人的特点,但这还需要不断的探索和验证。

3. 临床应用前景

药物、手术、迷走神经刺激治疗等一系列方法仍然让一些难治性癫痫患者无法摆脱困境,药物的长期副作用甚至让患者难以耐受,同时也为患者增加了各种负担。通过光基因技术对神经元导入能够表达光敏感蛋白的 ChR2 和 NpHR 基因,由于这两种基因的光活化谱较少重叠,已有文献报道联合 ChR2 和 NpHR 基因可以进行双向联合控制神经细胞的活动,实现无创性光学控制神经细胞^[21]。可将携带光感基因的载体导入到大脑内异常放电的神经元细胞中,兴奋性投射神经元能够被 NpHR 基因所表达的蛋白选择性抑制,表达 ChR2 的 GABA 能抑制中间神经元,经过不同的波长照射后可以促进这种神经元异常放电的抑制作用,通过该项技术可以选择性的抑制大脑内有致痫灶神经元的整体兴奋性,甚至能打断异常神经元活动的过度同步,从而有效抑制甚至完全阻断了癫痫发作^[22]。然而,临床实际中增强 γ -GABA 释放的结果在某些情况下可能会产生相反的效果,通过增加神经元网络的同步活动,反而会诱发癫痫发作^[6, 23]。因此,需要详细的光基因技术去研究探索不同种群的中间神经元的特定角色和中间神经元被激活的特定模式,这将会是有效地抑制癫痫发作的一个重要临床机制^[24-28]。

光基因神经调控技术在癫痫领域所拥有的优点是其他治疗方法所无法比拟的。首先,通过光刺激的神经元能够快速以毫秒级的速度抑制异常放电的大脑神经元,为临床癫痫持续状态及药物难以控制的难治性癫痫带来了福音,避免了因发作而造成的恶性循环及意外事件的发生。其次,光基因神经调控技术具有准确定位、快速识别异常的致痫灶、对大脑内正常的神经元无影响的特点,真正实现了点对点式的治疗。最后,表达 ChR2 的神经元可以稳定的存在,对机体无任何不利影响^[29-32]。

在未来的几年内,光基因遗传学技术将会进一步发展,并获得更多的支持为临床应用。确定其适用性和进一步验证其有效抑制癫痫发作将是目前的重要工作,该技术创造了新的治疗策略。

4. 总结与展望

光基因神经调控技术是一个多学科融合的临床前沿技术,该技术可以靶向定位于神经回路上的特定细胞,并对该细胞的功能进行有效控制,其发展有很大的空间,是研究神经功能和神经疾病机制非常重要且有效的手段。目前所呈现的研究结果使学术界对光基因神经调控技术的临床应用寄予了希望,将光基因神经调控技术应用于癫痫的研究和治疗可能是最适合的了。同时为神经系统疾病的治疗提供了一种极有前景的治疗方法,但在临床应用前仍需进行深入探索并与传统治疗的效果进行评价与比对。随着光基因神经调控技术的发展,光敏感蛋白在异常放电神经元上长期稳定表达的实现,以及检测方式的快速化和三维化、刺激仪器的微型化、光纤化,我们有理由相信医学研究和疾病治疗的光基因技术时代已经来临^[33-36]。光基因神经调控不仅用于癫痫的研究和治疗,还对研究动物行为学、细胞信号转导、神经回路及精神系统疾病等方面均有重要的意义^[37,38]。光基因神经调控是在健康的和患病的大脑之间探索脑功能的最有力的工具之一,并且可能成为一种用于脑部疾病替代的治疗策略,特别是那些与兴奋性功能障碍有关的疾病如癫痫、帕金森等^[39]。它的迅速发展将不可避免地成为日后一种新的医学治疗策略和疾病治疗的创新方法,甚至有可能在未来的二十年改变整个生物医药领域的地位^[40]。

参 考 文 献

1 M Hausser, SL Smith. Controlling neural circuit with light. *Nature*, 2007, 446 (7136) :617-619.
2 Fiala A, Suska A, Schlüter OM. Optogenetic approaches in

- neuroscience. *Curr Biol*, 2010, 20(20): 897-903.
- 3 Witten IB, Lin SC, Brodsky M, *et al.* Cholinergic interneurons control local circuit activity and cocaine conditioning. *Science*, 2010, 330(6011): 1677-1681.
- 4 Petreanu L, Huber D, Sobczyk A, *et al.* Channelrhodopsin-2-assisted circuit mapping of long-range callosal projections. *Nat Neurosci*, 2007, 10(5): 663-668.
- 5 Wang J, Borton DA, Zhang J, *et al.* A neurophotonic device for stimulation and recording of neural microcircuits. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 24(10): 2935-2938.
- 6 Sorensen AT, Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia* 2013, 54(1): 1-10.
- 7 Ritter LM, Golshani P, Takahashi K, *et al.* Wonoep appraisal: optogenetic tools to suppress seizures and explore the mechanisms of epileptogenesis. *Epilepsia* 2014, 55(11): 1693-1702.
- 8 Mantoan L, Kullmann DM. Optogenetic treatment of epilepsy. *ACNR*, 2013, 13(20): 12-15.
- 9 Krook-Magnuson E, Armstrong C, Oijala M, *et al.* On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nat Commun*, 2013, 4(13): 1376.
- 10 Zhang F, Prigge M, Tsunoda SP, *et al.* Red-shifted optogenetic excitation; a tool for fast neural control derived from *volvox carteri*. *Nat Neurosci*, 2008, 11(22): 631-633.
- 11 Wykes RC, Heeroma JH, Mantoan L, *et al.* Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161): 161ra152.
- 12 Zhang F, Gradinaru V, Adamantidis AR, *et al.* Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures. *Nat Protoc*, 2010, 5(3): 439-456.
- 13 Kokaia M, Andersson M, Ledri M. An optogenetic approach in epilepsy. *Neuropharmacology*, 2013, 69(8): 89-95.
- 14 Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, *et al.* New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(10): 757-776.
- 15 Henderson KW, Gupta J, Tagliatela S, *et al.* Long-term seizure suppression and optogenetic analyses of synaptic connectivity in epileptic mice with hippocampal grafts of GABAergic interneurons. *Neurosci*, 2014, 34(40): 13492-13504.
- 16 Kokaia M, Sorensen AT. The treatment of neurological diseases under a new light: the importance of optogenetics. *Drugs Today (Barc)*, 2011, 47(1): 53-62.
- 17 Tonnesen J, Sorensen AT, Deisseroth K, *et al.* Optogenetic control of epileptiform activity. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2009, 106(29): 12162-12167.
- 18 Somogyi P, Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *Physiol*, 2005, 562(Pt 1): 9-26.
- 19 Zhao S, Ting JT, Atallah HE, *et al.* Cell type-specific channelrhodopsin-2 transgenic mice for optogenetic dissection of neural circuitry function. *Nat Methods*, 2011, 8(9): 745-752.
- 20 Henderson KW, Gupta J, Tagliatela S, *et al.* Long-term seizure suppression and optogenetic analyses of synaptic connectivity in epileptic mice with hippocampal grafts of GABAergic interneurons. *Neurosci*, 2014, 34(40): 13492-13504.
- 21 Zhang F, Wang LP, Brauner M, *et al.* Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*, 2007, 446(12): 633-639.
- 22 张志成, 孙天胜, 李放, 等. 光感基因调控技术--研究和治疗神经系统疾病的新方法. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2013, 16(6): 280-282.
- 23 Gnatkovsky V, Librizzi L, Trombin F, *et al.* Fast activity at seizure onset is mediated by inhibitory circuits in the entorhinal cortex in vitro. *Ann Neurol*, 2008, 64(6): 674-686.
- 24 Ledri M, Madsen MG, Nikitidou L, *et al.* Global optogenetic activation of inhibitory interneurons during epileptiform activity. *Neurosci*, 2014, 34(9): 3364-3377.
- 25 G Miesenböck. The optogenetic catechism. *Science*, 2009, 326(5951): 395-399.
- 26 Yizhar O, Fenno LE, Davidson TJ, *et al.* Optogenetics in neural systems. *Neuron*, 2011, 71(20): 9-34.
- 27 Peng Z, Zhang N, Wei W, *et al.* A reorganized GABAergic circuit in a model of epilepsy: evidence from optogenetic labeling and stimulation of somatostatin interneurons. *J Neurosci*, 2013, 33(36): 14392-14405.
- 28 Ladas TP, Chiang CC, Gonzalez-Reyes LE, *et al.* Seizure reduction through interneuron-mediated entrainment using low frequency optical stimulation. *Exp Neurol*, 2015, 269(2): 120-132.
- 29 姚军平, 侯文生, 阴正勤, 等. 光基因技术在医学研究中的进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2011, 13(6): 472-474.
- 30 Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, *et al.* Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005, 8(4): 1263-1268.
- 31 Deisseroth K. Optogenetics. *Nat Methods*, 2011, 8(6): 26-29.
- 32 Moglich A, Hegemann P. Biotechnology: programming genomes with light. *Nature*, 2013, 500(7463): 406-408.
- 33 Mantoan L, Wykes RC, Schorge S, *et al.* Optogenetic suppression of high-frequency EEG activity in a model of focal epilepsy. *Society For Neuroscience Meeting*, 2011, 10: 12-16.
- 34 X Han, ES Boyden. Multiple-color optical activation, silencing and desynchronization of neural activity with single-spike temporal resolution. *Plos One*, 2007, 2(3): 1-12.
- 35 Gradinaru V, Thompson KR, Deisseroth K. eNpHR: a *natronomonas halorhodopsin* enhanced for optogenetic applications. *Brain Cell Biology*, 2008, 36(1-4): 129-139.
- 36 Richner TJ, Thongpang S, Brodnick SK, *et al.* Optogenetic micro-electrocorticography for modulating and localizing cerebral cortex activity. *Neural Eng*, 2014, 11(1): 016010.
- 37 柳浦青, 竺可青. 光敏感通道(Channelrhodopsin-2)--神经回路功能和神经系统疾病研究的新工具. *中国生物化学与分子生物学报*, 2010, 5(2): 418-422.
- 38 Smedemark-Margulies N, Trapani JG. Tools methods and applications for optophysiology in neuroscience. *Front Mol Neurosci*, 2013, 6(5): 18.
- 39 Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, *et al.* Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science*, 2009, 324(5925): 354-359.
- 40 Zhao M, Alleva R, Ma H, *et al.* Optogenetic tools for modulating and probing the epileptic network. *Epilepsy Res*, 2015, 10(116): 15-26.

致痫灶的精准定位手术治疗进展

孟大伟 张建国

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(北京,100050)

目前,外科手术已成为治疗难治性癫痫的主要手段。随着手术技术的不断发展,形成了一整套对应致痫灶大小的具备不同侵入性的手术谱,包括针对颞叶癫痫的标准颞前叶切除术、选择性海马杏仁核切除术;针对后头部癫痫的后四分之一切除术或离断术;针对一侧大脑半球的大脑半球切除术或离断术;致痫病灶切除术;还有精确到微型致痫病灶的立体定向毁损手术等。这些癫痫手术的成功依赖于详细的术前评估和精准的致痫灶定位。传统癫痫的术前评估方法包括发作症状学、脑电图以及核磁共振(MRI)、正电子发射体层成像(Positron emission tomography, PET)、单光子发射体层成像(Single photon emission computed tomography, SPECT)等技术,然而这些技术对于一些难治性癫痫的患者仍无法精确定位致痫灶,例如部分局灶性皮层发育不良(Focal cortical dysplasias,FCD)的患者,影像学往往表现为阴性,很难确定致痫灶^[1]。近年来随着科技的进展,在术前评估领域出现了一系列新的评估手段,包括立体定向脑电图技术(Stereotactic electroencephalography, SEEG)、影像后处理技术、同步脑电图-功能磁共振技术(EEG-fMRI)、高分辨率脑电图、脑电信号后处理技术等。这些新技术的出现提高了定位致痫灶的精确性,也提高了手术疗效,同时也使得一些通过传统的评估手段认为无法手术的患者可以通过手术获益。脑网络是最近研究的热点,癫痫发作可影响到整个脑网络的稳定性而形成癫痫网络,而且目前对于致痫灶的定义也在由单病灶起源向癫痫网络转变,对癫痫网络的深入研究,对于定位致痫灶、判断预后疗效也具有重要意义^[2]。本文将近年来在癫痫术前评估致痫灶精准定位方面的研究进展作一综述。

1. 立体脑电图



孟大伟, 博士研究生在读。 E-mail: mengdawei19870909@163.com

SEEG 技术起源于上世纪 50 年代的法国,由Bancand 和 Talairach 基于解剖-电-临床症状学这一理念而提出,是一种有创性的术前评估手段,但其与硬膜下电极置入术相比出血、感染等并发症的发生率均较低。该技术不需要开颅,在立体定向下向脑内置入多根电极,将电极触点定位到大脑的特定解剖部位,形成一个三维空间的脑电记录,因此相对于传统的电生理评估手段而言,具有更高的时间和空间分辨率。通过 SEEG 对记录到的脑电图和临床症状的演变进行分析,精确定位致痫灶范围,设计致痫灶的切除方案,达到最小范围的皮质切除。与传统的硬膜下电极置入术相比,SEEG 对于一些位置深在的结构,如岛叶、脑沟底部、脑室旁等部位的致痫灶具有明显的优势,它能很好地发现和鉴别这些位置的致痫灶。SEEG 对于癫痫症状学机制的研究也具有重要意义,通过对 SEEG 记录的脑电和症状学进行分析,学者们发现了不同脑区的症状学规律。Isnard 等^[3]在岛叶置入电极并进行直接电刺激,揭示了岛叶功能和岛叶癫痫的症状学特点。Bonini 等^[4]发现了关于额叶症状学的层级控制理论,阐明了额叶症状学的演变特点,对额叶发作进行了详细的分类,这些新的发现对于致痫灶的定位具有重要帮助,有助于指导致痫灶的精准切除。SEEG 不但可用于术前评估致痫灶的定位,而且还可用于治疗。对于位置深、难以行手术切除的,以及多个致痫病灶的患者,例如脑室旁的灰质异位的癫痫患者,可以通过 SEEG 引导下实施射频热凝毁损手术。目前,SEEG 技术已经形成了一套规范的理论 and 操作体系,可以对病人进行 SEEG 指导下的个体化治疗。

将来,通过将 SEEG 技术与影像后处理技术、脑电分析技术等多种技术相结合,进一步提高电极置入和定位的精确性,进而提高手术疗效。

2. 高频振荡

在电生理方面,高频振荡(High frequency oscillation, HFO)是致痫灶定位研究的另一个热点, HFO 是指脑电图记录到的 80Hz 以上的病理活动^[5],是由病理状态下的神经元过度同步化放电产生^[6]。HFO 大多数在颅内电极中记录到,近年来研究发现头皮脑电也可成功记录到 HFO^[7]。研究显示 HFO 在术前、术中致痫灶的定位以及术后疗效评价中具有重要作用, HFO 的出现多意味着致痫灶,手术切除区域与手术预后良好具有相关性。Fujiwara 等^[8]对手术前在发作期监测到 HFO 的 41 例癫痫患者分析,结果显示 22 例 HFO 区域完全切除的患者发作缓解率为 82%,而未完全切除 HFO 区域的 19 例患者,发作缓解率仅为 21%。另一项研究中,24 例监测到 HFO 的患者中完全切除 HFO 区域的 19 例患者术后发作完全缓解,其中 1 例首次手术后仍有 HFO 区残留,经二次手术切除残余 HFO 区域后发作完全缓解,而剩余 5 例未完全切除 HFO 区域的患者术后仍有癫痫发作^[9]。此外有发现减药后 HFO 发生更加频繁,认为 HFO 可能反映了脑组织发生癫痫的潜在能力^[10]。HFO 在定位致痫灶方面具有明显的优势,不但可以提高手术的成功率,而且还能减少切除脑组织的体积,进而减少并发症的发生,同时也可作为预后判断的标志应用于临床。但目前大多数结果来源的病例数较少,且缺乏大样本的前瞻性对照研究来证明 HFO 在癫痫定位中的价值。最近发起的一项多中心、前瞻性、随机对照研究,将通过在术中脑电监测对比 HFO 与棘波指导下切除致痫灶对预后的影响^[11],来验证 HFO 在致痫灶定位中的应用价值。

3. 影像后处理

影像学阴性的难治性癫痫是癫痫外科治疗的一大难点,致痫灶寻找困难,术后疗效差,而且还可能因为不能精确定位病灶使得切除范围过大,引起一系列的术后神经功能障碍。影像学后处理技术对于解决这一问题具有重要帮助。影像后处理技术包括基于体素的形态学分析(Voxel-based morphometry, VBM)、PET-MRI 融合技术等,可以发现一些传统影像定位方法无法发现的病灶,提高了定位诊断的敏感性。VBM 后处理技术是对三维 T1 序列的 MRI 图

像进行后处理分析的技术,它可分析皮层厚度、灰白质信号梯度、灰白质相对信号相对强度,逐个体素的分析脑内灰质和白质的组成差异筛选可疑病灶位置^[12]。由于皮层发育不良的主要病理表现为局部皮层细胞结构紊乱,白质内出现不同程度的异常神经元和胶质细胞,因此 VBM 后处理技术尤其适用于皮层发育不良的定位诊断,显示了良好的应用前景^[13]。Wagner 等^[14]发现联合应用 MRI 和 VBM 后处理技术可以明显提升 FCDIIa 和 FCDIIb 型皮质发育不良的诊断敏感性。PET-CT 技术可以用于 MRI 阴性的难治性癫痫的定位诊断^[13],但是 PET 本身的空间分辨率很低,通过 PET 与 MRI 图像的融合一方面可以提升 PET 定位的敏感性,另一方面也有助于确认各类致痫灶的空间范围指导手术精确切除^[12, 13, 15]。总体而言过去十年,影像学后处理技术在癫痫定位诊断有了长足的进展^[16-18]。

4. 脑电图-功能核磁共振

在癫痫发作间期,尽管没有癫痫发作,但脑内致痫灶仍存在微弱的异常放电,可引起局部脑组织功能的变化,血氧含量也随之改变,进而可以通过 MRI 检测到信号的改变。EEG-fMRI 技术即基于这一理论产生,它将发作间期癫痫放电和大脑功能成像结合在一起,同时具有了 EEG 时间分辨率高的优势和 fMRI 高空间分辨率的优势,通过同步分析两者的变化,来确定致痫灶的起源位置和传导范围,是一种无创性的术前评估方法,具有较好的敏感性和特异性^[19]。研究显示,EEG-fMRI 技术对致痫灶的定位与其他非侵入性、侵入性检查具有高度的一致性^[20, 21],而且手术切除区域覆盖血氧水平依赖(Blood oxygen level dependence, BOLD)的信号激活区的患者提示预后良好^[22]。Thornton 等^[21]研究了 10 例行 EEG-fMRI 检查后进行手术的癫痫患者,结果显示 7 例发作完全缓解的患者中 6 例切除区域与 BOLD 激活反应区一致,而 3 例发作未完全缓解的患者 BOLD 激活反应区位于切除区域之外。最近,另一项对 35 例局灶性癫痫患者研究显示, BOLD 激活区完全切除的患者癫痫发作完全缓解率为 70%,而切除区域不包含 BOLD 激活区的 11 例患者中仅有 1 例发作完全缓解^[23]。然而 EEG-fMRI 技术也有一些局限性,由于该技术通过检测发作间期癫痫样放电引起的脑功能激活区来定位致痫灶,因此仅适用于发作间期放电频繁的患者,对于发作间期无异常放电的患者则不能提供有效的信息。目前 EEG-

fMRI 技术作为新兴技术初步应用与临床尚处于试验阶段,仍需要大样本、前瞻性的研究来评价 EEG-fMRI 技术的临床应用价值。

5. 癫痫网络

脑网络研究是最近研究的一个热点。人脑是一个由大量神经元相互连接、相互作用而形成的高度复杂的神经网络系统,这个复杂而庞大的网络系统是大脑进行信息处理和认知活动的生理基础。在执行各种任务时,哪怕是最简单的任务,也需要多个不同的功能区域相互作用形成网络来发挥功能。研究显示,脑网络具有小世界性质,即具有大的聚类系数和最短路径长度的特点,这为脑功能的研究以及探讨脑部疾病机制提供了新的视角。疾病发生时脑网络中一个节点的变化,即可引起网络稳定性的变化,进而出现相应的症状。研究显示,癫痫的发生可影响到局部乃至整个脑网络而形成癫痫网络,而且目前对于致痫灶的定义也在由单病灶起源向癫痫网络转变^[2]。癫痫患者除致痫灶外还具有更广泛的脑网络受累,研究发现脑网络的这些损害与患者的记忆、语言以及认知行为能力下降密切相关^[24,25]。因此由于脑网络的存在,在一些病例中,对于不同起源的癫痫发作,可能很快作用于相同的网络,产生相同的临床表现,例如胃气上升感是颞叶内侧癫痫的特征先兆^[26],但是岛叶、前额区内侧皮质等部位受累也会出现胃气上升感^[3, 27];相反,在一些病例中,相同起源的发作可能形成不同的网络,进而产生不同的症状学特点,例如枕叶起源的癫痫,会通过不同的网络向颞叶或额顶叶传播从而产生不同的症状学表现。在临床中一些本以为手术效果会非常好的癫痫患者术后仍然存在发作,这些患者可能不是单个局限的致痫灶引起的发作,而是存在复杂的癫痫网络的作用。由于癫痫网络的存在所形成的快速传导,一些以前被认为的全面性癫痫,也有可能是由部分性癫痫传导而成。因此,癫痫网络的存在可能是癫痫发生和发展的重要因素,通过对癫痫网络的研究,对于解释癫痫的病理生理机制、致痫区的精确定位以及预后的判断具有重要意义^[2]。

目前对于癫痫网络的研究主要是通过各种成像和电生理技术绘制出脑的结构和功能网络。弥散加权成像(Diffusion tensor imaging, DTI)可以清晰显示大脑白质纤维通路绘制出脑结构网络图像。临床中颞叶癫痫患者行标准前颞叶切除术者,若切除范围过大可引起同侧视辐射的损伤,发生术后偏盲。因

此,行前颞叶切除术的患者术前可通过 DTI 绘制出脑结构网络图像,通过术中导航确定视辐射的范围,从而避免切除范围过大引起术后偏盲。在脑功能网络方面可以通过 fMRI、PET、EEG、MEG 等绘制出脑功能网络的图像,可以显示癫痫患者脑功能网络连接的变化,也可解释癫痫发作时癫痫波传导、播散以及相应症状学产生的机制,对致痫灶的定位提供依据,进而为手术计划的制定提供帮助。在脑网络的临床研究中,一项对 4 例术后发作完全缓解的 Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)患者的报道,通过颅内电极记录到的发作期脑电分析癫痫网络,结果显示在网络中中心性越高的点与手术切除区域越一致,这为通过癫痫网络定位致痫灶提供了一定的依据^[28]。癫痫网络研究对手术预后的判断也有一定的价值,Aubert 等^[29]研究了 36 例伴有 FCD 或发育性肿瘤的难治性癫痫患者,他们计算了 SEEG 下每个点的致痫指数然后分析癫痫网络,结果显示具有局灶致痫区的患者预后良好,而致痫区呈网络的患者预后不佳。由于癫痫网络发生机制,必将出现新的治疗手段,例如基于癫痫网络对网络中某一节点的精准神经调控技术、药物注射技术和基因治疗技术等。目前各种新技术的出现也促进了对癫痫网络的研究,但还需进一步明确癫痫网络在癫痫机制探讨、治疗和预后判断中的价值。

随着术前评估方法的不断发展,对致痫灶的定位更加精确,手术也更加精准,形成了一整套对应致痫灶大小的具备不同侵入性的手术谱。而且还出现了许多新的手术技术,例如 SEEG 引导的射频毁损治疗、立体定向激光毁损治疗等。这些发展必将使得癫痫手术疗效不断提高。

参 考 文 献

1 Krsek P, Maton B, Korman B, *et al.* Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*, 2008, 63(6): 758-769.

2 Stefan H, Lopes da Silva FH. Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. *Front Neurol*, 2013, 4(2): 8.

3 Isnard J, Guenot M, Sindou M, *et al.* Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1079-1090.

4 Bonini F, McGonigal A, Trebuchon A, *et al.* Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 264-277.

5 Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, *et al.* High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Ann Neurol*, 2012, 71

- (2): 169-178.
- 6 Chesi AJ, Stone TW. Epileptiform activity in supragranular and infragranular blocks of mouse neocortex. *Epilepsy Res*, 1998, 31(1): 29-38.
- 7 Kobayashi K, Watanabe Y, Inoue T, *et al.* Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2190-2194.
- 8 Fujiwara H, Greiner HM, Lee KH, *et al.* Resection of ictal high-frequency oscillations leads to favorable surgical outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1607-1617.
- 9 Wu JY, Sankar R, Lerner JT, *et al.* Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. *Neurology*, 2010, 75(19): 1686-1694.
- 10 Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R, *et al.* High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology*, 2009, 72(11): 979-986.
- 11 van't Klooster MA, Leijten FS, Huiskamp G, *et al.* High frequency oscillations in the intra-operative ECoG to guide epilepsy surgery ("The HFO Trial"): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015, 16(1): 422.
- 12 Salamon N, Kung J, Shaw SJ, *et al.* FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*, 2008, 71(20): 1594-1601.
- 13 Werner P, Barthel H, Drzezga A, *et al.* Current status and future role of brain PET/MRI in clinical and research settings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(3): 512-526.
- 14 Wagner J, Weber B, Urbach H, *et al.* Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain*, 2011, 134 (Pt 10): 2844-2854.
- 15 Rubi S, Setoain X, Donaire A, *et al.* Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52 (12): 2216-2224.
- 16 Martinkovic L, Hecimovic H, Sulc V, *et al.* Modern techniques of epileptic focus localization. *Int Rev Neurobiol*, 2014, 11(4): 245-278.
- 17 Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(3 Epilepsy): 623-642.
- 18 Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22(2): 179-184.
- 19 Toussey S, Dupont P, Goffin K, *et al.* Sensitivity and specificity of interictal EEG-fMRI for detecting the ictal onset zone at different statistical thresholds. *Front Neurol*, 2014, 5(13): 131.
- 20 Sierra-Marcos A, Maestro I, Falcon C, *et al.* Ictal EEG-fMRI in localization of epileptogenic area in patients with refractory neocortical focal epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1688-1698.
- 21 Thornton R, Laufs H, Rodionov R, *et al.* EEG correlated functional MRI and postoperative outcome in focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(8): 922-927.
- 22 Coan AC, Chaudhary UJ, Grouiller F, *et al.* EEG-fMRI in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 10(5): 1-8.
- 23 An D, Fahoum F, Hall J, *et al.* Electroencephalography/functional magnetic resonance imaging responses help predict surgical outcome in focal epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2184-2194.
- 24 Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, *et al.* A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2013, 136(Pt 6): 1868-1888.
- 25 Riley JD, Franklin DL, Choi V, *et al.* Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 536-545.
- 26 Henkel A, Noachtar S, Pfander M, *et al.* The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology*, 2002, 58(2): 271-276.
- 27 Munari C, Quarato PP, Di Leo M, *et al.* Surgical strategies for patients with supplementary motor area epilepsy: the Grenoble experience. *Adv Neurol*, 1996, 70(56): 379-403.
- 28 Kim JY, Kang HC, Kim K, *et al.* Localization of epileptogenic zones in Lennox-Gastaut syndrome (LGS) using graph theoretical analysis of ictal intracranial EEG: a preliminary investigation. *Brain Dev*, 2015, 37(1): 29-36.
- 29 Aubert S, Wendling F, Regis J, *et al.* Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*, 2009, 132 (Pt 11): 3072-3086.

一种潜在的癫痫生物标记物——高频振荡

任国平^{1,2} 于志鑫^{1,2} 王丹^{1,2} 邢悦^{1,2} 杨小枫^{1,2}

1 首都医科大学宣武医院神经电生理研究室(北京,100053);2 北京脑重大疾病研究院癫痫研究所(北京,100069)

脑电图是诊断癫痫的金标准,亦被用于判断癫痫的起始区(Seizure onset zone, SOZ)及指导手术的切除范围。传统的脑电图只记录和分析 0.5 ~ 70 Hz 频段之间的脑电活动,但在过去十几年,超过 70 Hz 以上的脑电活动——高频振荡(High frequency oscillations, HFOs)的临床意义越来越被重视。1989 年 Huang 和 White 首先报道了在由卡地阿唑诱发的大鼠癫痫模型的癫痫发作期,应用针状电极在大鼠头皮下记录到高频活动(100 ~ 800 Hz)^[1]。继而 Fisher 等于 1992 年应用普通颅内栅状电极在 5 例癫痫患者硬膜下记录到了高频活动^[2]。但深入系统的研究 HFOs 与癫痫的关系始于 1999 年 Engel 等应用微电极在大鼠癫痫模型上及癫痫患者脑中记录到 HFOs。该研究首次提出了高频活动分为涟漪波(Ripples)及快速涟漪波(Fast ripples)并对 HFOs 产生的机理及其与致痫区的相互关系进行了研究^[3, 4]。自 2006 年起 HFOs 的研究领域逐渐拓展到应用普通电极(颅内电极或头皮电极)在癫痫患者脑电信号中记录 HFOs^[5-8]。过去十余年,动物癫痫模型及术前癫痫患者评估的研究不断的显示出:HFOs 与癫痫的起始区或致痫区有着密切的关系。此外,HFOs 还可以协助检测各种癫痫治疗方法的疗效,且对判断癫痫的易感性有一定的帮助。本文将 HFOs 的机制、记录和分析的方法及在癫痫诊疗中潜在的应用价值做一简要综述。

1. HFOs 定义及产生机制

HFOs 是指频率在 80 ~ 500 Hz(或 80 ~ 600 Hz,目前关于频段的划分还不完全统一)之间的脑电活动。按照频率不同又分为涟漪波(80 ~ 200 Hz)及快速涟漪波(200 ~ 500 Hz)。近年来已有实验证实了



任国平, 博士研究生在读。E-mail: renguoping6655@sina.com

1 000 Hz 以上的极 HFOs 的存在^[9]。HFOs 目前还没有统一的完善的定义。比较公认的定义为:在脑电图滤波(80 ~ 500 Hz)之后,出现至少 4 个明显高于基线的连续振荡。涟漪波持续时间约 80 ~ 100 ms,快速涟漪波持续时间约 30 ~ 50 ms^[10]。另一种通过计算机自动检测方法对 HFOs 的定义为:经过滤波(100 ~ 500) Hz 之后,与脑电图基线相比,脑电活动能量超过基线振幅均方根 5 个标准差以上至少持续 6 ms;并且至少有 6 个连续的波峰(正相及负相之和),波峰高度要大于基线 3 个标准差^[11]。

目前 HFOs 的机制还不完全清楚。很多实验详细研究了 HFOs 在单个细胞和神经网络产生的机理^[12]。在生理性 HFOs 产生过程中,局部抑制性中间神经元起着主导作用。目前研究表明,涟漪可能是由 GABA_A 受体介导的兴奋性神经元产生的抑制性突触后电位同步化形成的^[13]。Bragin 等在红藻酸诱发的大鼠模型上发现,快速涟漪可能是由于具有病理性连接的兴奋性神经元短暂、高度同步化突发性放电形成的场电位^[4, 14, 15]。极 HFOs 可能是各种神经元亚群非同步化电活动的总和^[9, 16]。

2. 生理性和病理性(痫性)高频振荡

生理状态下,HFOs 与多种脑功能活动有关。生理性的涟漪波主要存在于海马的 CA1 区(齿状回除外)及内嗅皮层,在这些地方涟漪波构成了尖波-涟漪波复合体的一部分^[17],但在其他部位也有发生。颞叶内侧的 HFOs 参与了记忆形成和以往经历的激活。在颞叶外的大脑新皮层,低振幅生理性高频活动与信息处理功能相关,例如体感诱发电位^[18]。

病理性 HFOs 与癫痫密切相关^[15]。早期研究

DOI:10.7507/2096-0247.20150040

基金项目:国家自然科学基金(81471391);北京脑重大疾病研究院科研促进项目基金(BIBDPXM2014_014226_000016);科研基地建设脑重大疾病防治协同创新中心(PXM2015_014226_000051)

通讯作者:杨小枫,E-mail:xiaofengyang@yahoo.com

结果主要集中于快速涟波(200 ~ 500 Hz),认为它与癫痫起始区关系密切^[4, 11]。在海马齿状回记录到涟波成为区分病理性涟波与生理性涟波的一个重要特点,因为在该部位正常状态下不会出现涟波。另外,当发作间期 HFOs 伴有痫性棘波或是尖波时,则更应该考虑为病理性 HFOs^[6, 19]。Matsumoto 等发现与生理性 HFOs 相比,病理性 HFOs 平均频谱振幅更高、平均持续时间更长且平均频率更慢,并应用支持向量机分析(Support vector machine analysis)的方法成功将两者区分(灵敏度 70% ~ 98%, 特异度 > 90%)^[20]。这方面的研究仍是今后研究的重点。

3. 高频振荡的记录、检测及定量分析

HFOs 可以通过不同类型的颅内电极进行记录:微电极,普通电极或深部电极^[3, 5, 19],亦可以通过头皮电极记录^[7, 21]。然而,应用不同的电极记录的信号会有不同^[22]。目前的研究结果对于能够记录到最佳高频信号所需的理想电极大小、种类仍有争议,需待今后的研究进一步确定。脑电图机的选择上我们需要多导、宽频、高采样率的脑电记录系统,采样率至少应在感兴趣的测量频率的 4 倍以上,故高频记录的采样率至少应在 2 000 Hz 以上。HFOs 也可以应用通过脑磁图来记录^[23, 24]。HFOs 在慢波睡眠期出现频繁,但部分脑区快速动眼睡眠期 HFOs 较慢波睡眠期更占优势,有研究发现切除这部分脑区与术后癫痫发作完全消失有关^[25]。

有时候 HFOs 可在未滤波的脑电图中被识别出来^[6]。但为了更好的识别 HFOs,通常需要经过高通滤波同时增加脑电信号的振幅来检测 HFOs。需要注意的是,在对尖锐瞬变的信号(如:痫性棘波、尖波、尖锐的伪差)或是带有谐波的信号进行滤波时,可能会导致“假性”高频活动^[26]。这些假性高频可能会影响最终的分析结果。虽然可以通过对未滤波的原始数据进行时频分析来除外假性 HFOs,但当有宽频段的电活动时,真正的 HFOs 也有可能被时频谱掩盖^[27]。目前 Gotman 和 Chaibi 等分别开发出了两种可以自动判断伴有棘波的 HFOs 是否为真性 HFOs 的算法,敏感度可达到 74.1% ~ 96.77%, 特异度可达到 70.1% ~ 85%^[27, 28]。

人工分析 HFOs 及判断 HFOs 与癫痫的关系仍然是目前所应用的金标准^[10, 29]。但是人工分析方法十分耗时,且鉴于目前关于 HFOs 的定义尚不完善,故人工分析带有不可避免的主观性,常常造成不同分析者之间的分析结果出现较大的差异。为了使 HFOs 今后能在临床广泛应用,开发强力、快速、精准的自动分析探测系统是十分必要的。目前已有多

种自动、半自动的 HFOs 检测方法^[11, 19, 30, 31],但各种算法均优缺点并存,所以研发新型、快速、精准的自动高频检测系统仍是今后研究的重点方向。

4. 高频振荡在癫痫诊断治疗中潜在的临床应用价值

4.1 定位致痫区,指导手术切除范围

手术切除致痫区是目前治疗难治性局灶性癫痫的主要手段,而精准定位致痫区是决定手术成功与否的关键。致痫区是指为了完全终止癫痫发作所需要切除(或切断连接)的大脑区域^[32]。致痫区是一个理论上的概念,目前还没有任何一种明确的标记(功能上的或是结构上的)可以精确的界定。

早在 1999 年 Engel 等在大鼠颞叶癫痫模型上应用微电极在癫痫起始区记录到 HFOs。很多动物及临床实验也已经证明:在癫痫发作期、发作前期及发作间期均可在癫痫起始区(或致痫区)记录到 HFOs 出现频率的增加,故普遍认为 HFOs 是癫痫发作起始区的可靠标记物,且效果优于痫性棘波^[3, 4, 33-37]。上述结果如能得到前瞻性临床试验的验证,今后将有可能减少有创性颅内埋置电极长程记录的必要性,从而减少并发症的发生。临床报道显示 HFOs 可以发生在合并不同类型脑损伤所伴发的癫痫,但是 HFOs 只与癫痫起始区关系密切,而与病灶的分布和类型无关。因此 HFOs 反映了脑组织的内在致病性^[38]。

HFOs 作为致痫区生物标记物的另一有力证据是:一系列的回顾性临床研究已经证明,手术切除了产生病理性 HFOs 的脑组织与术后良好的结局密切相关,切除 HFOs 发生区域的患者多无癫痫复发或明显减少癫痫发作^[39-44]。Wu 等对 24 例儿童癫痫患者进行手术治疗,18 例完全切除产生快速涟波的皮层,术后全部达到无癫痫复发;6 例未完全切除产生快速涟波皮层患者,术后仍有癫痫发作。在 6 例未完全切除产生 HFOs 皮层患者中,1 例通过再次手术清除全部产生快速涟波的皮层后,患者术后再无癫痫发作^[41]。

综上所述,HFOs 与癫痫发作起始区(致痫区)关系密切,且反映了脑组织的致病性,故对于协助癫痫定位,指导手术切除范围将有一定的帮助。

4.2 对于各种癫痫治疗方法疗效的评价

已有研究显示,当减少抗癫痫药物剂量时,HFOs 的数量及持续时间均会明显增加^[45];应用左乙拉西坦后,HFOs 的数量明显减少^[46]。由此可见,HFOs 不但在空间上可以标记致痫组织,亦可作为癫痫强度的时间标记,用来评估各种治疗方法的疗效。

4.3 对于癫痫易感性及痫性发作的预测

Bragin 等的研究显示:在由海人酸诱发的大鼠慢性自发性癫痫模型上,经过急性癫痫发作之后,所有产生了 HFOs 的大鼠,后来均出现了自发性癫痫,且 HFOs 出现时间越早,自发性癫痫出现越早^[47]。Pearce 等发现在癫痫发作前 30 min HFOs 已经开始出现变化^[48],这表明 HFOs 可以作为癫痫发生、发展过程的一个标记物。在开发了无创记录方法之后,将可以作为癫痫易感患者(如脑外伤,中风,动脉硬化症,肿瘤等)癫痫出现之前及癫痫患者癫痫发作之前的早期标记物。

5. 小结与未来研究方向

过去十余年的动物实验及临床研究结果已经提供了足够的依据证明 HFOs 在临床的应用价值:与癫痫起始区及致痫区密切相关;手术切除了 HFOs 区域可以产生很好的手术疗效;它还可以评估各种治疗方法控制癫痫的疗效;协助检测癫痫的易感性及预测癫痫发作。但是目前 HFOs 还不是临床癫痫诊疗的一种常规方法。所以,为了使其在癫痫诊疗中成为真正的生物标记物,下列许多方面将是未来研究的方向:① 需要在癫痫患者的脑电信号中准确的区分生理性 HFOs 与病理性 HFOs;② 研发新型无创的高频记录方法,以替代目前主要应用的有创的颅内记录方法,包括应用皮层脑电记录方式或脑磁图来采集 HFOs;③ 开发自动、快速、有效、精确的 HFOs 检测方法,取代现有的耗时、高主观性的人工分析方法;④ 需要设计多中心、前瞻性的研究,以证实和提高 HFOs 在指导外科手术精准地切除致痫区并获得良好的术后疗效。

参 考 文 献

1 Huang CM, LE White Jr. High-frequency components in epileptiform EEG. *J Neurosci Methods*, 1989, 30(3): 197-201.

2 Fisher RS, Webber WR, Lesser RP, *et al.* High-frequency EEG activity at the start of seizures. *J Clin Neurophysiol*, 1992, 9(3): 441-448.

3 Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, *et al.* High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*, 1999, 9(2): 137-142.

4 Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, *et al.* Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100--500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid--treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 1999, 40(2): 127-137.

5 Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, *et al.* High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain*, 2006, 129(Pt 6): 1593-1608.

6 Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, *et al.* Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*, 2007, 130(Pt 9): 2354-2366.

7 Kobayashi K, Watanabe Y, Inoue T, *et al.* Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2190-2194.

8 Worrell G. High-frequency oscillations recorded on scalp EEG. *Epilepsy Curr*, 2012, 12(2): 57-58.

9 Usui N, Terada K, Baba K, *et al.* Very high frequency oscillations (over 1000 Hz) in human epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(11): 1825-1831.

10 Jacobs J, Fried I, Buzsáki G, *et al.* Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*, 2008, 49(11): 1893-1907.

11 Staba RJ, Matsuda K, Nakamura F, *et al.* Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol*, 2002, 88(4): 1743-1752.

12 Jefferys JG, Usui K, Tottori T, *et al.* Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation. *Prog Neurobiol*, 2012, 98(3): 250-264.

13 Ylinen A, Umeoka S, Fujitani S, *et al.* Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci*, 1995, 15 (Pt 1): 30-46.

14 Bragin A, CL Wilson, J Engel Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl 6): 144-152.

15 Bragin A, CL Wilson, J Engel Jr. Voltage depth profiles of high-frequency oscillations after kainic acid-induced status epilepticus. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 5): 35-40.

16 Usui N, Mihara T, Inoue Y, *et al.* Significance of Very-High-Frequency Oscillations (Over 1,000Hz) in Epilepsy. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 295-302.

17 Csicsvari J, Olivier A, Dubeau F, *et al.* Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. *J Neurosci*, 1999, 19(16): 20.

18 Curio G, Mackert BM, Burghoff M, *et al.* Localization of evoked neuromagnetic 600 Hz activity in the cerebral somatosensory system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 91(6): 483-487.

19 Crepon B, Navarro V, Hasboun D, *et al.* Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain*, 2010, 133(Pt 1): 33-45.

20 Matsumoto A, Clemenceau S, Martinerie J, *et al.* Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *J Neurophysiol*, 2013, 110(8): 1958-1964.

21 Chaitanya G, Baulac M, Adam C, *et al.* Scalp high frequency oscillations (HFOs) in absence epilepsy: An independent component analysis (ICA) based approach. *Epilepsy Res*, 2015, 9(115): 133-140.

22 Worrell GA, Arroyo S, Uematsu S, *et al.* High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, 2008, 131(Pt 4): 928-937.

23 Miao A, Xiang J, Tang L, *et al.* Using ictal high-frequency oscillations

- (80-500Hz) to localize seizure onset zones in childhood absence epilepsy: a MEG study. *Neurosci Lett*, 2014, 56(6): 21-26.
- 24 van Klink N, A Hillebrand, M Zijlmans. Identification of epileptic high frequency oscillations in the time domain by using MEG beamformer-based virtual sensors. *Clin Neurophysiol*, 2015, 22(4): 66-71.
- 25 Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, *et al.* High frequency oscillations are less frequent but more specific to epileptogenicity during rapid eye movement sleep. *Clin Neurophysiol*, 2015, 48(10): 198-201.
- 26 Benar CG, Chauvière L, Bartolomei F, *et al.* Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: a technical note on “false” ripples. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(3): 301-310.
- 27 Amiri M, Lina JM, Pizzo F, *et al.* High Frequency Oscillations and spikes: Separating real HFOs from false oscillations. *Clin Neurophysiol*, 2015, 38(5): 231-247.
- 28 Chaibi S, Lajnef T, Sakka Z, *et al.* A reliable approach to distinguish between transient with and without HFOs using TQWT and MCA. *J Neurosci Methods*, 2014, 23(2): 36-46.
- 29 Zijlmans M, Jacobs J, Kahn YU, *et al.* Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(4): 664-671.
- 30 Gardner AB, Zelmann R, Dubeau F, *et al.* Human and automated detection of high-frequency oscillations in clinical intracranial EEG recordings. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(5): 1134-1143.
- 31 Zelmann R, Mari F, Jacobs J, *et al.* A comparison between detectors of high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(1): 106-116.
- 32 Rosenow F, H Luders. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001, 124(Pt 9): 1683-1700.
- 33 Staba RJ, Dubeau F, Gotman J, *et al.* High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol*, 2004, 56(1): 108-115.
- 34 Urrestarazu E, Samet M, Kachouri A, *et al.* High-frequency intracerebral EEG activity (100-500 Hz) following interictal spikes. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1465-1476.
- 35 Levesque M, Koetitz R, Abraham-Fuchs K, *et al.* Two seizure-onset types reveal specific patterns of high-frequency oscillations in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2012, 32(38): 13264-13272.
- 36 Malinowska U, Bergey GK, Harezlak J, *et al.* Identification of seizure onset zone and preictal state based on characteristics of high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(8): 1505-1513.
- 37 Cotic M, Fried I, Mathern GW, *et al.* Mapping the coherence of ictal high frequency oscillations in human extratemporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(3): 393-402.
- 38 Jacobs J, Levan P, Châtilion CE, *et al.* High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 1022-1037.
- 39 Akiyama T, McCoy B, Go CY, *et al.* Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1802-1811.
- 40 Jacobs J, Ochi A, Elliott IM, *et al.* High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 209-220.
- 41 Wu JY, Sankar R, Lerner JT, *et al.* Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. *Neurology*, 2010, 75(19): 1686-1694.
- 42 Cho JR, Akiyama M, Donner EJ, *et al.* Clinical utility of interictal high-frequency oscillations recorded with subdural macroelectrodes in partial epilepsy. *J Clin Neurol*, 2012, 8(1): 22-34.
- 43 Okanishi T, Jin K, Kakisaka Y, *et al.* Interictal high frequency oscillations correlating with seizure outcome in patients with widespread epileptic networks in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1602-1610.
- 44 Epstein CM, Weiss SK, Snead OC, *et al.* Application of high-frequency Granger causality to analysis of epileptic seizures and surgical decision making. *Epilepsia*, 2014, 55(12): 2038-2047.
- 45 Zijlmans M, Kato K, Tominaga T, *et al.* High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology*, 2009, 72(11): 979-986.
- 46 Levesque M, C Behr, M Avoli. The anti-ictogenic effects of levetiracetam are mirrored by interictal spiking and high-frequency oscillation changes in a model of temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2015, 25(4): 18-25.
- 47 Bragin A, Rutka JT, Drake JM, *et al.* High-frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1017-1023.
- 48 Pearce A, McCoy B, Brown EC, *et al.* Temporal changes of neocortical high-frequency oscillations in epilepsy. *J Neurophysiol*, 2013, 110(5): 1167-1179.

癫痫的抑郁共患病

王薇薇 吴逊

北京大学第一医院神经内科(北京,100034)

两千多年前希波克拉底(Hippocrates)已描述了抑郁和焦虑有双相关系^[1]。癫痫为谱系疾患(Spectrum disorders)可以有很多神经精神以及其他系统共患病。2012年美国医学研究院癫痫公众健康委员会对共患病的定义为“一种情况合并于另一种情况(如癫痫)其发生率明显大于一般人群”,所以“癫痫病人不仅有发作的风险,而且有很多共病的健康问题,合并于癫痫的共患病的负担常超过发作本身”。而且癫痫与共病间有复杂的相互关系^[2, 3]。

抑郁为癫痫最常见的共病,包括严重抑郁(Major depressive disorder, MDD)、心理沮丧(Dysthmic disorder, DD)、非特定的抑郁障碍(Unspecified depression disorder, UDD)、亚综合征抑郁发作(Subsyndromal Symptomatic depression episodes, SSDEs),迟滞性抑郁,激越性抑郁等,对生活质量均有影响^[4-6]。

1. 机制

癫痫与抑郁间有复杂的共同基础,但机制尚不完全了解^[6]。

1.1 脑结构及脑功能联系异常

1.1.1 脑结构异常 高分辨率及容积MRI发现额叶、颞叶及边缘叶、双侧海马及杏仁核容积下降^[1, 6, 7]。Kemotsu等^[8]研究了21例颞叶癫痫(TLE)(左11,右10)的DWI与对照组比较,额边缘叶微结构异常与抑郁症状相关系,以功能联系(Functional connectivity)MRI对抑郁最敏感。

1.1.2 脑功能联系异常 容积MRI和功能磁共振(fMRI)研究TLE发现额叶与边缘叶之间的网络联系异常与癫痫共病抑郁的严重程度相关^[8]。有显著抑郁症的TLE海马皮质及杏仁核与前额叶前区、眶额区、额下区的联系增强。左或右侧TLE不完全相关,在TLE同侧海马平均弥散性(Mean diffusivity)较高,而右侧TLE钩束的部分异向性



王薇薇,医学硕士,主任医师、教授,神经内科副主任,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组委员,中华医学会北京分会临床神经电生理专业委员会委员,中国抗癫痫协会常务理事,北京抗癫痫协会理事。E-mail: wang ww@medmail.com.cn

(Fractional anisotropy)较低^[8]。容积和功能联系MRI(Volumetric and functional connectivity MRI)发现在TLE海马与腹侧后扣带回联系受损与抑郁密切相关,内侧颞叶与前额叶前区联系改变也是抑郁的重要基础^[7]。

1.2 中枢神经递质异常

5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)为重要的神经递质,仅产生于脑桥和延髓的中缝核,其纤维遍及整个中枢神经系统,包括海马及新皮质。细胞外5-HT浓度的高低与癫痫发作及抑郁均有密切关系,增高可抑制发作,下降则可出现抑郁症状及发作^[1, 3, 6]。癫痫发作可导致5-HT耗竭出现抑郁^[3]。5-HT受体:癫痫共患抑郁者额叶5-HT1A受体结合能力下降,海马5-HT1A受体mRNA表达下降。在TLE颞叶PET证实海马、杏仁核、前扣带回、岛叶、中缝核及丘脑5-HT1A受体结合能力下降,均位于同侧^[3]。5-HT载体: Martinez等用11C-DASB标记5-HT载体的PET发现有抑郁症状的TLE与无抑郁症状的TLE和对照组比双侧岛叶、梭状回5-HT载体活性降低且不对称^[9]。慢性癫痫通过白细胞介素1 β (Interleukin, IL-1 β)信使可促使下丘脑垂体肾上腺轴过度活化,继之上调中脑中缝核5-HT1A受体,使中缝核至海马的5-HT能传导下降产生抑郁症状^[7, 8]。 γ 氨基丁酸(γ -Amino butyric acid, GABA)神经元和谷氨酸神经元通过5-HT及其受体1A、1B、1D及7产生复杂的相互关系影响抑郁症状的产生及严重性。此外去甲肾上腺素、多巴胺功能异常,在癫痫共患抑郁中也起一定作用^[6, 10]。

1.3 脑源性促神经因子

脑源性促神经因子(Brain-derived neurotrophic

factor, BDNF) 为神经可塑性的调节剂, 与癫痫的形成密切相关。动物实验在海马内注入 BDNF 或一过性过度表达可形成癫痫。癫痫患者海马内 BDNF 升高。BDNF 与抑郁的形成有关, 在治疗有效的抑郁患者血清中 BDNF 升高。

1.4 炎性因子

癫痫产生过程的原因之一为炎性因子。抑郁症状也有很多炎性介质参加, 最常见的为白细胞介素-6 (Interleukin, IL-6)、IL-1 β 及肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF- α)增高, 这些也与癫痫的产生有关。在海马内注射 IL-1 受体拮抗剂可以改善抑郁症状。用 IL-1 受体拮抗剂及抗炎联合治疗对抑郁有效也可逆转癫痫的形成过程^[1]。

1.5 神经心理因素

癫痫患者对发作的应激反应及对心理的挑战, 如耻辱感, 均可导致情绪异常^[11]。“习得性无助”理论认为反复发作而有持续性挫折感, 自己对一切无能为力, 信心丧失陷入无助的心理状态, 因而产生绝望、意志消沉和抑郁, 并将一切挫折归因于自身的心理因素导致抑郁^[12]。

1.6 癫痫共患抑郁

癫痫共患抑郁是多因素的, 包括: ① 心理因素; ② 生物学因素; ③ 抗癫痫的作用, 如 γ -氨基丁酸 GABA 浓度增高; ④ 患者的性格及人格特质^[13]。不仅精神症状包括抑郁为癫痫发作的后果, 反之精神症状尤其是抑郁可以是癫痫的原因。两者还可以病因共享, 同一病因引起两者如基因、外伤性脑损害、生命早期应激等^[11]。

2. 癫痫共患抑郁的发病率

2.1 发生率

2014 年以前文献报道癫痫患者 9% ~ 37% 共患抑郁, 其他疾病为 9% ~ 10%, 一般人群为 6% ~ 19%^[1]。国内有关专家共识为 8% ~ 48% 平均 29%^[14]。癫痫终生患者抑郁发生率为 17% ~ 43%, 比一般人群高 3 ~ 7 倍^[15]。

欧洲北美的研究癫痫患者 9% ~ 33% 共患抑郁^[16]。Hesdorffen 等^[17]荟萃分析 FDA 的资料显示, 3 773 例癫痫及 14 025 例对照, 伴有抑郁者分别为 17.5% 及 11.7%, 癫痫的抑郁发生率比 (IRR) > 1 明显增高。Offmann 等^[18]报告美国问卷调查 172 959 人, 其中 3 488 人 (2%) 有癫痫或发作, 32.5% 伴有抑郁, 无癫痫者为 25.6%, 优势比 1.27 ($P < 0.001$)。Tellez-Zenteno 等^[19]调查加拿大 36 984 人, 其中 253 人 (0.6%) 有癫痫, 而严重抑郁疾病 (MDD) 终生发生率为 17.4%, 非癫痫为

10.7%。Rai 等^[20]报道 94 例癫痫及 7 071 例对照, 癫痫 9.6% 有抑郁共患病, 校正 $OR = 2.7$ ($P < 0.01$)。Hitris 等^[21]784 例新诊断的癫痫随访 20 年抑郁发生率的比值为 2.27。Stefanello 等^[22]153 例癫痫及 154 例对照, 有抑郁共病分别为 24.4% 及 14.7% ($OR = 1.9, P = 0.04$)。Kwon 等^[16]568 例癫痫中 158 例有抑郁 (27.8%), 健康对照为 8.8% ($P < 0.001$)。

2.2 不同发作类型的抑郁共患病发生率

TLE 发生率最高^[16]。Sanchez-Gistou 等^[23]将 380 例部分性发作癫痫患者分为颞叶内侧硬化 (Mesial temporal sclerosis, MTS)、非 MTS 有其他病变及无病变三组, MTS 组的 MDD 增加 2.5 倍。该研究者还报道 380 例复杂部分性发作患者, 其中 TLE 185 例, 颞外癫痫 123 例; 合并 MDD 者分别为 71 例 (38.4%) 及 40 例 (32.5%) ($P = 0.33$); UDD 为 11 例 (3.9%) 及 4 例 (3.6%) ($P = 0.74$); DD 为 18 例 (8.7%) 及 13 例 (10.6%) ($P = 0.34$), 两组比较无统计学差异^[24]。

2.3 癫痫发作疗效的抑郁共患病发生率

Kown 等^[16]报道在 568 例癫痫发作完全控制者 30.5% 出现情绪症状, 抑郁和焦虑的发生频率分别为 27.8% 和 15.3%, 均较健康成人对照组高 ($P < 0.001$)。

2.4 自杀

癫痫患者自杀的发生率为一般人群的 3 倍^[25]。癫痫有抑郁共患病者增至 32 倍^[1]。Bell 等^[26]统计 76 篇文献中癫痫患者 190 例自杀, 标准化死亡率 4.8, TLE 6.6, 颞叶切除术后 13.4, 一般人群为 3.5。Stefanello 等^[22]将 153 例癫痫及 154 名正常人对照, 自杀想法分别为 36.7% 及 23.8% ($OR = 1.8, P = 0.02$); 有自杀计划为 18.2% 及 3.3% ($OR = 2.0, P = 0.04$); 自杀企图为 12.1% 及 5.3% ($OR = 2.4, P = 0.04$)。Rai 等^[20]报道癫痫患者终生自杀想法为 26.5%, 校正 $OR = 2.7$, 近年自杀想法 12.2%, $OR = 2.5$; 对照组终生自杀企图 12.5%, $OR = 2.3$, 近年自杀企图 4.1%, $OR = 4.6$; 蓄意自杀为 12.7%。Tellez-Zenteno 等^[19]调查 36 984 人其中 258 人有癫痫, 25% 有自杀的想法, 非癫痫为 13.3%。Hesdorff 等^[27]报道诊断癫痫前与诊断后比企图或实施自杀的发生率比 (PR) 从 2.4 ~ 2.6 增至 5.2 ~ 5.6, 在严格校正 MDD, 双相情感障碍及饮酒史以后自杀的企图增加 3.5 倍。Kown 等^[16]自杀的想法与癫痫发作的疗效密切相关, 发作完全控制者为 9.0%, 控制不佳者 18.3%, 未控制者 36.0%, 对照

组为 5.6% ($P < 0.001$)。

3. 癫痫共患抑郁的症状

癫痫患者的抑郁症状 50% 在临床表现及持续时间方面均不典型,具有症状多样性的特点^[4]。

3.1 常见症状

心情低落、疲惫、缺乏兴趣、可影响睡眠及认知功能^[4]。发作不同阶段症状不完全相同。

3.2 抑郁症状根据发作阶段的分类^[1]

围发作期抑郁(Peri-ictal depressive symptoms)可再分为:发作前抑郁(Preictal depressive symptoms);发作时抑郁(Ictal depressive symptoms);发作后抑郁(Post-ictal depressive symptoms);发作间抑郁(Inter-ictal depressive symptoms)。

3.2.1 发作前抑郁 烦躁为最常见的症状,出现于发作前数小时至数日,发作前 24 h 最严重,并以情绪变化为主^[1,28]。

3.2.2 发作时抑郁 抑郁为发作的主要表现之一^[29],常见于单纯部分性发作,先兆的 25% 为精神症状,15% 为情绪异常。抑郁后可出现意识障碍成为继发性复杂部分性发作^[30]。通常持续时间短,形式固定常为快乐缺失感,负罪感及自杀想法^[1]。

3.2.3 发作后抑郁 发作后精神症状中抑郁占 47%,可持续数分钟至 7 d,常伴有明显认知障碍^[31]。也可出现于发作后第 5 日以后,症状常为容忍受挫折的能力下降,缺乏兴趣及愉悦,无助感,易激惹,反对自我感以及负罪感^[1]。

3.2.4 发作间抑郁 抑郁与发作在时间方面无相关性^[1,29]。症状可与各种抑郁疾病相似,如 MDD、DD、双相情感障碍及周期性喜乐无常^[1]。

3.3 抑郁对发作的影响

Hesdorffer 等^[32]对比 145 癫痫及 290 例对照,共患抑郁者发作的风险增加 6 倍。Cramer 等^[33]调查 GTCs(321 例)、部分性发作(60 例)、微小发作(144 例),用 SSQ 问卷评价发作的严重程度,有抑郁共患者更为严重($P < 0.001$)。Hitris 等^[21]对 780 例新诊断的癫痫随访 20 年,诊断癫痫前有抑郁者药物难治性癫痫增加 2 倍。Petrovski 等^[1]对 138 例新诊断的癫痫用 A-B 神经心理评估量表(A-B neuropsychological assessment scale, ABNAS)评价有否抑郁,评分高者,治疗后发作消失者少。

4. 诊断

4.1 应用癫痫专用的神经系统疾病抑郁评价表录(Neurological diseases depression inventory for epilepsy, NDDI-E)筛查癫痫病共患抑郁

该评价表简单方便,可排除抗癫痫药(AEDs)精

神方面的不良影响及认知问题。共 6 个问题:① 每件事都是挑战;② 我做的都不对;③ 罪恶感;④ 我认为死了更好;⑤ 挫折感;⑥ 很难找到愉快。计分:4 分(几乎总有或经常);3 分(有时);2 分(很少);1 分(无)。总分共 6~24 分,在 3 min 内即可完成测试。>15 分提示有 MDD,对 MDD 的特异性为 90%,敏感性 81%,阳性预测值为 0.62。但由于语言不同诊断点不同,如韩国为 >11,日本 >16^[1,34]。

4.2 其他量表

患者健康调查问卷-2(Patient Health Questionnaire-2, PHQ-2) ≥ 9 提示有抑郁,敏感性 80%,特异性 100%^[1,34]。综合医院用抑郁焦虑量表(Hospital anxiety and depression scale, HAD) ≥ 7 提示有抑郁;PHQ-9 ≥ 7 提示有抑郁;BECK 抑郁量表第二版(BECK Depression Scale, BECK-II) > 11 提示轻中度抑郁;流行病学调查用抑郁自评量表(Clinical epidemiological self-rating scale for depression, CES-D) > 14 提示轻中度抑郁^[35]。

4.3 癫痫共患抑郁诊断中存在的问题

癫痫共患抑郁诊断中存在以下问题^[30]:患者、家属甚至医生认为抑郁是发作、社会功能受损、学习就业受挫的“正常反应”;临床表现常不典型;患者习惯于情绪低落状态,甚至不承认情绪低落;误认为抑郁是癫痫病的表现,不寻求有针对性的治疗;神经科医生对抑郁不熟悉或不重视。

5. 癫痫患者共患抑郁的危险因素

Roeder 等^[36]报道单变量线性回归分析,危险因素为多种 AEDs 治疗,癫痫病程长,部分性发作,抑郁量表平分高;多变量线性回归分析仅为多种 AEDs 治疗。此外尚有报道女性、初级教育、有焦虑共病,以及过去有情绪疾病为危险因素^[5,23]。长期疗效不佳的癫痫于完全无发作后出现抑郁称为“矛盾现象”,机制不明,可能由于精神病理的变化或强制正常化^[3]。癫痫发作频繁者 33% 有抑郁而控制良好者及停药者仅为 6%^[16]。医源性的危险因素也不可忽视:① 对易感者(有精神病史及/或家族史)应用对精神状态有不利影响的 AEDs;② 以前曾有情绪疾病已缓解,停用具有稳定情绪或抗抑郁作用的 AEDs;③ 在抗抑郁药(Antidepressive drugs, APDs)治疗中加用有酶诱导作用的 AEDs(如苯巴比妥、扑米酮、卡马西平、奥卡西平或大剂量托吡酯)^[4]。

6. 癫痫共患抑郁的治疗

治疗的目的是抑郁症状完全消失,治疗的方法有 APDs、认知行为治疗(Cognitive behavioral

therapy, CBT)、AEDs 及精神治疗^[4],其中主要的有效治疗为 APDs 及精神治疗,在这两种治疗无效的情况下可以考虑电惊厥治疗,精神外科,神经调控治疗包括深部脑刺激及经颅磁刺激,迷走神经刺激等^[11]。

6.1 治疗中应考虑的因素

在选择治疗方面时应考虑是否为特殊的综合征,过去疾病史中是否有发作,过去的治疗效果,是否有躯体共患病,药物的相互作用,自杀的风险,以及费用、病人的意见及信任程度^[11]。

ILAE 2007 年印度会议^[37]在癫痫合并精神疾病管理的共识中有关抑郁的治疗:

6.1.1 有轻度抑郁不应等待 原因为:① 自杀的风险增加;② 对生活质量及发作的治疗均不利;③ 费用增加。应做特殊的精神服务。有 MDD 或自杀想法者应到精神科诊治。

6.1.2 支持治疗 精神教育和 CBT。

6.1.3 发作间抑郁 神经内科医师经过培训可以治疗,首选选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂 (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)。

6.1.4 抑郁与颞叶发作有关 ① 发作期及围发作期抑郁药物疗效不一样;② 难治性部分性发作围发作期抑郁 APDs 疗效不好。

6.1.5 APDs 治疗 应从小剂量开始缓慢加量至预期疗效及最小不良反应。

6.1.6 首次抑郁恢复后 APDs 治疗 治疗应持续 6 个月,第二次及多次抑郁后应持续 APDs 治疗 2 年。

6.1.7 不使用对精神有影响并可导致抑郁的 AEDs。

6.1.8 APDs 治疗应结合教育及精神治疗。

6.1.9 不用锂盐,锂盐与卡马西平合用可致脑病。

6.1.10 在指导下制定自我帮助计划 了解癫痫的性质、过程及治疗目的,以及 APDs 的不良反应及中毒症状。

6.2 APDs 的选择

ILAE 癫痫神经精神问题委员会国际共识^[37],美国癫痫基金会心情障碍专家组共识^[30],以及国内专家共识^[14]均建议首选 SSRIs 药物,尤其是西酞普兰,因其安全性及耐受性好,无药物间相互作用,促癫痫发作倾向低。也可用 5-羟色胺去甲肾上腺素重吸收抑制剂 (Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)。三环抗抑郁 (Tricyclic antidepressants, TCAs) 因其不良反应较多有可能增

加癫痫发作,很少选用^[4]。

6.3 APDs

6.3.1 SSRIs 为第二代 APDs,在神经元突触前膜选择性地抑制 5 羟色胺再吸收转移因子,使突触部位 5 羟色胺浓度增加^[11]。常用的有帕罗西汀 (起始剂量 10 mg/d,最大剂量 60 mg/d),舍曲林 (25 mg/d, 200 mg/d),艾司西酞普兰 (5 mg/d, 30 mg/d)^[38]。

对 144 例癫痫共患 MDD 应用 SSRIs 及 CBT 的双盲对照研究。舍曲林治疗 16 周后 60% 抑郁症状缓解,52 周无复发。开放研究舍曲林 59% 完全缓解;西酞普兰 18% 完全缓解,67% 中至显著缓解;米氮平、瑞波西汀缓解率分别为 14.8% 及 20%,症状减少 50% 以上分别为 52% 及 53%^[4]。

6.3.2 SNRIs 为第二代 APDs,在突触前膜选择性抑制 5 羟色胺转移因子及去甲肾上腺素转移因子,增加 5 羟色胺及去甲肾上腺素在突触部位的浓度^[11]。常用的有氟伏沙明 (起始剂量 20 mg/d,最大剂量 80 mg/d),文拉法辛 (37.5 mg/d, 300 mg/d),度洛西汀 (30 mg/d, 120 mg/d)^[38]。

6.3.3 TCAs 不常用于癫痫共患抑郁的患者。常用的有阿米替林 (150 ~ 300 mg/d),丙咪嗪 (150 ~ 300 mg/d),去甲丙咪嗪 (150 ~ 300 mg/d),多虑平 (150 ~ 300 mg/d),去甲替林 (50 ~ 150 mg/d)^[38]。在 SSRIs 及 SNRIs 治疗无效的情况下可考虑应用 TCAs^[1]。

6.3.4 APDs 对发作的影响 目前尚无充分依据证实 APDs 可诱发癫痫发作^[4,14]。但不同的 APDs 对发作阈值的影响不同仅在血浓度过高及代谢缓慢时可使发作增多^[4,11]。与安慰剂比 SSRIs, SNRIs 及 α_2 拮抗剂治疗时癫痫发作率低于安慰剂,标准化发生率为 0.48%^[4]。有四种 APDs 治疗量可致发作:氯丙咪嗪、麦普替林、氯胍氧卓、丁氨苯丙酮^[4]。美国 FDA 对氯丙咪嗪、三唑安定、丁氯苯丙酮的发作风险曾发出警告^[39]。国内指南明确指出应避免应用阿莫沙平、氯丙咪嗪、安非他酮及麦普替林^[14]。

总结 1994 年 - 2011 年 SSRIs 及 SNRIs 治疗癫痫共患抑郁的研究未发现导致发作增加^[11]。Alper 等^[39]复习 1984 年 - 2004 年 FDA 临床试验,APDs (33 885 例) 与对照组 (1 363 例) 比较,在人暴露年 (Person exposure year, PEY) 校正后发作的发生率 APDs 为 0.004/per PEY,安慰剂为 0.02/per PEY ($P=0.019$)。APDs 并未增加发作的频率。不但如此,有证据表明 APDs 尤其是 SSRIs 对癫痫本身有疾病缓和作用,可使发作减少。其机制为 SSRIs 可以减少与癫痫活动扩布有关的苔藓纤维突触的异化作

用,减少癫痫活动的扩布;在 SSRI 中西酞普兰可以减少因发作引起的反应性胶质增生及异常细胞增殖并减少细胞死亡及轴突芽生,因而缓和了病理性海马回路由于发作造成的改变,防止进一步发作;APDs 并可通过单胺能机制影响癫痫的进程减少发作,如 5-HT_{1A} 受体激动剂可以抑制实验大鼠的点燃作用,表明 5-HT_{1A} 受体可能介导 SSRI 对发作的影响;此外 APDs 可以影响 GABA 系统,也可影响钠、钾、氯通道发挥抗惊厥作用。但尚需进一步研究 APDs 对癫痫的发生及神经可塑性重组的影响以了解 APDs 如何影响癫痫的发生^[11]。

6.3.5 APDs 与 AEDs 的互相作用 APDs 中氟伏沙明、帕罗西汀、氟西汀为肝内 P450 酶的强抑制剂,舍曲林为中等抑制剂,西酞普兰为轻度抑制剂,均可能使 AEDs 血浓度增高^[40]。

具有 P450 诱导作用的 AEDs (卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮等)可降低 APDs 的血浓度。丙戊酸是 P450 的抑制剂使 APDs 血浓度升高^[40]。

6.4 认知行为治疗

CBT 对很多疾病的共患病抑郁有效^[41]。在 6 个随机对照研究中 3 个研究发现 CBT 对癫痫共患抑郁有效,其他 3 个研究中 2 个研究发现抑郁症状有改善。

6.5 AEDs 与抑郁

有些 AEDs 治疗中易出现抑郁,其出现率为卡马西平 1%,氨己烯酸 5%,塞加宾 5%,托吡酯与剂量相关 200 mg/为 9%,1 000 mg/为 19%。此外苯巴比妥,唑尼沙胺,乙琥胺,左乙拉西坦,非氨酯,拉莫三嗪,普瑞巴林亦有报道^[1, 25, 42]。丙戊酸、卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁以及拉莫三嗪、苯妥英有情绪稳定作用,对抑郁有利^[1, 14]。AEDs 导致抑郁及其他精神障碍的机制:① 非特异性与剂量相关的不良反应;② 特异性或特异质效果,见于易感性个体;③ 强迫正常化:于严重癫痫及脑电图异常患者用 AEDs 后发作消失,EEG 变为正常。此时可以出现抑郁或其他精神异常^[42]。

7. 抑郁复发的因素

抑郁复发的因素主要包括^[14]:① 治疗前有多次抑郁发作;② MDD;③ 抑郁症状持续时间长;④ 有精神或双相情绪共患病;⑤ 两次抑郁症出现间未完全恢复。

8. 结语

癫痫是谱系疾病,抑郁是最常见的共患病,对患者生活质量的影响甚至超过癫痫本身。国内对此重视不够,神经与精神科之间合作交流很少,以致于有

抑郁共患病的癫痫患者得不到全面有效的治疗。应重视临床跨学科的问题,共同制定诊断及治疗方案。解决困扰病人的共患病问题,提高生活质量。

参 考 文 献

- 1 Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3): 175-188.
- 2 Brooks-Kayal AR, Bath KG, Berg KG, *et al.* Issues related to symptomatic and disease-modifying treatment affect cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54 (Suppl 4): 44-60.
- 3 Jensen FE. Epilepsy as a spectrum disorder: Implication from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia*, 2011, 52 (Suppl 1): 1-6.
- 4 Mula M, Kanner AM. Introduction: treatment of psychiatric disorders in adults with epilepsy: what every epileptologist should know. *Epilepsia*, 2013, 54 (Suppl 1): 1-2.
- 5 Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, *et al.* Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*, 2012, 53(20): 1104-1108.
- 6 Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanism in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia*, 2011, 52 (Suppl 1): 28-38.
- 7 Kemmotsu N, Kucukboyaci NE, Cheng CE, *et al.* Alterations in functional connectivity between hippocampus and prefrontal cortex as a correlate of depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(5): 552-559.
- 8 Knmmotsu N, Kucukboyaci NE, Leyden KM, *et al.* Frontolimbic brain networks predict depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014, 108(20): 1554-1563.
- 9 Martinez A, Finegersh A, Cannon DM, *et al.* The 5-HT_{1A} receptor and 5-HT transporter in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2013, 80(12): 1465-1471.
- 10 Harsing LG. The pharmacology of the neurochemical transmission in the midbrain raphe nuclei of the rat. *Curr Neurolhamacol*, 2006, 4 (3): 313-319.
- 11 Cardamone L, Salzberg MR, O'Brien TJ, *et al.* Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *British J Pharmacology*, 2013, 168 (22): 1531-1554.
- 12 Hermann BP, Trenemy MR, Colligan RC. Learned helplessness, attributional style, and depression in epilepsy. *Epilepsia*, 1996, 37 (12): 680-686.
- 13 Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approach. *Ther Adv Neurol Disord*, 2009, 2(2): 337-344.
- 14 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊疗专家共识组 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊断治疗专家共识. *中华内科杂志*, 2011, 50(1): 799-805.
- 15 Kanner AM. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia*, 2011, 52 (Suppl 1): 21-27.
- 16 Kwon OY, Park SP. Frequency of affective symptoms and their

- psychosocial impact in Koren people with epilepsy: A survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(1): 51-56.
- 17 Hesdorffer DC, Ichihara L, Mynealli L, *et al.* Epilepsy, Suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol*, 2012, 72(2): 184-191.
- 18 Offmann R, Lipton RB, Ettinger AB, *et al.* Comorbidity of epilepsy: Results from the epilepsy comorbidities and healthy (EPIC) survey. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 308-315.
- 19 Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette`e N, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- 20 Rai D, Kerr MP, McManus S, *et al.* Epilepsy and psychiatric comorbidity: A nationally representative population based study. *Epilepsia*, 2012, 53(20): 1095-1103.
- 21 Hitris N, Mohanraj R, Norrie J, *et al.* Predictors of pharmacoresistent epilepsy. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2-3): 192-196.
- 22 Stefanello S, Marin-Léon L, Fernandes T, *et al.* Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy: A community-based case contral study. *Epilepsia*, 2010, 51(18): 1120-1125.
- 23 Sanchez-Gistou V, Sugranyes G, Baillés E, *et al.* Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia*, 2012, 53(12): 386-392.
- 24 Sanchez-Gistou V, Pintor L, Sugranyes G, *et al.* Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1309-1313.
- 25 Mula M, Kanner AM, Schmitz B, *et al.* Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Comission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*, 2013, 54(2): 199-203.
- 26 Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, *et al.* Suicide in people with epilepsy: How great is the risk? *Epilepsia*, 2009, 50(18): 1933-1942.
- 27 Hesdorff DC, Hausen WA, Olafsson E, *et al.* Depression and suicid attempt as risk factors for incident unprovoked seizure. *Ann Neurol*, 2005, 59(1): 35-41.
- 28 Blanchet P, Fremmer GP. Mood changer preceding epileptic seizure. *J Nerv Ment Dis*, 1986, 172(14): 471-476.
- 29 Miller JM, Kustra RP, Vuong A, *et al.* Depressive symptoms in epilepsy: Prevalence, impact, aetiology, biological correlates and affect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs*, 2008, 68(20): 1493-1509.
- 30 Barry JJ, Ettinger AB, Fied P, *et al.* Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(Suppl 1): 1-29.
- 31 Meador K. Postictal psychiatric symptoms in epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2004, 4(6): 227-228.
- 32 Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, *et al.* Major depression is a risk factor for seizures in older adult. *Ann Neurol*, 2000, 47(2): 246-249.
- 33 Cramer JA, Blum D, Reed M, *et al.* The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia*, 2003, 44(12): 1578-1584.
- 34 Gilliam F, Barry JJ, Hermann BP, *et al.* Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicenters study. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 399-405.
- 35 Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, *et al.* Validating screening tools for depression in epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1642-1650.
- 36 Roeder R, Roeder K, Asans E, *et al.* Depressive and mental health help-seeking behaviors in a predominatly African American population of children and adolescents with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(10): 1528-1167.
- 37 Kerr MP, Mensah S, Besag F, *et al.* International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 2133-2138.
- 38 Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 1): 3-12.
- 39 Alper K, Schwartz KA, Kalts L, *et al.* Seizure incidence in psychopharmacological clinical trails: An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*, 2007, 63(10): 345-354.
- 40 Yap K Y-L, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Therapeutics*, 2008, 30(12): 1385-1407.
- 41 Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, 2013, 54(22): 1725-1734.
- 42 Schmitz B. Psychiatric syndromes related to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1999, 40(Suppl 10): 65-70.

线粒体脑肌病与癫痫发病机制的关系

王艳丽 孔庆霞

天津医科大学(天津,272000)

线粒体脑肌病(Mitochondrial encephalomyopathy, ME)是一组由线粒体 DNA 或核 DNA 缺陷导致线粒体结构或功能障碍、ATP 合成不足所致的多系统疾病,其基本特征为轻度活动后即感到极度疲乏无力,休息后好转,损害常累及骨骼肌、心肌和中枢神经系统等部位^[1,2]。癫痫发作系指大脑神经元异常和过度超同步化放电所引起的临床表现。ME 可分为 4 型:慢性进行性眼外肌瘫痪(Chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO)、Kearns-Sayre 综合征(Kearns-Sayre syndrome, KSS)、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes, MELAS)、肌阵挛性癫痫伴肌肉破碎红纤维(Myoclonus epilepsy with ragged-red-fiber, MERRF)^[3]。以上各型中 MELAS 是最常见的,如病变侵犯中枢以上各型可以重叠及转型,病变以神经系统为主,则称为 ME,如 Leber 遗传性视神经病、亚急性坏死性脑脊髓病(又称 Leigh 病)、Alpers 病及 Menkes 等。现就 ME 与癫痫发病机制之间的关系做一综述,加深临床大夫对 ME 与癫痫发病机制关系的认识,减少其误诊,使患者得到早诊断、早治疗,以改善预后。

1. 线粒体脑肌病与癫痫

由于组织对能量依赖程度的不同以及 mtDNA 突变的异质性和阈值效应,ME 临床表现的差异很大^[4,6],其中癫痫是最常见的临床表现之一,因此有些患者被长期误诊为难治性癫痫。ME 与癫痫之间的发病机制尚未完全阐明,线粒体是半自主性的细胞器,通过氧化磷酸化合成 ATP,为细胞各种生命活动提供能量,参与细胞内能量代谢、细胞凋亡、钙离子的稳定性以及其他生命活动,如神经细胞中神经递质的合成等。任何影响呼吸链和氧化磷酸化系统及嵌入线粒体内膜上的 5 个多亚基酶复合物(复合物 I-V)都可导致线粒体疾病。从小鼠模型的研究



王艳丽, 硕士研究生在读。E-mail: 1115023947@qq.com

显示呼吸链的特定抑制剂可诱发癫痫发作。皮下注射氰化钾(KCN, 抑制线粒体细胞色素 C 氧化酶、COX)导致在处理的小鼠中出现剂量依赖性强直性发作,而 3-nitropopionate(抑制剂的复合物 II)诱导的阵挛性发作,也是以剂量依赖性方式^[7,8]。能源衰竭无疑起到了重要作用,但并不能解释线粒体癫痫的表型变异性,也没有说明为什么癫痫并不是所有的线粒体紊乱的特征之一。线粒体功能障碍的其他方面,例如活性氧的产生,不正常的钙处理,增加细胞凋亡,也可能促使癫痫产生。从以下几个方面阐述 ME 与癫痫发病机制的关系,有助于理解其发病机制之间的关系。

1.1 基因突变

线粒体基因或细胞核基因的缺失或突变导致线粒体结构和功能异常从而引起呼吸链功能缺陷和氧化磷酸化障碍是 ME 发病的根本病因,包括线粒体和核基因组之间双向信息流的通讯障碍^[9-11],细胞核内原始基因突变控制线粒体基因的丰度和结构,导致疾病产生的原始基因变异可以存在于线粒体,也可存在于细胞^[12]。线粒体或细胞核基因突变,导致线粒体功能蛋白合成改变,致使线粒体结构和(或)功能发生异常,干扰脑部相应病区的正常氧化磷酸化过程,造成局部脑组织能量代谢异常(ATP 合成障碍)与活性氧自由基的过度堆积。线粒体内膜上的呼吸链酶被抑制也可以激发癫痫发作,如一氧化氮(NO)、氰化物等抑制细胞色素 C 氧化酶。ME mtDNA 突变主要分为点突变和大片段缺失。目前已经发现了 100 多个不同的病理性点突变和 200 多个类型的缺失。线粒体 DNA 裸露缺乏组蛋白保护且缺乏有效的修复系统,其突变率远高于核

DNA,并且在细胞内不断累积,通常按母系遗传方式传给子代,突变比例与患者的临床表型有一定相关性,mtDNA 突变比例越高,临床表现越重,母血 mtDNA 水平超过 35% ~ 40% 这个阈值时子代均会患病^[13]。患者可表现为癫痫发作,其中 MELAS 和 MERRF 是两种最常见的由线粒体 DNA 点突变引起的 ME。MELAS 主要由线粒体 DNA A3243G 点突变所致^[14],亦可能与多重线粒体 DNA 缺失有关;MERRF 则以线粒体 DNA A8344G 点突变为^[15]。MELAS 综合征研究者发现 mtDNA、nDNA 突变,以及 mtDNA 与 nDNA 之间交流缺陷均可导致发病^[16]。mtDNA 突变的临床症状可以是单系统也可以是多系统的表现,nDNA 的突变在婴儿期及儿童早期发病,通常是致命的^[17]。ME 是母系遗传性疾病,子代遗传的突变 mtDNA 占 mtDNA 的比例数较其上一代有所增加,因“异质性”(在不同的组织和不同的时间 mtDNA 突变的比率不同)和“阈效应”(突变达到一定的水平才能出现临床症状)导致临床表型在同一母亲的子女之间亦有很大的不同,可散在发病^[18,19],所以患儿母亲存在相同基因变异而可无相应临床表现。80% MELAS 主要因 A3243G 突变,其编码在所述的 mt-DNA 的 tRNA^{Leu} 摆动位置的突变引起呼吸链复合物 I 和 IV 缺陷,从而导致受损氧化磷酸化。与 MERRF 关联 A8344G 突变也位于摆动碱基位置。通常线粒体 tRNA 基因突变阻止氨酰化 tRNA,扰乱氧化磷酸化的酶蛋白质的合成和表达、折叠和功能。线粒体基因突变的 tRNA 体现在有关细胞能量学上,包括 COX 缺陷、MERRF 和 MELAS。与年龄一样,线粒体异质性在疾病的严重程度上扮演重要角色。除了所述的 tRNA 氨酰化损害,突变的修饰酶也可影响 tRNA 表达和丰富、tRNA 的修饰、tRNA 的折叠、甚至 tRNA 的成熟(例如,拼接)。一些在 tRNA 和加工酶的病理突变有可能影响到非规范的 tRNA 功能,并没有对翻译产生显著影响^[20]。

1.2 离子平衡障碍及神经递质的改变

目前认为癫痫发病机制除遗传因素外,获得性病因很多:脑部病变、缺氧性疾患、中毒及代谢紊乱等都可导致症状性癫痫。迄今为止,以电解质为核心导致的电变化仍是癫痫发作的本质。可见线粒体基因改变引起离子改变是导致癫痫发病的重要原因。线粒体代谢异常抑制膜通道的主动运输作用导致细胞内破坏钙离子平衡而导致癫痫发作^[21]。血管细胞内皮线粒体功能减退则会导致血脑屏障的破坏,加重离子稳态改变。这一改变是神经元过度兴

奋的电生理学基础,神经元过度兴奋临床常表现为癫痫发作。此外在慢性癫痫阶段,癫痫患者神经元钙离子浓度持续升高,高钙浓度在保持癫痫自发反复发作中扮演重要角色。高钙浓度可以改变 γ -氨基丁酸受体回收,也可以增加细胞外释放谷氨酸。神经递质抑制或兴奋性的失衡可能在慢性癫痫中扮演了角色。兴奋性神经递质谷氨酸被认为是促进氧化应激中的主要因素之一;此外,星形胶质细胞和神经元谷氨酸转运蛋白对于维持突触谷氨酸水平非常重要,这对氧化应激非常敏感^[22]。兴奋过度影响钙离子信号通路和自由氧的产生,这促使癫痫发作和进一步的细胞损害,反过来导致更多的谷氨酸释放,过度兴奋性细胞死亡,癫痫发作反复不断^[22]。

1.3 活性氧的产生及氧化应激

真核需氧生物体的高效生物能量学装置离不开氧的存在。如果将其暴露在氧自由基的攻击中即可产生氧化应激^[21]。活性氧可以攻击多元未饱和的脂肪酸、生物膜、蛋白质、酶和核酸。活性氧同样可以引起 mtDNA 损伤,mtDNA 损伤可能导致线粒体呼吸链损害。活性氧在细胞信号传导中起重要作用,包括在线粒体中钙离子调节稳态,反之钙离子在自由氧的产生中也起到重要作用。活性氧的作用在神经疾病的体内平衡主要体现在中枢神经系统神经元和神经胶质特别容易受到活性氧的有害影响,此外中枢神经系统抗氧化机制十分匮乏。这是因为大脑功能特别重要且富含线粒体并具有高的有氧代谢膜的活性,高的氧消耗、高比表面积与细胞质体积、高浓度的多不饱和脂肪酸、高铁含量,均可导致神经元网络容易受到破坏^[22]。活性氧破坏钙离子稳态,增加细胞内的内容和过度刺激钙离子信号通路,这样的路径方式的中断导致 ATP 消耗增加,将产生的能量消耗,通过细胞坏死和细胞凋亡增加细胞死亡^[23-26]。线粒体能量产生损伤可能是癫痫发作的基础。抗氧化剂治疗的有效性证实活性氧具有潜在的二次损伤作用^[27]。脑脂质过氧化水平在 KCN 小鼠模型增加,支持活性氧的形成在癫痫中的发病机制^[28]。

氧化应激是癫痫功能障碍发病机制中的一种作用机制,通过破坏细胞内钙离子平衡,调节神经元的兴奋性和突触传递,使神经元更容易受到额外的压力,导致癫痫的能量衰竭和神经元的损失。现已证实氧化应激是癫痫发病机制中最重要的初始步骤^[29-31]。转基因小鼠缺乏锰超氧化物歧化酶 2 (Manganese superoxide dismutase 2, MSOD2) 基因,频繁出现自发的运动性癫痫发作,抗氧化治疗可以明

显改善症状^[32]。其他慢性脑损伤可以导致癫痫,也可能由于脑损伤引起线粒体功能障碍和氧化应激。在动物模型皮质癫痫或颞叶癫痫病人中,存在活性氧增加、氧化损伤和线粒体损伤^[31, 33-36]。

1.4 细胞自噬

有研究数据表明,细胞环境积极修改 MELES 中呼吸链不足表现,神经元自噬是 MELES 发病机制一个重要的组成部分^[37]。膜型自噬标志物 (Light chain 3- II, LC3-II) 和自噬体的形成增加被发现在 MERRF 胞质杂种的基础条件下,指示组成激活的自噬途径^[38]。

1.5 精氨酸合成不足导致一氧化碳水平下降

在某些因素作用下可导致 MELAS 综合征 NO 水平降低,包括血浆不对称二甲基精氨酸 (Asymmetric dimethylarginine, ADMA) 浓度较高,由于精氨酸清除的增加和从头合成精氨酸减少导致精氨酸水平较低^[39]。研究表明,补充瓜氨酸比补充精氨酸更有利于提升 NO 水平,提出 NO 的产生最主要的由于精氨酸的从头合成,而瓜氨酸的补充增加精氨酸的从头合成^[40]。精氨酸或瓜氨酸的产生都有利于增加 NO 的产生,在 MELAS 患者中补充瓜氨酸可能比精氨酸更加有效^[41]。

1.6 肉碱水平下降

肉碱能将长链脂肪酸转入线粒体内进行氧化,随年龄的增长,体内肉碱水平也会下降,因此补充肉碱能使神经元内线粒体免受毒害,减少神经损伤,增强线粒体内酶的活性,提高线粒体功能,减少癫痫的发生^[42]。

1.7 热休克蛋白水平的下降

MERRF 综合征是一种罕见的疾病,其特点是肌阵挛、肌肉无力、小脑性共济失调、心脏传导阻滞和老年痴呆症,常合并智力低下、听力障碍和四肢近端无力。有研究表明,来源于细胞胞质杂种细胞 MERRF A8344G 突变 MERRF 患者的类淋巴母细胞中热休克蛋白 27 (Heat shock protein 27, Hsp27) 明显降低^[40]。然而,Hsp27 的胞质分布和热休克反应在野生型和突变体胞质杂种中可以被观察到。超表达野生型 Hsp27 的突变 MERRF 胞质杂种在十字孢碱治疗下,细胞死亡明显降低,表明在 Hsp27 在 A8344G 突变的 mtDNA 细胞中起保护功能^[37]。同时,逆转录 PCR 结果显示在正常和突变胞质杂种之间的 mRNA 水平没有差异,表明改变可发生在蛋白质水平。通过 MERRF 患者的类淋巴母细胞经蛋白酶体抑制剂、饥饿、雷帕霉素和溶酶体抑制剂处理后,Hsp27 水平下降,说明 Hsp27 可能经自噬途径降

解,研究提示在部分 MERRF 胞质杂种 Hsp27 更快地周转; Hsp27 是通过自噬途径下降和 Hsp27 可能在 MERRF 细胞有保护作用^[38]。Hsp27 的调节和自噬途径可能有助于开发治疗 MERRF 综合征在未来的治疗方案^[38]。Wu 等^[43] 研究表明在有携带 mtDNA A8344G 突变的人工培养的细胞中,线粒体 DNA 突变不仅导致 ATP 能量产生低下,也可以增加活性氧的水平。

1.8 其他

线粒体癫痫的病因牵连恶性循环,它有可能是线粒体癫痫,也可能由自身免疫应答反应。例如,一个急性播散性脑脊髓炎男性患者,脑活检组织学检查出现急性脑病和致病性 POLG 突变的证据^[42]。还有研究发现在 MERRF 患者的皮肤成纤维细胞抗氧化酶的基因表达失调,锰超氧化物歧化酶蛋白和酶的活性水平增加^[43]。也有研究显示 MERRF 患者基质金属蛋白酶 1 的基因表达和活性增加,这可能有助于细胞骨架重构参与 MERRF 患者的肌无力和肌萎缩^[38]。有研究表明,Kearns-Sayre 综合征癫痫发作可能与白质病变和脑缺乏叶酸有关,而叶酸补充剂可能导致症状在这些个体中获益^[41]。

2. 有关线粒体脑肌病的病理学机制学说

线粒体代谢异常学说、线粒体血管病学说和非缺血性神经-血管细胞学说。其中非缺血性神经-血管细胞学说强调:线粒体功能障碍导致病变区域神经元兴奋性增高,其痫样放电使邻近区域神经元去极化并向周围扩散,最终导致能量代谢失衡。

3. 线粒体功能障碍和癫痫发作的因果关系

关于线粒体功能障碍和癫痫发作,孰因孰果目前仍存较大争议,但是两者之间关系密切。Azakli 等^[44] 研究有助于理解 mtDNA 突变与癫痫之间的因果关系。他报道了一例成年颞叶癫痫 (TLE) 并海马硬化患者全基因组线粒体 DNA 测序的结果,该患者在 nt16223 位置上有突变。运用焦磷酸技术测序来测量来至大脑 6 个不同的区域及血液中线粒体基因全序列,为了评估线粒体 DNA 在可能受影响的组织中的变化,他们比较了来至海马不同脑区和血液的所有标本。在海马 6 个不同脑区和血液样本中发现 35 个同质和 18 个异质变化。海马区域比血液中含有更多地异质性变化。最高的是脑 CA2 区域和 ND2, ND4 和 ND5 基因积累。此外,齿状回菌丝层海马体也有类似的异质变化曲线。线粒体缺陷可能是 TLE 潜在的发病源。需要大样本量的类似的患者的相关研究来证实这一假设。另一项研究支持线粒体缺陷导致癫痫,Zhang 等^[45] 研究了 Letm1 与

Wolf-Hirschhorn 综合征癫痫相关性。作者研究了该蛋白在 TLE 患者中及毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫模型的表达框架,增加了癫痫的敏感性,使用免疫荧光、免疫组织化学、免疫印迹、透射电子显微镜的方法,发现该蛋白在 TLE 患者显著减少,并发现在实验鼠癫痫发作后的 1 ~ 7 d 渐渐地减少。Letm1 击倒通过慢病毒轴承 LV-Letm1-sh 导致线粒体肿胀并减少 Letm1 靶蛋白表达线粒体基因编码的细胞色素 b。行为研究显示,抑制 Letm1 造成第一次发作的早期发病和发作频率及持续时间增加。这些结果表明,线粒体缺陷导致癫痫发作的进程。癫痫发作使已经受损的神经元代谢增加。癫痫发作需要消耗能量,而线粒体功能障碍使能量衰竭,神经元死亡使能量产生不足,这就形成了一个恶性循环^[46]。

一些研究表明,癫痫发作本身可以触发线粒体功能障碍^[47],癫痫发作使神经元和神经胶质遭受坏死和凋亡。动物实验和癫痫患者中可以看到线粒体积极参与通路^[48,49],导致神经元细胞死亡并且进一步保持永久癫痫的过程^[21]。

由于线粒体的氧化磷酸化异常最容易损伤枕皮质与枕叶,所以相当多的患者表现为脑电图相应脑区的异常放电现象与视觉障碍,其中以皮质损害为主的 MELAS 不仅具有弥散性全脑异常脑电图,也可有局灶性改变,特别可见癫痫脑电图特有的棘慢波综合、尖慢波综合。神经科医生应想到癫痫发作很可能是 ME,重要的早期临床表现要进一步排除需进行详细的检查。只有头脑中时刻建立这样一种观念才会避免误诊和漏诊。基因学检测正逐渐成为 ME 的重要诊断方法。癫痫发作对 ME 具有重要诊断价值:有研究者统计 107 例 ME 患者中有 85 例以癫痫发作为临床表现,癫痫发作类型以单纯部分性发作和部分性继发全身性发作最常见,患者多表现为一侧或单肢抽搐,甚至出现部分性发作持续状态,有时可继发四肢强直阵挛样发作^[50]。癫痫发作多呈丛集性,常伴头痛、呕吐等,感染常为发作诱因。脑电图可见局灶性棘波、棘慢波发放。儿童期 MELAS 型 ME,痫样发作可能是其唯一临床症状。约 45% 以癫痫发作起病,可出现全面性发作如肌阵挛发作、全面强直-阵挛发作;局灶性发作如单纯部分运动/感觉性发作,部分继发全面性发作,且较易出现癫痫持续状态^[51,52]。

4. 小结

在临床中如遇年龄较轻,且较难解释的难治性、进展性癫痫患者,特别是在发病初期即出现癫痫持续状态者,应当考虑存在 ME 的可能。ME 临床表现

复杂多样,远期预后差,死亡率较高,预后与发病年龄和临床表现密切相关,发病年龄越早,临床症状越多,预后越差。在临床工作中,我们应当掌握该病的诊断要点,不断积累总结,结合临床、神经影像学、病理、基因检测,作出正确诊断。严格遵守全面评价以及个体化的诊断这一原则才能最大限度地提高诊断准确性。早期诊断及积极治疗,对于改善患者整体预后具有重要的临床意义。

参 考 文 献

- 1 Dimauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. Arch Neurol, 1993, 50(11): 1197- 1208.
- 2 Dimauro S, Tay S, Mancuso M, et al. Mitochondrial encephalomyopathies: diagnostic approach. Ann Acad Sci, 2004, 10(11): 217- 231.
- 3 王维治, 陈生弟, 崔丽英, 等. 神经病学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 1339 -1350.
- 4 Bertini ED, Amico A. Mitochondrial encephalomyopathies and related syndromes: brief review. Endocr Dev, 2009, 14(20): 38-52.
- 5 Kara B, Arkan M, Maras H, et al. Whole mitochondrial genome analysis of a family with NARP/MILS caused by m. 8993T > C mutation in the MT-ATP6 gene. Mol Genet Metab, 2012, 107(3): 389-393.
- 6 Mezghani N, Mkaouer-Rebai E, Mnif M, et al. The heteroplasmic m. 14709T > C mutation in the tRNA (Glu) gene in two Tunisian families with mitochondrial diabetes. J Diabetes Complications, 2010, 24(4): 270-277.
- 7 Yamamoto H, Tang HW. Preventive effect of melatonin against cyanide-induced seizures and lipid peroxidation in mice. Neurosci Lett, 1996, 207(2): 89-92.
- 8 Urbanska EM, Blaszcak P, Saran T, et al. Mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid evokes seizures in mice. Eur J Pharmacol, 1998, 359(1): 55-58.
- 9 Ylikallio E, Suomalainen A. Mechanisms of mitochondrial diseases. Ann Med, 2012, 44(1): 41-59.
- 10 DiMauro S. Mitochondrial disease. Biochim Biophys Acta, 2004, 16(58): 80-88.
- 11 Spinazzola A, Zeviani M. Disorder of nuclear-mitochondrial inter genomic communication. Biosci Rep, 2007, 27(14): 39-51.
- 12 Mende S, Storch A, Reichmann H, et al. Gene expression profiling of classic mitochondrial disorders, its value in finding therapeutic strategies. Nervenarzt, 2007, 78(10): 1155-1159.
- 13 Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, et al. MELAS and MERRF: the relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically affected offspring. Brain, 1998, 121(Pt 10): 1889-1894.
- 14 Lax NZ, Pienaar IS, Reeve AK, et al. Microangiopathy in the cerebellum of patients with mitochondrial DNA disease. Brain, 2012, 135(pt 6): 1736-1750.
- 15 Garone C, Tadesse S, Hirano M, et al. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Brain, 2011, 134(pt 1): 3326-3332.

- 16 姚生,戚晓昆. MELAS 综合征. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(3): 228-231.
- 17 Schapira AH. Mitochondrial diseases. Lancet, 2012, 379(9828): 1825-1834.
- 18 Finsterer J. Genetic pathogenetic and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu} (UUR) mutation. Acta Neurol Scand, 2007, 116(1): 1-14.
- 19 Goodfellow JA, Dani K, Stewart W, *et al.* Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; an important cause of stroke in young people. Postgrad Med J, 2012, 88(1040): 326-334.
- 20 Abbott JA, Francklyn CS, Robey-Bond SM, *et al.* Transfer RNA and human disease. Front Genet, 2014, 3(5): 158.
- 21 Khurana DS, Valencia DM, Goldenthal MJ, *et al.* Mitochondrial dysfunction in epilepsy. Semin Pediatr Neurol, 2013, 20(3): 176-187.
- 22 Martinc B, Grabnar I, Vovk T, *et al.* The role of reactive species in epileptogenesis and influence of anti drug therapy on oxidative stress. Curr Neuropharmacol, 2012, 10(8): 328-343.
- 23 Folbergrová J, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. Mitochondrion, 2012, 12(1): 35-40.
- 24 Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, *et al.* Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. Ann Neurol, 2000, 48(5): 766-773.
- 25 Rowley S, Patel M. Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy. Free Radic Biol Med, 2013, 62(33): 121-131.
- 26 Kovac S, Domijan AM, Walker MC, *et al.* Prolonged seizure activity impairs mitochondrial bioenergetics and induces cell death. J Cell Sci, 2011, 125(Pt7): 1796-1806.
- 27 Venditti P, Di Stefano L, Di Meo S, *et al.* Mitochondrial metabolism and oxygen species. Mitochondrion, 2013, 13(2): 71-82.
- 28 Yamamoto H, Tang HW. Preventive effect of melatonin against cyanide-induced seizures and lipid peroxidation in mice. Neurosci Lett, 1996, 207(2): 89-92.
- 29 Kang HC, Lee YM, Kim HD, *et al.* Mitochondrial disease and epilepsy. Brain Dev, 2013, 35(8): 757-761.
- 30 Folbergrová J, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. Mitochondrion, 2012, 12(1): 35-40.
- 31 Hsu Lisa, T Emrick, Patel M, *et al.* Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy. Biol Med, 2014, 12(3): 120-126.
- 32 Liang LP, Waldbaum S, Rowley S, *et al.* Mitochondrial oxidative stress in SOD2 deficient mice; attenuation by a lipophilic metal loporphyrin. Neurobiol Dis, 2012, 45(3): 1068-1076.
- 33 Gao J, Chi ZF, Liu XW, *et al.* Mitochondrial dysfunction and ultra structural damage in the hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rat. Neurosci Lett, 2007, 41(1): 152-157.
- 34 Folbergrová J, Ješina P, Nu sková H, *et al.* Antioxidant enzymes in cerebral cortex of immature rats following experimentally-induced seizures: upregulation of mitochondrial MnSOD (SOD2). Int J Dev Neurosci, 2013, 31(10): 123-130.
- 35 Mueller SG, Trabesinger AH, Boesiger P, *et al.* Brain glutathione elevations in patients with epilepsy measured by in vivo H-MRS. Neurology, 2001, 57(26): 1422-1427.
- 36 Vielhaber S, Niessen HG, Debska-Vielhaber G, *et al.* Subfield-specific loss of hippocampal N-acetylaspartate in temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2008, 49(23): 40-50.
- 37 Hämäläinen RH, Manninen T, Koivumäki H, *et al.* Tissue- and cell-type specific manifestations of heteroplasmic mtDNA 3243A > G mutation in human induced pluripotent stem cell-derived disease model. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(38): E3622-3630.
- 38 Ayman W, Hattab E, Jean W, *et al.* Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation. Mol Genet Metab, 2012, 105(4): 607-614.
- 39 刘健康, 王学敏, 龙建纲, 等. 线粒体医学与健康. 北京: 科学出版社, 2012: 260-285.
- 40 Chen CY, Chen HF, Gi SJ, *et al.* Decreased heat shock protein 27 expression and altered autophagy in human cells harboring A8344G mitochondrial DNA mutation. Mitochondrion, 2011, 11(5): 739-749.
- 41 Pineda M, Ormazabal A, Lopez-Gallardo E, *et al.* Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. Ann Neurol, 2006, 59(2): 394-398.
- 42 Harris MO, Walsh LE, Hattab EM, *et al.* Is it ADEM, POLG, or both? Arch Neurol, 2010, 67(4): 493-496.
- 43 Wu SB, Ma YS, Wu YT, *et al.* Mitochondrial DNA mutation-elicited oxidative stress, oxidative damage, and altered gene expression in cultured cells of patients with MERRF syndrome. Mol Neurobiol, 2010, 41(2-3): 256-266.
- 44 Azakli H, Gurses C, Arikian M, *et al.* Whole mitochondrial DNA variations in hippocampal specimens and blood samples with high-throughput sequencing: a case of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Gene, 2013, 529(1): 190-194.
- 45 Zhang X, Chen G, Lu Y, *et al.* Association of mitochondrial Letm1 with epileptic seizures. Cereb Cortex, 2014, 24(10): 2533-2540.
- 46 Tzoulis C, Bindoff LA. Acute mitochondrial encephalopathy reflects neuronal energy failure irrespective of which genome the genetic defect affects. Brain, 2012, 135(12): 3627-3634.
- 47 Kunz WS. The role of mitochondria in epileptogenesis. Curr Opin Neurol, 2002, 15(2): 179-184.
- 48 Fujikawa DG, Zhao S, Ke X, *et al.* Mild as well as severe insults produce necrotic, not apoptotic cells: evidence from 60 min seizures. Neurosci Lett, 2010, 469(36): 333-337.
- 49 Bengzon J, Kokaia Z, Elmer E, *et al.* Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(19): 10432-10437.
- 50 赵忠礼, 宋从磊, 杨斌, 等. 中国人 MELAS 型线粒体脑肌病一例报告及文献复习. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(1): 122-125.
- 51 Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, *et al.* Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. Neurology, 2001, 56(10): 1340-1346.
- 52 迟兆富. 线粒体脑肌病与癫痫. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(5): 257-261.

国际抗癫痫联盟治疗方法委员会 手术治疗协作组报告

——海绵状血管瘤所致癫痫治疗的回顾及推荐

郭佳南 译 慕洁 审

四川大学华西医院神经内科(成都,610041)

【摘要】 颅内海绵状血管瘤(Cerebral cavernous malformations, CCMs)是一种已被明确的,最常见的单发病变,约占人群的0.4%~0.9%。癫痫发作是CCMs患者最常见的症状,并严重影响患者的社会功能和生活质量。然而在接受手术切除治疗的CCMs所致癫痫(CCMs related epilepsy, CRE)患者中仅有75%达到无癫痫发作。这是由于对致病灶区域评估的不充分所致。国际抗癫痫联盟(ILAE)治疗方法委员会手术治疗协作组及受邀专家回顾了与CRE相关的文献资料,提出以下观点:根据诊断评估及针对病因的特殊处理不同,推荐使用“确定的CRE”与“可能的CRE”来描述诊断。未来需要前瞻性的临床研究来明确CRE的最佳手术时机及手术方案,以及含铁血黄素沉积边缘与致病灶之间的关系。

【关键词】 海绵状血管瘤; 癫痫手术; 病因; 危险因素; 疗效



郭佳南,博士研究生在读。E-mail: 875641285@qq.com

癫痫发作是颅内海绵状血管瘤(Cerebral cavernous malformations, CCMs)患者最常见的症状。CCMs的诊断常常是明确的,但仅有75%的CCMs所致癫痫(CCMs related epilepsy, CRE)患者在术后达到无癫痫发作。在最新的癫痫分类标准中强调了癫痫治疗与病因的相关性,并强调了根据病因制定治疗指南的重要性。本文作为基于病因治疗的样例推出。

方 法

下文所述协作组亚组(表1)均为回顾CRE相关各项研究所划分,以便改进CRE患者的管理。各亚组的报告在2011年德国马尔堡召开的会议上进行了讨论,讨论后的初稿在会后由本文全部作者进行了修改和完善,并撰写为终稿。

定义、自然史和流行病学

1. 推荐定义

1.1 确定的CRE

至少有一处CCMs病灶且有证据表明痫性发作的起源区邻近CCMs。例如,一例有左手强直阵挛发作的患者在右半球M1区即手运动区有一处CCMs。

表1 协作组各亚组人员名单

亚组	主席	专家
定义、流行病学、自然史与遗传学组	F. Rosenow, K. Menzler;	U. Sure.
病理与病理生理学组	M. Walker, I. Blümcke	A. Pitkanen.
影像学组	S. Knake	M. Careno E. R. Gizewski
CRE的术前诊断及抗惊厥治疗组	B. J. Steinhoff H. M. Hamer	A. C. Sakamoto C. Ozkara C. Baumgartner H. O. Lüders P. Kahane
手术及术后组	T. Otsuki M. Alonso-Vanegas	S. N. Roper G. W. Mathern J. Miller

1.2 可能的CRE

患者至少有一处CCMs病灶且痫性发作为起源于同侧大脑半球的部分性发作,但致病灶不一定邻近CCMs病灶。同时,癫痫发作不可用其他病因解释。例如,患者有左侧枕叶的CCMs且病史中有右侧的偏转发作,提示发作起源于左侧大脑半球。

1.3 与癫痫发作不相关的海绵状血管瘤

患者至少有一处CCMs且有证据表明CCMs与癫痫发作不存在因果关系。例如,患者有觉醒后的双侧肌阵挛发作,脑电图表现为3~4Hz的多棘慢波且可被闪光刺激诱发,提示发作为青少年肌阵挛癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME),患者有一处

右侧颞叶的 CCMs 病灶。

2. 自然史、流行病学与遗传学

在新诊断的癫痫患者中偶然发现为非致痫灶的 CCMs 的概率与在普通人群中发现的概率相近,约是 0.4%~0.9%。但是在同时有癫痫且有 MRI 证实的 CCMs 的患者中,有超过 99% 最终被证实为 CRE。

CCMs 是一种多分叶状的血管畸形,由线性排列的上皮细胞构成海绵状结构,没有成熟的血管壁结构。CCMs 总是处于进行性生长与反复出血的动态变化中。大部分 CCMs(48%)都是在 MRI 检查中偶然被发现,但继发于癫痫的痫性发作是 CCMs 第二常见的初发临床表现,约在 25% 的 CCMs 患者中出现,而这部分患者多合并幕上 CCMs。CCMs 患者在首次非诱发的痫性发作后的再发风险是 94%,所以在首次发作后即可考虑诊断癫痫并开始抗癫痫药物治疗。

CCMs 可以为单发或多发病灶,尽管在散发 CCMs 病例中多发 CCMs 患者仅有 12%~20%;但 50% 以上的家族性 CCMs 患者合并多处血管畸形。而在多发 CCMs 患者中约有 70% 为家族性 CCMs。早在 1928 年由 Kufs 提出来“遗传性家族性血管瘤病”以来,随后有更多的家系被发现,并由此发现了 3 个与家族性海绵状血管瘤相关的基因,分别命名为 *CCM1*、*CCM2* 和 *CCM3*。*CCM1* 是一处生殖细胞的基因突变(约占 50%,基因位于 7 号染色体长臂 11.2~21 位);*CCM2* 基因(约占 20%,于 7 号染色体短臂 15~13 处);*CCM3* 基因(约占 10%,于 3 号染色体长臂 25.2~27 处);这 3 个基因的突变可见于 80% 的家族性 CCMs 患者中,而新的 CCMs 相关基因可能在未来逐渐被发现。

CRE 的风险

多项研究都旨在探究癫痫与 CCMs 之间的关系,并指出 CCMs 发展为 CRE 的危险因素。

1. 已知危险因素
- 1.1 幕上 CCMs 较幕下 CCMs 易发
- 一系列的研究表明,幕下 CCMs 患者约有 0~18% 会伴发病性发作,而幕上 CCMs 患者伴发病性发作的比例为 50%~63%。
- 1.2 幕上 CCMs 伴有皮层受累比不伴皮质受累更易发

目前已有较充足的证据表明幕上 CCMs 累及大脑皮质是其伴发癫痫的一个主要危险因素。证据表明位置更“表浅”的幕上 CCMs 与位置更“深层”的 CCMs 伴发癫痫的比例分别为 57%~70% 与 14%~

20%。早期研究纳入的患者往往是由头部 CT 检查确诊而非 MRI 检查确诊,这部分影像学资料难以辨认病灶是否累及大脑皮质。一项近期研究纳入了由头部 MRI 检查确诊的 CCMs 患者,发现在 81 例病灶累及皮质的患者中有 49 例伴发癫痫,而在 17 例确诊为皮质下 CCMs 的患者中则无一例伴发癫痫。

1.3 CCMs 累及旧皮质或颞叶内侧比仅有新皮质受累更易发

在一项研究中,9 例 CCMs 累及旧皮质或颞叶内侧的患者中有 8 例合并癫痫,而在 72 例 CCMs 仅累及新皮质的患者中有 41 例伴发癫痫。这说明 CCMs 累及旧皮质可能是其导致癫痫的一个危险因素。Casazza 等在 1996 年报道 CCMs 累及颞叶内侧的 21 例患者中,有 23.8% 合并了慢性癫痫发作,而在 CCMs 未累及颞叶内侧的 26 例患者中,仅 3.8% 患者有偶发的痫性发作,提示颞叶内侧受累可能与 CRE 存在关联。

2. 有争议的危险因素
- 2.1 CCMs 在脑叶的分布
- 与早期 Casazza 等的研究不同,近期的一些研究表明,在排除了颞叶内侧的 CCMs 后,其余脑叶的 CCMs 是否导致癫痫与其在脑叶的具体位置之间没有关联。

2.2 CCMs 的数目

Del Curling 等统计了 6 例颅内多个 CCMs 的患者后计算出每人每年发生痫性发作的预估风险是 2.48%,而在单个 CCMs 的患者中这一预估风险为 1.24%。在近期一项基于人群的前瞻性试验表明,在合并痫性发作的 CCMs 患者中,有 43% 的患者合并多发 CCMs,仅 6% 患者合并单发 CCMs(*OR* = 12.7)。但在另外两项研究癫痫患病率的试验中发现,单发 CCMs 的癫痫患病率为 53% 和 50%,多发 CCMs 的癫痫患病率为 40% 和 55%,二者差异无统计学意义。

- 2.3 病灶的大小与含铁血黄素边缘大小
- 尽管 Menzler 等观察发现含铁血黄素边缘大小与癫痫发作之间并无关联,但 Moriarity 等发现二者存在较弱的关联。另有两项研究表明 CCMs 病灶的大小与癫痫发作并无关系,但亦有研究发现 CCMs 直径(包括含铁血黄素边缘大小)与癫痫患病率之间存在显著关联。

病理及病理生理

CCMs 是一种可以生长在中枢神经系统任何部位的血管病变(表 2),在组织学上表现为未侵袭脑

实质的紧密排列的扩张血管(图 1a)。弹性纤维 van Gieson 染色可见由内皮层和胶原纤维组成的外膜构成的菲薄的血管壁(图 1b)。显微镜下有时可观察到钙化灶甚至骨化灶。在组织周边常有一圈吞噬了含铁血黄素的巨噬细胞组成的边缘(图 1c)。需要与之鉴别的疾病有:发育性静脉畸形(Developmental venous anomalies, DVAs)、毛细血管扩张症、动静脉畸形(Arteriovenous malformations, AVMs)、软脑膜血管瘤病(Sturge-Weber 综合征)。CCMs 的管腔常是被阻塞的,因此它们在血管造影检查中大多不显影,虽然其中可有一些滋养或引流的小血管显影。CCMs 被认为是胚胎时期第 3~8 周中胚层分化障碍所致的先天性病变。这与发育性静脉畸形的发生机制相似。但是,既往所认为的 CCMs 是一种静态病变的观念已被修正,因为随时间的纵向神经影像学研究表明,CCMs 会随时间进展而生长,免疫组织化学染色也在 CCMs 中发现了血管生成与增殖所需要的因子表达,如血管内皮生长因子(VEGF)、增殖细胞核抗原(PCNA)等的表达。

CRE 的病理生理过程可能涉及多种机制。但目前尚无机制可以证明仅 CCMs 的占位效应就会导致癫痫。反复地微出血与含铁血黄素在脑皮质周边

的沉积被认为与癫痫发生有关,因为铁离子产生的自由基与过氧化脂质会提高皮质兴奋性。另有研究表明,在大脑皮质注射铁剂会激发局部皮质的阵发

表 2 海绵状血管瘤的解剖位置

位置	例数(%)
额叶	150(22)
顶叶	98(14)
颞叶	139(20)
枕叶	27(4)
多个脑叶	18(3)
脑叶分布合计	432(63)
基底节/丘脑区 CCM	27(4)
非特殊位置的幕上 CCM	93(13)
幕上 CCM 合计	552(80)
脑干*	95(14)
小脑	25(4)
非特殊位置的幕下 CCM	5(1)
幕下 CCM 合计	125(18)
眼眶 CCM	2(0)
脊髓	5(1)
其他**	6(1)
总计	690(100)

* 包括延髓、脑桥、中脑、间脑、松果体、第三脑室及第四脑室; ** 包括胼胝体、硬膜外、侧脑室 改编自 Moran 等(1999)

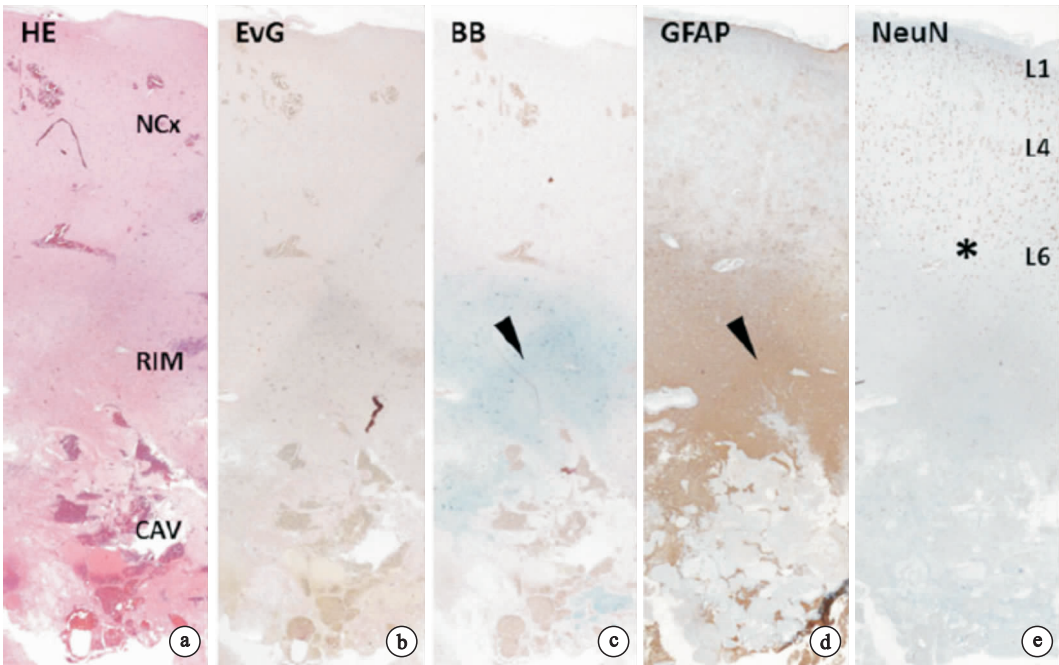


图 1 CCMs 的组织病理学表现 不同染色显示的 CCMs 的组织病理学特征 a 苏木精-伊红(HE)染色;b 弹性纤维 Von Gieson 染色(EvG)中可以显示较薄的血管壁结构,没有侵犯脑组织;c 含铁血黄素沉积的巨噬细胞(箭头)组成宽约 1 mm 的边缘是 CCMs 在 Berlin 蓝染色下的特征性表现;d 含铁血黄素边缘往往有特征性的星形胶质细胞增生(箭头),可在胶质纤维酸性蛋白(GFAP)染色下呈现棕色;e CCMs 靠近皮质但未侵及皮质(神经元细胞核特异性抗原 NeuN 染色,可特异性标记神经元),尽管胶质增生及含铁血黄素边缘已侵及新皮质区

注:图片采用标尺 = 500 μm L1, L4, L6 代表皮质第 1,4,6 层

性放电。但这些研究均没有被其他研究者所证实。在大多数动物模型中,通过这种方式诱发的痫性发作往往是一过性的,这似乎用急性或亚急性脑出血相关的痫性发作来解释更合理。CCMs 所引发的脑结构改变可能与其诱发癫痫更相关;含铁血黄素的沉积似乎是脑组织损伤的标志而不是诱发癫痫的原因,而病灶边缘的星形胶质细胞反应(星形胶质细胞浸润)则是 CCMs 的一个标志。血液成分的渗漏也可能是发病原因之一。另外,白蛋白也可以通过星形胶质细胞发挥功能产生致癫痫的作用。星形胶质细胞的致病作用已被广为接受,可能的机制是星形胶质细胞会诱导兴奋性神经递质的释放或减少有抗癫痫作用的腺苷在脑组织内的含量所致。有研究表明,CCMs 与局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)之间存在关联,这也可能是 CCMs 导致癫痫的病理机制之一。ILAE 在对 FCD 的分类共识中其中就有一种亚型是伴发血管畸形的 FCD,即 FCD IIIb 型。

影像学

脑实质的血管畸形共可分为 5 类: CCMs、DVAs、毛细血管扩张症、AVMs 和软脑膜血管瘤病(Sturge-Weber 综合征)。

CCMs 病灶可能很小,有时很难在普通磁共振扫描及薄层自旋回波序列上辨认。因为病灶处有含铁血黄素沉积,因此在梯度回声序列(Gradient echo, GE)上表现明显,所以此序列可以作为筛查 CCMs 的序列。同时,GE 序列也是局灶性癫痫术前评估必需扫描的一个序列。另外,高场强 MRI 及敏感加权成像(SWI)等的发展进一步提高了 CCMs 检出率。

CCMs 的影像学特征是多囊状的病灶,囊腔中充满不同时间、不同新鲜程度的血液。因为随年龄不同,囊腔中内容物成分有所改变,因此在不同阶段的病灶在 T1 相与 T2 相上的信号强度不同。GE 或 SWI 序列可以看到含铁血黄素的沉积边缘。除非合

并新近脑实质出血,否则 CCMs 在增强 MRI 上仅有轻度增强且不伴病灶周围的水肿。

除了急性出血期,CCMs 一般无占位效应,因为病灶往往是替代了正常的组织而不是挤压正常组织。术前检查推荐行增强 MRI 来排查病灶是否邻近 DVAs,否则需要调整手术路入方式。高分辨 T1 相的磁化快速梯度回波序列(MPRAGE)及 T2 加权序列可用于修正 CCMs 的定位及病灶与皮质之间的位置关系。表 3 列出了 CCMs 影像学检查推荐的序列。在大多数患者可以通过这些推荐的序列检查而发现病灶。但是,对于 CCMs 的敏感性监测也决定于 MRI 检查的场强。有报道称 <2 cm 的 CCMs 和微出血灶在 7T 场强 MRI 和 SWI 中检出频率更高,但通常 1.5T 或 3T 的场强即可发现普通的 CCMs 病灶。也就是说,7T MRI 检查适用于脑电图检查有明显定位而 3T MRI 没有发现病灶的患者。

可选择性地检查脊髓 MRI,因为脊髓 CCMs 十分少见,特别是对于颅内单发 CCMs 的患者合并脊髓 CCMs 的概率更低。另外,脊髓 CCMs 往往没有症状。

CCMs 可随时间增长而生长且出现反复出血,因此对 CCMs 的随访影像检查十分重要。因为缺少对 CCMs 最佳随访时限的 I 级证据,根据影像学亚组专家意见,我们推荐初次随访在确诊后的 6 个月,以后每年随访 1 次。但如果患者出现痫性发作或新的神经定位体征,建议及时扫描。

鉴别诊断

对于 CCMs 的鉴别诊断包括多种合并出血或钙化病灶的疾病。出血性肿瘤,包括原发性脑肿瘤和转移瘤都可能被误诊为 CCMs。肿瘤通常都有占位效应,且有一定程度的出血及水肿,持续几周至数月,而这些特征都是很难在 CCMs 中见到的。

CCMs 还需与其他类型的血管畸形进行鉴别,特别是伴有可消散的出血时。当出现蛛网膜下腔出血,脑室内出血或在病灶周围有滋养血管时往往提

表 3 重要的 MR 序列及相关参数

	梯度回波(T2)	SWI(推荐)	MPRAGE(高分辨)	FLAIR	T2 TSE
TE	26 msec(20 msec)	24 msec(20 msec)	3 msec(2.99 msec)	85 msec(85 msec)	85 msec(93 msec)
TR	1 020 msec(866 msec)	32 msec(27 msec)	1 900 msec(1 900 msec)	9 000 msec(9 000 msec)	6 260 msec(6 820 msec)
TI	-	-	-	2 500 msec(2 500 msec)	-
ST	4 mm(4 mm)	2 mm(1.5 mm)	1.0 mm(0.9 mm iso)	4 mm(4 mm)	4 mm(2~4 mm)
PAT	AF 2 可能的(2~3)	AF 2 可能的(2~3)	无(无)	AF 2 可能的(2~3)	AF 2 可能的(2)

注:TE:回波时间;TR:弛豫时间;TI:反转时间;ST:断层厚度;PAT:平行采集技术;AF:加速因子;iso:各向同性体素;SWI:敏感加权成像;MPRAGE:磁化快速梯度回波序列;FLAIR:水抑制成像;TSE:快速自旋回波序列

示为 AVMs 而非 CCMs。毛细血管畸形通常不与 CCMs 类似,通常无症状且没有出血倾向。

CCMs 通常还会被误诊为伴有钙化灶的其他疾病,如继发于结节病、结核、弓形虫或囊尾蚴等病的肉芽肿、错构瘤或神经节细胞瘤。而这些病灶往往都有占位效应,使用含钆造影剂均强化,往往与发育不良和皮质增厚且灰白质交界不清等有关。

CRE 的术前诊断及抗惊厥治疗

CRE 患者均需接受术前评估来制定一个既能处理患者癫痫同时又能治疗 CCMs 的治疗方案。但近期的一篇综述报道 CCMs 术前评估在不同癫痫中心之间差异很大,且尚无被广泛认可的法则存在。这也可以解释为什么各项关于 CCMs 的研究纳入患者群之间有很大的异质性。在这份报告中我们提出了一项明确的诊断评估及抗癫痫治疗方案,该方案也考虑了患者的个体差异。

1. 偶然发现的 CCMs 及 CCMs 伴有颅内出血或局灶性神经功能缺损

偶然发现的 CCMs 5 年内发生痫性发作的概率较低为 4%,CCMs 伴颅内出血(ICH)和局灶性神经功能缺损(FND)的 5 年内发生痫性发作的概率为 6%。这些数据表明在尚未合并痫性发作的 CCMs 患者中预防性使用抗癫痫药物是没有必要的。

2. 出现单次或多次新发病性发作 CCMs 患者

对于成年 CCMs 患者,出现单次 CCMs 相关的痫性发作后 5 年内再次发作的可能性为 94%,所以一旦痫性发作被确认是与 CCMs 相关就可以给出确定或可能的 CRE 的诊断,并可以考虑开始使用抗癫痫药物进行治疗。但是,CCMs 患者有阵发发作的临床表现,可能与 CCMs 之间没有因果关系(如心因性非痫性阵发发作,与 CCMs 无关的全面性发作等)。

同目前的指南相一致(CCMs 联盟,英国,2012;英国国家卓越卫生及护理协会 NICE),我们推荐当 CCMs 患者出现首次发作后应立即至癫痫专科医生处评估发作是否由 CCMs 引起。诊断的评估应包括:既往有无类似的痫性发作病史,发作时的症状表现,清醒期及睡眠期的脑电图。部分患者所谓“首次发作”,但其实既往已有一系列类似发作史了,这些发作可能未被非癫痫专科医生所识别。如果对患者所提供的病史信息有怀疑(如考虑可能为心因性非痫性发作或晕厥),应采取适当的检查去证实诊断。

本文的大部分作者主张先对 CRE 患者采取抗

癫痫药物治疗,而非直接推荐患者手术。早期手术适用于:CCMs 出血风险高的患者,服用抗癫痫药物依从性不佳的患者,以及有强烈愿望想尽早停药抗癫痫药物的患者。保守治疗则适用于 CCMs 靠近患者的语言中枢和愿意承担自主出血风险的患者。目前仍需要一项前瞻性随机临床试验来评估究竟是立即手术,还是先行保守治疗是更优化的选择。

3. 服用抗癫痫药物已达到无痫性发作的 CRE 患者

研究表明,有 47% ~ 60% 新诊断为 CRE 患者的发作可以通过服用抗癫痫药物得到良好控制。对这部分患者,推荐定期于癫痫专科医生处随访即可。

4. CRE 患者伴有持续癫痫发作

在癫痫中心,任何对抗癫痫药物耐药的 CRE 患者都应接受术前评估。这与准备接受癫痫外科治疗的其他患者标准一致。

由于 CCMs 的出血风险及癫痫病程与术后痫性发作结局呈负相关关系(详见下文),本文大部分作者认为对于 CRE 患者无需严格达到 ILAE 所提出的耐药标准后再启动术前评估。单药治疗失败即可以考虑进行术前评估。特定的某些患者虽发作频率较低,但发作期症状定位与发作间期放电均与 CCMs 所在部位一致,即可推荐患者手术,即使没有视频脑电检测记录到的发作期脑电图。

当患者有明显的颞叶内侧 CCMs,对于海马的结构和功能的评估对制订手术策略十分重要。因为这将决定是仅做病灶切除术、扩大病灶切除术,还是病灶切除加杏仁核海马切除术。当患者有颞叶内侧 CCMs 且另有同侧的海马硬化,推荐同时切除两处病灶。

如果患者既往有长期频繁的癫痫发作,术后癫痫控制情况往往不如术前癫痫病程短且发作较少的患者。对于这部分患者,推荐行视频脑电监测来定位发作激惹区及发作起始区,从而划定整个致痫区;再结合 CCMs 的位置来制定手术方式。脑电图检查或许提示致痫灶远离 MRI 上所显示的 CCMs 病灶,提示需要再次评估影像学检查结果,重新行更高场强的 MRI 检查来发现之前未发现的 CCMs 病灶。另有一些研究表明脑磁图(MEG),电子源成像(Electrical source imaging,ESI),发作期单光子发射计算机断层扫描(SPECT)等非侵入性检查也可提供痫性发作激惹区及起源区与 CCMs 病灶之间关系的信息。这些检查可以选择性实施。如果患者的非侵入性视频脑电监测(Video-EEG monitoring,VEM)结果与 CCMs 病灶部位不一致,那这部分患者行病灶

切除术后达到无痫性发作的可能性极低。在这种情况下,应考虑采取定位痫性发作起源区更为精准的侵入性脑电监测。在 CCMs 即为致痫灶的病例中,有创性脑电监测在判断病灶与语言皮层邻近程度、病灶周围哪些部位为癫痫激惹区或起源区方面较有优势。

5. 合并有多个 CCMs 的 CRE 患者

对有多个 CCMs 且长期有癫痫发作的患者,进行 VEM 是必须的。在近期的一项研究中纳入了 11 例有多个 CCMs 的 CRE 患者,最终发现在所有患者中都是单一的 CCMs 为致痫区。如果 VEM 提示多个 CCMs 中仅有一个为致痫灶,那么这类患者手术切除唯一的致痫灶的效果还是较好。

6. 合并 2~3 种病理改变的 CRE 患者

有些 CCMs 患者合并 2~3 种病理改变,包括合并海马硬化(HS)或其他类型的病灶,如局灶性皮质发育不良,这类患者往往不能通过切除单一病灶而获得无痫性发作。所以,有创性的评估检查是确定致痫灶定位及范围必要的检查手段。

7. 术中脑电监测

目前对术中脑电监测在改善 CRE 术后结局的价值仍存在争议,所以对于 CRE 患者术中并非必须进行此项检查。

CRE 患者的外科治疗及手术结局

“包块本身不会放电,但它会引发邻近的脑组织‘软化’并放电”。

——John Hughlings Jackson

1. 手术技术

对于耐药的 CRE 患者,尽早行显微外科切除手术既安全又有效,同时还可以降低 CCMs 潜在的出血风险。病灶及周边致痫区的脑组织必须被完全切除,因为不完全的切除术后癫痫复发风险很高。当切除 CCMs 时,须保留周边的静脉血管瘤,因为它们虽在解剖结构上是异常的但却在生理上提供了重要的引流通道,切除后可能引发静脉血栓。

虽然在手术入路方式上存在差异,但 CCMs 的显微外科切除术式却是标准化的。一些团队描述了常规或偶然运用立体定向设备或无框架神经导航系统来完成手术的经验。

关于手术入路方式,Ferrolì 等报道了微创经脑沟入路的 CCMs 切除手术。对位于前内侧部的颞叶内侧 CCMs,Kivelev 等则推荐经大脑侧裂入路的方式;对其他部位的 CCMs 则推荐在脑沟之间进行分离并经皮质将其切除。对可能位于语言中枢的

CCMs,术中需要直接皮质定位及神经功能监测等神经生理监测技术。

究竟应切去多大范围的脑组织也是一个值得探讨的问题。Yeon 等提议对于偶发癫痫的患者可仅行病灶切除术,除非是位于颞叶内侧的 CCMs 病灶。他们对非颞叶内侧病灶的患者仅行广泛病灶切除术,对于颞叶内侧病灶的患者行标准的颞叶切除术或制定个体化的切除方案。Ferrolì 等曾提议为 CRE 患者制定两步手术方案:首先为患者完成病灶切除术,术后随访 1~2 年,对于随访期间仍然存在耐药的持续癫痫发作时再行有创评估定位致痫区域并制定个体化的切除方案。

放射外科治疗通过破坏内皮细胞的增殖而使血管瘤管腔闭塞,这一过程需要 1~3 年完成,而在此期间患者仍有出血的风险。这一治疗往往存有严重的并发症,约 41% 的患者会遗留神经功能缺损,27% 的患者需要再行手术治疗。在更新的研究中,放射外科治疗 CCMs 的并发症率为 8%~20%。放射外科治疗的指征及射线剂量目前仍无统一标准。Hsu 等对比了 15 例接受外科手术治疗及 14 例接受线性加速(LINAC)放射治疗的 CRE 患者的疗效,发现二者的痫性发作控制结果并无统计学差异。因此,LINAC 放射治疗可用于某些特殊类型的 CRE 患者,如病灶位于语言中枢皮质的患者。因放射外科治疗经验有限,所以手术切除病灶仍为 CRE 患者治疗的首选。

2. 手术治疗总体效果

有 12%~17% 的患者在手术治疗后短期内即出现神经系统症状(感觉运动功能缺损或同侧偏盲及象限盲),但术后长期遗留神经功能缺损的比例为 2.6%~8%,包括:严重头痛、轻度失语、感觉障碍、共济失调、重度偏瘫及脑桥小脑变性。目前尚无手术相关的死亡病例报道。

在 Kivelev 等的病例报道中,15% 的患者诉术后有短时记忆障碍,但在半数患者中记忆下降仅是暂时性的。神经心理评估显示有 4% 的患者存在新记忆建立障碍,另有 4% 患者存在既往症状的加重。约有 9.4% 患者在术后新发抑郁或疲倦症状。

3. 痫性发作结局及预测因素

在临床研究中评估 CCMs 术后痫性发作控制程度并非易事,原因如下:纳入很多既往主诉不是癫痫的患者;对于“难以控制的发作”定义不清;如果考虑发作的起源、频率及发作强度,则不同患者队列之间异质性较大。

3.1 随时间的整体癫痫控制情况

最大样本的病例报道来自于 Baumann 等的研究,他们纳入了 168 例患者。在术后 1 年约有 70% 的患者可达到 Engel 分级 I 级(48% 达到 IA 级)。但同既往研究结果一致,这一癫痫控制率在术后第 2、3 年分别下降至 68% 和 65%。这一结果与较小样本临床研究报道的 82% ~ 84% 的控制率略有差异;此外,这些研究报道在术后 2 年后癫痫控制率趋于稳定。

3.2 病灶位置分布

病灶位于哪个脑叶及病灶侧别与术后癫痫控制率之间不存在关联。另有报道称位于颞叶的病灶分布于颞叶内侧或外侧并无痫性发作的预测意义。

3.3 病灶大小

CCMs 直径 < 1.5 cm 的患者在术后的头两年内的癫痫控制较病灶 ≥ 1.5 cm 的患者更好,但在以后的随访中发现两组患者癫痫控制率无差异。

3.4 痫性发作类型

与其他类型的病因一样,仅有局灶性癫痫发作而无继发全面性发作的患者在术后更易达到无癫痫发作。

3.5 癫痫病程

术前癫痫病程越长,术后癫痫控制越差。除去长期偶发癫痫的患者,大多数作者认为痫性发作病程长于 1 ~ 2 年更易出现癫痫控制不佳。但是,大多数研究也表明半年以上病程与 10 年以上病程的患者术后癫痫控制率相近。

3.6 性别

根据文献报道,男性患者更易达到无发作,但这并非一项结论固定的发现。

3.7 年龄

一些研究表明,30 岁以后或 40 岁以后首次发病的患者预后较好,但另外一些研究并未证实这些结论。Baumann 等报道在 30 岁以后接受手术治疗的 CRE 患者预后较好。

3.8 术前脑电图

曾有报道发现脑电图存在癫痫样放电异常和 CRE 患者术后癫痫复发之间存在关联,与术前脑电图显示有多灶性癫痫样异常改变的患者相比,术前脑电图为正常的患者在术后更易获得无痫性发作。

3.9 术后脑电图

Kivelev 等报道术后脑电图结果和痫性发作之间无关联,Di Gennaro 等报道术后脑电图显示的癫痫样异常放电可能与痫性发作的持续存在相关。

3.10 术中急性出血

据 Baumann 等研究,MRI 显示病灶周边的出血

或术中直视的出血,不论是近期出血还是陈旧性出血均与痫性发作的控制无关。但在 Stefan 和 Hammen 等相对小样本的研究中,认为这是癫痫不良预后的一个因素。

3.11 术前发作频率及发作次数

部分研究显示,术前较高的发作频率是术后预后不良的预测因素,但亦有部分研究并未显示上述结果。Yeon 等研究发现术前发作在 1 次/月且持续发作达 1 年以上的患者,术后达到 Engel 分级 I 级的比例为 72% (54.5% 为 IA 级);而在术前偶发癫痫患者,术后达到 Engel 分级 I 级的比例为 89.5% (其中 84.2% 为 IA 级)。

3.12 病灶切除术在治疗中的作用

因为 CCMs 本身不含神经组织,所以它们不会单独成为发作起源区域或致病区。因此,CCMs 的手术治疗必然要考虑病灶对周围脑组织的影响。但是有关扩大切除的研究因为相对小的样本量及多为回顾性的研究,因此疗效仍有争议。尽管如此,大部分研究结果仍表明,切除病灶周围的胶质增生及含铁血黄素沉积可以获得更好的预后,亦有小部分研究认为这不能改善预后。

已有研究表明,仅行病灶切除术对偶发癫痫或 CRE 病程短于 1 年的患者有较好的疗效,术后有 70% ~ 90% 的无痫性发作率。在近期的一项系统评价中,Englot 等观察到仅行病灶切除和切除含铁血黄素边缘在术后癫痫控制率上并无差异,同时因为纳入的研究多为回顾性非对照研究,他们建议行前瞻性研究来探讨这个问题。

我们建议未来有前瞻性多中心的研究来探讨这一问题,同时应将 CCMs 类型、数量、抗癫痫药物反应、癫痫病程、既往是否合并出血、神经系统检查结果、辅助检查发现(MRI、脑电图、视频脑电图等)、病灶大小、位置、手术入路方式、切除类型、是否有一过性神经系统功能缺损、ILAE 发作控制分级及随访时间等纳入考虑。因为这些因素也可帮助判断术前与术后皮质及皮质下胶质增生及含铁血黄素沉积的程度。

尽管目前发表的文献不足以支持本文给出是否应该切除含铁血黄素沉积边缘的治疗指南,但出于对病理生理机制的考虑,CCMs 本身不含神经元也不会是放电起源,因为发病与病灶周边被含铁血黄素沉积的胶质增生组织相关。因此,就目前证据而言,在不引起神经功能缺损的情况下,我们推荐至少切除皮质中含铁血黄素沉积的胶质组织。

参 考 文 献

- 1 Acciarri N, Giulioni M, Padovani R, *et al.* Surgical management of cerebral cavernous angiomas causing epilepsy. *J Neurosurg Sci*, 1995, 39(1): 13-20.
- 2 Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(3): e7.
- 3 Batra S, Lin D, Recinos PF, *et al.* Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(2): 659-670.
- 4 Baumann CR, Schuknecht B, Lo RG, *et al.* Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia*, 2006, 47(11): 563-566.
- 5 Baumann CR, Acciarri N, Bertalanffy H, *et al.* Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 559-563.
- 6 Benbadis SR, Tatum WO, Murtagh FR, *et al.* MRI evidence of mesial temporal sclerosis in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 2000, 55(8): 1061-1062.
- 7 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 676-685.
- 8 Bergametti F, Denier C, Labauge P, *et al.* Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(10): 42-51.
- 9 Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, *et al.* Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev*, 2002, 25(9): 1-53.
- 10 Blumcke 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(4): 158-174.
- 11 Buhl R, Hempelmann RG, Stark AM, *et al.* Therapeutical considerations in patients with intracranial venous angiomas. *Eur J Neurol*, 2002, 9(1): 165-169.
- 12 Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, *et al.* Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99(12): 179-183.
- 13 Casazza M, Broggi G, Franzini A, *et al.* Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery*, 1996, 39(7): 26-32.
- 14 Casazza M, Avanzini G, Ciceri E, *et al.* Lesionectomy in epileptogenic temporal lobe lesions: preoperative seizure course and postoperative outcome. *Acta Neurochir Suppl*, 1997, 68(12): 64-69.
- 15 Chahine LM, Berg MJ. Clinical Reasoning: cerebral cavernous malformations. *Neurology*, 2009, 73(8): 44-49.
- 16 Chen DJ, Severson E, Prayson RA. Cavernous angiomas in chronic epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *Clin Neuropathol*, 2013, 32(6): 31-36.
- 17 Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *J Neurosurg*, 1995, 83(4): 237-242.
- 18 Dammann P, Barth M, Zhu Y, *et al.* Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: prospects, drawbacks, and first experience at ultra-high field strength (7-Tesla) magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(8): 5.
- 19 Del Curling O, Kelly DL, Elster AD, *et al.* An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg*, 1991, 75(10): 702-708.
- 20 Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, *et al.* Postoperative EEG and seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(1): 1212-1219.
- 21 Ding L, Worrell GA, Lagerlund TD, *et al.* 3D source localization of interictal spikes in epilepsy patients with MRI lesions. *Phys Med Biol*, 2006, 51(7): 4047-4062.
- 22 Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, *et al.* Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations clinical article. *J Neurosurg*, 2010, 115(9): 1169-1174.
- 23 Fedele DE, Gouder N, Guttinger M, *et al.* Astrogliosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. *Brain*, 2005, 128(3): 2383-2395.
- 24 Felbor U, Sure U, Grimm T, *et al.* Genetics of cerebral cavernous angioma. *Zentralbl Neurochir*, 2006, 67(12): 110-116.
- 25 Ferrer I, Kaste M, Kalimo H. Vascular diseases// Love S, Louis DN, Ellison DW, ed. *Greenfield's neuropathology*. Edward Arnold, London, 2010: 121-240.
- 26 Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, *et al.* Electroconvulsive discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistant epilepsy. *J Neurosurg*, 2007, 107(9): 495-503.
- 27 Ferroli P, Casazza M, Marras C, *et al.* Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci*, 2006, 26(8): 390-394.
- 28 Fisher RS, van Emde BW, Blume W, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46(3): 470-472.
- 29 Grant PE, Knake S. Magnetic resonance imaging techniques in the evaluation for epilepsy surgery// Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005: 1009-1022.
- 30 Hammen T, Romstock J, Dorfler A, *et al.* Prediction of postoperative outcome with special respect to removal of hemosiderin fringe: a study in patients with cavernous haemangiomas associated with symptomatic epilepsy. *Seizure*, 2007, 35(8): 360-363.
- 31 Hsu PW, Chang CN, Tseng CK, *et al.* Treatment of epileptogenic cavernomas: surgery versus radiosurgery. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(11): 116-120.
- 32 Jackson JH, Taylor J, Holmes G, *et al.* Selected writings of John

- Hughlings Jackson, Volume 1: on epilepsy and epileptiform convulsions. Hodder and Stoughton, London, 1931.
- 33 Jin K, Nakasato N, Shamoto H, *et al.* Neuromagnetic localization of spike sources in perilesional, contralateral mirror and ipsilateral remote areas in patients with cavernoma. *Epilepsia*, 2007, 48(9): 2160-2166.
- 34 Josephson C, Leach J, Duncan R, *et al.* Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations prospective population-based study. *Neurology*, 2011, 76(5): 1548-1554.
- 35 Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, *et al.* Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg*, 1998, 88(12): 293-297.
- 36 Kim DS, Park YG, Choi JU, *et al.* An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol*, 1997, 48(6): 9-17.
- 37 King MA, Newton MR, Jackson GD, *et al.* Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*, 1998, 352(6): 1007-1011.
- 38 Kivelev J, Niemela M, Blomstedt G, *et al.* Microsurgical treatment of temporal lobe cavernomas. *Acta Neurochir*, 2011, 153(12): 261-270.
- 39 Kufs H. Heredofamiliarangiomatosis of the brain and the retina, their connections with each other and the angiomatosis of the skin. *Zschrges Neurol Psychiatr*, 1928, 113(23): 651-686.
- 40 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.
- 41 Laberge-le Couteulx S, Jung HH, Labauge P, *et al.* Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet*, 1999, 23(11): 189-193.
- 42 Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM, *et al.* Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(5): 1459-1464.
- 43 Lunsford L, Khan AA, Niranjana, *et al.* Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J Neurosurg*, 2010, 113(6): 23-29.
- 44 Maciunas JA, Syed TU, Cohen ML, *et al.* Triple pathology in epilepsy: coexistence of cavernous angiomas and cortical dysplasias with other lesions. *Epilepsy Res*, 2010, 91(9): 106-110.
- 45 Maraire JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery*, 1995, 37(8): 591-605.
- 46 McCormick WF, Boulter TR. Vascular malformations (" angiomas") of the dura mater. *J Neurosurg*, 1966, 25(10): 309-311.
- 47 Menzler K, Chen X, Thiel P, *et al.* Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. *Neurosurgery*, 2010, 67(13): 918-924.
- 48 Monaco EA, Khan AA, Niranjana A, *et al.* Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(4): 11.
- 49 Moran NF, Fish DR, Kitchen N, *et al.* Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(2): 561-568.
- 50 Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, *et al.* The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery*, 1999, 44(7): 1166-1171.
- 51 Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol*, 1985, 42(6): 318-335.
- 52 Oehl B, Altenmueller DM, Schulze-Bonhage A. Presurgical video EEG monitoring of lesional epilepsy patients. *Nervenarzt*, 2009, 80(12): 464-467.
- 53 Okujava M, Ebner A, Schmitt J, *et al.* Cavernous angioma associated with ipsilateral hippocampal sclerosis. *Eur Radiol*, 2002, 12(3): 1840-1842.
- 54 Piepgras DG, Sundt TM, Ragoowansi AT, *et al.* Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 1993, 78(6): 5-11.
- 55 Rabinov JD. Diagnostic imaging of angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am*, 1999, 10(3): 419.
- 56 Rammos SK, Maina R, Lanzino G. Developmental venous anomalies: current concepts and implications for management. *Neurosurgery*, 2009, 65(8): 20-30.
- 57 Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg*, 1991, 75(10): 709-714.
- 58 Robinson JR, Awad IA, Magdinec M, *et al.* Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery*, 1993, 32(6): 730-735.
- 59 Rocamora R, Mader I, Zentner J, *et al.* Epilepsy surgery in patients with multiple cerebral cavernous malformations. *Seizure*, 2009, 18(11): 241-245.
- 60 Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001, 124(5): 1683-1700.
- 61 Sage MR, Brophy BP, Sweeney C, *et al.* Cavernous haemangiomas (angiomas) of the brain: clinically significant lesions. *Australas Radiol*, 1993, 37(1): 147-155.
- 62 Santoro A, Piccirilli M, Brunetto GMF, *et al.* Intramedullary cavernous angioma of the spinal cord in a pediatric patient, with multiple cavernomas familial occurrence and partial spontaneous regression: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst*, 2007, 23(12): 1319-1326.
- 63 Schlamann M, Maderwald S, Becker W, *et al.* Cerebral cavernous hemangiomas at 7 Tesla: initial experience. *Acad Radiol*, 2010, 17(11): 3-6.
- 64 Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*, 1997, 87(4): 352-357.
- 65 Schroeder HWS, Gaab MR, Runge U. Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery*, 1997, 40(12): 885.
- 66 Schwartz TH. Epilepsy surgeons, rather than vascular neurosurgeons, should operate on cavernous malformations that cause seizures-a modest proposal. *Epilepsy Curr*, 2010, 10(8): 59-60.

- 67 Seifert G, Schilling K, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(2): 194-206.
- 68 Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, *et al.* Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci*, 2004, 24(12): 7829-7836.
- 69 Stavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, *et al.* Longterm seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients. *Neurosurgery*, 2008, 63(5): 888-896.
- 70 Stefan H, Hammen T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(12): 393-397.
- 71 Stefan H, Walter J, Kerling F, *et al.* Supratentorial cavernoma and epileptic seizures. Are there predictors for postoperative seizure control? *Nervenarzt*, 2004, 75(12): 765-772.
- 72 Sure U, Butz N, Siegel AM, *et al.* Treatment-induced neoangiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*, 2001, 103(20): 29-32.
- 73 Sure U, Freman S, Bozinov O, *et al.* Biological activity of adult cavernous malformations: a study of 56 patients. *Neurosurg*, 2005, 102(32): 16-37.
- 74 Theysohn JM, Kraff O, Maderwald S, *et al.* 7 Tesla MRI of microbleeds and whitematter lesions as seen in vascular dementia. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(8): 782-791.
- 75 Vandonselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, *et al.* Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic 1st seizures. *Arch Neurol*, 1992, 49(1): 231-237.
- 76 van Gompim JJ, Rubio J, Cascino GD, *et al.* Electrocorticography-guided resection of temporal cavernoma: is electrocorticography warranted and does it alter the surgical approach? *J Neurosurg*, 2009, 110(8): 1179-1185.
- 77 von der Brölie C, Schramm J. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: the limited usefulness of current literature. *Acta Neurochir*, 2011, 153(7): 249-259.
- 78 Wang QK. Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymphat Res Biol*, 2005, 3(1): 226-233.
- 79 Wang L, Mathews GC, Whetsell WO, *et al.* Hypermotor seizures in patients with temporal pole lesions. *Epilepsy Res*, 2008, 82(7): 93-98.
- 80 Willmore LJ, Sybert GW, Munson JV, *et al.* Chronic focal epileptiform discharges induced by injection of iron into rat and cat cortex. *Science*, 1978, 200(6): 1501-1503.
- 81 Yeh HS, Tew JM, Gartner M. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 1993, 78(10): 12-18.
- 82 Yeon JY, Kim JS, Choi SJ, *et al.* Supratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients. *Seizure*, 2009, 18(4): 14-20.
- 83 Zevgaridis D, van Velthoven V, Ebeling U, *et al.* Seizure control following surgery in supratentorial cavernous malformations: a retrospective study in 77 patients. *Acta Neurochir*, 1996, 138(2): 672-677.
- 84 Zevgaridis D, Medele RJ, Hamburger C, *et al.* Cavernous haemangiomas of the spinal cord. A review of 117 cases. *Acta Neurochir*, 1999, 141(3): 237-245.
- 85 Zhu Y, Peters C, Hallier-Neelsen M, *et al.* Phosphatase and tensin homolog in cerebral cavernous malformation: a potential role in pathological angiogenesis laboratory investigation. *J Neurosurg*, 2009, 110(8): 530-539.
- 86 Zhu Y, Wloch A, Wu Q, *et al.* Involvement of PTEN promoter methylation in cerebral cavernous malformations. *Stroke*, 2009, 40(11): 820-826.
- 87 Zhu Y, Wu Q, Fass M, *et al.* In vitro characterization of the angiogenic phenotype and genotype of the endothelia derived from sporadic cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*, 2011, 69(9): 722-731.

译自: Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, *et al.* Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2025-2035.

This edition is published by arrangement with John Wiley & Sons Limited, a company of John Wiley & Sons Inc. Translated by China Association Against Epilepsy from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the Translation rests solely with China Association Against Epilepsy and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Sons (E-mail to: permissionsuk@wiley.com).

本文版权属于 John Wiley & Sons 有限公司, 授权中国抗癫痫协会翻译。文章翻译的准确性由中国抗癫痫协会负责, John Wiley & Sons 有限公司概不负责。

引用译文中任一部分(英文原文或者翻译版本), 敬请在文中使用完整的英文参考文献, 再引用本文任一部分, 敬请联系 John Wiley & Sons 有限公司(E-mail: permissionsuk@wiley.com)。

白细胞介素-1 β 与外伤后癫痫发生的联系

——一个遗传学和生物标记物的队列研究

徐秦岚 译 杨华俊 王群 审

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心癫痫科 (北京,100050)

【摘要】 外伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 是创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI) 后的一个主要的并发症,但遗传变异在调节 PTE 发生中的作用尚不清楚。假设 TBI 诱导的炎症可能是导致癫痫发生的原因,对白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 基因的遗传变异情况,脑脊液和血清中 IL-1 β 水平和 IL-1 β 的脑脊液/血清比值能否预测 TBI 后 PTE 的发生进行了评估。共调查了 256 例中度至重度 TBI 后患 PTE 的成年白种人。对 IL-1 β 标记和功能性单核苷酸多态性 (SNPs) 进行基因分型。对遗传变异性和 PTE 的发生进行评估。在调查患者中抽取一部分患者 ($n=59$) 在其外伤后 1 周内收集血清和脑脊液的 IL-1 β ,并评估它们与 IL-1 β 基因变异及 PTE 的关系。临时配对 IL-1 β 的脑脊液/血清比值以反映血清 IL-1 β 水平对脑脊液 IL-1 β 的影响。多变量分析显示随着时间推移,高脑脊液/血清 IL-1 β 比值与 PTE 风险增加有关 ($P=0.008$)。rs1143634 的多变量分析揭示了 CT 基因型与 PTE 风险增加有关 ($P=0.005$)。CT 基因型组其血清 IL-1 β 水平较低 ($P=0.014$),脑脊液/血清 IL-1 β 比值较高 ($P=0.093$)。这是第一个揭示 PTE 风险中的 IL-1 β 基因变异,及 TBI 后 IL-1 β 基因变异与血清 IL-1 β 水平的关系和 IL-1 β 比值与 PTE 风险的关系。根据这些发现,提出基因和 IL-1 β 比值与 PTE 的相关性可能归因于 TBI 恢复期的血脑屏障完整性的生物变异性包括。为进一步的研究提供了理论依据,验证遗传变异性对 TBI 后 IL-1 β 产生的影响,评估造成脑脊液/血清 IL-1 β 比值与 PTE 相关性的基因介导的信号传导机制,及评估减少 PTE 的靶向 IL-1 β 治疗。

【关键词】 外伤后癫痫; 炎症; 创伤性脑损伤; 遗传变异; IL-1 β

外伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 在人群中占症状性癫痫的 20% 和所有癫痫的 5%。在贯通性头外伤、硬膜下血肿 (Subdural hematoma, SDH) 或凹陷性颅骨骨折的患者中,超过 20% 患者出现了 PTE。外伤至首次癫痫发作的时间差异很大,有报道在外伤后 >10 年才出现临床发作的病例。PTE 患者与无 PTE 患者相比,其死亡率增加,死亡年龄提前。PTE 患者在身体、认知和心理社会方面也处于明显的劣势,这对结局也产生了不利的影响。尽管有证据否定有效的 PET 预防性治疗,创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI) 的患者仍常常接受长期的抗惊厥治疗,常导致有害的副作用,并且需要定期监测。因此,为癫痫发生和 PTE 风险预后确定可靠的生物标记物来对于 TBI 的治疗和恢复具有显著的临床意义。

越来越多的证据表明,急性痫性发作后神经胶质细胞的激活及随后细胞因子的产生在癫痫发生中

起了重要的作用。有趣的是,在 TBI 后也观察到了类似的神经胶质细胞和细胞因子反应。在癫痫发生中研究最广泛的生物标记物之一就是白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β),IL-1 β 是一个促炎因子,在中枢神经系统由活化的小胶质细胞和星形胶质细胞产生,也在外周由巨噬细胞和其他免疫细胞产生。在 TBI 后,受损组织增加细胞外三磷酸腺苷,而三磷酸腺苷则介导中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 小胶质细胞活化及 IL-1 β 加工和释放。已有研究报道,TBI 后 1 年内 IL-1 β 表达增加,小胶质细胞活化和细胞死亡,提示 IL-1 β 可能是慢性炎症的一个有用的标记物,可促进和延续 PTE 风险。

TBI 后 IL-1 β 产生增加,通过可能导致癫痫发生的 Ca^{2+} 、谷氨酸能和 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能机制提高中枢神经系统过度兴奋性和兴奋毒性。有趣的是,在啮齿类动物模型中,给予外源性 IL-1 β 可增加各种致病药物诱发的癫痫发作。此外,通过 IL-1 β 转化酶 (ICE/caspase-1) 抑制剂阻断 IL-1 β 的生物合成途径可导致化学诱导的首次癫痫发作的时间延迟,频率减少。对热性惊厥



徐秦岚, 硕士研究生在读。E-mail: xuqinlanso@126.com

(FS)和颞叶癫痫(TLE)人群中血浆和脑脊液 IL-1 β 水平的研究显示了多种不同的结果,但的确暗示了 IL-1 β 与病理学有关。然而,目前尚没有研究来评估 IL-1 β 水平与 TBI 后癫痫发生和 PTE 风险之间的相关性。

癫痫相关的遗传变异是另一种预测 PTE 发生的可行的生物标记物途径。先前研究已经确定了多个单核苷酸多态性(SNPs)与 TBI 后与癫痫发作的风险增加有关。编码 IL-1 β 的基因(IL-1 β)位于 2 号染色体长臂的 2q12-13 区域。1 个普遍研究的 IL-1 β 单核苷酸多态性,rs16944,位于启动子区域的 -511 位点,被报道可增加 TLE 常见类型的易感性。有趣的是,在这个相同 SNP 中的变异使脂多糖(LPS)诱导产生的 IL-1 β 增加了 2 ~ 3 倍。基于 IL-1 β 在炎症和非外伤性癫痫风险中的已知作用,本研究目的是为了确定在 TBI 人群中 IL-1 β 基因的遗传变异和脑脊液相对于血清中 IL-1 β 生物标记物的概况是否与 PTE 风险有关。

方 法

1. 研究设计和受试者

本研究经匹兹堡大学机构审查委员会批准,并通过伦理审查委员会许可。本研究对单学术医学中心 354 例受试者进行筛选,作为评估遗传学和生物标记物对 TBI 患者结局影响的大型研究的一部分。基于从数据库获得的单核苷酸多态性(dbSNP: [http:// www. ncbi. nlm. nih. gov/ snp](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp))的等位基因频率信息,本纵向回顾性队列研究仅限于白种人,并且有 32 例受试者从分析中被排除。受试者均在 18 ~ 70 岁,有中度到重度的 TBI[格拉斯哥昏迷(GCS)评分 ≤ 12],有阳性 CT 结果明确 TBI,并且 TBI 前无癫痫发作史。有 13 例受试者 GCS > 12 ,但根据阳性的 CT 结果将其纳入了中度 TBI 组。6 例受试者筛选出 TBI 前有癫痫发作,将其排除。剩下的受试者($n = 316$)在种族、年龄、病史和损伤上符合入组标准,并根据 PTE 分析的标准进行进一步筛选。

2. IL-1 β 遗传学人群

首次癫痫发作的时间是我们感兴趣的主要变量,将队列进一步限制为接近 PTE 的标准。PTE 定义为外伤第 1 周以后的首次癫痫发作。因此,外伤后 1 周内出现首次发作($n = 20$)或死亡($n = 40$)的病例被排除。3 例死亡病例在死亡前有 PTE 的记录,因此将其纳入分析。最终队列由 256 例受试者组成。PTE 发生的时间过程可因死亡状态不同而多种多样,且能影响与 PTE 状态以及首次癫痫发作时

间的遗传学关系。除应用 Kaplan-Meier(KM)方法评估首次癫痫发作时间之外,还通过双变量类别分析,去除外伤 1 周后死亡但无癫痫发作的受试者,对死亡状态进行处理,剩余 206 例幸存者。死亡时间通过多变量模型应用 Cox 回归分析处理(见统计学方法)。

3. IL-1 β 水平人群

该组纳入 IL-1 β 遗传学人群中 59 例受试者,这些受试者均在外伤后 1 周内有 ≥ 2 份暂时性匹配的脑脊液与血清样本可用于 IL-1 β 定量(血清和脑脊液样本量, $n = 143$)。与 IL-1 β 遗传学队列类似,去除 1 周后死亡但无发作的受试者,剩余幸存者 46 例进行 IL-1 β 与 PTE 相关性的双变量分析。在相关的多变量人群分析中对死亡时间进行调整。

另外,对健康成人对照组血清和脑脊液 IL-1 β 水平进行了评估。在健康对照组中,脑脊液通过腰椎穿刺获得($n = 13$),血清通过静脉穿刺获得($n = 11$)。对照组年龄 19 ~ 60 岁,既往和目前无血液系统疾病、脑损伤及神经系统疾病病史。排除目前怀孕、服用口服避孕药或使用激素替代治疗的女性。

4. 重度 TBI 的重症监护管理

10 年间将已评估的受试者收入神经创伤重症监护室,并按照重型颅脑损伤的管理指南(Guidelines for the management of severe head injury)进行治疗。标准治疗包括最初的脑室外引流置管,中心静脉和动脉置管。必要时对占位性病变行外科手术减压。对临床上可疑有癫痫活动的患者间断行脑电图(EEG)检测。按照之前发表的研究,重度 TBI 患者在外伤后第 1 周给予 PTE 预防性治疗。

5. 人口统计学和损伤数据

对患者的人口统计学变量包括年龄和性别进行记录。回顾医疗记录和匹兹堡大学医学中心(UPMC)创伤登记数据,提取有关 GCS 评分、损伤机制、凹陷性颅骨骨折、硬膜下血肿(Subdural hematoma,SDH)、创伤严重程度评分(ISS)、孤立颅脑损伤状态(Isolated head injury,IHI)和患者的住院时间的临床信息。对外伤后第一个 24 h 最高的 GCS 评分进行记录。凹陷性颅骨骨折和/或 SDH 根据影像学报告确定。仅当医疗记录中记录用于癫痫预防时对有关抗癫痫药物(AEDs)的信息进行记录。

ISS 和 IHI 根据简明损伤量表(AIS)评分系统来确定,该评分系统根据特定损伤后的存活能力确定其损伤的严重程度。AIS 将身体某个部位的损伤程度分成 1 ~ 6,6 代表损伤致命的几率最高。ISS 是衡量大脑结构损伤严重程度的方法,定义为 3 个

受累最严重的身体区域的得分的平方和。IHI 状态基于头部 AIS 得分来评定, ≥ 3 考虑为重度 TBI。所有受试者的头部 AIS 评分均 ≥ 3 。孤立 TBI (IHI) 定义为头部 AIS 评分 ≥ 3 而除头部外的 3 个损伤最重的身体区域的 AIS 评分均 < 3 。非孤立性 TBI 定义为头部 AIS 评分 ≥ 3 , 除头部外至少有一个身体区域的 AIS 评分 ≥ 3 。

6. 癫痫发作的评估

对电子医疗记录中关于 PTE 和首次癫痫发作时间的信息进行回顾。从患者的病史和查体, 急救车、急诊室记录, EEG 报告及出院/转院小结和住院/门诊的病程记录来确定患者是否患 PTE。所有在外伤后第一周内提及癫痫发作、惊厥或癫痫持续状态的均考虑为 PTE 的证据。PTE 随访至外伤后 3 年停止, 在随访期间所有受试者的 PTE 状态均完全确定。在本研究中, 受试者之间 EEG 采集和正常护理标准之间无差异。

7. DNA 提取, SNP 选择和基因分型

从每例受试者的全血和脑脊液两个来源之一中提取 DNA。全血收集在乙二胺四乙酸 (EDTA) 真空管中, 加工提取暗黄色表层, 用简易盐析法提取 DNA。脑脊液通过被动引流收集, 应用于从体液中提取的 QIAamp DNA 提取法提取白细胞中的 DNA (Qiagen corporation venlo, 荷兰, 芬洛 Qiagen 公司)。标记单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 中的 rs1143633, rs1143634 和 rs3136558, 其中至少 20% 的较小等位基因频率是基于人类基因组单体型图数据库 (HapMap database) (International HapMap Project 国际单体型测绘计划: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) 和核苷酸多态性数据库 (dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>) 数据筛选出来的。基于 build 36 中的数据, 这些 tSNPs 捕获到了基因变异, 包括从 5' 游至启动子区的 1 000 个碱基。rs1143634 也被认为是一个功能性 SNP。此外, 功能性 SNPs 的 rs1143627 和 rs16944 也被筛选用于基因分型。

基因分型通过应用 TaqMan 等位基因分辨技术和市售的 5' 外切酶 Assay-on-Demand TaqMan assays (Applied biosystems incorporated foster city, CA, USA 加州福斯特城应用生物系统公司) 来完成。运用 ABI7000 和 SDS 2.0 软件 (Applied biosystems, 应用生物系统公司) 进行基因扩增和基因型的分配。每一个 SNP 均进行双盲基因型分配, 并应用原始数据或重新进行基因分型来处理每个差异。哈迪温伯格平衡验证了所有 SNPs, 表明基因型分布在预期的

比例。每个 SNP 调用比值 $> 95\%$ 。

8. 脑脊液和血清 IL-1 β 收集和定量

脑脊液样本在外伤后前 6 d 每隔 12 h 收集一次, 血清每天收集一次。脑脊液样本从脑室外引流 (EVD) 收集袋中获得, 血液样本通过外周静脉穿刺获取。然后收集的样本经离心、分装, 并保存于 -80°C 中, 直至进行化验。用 Luminex 微珠阵列技术 (Milliplex Human High Sensitivity 9-plex; Millipore Billerica, MA, USA) 来检测脑脊液和血清中的 IL-1 β 水平。对可用的脑脊液和血清样本进行 IL-1 β 水平检测。IL-1 β 测定的方差系数 $< 10\%$ 。

9. 统计学分析

运用 SPSS20.0 版本 (Chicago, IL, USA, 伊利诺伊州芝加哥市) 和 SAS (Cary, NC, USA, 北卡罗来纳州卡瑞镇) 进行统计学分析。汇总统计平均数、中位数、频率及均数的标准差 (SEM)。运用独立样本 t 检验, 合适时应用曼-惠特尼检验来评估 PTE 组和连续变量间的差异。运用 χ^2 分析, 合适时应用 Fisher 精确检验来评估 PTE 与分类变量包括 IL-1 β SNP 基因型间的差异。

为在 PTE 的环境下分析血清和脑脊液 IL-1 β , 外伤后第一周根据每天的 IL-1 β 水平计算出周平均值。每日数值 > 3 个标准差高于/低于总体均值被认为是异常值, 排除在分析之外 (脑脊液 $n = 8$, 血清 $n = 7$)。考虑到外周单核细胞和中枢神经系统小胶质细胞均能诱导激活巨噬细胞, 我们假设中枢神经系统 IL-1 β 水平代表中枢神经系统生成的和外周生成转运至中枢神经系统的 IL-1 β 的总和。为了表达血清对 CSF 中 IL-1 β 水平的相对贡献, 通过划分暂时匹配的 CSF/血清样本计算 IL-1 β 比值, 而后每日比值取平均值获得 IL-1 β 的周比值。为确定基因和其它变量与细胞因子比例间的关系, 通过多变量模型对显著的双变量相关性 ($P < 0.05$) 进行分析。

对于患 PTE 的受试者, 运用 Kaplan-meier 生存分析, 通过候选 SNP 变异来检验首次癫痫发作时间 (8 d ~ 3 年), 并调整死亡时间。运用 Cox 比例风险模型检验 IL-1 β 比值和在 PTE 风险方面显著不同基因型的 SNPs。在 Cox 模型中, 首次癫痫发作时间 8 d ~ 3 年为独立变量, PTE 发生率为感兴趣的事件。多变量 Cox 模型检验 IL-1 β 的 SNPs 并对在双变量分析中与 PTE 状态有显著相关性的协变量进行调整。Cox 模型对 GCS 和凹陷性颅骨骨折进行调整, 考虑到它们明确与 TBI 严重程度和 PTE 有关。

结 果

1. 人群描述

1.1 IL-1β 遗传学人群

共有 256 例患中度至重度 TBI 且基因型信息符合 PTE 分析标准的成年患者。接近 81.6% 的受试者为男性,18.4% 为女性。平均年龄 ± 标准差为 (35.0 ± 0.93) 岁。GCS 评分中位数为 6,重症监护的住院时间 (LOS) 平均数为 (22.5 ± 0.68) d。最常见的损伤机制包括汽车事故 (50.4%), 摩托车事故和跌落 (11.3%)。249 例 (97.3%) 给予 AEDs 来预防癫痫发作,其中 42 例发生 PTE (16.4%)。确诊为 PTE 的患者,其中 51.2% 患者至少有一份临床发作时的 EEG;34.1% 患者在急性期治疗期间至少有一份 EEG。70.7% 患者在外伤后的 1 周 ~ 3 年访视期间至少有一份 EEG。

表 1 提供了基于 PTE 状态的人群分类列表。ISS 评分较低的患者更易患 PTE ($P = 0.026$)。IHI 状态 ($P = 0.033$) 和 SDH ($P = 0.002$) 也与 PTE 有关。死亡率与 PTE 显著相关,死亡患者的 PTE 发生

率较低。因此创建了一个死亡率调整后的 PTE 人群 ($n = 206$)。未调整和死亡率调整后的 PTE 人群在损伤或人口统计学信息方面无明显差异 (数据未列出)。

1.2 IL-1β 水平人群

有 59 例中度至重度 TBI 及具急性细胞因子信息的患者,评估其 IL-1β 比值和 PTE 的影响因素 (表 1)。相比于那些更严重的颅外创伤,IHI 状态与较高水平的 IL-1β 相关 ($P = 0.047$)。SDH 也和较高水平的 IL-1β 比值有关 ($P = 0.037$)。较低水平的血清 IL-1β 与 IHI 状态 ($P = 0.007$) 及 SDH ($P = 0.022$) 均具有相关性。较高的 ISS 和较高水平的血清 IL-1β 具有相关性 ($P = 0.006$)。在存活者中 PTE 患者 ($n = 46$) 的 IL-1β 水平和比值比较在损伤和人口统计学信息方面未显示出显著差异 (数据未列出)。

表 1 人口统计数据表

变量	IL-1β 遗传学人群 ($n = 256$)			IL-1β 水平人群 ($n = 59$)		
	无 PTE (%)	PTE (%)	P 值	无 PTE (%)	PTE (%)	P 值
性别						
女	37 (78.7)	10 (21.3)	0.382	5 (71.4)	2 (28.6)	0.589
男	177 (84.7)	32 (15.3)		42 (80.8)	10 (19.2)	
AEDs 治疗						
是	207 (83.1)	42 (16.9)	0.603	45 (78.9)	12 (21.1)	0.591
否	7 (100.0)	0 (0)		2 (100.0)	0 (0)	
GCS 评分						
3-4	60 (87.0)	9 (13.0)	0.643	6 (85.7)	1 (14.3)	0.636
5-8	118 (82.5)	25 (17.5)		35 (81.4)	8 (18.6)	
9-12	27 (87.1)	4 (12.9)		5 (100.0)	0 (0)	
13-15	7 (77.8)	2 (22.2)		0 (0)	1 (100.0)	
凹陷性颅骨骨折						
是	20 (71.4)	8 (28.6)	0.106	5 (83.3)	1 (16.7)	0.797
否	185 (84.5)	34 (15.5)		42 (79.2)	11 (20.8)	
损伤机制						
机动车	111 (86.0)	18 (14.0)	0.363	20 (76.9)	6 (23.1)	0.560
坠楼	22 (75.9)	7 (24.1)		7 (77.8)	2 (22.2)	
摩托车	43 (82.7)	9 (17.3)		13 (92.9)	1 (7.1)	
其他	38 (82.6)	8 (17.4)		7 (70.0)	3 (30.0)	
单纯头部创伤						
是	67 (76.1)	21 (23.9)	0.033	18 (69.2)	8 (30.8)	0.047
否	136 (87.2)	20 (12.8)		28 (90.3)	3 (9.7)	
死亡率						
存活	166 (81.0)	39 (19.0)	0.021	35 (76.1)	11 (23.9)	1.846
死亡	48 (94.1)	3 (5.9)		12 (92.3)	1 (7.7)	
年龄	35.5 ± 1.04	32.5 ± 1.97	0.374	37.2 ± 2.49	38.5 ± 4.80	0.206
ISS	35.6 ± 0.69	32.6 ± 1.41	0.026	34.7 ± 1.19	27.8 ± 1.93	0.329
急救护理 LOS	22.4 ± 0.75	23.2 ± 1.56	0.564	23.7 ± 1.65	28.0 ± 3.80	0.437
硬膜下血肿						
是	122 (77.7)	35 (22.3)	0.002	30 (75.0)	10 (25.0)	0.037
否	90 (92.8)	7 (7.2)		17 (89.5)	2 (11.5)	

1.3 健康对照人群

健康对照人群成员均为白种人,其中 61.5% 为男性($n=8$)。平均年龄为(24.62 ± 11.16)岁。关于年龄和性别分布的敏感性分析显示 TBI 与对照队列之间有显著差异。鉴于有报道称 TBI 后的炎症反应可能有性别差异,我们对对照组内是否存在性别差异进行评估,发现 IL-1 β 在血清(女性 0.361 ± 0.230 ,男性 0.072 ± 0.036 ; $P=0.257$),CSF(女性 0.030 ± 0.005 ,男性 0.026 ± 0.003 ; $P=0.171$),和其比值(女性 0.400 ± 0.667 ,男性 0.441 ± 0.263 ; $P=0.257$)中均无显著差异。在对照组内,年龄与 IL-1 β 的血清,CSF,或比值水平无明显相关($P=0.686,0.733,0.788$)。

2. 急性期 IL-1 β 水平

对 TBI 存活者组和健康对照组的 CSF 和血清 IL-1 β 的日平均值和周平均值进行比较。TBI 组中 CSF IL-1 β 水平的日平均值和周平均值高于对照组(所有比较中均为 $P \leq 0.001$)(图 1a);外伤后第 3 天的 CSF/血清 IL-1 β 比值更高($P=0.025$),且周平均值水平相比于对照组有更高的趋势($P=0.070$)(图 1b);血清 IL-1 β 水平与对照组无差异(图 1c)。IL-1 β 的血清水平(女性 0.377 ± 0.543 ,男性 0.550 ± 1.719 ; $P=0.722$),CSF 水平(女性 0.088 ± 0.109 ,男性 0.123 ± 0.167 ; $P=0.454$),和比值(女性 0.766 ± 0.565 ,男性 1.699 ± 3.771 ; $P=0.589$)的周平均值在性别上无明显差异。

3. 急性期 IL-1 β 水平和 PTE 发生

在存活者中,PTE 患者相比于无 PTE 者其周 IL-1 β 比值更高(PTE = 3.794 ± 2.274 ;无 PTE = 0.8207 ± 0.1495 ; $P=0.020$),见图 2a。血清 IL-1 β 在 PTE 组更低[PTE = (0.2007 ± 0.1290) pg/mL;

无 PTE = (0.7239 ± 0.3501) pg/mL; $P=0.016$],见图 2b。PTE 组中的 CSF IL-1 β 水平无差异(PTE = 0.1964 ± 0.0901 ;无 PTE = 0.0876 ± 0.0159 ; $P=0.864$),见图 2c。表 1 显示了 IL-1 β 水平人群的 Cox 模型,并对死亡时间、ISS、GCS、SDH 和凹陷性颅骨骨折进行调整,显示随着时间的推移,高水平的 IL-1 β 比值与 PTE 风险升高相关[风险比 = 1.341;可信区间(CI) (1.081-1.665); $P=0.008$],见表 3,图 3a。类似的 Cox 模型显示血清 IL-1 β 和 PTE 风险无相关性(数据未列出)。

4. rs1143634 S 与 PTE 发生的相关性

表 2 描述了所有 SNP 等位基因频率和入组的所有人群中死亡率调整后亚组的双变量相关性。不管是否进行死亡率调整,PTE 和 rs1143633,rs3136558,rs1143627,rs16944 之间无明显双变量相关性。但是,双变量评估显示 rs1143634 和 PTE 风险相关。罹患 PTE 的患者中,17.6% 为 CC 基因型,47.7% 为 CT 基因型,无 TT 基因型($P=0.008$)。与之前的研究一致,位于 rs1143634 上的 TT 基因型患者($n=13$)只占有患者中的很小的百分比。分组基因型分析显示杂合子(CT)相比纯合子患 PTE 的风险更大($P=0.005$)。进行死亡率调整后的 Kaplan-Meier 生存分析显示杂合子的首次癫痫发作时间比纯合子更早[CT 平均值为 854.37 d,CI (759.28-949.46);CC + TT 平均值为 1010.51 d,CI (959.40-1061.62); $P=0.006$]。Cox 比例风险模型针对死亡时间、年龄、性别、GCS、ISS、SDH 和凹陷性颅骨骨折进行了调整,显示 CT 基因型相比纯合子与 PTE 风险增加相关[风险比 = 2.845;CI (1.372-5.900); $P=0.005$,见表 3,图 3b。

表 2 双变量 IL-1 β 标记 SNP 结果

SNP *	等位基因 频率总体	遗传学人群 (PTE)				IL-1β 比值人群				血清 IL-1β 人群			
		Wt ^a	Var ^b	Hetero ^c	Geno ^d	Wt ^a	Var ^b	Hetero ^c	Geno ^d	Wt ^a	Var ^b	Hetero ^c	Geno ^d
IL-1β 基因													
rs1143634	C - 0.75 (wt)	0.123	0.086	0.005	0.008	0.272	0.111	0.062	0.093	0.101	0.037	0.009	0.014
	T - 0.25 (var)												
rs16944	G - 0.64 (wt)	0.354	0.700	0.441	0.463	0.199	0.461	0.088	0.215	0.692	0.562	0.473	0.696
	A - 0.36 (var)												
rs1143627	T - 0.63 (wt)	0.559	0.847	0.571	0.711	0.279	0.916	0.248	0.486	0.800	0.692	0.618	0.846
	C - 0.37 (var)												
rs3136558	T - 0.77 (wt)	0.204	0.337	0.081	0.105	0.610	0.159	0.143	0.172	0.551	0.060	0.065	0.058
	C - 0.23 (var)												
rs1143633	C - 0.69 (wt)	0.494	1.00	0.701	0.707	0.554	0.471	0.950	0.703	0.602	0.992	0.593	0.846
	T - 0.31 (var)												

注:阴影处单元格代表重要的统计数据($P<0.05$);^a 代表野生型(wt)相对于纯合子变异体的特点;^b 代表变异体(var)相对于野生型纯合子的特点;^c 代表杂合子(hetero)相对于纯合子的特点;^d 基因型(三组)对比

表 3 Cox 比例风险

IL-1β CSF/血清比值	风险比	CI 值	P 值
PTE 相关的 IL-1β 比值 (n = 52)			
GCS	0.758	0.489-1.175	0.215
硬膜下血肿	0.873	0.109-6.989	0.898
ISS	0.849	0.749-0.963	0.011
凹陷性颅骨骨折	0.910	0.104-7.944	0.932
IL-1β 比值	1.341	1.081-1.665	0.008
PTE 相关的 rs1143634 (n = 199)			
年龄	0.976	0.941-1.006	0.115
性别	2.335	0.981-1.316	0.067
GCS	1.136	0.981-1.316	0.089
硬膜下血肿	0.286	0.118-0.691	0.005
ISS	0.988	0.948-1.029	0.550
凹陷性颅骨骨折	0.436	0.187-1.013	0.054
基因型 (CT vs. CC + TT)	2.845	1.372-5.900	0.005

注:阴影处单元格代表重要的统计数据 (P < 0.05)

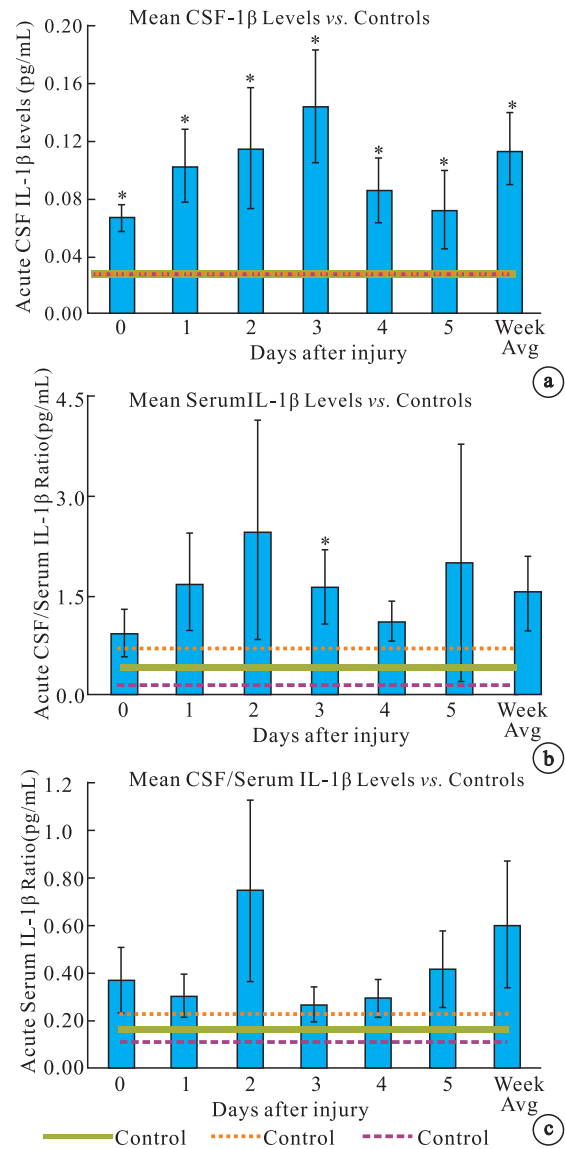


图 1 存活者 (n = 46) 中 IL-1β 水平 a 与健康对照 (n = 13) 相比较的 CSF 中 IL-1β 水平 (各时间点 P < 0.001); b 与健康对照 (n = 11) 相比较的 CSF/血清 IL-1β 比值 (第 3 日 P = 0.025, 周平均 P = 0.070); c 与健康对照 (n = 11) 相比较的血清 IL-1β 比较 (所有比较 P > 0.05)

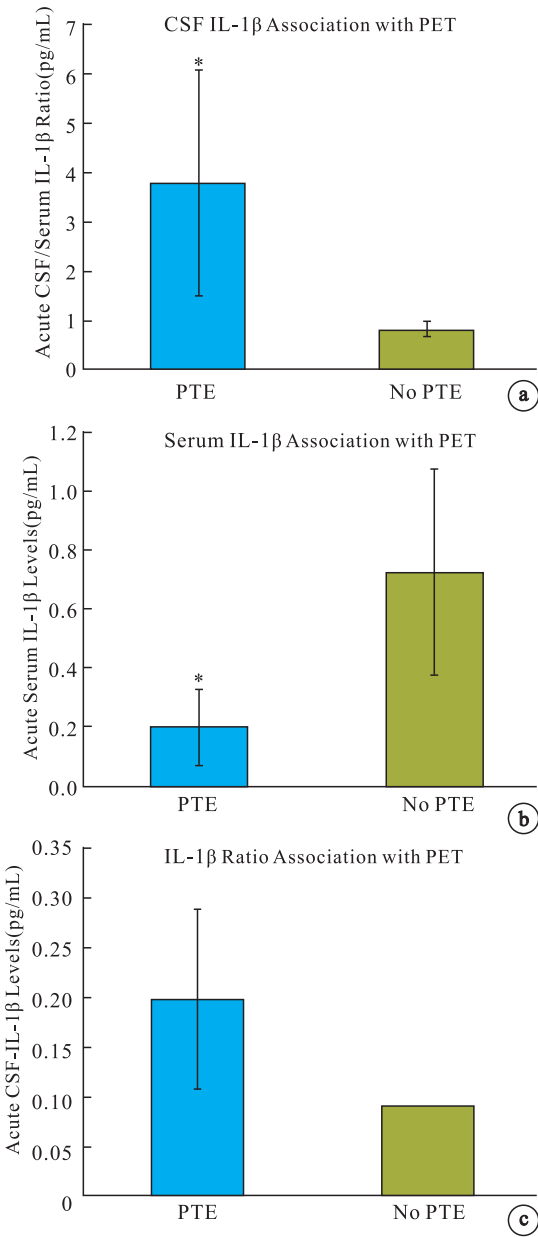


图 2 存活者 (n = 46) PTE 状态在外伤后第一周平均 IL-1β 水平 a PET 的 CSF/血清 IL-1β 比值 (P = 0.020); b PET 的血清 IL-1β 水平 (P = 0.016); c PET 的 CSF IL-1β 水平 (P > 0.05)

5. rs1143634 和 IL-1β 水平的相关性

在死亡率调整后的 IL-1β 水平人群中, rs1143633、rs1143627、rs3136558 和 rs16944 的受试者 IL-1β 比值,血清或 CSF 水平无明显双变量相关性。血清 IL-1β 水平有统计学差异 (P = 0.014), 且基于 rs1143634 基因型, IL-1β 比值显示出一个趋势 (P = 0.093)。分组基因型分析显示杂合子比纯合子的血清 IL-1β 水平更低 [CT 平均值 = (0.1571 ± 0.0552) pg/mL; CC + TT 平均值 = (0.9661 ± 0.5048) pg/mL; P = 0.009]。杂合子比纯合子的 pIL-1β 比值也更高 [CT 平均值 = (2.615 ± 1.583);

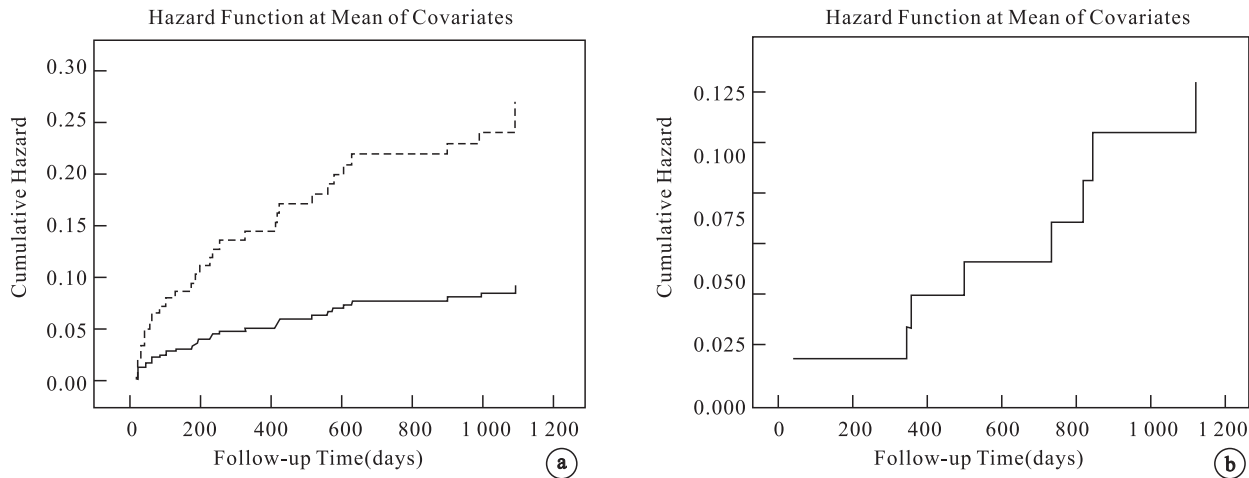


图3 Cox 比例风险累积 PTE 风险 a 基于平均 CSF/血清 IL-1 β 比值并针对死亡时间(以日记)、年龄、性别、ISS、GCS、SDH 及凹陷性颅骨骨折进行调整($P=0.008$)的 Cox 比例风险累积 PET 风险;b 针对死亡时间(以日记)、年龄、性别、ISS、GCS、SDH 及凹陷性颅骨骨折进行调整的 rs1143634 基因型($P=0.005$)的 Cox 比例风险累积 PTE 风险

CC + TT 平均值 = (0.8251 ± 0.2094) ; $P=0.062$]。rs3136558 倾向于和血清 IL-1 β 水平相关 ($P=0.058$), 但进一步分析显示在我们的人群中 rs3136558 和 rs1143634 间存在高度的连锁不平衡 ($P \leq 0.001$)。

讨 论

PTE 是 TBI 的主要并发症,导致伤残增加,且患者需长期 AEDs 治疗。PTE 和癫痫发生的潜在机制尚不清楚,尽管 PTE 有特征性的临床危险因素,但并非所有存在这些危险因素的患者都发生 PTE。在某些个体中,遗传变异和 TBI 相关的生物反应可解释增加的 PTE 发病率。最新的癫痫基准研究进展报告基于最新发表的研究结果将 IL-1 β 列为癫痫潜在的生物标记物。我们实验室此前的工作显示每日服用左乙拉西坦,一种广谱的 AED,可减少实验性 TBI 动物局部脑组织 IL-1 β 的表达,这可能是其在 TBI 中抗癫痫作用潜在的原因。该观察结果连同其它显示 IL-1 β 和非外伤性癫痫关系的资料,为研究 IL-1 β 和 PTE 的发生提供了理论基础。

IL-1 β 于中枢神经系统和外周产生。在健康个体中,CNS IL-1 β 水平很低,且有助于诸如记忆形成和睡眠等生理过程。而 TBI 与 IL-1 β 表达增加相关,这种表达增加可在外伤后持续数月。IL-1 β 水平升高与早期神经元死亡和兴奋性毒性有关,提示了在 TBI 恢复期 IL-1 β 调控的重要性。基于这些研究结果及已知的 IL-1 β 诱发癫痫的效应,我们假设 TBI 引起的早期 IL-1 β 水平变化可能与 PTE 产生相

关。鉴于 TBI 后血脑屏障(BBB)破坏和外周炎症反应,以及 CSF IL-1 β 水平很可能由 CNS 和外周产生的总产物,我们也发现 CSF/血清 IL-1 β 比值可作为反映血清 IL-1 β 对 CSF IL-1 β 水平贡献的指标 尽管我们的数据显示 PTE 组 CSF IL-1 β 水平升高,但是相比与对照组,PTE 组和无 PTE 组的 CSF IL-1 β 平均值均无明显差异。血清 IL-1 β 水平也与对照组无明显差异。但是,PTE 组血清 IL-1 β 水平显著低于无 PTE 组,表明两组间血清 IL-1 β 的相对差值转移到了 CNS 中。有意思的是,外伤后第 1 周高 CSF/血清 IL-1 β 比值的患者其 PTE 风险显著升高,表明尽管 TBI 后 CSF IL-1 β 绝对值升高,但外周的 IL-1 β 的相对贡献是最终 PTE 发生最为敏感的测量指标。这个相关性很有趣,并且对于早期筛查有一定意义,但仍需要开展进一步工作来确定血清 IL-1 β 和比值的关系是否/如何反映有关持续的外周炎症状态,第 1 年内中度至重度损伤临床人群的特点,可能在长期过程中导致癫痫发作和 PTE 发生。多变量 Cox 模型显示只有 IL-1 β 比值与 PTE 风险显著相关,表明 CSF/血清比值似乎增加了外周炎症对 CNS 病理的贡献的特性。

有意思的是,在一报道中提到 II 型 IL-1 β 转运蛋白可通过涉及脑微血管内皮细胞的体外途径穿过 BBB 将 IL-1 β 由血液转运至脑。尽管临床 TBI 研究表明,某些细胞因子顺脑到血液的转运梯度进行转运,但类似的研究并不能确定这样的 IL-1 β 转运梯度。我们的结果显示相对于 CSF,在对 IL-1 β 血液到脑梯度有提示意义的 IL-1 β 水平的队列中存在高

血清 IL-1 β 浓度(图 1)。此外,PTE 组中的高 CSF/血清比值也支持 IL-1 β 血液到脑转运的假设(图 2)。这一发现,与 rs1143634 和血清水平及比值的关系,也表明遗传变异影响 IL-1 β 转运至 CNS 能力,可作为进一步探索 IL-1 β 病理学如何影响 PTE 风险的合理的生物学机制。

但目前仍需要进一步研究来确证为何 TBI 后高 IL-1 β 比例可以预测外伤后几个月到几年时间里 PTE 的发生。增强的急性炎症反应可能可以预测可导致癫痫和 PTE 发生的长期慢性(CNS 和外周)炎症及 BBB 功能障碍。要强调的是,血清细胞因子水平在中度至重度 TBI 后其水平升高至少维持 1 年,可能继而导致 BBB 功能障碍和持续的 CNS 炎症。在某些细胞中,包括激活的小胶质细胞,IL-1 β 可诱导 IL-1 β mRNA 产生,导致一个积极的反馈系统使 CNS 炎症持续存在。有意思的是,临床影像学研究表明在 TBI 后小胶质细胞的激活可持续数年,同时伴随进行性白质变性。此外,研究表明 TBI 后多达 1 年的时间里都存在进行性细胞死亡,提示与细胞凋亡相关的细胞外 ATP 的升高可能慢性激活了产生 IL-1 β 所需的炎症小体。

PTE 组中高急性期 CSF/血清 IL-1 β 比值可能预示着多种与慢性炎症有关的长期生理变化,这些变化可促进癫痫发作。脑室内 IL-1 β 可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统,减少外周细胞的免疫反应,抑制巨噬细胞分泌 IL-1 β 。因此,正如本研究中报道,PTE 患者中该神经免疫调节系统急性过度活化,导致血清 IL-1 β 水平降低。研究显示 IL-1 β 升高和/或 IL-1 β 受体拮抗剂减少(IL-1 α)明显的改变了化学诱发癫痫发作的频率、持续时间和发作阈值。有关点燃模型研究中癫痫发作过程延迟抑制了神经生长因子(NGF)。值得注意的是,IL-1 β 同时上调体外和体内的 NGF,在 TBI 大鼠模型中应用 IL-1 α 抑制了 NGF-介导的可塑性。但仍需要进一步工作来辨别 CSF/血清 IL-1 β 比值是否能反应这些生理状态的改变。

IL-1 β 基因变异分析显示了 rs1143634 基因型,PTE,血清 IL-1 β 水平和 CSF/血清 IL-1 β 比值的关系。rs1143634 上为 CT 基因型的患者 PTE 风险明显升高,且首次癫痫发作的时间明显缩短(平均缩短 5 个月),表明局部的变异促使了癫痫发生。尽管该 SNP 的最小等位基因频率(MAF)为 0.25,但仅有 13 例受试者为 TT 纯合子。有意思的是,这几位

受试者均未患 PTE。虽然 TT 组样本量较小,可能受样本偏差影响,但数据提示了 TT 纯合子对 PTE 起相对保护作用,而 CT 杂合子则为独特的风险组。而且,将来的验证研究不太可能产生剂量反应与 PTE 风险的关系。

杂合子关联分析出现编码膜受体的基因变异,可导致多重作用影响有趣的表現型(如受体蛋白异二聚体对比二聚体膜运输的差别效应)。我们之前的研究报道与 PTE 有关的 rs10920573 杂合子位于 ADORA1 基因位点。该基因虽然不是膜受体,但可推测不同的 IL-1 β 亚型混合的细胞外环境,理论上对于靶受体结合、激活和导致 PTE 风险增加的炎症途径的下游信号可有不同的作用。考虑到 rs1143634 上的杂合子也和血清 IL-1 β 减少有关,IL-1 β 可影响 BBB 渗透性,因此与 IL-1 β 生理机制相关的位于 rs1143634 上的杂合子可不同程度促进血清 IL-1 β 转运至 CSF。IL-1 β 调节其表达和 BBB 载体转运蛋白如 ATP 结合盒式(ABC)转运蛋白的流出功能,而在 TBI 中基因变异可能对于 IL-1 β 水平和其他分子如皮质醇有差别效应。值得注意的是,ABC 转运蛋白也促进了激活的巨噬细胞释放 IL-1 β ,该作用可能与慢性激活的小胶质细胞 12 释放 IL-1 β 导致 PTE 发生特别相关。最后,TBI 后主要的普遍的表现遗传修饰被人们所知,鉴于之前有关 IL-1 β 启动子如何产生表现遗传变异的报告,这可能是进一步研究 rs1143634 与 PTE 风险增加的相关机制的另一领域。

rs1143634 的 SNP 位于 IL-1 β 基因的外显子 5 的编码区域,但其功能仍然是有争议的。研究表明等位基因 T 与 IL-1 β 产生增加有关,而其他人发现 IL-1 β 的释放并无差异。rs1143634 标记了 2 号染色体上 IL-1 β 基因的将近 1kb 的区域,其中该区域也包括错义的 SNPs rs141525736, rs139843362 和 rs114640380(HapMap phase 3; hapmap.org)。但是这些 SNPs 并不是高度变异的,且尚无报道其相关功能文献。此外,目前尚不清楚 LD 衰减位于 rs1143634 标记的哪个区域,因此代表 rs1143634 的 DNA 区额外的基因分型对更好的了解功能影响的变化包括该区域的杂合性可能有一定帮助。

ISS, IHI 和 SDH 均与 PTE 有关。若患者 ISS 评分较低,或患有 IHI、SDH 更有可能患 PTE。由于 ISS 是一种总体的解剖损伤严重程度评分,因此 IHI 患者同时 ISS 评分较低也不足为奇。但根据多变量

分析,ISS 或 IHI 并不是主要的 PTE 预测因素。我们的结果也支持先前显示 SDH 能增加 PTE 风险的研究。

尽管有了 IL-1 β 与 PTE 之间联系的一些有前景的发现,也必须考虑到一些局限性。病历资料摘要很难准确评估癫痫复发和 PTE 的严重性。因此,我们研究中没有追踪癫痫复发。此外,插管和镇静的受试者可能错过其外伤 1 周以后的亚临床发作或无抽搐发作。且本次研究的样本只包含中度至重度损伤的白种人,从而限制了不同种族背景人群的普遍性。此外,总体的样本大小适合遗传相关的研究,但生物标志物和基因分析的人群是目前所能获得的最大的中度至重度 TBI 人群。虽然如此,就目前所知,这是第一个研究报道提示血清 IL-1 β 对 CSF IL-1 β 水平有贡献,以及 PTE 与 IL-1 β 基因变异有关。但仍需要进一步在多个独立的群体中来重复这些发现以更好的理解与这些关系相关的机制。这些研究结果如果被证实,可能激起进一步的研究来检验靶向 IL-1 β 预防和治疗 PTE;也可支持未来工作配合 EEG 筛查和临床护理途径评估遗传筛查的实用性,通过筛查进行风险分层的方式来治疗和预防 PTE。另外,探索基因变异和 TBI 引起的炎症反应有关的其它生物标志物水平与 PTE 的发生也是十分必要的。

致谢 本研究由 DODW81XWH-071-0701, NIH R01 HD048162-02, NIH R01NR008424, 和 NIH 5P01NS030318 支持。感谢 Sandra Deslouché 在基因型分型上提供的帮助以及受试者及其家庭的参与。感谢匹兹堡大学医学中心创伤登记处提供的基础数据。感谢匹兹堡大学癌症研究所提供的 Luminex 技术支持。

参 考 文 献

1 Englander J, Bushnik T, Duong TT, *et al.* Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84(21): 365-373.

2 Temkin NR. Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia*, 2003, 44(12): 18-20.

3 Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, *et al.* A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*, 1998, 338(30): 20-24.

4 Englander J, Bushnik T, Wright JM, *et al.* Mortality in late posttraumatic seizures. *J Neurotrauma*, 2009, 26(11): 1471-1477.

5 Kolakowsky-Hayner SA, Wright J, Englander J, *et al.* Impact of late post-traumatic seizures on physical health and functioning for individuals with brain injury within the community. *Brain Inj*,

2013, 27(6): 578-586.

6 Formisano R, Barba C, Buzzi MG, *et al.* The impact of prophylactic treatment on post-traumatic epilepsy after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2007, 21(8): 499-504.

7 Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, *et al.* Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia*, 2008, 49 (Suppl 2): 24-32.

8 Holtman L, van Vliet EA, Aronica E, *et al.* Blood plasma inflammation markers during epileptogenesis in post-status epilepticus rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(20): 589-595.

9 Davalos D, Grutzendler J, Yang G, *et al.* ATP mediates rapid microglial response to local brain injury *in vivo*. *Nat Neurosci*, 2005, 8(3): 752-758.

10 Ferrari D, Villalba M, Chiozzi P, *et al.* Mouse microglial cells express a plasma membrane pore gated by extracellular ATP. *J Immunol*, 1996, 156(28): 1531-1539.

11 Lu KT, Wang YW, Yang JT, *et al.* Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons. *J Neurotrauma*, 2005, 22(10): 885-895.

12 Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, *et al.* Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain*, 2013, 135(34): 28-42.

13 Smith DH, Chen XH, Pierce JE, *et al.* Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J Neurotrauma*, 1997, 14(5): 715-727.

14 Zhu G, Okada M, Yoshida S, *et al.* Effects of interleukin-1beta on hippocampal glutamate and GABA releases associated with Ca²⁺-induced Ca²⁺ releasing systems. *Epilepsy Res*, 2006, 71(10): 107-116.

15 Vezzani A, Moneta D, Conti M, *et al.* Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(16): 11534-11539.

16 Ravizza T, Lucas SM, Balosso S, *et al.* Inactivation of caspase-1 in rodent brain: a novel anticonvulsive strategy. *Epilepsia*, 2006, 47(16): 1160-1168.

17 Rijkers H, Majoie HJ, Hoogland G, *et al.* The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review. *Exp Neurol*, 2009, 216(112): 258-271.

18 Darrah SD, Miller MA, Ren D, *et al.* Genetic variability in glutamic acid decarboxylase genes: associations with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*, 2013, 103(20): 180-194.

19 Wagner AK, Miller MA, Scanlon J, *et al.* Adenosine A1 receptor gene variants associated with post-traumatic seizures after severe TBI. *Epilepsy Res*, 2010, 90(11): 259-272.

20 Kauffman MA, Moron DG, Consalvo D, *et al.* Association study between interleukin 1 beta gene and epileptic disorders: a HuGe review and meta-analysis. *Genet Med*, 2008, 10(5): 83-88.

21 Hall SK, Perreault DG, Gabel CA, *et al.* Correlation of

- polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 1976-1983.
- 22 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46(21): 470-472.
 - 23 Bratton SL, Bullock RM, Carney N, *et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2007, 24(6): s 37-44.
 - 24 Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, *et al.* A randomized, doubleblind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*, 1990, 323(25): 497-502.
 - 25 Gennarelli TA, Wodzin E. AIS 2005: a contemporary injury scale. *Injury*, 2006, 37(11): 1083-1091.
 - 26 Baker SP, O'Neill B, Haddon WJr, *et al.* The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*, 1974, 14(3): 187-196.
 - 27 Berry C, Ley EJ, Tillou A, *et al.* The effect of gender on patients with moderate to severe head injuries. *J Trauma*, 2009, 67(13): 950-953.
 - 28 Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*, 1988, 16(9): 1215.
 - 29 Møllergaard P, Aneman O, Sjogren F, *et al.* Differences in cerebral extracellular response of interleukin-1b, interleukin-6, and interleukin-10 after subarachnoid hemorrhage or severe trauma in humans. *Neurosurgery*, 2011, 68(21): 12-19.
 - 30 Camargo MC, Mera R, Correa P, *et al.* Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(11): 1674-1687.
 - 31 National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Epilepsy research benchmarks progress report 2007-2012. NINDS Online, 2013, 9(4):1-59.
 - 32 Zou H, Brayer SW, Hurwitz M, *et al.* Neuroprotective, neuroplastic, and neurobehavioral effects of daily treatment with levetiracetam in experimental traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27:878-888. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1109-1119.
 - 33 Omran A, Peng J, Zhang C, *et al.* Interleukin-1b and microRNA-146a in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1215-1224.
 - 34 Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(2): 629-640.
 - 35 Acosta SA, Tajiri N, Shinozuka K, *et al.* Long-term upregulation of inflammation and suppression of cell proliferation in the brain of adult rats exposed to traumatic brain injury using the controlled cortical impact model. *Plos One*, 2013, 8(2): e53376.
 - 36 Boles J, Goyal A, Kumar R, *et al.* Chronic inflammation after severe traumatic brain injury: characterization and associations with outcome. Presented at Annual Symposium of the National Neurotrauma Society, 2012, 7(1): 22-25.
 - 37 Das M, Mohapatra S, Mohapatra SS. New perspectives on central and peripheral immune responses to acute traumatic brain injury. *J Neuro Inflammation*, 2012, 9(3): 236.
 - 38 Skinner RA, Gibson RM, Rothwell NJ, *et al.* Transport of interleukin-1 across cerebrovascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(23): 1115-1123.
 - 39 Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, *et al.* Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*, 1999, 16(10): 225-232.
 - 40 Helmy A, Carpenter KLH, Menon DK, *et al.* The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(12): 658-670.
 - 41 Lee SC, Liu W, Dickson DW, *et al.* Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolysaccharide and IL-1 beta. *J Immunol*, 1993, 150(21): 2659-2667.
 - 42 Brown R, Li Z, Vriend CY, *et al.* Suppression of splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of interleukin-1 beta: evidence for pituitary-adrenal and sympathetic control. *Cell Immunol*, 1991, 132(23): 84-93.
 - 43 Van der Zee CE, Rashid K, Le K, *et al.* Intraventricular administration of antibodies to nerve growth factor retards kindling and blocks mossy fiber sprouting in adult rats. *J Neurosci*, 1995, 15(7): 5316-5323.
 - 44 Spranger M, Lindholm D, Bandtlow C, *et al.* Regulation of nerve growth factor (NGF) synthesis in the rat central nervous system: comparison between the effects of interleukin-1 and various growth factors in astrocyte cultures and in vivo. *Eur J Neurosci*, 1990, 2(1): 69-76.
 - 45 DeKosky ST, Goss JR, Miller PD, *et al.* Upregulation of nerve growth factor following cortical trauma. *Exp Neurol*, 1994, 130(60): 173-177.
 - 46 DeKosky ST, Styren SD, O'Malley ME, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist suppresses neurotrophin response in injured rat brain. *Ann Neurol*, 1996, 39(12): 123-127.
 - 47 von Wedel-Parlow M, Wolte P, Galla HJ, *et al.* Regulation of major efflux transporters under inflammatory conditions at the blood-brain barrier in vitro. *J Neurochem*, 2009, 111(15): 111-118.
 - 48 Pociot F, Mølvi J, Wogensén L, *et al.* A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*, 1992, 22(9): 396-402.
 - 49 Santarsieri M, Niyonkuru C, McCullough EH, *et al.* Cerebrospinal fluid cortisol and progesterone profiles and outcomes prognostication after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2014, 31(5): 699-712.
 - 50 Schmitz G, Kaminski WE, Porsch-Ozcurumez M, *et al.* ATPbinding cassette transporter A1 (ABCA1) in macrophages; a

dual function in inflammation and lipid metabolism. Pathobiology, 1999, 67(11): 236-240.

51 Hamon Y, Luciani MF, Becq F, *et al.* Interleukin-1beta secretion is impaired by inhibitors of the ATP bind cassette transport, ABC1. Blood, 1997, 90(16): 2911-2915.

52 Gao WM, Chadha MS, Kline AE, *et al.* Immunohistochemical analysis of histone H3 acetylation and methylation-evidence for altered epigenetic signaling following traumatic brain injury in immature rats. Brain Res, 2006, 1070(221): 31-34.

53 Chen H, Wilkins LM, Aziz N, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. Hum Mol Genet, 2006, 15(7): 519-529.

54 Chen X, El Gazzar M, Yoza BK, *et al.* The NF-kappaB factor RelB and histone H3 lysine methyltransferase G9a directly interact to generate epigenetic silencing in endotoxin tolerance. J Biol Chem, 2009, 284(18): 27857-27865.

55 Dominici R, Malferrari G, Mariani C, *et al.* The Interleukin 1-beta exonic (+ 3953) polymorphism does not alter in vitro protein secretion. Exp Mol Pathol, 2002, 73(21): 139-141.

译自: Matthew L Diamond, Anne C Ritter, Michelle D Failla, *et al.* IL-1β associations with post traumatic epilepsy development: a genetics and biomarker cohort study. Epilepsia, 2014, 55(7): 1109-1119.

This edition is published by arrangement with John Wiley & Sons Limited, a company of John Wiley & Sons Inc. Translated by China Association Against Epilepsy from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the Translation rests solely with China Association Against Epilepsy and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To resuse any of the material, please contact John Wiley & Sons (E-mail to: permissionsuk@wiley.com).

本文版权归属于 John Wiley & Sons 有限公司,授权中国抗癫痫协会翻译。文章翻译的准确性由中国抗癫痫协会负责,John Wiley & Sons 有限公司概不负责。

引用译文中任一部分(英文原文或者翻译版本),敬请在文中使用完整的英文参考文献,再引用本文任一部分,敬请联系 John Wiley & Sons 有限公司(E-mail: permissionsuk@wiley.com)。

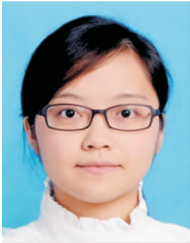
颞叶癫痫的海马网络功能连接

安东梅 译 周东 审

四川大学华西医院神经内科(成都,610041)

【摘要】 由于海马和其他颞叶结构与其他脑区存在连接,颞叶癫痫(TLE)可以影响到颞叶以外的结构。采用磁共振(MRI)功能连接的方法来探索 TLE 海马网络的变化,以更全面的分析 TLE 的异常分布范围。共纳入三组被试:左侧颞叶癫痫 TLE 组(13 例);右侧 TLE 组(11 例)及健康对照组(16 例)。分别在这三组被试中划定左、右两侧海马为感兴趣区(Regions of interest,ROIs)。通过测定静息态功能磁共振(functional MRI,fMRI)低频血氧水平(Blood oxygenation level dependent,BOLD)信号的相关性来寻找与 ROIs 存在着功能连接的脑区。采用独立样本 *t* 检验进行组间对比。在 TLE 中,海马与多个脑区功能连接增强,包括边缘系统中的几个关键区域(颞叶、岛叶、丘脑)、额叶、角回、基底节、脑干和小脑,同时海马与一些脑区之间的功能连接减弱,包括感觉运动皮质(视觉、体感、听觉、初级运动)和默认网络(楔前叶)。左侧 TLE 的功能连接改变较右侧 TLE 更为明显。TLE 功能连接改变揭示了 TLE 累及多个脑区,导致大脑神经网络功能失常。左侧 TLE 和右侧 TLE 的海马功能连接存在显著差异。

【关键词】 颞叶癫痫; 海马网络; 功能磁共振; 功能连接; 癫痫心理病理学; 癫痫网络



安东梅,医师,医学博士。E-mail: andongmei2010@gmail.com

颞叶癫痫(TLE)是成人癫痫最常见类型。尽管主要累及颞叶,TLE 被认为是一种网络疾病,广泛累及额外脑区。磁共振(MRI)、脑电图(EEG)、神经心理测试,功能磁共振(functional MRI,fMRI)、单光子发射计算机断层成像术(Single photon emission computed tomography, SPECT)和弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)研究都显示 TLE 的结构和功能变化超出了颞叶范围。TLE 中,通常一侧或双侧海马受累,这常在结构像 MRI 上表现为海马硬化(HS)。不伴 HS 的 TLE 和新皮质 TLE 也可累及海马。基于这些研究发现,海马是 TLE 异常网络中的重要节点,由于海马与其他脑区的联系,如内嗅皮质传入信息、穹窿传出信息及与默认网络的整合,海马可导致广泛的网络改变。

已有颅内 EEG 研究 TLE 的海马网络。尽管颅内 EEG 有很好的时间分辨率,但只能记录颅内置入电极邻近的脑组织,因此颅内 EEG 在对大脑空间上的覆盖是有限的。静息态 fMRI 研究大脑网络的功能连接是一项新的手段,并已成功应用与多种疾病的脑网络研究,如 Alzheimer 病、额颞叶痴呆、抑郁、精神分裂症和自闭症。与传统 fMRI 相比,功能连接 MRI(fcMRI)不需要图像采集的同时进行任务试验,

能获得更好的图像效果。该技术较颅内 EEG 对全脑在空间上有着更好的覆盖。已有的对 TLE 的研究报道表明该 fcMRI 有阐述 TLE 网络改变的病理生理机制的能力。

本研究拟采用基于感兴趣区的 fcMRI 的方法,探索 TLE 发作间期的海马网络改变,以更好的理解 TLE 对大脑功能的影响。研究结果是对已有研究的补充,同时也可以促进对 TLE 网络更进一步的理解,还可能用于评估左侧和右侧 TLE 之间的差异。

方 法

1. 被试病例

本研究共纳入 40 例被试,其中右侧 TLE 11 例,左侧 TLE 13 例,健康对照 16 例(表 1)。在扫描前所有被试都给予知情同意,知情同意书依照加州大学洛杉矶分校(UCLA)的指南和 1964 年赫尔辛基宣言。健康对照在 UCLA 招募。所有健康对照都没有任何神经系统疾病史或目前未服用神经系统药物。癫痫患者来自于 UCLA 癫痫中心接受全面性诊断性检查且是以前颞叶切除术的患者。诊断性评估手段包括视频脑电监测、高分辨 MRI、¹⁸F-葡萄糖正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography,¹⁸FDG-PET)及神经心理学检查(表 1)。22 例 TLE 患者接受癫痫手术,并且至最近一次随访时完全无发作。

在 fMRI 扫描期间,患者仍按常规服用药物。所有患者在扫描前 24 h 内无癫痫发作。嘱患者在扫描期间闭眼放松。除扫描时的噪声之外未给予患者额外的听觉刺激。经扫描时记录的同步 EEG 证实,所有患者均未在扫描时出现癫痫发作。同步 EEG 记录方法见 Stern 等一文。

2. 影像学

所有 MRI 成像均在 3TMRI(西门子 Trio,爱尔兰根,德国)完成。功能影像学扫描参数如下:重复时间(Repetition time, TR) = 2,000 msec, 回波时间(Echo time, TE) = 30 msec, 视野(Field of view, FOV) = 210 mm, 参数 = 64 × 64, 层厚 4 mm, 34 层。高分辨结构像扫描参数如下:TR = 20 msec, TE = 3 msec, FOV = 256 mm, 参数 = 256 9 256, 层厚 1 mm, 160 层。所有影像学均在轴位采集,结构像使用扰相梯度回波(Spoiled gradientrecalled, SPGR)序列,功能像使用平面回波(Echo planar imaging, EPI)序列。fMRI 影像采集的同时记录 EEG 信号,每一个小节持续 5 ~ 15 min,共计 28 ~ 60 min。

3. 预处理

3.1 fMRI 数据预数据预处理

使用 FSLfMRI 软件库) 5.0.2 (牛津,英国, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)。执行 fMRI 数据的预处理,包括头动伪迹去除、去除脑外组织、高通滤波、空间平滑以及基于平均脑的标准化。然后使用线性回归去除时域干扰的协变量:6 个头动参数,白质信号,脑脊液信号,全脑平均信号和它们的导数。回归分析后的残差信号被用于基于种子区的分析。此外,在这个回归模型中还使用了“过度头动去除技术”,该技术是识别那些具有瞬间 BOLD 信号变化明显的时间点并且去除这些时间点。对回归模型的残差进行标准化后,再对两个连续完整的 run 中短的 run 进行种子区的相关分析。每个被试的扫描时间 28 ~ 60 min,见图 1。

3.2 统计分析

上面分析的残差进行一个低通滤波(<0.1 Hz)然后进行 ROI 的相关分析。选择双侧海马作为 ROI,根据 MNI 模版手动确定 TOI。然后,转换这些标准的 MNI 空间的 ROI 到个体的功能脑空间。对每个被试的每个 run、种子区的信号和全脑其他信号间进行偏相关分析。为了融合这些 run 之间的相关值,我们执行了 Fisher z 变换。从上一步的去噪声分析中得到的残差通过减均值除以方差的方式来对 FZT 转化进行预处理。这样处理数据就形成了零均值方差为 1 的分布模式。使用最小二乘法的简

单混合效应分析来融合每个被试的多个 run;在被试间则用组的模型来融合。

使用 one-way anova 方法,对 3 个组对应的 3 个水平在每个体素水平上进行统计分析。而且还执行了特殊的对比,包括:①TLE(包括左右 TLE)组高于对照组;②对照组高于 TLE 组;③左侧 TLE 高于对照,对照高于左侧 TLE;④右侧 TLE 高于对照;⑤对照高于右侧 TLE;⑥左侧 TLE 高于右侧 TLE;⑦右侧 TLE 高于左侧 TLE。用高斯场理论来阈值化 Z 统计值图,组块阈值化为 $Z > 2$ 且校正的组块水平的显著性为 $P = 0.05$ 。执行了上面提到的 FZT 的逆变换,来解释得到的参数图。

用 SPSS 统计工具来被试的人口学和癫痫相关参数分析组间的差异。Kruskal-wallis 和 chi-square 检验用于年龄和性别的检验。患者癫痫的发作年龄、癫痫病程和发作频率应用 Mann-Whitney U 检验进行分析。

结 果

被试的临床特点见表 1。16 例健康对照中 5 例为女性,平均年龄和标准差分别为 32.1 和 11.1。被试间人口学相关指标和癫痫相关指标的比较见表 2。基于术前 MRI 和组织病理学,TLE 患者的病因有所差异(表 1),其中内侧颞叶硬化(Mesial temporal sclerosis,MTS)是最常见病因。MRI 提示 12 例左侧 TLE 中的 7 例、11 例右侧 TLE 中的 4 例有 HS(表 1)。因为手术切除组织取材的完整性问题,并不是所有患者的病理学检查结果都能证实 HS 的诊断。

不同组别见的海马功能连接的比较结果见图 2 和表 3。与健康对照相比,TLE 患者海马与下列脑区之间功能连接增强:双侧颞叶、岛叶、穹窿、额叶、角回、基底节、丘脑和小脑。与下列脑区之间功能连接减弱:枕极、距状回、舌回、楔前叶、感觉运动皮质、部分岛叶以及部分内侧额叶。

左侧和右侧 TLE 上述功能连接改变模式类似,但左侧 TLE 的改变更为显著。右侧 TLE 组未发现与感觉运动皮质的功能连接减弱,这是左侧 TLE 和右侧 TLE 的主要差异。直接比较左侧 TLE 组和右侧 TLE 组发现,左侧 TLE 组在左侧感觉运动皮质的功能连接增强。未发现右侧 TLE 组较左侧 TLE 组有功能连接增强的脑区(表 1)。除病灶同侧海马与腹内侧前额叶皮质功能连接减弱外,无论发作起始的侧别如何,双侧海马的功能连接改变都是一致的,见表 2。

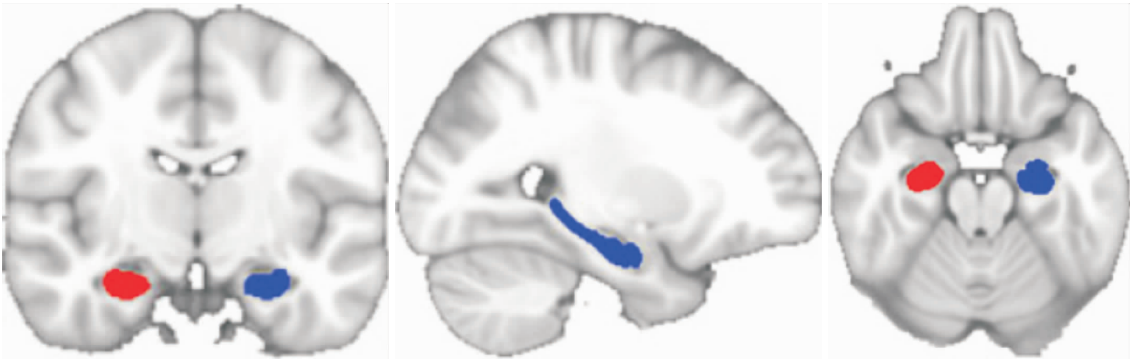


图1 感兴趣区(ROI/种子点):左侧及右侧海马。每个种子点包括整个海马

表1 被试患者的临床特征

年龄 (岁)	性别	利手	发病 年龄 (岁)	病程 (年)	发作 频率 (每月)	抗癫痫 药物 (AEDs)	MRI	病理学	手术后完全无发作	术后时间 (月)	神经心理 记忆障碍
右侧 TLE											
34	男	右	15	19	3	LTG	右侧 MTS	胶质增生	是	27	非言语记忆
34	女	右	14	20	60	LEV、LTG	右侧颞叶高信号	胶质增生	否	20	非言语记忆
43	男	右	41	2	1	LEV、LTG	正常	未手术	完全无发作(未手术)	未手术	未做
40	男	右	20	20	3	VPA、LCM	右侧杏仁核体积增大	标本组织不足	是	3	非言语记忆 > 言语记忆
39	男	右	8	31	2	LTG、LEV	右侧 MTS	胶质增生	是	1.5	正常
52	男	右	47	5	2	LEV	右侧颞叶皮质发育不良	轻度皮质发育不良	否	17	非言语记忆 > 言语记忆
53	女	右	45	8	3	OXC	正常	轻度皮质组织紊乱	是	18	非言语记忆
45	女	右	36	9	2	VPA、LCM	海马发育异常	胶质增生	是	7	未做
20	男	右	1	19	2	OXC、LCM	双侧海马体积缩小	胶质增生	是	3	非言语记忆
47	男	右	10	37	2	VPA、LEV	右侧 MTS	HS	是	12	非言语记忆
37	男	右	4	33	3	TPM、LTG、LEV、CBZ	右侧 MTS	海马 TB 硬化, 皮质发育不良	是	2	非言语记忆
左侧 TLE											
40	女	右	38	2	3	OXC	左侧杏仁核 CD/胶质瘤	-	是	23	不确定
40	男	右	20	20	1	LTG、OXC	正常	正常	TBD	18	正常
40	男	右	4	36	3	LEV、LTG	左侧 MTS	MTS + 皮质发育不良	是	18	言语记忆 > 非言语记忆
35	女	右	6	29	2	CBZ、LEV、LTG	左侧 MTS	胶质增生	是	4	双侧(左 > 右)颞叶功能失常
36	女	右	3	33	10	PHT、PB、LEV	左侧 MTS	未手术	否	未手术	正常
23	女	右	17	6	7	PHT	左侧 MTS	皮质发育不良	是	23	言语记忆
20	女	右	12	8	7	VPA、PGB	正常	皮质发育不良	是	17	正常
27	女	左	9	18	1	PHT、LTG、LEV	左侧 MTS	皮质发育不良	是	15	言语记忆
46	女	左	1	45	5	LTG、LCM	左侧 MTS	皮质发育不良	是	8	非言语记忆 + 言语记忆
45	男	左	40	5	2	LEV	左侧 MTS	正常	是	5	非言语记忆 + 言语记忆
30	男	右	14	16	5	LEV、CBZ、LCM	组从而前颞叶异常信号	皮质发育不良	是	2	言语记忆
52	男	右	46	6	60	PHT、LMG	左侧 MTS + 颞叶前份皮质发育不良	HS	是	12	言语记忆
21	女	左	15	6	2	OXC、LCM	左侧颞叶前份软化灶	胶质增生	是	3	正常
36	女	右	32	4	1	LEV、LTG、TPM	左侧海马皮质发育不良	组织标本不足	是	1	言语记忆

注:CBZ:卡马西平;LCM:拉科酰胺;LEV:左乙拉西坦;LTG:拉莫三嗪;MTS:内侧颞叶硬化;OXC:奥卡西平;PB:苯巴比妥;PGB:普瑞巴林;PHT:苯妥英钠;TBD:待定,患者手术后暂未随访;VPA:丙戊酸

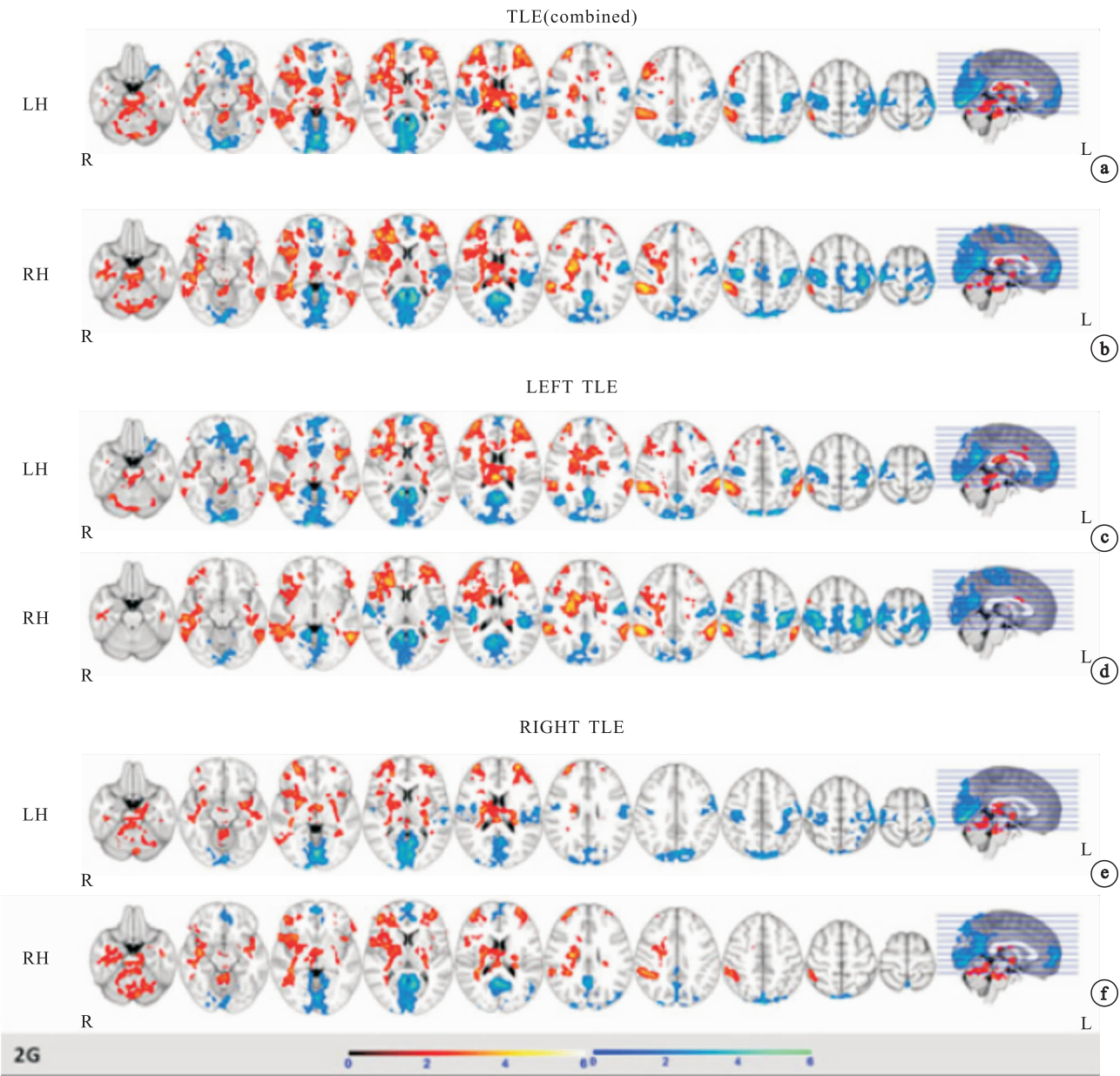


图 2 与健康对照相比,与左侧和右侧海马种子点之间功能连接增强的脑区(红色),功能连接减弱的脑区(蓝色)。a、b:全部 TLE 患者;c、d:左侧 TLE;e、f:右侧 TLE。g:反应功能连接变化的颜色标尺,暖色表示功能连接增强,冷色表示功能连接减弱。所有图像均为放射学方位($Z>2.0$, $P<0.05$) LH:左侧海马种子点;RH:右侧海马种子点

表 2 被试者人口学和癫痫相关指标的对比

分类	右侧 TLE ($n=12$)	左侧 TLE ($n=14$)	健康对照 ($n=16$)	P 值
性别(男/女)	8/4	5/9	11/5	0.14 (NS)
利手(右/左)	12/0	10/4	16/0	0.01 *
年龄($\bar{x} \pm s$)	39.9 $\pm$ 9.1	35.1 $\pm$ 9.8	32.1 $\pm$ 11.1	0.06
癫痫发病年龄($\bar{x} \pm s$)	21.1 $\pm$ 16.6	18.4 $\pm$ 14.8	NA	0.68 (NS)
癫痫病程($\bar{x} \pm s$)	18.8 $\pm$ 11.2	16.7 $\pm$ 14.0	NA	0.44 (NS)
癫痫发作频率范围	2~3	2~7	NA	0.77 (NS)

注:NA:不适用;NS:无统计学差异;* 统计学差异

基于 MRI 和病理学结果,患者被分为伴和不伴 MTS 两组。这两组与对照相比发现与上述 TLE 患者类似的结果,见表 2。据肉眼观察,伴 MTS 组改变

更为明显,双侧对称性信号增强,同时内侧额叶皮质信号减弱,见表 3,a~d。然而经过统计学对比并未发现任何差异,见表 3,e、f。

表 3 TLE 患者左侧和右侧海马较正常对照功能连接增强的脑区(红色)和功能连接减弱的脑区(蓝色)(与图 2 对应)。如未明确标注左侧或右侧,则为双侧改变。无下划线标注的脑区在左侧和右侧种子点的改变一致。表中 a~f 标记分别与图 2 中标记对应

功能连接增强(红色)								功能连接减弱(蓝色)							
解剖位置		Cluster No	体素	Zmax	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)	解剖位置		Cluster No	体素	Zmax	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
TLE(整体)															
左侧海马	颞叶白质(4), 岛叶/	4	100 624	5.24	24	45	4	枕极(4)	4	70 738	5.48	6	-72	64	
	颞上回前部(4), 穹窿(4), 额极	3	26 610	3.79	-20	-64	-24	距状回(4), 舌回	3	19 263	4.43	-37		37	-12
	右侧额叶外侧(4)	2	10 849	4.24	-30	52	6	楔前叶(4)	2	17 245	4.63	-35	-37	55	
	右侧缘上回/角回(1)壳核(4), 尾状核(4)	1	10 739	4.23	60	-37	46	感觉运动区(1, 2), 额叶内侧, 扣带旁, 额极, 额上回(3)	1	14 820	3.95	30	-21	54	a
右侧海马	颞叶白质(1), 岛叶/颞上回前部(1), 穹窿(1), 右侧额极(1), 右侧额叶外侧(1), 壳核(1), 丘脑(1), 小脑(1), 脑干(1)	1	133 459	4.85	38	-9	-16	枕极(1), 距状回(1), 舌回(1), 楔前叶(1), 感觉运动皮质(1), 左侧颞上回前部(1), 颞横回(1)	1	148 275	5.42	-35	-35	55	b
左侧 TLE															
左侧海马	颞叶白质(4), 岛叶(4)	4	71 196	4.26	24	46	3	枕极(3), 左侧枕叶外侧(3),	3	68 174	5.15	6	-72	64	
	穹窿(4), 额极(2, 4)	3	20 365	3.95	29	-69	-30	距状回(3)	2	29 056	4.33	-28		29	-13
	额叶外侧(4), 右侧额叶岛盖(4)	2	10 831	4.15	-35	57	14	舌回(3), 楔前叶(3), 眶额皮质(2), 额叶内侧(2), 感觉运动皮质(1)	1	16 741	4.37	-34	-37	54	
	右侧缘上回/角回(1), 壳核(1), 丘脑(1), 小脑(1), 脑干(1)	1	10 231	4.45	60	-37	46								c
右侧海马	颞叶白质(3), 岛叶(3)	3	54 714	4.6	26	43	6	枕极(1), 距状回(1), 舌回(1), 楔前叶(1), 颞上回前部/颞横回(1), 感觉运动皮质(1)	1	154 288	5.05	-35	-35	55	
	穹窿(3), 额极(1, 3)	2	15 647	4.14	29	-65	-29								
	额叶外侧(1, 3), 右侧额叶岛盖(3), 右侧壳核(3), 尾状核(3), 丘脑(3), 小脑(2), 脑干(2)	1	9 134	4.78	-33	29	28								d
右侧 TLE															
左侧海马	颞叶白质(2), 岛叶(2)/	2	74 537	5.02	24	45	4	枕极(1), 距状回(1), 舌回(1), 楔前叶(1)	1	38827	4.57	6	-72	64	
	颞上回前部(2), 穹窿(2), 右侧额极(2), 右侧壳核(2), 尾状核(2), 丘脑(2), 小脑(2), 脑干(2)	1	14 126	4.15	-16	-53	-20								e
右侧海马	颞叶白质(1), 岛叶(1)/颞上回前部(1), 穹窿(1), 右侧额极(1), 右侧额叶外侧。右侧壳核(1), 尾状核(1), 丘脑(1), 小脑(1), 脑干(1)	1	103 982	5.24	37	-25	-20	枕极(2)	2	39412	4.81	3	-87	46	
								距状回(2), 舌回(2), 楔前叶(2), 左侧颞上回前部(1), 左侧感觉运动皮质(1)	1	16922	4.39	-48	-19	26	f

讨 论

本研究选取左侧和右侧海马作为 ROIs, 采用 fMRI 方法分析了 TLE 的功能连接改变。从网络的角度讲, 功能连接增强的脑区包括边缘系统的多个关键区域, 如岛叶/颞上回前部、穹窿和丘脑和额叶; 功能连接减弱的脑区包括感觉运动系统相关皮质, 如视觉、躯体感觉、视觉、初级运动皮质。海马与不同半球间大脑皮质及脑干之间存在着广泛的功能连接异常, 这与之前的结构像 MRI、SPECT、PET 及颅内 EEG 的研究发现一致。既往使用深部电极的诱发电位研究边缘系统功能连接发现部分海马与内嗅皮质、杏仁核、岛叶、颞叶外侧皮质、海马旁回、后扣带回、额叶内侧和眶额皮质见连接显著, 但这些差异不太可能和正常对照比较。两项研究曾报道过基于 ROI 的 fMRI 分析左侧和右侧 TLE 的功能连接改变。与这些研究结果一致的是, 我们发现海马与默认网络后份(楔前叶)功能连接减弱。其中一项研究发现右侧 TLE 中海马与距状皮层功能连接减弱, 另一项研究发现海马与默认网络前份功能连接减弱, 这与我们的研究结果一致。已有研究发现海马与边缘系统功能连接减弱, 不同的是, 我们发现海马与部分岛叶功能连接减弱, 但与部分边缘系统结构之间的功能连接增强, 如颞叶、岛叶、穹窿和丘脑。另外, 我们发现海马与其他一些脑区之间功能连接增强, 包括额叶、基底节、脑干和小脑, 而之前的研究未发现海马与其他脑区之间功能连接增强。与已有研究结果的不同的还有, 我们发现海马与躯体感觉、听觉及初级运动皮质见功能连接减弱。本研究发现双侧海马均存在功能连接改变, 而之前的研究发现在异常海马的功能连接减弱更为明显。造成不同研究之间结果差异的原因可能有: 种子点的特征、影像学分析方法、统计分析时阈值设定, 但是较高的阈值并不是差异的基础。当我们采用更高的阈值时, 功能连接异常改变脑区的范围降低, 但这些脑区的空间分布仍是一致的。还有其他分析方法研究过 TLE 的功能连接, 尽管这些研究并不是针对单侧起源的 TLE。

1. 与不同网络的功能连接改变

fMRI 功能连接的神经生理学基础尚不清楚。EEG 功能连接增强可能与 fMRI 功能连接减弱对应。为了代偿不同脑区间功能连接减弱导致的功能性失联, 可能伴随着其他脑区之间功能连接增强。

总的来说, 功能连接的改变提示了大脑异常网络的存在, 也存在着一定的临床意义, 并为以后的进一步研究提供方向, 这些都将在下面详细阐述。

2. 颞叶/边缘系统

本研究发现的海马-边缘系统功能连接增强, 与之前研究所报道的岛叶和丘脑功能连接增强一致的。其他研究还提示 TLE 中颞叶的功能和结构连接降低。在精神科疾病中边缘系统也有受累, 另外本研究中发现多个脑区的功能连接变化, 如海马、额极外侧和双侧舌回, 在抑郁患者中也有类似发现。

3. 额叶

行为学测试、PET 及 SPECT 研究多发现 TLE 中存在额叶功能异常。脑磁图 (Magnetoencephalography, MEG) 动态因果模型研究 TLE 工作记忆, 发现病灶对侧的额下回和内侧颞叶之间存在着双向功能连接增强。

我们发现 TLE 海马与双侧额叶癫痫和右侧额叶外侧功能连接增强, 这与之前研究发现 TLE 右侧额叶功能连接增强是一致的。有研究报道左侧 TLE 额叶功能失常更为明显, 与之相似的是, 本研究未发现在右侧 TLE 存在额叶功能连接变化。额叶功能连接降低可能与 TLE 患者记忆障碍、发作间期精神异常及语言障碍有关。

4. 基底节和脑干

本研究发现基底节、脑干上部和小脑功能连接增强。TLE 颞上回前份和脑干功能连接增强曾有报道, 尽管与小脑功能连接时降低的。在全面性癫痫, 丘脑、脑干、小脑的功能连接也是增强的。

5. 默认网络

本研究小组及其他研究组都曾报道过 TLE 中默认网络受累。本研究所发现的海马与楔前叶功能连接降低, 可能与连接默认网络的不同结构的白质存在结构性异常有关。默认网络的功能连接变化可能与复杂部分发作时存在的潜意识精神活动和意识障碍有关。

6. 感觉系统

令人惊讶的是, TLE 中感觉运动皮质的功能连接下降, 包括躯体感觉、听觉和视觉。对 TLE 和全面性癫痫都有报道过视觉、听觉和感觉网络的功能连接下降。行为学和神经生理学研究发现 TLE 患者的躯体感觉和听觉感知能力下降, 但视觉感知并无异常。

7. 运动系统

我们还发现中央前回的功能连接下降,该发现的意义尚不明确。尽管在大鼠海马癫痫发作模型中发现运动皮质功能重组,但 TLE 的运动功能障碍尚未得以证实。

8. 一侧性改变的意义

与右侧 TLE 相比,左侧 TLE 的功能连接改变更为显著。曾有多项研究报道过左侧和右侧 TLE 功能连接变化存在着差异。左侧 TLE 存在着更为广泛的异常,除了有在病理生理学上有着重要意义之外,这样的差异性将有可能用于鉴别左侧和右侧 TLE。

既往有报道用其他的 fMRI 功能连接改变来区分左侧和右侧 TLE。在内侧 TLE,病灶同侧的颞叶功能连接降低,而病灶对侧的颞叶功能连接增强。一项结合 fcMRI 和 DTI 的研究结果与本研究一致,发现右侧 TLE 功能连接降低的脑区包括颞叶、默认网络后份、额叶和感觉运动皮质。本研究发现左侧 TLE 功能连接增强更为明显,与我们的研究结果类似的是,他们还发现与右侧 TLE 相比,左侧 TLE 功能连接保留得更多。

9. 不足之处

虽然两组癫痫患者在临床评估上具有一致性,但具体的癫痫病因却存在着个体差异(表 1)。不同的 TLE 亚型可能对大脑网络有着不同的影响。但是,在本研究中,左侧和右侧 TLE 组中 HS 患者的分布存在差异,但伴和不伴 MTS 组间的比较结果证实,HS 的组间分布差异并不能解释左右侧 TLE 组之间功能连接的差别(图 3)。正如临床表现一样,功能连接的异常在每一个癫痫组内都具有同质性,因此将患者分为左侧 TLE 和右侧 TLE 组是合理的。

另一个可能的混杂因素可能是癫痫患者所使用的 AEDs。AEDs 可能会对大脑功能连接有所影响。AEDs 种类繁多、耐药性癫痫患者不同的 AEDs 组合方案,这些因素使得很难去掉 AEDs 对研究的影响。这仍是本研究及其他类似研究存在的最大不足之处。

利手是另外一个可能影响研究结果的因素。但本研究纳入的 4 例左利手患者,颈内动脉阿米巴托实验发现语言优势半球均在左侧,这减少了利手对研究结果的影响。由于扫描时间较长,患者在扫描过程中困倦或进入睡眠也可能影响功能连接的结果。

10. 结论和展望

基于功能连接 MRI 的方法,我们发现 TLE 海马网络的变化,这提示了 TLE 存在的较大范围的功能异常,多个脑区参与了 TLE 的发生发展。在左侧和右侧 TLE 中,左右两侧海马功能连接的改变是相似的,与右侧 TLE 相比,左侧 TLE 的海马功能连接改变更为明显可能提示左侧 TLE 累及了更为广泛的大脑网络。功能连接异常可能有着一定的临床意义,可以帮助指出 TLE 的特征以辅助诊断,可以为进一步理解 TLE 伴发的多种神经功能障碍,如记忆、情绪和执行功能障碍提供基础,更为准确地理解了 TLE 的功能解剖学可能是得患者接受侵入性治疗有更好的获益。

参 考 文 献

1 Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, *et al.* Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry*, 1991, 30(11): 1205-1218.

2 Giovagnoli AR. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 2001, 39 (12): 140-150.

3 Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 2002, 43(10): 219-227.

4 Lin JJ, Salamon N, Lee AD, *et al.* Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex*, 2007, 17(4): 2007-2018.

5 Bonilha L, Rorden C, Halford JJ, *et al.* Asymmetrical extrahippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(23): 286-294.

6 Bartolomei F, Wendling F, Regis J, *et al.* Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2004, 61(8): 89-104.

7 Bettus G, Ranjeva JP, Wendling F, *et al.* Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations. *Plos One*, 2011, 6 (20): e20071.

8 Laufs H, Hamandi K, Salek Haddadi A, *et al.* Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28 (10): 1023-1032.

9 Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, *et al.* Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4): 350-357.

10 Liao W, Zhang Z, Pan Z, *et al.* Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *Plos One*, 2010, 5 (2): e8525.

11 Blumenfeld H, McNally KA, Vanderhill SD, *et al.* Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*, 2004, 14(7): 892-902.

- 12 Nelissen N, van Paesschen W, Baete K, *et al.* Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 2006, 32(5): 684-695.
- 13 Voets NL, Beckmann CF, Cole DM, *et al.* Structural substrates for resting network disruption in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2012, 135(21): 2350-2357.
- 14 Focke NK, Yogarajah M, Bonelli SB, *et al.* Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 2008, 40(21): 728-737.
- 15 Surges R, Schulze-Bonhage A, Altenmueller DM. Hippocampal involvement in secondarily generalised seizures of extrahippocampal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(11): 924-929.
- 16 Schevon CA, Cappell J, Emerson R, *et al.* Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *Neuroimage*, 2007, 35(12): 140-148.
- 17 Bettus G, Wendling F, Guye M, *et al.* Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2008, 81(10): 58-68.
- 18 Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4(1): 1-13.
- 19 Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, *et al.* Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(10): 4734-4739.
- 20 Pittau F, Grova C, Moeller F, *et al.* Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 1013-1023.
- 21 Pereira FR, Alessio A, Sercheli MS, *et al.* Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *Bmc Neurosci*, 2010, 11(7): 1-13.
- 22 Bettus G, Bartolomei F, Confort-Gouny S, *et al.* Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(8): 1147-1154.
- 23 Frings L, Schulze-Bonhage A, Spreer J, *et al.* Remote effects of hippocampal damage on default network connectivity in the human brain. *J Neurol*, 2009, 256(22): 2021-2029.
- 24 Stern JM, Caporro M, Haneef Z, *et al.* Functional imaging of sleep vertex sharp transients. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(21): 1382-1386.
- 25 Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, *et al.* Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *Neuroimage*, 2001, 14(6): 1370-1386.
- 26 Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, *et al.* Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster size threshold. *Magn Reson Med*, 1995, 33(9): 636-647.
- 27 Jenkinson M, Bannister P, Brady M, *et al.* Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 2002, 17(6): 825-841.
- 28 Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 2002, 17(5): 143-155.
- 29 Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, *et al.* The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(21): 9673-9678.
- 30 Uddin LQ, Clare Kelly A, Biswal BB, *et al.* Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(16): 625-637.
- 31 Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, *et al.* Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 2012, 59(11): 2142-2154.
- 32 Worsley KJ, Evans A, Marrett S, *et al.* A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992, 12(52): 900-918.
- 33 Zhang Z, Lu G, Zhong Y, *et al.* Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res*, 2010, 1323(214): 152-160.
- 34 Kubota Y, Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, *et al.* In vivo human hippocampal cingulate connectivity: a corticocortical evoked potentials (CCEPs) study. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(11): 1547-1556.
- 35 Rutecki PA, Grossman RG, Armstrong D, *et al.* Electrophysiological connections between the hippocampus and entorhinal cortex in patients with complex partial seizures. *J Neurosurg*, 1989, 70(21): 667-675.
- 36 Mankinen K, Jalovaara P, Paakki JJ, *et al.* Connectivity disruptions in resting-state functional brain networks in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2012, 100(23): 168-178.
- 37 Zeng H, Pizarro R, Nair VA, *et al.* Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 658-666.
- 38 Zhong Y, Lu G, Zhang Z, *et al.* Altered regional synchronization in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res*, 2011, 97(8): 83-91.
- 39 Morgan VL, Sonmez Turk HH, Gore JC, *et al.* Lateralization of temporal lobe epilepsy using resting functional magnetic resonance imaging connectivity of hippocampal networks. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1628-1635.
- 40 Veer IM, Beckmann CF, van Tol MJ, *et al.* Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4(2): 41.
- 41 Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, *et al.* Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment inpatients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 1997, 120(Pt 12): 2283-2294.
- 42 Campo P, Garrido MI, Moran RJ, *et al.* Network reconfiguration and working memory impairment in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 2013, 72(12): 48-54.
- 43 Strauss E, Hunter M, Wada J. Wisconsin card sorting performance: effects of age of onset of damage and laterality of

- dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1993, 15(6): 896-902.
- 44 Vlooswijk M, Jansen J, Majoie H, *et al.* Functional connectivity and language impairment in cryptogenic localization-related epilepsy. *Neurology*, 2010, 75(10): 395-402.
- 45 Diehl B, Busch RM, Duncan JS, *et al.* Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(21): 1409-1418.
- 46 Flugel D, Cercignani M, Symms MR, *et al.* Diffusion tensor imaging findings and their correlation with neuropsychological deficits in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia*, 2006, 47(16): 941-944.
- 47 Mankinen K, Long XY, Paakki JJ, *et al.* Alterations in regional homogeneity of baseline brain activity in pediatric temporal lobe epilepsy. *Brain Res*, 2011, 1373(213): 221-229.
- 48 Rektor I, Tomcik J, Mikl M, *et al.* Association between the basal ganglia and large-scale brain networks in epilepsy. *Brain Topogr*, 2013, 26(21): 355-362.
- 49 Luo C, Qiu C, Guo Z, *et al.* Disrupted functional brain connectivity in partial epilepsy: a resting-state fMRI study. *Plos One*, 2011, 7(2): e28196.
- 50 Liao W, Zhang Z, Pan Z, *et al.* Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(12): 883-895.
- 51 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network. *Ann Acad Sci*, 2008, 1124(153): 1-38.
- 52 Zhang Z, Lu G, Zhong Y, *et al.* Impaired perceptual networks in temporal lobe epilepsy revealed by resting fMRI. *J Neurol*, 2009, 256(36): 1705-1713.
- 53 Wang Z, Lu G, Zhang Z, *et al.* Altered resting state networks in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures. *Brain Res*, 2011, 1374(25): 134-141.
- 54 Grant AC, Donnelly KM, Chubb C, *et al.* Temporal lobe epilepsy does not impair visual perception. *Epilepsia*, 2008, 49(21): 710-713.
- 55 Beckung E, Uvebrant P. Motor and sensory impairments in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 1993, 34(12): 924-929.
- 56 Grant AC. Interictal perceptual function in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(2): 511-519.
- 57 Ehrle N, Samson S, Baulac M. Processing of rapid auditory information in epileptic patients with left temporal lobe damage. *Neuropsychologia*, 2001, 39(14): 525-531.
- 58 Han MW, Ahn JH, Kang JK, *et al.* Central auditory processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(18): 370-374.
- 59 van Rooyen F, Young NA, Larson SE, *et al.* Hippocampal kindling leads to motor map expansion. *Epilepsia*, 2006, 47(21): 1383-1391.
- 60 Morgan VL, Rogers BP, Sonmeztturk HH, *et al.* Cross hippocampal influence in mesial temporal lobe epilepsy measured with high temporal resolution functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia*, 2011, 52(18): 1741-1749.

译自:Zulfi Haneef, Agatha Lenartowicz, Hsiang J Yeh, *et al.* Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 137-145.

This edition is published by arrangement with John Wiley & Sons Limited, a company of John Wiley & Sons Inc. Translated by China Association Against Epilepsy from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the Translation rests solely with China Association Against Epilepsy and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To resuse any of the material, please contact John Wiley & Sons (E-mail to: permissionsuk@wiley.com).

本文版权归属于 John Wiley & Sons 有限公司,授权中国抗癫痫协会翻译。文章翻译的准确性由中国抗癫痫协会负责,John Wiley & Sons 有限公司概不负责。

引用译文中任一部分(英文原文或者翻译版本),敬请在文中使用完整的英文参考文献,再引用本文任一部分,敬请联系 John Wiley & Sons 有限公司(E-mail: permissionsuk@wiley.com)。

非惊厥性发作持续状态脑电图一例报告

邓馨 张晓 郭小明 吴逊

北京大学第一医院神经内科脑电图(北京,100034)

癫痫持续状态分为惊厥性持续状态和非惊厥性持续状态(Non-convulsive status epilepticus, NCSE),其中 NCSE 约占 1/3,并不少见,因其没有明显的惊厥动作且无特异性,在临床上诊断相对困难^[1]。NCSE 又进一步分为失神持续状态(Absence status epilepticus, ASE)、简单部分发作持续状态(Simple partial status epilepticus, SPSE)、复杂部分性持续状态(Complex partial status epilepticus, CPSE)、轻微发作的癫痫持续状态(Subtle status epilepticus, SSE)^[2],但 CPSE 及 SSE 在临床上很难区分,所以国际上仍常用 NCSE 统称这两者。本文报道一例 NCSE 患者分别在发作期和发作间期的脑电图检查结果,提请临床诊断时注意。

病例介绍

患者 女,51 岁。无惊厥史。自述十多年前感冒发热后自称“脑子糊涂”,持续 2~3 d,家属未发现异常。此后每年发作十多次,每次持续 0.5 h 至数分钟。2014 年 3 月 10 日,来我院就诊,家属述其反应迟钝持续 1 d。患者反应淡漠。不能配合神经查体。当天进行脑电图检查。并予以左乙拉西坦治疗。2014 年 3 月 20 日,再次来我院就诊,患者神智恢复正常,自称上次就诊时处于发作状态,且“不认人”。检查神经系统未见异常。于当日再次进行脑电图检查。

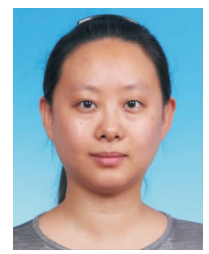
结 果

1. MRI

MRI 检查未见异常。

2. 脑电图

3 月 10 日发作期脑电图:枕区可见稍多低中幅 8~13 Hz α 波及不规则节律,波形不整,调节稍差;少量低幅 14~20 Hz β 波散在;较多中高幅(最高 140 μ V)1.7~3 Hz δ 波及 4~7 Hz θ 波,两侧不同步,



邓馨,医学学士,技师。
E-mail: dx_1984@126.com

前头部著。额中线、中央中线时呈不规则慢波节律。左额极、额、前颞偶见中高幅(最高 100 μ V)不典型负相尖波单个发放(图 1)。左顶、枕、后颞偶见中高幅(最高 95 μ V)不典型负相尖波单个发放,左顶、后颞为著(图 2)。同时记录心电图,心率约为 88 次/min。

3 月 20 日发作间期脑电图:背景活动波率增快,以低中幅 9~11 Hz α 波及节律为主,波形尚整,调节调幅均优于上次脑电图,慢波明显减少;额中线仍可见少量低中幅 5~7 Hz θ 波散在(图 3)。同时记录心电图,心率约为 68 次/min。

讨 论

成人 NCSE 的诊断有赖于电发作活动(Electrographic seizure activity)^[3]。NCSE 有意识水平下降,对外界刺激无相应合适的反应,并且患者对发作的情况无记忆^[4]。脑电图具有高度变异性,可能包括单个发放的尖波,尖慢复合波, θ 节律或者 0.5~1 Hz 或者 1 Hz 以上的 δ 活动,大部分位于一侧。这些脑电活动可能在没有典型临床症状的情况下持续出现。在某种情况下,当近中线的额叶可能为责任病灶时,产生继发双侧同步,很难定侧^[5]。本例患者 3 月 10 日发作期脑电图检查呈现出背景波率慢,前头部出现两侧不同步的慢波,且额中线、中央中线慢波呈不规则节律出现。偶见不典型尖波发放,并监测出同时存在心率增快。患者仅表现为意识及认知水平的异常。3 月 20 日发作间期脑电图检查背景波率恢复至正常水平,慢波明显减少,患者意识和警觉性也恢复正常。通过对比患者在 3 月 10 日脑电图呈慢波增多期及 3 月 20 日脑电图达正

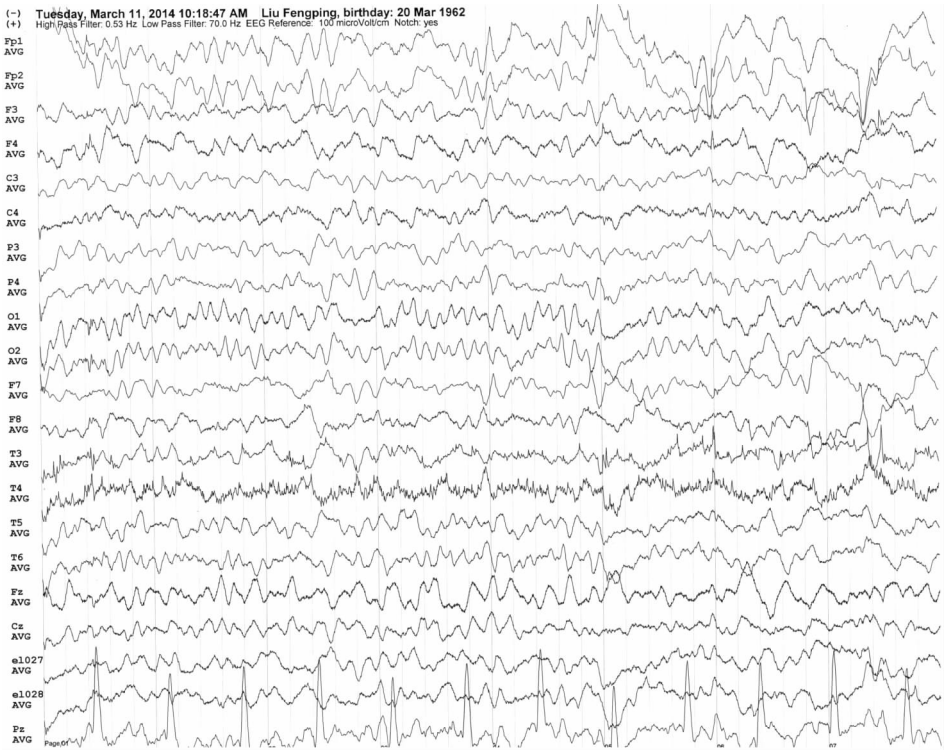


图1 枕区稍多8~10Hz α 波及不规则 α 节律,波形不整,调节调幅差;全导较多中高幅1.7~3.0 Hz δ 波及4~7 Hz θ 波,前头部为著;额中线、中央中线时呈不规则慢波节律;左额极、额、前颞偶见不典型尖波发放



图2 左顶、枕、后颞偶见不典型尖波发放

常范围。NCSE 极有可能被误诊或漏诊,在临床上 且时间超过 30min,应考虑 NCSE 的可能,立即进行 一旦出现意识水平或认知或行为出现发作性变化, 脑电图检查。但是脑电图仅有广泛慢波者与其他非

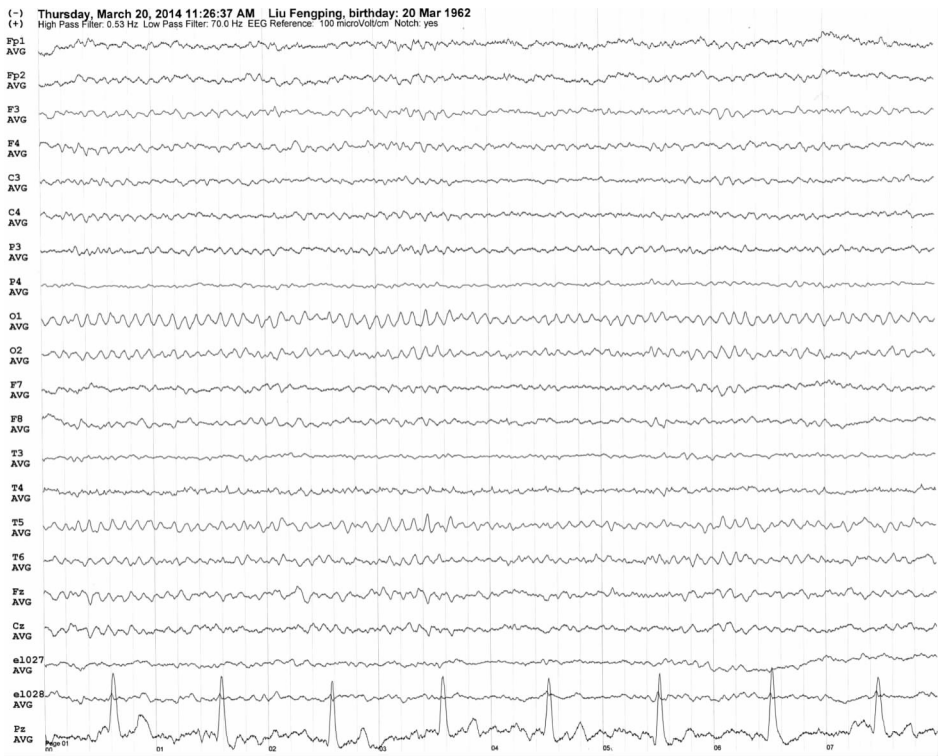


图3 以低中幅 9 ~ 11 Hz α 波及 α 节律为主,波形尚整,调节调幅尚可,右枕、后颞 α 波少于左侧;额中线少量低中幅 5 ~ 7 Hz θ 波散在

癫痫性脑病仅有意识障碍者很难辨别,定量脑电图如李氏指数(Lyapunovexponents)及聚合相(位相/角度频率)分析有助于区分这两者^[6]。

参 考 文 献

1 Kaplan PW. The clinical features diagnosis and prognosis of non-convulsive status epilepticus. *Neurologist*, 2005, 11(6): 348-361.

2 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识. *中华神经科杂志*, 2013, 46 (2): 133-137.

3 Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for

nonconvulsive status epilepticus: Synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 3):1-51.

4 Baue G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 177-190.

5 Kaplan PW. The EEG of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*, 2006, 23(3): 221-229.

6 Zhang J, Xanthopoulos P, Liu CC, *et al*. Red-time differentiation of nonconvulsive status epilepticus from other encephalopathies using quantitative EEG analysis: a pilot study. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 243-250.

与轻度感染相关的无热惊厥是一种单独发作分类？
一项关于婴幼儿期无热惊厥结局的
前瞻性队列研究

肖农

重庆医科大学附属儿童医院康复中心(重庆,400014)

背景

非诱发性发作、热性惊厥和与轻度感染相关的无热惊厥或非发热性发作的复发风险不一样。轻度感染包括胃肠道感染、呼吸道感染(通常是上呼吸道)和其他感染源不确定的感染。胃肠道感染中伴轻度胃肠炎良性惊厥(Convulsion with mild gastroenteritis, CwG),预后良好、复发可能性低。此外,虽然在国际抗癫痫联盟(ILAE)的分类中没有相关描述,但 CwG 更倾向归类于状况相关的痫性发作,而不是癫痫。然而,对于非胃肠道感染诱发的无热惊厥,其复发风险明显高于胃肠道感染诱发的无热惊厥,甚至还有研究指出,只有非胃肠道感染诱发的无热惊厥和非诱发性惊厥发作可能复发。这提示胃肠道感染引起的无热惊厥和非胃肠道感染引起无热惊厥有本质区别:前者可能属于状况相关的痫性发作,而后者则可能类似于非诱发性痫性发作(Unprovoked seizure, US)。因此,该前瞻性队列研究通过纳入三种首次发作的无热惊厥:与胃肠道感染相关的无热惊厥(Afebrile seizure associated with gastrointestinal infection, AS-GI)、与非胃肠道感染相关的无热惊厥(Afebrile seizure associated with nongastrointestinal infection, AS-nGI)和 US,随访其复发情况,探讨与轻度感染相关的无热惊厥是否为一种单独的发作分类或者一组不同类型的发作。

方法

研究对象为 2008 年 1 月- 2011 年 6 月期间首次无热惊厥发作的患者。纳入标准:①就诊前 1 周内出现的首次发作;②年龄 1 个月~3 岁;③无热惊厥;④符合 US 或与轻度感染相关无热惊厥的定义。排除标准:①癫痫痉挛;②直接原因导致的急性症状性发作;③存在神经系统缺陷(包括预产期、围产期或产后脑损伤和/或精神运动发育异常);④长期服用抗惊厥药物。患者分为三组:AS-GI 组、AS-nGI 组和 US 组。每 3 个月随访一次,随访直至

患者复发或随访已达 2 年以上。

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。通过 Kaplan-Meier 生存估算法和生存函数被 1 减去后的曲线计算首次发作后的复发风险,利用对数秩和检验对 Kaplan-Meier 模型估算的风险进行成对比较分析,对复发的特点也进行成对比较。 P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

本研究最后共纳入 255 例患者,AS-GI 组、AS-nGI 组和 US 组分别有 101 例(39.6%)、80 例(31.4%)和 74 例(29.0%)。Kaplan-Meier 估算分析结果显示,US 组 3、6、12 及 24 个月的复发风险分别为 24.3%、29.7%、35.1% 和 37.8%;AS-nGI 组 3、6、12 及 24 个月分别为 17.5%、20%、23.8% 和 23.8%;而 AS-GI 组的 3、6、12 个月的复发风险则分别为 2.0%、6.0% 和 6.9%。两两成对比较 24 个月复发风险的结果显示,AS-GI 组和 US 组的组间比较有统计学差异($P < 0.001$),AS-GI 组和 AS-nGI 组的组间比较有统计学差异($P = 0.001$),而 US 组和 AS-nGI 组相比较无差异($P = 0.066$)。进一步对复发患者出现的非诱发性复发情况进行成对比较分析显示,AS-GI 组和 US 组差异有统计学意义($P < 0.001$),AS-GI 组和 AS-nGI 组的差异有统计学意义($P = 0.005$),而 US 组和 AS-nGI 组相比较无差异($P = 0.417$)。

结论

与轻度感染相关的无热惊厥分为以下两种可区分的类型:一类为 AS-GI,该类型如果没有合并癫痫家族史等危险因素并符合 CwG 的诊断标准,其预后较好,应归类为急性症状性发作;而另一类为 AS-nGI,类似 US,其首次发作后可能出现非诱发性复发,提示其从本质上有别于 AS-GI。

摘译自: Are afebrile seizures associated with minor infections asingle seizure category? A hospital-based prospective cohort study on outcomes of first

afebrile seizure in early-childhood. Epilepsia, 2014, 55(7): 1001-1008.

张婷^{1*} 马建南^{2*} 甘校铭³ 肖农¹

1 重庆医科大学附属儿童医院康复中心(重庆, 400014), 2 神经内科, 3 内科

* 共同第一作者

本栏目由诺华医学学术支持

• 纪要 •

中国-瑞士癫痫诊疗国际研讨会纪要

由瑞士国家科学基金会和瑞士癫痫基金会资助,瑞士苏黎世大学、苏黎世癫痫中心主办,“中-瑞癫痫诊疗国际研讨会”于 2015 年 9 月 10 - 12 日于瑞士格兰医疗中心成功举行。参会人员 40 余人,其中由中国抗癫痫协会终身荣誉会长李世绰带领的中国抗癫痫协会专家 10 人参会。

本次研讨会上,与会的中瑞双方在癫痫诊疗及基础研究方面的资深专家就癫痫研究中的一些前沿热门研究课题进行了深层次的交流。瑞士癫痫中心的 Grunwald 教授主持了此次会议。他首先介绍了会议准备的过程及会议议程,介绍了瑞士癫痫中心的概况,表示了对中方代表团的热烈欢迎并对中国抗癫痫协会为此次会议成功举办做出的努力表示感谢。李世绰先生代表中方专家致辞并介绍了中国在癫痫诊疗、防治及基础研究领域的现状和未来的发展计划。之后中瑞双方的专家分别就癫痫的流行病学研究、癫痫发病的遗传学研究、癫痫的外科治疗进展及新技术应用、神经调控技术在癫痫诊疗中的应用、癫痫患者的社会认知研究、癫痫的影像学研究、高频震荡在致病区定位的作用及高频震荡的自动检测技术等报道了各自的研究成果。专家们从多学科、多视角阐述了各自的最新观点并提出了面临的新问题和挑战。对中瑞两国的学术思想进行了交流,在诸多科研思路及观点上都碰撞出了火花。之后根据各位专家涉及的学科不同以及合作意向进行了分组讨论。讨论中双方专家分别介绍了各自在癫痫研究中的优势及存在的困难,积极寻找在技术及资源上的互补。初步提出了一些可以合作的课题并洽谈了合作细节,具体合作项目的分工及预期研究进度,如何共同申报科研基金。双方还就如何有效地进行人才交流进行了讨论。最后会议归纳总结出双方将在癫痫患者的社会认知,癫痫发病的基因学研究,癫痫的外科手术治疗及应用脑电高频震荡定位致病区等课题开展进一步合作,会后初步形成了双方合作内容备忘录。

本次研讨会具有多学科及临床与基础研究紧密结合的突出特色,参会专家一致认为收获颇丰,希望能定期开展这样的国际学术交流。经双方代表建议,提请中国抗癫痫协会和瑞士癫痫基金会同意,今后每两年举办一次“中瑞癫痫诊疗国际研讨会”,并初步拟定第二届研讨会将于 2017 年在中国举办。



图 1 研讨会会场照片

癫痫年度学术盛典

——第六届 CAAE 国际癫痫论坛纪要

2015 年 10 月 30 日 - 11 月 1 日, 每两年一届的“第六届 CAAE 国际癫痫论坛”在上海光大会展中心圆满召开。本届论坛由中国抗癫痫协会主办, 是中国神经科癫痫领域最具价值的学术盛会。

CAAE 国际癫痫论坛自 2004 年首次召开以来, 会议规格和水平不断提升, 参会人数已逾千人, 已成为具有国际影响力的神经科领域的专业会议。得到了全国癫痫专业同道的高度评价以及国际抗癫痫联盟 (ILAE) 与国际癫痫病友会 (IBE) 的高度重视和支持。那么, 今年的“第六届 CAAE 国际癫痫论坛”又有哪些亮点呢?

亮点一: 大腕云集——国际顶尖学科专家带来癫痫前沿课题及研究成果

本届论坛邀请了国际和国内神经科学领域权威专家开展专题演讲和研讨。Thanos Covanis 教授 (IBE 主席)、Helen Cross 教授 (ILAE 秘书长、英国伦敦 UCL 儿童健康研究所小儿神经科)、Elson L. So 教授 (美国梅奥诊所神经内科)、Eleonora Aronica 教授 (荷兰阿姆斯特丹大学神经病理科)、Jeff Noebels 教授 (美国贝勒医学院神经内科)、Itzhak Fried 教授 (美国加州大学洛杉矶分校神经外科)、Asla Pitkänen 教授 (芬兰东部大学)、Byung In Lee 教授 (CAOA 主席)、关尚勇教授 (中国台北荣民总医院) 等多名专家受邀为本届论坛的嘉宾, 相继发表演讲, 为众多医学同道分享了癫痫学科的前沿课题及研究成果, 可谓一次学术盛宴。我国癫痫领域的权威专家也基本都出席会议, 发表演讲并展开研讨。

亮点二: 学术之光——20 个学术课题交相辉映

本届国际癫痫论坛的国内外癫痫专家均带来了最新学术课题: 中国抗癫痫协会会长洪震教授发表演讲“全国多中心门诊癫痫患者疾病特征与药物治疗现状横断面研究”、IIBE 主席 Thanos Covanis 教授发表演讲“Eyelid myoclonia and absences”、台湾荣民总医院神经医学中心关尚勇教授发表演讲“Things about Benign Rolandic Epilepsy”、北京大学第一医院神经科吴逊教授发表了“难治性癫痫半球切除的预后”、美国贝勒医学院神经内科 Jeff Noebels 教授发表了“Genes for epilepsy and SUDEP”、美国梅奥诊所神经科 Elson L. So 教授发表了“The importance of SUDEP research, the use of advanced SPECT in nonlesional epilepsy surgery evaluation”等等, 在为期 4 天的会议中, 共有 20 位与会嘉宾为医学界同仁带来了癫痫学科领域多方向、多角度的探索和阐述, 从基础研究到应用领域, 其前瞻性、前沿性为学科带来了勃勃生机。

亮点三: 丰富多彩——青年专家学术争鸣

在论坛主会场之外, 癫痫病友会专场、青年委员会“第三届青年论坛”、全国癫痫病例赛总决赛内容丰富多彩; 内科及基础相关研究、儿科相关研究、外科及定位相关研究、脑功能区评估专题等分会会场亦热闹非凡; 优时比、赛诺菲、诺华、上海光电等医药企业的学术专场也十分精彩。来自全国各地的神经内科、外科、小儿神经科领域的青年专家汇聚一堂, 提出自己精心准备的病例与参会同仁分享, 参会医生更是广泛参与到病例讨论和病情分析中。“农村癫痫防治管理效果的影响因素分析”、“自身免疫性癫痫的癫痫发作和脑电图特征”、“半球病变性癫痫环岛叶半球离断手术前后 EEG 对比研究”、“立体定向颅内电极置入技术精准定位致痫灶”、“切除性手术联合胼胝体切开术治疗 Lennox-Gastaut 综合征”、“PICU 医生应用 aEEG 识别癫痫发作的可行性研究”、“癫痫患儿社交能力调查及相关因素初步研究”、“儿童失神癫痫神经磁活动的多频段脑磁图研究”等一大批优秀演讲论文, 博得了现场参会同仁的热烈反响。各个会场呈现出学术争鸣的良好氛围, 也为青年专家提供了现场交流、展示水平的机会。

亮点四: 压轴好戏——中国抗癫痫协会成立十周年庆典

今年是中国抗癫痫协会成立的第十个年头。协会成立的十年, 也是中国抗癫痫事业快速发展的十年。因此, 在论坛期间围绕“中国抗癫痫事业十年发展历程”为主题, 开展了“我与癫痫的故事”摄影展, 举办了一

场别开生面的“中国抗癫痫协会成立十周年庆典”仪式。

通过中国抗癫痫协会主创的“十年之巔”影片,回顾了协会从组建之初的艰难创业,到现在事业的蓬勃发展。大量的国家级抗癫痫公益活动和高水平的学术会议,凝聚了热爱癫痫事业的广大专业人员的无数心血和汗水。在这十年间,中国抗癫痫协会联合几代癫痫专家,推动了中国抗癫痫事业蒸蒸日上,并在国际舞台上发出强音,成绩斐然。

随着音乐变得低沉,灯光变得暗淡,台上播放起敬爱的谭启富教授的缅怀影片,与会来宾随着影片,默默怀念着,陷入到对中国癫痫外科奠基人谭启富教授的追思当中。

为纪念中国抗癫痫协会创会十周年,协会特为中国抗癫痫事业有着突出贡献的专家颁发了一系列奖项,包括:为中国抗癫痫协会创会会长李世倬教授颁发终身荣誉奖;为沈鼎烈、吴逊、林庆、黄远桂和蔡方成 5 位仍然活跃在临床第一线的老教授颁发特殊贡献奖;为廖卫平、刘晓燕、周东教授颁发杰出贡献奖。颁奖仪式后,洪震会长郑重宣布了中国抗癫痫协会下一个 10 年的工作规划。

在此庆典上,还有一个振奋人心的环节:在千余参会代表的共同见证下,中国抗癫痫协会揭晓了癫痫公益标志:一片金黄色的银杏叶,它标志着癫痫从此有了自己的标志。

中国抗癫痫协会名誉会长李世倬教授和洪震会长在发布现场介绍,银杏叶与癫痫有许多共同点:银杏叶外缘与大脑外型具有极高的相似度,叶子的脉络就像大脑的沟壑,中间一道闪电,表示癫痫是由于大脑神经元的异常放电所致;银杏是古老的植物,癫痫也是一种古老的疾病;银杏叶看似一颗爱心的形状,象征着爱心与关怀;银杏树药用价值极高;银杏叶的和谐之道寓意着癫痫患者对身体健康与社会和谐的愿望;有暖色调的银杏黄代表温暖和关爱,表示癫痫病不可怕。

随着“银杏叶”美丽的金黄色小徽章发到现场每一个与会同仁的手中,不论大专家还是普通医生,都纷纷立刻戴在胸前。一颗颗闪亮的银杏叶,透露出的是癫痫学科领域医生那颗悬壶济世的仁慈心和刻苦钻研学科难题的决心。

庆典结束后,中国抗癫痫协会与优时比公司共同举办了“CAAE 成立十周年暨开浦兰进入中国十周年庆典晚会”,展示了癫痫事业的不断发展,为癫痫患者带来的福祉。

历时 4 天的“第六届 CAAE 国际癫痫论坛”已圆满落下帷幕,本次论坛相较往届论坛,发挥了更高的学术水准,具备了更强的国际影响力。论坛期间丰富多彩的主题活动,更是带动了老中青三代癫痫专家的参与热情。中国抗癫痫协会将一如既往,作为一组强有力的齿轮,推动中国抗癫痫事业蓬勃发展。

中国抗癫痫协会秘书处
2015-11

第 31 届国际癫痫大会会议纪要

由国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)及国际癫痫病友会(International Bureau for Epilepsy, IBE)共同主办的第 31 届国际癫痫大会于 2015 年 9 月 5 日 - 9 日在土耳其伊斯坦布尔召开。来自 160 多个国家的近 2 600 名癫痫内外科、儿科、影像科及精神科等相关学科的医师及研究者们参与了本次大会。会议就新型抗癫痫药物临床试验,癫痫精准诊疗、癫痫外科治疗、癫痫持续状态的治疗进展、癫痫与免疫的相关性,以及癫痫社会心理学等热点问题进行了广泛而深入的探讨。现将相关热点简述如下。

1、癫痫精准诊疗

癫痫相关基因研究是本次大会的热点,主要对癫痫相关基因多态性、基因性癫痫临床全外显子测序、癫痫综合征相关基因检测,以及单基因突变所致特殊类型癫痫等内容进行研讨。同时,基因检测在癫痫病学研究以及临床诊疗活动中的应用现状以及当前癫痫基因检测的新进展、癫痫基因相互作用机制等问题也在会上进行了重点讨论。我国学者廖卫平教授在大会上做了关于 SCN1A 基因突变相关癫痫的基因型与表型相关性报告。

2、癫痫持续状态的相关研究

癫痫持续状态相关研究是本次大会的又一个热点。会上,癫痫持续状态患者脑脊液 Tau 蛋白监测、SAGE-547 在超难治性癫痫持续状态中的研究、癫痫持续状态预后预测因素的研究等内容讨论热烈。会议也对癫痫持续状态的定义、诊断以及处理原则进行了规范讲解。

3、癫痫外科治疗

在癫痫外科治疗版块,大会主题讨论了术中皮层脑电高频振荡对癫痫患者手术预后的预测作用、术后第一年内癫痫复发患者的长期预后、多脑叶切除术后癫痫患者的预后、立体脑电图(SEEG)在癫痫患者术前评估及外科手术中的应用现状和儿科癫痫手术治疗等内容,并以病案讨论的形式将耐药性癫痫患者外科治疗决策过程进行了详细讲解。

4、癫痫与免疫相关性研究

免疫相关癫痫是本次大会讨论的亮点,会议就癫痫相关抗体的检测时机、检测对象、相关检查结果的临床意义,以及相应的治疗选择等进行了深入细致的研讨。同时,抗体相关癫痫的病理生理学特点、免疫治疗在抗体阴性的严重癫痫患者中的作用、自身免疫性抗体在隐源性癫痫中的作用等内容也在大会主要会议或平行会议中被提出探讨。

5、癫痫药物治疗研究进展

本次会议还对抗癫痫药物临床试验中应注意的相关事项、超适应证用药、抗癫痫药物生物等效性研究、长病程青少年肌阵挛患者药理学结局、抗肿瘤坏死因子- α 治疗 Rasmussen 脑炎的安全性及有效性研究等内容作了重点讨论。抗癫痫药物在患者神经心理及脑电图方面的特异性影响,以及部分新型抗癫痫药物的临床研究也是本次会议讨论的热点。中国抗癫痫协会李世绰名誉会长在大会上作了关于苯巴比妥临床运用现状的发言,指出传统抗癫痫药物在药物治疗中仍占有一席之地。

6、癫痫患者社会心理学及管理的相关问题

针对如何在全球范围内降低癫痫患者的病耻感并提高患者生活质量这一难题,以及如何降低癫痫疾病负担、改变非洲地区癫痫相关迷信问题、完善癫痫相关法律问题,来自全球的专家各诉己见。中国抗癫痫协会李世绰名誉会长在大会上进行了题为“向癫痫患者提供必要的支持以改善预后”的发言,指出在资源匮乏地区如何加强患者的管理和更好的服务患者。

其他方面,癫痫影像学研究、女性癫痫患者的管理、新生儿及儿童癫痫诊疗研究进展、癫痫电生理研究以及癫痫猝死(Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP)等经典内容仍旧是医生们感兴趣的方面。

郝南亚 慕洁

2015-11