

# 癲癇 杂 志

DIANXIAN ZAZHI

双月刊

2015 年 7 月创刊

第 4 卷 第 5 期

2018 年 9 月出版

## 主 管

中华人民共和国教育部

## 主 办

四川大学

## 编 辑

癲癇杂志编辑委员会

## 编委会主任委员

李世焯

## 主 编

周东

## 编辑部主任

杜亮

## 出 版

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话(传真):(028) 85421227

E-mail:Journalofepilepsy@163.com

http://www.journalep.com

## 印 刷

成都市富生实业有限公司

## 国内外公开发行人

## 订 购

全国各地邮政局

邮发代号: 62-604

## 邮 购

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话(传真):(028) 85422060

## 定 价

每期 15.00 元, 全年 90.00 元

## 中国标准连续出版物号

ISSN 2096-0247 CN 51-1762/R

2018 年版权归四川大学所有,  
除非特别声明, 本刊刊出的所有文章  
不代表本刊编辑部的观点。如有印刷  
装帧质量问题, 请向编辑部调换。

## 目 次

### 论 著

C 反应蛋白与卒中后癲癇认知功能障碍的相关性研究

..... 郭建, 慕洁, 郭毅佳, 等 377

两例特发性甲状旁腺功能低下合并癲癇的临床表现及远期随访

..... 李丹, 孙娜, 刘宇, 等 381

妊娠期左乙拉西坦对新生儿安全性的 Meta 分析

..... 汤莹莹 387

顽固性癲癇的术前评估及手术策略

..... 王焕明, 胡飞, 陈俊, 等 391

奥卡西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪对新诊断成年男性癲癇患者

甲状腺激素的影响

..... 吴冬梅, 纪法源, 孙红斌 396

102 例西藏地区癲癇患者共患抑郁、焦虑和抑郁伴焦虑的分析

..... 赵梦娇, 赵玉华 400

### 综 述

多模态磁共振成像在儿童癲癇中的研究应用

..... 杨伟明, 孙丹, 刘智胜 406

脑电图在克雅氏病中特征及诊断价值

..... 康慧聪, 李存, 习新聪, 等 411

癲癇患者人格特征研究进展

..... 王雪, 马芮, 邵娜, 等 415

突触融合蛋白结合蛋白 1 基因与癲癇性脑病的研究进展

..... 刘梅歌, 李亚静, 赵春维, 等 421

## Epilepsia 专栏

- 癫痫患者的抑郁筛查工具：对已验证工具的系统评价  
.....Stephanie J. Gill, Sara Lukmanji, Kirsten M. Fiest, et al. 426
- 立体脑电图颅内电极植入的准确性：系统评价和 Meta 分析  
..... Vejay N. Vakharia, Rachel Sparks, Aidan G. O’Keeffe, et al. 436
- 拉科酰胺在癫痫持续状态中的应用——针对现有证据的系统评价  
.....Adam Strzelczyk, Johann Philipp Zollner, Laurent M Willems, et al. 446

## 病例分析

- 新发线粒体 ND3 基因突变导致线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征及肌张力障碍一例  
.....胡玮冰, 欧阳梅, 李花 461
- 警惕长程视频脑电监测中的安全问题——附 4 例病例  
.....李静雯, 李晓宁, 刘永红, 等 465

## 世界舞台 中国好声音

- 高频刺激人类丘脑前核去同步化癫痫网络的研究  
.....遇涛, 任连坤, 王玉平 467

## 通 知

- 关于举办“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”的通知（第二轮）  
..... 469

## 纪 要

- 第八届国际癫痫学者夏令营——临床癫痫学高级研讨班在成都顺利开展  
..... 472

## 协会简介

- 江苏省抗癫痫协会..... 扉 4

# JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly

Established in July 2015

Volume 4, Number 5

September, 2018

## Responsible Institution

Administration of Education,  
People's Republic of  
China

## Sponsor

Sichuan University

## Editor

Editorial Board of Journal of Epilepsy

## Chairman, Editorial Board

Li Shi-chuo (李世焯)

## Editor-in-Chief

Zhou Dong (周东)

## Managing Director

Du Liang (杜亮)

## Publisher

Sichuan University Press 141# Kehua Road,  
Chengdu, Sichuan, 610041  
TEL (FAX): 86-28-85421227  
E-mail: Journalofepilepsy@163.com  
<http://www.journallep.com>

## Printing

Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

## Domestic Distributor

The Press Publish Office of Sichuan  
Province Postal code 62-604

## CSSN

ISSN 2096-0247  
CN 51-1762/R

Copyright© 2018 by the represent the Editorial  
Dpartment of Journal of Epilepsy All articles  
published represent the opinions of the  
authors, do not reflect the official policy of the  
editorial board, unless this is clearly specified

## CONTENTS IN BRIEF

### Article

#### Elevated CRP predicts cognitive impairment in patients with post-stroke epilepsy

GUO Jian, MU Jie, GUO Yijia, et al ..... 377

#### The clinical manifestation and long-term follow-up of two children with idiopathic hypoparathyroidism combined with epilepsy

LI Dan, SUN Na, LIU Yu, et al ..... 381

#### The effects of levetiracetam on neonatal safety during early pregnancy: a meta analysis

TANG Yingying ..... 387

#### Preoperative assessment and surgical strategy of intractable epilepsy: report of 125 cases

WANG Huanming, HU Fei, CHEN Jun, et al ..... 391

#### The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on thyroid hormones in male adults with epilepsy

WU Dongmei, JI Fayuan, SUN Hongbin ..... 396

#### Clinical analysis of 102 Tibetan epilepsy patients comorbid with depression, anxiety, depression and anxiety

ZHAO Mengjiao, ZHAO Yuhua ..... 400

· 协会简介 ·

## 江苏省抗癫痫协会

成立时间：2012 年

本届会长：杨天明

本届副会长：高志伟、丁新生、王小姗、张颖冬、孙康健、徐建洋、李岩、高觉民、郑帼

本届秘书长：张锐

本届常务理事：33 名

本届理事人数：53 名

### 简介

江苏省抗癫痫协会于 2012 年 9 月成立，是江苏省卫计委（原卫生厅）主管、民政部登记注册的省级一级协会；由致力于癫痫预防、诊断、治疗与控制的内科、外科、儿科和电生理专业工作者及精神、心理和社会学方面的专家学者、医药企业和社会相关人士自愿组成的省级非营利性社会组织。江苏省抗癫痫协会为中国抗癫痫协会（CAAE）成员，是全国抗癫痫工作的重要组成部分。协会会长由杨天明教授担任，副会长 9 名，秘书长 1 名，常务理事 33 名，理事 53 名，会员 475 名。

协会的宗旨：遵守宪法、法律、法规和国家政策，遵守社会道德风尚，维护国家的根本利益，促进经济发展和社会进步，团结广大专业工作者和社会各界有关人士，联合相关学会、协会，为促进江苏省癫痫防治和科学事业的发展而努力奋斗。协会面临的任务是：开展公众宣传和教育，普及癫痫防治的常识，为患者、家属和社会有关方面提供癫痫防治专业知识和就医、康复、劳动就业、教育等方面的咨询服务；规范癫痫的治疗、协调研究工作、提升癫痫的整体医疗品质，促进癫痫专科的发展，为政府相关决策提供咨询、建议；开展癫痫相关领域公益活动，积极维护癫痫病人的合法权益；开展省内、国内及国际癫痫领域的学术交流与合作，促进全省癫痫防治事业的发展。

江苏省抗癫痫协会作为全省性的学术团体组织，将在今后的工作中积极发挥专家优势和学术优势，真正成为癫痫专业工作者交流、合作的桥梁和纽带；作为行业性的社团组织，将积极承担政府部门交付的任务，为政府相关决策提供咨询和建议，加强与完善行业规范，促进学科发展；作为全省癫痫防治事业与全国联系的窗口，协会将加强同 CAAE 等组织的交流与合作，积极展示我省在癫痫的临床和科学研究方面取得的成果。江苏省抗癫痫协会将承担起造福于癫痫患者、造福于社会的使命，推动江苏省的抗癫痫事业蓬勃发展。

江苏省抗癫痫协会

2018 年 8 月

# C 反应蛋白与卒中后癫痫认知功能障碍的相关性研究



郭建, 慕洁, 郭毅佳, 周东, 何俐

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 研究卒中患者急性期血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平的改变及其与卒中后癫痫认知功能障碍的相关性。方法 纳入四川大学华西医院 2010 年 1 月–2016 年 6 月住院治疗的既往无癫痫病史,且随访确诊为卒中后癫痫发作的患者 96 例为研究对象,考察受试者入院后 7d 内且痫性发作前的高敏 CRP 水平。随访 2 年后以 6 条目筛选表(Six-item screener, SIS)考察患者是否存在认知功能障碍,以 Logistic 多因素回归分析 CRP 与卒中后癫痫认知功能障碍的相关性。结果 研究纳入的 96 例卒中后癫痫患者中 24 例在 2 年随访期间出现认知功能障碍。伴发认知功能障碍的患者入院时 CRP 水平显著高于认知功能正常的患者( $31.5 \pm 36.2$  vs.  $11.9 \pm 19.4$ ,  $P=0.029$ ),且以多因素分析校正相关混杂因素后这一趋势仍然存在[ $OR=1.021$ ,  $95\%CI(0.997, 1.206)$ ,  $P=0.037$ ]。结论 研究首次发现卒中后急性期的 CRP 水平与卒中后癫痫伴随的认知功能障碍可能存在相关性,为探索此类患者认知损害的炎性预测因子提供了依据。但研究还需要在更大样本量,更严格排除众多 CRP 影响因素的情况下进一步证实其准确性。

**【关键词】** C 反应蛋白; 卒中; 癫痫; 认知功能障碍

## Elevated CRP predicts cognitive impairment in patients with post-stroke epilepsy

GUO Jian, MU Jie, GUO Yijia, ZHOU Dong, HE Li

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: HE Li, Email: heli2003new@126.com

**【Abstract】 Objectives** This study aims to examine the possible association between C-reactive protein (CRP) concentration and cognitive impairment in patients with post-stroke epilepsy. **Methods** Patients with post-stroke epilepsy admitted to Western China Hospital from January 2010 to June 2016 were consecutively enrolled in our study. CRP levels were assessed within one week of stroke onset, and then correlated with cognitive status assessed two years after stroke using the Six-Item Screener. **Results** Among the 96 patients with post-stroke epilepsy who included in our study, 24 patients were found to have cognitive impairment during the two years follow-up period. Our data showed a significant association between CRP levels and cognitive performance in these patients ( $31.5 \pm 36.2$  vs.  $11.9 \pm 19.4$ ,  $P=0.029$ ). In addition, this association persisted even after adjusting for potential confounders [ $OR=1.021$ ,  $95\%CI(0.997, 1.206)$ ,  $P=0.037$ ]. **Conclusions** Following ischemic stroke, higher CRP levels is associated with subsequent cognitive decline in patients with epilepsy. Association and prospective studies in larger sample size are needed in order to validate our findings, especially studies in which baseline CRP level and CRP level during follow-up are closely monitored.

**【Key words】** C-reactive protein; Cognitive impairment; Epilepsy; Ischemic stroke

脑卒中是癫痫和认知功能障碍的共同危险因素之一。尤其对老年人而言,卒中既是引起新发癫

痫的最主要原因<sup>[1]</sup>,也是导致认知功能障碍的首位因素<sup>[2]</sup>。有研究表明,卒中后约 3%~30% 患者出现癫痫发作<sup>[3]</sup>,其认知功能低于正常者可达 80.9%,且有 52.8% 可能伴有明显认知障碍<sup>[4]</sup>。卒中后癫痫患者的认知功能障碍,不但将大大增加卒中致残率和死亡率,也给社会和患者家庭带来了严重的负担,因此在临床工作中得到了越来越多的重视<sup>[5,6]</sup>。

DOI: 10.7507/2096-0247.20180061

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81300943);国家自然科学基金(81472162)

通信作者:何俐,Email: heli2003new@126.com

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)为一种急性时相蛋白,是体内非特异性炎症反应的敏感标志物之一。由于炎症反应已经被证明和卒中后癫痫以及卒中后认知功能障碍具有相关性<sup>[7,8]</sup>,既往已有一些研究发现血清高CRP水平同两者发生风险增高有关<sup>[9,10]</sup>。然而目前为止,国内外尚无对CRP水平与卒中后癫痫认知功能障碍相关性的研究。本研究旨在探讨缺血性脑卒中急性期CRP水平对卒中后癫痫患者认知功能的影响,从而为卒中后癫痫认知功能障碍的预防和治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入四川大学华西医院神经内科2010年1月—2016年6月收治的发病7d内非致残性急性缺血性脑卒中,随访2年期间确诊为卒中后癫痫的患者为研究对象。排除标准包括:①改良Rankin评分>2分;②有导致认知功能障碍或癫痫可能的潜在疾病者;③既往有免疫或肿瘤等严重影响CRP水平疾病者;④卒中后接受介入或外科手术治疗患者;⑤随访期内死亡或失访者。本研究获得四川大学伦理委员会批准,试验均获取了受试者的书面或口头知情同意书。

### 1.2 方法

本研究为注册登记研究。患者入院后的流行病学、临床信息、血管性危险因素信息均被搜集。受试者卒中发病7d内且痫性发作前,采集静脉血,离心机分离血清,酶联免疫吸附法检测高敏CRP水平。

患者出院后,每月进行电话随访,一旦患者被认为可能有痫性发作即被要求门诊随访,采集其卒中至癫痫发作的时间、已发作次数及发作类型资料。卒中后癫痫定义为卒中7d后的2次或2次以上的痫性发作<sup>[11]</sup>。卒中后癫痫相关认知功能障碍采用电话或面对面的6条目筛查表(Six-item screener, SIS)进行评估,卒中后2年SIS评分 $\leq 4$ 被认为存在卒中后癫痫相关认知功能障碍<sup>[12]</sup>。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 17软件进行统计分析。所有纳入的被试者按照有无认知功能障碍分为病例组和对照组。连续型数据以均数 $\pm$ 标准差表示,分类数据采用构成比表示。前者使用独立样本 $t$ 检验进行单因素分析,后者使用 $\chi^2$ 检验进行单因素分析。所有单因素分析有显著差异的和临床上可能影响结局的因素均纳入Logistic多因素回归模型进行分

析。筛选与卒中后癫痫认知功能障碍相关的影响因素,以 $P$ 值 $<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

本研究2年的随访过程中,112例纳入的患者被诊断为卒中后癫痫,其中16例(14.3%)患者失访或无法采集认知功能,由于其基线资料与剩余患者无统计学差异被排除,最终96例患者被纳入本研究。所有被试者平均年龄为63.2岁,48例(50.0%)为男性。卒中的病因学分型(TOAST)以大动脉粥样硬化型(46/96例,47.9%)为主。卒中后癫痫的类型以部分性发作为主(54/96例,56.3%),以全面性强直阵挛发作为主(33/96例,34.4%),另有9例(9.4%)患者出现癫痫持续状态。CRP的平均值为 $(17.3\pm 27.8)$ mg/L,CRP水平在各亚型分布无显著差异,因此被作为一个整体纳入统计。

有24例患者在2年随访中出现认知功能障碍,另72例患者SIS认知功能检测正常。与未发生认知功能障碍的卒中后癫痫患者相比,发生卒中后癫痫相关认知功能障碍的患者年龄更大 $(69.08\pm 16.8$  vs.  $56.69\pm 14.3$ ,  $P=0.032$ ),见表1。而且这一统计学差异在多因素分析时仍然存在 $[OR=3.467$ ,  $95\% CI(1.212, 9.915)$ ,  $P=0.020]$ ,见表2。其他流行病学和临床因素,如性别、教育年限、脑血管病危险因素、入院NIHSS评分和出血转化等在两组间差异无统计学意义。

### 2.2 C反应蛋白水平与卒中后癫痫认知功能障碍的相关性

单因素分析发现,卒中后癫痫患者中,伴有认知功能障碍的患者入院CRP水平明显高于未伴认知功能障碍的患者 $(31.5\pm 36.2$  vs.  $11.9\pm 19.4$ ,  $P=0.029$ ),见表1。为考察两者的独立相关性,我们进一步筛选存在临床意义和可能影响认知功能的相关因素,包括年龄、性别、教育年限、常见脑血管病危险因素、入院NIHSS评分和出血转化,纳入多因素回归模型。校正相关混杂因素后,入院CRP水平与卒中后癫痫认知功能障碍的发生仍具有显著相关性 $[OR=1.021$ ,  $95\% CI(0.997, 1.206)$ ,  $P=0.037]$ ,见表2。

## 3 讨论

脑卒中常会导致患者认知功能下降,而合并癫痫的反复发作则会进一步加重认知功能损害。卒中后癫痫相关认知功能障碍的发病机制可能是多

表 1 是否出现卒中后癫痫相关认知功能障碍的患者基线资料对比 (例, %)

Tab.1 Baseline characteristics of participants with and without cognitive impairment (n, %)

分类	认知功能障碍 (n=24) Cognitive impairment	认知功能正常 (n=72) Without cognitive impairment	P 值 P value
年龄 (岁) Age (year)	69.08 (16.8)	56.69 (14.256)	0.032
男性 Male	15 (62.5%)	33 (45.8%)	0.157
教育年 (年) Education (year)	10.7 ( 4.1)	11.2 ( 3.8)	0.229
高血压 Hypertension	15 (62.5%)	36 (50.0%)	0.288
糖尿病 Diabetes	6 (25.0%)	20 (27.8%)	0.791
高脂血症 Hyperlipidemia	5 (20.8%)	10 (13.9%)	0.417
房颤 Atrial fibrillation	2 ( 8.3%)	14 (19.4)	0.206
吸烟 Smoking	7 (29.2%)	18 (25.0%)	0.821
入院 NIHSS 评分 ( $\bar{x}\pm s$ ) NIHSS at admission	8.03 ( 7.849)	5.72 ( 7.543)	0.129
出血转化 Transformation hemorrhage	4 (16.7)	9 (12.5%)	0.057
C 反应蛋白 CRP (mg/L)	31.5 (36.2)	11.9 (19.4)	0.029

表 2 卒中后癫痫相关认知功能障碍危险因素的多因素回归分析

Tab.2 Multiple analysis predicting cognitive decline in patients with post-stroke epilepsy

分类	比值比 OR	95% 可信区间 95%CI	P 值 P value
年龄 Age	3.467	1.212, 9.915	0.020
教育年 Education	1.006	0.750, 1.351	0.966
高血压 Hypertension	1.733	0.719, 4.174	0.290
糖尿病 Diabetes	0.689	0.213, 2.224	0.533
高脂血症 Hyperlipidemia	2.191	0.751, 3.696	0.151
房颤 Atrial fibrillation	0.715	0.169, 3.020	0.648
吸烟 Smoking	1.014	0.981, 1.044	0.461
入院 NIHSS 评分 NIHSS at admission	1.012	0.939, 1.090	0.758
出血转化 Transformation hemorrhage	2.002	0.566, 7.082	0.281
C 反应蛋白 CRP	1.021	0.997, 1.206	0.037

环节的,包括兴奋性氨基酸的过度释放、炎性介质的作用、异常神经环路的形成乃至心理情绪等因素都可能诱发<sup>[13]</sup>。本研究则首次发现,CRP 的升高可能是造成卒中后癫痫相关认知功能障碍的独立危险因素。

CRP 作为一种常见的非特异性炎症反应敏感标志物,可通过与脂蛋白有效结合并激活经典的补体途径,介导炎症反应。既往研究表明,对缺血性脑卒中而言,发病后 2 h 内梗死组织就可能发生显著病理改变,使得白细胞及由中枢神经系统直接合成的细胞因子大大增加,导致 CRP 水平增高<sup>[14]</sup>;对于全面强直阵挛发作和部分继发全面强直阵挛发作的患者,CRP 的血清水平也更高<sup>[15,16]</sup>,其原因可

能在于 CRP 通过介导巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白形成泡沫细胞,导致脑动脉粥样硬化并引发血管病变,损伤额叶-皮质下神经环路从而增加癫痫发作的可能性<sup>[17]</sup>。我们既往的研究则发现,卒中后急性期的 CRP 水平与卒中后癫痫的发生存在相关性,为探索卒中后癫痫的炎性预测因子提供了依据<sup>[10]</sup>。本研究则在此基础上,进一步发现,血清高 CRP 也同卒中后癫痫相关的认知功能障碍存在相关性。

事实上既往已有一些研究发现了高 CRP 水平可能导致认知功能障碍<sup>[18]</sup>,甚至有一些研究在卒中人群考察了 CRP 升高同认知功能障碍的相关性<sup>[19,20]</sup>。而我们的研究则是首个在卒中后癫痫人群,发现了 CRP 同认知功能的联系。CRP 诱发认知功能障碍

可能有如下两种机制。首先, CRP 可通过与干扰素以及脂多糖的联合协调作用使患者体内的循环纤溶系统失衡, 加速动脉粥样硬化过程, 从而形成认知功能障碍<sup>[21]</sup>; 其次, CRP 可通过激活经典补体系统直接引起神经元损伤, 从而损害认知功能<sup>[22]</sup>。

以往通常认为卒中严重程度、卒中复发等因素同卒中后患者的认知功能障碍存在相关性, 但在我们的研究中并未发现差异。可能的原因主要在于本研究为单中心, 且样本量相对较小, 存在一定的选择偏倚; 此外, 由于地域、经济等原因, 所有患者进行面对面随访难度较大。因此我们选择可进行电话随访的 SIS 量表进行患者认知功能的评估。但这一量表对于轻度认知功能障碍的敏感性并不是非常高, 使得后续的分析可能存在混杂偏倚。因此未来需要在更广泛人群, 使用敏感性更高的量表进行本研究的信度和效度验证。

本研究也存在一些不足。首先, 无法采集到基线状态下 CRP 的水平, 而 CRP 的水平在卒中急性期是明显升高的<sup>[23]</sup>。因此结果展示的仅仅是卒中急性期 CRP 水平同卒中后癫痫认知功能障碍的关系; 其次, 尽管纳入的是无痴呆病史的患者, 由于注册登记设计方案缘故, 并未能采集到基线的认知功能情况, 只能通过患者及家属的描述判断患者发病前的认知功能水平; 最后, 由于很多因素会对 CRP 产生影响, 包括种族、用药情况等<sup>[24]</sup>, 未来研究需要在更大样本量的情况下, 更严格的排除众多影响 CRP 水平的因素, 以进一步明确 CRP 与卒中后癫痫认知功能障碍的相关性。

本研究表明, 在卒中后癫痫患者, CRP 高水平可能提示认知功能障碍风险增加。因此对这类患者, 临床医生不仅要注意一些传统的脑血管病和癫痫的危险因素, 加强对一些炎性预测因子的认识也非常必要。

#### 参考文献

- 1 Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, *et al.* Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population-based study. *Epilepsia*, 1996, 37(3): 224-229.
- 2 Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1006-1018.
- 3 郭毅佳, 郭建, 周沐科, 等. 卒中后癫痫再发的影响因素分析. *癫痫杂志*, 2017, 3(6): 465-469.
- 4 Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, *et al.* Seizures after stroke: A prospective multicenter study. *Arch Neurol*, 2000, 57(11): 1617-1622.
- 5 Burneo JG, Fang J, Saposnik G, *et al.* Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: A canadian multi-centre cohort study. *Eur J Neurol*, 2010, 17(1): 52-58.
- 6 孙立超, 吕晓民, 林卫红. 癫痫合并认知功能障碍研究进展. *癫痫杂志*, 2017, 3(1): 56-59.
- 7 初凤娜, 何林崔. 卒中后癫痫特点的临床研究. *癫痫杂志*, 2016, 2(2): 106-108.
- 8 Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, *et al.* Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 513-518.
- 9 Guo J, Su W, Fang J, *et al.* Elevated CRP at admission predicts post-stroke cognitive impairment in han chinese patients with intracranial arterial stenosis. *Neurol Res*, 2018, 40(4): 292-296.
- 10 郭建, 周沐科, 陈宁, 等. C-反应蛋白与卒中后癫痫发病相关性研究. *癫痫杂志*, 2015, 1(2): 139-142.
- 11 Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, *et al.* Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*, 2011, 77(20): 1785-1793.
- 12 Chen MR, Guo QH, Cao XY, *et al.* A preliminary study of the six-item screener in detecting cognitive impairment. *Neurosci Bull*, 2010, 26(4): 317-321.
- 13 Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, *et al.* The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev*, 2000, 22(5): 279-295.
- 14 Corso G, Bottacchi E, Brusa A, *et al.* Is there a prognostic role for c-reactive protein in ischemic stroke? *Acta Neurol Scand*, 2010, 122(3): 209-216.
- 15 Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, *et al.* Increased interleukin-6 and high-sensitivity c-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure*, 2015, 25: 136-140.
- 16 Alapirtti T, Waris M, Fallah M, *et al.* C-reactive protein and seizures in focal epilepsy: A video-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2012, 53(5): 790-796.
- 17 Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation*, 2001, 103(9): 1194-1197.
- 18 Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, *et al.* Relation of c-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2005, 4(6): 371-380.
- 19 Rothenburg LS, Herrmann N, Swardfager W, *et al.* The relationship between inflammatory markers and post stroke cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23(3): 199-205.
- 20 Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, *et al.* Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the honolulu-asia aging study. *Ann Neurol*, 2002, 52(2): 168-174.
- 21 Wang CH, Li SH, Weisel RD, *et al.* C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 2003, 107(13): 1783-1790.
- 22 McGeer PL, McGeer EG, Yasojima K. Alzheimer disease and neuroinflammation. *J Neural Transm Suppl*, 2000, 59: 53-57.
- 23 Winbeck K, Poppert H, Etgen T, *et al.* Prognostic relevance of early serial c-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33(10): 2459-2464.
- 24 Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of c-reactive protein signify?. *Am J Med*, 2006, 119(2): 166e17-28.



# 两例特发性甲状旁腺功能低下合并癫痫的临床表现及远期随访



李丹, 孙娜, 刘宇, 黄绍平

西安交通大学第二附属医院 儿科 (西安 710004)

**【摘要】** 目的 探讨特发性甲状旁腺功能低下患儿合并癫痫的临床表现及与远期随访。方法 收集 2009 年 4 月于西安交通大学附属第二医院就诊的两例特发性甲状旁腺功能低下合并癫痫患儿, 随访至 2018 年 4 月。详细记录临床资料, 包括病史、详尽的查体及辅助检查, 并定期进行随访。两例患儿随访时间均超过 9 年。特发性甲状旁腺功能低下的诊断主要依据是典型的病史、低钙血症、高磷血症、低甲旁腺素浓度, 头颅断层扫描 (CT) 显示基底节、皮髓质交界处钙化灶。结果 经过 9 年的随访, 两例患儿均在血钙、血磷正常的情况下, 因为抗癫痫药物 (AEDs) 的使用减量而再次出现惊厥复发。行 24 h 脑电图监测发现全导在清醒或睡眠期可见多棘慢波发放, 故继续口服 AEDs。结论 特发性甲状旁腺功能低下患儿可合并癫痫, 机制可能和颅内的异常钙化灶相关。治疗上除了钙剂和活性维生素 D 以外, AEDs 应选择对钙磷代谢及肝酶诱导作用小的药物。

**【关键词】** 癫痫; 特发性甲状旁腺功能低下; 抗癫痫药物

## The clinical manifestation and long-term follow-up of two children with idiopathic hypoparathyroidism combined with epilepsy

LI Dan, SUN Na, LIU Yu, HUANG Shaoping

Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: HUANG Shaoping, Email: zhengtul127@163.com

**【Abstract】 Objectives** To explore if epilepsy and idiopathic hypoparathyroidism could be coexisted in one patient. **Methods** Collected clinical data of two epilepsy children with idiopathic hypoparathyroidism from the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University in January 2009. We record the clinical material in detail. The follow-up of two cases is over 9 years. The diagnosis of idiopathic hypothyroidism is mainly based on the typical history, hypocalcemia, hyperphosphatemia, and hypoparathyroid hormone concentrations. The CT scans show calcifications at the junction of the basal ganglia and cortex and medulla. **Results** During 9 years of follow-up, both cases had recurred of convulsions due to reduced use of anti-epileptic drugs under conditions of normal serum calcium and phosphorus levels. Spontaneous slow wave can be found during 24 hours of EEG monitoring in the awake or sleep period. They continue oral antiepileptic drugs. **Conclusions** We suggested that children with idiopathic hypoparathyroidism can be combined with epilepsy. And the mechanism may be related to abnormal intracranial calcification. In addition to calcium and active vitamin D, anti-epileptic drugs which have little effect on metabolism of calcium and phosphorus should be selected for treatment.

**【Key words】** Epilepsy; Idiopathic hypoparathyroidism; Anti-epileptic drugs

特发性甲状旁腺功能减退症是一种由于血液中缺乏甲状旁腺激素 (Hypoparathyroidism, PTH), 导致低钙血症、高磷酸盐血症和尿排泄钙增加为特征性疾病。主要治疗手段是活性维生素

D 和钙剂。学者们普遍认为特发性甲状旁腺功能低下患儿不会合并癫痫, 惊厥发生的主要原因是低钙所致, 纠正了低钙就可以控制惊厥, 不需要长期口服抗癫痫药物 (AEDs)。然而, 我科室自 1998 年近二十年来诊治了 20 余例特发性甲状旁腺功能低下患儿, 在 2009 年 4 月—2018 年 4 月的长期随访中发现两例患儿在血钙、血磷正常情况下, 不能减停

AEDs, 一旦减量就出现惊厥复发, 并且脑电图 (EEG) 持续异常, 说明已经并发了癫痫。现将该两例病例总结如下。

### 1 临床资料

例 1 李某, 女, 22 岁。2009 年 1 月第一次住院, 入院主诉为“发作性抽搐 2 年, 加重 1 个月”。患者 11 岁时睡眠中抽搐发作一次, 表现为意识不清、双眼上翻、牙关紧闭、四肢抽动, 持续约 1 min, 自行缓解, 停止后自感乏力。未予特殊处理。此后 4 个月内间断抽搐发作 4 次, 发作形式同前, 以睡眠中为著。曾按“癫痫”给予口服“拉莫三嗪 25 mg/d”治疗, 1 年 7 个月未见发作。13 岁时再次反复发作, 1 个月之内发作 5 次, 其中 2 次发作表现同前, 另 3 次发作为手足搐搦, 表现为意识清楚, 手足痉挛如助产士手, 芭蕾舞脚, 伴明显疼痛、肢体麻木, 每次持续 1~3 h, 不伴发作后乏困。外院查血钙 1.06 mmol/L, 静脉滴注葡萄糖酸钙后症状可以缓解, 但仍反复发作, 故就诊于我院小儿内科。入院时查体: 体重 45 kg, 身高 158 cm, 面容外观无畸形。Chvostek's 和 Trousseau' 征阳性, 腱反射活跃, 巴氏征阴性。心肺腹查体未见明显异常, 四肢脊柱无畸形。既往史: 约 5 岁时曾患“麻疹”, 无手术外伤史。个人史: 母亲孕 1 产 1, 足月顺产, 生长发育与一般同龄儿相仿。学习成绩好。家族史: 父母体健, 否认家族癫痫病史及其他遗传病史。入院后血液检查: PTH 7.72 pg/ml (15~60 pg/mL); 心肌酶: 正常; 血、尿、粪常规及肝肾功: 正常; 维生素 D 39 pg/mL, 血电解质:

钙 0.97 mmol/L (2.0~2.7 mmol/L), 磷 3.74 mmol/L (0.8~1.5 mmol/L), 镁 1.59 mmol/L (1.24~1.79 mmol/L)。钾离子、氯离子及葡萄糖离子结果正常, 24 h 尿钙 1.4 mmol/L (2.5~7.5 mmol/L) 尿磷 28 mmol/L (25~48 mmol/L); 血氨: 正常; 碱性磷酸酶: 358 U/L。影像学检查: 头颅核磁共振 (MRI) 未见明显异常, 甲状腺及甲状旁腺 B 超未见明显异常, 头颅断层扫描 (CT) 在基底节可见对称分布钙化点 (图 1), 行 24 h EEG 可见全导多棘慢波发放 (图 2a)。入院诊断为特发性甲状旁腺功能低下。给予口服盖三淳为 0.75 μg/d, 碳酸钙 1 000 mg/d; 拉莫三嗪 200 mg/d。治疗后定期复查监测, 8 个月后血钙逐渐上升到 1.88 mmol/L, 血磷下降到 1.8 mmol/L。此后监测患者血钙、血磷、PTH 等值, 血钙波动于 1.88~2.12 mmol/L, 血磷波动于 1.60~1.98 mmol/L, PTH 波动于 4.40~6.38 pg/mL。每半年监测肝胆胰脾及双肾 B 超、肝肾功及尿常规均正常。每年复查一次 VEEG, 均有异常。患者 17 岁时因连续 4 年未发作, 故计划停用拉莫三嗪, 但仅减量一次, 由 200 mg/d 减至 150 mg/d 时再次发作, 表现为全身性抽搐发作, 意识丧失, 持续 2 min 自行缓解。发作后立即采血测血钙 2.01 mmol/L, 血磷 1.57 mmol/L, 均正常, PTH 仍偏低 5.67 pg/mL。进行 24 h EEG 监测发现全导有棘慢、多棘慢波发放 (图 2b)。故恢复拉莫三嗪剂量为 200 mg/d。患者 18 岁顺利考入大学, 21 岁时因备考研究生, 复习紧张, 熬夜疲劳, 再次抽搐发作, 表现同首次发作。当日查血钙: 2.25 mmol/L; 血磷: 1.48 mmol/L, 仍属正常。家长担心再次发作, 自行增加拉莫三嗪

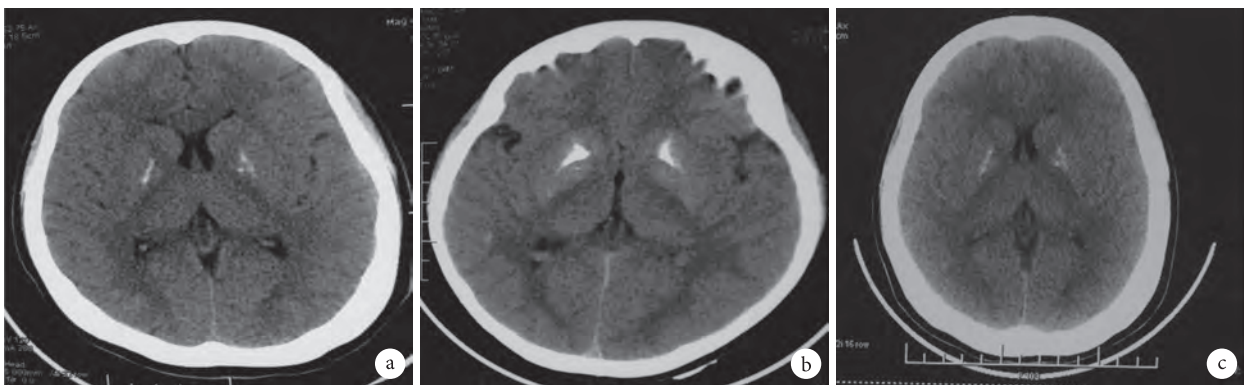


图 1 例 1 患者头颅 CT

Fig.1 Case 1 patient's cranial CT

a. 13 岁时, 双侧基底节可见高密度钙化灶; b. 15 岁时, 双侧基底节高密度影较 13 岁时增多; c. 22 岁时, 较 15 岁时头颅 CT 钙化灶有所减少

a. At the age of 13, high density calcification focus was seen in bilateral basal ganglia; b. At the age of 15, high density calcification focus was more than at the age of 13; c. At the age of 22, the calcification focus of cranial CT decreased as compared with that at the age of 15



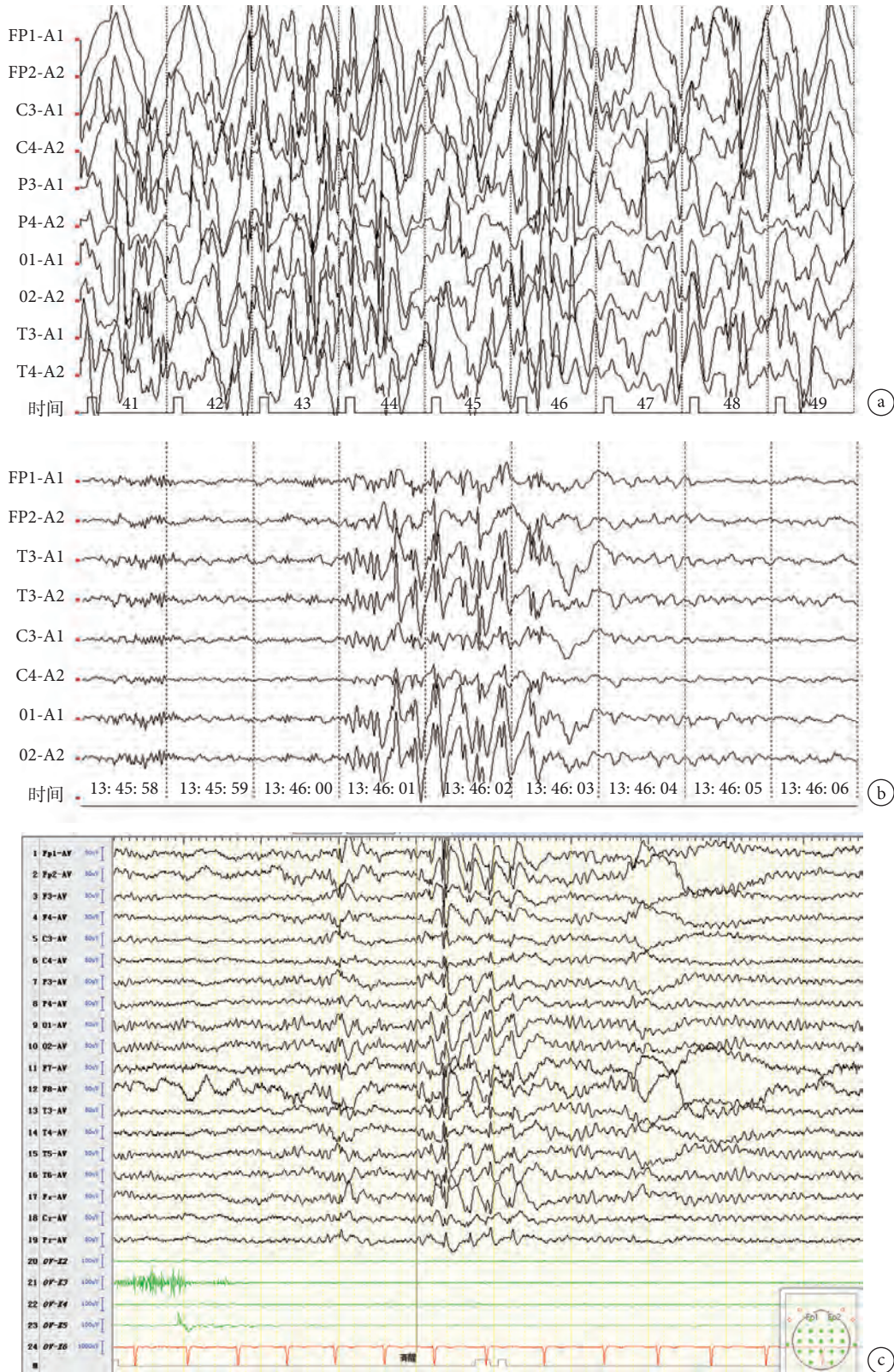


图2 例1患者脑电图

Fig.2 Case 1 patient's EEG

a. 13岁, 睡眠期, 全导可见短程尖慢、棘慢波发放; b. 17岁, 清醒期, 全导可见短程棘慢波、多棘慢波发放, 以双颞、双枕为著; c. 22岁清醒期可见全导棘慢波发放

a. At the age of 13, during the sleep period, short term sharp points and slow spike waves were observed; b. At the age of 17, during the wakefulness stage, the short passage slow wave and the multiple spike slow wave were seen in all leads; c. At the age of 22, spike slow wave can be seen during wakefulness

剂量至 225 mg/d。末次随访时间 2018 年 2 月, 患者 22 岁, 身高 163 cm, 体重 46 kg。复查血钙 2.54 mmol/L; 血清磷: 1.27 mmol/L; 血清镁: 1.35 mmol/L; eGFR: 107 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; PTH: 4.77 mmol/L; 维生素 D 含量: 50 μg/L。24 hEEG 仍有癫痫样放电(图 2c)。

例 2 薛某, 女, 9 岁。第一住院时间为 2009 年 4 月, 以“发作性抽搐 15 d”之代诉入院。患儿生后 2 d 即出现频繁抽搐发作, 表现为左侧肢体及颜面部抽动, 数分钟即发作一次, 持续 2 d 后转为右侧肢体抽动, 伴发热。就诊于当地新生儿科, 诊断“化脑、败血症、低钙血症”, 治疗无效于 2009 年 4 月转入我院。个人史: 母亲孕 1 产 1, 试管婴儿, 足月顺产, 出生体重 2 600 g。当时住院后测血清钙 1.0 mmol/L, 血清磷 1.98 mmol/L, PTH 10.6 pg/mL。行头颅 CT 双侧额叶、枕叶可见对称分布的低密度影, 未见钙化灶。EEG 监测异常。经静脉补钙治疗仍然频繁发作, 联合应用肌注苯巴比妥(PB)、口服托吡酯(TPM)及左乙拉西坦(LEV)治疗半个月后患儿发作完全控制。逐渐停用 TPM 和 PB, 继续口服 LEV。患儿 2 岁时再次抽搐发作, 间歇发作 8 次/d, 发作时意识丧失、四肢强直、面色青紫, 每次持续 2 min 左右缓解, 发作间期意识清楚。当时测钙 1.6 mmol/L, 磷 2.79 mmol/L, PTH 11.3 pg/mL。LEV 增加剂量到 500 mg/d, 骨化三醇胶丸 0.5 μg/d, 钙 500 mg/d, 此后 6 年未再有发作, 家长因担心惊厥复发, 拒绝停用 AEDs。定期复查血钙波动于 1.71 ~ 2.05 mmol/L。血磷波动于 0.96 ~ 2.54 mmol/L, PTH 波动于 2.91 ~ 8.13 mmol/L。自 4 岁起患儿头颅 CT 发现钙化灶, 位于基底节和额叶、枕叶皮髓质交界处, 逐渐增多(图 3)。9 岁开始进行 LEV 减量, 在减量过程中无明显诱因抽搐一次, 表现为意识不清、口角流涎、颜面青紫、双手握拳抖动, 持续 3 ~ 4 min 自行缓解, 发作后困乏入睡(图 4)。2018 年 3 月再次收住我科, 入院查体: 体温 36.7℃, 体重 35 kg, 身高 135 cm。生命体征平稳, 无特殊外貌, 心肺腹及神经系统查体均阴性。血生化检查: 血清钙 2.15 mmol/L, 磷 1.3 mmol/L, PTH 6.5 pg/mL, 镁 1.29 mmol/L。行 24 hVEEG 监测发现全导多棘慢、棘慢波发放。故增加 LEV 剂量到 40 mg/kg, 继续口服骨化三醇胶丸及钙剂。近 4 个月未再有抽搐发作。

## 2 讨论

甲状旁腺功能减退症总体发病率为 23 ~

37/10(万), 手术后发病率为 22/10(万), 非手术发病率为 2.3/10(万)<sup>[1]</sup>。甲状旁腺功能是维持钙稳态并增加 PTH 的合成和分泌以对抗低钙血症, 钙感受器(CaSR) 2 PTH 通过其对维生素 D 羟基化的作用, 在肾脏, 骨骼和胃肠道间接介导其作用<sup>[2]</sup>。在肾脏中, PTH 刺激 25-羟基维生素 D (25-OH-D) 转化为其活性代谢物 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> (1,25-OH-2D<sub>3</sub>), 从而增强肠道中钙的吸收。PTH 增强肾钙重吸收并促进肾磷酸盐排泄。甲状旁腺功能减退的临床表现是多样的。低血钙患者可能表现为疲劳、精神错乱、感觉异常、肌肉痉挛、抽搐、喉痉挛、支气管痉挛、癫痫发作和充血性心力衰竭。最常见的原因是颈部手术过程以及甲状腺手术过程中的医源性原因。其他的病因包括遗传、特发性和自身免疫病因<sup>[3, 4]</sup>。特发性甲状旁腺功能减退症是由于未知的缺陷导致的 PTH 功能减退。

惊厥是特发性甲状旁腺功能低下患者常见的临床表现, 在特发性甲状旁腺功能低下患者中惊厥的发生率 60% ~ 70%<sup>[5]</sup>。全面性强直阵挛发作是最常见的发作类型, 还可以出现局灶性发作、失张力发作或没有临床发作仅表现为临床下放电。处理这些病人时除了给予维生素 D 和钙剂外, 还会给予 AEDs 预防抽搐发作。因为某些 AEDs 具有肝酶诱导作用, 对钙、磷代谢造成干扰, 而且长期口服 AEDs 会造成不良反应, 加重患儿及家长的经济负担。近年来国内外文献均指出特发性甲状旁腺功能低下患儿不需要长期口服 AEDs, 只需要口服骨化三醇胶丸和钙剂, 并监测血钙、血磷、尿钙、肾功等指标。Eom 等<sup>[6]</sup>的病案报道指出 1 例 17 岁男孩, 经历了反复的惊厥发作, 给予口服维生素 D 和钙剂后, 未用 AEDs, 但惊厥未复发, 认为颅内的钙化灶和神经系统的异常并没有必然的关系。Liu 等<sup>[7]</sup>的研究也认为 AEDs 治疗不能改善癫痫发作, 即使在疑似皮质下钙化引起的结构性癫痫发作这样的情况下, 甲状旁腺患儿的结局也是如此。可能因为甲状旁腺功能低下的表现要是由钙磷代谢引起的障碍和颅内钙化是转移性的钙化(由低钙血症引起的钙化但不是由于颅内病变)。治疗这些疾病必须关注补充钙而不是治疗癫痫。

本文例 1 患儿口服骨化三醇胶丸和钙剂 1 年半血钙才达到了 1.88 mmol/L, 在此期间还需要口服 AEDs 病情才能稳定。例 2 中更明显, 患儿出生后 2 d 即发病, 表现为难治性低钙血症, 经过静脉补充钙剂, 仍频繁惊厥, 故需要使用 AEDs 病情才能控制癫痫; 口服骨化三醇胶丸和钙剂治疗 2 年血钙



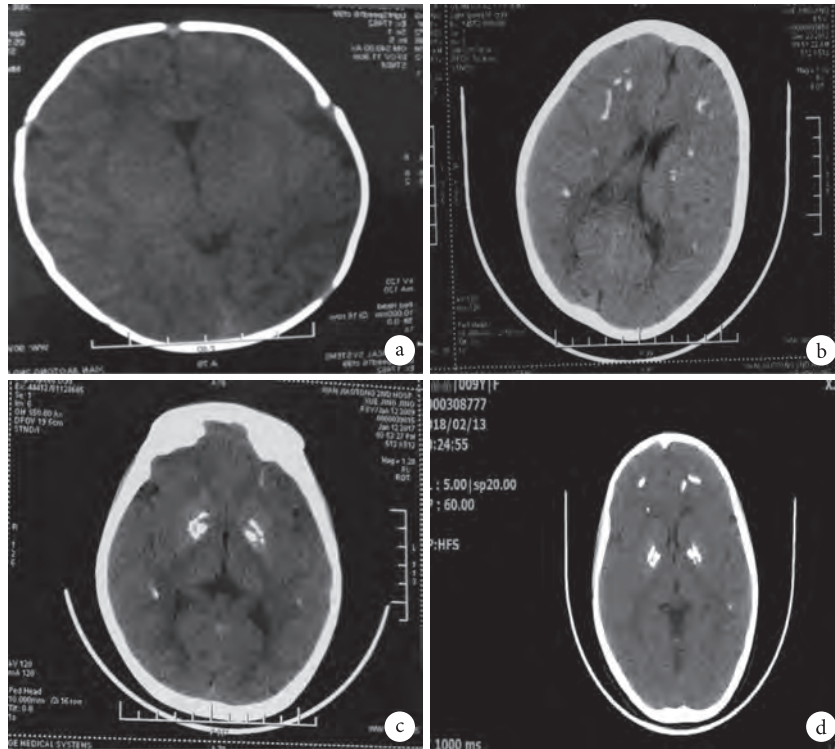


图 3 病例 2 头颅 CT

Fig.3 Case 2 patient's cranial CT

a. 生后 4 d 双侧额叶有少许低密度影; b. 4 岁, 额、颞叶皮髓质交界处、基底节可见钙化灶; c. 8 岁, 额、颞叶皮髓质交界处、基底节可见钙化灶较前增多; d. 9 岁, 额、枕、颞叶皮髓质交界处、基底节可见钙化灶, 较 8 岁稍有增多

a. At the age of 4, high density calcification focus was seen in the corticomedullary juncture of temporal and bilateral basal ganglia; b. At the age of 8 high density calcification focus was more than before; c. At the age of 9, the calcification focus of cranial CT continued to increase

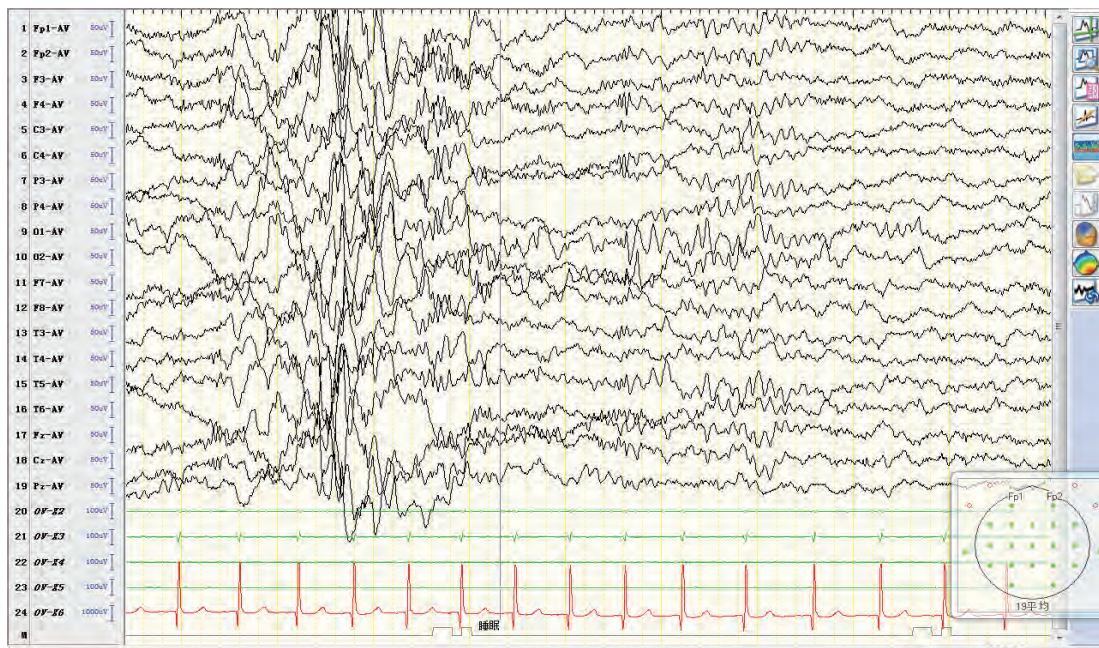


图 4 例 2 患者脑电图

Fig.4 Case 2 patient's EEG

9 岁睡眠期脑电图, 全导可见多棘慢波发放

At the age of 9, during the sleeping stage, the short passage of the multiple spike slow waves were seen in all leads. c. At 22 years of age, spike slow waves can be seen during wakefulness

才逐渐恢复到正常值。故在病程的前期是需要使用 AEDs 的。经过一段时间的静止期, 两例均在计划减停 AEDs 的初始阶段癫痫复发, 并及时复查了血钙、血磷, 排除了低钙惊厥的可能。Modi 等<sup>[5]</sup>对 70 例特发性甲状腺功能低下患儿研究发现, 有 64.3% 患儿合并惊厥, 强直阵挛发作占到 86.7%, 给与苯妥英钠、丙戊酸及卡马西平治疗, 大多数患儿发作 (69/70) 都达到了完全控制; 对 14 例患儿进行了 AEDs 撤药试验, 其中有 4 例因发作频繁而再次使用 AEDs。AEDs 的减量失败是否和颅内钙化灶的形成有关? Hwang 等<sup>[8]</sup>报道了 1 例难治性癫痫患者, 其颅内存在孤立的钙化灶, 进行了颅内 EEG 检查, 发现癫痫波发放部位和钙化灶部位一致, 进行了钙化灶切除后癫痫发作得到了控制, 证实了颅内钙化灶也有可能成为致痫源。Mahajan 等<sup>[9]</sup>对 122 例新诊断的孤立性囊尾蚴肉芽肿合并惊厥发作的患者进行了为期 1 年的前瞻性研究, 结果发现有 19 例出现惊厥复发, 其中 16 例颅内肉芽肿转变为钙化灶, 故认为钙化灶可能与惊厥的复发相关。早在 2006 年 Kowacs 等<sup>[10]</sup>的研究指出, 颅内钙化灶与癫痫相关, 而且发现位于颞叶易损区的钙化灶可能和癫痫发作的严重程度相关, 而与钙化灶的数量无关。但是钙化灶和癫痫的关系不能简单的认为癫痫的发生是由于钙化灶周围的神经元发生异常放电导致的。钙化灶的部位和脑电放电部位并非总是完全一致, 其内在的机理尚不清楚。

综上所述, 在大多数情况下, 特发性甲状腺功能低下的治疗无需长期口服 AEDs, 口服骨化三醇胶丸和钙剂, 纠正低钙血症, 就可以治疗惊厥。但在少数情况下, 特发性甲状腺功能低下可能会合并

继发性癫痫, 需长期口服 AEDs, 以达到癫痫无发作, 提高患者的生活质量。

#### 参考文献

- 1 Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, *et al.* Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a danish nationwide controlled historic follow up study. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(11): 2277-2285.
- 2 Clarke BL, Brown EM, Collins MT, *et al.* Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2284-2299.
- 3 Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, *et al.* Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2300-2312.
- 4 Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, *et al.* Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2273-2283.
- 5 Modi S, Tripathi M, Saha S, *et al.* Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence of seizures and serum calcium control. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(5): 777-783.
- 6 Eom TH, Kim YH, Kim JM. Recurrent seizures, mental retardation and extensive brain calcinosis related to delayed diagnosis of hypoparathyroidism in an adolescent boy. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(5): 894-896.
- 7 Liu MJ, Li JW, Shi XY, *et al.* Epileptic seizure, as the first symptom of hypoparathyroidism in children, does not require antiepileptic drugs. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(2): 297-305.
- 8 Hwang KJ, Kim J, Joo EY, *et al.* Intractable epilepsy with solitary cerebral calcification. *J Epilepsy Res*, 2017, 7(2): 126-128.
- 9 Mahajan L, Malhotra HS, Garg RK, *et al.* Predictors of lesion calcification in patients with solitary cysticercus granuloma and new-onset seizures. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(3): 623-628.
- 10 Kowacs PA, Rogacheski E, Muzzio J, *et al.* The role of the irritative zone and of the number and distribution of calcifications in the severity of epilepsy associated with intracranial calcifications. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006, 64(4): 905-911.

# 妊娠期左乙拉西坦对新生儿安全性的 Meta 分析



汤莹莹

浙江大学医学院附属妇产科医院 药剂科 (杭州 310002)

**【摘要】** 目的 通过系统性文献回顾分析新型抗癫痫药物左乙拉西坦 (LEV) 在妊娠期使用对新生儿的安全性影响。方法 文献检索范围为英文文献, 发表时间 1997 年-2018 年。Meta 分析采用随机效果法。结果 搜索到相关文献 118 篇, 有 7 篇文献符合分析标准, 共 672 例使用 LEV 的病例组和 772 234 例对照组被选入进行 Meta 分析。LEV 组和对照组新生儿不良率差异无统计学意义 [OR=1.05, 95% CI (0.54, 2.02), P=0.37]。进一步行 LEV 单药治疗和其他药物联合治疗对新生儿安全性的评价, 共有 464 例单药治疗组和 632 例多药治疗组被选入进行 Meta 分析。结果显示, 单药组和多药组新生儿不良率差异无统计学意义 [OR=0.54, 95% CI (0.31, 0.96), P=0.32]。结论 综合检索到的临床研究, 妊娠期 LEV 单药治疗对于新生儿是安全的, LEV 和多药联合治疗也未见明显不良反应。

**【关键词】** 左乙拉西坦; 抗癫痫药; 妊娠期; 新生儿; 安全性; Meta 分析

## The effects of levetiracetam on neonatal safety during early pregnancy: a meta analysis

TANG Yingying

Women's Hospital School of Medicine Zhejiang university, Hangzhou 310002, China

Corresponding author: TANG Yingying, Email: 5514048@zju.edu.cn

**【Abstract】 Objectives** Using systematic literature review to analyze the effects of levetiracetam (LEV) on neonatal safety during early pregnancy. **Methods** The scope of the literature must be English literature, published from 1997 to 2018. Meta-analysis was performed by random effects models. **Results** Seven literatures were included. A total of 672 cases exposed to LEV in treatment group and 772 234 cases in control groups were selected for meta-analysis. There was no significant difference in neonatal malignancy between treatment group and control group [OR=1.05, 95% CI (0.54, 2.02), P=0.37]. Further, we evaluated the effect of LEV monotherapy and polytherapy on neonatal safety, a total of 464 monotherapy cases and 632 polytherapy cases respectively were selected for meta-analysis. The results showed that there was no significant difference between these two therapies in neonatal malignancy [OR=0.54, 95% CI(0.31, 0.96), P=0.32]. **Conclusions** As the papers we included, levetiracetam in the treatment of epilepsy during pregnancy is relatively safe for newborn.

**【Key words】** Levetiracetam; Anti-epileptic drug; Pregnancy; Newborn; Safety; Meta analysis

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 全球发病率近百分之一, 中国有近 1 000 万癫痫患者<sup>[1,2]</sup>。癫痫的特征为脑内异常同步化放电引起的癫痫发作。患者一旦开始发作, 往往需要长期服用抗癫痫药物 (AEDs) 来控制发作<sup>[3]</sup>。对于妊娠期癫痫女性来说, 由于 AEDs 使用对新生儿可能存在一定的风险, 因此, 合理的用药选择就显得尤为重要。

目前已经有不少临床研究发现传统的 AEDs, 如苯妥英钠和丙戊酸钠在妊娠期使用会对新生儿造成不良反应, 如会诱发新生儿致畸等<sup>[4]</sup>。因此, 对妊娠期女性癫痫患者来说, 选用新一代副作用较小的 AEDs 就尤为重要。左乙拉西坦 (LEV) 自从上世纪 80 年代被发现以来, 被认为是治疗癫痫的有效新药。其作用机制和传统 AEDs 不同, 它是抑制囊泡小体的转运, 从而阻断脑内神经突触传递, 起到抗癫痫作用<sup>[3]</sup>。也正是因此, 其对一般癫痫患者副作用较小。但 LEV 妊娠期使用是否安全还不

完全清楚。先前已有部分样本量有限的研究<sup>[4-10]</sup>。对这部分研究进行一个总的归纳和分析将进一步有助于我们评价 LEV 在妊娠期使用对新生儿的影响。

### 1 方法

本文所选取文献均是英文文献，搜索文献库为 MEDLINE, Embase, all EBM Reviews 以及 Pubmed, 搜索时间范围为 1997 年 6 月-2018 年 6 月，搜索关键词为：癫痫 (Epilepsy), 孕期 (Pregnancy), 左乙拉西坦 (Ivetiracetam)。所有文献均是临床研究，研究考察的对象包含胎儿及新生儿，健康状况包括先天畸形、流产和早产。

由 2 名研究者独立进行文献检索，资料提取以及纳入研究的偏倚风险评估，若出现分歧，则进行讨论达成一致意见。数据分析采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。为了消除连续性数据资料不同测量单位的影响，采用标准化均数差作为效应统计量，并计算其 95%CI。采用  $\chi^2$  检验分析纳入研究间的异质性 (检验水准  $\alpha=0.1$ )，并结合  $I^2$  值定量判

断异质性的 大小。如果各研究结果间无统计学异质性，采用固定效应模型进行合并分析；如果各研究间存在统计学异质性，采用随机效应模型进行合并分析，并根据可能导致异质性的因素进行亚组分析。采用依次剔除单个研究的方法进行敏感性分析，以验证结果的可靠性和稳定性。通过漏斗图识别有无发表偏倚。

### 2 结果

共搜索到相关文献 118 篇。通过进一步分析文献标题和摘要，排除非相关文献。最终有 7 篇研究符合要求，其中 3 篇研究 LEV 给药和对照患者，3 篇研究 LEV 单药给药和多药给药差异，1 篇研究包含了 LEV 单药给药、多药给药以及对照患者。所有 7 篇纳入研究的基本特征见表 1。

共有 672 例暴露于 LEV 的患者和 772 234 例对照组患者进行 Meta 分析。研究采用随机效果模型发现，LEV 组和对照组新生儿致畸率差异无统计学意义 [OR=1.05, CI95% (0.54, 2.02), P=0.37]，见图 1。分析漏斗图见图 2 所示。

表 1 纳入研究的基本特征及质量评估 (例)

Tab.1 Basic characteristics of the included researches (n)

纳入研究	研究类型	研究方式	病例组	对照组
G Veiby 2014 <sup>[4]</sup>	回顾性研究	LEV vs. 对照	118	711 412
J Morrow 2006 <sup>[5]</sup>	回顾性研究	LEV vs. 对照	22	227
J Weston 2016 <sup>[6]</sup>	回顾性研究	LEV vs. 对照	450	442
S Hunt 2006 <sup>[7]</sup>	回顾性研究	LEV 单药 vs. 多药	39 (单药)	78 (多药)
E Mawhinney 2013 <sup>[9]</sup>	回顾性研究	LEV 单药 vs. 多药	39 (单药)	78 (多药)
B Longo 2009 <sup>[8]</sup>	回顾性研究	LEV 单药 vs. 多药	304 (单药)	367 (多药)
FJE Vajda 2014 <sup>[10]</sup>	回顾性研究	LEV vs. 对照	82	153
		LEV 单药 vs. 多药	82 (单药)	109 (多药)

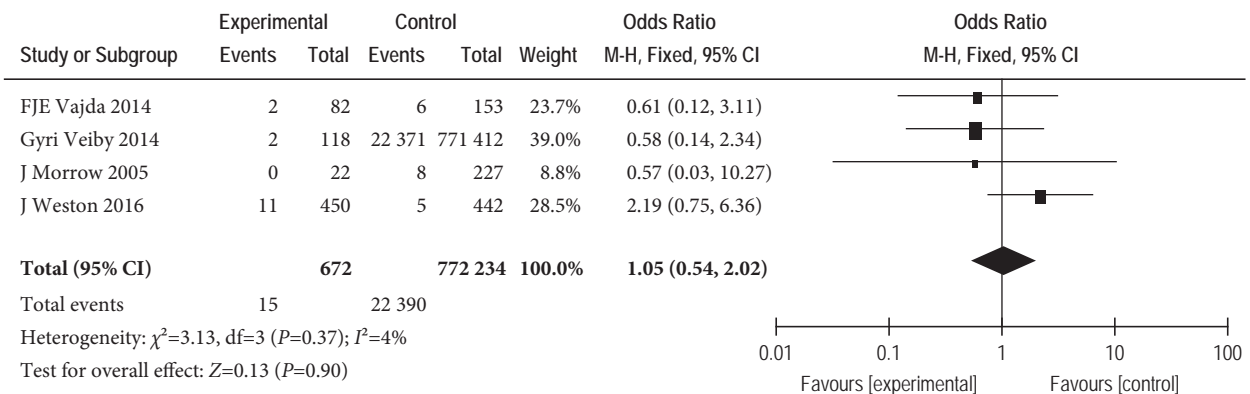


图 1 LEV 组和对照组新生儿致畸率比较的 Meta 分析

Fig.1 Meta-analysis of teratogenesis rate between LEV group and control group



我们试图分析 LEV 单药治疗和 LEV 与其他药物合用对新生儿致畸率的影响。共有 464 例单药治疗组和 632 例多药治疗组被选入进行 Meta 分析。随机效果模型显示, 两者之间新生儿致畸率无统计学差异[OR=0.54, 95%CI (0.31, 0.96), P=0.32]。漏斗图和分析结果分别见图 3、4。

### 3 讨论

本研究基于 672 例服用 LEV 病例和 772 234 例对照试验结果, 分析发现, 癫痫患者妊娠期服用 LEV 并不会影响新生儿致畸率, 且本研究 95%CI 相对较窄, 提示个体变异性相对较小, 因此统计结果科学可信。此外, 我们还进一步评价了 LEV 单药与多药对新生儿致畸率的作用, 发现两者没有明显差异。所有研究纳入文献的漏斗图结果提示并不存在发表偏倚, 这表明我们所纳入的研究并不是无序的。

目前, 关于妊娠期使用 AEDs 对新生儿致畸率的影响屡见报道。研究发现早期 AEDs 如丙戊酸

钠, 在妊娠期暴露会显著提高新生儿致畸率<sup>[4]</sup>。而作为较新型的第二代抗癫痫药 LEV, 通过系统的 Meta 分析发现其单药使用对于新生儿是相对安全的。这种安全性上的差异有可能是由于不同抗癫痫药的作用机制不同引起的。与丙戊酸钠这类经典的离子通道抑制剂不同, LEV 被认为是直接调控脑内神经突触递质的传递<sup>[3]</sup>。当然, 还有可能是由于药代动力学的原因引起的这种差异, 具体情况还有待进一步分析。

本研究还进一步分析了单药使用 LEV 和多药联合使用对新生儿安全性的影响, 发现单药和多药联合使用对于新生儿安全性没有明显差异。由于癫痫患者的用药需要根据不同癫痫发作类型合理选择<sup>[3]</sup>, 因此本研究纳入的临床研究中不同的癫痫患者所用的多药组合不尽相同。虽然多药和单药对新生儿安全影响没明显差异, 但仍然有必要进一步针对不同药物组合进行系统的分析研究。

本研究虽然纳入的文献数量较少, 但经过科学分析结果提示, 妊娠期癫痫患者使用 LEV 来控制

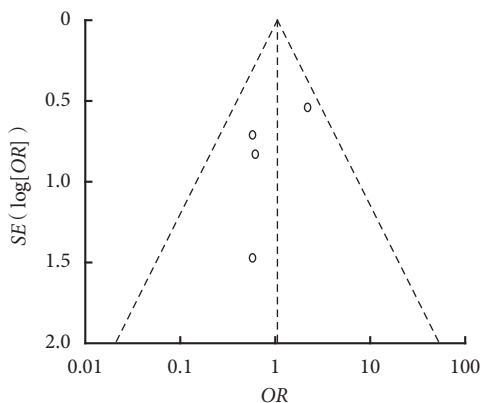


图 2 LEV 组和对照组比较纳入文献的漏斗图

Fig.2 Funnel plot of meta analysis between LEV group and control group

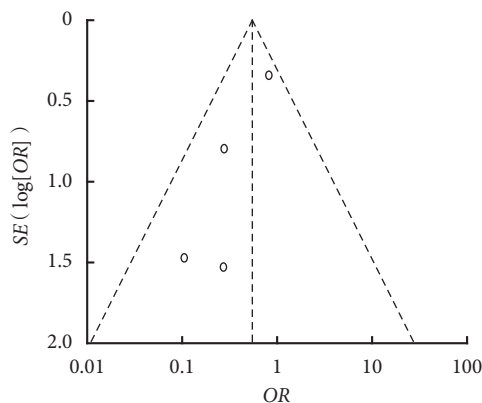


图 3 LEV 单药组和 LEV 多药组比较纳入文献的漏斗图

Fig.3 Funnel plot of meta analysis between LEV group and control group

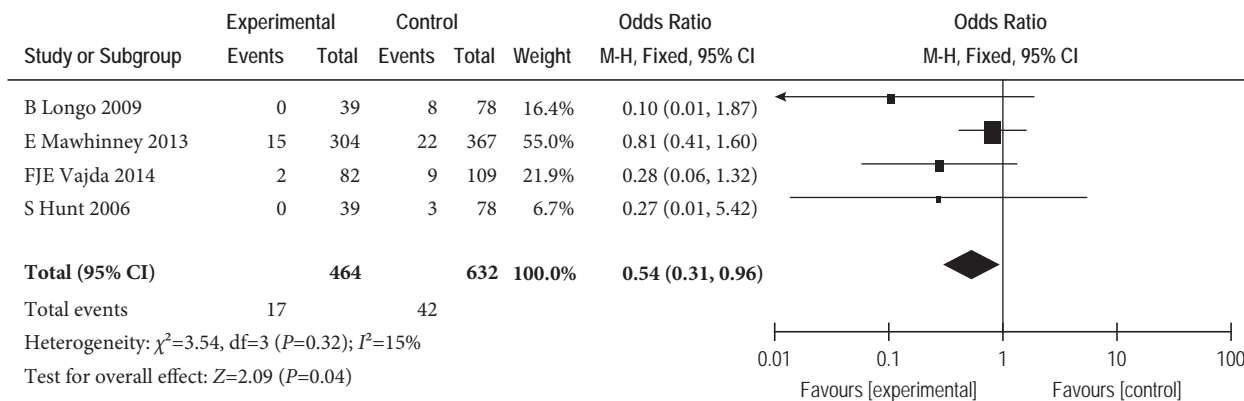


图 4 LEV 单药组和 LEV 多药组新生儿致畸率比较的 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of teratogenesis rate between LEV monotherapy group and polytherapy group

癫痫发作对新生儿来说是相对安全的。不过,由于AEDs作用于中枢神经系统,因此仍非常有必要进一步进行长期的随访研究,尤其是针对新生儿的认知和情感功能发育的研究。以积累更多有价值的的数据,为将来临床妇产科合理用药提供更多的依据。

#### 参考文献

- 1 WHO/Epilepsy. [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/)
- 2 GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*, 2017, 16(11): 877-897.
- 3 Loscher 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.
- 4 Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, *et al.* Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*, 2014, 261(3): 579-588.
- 5 Morrow J, Russell A, Guthrie E, *et al.* Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(2): 193-198.
- 6 Weston J, Bromley R, Jackson CF, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Sys Rev*, 2016, 11: CD010224.
- 7 Hunt S, Craig J, Russell A, *et al.* Levetiracetam in pregnancy: Preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy register. *Neurology*, 2006, 67(10): 1876-1879.
- 8 Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(10): 1692-1695.
- 9 Mawhinney E, Craig J, Morrow J, *et al.* Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 2013, 80(4): 400-405.
- 10 Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, *et al.* The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs-an update. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(4): 234-238.

# 顽固性癫痫的术前评估及手术策略



王焕明, 胡飞, 陈俊, 熊玉波, 杨艳萍

武汉脑科医院 长航总医院 神经外科(武汉 430010)

**【摘要】** 目的 探讨顽固性癫痫的术前评估手段、手术治疗方法及术后疗效。方法 研究纳入了2009年6月—2017年6月于武汉脑科医院就诊的125例顽固性癫痫患者,男85例,女40例,年龄1~70岁,病程1~32年。所有患者术前均行视频脑电图(VEEG)监测和核磁共振(MRI)检查,必要时加行磁共振血波谱(MRS)分析,部分患者还行了神经心理学评估。根据VEEG和MRI的结果,在术中皮层脑电图(ECoG)监测下对患者进行手术,术后通过1年以上的随访来观察手术疗效。结果 术后随访发现50例患者疗效满意,29例显著改善,23例效果良好,效果较差19例,无改善4例,手术总有效率为81.6%,优良率为41.6%。其中80例行致痫灶切除术患者手术有效率81.3%,40例行前颞叶切除术患者手术有效率87.5%,3例行功能性大脑半球切除术患者手术有效率100%,1例行功能区皮层热灼术的患者术后癫痫发作缓解50%,1例行迷走神经刺激术(Vagus nerve stimulation, VNS)患者术后癫痫发作缓解50%。结论 对顽固性癫痫患者行前颞叶切除、致痫灶切除和功能性大脑半球切除的疗效较好,而单纯行胼胝体切开、多处软脑膜下横纤维切断术、皮层热灼或VNS手术疗效相对较差,因此术前应系统评估并准确定位致痫灶,尽量采取切除性手术,以提高癫痫外科的手术疗效。

**【关键词】** 顽固性癫痫; 术前评估; 手术

## Preoperative assessment and surgical strategy of intractable epilepsy: report of 125 cases

WANG Huanming, HU Fei, CHEN Jun, XIONG Yubo, YANG Yanping

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

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

**【Abstract】 Objectives** To explore the preoperative assessment method, operative approach and post-operative effect of intractable epilepsy. **Methods** One hundred and twenty five intractable epilepsy patients (85 males and 40 females) from Wuhan Brain Hospital during June 2009 to June 2017 were collected in this study. Their age ranged from 1 to 70 years old, with disease course of 1 ~ 32 years. All the patients underwent VEEG monitoring and MRI examination before operation, and MRS was performed when necessary. Some patients also received psychological assessment. According to the result of VEEG and MRI results, all the patients underwent operations under ECoG monitoring. The surgery effect was followed-up for more than 1 year. **Results** The post-operative follow-up showed that satisfactory result was achieved in 50 cases, remarkable improvement in 29 cases, good effect in 23 cases, bad effect in 19 cases, and no improvement in 4 cases. The total effective rate of epilepsy surgery was 81.6%, and excellent rate was 41.6%. The effective rate was 81.3% in 80 cases of epileptogenic focus epileptic lesion resection, 87.5% in 40 cases of anterior temporal lobectomy (ATL), and 100% in 3 cases of functional hemispherectomy was, and good effect in the cases of pure cortical coagulation and VNS. **Conclusions** The surgical effects of ATL, epileptogenic focus resection and functional hemispherectomy are better than that of pure corpus callosotomy, multiple subpial transaction (MST), multiple subdural transversely fibrinectomy, VNS or cortical coagulation. So epileptogenic focus should be accurately located preoperatively, and it is better to choose resection operation in order to increase the surgical effect of intractable epilepsy.

**【Key words】** Intractable epilepsy; Preoperative assessment; Surgery

癫痫在我国的发病率为0.7%,仅次于脑卒中,

居第二位,我国每年新发癫痫患者约35~45/10万<sup>[1]</sup>。目前对于癫痫的治疗主要以药物治疗为主,统计显示70%~80%的癫痫患者用现有抗癫痫药物(AEDs)均能够控制发作,但即使如此,仍有20%~

25% 的患者无法用现有的 AEDs 控制发作而发展成顽固性癫痫<sup>[2]</sup>, 这其中有一半的患者可以考虑外科手术。如果致痫灶定位准确, 顽固性癫痫患者手术后效果一般较好<sup>[3]</sup>。收集 2009 年 6 月—2017 年 6 月于武汉脑科医院长航总医院收治的 125 例顽固性癫痫患者, 行系统术前评估, 并在术中皮层脑电图 (ECoG) 监测下行手术治疗, 术后随访疗效满意度高, 现具体分析报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本组男 85 例, 女 40 例, 年龄 1~70 岁, 平均 21.65 岁; 病程 1~32 年, 平均 5.17 年。可能病因: 脑炎或脑膜炎 23 例, 颅脑外伤 15 例, 产伤 4 例, 原因不明 83 例。发作形式: 单纯部分性发作 5 例, 复杂部分性发作 12 例, 复杂部分性发作继发全身性发作 32 例, 全身强直-阵挛性发作 48 例, 失神发作 14 例, 失张力发作 10 例, 阵挛性发作 2 例, 强直性发作 2 例。所有患者均系统口服卡马西平、丙戊酸钠、苯巴比妥、奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯或左乙拉西坦等 AEDs 治疗, 但疗效不佳, 确诊为顽固性癫痫。

### 1.2 术前评估

影像学检查: 所有患者均行头颅断层扫描 (CT) 和/或核磁共振 (MRI) 检查, 必要时还加行双侧海马的磁共振波谱 (MRS) 分析, 结果提示海马硬化 40 例, 脑软化灶 25 例, 结节性硬化 23 例, 海绵状血管瘤 19 例, 蛛网膜囊肿 6 例, 钙化灶 4 例, 皮质发育不良 4 例, 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 (Primitive neuroectodermal tumor, PNET) 2 例, 下丘脑错构瘤、脑-面血管瘤各 1 例。

视频脑电图 (VEEG) 监测: 所有患者均行 24 h 长程视频脑电图 (24hVEEG) 监测, 必要时还加行 48~72h 监测, 结果提示 EEG 轻度异常 5 例, 中度异常 35 例, 重度异常 85 例。其中 1 例患者 EEG 监测无法定位, 故行双侧颞叶埋藏电极 EEG 监测, 并明确癫痫发作放电起源。

神经心理学评估: 部分患者行韦氏智力测验 (WAIS)、HR 试验、临床记忆量表评测, 对于 IQ<70 分癫痫患者, 基本排除手术治疗可能。

### 1.3 手术方法

所有患者均在术中 ECoG 监测下行手术治疗, 必要时加行深部电极 EEG 监测。125 例患者中, 80 例行致痫灶切除术, 其中 35 例加行皮层热灼术, 5 例加行多处软脑膜下横切术 (Multiple subpial

transection, MST), 2 例加行胼胝体切开术; 40 例行前颞叶切除术 (包括大部分海马及杏仁核), 3 例行功能性大脑半球切除术, 1 例行功能区皮层热灼术, 1 例行迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS)。见图 1。

### 1.4 疗效评估

本组所有患者均得到门诊随访, 截止 2018 年 7 月随访期为 1~9 年, 平均 5.66 年。术后结果按国内谭启富<sup>[4]</sup>提出的疗效评定标准分为五类: ① 满意: 癫痫发作完全消失 (100%), 除外术后早期几次癫痫发作, 或每年偶尔有 1~2 次发作; ② 显著改善: 癫痫发作减少 75%; ③ 良好: 癫痫发作减少 >50%; ④ 效差: 癫痫发作减少 <50%; ⑤ 无改善。

## 2 结果

### 2.1 手术结果

125 例患者中, 120 例术后恢复良好, 3 例出现轻偏瘫, 经过短期 1~2 周脱水治疗后轻偏瘫好转, 并能下床活动, 2 例出现言语不清, 经对症处理 1~2 周后症状消失。125 例患者术后病理检测, 88 例提示锥体细胞显著萎缩、胶质细胞轻度增生、神经元嗜酸性改变; 另外, 海绵状血管瘤 19 例, 蛛网膜囊肿 6 例, 钙化 4 例, 皮质发育不良 4 例, 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 2 例, 错构瘤 1 例、血管瘤 1 例。

### 2.2 随访结果

通过随访 1 年以上发现, 术后 50 例患者疗效满意, 29 例显著改善, 23 例效果良好, 效果较差 19 例, 无改善 4 例; 手术总有效率为 81.6%, 优良率为 41.6%。其中 80 例行致痫灶切除术患者手术有效率 81.3% (65/80), 40 例行前颞叶切除术患者手术有效率 87.5% (35/40), 3 例行功能性大脑半球切除术患者手术有效率 100% (3/3)。1 例行功能区皮层热灼术患者癫痫发作缓解 50%, 1 例行 VNS 癫痫发作缓解 50%。

## 3 讨论

癫痫的外科治疗方式很多, 按其手术原理大致可分为四大类<sup>[5]</sup>: 一是以切除癫痫病灶为主的手术, 包括脑皮质致痫灶切除术、前颞叶切除术、选择性海马、杏仁核切除术、大脑半球切除术等; 二是以阻断癫痫放电扩散途径的手术, 包括胼胝体切开术、MST、皮层热灼术等; 三是以毁损某些致痫区或传播通路的手术, 包括脑立体定向射频毁损

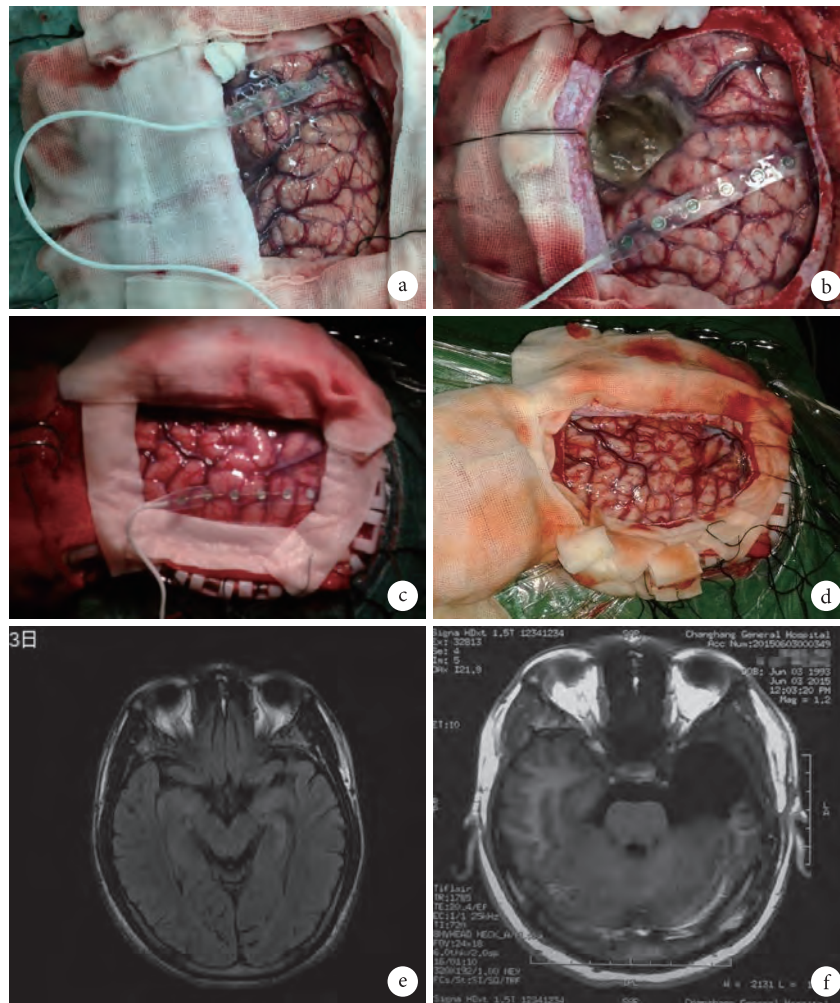


图1 外科手术治疗难治性癫痫

Fig.1 Surgical treatment of intractable epilepsy

a. 致痫灶切除前 ECoG 描记; b. 致痫灶切除+皮层热灼术后; c. 功能区癫痫 ECoG 描记; d. 功能区癫痫单纯皮层热灼术后; e. MRI 提示左侧海马硬化; f. 左侧前颞叶切除术后 MRI 复查

a. ECoG tracing before epileptogenic resection; b. epilepsy resection + cortical thermal atherectomy; c. ECoG tracing of functional area epilepsy; d. simple cortical thermal atherectomy of functional epilepsy; e. MRI indicated left hippocampal sclerosis; f. MRI review after left anterior temporal lobe resection

术、立体定向放射外科治疗(γ-刀、X-刀); 四是以增强脑内抑制癫痫的功能, 使大脑皮层兴奋性降低的手术, 包括慢性小脑刺激术、迷走神经刺激术等。

手术方式的选择主要依据癫痫患者的临床类型和致痫灶的部位。一般认为颞叶癫痫以前颞叶切除或选择性海马、杏仁核切除术为佳; 致痫灶局限在颞叶以外皮质非重要功能区者, 行皮质致痫灶切除效果最好; 若致痫灶局限于皮质重要功能区而不能切除者, 应行 MST 或皮层热灼术; 而当两半球均有广泛痫样放电致原发病灶定位困难或脑内有多发致痫灶时, 则应行胼胝体切开术或立体定向手术。本组 125 例顽固性癫痫患者根据临床表现和 VEEG、MRI、心理学检查, 大部分患者行致痫灶切除术(64%), 另外一部分患者行前颞叶切除术

(32%)或功能性大脑半球切除术(2.4%), 有些患者在致痫灶切除的基础上, 根据术中 EEG 监测的结果还加行了胼胝体切开、皮层热灼术或 MST, 直至 EEG 监测结果无癫痫波为止。对 1 例功能区癫痫患者由于不能切除, 单纯行了皮层热灼术。另外 1 例癫痫发作频繁的患者, 由于 EEG 无法定位致痫灶, 故选择了 VNS 手术治疗。

从本组 125 例患者的随访结果来看, 以前颞叶切除术和致痫灶切除术的疗效较好(87.5% 和 81.3%), 而单纯的皮层热灼术、胼胝体切开和 VNS 的疗效相对较差。这与国内外的研究基本相近, Engel<sup>[6]</sup>总结了 100 家癫痫外科治疗中心 1986—1990 年间不同手术方式治疗癫痫的效果显示, 行前颞叶切除术 3 519 例, 其中 3 289 例有效(91.9%),

290例无改善(8.1%)。行颞叶以外皮质切除者805例,有效646例(80.3%),无效159例(19.7%)。一般认为手术效果在很大程度上与致痫灶的部位、范围、病理性质以及切除致痫灶的彻底程度有关,而手术失败的原因与残留致痫灶未予完全切除或瘢痕形成有关,手术成功的标志应该是癫痫发作频率减少或癫痫无发作,最终使患者的生存质量提高。

目前认为,胼胝体切开术是一个保守的手术方法,Spencer等<sup>[7]</sup>研究发现胼胝体全部切除对失张力、强直性和强直阵挛性发作者有效,且不论分期或一期全部切开胼胝体后,约80%~90%的患者其癫痫发作可完全停止或显著减少,而在胼胝体部分切开后经长期随访,只有50%以上的患者得到控制癫痫发作的效果,手术后仍需辅以AEDs治疗。本组行胼胝体切开的患者术中均只切开胼胝体前2/3,故远期随访的疗效只有75%,疗效相对于前颞叶切除和皮质切除较差。

MST是一种治疗局限性癫痫的手术方法,其理论基础是癫痫发放要有大量的并排的皮质神经元的水平联系,脑皮质主要功能特性依赖于垂直纤维的连接,因此将癫痫皮质切成多个垂直薄片,使皮质内纤维失去联系,控制癫痫发作,且不造成重要功能区的神经功能障碍。但此手术主要是切断癫痫发放的传导通路,故也只是一般缓解手术,所以其疗效也相对较差。Wyler等<sup>[8]</sup>报道了一组97例患者行MST的手术结果,通过1~26年的随访,癫痫发作缓解或无发作者只有51例(53%)。Smith<sup>[9]</sup>统计了8家单位共235例患者,单独行MST的癫痫无发作率为38.3%。Hufnagel等<sup>[10]</sup>研究报道单独行MST没有癫痫发作无发作的患者,但发作次数减少是肯定的。由于MST对脑组织内的传导通路有破坏,故目前更倾向于使用皮层热灼术。

皮层热灼术是国内栾国明教授等<sup>[11]</sup>于1999年提出的一种治疗功能区顽固性癫痫的新方法,他们通过研究发现电凝热灼技术可使多处浅皮层内的横行纤维变性,从而阻止癫痫放电水平方向的同步化传播。热灼后的棘波消失比例较单纯癫痫灶切除明显上升,通过临床观察也表明,皮层热灼术可以减少发作频率、减轻发作程度,与传统的多软膜下横行纤维切断术相比,它具有出血少、损伤小、操作简单的优点,一次手术可以同时达到既处理致痫皮层又阻断癫痫传导途径的目的,在大脑功能区施行电凝热灼术不会造成严重的功能缺失,可以最大限度的进行致痫皮层的热灼,从而达到最大限度控制癫痫的目的。本组1例功能区癫痫患者由于

不能切除,单纯行了皮层热灼术,术后随访发现发作缓解50%。

VNS是唯一经过美国食品药品监督管理局(FDA)批准的神经电刺激治疗手术。VNS具有控制癫痫发作效果良好,无需开颅,对脑组织及功能无损伤、风险低,提高患者生活质量,改善记忆、觉醒、情绪的优势<sup>[12]</sup>。关于VNS治疗药物难治性癫痫的作用机制目前尚不明确,很难用单一机制来解释,目前更倾向于多种机制共同作用,包括:减少脑组织兴奋性神经递质、增加抑制性神经递质以控制癫痫发作;抑制和减少发作间期痫样放电;减少AEDs耐药基因表达;改变部分组织脑血流分布;参与脑神经保护。本组有1例患者之前曾行右前颞叶切除术,术后早期癫痫控制尚可,但半年后再次出现癫痫发作,虽经多种AEDs治疗,但疗效不佳。遂再次在我院行左侧VNS,术后1年经过多次程控,目前癫痫发作控制在50%以上<sup>[13]</sup>。

总之,从目前癫痫外科手术治疗的手术方式来看,前颞叶切除、致痫灶切除术和功能性大脑半球切除术的疗效较好,而单纯胼胝体切开、MST、皮层热灼、VNS等手术疗效相对较差。但手术方式的选择,主要依赖于术前患者临床表现、辅助检查(VEEG、MRI、神经心理检查等)以及术中ECoG监测情况。因此,术前应对患者致痫灶进行准确定位,术中在ECoG监测下手术,在不影响脑功能的情况下,尽量采取切除手术。若有可能,也可以联合多种手术方式进行手术<sup>[14]</sup>,以提高癫痫外科的疗效。

#### 参考文献

- 1 中华医学会编著临床诊疗指南(癫痫病分册).北京:人民卫生出版社:2015:57-58.
- 2 谭启富.癫痫外科的治疗现状.中华神经外科杂志,1999,15(6):331-332.
- 3 谭启富.我国癫痫外科发展之管见.中国临床神经外科杂志,2006,11(8):449.
- 4 谭启富,胡志刚.再论癫痫手术疗效评价问题.中国现代神经疾病杂志,2009,9(4):323-326.
- 5 Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW, et al. Advances in epilepsy surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(11): 1273-1279.
- 6 Engel L. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd Edition. New York: Raven Press, 1993: 23-25.
- 7 Spencer SS, Spencer DD. Surgery for epilepsy. Boston. Blackwell Scientific, 1991: 50-55.
- 8 Wyler AR, Wilkus AT, Rostad SW, et al. Multiple subpial transection for partial seizures in sensorimotor cortex. Neurosurgery, 1995, 37(6): 112-118.
- 9 Smith MC. Multiple subpial transection in patients with extratemporal epilepsy. Epilepsia, 1998, 39(Suppl 4): 81-89.
- 10 Hufnagel A, Zentuer T, Fernandez G, et al. Multiple subpial



- transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. *Epilepsia*, 1997, 38(6): 678-683.
- 11 栾国明, 李云林, 闫丽, 等. 痫灶切除辅助性脑皮层横行纤维热灼治疗功能区癫痫的临床研究. *中华神经外科杂志*, 2002, 18(4): 209-212.
  - 12 Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav*, 2018: pii: S1525-5050.
  - 13 田宏, 凌至培, 常鹏飞, 等. 胼胝体切开联合皮层热灼术治疗难治性癫痫. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2007, 20(4): 193-195.
  - 14 王焕明, 胡飞, 陈俊, 等. 迷走神经刺激手术治疗顽固性癫痫. *癫痫杂志*, 2017, 3(5): 452-454.

• 论 著 •

# 奥卡西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪对新诊断成年男性癫痫患者甲状腺激素的影响

吴冬梅<sup>1</sup>, 纪法源<sup>1</sup>, 孙红斌<sup>2</sup>

1. 资中县人民医院 神经内科(资中 641200)

2. 四川省医学科学院 四川省人民医院 神经内科(成都 610072)

**【摘要】** 目的 探讨新型抗癫痫药物(奥卡西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪)对成年男性癫痫患者甲状腺激素的影响,为指导临床用药提供参考。方法 收集2015年4月—2016年11月于四川省人民医院癫痫中心就诊连续登记的新诊断成年男性癫痫患者38例,发作类型符合国际抗癫痫联盟(ILAE)1981年发作分类的全面性发作和部分性发作继发强直阵挛发作。随机予以奥卡西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪进行单药治疗,每组单药治疗 $\geq 6$ 个月。同时收集年龄相当的健康志愿者26名。对患者治疗前和服药6个月以及志愿者的甲状腺激素进行检测,并进行比较。结果 男性癫痫患者服药前与健康对照组相比,甲状腺激素水平无差异( $P>0.05$ );奥卡西平组服药6个月后,总甲状腺素、游离甲状腺素明显低于服药前( $P<0.05$ );而左乙拉西坦及拉莫三嗪治疗组的甲状腺激素水平与治疗前相比较,无统计学差异( $P>0.05$ )。结论 奥卡西平能降低血清总甲状腺素、游离甲状腺素,对成年男性癫痫患者甲状腺激素产生不利影响。

**【关键词】** 癫痫; 抗癫痫药物; 甲状腺激素

## The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on thyroid hormones in male adults with epilepsy

WU Dongmei<sup>1</sup>, JI Fayuan<sup>1</sup>, SUN Hongbin<sup>2</sup>

1. People's Hospital of Zizhong, Zizhong 641200, China

2. Department of Neurology, Southwest Medical university, Sichuan Province People's Hospital, Chengdu 610041, China

Corresponding author: SUN Hongbin, Email: shb1369@aliyun.com

**【Abstract】 Objectives** To investigate the effects of new antiepileptic drugs [oxcarbazepine (OXC), levetiracetam (LEV), lamotrigine (LTG)] on thyroid hormones in male adults with epilepsy. **Methods** Thirty-eight newly diagnosed male adult patients with epilepsy were enrolled in the Epilepsy Center of Sichuan Province People's Hospital from April 2015 to November 2016. The diagnosis was in line with the classification of epilepsy defined by the International League Against Epilepsy (ILAE, 1981). Only patients with generalized or secondary generalized epilepsy were recruited into the present study. Individual treatment with OXC, LEV, or LTG was randomly assigned to the 38 patients. Thyroid hormones was measured before treatment and 6 months after taking the medicine. Followed by an analysis of the comparison between the treated patients and healthy volunteers (healthy controls) as well as the changes and differences between the patients themselves before and after treatment. **Results** There was no significant difference in the thyroid hormone levels between male patients with epilepsy before taking the medicine and healthy controls ( $P>0.05$ ). After 6 months, total thyroxine (TT4) and free thyroxine (FT4) in OXC group was significantly lower than the baseline ( $P<0.05$ ). However, the thyroid hormone levels in the LEV group and LTG group showed no statistical difference before and after treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusions** OXC can reduce serum total thyroxine (TT4) and free thyroxine (FT4), which might be harmful to thyroid hormone of patients.

**【Key words】** Epilepsy; Antiepileptic drugs; Thyroid hormone



癫痫患者近千万<sup>[2]</sup>, 现阶段癫痫的治疗仍以药物为主, 达到癫痫发作的完全缓解, 同时将药物的不良反应降到最低是我们治疗癫痫的最终目标。

很久以前, 人们就开始注意到癫痫发作与甲状腺激素的关系。部分甲状腺功能亢进的患者, 临床上也可表现为癫痫样发作, 脑电图(EEG)上显示出明显癫痫样放电<sup>[3]</sup>。张雄伟等<sup>[4]</sup>研究发现, 有甲状腺功能亢进但无癫痫发作的患者中, EEG上尖波、棘波的出现率可达27%。经过抗甲状腺激素药物治疗或甲状腺放射疗法后, 甲状腺功能恢复正常的同时, 多数患者EEG放电也恢复正常。抗癫痫药物(AEDs)也可能对患者的甲状腺激素水平产生影响, 主要集中在传统AEDs上<sup>[5-7]</sup>。而新型AEDs对生殖内分泌影响的报道相对较少, 并多有争议<sup>[8,9]</sup>。

本研究拟对新诊断的成年男性癫痫患者随机分组, 分别予以奥卡西平(OXC)、左乙拉西坦(LEV)及拉莫三嗪(LTG)进行单药治疗, 观察患者用药前后甲状腺激素水平的情况, 以探索新型AEDs(OXC、LEV、LTG)对男性癫痫患者甲状腺功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2015年4月—2016年11月于四川省人民医院癫痫中心就诊, 连续登记的20~40岁新诊断成年男性癫痫患者38例, 平均年龄为28.09±3.08岁, 病程4.61±5.48年, 其诊断均符合国际抗癫痫联盟(ILAE)1981年癫痫发作分类中全面性发作20例和部分性发作继发强直阵挛发作18例。排除有生殖器官器质性病变、严重精神病、糖尿病、恶性肿瘤、其他进行性神经系统病变, 以及头颅核磁共振(MRI)检查异常者, 患者均无治疗史。入组患者均签署知情同意书。同时选取同期健康志愿者20名为对照组。本研究已获得四川省人民医院医学伦理委员会审批。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 治疗用药** 入组患者随机分为3组, 分别给予OXC 300~900 mg/d、LEV 1 000~1 500 mg/d、LTG 100~150 mg/d, 每组单药治疗≥6个月。

**1.2.2 血清甲状腺激素水平检测** 对照组、患者确诊入组用药前和用药6个月后均采集清晨空腹血约5 mL。使用离心机对标本进行5 min的离心, 频率为3 300 r/min, 收集上层血清。采用化学发光分析法测定血清标本中甲状腺激素水平[总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、促甲状

腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]。化学发光分析仪(机身编号iSR05848)及试剂盒均购自美国雅培公司, 严格按照说明书进行测定。

正常甲状腺激素参考范围: TT3(0.88~2.44 nmol/L), TT4(62.68~150.80 nmol/L), TSH(0.35~4.94 mIU/mL), FT3(2.63~5.70 pmol/L), FT4(9.01~19.05 pmol/L)。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。数据以均数±标准差表示, 符合正态分布且方差齐的定量资料, 采用Student-Newman-Keuls检测; 不符合正态分布或方差不齐的定量资料, 采用Kruskal-Wallis检验; 率的构成比采用Pearson  $\chi^2$  检验, 以P值<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癫痫组与健康对照组间人口学资料状况

入组患者的年龄与健康对照组相比无显著差异(P>0.05)。癫痫患者随机分组并分别给予3种不同AEDs(OXC、LEV、LTG)的治疗组在年龄、病程方面比较均无统计学差异(P>0.05), 见表1。

### 2.2 甲状腺激素水平的比较

成年男性癫痫患者服药前与健康对照组比较, 所有甲状腺激素的水平均无统计学差异(P>0.05); OXC服药6个月后, TT4、FT4明显低于服药前(P<0.05); 而LEV、LTG治疗组的甲状腺激素水平与治疗前相比较, 无统计学差异(P>0.05)。见表2。

## 3 讨论

甲状腺激素是人体内至关重要的激素之一, 它主要促进机体能量代谢、生长发育, 并提高机体交感-肾上腺系统感受性, 及时应对应激反应。甲状腺激素受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素(TRH)和腺垂体分泌的促甲状腺激素(TSH)的调节, 由酪氨酸碘化再缩合形成。以三碘甲状腺原氨酸(T3)和甲状腺素(T4)两种形式存在。其中T4较多, 占90%以上, 但T3的生物活性却是T4的5倍之多, 只有游离的FT3、FT4才能入血。绝大多数的游离甲状腺激素以与甲状腺素结合球蛋白(TBG)结合的形式存在, 游离状态与结合状态可以相互转化。

国内外均有文献报道癫痫患者的患病率为男性高于女性<sup>[10,11]</sup>。男性癫痫患者较健康人群更容易出现内分泌功能的紊乱<sup>[12,13]</sup>。已有较多研究显示癫

表 1 癫痫患者人口学资料状况 (  $\bar{x}\pm s$  )

Tab.1 Demographic data of male patients with epilepsy (  $\bar{x}\pm s$  )

组别 Group	例数 Case	年龄 (岁) Age (Year)	病程 (年) Diseasecourse (Year)
OXC	16	28.30±4.65	7.69±7.18
LEV	11	29.00±6.12	3.42±5.53
LTG	11	27.00±3.21	5.57±2.37
P 值		0.85	0.08

表 2 癫痫患者用药前与健康对照组以及不同药物治疗组在治疗前后自身对照甲状腺激素比较 (  $\bar{x}\pm s$  )

Tab.2 Comparison of thyroid hormones between male patients with epilepsy before treatment and the healthy control group, and the different drug treatment groups before and after treatment (  $\bar{x}\pm s$  )

组别 Group	例数 Case	TT3	TT4	TSH	FT3	FT4
Pre-AEDs	38	1.96±1.16	90.88±31.24	2.76±1.54	4.90±2.72	14.99±1.17
CON	26	1.99±0.72	99.71±8.14	2.53±2.93	5.10±0.98	15.20±2.23
P (Before/After)		0.95	0.18	0.93	0.78	0.97
Pre-OXC	16	1.94±2.18	94.88±23.54	2.69±3.27	4.98±4.53	15.04±3.61
OXC	16	1.86±2.75	73.43±23.77	1.87±3.89	4.93±3.39	12.71±2.08
P (Before/After)		0.36	<0.001*	0.12	0.98	0.002*
Pre-LEV	11	1.95±1.76	89.13±34.67	2.86±1.94	4.89±1.84	14.92±1.83
LEV	11	1.89±3.80	90.32±15.95	3.10±1.74	4.97±1.39	14.49±4.75
P (Before/After)		0.79	0.96	0.88	0.95	0.89
Pre-LTG	11	1.97±3.56	91.57±11.51	2.80±0.97	4.78±4.27	14.95±4.56
LTG	11	2.10±1.27	97.00±21.88	2.37±0.98	4.55±1.32	14.78±0.82
P (Before/After)		0.23	0.42	0.82	0.52	0.98

痫本身及 AEDs, 特别是传统 AEDs 会对男性癫痫患者甲状腺激素产生复杂的影响, 致男性癫痫患者内分泌紊乱<sup>[6, 14-16]</sup>。而新型 AEDs 对男性癫痫患者内分泌影响的报道相对少见。因此, 本研究通过观察新诊断成年男性癫痫患者在使用 3 种不同新型 AEDs (OXC、LEV、LTG) 前后甲状腺激素的变化情况, 以了解其对男性癫痫患者甲状腺激素的影响。

AEDs 对甲状腺功能的影响, 主要有以下几点: 首先可干扰下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能, 进而对甲状腺激素的合成、分泌产生影响<sup>[17]</sup>; 其次, AEDs 能够对肝微粒体酶产生诱导作用, 加快体内甲状腺激素的代谢, 特别是肝酶诱导型 AEDs, 能够诱导肝酶 P450 系统, 使甲状腺激素代谢增加, 导致血清中甲状腺激素的水平下降<sup>[18-20]</sup>; 再者是竞争性结合到 TBG 上, 使外周甲状腺素 (T4) 增多, 并转化为活跃性 T4, 使 FT4 减少<sup>[18, 21, 22]</sup>; 还能够诱导体内 5'-脱碘酶, 使 T4 转化为 T3, 导致血清中 T4 明显减少<sup>[23]</sup>。因 T3 与甲状腺激素受体的亲和力比 T4 大 20 倍, T3 是负反馈调节的关键因素, 这可能

是为什么有些患者血清 T4 明显低下, 但 TSH 却不高的原因, 这种机制主要见于丙戊酸钠。丙戊酸钠还能通过对  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元的调节作用, 抑制下丘脑分泌生长激素, 生长激素水平下降使其促使的 TSH 分泌减少, 进而导致体内甲状腺激素分泌的减少<sup>[7]</sup>。

有研究对 40 例服用卡马西平抗癫痫治疗的癫痫患者分别就服药前、服药 2 个月和服药 12 个月的甲状腺激素水平进行检测, 发现在服用卡马西平 2 个月和 12 个月后 T4、FT4、TBG 水平均降低<sup>[24]</sup>。Bentsen 等<sup>[25]</sup>对 31 例未服用任何 AEDs 的癫痫患者随机予以卡马西平或丙戊酸钠单药治疗, 并在治疗前后分别测定患者血清甲状腺激素水平, 发现服用卡马西平的患者甲状腺素、T4、T3、反三碘甲状腺原氨酸 (rT3) 和 TBG 明显降低, 而服用丙戊酸钠的患者 T4、FT4、T3 也明显降低。Lossius 等<sup>[20]</sup>对 130 例服用卡马西平或丙戊酸钠进行单药治疗的癫痫患者服药期间和撤药 4 个月的甲状腺激素水平进行检测, 发现卡马西平组撤药后血清 FT4 水平明显提

升,丙戊酸钠组撤药后血清 FT3 水平下降。另一项研究对 35 例长期服用苯妥英钠或卡马西平的患者进行甲状腺激素测量, T4、FT4、FT3、rT3 的激素水平明显低于 19 名对照组, 但是不包括 T3 的水平。对这些患者进行临床检查并没有发现有功能性甲状腺功能减退的迹象<sup>[19]</sup>。

新型 AEDs 对甲状腺激素影响的报道较少, 多见于 OXC。国内有少量报道托吡酯对甲状腺激素的分泌无影响<sup>[26]</sup>。OXC 是卡马西平的酮类衍生物, 是一种新型、高效、广谱的 AEDs, 通过阻断电压门控钠离子通道及部分型钙离子通道, 同时抑制谷氨酸能兴奋性突触后电位, 已达到稳定细胞膜的目的, 进而起到控制癫痫的作用。国内外有研究发现 OXC 平能降低甲状腺激素的水平, Garoufi 等<sup>[27]</sup>对 23 例儿童癫痫患者甲状腺激素进行检测, 发现服用 OXC 8 个月、18 个月后的甲状腺激素水平与服药前比较, FT4 明显降低, TSH 升高, 差异均有统计学意义。李济世等发现服用高剂量 OXC (1 200 mg/d) 的癫痫患者, 其 FT4 显著低于健康对照组。但 OXC 对甲状腺激素影响的机制尚不明确<sup>[28]</sup>。

本研究中观察到男性癫痫患者服药前与健康对照组相比, 甲状腺激素水平无显著差异, 与既往研究一致<sup>[26, 28]</sup>。而服用 OXC 6 个月后, TT4、FT4 均明显低于服药前, 进一步证实 OXC 可能对癫痫患者甲状腺激素产生影响。对于有甲状腺功能异常的癫痫患者, 在控制癫痫的选药上, 除 OXC 外的新型 AEDs 可能是更合适的选择。

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 洪震. 癫痫流行病学研究. 中国现代神经疾病杂志, 2014, (11): 919-923.
- 3 朱衡亚, 刘泉坤, 王庄, 等. 甲状腺功能亢进伴癫痫样发作相关性临床分析. 现代中西医结合杂志, 2008, (30): 4766-4767.
- 4 张雄伟, 张以善, 宋晶, 等. 甲状腺功能亢进症患者治疗前后的脑功能及脑血流动力学改变. 临床神经电生理学杂志, 2006, (2): 87-89.
- 5 Zhang Y X, Shen C H, Lai Q L, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure*, 2016, 35: 72-79.
- 6 Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, et al. Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions. *Curr Drug Metab*, 2016, 17(6): 573-581.
- 7 Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Gomez-Lado C, et al. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*, 2007, 37(6): 426-430.
- 8 Luef G, Kramer G, Stefan H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients improves pre-existing sexual dysfunction. *Acta*

- Neurol Scand*, 2009, 119(2): 94-99.
- 9 Calabro R S, Italiano D, Pollicino P, et al. Oxcarbazepine-related retrograde ejaculation. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(2): 174-175.
- 10 Savic I. Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol*, 2014, 259: 38-43.
- 11 常琳, 王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- 12 Hamed SA. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(6): 807-819.
- 13 Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *Neurologist*, 2008, 14(3): 157-169.
- 14 Blume WT. Low fertility in men with epilepsy: unhappy, uninterested, unable. *Epilepsy Curr*, 2009, 9(3): 69-70.
- 15 Verrotti A, Loiacono G, Laus M, et al. Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol*, 2011, 31(4): 519-527.
- 16 Roste LS, Tauboll E, Haugen TB, et al. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. *Eur J Neurol*, 2003, 10(5): 501-506.
- 17 Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res*, 2010, 89(1): 89-95.
- 18 Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(7): 930-934.
- 19 Tiihonen M, Liewendahl K, Waltimo O, et al. Thyroid status of patients receiving long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters: a placebo-controlled thyroxine therapy trial. *Epilepsia*, 1995, 36(11): 1118-1125.
- 20 Lossius MI, Tauboll E, Mowinckel P, et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(1): 64-68.
- 21 Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*, 2004, 45(3): 197-203.
- 22 Verrotti A, Basciani F, Morresi S, et al. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol*, 2001, 25(1): 43-46.
- 23 Kim SH, Chung HR, Kim H, et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics*, 2012, 43(3): 135-139.
- 24 Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol*, 1989, 46(11): 1175-1178.
- 25 Bentsen KD, Gram L, Veje A. Serum thyroid hormones and blood folic acid during monotherapy with carbamazepine or valproate. A controlled study. *Acta Neurol Scand*, 1983, 67(4): 235-241.
- 26 喻良, 黄雨兰, 孙红斌, 等. 托吡酯与卡马西平对成年癫痫患者甲状腺激素的影响. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(3): 315-317.
- 27 Garoufi A, Koemtziou E, Katsarou E, et al. Lipid profile and thyroid hormone concentrations in children with epilepsy treated with oxcarbazepine monotherapy: a prospective long-term study. *Eur J Neurol*, 2014, 21(1): 118-123.
- 28 李济世. 奥卡西平治疗癫痫对甲状腺激素水平影响的观察. 贵州医药, 2016, 40(7): 728-730.

• 论 著 •

# 102例西藏地区癫痫患者共患抑郁、焦虑和抑郁伴焦虑的分析

赵梦娇<sup>1</sup>, 赵玉华<sup>2</sup>

1. 西藏大学医学院(拉萨 850000)

2. 西藏自治区人民医院 神经内科(拉萨 850000)

**【摘要】** 目的 分析西藏自治区癫痫患者共患抑郁、焦虑及抑郁伴焦虑的患病率及临床特点,旨在提高该地区诊疗水平。方法 对2017年1月-12月来西藏自治区人民医院神经内科住院的102例癫痫患者按照《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3)抑郁症、焦虑症的诊断标准,采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD 24项)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA 14项)进行抑郁、焦虑测定,并同时对不同性别、年龄、病程、发作频率、发作类型的癫痫患者共患抑郁、焦虑及抑郁伴焦虑情况进行分析。应用单因素分析对可能造成该地区癫痫患者共患抑郁、焦虑及抑郁伴焦虑的因素进行筛选,再用Logistic回归分析其影响因素。结果 102例患者中有35例(34.31%)共患抑郁,10例(9.80%)共患焦虑,54例(52.94%)共患抑郁伴焦虑。单因素分析结果显示,共患焦虑在病程、发作频率上差异有统计学意义( $P<0.05$ ),共患抑郁伴焦虑在发作频率上差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示:病程 $\leq 2$ 年的患者共患焦虑的可能性是病程 $> 2$ 年患者的10.1% [ $OR=0.101$ , 95% $CI(0.012, 0.915)$ ,  $P<0.05$ ],而发作频率不是共患焦虑的危险因素( $P>0.05$ );发作频率 $> 2$ 次/月癫痫患者共患抑郁伴焦虑的可能性是发作频率 $\leq 2$ 次/月患者的4.853倍 [ $OR=4.853$  95% $CI(2.024, 11.634)$ ,  $P<0.05$ ]。结论 西藏自治区癫痫患者共患抑郁、焦虑及抑郁伴焦虑的患病率较高,在诊治中应加强认识,给予恰当的预防及治疗,提高诊治水平。

**【关键词】** 癫痫; 共患病; 抑郁; 焦虑; 抑郁伴焦虑

## Clinical analysis of 102 Tibetan epilepsy patients comorbid with depression, anxiety, depression and anxiety

ZHAO Mengjiao<sup>1</sup>, ZHAO Yuhua<sup>2</sup>

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

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

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

**【Abstract】 Objectives** To analyze the prevalence and clinical features of depression, anxiety, depression and anxiety in Tibetan patients with epilepsy and to improve the diagnosis and treatment. **Methods** 102 patients with epilepsy, who had been admitted to the Department of Neurology of the People's Hospital of Tibet Autonomous Region from January 2017 to December 2017, were diagnosed according to the Chinese Standard Classification and Diagnostic Criteria for Mental Disorders (3rd Edition) (CCMD-3). The Hamilton depression scale (HAMD 24 items) and the Hamilton anxiety scale (HAMA 14 items) were used to measure depression and anxiety. Different genders, ages, durations, frequency of attacks, and seizures types were analyzed for depression, anxiety, depression and anxiety. Univariate analysis was used to screen the factors that may cause depression, anxiety, depression and anxiety in patients with epilepsy. Logistic regression was used to analyze the risk factors of depression, anxiety, depression and anxiety in patients with epilepsy. **Results** Among the 102 patients with epilepsy, 35 (34.31%) comorbid depression, 10 (9.80%) comorbid anxiety, and 54 (52.94%) comorbid depression and anxiety. Univariate analysis showed that there was a significantly statistical difference in the duration of the disease and the frequency of seizures in local patients with epilepsy

DOI: 10.7507/2096-0247.20180066

基金项目: 西藏大学研究生“高水平人才培养计划”(2016-GSP-038)

通信作者: 赵玉华, Email: drolyang@163.com

( $P < 0.05$ ). There was a statistically significant difference in the frequency of epileptic seizures and anxiety ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the probability of anxiety in patients with a disease duration of  $\leq 2$  years was only 10.1% of those with a course  $> 2$  years [ $OR = 0.101$ , 95% $CI$  (0.012, 0.915),  $P < 0.05$ ]; and the frequency of seizures was not an risk factors for epileptic comorbid with anxiety ( $P > 0.05$ ). The rate of depression and anxiety in patients with seizure frequency  $> 2$  times per month was 4.853 times higher than that of patients with seizure frequency  $\leq 2$  times per month [ $OR = 4.853$ , 95% $CI$  (2.024, 11.634),  $P < 0.05$ ]. **Conclusions** Tibetan patients with epilepsy have a high prevalence of depression, anxiety, depression and anxiety. In the diagnosis and treatment, we should strengthen the understanding and provide the appropriate prevention and treatment to improve the diagnosis and treatment level.

**【Key words】** Epilepsy; Comorbidit; Depression; Anxiety; Depression and anxiety

癫痫是多种原因导致的脑神经元高度同步化异常放电的临床综合征, 该病可在任何年龄段发病, 发作类型也多种多样, 是一种脑部疾患, 其特点是持续存在能产生癫痫发作的脑部改变, 并出现相应的神经生物学、认知、心理学以及社会学等方面的后果。确诊为癫痫至少出现一次癫痫发作<sup>[1]</sup>。临床表现具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点<sup>[2]</sup>。共患病 (comorbidit) 亦称共病、同病或合病, 系指同一个体同时存在两种或者多种且相互难分主次、缺乏必然因果关联的疾病<sup>[3]</sup>。关于癫痫的分类及每一种发作类型的治疗已有明确的指南, 但对于癫痫共患病及治疗仍在不断研究中。有研究表明精神障碍是癫痫最常见的共患病之一, 癫痫患者中精神障碍发生率高<sup>[4]</sup>。为了分析西藏地区癫痫患者共患抑郁、焦虑及抑郁伴焦虑的临床状况, 现对 2017 年 1 月-12 月在西藏自治区人民医院神经内科住院的 102 例癫痫患者共患抑郁、焦虑及抑郁伴焦虑情况进行连续性登记, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月-12 月在西藏自治区人民医院神经内科住院的癫痫患者进行研究。

### 1.2 诊断标准和方法

癫痫的诊断符合 2005 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 关于癫痫的定义; 癫痫的发作类型通过对患者详细的询问病史后, 依照 1981 年 ILAE 关于发作分类诊断标准确定。抑郁症、焦虑症按照《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版 (CCMD-3) 的诊断标准, 用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 24 项<sup>[5]</sup>、汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 14 项<sup>[6]</sup>进行评估。抑郁组为 HAMD 得分  $\geq 8$  分<sup>[7]</sup>且 HAMA 得分  $< 14$  分<sup>[6]</sup>; 焦虑组为 HAMD 得分  $< 8$  分且 HAMA  $\geq 14$  分; 抑郁伴焦虑组为 HAMD 得分  $\geq 8$  分且 HAMA  $\geq$

14 分。由经过培训的 1 名懂藏、汉语的医生协助, 采用交谈与观察的方式对患者评定当时或入组前 7 d 的情况。评定时间约 15 ~ 20 min。

采用详细的表格登记研究方法, 录入患者的一般情况 (性别、年龄、病程、发病频率、发作类型)、HAMD 得分、HAMA 得分状况。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析。计量资料用均数  $\pm$  标准差表示, 正态分布采用  $t$  检验, 非正态分布采用秩和检验方法; 计数资料用百分率表示, 首先采用  $\chi^2$  检验对计数型资料进行单因素分析, 单因素显著的指标继续进行 Logistic 回归分析, 以  $P$  值  $\leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

102 例患者, 男 64 例 (62.75%), 女 38 例 (37.25%); 年龄 18 ~ 65 岁, 平均 35.4 岁。癫痫分类: 全面强直-阵挛发作 75 例 (73.53%), 复杂部分性发作 11 例 (10.78%), 单纯部分性发作 6 例 (5.88%), 部分性发作继发全面性发作 10 例 (9.80%)。102 例患者中共患抑郁 35 例 (34.31%), 共患焦虑 10 例 (9.80%), 共患抑郁伴焦虑 54 例 (52.94%), 既无抑郁又无焦虑 3 例 (2.94%)。

### 2.2 单因素分析结果

性别、年龄、病程、发作频率和发作类型的 5 个因素在共患抑郁组和非抑郁组的差异均无统计学意义, ( $P > 0.05$ )。见表 1。

病程、发作频率 2 个因素在焦虑组和非焦虑组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 性别、年龄、发作类型 3 个因素在焦虑组和非焦虑组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

发作频率在抑郁伴焦虑和非抑郁伴焦虑组的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 性别、年龄、病程、发作类型 4 个因素在抑郁伴焦虑和非抑郁伴焦虑

表 1 当地癫痫患者共患抑郁的单因素分析 (n, %)

Tab.1 Univariate analysis of comorbid depression in local patients with epilepsy (n, %)

因素 Factor	抑郁组 Depression group	非抑郁组 Non-depressed group	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
性别 Sex				
男 Male	22 (62.9)	42 (62.7)	0.000	0.987
女 Female	13 (37.1)	25 (37.3)		
年龄 (岁) Age (Year)				
18 ~ 20	5 (14.3)	7 (10.4)	0.061	0.805
21 ~ 30	10 (28.6)	27 (40.3)	1.368	0.242
31 ~ 40	8 (22.9)	8 (11.9)	2.027	0.150
41 ~ 50	9 (25.7)	9 (13.4)	2.386	0.122
51 ~ 60	2 ( 5.7)	13 (19.4)	3.434	0.064
61 ~ 65	1 ( 2.9)	3 ( 4.5)	0.000	1.000
病程 (年) Duration of epilepsy (Year)				
≤ 2	20 (57.1)	30 (44.8)	1.407	0.236
> 2	15 (42.9)	37 (55.2)		
发作频率 Frequency of seizures				
≤ 2 次/月 ≤ 2 times/month	21 (60.0)	31 (46.3)	1.735	0.188
> 2 次/月 > 2 times/month	14 (40.0)	36 (53.7)		
发作类型 Seizures types				
单纯部分性发作 Simple partial seizure	2 ( 5.7)	4 ( 6.0)	0.000	1.000
复杂部分性发作 Complex partial seizures	4 (11.4)	7 (10.4)	0.000	1.000
部分继发全面性发作 Secondly generalized tonic-clonic seizure	3 ( 8.6)	7 (10.4)	0.000	1.000
全面强直-阵挛发作 Generalized tonic clonic seizure	26 (74.3)	49 (73.1)	0.016	0.900

表 2 当地癫痫患者共患焦虑的单因素分析 (n, %)

Tab.2 Univariate analysis of comorbid anxiety in local patients with epilepsy (n, %)

因素 Factor	焦虑组 Anxiety group	非焦虑组 Non-anxiety group	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
性别 Sex				
男	8 (80.0)	56 (60.9)	0.712	0.399
女	2 (20.0)	36 (39.1)		
年龄 (岁) Age (Year)				
18 ~ 20	0 ( 0.0)	12 (13.0)	0.489	0.484
21 ~ 30	5 (50.0)	32 (34.8)	0.365	0.546
31 ~ 40	1 (10.0)	15 (16.3)	0.004	0.950
41 ~ 50	1 (10.0)	17 (18.5)	0.053	0.817
51 ~ 60	3 (30.0)	12 (13.0)	0.937	0.333
61 ~ 65	0 ( 0.0)	4 ( 4.3)	0.000	1.000
病程 (年) Duration of epilepsy (Year)				
≤ 2	1 (10.0)	49 (53.3)	5.134	0.023

续表 2

因素 Factor	焦虑组 Anxiety group	非焦虑组 Non-anxiety group	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
> 2	9 ( 90.0)	43 (46.7)		
发作频率 Frequency of seizures				
≤2 次/月 ≤2 times/month	10 (100.0)	42 (45.7)	8.597	0.003
> 2 次/月 > 2 times/month	0 ( 0.0)	50 (54.3)		
发作类型 Seizures types				
单纯部分性发作 Simple partial seizure	0 ( 0.0)	6 ( 6.5)	0.016	0.901
复杂部分性发作 Complex partial seizures	0 ( 0.0)	11 (12.0)	0.386	0.535
部分继发全面性发作 Secondarily generalized tonic-clonic seizure	1 ( 10.0)	9 ( 9.8)	0.000	1.000
全面强直-阵挛发作 Generalized tonic clonic seizure	9 ( 90.0)	66 (71.7)	0.749	0.387

表 3 当地癫痫患者共患抑郁伴焦虑的单因素分析 ( n , % )

Tab.3 Univariate analysis of depression and anxiety in local patients with epilepsy ( n , % )

因素 Factor	抑郁伴焦虑组 Depression and anxiety group	非抑郁伴焦虑组 Non-depression and anxiety group	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
性别 Sex				
男 Male	32 (59.3)	32 (66.7)	0.596	0.440
女 Female	22 (40.7)	16 (33.3)		
年龄 (岁) Age (Year)				
18 ~ 20	7 (13.0)	5 (10.4)	0.159	0.690
21 ~ 30	21 (38.9)	16 (33.3)	0.339	0.560
31 ~ 40	7 (13.0)	9 (18.8)	0.643	0.422
31 ~ 40	6 (11.1)	12 (25.0)	3.373	0.066
51 ~ 60	10 (18.5)	5 (10.4)	1.330	0.249
61 ~ 65	3 ( 5.6)	1 ( 2.1)	0.153	0.696
病程 (年) Duration of epilepsy (Year)				
≤2	28 (51.9)	22 (45.8)	0.368	0.544
> 2	26 (48.1)	26 (54.2)		
发作频率 Frequency of seizures				
≤2 次/月 ≤2 times/month	18 (33.3)	34 (70.8)	14.300	0.000
> 2 次/月 > 2 times/month	36 (66.7)	14 (29.2)		
发作类型 Seizures types				
单纯部分性发作 Simple partial seizure	4 ( 7.4)	2 ( 4.2)	0.074	0.785
复杂部分性发作 Complex partial seizures	7 (13.0)	4 ( 8.3)	0.566	0.452
部分继发全面性发作 Secondarily generalized tonic-clonic seizure	4 ( 7.4)	6 (12.5)	0.281	0.596
全面强直-阵挛发作 Generalized tonic clonic seizure	39 (72.2)	36 (75.0)	0.101	0.751

组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

### 2.3 多因素分析

以抑郁、焦虑、抑郁伴焦虑分别为因变量，将

单因素分析有统计学意义 ( $P<0.05$ ) 及临床上认为可能有意义的因素作为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示病程 ≤2 年的癫痫患



表 4 当地癫痫患者共患抑郁、焦虑、抑郁伴焦虑影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting depression, anxiety, depression and anxiety in local patients with epilepsy

共患病类型 Type of comorbidity	因素 Factor	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ Value	P 值 P Value	OR 值 OR Value	95% CI
抑郁 Depression	年龄 Age	0.650	0.420	1.013	(0.981, 1.046)
	发作频率 Frequency of seizures	0.979	0.322	0.653	(0.281, 1.518)
焦虑 Anxiety	病程 Duration of epilepsy	4.165	0.041	0.101	(0.012, 0.915)
	发作频率 Frequency of seizures	0.000	0.996	0.000	(0.000, 0.001)
抑郁伴焦虑 Depression and anxiety	年龄 Age	3.417	0.065	0.332	(0.103, 1.069)
	发作频率 Frequency of seizures	12.538	0.000	4.853	(2.024, 11.634)

者共患焦虑的可能性是病程>2年患者的10.1% ( $P<0.05$ ,  $OR=0.101$ )；而发作频率不是癫痫患者共患焦虑的危险因素 ( $P>0.05$ )；发作频率>2次/月的癫痫患者共患抑郁伴焦虑的可能性是发作频率≤2次/月患者的4.853倍 ( $P<0.05$ ,  $OR=4.853$ )，且发病频率是癫痫患者共患抑郁伴焦虑的危险因素 ( $P<0.05$ )。见表4。

### 3 讨论

随着社会生活节奏加快、压力增大，抑郁、焦虑已成为被人们重视的精神障碍性疾病<sup>[8-10]</sup>。癫痫是一种能够导致脑部持久性改变的疾病，癫痫症状反复发作，需要长期服药，治疗时间长，严重影响了患者生活质量，同时给患者心理带来不同程度的影响，导致其存在明显的心理、行为障碍<sup>[11,12]</sup>，临床上对于癫痫的治疗，多侧重于控制癫痫发作，而容易忽视患者合并的情绪障碍<sup>[13]</sup>。因此，研究癫痫共患病及其临床特点是有必要的。目前已有研究表明，遗传、共同的解剖学基础、神经生理学、社会心理学，以及药物影响等都是癫痫共患抑郁、焦虑的重要机制<sup>[14,15]</sup>。

国内外研究癫痫共患抑郁、焦虑已成为热点，癫痫共患抑郁、焦虑的患病率不尽相同，共患抑郁者约占20%~55%，共患焦虑者约占11%~50%，均提示癫痫共患抑郁、焦虑的患病率较高<sup>[16-19]</sup>。本研究中癫痫患者共患抑郁者为34.31%，共患焦虑者9.80%，共患抑郁伴焦虑者52.94%，与一些报道癫痫共患抑郁、焦虑的患病率相一致<sup>[20]</sup>，但由于采用的调查方法、样本量等不同导致众多研究数据有很大差异，结果亦不同。本研究分别对癫痫共患抑郁、焦虑、抑郁伴焦虑分析，结果可能较现有研究报道有差异。该研究结果显示病程、发作频率在癫痫共患焦虑差异有统计学意义，与以往文献报道相

一致<sup>[21,22]</sup>，发作频率在癫痫共患抑郁伴焦虑上的差异有统计学意义。对于当地癫痫患者共患抑郁，本研究发现当地癫痫患者性别、年龄、病程、发作频率、发作类型在共患抑郁上均差异并无统计学意义，与部分研究结果相一致<sup>[23,24]</sup>。

近年来，研究认为如未及时发现癫痫共患抑郁、焦虑或治疗不恰当、不充分，有时会导致严重的后果<sup>[25]</sup>，提示临床中必须重视癫痫共患抑郁、焦虑及抑郁伴焦虑障碍，提高诊断率，给予综合治疗，提高其生活质量，今后需更多地关注癫痫共患抑郁、焦虑、抑郁伴焦虑患相关的临床分析。

### 参考文献

- Ngugi AK, Bottomley C, Fegan G, et al. Premature mortality in active convulsive epilepsy in rural Kenya: causes and associated factors. *Neurology*, 2014, 82(7): 582-589.
- 贾建平, 陈生弟. 神经病学(第7版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369.
- 秦炯. 重视对儿童癫痫共患病的认识与研究. *中华儿科杂志*, 2007, 45(8): 561-563.
- Chang HJ, Liao CC, Hu CJ, et al. Psychiatric disorders after epilepsy diagnosis: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(4): e59999.
- 张明园. 精神科评定量表手册. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 122-137.
- Begh IE, Bussone GD, Amico D, et al. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *J Headache Pain*, 2010, 11: 141-150.
- 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. *中国心理卫生杂志*, 1999, 12(增刊): 220-223.
- 胡强, 万玉美, 苏亮, 等. 中国普通人群焦虑障碍患病率的荟萃分析. *中华精神科杂志*, 2013, 46(4): 204-211.
- 邹韶红, 张亚林. 焦虑抑郁的治疗进展. *国外医学精神病学分册*, 2003, 30(3): 170-173.
- Farrant L, Gwyther L, Dinat N, et al. The prevalence and burden of pain and other symptoms among South Africans attending highly active antiretroviral therapy (HAART) clinics. *S Afr Med J*, 2012, 102(6): 499-500.



- 11 肖波. 癫痫的心理治疗和健康指导. 中国全科医学, 2001, 4(6): 438-439.
- 12 唐伟, 王威, 邹飒枫, 等. 108例成人癫痫患者生活质量与焦虑、抑郁相关性研究. 中国医药指南, 2009, 7(14): 47-48.
- 13 Salgado PC, Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 422-427.
- 14 孟令秋, 徐小林. 癫痫患者的心理健康: 关注焦虑症. 医学理论与实践, 2016, 29(11): 1431-1433.
- 15 陈哲萌, 丁美萍. 癫痫与抑郁共病的研究进展. 现代实用医学, 2014, 26(12): 1465-1467.
- 16 Munger Clary HM. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(5): 445.
- 17 Kanner AM. Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Curr*, 2011, 11(3): 90-91.
- 18 李倩, 陈邓, 谭戈, 等. 中国西部地区癫痫共患焦虑、抑郁状况及危险因素的调查与分析. 华西医学, 2017, 32(5): 649-654.
- 19 梁艳玲, 薛峥, 康慧聪, 等. 56例成年癫痫患者抑郁、焦虑的临床评估及危险因素分析. 神经损伤与功能重建, 2014, 9(1): 31-35.
- 20 Garcia-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. *Neurologist*, 2008, 14(6Suppl 1): 15-S25.
- 21 李亚新, 阎平建. 成年癫痫患者伴发抑郁焦虑症的临床分析. 实用医学杂志, 2007, (21): 3379-3380.
- 22 庞在英, 李春霞, 刘兆孔. 癫痫伴发抑郁和焦虑的临床特征分析. 山东医药, 2007, (13): 49-50.
- 23 Thomson EF, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1051-1058.
- 24 Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, *et al.* Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2001, 2(5): 481-489.
- 25 洪震. 癫痫患者的焦虑和抑郁. 中华内科杂志, 2008, 47(4): 74.

## • 综述 •

## 多模态磁共振成像在儿童癫痫中的研究应用



杨伟明<sup>1,2</sup>, 孙丹<sup>2</sup>, 刘智胜<sup>2</sup>

1. 江汉大学临床学院 儿科 (武汉 430000)

2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 神经内科 (武汉 430000)

**【摘要】** 癫痫是常见的神经系统疾病, 病理生理机制复杂, 一部分患者难以找到病因。核磁共振成像 (MRI) 是癫痫诊断, 尤其在癫痫灶定位方面的一项重要影像学技术。随着功能磁共振技术 (fMRI) 的不断进步, 在癫痫的诊治中日益突出, 可以从生化微结构水平及脑网络方面探讨其发病机制, 对明确病因具有重要意义, 从而有助于实施个体化精准治疗, 文章综述了近年来多模态 MRI 技术在癫痫领域的应用。

**【关键词】** 癫痫; 弥散张量成像; 扩散峰度成像; 神经突方向离散度和密度成像; 动脉自旋标记灌注成像; 磁共振波谱成像

癫痫是以脑神经元过度放电导致反复性、发作性、短暂性中枢神经系统功能异常为特征的慢性脑部疾病。任何年龄段均可发病, 以儿童期和青少年期常见。其临床表型多样, 病理生理机制至今尚未完全阐明, 且病因复杂, 早期病因识别有助于实施个体化精准治疗。近年来, 随着磁共振成像 (MRI) 技术的不断发展, 如扩散张量成像 (Diffusion tensor imaging, DTI)、扩散峰度成像 (Diffusion kurtosis imaging, DKI)、神经突方向离散度和密度成像 (Neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI) 等扩散成像技术, 及动脉自旋回波成像、磁共振波谱成像 (Magnetic resonance spectroscopy, MRS) 等, 不仅可获得脑组织形态结构信息, 而且可从分子、代谢微观角度, 甚至脑网络方面描述脑功能状态, 从而能够更深层次的探讨癫痫的病理生理机制, 对癫痫的病因识别提供帮助, 从而为临床提供更为精准、更具价值的影像信息。

## 1 弥散张量成像的应用研究

DTI 是从三维空间内扩散梯度敏感性脉冲方向观察水分子扩散的各向异性, 反应了组织的细微结构和功能改变<sup>[1]</sup>, 它能在活体无创地研究脑白质微结构, 现已广泛用于癫痫及其他中枢神经组织生理及病理改变的研究, 最近的 DTI 文章表明癫痫患者存在白质纤维束受损<sup>[2,3]</sup>。已有研究表明<sup>[4]</sup>, DTI 是大脑微结构变化的敏感指标, 能够先于结构影像发

现脑部微结构异常, 从而有助于患者及时治疗、延缓疾病进展及改善预后。

DTI 主要参数有平均扩散率 (Mean diffusivity, MD) 和部分各向异性 (Fractional anisotropy, FA)。MD 值反映了水分子扩散运动的快慢, 为各个方向扩散大小的平均值, 常用表观弥散系数 (Apparent diffusion coefficient, ADC) 表示。FA 值是反映水分子扩散各向异性程度的指标, 反映髓鞘对水分子扩散的限制, 其值越大, 则水分子扩散的各向异性程度越大。当髓鞘或神经元损伤时, 由于水分子在各方向上的弥散自由度均增加, FA 值会降低<sup>[5]</sup>。且 FA 值能够反映癫痫患者白质纤维损害的严重程度, 在癫痫患者致痫区脑组织中, FA 值一般降低, 而 MD 增加。白质变化在局灶性癫痫比全面性癫痫更明显。不同癫痫亚型的白质变化也不相同, 且在局灶性癫痫中白质变化和癫痫起始年龄以及发作持续频率相关<sup>[6]</sup>。

颞叶癫痫 (TLE) 是最常见的局灶性癫痫, 在脑部形态学改变之前存在致痫灶附近及远隔部位微结构异常<sup>[7]</sup>。许多 DTI 研究<sup>[8-10]</sup>发现 TLE 患者的病灶不仅局限于同侧颞叶, 还存在于颞叶外的广泛脑区, 认为 TLE 不仅是局灶障碍, 且存在脑网络异常。TLE 发作时, 患侧病灶的异常放电除引起局部神经元和邻近区域的异常外, 还可经由杏仁核、海马穹窿联合和前联合等到达对侧, 形成镜影病灶, 引起对侧颞叶结构神经元的死亡和减少, 使其弥散功能发生改变。另外 TLE 患者也常合并广泛的脑组织结构异常, 尤其以患侧大脑半球的白质异常改变最明显<sup>[11,12]</sup>。Otte 等<sup>[13]</sup>进行荟萃分析, 并证实存在颞叶和颞叶外白质 DTI 信号异常。有证据表明,

DOI: 10.7507/2096-0247.20180067

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFC1306202); 武汉市儿童神经疾病临床医学研究中心项目 (2014-160)

通信作者: 刘智胜, Email: liuzsc@126.com

与 TLE 密切相关的白质结构,如钩、弓状纤维束、扣带和外囊,FA 减小和 MD 增大最为突出,而对侧结构和胼胝体也受到影响,尽管程度较轻。此外,随着远离 TLE 发作区,异常程度似乎出现离心性下降<sup>[13,14]</sup>。这些研究均表明,TLE 患者存在致痫灶和致痫灶以外的损害,广泛的脑白质异常可能与痫性放电引起神经网络异常有关。

## 2 扩散峰度成像的应用研究

DKI 是 DTI 技术的延伸,它反映了生物组织非高斯分布水分子扩散运动。尤其在异质性扩散与组织微观结构方面具有较高的敏感性和特异性。它通过提供水分子的相关物理特征,反映生物组织成分和结构形态,为实现组织微结构检测提供科学依据<sup>[15]</sup>。近年来在癫痫的应用中逐渐增多,它是评价癫痫患者灰白质异常的有力工具,能够定量分析与疾病进展相关的神经网络异常,同时可为致痫灶的定位及量化脑部微结构异常提供重要信息。

它的特征参数值平均扩散峰度 (Mean kurtosis, MK) 为峰度在所有方向的平均值。在显示病灶的微细结构中, MK 值比 FA 及 MD 具有更高的敏感性和特异性。因此,它对水分子扩散不均一性的描述更加敏感,能更加细致地反映组织微结构的复杂程度,不仅可准确地判断纤维束的交叉,同时可表征脑部灰、白质结构。径向峰度 (Radial kurtosis, RK) 代表主要扩散正交方向上峰度的平均值,主要反映垂直于轴突方向扩散 (髓鞘等) 的峰度信息。在脑白质, RK 值较高,因细胞膜和髓鞘的阻碍导致水分子扩散运动偏离高斯分布,呈现出异质性非高斯分布<sup>[16]</sup>。峰度各向异性 (Kurtosis anisotropy, KA) 由峰度的标准差计算得出, KA 越大,组织结构越紧密、越规则, KA 越小越趋于各向同性扩散。这些峰度参数对评价大脑灰白质微结构的变化比 DTI 参数敏感性更高和更具特异性,而且它的参数图在评估疾病进程和治疗反应发挥着重要的作用<sup>[16]</sup>。

DKI 技术近几年主要应用于中枢神经系统疾病的研究,而在癫痫领域也逐渐增多。Zhang 等<sup>[17]</sup>在应用 DKI 技术对 15 例儿童癫痫的研究中发现,左侧颞叶及额叶的白质 FA 值存在异常。MD 值异常脑区有海马旁回及钩回的白质及灰质、右侧额叶及颞叶边缘系统。双侧额叶白质及右侧顶叶的灰质及白质 MK 值有明显差异,认为 DKI 对癫痫患者脑灰白质细微结构变化的检出较 DTI 的敏感性 & 特异性更高。Lee 等<sup>[18]</sup>在对 14 例特发性全身性

癫痫的 DKI 研究中,发现 DKI 可以很好显示丘脑-皮层广泛脑组织微结构的异常改变。研究还证实了 DKI 方法和包括 FA、MD 和 MK 在内的 DKI 指标,可以为特发性全面性癫痫患者神经组织的微结构复杂性特征提供更高的灵敏度和特异性,显示对侧的 FA, MD 或 MK 改变,提示通过边缘癫痫网络在单侧致痫灶以外的区域存在继发性脑部异常<sup>[19]</sup>。从而认为 DKI 对癫痫患者的灰、白质显示均表现较高特异性及敏感性。因此,在异质性扩散与组织微观结构方面,DKI 是十分敏感且具特异性的技术。

## 3 神经突方向离散度和密度成像的应用研究

NODDI 是基于模型的新型扩散磁共振技术,是一种专门建立了能够区分细胞内 (指被神经突起限制的空间)、细胞外 (指神经突起周围空间,含神经胶质细胞、胞体等) 和脑脊液等三种微结构环境而成像的磁共振成像形式。它将扩散成像的应用从白质扩展到灰质的微观结构<sup>[20]</sup>。NODDI 主要有两个微观结构参数:神经突内容积比 (Intra-neurite volume fraction, ICVF) 和神经突方向离散度 (Orientation dispersion index, ODI),前者反映神经突的密度 (Neurite density index, NDI),后者反映神经突方向的离散程度。ODI 有两个广义上的应用:在白质中,ODI 量化轴突的弯曲和分叉度,这对大脑连接成像有作用。特别是它有助于判定是否当前被认为具有交叉纤维的多个体素,实际上是包含了多条方向离散的,但沿着一个主要方向走行的纤维。在灰质中,ODI 量化树突蔓延的情况,可以直接反应灰质的复杂性。此外,由于神经突密度和方向离散度都会影响 FA 的大小,NODDI 能够探测出 FA 变化的具体原因<sup>[21]</sup>。

结构性 MRI 缺乏可检测病灶是 MRI 阴性难治性癫痫手术治疗失败的原因之一<sup>[22]</sup>。研究表明,局灶性皮层发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 是 MRI 阴性癫痫常见的病理因素,且常规 MRI 成像技术中很难检测到<sup>[2]</sup>。此外,FCD 可以累及单独一个皮层区域、不连续的几个皮层区域几个脑叶甚至是整个大脑半球<sup>[23]</sup>。FCD 的常见 MRI 特征包括皮质增厚、异常沟回,灰白质交界面模糊和皮层和皮层下灰质信号强度异常<sup>[24]</sup>。以前的研究表明,DTI 是鉴别 MRI 阴性癫痫患者异常的有用方法<sup>[25]</sup>。NODDI 作为扩散成像中的新方法可以分离微观结构变化中的各种因素,例如神经突密度和纤维分散取向。NODDI 技术也适用于白质和灰质<sup>[26]</sup>。因此,在怀疑 FCD 的 MRI 阴性癫痫患者中鉴别致病

灶有效<sup>[27]</sup>。

Rostampour 等<sup>[28]</sup>对 17 例常规 MRI 阴性癫痫患者行 NODDI 和 DTI 研究,发现在 8 例患者定性观察到 ODI 图像上皮层异常。在患者中检测到皮质下变化包括 FA 和 NDI 降低,左侧伏隔核 ODI 增加和右侧杏仁核体积增加。且回顾分析 8 例患者常规 MRI 发现,这些异常区域都观察到轻微皮层增厚。由于皮质增厚是 FCD 的 MRI 特征之一,这 8 例患者被视为潜在的 FCD 患者。在 8 例患者中,可见到 NDI 和 FA 减少以及 MD 增加。鉴于 MD 增加可能是由于细胞外空间扩增加造成的,可能是由神经元畸形或细胞丢失所致,并且 FA 的减少可能是由于神经元密度降低,神经元离散增加,轴突直径减少和脱髓鞘而造成的,而 NDI 和 ODI 改变分别显示神经元密度的减少和神经元分散度的增加。因此 NODDI 联合 DTI 可以确定上述变化的主要原因。Winston 等<sup>[27]</sup>发现 3 例 FCD 患者和 1 例结节性硬化患者 NDI 降低,1 例 MRI 阴性癫痫患者 NDI 降低和 ODI 升高。在识别微结构改变时 ODI 参数较 DTI 和常规 MRI 更敏感,从而认为 NODDI 可以提高 MRI 阴性癫痫患者皮层和皮层下灰质微结构改变的检出率,为癫痫病因检测提供依据。

#### 4 动脉自旋回波标记成像的应用研究

动脉自旋回波标记 (Arterial spin labeling, ASL) 是指利用选择性的反转脉冲标记供血动脉中的水质子,使其成为内源性对比剂,通过组织 T1 值或磁化率的变化来反映组织局部的血流量(即灌注量)。磁化标记后对组织进行灌注成像,采集得到的图像称为标记像,其包含了原来的静态组织和后来流入成像区域标记血液的信息。为了消除静态组织的信息,用未经标记的血液对成像区进行灌注成像,所得的图像称为控制像。将标记像和控制像进行减影,从而获得组织灌注参数图<sup>[29]</sup>。ASL 技术具有无创、简便及成本低等优点,有着明显的临床应用潜力,已广泛用于临床实践中。

ASL 在癫痫发作成像方面较核医学技术具有优势,因为放射性示踪剂在发作时给药,然后即时采集图像。而 MRI 灌注的潜在优势则是发作间期成像。目前常规解剖学 MRI 技术在癫痫患者的评估中应用广泛,而 ASL 灌注技术的应用,在一定程度上能够替代核医学检查,且更便捷、高效、无辐射。有研究结果表明,ASL 与核医学灌注或代谢显像方法得到的结果类似,即发作间期呈局灶性低灌注和临近发作期呈高灌注表现<sup>[30]</sup>。

急性脑病双向发作伴后期弥散减低 (Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AESD) 是急性脑病中最常见的亚型,通常出现惊厥持续状态、丛集性惊厥发作、意识障碍及双向抽搐等表现,在双向抽搐发作期间,一些患者表现为持续性意识障碍,但 20%~30% 的患者仅有轻度或无意识障碍,且不伴其他神经系统症状<sup>[31]</sup>。早期影像学检查多无异常,早期鉴别 AESD 与复杂型热性惊厥仍存在困难。Kuya<sup>[32]</sup>等对 1 例 AESD 患儿 MRI 研究发现,第 1 天可见双侧额叶脑血流量 (Cerebral blood flow, CBF) 减低。有研究表明,单光子发射 CT (SPECT) 成像在早期阶段同样可见双侧额叶灌注减低<sup>[33]</sup>。SPECT 成像对热性惊厥的研究发现,无论简单型或复杂型热性惊厥,超过半数热性惊厥患者可见发作后局部 CBF 减低,且程度范围较 AESD 较轻,并局限于单侧额颞叶<sup>[34]</sup>。ASL 在脑病中的应用,有助于患者 AESD 的早期诊断,及时有效治疗,从而改善预后。

Wolf 等<sup>[35]</sup>首次使用 ASL 技术对 12 例顽固性额叶癫痫患者和 12 名健康对照个体进行评估,结果发现与对照组相比,患者双侧额叶的 CBF 呈现出明显的不对称,癫痫侧的 CBF 与对侧相比明显降低;与对照组相比,患者全脑的 CBF 也明显降低,与 PET 得到的结果一致。沈连芳等<sup>[36]</sup>将内侧 TLE 患者分为部分发作组与继发全面发作组,应用 ASL 技术进行研究,发现继发全面发作组患者部分脑区功能受损更严重,丘脑在继发全面发作的癫痫活动中起重要作用,提示癫痫活动通过特定网络向远处脑区传播。虽然目前 ASL 技术还不是临床用于癫痫发作期和发作间期灌注成像的主要方法,但其在识别与癫痫发作有关的异常灌注脑组织方面具有重要意义,相信将来会得到更广泛的应用。

#### 5 磁共振波谱成像的应用研究

结构成像是检测癫痫病灶的基本手段,尤其是磁共振技术。MRS 所取得的代谢相关信息,可作为诊断致痫灶的补充或替代性标志物。癫痫病因复杂,涉及到代谢、免疫、皮质发育畸形等众多因素,不同的致病因素都可导致微结构病理及生化异常,MRS 能早期从分子水平反映癫痫病灶细胞生化和代谢状态的改变,对于疾病早期尚未出现结构异常的脑区具有提示作用,近年来在癫痫中应用广泛,特别是 TLE,其在癫痫患者评估中的应用价值取决于该技术检测出代谢改变区域的能力。它的物理学原理和 MRI 一样,通过接受组织的自由衰减信

号,经过快速傅里叶转换成振幅-频率形式的曲线来反映组织的代谢改变。

质子 MRS 成像是癫痫中最常用的检查方法。涉及氢质子波谱测定的常见物质有乙酰天冬氨酸类(NAA)、肌酸/磷酸肌酸类(Cr)、胆碱/磷酸胆碱类(Cho)、乳酸(Lac)和谷氨酰胺及谷氨酸复合物(Glx)等。NAA 峰为<sup>1</sup>H-MRS 最主要的波峰,它广泛存在于神经元和轴突的线粒体内,是神经元密度及活性的标志物<sup>[37]</sup>。Cr 在脑内分布相对恒定,在波谱分析中用作参照物。Cho 是细胞膜磷脂代谢的成分之一,参与磷脂的合成、分解代谢和髓鞘的形成,其改变反映胶质细胞数量的变化。Lac 是糖酵解的终产物,它的出现提示有氧呼吸不再有效进行。乳酸通常不会在成人 MRI 上检测到,在癫痫发作之后及线粒体脑病患者中可检测到乳酸峰。Glx 存在于神经元及神经胶质细胞中,它在癫痫发作期峰值增高。可见其在研究病理生理改变方面占有重要地位。

海马硬化型 TLE 的病理改变为海马 CA1、CA4 区的神经元缺失及神经胶质细胞增生,其严重程度与海马萎缩及 T2WI 高程度相一致<sup>[38]</sup>。然而,在非海马硬化的 TLE 患者,常规 MRI 上无形态学改变,MRS 可早期检测到神经元轻微的病理改变和代谢物功能紊乱。Ohata 等<sup>[39]</sup>发现,NAA/(Cr+Cho) 比值降低是反映神经元改变的理想指标,国内外都以 NAA/(Cho+Cr) 比值作为参考标准,NAA/(Cho+Cr) 比值减小反映了神经元缺失或胶质增生。研究表明在 MRI 阴性的 TLE 患者中,患侧海马可出现 N-乙酰天门冬氨酸复合物(NAA)/肌酸(Cr) 等比值减低<sup>[40]</sup>,其有助于致痫灶的定侧定位诊断。

青少年肌阵挛癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)是一种常见的特发性癫痫综合征。长期以来认为这类患者在神经影像学上无改变。近年来,以体素为基础的形态学测量学研究证实 JME 患者额叶皮质-丘脑网络发生改变,且皮层下结构变化更明显<sup>[41]</sup>,fMRI 可发现 JME 存在丘脑-运动皮质网络异常<sup>[42]</sup>,MRS 研究表明额叶内侧、旁中央区及丘脑 NAA/Cr 比值下降<sup>[43]</sup>,支持这一假说。Zhang 等<sup>[44]</sup>根据物质分类对 JME 的 MRS 结果进行 Meta 分析发现,JME 的主要受累脑区为丘脑、额叶、枕叶、后扣带回、纹状体和岛叶等,其中以丘脑与额叶皮质代谢物浓度改变的联系最密切。一般癫痫患者患侧的 NAA/Cr、NAA/Cho、NAA/(Cho+Cr) 值均低于对侧和正常人,Cho/NAA、Cr/NAA 值高于对侧和正常人,提示患侧神经元的线粒体代谢功能障碍或

胶质细胞增生。

综上,癫痫患者脑内存在微观结构异常改变,多模态 MRI 在癫痫的应用上取得了较大的进展并显示出了巨大潜能。ASL 可以反映组织局部血流灌注,MRS 在神经遗传代谢性疾病及皮质发育畸形等诊断中具有重要作用,DTI 与 DKI 分别反映生物组织高斯与非高斯分布水分子扩散运动,NODDI 能够反映神经突的密度及神经突方向的离散程度。它们都从微观组织结构变化的角度反映了癫痫患者脑组织病理生理学改变,有助于进一步了解其发病机制,明确病因,为临床提供有价值的信息。然而这些技术仍有其局限性及不足之处,将这些技术联合应用,将为癫痫患者的早期定性定位诊断、病情评估和指导治疗带来更为深远的影响及效益,使癫痫的诊治水平不断提高。相信随着 MRI 技术的不断进步,将在癫痫的诊断和治疗方面发挥更大潜能。

#### 参考文献

- 1 Winston GP. The potential role of novel diffusion imaging techniques in the understanding and treatment of epilepsy. *Quant Imag Med Surg*, 2015, 5(2): 279-287.
- 2 Widjaja E, Geibprasert S, Otsubo H, *et al*. Diffusion tensor imaging assessment of the epileptogenic zone in children with localization-related epilepsy. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(10): 1789-1794.
- 3 Widjaja E, Kis A, Go C, *et al*. Abnormal white matter on diffusion tensor imaging in children with new-onset seizures. *Epilepsy Res*, 2013, 104(1-2): 105-111.
- 4 Bao Y, He R, Zeng Q, *et al*. Investigation of microstructural abnormalities in white and gray matter around hippocampus with diffusion tensor imaging (DTI) in temporal lobe epilepsy (TLE). *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 44-49.
- 5 Prayer D, Barkovich AJ, Kirschner DA, *et al*. Visualization of non structural changes in early white matter development on diffusion weighted MR images: evidence supporting premyelination anisotropy. *Am J Neuroradiol*, 2001, 22(8): 1572-1576.
- 6 Slinger G, Sinke MRT, Braun KPJ, *et al*. White matter abnormalities at a regional and voxel level in focal and generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 2016, 12: 902-909.
- 7 Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, *et al*. Identification of abnormal neuronal metabolism outside the seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 355-366.
- 8 Jr EJ, Thompson PM, Stern JM, *et al*. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(2): 186-194.
- 9 Chiang S, Levin HS, Wilde E, *et al*. White matter structural connectivity changes correlate with epilepsy duration in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2016, 120: 37-46.
- 10 Liu Z, Xu Y, An J, *et al*. Altered brain white matter integrity in temporal lobe epilepsy: A TBSS study. *J Neuroimaging*, 2015, 25(3): 460-464.

- 11 Ahmadi ME, Hagler DJ, McDonald CR, *et al.* Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(9): 1740-1747.
- 12 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(9): 2007-2018.
- 13 Otte WM, van Eijsden P, Sander JW, *et al.* A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 659-667.
- 14 Concha L, Kim H, Bernasconi A, *et al.* Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2012, 79(5): 455-462.
- 15 Kelm ND, West KL, Carson RP, *et al.* Evaluation of diffusion kurtosis imaging in ex vivo hypomyelinated mouse brains. *NeuroImage*, 2016, 124: 612-626.
- 16 Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *Am J Roentgenol*, 2014, 202(1): W26-33.
- 17 Zhang Y, Yan X, Gao Y, *et al.* A preliminary study of epilepsy in children using diffusional kurtosis imaging. *Clin Neuroradiol*, 2013, 23(4): 293-300.
- 18 Lee CY, Tbesha A, Spampinato MV, *et al.* Diffusion kurtosis imaging reveals a distinctive pattern of microstructural alternations in idiopathic generalized epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(3): 48-155.
- 19 Zhang Y, Gao Y, Zhou M, *et al.* A diffusional kurtosis imaging study of idiopathic generalized epilepsy with unilateral interictal epileptiform discharges in children. *J Neuroradiol*, 2016, 43(5): 339-345.
- 20 薛冰, 于兵, 黄明珠, 等. 神经突方向分散度和密度成像技术的应用进展. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(12): 896-898.
- 21 邵涵钰. 利用新型扩散成像技术研究年老对大脑微观结构的影响. *磁共振成像*, 2016, 7(3): 218-225.
- 22 Téllez-Zenteno JF, Hernández RL, Moienafshari F, *et al.* Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2): 310-318.
- 23 Fauser S, Sisodiya SM, Martinian L, *et al.* Multi-focal occurrence of cortical dysplasia in epilepsy patients. *Brain A J Neurol*, 2009, 132(8): 2079-2090.
- 24 Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Neuropediatrics*, 2005, 5(5): 2-11.
- 25 Peng S, Vayenas N. Maintainability analysis of underground mining equipment using genetic algorithms: case studies with an lhd vehicle. *J Min*, 2014, 2014(1): 1-10.
- 26 Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, *et al.* NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*, 2012, 61(4): 1000-1016.
- 27 Winston GP, Micalef C, Symms MR, *et al.* Advanced diffusion imaging sequences could aid assessing patients with focal cortical dysplasia and epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014, 108(2): 336-339.
- 28 Rostampour M, Hashemi H, Najibi SM, *et al.* Detection of structural abnormalities of cortical and subcortical gray matter in patients with MRI-negative refractory epilepsy using neurite orientation dispersion and density imaging. *Physica Medica*, 2018, 48: 47-54.
- 29 Chen TY, Chiu L, Wua TC, *et al.* Arterial spin-labeling in routine clinical practice: a preliminary experience of 200 cases and correlation with MRI and clinical findings. *Clin Imag*, 2012, 36: 345-352.
- 30 Urbach H. Imaging of the epilepsies. *Eur Radio*, 2005, 15(3): 495-500.
- 31 Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, *et al.* Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology*, 2006, 66(9): 1304-1309.
- 32 Kuya K, Fujii S, Miyoshi F, *et al.* A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Utility of arterial spin labeling sequence. *Brain Dev*, 2016, 39(1): 84-88.
- 33 Kamijo Y, Soma K, Kondo R, *et al.* Transient diffuse cerebral hypoperfusion in Tc-<sup>99m</sup> HMPAO SPECT of the brain during withdrawal syndrome following acute barbiturate poisoning. *Vet Hum Toxicol*, 2002, 44(6): 348-350.
- 34 Dierckx RA, Melis K, Dom L, *et al.* Technetium-<sup>99m</sup> hexamethylpropylene amine oxime single photon emission tomography in febrile convulsions. *Eur J Nucl Med*, 1992, 19(4): 278-282.
- 35 Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, *et al.* Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. *Am J Neuroradiol*, 2001, 22(7): 1334-1341.
- 36 沈连芳, 张志强, 王正阁, 等. 脑灌注磁共振成像观察内侧颞叶癫痫部分及继发全面发作. *中国医学影像技术*, 2012, 28(4): 626-629.
- 37 Caruso PA, Johnson J, Thibert R, *et al.* The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of epilepsy. *Neuroimag Clin N Am*, 2013, 23(3): 407-424.
- 38 Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: A critical review. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 34-39.
- 39 Obata T, Someya Y, Suhara T, *et al.* Neural damage due to temporal lobe epilepsy: dual-nuclei (proton and phosphorus) magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2004, 58(1): 48-53.
- 40 Xu MY, Ergene E, Zagardo M, *et al.* Proton MR spectroscopy in patients with structural MRI-negative temporal lobe epilepsy. *J Neuroimaging*, 2015, 25(6): 1030-1037.
- 41 Swartz BE, Spitz J, Vu AL, *et al.* Heterogeneity of anatomic regions by MR volumetry in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134(4): 300-308.
- 42 Jiang S, Cheng L, Liu Z, *et al.* Altered local spontaneous brain activity in juvenile myoclonic epilepsy: A preliminary resting-state fMRI study. *Neural Plast*, 2016, 5: 1-7.
- 43 Lin K, Jr HC, Lin J, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1191-1200.
- 44 Zhang L, Li H, Hong P, *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy in juvenile myoclonic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*, 2016, 121: 33-38.

# 脑电图在克雅氏病中特征及诊断价值



康慧聪<sup>1#</sup>, 李存<sup>1#</sup>, 刁新聪<sup>2</sup>, 朱遂强<sup>1</sup>

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 神经内科 (武汉 430030)

2. 上海市第六人民医院 放射介入科 (上海 200233)

**【摘要】** 脑电图 (EEG) 是克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 临床诊断的重要辅助检查, 反应了不同疾病阶段非特异性脑功能改变及特征性异常。CJD 的 EEG 改变随病程阶段而变化, 早期主要表现为非特异性弥漫性慢波及额部节律性  $\delta$  活动, 中期则出现特征性的周期性尖慢复合波 (Periodic sharp wave complexes, PSWC), 至晚期则再次呈现非典型特征表现为类似昏迷状态的慢波及低电压活动。因此具有诊断价值的 PSWC 与检测时间密切相关, 其敏感性一般但特异性较高, 特别是对散发性 CJD (Sporadic CJD, sCJD), 与朊蛋白基因 129 密码子的多态性相关, 都见于 MM 及 MV 型患者。遗传性 CJD 中 PSWC 仅见于 10% 患者, 医源性 CJD 中 PSWC 与接触部位明确相关, 变异性 CJD 中无 PSWC 报道。总体而言 EEG 是 CJD 临床诊断的重要标准, 且可从一定程度上提示疾病的临床分期, 对疑诊 CJD 的患者定期复查监测至关重要。

**【关键词】** 克雅氏病; 脑电图; 周期性尖慢复合波; 临床诊断标志物

克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 是一种快速进展的、致命的、可传染/遗传的海绵状脑病 (Transmissible spongiform encephalopathies, TSEs), 其核心发病机制为以  $\alpha$  螺旋为主的正常细胞朊蛋白 (Cellular prion protein, PrP<sup>C</sup>) 异构为以  $\beta$  折叠为主的致病性朊蛋白 PrP<sup>Sc</sup> [Sc 代表羊瘙痒病 (scrapie), 一种动物罹患的 TSEs]。

CJD 依病因分为散发性 CJD (sporadic CJD, sCJD)、家族性 CJD (familial CJD)、医源性 CJD (iatrogenic CJD) 及变异性 CJD (variant CJD)。sCJD 是最常见的类型, 约占 85%, 基于朊蛋白的编码基因 PRNP129 密码子等位基因及蛋白酶抗性 PrP<sup>Sc</sup> 片段大小分为 6 种类型 MM1, MM2, MV1, MV2, VV1, VV2; fCJD 为 PRNP 突变所致, 约占 15%; iCJD 为医疗诊疗过程导致的传播致病, vCJD 为牛海绵状脑病即疯牛病传播给人类所致, 两者相加约占不到 1%<sup>[1]</sup>。

CJD 的早期临床诊断需排除各种可治性的导致快速进展性痴呆的病因, 然而其早期临床表现的多样性及不典型性使其诊断难度极大。除临床症状外, CJD 的诊断很大程度上依赖于各种辅助检查, 包括 EEG、脑脊液神经损伤标志物、核磁共振 (MRI) 等。多年来, EEG 一直是 CJD 临床诊断的

重要手段, 周期性尖慢复合波 (Periodic sharp wave complexes, PSWC) 是 CJD 的典型 EEG 改变, 并被纳入 WHO 诊断标准。然而 CJD 患者的 EEG 改变依不同病因类型各具特征, 特别是 sCJD 患者不同分子类型 EEG 表现迥异。本文就各临床亚型 CJD 患者中 EEG 改变特征及其临床诊断价值进行综述, 旨在从 EEG 角度提高 CJD 临床早期诊断率。

## 1 散发性克雅氏病脑电图特征

sCJD 患者的 EEG 表现随着病程的演进而发生改变。在疾病早期及终末期, EEG 主要为非特异性改变, 特异性 PSWC 出现在中期, 是 sCJD 诊断中最有价值的 EEG 改变, 敏感性达 64~67%, 特异性则高达 74%~91%<sup>[2,3]</sup>。

### 1.1 散发性克雅氏病特征性脑电图改变

sCJD 患者 EEG 依睡眠-觉醒状态而改变, 在觉醒状态下, PSWC 是 sCJD 特征性改变, 可发生在 2/3 的 sCJD 患者中, 其阳性预测值为 95%, 因此 PSWC 包括在世界卫生组织 1998 年的 CJD 诊断标准中<sup>[4]</sup>。PSWC 典型形态表现为尖波 (双相或三相)、复合波 (由棘波、多棘波及慢波组成), 时程 100~600 ms, 发放周期为 0.5~2.0 s, PSWC 发放间歇期为全导低幅慢波<sup>[5]</sup>。从电极空间分布而言, PSWC 常为双侧, 在额部及中央前中线区最明显, 但临床上也常见单侧分布或一侧优势, 常提示患者处于疾病早期且尚未出现弥漫性皮层受损。且研究表明此类一侧优势的 PSWC 随病程进展将逐渐



发展为典型双侧 PSWC<sup>[6]</sup>。而在睡眠过程中 PSWC 可能会消失, sCJD 患者睡眠期的 EEG 改变常有以下 3 种类型: ① 清醒期 PSWC 持续存在; ② 假性周期性放电, 表现为半节律性  $\theta$ - $\delta$  波, 间隔周期约 1 min 左右; ③ 非节律性 0.5 ~ 4.0Hz 的类似非快速动眼期 (Non-rapid eye movement, NREM) 睡眠波的慢波发放<sup>[7]</sup>。

PSWC 的出现和神经元丢失的数量成正比, 因此双侧弥漫性 PSWC 通常只出现在 sCJD 神经元丢失严重的中晚期。Sujith 等<sup>[8]</sup>发现 sCJD 患者不同临床阶段的 EEG 特征不同, 临床 II 期的患者 EEG 以背景活动弥漫性慢波及非周期性三相波为特征, 进展至 III 期的患者则表现为弥漫性周期性放电及三相波。因此, PSWC 是否出现可能取决于进 EEG 检查的时间, 如果在疾病早期进行 EEG 检查, 可能并不会发现特征性的 PSWC, 如临床怀疑 sCJD, 定期复查 EEG 至关重要。

值得注意的是并非所有的 sCJD 患者在病程中都会出现 PSWC。研究发现 PRNP 基因 129 密码子的基因型与 sCJD 患者 PSWC 的发生率相关, 典型的 PSWC 主要发生在 MM 基因型的患者, 在 VV 基因型的患者中并没有发现<sup>[9,10]</sup>, 与不同基因型出现的特征性 MRI 表现类似, 因此 EEG-PSWC 结合 MRI 有助于区分不同的 sCJD 亚型。

除 CJD 外, PSWC 也多见于其他神经系统疾病中, 如代谢性脑病、缺血缺氧性脑病和中毒性脑病。单侧 PSWC 在急性单侧脑损伤中也很常见, 如脑栓塞、脑炎、脑肿瘤或脑脓肿。长间歇的 PSWC 也可发生在苯环己哌啶或氯胺酮中毒的患者中。从形态学而言, 偏侧 PSWC 与急性脑损伤导致的周期性偏侧痫样放电 (Periodic lateralized epileptiform discharges, PLED) 十分类似, 临床可从以下方面鉴别两者<sup>[6,11]</sup>: 首先 PLED 常为一过性 EEG 改变, 其波幅及周期重复率随疾病病程而降低, 通常于 2 周内消失; 其次 PLED 常伴随临床癫痫发作; 最后 PLED 常不受睡眠觉醒状态的影响。非阵挛性全面性癫痫持续状态和由于缺氧或者中毒导致的阵发性抑制形态也可以导致产生类似 PSWC 的 EEG 模式, 但典型的临床症状及病史不难和 sCJD 鉴别。

### 1.2 散发性克雅氏病非特异性脑电图改变

特征性 EEG 改变在 CJD 病程的早期或者终末期可能并不会出现。在疾病早期 EEG 出现弥漫性非特异性慢波、混合性局灶性慢波 (夹杂  $\theta$  波或  $\delta$  波节律) 或额部间歇性节律性  $\delta$  波 (Frontal intermittent rhythmic delta activity, FIRDA) 样波。

FIRDA 是指普通单相  $\delta$  波的爆发, 平均频率为 2.5 Hz, 可表现为正弦样波形。FIRDA 可能是非对称的, 非节律性的并且可能包含  $\theta$  波<sup>[6,12]</sup>。

FIRDA 的出现代表了最初的脑功能障碍, 因此其对于诊断 CJD 的特异性不高。它还可出现在其它局灶性或弥漫性颅脑疾病中, 如肿瘤、癫痫、中毒或代谢性脑病和脑血管疾病。

尽管 sCJD 患者早期 EEG 改变非特异性, 但 FIRDA 以及间歇性局部和单侧  $\delta$  波结合临床病史应考虑 sCJD 的可能, 建议在疾病的进展期复查 EEG 以期捕捉到典型 PSWC, 有助于临床诊断<sup>[13]</sup>。

在病程晚期, 周期性 EEG 波形的出现强度将会逐渐降低并最终消失。一项研究对一具尸检确诊的 sCJD 患者进行反复 EEG 监测, 14 个月病程中进行了 34 次 EEG, 对比分析发现最典型的 PSWC 出现在病程的第 15 周。发病 5 个月后, 周期性 EEG 波形的出现强度开始下降, 在 10 ~ 13 个月期间周期性 EEG 改变从特征性的 PSWC 到周期性波形完全消失。周期性波形的消失伴随着临床上口周反射、腱反射、口咽自动症和肌阵挛的消失。该患者在病程 14 个月后未出现特征性的 PSWC, 去世前 3 d 的 EEG 表现为等电位周期的  $\delta$  波和尖慢复合波交替出现。还有研究发现终末期 sCJD 患者 EEG 常表现为反应性慢波为主的昏迷样波及低电压活动<sup>[14-16]</sup>。

### 1.3 散发性克雅氏病中癫痫发作及临床下电发作特征

据报道, 在病程晚期, 15% ~ 20% 左右的 sCJD 患者会出现局灶性运动性或全面性癫痫发作<sup>[17,18]</sup>, 但在 sCJD 的所有临床症状中, 癫痫发作十分少见, 仅见于 3% 的患者<sup>[19]</sup>。在极少情况下, EEG 和临床症状还可提示癫痫持续状态, 包括局灶性癫痫持续状态、复杂部分性癫痫持续状态、非惊厥性癫痫持续状态及全面性癫痫持续状态均有报道<sup>[20-22]</sup>。

临床上 sCJD 患者的 EEG 表现考虑为非惊厥性癫痫持续状态 (Nonconvulsive epilepticus status, NCSE) 时, 必须仔细与 PSWC 鉴别, 特别是应用苯二氮卓类抗癫痫药物也可显著抑制 PSWC<sup>[23]</sup>, 因此不能以此作为 NCSE 的诊断依据, 鉴别过程中 NCSE 的临床表现至关重要, 特别是与 EEG 改变具有明确锁时关系的运动症状及意识改变, 如苯二氮卓类药物应用后, EEG 与临床症状同时显著缓解则高度支持 NCSE 的诊断。另外, PSWC 易受外界环境刺激的影响而改变, 而 NCSE 的痫样放电则与外界刺激无关。



## 2 医源性克雅氏病典型脑电图特征

iCJD 的 EEG 表现和 sCJD 的脑电图表现非常相似。非特征性 EEG 改变, 比如局部弥漫性慢波、FIRDA、单侧或双侧 PSWC 都可以在 iCJD 患者的 EEG 中见到。然而 iCJD 由于脑局部接种所致, 其 EEG 表现更易局限于接种部位, 尤其是在疾病的早期。国外有研究报道了 1 例外科手术 14 年之后出现的 iCJD 患者, 其单侧 PSWC 的部位和硬脑膜移植的部位相一致, 并且单侧 PSWC 最终也会演变为特征性的双侧对称性 PSWC<sup>[24]</sup>。

曾有研究报道了 2 例因接触污染的深部电极而致 iCJD 病例<sup>[6, 25]</sup>, 连续的 EEG 检测发现其进程如下: ① 感染电极部位的局灶性进展性慢波; ② FIRDA 样的周期性额部 δ 波 (17 ~ 19 个月, 并且以污染电极的局部接种部位占明显优势); ③ 混合的尖慢 θ 波; ④ PSWC, 开始是混合的, 后转变为典型的; ⑤ PSWC 的分散, 并且伴随着其振幅的逐渐衰减。因此, iCJD 患者的 EEG 改变是一个从感染部位的局灶性慢波到特征性 PSWC 的进展过程。

## 3 遗传性克雅氏病典型脑电图改变特征

gCJD 是由 PRNP 基因的编码区点突变或者插入突变所致。全球的 gCJD 研究已经发现超过 40 个突变位点, 其中最常见的是密码子 200 的氨基酸置换 (E200K)。gCJD 包括家族性 CJD (fCJD)、Gerstmann-Straussler-Scheinker 病 (GSS) 及致死性家族性失眠症 (Fatal familial insomnia, FFI) 3 种。与其他两种 gCJD 相比较, fCJD 较为常见。

仅约 10% 的 gCJD 患者出现特征性 PSWC<sup>[26]</sup>。与其他两种 gCJD 相比, CJD 特征性 EEG 在 fCJD 患者中相对常见, 但多数为非特征性改变, 如 178、200 和 210 位密码子突变的 fCJD 患者 EEG 中并未发现 PSWC 而仅表现为非特征性慢波<sup>[27]</sup>。癫痫发作在 gCJD 中也较少, 目前仅有个案报道, 如有病例报道 E200K 突变患者表现为癫痫持续状态 (局灶性运动性发作频繁泛化为全面性发作)<sup>[28]</sup>。

## 4 变异性克雅氏病典型脑电图改变特征

vCJD 患者 EEG 无周期性尖波复合波 (PSWC) 报道, 大多数表现为非特征性弥漫性慢波, 少数患者全程 EEG 正常。

## 5 小结

PSWC 是 CJD 患者的典型 EEG 改变, 因此是

CJD 临床诊断的标志性改变, 并被纳入 WHO 诊断标准。在 sCJD 患者中, PSWC 非常常见, 并且具有较高的特异性。但由于 CJD 发病率低, 目前对其各类型的 EEG 改变特别是不同疾病阶段的特征认识不足, 随着临床资料的不断积累, CJD 的 EEG 特征及临床特点的对应关系有待更深入的总结。

## 参考文献

- 1 Geschwind MD. Prion disease. Continuum (Minneapolis), 2005, 21(6): 1612-1638.
- 2 Zerr I, Poser S. Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD with special emphasis on laboratory tests. APMIS, 2002, 110(1): 88-98.
- 3 Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, et al. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol, 2004, 56(5): 702-708.
- 4 World Health Organization. Global Surveillance, diagnosis, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: Report of a WHO consultation. 1998, Geneva, Switzerland.
- 5 Gloor P. EEG characteristics in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol, 1980, 8(3): 341.
- 6 Wieser HG, Schwarz U, Blattler T, et al. Serial EEG findings in sporadic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neurophysiol, 2004, 115(11): 2467-2478.
- 7 Terzano MG, Parrino L, Pietrini V, et al. Precocious loss of physiological sleep in a case of Creutzfeldt-Jakob disease: A serial polygraphic study. Sleep, 1995, 18(10): 849-858.
- 8 Sujith A, Udaya S. Electroencephalographic changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and correlation with clinical stages: A retrospective analysis. J Clin Neurophysiol, 2014, 31(6): 586-593.
- 9 Heinz GW, Urs S, Thomas B, et al. Serial EEG findings in sporadic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Clinical Neurophysiol, 2004, 115(11): 2467-2478.
- 10 Hill AF. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain, 2003, 126(Pt 6): 1333-1346.
- 11 Snodgrass SM, Tsuburaya K, Ajmone-Marsan C. Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges: Relationship with status epilepticus. J Clin Neurophysiol, 1989, 6(2): 159-72.
- 12 Hansen HC, Zschocke S, Sturenburg HJ, et al. Clinical changes and EEG patterns preceding the onset of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Acta Neurol Scand, 1998, 97(2): 99-106.
- 13 Schlenska GK, Walter GF. Temporal evolution of electroencephalographic abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol, 1989, 236(8): 456-460.
- 14 Lee RG, Blair RD. Evolution of EEG and visual evoked response changes in Jakob-Creutzfeldt disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1973, 35(2): 133-142.
- 15 Aguglia U, Gambardella A, Le Piane E, et al. Disappearance of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurophysiol Clin, 1997, 27(4): 277-282.
- 16 Asai Y, Shimoda M, Sasaki K, et al. Alpha-like activity in terminal stage of Creutzfeldt-Jakob disease. Acta Neurol Scand, 2001, 104(2): 118-122.

- 17 Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*, 1998, 339(27): 1994-2004.
- 18 Roos R, Gajdusek DC, Gibbs Jr CJ. The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*, 1973, 96(1): 1-20.
- 19 Aronyk K, Petito F, Solomon GE. Partial elementary motor seizures as the first symptom of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*, 1984, 15(2): 210-211.
- 20 Cohen D, Kutluay E, Edwards J, *et al.* Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(5): 792-796.
- 21 Fernandez-Torre JL, Solar DM, Astudillo A, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease and non-convulsive status epilepticus: a clinical and electroencephalographic follow-up study. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(2): 316-319.
- 22 Shapiro JM, Shujaat A, Wang J, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease presenting as refractory nonconvulsive status epilepticus. *J Intensive Care Med*, 2004, 19(6): 345-348.
- 23 Justus M, Susanne K, Adam S, *et al.* Periodic EEG patterns in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease can be benzodiazepine responsive and be difficult to distinguish from non-convulsive status epilepticus. *Seizure*, 2017, 53: 47-50.
- 24 Fushimi M, Sato K, Shimizu T, *et al.* PLEDs in Creutzfeldt-Jakob disease following a cadaveric dural graft. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(7): 1030-1035.
- 25 Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, *et al.* Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*, 1977, 26(8009): 478-479.
- 26 Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, *et al.* Genetic prion disease: The EUROCJD experience. *Hum Genet*, 2005, 118(2): 166-174.
- 27 Tietjen GE, Drury I. Familial Creutzfeldt-Jakob disease without periodic EEG activity. *Ann Neurol*, 1990, 28(4): 585-588.
- 28 Neufeld MY, Talianski-Aronov A, Soffer D, *et al.* Generalized convulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Seizure*, 2003, 12(6): 403-405.

# 癫痫患者人格特征研究进展

王雪, 马芮, 邵娜, 孟红梅

吉林大学第一医院 神经内科(长春 130021)



**【摘要】** 癫痫是中枢神经系统的常见疾病,越来越得到人们的关注。部分患者可出现人格改变,且发生率高达 5%~18%,不仅影响着癫痫患者的生活、工作、学习,也给社会带来了沉重的负担。因此,治疗癫痫发作的同时,也要关注癫痫患者的人格特征。目前,关于人格改变在癫痫患者中产生的原因尚不清楚,癫痫后的人格特征是有其独特的病理基础还是受多种因素的影响尚无定论。文章通过对癫痫患者的人格特点及其相关的影响因素进行探讨,提高临床对癫痫患者人格改变的重视,从而早期进行个性化的干预和康复。

**【关键词】** 癫痫;人格;影响因素

癫痫是中枢神经系统第二大常见疾病。据统计,全世界约有 5 000 万癫痫患者<sup>[1]</sup>。随着疾病的发生发展,部分癫痫患者可出现人格的改变。人格是指个体在社会与生活环境中一贯所表现出的行为模式,是一个人在社会化过程中形成和发展的思想、情感及行为的综合模式,即个体独具的、有别于他人的、统一而稳定的各种特质的总体。包括性格、气质、才能、兴趣、爱好以及智能的总和,主要反映在对生活的态度、意志行为的方式和情绪反应状态等方面。据统计,癫痫患者人格改变的发生率为 5%~18%<sup>[2]</sup>。

目前,国内外相关文献对癫痫性人格改变尚缺乏明确诊断标准,对其发病机制也是众说纷纭。本文将对癫痫患者的人格特点及相关影响因素的研究现状进行综合阐述。

## 1 癫痫患者人格特点

早在 20 世纪初,研究者们便开始关注癫痫相关的精神障碍和心理障碍。其中癫痫患者出现的人格改变也被人们所认识。癫痫性人格改变主要表现为固执、自私、易激怒、自我中心、纠缠不休,其思维和情绪改变以粘滞和不稳定最为突出,或表现为感情肤浅、阿谀奉承、过分谦恭,有的可出现多种人格障碍及反社会行为<sup>[3]</sup>。陈思媛等<sup>[4]</sup>采用艾森克人格问卷对 97 例成年癫痫患者及 91 名正常对照组进行测试,结果发现癫痫患者有明显的个性异常、情绪控制能力差、易攻击和残忍。还有研究报

道发现<sup>[5]</sup>,癫痫患者有 53% 出现人格改变,主要表现为易怒、攻击性和不灵活性。虽然癫痫性人格改变已经被人们所熟识,却并没有明确的定义。根据 2007 年国际抗癫痫联盟(ILAE)<sup>[6]</sup>在“癫痫相关精神障碍的分类”这一提案中,将癫痫所致的人格改变大致分为 3 种表现类型:①某些情绪的放大,如不苟言笑、道德感过强、行为做作、过分亲切;②言语及行为趋向于格外详细、刻板、固执;③情绪不稳、冲动、易激惹、幼稚且具有暗示性(这种冲动的人格特点可能导致不恰当的社会行为,甚至行为失控)。并且明确指出这些人格改变只有在发展到一定程度,显著影响社会适应性时才被称作人格障碍。诊断须按照以下分类进行:无人格特征的强化或障碍;人格特征强化但无障碍;癫痫特征性的人格障碍。需除外完全符合 DSM-4 或 ICD-10 明确诊断标准的人格障碍。

## 2 癫痫患者人格改变的发病机制

癫痫患者出现的人格改变已经得到了许多国内外研究者的证实,但是人格改变的确切机制仍然是一个难题,结合现有研究结果,可能有如下发病机制。

### 2.1 神经生物学

情绪的产生、调控及加工是一个复杂的过程。Phillips 等<sup>[7]</sup>通过对情绪的动物模型、人类的病灶和神经功能成像的研究,发现情绪的产生及控制加工过程依赖于两个神经网络系统的功能整合:一个是腹侧系统,它包括杏仁核、脑岛、腹侧纹状体、前扣带回和前额叶腹侧区,主要负责情绪的识别和产生,以及情绪的自动调节;另一个是背侧系统,它

包括海马、前扣带回和前额叶背侧区,主要负责情绪状态的调控。Hariri 等<sup>[8]</sup>采用基因遗传学、神经影像学对人类的情绪调控的研究发现,参与情绪加工的皮层下主要脑区还受到前额叶皮层的直接调控,其中前额叶与杏仁核的连接被认为是情绪调节最重要的神经回路。Taylor 等<sup>[9]</sup>在研究中发现网络中具体节点的内部关系也对情绪调节产生重要影响,如果情绪调节神经回路的结构和功能出现障碍将容易导致情绪疾病的产生。

虽然癫痫患者出现人格改变的确切机制尚不明确,但研究发现这种以回避、偏执、反社会和边缘特征等为表现的人格特点更常见于颞叶癫痫、青少年肌阵挛性癫痫和额叶癫痫<sup>[10]</sup>。根据情绪的神经调控机制,推测在神经调节回路中,若出现某一部位的损害,都有可能引起情绪调节障碍,进而出现人格异常。

**2.1.1 颞叶与人格改变** 颞叶功能失调后,早期表现为癫痫发作,而随着癫痫的反复发作,会导致脑组织缺氧、水肿,乃至营养缺乏,进而损害脑部功能,最终出现人格改变的精神障碍。Gibbs<sup>[11]</sup>首先报道了颞叶癫痫与精神病理学的特殊联系,并提出颞叶起源精神运动性发作的患者中 33% 伴有人格改变。Kennedy 等<sup>[12]</sup>指出颞叶病变、癫痫发作、发作间期痫样放电均有边缘系统参与,从而影响情绪及行为的改变。Geschwind<sup>[13]</sup>在研究颞叶癫痫患者出现人格改变机制中,认为颞叶癫痫患者人格改变是对情绪控制脑区的解剖和生理学构造最好的诠释:边缘系统与情绪及行为有着密切的联系,颞叶刺激性病灶通过长期向边缘系统发放冲动,从而引起其功能的异常,导致人格改变。Meldolesi 等<sup>[14]</sup>研究发现,对于药物抵抗的颞叶癫痫患者给予手术治疗后,通过 2 年的随访,发现患者的抑郁、焦虑、愤怒及人格的变化特点较术前比较好转。综上所述,越来越多的研究支持颞叶参与着癫痫性人格改变的发病机制。

**2.1.2 额叶与人格改变** 如前所述,额叶在情绪调节网络中起着非常重要的作用,额叶的功能受损同样会出现情绪反应的异常,影响着人格的变化。Bechara 等<sup>[15]</sup>在研究中发现,眶额区的功能可以影响行为选择、情绪反应的建立以及对行为后果的分析判断能力,该处功能受损可能导致情绪行为失控、冲动等人格改变。de Araujo 等<sup>[16]</sup>对青少年肌阵挛性癫痫的患者进行磁共振频谱(MRS)测定发现,出现反社会、边缘、戏剧性、自恋等人格特点的患者额叶体积减小,并发现额叶中的 N-乙酰天门冬

氨酸/肌酐比值降低,提示青少年肌阵挛性癫痫出现的人格改变可能与额叶相关。

**2.1.3 联络纤维与人格改变** 在情绪调控回路中,调控点对情绪的调节起绝对性作用,但是各个调控点的连接网络若出现异常,影响着调控点对情绪的调节,最终也会导致情绪的异常,进而影响着人格变化。有研究发现,通过对 65 例癫痫患者及 40 名正常对照组进行弥散张量成像(DTI)扫描分析发现,随着病程的进展、弓状纤维束的完整性损伤,可能导致癫痫患者出现如人格改变等精神障碍,这提示癫痫患者出现的人格改变可能有其独特的病理变化<sup>[17]</sup>。Wolf 等<sup>[18]</sup>利用静息状态功能磁共振(fMRI)方法对边缘性人格障碍的患者扫描分析发现,特定的联络纤维的异常很可能导致边缘性人格障碍。

## 2.2 分子生物学

大脑中一种名为 5-羟色胺(5-HT)的化学物质在调节人的情绪方面有着重要作用<sup>[19]</sup>。Moore 等<sup>[20]</sup>发现人类的 5-HT 水平偏低则与反社会、冲动及恶意攻击他人相关。杏仁核是情绪加工的核心脑区,也是 5-HT 密集部位,如果 5-HT 转运体基因出现遗传差异,将导致杏仁核活动出现异常,从而出现情绪、行为的改变。同时,5-HT 是神经系统的重要神经递质,参与人类的感受、运动等许多生理过程,有研究表明,5-HT 及其受体广泛调节着癫痫的发作<sup>[21]</sup>。因此,推测癫痫患者出现人格改变的发病机制可能与脑内 5-HT 系统有着密切的联系,但目前尚未有明确的报道及研究支持此观点。

## 3 癫痫患者人格改变相关影响因素

目前认为癫痫患者出现的人格改变不仅局限在以上发病机制研究,还有其他因素的作用,各因素之间相互联系、相互影响,从以下几个方面分析相关影响因素。

### 3.1 致病灶侧别对人格改变的影响

对于癫痫患者的人格改变是否有侧别影响,各研究者结论尚存争议。有研究发现在癫痫患者中,致病灶在右侧或双侧更易出现精神障碍合并症<sup>[22]</sup>。Kalinin 等<sup>[23]</sup>在研究中发现情感障碍多见患者右侧颞叶癫痫,焦虑障碍更多见于左侧颞叶癫痫,烦躁与偏侧没有任何特别的关系。Locke 等<sup>[24]</sup>研究中采用明尼苏达多项人格测验方法,发现癫痫患者的人格改变与左右侧并没有明显差异。

### 3.2 癫痫发作类型对人格的影响

虽然已有研究显示全身强直阵挛性发作(包括

部分继发全身性发作)、癫痫持续状态更易致包括海马、颞叶的边缘系统受累,可能导致人格的改变<sup>[25]</sup>。但毛玲艳等<sup>[26]</sup>将复杂部分性发作、全身强直阵挛发作、有癫痫持续状态史的患者与其他癫痫患者人格评分进行比较,结果表明各组人格评分差异均无统计学意义。

### 3.3 发病年龄、病程、发作频率、发作持续时间对人格影响

以往癫痫本身对于人格改变的影响,研究较全面,但是结果却是众说纷纭。Moschetta等<sup>[27]</sup>通过对一组青少年肌阵挛性癫痫患者进行人格测试发现,起病年龄早和频繁肌阵挛发作与猎奇评分呈正相关,也就提示这些患者控制冲动能力差;同时也发现癫痫发作的频率与伤害逃避评分呈正相关,提示癫痫患者有较低自我保护意识。Swinkels等<sup>[28]</sup>对癫痫患者人格特质及其相关临床变量进行了回顾性研究,通过采用人格特质问卷对203例癫痫伴有人格障碍的患者和332名正常对照组进行人格特质测试,对比分析发现,C类型的人格障碍如回避和强迫与患者应用抗癫痫药物(AEDs)的数量、癫痫发作持续时间、发作频率和发病年龄呈正相关;精神分裂、强迫性的人格障碍与发病年龄和病程呈正相关;冲动型、边缘型和焦虑型的人格障碍与癫痫发作频率呈正相关。Wilson等<sup>[29]</sup>在研究中发现癫痫的慢性病程影响着患者人格特质的发展。国内的一项研究显示,癫痫患者的人格改变与发病年龄和病程呈正相关<sup>[26]</sup>。

以上研究提示,癫痫性人格改变与癫痫的发病年龄、病程、发作频率有关。这可能是由于发病早的患者神经系统尚未发育成熟,反复的癫痫发作对神经系统功能损伤更为明显,这就使得青少年时期发病的癫痫患者更易合并人格及行为异常。

### 3.4 抗癫痫药物对人格的影响

频繁的癫痫发作对人格有影响,需要给予AEDs治疗,然而,目前对AEDs的大量研究发现,部分AEDs可以引起人格改变。

**3.4.1 传统抗癫痫药物** 苯巴比妥(PB)是一种GABA受体的正性变构调节剂,可以增强GABA能神经传递。应用此类药物可以增加精神异常的风险。患者服用PB已被证明与抑郁的患病率(40%)和自杀意念(47%)相关<sup>[30]</sup>。也有研究表明,在儿童和有学习障碍的人中,巴比妥类药物的使用可以引起失眠、多动、冲动及攻击行为<sup>[31]</sup>。

苯妥英钠(PH)是一种具有很强结合能力的AEDs,它可以使电压门控钠通道失活,以减少钠离

子内流,从而降低其兴奋性。Mula等<sup>[32]</sup>在AEDs对情绪影响的研究中发现,PH的应用很少产生负面情绪。同时,一些小的随机研究表明,PH可能对双相情感障碍有一定治疗作用,如重度抑郁障碍<sup>[33]</sup>、脉冲攻击<sup>[34]</sup>。

乙琥胺(ESM)的作用主要是通过阻断T型电压门控性钙离子通道。有研究发现,癫痫患者在服用ESM治疗期间,出现精神障碍发作,主要表现为焦虑、抑郁、视觉和听觉幻觉、间歇性意识障碍<sup>[35]</sup>。

卡马西平(CBZ)是一个典型的钠通道阻滞剂。有报道认为CBZ可引起焦虑、行为改变、冲动及儿童多动,但总体来言CBZ引起行为改变的概率较小<sup>[36,37]</sup>。然而有研究发现,CBZ的维持剂量在双向情感障碍患者中有一定的治疗作用<sup>[38]</sup>。

丙戊酸钠(VPA)其主要作用机制尚未确定,但有证据表明,VPA可引起脑GABA水平增加。VPA引起人格改变的报道较少,Marson等<sup>[39]</sup>在研究中发现,服用VPA的患者12%会出现行为改变或冲动行为;1%出现焦虑或情绪激动。Lindenmayer等<sup>[40]</sup>在一项回顾性分析中发现,VPA对于冲动、侵略性、敌意等行为异常有一定的改善作用。

**3.4.2 新型抗癫痫药物** 氨己烯酸(VGB)是一种γ-氨基丁酸(GABA)转氨酶抑制剂,最终导致脑内GABA水平增高。Levinson DF等<sup>[41]</sup>在对717例成年部分性癫痫患者进行双盲,安慰剂对照辅助治疗试验,结果发现VGB与安慰剂组相比,抑郁症和精神障碍的发病率较高。

拉莫三嗪(LTG)是一种电压门控钠离子通道阻滞剂,关于LTG对人格障碍的影响,Reich等<sup>[42]</sup>通过研究发现,LTG对于边缘性人格障碍的情感不稳定和冲动行为有明显治疗作用。Beran等<sup>[43]</sup>通过观察19例伴有智力障碍的癫痫患者在LTG治疗期间的行为变化,发现LTG可能引起攻击行为和暴力行为,这可能会限制这类患者使用。

加巴喷丁(GBP)是人工合成的拟GABA药物,具有增强GABA介导的抑制和使钠离子通道灭活的作用。关于GBP对于人格改变的影响报道较少,只有少数研究显示,在伴有严重智力障碍的儿童患者中,GBP可能会导致行为问题,如多动和侵略等<sup>[44,45]</sup>,但目前还没有得到其他研究者的证实。然而,Colm Cooney等<sup>[46]</sup>指出GBP对于血管性或混合型痴呆出现的侵袭性行为有很好的治疗效果。

托吡酯(TPM)是吡喃果糖氨基磺酸酯类药物,通过阻滞钠、钙离子通道,增强GABA介导的抑制作用,阻断谷氨酸介导的神经兴奋作用而发挥药

理作用。TPM 对人格影响的研究较广,有研究报道在癫痫患者使用 TPM 治疗可能诱发精神症状<sup>[47]</sup>。Mula 等<sup>[48]</sup>通过研究发现,431 例癫痫患者给予 TPM 治疗,其中 103 例出现精神不良事件,包括情感障碍、精神病性症状、攻击行为及其他行为异常,如情绪激动、愤怒、敌意和焦虑等。但 Nickel 等<sup>[49]</sup>在研究中却发现 TPM 对于有抑郁、攻击行为的患者有改善作用。这似乎与前者研究相互矛盾,临床上还需要大量研究来证实。

奥卡西平 (OXC) 主要通过其代谢产物单羟基衍生物发挥抗癫痫作用,通过阻断电压敏感钠通道,从而稳定过度兴奋的神经元细胞膜,减少突触冲动的传播。在癫痫患者中,OXC 通常被认为是构成不良精神影响的因素<sup>[50]</sup>。也有证据表明,OXC 可能有改善行为障碍的作用,特别是冲动及侵略行为<sup>[51]</sup>。

左乙拉西坦 (LEV) 是一种吡咯烷酮衍生物,其抗癫痫作用的确切机制尚不清楚。目前,国内外关于 LEV 对人格影响的相关报道较多。有研究显示 LEV 在儿童癫痫治疗时可引起强迫行为<sup>[52]</sup>。Mula<sup>[53]</sup>在对 517 例服用 LEV 的癫痫患者进行精神方面的不良事件调查中,发现 53 例出现精神不良事件,包括抑郁、精神病性症状、攻击性行为、情绪不稳定,及其他行为问题,如愤怒、敌意行为、人格改变等。

关于 AEDs 对人格改变的影响,由于研究方法不同,样本量的差异等,致使研究结果存在差异,还需要进一步的研究证实。

### 3.5 遗传易感因素对人格的影响

有研究显示,癫痫患者出现的精神障碍与生物和遗传的易损性有关。但目前关于癫痫患者出现人格改变的遗传影响因素研究较少,还需要进一步的研究论证。

### 3.6 社会心理因素对人格的影响

良好的社会支持对维持个体正常心理状况具有重要的意义,而不佳的社会环境是个体出现各种精神症状的重要危险因素之一。研究发现癫痫患者更易出现高失业率、低收入、受教育水平低、婚恋情障碍、不良生活习惯(肥胖、缺乏运动或吸烟)、精神和躯体疾病。癫痫患者本身对疾病的反复发作及药物不良反应等一系列问题都会感到不同程度的担忧,另一方面,还要忍受来自于家庭与社会的各种各样压力,包括社会对癫痫疾病的误解和歧视等,这些都会影响到癫痫患者的就业、婚姻和家庭,进一步导致患者面临的负性生活事件增多。久而久之,随着周围环境以及自身心理活动的

改变,使癫痫患者出现了人格的变化。

## 4 预防及干预措施

癫痫治疗的目标不能仅仅局限于控制发作,及时发现癫痫患者的人格变化,了解其相关影响因素,并早期进行个性化的干预和康复,需要从多方面入手:① 癫痫治疗首先是控制发作,正确规范使用 AEDs,尽量选用副作用小,且对人格障碍影响小的药物,如 OXC,尤其是针对儿童患者;② 纠正患者对疾病的不良认知,鼓励其回归社会,给予心理干预,改善患者不健康的心理状态和纠正患者显著偏移的人格特征,必要时进行心理健康评估,给予改善心境的药物治疗;③ 对主要亲属进行综合性心理干预,可以宣泄家属的不良情绪,保持积极心态,提高家属对治疗的信心,进而有利于加强对患者的监护措施,从经济、生活、心理各方面向患者给予更多的支持。

## 5 结语

癫痫患者出现的人格改变已逐渐被人们认识,人格是对情感、需求以及冲动的表达。是一个人得以生存的基本条件,癫痫患者的治疗不仅是对疾病本身治疗,而是在控制癫痫发作的基础上,改善患者的心理状态,从而提高其生活质量。因此,需要进一步研究癫痫患者人格改变的发病机制及神经保护措施,为塑造良好人格寻找新的治疗方向。

### 参考文献

- 1 Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol*, 2005, 4(3): 171-178.
- 2 Matsuura M, Oana Y, Kato M, *et al*. A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia*, 2003, 44(1): 107-114.
- 3 王焕林,高柏良. 癫痫性精神障碍的诊断分类及治疗现状. *中华神经科杂志*, 1995, 28(1): 48-50.
- 4 陈思媛,秦阳,刘炳伦,等. 成年癫痫患者个性特点研究. *中国临床研究*, 2013, 26(11): 1177-1178.
- 5 Irle E, Lange C, Sachsse U. Reduced size and abnormal asymmetry of parietalcortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(2): 173-182.
- 6 Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(3): 349-353.
- 7 Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, *et al*. Neurobiology of emotion perception: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(5): 504-514.
- 8 Hariri AR, Drabant EM, Weinberger DR. Imaging genetics: Perspectives from studies of genetically driven variation in

- serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(10): 888-897.
- 9 Taylor SF, Liberzon I. Neural correlates of emotion regulation in psychopathology. *Trends Cogn Sci*, 2007, 11(10): 413-418.
  - 10 Gong XY. The revision of Eysenck personality questionnaire in China. *Psychol Sci Newslett*, 1984, 4: 11-18.
  - 11 Gibbs FA. Ictal and non-ictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy. *J Nerv Ment Dis*, 1951, 113(6): 522-528.
  - 12 Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatr*, 1997, 42(5): 467-475.
  - 13 Geschwind N. Pathogenesis of behavior change in temporal lobe epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 1983, 61: 355-370.
  - 14 Meldolesi GN, Di Gennaro G, Quarato PP, *et al.* Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A 2-year follow-up study. *Epilepsy Res*, 2007, 77(1): 22-30.
  - 15 Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2000, 10(3): 295-307.
  - 16 de Araujo FG, Lin K, Lin J, *et al.* Are personality traits of juvenile myoclonic epilepsy related to frontal lobe dysfunctions? A proton MRS study. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1201-1209.
  - 17 Mao LY, Ding J, Peng WF, *et al.* Disease duration and arcuate fasciculus abnormalities correlate with psychoticism in patients with epilepsy. *Seizure*, 2011, 20(10): 741-747.
  - 18 Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, *et al.* Aberrant connectivity of resting-state networks in borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(6): 402-411.
  - 19 Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(3): 151-162.
  - 20 Moore TM, Scarpa A, Raine A. A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggressive Behav*, 2002, 28(4): 299-316.
  - 21 Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, *et al.* Serotonin and epilepsy. *Neurochem*, 2007, 100(4): 857-873.
  - 22 Sperli F, Rentsch D, Despland PA, *et al.* Psychiatric comorbidity in patients evaluated for chronic epilepsy: a differential role of the right hemisphere? *Eur Neurol*, 2009, 61(6): 350-357.
  - 23 Kalinin VV, Polyanskiy DA. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2009, 18(3): 176-179.
  - 24 Locke DEC, Fakhoury TA, Berry DTR, *et al.* Objective evaluation of personality and psychopathology in temporal lobe versus extratemporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(2): 172-177.
  - 25 Liu RS, Lemieux L, Bell GS, *et al.* Cerebral damage in epilepsy: a population-based longitudinal quantitative MRI study. *Epilepsia*, 2005, 46(9): 1482-1494.
  - 26 毛玲艳, 丁晶, 彭伟, 等. 癫痫患者发作间歇期人格改变及相关因素分析. *中华神经科杂志*, 2013, 45(4): 224-228.
  - 27 Moschetta S, Fiore LA, Fuentes D, *et al.* Personality traits in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(4): 473-477.
  - 28 Swinkels WA, Duijsens IJ, Spinhoven P. Personality disorder traits in patients with epilepsy. *Seizure*, 2003, 12(8): 587-594.
  - 29 Wilson SJ, Wrench JM, McIntosh AM, *et al.* Personality development in the context of intractable epilepsy. *Arch Neurol*, 2009, 66(1): 68-72.
  - 30 Brent DA, Crumrine PK, Varma RR, *et al.* Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*, 1987, 80(6): 909-917.
  - 31 Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev*, 2007, 17(4): 413-425.
  - 32 Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Safety*, 2007, 30(7): 555-567.
  - 33 Nemets B, Bersudsky Y, Belmaker RH. Controlled double-blind trial of phenytoin vs. fluoxetine in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(5): 586-590.
  - 34 Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, *et al.* A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2005, 13(1): 72-77.
  - 35 Roger J, Grangeon H, Guey J, *et al.* Psychiatric and psychologic effects of ethosuximide treatment of epileptics. *Encéphale*, 1968, 57(5): 407-438.
  - 36 Banu SH, Jahan M, Koli UK, *et al.* Side effects of phenobarbital and carbamazepine in childhood epilepsy: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334(7605): 1207-1207.
  - 37 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al.* The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(9566): 1000-1015.
  - 38 Grunze HC. Anticonvulsants in bipolar disorder. *J Ment Health*, 2010, 19(2): 127-141.
  - 39 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, *et al.* The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369(9566): 1016-1026.
  - 40 Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(12): 123-128.
  - 41 Levinson DF, Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*, 1999, 53(7): 1503-1511.
  - 42 Reich DB, Zanarini MC, Bieri KA. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2009, 24(5): 270-275.
  - 43 Beran RG, Gibson RJ. Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia*, 1998, 39(3): 280-282.
  - 44 Wolf SM, Shinnar S, Kang H, *et al.* Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes. *Epilepsia*, 1995, 36(12): 1203-1205.
  - 45 Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, *et al.* Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia*, 1996, 37(1): 87-90.
  - 46 Cooney C, Murphy S, Tessema H, *et al.* Use of low-dose gabapentin for aggressive behavior in vascular and mixed Vascular/Alzheimer dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25(2): 120-125.
  - 47 Pasini A, Pitzianti M, Baratta A, *et al.* Timing and clinical characteristics of topiramate-induced psychosis in a patient with epilepsy and tuberous sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2014, 37(1): 38-39.
  - 48 Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, *et al.* Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(5): 659-663.



- 49 Nickel C, Lahmann C, Tritt K, *et al.* Topiramate in treatment of depressive and anger symptoms in female depressive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 2005, 87(2-3): 243-252.
- 50 Mula M, Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord*, 2009, 11(1): 1-9.
- 51 Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(6): 575-579.
- 52 Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, *et al.* Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. *J Child Neurol*, 2015, 30(7): 942-944.
- 53 Mula M, Trimble MR, Yuen A, *et al.* Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*, 2003, 61(15): 704-706.

# 突触融合蛋白结合蛋白 1 基因与 癫痫性脑病的研究进展



刘梅歌, 李亚静, 赵春维, 肖丹青, 董伟伟, 刘扬, 刘献增

北京大学人民医院 神经内科 (北京 100044)

**【摘要】** 癫痫性脑病 (Epileptic encephalopathy, EE) 是一类由难治性癫痫极度异常脑电活动导致的脑部疾病。近年来随着分子遗传学的进步, 越来越多的研究表明突触融合蛋白结合蛋白 1 (Synaptotagmin binding protein 1, STXBPI) 基因突变与 EE 有关。文章对 EE 的病因及病理生理学机制进行综述, 从而提高临床医生对 EE 的认识, 并探讨将 STXBPI 作为靶点治疗 EE 的可能性, 为临床治疗 EE 提供依据和指导。

**【关键词】** 癫痫性脑病; 突触融合蛋白结合蛋白 1; 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体蛋白

突触融合蛋白结合蛋白 1 (Synaptotagmin binding protein 1, STXBPI) 基因位于染色体 9q34.11, 负责编码 STXBPI (也称 SM/sec1/Munc-18 蛋白), 这种蛋白对整合膜蛋白受体复合物的形成及突触囊泡融合过程至关重要<sup>[1]</sup>。

癫痫性脑病 (Epileptic encephalopathy, EE) 是一类由癫痫性异常放电导致进行性脑功能障碍的严重大脑疾患<sup>[2]</sup>。主要特点为多种形式的癫痫发作, 治疗困难; 持续而严重的癫痫性脑电图 (EEG) 异常; 精神运动发育迟滞或倒退。EE 可发生在任何年龄, 但婴幼儿最常见且最为严重。在新诊断的婴幼儿癫痫患者中, EE 占比约 40%<sup>[3]</sup>。除一小部分 EE 有明确病因, 如大脑结构异常或代谢性疾病, 大部分病因不明。越来越多的证据表明, 遗传因素在 EE 的发病机制中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。EE 相关性基因涉及多种作用途径和方式, 如离子转运、酶代谢、信号通路、膜结构和膜运输等<sup>[5]</sup>。多项研究表明, STXBPI 基因变异与 EE 有关。2008 年, Saitsu 等首次发现 STXBPI 基因突变可导致大田原综合征 (Ohtahara syndrome, OS)<sup>[6]</sup>。随后多项研究证明, STXBPI 基因突变与一系列神经发育障碍 (伴或不伴癫痫) 有关, 包括 West 综合征、Dravet 综合征、未分类的早发性 EE、非综合征性癫痫、智力残疾、自闭症和 Rett 综合征, 统称为 STXBPI-脑病 (STXBPI-encephalopathy, STXBPI-E)<sup>[7-9]</sup>。

本文将对 STXBPI-E 的病理生理学研究进展进

行综述, 探索 STXBPI 作为 EE (更具体讲 STXBPI-E) 治疗靶点的可能性。

## 1 突触融合蛋白结合蛋白 1 在突触囊泡融合中的作用

STXBPI 在突触囊泡循环、神经元钙依赖的神经递质释放过程中起重要作用。囊泡的转运、融合涉及多个步骤和复杂的蛋白质相互作用, 其中对囊泡的转运和融合起关键性调控作用的蛋白主要包括: ① 形成膜融合核心复合体的可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors, SNARE) 蛋白, 包括囊泡膜上的突触囊泡蛋白/突触囊泡相关膜蛋白 (Vesicular-associated membrane protein, VAMP/synaptobrevin)、突触前膜上的 syntaxin 和突触小体相关蛋白 (Synaptosomal-associated protein of 25kD, SNAP25); ② SNARE 调节蛋白: STXBPI、N-乙基马来酰亚胺敏感的融合蛋白 (N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein, NSF)、 $\alpha$ -可溶性 NSF 附着蛋白 (Soluble NSF-attachment proteins, SNAP)、Munc13 和 complexin, 其中 STXBPI 和 SNARE 蛋白协同作用调控膜融合过程; ③ Rab 蛋白家族及效应物: Rab3、Rabphilin、Rim 和 Noc2; ④ 参与钙调控的钙结合蛋白: 突触结合蛋白 (Synaptotagmin, Syt)、钙激活分泌蛋白 (Calcium-activated protein for secretion, CAPS)、Calmodulin, Syt 是结合钙离子的受体蛋白, 是启动膜融合的促发因子; ⑤ 其它: synaptogyrins、synaptophysins、synapsins、VT1a、CSP、SCAMPs

等, 见表 1。

STXBP1 与囊泡膜 VAMP2、突触前膜 syntaxin1 和突触小体 SNAP25 共同作用, 促进囊泡的沉淀与膜融合, 参与突触囊泡循环。简言之, 当囊泡相关性 SNARE (即 synaptobrevin/VAMP) 蛋白通过各自的  $\alpha$ -螺旋性模体相互作用, 附着到膜靶点 SNARE (syntaxin1 和 SNAP25), 并形成 trans (异位)-SNARE 复合物时, 囊泡融合即可发生。trans (异位)-SNARE 复合物通过 SNARE 拉链过程将囊泡和靶膜拉近, 最终导致膜融合和神经递质释放<sup>[10, 11]</sup>。在膜融合过程中, trans (异位)-SNARE 复合体的张力减弱, 变得松弛, 从而形成结构更稳定的 cis (同位)-SNARE 复合物。囊泡与靶膜融合后, 源于不同来源的 SNAREs 发生折叠, 并形成一完整膜结构。随后在适配蛋白  $\alpha/\beta$ -SNAPs 的协助下, NSF ATP 酶引起 cis (同位)-SNAREs 复合物解聚, 实现 SNAREs 的循环, 进行新的囊泡融合反应<sup>[12]</sup>, 见图 1。

多项研究表明, STXBP1 在囊泡的锚定 (docking)、启动 (priming)、膜融合 (fusion) 等不同步骤中起着至关重要的作用, 这些不同的作用是通过 STXBP1 与不同的 SNARE 蛋白质相互作用完成的<sup>[1]</sup>。目前研究较清楚的是 STXBP1 与 syntaxin1 的相互作

用。syntaxin1 的长氨基末端域有三个  $\alpha$ -螺旋, 称为 Habc。Habc 可与其羧基末端 SNARE 模体的  $\alpha$ -螺旋结合, 形成一种封闭结构。这种结构能阻止 SNARE 蛋白复合体的形成。STXBP1 能够识别和结合 syntaxin1 的 Habc 结构域形成的封闭结构, 形成了膜融合的起始步骤。随后在 munc-13 和 STXBP1 共同作用下, syntaxin1 转变为开放结构, 从而启动 SNARE 复合物的形成和膜融合<sup>[13]</sup>。在 SNARE 解聚后, STXBP1 立即与 syntaxin1 结合, 防止 SNARE 复合物形成, 显示 syntaxin1 可有效用于另一轮囊泡融合, 因此 STXBP1 在神经递质释放中具有重要的调节作用<sup>[14]</sup>。

## 2 突触融合蛋白结合蛋白 1 基因功能缺失

STXBP1-E 是由 STXBP1 基因显性、杂合和新发突变引起。目前, 基因型-表型相关性研究未能确定突变类型与 STXBP1-E 不同临床表现之间的明确关联<sup>[15]</sup>, 同一基因突变可有多种临床表型, 主要的假设是 STXBP1 功能缺失是 STXBP1-E 常见的致病机制。

STXBP1 基因突变包括截短和错义突变, 其中截短突变通过无义介导的 mRNA 降解 (Nonsense-

表 1 对囊泡转运和融合起关键性调控作用的蛋白

蛋白	作用	分类
SNARE 蛋白	形成膜融合核心复合体	囊泡膜上的 VAMP、突触前膜上的 syntaxin 和 SNAP-25
SNARE 调节蛋白	促进囊泡与膜融合、参与囊泡循环	STXBP1、NSF、 $\alpha$ -SNAP、Munc13 和 complexin
Rab 蛋白家族及效应物	参与囊泡运输的调控作用	Rab3、Rabphilin、Rim 和 Noc2
钙结合蛋白	参与钙调控	Syt、Calmodulin、CAPS
其它		synaptogyrins、synaptophysins、synapsins、VTi1a、CSP、SCAMPs

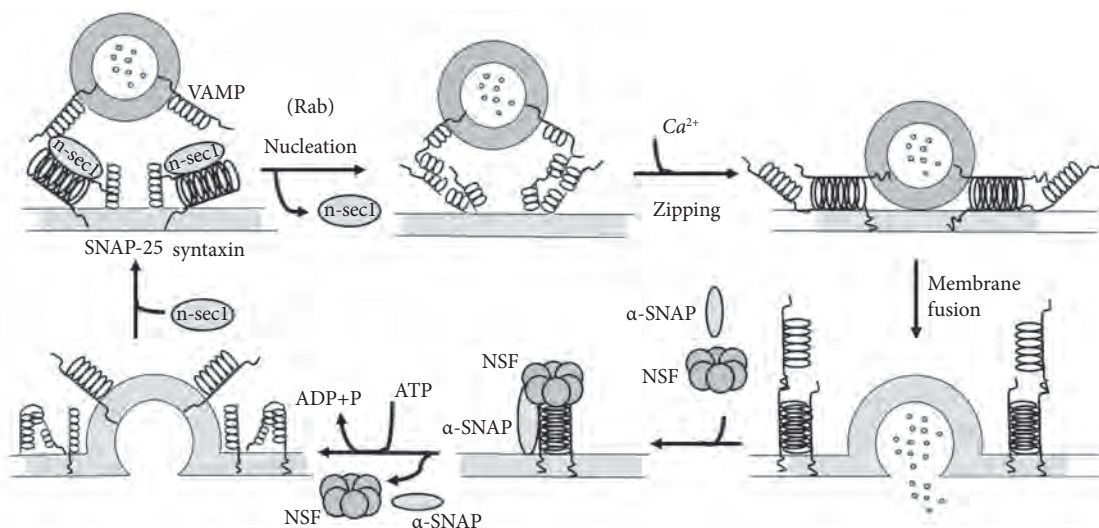


图 1 囊泡胞吐的分子机制示意图

mediated mRNA decay, NMD)以识别和降解含有提前终止密码子的转录产物,从而导致单倍体剂量不足<sup>[16]</sup>。然而,已报道的 *STXBPI* 致病性基因突变很大一部分是导致氨基酸替代的错义突变,并且每个个体错义突变的功能性后果难以预测。目前,尽管已针对少数基因突变个体进行了功能研究,但对于很多突变体,导致 *STXBPI* 功能受损的确切机制仍不明。研究发现,错义突变 *Val84Asp*、*Cys180Tyr*、*Met443Arg* 和 *Gly544Asp* 可导致 *STXBPI* 功能受损<sup>[17]</sup>。这些突变可能会导致产物的不稳定,从而进一步降解或聚集<sup>[18]</sup>,致使单倍体剂量不足,而残存未受影响的 *STXBPI* 等位基因不能产生足量的蛋白产物,从而发生病理改变<sup>[19]</sup>。体外研究进一步显示,携带这些基因突变的 *STXBPI* 形成聚集体,并易于被蛋白酶降解<sup>[17]</sup>。Chai 等研究发现, *STXBPI-E* 突变体不仅可在自身之间共聚,还可在无细胞系统和神经元培养物中与野生型 *STXBPI* 共聚,这可能导致一部分 *STXBPI* 错义突变体显性失活<sup>[18]</sup>。Shen 等采用重建的脂质融合系统,对既往发表的致病性 *Cys552Arg* 错义突变进行研究,这种突变体选择性地损害 *STXBPI* 的 trans (异位)-SNARE 调节功能<sup>[20]</sup>。如果该研究被证实有效,该系统可为 *STXBPI* 基因错义突变相关疾病的功能测试提供另一种体外测定方法。

### 3 突触融合蛋白结合蛋白 1 基因功能缺失与突触融合蛋白结合蛋白 1 基因-脑病

关于 *STXBPI* 基因突变导致 *STXBPI-E* 的具体机制尚不清楚,但目前的理论表明神经传递的损伤可能为最主要的机制。

*STXBPI* 功能丧失引起抑制性神经元神经递质释放障碍,导致神经网络过度兴奋,从而解释 *STXBPI-E* 中的癫痫表型<sup>[16]</sup>。迄今为止,据统计约有 95% 的 *STXBPI-E* 患者被诊断为癫痫,这意味着癫痫是该疾病的核心表型特征<sup>[8]</sup>。然而,这种过度兴奋状态在许多已发表的 *STXBPI* 动物模型研究中尚未被观察到。但最近的一项研究通过对斑马鱼 *STXBPIa* 和 *STXBPIb* 敲除模型进行电生理学测量,在 *STXBPIb* 敲除斑马鱼模型中观察到自发的癫痫发作放电<sup>[21]</sup>。

*STXBPI-E* 的另一重要临床表现是认知障碍,最初认为癫痫活动损伤大脑中与学习和记忆相关的重要部位,从而导致认知及精神行为障碍。但随着研究的深入, Gburek 等发现携带致病性 *STXBPI* 基因突变的患者可单独表现为认知障碍而无癫痫

发作<sup>[22]</sup>。Sivaraju 等<sup>[23]</sup>也发现一部分 *STXBPI-E* 通过抗癫痫药物 (AEDs) 控制后,认知功能发育仍有明显的延迟,表明癫痫发作、严重程度与认知损害程度无相关性。上述现象可由 Albert 等的研究解释,通过敲除一个 *STXBPI* 等位基因构建杂合子动物模型,推测 *STXBPI* 基因单倍体剂量不足可能导致 EE 认知损害。有趣的是与预期的 *STXBPI* 表达水平降低 50% 不同,这些杂合子动物模型的 *STXBPI* 表达水平只降低了 25%。无独有偶,另一项研究也表明选择性破坏一个 *STXBPI* 等位基因后, *STXBPI* 表达水平约降至原来的 70%<sup>[24]</sup>。虽然在基因敲除的小鼠中 *STXBPI* 水平较预期水平高,但这些动物的空间学习能力和记忆力仍有明显的下降,这进一步说明 *STXBPI* 在认知中的重要性。研究发现, *STXBPI* 单倍体剂量不足可明显降低海马 CA1 长时程增强 (Long term potentiation, LTP),从而造成认知功能损害。与野生型相比, *STXBPI* 基因敲除动物即刻可释放的囊泡体积减少,从而造成神经元的突触囊泡释放率降低,而且其释放率也明显落后于野生型神经元。

除此之外,在人体和动物模型中研究发现,与其他 SNARE 相关蛋白突变相比, *STXBPI* 基因突变产生的疾病表型更严重,尤其是在海马学习和记忆方面。研究证实,完全剔除 *STXBPI* 基因的动物模型可导致胚胎致死<sup>[25]</sup>, *STXBPI* 基因的表达降低 25% 就足以导致 *STXBPI* 杂合子动物严重的临床表型。其他 SNARE 蛋白相关的突变,如 *munc-13* 和 *complexin* 突变可导致共济失调和社会行为障碍<sup>[26]</sup>,但其临床表型没有 *STXBPI* 基因突变严重,可能的解释为 SNARE 相关的其他蛋白突变有相应的基因代偿,至少是部分性代偿,因此当基因突变时仍可保持 SNARE 蛋白的功能,从而使其表型不严重。由于大脑中没有 *STXBPI* 基因的代偿基因,因此在 *STXBPI* 基因表达过程中任一环节遭到破坏,都会显著地影响其病理生理学功能。

### 4 突触融合蛋白结合蛋白 1 基因、脑病的治疗

目前, *STXBPI-E* 的治疗方法主要针对癫痫发作。大多数 *STXBPI-E* 患者的癫痫发作可通过常规 AEDs 进行较好的控制,约 1/3 的患者可达到无癫痫发作<sup>[8]</sup>。已经报道治疗有效的 AEDs 包括氨己烯酸、丙戊酸和左乙拉西坦,其中左乙拉西坦是通过与突触囊泡糖蛋白 2a (SV2a) 结合,调节突触小泡释放而发挥作用<sup>[27]</sup>,但目前尚不清楚哪种 AEDs 方案最好。由于 *STXBPI-E* 的癫痫发作年龄、持续时

间、严重程度与神经发育之间没有明确的关联,未来的治疗策略不仅应控制癫痫发作,更重要的是改善认知、智能等。

近年来,遗传性 EE 治疗的重点已经逐渐转向疾病特异性治疗或称为精准医学。由于越来越多 EE 的遗传病因被证实,促使临床医生和科学家们思考药物靶向治疗 EE 的可能。迄今为止,在 EE 领域中已有一些精准药物治疗的实例,具有初步的体外证据或者成功靶向治疗的病例报告,如使用 NMDA 受体抑制剂美金刚治疗获得性功能突变导致的 GRIN2A 相关的 EE<sup>[28]</sup>,使用特异性 Kv7 钾离子通道开放剂瑞替加滨治疗 KCNQ2 相关的 EE<sup>[29]</sup>。由于 STXBP1 的功能丧失是导致 STXBP1-E 的主要机制,补充 STXBP1 或激活代偿机制可能为潜在的治疗策略。

## 5 结语

STXBP1 与 SNARE 蛋白紧密合作,是突触囊泡释放的必需蛋白,STXBP1 功能缺失导致 STXBP1-E 表型。在细胞水平和动物模型中,关于 STXBP1 生物学功能的研究在不断增加,但 STXBP1 功能的破坏如何导致神经发育障碍,其确切的病理生理学机制仍有待阐明。近年来,随着 EE 遗传学研究的不断深入,对其病因和病理生理学机制有了更深入的理解,从而为临床医生在疾病分型、治疗方案选择以及遗传咨询中提供有效的依据。遗传学新技术的发展对 EE 的早期诊断与治疗将发挥重要作用,EE 的遗传学病因研究对其发病机制、个体化的治疗方案、预后及遗传咨询具有重要意义。

## 参考文献

- Ma L, Rebane AA, Yang G, *et al.* Munc18-1-regulated stage-wise SNARE assembly underlying synaptic exocytosis. *Elife*, 2015, 4: e09580.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Eltze CM, Chong WK, Cox T, *et al.* A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 437-445.
- McTague A, Howell KB, Cross JH, *et al.* The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 304-316.
- Wang J, Lin ZJ, Liu L, *et al.* Epilepsy-associated genes. *Seizure*, 2017, 44: 11-20.
- Saito H, Kato M, Mizuguchi T, *et al.* De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 782-788.
- Romaniello R, Saettini F, Panzeri E, *et al.* A de-novo STXBP1 gene mutation in a patient showing the Rett syndrome phenotype. *Neuroreport*, 2015, 26(5): 254-257.
- Hamdan FF, Srour M, Capo-Chichi JM, *et al.* De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 2014, 10(10): e1004772.
- Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, *et al.* STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*, 2016, 86(10): 954-962.
- Rizo J, Xu J. The synaptic vesicle release machinery. *Annu Rev Biophys*, 2015, 44: 339-367.
- Han J, Pluhackova K, Böckmann RA, *et al.* The multifaceted role of SNARE proteins in membrane fusion. *Front Physiol*, 2017, 8: 5.
- Ryu JK, Jahn R, Yoon TY. Review: Progresses in understanding N-ethylmaleimide sensitive factor (NSF) mediated disassembly of SNARE complexes. *Biopolymers*, 2016, 105(8): 518-531.
- Ma C, Su L, Seven AB, *et al.* Reconstitution of the vital functions of Munc18 and Munc13 in neurotransmitter release. *Science*, 2013, 339(6118): 421-425.
- Kavanagh DM, Smyth AM, Martin KJ, *et al.* A molecular toggle after exocytosis sequesters the presynaptic syntaxin1a molecules involved in prior vesicle fusion. *Nat Commun*, 2014, 5: 5774.
- Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, *et al.* GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of dravet syndrome. *Neurology*, 2014, 82(14): 1245-1253.
- Toonen RF, Wierda K, Sons MS, *et al.* Munc18-1 expression levels control synapse recovery by regulating readily releasable pool size. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(48): 18332-18337.
- Martin S, Papadopoulos A, Tomatis VM, *et al.* Increased polyubiquitination and proteasomal degradation of a Munc18-1 disease-linked mutant causes temperature-sensitive defect in exocytosis. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 206-218.
- Chai YJ, Sierecki E, Tomatis VM, *et al.* Munc18-1 is a molecular chaperone for  $\alpha$ -synuclein, controlling its self-replicating aggregation. *J Cell Biol*, 2016, 214(6): 705-718.
- Hager T, Maroteaux G, Pont PD, *et al.* Munc18-1 haploinsufficiency results in enhanced anxiety-like behavior as determined by heart rate responses in mice. *Behav Brain Res*, 2014, 260: 44-52.
- Shen C, Rathore SS, Yu H, *et al.* The trans-SNARE-regulating function of Munc18-1 is essential to synaptic exocytosis. *Nat Commun*, 2015, 6: 8852.
- Grone BP, Marchese M, Hamling KR, *et al.* Epilepsy, behavioral abnormalities, and physiological comorbidities in syntaxin-binding protein 1 (STXBP1) mutant zebrafish. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151148.
- Gburek-Augustat J, Beck-Woedl S, Tzschach A, *et al.* Epilepsy is not a mandatory feature of STXBP1 associated ataxia-tremor-retardation syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(4): 661-665.
- Sivaraju A, Nussbaum I, Cardoza CS, *et al.* Substantial and sustained seizure reduction with ketogenic diet in a patient with ohtahara syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2015, 3: 43-45.
- Patzke C, Han Y, Covy J, *et al.* Analysis of conditional heterozygous STXBP1 mutations in human neurons. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3560-3571.
- Verhage M, Maia AS, Plomp JJ, *et al.* Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science*, 2000, 287(5454): 864-869.

- 26 Netrakanti PR, Cooper BH, Dere E, *et al.* Fast cerebellar reflex circuitry requires synaptic vesicle priming by munc13-3. *Cerebellum*, 2015, 14(3): 264-283.
- 27 Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, *et al.* The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(26): 9861-9866.
- 28 Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, *et al.* GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(3): 190-198.
- 29 Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet*, 2016, 2(5): e96.

• Epilepsia 专栏 •

# 癫痫患者的抑郁筛查工具：对已验证工具的系统评价

Stephanie J. Gill, Sara Lukmanji, Kirsten M. Fiest, *et al*

张乐 译, 熊维希 慕洁 审

**【摘要】** 抑郁影响约 25% 的癫痫患者。然而, 癫痫中筛查抑郁的最佳工具尚未明确。研究的目的是系统筛查关于抑郁筛查工具在癫痫中有效性的文献。搜索 MEDLINE、EMBASE 和 PsycINFO 数据库时间截至 2016 年 4 月 4 日, 对国家或出版语言没有限制。摘要、全文筛查和数据提取由两名研究者进行。纳入了在癫痫中评估抑郁筛查工具有效性, 并报道了诊断准确性 (例如, 敏感性、特异性以及阴性和阳性预测值) 的研究。使用诊断准确性研究的质量评估第 2 版评估研究质量。适当时, 计算诊断准确性的估计中位数和范围。共筛选 16 070 篇摘要, 其中 38 篇符合纳入标准。16 种筛选工具在 13 种语言的文章中验证了。最常用的筛查工具是神经系统疾病伴抑郁量表-供癫痫患者使用 (Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E) ( $n=26$ )。简明国际神经精神访谈 (Mini international neuropsychiatric interview, MINI) ( $n=19$ ) 是最常用的参考标准。在最常见的截点  $>15$  ( $n=12$ ) 中, NDDI-E 的中位灵敏度为 80.5% (范围 64.0 ~ 100.0), 特异性为 86.2% (范围 81.0 ~ 95.6)。由于评估截点的多变性、参考标准的使用以及缺乏置信区间 (CI) 报告, Meta 分析不可行。许多研究证实了抑郁筛查工具, 然而, 关于诊断准确性的评估报道不一。在实践中, 量表的有效性可能被高估了, 因为截点常常是基于研究样本事后选择的。虽然, 最佳工具的选择可能因使用环境和可用资源而异, 但执行良好的 NDDI-E 是最常用的有效的筛查工具, 它向公众免费开放, 并经多种语言验证, 且易于管理。

**【关键词】** 严重抑郁; 心理健康; 共病; 诊断准确性; 测量

## 要点

- 在 38 篇研究中, 16 种癫痫抑郁筛选工具在 13 种语言中进行了验证
- NDDI-E 是最常用的有效筛查工具 ( $n=26$ ), MINI 是最常用的参考标准 ( $n=19$ )
- NDDI-E  $>13$  的截点似乎比推荐的  $>15$  的截点能更好地平衡灵敏度和特异性
- 缺乏诊断准确性评估的报告阻碍了 Meta 分析的进行, 这显示了遵守诊断准确性研究报告规范 (Standards for reporting of diagnostic accuracy, STARD) 声明的重要性
- 未来的研究应该开发和/或验证儿童、青少年和老年癫痫患者中的抑郁筛查工具

根据 2010 年全球疾病负担研究报告, 癫痫是导致残疾的第二大神经系统疾病。根据最近的一篇 Meta 分析, 抑郁在癫痫中很常见, 据报道发病

率为 23.1%。抑郁可能会降低治疗依从性, 增加自杀风险, 干扰自我管理, 并降低癫痫患者的生活质量。通过及时发现和治疗抑郁, 可能会改善癫痫患者整体健康状况。

有多种方法可用于检测抑郁或抑郁症状, 如精神或心理评估, 结构式或半结构式访谈和自查工具。这些筛查工具的使用可能是有效的, 因为它们通常是简短的、标准化的, 并且是一种资源密集程度较低的评估抑郁症状升高的手段。许多抑郁筛查工具已被开发用于普通人群, 但唯一的癫痫特异性工具是神经系统疾病伴抑郁量表——供癫痫患者使用 (Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E)。

明确可用于临床抑郁筛查工具很重要, 可能有助于临床医生辨别伴抑郁的患者, 抑郁是癫痫的一个重要共病。本研究的目的是系统地综合评估癫痫患者抑郁筛查工具有效性的文献。

## 1 方法

本研究根据在 PROSPERO 系统评价国际前



瞻性登记库中注册的一个先验发表方案进行 (CRD42015027425)。所有研究结果均使用系统综述与 Meta 分析优先报告条目 (Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses, PRISMA) 标准进行报告。本研究主要目的是建立癫痫患者抑郁筛查工具的标准有效性。我们将标准有效性定义为筛选工具在根据一种已知参考标准校准时正确识别抑郁的能力。标准有效性通过报告措施的诊断准确性实现 (定义如下)。

### 1.1 合格标准

根据以下标准纳入研究：① 结果是原始数据 (即非综述文章)；② 验证研究；③ 报道癫痫患者中任何抑郁筛查工具相对于一个其他可比的方式 [例如：金标准 (或可合理地被视为金标准的工具)、其他筛选工具、临床诊断访谈等] 的诊断准确性。为了全面总结可用的标准验证数据，没有对用于验证的参考标准进行限制，尽管只有使用金标准的研究纳入了统计分析。

### 1.2 检索策略

MEDLINE, EMBASE 和 PsycINFO 数据库搜索时间截至 2016 年 4 月 4 日，对国家或出版语言没有限制。检索策略包括与以下术语相关的主题词和关键词：癫痫、抑郁和有效性。以前发表的综述和本评价中包含的所有研究的参考文献清单均进行了人工检索，以确保不会遗漏任何论文。摘要和会议记录均被排除。

### 1.3 研究选择

采用两步法来筛选纳入评价的研究。删除重复项目后 (例如，来源于两个不同数据库的相同研究)，通过筛选标题和摘要，以确定符合预定合格标准的文章。第二步包括对第一阶段确定的所有摘要进行全文筛查。如果验证不包括专门测量抑郁的参考标准，则在研究会在全文阶段被排除。所有步骤均由两名评论者 (SG 和 SL) 独立进行，并通过与第3位评论者讨论解决分歧。非英语文章由讲相应语言的人使用相同的过程进行筛选。

### 1.4 数据提取

一个标准化的表格被用来由两名研究者独立地提取数据，包括患者的人口学信息和研究内容。当以下数据可获得时都被提取：研究领域、来源确定 (即医院或三级保健诊所)、年龄、性别、参与人数、被验证的筛查工具、截点评估、用于验证的参考标准、基于参考标准研究特定的抑郁患病率和诊断准确性的如下测量指标 (当报道时)：灵敏度 (Sensitivity, Se)、特异性 (Specificity, Sp)、阳性预

测值 (Positive predictive value, PPV)、阴性预测值 (Negative predictive value, NPV)、真阳性 (True positives, TPs)、假阳性 (False positives, FPs)、真阴性 (True negatives, TNs)、假阴性 (False negatives, FNs)、受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (Area under the curve, AUC)、二项回归系数、Cronbach's  $\alpha$ 、Kappa、似然比、任何效应修饰/混杂因素评估以及任何推荐的/最佳的截点。

### 1.5 偏倚风险/质量评估

使用诊断准确性研究的质量评价工具第 2 版 [Quality assessment of diagnostic accuracy studies, version 2, QUADAS-2 ([www.quadas.org](http://www.quadas.org))] 评估偏倚风险和适用性。对偏倚的总体评估基于以下 4 个方面的对应情况：① 患者选择；② 指标测试；③ 参考标准；④ 流程和时间。其中存在多个信号问题以指导对每个方面的评估。如果 4 个领域中的一个或多个被认为具有较高或不明确的偏倚风险，则整体分类被评定为具有较高的偏倚风险。如果所有方面都被评为低偏倚风险，则整体偏倚风险被视为低风险。还使用前面列出的前 3 个域的单个信号问题来评估适用性水平，以确定感兴趣的方面是否与评价的问题一致。

### 1.6 数据综合和分析

所有纳入研究的结果用中位数、范围和频率 (%) 进行汇总。由于研究的异质性 (例如：不同评估截点、所用的参考标准等)，未进行 meta 分析。只有参考标准通常认为是“金标准”的研究才被用于中位数评估计算。如果一项研究验证了针对多个参考标准的筛查工具，则使用“最佳”的参考标准，并且只有这一估计被纳入汇总统计中以避免过度强调。“最佳”参考标准的确定，是根据其已知的用于诊断抑郁的临床实用性，或者文献和我们团队的精神科专家认为该工具是更广为人知的金标准。如果两个或两个以上的研究在同一截点评估相同版本的筛查工具 (使用适当的参考标准，即不是另一种筛查工具)，则使用中位数和范围总结 Se, Sp, PPV, NPV 和 AUC 值。例如，5 个研究在截点 >11 验证了 NDDI-E；因此，这些估计值使用中位数和范围进行汇总。无论评估的截点是什么，所有估计值参见原文链接。此外，当可行时，对于偏倚风险高或不明确的研究的 QUADAS-2 每个方面和偏倚风险低的研究的 QUADAS-2 每个方面，分别估算中位数和范围。当他们发表的论文缺乏细节时，试图联系研究作者，但并非均有所回应。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

共确定了 16 070 篇摘要，其中 91 篇以全文形式筛查，38 篇符合所有标准。全文筛查时排除的原因如图 1 所示。

### 2.2 研究描述

纳入的 38 篇研究是在 1998 年–2016 年间在 20 个国家发布 (参见原文链接)；34 篇以英文出版，3 篇以葡萄牙文出版，1 篇以德文出版。所有研究包括男性和女性参与者，样本量 44 ~ 575 (中位数 143)。27 篇研究检查了 ≥ 18 岁的参与者，7 篇研究 > 16 岁，只有 1 篇研究针对青少年 (10 ~ 17 岁)。在 3 篇研究中，从报告的平均和中位年龄推断，这些参与者都是成年人，所有研究都确定他们的样本来自门诊，如高等院校或大学的诊所。最后，基于参考标准评估的抑郁患病率中位数为 21.0% (5.7% ~ 30.6%)。

### 2.3 筛查工具和参考标准

参照 7 个参考标准，16 个筛选工具进行了有效性评估。所有筛选工具的说明见表 1。许多研究对每种工具进行了多项验证 (即针对不同的参考标准)，或验证了不同版本的筛选工具。最常验证的筛查工具是 NDDI-E (n=26 进行验证)、Beck 抑郁量表 (Beck depression inventory, BDI; n=12 进行验证，包括修改的 BDI、BDI-快速筛选、BDI-I、BDI-II

和 BDI 的认知情感分量表)、医院焦虑和抑郁量表 [Hospital anxiety and depression scale, HADS; n=10 进行验证，包括 HADS 总分，HADS 抑郁 (HADS-Depression, HADS-D) 评分和 1 篇研究使用 HADS 焦虑 (HADS-anxiety, HADS-A) 评分来评估抑郁]、情绪温度计 (Emotional thermometers, ETs; n=5 进行验证，包括 ET7、ET4 以及焦虑和抑郁的个别问题)、患者健康问卷 9 (Patient health questionnaire 9, PHQ-9; n=4 进行验证)、患者健康问卷 2 (Patient health questionnaire 2, PHQ-2; n=2 进行验证) 和汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton rating scale for depression, HAM-D 或 HRSD; n=4 进行验证，包括 HRSD 17 问和 21 问版本)。NDDI-E 已在包括阿拉伯文、中文、丹麦文、英文、法文、德文、希腊文、意大利文、日文、韩文、葡萄牙文、西班牙文和塞尔维亚文在内的 13 种语言中进行了验证。

各种用于验证筛选工具的金标准和/或参考标准包括简明国际神经精神访谈 (Mini international neuropsychiatric interview, MINI; 多种不同语言的版本, n=19 进行验证，包括 MINI、MINI-Plus、MINI 5.0.0 和 MINI 6.0.0)、未分化的结构化或半结构化的精神/心理学访谈，包括基于精神病咨询的专家意见 (n=10 进行验证)、复合性国际诊断访谈表 (Composite international diagnostic interview, CIDI; n=1 进行验证)、学龄儿童情绪障碍和精神分裂症表 (Schedule for affective disorders and

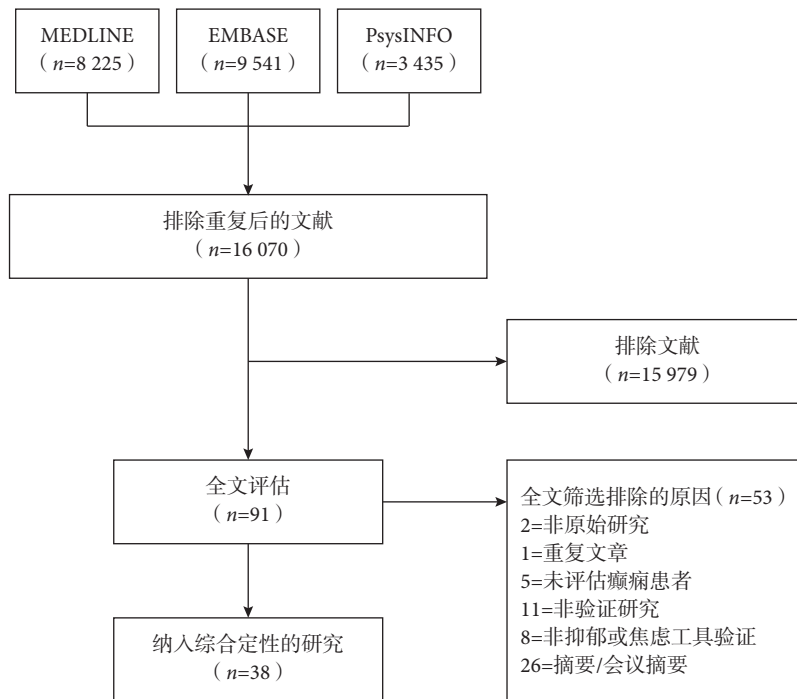


图 1 PRISMA 流程图

schizophrenia for school aged children- present, K-SADS-P;  $n=1$  进行验证)和精神疾病诊断与统计手册临床定式访谈的第四版和第四版修订版 (Structured clinical interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition and fourth edition-text revision, SCID DSM-IV 和 IV-TR;  $n=3$  进行验证)。BDI ( $n=2$  进行验证)和重度抑郁量表 (Major depression inventory, MDI;  $n=3$  进行验证)也用作参考标准。

**2.4 性能特点**

有 2 篇研究在同一截点验证了包括 BDI、BDI-II、HRSD-17、PHQ-9 和 PHQ-2 在内的一些筛查工

具(表 1)。根据 Se 和 Sp 最高组合的单一估计值,推荐的 BDI-II 的截点是 $>16$  (Se, 94.4; Sp, 90.6), BDI-II 是 $>11$  (Se, 96.2; Sp, 80.0), HRSD-17 是 $>6$  (Se, 94.4; Sp, 80.4), PHQ-9 是 $\geq 10$  (Se, 92.0; Sp, 74.0), 而 PHQ-2 是 $\geq 3$  (Se, 80.0; Sp, 100.0)。其他筛查工具,如 HAM-D 和 ET7, 已通过多项研究得到验证;然而,因为研究未验证相同的截点或未评估相同版本的筛查工具,故而没有计算中位数和范围。根据 Se 和 Sp 最高组合的单一估计值,对于 HAM-D 是 $>16$  (Se, 95.0; Sp, 75.5), 而对于 ET7 是 $\geq 29$  (Se, 85.4; Sp, 79.2)。许多研究没有验证相同截点的事实引起了人们对评估截点事

表 1 诊断准确性评估总结

工具	截点	灵敏度中位数 (范围)	特异性中位数 (范围)	PPV 中位数 (范围)	NPV 中位数 (范围)	AUC 中位数 (范围)
BDI	>16	0.915 (0.886 ~ 0.944)	0.909 (0.906 ~ 0.912)	0.793 (0.791 ~ 0.795)	0.966 (0.954 ~ 0.977)	-
		$n=2$	$n=2$	$n=2$	$n=2$	
BDI 总 AUC (无论使用何种参考标准)						0.874 (0.784 ~ 0.963)
						$n=2$
BDI-II	>15	0.889 (0.840 ~ 0.938)	0.810 (0.744 ~ 0.875)	0.558 (0.495 ~ 0.620)	0.975 (0.967 ~ 0.983)	0.926 (0.925 ~ 0.927)
		$n=2$	$n=2$	$n=2$	$n=2$	$n=2$
HADS-D	3	1.000 (1.000)	0.316 (0.214 ~ 0.418)	-	-	-
		$n=2$	$n=2$			
	4	0.964 (0.928 ~ 1.000)	0.457 (0.296 ~ 0.618)	-	-	-
		$n=2$	$n=2$			
	5	0.928 (0.880 ~ 1.000)	0.428 (0.406 ~ 0.846)	0.526 (0.349 ~ 0.702)	0.952 (0.903 ~ 1.000)	-
		$n=3$	$n=3$	$n=2$	$n=2$	
	6	0.928 (0.846 ~ 1.000)	0.779 (0.520 ~ 0.891)	0.581 (0.393 ~ 0.769)	0.984 (0.968 ~ 1.000)	-
		$n=3$	$n=3$	$n=2$	$n=2$	
	7	0.928 (0.808 ~ 1.000)	0.857 (0.620 ~ 0.909)	0.644 (0.488 ~ 0.800)	0.982 (0.964 ~ 1.000)	-
		$n=3$	$n=3$	$n=2$	$n=2$	
	8	0.771 (0.420 ~ 0.875)	0.853 (0.724 ~ 0.991)	0.581 (0.536 ~ 0.972)	0.944 (0.887 ~ 0.956)	0.869 (0.720 ~ 0.900)
		$n=7$	$n=7$	$n=5$	$n=5$	$n=3$
	9	0.725 (0.600 ~ 0.786)	0.855 (0.806 ~ 0.991)	0.784 (0.600 ~ 0.967)	0.882 (0.855 ~ 0.908)	-
		$n=3$	$n=3$	$n=2$	$n=2$	
	10	0.534 (0.425 ~ 0.643)	0.919 (0.847 ~ 0.991)	-	-	-
		$n=2$	$n=2$			
	11	0.472 (0.300 ~ 0.643)	0.969 (0.938 ~ 1.000)	-	-	-
		$n=2$	$n=2$			
	13	0.325 (0.150 ~ 0.500)	0.990 (0.979 ~ 1.000)	-	-	-
		$n=2$	$n=2$			
HADS-D 总 AUC (无论使用何种参考标准)						0.907 (0.792 ~ 0.989)
						$n=3$
HADS-T	15	0.819 (0.680 ~ 0.957)	0.712 (0.681 ~ 0.743)	0.440 (0.436 ~ 0.444)	0.922 (0.855 ~ 0.988)	-
		$n=2$	$n=2$	$n=2$	$n=2$	
HRSD-17	>5	0.893 (0.842 ~ 0.944)	0.893 (0.842 ~ 0.944)	-	-	-
		$n=2$	$n=2$			

续表 1

工具	截点	灵敏度中位数 (范围)	特异性中位数 (范围)	PPV 中位数 (范围)	NPV 中位数 (范围)	AUC 中位数 (范围)
HRSD-17 总 AUC (无论使用何种参考 标准)						0.835 (0.774 ~ 0.896) n=2
NDDI-E	>11	0.930 (0.846 ~ 0.975) n=4	0.727 (0.529 ~ 0.853) n=4	0.510 (0.448 ~ 0.611) n=3	0.980 (0.953 ~ 0.982) n=3	-
	>12	0.926 (0.722 ~ 1.000) n=10	0.709 (0.535 ~ 0.905) n=10	0.441 (0.100 ~ 0.633) n=9	0.976 (0.944 ~ 1.000) n=8	-
	>13	0.837 (0.654 ~ 0.923) n=10	0.863 (0.696 ~ 0.952) n=10	0.658 (0.385 ~ 0.813) n=10	0.948 (0.909 ~ 0.989) n=10	0.929 (0.900 ~ 0.943) n=5
	>14	0.787 (0.444 ~ 0.879) n=10	0.885 (0.780 ~ 0.967) n=10	0.643 (0.432 ~ 0.744) n=8	0.932 (0.899 ~ 0.970) n=8	0.838 (0.790 ~ 0.886) n=2
	>15	0.805 (0.640 ~ 1.000) n=12	0.862 (0.810 ~ 0.956) n=12	0.593 (0.230 ~ 0.860) n=11	0.960 (0.881 ~ 1.000) n=11	0.900 (0.869 ~ 0.940) n=5
	>16	0.615 (0.000 ~ 0.920) n=3	0.901 (0.890 ~ 1.000) n=3	0.498 (0.000 ~ 0.687) n=3	0.939 (0.836 ~ 0.990) n=3	-
	>17	0.513 (0.425 ~ 0.600) n=2	0.951 (0.950 ~ 0.951) n=2	0.714 (0.000 ~ 0.733) n=3	0.864 (0.808 ~ 0.919) n=2	-
	>18	0.440 (0.350 ~ 0.580) n=6	0.970 (0.944 ~ 0.980) n=6	0.733 (0.360 ~ 0.900) n=7	0.881 (0.789 ~ 0.970) n=6	-
NDDI-E 总 AUC (无论使用何种 参考标准)						0.908 (0.850 ~ 0.985) n=8
NDDI-E 总 AUC (无论使用何种版本 的 MINI 作为参考标 准)						0.908 (0.850 ~ 0.958) n=6
PHQ-9	10	0.830 (0.739 ~ 0.920) n=2	0.802 (0.740 ~ 0.863) n=2	0.460 (0.459 ~ 0.460) n=2	0.963 (0.955 ~ 0.970) n=2	-
	11	0.710 (0.609 ~ 0.810) n=2	0.852 (0.820 ~ 0.884) n=2	0.486 (0.451 ~ 0.520) n=2	0.943 (0.935 ~ 0.950) n=2	-
	12	0.636 (0.522 ~ 0.750) n=2	0.891 (0.820 ~ 0.911) n=2	0.525 (0.480 ~ 0.570) n=2	0.932 (0.924 ~ 0.940) n=2	-
PHQ-9 总 AUC (无论使用何种 参考标准)						0.911 (0.905 ~ 0.917) n=2
PHQ-2	>2	0.612 (0.423 ~ 0.800) n=2	0.937 (0.873 ~ 1.000) n=2	0.678 (0.355 ~ 1.000) n=2	0.871 (0.840 ~ 0.901) n=2	-

后选择的担忧, 因为通常这些量表具有预先确定的截点。

所有计算的中位数和诊断准确性的估计值范围见表 1。HADS-D 在最多的截点上进行了验证 (n = 10), 范围 3 ~ 13, 截点为 8 的验证最多 (n=7)。在截点 8 处, HADS 的 Se 中位数 (n=7) 为 77.1 (42.0 ~ 87.5), Sp (n=7) 为 85.3 (72.4 ~ 99.1), PPV (n=5) 为 58.1 (53.6 ~ 97.2), NPV (n = 5) 为 94.4 (88.7 ~ 95.6), 而 AUC 在评估截点为 8 处 (n=3) 的中位数为 0.869 (0.72 ~ 0.90)。根据 Se 和

Sp 最高组合的单一估计值, HADS-D 的推荐截点为 7 (Se, 91.0; Sp, 100.0)。

NDDI-E 的评估截点数第二多 (n=8), 但在单一截点 >15 的验证最多 (n=12)。在验证最多的截点 >15, Se 中位数 (n=12) 为 80.5 (64.0 ~ 100.0), Sp (n=12) 为 86.2 (81.0 ~ 95.6), PPV (n=11) 为 59.3 (23.0 ~ 86.0), 而 NPV (n = 11) 为 96.0 (88.1 ~ 100.0)。NDDI-E 截点 >13 为验证数第二多的截点 (n=10), Se 中位数为 83.7 (65.4 ~ 92.3), Sp 为 86.3 (69.6 ~ 95.2), PPV 为 65.8 (38.5 ~ 95.2),

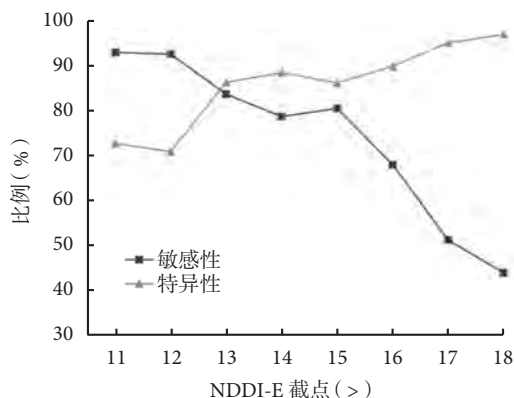


图2 不同NDDI-E截点的中位灵敏度和特异性

NPV 为 94.8 (90.9 ~ 98.9)。为了更好地理解 NDDI-E 不同截点的 Se 中位数和 Sp 中位数之间的关系, 将中位数与截点作图 (图 2)。显示 Se 和 Sp 的最佳平衡在 >13 的截点。根据 Se 和 Sp 最高组合的单一估计值, NDDI-E 的推荐截点应该是 >15 (Se 93.3; Sp 94.4)。仅当 2 篇或更多验证相同工具的研究计算相同截点的 AUC 或者研究估计所有工具的 AUC 时, 才计算中位 AUC 估计值。这些估计值包含在表 1 中。所有筛查工具的中位 AUC 估计值都计算了, 包括 BDI ( $n=2$ ) (AUC 87.4%, 78.4 ~ 96.3%)、HADS-D ( $n=3$ ) (AUC 90.7%, 79.2 ~ 98.9%)、HRSD-17 ( $n=2$ ) (AUC 83.5%, 77.4 ~ 89.6%)、NDDI-E ( $n=8$ ) (AUC 90.8%, 85.0 ~ 98.5%) 和 PHQ-9 ( $n=2$ ) (AUC 91.1%, 90.5 ~ 91.7%)。验证 NDDI-E 的研究具有最多总 AUC 估计数, 并且可以根据所使用的参考标准计算中位 AUC。计算 NDDI-E 总 AUC 的 8 个研究中, 6 个用 MINI 的 1 个版本作为参考标准。

只有 NDDI-E (附录 S5) 可能基于研究质量评估分析数据。总体上, 低风险和高风险研究的诊断准确性中位评估值的趋势不一致。例如, NDDI-E 在截点 >13, 低偏倚风险研究的 Se 中位值是 84.0, Sp 是 86.6, 而高偏倚风险研究的 Se 中位值是 82.5, Sp 是 73.0。相反, 在截点 >15m, 低偏倚风险研究的 Se 中位值是 76.3, Sp 是 85.8, 而高偏倚风险研究的 Se 中位值是 80.5, Sp 是 86.2。

### 2.5 偏倚风险评估

纳入的 38 篇研究中, 13 篇研究在 4 篇分类中的至少 1 个偏倚风险不明确, 而 6 篇研究在 QUADAS-2 等级系统的分类中的至少 1 篇有高偏倚风险 (参见原文链接)。总体上, 这个不明确的或高风险的偏倚归类为“指标测试”。特殊情况下, 如果筛查工具是在不了解参考标准结果情况下

被解释的, 风险是不明确的。19 篇研究在所有类别中都是低偏倚风险。

### 3 讨论

该系统评价总结了关于癫痫患者中抑郁筛查工具有效性的文献。当治疗癫痫患者时, 选择可准确检测抑郁的筛查工具十分重要, 因为这样患者可以得到合理治疗, 从而提高疗效。为了指导临床实践中筛查工具的合理选择, 评估这些工具的诊断准确性以确保结果解释正确十分有必要。筛选工具很少 100% 准确, 然而, 癫痫抑郁筛查工具最好能提供足够的信息, 以最大限度地正确识别抑郁, 但应最大限度地减少潜在危害, 如果工具过于敏感, 治疗可能导致这些潜在危害。

HADS-D 最有效的截点是 8, 是推荐用于检测一般人群抑郁的截点。虽然在癫痫患者验证 HADS-D 的研究比较少, 并且该测试需要一个付费的管理许可证, 理论上, 它仍然可能是检测癫痫患者中抑郁的有益工具, 因为它不包括可能与疾病本身或药物的副作用重叠的抑郁的躯体症状。NDDI-E 在每个截点均有最多的验证数量 (即最有效的工具), 这并不奇怪, 因为它是专门为快速检测癫痫患者的抑郁症状而开发的。NDDI-E 被设计成一种简短而直接的筛查工具, 用于神经科门诊, 作为解决癫痫患者抑郁管理障碍的一种手段。在这篇综述中, NDDI-E >15 的截点是最有效的截点。NDDI-E 最初是针对 SCID (检测抑郁的金标准) 开发和验证的。研究发现, >15 的截点具有最高的 Se、Sp 和 PPV 来检测重度抑郁, 这表明它是检测抑郁的最佳截点。

尽管 NDDI-E >15 为推荐截点, 但当绘制 NDDI-E 的 Se 和 Sp 中位值时, 似乎 >13 的截点对于检测癫痫患者中的抑郁也可能是最佳的, 因为 Se 和 Sp 曲线在此处汇合, 表明 Se 和 Sp 的最佳平衡。该研究结果显示, NDDI-E >15 和 >13 的截点的 Sp 都比 Se 高 [ (>15: Sp, 86.2; Se, 80.5), (>13: Sp, 86.3; Se, 83.7) ], 但 Se 和 Sp 都在 >13 的截点处略高。然而, 在 >13 分的截点验证 NDDI-E 的 11 项研究中, 并非均使用 SCID 检测抑郁, 因此, 使用的多种参考标准可能过少或过多呈现真阳性病例, 从而导致 NDDI-E 的不同阈值。然而, 这可能不是一个重要的问题, 因为使用任何参考标准的 NDDI-E 验证研究与金标准的中位 AUC 无差异。无论是在低收入国家, 还是在中等收入或高收入国家, 许多癫痫护理机构的心理健康资源往往受到限制。因此, 具有较高 Sp 的工具或截点对于



最小化假阳性是理想的,然而在罕见的临床环境中,可获得更多精神卫生资源的情况下,可以使用具有较高 Se 的工具或截点来优化癫痫患者中抑郁的检测。

此外,大部分 NDDI-E 验证研究都是为了在英语以外的语言中验证 NDDI-E。作者指出,将 NDDI-E 直接从英文翻译成相应的语言,然后进行反向翻译以确保两个版本之间的可靠性,也称为 Brislin 技术。虽然这一步应确保可靠的数据进行比较,但必须注意的是,在确定诊断准确性估计值的中位数和范围时,将这些不同语言的验证合并在一起。

最常用的参考标准是 MINI。MINI 先前在癫痫患者中针对 SCID 进行了验证,并且发现在识别当前重度抑郁发作时其与 SCID 高度一致( $\kappa=0.86$ )。SCID 被广泛接受为研究中检测抑郁的金标准;然而,它可能并不是在临床环境中使用的最佳工具,因为它很费时,应该由心理卫生专业人员实施。MINI 虽然通常被认为是一种简短的筛查工具,而不是“真正的金标准”,但可以理解的是,它可由训练有素的工作人员实施,具有局部有效性,并且与 SCID 高度一致,因此被广泛作为一个参考标准。最重要的是,在评估筛查工具的诊断准确性时,使用公认的参考标准或金标准(例如 SCID 或 MINI),而不是另一筛选工具(例如 BDI)很重要,因为这可能导致对抑郁的评估不准确。

缺乏对儿童和青少年癫痫患者的抑郁症筛查工具进行验证的研究被认为是文献中的一个重大缺陷,本次综述的 38 篇研究中只有 1 篇在青少年癫痫患者中进行。该研究认为 NDDI-E 适用于年龄在 10~17 岁的青少年癫痫患者。据报道,青少年癫痫患者的抑郁患病率为 10%~30%,美国最近 1 篇研究报告青少年患病率为 23%。考虑到青少年抑郁的患病率与癫痫成人患抑郁症的患病率相似或可能更高,因此抑郁筛查工具在这些年轻人群中的验证也势在必行。未来的研究应该着重于开发新的适用于青少年的筛查工具,或者改进传统上用于成年人的现有筛查工具,如 NDDI-E 青年。希望这些工具可以广泛用于临床,以确保改善青少年癫痫患者中抑郁的检测。在这次综述中,我们发现筛查工具的截点各不相同,评估筛查工具的语言和参考标准方面有很大变异性,以及由于缺乏诊断准确性评估的标准化报告,不能进行荟萃分析。此外,研究经常更多地报告 AUC 统计和相应的精确评估;然而,这些评估较少提供临床实用性,因为它

们在临床实践中更难以解释和应用。另一问题是缺乏关于评估变异性的报告。值得注意的是,在 34 篇研究中报道了 Se 和 Sp,其中只有 6 篇报告了相应的置信区间。在 32 篇研究中报告了 PPVs 和 NPVs(另有 1 篇研究仅报告 PPVs),只有 4 篇研究报告了相应的置信区间。此外,在许多研究中,PPV 和 NPV 仅报道具有最佳 Se 和 Sp 的截点,而不是所有评估的截点。然而,预测值不太一般化,因为它们取决于基准比率,而 Se 和 Sp 是主要测试特征,这可能解释了缺乏预测值报告。根据这些观察结果,纳入足够的报告标准(如评估的可变性)是非常重要的,因为它可以让读者和研究人员进行深入的评估,从而为该领域提供更大的贡献。为了提高评估筛查工具诊断准确性的研究的价值,文章应遵守已发布的指南,如诊断准确性研究报告规范(Standards for reporting of diagnostic accuracy, STARD)声明。STARD 声明提供了包含在已发表文章中的基本项目的综合列表。

尽管一些研究报告了整体样本中包含不同亚型的癫痫患者,但他们没有根据癫痫亚型分层分析结果(例如,偶发与普遍、颞叶与额叶)。未来的研究应该解决基于癫痫亚型的抑郁筛查工具的有效性。在文献中发现的另一个限制是基于研究样本选择事后截点。通过使用基于样本的方法来选择报告的截点,可能会高估工具的有效性,因为选择性报告围绕截点进行选择性报告,其中更好的表现部分归因于抽样的可变性。因此,这些筛查工具在实践中可能不如在研究样本中那样有效。为了避免这种选择性报告问题,我们建议研究报告他们评估的所有截点,而不仅仅是高性能截点。另一个有趣的发现是,当报告 PPV 和 NPV 时,无论工具内部或工具之间的 Se 和 Sp 如何,NPV 总是显著高于 PPV。这表明个体研究中抑郁发病率相对较低(低至 5.8%)。因为较高的患病率可能会使预测值膨胀,因此,在癫痫患者抑郁患病率低于或高于预期的研究中,必须谨慎解读所提供的数据,这一点很重要。然而,大多数癫痫抑郁患病率低于预期的研究未报告预测值,由于报告数据有限,而无法进行任何分析。因此,关于哪些情况或样本可能更精确或更不准确,无法提供更精确的信息。

该系统评价在 3 个大型数据库中使用了广泛的搜索策略,对发表语言或日期没有限制,并使用了包括 PRISMA 报告标准在内的记录完备的方法。我们的方法还包括评估筛查工具 QUADAS-2 的诊断准确性的研究特定的质量评估,使我们能够



评估纳入研究的偏倚风险和适用性。我们观察到指标测试领域存在较高的偏倚风险。具体来说,很多研究并不清楚他们对筛查工具和参考标准结果的解释是否是盲法。在许多情况下,我们认为这是一个不确定的报告问题,而不是方法问题。具体而言,由于自评量表的性质得到了评估,因此作者可能认为没有必要澄清这一点。无论 QUADAS-2 评估如何,所有文章均纳入系统评估。事实上,诊断准确性的中位数似乎并不能揭示低偏倚风险或高偏倚风险研究是否会有更好或最差的表现。因此,我们认为在该分析中包括所有研究不影响本研究的最终结论。

本系统评价的另一局限是无法使用 Meta 分析来综合数据,因此我们无法就所确定的不同筛查工具的最佳截点提出建议。

最后,尽管我们在对这些诊断准确性研究进行系统评价时采用了记录完备且严格的方法,但这些类型的系统评价仍可能仅限于确定研究中的薄弱环节,而不是提供综合评估,用以提出强有力的建议。

确定用于筛查癫痫患者抑郁的最佳工具时,必须考虑许多因素。最终,理想的工具将取决于筛查工具的特性以及其使用环境的临床和保健需求。通常,最佳工具将取决于资源可用性。虽然我们并没有足够的证据就最佳工具和截点作出明确的建议,但我们认为 NDDI-E 对于各种环境可能是最实用的,因为它在公共领域免费提供,评分相对容易,而且它已在多种语言中验证。本综述全面概述了目前关于癫痫患者抑郁筛查工具验证的文献,我们建议根据现有资源和诊所的目的选择筛查工具(即着重注意 Se、Sp 或 PPV)。未来的研究应侧重于通过坚持 STARD 声明来验证抑郁筛查工具与最佳参考标准的对照,并考虑在存在严重知识缺陷的儿童、青少年和老年人中开发和/或验证筛查工具。

## 参考文献

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163-2196.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, *et al.* Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 80(6): 590-599.
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 2000, 160(14): 2101-2107.
- Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Health Styles Survey. *Epilepsia*, 2006, 47(11): 1915-1921.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, *et al.* Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(1): 80-86.
- Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, *et al.* Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*, 2004, 62(2): 258-261.
- Fiest KM, Patten SB, Jette N. Screening for depression and anxiety in epilepsy. *Neurol Clin*, 2016, 34(2): 351-361.
- Pettersson A, Bostrom KB, Gustavsson P, *et al.* Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nord J Psychiatry*, 2015, 69(7): 497-508.
- Lakkis NA, Mahmassani DM. Screening instruments for depression in primary care: a concise review for clinicians. *Postgrad Med*, 2015, 127(1): 99-106.
- Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, *et al.* Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*, 2006, 5(5): 399-405.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 2009, 339: b2535.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- Al-Asmi A, Dorvlo AS, Burke DT, *et al.* The detection of mood and anxiety in people with epilepsy using two-phase designs: experiences from a tertiary care centre in oman. *Epilepsy Res*, 2012, 98(2-3): 174-181.
- Alkhamees HA, Selai CE, Shorvon SD, *et al.* The use of the NDDI-E in arabic to identify symptoms of depression of moderate or greater severity in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 32: 55-58.
- Botega NJ, Ponde MP, Medeiros P, *et al.* Validation of the hospital anxiety and depression scale in ambulatory epileptic patients. *J Bras Psiquiatr*, 1998, 47: 285-289.
- Brandt C, Labudda K, Illies D, *et al.* Rapid detection of a depressive disorder in persons with epilepsy. Validation of a german version of the NDDI-E. *Nervenarzt*, 2014, 85(9): 1151-1155.
- de Lemos Zingano B, Guarnieri R, Diaz AP, *et al.* Validation of diagnostic tests for depressive disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 50: 61-66.
- de Oliveira GN, Kummer A, Salgado JV, *et al.* Brazilian version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 328-331.
- de Oliveira GN, Lessa JM, Goncalves AP, *et al.* Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and beck depression inventory (BDI). *Epilepsy Behav*, 2014, 34: 50-54.
- de Oliveira GNM, de Araujo Filho GM, Kummer A, *et al.* Beck

- depression inventory (BDI) and hamilton rating scale for depression (HAM-D) in patients with epilepsy. *J Bras Psiquiatr*, 2011, 60: 131-134.
- 22 De Oliveira GNM, De Araujo Filho GM, Kummer A, *et al.* Neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E): Brazilian version of a screening instrument [Portuguese]. *JECN*, 2011, 17: 49-53.
  - 23 Di Capua D, Garcia-Garcia ME, Reig-Ferrer A, *et al.* Validation of the spanish version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 493-496.
  - 24 Drinovac M, Wagner H, Agrawal N, *et al.* Screening for depression in epilepsy: a model of an enhanced screening tool. *Epilepsy Behav*, 2015, 44: 67-72.
  - 25 Fiest KM, Patten SB, Wiebe S, *et al.* Validating screening tools for depression in epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1642-1650.
  - 26 Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, *et al.* Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure*, 2009, 18(6): 429-433.
  - 27 Gandy M, Sharpe L, Perry KN, *et al.* Assessing the efficacy of 2 screening measures for depression in people with epilepsy. *Neurology*, 2012, 79(4): 371-375.
  - 28 Gross DW, Davies M, Jirsch JD, *et al.* Screening for depression in a tertiary epilepsy clinic. *Can J Neurol Sci*, 2014, 41(4): 525-527.
  - 29 Guo Y, Chen ZM, Zhang YX, *et al.* Reliability and validity of the chinese version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (C-NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 225-228.
  - 30 Hansen CP, Amiri M. Combined detection of depression and anxiety in epilepsy patients using the neurological disorders depression inventory for epilepsy and the world health organization well-being index. *Seizure*, 2015, 33: 41-45.
  - 31 Hesdorffer DC, Baldin E, Caplan R, *et al.* How do we measure psychiatric diagnoses? Implications of the choice of instruments in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 351-355.
  - 32 Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, *et al.* Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia*, 2005, 46(5): 731-735.
  - 33 Karzmark P, Zeifert P, Barry J. Measurement of depression in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2001, 2(2): 124-128.
  - 34 Ko PW, Hwang J, Lim HW, *et al.* Reliability and validity of the Korean version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (K-NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4): 539-542.
  - 35 Margrove K, Mensah S, Thapar A, *et al.* Depression screening for patients with epilepsy in a primary care setting using the patient health questionnaire-2 and the neurological disorders depression inventory for epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(4): 387-390.
  - 36 Mbewe EK, Uys LR, Nkwanyana NM, *et al.* A primary healthcare screening tool to identify depression and anxiety disorders among people with epilepsy in zambia. *Epilepsy Behav*, 2013, 27(2): 296-300.
  - 37 Metternich B, Wagner K, Buschmann F, *et al.* Validation of a german version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4): 485-488.
  - 38 Micoulaud-Franchi JA, Barkate G, Trebuchon-Da Fonseca A, *et al.* One step closer to a global tool for rapid screening of major depression in epilepsy: validation of the french NDDI-E. *Epilepsy Behav*, 2015, 44: 11-16.
  - 39 Mitchell AJ, Ioannou N, Rampling JM, *et al.* Which symptoms are indicative of depression in epilepsy settings? An analysis of the diagnostic significance of somatic and non-somatic symptoms. *J Affect Disord*, 2013, 150(3): 861-867.
  - 40 Mula M, Iudice A, La Neve A, *et al.* Validation of the italian version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2012, 24(3): 329-331.
  - 41 Mula M, Iudice A, La Neve A, *et al.* Validation of the hamilton rating scale for depression in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 122-125.
  - 42 Rampling J, Mitchell AJ, Von Oertzen T, *et al.* Screening for depression in epilepsy clinics. A comparison of conventional and visual-analog methods. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1713-1721.
  - 43 Rathore JS, Jehi LE, Fan Y, *et al.* Validation of the patient healthquestionnaire-9 (PHQ-9) for depression screening in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 215-220.
  - 44 Ristic AJ, Pjevalica J, Trajkovic G, *et al.* Validation of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) serbian version. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Part A): 1-4.
  - 45 Tadokoro Y, Oshima T, Fukuchi T, *et al.* Screening for major depressive episodes in japanese patients with epilepsy: validation and translation of the Japanese version of neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2012, 25(1): 18-22.
  - 46 Thomson AE, Calle A, Fontela ME, *et al.* Screening of major depression in epilepsy: the neurologic depression disorders inventory in epilepsy-spanish version (Argentina). *Epilepsia*, 2014, 55(2): 331-334.
  - 47 Tong X, An D, Lan L, *et al.* Validation of the chinese version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (C-NDDIE) in West China. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 6-10.
  - 48 Wagner JL, Smith G, Ferguson PL, *et al.* Preliminary psychometrics of the neurological disorders depression inventory for epilepsy-youth. *J Child Neurol*, 2013, 28(11): 1392-1399.
  - 49 Walker ER, Engelhard G Jr, Thompson NJ. Using rasch measurement theory to assess three depression scales among adults with epilepsy. *Seizure*, 2012, 21(6): 437-443.
  - 50 Zis P, Yfanti P, Siatouni A, *et al.* Validation of the greek version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2013, 29(3): 513-515.
  - 51 Egger M, Davey-Smith G, Altman D. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. London: John Wiley & Sons, 2008.
  - 52 Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, *et al.* The validity of the hospital anxiety and depression scale. an updated literature review. *J Psychosom Res*, 2002, 52(2): 69-77.
  - 53 Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292(6516): 344.
  - 54 Brislin RW. Back-translation for cross-cultural research. *J Cross Cult Psychol*, 1970, 1: 185-216.
  - 55 Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, *et al.* Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2005, 17(2): 172-179.
  - 56 Sanchez-Villegas A, Schlatter J, Ortuno F, *et al.* Validity of a selfreported diagnosis of depression among participants in a cohort study using the structured clinical interview for DSM-IV (SCID-I). *BMC Psychiatry*, 2008, 8: 43.

- 57 Jones JE, Austin JK, Caplan R, *et al.* Psychiatric disorders in children and adolescents who have epilepsy. *Pediatr Rev*, 2008, 29(2): e9-e14.
- 58 Guilfoyle SM, Monahan S, Wesolowski C, *et al.* Depression screening in pediatric epilepsy: evidence for the benefit of a behavioral medicine service in early detection. *Epilepsy Behav*, 2015, 44: 5-10.
- 59 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem*, 2015, 61(12): 1446-1452.
- 60 Thombs BD, Benedetti A, Kloda LA, *et al.* Diagnostic accuracy of the edinburgh postnatal depression scale (EPDS) for detecting major depression in pregnant and postnatal women: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analyses. *BMJ Open*, 2015, 5(10): e009742.
- 61 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, *et al.* An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961, 4: 561-571.
- 62 Dori GA, Overholser JC. Evaluating depression severity and remission with a modified beck depression inventory. *Pers Individ Dif*, 2000, 28: 1045-1061.
- 63 Kliem S, Mößle T, Zenger M, *et al.* Reliability and validity of the beck depression inventory-fast screen for medical patients in the general german population. *J Affect Disord*, 2014, 156: 236-239.
- 64 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6): 361-370.
- 65 Mitchell AJ, Baker-Glenn EA, Granger L, *et al.* Can the distress thermometer be improved by additional mood domains? Part I. Initial validation of the emotion thermometers tool. *Psychooncology*, 2010, 19(2): 125-133.
- 66 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 2001, 16(9): 606-613.
- 67 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care*, 2003, 41(11): 1284-1292.
- 68 Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23: 56-62.
- 69 Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*, 1977, 1: 385-401.
- 70 Achenbach T. Child Behavior Checklist. In Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B (Eds) *Encyclopedia of clinical neuropsychology*. New York: Springer, 2011: 546-552.
- 71 Bech P. *Clinical psychometrics*. Oxford: John Wiley & Sons, 2012.
- 72 Butcher JN. *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2: Manual for administration, scoring, and interpretation*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press, 2001.

译自: Stephanie J Gill, Sara Lukmanji, Kirsten M Fiest, *et al.* Depression screening tools in persons with epilepsy: a systematic review of validated tools. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 695-705.

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

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

• Epilepsia 专栏 •

# 立体脑电图颅内电极植入的准确性： 系统评价和 Meta 分析

Vejay N. Vakharia, Rachel Sparks, Aidan G. O’Keeffe, *et al*

李维 译, 高慧 慕洁 审

**【摘要】** 立体脑电图 (SEEG) 是一种将电极植入大脑以帮助确定致痫灶的操作。它是在非侵入性检查不能确定致痫灶的情况下, 对耐药性局灶性癫痫患者进行明确的癫痫手术之前进行的。这项操作的主要风险是出血, 发生率为 1% ~ 2%, 可能原因是电极放置不准确, 或者计划的植入电极损伤了在术前血管成像中未检测到的血管。推荐的电极植入技术包括: 使用立体定向框架、无框架影像导航系统、机器人导航系统和定制的患者固定装置。研究参照系统评价和 Meta 分析推荐报告条目 (Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA), 结构化搜索 PubMed、Embase 和 Cochrane 数据库, 纳入的研究涉及: ① SEEG 电极植入作为术前工作的一部分; ② 针对耐药性局灶性癫痫患者; ③ 提供准确数据。数据库检索出 326 篇文章, 删除重复和非英语语言的研究后, 筛选出 293 篇文章。应用纳入和排除标准后, 最终有 15 项研究纳入定性和定量分析。利用随机效应的元分析和技术分层, 最终总结出 SEEG 电极植入的准确性。发表有关 SEEG 植入技术的准确性文献有限。目前并没有比较不同 SEEG 植入技术的前瞻性对照临床试验。在已确定的研究之间存在显著的系统异质性, 妨碍了各项技术之间有意义的比较。最近引进的机器人导航系统被认为提供了一种更精确的植入方法, 但支持证据仅限于 3 级。在将新技术引入进行广泛临床应用之前, 有必要通过良好设计、方法合理的研究将新技术与以前的“金标准”进行比较。

**【关键词】** 机器人; 耐药; 立体框架; 立体脑电图; 致痫灶

## 要点

- 目前使用的 SEEG 植入技术包括: 框架型、无框架型和机器人型
- PRISMA 系统评价和 Meta 分析方法确定了 15 项适合定量分析的研究
- 支持植入技术准确性的研究仅限于 3 级证据, 且各研究间存在显著的异质性, 不能进行有意义的比较
- 需要精心设计的前瞻性对照研究来比较不同的 SEEG 植入技术, 以指导未来的临床实践

立体定向脑电图 (SEEG) 是 Talairach 和 Bancaud 开发的一项操作, 是对非侵入性检查无法准确定位致痫灶 (Epileptogenic zone, EZ) 的患者进行术前评估的一部分。EZ 可以被定义为“达到无发作效果必须切除的最小皮层区域”。在进行癫痫手术之前, 患者需要进行详细的非侵入性的临

床、神经生理、神经心理、神经精神和多模态影像学检查。如果这些非侵入性检查的结果一致、EZ 可以准确定位, 患者就可以安全地进行手术, 并且取得良好的手术效果, 例如大多数海马硬化的病例。如果这些非侵入性检查的结果不一致, 患者就需要进行侵入性的颅内电极监测, 包括植入硬膜下栅状电极、深部电极或者两者均做。最近的一项 Meta 分析显示, SEEG 相关的主要并发症包括: 颅内出血、感染、植入物功能障碍和植入位置不准确。在植入深部电极之前, 需要根据预先了解的主要神经、血管结构, 仔细计划植入路径。在这方面, 计算机已经被用来辅助制定最安全的路径, 以确保灰质采样最大化, 同时确保与血管的安全距离。了解植入技术的准确性对于路径规划时确定远离血管的安全阈值是必须的。Cardinale 等前瞻性研究中, 500 例患者共植入 6 496 个电极, 根据平均入口误差 (0.86 mm) 计算出 2.88 mm 的安全距离, 外加 3 个标准差 (3.00x 0.54 mm) 和探针半径 (0.4 mm), 在 99% 的程度上保证了只要电极与血管的距离大于该值, 植入路径即是安全的。因此,

SEEG 电极的植入准确性至关重要，因为脑血管之间的植入通道非常狭窄，尤其是在需要植入多根电极的情况下。另一潜在的不准确放置电极的后果是无法从计划的大脑区域获得准确的电生理记录。SEEG 的电极靶点是根据非侵入性检查提供综合信息得出的假设而制定的。SEEG 监测有助于明确 EZ，切除这些区域就可以达到无发作的手术效果。因此，电极植入位置不准确可能导致患者暴露于不必要的 SEEG 风险之下，同时无法准确定位 EZ。已发表的文献描述了许多不同的电极植入技术，包括使用立体定向框架、无框架影像导航、机器人导航和定制的患者固定装置。最近发表了一篇针对高容量中心使用的 SEEG 技术的发展史综述。该研究的目的是对所有已发表的针对难治性局灶性癫痫患者进行 SEEG 植入的文献进行 Meta 分析，以确定与术前计划的路径相比，哪一种技术的准确性最高，以便指导外科医生了解最安全的植入技术，在制定 SEEG 植入路径时确定安全阈值。

### 1 方法

该 Meta 分析已经在 PROSPERO 数据库注册 (CRD42016047839)，通过该注册号可以审查协议。参照系统评价和 Meta 分析推荐报告条目 (Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA)，结构化搜索 PubMed、Embase 和 Cochrane 数据库。搜索文献的截止日期为 2016 年 9 月 16 日。Meta 分析的纳入标准包

括：同行评议的出版物，可以获得完整的英文手稿。电子索引包括：① 针对难治性局灶性癫痫患者的临床或临床前研究；② SEEG 作为术前评估的一部分；③ 描述了植入方法；④ 进行了植入后的影像检查 [断层扫描 (CT) 或核磁共振 (MRI)]；⑤ 描述了测量偏离预定路径的方法；⑥ 根据术后影像测量了植入电极的准确性。

两名独立研究者使用以下搜索词进行了条件检索：“药物抵抗”或“顽固性”和癫痫；“立体脑电图”或“立体 EEG”或“SEEG”或深部电极。共检索出 328 项研究。删除重复和非英语语言研究后，对 296 项研究的标题和摘要进行了筛选。应用纳入和排除标准后，进一步分析了 35 篇文章。比较两名独立研究者纳入的文章后，发现两者具有高度的一致性。差异通过共同检索和资深研究者参与来解决。最终，17 项研究被纳入定性分析，15 项研究被纳入定量分析 (图 1)。

数据提取是根据预先设定的标准表进行。采用非随机化研究的方法指数 (Methodological index for nonrandomized studies, MINORS)，评估纳入研究的偏倚风险和方法学质量。其中，非比较研究和比较研究的评分标准分别为 16 和 24 分。低于这个分数表明研究方法有缺陷。Cronbach's  $\alpha$  值为 0.86 表明，两名独立研究员的评级之间存在良好的内部一致性。采用逆方差法和分层法，对入点或靶点误差的平均植入精度进行整合。研究的权重来自随机效应分析。统计分析采用 SPSS 24 和 Stata (第 14 版)。

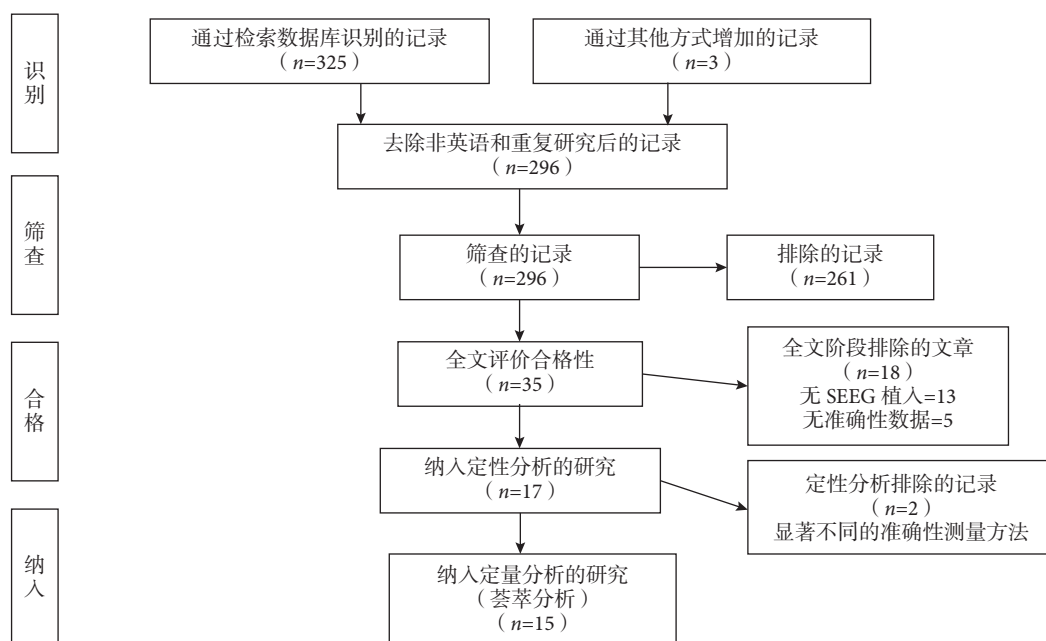


图 1 纳入研究流程图

## 2 结果

### 2.1 研究质量

定性分析的 17 项研究中, 一项是临床前研究, 一项包含了临床前和临床研究结果, 其余的研究均为临床研究。大多数研究 (11/17) 并没有进行不同植入技术的比较。其余 6 项研究中, 5 项将研究结果与回顾性数据集 (历史队列) 进行比较, 另一项临床前研究前瞻性地比较了两种机器人导航系统。Gonzalez-Martinez 等的一项前瞻性研究将先前发表的数据作为历史对照, 因而出现了两次 (一次是单独结果, 另一次是为了比较)。定量分析中删除了此两项研究, 因为这两项研究用于评估准确性的方法完全不同, 不能进行任何有意义的结果比较 (表 1)。

计算出的非比较研究的 MINORS 指数中值为 9/16, 比较研究为 15.5/24, 这说明研究存在显著的方法学缺陷。纳入的研究为独立病例对照研究提供了 3 级证据, 为病例分析研究提供了 4 级证据。在这方面, 目前并没有随机对照试验, 也没有设盲或者提供前瞻性效率评估的研究。所有研究的随访期均足以达到准确测定的目的, 而对于纳入标准而言, 所有的准确性数据均来自于术后影像。比较研究的对照组在基线特征方面缺乏足够的平衡。

### 2.2 准确性测量

在已发表的研究中, 没有一致的测量准确度的方法。17 项研究中 8 项采用欧几里德距离, 5 项采用侧向偏差来计算计划路径与实际路径的误差。仅有一项研究将两种测量方法结合在一起, 使用侧向偏差计算入点偏差, 使用欧几里德距离计算靶点偏差。而另一项研究并没有详细说明误差的测量方法。

### 2.3 准确性数据

所有研究中, 准确性数据源于 13 个不同的植入系统 (5 个无框架、3 个框架、3 个机器人导航、1 个定制的患者固定系统, 见图 2)。定量分析排除了两项研究, 因为这两项研究的准确性被定义为距离一个解剖结构边缘的距离, 而不是距离计划路径的距离。

### 2.4 综合精度

**2.4.1 无框架系统** 入点误差 2.45 mm [95%CI (0.39, 4.51)], 靶点误差 2.89 mm [95%CI (2.34, 3.44)]。

**2.4.2 框架系统** 入点误差 1.43 mm [95%CI (1.35, 1.51)], 靶点误差 1.93 mm [95%CI (1.05, 2.81)]。

**2.4.3 机器人导航系统** 入点误差 1.17 mm (95%CI (0.80, 1.53)], 靶点误差 1.71 mm (95%CI (1.66, 1.75)]。

## 3 讨论

### 3.1 准确性测量

入点误差是指电极穿过颅骨的实际位置和计划位置之间的差异。入点误差可能会被神经导航系统的错误注册、对准不齐和钻孔偏差等因素影响。靶点误差是电极靶点的实际位置和计划位置之间的差异。靶点的准确性受电极穿过颅骨的角度 (即使入点是准确的)、电极在硬脑膜或脑内的偏转、电极的硬度和导入器插入深度的影响。植入技术的选择对入点误差的影响很大, 但系统的稳定性也会影响入点角度, 从而反过来影响靶点的精度。入点和靶点的准确性基于对术后 CT 扫描中电极位置的分析, 测量准确性的方法很多, 但欧几里德距离和侧向偏差是最常使用的。比较这两种测量方法的精度可能并不准确, 因为欧几里德距离考虑了深度的不准确性, 而侧向偏差并没有。考虑到 17 项研究中 8 项采用欧几里德距离, 5 项采用侧向偏差, 各项研究的准确性测量方法存在显著的异质性, 因而无法进行有意义的比较。目前并没有比较不同的 SEEG 植入方法的研究, 虽然植入方法直接影响深度误差, 但植入深度受外科医生控制, 因而一些作者提倡使用侧向偏差而非欧几里德距离。因为文献数量有限, 我们无法独立地考虑使用侧向偏差和欧几里德距离的研究, 而是在明确植入技术导致的误差时, 选择合并这两种方法。为了便于对不同研究之间的精确性进行比较, 我们制定了统一的评定量表。已发表的研究中患者和电极数量差异很大, 从 3 例患者的 6 个电极到 81 例患者的 1 050 个电极不等。考虑到这一点, 纳入 Meta 分析的研究都采用了逆方差法进行加权。SEEG 电极植入的大出血风险约为 0.18%。鉴于研究数量相对较少, 研究报道的并发症也不尽相同, 我们无法将植入方法的准确性和出血风险联系起来。

### 3.2 框架系统

5 项研究提供了 Leksell、Fischer-Leibinger 和 Talairach 框架系统的准确性数据。所有研究都是回顾性研究, 提供了历史对照组的数据, 以便与无框架系统和机器人导航系统、ROSA 和 Neuromate 进行比较, 证据级别 3 级。Hou 等在一项包含 36 例患者植入 173 个电极的前瞻性队列研究中, 使用了一种包含导航工具的非框架系统, 比较了使用 Leksell



表 1 数据分析摘要

出版物	Minors	研究类型	框架/无框架	技术	患者数量	电极数量	误差测量/分级量表	入点误差 (mm) (mean±SD)	靶点误差 (mm) (mean±SD)	角度误差 (度)	并发症	注释
Dorfer <i>et al.</i> (3级)	15	临床前模型	无框架	iSYS1 vs. Vertek 臂 (美敦力)、前瞻性	1 个模型	5	iSYS1 vs. Vertek 臂	iSYS1=0.6±0.4 Vertek 臂=1.4±0.5	iSYS1=0.8±0.7 Vertek 臂=1.4±0.7	未详细 说明	不适用	iSYS 导航注册时间减少
		临床	无框架	iSYS1、前瞻性	16	93	侧向偏差	iSYS1=1.54±0.8 iSYS1+K-wire=1.18±0.5	iSYS1=1.82±1.1 iSYS1+K-wire=1.66±1.12	未详细 说明	0	K线修正后 iSYS1 的准确性进一步提升
				Vertek 臂 (美敦力)、回顾性	未详细 说明	未详细 说明	侧向偏差	Vertek 臂=3.5±1.5	Vertek 臂=3.0±1.9	未详细 说明	未详细 说明	与使用皮肤基准点的回顾性 Vertek 臂队列研究相比, 使用骨基准点的 iSYS1 系统的入点误差下降 60% 靶点误差下降 40%
Roessler <i>et al.</i> (2016) (3级)	10	临床	无框架+术中 MRI	博医来导航系统, 注册时减少管道+用两个固定臂固定 (Lyla 牵开器)、前瞻性	6	58	欧几里得距离	1.4±1.2	3.2±2.2	未详细 说明	无	平均电极植入时间 12 min (比框架系统快 50%); 术中 MRI 注册 (准确性 1~2 mm); 无框架系统比框架系统便宜 28%; 相对较短的电极长度 (均值=37.3 mm)
Narvaez-Martinez <i>et al.</i> (4级)	9	临床	无框架+O 臂	Vertek 臂 (美敦力) 前瞻性	10	69	未详细说明	未详细说明	均值 1.39	未详细 说明	无	平均电极植入时间 34.7 min
González-Martínez <i>et al.</i> (3级)	12	临床	无框架 (用 ROSA 机器人辅助装置、前瞻性架进行固定)	Leksell 框架	100	1 245	欧几里得距离	1.2 [四分位数间距 (0.78, 1.83)]	1.7 [四分位数间距 (1.20, 2.30)]	未详细 说明	未详细 说明	每例患者的总并发症风险 ROSA 平均电极植入时间 30 min; 注册准确性 < 0.75 mm; 测量 500 个连续电极的出血风险 0.2% 的大出血风险 0.08%
	9		框架	Leksell 框架、回顾性	100	1 310	欧几里得距离	1.1	未详细说明	未详细 说明	未详细 说明	每例患者的总并发症风险 ROSA 植入时间平均比框架植入短 3% (无症状性出血 2%、短暂症状性出血 1%)、每个架对照的入点和靶点误差无显著差异
Verburg <i>et al.</i> (4级)	8	临床	无框架	VarioGuide (博医来)、回顾性	7	89	欧几里得距离	未详细说明	中位数 3.5 [95%CI (2.9, 3.9)]	未详细 说明	未详细 说明	1 例患者症状性出血需要未说明激光表面注册的准确性; 单个电极固定不稳导致最大 13.7 mm 的误差
Hou <i>et al.</i> (3级)	16	临床	无框架	Navigus 工具、前瞻性	36	173	侧向偏差	未详细说明	2.03±0.98	未详细 说明	无	平均电极植入时间-无框架组 19.4 min、框架组 34.5 min (p<0.05); 未说明表面跟踪注册的准确性; 颞叶电极植入的准确性较额叶差 (p<0.05)
			框架	Leksell 框架、回顾性	28	62	侧向偏差	未详细说明	1.79±0.82	未详细 说明	未详细 说明	3% (均为非症状性)

续表 1

出版物	Minors	研究类型	框架/无框架	技术	患者数量	电极数量	误差测量/分级量表	入点误差 (mm) (mean±SD)	靶点误差 (mm) (mean±SD)	角度误差 (度)	并发症	注释
Meng <i>et al.</i> 18 (级别未指明)		临床前	无框架	有北极星导航的机器人臂、前瞻性	1 个模型	12	欧几里得距离	未详细说明	1.16±0.38	未详细说明	不适用	未说明基于注册准确性的头皮电极
Nowell <i>et al.</i> 12 (4 级)		临床	无框架	Vertek 臂 (美敦力)、前瞻性	22	187	侧向偏差	未详细说明	3.66±2.21	未详细说明	血肿率 4.5% (非症状性)	未说明基于注册准确性的头皮电极; 报道了颅内电极偏差; 平均植入时间 137 min (范围 80 ~ 167 min); 8 个电极没有到达计划的神经生理学靶点
Balanics <i>et al.</i> 10 (4 级)		临床	无框架	患者定制的固定装置、前瞻性	4	53	侧向偏差 (入点) 欧几里得距离 (靶点)	均值 0.68 [四分位数 0.30, 0.98]	1.64 [四分位数 0.84, 2.50]	未详细说明	无	患者数量少; 只有直角或最多两种倾斜轨迹; 没有可调节的组件; 需要两个步骤 (间隔一周)
Cardinale <i>et al.</i> 16 (3 级)		临床	框架	Talairach 框架、回顾性	37	517	欧几里得距离	中位数 1.43 [四分位数 0.91, 2.21], 误差 > 2 mm 占 29.5%, 误差 > 3 mm 占 11.4%	2.69 [四分位数 1.89, 3.67]	未详细说明	总的大的并发症风险-每例患者 2.4%、每个电极 0.03%、框架组有 4 例大出血、而无框架组 0 例	NeuroMate 系统在入点和靶点准确性方面较传统 Talairach 框架有明显改善 ( $P < 2.2 \times 10^{-6}$ ); 因为没有进行术后 MRI 或扇形束 CT 扫描, 术后的出血风险可能被低估; 入点误差导致的出血风险更高; 血管造影数据用于轨道设计
Munyon <i>et al.</i> 8 (4 级)		临床	框架	Neuromate 机器人立体定位装置 (雷尼绍)、前瞻性	81	1 050	欧几里得距离	中位数 0.78 [四分位数 0.49, 1.08], 入点误差 > 2 mm 占 3.7%, 入点误差 > 3 mm 占 0.5%	1.77 [四分位数 1.25, 2.51]	未详细说明	未详细说明	计划切开颅骨的中心和固定点等距; 切开颅骨植入硬膜下电极时, 电极植入的准确性间没有显著差异; 没有解释术中脑移位
Ortler <i>et al.</i> 11 (3 级)		临床	无框架	同时使用硬膜下栅状电极、回顾性	6	31	欧几里得距离	未详细说明	1.0±0.15	未详细说明	未详细说明	只纳入了在海马轴上植入海马内的深部电极

续表 1

出版物	Minors	研究类型	框架/无框架	技术	患者数量	电极数量	误差测量/分级量表	入点误差 (mean±SD)	靶点误差 (mm) (mean±SD)	角度误差 (度)	并发症	注释
			框架	Fischer-Leibinger 立体定位框架、回顺性	6	11	侧向偏差	1.37±0.55	1.80±0.39	未详细说明	无	入点误差统一从电极尖端后 4 cm 而不是颅骨表面计算; 瞄准装置计算准确性的可接受范围为: 校准到与计划的差距 < 0.5 mm 和 < 1 度
Mascott (4 级)	8	临床	无框架	SureTrak (美敦力)+各种系统, 包括 Leyla 牵开器臂 (德国蛇牌) 和 Vertek 臂 (美敦力)	7	42	欧几里得距离	未详细说明	3.0±1.5 深度矫正后 2.4±1.0	未详细说明	未详细说明	电极没有严格 (螺栓) 固定到颅骨导致深度不准; 骨基准点被用于提供一致的注册准确性
Mehta et al. (4 级)	12	临床	无框架	GuideFrame-DT (美敦力)	20	41	侧向偏差+解剖目标定位分级系统	未详细说明	距计划轨迹 3.1±0.5 距未详细说明解剖结构边缘 0.4±0.9	未详细说明	无	仅在 MRI 引导下进行 (非 MRI 和 CT 融合); 使用皮肤基准点; 电极在开颅放置栅状电极时一起植入 (没有严格的骨固定); 枕颞路径的准确性较低 (P<0.05)
VanRoost et al. (4 级)	9	临床	框架	Fischer-Leibinger 立体定位框架	164	212	解剖目标定位	未详细说明	靶点准确性: 海马头 97% (直接 63%、临界 34%), 海马体 96% (直接 58%、临界 38%1), 杏仁核 75% (直接 2%、临界 73%1)	未详细说明	无	只纳入了在海马纵轴上植入海马马内的深部电极; 提供的解剖靶点的定位精度并没有偏离计划
Davies et al. (4 级)	7	临床	无框架	为了放置栅状电极开颅后, 在神经导航引导下徒手进行	12	15	距海马的距离	未详细说明	0.8 mm (范围 0 ~ 5 mm)	未详细说明	无	只纳入了正交进入颞叶的海马内的深部电极; 根据术后 MRI 测量的距解剖结构边缘的距离并没有与术前的计划比较; SEEG 电极是在为了放置栅状电极而开颅后植入的; 没有校正脑移位

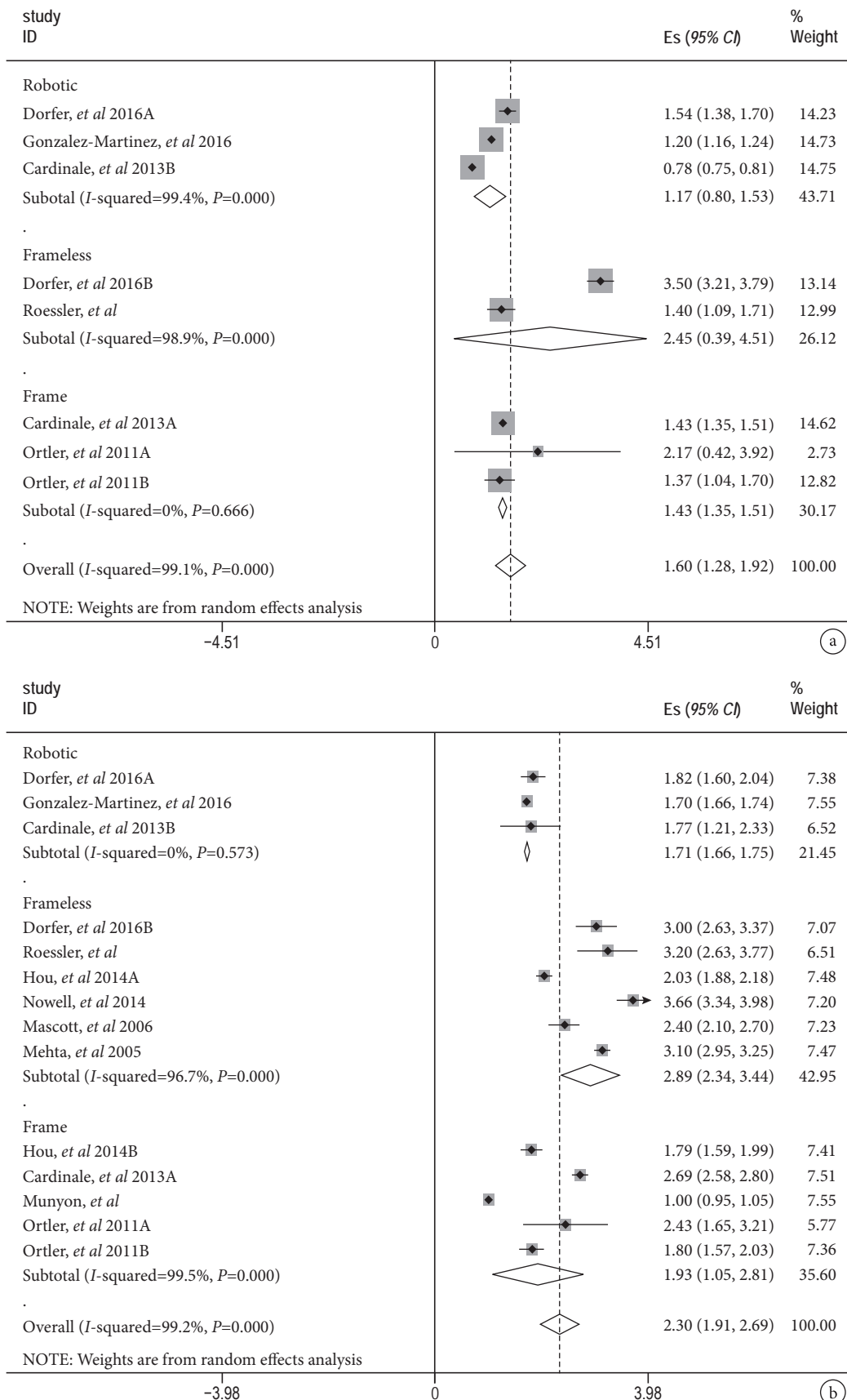


图2 森林图

显示了基于植入技术的 (a) 入点和 (b) 靶点的准确性。基于逆方差法, 均值 (实心菱形) 和 95%CI (实线) 提供了百分比加权。为了体现异质性, 小组 (小计) 和总体均值及其 95%CI (空心菱形) 提供了统计值 ( $I^2$ ) 和 P 值, 表明机器人与无框架研究之间存在显著异质性, 从而无法进行有意义地比较

框架的 28 例患者植入 62 个电极的历史数据。尽管该无框架系统采用了表面跟踪配准,但它与 Leksell 框架在总体电极精度方面并没有明显差异。而表面追踪被认为可能导致骨基准点不准,也可能降低无框架植入技术的准确性。使用无框架系统的电极植入时间显著减少,从框架系统的 34.5 min 降至 19.4 min。这是目前发表的唯一病例组和对照组基线特征匹配的研究。Ortler 等比较了 6 例 Fischer-Leibinger 框架系统和 3 例双侧海马植入电极的无框架 Voge-Bale-Hohner 上颌骨固定系统。两种系统的电极精度没有显著差异, Fischer-Leibinger 系统的入点误差为  $(2.17 \pm 2.19)$  mm, 靶点误差为  $(2.43 \pm 0.98)$  mm; 而 Voge-Bale-Hohner 系统的入点误差为  $(1.37 \pm 0.55)$  mm, 靶点误差为  $(1.80 \pm 0.39)$  mm。该研究的患者数量非常少,并且缺乏前瞻性的功率计算,因此可能不足以检测到有临床意义的差异。

Cardinale 等将 81 例使用 Neuromate 机器人导航系统植入 1 050 个电极的研究结果与 37 例使用 Talarach 立体定向框架植入 517 个电极的历史队列研究进行对比。结果显示,使用 Neuromate 机器人导航系统的入点和靶点准确性均有显著提高 ( $P < 2.2 \times 10^{-16}$ )。入点误差从平均 1.43 mm [四分位数间距 (0.91, 2.21)] 降至 0.78 mm [四分位数间距 (0.49, 1.08)]。Gonzalez-Martinez 等在一项类似研究中,将 100 例使用 ROSA 机器人导航系统植入 1245 个电极的研究结果,与 100 例使用 Leksell 框架系统植入 1 310 个电极的历史队列研究进行比较,结果显示两种方法的入点误差没有显著差异。而使用 Leksell 框架的历史队列研究并没有提供靶点误差的信息。该研究中,历史比较数据仅作为参考而非正式的统计比较。而框架系统间计算入点精度的异质性统计值为 0%。除了 Ortler 等的小型研究,其余研究都有非常严格的置信区间,表明框架系统的各项技术间可以进行有效的比较。

### 3.3 无框架系统

纳入分析的无框架系统包括:Vertek 臂、Varioguide、Navigus 工具和 DT-导向架。有一项研究比较了使用 iSYS1 机器人导航系统在 16 例患者中植入 93 个电极的结果和使用 Vertek 臂的无框架系统历史队列。历史队列的患者数量和基线特征并未指明。使用 iSYS1 机器人导航系统的入点误差降低了 40%,从 Verket 臂的  $(3.5 \pm 1.5)$  mm 降至  $(1.54 \pm 0.80)$  mm; 而靶点误差降低了 20%,从 Verket 臂的  $(3.0 \pm 1.9)$  mm 降至  $(1.82 \pm 1.10)$  mm。该

研究的历史比较数据仅作为参考而非正式的统计比较。其他所有使用无框架系统的研究都是病例分析,都测量了数据的准确性,因此提供了 4 级证据。Meta 分析中纳入的无框架技术间计算异质性统计值为 98.9%,表明个体研究间存在显著的异质性,无法进行不同的无框架技术之间有意义的比较。我们提供了不同的无框架技术的组合精度数据,但各研究间的显著异质性阻止了得出任何有意义的结论。

### 3.4 机器人导航系统

机器人导航系统包括 ROSA、Neuromate 和 iSYS1。如前所述,已经比较了机器人导航系统和回顾性的框架系统和无框架系统。一项已发表的临床前研究,前瞻性地比较了使用不同导航系统 (Polaris 和 Optotrak) 的机器人臂。12 个电极被不同的技术植入到 1 个虚位中。然而,这项装置在临床上还不能使用,因此目前还没有相应的前瞻性临床比较研究。目前也还没有前瞻性的关于机器人导航系统和其他技术之间或者各种机器人导航系统之间的临床对比研究。Meta 分析中纳入的机器人技术间计算异质性统计值为 99.4%,表明个体研究之间存在显著的异质性,同样无法进行不同的机器人技术之间有意义的比较。我们提供了不同机器人技术的组合精度数据,但各研究间的显著异质性阻止了得出任何有意义的结论。

## 4 小结

使用各种技术植入 SEEG 电极的准确性研究已有发表。迄今为止,大多数研究都是单中心、病例分析研究,仅能提供 4 级证据。一些研究提供了不同植入技术之间的对比,但是所有的临床比较均是回顾性的队列研究(证据级别 3 级),而且研究质量各异。计算的异质性统计值表明,研究之间有意义的比较只存在于不同的框架技术之间,而非无框架技术或机器人技术之间。缺乏统一的测量准确性的方法可能是导致这种异质性、降低合并数据有效性,以至于无法得出有意义结论的原因。一些有限的证据表明,与无框架和基于框架的系统相比,机器人导航系统可能提供了更高的精确度,但这些研究的质量较低,提供的证据级别也很低。因此,需要在不同的 SEEG 植入技术之间进行高质量的前瞻性对照研究,以明确到底哪种方法能提供最高的准确性。

致谢 本研究得到惠康基金会(基金号 106882)以及国家健康研究所伦敦大学学院医院生物医学研

究中心的支持。

**声明** 作者声明没有任何利益冲突。我们已经阅读了贵刊关于伦理的相关准则,并确认本研究与这些准则一致。

#### 参考文献

- 1 Talairach J, Bancaud J, Bonis A, *et al.* Functional stereotaxic exploration of epilepsy. *ConfinNeurol*, 1962, 22: 328-331.
- 2 Lüders HO, Najm I, Nair D, *et al.* The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord*, 2006, 8(Suppl. 2): 1-9.
- 3 National Institute for Health and Clinical Excellence, Excellence NI for H and C. The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Chapter 4 Guid, 2012: 57-83.
- 4 De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, *et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1388-1395.
- 5 Enatsu R, Mikuni N. Invasive evaluations for epilepsy surgery: a review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(5): 221-227.
- 6 Mullin JP, Shriver M, Alomar S, *et al.* Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 386-401.
- 7 Zuluaga MA, Rodionov R, Nowell M, *et al.* Stability, structure and scale: Improvements in multi-modal vessel extraction for SEEG trajectory planning. *Int J Comput Assist RadiolSurg*, 2015, 10(8): 1227-1237.
- 8 Cardinale F, Pero G, Quilici L, *et al.* Cerebral angiography for multimodal surgical planning in epilepsy surgery: description of a new three-dimensional technique and literature review. *World Neurosurg*, 2015, 84(2): 358-367.
- 9 Nowell M, Rodionov R, Zombori G, *et al.* A pipeline for 3D multimodality image integration and computer-assisted planning in epilepsy surgery. *J Vis Exp*, 2016, 1(111): 136-145.
- 10 Nowell M, Sparks R, Zombori G, *et al.* Comparison of computer-assisted planning and manual planning for depth electrode implantations in epilepsy. *J Neurosurg*, 2016, 124(6): 1820-1828.
- 11 Cardinale F, Cossu M, Castana L *et al.* Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*, 2013, 72(3): 353-366.
- 12 Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, *et al.* Implantation of stereoelectroencephalography electrodes. *J ClinNeurophysiol*, 2016, 33(6): 490-502.
- 13 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(10): e1-34.
- 14 Slim K, Nini E, Forestier D, *et al.* Methodological index for non-randomized studies (Minors): development and validation of a new instrument. *Anz J Surg*, 2003, 73(9): 712-716.
- 15 Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Alexopoulos A, *et al.* Stereoelectroencephalography in the 'difficult to localize' refractory focal epilepsy: early experience from a North American epilepsy center. *Epilepsia*, 2013, 54(2): 323-330.
- 16 Balanescu B, Franklin R, Ciurea J, *et al.* A personalized stereotactic fixture for implantation of depth electrodes in stereoelectroencephalography. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2014, 92(2): 117-125.
- 17 Narvaez-Martinez Y, Garcia S, Roldan P, *et al.* Stereoelectroencephalography by using O-Arm(R) and Vertek(R) passive articulated arm: technical note and experience of an epilepsy referral centre. *Neurocirugia (Astur)*, 2016, 27(6): 277-284.
- 18 Davies KG, Phillips BL, Hermann BP. MRI confirmation of accuracy of freehand placement of mesial temporal lobe depth electrodes in the investigation of intractable epilepsy. *Br J Neurosurg*, 1996, 10(2): 175-178.
- 19 Van Roost D, Solymosi L, Schramm J, *et al.* Depth electrode implantation in the length axis of the hippocampus for the presurgical evaluation of medial temporal lobe epilepsy: a computed tomography-based stereotactic insertion technique and its accuracy. *Neurosurgery*, 1998, 43(4): 819-826.
- 20 Ortler M, Sohm F, Eisner W, *et al.* Frame-based vs frameless placement of intrahippocampal depth electrodes in patients with refractory epilepsy: a comparative in vivo (application) study. *Neurosurgery*, 2011, 68(4): 881-887.
- 21 Hou Z, Chen X, Shi X, *et al.* Comparison of neuronavigation and frame-based stereotactic system in implanting epileptic depth electrodes. *Turk Neurosurg*, 2014, 26(16): 1-8.
- 22 González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, *et al.* Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. *Neurosurgery*, 2016, 78(2): 169-179.
- 23 Dorfer C, Minchev G, Czech T, *et al.* A novel miniature robotic device for frameless implantation of depth electrodes in refractory epilepsy. *J Neurosurg*, 2016, 126(5): 1662-1628.
- 24 Nowell M, Rodionov R, Diehl B, *et al.* A novel method for implementation of frameless stereoeeg in epilepsy surgery. *Neurosurgery*, 2014, 10(4): 525-534.
- 25 Verburg N, Baayen JC, Idema S, *et al.* In vivo accuracy of a frameless stereotactic drilling technique for diagnostic biopsies and stereoelectroencephalography depth electrodes. *World Neurosurg*, 2016, 87: 392-398.
- 26 Roessler K, Sommer B, Merkel A, *et al.* A frameless stereotactic implantation technique for depth electrodes in refractory epilepsy utilizing intraoperative MR imaging. *World Neurosurg*, 2016, 62(5): 231-250.
- 27 Mehta AD, Labar D, Dean A, *et al.* Frameless stereotactic placement of depth electrodes in epilepsy surgery. *J Neurosurg*, 2005, 102(6): 1040-1045.
- 28 Meng F, Ding H, Wang G. A stereotaxic image-guided surgical robotic system for depth electrode insertion. *Conf Proc. AnnuInt Conf IEEE Eng Med BiolSoc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*, 2014, 2014: 6167-6170.
- 29 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.
- 30 Munyon CN, Koubeissi MZ, Syed TU, *et al.* Accuracy of frame-based stereotactic depth electrode implantation during craniotomy for subdural grid placement. *StereotactFunctNeurosurg*, 2013, 91(6): 399-403.
- 31 Mascott CR. In vivo accuracy of image guidance performed using optical tracking and optimized registration. *J Neurosurg*, 2006, 105(4): 561-567.



译自: Vejay N. Vakharia, Rachel Sparks, Aidan G. O'Keeffe, Roman Rodionov, Anna Miserocchi, Andrew McEvoy, Sebastien Ourselin, John Duncan. Accuracy of intracranial electrode placement for stereoelectroencephalography: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 921-932. doi: 10.1111/epi.13713.

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

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

• Epilepsia 专栏 •

# 拉科酰胺在癫痫持续状态中的应用

## ——针对现有证据的系统评价

Adam Strzelczyk, Johann Philipp Zollner, Laurent M Willems, *et al*

肖英凤 译, 童馨 慕洁 审

**【摘要】** 拉科酰胺 (Lacosamide, LCM) 的静脉制剂具有良好的耐受性和安全性, 促使其在癫痫持续状态 (Status Epilepticus, SE) 中得到应用。本项系统评价的目的是确定和评估 LCM 在 SE 中的使用情况。在电子数据库中用联合检索方式对 2008 年–2016 年 10 月的文献进行了系统检索, 并使用标准化的评估表格从各项研究中将有关研究设计、方法框架、数据源、有效性和 LCM 引起的不良反应的信息进行提取并系统地报告。研究共评估了 522 次 SE 发作, 其中包括 486 例成人和 36 例儿童及青少年发作, 女性占 51.7%。LCM 的总体效力为 57%。LCM 对非惊厥性 (57%, 82/145) 和全面痉挛性 (61%, 30/49,  $P=0.68$ ) SE 的效力相似, 但对局灶运动性 SE 的总体有效率更高 (92%, 34/39,  $P<0.001$ )。而 LCM 在用药次序靠后时其疗效从 100% 下降到 20%。治疗期间的主要不良反应是眩晕, 视力异常, 复视和共济失调。总体而言, LCM 具有良好的耐受性, 并且没有具临床意义的药物相互作用。现有数据表明 LCM 在 SE 中的使用是有前景的, 有效率为 57%。LCM 的优势在于没有潜在的药物相互作用, 并且在紧急情况需迅速增加剂量时可静脉使用。

**【关键词】** 拉科酰胺; 癫痫持续状态; 痫性发作; 癫痫; 电压门控钠通道

### 要点

- 系统评价儿童和成人癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 中拉科酰胺 (Lacosamide, LCM) 的使用情况

- 522 例 SE 中整体 LCM 有效率 57%

- 在非惊厥性 (57%) 和全面痉挛性 (61%) SE 中其效力相似, 在局灶运动性 SE 中效力更高 (92%)

- 主要不良事件为头晕, 视力异常, 复视和共济失调

癫痫持续状态 (Status Epilepticus, SE) 是一种危及生命的临床急症, 对患者及社会均造成巨大负担。其难治性和超难治性疾病进程与发病率和死亡率增加有关。在这类情况下, 治疗仍然非常困难——一线和二线方案在难治性 SE 的治疗中失败, 甚至全身麻醉也无法控制超难治性 SE。由于病情危重、治疗方法有限、预后不佳, 迫切需要新的治疗方法来终止持续的癫痫活动。新的抗癫痫药物 (AEDs) 的出现为部分此类患者提供了机会, 从而达到更好的癫痫控制、提高药物安全性和耐受性。因治疗 SE 而开始使用的 AEDs 可能会持续使

用数十年, 因此应具有长效性和安全性。

拉科酰胺 (Lacosamide, LCM) 于 2008 年在欧盟和美国获得批准, 用于成人和青少年局灶性癫痫或不伴继发全面发作的辅助治疗。在 2014 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 LCM 单药治疗局灶性癫痫发作。LCM 是一种功能性氨基酸, 其作用方式为增强电压门控钠通道的慢失活。慢失活促进兴奋性神经元细胞膜的稳定, 抑制神经元的放电, 并在不影响生理功能的情况下减少通道的长期可用性。LCM 具有一些良好的药代动力学特性, 如快速吸收、不受食物影响的高口服生物利用度 (100%)、低个体间和个体内差异的线性剂量比例药代动力学。五项随机双盲对照试验显示了其临床有效性, 扩展研究和上市后研究也得出了远期安全性和耐受性数据。

由于 LCM 静脉制剂总体耐受性好, 且与口服制剂具有生物等效性, 这种 AEDs 被用作 SE 的二线或三线治疗。Höfler 和 Trinkka 详细描述了在 2009 年–2012 年间使用 LCM 的第一个证据。从那以后有更多个案和回顾性分析发表。此篇综述的目的是总结现有的 LCM 用于 SE 治疗的证据。

### 1 资料与方法

为筛选评估 LCM 使用情况的文献, 我们在电

子数据库中用联合检索方式系统检索,检索关键词包括:拉科酰胺、癫痫、痫性发作、癫痫持续状态。我们检索了PubMed、Cochrane、EMBASE数据库从2008年—2016年10月的文献,又进一步筛查了纳入文献中的参考文献以获取更多的研究,并且还获取了关于LCM的综述研究。

我们使用了标准化的评估表格从各项研究中将研究设计、方法框架、数据源、有效性和LCM引起的不良反应的信息进行提取并系统地报告。所有文章均都经过反复核对以发现重复病例。通过卡方检验对非惊厥性SE(Nonconvulsive SE, NCSE)、全面痉挛性SE(generalized convulsive SE, GCSE)和局灶运动性SE(focal motor SE, FMSE)中的LCM使用有效性进行评价。

## 2 拉科酰胺在成人癫痫持续状态中的应用

Höfler和Trinka回顾了2012年5月以前发表的关于LCM治疗SE的文献。他们从9个回顾性队列研究中获取了126例SE数据,见表1。这些病例研究被进一步分为两组,一组为病例数不超过13例的研究,另一组包含两项研究,各含31、39例患者。在病例数不超过13例的研究中,终止SE发作的成功率为0%~100%,其中3项研究均达到全部缓解,各含3、4、7例患者。两项病例研究包含未成年人,其中4例患者年龄<18岁(12~17岁),详见下文。将两项含31例及以上样本量的研究相结合,39%(27/70)为非惊厥性SE(Non-convulsive SE, NCSE),37%(26/70)为局灶性SE,24%(17/70)为惊厥SE(Convulsive SE, CSE)。LCM的平均剂量在Osnabrück队列中为400 mg,在Innsbruck/Salzburg队列中为200 mg(两项研究中剂量范围均为200~400 mg)。在这两项研究中,LCM平均而言是作为第三种AEDs给药的,治疗成功率分别为44%和81%。两项研究均表明,从SE发作到LCM治疗的时间间隔越长,终止SE发作的成功率越低:当治疗延迟时,成功率分别从60%和100%(早期给药)降至20%和75%(难治性SE, refractory SE)。综述中共纳入10项个案报道,即10例SE发作,其中NCSE 7例,CSE 1例,局灶性SE 2例。其中9篇报道提及了LCM的初始剂量,中位剂量为100 mg(50~400 mg)。根据8篇报道的描述,LCM平均作为第四种药物(第二种~第八种)而给药。一项报告涉及的是1例8岁患儿的治疗。在这些个案报道中,LCM治疗的成功率为100%,这可能归因于发表偏倚,详见表2。在Höfler和Trinka综述分析

中,LCM治疗SE发作的总体成功率为56%(70/136)。个案报道和队列研究的患者之间没有重叠。

自Höfler和Trinka发表这篇重要综述后,陆续有几项关于LCM治疗SE的队列研究和个案报道发表(表1)。

Belcastro等在一项概念验证、观察性研究中报告了16例患者的数据。这些患者存在部分性或完全性的前循环卒中,并因此出现了NCSE。NCSE是根据Kaplan标准通过临床表现及视频脑电图(VEEG)进行诊断的。由于患者存在其他药物如苯二氮卓类或苯妥英等的禁忌症,故给予LCM作为第一种AEDs。在这里LCM的使用方式为初始剂量400 mg静脉注射,维持剂量400 mg/d。在LCM应用后24 h患者没有NCSE,则认为治疗成功,这是通过EEG记录和临床观察来评估的。在16例患者中有8例(50%)被认定为LCM治疗有效,有7例(44%)患者的发作性EEG活动完全消失,有1例患者在60 min内得到显著改善。从卒中或NCSE发作到治疗的平均时间,以及从治疗开始到NCSE停止的平均时间均未说明。

Miró等在一项前瞻性多中心研究中描述了34例难治性SE患者接受LCM添加治疗的疗效。该研究根据国际抗癫痫联盟(ILAE)标准诊断SE,在一线和二线AEDs治疗失败时则判定为难治性。SE终止定义为异常脑电活动停止或临床症状消失(VEEG排除NCSE)。治疗成功被定义为在LCM治疗后发作终止保持至少48 h且不需要其他AEDs。第一次LCM使用平均剂量为323.5 mg(100~400 mg)。在22例患者(65%)中,LCM终止了SE发作;在17例患者(50%)中,首次给药后12 h内SE中止。在9例患者中,SE在予以LCM负荷剂量后60 min内终止。值得注意的是,LCM疗效存在次序效应:当作为第三/第四种AEDs时,LCM的疗效(72%)比以第五种或更后次序给药时效果(56%)更好。当作为第三或第四种AEDs使用时,从SE发作到LCM治疗的平均间隔期为60 h(6~168 h);当作为第五或更晚的AEDs给药时,平均间隔期为48 h(1~250 h)。在这种情况下,治疗延迟带来的影响似乎不能解释。

Santamarina等回顾性分析了单中心(巴塞罗那)的91例SE,其中31例患者接受了LCM治疗。接受与未接受LCM治疗的两组患者基本情况并无明显差异。SE的诊断标准与早期研究一致,SE终止定义为发作症状消失且没有病理性EEG活动。有效药物指发作终止之前使用的最后一种药物,而

表1 拉科酰胺治疗癫痫持续状态的疗效性

参考文献	研究设计	样本量	患者基本情况	发作类型	AEDs 用药	发作到 LCM 治疗时间	LCM 剂量	LCM 治疗到发作终止时间	疗效	不良反应
Höfler 和 Trinka 研究中纳入文献										
Kellinghaus <i>et al.</i> (2011)	回顾性 双中心 描述性 德国	39	平均年龄: 63 (18~90) 岁; 男: 18 例 (46%); 女: 21 例 (54%)	全面性 6/39 (15%); 复杂部分性 17/39 (44%); 简单部分性 16/39 (41%)	第 1/2 位: 5/39 (13%) 第 3 位: 19/39 (49%) 第 4 位或之后: 15/39 (38%)	平均 30 h (0.5~1 440)	初始剂量: 平均 328 mg (200~400); 第一天: 平均 424 mg (200~600)	<6 h: 7/39 (18%); >6 h: 10/39 (26%)	17/39 (44%) LCM 第 1 或第 2 位使用; 3/5 (60%) LCM 第 3 位使用; 11/19 (58%) LCM 第 4 位及以后 3/15 (20%)	总计 30 (77%); 1 (可能为多潘立酮反应); 镇静 25 (常于苯二氮卓类、巴比妥类、丙泊酚使用后出现); 低血压 4 (与丙泊酚及苯妥英使用有关); 并未观察到心电图改变
Albers <i>et al.</i> (2011)	回顾性 描述性 德国	7	平均年龄: 63 (33~83) 岁; 男: 6 例 (86%); 女: 1 例 (14%)	局灶性 SE: 7/7	第 4 位使用 (范围 2~5)	未报告	初始剂量: 400 mg/d, 静脉注射; 维持剂量: 400 mg/d, 静脉注射	<1 h: 1/7; <24 h: 6/7	24 h 内 7/7 (100%)	无 LCM 相关不良反应
Goodwin <i>et al.</i> (2011)	回顾性 描述性 美国	9	平均年龄: 63 (47~89) 岁; 男: 2 例 (22%); 女: 7 例 (78%)	NCSE 6/9 (67%); CSE 3/9 (33%)	第 3 位使用 (范围 2~5)	平均 2 d (0~14)	初始剂量: 平均 200 mg (100~300) 静脉注射; 维持剂量: 平均 400 mg (100~400) /d 静脉注射	0/9 (0%), 指 4 h 内 EEG 癫痫样活动消失, 或爆发抑制持续 24 h	总计 2 (22%); 急性血管性水肿: 2 (22%)	
Höfler <i>et al.</i> (2011)	回顾性 双中心 描述性 澳大利亚	31	平均年龄: 67 (22~95) 岁; 男: 17 例 (55%); 女: 14 例 (45%)	CSE: 11/31 (36%); FSE: 10/31 (32%); NCSE: 10/31 (32%)	平均第 3 位使用; 第 1 位: 2/31 (7%); 第 2 位: 6/31 (19%); 第 3 位: 15/31 (48%); 第 4 位及之后: 8/31 (26%)	未报告	初始剂量: 平均 200 (200~400) mg/d, 静脉注射; 维持剂量: 平均 200 (0~400) mg/d, 静脉注射	未报告	总计 25/31 (81%); CSE: 10/11 (91%); FSE: 8/10 (80%); NCSE: 7/10 (70%)	未报告
Koubeissi <i>et al.</i> (2011)	回顾性 描述性 美国	4	平均年龄: 66 (53~79) 岁; 男: 0 例; 女: 4 例 (100%)	NCSE: 4/4	第 4 位使用 (范围 3~5)	平均 30 h (3~50)	初始剂量: 平均 87.5 mg (50~100), 静脉注射; 维持剂量: 平均 300 mg (200~400) /d	平均 71 min (15 min~2 h)	发作终止: 4/4 100%	无静脉使用 LCM 相关不良反应, 包括过敏反应、心脏或者呼吸系统疾病 (0%)
Rantsch <i>et al.</i> (2011)	回顾性 描述性 德国	9	平均年龄: 68 (52~84) 岁; 男: 3 例 (33%); 女: 6 例 (67%)	10 例癫痫发作: NCSE: 8/10 (80%); EPC: 2/10 (20%)	第 6 位使用 (范围 4~12)	平均 166 h (8~637)	初始剂量: 50~100 mg, 静脉注射, 单次或 50 mg, 静脉注射, 每天两次	未报告	发作终止: 2/10 20%	无不良反应 (0%)
Cherry <i>et al.</i> (2012)	回顾性 描述性 美国	24	SE 组 13/24; 平均年龄: 51 (24~80) 岁; 男: 5/13 例 (38%); 女: 8/13 例 (62%)	NCSE: 7/13 (54%) 存在意识障碍的; FMSE: 4/13 (31%); GCSE: 2/13 (15%)	第 4 位使用 (范围 2~8)	平均 39.5 h (6.5~74)	初始剂量: 平均 180.8 mg (100~400), 输注速度: 平均 3.33 mg/min (1.67~6.67); 维持剂量: 平均 361.5 mg/d (300~400)	平均终止时间: 11.2 h (1.5~21); 平均缓解时间: 7/13 (54%)	发作终止: 5/13 (38%); 发作缓解: 7/13 (54%)	总计 4/13 (31%); 低血压 3/13 (23%) [收缩压降低 >20 mmHg, 且未使用其他降低血压药物]; 过敏反应 (皮疹和血管性水肿): 0; 心律不齐: 0; 肌酐 >2.0: 0; 肝功能指标异常 (>基线值 2 倍): 1 (4%)

续表 1

参考文献	研究设计	样本量	患者基本情况	发作类型	AEDs 用药	发作到 LCM 治疗时间	LCM 剂量	LCM 治疗到发作终止时间	疗效	不良反应
Mnatsakanyan <i>et al.</i> (2012)	回顾性 描述性 美国	10	平均年龄: 61 (16~90) 岁, 其中 1 例 <18 岁; 男: 4 例 (40%); 女: 6 例 (60%)	NCSE: 10/10	第 4 位使用 (范围 2~8)	24~48 h	初始剂量: 平均 200~300 mg, 静脉注射, 30 min 内完成; 维持剂量: 200~400 mg/d	未报告	7/10 (70%)	0
2012 年 5 月后发表的病例报告										
Belcastro <i>et al.</i> (2013)	回顾性 单中心 观察性 意大利	16	平均年龄: 77 (70~84) 岁; 男: 7 例 (44%); 女: 9 例 (56%)	NCSE (7/16 简单性, 9/16 复杂性)	LCM 为首位用药	未报告	LCM 静脉注射作为首位治疗, 负荷剂量为 400 mg, 使用时间超过 30 min, 平均维持剂量 400 mg/d	45~60 min	24 h 后达到完全控制; 8/16 (50%); 60 min 后发作为性脑电图动达到完全缓解	无明显不良反应
Hadjigeorgiou <i>et al.</i> (2013)	回顾性 描述性	3	平均年龄: 66 (52~80) 岁; 男: 1 例 (33%); 女: 2 例 (66%)	FMSE: (3/3) 其中 1 例为急性期症状, 2 例为远期症状	LCM 为第 3 位用药	6 h~2 个月	初始剂量: 100 mg, 每日两次, 口服; 维持剂量: 200 mg, 每日两次, 口服	平均 3 d (3~4)	3/3 (100%)	无
Miró <i>et al.</i> (2013)	前瞻性 多中心 描述性 西班牙	34	平均年龄: 60 (22~86) 岁; 男: 18 例 (53%); 女: 16 例 (47%)	FMSE: 28/34 (82%); NCSE: 5/34 (15%); GCSE: 1/34 (3%); LCM 为第三/四位用药; 18/34 (53%)	LCM 为第 5 位及之后位用药; 16/34 (47%)	平均 48 h (1~250)	负荷剂量: 平均 324 (100~400) mg, 静脉注射 100 mg; 1 (3%) 200 mg; 7 (21%) 300 mg; 9 (26%) 400 mg; 17 (50%); 维持剂量: 平均 324 (100~600) mg 口服或静脉用	60 min 内缓解; 9/22; 12 h 内缓解; <60 min; 8/22; 12~48 h 内缓解; 5/22	总体有效性: 22/34 (64.7%); LCM 为第 2/3 位用药; 13/34 (72.2%); LCM 为第 5 位及之后位用药; 9/34 (56.3%)	总计 2 例 (6%); 复视: 1 例; 眼震: 1 例
Santamarina <i>et al.</i> (2013)	回顾性 单中心 描述性	31 (其中 2 例与 Miró 等的研究重叠)	92 例患者, LCM 亚组 31 例; 平均年龄: 62 (21~85) 岁; 男: 17/31 例 (55%); 女: 14/31 例 (45%)	LCM 亚组内: GCSE: 4/31 (13%); NCSE: 10/31 (32%); FMSE: 17/31 (55%)	LCM 为第 2/3 位用药; 13/31 (42%); LCM 为第 4/5 位用药; 18/31 (58%)	平均 30 h (3~200)	LCM 为第 2/3 位用药; 初始剂量: 400 mg (200~600), 输注速度: 平均 27 (23~40) mg/min; 维持剂量: 400 mg/d; LCM 为第 4/5 位用药; 负荷剂量: 平均 400 mg (300~500 mg) 平均输注速度: 32 (25~40) mg/min; 维持剂量: 400 mg/d	平均 20 h (1~96)	LCM 为第 2/3 位用药; 11/13 (84.6%); LCM 反应时间: 10 h (1~72); LCM 为第 4/5 位用药; 10/18 (55.6%); LCM 反应时间: 48 h (20~96)	眩晕: 2 例; 无症状性 PR 间期延长: 2 例
Sutter <i>et al.</i> (2013)	回顾性 队列比 较 瑞士	45	111 (86 例纳入分析) 45/86 LCM 非 LCM LCM 亚组; 平均年龄: (65±15) 岁; 男: 20 例 (44%); 女: 25 例 (56%)	LCM 亚组内: 局灶性或失神性 SE: 17/45 (38%); NCSE: 27/45 (60%); GCSE: 1/45 (2%)	LCM 为第 4 位 (2~6 位) 用药; LCM 与第 2 种药物共同使用; 3 (7%); 与第 3 种: 22 (49%); 与第 4 种: 14 (31%); 与第 5 种: 3 (7%); 与第 6 种: 3 (7%)	未报告	200 mg, 静脉注射, 无负荷剂量; 肾功能异常; 减少剂量肥胖 (n=1): 600 mg, 静脉注射	未报告	总体有效率: 23/45 (51%) SE 持续时间: LCM: 87±159; 非 LCM: 134±189; 总体控制情况: LCM: 93%; 非 LCM: 85%	无

续表 1

参考文献	研究设计	样本量	患者基本情况	发作类型	AEDs 用药	发作到 LCM 治疗时间	LCM 剂量	LCM 治疗到发作终止时间	疗效	不良反应
Legros <i>et al.</i> (2014)	前瞻性 描述性 比利时	25	200 mg: 11/25 400 mg: 14/25 200 mg: 平均年龄: 54 (36~74) 岁; 男: 7 例 (64%); 女: 4 例 (36%) 400 mg: 平均年龄: 60 (17~84) 岁; 男: 6 例 (43%); 女: 8 例 (57%)	RSE 21/25 (84%); SC 4/25 (16%); 惊厥性、非惊厥性、全面性、局灶性并未详细说明	LCM 平均作为第 4 位用药, (2~5 位 200 mg 组, 1~5 位 400 mg 组) d: 5/25; 2~7 d: 7/25; >7 d: 4/25	≤1 d: 9/25; 1~2 d: 5/25; 2~7 d: 7/25; >7 d: 4/25	初始剂量: (I) 200 mg, 静脉注射, >15 min; (II) 400 mg, 静脉注射, >15 min; 维持剂量: 400 mg/d, 口服	均不到 24 h	总体反应率 9/25 (36%); 200 mg: 2/11 (18%); 400 mg: 7/14 (50%) (P=0.2); 早期反应 (≤3 h): 200 mg: 0 (0%); 400 mg: 4 (29%) (P=0.023)	总计 5 例 (20%); 肌阵挛: 1 例; 发作强度增加: 1 例; 眩晕: 1 例; 共济失调: 1 例; ALT 增高: 1 例
Kellinghaus <i>et al.</i> (2014)	回顾性 比较性 德国	21	46 (21 例 LCM/15 例非 LCM) 平均年龄: 68 (18~90) 岁; 男: 23/46 例 (50%); 女: 23/46 例 (50%) LCM 亚组: 平均年龄: 71 (18~90) 岁; 男: 8/21 例 (38%); 女: 13/21 例 (62%)	总计: Focal SE: 19/46 (41%); NCSE: 15/46 (34%); GCSE: 12/46 (26%); LCM 亚组: Focal SE: 9/46 (43%); NCSE: 9/21 (43%); GCSE: 3/21 (14%)	以 LCM 作为第 3 位使用: 21 例; 以 PHT 作为第 3 位使用: 15 例	未报告	SE 发作到治疗平均时间: 0.75 (0.2~3.36) h; LCM: 400 (200~800) mg, 静脉注射; PHT: 1.500 (750~1.500) mg	平均发作终止时间: LCM 9.5 (0.5~240) h; PHT 13.5 (0.5~28.5) h (P=0.48)	第三种药物治疗后缓解情况: LCM 7/21 (33%); PHT 6/15 (40%) (P=0.68)	LCM: 0/21; PHT: 4/15
Garces <i>et al.</i> (2014)	回顾性 描述性	55	98 (55 SE/43 SC) SE 亚组: 平均年龄: 65.1 (18~90) 岁; 男: 21/55 例 (38%); 女: 34/55 例 (62%)	SE 亚组: NCSE: 43/55 例 (78.2%); GCSE: 5/55 例 (9.1%); FMSE: 7/55 例 (12.7%)	LCM 平均作为第三种 AEDs 使用, 首位使用: 1/55 (1.8%); 第 2 位使用: 22/55 (40%); 第 3 位使用: 19/55 (34.5%); 第 4 位及以后使用: 13/55 (23.6%)	中位时间: 22 h (0.9~552), 平均 74 h	平均负荷剂量: 200 mg, 静脉注射 (50~400 mg); 平均维持剂量: 200 mg/d (50~400 mg/d)	平均发作终止时间: 47.3 h, SD 74.1	总计 39/55 (70.9%); 24 h 内缓解: 27/55 (49.1%)	总计 8/55 例 (14.5%); 嗜睡: 5 例; 恶心: 2 例; 眩晕: 1 例; 复视: 1 例; PR 间期延长: 1 例; 房室传导阻滞: 1 例; 中止使用: 3/55 例 (3.6%)
Moreno Morales <i>et al.</i> (2015)	前瞻性 观察性	53	平均年龄: 55.2 (19~73) 岁; 男: 37/53 例 (70%); 女: 16/53 例 (30%)	CSE: 23/53 (43.4%); NCSE: 30/53 (56.6%)	LCM 平均作为第二种 AEDs 使用, 首位使用: 11/53 (20.8%); 第 2 位使用: 18/53 (34%); 第 3 位使用: 12/53 (22.6%); 第 4 位使用: 12/53 (22.6%)	未报告	LCM 静脉注射 400 mg, 使用时间 >30 min, 共使用 8 d	未报告	总计 56.6% (30/53); CSE 终止率: 69.6% (26/23); NCSE 终止率: 46.7% (14/30); 脑电活动改善 >30%: 90.6% (48/53)	无 (未作特别评估)
Bachhuber <i>et al.</i> (2015)	回顾性 单中心 描述性	6	LCM 亚组共 6 例: 平均年龄: 63.5 (57~70) 岁; 男: 5/6 例 (83%); 女: 1/6 例 (17%)	均为 GCSE	LCM 使用顺序: 第 2 位使用: 1/6; 第 3 位使用: 5/6	未报告	平均剂量: 4.3 mg/kg, 根据体重剂量介于 300~400 mg	未报告	3/6 (50%) (LCM 作为第 2 位使用: 0/1; LCM 作为第 3 位使用: 3/5)	未报告



续表 1

参考文献	研究设计	样本量	患者基本情况	发作类型	AEDs 用药	发作到 LCM 治疗时间	LCM 剂量	LCM 治疗到发作终止时间	疗效	不良反应
d'Orsi <i>et al.</i> (2016)	前瞻性 单中心 描述性	23	38 (23 SE/15 SC) SE 亚组; 平均年龄: 68.5 (33 ~ 85) 岁; 男: 9/23 例 (39%); 女: 14/23 例 (61%)	FMSE: 15/23 例 (65%); GCSE: 3/23 例 (13%); NCSE: 5/23 例 (22%)	SE: 第 2 位; RSE: 平均位于第 3 位; SRES: 平均位于第 5 位 (3 ~ 7)	SE: 平均 1.5 (1 ~ 3) d; SRSE: 平均 2.5 (2 ~ 17) d	200 mg, 静脉注射; 维持剂量: 200 mg/d, 在 9 例 SRES 患者中使用 400 mg	即刻反应 (20 min 内): SE 7/10, RSE 3/5, SRSE 0/8; 早期反应 (4 h 内): SE 1/10, RSE 1/5, SRSE 0/8; 晚期反 (24 h 内): SE 0/10, RSE 0/5, SRSE 0/8	总计有效: SE 8/10 (80%); RSE 4/5 (80%); SRSE 0/8 (0%)	确定性 SE 中出现眩晕: 2/10 例
Lang <i>et al.</i> (2016)	前瞻性 多中心 描述性	51	119 (51 SE, 19 SC) 平均年龄: 59 (1 ~ 92) 岁; 5 例儿童; 男: 56/119 例 (47%); 女: 63/119 例 (53%)	CSE: 29/51 例 (57%); NCSE: 22/51 例 (43%); 首次 SE: 39/51 例 (76%)	未报告	SE 患者中 21.6%; <24 h; 43.1%; 24 h ~ 3 d; 23.5%; 3 ~ 10 d; 11.8%; >10 d	平均剂量: 300 (93 ~ 1 200) mg/d, 未对患者作特别报告	未报告 患者中存在 SE 或 SC: 45/64 (70.3%)	119 次发作中 17 例患者出现 21 项药物相关不良反应, 但未作特别说明	

注: LCM, 拉科酰胺; FMSE, 局灶性运动性癫痫持续状态; GCSE, 全面性惊厥性癫痫持续状态; NCSE, 非惊厥性癫痫持续状态; SE, 癫痫持续状态; RSE, 难治性癫痫持续状态; SRSE, 超难治性癫痫持续状态; SC, 成簇发作; PHT, 苯妥英; TEAS, 治疗相关不良反应

表 2 拉科酰胺治疗癫痫持续状态的病例报告

参考文献	样本量(发 作人次)	患者基本 情况	发作类型, 时间 关系(病因学)	AEDs 用药情况	发作到治 疗时间	LCM 剂量	结局	不良反应
Höfler 和 Trinka 研究中纳入文献								
Kellinghaus <i>et al.</i> (2009)	1	42 岁女性	NCSE, 远期症 状(脑卒中)	IV DZP 2.5 mg, IV LZP 6 mg, LCM 为第 3 位使用	≥ 1.5 h	200 mg, IV	5 min 后反 应	可疑皮肤反 应及轻度皮 疹
Tilz <i>et al.</i> (2010)	1	38 岁男性	CSE, 远期症状 (围产期缺氧)	IV DZP 22.5 mg, 静脉用依托咪 酯 12.5 mg, IV MDZ 5 mg, 肠内 LZP 4 mg, 肠内 LEV 1 500 mg LCM 为第 6 位使用	未报告	300 mg, 肠内 使用(PEG 管)	30 min 后反 应	无
Turpin-Fenoll <i>et al.</i> (2010)	1	72 岁男性	NCSE, 远期症 状(脑卒中)	LEV 3 000 mg, VPA, CLP, OXC(用药方式及剂量未详述) LCM 为第 3 位使用	未报告	口服, 25 mg, 每日两次	1 周后反应	无
Parkerson <i>et al.</i> (2011)	17	75 岁男性	局灶性 SE, 远 期症状(胶质 瘤)	未报告	未报告	100 mg, 静脉 用, 每日两次	有反应	无
Chen <i>et al.</i> (2011)	1	57 岁男性	局灶性 SE, 远 期症状(脑外 伤)	LZP 2 mg, FOS 1 000 mg, LEV 3 000 mg, LZP 2 mg, VPA(负荷剂 量 20 mg/kg, 维持剂量 10 mg/kg/ 6 h); LEV 日剂量增至 4 000 mg, PHT 血浆浓度维持在 20 ~ 30 mg/l LCM 为第 4 位使用	4 d	50 mg, 口服, 每日两次, 共 5 d; 后 8 d 内 加量至 400 mg/d	有反应	无
Krause <i>et al.</i> (2011)	1	89 岁女性	NCSE, 急性症 状(未提及)	LZP 2 mg, IV 第一天: IV LEV 2 000 mg 第二天: IV LEV 3 000 mg LCM 为第 3 位使用	未报告	400 mg, IV, 共两次, 6 h 内 大剂量使用	有反应	Ⅲ度房室传 导阻滞及心 脏停搏
Granda- Mendez <i>et al.</i> (2011)	1	81 岁女性	NCSE, 急性症 状(脑卒中)	IV CLP 2 mg; IV VPA 40 mg/kg, 800 mg/d, 连续用药 LCM 为第 3 位使用	未报告	100 mg, IV, 每日一次	有反应	无
LaRoche & Shivdat- Nanhoe (2011)	1	61 岁女性	NCSE, 急性症 状(酒精相关)	LZP, FOS, VPA, 剂量并未详 述, LCM 为第 4 位使用	未报告	静脉使用, 具 体剂量未报道	有反应	无
Torres-Cano <i>et al.</i> (2011)	1	49 岁女性	NCSE, 远期症 状(多小脑回及 结节性异位)	DZP 5 mg; VPA (500+500 mg/ 12 h); LEV 1 000 mg; CBZ (1 g/12 h); LTG (200 mg/2 h); 丙 泊酚及米达唑仑; PHT、LCM 为 第 7 位使用	15 d	200 mg, 静脉 用/12 h	有反应	无
Shiloh- Malawsky <i>et al.</i> (2011)	1	8 岁男性	CSE⇒NCSE, 急 性期症状(病因 不明确)	LZP, PHT, PB, VPA, LEV, FBM, TPM, 丙泊酚, 激素, IVIG, 血浆置换 LCM 为第 8 位 使用	10 周	25 mg, 每日两 次, 肠内使用	有反应用药 5 d 后 SE 终 止	无
2012 年 5 月后发表的病例报告								
Hawkes <i>et al.</i> (2013)	2	第一部 分: 26 岁 女性; 第二部 分: 70 岁 女性	FMSE 第一部 分: 远期症状 (胼胝体发育不 全, 侧脑室旁异 位) 第二部分: 远期症状(乳腺 癌脑转移)	第一部分: 预先给药: 50 mg LCM 单日使用急性期: LCM 治 疗 2 h 后, LZP 8 mg IV, 苯妥英 1 250 mg IV 第二部分: 预先给 药: 500 mg LEV 口服急性期: LZP 3 mg, IV, DZP 5 mg, IV, LZP 1 mg, IV, LEV 1 000 mg, IV 在有部分药物反应后, LCM 作为 第 3/4 位给药	<1 d	两组均为: 300 mg 一次性 口服(无法获 取静脉制剂) 维持剂量: 第 一部分: 200 mg, 每日两 次; 第二部 分: 无	均有反应 (第一部 分: 30 min 后反应, 第 二部分: 30 min 后反 应, 5 h 后 终止)	无

续表 2

参考文献	样本量(发患者基本 作人次)	患者基本 情况	发作类型, 时间 关系(病因学)	AEDs 用药情况	发作到治 疗时间	LCM 剂量	结局	不良反应
Spalletti <i>et al.</i> (2013)	1	39 岁男性	FMSE, 远期症 状(慢性硬脑膜 下血肿)	预先给药: LEV 口服 100 mg/d, MDZ (5 ~ 10 mg, IV) 重复给药, LEV 口服 2 000 mg/d, PHT 450 mg/d, 急性期: MDZ (0.05 mg/kg/h, IV) LCM 作为第 4 种药 物使用	1 d	单次使用 200 mg, IV, 后 200 mg 口服每 天两次	有反应, 无 FMSE 1 h 内终止, 皮 质肌阵挛 72 h 内终止	无
D'Orsi <i>et al.</i> (2014)	1	57 岁女性	ASE	预先给药: VPA 2 000 mg/day+ 3 000 mg/d LEV, 急性期: DZP 10 mg, IV, DZP 10 mg, IV LCM 作为第 4 种药物使用	<1 d	200 mg, 静脉 给药, 超过 15 min, 10 min 后重复使用	无反应	无
Sodemann <i>et al.</i> (2014)	1	64 岁男性	失神性癫痫持 续状态, 全面性 强直阵挛发作 (青少年失神癫 痫)	预先给药: LTG 400 mg/d+LEV 2 500 mg/d+TPM 400 mg/d (并未 检测血浆浓度) 急性期: DZP 10 mg, IV, LEV 1 000 mg, IV, 3 h 后使用 DZP 5 mg IV LCM 作为 第 5 种药物使用	3 h	一次性静脉使 用 400 mg, 然 后口服 200 mg 每天 2 次	GTCS 发作 2 h 后出现 药物反应	非特异性眩 晕(四联用 药: LEV+TPM+L TG+LCM)
Fernández- Torre <i>et al.</i> (2015)	1	82 岁女性	NCSE, 急性症 状(术后脂肪栓 塞)	MDZ 5 mg, IV, LEV 1 000 mg/d, IV, 丙泊酚 (2 mg/kg.h, IV) 及米达唑仑 (0.05 mg/kg.h, IV) 镇静, 深度镇静后使用 VPA (1 500 mg/24 h) 及 LCM (400 mg/24 h) LCM 作为第 5/6 种药物使用	未报告	400 mg/24 h	SE 终止: 不明确, 21 d 时出现患 者死亡	未报告
Illan-Gara <i>et al.</i> (2015)	1	51 岁女性	NCSE, 急性症 状(乳腺癌紫杉 醇化疗后)	DZP 4 mg, IV, LEV 1 000 mg, IV LCM 作为第 3 种药物使用	未报告	200 mg, IV	NCSE 终止 (较 LEV 有 明显改善)	无

注: LCM, 拉科酰胺; FMSE, 局灶性运动性癫痫持续状态; GCSE, 全面性惊厥性癫痫持续状态; NCSE, 非惊厥性癫痫持续状态; SE, 癫痫持续状态; RSE, 难治性癫痫持续状态; SRSE, 超难治性癫痫持续状态; IVIG, 静脉用免疫球蛋白; CBZ, 卡马西平; CLP, 氯硝西泮; DZP, 地西洋; FBM, 非尔氨脂; FOS, 磷苯妥英; LEV, 左乙拉西坦; LTG, 拉莫三嗪; OXC, 奥卡西平; PB, 苯巴比妥; PHT, 苯妥英; TPM, 托吡酯; VPA, 丙戊酸钠; IV, 静脉注射

不考虑从药物使用到 SE 终止的时间。LCM 的中位负荷剂量为 400 mg, 维持剂量为 200 mg/12 h。LCM 使用前 SE 发作的总持续时间中位数为 30 h (3 ~ 200 h)。在 31 例使用 LCM 的患者中 21 例 (67%) 治疗有效。与未使用 LCM 治疗的患者相比, 早期(第二或第三位)使用 LCM 治疗的患者发作终止率更高(分别为 47.8%, 84.6%)。而当 LCM 的使用次序靠后时, 两组间终止率并无显著差异。总体而言, 在治疗过程中早期使用 LCM 治疗疗效更高: 可以观察到明确的次序效应, 当 LCM 作为第二或第三种 AEDs 使用时有效率为 84.6% (11/13), 而当 LCM 作为第四或第五种 AEDs 使用时为 55.6% (10/18)。这项研究与 Miró 等的研究中有 2 例患者存在重叠, 但未就此作具体说明。

Sutter 等根据巴塞尔大学医院的历史记录对难治性 SE 患者进行了回顾性队列研究。若癫痫发作

持续超过 5 min 或癫痫连续发作且发作之间神经功能未能恢复, 则诊断为 SE。年龄、SE 严重程度及病因在组间均无明显差异。LCM 治疗对 51% (23/45) 的患者有效。单变量分析显示, SE 持续时间和控制情况均有所改善, 但并不显著。在校正年龄后, 使用 LCM 治疗的患者死亡率明显降低。研究者承认, 在队列改变之前的 1 年中使用连续 EEG 监测对死亡率的下降有影响。

Kellinghaus 等在 46 例难治性 SE 患者中回顾性地比较了静脉注射苯妥英钠 (PHT) 和静脉注射 LCM 的作用。难治性 SE 在这里定义为两种 AEDs 终止发作失败。将发作终止之前使用的最后一种药物认定为有效药物。两组患者在接受 PHT 或 LCM 治疗之前均使用了苯二氮卓类和左乙拉西坦治疗。40% 的 PHT 治疗患者和 33% 的 LCM 治疗患者发作终止。而 PHT 组患者全面强直阵挛发作比例较

高。从 SE 发作到使用 LCM 的平均时间为 19 h, 中位剂量为 400 mg (200 ~ 800 mg) 静脉注射, 终止中位时间为 9.5 h。最终作者得出结论, LCM 与 PHT 在难治性 SE 中治疗成功率相似, 并且不良事件发生的风险较低。

在 Garces 等的一项回顾性多中心观察研究 (LACO-IV) 中, 报道了 55 例 SE 患者在紧急情况下的治疗数据。这项研究中 SE 并不一定是难治性的。SE 终止定义为没有临床发作或癫痫 EEG 表现, AED 应答是指 SE 终止前引入的最后一种 AED。LCM 中位负荷剂量为 200 mg (50 ~ 400 mg) 静脉注射。LCM 共终止了 71% 的发作, 平均时间为 18 h, 而用药 24 h 内终止率为 49%。从发作到用药的时间越短, 疗效越好。然而对一线/二线使用 LCM 与更晚使用 LCM 治疗进行疗效比较时, 早期使用 LCM 仅在数值上表现较好 (73.9% vs 68.8%)。作者指出在他们的研究中患者接受 LCM 治疗的时间相较其他研究更早, 因此可能不能完全反映其他研究中所观察到的次序效应。在接受过钠通道阻滞剂与非钠通道阻滞性 AEDs 的 SE 患者中并未观察到静脉使用 LCM 的明显疗效差异。

Legros 等进行了一项前瞻性观察性研究以比较 200 ~ 400 mg 负荷剂量的 LCM 对难治性 SE 和癫痫连续发作的疗效。该研究纳入 25 例患者, 其中 21 例为 SE, 4 例为癫痫连续发作 (seizure clusters, SC)。对所有患者的结果进行汇总计算。SE 的定义与 Brophy 等一致, SE 终止定义为至少 1 d 内为无发作性脑电活动。在使用 LCM 治疗前, 已有中值为三种的 AEDs 治疗失败。较高的初始剂量 (400 mg) 与较多的早期 SE 终止 (<3 h) 显著相关, 而与更高的总反应率无关。总共有 36% (9/25) 例患者对 LCM 治疗有反应。

Moreno Morales 等在一项前瞻性研究中评估了 LCM 治疗 CSE 与 NCSE 的疗效差异。在 53 例患者中, 23 例患有 CSE, 30 例患有 NCSE。SE 的诊断标准与 Kaplan 等一致。在两组患者中均以未出现发作性脑电活动作为 LCM 治疗有效的标准。纳入后, 所有患者均静脉使用 LCM (400 mg, 超过 30 min) 治疗 8 d (平均剂量 390.6 mg)。两组之间无显著剂量差异。CSE 患者更有可能接受苯二氮卓类药物治疗。LCM 终止 SE 发作的总体成功率为 56.6%, 在 CSE 和 NCSE 两组间疗效相似 (分别为 69.6% 和 46.7%)。在 90.6% 的病例中, LCM 能带来一些 (>30%) 改善。没有对平均终止时间以及 LCM 使用顺序对治疗的影响进行单独说明。

在一项比较不同药物对苯二氮卓无反应性 SE 的疗效, 而非专门评估 LCM 疗效的研究中, 有 6 例患者接受了 LCM 治疗。在其中 3 例 LCM 为 SE 终止前的最后一种 AEDs。所有患者均为 GCSE。

D'Orsi 等前瞻性研究了 LCM 在癫痫发作急症 (包括癫痫连续发作和 SE) 中的疗效。在 38 例患者中有 23 例存在 SE, 可进一步分为确定性 SE (10/23), 难治性 SE (5/23) 和超难治性 SE (8/23)。LCM 对 10 例苯二氮卓无反应患者 (分类至确定性 SE) 中的 8 例有效, 对 8 例超难治性 SE 患者均无效。SE 终止定义为临床症状及发作性脑电活动停止, 且在住院期间未再发。将发作终止之前使用的最后一种 AEDs 认定为有效药物。LCM 在 SE 治疗中总体成功率为 52% (12/23)。在 10 例患者中可见“即刻缓解” (LCM 用药后 20 min 内), 2 例患者出现“早期缓解” (LCM 用药后 4 h 内)。没有患者在 LCM 用药后 4 h 以后出现反应。其中 1 例失神性 SE (ASE) 患者早先已在病例报告中进行了描述 (见下文)。

Lang 等描述了在 SE 和 SC 患者中静脉内使用 LCM 治疗的总体有效率为 70%。总计纳入 19 例 SC 患者和 51 例 SE 患者, 但这些患者的疗效和不良反应并未得到详细说明。

此外, 另有几例病例报告 (表 2)。Hawkes 等描述了 2 例难治性 FMSE 患者对单次口服 LCM 300 mg 辅助治疗反应良好。LCM 在其中分别作为第三位或第四位 AEDs 使用。作者表示由于 SE 终止发生于 LCM 使用 30 min 后, 该 2 例病例中 LCM 可认定为有效药物。Spalletti 等报告了 1 例硬膜下血肿后继发难治性 FMSE 的 39 岁男性, 他对静脉注射 LCM 200 mg 作为第四顺位 AEDs 使用反应可。作者指出, 患者表现出与局灶性癫痫样放电相关的 Jacksonian 运动性癫痫以及与周期性一侧癫痫样放电 (PLED) 相关的皮质肌阵挛。在 LCM 应用 1 h 内局灶运动性发作停止, 肌阵挛持续了 3 d。在使用 LCM 48 h 后 PLED 幅度以及肌阵挛强度减轻。在肌阵挛停止前的 24 h 出现了低振幅 PLED 相关的负性肌阵挛 (负性皮质肌阵挛)。由于同期临床症状改善, 作者认为负性皮层肌阵挛与 LCM 抗癫痫作用有关。Illan-Gara 等描述了 1 例 51 岁的乳腺癌患者, 在紫杉醇化疗后出现以 NCSE 为首要表现的癫痫。此前静脉使用左乙拉西坦 (LEV) 已使该患者的脑电活动明显改善, 之后 200 mg LCM 静脉注射即达到了发作终止。Fernández-Torre 报道了 1 例骨科手术后出现多发性脑脂肪栓塞导致 NCSE 的患者。在静脉使用咪达唑仑、LEV 以及短暂性静

脉使用丙泊酚及咪达唑仑后,再予以患者丙戊酸钠和 LCM。没有提及药物的确切顺序,但 LCM 应该是最后给出的。经过 2 周治疗后 NCSE 得到缓解,但患者在入院后 21 d 对治疗无反应,最终死亡。

Sodemann 等的个案报道描述了 1 例患者接受静脉使用 LCM 400 mg 治疗 ASE 的效果。在给予 LCM 前已使用过 LEV、托吡酯和拉莫三嗪,但并未评估药物浓度,并且未采用连续 EEG 监测。其他学者结合他们自己的数据以及一般病理生理学,对 LCM 在 ASE 治疗中的有效性提出强烈争议。当然, Sodemann 等所描述的病例也可考虑 ASE 的自发终止。另一研究描述了 1 例特发性全面性癫痫合并急性 ASE 的患者,在连续 EEG 监测下静脉使用 2 次 200 mg LCM 后治疗失败。

Hadjigeorgiou 等报道了 31 例难治性 FMSE 患者。其中 2 例存在硬膜下血肿,1 例存在肿瘤脑转移。痫性发作为疾病急性和远期症状(6 h ~ 2 个月)。所有患者均首先用苯妥英和 LEV 治疗, LCM

为第三种 AEDs。口服 LCM 100 mg, 2 次/d, 后续治疗剂量增加到 200 mg, 2 次/d, 在 4 d 内(3 ~ 4 d) 所有患者 FMSE 均得到完全控制。

2012 年开展了一项随机实验,旨在比较静脉用磷苯妥英和静脉用 LCM 在 ICU 患者中治疗 NCSE 和复发性 NCS 的疗效和耐受性(TRENDS)。但由于患者招募问题,该研究在达到纳入目标(200 例随机患者)之前于 2015 年停止。该研究总共纳入 74 例患者,目前结果暂未发表。

### 3 拉科酰胺在儿童和青少年癫痫持续状态中的应用

由于 LCM 被批准在 16 岁以上青少年中使用,因此该药在 16 岁以下年龄段中使用被视为超出适用范围,这可能造成了此类案例报道的缺乏。目前仅有 6 例回顾性个案报告和队列研究。总计获取 36 例 SE 患儿数据,终止成功率为 45% ~ 78%, 详见表 3。

表 3 拉科酰胺治疗儿童癫痫持续状态的有效性和安全性

参考文献	实验设计	样本量	患者基本情况	发作类型	LCM 用药情况	剂量 (mg)	结局	不良反应
Mnatsakanyan, <i>et al.</i> (2012)	回顾性描述性	1	16 岁女性	NCSE	第 2 位使用	初始剂量: 平均 200 ~ 300 mg (100 ~ 300), 30 min 内静脉注射维持剂量: 200 ~ 400 mg/d	恢复	无
Jain, <i>et al.</i> (2012)	回顾性描述性	3	平均年龄: 15 (12 ~ 17) 岁	难治性强直性 SE	第 4 位或之后使用, 使用前 SE 持续时间: 8 ~ 29 h	单次剂量 (2 ~ 2.5 mg/kg; 前 2 h 使用 50 ~ 200 mg)	3/3 例 SE 终止 (其中 1 例出现二次用药)	第 4 天出现动眼危象 1 例, 第 5 出现舞蹈症 1 例
Grosso, <i>et al.</i> (2014)	回顾性多中心描述性	11	平均年龄: 9.4 (3 ~ 16) 岁 男: 5 例 (45%) 女: 6 例 (55%)	难治性 SE: CSE: 6/11 例 (54%); NCSE: 5/11 例 (46%)	第 4 位或之后使用, 使用前平均时间 58 (22 ~ 576) h	平均单次初始剂量: 8.6 mg/kg	SE 终止总计: 5/11 (45%) < 1 h; 1 > 1 至 < 12 h; 2 20 h; 1 26 h; 1	无
Arkilo, <i>et al.</i> (2016)	回顾性描述性	11	1 月 ~ 12 岁 平均年龄 5 岁 男: 6 例 (55%) 女: 5 例 (45%)	SE 2/11 例; 难治性 SE 5/11 例; 超难治性 SE 4/11 例	第 4 位或之后使用	初始剂量: 4 ~ 10 mg/kg	7/11 例有效; 2/2 确定性 SE	无
Poddar, <i>et al.</i> (2016)	回顾性描述性	9	平均年龄: 5.7 岁 (3 月 ~ 16 岁) 男: 4 例 (44%) 女: 5 例 (56%)	全面性: 1 例; 复杂部分性: 6 例 (1 例伴继发性全面性发作); 复杂部分性, 肌阵挛, 全面强直性 1 例; 部分连续性 1 例	第 2 ~ 6 位	平均初始或负荷剂量 8.7 mg/kg (3.3 ~ 10 mg/kg); 初始 24 h 内平均静脉用总剂量: 13.8 mg/kg (4.3 ~ 15 mg/kg)	7/9 例 (77.8%) 心动过缓 1 例有效; 4/9 例 (44.4%) 缓解	

注: Shiloh-Malawsky 等的病例报道已在表 2 列出 LCM, 拉科酰胺; CSE, 惊厥性癫痫持续状态; NCSE, 非惊厥性癫痫持续状态; SE, 癫痫持续状态



Poddar 等回顾性分析了 9 例患儿(平均年龄 5.7 岁),辅助使用 LCM 治疗的有效性和安全性,平均初始剂量和负荷剂量为 8.7 mg/kg,在前 24 h 内平均剂量为 13.8 mg/kg。LCM 成功终止 77.8% (7/8) 例 SE 发作,4 例(44%)此后再无癫痫发作,1 例出现心动过缓的副作用。

Grosso 等回顾性分析了 11 例 SE 患儿(平均年龄 9.4 岁)的临床资料。LCM 的平均初始剂量为 8.6 mg/kg,在 5 例(45%)中有效终止了癫痫发作。并无严重不良反应报道。

Arkilo 等分析了在 11 例患儿中添加使用 LCM 治疗的有效性和安全性。11 例患儿年龄 4 周 ~ 12 岁不等,平均年龄 5 岁,初始剂量介于 4 mg/kg 和 10 mg/kg 之间,包括 2 例 SE,5 例难治性 SE,4 例超难治性 SE。这是唯一一项描述了 LCM 治疗新生儿 SE 的研究。总体而言,在 72.8% (7/11) 的患儿中 LCM 治疗成功终止了 SE。具体来说,LCM 对所有超难治性 SE 病例均无效,而对 SE 及难治性 SE 病例均有效。并无严重不良反应报道。

Jain 等描述了 3 例难治性强直性 SE 患者静脉使用 LCM 治疗的情况。在所有病例中,LCM 均有效终止了 SE。3 例中有 2 例出现了不良反应,表现为迟发性动眼危象和舞蹈症。

总体而言,在 36 例患儿(年龄 4 周 ~ 17 岁)中共有 3 例不良反应报道,但在儿科患者中并无严重的不良事件发生,表明 LCM 对于儿科患者 SE 似乎是一种安全有效的治疗选择。

#### 4 拉科酰胺在癫痫持续状态中的总体有效性

从文献中共获取 486 例成年人和 36 例未成年人组成总计 522 例 SE,包括已由 Höfler 和 Trinka 评估的数据。疗效数据共包含 471 例发作,其中女性占 51.7%。LCM 总体有效率为 57%,与 2013 年 Höfler 和 Trinka 所描述的 56% 是相似的。除外可能存在发表偏倚的个案报道(17 例患者中 15 例反应良好,总体有效率 88%),单就队列研究所得出的有效率为 56%。需要注意的是,由于各项研究涵盖多种 SE 类型,包括难治性及非难治性 SE,且采用了不同的标准和方法来诊断 SE 及判断药物疗效,最终结果为合并效力,因此对这些结果的解释需要谨慎。患者组内的详细数据无法从现有文献中提取,然而还可能行进一步分析。尽管在 SE 分类上存在一些差异,但 471 例患者中的 95% 可以获得详细症状学资料。这些患者中 32% 为 FMSE,17% 为 GCSE,50% 为 NCSE。由于 GCSE 可能与早

期脑损伤和死亡率增加有关,因此,在难治性 SE 患者中将早期使用麻醉剂(如异丙酚、咪唑安定或硫喷妥钠)。尽管 GCSE 患者将早期使用镇静剂,但 FMSE 相关脑损伤并不明确,因此患者在开始麻醉药物使用前更倾向于使用新型非镇静静脉制剂。此外,NCSE 通常由 EEG 诊断,相当多 NCSE 患者可能在重症监护室治疗,以便进行连续性或规律性脑电监测,在这种情况下将更可能使用新型非镇静药物。这是非常正确的,因为麻醉药将增加 SE 患者的死亡率。

或许由于样本量小,LCM 对不同 SE 发作类型(NCSE、GCSE 和 FMSE)的疗效并非在所有纳入研究中均有计算。在报道了疗效的成人研究中,LCM 对不同发作类型的终止率差异很大:对 GCSE 患者的疗效波动于 91% ~ 0%,总体有效率为 61% (30/49),而对 NCSE 患者疗效范围为 100% ~ 0%,总体有效率为 57% (82/145),两组间无明显差异( $P=0.68$ )。Moreno Morales 等详细比较了 LCM 在 CSE 与 NCSE 患者中的疗效,两组疗效类似,分别为 69.6% 和 46.7%。对于 FMSE,疗效范围为 100% ~ 50%,整体为 92% (34/39),较在 GCSE ( $P=0.013$ ) 和 NCSE ( $P<0.001$ ) 中的疗效更好。

LCM 目前未被批准用于 SE。因此,大多数研究使用 LCM 作为难治性 SE 的辅助治疗。这影响了 LCM 的效果评价,也可能会低估 LCM 在 SE 治疗中的功效。当用药次序靠后时,AEDs 对终止 SE 通常不那么有效,这在几项研究的结果中也得到了反映。LCM 后位使用疗效分别从 60% 降至 20%,从 100% 降至 75%,从 84.6% 降至 55.6%,以及从 72.2% 降至 56.3%。从发作到 LCM 使用的时间延迟也会显著降低治疗成功率。在各项研究中从癫痫发作到 LCM 使用的时间有很大差异,在计算了中位时间的研究中,这一时间差异达 22 h ~ 166 h。在计算给药时间延迟时的疗效时,常与用药延迟相伴出现的用药次序靠后会干扰,因为需要后位用药的状况以及后位用药本身都会影响疗效。

从 LCM 应用到 SE 终止的时间也有很大差异,从几分钟到 10 d,这是由于许多研究认为,在 SE 终止前引入的最后一个 AEDs 是最有效的。

各项研究中 LCM 的剂量使用主要是 200 mg 或 400 mg,反映了 LCM 的批准剂量。在个案报道中剂量可低至 25 mg,仅几个个案描述了剂量使用 > 400 mg 的情况。Legros 等详细比较了 LCM 200 ~ 400 mg 静脉注射的功效,结果表明 400 mg 组具有较高的早期反应(<3 h)率,而两组的整体反应没有



显著差异。

## 5 安全性和耐受性

随机对照试验 (RCTs) 数据显示 LCM 的安全性和耐受性呈剂量相关。患者对 200 mg/d 和 400 mg/d 的剂量具有相当良好的耐受性, 治疗相关不良事件 (TEAEs) 通常为轻度或中度, 而在治疗剂量为 600 mg/d 时, 患者的治疗中断率增至 30%。最常见的不良反应为头晕、视力异常、复视、眼球震颤、疲劳、震颤、共济失调和其他协调异常, 以及恶心和呕吐。严重的不良事件是罕见的, 包括癫痫发作、眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤和精神行为异常。上市后研究报告的不良事件与 RCTs 中报告的情况相似。当 LCM 与其他钠通道阻滞剂 (如卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪和苯妥英) 合用时, 其耐受性似乎降低。

由于 LCM 作用于电压门控钠通道, 需考虑可能出现治疗所致房室阻滞, 特别是对于快速静脉使用的患者。在使用 LCM 负荷剂量 12 mg/kg 超过 30 min, 输液速度为 0.4 mg/(kg·min) 时, 维持剂量为 400 mg/d 和 800 mg/d 的患者 PR 间期分别平均增加 7.3 ms 和 11.9 ms。在另一项 98 例患者的研究中, 2 例出现了心脏不良事件 (1.8%)。1 例 77 岁的缺血性心脏病患者在使用过苯二氮卓类、左乙拉西坦、丙戊酸钠 (未同时使用变传导药物) 后使用 200 mg/d LCM, 出现了无症状 PR 延长。另有 1 例 78 岁同时患 NCSE 和缺血性心脏病的患者 (预防性使用  $\beta$  受体阻滞剂和钙拮抗剂) 在使用两剂 200 mg LCM 后出现了 III 度房室传导阻滞, 在此之前患者曾使用 LEV。此 2 例患者中, LCM 最初是有效的, 并且在心脏起搏器植入后重新使用。这项研究中的不良事件总发生率为 15.1%, 与其他 SE 常用的药物相比较低, 包括一些 AEDs 相关的典型症状, 如瞌睡 8.2%、恶心 4.1%、头晕 3.1%。在使用 LCM 200 ~ 400 mg 快速静脉注射后, 其他心血管症状 (如低血压和心律失常) 也偶有报道。在 1 例慢性肾功能衰竭 [肌酐清除率 40 mL/(min·m)] 患者中使用 LCM 400 mg 后出现了意识模糊和肌阵挛, 将剂量的减少到 300 mg/d 后症状消失。来自同一队列的另 1 例患者在采用 LCM 治疗 SE 后出现发作频率和严重程度的增加, 最终停止使用 LCM。这项研究中的不良反应 (除上文所述, 还包括共济失调, 眩晕) 发生在用药至少 24 h 后, 这归因于 LCM 维持用药的剂量累积。此外有 1 例慢性酒精滥用合并脓毒症的患者在 LCM 治疗过程中出现丙氨酸

转氨酶 (ALT) 显著升高。该患者在 LCM 应用之前, ALT 水平已出现异常, 使用 200 mg LCM 后 ALT 从 91 增至 196 IU/L。然而, 没有任何明显的肝功能异常或者肝衰竭的临床症状。偶尔有水肿、过敏性皮肤反应、低血压或瘙痒等不良反应报道, 但没有证据表明有特定物质的积累。与 PHT 相比, LCM 相关的心血管副作用似乎更少见。总体而言, LCM 与常用于 SE 的 AEDs 在治疗中出现的不良反应症状类似。

## 6 在肾脏、肝脏或心脏损害人群中的特殊考虑

由于 LCM 主要在肾脏排泄, 半衰期为 13 h, 因此在严重肾功能损害或终末期肾病患者中需进行剂量调整。LCM 最大剂量不应超过 300 mg。血液透析减少约 57% 的 LCM 系统暴露, 因此在血液透析结束后应考虑补充 LCM, 上限为单日剂量的 50%。此外, 在轻中度肝损害患者中, LCM 最大剂量不应超过 300 mg/d。

一项关于心脏安全性的合并分析揭示了 PR 间期随 LCM 剂量增加而延长: 在不同 LCM 剂量下, PR 间期分别延长 (维持期末水平相比基线水平) 1.4 ms (LCM 200 mg/d), 4.4 ms (LCM 400 mg/d) 和 6.6 ms (LCM 600 mg/d)。在使用 LCM 的患者中, 发生 I 度房室传导阻滞的频率为 1.1% ~ 4.9%, 而安慰剂组为 2.4% ~ 3.2%。发生房室传导阻滞的患者被允许继续参与研究, 并未出现传导时间延长相关的临床副反应。没有发生 II 度及 III 度房室传导阻滞的报道。因此, 在已知有传导异常或正在使用能延长 PR 间期的药物如卡马西平、拉莫三嗪和普瑞巴林的患者中, 应考虑使用心电监护。QTc 间隔不受影响。总之, 临床实践表明, LCM 具有良好的心脏耐受性。

由于 LCM 表现出的有临床影响的潜在药物相互作用小, 因此可直接与其他 AEDs 以及其他常见的药物合用。

## 7 结论

总的来说, 各项研究中 522 次 SE 发作表明 LCM 的总体有效率为 57%。在非惊厥性 (57%) 和全面痉挛性 (61%) SE 中其效力是相当的, 然而在部分运动性 SE 中总体有效率更高 (92%)。需要进一步与已验证的以及其他新型 AEDs 进行一对一比较, 以明确是否有疗效差异。LCM 的优势在于没有潜在的药物相互作用, 并且在紧急情况需迅速增加剂量时可静脉使用。

## 参考文献

- 1 Kortland LM, Alfter A, Bahr O, *et al.* Costs and cost-driving factors for acute treatment of adults with status epilepticus: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia*, 2016, 57(12): 2056-2066.
- 2 Kortland LM, Knake S, Rosenow F, *et al.* Cost of status epilepticus: A systematic review. *Seizure*, 2015, 24: 17-20.
- 3 Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*, 2012, 135(Pt 8): 2314-2328.
- 4 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2802-2818.
- 5 Perucca E. What is the promise of new antiepileptic drugs in status epilepticus? Focus on brivaracetam, carisbamate, lacosamide, NS-1209, and topiramate. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 12): 49-50.
- 6 Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, *et al.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563.
- 7 Wechsler RT, Li G, French J, *et al.* Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: Results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1088-1098.
- 8 Baulac M, Rosenow F, Toledo M, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 43-54.
- 9 Doty P, Hebert D, Mathy FX, *et al.* Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1291: 56-68.
- 10 Doty P, Rudd GD, Stoehr T, *et al.* Lacosamide. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(1): 145-148.
- 11 Cawello W, Stockis A, Andreas JO, *et al.* Advances in epilepsy treatment: Lacosamide pharmacokinetic profile. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1329: 18-32.
- 12 Cawello W, Boekens H, Bonn R. Absorption, disposition, metabolic fate and elimination of the anti-epileptic drug lacosamide in humans: mass balance following intravenous and oral administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 37(4): 241-248.
- 13 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, *et al.* Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308-1317.
- 14 Chung S, Sperling MR, Biton V, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 958-967.
- 15 Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, *et al.* Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 443-453.
- 16 Baulac M, Rosenow F, Toledo M, *et al.* Efficacy and tolerability of lacosamide monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy: a randomized double-blind trial versus controlled release carbamazepine. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 52.
- 17 Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubrys G, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 164-170.
- 18 Husain A, Chung S, Faught E, *et al.* Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia*, 2012, 53(3): 521-528.
- 19 Rosenow F, Kelemen A, Ben-Menachem E, *et al.* Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133: 136-144.
- 20 Steinhoff BJ, Eckhardt K, Doty P, *et al.* A long-term noninterventional safety study of adjunctive lacosamide therapy in patients with epilepsy and uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsy Behav*, 2016, 58: 35-43.
- 21 Wehner T, Bauer S, Hamer HM, *et al.* Six months of postmarketing experience with adjunctive lacosamide in patients with pharmacoresistant focal epilepsy at a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(3): 423-425.
- 22 Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, *et al.* Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2008, 49(3): 418-424.
- 23 Cawello W, Bonn R, Boekens H. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. *Pharmacology*, 2012, 90(1-2): 40-46.
- 24 Fountain NB, Krauss G, Isojarvi J, *et al.* Safety and tolerability of adjunctive lacosamide intravenous loading dose in lacosamide-naïve patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 58-65.
- 25 Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 393-404.
- 26 Bauer S, Willems LM, Paule E, *et al.* The efficacy of lacosamide as monotherapy and adjunctive therapy in focal epilepsy and its use in status epilepticus: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017, 10(2): 103-126.
- 27 Albers JM, Moddel G, Dittrich R, *et al.* Intravenous lacosamide-an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*, 2011, 20(5): 428-430.
- 28 Cherry S, Judd L, Muniz JC, *et al.* Safety and efficacy of lacosamide in the intensive care unit. *Neurocrit Care*, 2012, 16(2): 294-298.
- 29 Goodwin H, Hinson HE, Shermock KM, *et al.* The use of lacosamide in refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2011, 14(3): 348-353.
- 30 Jain V, Harvey AS. Treatment of refractory tonic status epilepticus with intravenous lacosamide. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 761-762.
- 31 Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B, *et al.* Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Neurol Scand*, 2011, 123(2): 142-146.
- 32 Rantsch K, Walter U, Wittstock M, *et al.* Efficacy of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. *Seizure*, 2011, 20(7): 529-532.
- 33 Mnatsakanyan L, Chung JM, Tsimerinov EI, *et al.* Intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Seizure*, 2012, 21(3): 198-201.
- 34 Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, *et al.* Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia*, 2011, 52(10): e148-e152.
- 35 Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, *et al.* Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand*, 2011,

- 123(2): 137-141.
- 36 Granda-Mendez J, Toledo M, Flores-Flores A, *et al.* Intravenous lacosamide in monotherapy in a case of complex partial epileptic status. *Rev Neurol*, 2011, 53(1): 61-63, authors reply 64.
  - 37 Kellinghaus C, Berning S, Besselmann M. Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(2): 429-431.
  - 38 Tilz C, Resch R, Hofer T, *et al.* Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by non-parenteral lacosamide. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 316-317.
  - 39 Turpin-Fenoll L, Millan-Pascual J, Navarro-Munoz S, *et al.* The use of oral lacosamide in a patient with refractory partial epileptic status. *Rev Neurol*, 2010, 50(10): 603-606.
  - 40 Chen LL, Haneef Z, Dorsch A, *et al.* Successful treatment of refractory simple motor status epilepticus with lacosamide and levetiracetam. *Seizure*, 2011, 20(3): 263-265.
  - 41 Krause LU, Brodowski KO, Kellinghaus C. Atrioventricular block following lacosamide intoxication. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(4): 725-727.
  - 42 Parkerson KA, Reinsberger C, Chou SH, *et al.* Lacosamide in the treatment of acute recurrent seizures and periodic epileptiform patterns in critically ill patients. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 48-51.
  - 43 Torres-Cano N, Giner Bayarri P, Chilet-Chilet MR, *et al.* Refractory nonconvulsive status epilepticus. *Rev Neurol*, 2011, 53(4): 255-256.
  - 44 LaRoche SM, Shivdat-Nanhoe R. Subacute encephalopathy and seizures in alcoholics (SESA) presenting with non-convulsive status epilepticus. *Seizure*, 2011, 20(6): 505-508.
  - 45 Shiloh-Malawsky Y, Fan Z, Greenwood R, *et al.* Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus with lacosamide. *Seizure*, 2011, 20(7): 586-588.
  - 46 Belcastro V, Vidale S, Pierguidi L, *et al.* Intravenous lacosamide as treatment option in post-stroke non convulsive status epilepticus in the elderly: a proof-of-concept, observational study. *Seizure*, 2013, 22(10): 905-907.
  - 47 Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*, 2007, 48(Suppl 8): 39-41.
  - 48 Miro J, Toledo M, Santamarina E, *et al.* Efficacy of intravenous lacosamide as an add-on treatment in refractory status epilepticus: a multicentric prospective study. *Seizure*, 2013, 22(1): 77-79.
  - 49 Santamarina E, Toledo M, Sueiras M, *et al.* Usefulness of intravenous lacosamide in status epilepticus. *J Neurol*, 2013, 260(12): 3122-3128.
  - 50 Kellinghaus C, Berning S, Stogbauer F. Intravenous lacosamide or phenytoin for treatment of refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129: 294-299.
  - 51 Moreno Morales EY, Fernandez Peleteiro M, Bondy Pena EC, *et al.* Observational study of intravenous lacosamide in patients with convulsive versus non-convulsive status epilepticus. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(7): 463-469.
  - 52 Sutter R, Marsch S, Ruegg S. Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: a comparative cohort study. *Cns Drugs*, 2013, 27(4): 321-329.
  - 53 Garces M, Villanueva V, Mauri JA, *et al.* Factors influencing response to intravenous lacosamide in emergency situations: LACO-IV study. *Epilepsy Behav*, 2014, 36: 144-152.
  - 54 Legros B, Depondt C, Levy-Nogueira M, *et al.* Intravenous lacosamide in refractory seizure clusters and status epilepticus: comparison of 200 and 400 mg loading doses. *Neurocrit Care*, 2014, 20(3): 484-488.
  - 55 Brophy GM, Bell R, Claassen J, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17(1): 3-23.
  - 56 Bachhuber A, Lasrich M, Halmer R, *et al.* Comparison of antiepileptic approaches in treatment of benzodiazepine nonresponsive status epilepticus. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(3): 178-183.
  - 57 d'Orsi G, Pascarella MG, Martino T, *et al.* Intravenous lacosamide in seizure emergencies: observations from a hospitalized in-patient adult population. *Seizure*, 2016, 42: 20-28.
  - 58 d'Orsi G, Pacillo F, Trivisano M, *et al.* Lacosamide in absence status epilepticus. *Seizure*, 2014, 23(5): 397-398.
  - 59 Lang N, Lange M, Schmitt FC, *et al.* Intravenous lacosamide in clinical practice-results from an independent registry. *Seizure*, 2016, 39: 5-9.
  - 60 Hawkes MA, Fernandez Suarez M, Ugarnes G, *et al.* Single-dose oral lacosamide in refractory simple partial status epilepticus: case report and review. *Clin Neuropharmacol*, 2013, 36(4): 138-140.
  - 61 Spalletti M, Comanducci A, Vagaggini A, *et al.* Efficacy of lacosamide on seizures and myoclonus in a patient with *epilepsia partialis continua*. *Epileptic Disord*, 2013, 15(2): 193-196.
  - 62 Illan-Gala I, Diaz de Teran FJ, Alonso P, *et al.* Nonconvulsive status epilepticus secondary to paclitaxel administration. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2015, 4: 20-22.
  - 63 Fernandez-Torre JL, Burgueno P, Ballesteros MA, *et al.* Super-refractory nonconvulsive status epilepticus secondary to fat embolism: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 184-188.
  - 64 Sodemann U, Moller HS, Blaabjerg M, *et al.* Successful treatment of refractory absence status epilepticus with lacosamide. *J Neurol*, 2014, 261(10): 2025-2027.
  - 65 d'Orsi G, Pascarella MG, Martino T, *et al.* Lacosamide in absence status epilepticus: Effective or ineffective? *Seizure*, 2015, 25: 32.
  - 66 Hadjigeorgiou GF, Petsanas A, Anagnostopoulos C, *et al.* Treatment of refractory simple partial status epilepticus by the addition of oral lacosamide in neurosurgical patients. Report of 3 cases. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2013, 1: 69-70.
  - 67 Husain AM. Lacosamide in status epilepticus: update on the TRENDS study. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 337-339.
  - 68 Husain AM. Treatment of recurrent electrographic nonconvulsive seizures (TRENDS) study. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 6): 84-88.
  - 69 Arkilo D, Gustafson M, Ritter FJ. Clinical experience of intravenous lacosamide in infants and young children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(2): 212-217.
  - 70 Poddar K, Sharma R, Ng YT. Intravenous lacosamide in pediatric status epilepticus: an open-label efficacy and safety study. *Pediatr Neurol*, 2016, 61: 83-86.
  - 71 Grosso S, Zamponi N, Bartocci A, *et al.* Lacosamide in children with refractory status epilepticus. A multicenter italian experience. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(5): 604-608.
  - 72 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus- Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.

- 73 Sutter R, Marsch S, Fuhr P, *et al.* Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*, 2014, 82(8): 656-664.
- 74 Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: Pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 246-256.
- 75 Sake JK, Hebert D, Isojarvi J, *et al.* A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *Cns Drugs*, 2010, 24(12): 1055-1068.
- 76 Ramsay RE, Sabharwal V, Khan F, *et al.* Safety & pK of IV loading dose of lacosamide in the ICU. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 340-342.
- 77 Trinko E, Höfler J, Leitinger M, *et al.* Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs*, 2015, 75(13): 1499-1521.
- 78 Rudd GD, Haverkamp W, Mason JW, *et al.* Lacosamide cardiac safety: clinical trials in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(5): 355-363.

译自: Adam Strzelczyk, Johann Philipp Zollner, Laurent M. Willems, Julie Jost, Esther Paule, Susanne Schubert-Bast, Felix Rosenow, Sebastian Bauer. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017 Jun; 58 (6): 933-950. doi: 10.1111/epi.13716

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

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

# 新发线粒体 *ND3* 基因突变导致线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征及肌张力障碍一例



胡玮冰<sup>1</sup>, 欧阳梅<sup>2</sup>, 李花<sup>2</sup>

1. 广东三九脑科医院 内三科 (广州 510520)  
2. 广东三九脑科医院 癫痫中心 (广州 510520)

线粒体为环状的 DNA 分子, 目前已确定有 13 个为蛋白质编码的区域, 包括细胞色素 B、细胞色素氧化酶的 3 个亚基、ATP 酶的 2 个亚基、NADH 脱氢酶的 7 个亚基; NADH 脱氢酶 (NADH dehydrogenation, ND) 功能缺失是引起线粒体呼吸链受损最常见的原因, 其基因突变会导致线粒体蛋白质合成受损, 影响线粒体的电子传递链复合体亚单位和线粒体能源生产。根据线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mt-DNA) 分子中碱基对位置, ND 可分为 ND1、ND2、ND3、ND4L、ND4、ND5、ND6 共 7 个亚基。近年来, 由 *ND1*、*ND3*、*ND4*、*ND5*、*ND6* 的基因突变导致的线粒体脑肌病屡见报道<sup>[1-5]</sup>。其中, *ND3* 在 mt-DNA 第 10 059 至 10 404 碱基对中, 能产生由 115 种氨基酸构成的 13kDa 蛋白质, 其结构呈“L-型”, 长臂由疏水性跨膜结构组成, 短臂为亲水性跨膜结构。其基因突变能引起多种线粒体脑肌病, 包括线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes, MELAS)、Leber 遗传性视觉缺失、Leigh 综合征、线粒体脑肌病重叠综合征, 合并或不合并肌张力障碍<sup>[6-10]</sup>。

MELAS 是线粒体脑肌病最常见的类型。临床表现为突发的卒中样表现, 如精神障碍、智力低下、肢体瘫痪、皮质盲、癫痫和呕吐等, 可有偏头痛病史和不耐疲劳现象, 发病时血及脑脊液乳酸水平升高, 头颅影像学可见皮质及皮质下多发异常信号影, 数月后可完全消失, 但再次复发时, 这种改变又可出现在另一部位的皮质。目前 MELAS 相关基

因的突变位点多达 40 个以上, 其中位于 *tRNA Leu (UUR)* 基因的 A3243G 位点约占 80%, 其他位点包括 *tRNA T3271C*、*tRNA Val (G1642A)*、*tRNA Lys (T8316C)* 等<sup>[11-14]</sup>。线粒体病的遗传方式主要是母系遗传, 与孟德尔遗传方式不同, 子代是否发病, 取决于子代个体正常 mtDNA 和突变 mtDNA 的比例, 仅当突变 mtDNA 达到某一阈值时, 患者才出现症状。如当 MELAS 患者肌纤维内的 mtDNA A3243G 突变 >90% 时, 临床上出现卒中样发作、痴呆、癫痫和共济失调等, 若 <50%, 则只出现慢性进行性眼外肌瘫痪、肌肉损伤和耳聋<sup>[15]</sup>。本文报道 1 例新发的 mt-DNA *ND3* 基因突变导致的 MELAS 合并肌张力障碍的临床资料。

**病例介绍** 患儿 男, 12 岁。4 岁出现肌张力障碍, 表现为左侧肢体僵硬、活动不灵活、上楼梯困难, 缓慢进行性加重。7 岁时 (2011 年 6 月) 无诱因睡眠中出现发作, 表现为喉中发声、头眼右偏、右上肢抬高、全身强直阵挛, 持续 3 min 缓解。平均 1 次/周, 多为睡眠中发作, 1 晚可发作 1~3 次。最长 4 个月未见发作。予丙戊酸钠治疗, 1 个月后停用。间断中药治疗。多次发作后说话逐渐不清晰, 腕关节屈曲僵硬, 无法下蹲, 可站立小便, 无法独立大便。11 岁 10 个月以来发作增加, 平均发作 2~3 d/周, 发作日中间隔 1 h 反复发作。来我院后予“左乙拉西坦、盐酸苯海索、辅酶 Q”治疗后症状好转。11 岁 11 个月~12 岁 10 个月无发作。自行停用辅酶 Q 此后再次发作, 2~3 次/d。现服“左乙拉西坦 250 mg, 每日两次、盐酸苯海索 1 mg, 每日两次”。今为进一步诊治, 拟“癫痫”收入院进一步诊治。既往无脑炎、脑膜炎、脑外伤病史, 无热性惊厥及癫痫疾病家族史。个人史: 母孕 2 产 2, 孕期正常, 足月顺产第二胎。1 岁会走



路。上到学前班，无法上学，现能帮忙做少许家务。专科检查：神志清楚，构音不清，伸舌不出，双上肢肌张力障碍，说话时面部肌张力障碍。独立行走，步基宽，横行，下蹲后无法维持姿势。四肢伸肌肌张力高，双侧肱二、三头肌腱反射亢进，双侧膝、跟腱反射亢进，双侧 Babinski 征阳性。

**检查** 头颅核磁共振(MRI)：患儿2016年5月与2017年5月头颅MRI T2 flair对比，2017年5月左侧小脑半球新发病灶、双侧脑干异常信号消失、

双侧基底节区异常信号不变、双侧颞顶枕叶皮层区多发异常信号增多或消失(图1)。视频脑电图(VEEG)：间歇期双侧大脑半球广泛性癫痫样放电。发作期临床表现：先兆→眼睑阵挛→双侧非对称性强直(右颈肌著)→强直-阵挛(头面部著)→全面性强直阵挛发作(Generalized tonic-clonic seizure, GTCS)(图2)；发作期EEG无侧向性。脑脊液常规未见异常。脑脊液乳酸：3.02 mmol/L(正常值 1.33 ~ 1.78 mmol/L)；血清静息乳酸

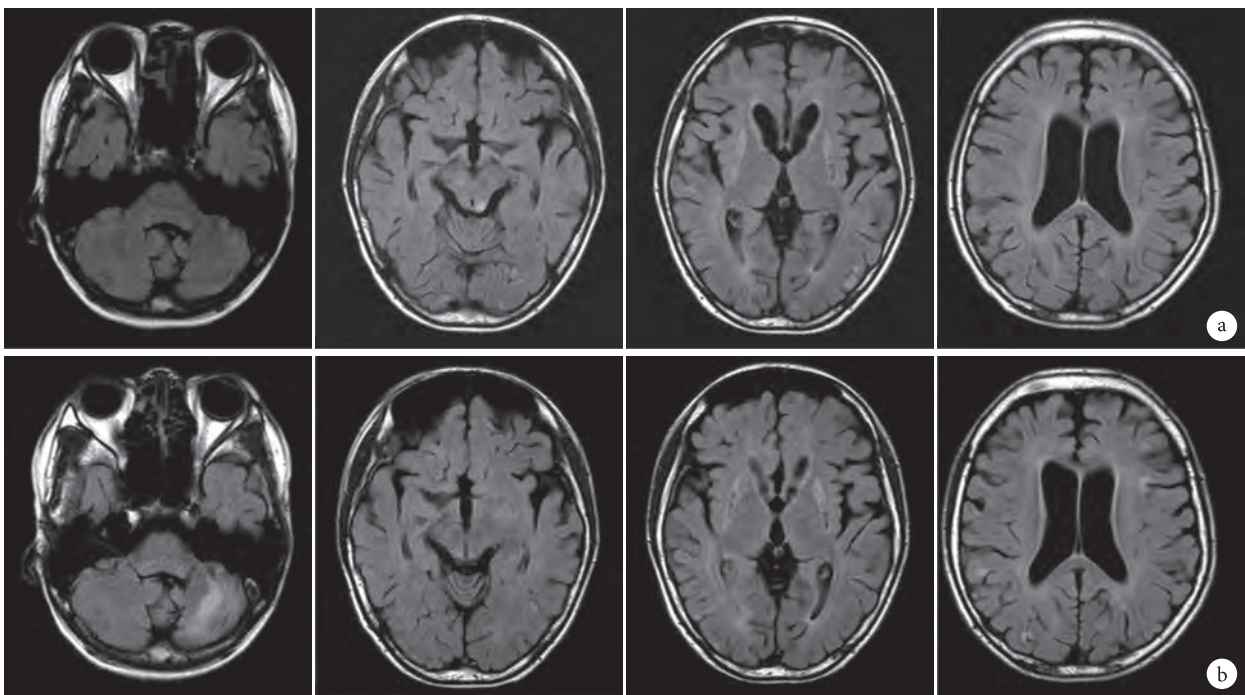


图1 患儿头颅核磁共振 T2 flair 对比  
a. 2017年5月；b. 2016年5月

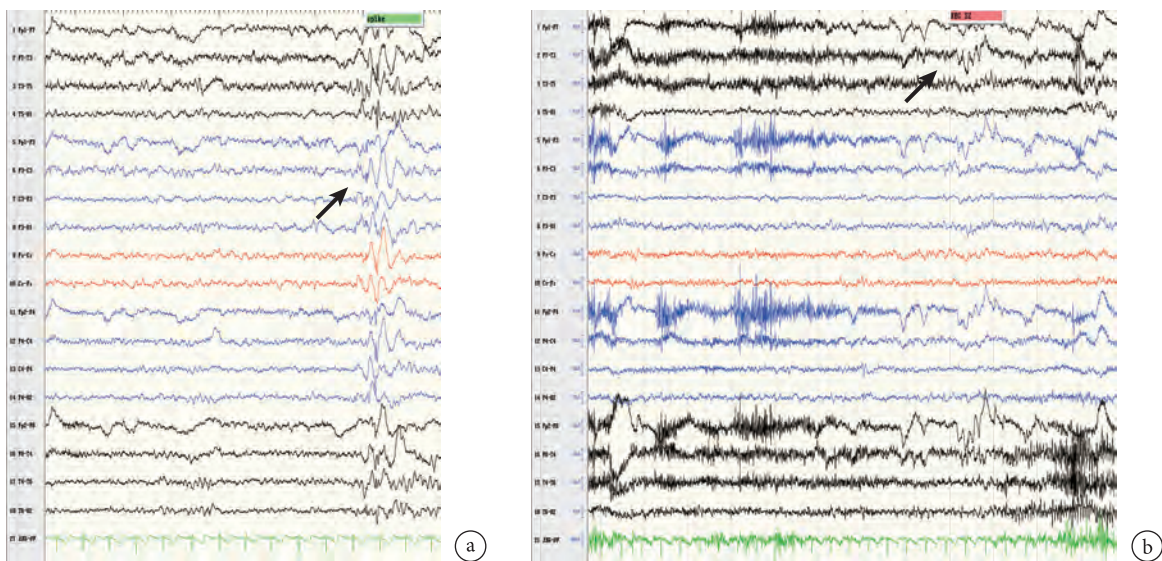


图2 视频脑电图检查

a. 间歇期示双侧大脑半球广泛性癫痫样放电；b. 发作期为发作起始无侧向性 参数：低频：1.6 Hz；高频：70 Hz；敏感度：10 μV



3.22 mmol/L (1.33 ~ 1.78 mmol/L)。乳酸运动 15 min 后为 2.45 mmol/L, 乳酸休息 15 min 后为 2.03 mmol/L; 血清铜蓝蛋白、甲功三项、尿铜、血及脑脊液自身免疫性抗体检查均阴性。左侧腓肠肌骨骼肌肌肉活检: 骨骼肌组织可见肌间质轻度增生、散在分布的多角形萎缩肌纤维, 未见线粒体脑肌病典型病理改变(图 3)。骨骼肌电镜检查: 未见明显异常的线粒体(图 4)。线粒体脑肌病基因检测结果提

示: 血液中 *ND3 m.10197G>C*, 54.4%, *m.10197delG*, 5.5%(图 5)。骨骼肌样本中 *ND3 m.10197G>C* 与 *m.10197delG*, 突变负荷分别为 82.1% 和 8.7%。

讨论 本例患儿以左侧肌张力障碍起病, 缓慢进展至对肢并进行性加重。临床表现还有癫痫发作、智能低下、血乳酸增高, MRI 显示颞、顶、枕叶皮质多灶性损害, 1 年内部分病灶消失, 部分病灶新增, 均支持 MELAS 诊断; 基因方面, 患者线粒

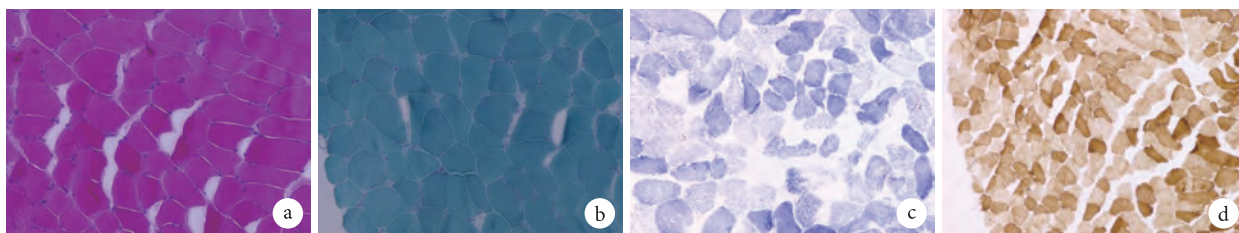


图 3 患儿肌肉组织学检查

a. HE 染色所检骨骼肌组织内未见束周肌萎缩(×40); b. MGT 染色, 未见镶边空泡和破碎红纤维(RRF, ×40), 未见肌内神经束; c. SDH 染色, 未见破碎蓝纤维和 SDH 强反应性血管(×40); d. COX 染色, 未见 COX 阴性纤维(×40)

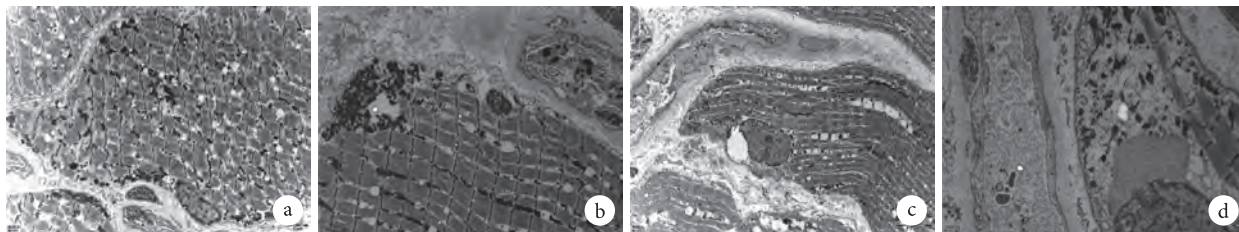


图 4 骨骼肌电镜检查(×10 000)

a. 电镜下肌纤维膜连续, 大部分具有排列整齐的 Z 线, 肌原纤维间有很多电子密度较高、形态未见明显异常的线粒体; b. 肌膜下可见线粒体堆积, 但未见巨大线粒体; c. 部分肌纤维细胞核中心移位, 核周及肌原纤维间可见大量空泡, 以及少量髓鞘样的自噬体; b、c、间质中的毛细血管基膜轻度增厚; d. 偶见一个肌纤维的肌原纤维溶解严重, 部分肌小节消失, 有丝状小体位于核周

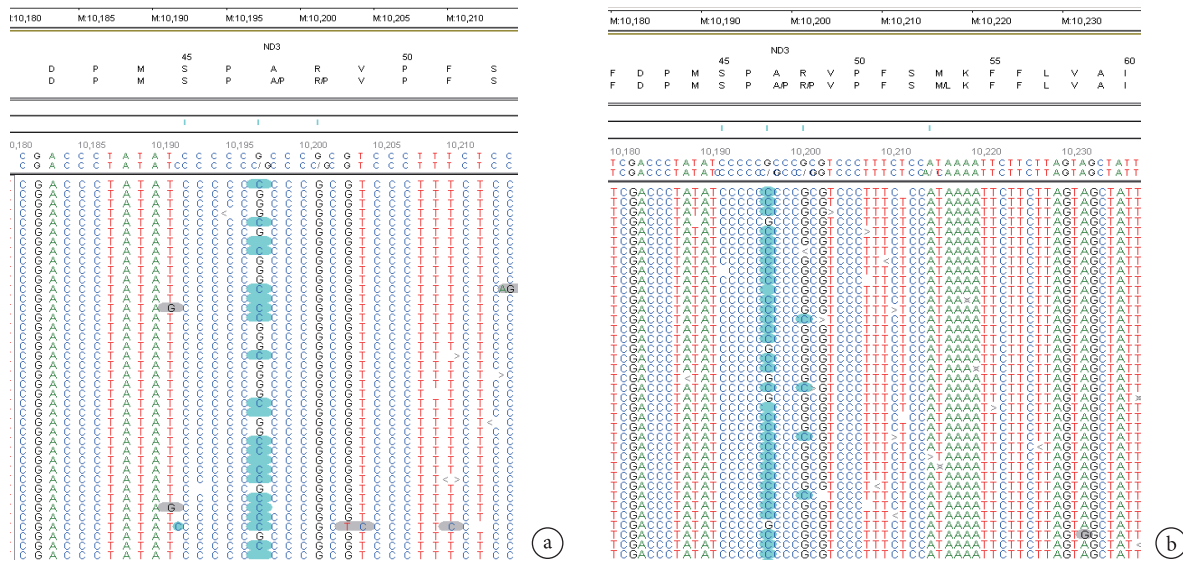


图 5 线粒体脑肌病基因检测

a. 血液样本 *ND3* 基因的两个杂合变异 *m.10197G>C* 和 *m.10197delG*, 突变负荷分别为 54.4% 和 5.5%; b. 骨骼肌样本中突变负荷分别为 82.1% 和 8.7%

体 ND3 基因第 10 197 位点在血液及肌肉组织中分别检测到变异负荷为 54.4% 和 82.1% 的 G>C 点突变, 同一位点在血液及肌肉组织中还分别检测出变异负荷分别为 5.5% 和 8.7% 的 G 缺失的移码突变。但是, 对其母亲的线粒体基因组进行一代测序定点突变检测, 没有发现这个突变存在的实验依据, 这可能因为母亲的线粒体基因同一位点只是低比例嵌合, 一代测序精度不足, 未来可通过完善此位点高精度定点检测来验证。

另外, 已有 2 篇报道证实线粒体 ND3 基因第 10 197 位点的点突变引起肌张力障碍合并多种线粒体脑肌病。Emmanuelle 等<sup>[9]</sup>报道了 3 个不同的家系中有相似的肌张力障碍合并 Leigh 综合征的疾病表型, 母亲与子代均能找到 mtDNA ND3 基因 m.10 197G>A 突变, 但由于其突变比例较低, 3 个家系的母亲发病较轻或不发病, 证明了 mtDNA 突变的表型由多个基因修饰。另外有报道一个家系中的 18 例肌张力障碍合并 Leber 遗传性视觉缺失的发病者, 都提示白细胞 mtDNA ND3 m.10197G>A 突变<sup>[7]</sup>。结合本病例, 我们发现, mtDNA ND3 基因中 10 197 位点的点突变均引起肌张力障碍, 但其合并的线粒体脑肌病的疾病表型并不相同。

此外, 该患儿在血液及骨骼肌细胞 mtDNA 第 10 197 位点发现两种突变类型, 即点突变 (G>C) 及移码突变 (delG), 国内外均未见报道。基于目前的基因检测手段, 我们无法证实本病的致病基因为点突变、移码突变或上述两种突变共同作用所引起的。但是, 由于两种突变类型变异负荷差异较大, 血液点突变 (G>C) 及移码突变 (delG) 分别为 54.4% 和 5.5%, 骨骼肌点突变 (G>C) 及移码突变 (delG) 分别为 82.1% 和 8.7%, 根据线粒体病发病率与突变 mtDNA 数目有关, 且越多临床症状越重, 我们认为本病的致病基因可能与点突变更为相关。

综上所述, 依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American Board of Medical Genetics and Genomics, ABMGG) 变异分类指南, 我们认为 m.10197G 到 C 点突变及移码突变 (delG) 新型变异为“II 类可能有致病性变异”, 可能引起肌张力障碍及 MELAS。

## 参考文献

- 1 Blakely EL, de Silva R, King A, *et al.* LHON/MELAS overlap syndrome associated with a mitochondrial MTND1 gene mutation. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(5): 623-627.
- 2 魏妍平, 崔丽英, 彭斌. ND3 基因突变导致的线粒体脑肌病重叠综合征二例. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(10): 626-630.
- 3 Lertrit P, Noer AS, Jean-Francois, *et al.* A new disease-related mutation for mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome affects the ND4 subunit of the respiratory complex I. *Am J Hum Genet*, 1992, 51(3): 457-468.
- 4 Crimi M, Galbiati S, Moroni I, *et al.* A missense mutation in the mitochondrial ND5 gene associated with a Leigh-MELAS overlap syndrome. *Neurology*, 2003, 60(11): 1857-1861.
- 5 Ravn K, Wibrand F, Hansen FJ, *et al.* An mtDNA mutation 14453G-A in the NADH dehydrogenase subunit 6 associated with severe MELAS syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2001, 9(10): 805-809.
- 6 Klaus GEW, Chantal FM, Adam K, *et al.* Rolandic mitochondrial encephalomyelopathy and MT-ND3 mutations. *Pediatr Neurol*, 2009, 41(1): 27-33.
- 7 Wang K, Takahashi YJ, Gao ZL, *et al.* Mitochondrial ND3 as the novel causative gene for leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Neurogenetics*, 2009, 10(4): 337-345.
- 8 David KM, Minal JM, Cas S, *et al.* Rapid identification of a novel complex I MT-ND3 m.0134C>A mutation in a Leigh syndrome patient. *PloS ONE*, 2014, 9(8): e104879.
- 9 Emmanuelle S, Michael DB, Sophie L, *et al.* A novel recurrent mitochondrial DNA mutation in ND3 gene is associated with isolated complex I deficiency causing leigh syndrome and dystonia. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(1): 33-41.
- 10 Grosso S, Carluccio MA, Cardaioli E, *et al.* Complex I deficiency related to T10158C mutation ND3 gene: A further definition of the clinical spectrum. *Brain Dev*, 2017, 39(3): 261-265.
- 11 Goto Y, Horai S, Matsuoka T, *et al.* Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology*, 1992, 42(3): 545-550.
- 12 Stenqvist L, Paetau A, Valanne L, *et al.* A juvenile case of MELAS with T3271C mitochondrial DNA mutation. *Pediatr Res*, 2005, 58(2): 258-262.
- 13 de Coo IF, Sijm EA, de Wijs IJ, *et al.* A mitochondrial tRNA(Val) gene mutation (G1642A) in a patient with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Neurology*, 1998, 50(1): 293-295.
- 14 Campos Y, Lorenzo G, Martin MA, *et al.* A mitochondrial tRNA(Lys) gene mutation (T8316C) in a patient with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10(7): 493-496.
- 15 吴江, 贾建平. *神经病学*, 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 440-444.

# 警惕长程视频脑电监测中的安全问题

## ——附 4 例病例



李静雯<sup>1</sup>, 李晓宁<sup>2</sup>, 刘永红<sup>2</sup>, 王碧<sup>2</sup>

1. 西安交通大学医学部 临床医学院 (西安 710061)

2. 空军军医大学西京医院 神经内科脑电监测中心 (西安 710061)

癫痫监测单元 (Epilepsy monitoring unit, EMU) 的主要工作是长程视频脑电图监测 (VEEG), 特别是记录发作性事件的症状学特征和 EEG 模式, 用于癫痫的诊断、鉴别诊断、发作分型和定位诊断<sup>[1]</sup>。VEEG 监测时间长, 根据患者实际情况一般为 3 ~ 24 h 不等<sup>[2]</sup>, 对有异议者延长监测时间 48 ~ 72 h<sup>[3]</sup>。为确保 VEEG 监测过程中医疗护理安全, 选择 2017 年我科行 VEEG 监测发作患者的共计 87 例, 采取医护技三方对监测视频回放及 EEG 报告重新阅图, 重点对监测过程中存在的安全问题进行回顾性分析, 找寻监测过程中存在的实际及潜在危险, 以期确定有效整改措施, 提高 VEEG 监测过程质量。现就 4 例患者监测中存在安全性事件分析报道如下。

### 1 临床资料

病例 1 患者男, 6 岁。主因发作性意识不清 8 个月余, 门诊以“发作性意识不清原因待查”收住院。患者行 24 h VEEG 检查过程中, 询问家属, 否认诱发试验禁忌症, 遂行过度换气 (Hyperventilation, HV) 试验, 诱发试验中患者出现发作, 双眼向左侧凝视, 呼之不应, 持续约 2 ~ 3 min 缓解, 试验结束后护士即离开患者。2 h 后阅图技师阅图发现: 患者坐位行深呼吸诱发 1 min 时 EEG 出现各导慢波逐渐增多, 2 min 患者出现低头、身体发软、随即躺下、双眼向左侧凝视、呼之不应, EEG 持续约 10 min 逐渐恢复背景波。立即汇报医生后再次详细询问病史, 家属主诉患者每次发作均为生气后出现, 先出现右侧肢体麻木、无力, 随即出现意识不清、呼之不应, 伴不自主发笑, 无肢体抽搐及强直, 持续约 2 ~ 3 min 后意识转清。患者行 24 h 检查过度换

气 (Hyperventilation test, HV) 诱发可见各导慢波延迟消失, EEG 大致正常。遂建议患者行头颅血管超声及头颅核磁共振 (MRI) 血管成像检查, 后确诊为烟雾病。

病例 2 患者男, 27 岁。主因发作性肢体抽搐伴意识不清 16 年, 门诊以“癫痫”收入院, 患者发作于睡眠中突然出现肢体抽搐、强直、双眼上翻、意识不清、呼之不应; 患者在外院口服卡马西平、丙戊酸钠等治疗效果不佳遂来我院治疗。行 VEEG 监测中患者于床上坐位行 HV 试验时出现向后猝倒, 后枕部跌至床沿, 枕部皮肤擦伤约 2 cm 伤口, 出血约 5 mL, 立即汇报医生, 给予吸氧, 局部伤口处理, 约 10 min 患者意识恢复。

病例 3 患者男, 21 岁。主因发作性晕厥半月入院, 患者源于半月前无明显诱因出现舌头发麻, 随即意识不清、呼之不应、口吐白沫、口唇紫绀、肢体抽搐; 外院行 EEG 及头颅磁共振 (MRI) 检查, 考虑“癫痫, 胶质瘤待排除”入院。患者行 VEEG 监测开始 30 min 后家属自行离开病房外出, 未向护士交代, 病房内仅患者一人在监测。监测 40 min 时患者出现全面强直-阵挛发作, 抽搐中身体翻转至床边, 幸有床护栏阻挡, 未出现坠床, 护士在巡视病房时发现患者意识不清, 立即汇报医生处理, 联系家属。

病例 4 患者男, 72 岁。主因 9 个月前无明显诱因出现突然摔倒, 呼之不应, 每次持续约 3 min, 于外院行 VEEG 检查提示: EEG 未见明显异常, 在外院诊断癫痫给予拉莫三嗪口服治疗效果差, 遂来我院进一步诊治。患者在检查过程中于坐位时突然出现向前倾倒, 呼之不应, 持续约 6 s 后患者意识恢复, 汇报医生后医嘱给予吸氧处理。随后 2 h 技师阅图时发现: 心电图 (ECG) 可见患者发作时出现心搏骤停, 约 6 s 后心搏恢复, 恢复后仍见心动过缓、心律不齐, 考虑系心源性晕厥发作 (心脏

停搏)。即请心内科会诊诊断为心源性晕厥,转心内科行永久性心脏起搏器置入,停用抗癫痫药物(AEDs),随访半年患者未再出现类似发作。

## 2 讨论

临床工作中为明确诊断,常常选择在有限的监测时间内诱发出惯常的发作,使得患者在监测中存在一系列风险。Meta分析显示EMU内的不良事件的发生率约为7%<sup>[1]</sup>。HV试验前应详细询问患者病史,严格把握适应证。其禁忌症包括:急性脑卒中、近期颅内出血、大血管严重狭窄和伴有短暂性脑缺血发作、确诊的烟雾病、颅内压增高、严重心肺疾病、镰状细胞病及临床情况危重的患者<sup>[1]</sup>。实际临床工作中,大多数行EEG检查的患者正处于疾病诊断早期,疾病诊断清楚需要一系列检查和详细的病史询问,在疾病诊断不清楚的情况下,禁忌症的把握会有盲区。病例1患者入院诊断为发作性意识不清待查,入院行24hVEEG监测,病史询问中家属重点强调突然发生的意识不清,呼之不应,初级医生及护士病史询问经验欠缺,即考虑癫痫诊断可能遂给与HV诱发试验。一线护士在诱发试验过程中对患者出现诱发试验慢波延迟及其意义不能认知,习惯性处理发作事件,未能识别实际的临床危象。鉴于临床技师阅图尚做不到实时阅图,造成重要信息发现严重迟滞。如果病史询问再仔细些,能了解到患者每次发作均为生气后出现,该患者的病史询问中即能考虑到烟雾病可能,先行头颅血管超声检查,或者可以避免HV诱发试验导致的危险。同时,我们进一步修订诱发试验流程,要求临床技师和护士合作落实,并加强临床一线护士异常EEG识别培训。诱发试验中患者极易出现临床发作,病例2患者在坐位行诱发试验时家属外出打电话,出现发作时护士巡视病房到门口,患者床护栏,床头均处有棉质护套保护,还是没能保护住患者。因此行HV诱发试验时必须专人全程负责指导观察患者,床边备氧气、急救物品药品、牙垫等,全程守护患者至HV后恢复至HV前EEG背景。

癫痫属于发作性疾病,患者发作无法预知,尤其全面强直-阵挛发作患者潜在危险很大。潜在坠床、发作窒息、呼吸骤停等危险。癫痫患者死亡率是健康人群的2~5倍。临床检查中经常见到患者发作时由于家属习惯了患者发作不及时汇报医务

人员,或者家属不打招呼私自外出等现象,病例3患者即属于这一情况,癫痫发作无法预知,一定要在患者检查前明确告知全程实施无缝隙交班式陪人管理,外出时家属之间协商轮流外出,确保病房始终有一名家属陪同。确实只有一名家属需要外出时必须汇报护士,同意后方可外出。患者出现发作时,必须汇报医生处理,严密观察患者呼吸停止及持续时间,行指脉氧检测,观察患者缺氧情况,必要时挤压胸廓,迅速建立静脉通道。

临床上晕厥与癫痫的鉴别诊断很困难。病例4患者其实属于心源性疾病,门诊以“发作性意识不清原因待查?癫痫?”收入院。但在临床实际工作中神经科医护习惯性思维很容易出现惯性识别患者病情变化,加之该患者入院时病史提供在外院口服AEDs半年,因此该例患者出现猝倒发作后医护均未能关注到VEEG和ECG变化,给与吸氧处理。王碧等<sup>[4]</sup>报道,一些阅图人员对EEG以外的监测指标如心电、肌电及眼动的变化关注不够,可能导致疾病的误诊误治,甚至严重的后果。王薇薇等<sup>[5]</sup>建议VEEG监测时均应同步监测ECG,VEEG检查的患者出现晕厥发作一定要同时关注ECG变化,随时做好突发心脏停搏的急救准备。

目前很多单位尚做不到全程实时阅图,一线护士可以全程巡视,但观察中由于专业知识的欠缺,无法进行预见性护理。徐鸿儒等<sup>[6]</sup>研究表明护理指导能明显改善EEG质量。视频回放阅图分析可以再现工作现场,通过查看EEG图像质量及视频资料,寻找隐患原因,进行相关EEG知识普及,提高护理人员正确识别异常EEG水平,制定措施,持续质量改进,防止不良情况再次发生,更可以改善VEEG监测过程安全管理质量,是EEG过程质量管理的有效方法。

## 参考文献

- 1 刘晓燕. 临床脑电图学 第二版. 北京: 人民卫生出版社. 2017: 374.
- 2 刘晓燕. 长程脑电图监测中需要注意的一些问题. 临床神经电生理学杂志, 2001, 10(4): 251-252.
- 3 孔峰, 臧玉萍, 史政. 长程脑电图监测中伪差识别的意义. 临床神经电生理学杂志, 2008, 17(2): 101-103.
- 4 王碧, 阮志芳, 晋琅, 等. 非痫性发作患者脑电及同步心电变化分析. 中华神经科杂志, 2016, 49(2): 123-126.
- 5 王薇薇, 吴逊. 癫痫及癫痫发作中的心功能障碍. 中华神经科杂志, 2014, 47(3): 189-192.
- 6 徐鸿儒, 杨蓉, 姚治平, 等. 影响视频脑电图监测的床旁陪护行为探讨. 华西医学, 2010, 25(12): 2266-2268.

# 高频刺激人类丘脑前核去同步化癫痫网络的研究

遇涛<sup>1</sup>, 任连坤<sup>2</sup>, 王玉平<sup>2</sup>

1. 首都医科大学宣武医院 功能神经外科 (北京 100053)

2. 首都医科大学宣武医院 神经内科 (北京 100053)

**背景** 癫痫是神经系统最常见的疾病之一, 患病率约为 0.7% ~ 1%。尽管越来越多的抗癫痫药物 (AEDs) 上市, 仍有约 30% 的患者对多种药物耐药。长期反复的癫痫发作, 严重危害了患者的躯体和心理健康, 同时也给家庭和社会带来严重的影响。针对药物难治性癫痫, 特别是对最常见的难治性局灶性癫痫, 在目前多种手段定位癫痫灶的情况下, 癫痫灶切除手术是有力的治疗手段。在不断追求精准定位癫痫源, 提高手术治疗效果的同时, 临床医生不得不面对的现实是, 仍有一部分药物难治性癫痫患者, 基于现有技术条件无法准确找到癫痫灶, 或存在多灶性起源以及癫痫灶位于重要功能区等情况, 并不适合目前的切除性手术。因此, 针对不适合切除手术的药物难治性癫痫患者, 如何发展有效的新的治疗方案, 改善目前的治疗困境, 是国际癫痫学界面临的挑战, 也是临床医生在工作中长期思考的问题。近年来, 神经调控治疗为控制难治性癫痫提供了新的手段。其中, 国际多中心临床研究显示丘脑前核高频电刺激是治疗药物难治性癫痫的临床新方法, 具有显著的疗效。但丘脑前核高频电刺激仍需进一步解决的问题在于, 如何选择合适的患者从中受益。解决这一问题的关键, 是对丘脑前核高频电刺激的作用机制进行更加深入的研究。

**方法** 纳入接受脑深部电极植入进行手术评估的耐药性癫痫患者 9 例, 患者均有电极植入于丘脑前核。术后连续脑电图记录 7 ~ 10 d, 以确保捕获至少 3 次癫痫发作, 以此定位癫痫发作起源。最后证实发作起源分别位于海马 (6 例)、额叶外侧 (2 例) 以及颞叶后部皮层 (1 例)。在手术后 5 d 进行间歇性高频刺激丘脑前部 (130 Hz), 并且使用立体脑电图 (SEEG) 同时记录癫痫发作区域同侧区域的局部场电位 (神经元活动), 更好地了解神经元活动的变化和大脑中的同步性。并进一步采用

5 ~ 130 Hz 逐渐递增频率 (频率间隔为 5Hz) 进行刺激, 以评估频率对癫痫发作部位脑活动的影响。该研究还通过刺激丘脑和测量海马反应 (或反向刺激和记录) 来测试 “皮质-皮质诱发电位”, 以了解这两个大脑区域如何相互响应电刺激的有效联结。

**结果** 9 例患者中, 对于海马起源的癫痫发作患者, 丘脑前核的高频刺激导致癫痫源区海马中的神经元活动立即减弱并去同步化。当刺激开启时, 这种效果持续, 一旦关闭刺激, 神经元活动就恢复到基线水平。这种效应对于丘脑的前核是相对特异性的 (即对于丘脑其他核团的刺激缺乏类似的效果), 并且这种效应在起源于海马的癫痫发作的患者中最明显, 而在观察到其他 3 例 (额叶皮层或颞叶新皮层) 的患者中这种变化不显著。在丘脑前核的高频刺激期间, 海马中的癫痫发作相关棘波活动 (发作间期棘波) 和 50 Hz 高频振荡减少, 但在刺激其他丘脑核团时反应不明显; 在其他癫痫发作起源区这种表现也不显著。同时, 研究也显示, 高频刺激丘脑核团时导致了大尺度的皮质网络联结程度降低。丘脑前核的低频刺激导致海马中神经元活动的同步性增加, 而高于 45 Hz 的频率刺激导致显著的去同步化现象, 显示频率依赖的刺激效果。该研究进一步检测了丘脑和海马之间的皮质-皮质诱发电位, 从电生理的角度证明这些区域存在直接交互性联结。因此, 综合以上观察显示高频电刺激丘脑前核导致了癫痫网络的去同步化, 很可能是丘脑前核高频电刺激减少癫痫发作和扩散的机制。此外, 该研究数据表明高频电刺激丘脑前核与颞叶癫痫、Papaz 环路或边缘系统起源的癫痫存在位置相关特异性。

**结论** 丘脑前核的深部刺激导致与之相互连接的海马区域异常神经元活动减少并去同步化。这是首次阐明丘脑前核深部刺激控制癫痫发作机制的研究, 这些发现提高了我们对丘脑前核深部电

刺激治疗海马起源的癫痫的理解, 并表明丘脑前核深部刺激可能是这些患者有希望的治疗方法。本研究对于丘脑前核深部电刺激的临床应用具有重要指导作用, 包括更精准地选择刺激靶点和适宜的目标人群, 也必将使更多的癫痫患者从中受益。

摘译自: Yu T, Wang X, Li Y, *et al.* High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain*, 2018, doi:10.1093/brain/awy187.



· 通 知 ·

# 关于举办“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”的通知（第二轮）

各位会员、团体会员，各相关专业人员：

“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”定于 2018 年 10 月 26—28 日在江苏省苏州太湖国际会议中心举办。

“CAAE 脑电图与神经电生理大会”是中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会的学术例会，每两年举办一届，旨在为全国从事癫痫、脑电图及神经电生理专业的临床和科研人员提供一个学术交流的平台，提高我国脑电图和神经电生理专业水平。

近几年，在分会的积极努力下，我国的脑电图专业水平发展取得了长足的进步。在培养专业人才和规范全国各级医疗机构的脑电图技术方面做了大量的工作，成绩靓丽！而在脑电图创新性研究方面，我国也取得了可喜的进展，有些领域已经达到国际水平，令人鼓舞！

本届大会的主题是“掌握脑电图、读懂大脑的语言”。会议内容既安排有脑电图与神经电生理国际最新进展的演讲，也有脑电图基础知识的普及与提高，多学科内容并举，贯穿癫痫与非癫痫领域。本次大会选址在太湖之滨举办，美丽的自然风景和优越的人文环境相融合，参会人员在脑力激情碰撞之余，走出会场，万顷湖光烟波浩淼尽在眼前，必将带来另外一番感悟。会议期间丰富多彩，包括：举行“首批 CAAE 脑电图培训基地授牌仪式”；举办题为“临床无发作但脑电图放电明显增多是否调整抗癫痫药物治疗方案”的学术辩论赛；开展第二届“脑电图优秀病例展评”活动；为参加“第六期全国脑电图学专业考试（初中高级）”合格者颁发证书。

欢迎从事癫痫和脑电图及神经电生理专业的人员和其他相关专业人积极参会并提交论文或摘要。大会将进行优秀论文评选，获奖者安排在会议中发言并颁发证书和奖金，优秀论文可推荐到协会会刊《癫痫杂志》发表。与会者将授予国家一类继续教育学分。会议相关事宜见附件。

中国抗癫痫协会  
脑电图与神经电生理分会

2018-8-20

附件一

## ※ 会议注册

1、请参会者向大会秘书处登记注册，提交注册表，缴纳注册费。

2、注册费标准：9 月 30 日前（含）800 元，10 月 1 日后及现场交费 1 100 元，公司统一注册 1 000 元/人，以汇入帐户日期为准。包括：参加全程会议、会议相关资料、茶休和用餐等，不含住宿费和交通费。

3、提交注册表方式：E-mail、传真及现场注册。

## ※ 关于注册费退费的规定

如果已经缴纳注册费，因故不能参加会议或因重复注册需要退费，须按照以下规定执行。10 月 10 日前提出退费申请，扣除 15% 相关的费用；10 月 10 日（含）后提出退费申请，扣除 50% 相关的费用。

## ※ 汇款地址及注意事项

单位名称：中国抗癫痫协会 账号：0200000709014496245

开户行：中国工商银行北京市王府井金街支行

注：银行汇款时一定写明汇款事由、姓名、如为其他人注册，一定写明被注册人姓名及单位或者 E-mail 告知以上信息。

※ 会务联系方式

联系人：田川、王森、郝雪雅

电话：010-68308546, 65250423

传真：010-68308546

E-mail: caae2008@sina.com

附件二

### “第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会” 论文投稿须知

投稿内容：脑电图和其他神经电生理技术在癫痫的诊断、鉴别诊断、分型、术前评估定位、治疗及预后方面的临床和基础研究、脑电图在其他疾病中的诊断和研究进展等。

投稿要求：

1. 征文截至日期为 2018 年 9 月 15 日。
2. 文稿应具有科学性、实用性，论点明确、资料可靠，必要时应作统计学处理。论著一般不超过 4 000 字(含图表、摘要、参考文献等)，个案报告不超过 1 000 字。来稿需注明是否在国内外公开发表过，公开发表的不参加论文评选。
3. 论文来稿提供电子版，正文 4 号字采用 1.5 倍行距。
4. 文题力求鲜明，醒目，能反映文章主题。作者姓名在文题下按序依次排列，同时脚注作者单位全称及邮政编码于同页左下方。如有外籍作者，应征得本人同意，外国作者的通讯地址应用其本国文字加注。
5. 论著需附 1 000 字以内的中文摘要，摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据)，结论四部分。
6. 提交论文的同时请附 200 字以内的个人简历。
7. 大会将进行优秀论文评选，获奖者安排在会议中发言并颁发证书和奖金。参加论文评选必须同时提供全文和摘要，如只提供摘要将编入会刊。
8. 投稿邮箱：caae2008@sina.com。

附件三

### “第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会” 日程安排

2018 年 10 月 25 日 星期四

08:00-22:00 全天报到

13:30-17:30 CAAE 青委会“第六届青年癫痫论坛”

17:30-18:00 企业学术专场

18:00-20:00 晚餐

20:00-21:30 “CAAE 脑电图与神经电生理分会”全体委员会议

2018 年 10 月 26 日 星期五

08:30-09:15 大会开幕式(脑电图培训基地挂牌、颁发脑电图学专业考试合格证书)

- 09:15-12:00 大会学术演讲
- 12:00-12:30 企业午餐学术专场
- 13:30-17:00 分会场专题演讲(五个分会场)
- 17:00-18:00 企业学术专场
- 18:15-20:30 大会欢迎晚宴
- 2018年10月27日 星期六
- 08:00-10:40 大会学术演讲
- 10:40-12:15 与大师对话单元
- 12:15-12:45 企业午餐学术专场
- 13:30-16:15 “福尔摩斯探案”病例讨论会
- 16:15-18:15 “学术辩论赛”(辩题:临床无发作但脑电图放电明显增多是否调整抗癫痫药物治疗方案)
- 18:15-18:45 企业学术专场
- 19:00-20:00 自助晚餐
- 2018年10月28日 星期日
- 08:00-12:00 大会学术演讲
- 12:00-13:00 自助午餐、会议结束

附件四

“第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会”注册表

个人信息	姓名		性别		年龄	
	科室		职务		职称	
	单位					
	地址				邮编	
	电话			传真		
	手机			E-mail		
住宿预定	香谷里酒店	新开业、高档,按照5星标准设计,距离会议中心5分钟车程(有班车接送)		<input type="checkbox"/> 包房(450元,含单早) <input type="checkbox"/> 标准间和别人合住(225元,含双早)		
	香山国际大酒店	距离会议中心5分钟步程		<input type="checkbox"/> 包房(550元,含单早) <input type="checkbox"/> 标准间和别人合住(275元,含双早)		

## • 纪 要 •

# 第八届国际癫痫学者夏令营

## ——临床癫痫学高级研讨班在成都顺利开展

2018年8月19日-24日,第八届国际癫痫学者夏令营——临床癫痫学高级研讨班在四川省成都市顺利开展。国际癫痫夏令营由中国抗癫痫协会(CAAE)、四川大学华西医院、四川省抗癫痫协会联合主办。研讨班基于基础,面向临床,专注于癫痫诊断、治疗和康复,对广大癫痫病学青年医生、学者进行综合培训。

本期夏令营邀请了国际抗癫痫联盟(ILAE)副主席俄罗斯国立医科大学Alla Guekht教授、美国克利夫兰综合医院Imad Michel Najm教授、纽约大学Jacqueline A.French教授、华盛顿大学Robert Edward Hogan教授、CAOA前任主席Byung In Lee教授,英国伦敦大学的Ley Sander教授、Ronit M Pressler教授和Matthias J. Koepp教授、牛津大学Charles R. Newton教授、瑞典哥德堡大学Elinor Ben-Menachem教授、澳大利亚莫纳什大学Terence O'Brien教授、德国爱尔兰根大学Michael.Buchfelder教授等国际癫痫领域知名专家,周东、廖卫平、栾国明、王玉平、吴晔、乔梁、张春波教授等国内知名癫痫专家,以及国际出版商BioMed Central编辑李叶菲博士,对来自尼泊尔、文莱、印度及全国各地的100余名癫痫病学青年专家进行了授课。

四川大学华西医院神经内科周东教授在开幕式上对国际癫痫夏令营的开展及授课教授进行了简单介绍,四川大学华西医院龚启勇副院长、CAAE荣誉会长李世焯教授、ILAE副主席Alla Guekht教授在开幕式上致欢迎辞,对癫痫夏令营的开展给予了高度评价并对青年学者和中国未来的癫痫事业寄予了殷切希望。

本届研讨班包括了33个专题讲座以及4组讨论,采用全英文面授式课程、病案导入教学、互动式学习等教学模式。专题讲座涉及癫痫内科、外科、儿科、特殊人群癫痫管理和癫痫基础研究等学术热点内容。Imad Michel Najm教授和Robert Edward Hogan教授报告了美国前沿的癫痫术前评估及脑网络假说, Jacqueline A.French教授报告了抗癫痫治疗的最新的有前景的抗癫痫药物, Ley Sander教授报告了近年来,我国在癫痫领域取得的进展和面临的挑战,并分享了他在中国抗癫痫工作中的经验和思考; Terence O'Brien教授和Elinor Ben-Menachem教授分别对妊娠期女性癫痫患者管理和老年癫痫患者管理进行总结;周东教授介绍了国内心因性非癫痫发作患者的诊断和治疗现状;栾国明教授讲述了SEEG在癫痫外科手术中的应用;廖卫平教授对目前癫痫精准医学基因诊断做了详细解读;除专业授课外,李叶菲博士还给学员们带来了两堂精彩的英文论文写作课程。在讨论环节,学员们与导师积极互动,阐述交换彼此的学术观点,表现出整个青年学者团体良好的学习风气和优秀的学术素养。

在国内外导师的精心指导下,全体学员的积极参与下,第八届国际癫痫学者夏令营顺利进行并完美收官。希望本次夏令营能给青年学员们提供一个国际化的学习交流的平台,帮助学员们获得癫痫临床及科研方面的最新研究成果、治疗推荐以及专家指导,从各个层面提高学员们的专业能力。同时希望中国国际癫痫夏令营能够在CAAE的指导下长期优质地施行下去。

《癫痫杂志》编辑部

2018年8月

