

# 中国癫痫诊断治疗现状

唐颖莹, 陆璐, 周东

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)



**【摘要】** 随着认识的深入和研究的进展,近年来国际癫痫学科领域先后对癫痫的定义、分类及诊断治疗进行了重要更新,国内癫痫学科团队不仅在诊疗实践中紧跟国际步伐,力争使我国癫痫医疗可及性及质量位居世界前列,还在抗癫痫药物的规范使用、添加治疗、微创手术及共病防治等多方面为世界癫痫诊疗的进步做出了众多贡献。目前,我国癫痫诊疗面临的最大问题是癫痫医疗资源的发展不平衡,治疗缺口仍大,进一步推行和完善中国癫痫医疗质量指标体系建设,或将成为解决我国癫痫诊治全面规范化及同质化的重要策略。

**【关键词】** 癫痫; 诊治; 中国; 现状

癫痫一直位列世界卫生组织(World Health Organization, WHO)重点防治的五大神经精神疾病之一,据WHO 2018年发布的实况报道,全球有超过5 000万人口患有癫痫,近80%生活在中低收入国家,占全球疾病总负担0.6%。其中,我国有高达900万以上人群受累,并以每年60万例的速度持续递增,年经济负担超过200亿人民币。近年来,国际抗癫痫联盟(ILAE)先后对癫痫、耐药性癫痫及癫痫持续状态的定义进行了更新,尤其在2017年发布了癫痫及痫性发作分类的重要更新<sup>[1-3]</sup>。2018年,英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)联合美国癫痫学会(American Epilepsy Society, AES)也分别更新了抗癫痫药物(AEDs)治疗的相关指南<sup>[4,5]</sup>。2015年,中国抗癫痫协会组织修订撰写的《临床诊疗指南·癫痫病分册(第二版)》对规范临床医生对癫痫的诊疗行为、提高癫痫预防、控制和管理水平起到积极的推动作用<sup>[6]</sup>。中国抗癫痫协会共患病专业委员会于2018年底-2019年初先后发布了《癫痫伴焦虑诊断治疗的中国专家共识》、《儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识》、《儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识》三个专家共识,为我国相关癫痫共患病的诊断治疗提供了临床指导<sup>[7-9]</sup>。中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组已组织相关专家学者就癫痫的分类、癫痫持续状态及AEDs的使用进行讨论,拟于今年发布符合我

国国情的相关中国专家共识。在此种背景下,全面落实和掌握我国癫痫的诊治现状具有极其重要的现实意义。

## 1 紧跟国际癫痫学科步伐,国内团队为世界癫痫诊疗进步做出众多贡献

大多数癫痫的发作都是可以通过AEDs初治方案控制的,我国三级医院门诊数据显示54.1%的癫痫就诊患者使用单药治疗<sup>[10]</sup>,符合国际指南对癫痫初始治疗推荐的首要原则。初始单药治疗未控制并不能直接判定耐药,国内研究显示治疗剂量不足是最常见的原因,即:未达WHO规定的50%药物限定日剂量(Defined daily dose, DDD)<sup>[11]</sup>,在我国三级医院门诊就诊的癫痫患者单药治疗AEDs剂量范围为33%~70%DDD<sup>[10]</sup>,多数基本达标。对于治疗剂量及疗程均达标的单药耐药患者,国内亦有研究显示启动联合治疗的效果优于增加剂量及单药替代治疗<sup>[12]</sup>。在AEDs的治疗过程中,除疗效外还应密切关注药物不良反应,在中国人群中已证实HLA-B\*1502及HLA-A\*24:02是芳香族AEDs诱导皮肤不良反应,甚至严重Steven Johnson综合征的易感基因<sup>[13-15]</sup>,提示用药前基因筛查的应用前景。

围绕癫痫发作控制的总目标,新型AEDs不断涌现,而抗癫痫产生药物(Antiepileptogenic therapy)的概念及相关研究则为癫痫防治提供了全新的思路,国内对卒中后癫痫的一项队列研究受到国际专家及权威杂志的高度评价,认为他汀类药物可能成为首个抗癫痫产生药物<sup>[16]</sup>。此外,耐药性癫痫的术前评估及手术类型也在我国迅速发展成熟,特别是大城市的三级癫痫中心,通过先进的术前高频振荡电活动、多模态影像学技术及SEEG辅助精



准定位,早期手术可显著改善患者预后<sup>[17]</sup>。而在国际前沿的癫痫微创手术方面,国内癫痫团队不仅成功开展各项微创手术<sup>[18]</sup>,如:SEEG引导下的射频热凝术、深部电刺激术等,还在国际上首次从神经网络角度对丘脑前核深部电刺激术的机制进行了深入阐述<sup>[19]</sup>。

自 ILAE 发布最新的癫痫分类,癫痫共病就被提到与癫痫发作同等重要的高度,成为国际癫痫学科新的研究热点。我国三级医院门诊癫痫患者最常见的共病为睡眠障碍、头痛、焦虑和抑郁<sup>[10]</sup>,而后果最严重的共病则为癫痫猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)。我国 SUDEP 的发生率高于发达地区<sup>[20,21]</sup>,来自西部惊厥性癫痫人群的研究显示 SUDEP 的危险因素包括:发病年龄早,发作频率高,特别是近一个月的高发作频率<sup>[22]</sup>。加强对医务人员、患者、家庭及社会的教育,以及早期筛查和早期诊治对于癫痫共病的预后至关重要。目前,国际通用的 NDDI-E 量表及 GAD-7 量表已通过验证分别在中国癫痫患者伴抑郁及焦虑共病的筛查中行之有效<sup>[23,24]</sup>。而国内癫痫团队还在癫痫情感及认知共病的神经网络研究中取得了不小的突破<sup>[25-28]</sup>,提示进一步挖掘多模态影像学信息,探索癫痫共病网络及可能的生物影像学标记将是一个非常值得探索的方向。

## 2 我国癫痫医疗资源发展极不平衡,治疗缺口仍大

近期,《The Lancet》发布全球 195 个国家和地区的医疗可及性和质量(Healthcare access and quality index, HAQ)指数排名,我国癫痫 HAQ 指数为 80<sup>[3]</sup>,医疗可及性及质量居于世界前列,这是国内癫痫学者及团队共同努力的结果。但仍需看到各地区发展不平衡的问题十分突出:东部省份明显优于西部省份,HAQ 指数最高值(北京)与最低值(西藏)相差 43.5<sup>[3]</sup>。来自西部农村地区的调查显示高达 36.1%的惊厥性癫痫患者对癫痫这一疾病一无所知<sup>[29]</sup>,而西藏藏族自治区县级地区在调查时当地甚至没有卫生人员受过正规癫痫诊疗培训,惊厥性癫痫的终生患病率 23.5%,是全国水平 3 倍<sup>[30]</sup>;这提示我们,癫痫医疗卫生资源在我国经济不发达地区仍然十分匮乏。

在这其中存在的治疗缺口更是不可忽视的,据世卫组织/国际抗癫痫联盟/国际癫痫病友会(ILAE/IBE/WHO)全球抗癫痫运动(Global Campaign Against Epilepsy, GCAE)的报告,中国癫

痫患者中有 41%从未接受过任何 AEDs 治疗<sup>[31]</sup>。而在经济不发达地区,癫痫患者未得到合理治疗的比例,即:治疗缺口,更是明显高于此前预测。据统计,我国西部农村地区活动性惊厥性癫痫患者的治疗缺口为 66.4%<sup>[29]</sup>,西藏藏族自治区惊厥性癫痫的治疗缺口更高达 87%<sup>[30]</sup>,其可能的原因包括传统偏见和病耻感、地域和经济条件的限制以及不正确的诊疗<sup>[31]</sup>。

自 2006 年起,中国卫健委和中国抗癫痫协会联合启动“中国农村癫痫防治示范项目”,目前项目推行 12 余年,覆盖 15 个省市自治区、219 个县、1.22 亿人口,筛查患者 234 134 例,入组发放苯巴比妥治疗 116 653 例。来自东北农村地区的反馈显示随着治疗时间的延长,苯巴比妥的疗效增加、不良反应减少,至随访 12 个月时有 71.3%的患者痫性发作减少了 75%以上<sup>[32]</sup>,提示苯巴比妥是我国资源匮乏地区癫痫治疗最经济、有效的 AEDs。而进一步通过强化干预措施包括加强教育、咨询服务及提醒日记卡等,可切实提高这些资源匮乏地区患者的治疗依从性,从而降低痫性发作频率,提高生活质量<sup>[33]</sup>。通过项目共免费发放价值 1.1 亿元的药物,覆盖区域 65.3%的患者受益,癫痫发作次数下降一半以上,37.9%患者至少一年无发作,受到 WHO 高度评价,并建议作为发展中国家癫痫防控的样板向全球进行推广。

## 3 我国癫痫诊治的规范化与同质化任重道远

第 68 届世界卫生大会上,包括中国在内的全部成员国共同通过了关于癫痫防控的 EB136-R8 号决议,着重肯定了在国家层面采取协调行动鼓励和发展研究能力对癫痫防控工作的必要性。在这样的国际背景下,2016 年,中国癫痫医疗质量指标体系建设在国家卫健委相关部门的指导下,国家神经内科质控中心正式实施启动。项目之初首先采取回顾性搜索三级医院的诊断编码数据(ICD)及国家医院质量检测系统(HQMS)进行冷追踪(Cold pursuit),数据显示 2013–2016 年全国三级医院收治的第一诊断为癫痫的患者 326 314 例,在院病死率为 0.18%,癫痫持续状态的患者 18 908 例,在院病死率为 1.38%,住院人次均呈逐年显著上升趋势<sup>[34]</sup>,提示我国癫痫诊治的规范化与同质化任务负担重,责任大。

目前在国家神经内科质控中心的统筹规划下,项目在冷追踪数据的基础上结合前瞻性癫痫患者登记数据库及癫痫医疗质量指标体系进行热追踪

(Hot pursuit), 分批次建立质控中心及监测点, 分阶段按步骤顺利进行。结合国际最新癫痫分类及诊治指南, 项目初步选取质量控制的关键指标(KPI)为: 癫痫发作频率、AEDs及其不良事件、病因、癫痫共患疾病、育龄期女性生育咨询及综合癫痫中心转诊, 充分覆盖癫痫患者诊疗的全程规范化操作。截止2018年9月, 共计29省市80所癫痫质控中心的4418例住院患者数据上报至癫痫质量控制平台。据国家神经内科医疗质量控制中心汇总数据显示, 对癫痫发作频率、AEDs及其不良事件记录完成较好, 对共患病的筛查、育龄期女性患者提供咨询及向综合性癫痫中心的转诊仍存在不足<sup>[34]</sup>, 这就是现在及今后长时间内癫痫诊治规范化和同质化工作的重点攻艰方向。

#### 4 结语

综上所述, 在国家政策的充分重视和集中支持下, 以及全国各级癫痫学者的共同努力下, 当前中国癫痫诊疗及学科发展与国际充分接轨, 强调规范化诊断、规范化用药、规范化调药、规范化术前评估及规范化手术, 其中癫痫的共病及其研究正在成为新的学科增长点。而我国目前癫痫诊疗面临的最大问题是癫痫医疗资源的发展不平衡, 治疗缺口巨大, 基于我们在前期癫痫诊疗农村示范项目中获得的宝贵经验, 进一步推行和完善中国癫痫医疗质量指标体系建设, 形成数据与诊疗活动的相互促进和反馈调整, 或将成为解决我国癫痫诊治全面规范化及同质化的重要策略。

#### 参考文献

- 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.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- GBD 2016 Healthcare Access and Quality Collaborators. Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2018, 391(10136): 2236-2271.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 82-90.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81.
- 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 癫痫伴焦虑诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2018, 4(3): 185-191.
- 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2018, 4(4): 281-289.
- 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2019, 5(1): 3-10.
- Yu P, Zhou D, Liao W, *et al.* An investigation of the characteristics of outpatients with epilepsy and antiepileptic drug utilization in a multicenter cross-sectional study in China. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 126-132.
- Hao X, Chen Z, Yan B, *et al.* Impact of drug manipulation on seizure freedom in adults with uncontrolled epilepsy: a prospective controlled study in rural China. *CNS Drugs*, 2017, 31(3): 237-243.
- Chi X, Li R, Hao X, *et al.* Response to treatment schedules after the first antiepileptic drug failed. *Epilepsia*, 2018, 59(11): 2118-2124.
- Wu XT, Hu FY, An DM, *et al.* Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B\*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 405-408.
- Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, *et al.* HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1307-1314.
- Shi YW, Min FL, Zhou D, *et al.* HLA-A\*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology*, 2017, 88(23): 2183-2191.
- Guo J, Guo J, Li J, *et al.* Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology*, 2015, 85(8): 701-707.
- Trinka E, Kwan P, Lee B, *et al.* Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 7-21.
- Wei PH, An Y, Fan XT, *et al.* Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartomas: preliminary evidence. *World Neurosurg*, 2018, 114: e1073-1078.
- Yu T, Wang X, Li Y, *et al.* High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain*, 2018, 141(9): 2631-2643.
- Mu J, Liu L, Zhang Q, *et al.* Causes of death among people with convulsive epilepsy in rural West China: a prospective study. *Neurology*, 2011, 77(2): 132-137.
- Ge Y, Ding D, Zhang Q, *et al.* Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in community-based cohort in China. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 76-83.
- Si Y, Chen D, Tian L, *et al.* Update on causes of premature death in people with convulsive epilepsy in rural West China. *Epilepsia*, 2016, 57(6): e117-120.
- Tong X, An D, Lan L, *et al.* Validation of the Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (C-NDDI-E) in West China. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 6-10.
- Tong X, An D, Mcgonigal A, *et al.* Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7(GAD-7) among Chinese people with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2016, 120: 31-36.

- 25 Chen S, Wu X, Lui S, *et al.* Resting-state fMRI study of treatment-naive temporal lobe epilepsy patients with depressive symptoms. *Neuro Image*, 2012, 60(1): 299-304.
- 26 Xiao F, An D, Lei D, *et al.* Real-time effects of centrotemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy: An EEG-fMRI study. *Neurology*, 2016, 86(6): 544-551.
- 27 Wu XQ, Zhao YN, Ding J, *et al.* Decreased vesicular acetylcholine transporter related to memory deficits in epilepsy: A[(18) F] VAT positron emission tomography brain imaging study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1655-1666.
- 28 Jiang Y, Han CL, Liu HG, *et al.* Abnormal hippocampal functional network and related memory impairment in pilocarpine-treated rats. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1785-1795.
- 29 Hu J, Si Y, Zhou D, *et al.* Prevalence and treatment gap of active convulsive epilepsy: a large community-based survey in rural West China. *Seizure*, 2014, 23(5): 333-337.
- 30 Zhao Y, Zhang Q, Tsering T, *et al.* Prevalence of convulsive epilepsy and health-related quality of life of the population with convulsive epilepsy in rural areas of Tibet Autonomous Region in China: an initial survey. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(3): 373-381.
- 31 Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, *et al.* The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*, 2003, 60(9): 1544-1545.
- 32 Yu J, Luo N, Wang Z, *et al.* Current status of epilepsy treatment and efficacy of standard Phenobarbital therapy in rural areas of Northern China. *Int J Neurosci*, 2017, 127(8): 659-666.
- 33 Li J, Si Y, Hu J, *et al.* Enhancing medical compliance of patients with convulsive epilepsy in rural community: a randomized intervention trial. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1988-1996.
- 34 国家神经内科医疗质量控制中心. 2017 神经内科医疗质量报告. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 68-101.

# 维拉帕米对慢性颞叶内侧癫痫模型大鼠抗癫痫药物分布的影响



方子妍<sup>1,2</sup>, 吴逢春<sup>1,2</sup>, 陈树达<sup>3</sup>, 秦家明<sup>4</sup>, 宁玉萍<sup>1,2</sup>, 周列民<sup>3,4</sup>

1. 广州医科大学附属脑科医院 (广州市惠爱医院) 神经科 (广州 510370)
2. 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心 (广州 510370)
3. 中山大学附属第七医院 神经内科 (深圳 518107)
4. 中山大学附属第一医院 神经内科 (广州 510080)

**【摘要】** 目的 观察添加 P-糖蛋白抑制剂维拉帕米 (Verapamil, VPM) 对抗癫痫药物苯妥英钠 (Phenytoin, PHT) 在慢性颞叶内侧癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) 大鼠模型体内浓度分布的影响。方法 锂-匹罗卡品诱导构建 MTLE 大鼠模型, 分成两组, 分别予 PHT ( $n=6$ ) 及 PHT+VPM ( $n=9$ ) 治疗, 比较两组大鼠血、脑、肝、肾中 PHT 浓度分布情况。活体微透析采集脑微透析液检测病灶中药物浓度, 高效液相色谱法检测 PHT 浓度。运用  $t$  检验 (或 Wilcoxon 秩和检验) 方法进行统计分析。结果 添加 VPM 治疗的 9 只模型大鼠中 4 只在给药后 30 min 内死亡, 有效入组 5 只。添加 VPM 治疗的模型大鼠的脑/血 PHT 时间药物浓度曲线的曲线下面积 (Area under the curve, AUC) 比值降低, 差异具有统计学意义 [PHT 组 ( $0.21\pm 0.02$ ) > VPM+PHT 组 ( $0.11\pm 0.06$ ),  $t=3.237$ ,  $P=0.025$ ], 而肝/血 [PHT 组 ( $1.12\pm 0.37$ ) vs. VPM+PHT 组 ( $0.99\pm 0.27$ ),  $Z=-0.490$ ,  $P=0.624$ ] 及肾/血 [PHT 组 ( $0.74\pm 0.16$ ) vs. VPM+PHT 组 ( $0.49\pm 0.26$ ),  $t=1.872$ ,  $P=0.103$ ] 的 PHT 药物浓度比值差异无统计学意义。结论 P-糖蛋白抑制剂 VPM 会显著降低 PHT 在 MTLE 模型大鼠脑中的分布。

**【关键词】** 颞叶内侧癫痫; 维拉帕米; 苯妥英钠; P 糖蛋白; 耐药性癫痫; 微透析; 大鼠

## Effects of verapamil for phenytoin distribution in rat model with mesial temporal lobe epilepsy

FANG Ziyan<sup>1,2</sup>, WU Fengchun<sup>1,2</sup>, CHEN Shuda<sup>3</sup>, QIN Jiaming<sup>4</sup>, NING Yuping<sup>1,2</sup>, ZHOU Liemin<sup>3,4</sup>

1. Department of Neurology, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital), Guangzhou 510370, China
  2. Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China
  3. Department of Neurology, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China
  4. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China
- Corresponding author: NING Yuping, Email: ningjy@126.com; ZHOU Liemin, Email: lmzhou56@163.com

**【Abstract】 Objective** In order to evaluate that whether the P-glycoprotein-inhibitor verapamil (VPM) could effect the distribution of antiepileptic drug phenytoin (PHT) in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). **Methods** The rat models of MTLE were induced by li-pilocarpine and were randomly divided into two groups (PHT group and VPM+PHT treatment group) to compare the PHT distribution in brain, liver and kidney. Brain dialysate samples were collected by microdialysis technology. And the analysis of samples for PHT concentration was performed by high performance liquid chromatography (HPLC). The comparisons were carried out by  $t$  test (or Wilcoxon test). **Results** In VPM+PHT treatment group, 4 out of 9 rats were dead within 30 minutes after drug administration. The significantly decreased area under the curve (AUC) ratio of brain/plasma in VPM+PHT group was  $0.11\pm 0.06$  when compared with PHT group  $0.21\pm 0.02$  ( $t=3.237$ ,  $P=0.025$ ), while there were no significant differences in ratios of liver/plasma [PHT ( $1.12\pm 0.37$ ) vs. VPM+PHT ( $0.99\pm 0.27$ ),  $Z=-0.490$ ,  $P=0.624$ ] and kidney/plasma [PHT ( $0.74\pm 0.16$ ) vs. VPM+PHT ( $0.49\pm 0.26$ ),  $t=1.872$ ,  $P=0.103$ ] between two groups. **Conclusions** The P-glycoprotein-inhibitor VPM

DOI: 10.7507/2096-0247.20190029

基金项目: 国家自然科学基金 (81801343、81701341、81571333、81071050、81571266、81771405); 广东省自然科学基金项目 (2018A030313821); 广州市科技计划项目 (201805010009、201807010064、201804010259、201709010043)

通信作者: 宁玉萍, Email: ningjy@126.com; 周列民, Email: lmzhou56@163.com

significantly decreased PHT level in brain of rat with MTLE.

**【Key words】** Mesial temporal lobe epilepsy; Verapamil; Phenytoin; P-glycoprotein; Drug-resistant epilepsy; Microdialysis; Rats

癫痫是神经系统的常见病,目前其治疗仍以抗癫痫药物(AEDs)为主。尽管近二十余年来,先后有十余种新型AEDs上市,但临床上仍有约1/3的癫痫患者发作控制不佳,即耐药性癫痫<sup>[1-3]</sup>。耐药性癫痫的治疗困难、发作频繁、致残率和致死率高,对患者的生活质量及社会功能影响极大。因此,寻找耐药性癫痫的治疗方法是目前临床亟待解决的难题,也是近年来耐药性癫痫研究的关注点。临床上耐药性癫痫以MTLE尤为多见。

目前,耐药性癫痫产生的机制具有多种假说,其中涉及药代动力学理论的机制,即多药转运体的异常表达导致癫痫灶AEDs浓度降低产生癫痫发作控制效果不佳。近年来,多药转运体异常表达在癫痫领域的研究较为热门,并且在解释耐药性癫痫产生机制方面具有较为重要的意义。由于临床常见的耐药性癫痫患者一般对多种AEDs均产生耐药现象<sup>[4]</sup>,并且这些作用机制不尽相同的AEDs几乎都为多药转运体的底物<sup>[5,6]</sup>。多药转运体异常表达始于对肿瘤治疗的研究,研究者发现在肿瘤化疗药物的临床治疗中,有些患者几乎对所有的化疗药物产生耐药,而多药转运体的异常表达在耐药产生中扮演了重要的角色。P-糖蛋白是由多药耐药基因编码的多药转运体蛋白,其主要功能是作为一种药物的外排泵,在脑中分布于血脑屏障上,正常情况下对脑起到屏障的保护作用。但在病理情况下(如癫痫),P-糖蛋白表达增多。已有动物及临床研究证实<sup>[7,8]</sup>,耐药性癫痫患者癫痫灶中P-糖蛋白过表达,增加其对脑的屏障功能,从而降低其底物——AEDs进入癫痫灶的量,从而导致癫痫发作控制不佳,最终产生耐药性癫痫。因此,如何抑制或逆转P-糖蛋白过表达导致的耐药,使足够的AEDs进入脑中癫痫灶,可能是解决此类耐药性癫痫治疗的关键。

目前针对P-糖蛋白拮抗剂的研发多局限于肿瘤领域,如P-糖蛋白第一代拮抗剂维拉帕米(Verapamil, VPM),以及近年来开发的一些新药物,以Tariquidar(TQD, XR9576)为代表。在Ⅲ期临床试验中,TQD被证实能够提高伴有P-糖蛋白过表达的肿瘤对一些化疗药物(P-糖蛋白作用底物)的敏感性<sup>[9]</sup>。在将P-糖蛋白拮抗剂应用于癫痫治疗领域方面,即P-糖蛋白抑制剂(VPM及TQD)联合AEDs使用,能够增加脑中药物浓度已经在正

常大鼠上得到证实<sup>[10,11]</sup>,而在癫痫动物模型上,前期Brandt等和Volk等<sup>[12,13]</sup>研究结果也证实苯巴比妥+TQD可以显著地减少耐药癫痫模型大鼠的癫痫发作频次,并增加苯巴比妥在模型鼠脑中的浓度,证实了TQD对AEDs的药代动力学产生影响。目前尚没有将第一代P-糖蛋白抑制剂VPM联合AEDs应用于癫痫模型鼠的研究数据。因此,我们的研究拟观察P-糖蛋白抑制剂VPM能否提高颞叶内侧癫痫(Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)模型鼠脑中苯妥英钠(Phenytoin, PHT)浓度,为P-糖蛋白抑制剂治疗癫痫耐药提供直接药代动力学证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

**1.1.1 实验动物** 健康雌性SPF级Sprague-Dawley大鼠(6~8周龄,160~180g),购于广东省实验动物研究所(许可证号:SCXK(粤)2008-0002)<sup>[14]</sup>。

**1.1.2 实验试剂** 主要试剂包括氯化锂、匹罗卡品、东莨菪碱、PHT、VPM、地西洋等,购于Sigma-Aldrich公司<sup>[14]</sup>。

**1.1.3 实验仪器设备及材料** 完成微透析实验所需的微量进样泵、微量收集器等设备购自于美国BASi公司,微透析探针、微透析管路、微透析接头等材料购自于瑞士CMA公司<sup>[14]</sup>。

### 1.2 颞叶内侧癫痫模型大鼠的构建

**1.2.1 构建颞叶内侧癫痫模型大鼠的实验步骤** 构建MTLE大鼠模型均采用腹腔注射给药方式<sup>[14]</sup>。先注射氯化锂(腹腔注射,127.2 mg/kg, 63.6 mg/mL),待18~24h后注射东莨菪碱(1 mg/kg, 0.5 mg/mL),之后30 min,注射匹罗卡品(30 mg/kg, 15 mg/mL),当大鼠出现Racine IV/V发作持续90 min注射地西洋注射液(10 mg/kg, 5 mg/mL)终止其发作。之后继续饲养大鼠8周,至少3次以上出现慢性反复自发性发作的大鼠为成功构建的MTLE大鼠模型。

**1.2.2 癫痫发作程度的评估标准** 构建MTLE大鼠模型过程中,大鼠出现癫痫发作的严重程度采用Racine标准进行分级评估<sup>[14,15]</sup>。

### 1.3 观察P-糖蛋白抑制剂对颞叶内侧癫痫模型大鼠苯妥英钠给药后的药代动力学改变

**1.3.1 活体微透析技术检测模型大鼠脑中苯妥英钠浓度**

**1.3.1.1 坐标位置** 活体微透析探针的脑局部定位于前囟后 5.2 mm, 左侧 5.0 mm, 深度为前囟下 7.5 mm (即腹侧海马位置)<sup>[10,14,16]</sup>。

**1.3.1.2 活体微透析的脑局部采样步骤** 待探针置入模型大鼠脑组织中稳定 2 h 后, PHT 组 ( $n=6$ ) 及 PHT+VPM 组 ( $n=9$ ) 分别一次性给予 PHT 及 VPM+PHT (PHT 35 mg/kg 静脉给药; 另 VPM 10 mg/kg 于 PHT 静脉给药前 30 min 腹腔注射, 为避免 VPM 静脉给药的心脏毒性太大, 模型鼠存活低)。分别于给药后 30、60、120、180、240 和 300 min 时间点取血。并收集相应时间段 (0~30、30~60、60~120、120~180、180~240 和 240~300 min) 的脑微透析液。并于 300 min 时间点立即处死模型鼠, 生理盐水灌注后, 取脑 (检验微透析探针置入位置)、肝、肾组织 (检测肝肾组织中的 PHT 浓度)<sup>[14,17]</sup>。

**1.3.2 高效液相色谱法检测苯妥英钠浓度** 待测液 (血、脑微透析液、肝肾匀浆液) 中 PHT 的浓度检测方法参见前期工作<sup>[10]</sup>。

**1.4 统计学方法**

统计软件采用 SPSS 20.0 进行。实验结果采用均数±标准差表示, 数据 (包括待测液的药物浓度、药物浓度分布比) 采用 *t* 检验 (或 Wilcoxon 秩和检验) 分析, 以  $P$  值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

**2 结果**

PHT 组大鼠状态良好, 完成给药后 300 min 标本收集; VPM+PHT 组大鼠给药后状态不佳, 其中 4 只模型鼠于 PHT 给药后 30 min 内死亡, 该组有 5 只模型鼠存活到完成给药后 300 min 标本收集。

**2.1 P-糖蛋白抑制剂维拉帕米给药后血中抗癫痫药物浓度**

两组大鼠模型在给药 30 min 时间点, AEDs 的浓度为 0~300 min 内 6 个时间点的最高浓度, 并呈现出下降趋势 (图 1)。尽管 VPM+PHT 组血中 AEDs 的浓度略高于 PHT 组, 但两组在 30、60、120、180、240 和 300 min 的 6 个时间点, 其外周血中 AEDs 的浓度差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**2.2 P-糖蛋白抑制剂维拉帕米给药后脑微透析液中抗癫痫药物浓度**

两组大鼠模型在给药 60 min 时间点, AEDs 的浓度为 0~300 min 内 6 个时间点的最高浓度。PHT 组在 60 min 后一直呈一直下降的趋势, PHT+VPM 组在 60~180 min 内呈下降趋势, 又于 180 min 开始上升, 至 240 min 再次呈下降趋势 (图 2)。VPM+PHT 组大鼠 30~180 min 脑中药物浓度略低

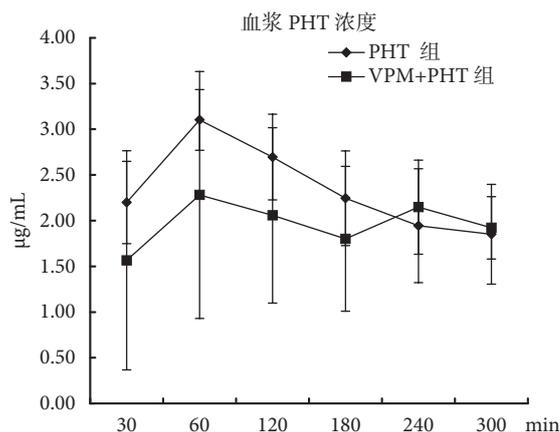


图 1 两组血中各时间点苯妥英钠药物浓度曲线

Fig.1 The curve of PHT time-concentration in plasma between PHT group and PHT+VPM group

两组 6 个时间点比较均无统计学意义 ( $P>0.05$ )

There are no significant differences between these two groups at 6 time points ( $P>0.05$ )

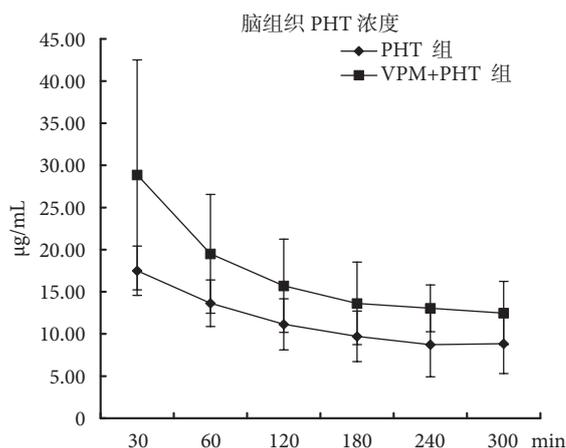


图 2 两组脑微透析液中各时间点苯妥英钠浓度曲线

Fig.2 The curve of PHT time-concentration in brain microdialysis between PHT group and PHT+VPM group

两组之间 6 个时间点均无统计学意义 ( $P>0.05$ )

There are no significant differences between these two groups at 6 time points ( $P>0.05$ )

于 PHT 组, 但两组在 30~300 min 时间点其脑微透析液中药物浓度差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**2.3 P-糖蛋白抑制剂维拉帕米给药后脑中抗癫痫药物的分布情况**

两组模型鼠的脑/血 PHT 时间药物浓度曲线 AUC 比值之间的差异具有统计学意义 ( $t=3.237$ ,  $P=0.025$ ), 即 AEDs 在脑内的分布为 PHT 组 ( $0.21\pm 0.02$ ) 高于 VPM+PHT 组 ( $0.11\pm 0.06$ ), 见图 3。

**2.4 P-糖蛋白抑制剂维拉帕米给药 300 min 后肝肾组织中抗癫痫药物的分布情况**

两组模型鼠于给药后 300 min, PHT 在肝中的

分布, PHT 组 ( $1.12 \pm 0.37$ ), PHT+VPM 组 ( $0.99 \pm 0.27$ ), 两组浓度比值差异无统计学意义 ( $Z = -0.490$ ,  $P = 0.624$ ), 见图 4。

两组模型鼠于给药后 300 min, PHT 在肾中的分布, PHT 组 ( $0.74 \pm 0.16$ ), PHT+VPM 组 ( $0.49 \pm 0.26$ ), 两组浓度比值差异无统计学意义 ( $t = 1.872$ ,  $P = 0.103$ ), 见图 5。

### 3 讨论

PHT 为传统的 AEDs, 主要用于治疗部分性癫痫发作, 对癫痫治疗疗效显著, 但由于其药代动力学的特点, 副作用也较明显。除了具有肝酶诱导作用影响合并用药外, 应用一定剂量后人体的肝代谢(羟化)能力达到饱和, 此时即使增加很小剂量, 血药浓度非线性急剧增加, 有中毒危险, 需要监测血药浓度。目前的循证医学证明, 新型 AEDs 在疗效上与传统 AEDs 相比并没有明显的优势。因此, 如果能够影响 PHT 的分布, 如增加进入癫痫病灶的量, 同时减少在肝脏的代谢, 在较低血药浓度的前提下尽可能提高其在脑组织中的分布, 则可明显提高其疗效, 减少药物不良反应, 或许可为传统 AEDs 的研发开辟一个新的方向。因此, 我们的研究探讨了 VPM 对 PHT 治疗 MTLE 模型大鼠的影响。

我们前期的研究表明, 通过微透析局部探针 VPM 给药能够增加 PHT 在脑中的分布<sup>[10]</sup>。尽管局部给药可以避免药物的外周循环的药物不良反应, 但是临床上对多数患者采用局部给药并不可行。很多患者可能不止一个癫痫病灶, 这也限制了 VPM 的局部给药途径的使用。因此, 本研究及前期研究均采用系统给药的方式。前期研究证实予正常大鼠腹腔注射 20 mg/kg 剂量的 VPM 后均于 30 min 内死亡, 因此 VPM 10 mg/kg 为筛选后最佳的给药剂量<sup>[17]</sup>。在正常大鼠中, VPM 治疗能够轻度增加 PHT 在脑/血血药浓度的曲线下面积约 7.2%, 但相对于传统 PHT 给药组, VPM 给药还会明显增加 PHT 在肝脏 (18.9%) 及肾脏 (21.9%) 的分布<sup>[10]</sup>。然而, 本研究的结果却发现在 MTLE 模型大鼠中, VPM 治疗不仅不会增加 AEDs 在脑中的分布, 反而相较于传统 PHT 治疗, 能够降低约 47.6% 药物在脑中的分布。尽管在该研究中, VPM 的给药剂量是局部给药剂量 5 mg/kg 的两倍, 但是 PHT 在脑中分布更低或降低, 该现象表明 10 mg/kg VPM 腹腔给药后微透析探针周围的实际含量比直接 5 mg/kg 局部给药方式低很多。理论上, 系统给高剂量 VPM, 脑中的药物浓度分布更高, 同时伴有外周脏器如肝肾

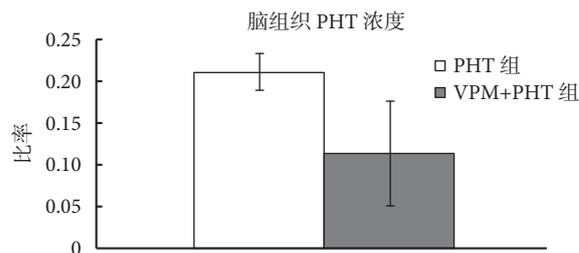


图 3 两组脑/血的苯妥英钠时间药物浓度曲线下面积比值  
Fig.3 The AUC ratio of brain/plasma of PHT time-concentration between PHT group and PHT+VPM group  
组间差异具有统计学意义 ( $t = 3.237$ ,  $P = 0.025$ )

There are significant differences between these two groups ( $t = 3.237$ ,  $P = 0.025$ )

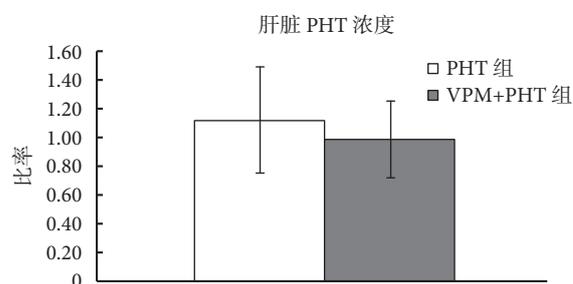


图 4 两组肝/血的苯妥英钠浓度比值  
Fig.4 The ratio of liver/plasma of PHT concentration between PHT group and PHT+VPM group

组间 PHT 浓度比值差异无统计学意义 ( $Z = -0.490$ ,  $P = 0.624$ )  
There are no significant differences between these two groups ( $Z = -0.490$ ,  $P = 0.624$ )

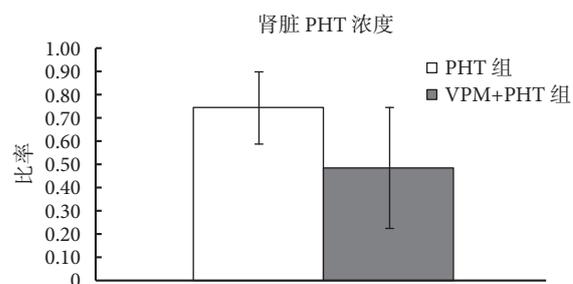


图 5 两组肾/血的苯妥英钠浓度比值  
Fig.5 The ratio of kidney/plasma of PHT concentration between PHT group and PHT+VPM group

组间 PHT 浓度比值差异无统计学意义 ( $t = 1.872$ ,  $P = 0.103$ )  
There are no significant differences between these two groups ( $t = 1.872$ ,  $P = 0.103$ )

组织中药物的蓄积也相应增加。而在该研究中, 9 只予以 VPM 治疗的 MTLE 模型大鼠中 4 只在给药后 30 min 内死亡。推测水合氯醛麻醉状态的 MTLE 模型大鼠, 在固定于立体定位仪后, 探针置入 2 h 后给予腹腔注射 10 mg/kg 剂量的 VPM 治疗对其毒性太大, 并且该药物毒性作用与 VPM 对心

脏的毒性有关。因此, VPM 作为 P-糖蛋白的第一代抑制剂, 其外周的心脏毒性而限制了其在 P-糖蛋白抑制方面的使用<sup>[18]</sup>。给予第一代 P-糖蛋白抑制剂 VPM 作为逆转过表达 P-糖蛋白的癫痫并不是一个理想的解决癫痫耐药的治疗方法, 尽管其可以增加 AEDs 在正常大鼠脑中的药物浓度。

鉴于以上的研究结果, 我们将进一步更换新一代的 P-糖蛋白抑制剂 (如 Tariquidar), 或采用绕过 P-糖蛋白外排作用机制的方法 (如纳米载药系统), 以提高 AEDs 在脑中的分布, 为临床治疗耐药性癫痫提出一个有效的治疗方法。

#### 参考文献

- Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, *et al.* Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia*, 2002, 43(4): 437-444.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 27-29.
- Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res*, 1999, 34(2-3): 109-122.
- Luna-Tortos C, Fedrowitz M, Loscher W. Several major antiepileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein. *Neuropharmacology*, 2008, 55(8): 1364-1375.
- Luna-Tortos C, Rambeck B, Jurgens UH, *et al.* The antiepileptic drug topiramate is a substrate for human P-glycoprotein but not multidrug resistance proteins. *Pharm Res*, 2009, 26(11): 2464-2470.
- Volk HA, Loscher W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures. *Brain*, 2005, 128(Pt 6): 1358-1368.
- Baumert C, Hilgeroth A. Recent advances in the development of P-gp inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9(4): 415-436.
- Fox E, Bates SE. Tariquidar (XR9576): a P-glycoprotein drug efflux pump inhibitor. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(4): 447-459.
- Fang ZY, Chen SD, Chen YS, *et al.* Pluronic P85 enhances the delivery of phenytoin to the brain versus verapamil in vivo. *Latin Am J Pharm*, 2014, 33(5): 812-818.
- Fang Z, Chen S, Qin J, *et al.* Pluronic P85-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles overcome phenytoin resistance in P-glycoprotein overexpressing rats with lithium-pilocarpine-induced chronic temporal lobe epilepsy. *Biomaterials*, 2016, 97: 110-121.
- Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, *et al.* The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(1): 202-211.
- Volk HA, Arabadzisz D, Fritschy JM, *et al.* Antiepileptic drug-resistant rats differ from drug-responsive rats in hippocampal neurodegeneration and GABA(A) receptor ligand binding in a model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2006, 21(3): 633-646.
- 方子妍, 郭彩凤, 吴逢春, 等. Tariquidar 提高苯妥英钠在颞叶内侧癫痫模型鼠脑中的分布. *临床医学工程*, 2017, 24(6): 762-764.
- Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3): 281-294.
- 方子妍, 郭彩凤, 吴逢春, 等. 普朗尼克 P85 修饰的苯妥英钠纳米粒对颞叶内侧癫痫大鼠模型的脑靶向作用. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(6): 356-361.
- 陈树达, 陈子怡, 方子妍, 等. 普朗尼克 P85 与维拉帕米对苯妥英钠脑靶向分布的比较. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2014, 35(2): 161-168.
- Ledwith KV, Roberts AG. Cardiovascular ion channel inhibitor drug-drug interactions with P-glycoprotein. *AAPS J*, 2017, 19(2): 409-420.

## • 论 著 •

# 癫痫患者认知功能障碍的危险因素分析



秦晋<sup>1</sup>, 罗晓梅<sup>1</sup>, 李浩洋<sup>1</sup>, 李季萌<sup>1</sup>, 魏世丽<sup>1</sup>, 张庆<sup>2</sup>

1. 宁夏医科大学(银川 750004)

2. 宁夏医科大学总医院 神经内科(银川 750004)

**【摘要】** 目的 分析癫痫患者认知功能障碍的危险因素,为临床防治提供依据。方法 收集2018年1月1日—2019年1月31日期间就诊于宁夏医科大学总医院癫痫专科门诊的癫痫患者101例,采用简易精神状态检查(Mini-mental state examination, MMSE)量表评估癫痫患者的认知功能,依据MMSE量表评分,分为认知功能障碍组和认知功能正常组,应用单因素和Logistic回归分析比较两组影响因素的差异。结果 ①101例癫痫患者中认知功能障碍者27例,认知功能障碍的发生率为26.7%;②单因素分析显示,病程、发作频率、发作形式、抗癫痫药物(AEDs)用药种类及脑电图(EEG)异常率两组差异具有统计学意义( $P<0.05$ );③Logistic回归显示:病程、发作频率及AEDs多药治疗是癫痫患者认知功能障碍的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 病程、发作频率及AEDs多药治疗是癫痫患者认知功能障碍的独立危险因素。

**【关键词】** 癫痫; 认知功能障碍; 危险因素

## Analysis of risk factors for cognitive dysfunction in patients with epilepsy

QIN Jin<sup>1</sup>, LUO Xiaomei<sup>1</sup>, LI Haoyang<sup>1</sup>, LI Jimeng<sup>1</sup>, WEI Shili<sup>1</sup>, ZHANG Qing<sup>2</sup>

1. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

2. Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Corresponding author: ZHANG Qing, Email: nxzhangqing@aliyun.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the risk factors of cognitive dysfunction in patients with epilepsy, and provide evidence for clinical prevention and treatment. **Methods** During the period from January 1, 2018 to January 31, 2019, 101 patients with epilepsy who were admitted to the epilepsy specialist clinic of the General Hospital of Ningxia Medical University were included in this study. The cognitive function of the patients was evaluated by the Mini-mental State Examination (MMSE) scale and patients were divided into cognitive impairment group and normal cognitive function group according to the MMSE. Single factor and logistic regression analysis were used to find the differences of influencing factors between the two groups. **Results** ① There were 27 cases of cognitive dysfunction in 101 patients with epilepsy, the incidence of cognitive impairment was 26.7%; ② Univariate analysis showed that the course of disease, frequency of seizures, seizure forms, anti-epileptic drugs (AEDs) and abnormal rate of electroencephalogram (EEG) existed significant differences between the two groups ( $P<0.05$ ). ③ Logistic regression showed that course of disease, frequency of seizures and AEDs multidrug therapy were independent risk factors for cognitive dysfunction in patients with epilepsy ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Course of disease, frequency of seizures and AEDs multidrug therapy are independent risk factors for cognitive dysfunction in patients with epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Cognitive dysfunction; Risk factor

癫痫是由于脑部神经元异常过度放电而引起的中枢神经系统功能失常的一组慢性脑部疾病。癫痫患者常伴有不同程度的认知功能障碍,据文献报道,认知功能障碍的发生率约为30%~40%<sup>[1]</sup>。

癫痫患者认知功能障碍主要表现为记忆力减退、注意力以及精神运动速度下降,甚至可引起智力低下<sup>[2]</sup>,严重影响患者的生活质量。癫痫患者认知功能障碍的影响因素众多,国内外研究虽尚未得出一致结论,但大量研究显示与癫痫本身、癫痫共患病、治疗因素和社会心理因素等方面密切相关<sup>[3,4]</sup>。本研究收集宁夏地区癫痫患者的临床资料,并采用简易精神状态检查(Mini-mental state examination,

DOI: 10.7507/2096-0247.20190030

基金项目:国家自然科学基金(81271443);宁夏颅脑疾病重点实验室开放课题资助(XY201513)

通信作者:张庆, Email: nxzhangqing@aliyun.com



MMSE)量表评估癫痫患者的认知功能,探索癫痫患者发生认知功能障碍的危险因素,以期对癫痫患者认知功能障碍的早期防治提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月 1 日—2019 年 1 月 31 日期间就诊于宁夏医科大学总医院癫痫专科门诊的癫痫患者作为研究对象。本研究通过医院伦理委员会批准(批准号:2018-290),所有研究对象均签署知情同意书。

纳入标准 ① 根据 1981 年国际抗癫痫联盟(ILAE)制定的癫痫诊断及发作分类诊断标准,经临床表现和脑电图(EEG)确诊为癫痫,且均行颅脑断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)检查;② 定义 MMSE 量表得分:文化程度为文盲者<17 分,小学者<20 分和中学及以上文化者<24 分为认知功能障碍;③ 年龄 14~60 岁;④ 神志清楚,能够合作;⑤ 受试者或监护人知情同意。认知功能障碍组纳入标准:符合上述纳入标准且认知功能障碍者。认知功能正常组为符合上述纳入标准且认知功能正常者。

排除标准 ① 症状性癫痫;② 有严重脑器质性疾病;③ 既往无脑血管病、脑外伤、颅内感染及占位病史、颅脑 CT/MRI 提示脑梗死及脑发育不良等;④ 既往无严重躯体疾病和精神疾病史;⑤ 既往无精神活性物质滥用史;⑥ 最近一次癫痫发作距离认知功能测评时间<1 周;⑦ 有其他可能影响认知功能的疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 试验分组** 采用 MMSE 量表评估符合入组标准的癫痫患者的认知功能,根据 MMSE 测评结果,将研究对象分为认知功能障碍组和认知功能正常组。

**1.2.2 癫痫患者的资料收集** 收集研究对象的一般资料和临床资料,包括患者姓名、性别、年龄、婚姻状况、职业、居住地、受教育年限及程度、发病年龄、病程、发病至首次就诊时间、发病至首次使用 AEDs 时间、发作类型、发作频率、AEDs 使用情况、个人史、家族史、EEG 及颅脑 CT 或 MRI 等。

**1.2.3 神经心理学测评** 采用 MMSE 量表对研究对象的认知功能进行测评,评估时间距离最近一次癫痫发作时间 $\geq 1$ 周;研究人员为经过从事医学心理专职人员培训的临床医生,能够熟练掌握 MMSE 量表的使用。该量表包含的认知领域和分值分别

为:总分 30 分,时间定向力 5 分,地点定向力 5 分,即刻记忆 3 分,注意力和计算力 5 分,短程记忆 3 分,物体命名 2 分,语言复述 1 分,阅读理解 1 分,语言理解 3 分,言语表达 1 分,视空间能力 1 分。MMSE 量表评估认知功能需结合研究对象的受教育程度,文盲者<17 分、小学者<20 分和中学及以上文化者<24 分为认知功能障碍,且得分越低认知功能越差<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料呈正态性分布,用均数 $\pm$ 标准差表示,采用 *t* 检验;若呈偏态分布,用中位数(M)及四分位数间距(P25, P75)表示,采用非参数检验。计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验或 *R* $\times$ *C* 列表,并采用单因素和 Logistic 回归分析癫痫患者认知功能障碍的危险因素。以 *P* 值<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癫痫患者的一般资料

研究共纳入符合入组标准的癫痫患者 101 例,男 42 例,女 59 例;年龄 14~57 岁,平均 24.0(19.0, 30.0)(偏态分布资料)岁。其中认知功能障碍组 27 例,认知功能正常组 74 例。两组在性别、年龄、婚姻状况、受教育程度、职业及居住地方面相比较无统计学差异,一般资料相互匹配(*P*>0.05),见表 1。

### 2.2 癫痫患者认知功能障碍的单因素分析

认知功能障碍组和认知功能正常组在病程、发作频率、发作形式、AEDs 用药种类及 EEG 异常率方面比较差异有统计学意义(*P*<0.05),发病年龄、发作持续时间、发作类型、两组发病至首次就诊时间、发病至首次使用 AEDs 时间、热性惊厥(Febrile seizures, FS)史、癫痫家族史和神疾病家族史比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

### 2.3 癫痫患者认知功能障碍的 Logistic 回归分析

将单因素分析有统计学意义的因素纳入 Logistic 回归,以癫痫患者认知功能障碍为因变量,病程、发作频率、发作形式(种)、AEDs 用药种类及 EEG 异常率为自变量,结果表明病程、发作频率及 AEDs 多药治疗是癫痫患者认知功能障碍的危险因素(*P*<0.05),见表 3。其回归方程式为  $\text{Logit}(p) = -5.453 + 0.083 X_1 + 1.857 X_2 + 1.291 X_4$ 。

### 2.4 两组 MMSE 量表测试

101 例入组的癫痫患者中认知功能障碍 27 例,认知功能障碍的发生率为 26.7%。认知功能障碍组



MMSE 总分、时间定向力、地点定向力、计算力及注意力、短程记忆、语言复述、语言理解、言语表达及视空间能力评分低于认知功能正常组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组在即刻记忆、物体命名及阅读理解能力方面的比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4, 图 1、2。

### 3 讨论

癫痫患者常伴有认知功能障碍, 本研究中癫痫患者认知障碍的发生率为 26.7% (27/101), 稍低于文献报道的发生率<sup>[1]</sup>, 研究显示 MMSE 对于轻度认知功能障碍 (Mild cognitive impairment, MCI) 识别的敏感度和特异度低于蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 量表<sup>[6]</sup>, 因而对于 MCI、MMSE 量表识别作用可能有限, 本研究中癫痫患者认知功能障碍的发生率稍低于文献报道。

本研究单因素分析及 Logistics 回归分析显示病程、发作频率及 AEDs 多药治疗是癫痫合并认知功能障碍的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。该研究中认知功能障碍组平均病程长于认知功能正常组, 病程越长的癫痫患者认知功能损害越明显。Cheung 等<sup>[7]</sup>对 23 例颞叶癫痫患者研究也发现, 病程越长的癫痫患者记忆功能损害越严重。癫痫频繁发作也是认知功能损害的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 与 Singh 等<sup>[3]</sup>

研究结果也相符合, 可能机制为癫痫发作期的低氧血症、酸中毒及痫样放电损害神经元的代谢和结构, 因此癫痫发作越频繁对认知功能损害越大<sup>[8]</sup>。此外, 有研究结果显示使用 AEDs 种类越多对认知功能损害越大, AEDs 多药治疗是认知功能障碍的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 既往研究也表明 AEDs 多药治疗可以引起认知功能损害<sup>[9, 10]</sup>。Witt 等<sup>[11]</sup>对 834 例癫痫患者的认知功能与 AEDs 使用数量进行研究分析, 发现两者呈负相关, 且 AEDs 多药治疗对癫痫患者的执行能力损害明显。

本研究中认知功能障碍组的平均发病年龄低于认知功能正常组, 但两组相比无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 但普遍认为发病年龄越早, 癫痫患者认知功能障碍越严重<sup>[12]</sup>, Berl 等<sup>[13]</sup>研究发现癫痫患儿发病年龄越早运动速度越慢, Vasconcellos 等<sup>[14]</sup>研究也表明癫痫发病越早, 癫痫患者的智力越差。与以往研究不一致的可能原是癫痫好发于青少年和老年, 我们纳入了部分中年发病的癫痫患者, 抵消了两组间发病年龄的差距。单因素分析显示发作持续时间并非认知障碍的危险因素 ( $P > 0.05$ ), 与多数研究不相符合, 既往研究显示癫痫发作持续时间是影响认知功能的重要因素, 癫痫发作持续时间越长对认知功能的损害大<sup>[15, 16]</sup>, 考虑原因为部分癫痫患者最近一次癫痫发作距离信息采集时间较长, 因而

表 1 认知功能障碍组和认知正常组一般资料

Tab.1 General information of the cognitive impairment group and the cognitive normal group

项目 Item	认知功能障碍组 Cognitive dysfunction group (n=27)	认知功能正常组 Cognitive normal group (n=74)	t/c <sup>2</sup> /Z	P 值
性别 Gender			1.60	0.256
男 Male	14 (51.9%)	28 (37.8%)		
女 Female	13 (48.1%)	46 (62.2%)		
年龄 (岁) Age (Year)	25.0 (19.0, 43.0)	23.5 (19.0, 28.3)	-1.475	0.14
婚姻状况 Marriage				
已婚 Married	11 (40.7%)	29 (39.2%)	0.02	1.00
未婚 Unmarried	16 (59.3%)	45 (60.8%)		
受教育年 ( $\bar{x} \pm s$ , 年) Education (Year)	10.48±3.26	11.66±3.36	1.576	0.118
职业 Occupation			3.934	0.14
脑力 Intellectual labour	11 (40.7%)	51 (68.9%)		
体力 Physical labour	6 (22.2%)	16 (21.6%)		
无业 None	10 (37.1%)	7 (9.5%)		
居住 Residence			0.101	0.751
城市 Urban	13 (48.1%)	33 (44.6%)		
农村 Rural	14 (51.9%)	41 (55.4%)		

表 2 认知功能障碍组和认知正常组临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between the cognitive impairment group and the cognitive normal group

项目 Item	认知功能障碍组 Cognitive dysfunction group (n=27)	认知功能正常组 Cognitive normal group (n=74)	$\chi^2/Z$	P 值
发病年龄 (岁) Age at onset (Year)	14.0 (7.0, 26.0)	12.0 (14.5, 21.4)	-0.861	0.389
病程 (年) Disease course (Year)	12.0 (6.0, 16.0)	5.5 (2.0, 11.3)	-3.332	0.001
发作频率 Seizure frequency				
$\geq 1$ 次/年 $\geq 1$ time/year	25 (92.6%)	48 (64.9%)	7.590	0.006
$\geq 1$ 年未发作 $\geq 1$ year without seizure	2 ( 7.4%)	26 (35.1%)		
发作持续时间 (分钟) Seizure duration (minute)	1.5 (1.0, 3.0)	1.5 (1.0, 2.0)	-1.091	0.275
发作形式 (种) Seizure forms			5.143	0.023
1	15 (55.6%)	58 (78.4%)		
2	12 (44.4%)	16 (21.6%)		
发作类型 Seizure types			2.180	0.336
部分性发作 Partial seizure	15 (38.5%)	29 (32.2%)		
全面性发作 Generalized seizures	19 (48.7%)	55 (61.1%)		
部分性发作继发全面性发作 Secondarily generalized seizures	5 (12.8%)	6 ( 6.7%)		
现 AEDs 用药种类 (种) Types of current AEDs (species)			20.325	0.000
1	5 (18.5%)	47 (63.5%)		
2	19 (70.4%)	18 (24.3%)		
3	3 (11.1%)	4 ( 5.4%)		
起病至首次就诊时间 Time from onset to first visit			0.984	0.321
$\geq 1$ 年就诊 $\geq 1$ year visit	7 (25.9%)	11 (14.9%)		
1 年内就诊 Visit within 1 year	20 (74.1%)	63 (85.1%)		
起病至首次使用 AEDs 时间 Time from onset of to first use of AEDs			3.548	0.060
$\geq 1$ 年用药 $\geq 1$ year take medicine	11 (40.7%)	15 (20.2%)		
1 年内用药 Take medicine within 1 year	16 (59.3%)	54 (73.0%)		
EEG			4.342	0.037
正常 Normal	9 (33.3%)	9 (33.3%)		
异常 Abnormal	18 (66.7%)	18 (66.7%)		
FS 史 History of febrile seizures			0.247	0.620
有 Yes	2 ( 7.4%)	2 ( 7.4%)		
无 No	25 (92.6%)	25 (92.6%)		
癫痫家族史 Family history of epilepsy			0.041	0.839
有 Yes	4 (14.8%)	8 (10.8%)		
无 No	23 (85.2%)	66 (89.2%)		
精神疾病家族史 Family history of mental illness			0.029	0.866
有 Yes	2 ( 7.4%)	3 ( 4.1%)		
无 No	25 (92.6%)	71 (95.9%)		

对癫痫发作持续时间记忆不够准确，存在回忆倚倚。此外，发作类型也对于认知功能无显著影响 ( $P>0.05$ )，而既往研究认为不同的癫痫发作类型对于认知损害的程度不同，全面性发作对认知功能的损害最严重，其次为部分性发作<sup>[17]</sup>，考虑原因为纳入的部分研究对象有 2 种发作类型，因而这部分研究对象可能会干扰发作类型对认知功能影响的比较。

癫痫患者的及时就诊及使用 AEDs 对改善患者认知功能有重要影响，本研究中发病至首次就诊时间和发病至首次使用 AEDs 用药时间均无统计学意义 ( $P>0.05$ )，原因与样本量转小有关。FS 史及癫痫家族史均为癫痫发病的危险因素，研究认为 FS 时脑组织缺氧，反复 FS 可以引起认知功能损害<sup>[18]</sup>，但本研究中 FS 史、精神疾病家族史和癫痫家族史由于样本例数过少，均未得出统计学意义 ( $P>0.05$ )。

单因素分析显示发作形式和 EEG 异常对认知功能有影响。本研究中认知功能障碍组 2 种发作形式的发生率高于认知功能正常组 (44.4% vs. 21.6%，

$P<0.05$ )。既往研究认为癫痫发作形式不同对认知域损害部位和程度不同，全面性发作对认知功能的损害最严重，主要影响癫痫患者的执行功能，其次为部分性发作，因此发作形式越多对认知功能损害也越大<sup>[17,19]</sup>。本结果中认知功能障碍组 EEG 异常率高于认知功能正常组 (66.7% vs. 43.2%)，且两组异常 EEG 主要表现为痫样放电，痫样放电可能通过干扰神经元的代谢和信息传递而损害认知功能，Lv 等<sup>[20]</sup>对 67 例癫痫患者 EEG 结果分析，发现痫样放电的频率超过 10% 后，认知功能损害与痫样放电密切相关，但 Logistic 回归显示上述两个指标并非危险因素，考虑在纳入 Logistic 回归后受到其他因素干扰而无统计学意义。

不同部位的致痫灶对认知域功能损害不同，枕叶癫痫主要引起注意力、记忆力下降，额叶癫痫主要损害计划及执行能力，而颞叶癫痫则主要表现为记忆力减退<sup>[21]</sup>。本研究采用 MMSE 评估两组认知功能，癫痫患者合并认知功能障碍主要表现为时间

表 3 癫痫患者认知功能障碍危险因素的 Logistic 回归分析

Tab.3 Logistic regression analysis of risk factors for cognitive dysfunction in epilepsy patients

纳入因素 Risk factors	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
病程 Disease course ( $X_1$ )	0.083	0.037	5.088	0.024	1.087	(1.011, 1.168)
发作频率 Seizure frequency ( $X_2$ )	1.857	0.831	5.214	0.022	6.404	(1.301, 31.524)
发作形式 Seizure forms ( $X_3$ )	0.872	0.570	2.339	0.126	2.391	(0.782, 7.307)
AEDs 用药种类 Types of AEDs ( $X_4$ )	1.291	0.430	9.000	0.003	3.636	(1.564, 8.453)
EEG 异常率 ( $X_5$ ) EEG abnormal rate	1.137	0.602	3.563	0.059	3.116	(0.957, 10.14)

表 4 认知功能障碍组和认知功能正常组 MMSE 量表测试结果比较

Tab.4 comparison of MMSE test results between the cognitive impairment group and the cognitive function normal group

项目 Items	认知功能障碍组 Cognitive dysfunction group ( $n=27$ )	认知功能正常组 Cognitive normal group ( $n=74$ )	Z	对照组 ( $n=74$ )
总分 Total scores	23.0 (21.0, 24.0)	28.0 (27.0, 29.0)	-7.608	<0.00*
时间定向力 Time orientation	4.0 ( 4.0, 5.0)	5.0 ( 5.0, 5.0)	-4.909	<0.00*
地点定向力 Location orientation	5.0 ( 4.0, 5.0)	5.0 ( 5.0, 5.0)	-3.466	0.001*
即刻记忆 Immediate memory	3.0 ( 3.0, 3.0)	3.0 ( 3.0, 3.0)	-1.309	0.190
计算力和注意力 Computational power and attention	2.0 ( 1.0, 3.0)	4.5 ( 4.0, 5.0)	-6.000	<0.00*
短程记忆 Short-range memory	2.0 ( 0.0, 2.0)	3.0 ( 3.0, 3.0)	-6.700	<0.00*
物体命名 The object naming	2.0 ( 2.0, 2.0)	2.0 ( 2.0, 2.0)	0.000	1.000
语言复述 Language retelling	1.0 ( 1.0, 1.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	-2.268	0.023*
阅读理解 Reading comprehension	1.0 ( 1.0, 1.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	0.000	1.000
语言理解 Language understanding	3.0 ( 2.0, 3.0)	3.0 ( 3.0, 3.0)	-2.633	0.008*
言语表达 Speech expression	0.0 ( 0.0, 1.0)	1.0 ( 0.0, 1.0)	-2.438	0.015*
视空间能力 Visual space ability	1.0 ( 0.0, 1.0)	1.0 ( 1.0, 1.0)	-2.915	0.004*

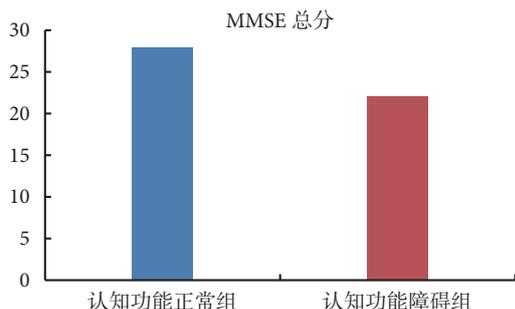


图1 认知功能正常组和认知功能障碍组 MMSE 总分比较

Fig.1 Comparison of MMSE total scores between the cognitive function normal group and the cognitive impairment group

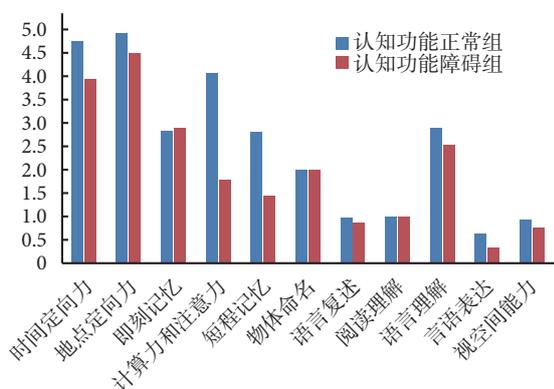


图2 认知功能正常组和认知功能障碍组 MMSE 各子项分值的比较

Fig.2 Comparison of the subitem scores of MMSE between the cognitive function normal group and the cognitive impairment group

和地点定向力、计算力和注意力、短程记忆、语言理解和视空间能力受损严重,其次为语言复述及言语表达受损。本研究存在一定局限性,为回顾性研究,较前瞻性研究易产生选择偏倚和回忆偏倚。其次,为单中心研究,存在着地区偏倚;同时研究对象样本量小,因而在进行统计学分析时可能存在误差。

综上所述,病程、发作频率及 AEDs 多药治疗是癫痫患者认知功能障碍的独立危险因素。癫痫患者合并认知功能障碍的认知域受损广泛,因此,临床医生应提高对癫痫合并认知功能障碍的认识并采取早期预防,以减少癫痫患者认知功能障碍的发生。

参考文献

- 徐沛, 苏佩清, 颜丙春. 癫痫合并认知功能障碍的研究及治疗进展. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(2): 216-219.
- Nehra A, Tripathi M, Bhatia R, et al. Is epilepsy a cause of cognitive decline in developing brain. *Activitas Nervosa Superior*, 2013,

- 55(3): 112-117.
- Singh H, Ghacibeh GA. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 158-162.
- Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(2): 106.
- 陈万红, 杨昉, 戴征, 等. 情绪健康和生活方式对癫痫后轻微认知功能障碍的影响. *医学研究生学报*, 2017, 30(4): 384-388.
- Chen C, Dong YH, Merchant R, et al. The Montreal cognitive assessment (MoCA) is superior to the mini-mental state examination (MMSE) in detecting patient's with moderate cognitive impairment, no-dementia (CIND) and at high risk of dementia. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): S240-S241.
- Cheung M, Chan AS, Chan Y, et al. Effects of illness duration on memory processing of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(8): 1320-1328.
- Ghacibeh GA, Fields C. Interictal epileptiform activity and autism. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 158-162.
- White JR, Walczak TS, Marino SE, et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology*, 2010, 75(6): 513-518.
- Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(2): 182-187.
- Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(11): 1954-1959.
- Cormack F, Cross JH, Isaacs E, et al. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 201-204.
- Berl M, Terwilliger V, Scheller A, et al. Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(6): 833-840.
- Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S, et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia*, 2001, 42(2): 268-274.
- Gulati S, Yoganathan S, Chakrabarty B. Epilepsy, cognition and behavior. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(10): 1056-1062.
- Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(Suppl 2): 25-38.
- Ashjzadeh N, Yadollahikhales G, Ayoobzadehshirazi A, et al. Comparison of the health-related quality of life between epileptic patients with partial and generalized seizure. *Iran J Neurol*, 2014, 13(2): 94-100.
- Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures. *BMJ*, 2015: 351.
- Fuentes A, Smith ML. Patterns of verbal learning and memory in children with intractable temporal lobe or frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 53(2): 58-65.
- Lv Y, Wang Z, Cui L, et al. Cognitive correlates of interictal epileptiform discharges in adult patients with epilepsy in China. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(1): 205-210.
- Stoub TR, Chicharro AV, Grote CL, et al. Disconnection of hippocampal networks contributes to memory dysfunction in individuals with temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 2019, 29(5): 451-457.

## • 论 著 •

## 神经导航联合超声切除伴发癫痫的脑胶质瘤

郭韬<sup>1</sup>, 郭非<sup>2</sup>, 刘倩薇<sup>1</sup>

1. 河北省人民医院 神经外科 (石家庄 050051)

2. 河北医科大学第二医院 康复科 (石家庄 050000)

**【摘要】 目的** 探讨神经导航联合术中超声在切除伴发癫痫的脑胶质瘤中的临床应用。**方法** 回顾性分析 2012 年 6 月 30 日—2014 年 6 月 30 日期间在河北省人民医院神经外科行神经导航联合术中超声辅助下手术治疗的 47 例伴发癫痫的脑胶质瘤患者临床资料, 对比分析手术前后胶质瘤切除程度及癫痫的控制情况。**结果** 依照神经导航设计范围切除肿瘤后, 行术中超声检查, 发现 18 例有残余肿瘤, 需再次切除。经术后病理验证, 再次切除的部分均存在肿瘤细胞。术后 47 例患者无血肿、感染、偏瘫。术后 48 h 复查核磁共振 (MRI) 显示肿瘤全切除 34 例, 大部切除 13 例。术后 1 年评估癫痫控制情况, Engel's I 级 17 例, Engel's II 级 20 例, Engel's III 级 10 例。在保护神经功能的同时切除肿瘤、控制癫痫发作, 临床效果显著。**结论** 神经导航有助于术前定位病灶和脑功能区以及设计手术入路, 术中指引病灶和功能区的位置和边界; 术中超声具有无创、可重复、实时检查等诸多优势, 实现最大程度切除胶质瘤及致痫灶, 降低患者术后神经功能障碍的发生率。

**【关键词】** 神经导航; 术中超声; 胶质瘤; 癫痫; 手术

## Neuronavigation combined with intraoperative ultrasound in the resection of gliomas with epilepsy

GUO Tao<sup>1</sup>, GUO Fei<sup>2</sup>, LIU Qianwei<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2. Department of Rehabilitation, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: GUO Tao, Email: 8888guotao@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of neuronavigation combined with intraoperative ultrasound in the resection of glioma with epilepsy. **Methods** To review and analyze the clinical data of 47 glioma patients with epilepsy treated by intraoperative ultrasound-assisted neuronavigation during the period from June 30, 2012 to June 30, 2014, and to compare and analyze the extent of glioma resection and the control of epilepsy before and after surgery. **Results** All the patients had no hematoma, infection or hemiplegia. MRI was reviewed 48 hours after surgery and MRI showed complete resection in 34 cases and subtotal resection in 13 cases. One year after the operation, the seizure control was evaluated. Engel's class I, 17 cases, Engel's class II, 20 cases, Engel's class III, 10 cases. When the nerve function is protected, the tumor is removed and the epileptic seizure is controlled, and the clinical effect is remarkable. **Conclusions** Neuronavigation is helpful to locate the lesion and brain functional area and design the surgical approach before surgery, and to guide the location and boundary of the lesion and functional area during surgery. Intraoperative ultrasound has many advantages such as noninvasive, repeatable and real-time examination. Neuronavigation combined with intraoperative ultrasound can achieve maximum resection of gliomas and epileptogenic foci and reduce the incidence of postoperative neurological dysfunction in patients.

**【Key words】** Neuronavigation; Intraoperative ultrasound; Glioma; Epilepsy; Operation

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤, 很多患者因伴发癫痫就诊。伴发癫痫的脑胶质瘤首要

治疗方法是手术切除。但术中常存在肿瘤边界不清、与重要功能区或致痫灶关系密切难以切除等问题。本研究回顾性分析了 2012 年 6 月 30 日—2014 年 6 月 30 日期间于河北省人民医院神经外科行手术切除的 47 例伴发癫痫的脑胶质瘤患者临床资料, 对神经导航联合术中超声在切除伴发癫痫的

DOI: 10.7507/2096-0247.20190031

基金项目: 河北省科技计划项目 (162777209), 河北省医学科学研究课题 (20190021)

通信作者: 郭韬, Email: 8888guotao@sina.com



脑胶质瘤中的应用价值, 并进行总结分析, 为相关疾病的外科手术治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2012 年 6 月 30 日—2014 年 6 月 30 日在河北省人民医院神经外科行手术治疗的脑胶质瘤伴发癫痫患者 47 例。其中男 31 例, 女 16 例; 年龄 14~71 岁, 平均 (53.2±10.6) 岁。

### 1.2 临床表现

全部患者至少有 1 次癫痫发作史, 其中 29 例首发症状为癫痫。发作类型: 复杂部分性癫痫发作 11 例, 简单部分性发作 17 例, 全面性强直阵挛性发作 19 例。26 例伴头痛、眼底水肿, 13 例存在肢体麻木、无力症状, 4 例有视野缺损。14 例神经系统查体阴性。

### 1.3 影像学检查

全部患者均行断层扫描 (CT)、核磁共振 (MRI)、弥散张量成像 (DTI)、磁共振血管成像 (MRA) 检查。肿瘤位于额叶 23 例、颞叶 11 例、枕叶 4 例、顶叶 2 例、多脑叶 7 例。MRI 测量病灶直径 2.4~11.3 cm, 平均 (6.7±1.5) cm。

### 1.4 致痫灶定位

全部患者应用美国 Nicolet 64 导视频脑电 (VEEG) 监测系统, 按照国际 10/20 系统安置电极, 描记清醒、睡眠期脑电图 (EEG), 捕捉发作期 EEG 5~7 次, 根据发作间期和发作期异常放电, 结合发作期临床表现, 定位致痫灶。

全部患者应用脑磁图 (MEG) 检查。芬兰 Neuromeg 公司的 MEG-Segmentation 软件对脑 MRI 原始图像行三维重建, 获得脑三维立体图像。采用芬兰 Neuromeg 公司的 MEG-MRI Integration 软件将 MEG 所获得的脑功能信息与 MRI 获得的解剖结构图像进行叠加融合, 呈现脑功能图像 (图 1)。

### 1.5 手术方法

全部患者应用美国 Medtronic Stealth S7 手术导航系统。术前采集 CT、MRI、DTI、MRA、MEG 等信息, 术前神经导航勾画确定切除范围和功能区保护范围, 包括肿瘤、致痫灶、功能区、重要神经纤维、血管结构等 (图 2), 预设计手术入路。

患者常规开颅, 剪开硬膜, 按神经导航指引结合大脑皮层沟回解剖结构, 初步确定手术切除区域及手术入路。术中超声仪器选用 GE-Logiq 5 彩色多普勒超声仪, 随机配备 8c 凸阵术中专用探头, 探

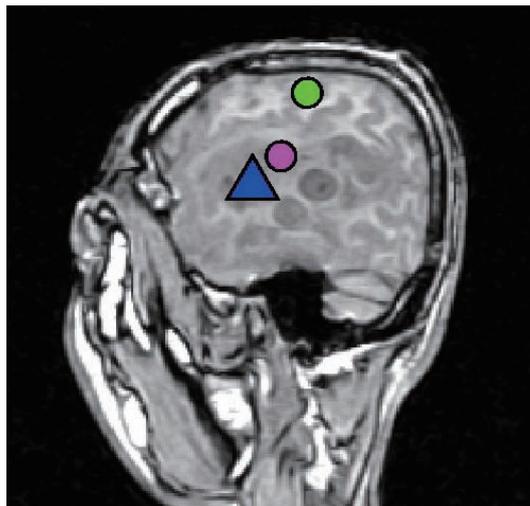


图 1 脑磁图左额颞胶质瘤

Fig.1 Magnetoencephalogram showed left frontotemporal glioma.

●: 躯体运动中枢; ▲: 听觉中枢; ●: 听觉性语言中枢  
●: somatomotor center; ▲: somatosensory center; ●: auditory language center.

头频率 5.0~10.0 MHz。超声探头上涂抹耦合剂, 外包无菌塑料保护套, 置于脑组织表面, 进行冠状、矢状、水平等多平面探测; 在导航的基础上进行超声观察血管、肿瘤情况, 再次确定手术入路及切除范围。

显微镜下按照手术计划切除肿瘤及致痫灶, 妥善止血清理术腔。术腔内注满生理盐水, 再次将超声探头置于术腔, 行超声扫描确定切除范围。如果发现异常声影需扩大切除范围者, 再次切除。再次切除后的组织单独留取病理标本, 以便术后验证并分析患者术中超声表现及定位意义。

患者行肿瘤切除术的同时行致痫灶切除, 肿瘤切除前后均在神经导航、术中超声技术指导下进行皮层 EEG 监测, 达到最大程度切除致痫灶。功能区监测到的异常放电灶, 行皮层热灼, 至异常放电消失为止。

## 2 结果

### 2.1 术中所见及病理

正常脑组织在术中超声表现为均匀的低回声区, 脑室及脑脊液表现为无回声区。术中超声监测胶质瘤直径 2.5~11.4 cm, 平均 (5.3±2.1) cm, 较术前 MRI 测量的体积稍大。低级别胶质瘤的术中超声表现为局限性稍高回声区, 边界清晰, 形态较为规整, 内部回声较为均匀, 瘤周轻度水肿, 部分伴

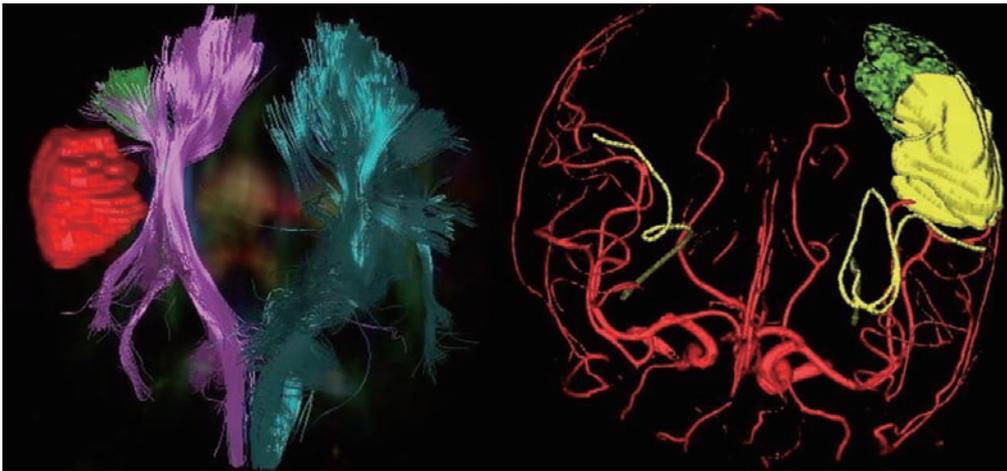


图2 神经导航融合图像显示右额颞胶质瘤，弥散张量成像提示右侧锥体束受损，磁共振血管成像显示血管推挤移位

Fig.2 Right frontotemporal glioma was shown in neuronavigation fusion images. Diffusion tensor imaging (DTI) showed right pyramidal tract damage, and magnetic resonance angiography (MRA) showed that the blood vessels were pushed and displaced

有点状强回声的钙化灶，后方多不伴有声影(图3)。高级别胶质瘤在术中超声表现为弥漫性高回声区，边界不清，形态多数不规则，内部常伴有低回声或无回声的坏死囊变区，瘤周水肿较为明显，肿瘤内部很少有钙化的强回声(图4)。

47例胶质瘤手术切除前均在神经导航的基础上进行了超声监测，发现其中9例胶质瘤的周边有大血管环绕或紧邻(图5)，因此调整了手术入路；9例患者均为高级别胶质瘤。依照神经导航设计范围切除肿瘤后，行术中超声检查，发现18例有残余肿瘤(图6)，需再次切除；其中低级别胶质瘤8例，高级别胶质瘤10例；残余肿瘤直径1.2~4.3 cm，平均(2.4±0.4) cm。经术后病理验证，再次切除的部分均存在肿瘤细胞。

全部患者术后均无血肿、感染、偏瘫、失语出现。术后48 h复查MRI，与术前肿瘤对比切除程度。MRI显示肿瘤全切34例，大部切除13例。术后病理报告示低级别胶质瘤36例，高级别胶质瘤11例。病理类型见表1。

## 2.2 肿瘤序贯治疗及随访

低级别胶质瘤显微镜下全切除患者，根据以下7个条件进行筛选：①星形细胞瘤；②肿瘤直径超过6 cm；③肿瘤过中线；④年龄>40岁；⑤KPS<70；⑥术前神经功能明显受损；⑦未发现1p19q联合缺失或IDH1/IDH2突变者。若满足3个条件及以上为高危，行术后辅助放疗。其余做定期复查，暂不做进一步治疗。低级别胶质瘤若术后有残留，行三维适形放疗，50 Gy/20次，5次/周。

高级别胶质瘤患者术后均辅助放化疗。胶质瘤边界外扩2 cm放疗40 Gy/20次，5次/周，同步配合小剂量替莫唑胺(TMZ)化疗，50 mg/(m<sup>2</sup>·d)，7 d/周。完成首程放射治疗计划后再次定位，区域缩野照射20 Gy/10次，5次/周，患者放疗终止28 d后，进行大剂量TMZ化疗，1 000 mg/(m<sup>2</sup>·d)，持续5 d，28 d为1个周期，共6个周期。化疗期间注意监测全血细胞计数(CBC)、肝、肾功能指标，及时对症处理。

47例患者获随访13~47个月，平均28.6个月。4例星形胶质细胞瘤Ⅳ级患者分别于治疗后7~21个月死亡。2例少突胶质细胞瘤、6例星形胶质细胞瘤Ⅲ级患者于术后15~29个月肿瘤复发，再次手术切除；截止撰文之日星形胶质细胞瘤Ⅲ级患者死亡3例。其余患者肿瘤控制良好，未见肿瘤复发征象。

## 2.3 癫痫治疗评估

全部患者术后规律服用抗癫痫药物(AEDs)，定期复查VEEG、血药浓度、肝肾功能等检查。术后1年评估癫痫控制情况，Engel's I级17例，Engel's II级20例，Engel's III级10例。

## 3 讨论

胶质瘤是颅内最常见的恶性肿瘤，其治疗方式以手术为主、配合放化疗的综合治疗，肿瘤的切除程度是决定生存期的关键。而胶质瘤和正常脑组织分界不清，造成手术切除不彻底是复发率较高的重要因素。神经导航能对患者病变部位进行术前定位，可以此为参考准确找到并切除肿瘤，临床已

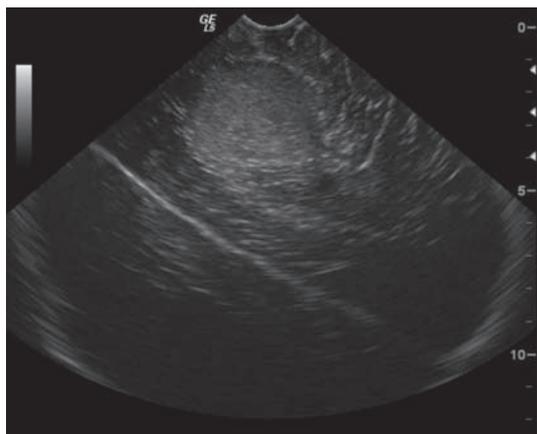


图3 超声显示低级别星形细胞瘤局限性稍高回声区，边界清晰，内部回声较均匀

Fig.3 Ultrasonography of low-grade astrocytoma showed low slightly hyperechoic areas with clear borders and homogeneous internal echoes



图4 超声显示胶质母细胞瘤弥漫性高回声区，边界不清，内部低回声坏死囊变区

Fig.4 Ultrasonography showed that glioblastoma was a diffuse hyperechoic area with unclear boundary, while the necrotic cystic area was hypoechoic

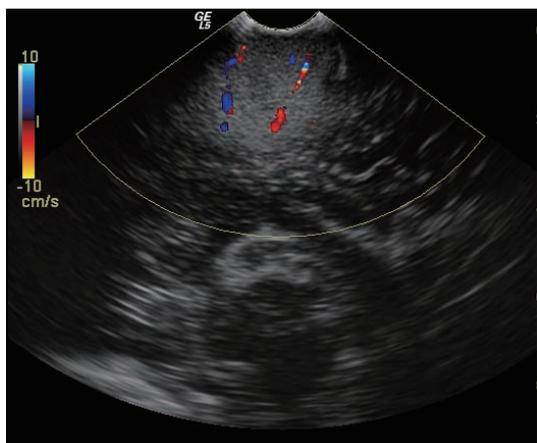


图5 超声显示胶质瘤周边包绕血管，需侧方位入路切除

Fig.5 Ultrasonography showed that the glioma was surrounded by blood vessels and lateral approach was needed to resect it

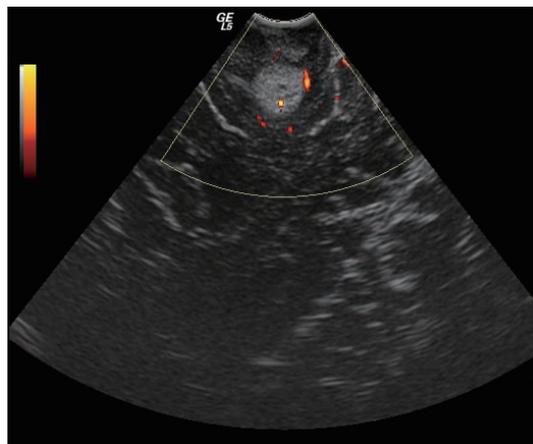


图6 术中超声显示切除术仍有少量残留，仍需进一步切除

Fig.6 Intraoperative Ultrasonography showed tumor residual, which needed further resection

经广泛应用。但由于术中脑脊液的丢失，脱水剂的应用，以及脑组织重力的影响等因素，往往容易造成脑组织结构移位，导致导航精确度下降。再者，部分胶质瘤术前 MRI 影像与正常脑组织分界不清，神经导航也容易出现偏差<sup>[1]</sup>。术中超声具有可反复扫查、实时定位的优点，能准确判断病灶的位置、病灶和手术切缘的关系以及病灶切除的范围，同时超声能够及时纠正脑组织移位的方向和距离，实时了解肿瘤内部及周边血管的走行情况，这些均是神经导航系统不能比拟的<sup>[2,3]</sup>。

本组 47 例胶质瘤患者术前在神经导航的基础上均进行了超声监测，确定胶质瘤的边界，以及与血管的毗邻关系，发现 9 例胶质瘤的内部或周边血

运丰富或毗邻重要血管，在术中超声实时引导下调整了手术入路，避免大血管及重要功能区的损伤。此 9 例胶质瘤患者术后病理均为高级别胶质瘤，原因可能是胶质瘤血管生成程度与肿瘤的恶性程度有关，级别越高的胶质瘤新生血管密度越大。瘤周水肿是胶质瘤的一大特征，高级别胶质瘤的水肿更为明显，对周围的脑组织压迫程度严重，更容易造成血管移位。MRI 对脑水肿与胶质瘤界限不易区分，易致水肿组织过度切除而带来不必要的损害。在超声的引导下可以区分脑组织水肿与胶质瘤。在保留神经功能的同时实施肿瘤根治术可提高临床治疗有效率<sup>[4]</sup>。

依照神经导航术前设计切除胶质瘤后，再行术中超声检查，发现胶质瘤恶性程度越高，对周围组

表1 病理类型  
Tab.1 Pathological pattern

类别 Category	分级 Classification	例数 Number of cases
星形胶质细胞瘤 Neuroastrocytoma	I级	15
	II级	12
	III级	7
	IV级	4
少突胶质细胞瘤 Oligodendroglioma	II级	6
胚胎发育不良性神经上皮瘤 Neuroepithelioma of dysplastic embryo	I级	2
血管中心性胶质瘤 Angiocentric glioma	I级	1

组织的浸润越严重,与周围正常组织的界限不清越明显,手术残留率明显较高<sup>[5,6]</sup>。通过术中超声对疑似残留的组织再次切除并送病理检查,大大提高了胶质瘤的全切率<sup>[5,7]</sup>。

但术中超声影像容易受操作者技巧、设备参数、术野情况等多种因素的影响,存在空间性、对比性差的缺点。相信随着更小、分辨率更高的探头出现,超声影像清晰度的提高,超声与神经导航、神经内镜、荧光显像等技术有效的结合,切除胶质瘤术中超声的应用将会更加完善<sup>[8-11]</sup>。

伴发癫痫的胶质瘤患者的手术,单纯切除肿瘤对于癫痫的控制是远远不够的,需要将致痫灶一并切除。有时致痫灶的切除对于癫痫患者来说比胶质瘤病灶的切除更为重要<sup>[12]</sup>。只有通过缜密的术前评估、明确致痫灶与胶质瘤的位置关系,切除胶质瘤并清除致痫灶,才能控制癫痫发作。通过扩大范围切除胶质瘤来治疗癫痫的方法是不正确的<sup>[13]</sup>。

MEG对癫痫患者术前语言、运动、感觉区精确定位评估具有重要价值,MEG指导功能区癫痫手术入路设计,与神经导航结合应用于手术,则既可显示胶质瘤位置,又可反映了癫痫灶和脑功能区<sup>[14]</sup>。神经导航系统与MEG图像资料进行融合,通过观察棒的指引,在实际解剖部位区显示功能图像,为避免术后出现语言、记忆、运动、感觉等神经功能障碍提供了重要信息<sup>[15-17]</sup>。

神经导航系统目前已由单纯解剖导航向功能导航方向发展,通过对CT、MRI、MEG等多种影像资料融合后的神经导航,可以在术前对脑肿瘤、致痫灶位置及邻近重要功能区进行准确定位,确定边界,合理规划手术切口及入路,避开重要功能结构<sup>[18-20]</sup>;术中联合超声能够实时定位示踪,实现最

大程度切除肿瘤及致痫灶,降低术后神经功能障碍的发生率。

#### 参考文献

- Coenen VA, Krings T, Weidemann J, *et al.* Sequential visualization of brain and fiber tract deformation during intracranial surgery with three-dimensional ultrasound: an approach to evaluate the effect of brain shift. *Neurosurgery*, 2005, 56(Suppl 1): 133-141; discussion: 133-141.
- Renner C, Lindner D, Schneider JP, *et al.* Evaluation of intraoperative ultrasound imaging in brain tumor resection: a prospective study. *Neurol Res*, 2005, 27(4): 351-357.
- Yamada H, Fujimatsu T, Suzuki H, *et al.* Surgical excision of left atrial myxoma shortly after cerebral embolism; report of a case. *Kyobu Geka*, 2015, 68(3): 221-223.
- Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, *et al.* Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*, 2002, 50(4): 804-812; discussion: 812.
- Coburger J, Merkel A, Scherer M, *et al.* Low-grade glioma surgery in intraoperative magnetic resonance imaging I: results of a multicenter retrospective assessment of the german study group for intraoperative magnetic resonance imaging. *Neuro Surgery*, 2016, 78(6): 775-786.
- Kanno S, Tomizawa A, Hiura T, *et al.* Inhibitory effects of naringenin on tumor growth in human cancer cell lines and sarcoma S-180-implanted mice. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(3): 527-530.
- Woydt M, Perez J, Meixensberger J, *et al.* Intra-operative colour-duplex-sonography in the surgical management of cerebral AV-malformations. *Acta Neurochir (Wien)*, 1998, 140(7): 689-698.
- Ba JL, Jandial R, Nesbit A, *et al.* Current and emerging treatments for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*, 2015, 29(4): 250-257.
- 葛亚娟, 杨磊, 高军喜, 等. 术中超声造影定量分析在诊断不同级别胶质瘤瘤体及瘤周水肿的临床价值. *中国超声医学杂志*, 2015, 3(31): 193-196.
- 贺焱, 何文, 杜丽娟, 等. 术中超声造影评价脑胶质瘤病理分级及瘤周水肿. *中华超声影像学杂志*, 2011, 12(20): 1036-1039.
- 王佳, 段云友, 刘禧, 等. 术中超声引导脑胶质瘤手术对患者生存时间的评价. *中华超声影像学杂志*, 2013, 11(22): 941-944.
- 郭韬, 刘倩薇, 陈尧, 等. 脑磁图联合弥散张量成像在常规磁共振成像阴性的额叶局灶性皮质发育不良术前评估中的应用价值. *中国全科医学*, 2015, 18(6): 729-732.
- 杨卓, 王新军, 杨如意. 胶质瘤相关性癫痫术后疗效及影响因素分析. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(4): 220-224.
- 郭韬, 梁传栋, 吴玉锦, 等. 脑磁图联合DTI对大脑半球萎缩继发癫痫患者术前功能区评估的价值. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(9): 919-924.
- Sommer B, Roessler K, Rampp S, *et al.* Magnetoencephalography-guided surgery in frontal lobe epilepsy using neuronavigation and intraoperative MR imaging. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 26-36.
- Pellegrino G, Hedrich T, Chowdhury RA, *et al.* Investigation of subdural electrode displacement in invasive epilepsy surgery workup using neuronavigation and intraoperative MRI. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(1): 218-231.

- 17 Kishima H, Kato A, Oshino S, *et al.* Navigation-assisted trans-inferotemporal cortex selective amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy: preserving the temporal stem. *Neurol Res*, 2017, 39(3): 223-230.
- 18 Sang S, Wanggou S, Wang Z, *et al.* Clinical long-term follow-up evaluation of functional neuronavigation in adult cerebral gliomas. *World Neurosurg*, 2018, 119: e262-e271.
- 19 Souza VH, Matsuda RH, Peres ASC, *et al.* Development and characterization of the Invesalius navigator software for navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*, 2018, 309: 109-120.
- 20 Pinggera D, Kerschbaumer J, Bauer M, *et al.* Accuracy validation of neuronavigation comparing headholder-based system with head-mounted array-a cadaveric study. *World Neurosurg*, 2018, 120: e313-e317.

• 论 著 •

# 海马硬化型颞叶癫痫的外科治疗 ——附 42 例报告



王焕明, 胡飞, 陈俊, 熊玉波, 杨崇阳, 陈阳, 杨艳萍

武汉脑科医院·长江航运总医院 神经外科 (武汉 430010)

**【摘要】** 目的 探讨海马硬化型颞叶癫痫的临床特点及手术治疗的疗效。方法 收集 2012 年 1 月—2018 年 12 月于武汉脑科医院行前颞叶切除术治疗的 42 例海马硬化型颞叶癫痫患者, 其中男 30 例, 女 12 例, 年龄 9~60 岁, 病程 3~10 年, 临床表现为复杂部分性发作 18 例, 部分性发作继发全身性发作 4 例, 全身强直-阵挛性发作 20 例。结合患者的临床表现、核磁共振检查和视频脑电图 (VEEG) 监测结果, 对所有患者行前颞叶切除术 (包括大部分海马和杏仁核)。结果 所有患者术后病理检查均证实海马硬化的诊断, 术后随访 1 年以上, 38 例癫痫无发作, 4 例术后较术前显著改善。结论 对于存在海马硬化的颞叶癫痫患者, 如果 VEEG 监测提示同侧颞叶痫样放电, 则可以考虑行该侧前颞叶切除术 (包括大部分海马和杏仁核), 且术后疗效也较满意。

**【关键词】** 海马硬化; 颞叶癫痫; 手术

## Surgical treatment for the temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: report of 42 cases

WANG Huanming, HU Fei, CHEN Jun, XIONG YuBo, YANG Congyang, CHEN Yang, YANG Yanping

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

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

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical features and surgical treatment effects of the temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Methods** Forty two patients diagnosed as temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and underwent protemporal lobectomy in Wuhan Brain Hospital from Jan. 2012 to Dec. 2018 were collected, which included 30 males and 12 females, with the age between 9 to 60 years. Their disease duration ranged from 3 to 10 years. The clinical manifestations showed complex partial seizure in 18 cases, partial-secondary -generalized seizure in 4 cases, and generalized tonic-clonic seizure in 20 cases. Based on their results of clinical manifestations, combined with MRI and VEEG results, all the patients underwent anterior temporal lobectomy (including the most parts of the hippocampus and amygdala). **Results** The postoperative pathology confirmed the diagnosis of hippocampal sclerosis. The follow-up of more than 1 year showed seizure-free in 38 cases, and significant improvement in 4 cases. **Conclusions** To the patients of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, anterior temporal lobectomy should be performed (including the most parts of the hippocampus and amygdala) if the VEEG monitoring results show that there are epileptic discharges in the ipsilateral temporal lobe. And the postoperative curative result is satisfactory.

**【Key words】** Hippocampal sclerosis; Temporal lobe epilepsy; Operation

颞叶癫痫是指颞叶原发性病理改变引起的癫痫, 常见原因有海马硬化、肿瘤、海绵状血管瘤、血管畸形、蛛网膜囊肿和皮层发育不良等<sup>[1]</sup>。颞叶癫痫的治疗以手术治疗为最佳选择, 收集 2012 年 1 月—

2018 年 12 月于武汉脑科医院行前颞叶切除术 (包括大部分海马及杏仁核) 的 42 例海马硬化型颞叶癫痫患者临床资料, 术后随访至少 1 年 (平均 2.6 年) 疗效满意, 现分析报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

本组 42 例, 男 30 例, 女 12 例; 年龄 9~60

DOI: 10.7507/2096-0247.20190032

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研基金 (WJ2019M036), 长江航务管理局科研基金 (201710016)

通信作者: 王焕明, Email: 1808381741@qq.com



岁,平均 26.4 岁。病程 3 ~ 10 年,平均 5.4 年。

### 1.2 临床表现

42 例患者中,临床表现为复杂部分性发作 18 例,包括幻听 6 例,恐惧感 4 例,发作时自言自语、手不自主摸索 8 例;部分性发作继发全身性发作 4 例;全身强直-阵挛性发作 20 例。10 例患者发作前有先兆,表现为头痛、头晕或胃内有气体上升感。病因:脑炎脑膜炎 9 例、高热 6 例、颅脑外伤 2 例,余 25 例未发现明确病因。所有患者均经过 2 年以上正规内科抗癫痫药物 (AEDs) 治疗,癫痫控制效果不佳,每月癫痫发作均在 4 次以上,且严重影响患者的生活和学习。

### 1.3 影像学检查

所有患者术前均行断层扫描 (CT) 和核磁共振 (MRI) 检查,CT 检查均提示无明显异常。MRI 检查除了进行常规的 T1WI 和 T2WI 序列扫描外 (图 1),另外加行 FLAIR 序列扫描 (图 2) 和双侧海马 MRS 检查 (图 3、4),均诊断为海马硬化,其中左侧海马硬化 16 例,右侧海马硬化 26 例。海马硬化 MRI 诊断标准包括:T1WI 显示海马体积缩小、侧脑室颞角扩大、海马区 T2WI 高信号以及 FLAIR 序列高信号,以及 MRS 检查提示一侧海马  $NAA/(Cr+Cho) < 0.71$  或者双侧海马  $NAA/(Cr+Cho)$  差值  $> 10\%$ 。

### 1.4 脑电图检查

所有患者术前均行常规脑电图 (EEG) 和视频脑电图 (VEEG) 监测,常规 EEG 结果提示中度异常 39 例,重度异常 3 例,但均未能明确定位致痫灶。24 h VEEG 监测提示左颞异常放电 16 例,右颞异常放电 26 例。

### 1.5 手术方法

结合患者的临床表现、MRI 检查和 VEEG 监测结果,对所有患者行前颞叶切除术 (包括大部分海马和杏仁核),均在术中皮层电极 (图 5) 和深部电极 EEG (图 6) 监测下进行。手术均在全麻下进行,当患者麻醉满意后,取仰卧位,头转向健侧并略低位固定于头架上。采用改良翼点入路切口,咬除部分颞鳞及蝶骨嵴外 1/3 达中颅窝底,使骨窗下缘低至中颅窝底,以蝶骨嵴为中心瓣状剪开硬膜,临时将硬膜悬吊于骨缘的骨膜上后,先行颞叶皮层 (颞上、中、下回) EEG 监测和深部电极 (海马、杏仁核) EEG 监测,然后切除前颞叶 (左侧 4.5 ~ 5.0 cm, 右侧 5 ~ 6 cm), 最后切除大部分海马和杏仁核 (图 7、8), 切除完毕后再复查术中 EEG, 若发现仍有异常放电,则辅以皮层热灼术,直至监测无明显异常放电为止。术腔彻底止血后严密缝合硬膜,骨瓣还纳



图 1 MRI T1WI 轴位  
Fig.1 MRI T1WI axial plane

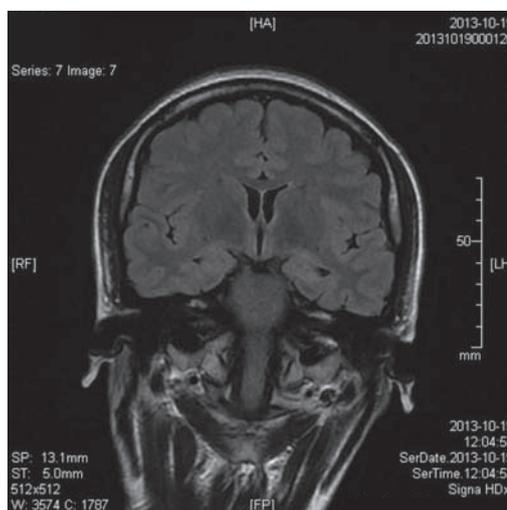


图 2 MRI FLAIR 冠状位  
Fig.2 MRI FLAIR coronal plane



图 3 左海马 MRS 测量  
Fig.3 MRS measurement of left hippocampus

固定，逐层缝合头皮各层，置硬膜外引流一根，术毕标本送病理检查。

## 2 结果

### 2.1 术中情况

所有患者术中皮层电极 EEG 和深部电极 EEG 均发现颞叶皮层和海马、杏仁核有异常放电，在行前颞叶切除(包括大部分海马和杏仁核)术后，有 10 例复查皮层电极 EEG 仍提示有少许异常放电，予手术侧术腔周围皮层热灼后，直至异常放电消失，波幅明显下降，仅见部分慢波发放。

### 2.2 术后结果

42 例患者术后均出现发热，但经过抗炎、腰椎穿刺及对症支持治疗后渐好转。所有患者术后均无明显功能障碍。

所有患者术后 6~8 h 均复查 CT，术后 1 年复查 MRI(图 9、10)，均提示前颞叶切除术后改变。所有患者术后两周行常规 EEG 复查，均见手术侧有慢波改变。术后病理检查发现，颞叶皮层、海马和杏仁核神经元显著减少、广泛萎缩、嗜酸性改变，胶质细胞弥漫增生，有卫星现象。

### 2.3 随访结果

所有患者进行 1 年以上的门诊随访，平均随访时间 2.6 年。42 例患者坚持继续服用 AEDs，有 8 例癫痫无发作，AEDs 为卡马西平、丙戊酸钠、奥卡西平或(和)苯巴比妥钠等；4 例术后较术前显著改善，仅偶有癫痫发作，且发作频率和发作程度均较术前明显减轻。所有患者术后均能正常学习和生活。

## 3 讨论

颞叶癫痫占药物难治性癫痫的 60%~80%，其中 60%~90% 可通过手术治疗<sup>[2]</sup>。海马硬化是难治性颞叶癫痫最常见的病理学类型，典型可见海马结构的神经细胞脱失和胶质细胞增生，其病理特征主要是 CA1、CA3 区和齿状回颗粒细胞层神经元丢失和胶质细胞增生，CA1 区最敏感，而 CA2 区一般不受累<sup>[3]</sup>。统计显示海马硬化占颞叶癫痫手术病例的 60%~80% 以上，其中 90% 的患者可以通过前颞叶切除术达到良好的疗效<sup>[4]</sup>。

颞叶癫痫有其特征性临床表现<sup>[5]</sup>：① 癫痫发作的起始和结束均较缓慢，持续时间常>1 min；② 常常有植物神经或精神先兆，发作时常表现为行动停顿、凝视、口消化道自动症等；③ 与额叶癫痫的突发突止和过度运动自动症形成鲜明对比，对

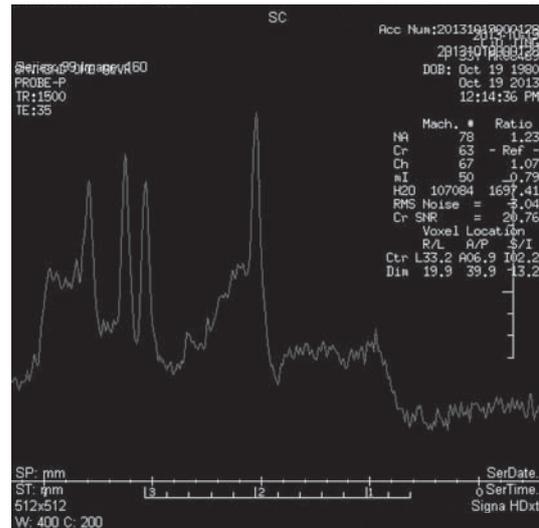


图 4 NAA/(Cr+Cho)=0.56

Fig.4 NAA/(Cr+Cho)=0.56

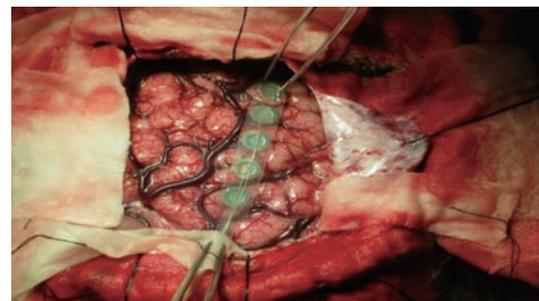


图 5 术中皮层脑电图监测

Fig.5 ECoG monitoring

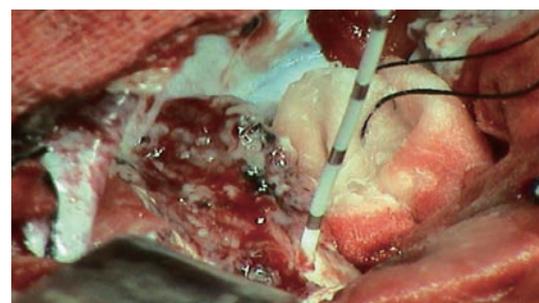


图 6 术中深部电极脑电图监测

Fig.6 Depth electrode EEG monitoring

致痫灶的定位有较大参考价值。本组 10 例患者发作前有先兆表现，如头痛、头晕或胃内有气体上升感，强烈提示致痫灶位于颞叶。

常规 MRI 检查难治性颞叶癫痫患者通常应用的扫描序列包括 T1WI、T2WI、FLAIR 和 3D 容积采集序列<sup>[6]</sup>。在诊断海马硬化方面，FLAIR 序列较 T2WI 更为准确，主要是由于 FLAIR 序列影像可获得比 T2WI 更重的 T2 加权像，同时抑制了海马周围的脑脊液信号，提高了海马与周围信号的对比，

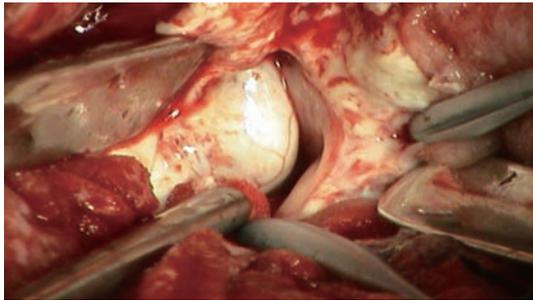


图7 术中见海马硬化

Fig.7 Hippocampal sclerosis exhibiting during operation

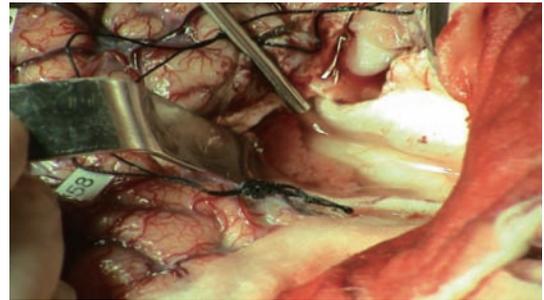


图8 前颞叶切除术后

Fig.8 After ATL

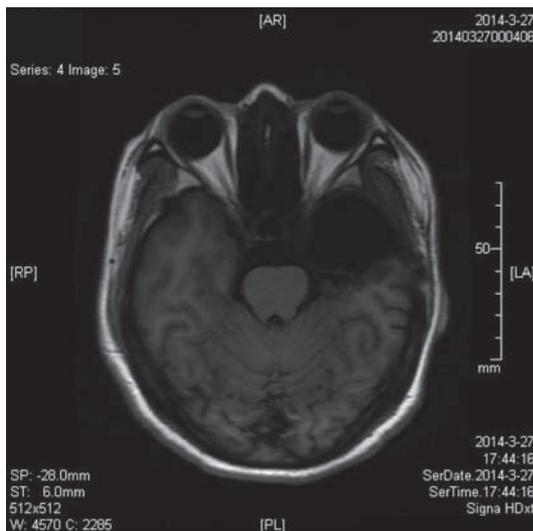


图9 前颞叶切除术后 MRI T1WI 轴位

Fig.9 MRI T1WI axial plane after ATL

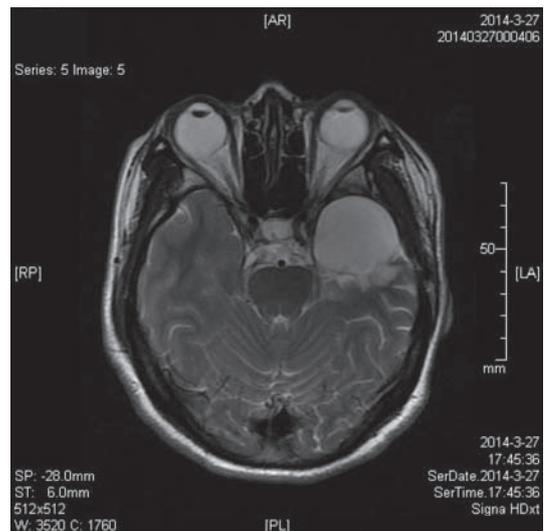


图10 前颞叶切除术后 MRI T2WI 轴位

Fig.10 MRI T2WI axial plane after ATL

易于显示海马硬化信号的增高，因此结合 T2WI 序列能够提高海马硬化诊断的敏感性和准确性<sup>[7]</sup>。

海马硬化 MRI 诊断标准包括：T1WI 显示海马体积缩小、侧脑室颞角扩大、海马区 T2WI 高信号以及 FLAIR 序列高信号。海马硬化最常见的 MRI 表现是海马萎缩和 T2WI 海马信号增高，目前已经证实海马的体积可反映神经元的数量，因此海马萎缩是神经元丢失在 MRI 的反映。其他研究也表明<sup>[8]</sup>，海马体积缩小、T2WI 信号弥漫性增高是海马硬化萎缩的直接征象，与病变严重程度、致痫灶在颞叶的部位有关；前颞叶萎缩和颞角、环池增宽是海马硬化的辅助征象。海马头部浅沟消失也是诊断海马硬化的一个可靠征象，有报道称海马头部浅沟消失对海马硬化诊断的敏感度为 88.9%，特异度为 100%，结合患侧海马有萎缩性改变和 T2WI 信号增高，可肯定海马硬化的诊断<sup>[9]</sup>。

磁共振波谱 (Magnetic resonance spectroscopy, MRS) 是近年来应用于癫痫定位诊断的新技术，在中枢神经系统主要测定 NAA、Cho 和 Cr 三种化学

成分。NAA 反映神经元数量，Cr 和 Cho 则主要反映胶质细胞数量。海马硬化主要病理改变为海马神经元细胞减少伴不同程度胶质增生。故其主要 MRS 表现为 NAA 峰降低和 Cr、Cho 峰升高<sup>[10]</sup>。目前国内外均以 NAA/(Cr+Cho) 值作为诊断标准，因 NAA/(Cr+Cho) 正常值国内尚无统一标准，一般将对照组 NAA/(Cr+Cho) 平均值下限 (0.68) 作为病变组 NAA/(Cr+Cho) 值降低的诊断标准，将双侧 NAA/(Cr+Cho) 差值 >10% 作为判断病变组 NAA/(Cr+Cho) 值降低严重侧的诊断标准<sup>[11]</sup>。本组 42 例患者行 MRI 检查时除了进行常规的 T1WI 和 T2WI 序列扫描外，另外加行 FLAIR 序列扫描和 MRS，均诊断为海马硬化，其中左侧海马硬化 16 例，右侧海马硬化 26 例。

如果 MRI 提示有一侧海马硬化，同时 VEEG 又发现有同侧颞叶痫样放电，则强烈提示该侧颞叶为致痫灶，若在显微镜下行该侧前颞叶切除，就能使癫痫发作得到满意控制。本组 42 例患者行 MRI 均诊断为海马硬化，同时 24h VEEG 监测也提示放

电在海马硬化的同侧颞叶,故我们对这组患者行前颞叶切除术(包括大部分海马和杏仁核),术中皮层电极和深部电极脑电图监测也证实异常放电的存在,术后病理也提示为海马硬化,术后随访1年以上,结果发现38例癫痫发作完全消失,4例术后较术前显著改善,手术疗效满意。这与国内外的研究基本类似,但远期效果尚待进一步观察。高翔等<sup>[12]</sup>对15例颞叶癫痫并考虑海马硬化的病例实施选择性海马杏仁核切除,结果全部病例术中在皮质 EEG 及深部 EEG 均发现颞叶内侧痫样放电,手术切除硬化海马后癫痫得到有效控制,术后患者神经心理检查正常。段宝奇等<sup>[13]</sup>对26例海马硬化型颞叶癫痫患者术后的癫痫发作和韦氏智力量表进行回顾性分析,结果在26例患者中 Engel I 级 20 例, II 级 4 例, III 级 2 例,且总智商和操作智商均优于术前,而 Engel I 级的患者的总智商、操作智商和言语智商优于其他患者,提示手术治疗海马硬化型颞叶癫痫有助于控制癫痫发作和改善认知功能。钱海燕等<sup>[14]</sup>采用 Meta 分析比较了前颞叶切除和选择性海马杏仁核切除治疗海马硬化性颞叶内侧癫痫疗效,其中行前颞叶切除 200 例,术后 Engle I 级者 156 例;选择性海马杏仁核 299 例,术后 Engle I 级者 222 例,提示前颞叶切除和选择性海马杏仁核切除在治疗海马硬化性颞叶内侧癫痫疗效相近。董芳艳等<sup>[15]</sup>对13例内侧颞叶海马癫痫患者实施了前颞叶、海马、杏仁核切除手术,在最长2年的随访期内,显效10例,好转3例,提示只要海马硬化型颞叶癫痫选择病例恰当、诊断明确就可以实施标准前颞叶、海马、杏仁核切除术,这是目前治疗颞叶内侧癫痫的理想选择。

总之,对于存在海马硬化的颞叶癫痫患者,如果同时 EEG 又发现有同侧颞叶痫样放电,则可以考虑行该侧前颞叶切除术(包括大部分海马和杏仁核),手术必须在术中皮层电极和深部电极 EEG 监测下进行,且术后疗效也较满意,因此值得积极稳

妥地开展。

#### 参考文献

- 1 Fernando C, William HT, Benjamin HB, *et al.* Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2016, 136: 985-1014.
- 2 Boling WW. Surgical considerations of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Sci*, 2018, 8(2): 22-35.
- 3 Thom M. Review: hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(5): 520-543.
- 4 Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev*, 2014, 37(3): 389-405.
- 5 谭启富,李龄,吴承远. 癫痫外科学(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2012, 102-105.
- 6 姜保东. 海马硬化的MRI研究进展. *医学影像学杂志*, 2008, 18(9): 1076-1080.
- 7 Briellmann RS, Pell GS, Wellard RM, *et al.* MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5T and potential of 3T. *Epileptic Disord*, 2003, 5(1): 3-20.
- 8 Briellmann RS, Kalnins RM, Berkovic SF, *et al.* Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy T2-weighted signal change reflects dentate gliosis. *Neurology*, 2002, 58(2): 265-271.
- 9 Ana MG, Juan FO. Diagnosis of mesial temporal sclerosis: sensitivity, specificity and predictive values of the quantitative analysis of magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol*, 2018, 31(1): 50-59.
- 10 Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, *et al.* Spectroscopic evidence of hippocampal abnormalities in neocortical epilepsy. *Eur J Neurol*, 2006, 13(2): 256-260.
- 11 Susanne GM, Kenneth DL, Joyce S, *et al.* Spectroscopic metabolic abnormalities in mTLE with and without MRI evidence for mesial temporal sclerosis using hippocampal short-TE MRSI. *Epilepsia*, 2003, 44(7): 977-980.
- 12 高翔,江澄川,洪震,等. 海马硬化与颞叶癫痫的关系. *上海医科大学学报*, 2000, 27(2): 115-116.
- 13 段宝奇,傅传经,高觉民,等. 探讨手术对海马硬化型颞叶癫痫的疗效. *中国继续医学教育*, 2017, 8(23): 95-97.
- 14 钱海燕,马羽,许尚臣,等. 前颞叶切除术与选择性海马杏仁核切除术治疗海马硬化性颞叶内侧癫痫疗效比较. *山东医药*, 2011, 51(46): 84-85.
- 15 董艳芳,张春阳,梅小龙,等. 海马硬化型癫痫的手术治疗. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(1): 82-83.

# 天浆牛黄散对匹罗卡品大鼠癫痫模型的影响



苑斌<sup>1</sup>, 卜美玲<sup>1</sup>, 田佳钰<sup>2</sup>, 张蕾<sup>1</sup>, 孙永安<sup>2</sup>

1. 菏泽医学专科学校附属医院 神经内科 (菏泽 274000)

2. 北京大学第一医院 神经科 (北京 100000)

**【摘要】** 目的 观察天浆牛黄散对匹罗卡品大鼠癫痫模型认知、癫痫发作、海马结构的影响。方法 SD大鼠40只,随机分为4组( $n=10$ ),分别为空白对照组(A组)和3个匹罗卡品大鼠癫痫模型组,模型组按照不同的处理方式分为:天浆牛黄散治疗组(B组)、丙戊酸钠组(C组)和模型对照组(D组)。观察第7、14、21 d大鼠癫痫发作情况、脑电图监测大鼠放电次数、认知能力;大鼠处死后行脑组织病理切片检测,观察海马CA1区神经元损伤。结果 B组与C组大鼠癫痫自发性发作次数、持续时间、每分钟平均放电次数均无统计学差异( $P>0.05$ );D组与B、C组相比,发作次数增多、持续时间增长、放电次数增多,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );A组大鼠无癫痫发作。大鼠在认知能力方面,A、B与C组比较均无统计学差异( $P>0.05$ ),D组与A、B、C组相比,认知能力较差( $P<0.05$ );大鼠海马区CA1区存活细胞数,B、C与D组相比有明显改善( $P<0.05$ );与A组相比3个实验组海马CA1区存活细胞显著降低( $P<0.05$ )。结论 天浆牛黄散能减少匹罗卡品大鼠癫痫模型的癫痫发作、改善认知、有效减轻癫痫发作和海马CA1区神经元的损伤。

**【关键词】** 天浆牛黄散;匹罗卡品;癫痫模型;认知功能;大鼠

## Effects of Tianjiang Niu Huang powder on the epileptic model of pilocarpine rats

YUAN Bin<sup>1</sup>, BU Meiling<sup>1</sup>, TIAN Jiayu<sup>2</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, SUN Yongan<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, HeZe Medical College affiliated hospital, Heze 274000, China

2. Department of Neurology, The First Hospital of Beijing University, Beijing 100000, China

Corresponding author: BU Meiling, Email: 18653088558@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of Tianjiang Niu Huang Powder on cognition, seizure and hippocampal formation in epileptic model of pilocarpine rats. **Methods** Forty SD rats were selected in this study. They were randomly divided into four groups (each group  $n=10$ ), including a blank control group (group A) and three pilocarpine epilepsy model groups. The model groups were divided into Tianjiang Niu Huang Powder treatment Group (group B), Sodium valproate (group C) and model control group (group D) according to the different processing methods. The seizures number of discharges in the EEG monitor, cognitive ability were observed on the 7th, 14th and 21st day, The pathological sections of the brain and the neuronal damage in the hippocampal CA1 area were observed after the rats were sacrificed. **Results** There was no significant difference in the number of spontaneous episodes, duration, and average number of discharges per minute between group B and group C ( $P>0.05$ ). Compared with groups B and C, group D increased the number of episodes and increased duration. The number of discharges increased, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Group A had no seizures. There were no significant differences in cognitive ability between groups A, B and C ( $P>0.05$ ). Compared with group A, B and C, group D had poor cognitive ability ( $P<0.05$ ). The number of surviving cells in the hippocampus CA1 region was significantly improved compared with the D group ( $P<0.05$ ). Compared with the A group, the viable cells in the hippocampal CA1 region of the three experimental groups were significantly lower ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Tianjiang Niu Huang Powder can reduce seizures, improve cognition and effectively alleviate neuronal damage in hippocampal CA1 neurons in rats with epilepsy.

**【Key words】** Tianjiang Niu Huang Powder; Pilocarpine; Epileptic mode; Cognitive ability; Rats

癫痫是一种常见的神经系统慢性疾病,在我国每年发病率约23/10万左右<sup>[1]</sup>。癫痫具有病因多样性、反复发作、症状复杂等特点,根据不同的临床



表现大致分为全面强直-阵挛发作、单纯部分发作、复杂部分发作、失神发作、癫痫持续状态等类型。目前治疗以口服抗癫痫药物(AEDs)为主,长期使用AEDs将产生药物不良反应。

天浆牛黄散是由天浆子、人工牛黄、郁金、白帆、天竺黄、朱砂组成。天浆子和牛黄为君药,是最有特色的成分,具有熄风止痉、解毒消肿的功效,起到至关重要的作用。

丙戊酸钠为各大指南推荐的单药治疗癫痫的一线用药,疗效确切<sup>[2]</sup>。我们以天浆牛黄散药方为基础,比较其与丙戊酸钠对匹罗卡品大鼠癫痫模型的影响,为天浆牛黄散的开发和扩大应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品和仪器

天浆牛黄散自行配制:每份以天浆子30颗、人工牛黄5g、郁金30g、白帆15g、天竺黄20g、朱砂5g的比例称取,研磨成粉末,配制成0.1g/mL的溶液。

氯化锂、匹罗卡品(杭州大阳化工有限公司);生理盐水、东莨菪碱为本实验室配制;水合氯醛(北京市旭东化工厂);多聚甲醛(济南翱翔化工有限公司);无水乙醇、二甲苯(山东茂军化工科技有限公司);放大器、脑电图(EEG)记录仪(北京大阳公司);Morris水迷宫;光电显微镜(奥林巴斯中国有限公司)。

### 1.2 实验动物及造模方法

健康雄性成年SD大鼠,体重150~200g,购自武汉大学实验动物中心。给予自由进食及饮水,维持12h光照/黑夜昼夜节律。该实验获得菏泽医学专科学校附属医院医学伦理委员会批准。

采用氯化锂-匹罗卡品制作慢性癫痫大鼠模型<sup>[3]</sup>。首先按照127.17mg/kg的剂量对大鼠进行氯化锂腹腔注射,18h后按照1mg/kg的剂量对其腹腔注射东莨菪碱(0.25mg/kg),30min后按照10mg/kg的剂量腹腔注射匹罗卡品(浓度7.5g/L);重复5次,若5次之后仍未成功,则换用另一只大鼠重新制作,共成功造模实验大鼠30只。

造模成功检测标准:大鼠发作情况按照Racine评价标准进行评估<sup>[4]</sup>。0级为大鼠表现正常,无异常发生;I级为大鼠耳朵和面部均发生轻微抽搐;II级为大鼠出现轻微的肌阵挛现象;III级为大鼠肌阵挛现象加重,尾巴强直,无法正常走路;IV级为肌阵挛现象非常显著;V级为大鼠全身出现强直的状态、阵挛现象严重,部分大鼠出现

跌倒;VI级为大鼠出现癫痫持续状态(Status epilepticus, SE),即连续癫痫发作状态在30min以上;VII级为大鼠死亡。大鼠出现IV级以上的症状并逐渐平复之后,对其进行细致观察,并行EEG检测,如果出现痫样放电的现象,则评定造模成功。

### 1.3 实验分组

SD大鼠40只,随机分为4组( $n=10$ );各组均为每日三次灌胃,共3周。

空白对照组(A组)给予生理盐水1mL/kg/次的剂量灌胃。实验组3组造模后大鼠安定1h,分别以天浆牛黄散治疗组(B组)给予天浆牛黄散1mL/kg/次灌胃治疗;丙戊酸钠组(C组)给予丙戊酸钠5mg/kg/次灌胃治疗;实验对照组(D组)给予生理盐水1mL/kg/次灌胃。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 癫痫发作情况** 对大鼠实行24h视频监控,分别于第7、14、21d观察各组大鼠的癫痫自发性发作次数和持续时间。

**1.4.2 脑电图监测放电次数** 连接放大器及EEG记录仪,分别于第7、14、21d检测大鼠每分钟平均放电次数,每只大鼠记录30min。

**1.4.3 认知能力测评** 分别于第7、14、21d使用Morris水迷宫测试和穿梭箱试验测定大鼠的认知能力<sup>[5]</sup>。记录逃避潜伏期、主动回避次数、主动回避潜伏期。

**1.4.4 组织学观察大鼠海马CA1区神经元细胞数** 第22d每组随机选取5只大鼠用100g/L的水合三氯乙醛(10mL/kg)深度麻醉,心室灌注固定完后断头取脑,置入40g/L多聚甲醛,4℃固定72h。将组织块脱水石蜡包埋,在大脑视交叉与视乳头之间冠状取3mm厚组织块<sup>[6]</sup>,断面见白色纤维状物,即为海马,在石蜡切片机上连续冠状切片,厚度为5μm,切片放入40℃的蒸馏水中展开,然后用涂布100g/L多聚赖氨酸的清洁载玻片捞出,晾干后46℃烘烤2h备用。

**常规HE染色:**将切片置于光电显微镜下对各组大鼠海马CA1相同部位进行神经元细胞计数<sup>[7,8]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对实验数据进行统计分析。计量数据采用均值±标准差表示,组间比较用单因素方差分析;以 $P$ 值<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

40只SD大鼠造模过程中,均未发生感染或死亡,完成实验。

表 1 各实验组第 7、14、21 天大鼠癫痫自发性发作次数和发作持续时间 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Number of spontaneous seizures and duration of seizures in rats on days 7, 14, and 21 of each experimental group ( $\bar{x}\pm s$ )

天数 Day	组别 Group	B 组 B group	C 组 C group	D 组 D group
7	发作次数 SE times	5.0±1.633	4.6±1.265	13.3±2.312*
	发作持续时间 Continual time	24.2±2.573	24.9±1.912	35.8±3.584*
14	发作次数 SE times	4.6±1.265	3.8±1.398	14.5±2.068*
	发作持续时间 Continual time	18.2±2.3	16.8±2.201	37.9±3.213*
21	发作次数 SE times	3.8±1.033	3.2±1.229	15.4±2.011*
	发作持续时间 Continual time	13.0±2.211	12.9±1.912	42.5±3.629*

注: \*与 B 组或 C 组比较,  $P<0.05$

Note: \* Compared with group B and C,  $P<0.05$

表 2 各实验组第 7、14、21 天大鼠每分钟平均放电次数 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Average number of discharges per minute for rats on days 7, 14, and 21 of each experimental group ( $\bar{x}\pm s$ )

天数 Day	B 组 B group	C 组 C group	D 组 D group
7	131.3±13.59	140.4±15.86	298.3±20.38*
14	75.3±12.56	73.9±13.75	293.3±15.17*
21	34.8±11.66	39±11.72	289.9±18.66*

注: \*与 B 组或 C 组比较,  $P<0.05$

Note: \* Compared with group B and C,  $P<0.05$

### 2.1 大鼠癫痫发作情况

分别于第 7、14、21 d 检测大鼠癫痫自发性发作次数和持续时间, B 组与 C 组比较均无统计学差异 ( $P>0.05$ ), D 组与 B、C 组比较, 发作次数较多、持续时间且较长 ( $P<0.05$ ), 见表 1~3。

### 2.2 脑电图监测大鼠放电次数

第 7、14、21 d 监测各实验组大鼠每分钟平均放电次数, B 组与 C 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); D 组与 B、C 组比较, 放电次数明显较多 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 大鼠认知能力测评

第 7、14、21 d 监测大鼠认知能力, A、B 与 C 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), D 组与 A、B、C 组比较, 其认知能力较差 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 大鼠海马 CA1 区神经元组织学

A 组海马 CA1 区神经元呈带状分布, 细胞结构清晰、完整, 胞浆透明, 胞核呈圆形或椭圆形, 染色质分布均匀, 核仁清晰, 形态正常, 存活细胞数 ( $235.700\pm 11.126$ )/mm<sup>2</sup>。B、C 组与 D 组变性损伤的神经元失去正常结构, 胞体呈三角形, 胞质浓缩、深染, 核固缩, 核仁不明显, 比较有明显改善 ( $P<0.05$ ); 与 A 组相比 3 个实验组大鼠海马 CA1 区

存活细胞显著降低 ( $P<0.05$ ), 见表 4、图 1。

## 3 讨论

癫痫是神经系统常见的慢性疾病, 临床具有病程长且反复发作的特点, 现阶段对于癫痫的治疗主要包括内科、外科治疗及其他疗法, 而内科治疗是最主要方法<sup>[9]</sup>, 但成人癫痫患者有 25.3% 及儿童癫痫患者中 13.4% 会对 AEDs 产生耐药, 逐渐发展成顽固性癫痫<sup>[10]</sup>, 其治疗周期长, 用药的依从性较差, 并对认知功能造成不良影响, 引起记忆力下降等不良反应。

癫痫俗称“羊癫风”, 属于中医“痫证”范畴。《素问·至真要大论》指出“诸暴强直, 皆属于风”。认为其发病为七情失调、先天因素、六淫疫毒、脑窍外伤等, 致使脏腑受伤、风痰闭阻、痰火内盛、心肾亏虚, 造成神机受累、元神失控。

天浆牛黄散是一种纯中药配方, 其组成为: 天浆子 30 颗、人工牛黄 5 g、郁金 30 g、白帆 15 g、天竺黄 20 g、朱砂 5 g。方中天浆子、牛黄共为君药, 天浆子气味甘, 平, 无毒, 主治寒热结气, 盘毒鬼症, 小儿诸痫 (摘自《太平圣惠方》卷八十五)。人工牛黄, 味甘, 性凉, 归心、肝经, 主要功效为清热解毒, 化痰定惊。郁金, 味辛苦, 性凉, 归肝、心、肺经, 功能主治行气解郁、凉血破瘀、胸腹胁肋诸痛、失心癫狂。天竺黄, 味甘, 性寒, 归心、肝经, 具有清热豁痰、凉心定惊之功效。朱砂, 味甘, 性微寒, 归心经, 具有重镇安神、解毒的功效, 临床用于神志不安、心悸怔忡、失眠、惊痫等症。诸药合用, 共奏宁心安神止惊痫之功效。

天浆牛黄散因其抗癫痫作用显著, 不良反应少, 应用于临床多年, 成功治疗了很多癫痫患者, 为此我们选取大鼠为实验对象, 建立匹罗卡品癫痫

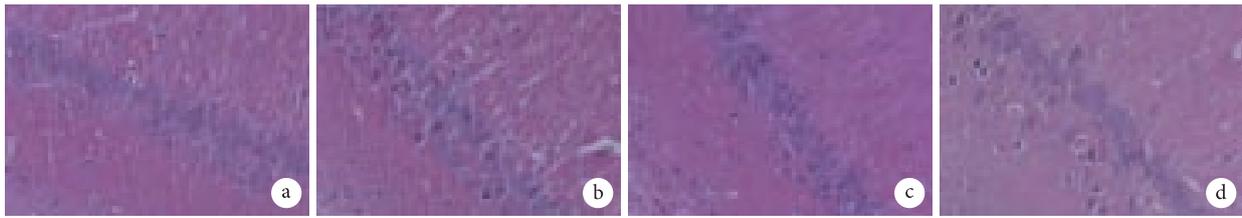


图1 各组大鼠脑组织海马 CA1 区神经元 ( HE \*200 )

Fig.1 Hippocampus CA1 region neurons in rats brain of four groups

a. A 组; b. B 组; c. C 组; d. D 组

a. group A; b. group B; c. group C; d. group D

表3 各组大鼠第7天的认知能力测评 (  $\bar{x}\pm s$  )

Tab.3 Evaluation of cognitive ability on the 7th day of each group of rats (  $\bar{x}\pm s$  )

天数 Day	组别 Group	逃避潜伏期 (秒) Scape latency (s)	主动回避次数 (次) Active avoidance (times)	主动回避潜伏期 (秒) Active avoidance latency (s)
7	A	1.833±0.1954	13.7±1.494	4.049±0.616
	B	1.990±0.1946	13.3±1.636	4.370±0.606
	C	1.982±0.2084	13.1±1.197	4.162±0.638
	D	3.700±0.1571*	8.7±1.494*	6.208±0.498*
14	A	1.828±0.356	13.5±1.958	3.954±0.601
	B	2.069±0.366	13.9±1.197	4.275±0.515
	C	2.018±0.372	13.7±1.337	4.059±0.587
	D	4.161±0.522*	8.1±1.370*	7.019±1.008*
21	A	1.881±0.320	14.6±1.717	3.776±0.424
	B	1.902±0.199	13.6±0.699	4.307±0.339
	C	1.955±0.345	13.7±0.949	4.103±0.529
	D	4.690±0.728*	7.4±1.265*	7.289±1.041*

注: \*与 A 组、B 组或 C 组比较,  $P<0.05$

Note: \* Compared with group A, B or C,  $P<0.05$

表4 各实验组大鼠海马区 CA1 区存活细胞数 (  $\bar{x}\pm s$  )

Tab.4 Number of viable cells in the hippocampal CA1 region of each experimental group (  $\bar{x}\pm s$  )

组别 Group	细胞数 (个/mm <sup>2</sup> ) Number of cells (number/mm <sup>2</sup> )
B	192.7±13.752
C	192.7±12.893
D	158.3± 8.982*

注: \*与 B 组和 C 组相比,  $P<0.05$

Note: \* Compared with group B and C,  $P<0.05$

模型。匹罗卡品诱导的癫痫模型与人类癫痫发作方式极为相似,是理想的动物癫痫模型<sup>[11]</sup>。该癫痫模型大鼠海马神经元会发生凋亡,且以  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元选择性凋亡为主<sup>[12,13]</sup>,  $\gamma$ -氨基丁酸能神经递质的传导对癫痫发作的神经元异常放电及癫痫模型的认知和学习记忆等有影响作用<sup>[14,15]</sup>,并在突触

递质的传递及突触的自身生长中占有重要位置<sup>[16]</sup>。氯化锂-匹罗卡品慢性癫痫模型具有制作简便、重复性好、诱发率高、受外界干扰小、癫痫发作持续时间长等优点,已经被广泛应用于药物基础实验。本研究成功造模,通过观察发现天浆牛黄散能减少癫痫发作的次数及持续时间,减少大鼠大脑放电次数,改善认知。我们还研究发现天浆牛黄散能减少实验大鼠海马区神经细胞的凋亡,与丙戊酸钠组大鼠比较,差异无统计学意义,为临床推广应用提供了实验依据。至于其抗癫痫的具体机制,可能与减少神经细胞凋亡有关,尚需进一步深入和大样本的研究。

参考文献

1 姚俐. 川芎嗪抗小鼠实验性癫痫的研究. 广州: 南方科技大学, 硕士学位论文, 2013.

- 2 洪震. 丙戊酸钠--癫痫治疗一线用药. 癫痫杂志, 2017, 3(3): 278-279.
- 3 Peng WF, Ding J, Li X, *et al.* N-methyl-d-aspartate receptor NR2B subunit involved in depression-like behaviours in lithium chloride-pilocarpine chronic rat epilepsy model. *Epilepsy Res*, 2016, 119: 77-85.
- 4 Pfammatter JA, Bergstorm RA, Wallace EP, *et al.* A predictive epilepsy index based on probabilistic classification of interictal spike waveforms. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207158.
- 5 Loddenkemper T, Talos DM, Cleary RT, *et al.* Subunit composition of glutamate and gamma-aminobutyric acid receptors in status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 605-615.
- 6 Ghadiri T, Sharifzadeh M, Khodagholi M, *et al.* A novel traumatic brain injury model for induction of mild brain injury in rats. *J Neurosci Methods*, 2014, 233: 18-27.
- 7 Wan J, Wan H, Yang R, *et al.* Protective effect of Dandong Injection combined with Naoxintong Capsule on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *J Ethnopharmacol*, 2018, 211: 348-357.
- 8 Tuor UI, Zhao Z, Barber PA, *et al.* Recurrent mild cerebral ischemia: enhanced brain injury following acute compared to subacute recurrence in the rat. *BWC Neurosci*, 2016, 17(1): 28.
- 9 Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, *et al.* Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav*, 69: 186-222.
- 10 Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, *et al.* Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacological Reviews*, 2016, 68(3): 563-602.
- 11 Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochem Res*, 2017, 42(7): 1873-1888.
- 12 Butler KM, Moody OA, Elisabeth S, *et al.* De novo variants in GABRA2 and GABRA5 alter receptor function and contribute to early-onset epilepsy. *Brain*, 2018, 141(8): 2392-2405.
- 13 Murase S. A new model for developmental neuronal death and excitatory/inhibitory balance in hippocampus. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 316-325.
- 14 Tse MT, Piantadosi PT, Floresco SB. Prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid transmission and cognitive function: drawing links to schizophrenia from preclinical research. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(11): 929-939.
- 15 Kang JQ. Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. *Epilepsy Res*, 2017, 137: 9-18.
- 16 Uchida T, Lossin C, Ihara Y, *et al.* Abnormal  $\gamma$ -aminobutyric acid neurotransmission in a *Kcnc2* model of early onset epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1430-1439.

## • 综述 •

# 精准医疗在难治性癫痫中的现状

胡笑月<sup>1,2</sup>, 汤继宏<sup>1</sup>, 华颖<sup>2</sup>

1. 苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215000)

2. 无锡市儿童医院 神经内科 (无锡 214000)

**【摘要】** 癫痫是常见的神经系统疾病, 其中高达 30% 的患者为药物难治性癫痫, 不仅给患者造成身心的危害, 也增加了社会、家庭的负担。而单纯依据临床特征和现行癫痫用药指南的给药方案, 难以获得满意的治疗效果。随着基因测序技术的发展, 越来越多的癫痫致病基因得以发现, 可以精确地帮助医生明确癫痫发生的机制, 辅助临床选择适合的个体化治疗方案, 把握治疗时机。

**【关键词】** 难治性癫痫; 基因检测; 精准治疗

癫痫是脑神经元过度放电引起的反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能疾病, 以儿童和青少年发病率较高。全世界大约有 4 000 ~ 5 000 万人患有癫痫<sup>[1]</sup>, 使其成为全球最常见的神经系统疾病之一, 尽管在过去几十年中, 可获得的抗癫痫药物 (AEDs) 数量增长一倍以上, 但仍有约 30% 的患者属于药物难治性癫痫, 比例与 40 年前 (1979 年) 相似<sup>[2]</sup>。这部分疾病不仅严重影响了患者的生理和心理健康, 经济费用方面也占到了癫痫总治疗费用的 80%<sup>[3]</sup>, 也是整个社会的主要健康问题之一。

难治性癫痫定义为: 经过至少两种一线 AEDs 正规治疗后无效 (血药浓度在有效范围), 并且至少观察 2 年, 仍然不能控制且每月至少发作 4 次以上, 严重影响患者日常生活, 并且无进行性中枢神经系统疾病或占位性病变<sup>[4]</sup>。在一定程度上, 难治性癫痫药物的治疗仍然是一个试错过程, 关于第一和第二选择药物的指南在很大程度上是基于当前的癫痫类型分类和脑电图 (EEG) 结果<sup>[5]</sup>。但随着对疾病认识的提高, 人们已经意识到病因是难治性癫痫患者治疗、预后和临床进程的主要决定因素。2017 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 的癫痫分类提出六大病因: 遗传性、结构性、感染性、免疫性、代谢性、未知病因。在仔细排除中枢神经系统感染和免疫性疾病、脑部结构异常、中毒和代谢等继发因素后, 有 50% 的患者无脑部器质性表现, 病因不明,

称为原发性癫痫, 一般认为由遗传因素控制。

## 1 癫痫与精准医学

随着近年来临床检测技术的进步, 特别是二代测序技术的发展, 癫痫的遗传基因突变的检出率已达到 30% ~ 40%。通过基因检测, 可以更精确的帮助医生确认癫痫, 尤其是单基因遗传性癫痫产生的原因, 从而实施正确、合理的治疗方案, 实现对癫痫疾病的精准治疗。

近年来, 癫痫遗传学和精准医学研究迎来日新月异的变化。2010 年美国国家卫生研究院主导的 Epi4K/Epi25 项目已完成 4 000 例癫痫性脑病的全外显子测序检测 (WES)<sup>[6]</sup>, 发现一些癫痫性脑病的新发致病性突变 (*SLC1A2*、*CACNA1A*、*DNM1*、*GNAO1* 等)<sup>[7-11]</sup>。

癫痫相关基因的数量在不断扩展, 这些进展不但为前期机制与功能研究带来了新的机遇, 也改善了当前 AEDs 的应用。众所周知, 难治性癫痫不仅多种药物治疗无效, 甚至药物的不良反应也十分严重, 尤其是应用不适宜的 AEDs, 还有可能加重癫痫发作或者是诱发新的癫痫类型<sup>[12]</sup>。

## 2 难治性癫痫的精准治疗

癫痫基因的突变机制不仅涉及离子通道功能障碍和神经递质调节, 还涉及结构基因、细胞信号转录等多重机制<sup>[13]</sup>。通过基因检测, 分析突变位点引起的相应的蛋白分子的功能改变, 可以辅助医师选择合适的治疗方案以及针对性药物, 同时规避有可能加重病情的药物, 提供治疗思路, 并把握治疗时机, 实现精准的靶向治疗。下面就近年来针对难

DOI: 10.7507/2096-0247.20190034

基金项目: 苏州市科技计划 (民生科技) 项目 (SS201866); 江苏省卫生健康委科技课题 (面上) (H2018010); 无锡市科教强卫工程医学青年人才基金 (QNRC021)

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzh@126.com



治性癫痫的特殊基因突变的精准治疗进行总结。

## 2.1 抗癫痫药物治疗

**2.1.1 电压门控离子通道基因突变与治疗** 婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet综合征)是钠离子通道基因突变引起的常见的难治性癫痫,其中 *SCN1A* 基因突变多为“功能失活性突变”,需要避免使用钠离子通道阻滞剂,如奥卡西平、卡马西平、拉莫三嗪<sup>[14]</sup>,而 *SCN2A*、*SCN8A* 突变为“功能获得性突变”,应用钠离子通道阻滞剂对癫痫控制有效<sup>[15,16]</sup>。结合受影响通道的表达模式,这些效应可以直观地转化为抑制性神经元(*SCN1A*)的放电减少或主要神经元(*SCN2A*)的兴奋性增强,从而解释癫痫的发生。然而,一些 *SCN2A* 突变也会显示出功能丧失<sup>[17]</sup>,需要更多的临床病例总结经验。婴儿游走性部分性癫痫是一种罕见的对常规 AEDs 反应欠佳的婴儿早期癫痫性脑病,最常见的病因是 *KCNT1* 基因突变,造成钾通道过度活跃功能突变,而作为 *KCNT1* 阻滞剂的抗心律失常药奎尼丁老药新用,被证实在此类遗传性癫痫中有治疗作用<sup>[18]</sup>。但有研究表明患者的差异效应,即那些在幼年接受治疗的患者与接受治疗的(年轻)成年人相比表现出更积极的反应<sup>[19,20]</sup>。今后的研究需要进一步探索这种差异产生的机制以及药物治疗的合适时间窗。有关钾离子通道变异的基因,如 *KCNQ* 基因的突变,可以引起家族性新生儿癫痫发作以及形式严重的早发性癫痫脑病,新型 AEDs 瑞替加滨在体外实验中表明可以修复癫痫突变基因 *KCNQ2* 离子通道的正常功能<sup>[21]</sup>。但因为成人在患者中出现的严重不良反应<sup>[22]</sup>,该药已从市场撤离,所幸目前仍有其他具有类似作用模式而不良反应更小的新药正在研发中。

**2.1.2 配体门控离子通道基因突变与治疗** 另一个精准医学在遗传性癫痫的老药新用的例子,是美国食品和药物管理局批准的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体拮抗剂——美金刚,作为 NMDA 受体阻滞剂,用于治疗阿尔茨海默病时可以使症状得到轻度到中度的改善。使用治疗 *GRIN2A*、*GRIN2D* 基因突变相关的癫痫,美金刚可显著减少由 *GRIN2A* 新生错义突变引起的早发性癫痫患者的发作<sup>[23]</sup>。而当患者出现难治性癫痫持续状态时,麻醉药氯胺酮和镁作为 NMDA 受体阻滞剂也被证明是有效的<sup>[24]</sup>。最近研究<sup>[25]</sup>表明  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)A 受体亚单位  $\beta 3$  (*GABRB3*) 基因突变也与药物难治性癫痫有关,并报道 1 例 *GABRB3* 基因突变所致的难治性癫痫,后经更换为氯硝西泮后癫痫得到了控制。氯硝西泮是一种苯二氮卓类衍生物,与 GABA-A 型受体结

合,增加神经递质 GABA 的抑制作用,从而控制癫痫。

**2.1.3 非离子通道基因突变与治疗** 除上述离子通道基因外,研究还发现部分癫痫致病基因与离子通道无关,而主要影响特定蛋白功能。*SLC2A1* 基因主要编码葡萄糖转运蛋白 1 (Glucose transporter type 1, GLUT1), GLUT1 具有转运葡萄糖通过血脑屏障及红细胞膜的作用。当 *SLC2A1* 基因发生突变时,葡萄糖就不能有效地通过血脑屏障,导致脑组织缺乏能量供应而产生癫痫,这时通过生酮饮食给大脑提供替代的能酮体,即可缓解临床症状<sup>[26]</sup>。吡哆醇依赖性癫痫(PDE)是一种罕见的常染色体隐性疾病,发病于新生儿期,各种 AEDs 均不能控制发作。参与 PDE 的基因是 *ALDH7A1* 基因,编码吡哆醛-5-磷酸结合蛋白<sup>[27]</sup>,是合成吡哆醇的关键蛋白,故当 *ALDH7A1* 发生突变时,患者对高剂量维生素 B6(吡哆醇)治疗反应好。mTOR 信号通路在癫痫的发病中也扮演了重要角色,与之相关的基因,如 *TSC1*、*TSC2* 突变可引起严重的难治性癫痫,需要应用 mTOR 阻滞剂——雷帕霉素进行治疗<sup>[28]</sup>。

## 2.2 非抗癫痫药物治疗

对单用或者联合 AEDs 治疗不满意的难治性癫痫,还可选用生酮饮食以及激素、丙种球蛋白等进行治疗<sup>[29]</sup>。

**2.2.1 生酮饮食** 生酮饮食是一个脂肪高比例、碳水化合物低比例,蛋白质和其他营养素合适的配方饮食,治疗儿童难治性癫痫已有数十年的历史。最近有一些研究开始分析与生酮饮食疗效及不良反应相关的基因,评估生酮饮食的基因位点。2018 年 7 月,韩国一项最新研究发现 *SCN2A*、*KCNQ2*、*STXBPI*、*SCN1A* 基因突变的患者对生酮饮食尤为有效,但 *CDK15* 基因突变的患者疗效较低<sup>[30]</sup>。2018 年 9 月,台湾学者对 1 例有 *SCN2A* 基因新生突变的婴儿痉挛症患者使用生酮饮食治疗,患儿在接下来 10 个月内无发作,并且 EEG 明显恢复<sup>[31]</sup>。Schoeler 研究小组<sup>[32]</sup>通过全基因组测序比较 112 例对生酮饮食无反应和 123 例反应良好的患者,筛选出了与疗效欠佳有关的候选基因 *CDYL*。

**2.2.2 激素和丙种球蛋白** 激素和丙种球蛋白等免疫疗法用来治疗婴儿痉挛症、睡眠期癫痫放电持续状态(ESES)相关谱系疾病等难治性癫痫,但疗效也报道不一,也有一些已发表的对特异性基因变异的疗效的研究,如丙种球蛋白对 *GRIN2A* 突变引起的 Landau-Kleffner 综合征(Landau-Kleffnersyndrom, LKS)疗效显著<sup>[33]</sup>。因为 *GRIN2A* 突变,引起编码的



NMDA 受体功能紊乱,使其抗原性增加,引发了自身免疫反应。

**2.2.3 手术治疗** 对于脑内病灶部位明确,且药物治疗不能控制发作的难治性癫痫,可采用手术治疗。皮质发育畸形包括多个与大脑皮质结构和皮质下结构异常相关的疾病实体,其中很大一部分导致耐药性癫痫的发生,是儿科癫痫手术中最常见的病因。在严格挑选的病例中,癫痫手术可能导致发作频率的显著改善,甚至完全缓解<sup>[34]</sup>。而近期有学者<sup>[35]</sup>提出潜在的分子遗传变化是影响癫痫手术患者选择的一个潜在因素。Stevenson 等<sup>[36]</sup>分析了 10 篇文献涉及 mTOR 通路异常的 30 例手术病例,包括 *DEPDC*、*PTEN*、*NPRL2* 和 *NPRL3* 基因突变引起的 mTOR 通路信号改变所致的皮质畸形,最后的结论是 mTOR 通路基因突变的手术成功率为 71% (22/30)。

**2.2.4 干细胞治疗** 在脑卒中、多发性硬化和帕金森病等不同的神经系统疾病中都有关于干细胞治疗的报道,但其实它也有被用来探索癫痫的治疗<sup>[37]</sup>。对于基因突变引起的 GABA 功能紊乱,目前已有一些动物实验集中于修复和增强 GABA 能系统将 GABA 祖细胞移植到癫痫脑区<sup>[38]</sup>。例如,将神经干细胞移植到癫痫持续状态诱导的慢性癫痫大鼠模型的海马中,可以通过移植细胞的长期存活及其向 GABA 能神经元的分化来减少癫痫发作<sup>[39]</sup>。还有一些研究在早期胚胎发育期使用来自内侧神经节隆起的祖细胞——这是大脑中 GABA 能神经元的主要来源,减少颞叶癫痫不同实验模型的癫痫发作<sup>[40]</sup>。值得注意的是,将衍生成熟的 GABA 中间神经元移植到颞叶癫痫小鼠模型的大脑中,当它们的功能整合后不仅可以抑制癫痫的产生,还能改善认知行为<sup>[41]</sup>。

### 3 结语

与难治性癫痫相关的基因变异的检测开创了癫痫治疗的新纪元。对致病基因的深入了解将会使一些癫痫临床综合征的诊治转变为以基因为导向。例如,在致病基因确定之后,West 综合征可被称为 *SCN2A* 癫痫性脑病,治疗思路和策略也将与以往不同。我们现在已经逐步进入一个精准医学的时代,现有和新开发的疾病模型将继续扩大我们对大脑功能的理解,并揭示与难治性癫痫相关的特定基因和相关变异的疾病机制。这些实验研究和临床实践将提供新的治疗靶点,推动临床工作,包括老药新用以及分子生物技术的应用,如干细胞疗法等,为严重受累为难治性癫痫患者带来福音。

### 参考文献

- Birbeck GL. Epilepsy care in developing countries: part II of II. *Epilepsy Curr*, 2010, 10(5): 105-110.
- Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1979, 20(6): 729-737.
- Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, *et al.* Epilepsy: new advances. *Lancet*, 2015, 385: 884-898.
- 姚兰, 孟红梅. 难治性癫痫的临床研究及治疗现状分析. *中华神经科杂志*, 2012, 45(6): 434-435.
- Lindhout D. Epilepsy treatment: precision medicine at a crossroads. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 1148-1149.
- Consortium TE. Epi4K: gene discovery in 4000genomes. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1457-1467.
- Epi4K Consortium. De Novo Mutations in *SLC1A2* and *CACNA1A* are important causes of epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2): 287-298.
- Appenzeller S, Balling R, Barisic N, *et al.* Epilepsy phenome/genome project, and Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including *DNM1* cause epileptic encephalopathies, 2014, 95(4): 360-370.
- Epi4K Consortium. Phenotypic analysis of 303 multiplex families with common epilepsies. *Brain*, 2017, 140(8): 2144-2156.
- Kearney JA. Epi4K Phase I: Gene discovery in epileptic encephalopathies by exome sequencing. *Epilepsy Curr*, 2014, 14(4): 208-210.
- Epilepsy Phenome/Genome Project Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 323-328.
- Striano P, Striano S, Minetti C, *et al.* Refractory, life-threatening status epilepticus in a 3-year-old girl. *Lancet Neurol*, 2008, 7(3): 278-284.
- Maljevic S, Reid CA, Petrou S. Models for discovery of targeted therapy in genetic epileptic encephalopathies. *J Neurochemistry*, 2017, 143(3): 1-19.
- Shi XY, Tomonoh Y, Wang W Z, *et al.* Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev*, 2016, 38(1): 40-46.
- Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR, *et al.* Progress in understanding and treating, *SCN2A*-mediated disorders. *Trends Neurosci*, 2018, 42(7): 442-456.
- Atkin TA, Maher CM, Gerlach AC, *et al.* A comprehensive approach to identifying repurposed drugs to treat *SCN8A* epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(suppl 2): 802-813.
- Wolff M, Johannesen KM, HedrichUBS, *et al.* Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in *SCN2A*-related disorders. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
- Robertino D, Difrancesco JC, Virginia SM, *et al.* Early treatment with quinidine in 2 patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS) due to gain-of-function *KCNT1* mutations: functional studies, clinical responses, and critical issues for personalized therapy. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 1112-1126.
- Chong PF, Nakamura R, Saito H, *et al.* Ineffective quinidine therapy in early onset epileptic encephalopathy with *KCNT1* mutation. *Ann Neurol*, 2016, 79(3): 502-503.
- Mikati MA, Jiang YH, Carboni M, *et al.* Quinidine in the treatment of *KCNT1*-positive epilepsies. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 995-999.
- Maljevic S, Lerche H. Potassium channel genes and benign familial neonatal epilepsy. *Prog Brain Res*, 2014, 213: 17-53.

- 22 Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genetics*, 2016, 2(5): e96.
- 23 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.
- 24 Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR, *et al.* GRIN2D recurrent de novo dominant mutation causes a severe epileptic encephalopathy treatable with NMDA receptor channel blockers. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(4): 802-816.
- 25 Zhang Y, Lian Y, Xie N. Early onset epileptic encephalopathy with a novel GABRB3 mutation treated effectively with clonazepam. *Medicine*, 2017, 96(50): e9273.
- 26 Hewson S, Brunga L, Ojeda MF, *et al.* Prevalence of genetic disorders and GLUT1 deficiency in a ketogenic diet clinic. *Can J Neurol Sci*, 2017, 45(1): 93-96.
- 27 Falsaperla R, Corsello G. Pyridoxine dependent epilepsies: new therapeutical point of view. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1): 68.
- 28 Griffith JL, Michael W. ThemTOR pathway in treatment of epilepsy: a clinical update. *Future Neurol*, 2018, 13(2): 49-58.
- 29 孟曙庆, 张洪. 难治性癫痫的治疗进展. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(15): 142-145.
- 30 Ara K, Jung DE, Kim SH, *et al.* The Efficacy of ketogenic diet for specific genetic mutation in developmental and epileptic encephalopathy. *Front Neurol*, 2018, 9: 530.
- 31 Su DJ, Lu JF, Lin LJ, *et al.* SCN2A, mutation in an infant presenting with migrating focal seizures and infantile spasm responsive to a ketogenic diet. *Brain Dev*, 2018, 40(8): 724-727.
- 32 Schoeler, NE, Leu C, Balestrini S, *et al.* Genome-wide association study: exploring the genetic basis for responsiveness to ketogenic dietary therapies for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1557-1566.
- 33 Fainberg N, Harper A, Tchapyjnikov D, *et al.* Response to immunotherapy in a patient with Landau-Kleffner syndrome and GRIN2A mutation. *Epileptic Disord*, 2016, 18(1): 97-100.
- 34 Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, *et al.* Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 146-155.
- 35 Benova B, Jacques TS. Genotype-phenotype correlations in focal malformations of cortical development: a pathway to integrated pathological diagnosis in epilepsy surgery. *Brain Pathol*, 2018.
- 36 Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP, *et al.* Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*, 2018, 20(2): 99-115.
- 37 Shetty AK, Upadhy D. GABA-ergic cell therapy for epilepsy: advances, limitations and challenges. *Neurosci. Biobehav Rev*, 2016, 62: 35-47.
- 38 Rao G, Mashkouri S, Aum D, *et al.* Contemplating stem cell therapy for epilepsy-induced neuropsychiatric symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 585-596.
- 39 Hattiangady B, Rao MS, Shetty AK. Grafting of striatal precursor cells into hippocampus shortly after status epilepticus restrains chronic temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 2008, 212(2): 468-481.
- 40 Upadhy D, Hattiangady B, Shetty GA, *et al.* Neural stem cell or human induced pluripotent stem cell-derived GABA-ergic progenitor cell grafting in an animal model of chronic temporal lobe epilepsy. *Curr Protoc Stem Cell Biol*, 2016.
- 41 Cunningham M, Cho JH, Leung A, *et al.* hPSC-derived maturing GABAergic interneurons ameliorate seizures and abnormal behavior in epileptic mice. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(5): 559-573.

## • 综述 •

## 自身免疫性脑炎继发癫痫风险的研究进展



邓阳燕, 陈阳美

重庆医科大学附属第二医院 神经内科 (重庆 400010)

**【摘要】** 癫痫是一种具有持续致病倾向的慢性脑功能紊乱。引起癫痫的病因非常复杂, 近年来提出中枢神经系统免疫炎症与癫痫发生有关, 随着越来越多针对神经元自身抗体相关性脑炎被诊断, 为该假说提供更多依据。实际上大多数自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 都伴有癫痫发作, 但继发癫痫的可能性相对较小。现就不同类型 AE 继发癫痫风险作一综述。

**【关键词】** 自身免疫性脑炎; 抗神经元表面抗体; 抗神经元细胞内抗体; 癫痫; 风险

自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 是一类针对特定神经元抗原引起的体液或细胞免疫反应所致的脑炎, 根据抗体分布分为神经元表面抗体和神经元细胞内抗体, 既往研究表明神经元表面抗体具有直接的致病作用, 而细胞内抗体则通过 CD4+/CD8+T 细胞介导的毒性作用致病。根据致病机制不同, 尽管各种脑炎部分临床症状重叠, 但预后不同<sup>[1]</sup>。在 AE 急性期, 癫痫发作是一种非常普遍的症状, 部分患者发展为癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE), 是脑炎急性神经功能紊乱的表现。癫痫是一种慢性神经系统疾病, 定义为至少一次非诱发性癫痫发作和具有持续的致病倾向。AE 继发癫痫可能是由于脑炎急性期后持续炎症过程所致, 也可能由急性期免疫炎症过程消退后神经网络发生不可逆转变引起<sup>[2]</sup>。目前关于 AE 发展为癫痫的风险知之甚少, 因此本文就不同类型抗体介导 AE 继发癫痫作一综述。

## 1 自身免疫性癫痫定义

Delezenne C 在 119 年前提出自身免疫因素可能导致癫痫形成的假说, 在 20 世纪 60~70 年代, Mihailović 等<sup>[3]</sup>通过将特异性抗体注入猫和猴的脑室和脑中产生过度兴奋和癫痫样症状, 进一步证实该假说。近 20 年来, 越来越多的研究表明中枢神经系统炎症和免疫机制参与癫痫形成, 包括糖皮质激素对一些难治性癫痫有效<sup>[4]</sup>; 自身免疫性疾病患者较普通人群具有更高的癫痫风险<sup>[5]</sup>; 免疫相关基因与部分类型癫痫相关等<sup>[6]</sup>。

2014 年, 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 制定了新的癫痫定义, 要求“至少两次间隔>24 h 的非诱发性 (或反射性) 发作; 一次非诱发性 (或反射性) 发作, 并在未来 10 年内, 再次发作风险与两次非诱发性发作后的再发风险相当 (至少 60%)”<sup>[7]</sup>。2017 年, ILAE 对癫痫的新分类引入了“癫痫免疫病因学”的概念, 自身免疫性癫痫定义为“直接由自身免疫性疾病引起且癫痫发作是核心症状”<sup>[8]</sup>。因此, Geis 等<sup>[9]</sup>提出 AE 非急性期至少随访 1 年后仍出现癫痫发作或需要长期抗癫痫治疗才可考虑为自身免疫性癫痫, 在急性期或者随访期间出现的癫痫发作应该考虑为自身免疫性癫痫发作。癫痫发作在抗体介导的脑炎急性炎症激发阶段非常频繁 (33%~100%), 取决于抗原类型, 但大多数患者脑炎好转后无癫痫发作。

## 2 炎症、免疫机制与癫痫

动物模型中, 激活癫痫或癫痫持续状态靶点可迅速引发癫痫发作和传播区域内炎症介质的快速募集<sup>[10,11]</sup>。癫痫发作、炎症、神经元抗体均可引起突触功能障碍和过度兴奋, 其中炎症可通过多种转录或非转录途径引起癫痫发作及癫痫发生, 而抗体介导的脑炎, 例如抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、抗  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)、富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 (Leucine-rich gliomainactivated-1, LGI-1) 或抗  $\gamma$ -氨基丁酸受体 B ( $\gamma$ -aminobutyric acid receptor B, GABA<sub>B</sub>R) 脑炎则通过与受体特异性结合引起突触功能障碍及兴奋性增高从而导致癫痫发作, 其中炎

DOI: 10.7507/2096-0247.20190035

基金项目: 国家自然科学基金 (81771390)

通信作者: 陈阳美, Email: chenym1997@cqmu.edu.cn



症机制在抗体介导脑炎的参与程度尚不清楚<sup>[9]</sup>。

抗神经元表面抗体相关性脑炎中,抗体与表位结合并可能诱导同源抗原的结构和功能的改变,而在神经元细胞内抗体相关性脑炎中,抗体不能与抗原表位结合,主要是通过细胞毒性T细胞机制致病。以抗NMDAR脑炎和抗Hu抗体脑炎为例,二者分别代表神经元表面抗原相关性脑炎和神经元细胞内抗原相关性脑炎。在啮齿动物脑组织透化增加的免疫荧光研究中,NMDAR抗体免疫标记呈类神经纤维样模式,而Hu抗体细胞免疫标记呈离散模式。在培养的神经元中发现,NMDAR抗体可以与神经元表面靶抗原结合,而抗Hu抗体不能与细胞内抗原结合。抗NMDAR脑炎患者尸检结果发现脑组织存在中度浆细胞为主的炎症浸润,IgG沉积物和小胶质细胞增殖,而没有T细胞介导的神经元丢失。相反,在抗Hu抗体相关性脑炎中发现了广泛的神经元丢失和炎症浸润,T细胞可能通过穿孔素和颗粒酶机制直接作用于神经元导致其变性<sup>[11]</sup>。

### 3 抗神经元表面抗体与癫痫

抗NMDAR脑炎是年轻患者中最常见的自身免疫性脑炎<sup>[11]</sup>。在抗NMDAR脑炎中,相较于女性和12岁以下患者,癫痫发作在男性患者中常常作为首发症状出现<sup>[12,13]</sup>。一项研究通过随访109例抗NMDAR脑炎患者发现,随访2年及以上的患者均无癫痫发作,其中,急性期无癫痫发作的患者在随访期间均未出现癫痫复发,而80%急性期伴有癫痫发作的患者在起病6个月无癫痫发作。该研究发现短期(<3个月)和长期(>3个月)AEDs治疗控制癫痫发作无明显差异,因此认为抗NMDAR脑炎不需要长期AEDs治疗,同时也不支持常规使用AEDs预防急性期后癫痫复发<sup>[14]</sup>。近期另外一项研究也支持该结论,且表明年轻的抗NMDAR脑炎患者癫痫发作往往是自限性的<sup>[15]</sup>。儿童和幼儿是癫痫易感人群,不伴有缺氧、感染等并发症的抗NMDAR脑炎患者几乎不发展为癫痫<sup>[16,17]</sup>。抗NMDAR脑炎患者脑实质炎症细胞浸润轻微,神经元缺失也较少,约30%急性期出现皮质、皮质下或小脑区域的局灶性或多灶性信号异常<sup>[18]</sup>,但核磁共振(MRI)随访未发现永久性脑实质损害<sup>[19,20]</sup>。以上证据进一步支持抗NMDAR脑炎继发癫痫风险较小。尽管抗NMDAR脑炎癫痫发作控制效果较好,但不能忽视免疫治疗的重要性,大量研究表明,控制脑炎症状的是主要是免疫疗法<sup>[18,21,22]</sup>。一项回顾性研究中,VGPC复合物抗体(Anti-VGPC-complex antibodies)

阳性的患者单独使用AEDs仅23.5%的患者无发作,而免疫治疗组中61.5%的患者无发作<sup>[23]</sup>。

LGI-1脑炎是第二常见的自身免疫性脑炎<sup>[11]</sup>,而臂肌张力障碍型癫痫(Faciobrachial dystonic seizure, FBDs)表现为短暂性(通常1~2s)、累计面部及肢体的单侧肌张力障碍样发作,频率可超过100次/d。FBDs发作被认为是出现边缘叶脑炎症状的前期阶段,且在抗LGI-1脑炎病程中,单纯FBDs阶段以FBDs发作和局灶性癫痫发作为主,而在边缘叶脑炎阶段,FBDs常合并认知障碍伴有局灶或全面性癫痫发作<sup>[24]</sup>。有研究发现,FBDs起源于运动皮层,而其他类型癫痫发作和认知损害则起源于中央-颞区,癫痫发作频率与内侧颞叶硬化程度相关<sup>[25]</sup>。在抗LGI-1脑炎中,大多数患者认知功能改善之前癫痫发作已得到控制,经过2年的随访发现,71%未接受抗癫痫治疗和14%接受抗癫痫治疗的患者无癫痫发作,其余15%患者尽管接受抗癫痫治疗,但仍长期出现癫痫发作<sup>[26,27]</sup>。

癫痫发作和癫痫持续状态最常见于GABA<sub>A</sub>R、GABA<sub>B</sub>R和LGI-1介导的AE急性期<sup>[9]</sup>。关于抗GABA<sub>A</sub>R脑炎的研究有限,未成年患者急性期常表现为全面性癫痫发作,成人以局灶性发作为主<sup>[28,29]</sup>。在一项研究中,6例抗GABA<sub>A</sub>R脑炎患者,5例急性期出现癫痫持续状态,2例患者癫痫持续状态期间因败血症死亡,1例儿童患者未接受免疫治疗,尽管病情部分缓解,随访3年期间仍需长期使用左乙拉西坦预防癫痫复发<sup>[28]</sup>。

GABA<sub>B</sub>R相关性脑炎最早由Lancaster等<sup>[30]</sup>描述,常表现为早期、显著的边缘性癫痫发作。近期一项研究发现,11例抗GABA<sub>B</sub>R脑炎,1例(9.1%)在出院后4个月出现癫痫复发<sup>[31]</sup>。另外一项中,11例患者中1例(9.1%)在第6个月死于癫痫持续状态<sup>[32]</sup>。

部分急性播散性脑脊髓炎(Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)患者可伴有全面性和局灶性癫痫发作(11%~43%),其他自身免疫性脱髓鞘综合征如临床孤立综合征(Clinically-isolated syndromes, CIS)患者主要以全面性癫痫发作为主(0%~14%)<sup>[2]</sup>。关于这些患者发生癫痫风险的研究较少,在部分ADEM和CIS患者中可检测到抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)的抗体<sup>[33]</sup>。Hino-Fukuyo等<sup>[34]</sup>随访7例ADEM患儿,其中有3例首次发病时伴有癫痫发作,1例发展为癫痫,然而癫痫与首次发病之间间隔15年,因此不清楚两者是否存在联系。最近一项研究认为,MOG阳性的ADEM未成年患者



复发率更高,且更容易发展为癫痫<sup>[35]</sup>。

#### 4 抗神经元细胞内抗体与癫痫

20世纪80至90年代,在少数癌症引发的疾病中发现一些针对CNS特异性抗原的免疫应答称为副肿瘤综合征,这些免疫应答是通过T细胞介导的毒性作用导致疾病产生,伴有抗神经元细胞内蛋白抗体,尽管这些抗体本身不具有致病性,但它们是该疾病的有用生物学标志物,表明神经元蛋白的自身免疫反应可导致严重的脑病<sup>[36,37]</sup>。常见的神经元细胞内抗原包括抗神经元胞核I型抗体(ANNA-I)/抗Hu抗体、抗Ma2抗体等,常导致副肿瘤性边缘叶癫痫发作。由于此类疾病大多预后不良,且同时需要监测和治疗癌症,此类研究极少。

在1%的健康人和80%的1型糖尿病患者中可检测到抗GAD抗体,而在自身免疫性神经系统疾病如边缘性脑炎中可检测到高滴度的GAD抗体,当患者出现神经症状时检测到滴度常常是糖尿病患者的100~1000倍。(2%~3%)成人和(6~7%)未成年癫痫患者中也可检测到GAD抗体<sup>[38,39]</sup>。抗GAD脑炎相关性癫痫对抗癫痫治疗反应差,对糖皮质激素等免疫治疗只有中度反应<sup>[40]</sup>。在一项回顾性研究中,13例抗GAD脑炎患者仅1例停止免疫抑制治疗后癫痫无发作<sup>[41]</sup>。

#### 5 其他脑炎

Rasmussen脑炎(Rasmussen's encephalitis, RE)是一种罕见的神经系统炎症性疾病,其特征为进行性一侧大脑半球萎缩和药物难治性癫痫<sup>[42]</sup>。主要影响儿童和青少年,平均发病年龄为6~8岁<sup>[43]</sup>。其发病机制尚不明确,目前认为可能是MHCII类T细胞介导的细胞毒作用特异性攻击神经元和星形胶质细胞<sup>[9]</sup>,曾在该病中检测出谷氨酸受体3(Glutamate receptor 3, Glu-R3)、 $\alpha$ -7烟碱乙酰胆碱受体抗体等,随后研究发现这些抗体仅存在于少数RE中,因此不具有特异性。神经病理研究发现RE患者大脑皮质多灶性炎症、神经元丢失和神经胶质细胞增生,特征性炎症表现包括神经周围淋巴细胞浸润,血管周围T细胞聚集和噬神经细胞现象。小胶质细胞和星形胶质细胞与神经元损伤和癫痫发生有关。早期癫痫发作通常以局灶性或单侧性为主,随后演变为多灶性癫痫发作、癫痫持续状态<sup>[43]</sup>。RE抗癫痫治疗无效,免疫抑制治疗(如大剂量甲强龙、静脉注射免疫球蛋白等)治疗效果差,约70%~80%的患者可通过功能侧大脑半球切除实现长期有效

的控制癫痫发作<sup>[44]</sup>。

新发难治性癫痫持续状态(New-onset refractory status epilepticus, NORSE)是一种临床表现,指既往无癫痫病史或相关神经系统疾病,排除急性中毒、代谢等病因,首次发病呈难治性癫痫持续状态。约50%可找到明确病因,其中2/3为自身免疫性脑炎所致,已检测到的抗体如抗NMDAR抗体、抗GAD65抗体、抗Hu抗体等<sup>[45]</sup>。NORSE总体预后较差,一项研究中,约80%患者发展为癫痫,且大多数为药物难治性癫痫<sup>[46]</sup>。

#### 6 结语

癫痫发作是AE急性期常见的临床表现,大多数伴有癫痫发作的AE患者对免疫和抗癫痫治疗有效,不需要长期抗癫痫治疗。在AE中引起持久性癫痫发作的倾向依赖于驱动免疫应答的机制,包括从细胞毒性T细胞介导的脑炎(细胞内抗原)中的高度易感性到神经元表面抗原介导的脑炎中度或几乎没有易感性,而在神经元表面抗原介导的脑炎中,癫痫发作的严重程度和发生癫痫的可能性根据抗原而不同。

#### 参考文献

- 1 Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-851.
- 2 Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 345-353.
- 3 Mihailović LT, Cupić D. Epileptiform activity evoked by intracerebral injection of anti-brain antibodies. *Brain Res*, 1971, 32(1): 97-124.
- 4 Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*, 1996, 97(3): 375-379.
- 5 Ong MS, Kohane IS, Cai T, et al. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5): 569-574.
- 6 Emsley HC, Appleton RE, Whitmore CL, et al. Variations in inflammation-related genes may be associated with childhood febrile seizure susceptibility. *Seizure*, 2014, 23(6): 457-461.
- 7 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- 8 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.
- 9 Geis C, Planagumà J, Carreño M, et al. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 926-940.
- 10 Vezzani A, Dingledine R, Rossetti AO. Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(9): 1081-

- 1092.
- 11 van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, *et al.* Review: Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(1): 91-111.
- 12 Viacoz A, Desestret V, Ducray F, *et al.* Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*, 2014, 82(7): 556-563.
- 13 Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men. *Neurology*, 2014, 82(7): 550-551.
- 14 Liu X, Yan B, Wang R, *et al.* Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2104-2111.
- 15 Huang Q, Ma M, Wei X, *et al.* Characteristics of seizure and antiepileptic drug utilization in outpatients with autoimmune encephalitis. *Front Neurol*, 2018, 9: 1136.
- 16 Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*, 2012, 27(11): 1460-1469.
- 17 Sai Y, Zhang X, Feng M, *et al.* Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1442-1448.
- 18 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- 19 Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev*, 2014, 36(8): 645-652.
- 20 Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, *et al.* Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5): 722-730.
- 21 Huang Q, Wu Y, Qin R, *et al.* Clinical characteristics and outcomes between children and adults with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2446-2455.
- 22 Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, *et al.* Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*, 2015, 262(8): 1859-1866.
- 23 Feyissa AM, López CAS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(4): e353.
- 24 张梅娟, 管得宁, 王晓云, 等. 面臂肌张力障碍型癫痫的临床特征以及预后. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(06): 443-446.
- 25 Navarro V, Kas A, Apartis E, *et al.* Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1079-1093.
- 26 Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, *et al.* Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol*, 2014, 261(9): 1695-705.
- 27 van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449-1456.
- 28 Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, *et al.* Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 276-286.
- 29 Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, *et al.* Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020.
- 30 Lancaster E, Lai M, Peng X, *et al.* Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 67-76.
- 31 Chen X, Liu F, Li JM, *et al.* Encephalitis with antibodies against the GABAB receptor: seizures as the most common presentation at admission. *Neurol Res*, 2017, 39(11): 973-980.
- 32 Cui J, Bu H, He J, *et al.* The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Int J Neurosci*, 2018, 128(7): 627-633.
- 33 Di PF, Mader S, Rostasy K, *et al.* Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol*, 2011, 138(3): 2472-54.
- 34 Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Nakashima I, *et al.* Clinical features and long-term outcome of a group of Japanese children with inflammatory central nervous system disorders and seropositivity to myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *Brain Dev*, 2015, 37(9): 849-852.
- 35 Rossor T, Benetou C, Wright S, *et al.* Early predictors of epilepsy and subsequent relapse in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Mult Scler*, 2019: 1352458518823486.
- 36 Shavit YB, Graus F, Probst A, *et al.* Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol*, 1999, 45(2): 255-258.
- 37 Bernal F, Graus F, Pifarré A, *et al.* Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*, 2002, 103(5): 509-515.
- 38 Veri K, Uibo O, Talvik T, *et al.* Newly-diagnosed pediatric epilepsy is associated with elevated autoantibodies to glutamic acid decarboxylase but not cardiolipin. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1-2): 86-91.
- 39 Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, *et al.* Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 760-767.
- 40 Daif A, Lukas RV, Issa NP, *et al.* Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 331-336.
- 41 Malter MP, Frisch C, Zeitler H, *et al.* Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies. *Seizure*, 2015, 30: 57-63.
- 42 Castellano JF, Meyer JA, Lado FA. A Case Series of Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front Neurol*, 2017, 8: 564.
- 43 Yeshokumar AK, Pardo CA. Autoimmune Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24(3): 161-167.
- 44 Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res*, 2009, 86(2-3): 101-112.
- 45 董军, 张鹏, 陈阳美. 新发难治性癫痫持续状态研究进展. *癫痫杂志*, 2019, 5(01): 30-33.
- 46 Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, *et al.* New-Onset Refractory Status Epilepticus with Claustrum Damage: Definition of the Clinical and Neuroimaging Features. *Front Neurol*, 2017, 8: 111.

## • 综述 •

# 癫痫对患者认知影响的研究现状及进展



尹江宁, 张鸿

中国医科大学附属盛京医院 神经内科(沈阳 110004)

**【摘要】** 癫痫病因较复杂,与患者发病年龄、情绪、心理因素以及癫痫类型等密切相关。认知障碍会导致患者幼年时期学习能力下降,成年后严重影响其日常生活及工作,对患者及家属的身心造成了严重伤害,同时带来较重负担,极大影响了患者的心理状态。近年来,随着癫痫患者认知障碍的发病率逐渐升高,二者共病逐渐引起了广泛关注,癫痫共患认知障碍发病机制尚不明确,但其造成的严重影响值得临床重视。文章从癫痫引发认知损害的可能机制、癫痫发病形式、社会因素以及生理因素、癫痫对患者认知功能的影响等方面进行简要综述,旨在探索其发生认知功能损害的原因,为提高患者的生活质量提供参考依据。

**【关键词】** 癫痫; 认知障碍; 现状; 进展

癫痫是临床上常见的神经系统疾病之一,其主要发病机制为脑部神经元异常放电所引起的短暂、突然、反复发作的脑功能障碍,属慢性疾病,其特征为重复性、刻板性、发作性和短暂性,对患者的大脑、神经及其他组织器官均造成了不同程度的损害,严重影响了患者的生活质量,甚至死亡。癫痫影响着全球大约 6 500 万人,年发病率约为 80/10 万,患病率为每千人中有 4~10 例<sup>[1,2]</sup>。我国癫痫的发病率约 0.5%~0.7%,目前约有近 1 000 万癫痫患者,且每年新增约 40 万例<sup>[3,4]</sup>。癫痫与认知功能障碍共患病十分常见,表现为理解、感知、判断、记忆等方面的障碍<sup>[5]</sup>。本文根据近年来癫痫共患认知障碍的测评、发病机制、影响因素和预防治疗进行综述,旨在为临床治疗癫痫共患认知障碍提供参考意见和理论依据。

## 1 癫痫伴认知障碍的测评及诊断

### 1.1 事件相关诱发电位

该测试是根据 NDI-400F 肌电图诱发电位仪进行的癫痫伴认知障碍的测试评价技术。患者进行预测试后,在室内取舒适坐位并闭目,保持清醒状态和注意力集中。参照国际脑电图学会 10-20 系统法对电极进行放置,对电极置 Fz、Cz、Pz 数据进行记录,以患者双耳垂为参考电极,另外 FPz 接地极,电极与皮肤之间电阻<5kΩ,患者根据靶刺激做按键反应,仪器做相应记录,识别 P300 电位<sup>[6-7]</sup>。

### 1.2 神经心理学测定

神经心理学测定是有效评估癫痫患者认知功能的简便方法。目前国内外公认的且较常使用的测试量表有以下几种:① 简易智能状况量表(MMSE):主要检查被试者的定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆力及言语能力。各项得分之和为总分,<27 分提示有认知障碍,根据分数高低分为轻、中、重三个程度,≥27 分为正常;② 韦氏成人智力量表(WAIC-CR):主要测试被试者的智商。根据量表可测出总智商、言语智商及操作智商,其中以总智商为标准,<90 分提示智力受损,≥90 分为正常;③ 蒙特利尔认知评估量表(MoCA):分别测评被试者的语言能力、视空间与执行功能、定向力、命名、注意力、抽象概括能力和延迟回忆,根据标准统计得分,满分为 30 分,<26 分提示有认知障碍,≥26 分为正常;④ 数字广度测试(DST):主要测试被试者的注意力及瞬时记忆,给被试者读一组随机数字,要求其向前和逆转复述,按准确程度分别评分,总分为顺背和倒背的得分之和,得分越多,记忆广度越大。

### 1.3 核磁共振和功能影像学的检测

近几年来,定量核磁共振(MRI)在癫痫领域的应用越来越多。经过临床上多次应用得出了脑容量减少与认知功能障碍密切相关的结论,虽然不是确切的因果关系,但为病情的演变以及判断预后提供了一定的临床依据<sup>[8]</sup>。

## 2 癫痫共患认知障碍的可能机制

多项研究对癫痫患者认知障碍的可能机制进行了探讨,但目前临床上关于发病机制尚没有达到



一致意见。Warburton 和 Baxendale 等<sup>[9,10]</sup>普遍认为癫痫合并认知损害的发病机制非常复杂,潜在的疾病病理、抗癫痫药物(AEDs)和心理因素都与个人的功能储备相互作用,从而形成的个人的认知特征。各发病机制并非独立存在,而是通过共同作用导致癫痫患者发生认知障碍,各发病机制之间可能存在相关性。

### 2.1 脑部组织结构异常

长期、持续、反复的癫痫发作会导致患者脑组织结构和功能网络发生异常。有报道表明慢性颞叶癫痫的患者,其丘脑和海马容积会缩小,而丘脑和海马分别在执行功能和记忆功能中起重要作用<sup>[11]</sup>。大脑神经元突触的连接强度变化会影响人类的学习和记忆能力,而人体大脑海马区的神经元发生坏死或者缺失的原因之一是癫痫的多频次发作性,缺失程度越高,发作越频繁。神经元的缺失可导致相邻神经元间突触连接减弱,甚至导致突触间的连续性中断,最终致使患者的学习、判断以及记忆等大脑功能受损<sup>[12,13]</sup>。

### 2.2 神经递质异常

神经递质系统异常与癫痫患者共患认知障碍具有一定的相关性,其中 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)等神经递质系统起主要作用。研究发现记忆力减退较为严重的颞叶癫痫患者,其海马区5-HT与5-HT 1A型受体结合降低,且5-HT 1A型受体减少,这提示GABA、5-HT等神经递质与癫痫患者共患认知障碍具有密切关系<sup>[14]</sup>。窦智和 de Vries 等<sup>[15,16]</sup>认为,学习和记忆功能主要依赖细胞中的长时程增强机制,而癫痫的发作会降低患者大脑中GABA受体的效应力,同时抑制电刺激诱导的突触长时程增强,从而对癫痫患者的认知功能造成不可逆性的损伤。

### 2.3 信号转导通路异常

Han 等<sup>[17]</sup>研究表明,环磷酸腺苷/蛋白激酶A信号转导通路具有促进神经元分化以及再生的功能,另外蛋白激酶A(Protein kinase A, PKA)信号与人体中枢神经系统中突触的可塑性、记忆、判断等功能紧密相关。Michel 等<sup>[18]</sup>通过在海兔体内注射PKA或PKC抑制剂后使长期记忆形成障碍,从而得出PKA是长时性记忆形成以及维持的必要因素。而持续性癫痫会导致发育期大鼠发生认知功能障碍,且其机制可能与环磷酸腺苷/PKA信号转导通路受到较大损伤有一定关系,由此得出环磷酸腺苷/PKA信号转导功能受损可能是导致癫痫患者发生认知功能障碍的机制之一<sup>[19]</sup>。

### 2.4 神经代谢活动异常

Dutra MRH<sup>[20]</sup>等的影像学结果表明,当患者强直阵挛性发作时,其大脑皮质下的结构即小脑、脑干、基底核以及下丘脑等部位的活动会出现过度活跃的现象,相应皮质区的活动则出现了降低的现象。钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMK II)是促进海马记忆分子钙和记忆分子钙调蛋白所必不可少的激素,CaMK II在海马区的突触修复中发挥着重要作用,而CaMK II发生变异后将会抑制长时程增强的发生,进而使癫痫患者丧失学习能力<sup>[21]</sup>。

### 2.5 细胞因子机制

大量研究表明<sup>[22-24]</sup>,患者发生癫痫发作后,其体内白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)和IL-6的表达均有不同程度的增加,这说明IL系统通过某种或多种途径影响着患者的认知功能。其中IL-1与患者的神经发生和其海马的长时程增强效应应有直接关系,进而造成认知功能障碍。而IL-6是一种早期炎症因子,尽管其对脑组织有保护作用,但长期过度暴露不仅会导致神经胶质的增加,而且还会引起组织形态的变化,从而加重癫痫发作并通过影响海马区突触的可塑性及神经发生引起认知功能的损害。

### 2.6 痫样放电

痫样放电除了阻碍神经元的正常活动外,还会改变正常的突触连接、诱导神经回路异常生长,从而致使患者发生神经元紊乱,对患者的脑组织产生持续性损害,最终导致一过性或不可逆性认知功能损害<sup>[25,26]</sup>。而痫样放电会引发海马区神经元发生变性坏死,神经元缺失,使神经元突触之间的连接发生中断或者强度下降,进而损伤患者的记忆功能和学习能力。痫样放电的程度与患者的认知损害程度同样有着紧密的联系,认知损害程度会随着放电指数的升高而变得严重<sup>[27]</sup>。持续棘慢波放电是研究痫样放电影响认知功能的理想模型。Shatskikh 等<sup>[28]</sup>对睡眠中的小鼠进行诱导产生持续棘慢波放电,发现持续棘慢波放电可以干扰信息从海马区传输到皮质进行记忆巩固的过程,从而导致空间记忆受损。

### 2.7 抗癫痫药物作用机制

目前临床上常采用AEDs控制癫痫发作来改善患者的认知功能。AEDs能够降低神经元兴奋性,促进抑制性神经递质传导,从而控制患者的癫痫发作,但其治疗的同时会对患者大脑的注意力及记忆力等造成损伤<sup>[29]</sup>。

周艳辉等<sup>[30]</sup>研究中提到一代AEDs如苯妥英钠、苯巴比妥、苯二氮卓以及卡马西平等都是临床

常用的药物,然而它们普遍具有损伤认知功能的不良反应,其中苯巴比妥造成的认知损害最为严重。另外,丙戊酸钠和卡马西平对认知功能也存在一定影响,二者的作用效果与苯巴比妥相似。但小剂量应用苯巴比妥时对认知功能影响较小,在高血药浓度下应用或大剂量应用时对认知功能的损害明显并不易恢复;临床中也发现停用苯巴比妥的儿童癫痫患者相比持续服用者的总智商有着明显提高,其他 AEDs 对癫痫患者的认知功能也具有相似的影响<sup>[31,32]</sup>。苯妥英钠会降低体内的叶酸水平,从而损伤神经系统,可使患者出现淡漠、言语减少、反应迟钝和可逆性记忆力下降等不良反应。随着医疗水平的不断进步,第二代新型 AEDs 相比传统药物有了很大的提高,其对癫痫患者的认知功能具有相对较轻的影响。加巴喷丁对于中枢神经系统影响甚微,拉莫三嗪、氨己烯酸以及左乙拉西坦对癫痫患者的认知功能几乎无任何影响。拉莫三嗪不影响儿童和成年癫痫患者的认知功能,甚至还具有改善作用<sup>[33]</sup>。

临床应用中发现新型 AEDs 中仅托吡酯会引起癫痫患者的认知功能严重损害。主要表现为找词困难、思考困难、注意力不集中以及记忆力下降等方面,这与患者嗜睡、精神活动减慢、语言问题以及记忆困难等临床症状有关。托吡酯容易对患者的视觉运动技巧造成损害,对癫痫患者认知功能的损害程度与加量速度、起始剂量以及是否合并用药具有正相关关系;但托吡酯所造成的认知损害是可逆性的,停止使用药物或减轻药物使用量可改善认知障碍。值得注意的是,AEDs 联合应用相比单药治疗癫痫患者会导致更为严重的认知损伤<sup>[30]</sup>。

大剂量使用或多种 AEDs 联合使用以及药物浓度过高等均会对癫痫患者认知功能产生较大的影响。因此,癫痫治疗时应尽可能选用对认知功能损害小的药物,选用能够良好控制癫痫发作的最小药物剂量。

### 3 癫痫对认知功能的影响因素

反复癫痫性发作、癫痫持续状态所诱发的神经病理以及生理变化有乳酸酸中毒、氧化应激、凋亡、炎症、神经再生,以及兴奋性神经递质的大量释放。认知功能的改变与以上病理和生理变化都有密切的联系<sup>[34]</sup>。其中影响认知功能的高危因素主要有首发年龄小、发作频率高及发作持续时间长<sup>[35]</sup>。癫痫首发时间为儿童期的患者共患认知功能障碍的几率较高,尤其是 Lennox-Gastaut 综合征、婴儿

痉挛、睡眠中癫痫性电持续状态,以及 Dravet 综合征等癫痫脑病患者<sup>[13]</sup>。早发性癫痫会对神经再生和突触重组造成损伤,导致海马椎体神经元发生坏死或缺失,从而影响认知功能。然而发作频率对认知功能是否有影响目前仍有争论。

#### 3.1 首发年龄因素

Reilly 等<sup>[36]</sup>研究认为癫痫影响认知功能障碍的高危因素之一是癫痫首发年龄,且首发年龄大小与认知障碍程度呈负相关。首发年龄较小的患者可引起脑组织发育异常,颞叶癫痫患者的脑容量与健康同龄人相比偏小,更易引发认知障碍<sup>[37]</sup>。Liu 和 Balottin 等<sup>[38,39]</sup>认为早年发作患者与迟发患者相比具有更低的智商测定值、更差的学术表现,以及较为迟缓的精神发育。另外,患者的基础智商也影响智力水平。首发年龄不同,癫痫患者的认知障碍程度也不同,原因可能是在不同年龄阶段,神经系统对认知损害的敏感性及其相应代偿功能有所不同<sup>[40]</sup>。

#### 3.2 发作频率及持续时间不同

影响癫痫患者智商的另一显著因素是发作频率<sup>[36,41]</sup>。痫性发作持续时间长或反复发作会使患者出现缺氧、神经递质异常兴奋及乳酸酸中毒等相关不良应激反应,进而损伤其神经元结构及代谢活动,引发认知功能障碍。

#### 3.3 发作类型不同

癫痫发作类型是引起认知功能障碍的重要危险因素。与局灶性癫痫发作相比,发生全面强直-阵挛的患者,无论是症状性或是特发性都更易出现认知障碍,损害尤为明显。复杂性发作和简单部分性发作也会影响认知功能<sup>[36]</sup>。Choudhary 等<sup>[42]</sup>发现,全身强直性阵挛发作的患者智力缺损最大,单纯部分性发作的患者智力缺损较小,复杂部分性发作介于二者之间。

## 4 癫痫患者共患认知障碍的预防与康复

癫痫共患认知功能障碍严重影响着患者的身心健康、日常生活和工作,增加了家庭和社会经济负担,是目前临床上广泛关注的热点之一,强化癫痫患者的治疗意识及对疾病的防范已刻不容缓,其中控制癫痫发作是解决癫痫共患认知障碍的关键。

对癫痫患者共患认知障碍的治疗在病因学的基础上是因人而异的。治疗方法包括抗惊厥疗法,抑制发作间期痫样放电,对潜在精神障碍的治疗,认知康复疗法以及在癫痫手术中,采取预测和防止术后认知下降的措施。目前一些治疗方法包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、哌甲酯、美金汀、长春西汀和

深部脑刺激,取得了一些初步成果,但仍在不断研究中<sup>[43]</sup>。临床中进行 AEDs 治疗时,尽可能避免选用对认知功能有影响的药物,尽可能采取单药治疗,在正确、规范应用药物的同时严密监测血清药物浓度,有利于改善患者的认知障碍情况<sup>[44]</sup>。生酮饮食(Ketogenic diet, KD)是一种能模仿禁食的代谢状态并保持正常的卡路里数的低碳水化合物、高脂肪饮食,是有效的非药物抗癫痫疗法。KD对顽固性癫痫儿童和青少年的认知功能具有十分积极的影响,发挥了保护神经和稳定情绪的作用,尤其体现在注意力、警觉性、活动水平、社会化和睡眠质量方面的改善<sup>[45]</sup>。值得补充的是,最新研究表明体育活动和有组织、有规律的锻炼能潜在地减轻由癫痫病因学、反复发作及 AEDs 使用所造成的认知障碍,可作为一种改善认知的辅助治疗方法<sup>[46]</sup>。

## 5 结语

癫痫共患认知功能障碍的发病机制及影响因素较为复杂且尚未彻底阐明,涉及了脑组织、神经、激素、首发年龄,以及发作类型、发作频率等多个方面。对于此类患者,首要的是排除原发性神经系统疾病,再结合患者病史、临床表现、影像学和神经心理学检查结果进一步诊断,选择适合的治疗方法控制癫痫发作,改善认知功能。随着医疗水平的不断发展,癫痫患者的认知功能和身心健康受到越来越多的关注。因此,及时干预并改善癫痫患者的认知功能障碍是提高其生活质量的根本途径,也是临床重要的研究方向。

## 参考文献

- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, *et al.* Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*, 2018, 78(17): 1791-1804.
- Paudel YN, Shaikh MF, Chakraborti A, *et al.* HMGB1: A common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction. *Front Neurosci*, 2018, 12: 628.
- Su DJ, Lu JF, Lin LJ, *et al.* SCN2A mutation in an infant presenting with migrating focal seizures and infantile spasm responsive to a ketogenic diet. *Brain Dev*, 2018, 40(8): 724-727.
- Salvato G, Scarpa P, Francione S, *et al.* Declarative long-term memory and the mesial temporal lobe: insights from a 5-year postsurgery follow-up study on refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 102-109.
- Feldman L, Lapin B, Busch RM, *et al.* Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy Behav*, 2018, 81: 18-24.
- Lee EH. Epilepsy syndromes during the first year of life and the usefulness of an epilepsy gene panel. *Korean J Pediatr*, 2018, 61(4): 101-107.
- 陈珉, 傅建梅. 癫痫患者的认知功能评估. *中华全科医学*, 2013, 11(3): 1674-4152.
- Ribierre T, Deleuze C, Bacq A, *et al.* Second-hit mosaic mutation in mTORC1 repressor DEPDC5 causes focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2452-2458.
- Warburton A, Miyajima F, Shazadi K, *et al.* NRSF and BDNF polymorphisms as biomarkers of cognitive dysfunction in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 54: 117-127.
- Baxendale S, McGrath K, Donnachie E, *et al.* The role of obesity in cognitive dysfunction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 187-190.
- Tuchscherer V, Seidenberg M, Pulsipher D, *et al.* Extrahippocampal integrity in temporal lobe epilepsy and cognition: thalamus and executive functioning. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(4): 478-482.
- Shetty AK. Hippocampal injury-induced cognitive and mood dysfunction, altered neurogenesis, and epilepsy: can early neural stem cell grafting intervention provide protection? *Epilepsy Behav*, 2014, 38: 117-124.
- Raimalwalla T, Udani V, Mhatre D. A Retrospective analysis of the long-term outcome of drug-resistant epilepsy in children treated in urban India. *Child Neurol Open*, 2018, 5: 2329048X18795277.
- Theodore WH, Wiggs EA, Martinez AR, *et al.* Serotonin 1A receptors, depression, and memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(1): 129-133.
- 窦智, 陈颖, 蔡雁飞, 等. 药物难治性额叶、颞叶癫痫患者认知功能障碍特点及影响分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2018, 27(3): 142-145.
- de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, *et al.* TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 157.
- Han M, Kim S. Effects of antiepileptic drugs on language abilities in benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *J Rare Dis*, 2018, 13(1): 157.
- Michel M, Green CL, Lyons LC. PKA and PKC are required for long-term but not short-term in vivo operant memory inplysia. *Learn Mem*, 2010, 18(1): 19-23.
- El-Enin HA, Al-Shanbari AH. Nanostructured liquid crystalline formulation as a remarkable new drug delivery system of anti-epileptic drugs for treating children patients. *Saudi Pharm J*, 2018, 26(6): 790-800.
- Dutra MRH, Feliciano RDS, Jacinto KR, *et al.* Protective role of UCP2 in oxidative stress and apoptosis during the silent phase of an experimental model of epilepsy induced by pilocarpine. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 20: 6736721.
- Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, *et al.* Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 2.
- deSena AD, Do T, Schulert GS. Systemic autoinflammation with intractable epilepsy managed with interleukin-1 blockade. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 38.
- van Scheppingen J, Mills JD, Zimmer TS, *et al.* MiR147b: a novel key regulator of interleukin 1 beta-mediated inflammation in human astrocytes. *Glia*, 2018, 66(5): 1082-1097.
- Zhou H, Wang N, Xu L, *et al.* The efficacy of gastrodin in combination with folate and vitamin B12 on patients with epilepsy after stroke and its effect on HMGB-1, IL-2 and IL-6 serum levels.

- Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4801-4806.
- 25 于晓赟, 刘松岩, 王立波, 等. 临床下痫样放电对成人癫痫患者认知功能的影响. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 349-354.
- 26 Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, *et al.* Asystematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 706-726.
- 27 Tigistu M, Azale T, Kebebe H, *et al.* Frequency of seizure attack and associated factors among patients with epilepsy at university of gondar referral hospital: a cross-sectional study, gondar, north west ethiopia, 2017. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 652.
- 28 Shatskikh TN, Raghavendra M, Zhao Q, *et al.* Electrical induction of spikes in the hippocampus impairs recognition capacity and spatial memory in rats. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(4): 549-556.
- 29 Schougaard LMV, de Thurah A, Bech P, *et al.* Test-retest reliability and measurement error of the danish WHO-5 well-being index in outpatients with epilepsy. *HealthQual Life Outcomes*, 2018, 16(1): 175.
- 30 周艳辉, 周峰, 余丹, 等. 托吡酯治疗脑梗死后继发癫痫临床效果及认知功能分析. 解放军医药杂志, 2018, 30(2): 94-97.
- 31 Cumbo E, Ligor LD. Levetiracetam, lamotrigine and phenobarbital in patients with epileptic seizures and alzheimer's disease. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(4): 461-466.
- 32 Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS, *et al.* Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 145-148.
- 33 王珊丹, 杨昕. 左乙拉西坦、拉莫三嗪与奥卡西平在癫痫患儿中两年保留率及耐受性比较. 中国生化药物杂志, 2017, 37(8): 185-188.
- 34 Xie W, Ross EE, Kramer MA, *et al.* Timing matters: impact of anticonvulsant drug treatment and spikes on seizure risk in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia Open*, 2018, 22, 3(3): 409-417.
- 35 Sever RW, Vivas AC, Vale FL, *et al.* Wada asymmetry in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy: implications for postoperative neuropsychological outcomes. *Epilepsia Open*, 2018, 3(3): 399-408.
- 36 Reilly C, Atkinson P, Memon, *et al.* Child and parental sleep in young children with epilepsy: a population-based case-control study. *Epilepsia Open*, 2018, 3(3): 383-391.
- 37 Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, *et al.* Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 820-822.
- 38 Liu J, Tong L, Song S, *et al.* Novel and de novo mutations in pediatric refractory epilepsy. *Mol Brain*, 2018, 11(1): 48.
- 39 Balottin L, Mannarini S, Candeloro D, *et al.* Rorschach evaluation of personality and emotional characteristics in adolescents with migraine versus epilepsy and controls. *Front Neurol*, 2018, 9: 160.
- 40 Boling W, Means M, Fletcher A, *et al.* Quality of life and stigma in epilepsy, perspectives from selected regions of asia and sub-saharan africa. *Brain Sci*, 2018, 8(4): pii: E59.
- 41 Nakahara S, Adachi M, Ito H, *et al.* Hippocampal pathophysiology: commonality shared by temporal lobe epilepsy and psychiatric disorders. *Neurosci J*, 2018, 2018: 4852359.
- 42 Choudhary S, Niranjana N, Khichar S, *et al.* Behavioral problems and intelligence quotient changes in pediatric epilepsy: a case-control study. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8(4): 617-621.
- 43 Leeman-Markowski BA, Schachter SC. Treatment of cognitive deficits in epilepsy. *Neurol Clin*, 2016, 34(1): 183-204.
- 44 Calhoun JD, Vanoye CG, Kok F, *et al.* Characterization of a KCNB1 variant associated with autism, intellectual disability, and epilepsy. *Neurol Genet*, 2017, 3(6): e198.
- 45 IJff DM, Postulari D, Lambrechts DAJE, *et al.* Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2016, 60: 153-157.
- 46 Allendorfer JB, Arida RM. Role of physical activity and exercise in alleviating cognitive impairment in people with epilepsy. *Clin Ther*, 2018, 40(1): 26-34.

# 丙戊酸钠所致震颤的临床特征及诊治进展



胡美玲<sup>1</sup>, 孙红斌<sup>2</sup>

1. 西南医科大学(泸州 646000)

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】** 丙戊酸钠(VPA)常见的神经系统不良反应是药源性震颤,所致震颤通常表现为快速、低振幅、对称性震颤,主要为上肢姿势性震颤。震颤的频率为8~14 Hz,屈肌与伸肌的振幅为100~400 uV。VPA导致震颤机制主要为 $\gamma$ -氨基丁酸、多巴胺、儿茶酚胺的改变,以及线粒体呼吸链的功能缺陷。加速度计、体表肌电图、临床震颤评估量表是目前常用的震颤评估方法。严重的震颤需进行干预,治疗应个体化,若患者的病情不允许减少VPA的剂量或者更换另一种抗癫痫药物,盐酸阿罗洛尔可作为治疗震颤的首选药物之一。若为药物难治性的震颤,可考虑手术治疗。文章旨在对VPA导致震颤的临床特征、相关机制及诊治进展进行综述,为相关疾病的临床诊治提供参考。

**【关键词】** 癫痫;丙戊酸钠;震颤;盐酸阿罗洛尔

癫痫是常见的神经系统疾病。癫痫本身不仅是一个医学问题,同时也是一个重要的公共卫生问题和社会问题<sup>[1]</sup>。目前,丙戊酸钠(VPA)是常用广谱的抗癫痫药物(AEDs)之一,对几乎所有的癫痫发作类型有效。VPA口服吸收快而完全,相对于其他同类AEDs而言,疗效和耐受性较好。但随着临床的广泛应用,其不良反应的报道也逐渐增多。VPA对神经系统、消化系统及内分泌系统等均有不同程度的影响。其中,神经系统常见的是药源性震颤<sup>[2]</sup>。现就VPA导致震颤的机制、特点及诊治的研究进展进行综述。

## 1 丙戊酸所致震颤的流行病学

震颤是AEDs的常见药物不良反应,研究发现45%的患者服用AEDs导致震颤。在所有诱发药源性震颤的AEDs中,VPA最为常见。据报道高达80%的癫痫患者服用VPA可能导致震颤<sup>[3]</sup>。

## 2 丙戊酸所致震颤的临床特征

### 2.1 震颤的临床特点

VPA所致的震颤与特发性震颤相似,通常表现为快速、低振幅、对称性震颤。震颤的类型主要为姿势性和动作性,少数为静止性震颤<sup>[3-5]</sup>。Alonso-Juarez M等<sup>[5]</sup>在一项纳入218例使用AEDs的癫痫患者研究中表明,与其他AEDs相比,服用VPA的

患者更容易出现震颤不良反应,尤其表现为上肢姿势性震颤。一项纳入118例服用VPA癫痫患者的研究中发现,49%的患者出现震颤,同样主要表现为上肢姿势性震颤<sup>[4]</sup>。

VPA所致震颤的严重程度是否与其血药浓度相关,目前仍存在争议。Alonso-Juarez等<sup>[5]</sup>在一项纳入18例患者的研究中利用计算机进行震颤分析,与服用VPA普通片剂相比,服用VPA缓释片患者震颤的发生率较低,提出VPA血浆峰浓度的高低可能是导致震颤的重要因素,VPA血浆峰浓度越高,震颤越严重<sup>[5,6]</sup>。Pei-min等<sup>[7]</sup>的研究表明患者年龄、VPA治疗持续时间以及VPA血浆浓度为常见导致震颤的危险因素。亦有研究表明VPA血药浓度与震颤的严重程度没有相关性<sup>[5]</sup>。因此,有关震颤的严重程度与血药浓度的关系有待进一步研究。根据现有研究,震颤出现在VPA规律治疗后的时间仍存在争议,可能与个体差异有关。Pei-min等<sup>[7]</sup>在一项关于VPA的安全有效性的前瞻性研究中发现,VPA导致的震颤发生在规律治疗的6个月以后。而Mehndiratta等<sup>[8]</sup>在20例VPA诱发震颤的患者中发现所有患者震颤开始的时间在3个月~2年间。

### 2.2 震颤的电生理特点

震颤的电生理特点主要包括频率、节律性、振幅,VPA导致震颤的电生理特点与特发性震颤相似。Mehndiratta等<sup>[8]</sup>在VPA诱发震颤的患者中利用加速度计及体表肌电图评估VPA诱发震颤的特点,震颤频率为8~14 Hz,屈肌与伸肌振幅为100~



400 uV。此外, 震颤的爆发时间波动为 30 ~ 89 ms<sup>[9]</sup>。

### 2.3 震颤的相关机制

**2.3.1  $\gamma$ -氨基丁酸学说** 有大量证据表明 VPA 可以增加抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的浓度, 该机制被认为可能是 VPA 导致震颤的主要原因<sup>[2]</sup>。递质的增加主要通过以下两个途径<sup>[10]</sup>: ① 抑制转氨酶与琥珀酸脱氢酶的活化从而减少其代谢; ② 激活谷氨酸脱羧酶以增加其合成。同时, VPA 提高了 GABA 受体介导的超级化反应, 抑制了 N-甲基-天冬氨酸受体的活化作用<sup>[11]</sup>。GABA 作为抑制性神经递质, 可能通过与 GABA 受体结合影响多巴胺的代谢, 从而导致震颤。

**2.3.2 多巴胺、儿茶酚胺学说** VPA 可能中断基底节区 GABA 能通路, 导致多巴胺的产生减少, 多巴胺作为儿茶酚胺合成的前体, 从而减少儿茶酚胺的合成<sup>[12-15]</sup>。Hamed SA 等<sup>[11]</sup>在一项纳入 75 例 VPA 治疗的癫痫患者与 40 名健康人群的试验中发现, 与服用 VPA 没有导致震颤的患者以及健康对照组相比, 服用 VPA 发生震颤的患者血清中多巴胺及儿茶酚胺的浓度较低, 表明 VPA 导致震颤的机制可能包括多巴胺、儿茶酚胺神经递质的异常。Vamos 等<sup>[12]</sup>的研究发现, VPA 治疗后的小鼠出现黑质多巴胺数量减少, 同时表明 VPA 可致多巴胺能神经元损伤。纹状体中多巴胺与乙酰胆碱两大递质系统的功能相互转换, 多巴胺水平降低, 乙酰胆碱系统功能相对亢进, 这种递质失衡导致震颤的产生。

**2.3.3 线粒体呼吸链的功能缺陷** 研究表明 VPA 导致椎体外系症状可能与线粒体电子传递链的功能缺陷有关, 主要为线粒体 NADH-辅酶 Q 还原酶 (复合体 I) 的功能障碍。线粒体呼吸链异常, 使三磷酸腺苷 (ATP) 生成减少, 并促进自由基产生和氧化应激反应, 导致多巴胺能神经元变性, 从而间接引起震颤<sup>[16]</sup>。

## 3 丙戊酸所致震颤的诊断及评估方法

### 3.1 震颤的诊断

震颤的产生有多种原因, 区分 VPA 导致的震颤与其他原因导致震颤相当重要, 需要详细询问患者的病史以及全面的体格检查。有研究采用药物不良反应概率量表来评估 VPA 与震颤之间的联系<sup>[17]</sup>。以下几个因素可以帮助临床医生诊断 VPA 导致的震颤: ① 排除其他疾病导致的震颤, 如甲状腺功能亢进、低血糖、特发性震颤、帕金森病等; ② 服用 VPA 与震颤的出现存在时间先后关系; ③ 当减少或停止 VPA 的使用后, 震颤的症状缓解; ④ 排

除其他导致震颤的药物, 如抗精神病药物等<sup>[3]</sup>。

### 3.2 震颤的评估方法

**3.2.1 加速度计** 加速度计是测量运载载体线加速度的仪表, 是一种测量震颤的发生、幅度、频率的有效手段, 为震颤的诊断提供客观的依据, 其在震颤研究中已运用 50 多年<sup>[18]</sup>。加速度计能帮助确认临床发现, 并提供更多关于对称性、共时性、爆发持续时间和爆发模式的信息, 这有助于区分 VPA 诱发的震颤与其他类型的震颤<sup>[7]</sup>。近几年来, 随着技术的进展, 加速度计可以对各项运动能力进行更准确、更可靠的检测与定量分析。

**3.2.2 体表肌电图** 肌电图的震颤分析通常是在双极结构的肌肉腹部安装表面皮肤电极。现代的表面肌电信号系统允许便携式多通道记录和无线数据传输到计算机。便携式无线肌电图系统配备了软件, 但通常需要额外的震颤分析程序。肌电图本身并不测量震颤幅度, 而是测量运动单元的发生及强度, 记录时间从几秒至 24 h 不等, 可用于鉴别与量化病理性震颤<sup>[9]</sup>。

**3.2.3 临床震颤评分量表** Alty 等<sup>[19]</sup>提出使用简单的纸和笔可以帮助诊断震颤, 写字、绘制阿基米德线和直线为震颤的诊断提供大量的补充信息。在现有的关于震颤的研究中, 大多数研究采用临床震颤评分量表 (CRST) 来评估震颤的严重程度, 该量表由 Fahn 等<sup>[20]</sup>于 1988 年首次运用, 于 1993 年修订<sup>[21]</sup>, 并被广泛应用及效验。该量表分为 3 个部分, A 部分包括身体 9 个部位在休息、姿势保持、运动和意向活动时的震颤情况; B 部分与上肢的运动性震颤有关联, 特别是书写、绘画、倒水运动, 严重性通过观察患者进行上述运动来评估; C 部分评估的是功能障碍。通过说话、进食、饮水、个人护理、穿衣、工作 (包括家务活动) 等事件来评估震颤的严重性。每个部分的分数越高, 表示震颤越严重<sup>[22]</sup>。在一项对 15 例特发性震颤的患者的研究中, 两名经验丰富的研究员使用修订后的量表, 得出 A、B、C 部分及总分的重测信度 (组内相关) 分别为: 0.882、0.825、0.671、0.859<sup>[23]</sup>。Alonso-Juarez 等<sup>[5]</sup>在一项纳入 218 例患者的研究中即采用了该量表来比较服用 VPA 与服用其他 AEDs 所致震颤的特点。

**3.2.4 Bain-Findley 震颤评估表** Bain-Findley 震颤评估表 (BTRS) 由 Bain 等<sup>[24]</sup>于 1993 年制定, 主要用于评估头部、声音及四肢在静止、姿势、意向活动时的震颤情况, 每一项为 0 ~ 10 分, 总共 5 个等级, 0 分代表无震颤, 1 ~ 3 分代表轻度震颤, 4 ~ 6 分代表中度震颤, 7 ~ 9 分代表严重震颤, 10 分代

表极严重震颤。该量表广泛应用且用时短,不需要纸、笔、杯子等道具。对于上肢姿势性震颤,评分者间信度(k值)为0.55~0.81,头部震颤的k值为0.58~0.84。而两评分者内信度分别为0.62~0.85,0.71~0.78。但是分数的评估基于主观印象,仅仅上肢姿势性震颤及头部震颤有可接受的信度。量表符合头部和上肢震颤严重程度的推荐量表<sup>[22]</sup>。

## 4 丙戊酸所致震颤的治疗

一旦临床上明确是由VPA所致的震颤,就应该为患者选择最优的治疗方案。若震颤没有影响到患者社会功能与职业,可以不进行干预。反之,应优先考虑减少VPA的剂量或换用另一种AEDs。若患者的病情不允许减少VPA的剂量或者更换药物,应考虑对震颤进行干预。目前的研究表明,关于VPA导致震颤的治疗药物包括盐酸普萘洛尔、盐酸阿罗洛尔、扑米酮、金刚烷胺、乙酰唑胺等。

### 4.1 药物治疗

减少VPA的剂量或换用另一种AEDs,这是首选的治疗方法,VPA为导致震颤的原因,最佳的治疗方法即为减少其剂量或者停用该药物。He等<sup>[25]</sup>报道了患者在长期服用VPA、拉莫三嗪后发生姿势性和动作性震颤,减少VPA和拉莫三嗪剂量后,震颤症状消失。

**4.1.1 盐酸普萘洛尔** 该药物是治疗震颤的一线药物,作为非选择性 $\beta$ -受体阻断剂,通过 $\beta_2$ 受体阻断发挥抗震颤作用<sup>[26]</sup>。该药物主要针对手部震颤,但其疗效多变,可平均减少50%的震颤。由于普萘洛尔不良反应较多,常见的有低血压、心动过缓、房室传导阻滞等。据国外研究显示,抗震颤的有效剂量为60~240 mg/d<sup>[27]</sup>。普萘洛尔作用强度较小,部分患者因疗效不佳或加大剂量后不良反应较大,不能耐受而停药。

**4.1.2 盐酸阿罗洛尔** 该药物是一种新型的兼有 $\alpha$ 受体阻断作用的 $\beta$ 受体阻断剂(其作用比大致为1:8),且无内在拟交感活性,抗震颤效果良好。与普萘洛尔相比,盐酸阿罗洛尔的 $\beta$ 受体阻断活性是其4~5倍,且为水溶性药物,不易通过血脑屏障,无中枢神经系统副作用<sup>[28]</sup>。Lee等<sup>[28]</sup>采用随机对照试验比较了盐酸普萘洛尔与盐酸阿罗洛尔治疗特发性震颤的疗效,该研究发现盐酸阿罗洛尔较普萘洛尔更有效。Lee等<sup>[29]</sup>发表的案例报告中证实了3例药物诱发的震颤使用盐酸阿罗洛尔治疗后,震颤症状明显好转且不良反应小,耐受性好。盐酸阿

替洛尔改善震颤的机制可能为拮抗了肌肉纤维中的外周 $\beta_2$ 受体。

**4.1.3 扑米酮** 该药物是一种巴比妥盐类的AEDs,研究发现扑米酮对于治疗震颤尤其是头部震颤较普萘洛尔有效。其抗震颤机制目前尚不明确,可能与扑米酮被代谢成苯巴比妥,与GABA受体结合,增强GABA能神经传递有关。扑米酮治疗震颤的疗效与普萘洛尔相当,其有效剂量为50~350 mg/d<sup>[30]</sup>。

**4.1.4 金刚烷胺** 该药物是一种金刚烷衍生物,原为抗病毒药,通过促进纹状体多巴胺的释放,减少神经细胞对多巴胺的再摄取,从而增加多巴胺的浓度,且有抗乙酰胆碱作用,以达到缓解震颤的目的<sup>[31]</sup>。

### 4.2 手术治疗

若震颤严重,不宜减少或停用VPA治疗,且对药物反应不佳或药物不良反应明显的患者可以考虑使用手术治疗。

**4.2.1 脑深部电刺激脑** 深部电刺激(Deep brain stimulation, DBS)是一种有效的针对药物难治性震颤的神经调控手段,自从1978年始,由于其有效性,潜在可逆性、适应性和安全性,逐渐替代丘脑切开术治疗震颤<sup>[32]</sup>。在许多研究中已经证明丘脑DBS在手部震颤方面有明显疗效(震颤幅度降低60%~90%),当双侧均植入电极时效果更佳显著<sup>[33]</sup>。

**4.2.2 伽马刀丘脑切开术** 为一种无创、无感染风险的手术。与DBS相比,费用更低,住院时间更短,且不需要全身麻醉<sup>[34]</sup>。迄今为止,34项关于该手术的研究已报道,共1300例患者接受治疗,震颤的平均改善率为88%<sup>[35]</sup>。但在术中难以精准掌握放射剂量,延迟反应等问题,尚未被广泛应用。

**4.2.3 核磁共振引导下单侧丘脑超声聚焦毁损术** 为一项最新的治疗难治性震颤的手术,于2016年被FDA批准<sup>[32]</sup>。一项针对76例患者的随机双盲研究显示,术后3个月患者的震颤分数降低了47%,轻度感觉和平衡异常是常见的不良反应,但通常持续时间较短<sup>[36]</sup>。

综上,震颤是VPA常见的药物不良反应,主要表现为姿势性和动作性,以上肢最常见。临床上应区分VPA导致的震颤与其他原因导致震颤非常重要。严重的震颤需进行干预,治疗应个体化,如患者的病情不允许减少VPA的剂量或者更换另一种AEDs,盐酸阿罗洛尔可作为治疗震颤的首选药物之一。若为药物难治性的震颤,可考虑手术治疗。



## 参考文献

- 1 Zhao M, Alleva R, Ma H, *et al.* Optogenetic tools for modulating and probing the epileptic network. *Epilepsy Res*, 2015, 116: 15-26.
- 2 Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. *CNS Drugs*, 2002, 16(10): 695-714.
- 3 Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, *et al.* Insights into pathophysiology from medication-induced tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2017, 7: 442.
- 4 Alonso-Juarez M, Baizabal-Carvalho JF. Distinguishing features between valproate-induced tremor and essential tremor. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(2): 177-181.
- 5 Alonso-Juarez M, Torres-Russotto D, Crespo-Morfin P, *et al.* The clinical features and functional impact of valproate-induced tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 44: 147-150.
- 6 Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, *et al.* Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 320-323.
- 7 Yu P, Zhu G, Wu X, *et al.* A 6-month prospective study on efficacy safety and QOL profiles of extended-release formulation of valproate in patients with epilepsy. *Seizure*, 2011, 20(1): 23-26.
- 8 Mehndiratta MM, Satyawani M, Gupta S, *et al.* Clinical and surface EMG characteristics of valproate induced tremors. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2005, 45(3): 177-182.
- 9 Haubenberger D, Abbruzzese G, Bain PG, *et al.* Transducer-based evaluation of tremor. *Mov Disord*, 2016, 31(9): 1327-1336.
- 10 Kanner AM, Balabanov A. Valproate: a practical review of its uses in neurological and psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother*, 2002, 2(2): 151-165.
- 11 Hamed SA, Abdellah MM. The relationship between valproate induced tremors and circulating neurotransmitters: a preliminary study. *Int J Neurosci*, 2017, 127(3): 236-242.
- 12 Vamos E, Csati A, Vecsei L, *et al.* Effects of valproate on the dopaminergic system in mice. *Neurol Res*, 2009, 31(3): 217-219.
- 13 LeWitt PA. Norepinephrine: the next therapeutics frontier for parkinson's disease. *Transl Neurodegener*, 2012, 1(1): 4.
- 14 Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, *et al.* Polymorphism of the *COMT*, *MAO*, *DAT*, *NET* and *5-HTT* genes, and biogenic amines in Parkinson's disease. *Curr Genomics*, 2013, 14(8): 518-533.
- 15 Hamed SA, Elserogy YM, Abd-ElHafeez HA. Psychopathological and peripheral levels of neurobiological correlates of obsessive-compulsive symptoms in patients with epilepsy: a hospital-based study. *Epilepsy Behav*, 2013, 27(2): 409-415.
- 16 Masmoudi K, Gras-Champel V, Bonnet I, *et al.* Dementia and extrapyramidal problems caused by long-term valproic acid. *Therapie*, 2000, 55(5): 629-634.
- 17 Siniscalchi A, Gallelli L, Loizzo S, *et al.* Sodium valproate induced tremor in a patient with epilepsy and Down's syndrome. *Curr Drug Saf*, 2013, 8(1): 69-71.
- 18 Bove F, Di Lazzaro G, Mulas D, *et al.* A role for accelerometry in the differential diagnosis of tremor syndromes. *Funct Neurol*, 2018, 33(1): 45.
- 19 Alty J, Cosgrove J, Thorpe D, *et al.* How to use pen and paper tasks to aid tremor diagnosis in the clinic. *J Epilepsy*, 2017, 17(6): 456-463.
- 20 Fahn S, Tolosa E, Marín C. *Clinical rating scale for tremor. Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore: Md Urban & Schwarzenberg, 1988: 225-234.
- 21 Fahn S, Tolosa E, Marín C. *Clinical rating scale for tremor. Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore: Md Urban & Schwarzenberg, 1993, 2: 271-280.
- 22 Elble R, Bain P, João Forjaz M, *et al.* Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*, 2013, 28(13): 1793-1800.
- 23 Elble RJ, Lyons KE, Pahwa R. Levetiracetam is not effective for essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(6): 350-356.
- 24 Bain PG, Findley LJ, Atchison P, *et al.* Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, 56(8): 868-873.
- 25 He ZF, Chen J, Zhou CN, *et al.* Disabling tremor induced by long-term use of sodium valproate and lamotrigine: case report. *Medicine*, 2017, 96(47): e8711.
- 26 Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(1): 128-138.
- 27 Zappia M, Albanese A, Bruno E, *et al.* Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian movement disorders association. *J Neurol*, 2013, 260(3): 714-740.
- 28 Lee KS, Kim JS, Kim JW, *et al.* A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 9(6): 341-347.
- 29 Lee DB, Woo YS, Bahk WM. Use of arotinolol pharmacotherapy to treat drug-induced tremor: a report of three cases. *Pharmacopsychiatry*, 2015, 48(4-5): 176-178.
- 30 Louis ED, Hernandez N, Dyke JP, *et al.* Effect of primidone on dentate nucleus gamma-aminobutyric acid concentration in patients with essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2016, 39(1): 24-28.
- 31 Crosby NJ, Deane K, Clarke CE. Amantadine in parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2): CD003467.
- 32 Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Revue Neurologique*, 2018, 174(9): 615-620.
- 33 Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, *et al.* Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 148-161.
- 34 Ravikummar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, *et al.* Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord*, 2017, 32(8): 1165-1173.
- 35 Martínez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, *et al.* Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review: international stereotactic radiosurgery society practice guidelines. *J Neuro Surg*, 2018, 1: 1-12.
- 36 Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, *et al.* A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 730-739.

# 在癫痫猝死模型中昼夜节律改变和时钟基因及 Sirtuin 1 的振荡



Eli Wallace, Samantha Wright, Barry Schoenike, *et al*

高慧 译, 童馨 慕洁 审

**【摘要】** 许多神经系统疾病都会影响昼夜节律。尽管已知癫痫常伴睡眠障碍, 但与癫痫昼夜节律紊乱相关的数据却很少。文章检验了 *Kcna1* 缺失小鼠的昼夜休息活动以及睡眠-觉醒模式。该小鼠模型表现出反复自发癫痫发作, 也是研究癫痫猝死的模型。此外, 研究试图确定癫痫发作以及核心时钟基因和调节因子 Sirtuin 1 (Sirt1) 的异常变化是否与昼夜节律紊乱有关。研究使用被动红外活动记录仪评估休息活动模式, 使用脑电图 (EEG) 进行癫痫发作和睡眠分析, 并且使用逆转录聚合酶链反应和蛋白质印迹法评估时钟基因和 Sirt1 在 *Kcna1* 缺失和野生型小鼠中的表达情况。癫痫 *Kcna1* 缺失动物模型存在昼夜休息活动模式紊乱, 趋于表现出延长的昼夜节律。EEG 分析证实了睡眠结构的破坏, 清醒时间更多并且睡眠不足。尽管所有癫痫小鼠都表现出昼夜休息活动模式的紊乱, 但该研究发现实际癫痫发作负担与睡眠紊乱程度之间没有相关性。发现前下丘脑中几个时钟基因 (即 *Clock*, *Bmal1*, *Per1* 和 *Per2*) 和昼间 Sirt1 mRNA 的衰减振荡。几个核心时钟基因的振荡衰减与 *Kcna1* 缺失小鼠中观察到的异常昼夜休息活动以及睡眠-觉醒模式改变相关, 可能是其基础原因, 并可能导致癫痫晚期并发症, 例如癫痫猝死。Sirt1 可能是恢复生物钟基因节律和癫痫睡眠模式的潜在治疗靶点之一。

**【关键词】** 昼夜节律; 时钟基因; 癫痫; *Kcna1* 缺失; Sirtuin

## 要点

- 癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠 (癫痫猝死小鼠模型) 存在昼夜休息活动节律以及睡眠破坏
- *Kcna1* 缺失小鼠的睡眠结构破坏与癫痫发作频率无关
- 下丘脑中时钟基因和 Sirt1 的阻尼振荡可能是癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠昼夜节律和睡眠紊乱的基础
- 恢复时钟基因或 Sirt1 振荡可能对 *Kcna1* 缺失小鼠模型具有治疗获益

癫痫是一种影响世界内大约 5 000 万人口的疾病, 并且有约 35% 的患者在有治疗的情况下, 依然没有良好的治疗效果。难治性癫痫逐渐改变脑功能, 导致并发症, 甚至包括死亡。癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 是癫痫相关死亡的首要原因, 但其机制仍不清楚。

我们和其他研究者均已证明, 癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠, 一种 SUDEP 模型, 具有癫痫发作的昼夜节律模式和异常的休息-活动节律, 并且存在逐渐增

加的癫痫发作负担和死亡前休息缺陷。尽管癫痫患者的睡眠相关问题显著, 但癫痫发作对睡眠的影响尚未在人群中得到充分定义。癫痫发作与睡眠调节之间的相互作用可能构成一种机制, 该机制可促使癫痫并发症的发生并可能导致 SUDEP。了解昼夜节律和睡眠破坏的机制可能有助于为未来的治疗提供信息。

睡眠是具有昼夜节律的许多生理过程之一, 由视交叉上核 (Supra chiasmatic nucleus, SCN) 中的核心起搏器调节。SCN 的活性受光的强烈影响, 但也受情绪和代谢状态的影响。SCN 的核心功能是“时钟”蛋白的转录-翻译自动调节反馈环, 即 BMAL1、CLOCK、PER1-3 和 CRY1/2。CLOCK: BMAL1 异二聚体与 *Per* 和 *Cry* 的 E-box 启动子位点结合, 促进转录。一旦蛋白翻译, PER 和 CRY 磷酸化, 随后 CLOCK: BMAL 复合物得到抑制。许多基因在 SCN 中显示出昼夜节律振荡; 这种时钟控制的基因影响许多细胞功能, 包括通过几种膜结合离子通道差异表达控制的兴奋性。在癫痫的情况下, 癫痫发作可能会驱动 SCN 的信号输入, 可能导致异常同化和神经元过度兴奋。

从机制上看, CLOCK 介导的时间控制基因的



翻译活化是通过组蛋白及其结合配体 BMAL1 的乙酰化实现转录和确保 CLOCK: BMAL1 异二聚体在其启动子位点上的稳定性。BMAL1 的乙酰化可以通过 Sirtuin 1 (Sirt1) 反向调节, 它是一种以昼夜节律表达的烟酰胺依赖性脱乙酰酶, 目前已知其缺失与行为节律异常有关。BMAL1 的乙酰化状态已被证明在 CRY 介导的 CLOCK: BMAL1 转录因子抑制中和昼夜节律行为的正常同化中具有重要作用。一些研究表明, 这些核心基因的突变或缺失会影响昼夜节律, 暗示它们在昼夜节律产生中的关键作用。

与先前的文献一致, 我们证明了癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠的昼夜休息活动和睡眠模式都发生了改变。我们提出的新证据表明单一的癫痫发作负担因素与睡眠破坏的程度无关; 然而, 在白日 and 恒定的黑暗条件下, 几个核心时钟基因转录水平的振荡衰减。我们假设时钟控制基因转录的调节干扰可能导致 *Kcna1* 缺失小鼠的节律破坏。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

所有流程均通过威斯康星大学医学与公共卫生学院的机构动物护理和使用委员会批准。该头动物在威斯康星大学的动物房饲养。缺少一个编码电压门控钾通道 1.1 亚型 (*Kv1.1*) 等位基因的杂合小鼠 (C3HeB.129S7-*Kcna1*tm1 Tem/J; Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) 被用于产生本研究用到的所有小鼠基因型。纯合子敲除 (KO) 小鼠 (*Kcna1* 缺失动物) 在出生后第二周出现自发性癫痫发作。

### 1.2 照明条件

动物饲养于昼夜 [12 h-12 h, 光照-黑暗 (LD)] 或恒定黑暗 (DD) 条件下。在熄灯期间, 使用低强度红色照明进行所有必要的处理程序和饲养。

### 1.3 活动记录仪

在通风良好的圆柱形树脂玻璃笼 (直径 6 英寸, 高 12 英寸) 中将小鼠单独饲养在 LD 或 DD 的光照条件下。悬浮在小鼠上方的红外运动传感器记录了其大体运动。我们将个体的运动以 1 min 为单位, 在时间上连续进行分析。作为夜行性动物, LD 条件下的小鼠在黑暗期间最活跃。当移除外部光线提示时, 运动活动恢复为由内部起搏器驱动的自由运行表型。由于小鼠的昼夜节律短于 24 h, DD 条件下的活跃期在后续 1 d 提前发生, 表现为时相超前。

### 1.4 脑电图电极植入, 癫痫发作记录和睡眠-觉醒周期分析

如前所述, 对于所有研究动物, 在出生后第 (P) 34 ~ 36 d 进行脑电图 (EEG) 电极植入。简言之, 用异氟烷麻醉小鼠 (使用 5% 诱导, 1% ~ 2% 维持)。确认麻醉程度后, 做一切口暴露颅骨并植入 2 枚不锈钢螺钉电极进行 EEG 记录 (前囟+1.5 mm 和右 1 mm, 前囟-3 mm 和左 1 mm, 中线人字缝尖-1 mm) 并且在颈部肌肉中植入 2 个不锈钢编织线用于肌电图 (EMG) 记录。在 72 h 恢复后, 将小鼠转移到单独的 EEG 采集室中并允许 > 12 h 的适应期。在 D 或 DD 下使用两个 5 d 的时间段获得 EEG 和 EMG 信号; 分析时, 将 1 d 排除在分析之外, 当日用于在光照条件之间转换动物, 确保动物能够获取食物和水。研究中使用 Xltek 放大器 (Natus Medical Incorporated, Pleasanton, CA, USA) 以 1 024 Hz 采样将记录数字化。

癫痫发作由两名独立评估者根据视频脑电记录进行鉴定。对于睡眠分期, 我们处理了带通 (EEG 为 1 ~ 70 Hz, EMG 为 3 ~ 500 Hz) 和陷波 (60 Hz) 滤波器的记录, 并将其导入 Sirenia Sleep Pro 分析软件 (Pinnacle Technology, Lawrence, KS, 美国)。在 4 s 内手动评分警觉状态。将清醒状态识别为具有高 EMG 振幅的时期 (参见原文链接图 S1A), 将具有相对静止的 EMG 作为睡眠时期。为了进一步区分睡眠时期, 使用主要的 EEG 频率来评估非快速眼动睡眠 (NREM) 和快速眼动睡眠 (REM), 如高 delta (1 ~ 4 Hz, 参见原文链接图 S1B) 和高  $\theta$  (5 ~ 7 Hz, 参见原文链接图 S1C) 活动。

### 1.5 实时聚合酶链式反应和蛋白质印迹法

在光照停止的任何时间均使用昏暗红光, 在 Zeitgeber 时间 (ZT) 0、6、12 和 18 ( $n=4 \sim 6$ ) 获取野生型 (WT) 和 *Kcna1* 缺失小鼠 (P30 $\pm$ 1 或 P45 $\pm$ 3) 的组织。收获的小鼠包括在组织采集之前处于恒定黑暗中并保持 8d 的 DD 群组。将紧邻 SCN 周围的前下丘脑区域 (~ 2 mm<sup>3</sup>) 快速分离, 沿中线一分为二, 并在液氮中快速冷冻。将所有样品储存在 -80°C 直至它们同时能进行处理。

使用 TRI 试剂 (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA) 分离出总 mRNA, 并对样品进行标准化浓度分析。使用 Superscript III First-Strand Synthesis SuperMix (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 的随机六聚体引物将线性 RNA 合成 cDNA。然后用 SYBR Green 试剂进行实时聚合酶链反应, 并按照热触发温度循环方式进行靶基因 cDNA 扩

增子的扩增, 开始于 95°C 2 min, 然后进行 40 个扩增循环 (95°C 15 s, 60°C 30 s, 72°C 30 s, 76°C 6 s 成像)。通过熔解曲线分析 (60~95°C, 0.5°C 逐步) 确认了引物的特异性。引物序列如下: *Bmal1*, 正向, 5'-CCCTAGGCCTTCATTGCACC-3'; 反向, 5'-CATAT TCTAACTGGTAGTCAGTGG-3'; *Clock*, 正向, 5'-AA GATTCTGGGTCTGACAAT-3'; 反向, 5'-TTGCAGCTT GAGACATCGCT-3'; *mPer1*, 正向, 5'-GAAAGAAAC CTCTGGCTGTTCCT-3'; 反向, 5'-GCTGACGACGGAT CTTTCTTG-3'; *mPer2*, 正向, 5'-GCATATTCTAAC TGGTAGT CAGTGG-3'; 反向, 5'-GTCTGAAGGCATC-ATCAGG-3'; *Sirt1*, 正向, 5'-TCTGTCTCCTGTGGGA-TTCCT-3'; 反向, 5'-GATGCTGTTCGAAAGGAA-3', 和 *Gapdh*, 正向, 5'-GACCTCAACTACATGGTCT ACA-3'; 反向, 5'-ACTCCACGACATACTCAGCAC-3'。

用 2<sup>ΔCT</sup> 方法分析了转录水平, 并对管家基因 *Gapdh* 进行了标准化。

使用含有磷酸酶和蛋白酶抑制剂的放射免疫沉淀测定缓冲液分离了所有蛋白。分离后, 进行蛋白印迹, 在 4%~15% 梯度的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶中分离蛋白质样品, 并将它们转移到聚偏二氟乙烯膜上。使用 5% 脱脂乳-Tris 缓冲盐与 Tween 溶液在室温下封闭膜 1 h。然后在 4°C 下将膜结合蛋白与在上述脱脂乳-Tris 缓冲盐与 Tween 中稀释的一级抗体杂交过夜: SIRT1 (1 : 1 000; Milli-pore, Billerica, MA, USA), PER1 和 CLOCK (分别为 1 : 1 000 和 1 : 100; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), BMAL1 (1 : 1 000; Abcam, Cambridge, MA, USA), PER2 (1 : 1 000; Millipore) 和 β-肌动蛋白 (1 : 10 000; MP Biomedicals, Irvine, CA, USA)。然后用化学发光成像 (UVP ChemiDoc-it) 和 SuperSignal West Femto ECL 试剂 (Pierce Biotechnology, Rockford, IL, USA) 将膜与含有过氧化氢酶 (1 : 10 000, Santa Cruz Biotechnology) 的适当二级抗体孵育 1 h。在所有印迹实验中添加两份对照。通过相对于 β-肌动蛋白的信号对目标样品的信号强度进行标化, 然后将所有印迹中相对于对照的中值蛋白质: β-肌动蛋白比率进行量化靶蛋白质表达。

### 1.6 数据分析

利用个性化 MATLAB (Prism; GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) 和 VisionWorks LS 成像软件 (UVP, Upland, CA, USA) 分析数据。使用  $\chi^2$  周期图分析计算昼夜周期长度。为了测试在每个

警醒状态下花费的周期长度和时间差异, 使用多次 *t* 检验和 Holm-Sidak 校正来进行多种比较。使用双样本 Kolmogorov-Smirnov (2K-S) 检验统计量来评估癫痫和野生型 (WT) 动物之间根据不同警醒状态 (清醒, NREM 和 REM) 和照明条件的区段长度的累积分布函数的因子差异。在昼夜节律振荡和独立时间点使用 Sidak 校正的双向方差分析 (ANOVA) 进行多重比较, 以分析 *Kcna1* 缺失和 WT 小鼠之间蛋白质和 mRNA 水平表达的差异统计学显著性。对于所有统计分析, 将显著性阈值设置为  $P=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 昼夜休息活动模式破坏

在 LD 中的 WT 小鼠对照中, 运动活动模式在黑暗时期升高, 在光照期间降低, 与先前报道致。当 WT 小鼠放置在 DD 中时, 运动活动的时机转变为自身昼夜节律控制, 表现为每日活跃期的开始时间提前, 如前所述 (图 1a, 左)。然而, 在 *Kcna1* 缺失小鼠中, LD 和 DD 的休息活动模式基本上是失常的 (图 1a, 右)。在我们的队列中, 使用  $\chi^2$  周期图, 我们发现癫痫小鼠的昼夜节律期更长, 不仅在 LD (KO, 29.38±1.74,  $n=9$  vs. WT, 23.71±0.13,  $n=6$ ,  $P<0.05$ , Sidak *t* 检验), 在 DD 条件下也展现出同样特点 (KO, 27.260 0±1.162 7,  $n=9$  vs. WT, 23.680 0±0.150 0,  $n=20$ ,  $P<0.01$ , Sidak *t* 检验); (图 1b), 证明行为的同化和昼夜控制是在 *Kcna1* 缺失小鼠中被显著破坏。

### 2.2 在 *Kcna1* 缺失小鼠中改变警戒模式和睡眠结构

因为活动记录仪仅提供对睡眠模式的间接测量, 因此我们采用了视频脑电图 (VEEG) 分析 *Kcna1* 缺失小鼠和 WT 小鼠对照的睡眠情况。与活动记录仪结果一致, 我们发现 *Kcna1* 缺失小鼠在 LD 和 DD 中比 WT 同窝小鼠清醒的时间明显更多 [图 2a, WT, (53.24±0.73)%,  $n=28$  d, 5 只小鼠 vs. KO, (66.53±1.54)%,  $n=50$  d, 7 只小鼠,  $P<0.000 1$ , Sidak *t* 检验; 图 2b, WT, (50.47±0.97)%,  $n=29$  d, 6 只小鼠 vs. KO, (70.000±1.258)%,  $n=35$  d, 7 只小鼠,  $P<0.000 1$ , Sidak *t* 检验]。如代表性动物的每日值所示 (图 2c、d), 清醒时间增加在记录的几天内是一致的。这种睡眠不平衡主要是由于 NREM 睡眠期时间减少, 与光照条件无关 [图 2a, LD: WT, (40.57±0.69)% vs. KO, (29.68±1.51)%,  $P<0.000 1$ , Sidak; 图 2b, DD: WT, (43.64±0.92)% vs. KO, (26.84±1.18)%,  $P<0.000 1$ , Sidak]。LD 中癫痫动物

的REM时间也显著减少[图2a, WT, (6.18±0.26)% vs. KO, (3.794 0±0.198 3)%,  $P<0.000 1$ , Sidak)和DD图2b, WT, (5.89±0.27)% vs. KO, (3.153 0±0.149 6)%,  $P<0.05$ , Sidak]。通过根据基因型, 警醒状态和光照条件编译区段长度评估睡眠结构时, 发现除了昼夜REM之外的所有其他类别都具有显著改变。值得注意的是, 最大区段长度(在图2e-j中的累积分布函数图上方的三角形表示)在不同条件之内是可比较的, 这表明差异主要在具有小于最大持续时间的区段中。如图2e和2f所示, 在两种条件下突变动物的清醒区段长度是右移的, 表明更长区段的可能性更大( $P<0.000 1$ , 2K-S测试)。LD和DD的NREM区段长度的分布分别如图2g和2h所示。尽管在DD中, *Kcna1* 缺失小鼠的区段长度分布相比WT对照呈现左侧移位( $P<0.000 1$ , 2K-S检验), 但它们在LD条件下右移, 这表明尽管NREM的总体时间减少, 仍通常有较长的区段长度( $P<0.000 1$ , 2K-S测试)。然而, 考虑到总百分比(图2a), 在LD条件下, NREM很可能在*Kcna1* 缺失小鼠中出现于较少但较长的区段。最后, 与LD条件下的WT同窝小鼠相比, *Kcna1* 缺失小鼠的REM区段分布没有改变(图2i,  $P=0.91$ , 2K-S测试), 但在DD中该分布受影响(图2j,  $P<0.000 1$ , 2K-S测试)。

### 2.3 癫痫发作频率与睡眠-觉醒模式的相关性

我们之前曾报道, *Kcna1* 缺失小鼠在10 d内可有多达78次癫痫发作, 发作为4种不同的电生理和行为差异的癫痫发作类型之一。鉴于异常的昼夜休息活动模式和睡眠结构, 我们首先尝试将每日癫痫发作计数与若干睡眠指标相关联来确定癫痫发作负担影响睡眠结构的程度, 包括每个警醒状态下的区段平均长度和数目。如图3所示, 我们发现癫痫小鼠的清醒区段数目随着每天癫痫发作总数略有增加, 但相关性无统计学意义( $R^2=0.045$ ,  $P=0.14$ )。同样, 我们发现癫痫发作与其他警醒状态之间也没有关系(数据未显示)。虽然我们一直观察到延长的发作后清醒时期, 但这一分析表明仅癫痫发作频率不足以解释*Kcna1* 缺失小鼠严重受损的运动和警醒模式。

### 2.4 时钟基因的异常振荡

随后, 我们研究了睡眠调节的其他机制, 特别是时钟基因的表达是否存在改变。为此, 我们研究了*Kcna1* 敲除和WT小鼠中的*Clock*、*Bmal1*、*Per1*和*Per2*的mRNA水平( $n=3-4$ /时间点/基因型/光照条件)。在LD中, 我们发现除了*Bmal1*之外的

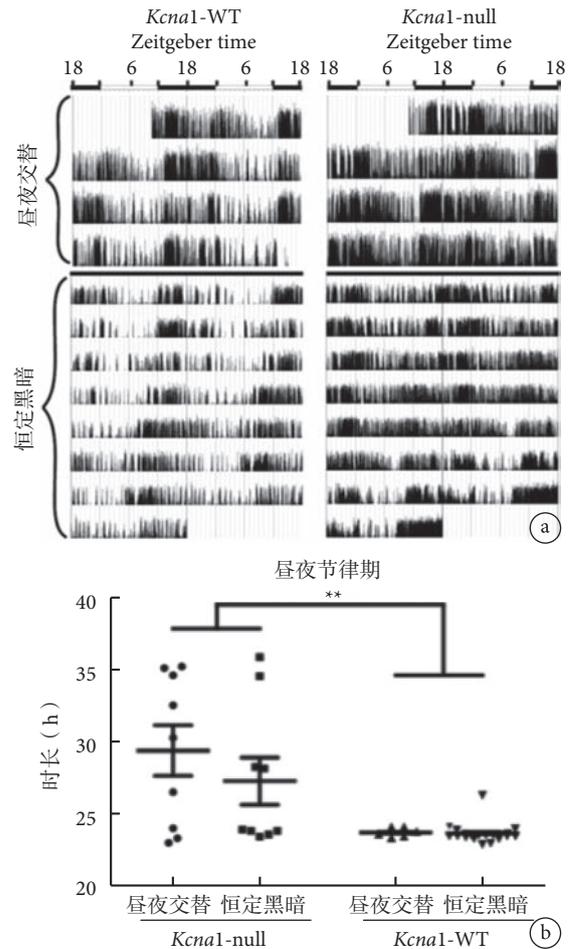


图1 双曲线活动图

a. 在昼夜(12-12, 明暗)和恒定的黑暗照明条件下*Kcna1* 缺失( $n=9$ )和野生型(WT;  $n=6$ )小鼠的休息活动模式。在昼夜光照条件下的WT小鼠在熄灯期间集中其运动活动期, 当它们转变为恒定的黑暗或自由运行状态时, 其开始提前(a, 左)。在主观日期间, *Kcna1* 缺失小鼠的运动活性显著升高, 表明不能受到光线的影响和昼夜节律行为失常(a, 右); b. 休息活动模式的 $\chi^2$ 周期图表明, 驯养动物的平均昼夜节律期比WT同窝小鼠显著增加( $t$ 检验,  $**P<0.01$ )

所有基因都具有显著的振荡, 表现为时间的主要效应(图4c, *Clock*,  $F3, 17=4.863$ ,  $P<0.05$ ; 图4e, *Per1*,  $F3, 16=66.28$ ,  $P<0.000 1$ ; 图4g, *Per2*,  $F3, 17=9.592$ ,  $P<0.001$ , 双向ANOVA)。此外, 我们发现基因型对*Clock*在LD下表达的主要影响(图4c,  $F1, 17=24.25$ ,  $P=0.0001$ , 双向ANOVA), *Per1*(图4e,  $F1, 16=20.90$ ,  $P<0.001$ , 双向ANOVA)和*Per2*(图4g,  $F1, 17=7.957$ ,  $P<0.05$ , 双向ANOVA), 与WT对照小鼠相比, 在*Kcna1* 缺失小鼠中转录减少。对各个时间点的评估显示, 在LD条件下, 突变小鼠相比WT, *Clock*的表达水平在ZT 0和6降低(图4c,  $P<0.001$ , Sidak多重比较, *Per1*在ZT 6降低(图4e,  $P<0.001$ , Sidak多重比较)。有趣的是, 这些时间点通常与日常表达的峰值相对应, 突出表明癫痫小鼠

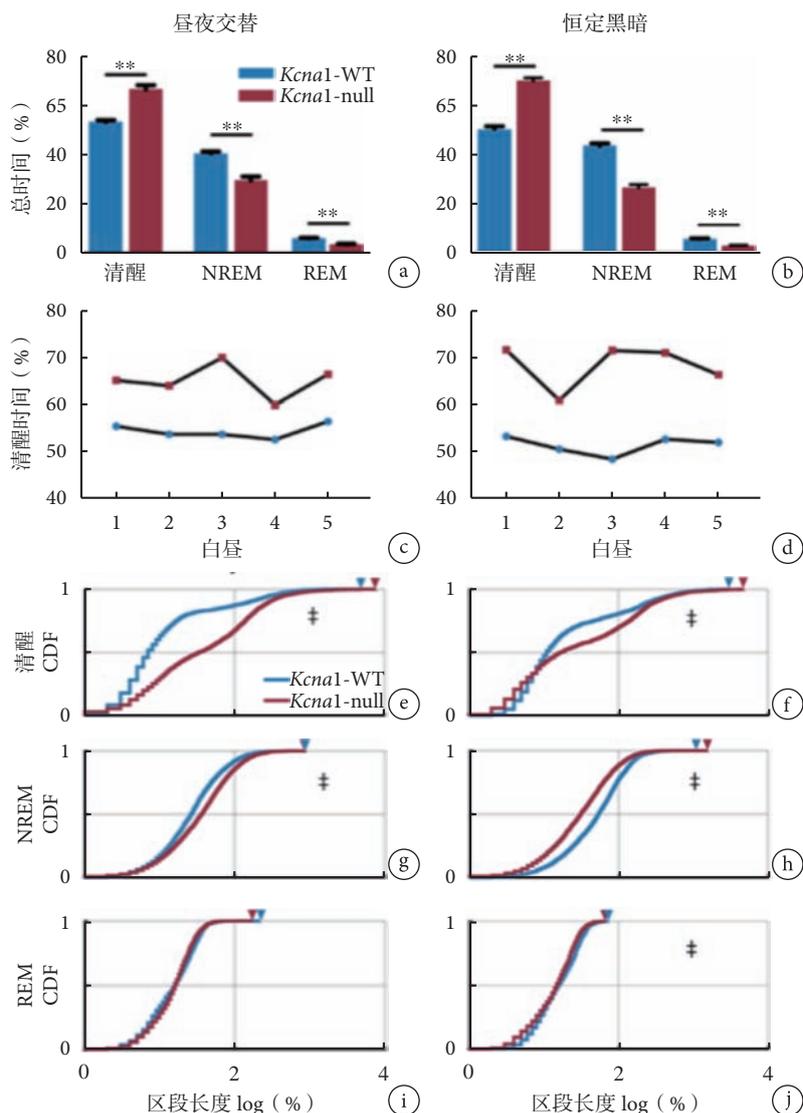


图2 基于脑电图的睡眠评分

a. 癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠 (红色) 的睡眠结构不稳定, 清醒耗费时间更多, 而非快速眼动睡眠 (NREM) 或快速眼动睡眠 (REM) 更少, 在昼夜交替 [WT, 28 d, 5 只小鼠; 敲除 (KO), 50 d, 7 只小鼠] 和 b 恒定黑暗 (WT, 29 d, 6 只小鼠; KO, 35 d, 7 只小鼠) 条件下 (\*\*  $P < 0.01$ )。在昼夜 (c) 和恒定 (d) 条件的 5 d 下, 代表性动物的每日清醒时间显示为癫痫动物 (红色) 相比年龄匹配的 WT (蓝色) 小鼠清醒耗费时间持续增加。e-j, 癫痫小鼠 (红线) 相比对照 (蓝线), 区段长度分布也发生了改变。双样本 Kolmogorov-Smirnov 分析显示 *Kcna1* 缺失小鼠的区段长度的累积分布函数 (CDF) 在昼夜状况和清醒 (f), NREM (h) 和恒定黑暗条件下的 REM (j) 中被改变 (‡  $P < 0.0001$ )。CDF 图上方的三角形表示 *Kcna1* 缺失小鼠 (红色) 或 WT (蓝色) 小鼠的最大区段长度

的转录驱动减少。在 DD 中, 转录振荡持续存在于 *Per1* (图 4f,  $F_{3, 21} = 35.42, P < 0.0001$ , 双向 ANOVA) 和 *Per2* (图 4h,  $F_{3, 21} = 9.014, P < 0.001$ , 双向 ANOVA)。我们还发现, 在 DD 中 *Kcna1* 缺失小鼠仅 *Per1* (图 4f,  $F_{1, 21} = 5.159, P < 0.05$ , 双向 ANOVA) 是因基因型主要影响而导致转录减少。

鉴于我们的 *Kcna1* 缺失小鼠模型中存在几个时钟基因的转录谱的变化, 我们随后检查了相关蛋白质水平是否也被破坏 ( $n = 5-8$ /基因型/时间点/光照条件)。我们发现在 LD (图 5g,  $F_{3, 40} = 3.79, P < 0.05$ , 双向 ANOVA) 和 DD (图 5h,  $F_{3, 32} = 3.856, P < 0.05$ , 双向 ANOVA) 中均存在 PER2 的显著振荡。发现

基因型仅对 DD 中饲养小鼠的 PER2 表达中具有主要作用 (图 5h,  $F_{1, 32} = 4.761, P < 0.05$ , 双因素方差分析)。代表性的蛋白印迹结果显示在图 5k 中。

总之, 我们发现大多数基因型效应作用于转录水平, PER2 是癫痫小鼠中唯一测试存在改变的蛋白质。总体而言, 与年龄匹配的 WT 同窝小鼠相比, 癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠显示出振荡幅度降低, 并且 LD 情况下的 *Clock*、*Per1* 和 *Per2* 以及 DD 情况下的 *Per1* 和 PER2 平均表达降低。

### 2.5 *Kcna1* 缺失小鼠中的 Sirt1 表达模式

考虑到 *Kcna1* 缺失小鼠中几个时钟基因的转录受到抑制, 并且由于 Sirt1 与衰老中的时钟成分

调节有关, 我们试图使用来自上述实验的样本确定癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠中 *Sirt1* 表达是否发生改变。在 LD 动物中, 我们发现基因型和时间在转录水平上存在主要影响 (图 4i,  $F_{1, 16}=21.19$  和  $F_{3, 16}=14.19$ ,  $P<0.001$ , 双向 ANOVA)。并且, *Kcna1* 缺失小鼠中 *Sirt1* mRNA 的表达水平低于 WT 小鼠, 特别是在 LD 中的 ZT 6 ( $P<0.05$ , Sidak)。但是, 我们比较 LD 或 DD 条件下的差异, 但未发现 SIRT1 蛋白表达水平存在任何显著差异 (图 5i 和 5j)。

## 2.6 在年轻的 *Kcna1* 缺失小鼠中, *Clock* 基因和 *Sirt1* 表达不受影响

作为确保仅 *Kv1.1* 通道缺失对时钟基因表达改变不起作用的重要对照, 我们评估了 P30 的基因转录模式, P30 是不常见癫痫发作的年龄。我们发现基因型在这个较年轻的时候对任何时钟基因或 *Sirt1* 的表达没有显著影响 (图 6a 和 6b, 双向 ANOVA,  $P>0.05$ ,  $n=3-4$  / 时间点/基因型), 虽然单时间点分析确实显示癫痫动物的 *Per2* 水平比 WT 同窝小鼠增加 ( $P<0.05$ , Sidak)。这些发现表明单独的基因型不会影响昼夜节律维持, 这与之前的研究结果一致, 即此时 *Kcna1* 缺失小鼠的休息活动模式与 WT 对照小鼠相比没有差异。

## 3 讨论

本研究中有几个关键的观察结果。首先, 我们发现癫痫 *Kcna1* 缺失小鼠与 WT 对照小鼠相比, 无论光照条件如何, 均具有改变的运动休息活动模式和延长的昼夜周期。EEG 睡眠-觉醒分析还表明, 癫痫小鼠睡眠消耗的时间明显减少, 还有睡眠结构改变, 如区段长度分布的差异所示。我们发现几种时钟基因 (*Clock*、*Per1* 和 *Per2*) 以及调节因子 *Sirt1* 的转录物表达振荡在癫痫小鼠中减弱, 特别是在昼夜条件下。每日癫痫发作负担与睡眠参数之间缺乏任何直接关联, 这表明其他机制, 如时钟控制基因的振荡抑制, 可能是这种模型中昼夜节律和睡眠破坏的机制。

已知睡眠模式和昼夜节律在诸如帕金森病和阿尔茨海默病等许多神经系统疾病中均受到干扰。在患有癫痫的患者中, 已报道昼夜节律与癫痫发作之间存在关联。例如, 额叶癫痫发作倾向于更多地出现于睡眠中, 而颞叶癫痫在慢波睡眠期间海马出现痫样棘波的概率最高。在动物模型中, 癫痫发作点燃的易感性在每日晚些时候达到峰值, 而点燃后癫痫发作主要见于夜晚, 海人酸处理后模型则在非活动期。我们以前发现 *Kcna1* 缺失小鼠模型

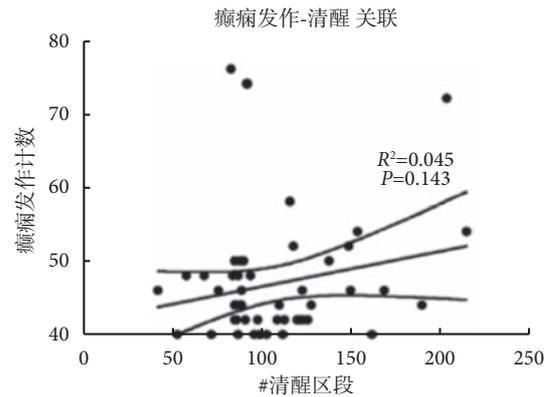


图3 每日癫痫发作计数与清醒区段次数的线性回归分析  
回归分析未显示显著相关性 ( $R = 0.045$ ,  $P = 0.14$ )。叠加用于最佳拟合线, 相关性使用 95% 置信区间。对其他睡眠指标的额外分析显示癫痫发作计数对清醒, 非快速眼动睡眠或快速眼动睡眠的平均区段长度或区段计数没有显著影响

的癫痫发作在 ZT 7 附近有周期性峰值, 这种模式在光照和自由运行条件下均存在。临床上, 据报道, 癫痫发作通常具有与昼夜节律相关的发生模式, 并且因癫痫发作和癫痫类型而存在区别。此外, 癫痫患者表现出昼夜节律破坏和睡眠持续时间缩短。在癫痫动物模型中, 已经证明几种昼夜节律性的生物学过程被破坏。我们的观察结果与之前的报道一致。昼夜休息-活动节律的破坏程度接近行为完全失常, 并且, 与 WT 对照小鼠相比, 癫痫小鼠的平均昼夜节律期延长, 且与光照条件无关。此外, 睡眠结构分析显示癫痫小鼠近似睡眠时间减少和区段长度分布改变。昼夜休息活动模式和睡眠破坏的潜在原因之一是癫痫发作本身。然而, 我们的研究发现癫痫发作负担与睡眠破坏程度之间没有显著相关性, 另一个潜在机制是时钟基因表达的昼夜节律性改变。

在正常情况下, *BMAL1*, *Per1/2* 表达在 SCN 中振荡, 而 *CLOCK* 通常在亮/暗周期中表达一致。昼夜休息活动节律异常, 和 SCN 中时钟基因振荡衰减包括 *Clock*、*Per1* 和 *Per2*, 已在衰老和神经退行性疾病中报道。时钟基因调节也在急性睡眠剥夺时改变, 以 *BMAL1* E-box 占据率改变和几种时钟基因 mRNA 的相对丰度变化为证据, 虽然持续睡眠扰动 (如癫痫发作) 对时钟基因表达的影响仍不清楚。鉴于我们发现 *Kcna1* 缺失小鼠中多个时钟基因的振荡抑制, 特别是在 LD 之下, 以及先前证据表明的时钟基因表达幅度与昼夜节律的强度正相关, 我们认为模型中的昼夜节律的改变是扰动翻译调节的结果。有趣的是, 癫痫发作对时钟基因的影响主要限于 mRNA。尽管在该模型中蛋白质水平

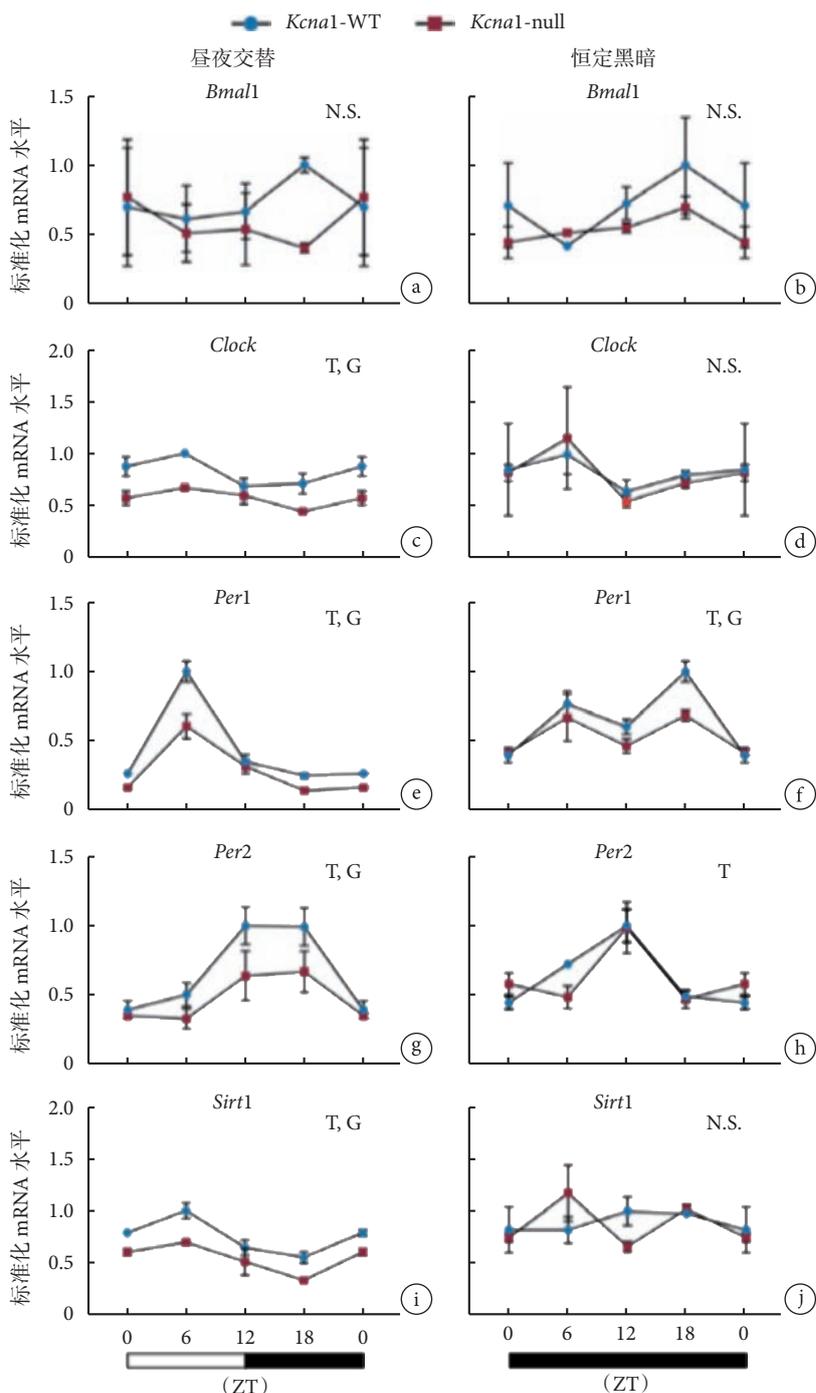


图4 在癫痫 *Kcna1* 缺失 (红色方块) 和野生型 (WT;蓝色圆圈) 小鼠的视交叉上核中测量 4 个时钟基因 (*Bmal1*, *Clock*, *Per1* 和 *Per2*) 和 *Sirt1* 相对于 *Gapdh* 的转录水平

分别在昼夜 (a, c, e, g, i) 和恒定条件 (b, d, f, h, j) 的 4 个时间点 (ZT 0, 6, 12 和 18)。图包括每个图右侧的 ZT 0 重复值。使用 Sidak 校正的多重比较双向方差分析显示时间对昼夜条件下 *Clock*, *Per1*, *Per2* 和 *Sirt1* (c, e, g 和 i), 以及恒定条件 (用 T 表示) 下 *Per1* 和 *Per2* (f 和 h) 表达的主要影响。其中, 我们在昼夜条件下看到基因型对 *Clock*, *Per1* 和 *Per2* (c, e 和 g) 和恒定条件下对 *Per1* (f) 的主要影响, 表明 mRNA 的总体表达降低 (用 G 表示)。逐点比较显示几个时间点出现特别地减少, 如上图所示 (\* $P < 0.01$ , Sidak)。照明条件由水平条表示 (填充=关灯, 未填充=开灯,  $n = 3-4$  / 基因型/时间点/照明条件)。N.S.代表不显著

似乎基本上不受影响, 但翻译后修饰或细胞定位模式可能是转录水平变化的原因。与 *Sirt1* 的情况一样, 我们可能会看到对转录影响在核心时钟基因基础上延伸到许多其他“时钟控制基因”, 这将对其他细胞过程产生影响。昼夜 CLOCK: BMAL1 介导

的转录稳定可能是使行为节律和睡眠模式正常化的关键。

生物钟的调节剂从饮食习惯的轻度暴露到细胞代谢不等。虽然后者通过多种途径 (即 ROR/REVERB, AMPK 和 mTORC1) 影响时钟基因调控, 但已显示

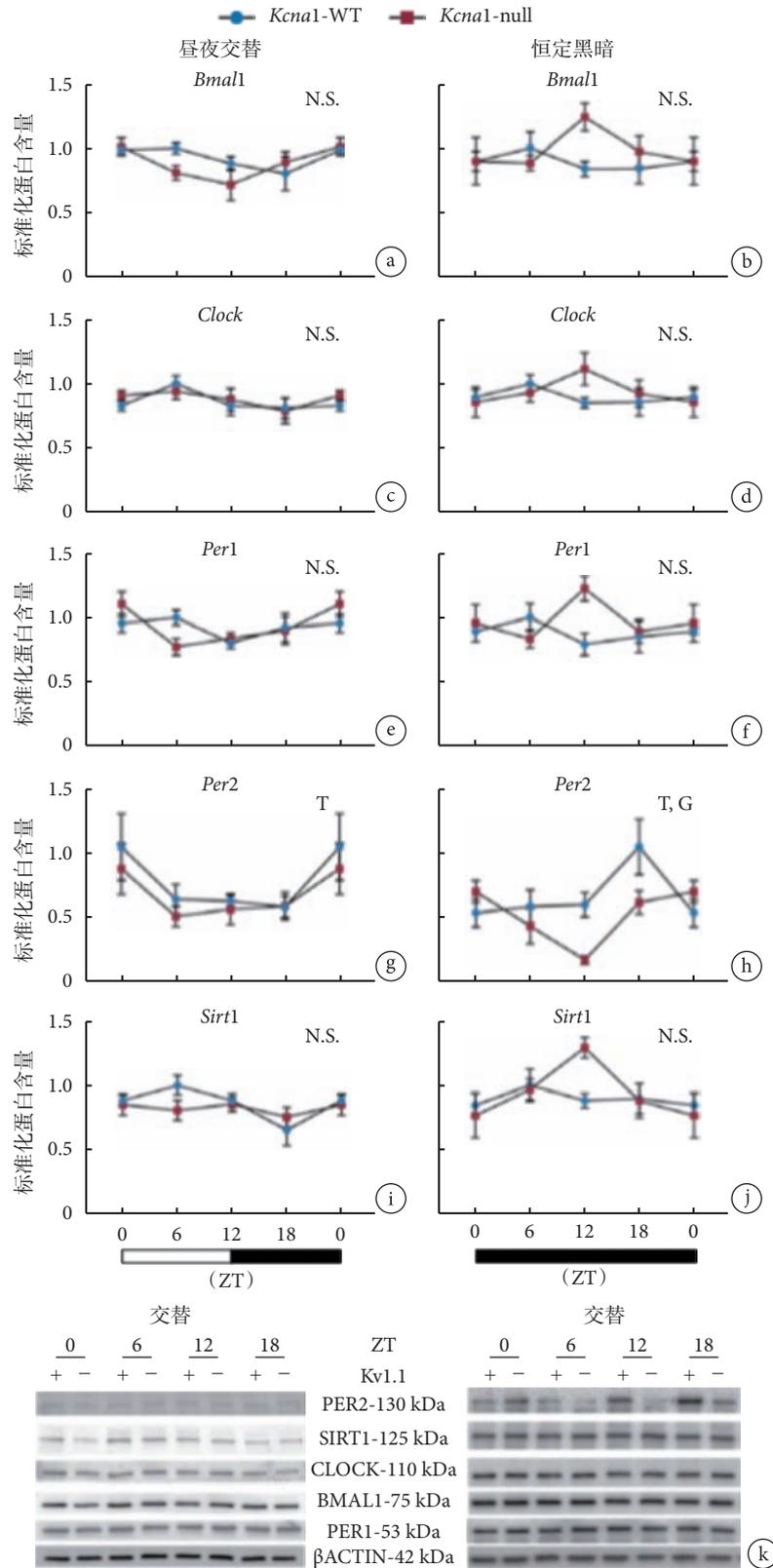


图5 昼夜 (a, c, e, g, i) 和恒定 (b, d, f, h, j) 条件下, 在 4 个时间点 (ZT 0, 6, 12 和 18), 测量 *Kcna1* 缺失 (红色方块) 和野生型 (WT; 蓝色圆圈) 小鼠的视交叉上核中 4 个时钟基因 (BMAL1, CLOCK, PER1 和 PER2) 和 SIRT1 的蛋白质表达模式 K, 每种时钟基因蛋白,  $\beta$ -肌动蛋白的代表性蛋白印迹, 每个泳道上方标记 ZT 和基因型 (+, WT; -, *Kcna1*-缺失)。用 Sidak 校正的多重比较进行双向方差分析, 显示时间对昼夜状态下的 PER1 和 PER2 和恒定条件下的 PER2 的主要效应, 用 T 表示。其中, 我们看到基因型在 PER2 中的主要影响 (h 在恒定条件下, 用 G 表示。照明条件用水平条表示 (填充=关灯, 未填充=开灯,  $n=5-8$ /基因型/时间点/照明条件)。N.S. 不显著

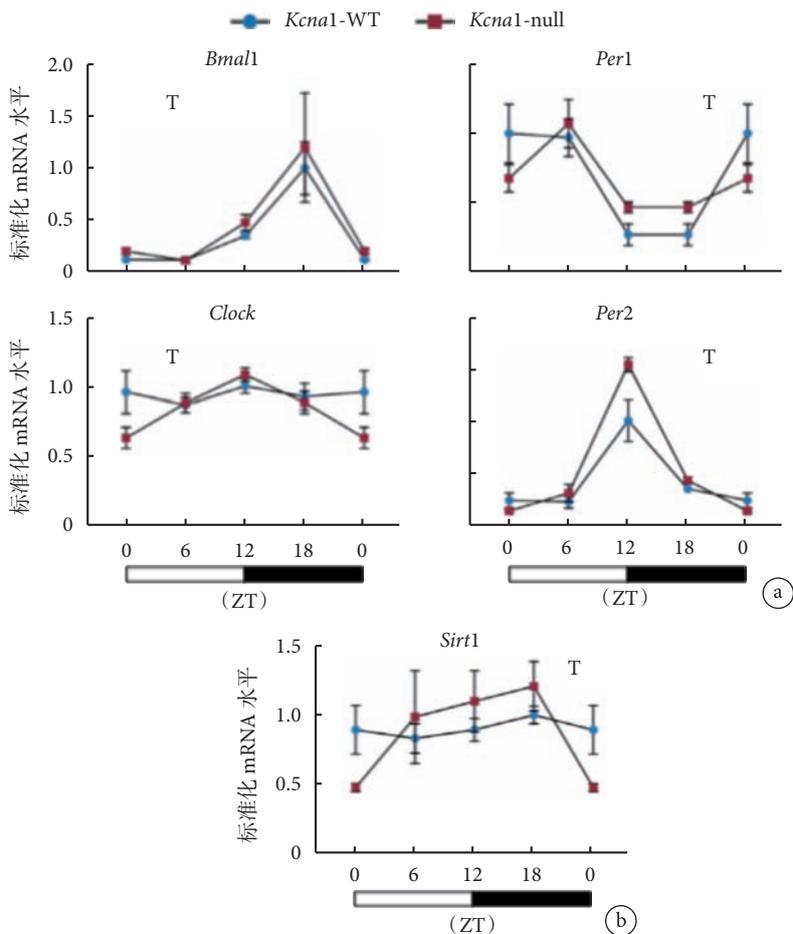


图6 基因型对4个时钟基因 (*Bmal1*, *Clock*, *Per1* 和 *Per2*) 和 *Sirt1* 相对于 *Gapdh* 的转录水平的影响是在昼夜条件下的4个时间点 (ZT 0, 6, 12 和 18), 年轻 (*P* 30 d) *Kcna1* 缺失 (红色方块) 和野生型 (WT; 蓝色圆圈) 的视交叉上核中测量的

图形包括每个图右侧的 ZT 0 的重复值。Sidak 校正的重复比较双向方差分析显示时间对 *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2* 和 *Sirt1* 表达的主要影响, 用 T 表示。在这些中, 我们看到基因型对 mRNA 水平中没有主要影响。尽管多重比较显示, 在 ZT12 的 *Kcna1* 缺失小鼠中 *Per2* 表达升高 (\**P*<0.05, Sidak)。照明条件由水平条表示 (填充=关灯, 未填充=开灯, *n*=3-4/时间点/基因型)

SIRT1 通过与 CLOCK: BMAL1 转录因子和 PER2 的相互作用影响生物钟基因机制。基于饮食疗法减轻代谢压力已经存在了数千年。用于顽固性癫痫治疗的生酮饮食 (KD) 和热量限制均已显示出大脑中 *Sirt1* 表达的上调。增强 SIRT1 功能进一步证明其在 SIRT1 降低条件下恢复昼夜节律的作用, 比如衰老。先前的研究表明 KD 可以挽救 *Kcna1* 缺失小鼠昼夜休息活动模式的抑制, 尽管尚未直接研究 SIRT1 的作用。SIRT1 活性增强可能构成 KD 治疗效果的一部分, 通过帮助恢复正常的昼夜节律来辅助其抗癫痫作用。此外, 由于 *Kcna1* 缺失小鼠在死亡之前的休息-活动模式表现出进行性破坏, 我们观察到的睡眠和昼夜节律破坏可能构成睡眠受损的早期表型, 其可能伴随癫痫发作负担而恶化, 潜在导致疾病进展和死亡。尽管昼夜 *Sirt1* mRNA 中的显著变化并未延伸到蛋白质水平, 但我们在 mRNA

水平上看到的变化可能是生物钟减少转录激活的更广泛结果, 正如在衰老中看到的那样。考虑到增强 SIRT1 活性恢复衰老中昼夜节律的治疗功效, 其中时钟基因表达和昼夜节律弱, SIRT1 调节可能是缓解 *Kcna1* 缺失小鼠模型中进行性睡眠破坏的有效工具。在癫痫患者中, 睡眠破坏触发癫痫发作的效力加上癫痫发作破坏睡眠模式的证据支持了这些相互作用促成疾病进展的观点。通过调节时钟控制的基因振荡来恢复休息-活动节律和睡眠可以预防 *Kcna1* 缺失小鼠模型中的疾病进展和癫痫相关死亡率 (如 SUDEP)。未来的设计需研究直接解决这个问题。

该研究存在一些局限性。首先是全面删除 *Kcna1*, 它对整流电流外机制 (即 SCN 电生理功能) 的影响仍不清楚, 也尚未经过测试。这种限制并没有否定这种模型的作用, 特别是考虑到基因突变或

自身免疫消除这些通道表达的一些综合征往往会致抽搐。需要进一步研究使用不受基因突变混淆的模型来澄清这种局限性, 虽然我们对 mRNA 表达水平的评估加上我们的合作者在幼年 (<P30) *Kv1.1* KO 动物的休息活动水平上报告的证据表明 *Kcna1* 缺失小鼠的睡眠扰动表型仅出现于自发性癫痫发作后。技术性并发症使我们无法同时进行活动记录-脑电数据采集, 这阻止我们将活动计数与基于 EEG 的癫痫发作频率或睡眠指标联系起来。我们有多个人在睡眠阶段进行评分, 这增加了区段分析的差异。然而, 我们认为多个评分者的影响微乎其微, 考虑到为评估标准的实施做出了巨大努力, 得分者在两种基因类型和条件记录上可达>90% 的相似性。最后, 我们还没有证明时钟基因的异常振荡与行为模式破坏之间存在因果关系。有针对性的睡眠(如使用助眠剂)可能会恢复时钟基因振荡, 我们还未研究。未来的实验将进一步评估癫痫发作与 SCN 功能之间关系的相互关系, 以及确定调节 SIRT1 活性的治疗效果。这些实验将密切评估其他已知时钟控制基因的变化, 解析蛋白质修饰和运输, 并通过 SIRT1 研究 CLOCK: BMAL 驱动的调节效率。

**致谢** 该研究部分得到了亚利桑那生物医学研究委员会 (R.K.M. 和 J.M.R.) 的资助。感谢 Creighton 大学的 Fenoglio-Simeone 实验室提供多种 *Kcna1* 缺失小鼠杂合子育种配对。

**利益冲突** J.M.R. 曾担任过 Xenon Pharmaceuticals, Ajinomoto USA, Accera Pharma 和 Danone Nutriia 的顾问。R.K.M. 曾担任格林威治生物科学的顾问。我们确认已阅读本杂志关于出版道德问题的立场, 并确认本文符合这些要求。

## 参考文献

- Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 59-70.
- Coan AC, Cendes F. Epilepsy as progressive disorders: what is the evidence that can guide our clinical decisions and how can neuroimaging help?. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(3): 313-321.
- Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, *et al.* Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*, 2016, 15(10): 1075-1088.
- Glasscock E, Yoo JW, Chen TT, *et al.* Kv1. 1 potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a candidate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. *J Neurosci*, 2010, 30(15): 5167-5175.
- Fenoglio-Simeone K, Wilke J, Milligan H, *et al.* Ketogenic diet treatment abolishes seizure periodicity and improves diurnal rhythmicity in epileptic *Kcna1*-null mice. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2027-2034.
- Wright S, Wallace E, Hwang Y, *et al.* Seizure phenotypes, periodicity, and sleep-wake pattern of seizures in *Kcna-1* null mice. *Epilepsy Behav*, 2016, 55: 24-29.
- Iyer S, Matthews S, Simeone T, *et al.* Accumulation of rest deficiency precedes sudden death of epileptic Kv1. 1 knockout mice, a model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 92-105.
- Baxter P. Epilepsy and sleep. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47(11): 723.
- Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, *et al.* Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, 2003, 302(5649): 1408-1412.
- Mohawk J, Takahashi J. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. *Trends Neurosci*, 2011, 34(7): 349-358.
- Ko C, Takahashi J. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Mol Genet*, 2006, 15(Suppl 2): 271-277.
- Kondratov R, Chernov M, Kondratova A, *et al.* BMAL1-dependent circadian oscillation of nuclear CLOCK: posttranslational events induced by dimerization of transcriptional activators of the mammalian clock system. *Genes Dev*, 2003, 17(15): 1921-1932.
- Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell*, 2002, 111(7): 919-922.
- Kuhlman SJ, McMahan DG. Rhythmic regulation of membrane potential and potassium current persists in SCN neurons in the absence of environmental input. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(4): 1113-1117.
- Colwell C. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(10): 553-569.
- Etchegaray J-P, Lee C, Wade PA, Reppert SM. Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock. *Nature*, 2003, 421(6919): 177-182.
- Hirayama J, Sahar S, Grimaldi B, *et al.* CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature*, 2007, 450(7172): 1086-1090.
- Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*, 2013, 153(7): 1448-1460.
- Xu H, Gustafson CL, Sammons PJ, *et al.* Cryptochrome 1 regulates the circadian clock through dynamic interactions with the BMAL1 C terminus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(6): 476-484.
- Jones C, Huang A, Ptáček L, *et al.* Genetic basis of human circadian rhythm disorders. *Exp Neurol*, 2013, 243: 28-33.
- Allada R, Emery P, Takahashi J, *et al.* STOPPING TIME: the genetics of fly and mouse circadian clocks. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 1091-1119.
- Wallace E, Kim D, Kim K-M, *et al.* Differential effects of duration of sleep fragmentation on spatial learning and synaptic plasticity in pubertal mice. *Brain Res*, 2015, 1615: 116-128.
- Oliverio M. Wheel running sleep in two strains of mice: plasticity and rigidity in the expression of circadian rhythmicity. *Brain Res*, 1979, 163(1): 121-133.
- Benloucif S, Dubocovich M. Melatonin and light induce phase shifts of circadian activity rhythms in the C3H/HeN Mouse. *J Biol Rhythms*, 1996, 11(2): 113-125.
- Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Circadian clock: linking

- epigenetics to aging. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, 26: 66-72.
- 26 Wulff K, Gatti S, Wettstein J, *et al*. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(8): 589-599.
  - 27 Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*, 2001, 56(11): 1453-1459.
  - 28 Staba R, Wilson C, Bragin A, *et al*. Sleep states differentiate single neuron activity recorded from human epileptic hippocampus, entorhinal cortex, and subiculum. *J Neurosci*, 2002, 22(13): 5694-5704.
  - 29 Weiss G, Lucero K, Fernandez M, *et al*. The effect of adrenalectomy on the circadian variation in the rate of kindled seizure development. *Brain Res*, 1993, 612(1-2): 354-356.
  - 30 Hellier J, Dudek FE. Spontaneous motor seizures of rats with kainate-induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Res*, 1999, 35(1): 47-57.
  - 31 Unterberger I, Gabelia D, Prieschl M, *et al*. Sleep disorders and circadian rhythm in epilepsy revisited: a prospective controlled study. *Sleep Med*, 2015, 16(2): 237-242.
  - 32 Holley S, Whitney A, Kirkham FJ, *et al*. Executive function and sleep problems in childhood epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 20-25.
  - 33 Quigg M, Clayburn H, Straume M, *et al*. Effects of circadian regulation and rest-activity state on spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(5): 502-509.
  - 34 Stewart LS, Leung LS, Persinger MA. Diurnal variation in pilocarpine-induced generalizing tonic-clonic seizure activity. *Epilepsy Res*, 2001, 44(2-3): 207-212.
  - 35 Fenoglio-Simeone K, Mazarati A, Sefidvash-Hockley S, *et al*. Anticonvulsant effects of the selective melatonin receptor agonist ramelteon. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(1): 52-57.
  - 36 Maywood E, O'Neill J, Chesham J, *et al*. Minireview: the circadian clockwork of the suprachiasmatic nuclei-analysis of a cellular oscillator that drives endocrine rhythms. *Endocrinology*, 2007, 148(12): 5624-5634.
  - 37 Wang X, Wang L, Yu Q, *et al*. Alterations in the expression of Per1 and Per2 induced by A $\beta$ 31-35 in the suprachiasmatic nucleus, hippocampus, and heart of C57BL/6 mouse. *Brain Res*, 2016, 1642: 51-58.
  - 38 Bonaconsa M, Colavito V, Pifferi F, *et al*. Cell clocks and neuronal networks: neuron ticking and synchronization in aging and aging-related neurodegenerative disease. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(6): 597-608.
  - 39 Duncan M, Smith T, Franklin K, *et al*. Effects of aging and genotype on circadian rhythms, sleep, and clock gene expression in APPxPS1 knock-in mice, a model for Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 2012, 236(2): 249-258.
  - 40 Mongrain V, Spada F, Curie T, *et al*. Sleep loss reduces the DNA-binding of BMAL1, CLOCK, and NPAS2 to specific clock genes in the mouse cerebral cortex. *PLoS ONE*, 2011, (10).
  - 41 Wisor J, Pasumarthi R, Gerashchenko D, *et al*. Sleep deprivation effects on circadian clock gene expression in the cerebral cortex parallel electroencephalographic differences among mouse strains. *J Neurosci*, 2008, 28: 7193-7201.
  - 42 Liu Y, Beyer A, Aebersold R. On the dependency of cellular protein levels on mRNA abundance. *Cell*, 2016, 165(3): 535-550.
  - 43 Yin L, Wu N, Curtin J, *et al*. Rev-erba, a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science*, 2007, 318(5857): 1786-1789.
  - 44 Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, *et al*. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 41(1): 81-86.
  - 45 Asher G, Gatfield D, Stratmann M, *et al*. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 2008, 134: 317-328.
  - 46 Maalouf M, Rho J, Mattson M. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*, 2009, 59(2): 293-315.
  - 47 Genzer Y, Dadon M, Burg C, *et al*. Ketogenic diet delays the phase of circadian rhythms and does not affect AMP-activated protein kinase (AMPK) in mouse liver. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 417: 124-130.
  - 48 Irani S, Alexander S, Waters P, *et al*. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis. Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748.

译自: Wauace E, Wriglot Schoenike B, Roopres A, Rho JM, Maganti RK. Altered circadian rhythms and oscillation of clock genes and sirtuin in model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2018, 59(8): 1527-1539. doi: 10.1111/epi.14513. Epub 2018 Jul 15.

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 & Sons 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)。

• Epilepsia 专栏 •

# 医疗人员对心因性非痫性发作的观点研究： 基于定性与定量研究的系统回顾



Gregg H. Rawlings, Markus Reuber

林岷涛 译, 熊维希 慕洁 审

**【摘要】** 近期一篇关于心因性非痫性发作 (Psychogenic nonepileptic seizures, PNES) 的系统分析表明, 该类患者总是会有不愉快的就医经历, 因此详细了解其中相互关系至关重要。文章旨在探究医疗人员对 PNES 的态度与看法。系统性检索截至到 2017 年 11 月前发表在 3 个主要数据库的文章 (Web of Science、PubMed、CINAHL), 并回顾 1997 年以后发表的定性或定量的方法学研究。基于扎根理论来解释数据, 使用 Mixed Methods Appraisal Tool 进行质量评价。总共 30 篇独立文章, 其中包含了至少 3 900 名专业人员的观点。在分析中出现了 5 个解释性概念: ① 不确定性, 医疗人员表示他们对 PNES 的许多方面都感到不确定, 包括诊断和治疗; ② 理解, 医疗人员对 PNES 的理解是基于二元论, 他们认为 PNES 与心理精神因素的关系极大; ③ 挫折感与挑战性, 对 PNES 患者的诊断治疗被认为是有挑战性的, 并令人感到沮丧的; ④ 责任, 医疗人员对于“谁应该为 PNES 患者的治疗负责”是有争论的; ⑤ 预后与残疾, 与癫痫相比, 医疗人员普遍认为 PNES 症状相对较轻, 致残率也没有癫痫高, 并且与自身的自制力有关。尽管有一些医师对 PNES 有较深刻的理解, 但是仍有一部分医师的观点需要更新和提高。有一部分研究在调查中是直接询问医师“对 PNES 疾病的观点”, 这样的研究存在局限性。此外, 有一些学科专业的医师并没有被研究调查 (如精神健康专业医师)。研究还表明, 对医师们进行 PNES 额外教学训练是有必要的, 但同时也需要改变医师们对 PNES 的态度。

**【关键词】** 分离性障碍发作; 医疗保健专业人员; 非痫性发作; 非癫痫性抽搐; 定性研究

心因性非痫性发作 (Psychogenic nonepileptic seizures, PNES) 是一种与运动、感觉和精神表现相关的自我控制受损的发作形式。虽然 PNES 表面上是一种类癫痫样发作, 但却不是由癫痫样放电造成的。研究认为, PNES 是一种对主观自我和外刺激的游离性反应。PNES 发病率尚无准确报道, 预估为 50/10 万; 在视频脑电图 (VEEG) 监测中 PNES 的发生率约为每年 4/10 万。

2016 年本研究组对 21 个关于 PNES 患者主观生活体验的研究进行了一次系统性分析, 其中最重要的发现是: PNES 患者与专业医师之间不顺的相处过程总是会给患者带来较大痛苦和持续的自我反思。在一本专门收集 PNES 患者个人信息的书中超过 100 例患者或医疗人员提供了相似经历。

此类案例表明, 许多就医经历并没有积极作用, 甚至可能对患者造成伤害或减少治愈几率。因此, 深入了解 PNES 患者在治疗过程中的具体感觉非常重要。本文最主要的目标便是识别并综合分析已有证据, 以此了解专业医师对 PNES 的理解和

态度。鉴于 PNES 在成人和儿童中有显著的临床差异, 并且儿童的治疗也是由专业儿科医师提供的, 所以本文主要关注那些描述非儿科医师观点和习惯的原始研究, 并且这些医师只为成人 PNES 患者提供专业诊疗。

迄今为止, 尚无一篇文章系统回顾专注于“专业医师对 PNES 患者的观点和态度”。为了对一系列原始数据进行定性和定量分析, 该研究采用一种解释性的方法, 通过总结来形成相应概念, 最终创建“高阶”的框架。

## 1 方法

### 1.1 文献检索策略

本系统分析采取 PRISMA 标准 (参见原文链接 S1), 系统性地搜索了截至 2017 年 11 月前登录于 Web of Science、PubMed、CINAHL 数据库的所有文献, 纳入和排除标准见表 1。本搜索包含 3 个主要阶段: ① 搜索并纳入作者已知的潜在研究 ( $n = 12$ ); ② 然后对符合条件的参考文献进行手动搜索 ( $n = 9$ ); ③ 根据上述阶段确定的符合条件的研究的关键词和标题进行系统检索, 同时对我们认为相关的其他术语进行系统检索 ( $n = 9$ , 表 2)。最后对



这些文章的参考文献进行手工搜索,但并未找到其他相关文章。

### 1.2 数据分析

采取 The Mixed Methods Appraisal Tool 来评价研究质量,该方法包含 2 个筛选问题和 4 个针对研究方法学的特殊问题。评分范围从\*(1 颗星)到\*\*\*\*(4 颗星)。

在数据分析中主要包含 4 个阶段并且是以扎根理论为基础进行的:①从每个研究中提取以下信息:作者、论文发表时间、样本量及样本特点、国家、研究的方法学理论,以及研究发现;在本阶段,同时也进行了对论文的质量评价;②反复读取数据的过程中,对数据进行开发性编码;然后将数据分为具体的类别组,分组依据为各研究的关键领域(如病因学、术语学),该过程将不断重

复,不断修订数据的分类,直至各个作者对数据分类达成共识;③接下来将作者进行轴向编码,这包括通过查看代码(上一步中用于分类的代码)来确定其关键研究领域(具体概念)与集群概念之间的因果关系(表 3);与上一步一样,这一步也是一个反复精炼的过程,直到研究者们对该数据的集群概念达成共识;④最后,将该集群概念的研究成果写成论文发表。将集群概念中的每一项在各领域论文数据中出现的频率由大到小排序,例如,不确定性(概念 1)在各个领域的论文中都有出现,所以排在第一位。

## 2 结果

### 2.1 文献检索

总共 43 篇文献评估符合标准,最终有 30 个研

表 1 纳入和排除标准

项目	纳入标准	排除标准
目的	关注健康护理从业者对 PNES 的态度、意见、观点、行为和感知以及任何洞察健康护理从业者对 PNES 的认知或行为的研究,研究必须主要集中在 PNES	特别关注于:转换障碍、功能障碍、医学无法解释的症状、癫痫,或当癫痫的诊断存在不确定性时,调查专业人员、干预措施或培训计划的诊断准确性的研究
样本	健康护理从业者的成人护理包括但不限于:医生、护士、癫痫学家、全科医师、神经病学家、精神病学家、心理学家和临床医学家。无国籍限制	患者、家庭、朋友;排除专门调查儿科专业人员或者当大多数样本由儿科专业人员组成的研究
数据收集	从超过 1 名健康护理从业者中收集数据的原始研究。定性或定量数据收集方法,即调查、问卷、访谈、观察	
数据分析	定性与定量方法	
期刊文章	英语和同行评议,为确定相关文章,选择近 20 年的研究(1997-2017)	灰色文章:海报、摘要、副刊、书籍章节、案例研究、评论、社论

表 2 搜索中使用的术语

概念 1	概念 2	概念 3
主题 PNES	健康护理从业者	观点和经验
PNES 或解离性发作 或 假性发作 或 非癫痫性发作或 非癫痫性发作 或 精神性癫痫发作 或 非癫痫 或 PNES 或 NES 或 非癫痫性发作	健康护理专业人员 或 健康护理提供者 或 神经病学 或 医生或医师 或 执业医师 或 医疗卫生服务 或 精神病学 或 护士 或 基层医疗 或 全科医师 或 保健医生 或 精神病学家 或 神经学家	感知 或 医患沟通 或 观点 或 态度 或 信念 或 沟通 或 意见 或 想法 或 态度 或 经验 或 管理 或 代表推荐 或 谈话 或 推动力

表 3 主要研究领域(具体概念)和集群概念

	不确定性	理解	挑战和挫折	责任	预后和残疾
病因学	✓	✓			
术语学	✓	✓			
对心因性非癫痫发作的认知	✓	✓	✓	✓	✓
实现、制定和沟通诊断	✓	✓	✓	✓	
治疗:转诊、精神治疗和药理保健	✓	✓	✓	✓	
驾驶限制	✓				✓
改革建议	✓				

究被纳入本文中进行分析(图 1、表 4)

### 2.2 文献特点

所有研究都发表于 2000 年—2017 年,发表率逐年上升,其中有 80% 的文章是在最近 7 年发表的。几乎所有文章反映的是英语为母语的发达国家专业医师的情况,仅有一篇文章反映了 63 个不同国家的情况。

总体来看,15 个研究收集了定量数据,7 个研究收集了定性数据,8 个研究同时收集了定量数据和定性数据。所有数据至少包含了 3 900 名专业医师的情况,足以覆盖各类特点。值得注意的是,并不是每一名被调查者都有和 PNES 患者接触的临床经历。这是一个很重要的情况,因为有文献表明,那些管理更多 PNES 患者的专业医师对这类患者更加理解,也对这种情况更加感兴趣。

所有纳入的研究都符合 2 个质量评价条件。其中,有 14 个研究得分为\*\*\*\*(4 颗星),有 16 个研究得分为\*\*\* (3 颗星)。造成得分从\*\*\*\*(4 颗星)降为\*\*\* (3 颗星)的主要原因是研究的调查回复率< 60%。鉴于所有研究的质量评价都合格,所以全部均等地纳入分析。

该研究主要鉴别了 7 个关键研究邻域,使用了 5 个集群概念来进行分析,以此来深入了解医疗人员的看法

**2.2.1 概念 1: 不确定性** 不确定性是一个被反复提及的概念,就如大家早已料到的一样,同家庭医生、网络医生、全科医师相比,越专业的神经科医生总是会报道更多的 PNES 病例,同时他们对这种疾病的诊断治疗也更有自信。

尽管已有大量研究是关于 PNES 生理心理社会因素的,但其实际发病原因仍无定论。许多调查表明,约 1/5 的被调查者都认为 PNES 是由于未知原因所造成。

对于 PNES 病因学的不确定性更深刻地反映在该疾病最佳用语的讨论中。在许多术语中,都隐含着该用语的不确定性。绝大多数执业医师似乎都更偏爱中立性的病因学术语,具体来说就是,医师们更喜欢用“非癫痫性抽搐”、“非癫痫性发作”、“非癫痫性发作障碍”,而不喜欢用那些包含着发病机制的描述特异诊断的用语。其他如 PNES 这种用语应用更少。这可能是由于患者本身已经察觉到这种疾病是心理因素造成的,而神经科医师会考虑到患者这种心理,所以医生会犹豫是否使用“心因性”这样的用语与患者交流。《Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th

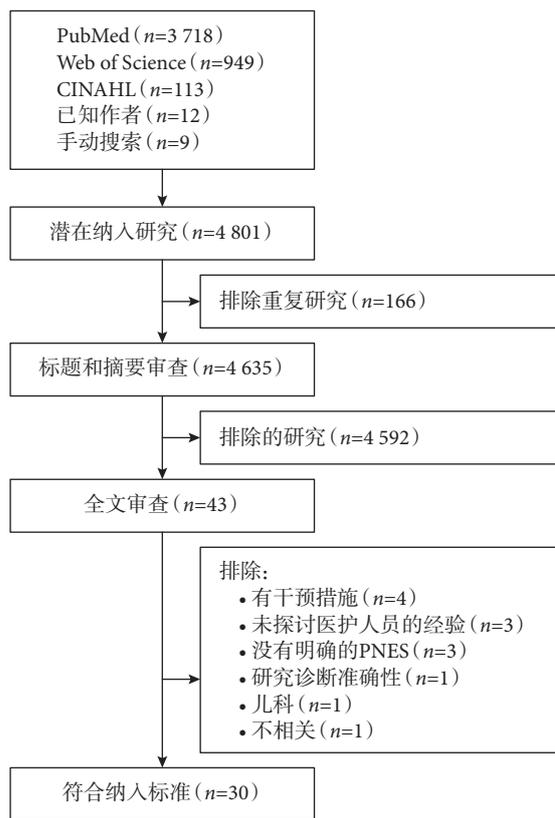


图 1 搜索及筛选程序流程图

edition》已经写明了精神病学的明确术语(如“dissociative seizures,” “conversion seizures”),并且明确地将 PNES 用语与功能性神经症状障碍联系起来,但是,医疗人员却很少使用这些用语,这反映了大家对 PNES 病因学的不确定感(或者说主观的不可知论)。系统回顾表明“假性发作”这个用语研究者们都不赞同,但仍被广泛使用,因为它能用来刻意隐藏“心因性”这一事实。

对于诊断 PNES 也存在许多不确定性,例如诊断和确诊 PNES 的最佳方法、诊断的可靠性评估等。定性研究表明,专业医师总是在排除其他诊断后再考虑 PNES 这一诊断,部分医生只有在最后才会考虑 PNES 这一诊断,仅不到 10% 的美国医生“总是”会在脑电图(EEG)检查之前就讨论 PNES 的可能性。

专业医师们对于 PNES 最理想、最有力的诊断方法存在很大争议,不同专业群体之间以及高收入和低收入国家之间也存在显著差异。研究表明,专业医师们会将“客观的发作症状记录”和“生理学参数[视频脑电图(VEEG)或 EEG]”作为最重要的诊断依据。根据这一观点,高收入国家的诊断信心要高于中低收入国家,拥有“VEEG”设备的医院也会有较高的诊断信心。这很可能是因为大多

表 4 纳入研究摘要

第一作者	日期	国家	目的	样本量/特点	设计	方法学	MMAT 分数
Aatti	2016	法国	了解法国精神病学家对 PNES 的一般知识水平并调查他们对心因性非癫痫发作的认知情况。描述 PNES 的教育、知识、经验和认知之间的关系	共 963 名精神科医生, 其中 95% 来自法国, 70% 为精神科医生, 30% 为精神科住院医师, 平均年龄为 40 岁, 45% 为男性, 平均获资格后经验为 17 年	结构式问卷	定量方法	***
Altalib	2016	美国	研究用于确定 PNES 诊断的临床标准, 以及如何在电子病历中将病情传达给其他医疗服务提供者	750 例有癫痫病史的退伍军人的电子病历, 其中包括 1 653 条病程记录	两名审查员对每个医疗报告(片段)进行编码, 以确定提供者在诊断 PNES 时表达的确定性。根据临床报告, 审查员将每个片段分为确定的、很可能的、可能的和不可能 PNES	定性方法	****
Acton	2013	美国	评估住院精神科会诊在新诊断为 PNES 患者中的患病率和利用率	97 家美国癫痫中心协会认证的癫痫病中心	结构式问卷	两者	***
Asadi-Pooya	2016	伊朗	探讨神经科医师对 PNES 的认知、诊断过程和管理策略	18 名神经学家中, 男性为 14 名, 平均年龄为 41.6 岁, 平均执业年限为 8.9 年	结构式问卷	定量方法	****
Benbadis	2000	美国	探讨 PNES 患者发生车祸的风险	37 名医师	结构式问卷	定量方法	***
Dworetzky	2015	美国	探讨 PNES 诊断在实践和训练中的沟通模式	126 名癫痫专家	结构式问卷	定量方法	****
Harden	2003	美国	调查和比较精神科医师和神经科医师对 PNES 诊断和治疗的认识	50 名神经学家, 75 名精神病学家	结构式问卷	定量方法	****
Hingray	2018	来自全球 63 个不同地区	探讨全球 PNES 的诊断和治疗, 根据世界银行图表集方法, 将各国按人均国民总收入(财富)分为低收入、中等收入和高收入	代表 48 个国家的 ILAE 分会完成了简短的调查。这项长期调查是由 1 098 名医护人员完成 80% 的受访者在医院工作, 42% 为精神病医生	结构式问卷	定量方法	***
Jimenez	2015	美国	探讨不同专业的健康护理从业者关于制作 PNES 病例的偏好	癫痫临床医生 22 名, 精神科工作人员 12 名, 精神科实习生 17 名, 心理学家 9 名	向健康护理从业者提供一个 PNES 患者的个案简介, 以按照偏好对 3 种可能的处方方法(多轴、叙事或生物心理社会学的精神病学处方)进行排序, 并给出他们选择的理由	两者	****
Jimenez	2016	美国	探讨不同专业的健康护理从业者关于制作 PNES 病例的偏好	106 名社工, 37 名辅导员; 其中 79% 在接受培训后有至少 2 年的心理治疗师临床经验	向健康护理从业者提供一个 PNES 个案简介, 以按照偏好对 3 种可能的处方方法(多轴、叙事或生物心理社会学的精神病学处方)进行排序, 并给出他们选择的理由	两者	***
LaFrance	2008	307 名来自美国, 10 名来自其他国家	量化和描述国际临床医生样本所使用的 PNES 诊断和治疗方法	共 307 名, 其中癫痫学家 209 名, 非癫痫学家 31 名, 神经心理学家 24 名, 护士 20 名	结构式问卷	两者	***
LaFrance	2012	智利	比较美国(于 2018 年收集到的)和智利 PNES 的诊断和治疗实践	共 96 名, 其中非癫痫学家 46 名, 精神病学家 31 名	结构式问卷	两者	***

续表 4

第一作者	日期	国家	目的	样本量/特点	设计	方法学	MMAT 分数
Mahmud	2017	美国	研究神经学家为患者提供的驾驶建议	43 名神经学家, 其中 72.5% 在学术机构工作; 27.5% 在私人诊所工作	结构式问卷	定量方法	***
Mayor	2011	英国和爱尔兰	描述英国和爱尔兰目前对 PNES 的管理, 以突出美国和其他国家在临床实践方面的差异	共 130 名, 75% 来自英国, 66.4% 专攻神经病学, 64% 为顾问, 20% 为护士	结构式问卷	两者	****
McMillan	2014	美国	描述健康护理从业者对 PNES 患者护理的认知	共 74 名, 67% 是神经科医生	半结构式电话面试。采访时间从 5 ~ 60 min	定性方法	***
Monzoni	2011	英国	探讨是否有相互作用的因素作用于医生对功能症状的诊断(假定是情绪原因造成的身体症状), 这可以解释心理治疗是特别具有挑战性的	20 名神经学家门诊会诊	对神经科医生与有功能症状患者的 20 例门诊咨询(17 例患有 PNES 患者)进行了对话分析	定性方法	****
Monzoni	2011	英国	当医生诊断患者功能障碍时, 向出现功能神经症状的患者推荐心理治疗时使用的一些交流和语言资源	3 名神经科医生	采用对话分析方法检查 3 名经验丰富的神经科医生与 17 例 PNES 或其他功能性神经症状患者的 21 次门诊会诊	定性方法	****
Morrison	2011	英国	描述英国神经学家和癫痫专家在为 PNES 患者提供驾驶建议的实例, 以及他们是否认为当前的指南是足够	54 名来自不同专业的医生, 其中 72% 为会诊神经学家, 24% 为神经或神经生理学专家, 其余均为临床医生	结构式问卷	定性方法	***
O'Sullivan	2006	爱尔兰	查明病人和全科医生对 PNES 诊断的了解程度, 他们对 PNES 诊断、管理以及他们认为全科医生在管理 PNES 方面应该发挥的作用的观点	23 名 PNES 患者的全科医生	结构式问卷	定量方法	****
Quinn	2010	澳大利亚	探讨心理治疗师对成功治疗 PNES 的看法	8 名临床医学家, 其中 3 名女性。7 名年龄 >40 岁并有超过 15 年提供长期心理治疗的经验	1 ~ 2 h 的非结构化面试	定性方法	****
Robson	2006	英国	探讨神经科医师与 PNES 女性患者的沟通	8 名患有 PNES 的女性患者的神经科医生	运用批评性话语分析探讨了 PNES 患者与其神经科医生之间的 8 例咨询	定性方法	****
Sahaya	2012	美国	探讨健康护理从业者对 PNES 的看法	60 名初级保健医生, 16 名神经科医生, 39 名住院护士	结构式问卷	定量方法	***
Shneker	2008	美国	了解可能在执业中遇到 PNES 的非神经科医生(家庭医学、内科医学和急诊医学)的态度和观点	49 名家庭医学, 63 名内科医学, 47 名急诊医学, 55% 为男性, 57% 为住院医师/研究员, 23% 拥有超过 10 年的从业经验	结构式问卷	定量方法	***
Specht	2009	德国	探讨癫痫学家对 PNES 患者驱动建议的意见	34 名癫痫学家	结构式问卷	定量方法	****
du Toit	2017	纳米比亚	探讨纳米比亚健康护理从业者对 PNES 的诊断和治疗的认知和挫折感	15 名医生, 其中 6 名全科医生。平均年龄为 47 岁, 9 名为白人, 60% 男性, 实际平均从业年限为 24 年	结构式采访	定性方法	****
Valente	2015	巴西	了解巴西抗癫痫联盟的健康护理从业者, 对 PNES 标准医疗护理的管理现状	68 名来自不同专业的健康护理从业者。其中 31 名癫痫专家, 17 名专业人员, 15 名非癫痫专家	结构式问卷	两者	***

续表 4

第一作者	日期	国家	目的	样本量/特点	设计	方法学	MMAT 分数
Valente	2017	巴西	确定在诊断和治疗 PNES 患者中是否存在统一和标准的方法, 并验证是否存在关于 PNES 的教育计划和研究	11 个三级癫痫中心, 所有的受访者都是癫痫学家	结构式问卷	两者	****
Whitehead	2012	英国	比较神经学家和精神病学家对 PNES 和癫痫的认知	45 名神经科医生, 40 名精神病医生, 平均年龄为 45 岁, 67% 为男性, 获资格后平均工作年限为 22 年	结构式问卷	定量方法	***
Whitehead	2013	英国	探讨神经科医师和患者对 PNES 和癫痫的认知	40 例 PNES 患者, 平均年龄为 36 岁, 63% 为女性; 45 名神经科医生, 平均年龄为 45 岁, 35.6% 为女性, 获资质后工作年限为 22	结构式问卷	定量方法	***
Worsley	2011	英国	描述并比较两组健康护理人员患者对两种不同癫痫疾病 (PNES 和癫痫) 的认知	30 名急诊护理人员, 31 名神经内科病房工作人员, 平均年龄 33 岁, 45 名女性, 接受正规教育平均年限为 17 年	结构式问卷	定量方法	****

数专业医师将 VEEG 记录痫性发作作为诊断 PNES 的金标准。这也从另一个角度说明了 PNES 仍然是一个排除其他诊断后的诊断选项。与此相反的是, 有一部分医师怀疑 VEEG 的可靠性, 其中一部分美国医师认为“VEEG 在大部分时间是可靠的”, 还有一部分医师认为“VEEG 几乎都是不可靠的”。因此, 就算依照 ILAE 定下的最高标准来诊断 PNES 时, 仍会有医师对 PNES 的诊断存在质疑。

一部分医师认为, 仅依靠病史和查体就可以诊断 PNES。还有一部分医师认为, 他们可以通过观察抽搐发作的表现区分 PNES 和癫痫。鉴于这种诊断方法在低收入国家比在高收入国家更常见, 所以这些观点很可能是由于缺乏客观调查造成的。美国一项研究表明, 52 名受访者中有 51 名认为可使用病史和查体初步诊断 PNES, 进而将这些患者转院至拥有 VEEG 的医院。

专业医师记录检查结果的方式进一步证明了医师对 PNES 诊断的 (持续) 怀疑倾向。有一项研究将专业医师在医疗文书中诊断 PNES 的确定性进行了分类, 在回顾性分析 750 例患者的病例后, 研究发现医生总是使用“模糊性语言”来记录诊断。此外, 如果患者的 PNES 诊断满足 ILAE 标准中的“可能”时, 医疗诊断记录也会比较含糊。许多临床医生总是会用“我认为”或“我相信”来暗示这一诊断是一个“赌注”。在回顾的 1 653 份病例中, 702 份记录为“可能 (possible) 是 PNES”, 255 份记录为“也许 (probable) 是 PNES”。对于符合 ILAE 对 PNES 最低诊断标准的病例, 许多

医师都会在诊断前给一些注释, 这表明他们更喜欢这些专业术语的字面含义, 而不是其疾病分类学意义。

这种不确定性还表现在医生向患者告知诊断结果的时候。在一个定性研究中, 分析了神经科医生与 PNES 患者交流时的特点, 医生们描述诊断结果时更喜欢使用较为不确定的语气 (比如“我认为”, “这一临床特征让我觉得这可能是”)。这种向患者交代诊断结果的方法, 除了表达一种不确定性以外, 也许还表现了医生觉得“患者会拒绝这一诊断”的微妙想法。

有更多的证据证明, 这种不确定性也体现在专业医师对 PNES 的治疗观点之中。在各个专业和不同国家中, 医师都认为抗癫痫药物 (AEDs) 不是 PNES 最合适的治疗方案, 超过 90% 的美国癫痫专家称他们会告诉患者不需要使用 AEDs。尽管如此, 南非的专业医师却对 PNES 患者无差别使用 AEDs。虽然受访者解释说, 这样使用 AEDs 或其他药物只是暂时的, 但在没有明确诊断前“过早使用药物”会给患者带来生理和经济负担。还有一些医师表示, 如果患者的诊断依然不明确, 他们会继续使用 AEDs, 暗示 PNES 是作为最后的排除诊断。

**2.2.2 概念 2: 理解** 许多对于 PNES 的观点都是基于简单二元论, 认为疾病要么是由于“身体/生理”的原因, 要么是由于“精神/心理”原因造成的 (一个很典型的例子就是“心因性非痫性抽搐”)。在这个二元的框架中, 专业医师普遍认为

PNES 是由于心理原因所造成。例如有研究发现, 医疗人员总是把 PNES 归为“主要”或“部分”心理疾病, 同时把癫痫归为生理疾病。在该研究中, 医疗人员赞同这一观点: PNES 是由于“压力或担忧”和“兴奋的精神状态”所造成的。

医疗人员认为 PNES 与心理健康问题密切相关。在一名全科医师看来, PNES 与精神疾病的关系非常密切, 以至于他们认为“PNES 患者一定有精神疾病”。正是因为这种观点, 他们会使用精神类药物来治疗 PNES。心理过程也被视为具有重要作用, PNES 被理解为与精神情感因素密切相关。澳大利亚的治疗师将 PNES 理解为“创伤所造成的非语言交流”, 通常被认为是“有问题的早期儿童依恋 (Early childhood attachments)”所造成的。他们也认为这种表现是有目的和功能的, 即帮助他们保护自己和远离痛苦刺激。

考虑到这些观点, 他们将精神疾病治疗方案作为 PNES 最有效的方案不难理解。即使他们无法使用检查设备, 也会这样做。同这种观念相同, 医疗人员如果意识到与 PNES 患者交流的特殊重要性, 他们可能会改变对这些症状的理解。绝大多数医疗人员报告说, 需要与患者直接讨论来得出诊断。

话虽如此, 医疗人员认为这些也并不是绝对的, 因为治疗方案是没有绝对的。一些文章强调了要以患者为中心进行护理, 同时也要考虑到患者的复杂情况和需求, 以及文化背景。

外伤和物质滥用被视为 PNES 的常见原因。然而, 除了创伤之外, 医疗人员还认识到患者当前所处环境对病情发展和最佳治疗有重要意义。在一项国际研究中, 40% 的低收入国家将“贫困”视为可能的原因, 40% 的日本医疗人员认为“环境控制”是一种重要的治疗方式, 即减少环境压力 (家庭和工作)。

有研究表明, 部分 PNES 患者会在暗示后发作, 所以这些医师提出了这样的观点: PNES 是由于“内在或外在的触发因素”和“患者处理困境的能力”这两者相互作用造成的。这种观点暗示, 许多医疗人员认为 PNES 是可以通过刺激来诱发的。

医疗人员对 PNES 的理解可能会受他个人的专业影响。大多数研究都是由神经科医生的观点所主导的, 而不是精神科医生等其他专业团体的观点, 他们的观念似乎不那么两极化。急症科医疗人员也表达了对 PNES 的不同看法, 有一项研究比较了在同一个癫痫科室的护理人员和神经电生理工

作人员, 结果表明, 急症护理人员更可能认为 PNES 是受患者个人控制的, 并且酒精是一个重要的促成因素。还有一些医疗人员的观点更加激进, 他们认为 PNES 发作是一种主动行为, 这些患者是“骗子”并故意诱导发病事件。

许多医师已经开始有这样的观点, 例如, 明确告诉患者, 他们的症状是“假的”。虽然从目前关注于“神经科医师对 PNES 的理解”的研究来看, 这种观点并不多, 这些医生们更喜欢“pseudoseizure”这样的词汇 (而非 PNES, 这就暗示 PNES 这个术语有“假的”、“非真实”的意思), 这就说明 PNES 这一疾病“是虚假的”这一观点其实是非常常见的, 尤其是在非神经科专业领域。

**2.2.3 概念 3: 挑战与挫折** 许多医疗人员都认为诊治 PNES 据有挑战性, 并且表达了对这一疾病沮丧的感觉。例如, 一些医疗人员报告说治疗这些人可能是“困难的”或“耗时的”, 并且无法对患者给予帮助或者帮助是无效的。医疗人员的解释, 如果对患者的治疗失败, 可能会使他们感到“疲倦或沮丧”, 甚至使其觉得“这种治疗到底是不是真的有用”。

造成“挫折感”的主要焦点在于“提供诊断”和“患者对此反应”。绝大多数医师都解释道, 患者总是会不接受这一诊断结果, 无法理解这种情况或者反驳医师的观点。正因如此, 医师们觉得他们需要通过反复强调“诊断是正确的”这一观点, 来说服患者理解这种情况并使他们赞同自己。医疗人员表示, 他们需要一些小册子和网站作为证据才能使患者相信自己, 这似乎也证明了向患者解释病情这一过程更像是一个“说服”的过程。

对话分析表明, 医疗人员向患者解释诊断结果的困难性是有根据的。有一项研究关注于“神经科医师与 PNES 患者的交流”, 结果表明所有的交流 (20/20) 中都出现了一定程度的抵触情况, 其中 75% 有明显的抵触 (例如抵抗彻底或拒绝), 90% 有被动抵触 (例如在要求进一步检查的时候)。当医生解释问题的病因或推荐心理治疗时, 患者特别容易出现抵触情绪。另一项研究关注于类似的医患交流情况, 但这项研究使用的数据是经由他人转抄的医疗记录数据, 这项研究表明当这种抵触情绪出现时, 医师不得不反复提及他们讨论的重心, 并且由于患者的抵触情绪使得无法向患者推荐心理干预治疗。

话虽如此, 但是医师在沟通诊断时所遇到的困难也并不总是患者所造成的。有一个研究沟通过

程的实验使用了 FE (Formulation effort) 来进行评估, FE 是一种评估交流困难度的指标, 在研究中发现有部分医师的 FE 分数较高。在向患者告知检查结果时, FE 评分往往是最低的; 在与患者讨论病因和治疗方案时 FE 评分往往是最高, 这一点与之前的研究结论是一致的。然而, 在患者已经同意医师的观点以后, 我们仍然可以观察到一些 FE 值。当患者并没有抵触情绪, 医师却表示有 FE 存在(有交流困难), 这表明医师在交流之前就已经预想“患者会对诊断和说明有抵触情绪”, 所以才会出现 FE 值。

医疗保健从业者似乎也对与治疗方案相关的许多因素感到沮丧。他们抱怨这些有限的治疗方案, 因为这些方案没有明显的疗效、缺乏可行性、并且选择的余地很小。其他的挫折感来自于较差的医疗服务供应链, 比如患者转错科室或转科被拒绝, 再或者是缺乏治疗的反馈信息。一些医疗人员还表示, 患者在医疗保险赔付上会有一些问题, 或者在申请残疾支持保障服务时会出现一些问题。同时, 医疗人员也对“缺乏对疾病的相关知识”而感到沮丧和懊恼。有人表示, 有些医师对 PNES 的消极态度和兴趣缺乏也可能造成误诊、患者的屈辱感和治疗失败。其他面临的挑战还包括证据缺乏, 需要培训和指导医师诊治 PNES。

**2.2.4 概念 4: 责任** 到底谁才应该是 PNES 患者治疗的负责人尚无定论。在各种各样的研究中, 医疗人员表明他们会将患者转诊给精神科医生、临床心理学家、神经心理学家、神经精神病学家、治疗师或非心理治疗师/辅导员进行治疗。有这么多种类的建议, 说明目前并没有一个属于 PNES 的理想转诊科室。当然, 关于谁负责 PNES 护理的观点很可能是由某些具体的专业团队来判断的。一项国际研究表明, 在低收入国家 PNES 通常是由精神科医生专业团体进行诊断和沟通的, 而在高收入国家则是由神经科医师来提供诊治的。因为在 PNES 的诊断和治疗中涉及了许多不同, 有一些研究提出, 不同医师之间或不同专业之间缺乏相应的交流沟通, 这可能会使患者无法得到相应的治疗。这些情况可能会使患者辗转在不同科室之间, 或者让医生没有机会告诉患者其具体诊断结果。

也有神经科医生简单地认为, PNES 的任何一种治疗方案都不在自己的责任范围内。有一部分医师在患者确诊 PNES 后, 没有为患者提供转诊服务, 而是让患者自己去预约精神科医生。在美国, 超过一半的 3~4 级癫痫中心报告称并没有为新诊

断的 PNES 患者安排住院精神科咨询。与中低收入国家的医师相比, 高收入国家的医师为患者提供的随访更少。

许多医生意识到 PNES 的诊断和治疗服务未得到良好衔接, 这使得很多患者陷入困境。为患者提供 PNES 手册或者让他们去网络上了解 PNES, 也许都暗示着这种“衔接不顺畅”是确实存在的。但是, 有一些神经科医师认为, 为患者提供 PNES 相关信息并非医师的责任。一部分神经科医师认为, 区分他们是否有治疗责任的关键在于是否使用神经科药物, 如果一例 PNES 患者被误诊为癫痫, 那么神经科医师只需要随访到该患者停用 AEDs 的时候。

**2.2.5 概念 5: 预后与残疾** 一般来说, 医师总是会将 PNES 与较差的预后联系在一起, 并有部分医师认为有一定比例的患者“没有动力参与他们的护理”, 因为如果他们康复, 他们可能会失去某些社会福利。并且这种负面的态度会被其他的医疗从业者加强(或者巩固)。例如在美国的癫痫科医生解释道, 当他们给住院医师教授 PNES 的时候, 他们会将一般的注意力都集中在“花费”和“PNES 误诊所带来的医疗资源损失”。

有一些医疗人员认为, 与癫痫相比, PNES 患者可以更好地控制自我发病, 并且对治疗更加敏感。癫痫是一种慢性疾病, 这种慢性疾病还会带来很多其他后果。所有这些都表明, 尽管一般来说 PNES 预后不良, 但与癫痫患者相比, 他们享有的与健康相关的社会福利的权利较少。

一些研究是关于“医疗人员对 PNES 患者驾驶管理的态度”, 这些研究表明, 有医疗人员认为没必要让 PNES 与癫痫患者一样严格禁止驾驶。但大部分医师还是认为应该禁止 PNES 患者开车, 也有人认为应该更加严格禁止, 33% 的人认为可以不那么严格地禁止 PNES 患者开车。另一项研究是关于“神经科医师认为, 在 PNES 痊愈后应该多长时间不能开车?”, 平均答案是 6.6 个月, 这个结果是短于癫痫患者的。

### 3 讨论

本研究系统性地回顾了医疗人员对 PNES 患者的看法和观点。使用基于扎根理论的解释分析方法, 包含了 5 个主要概念: 几乎所有研究都表明了对“病因学”、“用语”、“诊断方法”、“诊断可靠性”和“最理想的管理方案”感到“不确定”。这似乎影响到了医疗人员对 PNES 的讨论。

医疗人员依然对 PNES 是一个二元性的理解,即典型地认为 PNES 是“精神性的”,而非“身体的”或“生理性的”问题。这就意味着,他们的观点与绝大多数 PNES 患者所表明的“这主要是或完全是生理原因造成的”这一观点完全相反。这种矛盾加大了医疗人员同患者交代病情和治疗方案的困难度。本文研究还表明,对 PNES 治疗的责任归属是有争议的,并且让人感觉该类患者在任何一个专科诊治都不适宜。尽管有一部分医生认为,当医生参与到诊断过程中,就应该为该患者提供一个全面性的治疗,但是大多数医生还是认为,自己的主要任务是诊断和药物治疗。医疗人员倾向于认为 PNES 会预后不良,但与癫痫相比不太严重,也有人怀疑患者本身是否想要好转。

在许多研究中,医疗人员都表达了他们强烈的挫败感,并且这种挫败感在不同国家或研究机构的大量研究中都是存在的,这表明,不管医疗人员在哪儿治疗 PNES 患者,他们都会遇到相似的困难。虽然有些医疗人员对 PNES 有很好地理解,并为患者提供了特殊的、提升生活质量的治疗和护理,但是绝大多数受访者对 PNES 的看法令人担忧,因此导致患者无法得到最佳的护理。

我们可以在所有研究中找到“不确定性”,这可能与这些习惯有关系:包括“两面讨好”(例如过分小心、不和患者说清楚诊断、把 PNES 视为最后的诊断可能)以及回避患者(例如不把该患者视为自己的专业内的责任)。

这种“不确定性”也有可能防御性地对 PNES 患者进行医疗。防御性医疗与害怕被起诉有着密切关系。有证据显示,对于 PNES 的诊断治疗,医疗人员还会因为自身缺乏诊断自信或缺乏相关知识而采取防御性医疗。防御性医疗可能会对患者健康产生不良影响(如延误诊断时间或最佳治疗时机),对治疗关系产生不良影响(未做 VEEG 之前就和学生表明诊断 PNES 的可能性,这可能会使患者感到惊讶),以及影响治疗花费,更不必说对医师的心理和情感的壓力。

最后但同样重要的是,这种“不确定感”会表达在医师和患者的文字或语言交流中,并且会有一部分影响到患者。我们的系统回顾研究表明,PNES 患者也许会因为医疗人员对疾病的观点而对诊断产生怀疑。PNES 患者也许会因为这种在交流中出现的不确定或疑虑而对医师的能力产生怀疑,以至于不信任医生,并且同样不相信自己能够康复。

有些“不确定感”也许能够通过增加医疗人

员对 PNES 的相关知识储备来减少。有证据表明,一个简短的 PNES 症状学教学就可以提高医学生或医师诊断 PNES 的准确率和自信程度。同样一个为期 1 d 的教学就可以提高精神科医师对 PNES 患者病史采集的能力。

虽然额外训练是有用的,但是也有证据表明,与 PNES 患者的接触也是一个重要的需要提高的因素,这种提高也会被医疗人员对 PNES 的态度所影响。有研究指出,PNES 很少造成残疾或较严重的问题,与癫痫患者相比,他们受自身影响更大,因为这些原因,医疗人员没有提升对 PNES 诊治能力的兴趣。这表明,在提高医疗人员对 PNES 的诊疗技术以前,改变他们的态度可能更优先。态度的提升可以分为认知的(cognitive)、行为的(behavioral)、情感的(emotional)成分的提升,包括:通过提高对病情的认识,改善医疗人员对该类患者群体的看法;改变医师对 PNES 患者给予较少关注的习惯;通过提高医师对 PNES 服务的参与度来发现医疗服务的可进步点;以及通过设立相关论坛让医师分享自己的经验,以此来减少医师的挫败感。

有很多定性文章在调查时直接询问医师对 PNES 患者的观点,这样的做法是有局限性的。同样的,虽然有大量医师参与了调查并表达了观点,但是他们的专业领域大多是神经内科。还需要更多的定性调查研究,以便更深入、更细致地了解医疗人员对 PNES 的看法。

虽然本文所纳入的量化证据为我们定义的新概念提供了必要的内容,但是这些发现(以及这些发现与定性资料的整合)必须谨慎解释。这些研究要求医疗人员使用“已经定义好的分类”来回答问题,这意味着一部分受访者可能无法提供理想的答案。

本文分析出的 5 个关键性概念说明了:医疗人员对 PNES 的很多方面都不确定,并且以二元论的观点来看待 PNES,当他们诊断治疗 PNES 患者时也有较强的挫败感,他们无法确定谁才是 PNES 治疗的负责人,还认为 PNES 患者的致残率是低于癫痫患者的。有一些医疗人员对 PNES 的理解非常深入,但是很多医师仍然表示患者总是会经历一些不顺利的就诊经历。对医师进行额外的 PNES 教学可能会使得诊断治疗效果有所提升,但是我们仍需要改善医疗人员对 PNES 的态度。

**利益冲突** 所有作者没有任何已知的利益冲突。我们已认真阅读杂志关于出版道德的条例,并确认该报告符合这些指南

参考文献

- 1 Reuber M, Rawlings G. Nonepileptic seizures-subjective phenomena. *Handb Clin Neurol Elsevier*, 2016, 139: 283-296.
- 2 Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev*, 2016, 47: 55-70.
- 3 Kanemoto K, LaFrance WC, Duncan R, *et al*. PNES around the world: where we are now and how we can close the diagnosis and treatment gaps-an ILAE PNES Task Force report. *Epilepsia Open*, 2017, 2(3): 307-316.
- 4 Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 308-311.
- 5 Rawlings GH, Reuber M. What patients say about living with psychogenic nonepileptic seizures: a systematic synthesis of qualitative studies. *Seizure*, 2016, 41: 100-111.
- 6 Reuber M, Rawlings GH, Schachter S. In our words: personal accounts of living with non-epileptic seizures (the Brainstorms Series). New York, NY: Oxford University Press, 2018.
- 7 Dixon-Woods M, Agarwal S, Jones D, *et al*. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *J Health Serv Res Policy*, 2005, 10(1): 45-53.
- 8 Pace R, Pluye P, Bartlett G, *et al*. Testing the reliability and efficiency of the pilot Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) for systematic mixed studies review. *Int J Nurs Stud*, 2011, 49(1): 47-53.
- 9 Hingray C, El-Hage W, Duncan R, *et al*. Access to diagnostic and therapeutic facilities for psychogenic nonepileptic seizures: an international survey by the ILAE PNES Task Force. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 203-214.
- 10 Aatti Y, Schwan R, Maillard L, *et al*. A cross-sectional survey on French psychiatrists' knowledge and perceptions of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2016, 60: 21-26.
- 11 Sahaya K, Dholakia SA, Lardizabal D, *et al*. Opinion survey of health care providers towards psychogenic non epileptic seizures. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(10): 1304-1307.
- 12 O'Sullivan SS, Sweeney BJ, McNamara B. The opinion of the general practitioner toward clinical management of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 256-260.
- 13 Shneker BF, Elliott JO. Primary care and emergency physician attitudes and beliefs related to patients with psychogenic nonepileptic spells. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(1): 243-247.
- 14 La France WC Jr, de Marinis AJ, Webb AF, *et al*. Comparing standard medical care for nonepileptic seizures in Chile and the United States. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(2): 224-229.
- 15 LaFrance WC, Rusch MD, Machan JT. What is "treatment as usual" for nonepileptic seizures? *Epilepsy Behav*, 2008, 12(3): 388-394.
- 16 Valente KD, Rzezak P, LaFrance WC Jr. Standard medical care for psychogenic nonepileptic seizures in brazil. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 128-135.
- 17 Mayor R, Smith PE, Reuber M. Management of patients with nonepileptic attack disorder in the United Kingdom: a survey of health care professionals. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(4): 402-406.
- 18 Valente KD, De Paola L, Palmi A, *et al*. The approach to patients with psychogenic nonepileptic seizures in epilepsy surgery centers regarding diagnosis, treatment, and education. *Epilepsy Behav*, 2017, 68: 78-83.
- 19 Whitehead K, Kandler R, Reuber M. Patients' and neurologists' perception of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 2013, 54(4): 708-717.
- 20 Mc Millan KK, Pugh MJ, Hamid H, *et al*. Providers' perspectives on treating psychogenic nonepileptic seizures: frustration and hope. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 276-281.
- 21 du Toit A, Pretorius C. Psychogenic nonepileptic seizures: Namibian healthcare providers' perceptions and frustrations. *Seizure*, 2017, 50: 43-52.
- 22 Dworetzky BA. What are we communicating when we present the diagnosis of PNES? *Epilepsy Curr*, 2015, 15(6): 353-357.
- 23 Asadi-Pooya A. Psychogenic nonepileptic seizures in adult neurology clinics in southern iran: a survey of neurologists. *Iran J Neurol*, 2016, 15(2): 100-102.
- 24 Harden CL, Burgut FT, Kanner AM. The diagnostic significance of video-EEG monitoring findings on pseudoseizure patients differs between neurologists and psychiatrists. *Epilepsia*, 2003, 44(3): 453-456.
- 25 LaFrance W, Baker G, Duncan R, *et al*. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*, 2013, 54: 2005-2018.
- 26 Altalib HH, Elzamzamy K, Pugh MJ, *et al*. Communicating diagnostic certainty of psychogenic nonepileptic seizures-a national study of provider documentation. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt): 4-8.
- 27 Robson CM, Lian OS. "Are you saying she's mentally ill then?" Explaining medically unexplained seizures in clinical encounters. *Forum Qual Sozialforschung*, 2016, 17(1): Art. 2.
- 28 Monzoni CM, Duncan R, Gruenewald R, *et al*. How do neurologists discuss functional symptoms with their patients: a conversation analytic study. *J Psychosom Res*, 2011, 71: 377-383.
- 29 Whitehead K, Reuber M. Illness perceptions of neurologists and pschiatrists in relation to epilepsy and nonepileptic attack disorder. *Seizure*, 2012, 21(2): 104-109.
- 30 Quinn MC, Schofield MJ, Middleton W. Permission to speak: therapists' understandings of psychogenic nonepileptic seizures and their treatment. *J Trauma Dissociation*, 2010, 11(1): 108-123.
- 31 Jimenez XF, Bautista JF, Tesar GE. Diagnostic assessment and case formulation in psychogenic nonepileptic seizures: a pilot comparison of approaches. *Epilepsy Behav*, 2015, 45: 164-168.
- 32 Jimenez XF, Bautista JF, Tilahun BS, *et al*. Bridging a clinical gap in psychogenic nonepileptic seizures: mental health provider preferences of biopsychosocial assessment approaches. *Epilepsy Behav*, 2016, 56: 149-152.
- 33 Worsley C, Whitehead K, Kandler R, *et al*. Illness perceptions of health care workers in relation to epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(4): 668-673.
- 34 Monzoni CM, Duncan R, Gruenewald R, *et al*. Are there interactional reasons why doctors may find it hard to tell patients that their physical symptoms may have emotional causes? A conversation analytic study in neurology outpatients. *Patient Educ Couns*, 2011, 85: e189-200.
- 35 Acton EK, Tatum WO. Inpatient psychiatric consultation for newly-diagnosed patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2013, 27(1): 36-39.

- 36 Specht U, Thorbecke R. Should patients with psychogenic nonepileptic seizures be allowed to drive? Recommendations of German experts. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(3): 547-550.
- 37 Morrison I, Razvi SSM. Driving regulations and psychogenic nonepileptic seizures: perspectives from the United Kingdom. *Seizure*, 2011, 20: 177-180.
- 38 Benbadis SR, Blustein JN, Sunstad L. Should patients with psychogenic nonepileptic seizures be allowed to drive? *Epilepsia*, 2000, 41(7): 895-897.
- 39 Mahmud S, Hwang ST. Understanding variability in driving recommendations for patients with seizures. *Epilepsy Behav*, 2017, 77: 44-49.
- 40 Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model. *Neurol Clin*, 2009, 27(4): 909-924.
- 41 Bourne T, Vanderhaegen J, Vranken R, *et al*. Doctors' experiences and their perception of the most stressful aspects of complaints processes in the UK: an analysis of qualitative survey data. *BMJ Open*, 2016, 6(7): e011711.
- 42 Reuber M. Communicating the diagnosis. In: *Psychogenic nonepileptic seizures: toward the integration of care*. Dworetzky B, Baslet G, editors. New York, NY: Oxford University Press, 2017: 179-201.
- 43 Devinsky O, Gazzola D, LaFrance WJ. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7: 210-220.
- 44 Wyatt C, Laraway A, Weatherhead S. The experience of adjusting to a diagnosis of non-epileptic attack disorder (NEAD) and the subsequent process of psychological therapy. *Seizure*, 2014, 23(9): 799-807.
- 45 Thompson R, Isaac CL, Rowse G, *et al*. What is it like to receive a diagnosis of nonepileptic seizures? *Epilepsy Behav*, 2009, 14(3): 508-515.
- 46 O'Sullivan SS, Redwood RI, Hunt D, *et al*. Recognition of psychogenic non-epileptic seizures: a curable neurophobia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(2): 228-231.
- 47 Seneviratne U, Ding C, Bower S, *et al*. Video-based training improves the accuracy of seizure diagnosis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(4): 466-470.
- 48 Jenkins L, Cosgrove J, Ekberg K, *et al*. A brief conversation analytic communication intervention can change history-taking in the seizure clinic. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 62-67.
- 49 Jenkins L, Cosgrove J, Chappell P, *et al*. Neurologists can identify diagnostic linguistic features during routine seizure clinic interactions: results of a one-day teaching intervention. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 257-261.
- 50 Jenkins L, Reuber M. A conversation analytic intervention to help neurologists identify diagnostically relevant linguistic features in seizure patients' talk. *Res Lang Soc Interact*, 2014, 47: 266-279.

译自: Rawlings GH, Reuber M. Health care practitioners' perceptions of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review of qualitative and quantitative studies. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1109-1123. doi: 10.1111/epi.14189.

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 & Sons 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)。

# 视频脑电监测下儿童癫痫濒临 癫痫猝死事件一例



李沁晏, 廉荣镇, 肖能, 杨靖

郴州市儿童医院儿童神经内科(郴州 423000)

癫痫猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)的危害性极大,国内外的发病率报道均有不同,儿童SUDEP发生率与成人相似,一般在0.13%~2.70%<sup>[1]</sup>,SUDEP病因复杂多样,其机制也尚不明确。现报道我院收治的视频脑电图(VEEG)监测下濒临SUDEP事件患儿一例,为相关疾病临床诊治提供参考。

**病例介绍** 患儿女,2岁。1年前因“发作性抽搐5个月”入院,抽搐表现为两眼上翻,四肢抽搐,伴大汗、口唇发绀持续约2min,能自行缓解。在我院先后完善脑电图(EEG)、头颅影像学后,考虑诊断为“癫痫”,予以口服“左乙拉西坦”抗癫痫治疗,患儿出院后口服药物一直不规律。2018年6月再次抽搐发作,急诊以“癫痫”收住我科。体格检查:T:37.0℃,P:112次/min,R:30次/min,体重:11Kg。神志清楚,高额弓,漏斗胸,精神反应较差,前囟已闭,心、肺等其他检查无异常。智能发育倒退。既往有“喉软骨发育不良”、“先天性支气管狭窄”病史。父母体健,有两个哥哥,均无类似病史或抽搐史。其他免疫、生化、脑脊液、心肌酶(-)。辅助检查:心电图显示窦性心律不齐。头颅核磁共振(MRI)示:左侧小脑半球后外缘占位,考虑皮样囊肿,胼胝体发育不良。ASL:右侧颞枕叶灌注增高,见图1。

**治疗经过** 患儿入院后抽搐4次,立即行视频脑电图(VEEG)检查,共监测到7次发作。其间18:10时1次发作,脑电由右侧颞叶起始尖波、棘波夹杂慢波逐渐向右后头部及中央区扩散,发作开始后患儿紧张用手去抓咽喉部,随即出现张口瞪目,身体微微扭动,无口水流出;此时脑电已扩散至全导,家属将患儿身体转向一侧反复拍打使其放松,仍不能缓解;68s后脑电出现全面抑制状态(Postictal

generalized EEG suppression, PGES)<sup>[2]</sup>,家属开始按铃,患儿颜面紫绀加剧,身体稍紧张用力,张口双眼圆睁不动,家属将患儿平放后患儿一直不动,颜面严重紫绀,170s后医师赶到,发现患儿呼吸已经停止,心率为30~40次/min且越来越慢,心音微弱,瞳孔散大。立即予以吸氧、心电监护,第4min后心跳也随之停止,参与抢救医护人员立即进行心肺复苏,同时给予吸痰清理气道等措施,患儿于脑电全面抑制410s后逐渐恢复为4~5Hz $\theta$ 活动,波幅缓慢增高;随后,心率、呼吸逐渐恢复。抗癫痫治疗加服奥卡西平,患儿发作次数减少至2~3日/次。事后经全外显子+二代测序,检测到患儿3号染色体q<sup>27.1</sup>-q<sup>29</sup>处重复14.62Mb区域,包含3q<sup>29</sup>微缺失微重复综合征(Microduplication syndrome, MS)的全部。

**辅助检查** 患儿VEEG检查,清醒期右侧颞区为主混合中高波幅慢波发放(图2a),睡眠间期右侧额颞区局灶性棘慢波(图2b),监测中患儿频繁出现右侧颞区起始复杂部分性发作EEG(图2c、d、e、f、g、h、i);最后出现濒临SUDEP事件症状发生与同步EEG全过程(图2j、k、l、m、n、o、p)。

**讨论** 从临床发作症状学、病情及影像学检查结果分析,患儿涉及一次濒临SUDEP事件。遗憾的是VEEG监测时没有加上心电极,仅在事件发生抢救过程中给予心电监测,SUDEP发生原因很多,均极少被临床检测与目击结合证实。目前推测SUDEP的主要因素有:呼吸抑制、致命性心律失常、脑电异常、遗传易感性等<sup>[3]</sup>。从本例患儿分析,监测到的7次癫痫发作均起始于右侧颞叶,患儿服药不规律造成发作次数骤然增多,频繁的痫样放电引起颞叶局灶性发作(旧称复杂部分性发作,含自动症及自主神经性发作症状),从而使调节呼吸及心血管系统的自主神经功能高度兴奋,出现喉肌及支气管强烈痉挛,但基于患儿有“喉软骨发育不良”及“支气管狭窄”病史,自主神经反射中枢由



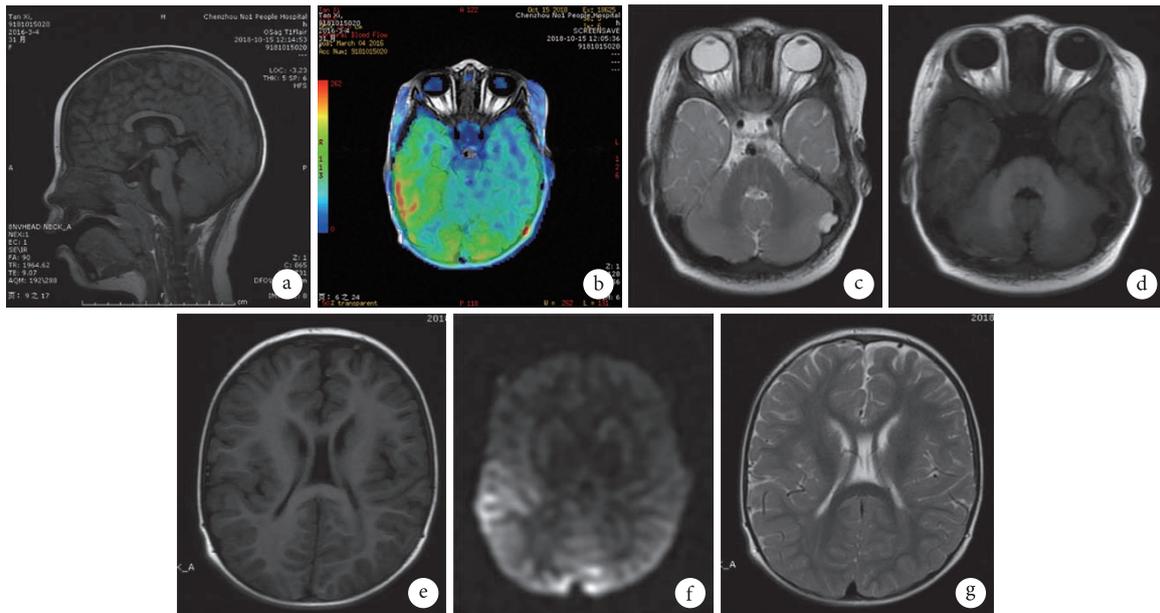


图1 患儿头颅核磁共振

a. T1 矢状位图, 胼胝体发育不良; b. ASL, 右侧颞枕叶灌注增高; c, d. 轴位, T2/T1, 左侧小脑半球后外缘占位; e, g. 轴位, T1/T2, 胼胝体发育不良; f. ASL, 右侧颞、枕叶灌注增高

于严重窒息或低氧血症等突发事件影响,引起大脑皮层和皮层下结构应急神经调节环路机制产生紊乱或破坏,抑制性神经网络被激活,患儿立即出现呼吸中枢抑制、心率变慢,在发作 68 s 时同时伴脑电全面抑制,紧接着出现恶性心律失常及致命性的心脏停搏,这可能是该患儿发生 SUDEP 事件的主要原因。

大量研究表明, SUDEP 的发生机制可能涉及呼吸、心脏及自主功能等方面的变化。Whealy<sup>[4]</sup>等认为颞叶癫痫患者自主神经不稳定,容易心律失常,且睡眠中经常出现呼吸暂停,交感神经和副交感神经调节失衡,所以颞叶癫痫或起源于颞叶附近异常放电的癫痫发作,其发生 SUDEP 的可能性更大,因为这些区域是心血管功能的调节中枢,发作时会影响循环呼吸功能。孙立超等<sup>[1]</sup>也认为,颞叶的放电可以迅速累及岛叶,出现咽喉紧缩感、濒死感等症状,导致呼吸抑制。这些症状在本例患儿得到了临床验证。癫痫发作时呼吸功能改变,包含肺功能障碍、脑干呼吸及觉醒中枢的抑制,当中枢性通气障碍或阻塞性呼吸骤停时会出现严重的低氧血症,甚至呼吸长时间停止。有文献报道<sup>[5]</sup>, PGES 发生后延髓腹外侧髓质生长抑素神经元减少,神经激肽 1 受体标记减少,甘丙肽和色氨酸羟化酶的标记也减少,髓质神经元群体发生了改变导致了呼吸稳态受损,从而引起血氧饱和度下降。

癫痫患儿 SUDEP 的发生率差异较大,也受其

他因素影响,如年龄、睡眠卧位、心律失常、发作频次、强直阵挛发作后全面脑电抑制状态时间长短、遗传基因等相关<sup>[6]</sup>。在患儿神经系统发育缺陷时发生率增加。本例患儿 3 号染色体 q<sup>27.1</sup>-q<sup>29</sup>处微重复,为框移突变。MS 全世界报道不超过 30 例,3q<sup>29</sup>其体征和症状在不同患儿中有所差异,常见的为智力障碍、心脏异常、头小畸形、特殊面容、癫痫、语言听力障碍、肌张力低下等<sup>[7]</sup>,该患儿均伴有不同症状与体征。患儿发生濒临 SUDEP 事件时,癫痫发作随后呼吸抑制,心律失常,未出现强直表现,68 s 后直接进入 PGES 状态; PGES 在临床 GTCS 发作中非常常见,50% 的 GTCS 发作监测时均可见 PGES,但 SUDEP 却非常少见,在难治性癫痫中发生率仅为 0.1%。因此 PGES 并不直接参与 SUDEP 的发生,可能是皮层中枢遭受呼吸或者心率任何一个应激性因素在突发致命改变或严重的损伤刺激下被激活的。本例患儿可能因为呼吸与 PGES 同时抑制后,抑制性神经网络被激活<sup>[8]</sup>,出现心脏骤停。此例患儿 PGES 的发生不是因为神经递质被耗竭,可能是首先呼吸抑制之后抑制性神经网络被激活的一种脑电现象,它启动后反而阻滞了癫痫的继续和重启, Mueller 等<sup>[9]</sup>认为位于脑干延髓的呼吸中枢受到自主神经系统强烈兴奋,导致已经减少的腹外侧髓质神经元呼吸稳态失控,发生中枢性窒息或严重低氧血症,抑制性神经网络被激活,此时增加一定的刺激因素如刺激交感或副交感神经及某

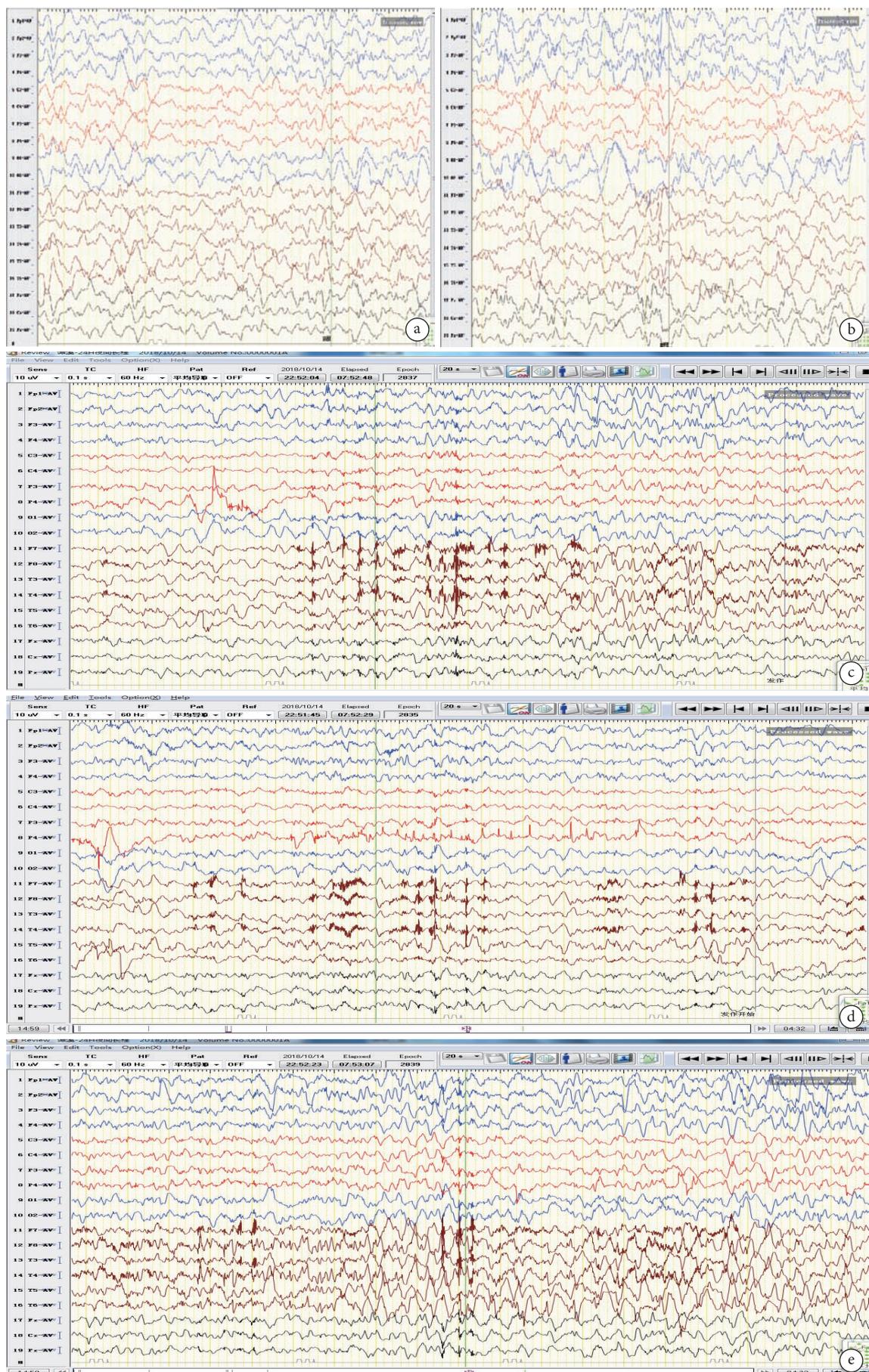
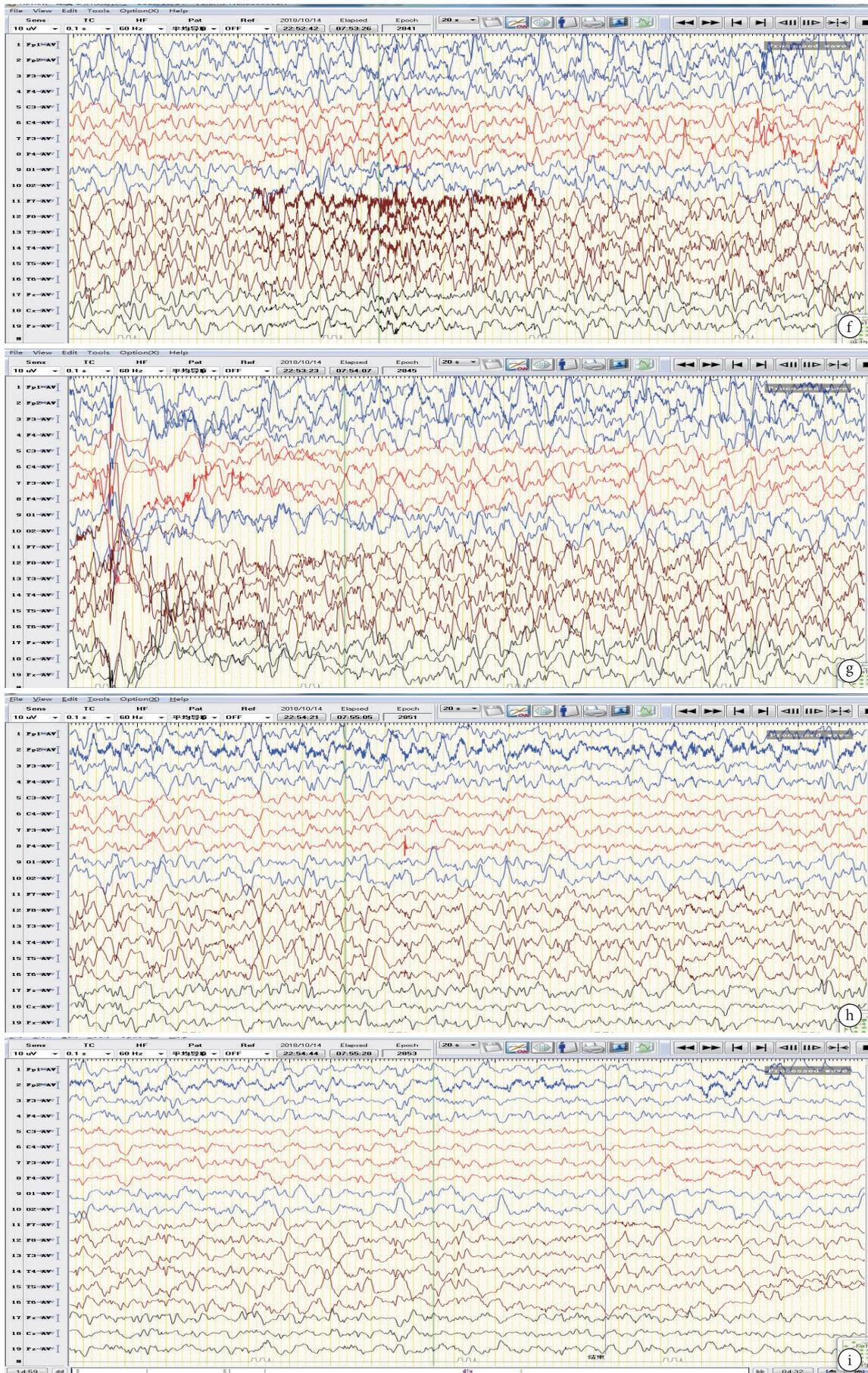
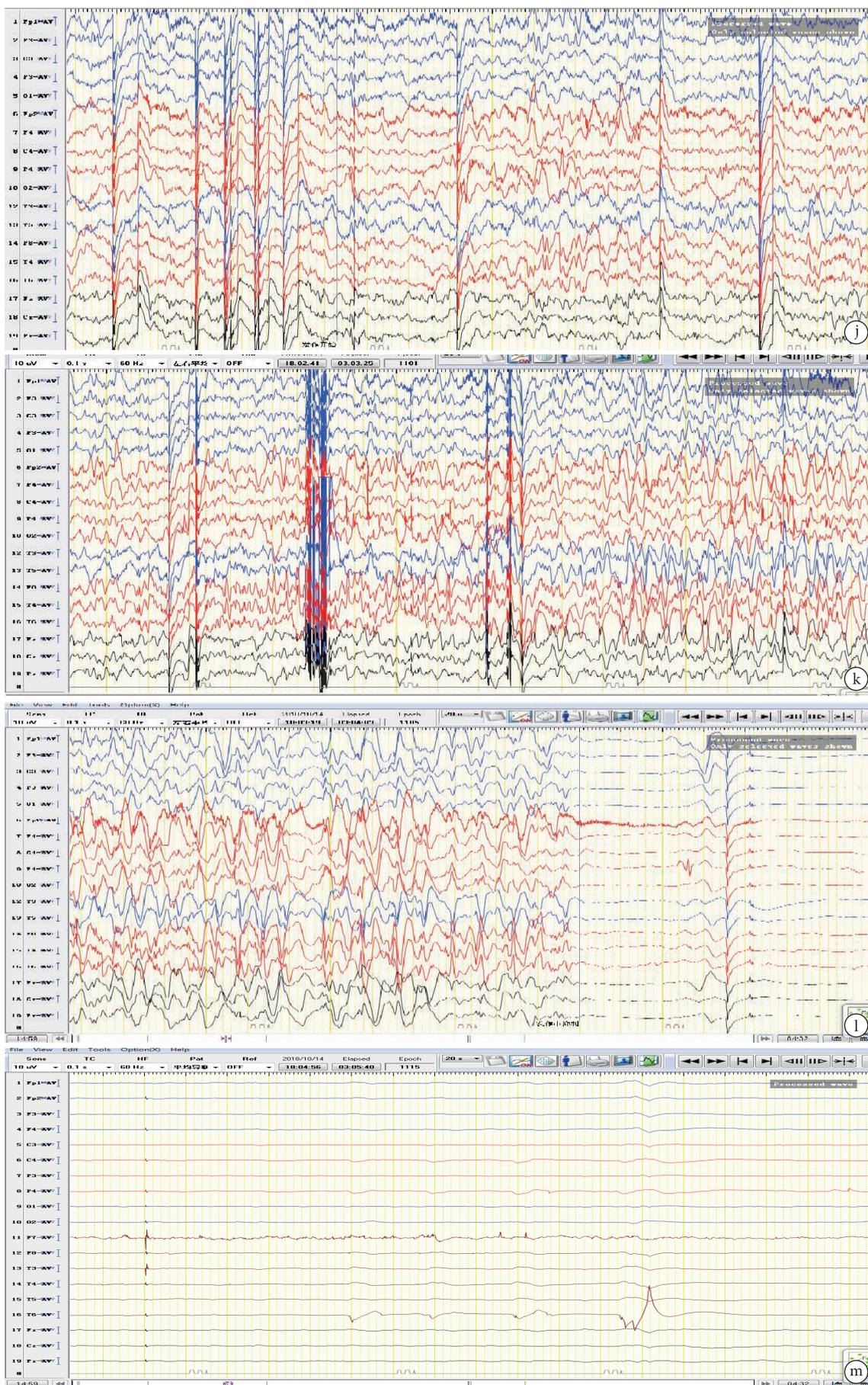


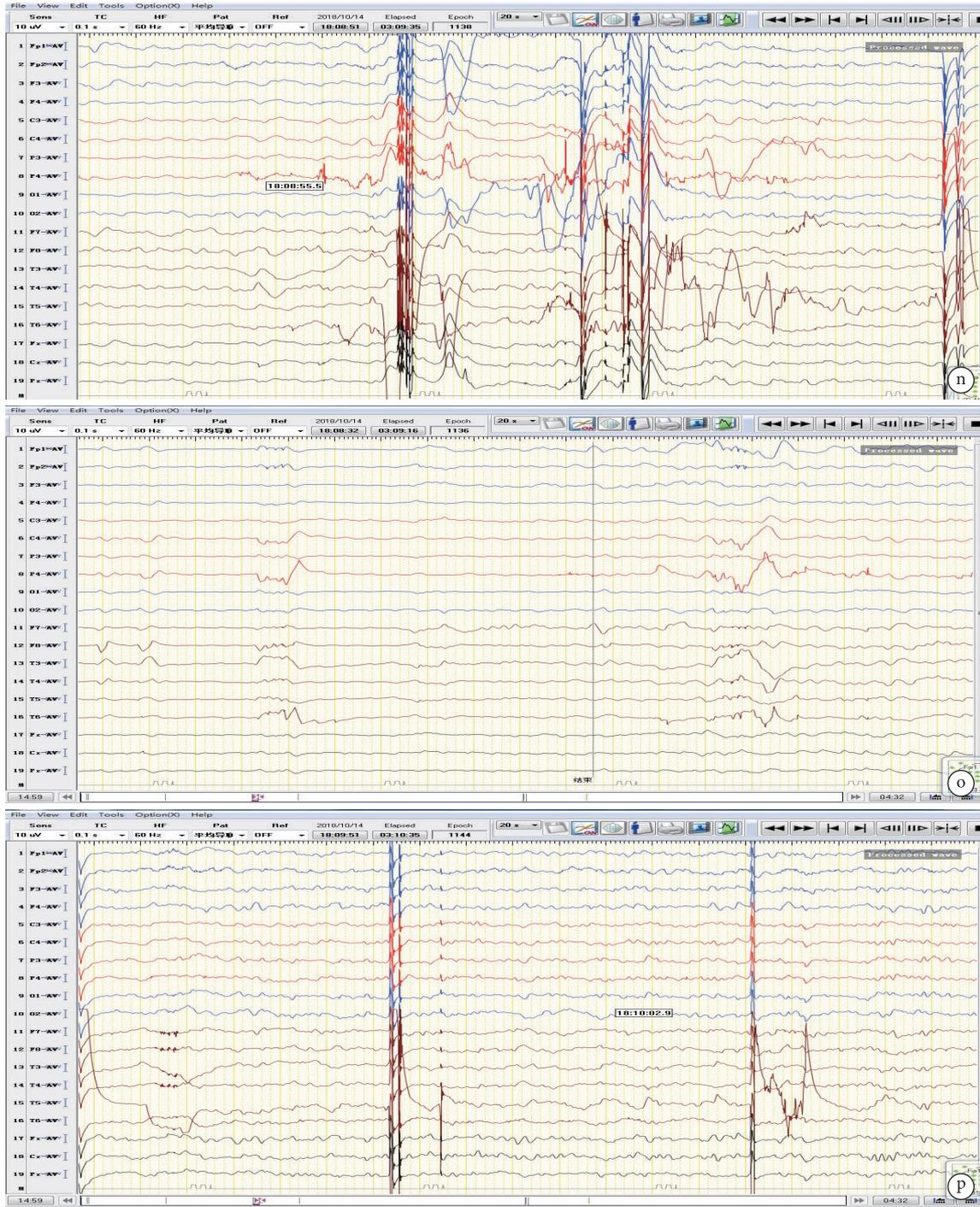
图2 患儿视频脑电图



续图 2 患儿视频脑电图



续图 2 患儿视频脑电图



续图 2 患儿视频脑电图

a. 清醒期脑电图；b. 睡眠期脑电图；c~i. 前 6 次刻板右侧区起始复杂部分性（局灶性发作）发作过程图：发呆愣神片刻，动作停止→身体右转头偏右翘首→右手伸展，反复节律性抓捏运动 10-20 s→意识恢复，整个过程持续时间 124 ~ 200 s 不等；j~p. 第 7 次发作过程图，j,k,l 患儿发作：家属拍打停止，患儿眼神呆滞→左侧肢体来回屈曲伸展运动→两手向喉部乱抓→口唇紫绀，张口瞪目→家属平放，紫绀加剧→患儿出现 PGES，屏息不动，身体松软无反应→经畅通气道、心肺复苏后，患儿脑电抑制逐渐恢复

种神经调控因子使中枢觉醒功能恢复才能被解除，否则将导致 SUDEP 发生。

右侧颞叶癫痫为何更容易引起 SUDEP? Dlouhy 等<sup>[10]</sup>认为由于右侧边缘系统到脑干的投射关系，当癫痫发作扩散到杏仁核时，中枢呼吸暂停和氧气饱和度降低可能导致患者不明原因的自发性呼吸丧

失。Tang 等<sup>[11]</sup>通过病理检查发现 PGES 和癫痫 SUDEP 高危患者右侧脑中心旁小叶、顶叶下叶、缘上回上叶、颞叶中叶较左侧皮质厚度减少、皮质变薄，造成脑微观结构异常，这些可能是右侧颞叶更容易引起 SUDEP 发生的原因。但是 SUDEP 发作时检测和目击同时发生的概率极低，相关研究的临

床样本量极少, 因此需要更深入的探讨, 进一步发现和完美。

#### 参考文献

- 1 孙立超, 林卫红. 癫痫猝死. 中华神经科杂志, 2015, 18(12): 1105-1107.
- 2 Carlson C. Generalized postictal eeg background suppression: a marker of SUDEP risk. *Epilepsy Curr*, 2011, 11(3): 86-87.
- 3 田小娟, 张月华. 癫痫猝死研究进展. 中华儿科杂志, 2014, 52(11): 828-830.
- 4 Whealy M, Wirrell E, Wong-Kissel L, *et al*. Prevalence and risk factors of peri-ictal autonomic changes in children with temporal lobe seizures. *Pediatr Neurol*, 2017, 67: 36-39.
- 5 Patodia S, Somani A, O'Hare M, *et al*. The ventrolateral medulla and medullary raphe in sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*, 2018, 141(6): 1719-1733.
- 6 Shankar R, Donner EJ, McLean B. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord*, 2017, 19(1): 1-9.
- 7 Tassano E, Uccella S, Giacomini T, *et al*. 3q29 microduplication syndrome: description of two new cases and delineation of the minimal critical region. *Eur J Med Genet*, 2018, 61(8): 428-433.
- 8 Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Brugada R, *et al*. Heart rate variability analysis indicates preictal parasympathetic overdrive preceding seizure-induced cardiac dysrhythmias leading to sudden unexpected death in a patient with epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(7): e67-71.
- 9 Mueller SG, Nei M, Bateman LM, *et al*. Brainstem network disruption: A pathway to sudden unexplained death in epilepsy? *Human brain mapping*, 2018, 39(12): 4820-4830.
- 10 Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Kreple CJ, *et al*. Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2015, 35(28): 10281-10289.
- 11 Tang Y, An D, Xiao Y, *et al*. Cortical thinning in epilepsy patients with postictal generalized electroencephalography suppression. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1): 191-197.

· 世界舞台 中国好声音 ·

# 发作间期棘波对单侧颞叶癫痫患者海马和杏仁核功能连接网络的实时影响： EEG-fMRI 研究

童馨<sup>1</sup>, 安东梅<sup>1</sup>, 龚启勇<sup>2</sup>, 周东<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

2. 四川大学华西医院 放射科 (成都 610041)

**背景** 颞叶癫痫被认为是一种脑网络性疾病, 患者脑中许多静息态功能连接网络遭到破坏, 海马和杏仁核的功能连接也有改变。人脑的功能网络活动是动态的, 发作间期痫性放电 (IEDs) 可能影响全脑的活动状态。颞区 IEDs 相关的血氧合水平依赖 (BOLD) 信号反应可分布在许多颞外脑区, 说明 IEDs 可以影响距离癫痫活动起始区较远脑区的神经活动。此外颞叶癫痫患者的海马与其他脑区之间的动态功能连接状态变化程度较对照组大, IEDs 被认为是导致这种变化的原因。由此我们可以假设, 颞区 IEDs 能通过功能连接网络来影响颞外脑区的活动。本研究旨在探索在单侧颞叶癫痫患者中, IEDs 发放前后海马和杏仁核功能连接网络的实时改变情况。

**方法** 招募四川大学华西医院癫痫专科门诊单侧颞叶癫痫患者, 对纳入的被试者进行同步脑电图-功能磁共振 (EEG-fMRI) 扫描。通过同步 EEG 记录到的信息找出扫描期间出现的 IEDs (棘波), 并分别定义每次 IEDs 的放电前 (棘波前 10 s) 和放电后 (棘波后 10 s) 时期。分别用左/右侧海马和杏仁核作为种子点, 对 fMRI 数据进行动态功能连接分析, 计算出各个扫描时间点的功能连接图。再将各放电阶段内的 5 个时间点所对应的 5 幅功能连接图平均处理为一幅图以代表一个时期。最后通过配对 *t* 检验 (放电后减去放电前) 比较放电前、后的

海马和杏仁核功能连接网络的变化情况。

**结果** 从 21 例单侧颞叶癫痫患者 (10 例左侧, 11 例右侧) 中筛选出 261 次符合要求的 IEDs (133 次左侧放电, 128 次右侧放电), 纳入功能连接分析。结果显示, 左侧 IEDs 对海马功能连接网络的影响更大, 而右侧 IEDs 对杏仁核功能连接网络的影响更大。左侧 IEDs 发放后, 同侧海马与默认模式网络之间的功能连接减弱, 这可能与颞叶癫痫患者的认知损害相关。奖赏-情绪网络 (主要是前额叶-边缘系统) 和视觉网络也在左侧 IEDs 发放后受到影响。奖赏-情绪网络 (主要是奖赏系统) 在右侧放电后表现为功能连接增强, 这也许可以解释部分癫痫患者中的强制正常化现象。

**结论** 本研究表明, 颞叶癫痫患者脑功能连接网络的破坏与癫痫活动直接相关。左侧和右侧痫性放电造成的脑功能连接网络活动变化的模式差异很大。本研究采用的独特研究方法未来可运用到对颞叶癫痫共病机制的进一步研究当中。

摘译自: Tong X, An D, Gong Q, *et al.* Real-time effects of interictal spikes on hippocampus and amygdala functional connectivity in unilateral temporal lobe epilepsy: An EEG-fMRI study. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 246-254.

## 第三届中国抗癫痫协会共患病学术大会纪要

2019年4月20日-21日,第三届中国抗癫痫协会(CAAE)共患病学术大会在河南郑州召开,本次会议作为CAAE共患病专委会的学术年会,在打造领域内高水平的学术交流平台,提高我国癫痫共患病研究和诊疗的专业水平等方面起到了重要的推动作用。

本次会议邀请了日本国际医疗福祉大学三田医院 Naoki Akamatsu 教授、日本爱知大学 Kousuke Kanemoto 教授等国际癫痫领域知名专家、CAAE 李世绰创会会长、洪震会长、周东、于欣、丁美萍、孙红斌、魏镜、张月华、贾福军、周水珍、何燕玲、王薇薇、林卫红、李岩、王刚、孙新宇、王小姗等国内知名癫痫专家,与来自全国各地的 700 余名癫痫病学医务工作者进行了学术交流。

会上由四川大学华西医院周东教授和北京大学第六医院于欣教授致开幕词,对本次会议的开展和主要授课内容进行简单介绍。CAAE 洪震会长、河南省抗癫痫协会高丽会长、CAAE 李世绰创会会长先后在开幕式上致欢迎辞,对共患病专委会工作的开展给予了高度评价并对癫痫共患病防治事业寄予了殷切希望。

本届大会共分为三个专题:癫痫共患精神障碍专题、癫痫共患内科疾病专题、神经、心理及社会功能专题。日本国际医疗福祉大学三田医院 Naoki Akamatsu 教授和日本爱知大学 Kousuke Kanemoto 教授分别带来了关于老年癫痫共患病现状和如何应对癫痫或疑似癫痫患者行为学障碍的相关报告;李世绰创会会长和洪震会长分别对心身医学与癫痫患者的心理障碍、癫痫与认知障碍作了报告;周东、周水珍、何燕玲、孙新宇、王群、丁美萍、张月华、林卫红、陈阳美、王小姗、王湘庆、郭谊教授分别报告了癫痫与自杀的临床研究、代谢疗法治疗癫痫共患病精神和行为障碍分类、ICD-11 精神和行为障碍分类、心因性非痫性发作、自身免疫性癫痫的功能影像学特征、抗癫痫药物对男性生殖内分泌的影响、癫痫与阵发性运动障碍共享致病基因、癫痫共患躯体疾病的 AEDs 选择、卒中后癫痫、癫痫与驾驶、癫痫患者伴头痛的特征与内在机制、发作性呕吐:癫痫发作与假性发作鉴别。在讨论环节,与会人员与讲者积极互动,阐述交换彼此的学术观点,表现出共患病学者团体良好的学习风气和优秀的学术素养。会议还讨论通过了《癫痫共患偏头痛诊治的中国专家共识》和《癫痫共患睡眠障碍诊治的中国专家共识》两个专家共识。

在国内外专家的精心讲授和专委会全体成员的积极参与下,第三届 CAAE 共患病学术大会顺利进行并完美收官。希望本次会议能给癫痫共患病专业学者提供一个国际化的学习交流的平台,帮助学员们获得共患病临床及科研方面的最新研究成果、治疗推荐以及专家指导,从各个层面提高临床业务能力。

《癫痫杂志》编辑部

2019年5月

• 通 知 •

## 关于在全国范围内继续开展 “6.28 国际癫痫关爱日” 公益活动的通知

各省级抗癫痫协会,各理事单位和会员单位:

今年的6月28日是第十三个“国际癫痫关爱日”,经协会常务理事会议讨论通过,今年的宣传主题确定为“癫痫与公共卫生”,副标题为“全球癫痫报告发布”。

近年来,癫痫的防控问题越来越得到国际组织的关注。2015年5月,在第68届世界卫生大会(WHO)上通过了《全球癫痫负担和为应对其卫生、社会和公众知识影响在国家层面采取协调行动的必要性》的决议。它是WHO历史上第一次、也是唯一一次专门针对癫痫病的决议,对全球的癫痫防控起到了巨大推动作用。

今年6月在第33届国际癫痫大会上,“全球癫痫报告”将正式发布。该报告由WHO精神卫生司、国际抗癫痫联盟、国际癫痫病友会共同组织全球近百名专家(包括我国数名专家)编写,全面阐述了癫痫在全球的发病情况和各国在癫痫预防、诊疗方面的政策、措施和具体进展,提出今后的对策和发展方向,是一部涵盖政策与技术的巨著,可供各国推进癫痫防控事业作为指导或参考。

进入6月份,中国抗癫痫协会将继续在全国范围内组织和号召开展多种形式的“癫痫关爱日公益活动”。协会还将统一设计和制作宣传海报,近期将邮寄给各单位进行张贴。

我们要求各省级协会、各理事单位和会员单位根据自己单位的实际情况继续开展不同形式的公益活动,并将活动安排和活动相关的文字及图片材料报中国抗癫痫协会秘书处。

联系电话:010-68308546, 传真:010-65143125

E-mail: caae2008@sina.com

中国抗癫痫协会秘书处

2019-5-12