

· 协会简介 ·

云南省抗癫痫协会

成立时间：2010 年

本届会长：任惠

本届副会长：马莎、林亚明、许虹、陈涛、战丽萍、贾帆、保明芳、雷进、杨正宇、
王建林、蔡连勇、任杰

本届秘书长：韩雁冰

本届副秘书长：黄舜华

本届办公室主任：赵文兴

本届常务理事人数：40 名

本届理事人数：104 名

本届会员人数：383 名

简介

云南省抗癫痫协会是由致力于癫痫检查、诊断、治疗、控制与预防的医务工作者、企事业单位人员、社会各界人士组成的地方性、联合性社会组织。业务主管单位为云南省卫生健康委员会，管理机关为云南省民政厅。协会主要为癫痫患者提供规范的检查、诊断、治疗、医药、康复等服务，开展公众宣传、教育，普及癫痫防治常识，提高基层、农村、社区卫生人员处理癫痫的能力。

云南省抗癫痫协会于 2010 年 6 月由昆明医科大学第一附属医院任惠教授等人发起成立，协会成员荟萃全省神经内科骨干医务人员。2015 年进行第二届换届选举，任惠教授继续担任云南省抗癫痫协会会长，会员人数突破 300 名。协会成立至今，一直致力于发展云南省的抗癫痫事业，成立了脑电图与神经电生理委员会，并在地市州不断成立地州级委员会，让更多的基层医务工作者加入协会，协会会员从传统的神经内科领域，发展到了神经外科、脑电图监测中心、急诊科、儿科、精神科、药剂学科等多个科室，部分地州委员会已经发展到了社区卫生服务中心的全科医师。为了更好地服务云南省的癫痫患者及热爱癫痫的各界人士，协会还开通了官方网站 (www.ynsaae.com)。

自 2018 年以来，云南省抗癫痫协会致力于在五年内带领本省的癫痫权威专家走遍云南省 100 多个县，在基层开展义诊，对基层医生及患者进行癫痫基础教育，让本省的癫痫患者在基层就能够得到基础癫痫治疗，同时通过活动让更多的癫痫患者与权威专家进行面对面的交流。此外，协会还将建立本省癫痫患者健康平台，通过互联网技术让癫痫患者不再求医无门，避免更多不必要无效治疗。云南省抗癫痫协会一定按照国家有关法律法规，按照协会的章程开展工作，为祖国的抗癫痫事业做出一份贡献！

云南省抗癫痫协会

2019 年 7 月

癫痫持续状态进展

陆璐, 李劲梅, 周东

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)



癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 是最常见神经系统急重症之一, 年发病率约为 10 ~ 20/10 万。根据年龄、病因、分类的不同, 其死亡率高达 3% ~ 40%, 特别是难治性癫痫持续状态和超难治性癫痫持续状态, 指南推荐的二线药物, 乃至麻醉药物都无法终止其发作, 是神经病学研究和临床实践中的重点和难点。2019 年 4 月, 在英国伦敦举行的第七届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态与急性发作研讨会上, 来自 17 个国家和地区的 37 名该领域的顶尖学者围绕 SE 及急性发作的新机制与新靶点、临床治疗新方法、诊疗登记网络等 SE 研究核心问题展开了深入的交流, 展示了近两年来 SE 及急性发作领域的前沿进展。

1 癫痫持续状态机制新认识和治疗新靶点

在基础实验领域, 来自伦敦大学医学院的 Dimitri Kullmann 报道了病毒载体介导的基因治疗疗法在癫痫急性发作及 SE 中的应用: 除既往已经报道的电压门控钾通道 Kv1.1 基因注射可能长期抑制癫痫发作^[1], 团队还应用设计师受体技术 (Designer receptor technology) 这一化学遗传学工具, 进一步发现抑制性设计者受体 (Inhibitory designer receptors, IDRs) 可以在外源药物或内源性神经递质激活后按需抑制癫痫发作, 而不影响受体所在区域以外的神经组织^[2]。通过对离子通道的进一步研究, 团队还发现了可以自主调节的强化的谷氨酸门控氯离子通道 (the enhanced glutamate-gated chloride, eGluCl) 靶点, 通过导入突变的对癫痫发作时的高谷氨酸水平敏感 eGluCl, 可以显著降低癫痫发作频率, 而不对正常脑功能产生影响^[3]。尽管在过去 20 年里涌现出大量抗癫痫药物 (AEDs), 但仍有 1/3 的患者耐药, 基因治疗这一新技术可能为癫痫治疗带来重大突破。目前, Kullmann 团队已经开始计划在癫痫手术患者中验证这一疗法的安全性和耐受性。

SE 的产生可能是由终止癫痫发作的机制失效或异常超长发作起始机制激活两方面作用导致。目前, 对延长发作的起始和维持机制的还知之甚少。来自弗吉尼亚大学的 Jaideep Kapur 团队通过测试发现海马 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体介导的信号传导通路在持续状态过程中有所增强, 在维持边缘性持续状态的动物模型中, 其 CA1 锥体神经元中记录到的 AMPA 诱发的兴奋性电位高于对照组。这些 CA1 锥体神经中含有 GluA1 亚基的 AMPAR 表达增加, 而在 S831 和 S845 残基上 GluA1 亚基磷酸化减少, 但齿状颗粒细胞中 GluA1 和 AMPAR 受体介导的信号传导未改变。针对这一机制的认识可能为难治性癫痫的治疗提供新的靶点^[4]。该团队还通过毛果芸香碱诱导 SE 动物模型发现谷氨酸能突触中 GluA1 亚基的插入可能导致 AMPAR 受体介导的神经传递增强, 导致癫痫发作的扩散和维持, 并在发作开始后 10 min, 应用 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDAR) 受体拮抗剂 MK801 联合地西洋终止了单独用药无法终止的 SE 发作。该团队还将进一步通过无 GluA1 亚基表达的小鼠深入了解这一亚基在 AMPAR 受体可塑性与 SE 维持中的作用机制^[5]。

为了进一步在临床实践中预防癫痫发作, 降低发作严重程度及改善发作预后的治疗需求, 来自伦敦大学医学院的 Matthew Walker 团队报道了氧化应激作为潜在的分子靶点的意义。通过对癫痫大鼠模型生化和组织学靶点的研究发现, 在癫痫发生过程中神经元和星形胶质细胞均出现氧化应激。这一发现也在 SE 导致死亡的人类脑组织海马区中得到证实。癫痫发生过程中的氧化应激与脑组织和血液中新生成的二硫化物高迁移率组 1 物质 (High mobile group box 1, HMGB1) 有关^[6]。药物诱导的氧化应激减少可阻止二硫化物 HMGB1 的产生, 从而突出了一种有助于治疗效果的潜在新机制。应用 N-乙酰半胱氨酸和萝卜硫素瞬时处理癫痫发作的动物模型, 可以显著降低氧化应激。该疗法主要通过互补机制增加谷胱甘肽水平起作用。



癫痫发作期间短期使用 2 周该药物组合比单独用药对氧化应激的抑制作用更为显著,延缓了 SE 后 2~5 个月的疾病进展,并显著降低了 SE 后 5 个月的自发性癫痫发作频率。该疗法还减少了海马神经元丢失,挽救了认知缺陷。脑损伤导致过量活性氧物质产生,继而导致线粒体衰竭是海马硬化的主要机制,该团队应用 RTA408 激活核因子红系相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 在体外模型成功抑制了活性氧产生、线粒体去极化和细胞死亡。在活体模型应用 RTA408 可预防神经元死亡并显著减少 SE 后至少 4 个月的自发性癫痫发作。氧化应激是癫痫发展过程中的关键事件和潜在的重要治疗靶点^[7]。

针对二线药物治疗失败的 SE,来自加州大学洛杉矶分校的 Claude Wasterlain 报告了联合苯二氮唑类药物、氯胺酮和丙戊酸会为治疗耐药性 SE 的机制与前期数据。他们发现 SE 过程中, GABA_AR 受体、NMDAR 受体、AMPA 受体间相互传导是最终导致癫痫持续状态治疗过程中 AEDs 耐药的核心机制,通过同时阻止受体的后续反应: 剩余 GABA_AR 受体激活、非 GABA_AR 受体抑制, NMDAR 受体和 AMPAR 受体抑制等,可以达到癫痫无发作并减少 SE 长期后果,而传统序贯疗法可能导致耐药进展。该团队在甲氧磷酸异己酯诱导的 SE 动物模型中选用新型三联药物联合苯二氮唑类(咪达唑仑)、氯胺酮和丙戊酸钠联合治疗,结果显示联合治疗疗效明显优于单药治疗和传统的苯二氮唑类(咪达唑仑)、苯妥英钠和丙戊酸钠联合治疗;并显著减少了 SE 后的神经元损伤、后续癫痫发作频率、空间学习障碍等。联合治疗未显著增加药物毒性,但最低有效剂量明显降低,提升了疗效/毒性比。这一结果尚需进一步临床试验证实。

2 癫痫持续状态治疗新方法

麻省总医院的 Andrew Cole 团队作为 Sage-547 临床试验的组织者,更新了 2017 年 Sage 实验在 SE 中的最新进展及经验教训。目前,针对超难治性癫痫持续状态的临床 1/2 期试验已经结束,主要纳入了三线麻醉药物治疗失败的超难治性癫痫持续状态患者 25 例,验证了药物的安全性、耐受性和药代动力学。该试验已经进入临床 3 期随机双盲安慰剂对照研究阶段,主要纳入了一、二线药物治疗失败且至少一种麻醉药物撤药失败(24 h 撤药期)的患者。在撤药失败后,随机纳入 Sage-547 注射组或安慰剂组,并在第 7 天、21 天对患者脑电图

(EEG) 进行评估。研究共纳入了 132 例,实验组 67 例,初步数据显示,存在结构性损伤患者中及血管相关病因的患者中 Sage-547 较对照组反应率高;但在麻醉药物撤药次数不同的患者之间无明显差异。Sage 试验显示了在难治性癫痫持续状态患者中开展随机对照试验的可行性,这一探索也提示了大量在罕见且存在巨大异质性的疾病中开展试验的经验:这一类型研究中的开放性设计可能影响试验结果;亚组量大使得研究效能的计算较为困难;临床实践中患者之间的微妙差异与研究者的行为异质性可能导致最终结果不一致。

基于既往多中心回顾性研究提示的氯胺酮可能是难治性癫痫持续状态相对安全、有效的药物选择,来自麻省总医院的 Eric Rosenthal 代表团队展示了即将开展的氯胺酮临床随机对照试验设计,进一步探索这一争议性问题。试验将纳入 24 h 后麻醉药物撤除失败的超难治性癫痫患者。患者撤药前需要完成标准化评估,并联合麻醉团队评估撤药风险。入组后经过 1:1 随机设计进入重复咪达唑仑治疗、氯胺酮治疗组;并在此后评估临床、电生理特性。试验的主要终点为 48 h 内 SE 是否停止(临床及电生理证实),次级终点为在院期间的无呼吸机支持天数。

物理治疗,如低温治疗及神经刺激治疗,是近年来热议的 SE 新型治疗方法。法国凡尔赛医院的 Stephane Legrial 教授代表 HYBERNATUS 研究团队针对在 SE 的低温治疗进展进行了报告^[8]。目前,在基础实验中,有大量团队在不同温度设定下发现了低温治疗的神经保护价值和抗惊厥价值。HYBERNATUS 研究团队就低温治疗的神经保护意义在法国 11 个中心进行了 3 期临床试验,共纳入 270 例患者,随机分配计入标准治疗组和标准治疗联合低温治疗组,研究的主要终点为 90 d 时的格拉斯哥预后(GOS)评分,次要终点包括 EEG 中 SE 的进展、第 1 天进展为难治性持续状态、第 2~3 天进展为超难治性持续状态、发作总持续时间、总重症监护单元(ICU)住院天数等。研究结果显示,低温治疗组中 67 例患者 GOS 评分为 5 分,占比高于对照组,而低温治疗也显著降低了 EEG 中 SE 进展。Legrial 教授认为目前在动物模型中观察到了低温治疗的神经保护、抗惊厥作用,但在人类临床试验中,特别是抗惊厥作用的证据较为缺乏,但在超难治性癫痫患者 32℃~35℃ 低温治疗可以作为辅助的抗惊厥治疗手段。

神经刺激治疗近年来在难治性癫痫治疗中取

得了一系列进展,来自帕拉塞尔苏斯大学的 Eugen Trinka 教授通过系统评价方法总结了神经刺激^[9],特别是迷走神经刺激术(VNS)^[10]在难治性癫痫持续状态中应用的证据。通过在 EMBASE, CENTRAL, Opengre.eu, Clinical Trials.gov, PubMed 等数据库检索,目前共有 45 例难治性癫痫持续状态患者应用 VNS 治疗,其中 38 例(74%)急性期植入的患者发作得到控制。其他神经刺激治疗方法在持续状态的应用较少如:1 例超难治性持续状态中应用反应性神经刺激术(Responsive neuro stimulation)控制发作,8 例难治性持续状态患者中 87% 在直接皮质刺激术(Direct cortical stimulation)后发作控制,1 例超难治性持续状态中应用丘脑前核刺激术(Electrical stimulation of anterior nucleus of thalamus),总计 4 例丘脑刺激术(Thalamic stimulation)中 3 例患者达到发作控制,21 例患者应用经颅磁刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)中 47.5% 发作控制,但 73.3% 患者复发。目前大多数神经刺激治疗仍缺乏长期预后数据报道。

鲁汶大学的 Lieven Lagae 教授分享了氟苯丙胺(Fenfluramine)在 SE 中的潜在应用价值,Lagae 团队此前报道了该药物在 Dravet 综合征患儿中作为添加治疗可有效降低发作率,且耐受性强。团队进一步在 Lennox-Gastaut 综合征^[11]进行了该药物的开放性预试验,结果显示氟苯丙胺减少了绝大多数患者的惊厥性发作频率(>50%),且耐受良好。

3 癫痫持续状态登记研究新证据

针对 SE 的治疗,一直存在证据缺乏的问题,仅有少数大型随机对照试验符合 I 类证据要求,且这些研究往往针对的院前治疗。在欧洲,难治性癫痫持续状态大型试验都存在盲法问题、获得知情同意以及在试验过程中平衡定义的标准的问题。来自德国奥斯纳布吕克医院的 Christoph Kellinghaus 教授代表德语国家 SE 非正式工作组汇报了 SENSE (Sustained effort network for treatment of status) 前瞻性注册研究及其成果^[12,13]。该登记研究目前纳入了 1079 例患者的 1179 次 SE 发作,中位年龄为 70 岁,症状学中 44% 为全面性惊厥性,27% 为局灶运动型,30% 为非惊厥性,仅少数患者未出现相关合并症。患者发作起始到初始治疗的间隔时间中位数为 1 h,32% 患者在发病后 30 min 内接受治疗,初始注射剂量在 76% 的惊厥性患者和 78% 非惊厥性患者中低于目前指南的推荐剂量。多变量 Cox 分析显示,初始治疗应用苯二氮卓类药物及初期使用抗惊厥药

物在两组患者中均与更快发作控制相关,提示应在初始治疗中选用足量的苯二氮卓类药物治疗。

第七届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态与急性发作研讨会深入讨论了 SE 诊疗相关的核心问题,除了上述科学进展,还分享了 epiCARE 欧洲癫痫诊疗网络建设的成果,在 SE 中的姑息治疗及孕期治疗策略,热烈讨论了神经类固醇、二代测序等在 SE 诊疗过程中的意义。本次大会显示了未来在 SE 基础研究领域可能涌现更多从机制、受体层面对 SE 治疗的分子生物学、神经药理学进展,而在临床领域将有新型药物、技术在这一疾病中的应用及药物管理应用的新模式证据,进一步规范和完善对 SE,特别是难治性、非难治性癫痫持续状态的认识和临床诊治。

参考文献

- Wykes RC, Heeroma JH, Mantoan L, *et al.* Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161): 161ra152.
- Lieb A, Weston M, Kullmann DM. Designer receptor technology for the treatment of epilepsy. *E Bio Medicine*, 2019, 43: 641-649.
- Lieb A, Qiu Y, Dixon CL, *et al.* Biochemical autoregulatory gene therapy for focal epilepsy. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1324-1329.
- Joshi S, Rajasekaran K, Sun H, *et al.* Enhanced AMPA receptor-mediated neurotransmission on CA1 pyramidal neurons during status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2017, 103: 45-53.
- Joshi S, Kapur J. Mechanisms of status epilepticus: alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor hypothesis. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 2): 78-81.
- Pauletti A, Terrone G, Shekh-Ahmad T, *et al.* Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy. *Brain: a journal of neurology*, 2017, 140(7): 1885-1899.
- Shekh-Ahmad T, Eckel R, Dayalan Naidu S, *et al.* KEAP1 inhibition is neuroprotective and suppresses the development of epilepsy. *Brain: a journal of neurology*, 2018, 141(5): 1390-1403.
- Legriel S, Lemiale V, Schenck M, *et al.* Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2457-2467.
- Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, *et al.* Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus – a systematic review. *Brain Stimulation*, 2019, 13(3): 286-289.
- Boon P, De Cock E, Mertens A, *et al.* Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(2): 198-210.
- Lagae L, Schoonjans AS, Gammaitoni AR, *et al.* A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 1881-1888.
- Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, *et al.* SENSE registry for status epilepticus. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 2): 150-154.
- Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, *et al.* Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol*, 2019, 85(3): 421-432.

• 论 著 •

KCNQ2 基因相关癫痫的临床表型谱研究



曾琦, 张月华, 杨小玲, 陈娇阳, 张静, 杨莹, 姜玉武, 吴希如

北京大学第一医院 儿科(北京 100034)

【摘要】 目的 对 KCNQ2 基因变异导致的癫痫表型谱进行研究。方法 收集 2012 年 1 月—2018 年 1 月在北京大学第一医院儿科神经专科门诊诊治的 KCNQ2 基因变异癫痫患儿 40 例, 对其基因型和表型进行研究。结果 40 例 KCNQ2 基因变异癫痫患儿共检测到 36 种不同的变异, 其中 20 种为文献尚未报道的变异; 12 例为遗传性变异, 28 例为新生变异。40 例患儿的癫痫发作起病年龄为出生后 1 d~9 个月, 其中新生儿期起病占 80.0% (32/40); 表现为多种发作类型, 其中局灶性发作 38 例 (95.0%), 痉挛发作 10 例 (25.0%), 肌阵挛发作 4 例, 强直痉挛发作 3 例; 40 例发作均有丛集性的特点。28 例携带 KCNQ2 基因新生变异的患儿中, 24 例 (85.7%) 有不同程度的智力运动发育落后, 其余 4 例智力运动发育正常; 12 例携带 KCNQ2 基因遗传性变异的患儿中, 1 例智力运动发育落后, 其余 11 例 (91.7%) 智力运动发育正常。发作间期脑电图以局灶性发作最为多见 (31/40)。颅脑核磁共振成像 (MRI) 检查发现 14 例有异常 (均携带新生变异且伴智力运动发育落后), 其中胼胝体发育不良 10 例 (25.0%), 额颞区蛛网膜下腔增宽 11 例 (27.5%), 双侧额颞区皮层发育不良 2 例, 脑沟加深 4 例, 双侧侧脑室扩大 3 例。40 例患儿临床表现为多种癫痫表型, 其中良性家族性新生儿癫痫 (BFNE) 3 例, 良性家族性新生儿-婴儿癫痫 (BFNIE) 2 例, 良性家族性婴儿癫痫 (BFIE) 3 例, 良性新生儿癫痫 5 例, 良性婴儿癫痫 2 例, 大田原综合征 3 例, 婴儿痉挛症 9 例, 不能分类的早发癫痫性脑病 12 例, 癫痫共患孤独症谱系障碍 1 例。通过治疗和随访发现, 在所有抗癫痫药物中, 钠离子通道阻滞剂奥卡西平的有效率最高 (90.9%)。结论 KCNQ2 基因变异以错义变异为主, 新生变异更常见, 该基因变异导致的癫痫多在新生儿期起病, 以局灶性发作为主, 发作具有丛集性的特点, 新生变异的患儿常伴智力运动发育落后, 约半数有额颞叶和胼胝体发育不良。钠离子通道阻滞剂是治疗 KCNQ2 基因变异相关癫痫的有效药物。

【关键词】 癫痫; KCNQ2 基因; 表型; 变异; 新生儿

The phenotype study of KCNQ2 gene related epilepsy

ZENG Qi, ZHANG Yuehua, YANG Xiaoling, CHEN Jiaoyang, ZHANG Jing, YANG Ying, JIANG Yuwu, WU Xiru

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

Corresponding author: ZHANG Yuehua, Email: zhangyhdr@126.com

【Abstract】 Objective To study the phenotype of children with KCNQ2 gene related epilepsy. **Methods** Forty epilepsy children who were detected with KCNQ2 gene variants were enrolled. Their genotype and phenotype were analyzed. **Results** Thirty-six KCNQ2 variants were identified. Twenty variants were novel. Twelve patients had inherited variants, and 28 patients had de novo variants. The age of seizure onset was from one day to 9 months. 80.0% patients had their seizure onset in neonates (32/40). Multiple seizure types were observed. Focal seizure was observed in 38 patients (95.0%). Epileptic spasm was observed in 10 patients (25.0%). Myoclonic seizure was observed in 4 patients. Tonic spasm seizure was observed in 3 patients. In all patients, seizures manifested in clusters. In 28 patients with de novo KCNQ2 variants, 24 had development delay (85.7%), the other 4 patients had normal development. In 12 patients with inherited KCNQ2 variants, 9 had development delay, the other 11 patients had normal development (91.7%). The most common interictal EEG changes were local epilepsy discharges (31/40). The MRI of brain was abnormal in 14 patients with de novo KCNQ2 variants and developmental delay. The agenesis of corpus callosum was identified in 10 patient (25.0%). Enlargement of subarachnoid spaces in the frontal and temporal region was identified in 11 patients (27.5%). Cortical

DOI: 10.7507/2096-0247.20190042

基金项目: 国家科技部重大研究专项 (2016YFC0904400, 2016YFC0904401)

通信作者: 张月华, Email: zhangyhdr@126.com



dysplasia in the bilateral frontal and temporal region was identified in 2 patients. Sulcus deepening was identified in 4 patients. Enlargement of bilateral lateral ventricle was identified in 3 patients. In 40 patients with KCNQ2 variants, 3 were diagnosed as benign familial neonatal epilepsy (BFNE), 2 were diagnosed as benign familial neonatal-infantile epilepsy (BFNIE), 3 were benign familial infantile epilepsy (BFIE), 3 were benign infantile epilepsy (BIE), 5 were benign neonatal epilepsy (BNE), 3 were Ohtahara syndrome (OS), 9 were West syndrome (WS), 12 were unclassified early infantile epileptic encephalopathy (EIEE), one was epilepsy with autism. Sodium channel blockers oxcarbazepine was the most effective among antiepileptic drugs, with a effective rate of 90.9%. **Conclusions** Most KCNQ2 variants are missense variants. De novo variants are more common in patients with KCNQ2 variants. The clinical features of patients with KCNQ2 variants including that mainly with seizure onset in neonate, the main seizure type is focal seizures, seizures occur in clusters. Patients with de novo KCNQ2 variants often had developmental delay, and about half of them had frontal and temporal lobe dysplasia and agenesis of corpus callosum. Sodium channel blockers are effective agents for epilepsy patients with KCNQ2 variants.

【Key words】 Epilepsy; KCNQ2 gene; Phenotype; Variant; Newborn

KCNQ2 基因是电压门控钾离子通道基因,与 KCNQ3 共同编码形成 M 型钾离子通道,主要表达于大脑组织。1998 年 Singh 等^[1]首次报道 KCNQ2 基因是良性家族性新生儿癫痫 (Benign familial neonatal epilepsy, BFNE) 的致病基因。Grinton 等^[2]发现 81.8% (27/33) 的 BFNE 家系为 KCNQ2 基因变异所致,证实 KCNQ2 基因是 BFNE 的主要致病基因,也有少数报道称 KCNQ2 基因变异可以导致良性家族性新生儿-婴儿癫痫 (Benign familial neonatal-infantile epilepsy, BFNIE) 或良性家族性婴儿癫痫 (Benign familial infantile epilepsy, BFIE)^[3]。2003 年 Dedek 等^[4]报道 KCNQ2 基因变异导致的 BFNE 家系中少数受累者可表现为早发癫痫性脑病 (Early infantile epileptic encephalopathy, EIEE)。随后发现部分 EIEE 的散发病例也可由 KCNQ2 基因新生变异导致,证实 KCNQ2 基因亦是其致病基因^[5]。近年来,随着二代测序技术的发展,有关 KCNQ2 基因变异导致癫痫的报道逐渐增多。目前,我国尚缺乏对 KCNQ2 基因变异表型谱的研究。本研究对北京大学第一医院儿科收集的 KCNQ2 基因变异的癫痫患儿表型特点及基因变异特点进行总结分析,旨在对相关疾病的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 1 月—2018 年 1 月北京大学第一医院儿科神经专科诊治的 KCNQ2 基因变异阳性的癫痫患儿 40 例,每例患儿由监护人签署知情同意书,收集患儿及其家系成员的临床资料和外周血 DNA。对每例入选的患儿及其家系成员建立详细的临床资料登记表 (内容包括姓名、性别、出生日期、民族、发病年龄、发作表现、围产期情况、既往

史、智力运动发育情况、家族史、用药史及辅助检查结果),通过门诊复诊及随访患儿的治疗及反应。本研究已通过北京大学第一医院伦理委员会的批准 [编号: 2012 (453)]。

1.2 方法

采用 Miller 改良盐析法提取外周血白细胞基因组 DNA。采用靶向捕获二代测序癫痫基因检测包筛查患儿的基因变异,对发现 KCNQ2 基因变异的患儿,采用一代测序的方法验证患儿及其家系成员相关变异位点。抗癫痫药物 (AEDs) 的疗效分为 4 种: 发作控制 (至少 3 个月无发作)、发作减少 (发作次数减少 $\geq 25\%$)、无效 (发作次数减少 $<25\%$) 和加重。用药后发作控制或发作次数减少为有效,药物尝试到最大有效剂量发作无明显减少为无效。

1.3 统计学方法

癫痫患儿临床特征中各表型发病率为计数资料,用例 (%) 表示。

2 结果

2.1 KCNQ2 基因变异结果

本研究共收集 40 例 KCNQ2 基因变异患儿,其中男 22 例,女 18 例。共检测到 36 种不同的 KCNQ2 基因杂合变异 (Genbank 序列号为 NM_172107.2),其中错义变异 25 种 (25/36, 69.4%),碱基缺失或插入所致移码变异 2 种,无义变异 4 种,片段缺失 5 种 (例 6、例 20 和例 21 患儿的 KCNQ2 基因片段缺失还累及与 KCNQ2 基因相邻的 *CHRNA4*)。例 22、例 26、例 29 和例 36 患儿携带相同 KCNQ2 基因变异 c.593G>A/p.R198Q,例 14 和例 39 携带相同 KCNQ2 基因变异 c.740C>T/p.S247L。16 种为已报道的致病变异,其余 20 种均为尚未见报道的新变



异。20种新变异在100名健康对照组中均未发现。

40例患儿中,12例为遗传性变异,其余28例为新生变异(28/40,70.0%)。12例携带KCNQ2基因遗传性变异的患儿中,11例有癫痫或热性惊厥家族史,1例无癫痫或热性惊厥家族史(例11)。本研究40例患儿KCNQ2基因变异结果见表1。

例30的父亲有热性惊厥史,母亲无热性惊厥或癫痫病史,该患儿发现KCNQ2基因无义变异c.1892T>A/p.L631X,遗传自无症状的母亲,考虑患儿母亲为外显不全。例11发现KCNQ2基因外显子8-16杂合缺失,进一步用多重连接依赖的探针扩增(Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)方法验证患儿及其家系成员,患儿父亲KCNQ2基因外显子8-16也存在缺失,但缺失比例低于患儿(患儿KCNQ2基因外显子8-16 MLPA Ratio为0.49~0.55,而患儿父亲该值为0.68~0.74,可疑为嵌合突变。患儿的母亲、哥哥、姑姑、祖父和祖母未携带相同变异。例11患儿及其家系成员的MLPA结果见图1。在28例携带KCNQ2基因新生变异的患儿中,25例无癫痫或热性惊厥家族史,3例患儿有热性惊厥家族史(例10的父亲、例25的母亲、例34的哥哥)。

2.2 KCNQ2基因变异癫痫患儿的临床特点

2.2.1 癫痫发作表现

40例KCNQ2基因变异患儿的癫痫起病年龄在出生后1d~9个月,中位起病年龄为出生后3d。40例患儿中,新生儿期起病32例(32/40,80.0%),其中28例在出生后1周内起病(28/40,70.0%),1周~1个月起病4例(4/40,10.0%);1~3个月起病4例(4/40,10.0%);≥4个月起病4例(4/40,10.0%)。40例表现为多种发作类型,其中局灶性发作38例(38/40,95.0%),痉挛发作10例(10/40,25.0%),肌阵挛发作4例(4/40,10.0%),强直-痉挛发作3例(3/40,7.5%),全面强直-阵挛发作和强直发作各1例。34例发作持续时间<5min(34/40,85.0%);6例发作持续时间>5min,发作持续的最长时间为10min~1.5h,其中4例(4/40,10.0%)病程中曾有癫痫持续状态史(发作持续时间>30min);该4例患儿分别为例5、例9、例24和例26,其中3例癫痫持续状态为发热诱发。40例发作均有丛集性(即24h内发作>2次)的特点。6例发作有热敏感特点(6/40,15.0%)。见表1。

2.2.2 智力运动发育情况

在40例患儿中,25例(25/40,62.5%)有不同程度的智力运动发育落后,余15例智力运动发育正常(15/40,37.5%)。在25例智力运动发育落后患儿中,18例始终不会抬头,不

认人,几乎无语言发育(18/25,72.0%)。12例KCNQ2基因遗传性变异的患儿中,11例智力运动发育正常(11/12,91.7%),另1例智力运动发育落后(1/12,8.3%)。28例携带KCNQ2基因新生变异的患儿中,4例(4/28,14.3%)发育正常,余24例(24/28,85.7%)伴发育落后。3例智力运动发育落后的患儿有孤独症样表现(3/25,12.0%)。

2.2.3 脑电图表现

40例患儿均进行过至少1次视频脑电图(VEEG)检查,其中脑电图(EEG)异常33例,余7例患儿VEEG正常。在33例EEG异常患儿中,背景活动减慢15例;发作间期EEG显示局灶性或多灶性放电31例,放电可位于一侧或双侧的额极、额区、中央区、中线区、顶区、颞区、枕区等部位;高峰失律10例;爆发-抑制8例;广泛性痫样放电3例(放电表现可为尖波、棘波、棘慢波、多棘慢波、快波)。25例监测到临床发作,其中局灶性发作19例,痉挛发作7例,肌阵挛发作3例,强直发作1例,强直痉挛发作1例。3例患儿(例5、例14和例15)EEG出现了睡眠中癫痫性电持续状态(Electrical status epilepticus during sleep, ESES),放电部位可波及额区、中央区、中线区、顶区、颞区和枕区,睡眠期接近持续发放,非快速动眼期(Non-rapid eye-movement, NREM)放电指数为85%~95%。图2为例5患儿3岁龄EEG,显示双侧中后颞区为主的棘波、棘慢波发放,睡眠期接近持续发放,NREM期放电指数>85%。余7例KCNQ2基因变异患儿VEEG正常。

2.2.4 颅脑影像学成像检查

40例患儿均行至少1次颅脑核磁共振成像(MRI)检查,14例携带KCNQ2基因新生变异且伴发育落后的患儿有不同程度异常(14/40,35.0%,末次检查时间为出生后2个月~1岁10个月),其中脑沟增深见于4例患儿(4/40,10.0%),双侧侧脑室增大见于3例患儿(3/40,7.5%),双侧额颞区蛛网膜下腔增宽见于11例患儿(11/40,27.5%),双侧额颞区皮层发育不良见于2例患儿(2/40,5.0%),胼胝体发育不良见于10例患儿(10/40,25.0%)。14例MRI异常患儿均为KCNQ2基因新生变异,且均伴智力运动发育落后。例15患儿6月龄和1岁10月龄的头颅MRI均提示双侧额颞区蛛网膜下腔增宽,额颞区皮层发育不良,胼胝体发育不良,脑沟增深(图3)。余26例MRI正常。

2.2.5 癫痫综合征诊断

40例KCNQ2基因变异阳性患儿可诊断为多种不同的癫痫综合征,其中BFNE3例;BFNIE2例;BFIE3例;良性新生儿癫痫(Benign neonatal epilepsy, BNE)5例;良性婴

表 1 40 例患儿 KCNQ2 基因变异位点和临床表型特点

Tab.1 The genetic results and clinical characteristics of 40 epilepsy children with KCNQ2 variants

| 患儿编号 No. | 性别 Gender | 起病年龄 Onset age | 发作类型 Seizure type | 丛集性 Cluster seizures | 热敏感 Heat sensitivity | 智力运动发育 Mental and motor development | 家族史 Family history | 表型 Phenotype | 变异位点/氨基酸改变 Nucleotide change/ amino change | 是否已报道 Reported | 变异来源 Source |
|----------|-----------|----------------|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|--|----------------|-------------|
| 1 | 男 Male | 2 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BFNE | c.242T>C/p.L81P | 否 No | 父源 Paternal |
| 2 | 男 Male | 4 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BFNE | c.1048A>C/p.N350H | 否 No | 父源 Paternal |
| 3 | 女 Female | 3 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BFNE | c.2506G>T/p.E836X | 否 No | 母源 Maternal |
| 4 | 男 Male | 25 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BFNIE | c.958G>A/p.V320I | 否 No | 母源 Maternal |
| 5 | 男 Male | 2 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 有 Yes | EIEE | c.998G>A/p.R333Q | 是 Yes | 父源 Paternal |
| 6 | 男 Male | 5 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BFNIE | KCNQ2 基因和 CHRNA4 基因的全部外显子缺失 all exons deletion of KCNQ2 and CHRNA4 | 是 Yes | 父源 Paternal |
| 7 | 女 Female | 7 月 | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BFIE | c.237T>G/p.N79K | 否 No | 母源 Maternal |
| 8 | 女 Female | 3 月 | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BFIE | c.775G>A/p.D259N | 是 Yes | 父源 Paternal |
| 9 | 女 Female | 9 月 | Focal | 有 Yes | 有 Yes | 正常 Normal | 有 Yes | BFIE | c.1510C>T/p.R504W | 否 No | 父源 Paternal |
| 10 | 男 Male | 1 d | Focal | 有 Yes | 有 Yes | 落后 Delay | 有 Yes | 癫痫共患孤独症 Epilepsy with autism | c.965A>G/p.E322G | 否 No | 新生 de novo |
| 11 | 男 Male | 2 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 无 No | BNE | KCNQ2 基因外显子 8-16 缺失 exon 8-16 deletion | 是 Yes | 父源 Paternal |
| 12 | 男 Male | 5 月 | SS、MS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | WS | c.952C>G/p.L318V | 否 No | 新生 de novo |
| 13 | 男 Male | 2 d | Focal、TSS、TS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | OS | c.341C>T/p.T114I | 是 Yes | 新生 de novo |
| 14 | 男 Male | 1 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.740C>T/p.S247L | 否 No | 新生 de novo |
| 15 | 女 Female | 3 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.832A>T/p. I278F | 否 No | 新生 de novo |
| 16 | 男 Male | 1 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.836G>A/p.G279D | 否 No | 新生 de novo |
| 17 | 女 Female | 9 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.1778_1779 delTG/p.V593GfsX271 | 否 No | 新生 de novo |
| 18 | 男 Male | 3 月 | Focal、SS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | WS | c.2032 dupG/p.E678GfsX187 | 否 No | 新生 de novo |
| 19 | 男 Male | 3 月 | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 无 No | BIE | KCNQ2 基因外显子 1-4 缺失 exon 1-4 deletion | 是 Yes | 新生 de novo |
| 20 | 女 Female | 3 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 无 No | BNE | KCNQ2 基因外显子 1-17 和 CHRNA4 外显子 1-6 缺失 exon 1-17 of KCNQ2 and exon1-6 of CHRNA4 deletion | 是 Yes | 新生 de novo |

续表 1

| 患儿编号 No. | 性别 Gender | 起病年龄 Onset age | 发作类型 Seizure type | 丛集性 Cluster seizures | 热敏感 Heat sensitivity | 智力运动发育 Mental and motor development | 家族史 Family history | 表型 Phenotype | 变异位点/氨基酸改变 Nucleotide change/ amino change | 是否已报道 Reported | 变异来源 Source |
|----------|-----------|----------------|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------|--|----------------|-------------|
| 21 | 男 Male | 7 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 无 No | BNE | KCNQ2 基因外显子 2-17 和 <i>CHRNA4</i> 外显子 1-6 缺失 exon2-17 of KCNQ2 and exon1-6 of CHRNA4 deletion | 是 Yes | 新生 de novo |
| 22 | 男 Male | 1 d | Focal, SS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | WS | c.593G>A/p.R198Q | 是 Yes | 新生 de novo |
| 23 | 女 Female | 2 d | SS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | WS | c.997C>T/p.R333W | 是 Yes | 新生 de novo |
| 24 | 男 Male | 3 d | Focal | 有 Yes | 有 Yes | 正常 Normal | 有 Yes | BNE | c.1411C>T/p.Q471X | 否 No | 母源 Maternal |
| 25 | 女 Female | 7 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 有 Yes | EIEE | c.1734G>A/p. M578I | 是 Yes | 新生 de novo |
| 26 | 男 Male | 4 月 | GTCS、Focal、SS、MS | 有 Yes | 有 Yes | 落后 Delay | 无 No | WS | c.593G>A/p.R198Q | 是 Yes | 新生 de novo |
| 27 | 女 Female | 1 d | Focal, SS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | WS | c.829A>G/p.T277A | 否 No | 新生 de novo |
| 28 | 女 Female | 3 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.1687G>A/p. D563N | 是 Yes | 新生 de novo |
| 29 | 女 Female | 7 d | Focal, SS、MS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | WS | c.593G>A/p.R198Q | 是 Yes | 新生 de novo |
| 30 | 男 Male | 3 月 | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 有 Yes | BIE | c.1892T>A/p.L631X | 否 No | 母源 Maternal |
| 31 | 男 Male | 1 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.674T>A/p.V225D | 否 No | 新生 de novo |
| 32 | 女 Female | 2 d | Focal、TSS、SS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | OS | c.920T>C/p.L307P | 否 No | 新生 de novo |
| 33 | 男 Male | 2 d | Focal | 有 Yes | 有 Yes | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.637C>T/p.R213W | 是 Yes | 新生 de novo |
| 34 | 女 Female | 14 d | Focal, SS、MS | 有 Yes | 有 Yes | 落后 Delay | 有 Yes | WS | c.643G>A/p.G215R | 是 Yes | 新生 de novo |
| 35 | 男 Male | 3 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.712A>C/p.I238L | 否 No | 新生 de novo |
| 36 | 女 Female | 15 d | Focal, SS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | WS | c.593G>A/p.R198Q | 是 Yes | 新生 de novo |
| 37 | 女 Female | 2 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 正常 Normal | 无 No | BNE | c.1816A>T/p.K606X | 否 No | 新生 de novo |
| 38 | 女 Female | 2 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.901G>A/p.G301S | 是 Yes | 新生 de novo |
| 39 | 男 Male | 6 d | Focal | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | EIEE | c.740C>T/p.S247L | 否 No | 新生 de novo |
| 40 | 女 Female | 7 d | Focal、TSS | 有 Yes | 无 No | 落后 Delay | 无 No | OS | c.794C>T/A265V | 是 Yes | 新生 de novo |

注：MS：肌阵挛发作；Focal：局灶性发作；GTCS：全面强直-阵挛发作；SS：痉挛发作；TS：强直发作；TSS：强直痉挛发作；BFNE：良性家族性新生儿癫痫；BFNIE：良性家族性新生儿-婴儿癫痫；BFIE：良性家族性婴儿癫痫；BNE：良性新生儿癫痫；BIE：良性婴儿癫痫；EIEE：早发癫痫性脑病；WS：婴儿痉挛症；OS：大田原综合征

Notes: MS: Myoclonic seizure; Focal: Focal seizure; GTCS: Generalized tonic-clonic seizure; SS: spasm; TS: Tonic seizure; TSS: Tonic spasm seizure; BFNE: Benign familial neonatal epilepsy; BFNIE: Benign familial neonatal-infantile epilepsy; BFIE: Benign familial infantile epilepsy; BNE: Benign neonatal epilepsy; BIE: Benign infantile epilepsy; EIEE: Early infantile epileptic encephalopathy; WS: West syndrome; OS: Ohtahara syndrome

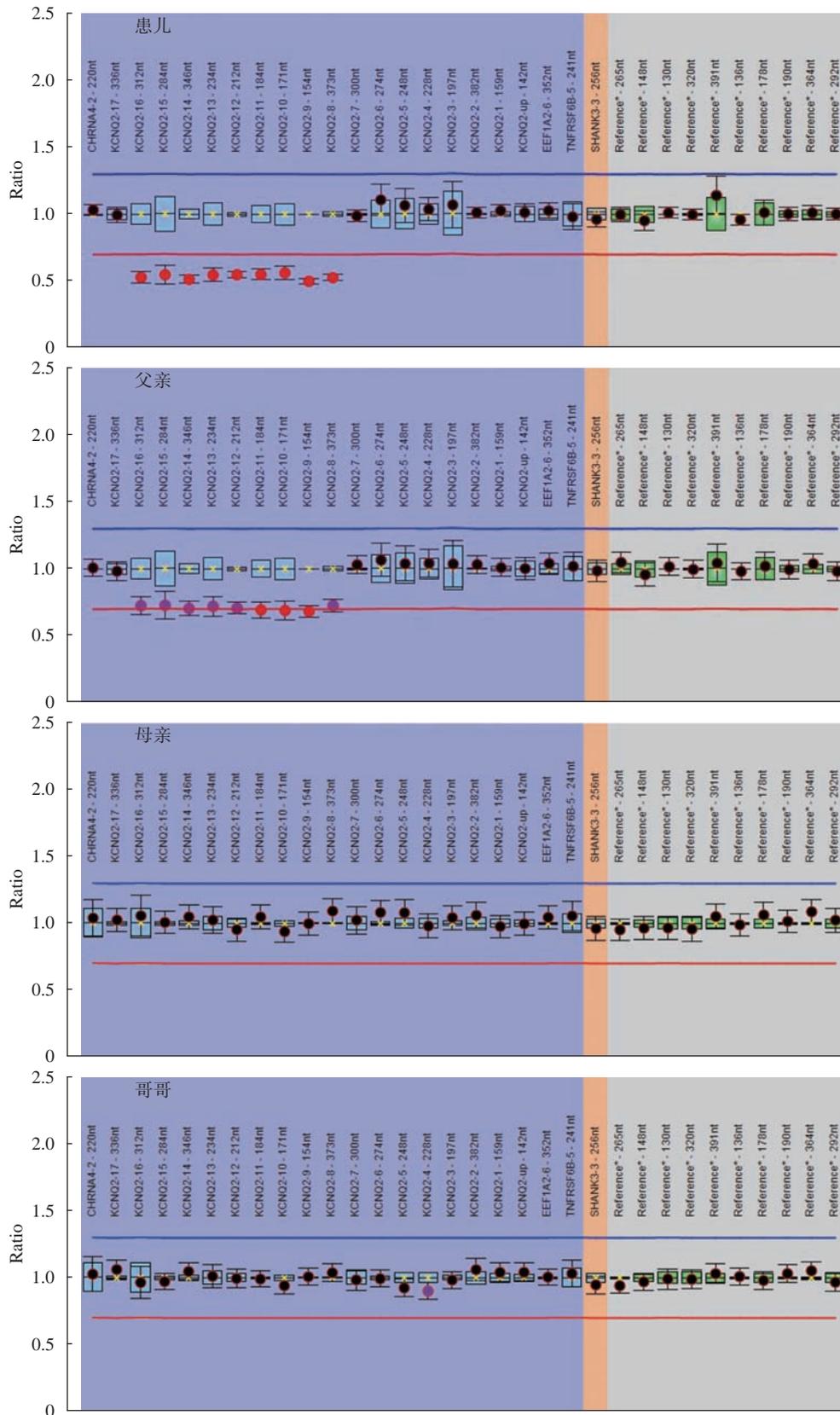
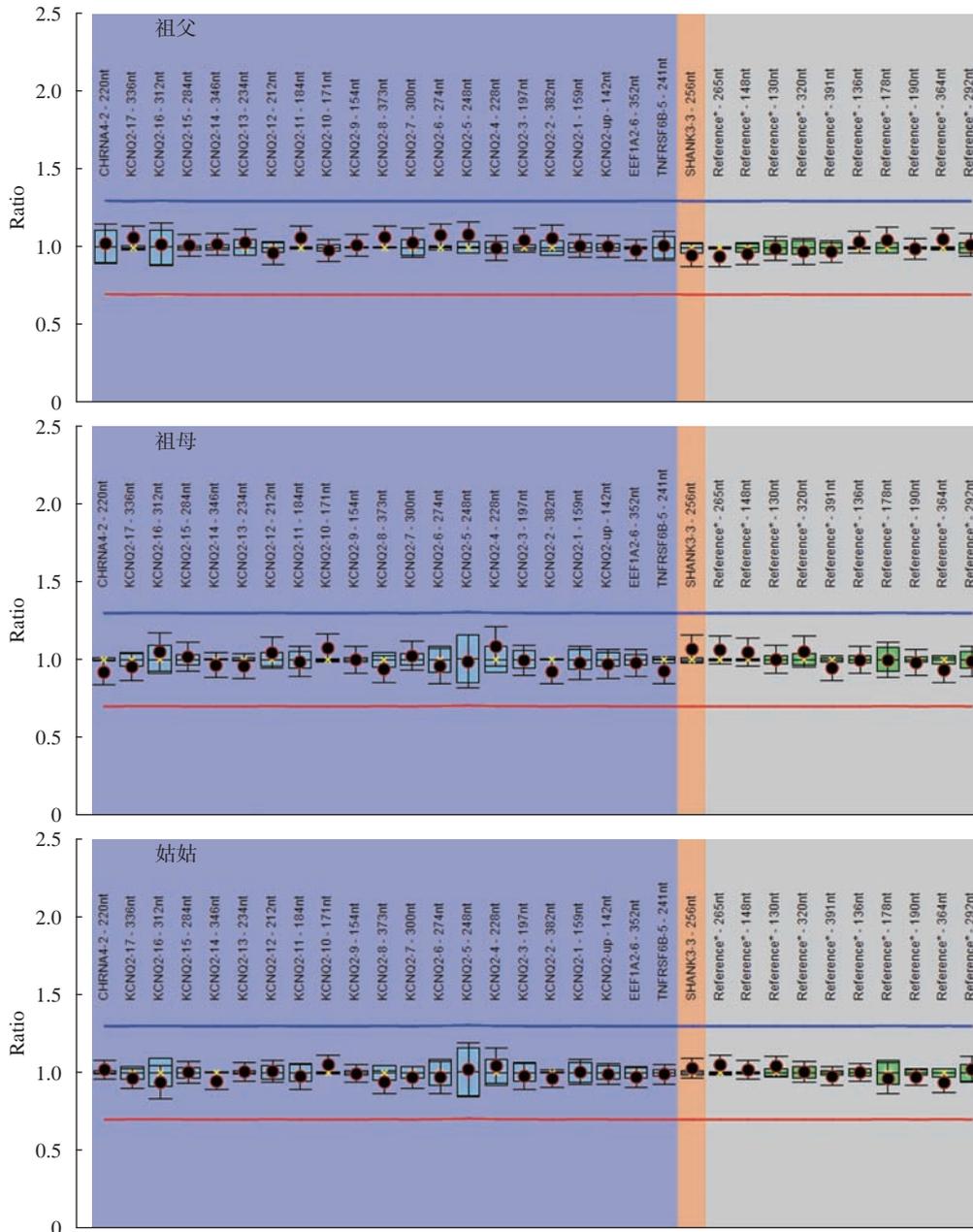


图 1 例 11 患儿及其家系成员的多重连接依赖的探针扩增分析结果

Fig.1 MLPA analysis result of patient 11 and his family members

患儿为 KCNQ2 基因外显子 8-16 杂合缺失，患儿父亲外显子 8-16 杂合缺失（可疑为嵌合突变），患儿母亲、哥哥、祖父、祖母和姑姑为阴性
 Patient 11 had heterozygous deletion of KCNQ2 exon 8-16, the father had heterozygous deletion of KCNQ2 (were suspected of mosaic), the mother, brother, grandfather, grandmother, and aunt of patient 11 were wildtype



续图 1

儿癫痫 (Benign infantile epilepsy, BIE) 2 例; 大田原综合征 (Ohtahara syndrome, OS) 3 例; 婴儿痉挛症 (West syndrome, WS) 9 例; 不能分类的 EIEE 12 例, 其中例 5 为 1 个 BFNIE 家系的先证者, 该家系其余 7 例受累者在生后第 2 d ~ 6 个月出现癫痫, 1 岁前缓解, 智力运动发育正常, 仅例 5 存在智力运动发育落后, 病程中 EEG 曾出现 ESES 现象; 癫痫共患孤独症 1 例。40 例患儿中, 不同表型所占的比例见图 4。

2.2.6 治疗和随访 40 例患儿的末次随访年龄为 3 月龄 ~ 8 岁 10 月龄, 其中 32 例发作已缓解 (32/40, 80.0%), 其中 31 例 (31/40, 77.5%) 在生后 1 月龄 ~

3 岁 6 月龄发作缓解, 另 1 例在 8 岁 1 月龄缓解。在 32 例发作已缓解患儿中, 18 例发作缓解时使用单药治疗, 其中奥卡西平 8 例, 丙戊酸钠 6 例, 左乙拉西坦 3 例, 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 1 例; 11 例发作缓解时联合使用 2 种 AEDs 治疗, 2 例发作缓解时联合使用 3 种 AEDs 治疗, 1 例患儿 (例 5) 曾尝试多种 AEDs 未能缓解, 在 8 岁 1 月龄时自行缓解。8 例发作尚未缓解的患儿中 AEDs 使用情况为: 2 例 1 种, 1 例 2 种, 其余 5 例均 3 ~ 9 种。

本研究将 AEDs 的疗效分为 4 种: 发作控制 (至少 3 个月无发作)、发作减少 (发作次数减少 > 25%)、无效 (发作次数减少 < 25%) 和加重。用药后

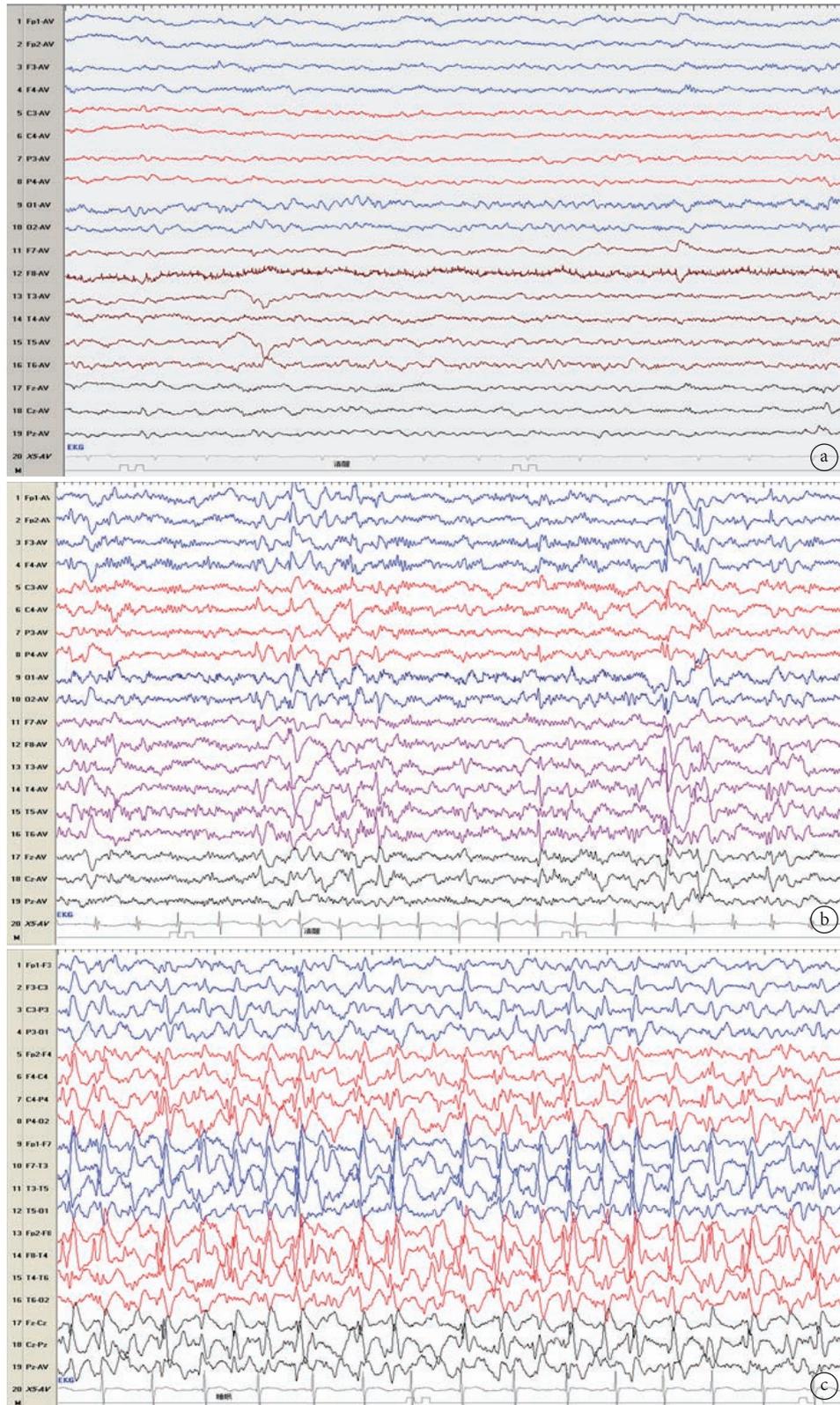


图 2 例 5 患儿 3 岁龄脑电图

Fig.2 EEG of patient 5 (at 3 years of age)

a. 脑电图背景活动正常； b. 清醒期双侧中后颞区棘波、棘慢波发放； c. 睡眠期双侧中后颞区为主的棘波、棘慢波接近持续发放，有泛化趋势，NREM 期放电指数>85%

a. The background activity was normal; b. Spikes or spike and wave discharges in the bilateral middle and posterior temporal areas during the waking period; c. In the sleep stage, the spikes or spike and wave discharges mainly in the bilateral middle and posterior temporal regions were nearly continuous, showing a generalization trend, and the discharge index in NREM was > 85%

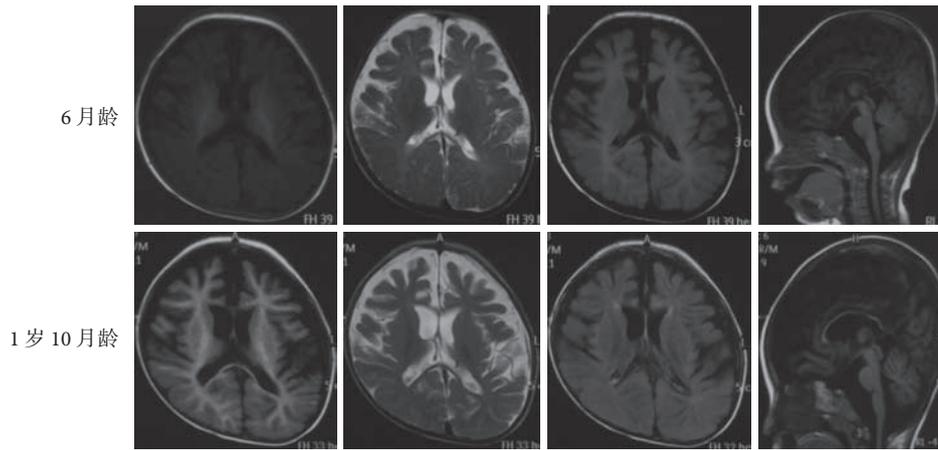


图3 例15患儿的颅脑核磁共振结果

Fig.3 Brain MRI results of patient 15

a. 6月龄; b. 1岁10月龄 MRI均提示双侧额颞区蛛网膜下腔增宽, 双侧额颞区皮层及胼胝体发育不良, 脑沟增深

a. at 6 months of age; b. at 1 year and 10 months of age. Both brain MRI showed enlargement of subarachnoid spaces in the frontal and temporal region, cortical dysplasia in the bilateral frontal and temporal region, agenesis of corpus callosum, and sulcus deepening

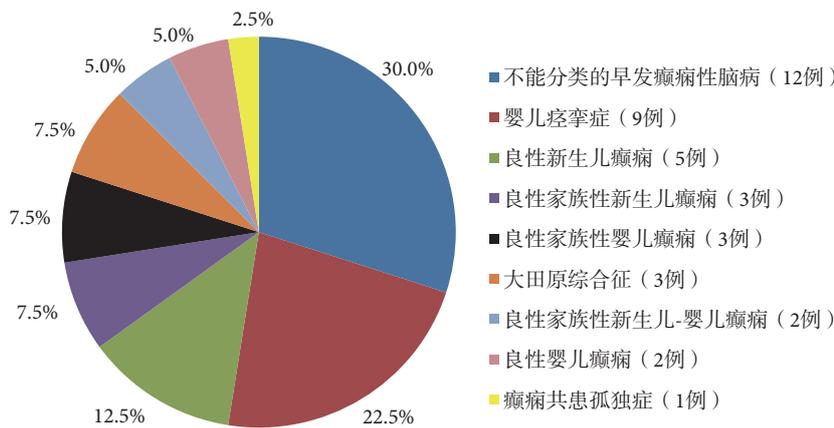


图4 40例KCNQ2基因变异癫痫患儿不同表型所占的比例

Fig.4 Distribution of patients with KCNQ2 variants according to phenotype

发作控制或减少为有效, 药物尝试到最大有效量发作无明显减少为无效。40例KCNQ2基因变异癫痫患儿使用最多的AEDs为丙戊酸钠、左乙拉西坦、托吡酯和苯巴比妥, 使用最多的钠离子通道阻滞剂为奥卡西平、苯巴比妥和卡马西平。20例曾口服丙戊酸钠, 其中14例有效(14/20, 70.0%), 6例无效(6/20, 30.0%); 24例曾口服左乙拉西坦, 其中11例有效(11/24, 45.8%), 13例无效(13/24, 54.2%); 18例曾口服托吡酯, 其中10例有效(10/18, 55.5%), 7例无效(7/18, 38.9%), 1例加重(1/18, 5.6%); 22例曾口服奥卡西平, 其中20例有效(20/22, 90.9%), 1例无效(1/22, 4.5%), 1例加重(1/22, 4.5%); 3例曾口服卡马西平, 其中1例无效(1/3, 33.3%), 2例加重(2/3, 66.7%); 13例曾口服苯巴比妥, 其中9例有效(9/13, 69.2%), 4例无效

(4/13, 30.8%)。

40例KCNQ2基因变异癫痫患儿中, 2例出现AEDs相关的不良反应, 其中1例口服奥卡西平后出现了药物过敏性皮疹, 停用奥卡西平后皮疹消失; 1例口服丙戊酸钠后出现了震颤, 停药后上述症状消失。

2.3 KCNQ2基因型与表型相关性分析

在本研究发现的36种KCNQ2基因变异中, 有31种为点变异, 余5种为基因片段缺失。在31种点变异中, 21种点变异患儿的智力运动发育落后, 余10种点变异患儿的智力运动发育正常(图5)。智力运动发育正常患儿携带的KCNQ2基因点变异主要位于蛋白质C端和N端, 且均不在跨膜区, 而伴智力运动发育落后的KCNQ2基因点变异主要位于跨膜区和蛋白质C端。

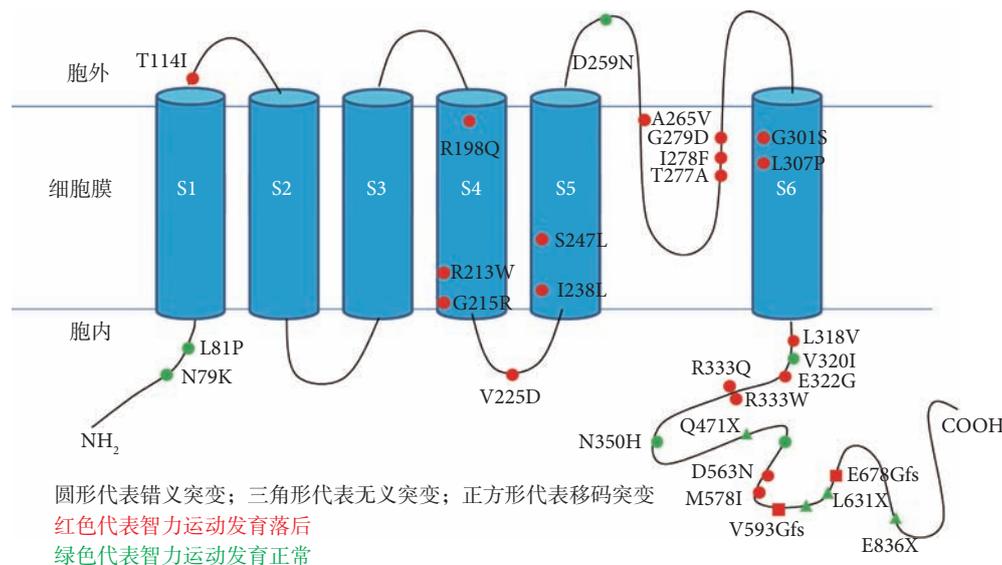


图5 本研究 31 种 KCNQ2 基因点变异与智力运动发育的相关性分析
 Fig.5 Correlation analysis of 31 KCNQ2 point variations and mental motor development

在本研究 40 例 KCNQ2 基因变异患儿中, 29 例携带 KCNQ2 基因错义变异, 其中 6 例智力运动发育正常, 23 例伴智力运动发育落后 (23/29, 79.3%); 2 例携带移码变异的患儿; 4 例携带 KCNQ2 基因无义变异的患儿和 5 例携带 KCNQ2 基因片段缺失的患儿智力运动发育均正常。本研究有 4 例患儿携带相同 KCNQ2 基因变异 c.593G>A/p.R198Q, 均诊断为 WS, 末次随访年龄在 10 月龄 ~ 1 岁月龄, 均尝试 3 ~ 5 种 AEDs 发作未控制, 且智力运动发育重度落后。例 14 和例 39 携带相同 KCNQ2 基因变异 c.740C>T/p.S247L。2 例患儿分别在出生后 7 月龄和 5 月龄发作控制, 诊断为 EIEE; 其中例 14 在 1 岁 10 月龄 EEG 发现 ESES 现象, 例 39 末次随访时 EEG 尚未发现 ESES 现象。

3 讨论

3.1 KCNQ2 基因变异特点

目前国际上已报道了超过 130 种 KCNQ2 基因变异, 包括错义变异、框内碱基缺失或插入变异、碱基缺失或插入导致的移码变异、无义变异、剪切位点变异以及 KCNQ2 基因部分外显子甚至整个基因的缺失或重复, 其中错义变异最常见^[2, 3, 6]。本研究发现了 36 种 KCNQ2 基因变异, 包括错义变异、碱基缺失或插入导致的移码变异、无义变异和片段缺失 4 种不同的变异类型, 未发现有 KCNQ2 基因框内碱基缺失或插入变异和剪切位点变异。本研究发现的 36 种 KCNQ2 基因变异中, 69.4% (25/36) 为错义变异, 说明错义变异是 KCNQ2 基因最常见

的变异类型, 与文献报道一致^[2, 3, 6]。

文献报道, KCNQ2 基因无热点变异, 仅少数 KCNQ2 基因变异患者可携带相同变异^[2, 7]。本研究有 4 例婴儿痉挛症患儿携带相同 KCNQ2 基因变异 c.593G>A/p.R198Q, 该变异已有文献报道与婴儿痉挛症相关^[7]。另有 2 例 EIEE 患儿携带相同 KCNQ2 基因变异 c.740C>T/p.S247L (例 14 和例 39), 该变异尚未见文献报道。而本研究中其他患儿携带的变异均不相同, 说明我国癫痫患儿 KCNQ2 基因变异也无热点。近年来, 文献报道的 KCNQ2 基因导致的 EIEE 越来越多, 其中大多为新生变异^[6, 8]。本研究发现 70.0% (28/40) 的患儿携带 KCNQ2 基因新生变异, 其余为遗传性变异, 说明 KCNQ2 基因新生变异较遗传性变异更常见。

3.2 KCNQ2 基因变异患儿的癫痫表型谱

KCNQ2 基因变异导致的癫痫起病早, 大多在出生后 1 周内起病, 少数可在新生儿期和婴儿期起病, 最晚起病年龄为 6 月龄^[9]。本研究 KCNQ2 基因患儿的癫痫起病年龄在出生后 1 d ~ 9 个月, 80.0% 在新生儿期起病, 其中 70.0% (28/40) 在出生后 1 周内起病, ≥ 4 个月起病者仅 4 例 (4/40, 10.0%)。

文献报道, KCNQ2 基因变异的癫痫患儿可有多种发作类型, 包括局灶性发作、强直阵挛发作、强直发作、痉挛发作、强直痉挛发作、肌阵挛发作等^[10]。本研究发现 KCNQ2 基因患儿的癫痫发作类型有局灶性发作、痉挛发作、强直痉挛发作、全面强直阵挛发作、强直发作、肌阵挛发作, 其中局灶

性发作见于 95.0% 的患儿,是最常见的发作类型,而其他发作形式仅见于少数患儿。本研究所有患儿的发作均具有丛集性,说明丛集性发作是 KCNQ2 基因相关癫痫的表型特点之一。Sands 等^[11]报道,3 例携带 KCNQ2 基因变异的 BFNE 患儿出现了癫痫持续状态,均为局灶性发作,具体发作持续时间未见详细描述。本研究有 4 例患儿发生过癫痫持续状态,其中 3 例为发热诱发,说明 KCNQ2 基因导致的癫痫少数可出现持续状态,且发作有热敏感的 KCNQ2 基因变异患儿易出现癫痫持续状态。4 例出现癫痫持续状态的患儿表型分别为 BFNE、BNE、EIEE 和 WS,说明携带 KCNQ2 基因变异的良性癫痫和癫痫性脑病患儿均可发生癫痫持续状态。

本研究有 3 例 EIEE 患儿 EEG 出现了 ESES 现象,放电部位可波及额区、中央区、中线区、顶区、颞区和枕区,NREM 期放电指数均在 85% 以上,说明 KCNQ2 基因可能是 ESES 相关癫痫的致病基因。2003 年, Singh 等^[12]报道在一个携带 KCNQ2 基因变异 Q323X 的 BFNE 家系有 2 例受累者分别在 2 岁和 4 岁时出现了儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 (BECTS),但未描述具体表现,也未提及该 2 例受累者随访过程中的 EEG 是否有 ESES 现象。目前尚未见有关 KCNQ2 基因变异导致 ESES 现象的报道,说明 ESES 现象在 KCNQ2 基因变异癫痫患者较少见。

文献报道, KCNQ2 基因变异导致的癫痫性脑病患儿的早期颅脑影像学检查可发现异常信号,主要在基底节和丘脑区,但大多在 3 岁前可恢复正常,而其他较常见的脑结构异常通常很难恢复,包括额叶发育不良伴额颞区蛛网膜下腔增宽、胼胝体发育不良和后部脑白质减少等^[10,13]。在本研究 24 例携带 KCNQ2 基因新生变异且伴智力运动发育落后的患儿中,有 14 例癫痫性脑病患儿的颅脑 MRI 提示异常,异常表现包括胼胝体发育不良、额颞区蛛网膜下腔增宽、额颞区皮层发育不良、脑沟增深、脑室增大,其中约半数携带 KCNQ2 基因新生变异且伴智力运动发育落后的患儿存在胼胝体发育不良和额颞区蛛网膜下腔增宽,说明额颞叶和胼胝体发育不良是 KCNQ2 基因变异相关癫痫性脑病常见的脑发育异常。本研究约半数携带 KCNQ2 基因新生变异且伴智力运动发育落后的患儿存在额颞叶和胼胝体发育不良。

BFNE 患儿的 KCNQ2 基因都遗传自父或母一方,而导致癫痫性脑病的 KCNQ2 基因变异大多为新生变异^[14,15]。本研究携带 KCNQ2 基因遗传性变

异的患儿中,91.7% 智力运动发育正常,仅 1 例存在落后,而 85.7% 携带 KCNQ2 基因新生变异的患儿存在发育落后,说明 KCNQ2 基因新生变异常导致较严重的表型。本研究有 25 例患儿存在不同程度的智力运动发育落后,其中 18 例始终不会抬头,不认人,几乎无语言发育,智力运动发育严重落后。此外,有 11 例患儿发作缓解后智力运动发育无明显进步,说明 KCNQ2 基因变异患儿的智力运动发育落后不仅与癫痫活动本身有关,还与 KCNQ2 基因变异对神经系统发育的影响有关,为发育性癫痫性脑病。文献报道,癫痫是 KCNQ2 基因变异患儿最常见的表型,相关癫痫表型谱较广,包括预后较好的 BFNE、BFNE、BFIE 及 BNE 或 BIE,以及预后不良的 OS、WS 和其他不能分类的 EIEE^[3,14,16,17]。KCNQ2 基因变异还可以导致其他相对少见的表型,如孤独症、肌纤维颤搐、运动障碍等,大多伴癫痫发作^[18-22]。本研究发现的 KCNQ2 基因变异相关癫痫表型有 BFNE、BFNE、BFIE、BNE、BIE、OS、WS、不能分类的 EIEE 以及癫痫共患孤独症,与文献报道的表型大致相同。

在同一个 BFNE 家系内携带相同 KCNQ2 基因的受累者表型轻重程度可有差异^[4,23,24]。本研究例 5 来自一个 BFNE 家系,表型为 EIEE,而其他家系成员的表型均为新生儿或婴儿期起病的良性癫痫,说明家系内部不同受累者的表型可存在明显差异,这种表型异质性可能与其他基因对患儿表型的修饰相关。既往文献报道,在 KCNQ2 基因变异导致的 BFNE 家系存在外显率不全,携带 KCNQ2 基因杂合致病变异者的外显率约为 77%~85%^[2,25]。本研究例 30 患儿表型为 BIE,该患儿母亲携带与患儿相同的无义变异 c.1892T>A/p.L631X,无抽搐史,考虑为外显不全。

少数 EIEE 患儿的 KCNQ2 基因变异可遗传自表型正常的嵌合体父或母一方,这些变异可以在血、皮肤和毛囊 DNA 中检测出,变异比例在 5%~30% 之间,携带嵌合变异者的神经发育正常,少数可有新生儿期癫痫史^[6,26]。既往文献尚未报道 KCNQ2 基因片段缺失相关的嵌合变异,本研究首次发现 1 例可疑 KCNQ2 基因片段缺失嵌合体变异。本研究例 11 患儿为 KCNQ2 基因外显子 8-16 杂合缺失,MLPA 检测发现其无症状的父亲可疑为 KCNQ2 基因外显子 8-16 杂合缺失嵌合体。

文献报道,大多数 KCNQ2 基因变异导致的 EIEE 患儿在癫痫发病初期可对多种 AEDs 无效,但大多能在出生后 9 个月~4 岁发作缓解^[6]。本研究

80.0% 患儿发作已缓解, 其中 77.5% (35/40) 在出生后 1 月龄 ~ 3 岁 6 月龄发作缓解, 与文献报道的缓解年龄大致接近。本研究大部分患儿发作控制时口服 1 ~ 2 种 AEDs, 说明 KCNQ2 基因变异导致的癫痫相对容易控制。本研究有 8 例发作未控制的患儿的末次随访年龄尚小 (8 月龄 ~ 1 岁 2 月龄), 需进一步随访患儿的发作缓解年龄。

文献报道, 钠离子通道阻滞剂卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠和拉莫三嗪等对 KCNQ2 基因变异相关癫痫有效率高, 但在少数患儿可导致发作加重^[10, 15, 27, 28]。本研究中钠离子通道阻滞剂奥卡西平的患儿最多, 有效率高达 90%, 与文献报道一致。因此, 建议携带 KCNQ2 基因变异的患儿应该首选钠离子通道阻滞剂, 尤其是奥卡西平。文献报道, 个别有痉挛发作的 KCNQ2 基因变异患儿使用卡马西平治疗有效^[10]。本研究部分有痉挛发作的患儿使用奥卡西平后发作减少, 说明有痉挛发作的 KCNQ2 基因患儿也可尝试用奥卡西平进行治疗。本研究 5% 的患儿在使用奥卡西平后出现发作加重, 因此如果选用奥卡西平治疗应注意密切随诊。本研究中有患儿曾使用丙戊酸钠、左乙拉西坦、托吡酯和苯巴比妥, 其中丙戊酸钠有效率 70%, 是一种药物中有效率最高者, 且无患儿用药后出现不良反应。文献报道, 钾离子通道开放剂 (如瑞替加滨和依佐加滨) 能减少 KCNQ2 基因变异癫痫患者的发作, 并能改善智力运动发育^[13]。本研究 40 例患儿均未曾使用钾离子通道开放剂。

3.3 KCNQ2 基因变异的基因型与表型的相关性

本研究发现, 在携带 KCNQ2 基因点变异的患儿中, 智力运动发育正常患儿携带的变异均位于跨膜区外, 而位于跨膜区 S4、S5、S6 和 P 环区的变异导致的表型均伴智力运动发育落后, 说明位于 S4、S5、S6 和 P 环区的变异异常导致预后不良表型。文献报道, KCNQ2 基因无义变异、移码变异和剪切位点变异大多导致单倍体剂量不足, 因此, 携带这些类型变异的患儿的表型大多为预后较好的表型如 BFNE, 而几乎所有导致 EIEE 的变异都为错义变异^[29, 30]。本研究中有 29 例患儿携带 KCNQ2 基因错义变异, 其中 79.3% (23/29) 智力运动发育落后, 说明 KCNQ2 基因错义变异异常导致发育落后表型, 与文献报道一致。本研究有 4 例携带 KCNQ2 基因无义变异的患儿的末次随访年龄仍较小, 但与同龄儿相比, 智力运动发育大致正常, 与文献报道一致。本研究中有 2 例 (例 17、例 18) 患儿携带 KCNQ2 基因移码变异, 末次随访年龄均为 3 岁, 均伴智力运动发育

落后, 与文献报道不同。2 例患儿分别携带的 KCNQ2 基因变异 c.1778_1779 delTG/p.V593GfsX271 和 c.2032 dupG/p.E678GfsX187, 这两个变异均位于蛋白质 C 端, 虽然均导致了移码, 但是翻译合成的氨基酸链长度与正常的蛋白非常接近, 推测这两个移码变异并非导致单倍体剂量不足, 而是对钾离子通道产生了更严重的影响。

4 结语

KCNQ2 基因变异以错义变异为主, 新生变异更常见。KCNQ2 基因变异导致的癫痫多在新生儿期起病, 以局灶性发作为主, 大多发作具有丛集性的特点; 少数患儿 EEG 可出现 ESES 现象。KCNQ2 基因变异导致的癫痫表型谱广。KCNQ2 基因片段缺失和无义变异异常导致良性预后的癫痫表型。KCNQ2 基因遗传性变异异常导致良性家族性癫痫, 而新生变异大多导致癫痫性脑病, 其中约半数有额颞叶和胼胝体发育不良。钠离子通道阻滞剂是治疗 KCNQ2 基因变异相关癫痫的有效药物。

参考文献

- Singh NA, Charlier C, Stauffer D, *et al.* A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*, 1998, 18(1): 25-29.
- Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, *et al.* Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1071-1080.
- Zara F, Specchio N, Striano P, *et al.* Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 425-436.
- Dedek K, Fusco L, Teloy N, *et al.* Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Res*, 2003, 54(1): 21-27.
- Schmitt B, Wohlrab G, Sander T, *et al.* Neonatal seizures with tonic clonic sequences and poor developmental outcome. *Epilepsy Res*, 2005, 65(3): 161-168.
- Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2012, 71(1): 15-25.
- Millichap JJ, Miceli F, De Maria M, *et al.* Infantile spasms and encephalopathy without preceding neonatal seizures caused by KCNQ2 R198Q, a gain-of-function variant. *Epilepsia*, 2017, 58(1): e10-e15.
- Martin HC, Kim GE, Pagnamenta AT, *et al.* Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(12): 3200-3211.
- Zhou X, Ma A, Liu X, *et al.* Infantile seizures and other epileptic phenotypes in a Chinese family with a missense mutation of KCNQ2. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(10): 691-695.

- 10 Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, *et al.* Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology*, 2013, 81(19): 1697-1703.
- 11 Sands TT, Balestri M, Bellini G, *et al.* Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(12): 2019-2030.
- 12 Singh NA, Westenskow P, Charlier C, *et al.* KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*, 2003, 126(Pt 12): 2726-2737.
- 13 Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet*, 2016, 2(5): e96.
- 14 Saitou H, Kato M, Koide A, *et al.* Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol*, 2012, 72(2): 298-300.
- 15 Pisano T, Numis AL, Heavin SB, *et al.* Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 685-691.
- 16 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- 17 Epi KC, Epilepsy Phenome/Genome P, Allen AS, *et al.* De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 2013, 501(7466): 217-221.
- 18 Jiang YH, Yuen RK, Jin X, *et al.* Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(2): 249-263.
- 19 Dedek K, Kunath B, Kananura C, *et al.* Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(21): 12272-12277.
- 20 Blumkin L, Suls A, Deconinck T, *et al.* Neonatal seizures associated with a severe neonatal myoclonus like dyskinesia due to a familial KCNQ2 gene mutation. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(4): 356-360.
- 21 Wuttke TV, Jurkat-Rott K, Paulus W, *et al.* Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative KCNQ2 mutations. *Neurology*, 2007, 69(22): 2045-2053.
- 22 Hortiguera M, Fernandez-Marmiesse A, Cantarin V, *et al.* Clinical and genetic features of 13 Spanish patients with KCNQ2 mutations. *J Hum Genet*, 2017, 62(2): 185-189.
- 23 Alfonso I, Hahn JS, Papazian O, *et al.* Bilateral tonic-clonic epileptic seizures in non-benign familial neonatal convulsions. *Pediatr Neurol*, 1997, 16(3): 249-251.
- 24 Borgatti R, Zucca C, Cavallini A, *et al.* A novel mutation in KCNQ2 associated with BFNC, drug resistant epilepsy, and mental retardation. *Neurology*, 2004, 63(1): 57-65.
- 25 Soldovieri MV, Miceli F, Bellini G, *et al.* Correlating the clinical and genetic features of benign familial neonatal seizures (BFNS) with the functional consequences of underlying mutations. *Channels (Austin)*, 2007, 1(4): 228-233.
- 26 Milh M, Lacoste C, Cacciagli P, *et al.* Variable clinical expression in patients with mosaicism for KCNQ2 mutations. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(10): 2314-2318.
- 27 Kato M, Yamagata T, Kubota M, *et al.* Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1282-1287.
- 28 Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, *et al.* KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology*, 2014, 82(4): 368-370.
- 29 Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, *et al.* Genotype-phenotype correlations in neonatal epilepsies caused by mutations in the voltage sensor of K(v)7.2 potassium channel subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(11): 4386-4391.
- 30 Orhan G, Bock M, Schepers D, *et al.* Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 382-394.

北京地区 2 357 名健康人脑电图分析报告



吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

【摘要】 目的 健康人群从新生儿到中老年的发育过程中的脑电图 (EEG) 变化在国外已有很多研究。但对
中国健康人群的 EEG 研究较少。因此研究了 2 357 名健康人群的 EEG。方法 在冯应琨教授的带领
下,于 1982 年分析了 2 357 名健康人群清醒时 EEG, 年龄为 2 ~ 60 岁及以上, 包括睁闭眼和过度换气。
结果 在 2 ~ 4 岁头后部基本节律已达 8 ~ 9 Hz, 但为不规则节律。7 岁以后为 9 Hz 节律, α 指数 >60%,
波幅高于其他年龄。在 12 ~ 14 岁优势节律为 10 Hz, 与成人相似, α 指数 70% ~ 80%。此后 α 节律的波幅
逐渐下降。60 岁及以上优势节律为 9 Hz, α 指数 <60%, 波幅低于成年人。在 14 ~ 16 岁额颞区 θ 指数
为 6%, 与成年人一致。在 18 ~ 20 岁 β 指数为 20%。**结论** 该多中心研究分析了北京地区 2 357 名健康
中国人群的清醒状态下 EEG, 虽然该研究完成于 20 世纪 80 年代, 但对现在的临床 EEG 诊断治疗仍有较大参考价值。

【关键词】 脑电图; 健康人群; 中国人; 北京地区

Analysis of EEG among 2 357 healthy people in Beijing area

WU Xun

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: WU Xun, Email: bxtong37@163.com

【Abstract】 Objective Numerous foreign researches focused on the changes of EEG during the developmental periods from the newborn to late adulthood. However, the EEG changes of healthy Chinese people is still rare. Therefore, we examined the EEG of 2 357 healthy Chinese people. **Methods** In 1982, guided by Prof. Feng, we analysed the waking EEG of 2 357 healthy people, from 2 to above 60 years old, including open eyes induction test and hyperventilation. **Results** At age 2 ~ 4, the posterior basic rhythms has reached 8 ~ 9 Hz, but the rhythms were unregular pattern. After age 7, the rhythms were 9 Hz, α index was more than 60%, the amplitude was higher than other ages. At age 12 ~ 14, the main rhythms was 10 Hz, the same as adulthood, α index was 70% ~ 80%. After this age, the amplitude of α rhythm deceased gradually. Above 60 years old, the main rhythm was 9 Hz, α index <60%, the amplitude was lower than adulthood. At age 14 ~ 16, the θ index in frontal and temporal regions was 6%, the same as the adulthood. At age 18 ~ 20, β index was 20%. **Conclusions** In the article, we analyzed the waking EEG of 2 357 healthy Chinese people in Beijing area. Although this multi-center study was accomplished at 1980s, the data is still of great value to the clinical EEG today.

【Key words】 Electroencephalography; Healthy people; Chinese; Beijing area

1982 年在冯应琨教授的带领, 北京市 33 家医院共同合作, 在统一培训后制定统一标准, 对北京地区 2 357 名健康者的清醒脑电图 (EEG) 进行分析。该资料仅在 1984 年北京市脑电图学组学术会议上以脑电图学组的名义报告, 未正式发表。为纪念冯应琨教授于 1955 年在协和医院建立脑电图室、1968 年举办国内首个 EEG 学习班 51 年, 现对原始资料做进一步整理。

我国于 1949 年引进第一台脑电图仪, 1951 年做出第一份癫痫患者的 EEG。1953 年全国各大医学院校配备脑电图仪, 此后 EEG 技术逐渐在全国范围内开展, 在此过程中冯应琨教授起到非常重要的奠基和推广作用, 学生遍及全国。如今全国范围内不仅可以做常规 EEG、长程视频脑电图 (VEEG), 还广泛开展了颅内电极 [硬膜下电极、深部电极、立体定向脑电图 (SEEG)]。这些都得益于冯应琨教授等前辈建立的坚实基础。

作为分析 EEG 各参数的依据至今仍沿用国外资料, 尚缺乏国内资料, 尤其是大样本、科学性强的



的健康人群的统计分析。在分析 EEG 前首先应关注年龄及精神状态^[1], 因此, 重新分析冯应琨教授带领下收集的资料^[2]是有现实意义的, 过去国内也做过一些小样本的分析, 如足月健康新生儿^[3]、超高龄基本健康老年人的 EEG^[4]、高原地区健康成年人 EEG^[5], 以及相关定量分析^[6-8], 但样本量均较小, 且缺乏健康成年人年龄分组资料。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1982 年由冯应琨教授组织北京市 33 家医院 (脑电图仪符合国标标准并有经过正规学习的 EEG 医师及/或技术人员) 首先进行为期 3 d 的学习讨论统一操作、判读标准。参加医疗单位 (按 1984 年公布的排名): 首都医院 (现北京协和医院)、北京医学院附属第一医院 (现北京大学第一医院)、中国人民解放军总医院、民航医院、神经外科研究所、首都儿科研究所、北京军区总医院、北京军区第 268 医院、空军总医院、空军第 466 医院、空军四所研究所、北京医学院附属第三医院、朝阳医院、首钢医院、海军总医院、宣武医院、酒仙桥医院、中国人民解放军第 304 医院、北京市儿童医院、航天部中心医院、总参第二门诊部、北京医院、针灸研究所、总后管理局第一门诊部、骨科研究所、中国人民解放军第 309 医院、北京精神病研究所、天坛医院、公安医院、燕山石化医院、友谊医院、邮电医院、复兴医院。

1.2 方法

根据国际 10-20 系统放 16 个电极 (不包括中线电极), 儿童 (2~6 岁) 8 个电极。头皮电极阻抗 < 5 000 欧姆, 高频滤波 60 Hz, 时间常数 0.3 s, 纸速 30 mm/s, 增益 5 mm=50 μ V, 在清醒安静闭目状态下描记 30 min, 描记中睁闭眼 3 次, 每次睁眼 3 s, 并做过度换气 3 min。

每人于描记后, 由描记医师或技术员分析 1 m 无伪迹 EEG, 及睁闭眼、过度换气的变化。由徐敬琴医师 (首都医院) 和吴逊医师 (北京医学院附属第一医院) 评阅, 冯应琨教授最后审阅。

1.3 研究对象

1.3.1 研究对象的选择 研究对象来自北京市幼儿园、小、中、大学在校学生, 以及医院职工、工厂工人; 老年组中 1/2 来自北京市老年协会。

全体研究对象均经本人或儿童监护人同意。受试前行健康调查及内科神经科体检。检测前 1 d 自然入睡, 次日上午餐后进行 EEG 描记。

1.3.2 入组情况 共入组 2 357 名, 男 1 226 名, 女 1 131 名。按照既往参考文献基于儿童及成年人脑功能发育的特点进行分组^[7,8]。2~4 岁 66 名 (男女各 33 名), 4~6 岁 109 名 (男 60 名, 女 49 名), 6~8 岁 99 名 (男 44 名, 女 55 名), 8~10 岁 59 名 (男 29 名, 女 30 名), 10~12 岁 73 名 (男 39 名, 女 34 名), 12~14 岁 64 名 (男 30 名, 女 34 名); 14~16 岁 65 名 (男 34 名, 女 31 名), 16~18 岁 63 名 (男 34 名, 女 29 名), 18~20 岁 132 名 (男 69 名, 女 63 例); 20~30 岁 520 例 (男 270 例, 女 250 例), 30~40 岁 355 例 (男 172 例, 女 183 名), 40~50 岁 317 名 (男 149 名, 女 168 名), 50~60 岁 262 名 (男 162 名, 女 100 名); 60~70 岁 83 名 (男 55 名, 女 28 名), >70 岁 90 名 (男 46 名, 女 44 名)。共分为 15 组。

1.4 统计学方法

原始数据由首都医院电子计算机室及中国人民解放军总医院电子计算机室进行分析统计。以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 枕区 α (alpha) 频段

2.1.1 指数 男女均表现为: 2~4 岁 α 指数均值为 < 50%, 此后逐渐增加, 至 6~8 岁达 60% 以上, 此后男性于 14~16 岁达最高值 (74%~76%), 女性于 16~18 岁达最高值 (68%~73%)。此后逐渐下降, 60 岁以后男性 < 60%, 女性 < 50%。左右侧无显著不同。见图 1。

2.1.2 频率 (Hz) 男女 2~4 岁均为 8 Hz 左右, 逐渐变快, 6 岁接近 10 Hz, 14 岁以后达到 10 Hz, 60 岁以后下降至 10 Hz 以下。见图 2、3。

2.1.3 波幅 (μ V) 男女双枕区波幅于 6~8 岁最高, 仅男性右枕最高波幅出现于 4~6 岁, 此后逐渐降低; 男性于 12~14 岁稍有增高。成人 (30 岁以上) 均在 50 μ V 以下, 女性最高值 (< 70 μ V) > 男性最高值 (\leq 50 μ V)。女性平均波幅高于男性, 成年女性为 40~50 μ V, 男性 30~40 μ V; 青少年女性 60~50 μ V, 男性 50~40 μ V ($P < 0.001$)。见图 4、5。

2.1.4 串长 男女 8 岁以前均值为 1~2 s, 男 8~18 岁、女 8~30 岁均值 > 2 s, 不超过 3 s。仅男性右枕 12~14 岁为 3.1 ± 1.6 s, 此后又降至 1~2 s; 左右两侧无差异。男性有稍长于女性的趋势。

2.1.5 波形 男女两性均以正弦样波形为主, 12 岁以前 > 90% 为正弦样波, 12 岁以后为 70%~90%, 其他为 M 型。

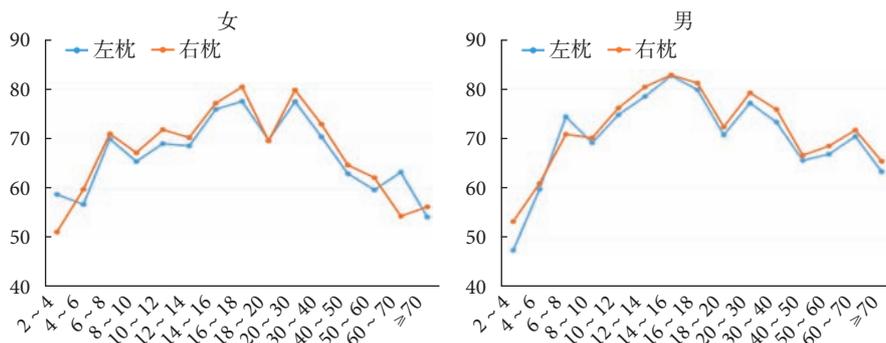


图1 不同年龄组 α 指数的变化

Fig.1 Changes of α index in different age groups

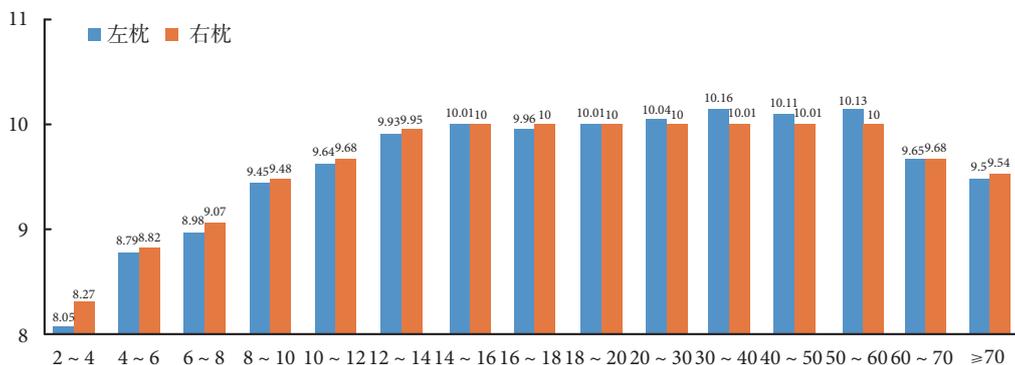


图2 不同年龄组男性 α 频率

Fig.2 Frequency of α index in males of different age groups

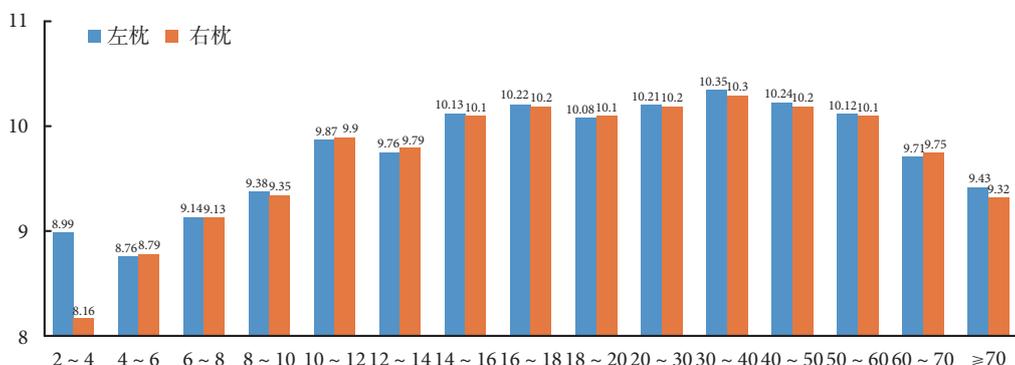


图3 不同年龄组女性 α 频率

Fig.3 Frequency of α index in females of different age groups

2.1.6 睁闭眼反应 睁眼时 16 岁以后 α 完全抑制者 40%~80%；12 岁以前为 20%~40%；20 岁以后无变化者逐渐增多，除 ≥ 70 岁外均 $< 10\%$ ， ≥ 70 岁男性 11%、女性 23%，无变化。

2.2 β (beta) 频段

2.2.1 指数 9 岁以下各导联均值为 10%~15%，10~20 岁达 20%， > 50 岁可达 30% 以上。呈随年龄增加而增多的趋势。男女两性及左右侧无明显差异。

2.2.2 波幅 18~20 岁最低为 8~9 μV (正负偏差 4 μV)。儿童及老年人可达 20 μV ，50% 可高至

30~50 μV 。

2.2.3 出现方式 90% 以上为散在出现。

2.3 θ (theta) 频段

2.3.1 指数 (额、颞区) 2~4 岁最高男性均值为 20%，女性为 16%。10 岁以下为 9%~16%，10 岁以后降至 10% 以下。40~50 岁额部降至 4.2%， ≥ 70 岁升至 6%~7%。

2.3.2 频率 频率范围 4~7 Hz，平均 5.5 Hz。男女两性及两侧无统计学差异。

2.3.3 出现方式 大多数为散在性， $< 10\%$ 呈短程

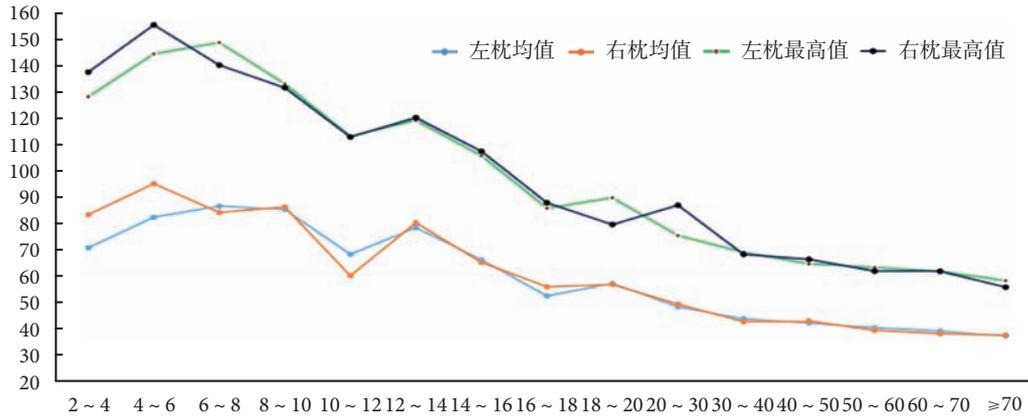


图4 不同年龄组男性枕部α波幅

Fig.4 Amplitude of α index in males of different age groups

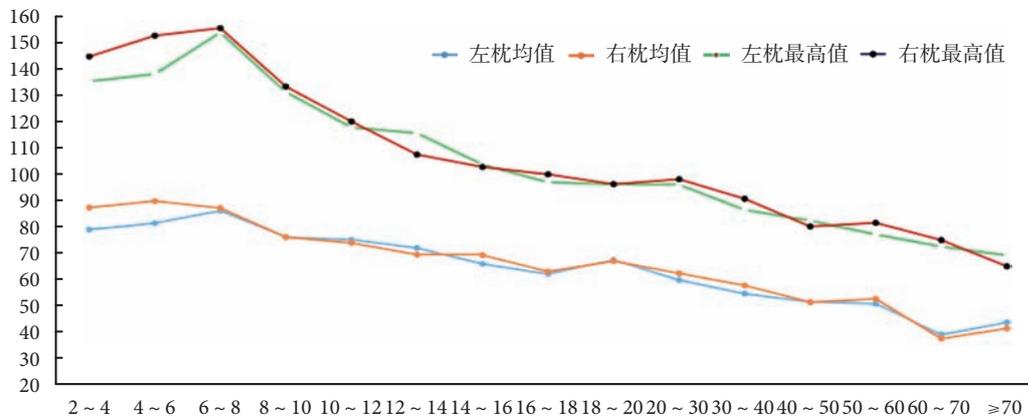


图5 不同年龄组女性枕部α波幅

Fig.5 Amplitude of α index in females of different age groups

节律。男女两性及两侧无统计学差异。

2.3.4 波形 <10% 为正弦样波形, 其他则均为复性θ波。

2.4 δ (delta) 频段 (额、颞区)

年龄越小, δ 指数越高, 随年龄的增大而逐渐下降。男性从 2~4 岁的均值 44.33% 到 ≥70 岁降为 0; 女性从 2~4 岁 35.39% 到 ≥70 岁降为 6.82%。

2.5 枕部慢波 (θ+δ)

2.5.1 枕部慢波指数 年龄小慢波指数高, 16~18 岁以后明显下降。2~4 岁均值为 24%±11%, 到 6~16 岁为 16%±7%, 20~50 岁降至 4.2%±5%。男女两性及两侧均无明显差异。>60 岁女性为 7.5%±9%, 男性 2%±1%, 有统计学差异 (P<0.01)。各年龄段慢波指数均不超过 25%±10%。

2.5.2 枕部慢波波幅 年龄增长、波幅降低。2~4 岁为 120±39 μV, 至 6~7 岁为 109±40 μV, 14~16 岁为 60±30 μV, 20~60 岁为 45±23 μV, ≥70 岁男性为 20±13 μV, 女性高于男性, 左侧为 41±17 μV, 右

侧为 37±16 μV。成人平均 20~30 μV, 最高不超过 100 μV, 儿童最高可达 250 μV。

2.6 睁闭目试验

2.6.1 α 完全抑制 2~10 岁 <20%, 10~14 岁为 25% 左右, 14 岁以上明显增加, 14~16 岁为 48%, 16~60 岁在 70%~80%, ≥70 岁为 50%。

2.6.2 α 部分抑制 2~12 岁为 70%~80%, 12~16 岁为 50%~56%, 16 岁以上至 ≥70 岁为 15%~30%。

2.6.3 无反应 仅在 30 岁以后出现睁闭眼无反应。30~40 岁为 0.5%, 40~70 岁为 4%~9%, >70 岁女性可达 23%, 男性为 11%。

2.7 过度换气

2.7.1 背景无变化 男女性 2~10 岁 <10% 无变化, 仅在 4~6 岁最多男性 17%, 女性 10% 无变化。

2.7.2 背景 α 增强 2~18 岁 <10% α 增强, 其中 2~4 岁 <2%, 18~60 岁 α 增强明显增多, 18~20 岁男性 34%, 女性 24% α 增强。20 岁以上进一步增多, 20~60 岁达 50%~60%, >60 岁则减少, 男性降至 ≤17%, 女性降至 ≤10%。

2.7.3 慢波增强 (build up) HV 后于 1 min 以内出现慢波者: 儿童 (2~14 岁) 31.55%, 青少年 (14~20 岁) 10.57%, 成人 (20~60 岁) 3.99%, 老年人 (>60 岁) 4.05%。

2.7.4 慢波波幅 大多数 <200 μV , 在 4~10 岁 10% \geq 200 μV , 40 岁以后均 <100 μV 。

2.7.5 慢波频率 各年龄组均以 θ 频段为主, 仅男性 4~6 岁约 30% 为 δ 频段, 其他各年龄组 δ 频段均 <5%。

2.7.6 慢波消失 HV 后消失时间 70% 在 30 s 内, 儿童 8.74% 在 60 s 后消失。

3 讨论

3.1 各年龄组脑电图的特点

3.1.1 儿童期 (2~14 岁) 470 名 2~4 岁枕部已出现 8~9 Hz α 不规则节律, 其中 8 Hz α 波占 70.5%, 4~6 岁仍以 8~9 Hz α 波为主, 7 岁以后枕部 α 节律占优势并以 9 Hz α 波为主; α 指数上升至 60% 以上, 此时 α 波幅为各年龄组最高值达 139 \pm 39 μV , 到 12~14 岁以 10 Hz α 波为主, 波幅稍有下降至 80~100 μV , 至成人以 9~10 Hz α 节律为主, α 指数达 70%~80%, 60 岁以后 α 指数下降至 <60%。成人以后 α 波幅大多在 \geq 50 μV 。与刘晓燕等报道相似^[9], 黄远桂等报道 3 岁 α 波波幅为 15~200 μV 高于本组^[10]。大熊辉雄等报道 4 岁以 7~9 Hz α 节律为主, 其他与本组一致^[7,11]。Niedermeyer 等报道相应年龄 α 波频率均慢于本组: 2 岁以 6~7 Hz α 波为主, 3 岁为 7~8 Hz, 3 岁以后逐渐变快至 6~12 岁平均为 10 Hz, 直至 20 岁^[12]。Blume 的报道与 Niedermeyer 相似: 2 岁以 7~8 Hz α 波为主, 7 岁为 9 Hz, 至 15 岁以 10 Hz 为主^[13]。

与 α 频段的变化不同, 10 岁以后 θ 指数下降 <10%, 枕部慢波女性降至 10% 左右, 男性降至 6% 以下。Tyner 等^[14]报疲乏 65% 的儿童枕部有慢波, 在儿童期额区 β 指数 12~14 岁约达 27%, 与成人 (20%~35%) 相似。

上述变化与大脑功能发育相关, 7 岁左右及 12~14 岁是枕部 α 变化的关键时期, 也是大脑功能发育的重要年龄^[9], 但 α 主要分布在枕区的机理尚不清楚^[7]。

3.1.2 青少年期 (14~20 岁) 260 例。 α 频段开始以 10 Hz 为主。平均波幅在 100 μV 以下, α 指数增至 70%, 与既往的报道一致^[7,9,11,12]。额部 θ 指数下降到 70% \pm 6%, 与成年人相似。枕部慢波指数男性为 14%~15%, 女性为 12%~13%, 两者无统计学差

异。枕部慢波指数下降, 男性为 2%~5%, 女性为 4%~9%, 已与成人相似。大熊辉雄等报道 20 岁 10% 枕部有单发 5~6 Hz θ 波, 其上常有切迹^[7]。

3.1.3 成年人 (20~60 岁) 1 454 例。 α 频率以 10 Hz 为主, α 指数略有下降男性为 57% \pm 23%, 女性为 47% \pm 25%; α 波幅亦略有下降男性在 40 μV 左右。额部 θ 指数男性为 4%~5%, 女性为 4%~6%, 与 Niedermeyer 等的报道相似^[11]。枕部慢波指数下降至 3%~4%, 最高波幅 30~40 μV 。与之 Gibbs 等^[8]于 1943 年报道 1 000 名成年健康人 EEG 比较: 本组 9~11 Hz 占 82.33%, Gibbs 为 63.2%。本组有 4 名以 8 Hz α 为主占 0.27%, Gibb 的 1 000 名中无以 8 Hz α 为主者。冯应琨报道 68 名健康成年人其中 36 名以 10 Hz 为主, 13 名以 11 Hz 为主, 4 名以 12 Hz 为主, 2 名以 8 Hz 为主^[15]。Niedermeyer 等^[12]报道成年人以 10.2 \pm 0.9 Hz α 波占优势。

3.1.4 老年人 (60 岁以上) 173 例。 α 频率以 9 Hz 为主。 α 最高波幅为 40~60 μV 。 α 指数男性 54%~60%, 女性 41%~49%。额区 θ 指数为 5%~6%。枕部慢波则进一步下降至 1% \pm 1%。刘晓燕及大熊辉雄等报道 >60 岁以 8.5~9.5 Hz α 波为主^[7,9], 超高龄 (>100 岁) 以 8 Hz 为主^[14]。慢波波幅增高至 40 \pm 10 μV 。70 岁以上 α 指数进一步减少, 男性为 50% \pm 24%, 女性 40% \pm 20%。 α 频率为 9 \pm 1 Hz。额部 θ 指数增加, 男性 5% \pm 4%, 女性 6% \pm 5%。枕部慢波增多达 6% \pm 8%, 而男性未见明显增多, 左枕为 2.26% \pm 1.7%, 右枕为 1.88% \pm 1%。

3.2 脑电图与年龄相关的发育

EEG 各频段在大脑各个部位的变化并不相同, 对 260 名健康青少年的观察有以下特点。

3.2.1 枕部 α 波 在 12~14 岁已达到 10 Hz α 节律为主, α 指数男性 14~16 岁最高为 74%~77%, 女性 16~18 岁最高为 70%~73%。

3.2.2 额及额颞区 θ 频段 θ 指数 在 14~16 岁接近成人水平达 6%, 至 18~20 岁与成人一致, 为 5%。

3.2.3 额及额中央区 β 频段 β 指数 于 10~12 岁达 20%, 但变化大, 至 18~20 岁稳定于 20%。

3.2.4 颞部 δ 频段 δ 指数 男性 18~20 岁, 女性 16~18 岁达到成人水平 <10%。

总之, EEG 各频段达到成人水平的年龄不一致: 枕部 α 最早 (12~14 岁), 额部 β 次之 (18~20 岁), 额颞部 θ 及 δ 最晚 (20 岁以后) 降至 5% 以下。55 岁以后 α 指数略有减少, 慢波增多。此结果与国外报道一致^[11,12,13]。

3.2.5 脑电图发育两个高峰 6~8 岁及 12~14 岁

是 EEG 变化最大的两个时期,这与我国儿童智力发育是一致的,即 6~7 岁及 13~14 岁有两个智力加速期^[15]。

3.3 两性间差异

α 指数儿童及青少年男>女, α 串长男>女。 θ 指数 60 岁以后女性(5%~6%)>男性(3%~5%), δ 指数 60 岁以后亦为女性>男性。 α 沉静期各年龄组均为女性长于男性(40~50 岁最显著)。波幅: α 波 14 岁后、 β 波 6 岁后、 θ 波 29 岁后、 δ 波各年龄组,均发现女性波幅高于男性。20~40 岁人群,无论男女,均为 α 指数最高, θ 及 δ 指数最低,是 EEG 最成熟的年龄段。

综上,文章分析了北京地区 2 357 名健康人群各年龄组 EEG 的特点。迄今为止,是国际上人数最多、年龄段最全的一项研究。虽然是 20 世纪 80 年代的资料,但仍有参考价值。在分析过程中曾与国外类似报道比较:如 Henry(健康儿童)^[16], Gibbs 等^[8], Brazier 等^[17](1 000 例成年人)等的报道结果基本相似,对临床 EEG 分析和判读具有重要参考意义。

致谢 感谢上世纪 80 年代合作的 33 家医院的同道,以及徐敬琴医师。感谢在重新分析整理时王薇薇、刘旸医师的帮助。

参考文献

- 1 Klass DW, Daly DD. Current practice of clinical electroencephalography. Raven Press, 1979, New York: 71.
- 2 北京市脑电图学组. 北京地区 2357 例健康人脑电图正常值. 北京

- 市脑电图学组论文集(第一集), 1984: 1-7.
- 3 严承姬, 金镇英, 吴逊, 等. 足月健康围产儿清醒脑电图初步分析. 临床脑电学杂志, 1998, 7(2): 67-69.
- 4 Wu X. EEG, Quantitative EEG, BAEP and ERP in centenarians. Clin Electroencephalgr, 1993, 24(3): 127-137.
- 5 Wu X, Cao YS, Gao LG, et al. EEG characteristics of healthy adults living at higher elevations. Clin EEG, 1992, 23: 52-57.
- 6 Wu X, Liu XQ. Study of the alpha frequency band of healthy adults in quantitative EEG. Clin EEG, 1995, 26: 131-136.
- 7 大熊辉雄 著, 周锦华 译. 脑电图判读 step by step 入门篇. 北京: 科学出版社, 2001: 153-156, 193.
- 8 Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of Electroencephalographic (Vol 1) Cambridge, MA: Addison-Wesley, 1950, USA.
- 9 刘晓燕. 临床脑电图学(第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2017: 119-122.
- 10 黄远桂, 吴声伶. 临床脑电图学(第1版). 西安: 陕西科学技术出版社, 1984, 104.
- 11 大熊辉雄 著, 周锦华 译. 临床脑电图学(第5版). 北京: 清华大学出版社, 2005: 84.
- 12 Niedermeyer E, Silva FL. Electroencephalography, basic principles, clinical applications, and related fields. Lipincott Williams & wilkins 4th-edition. 1998, USA, 1998: 189-211, 149-151.
- 13 Blume WT. Atlas of pediatric electroencephalography, 1st-edition. Raven Press, New York, USA, 1982: 1.
- 14 Tyner FS, Knott JR, Brem WM. Fundamentals of EEG technology (Vol 1) Basic concepts and methods. Raven Press, New York, USA, 1983: 241.
- 15 冯应琨. 临床脑电图学(第1版). 北京: 人民卫生出版社, 1980: 58-59.
- 16 Henry H. Electroencephalograms of normal children. Monogr. Soc. Res child Dev. National Research council, Washington DC, USA, 1994: 77.
- 17 Brazier MAB, Finesinger JE. Characteristics of the normal electroencephalogram: a study of the occipital cortical potentials in 500 normal adults. J Clin Invest, 1994, 4: 201-211.

癫痫发作诱发因素的初步调查



曹咪^{1,2}, 邓艳春²

1. 西安医学院 研究生处(西安 710068)

2. 空军军医大学西京医院 神经内科(西安 710032)

【摘要】 目的 探讨癫痫发作与诱发因素之间的关系, 尽可能避免诱发因素、减少癫痫发作, 以提高患者的生活质量。方法 收集 2018 年 1 月—2019 年 1 月就诊于空军军医大学西京医院癫痫专科门诊确诊为癫痫的 604 例患者临床资料, 随访近 6 个月内癫痫发作的情况, 应用 χ^2 检验分析癫痫发作与诱发因素、诱发因素之间的关系。结果 在 604 例患者中近 6 个月内癫痫无发作 318 例 (52.6%), 有发作 286 例 (47.4%), 169 例 (59.1%) 癫痫发作患者至少有一种诱发因素。常见的诱发因素: 睡眠紊乱 123 例 (72.8%), 情绪变化 114 例 (67.5%), 服药不规律 87 例 (51.5%), 饮食相关 97 例 (57.4%), 月经与妊娠 33 例 (19.5%) 等。通过 χ^2 检验发现癫痫发作与年龄、性别差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但 Pearson 相关性分析发现不同的发作形式与诱发因素之间有统计学差异, 如在全面性发作中, 强直阵挛发作与睡眠不足有关 ($\chi^2=0.189$), 失神发作与愤怒 ($\chi^2=0.237$)、压力大 ($\chi^2=0.203$)、生活不规律 ($\chi^2=0.214$) 有关; 在局灶性发作中, 局灶运动发作与饮用咖啡因有关 ($\chi^2=0.145$), 局灶感觉发作与受凉 ($\chi^2=0.235$)、电子产品使用 ($\chi^2=0.153$)、饱腹 ($\chi^2=0.257$) 有关; 复杂部分发作与愤怒 ($\chi^2=0.229$)、应激 ($\chi^2=0.187$)、受凉 ($\chi^2=0.198$) 有关; 继发全面发作与漏服药物 ($\chi^2=0.231$)、睡眠不足 ($\chi^2=0.158$)、应激 ($\chi^2=0.161$)、受凉 ($\chi^2=0.263$)、饱腹 ($\chi^2=0.182$) 有关。在诱发因素中, 睡眠不足与愤怒 ($\chi^2=0.167$)、劳累 ($\chi^2=0.283$)、压力大 ($\chi^2=0.230$) 有关。结论 癫痫发作通常是由多种因素诱发的, 全面性发作与睡眠紊乱、情绪变化、压力大、生活不规律等相关, 局灶性发作与应激、情绪变化、睡眠紊乱、受凉、饱腹等相关。诱发因素相关性分析发现睡眠不足与愤怒、劳累、压力大有关。因此, 明确癫痫发作的诱发因素, 尽可能避免诱发因素、减少发作带来的危害, 有助于提高患者的生活质量。

【关键词】 癫痫发作; 诱发因素; 睡眠紊乱; 情绪变化; 服药不规律

Preliminary investigation on inducing factors of epileptic seizures

CAO Mi^{1,2}, DENG Yanchun²

1. Graduate Department, Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China

2. Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: DENG Yanchun, Email: yanchund@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore and clarify the relationship between epileptic seizure and inducing factors. Avoid inducing factors and reduce epileptic seizure, so as to improve the quality of life in patients with epilepsy. **Methods** Clinical data of 604 patients diagnosed with epilepsy in Xijing Hospital of Air Force Military Medical University from January 2018 to January 2019 were collected. The clinical data of patients with epilepsy were followed up 6 months. **Results** Among the 604 patients, 318 (52.6%) were seizure-free in the last 6 months, 286 (47.4%) had seizures. 169 (59.1%) had seizures with at least one inducing factor. Common inducing factors: 123 cases of sleep disorder (72.8%), 114 cases of emotion changes (67.5%), 87 cases of irregular medication (51.5%), 97 cases of diet related (57.4%), 33 cases of menstruation and pregnancy (19.5%), etc. Using the χ^2 test, seizures with age, gender differences had no statistical significance ($P > 0.05$), but seizure type was statistically different between inducing factors. In generalized seizures, tonic-clonic seizures associated with sleep deprivation ($\chi^2 = 0.189$), absence seizures and anger ($\chi^2 = 0.237$), pressure ($\chi^2 = 0.203$), irregular life ($\chi^2 = 0.214$). In the focal seizures, focal motor seizures was correlated with coffee consumption ($\chi^2=0.145$), focal sensory seizures with cold ($\chi^2=0.235$), electronic equipment use ($\chi^2 =0.153$), satiety ($\chi^2 =0.257$). Complex partial seizures was correlated with anger ($\chi^2 =0.229$), stress ($\chi^2 =0.187$), and cold ($\chi^2 =0.198$). The secondarily generalized seizures

DOI: 10.7507/2096-0247.20190044

基金项目: 国家自然科学基金(2017YFC0907702)

通信作者: 邓艳春, Email: yanchund@fmmu.edu.cn

was correlated with drug missing ($\chi^2=0.231$), sleep deprivation ($\chi^2=0.158$), stress ($\chi^2=0.161$), cold ($\chi^2=0.263$), satiety ($\chi^2=0.182$). Among the inducing factors, sleep deprivation was correlated with anger ($\chi^2=0.167$), fatigue ($\chi^2=0.283$), and stress ($\chi^2=0.230$). **Conclusions** Epileptic seizure were usually induced by a variety of factors. Generalized seizures were associated with sleep disorders, emotional changes, stress, irregular life, etc. While focal seizures were associated with stress, emotional changes, sleep disorders, cold, satiety, etc. An analysis of the triggers found that sleep deprivation was associated with anger, fatigue, and stress. Therefore, to clarify the inducing factors of epileptic seizure, avoid the inducing factors as much as possible, reduce the harm caused by seizures, and improve the quality of life of patients.

【Key words】 Epileptic seizure; Inducing factors; Sleep disorders; Emotion changes; Irregular medication

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。约70%的患者通过治疗,症状可以得到良好控制^[1]。癫痫发作通常是有多种因素诱发的,如情绪变化、应激、服药不规律、睡眠紊乱、疲劳、压力大、月经周期等^[2-5]。目前,关于癫痫发作形式与诱发因素之间关系的研究较少。在精准医学的快速发展下,明确癫痫发作诱因和不同发作形式之间的关系能够更精准的指导医师、患者及监护人,尽可能避免诱发因素并改变生活方式,以减少癫痫发作,降低发作带来的危害,提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2018年1月—2019年1月于空军军医大学西京医院癫痫专科门诊确诊为癫痫604例患者,进行为期1年的门诊随访并回顾性分析临床资料。入组标准:①根据国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫诊断指南^[1]明确诊断为癫痫;②病史>1年;③能够遵医嘱服用药物;④能够接受长期随访。排除标准:①患者本人及监护人不愿意参加研究的;②患者本人及监护人不能配合完成调查信息的;③中途退出研究者。

1.2 研究方法

在近6个月内有癫痫发作的286例患者中,169例(59.1%)至少有一种诱发因素,对这169例患者的临床资料进行分析,根据患者性别、年龄、发作的形式、发作的诱发因素进行分类,通过向专家咨询及文献检索等方法,设计并完善调查问卷,分析癫痫发作形式与诱发因素,以及诱发因素之间的关系。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 18.0对数据进行分析。计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson相关性检验,以 P 值<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

癫痫发作有诱发因素的患者共169例,其中男94例(55.6%),女75例(44.4%);起病年龄(22±11.3)岁。根据发作形式分为:①全面性发作:强直阵挛发作66例(39.1%)、失神发作61例(36.1%)、失张力发作28例(16.6%);②局灶性发作:局灶运动发作22例(13.0%)、局灶感觉发作16例(9.5%)、复杂部发作分27例(16.0%)、继发全面发作17例(10.1%)。常见的诱发因素:睡眠紊乱123例(72.8%),情绪变化114例(67.5%),服药不规律87例(51.5%),其中漏服药物47例(27.8%)。见表1。

2.1 癫痫发作的形式与诱发因素的关系

对有诱发因素的癫痫发作患者,进行不同发作形式与诱发因素之间的 χ^2 检验,发作形式与诱发因素之间的有关关系如下:

2.1.1 全面性发作 强直阵挛发作与睡眠不足有关($P=0.014$);失神发作与愤怒($P=0.002$),压力大($P=0.008$),生活不规律($P=0.005$)有关。见表2。

2.1.2 局灶性发作 局灶运动发作与应激($P=0.051$),饮用咖啡因有关($P=0.06$);局灶感觉发作与受凉($P=0.002$),电子产品使用($P=0.047$),饱腹($P=0.001$)有关;复杂部分性发作与漏服药物($P<0.001$),愤怒($P=0.003$),应激($P=0.015$),受凉($P=0.01$)有关;继发全面发作与漏服药物($P=0.002$),睡眠不足($P=0.04$),应激($P=0.037$),受凉($P=0.001$),饱腹($P=0.018$)有关。见表3。

2.2 不同诱发因素之间的关系

为明确不同诱发因素之间的关系,进行诱发因素之间的相关性分析发现,睡眠不足与压力大、劳累、愤怒有关。见表4。

3 讨论

研究收集的604例患者中癫痫无发作318例(52.6%),有癫痫发作286例(47.4%);而在有癫痫

发作组中 169 例 (59.1%) 至少有一种诱发因素。常见的诱发因素：睡眠紊乱 123 例 (72.8%)、情绪变化 114 例 (67.5%)、服药不规律 87 例 (51.5%)、饮食相关 97 例 (57.4%)、月经与妊娠 33 例 (19.5%) 等。癫痫发作是指脑神经元异常过度、同步化放电活动所造成的一过性临床表现^[1]。癫痫发作具有不

表 1 169 例患者的基本信息 (例, %)
Tab.1 Basic information of 169 patients (case,%)

| 项目 Item | 数值 Data |
|---|------------|
| 性别 Gender | |
| 男 Male | 94 (55.6%) |
| 女 Female | 75 (44.4%) |
| 年龄 (岁) Age (Year) | 22±11.3 |
| 发作形式 (例, %) Seizure types(case,%) | |
| 全面性发作 Generalized seizures | |
| 强直阵挛发作 Tonic-clonic seizures | 66 (39.1) |
| 失神发作 Absence seizures | 61 (36.1) |
| 失张力发作 Atonic seizures | 28 (16.6) |
| 局灶性发作 Focal seizures | |
| 局灶运动发作 Focal motor seizures | 22 (13.0) |
| 局灶感觉发作 Focal sensory seizures | 16 (9.5) |
| 复杂部分发作 Complex partial seizures | 27 (16.0) |
| 继发全面发作 Secondarily generalized seizures | 17 (10.1) |
| 诱发因素 Inducing factors | |
| 服药不规律 Irregular medication | 87 (51.5) |
| 情绪变化 Emotional changes | 114 (67.5) |
| 睡眠紊乱 Sleep deprivation | 123 (72.8) |
| 月经与妊娠 Menstruation and pregnancy | 33 (19.5) |
| 饮食相关 Diet related | 97 (57.4) |
| 季节变化 Seasonal variations | 27 (16.0) |

注：① 服药不规律包括：a. 私自减药：指未按医嘱服药，减少每次服用的剂量和/或减少服用的次数，有癫痫发作；b. 私自停药：指未服药时间>72 h，有癫痫发作；c. 漏服：指未按医嘱服药，因各种原因漏服药物，导致癫痫发作；d. 增服：指超过医嘱剂量服药；e. 其他：指其他药物使用史，例如喹诺酮类（左氧氟沙星、莫西沙星等）、头孢类抗生素等的使用；② 情绪变化包括：a. 愉快；b. 愤怒；c. 忧伤；d. 思念；e. 悲哀；f. 惊奇；g. 恐惧；③ 睡眠紊乱包括：a. 失眠：指入睡潜伏期>30 min，整夜觉醒≥2次，总睡眠时间<6.5 h，日间功能障碍；b. 睡眠不足：指成人睡眠时间<6 h，儿童<8 h；c. 熬夜：指晚上 12:00 以后睡觉；④ 月经与妊娠包括：a. 月经前：指来月经来的第 1 d 的前 3 d；月经中：指从月经来到结束；月经后：指月经结束后的 7 d；b. 妊娠：指从受精卵到胎儿的娩出；c. 其他：如流产等；⑤ 饮食相关，包括：饥饿、饱腹、酒精、咖啡、可乐、浓茶等；⑥ 节气变化：指二十四节气的变化，如立春、雨水等；天气变化：指气温骤然升高或下降

表 2 全面性发作与诱发因素之间的关系
Tab.2 The relationship between generalized seizures and inducing factors

| | | 愤怒 Anger | 睡眠不足 Sleep deprivation | 压力大 Stress | 生活不规律 Irregular life |
|---------------------------------|-------------------------|-------------|---------------------------|---------------|-------------------------|
| 强直阵挛发作 Tonic-clonic seizures | Pearson 相关性 显著性 (双侧) | 0.025 | 0.189 | 0.026 | 0.039 |
| 失神发作 Absence seizures | Pearson 相关性 显著性 (双侧) | 0.237 | 0.107 | 0.203 | 0.214 |
| | | 0.002* | 0.167 | 0.008* | 0.005* |

*: P<0.05

表 3 局灶性发作与诱发因素之间的关系

Tab.3 The relationship between focal seizures and inducing factors

| | | 漏服 Drug missing | 愤怒 Anger | 睡眠不足 Sleep deprivation | 应激 Pressure | 受凉 Cold | 电子产品 Electronic use | 饱腹 Satiety | 咖啡 Coffee |
|---|-------------|--------------------|-------------|---------------------------|----------------|------------|------------------------|---------------|--------------|
| 局灶运动发作 Focal motor seizures | Pearson 相关性 | 0.113 | 0.059 | 0.004 | 0.150 | 0.103 | 0.037 | 0.022 | 0.145 |
| | 显著性(双侧) | 0.143 | 0.447 | 0.959 | 0.051* | 0.182 | 0.629 | 0.781 | 0.060# |
| 局灶感觉发作 Focal sensory seizures | Pearson 相关性 | 0.025 | 0.031 | 0.015 | 0.094 | 0.235 | 0.153 | 0.257 | 0.042 |
| | 显著性(双侧) | 0.749 | 0.690 | 0.844 | 0.226 | 0.002* | 0.047* | 0.001* | 0.586 |
| 复杂部分发作 Complex partial seizures | Pearson 相关性 | 0.270 | 0.229 | 0.006 | 0.187 | 0.198 | 0.037 | 0.14 | 0.008 |
| | 显著性(双侧) | 0.001* | 0.003* | 0.938 | 0.015* | 0.01* | 0.637 | 0.069# | 0.921 |
| 继发全面发作 Secondarily generalized Seizures | Pearson 相关性 | 0.231 | 0.128 | 0.158 | 0.161 | 0.263 | 0.140 | 0.182 | 0.033 |
| | 显著性(双侧) | 0.002# | 0.098# | 0.040* | 0.037* | 0.001* | 0.070# | 0.018* | 0.670* |

*: P<0.05; #: P<0.1

表 4 诱发因素之间的关系

Tab.4 The relationship between inducing factors

| | | 漏服药物 Drug missing | 愤怒 Anger | 睡眠不足 Sleep deprivation | 应激 Pressure | 劳累 Tired | 压力大 Stress |
|---------------------------|-------------|----------------------|-------------|---------------------------|----------------|-------------|---------------|
| 漏服药物 Drug missing | Pearson 相关性 | | 0.180 | 0.014 | 0.138 | 0.043 | 0.129 |
| | 显著性(双侧) | | 0.019* | 0.854 | 0.074# | 0.576 | 0.094# |
| 睡眠不足 Sleep deprivation | Pearson 相关性 | 0.014 | 0.167 | | 0.001 | 0.283 | 0.230 |
| | 显著性(双侧) | 0.854 | 0.030* | | 0.996 | 0.001* | 0.003* |

*: P<0.05; #: P<0.1

可预知性,且发作通常是多种因素的结果,癫痫发作的常见诱发因素有:情绪变化、睡眠紊乱、漏服药物等。在本研究中癫痫发作与年龄、性别无明显差异,与尹延肖等报道一致^[2]。

通过分析发现,睡眠不足与全面强直阵挛发作和继发全面发作有关。发生机制可能与脑干网状上行激活系统活动减弱有关。Samsonsen 等^[6]在一项前瞻性研究中,对 144 例患者进行随访后分析发现,癫痫发作的诱发因素中睡眠不足是癫痫发作的独立性危险因素。有文献指出癫痫发作及间期痫样放电与睡眠周期中的非快速眼动期(NREM)有关,尤其是 II 期多见,其次是 I 期;快速动眼期则可抑制全面性发作^[7-9]。这可能与(NREM)的 I 期及 II 期脑干网状上行激活系统活动减弱有关。也有学者认为是丘脑非特异性核团引起的大脑同步化机制,在 NREM 睡眠期占主导作用,癫痫活动易在此期被活化并产生泛化,而杨景晖^[10]指出这对全面性发作和部分性发作、继发全面性发作的影响较为显著。

Lunardi 等^[11]对 71 例颞叶内侧癫痫的患者进行诱发因素的调查发现,84.5% 患者的癫痫发作至少

有一种诱发因素,其中以过度担忧(73.2%)、焦虑(66.2%)、愤怒(53.5%)等最常见。情绪骤然变化,如愤怒、激动等,也对癫痫发作有影响。van Campen 等^[12]指出交感神经的兴奋性增高,而副交感神经被抑制,使机体处于“自我保护”状态。而颞叶癫痫患者临床表现以复杂部分性发作为主,因为愤怒等情绪导致大脑边缘系统及内侧前额叶皮质的兴奋性增高、异常放电的阈值降低,致癫痫发作。同时压力大、愤怒时,机体自主神经功能紊乱,也可导致大脑异常放电的阈值降低。胡薇薇等^[13]的研究数据显示,多巴胺的一过性减少可致失神发作增加。在应激和压力变化状态下,体内多巴胺会减少,诱发癫痫的发作。对于饱腹的患者,由于血液在胃肠道滞留,导致大脑相对缺血、缺氧,可诱导癫痫发作。失神发作及复杂部分性发作与愤怒、压力大等诱发因素关系更为紧密^[14]。

咖啡因,如咖啡、可乐、茶等,可阻断肾上腺素 α1 和 α2 受体的中枢兴奋作用,但肾上腺素有促进癫痫终止的作用,使得神经元被反复点燃,肢体肌张力发生改变,如减低的失张力或增加抖动等^[13]。方筱静等^[15]通过大鼠模型发现,随着血液中咖啡因

浓度的增加,抗癫痫药物(AEDs)的血药浓度降低,尤其是经典AEDs(如苯巴比妥),此外托吡酯、加巴喷丁等新型AEDs也会受影响,但对丙戊酸钠影响不明显。这与本研究中失张力、运动性发作与可乐、咖啡等咖啡因类诱发因素的结果相同。

本研究尚存在局限性:首先,随访的数据结果易受到患者的主观影响,应仔细甄别、慎重采纳;其次,多种诱发因素无法定量描述,如饮用咖啡因类次数、量及浓度的记录,睡眠不足的具体时间等。今后仍需要设计严密的多中心、大样本、前瞻性研究,以明确诱发因素与癫痫发作的关系。

癫痫是常见的慢性病,癫痫发作给患者带来身心危害,而癫痫发作通常是由各种因素诱发的,如:睡眠紊乱、情绪变化、服药不规律、应激、压力大、饱腹、饮用咖啡因等^[2]。本研究发现癫痫的发作形式与诱发因素有一定的关联,其中全面性发作中的强直阵挛性发作与睡眠不足有关,失神发作与情绪中的愤怒、压力大有关,失张力发作与饮用咖啡因有关;局灶性发作中局灶运动发作与应激、饮用咖啡因有关,局灶感觉发作与电子产品、饱腹有关;复杂部分性发作与漏服药物、愤怒、应激有关;继发全面发作与漏服药物、睡眠不足、应激、饱腹有关。在各诱发因素之间,睡眠不足与压力大、愤怒有关。尽可能避免以上诱发因素的同时暴露,能够降低癫痫的发作概率。癫痫发作与生活事件有着密不可分的关系,健康的生活方式对于癫痫的预后有着很大的帮助。在生活上尽可能避免诱发因素、减少癫痫的发作,以提高患者的生活质量。

参考文献

- 1 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,2015,2:1-5.
- 2 尹延肖,余年,狄晴.癫痫发作诱发因素的研究现状.癫痫杂志,2017,3(4):310-314.
- 3 Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, *et al.* Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav*, 2015, 6(1): 85-89.
- 4 Sperling MR, Schilling CA, Glosser D, *et al.* Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure*, 2008, 17: 302-307.
- 5 Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, *et al.* Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure*, 2013, 22: 743-747.
- 6 Samsonsen C, Sand T, Brøthen G, *et al.* The impact of sleep loss on the facilitation of seizures: a prospective case-crossover study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 260-266.
- 7 李冬青,杨健.儿童睡眠与癫痫.世界睡眠与医学杂志,2015,2(5):302-307.
- 8 孙红斌,冯芹,范真,等.睡眠与癫痫关系的研究进展.临床神经病学杂志,2016,9(4):308-310.
- 9 孙彩霞,孙美珍,刘丹丹,等.睡眠与癫痫.中华脑科疾病与康复杂志,2016,6(3):181-183.
- 10 杨景晖,汤春晖.儿童特发性癫痫与睡眠的相关性研究.现代预防医学,2012,39(11):2713-2714.
- 11 Lunardi Mdos S, Sukys-Claudino L, Guarnieri R. Seizure precipitants and inhibiting factors in mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Sci*, 2011, 308(1-2): 21-24.
- 12 van Campen JS, Jansen FE, de Graan PN, *et al.* Earlylife stress in epilepsy: a seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. *Epilepsy Behav*, 2014, 38: 160-171.
- 13 胡薇薇,陈忠.应激在癫痫发病中的作用.国外医学(神经病学神经外科学分册),2003,30(4):312-313.
- 14 冯瑞华.小儿癫痫发作与睡眠和饮食的相关性研究.世界睡眠医学杂志,2018,5(7):858-860.
- 15 方筱静,王薇薇,吴逊.酒、咖啡、烟对癫痫的影响.医学研究杂志,2016,45(1):184-186.

• 论 著 •

中国西部地区成人癫痫共患病现状及影响因素

何琴¹, 张琛启¹, 孙红斌²

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】 目的 研究中国西部地区成年人癫痫常见共患病现状,分析其相关危险因素。方法 收集2017年4月—2018年3月就诊于四川省人民医院神经内科癫痫中心的199例癫痫患者,采用中文版广泛焦虑量表、癫痫抑郁量表、匹兹堡睡眠质量指数量表和Epworth嗜睡量表等进行评估。采用Logistic回归分析癫痫共患病的相关危险因素。结果 199例成人癫痫患者中28.1%共患焦虑,17.1%共患抑郁,33.2%共患睡眠障碍,2.5%共患偏头痛。140例患者单药治疗,包括卡马西平(CBZ)15例、拉莫三嗪(LTG)20例、左乙拉西坦(LEV)26例、托吡酯(TPM)31例、奥卡西平(OXC)25例、丙戊酸钠(VPA)23例。单药治疗的癫痫患者Logistic回归分析显示:发作频率 ≥ 1 次/月、LEV、TPM、睡眠障碍是癫痫共患焦虑的独立危险因素($P < 0.05$);无业、近3个月有临床发作、睡眠障碍是共患抑郁的独立危险因素($P < 0.05$);焦虑、抑郁、白天嗜睡、CBZ、LTG是共患睡眠障碍的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 焦虑、抑郁、睡眠障碍是中国西部地区成人癫痫患者常见的共患病。对存在情感障碍及睡眠障碍的患者,早期识别和积极干预癫痫共患病,对改善患者生活质量及预后可能具有重要意义。LEV、TPM单药治疗的患者发生焦虑的风险高于其他药物,LTG、CBZ单药治疗的患者更容易共患睡眠障碍。

【关键词】 癫痫; 共患病; 抑郁; 焦虑; 睡眠障碍

Present situation and risk factors of comorbidity in adult epilepsy patients in West China

HE Qin¹, ZHANG Chenqi¹, SUN Hongbin²

1. Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

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

【Abstract】 Objective To explore the status of common comorbidities in adult epilepsy patients in western China, and to explore the related risk factors. **Methods** The Chinese version of Generalized Anxiety Disorder (GAD)-7, neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) scales, pittsburgh sleep quality index scale (PSQI) and epworth sleepiness scale (ESS) were used to evaluate the 199 epilepsy patients between April 2017 and March 2018 in the Epilepsy Center of Neurology Department of Sichuan People's Hospital. Logistic regression analysis was performed on the risk factors of epilepsy comorbidity. **Results** In the 199 adult epilepsy patients, 28.1% had anxiety, 17.1% had depression, 33.2% had sleep disorder, and 2.5% had migraine. 140 patients received monotherapy, including 15 patients with carbamazepine (CBZ), 20 patients with lamotrigine (LTG), 26 patients with levetiracetam (LEV), 31 patients with topiramate (TPM), 25 patients with oxcarbazepine (OXC), and 23 patients with Valproate (VPA). Multivariate logistic regression analysis of epilepsy patients treated with monotherapy showed that seizure occurring more than once a month, LEV, TPM, sleep disorders were independent risk factors for anxiety in patients with epilepsy ($P < 0.05$). Unemployment, seizure occurrence in the last three months, sleep disorders were independent risk factors for comorbid depression ($P < 0.05$). Anxiety, depression, daytime sleepiness, CBZ, LTG were independent risk factors for comorbid sleep disorders ($P < 0.05$). **Conclusions** Anxiety, depression and sleep disorder are common comorbidities in adults with epilepsy in west China. For patients with affective disorder and sleep disorder, early identification and intervention may be important

DOI: 10.7507/2096-0247.20190045

通信作者: 孙红斌, Email: shb1369@aliyun.com



to improve the quality of life and prognosis of patients. In addition, patients treated with LEV or TPM monotherapy had a higher risk of anxiety than other drugs. Patients with LTG and CBZ monotherapy are more likely to comorbid sleep disorders.

【Key words】 Epilepsy; Depression; Anxiety; Sleep disorder;

癫痫是脑部神经元异常同步化放电引起的反复发作的神经系统慢性疾病。癫痫的反复发作、长期药物治疗、病耻感等会对患者造成不同程度的社会心理影响。共患病是指患者同时患有非因果关联的两种及两种以上疾病,分别达到各自疾病的诊断标准。癫痫患者常见共患疾病包括神经系统疾病、精神疾病及躯体疾病^[1]。埃塞俄比亚一项流行病学研究显示癫痫伴随精神疾病的发生率为44%~63%^[2]。成年癫痫患者中睡眠障碍的发病率约36%~74.4%,其中失眠严重程度指数 ≥ 15 ,约占28.9%~51%^[3]。Prisnie等^[4]研究表明,癫痫患者比任何一种神经系统疾病(除脑卒中外)更容易共患焦虑、抑郁等情感障碍,其心理健康评分以及健康生活质量也明显低于其他疾病。

癫痫共患病是近年癫痫领域研究的热点之一,其中较为常见的是情感障碍与睡眠障碍。目前,国内(特别是中国西部地区)癫痫患者共患焦虑、抑郁、睡眠障碍的研究相对缺乏。本研究采用中文版广泛焦虑量表(the Chinese version of generalized anxiety disorder-7, GAD-7)、癫痫抑郁量表(Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E)、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index scale, PSQI)和Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)等,对199例癫痫患者进行研究,旨在了解中国西部地区成人癫痫患者共患病的发生率及相关影响的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 研究对象 采用横断面研究方法,对2017年4月—2018年3月在四川省人民医院癫痫中心就诊的中国西部地区癫痫患者进行登记。

1.1.2 入组标准 ① 诊断和发作类型分类符合2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫定义及分类标准;② 所有患者均已开始抗癫痫药物(AEDs)治疗;③ 年龄16~80岁;④ MMSE评分 ≥ 27 分,智力足以理解及完成调查量表;⑤ 已完成常规脑电图(EEG)或视频脑电图(VEEG)、头颅核磁共振(MRI)检查;⑥ 患者知情同意,愿意参与本研究。

1.1.3 排除标准 ① 合并其他系统严重器质性疾病;② 存在认知及语言功能损害;③ 既往1年内曾使用抗焦虑、抑郁及除AEDs之外的其他镇静类药物;④ 酗酒及药物滥用者;⑤ 有精神病史者(如双相情感障碍、精神分裂症);⑥ 神经系统进行性变性疾病;⑦ 非中国西部地区癫痫患者。

1.2 方法

1.2.1 癫痫患者的资料收集 采用问卷方式对每例入选的患者进行访谈。访谈前需对研究方法做讲解说明,访谈过程中对研究对象有疑问的部分予以解答,完成后由医师回顾检查以保障量表完成质量,对所有在初筛阶段认为量表肯定或可疑的患者须再次面见访谈,并详细追问病史,重新填写问卷,并与首次访谈结果进行对照,符合率 $\geq 80\%$ 纳入,否则排除。对完成访谈患者的数据进行二次录入。收集以下变量,包括年龄、性别、职业、居住地、吸烟、鼾症、病因、发作类型、发作频率、AEDs种类、近3个月发作情况、焦虑、抑郁、睡眠障碍、偏头痛等。

1.2.2 测评量表及评分标准 ① GAD-7中文版^[5]:采用0~3分4级评分法,0分为“根本没有”,1分为“有些天”,2分为“超过一半时间”,3分为“几乎每一天”。总分范围为0~21分,总分 >6 分判别为共病焦虑^[6];② NDDI-E中文版^[7]:采用1~4分4级评分法,1分为“从不”,2分为“很少”,3分为“有时”,4分为“总是或经常”。总分范围为6~24分,总分 >12 分判别为共病抑郁^[8];③ PSQI:该量表由Buysse等于1989年编制^[9],该量表是用来评定受试者近1个月来睡眠质量情况,量表分为7个条目,包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能障碍,PSQI总分 >7 分为睡眠障碍, ≤ 7 分为睡眠较差;④ ESS量表由Johns编制,由彭莉莉引进,并证实中文版的ESS量表具有良好的效度和信度,总分 ≥ 10 分被判别为存在白天嗜睡^[10]。

1.2.3 偏头痛的诊断标准 按照国际头痛协会(IHS)的标准进行诊断并分型,主要包括有先兆的偏头痛及无先兆偏头痛^[11]。

1.3 统计学方法

所获原始数据全部输入计算机,采用SPSS22.0

软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差表示,计数资料采用例数(百分比)。对收集的各项资料进行单因素分析,分类变量的组间比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。将焦虑、抑郁、睡眠障碍分别设为因变量,采用二分类非条件 Logistic 回归模型探究影响焦虑、抑郁、睡眠障碍的相关危险因素,将单因素分析筛选出的有统计学差异的变量进入回归分析。以 P 值 <0.05 为有差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学资料及临床特征

本研究严格按照纳入和排除标准,共向 199 例患者发放了调查问卷,收回 199 份,合格 199 份。男 106 例(53.3%),女 93 例(46.7%)。年龄 16~73 岁,平均(35.23±12.70)岁。病程 0.2~47 年,平均(19.44±12.16)年。城市 137 例(68.8%),农村 62 例(31.2%)。患者分别来自四川(105 例)、重庆(32 例)、云南(23 例)、贵州(10 例)、新疆(7 例)、西藏(14 例)、陕西(5 例)、甘肃(3 例)等中国西部 8 个省市。详见表 1。

199 例患者中 56 例(28.1%)共患焦虑,34 例(17.1%)共患抑郁,66 例(33.2%)共患睡眠障碍,5 例(2.5%)伴发偏头痛。其中 27 例合并两种共病(13.6%),主要为焦虑伴睡眠障碍;17 例(8.5%)同时合并三种以上共病,主要为焦虑、抑郁和睡眠障碍,见图 1。

2.2 癫痫患者临床特征与共患病的单因素分析

发作频率 ≥ 1 次/月($\chi^2=20.24$)、近 3 个月有发作($\chi^2=37.18$)、白天嗜睡($\chi^2=11.27$)、抑郁($\chi^2=19.09$)和睡眠障碍($\chi^2=20.21$)是共患焦虑的危险因素($P<0.05$)。职业($\chi^2=17.82$)、近 3 个月有临床发作($\chi^2=9.58$)、焦虑($\chi^2=19.09$)、睡眠障碍($\chi^2=15.13$)是抑郁的危险因素($P<0.05$)。近 3 个月有发作($\chi^2=14.77$)、白天嗜睡($\chi^2=10.79$)、焦虑($\chi^2=20.21$)、抑郁($\chi^2=15.13$)是共患睡眠障碍的危险因素($P<0.05$)。

2.3 癫痫患者临床特征与共患病的多因素分析

结果表明发作频率 ≥ 1 次/月、局灶性进展为双侧强直阵挛、全面性发作、抑郁和睡眠障碍是患者共患焦虑的独立危险因素($P<0.05$);无业、近 3 个月有发作是导致患者共患抑郁的独立危险因素($P<0.05$);白天嗜睡、焦虑、抑郁是导致患者共患睡眠障碍的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2、3、4。

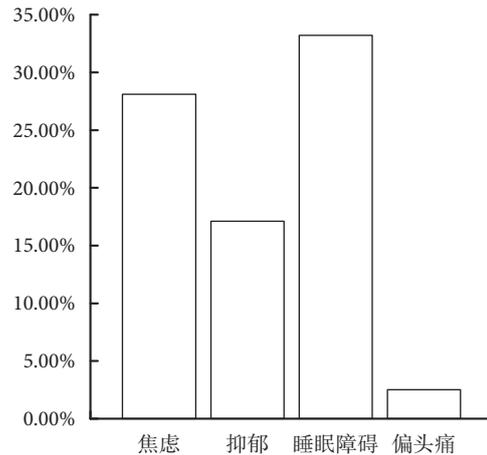


图 1 癫痫共病分布图

Fig.1 Composition of epilepsy comorbidity

2.4 单药治疗的成人癫痫患者的 Logistic 回归分析

本组有 140 例癫痫患者为单药治疗,根据不同 AEDs 种类分组,包括 CBZ、LEV、LTG、TPM、OXC 及 VPA 组。发作频率 ≥ 1 次/月、睡眠障碍、服用 LEV、TPM 是导致单药治疗的癫痫患者共患焦虑的独立危险因素($P<0.05$);服用 CBZ、LTG、白天嗜睡、焦虑、抑郁是单药治疗的癫痫患者共患睡眠障碍的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5、6。

3 讨论

癫痫共患病是目前癫痫研究领域的热点之一,情感、行为和认知因素被认为是健康的基本要素^[12],癫痫的治疗不仅局限于对发作的控制,更注重患者身心健康的全面改善。因此,对于癫痫共病的研究不仅具有理论意义,也可为改善癫痫共病患者的生活质量及治疗提供参考。

成人癫痫患者伴焦虑的患病率约为 11.0%~39.4%,各研究报道患病率差异较大,其结果取决于调查对象、样本量及采用的诊断评分标准等^[13]。Macedo 等研究报道癫痫共患焦虑、抑郁睡眠障碍的患病率不尽一致,共患焦虑者 11%~50%,抑郁 20%~60%,睡眠障碍 36%~74.4%,癫痫患者中共病发生率明显高于普通人群^[3,14-16]。本组资料中 28.1% 患者共患焦虑,17.1% 共患抑郁。Wang HJ 等^[17]研究报道中国西部农村地区惊厥性癫痫患者中有 33.4% 共患焦虑,52.6% 共患抑郁。可能由于农村地区偏远地区经济和教育水平较低。大量研究表明受教育程度较低的人更容易患焦虑症和抑郁症^[18],而本研究调查对象多来自于城市地区,且受教育程度相对较高,故共病发生率相对较低。

一项基于癫痫发作频率的人口统计学研究发

现, 发作控制差的患者通常年龄较小, 其罹患抑郁的可能性较大, 生活质量也较低^[19]。Kimiskidis 等^[12,20]研究同样发现, 频繁发作是共患焦虑、抑郁的危险因素。Kwon 等^[21]研究也发现癫痫不能控制、控制不完全的患者比控制较好的患者组共患焦虑、抑郁的发生率更高, 这与我们的研究结果基本一致。西藏地区一项研究表明, 发作频率>2次/月的癫痫患者共患抑郁伴焦虑的可能性是发作频率≤2次/月患者的4.8倍^[22]。本研究结果显示发作频率≥1次/月的患者共患焦虑的发生率较高, 近3个月有临床发作的患者更易共患抑郁, 频繁的癫痫发作可能会增加患者对下一次可能发作的担忧。不同发作类型导致患者共患焦虑、抑郁障碍的风险可能不同。本

研究结果显示局灶性发作进展为双侧强直阵挛、全面性发作共患焦虑的发生率更高。由于局灶性发作进展为双侧强直阵挛和全面性发作的患者其临床发作的形式对生活影响更大, 患者对疾病发作存在着强烈的恐惧。可能也与发作本身带来的痛苦有关, 也可能害怕发作被他人发现感到羞耻而担心, 容易共患焦虑症。多因素分析提示共患抑郁和睡眠障碍是导致癫痫患者伴发焦虑的独立危险因素。无业是成人癫痫患者共患抑郁的独立危险因素。由于中国西部地区农村人口比例相对较高, 文化教育普及和受教育程度较沿海发达地区相对落后, 对癫痫的认识相对缺乏、社会的歧视^[23], 导致患者就业可能性下降, 产生较大心理负担, 易伴发焦

表 1 199例癫痫患者的人口学资料及临床特征

Tab.1 Demographic data and clinical characteristics of 199 epilepsy patients

| 因素 Factor | n(%) |
|--|------------|
| 性别 Gender | |
| 男 Male | 106 (53.3) |
| 女 Female | 93 (46.7) |
| 发作频率 Frequency of seizures | |
| <1次/月 <1 time/month | 130 (65.3) |
| ≥1次/月 ≥1 time/month | 69 (34.7) |
| 近3个月发作 The onset in the last 3 months | |
| 无发作 Seizures free | 116 (58.3) |
| 有发作 Seizures with | 83 (41.7) |
| AEDs种类 AEDs types | |
| 1种 Monotherapy | 140 (70.4) |
| ≥2种 ≥2 types | 59 (29.6) |
| 发作类型 Seizures types | |
| 局灶性伴知觉保留 Focal seizure with preserved awareness | 13 (6.5) |
| 局灶性伴知觉障碍 Focal seizure with impaired awareness | 58 (29.1) |
| 局灶性进展为双侧强直阵挛 Focal to bilateral tonic-clonic seizure | 25 (12.6) |
| 全面性发作 Generalized seizures | 94 (47.3) |
| 无法分类的发作 Unclassified seizure | 9 (4.5) |
| 职业 Occupation | |
| 脑力劳动或学生 Intellectual work or students | 119 (59.8) |
| 体力劳动 Manual labour | 39 (19.6) |
| 无业 Unemployed | 41 (20.6) |
| 鼾症 Snoring | |
| 无 Don't snore | 100 (50.3) |
| ≤4次/周 ≤4 times/month | 49 (24.6) |
| >4次/周 >4 times/month | 50 (25.1) |

虑或抑郁障碍。Wang 和 Zis 等^[24, 25]研究均显示未婚、女性患者更易伴发焦虑、抑郁障碍。

多因素分析提示白天嗜睡、合并焦虑、抑郁是导致患者伴发睡眠障碍的独立危险因素。Pereira 等研究认为癫痫患者宏观和微观睡眠结构都可能变化,如睡眠延迟增加、睡眠效率降低、快速动眼期睡眠减少、睡眠中断、白天嗜睡和睡眠质量差^[26]。Xu 和 Moser 等^[27, 28]研究均发现伴发焦虑和抑郁的癫痫患者较不伴精神障碍者更易出现睡眠障碍。一项基于正常青少年人群的研究表明,睡眠不足(<6h/晚)可导致患抑郁症的风险增加 8 倍^[29]。目前发作类型对癫痫患者睡眠质量影响的各项研究结论不一致,其对睡眠的影响也尚不明确^[30]。

在对 140 例单药治疗的癫痫患者出行分析发现

LEV、TPM 与癫痫患者共患焦虑明显相关。Park 等研究表明,癫痫患者停用 LEV 的主要原因是由于精神病学和行为副作用 (Psychiatry and behavioral side effects, PBSEs) 所致,约 10%~24% 的患者服用 LEV 后出现了 PBSEs^[31, 32]。易怒是 LEV 使用中报道的最为常见的精神和行为不良反应,且其发生率与不同 LEV 剂量相关^[33, 34]。据报道,在使用 LEV 的癫痫患者中,约 3% 出现了抑郁、焦虑和情绪倾向等不良反应^[35]。Nickel、Carpenter 等的研究表明 TPM 对单相或双相抑郁症有效^[36, 37]。Hussain MZ 等研究认为尽管目前相关机制不明,TPM 作为情绪稳定剂,可有效地治疗双相性抑郁症^[38]。2002 年 Mosby 药物手册统计 TPM 治疗时抑郁的发生率为 13%^[39]。Drane 等研究显示服用 TPM 600 mg/d 的患者抑郁

表 2 199 例成人癫痫患者共患焦虑的多因素 Logistic 回归分析

Tab.2 Multivariate logistic regression analysis of comorbid anxiety in 199 adult patients with epilepsy

| 因素 Factor | χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|---|------------|---------|-------|---------------|
| 发作频率 ≥ 1 次/月 Seizure frequency ≥ 1 time/month | 17.016 | <0.001* | 4.949 | 2.315, 10.580 |
| 发作类型 Seizures types | 9.009 | 0.061 | | |
| 局灶性发作伴知觉障碍 Focal seizure with impaired awareness | 1.291 | 0.256 | 3.079 | 0.442, 21.433 |
| 局灶性进展为双侧强直阵挛 Focal to bilateral tonic-clonic seizure | 3.979 | 0.046* | 8.511 | 1.038, 69.780 |
| 全面性发作 Generalized seizure | 4.371 | 0.037* | 7.757 | 1.137, 52.930 |
| 不能分类的发作 Unclassified seizure | 0.016 | 0.900 | 1.222 | 0.054, 27.476 |
| 抑郁 Depression | 8.489 | 0.004* | 3.858 | 1.556, 9.566 |
| 睡眠障碍 Sleep disorder | 12.376 | <0.001* | 3.931 | 1.834, 8.429 |

*P<0.05

表 3 199 例成人癫痫患者共患抑郁的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of comorbid depression in 199 adult patients with epilepsy

| 因素 Factor | χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|---|------------|---------|--------|---------------|
| 职业 Occupation | 9.032 | 0.011 | | |
| 体力劳动 Manual labour | 1.338 | 0.247 | 1.838 | 0.655, 5.152 |
| 无业 Unemployed | 8.991 | 0.003* | 4.877 | 1.731, 13.739 |
| 近 3 个月有发作 Seizure occurrence in the last three months | 22.110 | <0.001* | 13.798 | 4.504, 42.271 |

*P<0.05

表 4 199 例成人癫痫患者共患睡眠障碍的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of comorbid sleep disorders in 199 adult patients with epilepsy

| 因素 Factor | χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|-------------------------|------------|--------|-------|--------------|
| 白天嗜睡 Daytime sleepiness | 5.269 | 0.022* | 2.260 | 1.127, 4.534 |
| 焦虑 Anxiety | 8.818 | 0.003* | 2.906 | 1.437, 5.875 |
| 抑郁 Depression | 6.622 | 0.010* | 2.982 | 1.297, 6.854 |

*P<0.05

表 5 140 例单药治疗癫痫患者共患焦虑的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of comorbid anxiety in 140 patients with epilepsy treated with monotherapy

| 因素 Factor | n | χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|---|----|------------|---------|--------|----------------|
| 发作频率 ≥ 1 次/月 Seizure frequency ≥ 1 time/month | | 9.095 | 0.003* | 4.243 | 1.659, 10.854 |
| AEDs | | 18.387 | 0.002 | | |
| CBE | 15 | | | | |
| LEV | 26 | 9.203 | 0.002* | 17.678 | 2.764, 113.082 |
| LTG | 20 | 0.001 | 0.981 | 0.977 | 0.142, 5.710 |
| TPM | 31 | 6.223 | 0.013* | 8.992 | 1.601, 50.502 |
| OXC | 25 | 0.697 | 0.404 | 2.377 | 0.311, 18.165 |
| VPA | 23 | 0.654 | 0.419 | 2.314 | 0.303, 17.689 |
| 睡眠障碍 Sleep disorder | | 12.665 | <0.001* | 7.553 | 2.480, 23.000 |

* P<0.05

表 6 140 例单药治疗癫痫患者共患睡眠障碍的多因素 Logistic 回归分析

Tab.6 Multivariate logistic regression analysis of comorbid sleep disorders in 140 patients with epilepsy treated with monotherapy

| 因素 Factor | n | χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|-------------------------|----|------------|---------|--------|----------------|
| AEDs | | 25.876 | <0.001* | | |
| CBZ | 15 | 14.518 | <0.001* | 48.816 | 6.607, 360.700 |
| LEV | 26 | 0.360 | 0.549 | 0.532 | 0.067, 4.191 |
| LTG | 20 | 9.839 | 0.002* | 17.986 | 2.957, 109.409 |
| TPM | 31 | 0.306 | 0.580 | 1.614 | 0.296, 8.807 |
| OXC | 25 | 0.033 | 0.855 | 0.817 | 0.093, 7.148 |
| VPA | 23 | | | | |
| 焦虑 Anxiety | | 9.432 | 0.002* | 6.919 | 2.013, 23.775 |
| 抑郁 Depression | | 10.885 | 0.001* | 16.640 | 3.131, 8.427 |
| 白天嗜睡 Daytime Sleepiness | | 6.492 | 0.011* | 4.573 | 1.420, 14.726 |

* P<0.05

发生率为 17%，而服用安慰剂的患者为 7%^[40]。Claire Dussaule 等^[41]研究发现 LEV、TPM、唑尼沙胺 (ZSM) 等 AEDs 可能会引起负面的精神影响，尤其是抑郁、焦虑或攻击性。一项回顾性研究在少数患儿中发现奥卡西平 (OXC) 与攻击性有关^[42]，而另一项研究发现良性儿童癫痫中 OXC 与 PBSEs 无关^[43]。大量随机研究发现苯妥英 (PHT) 与极低的 PBSEs 发生率相关，显著低于氯巴占 (CLB)、苯巴比妥 (PB) 和 PRM^[42]。Baibing Chen 和 Biton 等^[34, 44]研究发现，较低的 PBSEs 发生率与 CBZ、CLB、加巴喷丁 (GBP)、LTG、OXC、PHT 和丙戊酸钠 (VPA) 相关。

AEDs 对睡眠有影响，其对睡眠结构的影响因药物而异^[45, 46]。Yeru Shen 等^[47]研究发现在癫痫患者中使用 PB 和氯硝西泮 (CZP) 与 EDS 有关。据 Jain 等的报道^[45]，PB 对睡眠结构有不利影响，包括睡眠

潜伏期、觉醒和 REM 减少。本研究在对 140 例单药治疗的癫痫患者分析中发现白天嗜睡、共患焦虑或抑郁与癫痫共患睡眠障碍有关，使用 CBZ 和 LTG 是癫痫患者共患睡眠障碍的独立危险因素。Jain 等还发现 CBZ 可致 REM 睡眠减少，导致睡眠障碍^[45]。Foldvary 等研究表明，LTG 可致慢波睡眠减少、失眠、睡眠障碍^[48]。ZSM、TPM、OXC 对睡眠的作用尚不清楚。

此外，流行病学研究显示，偏头痛与癫痫之间存在相互联系及作用，即癫痫患者人群存在较高的偏头痛患病率 (8% ~ 60.1%)，偏头痛患者人群存在更高的癫痫患病率 (1% ~ 17%)^[49-51]。本组资料显示癫痫患者共患偏头痛的发生率约 2.5%，与其他研究相比较低。

综上，本研究表明在中国西部成人癫痫患者中

共患偏头痛发生率较低, 而共患焦虑、抑郁和睡眠障碍的发生率较高, 且三者互为危险因素。在临床实践中不仅需积极控制癫痫发作, 对于存在情感障碍和睡眠障碍的患者应早期识别并进行有效心理治疗或药物干预, 以降低患者共患病的发生, 改善其生活质量及预后。对于癫痫共患情感障碍和睡眠障碍的患者, 抗癫痫治疗时需谨慎选择 AEDs。

参考文献

- 1 王艺霖, 张鸿. 癫痫躯体共患病的研究进展. 癫痫杂志, 2018, 4(4): 334-339.
- 2 Biffittu BB, Dachew BA, BT T. Depression among people with epilepsy in Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *Afr Health Sci*, 2015, 15(4): 1211-1219.
- 3 Macedo P, Oliveira P S, Foldvary-Schaefer N, *et al.* Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors. *Epilepsy Res*, 2017, 135: 158-167.
- 4 Prinsie JC, Sajobi TT, Wang M. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders. *Gen Hosp Psychiatry*, 2018, 52: 58-63.
- 5 Seo JG, Cho YW, Lee SJ, *et al.* Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: a MEPSY study. *Epilepsy Behav*, 2014, 35: 59-63.
- 6 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.
- 7 Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, *et al.* Depression screening tools in persons with epilepsy: A systematic review of validated tools. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 695-705.
- 8 Tong X, An D, Lan L. Validation of the Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (CNDDI-E) in West China. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 6-10.
- 9 Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, *et al.* The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- 10 彭莉莉, 李进让, 孙建军, 等. Epworth嗜睡量表简体中文版信度和效度评价. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 44-49.
- 11 Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1988, 8(Suppl 7): 1-96.
- 12 Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, *et al.* Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry*, 2007, 6: 28.
- 13 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): 185-190.
- 14 Munger CH. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(5): 445.
- 15 Kanner AM. Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Curr*, 2011, 11(3): 90-91.
- 16 Garcia ME, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res*, 2015, 110: 157-165.
- 17 Wang HJ, Tan G, Deng Y, *et al.* Prevalence and risk factors of depression and anxiety among patients with convulsive epilepsy in rural West China. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(6): 541-547.
- 18 Biffittu BB, Dachew BA, Tiruneh BT, *et al.* Depression among people with epilepsy in Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 585.
- 19 Chen E, Sajatovic M, Liu H. Demographic and Clinical Correlates of Seizure Frequency: Findings from the Managing Epilepsy Well Network Database. *J Clin Neurol*, 2018, 14(2): 206-211.
- 20 Owolabi SD, Owolabi LF, Udofia O, *et al.* Depression in patients with epilepsy in Northwestern Nigeria: Prevalence and clinical correlates. *Ann Afr Med*, 2016, 15(4): 179-184.
- 21 Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3): 175-188.
- 22 赵梦娇, 赵玉华. 102 例西藏地区癫痫患者共患抑郁、焦虑和抑郁伴焦虑的分析. 癫痫杂志, 2018, 4(5): 400-405.
- 23 de Oliveira GN, Lessa JM, Goncalves AP, *et al.* Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI). *Epilepsy Behav*, 2014, 34: 50-54.
- 24 Zis P, Yfanti P, Siatouni A, *et al.* Determinants of depression among patients with epilepsy in Athens, Greece. *Epilepsy Behav*, 2014, 33: 106-109.
- 25 Wang L, Gu XM, Hao BY, *et al.* Influence of marital status on the quality of life of Chinese adult patients with epilepsy. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(1): 83-87.
- 26 Pereira AM, Bruni O, Ferri R, *et al.* The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1519-1525.
- 27 Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, *et al.* Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1176-1183.
- 28 Moser D, Pablik E, Aull-Watschinger S, *et al.* Depressive symptoms predict the quality of sleep in patients with partial epilepsy--a combined retrospective and prospective study. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 104-110.
- 29 Sivertsen B, Harvey AG, Lundervold AJ, *et al.* Sleep problems and depression in adolescence: results from a large population-based study of Norwegian adolescents aged 16-18 years. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 23(8): 681-689.
- 30 de Weerd A, de Haas S, Otte A, *et al.* Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1397-1404.
- 31 Park SP, Song HS, Hwang YH, *et al.* Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(4): 455-459.
- 32 Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6(3): 241-250.
- 33 Verrotti A, Prezioso G, Di Sabatino F, *et al.* The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure*, 2015, 31: 49-55.
- 34 Chen B, Choi H, Hirsch LJ, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 24-31.
- 35 Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, *et al.* A systematic review of the



- behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(2): 124-132.
- 36 Nickel C, Lahmann C, Tritt K, *et al.* Topiramate in treatment of depressive and anger symptoms in female depressive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 2005, 87(2-3): 243-252.
- 37 Carpenter LL, Leon Z, Yasmin S, *et al.* Do obese depressed patients respond to topiramate? A retrospective chart review. *J Affect Disord*, 2002, 69(1-3): 251-255.
- 38 Hussain MZ, Chaudhry ZA. Topiramate in treatment of refractory bipolar depression. *J Affective disorders and antidepressants*, 2002, 3: 199-200.
- 39 Boylan LS, Devinsky O, Barry JJ, *et al.* Psychiatric uses of antiepileptic treatments. *Epilepsy Behav*, 2002, 3(5S): 54-59.
- 40 Drane DL, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2002, 3(5S): 49-53.
- 41 Dussaule C, Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2018, 16(2): 181-188.
- 42 Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Behavioral adverse effects of antiepileptic drugs in epilepsy. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(3): 362-375.
- 43 Tzitoridou M, Panou T, Ramantani G, *et al.* Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(3): 458-467.
- 44 Biton V, Shneker BF, Naritoku D, *et al.* Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(5): 359-364.
- 45 Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 26-37.
- 46 Vaughn BV, D'Cruz OF. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol*, 2004, 24(3): 301-313.
- 47 Shen Y, Zhang M, Wang Y, *et al.* Subjective sleep disturbance in Chinese adults with epilepsy: associations with affective symptoms. *Epilepsy Res*, 2017: 135150-157.
- 48 Foldvary N, Perry M, Lee J, *et al.* The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(12): 1569-1573.
- 49 Jabbehdari S, Hesami O, Chavoshnejad M. Prevalence of Migraine Headache in Epileptic Patients. *Acta Med Iran*, 2015, 53(6): 373-375.
- 50 Wang XQ, Lang SY, Zhang X. Comorbidity between headache and epilepsy in a Chinese epileptic center. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 535-541.
- 51 Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology*, 1996, 47(4): 918-924.

• 论 著 •

低级别胶质瘤伴局灶性脑皮质发育不良的癫痫患者手术治疗

吴海洋^{1,2}, 张新定^{1,2}

1. 兰州大学第二医院 神经外科 神经外科实验室 (兰州 730030)

2. 兰州大学 神经病学研究所 (兰州 730030)

【摘要】 目的 应用多模态术前评估体系指导低级别胶质瘤伴局灶性皮质发育不良癫痫患者的手术。方法 回顾性分析 2018 年 2 月—2018 年 10 月于兰州大学第二医院行手术治疗并经术后病理证实为胶质瘤伴局灶性皮质发育不良的 5 例癫痫患者临床资料。围手术期评估均采用多模态评估体系,即采用多学科讨论、多种影像结合、多种方法评估的手段,以期提高致痫灶全切除率,达到发作完全缓解的目的。术后随访 5 个月以上,根据 Engel 分级评估方法将 Engel I 级定义为预后良好,Engel II-IV 级定义为预后不佳。结果 5 例患者术后病理检查显示 4 例为节细胞胶质瘤,1 例为弥漫性星形细胞瘤,均伴有局灶性皮质发育不良改变。其中 2 例术后术区少量出血,经治疗均已痊愈。病灶定位左侧枕叶皮质 1 例,额叶上回 1 例,颞叶及海马 2 例,岛叶 1 例。5 例癫痫灶切除术后随访 5~16 个月,癫痫无发作,均为 Engel I 级。结论 多模态评估体系可以提高低级别颅内肿瘤伴局灶性皮质发育不良癫痫患者预后。在制定肿瘤继发癫痫患者手术策略时不应只关注肿瘤本身,肿瘤周围可能伴有皮质发育不良病灶,这可能是致痫的根本原因。

【关键词】 多模态; 低级别胶质瘤; 癫痫; 预后

Surgical treatment of low-grade glioma with focal cortical dysplasia in patients with epilepsy

WU Haiyang^{1,2}, ZHANG Xinding^{1,2}

1. Department of Neurosurgery, Neurosurgical Laboratory, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

2. Institute of Neurology, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: ZHANG Xinding, Email: zhangxinding@126.com

【Abstract】 Objective To apply a multimodal preoperative evaluation system to guide the operation of patients with low-grade glioma with focal cortical dysplasia epilepsy. **Methods** The clinical data of 5 patients with glioma complicated with focal cortical dysplasia who underwent surgical treatment at the Second Hospital of Lanzhou University were collected. The perioperative evaluation was performed using a multimodal evaluation system—multidisciplinary discussion, multi-image combination and multi-method evaluation, so as to improve the total resection rate of epileptic foci and achieve the goal of complete remission. After a follow-up of more than 5 months, the Engel I was defined as a good prognosis and Engel II-IV was defined as a poor prognosis according to the Engel assessment method. **Results** The postoperative examination of 5 patients showed 4 cases of ganglion cell glioma and 1 case of diffuse astrocytoma, the 5 cases were all found with focal cortical dysplasia. Two of the patients had a small amount of bleeding in the operation area and disappeared at the time of discharge. One lesion was located in the left occipital cortex, one in the upper frontal lobe, two in the temporal lobe and hippocampus, and one in the insula. Five cases of epileptic foci were followed up for 5~16 months without seizures, all graded as Engel I. **Conclusions** Multimodal assessment system can improve the prognosis of patients with low-grade intracranial tumors with focal cortical dysplasia. In the development of surgical strategies for patients with epilepsy secondary to intracranial tumors, attention should not be paid only to the tumor itself, dysplasia may be associated with tumors, often the underlying cause of epilepsy.

【Key words】 Multimodal; Low-grade glioma; Epilepsy; Prognosis

DOI: 10.7507/2096-0247.20190046

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划 (CY2018-BJ12)

通信作者: 张新定, Email: zhangxinding@126.com



自 19 世纪以来,已有大量关于脑肿瘤相关性癫痫的研究。神经上皮瘤引起癫痫发作十分常见,并且可能是唯一症状,难治性癫痫在低级别胶质瘤中更常见,发生率为 30%~35%^[1]。但也有研究证实肿瘤病变本身不一定是致痫灶^[2]。在节细胞胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮瘤中,80% 的患者肿瘤周围区域存在皮质紊乱^[3]。还有报道了这些低级别胶质瘤与局灶性皮质发育不良(Focal cortical dysplasia, FCD)的密切联系,提出了关于这些不同病变发展中病理生理过程的问题,以及两种共存病变中的主导地位^[4]。侵袭性脑电图(EEG)评估已经证明,在神经胶质瘤共存 FCD 的情况下,可以记录到更丰富的痫样放电活动^[5]。然而,相关数据表明,即使与 FCD 相关,神经胶质瘤本质上也具致痫性^[6]。还有学者鉴于神经胶质瘤的惰性生长以及潜在的致痫性,提出了低级别胶质瘤是由于异常增殖引起的皮质发育畸形^[7]。

因此,神经病理学家将关注点逐渐从肿瘤转向 FCD。国际抗癫痫联盟(ILAE)组成工作组发布了最新 FCD 分类,引入了 FCD III 型,即其他病理相关的 FCD^[8]。FCD III b 型定义为由 FCD I 型与神经胶质瘤的结合。本研究的主要目标是多模态评估体系定位 FCD III b 致痫灶,并讨论低级别胶质瘤伴 FCD 的致痫性及手术策略。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾性分析 2018 年 2 月-10 月于兰州大学第二医院行手术治疗并经术后病理证实为胶质瘤合并 FCD 的 5 例患者临床资料,整理并分析患者的性别、年龄、服药情况、住院时间、随访时间及癫痫预后等资料,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗经过 ① 发作症状学评估:所有患者常规进行详细病史询问和体格检查,病史包括症状、频率,以及服药情况;体格检查包括意识状态、精神状态及反射。所有入院患者行长程视频脑电图(VEEG)监测,根据症状与同步 EEG 进行评估。结构影像学检查:所有患者行头颅磁共振成像(MRI,包括 MRI 脑部立体定位+术中导航+癫痫序列扫描,3.0T MRI 薄扫,零层间距,层厚 3DT1 为 1 mm, T2 为 2 mm),明确病灶位置。② VEEG 监测:采用美国 Cadwell EasysIII 多功能 EEG 仪行视频同步 EEG。③ 正电子发射计算机断层扫描(CT),适用于 MRI 检查阴性患者。④ 功能磁共振

成像(fMRI):主要用于定位功能区周围病灶。对于一期评估不能定侧定位或电生理-临床-解剖同一性证据不足的患者,需要进行二期评估。多模态神经生理监测包括皮层 EEG,中央沟定位。结合术前及术中的评估资料,决定具体的手术切除方式和切除范围。在病灶切除后再次描记皮层 EEG,若仍可检测到皮层痫样放电,需要扩大切除范围。

1.2.2 预后评估 所有患者均进行随访,根据术后疗效评定相关标准,通过门诊或电话随访。癫痫预后评估,结果按 Engel 分级: I 级:术后无癫痫发作; II 级:术后癫痫发作减少>50%; III 级:术后癫痫发作减少<50%; IV 级:术后癫痫无变化。

2 结果

本组入选病例中男性 3 例(60%),女性 2 例(40%)。手术年龄 7 岁~35 岁,平均(20.6±10.33)岁,中位年龄 16 岁。病程 6 d~18 年,平均(5.42±6.96)年。在 5 例 FCD III 型患者中,节细胞胶质瘤 4 例、星形胶质瘤 1 例。在药物使用方面,有 3 例患者入院前未口服过抗癫痫药物(AEDs),1 例患者服用 2 种 AEDs,1 例患者服用 3 种 AEDs。病灶定位左侧枕叶皮质 1 例、额叶上回 1 例、颞叶及海马 2 例、岛叶 1 例。2 例术后术区少量出血,给予止血、脱水等治疗,出院时出血均已消失。随访时间为 5~16 个月,平均(9.0±3.69)个月。术后常规口服 AEDs,癫痫无发作,Engel 均为 I 级,见表 1。

3 讨论

手术是治疗难治性癫痫的有效方法,因为药物只能抑制癫痫发作并且需要长期服用。癫痫手术的原则是切除定位的致痫区,同时保留功能皮层。约有 30%~50% 脑肿瘤患者有癫痫发作,许多患者以癫痫发作为首发症状,而且多为药物难治性癫痫^[9-11]。尽管任何类型的颅脑肿瘤都可引起癫痫发作,但与高级别胶质瘤相比,低级别胶质瘤和癫痫的联系更为密切^[3,12-15]。肿瘤相关性癫痫发作严重影响患者的生活质量,导致认知功能下降,严重时甚至致残^[16]。虽然 AEDs 能控制部分患者的癫痫发作,但大多数有不良反应,甚至有些患者在服用高剂量药物的情况下也不能完全控制发作^[17]。尽管这些后果严重影响了患者的生活质量,低级别胶质瘤患者癫痫发作预后仍未被重视,多数神经外科的研究都侧重于肿瘤复发和患者的生存期。低级别胶质瘤伴发癫痫患者中,致痫灶与肿瘤灶可能不完全契合^[18]。一项研究显示,在肿瘤相关性癫痫发作的

表 1 5 例患者的临床资料

Tab.1 Clinical data of the 5 patients

| 序号 No. | 性别 Gender | 年龄(岁) Age (Year) | 病程(年) Course (Year) | 服药种类 AEDs types | 发作类型 Seizure type | 病理结果 Pathological results | 住院时间(天) Duration of hospitalization (d) | 随访时间(月) Follow-up time (m) | Engel 分级 Engel level |
|-----------|--------------|------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|
| 1 | 女 Female | 15 | 1 | 0 | 失张力性 Loss of tension | 节细胞瘤+FCD Arthrocytoma+FCD | 30 | 8 | I |
| 2 | 男 Male | 35 | 18 | 2 | 认知性 Cognitive | 节细胞瘤+FCD Arthrocytoma+FCD | 43 | 8 | I |
| 3 | 男 Male | 7 | 6 d | 0 | 肌阵挛性 Myoarray | 节细胞瘤+FCD Arthrocytoma+FCD | 28 | 5 | I |
| 4 | 女 Female | 30 | 8 | 3 | 进展性 Progressive | 节细胞瘤+FCD Arthrocytoma+FCD | 26 | 8 | I |
| 5 | 男 Male | 16 | 29 d | 0 | 阵挛性 Clonic | 星形细胞瘤+FCD Astrocytoma+FCD | 59 | 16 | I |

注：发作类型中进展型指局灶性进展为双侧强直阵挛性癫痫发作

20 例患者中，有 13 例肿瘤周围区域检测出脑磁图低频磁活动局灶异常^[10]。Prayson 等^[2]在一项回顾性研究中发现，50 例难治性癫痫患者中有 40 例病理结果为肿瘤和皮质发育畸形/ FCD 共存。在大多数情况下，肿瘤本身可能是电沉默的，而癫痫发作的起源来自于肿瘤相邻的组织。有关肿瘤相关性癫痫的颅内 EEG 研究发现浸润性肿瘤患者的肿瘤周围（距肿瘤边缘 > 1.5 cm）区域的电极具有高尖峰频率和功率，提示瘤周组织的致病性，因为高尖峰频率和功率是癫痫发作起始区和早期扩散区脑电的特征性变化^[19]。而肿瘤体积、肿瘤生长速度、组织病理学、肿瘤生长速度与癫痫发作无显著相关性^[20]。

FCD 代表了一类共同的皮质结构紊乱，是儿科癫痫手术最常见的病理类型，也是成人癫痫手术第三大病因，而且大多数为药物难治性^[21]。2011 年，ILAE 工作组在不同 FCD 亚型的临床报道、影像学发现、组织病理学的基础上将其分为三大类（I、II、III）。该分类重新定义了皮质分层紊乱，提出了第 III 型，特别是与海马硬化、肿瘤、血管畸形及胶质瘢痕有关的 FCD，主要因为这些病变在致病性方面与单纯型有区别^[22]。FCD 与癫痫、认知障碍等神经系统疾病均有相关性，最突出的是导致难治性癫痫。

目前，关于肿瘤相关性癫痫的发病机制尚无明确定论。其中一种理论是关于基于肿瘤起源的，即肿瘤本身可以分泌使肿瘤组织致癫痫的分子，或者它可以改变肿瘤周围的微环境并将其转变为致癫痫区。这种过程可能引起间接反应，例如神经递质（N-乙酰天冬氨酸水平降低）及其受体的变化、形态学改变（神经元迁移和突触小泡的变化）、代谢

变化（离子变化）、炎症反应（促炎细胞因子及其受体）、瘤周网络过度兴奋^[10, 23-25]，最终导致癫痫发作。

目前大多数研究认为癫痫发作缓解与病灶切除范围有关^[26]。致痫灶完全切除可改善癫痫患者手术预后^[23]。然而，即使整个 MRI 图像可见病灶被切除，手术治疗的结果也并不像其他病理学类型（如海马硬化）那样成功^[27]。在切除肿瘤的过程中，保留瘤周组织就可能留下致病病变，例如皮质发育畸形，这些可能是癫痫继续发作的隐患。未能完全消除皮层 EEG 检测的放电区域已被证明是手术失败的危险因素^[28, 29]。同时切除肿瘤和致痫灶，比单独的肿瘤手术更好地控制癫痫发作。大样本量研究显示，单独进行肿瘤手术达到癫痫发作缓解的百分比为 65% ~ 77%，而在扩大切除术后上升至 82% ~ 92%^[12]。在对 41 项研究共 4 181 例肿瘤相关性癫痫患者的癫痫发作结果进行的系统评价显示，仅有 43% 的患者在肿瘤切除术后无癫痫发作，而 79% 的患者在全部病变切除术后癫痫发作得到缓解^[30]。但简单地、非选择性地扩大肿瘤切除边缘可能不能彻底地去除整个癫痫起始区，反而可能损伤神经功能。

鉴定肿瘤周围共存病理的临床意义在于对手术切除范围的指导，并且有利于术后控制癫痫发作。对于肿瘤相关难治性癫痫患者，应将肿瘤手术与癫痫手术相结合。应用多模态评估，包括详细的病史和体格检查、神经心理学测试、MRI、EEG 和癫痫发作的长期 VEEG 监测，必要时进行 CT、单光子发射计算机断层扫描（SPECT）、fMRI 和颅内电极植入，能更好的定位致痫灶，将致痫组织全部切除^[9]。

综上，脑肿瘤相关性癫痫患者在治疗上不应只

关注肿瘤本身, 肿瘤周围合并病变可能是致痫灶, 往往会成为手术成功与否的关键。多模态评估可以提高致痫灶定位的准确性, 指导手术策略, 改善脑肿瘤患者癫痫发作的短期预后, 远期疗效有待随访, 对于神经肿瘤专科医生, 要格外重视。

参考文献

- Kerkhof M, Vecht C J. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 9): 12-17.
- Prayson RA, Fong J, Najm I. Coexistent pathology in chronic epilepsy patients with neoplasms. *Mod Pathol*, 2010, 23(8): 1097-1103.
- Cossu M, Fuschillo D, Bramerio M, *et al.* Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 9): 115-122.
- Tassi L, Garbelli R, Colombo N, *et al.* Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord*, 2010, 12(3): 181-191.
- Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, *et al.* Electrographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1477-1486.
- Barba C, Coras R, Giordano F, *et al.* Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*, 2011, 97(1-2): 208-213.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, *et al.* A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 2005, 65(12): 1873-1887.
- Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.
- Mittal S, Shah AK, Barkmeier DT, *et al.* Systems biology of human epilepsy applied to patients with brain tumors. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 9): 35-39.
- You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*, 2012, 21(3): 153-159.
- Compton JJ, Laack NN, Eckel LJ, *et al.* Long-term outcomes for low-grade intracranial ganglioglioma: 30-year experience from the Mayo Clinic. *J Neurosurg*, 2012, 117(5): 825-830.
- de Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, *et al.* Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain*, 2012, 135(Pt 4): 1002-1016.
- Chang EF, Christie C, Sullivan JE, *et al.* Seizure control outcomes after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 50 patients. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(1): 123-130.
- Japp A, Gielen GH, Becker AJ. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 9): 5-11.
- Ruda R, Trevisan E, Soffiotti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(6): 611-620.
- Yang L, Morland TB, Schmits K, *et al.* A prospective study of loss of consciousness in epilepsy using virtual reality driving simulation and other video games. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(3): 238-246.
- Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, *et al.* Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(6): 885-891.
- Voorhies JM, Cohen-Gadol A. Techniques for placement of grid and strip electrodes for intracranial epilepsy surgery monitoring: pearls and pitfalls. *Surg Neurol Int*, 2013, 4: 98.
- Mittal S, Barkmeier D, Hua J, *et al.* Intracranial EEG analysis in tumor-related epilepsy: evidence of distant epileptic abnormalities. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 238-244.
- Pallud J, Audureau E, Blonski M, *et al.* Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*, 2014, 137(Pt 2): 449-462.
- Hauptman JS, Mathern GW. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia: 2012 update. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 4): 98-104.
- 高曲文, 廖卫平. 局灶性皮质发育不良的最新分类. *实用医学杂志*, 2012, 28(13): 2124-2125.
- Chang EF, Potts MB, Keles GE, *et al.* Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*, 2008, 108(2): 227-235.
- Buckingham SC, Robel S. Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment. *Neurochem Int*, 2013, 63(7): 696-701.
- Campbell SL, Buckingham SC, Sontheimer H. Human glioma cells induce hyperexcitability in cortical networks. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1360-1370.
- Bonney PA, Boettcher LB, Burks JD, *et al.* Rates of seizure freedom after surgical resection of diffuse low-grade gliomas. *World Neurosurg*, 2017, 106: 750-756.
- Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, *et al.* Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1310-1335.
- Jayakar P, Dunoyer C, Dean P, *et al.* Epilepsy surgery in patients with normal or non-focal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia*, 2008, 49(5): 758-764.
- Englot DJ, Raygor KP, Molinaro AM, *et al.* Factors associated with failed focal neocortical epilepsy surgery. *Neurosurgery*, 2014, 75(6): 648-645.
- Englot DJ, Han SJ, Berger MS, *et al.* Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neuro Surgery*, 2012, 70(4): 921-928.

• 综述 •

抗癫痫药物所致不良反应的研究进展



中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会

【摘要】 癫痫治疗需要长期使用抗癫痫药物 (AEDs), 在这个过程中可能会出现药物不良反应, 影响治疗效果和患者生活质量, 严重者甚至威胁患者的生命安全。最常见的 AEDs 不良反应是皮肤及其相关的损害, 其次是消化系统及神经系统损害。AEDs 的不良反应可分为剂量相关、特异体质相关、长期治疗相关及致畸作用, 文章就不同种类不良反应的临床表现、潜在机制及应对措施等方面进行综述, 以期优化癫痫治疗的药物管理提供必要的理论依据, 进一步指导癫痫患者精准治疗。

【关键词】 抗癫痫药物; 不良反应; 精准治疗

大多数癫痫患者需长期服用抗癫痫药物 (AEDs), 这个过程中可能出现一些不良反应, 严重者可能危及患者的生命和安全。国际抗癫痫联盟 (ILAE) 在 1999 年明确提出: 抗癫痫治疗的目标是完全控制癫痫发作, 避免或仅有轻微不良反应, 并保持正常的生活方式^[1]。

1 抗癫痫药物不良反应概述

国内有研究显示, 最常见的 AEDs 不良反应以皮肤及其相关损害最为常见, 发生率为 39.13%; 其次为消化系统及神经系统损害。AEDs 常见不良反应^[2]概况见表 1。

2 抗癫痫药物常见不良反应及对策概述

AEDs 不良反应存在显著的个体差异, 下面从剂量相关不良反应、特异体质相关不良反应、长期治疗相关不良反应和致畸作用四个方面进行阐述。

2.1 剂量相关不良反应

AEDs 与剂量相关的常见不良反应有消化系统相关症状, 如恶心、呕吐等; 神经精神系统相关症状, 如疲劳、困倦、头晕、头痛、易怒等; 血液系统相关症状, 如中性粒细胞减少、低钠血症、巨幼红细胞性贫血等。这些不良反应多为短暂性的, 一般不会对患者造成严重的不良影响。与剂量相关不良反应有关的主要因素有两大类——基因多态性和药物代谢。

2.1.1 基因多态性 基因多态性是指在一个生物群体中, 同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型 (Genotype) 或等位基因 (Allele), 亦称基

因多态性 (Genetic polymorphism)。人类基因多态性既来源于基因组中重复序列拷贝数的不同, 也来源于单拷贝序列的变异, 以及双等位基因的转换或替换。基因多态性可能会改变药物的吸收、利用及作用位点。

有研究显示, *ABCC2-24CT* 三种基因型患者所需要的卡马西平维持剂量有统计学差异, *CC* 基因型携带者明显高于 *TT* 基因型携带者。*-24CT* 变异后血药浓度有增加的趋势^[3]。苯巴比妥血药浓度在 *CYP2C9* 和 *CYP2C19* 变异基因携带者中有增加趋势。根据患者 *CYP2C9* 和 *CYP2C19* 基因型可以预测患者苯巴比妥血药浓度, 指导临床选择合适的初始剂量^[4]。此外, *CYP2C9*、*CYP2A6* 基因多态性可影响丙戊酸钠 (VPA) 血药浓度^[5]。*CYP2C19*、*CYP2C9* 基因型可影响 VPA 的清除率, 突变纯合型患者 VPA 的清除率明显低于野生型和突变杂合型患者^[6]。*UGT1A4 127delA* 基因型患者拉莫三嗪 (LTG) 血药浓度有升高现象^[7]。

2.1.2 药物代谢 AEDs 在体内的代谢, 主要由细胞色素 P450 酶^[8] (Cytochrome P450, CYP450) 介导, 见表 2。

CYP450 主要存在于肝微粒体中, 在外源性化合物的生物转化中起着十分重要的作用, 其活性决定药物的代谢速率, 又称为药物代谢酶^[9, 10]。大多数 AEDs 是 CYP 同工酶的底物, 且 CYP 同工酶个体间差异大, 易受 AEDs 的诱导和抑制^[11]。据报道, 传统的 AEDs 除乙琥胺对肝脏药物代谢无明显影响外, 其他均不同程度地诱导或抑制 CYP 同工酶的活性^[10]。有研究比较了单用 LTG 及 LTG 与 VPA 合用患儿的 LTG 血药浓度, 发现联合用药组患儿的 LTG 血药浓度明显升高, 这可能与 VPA 抑制 CYP 酶活性有关^[12]。

药物对代谢靶器官也可能造成损伤。左乙拉西坦 (LEV) 是一种新型的 AEDs, 其常见不良反应为嗜睡、无力、头晕。最近有研究发现患者服用 LEV 可导致皮疹, 停止服药后皮疹症状改善^[13], 考

虑与血药浓度有关。近期有研究显示, 约 65% 服用 LEV 的患儿肾功能指标出现异常^[14]。日本曾报道了 7 例服用 LEV 致急性肾衰竭的病例, 考虑可能与 LEV 大部分以原型经肾脏排出有关^[15]。2016 年我

表 1 抗癫痫药物常见的不良反应

| 药物 | FDA 妊娠安全分级 | 剂量相关 | 长期治疗 | 特异体质 |
|-------|------------|--|--|---|
| 卡马西平 | D 级 | 头晕、视物模糊、恶心、困倦、中性粒细胞减少、低钠血症 | 低钠血症 | 皮疹、再生障碍性贫血、Stevens-Johnson 综合征、肝损伤 |
| 氯硝西洋 | D 级 | 镇静 (成人比儿童更常见)、共济失调 | 易激惹、攻击行为、多动 (儿童) | 少见, 偶见白细胞减少 |
| 苯巴比妥 | D 级 | 疲劳、嗜睡、抑郁、注意力涣散、多动、易激惹 (常见于儿童)、攻击行为、记忆力下降 | 少见皮肤粗糙、性欲下降、突然停药可出现戒断症状、焦虑、失眠等 | 皮疹、中毒性表皮溶解症、肝炎 |
| 苯妥英钠 | D 级 | 眼球震颤、共济失调、厌食、恶心、呕吐、攻击行为、巨幼红细胞性贫血 | 痤疮、齿龈增生、面部粗糙、多毛、骨质疏松、小脑及脑干萎缩 (长期大量使用)、性欲缺乏、维生素 K 和叶酸缺乏 | 皮疹、周围神经炎、Stevens-Johnson 综合征、肝损伤 |
| 扑痫酮 | D 级 | 同苯巴比妥 | 同苯巴比妥 | 皮疹、血小板减少、狼疮样综合征 |
| 丙戊酸钠 | D 级 | 震颤、厌食、恶心、呕吐、困倦 | 体重增加、脱发、月经失调或闭经、多囊卵巢综合征 | 肝毒性 (尤其 2 岁以下的儿童)、血小板减少、急性胰腺炎 (罕见)、丙戊酸钠脑病 |
| 加巴喷丁 | C 级 | 嗜睡、头晕、疲劳、复视、感觉异常、健忘 | 较少 | 罕见 |
| 拉莫三嗪 | C 级 | 复视、头晕、头痛、恶心、呕吐、困倦、共济失调、嗜睡 | 攻击行为、易激惹 | 皮疹、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮溶解症、肝衰竭、再生障碍性贫血 |
| 奥卡西平 | C 级 | 疲劳、困倦、复视、头晕、共济失调、恶心 | 低钠血症 | 皮疹 |
| 左乙拉西坦 | C 级 | 头痛、困倦、易激惹、较少感染、类流感综合征 | 较少 | 无报告 |
| 托吡酯 | C 级 | 厌食、注意力、语言、记忆障碍、感觉异常、无汗 | 肾结石、体重下降 | 急性闭角性青光眼 (罕见) |

注: FDA, 食品药品监督管理局; C 级, 动物实验显示能引起胚胎畸形或死亡的药物, 但未对妊娠妇女进行对照研究, 此类药物必须谨慎应用, 用前要权衡药物对胎儿的利弊; D 级, 药物对人胚胎有肯定危险, 孕妇应用时必须权衡利弊, 通常仅在孕妇生命受到疾病威胁时方可使用

表 2 与常用抗癫痫药物有关的代谢酶

| 药物 | 代谢酶 |
|-------|--|
| 苯妥英钠 | CYP2C9, CYP2C19, UGT |
| 丙戊酸钠 | CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2B6, UGT |
| 卡马西平 | CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UBC2B |
| 苯巴比妥 | CYP2C9, CYP2C19 和 CYP2E1, UGT |
| 扑米酮 | CYP2C9, CYP2C19 |
| 加巴喷丁 | 95% 以原型从肾脏排泄 |
| 噻加宾 | CYP3A4, UGT |
| 托吡酯 | 80% 经肾脏以原型排出, 其余由 CYP2C9, CYP2C19 代谢 |
| 代谢非氨醋 | CYP2E1, CYP3A4, CYP2C19 |
| 拉莫三嗪 | 70% 和 UGT1A4 结合, 10% 以原型排泄 |

国和加拿大食品药品监督管理局(FDA)均发布通知,LEV和甲氨蝶呤合用可能导致血液中甲氨蝶呤浓度升高,引起包括突发(急性)肾衰竭在内的严重不良反应,这类副作用可能是致死性的。临床使用时需引起重视。

此外,Alpers综合征是由线粒体DNA聚合酶POLG基因突变造成的遗传性疾病,患有此综合征的患者服用VPA发生肝损伤的风险较服用其他药物的患者明显增高,提示POLG基因突变可能与VPA肝损伤有关^[16]。

2.1.3 剂量相关不良反应的管理 这类不良反应主要靠监测血药浓度以及常见AEDs代谢酶基因多态性的筛查。对于明确为剂量过大或血药浓度过高导致不良反应的药物需减量。考虑由AEDs代谢酶基因突变引起的,可根据基因检测结果为患者选择选最合适的药物和剂量,实现个体化治疗。

2.2 特异体质相关不良反应

常见的特异体质相关不良反应主要表现为皮肤损害、肝损害和血液系统损害。皮肤损害有Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮溶解(Toxic epidermal necrolysis, TEN)和轻度斑丘疹(Mild maculopapular exanthema, MPE)等。其中,SJS和TEN是同一皮肤不良反应两种不同阶段的发病形式,主要表现为皮疹、皮肤脱落,甚至累及黏膜或器官,SJS症状相对较轻,而TEN较为严重,其致死率高达40%^[17-19]。

AEDs所致的肝损伤主要分为变态反应性肝损伤和遗传相关药物代谢异常性肝损伤。前者是由于药物代谢产物与肝内蛋白结合成新生抗原,诱发免疫反应,导致肝损伤;后者是由于肝内代谢酶活性异常,造成肝毒性代谢产物增多,诱发肝损伤^[20-21]。

2.2.1 特异体质相关不良反应的基因多态性 人类组织相容性复合体分子通常被称为人类白细胞抗原(Human leucocyte antigen, HLA),可将抗原提呈至T细胞受体^[19]。近年来研究发现,患者HLA基因多态性与AEDs相关皮肤不良反应SJS/TEN、MPE等密切相关^[19,22-23]。Shi等^[24]证实HLA-B*15:02是导致我国南方汉族人群服用卡马西平(CBZ)后出现剥脱性皮炎的遗传标记,同时,还发现HLA-A*24:02可能是导致患者服用芳香族类AEDs之后出现过敏的遗传风险基因,也是AEDs剥脱性皮炎的通用风险基因。HLA-A*24:02这一风险基因的发现可将CBZ导致剥脱性皮炎的排除概率从69.6%提高到90%,使多个药物导致剥脱性皮炎的排除概率达到84.6%;同时也为欧美白种人、日本人等其

他人群以及其他类型的皮肤型过敏提供了通用遗传标记^[24]。有研究报道HLA-A*31:01与日本、欧洲及韩国等地区人群服用CBZ所致SJS/TEN不良反应相关^[25-26]。此外,服用CBZ致肝损伤患者的EPHX1 TC突变率明显高于CBZ耐受患者,EPHX1 TC是CBZ致肝损伤的独立危险因素^[27]。

2.2.2 特异体质相关不良反应的管理 对于中国人群,在患者使用CBZ等芳香族类AEDs之前或在治疗过程中判断不良反应可能与特异性体质相关,可检测HLA-B*15:02、HLA-A*24:02基因。对于基因突变阳性的患者,需慎用或停用芳香族类AEDs,用非芳香族类AEDs替代,以降低或避免致死性皮肤型不良反应的发生。如果患者必须用某种芳香族AEDs才能控制病情,医生可在用药的同时,应为患者进行抗过敏治疗,尽量将过敏反应降到最低^[24]。

2.3 长期治疗相关不良反应

2.3.1 长期治疗中相关不良反应 有研究对542例服用AEDs的患者随访10年,发现95例发生了AEDs相关不良反应,且难治性癫痫患者发生AEDs相关不良反应的概率明显高于非难治性癫痫患者^[28],考虑可能与难治性癫痫患者服药时间更长有关。常见的长期不良反应有低钠血症、多囊卵巢综合征等。多项研究报道,长期服用CBZ可致低钠血症,其中潜在原因可能与CBZ刺激抗利尿激素的分泌与释放,进而增强抗利尿激素对肾小管的作用有关^[29,30]。此外,奥卡西平和VPA也可诱发低钠血症的发生^[31,32]。有研究报道,癫痫女性患者服用VPA可显著增加多囊卵巢综合征的发生率^[33],其潜在机制可能与VPA可引起高雄激素血症有关^[34]。

2.3.2 长期治疗中相关不良反应的管理 对于长期治疗可导致不良反应的AEDs,可给予患者能够控制发作的最小剂量,且若干年无发作后可考虑逐渐撤药或减量,这将有助于减少AEDs的长期不良反应^[35]。

2.4 致畸作用

2.4.1 抗癫痫药物致畸作用 育龄妇女的抗癫痫治疗对临床医生是一个挑战。据报道,妊娠期服用AEDs可导致胎儿畸形,如脊柱裂-脊柱骨未正常发育、唇腭裂、器官畸形等。其致畸率明显高于健康对照组孕妇,而妊娠期间未服用AEDs的癫痫孕妇所生婴儿的畸形率与健康对照组无统计学差异^[36]。AEDs暴露是导致胎儿畸形的主要原因,剂量越高,风险越高^[37]。据报道,CBZ、苯巴比妥、扑米酮等多种AEDs是叶酸的拮抗剂,可降低母体及胎儿体内的叶酸水平。AEDs的致畸作用可能与其导致

叶酸缺乏有关。有研究表明,补充叶酸可显著降低癫痫孕妇胎儿的致畸率^[38]。

2.4.2 抗癫痫药物致畸作用的管理 根据英国皇家妇产科医师学会 (RCOG) 首次发布的妊娠期癫痫指南 (Green-top Guideline No. 68), 对于怀孕或备孕的癫痫患者, 建议医务工作者告知其 AEDs 的胎儿致畸风险, 并根据癫痫发作持续时间、严重程度、发作频率、发作类型及其他影响癫痫发作的因素等方面对患者进行母胎相关风险评估, 权衡对癫痫发作的控制及对胎儿的不良反应两方面以调整 AEDs 最适剂量^[38]。对于备孕的癫痫妇女建议孕前 3 个月口服 5 mg/d 叶酸直至妊娠第 12 周。意外妊娠者应与神经内科专家紧急探讨后续治疗方案, 不建议自行停药或减药^[38]。妊娠期癫痫患者的规律产检应考虑由神经内科、产科医师以及助产士共同组成的团队负责, 对胎儿进行排畸检查并定期进行胎儿生长评估, 密切关注患者临床特征来调整 AEDs 剂量以降低癫痫恶化风险, 最大限度地控制癫痫发作并降低胎儿畸形风险^[38-41]。为如何最小化 VPA 的致畸风险建议行为见表 3^[42, 43]。

3 中国对于抗癫痫药物不良反应监测的探索

近年来, 我国越来越多癫痫学者致力于癫痫基因组学、遗传学及地域差异方面研究, 并取得了一定的成果。孙妍萍等^[44]研究了基因多态性与 AEDs 药物代谢的关系, 通过比较中外癫痫患者中 AEDs 的治疗药物监测 (Therapeutic drug monitoring, TDM) 开展情况, 发现中国人群中 *CYP2C19*、

CYP3A4 等肝药酶基因多态性与国外存在明显差异。王蕊艳等^[45]研究了药物不良反应与基因多态性的关系。2018 年临床药物基因组学实施联盟 (Clinical pharmacogenetics implementation consortium, CPIC) 专门针对 *HLA* 基因多态性与 CBZ/奥卡西平所致超敏反应发表了临床用药指南。汉族人群中 *HLA-B*15:02* 相比国外突变率高, 中国人群中 *HLA-A*24:02* 与 CBZ-SJS 明显相关, 而 *HLA-A*31:01* 在日韩人群中可能与超敏反应相关, 但与中国人群的不良反应并无明显相关性。了解患者的基因型有助于临床医师选择合适的药物与药物剂量, 最大程度上避免药物不良反应的发生, 从而为患者提供个体化/精准的抗癫痫治疗。

如何选择正确的 AEDs 多药联合治疗尚没有明确的指导意见, 缺乏大样本的多个两药联合疗效比较研究。朱攀等^[46]对温州地区患者进行分析, 对 8 种常用 AEDs 两药联合疗法的疗效进行比较发现, CBZ/VPA、VPA/LTG 这两个组合的综合疗效较好。

4 结语

AEDs 在治疗过程中可能出现不良反应, 其出现有一定的规律, 如果我们能够掌握这些规律和影响因素, 则有助于避免 AEDs 不良反应的发生。对中国人群 AEDs 不良反应进行大数据分析, 能进一步提供适合国人的治疗方案。但目前样本量较少, 期望未来有更多的临床医生加入研究的行列, 获取更多适合国人的数据, 为癫痫患者的个体化精准治疗做出贡献。

表 3 丙戊酸钠的风险最小化管理建议

| 患者类型 | 专科和全科医生 | 妇科/产科医生、助产士、护士 | 药剂师 |
|-------------|--|---|--|
| 女性患者首次处方 | ① 仅在无合适替代治疗方案的情况下才开始使用 VPA; ② 向患者解释妊娠期间使用 VPA 的风险; ③ 向您的患者解释在使用 VPA 的整个治疗期间采取有效避孕措施是必要的; ④ 如果您的患者已妊娠或疑似妊娠, 建议立即联系您 | | |
| 未计划妊娠的育龄期女性 | ① 每次就诊时重新评估 VPA 治疗的必要性; ② 每次就诊时提醒患者妊娠期间使用 VPA 的风险; ③ 每次就诊时提醒您的患者, 在 VPA 治疗的整个期间必须采取有效避孕措施; ④ 每次就诊时提醒您的患者, 如果她认为自己已妊娠或疑似妊娠, 建议立即联系您 | ① 为患者提供有关避孕措施和怀孕计划的咨询; ② 提供有关妊娠期间使用 VPA 的风险信息; ③ 当患者咨询有关妊娠信息时, 请将患者及其伴侣转诊至<畸形学>专家, 以获得有关妊娠暴露的评估和咨询; ④ 以上建议请在有条件的情况下进行 | ① 建议每次配发 VPA 时都提供患者卡并确保患者了解其内容; ② 提醒患者注意安全信息, 包括有效避孕的必要性; ③ 建议患者在计划怀孕或疑似怀孕时不要自行停用 VPA, 而应立即联系医生; ④ 以上建议请在有条件的情况下进行 |
| 计划妊娠的育龄期女性 | ① 提醒您的患者妊娠期间使用 VPA 的风险; ② 适当情况下, 可停止 VPA 治疗并转用另一种替代治疗方案; ③ 提醒您的患者更换治疗方案需要时间; ④ 向患者解释只有在 VPA 治疗完全中断后才能停止避孕措施 | | |
| 意外妊娠的女性 | ① 为您的患者安排紧急咨询; ② 告知她在来就医之前继续原治疗方案; ③ 确保您的患者及其伴侣已了解 VPA 相关风险, 并将其转到专科医生处进行进一步咨询; ④ 适当情况下, 可停止 VPA 治疗并转用另一种替代治疗方法 | | |

参考文献

- 1 肖花明, 王毅. 癫痫的药物治疗研究进展. 世界临床药物, 2012, 33(1): 22-24.
- 2 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- 3 李银英, 张涛志. *ABCC2-24C>T*基因多态性对中国癫痫患者卡马西平剂量和血药浓度的影响. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(8): 75-77.
- 4 齐明山, 顾浩, 董通, 等. 回、汉族癫痫患者*CYP2C9*和*CYP2C19*基因多态性与苯巴比妥血药浓度的相关性研究. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(9): 776-780.
- 5 朱明媚, 景霞, 孙芳, 等. *CYP2C9*、*CYP2A6*基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(1): 40-43.
- 6 白向荣, 姜德春, 王育琴, 等. 中国人群癫痫患者*CYP2C19*、*CYP2C9*的基因型对丙戊酸钠清除率影响的研究. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(12): 1405-1410.
- 7 杨丽亚, 林卫红, 张晶, 等. 中国北方汉族癫痫患者*UGT1A4*基因分布特点及其多态性与拉莫三嗪血药浓度的关系. 中华神经科杂志, 2015, 48(3): 180-184.
- 8 任夏洋, 赵志刚. 抗癫痫药的药物基因组学研究进展. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(5): 386-390.
- 9 李国昌, 陈卫军, 蒲宇红. 细胞色素P450酶系与药物的代谢. 农垦医学, 2004, 26(1): 26-29.
- 10 黄静, 任榕娜. 细胞色素P450酶系与抗癫痫药物的代谢. 国际儿科学杂志, 2006, 33(3): 167-169.
- 11 Lopez-Garcia MA, FERIA-ROMERO IA, Fernando-Serrano H, et al. Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism. *Front Biosci*, 2014, 6(2): 377-386.
- 12 刘立民. *UGT*基因多态性对癫痫患儿拉莫三嗪/丙戊酸钠相互作用的影响. 中国医科大学, 2014.
- 13 Zou LP, Ding CH, Song ZJ, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by levetiracetam. *Seizure*, 2012, 21(10): 823-825.
- 14 包丹丹, 张楨. 824例(1495例次)左乙拉西坦血药浓度监测结果回顾性分析. 中国当代医药, 2016, 23(23): 123-125.
- 15 Quality Assurance and Safety. Essential medicines and health products. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 2016, 4: 9.
- 16 李胜彪. 利用诱导多能干细胞研究丙戊酸诱发Alpers-Huttenlocher综合征肝毒性的机理. 中国科学技术大学, 2015.
- 17 Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(2): 99-107.
- 18 欧阳华, 刘弋戈. 抗癫痫药物不良反应分析. 儿科药理学杂志, 2005, 11(4): 57-59.
- 19 汝继玲, 何晓静, 邱枫, 等. 芳香族抗癫痫药物不良反应与*HLA-B*1502*相关性的研究进展. 中国药理学杂志, 2012, 47(1): 1-3.
- 20 村上重人, 张临祥. 抗精神失常药和抗癫痫药的肝毒性. 日本医学介绍, 2006, 27(6): 19-23.
- 21 李国丽, 杨艳华, 王晓鹏. 抗癫痫药物对肝脏损伤研究的进展. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(3): 233-235.
- 22 Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*, 2007, 68(20): 1701-1709.
- 23 石奕武, 廖卫平. 抗癫痫药物引起的Stevens-Johnson综合症与*HLA-B*1502*. 重庆医科大学学报, 2008, 33(1): 94-95.
- 24 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.
- 25 秦兵, 民福利, 石奕武, 等. 中国南方汉族人群中卡马西平导致SJS/TEN与*HLA-B*基因的相关性. 实用医学杂志, 2012, 28(13): 2136-2139.
- 26 王旭, 张庆. *HLA*基因与芳香族抗癫痫药物诱发皮肤不良反应相关性研究进展. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(4): 373-375.
- 27 何晓静, 菅凌燕, 肇丽梅. *EPHX1*基因多态性与中国汉族癫痫患者服用卡马西平所致肝损伤的关联分析. 中国医院药学杂志, 2014, 34(23): 2003-2006.
- 28 王学峰. 抗癫痫药物不良反应: 一个值得关注的问题. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11(4): 371-373.
- 29 吴冬海, 邵志华. 长期服用卡马西平致低钠血症一例报告. 微创医学, 2000, 19(1): 110.
- 30 徐桂绚, 石秀彩, 孔令恩, 等. 卡马西平致慢性低钠血症. 解放军医药杂志, 2010, 22(5): 415-415.
- 31 苏学宁, 胆迎, 刘洋. 奥卡西平诱发低钠血症一例. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(9): 832-833.
- 32 孙国先, 徐德宇, 孙安修. 丙戊酸钠致严重低钠血症一例. 中国医院药学杂志, 2016, 36(4): 336-337.
- 33 刘金勇, 刘嘉茵. 多囊卵巢综合征与癫痫及其治疗研究进展. 国际妇产科学杂志, 2006, 33(03): 49-52.
- 34 喻东山, 张贞浏. 丙戊酸钠对女性生殖的不良影响. 国际神经病学神经外科学杂志, 2008, 35(6): 527-530.
- 35 王萍, 虞培敏, 朱国行, 等. 癫痫撤药的研究进展. 中国临床神经科学, 2011, 19(6): 646-651.
- 36 常琦, 任明山, 吴元波. 抗癫痫药物的致畸作用. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(1): 55-58.
- 37 高玫梅, 石奕武, 于美娟, 等. 抗癫痫药物皮肤不良反应与*HLA-B*1502*基因关联性研究. 中华神经医学杂志, 2009, 8(5): 493-495, 499.
- 38 李洪蕊, 尹倩, 钟梅. 英国皇家妇产科医师学会(RCOG)“妊娠期癫痫指南2016版”要点解读. 现代妇产科进展, 2017, 26(8): 629-633.
- 39 吴静. 丙戊酸钠治疗小儿慢性癫痫的有效性和安全性分析. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(8): 123-125.
- 40 王宇卉. 育龄妇女抗癫痫药的合理使用. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(11): 4-7.
- 41 曾艳, 褚燕琦, 王育琴. 抗癫痫药致胎儿畸形的研究进展. 药物不良反应杂志, 2007, 9(5): 305-310.
- 42 美国食品药品监督管理局. 美国警告丙戊酸盐致神经管缺陷的风险. 中国执业药师, 2010, (4): 17-18.
- 43 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯. 中国药物警戒, 2016, 13(4): 447-448.
- 44 孙妍萍, 谭兰, 于笑峰, 等. 细胞色素P450氧化酶基因多态性与抗癫痫药物关系研究进展. 中国临床神经科学, 2007, 15(5): 554-557.
- 45 王蕊艳, 蔡兰云, 付丽琴. 抗癫痫药物皮肤不良反应与*HLA-B*1502*基因的相关性研究. 中国医学创新, 2014, 11(34): 20-22.
- 46 朱攀, 郑荣远, 曾庆意, 等. 常见AEDs的两药联合方案治疗癫痫部分性发作和全面强直-阵挛发作的长期疗效比较研究. 中华医学峰会暨中华医学会神经病学分会第八届全国中青年神经病学学术会议论文汇编, 2015: 186-187.

癫痫发作诱导 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的变化——新型抗癫痫治疗的潜在靶点



王柯默, 刘学伍

山东大学齐鲁医院 神经内科 (济南 250012)

【摘要】 癫痫是临床上最常见的神经系统疾病之一,目前癫痫最常用、最重要的治疗手段仍是药物治疗,而耐药性癫痫的存在成为当前抗癫痫治疗的一大难题。现已证明,Wnt/ β -连环蛋白通路,作为大脑神经元发生的分子机制,在癫痫的急性期和慢性形成阶段均发生紊乱。Wnt/ β -连环蛋白信号通路参与调节许多癫痫发作诱导的脑内变化,包括神经发生和死亡,从而参与癫痫发作的进展。然而该通路影响神经发生的动态变化及通过靶向干预达到治疗目的的具体作用时间仍需进一步研究。总之,Wnt/ β -连环蛋白信号通路紊乱,可能成为未来有前景的抗癫痫靶点。

【关键词】 癫痫;神经发生;Wnt/ β -连环蛋白;靶向治疗

癫痫是由于脑部神经元高度同步化异常放电引起的以反复发作为特征的疾病,是最常见的神经系统疾病之一,影响全球约 1% ~ 4% 的人口,且与多种认知和神经生物学后果及合并症发病率的增加有关^[1]。目前全世界约有 5 千万人患有癫痫,30% ~ 40% 的患者使用药物治疗后病情仍不能得到控制。癫痫的发病机制十分复杂,至今未完全阐明,这也是临床治愈率有限的原因^[2]。癫痫的发生是多因素的,许多先天性和获得性机制都可以引起异常脑电活动导致癫痫发作及合并症的出现^[3]。很多癫痫源于大脑兴奋-抑制失衡,与离子通道或神经递质系统的电生理性能失调有关。

有多种治疗方法可用于控制癫痫发作,包括药物和非药物治疗,如迷走神经刺激、手术和饮食疗法,其中药物治疗是癫痫临床治疗的主要方法^[4]。然而,尽管治疗方案多种多样,但约 1/3 的癫痫患者仍然会出现癫痫发作并且对所有可用的治疗方法具有抵抗性^[5]。许多药物治疗旨在阻止或减少癫痫发作,但不能解决导致紊乱的潜在机制的异常。因此,许多治疗方案通常无法减轻与癫痫发作相关的认知和行为障碍。在过去的十年中,癫痫领域已经开始研究抗癫痫治疗的新型机制靶点,旨在对抗这种疾病的根本原因并抑制慢性癫痫的发展。

新型抗癫痫治疗的发展很可能针对选择作用机制的靶点,而不是影响兴奋-抑制失衡本身。这

种可选靶点可能是分子网络,这些分子网络经常在癫痫发作后和慢性癫痫发作中发生紊乱。例如,先前的研究已经证明,在患有遗传性和获得性癫痫患者的脑组织及癫痫体内动物模型中,mTOR 信号通路发生失调^[6]。现已发现,在小鼠癫痫模型中,mTOR 通路抑制性药物能拮抗癫痫发作——抑制神经元死亡并减少癫痫发作后诱发的树突和星形细胞损伤^[7]。用雷帕霉素抑制 mTOR 也可以延迟体内癫痫发生,这通常被归因于苔藓纤维出芽的减少,但海马中的其他结构变化也可能会带来抗癫痫发作效应^[8]。临床研究也发现,mTOR 抑制剂依维莫司是一种雷帕霉素类似物,它是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的用于治疗结节性硬化综合征的药物,并且已显示可有效降低患者的癫痫发作频率^[9]。

1 Wnt 信号分子及信号通路

Wnt 是由一组分泌性糖蛋白组成的大家族,调控着生物体生长、发育及疾病发生、发展、转归等各个方面,在中枢神经系统发育(如细胞增殖、分化、细胞结局、细胞凋亡、轴向激化及神经轴突导向等)和突触重塑过程中起重要作用^[10]。Wnt 信号传导通路在物种中高度保守,对于正常胚胎和中枢神经系统 (CNS) 的发育以及在成年期维持组织稳态至关重要。Wnt 作为配体与 G-蛋白偶联跨膜卷曲蛋白 (Fz) 受体结合后激活多种不同的信号通路,包括 Wnt/ β -连环蛋白途径、平面细胞极化途径和“Wnt-钙离子”途径。后两者不依赖于主要效应物分子 β -连环蛋白,因此被称为“非经典途径”^[11]。



本文综述将主要集中在三者中具特征性的途径,即经典的 Wnt/ β -连环蛋白信号级联反应,因为这种途径的破坏更常导致癫痫发病。

经典 Wnt/ β -连环蛋白途径可以被大量分泌性 Wnt 配体激活。这些 Wnt 糖蛋白与细胞表面 Fz 受体及协同活化的低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP5 或 LRP6) 结合。与 Fz 受体结合引起细胞膜表面复合物的形成,随后磷酸化,激活下游分子,解聚 (Dvl),这将抑制糖原合酶激酶 3 (GSK3) 的活性。GSK3 活性的抑制将阻止 β -连环蛋白的磷酸化,从而维持其结构稳定并在胞质中积聚、易位至细胞核,通过与 DNA 结合的 TCF/LEF (转录因子) 激活基因转录。

无 Wnt 糖蛋白结合时, β -连环蛋白将被“破坏复合物”(DC)降解,该复合物由支架蛋白 Axin、肿瘤抑制基因 APC、构成性活化丝氨酸-苏氨酸的酪蛋白激酶 I (CK1) 和 GSK3,以及 E3 泛素连接酶 β -TrCP 所组成。 β -连环蛋白的氨基末端区域被 CK1 和 GSK3 依次磷酸化,从而被 β -TrCP 识别和泛素化,随后被蛋白酶体降解。蛋白酶体介导的 β -连环蛋白持续性降解可阻止其进入细胞核并影响靶基因的下流转录。在这种无活性状态下,TCF/LEF 转录因子由于阻遏物 Groucho 的结合而失活^[12]。因此,经典 Wnt 途径的复杂性提供了许多潜在的治疗靶点,包括 Wnt 配体和 Wnt 拮抗剂的调节,控制 DC 组分水平的酶活性,以及 β -连环蛋白水平的直接调节。

2 Wnt/ β -连环蛋白信号通路与癫痫

Wnt/ β -连环蛋白信号通路的失调涉及许多神经系统疾病,包括精神分裂症、自闭症谱系障碍、阿尔茨海默病、情绪障碍和癫痫^[13,14]。这种联系的证据直接源于全基因组研究和体内敲除 (KO) 动物模型。此外,通过观察调节 Wnt 活性的治疗效果,进一步间接的证明了这一点。研究发现,Wnt 信号通路分子的高表达与癫痫发作后常见的神经发生和神经元死亡的增加有关。此外,通过调节 Wnt 信号通路,缺血和癫痫发作后引起的神经元损伤和死亡将会减少^[15]。已有研究发现,拮抗 Wnt 通路的内源性抑制剂,如 Dickkopf-1 (Dkk-1),可抑制海马硬化的发展,而海马硬化便是颞叶癫痫的标志^[16]。然而,尽管已经确定了几种可以直接影响 Wnt 信号通路的小分子和其他药物疗法,仍鲜有研究探讨这些化合物对癫痫发作具体影响的报道。

2.1 Wnt/ β -连环蛋白信号通路与神经发生

有证据表明,Wnt 信号通路及其复杂的调节机制可作为神经发生的关键性双峰调节因子,促进神

经元稳态的正负调节。成人大的神经干细胞 (NSCs)/祖细胞的神经元分化发生在两个区域,侧脑室的脑室下区 (SVZ) 和海马齿状回的亚粒区 (SGZ)。几种 Wnt/ β -连环蛋白信号配体 (Wnt3、Wnt5a、Wnt7a、Wnt8b) 和受体 (Fz1、Fz2、Fz9) 在 SGZ 中均有表达,它们能够调节 NSCs 的活动^[17]。

有证据表明,单次癫痫发作或损伤可以增加神经发生的速度,而在癫痫的慢性期,神经元发生会大大减少^[17]。这在各种体内癫痫发作模型以及癫痫患者死后的脑组织中被大量证明。在癫痫的慢性期中神经发生减少可能会加剧大脑的过度兴奋,因为生成的抑制性中间神经元和突触连接的数量减少。

急性癫痫发作后出现神经发生增强的机制,以及这如何加速慢性癫痫的发展仍存在争议。在兴奋性刺激后的急性期和慢性期都发现了与神经发生相关的几种分子变化。在急性期,许多生长因子的表达增加,包括脑源性神经营养因子、神经生长因子和血管内皮生长因子^[18]。在慢性期,减少的神经营养因子和干/祖细胞增殖因子以及脑内炎症的增加与此阶段的神经发生减少有关。然而,癫痫发作后协调这些变化的机制仍有待阐明。前文提到许多相关的分子变化可以通过 Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路起作用,因为许多 Wnt 信号传导蛋白在癫痫发作后也急剧升高。

有关 β -连环蛋白在癫痫发作所起作用的前期研究发现,电惊厥性癫痫发作上调了大鼠海马新生神经元中 β -连环蛋白和 Wnt 2 配体基因表达^[19]。升高的 β -连环蛋白定位于齿状回的亚粒区 (SGZ),齿状回是成年哺乳动物脑中能够在整个寿命期间产生新神经元的两个区域之一。Pirone 等^[20]研究发现 APC 条件性敲除小鼠 (APC cko) 神经元内 β -连环蛋白表达水平增加,伴有明显的多种类型的痉挛发作。另一项研究发现,局灶性皮质缺血后 Wnt/ β -连环蛋白信号在反应性星形胶质细胞中升高。与野生型 (WT) 小鼠相比,Catnb 小鼠对戊四氮 (PTZ) 诱导的癫痫发作易感性增加,包括癫痫/死亡的潜伏期缩短和癫痫发作次数增加,且表现为皮质发育异常^[21]。总之,这些研究强调了癫痫动物模型中 Wnt/ β -连环蛋白信号通路在控制癫痫易感性、神经发生和潜在癫痫发生中的重要性。

基因表达研究还强调了啮齿动物模型中实验诱导癫痫发作后 Wnt 信号通路的作用。一项基因表达谱分析研究发现,在出生后第 10 天缺氧诱导癫痫发作,12 h 后 Wnt/ β -连环蛋白信号传导组分大量表达,包括 β -连环蛋白 (CTNNB1) 基因、共受体

LRP6、Fz 配体 (WNT2、WNT5A、WNT10 A) 和 β -连环蛋白破坏复合物组分 (GSK3 β 、AXIN2、APC)^[22]。另一项涉及癫痫相关 microRNA (miRNA) 表达和信号通路调控的研究发现, 在颞叶癫痫模型 (TLE) 中, 癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 后大鼠 Wnt 信号通路靶基因 (*Wnt3*、*Fzd5*、*Dvl2*、*Dkk-2*) miRNA 显著上调或下调^[23], 表明沉默或激活 Wnt 通路靶基因的特定 miRNA 具有治疗潜力。

2.2 癫痫患者 Wnt/ β -连环蛋白信号通路靶向治疗效果

目前, 抗癫痫药物 (AEDs) 的机制主要是降低神经元兴奋性和调节离子通道功能[提高 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经传递、降低谷氨酸能神经传递、抑制电压门控离子通道和改变细胞内信号转导通路等]^[1], 以预防或减少大脑的癫痫活动, 从而阻止或减少癫痫发作。虽然有多种类型的 AEDs 可用, 但约 1/3 的癫痫患者仍对治疗产生抵抗, 约 30% 的患者存在多药耐药 (通过至少 3 种合适的 AEDs 足量、足疗程治疗后癫痫症状仍然存在)。针对耐药癫痫, 寻找替代的更有效的治疗方法至关重要。

新型抗癫痫治疗方案的研究不应该局限于对神经元兴奋性和控制失衡的直接作用, 而应关注癫痫发作后被破坏的细胞机制。有大量证据表明, 癫痫发作后 Wnt/ β -连环蛋白活性发生改变且该途径在调节神经元死亡和神经发生中起作用。因此, 该途径的新靶点可能在未来的癫痫治疗中具有重要的治疗潜力^[24]。干预 Wnt/ β -连环蛋白途径会影响癫痫发作时脑内的潜在分子机制, 因此, 与现有的 AEDs 相比, 能从根本上遏制癫痫电活动的发生及病程的进展。

典型的 Wnt/ β -连环蛋白信号通路可以受到多种不同机制的影响, 包括已经获批准和广泛应用的药物, 以及许多靶向信号传导通路的小分子组分。GSK3 β 是一种较好的研究靶点, 对恢复 Wnt/ β -连环蛋白稳态具有良好效果。GSK3 β 的抑制阻止了 β -连环蛋白的磷酸化和破坏, 从而使得 β -连环蛋白积累并易位进入细胞核以激活下游基因。Busceti 等^[25]发现, 在临床实践中广泛使用的 GSK3 β 抑制剂氯化锂能在大鼠红藻氨酸 (KA) 致癫痫发作后 7 d 保护其免于癫痫发作诱导的海马神经元损伤。除氯化锂外, 还有许多其他化合物和内源性化学物质可以抑制 GSK3 β 活性, 从而恢复 Wnt 信号通路的稳定, 包括 kenpaullone、SB-216763、L807mts、LY2090314、NPO3112 (tideglusib), 雌激素和广泛使用的 AEDs 丙戊酸钠^[11, 26]。研究表明, 这些化合

物可在各种环境下有效促进神经发生, 然而, 在体内癫痫模型中直接检测 GSK3 β 抑制对癫痫发作效果的研究仍有限。

调节 Wnt 信号通路活性的另一种潜在机制是 Wnt 途径的靶向内源性拮抗剂。例如, Dkk-1 通过与共受体 LRP5/6 相互作用选择性地拮抗 Wnt 信号传导, 从而阻止受体与 Wnt 配体结合。Dkk-1 参与大脑神经元的生理性调节, 而其在癫痫灶中的过表达影响正常 Wnt 途径的稳定。在该 TLE 大鼠模型中神经元死亡前的急性期, KA 诱导癫痫发作后, Dkk-1 表达增加^[27]。此外, 用反义寡核苷酸敲低 Dkk-1 能够对抗大鼠癫痫发作诱导的神经元死亡。TLE 患者的海马组织也显示出 Dkk-1 高表达, Dkk-1 拮抗剂可能是降低 TLE 相关神经元损伤程度的有益靶标。而雌二醇 (E2) 在维持 Dkk1 和 Wnt/ β 连环蛋白信号传导的平衡中起到重要作用^[27]。除了 Dkk 蛋白外, 还有许多其他内源性配体可拮抗 Wnt/ β -连环蛋白信号传导, 这些可能是恢复 Wnt 信号通路的潜在靶点, 包括 Wnt 抑制因子-1 (WIF-1)、分泌性卷曲蛋白相关蛋白 (sFRPs)、Shisa 蛋白和 Wise/SOST 家族中的蛋白质^[28]。

除内源性配体外, 还存在多种 Wnt 信号通路的小分子抑制剂, 在癫痫发作急性期 (Wnt 通路活性通常升高) 应用可带来益处。然而, 这些尚未在癫痫模型中进行研究。Axin 是 β -连环蛋白破坏复合物的一个组成部分, 可作为潜在靶点。一些分子, 如 XAV939 和 IWR, 可抑制端锚聚合酶, 这是一种调节 β -连环蛋白破坏复合物中 Axin 稳定性聚合酶。因此, 这些化合物 (XAV939、IWR) 激活并增加 Axin 水平, 导致 β -连环蛋白降解增加和 Wnt 靶基因转录减少^[17]。其他化合物如 IWP2、C59 和 LGK974, 具有抑制 Porcupine 的作用。Porcupine 是负责催化 Wnt 配体蛋白酰化的酶。这些分子可能降低 Wnt 配体表达并抑制整个 Wnt 通路的活性^[29]。

当抑制癫痫发作后的 Wnt 活性时, Wnt 介导的其他作用也会受到影响。信号传导对于许多正常细胞过程 (如突触传递和可塑性) 的调节也非常关键。评估癫痫发作后 Wnt 信号传导降低对认知造成的影响也非常重要, 因为抑制 Wnt 活性可损害长期强化并可能对学习和记忆产生不利影响。Wnt 抑制具有神经保护和潜在认知副作用双重效应, 应继续研究癫痫发作后抑制途径的最佳时间和方法。

3 展望

综上, Wnt/ β -连环蛋白信号通路与癫痫的多个

方面密切相关,包括癫痫发作诱导的神经发生、癫痫发作易感性,以及慢性癫痫的潜在发展。然而,研究结果相对有限,并且该通路的组分如何直接或间接介导癫痫发生的机制需要进一步研究。一些研究利用啮齿动物癫痫模型,检测癫痫发作后急性和慢性期神经发生。多数研究发现,Wnt蛋白水平与这些时间段没有相关性。因此,在癫痫发作和进展的不同阶段,该通路影响神经发生的动态变化仍需更多的研究。为了进一步明确在何时、如何干涉该途径从而使其作为癫痫的治疗的靶标最有益,继续相关研究仍很重要。当在癫痫发作后干预 Wnt 信号传导时,必须检测和观察该干预对 Wnt 介导下游通路的影响。

综上,目前癫痫治疗以药物为主,而 AEDs 的作用机制一般是对离子通道和神经递质的影响,很少涉及癫痫发作的分子机制。耐药性癫痫的存在使得具有分子靶向治疗的新型 AEDs 研究成为热点,这些治疗可以使患者潜在性地减少药物抵抗的可能性,并且有助于减轻癫痫发作相关的认知缺陷。癫痫发作后失调的 Wnt/ β -连环蛋白信号通路和其他细胞信号级联反应,将有望成为未来抗癫痫治疗的选择靶标。

参考文献

- 肖花明,王毅. 癫痫的药物治疗研究进展. 世界临床药物, 2012, 33(1): 22-24, 29.
- 臧玉静,赵春玲. 与癫痫有关的细胞信号通路的研究现状. 临床与病理杂志, 2014, 34(1): 99-105.
- Tran LH, Zupanc ML. Neurocognitive comorbidities in pediatric epilepsy: lessons in the lab and clinical profile. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24(4): 276-2814.
- Liu H, Yang Y, Wang Y, *et al.* Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: a meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*, 2018, 3(1): 9-17.
- Lerche H. New hope for the treatment of epilepsy. *Brain*, 2015, 138(Pt2): 240-242.
- Ostendorf AP, Wong M. mTOR inhibition in epilepsy: rationale and clinical perspectives. *CNS Drugs*, 2015, 9(2): 91-99.
- Brewster AL, Lugo JN, PatilVV, *et al.* Rapamycin reverses Status epilepticus-induced memory deficits and dendritic damage. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57808.
- Buckmaster PS. Does mossy fiber sprouting give rise to the epileptic state? *Adv Med Biol*, 2014, 813: 161-168.
- Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, *et al.* Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 1195-1200.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Ann Rev Neurosci*, 2005, 28: 223-250.
- Hodges SL, Lugo JN. Wnt/ β -catenin signaling as a potential target for novel epilepsy therapies. *Epilepsy Res*, 2018, 146: 9-16.
- Garcia AL, Udeh A, Kalahasty K, *et al.* A growing field: the regulation of axonal regeneration by wnt signaling. *Neural Regen Res*, 2018, 13(1): 43-52.
- De Ferrari GV, Avila ME, Medina MA, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling in alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(5): 745-754.
- Hoseth EZ, Krull F, Dieset I, *et al.* Exploring the wnt signaling pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 55.
- Yang J, Zhang X, Wu Y, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling mediates the seizure-facilitating effect of postischemic reactive astrocytes after pentylentetrazole-kindling. *Glia*, 2016, 64(6): 1083-1091.
- Busceti CL, Biagioni F, Aronica E, *et al.* Induction of the wnt inhibitor, dickkopf-1, is associated with neurodegeneration related to temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 694-705.
- Huang C, Fu XH, Zhou D, *et al.* The role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in disrupted hippocampal neurogenesis of temporal lobe epilepsy: a potential therapeutic target?.. *Neurochem Res*, 2015, 40(7): 1319-1332.
- Croll SD, Goodman JH, Scharfman HE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in seizures: a double-edged sword. *Adv Exp Med Biol*, 2004, 548: 57-68.
- Madsen TM, Newton SS, Eaton ME, *et al.* Chronic electroconvulsive seizure up-regulates β -catenin expression in rat hippocampus: role in adult neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(10): 1006-1014.
- Pirone A, Alexander J, Lau LA, *et al.* APC conditional knock-out mouse is a model of infantile spasms with elevated neuronal β -catenin levels, neonatal spasms, and chronic seizures. *Neurobiol Dis*, 2017, 98: 149-157.
- Yang J, Zhang X, Wu Y, *et al.* Wnt/ β -catenin signalling pathway mediated aberrant hippocampal neurogenesis in kainic acid-induced epilepsy. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(7): 472-476.
- Theilhaber J, Rakhade SN, Sudhalter J, *et al.* Gene expression profiling of a hypoxic seizure model of epilepsy suggests a role for mTOR and Wnt signaling in epileptogenesis. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74428.
- Gorter JA, Iyer A, White I, *et al.* Hippocampal subregion-specific microRNA expression during epileptogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2014, 62: 508-520.
- Rubio C, Rosiles-Abonce A, Trejo-Solis C, *et al.* Increase signaling of wnt/ β -catenin pathway and presence of apoptosis in cerebellum of kindled rats. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16(7): 772-780.
- Cappuccio I, Calderone A, Busceti CL, *et al.* Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is required for the development of ischemic neuronal death. *J Neurosci*, 2005, 25(10): 2647-2657.
- Licht-Murava A, Paz R, Vaks L, *et al.* A unique type of GSK-3 inhibitor brings new opportunities to the clinic. *Sci Signal*, 2016, 9(454): 110.
- Scott E, Brann DW. Estrogen regulation of Dkk1 and wnt/ β -catenin signaling in neurodegenerative disease. *Brain Res*, 2013, 1514: 63-74.
- Bovolenta P, Esteve P, Ruiz JM, *et al.* Beyond wnt inhibition: new functions of secreted frizzled-related proteins in development and disease. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt6): 737-746.
- Chen B, Dodge ME, Tang W, *et al.* Small molecule-mediated disruption of wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(2): 100-107.

脑电图检查对自身免疫性脑炎的诊断进展



张祎凡^{1,2}, 邵晓秋^{1,2}, 王群^{1,2}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经病学中心(北京 100050)

2. 国家神经系统疾病临床医学研究中心(北京 100050)

【摘要】 对近年自身免疫性脑炎病例研究中脑电图(EEG)的特点进行综述。EEG对于自身免疫性脑炎的诊断有着高于其他检查的敏感性,常见的异常表现为弥漫性或局灶慢波改变,且近年发现极度 δ 刷为抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎相对特异性EEG改变,有助于对自身免疫性脑炎的诊断。但其他自身免疫性脑炎的EEG总结资料相对较少,应进一步进行总结研究。

【关键词】 自身免疫性脑炎; 脑电图; 诊断

脑炎被定义为脑实质炎症与神经功能障碍,是神经内科常见急症之一^[1]。由于脑实质发生炎症反应所导致的,如不能及时明确病因,常会延误治疗,造成高病死率及致残率。导致脑炎的病因,基本上可分为感染性因素和非感染性因素两大类。在非感染因素中自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)所占比例极高。英国一项前瞻性研究显示,脑炎于英国的发病率约为2~3/10万,其中42%为感染性因素;21%为免疫介导性因素,其中抗N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)抗体相关脑炎占9%,抗电压门控钾离子通道(Voltage-gated potassium channels, VGKC)抗体相关脑炎占7%;37%不明原因^[2]。

1 自身免疫性脑炎的定义及分类

AE泛指一大类由免疫机制介导的脑炎,以急性或亚急性发作的癫痫、认知障碍及精神症状为主要临床特点^[3]。AE包括三组有着不同病理生理学特征的疾病类型^[4]:

1.1 经典的副肿瘤性疾病相关性脑炎

免疫检查可发现副肿瘤性相关的细胞内抗原抗体,例如抗Hu。这类疾病因神经元不可逆死亡、癌症的严重程度及难以控制的免疫应答,预后往往较差。这些抗体作为有意义的肿瘤标志物,而其本身不直接致病。

1.2 细胞表面抗原相关自身抗体性脑炎

细胞表面抗原包括离子通道、受体及其他相关

蛋白,如NMDA受体、富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体(Leucine-rich gliomainactivated-1, LGI1)受体。这类疾病并非全部与癌症相关,预后往往较好。这些疾病的抗体被认为是直接致病,导致可逆性神经元突触功能受损,致较少的神经元死亡。

1.3 无明确抗原的自身免疫性脑炎

例如狼疮性脑炎、急性播散性脑脊髓炎(Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)。这类疾病除神经系统症状外还有着全身系统性症状。

AE患者中有相当一部分在接受糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白及血浆置换等免疫调节治疗后治疗效果良好甚至可完全康复^[5]。因此,脑炎的病因诊断尤为重要,但由于感染性及非感染性脑炎的临床表现、影像学及实验室结果相似,导致临床诊断困难而延误治疗。而脑电图(EEG)检查有助于对AE中特定疾病的诊断、判断预后及除外亚临床发作^[4]。

2 脑电图对于自身免疫性脑炎的诊断

EEG出现连续性慢波、下额区间歇性节律性活动(Frontal intermittent rhythmic delta activity, FIRDA)和 δ 刷的癫痫患者病因可能为AE^[6,7]。Baysal-Kirac等采用双盲对照研究,对20例抗体阳性的AE患者及21例临床特征相似的血清抗体阴性癫痫患者的EEG特征进行分析,结果未发现显著差异,但有4例AE患者出现非惊厥性癫痫持续状态(NCSE)或局灶运动性癫痫持续状态;FIRDA在AE患者中占40%(8例),在抗体阴性的患者中占24%(5例);2例NMDAR Ab(共5例)患者出现 δ 刷^[6]。

抗NMDA脑炎及LGI1抗体脑炎发病率相对较高,EEG的资料分析研究相对较多。最近协和医



院一项研究发现,在4106例原因不明的脑炎患者行抗体测定,531例(12.9%)抗体阳性,其中抗NMDA抗体423例(10.3%),LGI1抗体68例(1.66%), γ -氨基丁酸(GABA)受体抗体30例(0.73%),Contactin相关蛋白2(CASPR2)抗体7例(0.17%), α -氨基-3羟基-5甲基-4异恶唑受体(AMPA)抗体3例(0.073%)^[8]。以下分别进行总结分析。

2.1 抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎

抗NMDA受体脑炎是AE中最常见的类型^[8,9],甚至超过一些常见的感染性脑炎的发病率。在2007年-2011年美国加利福尼亚脑炎项目研究中,该病发生率均超过了I型单纯疱疹病毒、西尼罗河病毒、带状疱疹病毒脑炎的4倍^[10]。

而抗NMDA受体脑炎确诊病例中,EEG异常的敏感性达88%~90%,而胞液(CSF)异常及核磁共振(MRI)异常分别占有79%及33%~46%^[10-13]。异常EEG中常见改变为:广泛(90%)或局灶(30%)慢波(δ - θ)活动(Generalized rhythmic delta activity, GRDA)^[14],有时叠加有痫样放电(24%~60%)^[10,15]。

且近年研究发现该疾病的EEG有着特征性的改变。Sarah等^[15]对23例抗-NMDA受体脑炎患者进行平均7d的长程EEG监测,发现其中7例(30.4%)有着特征性的脑电模式并首次命名为“极度 δ 刷”(Extreme delta brush, EDB)。EDB特点是1~3Hz的 δ 节律的每一个 δ 波上“骑”着20~30Hz快 β 活动。由于这种相似 δ 刷状脑电模式在早产儿中也能看到,也被成为“ β - δ 复合波”(beta-delta complexes)^[16]。与 β - δ 复合波不同的是,EDB多广泛分布于全脑导联,呈对称性、同步放电,且不随睡眠-觉醒周期改变,也不随刺激及诱发无明显变化。EDB的出现与疾病的严重程度相关:和未出现EDB的抗-NMDA受体脑炎患者比较,平均住院时间更长的、脑电监测时间更长的、MRI异常的、出院时改良Rankin评分更高的患者更易出现EDB。也说明EDB与疾病的严重程度相关^[14,15]。EDB的特异性目前尚未确定。

近年有研究发现类似EDB的EEG模式在脑炎患者中,20~30Hz β 活动重叠在节律性4~7Hz的 θ 活动上,并称之为“极度 β 刷”(Extreme beta brush, EBB)。EBB在抗NMDA受体脑炎、其他抗体阳性脑炎、抗体阴性脑炎中的出现率分别为54%、50%和8.3%,有助于AE诊断^[12]。

李静等^[17]的回顾性研究将6例确诊抗NMDA受体脑炎患者及1例抗细胞内抗原抗体——抗Ma2抗体副肿瘤相关性脑炎患者,不同病程时期EEG

进行分析:精神症状期:EEG多无特异性表现或只表现为慢波增多。癫痫起病的患者,发作间期可见局灶性慢波活动;意识障碍期:均表现弥漫性中-高波幅慢波活动,少数出现极度5刷,周期性一侧放电;恢复期:以后头部为优势的 α 节律逐渐出现,慢波减少。

2.2 富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体脑炎

LGI-1抗体脑炎EEG大多正常,约80%的EEG异常,包括痫性发作和局灶或弥漫慢波活动^[18]。

临床合并有面部-上肢的不自主运动样癫痫发作(Faciobrachial dystonic seizures, FBDS)时,发作期EEG仍表现正常,而发作间期异常病例占有24%(7/29),表现为额叶或颞叶或额颞叶出现2~4Hz尖峰慢活动^[19]。近期一项回顾性研究LGI-1抗体阳性伴FBDS的患者26例,23例有临床发作,其中20例发作期EEG正常占87%(20/23),3例表现为发作期颞区节律性放电;发作间期异常伴有痫样放电(棘波、尖波、亚临床发作、不同于FBDS的临床发作)患者12例(56%)^[20]。

2.3 其他类型自身免疫性脑炎

其他类型AE病例较少,EEG资料相对较少,少数病例报道总结EEG特点为:抗GABABR抗体相关脑炎EEG呈颞叶起源的癫痫放电或不伴有弥漫慢波活动^[21]。我国2例抗Hu抗体阳性脑炎EEG呈示边缘系统的慢波及尖慢波异常^[22]。桥本脑病EEG可见广泛慢活动(98%)或额区节律性慢、三相波、周期性尖波^[23-25]。

3 结语

AE的诊断需要结合病史、临床表现、EEG、MRI、血清、CSF检验等综合诊断,而精确诊断过度依赖于抗体检测和对免疫疗法的反应,可能会导致治疗延迟。EEG作为一项非侵入性、廉价的检查项目,是脑功能障碍的一个敏感指标,证明大脑参与在脑炎的早期阶段,且有着特异性表现辅助于AE的诊断。EEG异常程度通常不与疾病急性期的严重程度相关,但迅速改善异常的EEG通常提示疾病预后良好^[1]。目前随着自身抗体的广泛研究,增加了AE的诊断率,应进一步针对诊断明确病例资料进行不同病程时期EEG分析,以协助AE的诊断及预后。

参考文献

- 1 Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious diseases society of america. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 303-327.

- 2 Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, *et al.* Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 835-844.
- 3 王得新, 刘磊. 自身免疫性脑炎现代概念与分类. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(11): 824-825.
- 4 Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *Clin Neurol*, 2016, 12(1): 1-13.
- 5 Wingfield T, McHugh C, Vas A, *et al.* Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *QJM*, 2011, 104(11): 921-931.
- 6 Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, *et al.* Are There any specific EEG findings in autoimmune epilepsies? *Clin EEG Neurosci*, 2016, 47(3): 224-234.
- 7 Hacohen Y, Wright S, Waters P, *et al.* Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(7): 748-755.
- 8 Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9): 1122-1127.
- 9 Cyril AC, Nair SS, Mathai A, *et al.* Autoimmune encephalitis: clinical diagnosis versus antibody confirmation. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015, 18(4): 408-411.
- 10 Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, *et al.* The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California encephalitis project. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904.
- 11 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, *et al.* Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094-1100.
- 12 Mei LP, Li LP, Ye J, *et al.* A special electroencephalography pattern might help in the diagnosis of antibody-positive encephalitis. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(18): 2474-2477.
- 13 Titulaer MJ, McCracken L, Gabilonda I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long term outcome in patients with anti-N-methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- 14 Da SF, Castro LH, Andrade JQ, *et al.* Serial and prolonged EEG monitoring in anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(8): 1541-1544.
- 15 Tokunaga S, Ide M, Ishihara T, *et al.* Transient extreme spindles in a young child with anti-NMDAR encephalitis: a case report. *Brain Dev*, 2019, 41(2): 210-213.
- 16 John S, Timothy A, eds. *Current practice of clinical electroencephalography*, 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 160-234.
- 17 李静, 杨渝, 陆正齐. 自身免疫性脑炎的脑电图表现. *中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编*. 2015: 654.
- 18 Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, *et al.* Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 776-785.
- 19 Irani SR, Michell AW, Lang B, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede IgG1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900.
- 20 Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, *et al.* Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(6): e161.
- 21 Guan HZ, Ren HT, Yang XZ, *et al.* Limbic encephalitis associated with anti-γ-aminobutyric acid B receptor antibodies: a case series from China. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(22): 3023-3028.
- 22 林卫红, 崔俐, 王赞, 等. 自身免疫性脑炎癫痫发作类型及脑电图特点分析——附 15 例病例报告. *中华医学会神经病学分会第十次全国脑电图与癫痫诊治进展高级讲习班及学术研讨会论文汇编*, 2015: 22.
- 23 Henchey R, Cibula J, Helveston W, *et al.* Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*, 1995, 45(5): 977-981.
- 24 Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, *et al.* EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(1): 32-37.
- 25 Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*, 2003, 60(2): 164-171.

• 综 述 •

神经心理评估在癫痫术前评估中的应用

黎思娴¹, 姚晨¹, 杜晓萍², 杨丽琴², 朱凤军³, 王逢鹏², 姚一³, 蔡晓东¹

1. 深圳市第二人民医院(深圳大学第一附属医院)脑科中心 功能神经科(深圳 518000)
2. 厦门弘爱医院 神经外科 癫痫中心(厦门 361000)
3. 深圳市儿童医院 神经外科 癫痫中心(深圳 518000)

【摘要】 神经心理评估,包括 Wada 试验和 eSAM 试验,长期应用于癫痫术前评估,且起着不可替代的作用,神经心理评估有助于协助临床上致痫灶的定位、预测癫痫手术后的效果以及指导手术后认知康复训练的时机。文章将从神经心理评估的定义、目的及作用、方法及内容、局限和展望等方面进行阐述,并介绍 Wada 试验,旨在加深对神经心理的评估,了解及规范 Wada 检查在癫痫术前评估中的应用。

【关键词】 神经心理评估; 癫痫手术; 术前评估; Wada 试验

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征,临床发作形式多样,可以发生在任何年龄、地区和种族的人群中,以儿童和老年患者多见。流行病学资料显示,我国癫痫的患病率约为 6.8‰,近 1 000 万癫痫患者中至少 20%~30% 为药物难治性癫痫,这类患者大多需要通过癫痫外科手术进行治疗,以达到改善症状、提高生活质量的目的^[1]。

癫痫术前评估主要通过症状学、脑电图(EEG)、核磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)和神经心理测试对临床症状产生区、癫痫刺激区、癫痫起始区、致痫病变和功能缺失区进行整体评估,进而对致痫灶形成假设、辅助定位。癫痫的诊断主要是基于重复、刻板、短暂的临床发作症状以及相关辅助检查,其中视频脑电图(VEEG)一直被认为是辅助诊断癫痫的“金标准”,通过判读 EEG,可以了解脑神经元的电活动、有助于发现致痫灶的起源部位^[2]。影像学技术近年来快速发展,如不同序列组合的 MRI 有助于发现异常的脑皮质结构;PET、功能核磁共振(fMRI)、脑磁图等影像技术也有助于致痫灶及功能区的定位^[3,4]。而神经心理评估早在 MRI 时代之前^[5],就已被应用于癫痫患者的术前评估及术后随访,与临床医生以控制癫痫发作的频率和症状为目标不同,神经心理评估更加关注疾病本身对患者脑功能的影响,包括对认知、行为、心理等的

改变,以了解相关脑区功能的保留及损害情况,从而协助术前致痫灶的定侧定位、明确癫痫网络可能的传导方式、预测癫痫手术后出现认知损害的风险和手术疗效、比较手术前后脑功能的变化等,而这些信息无论是 EEG,还是 MRI 在一些病例中都是无法完全提供的,如 MRI 阴性的患者、双侧颞叶癫痫患者等。虽然随着影像后处理、颅内 EEG 等技术的发展,神经心理评估在术前评估中的地位有所下降,但是其提供的信息是其他检查不可替代的。

那么,什么是神经心理评估?神经心理评估是由各种具有效度、信度的测试量表组成,每份测试量表均有与各个年龄段、教育时间相匹配的正常范围或分界值(cut-offpoint),这个正常范围可以是标准分、量表分或百分比,一般来说,90%的正常人群均可达到这个范围^[6]。对于所有进行神经心理评估的癫痫患者,都会将每项测试的结果与其年龄、学历相匹配的正常范围进行比较,以明确被测试者的认知水平以及可能存在功能损害的脑区。国外大多数癫痫中心会对癫痫患者的认知功能进行相对全面的评估,内容包括总体智商、记忆功能、语言表达及理解功能、执行功能、学习能力、计划、反应抑制、视物感知及视空间等,最后综合分析各个脑区认知功能的水平,从中试图发现可能存在功能受累的脑区以及病灶脑区的功能保留情况。

1 神经心理评估与癫痫术前评估

既往文献提出神经心理评估在癫痫外科中有四大目的:协助定位、诊疗计划、疗效评估与科学研究^[7]。

1.1 协助定位

神经心理评估可为癫痫外科术前评估提供与

DOI: 10.7507/2096-0247.20190050

通信作者:姚一, Email: 13656008777@163.com; 蔡晓东, Email: 13632660199@139.com

定侧定位相关的信息。虽然正如前述, 癫痫的诊断主要依赖临床症状、EEG 和影像学, 但是神经心理评估可补充与诊断、定位有关的其他依据。就神经心理学的观点, 内侧颞叶癫痫 (mesial Temporal lobe epilepsy, mTLE) 的患者在智商完全正常的情况下, 可以出现以找词困难、记忆存储 (memory retention) 功能障碍为主要特点的认知功能障碍^[8], 这是因为在记忆环路中起中心作用的海马出现了病理结构的改变, 干扰了正常的记忆储存及强化通路, 然而 mTLE 与颞叶新皮质癫痫 (neocortex Temporal lobe epilepsy, nTLE) 的病变结构不同, 因此产生的神经生理改变也不同, 后者更多表现为记忆编码、命名功能障碍^[9], 这些定位诊断信息是 EEG 无法提供的, 因为不管是内侧颞叶还是外侧颞叶异常放电, 均可表现为相同的 EEG 改变模式。神经心理评估在局灶性癫痫的定侧上也有广泛的应用, 内侧颞叶的记忆功能具有材料特异性 (material-specific memory), 对于大多数优势半球为左侧半球的人群而言, 左侧内侧颞叶与言语记忆有关, 而右侧内侧颞叶与视觉/非言语记忆有关, 右侧内侧颞叶与记忆的相关性不如左侧内侧颞叶与记忆的相关性^[10]。因此, 当 TLE 患者的 EEG 与临床症状或影像学结果不一致时, 通过评估和比较言语、非言语记忆功能的损害和保留情况, 可能有利于提供与致痫灶定侧相关的信息。

1.2 诊疗计划

癫痫手术是一种选择性手术, 成功的癫痫手术旨在保留甚至改善患者的功能、情绪和行为, 从而改善其社会经济学机遇和生活质量。因此, 神经心理评估除了识别癫痫相关的认知障碍及其对病变、活动性癫痫、药物治疗以及神经心理发育框架内的情绪情况 (该框架需考虑发病年龄, 大脑重塑和补偿能力) 等的病因学影响外^[11], 也包括评估手术的风险-获益 (risk-benefit)。就目前而言, 虽然国际上暂无划分风险-获益的统一标准, 但是各个癫痫中心坚持的原则基本上是一致的。风险-获益的评估主要包括两个主要内容, 即尽可能切除致痫灶和尽可能保留功能区^[12, 13]。神经心理评估可以评估致痫灶所在的脑区功能是否正常、预测致痫灶切除后出现认知功能下降的风险, 协助提高手术治疗, 减少癫痫手术带来的认知功能损, 据统计, 高达 80% 的患者在至少一个神经心理学领域方面表现出认知障碍, 其中颞叶切除术 (癫痫手术中最常见的手术类型) 后, 高达 45% 的患者可能会出现记忆力下降^[11], 一般情况下, 如果致痫灶所在的脑区功能良

好, 那么术后出现认知功能下降的可能性较大。另外, 通过随访比较手术前后认知功能的变化, 也有利于依据术后认知功能的恢复情况, 指导患者进行认知功能训练的时机、调整教育计划。

1.3 疗效评估与科学研究

神经心理评估可以获得术前认知功能的基线水平, 除了可以用于预测术后出现认知功能损害的风险, 也可以用于预测癫痫手术的疗效^[14]。一般来说, 认知功能损害越局限、总体的智商水平受累越小, 手术疗效会更好。有文献报道 TLE 患者术前智商水平的高低与手术后的疗效呈线性关系^[15], 若术前智商 < 75 分, 那么术后癫痫无发作的比例为 2 : 1, 若术前智商为 76 ~ 109 分, 那么术后癫痫无发作的比例增加至 3 : 1, 若智商高于正常范围, 那么该比例则增加至 4 : 1, 这些信息对于临床医生进行术前风险-获益评估时是非常重要的。正如前述, 内侧颞叶的记忆功能具有材料特异性, 单侧 mTLE 患者术后是否出现遗忘与病变对侧颞叶记忆功能的储备有关, 如果对侧颞叶记忆功能储备良好, 术后出现遗忘的风险就越小^[12, 13]。但是病灶侧颞叶记忆功能的储备程度也会影响术后的记忆功能, 研究发现如果病灶侧颞叶记忆功能越好、结构越完整, 术后出现记忆力下降的风险越高^[16]。有文献发现术前记忆功能在平均水平及以上的 TLE 患者, 67% 在术后 6 个月内出现记忆力下降 10%, 若术前记忆功能在正常低限, 44% 在术后 6 个月内出现记忆力下降 10%, 然而术前记忆功能若低于平均值, 却仅有 12% 的患者在术后 6 个月内出现记忆力下降 10%。

2 Wada 试验与癫痫术前评估

Wada 试验也是体现神经心理评估在癫痫术前评估中作用的一个比较有代表性的例子, 不同于其他传统的神经心理评估, Wada 试验需要神经心理、神经电生理、介入科、麻醉科医师的共同参与。Wada 试验最初是由日本医生 Juhn Wada 发明的, 因此被取名为“Wada 试验”, 该试验最初的目的是通过“麻醉”大脑以达到控制局限性癫痫持续状态 (Partial status epilepticus, PSE) 或降低继发性全面性癫痫发作 (secondary Generalized tonic-clonic seizures, sGTCS) 的频率。1956 年, Wada 医生在蒙特利尔神经病学研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 进修时发现该试验还可以用于明确优势半球, 之后该技术便得到推广。在此数年后, MNI 的 Penfield 和 Milner 教授发现部分

TLE 患者进行颞叶切除手术后会出现严重的记忆功能下降^[17], 因此在原来的基础上改良了 Wada 试验的内容, 在原本的测试中增加了与记忆、命名和复述等有关的测试内容, 使得 Wada 试验可以预测颞叶切除术后出现记忆、言语功能下降的风险及严重程度, 对于双侧 TLE 的患者意义更大。如果在致痫灶所在的大脑半球注入药物后, 记忆功能明显下降, 提示对侧颞叶(非致痫灶侧)的记忆功能已经受损、储备是不足的, 那么意味着术后很有可能会出现遗忘^[12, 13]。Wada 试验还可用于致痫灶的定侧, 通过比较双侧颞叶的记忆功能有助于发现功能异常的一侧, 既往也有文献报道 Wada 试验的结果与海马的病理改变、MRI 显示的萎缩程度有一定的相关性, 海马病变程度越大、丢失的神经元越多或者 MRI 提示海马容量下降越明显, 那么注药后记忆功能的下降程度也会越严重^[18]。但因为各个癫痫中心 Wada 试验的流程不同, 所用的测试方法、测试内容、评估及判读标准也不完全一致, 因此目前尚无统一的测试流程, 但目前这种仅对于一侧大脑半球进行评估的测试方法是其他检查(包括 fMRI 等)均无法替代的。依据在 MNI 学习经验, 在 MNI 神经心理教授的指导下, 深圳市第二人民医院功能神经科癫痫团队今年 3 月进行了国内第一例语言和记忆消除试验(etomidate Speech and memory test, eSAM), eSAM 试验和国内多个中心的 Wada 试验目的、方法相似, 不同的是术中测试使用的是依托咪酯作为麻醉剂以减少药物副作用, 用静脉泵注的方式维持功能测试时的血药浓度, 减少血药浓度波动对测试结果造成影响, 用具体的物体进行记忆测试, 从而通过视、听、触觉等感知激发患者的记忆功能。

3 癫痫术前评估内容

癫痫术前神经心理评估的内容涉及注意力、执行力、学习、记忆和视空间等。

3.1 注意力和执行力

在癫痫患者中, 注意力和执行力受累较为常见, 尤其是儿童患者, 而且存在执行功能下降的患儿, 预示着术后生活质量并不高, 因此对于癫痫患者进行该项功能的评估是很重要的^[19]。但是很多因素都可以引起癫痫患者注意力和执行力下降, 包括原本的脑部病变、癫痫发作频率、抗癫痫药物(AEDs)不良反应等。执行力主要与前额区及其他关联脑区的神经解剖环路有关, 另外这些区域的病变也会出现其他额叶功能损害, 如计划、抑制、适

应性学习、动机及维持思维或运动的活跃性^[20]。相比颞叶功能相关的评估量表, 额叶功能相关的量表仍较欠缺。

3.2 学习和记忆

很多年前人们就发现起源于 mTLE 的患者表现为明显的记忆力下降, 这种记忆下降具有材料特异性^[10]。Milner 等认为, 与听觉有关的言语记忆功能主要和优势半球颞叶相关, 而视觉有关的非言语记忆功能主要和非优势半球颞叶相关。之后这种相关性也通过影像学研究证实^[21]。这可能是因为起源于单侧 TLE 的异常放电也可通过癫痫网络传播至对侧颞叶, 造成双侧颞叶记忆功能下降^[22]。值得注意的是, 这种材料特异性在癫痫患儿中并不是这么明显。

3.3 视空间

顶-枕区是处理视空间信息的关键部位, 起源于这些部位的癫痫, 称之为后头部癫痫(Posterior cortical epilepsy, PCE), 两者之间较难鉴别, 主要起源于枕叶的癫痫可出现视觉感知能力异常, 表现为组织计划能力下降、不能完成与图形结构相关的任务、在人脸识别或物体定位上有困难、不能处理颜色和进行物体的再认; 而主要起源于顶叶的癫痫则表现为视空间信息处理障碍、两点辨别觉异常、物体再认和计算力下降、一定程度的语言功能障碍^[23]。

3.4 其他

除此之外, 还有语言、肢体粗大关节活动及精细运动、精细感觉, 以及生活质量等评估, 在此不一一阐述。

4 神经心理评估局限性

与 EEG 和影像学不同, 神经心理评估的对象是人, 而不是大脑或病灶, 这使得评估的结果受外界因素的影响比较大, 评估的结果也不一定能真正反映每个被测试者的真实情况, 因此神经心理评估也存在其局限性, 癫痫科医生应该对神经心理评估结果进行谨慎解读^[6]。

4.1 语言及文化差异

每个地区的癫痫中心均使用符合该区语言、社会文化背景的测试量表, 有与年龄、教育时间相关的正常人群的参考范围。这意味着大多数神经心理评估的测试项目, 尤其是和言语相关的测试, 通常仅适用于当地具有共同文化背景的人群, 在不同地区、文化背景人群中并不能通用。虽然非言语测试的内容与文化、语言的关系相对较小, 但仅有非

言语相关测试的神经心理评估并不全面。有人曾通过翻译的方式将其他地区的量表转化成中文版进行测试,但即便是合格的翻译人员,如果没有接受过测试量表标准化管理的培训,翻译后的量表没有经过年龄校正常规化、重复测量标准化,以及存在造成癫痫患者认知障碍因素的敏感性,那么翻译出来的量表也不一定具有代表性。因此,神经心理医生应该谨慎应用以不同人群为标准的测试量表,对通过这种方式测得的结果也应谨慎分析。另外,也给各个中心之间进行数据交流、共享带来一定程度的困难。

4.2 测试过程耗时耗力

大多数神经心理评估的测试都是通过笔、纸以及口头回答被测试者的问题来完成的,虽然随着计算机化、无纸化的普及,部分纸质测试已经被电脑化测试程序所替代,但总体的测试方法并没有太大的变化,这是因为神经心理评估中的一个重要部分就是仔细观察被测试者在整个测试过程中的行为表现,继而分析被测试者产生这种行为的原因,而不是仅仅只阅读最终的测试结果。这意味着测试的过程中,不仅要有一个特定的人进行全程仔细地观察及详细地记录,也要求被测试者视、听、说、读、写的能力,被测试者只有能听到问题、看到测试内容、能理解并表达、肢体能运动,才能全面地完成各项任务。虽然存在上述功能障碍的被测试者也可进行相关测试,但测试的内容需要依据被测试者的情况而更改,在分析结果时也要充分考虑到被测试者的实际情况。

4.3 全智商低下患者敏感性下降

神经心理评估中每个项目的测试结果均有上、下限。在智商测试中,如果智商 <70 或低于第二个百分数,则被定义为存在学习障碍。对于有学习障碍的被测试者,通常也会影响其他方面的认知任务,从而影响记忆力、执行力、计划力等功能的测试结果,导致很多测试项目的成绩都可能低于第二个百分数,造成一种认知功能普遍低下的错觉。这并不是意味着这类被测试者各方面的认知功能没有差异,而是提示原有的测试量表用于此类被测试者时其敏感性会下降、测试结果的价值也是有限的。

4.4 被测试者的主动配合程度影响测试结果

被测试者的主动性是决定测试结果有效性、可靠性的最大影响因素。如果被测试者在测试过程中不能主动配合并完成各项任务,那么最终也难以得到真实有效的测试结果。事实上,神经心理测试的内容并没有想象中那么简单,几乎每个被测试者

在测试的过程中都可能会遇到难题,这时候如果被测试者不能努力地、想方设法地去解决问题,那么测试结果不能最大程度地反映被测试者的认知功能,比如有的被测试者本身比较焦虑、抑郁或不能集中注意力,那么他们很有可能在达到最高水平之前就选择放弃测试了。

4.5 抗癫痫药物的影响

既往有很多关于 AEDs 影响认知功能的文献,一般来说,新型 AEDs、服用单种 AEDs 比旧的 AEDs、服用多种 AEDs 对认知功能影响更小,但这种影响存在个体差异,也有的患者并不符合上述原则。大多数 AEDs 都会在一定程度上导致认知功能下降,其中托吡酯对语言功能有特定的影响。有文献报道,部分服用托吡酯的患者,会出现明显的语言流利性和智商均下降。既往有一个关于 fMRI 的研究,报道了药物(托吡酯 vs. 唑尼沙胺 vs. 左乙拉西坦)会对神经功能解剖产生特异性的影响,托吡酯和唑尼沙胺会导致额顶叶相关认知网络功能障碍,如语言和工作记忆网络,也会影响其他与之相关的功能任务^[24]。除此之外,我们还应考虑到 AEDs 对认知功能的间接影响,如部分服用左乙拉西坦的患者会出现情绪紊乱等。癫痫专科医生在开据处方时应考虑到 AEDs 对认知功能的影响,尤其是部分患者正处于如认知发育、学习等关键阶段时,更应谨慎用药。

5 结语

癫痫术前临床神经心理评估已经成为了一种相对成熟的评估手段,它的作用也是与其他辅助检查互相弥补的,可以协助致痫灶的定位、获得术前认知功能的基线水平、预测癫痫术后的获益-风险、为相关研究提供终点。神经心理评估测试内容多种多样,但也有其自身的局限性,如容易受主观因素影响、难以实现资源共享等。随着影像学后处理等技术的发展、颞叶外癫痫术前评估数目的增多,我们也应该在神经心理评估方面努力提高非 TLE 的评估技术,包括建立和创造具有信度和效度的额叶、枕叶、顶叶相关的功能评估量表和/或图形。建立多中心合作联盟、实现数据共享也是至关重要的,这有利于获得更多相关的临床样本及数据,探索更多与罕见癫痫综合征相关的认知功能改变。未来,我们还需要将神经心理评估和其他许多高新技术相结合,如脑结构容量分析、脑磁图、扩散成像、密集阵列 EEG 等,以便更好地了解大脑的功能、创造有效而精准的术前脑功能评估方法、了

解癫痫网络的传导方式和减少手术后功能损害的风险。

致谢 感谢 MNI 神经心理专家 Viviane Sziklas 教授和 Joelle Crane 教授的指导。

参考文献

- 1 张国君. 创建癫痫患者的全程化管理模式. 中国医刊, 2018, 53(3): 233-235.
- 2 胡小伟, 高薇, 方琪. 长程视频脑电图联合减停抗癫痫药物在癫痫术前评估中的应用进展. 中华神经医学杂志, 2017, 16(2): 209-213.
- 3 卢倩, 张桂霞, 刘丽英, 等. PET/MRI 在难治性癫痫中的应用价值. 中华神经医学杂志, 2017, 16(4): 344-348.
- 4 魏宇佳, 石先俊, 刘立红, 等. 结合导航系统的经颅磁刺激在功能区癫痫术前评估中的应用. 中华神经医学杂志, 2017, 16(10): 978-983.
- 5 Baxendale S, Thompson P. Beyond localization: the role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2225-2230.
- 6 Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol*, 2018, 18(1): 43-48.
- 7 Barr WB, Morrison C. (Eds) *Handbook on the Neuropsychology of Epilepsy*, Clinical Handbooks in Neuropsychology. New York: Springer Science & Business Media, 2015: 36-45.
- 8 Loring DW, Strauss E, Hermann BP, *et al.* Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2008, 14: 394-400.
- 9 Hamberger MJ, Seidel WT, Goodman RR, *et al.* Temporal lobe stimulation reveals anatomic distinction between auditory naming processes. *Neurology*, 2003, 60(9): 1478-1483.
- 10 Milner B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg*, 1972, 19: 421-446.
- 11 Vogt VL, Aikia M, Del Barrio A, *et al.* Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 2017, 58(3): 343-355.
- 12 Loring DW, Meador KJ, Lee GP, *et al.* Wada memory asymmetries predict verbal memory decline after anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 1995, 45(7): 1329-1333.
- 13 Zhang C, Yang H, Liu C, *et al.* Brain network alterations of mesial temporal lobe epilepsy with cognitive dysfunction following anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav*, 2018, 10: 87.
- 14 Sonoda M, Masuda H, Shirozu H, *et al.* Predictors of cognitive function in patients with hypothalamic hamartoma following stereotactic radio frequency thermocoagulation surgery. *Epilepsia*, 2017, 58(9): 136-143.
- 15 Loring DW. Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery. *Epilepsia*, 1997, 38(Suppl 4): 18-23.
- 16 Geraldi CV, Escorsi-Rosset S, Thompson P, *et al.* Potential role of a cognitive rehabilitation program following left temporal lobe epilepsy surgery. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75(6): 101-112.
- 17 Penfield W, Milner B. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1958, 79(5): 475-497.
- 18 O'Rourke DM, Saykin AJ, Gilhool JJ, *et al.* Unilateral hemispheric memory and hippocampal neuronal density in temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 1993, 32(4): 574-580.
- 19 Bowden SC, Petrauskas VM, Bardenhagen FJ, *et al.* Exploring the dimensionality of digit span. *Assessment*, 2013, 20(2): 188-198.
- 20 Stuss DT, Knight RT. *Principles of frontal lobe function*. Oxford: Oxford University Press, 2013.
- 21 Powell HW, Koepp MJ, Symms MR, *et al.* Material-specific lateralization of memory encoding in the medial temporal lobe: blocked versus event-related design. *Neuroimage*, 2005, 27(1): 231-239.
- 22 Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ, *et al.* Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*, 2007, 13(1): 12-20.
- 23 Kiper DC, Zesiger P, Maeder P, *et al.* Vision after early-onset lesions of the occipital cortex: I. Neuropsychological and psychophysical studies. *Neural Plast*, 2002, 9(1): 1-25.
- 24 Wandschneider B, Burdett J, Townsend L, *et al.* Effect of topiramate and zonisamide on fMRI cognitive networks. *Neurology*, 2017, 88(6): 1165-1171.

国际抗癫痫联盟心理工作组循证建议： 成人和儿童癫痫患者的心理治疗



Rosa Michaelis, Venus Tang, Laura H Goldstein, *et al*

肖英凤 译, 童馨 慕洁 审

【摘要】 社会心理因素和癫痫治疗可能对癫痫患者及其家庭的健康相关生活质量 (Health-related quality of life, HRQOL) 产生显著影响, 临床上广泛关注心理评估和治疗在改善 HRQOL 和癫痫共病中的作用。因此, 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 委托心理工作组, 基于其最近对癫痫患者心理治疗的 Cochrane 回顾证据的评估, 制定了相关临床建议。近期关于癫痫患者心理治疗随机对照试验的 Cochrane 回顾是本文的主要证据来源。为提供具有实用意义的指导, 我们根据美国神经病学学会证据水平系统以及推荐分级、评估、开发和评价系统对研究设计进行评级。本文是儿童和成人心理学家、神经病学家、精神病学家和神经精神病学家进行国际合作的顶点。ILAE 执行委员会审查并批准了这一进程和结论。心理干预的最强证据被确定为最常见的心理健康问题, 包括抑郁症、神经认知障碍和药物依从性。针对提高 HRQOL 和依从性以及减少共病症状 (焦虑、抑郁) 的心理干预纳入癫痫综合护理中。一系列的心理策略 (如认知行为疗法和正念疗法) 为提升癫痫患者生活质量带来希望, 也给癫痫临床工作者提供了治疗癫痫共病、应对挑战的临床建议。

【关键词】 焦虑; 抑郁; 非药物治疗; 心理教育; 病耻感; 筛选

癫痫患者的治疗方式包括药物、饮食、手术、神经调节和心理干预, 后者的目标是改善健康相关生活质量 (Health-related quality of life, HRQOL)。癫痫患者的 HRQOL 普遍低于健康人群和其他慢性病患者。即使仅一次癫痫发作也会导致 HRQOL 降低。HRQOL 降低与多个因素有关, 包括药物不良反应、抗癫痫药物 (AEDs) 的数量、心理症状 (如抑郁) 及社会心理困难 (如失业), 尤其是当疾病发作不能有效缓解时。

社会心理因素和癫痫治疗对癫痫患者及其家庭的健康相关生活质量 (HRQOL) 可能产生显著影响, 心理评估和治疗在改善 HRQOL 和共病中的作用具有广泛的临床关注。尽管近年来一些研究针对癫痫患者心理治疗进行了系统评价和 Meta 分析, 并且针对癫痫患者心理/精神护理的共识声明也得以发表。但关于基于证据质量心理治疗临床实践推荐建议尚未建立。

因此, 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 委托心理工作组, 基于其最近对癫痫患者心理治疗的 Cochrane 回顾证据的评估, 制定了相关临床建议。本文是儿童和成人心理学家、神经病学家、精神病学家和神

经精神病学家进行国际合作的顶点。ILAE 执行委员会审查并批准了这一进程和结论。该研究结果旨在为世界各地的卫生保健人员提供参考。

1 心理治疗质量评价方法

1.1 心理治疗的实用性定义

“心理治疗”是指对儿童和成人的广泛性干预, 包括对个人、家庭、团体心理或精神的非药物干预, 以及自我或家庭管理、依从性和教育干预 (表 1)。干预元素可以单独或联合使用。虽然某些干预因素是普遍适用的, 但其他因素更具体地针对癫痫和癫痫发作。干预措施可以针对特定的精神障碍 (焦虑、抑郁), 或针对与癫痫管理相关的特定行为 (依从性、应对方法)。虽然在理论基础和治疗目标上的差异限制了比较的范围, 但应用于癫痫患者的心理治疗之间存在重叠。

1.2 证据来源

本文检索了近期 Cochrane 关于癫痫患者心理治疗的随机对照试验 (RCTs) 作为主要证据来源。Cochrane 研究主要关注 HRQOL, 因此排除了未纳入 HRQOL 作为结果参数的研究, 本研究纳入了所有关于癫痫患者心理干预的 RCTs (图 1)。

1.3 评估方法

为提供实用性指导建议, 我们根据美国神经病



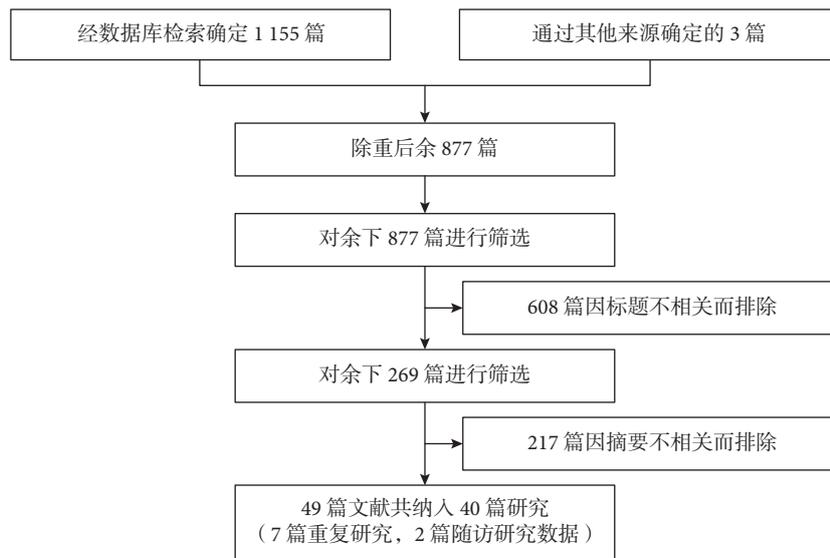


图 1 研究筛选流程图

表 1 心理干预术语

| 干预 | 目标 | 治疗方法 |
|---------------|---|--|
| 心理干预 | <ul style="list-style-type: none"> •减少心理压力(如抑郁或焦虑症状) •提高对癫痫及其治疗的适应和应对 | <ul style="list-style-type: none"> •认知行为疗法 •行为疗法 •接受和承诺疗法 •动机性访谈 |
| 自我/家庭管理及依从性干预 | <ul style="list-style-type: none"> •个人或家庭采取行动将影响癫痫发作频率及癫痫患者的健康 •其行动可在个人、家庭、社区或卫生保健系统内进行 | <ul style="list-style-type: none"> •认知行为疗法 •动机性访谈 •家庭治疗 |
| 依从性干预 | <ul style="list-style-type: none"> •帮助患者坚持卫生保健人员的建议,包括服用 AEDs、生酮饮食、避免诱发因素 •关于药物服用可分为几部分,包括最佳的服药时间和适当的服药频率 | <ul style="list-style-type: none"> •解决问题 •意向性 •动机性访谈 •家庭治疗 |
| 教育干预 | <ul style="list-style-type: none"> •增加对癫痫及其治疗或大脑工作的认识 | <ul style="list-style-type: none"> •心理教育(团体或个人形式) |

学学会(ANN)证据水平系统(LOE)以及推荐分级、评估、开发和评价系统(GRADE)对研究设计进行评级。Tolin 等人对 GRADE 进行了修改,将文献中 RCTs 的证据治疗评估分为三个等级(强烈推荐、强推荐、弱推荐)。使用 Tolin 的分级方式(表 2),我们评估了针对特定疾病(如抑郁、焦虑)、癫痫发作、依从性和癫痫教育的心理治疗的证据质量,并为使用特定的治疗方法提供临床建议。若某一治疗方案的证据质量较差或完全缺乏,则强调有必要在该方面进行进一步研究。同时,我们提供了治疗方案的简要概述,包括在资源匮乏时的方案选择以及对住院和门诊治疗设施等的建议。

1.4 注意事项

心理治疗往往是复杂的多元干预,即不同的干预因素应用于针对不同治疗目的的各治疗方法(如教育及培训),因此本文的各个部分将会提到相同

的干预因素。每一部分包括与癫痫患儿有关的特殊问题。三级和四级癫痫中心要求有心理学家和社会工作者,然而,其所提供的社会心理服务并未具体说明。由于心理治疗在不同的国家和环境中存在差异,我们将主要提到“精神卫生保健提供者”,而不指定他们的专业群体。精神卫生保健提供者包括精神病学家、心理学家、心理治疗师、执业临床社会工作者、受过培训的神经病学家、神经精神病学家和精神科护士,以及其他精神卫生专业人员。文化差异可能影响治疗的实施,但本文并未对文化因素进行详细讨论。

研究人员意识到临床理想治疗和现实之间的差异,而在繁忙的临床环境中往往缺乏训练有素的工作人员来提供基于证据的干预措施。然而,所有人都应将重点放在共病的早期识别和预防上,从而节省时间和成本。HRQOL 是癫痫医疗费用的重要

预测指标, HRQOL 得分越差, 医疗费用越高。

2 癫痫谱系疾病心理治疗的现有证据: 关于临床实践及建议

2.1 循证筛选: 在临床中选择患者进行心理治疗

2.1.1 心理筛查的证据评价 癫痫患者的心理障碍发生率高达普通人群的两倍及以上。因此, 针对新诊断以及慢性癫痫患者的标准筛查流程, 应纳入癫痫常规护理。症状筛查有助于识别可能受益于心理治疗的个体。为解决这一问题, ANN 已将精神或行为障碍的筛查作为新的质量衡量标准, 以便为癫痫患者提供更好的治疗及预后。

目前可用于评估癫痫社会心理功能的方式包括抑郁症状和 HRQOL。例如, 包含 6 个项目癫痫抑郁自评量表 (NDDI-E), 是对癫痫重度抑郁症的特异性筛查工具, 其可行性已在常规临床工作中得到证实。ILAE 神经精神委员会推荐每年使用 NDDI-E。它是免费获取的, 已经在许多语言版本中得到验证, 特别是针对年轻患者 (NDDI-E-Y)。

其他方面心理功能 (如 HRQOL、AEDs 不良反应等) 的筛查方法有助于提供对患者健康有益的信息。癫痫特定的有效而免费的 HRQOL 工具包括癫痫成人生活质量量表 (QOLIE-10、QOLIE-31、QOLIE-89)、癫痫青少年生活质量量表 (QOLIE-48) 以及 PedsQ 量表癫痫模块。儿童 HRQOL 报告也可以获得通过癫痫患儿生活质量问卷 (4~18 岁) 获取。此外, 由于有心理症状史的患者发生行为情绪不良反应的易感性更高, 对精神/心理症状的基线评估将影响 AEDs 的选择。随后, 这一基线信息可以帮助确定治疗过程中出现的心理症状是否为 AEDs 的不良反应, 或者是疾病前或共病心理障碍的加重。考虑到不良反应、依从性及 HRQOL 之间的关系, 持续评估 AEDs 的不良反应可以为药物及

替代治疗的改变提供依据。可以通过儿童癫痫不良反应量表以及利物浦不良事件量表对不良反应进行标准化评估。

2.1.2 儿童人群 多方筛查是儿科人群的理想选择。尽管患儿是其内在症状更好的报道者, 但监护人能为某些行为/缺陷提供独特而有用的信息, 例如执行功能以及对立或过度活跃的行为。同时当患儿存在认知障碍、发育迟缓或因过于年幼无法有效回应时, 监护人也是关键的信息提供者。

2.1.3 关于心理筛查的推荐意见 鉴于癫痫患者中精神障碍的高患病率, 心理筛查是十分必要的。根据 AAN 实践指南, 癫痫患者应把完成精神健康筛查作为癫痫常规护理的一部分。具体的临床建议包括: ① 每次诊治至少应包括一个关于精神健康和临床问题的临床问题, 在癫痫诊断中应在 AEDs 用药前以及随访过程中, 在常规时间间隔 (如每年) 进行筛查; ② 如果有必要和条件的话, 医生应考虑对癫痫患儿和成人患者进行多方知情者的筛查; ③ 在使用 AEDs 之前和 AEDs 治疗过程中, 应进行心理测试; ④ 应使用标准化评估方法对 AEDs 不良反应进行评估; ⑤ 鼓励采用相关方法评估 HRQOL; ⑥ 如果在筛查发现明显的症状或问题, 患者应接受正式的精神健康评估, 为治疗方案的选择提供个体化信息, 家庭成员可以在评估过程中提供过去事件的关键细节。

2.2 针对患者、家长和护理的心理教育

心理教育干预包括对有关癫痫、治疗、共病和生活方式的知识传播和教育。大多数心理干预涉及教育的某一方面, 文章下一节主要探讨关于教育的干预措施, 而非行为、认知或冥想技能。

2.2.1 心理教育干预的证据评价 根据数个国家的指南, 癫痫诊断后, 必须向患者及其家属提供关于治疗、结局和特定风险的个体化信息。在了解癫痫

表 2 基于系统评价的心理干预证据等级推荐

| | |
|------|--|
| 极强推荐 | 符合以下内容: <ul style="list-style-type: none"> • 有高质量的证据表明, 该疗法对所治疾病症状产生了显著临床影响 • 有高质量的证据表明, 该治疗对功能结局产生了显著临床影响 • 有高质量的证据表明, 该治疗在终止至少 3 个月对症状或功能结果有显著临床影响 • 至少有一项良好的研究证明了其有效性 |
| 强推荐 | 至少符合以下一项: <ul style="list-style-type: none"> • 有中到高质量的证据表明, 该疗法对所治疾病症状产生了显著临床影响 • 有中到高质量的证据表明, 该治疗对功能结局产生了显著临床影响 |
| 弱推荐 | 符合以下任一项: <ul style="list-style-type: none"> • 只有低到极低质量的证据表明, 该疗法对所治疾病症状产生了显著临床影响 • 只有低到极低质量的证据表明, 该治疗对功能结局产生了显著临床影响 • 有中到高质量的证据表明, 该治疗的效果尽管有统计学意义, 但没有临床意义 |

可能带来的法律法规、社会心理和健康影响后，患者可能面临适应癫痫诊断的挑战和担忧。此外，研究表明癫痫患者和/或其监护人经常误解癫痫的基本信息，包括对癫痫的诊断、癫痫发作的诱因、AEDs的目的和不良反应、安全问题和癫痫发作的风险。HRQOL的差异很大程度上可以通过个体对自身疾病的认识来解释，教育干预可以改变患者对疾病的认知，提高个体的HRQOL。因此，在癫痫诊断的最初沟通之后，需对癫痫发作、治疗及其不良反应、共病、自我管理和生活质量问题进行心理教育。AAN建议每年提供个性化的癫痫安全信息和教育。

在关于心理教育干预的15篇随机对照试验中，有4篇研究为LOE II，4篇研究为LOE III，7篇研究为LOE IV。4篇LOE II研究报道了在不同主要结果方面的改善，包括药物依从性、癫痫知识以及对信息和支持的满意度、药物相关问题和HRQOL。LOE II研究关于心理教育干预的调查，是由专门的

癫痫护士或接受培训的医生进行，包含了常规就诊的个人信息或在多次预约访视时的一般信息。

2.2.2 癫痫心理教育干预的推荐等级为强 有中等到高质量的证据表明，心理教育干预对癫痫患者的健康相关结果产生了具有临床意义的改善，包括药物依从性、对信息和支持的满意度以及HRQOL(表3)。

2.2.3 儿童人群 临床医生在与患儿及其家属讨论癫痫诊断时，应考虑患儿的智力发育和理解水平。访谈资料应以适合儿童的方式呈现，尽可能使用图形或基于游戏的形式。根据患儿发育水平和实际年龄，癫痫的某些方面内容(如癫痫猝死)临床医生应只与监护人讨论为宜。

2.2.4 关于癫痫心理教育的推荐意见 癫痫心理教育的具体临床建议包括：①每例癫痫患者都应该接受心理教育；②由于癫痫的诊断可能给患者和/或家庭带来恐惧和冲击，因此建议在初次诊断后进行随访，以便根据特定患者的症状、特征和需求提

表3 关于心理教育的美国神经病学学会证据等级

| 干预方式 | 研究 | 治疗方法 | 主要结局指标 | 次要结局指标 | 盲法 | 随机 | 分配隐藏 | 评估设盲 | 脱失 | AAN 证据等级 | |
|------|----------------------|---------|--------------|------------|--------------------------------|----|------|------|----|----------|----|
| 教育干预 | Aliasgharpour (2013) | 癫痫教育 | ESMS ↑ | | ↑ | ↓ | ? | ? | ↓ | IV | |
| | Dash (2015) | | MMAS ↑ | | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II | |
| | Helgeson (1990) | | 癫痫误区 ↓ | 癫痫发作恐惧 ↓ | ↑ | ? | ? | ? | ↑ | IV | |
| | Jantzen (2009) | | DISABKIDS ↑ | 癫痫暴露 ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | III | |
| | Lua (2013) | | MQOLIE-30 ↑ | | ? | ↓ | ? | ? | ↓ | IV | |
| | May (2002) | | SF-36 ↔ | D-S' ↔ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ | III | |
| | Olley (2001) | | 疾病认识 ↑ | BDI ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ? | IV | |
| | Pfëafflin (2012) | | 癫痫知识 ↑ | | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | III | |
| | Pramuka (2007) | | QOLIE-89 ↔ | | ↑ | ↓ | ? | ↑ | ↑ | IV | |
| | Rau (2006) | | KINDL ↔ | 发作频率 ↔ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | III | |
| | Ridsdale (2000) | | 建议满意度 ↑ | 癫痫认识 ↔ | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | IV | |
| | Yadegary (2015) | | QOLIE-31-P ↑ | | ? | ↓ | ? | ? | ? | IV | |
| | Pfëafflin (2016) | | 咨询 | 信息及支持满意度 ↑ | QOLIE-31 ↔, HADS-D ↔, HADS-A ↔ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | II |
| | Beretta (2014) | | 个体化用药教育 | 药物相关问题 ↓ | QOLIE-31 ↔ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II |
| 混合干预 | Helde (2005) | 癫痫教育及咨询 | QOLIE-89 ↑ | | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II | |

↑：显著增加/高偏倚风险；↓：显著降低/低偏倚风险；↔：结果无显著意义/风险不清楚；AAN：美国神经病学学会；BDI：贝克抑郁量表；DISABKIDS：残疾儿童青少年生活质量量表；D-S'：抑郁情绪量表；ESMS：癫痫自我管理量表；HADS-A：焦虑抑郁量表-焦虑；HADS-D：焦虑抑郁量表-抑郁；KINDL：癫痫健康相关生活质量和社会心理影响；LOE：证据水平；MMAS：Morisky 改良药物依从性量表；MQOLIE-30：Malay 癫痫生活质量量表-30；QOLIE：癫痫生活质量量表；SF-36：简明生活质量量表-36

供详细的心理教育；③心理教育可能针对癫痫知识、治疗、信息需求和支持、合并症；④心理教育可以单独提供，也可以集体形式；⑤在提供心理教育时应考虑到他们的发展水平、健康素养、信息和支持需求；⑥鼓励临床医生选择符合患者需求的循证教育干预（成人 vs. 儿童，群体 vs. 个人），并评估干预前后的结果（如癫痫认识），以监测患者是否从干预中学到了东西；⑦鼓励临床医生持续定期评估患者对癫痫、癫痫治疗、共病的心理教育需求。

2.3 抑郁症状

大量证据表明癫痫和抑郁之间存在双向关系。共同的神经生物学机制，如颞叶内侧病灶和海马体积减小，阐明了它们共存和相互联系的原因。抑郁可能早于癫痫发作，抑郁症病史可导致无诱因痫性发作的风险增加2~4倍。抑郁症也可能是癫痫的一种心理反应，它是在药物和外科治疗干预下癫痫发作结局的重要预测因素。有新的证据表明，癫痫患者有特定的抑郁症状群，而较为常见的集群由认知表型组成（例如，自我批评的认知）。

2.3.1 对抑郁症状干预的证据评价 9篇RCTs调查了合并抑郁症状的癫痫患者的心理干预措施，以及存在阈下抑郁症状患者的临床抑郁预防措施。有7篇RCTs研究将抑郁症状作为次要结果，其中4篇关于心理干预，1篇关于自我管理，2篇关于教育项目。

在16篇研究中，1篇研究为LOE I，5篇研究为LOE II，2篇研究为LOE III，余下8篇研究为LOE IV。大部分LOE I及LOE II研究报导了抑郁症状的明显减轻，但在1篇LOE II研究报导中，除自杀意念减少外，其抑郁量表结果并无明显变化。在关于抑郁症状的教育项目上并无显著差别。

基于技能的培训和行为干预的证据水平最高。技术包括行为和社会活动、解决问题和设定目标、社会能力培训以及社会支持的识别。这些在改善抑郁症的行为症状尤其有效，如社交障碍、嗜睡、运动缺乏及失业（表4）。

2.3.2 对有抑郁症状的癫痫患者进行干预的推荐等级为强 有中等到高质量的证据表明，以技能为基础的的行为心理干预对癫痫患者的抑郁症状包括自杀意念有显著临床作用。

2.3.3 癫痫患儿 有关癫痫患儿抑郁或抑郁症状的治疗资料有限，因此，鼓励临床医生根据对非癫痫人群的抑郁症患儿进行的治疗试验结果进行治疗。治疗可包括对患儿及家庭的心理教育以及对

患儿的认知行为治疗，大多数以患儿为中心的抑郁症治疗方案都强调家庭参与（如鼓励技能的掌握）。值得注意的是，与成人患者相似，青少年癫痫患者的消极认知可能更与情绪症状相关，干预措施应针对这些心境症状。有抑郁危险因素的患者（如有情绪障碍家族史、共病、逆境社会心理）应定期由临床医生进行评估，以对临床抑郁进行预防、早期诊断和治疗。

2.3.4 关于抑郁症状的推荐意见 针对抑郁症症状的具体临床建议包括：①在诊断癫痫后的常规诊疗中，无论药物反应性如何，都应评估抑郁症状；②心理干预可以单独提供，也可以以小组形式提供；③治疗可能包括行为干预（如社会活动）和基于技能的干预（如解决问题、社会技能培训）；④使用标准化问卷或评分量表监测治疗结果。

2.4 治疗依从性及自我管理

依从性是指个人行为符合医疗或健康建议的程度。自我管理是指为患者及其家庭参与慢性病护理的健康行为及相关过程。依从性差在成人癫痫患者为25%~50%，在患儿为43%~58%。依从性差的后果可能很严重，包括持续癫痫发作、生活质量差、医疗保健费用高、药物耐药甚至死亡。

2.4.1 对依从性及自我管理干预的证据评价 3篇RCTs研究了旨在提高药物依从性的心理干预措施。2篇关于自我管理的研究以药物依从性作为次要结果。2篇研究为LOE II，其余3篇为LOE IV。关于癫痫患儿依从性的LOE II研究报告了阳性结果，而关于自我管理并无显著变化。对问题解决办法的教育和家庭的训练有最高级别证据。

2.4.2 对癫痫患者依从性及自我管理干预的推荐等级为强 有中等到高质量的证据表明，包括教育和解决问题在内的多元干预措施对癫痫儿童的药物依从性具有显著影响（表5）。

2.4.3 癫痫患儿 鼓励家长与孩子进行治疗方案的合作管理，包括服药监督和避免发作诱因。父母的参与可以帮助稳定青少年的依从性。以技术为中心的依从性解决方案对青少年来说可能尤为重要。

2.4.4 关于依从性及自我管理的推荐意见 关于依从性及自我管理的具体临床建议包括：①在常规临床工作中，应在无偏倚的开放对话中评估患者依从性；②鼓励临床医生评估影响依从性的障碍，并寻找改善其依从性的方法；③使用以技术为中心的解决方案以加强提醒，这有助于建立良好的依从行为并易于接受。



2.5 癫痫

癫痫非药物治疗及管理的目标是提高生活质量、降低痫性发作频率及持续时间。癫痫管理可分为三类：①影响癫痫发作结局的干预措施，例如

理解和接受癫痫相关身体症状的正念训练；②影响癫痫发作的干预措施，例如，通过对个体癫痫发展辨别癫痫发作诱因以及应对压力的生活方式建议；③终止发作的技术，如先兆中断技术即阻止

表 4 关于抑郁和焦虑的美国神经病学学会证据等级

| 干预方式 | 研究 | 治疗方法 | 主要结局指标 | 次要结局指标 | 盲法 | 随机 | 分配隐藏 | 评估设盲 | 脱失 | AAN 证据等级 | |
|------|--|------------|--------------------------------|--------------------|--------------|----|------|------|----|----------|----|
| 心理治疗 | Ciechanowski (2010 CBT) & Chaytor (2011) | | HSCL-20 ↔, suicidal ideation ↓ | | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II | |
| | Davis (1984) | | DACL ↓, BDI ↔ | | ↑ | ? | ? | ? | ↓ | IV | |
| | Gandy (2014) | | NDDI-E ↓, HADS-D ↓ | HADS-A ↔ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | IV | |
| | Martinovic (2006) | | BDI ↓, CES-D ↓, HAMD ↓ | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | I | |
| | Orjuela-Rojas (2015) | | BDI ↓, HADS-D ↔, MINI ↔ | HADS-A ↔ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | III | |
| | Schroder (2014) | | BDI ↓ | | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | II | |
| | Tan (1986) | | | BDI ↔, MMPI ↔ | ↑ | ? | ? | ? | ↓ | IV | |
| | Thompson (2010) | | BDI ↓ | | ↑ | ? | ↑ | ? | ↑ | IV | |
| | Thompson (2015) | | BDI ↓, NDDI-E ↓ | | ↑ | ? | ? | ? | ↓ | IV | |
| | Li (2016) | SFT | | HADS-D/HADS-A ↓ | | ? | ? | ? | ? | IV | |
| | Tang (2015) | MT | | | BAI ↓, BDI ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II |
| | Tajrishi (2015) | 归因训练 | | GHQ ↓ | | ↑ | ? | ? | ? | ? | IV |
| 自我管理 | Fraser (2015) | 消费驱动心理教育 | | PHQ-9 ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II | |
| 心理教育 | Olley (2001) | 心理教育 | | BDI ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ? | IV | |
| | Pfeafflin (2016) | 咨询 | | HADS-D ↔, HADS-A ↔ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | II | |
| 混合干预 | Caller (2016) | 认知、记忆及自我管理 | | PHQ-9 ↔, NDDI-E ↔ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ | III | |

↑：显著增加/高偏倚风险；↓：显著降低/低偏倚风险；↔：结果无显著意义/风险不清楚；AAN：美国神经病学学会；BAI：贝克焦虑量表；BDI：贝克抑郁量表；CBT：认知行为治疗；CES-D：抑郁量表流行病学研究中心；DACL：抑郁调节量表；GHQ：一般健康问卷；HADS-A：焦虑抑郁量表-焦虑；HADS-D：焦虑抑郁量表-抑郁；HAMD：汉密尔顿抑郁量表；HSCL-20：霍普金斯症状自评量表；LOE：证据水平；MINI：简明国际神经精神访谈；MMPI：明尼苏达州多向性格测量表；MT：正念疗法；NDDI-E：癫痫神经抑郁障碍量表；PHQ-9：患者健康问卷-9；SFT：系统家庭治疗

表 5 旨在增加药物依从性的干预措施的美国神经病学学会证据等级

| 干预方式 | 研究 | 治疗方法 | 主要结局指标 | 盲法 | 随机 | 分配隐藏 | 评估设盲 | 脱失 | AAN 证据等级 |
|--------|----------------|--------------|----------------|----|----|------|------|----|----------|
| 自我管理干预 | Dilorio (2009) | MI | AGAS ↔, MEMS ↔ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ | IV |
| | Dilorio (2011) | 针对家庭的问题解决干预法 | MAS ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II |
| 依从性干预 | Modi (2016) | | MEMS ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | II |
| | Pakpour (2015) | MI | MAS ↑ | ? | ↓ | ? | ? | ↓ | IV |

↑：显著增加/高偏倚风险；↓：显著降低/低偏倚风险；↔：结果无显著意义/风险不清楚；AAN：美国神经病学学会；BAI：贝克焦虑量表；BDI：贝克抑郁量表；CBT：认知行为治疗；CES-D：抑郁量表流行病学研究中心；DACL：抑郁调节量表；GHQ：一般健康问卷；HADS-A：焦虑抑郁量表-焦虑；HADS-D：焦虑抑郁量表-抑郁；HAMD：汉密尔顿抑郁量表；HSCL-20：霍普金斯症状自评量表；LOE：证据水平；MINI：简明国际神经精神访谈；MMPI：明尼苏达州多向性格测量表；MT：正念疗法；NDDI-E：癫痫神经抑郁障碍量表；PHQ-9：患者健康问卷-9；SFT：系统家庭治疗

癫痫进一步发作的对策。

2.5.1 对癫痫结局干预的证据评价 共有4篇关于以降低发作频率为目标的心理干预的RCTs。有5篇关于心理干预的调查研究,2篇研究是关于以癫痫无发作为目标的教育体系并将癫痫发作频率作为次要结果。2篇研究为LOE II,3篇研究为LOE III,余下6篇研究为LOE IV。在一项LOE II的研究中,癫痫发作频率显著降低。该研究主要针对正念训练以及生活方式指导,以帮助患者应对癫痫相关的困扰和压力。关于教育体系的其中1篇LOE III研究结果也是一致的。因此,有助于应对压力的正念治疗以及生活方式建议是最高证据推荐,这使患者能够发现并认可其与癫痫发作有关的情感过程和身体症状,并接受及应对。

2.5.2 对癫痫相关结局心理干预的推荐等级为弱 在这一方面其相关证据尚不明确,表明这是未来研究的一个重要方面。尽管有中-高质量的证据表明致力于提高HRQOL的正念治疗和生活方式的改变对癫痫患者发作频率的改善具有显著临床意义,然而也有证据表明,针对改善抑郁症状的认知行为干预治疗对癫痫患者结局的影响没有显著临床意义(表6)。

2.5.3 癫痫患儿 癫痫发作心理管理的建立需要评估患儿的家庭背景和家庭动力。由于家长和老师可能观察到癫痫发作前事件,需教导其加强减压和

其他健康行为。

2.5.4 关于癫痫相关结局的推荐意见 关于癫痫相关结局的具体临床建议包括:①鼓励临床医生询问患者是否有兴趣进行关于先兆和接受癫痫相关躯体症状的正念训练;②临床医生应向患者及其家属进行心理因素与癫痫发作之间相互关系的教育,从而将心理治疗纳入癫痫诊疗的一部分;③鼓励临床医生调查癫痫发作的细节(如癫痫诱发因素及应对措施),并对患者提出个体化的生活方式建议;④在条件允许的情况下,针对癫痫患者的正念训练应作为辅助治疗的选择之一。

2.6 焦虑

恐慌和广泛性焦虑在成人和年长的青少年癫痫患者中较同龄普通人群更为常见,并对HRQOL产生显著的负面影响。在评估焦虑障碍时,临床医生需要考虑焦虑障碍和癫痫发作的时间关系。本节集中讨论发作性焦虑症状,其可能与对癫痫发作的恐惧以及对癫痫相关后果(社会心理忧虑)和并发症(如受伤、脑损伤、记忆障碍)的恐惧有关。对癫痫发作的预期性焦虑也可能以癫痫发作恐惧症的形式出现,导致不适应性回避和孤立。然而,值得注意的是,单独出现的使人丧失能力的焦虑症状(如社交恐惧症、广泛性焦虑)的识别和处理同样也很重要。病耻感是焦虑增加的危险因素,这再次证明了心理问题之间的相互关系。

表6 癫痫发作相关结局研究的美国神经病学学会证据水平

| 干预方式 | 研究 | 治疗方法 | 主要结局指标 | 次要结局指标 | 盲法 | 随机 | 分配隐藏 | 评估设盲 | 脱失 | AAN 证据等级 |
|------|--------------------------------------|------|----------------|--------|----|----|------|------|-----|----------|
| 心理治疗 | Au (2003) | CBT | 发作频率 ↔ | | ? | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | III |
| | Ciechanowski (2010) & Chaytor (2011) | | | 发作频率 ↔ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II |
| | Dahl (1985) | | | 发作指数 ↓ | ↑ | ? | ? | ↑ | ↓ | IV |
| | McLaughlin (2011) | | | 发作频率 ↓ | ↑ | ↓ | ? | ? | ↓ | IV |
| | Tan (1986) | | | 发作频率 ↔ | ↑ | ? | ? | ? | ↓ | IV |
| | Lundgren (2006) | ACT | 发作频率 ↓, 发作指数 ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | IV | |
| | Lundgren (2008) | | 发作频率 ↓, 发作指数 ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | IV | |
| | Li (2016) | SFT | 发作频率 ↓ | | ? | ? | ? | ? | ? | IV |
| | Tang (2015) | MT | 发作频率 ↓, SSI ↔ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | II |
| 心理教育 | May 2002 | 心理教育 | 发作频率 ↓ | | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ | III |
| | Rau 2006 | | 发作频率 ↔ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | III | |

发作指数=发作频率×发作持续时间(s)

↑: 显著增加/高偏倚风险; ↓: 显著降低/低偏倚风险; ↔: 结果无显著意义/风险不清楚; AAN: 美国神经病学学会; ACT: 接纳承诺疗法; CBT: 认知行为治疗; LOE: 证据水平; MT: 正念疗法; SFT: 系统家庭治疗; SSI: 癫痫发作严重程度指数

2.6.1 对焦虑症状干预的证据评价 只有1篇随机临床试验研究了旨在减少焦虑症状的心理干预。4篇关于心理干预的研究,1篇关于自我管理的研究,1篇关于教育项目的研究均将焦虑症状作为次要结果。3篇研究为 LOE II, 1篇研究为 LOE III, 余下3篇研究为 LOE IV。在所有 LOE II 研究中,仅在将焦虑症状作为次要结果的心理干预报道了焦虑症状的显著降低。因此,正念练习证据水平最高,其有利于患者焦虑的认识、经验和接受性。

2.6.2 对癫痫患者焦虑症状心理干预的推荐等级为弱 在这一方面其相关证据尚不明确,这表明这是未来研究的一个重要方面。尽管有中-高质量的证据表明致力于提高 HRQOL 的正念治疗对癫痫患者焦虑症状的改善具有显著临床意义,然而也有研究表明其并无显著影响。值得注意的是,在干预措施中焦虑常常作为次要结果(表4)。

2.6.3 癫痫患儿 许多家长认为孩子第一次癫痫发作是创伤性的,这可能引起对病情的焦虑。患儿可能会通过观察父母的焦虑反应而产生对癫痫发作的恐惧。心理干预在减轻患儿焦虑的同时,也可以减轻父母对发作的恐惧。与抑郁相似,监护人参与鼓励技能演练对患儿技能掌握也很重要。

2.6.4 关于焦虑症状的推荐意见 焦虑症状的具体临床建议包括:①鼓励临床医生评估发作间期焦虑症状,其可能与对癫痫发作及癫痫相关并发症的恐惧有关;②复杂的社会心理忧虑如病耻感,可能会加剧焦虑症状,应当加以评估和处理;③正念练习证据水平最高,其可促进患者焦虑的认识、体验和接受的过程。因此,应鼓励卫生保健提供者作为伴有焦虑症状的患者提供正念干预参考,以减轻其焦虑症状。

2.7 神经认知障碍

认知障碍与癫痫有关,是除癫痫发作之外增加功能障碍的原因,尤其对于颞叶癫痫和耐药的患者。癫痫认知评估和训练的具体内容在各个推荐声明中进行了详细讨论。心理治疗的目的是针对客观认知障碍的康复训练,而在于管理情绪、焦虑和主观认知症状的相互关系,且主观认知症状可能无法在认知障碍的客观评估中反映。

2.7.1 对神经认知障碍干预的证据评价 仅有1篇关于心理干预的随机对照试验(LOE III)对认知症状进行了研究,1篇研究将认知功能作为次要结果(LOE II)。癫痫患者的正念训练证据水平最高,旨在培养患者的自我意识和专注力。与对照组相比,完成治疗的耐药性癫痫患者的延迟语言记忆的客

观评估有显著改善,然而在其他认知测试包括注意力、非语言记忆和执行功能中并无明显变化。1篇包含心理教育、自我意识训练、补偿策略和认知训练的以家庭为基础的自我管理项目(HOBSCOTCH)已经建立,其与客观认知功能的显著提高有关。

Lundgren 等使用为癫痫患者制定的接受承诺疗法,在患者存在记忆障碍时引导患者接受其记忆功能,并重新聚焦于实现有价值的人生目标。在1篇对照研究(LOE IV)中发现,这一干预与 HRQOL 显著改善有关。

2.7.2 对癫痫患者神经认知障碍的干预推荐等级为强 有中等到高质量的证据表明,基于正念的干预对癫痫患者的神经认知障碍具有临床意义。

2.7.3 癫痫患儿 癫痫患儿中注意力缺陷多动障碍(ADHD)的患病率高于一般人群,约为30%~40%。鲜有研究对 ADHD 的癫痫患儿的心理干预获益进行探究,本研究未发现关于癫痫和 ADHD 的 RCTs 结果。关于癫痫患儿 ADHD 治疗的综述强调了处理认知功能的必要性。此外,一般涉及儿童的研究多为行为干预在减轻患儿 ADHD 症状的有效性方面提供了强有力的证据基础。鉴于在癫痫患儿学习障碍和神经认知缺陷很常见,讨论潜在的学习问题、提供获取资源的途径(如教育干预措施)、与学校人员沟通以及促进神经心理评估也很重要。商业产品近期也在癫痫方面进行了测试,证明其可能是有益的。目前正在测试一种新的基于网络的青少年执行功能干预方法,这可能有利于青少年癫痫患者克服认知功能障碍。

2.7.4 关于神经认知障碍的推荐意见 关于神经认知障碍的具体临床建议如下:①鼓励临床医生了解情绪、焦虑和主观认知症状之间的相互关系,而其可能无法在认知障碍的客观评估中得到反映;②认知评估及训练可作为正念训练的补充,旨在培养患者的自我意识和专注力;③几种策略可用于构建为伴主观神经认知障碍的癫痫患者的心理干预,以增强自主意识。这些技巧包括结合书面讲义,对前面内容进行复习,缩短治疗时间,以及使用录音以便个人能够在治疗间期进行复习,这些技巧已被证明是有益的;④由于缺乏针对癫痫和多动症患者的行为干预措施的有效性的数据支持,因此鼓励临床医生使用在基于一般儿童人群的证据支持的行为技巧。

2.8 社会家庭问题及病耻感

罹患癫痫可能与职业、教育、社会和个人困难有关。癫痫患者受教育程度、就业及婚恋的可能性

较低。同时他们存在社交困难,包括社交孤立、社交能力和其他社会技能不足。癫痫常常影响家庭功能,包括沟通、社会支持、适应、掌握和冲突。癫痫患者的个人经历可能包括病耻感,其被定义为一组关于某件事的消极且不公平的信念。在经济发展的所有阶段,病耻感可能导致隐瞒病情,以避免癫痫病史公开引起的预期负面影响。尽管病耻感的强度可能与内部因素(如自卑)有关,但也有外部因素存在,包括文化和宗教差异。不同文化之间鼓励独立自主的程度也大不相同。无论文化差异如何,癫痫都可能导致个体的社会功能和独立性受到显著限制,其可能是自我强加的,也可能是他人强加的。

2.8.1 对社会家庭问题及病耻感干预的证据评估作用 不管主要结果指标如何,大多数心理治疗目的在于积极强化社交网络,建立社会支持,限制过度保护或不适当的依赖,提高自我责任感,加强沟通,鼓励患者接受诊断,帮助患者处理情绪问题。针对社会领域,1篇 LOE I 的心理干预研究强调社会技能,1篇 LOE II 心理干预研究侧重社会活动,1篇 LOE II 自我管理干预侧重于社区整合和癫痫沟通的优化。1篇 LOE II 干预将家庭因素纳入依从性,并使用包括家庭功能、养育方式(子女抚养、自主、纪律)的作为结果衡量标准。

LOE III 及 LOE IV 心理干预包括果断性训练、沟通技巧、社会支持的识别、愤怒管理和动机性访谈。LOE II 教育体系包括关于社会、家庭和职业问题的信息,LOE III 教育项目包括沟通、自我责任感、自我管理、自我拥护、社会心理和职业问题。尼日利亚的 LOE IV 教育项目解决了关于癫痫及其治疗的文化误解。值得注意的是,大多数针对家庭因素的干预措施都是针对儿童患者及其监护人,而无研究评估与病耻感明确相关的结果。

2.8.2 对癫痫患者社会家庭问题及病耻感的干预推荐等级为强 有中等到高质量的证据表明,心理、依从性和自我管理干预对与社会、家庭问题和病耻感相关的症状具有显著影响。

2.8.3 癫痫患儿 儿童和青少年癫痫患者依赖父母的风险高于平均水平。父母往往对患有癫痫的孩子限制及保护过度,这影响患儿的社会成长和独立性。

2.8.4 关于社会问题及病耻感的推荐意见 针对社会问题和病耻感的具体临床建议包括:① 临床医生应了解癫痫患者感觉受到人际及社会问题影响的严重程度,包括在工作、学校或个人生活中受到

影响的问题;② 这一评估包括,为避免癫痫病史公开引起的预期负面影响,关于癫痫话题的沟通障碍;③ 治疗应包括引起社会家庭问题和病耻感的内部因素,如社交和沟通技巧(如果断性训练、癫痫相关沟通训练)、社会活动(如社区整合、社会支持认定)和养育技巧。

3 注意事项

治疗方案可面对面或通过远程医疗技术(如计算机、智能手机、平板电脑、电话)进行,可以个人或小组为单位或通过这些模式的组合进行。

3.1 对治疗方式及实施模式的评估

以小组为单位或是将小组作为个人模式的补充,这不仅较个人模式更加高效,且具备一些独特的优点,如:以小组角色模式实现实践技能、个人经历和观点的交流以及自我管理策略。群体干预在1篇 LOE I 心理干预研究、1篇 LOE II 心理干预研究以及1篇自我管理干预研究中进行。这几篇研究均报导了主要结果指标的显著改善。在所有调查的教育干预中,半数以上是以小组形式进行的。

除了由专业卫生人员进行面对面交流外,多项研究对远程医疗进行了探索,包括一项基于网络的旨在降低抑郁症状的心理干预研究(Deprexis),1篇基于网络的自我管理程序(WebEase),以及1篇基于短信的教育项目(移动癫痫教育系统)。互动参与可通过测验和问题促进,或通过个人和程序提供者之间的问题询问和个体化教育材料的交流来进行。1篇 LOE IV 研究对小组内以手机为基础媒介的心理干预进行调查。上述所有研究均报道了其重要结果衡量指标的阳性结果。由于患者接受专门针对癫痫患者的需求和担忧的心理治疗的途径常常有限,远程医疗模式可能有助于打破在一些资源匮乏的环境中提供心理治疗的障碍,并有助于促进居住在交通不便的地区的活动性癫痫患者的治疗。关于癫痫患儿的研究表明,远程模式与面对面干预具有相似的结果和联合治疗手段。1篇荟萃分析发现,在普通人群中面对面交流和远程模式并无区别。同样,以家庭为基础的多模式干预措施可以消除阻碍,促进社区/公共卫生保健人员和癫痫专家之间的合作。1篇 LOE II 研究及1篇 LOE III 研究报道了其在主要结果指标的显著改善。

最佳的治疗实施手段仍然是一个不断发展的领域。由于新技能的发展和坏习惯的形成需要时间和规律练习,大多数干预措施的目的是通过将知识嵌入治疗课程中来增加参与者的相关技能练



习。教育方案可以为期2天的课程整体进行,也可以每周的形式进行。在14项调查教育项目的研究中,有一半的研究进行至少相隔1个月两次的课程进行干预。关于心理干预及自我管理的LOE I、LOE II 研究报道了主要结局指标的显著改变,其研究分4次课程进行,其频率最高为每周一次,最低为2~3周一次。根据他们的主要治疗方法,这些干预措施包括课间练习。强化治疗后的强化训练可能会增加技能的保留。

3.2 癫痫患者基于家庭和小组以及远程医疗的干预推荐等级为强

有中等到高质量的证据表明,以家庭、群组 and 远程医疗为基础的治疗对癫痫患者的一系列广泛症状具有显著临床意义,其中包括自杀意念、抑郁症状以及HRQOL。

3.3 癫痫患儿

电子化和远程医疗治疗模式(如电话、计算机、移动健康、电子健康)可能对有癫痫患儿的家庭尤其有益,因为他们必须考虑平衡癫痫患儿和其他儿童的需要、从工作/学校中抽出时间进行心理治疗的困难。青少年对科技产品有强烈的偏好,因此也更有可能接受远程医疗模式。

3.4 关于治疗实施方式的推荐意见

关于治疗方式及实施模式的具体临床建议包括:①治疗方案可以在临床环境中面对面进行,也可以通过远程医疗技术在家中;②心理干预可以以个人为单位单独进行,也可以以小组形式进行;③鼓励临床医生根据当地医疗资源(如社区/公共卫生专业人员)和困难(如公共交通不便)选择治疗进行方式;④以小组为单位进行可能比单独进行更高效,并具有独特的优势(例如交流个人经验、激发团队支持和鼓励);⑤虽然讨论不同文化在治疗实施的差异性超出了本文的范围,但我们鼓励进行基本的心理干预,包括教育和资助资源;⑥虽然卫生保健人员和患者可能希望压缩干预内容,但我们鼓励他们使用文献研究中建议的治疗剂量,以便有足够的空间通过课程间的练习来巩固变化;⑦为了减少非精神卫生保健专业人员治疗癫痫患者的焦虑,应为患者制定个体化方案,详细说明如何管理治疗期间可能发生的癫痫。

4 培训建议

相比未接受心理干预培训的癫痫专科人员,接受心理干预专业培训的精神卫生人员更能为癫痫患者提供心理治疗。医务人员如癫痫护士应具备

提供基本心理干预及教育能力,并通过特定培训(如精神护理学位、完成特定治疗方案的培训)培养其他心理干预能力(如认知行为、正念)。因此,我们建议如下:①必须承认,特定干预措施所需的培训取决于干预措施提供者的专业背景和专业知识、治疗方案的性质以及治疗的描述和使用情况;②进行干预的精神卫生专业人员应具备癫痫的基本知识,包括癫痫的病因和分类、治疗方案和精神病理学;③相反,提供任何心理干预的医务人员都应该接受心理干预的一般培训,以及对正在进行的干预方案的具体、详细的培训;④癫痫相关的心理干预最好由与诊断专家和癫痫治疗专家直接接触的专业人员进行;⑤一些干预措施,如PEARLS、UPLIFT以及MOSES/FAMOSEs,提供并要求在实施之前完成特定方案的培训,其培训程度和方式各不相同,最终确保治疗按计划进行。

5 小结

所有患者均应筛查心理健康合并症,并对有心理症状的患者进行进一步评估及对特定高危症状进行治疗。有证据表明,在对癫痫患者进行综合治疗时,应考虑进行针对精神症状和HRQOL的心理治疗。最常见的心理健康问题包括抑郁、依从性以及健康行为,这些均有强有力证据,对这些疾病的治疗推荐等级为强。文章所讨论的许多干预措施都具备了干预技术及实施方式的治疗方案和培训。鲜有治疗方法在儿童和青少年中得到与成人相同的严格评估,而缺乏将焦虑作为干预目标和主要结局指标的研究。此外,并无对其他癫痫常见共病如ADHD和药物滥用等的心理干预的RCTs。然而,强有力的证据表明心理干预在普通人群中疾病治疗得到益处,这可以用来制定癫痫特异性干预方案,并通过RCTs设计来评估这些干预措施在癫痫患者中的有效性。鼓励癫痫卫生保健者促进将心理治疗作为癫痫诊治的组成部分,并了解其可用资源。

参考文献

- 1 Wang J, Wang Y, Wang LB, *et al.* A comparison of quality of life in adolescents with epilepsy or asthma using the Short-Form Health Survey (SF-36). *Epilepsy Res*, 2012, 101(1-2): 157-165.
- 2 Modi AC, Ingerski LM, Rausch JR, *et al.* Treatment factors affecting longitudinal quality of life in new onset pediatric epilepsy. *J Pediatr Psychol*, 2011, 36(4): 466-475.
- 3 Loiselle K, Ramsey RR, Rausch JR, *et al.* Trajectories of health-related quality of life among youth with newly diagnosed epilepsy. *J Pediatr Psychol*, 2016, 41(9): 1011-1021.
- 4 Ramsey RR, Loiselle K, Rausch JR, *et al.* Predictors of trajectories

- of epilepsy-specific quality of life among children newly diagnosed with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 202-210.
- 5 Wu YP, Follansbee-Junger K, Rausch J, *et al*. Parent and family stress factors predict health-related quality in pediatric patients with new-onset epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(6): 866-877.
 - 6 Ferro MA, Camfield CS, Levin SD, *et al*. Trajectories of health related quality of life in children with epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1889-1897.
 - 7 Suurmeijer TP, Reuvenkamp MF, Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(9): 1160-1168.
 - 8 Taylor J, Jacoby A, Baker GA, *et al*. Factors predictive of resilience and vulnerability in new-onset epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 610-618.
 - 9 Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson E, *et al*. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol*, 2017, 264(6): 1174-1184.
 - 10 Tang V, Michaelis R, Kwan P. Psychobehavioral therapy for epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 32: 147-155.
 - 11 Wagner JL, Modi AC, Johnson EK, *et al*. Self-management interventions in pediatric epilepsy: what is the level of evidence. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 743-754.
 - 12 Michaelis R, Tang V, Wagner JL, *et al*. Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10: CD012081.
 - 13 Michaelis R, Tang V, Wagner JL, *et al*. Cochrane systematic review and meta-analysis of the impact of psychological treatments for people with epilepsy on health-related quality of life. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 315-332.
 - 14 Kerr M, Gil-Nagel A, Glynn M, *et al*. Treatment of behavioral problems in intellectually disabled adult patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 1): 34-40.
 - 15 Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, *et al*. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(suppl 1): S1-29.
 - 16 Gross R, Johnston K. Levels of evidence: taking neurology to the next level. *Neurology*, 2009, 72: 8-10.
 - 17 Atkins D, Best D, Briss PA, *et al*. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 28(7454): 1490.
 - 18 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al*. An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
 - 19 Tolin TF, Forman EM, McKay D. Empirically supported treatment: recommendations for a new model. *Clin Psychol Sci Pract*, 2015, 22(4): 317-338.
 - 20 Labiner DM, Bagic AI, Herman ST, *et al*. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers-revised 2010 guidelines. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2322-2333.
 - 21 Guilfoyle SM, Follansbee-Junger K, Modi A. Development and implementation of psychosocial service into standard medical care for pediatric epilepsy. *Clin Pract Pediatr Psychol*, 2013, 1: 276-288.
 - 22 Guilfoyle SM, Monahan S, Wesolowski C, *et al*. Depression screening in pediatric epilepsy: evidence for the benefit of a behavioral medicine service in early detection. *Epilepsy Behav*, 2015, 44: 5-10.
 - 23 Ryan JL, McGrady ME, Guilfoyle SM, *et al*. Health care charges of youth newly diagnosed with epilepsy. *Neurology*, 2015, 85(6): 490-497.
 - 24 Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, *et al*. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
 - 25 Selassie AW, Wilson DA, Wagner JL, *et al*. Population-based comparative analysis of risk of death in children and adolescents with epilepsy and migraine. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1957-1965.
 - 26 Kerr MP, Mensah S, Besag F, *et al*. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 2133-2138.
 - 27 Fountain NB, Van Ness PC, Bennett A, *et al*. Quality improvement in neurology: epilepsy update quality measurement set. *Neurology*, 2015, 84(14): 1483-1487.
 - 28 Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, *et al*. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*, 2006, 5(5): 399-405.
 - 29 Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, *et al*. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure*, 2009, 18(6): 429-433.
 - 30 Wagner JL, Kellermann T, Mueller M, *et al*. Development and validation of the NDDI-E-Y: a screening tool for depressive symptoms in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1265-1270.
 - 31 Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, *et al*. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 1998, 39(1): 81-88.
 - 32 Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O, *et al*. Development of the quality of life in epilepsy inventory for adolescents: the QOLIE-AD-48. *Epilepsia*, 1999, 40(8): 1114-1121.
 - 33 Follansbee-Junger KW, Mann KA, Guilfoyle SM, *et al*. Development of the PedsQLTM epilepsy module: focus group and cognitive interviews. *Epilepsy Behav*, 2016, 62: 115-120.
 - 34 Modi AC, Junger KF, Mara C, *et al*. Validation of the PedsQL epilepsy module: a pediatric epilepsy-specific quality of life measure. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1920-1930.
 - 35 Ferro MA, Goodwin SW, Sabaz M, *et al*. Measurement equivalence of the newly developed Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE-55). *Epilepsia*, 2016, 57(3): 427-435.
 - 36 Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, *et al*. Validation of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire in American epilepsy patients. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(6): 680-691.
 - 37 Marsh L, Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Res*, 2002, 49(1): 11-33.
 - 38 Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, *et al*. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(2): 156-168.
 - 39 Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Patterns of non-adherence to antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. *JAMA*, 2011, 305(16): 1669-1676.
 - 40 Morita DA, Glauser TA, Modi AC. Development and validation of the Pediatric Epilepsy Side Effects Questionnaire. *Neurology*, 2012, 79(12): 1252-1258.
 - 41 Baker GA, Francis P, Middleton A, *et al*. Development of a patient-based symptom check list to quantify adverse events in persons receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1993, 34: 18.
 - 42 Baker GA, Francis P, Middleton A, *et al*. Initial development,

- reliability, and validity of a patient-based adverse drug event scale. *Epilepsia*, 1994, 35: 80.
- 43 Mash EJ, Barkley RA. *Assessment of childhood disorders*. New York, NY: Guilford Press, 2009.
- 44 Eiser C, Varni JW. Health-related quality of life and symptom reporting: similarities and differences between children and their parents. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(10): 1299-1304.
- 45 CAROLE Group. Epilepsies and time to diagnosis. Descriptive results of the CAROLE survey. *Rev Neurol*, 2000, 156(5): 481-490.
- 46 Kwong KL, Wong SN, So KT. Parental perception, worries and needs in children with epilepsy. *Acta Paediatr*, 2000, 89(5): 593-596.
- 47 Long L, Reeves AL, Moore JL, *et al*. An assessment of epilepsy patients' knowledge of their disorder. *Epilepsia*, 2000, 41(6): 727-731.
- 48 Sare G, Rawnsley M, Stoneman A, *et al*. Men with epilepsy—the lost tribe? Results of a nationwide survey of men with epilepsy living in the UK. *Seizure*, 2007, 16(5): 384-396.
- 49 Shore C, Austin JK, Musick B, *et al*. Psychosocial care needs of parents of children with new-onset seizures. *Neurosci Nurs*, 1998, 30(3): 169-174.
- 50 Fraser RT, Johnson EK, Miller JW, *et al*. Managing epilepsy well: self-management needs assessment. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 291-298.
- 51 Shallcross AJ, Becker DA, Singh A, *et al*. Illness perceptions mediate the relationship between depression and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 186-190.
- 52 Rawlings G, Brown I, Reuber M. Predictors of health-related quality of life in patients with epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2017, 68: 153-158.
- 53 Dash D, Sebastian TM, Aggarwal M, *et al*. Impact of health education on drug adherence and self-care in people with epilepsy with low education. *Epilepsy Behav*, 2015, 44: 213-217.
- 54 Beretta S, Beghi E, Messina P, *et al*. Comprehensive educational plan for patients with epilepsy and comorbidity (EDU-COM): a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(8): 889-894.
- 55 Pfafflin M, Schmitz B, May TW. Efficacy of the epilepsy nurse: results of a randomised controlled study. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1190-1198.
- 56 Helde G, Bovim G, Brathen G, *et al*. A structured, nurse-led intervention program improves quality of life in patients with epilepsy: a randomised, controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(3): 451-457.
- 57 Jantzen S, Muller-Godeffroy E, Hallfahrt-Krisl T, *et al*. FLIP&FLAP—a training programme for children and adolescents with epilepsy, and their parents. *Seizure*, 2009, 18(7): 478-486.
- 58 May TW, Pfafflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): results of a controlled, randomised study. *Epilepsia*, 2002, 43(5): 539-549.
- 59 Rau J, May TW, Pfafflin M, *et al*. Education of children with epilepsy and their parents by the modular education program epilepsy for families (FAMOSSES)—results of an evaluation study [in German]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 2006, 45(1): 27-39.
- 60 Pfafflin M, Petermann F, Rau J, May TW. The psychoeducational program for children with epilepsy and their parents (FAMOSSES): results of a controlled pilot study and a survey of parent satisfaction over a five-year period. *Epilepsy Behav*, 2012, 25: 11-6.
- 61 Lua PL, Neni WS. A randomised controlled trial of an SMS-based mobile epilepsy education system. *J Telemed Telecare*, 2013, 19(1): 23-28.
- 62 Pramuka M, Hendrickson R, Zinski A, *et al*. A psychosocial self-management program for epilepsy: a randomized pilot study in adults. *Epilepsy Behav*, 2007, 11(4): 533-545.
- 63 Aliasgharpour M, Dehgahn Nayeri N, Yadegary MA, *et al*. Effects of an educational program on self-management in patients with epilepsy. *Seizure*, 2013, 22(1): 48-52.
- 64 Helgeson DC, Mittan R, Tan SY, *et al*. Sepulveda epilepsy education: the efficacy of a psychoeducational treatment program in treating medical and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsia*, 1990, 31(1): 75-82.
- 65 Olley BO, Osinowo HO, Brieger WR. Psycho-educational therapy among Nigerian adult patients with epilepsy: a controlled outcome study. *Patient Educ Couns*, 2001, 42(1): 25-33.
- 66 Ridsdale L, Kwan I, Cryer C, *et al*. Newly diagnosed epilepsy: can nurse specialists help? A randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2000, 41(8): 1014-1019.
- 67 Yadegary MA, Maemodan FG, Nayeri ND, *et al*. The effect of self-management training on health-related quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 50: 108-112.
- 68 Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, *et al*. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res*, 2000, 39(2): 121-125.
- 69 Mula M. Epilepsy: bidirectional link between epilepsy and psychiatric disorder. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(5): 252-253.
- 70 Adelow C, Andersson T, Ahlbom A, *et al*. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology*, 2012, 78(6): 396-401.
- 71 Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, *et al*. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*, 2006, 59(1): 35-41.
- 72 Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, *et al*. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology*, 2009, 72(9): 793-799.
- 73 Petrovski S, Szoek CE, Jones NC, *et al*. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*, 2010, 75(11): 1015-1021.
- 74 Rayner G, Jackson GD, Wilson SJ. Two distinct symptom-based phenotypes of depression in epilepsy yield specific clinical and etiological insights. *Epilepsy Behav*, 2016, 64.
- 75 Chaytor N, Ciechanowski P, Miller JW, *et al*. Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(3): 545-549.
- 76 Ciechanowski P, Chaytor N, Miller J, *et al*. PEARLS depression treatment for individuals with epilepsy: a randomised controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2010, 19: 225-231.
- 77 Gandy M, Sharpe L, Nicholson Perry K, *et al*. Cognitive behaviour therapy to improve mood in people with epilepsy: a randomised controlled trial. *Cogn Behav Ther*, 2014, 43(2): 153-166.
- 78 Orjuela-Rojas JM, Martinez-Juarez IE, Ruiz-Chow A, *et al*. Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Epilepsy Behav*, 2015, 51: 176-181.
- 79 Schröder J, Brückner K, Fischer A, *et al*. Efficacy of a

- psychological online intervention for depression in people with epilepsy: a randomised controlled trial. *Epilepsia*, 2014, 55(12): 2069-2076.
- 80 Thompson NJ, Walker ER, Obolensky N, *et al.* Distance delivery of mindfulness-based cognitive therapy for depression: project UPLIFT. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 247-254.
- 81 Davis GR, Armstrong HE Jr, Donovan DM, *et al.* Cognitive behavioral treatment of depressed affect among epileptics: preliminary findings. *J Clin Psychol*, 1984, 40(4): 930-935.
- 82 Li J, Wang X, Meng H, *et al.* Systemic family therapy of comorbidity of anxiety and depression with epilepsy in adolescents. *Psychiatry Investig*, 2016, 13: 305-310.
- 83 Thompson NJ, Patel AH, Selwa LM, *et al.* Expanding the efficacy of project UPLIFT: distance delivery of mindfulness-based depression prevention to people with epilepsy. *J Consult Clin Psychol*, 2015, 83(2): 304-313.
- 84 Martinovic Z, Simonovic P, Djokic R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(4): 619-624.
- 85 Caller TA, Ferguson RJ, Roth RM, *et al.* A cognitive behavioral intervention (HOBSCOTCH) improves quality of life and attention in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 111-117.
- 86 Tang V, Poon WS, Kwan P. Mindfulness-based therapy for drug-resistant epilepsy: an assessor-blinded randomised trial. *Neurology*, 2015, 85(13): 1100-1107.
- 87 Tajrishi M, Abbasi S, Najafi Fard T, *et al.* Efficacy of attribution retraining on mental health of epileptic children. *Iran Red Crescent Med J*, 2015, 17(10): e19393.
- 88 Tan SY, Bruni J. Cognitive-behavior therapy with adult patients with epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia*, 1986, 27: 225-233.
- 89 Fraser RT, Johnson EK, Lashley S, *et al.* PACES in epilepsy: results of a self-management randomised controlled trial. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1264-1274.
- 90 Dunn DW, Besag F, Caplan R, *et al.* Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic Disord*, 2016, 18: 24-30.
- 91 Kellermann T, Mueller M, Carter EG, *et al.* Prediction of specific depressive symptom clusters in youth with epilepsy: NDDIE-Y vs Neuro-QOL SF. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1370-1379.
- 92 Ekinci O, Titus JB, Rodopman AA, *et al.* Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav*, 2008, 14(1): 8-18.
- 93 Modi AC, Wu YP, Guilfoyle SM, *et al.* Uninformed clinical decisions resulting from lack of adherence assessment in children with new onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4): 481-484.
- 94 Modi AC, Pai AL, Hommel KA, *et al.* Pediatric self-management: a framework for research, practice, and policy. *Pediatrics*, 2012, 129(2): 473-485.
- 95 Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, *et al.* Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: a retrospective, population-based study. *Neurology*, 2016, 87: 466-472.
- 96 Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJ, *et al.* Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother*, 2010, 44: 1896-1904.
- 97 Shope JT. Compliance in children and adults: review of studies. *Epilepsy Res Suppl*, 1988, 1: 23-47.
- 98 Modi AC, Wu YP, Rausch JR, *et al.* Antiepileptic drug nonadherence predicts pediatric epilepsy seizure outcomes. *Neurology*, 2014, 83(22): 2085-2090.
- 99 Lin CY, Chen H, Pakpour AH. Correlation between adherence to antiepileptic drugs and quality of life in patients with epilepsy: a longitudinal study. *Epilepsy Behav*, 2016, 63: 103-108.
- 100 Faught RE, Weiner JR, Guerin A, *et al.* Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 501-509.
- 101 Thomson KE, Modi AC, Glauser TA, *et al.* The impact of nonadherence to antiseizure drugs on seizure outcomes in an animal model of epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58: 1054-1062.
- 102 Faught E, Duh MS, Weiner JR, *et al.* Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*, 2008, 71(20): 1572-1578.
- 103 Pakpour AH, Gholami M, Esmaeili R, *et al.* A randomised controlled multimodal behavioral intervention trial for improving antiepileptic drug adherence. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 133-142.
- 104 Modi AC, Guilfoyle SM, Mann KA, *et al.* A pilot randomized controlled clinical trial to improve antiepileptic drug adherence in young children with epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(3): e69-75.
- 105 Peterson GM, McLean S, Millingen KS, *et al.* A randomised trial of strategies to improve patient compliance with anticonvulsant therapy. *Epilepsia*, 1984, 25(4): 412-417.
- 106 Dilorio C, Bamps Y, Walker ER, *et al.* Results of a research study evaluating WebEase, an online epilepsy self-management program. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(3): 469-474.
- 107 Dilorio C, Reisinger EL, Yeager KA, *et al.* A telephone-based self-management program for people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1): 232-236.
- 108 Modi AC, Mann KA, Urso L, Peugh J. Preliminary feasibility and efficacy of a text and application-based adherence intervention in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 63: 46-49.
- 109 Lundgren T, Dahl J, Melin L, *et al.* Evaluation of acceptance and commitment therapy for drug refractory epilepsy: a randomised controlled trial in South Africa—a pilot study. *Epilepsia*, 2006, 47(12): 2173-2179.
- 110 Lundgren T, Dahl J, Yardi N, *et al.* Acceptance and commitment therapy and yoga for drug-refractory epilepsy: a randomised controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(1): 102-108.
- 111 Reiter JM, Andrews DJ. A neurobehavioral approach for treatment of complex partial epilepsy: efficacy. *Seizure*, 2000, 9(3): 198-203.
- 112 Michaelis R, Schonfeld W, Elsas SM. Trigger self-control and seizure arrest in the Andrews/Reiter behavioral approach to epilepsy: a retrospective analysis of seizure frequency. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(3): 266-271.
- 113 Au A, Chan F, Li K, *et al.* Cognitive-behavioral group treatment program for adults with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(4): 444-446.
- 114 Dahl J, Melin L, Brorson LO, *et al.* Effects of a broad-spectrum behavior modification treatment program on children with refractory epileptic seizures. *Epilepsia*, 1985, 26(4): 303-309.
- 115 Dahl J, Brorson LO, Melin L. Effects of a broad-spectrum behavioral medicine treatment program on children with refractory epileptic seizures: an 8-year follow-up. *Epilepsia*, 1992, 33(1): 98-102.
- 116 McLaughlin DP, McFarland K. A randomized trial of a group

- based cognitive behavior therapy program for older adults with epilepsy: the impact on seizure frequency, depression and psychosocial well-being. *J Behav Med*, 2011, 34(3): 201-207.
- 117 Choi-Kwon S, Chung C, Kim H, *et al.* Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108(6): 428-434.
- 118 Newsom-Davis I, Goldstein LH, Fitzpatrick D. Fear of seizures: an investigation and treatment. *Seizure*, 1998, 7(2): 101-106.
- 119 Adewuya AO, Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(3): 342-347.
- 120 Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol*, 2005, 4(3): 171-178.
- 121 Williams J, Steel C, Sharp GB, *et al.* Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(6): 729-732.
- 122 Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, *et al.* Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2003, 54(4): 425-432.
- 123 Tang V, Kwan P, Poon WS. Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 337-343.
- 124 Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, *et al.* Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: report of the ILAE neuropsychology task force, diagnostic methods commission, 2013-2017. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 674-681.
- 125 Samarasekera SR, Helmstaedter C, Reuber M. Cognitive impairment in adults with epilepsy: the relationship between subjective and objective assessments of cognition. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 9-13.
- 126 Cohen R, Senecky Y, Shuper A, *et al.* Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: a population-based study. *J Child Neurol*, 2013, 28(1): 120-123.
- 127 Guilfoyle SM, Wagner JL, Modi AM, *et al.* Pediatric epilepsy and behavioral health: the state of the literature and directions for evidence-based interprofessional care, training, and research. *Clin Pract Pediatr Psychol*, 2017, 5: 79-90.
- 128 Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, *et al.* Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 287-296.
- 129 Pelham WE Jr, Fabiano GA, Waxmonsky JG, *et al.* Treatment sequencing for childhood ADHD: a multiple-randomization study of adaptive medication and behavioral interventions. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2016, 45(4): 396-415.
- 130 Kerr EN, Blackwell MC. Near-transfer effects following working memory intervention (Cogmed) in children with symptomatic epilepsy: an open randomized clinical trial. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1784-192.
- 131 Modi AC, Schmidt M, Smith AW, *et al.* Development of a Web based executive functioning intervention for adolescents with epilepsy: The Epilepsy Journey. *Epilepsy Behav*, 2017, 72: 114-121.
- 132 Baker GA, Brooks J, Buck D. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia*, 2000, 41(1): 98-104.
- 133 Geerts A, Arts WF, Stroink H, *et al.* Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*, 2010, 51: 1189-1197.
- 134 Rantanen K, Eriksson K, Nieminen P. Social competence in children with epilepsy—a review. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(3): 295-303.
- 135 Rodenburg R, Meijer AM, Dekovic M, Aldenkamp AP. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(4): 488-503.
- 136 Goffman E. *Stigma: notes on the management of spoiled identity.* Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1963.
- 137 Santosh D, Kumar TS, Sarma PS, *et al.* Women with onset of epilepsy prior to marriage: disclose or conceal? *Epilepsia*, 2007, 48(5): 1007-1010.
- 138 Lau KK, Ng PW, Chan CW, *et al.* Announcement of a new Chinese name for epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 420-421.
- 139 Hosseini N, Mokhtari S, Momeni E, *et al.* Effect of motivational interviewing on quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 55: 70-74.
- 140 McEwan MJ, Espie CA, Metcalfe J, *et al.* Quality of life and psychosocial development in adolescents with epilepsy: a qualitative investigation using focus group methods. *Seizure*, 2004, 13(1): 15-31.
- 141 Ellis N, Upton D, Thompson P. Epilepsy and the family: a review of current literature. *Seizure*, 2000, 9(1): 22-30.
- 142 Painter E, Rausch JR, Mod AC. Changes in daily activity patterns of caregivers of children with newly diagnosed epilepsy: a case-controlled design. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 1-6.
- 143 Mittan RJ. Psychosocial treatment programs in epilepsy: a review. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(3): 371-380.
- 144 Glueckauf RL, Fritz SP, Ecklund-Johnson EP, *et al.* Video conferencing-based family counseling for rural teenagers with epilepsy: phase 1 findings. *Rehabil Psychol*, 2002, 47(1): 49-72.
- 145 Hufford BJ, Glueckauf RL, Webb PM. Home-based, interactive video conferencing for adolescents with epilepsy and their families. *Rehabil Psychol*, 1999, 44(2): 176-193.
- 146 Bernard RM, Abrami PC, Lou YP, *et al.* How does distance education compare with classroom instruction? A meta-analysis of the empirical literature. *Rev Educ Res*, 2004, 74(3): 379-439.
- 147 Lenhart A. *Teen, social media and technology overview.* Washington, DC: Pew Research Center, 2015.
- 148 Epilepsy Foundation. UPLIFT [cited 2017 Aug 6]. Available from <http://www.epilepsy.com/get-help/managing-your-epilepsy/self-management-programs/uplift>.
- 149 MOSES [cited 2017 Aug 6]. Available from <http://www.mosesschulung.de/moses/die-moses-trainer-trainerinnen/>.
- 150 famoses [cited 2017 Aug 6]. Available from http://www.famoses.de/fileadmin/_migrated/content_uploads/FAMOSSES-Flyer-Trainer-2011_09.pdf.

译自: Rosa Michaelis, Venus Tang, Laura H Goldstein, *et al.* Psychological treatments for adults and children with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1282-1302.

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

本文版权归属于 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 •

心因性非癫痫性发作患者和癫痫患者 心理治疗期间发作的频率及管理

Steven Kemp, Christopher D. Graham, Rebecca Chan, *et al*

袁振宇 田淼晶 译, 薛国芳 审

【摘要】 越来越多的证据表明, 心理治疗可有效改善癫痫和心因性非痫性发作 (Psychogenic nonepileptic seizures, PNES) 的预后。然而, 治疗期间发作的风险可能引发对治疗安全性和发作导致治疗中断的担忧。研究探讨癫痫和 PNES 患者的发作风险、心理治疗期间发作的时间以及心理治疗师应对发作的措施。研究纳入了连续在英国两个神经病学中心接受心理治疗的癫痫和 PNES 患者。采用一个包含 12 项信息的调研表格收集患者在门诊心理治疗期间发作的信息。研究共评估了 97 例癫痫患者和 195 例 PNES 患者。1/32 的癫痫患者和 1/8 的 PNES 患者在治疗期间至少有 1 次发作。癫痫患者出现发作的疗程占总疗程的 1/136, PNES 患者出现发作的疗程占总疗程的 1/36。PNES 患者治疗期间发作的风险显著高于癫痫患者 [(OR=4.4, 95%CI (1.3, 15.2)]。发作往往发生于整个治疗的前半部分和个别治疗期, 且仅短暂中断治疗。仅有 1 例 PNES 患者需住院观察, 但无需留院过夜。心理治疗期间确实会出现发作, 且 PNES 患者比癫痫患者更为常见。发作较少对心理治疗造成重大干扰, 治疗师多可在没有额外医务人员帮助的情况下进行治疗。尽管如此, 该研究表明心理治疗师应预测治疗期间发作的风险并制定安全的管理计划。PNES 患者在治疗期间发作频率较高, 有助于我们理解其诱导发作的机制。

【关键词】 鉴别诊断; 治疗期发作; 患者安全; 心因性非痫性发作

癫痫是一种具有高度复发性、非诱发性痫性发作风险的慢性疾病。心因性非痫性发作 (Psychogenic nonepileptic seizures, PNES) 与癫痫发作的临床表现极其相似, 但不具备癫痫特征的异常脑电活动。大多数 PNES 被认为是抑郁的临床表现, 或通过注意力和信念驱动的过程。两种类型的发作均能得到缓解, 但在大多数情况下发展为慢性病。

癫痫和 PNES 都不仅是单纯的发作性事件。与普通人群相比, 这两种发作性疾病患者的认知功能障碍和心理共患病更常见。在国际抗癫痫联盟 (ILAE) 的癫痫定义中体现了癫痫发作与精神和认知共患病之间的复杂性和紧密联系。的确, 当癫痫发作或 PNES 经治疗未被完全控制时, 神经心理和精神问题与单纯的发作性事件相比, 对患者生活质量具有更大的不良影响。越来越多的证据表明心理治疗在两种类型发作性疾病患者中的有效性: 心理治疗可以改善癫痫患者的健康相关生活质量 (Health related quality of life, HRQoL) 和控制 PNES 患者的发作、HRQoL 和功能。因此, 在临床实践中常推荐一部分 PNES 和癫痫患者接受心理治疗。

尽管心理治疗在两种发作性疾病患者中都有明确的作用, 但最近在美国、英国和全球的调查表明, 即使在 PNES 的情况下, 心理干预被认为是首选的主要治疗方法, 但患者获得心理评估和心理治疗的机会仍是参差不齐。尽管这可能是多种因素导致的结果, 但一个潜在的准入障碍可能涉及心理学治疗在多大程度上能够管理发作性事件的发生。在许多地方, 没有或无法获得专门治疗发作性疾病的心理治疗服务, 仅仅引入非专业服务 (如初级保健或社区精神卫生服务)。非专业的服务可能无法立即获得医疗数据支持, 因此疾病的发作 (或对发作管理的关注) 可能成为重大的实际问题。

据我们所知, 治疗期间的发作并不是以往研究的主要焦点, 其在未经选择的癫痫或 PNES 患者人群中的发生率尚不清楚。尽管已经有关于治疗师如何应对治疗期间发作的建议, 但治疗师能否遵照这样的指导以及发作在多大程度上干扰了治疗尚不清楚。这些信息可以帮助指导治疗发作性疾病患者心理治疗的实践。因此, 本研究的目的是确定连续未经选择的患者人群在门诊心理治疗期间发作的发生率, 还探讨了以下内容: ① 在 PNES 或癫痫患者中治疗期间的发作是否一样多; ② 治疗期间发作的特征; ③ 心理治疗师如何管理发作。



1 方法

1.1 背景

收集英国两个临床神经科学中心数据：①谢菲尔德教学医院(国家卫生服务基金会信托)神经科的专业神经心理治疗机构(中心1)；②利兹教学医院(国家卫生服务基金会信托)临床神经心理科(中心2)。患者由8名治疗师中的1名进行管理。两个中心的数据根据同期记录临床观察收集。中心1的数据是前瞻性收集2014年2月–2015年4月治疗后的数据。中心2的数据为回顾性采集从2010年4月–2015年3月期间就诊患者的临床记录。本研究获得参与医院的临床有效性部门的服务评价批准。

1.2 患者

所有患者均被诊断为癫痫或PNES,并被推荐参与心理治疗机构的心理评估和治疗。所有发作性疾病均由受过专业培训的神经科医生诊断。诊断基于所有可用的临床信息[包括发作过程描述、脑影像和脑电图(EEG)结果,对于典型癫痫发作的病例不一定有视频脑电记录(VEEG)]。由于条件限制、需要等待时间和发作频率的因素,VEEG并不是都能进行。具有诊断意义的VEEG特征性变化并不是百分之百具有临床意义。所有PNES的诊断都足够确定,同时神经科医生建议进行心理治疗和停止抗癫痫药物(AEDs)治疗(如果以前有此医嘱)。本研究未纳入疑似双重诊断(癫痫和PNES)的患者(中心1剔除3例,中心2剔除8例)。

1.3 心理治疗

在这两个中心,癫痫患者接受心理治疗,旨在解决调整问题、困扰和/或发作恐惧。在癫痫组的治疗中解决了可能的情绪触发因素。根据心理评估、患者和临床医生的选择,患者接受以下3种疗法中的一种:

①认知行为疗法(CBT):这是应用最广泛的有证据支持的心理治疗方法。该疗法的重点是通过识别和改变无益的信念和行为来减轻痛苦和/或症状(取决于诊断癫痫或PNES)。治疗方法包括以下内容:诊断的可信沟通;症状控制方法,如转移注意力或训练;放松训练;修改无益的信念;以及处于避免发生的环境。

②接纳与承诺疗法(ACT):接纳与承诺疗法(ACT)是一种新型的CBT。它涉及正念和透视技巧的使用,以及功能分析和隐喻。本疗法目的是帮助人们与其思想和感觉互动,以便其行为

更符合其首要目标,而不是仅仅关注控制痛苦或减轻症状。

③简明综合的心理动力学疗法:这种方法是建立在心理动力学人际治疗基础上的,但是增加了一些其他治疗的成分(例如躯体创伤治疗、CBT和ACT)。基础模型假设患者的情绪和人际问题将在与治疗师的关系中重新建立,本疗法期待利用这种关系来理解和解决这些问题。根据临床表现,可能使用的PNES特异性其他技术包括:发作管理和预防技术、探索高和或低觉醒(通常在创伤史的背景下),以及旨在保持理想觉醒水平的技术。

1.4 措施和程序

本研究是使用常规收集数据的治疗方法评价。使用表格的方法采集数据,收集关于治疗期间发作的性质、精确时间、临床表现、治疗和结局的信息(表格信息详见原文链接)。中心1,在治疗师提供心理治疗期间观察到发作后,立即完成该表格。中心2,在临床神经心理学家的监督下,2名助理心理学家和1名研究助理从治疗师在治疗结束后生成的同期详细临床记录中回顾性地提取数据。对于表格中获得的基本数据,我们未评判信度。通过医院患者管理系统确定两个中心纳入研究的患者。

1.5 数据分析

使用SPSS17.0分析数据。使用 χ^2 检验分析组间差异。使用 χ^2 检验分析诊断和治疗期间发作之间的相关性。在比较癫痫患者和PNES患者癫痫发作的Logistic回归分析中,基线癫痫发作频率作为区组1,治疗期间癫痫发作作为区组2。

2 结果

在本研究招募期间,两个中心共有292例发作性疾病患者接受了心理治疗,其中97例为癫痫患者,195例为PNES患者。292例患者的描述性数据见表1,治疗期间发作患者的描述性数据见表2,两组之间存在性别差异,PNES组中女性患者更多。PNES患者组与癫痫患者组相比,具有更高的发作频率(两组每月平均发作分别为10次、4次)。癫痫患者参加心理治疗的中位次数为6次,PNES患者为5次。

本研究在两个中心的整个招募期间,向癫痫患者提供的治疗总次数为678次。在数据收集期间,向PNES患者提供的治疗次数为1356次。

3例癫痫患者在接受心理治疗期间有至少发作

一次。这 3 例患者共有 7 次癫痫发作。相比之下，26 例 PNES 患者治疗期间发生了至少 1 次发作，共 48 次发作。这意味着每 32 例癫痫患者中就有 1 例治疗期间至少有 1 次发作，每 8 例 PNES 患者中就有 1 例治疗期间至少有 1 次发作。在提供给癫痫患者的 136 次治疗中有 1 次或 1 次以上癫痫发作，在涉及到 PNES 患者的 36 次治疗中有 1 次或 1 次以上发作。

表 3 显示了以诊断组(癫痫与 PNES)作为因变量的逻辑回归分析。首先，控制发作频率，这不是诊断组的独立预测因子($P < 0.141$)。其次，控制性别，它是诊断的独立预测因子($P < 0.042$)。治疗期间的发作(有/无)是一个独立的预测因子[$P < 0.018$, $OR = 4.4$, $95\%CI (1.3, 15.2)$]。因此，PNES 患者在治疗期间发作的可能性是癫痫患者的 4 倍。

在 PNES 组中，发作更常见于整个心理治疗的前半部分，以及个体治疗的前半部分。对于癫痫组患者，发作更与个体治疗阶段的情况相似。然而，在整个治疗过程中，29% 癫痫患者的发作在治疗的最后一个 1/4 期间。对于 PNES 组，最常见的触发因素是再提到创伤(例如谈论损失 33%)。27% 的 PNES 患者被认为是由心理治疗期间的焦虑或其他情绪引发的。17% 的 PNES 患者被认为是由心理治疗的其他特征引发的，例如谈论日常功能、参与治疗或放松训练。其余 PNES 患者，治疗师无法识别一个触发因素(表 4)，癫痫发作往往比 PNES 短，但 3/4 的 PNES 患者在 5 min 内缓解。治疗师对治疗期的发作处理首先需确保患者安全，移除任何潜在的危险物体，与患者平静地交谈，谈话一般限制解释，治疗师会在患者旁边静静地坐着。除非需要降低患者受伤的风险，否则治疗师会避免接触患者。在观察到的 14% 癫痫发作中，同时记录了治疗师的其他处理，包括在患者头下放一个垫子和/或给患者立即的指导，例如，你可以说，“没关系，你不是一个人在这儿”，“现在什么都没发生”，“我们在治疗室”。大多数癫痫发作经过使用这些方法可以停止。由于 1 名 PNES 患者连续 3 次发作，治疗师安排其在神经内科病房进行临时观察(不留宿)。这些措施未被认为对任何观察到的癫痫发作是必要的，虽然 PNES 发作往往比癫痫发作更多，癫痫发作会使治疗师确保患者安全或要求亲属或护理人员帮助管理癫痫发作。在 13% 观察到的 PNES 事件中，治疗师要么鼓励患者在等候区休息，要么在治疗结束后与他们一起共处片刻(观察到的发作描述性数据见表 4)。

表 1 所有患者的描述性数据: 临床特征和发作率

| | PNES 组 | 癫痫组 | 总数 |
|--------------------|----------------|--------------|---------------|
| 例数 | 195 | 97 | 292 |
| 首次治疗的年龄 (中位数; 范围) | 40 (18 ~ 87) | 39 (15 ~ 63) | 40 (15 ~ 87) |
| 性别 (女/男, %) | 67/33 | 55/45 | 63/37 |
| 认知障碍 (%) | 3 | 5 | 4 |
| 每月发作频率 (中位数; 范围) | 10 (0 ~ 1 500) | 4 (0 ~ 600) | 8 (0 ~ 1 500) |
| 疗程数 (中位数; 范围) | 5 (1 ~ 26) | 6 (1 ~ 21) | 6 (1 ~ 26) |
| 治疗期间发作的患者人数 (n, %) | 26 (13) | 3 (3) | |
| 无发作的患者人数 (n, %) | 169 (87) | 94 (97) | |

表 2 治疗期间发作患者的描述性数据: 治疗期间发作率

| | PNES 组 | 癫痫组 | 总数 |
|-----------------------|------------|-----------|----|
| 发作的患者例数 | 26 | 3 | 29 |
| 捕获的发作次数 | 48 | 7 | 55 |
| 该部分患者的发作率 (中位数; 范围) | 1 (1 ~ 10) | 3 (1 ~ 3) | |
| 发作次数 > 1 的患者例数 (n, %) | 7 (27) | 2 (67) | |

表 3 逻辑回归分析

| 变量 | B | SE | Wald 检验 | Sig. | OR | 95%CI | |
|-------|--------|-------|---------|-------|-------|-------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 常数 | 0.708 | 0.174 | 16.592 | 0.000 | 2.029 | | |
| 发作频率 | 0.002 | 0.002 | 2.162 | 0.141 | 1.002 | 0.999 | 1.006 |
| 性别 | -0.528 | 0.260 | 4.132 | 0.042 | 0.590 | 0.355 | 0.981 |
| 是/否发作 | 1.485 | 0.629 | 5.573 | 0.018 | 4.416 | 1.287 | 15.151 |

3 讨论

本研究表明，发作性疾病患者进行心理治疗的过程中会发生治疗期发作。与癫痫患者相比，PNES 患者治疗期的发作更常见，PNES 患者的 36 次治疗中有 1 次发作，癫痫患者在 136 次治疗中有 1 次发作。在 7 例癫痫发作中，一半以上表现为意识改变(“缺失”)；不到一半涉及肢体/身体抖动。治疗中观察到的 48 例 PNES 事件的症状学变化更大(表 4)。有趣的是，13% 的 PNES 被描述为完全无反应，而癫痫发作则没有。

两组间发作发生率的差异并不能用 PNES 患者的发作频率更高来解释，在控制了这一变量后，两组间的差异仍然显著。因此，尽管我们的数据不能解释 PNES 患者发作频率更高的确切原因，但它表

表 4 治疗期间发作的临床特征和管理

| | PNES (n=48) 癫痫 (n=7) | |
|------------------------|----------------------|----|
| 发作地点 (%) | | |
| 医院转运途中 | 0 | 0 |
| 等候区 | 17 | 14 |
| 治疗室 | 17 | 86 |
| 救护车等候区 | 0 | 0 |
| 医院其他地方 | 6 | 0 |
| 未知 | 0 | 0 |
| 疗程中发作的时间 (%) | | |
| 1/4 | 39 | 43 |
| 1/4 ~ 2/4 | 39 | 29 |
| 2/4 ~ 3/4 | 7 | 0 |
| 3/4 ~ 1 | 7 | 29 |
| 在个别治疗期间 | 9 | 0 |
| 心理治疗期间发作的时间 (%) | | |
| 治疗前 | 15 | 14 |
| 1/4 | 17 | 43 |
| 1/4 ~ 2/4 | 27 | 29 |
| 2/4 ~ 3/4 | 21 | 0 |
| 3/4 ~ 1 | 6 | 14 |
| 治疗结束后立即 | 10 | 0 |
| 未知 | 4 | 0 |
| 发作的持续时间 (%) | | |
| <1 min | 31 | 57 |
| 1 min | 4 | 0 |
| 2 min | 17 | 0 |
| 3 min | 8 | 14 |
| 4 min | 4 | 0 |
| 5 min | 10 | 14 |
| 10 min | 13 | 0 |
| 15 ~ 30 min | 13 | 14 |
| 发作的描述 ^a (%) | | |
| 发作先兆 | 29 | 29 |
| 失神 | 33 | 57 |
| 跌倒发作 | 10 | 0 |
| 四肢抽搐 | 35 | 29 |
| 全身阵挛 | 40 | 14 |
| 意识受损 | 29 | 14 |
| 意识丧失 | 15 | 0 |
| 发作期间应答 | 31 | 43 |
| 完全无应答 | 13 | 0 |
| 发作期间讲话 | 6 | 0 |
| 发作期间/后哭泣 | 0 | 0 |

续表 4

| | PNES (n=48) 癫痫 (n=7) | |
|------------------------------|----------------------|-------|
| 恐惧 | 0 | 0 |
| 小便失禁 | 0 | 0 |
| 大便失禁 | 0 | 0 |
| 外伤 | 0 | 0 |
| 单次发作 | 15 | 0 |
| 多次发作 | 0 | 0 |
| 未知 | 17 | 0 |
| 可能的诱因 ^a (%) | | |
| 创伤后 | 33 | 0 |
| 焦虑/恐慌 | 10 | 29 |
| 其他情绪 | 17 | 14 |
| 声音 | 0 | 0 |
| 其他 | 17 | 0 |
| 无明显诱因或未知 | 29 | 57 |
| 临床医生是否采取了预防发作的措施? (是, %) | 63 | 29 |
| 预防发作的措施是否成功? (是/部分, %) | 47/43 | 100/0 |
| 采取的发作预防措施类型 ^a (%) | | |
| 与患者交谈 | 58 | 29 |
| 呼吸 | 19 | 14 |
| 着陆 | 33 | 14 |
| 其他躯体措施 | 0 | 0 |
| 分散注意力 | 0 | 0 |
| 嗅盐 | 0 | 0 |
| 玫瑰精油或其他香水 | 4 | 0 |
| 其他 | 0 | 14 |
| 采取的应对措施 ^a (%) | | |
| 等待 | 75 | 100 |
| 保证患者安全 | 33 | 86 |
| 寻求家人/朋友帮助 | 8 | 43 |
| 采用心理治疗中发作的方案 | 4 | 0 |
| 需要紧急救援 | 0 | 0 |
| 其他 | 13 | 0 |
| 发作的后果 ^a (%) | | |
| 可正常回家 | 88 | 57 |
| 需打电话给亲戚或朋友 | 4 | 43 |
| 神经科病房留观 | 6 | 0 |
| 住院过夜 | 0 | 0 |
| 其他 | 2 | 0 |
| 发作后需要亲属或其他专业人员 帮助的患者人数 | 2 | 1 |
| 发作后需要医疗帮助/紧急救援的 患者人数 | 1 | 0 |

明心理治疗会触发 PNES 患者的发作。鉴于探索发作诱发因素和患者对其发作的理解是 PNES 心理治疗中比癫痫治疗更重要的部分,我们的观察结果与以下观点一致:PNES 是通过发作表现的启动、情绪调节、唤醒水平或特定触发点的心理变化(包括创伤提示)来触发的。这一解释与整合认知模型(ICM)相一致,ICM 认为 PNES 是发作程序的激活,是在抑制受损的情况下,对内部或外部线索的条件反射样反应。在 ICM 中,发作程序被概念化为一个学习脚本(类似于计算机程序),包含一系列感知和运动活动。发作程序最初是通过固有的自动反应(如冻结、惊吓)和身体症状(如分离、过度通气、头部损伤)形成的,但也由个人认知或习惯塑造。

这是一推测性观点,值得进一步研究。这个观点与 Myers 等人对发作触发的观点相似。尽管这不是他们的主要研究问题,但他们报道了 16 例接受创伤后应激障碍(PTSD)和 PNES 双重诊断的患者在治疗期间的发作。16 例患者中有 9 例在每周 12~15 次的心理治疗过程中有至少 1 次发作。

既往研究表明,接受 PNES 心理治疗的患者中,约有 50% 经过治疗后不再发作,约 80% 的患者发作频率降低了 50%。前期研究显示 PNES 患者在心理治疗后期发作的可能性较低,这与我们的观察结果一致,这表明随着治疗的进展,患者情绪控制力会更好。

虽然也有一些研究显示,癫痫发作如 PNES 也可以由情绪状态触发,并由情绪状态的调节来控制。但这些数据表明,心理治疗在通常情况下不可能触发癫痫发作。

PNES 和癫痫组在发作频率上的差异也可由治疗师在两者治疗中的关注点不同来解释。例如,对 PNES 的治疗可能更多地集中在提高患者对发作触发或既往心理创伤的耐受,而对癫痫的心理治疗可能集中在寻找更好地与慢性病共存的方法。

癫痫发作和 PNES 的发作都不太可能对心理治疗造成严重干扰。几乎所有在治疗过程正常时间内的发作,都被治疗师在没有医生或急救人员帮助的情况下成功地控制了。我们观察到的发作均没有造成任何伤害。仅 1 例 PNES 患者(没有癫痫患者)未能在规定的治疗时间内从发作中完全恢复后回家。

尽管发作在我们的患者群体中相对较少见,但心理治疗提供者应该预见到本研究患者群体在治

疗过程中发作的发生,并制定安全的管理计划。癫痫发作和非癫痫发作都可能造成严重伤害。虽然研究未能在这两种发作伤害风险的危害频率上发现明显的差异,但在 PNES 每次发作的伤害风险可能要低得多。在癫痫患者中,心理治疗服务提供者还应考虑癫痫持续状态的风险,这是一种潜在的危及生命的紧急情况。在我们的连续队列中,仅一例 PNES 患者因反复发作需要医疗支持,且并非危及生命的紧急情况需要支持,而是因为 PNES 反复发作,对治疗师所应用的发作控制技术几乎无应答。患者被安置在一个神经专科病房一段时间,以使其从长时间发作中恢复。患者进病房后半小时内就恢复了正常意识。尽管很少需要医疗支持,但这两个中心的心理治疗师都应该能获得这种支持,并能安排对患者进行进一步观察。如果可以在患者寻求协助的时候给予帮助,以及不让患者面临因创伤风险的急诊救助,可能会使治疗师对治疗中潜在的不良事件更有信心。

本研究结果显示了发作性疾病在心理治疗期间发作发生率的差异,可以更好的理解发作性疾病心理障碍。这些数据对患者的安全性具有重要意义。很明显,两组患者在治疗过程中都会发生发作,而且患者在治疗过程中可能会受到伤害。我们对今后的工作有几点建议:首先,我们需要进一步的研究来理解触发因素;其次,我们建议开发和使用一个量表,以评估治疗期间发作的风险。这可以包括如下问题:典型的诱因,这可以作为临床评估的一部分,以及作为治疗评估的一部分的经典的日记练习。在评估阶段结束时和心理治疗开始时,应与患者讨论发作的风险,并指定治疗期间发作的预案。我们建议将此方法作为一种临床方案来评估风险,促进我们对触发因素的理解,提高临床反应的透明度,确保高标准的护理和患者安全。

4 局限性

这项研究有一定局限性。首先,两个中心中有一个中心回顾性采集发作记录可能影响了一些数据的准确性。其次,鉴于我们只记录了有限的几个变量,我们无法明确在 PNES 患者治疗期间发作更为频繁的原因。与治疗内容有关的治疗期间发作时间的信息有限,这可能有助于识别治疗互动作为诱发因素。如前所述,PNES 和癫痫组之间比较的另一个局限在于两种疾病病因不同,治疗师使用的心理干预方法可能在这两组之间有所不同。此外,

精神心理共患病可能影响治疗期发作的风险, 癫痫患者和 PNES 患者的精神心理共病情况可能有所不同, 但并没有以结构化的方式收集所有病例的相关数据, 因此无法进行分析。最后, 这些数据都在心理治疗期间采集, 目前还不清楚这些发现在多大程度上适用于其他医学环境。

5 结论

本研究表明, 治疗期发作是治疗发作性疾病患者的一个临床特点。与癫痫患者相比, 这种现象在 PNES 患者更常见。尽管 PNES 的发作几乎总可以由心理治疗师在不需医生或急诊护理人员的帮助下的得到良好的控制, 但我们建议心理治疗提供者应该预见到在治疗过程中发作的发生, 并制定安全的管理预案。PNES 患者在心理治疗过程中比癫痫患者更常见, 以及我们关于诱发因素的初步发现有助于对 PNES 机制的理解。

声明 两位作者没有任何利益冲突。我们确认已阅读本期刊涉及伦理出版物问题的立场, 并确定该报告符合这些准则。

参考文献

- Wiseman H, Reuber M. New insights into psychogenic nonepileptic seizures 2011-2014. *Seizure*, 2015, 29: 69-80.
- Edwards MJ, Adams RA, Brown H, *et al.* A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain*, 2012, 135(Pt 11): 3495-3512.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by thead hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- Reuber M, Pukrop R, Bauer J, *et al.* Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. *Ann Neurol*, 2003, 53(3): 305-311.
- Brown RJ, Reuber M. Psychological and psychiatric aspects of psychogenic non-epileptic seizures (PNES): a systematic review. *Clin Psychol Rev*, 2016, 45: 157-182.
- Mula M. Cognitive dysfunction in patients with epilepsy: focus on clinical variables. *Fut Neurol*, 2015, 10: 41-48.
- Reuber M. Are psychogenic non-epileptic seizures an expression of "neurologic" pathology?. London: Academic Press, 2008: 153-177.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin*, 2009, 27(4): 843-863.
- Jones B, Reuber M, Norman P. Correlates of health-related quality of life in adults with psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 171-181.
- Michaelis R, Tang V, Wagner JL, *et al.* Psychological treatment for people with epilepsy. The Cochrane data base of systematic reviews, 2017, 10: CD012081.
- Carlson P, Perry KN. Psychological interventions for psychogenic non-epileptic seizures: A meta-analysis. *Seizure*, 2017, 45: 142-150.
- LaFrance WC, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 1): 53-67.
- 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.
- LaFrance WC, Rusch MD, Machan JT. What is "treatment asusual" for nonepileptic seizures?.. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(3): 388-394.
- 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.
- LaFrance WC Jr, Wincze JP. Treating nonepileptic seizures: therapist guide. Oxford, UK: Oxford University Press, 2015.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM, *et al.* The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*, 2006, 26(1): 17-31.
- Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, *et al.* Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. *Behav Res Ther*, 2006, 44(1): 1-25.
- Graham CD, Gouick J, Krahe C, *et al.* A systematic review of the use of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in chronic disease and long-term conditions. *Clin Psychol Rev*, 2016, 30: 46-58.
- Dewhurst E, Novakova B, Reuber M. A prospective service evaluation of acceptance and commitment therapy for patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2015, 46: 234-241.
- Hobson RF. Forms of feeling: the heart of psychotherapy. London, UK: Tavistock, 1985.
- Ogden P, Pain C, Fisher J. A sensorimotor approach to the treatment of trauma and dissociation. *Psychiatric Clin*, 2006, 29(1): 263-279.
- Rothschild B. Trauma essentials: the go-to guide (go-to guides for mental health). New York, NY: WW Norton & Company, 2011.
- Howlett S, Reuber M. An augmented model of brief psychodynamic interpersonal therapy for patients with nonepileptic seizures. *Psychotherapy (Chic)*, 2009, 46(1): 125-138.
- Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev*, 2016, 47: 55-70.
- Reuber M, Brown RJ. Understanding psychogenic nonepileptic seizures-Phenomenology, semiology and the integrative cognitive model. *Seizure*, 2017, 44: 199-205.
- Myers L, Vaidya-Mathur U, Lancman M. Prolonged exposure therapy for the treatment of patients diagnosed with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) and post-traumatic stress disorder (PTSD). *Epilepsy Behav*, 2017, 31: 86-92.
- Asadi-Pooya AA, Emami M, Emami Y. Ictal injury in psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 2014, 23(5): 363-366.
- Nguyen R, Zenteno JF. Injuries in epilepsy: a review of its



- prevalence, risk factors, type of injuries and prevention. *Neurol Int*, 2009, 1(1): e20.
- 32 Peguero E, Abou-Khalil B, Fakhoury T, *et al.* Self-injury and incontinence in psychogenic seizures. *Epilepsia*, 1995, 36(6): 586-591.
- 33 Worsely 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.

译自: Kemp S, Graham CD, Chan R, Kitchingman H, Vickerman K, *et al.* The frequency and management of seizures during psychological treatment among patients with psychogenic nonepileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 844-853.

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

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

• 案例分析 •

表现为 Lennox-Gastaut 综合征的精神智力发育迟滞 13 型一例



李鑫鑫, 刘松岩, 姜丽, 王富丽, 冯晓娜, 袁雪涛

吉林大学中日联谊医院 神经内科(长春 130000)

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种年龄依赖性癫痫性脑病, 病因复杂, 约 70% 有可确定的病因, 30% 病因不明。随着遗传检测技术的进步, 基因检测已被确定为癫痫性脑病病因诊断的重要手段^[1]。现报道 1 例表现为 LGS 的患儿, 经基因检测证实为 *DYNC1H1* 基因新生杂合剪接突变所致的精神智力发育迟滞 13 型 (Mental retardation, MRD13)。

病例介绍 患儿男, 3 岁 1 月龄。因“发作性抽搐 1 年 8 个月”就诊于我院。患儿 1 年 8 个月前无明显诱因出现抽搐发作, 表现为呼之不应、双眼上翻、颈部后仰、四肢伸直, 持续 1~2 min 缓解。睡眠、清醒时均有出现, 体温正常, 约 5 d 发作一次。3 个月前出现玩耍中突然动作停止, 呼之不应, 数秒缓解; 有时出现突然全身抖动一下, 可致手中物品掉落; 每日 10 余次。外院脑电图 (EEG) 提示痫样放电, 诊断为 LGS, 联合使用左乙拉西坦、丙戊酸钠、卢非酰胺治疗, 均无效或者短暂有效, 故逐渐减停抗癫痫药物 (AEDs), 仅使用左乙拉西坦。患儿系第 2 胎第 1 产, 出生顺利, 足月剖宫产, 发育迟缓, 6 个月时能抬头, 12 个月能翻身, 20 个月能独坐、会爬, 24 个月能独走。家族史无特殊。查体: 外貌无异常, 精神反应可, 眼动充分, 眼神呆滞, 无语言交流。四肢肌力及肌张力正常, 双侧腱反射(++), 颈软, 克氏征、布氏征阳性, 双侧巴氏征阴性, 指鼻稳准, 闭目难立征阴性, 走直线不稳。

辅助检查 头部核磁共振 (MRI) 癫痫序列检查无异常。血常规、生化等检查未见异常。视频脑电图 (VEEG) 提示: 醒-睡期可见多量 2~3 Hz 中-高波幅 (多) 棘慢波 (图 1), 有时复合稍多量 20 Hz

左右低波幅快波。监测到醒睡各期数次强直发作, 同期 EEG 为广泛性 3 Hz 左右高波幅的棘慢波复合 20 Hz 左右低波幅快波阵发 1 s, 随后广泛性中波幅棘波节律阵发约 3 s; 同期肌电图为双侧肢体肌电短暂爆发 100 ms 左右。醒睡各期数次肌阵挛发作, 同期 EEG 为广泛性 2~3 Hz 中-高波幅多棘慢波阵发 0.5~1 s, 同期肌电图一侧或双侧肢体肌电短暂爆发 50~100 ms。闪光刺激和过度换气变化不明显。获得患儿监护人知情同意后行基因检测: My Genostics (北京迈基诺基因科技股份有限公司) 结果示: *DYNC1H1* 基因第 19 号外显子有一个杂合变异 *c.4075-2 A>T*, 此变异为剪接突变, 属致病性变异 (图 2)。使用 Sanger 测序进行家系验证分析, 受检人父母该位点无变异, 此变异为新生突变, 可导致腓骨肌萎缩症 20 型 (OMIM614228); MRD13 (OMIM614563); 下肢遗传脊髓性肌萎缩症 (OMIM158600)。诊断: LGS, MRD 13。予以左乙拉西坦基础上添加改良的生酮饮食治疗。8 个月后随访, 发作次数较前减少 50% 以上, 但智力发育及语言功能无进步, 激惹、攻击行为明显, 大小便不会示意。考虑患儿原发病导致严重智力发育及精神行为异常, 建议到儿童精神科进行神经心理学和精神状况评估, 以便得到最佳的诊断和治疗。

讨论 患儿为 3 岁 1 月龄男童, 病程 1 年 8 个月。主要表现为无热抽搐, 发作形式多样, 以强直发作为主, 伴有中至重度智力发育落后、精神行为异常, 结合其典型的 EEG 特征及使用多种药物控制不良, 符合 LGS 诊断^[2]。基因检测证实为 *DYNC1H1* 基因新生杂合剪接突变所致的 MRD13。

MRD13 是一种常染色体显性精神发育迟滞, *DYNC1H1* 为其致病基因, 临床表现包括中重度精神发育迟滞、容貌及肢体发育轻度畸形、周围神经病变等^[3,4]。同时伴有颅脑发育异常表现为后头部巨脑回、额叶多脑回及结节性异位, 少数可表现为基底节、胼胝体、脑干和小脑发育不良等^[4,5]。该病

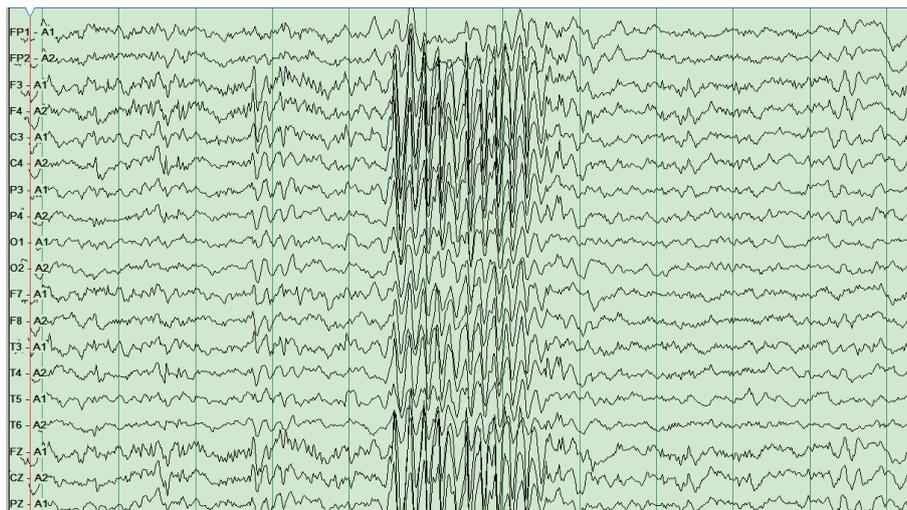


图1 患儿脑电图多量2~3 Hz中-高波幅(多)棘慢波

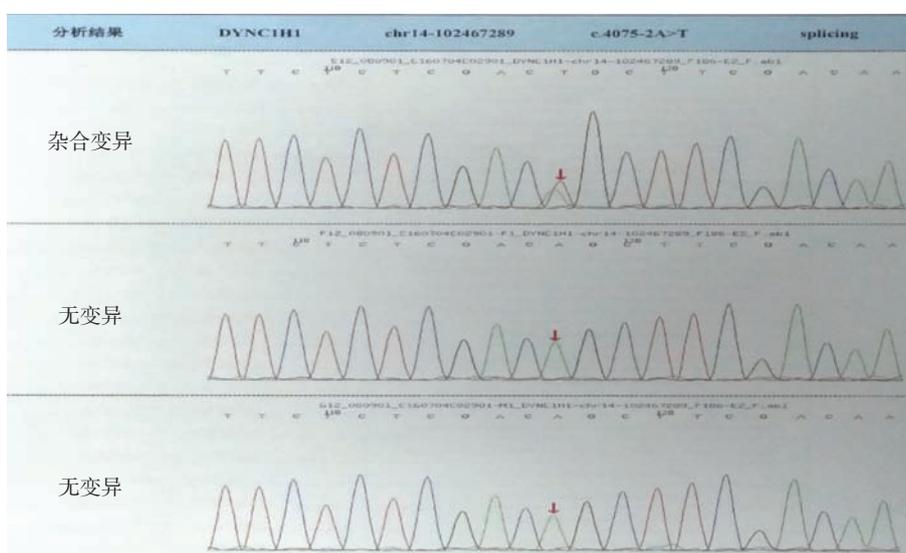


图2 *DYNC1H1* 基因第19号外显子存在 c.4075-2 A>T 杂合变异, 受检患儿父母该位点无变异

无特殊治疗, 外科手术尚无报道, 主要治疗手段为对症及支持疗法。预后多不良, 遗传咨询和产前诊断可减少该病患儿的出生。

DYNC1H1 基因为细胞质动力蛋白复合体的关键亚基, 主要包含尾部和运动两个功能域, 能够影响基因表达、蛋白质折叠及神经细胞迁移、轴突生长和发育等^[6,7]。有研究表明, *DYNC1H1* 基因突变有明显的表型异质性, 不同功能域或相同功能域不同位置的突变造成的表型都不一定相同。尾部功能域突变造成的损害以运动轴索及运动神经细胞病变为主, 如伴下肢优势的脊髓性肌萎缩、Charcot-Marie-Tooth 20 型等^[8,9], 运动功能域突变造成的损害以皮质发育畸形和智力损害为主, 如 MRD13 等^[3]。同时发现一些 *DYNC1H1* 突变个体在皮质发育、脊髓运动神经元中均存在缺陷, 提示 *DYNC1H1* 突变

可以导致广泛的表型谱。

该患儿携带 *DYNC1H1* 基因的新生剪接突变, 基于 OMIM、HGMD、Clinvar 数据库尚未见报道, 蛋白质功能分析显示该突变位点位于 *DYNC1H1* 基因运动功能域, 但与先前的报道不同, 患儿仅表现为 LGS, 无容貌、肢体畸形及脑结构改变, 临床上难以明确病因诊断, 但与典型 LGS 相比, 患儿在癫痫发作前即有发育落后, 发作控制后智力障碍及精神行为异常仍持续进展, 推断神经功能缺陷可能先于脑结构的改变并随发育进展。Vissers 等^[10] 报道 1 例存在 *DYNC1H1* 基因突变的 4 岁男孩, 6 个月时表现为肌张力减退、中度精神发育迟滞及容貌畸形, MRI 阴性。6 岁时随访, 症状渐进性加重, MRI 重新评估证实为局灶性皮质发育不良。本例患儿的预后仍需进一步随访观察。

综上,对于伴有早发且进展的严重智力障碍及精神行为异常的 LGS 患儿,应当考虑 MRD13,注意筛查 *DYNC1H1* 基因,生酮饮食有助于控制癫痫发作,但对智力及精神障碍无改善。无脑结构改变的患儿,建议重新评估 MRI,有助于指导治疗及评估预后。

参考文献

- 1 Epi4K Consortium & Epilepsy Phenome/Genome Project. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 2013, 501(7466): 217-221.
- 2 Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: a state of the art review. *Neuropediatrics*, 2017, 48(3): 143-151.
- 3 Willemsen MH, Vissers LE, Willemsen MA, *et al.* Mutations in *DYNC1H1* cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet*, 2012, 49(3): 179-183.
- 4 Poirier K, Lebrun N, Broix L, *et al.* Mutations in *TUBG1*, *DYNC1H1*, *KIF5C* and *KIF2A* cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet*, 2013, 45(6): 639-647.
- 5 Jamuar SS, Lam AT, Kircher M, *et al.* Somatic mutations in cerebral cortical malformations. *N Engl J Med*, 2014, 371(8): 733-743.
- 6 Vallee RB, McKenney RJ, Ori-McKenney KM. Multiple modes of cytoplasmic dynein regulation. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 224-230.
- 7 Harada A, Takei Y, Kanai Y, *et al.* Golgi vesiculation and lysosome dispersion in cells lacking cytoplasmic dynein. *J Cell Biol*, 1998, 141(1): 51-59.
- 8 Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, *et al.* Mutations in the tail domain of *DYNC1H1* cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*, 2012, 78(22): 1714-1720.
- 9 Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, *et al.* A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics*, 2012, 13(4): 327-332.
- 10 Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, *et al.* A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1109-1112.

继发于脑软化灶的难治性癫痫的手术疗效与预后因素分析

贺星惠¹, 翟锋¹, 关宇光¹, 周健¹, 李天富², 栾国明¹

1. 首都医科大学三博脑科医院 神经外科(北京 100093)

2. 首都医科大学三博脑科医院 神经内科(北京 100093)

背景 癫痫是神经系统最常见的疾病之一。药物治疗是癫痫的首选治疗方式,但仍有 20%~30% 的患者在接受两种或两种以上正规、足量的抗癫痫药物(AEDs)治疗后癫痫发作仍无法得到有效的控制而发展为难治性癫痫。研究表明:在颅脑核磁共振(MRI)检测到结构异常的癫痫患者更容易发展为难治性癫痫。局灶性脑软化灶是难治性癫痫术前评估中最常见的影像学改变之一,可由脑外伤、围产期缺血缺氧和感染等导致。当继发于脑软化的癫痫患者发展成难治性癫痫时,手术治疗可能是一种有效的治疗手段。但目前关于手术治疗继发于脑软化灶的难治性癫痫的临床疗效及预后因素尚不清楚。因此,本研究回顾性分析了2008年—2013年于首都医科大学三博脑科医院就诊的继发于脑软化灶的难治性癫痫行手术治疗的患者143例,旨在分析该类患者手术治疗的临床疗效与预后因素。

方法 回顾性收集了2008年—2013年于首都医科大学三博脑科医院行手术治疗的继发于脑软化灶的难治性癫痫患者143例,所有患者均随访5年以上。术后癫痫发作情况通过国际抗癫痫联盟(ILAE)的手术后癫痫发作分级方法进行分级,ILAE 1级和2级定义为疗效满意,ILAE 3~6级定义为疗效不满意。收集患者的人口统计学和临床特点等作为变量,通过单因素分析和Logistic回归分析的方法确定变量中影响预后的因素。单因素分析中,为了明确连续变量是否存在影响预后的阈值,使用约登指数分割将连续变量分割为二分类变

量,所有单因素分析均采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。单因素分析中存在统计学差异的变量纳入至Logistic回归分析中进行多因素分析,以 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

结果 术后3个月,共102例(71.3%)患者疗效满意。术后5年,共107例(74.8%)患者疗效满意。在随访过程中,有22例(15.4%)患者出现术后癫痫发作情况的改变,但是术后3个月与术后5年疗效差异无统计学意义。共有26例(18.2%)患者观察到术后神经功能损伤,其中11例(7.7%)患者在术后1年内恢复至术前状态。共15例(10.5%)患者出现永久性神经功能损伤,其中11例(7.7%)为视野缺损,3例(2.1%)为轻度偏瘫,1例(0.7%)同时存在视野缺损和失语。单因素分析发现:病程、每月癫痫发作频率、病因和首次癫痫发作的时间间隔、发作期脑电特点与术后癫痫发作有关。多因素分析发现:每月癫痫发作频率 >30 次、发作期脑电为双侧起源是手术疗效不佳的独立预测因素。

结论 切除性手术是治疗继发于软化灶的难治性癫痫的有效治疗方式。每月发作频率 >30 次、发作期脑电为双侧起源是手术疗效不佳的独立预测因素。手术预后因素的信息可能有利于临床医生围手术期谈话及手术患者的选择。

摘译自: He XH, Zhai F, Guan YG, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of drug-resistant epilepsy secondary to encephalomalacia. *Epilepsia*, 2019, 60(5): 948-957.

• 通 知 •

关于举办“第八届 CAAE 国际癫痫论坛”的通知（第一轮）

各位会员、各相关专业人员：

“第八届 CAAE 国际癫痫论坛”定于 2019 年 10 月 18–20 日在青岛市举办。

“CAAE 国际癫痫论坛”创建于 2004 年，是中国抗癫痫协会（CAAE）双年度学术例会，已经成为癫痫领域具有国际影响力的品牌盛会，得到了国际抗癫痫联盟（ILAE）和国际癫痫病友会（IBE）的重点推荐和支持，得到了全国专业同道的高度评价和积极参与。

本届论坛的学术内容继续围绕脑科学及癫痫研究的热点问题和国际上神经科学领域的前沿进展，国内外神经科学领域众多权威专家和活跃在临床一线的青年医师将到会演讲并开展专题研讨，展示学术成就、共谋学科发展。

本次会议内容安排丰富多彩，亮点环节有：

1. “CAAE 癫痫中心授匾仪式”将在论坛开幕式上进行，我国首批由行业协会评鉴的癫痫中心将集中亮相；
2. 会议期间将召开“CAAE 第四届会员代表大会”，选举产生 CAAE 第四届理事会及新一届理事会负责人；
3. 由青委会主办的“第七届 CAAE 青年论坛”、由 SEEG 专委会主办的“SEEG 与脑定位学论坛”、由 TSC 专委会主办的“TSC 专场”以及由癫痫病友分会主办的“癫痫病友专场”将在论坛期间精彩举行。

欢迎从事癫痫及相关专业的人员积极参会并提交论文或摘要，征文须知见附件。大会将进行优秀论文评选，获奖者安排在会议中发言，颁发证书和奖金并推荐到《癫痫杂志》发表。

与会者将授予国家一类继续教育学分。本次会议相关安排见第二轮通知。

中国抗癫痫协会

2019-06

附件：

征文说明

提交的论文内容包括：癫痫预防、诊断、治疗和基础研究等相关的论著、个案报告等。征文截止日期为 2019 年 9 月 10 日，征文邮箱：caae2008@sina.com。论文要求如下：

1. 文稿应具有科学性、实用性，论点明确、资料可靠，必要时应作统计学处理。论著一般不超过 4 000 字（含图表、摘要、参考文献等），个案报告不超过 1 000 字。来稿需注明是否在国内外公开发表过，已公开发表的不参加论文评选；
2. 论文应该使用 A4 纸规格，使用 word 软件编辑，正文 4 号字，采用 1.5 倍行距，提供电子版；
3. 文题力求鲜明、醒目，能反映文章主题。作者姓名在文题下按序依次排列，同时注明作者单位全称；
4. 论著需附 1 000 字以内的中英文摘要，摘要必须包括目的、方法、结果（应给出主要数据）、结论四部分；
5. 提交论文的同时请附 200 字以内的个人简历；
6. 参加论文评选的必须提供全文。如只提交论文摘要不能评奖，但将选择性安排会议发言并编入会刊。

· 通 知 ·

关于举办“第九届临床癫痫学高级研讨班”的通知

各位会员、各相关医生：

由中国抗癫痫协会主办，四川省抗癫痫协会/四川西部医药技术转移中心承办，四川大学华西医院协办的“第九届临床癫痫学高级研讨班”定于2019年8月25—31日在四川省成都市召开。这是国际抗癫痫联盟支持下在我国举办的重要活动。

研讨班邀请到了十几名国内外顶级专家就癫痫诊断、治疗、康复的热点、难点问题作专题演讲，并进行临床病例讨论。研讨班全部采用英语授课和讨论。

时间：8月25日全天注册，8月31日撤离。

地点：成都市雅居乐豪生大酒店（四川省成都市双流县麓山大道二段19号）

注册：请参会人员8月1日前完成注册。

会议注册标准：6000元人民币

相关参会人员食宿：统一安排在成都雅居乐豪生大酒店

户名：四川西部医药技术转移中心

开户行：中国建设银行成都第九支行

账号：5100 1498 4080 5151 0090

联系人：吴欣桐 13882269092, 36853839@qq.com

郝南亚 13684005524, haony2013@163.com

中国抗癫痫协会秘书处

四川省抗癫痫协会

四川西部医药技术转移中心

2019年6月18日

• 纪 要 •

癫痫与公共卫生

——第十三个“6·28 国际癫痫关爱日”

大型患者公益活动

2019年6月,美丽的初夏如约而至,我们也迎来第十三个“6·28 国际癫痫关爱日”。“癫痫与公共卫生”是今年“6·28 国际癫痫关爱日”的主题。“6·28 国际癫痫关爱日”是2007年由我国抗癫痫协会(CAAE)发起并创办,得到许多国家和两岸三地癫痫专业领域的专家、学者和同道们的广泛支持和响应,旨在呼吁全社会消除对癫痫疾病的偏见,让癫痫患者走出阴影,正常生活和学习。CAAE号召全体理事、各省级抗癫痫协会,积极参与“6·28 国际癫痫关爱日”活动,开展各种形式的公益活动,通过各种宣传方式,普及癫痫知识,规范医疗行为,让癫痫的防控和治疗列入公共卫生重点工作之中。

今年是第十三个关爱日,正值世界卫生组织、国际抗癫痫联盟和国际癫痫病友会组织全球近百名专家、包括我国数名专家编写的《全球癫痫报告》,并于6月25日在泰国举办的第33届国际癫痫大会上正式发布,该报告全面叙述了癫痫在全球发病的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。是一部集政策与技术兼收并蓄的巨著,可供各国推进癫痫的防控事业作为指导或参考。因此,我们将这一报告的发布作为今年6·28的主题,意义重大,强调“癫痫——公共卫生的当务之急”。

第十三个“6·28 国际癫痫关爱日”由中国抗癫痫协会主办,安徽省抗癫痫协会和中国科学技术大



学附属第一医院(安徽省立医院)承办,“6·28 国际癫痫关爱日”全国主会场活动暨《全球癫痫报告》中国发布仪式于6月27日下午在合肥市中国科技大学附属第一医院南区隆重举行。李世焯创会会长、洪震会长、傅先明教授、国家卫生健康委员会符君女士、安徽省卫健委刘志荣教授、中国科大附一院南区副院长周浩泉教授、基层医生代表夏洋同志和患者代表杨先生一起按动显示屏,启动了“6·28 国际癫痫关爱日”全国主会场活动和《全球癫痫报告》中国发布仪式。在会上,李世焯创会会长对《全球癫痫报告》进行解读,洪震会长在发言中指出,癫痫问题不仅涉及医学领域,而且与全社会有关。此外,7名国内知名癫痫病专家在中国科大附一院(安徽省立医院)南区门诊大厅举行了义诊活动,现场共有100余名难治性癫痫患者及家属参加了义诊。在CAAE的带领下,全国各省市自治区开展了不同形式多样的癫痫关爱大型公益和宣教活动,为中国的抗癫痫事业起到了积极的推进作用!

战胜癫痫的路艰辛而漫长,不仅需要医护人员的专业、规范治疗,还需要患者的配合和家属的科学护理,更需要全社会的理解和关爱。今年6·28活动期间,并得到了广大患者和家属的积极参与和高度评价,但抗痲之路道阻且长,尚需我们齐心协力,奋勇向前!

中国抗癫痫协会秘书处
2019年7月

