

癫痫共患偏头痛诊断治疗的中国专家共识



中国抗癫痫协会共患病专业委员会

执笔(按单位首字拼音排序,排名不分先后)

安徽医科大学第一附属医院(王玉),重庆医科大学附属第二医院(陈阳美),复旦大学华山医院(洪震),南京脑科医院(王小姗),四川大学华西医院(周东),解放军总医院(王湘庆),山西医科大学第一医院(牛争平),上海交通大学附属仁济医院(王永刚),吉林大学第一医院(林卫红),首都医科大学附属北京天坛医院(王群),天津医科大学总医院(宋毅军)

偏头痛是癫痫患者最常见的共患病之一,二者共患增加了诊疗难度,严重影响癫痫患者生活质量^[1]。因此中国抗癫痫协会共患病专业委员会组织专家讨论,就癫痫共患偏头痛的诊治相关原则达成此共识,以供临床医生参考。

1 癫痫共患偏头痛现状

1.1 流行病学

中国大型流行病学研究显示,成人癫痫共患偏头痛的比例为 9.3%~12.53%^[2]。美国成人癫痫患者偏头痛发病率显著高于一般人群^[3],欧洲数据显示其共患率可达 34.7%^[4]。癫痫共患偏头痛的预估发病率相对一般人群比值为 1.4~3.0^[5]。癫痫患儿共患偏头痛也不鲜见,国外研究显示癫痫患儿中偏头痛患病率为 14.7%,明显高于一般儿童(2.7%~11%)^[6]。

1.2 危害

癫痫共患偏头痛会增加癫痫发作频率,降低药物治疗反应性,增加难治性癫痫比例和致残率,降低患者生活质量^[7-10]。与癫痫共病时,偏头痛症状往往更严重,发生视觉先兆和畏声现象更频繁^[1]。

2 癫痫共患偏头痛发病机制

癫痫共患偏头痛的发病机制复杂,目前尚不清楚,其可能的机制包括神经生物学因素、遗传学因素和环境因素等(图 1)。

2.1 神经生物学因素

2.1.1 神经递质功能异常 神经递质的改变在癫痫和偏头痛中均常见。癫痫的发作与谷氨酸(兴奋性)和 γ -氨基丁酸(GABA, 抑制性)等神经递质间的相互作用有关,兴奋和抑制失衡导致神经元过度

兴奋和异常放电;而偏头痛发作的病理机制中同样存在神经递质介导的神经元过度兴奋与发作阈值降低,尤其是先兆偏头痛^[11-13]。

2.1.2 皮层扩布性抑制 皮层扩布性抑制(Cortical spreading depression, CSD)是一种伴有细胞膜去极化短暂而可逆的电活动抑制,即神经元兴奋性过度增高后导致皮层电活动的持续抑制,并由神经元兴奋性过度增高的起始部位向周围组织扩展的一种脑电生理现象。CSD 是癫痫与偏头痛的共同发病机制之一,癫痫发作是由局部持续性神经元超同步放电所致,而偏头痛可通过 CSD 波激活三叉血管系统所诱发,CSD 诱发的炎性介质释放导致疼痛^[14]。研究显示,CSD 可与急性脑损伤中的癫痫活动共同发生,重复的 CSD 或可增加体外癫痫活动度,同时因慢性癫痫受试者的脑切片中的 CSD 阈值明显增加,考虑慢性癫痫中可能存在抵抗 CSD 的内在保护机制,推测如果不存在较高阈值的“内在保护机制”,慢性癫痫中先兆偏头痛会更频繁地发生^[15]。

2.1.3 内分泌因素 部分癫痫共患偏头痛的女性患者偏头痛发作与月经周期和激素水平相关,雌激素水平突然降低可能诱导偏头痛发作^[16]。也有研究表明雌激素“撤退”是无先兆偏头痛月经期发作的诱因,而高雌激素水平可诱发偏头痛先兆^[17]。

2.2 遗传学因素

癫痫与偏头痛均有一定的遗传基础,并且可能存在共同的易感基因。以家族性偏瘫性偏头痛(Family hemiplegic migraine, FHM)为例,研究显示其易感基因有 CACNA1A(编码 P/Q 型电压门控钙离子通道 α_1 亚基)、ATP1A2(编码钠离子/钙离子-ATP 酶 α_2 亚基)和 SCN1A(编码电压门控钠离子通道 α_1 亚基)等,这些基因突变可能导致离子通道功能异常,膜电位和细胞内外的离子浓度变化,因此也与癫痫的发病有关。另有报道显示 SLC1A3



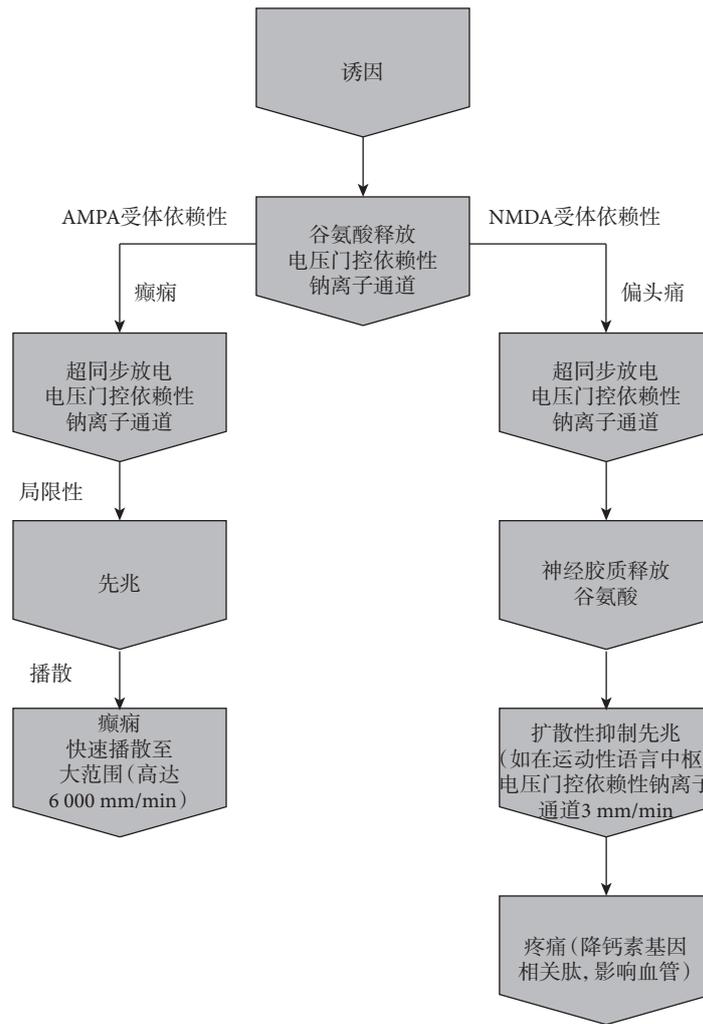


图1 癫痫共患偏头痛的可能机制

(编码谷氨酸转运体), *POLG* (编码 DNA 聚合酶), *C10orf2* (编码线粒体解旋酶) 等也可能是偏头痛与癫痫的共同致病基因^[15, 18-19]。

2.3 环境因素

癫痫与偏头痛均与环境因素相关, 如劳累、压力、睡眠剥夺、光刺激、酒精或饮食因素等对二者的发作都有诱发作用^[20]。一些脑部病变, 如颅脑外伤、脑膜炎、脑卒中等也可能导致二者共病^[21]。

2.4 专家共识意见一

癫痫患者伴发偏头痛几率高于一般人群, 临床医师应加强关注与识别。

3 癫痫共患偏头痛的诊断

3.1 诊断及分类

癫痫共患偏头痛的诊断应同时符合癫痫诊断和偏头痛诊断 (参考附录 1)。若癫痫患者的偏头痛发作 > 72 h, 可诊断为癫痫合并偏头痛持续状态。

目前国内外尚无针对性的文件指导癫痫共患

偏头痛的分类。国际头痛协会 (International Headache Society, IHS) 发布的国际头痛疾病分类第 3 版 (ICHD-3-2018) 中介绍了 3 种与癫痫相关的头痛疾病类型: 偏头痛先兆诱发的痫样发作 (偏头痛癫痫)、癫痫发作期头痛和痫性发作后头痛^[22], 见表 1。临床也可根据头痛症状在癫痫病程中的发生时间分类^[2, 23], 见图 2。在门诊中以临床实用而非科研为目的, 可使用 ID Migraine 量表快速筛查偏头痛^[24], 见表 2。

3.2 鉴别诊断

癫痫和偏头痛都是发作性疾病, 二者发作前都可出现先兆, 临床常见的偏头痛先兆和癫痫先兆可能存在一些区别; 二者发作时也可能出现相似症状和症状的叠加, 如视觉症状、头痛、胃肠道症状、感觉症状、意识状态变化等 (表 3)^[18]。

诊断癫痫与偏头痛共患之前, 应考虑上述情况, 结合病史、临床表现和 EEG 检查等先对二者做出鉴别诊断。

表 1 与癫痫共患相关头痛类型及诊断标准 (ICHD-3-2018)

头痛类型	ICHD-3 编码	描述	诊断标准	评注
偏头痛先兆诱发的痫样发作 (偏头痛癫痫)	1.4.4	有先兆偏头痛触发的痫样发作	A. 痫性发作符合癫痫发作诊断标准中的一种类型, 并符合标准B B. 发生在有先兆偏头痛患者, 在有先兆偏头痛发生过程中或者发作后 1 h 内出现痫样发作 C. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释	偏头痛和癫痫是典型的发作性脑部疾病。尽管偏头痛样头痛常发生于癫痫发作后, 但部分患者却在偏头痛发作过程中或偏头痛发作后出现痫性发作, 这种现象很少见, 有时被称为“偏头痛性癫痫 (migralepsy)”, 最初被归类在“1.2 有先兆偏头痛”, 目前没有证据表明这种痫样发作与“1.1 无先兆偏头痛相关”
癫痫发作期头痛	7.6.1	头痛由部分性癫痫引起并在其发作期发生, 与痫性放电同侧, 在癫痫发作终止后即刻或终止后很快缓解	A. 任何头痛符合标准C B. 头痛时患者正发生部分性癫痫发作 C. 符合下列全部 2 项以证明存在因果关系: 1. 头痛与部分性癫痫发作同时发生; 2. 至少符合下列 2 项中的 1 项: a) 部分性癫痫发作终止后, 头痛显著缓解; b) 头痛和痫性放电部位在同侧 D. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释	癫痫发作期头痛后可出现其它癫痫表现 (运动、感觉或自主神经); “癫痫阵发性偏侧头痛” (如果证实的确存在) 是一种非常罕见的“7.6.1 癫痫发作期头痛”的变体, 其特点是同侧头痛和发作性脑电图异常
痫性发作后头痛	7.6.2	头痛由癫痫发作引发, 在癫痫发作后 3 h 内发生, 并在发作终止后 72 h 内头痛自行缓解	A. 任何头痛符合标准 C B. 患者近期有部分性或全面性癫痫发作 C. 同时符合下列全部 2 项以证明存在因果关系: 1. 头痛在癫痫发作终止后 3 h 内发生; 2. 头痛在癫痫发作终止后 72 h 内缓解 D. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释	>40% 的颞叶癫痫或额叶癫痫患者和高达 60% 的枕叶癫痫患者, 会发生“7.6.2 癫痫发作后头痛”; 强直阵挛性癫痫患者, 痫性发作后头痛的发生频率比其他发作类型更高

3.3 癫痫共患偏头痛的电生理和影像学表现

Todd 麻痹与偏瘫性偏头痛患者会出现类似的 EEG 特点, 均可出现偏瘫样表现, 且对侧半球 EEG 波频率减慢^[25]。同时视觉诱发偏头痛与枕叶癫痫也有相似的 EEG 表现, 两者均可表现为起源于颞枕区域的发作性 (不) 对称的 θ 尖波, 但两者的视觉先兆明显不同 (表 3), 且光敏性癫痫易继发自主神经半身抽搐症状。发作期 EEG 可辅助鉴别诊断, 偏头痛 EEG 多为非特异性, 可表现为局灶性或弥漫性慢波, 背景节律抑制或正常 EEG, 而光敏性枕部癫痫典型表现为视觉刺激后延迟出现的癫痫表现与 EEG 上继视觉先兆后的典型癫痫波^[26-28]。正电子发射计算机断层显像 (PET) 和单光子发射计算机断层成像术 (SPECT) 最常用于定位癫痫病灶, 从而指导外科手术治疗, 同时在急性期偏头痛患者中, PET 和 SPECT 扫描也可显示脑灌注不足, 结合 EEG 有助于偏头痛综合征的诊断^[25, 29]。

3.4 专家共识意见二

在门诊中以临床实用而非科研为目的, 可使用 ID Migraine 量表快速筛查偏头痛。

4 癫痫共患偏头痛的治疗

癫痫共患偏头痛的整体治疗目标是减少癫痫和偏头痛发作的频率, 降低严重程度和缩短持续时

间, 提高患者生活质量。治疗方法应以药物治疗为主, 临床可在规范的抗癫痫药物 (AEDs) 治疗基础上, 根据偏头痛的发作情况, 分为急性期治疗和预防性治疗。

4.1 急性期药物治疗

偏头痛发作急性期药物治疗的目的为快速、持续镇痛, 减少头痛再发生, 恢复患者的正常生活状态。常用的治疗药物包括非处方药和处方药, 按照作用机制分类, 包括非甾体抗炎药 (NSAIDs)、曲坦类、麦角胺类等^[30]。具体药物及其推荐剂量、证据等级和注意事项可参考附录 2。

癫痫共患偏头痛的患者, 急性期治疗推荐以 NSAIDs 类药物为主, 并注意与 AEDs 间的相互作用; 有研究显示曲坦类药物可能加重癫痫发作, 应谨慎使用; 应禁用肌注或静脉注射途径给予甲氧氯普胺^[30]。

癫痫患者合并偏头痛持续状态时, 前瞻性双盲对照试验及回顾研究等提示静脉给予丙戊酸钠安全有效, 日剂量范围 300 ~ 1 200 mg^[20, 31], 可参考说明书以 15 mg/kg 剂量缓慢静推, 然后以 1 mg/(kg·h) 的速度静滴, 若患者已口服丙戊酸钠应酌情减量。虽然静脉给予糖皮质激素 (如 50 ~ 100 mg 强的松或 10 mg 地塞米松) 在国内被广泛使用, 但无高质量的临床试验证据; 近期发表的指南文献等不建



图 2 头痛症状在癫痫病程中的发生时间

表 2 ID Migraine筛查量表

你头痛时有如下症状吗？(≥2个回答“是”则偏头痛筛查阳性)	
P1: 近3个月内是否有1天因头痛导致社会、职业、学习或日常活动受影响?	是/否
P2: 头痛时有恶心或者胃部不适吗?	是/否
P3: 头痛时畏光吗?	是/否

表 3 偏头痛先兆与癫痫先兆的区别

	偏头痛先兆	癫痫先兆
先兆持续时间	5 ~ 60 min	短暂, 多<1min
视觉先兆	无色闪光暗点, 黑白锯齿形状团暗点, 同向偏盲	彩色圆或球形图案
自动症	少见	复杂部分性发作后常见
胃肠道症状	恶心呕吐常见, 偶腹泻	腹部上升感
感觉异常	常见(5 ~ 60 min)	常见(数秒~数分)
嗅幻觉	极少	较常见
言语障碍	少见	常见
似曾相识	少见	常见

议急性期静脉使用地塞米松治疗, 因有质量较优的随机对照试验表明其对急性治疗无效^[20, 31-33]。

4.2 预防性药物治疗

偏头痛患者存在以下情况应考虑预防性药物治疗^[30]: ①患者的生活质量、工作和学业严重受损(需根据患者本人判断); ②每月发作频率2次以上; ③急性期药物治疗无效或患者无法耐受; ④存在频繁、长时间或令患者极度不适的先兆, 或为偏头痛性脑梗死、偏瘫性偏头痛、伴有脑干先兆偏头痛亚型等; ⑤连续2个月, 每月使用急性期治疗6~8次以上; ⑥偏头痛发作持续72h以上等。

偏头痛预防性治疗药物信息可参考附录3^[30], 多数需要服用3至4周才能获得特定剂量的治疗反应^[34]。其中, 临床常用丙戊酸钠和托吡酯是国外指南推荐的预防偏头痛的一线用药, 疗效确切且具有良好的耐受性^[35], 因此建议优先选择这两种AEDs治疗癫痫共患偏头痛患者, 二者口服用于偏头痛预

防的剂量范围如下: 丙戊酸钠为500~1800mg/d, 托吡酯为25~100mg/d, 临床可根据患者情况, 酌情调整剂量和进行个体化治疗。此外, 三环类抗抑郁药如阿米替林可能诱发癫痫, 在癫痫共患偏头痛患者中应谨慎使用^[36]。

与月经周期相关的癫痫共患偏头痛患者, 虽有研究显示给予外源性雌激素有助于预防偏头痛, 但目前尚存争议^[16, 37]。也有研究表明: 维持稳定的雌激素环境和雌激素替代, 有助于避免雌激素撤退诱发的偏头痛^[17]。

4.3 非药物治疗

在上述药物治疗之外, 也可考虑按摩、理疗、针灸、心理治疗、生物反馈治疗、饮食疗法、迷走神经刺激术等, 但目前这些方法的疗效尚无高等级的研究证据证实。部分患者的偏头痛发作与摄入咖啡因有关, 建议提醒患者避免摄入咖啡、茶、巧克力、可乐等^[30, 35, 38]。

4.4 专家共识意见三

癫痫共患偏头痛的整体治疗目标是减少癫痫发作和偏头痛发作的频率、严重程度和持续时间,提高患者生活质量。

5 预后

癫痫共患偏头痛患者如果能够进行长期规范的治疗,可以有效控制癫痫和偏头痛发作。一部分儿童癫痫共患偏头痛患者,随年龄增加两种疾病均可获得改善^[39-41];与月经周期相关的癫痫共患偏头痛女性患者,在绝经后雌激素水平波动变小,偏头痛可能获得改善^[37]。

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: 116-117.
- 2 Wang XQ, Lang SY, Zhang X, *et al.* Comorbidity between headache and epilepsy in a Chinese epileptic center. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 535-541.
- 3 Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, *et al.* Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 308-315.
- 4 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurology*, 2015, 15(1): 106-115.
- 5 Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1282-1293.
- 6 Stevenson SB. Epilepsy and migraine headache: is there a connection? *Journal of Pediatric Health Care*, 2006, 20(3): 167-171.
- 7 Wilner AN, Sharma BK, Soucy A, *et al.* Common comorbidities in women and men with epilepsy and the relationship between number of comorbidities and health plan paid costs in 2010. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 32(2): 15-20.
- 8 Velioglu SK, Boz C, Ozmenoğlu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia*, 2005, 25(2): 528-535.
- 9 Baca CB, Vickrey BG, Caplan R, *et al.* Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. *Pediatrics*, 2011, 128(6): e1532-e1543.
- 10 Keezer MR, Bauer PR, Ferrari MD, *et al.* The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 2015, 22(5): 1038-1047.
- 11 Winawer MR, Hesdorffer DC. Migraine, epilepsy, and psychiatric comorbidity: partners in crime. *Neurology*, 2010, 74(15): 1166-1168.
- 12 Badawy RAB, Curatolo JM, Newton M, *et al.* Changes in cortical excitability differentiate generalized and focal epilepsy. *Ann Neurol*, 2007, 61(4): 324-331.
- 13 Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, *et al.* Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache*, 2001, 41(6): 565-572.
- 14 Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, *et al.* Migraine and epilepsy-shared mechanisms within the family of episodic disorders. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 4th edition, 2012.
- 15 Bauer PR, Carpay JA, Terwindt GM, *et al.* Headache and epilepsy. *Current Pain and Headache Reports*, 2013, 17(8): 351.
- 16 Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(3): 315-324.
- 17 Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018 Mar;24(1): 11-18
- 18 Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, *et al.* Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Current Pain and Headache Reports*, 2010, 14(4): 276-283.
- 19 Haan J, Terwindt GM, Maagdenberg AVD, *et al.* A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia*, 2010, 28(2): 105-113.
- 20 中华医学会疼痛学分会头面痛学组. 中国偏头痛诊断治疗指南. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(2): 65-86.
- 21 Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*, 1994, 44: 2105-2110.
- 22 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders (3rd edition)*. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- 23 Syvertsen M, Helde G, Stovner LJ, *et al.* Headaches add to the burden of epilepsy. *Headache Pain*, 2007, 8: 224-230.
- 24 Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, *et al.* A self-administered screener for migraine in primary care: the ID Migraine validation study. *Neurology*, 2003, 61(3): 375-382.
- 25 Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache*, 2015, 55(3): 359-380.
- 26 Kasteleijn-Nolst TD, Parisi P. Migraine in the borderland of epilepsy: "migralepsy" an overlapping syndrome of children and adults? *Epilepsia*, 2012, 53(s7): 20-25.
- 27 Crepeau AZ. Migralepsy: A borderland of wavy lines. *Current Neurology & Neuroscience Reports*, 2014, 14(2): 427.
- 28 Sethi NK, Ulloa CM, Solomon GE, *et al.* Diagnostic utility of routine EEG study in identifying seizure as the etiology of the index event in patients referred with a diagnosis of migraine and not otherwise specified headache disorders. *Clinical Eeg & Neuroscience*, 2012, 43(4): 323-325.
- 29 Thadani VM, Siegel A, Lewis P, *et al.* Validation of ictal single photon emission computed tomography with depth encephalography and epilepsy surgery. *Neurosurg Rev*, 2004, 27(2): 27-33.
- 30 中华医学会疼痛学分会头面痛学组. 中国偏头痛防治指南. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(10): 721-727.
- 31 Gelfand AA, Goadsby PJ. A neurologist's guide to acute migraine therapy in the emergency room. *The Neurohospitalist*, 2012, 2(2): 51-59.
- 32 Orr SL, Aube M, Becker WJ, *et al.* Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia*, 2015, 35(3): 271-384.
- 33 Rozen TD. Emergency department and inpatient management of status migrainosus and intractable headache. *Continuum*, 2015, 21(4 Headache): 1004-1017.
- 34 Bigal ME, Lipton RB, Krymchantowski AV. The medical

- management of migraine. American Journal of Therapeutics, 2004, 11(4): 130-140.
- 35 Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. Lancet Neurology, 2006, 5(2): 148-157.
- 36 Trimble MR. Epilepsy, antidepressants, and the role of nomifensine. J Clin Psychiatry, 1984, 45(4 Pt 2): 39-42.
- 37 Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. JAMA, 2006, 295(15): 1824-1830.
- 38 Oakley CB, Kossoff EH. Migraine and epilepsy in the pediatric population. Current Pain and Headache Reports, 2014, 18(3): 1-12.
- 39 Dooley J, Gordon K, *et al.* The prognosis of childhood headache: a 20-year follow-up. Arch Pediatr Adolesc Med, 2005, 159(4): 1157-1160.
- 40 Kienbacher C, Wober C, Zesch H, *et al.* Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. Cephalgia, 2006, 26(2): 820-830.
- 41 Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. J Child Neurol, 2002, 17(Suppl 1): 4-17.

附录1 偏头痛诊断标准 (ICHD-3)

偏头痛诊断包括如下6个类型:

- 1 无先兆偏头痛
- 2 有先兆偏头痛
- 3 慢性偏头痛
- 4 偏头痛并发症
- 5 很可能的偏头痛
- 6 可能与偏头痛相关的周期综合征

下附无先兆偏头痛和有先兆偏头痛诊断标准供参考

1.1 无先兆偏头痛

描述: 反复头痛, 持续4~72 h。典型头痛表现为单侧、搏动性、中重度头痛, 日常体力活动可加重, 伴呕吐和/或畏光、畏声。

诊断标准:

- A. 符合 B-D 标准的头痛发作至少 5 次*
- B. 头痛发作持续 4~72 h (未治疗或治疗效果不佳)[#], **
- C. 至少符合下列 4 项中的 2 项:
 - ① 单侧;
 - ② 搏动性;
 - ③ 中重度头痛;
 - ④ 日常体力活动加重头痛或因头痛而避免日常活动 (如: 行走或上楼梯)
- D. 发作过程中, 至少符合下列 2 项中的 1 项:
 - ① 恶心和/或呕吐;
 - ② 畏光和畏声
- E. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释

注: *# 部分偏头痛与症状性偏头痛难以鉴别, 且一次与数次的发作有时难以诊断。所以, 至少要有 5 次发作。如果符合“1.1 无先兆偏头痛”的其他诊断标准, 但发作次数<5 次, 可诊断为“1.5.1 很可能的无先兆偏头痛”; # 如发作过程中入睡, 醒后头痛消失, 则头痛持续作时间按醒来时估算; ** 对于儿童和青少年 (<18岁) 发作时间为 2~72 h (儿童未治疗而持续时间<2 h 则不足以诊断偏头痛)

1.2 有先兆偏头痛诊断标准

描述: 反复发作, 持续数分钟, 逐渐出现的单侧可完全恢复的视觉、感觉或其他中枢神经系统症状, 通常随之出现头痛和偏头痛相关症状。

诊断标准:

- A. 至少有 2 次发作符合 B 和 C
- B. 至少有 1 个可完全恢复的先兆症状:
 - ① 视觉;
 - ② 感觉;
 - ③ 言语和/或语言;
 - ④ 运动;
 - ⑤ 脑干;
 - ⑥ 视网膜
- C. 至少符合下列 6 项中的 3 项:

- ① 至少有 1 个先兆持续超过 5 min;
- ② 2 个或更多的症状连续发生;
- ③ 每个独立先兆症状持续 5 ~ 60 min*;
- ④ 至少有一个先兆是单侧的#;
- ⑤ 至少有一个先兆是阳性的**;
- ⑥ 与先兆伴发或在先兆出现 60 min 内出现头痛

D. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释

注: * 例如, 当 3 个症状同时出现在一次先兆中, 可接受的最长先兆持续时间是 3×60 min。运动症状可以持续长达 72 h; # 失语被认为是单侧症状, 构音障碍可以是单侧或双侧的; ** 闪光和发麻属于阳性先兆症状

附录 2 癫痫发作分类

附表 1 成人偏头痛急性发作非处方药物

药物	推荐剂量 /mg	每日最大剂量/mg	证据级别	推荐强度	药物不良反应	
COX-2抑制剂	对乙酰氨基酚	1 000	4 000	I	A	注意事项
NSAIDs	布洛芬	200 ~ 800	1 200	I	A	使用说明书推荐剂量, 避免大剂量使用
	阿司匹林	300 ~ 1 000	4 000	I	A	长期使用主要有胃肠道不良反应及出血危险 禁忌证: 对本药或同类药过敏者、活动性溃疡、血友病或血小板减少症、哮喘、出血体质者, 孕妇及哺乳期妇女
	萘普生	250 ~ 1 000	1 000	II	A	同布洛芬和阿司匹林, 2 岁以下儿童禁用
	双氯芬酸	50 ~ 100	150	II	A	胃肠道不良反应、肝损伤及粒细胞减少等
复合制剂	对乙酰氨基酚/ 阿司匹林/咖啡因	250 200 ~ 250 50	2 片	I	A	同阿司匹林和对乙酰氨基酚
止呕剂	甲氧氯普胺	10 ~ 20 口服、20 直肠	不超过 0.5 mg/kg	I	B	同阿司匹林和对乙酰氨基酚
		10 肌注或 静脉注射	不超过 0.5 mg/kg	II		禁忌证: 癫痫、妊娠、哺乳期
	多潘立酮	20 ~ 30 口服	80	I	B	不良反应: 同甲氧氯普胺 禁忌证: < 10 岁儿童
其他药物	安乃近	1 000 口服、 1 000 静脉给药	3 000		B	粒细胞缺乏症风险、低血压风险
	安替比林	1 000 口服	4 000		B	肝功能及肾功能衰竭者慎用
	托芬那酸	200 口服	400		B	胃肠道不良反应、出血风险

附表 2 成人偏头痛急性发作处方药物

药物	推荐剂量/mg	每日最大剂量/mg	证据级别	推荐强度	药物不良反应	
曲坦类	舒马曲普坦	25、50、100 (口服, 包括速释剂) 25 (栓剂); 10、20 (鼻腔喷剂); 6 (皮下注射)	300 (口服)、40 (鼻腔)、12 (皮下)	I	A	不良反应: 疲劳、恶心、头痛、头晕、眩晕、嗜睡、骨痛、胸痛、无力、口干、呕吐、感觉异常、胃肠道反应、精神异常、神经系统疾病等 严重不良事件: 心肌梗死、心律失常、卒中 禁忌证: 未控制的高血压、冠心病、Raynaud 病、缺血性卒中史、妊娠、哺乳、严重肝肾功能不全、18 岁以下和 65 岁以上者
	佐米曲普坦	2.5、5 (口服, 包括崩解剂, 10 鼻腔喷剂)		I	A	
	那拉曲坦	2.5 (口服)	5	I	A	
	利扎曲坦	5、10 (口服)	20	I	A	
	阿莫曲坦	12.5 (口服)	25	I	A	
	依来曲坦	20、40 (口服)	80	I	A	
	夫罗曲坦	2.5 (口服)	7.5	I	A	
麦角胺类	酒石酸麦角胺	2 (口服)		B	禁忌证: 妊娠、哺乳期、12 岁以下儿童、控制不良的高血压、冠心病、心绞痛、心肌梗死、雷诺综合征、周围血管粥样硬化性疾病、短暂性脑缺血或卒中、严重肝、肾功能不全、存在多种血管危险因素 不良反应: 恶心、呕吐、眩晕、嗜睡、胸痛、焦虑、感觉异常、精神萎靡和麦角胺类中毒 禁忌证: 心血管和脑血管病、Raynaud 病、高血压、肾功能不全、妊娠期、哺乳期等	
	双氢麦角胺	2 (口服或肛栓)	2	B		
	麦角胺咖啡因	1~2 片	6 片	II		B
降钙素基因相关肽受体拮抗剂	Telcagepant (MK0974)	300 (口服)		I	B	恶心、呕吐、头晕、眼花、嗜睡、口干、疲劳无力、感觉异常、胸闷不适等

附表 3 成人偏头痛预防性治疗药物

药物	每日剂量/mg	证据级别	不良反应	
钙离子拮抗剂	氟桂利嗪	5~10	A	常见: 嗜睡、体重增加; 少见: 抑郁、锥体外系症状
抗癫痫药物	丙戊酸钠	500~1 800	A	恶心、体重增加、嗜睡、震颤、脱发、肝功能异常
	托吡酯	25~100	A	共济失调、嗜睡、认知和语言障碍、感觉异常、体重减轻
	加巴喷丁	1 200~2 400	B	恶心、呕吐、抽搐、嗜睡、共济失调、眩晕
β受体阻滞剂	美托洛尔	50~200	A	常见: 心动过缓、低血压、嗜睡、无力、运动耐量降低
	普萘洛尔	40~240	A	少见: 失眠、噩梦、勃起功能障碍、抑郁、低血糖
	比索洛尔	5~10	B	
抗抑郁药	阿米替林	25~75	B	口干、嗜睡、体重增加
其他药物	坎地沙坦	16	B	血管性水肿、晕厥和意识丧失、急性肾功能衰竭、血钾升高、肝功能恶化或黄疸、粒细胞减少、横纹肌溶解
	赖诺普利	20	B	咳嗽、头昏、头痛、心悸、乏力

附件

中国抗癫痫协会共患病专业委员会

主委：2名

- 周东 四川大学华西医院 神经内科
- 于欣 北京大学第六医院 精神科

顾问：4名

- 李世焯 中国抗癫痫协会
- 洪震 中国抗癫痫协会
- 蔡焯基 首都医科大学附属北京安定医院 精神科
- 吉中孚 北京回龙观医院 精神科

副主任委员：11名

- 丁美萍 浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
- 张月华 北京大学第一医院 儿科
- 周水珍 复旦大学附属儿科医院 神经科
- 孙红斌 四川省人民医院 神经内科
- 林卫红 吉林大学第一医院 神经内科
- 王刚 首都医科大学附属北京安定医院 精神科
- 王薇薇 北京大学第一医院 神经内科
- 王小姗 南京脑科医院 神经内科
- 徐一峰 上海市精神卫生中心
- 赵靖平 中南大学湘雅医院 精神科
- 孙新宇 北京大学第六医院 精神科

秘书：1名

- 李劲梅 四川大学华西医院 神经内科

委员：56名

- 蔡丽伟 北京大学第六医院 精神科
- 陈葵 首都医科大学附属北京友谊医院 神经内科
- 陈倩 首都儿科研究所 神经内科
- 陈涛 昆明医科大学第一附属医院 神经内科
- 陈阳美 重庆医科大学附属第二医院 神经内科
- 陈子怡 中山大学附属第一医院 神经内科
- 丁晶 复旦大学附属中山医院 神经内科
- 冯永平 山东省精神卫生中心 老年科
- 郭谊 浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
- 韩颖 北京大学第一医院 儿科
- 贺建华 首都医科大学附属北京安贞医院 精神卫生科
- 候梅 青岛市妇女儿童医院 神经康复科
- 胡永东 首都医科大学附属北京朝阳医院 临床心理科
- 黄华品 福建医科大学附属协和医院 神经内科
- 黄绍平 西安交通大学第二附属医院 儿科
- 康传媛 昆明医科大学第一附属医院 精神科

况利	重庆医科大学附属第一医院 精神科
李荔	北京大学第六医院 精神科
李其富	海南医学院第一附属医院 神经内科
李晓裔	贵州省人民医院 神经电生理
连亚军	郑州大学第一附属医院 神经内科
刘洁	四川省人民医院 神经内科
刘永红	空军军医大学西京医院 神经内科
刘智胜	武汉市儿童医院 神经内科
马现仓	西安交通大学第一附属医院 心身科
潘集阳	广州华侨医院 精神心理科
潘松青	武汉大学人民医院 神经科
宋凡	大连医科大学附属第一医院 神经内科
宋毅军	天津医科大学总医院 神经内科
宋治	中南大学湘雅三医院 神经内科
孙伯民	上海交通大学医学院附属瑞金医院 功能神外
孙美珍	山西医科大学第一医院 神经内科
王爱华	山东省千佛山医院 神经内科
王长明	北京安定医院 精神科
王惠玲	武汉大学人民医院 精神科
王群	北京天坛医院 癫痫科
王天成	兰州大学第二医院 癫痫科
王维平	河北医科大学第二医院 神经内科
王湘庆	解放军总医院 神经内科
邬素萍	哈尔滨医科大学附属第一医院 精神科
肖农	重庆医科大学附属儿童医院 康复科
徐惠琴	温州医科大学附属第一医院 神经内科
徐江涛	乌鲁木齐兰州军区总医院 神经内科
姚丽芬	哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科
尹飞	中南大学湘雅医院 神经内科
虞培敏	复旦大学附属华山医院 神经内科
袁勇贵	东南大学附属中大医院 心理精神科
翟琼香	广东省人民医院 儿科
张晖	包头市中心医院 神经内科
张岚	四川大学华西医院 心理卫生中心
张明	南昌大学第二附属医院 神经内科
张庆	宁夏医科大学总医院 神经内科
张燕	中南大学湘雅二医院 精神科
钟建民	江西省儿童医院 神经内科
周农	安徽医科大学第一附属医院 神经内科
周新雨	重庆医科大学附属第一医院 精神科

• 论 著 •

重复经颅磁刺激治疗癫痫疗效的系统评价及 Meta 分析

童婧怡¹, 黎昌炫¹, 刘永宏², 刘惠¹, 马琳¹, 李其富¹

1. 海南医学院第一附属医院(海南海口 570100)

2. 乐山老年病专科医院(四川乐山 614900)

【摘要】 目的 系统评价重复经颅磁刺激(repeated Transcranial magnetic stimulation, rTMS)辅助治疗癫痫的效果。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、CNKI、维普和万方数据库, 搜集关于 rTMS 治疗癫痫及相关疾病的随机对照试验(Randomized controlled trials, RCTs), 检索时间均由建库截至 2019 年 6 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏移风险后, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 21 篇 RCTs, 包括 1 587 例患者。Meta 分析结果显示, rTMS 辅助抗癫痫药物(AEDs)能提高癫痫治疗的有效率[RR=1.28, 95% CI (1.19, 1.37)], 在癫痫合并焦虑抑郁患者的治疗上, 无论高低频均能显著降低汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及临床神经功能缺损程度评分(NFDS)评分[MD=-3.94, 95% CI (-4.25, -3.63)]。而在辅助治疗脑瘫合并癫痫患儿方面, 能提高患儿发育商(DQ)和粗大运动功能试验量表-88(GMFM-88)评分[MD=7.95, 95% CI (7.00, 8.90)]。此外, 使用 rTMS 并不会引起额外的不良反应[*peto* OR=0.52, 95% CI (0.31, 0.84)]。结论 当前证据显示, rTMS 联合 AEDs 能提高药物治疗的有效率, 在治疗癫痫并发的焦虑抑郁共病方面也能显著降低患者焦虑抑郁评分。此外, 在辅助脑瘫合并癫痫患儿提高肌力及发育方面也有一定的作用, 且 rTMS 并不会引起患者额外的不良反应。但由于受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 癫痫; 焦虑抑郁共病; 脑瘫合并癫痫; 癫痫辅助治疗; 随机对照试验

Systematic evaluation and meta-analysis of repeated transcranial magnetic stimulation for epilepsy

TONG Jingyi¹, LI Changxuan¹, LIU Yonghong², LIU Hui¹, MA Lin¹, LI Qifu¹

1. Department of Neurology, second ward, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China

2. Department of Neurology, Leshan Geriatric Hospital, Leshan 614900, China

Corresponding author: LI Qifu, Email: lee-chief@163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the effect of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of rTMS for epilepsy and related diseases were collected from PubMed, EMbase, Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP, and Wanfang databases by computer. The retrieval time was from establishment to June 2019. Two researchers independently screened the literature, extracted the data and evaluated the deviation risks of the included studies. RevMan5.3 software was used for Meta analysis. **Results** A total of 21 RCTs were included, including 1 587 patients. The results showed that rTMS assisted antiepileptics drugs (AEDs) could improve the effective rate of epilepsy treatment [RR=1.28, 95% CI (1.19, 1.37)], significantly reduced HAMA, HAMD and NFDS scores in the treatment of patients with epilepsy combined with anxiety and depression [MD=-3.94, 95% CI (-4.25, -3.63)], and improve DQ and GMFM-88 scores in children with cerebral palsy combined with epilepsy [MD=7.95, 95% CI (7.00, 8.90)]. In addition, using rTMS will not cause additional adverse reaction [*peto* OR=0.52, 95% CI (0.31, 0.84)]. **Conclusions** The current evidence showed that rTMS combined AEDs can improve the efficient of AEDs therapy. When treat anxiety depression comorbidity, it can significantly reduce the anxiety depression score. In addition in children with cerebral palsy merger, it can improve muscle strength and development. And rTMS will not cause additional

DOI: 10.7507/2096-0247.20190055

基金项目: 低频重复经颅磁刺激对难治性癫痫疗效的临床研究, HYFYPY201806

通信作者: 李其富, Email: leechief@163.com



adverse reactions. Limited by the quantity and quality of the selected studies, the conclusions need to be verified by more high-quality studies.

【Key words】 repetitive Transcranial magnetic stimulation; Epilepsy; Anxiety depression comorbidity; Epilepsy with cerebral palsy merger; Adjuvant therapy; Randomized controlled trials

癫痫是一种常见的神经疾病,目前认为此类疾病主要是由于神经元突发性异常放电所致的大脑功能异常所致。国内癫痫的总患病率约为0.7%,年发病率为28.8/10万,1年内有发作的活动性癫痫患病率为0.46%。国内约有900万左右的癫痫患者,其中500~600万是活动性癫痫患者,同时每年新增加癫痫患者约40万,为社会及患者家庭造成巨大的精神及经济负担^[1]。癫痫通常分为三种类型:①原发性癫痫:多由遗传因素引起,好发于儿童或青少年;②症状性癫痫:与脑血管疾病、脑损伤、颅内肿瘤等疾病所致的大脑神经系统病变密切相关;③隐源性癫痫:患者无特异性的临床表现。目前临床上对癫痫的发病原因尚不完全明确。此外,随着癫痫的进展,由于脑功能严重障碍,多数患者存在不同程度焦虑和抑郁心理障碍,其中部分患者同时伴焦虑抑郁共病(Comorbid anxiety depression, CAD),具有症状重、病程长及预后差等临床特征^[2]。癫痫在脑瘫患儿中发病率也很高,脑瘫患儿并发癫痫的几率为8%~62%,显著高于普通儿童,癫痫反复发作可加重脑瘫患儿脑损伤,严重影响其运动功能及智力水平的恢复。癫痫的传统治疗主要通过应用抗癫痫药物(AEDs)如苯妥英钠、卡马西平、乙琥胺、丙戊酸钠进行控制,通过影响中枢神经元,防止或减少其病理性过度放电,提高正常脑组织的兴奋阈,减弱病灶兴奋的扩散,防止癫痫发作。虽然此类药物能够缩短、减轻患者发作时的症状,往往在最大剂量下仍没有良好的临床效果,难以有效控制癫痫的发作^[3]。

随着科技水平的发展,一些新型癫痫治疗手段在临床应用,其中重复性经颅磁刺激(repetitive Transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗就是其中一种有效方案。癫痫发作是皮层神经元兴奋性与抑制性失衡导致的。rTMS可以调节神经细胞的电活动达到控制其兴奋和抑制平衡的目的,从而使异常放电的神经细胞恢复正常^[4]。rTMS作为一种可调控大脑皮质兴奋性的神经电生理技术,已越来越多地应用于癫痫相关的基础与临床研究领域,除联合AEDs治疗癫痫外,TMS在治疗癫痫后并发的焦虑抑郁共病、协助脑瘫患儿并发癫痫改善运动功能方面同样也有应用。不过TMS具体的调控机

制仍存争议,Guse等^[5]认为TMS能够调节神经递质通路,从而纠正大脑皮层的异常兴奋,这种理论更适用于癫痫患者治疗后发作周期延长的情况。但也有研究认为TMS是通过降低大脑皮层兴奋阈来实现抗惊厥作用,因此,如果联合抗惊厥药物可能会加重不良反应,尤其是中枢神经系统反应。TMS是否真的能够起到治疗癫痫的作用,是否对AEDs起到拮抗作用,外加的磁刺激是否对患者产生不良反应,目前尚无系统性评价其疗效及安全性。我们采用系统评价的方法对已发表的临床研究进行分析,以期能为rTMS辅助治疗癫痫的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(Randomized controlled trials, RCTs)。

1.1.2 研究对象 原发或继发性癫痫接受AEDs治疗患者。

1.1.3 干预措施 对照组:常规AEDs治疗;试验组:常规AEDs治疗联合rTMS。

1.1.4 结局指标 比较癫痫治疗有效率、发作频率、不良反应发生率、焦虑抑郁共病评价指标[汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及临床神经功能缺损程度评分(NFDS)],脑瘫合并癫痫患儿发育评价指标[发育商(DQ)和粗大运动功能试验量表-88(GMFM-88)]。

1.1.5 排除标准 ①非中英文文献;②重复发表文献;③原始数据不完整,未报道结局指标,无法利用。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统(CBM)、CNKI、维普、万方数据库,搜集关于rTMS辅助AEDs治疗癫痫的RCTs,检索时间均由建库截至2019年6月。此外,追索纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采用主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括:rTMS、TMS、磁刺激、癫痫、焦虑抑郁共病、脑瘫合并癫痫、AEDs、随机对照试验。英文检索词包括:Repetitive

Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS, Epilepsy, Seizures, AEDs, CAD, Comorbid anxiety depression, Anti-epilepsy drugs, RCT, Randomized controlled trial。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立进行文献筛选、提取资料并交叉核对, 如遇分歧则进行讨论或咨询第 3 名研究者共同解决。文献筛选时首先阅读文题, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容包括: ① 纳入研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者及时间等; ② 研究对象的基线特征, 包括各组样本量、患者地区、年龄等; ③ 干预措施的具体细节等; ④ 偏倚风险评价的关键要素; ⑤ 所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入文献的偏倚风险评价

由 2 名研究人员独立采用 Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险, 如意见不一致则通过讨论解决。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。二分类变量采用风险比 (RR) 为效应指标, 连续性变量采用均数差 (MD) 为效应指标, 小概率事件采用 *peto* 法 OR 值为效应指标。各效应量均给出其点估计值及 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准 $\alpha=0.1$), 并结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间异质性无统计学差异, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若异质性差异有统计学意义, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 并采用亚组分析探索异质性可能来源。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$, 以 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初筛出相关文献 546 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 21 篇 RCTs, 共 1 587 例患者。所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ($n=33$)、EMbase ($n=40$)、Cochrane Libray ($n=26$)、CBM ($n=50$)、CNKI ($n=130$)、维普 ($n=185$)、万方数据 ($n=82$)。文献筛选过程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

根据所纳入研究病例的地区、年龄、发作类型、干预措施和结局指标等进行归类, 见表 1。根

框 1 PubMed 检索策略

- #1 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[MeSH Terms]
- #2 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
- #3 rTMS
- #4 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[MeSH Terms] OR Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation OR rTMS
- #5 Epilepsy[MeSH Terms]
- #6 Epilepsy
- #7 Seizures
- #8 Epilepsy[MeSH Terms] OR Epilepsy OR Seizures
- #8 CAD
- #9 Comorbid anxiety depression
- #10 CAD OR Comorbid anxiety depression
- #11 Cerebral Palsy
- #12 Randomized controlled trial
- #13 Randomized
- #14 Double-Blind Method
- #15 Randomized controlled trial OR Randomized OR Double-Blind Method
- #16 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[MeSH Terms] OR Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation OR rTMS OR Epilepsy[MeSH Terms] OR Epilepsy OR Seizures OR Randomized controlled trial OR Randomized OR Double-Blind Method
- #17 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[MeSH Terms] OR Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation OR rTMS OR Epilepsy[MeSH Terms] OR Epilepsy OR Seizures OR CAD OR Comorbid anxiety depression OR Randomized controlled trial OR Randomized OR Double-Blind Method
- #18 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[MeSH Terms] OR Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation OR rTMS OR Epilepsy[MeSH Terms] OR Epilepsy OR Seizures OR Cerebral Palsy OR Randomized controlled trial OR Randomized OR Double-Blind Method

据所纳入研究患者 rTMS 具体参数及常规 AEDs 治疗等进行评估, 见表 2。

2.3 纳入研究的偏移风险评价结果

根据所纳入研究的偏移风险进行评价, 见表 3。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床有效率 共纳入 9 篇 RCTs^[6-8, 10-15], 纳入

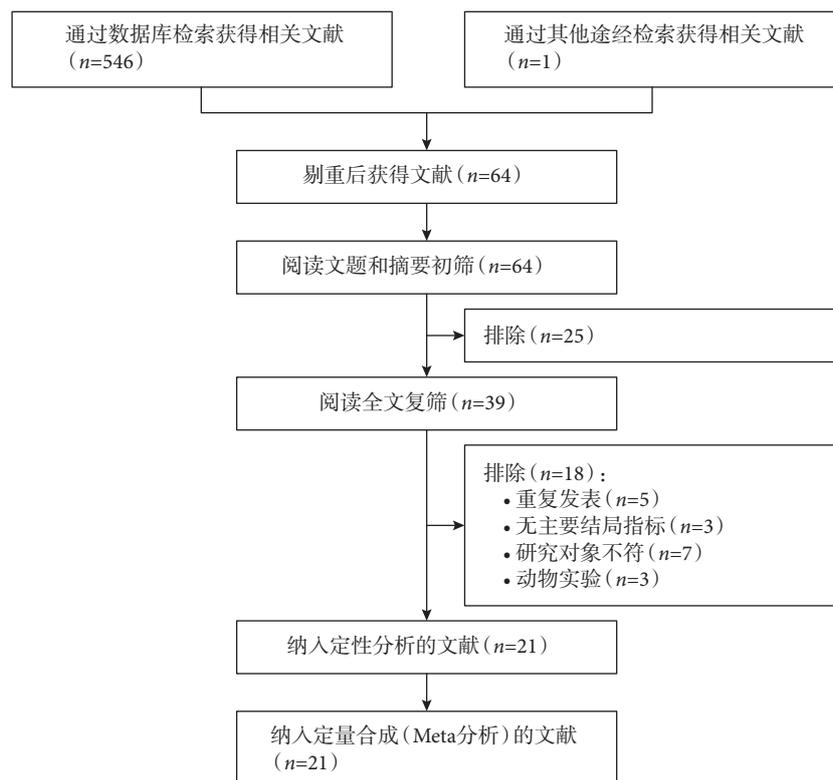


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of inclusion studies

纳入研究 Research	国家 Country	例数 Case		癫痫类型 Seizure type	年龄 Age		干预措施 Interventions		结局指标 Outcome indicators
		T	C		T	C	T	C	
马改霞, 等 (2019) ^[6]	中国 China	38	38	未提及 Unclear	40.9±11.2	41.1±11.5	AEDs+rTMS	AEDs	①③
黄莺莺 (2018) ^[7]	中国 China	28	28	未提及 Unclear	43.0±6.5	41.5±6.7	AEDs+rTMS	AEDs	①③
赵征 (2018) ^[8]	中国 China	60	60	儿童癫痫 Pediatric epilepsy	5.14±1.47	4.86±1.68	AEDs+rTMS	AEDs	①②
臧轲君 (2018) ^[9]	中国 China	44	43	未提及 Unclear	22.3±8.3	11.6±4.36	AEDs+rTMS	AEDs	②
赖明君, 等 (2018) ^[10]	中国 China	30	30	难治性癫痫 Intractable epilepsy	33.48±2.02	33.54±2.05	AEDs+rTMS	AEDs	
赵红艳, 等 (2018) ^[11]	中国 China	57	57	局灶性癫痫 Focal epilepsy	47.52±11.26	48.19±10.43	AEDs+rTMS	AEDs	①
袁婕, 等 (2018) ^[12]	中国 China	40	39	癫痫持续状态 Status epilepticus	7.22±1.22	7.29±1.43	AEDs+rTMS	AEDs	①
安影丹, 等 (2018) ^[13]	中国 China	46	46	卒中后迟发性 癫痫 Delayed epilepsy after stroke	56.9±7.8.	58.3±9.2	AEDs+rTMS	AEDs	④⑤⑥
张源坤, 等 (2018) ^[14]	中国 China	40	40	卒中后迟发性 癫痫 Delayed epilepsy after stroke	60.92±7.24	61.43±5.86	AEDs+康复治疗+rTMS AEDs+Rehabilitation therapy+rTMS	AEDs+康复治疗 AEDs+Rehabilitation	④⑤⑥



续表 1

纳入研究 Research	国家 Country	例数 Case		癫痫类型 Seizure type	年龄 Age		干预措施 Interventions		结局指标 Outcome indicators
		T	C		T	C	T	C	
魏抗洪 (2018) ^[15]	中国 China	39	39	脑瘫合并癫痫 Cerebral palsy with epilepsy	24.11±4.69	23.74±4.81	AEDs+康复治疗+rTMS AEDs+Rehabilitation therapy+rTMS	AEDs+康复治疗 AEDs+Rehabilitation therapy	⑧⑦
张风林,等 (2017) ^[16]	中国 China	44	44	脑外伤后继发性癫痫 Secondary epilepsy after traumatic brain injury	42.05±4.92 (平均年龄)		AEDs+rTMS	AEDs	①②③
张桂玲 (2017) ^[17]	中国 China	43	43	卒中后迟发性癫痫 Delayed epilepsy after stroke	不详	不详	AEDs+rTMS	AEDs	④⑤⑥
王桂贤 (2017) ^[18]	中国 China	43	38	脑瘫合并癫痫 Cerebral palsy with epilepsy	24.59±8.57	24.68±8.60	AEDs+康复治疗+rTMS AEDs+Rehabilitation therapy+rTMS	AEDs+康复治疗 AEDs+Rehabilitation therapy	⑧
田继刚 (2016) ^[19]	中国 China	24	24	未提及 Unclear	43.1±4.2	42.5±3.9	AEDs+rTMS	AEDs	①③
李庆全 (2016) ^[20]	中国 China	25	25	卒中后迟发性癫痫 Delayed epilepsy after stroke	68.0±5.8	67.6±5.4	AEDs+rTMS	AEDs	④⑤⑥
杨霄鹏,等 (2015) ^[21]	中国 China	30	30	未提及 Unclear	45±2.7	43±2.5	AEDs+rTMS	AEDs	①③
符惠芳 (2015) ^[22]	中国 China	38	34	卒中后迟发性癫痫 Delayed epilepsy after stroke	62.3±1.5	63.5±1.3	AEDs+rTMS	AEDs	④⑤⑥
王迎红,等 (2014) ^[23]	中国 China	86	70	脑瘫合并癫痫 Cerebral palsy with epilepsy	19.28±7.81	20.57±6.54	AEDs+康复治疗+rTMS AEDs+Rehabilitation therapy+rTMS	AEDs+康复治疗 AEDs+Rehabilitation therapy	⑦
单峤,等 (2013) ^[24]	中国 China	19	18	卒中后迟发性癫痫 Delayed epilepsy after stroke	54.4±16.7	68.5±9.7	AEDs+rTMS	AEDs	④⑤⑥
Cantello R, <i>et al</i> (2007) ^[25]	意大利 Italy	22	21	未提及 Unclear	39.6 (平均年龄)		rTMS	“假” rTMS	②
Theodore WH, <i>et al</i> (2002) ^[26]	美国 USA	12	12	未提及 Unclear	40±14 (平均年龄)		rTMS	“假” rTMS	②

注: T. 试验组; C. 对照组; ① 临床有效率; ② 发作频率; ③ 不良反应; ④ HAMA; ⑤ HAMD; ⑥ NHISS 评分; ⑦ DQ; ⑧ GMFM-88
Notes: T. Trail; C. Control; ① Clinical efficiency; ② Seizure frequency; ③ Adverse effect; ④ HAMA; ⑤ HAMD; ⑥ NHISS score; ⑦ DQ; ⑧ GMFM-88

研究中原始数据判定临床有效标准主要三种类型,为减少结果异质性将 RCTs 按不同判定标准分 3 个亚组。固定效应模型 Meta 分析结果显示:rTMS 联合常规 AEDs 治疗能提高癫痫治疗的临床有效率[RR=1.28, 95% CI (1.19, 1.37), P 均<0.05]。见表 4。

① 亚组一: 纳入 3 篇 RCTs^[6, 14, 15], 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 以亚组一为判定标准临床

有效率[RR=-1.50, 95% CI (1.26, 1.79), P<0.000 1]; ② 亚组二: 纳入 3 篇 RCTs^[8, 10, 13], 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 以亚组二为判定标准临床有效率[RR=-1.23, 95% CI (1.09, 1.38), P=0.000 8]; ③ 亚组三: 纳入 3 篇 RCTs^[7, 11, 12], 固定效应模型 Meta 分析结果显示: 以亚组三为判定标准临床有效率[RR=-1.20, 95% CI (1.09, 1.32), P=0.000 1]。见图 2。

表 2 各研究 rTMS 具体参数及常规抗癫痫药物治疗
Tab.2 Specific parameters of rTMS and antiepileptic treatment measures

低频率 ≤ 1 Hz Low frequency ≤ 1 Hz	rTMS 参数 rTMS parameter										AEDs			
	磁刺激器型号 Instrument	刺激部位 Stimulus site	阈值 Threshold value	直径 Diameter	频率 Frequency	脉冲次数 Number of pulses	单次刺激时间 Stimulation time	周期 Period	卡马西平 CBZ	丙戊酸钠 VPA	左乙拉西坦 LEV	苯妥英钠 PHT	康复训练 Rehabilitation	
马改霞, 等 (2019) ^[6]	-	前额正中左右颞部 Left and right temporal of forehead	90%	140 mm	0.5 Hz	-	20 min	2 次/d, 28 d	√					
黄莺莺 (2018) ^[7]	YRD-CCY-1 型 磁刺激器	前额正中左右颞部 Left and right temporal of forehead	90%	140 mm	0.5 Hz	-	20 min	2 次/d, 14 d				√		
赵征 (2018) ^[8]	MAGPRO 磁刺激器	-	90% ~ 160%	-	0.5 Hz	600 ~ 1 400	-	-		√				
赖明君, 等 (2018) ^[10]	Magstim-Rapid2 型 磁刺激器	-	-	-	0.3 Hz	-	-	2 次/周, 56 d/周期, 3 周期			√			
赵红艳, 等 (2018) ^[11]	YRD-CCY-1 型 磁刺激器	前额正中左右颞部 Left and right temporal of forehead	90%	140 mm	0.5 Hz	-	20 min	2 次/d, 28 d			√			
袁婕, 等 (2018) ^[12]	Magstim-Rapid2 型 磁刺激器	左前额叶背外侧 Left dorsolateral prefrontal	-	125 mm	1 Hz	-	25 min	1 次/d, 1 m		√				
张凤林, 等 (2017) ^[16]	YRD-CCY-1 型 磁刺激器	首次 EEG 尖波明显 位置 Spike position of the first EEG	90% ~ 140%	-	0.5 Hz	600 ~ 1 000	-	7 d		√				
田继刚 (2016) ^[19]	YRD-CCY-1 型 磁刺激器	前额正中左右颞部 Left and right temporal of forehead	90%	140 mm	0.5 Hz	-	20 min	2 次/d, 14 d	√					
杨霄鹏, 等 (2015) ^[21]	YRD-CCY-1 型 磁刺激器	前额正中左右颞部 Left and right temporal of forehead	90%	140 mm	0.5 Hz	-	20 min	2 次/d, 14 d	√			√		
单峤, 等 (2013) ^[24]	Magpro 磁刺激器	双侧额叶 Bilateral frontal lobe	60%	120 mm	0.5 Hz	-	-	1 次/d, 7 d	√		√			



续表 2

	rTMS 参数 rTMS parameter							AEDs					
	磁刺激器型号 Instrument	刺激部位 Stimulus site	阈值 Threshold value	直径 Diameter	频率 Frequency	脉冲次数 Number of pulses	单次刺激时间 Stimulation time	周期 Period	卡马西平 CBZ	丙戊酸钠 VPA	左乙拉西 坦 LEV	苯妥英钠 PHT	康复训练 Rehabilitation
符惠芳 (2015) ^[22]	Magpro2 R30 磁刺激器	前额正中左右颞部 Left and right temporal of forehead	90%	120 mm	0.5 Hz	-	-	1次/d, 14 d	√	√			
张桂玲 (2017) ^[17]	-	双侧颞叶 Bilateral frontal lobe	60%	120 mm	0.5 Hz	-	-	7 d	√	√			
张源坤, 等 (2018) ^[14]	Magpro2 R30 磁刺激器	前额正中左右颞部 Left and right temporal of forehead	-	120 mm	0.5 Hz	-	-	14 d	√				
王桂贤 (2017) ^[22]	HX-C2 治疗仪	-	-	-	0.5 Hz	-	20 min	1次/d, 1 m					√
Cantello R, et al (2007) ^[25]	Magstim Super-Rapid;	-	100%	140 cm	0.3 Hz	-	-	7 d	不详	Unclear			
Theodore WH, et al (2002) ^[26]	Cadwell rapid-rate 磁刺激器	-	120%	70 mm	1 Hz	-	-	7 d	不详	Unclear			
高频组 >1 Hz High	臧柯君 (2018) ^[9]	双侧小脑 Bilateral cerebellum	90%	-	20 Hz	1 200	-	1次/d, 5 d/周期, 2 周期	不详	Unclear			
frequency >1 Hz	安影丹, 等 (2018) ^[13]	左额叶前部背外侧 Left prefrontal dorsal	80%	-	10 Hz	-	-	5次/周, 4 周	不详	Unclear			
	李庆全 (2016) ^[20]	左额叶前部背侧部 Left prefrontal dorsal	80%	-	10 Hz	-	20 min	5次/周, 1 周	不详	Unclear			
	王迎红, 等 (2014) ^[23]	-	-	-	5 Hz	-	30 min	1次/d					√
	魏抗洪 (2018) ^[15]	双侧运动皮层区 上点 Bilateral motor cortex upper point	100%	70 mm	5 Hz	-	20 min	1次/d, 14 d/疗程, 2 疗程					√

表 3 纳入研究的偏倚风险评价结果
Tab.3 Results of bias risk assessment of included study

纳入研究 Research	随机方法 Methods	分配隐藏 Assign hide	对研究者和受试者施盲 Blind the researchers and the subjects	对结局测量者施盲 Blind the outcome surveyor	结果数据的完整性 Data integrity	选择性报告研究结果 Selective reporting of results	其他偏倚来源 Other sources of bias
马政霞, 等 (2019) ^[6]	随机数字表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear
黄莺莺 (2018) ^[7]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear
赵征 (2018) ^[8]	随机数字表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
臧柯君 (2018) ^[9]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear
赖明君, 等 (2018) ^[10]	随机数字表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
赵红艳, 等 (2018) ^[11]	抽签法 Draw	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear
袁婕, 等 (2018) ^[12]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
安影丹, 等 (2018) ^[13]	数字列表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
张源坤, 等 (2018) ^[14]	随机双盲法	否 No	是 Yes	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
魏抗洪 (2018) ^[15]	随机数字表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
张凤林, 等 (2017) ^[16]	随机数字表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear
张桂玲 (2017) ^[17]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
王桂贤 (2017) ^[18]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
田继刚 (2016) ^[19]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear
李庆全 (2016) ^[20]	随机双盲法	否 No	是 Yes	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
杨霄鹏, 等 (2015) ^[21]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear
符惠芳 (2015) ^[22]	不详 Unclear	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
王迎红, 等 (2014) ^[23]	随机数字表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
单娇, 等 (2013) ^[24]	随机数字表法	否 No	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear
Cantello R, <i>et al</i> (2007) ^[25]	计算机辅助分配 Computer-assisted distribution	是 Yes	是 Yes	不详 Unclear	否 No	不详 Unclear	不详 Unclear
Theodore WH, <i>et al</i> (2002) ^[26]	不详 Unclear	是 Yes	是 Yes	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear	不详 Unclear



表 4 临床有效率比较
Tab.4 Comparison of clinical efficiency

	控制/治愈/优 Excellent	显效/良 Good	有效/中 Medium	无效/差 Poor
亚组一 Subgroup 1	临床症状完全消失, 癫痫无发作 Clinical symptoms completely disappeared, seizure free	随访 3 个月, 发作次数 ≤ 2 次 Onset ≤ 2 times when follow-up for 3 months	随访 3 个月, 发作次数 3 ~ 5 次 Onset 3 ~ 5 times when follow-up for 3 months	随访 3 个月, 发作次数 ≥ 5 次 Onset ≥ 5 times when follow-up for 3 months
亚组二 Subgroup 2	临床症状完全消失 Clinical symptoms completely disappeared	发作频率降低 ≥ 75% Frequency reduced ≥ 75%	发作频率降低 50% ~ 74% Frequency reduced 50% ~ 74%	发作频率降低 < 50% Frequency reduced < 50%
亚组三 Subgroup 3	-	临床症状完全消失 Clinical symptoms completely disappeared	临床症状有所减轻 Clinical symptoms reduced	临床症状未减轻 No relief

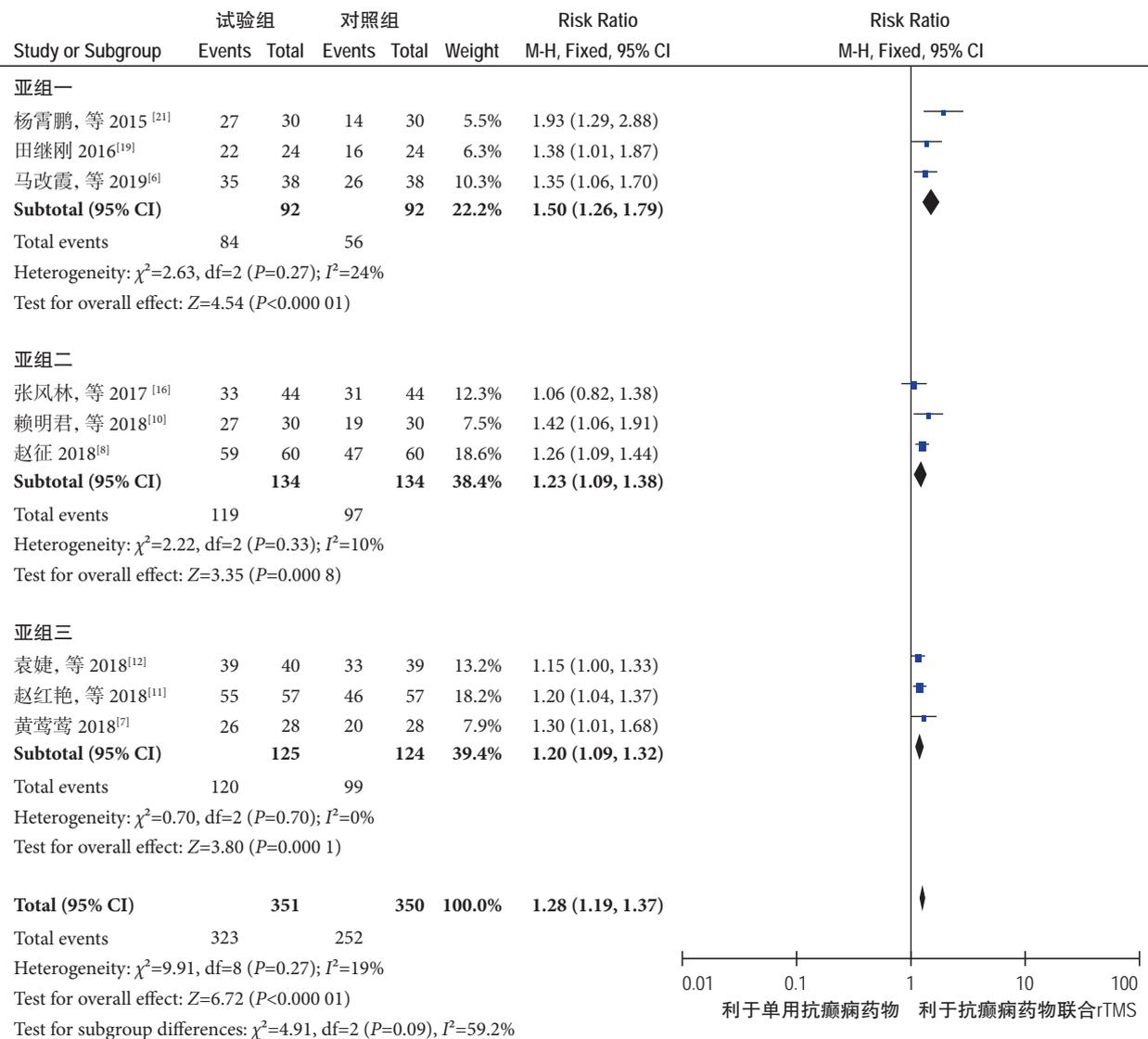


图 2 rTMS 联合抗癫痫药物与单用抗癫痫药物治疗癫痫临床有效率的 Meta 分析

2.4.2 癫痫发作频率 共纳入 5 篇 RCTs [8, 9, 13, 25, 26], 随机效应模型 Meta 分析结果显示: 癫痫发作频率 [MD=-2.00, 95% CI (-4.32, 0.33), P=0.09], 差异无

统计学意义, 提示 rTMS 在治疗有效率方面虽有显著效果, 但与对照组相比, 并不能明显缩短癫痫发作频率 (图 3)。

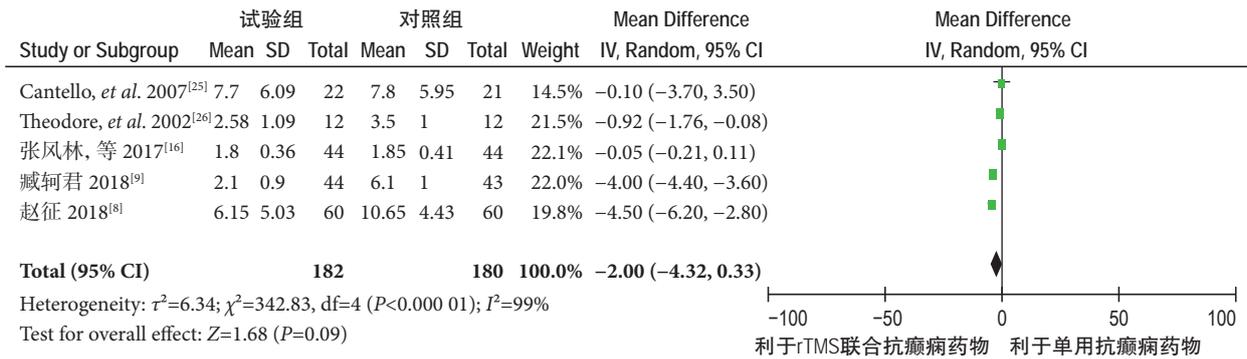


图3 rTMS联合抗癫痫药物与单用抗癫痫药物减少癫痫发作频率的Meta分析

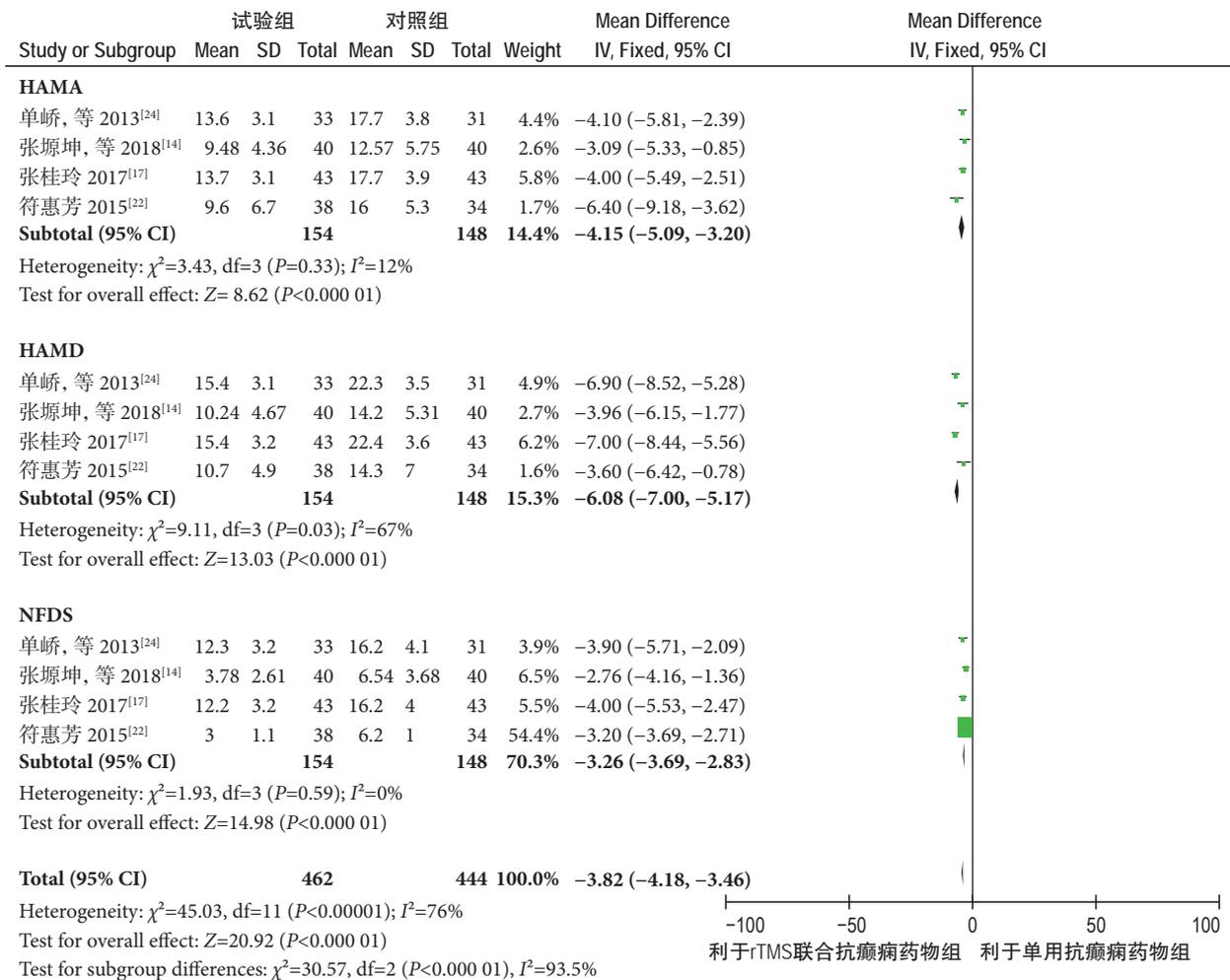


图4 低频rTMS联合抗癫痫药物与单用抗癫痫药物治疗癫痫后焦虑抑郁共病疗效的Meta分析

2.4.3 对癫痫并发焦虑抑郁共病的疗效 以3项焦虑抑郁共病诊断分级指标(HAMA、HAMD、NFDS)判定,共纳入5篇RCTs,为减少异质性,按原始研究数据rTMS频率分为高、低两种频率。

① 低频组:共纳入4篇RCTs^[17,18,20,21],固定效应模型Meta分析结果显示[MD=-3.82, 95% CI (-3.69, -2.83), $P<0.000\ 1$],提示癫痫后并发焦虑抑郁患者抗焦虑治疗时联合低频rTMS治疗能显著

降低量表评分,提升抗焦虑抑郁状态治疗效果(图4);

② 高频组^[16,19]:共纳入2篇RCTs,固定效应模型Meta分析结果显示[MD=-3.09, 95% CI (-4.10, -2.09), $P<0.000\ 1$],提示癫痫后并发焦虑抑郁患者抗焦虑治疗时联合高频rTMS治疗同样能显著降低量表评分,提升抗焦虑抑郁状态治疗效果(图5)。

2.4.4 脑瘫并发癫痫患儿运动功能影响 共纳入3篇RCTs^[22-24],以评价脑瘫患儿机能及智力发育指标

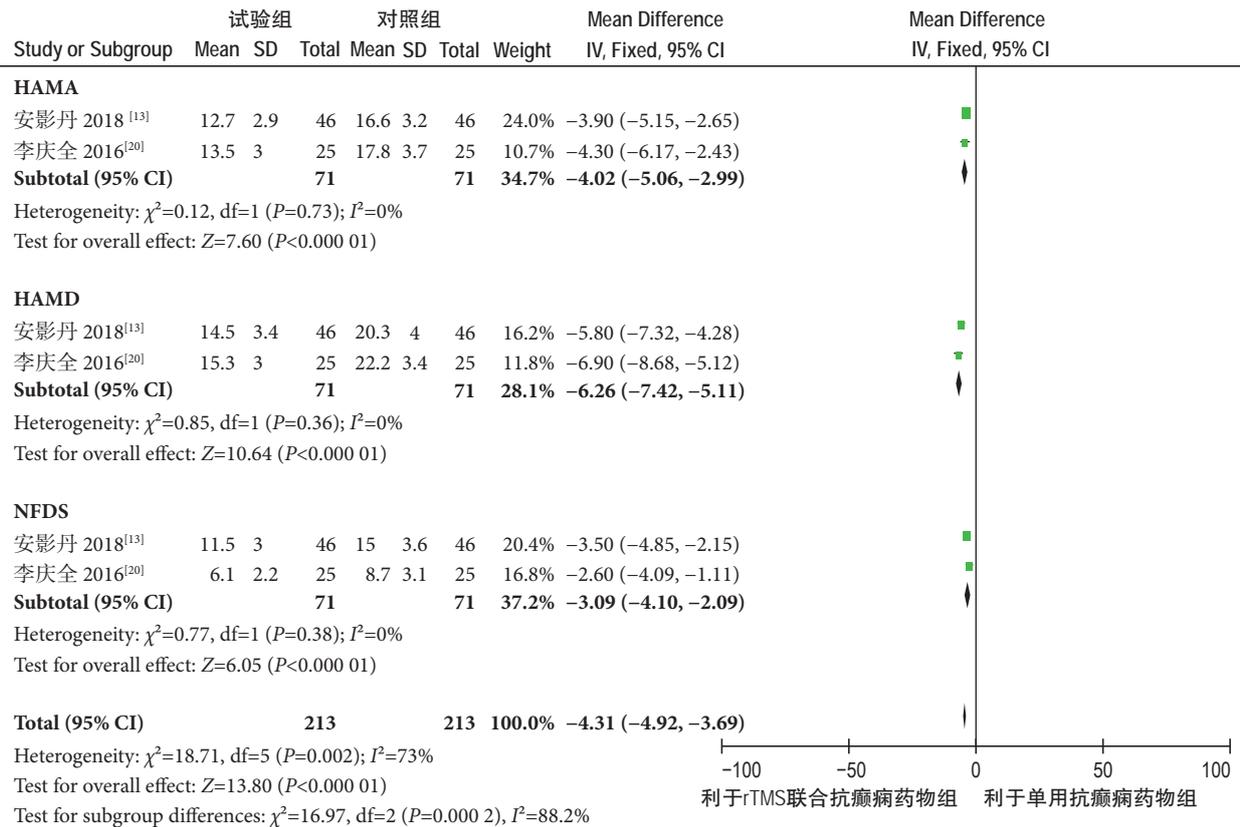


图 5 高频 rTMS 联合抗癫痫药物与单用抗癫痫药物治疗癫痫后焦虑抑郁共病疗效的 Meta 分析

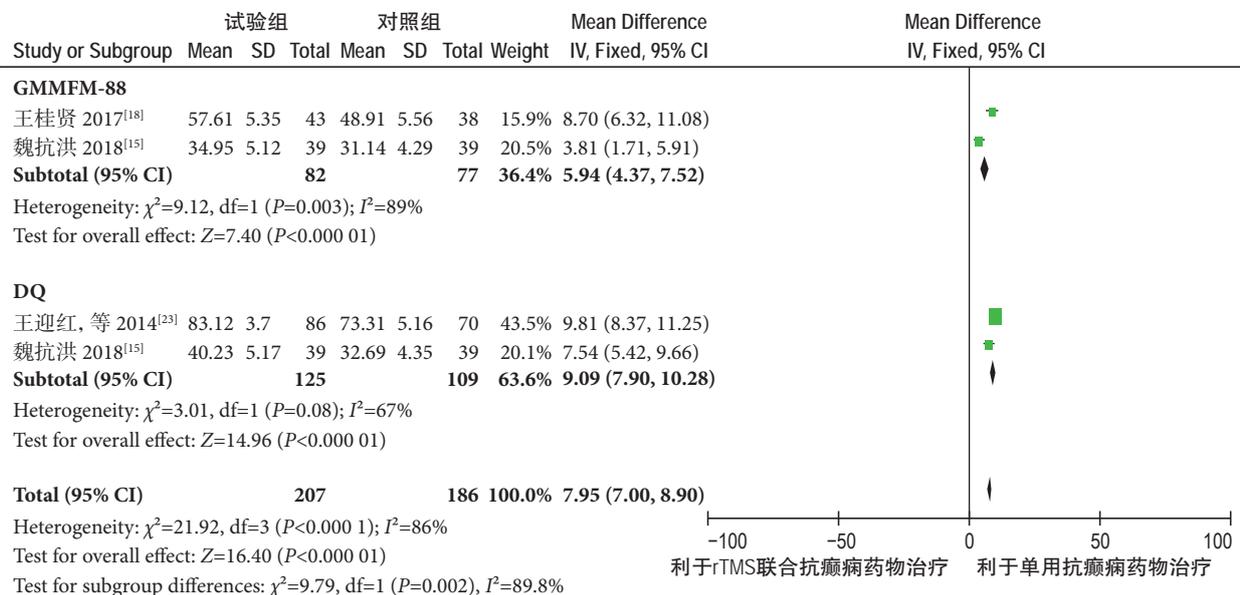


图 6 rTMS 联合抗癫痫药物与单用抗癫痫药物治疗脑瘫并发癫痫患儿疗效的 Meta 分析

GMFM-88、DQ 两项为判定标准：固定效应模型 Meta 分析结果显示[$MD=7.95$, 95% CI (7.00, 8.90), $P<0.05$], 提示脑瘫并发癫痫患儿辅以 rTMS 治疗后量表评分升高, 能提高患儿机能及智力发育水平疗效。

① GMFM-88: 共纳入 2 篇 RCTs^[22, 24], 固定效

应模型 Meta 分析结果显示[$MD=5.94$, 95% CI (4.37, 7.52), $P<0.000\ 1$], 见图 6; ② DQ: 共纳入 2 篇 RCTs^[23, 24], 固定效应模型 Meta 分析结果显示[$MD=9.09$, 95% CI (7.90, 10.28), $P<0.000\ 1$], 见图 7。

2.4.5 不良反应 共纳入 5 篇 RCTs^[6, 8, 11, 14, 15], 原始

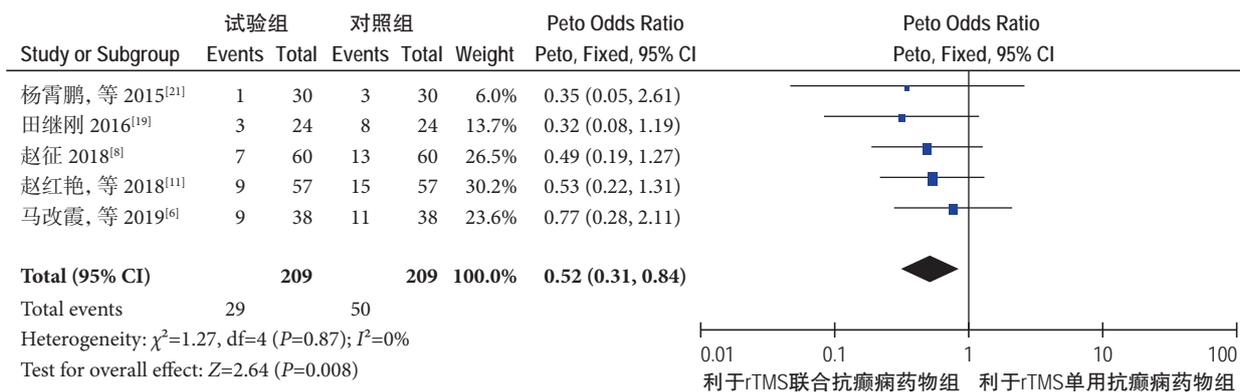


图7 rTMS联合抗癫痫药物与单用抗癫痫药物治疗癫痫发生不良反应的Meta分析

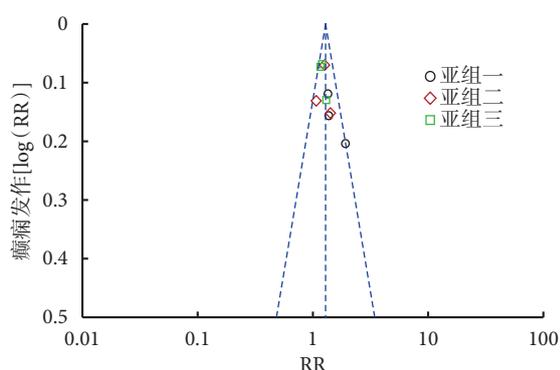


图8 rTMS联合抗癫痫药物治疗癫痫临床有效率的漏斗图

研究将治疗过程中出现的“头痛、失眠、恶心、呕吐”等列为不良反应。固定效应模型合Meta分析结果显示[*peto* OR=0.52, 95% CI (0.31, 0.84), $P=0.008$], 提示rTMS辅助治疗癫痫后并不会导致患者出现额外的不良反应, 相反在改善头痛、失眠等神经系统症状方面有更好的作用。

2.5 发表偏倚

以rTMS联合AEDs基础治疗临床有效率这一结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验, 显示对称性较好, 存在发表偏倚可能性较小(图8)。

3 讨论

癫痫是因脑部神经元突发性的异常放电导致短暂的大脑功能异常的一种慢性疾病, 具有发病率高、致残率高等特点, 反复的癫痫发作可引起脑损伤。迟发性癫痫作为其中一种类型, 病情严重、易导致脑功能障碍, 多数患者存在不同程度焦虑、抑郁症状, 其中部分患者同时伴焦虑、抑郁障碍, 即CAD。此外, 癫痫是脑瘫常见并发症, 发生率显著高于普通人群, 脑瘫患儿并发癫痫会导致脑损伤进一步加重, 引起智力下降, 同时影响患儿机体体能, 频繁且持续的癫痫样放电可使损伤作用叠加,

导致持续性认知功能损伤, 影响患儿学习、智力以及正常生长发育。

1985年TMS技术在实验室应用, 而后随着神经电生理技术的发展, 逐步被广泛应用于治疗精神及各种神经系统疾病等。TMS目前在神经心理障碍疾病、康复科和儿童神经疾病的治疗上已有广泛应用。王梦等^[27]研究显示, rTMS可产生间接波(I-waves), 而非直接波(D-waves), 即不直接刺激神经元, 而是经突触传入后间接兴奋, 对脑神经伤害微乎其微。而在CAD的治疗方面, 由于临床抑郁症发病与特定大脑皮质区神经细胞兴奋阈值变化密切相关, 因此rTMS可以通过改善皮质兴奋性达到治疗效果。在脑瘫并发癫痫治疗方面, Palanisamy等^[28]认为rTMS对病灶及周边神经具有兴奋作用, 可探查局部皮层网络及较远功能相关区域, 利于观察潜在运动功能障碍神经通路, 对促进患者运动功能恢复具有积极意义。然而对TMS的应用也有学者持反对意见, 有研究认为既然TMS是通过降低大脑皮层兴奋阈来实现抗惊厥作用, 那么联合抗惊厥药物则有可能会加重癫痫的发作, 尤其是中枢神经系统的不良反应^[29]。除此之外, TMS作为一种外用治疗仪器, 是否会对癫痫患者产生额外的不良反应, 这些都值得进一步探究。

本研究采用系统评价的方法, 探讨应用TMS技术能否显著提高患者抗癫痫治疗的有效率, 能否减少癫痫发生的频率, 能否改善癫痫并发焦虑抑郁共病患者的病情, 能否提高脑瘫并发癫痫患儿机能及智力的发育, 以期对癫痫、癫痫合并焦虑抑郁共病、脑瘫合并癫痫患儿的治疗措施提供依据。我们共纳入21篇RCTs, 包括1587例患者, Meta分析结果显示, 无论以何种疗效判定指标, rTMS辅助AEDs均能提高癫痫治疗有效率[RR=1.28, 95% CI (1.19, 1.37)], 在癫痫合并焦虑抑郁共病患者的治

疗上, 高频及低频刺激均能显著降低 HAMA、HAMD 及 NFDS 评分[$MD=-3.94$, $95\% CI(-4.25, -3.63)$], 而在辅助治疗脑瘫合并癫痫患儿方面, 能显著提高患儿 DQ 和 GMFM-88 评分[$MD=7.95$, $95\% CI(7.00, 8.90)$]; 此外, 使用 rTMS 并不会引起额外的不良反应[$peto OR=0.52$, $95\% CI(0.31, 0.84)$]

本研究的局限性如下: ① 纳入研究质量参差不齐, 部分研究存在选择性偏移、实施偏移及测量性偏移; ② 纳入研究结局指标的测量标准不统一, 部分研究甚至未提供判定疗效指标的评分标准。这些不统一给分析带来了困难, 使我们无法准确统计治疗有效率。因此, 受样本量和研究设计局限性的影响, 本 Meta 分析结果尚需大样本、多中心、高质量的研究予以证实, 建议今后开展的临床试验充分考虑到现有研究的局限性。

参考文献

- 李艳. 癫痫发病机制及治疗的研究进展. 医学食疗与健康, 2018, 10(11): 166-168.
- Rybka S, Obniska J, Rapacz A, et al. Synthesis, Physicochemical, and anticonvulsant properties of new N-mannich bases derived from pyrrolidine-2, 5-dione and Its 3-methyl analog. Arch Pharm (Weinheim), 2014, 347(10): 768-776.
- 杨敏玲, 肖农. 小儿脑性瘫痪共患癫痫研究进展. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(11): 878-880.
- Gersner R, Dhamne SC, Zangen A, et al. Bursts of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), together with lorazepam, suppress seizures in a rat kainate status epilepticus model. Epilepsy Behav, 2016, 9(62): 136-139.
- Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. Journal of Neural Transmission, 2010, 117(1): 105-122.
- 马改霞, 卢瑞峰. 经颅磁刺激用于口服卡马西平癫痫患者的疗效及安全性评价. 临床研究, 2019, 27(5): 72-74.
- 黄莺莺. 经颅磁刺激疗法治疗癫痫的效果探究. 当代医药论丛, 2018, 16(3): 99-101.
- 赵征. 经颅磁刺激治疗配合抗癫痫药物治疗癫痫患儿 60 例临床效果观察. 医药论坛杂志, 2018, 39(4): 150-152.
- 臧轲君. 双侧小脑高频重复经颅磁刺激治疗难治性癫痫的随机双盲对照研究. 山东大学(硕士学位论文), 2018: 13-22.
- 赖明君, 李泽, 邓慧琨, 等. 重复经颅磁刺激(rTMS)治疗难治性癫痫的疗效及对认知功能的影响. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(16): 1897-1898.
- 赵红艳, 郑文权, 马建功. 左乙拉西坦与醒脑静联合重复经颅磁刺激治疗癫痫临床观察. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(05): 491-495.
- 袁婕, 崔小丽, 李红, 等. 经颅磁刺激联合丙戊酸钠注射液治疗癫痫持续状态的效果分析. 现代生物医学进展, 2018, 18(20): 3913-3916.
- 安影丹, 李令娟. 重复经颅磁刺激对脑卒中后癫痫合并焦虑抑郁共病病人去甲肾上腺素及 5-羟色胺的调节作用. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(19): 2889-2891.
- 张源坤, 李楠, 董万亮, 等. 重复经颅磁刺激治疗冠心病合并脑梗死迟发性癫痫患者焦虑抑郁共病. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(22): 2482-2486.
- 魏抗洪. rTMS 联合康复训练治疗脑瘫并发癫痫的效果观察. 中国民康医学, 2018, 30(13): 82-84.
- 张凤林, 柳惠青, 姚玮, 等. 经颅磁刺激联合医痫丸辅助治疗颅脑外伤继发性癫痫效果观察. 山东医药, 2017, 57(20): 52-54.
- 张桂玲. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后迟发性癫痫患者的不良效果观察. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(22): 130.
- 王桂贤. 康复训练配合重复经颅磁刺激对脑瘫并发癫痫患儿运动功能的影响. 现代诊断与治疗, 2017, 28(18): 3354-3355.
- 田继刚. 应用经颅磁刺激治疗癫痫的临床疗效及安全性分析. 中国社区医师, 2016, 32(31): 59-60.
- 李庆全. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后迟发性癫痫患者焦虑抑郁共病的疗效. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(15): 114-115.
- 杨霄鹏, 杨颜滋, 杨瑞玲. 重复经颅磁刺激治疗癫痫的临床疗效及安全性分析. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(12): 85-86.
- 符惠芳. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后迟发性癫痫患者焦虑抑郁共病的疗效观察. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 21(1): 90-92.
- 王迎红, 马丙祥. 重复经颅磁刺激对脑性瘫痪并发癫痫患儿智力发育的影响. 中国康复理论与实践, 2014, (12): 1153-1155.
- 单峤, 王世勋, 王新军. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后迟发性癫痫患者焦虑抑郁共病的疗效. 实用医学杂志, 2013, 29(24): 4000-4003.
- Cantello R, Rossi S, Varrasi C. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. Epilepsia, 2007, 48(2): 366-374.
- Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. Neurology, 2002, 59(4): 560-562.
- 王梦, 潘小平. 经颅磁刺激在癫痫研究与治疗中的应用. 实用医院临床杂志, 2014, 12(3): 210-214.
- Palanisamy A, Rajendran NN, Narmadha MP, et al. Association of apolipoprotein Eε4 allele with cognitive impairment in patients with epilepsy and interaction with phenytoin monotherapy. Epilepsy Behav, 2013, 26(2): 165-169.
- Hammoud MZ, Milad MR. Symptom changes in posttraumatic stress disorder and major depressive disorder after transcranial magnetic stimulation: mechanisms of where and how in the brain. Biol Psychiatry, 2018, 83(3): 200-202.

黑龙江省海林市农村癫痫防治管理项目追踪调查分析



何伟丽¹, 闫世春¹, 马广玉², 和一展², 许丽丽¹, 张亚旭¹

1. 黑龙江省疾病预防控制中心 慢性非传染性疾病预防与控制所(哈尔滨 150030)
2. 牡丹江市博爱老年医院(牡丹江 157003)

【摘要】 目的 了解黑龙江省农村癫痫防治管理项目终止6年后,曾接受项目管理的海林市惊厥性癫痫患者治疗现状和经费支出,评估项目的长远影响。方法 于2018年8月回顾性分析黑龙江省海林市农村癫痫防治管理项目在2011年12月底终止时管理的234例惊厥性癫痫患者,采用标准化问卷与访谈相结合的形式进行随访调查。结果 农村癫痫防治管理项目终止时接受抗癫痫药物(AEDs)治疗和随访管理的234例惊厥性癫痫患者中172例接受苯巴比妥(PB)治疗、62例接受丙戊酸钠(VPA)治疗;实际调查追踪到原始病例86例,其中46例(53.49%)仍在坚持使用退组时药物,31例(36.05%)改用其他药物治疗,9例(10.47%)由于项目终止而放弃治疗。坚持服用PB和VPA的患者抗癫痫治疗年费用明显低于更换其他药物患者,平均成本仅为换药组的43.61%。两组在家庭年收入、患者抗癫痫治疗年费用、退组时发作次数、目前发作次数上存在统计学差异。结论 癫痫防治管理项目近期及远期效果均显著,从治疗效果和治療費用上均具有优势,建议在全国农村地区推广使用。

【关键词】 农村癫痫; 随访管理; 追踪调查

Analysis of rural epilepsy management program tracking investigation and analysis in Hailin City Heilongjiang Province

HE Weili¹, YAN Shichun¹, MA Guangyu², HE Yizhan², Xu Lili¹, ZHANG Yaxu¹

1. Division of Chronic Disease Control and Prevention, Heilongjiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Harbin 150030, China

2. Mudanjiang Humanity Elderly Hospital, Mudanjiang 157003, China

Corresponding author: ZHANG Yaxu, Email: Dorcas555@163.com

【Abstract】 Objective To understand the treatment status and economic burden of convulsive epilepsy patients in Hailin City, Heilongjiang Province, who had received an epilepsy management program that was terminated for 6 years, and to estimate the long-term effect of the epilepsy management program. **Methods** Follow up the 234 patients in the program of epilepsy prevention and management in rural areas at the end of December 2011 by standardized questionnaire and interview. **Results** Among the 234 patients who received antiepileptic drugs (AEDs) and follow-up management at the end of epilepsy prevention and management program in rural areas, 172 patients received Phenobarbitone (PB) and 62 patients received Sodium valproate (VPA). 86 patients completed the survey. Among them, 46 (53.49%) were still taking original drugs, 31 (36.05%) changed to other AEDs, 9(10.47%) gave up the treatment due to the closure of the program. The treatment costs of patients in adherence group were also lower than that of other patients, and the average cost was only 43.61% of that of the replace group. There were statistical significant differences in annual household income, drug costs, offset seizure frequency and current seizure frequency between the two groups. **Conclusion** The epilepsy management program had remarkable long-term effects and short-term effects, it had advantages in treatment effect and reducing drug costs. It could be recommended throughout rural China.

【Key words】 Rural epilepsy; Follow-up management; Tracking investigation

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一，影响全球 5 000 多万人。据估计，中国有多达 900 万人患有癫痫，而部分患者未得到有效治疗，尤其是在农村地区^[1]。2006 年我国开始在 18 个省农村地区实施癫痫防治管理示范项目。结果表明，该项目在不同地区具有积极作用，治疗效果各异^[2, 3]。然而，由于受到短期和连续观察的限制，关于项目结束后长期影响的研究结果很少^[4-6]。2006 年 6 月黑龙江省海林市约 26 万居民，通过筛查参与到癫痫防治管理项目并接受单一抗癫痫药物 (AEDs) 治疗的惊厥性癫痫患者 304 例，直至 2011 年 12 月项目结束时仍坚持在组管理治疗 234 例。为了评估项目终止后在该地区的影响，评估后续患者治疗方案的延续性、治疗现状和经费支出，我们于 2018 年 8 月开展了项目追踪调查，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来源于黑龙江省农村癫痫防治管理项目点——海林市 2011 年 12 月终止时项目县在管的惊厥性癫痫患者 234 例，其中苯巴比妥 (PB) 治疗 172 例和丙戊酸钠 (VPA) 治疗 62 例。2018 年再次对此 234 例初筛患者进行现场问卷调查，实际调查追踪到原始病例 86 例。

1.2 方法

患者筛查与复核均经过县 (区) 级以上医院的神经科医师诊断，入组标准为：2 岁及以上的患者，在过去 12 个月内至少有两次惊厥发作，且未接受标准的抗癫痫治疗。符合入组条件的方纳入管理。所有参与者或其监护人均签署了书面知情同意书。惊厥性癫痫的筛查标准、入组标准及治疗标准均参照“农村癫痫防治管理项目 PB 和 VPA 治

疗管理方案”^[7]。

追踪调查由经过培训的项目医生通过访谈形式，对存活以及同意参与的 86 例患者进行随访，记录患者上月癫痫发作次数及 AEDs 种类、剂量等情况。调查问卷还包括基本人口学、治疗情况、用药变化、癫痫发作频率、AEDs 治疗费用等。

1.3 随访调查内容

① 入组发作次数，即参加项目前一年内癫痫发作的总数；② 退组发作次数，即项目停止前 1 个月内的癫痫发作总数；③ 近期发作次数，即本次调查开始时患者最近 1 个月内的发作总数；④ 持续时间，即从发作癫痫到项目结束的时间；⑤ 随访时间，即从招募到随访结束或死亡的时间；⑥ 药物剂量，患者在上次调查时或项目结束时使用的剂量是多少。

依从性：医师在月初给患者 1 个月的药物用量，然后通过计算剩余药片数来判断患者是否遵从医嘱服药。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行数据处理。变量以平均值 (SD) 或数量百分比 (%) 表示，采用 ANOVA 检验进行统计分析，以 P 值 ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的人口学特征

项目结束时仍在管的 234 例初筛患者中，有 172 例使用 PB 治疗，62 例使用 VPA 治疗。对两者比较分析得出，两组患者的年龄、性别、惊厥发作年龄、癫痫持续时间、入组时发作次数及退组时发作次数均无统计学意义 (表 1)。

2.2 患者抗癫痫药物使用现状

对 234 例初筛患者进行追踪调查，有 74 例失

表 1 234 例惊厥性癫痫患者的人口学资料及临床特征

Tab.1 Demographic data and clinical characteristics of 234 convulsive epilepsy patients

	苯巴比妥 PB (n=172)	丙戊酸钠 VPA (n=62)	P 值 P value
性别, 男 (%) Gender, Male (%)	91 (52.9)	32 (51.6)	0.861
年龄 (年) Age (Year)	45.38 (15.11)	46.71 (15.29)	0.554
随访时间 (月) Follow-up times (Month)	39.37 (26.38)	9.03 (3.04)	0.001
剂量 (mg/d) Dose	90 (30 ~ 210)	600 (600 ~ 1 800)	
发病年龄 (岁) Onset age (Year)	24.27 (17.20)	25.60 (18.91)	0.612
癫痫发作年限 (年) Seizure years (Year)	21.59 (13.72)	21.71 (14.73)	0.955
入组时发作次数 Onset times when enrolled	9.5 (0 ~ 300)	7.5 (0 ~ 99)	0.083
退组时发作次数 Onset times when retiring	1 (0 ~ 20)	0 (0 ~ 12)	0.642

访, 29 例搬迁, 15 例拒访, 7 例治愈, 23 例死亡。实际调查追踪到原始病例 86 例, 其中 46 例 (53.49%) 仍在坚持使用退组时药物 (21 例维持原剂量, 25 例调整剂量); 31 例 (36.05%) 改用其他药物治疗 (10 例改用卡马西平, 6 例改用苯妥英钠, 14 例 PB 与 VPA 相互转化, 其他 1 例), 有 9 例服用两种 AEDs, 2 例服用三种 AEDs; 9 例拒绝治疗。放弃原药物的原因见表 2。

2.3 原药治疗组和换药组对比分析

坚持原药治疗组 ($n=46$) 与换药组 ($n=31$) 在退组时发作次数、当前发作次数、家庭年收入、药品费用等具有统计学差异 (P 均 <0.05), 两组患者年龄、性别、随访时间比较差异无统计学意义。两组患者使用 PB 的比例无统计学差异, 患者是否坚持该项目与使用 AEDs 种类无关。见表 3。

表 2 换药组抗癫痫药物使用现状及放弃原药物的原因

Tab.2 The treatment status of AEDs and the reasons for giving up the original drugs in the replacement group

分类 Classification	例数 Case	%
改用其他抗癫痫药物 Switch to other AEDs	31	
卡马西平 CBZ	10	25.0
苯妥英钠 PHT	6	15.0
改用丙戊酸钠 Switched to VPA	12	30.0
改用苯巴比妥 Switched to PB	2	5.0
其他 Others	1	2.5
抗癫痫药种类 Types of AEDs	40	
一种 One	20	50.0
两种 Two	9	22.5
三种及以上 Three or more	2	5.0
无 None	9	22.5
原因 Reasons		
效果不佳 Not effectively	9	22.5
当地不能获取苯巴比妥 PB unavailable locally	13	32.5
个人喜好原因 Personal preference	9	22.5
无癫痫发作或癫痫发作减少 Seizure-free or reduced	5	12.5
治疗费用负担 Treatment cost burden	4	10.0

*表示同时服用苯妥英钠和卡马西平的 3 例被统计在苯妥英钠亚组

表 3 原药治疗组和换药组一般情况比较

Tab.3 Comparison of general conditions between the adherence group and the replacement group

	原药治疗组 Adherence group	换药组 Replace group	P 值 P value
例数 (%) Case	46 (52.27)	31 (35.23)	
性别, 男 (%) Gender, Male	23 (50)	13 (41.94)	0.484
使用苯巴比妥 (%) PB	33 (71.74)	24 (77.42)	0.571
年龄 (年) Age (Year)	49.11 (14.91)	43.67 (12.55)	0.099
随访时间 (月) Follow-up times (Month)	37.84 (27.47)	33.71 (26.01)	0.558
退组时发作次数 Onset times when retiring	3.98 (5.89)	15.58 (32.29)	0.02
近期发作次数 Onset times recently	6.39 (10.95)	16.90 (32.37)	0.045
家庭可支配收入 (元) Household disposable income	9 419.57 (8 498.62)	14 274.19 (12 870.40)	0.05
药品费用 (元) Drug costs	610.22 (506.03)	1 399.29 (1 393.44)	0.001

3 讨论

癫痫防治管理项目于2006年6月在我省陆续启动,海林市自项目启动持续开展至2011年12月底。为了让更多的癫痫患者得到国家的免费治疗和管理,2012年—2018年这6年间,停止每月的随访管理,未再免费提供AEDs。项目的最终目的是,希望通过项目的实施在当地建立专业的癫痫门诊,尽管未再对项目县患者免费提供药品,但患者仍可以继续得到专业的治疗,继续不间断的服用AEDs,并能适时地调整用药。本研究旨在明确项目结束后的实际运行情况和患者的治疗情况。

尽管不同地区的研究设计和随访时间各不相同,但结果表明AEDs在长达1、2或6年的评估中均具有良好的有效性和可行性^[4,8,9]。例如,项目终止4年后,6个省份的后续研究估计保留率为52.75%^[9,10]。保留率是对疗效和耐受性综合测量的有效反映^[11]。本研究结果表明,该项目终止7年后,调查的86例原病例中,46例仍在维持原治疗方案,保留率为53.49%,可见项目长期效益显著。

PB被推荐为儿童和成人惊厥性癫痫的首选治疗方案,因此在项目的初始试验时,选择PB作为单一的治疗方案^[5,8,12]。VPA是一种广谱AEDs,通常耐受性较好,是本项目中治疗惊厥性癫痫的另一种选择^[4,13,14]。本研究结果与其他国家(如印度、肯尼亚和巴西)的报道结果相似^[11,15-17],表明此项干预措施在我国农村地区是有效的且有较强可行性。

癫痫发作频率降低百分比和治疗中的保留率可作为疗效评估的两个指标。癫痫发作次数较少的原药物治疗组的患者对方案的依赖性更强,且该组的治疗效果优于换药组。本研究中,患者在长期坚持AEDs治疗后癫痫发作明显减少,证实了此项措施的远期疗效。

已有研究表明,随着随访时间的延长,癫痫发作频率明显降低^[17,18]。有争议的一点是,原药治疗组6年后的癫痫发作次数从退组时的3.98增加到6.39,差异无统计学意义($P=0.06$),这可能与患者间断服药、自行调整药物剂量或者依从性差有关。部分患者及其监护人担心药物对身体有不良影响,自行减少服药剂量,导致治疗效果差,说明治疗效果取决于患者的医嘱依从性。然而,项目结束后每月的随访终止,加上后期管理不到位,也对结果性影响。这也表明对癫痫患者基本治疗原理和间断治疗教育的重要性。

黑龙江省农村地区的癫痫患者大多家庭贫困,

领取最低保障金生活,家庭平均年收入约9419元,相对于当地人均年可支配收入21205元较低^[19]。此前有调查报道,癫痫患者年治疗总费用约为1027.8元/人^[20]。PB和VPA是我国费用最低的AEDs,2018年成人患者年治疗费用不到246元。本次调查中原药治疗组的年治疗费用(包括药物和其他相关医疗费用)为610元/人,低于换药组治疗费用一半,原药治疗组得到长期效益。说明项目所使用的AEDs是控制癫痫最具成本-效益的干预措施之一。

此次调查尚存在一些不足:失访率高导致调查对象数量有限,影响调查结果;由于调查时间跨度较长,患者和家属可能存在回忆性偏倚,影响整体调查结果。此后需要更长随访时间、不同设计方案以及大样本的调查来佐证调查结果。

综上,本次研究发现,癫痫发作次数较少、家庭收入较低的患者对项目依赖性更强,治疗效果也更好。建议适当加强对患者的教育,项目终止后也应坚持治疗。目前农村癫痫项目已经覆盖全国18个省162个县,但仍有很多地区没有开展此项工作,未享受到该项目带来的益处。此外,农村项目在治疗效果和费用方面,近期和远期效果均较好。我们建议继续扩大农村此项目覆盖范围,以技术干预包的形式在全国农村地区全面开展,继续巩固项目示范区的癫痫防治管理成果,使更多的癫痫患者受惠。

参考文献

- 1 常琳,王小娜. 中国癫痫流行病学调查研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- 2 WHO. Epilepsy management at primary health level in rural China: WHO/ILAE/IBE. A Global Campaign Against Epilepsy Demonstration Project, 2009.
- 3 Liu L, Zhang Q, Yao Z, *et al.* The operational model of network for managing patients with convulsive epilepsy in rural West China. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 17(1): 75-81.
- 4 Huang DH, Zheng JO, Chen J, *et al.* Treatment gaps of epilepsy and retention rates of sodium valproate in rural Guangxi, China. *Genetics & Molecular Research Gmr*, 2014, 13(3): 6202.
- 5 Kwan P, Wang W, Wu J, *et al.* Long-term outcome of phenobarbital treatment for epilepsy in rural China: a prospective cohort study. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 537-542.
- 6 李晓裔,邵西仓,陈佐俊,等. 贵州农村惊厥性癫痫巴比妥治疗依从性分析. 世界最新医学信息文摘, 2016, (82): 11-12.
- 7 王文志,李涤,茹晓娟,等. 中国农村癫痫防治管理项目介绍. 癫痫杂志, 2016, 2(5): 414-417.
- 8 王文志,吴建忠,戴秀英,等. 应用苯巴比妥治疗中国农村地区2455例癫痫患者效果评估. 中华医学杂志, 2006, 86(19): 1297.
- 9 王文志,吴建忠,戴秀英,等. 中国六省农村地区2455例癫痫患者治疗管理效果观察. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6(5): 375-376.

- 10 杨洪超, 王文志, 吴建中, 等. 世界卫生组织全球抗癫痫运动中国农村癫痫示范项目结束后四年随访结果. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(5): 530-535.
- 11 Tracy G, Elinor BM, Blaise B, *et al.* ILAE treatment guidelines:evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Journal of Neurology & Neurorehabilitation*, 2010, 47(7): 1094-1120.
- 12 Patrick K, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia*, 2010, 45(9): 1141-1149.
- 13 Wang Wz, Wu Jz, Li Sc, *et al.* Sodium valproate for epilepsy in rural China: an efficacy and safety assessment in primary care. *Epilepsy Research*, 2012, 102(3): 201-205.
- 14 王文志, 吴建中, 李世焯, 等. 我国农村地区 607 例癫痫患者应用丙戊酸钠治疗效果评价. 中华神经科杂志, 2011, 44(1): 15-19.
- 15 Li LM, Fernandes PT, Noronha AL, *et al.* Demonstration project on epilepsy in Brazil: outcome assessment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2007, 65(28): 58.
- 16 Feksi AT, Kaamugisha J, Sander JW, *et al.* Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. (International Community-based Epilepsy Research Group). *Lancet*, 1991, 337(8738): 406-409.
- 17 Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, *et al.* Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south india: the yelandur stud. *Lancet*, 2001, 357(9265): 1316-1320.
- 18 Wang WZ, Wu JZ, Ma GY, *et al.* Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurology*, 2006, 5(1): 46-52.
- 19 国家统计局编. 《中国统计年鉴 2018》, 北京: 中国统计出版社: 1-949.
- 20 赵否曦, 刘涛, 张益霞, 等. 农村癫痫人群癫痫治疗的成本-效果分析. *中国卫生经济*, 2015, 34(12): 82-84.

• 论 著 •

知信行模式路径表在癫痫患儿医护一体化健康教育中的应用



刘美丽, 李艳, 朱丽辉, 刘花艳

湖南省儿童医院 神经内科(长沙 410007)

【摘要】 目的 制定癫痫患儿知信行模式(Knowledge attitude behavior and practice, KABP)健康教育路径表,探讨其在癫痫患儿医护一体化健康教育中的应用效果。方法 采用便利取样的方法,选取2018年9月–2019年3月湖南省儿童医院神经内科收治的94例癫痫患儿及其监护人组成的家庭单位,随机分配法分为试验组和对照组,每组47例。对照组以医护人员单向输入知识为主的常规方法进行健康教育;试验组在常规健康教育的基础上,以KABP健康教育路径表为导向通过互动参与的方式来进行健康教育,最后采用 t 检验的方法比较两组生活质量评分、相关知识评分、服药依从性评分等结果。结果 干预后试验组患儿生活质量评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);试验组患儿监护人的相关知识评分在患儿出院后1、3个月时均高于对照组,差异具有统计学意义($P=0.008$, $P=0.001$);试验组患儿的服药依从性评分在患儿出院后1、3个月时均高于对照组,差异具有统计学意义($P=0.010$, $P=0.006$)。结论 KABP健康教育路径表作为医护一体化的一种形式,能够提高癫痫患儿及监护人的相关知识水平,改善癫痫患儿的服药依从性和生活质量。

【关键词】 知信行模式; 癫痫; 健康教育; 医护合作

Application of Knowledge attitude behavior and practice health education path table in health education of physician-nurse collaboration for children with epilepsy

LIU Meili, LI Yan, ZHU Lihui, LIU Huayan

Department of Neurology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China

Corresponding author: ZHU Lihui, Email: 877845375@qq.com

【Abstract】 Objective To develop Knowledge attitude behavior and practice (KABP) health education path table, and to explore its application in health education of physician-nurse collaboration for children with epilepsy, and provide practical reference for health education of children with epilepsy. **Methods** A convenient sampling method was used to select 94 family units of children with epilepsy and their main caregivers from the Department of Neurology in Hunan Children's Hospital from September 2018 to March 2019. Divided into observation group and control group, 47 cases in each group. In the control group, the health care education was carried out by the conventional method of medical personnel's one-way input of knowledge. The observation group conducted health education through interactive participation in the path of the health education path of KABP on the basis of regular health education. Then compared the effect of the health education between the two groups. **Results** After the intervention, the quality of life scores of the observation group were significantly higher than the control group ($P<0.01$). The relevant knowledge scores of main caregivers at 1 and 3 months after discharge were significant higher than those in the control group ($P=0.008$, $P=0.001$). The medication compliance scores of children with epilepsy at 1 and 3 months after discharge were significant higher than those in the control group ($P=0.010$, $P=0.006$). **Conclusions** The KABP health education pathway can improve the knowledge level of caregivers, as well as the medication compliance and quality of life of children with epilepsy.

【Key words】 Knowledge attitude behavior and practice model; Epilepsy; Health education; Physician-nurse collaboration

癫痫是一种由脑部神经元突发异常放电所致的短暂性大脑功能失常的慢性神经综合征,具有病程长、反复发作的特点。由于异常放电的神经元部位不同,可出现短暂的意识、运动、感觉、行为及植物神经单独或组合出现的功能障碍^[1,2]。我国癫痫患病率为 1.43~7.98%,我国癫痫患者约 60% 起源于儿童期,儿童患病率约为 3.9~5.1%^[3]。不仅会影响患儿的学习及生活,而且在降低生活质量的同时也会给家庭造成严重负担,严重的还可能威胁患儿的生命,给家庭造成巨大的痛苦^[4]。药物治疗是目前抗癫痫治疗的主要手段,服用抗癫痫药物(AEDs)是最有效的方法^[5,6],约半数以上的癫痫可通过药物得到控制^[7],但服药疗程最短需 2~3 年,部分患儿甚至需要终身用药。有研究显示,我国癫痫患儿和父母对癫痫的认识及父母的照顾能力并不尽如人意^[8],而家长的依从性直接影响到患儿的治疗效果^[9]。因此,向癫痫患儿及其监护人普及癫痫相关知识,改变他们对疾病的认识和态度,增强监护人对患儿疾病的管理能力非常有必要。

现将 KABP 模式路径表应用到癫痫患儿医护一体化健康教育中的效果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集湖南省儿童医院神经内科于 2018 年 9 月—2019 年 3 月住院治疗的癫痫的患儿 94 例,癫痫的诊断根据国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫综合征相关分类标准^[10]。本研究经我院伦理委员会审核,所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ① 患儿有明确的癫痫发病史,纳入研究前至少有两次癫痫发作(两次非诱发性发作,两次发作间隔 24 h 以上); ② 癫痫病程超过半年; ③ 过去 3 个月内固定服用 AEDs; ④ 参与调查的监护人为一名固定监护人,且在过去 8 周中照顾过患儿且熟悉患儿基本情况; ⑤ 参与研究的监护人能完成基本的沟通交流及中文阅读,无精神疾患。

1.1.2 排除标准 ① 严重心脑血管、肝、肾等实质性器官疾病者; ② 智力及运动发育明显落后者; ③ 影像学检查显示颅内占位性病变者; ④ 凝血功能障碍及免疫系统疾病者; ⑤ 参与研究的监护人有导致正常沟通障碍的疾患。

1.1.3 脱落标准 ① 符合入选标准并签署知情同意书,已进行随机分配,但未完成干预方案规定观察周期的受试者; ② 突发性病情恶化患儿需要紧急处理或发生重大事故不能继续完成研究者。

1.2 评价指标

1.2.1 相关知识水平 采用自行设计的癫痫患儿监护人调查问卷对监护人的相关知识水平进行调查,问卷的制定通过检索相关文献^[11,12],并咨询神经内科及护理学专家共 10 名,通过两轮筛选,第一轮意见提出率为 75%,第二轮意见提出率为 8%,且两轮问卷回收率均>90%,最终形成的问卷主要包含儿童癫痫诊断、用药、诱因和家庭护理等方面的内容,共 18 道题;每题错选得 0 分,选对得 1 分,多项选择题少选扣除少选项分值,总分 18 分,得分越高,说明癫痫相关知识掌握越好。

1.2.2 服药依从性 应用 Morisky 等^[13]编制的 MMAS-8 问卷对监护人进行问卷调查,量表 1-7 题的备选答案为“是”、“否”,答“是”记 0 分、“否”记 1 分,其中 5 题反向计分;第 8 题备选答案为“从不”、“偶尔”、“有时”、“经常”、“所有时间”,分别记 1 分、0.75 分、0.50 分、0.25 分和 0 分。量表满分为 8 分,<6 分为依从性差,6~8 分为依从性中等,8 分为依从性好。

1.2.3 生活质量水平 对两组患儿干预前后生活质量水平的评价,采用中文版儿童生活质量量表(普通核心适用版)问卷进行调查^[14],对<8 岁的患儿由监护人全权代评,≥8 岁的患儿需参与完成评测。该量表分为生理功能(8 个条目)、情感功能(5 个条目)、社交功能(5 个条目)、学校表现(5 个条目)四个部分,共 23 个条目,每个条目均为 Likert 5 级评分:0(100 分)表示从来没有,1(75 分)表示几乎没有,2(50 分)表示有时有,3(25 分)表示经常有,4(0 分)表示总是有。所得分值越高,说明生活质量越好。

2 干预措施

2.1 对照组

入院时由病房接护士进行口头入院宣教,内容主要包括:介绍病房环境与布局、介绍管床医生和责任护士、探视陪护制度、食堂送餐时间等;由责任护士进行饮食指导、用药指导、说明医疗保险登记报销事宜及医院感染预防措施指导,并发放癫痫儿童健康教育手册;住院期间由管床医生和责任护士进行常规宣教,内容主要包括:疾病相关知识及诊疗护理计划、癫痫发作时的紧急处理、特殊检查注意事项、服用 AEDs 的相关注意事项及特殊饮食指导等;每周科室统一组织一次健康教育讲座内容由责护组长统一安排(主要为神经内科常见疾病的家庭护理要点),指导照护者关注和使用医

院公众号查阅与患儿疾病相关的科普知识；出院时给予常规出院指导，内容主要包括：出院用药注意事项、复查预约流程、饮食和生活指导等；进行住院患者满意度调查。出院 1 个月由固定的随访专员（护士）进行随访，并进行常规的健康宣教，主要包括：服用 AEDs 的注意事项，饮食生活指导及是否定期复诊等。

2.2 试验组

试验组与对照组在入院、住院期间，出院宣教基本内容和问卷调查的时机上均保持一致，但根据知信行模式（Knowledge attitude behavior and practice, KABP）的健康教育路径来进行，且试验组有经过研究人员统一培训由神经内科医生和护士（2 名医生、1 名护士长、4 名护士）组成的知信行小组，根据癫痫患儿临床路径及相关文献^[15, 16]制定癫痫患儿的 KABP 健康教育路径表，提供从患儿入院至出院后 3 个月的医护一体化健康教育措施（表 1）。

2.3 资料收集

患儿入院第 1 天，由本研究培训考核后的指定问卷调查员发放纸质版知情同意后开始第一轮问卷调查，内容包括：患儿及监护人一般资料、服药依从性、癫痫相关知识；入病区后填写癫痫患儿生活质量量表，均在 10 min 内完成；出院 1 个月，调查员在患儿门诊复查时指导患儿监护人通过微信扫码进行电子问卷调查，未复诊者则通过电话随访时询问填写或微信平台发放问卷，内容包括：服药依从性及癫痫相关知识问卷，均在 10 min 内完成；出院 3 个月后，问卷调查方式同出院 1 个月

时，调查的项目包括：服药依从性，癫痫相关知识及癫痫患儿生活质量量表，均在 15 min 内完成。纸质问卷调查者当场检查，确保无漏项后收回，电子版问卷设置好一个微信账号、一个 IP 地址只能填写一次，为保证问卷的有效率，所有问卷设计为无漏项或空项的情况下才能完成提交。

2.4 统计学方法

所有数据经双人录入 Ept data3.1 软件应用 SPSS19.0 软件建进行统计分析。一般资料采用描述性统计分析用频数及构成比来表示，符合正态分布的计量资料进行 *t* 检验、计数资料进行 χ^2 检验，不符合正态分布则进行非参数检验中的 *Mann-Whitney U* 检验；两组服药依从性及相关知识水平不同时间节点重复测量的数据比较采用重复测量的方差分析。以 α 为 0.05 作为检验水准，*P* 值均为双侧概率，且所有检验以 *P* 值 ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

本研究共纳入病例 94 例，最终进入分析的为 89 例，试验组 45 例，对照组 44 例；流失 5 例，流失率为 5.3%。其中，试验组有 1 例因多种药物联合治疗效果不佳，在出院后 2 个月终止治疗退出研究，1 例在出院后第 3 个月因多种途径无法与监护人取得联系，无法完成数据收集而剔除；对照组有 1 例在出院后 1 个月遗传代谢检查结果显示系代谢原因导致癫痫，需行特殊饮食治疗而被排除，1 例因转行手术治疗被排除，1 例因出院后 1 个月电话

表 1 知信行健康教育路径表

Tab.1 Knowledge attitude behavior and practice health education path table

宣教时机	宣教人员	宣教方式	宣教内容
入院第 1 天	病房接收护士 患儿责任护士	口述+指引	① 病房环境布局，探陪制度；如何预防跌落、坠床、烫伤；一般及特殊检查注意事项等；② 评估照护者的知识水平和最乐于接受的健康教育方式
住院第 2~4 天	医生 护士长责 任护士	床旁查房口服 药卡片微信群	① 由护士长和责任护理组织癫痫患儿床旁查房，现场指导发作时的紧急处理和病情观察； ② 责任护士发放健康教育手册和口服药卡片给照护者（卡片正面有患儿姓名、住院号、药名、服药时间和剂量信息，背面有医生和护士办公室电话）嘱咐随身携带，帮助设置服药时间闹钟； ③ 微信群由 1 名医生和 1 名护士进行维护，编辑相关知识文档和 PPT 放入群共享
住院第 5 天~ 出院	医生 责任护士 患儿照护者	健康教育讲座	① 由责任护士和医生各 1 名组织一次健康教育讲座，内容综合照护者的建议决定；② 邀请 1~2 名治疗效果较好的患儿照护者分享经验，进行同伴式宣教
出院当日	管床医生责任 护士	口述	出院用药、家庭护理、饮食指导等相关知识强化宣教，发放癫痫儿童健康管理手册
出院 1~3 个月	医生+护士	电话、微信群	① 出院 1 个月电话随访同对照组；微信群提供长期交流平台，负责维护的医生和护士每周收集大家的提问，经整理后统一以 world 文档的形式发到群里，对于需要紧急处理的问题线上及时回复；定期推送癫痫相关知识及护理的新进展；② 鼓励治疗效果较好的照护者在群里分享经验，进行同伴式宣教；③ 鼓励照护者告知其他家庭成员患儿患病情况，已入学的患儿应告知校方以便患儿得到更好的家庭社会关怀；④ 组织专家到学校进行相关疾病的科普知识讲座

号码停机,无法取得联系而被剔除。

3.1 两组一般资料比较

试验组和对照组癫痫患儿监护人在年龄、文化程度、居住地等方面的一般资料无统计学差异 ($P>0.05$),且两组患儿的年龄、医保类别及用药情况等一般资料也无统计学差异 ($P>0.05$),见表 2。

3.2 两组癫痫患儿监护人的相关知识评分比较

试验组与对照组患儿监护人入院时的相关知识评分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),出院 1、3 个月时的相关知识评分试验组高于对照组,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$);试验组 3 个时间点的相关知识评分组内比较逐渐增高,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),对照组组内出院 1 个月时相关知识评分高于入院及出院 3 个月时,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

3.3 两组患儿服药依从性评分比较

试验组与对照组患儿入院时服药依从性评分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),出院 1、3 个月

时的服药依从性评分试验组高于对照组,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$);试验组 3 个时间点的服药依从性评分组内比较逐渐增高,差异具有统计学意义 ($P<0.05$);对照组组内比较发现,出院 1 个月时的服药依从性评分高于入院及出院 3 个月时,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

3.4 两组患儿干预前后生活质量比较

试验组与对照组患儿入院时(干预前)的生活质量评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。干预 3 个月后(干预后)两组患儿的生活质量评分比较,试验组情感功能、学校表现、社交功能评分高于对照组,差异均具有统计学意义 ($P=0.004$ 、 $P=0.002$ 、 $P=0.001$);生理功能评分比较无显著性差异 ($P=0.053$);总分比较差异具有统计学意义 ($P<0.001$),见表 5。

4 讨论

英国健康教育委员会公共医学健康教育专家

表 2 两组患儿及监护人一般资料比较 (n, %)

Tab.2 Comparison of general information of guardians in two groups (n, %)

项目 Item	试验组 Experimental group (n=45)	对照组 Control group (n=44)	$t/\chi^2/U$	P 值 P value
患儿年龄(岁) Age	5.25±1.34	5.05±1.32	0.72	0.47
患儿用药情况 AEDs			0.29	0.59
单剂量用药 Monotherapy	37 (82.2)	38 (86.4)		
联合用药 Mutitherapy	8 (17.8)	6 (13.6)		
监护人年龄(岁) Guardian age	30.39±9.50	29.73±9.38	0.82	0.42
与患儿关系			942.5	0.51
父(母) Parents	38 (84.4)	39 (88.6)		
祖父(母) Grandparents	7 (15.6)	5 (11.4)		
文化程度 Educational level			0.55	0.91
小学及以下 Primary and below	2 (4.4)	3 (6.8)		
中学 Secondary education	20 (44.4)	19 (43.2)		
大学 University	21 (46.7)	21 (47.7)		
研究生 Postgraduate	2 (4.4)	1 (2.3)		
居住地 Residence			0.27	0.63
农村 Rural	27 (60.0)	27 (61.4)		
城市 City	18 (40.0)	17 (38.6)		
医保类别 Health insurance type			924.5	0.57
新农合 New rural cooperative medical care system	23 (51.1)	23 (52.3)		
市医保 System of medical insurance for urban workers	11 (24.4)	15 (34.1)		
城居医保 Urban residents' health insurance	4 (8.9)	3 (6.8)		
自费 Self-funded	7 (15.6)	3 (6.8)		

表 3 两组患儿监护人相关知识评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of related knowledge scores of guardians between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别 Group	入院 Admitted to hospital	出院 1 个月 1 month discharged from hospital	出院 3 个月 3 months discharged from hospital	$F_{时间}$	$F_{组间}$	$F_{交互}$
试验组 Experimental group (n=45)	10.56±1.84	13.59±1.63	15.13±1.69	753.014*	17.341*	95.651*
对照组 Contral group (n=44)	10.52±1.11	12.63±1.72	12.55±1.58			
t	0.137	2.710	7.470			
P 值 P value	0.892	0.008	0.001			

注: *表示 $P<0.05$

表 4 两组患儿服药依从性评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of drug compliances of epilepsy children between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别 Group	入院 Admitted to hospital	出院 1 月 1 month discharged from hospital	出院 3 月 3 months discharged from hospital	$F_{时间}$	$F_{组间}$	$F_{交互}$
试验组 Experimental group (n=45)	6.30±0.93	7.17±0.62	7.80±0.32	112.693*	10.105*	33.868*
对照组 Contral group (n=44)	6.38±0.94	6.75±0.88	6.67±0.86			
t	0.435	2.618	8.234			
P 值 P value	0.664	0.010	0.006			

注: *表示 $P<0.05$

表 5 两组患儿干预前后生活质量评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of quality of life score in epilepsy children before and after intervention between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别 Group	干预前 Before intervention					干预后 After intervention					t	P 值 P value
	情感功能 Emotional function	生理功能 Physiological function	学校表现 School performance	社交功能 Social functions	总分 Total score	情感功能 Emotional function	生理功能 Physiological function	学校表现 School performance	社交功能 Social functions	总分 Total score		
试验组 Experimental group (n=45)	63.20± 3.31	73.86± 2.37	65.48± 2.88	60.80± 3.03	65.83± 2.17	75.67± 1.70	84.50± 2.81	80.50± 3.23	71.86± 3.35	78.13± 1.81	60.53	<0.001
对照组 Contral group (n=44)	62.25± 3.17	73.17± 2.63	65.50± 2.67	61.59± 3.29	65.72± 2.91	73.76± 4.03	83.30± 2.98	78.04± 4.07	69.26± 3.64	76.09± 3.17	66.75	<0.001
t	1.368	1.292	0.531	1.178	0.202	2.927	1.963	3.165	3.511	3.730		
P 值 P value	0.175	0.200	0.973	0.242	0.840	0.004	0.053	0.002	0.001	<0.001		

G.Cust 博士在 20 世纪 60 年代提出了健康教育 KABP 的行为改变理论^[17], 该模式不仅在老年及社区护理工作中取得了较好的效果^[18, 19], 在妇幼保健及疾病预防控制工作中也得到了推广^[15, 20]。KABP 模式在国内外各个领域的研究充分体现了医护共同制定计划、决策, 解决患者健康教育中各个环节存在的问题, 即医护一体化的理念。

既往对癫痫患儿监护人的健康教育多以发放既定的宣传手册为主, 形式也多为文字陈述相关定义、概念、用药及紧急处理措施等, 且多以护士为

主体, 许多疾病诊断及治疗相关的问题无法及时得到权威解答^[21], 也未考虑到监护人的文化程度差异及适于接受和理解的宣教方式, 以致无法达到预期结果, 健康教育的效果无法得到保障。本研究患儿监护人中, (外)祖父母占总人数的 13.5% (12/89), 这些监护人由于缺乏疾病相关知识, 担心疾病的预后及药物治疗的不良反应等^[22], 往往对治疗的依从性不好。相关研究也曾指出监护人的癫痫相关知识水平与其受教育程度等相关^[23], 虽然我们不能改变监护人现有的文化水平和居住环境, 但我们通过

KABP 的健康教育路径表的使用,促使医护共同参与癫痫患儿的健康教育中来。及时、准确,有针对性的回答了患儿监护人提出的与疾病相关的问题,也提供了更全面、前沿的相关知识,最终提高了监护人的相关知识水平,且与对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

有研究指出^[24,25],改善家庭幸福感和应对方式,可减少临床因素对患儿情绪健康的影响,从而改善或长期健康相关的生活质量。毛丽芳等^[26]曾应用医护一体化健康教育模式通过详细评估患者基本情况及心理状态,有针对性的进行心理疏导建立了患者战胜疾病的信心,增加了患者及其家属对相关知识的了解,并通过长期的生活指导及随访支持提高了患者的生存质量。基于 KABP 的健康教育包括通过制作疾病相关知识 PPT、宣传手册、组织病友会、专家座谈会、电话随访、微信群等医护共同参与的方式^[27]。本研究中用到的口服药卡使用和携带方便,尤其是在不同监护人轮流照顾患儿的家庭能起到很好的交接作用,也可以帮助大龄患儿记住服药时间和提高对疾病的自我管理能力和;医护患微信平台 and 专家讲座进校园使患儿得到了更多、更专业的照顾与关爱,减少了患儿在家庭生活中的压力,尤其在社交功能和学校表现方面得分得到了显著提高($P<0.05$)。Bove 等^[28]研究表明,医护合作的方式对提高患者生活质量是有意义的。虽然在生理功能方面的组间差异不显著,但这可能与大部分患儿处于疾病相对稳定期,癫痫持续状态及严重后遗症期的患儿未住院治疗有关,且国内外相关研究也曾指出不同病因及发作类型的患儿在生理功能方面差异并不显著^[29,30]。

国内曾有研究通过访谈发现,导致患儿治疗依从性低的原因主要有:监护人的知识文化水平低、患儿预后不良、家庭经济情况差及社会群体对疾病的歧视等^[31]。还有研究曾指出制定住院患者相关健康教育路径有利于提高服药依从性^[32]。本研究制定的 KABP 健康教育路径不仅包括了患儿住院期间的健康教育指导,还纳入了出院后的健康宣教内容,且每个环节都体现了医护合作、共同参与,协同提高患儿治疗依从性的观点,结果显示试验组服药依从性显著高于对照组。美国一项横断面研究也指出医护合作对促进患者安全,改善护理质量和提高患者的治疗依从性起到了至关重要的作用^[33]。

综上,KABP 路径表作为医护一体化的一种具体实践形式,在癫痫患儿的健康教育中起到了积极的作用,它有效提高了癫痫患儿监护人的相关知识

水平,改善癫痫患儿的服药依从性和生活质量。但由于人力和经费的不足,本研究未进行多中心、大样本的研究,未来我们将继续跟进随访工作,探讨更完善、更全面的医护一体化干预措施。

参考文献

- 1 沈晓明,王卫平主编.儿科学.第七版.北京:人民卫生出版社,2010:390.
- 2 王华.儿童癫痫共患头痛.中国实用儿科杂志,2017,32(04):256-262.
- 3 常琳,王小珊.中国癫痫流行病学调查研究进展.国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(2):161-164.
- 4 刘璐,袁珍,朱刚.儿童癫痫共患精神障碍研究进展.中国实用儿科杂志,2017,32(4):269-272.
- 5 Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. CNS Drugs, 2015, 29(10): 847-863.
- 6 Dang LT, Silverstein FS. Drug treatment of seizures and epilepsy in newborns and children. Pediatr Clin North Am, 2017, 64(6): 1291-1308.
- 7 王卫平主编.儿科学第八版.北京:人民卫生出版社,2013:392.
- 8 吴冬燕.癫痫患者生活质量的研究.复旦大学硕士学位论文,2006:1-69.
- 9 尹妙芬,易玉娟,郑小霞.个性化延续护理在儿童癫痫中的应用探讨.哈尔滨医学院学报,2015,36(33):5116-5117.
- 10 颜文,王淑琼,薛琴,等.应用 Morisky 服药依从性量表调查中存在的问题对策.护理研究,2015,29(7):890-891.
- 11 王英杰.针对儿童癫痫患者以家庭为中心教育干预效果的研究.北京协和医学院硕士学位论文,2013:9-85.
- 12 夏泳,姜敏.癫痫患儿家长对癫痫的认知状况调查及健康宣教对策研究.医药杂志,2017,46(2):151-154.
- 13 Morisky DE, Yan J, You LM, et al. Translation and validation of a Chinese version of the 8-item Morisky medication adherence scale in myocardial infarction patients. J Eval Clin Pract, 2014, 20(4): 311-317.
- 14 段晓玲.儿童生活质量普通适用核心量表 4.0 中文版在癫痫儿童的信度效度分析.重庆医科大学硕士学位论文,2011:1-31.
- 15 方映玲,王璐,郭彤,等.运用知信行模式对哮喘患儿家庭进行健康教育的效果.解放军护理杂志,2017,34(11):30-33.
- 16 李沁晏,陈丽,祝彩华.临床路径的健康教育方式在儿童癫痫规范化治疗中的应用.全科护理,2010,8(5):1214-1215.
- 17 汝骅.学校健康教育“知信行模式”理论与实践.北京:中国轻工业出版社,2011:34.
- 18 高春红,梅克文,胡晓琳.知信行模式对老年高血压患者自护能力及疾病认知水平的影响.中华现代护理杂志,2017,14(3):1867-1871.
- 19 Ghannadi S, Amouzegar A, Amiri P, et al. Evaluating the effect of knowledge, attitude, and practice on self-management in type 2 diabetic patients on dialysis. J Diabetes Res, 2016, 7: 3730875.
- 20 Almobarak AO, Elbadawi AA, Elmadhoun WM, et al. Knowledge attitudes and practices of sudanese women regarding the pap smear test and cervical. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(2): 625-630.
- 21 吴佼佼,马红梅,廖春霞,等.医护一体化工作模式在护理领域中的应用现状.中国医药导报,2017,14(4):38-42.
- 22 邹玉梅,刘红梅,马福巧,等.网络互动式健康教育对癫痫患儿服

- 药依从性的影响. 循证护理, 2018, 4(3): 258-260.
- 23 刘花艳, 谷利凤, 朱丽辉, 等. 癫痫患儿家庭管理干预的效果研究. 中华护理杂志, 2017, 52(10): 1157-1162.
- 24 Goodwin SW, Wilk P. Emotional well-being in children with epilepsy: family factors as mediators and moderators. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1912-1919.
- 25 Kampra M, Tzerakis N. The challenges that parents of children with epilepsy face: a qualitative study. *Epilepsy Behav*, 2017, 71(Pt A): 94-103.
- 26 毛丽芳, 胡建萍, 谢燕, 等. 医护一体化护理对食管癌患者情绪及生存质量的影响. 川北医学院学报, 2019, 34(2): 306-308.
- 27 刘美丽, 朱丽辉. 健康教育“知信行模式”在疾病预防保健及护理中的应用进展. 当代护士(下旬刊), 2019, 26(03): 9-12.
- 28 Bove DG, Jellington MO, Lavesen M, *et al.* Assigned nurses and a professional relationship: a qualitative study of COPD patients' perspective on a new palliative outpatient structure named CAPTAIN. *BMC Palliative Care*, 2019, 18(1): 24.
- 29 李兴广. 癫痫患儿生命质量评价. 临床儿科杂志, 2015, 33(11): 942-945.
- 30 Arya V, Gehlawat VK, Kaushik JS, *et al.* Assessment of parent reported quality of life in children with epilepsy from Northern India: a cross-sectional study. *J Pediatr Neurosci*, 2014, 9(1): 17-20.
- 31 陈丽君. 浅谈提高癫痫病治疗依从性护理措施. 世界最新医学信息摘要, 2016, 16(74): 207-208.
- 32 余祖琳. 健康教育路径在提高癫痫患儿服药依从性中的应用. 安徽卫生职业技术学院学报, 2016, 15(5): 70-71.
- 33 Ma C, Park SH, Shang J. Inter and intra-disciplinary collaboration and patient safety outcomes in U. S. acute care hospital units: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*, 2018, 55(8): 1-6.

外伤性颅骨缺损修补术后继发癫痫的相关危险因素分析



陈杰¹, 雷叮²

1. 四川宝石花医院(原四川石油管理局总医院) 神经外科(成都 610212)
2. 四川大学华西医院 神经外科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨外伤性颅骨缺损修补术后继发癫痫的相关危险因素。方法 收集 72 例于 2010 年 2 月—2017 年 12 月在四川宝石花医院神经外科行颅骨三维钛网修补术患者的临床资料和术后 6 个月的随访资料,对修补术后癫痫发作原因及手术操作进行回顾性分析并行统计学处理。结果 72 例颅骨修补术后 6 个月内继发癫痫 21 例(29.2%)。单因素分析显示,脑灰质有软化灶、首次术后未正规抗癫痫预防用药、术中悬吊硬膜、修补手术距外伤的时间>6 个月的患者继发癫痫的比例均明显高于未继发癫痫患者($P<0.05$)。采用多因素 Logistic 回归对结果进行校正发现,脑灰质有软化灶[OR=8.425, 95% CI (2.541, 27.934), $P<0.001$]、首次术后未正规抗癫痫预防用药[OR=0.160, 95% CI (0.050, 0.51) 8, $P=0.002$]、术中悬吊硬膜[OR=13.306, 95% CI (3.769, 46.976), $P<0.001$]、修补手术距外伤的时间>6 个月[OR=6.205, 95% CI (1.705, 22.583), $P=0.006$]是术后继发癫痫的独立危险因素。结论 外伤性颅骨缺损修补术后进行正规的抗癫痫治疗、缩短修补时间、正确围手术期处理等均可降低术后癫痫发病率。

【关键词】 颅骨修补术; 癫痫; 继发; 相关危险因素

Risk factors for secondary epilepsy after traumatic skull defect repair

CHEN Jie¹, LEI Ding²

1. Department of Neurosurgery, Sichuan Petroleum Hospital, Chengdu 610212, China

2. Department of Neurosurgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LEI Ding, Email: leidick18@tom.com

【Abstract】 Objective To explore the related risk factors of epilepsy after traumatic skull defect repair. **Methods** The clinical data of 72 cases patients underwent cranial three-dimensional titanium mesh repair in Neurosurgery Department of Sichuan Baoshihua Hospital from February 2010 to December 2017 were collected and followed up for 6 months, retrospectively analysed the causes and operation problems of secondary epilepsy after repair. **Results** 21 cases (29.2%) among the 72 cases patients underwent cranioplasty were found with secondary epilepsy. Univariate analysis showed that the rate of secondary epilepsy in patients with softening lesion of gray matter, no formal antiepileptic treatment after the first operation, suspension of dural during operation and repair time of the trauma >6 months was significantly higher than that in patients without secondary epilepsy ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression was used to correct the results, showing that softening lesion in the gray matter [OR=8.425, 95% CI (2.541, 27.934), $P<0.001$], no formal antiepileptic treatment after the first operation [OR=0.160, 95% CI (0.050, 0.518), $P=0.002$], intra-operative suspended dural [OR=13.306; 95% CI (3.769, 46.976), $P<0.001$] and repair time of trauma >6 months [OR=6.205, 95% CI (1.705, 22.583), $P=0.006$] were independent risk factors of secondary epilepsy. **Conclusion** After decompression of bone flap, regular antiepileptic therapy, shortening repair time, and proper peroperative management can reduce the incidence of postoperative epilepsy.

【Key words】 Traumatic skull defect repair; Epilepsy; Secondary; Related risk factors



进行后期修补。颅骨缺损修补术本身并无太大难度,但术后继发癫痫是最常见的并发症之一。现回顾性分析四川宝石花医院神经外科行颅骨修补术后继发癫痫的21例患者的临床资料和术后6个月随访资料,并回顾相关文献,探讨修补术后继发癫痫的危险因素,为相关疾病的临床处理提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 研究对象 收集于2010年2月—2017年12月在四川宝石花医院神经外科行颅骨修补术患者72例,其中术后继发癫痫21例(29.2%),按照2016国际抗癫痫联盟(ILAE)标准对患者术后继发癫痫进行诊断与分类^[1]。

1.1.2 纳入标准 ① 颅骨缺损原因是颅脑外伤行去骨瓣减压术;② 术后非诱发性癫痫发作>2次;③ 年龄>20岁;④ 颅骨缺损面积>5 cm×5 cm;⑤ 颅骨缺损修补术式为钛网覆盖;⑥ 随访时间>6个月。

1.1.3 排除标准 ① 外伤前既往有癫痫病史;② 其他原因造成的颅骨缺损,如脑血管病、脑肿瘤等;③ 颅骨修补术后颅内继发出血、感染等并发症;④ 颅骨缺损修补术式为自体骨嵌入。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 颅骨修补时间为去骨瓣减压术后2.5~9.0个月。术前及术中常规予以预防性抗癫痫用药。手术取原手术入路切口,数字三维成形钛板覆盖,钛钉固定。术后均采用相同的治疗措施和抗癫痫治疗方案。

1.2.2 癫痫分类 癫痫发作分类参考2016年ILAE癫痫发作分类方法^[1]。

1.2.3 研究方法 以术后是否发生癫痫作为分析结论,患者年龄、性别、脑灰质是否有软化灶、颅骨缺损面积是否>10 cm×12 cm,首次术后是否正规抗癫痫预防性用药、修补术前是否有癫痫发作,修补术中是否悬吊硬膜、是否使用电刀、脑膜是否破裂,修补手术距外伤的时间是否>6个月,手术操作时间是否>3 h等因素进行Logistic单因素及多因素回归分析。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS 17.0统计学软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用t检验,并采用Logistic回归对结果进行校正,以P值≤0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2.1.1 年龄分布 根据纳入和排除标准收集患者72例,其中男40例,女32例;年龄22~58岁,平均(33.92±0.82)岁。

2.1.2 颅骨缺损特征 颅骨缺损的原因:颅脑损伤。具体类型:额颞顶部硬膜下血肿导致去颅骨减压的38例(52.3%),原发性额颞部脑挫裂伤导致去颅骨减压的21例(29.2%),弥漫性脑肿胀导致去颅骨减压的13例(18.1%)。颅骨缺损部位:额颞顶部缺损43例(59.8%),额颞部29例(40.3%)。

2.1.3 相关危险因素比例 脑灰质有软化灶28例(38.9%),颅骨缺损面积>10 cm×12 cm 28例(38.9%),首次术后正规抗癫痫预防用药42例(58.3%)、修补术前有发作8例(11.1%),修补术中硬膜悬吊27例(37.5%)、使用电刀49例(68.1%)、脑膜有破裂29例(40.3%),修补手术距外伤时间>6个月38例(52.8%),手术时间>3 h 48例(66.7%)。

2.2 颅骨缺损修补术后继发癫痫危险因素分析

术后继发癫痫21例(29.2%),其中男13例,女8例。早期癫痫(≤2周)发作10例(47.6%),晚期(>2周)癫痫发作11例(52.4%)。6例(28.6%)为局灶性发作,15例(71.4%)全面性发作,其中1例(4.8%)出现癫痫持续状态,行气管插管、呼吸机辅助呼吸。所有患者均随访6个月,神经功能评分(GOS评分)均恢复至术前水平,无死亡病例。

单因素分析显示,术后继发癫痫的独立危险因素包括:脑灰质有软化灶($P=0.001$)、首次术后正规抗癫痫预防用药($P=0.002$)、修补术中硬膜悬吊27例($P<0.001$)、修补手术距外伤时间>6个月($P=0.004$)。而颅骨缺损面积>10 cm×12 cm、修补术前有发作、使用电刀、脑膜有破裂、手术时间>3 h等相关性无统计学意义, P 均>0.05,见表1。对上述结果 $P<0.05$ 的指标进一步行多因素Logistic回归分析,均具有统计学意义(P 均<0.05),见表2。

3 讨论

去骨瓣减压术的患者术后需要采取二期颅骨重建修补术来恢复正常的颅脑解剖和外形。但该手术存在一些并发症,包括颅内出血、颅内感染、继发癫痫等。目前,对于颅骨缺损修补术后癫痫发作的机制尚不明确,现对颅骨二期重建修补术后继发癫痫的相关危险因素探讨如下。

表 1 颅骨修补术后继发癫痫危险因素的单因素 Logistic 回归分析

Tab.1 Univariate logistic regression of risk factors of secondary epilepsy after traumatic skull defect repair

危险因素 Risk factors	回归系数 Regression coefficient	标准误 Standard error	Wald 值 Wald value	P 值 P value	OR	95%CI
脑灰质软化灶 Softening lesion in grey matter	1.989	0.580	11.753	0.001	7.308	2.344, 22.783
颅骨缺损面积>10 cm×12 cm Skull defect area>10 cm×12 cm	0.788	0.528	2.227	0.136	2.200	0.781, 6.197
术前有发作 Seizure before operation	1.017	0.762	1.783	0.182	2.765	0.621, 12.302
术中有悬吊 Intraoperative suspended dural	2.454	0.615	15.916	<0.001	11.636	3.485, 38.854
术中有电刀 Using electric knife during surgery	-0.390	0.544	0.513	0.474	0.677	0.233, 1.968
修补手术时间>6 个月 Repair time of trauma > 6 months	1.804	0.624	8.346	0.004	6.071	1.786, 20.640
术后正规抗癫痫预防用药 Postoperative antiepileptic treatment	-1.792	0.573	9.794	0.002	0.167	0.054, 0.512
术中脑膜有破裂 Intraoperative meningeal rupture	0.151	0.526	0.082	0.775	1.162	0.415, 3.259
手术时间>3 h Operative time>3 h	1.009	0.625	2.602	0.107	2.742	0.805, 9.340

表 2 颅骨修补术后继发癫痫危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab.2 Multivariate logistic regression of risk factors of secondary epilepsy after traumatic skull defect repair

危险因素 Risk factors	回归系数 Regression coefficient	标准误 Standard error	Wald 值 Wald value	矫正后 P 值 Corrected P value	OR	95%CI
脑灰质软化灶 Softening lesion in grey matter	2.131	0.612	12.144	<0.001	8.425	2.541, 27.934
术中是否悬吊 Intraoperative suspended dural	2.588	0.644	16.173	<0.001	13.306	3.769, 46.976
修补手术时间>6 个月 Repair time of trauma >6 months	1.825	0.659	7.671	0.006	6.205	1.705, 22.583
术后正规抗癫痫预防治疗 Postoperative antiepileptic treatment	-1.831	0.599	9.354	0.002	0.160	0.050, 0.518

3.1 脑灰质软化灶

本组 72 例去颅骨减压患者术前常规行颅脑核磁共振 (MRI) 检查或断层扫描 (CT) 检查, 存在脑灰质软化灶有 28 例, 其中 15 例术后继发癫痫。术前脑组织不同程度的创伤, 特别是额颞叶周围组织及颅底脑灰质的损伤, 而后变为软化灶, 导致胶质增生和血脑屏障内外的离子浓度改变, 神经元兴奋性改变, 形成致痫灶, 是癫痫发作的重要病理基础^[2-6]。术前虽经抗癫痫治疗, 但本身致痫灶的病理改变未消失, 脑组织软化灶即为常见的异常放电来源, 故而术后不能完全停止发作。脑灰质存在软化灶是术后继发癫痫的独立危险因素。

3.2 修补时机

本组患者修补时间>6 个月有 38 例, 其中 17 例

术后继发癫痫, 修补时间<6 个月的 34 例患者中继发癫痫仅 4 例。修补时机越延迟, 导致骨窗压力过低、凹陷严重, 术中皮瓣、肌瓣剥离困难, 对皮瓣下脑组织血供干扰较大, “隐形” 的损伤有时不可避免, 诱发癫痫^[7-11]。修补手术时机>6 个月也是术后继发癫痫的独立危险因素。

3.3 术后正规抗癫痫治疗

首次术后正规抗癫痫预防性用药 42 例, 其中 6 例术后继发癫痫。而未接受正规抗癫痫预防性用药 30 例中 15 例术后继发癫痫。采取去骨瓣减压手术的脑损伤多为重型损伤, 在 2012 年发布的《颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识 (试行)》中对这类损伤的患者有明确的用药指南, 术后应正规抗癫痫药物 (AEDs) 治疗至少 2 周以上^[12]。首次

术后未接受正规抗癫痫预防性用药也是术后继发癫痫的独立危险因素。这部分患者首次术后未行正规抗癫痫预防性用药的主要原因为医源性的,患者的依从性也是原因之一,但本组患者医源性占主要因素,是医师未详细的为这类患者制定 AEDs 治疗计划。所以,对于这类损伤的患者 AEDs 治疗计划应从首次外伤后即开始,神经外科医师应加强这一意识,而不能在患者出现癫痫发作之后再开始 AEDs 治疗,这也是为了减少二次修补术后继发癫痫。

3.4 颅骨缺损面积

本组患者颅骨缺损面积均 $>5\text{ cm}\times 5\text{ cm}$,缺损面积 $>10\text{ cm}\times 12\text{ cm}$ 有28例,其中11例继发癫痫,其它面积则有10例。去骨瓣面积的大小与患者病情、首次手术医师的术前判断和手术方式有直接关系,颅骨缺损面积越大对同侧脑皮层特别是中央区的干扰也就越大,修补术后与继发癫痫有一定相关性。修补术前有8例患者继发癫痫,修补术后4例仍有发作。但统计分析发现,并不是术后继发癫痫的独立危险因素^[13,14]。

3.5 不恰当的局部悬吊硬膜

本组修补术中硬膜悬吊27例,术后有16例继发癫痫。主要是减压窗凹陷严重的病例。二次修补手术骨窗周边已然黏连,一般均不用悬吊,术中悬吊的部位多在修补窗中央,主要是为防止修补窗与钛网的空腔形成硬膜外血肿,但这种不恰当的悬吊可能牵拉已黏连的局部脑灰质,从而改变脑组织局部形态,形成致痫灶^[15]。统计分析发现,术中不恰当悬吊硬膜是术后癫痫发作的独立危险因素。为了防止形成硬膜外血肿的手段不应是悬吊,而尤为重要的应该是术中各层特别是剥离肌肉层的严格止血。

3.6 修补术中使用电刀

本组有49例,13例继发癫痫。可能与手术者剥离肌肉的习惯、深浅和电刀的输出功率大小有关。修补术中脑膜有破裂29例,9例继发癫痫,可能与手术者的剥离肌瓣的方式方法有关。手术操作时间 $>3\text{ h}$ 有48例,17例继发癫痫。虽以上这些因素有所差异,也有文献报道其术后继发癫痫具有相关性^[16-19],但本研究发现其并不是术后继发癫痫的独立危险因素。

我们在回顾颅骨修补术患者的资料时还发现一个有趣的现象,有4例患者修补术前经正规抗癫痫预防性用药仍有继发癫痫发生,但在颅骨修补术后随访的6个月时未再有癫痫发作,具体原因不明,可能与恢复了正常颅脑结构和颅内压有关,有待进一步研究。

综上,脑组织损伤后软化灶的形成、术前减压窗头皮凹陷明显的患者易发生继发癫痫,需结合合理的前期处置和二次围手术期处理等多种手段来预防术后继发癫痫,降低发病率。

参考文献

- 1 Fisher RS. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. *Epilepsy Behav*, 2017, 70(Pt A): 271-273.
- 2 Dixon KJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America*, 2017, 28(2): 215-225.
- 3 Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, *et al.* Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 5: 1-12.
- 4 Algattas H, Huang JH. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(1): 309.
- 5 Irimia A, Horn JDV. Epileptogenic focus localization in treatment-resistant post-traumatic epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22(4): 627-631.
- 6 Gu B, Huang YZ, He XP, *et al.* A peptide uncoupling BDNF receptor TrkB from phospholipase C γ 1 prevents epilepsy induced by status epilepticus. *Neuron*, 2015, 88(3): 484-491.
- 7 Lee L, Ker J, Quah BL, *et al.* A retrospective analysis and review of an institution's experience with the complications of cranioplasty. *British Journal of Neurosurgery*, 2013, 27(5): 629-635.
- 8 Sarov M, Guichard JP, Chibarro S, *et al.* Sinking skin flap syndrome and paradoxical herniation after hemispherectomy for malignant hemispheric infarction. *Stroke*, 2010, 41(41): 560-562.
- 9 Romero FR, Zanini MA, Ducati LG, *et al.* Sinking skin flap syndrome with delayed dysautonomic syndrome—an atypical presentation. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2013, 4(11): 1007-1009.
- 10 钱忠心, 孙伟, 刘卫东, 等. 颅骨修补前后脑血流变化的CT灌注评价. *临床神经外科杂志*, 2012, 9(2): 107-109.
- 11 Coelho F, Oliveira AM, Paiva WS, *et al.* Comprehensive cognitive and cerebral hemodynamic evaluation after cranioplasty. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*, 2014, 10: 695-701.
- 12 中国抗癫痫协会专家组. 颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专家共识(试行). *中华神经外科杂志*, 2012, 28(7): 751-754.
- 13 周可为, 朱林, 梁文龙. 外伤性颅骨缺损修补术后癫痫的诱发因素. *右江民族医学院学报*, 2008, 30(5): 873-873.
- 14 罗新名, 焦秋云, 刘正义, 等. 颅骨缺损状态下颅内压力的变化. *前卫医药杂志*, 2001, 18(2): 103-104.
- 15 张柏林, 张震宇, 李卫, 等. 颅骨缺损成形术后并发癫痫发作的临床分析. *中国当代医药*, 2016, 23(36): 42-44.
- 16 秦绍森, 国红, 苏闻. 中风后癫痫的临床研究. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 1996, 12(1): 46-48.
- 17 杨明华. 50例中风后继发癫痫的临床分析. *脑与神经疾病杂志*, 2002, 10(1): 56-56.
- 18 李玉方, 侯红军, 孟森. 脑血管病继发癫痫的临床分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10(4): 95-96.
- 19 Santis AD, Sganzerla E, Spagnoli D, *et al.* Risk factors for late posttraumatic epilepsy. *Neurotraumatology: Progress and Perspectives*, 1992: 64-67.

拉考沙胺——部分性癫痫发作的新选择



虞培敏, 洪震

复旦大学附华山医院 神经内科(上海 200040)

【摘要】 癫痫是神经科最常见的疾病之一,目前其治疗主要依赖于药物。传统抗癫痫药物(AEDs)通常不良反应较多,多和其他药物之间存在相互作用。拉考沙胺(LCM)作为第三代新型AEDs,于2008年在美国上市,是目前唯一已知选择性作用于慢失活钠通道AEDs,现欧美已获得 ≥ 4 岁部分性癫痫患者添加及单药治疗的适应证。在中日临床试验中作为 ≥ 16 岁难治性部分性发作癫痫患者的添加治疗,16周50%有效率高达49.2%。此外,真实世界研究也证明了LCM早期添加治疗6个月癫痫无发作率可达45.5%。安全性方面,长达8年的开放标签研究显示长期用药耐受性好,不良反应多为轻中度,主要包括头晕、头痛、恶心、复视等。

【关键词】 部分性癫痫;拉考沙胺;钠离子通道阻滞剂;抗癫痫药物

癫痫是神经科常见疾病,严重危害人类身心健康,全球约6500万人饱受这种慢性疾病的折磨。目前,癫痫的治疗主要依赖于药物,而药物治疗中应首选单药起始,新诊断患者约70%通过单药治疗能够控制发作,有33.3%的患者治疗效果差,演变为难治性癫痫^[1]。传统抗癫痫药物(AEDs)历经多年考验,比如,作为钠离子通道阻滞剂(Sodium channel blockers, SCB)的代表药物——卡马西平已成为治疗部分性发作的金标准,但其不良反应较大,常见有皮疹、低钠血症、白细胞减少,以及共济失调等症状,需定期监测血药浓度,且与其他AEDs(苯巴比妥等)以及其他临床常用药物(华法林等)存在药物相互作用,应用上受到一定限制。因此,迫切需要更多的新型AEDs,以为临床提供更多、更好的选择。

1 药理作用和药代动力学

已知癫痫的细胞作用机制主要涉及两个过程:一是细胞膜兴奋性的改变,即受体离子通道的变化-阳离子通透性增加造成持续性去极化;二是突触功能的改变,即兴奋性递质释放相对增多和抑制性递质释放相对减少。AEDs的作用机制也是对抗这两个过程的生理紊乱。

拉考沙胺(LCM),属于第三代AEDs,是一种功能性氨基酸,是目前临床实践中唯一已知的通过选择性抑制慢钠离子通道的AEDs。电压门控钠离

子通道(Voltage-gated sodium channel, VGSC)对维持正常脑电活动具有重要作用,包括静止闭合、开放及失活状态。在正常的膜电位下,通道处于闭合的静息状态。膜去极化将通道激活至开放状态,允许钠离子快速流入;在维持一段时间去极化后,通道失活,钠离子流入量下降,通道关闭且处于不应期,除非复极化以使它们恢复到关闭状态后,才可再次开放。而失活状态分为快失活(数毫秒内发生,其在终止动作电位、调节不应期中有重要作用,是正常生理状态下主要的失活方式)以及慢失活(耗时数秒钟至数分钟,可提高动作电位阈值,在持续较长时间的电刺激下容易发生),两类失活通道对于调节膜的兴奋性具有重要影响。传统AEDs主要作用于快失活状态的VGSC并延长其失活时间以终止异常放电,而LCM主要通过选择性作用于慢失活钠通道,促进VGSC慢失活,增加处于慢失活状态下VGSC的比例,可降低神经元细胞膜兴奋性,有助于终止癫痫放电过程中的长程高频放电,而对短时高频放电和正常脑功能影响较小^[2,3]。另有体外实验证明,LCM可能还有其他作用机制,如减少持续开放钠通道电流等^[3]。

基于LCM上述特点,2008年欧盟和美国食品药品监督管理局(FDA)先后正式批准其作为添加药物用于16岁及以上患者的部分性癫痫发作(有或无继发性全面发作)的治疗。2014年,LCM被美国FDA批准可用于部分性癫痫发作的单药治疗。2017年,欧盟和美国FDA将LCM单药及添加治疗的适用人群扩大至儿童(≥ 4 岁)^[4]。

LCM通常通过口服或静脉给药,口服可完全



吸收,生物利用度高达 100%,且不受食物影响,无首关效应,服药后 0.5~4 h 达到最大血药浓度^[5,6]。药代动力学参数的变异系数小,几乎均<20%。LCM 从血浆中消除的终末半衰期在年轻受试者中约为 13 h,而在老年受试者中约为 14~16 h,这种差异不会影响剂量方案。LCM 不诱导或抑制细胞色素 P450 酶或其他已知的药物转运系统,血浆蛋白结合率<15%,并且由于其具有多种消除途径,故与大多数常规处方药物(包括卡马西平、丙戊酸、地高辛、二甲双胍、奥美拉唑或包含炔雌醇和左旋-18-甲基炔诺孕酮的口服避孕药等)没有临床相关的相互作用。LCM 每日两次,初始剂量为 50 mg,3 d 后达稳态血药浓度。循环中的 LCM 30% 经过肝脏 CYP2C19 生物转化形成无活性代谢产物,40% 保持原型,剩余为极性片段,均从肾脏排出。轻至中度肾功能损害(C_{Cr}>30 mL/min)的患者不用调整剂量;严重肾功能损害、晚期肾病(C_{Cr}≤30 mL/min)美国指南的最大推荐剂量为 300 mg/d,欧洲为 250 mg/d。轻中度肝功能损害时,需谨慎用药,美国指南认为最大推荐剂量需≤300 mg/d,欧洲指南认为不需调整用量;严重肝功能损害患者不推荐使用^[7]。LCM 的儿童及成人用药见表 1、2。

2 临床应用

自 2009 年以来,推荐证据 I 级的三项关于 LCM 的 II b/III 期随机对照试验(SP667, SP754, SP755)均对 LCM 治疗成人(16~70 岁)局灶性癫痫发作的效果进行了观察和分析^[8-11]。此三项多中

心随机对照(RCT)试验评估了 LCM 200~600 mg/d 在成人难治性癫痫患者中的疗效及安全性,以评价 LCM 作为添加治疗药物,用于已经使用 1~3 种 AEDs,仍然控制不良的成人部分性癫痫患者(有或无继发性全面发作)的疗效和安全性,共纳入 1 308 例在双盲试验期间至少接受一种试验药物治疗的患者通过评估在 8 周基线阶段、4~6 周滴定阶段、12 周维持期(18~21 周的总治疗期)、2~3 周逐渐减量或转变为开放性给予 LCM 期间评估从基线期到维持期每 28 d 癫痫发作频率的变化,以及从基线期到维持期间癫痫发作频率降低≥50% 的患者比例(50% 应答率)。

Ben-Menachem 等^[8]研究发现癫痫发作频率减少≥50% 在安慰剂、200 mg/d、400 mg/d、600 mg/d 四组中分别为 21.9%、32.7%、41.1% 和 38.1%,组间比较有统计学差异($P<0.05$)。Halasz 等^[9]研究得出了相似的结论,癫痫发作频率减少≥50% 的患者在安慰剂、200 mg/d、400 mg/d 三组中分别为 25.8%、35.0% 和 40.5% ($P=0.01$)。继之,SP755 研究采用了安慰剂、400 mg/d 和 600 mg/d 的剂量等级,结果显示发作频率减少≥50% 的患者在三组中分别为 18.3%、38.3% 和 41.2% ($P<0.05$)^[10]。三项研究结论均证实 LCM 治疗难治性癫痫具有明确的疗效。意向性治疗(Intention to treatment, ITT)人群治疗效果的相关影响因素的分析表明,与安慰剂相比,LCM 400 mg/d 和 600 mg/d 添加用药剂量对于 50% 的应答率显著增加,差异具有统计学意义(图 1)。

一项在中国和日本部分性癫痫发作的成年患

表 1 FDA 批准拉考沙胺用于儿童(年龄≥4 岁)及成人(体重<50 kg)单药或添加用药剂量

体重	起始推荐剂量	滴定剂量	1 周后初始治疗剂量	最大推荐剂量	负荷剂量
11 kg≤体重<30 kg	2 mg/(kg·d)	2 mg/(kg·d)	4 mg/(kg·d)	12 mg/(kg·d)	无
30 kg≤体重<50 kg	2 mg/(kg·d)	2 mg/(kg·d)	4 mg/(kg·d)	8 mg/(kg·d)	无

注:① 推荐分两次服用,剂量需根据体重滴定。起始治疗可予糖浆,逐渐转换为片剂;② 2 mg/(kg·d)的起始剂量可在 1 周后加量至 4 mg/(kg·d);③ 剂量由治疗反应和耐受性决定,维持剂量每周可加至 2 mg/(kg·d);④ 剂量需逐渐增加,直到得到最佳治疗反应

表 2 FDA 及 EMA 批准拉考沙胺用于成人及青少年(体重≥50 kg)的用药剂量

剂量	起始推荐剂量	滴定剂量	1 周后初始治疗剂量	最大推荐剂量	负荷剂量
单药	100~200 mg/d(欧洲) 200 mg/d(美国)	每周增加 100 mg/d	200 mg/d	600 mg/d(欧洲) 400 mg/d(美国)	200 mg
添加用药	100 mg/d	每周增加 100 mg/d	200 mg/d	400 mg/d	200 mg

注:① 需分两次给药,添加治疗推荐起始剂量为 50 mg,每日两次,100 mg/d,1 周后增加至 100 mg,每日两次,200 mg/d;② 维持剂量可每周增加 100 mg,分两次给药,取决于治疗反应和耐受性,单药最大推荐剂量为 600 mg/d(欧洲)、400 mg/d(美国),作为添加治疗时最大推荐剂量为 400 mg/d;③ 当患者添加治疗剂量>200 mg,每日两次,400 mg/d、需要添加其他 AEDs 治疗时,LCM 需考虑调整剂量;④ 当医生评估癫痫发作控制的需求与潜在的不良反应后,单药/添加治疗时也可给予 200 mg 负荷剂量,12 h 后开始 100 mg,每日两次,维持剂量;⑤ 负荷剂量仅在当医生想尽快达到 LCM 稳态浓度以及治疗效果得到充分保证时,如在癫痫持续状态等急性发作时,但对该药对癫痫持续状态的效果暂未经随机双盲试验验证

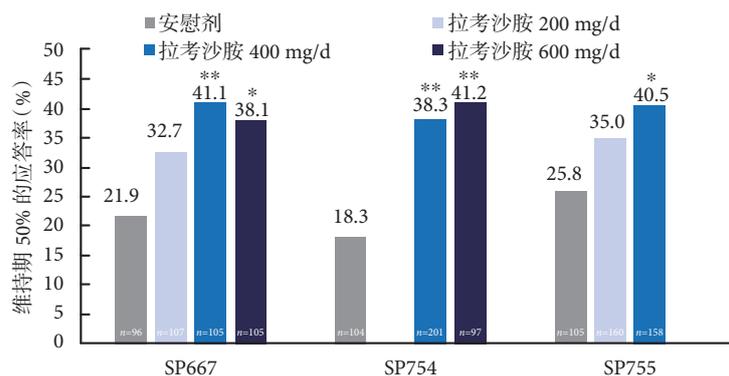


图1 三项关键试验中不同剂量拉考沙胺组及安慰剂组的50%应答率^[7-10]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 安慰剂组; ITT 至少拉考一种剂量试验药物, ≥ 1 次基线后疗效评估的所有患者

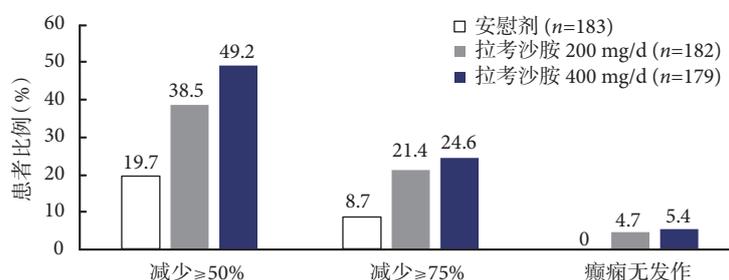


图2 对照组、200 mg/d、400 mg/d 拉考沙胺组在中国及日本患者中癫痫发作的应答率的比较^[12]

者(16~70岁)群体中开展的为期24周的LCM作为添加治疗的疗效和安全性的随机双盲安慰剂对照研究发现,癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者在安慰剂、200 mg/d、400 mg/d三组中分别为19.7%、38.5%和49.2% ($P < 0.05$) (图2),认为LCM添加治疗在减少中国和日本部分性癫痫患者发作频率方面是有效的,其药物安全性和耐受性与上述三项全球重要研究一致^[12]。

近年来,多个上市后的前瞻性和回顾性研究发现,LCM在添加治疗(无论合用的AEDs是否为SCB)难治性部分性发作的癫痫患者中有显著疗效^[4]。18%~69%患者发作频率减少超过50%,无癫痫发作患者占3%~33%^[4]。德国一项针对临床实践的VITObA真实世界研究对494例成人和青少年(≥ 16 岁)部分性癫痫患者进行了为期6个月的随访,研究发现在治疗6个月后,45.5%的患者癫痫无发作,72.5%和63.8%的患者癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 和 $\geq 75\%$ ^[13]。年龄 ≥ 65 岁($n=90$)的患者比年龄 < 65 岁($n=404$)的患者癫痫控制度及相应度更高,其 $\geq 50\%$ 有效率和 $\geq 75\%$ 有效率的比值比分别为1.79(0.99~3.38)和2.27(1.30~4.10)。LCM(≤ 400 mg/d)联合其他一种AEDs可改善症状,证明其在临床实践过程中具有良好的疗效。此外,在临床试验的扩展研究中,添加口服LCM的抗癫痫疗效在治疗期

间可持续长达8年,且患者耐受良好^[4,14]。

此外,一项2014年的Meta分析评估了7种新型AEDs,发现包括LCM在内的3种(另两种为吡仑帕奈和托吡酯)AEDs在预防难治性部分性癫痫继发全面性强直-阵挛性发作方面较安慰剂有效^[15]。2018年的一项Meta分析显示50%的Lennox-Gastaut综合征患者在服用LCM后癫痫发作减少50%甚至更多,提示其可能对Lennox-Gastaut综合征亦有一定的疗效^[16]。一项关于慢波睡眠期持续性棘慢复合波(Continuous spike and waves during slow sleep, CSWS)综合征的小样本($n=8$)研究结果提示,平均随访时间6个月,37%的患者无癫痫发作,而75%的患者发作减少50%以上^[17]。

LCM可以和经典SCB联合使用,患者有较好的耐受性。几项真实世界研究发现,当LCM作为第一添加药物时,联合SCB组和非SCB组患者癫痫无发作率并没有统计学差异^[13,18]。LACO-EXP的数据表明,当LCM作为第一种或第二种药物添加使用时,癫痫无发作率分别为57.8%和27.8%,有效率分别为80.0%和70.4%,可见越早添加LCM,疗效越好^[19]。

最新一项关于LCM单药和卡马西平控释片在新诊断癫痫患者中的疗效、安全性以及耐受性的III期随机双盲对照非劣效性试验结果提示,LCM

的疗效不劣于卡马西平控释片[74% (327/408)服用 LCM vs. 70% (308/397)服用卡马西平控释片, 治疗 6 个月内癫痫无发作]。因此, 对于新诊断的成人癫痫患者而言, 其可作为一线单药治疗选择^[20]。4 岁以上儿童部分性癫痫发作的临床表现与成人和青少年相似。多项研究证实, LCM 同样是儿童患者 (≥ 4 岁) 有效且安全的药物治疗选择^[4, 14]。最新发表的一篇系统综述结果提示, 现有证据表明 LCM 在患儿中疗效和安全性与成人类似^[16]。另一项关于 LCM 和丙戊酸钠治疗劳拉西洋抵抗性癫痫持续状态的初步研究结果表明, 两者具有相似的疗效和安全性。LCM 尚未获批用于治疗全面性发作的癫痫患者, 但 Harden 等^[21]研究提出其可作为治疗全面性发作的一种备选药物, 特别是对失张力发作有效。不同于其他 SCB, II 期临床试验中未观察到 LCM 加重肌阵挛和失神发作的证据, 且在原发性全面性强直阵挛发作患者中有良好的耐受性^[22]。此外, 作为一种全新的钠离子通道调节药物, LCM 对于疼痛 (尤其是糖尿病性神经痛) 具有较好的作用^[23, 24]。

3 药物安全性

成人和儿童患者服用 LCM 均有较好的耐受性。有关 LCM 的临床研究或上市后经验报告中比较常见 (出现率 $\geq 10\%$) 的不良反应为复视、头晕、头痛、恶心和共济失调; 但这些不良反应的发生率及严重程度通常会随着时间的推移而降低^[2]。LCM 对体重的影响很小, 皮疹出现率与安慰剂组相当^[25]。在 LCM 长期添加治疗, 转换为单药治疗以及单药治疗研究中均未发现其对血液学指标的干扰, 但卡马西平控制剂单药治疗时可见肝酶、血脂和甲状腺激素水平的异常^[4]。LCM 治疗诱发的精神/情绪异常 (包括精神障碍、抑郁、自杀想法或行为等) 也比较少见^[4], 且有研究表明 LCM 可能减少消极情绪状态^[26]。其对认知功能和生活质量亦无显著影响^[27]。

有个案报道 LCM 可能相关的心脏事件, 如窦房结功能不全、心房纤颤/扑动、房室传导阻滞和心室率加快等异常^[4]。SP667, SP754, SP755 三项试验^[8-10]虽然观察到剂量相关 PR 间期延长, 但无确切的临床意义。尽管现有的研究没有证实 LCM 对心血管系统有明确的不良影响, 但用药时仍需慎重, 特别是在有心脏疾病患者, 应向患者交代相关风险。基于安全考虑, 对于二度或三度房室传导阻滞患者, 应避免使用 LCM。对于 LCM 活性成分或任何辅料过敏的患者, 也是该药的禁忌人群。

4 展望

国内外研究表明, LCM 治疗部分性癫痫患者具有明确的疗效, 且耐受性良好。未来需要更多研究进一步探索 LCM 与其他 AEDs 的协同作用, 逐步扩大使用适应证 (各种癫痫综合征, 常见的包括伴中央颞区棘波儿童良性癫痫、Lennox-Gastaut 综合征、青少年肌阵挛性癫痫等中的疗效), 不断增加目标人群 (妊娠和哺乳期患者是否安全有效)。此外, 动物实验发现, LCM 对缺血缺氧新生大鼠有一定的神经保护功效^[28], 也有体外人类胶质瘤细胞试验证实, LCM 可能具有潜在的抗肿瘤作用^[29]。LCM 在癫痫领域, 或有更为广阔的应用前景。

参考文献

- 1 Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, *et al.* Epilepsy: new advances. *Lancet*, 2015, 385(9971): 884-898.
- 2 Mantegazza M, Curia G, Biagini G, *et al.* Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 413-424.
- 3 Masino SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, *et al.* editor, *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- 4 Hoy SM. Lacosamide: a review in focal-onset seizures in patients with epilepsy. *CNS Drugs*, 2018, 32(5): 473-484.
- 5 Beydoun A, D'souza J, Hebert D, *et al.* Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(1): 33-42.
- 6 Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(9): 901-914.
- 7 Doty P, Hebert D, Mathy FX, *et al.* Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann NY Acad Sci*, 2013, 1291: 56-68.
- 8 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, *et al.* Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308-1317.
- 9 Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, *et al.* Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 443-453.
- 10 Chung S, Sperling MR, Biton V, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 958-967.
- 11 Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, *et al.* Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs*, 2010, 24(12): 1041-1054.
- 12 Hong Z, Inoue Y, Liao W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 267-275.
- 13 Runge U, Arnold S, Brandt C, *et al.* A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to

- monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: The VITObA study. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1921-1930.
- 14 Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubrys G, *et al.* Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 164-170.
 - 15 Hemery C, Ryvlin P, Rheims S. Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, 2014, 55(11): 1789-1799.
 - 16 Ortiz De La Rosa JS, Ladino LD, Rodriguez PJ, *et al.* Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: a systematic review. *Seizure*, 2018, 56: 34-40.
 - 17 Grosso S, Parisi P, Giordano L, *et al.* Lacosamide efficacy in epileptic syndromes with continuous spike and waves during slow sleep (CSWS). *Epilepsy Res*, 2014, 108(9): 1604-1608.
 - 18 Villanueva V, Garces M, Lopez-Gomariz E, *et al.* Early add-on lacosamide in a real-life setting: results of the REALLY study. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(2): 121-131.
 - 19 Villanueva V, Lopez FJ, Serratosa JM, *et al.* Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 349-356.
 - 20 Baulac M, Rosenow F, Toledo M, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 43-54.
 - 21 Harden CL, Cohn A, Lowe M, *et al.* Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2012, 98(2-3): 260-263.
 - 22 Wechsler RT, Yates SL, Messenheimer J, *et al.* Lacosamide for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures: An open-label pilot study with 59-week extension. *Epilepsy Res*, 2017, 130: 13-20.
 - 23 Alcantara-Montero A, Sanchez-Carnerero CI. [Lacosamide and neuropathic pain, a review]. *Rev Neurol*, 2016, 62(5): 223-229.
 - 24 Biton V. Lacosamide for the treatment of diabetic neuropathic pain. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(11): 1649-1660.
 - 25 Biton V, Gil-Nagel A, Isojarvi J, *et al.* Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 119-127.
 - 26 Nakhutina L, Kunnakkat SD, Coleman M, *et al.* Effects of adjunctive lacosamide on mood and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 90-94.
 - 27 Lancman ME, Fertig EJ, Trobliger RW, *et al.* The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 61: 27-33.
 - 28 Kim GH, Byeon JH, Eun BL. Neuroprotective effect of lacosamide on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *J Clin Neurol*, 2017, 13(2): 138-143.
 - 29 Rizzo A, Donzelli S, Girgenti V, *et al.* In vitro antineoplastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 76.

• 综述 •

MRI、¹⁸F-FDG PET 以及 PET/MRI 在难治性
癫痫术前精准定位中的价值郭坤¹, 卢洁^{1,2,3}

1. 首都医科大学宣武医院 核医学科 (北京 100053)
2. 首都医科大学宣武医院 放射科 (北京 100053)
3. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室 (北京 100053)

【摘要】 癫痫是多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑部神经元过度放电所导致的突然、反复和短暂的中枢神经系统失常为特征,并伴有相应的认知、神经生物学以及心理学方面的障碍。对于药物难治性局灶性癫痫患者而言,手术治疗是控制发作最有效的方法。一体化正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)/核磁共振成像(MRI)在进行MRI的同时实现PET显像的所有功能,达到真正意义的同步扫描,结构影像和功能影像的有机结合成为可能。神经影像学的发展尤其是一体化PET/MR的问世增加了精准定位拟切除病灶的可能性。本文主要对目前最先进的分子影像学检查技术一体化PET/MRI在难治性癫痫术前精准定位中的价值作一综述,以期对相关疾病的临床诊疗提供建议。

【关键词】 难治性癫痫; 正电子发射计算机断层显像; 核磁共振; 一体化

癫痫(Epilepsy)是多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑部神经元过度放电所导致的突然、反复和短暂的中枢神经系统失常为特征,并伴有相应的认知、神经生物学以及心理学方面的障碍。在我国约有900万癫痫患者,患病率约为0.9~4.8%^[1]。大部分患者通过药物治疗能控制发作,但仍有25~30%的患者对药物治疗效果不佳,称为难治性癫痫^[2]。而对于药物难治性局灶性癫痫患者而言,手术治疗是控制发作最有效的方法,且术后患者的认知能力、行为学能力和生命质量可显著改善,尤其在儿童患者中更是如此。但外科手术治疗的疗效取决于患者的癫痫类型,潜在的病理学机制,以及多种临床体检、神经电生理学检查手段和神经影像学对脑部致痫灶的精准定位。本文主要综述目前最先进的分子影像学检查技术——一体化正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)/核磁共振成像(MRI)在难治性癫痫术前精准定位中的价值。

1 核磁共振成像在难治性癫痫术前定位中的价值

MRI可多序列、多方位成像,提供远优于断层

扫描(Computer tomography, CT)的软组织分辨率及更多的诊断信息,能够发现海马硬化、皮质发育不良及继发的皮质损害等多种CT扫描不能发现的细微结构改变,在癫痫病因诊断、术前定位与术后评估中发挥着重要作用,是难治性癫痫患者术前定位评估中重要的影像学检查项目。有学者提出如果MRI发现明确的孤立脑内病灶,就要高度怀疑该病灶与癫痫的发作存在关联,而且在这种情况下,仅仅依据解剖结构影像定位致痫灶的可靠性可达70%以上^[3]。随着MRI扫描技术探索的逐渐深入,高分辨MRI成像方法可以明确大脑结构改变引起的癫痫,主要包括海马硬化、部分皮质发育不全、神经节神经胶质瘤、肉芽肿、海绵状血管瘤以及各类炎症等。

近年来,随着MRI技术的飞速发展,为弥补单纯解剖结构影像在癫痫术前定位中的不足,MRI的高级功能序列逐渐用于癫痫术前的精准定位。弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)的原理是水分子在神经的扩散运动主要沿着神经纤维走向行进,通过采集多个弥散方向的信息,形成水分子在组织三维空间中的弥散特性成像。由于白质扩散的不等向性比灰质或是脑室更为明显,因此DTI可以直接反映白质纤维束的完整性,能较传统的MRI更敏感地发现白质异常。DTI图像经过后处理可以产生纤维示踪图(fiber tractography)。该方法是目前唯一能在活体、无创的提供大脑白质纤

DOI: 10.7507/2096-0247.20190060

基金项目:北京市医院管理局“登峰”计划专项经费资助(DFL20180802)

通信作者:卢洁, Email: imaginglu@hotmail.com



维结构位置和走行特征的影像学技术,可以弥补PET图像确实空间结构信息的不足,直观地显示癫痫病灶与其周围的大脑白质纤维之间的关系,从而可以更好的指导手术,以求能够在最大限度地切除病灶的同时保留正常脑组织。一项最新研究结果显示,FDG-PET、MRI、DTI三者融合显像对难治性癫痫术前精准定位的敏感性高于任何一种单独扫描,阳性预测值100%,准确率高达95%。DTI最常测量的两个参数——平均扩散系数(Mean diffusivity, MD)和部分各项异性(Fractional anisotropy, FA),描述各体素水分子扩散的量和方向性。已经有文献将DTI用于包括癫痫在内的各种神经网络研究^[4-7]。基于体素分析的图像后处理结果已经证实,常规MRI阴性的颞叶癫痫患者存在白质微结构的改变,表现为胼胝体、双侧纵侧束、左侧皮质脊髓束FA值明显降低,MD值增加^[8]。

磁共振波谱成像(MR spectroscopy, MRS)可以无创的检测脑代谢标志物,提供一些反应神经代谢的特征性指标,开辟了从代谢的角度研究癫痫的途径。¹H-MRS在检测癫痫患者代谢物改变发挥着重要作用。但对于MRI阴性的癫痫患者术前评估中,MRS的临床应用远远落后于PET、单光子发射计算机断层显像(Single photon emission computed tomography, SPECT)显像。N-乙酰天冬氨酸(NAA)仅合成于神经元细胞线粒体中,而神经胶质细胞中肌酸含量相对较高。NAA峰的下降意味着神经元细胞缺失或者发育不全,而肌酸峰的升高则提示胶质增生。因此,大量研究将NAA/Cr值作为评估神经-胶质单元功能的指标,但结果显示该参数反映的是功能不良的神经-胶质单元而不是神经元细胞的缺失,在判断脑组织萎缩方面具有一定价值^[9,10]。MRI阴性的颞叶癫痫患者,NAA/Cr、NAA/Cr+Cho降低有助于定位,是定量诊断癫痫较为敏感的指标。有文献报道MRS显像中NAA峰与癫痫发作频率呈负相关,即随着癫痫发作频率的增加,NAA峰值呈逐渐下降趋势,且在常规MRI、视频脑电图(VEEG)尚未发现异常时,MRS可表现为异常改变。其他代谢物如 γ -氨基丁酸、谷氨酸等,作为脑内神经递质传递的激活剂或抑制剂,在致痫灶的定位或者癫痫患者对药物治疗的反应方面或许有重要价值,需要进一步研究。

功能磁共振成像(fMRI)是利用磁共振成像原理来测量神经元活动所引发的血流动力学改变,可以无创地显示神经功能变化,在癫痫患者术前综合评估中具有潜在价值。一般情况下神经活动决

定认知,血氧水平依赖(Blood-oxygenation-level dependent, BOLD)-fMRI是目前应用最广泛的功能成像,可以通过间接测量推测神经活动。虽然EEG依旧是目前临床上定位癫痫的“金标准”,但由于脑电较差的空间精准度,几乎不可能提供致痫灶的精准位置,因此,空间分辨率较高的fMRI和时间分辨率很高的EEG同时测量,利用EEG信号为fMRI提供时间信息,通过fMRI对痫样活动引起的BOLD的信号变化进行精准定位,从而实现临床致痫灶的解剖和功能定位。此外基于静息态fMRI可以评估脑内功能连接和脑网络结构的变化,显示患者脑功能网络重组的情况,现有研究发现癫痫患者可以引起多个功能网络包括默认状态网络、背侧注意网络等内部及彼此之间连接受损,而且大脑左、右侧的致痫灶脑功能重塑模式不同^[11]。任务态fMRI可以通过语言或运动刺激准确定位相应的脑区,从而在癫痫患者术前判断脑功能区的受损情况,同时还可以为外科手术绘制脑功能区图谱,避免手术过程中损伤脑区,减少手术并发症。受限于空间分辨率,PET只能定位区域性代谢异常,无法做到对病灶位置的准确定位。fMRI可提供优于PET图像的空间分辨率的同时,还多了一个时间维度可以测量神经活动过程。fMRI所使用的EPI技术每秒可获得40多幅单层图像,一般5s就能得到覆盖全脑的三维数据集。研究表明,癫痫患者发作间期或者发作期神经组织会发生异常放电,而这种异常的电生理活动过程中会伴随相应的血液动力学和代谢变化^[12]。fMRI可用于分析癫痫患者发作间期或者发作期异常放电对应的血流代谢变化能够比较准确地定位癫痫起源位置和范围。

2 18-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像在难治性癫痫术前定位中的价值

18-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-FDG-PET)能够从另一方面反映脑部信息的变化,通常情况下,发作期致痫灶区由于神经元细胞异常放电,能量消耗增加,局部脑皮质葡萄糖代谢增高,而发作间期因皮质萎缩、神经元细胞减少及突触活性减低等各种原因,脑皮质葡萄糖代谢减低。临床上一般得到的都为发作间期的PET图像,通过寻找葡萄糖代谢降低区定位致痫灶。有研究发现,FDG-PET在致痫灶的定位中较MRI敏感,对于MRI阴性的原因不明的癫痫患者中,PET阳性诊断率约为50~70%^[13]。且对于常规MRI扫描未见异常的皮质癫痫患者,将FDG-PET图像与MRI

图像进行融合有助于发现隐匿性局灶性发育不良病例,一方面减低了需要颅内电极植入检查的患者比例,另一方面纠正了病因诊断,增加患者及外科医师手术治疗的决心,显著影响手术决策过程。虽然 FDG-PET 显像在病灶代谢方面显示出巨大的优势,但却不能显示精确的解剖结构。

近年来,¹⁸F-FDG-PET 在功能性脑疾病包括癫痫、阿尔兹海默症诊断及治疗评价方面的应用呈逐步上升趋势。人类脑组织葡萄糖代谢的个体化差异已经广为接受,因此了解正常人群各年龄段、各脑区葡萄糖代谢可信区间,建立标准脑葡萄糖代谢数据库,为功能性脑疾病的定量诊断提供客观的参考值和诊断标准尤为重要。本单位依托 MIMneuro 软件建立了国内首个可以用于自动定量分析各脑区葡萄糖代谢的数据库^[14],并进行了传统的视觉分析与软件自动定量分析在识别 FDG-PET 低代谢灶的效能比较,以术后病理为评判标准,两者的诊断准确率分别为 75.7%、94.6%,而且量化分析结果有助于提高诊断者的信心,更有利于难治性癫痫患者术前精准定位。

新型 PET 示踪剂的研发有助于更加精准的癫痫术前定位,11 碳-氟咪嗪-PET (¹¹C-FMZ-PET) 可测量局部脑区中枢型苯二氮卓受体 (cBZR) 密度,研究发现其所显示的密度减低区较¹⁸F-FDG-PET 显像发现的代谢减低区更局限^[15]。颞叶海马硬化术后脑室周围¹¹C-FMZ 结合增多,往往提示患者复发可能性大、预后不良^[16]。此外,癫痫的 PET 受体显像剂还包括 5-羟色胺类显像剂(如¹⁸F-MPPF、¹¹C-AMT) 阿片受体显像剂(如¹¹C-CFN) 多巴胺系统显像剂(如¹⁸F-fallypride) 以及乙酰胆碱受体显像剂[如¹⁸F-FA-85383 (2FA)],新型显像有利于癫痫发病机制的深入研究。

3 一体化正电子发射计算机断层显像/核磁共振成像在难治性癫痫术前定位中的价值

克服单一成像技术的内在缺陷与不足,对复杂疾病进行多模态综合研究,是目前疾病研究的趋势。一体化 PET/MRI 的问世,使得分子影像、功能影像和结构影像的有机结合成为可能,其多模态显像技术在神经系统疾病及脑功能研究中具有无可比拟的优势。PET/MRI 能够一站式完成多种脑成像,同机同时采集技术从根本上避免了不同模式成像时患者体位的差异,避免了多模态影像的软件融合由于不同时间、不同地点在不同影像设备上完成的不同模式成像之间复杂的精准配准过程和可能

出现的偏差;此外,PET 和 MRI 的同步扫描,可以实现利用 MRI 信息的 PET 不同呼吸和心跳周期下的衰减校正,从而消除 PET 图像运动伪影和部分容积伪影对图像质量的影响。其次,一体化 PET/MRI 的 PET 性能远高于传统 PET 的灵敏度、分辨率,同时高分辨的 MRI 结构显像可以为 PET 图像提供精准的解剖定位。MRI 图像具备高软组织对比和多参数的特点,PET 图像可以提供分子层级的病理信息,二者在疾病诊断上可以互为补充。值得注意的是,PET/MRI 多模态显像的意义不仅仅在于解剖结构和功能影像的完美配准,更重要的在于多种功能参数之间简便、有效的结合,提供多方面的功能和结构信息,互相印证、弥补不足,实现“1+1>2”的显像目的。一体化 PET/MRI 同步获取 PET 和 MRI 信息,自动进行图像精准配准,可以在同一时间获取生理结构、组织灌注、糖代谢、蛋白代谢与基因表达等信息,对癫痫患者术前的无创精准定位具有独特优势。有文献报道使用 PET/MR 进行术前评估使得高达 87% 的癫痫患者术后不再复发^[17]。一组研究数据显示,使用 PET/MRI 进行难治性癫痫术前评估,术后随访 80% 患者达到了 Engel 分级 I ~ II 级;而与之相比,未进行 PET/MRI 术前评估的患者术后随访能达到 Engel 分级 I ~ II 级的只有 69 ~ 76%^[18]。因此,PET/MRI 在癫痫术前评估中意义重大,既保证最大范围切除病灶,又最大限度的避免术后不良反应的发生。

目前,一体化 PET/MRI 在癫痫研究中的报道较少,且都为小样本研究。Garibotto 等^[19]对 6 例癫痫患者进行一体化 PET/MRI 研究,结果显示 PET/MRI 可以提高致痫灶诊断的准确性,而且相比 PET/CT 检查降低了辐射剂量,更适用于儿童患者。另外一项研究^[20]对 29 例难治性癫痫患者分别采用 MRI 和一体化 PET/MRI 进行术前致痫灶定位,结果显示 PET/MRI 发现致痫灶的准确性、灵敏度高于单独使用 MRI。我们在临床工作中也发现,对于常规 MRI 检查阴性难治性癫痫患者行 PET/MRI 检查,后者可以更敏感地发现病变,帮助确定致痫灶。

癫痫发病机制复杂,越来越多的研究表明^[4,21]海马虽然是颞叶癫痫活动产生的核心区域,但是诸多的皮层及皮层下结构都共同参与其发生、发展,构成癫痫神经网络结构,一体化 PET/MRI 为癫痫发病机制的探讨提供了契机。Ding 等^[18]利用 PET/MRI 对癫痫患者和正常人群脑代谢进行比较,发现癫痫患者在 PET 上有独特的代谢模式,左、右中央后回代谢高,而右侧颞极代谢低。相信随着

PET/MRI 的广泛使用, 可以为癫痫的发病机制提供更多的信息。

4 结语

一体化 PET/MRI 在进行 MRI 的同时实现 PET 显像的所有功能, 达到真正意义上的同步扫描, 使结构影像和功能影像的有机结合成为可能, 由于 MRI 的软组织分辨率远高于 CT, 因此其在中枢神经系统的优势是无可比拟的。手术是难治性局灶性癫痫患者达到长期无发作目标最有效的治疗手段, 神经影像学的发展, 尤其是一体化 PET/MR 的问世, 增加了精准定位拟切除病灶的可能性, 但目前临床上尚缺乏大样本资料的论证, 此外, 对于癫痫发病机制的探讨、癫痫神经网络结构的研究都有待我们结合新型的分子影像学设备去完成。

参考文献

- Lee KK, Salamon N. [18F] Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(10): 1811-1816.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- Lee BI, Heo K. Epilepsy: new genes, new technologies, new insights. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 7-9.
- Focke NK, Yogara jah M, Bonelli SB. Voxel-based diffusion tensor imaging in patient with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 2008, 40(2): 728-737.
- Kim SH, Lim SC, Yang DW, *et al*. Thalamo-cortical network underlying deep brain stimulation of centromedian thalamic nuclei in intractable epilepsy: a multimodal imaging analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2607-2619.
- Huang Q, Lv X, He Y, *et al*. Structural differences in interictal migraine attack after epilepsy: a diffusion tensor imaging analysis. *Epilepsy Behav*, 2017, 77: 8-12.
- Hsin YL, Harnod T, Chang CS, *et al*. Increase in gray matter volume and white matter fractional anisotropy in the motor pathways of patients with secondarily generalized neocortical seizures. *Epilepsy Res*, 2017, 137: 61-68.
- Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG, *et al*. MRI-negative temporal lobe epilepsy--What do we know? *Epilepsia*, 2017, 58(5): 727-742.
- Kuzniecky R, Palmer C, Hugg J, *et al*. Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss? *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 2048-2053.
- Petroff OAC, Errante LD, Rothman DL, *et al*. Neuronal and gial metabolite content of the epileptogenic human hippocampus. *Ann Neurol*, 2002, 52(5): 635-642.
- Luo C, Li Q, Lai Y, *et al*. Altered functional connectivity in default node network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping*, 2011, 32(2): 438-449.
- Carmichael DW, Hamandi K, Laufs H, *et al*. An investigation of the relationship between BOLD and perfusion signal changes during epileptic generalised spike wave activity. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26(7): 870-873.
- Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, *et al*. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*, 2010, 75(24): 2168-2175.
- 郭坤, 李云波, 黄勇, 等. 18F-FDG PET标准脑葡萄糖代谢数据库的建立. *临床神经外科杂志*, 2017, 12(4): 263-266.
- Vivash L, Gregoire MC, Lau EW, *et al*. 18F-flumazenil: a γ -aminobutyric acid A-specific PET radiotracer for the localization of drug-resistant temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1270-1277.
- Yankam Njiwa J, Bouvard S, Catenox H, *et al*. Periventricular [(11)C]flumazenil binding for predicting postoperative outcome in individual patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin*, 2013, 3: 242-328.
- Boscolo Galazzo I, Mattoli MV, Pizzini FB, *et al*. Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of (18)F-FDG PET and arterial spin labeling. *Neuroimage Clin*, 2016, 11: 648-657.
- Ding YS, Chen BB, Glielmi C, *et al*. A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(5): 459-470.
- Garibotto V, Heinzer S, Vulliemoz, *et al*. Clinical applications of hybrid PET/MRI in neuroimaging. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(1): e13-8.
- Shin HW, Jewells V, Sheikh A, *et al*. Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure*, 2015, 31: 1-4.
- Rodríguez-Cruces R, Concha L. White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quant Imaging Med Surg*, 2015, 5(2): 264-278.

• 综述 •

迷走神经刺激术治疗儿童难治性癫痫的研究进展



曹艺耀^{1*}, 熊金彪^{1*}, 杨卫东¹, 毓青², 陈旨娟¹

1. 天津医科大学总医院 神经外科 (天津 300052)

2. 天津医科大学总医院 神经内科 (天津 300052)

【摘要】 自 1997 年美国食品药品监督管理局批准迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 作为 ≥ 12 岁难治局灶性癫痫患者的辅助治疗以来, VNS 因其有效性、相对安全性被广泛应用。但大部分研究主要针对成年药物难治性癫痫 (Drug refractory epilepsy, DRE) 患者, 儿童是 DRE 的高发人群, 癫痫发作对患儿生长发育、社会适应甚至家庭情况等有很大影响, 随着 VNS 治疗 DRE 患儿的研究不断增多, 已有研究证实 VNS 能有效控制患儿癫痫发作。为了解近年来 VNS 治疗 DRE 患儿的进展, 现主要从 VNS 控制 DRE 患儿的发作机制、手术方式、术后评估等方面进行综述。

【关键词】 迷走神经刺激术; 儿童; 癫痫; 药物难治性癫痫

自 1997 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation VNS) 作为 ≥ 12 岁局灶难治性癫痫患者的辅助治疗方法以来, 全世界约有超过 10 万例药物难治性癫痫 (Drug refractory epilepsy, DRE) 患者接受 VNS 治疗^[1]。儿童是癫痫的高发人群^[2], 长期癫痫发作严重损害患儿生长发育、认知功能等^[3-5], 尽早控制癫痫发作对患儿中枢神经系统发育及提高生活质量等方面有重要影响^[6,7]。早期研究中没有 I 级证据证实 VNS 能控制 < 12 岁 DRE 患儿癫痫发作^[8], 近年来, 随着探索 VNS 治疗 DRE 患儿研究的不断增多, 其有效性 (癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$) 不断被证实。文章通过检索 PubMed、web of science core collection 中与 VNS 治疗 DRE 患儿相关文献, 总结 VNS 治疗 DRE 患儿的研究进展。

1 迷走神经刺激术控制癫痫发作的机制

VNS 控制癫痫发作的机制尚不完全清楚。随着对迷走神经与中枢神经系统的研究不断增多, 对其机制认识更加深入。早期学者从迷走神经解剖及其产生的神经递质方面展开研究, 发现迷走神经 80% 传入纤维来自心脏、肺、咽喉和胃肠道, 最终投射到孤束核 (Nucleus tractus solitarius, NTS)。蓝

斑 (Locus coeruleus, LC) 是去甲肾上腺素 (NE) 释放的主要核团, 研究者发现迷走神经可以通过 NTS 与 LC 相联系, 并通过调节 NE 的释放来控制癫痫发作^[9,10]。Klinkenberg 等^[11]在 VNS 治疗 DRE 患儿的机制研究中发现, VNS 可以上调色氨酸代谢物邻氨基苯甲酸 (Anthranilic acid, AA), 其作为神经保护代谢物, 起抗惊厥、减少癫痫发作频率、提高情绪的作用。

近年来随首脑影像学 [血氧水平依赖功能磁共振成像 (BOLD-fMRI)、rest-fMRI、PET-CT 等] 及计算工具的发展, 不再单纯研究个别神经核及神经递质功能, 而是将迷走神经、脑干核团、皮层下结构及皮层区之间相互联系, 形成“迷走神经传入网络” (Vagus afferent network), 普遍认为这是 VNS 控制癫痫发作的作用基础^[12]。研究认为迷走神经的传入终止于 NTS, 并通过增加抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA)、减少兴奋性神经递质谷氨酸的释放, 以此降低癫痫发作易感性。LC 是脑内合成 NE 的主要部位, 接受来自 NTS 信号并投射至边缘结构, 且电生理研究发现 LC 与中缝背核 (Dorsal raphe nucleus, DRN) 存在相互联系, 调节大脑 5-羟色胺 (5'-HT) 通路。刺激迷走神经还可以通过 NTS 和 LC 间接作用于脑桥背外侧的臂旁核 (Parabrachial nucleus, PBN), 以此影响其下游的额叶、岛叶、扣带回, 并通过调节丘脑-皮层环路控制癫痫发作。丘脑是皮层下组织与皮层连接的关键部位, VNS 时双侧丘脑血流增加、丘脑活性增强, 二者均与癫痫发作频率降低有关。长期刺激迷走

DOI: 10.7507/2096-0247.20190061

通信作者: 杨卫东, Email: yangweidongshine@sina.com; 陈旨娟, Email: hapzhijuan0217@126.com

*并列第一作者

神经可重塑边缘系统环路,并且可以通过上调杏仁核和海马神经元的发作阈值来减少癫痫发作。并且最近有研究通过对植入 VNS 的 DRE 患儿术前进行 PET 检查,随访至少一年发现,有效性<50%的患儿通过 PET 葡萄糖代谢显示脑干、扣带回、小脑、双侧脑岛和壳核存在强联系^[13]。

促炎细胞因子可能是导致癫痫发作的重要原因之一,长期刺激迷走神经可以减少促炎细胞因子(如:IL-8),增加抗炎细胞因子,抑制炎症反应,从而控制癫痫发作^[14-16]。

2 手术方式

随着 VNS 的广泛应用,其手术方式渐趋于一致。个别报道认为可以选择右侧迷走神经行 VNS 治疗,但鉴于右侧迷走神经对心脏及其他内脏的影响,绝大部分手术仍选择刺激左侧迷走神经^[17]。

最早儿童 VNS 的手术方式与 Amar 提出的方式相同^[18,19],二者都采用左侧颈中部切口,暴露迷走神经后缠绕电极。VNS 手术颈部切口位置,成人与儿童并无明显区别。2010 年, Cyberonics, Inc. 公司认为 VNS 手术方式可能会因为手术切口位置不同而存在差异,推荐在锁骨及乳突间颈部做横切口^[20]。2012 年, Hauptman 等^[21]详细介绍 VNS 手术,但为充分暴露迷走神经,更强调要充分分离胸锁乳突肌及其内侧结构以暴露颈动脉鞘,有时甚至需要切断面静脉或其他较大静脉,以显露术野。另外,该团队发现,长期服用抗癫痫药物(AEDs)的患者颈动脉鞘内通常会发现数个较大淋巴结,对此需仔细清除,以避免损伤引流静脉。为避免手术损伤神经产生的咽喉部并发症(吞咽困难、发声障碍、呼吸困难等)。Lotan 等^[22]在 2015 年改进了 VNS 颈部切口,将其定义在锁骨内侧及胸骨柄上方 1cm 处,行 3cm 横切口,以确保胸锁乳突肌在锁骨和胸骨柄之间暴露,并分离胸锁乳突肌头部,暴露颈动脉鞘,还需检查颈动脉鞘周围,确保没有切断迷走神经分支,最后将 VNS 电极放置在颈中部与第一肋之间。2016 年, Bodin 等^[23]证实该手术方式确实能降低咽喉部并发症。2017 年, Yowtak 等^[24]以肩胛舌骨肌中点作为切口标志,透过该中心可直接暴露颈动脉鞘,进而快速准确地分离迷走神经,并可避免分离过程中对周围组织的损伤。另外,由于颈部活动、患儿生长发育引起的脉冲发生器与电极间距离变化,需预留足够长导线,并将多余导线固定于胸锁乳突肌内侧筋膜^[22]。

近年来,胸部手术切口没有明显改进,一般于

左腋前线皮肤褶皱处行纵行切口,扩大后形成囊袋,放置脉冲发生器。但对于植入 VNS 的 DRE 患儿,胸部切口较成人应向腋侧平移 1~2cm,使胸部切口不应跨过电池表面,以免影响伤口愈合^[25]。还需要注意的是,VNS 设备术中需要 3 次开机测试:①设备植入前:为保证 VNS 设备完整及正常工作,并预备第二套相同设备,避免术中损坏而无法更换;②脉冲发生器植入囊袋、与颈部电极连接后:目的是保证 VNS 设备正常工作,并观察患者心率变化情况,确保无刺激导致的心动过缓(<40 bpm)等不良反应^[22]。此外,设备植入后保持开机,并以固定参数刺激,通过头皮脑电图(EEG)观察刺激前后痫性放电及 EEG 背景变化情况,可以预判治疗效果;③伤口缝合后:确保 VNS 正常工作,再观察刺激后心率变化。

VNS 一般在术后 2 周开机,开机时脉冲发射器起始设置参数一般为:刺激强度 0.25 mA,刺激频率 30 Hz,脉宽 500 ms,开机:30 s,关机:5 min,一般每 1~2 周增加 0.25 mA,直到最大刺激强度(3.5 mA)或产生不良起始反应为止,若增加后出现不良反应,则将电流强度减小 0.5 mA,2 个月后再次尝试,若失败则保证其最大耐受强度^[26,27]。而对于植入 VNS 的 DRE 患儿,大部分研究者都推荐选择较小刺激强度治疗,并认为更高的刺激强度对中枢神经系统有害并造成更严重不良反应^[28-31]。2012 年, Klinkenberg^[30]进行第一例患儿 VNS 治疗的随机对照试验(RCT),发现相对于高强度刺激(1.75 mA)组,低强度刺激(0.25 mA)组有更好的治疗效果,尽管两组差异没有统计学意义($P=1$),但对于 DRE 患儿而言,VNS 术后以低强度刺激不仅可以改善患儿治疗效果,还能降低高强度刺激引起的不良反应,因此对 VNS 治疗 DRE 患儿,术后首次开机应以低强度刺激起始,若治疗效果不佳,则逐渐增加刺激强度至最佳治疗效果或最大耐受强度。

3 治疗效果

3.1 疗效

1997 年,美国 FDA 批准 VNS 只作为 ≥ 12 岁的局灶性 DRE 患者的辅助治疗。越来越多研究证实 VNS 对 <12 岁的非局灶性发作性 DRE 患儿可以取得较好疗效,甚至对低龄、罕见病例的 DRE 患者,其治疗效果也较显著^[32-34]。最近,一项纳入 347 例 DRE 患儿的 multicenter、回顾性、非盲法研究发现,VNS 术后 6、12、24 个月,分别有 32.5%、37.6%、43.8% 患儿主要发作类型发作频率减少 $\geq 50\%$,并分别有 5.1%、



4.6%、6.7% 患儿达到癫痫无发作^[6]。与此结果相似,另一项纳入 56 例 DRE 患儿的长期研究结果也表明,VNS 术后 6 个月、2、3、5 年及最后一次随访时,其治疗有效率分别为 9.8%、24%、46.4%、54%、62.5%,并有 19.6% 患儿在最后一次随访时达到无发作^[35]。通过上述研究发现 VNS 治疗 DRE 患儿的有效性随时间而增加,术后 5 年有效率趋于 60% 左右。

2017 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 将癫痫发作局灶性、全面性、全面性合并局灶性以及不明分类的癫痫^[36]。不同发作类型与 VNS 治疗效果的关系并不明确。然而,Englot 等^[37]对纳入 3 321 例 DRE 患儿的 74 个临床研究进行 Meta 分析却发现,VNS 能有效控制全面性或全面合并局灶性发作,对局灶性发作的治疗效果稍差 (57.5% vs. 53.7% vs. 42.5%)。此外,DRE 患儿常伴有各种类型癫痫综合征。Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 在癫痫中发生率为 3 ~ 10.7%,可表现为多种发作类型。近来一项研究证实,VNS 治疗 113 例 LGS 患儿的有效率达 55%^[38]。同时,Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 是一种儿童早期癫痫性脑病,以顽固性发作、反复性癫痫持续状态及认知功能障碍为特点^[39]。由于 DS 发生率较低,缺乏具有指导作用的治疗经验,VNS 治疗 DS 的效果也仅仅见于病例报告、小样本量病例研究^[40-42]等,治疗有效率约为 50% ~ 70%。VNS 对 DS 患者的具体治疗效果仍需进一步探索。

癫痫是结节硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 患者最常见的神经系统症状,影响 85% TSC 患者,且往往发生在婴幼儿时期,对患者认识及行为能力有显著影响,因此早期对 TSC 患者癫痫发作进行干预以降低癫痫性脑病的风险及提高认知、行为能力显得尤为重要^[43,44]。虽然个别研究者认为 VNS 对 TSC 没有明显治疗效果^[29]。但大部分研究发现,相对于其他癫痫病因而言,VNS 能更有效控制 TSC 患儿的癫痫发作^[45-47]。

3.2 医疗费用及家庭影响

癫痫往往共患病发生率高、死亡率高,对患者情绪、生活质量 (Quality of life, QOL) 及其他社会心理方面造成消极影响^[48]。特别对 DRE 患儿而言,长期难以控制的癫痫发作对生长发育、社会功能甚至家庭产生十分不利影响。最近有研究提示 DRE 患儿父母较正常儿童父母承受更高的压力^[7]。且有研究发现 DRE 患儿需要频繁入院检查和相关药物治疗,这对患儿家庭及社会医疗资源而言都是巨大经济负担^[49]。

Patel 等^[50]指出 DRE 患儿接受 VNS 治疗后,因

癫痫发作导致的总住院率显著减少 ($P=0.03$)。同样 Aburahma 等^[51]发现 VNS 术后 3 年 DRE 患儿急诊就诊次数显著下降 ($P=0.042$)。此外,一项包含 455 例 DRE 患者的大型研究也证实长期 VNS 治疗能降低癫痫患者医疗资源利用程度及与癫痫相关临床事件,且儿童患者 (1 ~ 11 岁) 颅脑外伤减少程度明显,青少年患者 (12 ~ 17 岁) 癫痫大发作减少程度明显;同时研究发现尽管与 VNS 相关的最初治疗费用较昂贵,但儿童和青少年患者分别在 1.5 年和 1 年后开始出现净治疗费用降低,并指出这主要与其接受 VNS 治疗后医疗资源利用和癫痫相关事件减少相关^[52]。综上所述,长期 VNS 治疗主要通过降低 DRE 患儿住院次数、住院时间及癫痫相关医疗事件进而间接降低患儿家庭费用支出和医疗资源利用程度。

3.3 对患儿生活质量的影响

大部分研究以发作频率减少程度或治疗有效率评价 VNS 治疗效果,很少有研究关注 VNS 对癫痫患儿 QOL 的影响,且频繁癫痫发作会显著降低患者 QOL、增加癫痫复发率及死亡率^[53],因此评估 VNS 对 DRE 患儿 QOL 的影响显得尤为重要。

有研究发现 VNS 对 DRE 患儿的 QOL 没有显著影响^[54]。但一项大型、多中心、非盲性研究证实 VNS 能显著改善 DRE 患儿与 QOL 相关的主观感受。该研究表明 VNS 术后 2 年,66.1% DRE 患儿警觉性得到提高,约 1/3 患儿的注意力、精力、情绪、言语沟通及学习能力也有不同程度改善^[6]。一项病例对照研究也发现 VNS 治疗组患儿的注意力、情绪、言语及记忆能力有不同程度的改善,而药物治疗组在这些方面均无明显变化^[55]。还研究证实 VNS 术后,DRE 患儿警觉性改善最为明显,其次是发作后状态,另外 5 项 QOL 指标:丛集性癫痫发作、心情变化、语言交流、学习或专业表现及记忆力也都有不同程度的改善。

3.4 迷走神经刺激相关并发症

VNS 作为一种侵入手术,术中操作、术后管理、设备调控等差异会引起各种并发症。

围手术期并发症:感染、咽喉相关并发症、手术部位感觉异常是常见并发症^[22,56-59]。尤其对于患儿而言,VNS 手术部位感染风险高于成年患者 [$OR=3.4, 95\% CI (1.0, 11.2)$]^[38]。尽管如此,通过完善手术操作,调整脉冲发射器参数或延长治疗时间,上述并发症均能消失或被癫痫患儿耐受。甚至一些少见并发症,如表现为攻击性行为增加、焦虑或是躁狂的性格改变^[58]、消化性溃疡^[60]、间断性左眼视力消失

伴头晕^[61]，也能通过相应对症治疗而缓解或控制。

长期治疗并发症：一项探索 VNS 并发症的研究发现，平均随访 30 个月后，8.3%DRE 患儿会出现轻度睡眠呼吸暂停，并有 2.7% 出现呼吸短促^[62]。另外，个别病案报道显示，部分 DRE 患儿接受 VNS 治疗几年后出现与 VNS 相关的心脏严重并发症（如心动过缓），这与随着患儿生长发育，会出现因颈部导线预留相对不足进而牵拉刺激迷走神经影响心脏功能的情况相关^[63-67]。

4 结语

本综述主要从 VNS 作用机制、手术方式、术后

评估等方面探讨 VNS 对 DRE 患儿的研究进展(表 1)。越来越多研究发现 VNS 主要通过“迷走神经传入网络”控制癫痫发作。手术方式经过多年的改进，颈部切口位置采取锁骨内侧及胸骨柄上方 1 cm 处，行 3 cm 横切口，而脉冲发射器大多置于左胸皮下胸肌筋膜上。此外，大量研究证实 VNS 能控制 DRE 患儿癫痫发作，但对不同个体治疗效果存在差异。VNS 手术不仅可以改善患儿 QOL，提高患儿注意力、情绪、言语沟通及学习能力，而且可以缓解家庭成员心理压力，并通过减少住院率减轻家庭经济负担。作为植入性手术，VNS 会引起以感染和神经损伤为主的并发症，但通过改进手术方式、术

表 1 迷走神经刺激术预后

作者	杂志	研究类型	癫痫综合征	病例数	VNS 手术年龄	平均随访时间	发作减少大于 50% 例数	无发作例数	不良反应
Thompson E M, et al. ^[57] (2012)	J Neurosurg Pediatrics	回顾性研究		146	<18 岁	>3 年	56%	2%	术后感染 (4 例)、声音嘶哑、吞咽困难 (例数不详)
Orosz I, et al. ^[25] (2014)	Epilepsia	回顾性研究		347	<18 岁	2 年	43.80%	6.70%	发音异常 (3 例)、导线异常 (23 例)、术后感染 (9 例)
Serdaroglu A, et al. ^[35] (2016)	Childs Nerv Syst	回顾性研究		56	4 ~ 17 岁	>5 年	62.50%	20%	声音嘶哑、咳嗽、咽喉痛、食欲不振 (共 13 例)、皮下血肿 (1 例)
Elliott R E, et al. ^[59] (2011)	J Neurosurg Pediatr	回顾性研究		128	1.3 ~ 18 岁	平均 5.3 年	64.80%	7.80%	
Majkowska-Zwolinska B, et al. ^[58] (2012)	Childs Nerv Syst	临床研究		34	<12 岁	3 年	57.90%	15%	暂时性声音嘶哑 (14 例)、永久性声音嘶哑 (2 例)、咳嗽 (10 例)、局部疼痛 (9 例)、呼吸困难 (1 例)、行为过激 (2 例)、呕吐并吞咽困难 (1 例)
Schevernels H, et al. ^[10] (2013)	Childs Nerv Syst	回顾性研究		16	<12 岁	2 ~ 4 年	56%	0	术后感染 (1 例)
Shahwan A, et al. ^[42] (2009)	Epilepsia	回顾性研究		26	5 ~ 16 岁	1.5 ~ 8.5 年	54%	3.84%	咽喉不适 (3 例)、体重减少 (3 例)、呼吸困难 (1 例)、左侧声带麻痹 (不详)、行为问题 (6 例)
Fernandez L, et al. ^[67] (2015)	Epilepsy Res	回顾性研究		15	平均 26 月龄	1 年	33%	0	术后感染 (4 例)
Arya R, et al. ^[33] (2014)	J Child Neurol	回顾性研究		43	平均 10.87 岁	3.5 年	67.40%	9.30%	导线断裂 (4 例)、高导线阻抗 (2 例)、术后感染 (1 例)
Lagae L, et al. ^[45] (2015)	Epileptic Disord	回顾性研究	LGS	20	<18 岁	不详	60%	0.00%	不详
Zamponi N, et al. ^[40] (2011)	Eur J Paediatr Neurol	回顾性研究	DS	8	平均 10.28 岁	1 年	50%	0	不详
Major P, et al. ^[15] (2008)	Epilepsy Behav	回顾性研究	TSC	16	平均 15 岁	0.5 ~ 8.6 年	50%	0	急性感染 (1 例)、咳嗽 (1 例)、自我刺激行为 (1 例)
Zamponi N, et al. ^[46] (2010)	Pediatr Neurol	回顾性研究	TSC	11	平均 14 岁	≥ 1 年	72.70%	9.09%	咳嗽并呕吐 (1 例)
Tomei K L, et al. ^[34] (2018)	Childs Nerv Syst	案例报道	AS (Angelman 综合征)	3	<8 岁	4 年	100%	33.30%	无

后刺激参数调整及延长治疗时间,大部分并发症均能消失或被患儿耐受。睡眠、心脏等相关严重并发症发生率较低,但仍需引起临床工作者重视。总体而言,VNS手术相对简单、侵入性小,不良反应轻微,对于不能耐受癫痫手术或手术治疗效果不佳的DRE患儿,可考虑VNS治疗。然而,VNS控制癫痫发作的作用机制、预后因素等尚不明确,仍需大量研究进行探索,以进一步提高VNS治疗DRE患儿的有效性。

参考文献

- 1 Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 88(6): 2-10.
- 2 Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*, 1997, 38(12): 1275-1282.
- 3 Holmes GL, Lenck-Santim PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior*, 2006, 8(3): 504-515.
- 4 Ibrahim GM, Morgan BR, Lee W, *et al.* Impaired development of intrinsic connectivity networks in children with medically intractable localization-related epilepsy. *Hum Brain Mapp*, 2015, 35(11): 5686-5700.
- 5 Berg AT, Zelko FA, Levy SR, *et al.* Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes a prospective cohort study. *Neurology*, 2012, 79(3): 1384-1391.
- 6 Orosz I, McCormick D, Zamponi N, *et al.* Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a european long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1576-1584.
- 7 Fan HC, Hsu TR, Chang KP, *et al.* Vagus nerve stimulation for 6- to 12-year-old children with refractory epilepsy: impact on seizure frequency and parenting stress index. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 83(6): 119-123.
- 8 The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*, 1995, 45(2): 224-230.
- 9 Fornai F, Ruffoli R, Giorgi FS, *et al.* The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(7): 2169-2178.
- 10 Schevernels H, van Bochove ME, De Taeye L, *et al.* The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 171-179.
- 11 Klinkenberg S, van den Borne CJ, Aalbers MW, *et al.* The effects of vagus nerve stimulation on tryptophan metabolites in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 37(8): 133-138.
- 12 Hachem LD, Wong SM, Ibrahim GM. The vagus afferent network: emerging role in translational connectomics. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(8): E2.
- 13 Yu R, Verschuure P, Kessels AG, *et al.* Interregional metabolic connectivity of 2-deoxy-2[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in vagus nerve stimulation for pediatric patients with epilepsy: a retrospective cross-sectional study. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 2249-2259.
- 14 De Herdt V, Leenen L, Rijkers K, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokine induction in patients with refractory epilepsy. *J Neuroimmunol*, 2009, 214(6): 104-108.
- 15 Majoie HJ, Rijkers K, Berfelo MW, *et al.* Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: effects on pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood. *Neuroimmunomodulation*, 2011, 18(1): 52-56.
- 16 Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, *et al.* Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(7): 8284-8289.
- 17 McGregor A, Wheless T, Baumgartner J, *et al.* Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia*, 2005, 46(3): 91-96.
- 18 Amar AP, Marotta G, Visani E, *et al.* An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery*, 1998, 43(6): 1265-1276.
- 19 Kirse DJ, Rolston JD, Harward SC, *et al.* Vagus nerve stimulator implantation in children. *Arch Otolaryngol*, 2002, 128(7): 1263-1268.
- 20 Vaiman M, Heyman E, Lotan G. Neurological results of the modified treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(2): 2017-2022.
- 21 Hauptman JS, Mathern GW. Vagal nerve stimulation for pharmacoresistant epilepsy in children. *Surg Neurol Int*, 2012, 3(suppl): 269-274.
- 22 Lotan G, Vaiman M. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve from head-and-neck surgical point of view. *The Laryngoscope*, 2015, 125(3): 1352-1355.
- 23 Bodin E, Le Moing AG, Bourel-Ponchel E, *et al.* Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(3): 346-351.
- 24 Yowtak J, Jenkins P, Giller C. Transection of omohyoid muscle as an aid during vagus nerve stimulator implantation. *World Neurosurgery*, 2017, 99(3): 118-121.
- 25 Kawai K, Tanaka T, Baba H, *et al.* Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. *Epileptic Disord*, 2017, 19(3): 327-338.
- 26 Barbella G, Cocco I, Freri E, *et al.* Transcutaneous vagal nerve stimulation (t-VNS): an adjunctive treatment option for refractory epilepsy. *Seizure*, 2018, 60(8): 115-119.
- 27 Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2013, 13(8): 1-37.
- 28 Frost M, Forster CR, Baise C, *et al.* Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2001, 42(5): 1148-1152.
- 29 Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, *et al.* A prospective long-term study on the outcome after vagus nerve stimulation at maximally tolerated current intensity in a cohort of children with refractory secondary generalized epilepsy. *Neuromodulation*, 2013, 16(6): 30-31.
- 30 Klinkenberg S, Waternberg N, Boxer M, *et al.* Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(5): 855-861.
- 31 Menascu S, Kremer U, Schiller Y, *et al.* The Israeli retrospective



- multicenter open-label study evaluating vagus nerve stimulation efficacy in children and adults. *Israel Medical Association Journal*, 2013, 15(11): 673-677.
- 32 Colicchio G, Mangano FT, Gonsalves C, *et al.* Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Child Nerv Syst*, 2010, 26(7): 811-819.
 - 33 Arya R, Greiner HM, Lewis A, *et al.* Predictors of response to vagus nerve stimulation in childhood-onset medically refractory epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2014, 29(12): 1652-1659.
 - 34 Tomei KL, Mau CY, Ghali M, *et al.* Vagal nerve stimulation for medically refractory epilepsy in Angelman syndrome: a series of three cases. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(6): 395-400.
 - 35 Serdaroglu A, Connolly MB, French J, *et al.* Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(2): 641-646.
 - 36 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
 - 37 Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response A review. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 115(8): 1248-1255.
 - 38 Morris GL, Bouthiller A, Scavarda D, *et al.* Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. *Epilepsy Curr*, 2013, 13(4): 297-303.
 - 39 Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handbook of Clinical Neurology*, 2013, 111: 627-633.
 - 40 Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, *et al.* Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15(1): 8-14.
 - 41 Rossignol E, Lortie A, Thomas T, *et al.* Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure*, 2009, 18(1): 34-37.
 - 42 Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, *et al.* Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1220-1228.
 - 43 Cerminara C, Marciano S, Bombardieri R, *et al.* Epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Journal of Pediatric Epilepsy*, 2015, 5(1): 64-69.
 - 44 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *The Lancet*, 2008, 372(4): 657-668.
 - 45 Lagae L, Verstrepen A, Nada A, *et al.* Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disorders*, 2015, 17(3): 308-314.
 - 46 Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, *et al.* Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatric Neurology*, 2009, 43(3): 29-34.
 - 47 Elliott RE, Carlson C, Kalthorn SP, *et al.* Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 16(3): 454-460.
 - 48 Hunter RM, Van Roost D, Thiery E, *et al.* The health, education, and social care costs of school-aged children with active epilepsy: a population-based study. *Epilepsia*, 2015, 56(4): 1056-1064.
 - 49 Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, *et al.* The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*, 2014, 37(1): 59-70.
 - 50 Patel A, Wang L, Gedela S. Health care utilization following vagus nerve stimulation therapy in pediatric epilepsy patients from a pediatric accountable care organization. *Journal of Child Neurology*, 2018, 33(3): 136-139.
 - 51 Aburahma SK, Alzoubi FQ, Hammouri HM, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy in a developing country: a long term follow up study and cost utility analysis. *Seizure*, 2015, 25(6): 167-172.
 - 52 Helmers SL, Duh MS, Guérin A, *et al.* Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 16(5): 449-458.
 - 53 Jette N, Engel J Jr. Refractory epilepsy is a life-threatening disease: lest we forget. *Neurology*, 2016, 86(3): 1932-1933.
 - 54 Sherman EM, Connolly MB, Slick DJ, *et al.* Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol*, 2008, 23(9): 991-998.
 - 55 Terra VC, Furlanetti LL, Nunes AA, *et al.* Vagus nerve stimulation in pediatric patients: is it really worthwhile? *Epilepsy Behav*, 2014, 31(2): 329-333.
 - 56 Ryzi M, Brázdil M, Novák Z, *et al.* Long-term vagus nerve stimulation in children with focal epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 2013, 127(5): 316-322.
 - 57 Thompson EM, Wozniak SE, Roberts CM, *et al.* Vagus nerve stimulation for partial and generalized epilepsy from infancy to adolescence. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 10(3): 200-205.
 - 58 Majkowska-Zwolinska B, Zwolinski P, Roszkowski M, *et al.* Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(3): 621-628.
 - 59 Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, *et al.* Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 7(5): 491-500.
 - 60 Van Wagoner ZD, Evans DC, Askegard-Giesmann JR, *et al.* Perforated peptic ulcer in a child with a vagus nerve stimulator for seizure control. *Brain Stimul*, 2013, 6(1): 972-973.
 - 61 Sheck L, Meyer HD. Episodic monocular vision loss after implantation of a vagal nerve stimulator. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 648-649.
 - 62 Rychlicki F, Zamponi N, Cesaroni E, *et al.* Complications of vagal nerve stimulation for epilepsy in children. *Neurosurg Rev*, 2006, 29(2): 103-107.
 - 63 Cantarin-Extremera V, Ruíz-Falcó-Rojas ML, Tamariz-Martel-Moreno A, *et al.* Late-onset periodic bradycardia during vagus nerve stimulation in a pediatric patient: a new case and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(4): 678-683.
 - 64 Clark AJ, Kuperman RA, Auguste KI, *et al.* Intractable episodic bradycardia resulting from progressive lead traction in an epileptic child with a vagus nerve stimulator: a delayed complication. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 9(2): 389-393.
 - 65 Borusiak P, Zilbauer M, Cagnoli S, *et al.* Late-onset cardiac arrhythmia associated with vagus nerve stimulation. *J Neurol*, 2009, 256(10): 1578-1580.
 - 66 Amark P, Stodberg T, Wallstedt L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 2007, 48(5): 1023-1024.
 - 67 Fernandez L, Gedela S, Tamber M, *et al.* Vagus nerve stimulation in children less than 3 years with medically intractable epilepsy. *Epilepsy Res*, 2015, 112(5): 37-42.

• 综述 •

脑损伤生物标记物研究进展

索桂海^{1,2}, 汤继宏¹

1. 苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215025)

2. 南通大学附属医院 儿科(南通 226001)

【摘要】 脑损伤是临床常见病、多发病,可导致脑瘫、癫痫、精神运动发育迟缓等后遗症及各种功能障碍,严重影响患者的生活质量。脑损伤病因复杂,临床表现常缺乏特异性,临床常用的脑电图、影像学检查等方法又存在一定的局限性及滞后性,因此临床医生在判断脑损伤部位、严重程度时面临较大困难。体液生物标记物水平在脑损伤后早期即发生变化,这些生物标记物能预测早期脑损伤、鉴定脑损伤区域、评估预后,临床意义重大,受到广大科研工作者及临床医师的重视。文章对目前正在研究的相对具有较好应用前景的脑损伤生物标志物进行相关综述。

【关键词】 脑损伤; 生物标记物; 研究进展

脑损伤是脑组织结构破坏或功能紊乱引起的神经系统疾病,致残、致死率高,严重影响患者的生活质量及生命安全。目前临床上诊断及评估脑损伤主要依据临床表现、脑电图(EEG)和影像学技术等手段,然而这些检查具有一定的局限性及滞后性,导致许多脑损伤患者错过最佳治疗时间窗,因此,很多研究者致力于寻找脑损伤体液生物学标记物,期待以损伤小、风险小、操作简便的方法检测脑损伤,探讨脑损伤发病机理、寻找新的治疗靶点、早期诊断并评价疗效、判断预后。良好的脑损伤标记物应具备特异性高,能及时反映脑损伤,提示脑损伤的大小、部位、严重程度、临床预后及对治疗的反应性等特点^[1]。本文就目前正在研究的相对具有前景的脑损伤体液标志物作一综述。

1 神经纤维丝蛋白

神经纤维丝蛋白(Neurofilament, NF)由神经元胞体合成,是神经细胞骨架的主要组成成分,特异性地分布于神经细胞胞体和突起内,由NF-L、NF-M及NF-H3个亚单位组成,在维持神经细胞正常形态、轴浆运输等方面发挥着重要作用^[2,3]。神经退行性病变、炎症及外伤等疾病导致轴突损伤时,脑脊液和血液中NF均可异常升高,NF对神经元细胞损害甚至神经元死亡均具有高度特异性的特点,使其相对于其他生物标志物具有重要的优势。在

轴突损害的病理过程中,NF释放进入细胞外液、脑脊液和外周血,因此,高水平的NF提示轴突损伤,血液中的NF水平对于多种急慢性神经性疾病的诊断、预测进展及评估治疗的效果具有重要作用^[4]。轴索损伤后,NF-L最早发生降解,因而NF-L也是轴索损伤最为敏感及特异性的标记物之一。皮层下梗死患者,血清NF-L水平在卒中发生后的前几天升高,动态监测卒中后3个月和15个月的NF-L水平发现,血清NF-L水平在3个月的随访评估中持续升高^[5]。持续性的升高可能由于血脑屏障的破坏,持续的缺血后免疫反应和炎症过程所致。此外,NF-L在缺血性脑卒、先兆子痫等也可升高,可预测预后,帮助分层疾病管理^[6-8]。NF-H在多种脑损伤中也有升高,比如脑卒中、脑外伤、脊髓损伤等^[7,9-12]。NF-M在轴突损伤中的研究相对最少。有研究检测正常对照组、出血性、缺血性脑卒中患者血清及脑脊液中NF-M水平,发现出血性脑卒中组脑脊液中NF-M高于缺血性卒中组和对照组,正常组血清NF-M为0.26~8.57 ng/mL(均数=2.29),脑外伤组血清NF-M为3.48~45.4 ng/mL(均数=14.7),出血性卒中组血清NF-M为0.97~42.4 ng/mL(均数=10.8)^[13]。

2 泛素羧基末端水解酶 L1

泛素羧基末端水解酶 L1(Ubiquitin carboxy terminal hydrolases L1, UCH-L1)是一种半胱氨酸蛋白酶,主要表达于神经元上,也少量表达于神经内分泌细胞^[14],这种酶占脑中总可溶性蛋白的2%,在正常或病理条件下可参与清除神经元中错误折叠、

DOI: 10.7507/2096-0247.20190062

基金项目: 苏州市科技计划(民生科技)项目(SS201866); 江苏省卫生健康委科研课题(面上)(H2018010)

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzh@126.com



氧化或过量的蛋白质^[15]。由于其在大脑组织的特异性大量表达而成为各种脑损伤的标志物,如人脑外伤、鼠脑外伤模型、婴儿深低温停循环技术下心脏手术后脑损伤、缺氧缺血性脑病(Hypoxie-ischemic encephalopathy, HIE)、缺血性脑卒中、海人酸诱导的神经毒性等。检测45例不同程度脑外伤患儿及40例正常儿童血清UCH-L1,发现脑外伤组UCH-L1较正常组高,且随着脑外伤严重程度而升高,对CT阴性的脑外伤者仍具有提示微结构损伤的作用^[16]。中重度HIE患儿血清UCH-L1水平高于轻度HIE患者,予低温治疗后,中重度HIE患儿UCH-L1明显下降,因此低温治疗可降低HIE新生儿血清UCH-L1水平。血清中UCH-L1(24h内)的基线水平升高与MRI显示的脑损伤严重程度相关,高基线水平的UCH-L1与1年后的神经发育不良预后有关,基于其对脑损伤的诊断及预后预测价值,UCH-L1有望成为HIE新的生物标志物^[17,18]。

3 α II 血影蛋白

α II 血影蛋白主要存在于神经元,在轴突和突触末梢中广泛表达,轴索损伤后,α-II 血影蛋白被Calpain和Caspase分解成血影蛋白裂解产物(Spectrin breakdown products, SBDPs),Calpain和Caspase-3是细胞坏死和凋亡的主要执行者,因此SBDPs不仅可以反映脑损伤严重程度,还可以揭示细胞死亡的机制^[19]。SBDPs可作为动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)识别和严重程度的生物标志物^[20]。在颅脑外伤成人患者中,脑脊液SBDPs浓度与脑外伤严重程度及长期预后有良好的相关性,且与死亡率密切相关^[21,22]。

4 脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是中枢神经系统神经元和星形胶质细胞分泌的神经营养因子,参与神经元的存活和突触的塑形。BDNF具有促进神经元生长、分化、再生和修复的作用。重度窒息后的脑病患者血清BDNF浓度明显高于对照组,尤其在出生后72h内,如果窒息新生儿血清BDNF浓度持续升高,提示脑损伤严重、预后不良^[23]。出生后24h内BDNF浓度与核磁共振(MRI)脑损伤的严重程度呈正相关。相反,第5天BDNF的升高与1年后高WIDEA评分相关,表明早期BDNF释放可能是急性损伤的标志,但BDNF持续升高可能反映了神经保护和修复过程。BDNF和预后之间的这种关系在

脑外伤患者中也得到报道^[24]。癫痫患儿血清及母亲乳汁中BDNF高于对照组,随着病程的延长和发病频率的增加,血清和母乳BDNF水平显著升高,重症癫痫患者血清和母乳BDNF水平显著升高^[25]。但也有研究发现颞叶癫痫成人患者血清中BDNF较对照组明显下降,尤其是癫痫发作频率高的双侧颞叶癫痫,低水平的BDNF可提示颞叶癫痫患者惊厥持续时间较长、白质完整性受损、认知功能低下^[26]。

5 激活素 A

激活素A是调节神经元增殖和分化的营养因子,属于转化生长因子β超家族,在中枢神经系统中,激活素A高表达于神经元上,神经元激活时可升高。激活素A调节各种生物过程,其受体和结合蛋白广泛分布在整个大脑。激活素A对缺氧缺血性脑损伤有保护作用。Florio等^[27]发现激活素A可以作为用于识别早期低氧缺血性脑损伤婴儿的一种生物标志物。中重度足月新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿脑脊液中激活素A明显升高,激活素A可能是HIE的可靠早期指标^[23]。

6 血小板反应蛋白-1

血小板反应蛋白-1(Thrombospondin-1, TSP-1)是第一个被鉴定的内源性血管生成抑制剂,脑出血后其表达上调,TSP-1可从受损脑组织释放入脑脊液,再循环入外周血^[28]。急性缺血性脑卒中患者血浆TSP-1较对照组高,TSP-1诊断动脉硬化指数(ASI)的ROC曲线下面积为0.7686,95%CI(0.6521, 0.8851),Logistic回归分析对TSP-1表达水平和患者预后进行相关性探讨,OR=3.294,95%CI(1.158, 9.327),提示血浆TSP-1表达水平和急性缺血性脑卒中的预后之间存在相关性。急性缺血性脑卒中患者血浆中高表达TSP-1,且TSP-1的表达水平越高,患者预后越差,因此可有助于急性缺血性脑卒中的早期诊断和预后评估^[29]。

7 外泌体

外泌体是由细胞自身分泌的一种脂质双分子层包裹形成的膜性囊泡,属于胞外囊泡,内含有多种蛋白质、RNA、miRNA、生长因子及其受体,既往人们认为外泌体是细胞排出的废物性碎片,但随着对外泌体研究的深入,发现其是细胞间通讯的重要介质,参与细胞间生物信号的传递及多种病理生理过程,具有良好的应用前景。外泌体在多种细胞中广泛存在,与其来源细胞具有相同的标记物,可据

此鉴定外泌体的来源和性质。外泌体的磷脂双层结构使其能跨越生物屏障,分泌至血液、唾液、尿液、脑脊液和乳汁中,因此目前很多研究致力于体液中外泌体在各种疾病诊断治疗中作为标记物的价值。Ji 等^[30]的研究也证明了外泌体 miR-9 和 miR-124 可能成为诊断急性缺血性卒中并评估其损伤程度的生物标志物。有研究发现卒中后 24 h 内急性缺血性卒中患者血液外泌体中 miR134 升高,高表达的 miR134 与 NIHSS 评分、梗死体积相关,与卒中患者不良预后呈正相关。ROC 曲线提示 miR134 可能是区分急性缺血性卒中患者及非卒中患者的潜在生物标志物。因此,外泌体 miR134 可能是脑卒中诊断和预后的一种新型生物标志物^[31]。外泌体作为一种理想的生物标记物转运容器,可避免体液中各种酶对外泌体内蛋白、RNA 的降解,因此通过外周体液中外泌体的研究进而了解脑源性疾病被称为液体活检^[32]。

8 微小 RNA

微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 是一类含 19-23 个非编码核苷酸的单分子 RNA, miRNA 在转录后通过与靶基因 mRNA 结合,发挥调控基因表达的作用。近年来,miRNA 被证明参与了 HIE 的病理生理过程,包括兴奋性氨基酸毒性、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡的调节^[33]。miRNA 在中枢神经系统发育、功能方面及很多神经疾病中发挥重要作用,这使得它成为诊断脑损伤的标记物。在 miRNA 家族中,miRNA-199a 被认为是神经组织的特异性标记物^[34]。有数据表明外泌体 miRNA 为急性缺血性卒中提供生物标志物^[35]。窒息新生儿外周血 miRNA210 在生后 1 h 即开始上升,48 h 更为显著,考虑与出生后 24~48 h 是脑水肿高峰期相关,1 h ROC 曲线下面积为 0.671 (0.526~0.816),灵敏度为 40.7%,特异度为 88.5%,48 h 曲线下面积为 0.926 (0.860~0.992),灵敏度为 74.1%,特异度为 100%,因此 miRNA-210 为早期诊断新生儿窒息脑损伤的有效生物学标志物,1 h miRNA-210 有一定诊断价值,48 h miRNA-210 诊断价值较高^[36]。miR-21 是近年发现的一种典型 miRNA,在脑组织星形胶质细胞中表达^[37],参与创伤性脑损伤患者炎症、神经元凋亡、反应性胶质瘤、血脑屏障破坏、血管生成和体育锻炼诱导的康复过程的信号通路。miR-21 在啮齿动物正常大脑中广泛表达,创伤性脑损伤后血清中 miR-335 和 miR-21 显著上调,是诊断重度创伤性脑损伤患者的有效生物标志物^[38]。此外,miRNA21

是脑梗死潜在生物标志物^[39]。

9 其他

血液、脑脊液及脑组织中的氧自由基的升高与抗氧化剂的降低导致细胞产生氧化损伤,与脑损伤有一定关系,可用来预测早期 HIE 等脑损伤。血清中白介素 (Interleukin, IL) -1b、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、粒细胞集落刺激因子 (Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、可溶性 CD40 配体 (Soluble CD40 ligand, sCD40L)、基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs)、P 物质、基质金属蛋白酶抑制因子 1 (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1, TIMP1)、丙二醛、细胞角蛋白 18 等也有助于脑损伤的识别及或脑损伤严重程度、预后等评判,但因非特异性指标,机体其他损伤也可引起上述指标改变而难以单独用来判定脑损伤。

综上,目前脑损伤生物标志物的研究成为热点,相继有新的脑损伤标记物报道,然而目前可常规用于临床实践的非常少,一方面因为研究尚处实验阶段,缺乏大样本临床实验的检验,脑损伤的原因多且复杂,同时各指标临床性能不同,单一指标特异性不高;另一方面由于临床检测手段局限等原因,使得脑损伤生物标志物应用于临床尚需时日,但随着对疾病及生物标志物的深入认识、大样本的实验及各种精密检验仪器不断涌现等,使脑损伤生物标志物应用于临床成为可能,虽任重而道远,但前景可期。

参考文献

- 1 Mouhieddine TH, Houjeiri LE, Sabra M, *et al.* CNS Trauma Biomarkers and Surrogate Endpoints Pipeline from Bench to Bedside[M] // Brain Neurotrauma Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects. Edition 1. Florida: CRC Press, 2015: 275-288.
- 2 Louis ED, Ma K, Babij R, *et al.* Neurofilament protein levels: quantitative analysis in essential tremor cerebellar cortex. *Neurosci Lett*, 2012, 518(1): 49-54.
- 3 Dyakin VV, Chen Y, Branch CA, *et al.* The contributions of myelin and axonal caliber to transverse relaxation time in shiverer and neurofilament-deficient mouse models. *NeuroImage*, 2010, 51(3): 1098-1105.
- 4 Michael K, Teunissen CE, Markus O, *et al.* Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(10): 577-589.
- 5 Gattringer T, Pinter D, Enzinger C, *et al.* Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease. *Neurology*, 2017, 89(20): 2108-2114.

- 6 Tiedt S, Duering M, Barro C, *et al.* Serum neurofilament light a biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology*, 2018, 91(14): 1338-1347.
- 7 Pujol-Calderon F, Portelius E, Zetterberg H, *et al.* Neurofilament changes in serum and cerebrospinal fluid after acute ischemic stroke. *Neurosci Lett*, 2019, 698: 58-63.
- 8 Evers KS, Atkinson A, Barro C, *et al.* Neurofilament as neuronal injury blood marker in preeclampsia. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1178-1184.
- 9 De Schaepdryver M, Jeromin A, Gille B, *et al.* Comparison of elevated phosphorylated neurofilament heavy chains in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(4): 367-373.
- 10 Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, *et al.* The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2008, 25(9): 1079-1085.
- 11 Singh A, Kumar B, Ali S, *et al.* Phosphorylated neurofilament heavy: a potential blood biomarker to evaluate the severity of acute spinal cord injuries in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2017, 7(4): 212-217.
- 12 Yang Z, Zhu T, Mondello S, *et al.* Serum-based phosphoneurofilament-heavy protein as a theranostic biomarker in three models of traumatic brain injury: an operation brain trauma therapy study. *J Neurotrauma*, 2019, 36(2): 348-359.
- 13 Martinez-Morillo E, Childs C, Garcia BP, *et al.* Neurofilament medium polypeptide (NFM) protein concentration is increased in CSF and serum samples from patients with brain injury. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(10): 1575-1584.
- 14 Guingab-Cagmat JD, Cagmat EB, Hayes RL, *et al.* Integration of proteomics, bioinformatics, and systems biology in traumatic brain injury biomarker discovery. *Front Neurol*, 2013, 4: 61.
- 15 Gong B, Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders. *Drug News Perspect*, 2007, 20(6): 365-370.
- 16 Mondello S, Kobeissy F, Vestri A, *et al.* Serum concentrations of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein after pediatric traumatic brain injury. *Sci Rep*, 2016, 6: 28203.
- 17 蒋曙红, 王金秀, 张一鸣, 等. 亚低温治疗对缺血性脑病新生儿血清神经质酸性蛋白和泛素羧基末端水解酶L1的影响. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(12): 1193-1196.
- 18 Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, *et al.* Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*, 2018, 194: 67-75.
- 19 Guingab-Cagmat JD, Cagmat EB, Hayes RL, *et al.* Integration of proteomics, bioinformatics, and systems biology in traumatic brain injury biomarker discovery. *Front Neurol*, 2013, 4: 61.
- 20 Papa L, Rosenthal K, Silvestri F, *et al.* Evaluation of alpha-II-spectrin breakdown products as potential biomarkers for early recognition and severity of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13308.
- 21 Cardali S, Maugeri R. Detection of alpha II-spectrin and breakdown products in humans after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*, 2006, 50(2): 25-31.
- 22 Mondello S, Robicsek SA, Gabrielli A, *et al.* AlphaII-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*, 2010, 27(7): 1203-1213.
- 23 Imam SS, Gad GI, Aterf SH, *et al.* Cord blood brain derived neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in full-term newborns with perinatal asphyxia. *Biol Sci*, 2009, 12: 1498-1504.
- 24 Korley FK, Diaz-Arrastia R, Wu AHB, *et al.* Circulating brain derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2016, 33(2): 215-225.
- 25 Ismail AM, Babers GM, Rehany MAE. Brain-derived neurotrophic factor in sera of breastfed epileptic infants and in breastmilk of their mothers. *Breastfeed Med*, 2015, 10(5): 277-282.
- 26 Chen NC, Chuang YC, Huang CW, *et al.* Interictal serum brain-derived neurotrophic factor level reflects white matter integrity, epilepsy severity, and cognitive dysfunction in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 59: 147-154.
- 27 Florio P, Perrone S, Luisi S, *et al.* Increased plasma concentrations of activin A predict intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Clin Chem*, 2006, 52(8): 1516-1521.
- 28 Dong XQ, Yu WH, Zhu Q, *et al.* Changes in plasma thrombospondin-1 concentrations following acute intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta*, 2015, 450: 349-355.
- 29 赵新玲, 陶然, 杨园, 等. 血小板反应蛋白1(THBS-1)与急性缺血性脑卒中诊断和预后的相关性研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 49(5): 564-567.
- 30 Ji Q, Ji Y, Peng J, *et al.* Increased brain-specific miR-9 and miR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163645.
- 31 Zhou J, Chen L, Chen B, *et al.* Increased serum exosomal miR-134 expression in the acute ischemic stroke patients. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 198.
- 32 Werner JK, Stevens RD. Traumatic brain injury: recent advances in plasticity and regeneration. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(6): 565-573.
- 33 Lv H, Wang Q, Wu S, *et al.* Neonatal hypoxic Ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*, 2015, 450: 282-297.
- 34 Hua YJ, Tang ZY, Tu K, *et al.* Identification and target prediction of miRNAs specifically expressed on rat neural tissue. *BMC Genomics*, 2012, 10: 214-220.
- 35 Chen F, Du Y, Esposito E, *et al.* Effects of focal cerebral ischemia on exosomal versus serum miR126. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(6): 1-7.
- 36 金雅, 肖珮, 赵青, 等. miRNA-210在新生儿窒息早期外周血中差异表达的分析. *广东医科大学学报*, 2018, 36(5): 564-567.
- 37 Weiss JB, Eisenhardt SU, Stark GB, *et al.* MicroRNAs in ischemia-reperfusion injury. *Am J Cardiovasc Dis*, 2012, 2: 237-247.
- 38 Di Pietro V, Ragusa M, Davies D, *et al.* MicroRNAs as novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild and severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2017, 34(11): 1948-1956.
- 39 Zhou J, Zhang J. Identification of miRNA-21 and miRNA-24 in plasma as potential early stage markers of acute cerebral infarction. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 971-976.

• Epilepsia 专栏 •

癫痫患儿注意缺陷多动障碍筛查、诊断和管理的系统评价：国际抗癫痫联盟儿科委员会共病工作组共识

Auvin S, Wirrell E, Donald KA, *et al*

张乐 译, 童馨 慕洁 审

【摘要】 注意缺陷多动障碍 (Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是癫痫患儿一种常见且富有挑战的共患病。国际抗癫痫联盟 (ILAE) 儿科委员会共病工作组发现, 关键问题在于识别和管理癫痫患儿中的 ADHD。对支持这些问题的方法的证据进行了系统评价, 并根据美国神经病学学会实践参数的标准进行了整理和分级。遵循系统评价和 Meta 分析优先报告的条目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) 要求, 使用 PROSPERO 注册 (CRD42018094617)。与女性癫痫患儿相比, 男性患儿无更高的共患 ADHD 风险 (Level A)。孕期使用丙戊酸钠与子代注意力不集中和多动相关 (1 项 I 级研究), 且有智力和发育障碍的患儿合并 ADHD 的风险更高 (A 级)。起病年龄对是否合并 ADHD 的影响尚不明确 (U 级), 但是发作控制欠佳的患儿合并 ADHD 的风险更高 (B 级)。ADHD 的筛查应该从 6 岁或者明确诊断时开始, 并且每年筛查一次 (U 级), 在抗癫痫药物调整后也应该重新评估 (U 级)。ADHD 的诊断应该由受过 ADHD 专业培训的医务工作者参与 (U 级)。支持使用优势和困难问卷筛查工具 (B 级)。强烈建议有学习障碍的癫痫患儿进行正式的认知测试 (U 级)。多药治疗的患儿出现行为问题的比例较单药治疗者更高 (C 级)。丙戊酸钠可以加剧失神发作患儿的注意力集中障碍 (A 级)。哌甲酯在癫痫患儿中耐受性及疗效均良好 (B 级)。支持阿托莫西汀耐受性好的证据尚有限 (C 级)。多学科参与过渡期和成人 ADHD 的诊治至关重要 (U 级)。总之, 虽然可以对一些研究问题提出建议, 但这项系统评价强调了开展更全面、更有针对性的大样本前瞻性研究的必要性。

【关键词】 抗癫痫药物; 注意缺陷多动障碍; 儿童; 癫痫; 哌甲酯; 筛查

要点

- 癫痫患儿共患注意缺陷多动障碍 (ADHD) 的危险因素包括合并发育障碍和癫痫发作控制不佳
- 数据支持优势和困难问卷能够预测癫痫患儿是否合并 ADHD
- 多药治疗比单药治疗与行为问题更相关
- 丙戊酸钠可以加剧儿童失神发作患者的注意力问题
- 哌甲酯在合并 ADHD 的癫痫患儿中耐受性及疗效均良好

癫痫是一种“谱系”疾病, 约半数患者伴有认知和精神障碍。注意缺陷多动障碍 (Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是癫痫患儿最常见的共患病, 根据《精神疾病诊断与统计手册第

五版》(DSM-5) 标准, 定义为一种影响功能或发育的持续性注意力不集中和/或多动-冲动模式。据报道, 癫痫患儿中 ADHD 的患病率在目标研究人群中为 30%~40%, 在非目标人群登记研究中为 12.5%~15%, 总体患病率比无癫痫发作的健康儿童高 2.5~5.5 倍。注意力集中障碍往往早于癫痫发作出现。注意力不集中型 ADHD 在癫痫患儿中更为普遍。一项以人群为基础的大型队列研究表明, 遗传和环境因素都是造成这种共病的原因。

共患 ADHD 对癫痫患者有显著的影响, 通常与学业和职业成就低下、抑郁和焦虑有关。此外, ADHD 在癫痫患儿中诊断不足, 因为注意力不集中和行为障碍多被归因于癫痫本身, 或抗癫痫药物 (AEDs) 的影响。即使被识别, ADHD 也经常未得到治疗, 因为兴奋剂可能会降低癫痫发作的阈值。

这份由国际抗癫痫联盟 (ILAE) 儿科委员会制定的共识旨在提供基于证据的指导, 为癫痫患儿 ADHD 的筛查、诊断和管理提供临床实践依据。

DOI: 10.7507/2096-0247.20190063

通信作者: Auvin S, Email: stephane.auvin@aphp.fr



1 方法

ILAE 儿科委员会招募了一个儿童共病工作组。工作组确定了 5 个与临床高度相关的具体问题(表 1), 每个问题由 3 ~ 4 名成员组成的小组回顾现有文献提出。

该系统评价针对每个研究问题, 用特定的检索词在国家医学图书馆的和 Embase 进行检索(参见原文链接表 S1)。该流程遵循系统评价和 Meta 分析优先报告的条目(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)要求(参见原文链接表 S2), 并在 PROSPERO 注册[(注册号 CRD42018094617), 参见原文链接表 S3]。文献检索时段为 1990 年 1 月–2018 年 1 月。只纳入英文文献。原文链接表 S1 提供了更多详细信息, 包括研究问题相关的特定检索词和检索到的研究数量。尽可能对建议基于证据等级(根据美国神经病学学会实践参数)进行分级(参见原文链接表 S4)。如果存在与一些研究问题相关的单一研究, 则记录为等级 I、II、III、IV, 而不是等级 A、B、C、U。在缺乏一致证据但建议仍然有用的情况下, 执行 U 级类别, 工作组承认这是他们的专家意见。2015 年土耳其国际癫痫大会和 2016 年美国癫痫年会期间, ILAE 儿科委员会组织了旨在综合文献检索、讨论证据分级和“专家意见”的正式研讨会, 并且工作组之间也定期对每个子问题进行非正式沟通。

2 结果

执行摘要如表 2 所示。全文对每个问题可获得的数据和工作组达成的共识逐一进行阐述。

2.1 癫痫患儿合并注意缺陷多动障碍的危险因素是什么

癫痫和 ADHD 之间存在双向关联, ADHD 在癫痫患儿中发生的几率是不伴癫痫患儿的 2.54 倍, 而癫痫在 ADHD 患儿中发生的几率是不伴 ADHD 患儿的 3.94 倍。对结果的讨论参见原文链接表 S1。

2.1.1 性别 (A 级) 在一般人群中, ADHD 在男

性儿童发病率是女性儿童的 3 ~ 7 倍。然而, 大多数研究显示, 癫痫患儿中 ADHD 的分布无性别差异。两项评估新发癫痫患儿的研究发现, 男性患儿并不是 ADHD 发病率更高的预测指标。非新发性癫痫患儿的研究中也有相似的发现。与之相反, 一项针对 10 ~ 19 岁局灶性或全面性癫痫患者的 ADHD 风险进行的单中心横断面研究发现, ADHD 的共患风险与男性性别之间存在很强的相关趋势 ($P = 0.06$)。总之, 大多数研究发现男性癫痫患儿合并 ADHD 的风险并不比女性患儿高。

2.1.2 产前损害 一项对母亲在怀孕期间接受 AEDs 单药治疗所生孩子的单一的 I 级前瞻性观察性研究发现, 与卡马西平、拉莫三嗪或苯妥英钠相比, 产前服用丙戊酸钠者, 其孩子在 3 岁时出现注意力缺陷多动障碍的几率更高。

2.1.3 智力和发育障碍 (A 级) I 级和 II 级研究一致发现有智力和发育障碍的患儿发生 ADHD 的几率更高。英国一项针对儿童的横断面调查显示, 在伴有严重学习障碍、言语或语言问题的复杂性癫痫患儿中, 合并 ADHD 的发生率更高。在新诊断为癫痫的患儿中, 伴有 ADHD 的患儿需要学校基础治疗服务和出现执行功能的神经心理缺陷的几率明显更高。一项针对 85 例癫痫患儿的研究发现, 只有 20% 认知功能正常的患儿存在 ADHD, 而 59% 的认知发育迟缓者伴有 ADHD。一项以社区为基础的前瞻性癫痫患儿研究发现, 通过第四版 ADHD 评分量表进行评估, 智力障碍患儿的家长和教师给出的症状水平平均得分都高于无智力障碍患儿。此外, Reilly 等发现, 发育协调障碍显著地预示合并 ADHD 的风险更高。总之, 患有合并智力和发育障碍的癫痫患儿共患 ADHD 的风险更高。

2.1.4 注意缺陷多动障碍家族史 普遍认为, 遗传因素在 ADHD 易感性中起着重要作用。目前仅有一个小样本 III 级研究对癫痫合并 ADHD 的患儿评估了这种相关性。采用第四版 ADHD-分级量表对 16 例癫痫合并 ADHD 患儿的母亲进行评估, 其中半数符合 ADHD 的诊断标准。

2.1.5 癫痫起病年龄 (U 级) 虽然一些研究表

表 1 ILAE 儿科委员会确定的关于儿童和青少年癫痫患者注意缺陷多动障碍的临床实践问题列表

1. 儿童和青少年癫痫患者合并 ADHD 的危险因素是什么? 应该何时开始筛查?
2. 应该使用什么筛查工具, 以及如何在儿童和青少年癫痫患者中诊断 ADHD?
3. 该用什么标准来区分 ADHD 与失神发作、学习障碍和其他类似病症?
4. 儿童和青少年癫痫患者 ADHD 的推荐治疗方法是什么?
5. 对合并 ADHD 的儿童和青少年癫痫患者, 推荐的随访和过渡方式是什么?

表 2 关于癫痫患儿注意缺陷多动障碍筛查、诊断和治疗的建议总结

研究问题	建议	建议等级	评论
1. 儿童和青少年癫痫患者合并 ADHD 的危险因素是什么?应该何时开始筛查?			
癫痫患儿合并 ADHD 的危险因素是什么?	与女性癫痫患儿相比, 男性癫痫患儿合并 ADHD 的风险没有增加	A	
	孕期使用丙戊酸钠与子代注意力不集中和多动相关	I 级	单个 I 级研究
	癫痫患儿伴有智力和发育障碍者合并 ADHD 的风险更高	A	
	关于癫痫早期发作对癫痫患儿 ADHD 发展的影响, 证据不一	U	需要大型前瞻性研究
	特定的癫痫发作类型并不能预测更高的 ADHD 发病率	U	
	发作控制欠佳与 ADHD 风险增加有关	B	
应该何时开始对癫痫患儿进行 ADHD 筛查?	ADHD 的筛查应该从 6 岁或者明确诊断时开始, 并且每年筛查一次	U	专家意见
	在 AEDs 进行任何调整后都应重新评估注意力	U	专家意见
	不应在癫痫发作后 48h 内进行筛查	U	专家意见
2. 应该使用什么筛查工具, 以及如何在儿童和青少年癫痫患者中诊断 ADHD?			
	ADHD 的诊断应该有受过 ADHD 专业培训的医务工作者参与	U	专家意见
	数据支持优势与困难问卷 (SDQ) 能够预测癫痫患儿是否合并 ADHD	B	专家意见—需要使用其他筛查工具进行研究
	更重要的是在筛查中尽量多的识别 (假阳性), 而不是错过有危险的患儿 (假阴性)	U	专家意见
3. 该用什么标准来区分 ADHD 与失神发作、学习障碍和其他类似病症?			
	ADHD 和儿童失神发作癫痫 (CAE) 的鉴别应该基于病史和有过度通气的 EEG	U	专家意见
	强烈建议有学习困难的癫痫患儿进行正式的认知测试	U	专家意见
	仔细检查癫痫患儿的焦虑和抑郁情况, 并定期询问他们的睡眠情况, 特别是出现注意力不集中和学习障碍时	U	专家意见
4. 儿童和青少年癫痫患者 ADHD 的推荐治疗方法是什么?			
对于 ADHD, 各种 AEDs 需要注意哪些?	多药治疗的患儿较单药治疗者更易出现行为问题	C	
	丙戊酸钠会加剧 CAE 患儿的注意力集中障碍	A	
哌甲酯是否加剧癫痫发作?	哌甲酯在非难治性和难治性癫痫患儿中均耐受性良好	B	
	有限的证据支持阿托莫西汀在合并 ADHD 的癫痫患儿中的耐受性	C	
	癫痫患儿对安非他明的耐受性尚不明确	U	
是否有针对儿童和青少年癫痫患者合并 ADHD 的基于证据的治疗方式?	证据支持哌甲酯对合并 ADHD 的癫痫患儿有效	B	
	关于阿托莫西汀和安非他明对合并 ADHD 的癫痫患儿的疗效, 目前证据有限	U	
5. 对合并 ADHD 的儿童和青少年癫痫患者, 推荐的随访和过渡方式是什么?			
	由于许多患者在住房、就业、人际关系和社会心理健康方面都面临着挑战, 因此, 多学科参与过渡时期和成人 ADHD 的诊治至关重要	U	专家意见

明, 在癫痫发作年龄较早的人群中, ADHD 的患病率较高, 但这方面的文献存在矛盾。Alfstad 等证明更早的癫痫起病年龄总体上增加了发展为精神疾病的风险, 尽管这项研究并没有单独针对 ADHD (II 级)。同样, 一项针对主流学校的青少年癫痫患者的研究发现, 癫痫发作年龄越小, ADHD 的发病率越高 (II 级)。一项针对伴中央颞区棘波的儿童癫痫 (Childhood epilepsy with centrotemporal

spikes, CECTS) 患者的小样本研究发现, 癫痫起病年龄较小的患儿注意力缺陷的患病率更高。

相反, Hermann 等发现, 在一组新诊断的癫痫患儿中, 癫痫起病年龄与 ADHD 发生率之间无显著的相关性 (II 级)。同样, Kral 等在一项对癫痫患儿的回顾性队列研究中发现, 癫痫起病年龄与 ADHD 发生率之间无相关性 (III 级)。

2.1.6 癫痫类型和发作类型 (U 级) 几项设计良

好的研究证明,儿童失神癫痫(Childhood absence epilepsy, CAE)的患儿合并 ADHD 的几率很高;然而,这些研究并没有将 CAE 与其他癫痫类型进行比较。四项研究评估了特定的癫痫发作类型是否与更高的合并 ADHD 风险相关,但没有发现相关性。相反,一项比较 23 例颞叶癫痫患儿和 20 例特发性全面性发作癫痫患儿的研究发现,颞叶癫痫患儿在注意力控制测试中的表现相对更差(Ⅲ级)。另一项研究比较了 51 例局灶性发作伴意识障碍的患儿和 31 例 CAE 患儿,发现两组患儿有相似的执行功能障碍发生率(Ⅱ级)。

2.1.7 脑电图(U级) 几项针对 CECTS 患儿的小样本研究表明,更高的棘波指数与更差的注意力测试结果有关。相反,一项小样本初步研究发现,睡眠期的棘波指数与不同类型癫痫儿童 ADHD 症状的严重程度无任何相关性。一项前瞻性研究对新发癫痫的患儿进行评估,并将其与健康的兄弟姐妹进行了比较发现,发作间期的棘波是影响处理速度的独立风险因素,但与注意力、执行能力和结构性能力的损害无关。总之,目前尚无令人信服的证据证明发作间期脑电图(EEG)变化与注意缺陷的严重程度之间存在相关性。

2.1.8 发作频率和控制情况(B级) 大多数研究都支持发作控制不佳与合并 ADHD 风险增加相关。在一项对 40 例“特发性或隐源性癫痫”患儿进行的前瞻性观察性Ⅲ级研究中,癫痫发作频繁以及多药治疗都与更高的合并 ADHD 风险相关。在一项针对就诊于地区癫痫中心的难治性癫痫患儿的调查中,较高的癫痫发作频率与儿童行为量表(Child behavior checklist, CBCL)中注意力和多动症亚表更高的得分相关(Ⅲ级)。在一项对 75 例患有局灶性癫痫的患儿进行的Ⅲ级研究中,根据家长的反映,那些至少每周发作一次的患儿比那些发作频率较低的患儿表现出更多的多动症症状。一项针对青少年癫痫患者的研究发现,使用 AEDs 多药治疗与注意力不集中亚表得分更低之间存在显著相关性(Ⅲ级)。

一项Ⅲ级研究报告,在难治性癫痫患儿中,ADHD 的患病率超过 60%。虽然此研究表明难治性癫痫与 ADHD 高度相关,但缺乏与非难治性癫痫组的对比。相反,一项基于单个人群病例对照研究发现,在新诊断癫痫患儿中,ADHD 合并率与初诊时癫痫发作频率之间没有显著相关性(Ⅱ级)。

基于综合研究结果,但受大多数数据来自Ⅲ级研究的限制,有证据支持发作控制不佳与合并

ADHD 风险增加之间存在关联。未来的研究需要验证多药治疗与癫痫发作频率和控制情况的交互作用效果,以确定 ADHD 风险的增加是否与癫痫发作频率和控制情况或多药治疗的不良反应有关。

2.2 应该何时开始对癫痫患儿进行注意缺陷多动障碍筛查(U级;专家意见)

目前尚无研究评估应该何时对癫痫患儿进行 ADHD 筛查。据报道,癫痫患儿在首次发作或首次诊断癫痫时合并 ADHD 的风险升高,应该从 6 岁开始对每例癫痫患儿进行 ADHD 筛查,对于>6 岁者,则应该在首次诊断时进行,并且每年应进行一次。在对 AEDs 进行了任何调整后都应重新进行注意力评估。筛查不应在癫痫发作后 48 h 内进行。

2.3 应该使用什么筛查工具,以及如何在儿童和青少年癫痫患者中诊断注意缺陷多动障碍

虽然有评估 ADHD 的指南和共识,但理想的评估方法和如何区分亚型尚不明确。ADHD 的诊断应该由受过 ADHD 专业培训的医务工作者参与,如心理学家、儿童精神病学家、儿童神经学家和发育儿科医生(U级:专家意见)。ADHD 的诊断应满足如下标准:①基于第四或第五版精神障碍诊断和统计手册(DSM-IV 和 V)的经家长和教师验证的 ADHD 评定量表;②通过家长访谈获取量表信息;③排除其他原因。评分表允许通过筛查来评估 ADHD 症状,但没有正式地优先推荐使用其中某一种工具(参见原文链接表 S5)。在标准人群、除英语以外其他语言的可用性、成本、是否评估不同领域(学校、家庭、工作)的损害、筛查非 ADHD 症状以及完成所需时间等方面,这些评估工具各不相同。

6 项研究符合纳入标准,共有 608 例癫痫患儿。其中 3 项为 I 级,2 项为 II 级,1 项为 III 级。其中 4 项研究包括诊断效率统计数据(如灵敏度、特异度),1 项研究报告了筛查发现异常行为与精神病学诊断之间的一致性。研究结果总结如表 3 所示。

其中 3 项研究使用了优势和困难问卷(Strengths and difficulties questionnaire, SDQ),其中 2 项在其他 SDQ 评分中报告了关于多动症子量表的数据,另一项仅使用总分。所有的研究都将 SDQ 的临界值和异常值结合起来作为 ADHD 的阳性筛查。基于家长的报告,在多动症量表中被筛查为阳性的儿童比实际上被诊断为多动症的患儿要多,而老师通常未能识别那些最终被诊断为 ADHD 的患儿。另一项样本量和 ADHD 发生率相似的研究发现,家

表 3 评估应该用哪些筛查工具诊断儿童和青少年癫痫患者合并注意缺陷多动障碍的研究总结

研究	国家	样本	评估方法	发作特点	DSM 诊断
Reilly, <i>et al</i> (2014)	英国-南部	社区新发癫痫; IQ > 34; n = 69; 年龄 5 ~ 15 岁	SDQ 家长评估的多动量表异常/临界得分: 有 50%/75% 的灵敏度	1/3 每周均有发作; 2/3 发作频率更少或无发作	心理学家、儿科医生、精神病学家基于病例记录、标准化筛查和认知评估以及学校观察得出的共识 28 例 ADHD (19 例 ADHD-C; 9 例 ADHD-I)
Reilly, <i>et al</i> (2017)	英国-南部	社区仍在发作的癫痫; IQ > 34; n = 69; 年龄 5 ~ 15 岁	ADHD-RS IV 家长总分异常有 86% 的灵敏度和 51% 的特异度; 老师总分异常有 63% 的灵敏度和 90% 的特异度	1/3 每周均有发作; 2/3 发作频率更少或无发作	心理学家、儿科医生、精神病学家基于病例记录、标准化筛查和认知评估以及学校观察得出的共识 28 例 ADHD (19 例 ADHD-C; 9 例 ADHD-I)
Tanabe, <i>et al</i> (2014)	日本	初级诊所; 严重精神或身体残疾者除外; n = 68; 年龄 4 ~ 17 岁	SDQ 家长评估的多动量表异常/临界得分: 灵敏度为 86.4%; 3 例患儿漏诊, 其中 2 例有 ADHD-I; ADHD-RS 与 SDQ 多动量表得分显著相关, 但没有与诊断进行比较	76% 无发作; 74% 单药治疗; 77% 定位相关性癫痫; 23% 全面性	与家长和老师的结构式访谈, 心理评估和行为观察 n = 22 (32.4%) 合并 ADHD (14 例 ADHD-C; 8 例 ADHD-I)
Alfstad, <i>et al</i> (2016)	挪威, 但采用英国标准	连续纳入在三级医院住院的患者; IQ < 70 排除; n = 101; 年龄 10 ~ 19 岁	SDQ 异常/边界值 (家长或自评总分)	多种发作类型 (52% 局灶性; 48% 全面性) 和病因; 但是排除枕叶、顶叶起源的局灶性癫痫; 53% 单药治疗、55% 近 6 个月无全面性发作	儿童-SADS-PL; 神经心理测试; n = 32 (31.7%) 合并 ADHD
Loutfi, <i>et al</i> (2011)	巴西	神经内科常规门诊; n = 30; 年龄 6 ~ 13 岁	CBCL 注意力问题; 82% 灵敏度; 85% 特异度 (SNAP-IV 截点); 93% 灵敏度; 81% 特异度	发作控制良好的特发性癫痫	临床访谈; n = 16 (53.3%) 合并 ADHD (7 例 ADHD-C; 6 例 ADHD-HI; 3 例 ADHD-I)
Hesdorffer, <i>et al</i> (2014)	美国-康涅狄格州	基于社区的癫痫病队列的纵向研究; 基线 > 4 岁, 9 年随访; n = 163	CBCL-DSM 指导 ADHD 评分: 0% 灵敏度; 96% 特异度	中位起病年龄: 6.8 岁	DSM-IV 诊断用检查提纲 (DIS-IV); n = 13 (5.4%) 合并 ADHD

长报告 SDQ 多动症亚量表的灵敏度和特异度分别为 86.4% 和 95%, 强于 Reilly 等在英国儿童群体中进行的研究。临界或异常的 SDQ 总分与确诊的精神疾病诊断存在高度相关 (93.6%), 其中 ADHD 最为常见 (31.7%)。总的来说, SDQ 的灵敏度优于特异度, 这表明它可以作为筛查工具, 但对于那些被发现有风险的患者, 应该进行更详细的精神病学诊断。

其中 2 项研究使用了基于阿肯巴赫体系的实证评价家长版 (CBCL)。使用 3 个评分量表发现了 ADHD 临床界限以上评分的特异度, 即 CBCL (85%)、Achenbach 测量老师版 (TRF) (64%)、Swanson、Nolan 和 Pelham-IV 问卷 (SNAP-IV) (81%)。从家长那里获得的信息与老师提供的信息一致性较低, 因为大部分经精神病学评估诊断为 ADHD 的患者 TRF 结果是正常的。Hesdorffer 等还使用了家长版的阿肯巴赫系统 (CBCL) 对儿童期起病的癫痫社

区队列病例进行了纵向研究。在 9 年的评估中, CBCL 的灵敏度为 0%, 特异度为 97%。与 SNAP-IV 相比, 在一个针对特发性癫痫患者的小样本研究中, CBCL 的灵敏度和特异度是足够的。但基于 9 年随访的结构化访谈, 与 ADHD 诊断相比, CBCL 的筛查效果较差。

一项使用 ADHD 分级量表-IV 的研究发现, 在所有 3 个子量表中 (总分、注意力不集中评分和多动-冲动评分), 家长的评分显著高于老师的评分。使用第 80 个百分位为截点, 家长报告的灵敏度和阴性预测值较高, 而老师报告的特异度和阳性预测值较高。

由于符合标准的研究数量有限, 需要进行更多的研究。尽管如此, 1 项 I 级和 2 项 II 级研究支持 SDQ 有能力预测癫痫患儿中 ADHD 的诊断 (B 级)。这 3 项研究样本量相对较大 (>65)、年龄范围广、癫痫类型多样, 并且来自不同国家。SDQ 有

多种语言 (>80) 的免费版, 并且能够筛选其他问题。SDQ 的潜在缺点包括对注意力不集中表现的灵敏度较低, 而注意力不集中通常在癫痫患者中更为普遍。然而, 这一缺点并没有反映在该综述谈及的研究中, 这些研究中联合亚型更普遍, 因此有助于 SDQ 发挥更好的效力。SDQ 的低特异度可能是一个限制; 但作为一种筛查工具, 这种限制可以通过由合格的临床医生进行适当的随访和诊断性访谈来弥补。更重要的是在筛查中尽量多的识别(假阳性), 而不是漏诊有危险的儿童(假阴性)(U 级; 专家意见)。SDQ 以及其他措施的其他限制, 可能在于其在不同的亚人群癫痫患者中的效力, 包括智力障碍患儿或不同的种族和民族背景。总的来说, 对于来自不同种族或文化背景的人群或智力障碍人群, 鲜有评估儿童 ADHD 诊断的方法得到验证(没有评分或截点标准)。

结果仅限于问卷调查。同时也有很好的论证, 因为使用了一个多特征、多方法的方式, 其中包括一个简短的计算机评估。连续作业任务(Continuous performance tasks, CPTs)具有较高的阳性预测值, 但阴性预测值较差, 这意味着表现较差的儿童可能患有 ADHD, 但“及格”的儿童也可能患有 ADHD; 因此, 计算机测试不能可靠地区分 ADHD 患儿和未患 ADHD 的儿童。依赖反应时间的 CPTs 也可能是一个挑战, 因为癫痫患儿的处理速度较慢, 这可能会影响表现, 而不是由于注意力问题影响测试结果。癫痫患儿可获得免费的认知功能评估工具, 但需要对这些工具的灵敏度和特异度进行评估。其中一个工具是 EpiTrack Junior, 这是一个筛选工具, 用于评估注意力和执行功能, 在德国和奥地利的研究小组中得到了验证。该工具在预测 ADHD 方面的可靠性尚未经过测试。

2.4 该用什么标准来区分注意缺陷多动障碍与失神发作、学习障碍和其他类似病症

ADHD 可能被误诊为 CAE, 反之亦然。此外, ADHD 是 CAE 患儿一种常见的共病, 出现在 30 ~ 60% 的 CAE 患儿中。

关于 ADHD 和 CAE 临床方面的研究报道很少。以下 3 个特征提示更可能为非癫痫性凝视而不是 CAE: ① 游戏没有中断; ② 更常见于被专业人士而非家长发现; ③ 可被外部刺激中断, 如触摸。此外, 过度通气可诱导大多数未经治疗的 CAE 患者的失神发作。将 17 例 CAE 患儿与 27 例 ADHD 患儿进行比较, 发现“未完成作业”和“不能继续任务”两项, 对 ADHD 的灵敏度为 79%, 特异度为

92%。Lee 等发现, 与单独患有 CAE 的患儿相比, 合并 ADHD 的 CAE 患儿, 其错误数(对非目标的反应数量)和反应时间变异性增加。不同的研究方法限制了比较。综上所述, ADHD 和 CAE 的区别应基于病史和有过度通气的 EEG(U 级, 专家意见)。

约 21% ~ 33% 的癫痫患儿伴有智力障碍。此外, 即使在智商正常的儿童中, 学习障碍也很常见。已经有文献表明, 智力障碍与 ADHD 的风险增加相关。同样, 睡眠障碍在癫痫合并 ADHD 的患儿中比单独癫痫的患儿中更为普遍。学习和睡眠障碍都可能表现为凝视和注意力不集中。对在学校有学习障碍的癫痫患儿, 应强烈推荐进行正式的认知测试(U 级: 专家意见)。对癫痫患儿应常规进行睡眠方面的咨询, 仔细筛查焦虑和抑郁, 以及双相情感障碍和早发精神分裂症, 特别是对存在注意力不集中和学业困难者(U 级: 专家意见)。如果儿童神经学家不能排除这些障碍, 心理学家或精神病学应使用筛查工具进行评估。

2.5 儿童和青少年癫痫患者注意缺陷多动障碍的推荐治疗方法是什么

2.5.1 对于注意缺陷多动障碍, 各种抗癫痫药物需要注意哪些 共 16 项相关研究(参见原文链接表 S1 和 S6)。有 3 项 I 级研究, 研究人群为各种 AEDs 治疗的 CAE 和局灶性癫痫。有 2 项研究在 CAE 患者中对乙琥胺、拉莫三嗪和丙戊酸钠进行了研究, 并提供了强有力的证据, 表明丙戊酸钠加剧该人群的注意力障碍。另一项研究在局灶性癫痫患儿中比较了左乙拉西坦与安慰剂的疗效, 结果显示左乙拉西坦对患儿行为问题有轻微改善作用, 但注意力方面没有明显改善。

共有 2 项 II 级研究, 一项评估局灶性癫痫患儿, 另一项评估 CECS 患儿。对局灶性癫痫的研究的次要结果报道, 单药或联合卡马西平、奥卡西平或丙戊酸钠治疗的患儿在联合处理速度和注意力方面没有显著差异, 但结果受研究周期较短的限制。另一项研究回顾了托吡酯和卡马西平在 CECS 患儿中的作用。与卡马西平组相比, 托吡酯组有改善注意力但损害认知能力的趋势; 然而, 这些差异无统计学意义, 限制了进一步的结论。

III 级研究 11 项, 其中 2 项研究针对 CECS、1 项为局灶性发作、1 项为全面性发作、1 项为复杂癫痫发作, 另 6 项为所有的发作类型。多种 AEDs 被纳入, 各研究之间不一致, 限制了研究之间的比较。多药治疗与较高的行为问题发生率有关(C 级)。几项来自资源困乏和资源充足地区的研究均

发现, AEDs 与行为和注意力问题之间没有相关性。基于坦桑尼亚人的一项研究发现, 没有证据表明 AEDs (包括苯巴比妥) 会加剧行为问题, 但评估仅仅是基于家长的反馈, 而且 AEDs 的使用受到限制, 仅 48% 的研究者接受了治疗。这也得到了资源充足地区研究的支持。相反, 其他研究报告, 服用 AEDs 的 CECTS 患者更有可能出现社交问题、攻击性行为和注意力问题, 并感到焦虑/抑郁。研究小组提出, 这一发现与持续的癫痫发作有关, 而不是特定的 AEDs。另一项研究得出结论, 托吡酯与癫痫失语症综合征患儿在 3 个月时出现行为问题恶化有关, 但在 6 个月和 12 个月干预时间点, 这一现象就不再明显。

2.5.2 对于注意缺陷多动障碍, 是否应该考虑使用特定的抗癫痫药物来预防 有强有力的证据 (A 级) 支持丙戊酸钠可加重 CAE 患儿的注意力障碍。多药比单药治疗更可能与行为问题相关 (C 级)。研究需要阐明是多药治疗本身导致行为问题, 还是由于潜在的大脑问题导致癫痫的难治性, 进而需要多药治疗, 这与多药治疗一起导致了行为问题。因此, 多药治疗尚未被证明是导致行为问题的原因, 但它是并发症的一个标志。支持苯巴比妥导致不良行为的数据虽然已报道, 但由于研究样本量小、缺乏可接受的行为筛查以及研究方法的一致性差, 这些数据结果不一且缺乏高质量证据。有必要对一种癫痫综合征进行更多的研究来比较不同 AEDs 的差异。

2.5.3 哌甲酯、阿托莫西汀或安非他明是否加剧癫痫发作 据报道, 0% ~ 18% 的受试者服用哌甲酯后癫痫发作加剧, 但大多数是轻微的、短暂的, 停药者 <5%。因为这些研究都不是以安慰剂为对照的研究, 所以无法确定这些变化是否与基线波动有关。阿托莫西汀加剧癫痫发作的比例为 7% ~ 9%, 但这一数据仍然太小, 所以无法得出结论, 目前尚无关于安非他明相关的数据。包括难治性癫痫患者在内的 7 项研究表明, 哌甲酯可能是安全的。仅 1 项研究记录了复杂人群对阿托莫西汀的耐受性, 7% 受试者的癫痫发作加重。来自医药公司收集的数据发现, 使用阿托莫西汀治疗的 ADHD 患儿癫痫发作并不比未使用精神兴奋剂干预的 ADHD 患儿更为严重。这些数据并未区分出癫痫患儿。

2.5.4 是否有针对儿童和青少年癫痫患者合并注意缺陷多动障碍的基于证据的治疗方式 有关儿童和青少年癫痫患者 ADHD 治疗的数据有限 (参见原文链接表 S7)。没有关于疗效的 I 级研究, 仅 7

项 II 级和 8 项 III 级研究。对于耐受性, 只检索到 9 项 II 级和 9 项 III 级研究。大多数可用的数据是关于哌甲酯的 ($n=16$), 关于安非他明 ($n=1$) 和阿托莫西汀 ($n=2$) 的数据非常有限。其中 3 项研究纳入了成年患者。研究方法缺乏一致性限制了研究之间的比较。总的来说, 哌甲酯对癫痫患者的 ADHD 症状有 65% ~ 83% 的改善, 在几篇文献中均显示有统计学差异。阿托莫西汀和安非他明可能疗效有效, 但数据太有限, 无法得出结论。1 项成人患者的 III 级研究比较了哌甲酯和安非他明的疗效, 发现哌甲酯组疗效更好。2 项 III 级和 1 项 IV 级研究总结了合并 ADHD 的癫痫患儿对阿托莫西汀的反应; 59% 和 82% 的患者表示获益, 其余研究报告 37% 的患者继续接受治疗, 但实际疗效并未量化。

综上所述, B 级证据支持哌甲酯对合并 ADHD 的癫痫患儿有效。有 U 级证据证明阿托莫西汀和安非他明的疗效。耐受性方面, B 级证据支持哌醋酯在合并 ADHD 的癫痫患儿 (非难治性和难治性) 中的安全性; 阿托莫西汀为 C 级, 安非他明为 U 级。这些建议仍需要 I 级研究进行证实。

2.6 对合并注意缺陷多动障碍的儿童和青少年癫痫患者, 推荐的随访和过渡方式是什么

2.6.1 何时以及如何停止儿童和青少年癫痫患者针对注意缺陷多动障碍的药物治疗 目前还没有专门针对儿童和青少年癫痫患者 ADHD 自然史的研究。因此, 尚无数据支撑在这类人群中是否需要针对 ADHD 药物的维持治疗。然而, 仅约 2/3 的 ADHD 患儿, 其症状会持续到成年。ADHD 通常与其他共患病有关, 包括药物滥用和情绪障碍, 以及在青春期和成年早期这个关键时期缺乏症状管理, 这可能对学业和职业成就、社会关系和冒险行为产生深远影响。此外, ADHD 年轻成人患者可能不会意识到这一点, 因此不会寻求对症治疗, 可能会停药, 因为他们可能会认为自己已经成年, 不再患有该疾病。

因此, 如果 ADHD 的药物治疗是有效的, 并且有良好的耐受性, 那么只要它仍然有效, 就可以继续使用, 但是应该按照 ADHD 临床指南 (IV 级) 的建议, 每年对其进行评估。

2.6.2 向成人期过渡的理想管理方式是什么 目前还没有关于合并 ADHD 的癫痫患者转归的研究, 但有各种关于有特殊需要的青少年的过渡方式的指南 (参见原文链接表 S8)。由儿童和成人卫生保健提供者以及患者代表组成的过渡工作组确定了 7

个步骤,以尽可能实现成功的过渡(参见原文链接表 S8),并强调了 ADHD 等精神问题可能会增加过渡不信的风险。另一份来自癫痫过渡研讨会的报告指出 ADHD 是一种可治愈的障碍,可能会干扰成年期的成功过渡。2008 年,英国建立了指导 ADHD 青少年过渡的国家健康与保健卓越研究所(the National institute for health and care excellence, NICE)指南,并被整个欧洲接受(IV 级),具体建议参见原文链接表 S6。尽管存在持续性的功能障碍,但 ADHD 的治疗从儿童期到成年早期急剧下降。初级保健提供者开据治疗 ADHD 的药物医嘱的可能性比儿科医生或精神病医生更低。

建议包括多学科参与过渡时期和成人 ADHD 的诊治(U 级:专家意见)。这是至关重要的,因为许多患者在住房、就业、人际关系和社会心理健康方面都面临着挑战。

3 结论

文章讨论了管理伴 ADHD 的癫痫患儿的常见和具有挑战性的临床问题。确定了常见和与实际情况相关的关键研究问题,并对文献中的证据进行了级别评定,以确定支持陈述的证据强度,并在可能的情况下提出建议(表 2)。

虽然 ADHD 是癫痫患儿常见的共病,但由于缺乏 I 级研究、研究方法的不一致性以及研究问题的不直观性,分析受到限制。具体来说,缺乏大样本量和随访数据的随机对照双盲研究,缺乏对注意力障碍方面的具体评估,每种 AEDs 对注意力影响的数据不足,并且缺乏对广泛的表型异质性群体的研究。很少有研究使用神经心理学测试来评估注意力。使用适当测试的研究(如 Masur 等),通常使用一种工具。在 Masur 团队的研究中,使用了连续作业测试,这被认为是持续注意测试的金标准。一些研究使用 CBCL,这是基于父母的阐述,并不能取代神经心理测试。

疑似患有 ADHD 的儿童应该接受筛查,以与类似 ADHD 的精神障碍鉴别,尤其是焦虑症合并癫痫的患儿。

冲动行为是 ADHD 的核心特征之一,但这一症状在伴有癫痫的患儿中没有得到深入研究。癫痫患儿最常见的 ADHD 形式是注意力不集中,因此冲动行为方面的数据有限。

该报告有助于明确哪些普遍管理理念没有强有力的证据支持,哪些重大领域需要更加结构化和有针对性的研究。

本报告的目的是提供一个实用的且基于证据的指南,指导那些有可能或正在受 ADHD 共患病影响的癫痫患儿在治疗方法上面面临的挑战。本系统综述的结果表明,有必要在更多重要领域进行更优设计的研究。

参考文献

- Dunn DW, Austin JK. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(supp1 3): S10-17.
- Plioplys S, Dunn DW, Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46: 1389-1402.
- 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: 120-123.
- Powell K, Walker RW, Rogathe J, *et al.* Cognition and behavior in a prevalent cohort of children with epilepsy in rural northern tanzania: a three-year follow-up study. *Epilepsy Behav*, 2015, 51(1): 117-123.
- Chou IC, Chang YT, Chin ZN, *et al.* Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population based cohort study. *PLoS ONE*, 2013, 8: e57926.
- Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, *et al.* Comorbidity and childhood epilepsy: a nationwide registry study. *Pediatrics*, 2016, 138: pii: e20160921.
- Brikell I, Ghirardi L, D'Onofrio BM, *et al.* Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry*, 2018, 83: 173-180.
- Schatz DB, Rostain AL. ADHD with comorbid anxiety: a review of the current literature. *J Atten Disord*, 2006, 10: 141-149.
- Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, *et al.* Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*, 2001, 107(1): 115-122.
- Pliszka S, ACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46(7): 894-921.
- Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, *et al.* ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 2011, 128(5): 1007-1022.
- Kendall T, Taylor E, Perez A, *et al.* Diagnosis and management of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008, 337(1): a1239.
- Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, *et al.* European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2004, 13(Suppl 1): I7-I30.
- Pelham WE Jr, Fabiano GA, Massetti GM. Evidence-based assessment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2005, 34(3): 449-476.
- Hesdorffer DC, Baldin E, Caplan R, *et al.* How do we measure psychiatric diagnoses? Implications of the choice of instruments in

- epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 31(2): 351-355.
- 16 Tanabe T, Kashiwagi M, Shimakawa S, *et al.* Outpatient screening of Japanese children with epilepsy for attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Brain Dev*, 2014, 36(4): 301-305.
 - 17 Loutfi KS, Carvalho AM, Lamounier JA, *et al.* ADHD and epilepsy: contributions from the use of behavioral rating scales to investigate psychiatric comorbidities. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(3): 484-489.
 - 18 Goodman R, Ford T, Richards H, *et al.* The development and well-being assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 2000, 41(2): 645-655.
 - 19 Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles.* Burlington, V.T.: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.
 - 20 Bussing R, Fernandez M, Harwood M, *et al.* Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment*, 2008, 15(3): 317-328.
 - 21 Black DW, Moyer T. Clinical features and psychiatric comorbidity of subjects with pathological gambling behavior. *Psychiatr Serv*, 1998, 49(11): 1434-1439.
 - 22 Carballo JJ, Rodriguez-Blanco L, García-Nieto R, *et al.* Screening for the ADHD phenotype using the strengths and difficulties questionnaire in a clinical sample of newly referred children and adolescents. *J Atten Disord*, 2018, 22(11): 1032-1039.
 - 23 Ullebø AK, Posserud MB, Heiervang E, *et al.* Screening for the attention deficit hyperactivity disorder phenotype using the strength and difficulties questionnaire. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 20(9): 451-458.
 - 24 Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol*, 2005, 12(4): 222-228.
 - 25 Deb S, Dhaliwal AJ, Roy M. The usefulness of conners' rating scales-revised in screening for attention deficit hyperactivity disorder in children with intellectual disabilities and borderline intelligence. *J Intellect Disabil Res*, 2008, 52(11): 950-965.
 - 26 Freeman NC, Gray KM, Taffe JR, *et al.* Development of a new attention rating scale for children with intellectual disability: the scale of attention in intellectual disability (SAID). *Am J Intellect Dev Disabil*, 2015, 120(2): 91-109.
 - 27 Flowers A, McDougle L. In search of an ADHD screening tool for African American children. *J Natl Med Assoc*, 2010, 102(5): 372-374.
 - 28 Valo S, Tannock R. Diagnostic instability of DSM-IV ADHD subtypes: effects of informant source, instrumentation, and methods for combining symptom reports. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2010, 39(6): 749-760.
 - 29 Grodzinsky GM, Barkley RA. Predictive power of frontal lobe tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol*, 1999, 13(1): 12-21.
 - 30 Sims DM, Lonigan CJ. Multi-Method assessment of ADHD characteristics in preschool children: relations between measures. *Early Child Res Q*, 2012, 27(2): 329-337.
 - 31 Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T, *et al.* Introduction and first validation of epiTrack junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(1): 55-64.
 - 32 Williams J, Sharp GB, DelosReyes E, *et al.* Symptom differences in children with absence seizures versus inattention. *Epilepsy Behav*, 2002, 3(3): 245-248.
 - 33 Rosenow F, Wyllie E, Kotagal P, *et al.* Staring spells in children: descriptive features distinguishing epileptic and nonepileptic events. *J Pediatr*, 1998, 133(5): 660-663.
 - 34 Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, *et al.* Will a critical level of hyperventilation-induced hypocapnia always induce an absence seizure? *Epilepsia*, 1996, 37(5): 459-462.
 - 35 Sillanpää M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia*, 1992, 33(3): 444-449.
 - 36 Camfield C, Camfield P. Preventable and unpreventable causes of childhood-onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics*, 2007, 120: e52-e55.
 - 37 Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, *et al.* Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 608-614.
 - 38 Mitchell WG, Chavez JM, Lee H, *et al.* Academic under achievement in children with epilepsy. *J Child Neurol*, 1991, 6(1): 65-72.
 - 39 Ekinci O, Isik U, Gunes S, *et al.* Understanding sleep problems in children with epilepsy: associations with quality of life, attention-deficit hyperactivity disorder and maternal emotional symptoms. *Seizure*, 2016, 40(2): 108-113.
 - 40 Masur D, Shinnar S, Cnaan A, *et al.* Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 2013, 81(18): 1572-1580.
 - 41 Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, *et al.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 790-799.
 - 42 Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, *et al.* Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2377-2389.
 - 43 Donati F, Gobbi G, Campistol J, *et al.* Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*, 2006, 67(4): 679-682.
 - 44 Kang HC, Eun BL, Wu Lee C, *et al.* The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(9): 1716-1723.
 - 45 Powell K, Walker RW, Rogathe J, *et al.* Cognition and behavior in a prevalent cohort of children with epilepsy in rural northern Tanzania: a three-year follow-up study. *Epilepsy Behav*, 2015, 51(2): 117-123.
 - 46 Samaitienė R, Norkūnienė J, Jurkevicienė G, *et al.* Behavioral problems in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes treated and untreated with antiepileptic drugs. *Medicina (Kaunas)*, 2012, 48(7): 338-344.
 - 47 Coppola G, Verrotti A, Resicato G, *et al.* Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(2): 253-256.
 - 48 Torres A, Whitney J, Rao S, *et al.* Tolerability of atomoxetine for treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 95-102.
 - 49 Wernicke JF, Holdridge KC, Jin L, *et al.* Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with

- atomoxetine. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(7): 498-502.
- 50 Gonzalez-Heydrich J, Hsin O, Gumlak S, *et al.* Comparing stimulant effects in youth with ADHD symptoms and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 36(3): 102-107.
- 51 Mulas F, Roca P, Ros-Cervera G, *et al.* Pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder with methylphenidate and atomoxetine within a context of epilepsy. *Rev Neurol*, 2014, 58(Suppl 1): 43-49.
- 52 Carreras-Saez IP-M. Atomoxetine treatment in patients with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *International Child Neurology Congress*. Iguacu Falls, Brazil; 2016.
- 53 Montano CB, Young J. Discontinuity in the transition from pediatric to adult health care for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med*, 2012, 124(5): 23-32.
- 54 Blum RW. Introduction. Improving transition for adolescents with special health care needs from pediatric to adult-centered health care. *Pediatrics*, 2012, 110(6 Pt 2): 1301-1303.
- 55 Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, *et al.* Epilepsy: transition from pediatric to adult care. Recommendations of the ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 1502-1517.
- 56 Nabbout R, Andrade DM, Bahi-Buisson N, *et al.* Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: transition issues. *Epilepsy Behav*, 2017, 69(5): 161-169.
- 57 Reale L, Frassica S, Gollner A, *et al.* Transition to adult mental health services for young people with attention deficit hyperactivity disorder in italy: parents' and clinicians' experiences. *Postgrad Med*, 2015, 127(7): 671-676.

译自: Auvin S, Wirrell E, Donald KA, *et al.* Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the task force on comorbidities of the ILAE pediatric commission. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 1867-1880.

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

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

• Epilepsia 专栏 •

禁忌用药对 Dravet 综合征认知结局的影响及初次非高热性痫性发作年龄对 SCN1A 相关痫性发作表型的临床预测作用

de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, *et al*

覃英杰 译, 慕洁 熊维希 审

【摘要】 SCN1A 致病性变异可引起不同严重程度的疾病表型,而这在疾病初期可能难以辨别。研究组致力于探究有助于预测痫性发作分别向 Dravet 综合征演变和预测 Dravet 综合征认知结局的临床特征,分析了禁忌用药对认知减退的可能调节作用。评估由 164 例 SCN1A 相关痫性发作的荷兰患者组成的队列研究。临床数据通过医疗记录和半结构化电话回访获得。认知功能由一名儿童神经科医师、一名神经心理医师和一名临床基因学家测评分类。通过单因素和多因素回归分析多项临床变量(包括在病程前 5 年禁忌用药的持续时间)发现,起病前 5 年内更长时间的禁忌用药与纳入研究时更差的认知结局显著相关,同时与 Dravet 综合征患者第一个 5 年病程后更低的内插智商值和发育智商值有关。多因素线性回归分析提示,禁忌用药是认知结局的一个重要预测因素。此外,初次发现发育迟缓的年龄和初次非高热性痫性发作年龄也是其重要的预测因素。而在完整的队列中,初次非高热性痫性发作年龄是痫性发作向 Dravet 综合征演变最准确的预测因素。比研究数据提示病程前 5 年内更长时间的禁忌用药对 Dravet 综合征患者的认知结局有负面影响。早期诊断对于避免使用这些禁忌药物极为重要。研究还发现初次非高热性痫性发作年龄是痫性发作向 Dravet 综合征演变以及 Dravet 综合征疾病严重程度的重要预测因素,这些都可为 SCN1A 相关痫性发作年幼患者的父母提供建议。

【关键词】 认知; Dravet 综合征; 全面性癫痫伴热性惊厥附加症; SCN1A; 钠离子通道阻滞剂

SCN1A 致病性变异可引起不同严重程度的疾病临床表型,其中最严重的是 Dravet 综合征,以难治性癫痫发作、精神运动发育衰退导致的轻到重度智力障碍为临床特征,常伴有行走困难和行为问题。最近 9 例 SCN1A 癫痫性脑病患者被报道,这是一种比 Dravet 综合征更严重的疾病,其中 4 例表型较轻的患者为全面性癫痫伴热性惊厥附加症和热性惊厥,均无智力障碍。Dravet 综合征患者的表型有着巨大差异,部分患者可能有严重残疾并且痫性发作持续发生,而也有部分患者能够独立生活。因此,能够准确预测患儿的疾病预后对于患儿家长十分重要。

SCN1A 编码一种神经元钠离子通道的一个亚单位,即 I 型电压门控钠离子通道 α 亚单位。而致病性变异引起的通道功能的完全丧失几乎都与严重的表型相关。这些变异包括染色体重排、剪接位点突变、无义突变、框移突变。发生在基因重要区域的错义突变也能导致功能完全丧失(例如,孔/孔

环区域和电压感受区)。而其他的错义突变仅导致更轻度的通道功能紊乱,引起较轻的临床表型,突变导致的部分功能丧失或者功能增加也可能与 Dravet 综合征相关。虽然错义突变的定位是一个对通道影响程度强有力的预测因素,但仍不能完全预测突变对通道功能和表型的影响。错义突变引起的生化改变也很难预测。有研究提示一些遗传因素影响 SCN1A 相关疾病的临床结局,比如 SCN1A 启动子区域、50-和 30-未翻译区域以及其他基因的突变。在临床实践中,判断一个错义突变是否会引起 Dravet 综合征或其他轻症疾病仍较为困难。一些研究已证实临床特征能帮助区分 Dravet 综合征和轻症表型,例如痫性发作的起始年龄、发作类型、发作数量。

关于 Dravet 综合征严重程度的研究显示,运动障碍的存在、特定的脑电图 (EEG) 特征、早期肌阵挛、局灶性痫性发作、更严重的发作和早期发生的发育迟缓均和预后结局不良有关。尽管已知钠离子通道阻滞剂(如拉莫三嗪、卡马西平)能在这些患者中引发更频繁、更严重的发作,而许多研究提示早期诊断和合理治疗对长期的认知结局起着正



面作用, 尽管该结论还未在大型的患者群体中得以验证。深入了解钠离子通道阻滞剂的作用十分重要, 因为这些药物在大部分 Dravet 综合征的患者 (21% ~ 100%) 病程各期均被使用, 且常在明确诊断之前。

致病性 *SCN1A* 突变早期被发现后, 患儿监护人常常会对患儿的预后持强烈的不确定性, 因为目前对于 *SCN1A* 突变后果的准确预测仍是不可能的, 而且不同 *SCN1A* 突变相关的临床表型在初次发病时可能难以区分。因此, 寻找更准确的预测因素仍然十分必要。本研究着眼于探究禁忌用药 (Contraindicated medication, CIM) 对 Dravet 综合征患者 ($n=104$) 认知功能的影响, 通过一个由 *SCN1A* 致病突变的荷兰患者组成的大型队列 ($n=164$) 中开展的回顾性研究, 寻找可能的临床预测因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

评估一个由 164 例 *SCN1A* 致病突变的荷兰患者组成的队列。队列中一部分受试者 ($n=124$) 先前已进行过遗传镶嵌的评估。根据美国医学遗传学与基因组学学会的标准, 仅纳入有症状的 *SCN1A* 致病性突变 (第 V 类) 受试者或者是可能的 *SCN1A* 致病性突变 (第 IV 类) 受试者, *SCN1A* 突变已通过 Sanger 测序、二代癫痫基因靶向测序、外显子测序或者多重连接依赖式探针扩增技术经由诊断实验室检测 (荷兰乌特勒支大学医学中心、比利时安特卫普大学波恩邦奇学院神经遗传学实验室、荷兰拉德堡德大学奈梅亨医学中心、英国格拉斯哥邓肯古斯里医学遗传学学院)。

所有乌特勒支大学医学中心已知的 >4 岁的符合纳入标准的病例均被纳入研究。排除 <4 岁的患儿是因为临床经验显示, 在低龄患儿中对综合征进行分类和疾病严重程度的判断可靠性较低。根据赫尔辛基宣言, 知情同意书由受试者或者其法定监护人签署。此研究获得乌特勒支大学医学中心伦理委员会批准。

1.2 临床数据

对所有受试者通过医疗记录或是半结构化电话回访收集详细的临床数据 ($n=155$)。获得的临床变量数据如表 1 所示。变量的选择基于既往文献和临床经验。非高热性痫性发作被定义为体温 <38℃ 的痫性发作或者医疗记录中未提及具体温度但报道了“无发热”。研究的主要结果为纳入时

的认知功能, 主要通过一名儿童神经科医师、一名神经心理医师和一名临床基因学家的讨论完成分类。纳入时的认知功能基于可获得的经年龄校正的智商和发育水平数据划为 5 个等级 [1=无智力障碍, 智商 (IQ) 或发育商数 (DQ) >85; 2=界限性智力障碍, IQ 或 DQ=70 ~ 85; 3=轻度智力障碍, IQ 或 DQ=50 ~ 70; 4=中度智力障碍, IQ 或 DQ=30 ~ 50; 5=重度智力障碍, IQ 或 DQ<30]。若无法获得近期 IQ 或 DQ 数据时, 则基于学校的表现、交流和适应性行为进行测评。所有受试者被分为两个临床亚组: Dravet 综合征组和非 Dravet 综合征组。Dravet 综合征的诊断基于既往公开发表的诊断标准和最新指南。非 Dravet 综合征组主要为全面性癫痫伴热性惊厥附加症和热性惊厥患者。

1.3 数据分析

通过对比非 Dravet 综合征组来分析 Dravet 综合征组及其严重程度的预测因素。我们还特别测试了 CIM 的使用对认知功能的影响。首先进行单因素回归分析, 再对单因素回归分析组间差异显著的因素进一步行多因素回归分析, 认知测评进行了年龄校正。对模型进行测评时的年龄校正是必要的, 因为 Dravet 综合征患者的平均认知功能会随着年龄而下降。而且, 对敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和受试者工作特征曲线 (ROC) 均进行了计算。数据分析采用 SPSS 软件 (SPSS Windows V21; IBM, Armonk, NY, USA)。所有报道的检验均为双尾, 显著水平 $\alpha=0.05$ 。

1.4 相对非 Dravet 综合征组 Dravet 综合征组的预测因素

对于非 Dravet 综合征组和非 Dravet 综合征组间差异的计算, 针对两组或多组变量 [包括: 是否曾入住重症监护室 (ICU)、1 岁前的继发性癫痫的类型 (包括失神发作、肌阵挛、局灶性痫性发作、局灶性痫性发作伴知觉障碍) 和致病性变异中是否存在染色体镶嵌], 使用 *Pearson's* χ^2 检验或者 *Fisher* 确切检验, 而针对连续变量和顺序变量 (起病年龄和初次非高热性痫性发作年龄) 采用 *Mann-Whitney-Wilcoxon* 检验。对于组间差异的变量进行多因素二元逻辑回归分析。

1.5 Dravet 综合征认知结局的预测和影响因素

在 Dravet 综合征组亚组进行经认知测评时的年龄校正的单因素二元逻辑回归分析。患者被分为两组: 轻度认知障碍 (得分=1 ~ 3) 和重度认知障碍 (得分=4 ~ 5)。分析以下变量: 痫性发作起病年龄、初次非高热性痫性发作年龄、初次发现发育迟

缓的年龄、突变类型、是否曾入住 ICU、1 岁前的继发性癫痫的类型(如之前所定义)、致病性 *SCN1A* 突变是否存在嵌合、CIM 使用持续时间(定义为钠离子通道阻滞剂:拉莫三嗪、苯妥因那、卡马西平、奥卡西平、氨己烯酸)和诊断年龄。对每例测评时痫性发作起病 >5 年的患者计算其前 5 年的 CIM 累计使用时间。时间窗的选择是因为认知减退通常在起病第 1 年最严重。我们选择研究 CIM 的使用时间而非是否被使用过,因为鲜有患者从未使用过 CIM,因此可能会减低分析的效力。此外,我们假设,如果 CIM 会对认知功能产生不良影响,那么更长时间的使用可能会引起更严重后果。

对所有组件差异明显的变量进行经认知测评时的年龄校正的多因素二元逻辑回归分析。CIM 的持续使用时间和认知结局评分(1~5)的相关性做进一步调查[相较于之前的二分法(1~3)和(4~5)作有序变量的逻辑回归分析]以及和 5 年病程后内插智商发育商数值比值(IQ/DQ)的相关性(线性回归分析)。为了获得更真实的数值,每例患者在不同年龄段做的所有 IQ 和 DQ 评分均通过线性回归进行内插。当初次正式测评的时间 > 起病后 5 年,我们使用初次被(父母或者临床工作人员)观测到发育迟缓的年龄作为认知减退的起始时间,在此年龄之前的 IQ 或 DQ 值均估算为平均值。CIM 的持续使用时间也可能取决于疾病严重程度。为了避免混淆,在我们主要的分析中显示有重要预测价值的临床变量均被加入最后两个回归模型中。我们还通过单因素和多重回归进一步分析了 CIM 在痫性发作起病后第 1、2、3、4 和 5 年的效应,以调查不同年份的不同效应。

2 结果

研究人群特征已列入表 1a、b,表 2 和图 1a。Dravet 综合征亚组有 116 例,非 Dravet 综合征组 48 例。两组患者的年龄中位数分别为 14 岁和 22 岁。约半数 Dravet 综合征患者的认知评分为 5 (45%),而几乎所有的非 Dravet 综合征患者的认知能力评分为正常(分值=1,90%),仅 5 例较差(分值=2,10%)。104 例 Dravet 综合征患者的痫性发作起病年龄至少在认知测评前 5 年。5 年病程之后,平均的内插 IQ 或 DQ 值为 62,平均 CIM 使用持续时间为 11 个月。>12 岁的患者 CIM 使用时间可能更长且诊断更晚。以诊断年龄作为自变量、认知评分为结局,准确地进行有序变量的逻辑回归分析暂不可行,因为诊断时的年龄和认知测评时的年龄之间有

非常强的多重共线性关系(方差膨胀因子=15.375;参见原文链接图 S1)。由于强的线性相关(如年龄更大的患者易诊断更晚),要计算单个变量对结局的作用就很困难。因为在更早的年龄被诊断,继而临床治疗被调整,对结局有正面影响,我们转而集中研究 CIM 的使用持续时间。

2.1 相对非 Dravet 综合征组 Dravet 综合征组的预测因素

在单因素分析中,5 个被测因素在 Dravet 综合征组和非 Dravet 综合征组间有显著差异(P 均 <0.000 5;表 1a)。错义突变是非 Dravet 综合征患者中主要的突变类型(90%),而无义突变、框移突变、基因重排则出现在一半的 Dravet 综合征患者中(51%)。Dravet 综合征患者的痫性发作发病年龄明显更早(中位年龄 5 月龄 vs 12 月龄),通常在 12 月龄之前发生继发性痫性发作(59% vs. 6%),更可能入住 ICU(47% vs. 12%)。此外,Dravet 综合征患者通常初次发生非高热性痫性发作的年龄更早,65% 发生在 12 月龄前,而 36% 的非 Dravet 综合征患者在 48 月龄后才发生,另有 36% 从未发生非高热性痫性发作。5 个差异显著因素的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 ROC 结果如表 1a 所示。在 24 月龄之前发生非高热性痫性发作是 Dravet 综合征最好的预测因素,阳性预测值为 96%,阴性预测值为 81%。

多因素二元逻辑回归模型,包括所有的 5 个显著变量,分析发现与 Dravet 综合征最显著相关的变量为初次非高热性痫性发作的年龄(P <0.000 5)、截断或剪接位点突变(P =0.006)和是否入住 ICU(P =0.039)(表 3a)

2.2 Dravet 综合征认知结局的预测和影响因素

单变量二元回归分析中有 6 个变量在轻度和重度组的 Dravet 综合征患者之间有显著差异:致病性突变的嵌合(P =0.03)、痫性发作起病年龄(P =0.007)、12 个月龄前继发性发作的类型(P =0.008)、初次被发现发育迟缓的年龄(P <0.005)、初次非高热性痫性发作的年龄(P =0.001)和 CIM 使用持续时间(P =0.015),见表 1b。6 个差异显著因素的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 ROC 结果如表 1b 所示。初次被发现发育迟缓的年龄和初次非高热性痫性发作的年龄是最好的临床预测因素(ROC 曲线下面积分别为 0.797、0.792)。

多因素二项逻辑回归模型包括了以上 6 个显著因素,分析显示对较差认知结局最好的预测因素是初次被发现发育迟缓的年龄(P =0.004)、初次非

表 1 研究人群的特征及单因素分析结果

变量	1a: 所有患者				1b: Dravet 综合征患者		
	总数	Dravet	非 Dravet	P 值	认知得分=1~3	认知得分=4~5	P 值
数量, <i>n</i>	164	116	48		33	83	
年龄, 年, 中位数范围	15 (4~67)	14 (4~48)	22 (4~67)		11 (4~48)	15 (4~47)	
性别: 男性, <i>n</i>	83	65 (56%)	18 (38%)		16 (48%)	49 (59%)	
突变类型, <i>n</i>				<0.000 5			0.562
错义突变	87	44 (38%)	43 (90%)		14 (42%)	30 (36%)	
孔/孔环/电压感受器	58	29	29		7	24	
其他位置	29	15	14		7	8	
剪接突变	16	13 (11%)	3 (6%)		4 (12%)	9 (11%)	
无义/框移/重排	61	59 (51%)	2 (4%)		15 (45%)	44 (53%)	
镶嵌: 是, <i>n</i>	9	8 (7%)	1 (2%)	0.286	5 (15%)	3 (4%)	0.03
认知得分: <i>n</i> ^a							
1	46	3 (3%)	43 (90%)		3 (9%)	0 (0%)	
2	15	10 (9%)	5 (10%)		10 (30%)	0 (0%)	
3	20	20 (17%)	0 (0%)		20 (61%)	0 (0%)	
4	31	31 (27%)	0 (0%)		0 (0%)	31 (37%)	
5	52	52 (45%)	0 (0%)		0 (0%)	52 (63%)	
痫性发作起病年龄, 月, 中位数 (范围)	8 (1~72)	5 (1~30)	15 (4~72)	<0.000 5	7.6 (3~30)	5.2 (1~18)	0.007
<12 月龄发生继发性癫痫类型: 是, <i>n</i> ^b	71	68 (59%)	3 (6%)	<0.000 5	13 (39%)	55 (66%)	0.008
入住 ICU: 是, <i>n</i>	60	54 (47%)	6 (13%)	<0.000 5	13 (39%)	41 (49%)	0.185
初次发现发育迟缓的年龄, <i>n</i>							<0.000 5
<12 月龄	15	15 (13%)	0 (0%)		1 (3%)	14 (17%)	
12~23 月龄	43	43 (38%)	0 (0%)		5 (16%)	38 (47%)	
24~35 月龄	24	23 (21%)	1 (2%)		9 (29%)	14 (17%)	
36~47 月龄	24	20 (18%)	4 (8%)		9 (29%)	11 (14%)	
≥48 月龄	15	11 (10%)	4 (8%)		7 (23%)	4 (5%)	
无迟缓	39	0 (0%)	39 (81%)		0 (0%)	0 (0%)	
不明	4	4	0		2	2	
初次非高热发作年龄, <i>n</i> ^c				<0.000 5			0.001
<12 月龄	70	70 (65%)	0 (0%)		10 (34%)	60 (77%)	
12~23 月龄	31	27 (25%)	4 (9%)		15 (52%)	12 (15%)	
24~47 月龄	14	5 (5%)	9 (20%)		1 (3%)	4 (5%)	
>48 月龄	21	5 (5%)	16 (36%)		3 (10%)	2 (3%)	
从未	16	0 (0%)	16 (36%)		0 (0%)	0 (0%)	
不明确	12	9	3		4	5	
诊断年龄, 月, 中位数		130			104	140	
Dravet 综合征患者起病>5 年, <i>n</i>	104				29	75	
病程前 5 年使用 CIM 持续时间, 月, 平均值 (范围)		11 (0~59)			10.5 (0~56)	22 (0~59)	0.015

续表 1

变量	1a: 所有患者				1b: Dravet 综合征患者	
	总数	Dravet	非 Dravet	P 值	认知得分=1~3	认知得分=4~5 P 值
从未使用, <i>n</i>					6 (21%)	4 (6%)
使用 1~6 个月, <i>n</i>					9 (32%)	17 (24%)
使用 7~12 个月, <i>n</i>					6 (21%)	10 (14%)
使用 13~24 个月, <i>n</i>					3 (11%)	13 (18%)
使用>24 个月, <i>n</i>					4 (14%)	27 (38%)
不明					1 (3%)	4 (5%)
5 年病程后 IQ/DQ 内插值, 平均值(范围)		62 (19~100)			81 (44~100)	55 (20~96)

注: 显著性 *P* 值为双侧; CIM, 禁忌药物 (钠离子通道阻滞剂: 拉莫三嗪、苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平、氨己烯酸); DQ, 发育商; IQ, 智商; a. 基于可获得的 IQ 和发展水平数据, 校正测评时的年龄[1=无认知障碍 (IQ 或 DQ>85), 2=界限性认知障碍 (IQ 或 DQ=70~85), 3=轻度认知障碍 (IQ 或 DQ=50~70), 4=中度认知障碍 (IQ 或 DQ=30~50), 5=重度或完全认知障碍 (IQ 或 DQ<30)], 当无可用的 IQ 或 DQ 数据时, 测评主要基于学习能力、交流和适应性行为; b. 失神发作, 肌阵挛, 局灶性发作和伴意识障碍的局灶性发作; c. 定义为痫性发作时体温<38℃ 或医疗文书中未提及具体体温但记录了“无发热”

表 2 不同年龄组 Dravet 综合征患者的禁忌药物使用情况

起病\geq5 年的 Dravet 综合征患者 (<i>n</i> =104)	5~8 岁	9~12 岁	13~16 岁	17~20 岁	≥ 21 岁
<i>n</i>	12	22	24	9	32
疾病前 5 年病程 CIM 使用时间, 月					
平均数	2.6	10.3	23.1	31.9	23.7
中位数	1.5	7.5	14	40	21.5
范围	0~11	0~34	0~56	1~57	0~59
不明	0	0	0	0	5
诊断年龄, 月					
平均数	26	39.6	74.8	117	239.6
中位数	19.5	31.5	66	110	239
范围	12~90	10~115	39~135	83~148	110~516
在病程中被处方使用的 CIM 药物患者比例					
拉莫三嗪	25	64	92	100	63
苯妥英钠	33	36	67	56	47
卡马西平	33	45	71	89	88
奥卡西平	0	23	29	33	22
氨己烯酸	0	9	21	44	50

高热性痫性发作的年龄 ($P=0.019$) 和 CIM 使用持续时间 ($P=0.022$), 见表 3b。

有序变量逻辑回归分析, 对纳入时年龄、初次被发现发育迟缓的年龄、初次非高热性痫性发作的年龄进行校正, 显示更长时间的使用 CIM, 其认知结局分值更差的概率更大 ($P=0.001$, 表 3c、图 2)。线性回归分析, 经初次被发现发育迟缓的年龄和初次非高热性痫性发作的年龄校正显示, 更长时间的使用 CIM 也是起病 5 年后更低的内插 IQ 或 DQ 值

的重要预测因素 ($B=0.267, P=0.010$; 表 3d、图 1b、图 3)。重复分析以调查是否估计的内插 IQ 或 DQ 值的使用会影响分析结果, 发现非常类似的结果: $B=0.237, P=0.05$ (排除 29 例使用估计 IQ 或 DQ 值的患者), $B=0.244, P=0.011$ (初次被观测发育迟缓之前的 IQ 或 DQ 值被估计为 85 而非 100)。当分别研究第一个 5 年病程时还进一步发现, 疾病第 2 年的影响最强 ($B=1.961, P=0.002$; 参见原文链接表 S2)。

3 讨论

本研究组对发生 *SCN1A* 突变患者的一些临床因素做了研究,以探寻可能作为预测 Dravet 综合征及其病情严重程度的预测指标。研究创新性发现,长期使用 CIM 对 Dravet 综合征患者的认知具有负面影响。而既往的研究提示合理的治疗可能会对 Dravet 综合征患者的长期认知结局有正面作用。仅有一项研究试图对 CIM 和认知结局做了相关分析并且未发现影响,然而研究中仅有 17 例患者 (25%) 使用了 CIM 且无患者 CIM 使用时间 >3 个月。而在本研究中,86% Dravet 综合征患者均使用过 CIM 且在病程的前 5 年中的中位使用持续时间为 11 个月。我们发现了认知结局变差的可能性明显升高,并且在病程前 5 年随着 CIM 使用时间的延长,其认知能力下降更严重。尽管在本研究队列中没有获得在 CIM 使用期间确切的痫性发作频率的数据,但之前已有钠离子通道阻滞药物增加痫性发作频率的相关报道。在 Dravet 综合征患者中高的发作频率和更差的认知结局有关,这一发现最近也在 *SCN1A*+ 的小鼠中得到证实。另外,当患者使用 CIM 时,原指征药物就被开据的可能性就更低,因而 CIM 的负面影响也可能源于其剥夺了最佳的治疗方案。因此,痫性发作频率增加在某种程度上可能可以解释更长的 CIM 使用时间和更差的认知结局之间的关联性,这和痫性脑病模型中的结果一致。然而,因为我们未发现更长的 CIM 使用时间和 ICU 住院次数(没有展示具体数据)的联系,或许更差的认知结局并非癫痫持续状态所致。此外,也有多位学者曾指出 Dravet 综合征患者的认知减退与痫性发作无关,而是由于钠离子通道的功能障碍对认知过程的直接影响所致,这也能解释 CIM 的使用对认知能力的负面影响。值得一提的是,本研究发现 CIM 在疾病的第 2 年影响最大,提示发育中的大脑可能在这个时间框中对 CIM 尤其敏感。这一发现强调了在病程早期诊断并尽快调整临床治疗方案的重要性。我们建议对每例发生非高热性痫性发作的患儿进行 *SCN1A* 突变检测而不是保守治疗。年龄更大的患者可能被更晚诊断而且 CIM 使用时间更长,并可能因接下来的 *SCN1A* 基因检测而获得最佳治疗的机会。若能进行一个年龄更小、时间更近的队列研究,应该会有更好地认知结果和更短的 CIM 使用时间。因此,未来的研究也可以聚焦于指征治疗方案对该患者群体的作用。

我们对智商或发育商 (IQ/DQ) 所做的内插计

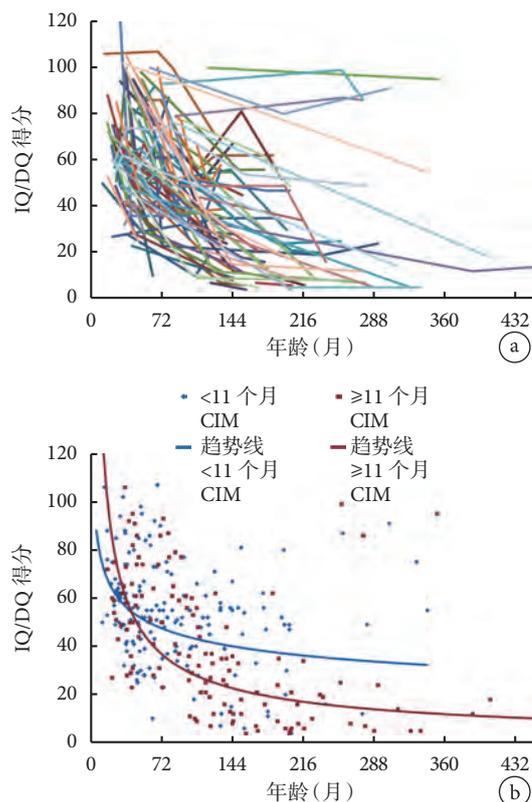


图 1 Dravet 综合征患者相关性分析

a Dravet 综合征患者的认知能力随病程进展而下降,通过内插计算 IQ 或 DQ 值; b. Dravet 综合征患者所有计算的 IQ 或 DQ 值被分为在第一个 5 年病程中更短和更长使用禁忌药物 CIM 两组(蓝色: <11 个月,红色: ≥11 个月)。两组的趋势线均已作出

算存在一定的局限性。研究中使用了几种不同的测试方法,并且 IQ 得分不一定和 DQ 得分具有完全的可比性。另外,因对不同年龄间的内插值做了多次检验,不同年龄间差异的可靠程度也降低,因为认知随年龄减退可能不是线性的而是波动的,或者是对数关系。特别是如果第一次评估在一段急剧减退之后很长时间进行,结果会有很大的问题。最重要的是,有可能在患者第一次被父母或是临床工作人员观察到发育迟缓之前,发育已经开始下降了。尽管针对患者组整体来说,假设被观察到发育迟缓之前的 IQ/DQ 为 100 可能是正常的,但现实中个体的得分必然有差异。但无论患者 CIM 使用长短,我们均对其做了同样的评估,因此个体差异可能对结果影响不大。在剔除 29 例使用估计 IQ/DQ 值的患者和将初次观测到发育迟缓前的 IQ/DQ 估计值从 100 调整为 85 之后所做的重复分析中,所得结果和之前非常相似。理想状况下,测评 CIM 的使用影响应在一个受试者年龄相近且定期型 IQ/DQ 评估(包括发育迟缓表现出现之前的一次评估)的前瞻性队列中进行。然而,由于已知 CIM 使

表 3 回归分析

变量	a. 结果: Dravet 综合征 vs. 非 Dravet; 二元回归, 所有非 Dravet 患者 (Nagelkerke R ² =0.831)			b. 结果: “轻度” vs. “重度” 认知障碍; 二元回归, 病程超过 5 年 Dravet 综合征患者 (Nagelkerke R ² =0.647)			c. 结果: 纳入时认知评分 (1~5) [#] ; 秩回归, 病程超过 5 年 Dravet 综合征患者 ($\chi^2=51.84$)			d. 结果: 5 年病程后的内插 IQ/DQ 分值; 线性回归, 病程超过 5 年 Dravet 综合征患者 (R ² =0.386)		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
纳入时年龄	1.074	0.992, 1.162	0.077	1.250	1.050, 1.488	0.012	1.105	1.036, 1.179	0.002			
起病年龄	0.956	0.824, 1.110	0.558	0.919	0.657, 1.284	0.620						
初次非高热性惊厥年龄 [*]	0.101	0.035, 0.287	<0.0005	0.341	0.139, 0.835	0.019	0.644	0.380, 1.093	0.103	3.658	-0.920, 8.236	0.116
入住 ICU	6.044	1.097, 33.294	0.039									
<12 月龄发生继发性癫痫 ^{**}	5.450	0.655, 45.354	0.117	0.275	0.056, 1.358	0.113						
突变类型, 截断/剪接位点/错义突变	16.591	2.253, 122.178	0.006									
初次观察到发育迟缓年龄				0.238	0.089, 0.636	0.004	0.394	0.255, 0.607	<0.0005	9.510	6.104, 12.917	<0.0005
镶嵌				1.981	0.110, 35.552	0.643						
病程前 5 年 CIM 使用持续时间				1.091	1.012, 1.175	0.022	1.057	1.022, 1.092	0.001	-0.267	-0.469, -0.065	0.010

注: 显著性 P 值为双侧; CI: 置信区间; CIM, 禁忌药物 (钠离子通道阻滞剂: 拉莫三嗪、苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平、氨己烯酸); DQ, 发育商值; ICU, 重症监护室; ID, 认知障碍; IQ, 智商; #: 基于可获得的 IQ 和发展水平数据, 校正测评时的年龄[1=无认知障碍 (IQ 或 DQ>85), 2=界限性认知障碍 (IQ 或 DQ=70~85), 3=轻度认知障碍 (IQ 或 DQ=50~70), 4=中度认知障碍 (IQ 或 DQ=30~50), 5=重度或完全认知障碍 (IQ 或 DQ<30)], 当无可用的 IQ 或 DQ 数据时, 测评主要基于学习能力、交流和适应性行为; *: 定义为痫性发作时体温<38℃ 或医疗文书中未提及具体体温但记录了“无发热”; **: 失神发作, 肌阵挛, 局灶性发作和伴意识障碍的局灶性发作

用而带来的负面影响, 是不符合伦理的。我们的研究方法或许不是完全准确的, 但似乎贴近真实情况, 因为不同的分析方法包括我们进行的主要分析都得出了一致的 CIM 使用对认知能力的作用。

既往有一项研究提示年龄较大的患者对 CIM 使用的反应年龄更小的患者有差异。尽管有证据显示, 成年患者在长期使用 CIM 后停药会改善认知, 但也有因停止使用 CIM 后痫性发作更严重而停药失败。有称假设可能是由于长期病程后的继发性病损或代偿机制引发应答钠离子通道阻滞剂的痫性发作。本研究队列中 81% 的成年患者都有严重的或是完全的认知障碍 (得分=4~5), 仅 1 例患者从未使用 CIM。小群体的轻度受影响的受试者 (得分=1~3, n=8) 因检验效能受限使我们很难验证 CIM 对成年患者的作用。因此我们很难确定 CIM 的使用是否在年龄更大的患者中会引起认知的进一步下降。理想情况下, 应对成年患者队列作前瞻性研究, 在停药前后进行功能的评估。如果能

证实在成年患者中停止 CIM 使用对认知功能有正面影响或者可以减少进一步的认知减退, 那这将支持更换治疗药物, 甚至是在诊断时痫性发作控制在可接受程度的患者中。

尽管 CIM 似乎能影响认知结局, 但这只能解释认知能力差异中的一小部分。将 CIM 的使用持续时间加入多因素二项回归模型能增加解释 14% 的差异。很多患者即使只短时间使用了 CIM 仍有很严重的认知结局, 其 5 年病程后的 IQ/DQ 得分较几乎整个 5 年期间均在使用 CIM 的患者的 IQ/DQ 得分高出 60 分。很可能有其他的遗传因素对认知结局有重大影响并且对 CIM 有特定反应, 正如多种基因改变已提示影响 SCN1A 的表型且通常对 AEDs 有反应。需要进一步的研究探索其他的基因改变和药物基因组学的作用。然而, 即使 CIM 的使用只对认知减退起到很小的作用, 但仍需避免, 以在患者个体中达到病程发展的最优化。而早期诊断是达到这一结果的关键。

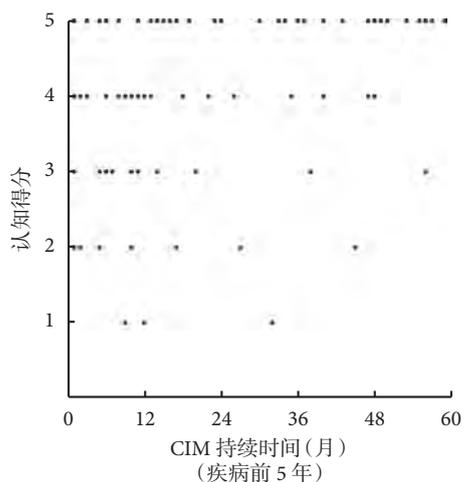


图2 在第一个5年病程中 Dravet 综合征患者使用禁忌药物 CIM 的持续时间和认知得分分组

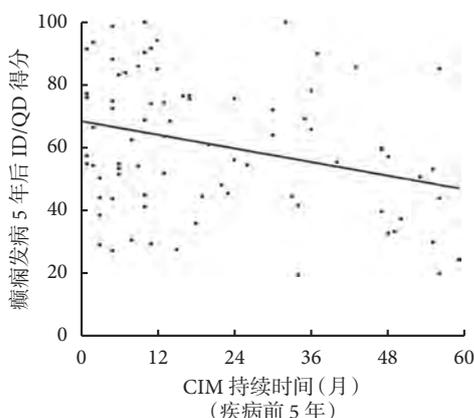


图3 Dravet 综合征患者 5 年病程后内插计算 IQ 或 DQ 得分与禁忌药物 CIM 的使用持续时间之间的关系

我们还研究了 *SCN1A* 致病性突变患者的其他相关临床变量,发现在低龄发生初次非高热性痫性发作是疾病演变为 Dravet 综合征的最重要的预测因素。96% 在 24 月龄前发生非高热性痫性发作的患者最终发展为 Dravet 综合征,而相比之下未发生的患者仅有 20%。研究发现,较既往公认的与 Dravet 综合征最相关的因素——痫性发作的年龄,初次发生非高热性痫性发作的年龄是更好的预测因素。正如预期,将众所周知的一个预测因素——有截断或剪接位点突变加入回归模型,使得模型的预测价值显著增加。入住 ICU 也和结局明显相关。有趣的是,6 例非 Dravet 综合征患者(13%)也曾入住 ICU。这些患者未被划分为 Dravet 综合征是因为在纳入时,其痫性发作已控制并且没有认识障碍。在低龄发生继发性痫性发作类型,既往提示有预测价值,在我们的队列中仅在单因素分析中差异显著。

在 Dravet 综合征的认知结局分析中发现,在低龄发生初次非高热性痫性发作和更长的 CIM 使用时间以及更早起始的发育迟缓同样也是一个重要预测因素。虽然既往研究已证实发育迟缓的起始年龄是一个重要的预后因素,初次非高热性痫性发作的年龄却未得到提及。初次非高热性痫性发作的年龄成为区分 Dravet 综合征与非 Dravet 综合征患者以及判断 Dravet 综合征的疾病严重程度的一个重要预测因素,这一点本身就支持既往假设的热性惊厥、全面性癫痫伴热性惊厥附加症、Dravet 综合征三者属于同一疾病谱的理论。在低龄时发生继发性痫性发作类型,在另一项研究中发现有显著影响,而本研究中仅在单因素分析时为显著。

4 结论

本研究数据提示,对于 Dravet 综合征患者第一个 5 年病程中更长的 CIM 使用时间可能会对其认知结局有负面影响,应予以避免,早期诊断是避免这一结果的关键。CIM 的负性作用可能通过直接作用于认知过程和(或)由药物本身引起的增加的痫性发作频率,或最佳治疗被剥夺所介导。进一步研究发现初次非高热性痫性发作的年龄为痫性发作向 Dravet 综合征演变以及 Dravet 综合征疾病严重程度的重要预测因素,这一点可为 *SCN1A* 相关痫性发作的年幼患者家长提供建议。

参考文献

- 1 Zuberi SM, Bruncklaus A, Birch R, *et al.* Genotype-phenotype associations in *SCN1A*-related epilepsies. *Neurology*, 2011, 76(7): 594-600.
- 2 Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, *et al.* Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 528-538.
- 3 Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, *et al.* Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia*, 2001, 42(7): 837-844.
- 4 Sadleir LG, Mountier EI, Gill D, *et al.* Not all *SCN1A* epileptic encephalopathies are Dravet syndrome. *Neurology*, 2017, 89(10): 1035-1042.
- 5 Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in *SCN1A* gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res*, 2006, 70(Suppl 1): 223-230.
- 6 Bruncklaus A, Ellis R, Reavey E, *et al.* Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*, 2012, 135(Pt 8): 2329-2336.
- 7 Rilstone JJ, Coelho FM, Minassian BA, *et al.* Dravet syndrome: seizure control and gait in adults with different *SCN1A* mutations. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1421-1428.
- 8 Gitiaux C, Chemaly N, Quijano-Roy S, *et al.* Motor neuropathy contributes to crouching in patients with Dravet syndrome.

- Neurology, 2016, 87(3): 277-281.
- 9 Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. Nav1.1 channels and epilepsy. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 11): 1849-1859.
 - 10 Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, *et al.* A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1043-1052.
 - 11 Harkin LA, McMahon JM, Iona X, *et al.* The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*, 2007, 130(Pt 3): 843-852.
 - 12 Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, *et al.* Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*, 2006, 67(12): 2224-2226.
 - 13 Meng H, Xu HQ, Yu L, *et al.* The SCN1A mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. *Hum Mutat*, 2015, 36(6): 573-580.
 - 14 Rhodes TH, Lossin C, Vanoye CG, *et al.* Noninactivating voltage-gated sodium channels in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(30): 11147-11152.
 - 15 Wang J, Lin ZJ, Liu L, *et al.* Epilepsy-associated genes. *Seizure*, 2017, 44(6): 11-20.
 - 16 Ceulemans BPGM, Claes LRF, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol*, 2004, 30(3): 236-243.
 - 17 Kanai K, Yoshida S, Hirose S. *ex situ* Physicochemical property changes of amino acid residues that accompany missense mutations in SCN1A affect epilepsy phenotype severity. *J Med Genet*, 2009, 46(2): 671-679.
 - 18 Ohmori I, Ouchida M, Kobayashi K, *et al.* SCN1A variants may modify the epileptic phenotype of Dravet syndrome. *Neurobiol Dis*, 2013, 50: 209-217.
 - 19 Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, *et al.* A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet*, 2009, 5(9): e1000649.
 - 20 Long YS, Zhao QH, Su T, *et al.* Identification of the promoter region and the 5'-untranslated exons of the human voltage-gated sodium channel Nav1.1 gene (SCN1A) and enhancement of gene expression by the 5'-untranslated exons. *J Neurosci Res*, 2008, 86(15): 3375-3381.
 - 21 Cetica V, Chiari S, Mei D, *et al.* Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with Neurology, 2017, 88(11): 1037-1044.
 - 22 Hattori J, Ouchida M, Ono J, *et al.* A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 626-633.
 - 23 Ragona F. Cognitive development in children with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 2): 39-43.
 - 24 Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC; ILAE Genetics Commission. Primer Part 1-The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 861-868.
 - 25 Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M. *ex situ* Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 176.
 - 26 Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*, 2006, 47(4): 45-48.
 - 27 Guerrini R, Dravet C, Genton P, *et al.* Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(5): 508-512.
 - 28 Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(Suppl 2): 19-23.
 - 29 Guerrini R, Falchi M. Dravet syndrome and SCN1A gene mutation related-epilepsies: cognitive impairment and its determinants. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(Suppl 2): 11-15.
 - 30 Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, *et al.* The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(2): 154-161.
 - 31 Bremer A, Lossius MI, Nakken KO. Dravet syndrome-considerable delay in making the diagnosis. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(5): 359-362.
 - 32 Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, *et al.* Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(1): 63-72.
 - 33 de Lange IM, Koudijs MJ, van 't Slot R, *et al.* Mosaicism of de novo pathogenic SCN1A variants in epilepsy is a frequent phenomenon that correlates with variable phenotypes. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 690-703.
 - 34 Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
 - 35 Verbeek NE, van der Maas NA, Jansen FE, *et al.* Prevalence of SCN1A-related Dravet syndrome among children reported with seizures following vaccination: a population-based ten-year cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65758.
 - 36 Wirrell EC, Laux L, Donner E, *et al.* Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. *Pediatr Neurol*, 2017, 68(6): 18-34.
 - 37 Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, *et al.* Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2982-3010.
 - 38 Dutton SBB, Dutt K, Papale LA, *et al.* Early-life febrile seizures worsen adult phenotypes in Scn1a mutants. *Exp Neurol*, 2017, 293: 159-171.
 - 39 Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome-from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 979-984.
 - 40 Snoeijsen-Schouwenaars FM, Veendrick MJ, van Mierlo P, *et al.* Carbamazepine and oxcarbazepine in adult patients with Dravet syndrome: Friend or foe? *Seizure*, 2015, 29: 114-118.
 - 41 Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*, 2018, 667: 27-39.
 - 42 Chouchi M, Kaabachi W, Klaa H, *et al.* Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 32.

译自: de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, *et al.* Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1154-1165.

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)。

• 病例分析 •

KRAS 基因新生突变 (c.101C>G) 致 Cardio-facio-cutaneous 综合征一例



乔晓颖^{1,2}, 廖建湘¹

1. 遵义医科大学珠海校区 (珠海 519090)

2. 深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518038)

Cardio-facio-cutaneous 综合征 (Cardio-facio-cutaneous syndrome, CFCS) 是 RASopathies (RAS) 病的一种, RAS 病是一组因编码 Ras/MAPK 信号通路中某些成分或信号因子种系突变引起的一类发育障碍综合征。CFCS 为常染色体显性遗传, 发病率为 1/20 000, 具有遗传异质性, 目前已知的致病基因有 *BRAF* (60%)、*MEK1* (10%) 和 *MEK2* (10%) 或 *KRAS*^[1]。自 1986 年 Reynolds 医生首次报道 CFCS 后, 国外陆续有研究报道该疾病, 但国内对 CFCS 的认识尚不足, 目前国内关于 CFCS 的文献报道仅有 4 例, 分别为 *BRAF* 基因突变 (2 例) 和 *MAK1* 基因突变 (2 例)^[2-4]。本文报道 *KRAS* 基因新生突变所致 CFCS 一例, 因 *KRAS* 同时也是 Noonan 综合征 (Noonan syndrome, NS) 的致病基因, 且这两种疾病具有相似的临床表现, 使二者更难以鉴别, 相关研究对临床鉴别诊断以及治疗具有实际意义。

病例介绍 患儿男, 3 岁 8 月龄。因“生长发育迟缓 3 年余, 间断抽搐 2 年”于 2019 年 3 月就诊于深圳市儿童医院。患儿系孕 1 产 1, 孕 36 周剖腹产出生, 出生体重 3.75 kg, 母孕期有“妊娠期糖尿病”, 出生时羊水 III 度污染, 出生后数小时内出现呻吟, 于新生儿科住院治疗 11 d, 住院期间心脏超声提示“肺动脉高压 (中-重度)、动脉导管未闭”, 出院后混合喂养, 喂养困难, 体重增长缓慢。1 岁半开始出现抽搐, 表现为大发作, 予“丙戊酸钠”治疗后, 发作可控制, 近 1 年无癫痫发作。患儿咀嚼能力差, 吞咽功能正常, 长期流质饮食, 有便秘史, 体重增长缓慢, 1 岁可独坐, 现不会爬, 不会走路, 不会说话。患儿父母均体健, 否认近亲结婚, 否认遗传病家族史。

体格检查 体重 7 kg (<-3SD), 身高 81 cm (<-3 SD)。神志清楚, 重度营养不良面貌, 全身皮肤粗糙, 无皮疹及斑块, 头发质软、稀疏, 眉毛色淡, 眼距宽, 双眼外角下斜, 内眦赘皮可见, 双耳位低, 鼻梁低平, 鼻唇沟深, 小下巴, 咬合不正, 颈蹼, 后发际线低, 胸廓未见明显畸形, 双肺查体未见明显异常, 心脏详见后。腹部查体未见明显异常, 左侧肘外翻, 双侧膝外翻, 四肢肌容积小, 肌力正常, 肌张力减弱, 余未见神经系统异常。

辅助检查 血常规、肝肾功能、电解质、血脂、血糖、甲状腺功能未见异常, 胰岛素样生长因子 (IGF-1) <25.00 ng/mL (参考值 49 ~ 283 ng/mL), 胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) <0.5 μg/mL (参考值 0.9 ~ 4.7 μg/mL)。心脏超声示: 双房增大, 左室腔内径偏小, 室间隔明显增厚, 基底段较明显, 最厚处 8.2 mm, 三尖瓣少量返流, 返流面积 0.63 cm², 最大返流速度 219 cm/s, 压差 19 mmHg, 冠状静脉窦增快。脑电图 (EEG) 示: 发作间期清醒期和睡眠期持续高波幅不规则慢波夹杂大量高波幅杂乱棘波、尖波发放, 左右不对称且不同步; 颅脑核磁共振 (MRI) 示: 垂体未见异常, 胼胝体部变薄, 双侧侧脑室不对称。基因检查示 *KRAS* 基因新生突变 (c.101C>G, p.P34R), 考虑诊断为 NS 3 型或心-面-皮肤综合征。详见图 1、2。

治疗与临床转归 本患儿目前考虑诊断为 CFCS, 现予丙戊酸钠治疗后癫痫控制可, 2019 年 5 月开始使用生长激素治疗, 每周 1 次, 定期皮肤科、心内科、神经内科、内分泌科、骨科、口腔科等就诊, 行康复锻炼治疗。

讨论 1986 年 Reynolds 医生将一种先前未命名为“多发先天异常伴智力低下的综合征”命名为“CFCS”^[5], 现认为其属于 RAS 病的一种。RAS 病是一组因编码 Ras/MAPK 信号通路中某些成分或信号因子种系突变引起的一类发育障碍综合征,

DOI: 10.7507/2096-0247.20190065

基金项目: 深圳市医疗卫生三名工程 (SZSM201812005)

通信作者: 廖建湘, Email: liaojianxiang@vip.sina.com



包括 NS、合并多发雀斑的 Noonan 综合征 (NS-ML)、毛细血管动静脉畸形综合征 (CM-AVM)、Costello 综合征 (CS)、神经纤维瘤病 1 型 (NF1)、和 Legius 综合征等。不同类型的 RAS 病具有很多共同特点,如颜面畸形、心脏畸形、皮肤肌肉骨骼及眼部异常、肌张力低下、神经认知障碍和罹患癌症的风险增加^[6]。迄今已确定的 RAS 病的致病基因有 20 多种,大多数基因编码属于或调节 Ras/MAPK 信号传导通路的蛋白,故基因检查为诊断提供了遗传学基础,并有助于解释疾病的病理生理过程。但因遗传异质性和基因多效性的存在,本例患儿中检测到的 KRAS 既是 CFCS 的致病基因,又是 NS 的致病基因,因此如何正确鉴别两种疾病是对临床医生的挑战,这涉及到对患者病情预后的评估及遗传咨询。

我们首先回顾两种疾病的共同特点:①在孕期及围产期,Myers 等^[7]报道 CFCS 与 NS 的共同特点是羊水过多、淋巴系统发育不良,头围较大、巨大儿、早产,有发生呼吸窘迫的风险,有肌张力减退及心脏、肾脏畸形表现,染色体核型正常;②新生儿期两种疾病具有相似的颅面部表现,如前额饱满,眼距宽,双眼外角下斜,上睑下垂,内眦赘皮,双耳位低,后旋、耳廓厚,鼻梁低平、鼻孔前倾,鼻唇沟深而宽,小下巴,高腭弓,咬合不正,颈蹼,后发际线低等;③其他共同的异常表现还包括:眼

球震颤,斜视、弱视、屈光不正;听力异常;心血管系统的畸形包括肺动脉瓣狭窄、肥厚性心肌病、房间隔或室间隔缺损等;喂养困难;身材矮小,青春期发育延迟;隐睾、泌尿系畸形;凝血功能异常、血小板减少等;精神运动发育落后;胸廓畸形,脊柱侧弯,关节挛缩、外翻等;色素痣、雀斑、毛囊角化症,指甲营养不良等^[8-10]。

Myers 等^[7]研究发现孕期及围产期的 CFCS 与



图 1 CFCS 患儿具有特殊面容

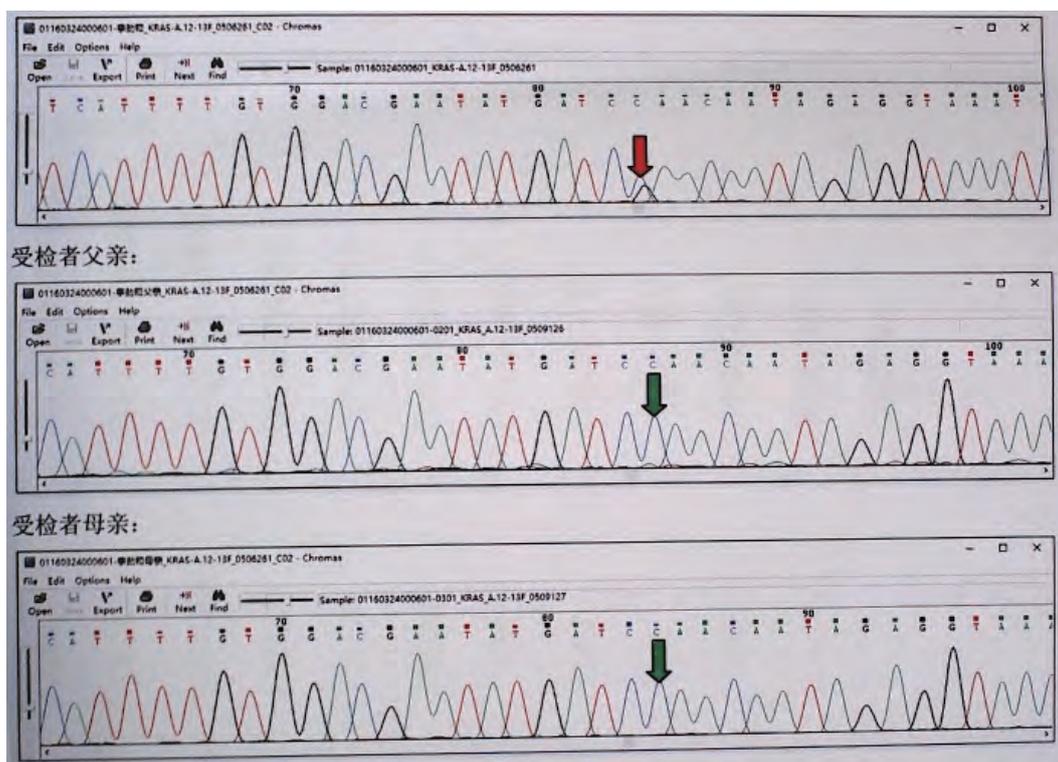


图 2 KRAS 基因测序图

NS 患者并无明显差异。Allanson 等^[11]对不同年龄阶段 CFCS、NS 和 CS 患者的面部特征进行了精确测量发现,与 NS 和 CS 患儿相比,婴儿期 CFCS 患者下脸部较宽,不具有典型的倒三角脸型和小下巴,内眦距离、鼻翼和口裂宽度的增加更明显,耳廓的长度和宽度也更大;儿童期 CFCS 患者面部、鼻和口裂的差异仍然存在,但是首次出现头围低于均值。Allanson 还注意到在婴幼儿期 CFCS 患者的皮肤较为粗糙,并且自儿童期开始,CFCS 患者的眶上脊发育不良,表现如稀疏或没有眉毛、睫毛;外胚层发育不良,如稀薄、卷曲易折断的头发,皮肤角化过度及鱼鳞病,但也有报道称 KRAS 突变的 CFCS 患者可不伴有皮肤角化过度或者具有明显鱼鳞病等皮肤损害^[12]。CFCS 患者多有严重的精神运动发育迟滞,并且可合并各种类型的癫痫发作,如全身强直-痉挛发作、失神发作、复杂部分性发作和婴儿痉挛^[13],这与 NS 患者明显不同,后者多为轻至中度的发育迟缓或学习障碍,精神运动发育迟滞 (IQ<70) 不常见^[1]。

目前已知的 CFCS 的致病基因有 *BRAF* (60%)、*MEK1* (10%) 和 *MEK2* (10%) 或 *KRAS*, NS 的致病基因有 *PTPN11* (50~60%)、*SOS1* (10%)、*RAF1* (10%) 和一些少见的基致病基因,如 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*SHOC2*、*CBL*、*RIT*、*RRAS*、*RASA2*、*SOS2*、*SPRY1* 等。基因检查有助于鉴别这两种疾病,但对于 *KRAS* 突变所致的上述两种疾病,目前的文献报道仍是基于临床表现的差异。虽然我们总结既往报道后发现 *KRAS* 基因 c.101 的突变有 3 种: c.101C>T、c.101C>A、c.101C>G, 引起的氨基酸的变化为: p.P34L、p.P34Q、p.P34R, 前两种突变在文献中诊断为 NS^[12], 而后者则诊断为 CFCS^[14, 15], 但目前关于氨基酸的变化引起的 *KRAS* 蛋白在 Ras/MAPK 信号传导通路中的功能的变化及相关表型的改变研究较少^[16], 尚无导致两种不同疾病的鉴别点的相关报道。

本研究报道的患者具有典型的特殊面容,且眉毛浅淡、睫毛稀少,皮肤粗糙,生长激素分泌不足、身材矮小,有心脏疾病,精神运动发育严重落后和癫痫发作,胸廓和膝关节外翻等畸形, *KRAS* 突变为 c.101C>G, p.P34R, 即第 34 位的脯氨酸变成了精氨酸,综合上述特征诊断为 CFCS。目前,对于基因突变的遗传病尚无特效的治疗方案,只能针对临床症状进行对症治疗、定期随诊,本患儿为新生突

变,若其母再次怀孕,理论上可孕育正常后代,但因该疾病为常染色体显性遗传病,若该患儿今后有生育需求,则需行孕期产检基因筛查,以避免 CFCS 在后代中继续发生。

参考文献

- 1 Tajan M, Paccoud R, Branka S, et al. The RASopathy family: consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway. *Endocr Rev*, 2018, 39(5): 676-700.
- 2 郁婷婷,张欢欢,李牛,等. Cardio-facio-cutaneous 综合征 2 例报告并文献复习. *临床儿科杂志*, 2017, 35(4): 286-289.
- 3 肖海,张照婧,吕雪,等. 二代测序技术在 Cardio-facio-cutaneous 综合征诊断中的应用研究. *重庆医学*, 2018, 47(8): 1074-1076.
- 4 陈佩瑜,耿岚岚. 心-面-皮肤综合征 1 例. *实用医学杂志*, 2017, 33(21): 3680.
- 5 Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP, et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement —the CFCS syndrome. *Am J Med Genet*, 1986, 25(3): 413-427.
- 6 Rauen K A. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2013, 14: 355-369.
- 7 Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, et al. Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(11): 2814-2821.
- 8 刘晓亮,傅立军. Noonan 综合征的诊治进展. *临床儿科杂志*, 2016, 34(01): 64-67.
- 9 Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*, 2014, 134(4): e1149-e1162.
- 10 Kavamura MI, Peres CA, Alchorne MM, et al. CFCS index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet*, 2002, 112(1): 12-16.
- 11 Allanson JE. Objective studies of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: a comparison of three disorders of the Ras/MAPK signaling pathway. *American Journal of Medical Genetics (Part A)*, 2016, 170(10): 2570-2577.
- 12 Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with *KRAS* germline mutations. *J Med Genet*, 2007, 44(2): 131-135.
- 13 Yoon G, Rosenberg J, Blaser S, et al. Neurological complications of cardio-facio-cutaneous syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(12): 894-899.
- 14 Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline *KRAS* mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet*, 2006, 38(3): 331-336.
- 15 Schubbert S, Bollag G, Lyubynska N, et al. Biochemical and functional characterization of germ line *KRAS* mutations. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(22): 7765-7770.
- 16 Gremer L, Merbitz-Zahradnik T, Dvorsky R, et al. Germline *KRAS* mutations cause aberrant biochemical and physical properties leading to developmental disorders. *Hum Mutat*, 2011, 32(1): 33-43.

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征临床特点及脑电图分析



殷小静, 刘芬, 朱瑞媛, 王莉, 宋丽芳, 索军芳, 陈国洪

郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院 儿科(郑州 450000)

线粒体脑肌病是一组母系遗传性疾病,其病因复杂,主要由于线粒体 DNA 或核 DNA 突变导致线粒体功能障碍。线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)是其最常见的类型^[1],由于其临床表现的多样性,极易漏诊或误诊。本文通过 1 例 MELAS 患儿的临床表现、基因特点、影像学及脑电图特征探讨,加深临床医师对于 MELAS 综合征的认识,尽可能做到早诊断、早治疗。

病例介绍 患儿女,10岁。以“左下肢持续性抖动 4 天”为代主诉入院。9 个月余前患儿无明显诱因出现抽搐,多为睡眠时抽搐,表现为口唇及四肢抖动,意识丧失,持续 1~3 min 缓解,间隔 30~60 min 抽搐 1 次,约每月发作 1 次;约 2 个月前患儿出现左眼偏斜,左侧口角抖动、流涎,意识丧失,持续约数秒至 1 min 自行缓解,每天约抽搐 20 余次,至当地医院住院治疗 15 天,住院期间出现左眼偏斜,左侧口角抖动、流涎,左侧上肢抖动,持续时间由数秒至数分钟不等;3 个月前开始按“癫痫”治疗,先后给予丙戊酸钠、左乙拉西坦治疗,症状未见好转。4 天前出现左侧下肢抖动,持续状态,不能缓解,意识清。平素体质欠佳,1 岁时有“一氧化碳中毒”病史,2 个月前出现双眼视物模糊、低钠血症。患儿系早产,约 36 周,出生体重 1 250 g,出生后在当地新生儿重症监护室住院治疗 1 个月,生长发育史不详,运动、智力发育较同龄儿落后,现上小学三年级,学习成绩欠佳。父母均因“一氧化碳中毒”去世,有 1 姐,体健,家族中无该疾病及相关病史。

体格检查 生命体征无异常,运动、语言发育

较同龄儿落后,躯干部及四肢体毛较多,上背部毛发呈旋涡状。双侧眼球各方向活动无明显受限,无双目凝视,无眼球震颤。神经系统检查:神志清,精神欠佳,反应迟钝,话语少,心肺腹部检查未见明显异常。四肢暖,四肢肌力、肌张力正常,左侧下肢持续性抖动,双侧膝腱反射活跃,左侧明显,脑膜刺激征及病理征阴性。轮替试验及跟膝胫试验均不能配合。

辅助检查 血气分析示:PH 值 7.39(7.35~7.45),乳酸 4.8 mmol/L(0~2.2 mmol/L);血氨 49.0 umol/L(9~33 umol/L);尿酮体弱阳性。血生化示:谷草转氨酶 72.0 U/L(0~40 U/L),乳酸脱氢酶 532.8 U/L(80~245 U/L),肌酸激酶 791.0 U/L(20~200 U/L),肌酸激酶同工酶 110.0 U/L(0~24 U/L),钠离子 137.0 mmol/L(137~145 mmol/L),葡萄糖 5.9 mmol/L(3.90~6.10 mmol/L),余未见明显异常。心电图提示:窦性心律,ST-T 改变。线粒体基因组分析(2018-8-9)示:该患儿样本在线粒体 DNA 中的 MT-TL1 基因发现 mtDNA A3243G 杂合突变(chrM: 3243, c.-1A>G 突变),为已明确报道的致病突变,二代测序数据显示突变比率达 79%,该突变为 MELAS 疾病最常见的致病突变,其姐不携带该突变(表 1、图 1)。64 排头颅断层扫描(CT)(2018-11-21)示:双侧脑沟加深、脑回明显,双侧顶、枕叶及小脑可见片状低密度灶,CT 值约 12 Hu,边缘欠清晰,双侧基底节区可见对称性片状高密度影,密度不均,CT 值约 44~140 Hu,边缘模糊(图 2)。1.5T 头颅核磁共振(MRI)(2018-11-21)示:① 双侧枕顶叶、小脑半球及胼胝体压部广泛异常信号,局部弥散受限,脱髓鞘改变伴部分区域细胞毒性水肿;② 脑沟普遍加深,脑室饱满;③ 双侧基底节区对称性短 T1 信号,结合 CT 考虑钙化;上述表现考虑线粒体脑病改变(图 3a)。1.5 T 头颅 MRI(2018-11-27)示:① 双侧枕顶叶、小脑半



表 1 患儿及其姐姐线粒体基因筛查

检测内容	线粒体基因筛查								
检测方法	安捷伦外显子芯片捕获+高通量测序								
测序质量	目标区覆盖度%	目标区平均深度			目标区平均深度>20X 比例%				
	100	17 772			100				
高通量测序结果	检测到与临床相关发生突变的基因	转录本 Exon 编号	核苷酸变化	氨基酸变化	染色体位置	测序深度	Home/Het	携带率 (ExAC 东亚人)	遗传方式
	MT-TL1	ENST00000361390	c.-1A>G	-	chrmt3243	22/81 (0.79)	Het	-	母系遗传

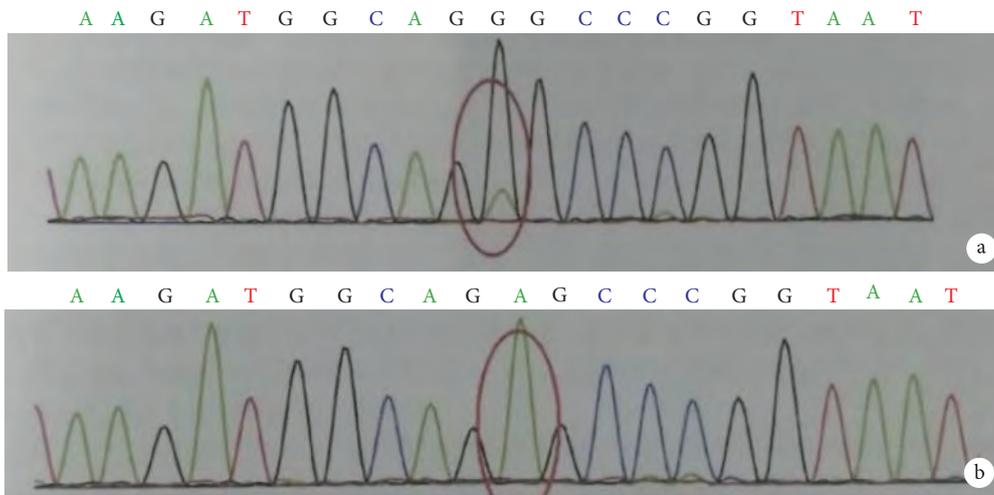


图 1 患儿及其姐姐线粒体基因组筛查

a, b. 分别表示该患儿及其姐一代测序家系验证图

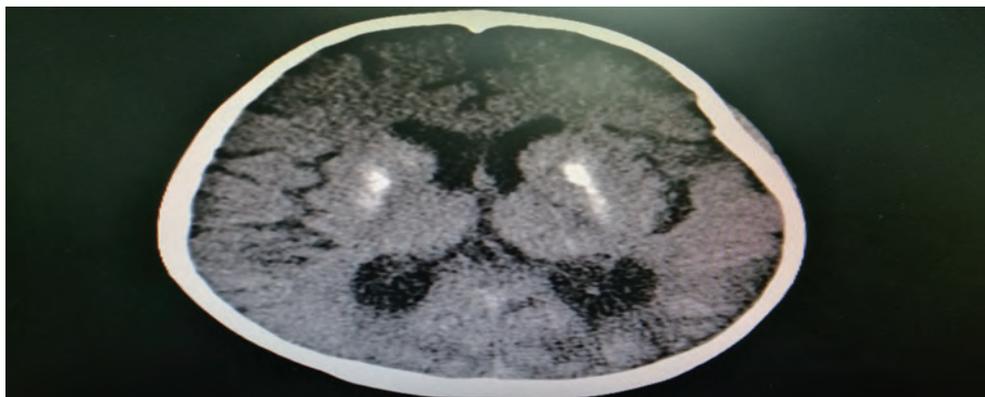


图 2 患儿颅脑断层扫描检查

双侧基底节区可见对称性片状高密度影, 密度不均, 考虑钙化

球及胼胝体压部脱髓鞘改变伴部分区域细胞毒性水肿, 病变范围较前缩小; ② 脑沟普遍增深, 脑室饱满, 较前变化不明显; ③ 双侧基底节区对称性短 T1 信号, 结合 CT 考虑钙化, 较前变化不明显 (图 3b)。24 h 视频脑电图 (VEEG) 示 (2018-11-26): 异常 (弥漫性慢波, 2.5~3 Hz δ 波) (图 4)。

诊断与治疗 根据患儿临床表现、辅助检查及

基因检测结果, 考虑诊断为: MELAS 综合征。住院期间给予线粒体鸡尾酒疗法; 在抗癫痫治疗方面, 因丙戊酸钠会加重痫性发作, 遂嘱其减停, 继续服用左乙拉西坦, 并加用托吡酯; 改善血管方面, 给予大剂量精氨酸。

讨论 MELAS 综合征确切发病机制尚不清楚, 目前主要有 3 种机制假说, 即线粒体细胞病、

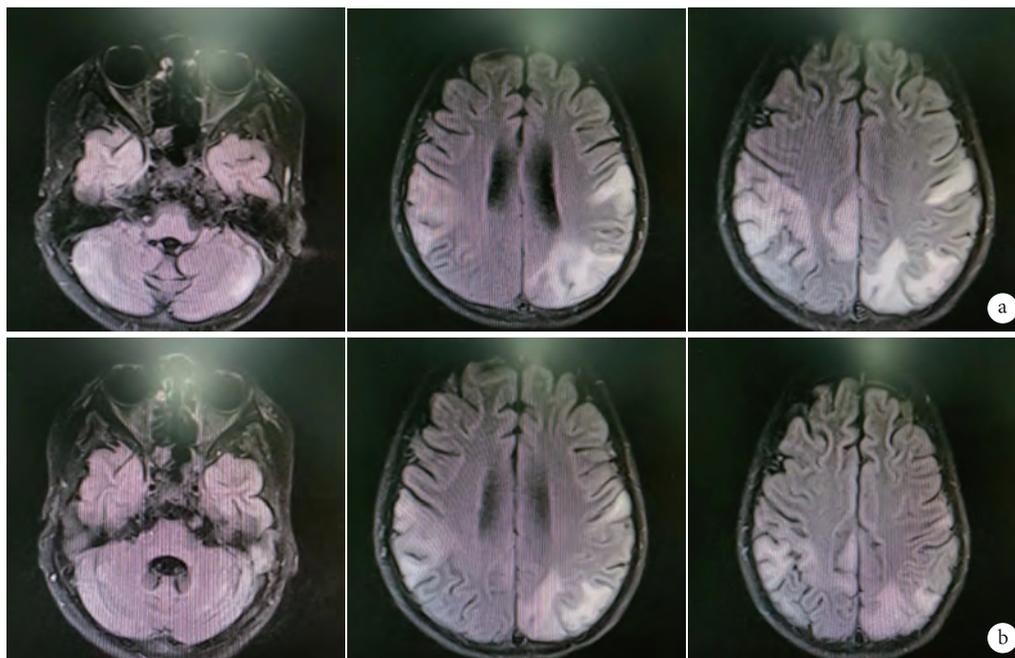


图3 患儿头颅核磁共振检查
a, b. 分别表示入院后、出院前头颅 MRI 病灶区变化情况



图4 患儿24h视频脑电图监测结果
a. 患儿在清醒安静状态下的背景节律；b. 患儿睡眠期弥漫性慢波



线粒体血管病和非缺血性神经血管细胞学说^[2]。由于 mtDNA 突变的异胞质性在 MELAS 临床异质性中发挥一定作用^[3-4]。MELAS 多在 40 岁以前起病, 儿童期起病较多, 主要临床表现有癫痫发作、肢体瘫痪、毛发异常增多、头痛、视力障碍、智力低下、身材矮小、偏瘫、精神异常等^[5], 部分儿童或者青少年起病的患者在发热后出现脑病症状, 易被误诊为脑炎; 该病例患儿有痫性发作, 运动、语言发育较同龄儿落后, 反应迟钝, 躯干部及四肢体毛较多, 上背部毛发呈旋涡状; 约 80% 的 MELAS 患者表现为 MT-TL1 基因 3243 位点 A-G 突变^[6]。刘晓莉等^[7]报道 5 例无相关家族史患儿母亲外周血基因突变分析, 4 例存在 A3243G 基因突变, 突变率 15.0% ~ 23.6%。有研究表明 A3243G 基因携带者灰质总胆碱水平较高, 该标志物可用来预测 A3243G 基因携带者疾病进展及 MELAS 患者疾病进展程度^[8]。本研究患儿基因检测结果也为该位点杂合突变, MELAS 患者颅脑 MRI 多可见累及枕叶、颞叶、顶叶, 位于皮质和皮质下, 不沿血管分布, 深部白质不受累, 病变无强化; 动态观察显示病变区可以变化甚至消失, 部分患者出现基底核钙化、脑萎缩和脑室扩大, 枕顶颞叶皮质及皮质下脑回样长 T1 及长 T2、FLAIR 高信号、DWI 高信号; MRS 高大 Lac 双峰^[9]。本例患儿 64 排 CT 可见基底节区钙化; MRI 可见双侧枕顶叶、小脑半球及胼胝体压部脱髓鞘改变伴部分区域细胞毒性水肿, 与血管走行不一致且有一定程度全脑萎缩。该患儿有一氧化碳中毒病史, 一氧化碳中毒也可累及双侧基底节区, 尤其是苍白球, 但一氧化碳中毒累及基底节区时在 CT 上可见病灶部位为低密度, 因此, 基底节区钙化暂不考虑为一氧化碳中毒所致。研究表明, 该病可表现为局灶性、多灶性、弥漫性异常放电, 也可以正常背景或以慢波活动增多为背景^[10]。一篇关于 3 例确诊为 MELAS 的研究发现其 EEG 呈现背景慢波, 双侧不对称、发作间期可见后头部痫样放电^[11]。本例患儿为清醒及睡眠期弥漫性的慢波活动, 考虑可能为脑功能受损有关, 我们将在患儿病程中继续关注其脑电变化情况。该病的确诊还有赖于肌电图、肌肉活检等检查。MELAS 综合征患者 NO 缺乏小血管的血液灌注减少导致脑卒中样发作、乳酸

酸中毒和脑肌病。精氨酸是 NO 前体的氨基酸, 在 NO 合成酶作用下转化为 NO, 使血管舒张, 有效缓解症状^[12]。左乙拉西坦无线粒体毒性, 可作为该病首选抗癫痫药物^[13]; 该病例通过大剂量精氨酸和线粒体鸡尾酒疗法应用, 使患儿症状得到了明显改善。综上, MELAS 综合征临床表现复杂多样, 早期诊断和及时治疗很重要, 因此, 临床医生应加强对该病的认识, 以减少对该病的漏诊和误诊。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组. 中国神经系统线粒体病的诊治指南. 中华神经科杂志, 2015, 48(12): 1045-1051.
- 2 Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res*, 2005, 2(1): 29-45.
- 3 Floros VI, Pyle A, Dietmann S, et al. Segregation of mitochondrial DNA heteroplasmy through a developmental genetic bottle neck in human embryos. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(4): 144-151.
- 4 DiMauro S. Mitochondrial DNA mutation load: chance or destiny. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2): 1484-1485.
- 5 李珊珊, 张冬菊, 王世民. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作的研究进展. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(4): 378-379.
- 6 Schinwelski M, Kierdaszuk B, Dulski J, et al. Changing phenotypic expression in a patient with a mitochondrial encephalopathy due to 13042G>A de novo mutation—a 5 year follow up. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(4): 1083-1085.
- 7 刘晓莉, 包新华, 马祥楠, 等. 儿童线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作临床、病理及分子生物学特点. *中华儿科杂志*, 2013, 51(2): 130-135.
- 8 Weiduschat N, Kaufman NP, Mao X, et al. Cerebral metabolic abnormalities in A3243G mitochondrial DNA mutation carriers. *Neurology*, 2014, 82(9): 798-805.
- 9 Cakmakei H, Pekevic Y, Yis U, et al. Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature. *Eur J Radiol*, 2010, 74(3): 161-171.
- 10 Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, et al. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(2): 113-128.
- 11 刘晓军, 张玉琴, 宋毅军. 儿童线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作三例临床分析. *中国现代神经疾病志*, 2016, 16(5): 291-296.
- 12 El-Hattab AW, Emrick LT, Chanprasert S, et al. Mitochondria: role of citrulline and arginine supplementation in MELAS syndrome. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 48: 85-91.
- 13 Mancuso M, Galli R, Pizzanelli C, et al. Antimyoclonic effect of levetiracetam in MERRF syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 2006, 243(1-2): 97-99.

病毒性脑炎后癫痫的手术疗效：基于立体定向脑电图的临床研究

刘一鸥¹，周文静¹，洪波²，赵童²，王跃峰³

1. 清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100049)

2. 清华大学医学院 生物医学工程系(北京 100084)

3. 清华大学玉泉医院 病理科(北京 100049)

背景 病毒性脑炎(Viral encephalitis, VE)是神经系统常见的感染性疾病, VE后癫痫通常预后差且为药物难治性。既往文献指出, 部分脑炎后癫痫患者存在主要的致痫灶, 可以考虑手术切除并达到理想疗效。由于VE造成的损害常常累及双侧脑实质或病灶范围广泛, 所以确定致痫灶的部位及范围尤为关键。立体定向脑电图(SEEG)是一种结合立体定向微创手术与脑电监测的病灶定位技术, SEEG可以记录到头皮脑电和硬膜下电极无法触及的深部病灶。既往缺乏关于SEEG应用于VE后癫痫病灶定位的报道, 更缺乏VE后癫痫SEEG的特点及其与手术疗效关系的相关研究。本研究旨在评价SEEG在VE后癫痫病灶定位中的价值, 同时探讨SEEG特征和手术疗效的关系。致痫指数(Epileptogenicity index, EI)是一种通过对颅内高频脑电信号频率及时间两个特征进行计算的半定量分析方法, 它可以辅助肉眼识别定位致痫灶, 我们将这一技术应用到本研究, 验证发作起始同时实现可视化。

方法 回顾性分析10例VE后癫痫患者, 所有患者均行头颅核磁共振(MRI)检查, 包括轴位T1、T2、T2-FLAIR像, 冠位T2-FLAIR像, T1矢状位像、常规进行正电子发射计算机断层显像-X线计算机断层扫描(PET-CT)检查, 并结合发作期、发作间期EEG以及发作症状学进行术前评估, 根据结果提出可能的致痫灶部位假设, 并置入SEEG电极。术后进行SEEG监测, 记录3次以上惯常发作。脑电发作起始定义为电生理医生观察到的颅内脑电波有显著且突出于背景的变化。利用Brainquake软件(由清华大学医学院自主研发)完

成高频能量图及EI值的测定。将EI值融合到MRI影像中明确发作起始部位。10例患者行致痫灶切除或SEEG引导下的射频热凝治疗。术后随访1年以上。采用Engel分级评估手术疗效。

结果 VE后癫痫患者的临床表现和电生理呈现非特异性。10例手术患者中, Engel I级3例, Engel II级3例, Engel III级2例, Engel IV级2例。6例患者疗效良好(Engel分级I~II级), 颅内电极发作起始和EI阳性值均在局限区域, 如颞叶内侧结构或者单一脑回; 4例患者疗效不佳(Engel分级III~IV级), 颅内电极发作起始和EI阳性值范围较广泛, 分布于多个脑叶。SEEG肉眼识别发作起始电极数多于EI阳性电极数[(76.8±45.7) s vs. (45.1±29.1) s, $P=0.001$], 但二者高度相关(Spearman相关系数: $r=0.794$, $P=0.006$)。

结论 VE继发癫痫并不是手术禁区, 部分患者可以通过完善的术前评估、SEEG精准定位寻找致痫灶, 达到术后无发作或者是缓解的疗效。本研究发现, 癫痫发作起始相对局限, 患者手术疗效佳, 而发作起始广泛则手术疗效较差。EI是一种通过对颅内高频脑电信号频率及时间两个特征进行计算的半定量分析方法, 临床证实可靠, 其可以弥补肉眼人工判读的不足, 辅助定位致痫区。将EI值叠加在个体MRI上, 能更加凸显病灶从而实现可视化。

摘译自: Liu YO, Zhou WJ, Hong B, et al. Surgical outcomes in patients with epilepsy after viral encephalitis: contribution of SEEG study. BMC Neurology, 2019, 19(1): 165.

· 消息 ·

中国抗癫痫协会“癫痫中心 规范化建设工作”启动

癫痫中心是适应现代癫痫诊疗模式的一种医疗组织结构。作为一个综合诊疗平台,其业务内容涉及神经内科、神经外科、小儿神经科、精神科,以及神经电生理、神经影像、药理、病理等多个学科和专业。自20世纪90年代开始,我国陆续出现了不同层级和规模、不同运作模式的“癫痫中心”,遍布全国各地。癫痫中心的建立和普及为患者提供了更加适宜和相对高水平的诊疗服务,但也存在一些名不符实的“癫痫中心”误导患者的混乱状况。

中国抗癫痫协会(CAAE)一直致力于促进我国抗癫痫事业的健康发展和癫痫诊疗行为的规范化。协会历经几年时间,组织权威专家认真撰写、多次讨论和修改,于2017年正式公布了《中国癫痫中心的分级标准(试行)》。这一业内普遍认可的行业标准,将对各级癫痫诊疗机构的行为产生普遍的约束力。

为了全面客观了解我国癫痫中心发展现状,为全面落实癫痫中心的分级并提供基础资料和依据,协会于2017和2018年,在全国范围内开展了癫痫诊疗机构基本情况调研。调研范围覆盖各直辖市、计划单列市、省会城市及部分二、三线城市,调研内容涉及癫痫中心的行政归属、学科和专业组成、人员配置、工作内容和硬件设备等。通过调研,基本掌握了我国癫痫诊疗机构的比较完整的资料。

自2019年以来,协会开始启动“癫痫中心”申报和评审工作。目前,首批癫痫中心的申报工作已经结束,协会正在组织专家,参照《中国癫痫中心的分级标准(试行)》,对列入试点的首批十五家癫痫中心进行现场评审。在试点工作的基础上,协会“癫痫中心规范化建设工作”计划在2020年起全面开展。

中国抗癫痫协会秘书处
2019年8月

第九届国际癫痫学者夏令营 ——临床癫痫学高级研讨班在成都顺利开展

2018年8月25日—31日,第九届国际癫痫学者夏令营——临床癫痫学高级研讨班在四川省成都市顺利开展。本届研讨班由中国抗癫痫协会(CAAE)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。研讨班邀请到了十余名国内外癫痫专业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,着重基础,面向临床,专注于儿童和成人的癫痫诊断、治疗和康复,对广大癫痫病学青年医生、学者进行综合培训。

本期夏令营邀请了美国克利夫兰综合医院 Imad Michel Najm 教授、哈佛大学 Andrew J. Cole 教授、纽约大学 Jacqueline A. French 教授、华盛顿大学 Robert Edward Hogan 教授、德国埃朗根大学 Hermann Stefan 教授、CAOA 前任主席 Byung In Lee 教授、英国伦敦大学的 Ley Sander 教授、瑞典哥德堡大学 Elinor Ben-Menachem 教授、澳大利亚莫纳什大学 Terence O'Brien 和 Patrick Kwan 教授、加拿大 McGill 大学 Jean Gotman 和 Marilyn Jones-Gotman 等国际癫痫领域知名专家,周东教授、廖卫平教授、栾国明教授、王玉平教授、王群教授、丁玎教授、姜玉武教授、吴晔教授、乔梁教授、张凯教授等国内知名癫痫专家,对来自澳大利亚、尼泊尔、印度及全国各地的 110 余名癫痫病学青年专家进行了授课。

四川大学华西医院神经内科周东教授在开幕式上对国际癫痫夏令营的开展及授课教授进行了简单介绍,四川大学华西医院龚启勇副院长在开幕式上致欢迎辞,对癫痫夏令营的开展给予了高度评价并对中国未来的癫痫事业寄予了殷切希望。

本届研讨班包括了 37 个专题讲座以及 4 组讨论,采用全英文面授式课程、病案导入教学、互动式学习等教学模式,专题讲座涉及癫痫内科、外科、儿科、特殊人群癫痫管理和癫痫基础研究等学术热点内容。Jacqueline A. French 教授先后对癫痫与焦虑及其他精神症状的鉴别诊断、性别对癫痫管理的影响作了报告,Andrew J. Cole 报告了脑电图识别癫痫发作面临的挑战,Robert Edward Hogan 教授介绍了使用光谱定位致痫灶与 EEG 监测的相关性的病例分析, Terence O'Brien 教授对女性癫痫患者抗癫痫药物(AEDs)使用,尤其是妊娠期癫痫管理进行了总结, Elinor Ben-Menachem 教授对基于共病的 AEDs 选择进行了总结, Hermann Stefan 教授对脑肿瘤相关性癫痫进行了介绍, Imad Michel Najm 教授介绍了癫痫的脑网络假说。周东教授介绍了国内心因性非癫痫发作患者的诊断和治疗现状,栾国明教授讲述了 SEEG 在癫痫外科手术中的应用,廖卫平教授对目前癫痫精准医学基因诊断做了详细解读,姜玉武教授介绍了全外显子测序在癫痫性脑病中的应用,王群和吴晔教授分别对新生儿重症监护病房持续脑电监测、儿童期发育性与癫痫性脑病作了介绍;丁玎教授对我国癫痫病学的发展史和现状作了简要概述。在讨论环节,学员们与导师积极互动,阐述交换彼此的学术观点,表现出整个青年学者团体良好的学习风气和优秀的学术素养。

在国内外导师的精心指导下,全体学员的积极参与下,第九届国际癫痫夏令营顺利进行并完美收官。希望本次夏令营能给青年学员们提供一个国际化的学习交流的平台,帮助学员们获得癫痫临床及科研方面的最新研究成果、治疗推荐以及专家指导,从各个层面提高学员们的专业能力,更好的为患者服务。

《癫痫杂志》编辑部

2019年9月



· 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。