

# 颞叶内侧癫痫基因表达的生物信息学分析



黎银潮<sup>1</sup>, 林婉蓉<sup>1</sup>, 赵怡然<sup>1</sup>, 陈树达<sup>1</sup>, 周列民<sup>1,2</sup>

1. 中山大学附属第七医院 神经医学中心 (深圳 518107)  
2. 中山大学附属第一医院 神经内科 (广州 510030)

**【摘要】** 目的 通过生物信息学方法分析颞叶内侧癫痫 (Mesio-temporal lobe epilepsy, MTLE) 模型小鼠的海马组织与正常海马组织差异表达的基因, 以及其生物学功能、细胞定位、参与的信号通路等, 筛选出在 MTLE 发生发展过程中的关键基因, 并挑选关键基因中处于整个调控网络的核心基因 (与其它基因关系最密切者), 为 MTLE 的发病机制及其防治研究提供新思路。方法 ① 从基因芯片公共数据库 (Gene expression omnibus, GEO) 中搜索下载 MTLE 相关基因芯片数据集 (GSE88992), 该芯片含有 17 个癫痫模型小鼠的海马标本 [包括 8 个病例组和 9 个对照组, 其中将通过注射海藻氨酸 (Kainic acid, KA; 1 nmol/50 nL) 获得的 MTLE 小鼠模型作为病例组, 注射生理盐水的小鼠作为平行对照组, 在注射后 6、12 及 24 h 提取海马标本]; ② 通过 GEO2R 工具筛选和鉴定出 MTLE 小鼠的差异表达基因 (Differentially expressed genes, DEGs), 调整后  $P$  值  $< 0.05$ ,  $|\log_2(\text{fold-change})| > 1$  作为截断值的标准; ③ 使用 Venny2.1.0 对上调和下调的差异表达基因分别取交集, 筛选出共同差异表达的基因; ④ 利用 DAVID 在线网站及 FUNRICH 软件分析基因的信号通路、基因蛋白表达等信息; ⑤ 利用 STRING 在线网站及 Cytoscape 软件分析差异基因表达蛋白的相互作用以及挑选出 5 个与周围基因高度相关性 (度值, Degree) 的中枢基因, 实现蛋白相互作用的可视化及分析核心模块基因。结果 ① 在 GEO 数据集 GSE88992, 注射后 6、12 和 24 h 的结果中筛选出 688、1 294 和 1 916 个 DEGs, 分别包括 549、797 和 870 个上调基因以及 139、497 和 1 046 个下调基因; ② 所有 DEGs 中, 有 285 个上调的 DEGs 和 46 个下调的 DEGs, 共有 331 个 DEGs 在 3 个结果中共存, 提示这 331 个共表达 DEGs 具有重要意义; ③ 筛选出 DEGs 中的核心模块以及挑选出 10 个核心基因 (*Il6*、*Fos*、*Stat3*、*Ptgs2*、*Ccl2*、*Timp1*、*Cd44*、*Icam1*、*Atf3*、*Cxcl1*), 生物信息学分析提示核心模块基因主要富集在细胞质膜与细胞间隙中; 涉及的生物学过程集中在中性粒细胞趋化、炎症反应、正向调控 ERK1 和 ERK2 级联反应; 生物分子功能集中在趋化因子活性、细胞因子活性和趋化因子受体结合等; KEGG 信号通路分析 DEGs 主要参与趋化因子信号通路、细胞因子互作信号通路等信号通路。结论 通过生物信息学分析表明 MTLE 的发病机制错综复杂, 是多个基因相互作用的结果, 多条信号通路参与了 MTLE 的发病, 对 MTLE 基因表达的进一步分析有利于揭示其发病机制以及确定新的候选治疗靶点。

**【关键词】** 生物信息学; 颞叶癫痫; 海马; 基因芯片

## Bioinformatics analysis of gene expression in Mesio-temporal lobe epilepsy

LI Yinchoo<sup>1</sup>, LIN Wanron<sup>1</sup>, ZHAO Yiran<sup>1</sup>, CHEN Shuda<sup>1</sup>, ZHOU Liemin<sup>1,2</sup>

1. Department of Neurology, The Seven Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Shenzhen, Guangdong Province, 518107, China  
2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong Province, 510030, China  
Corresponding author: ZHOU Liemin, Email: lmzhou56@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the significant genes in Mesio-temporal lobe epilepsy (MTLE) and explore the molecular mechanism of MTLE. **Methods** The microarray data of MTLE were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database and analyzed by bioinformatics methods using GEO2R tool, Venny2.1.0, FUNRICH and Cytoscape software, DAVID and String databases. **Results** Of all the 331 differentially expressed genes (DEGs), 46 genes were down-regulated and 285 genes were up-regulated in dataset GSE88992; Furthermore, the core module genes were identified from those DEGs, which were expressed mostly in plasma membrane and extracellular space; The major molecular function were chemokine activity, cytokine activity and chemokine receptor binding; The main biological pathways involved neutrophil chemotaxis, inflammatory response and positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade; The

DOI: 10.7507/2096-0247.20200032

基金项目: 国家自然科学基金 (81571266, 81771405)

通信作者: 周列民, Email: lmzhou56@163.com

KEGG analysis showed DEGs enriched in Chemokine signaling pathway, Cytokine-cytokine receptor interaction and Complement and coagulation cascades. In addition, ten hub genes (Il6, Fos, Stat3, Ptgs2, Ccl2, Timp1, Cd44, Icam1, Atf3, Cxcl1) were found to significantly express in the MTLE. **Conclusion** The pathogenesis of MTLE involves multiple genes, and multiple cell signaling pathways. Thus investigations of these genes may provide valuable insights into the mechanism of MTLE.

**【Key words】** Bioinformatical analysis; Mesio-temporal lobe epilepsy; Hippocampus; Gene chip

癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。任何年龄均会发病,全世界约7 000万患者,其反复发作不仅影响患者的身体健康,还对患者及其家人的生活、心理及经济等方面造成负担<sup>[1,2]</sup>。其中颞叶内侧癫痫(Mesio-temporal lobe epilepsy, MTLE)是最常见的顽固性癫痫,常与海马硬化和耐药性癫痫有关,但其发病机制仍不清楚。为了更加精准地指导此类疾病的预防与治疗,需要从基因分子水平揭示其发病机制。随着二代测序、蛋白芯片等高通量检测衍生的海量生物数据的出现,其可用于分析不同组织之间的差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs),能够很好筛选新的有效的分子靶点。本研究所使用的数据来自基因芯片公共数据库(Gene expression omnibus, GEO)的一组MTLE模型小鼠的芯片数据,对MTLE基因表达的差异进行生物信息学分析。

## 1 材料与方法

### 1.1 芯片数据来源

本研究所使用的数据是来自GEO数据库的表达芯片数据,系列号为GSE88992,其采用的是商业化的离子通道芯片平台GPL1261<sup>[3]</sup>。数据集包含17个样本,8个通过注射海藻氨酸(Kainic acid, KA; 1 nmol/50 nL)诱导的MTLE模型小鼠海马标本和9个通过注射生理盐水平行对照小鼠的海马标本。其中6、12及24 h提取的癫痫模型小鼠/对照组海马标本数(个)分别为3/3、3/3及2/3。

### 1.2 差异表达基因筛选

MTLE海马组织之间的DEGs用网络交互工具GEO2R(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)进行筛选。利用默认的Benjamini和Hochberg错误发现率方法,调整P值来降低假阳性率。采用调整后 $P < 0.05$ ,  $|\log FC| > 1$ 作为截断值的标准,数据集的差异基因用火山图表示。 $\log FC > 1$ 和 $\log FC < -1$ 分别对应上调和下调的DEGs。

### 1.3 差异表达基因的富集分析

基因本体论分析(Gene ontology, GO)广泛应用于分子生物学领域,有效地用于鉴定高通量遗传数据特征的生物学属性,GO分析包括分子功能(Molecular function, MF)、生物学过程(Biological processes, BP)和细胞组分(Cellular components, CC)。京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)是一个处理基因组、细胞、疾病和信号通路等的高通量生物数据库的集合,通常用于注释参与其中的基因列表和信号通路网络。FunRich是一个独立的软件工具,主要用于基因和蛋白质的功能富集和相互作用网络分析<sup>[4]</sup>。使用FunRich软件及DAVID对DEGs进行GO功能和KEGG/生物途径富集分析,将共表达的DEGs的功能分析(生物学过程、分子功能和细胞组分以及信号通路)可视化,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

### 1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建和可视化以及核心基因的确定

检索相互作用基因/蛋白质的搜索工具(The search tool for the retrieval of interacting genes, STRING)是用于搜索蛋白质之间的直接(物理)和间接(功能)关联的在线数据库,可以评估蛋白质之间的相互作用<sup>[5]</sup>。将阈值标准设定为置信度得分 $\geq 0.4$ 且最大相互作用数=0,分析DEGs的潜在蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein interaction, PPI)。随后,用Cytoscape的插件Cytohubba分析PPI网络<sup>[6]</sup>,从PPI网络中挑选出与周围基因具有高度连通性(度值, degree)的前15个基因,作为核心基因。

### 1.5 差异表达基因功能模块分析

使用Cytoscape中的分子复合物检测(Molecular complex detection, MCODE)插件,其根据拓扑关系对给定网络进行聚类,找到密集连接的区域,本研究分析基于DEGs的PPI网络以筛选出基因功能模块, degree cutoff = 2, node score cutoff = 0.2, k-core = 2, and max depth = 100。另外筛选出的功能模块映射到STRING,进行GO和KEGG分析

以注释功能模块组分的基因和信号传导途径。

## 2 结果

### 2.1 差异表达基因

在 GEO 数据集 GSE88992, 从 6、12 和 24 h 的结果中分别筛选出 688、1 294、1 916 个 DEGs, 分别包括 549、797、870 个上调基因和 139、497、1 046 个下调基因 DEGs。总共 331 个 DEGs, 分别包括 46 个下调基因和 285 个上调基因。如图 1 所示为 GSE28674 数据集 6、12 和 24 h 的火山图, 横坐标表示 Log<sub>2</sub> (fold-change) (对照组海马组织样本), 纵坐标表示 -Log<sub>10</sub> (adj.P.value), 红色表示上调的 DEGs, 绿色表示下调的 DEGs。为了得到共同表达的 DEGs, 分别对 6、12 和 24 h 上调和下调的基因分别做 Venny 图取交集, 结果得到 285 个上调的共表达 DEGs 和 46 个下调的共表达 DEGs, 共 331 个基因 (图 2)。

### 2.2 差异表达基因的功能分析

为了进一步了解 331 个 DEGs 的生物学功能, 进行了 GO 和 KEGG/生物途径富集分析。

**2.2.1 基因本体论分析** GO 分析结果显示, 331 个 DEGs 的细胞组分在细胞质膜与细胞间隙中富集; 生物过程主要富集在细胞通讯、信号转导; 分子功能富集分析没有统计学差异 (图 3)。

**2.2.2 京都基因和基因组百科全书/生物途径分析**

KEGG/生物途径分析显示, DEGs 主要参与整合素相关激酶信号转导、细胞分裂周期蛋白 42 (Cyclin 42, CDC42) 信号通路和激活蛋白 1 (Activator protein 1, AP-1) 转录因子网络通路 (图 4)。

### 2.3 核心基因的功能模块及表达水平分析

**2.3.1 蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建及 10 个核心基因的筛选** 为了鉴定潜在调控基因, 构建 PPI 网络 (图 5), 再用 Cytoscape 插件 Cytohubb 计算 PPI 网络, 然后按 Degree 方法选择靠前的 10 个

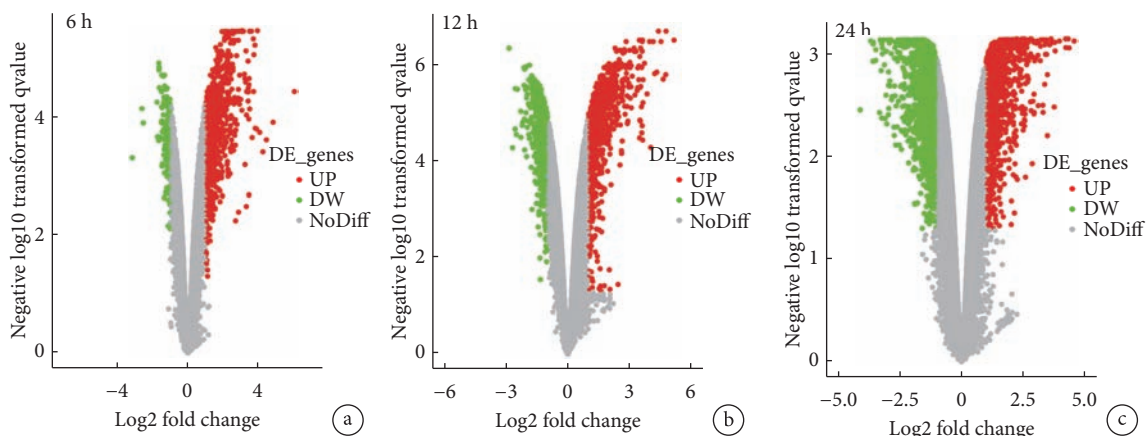


图 1 GSE88992 数据集中 6、12 和 24 h 基因表达水平

Fig.1 Gene expression levels of 6, 12, and 24 h in the GSE88992 dataset

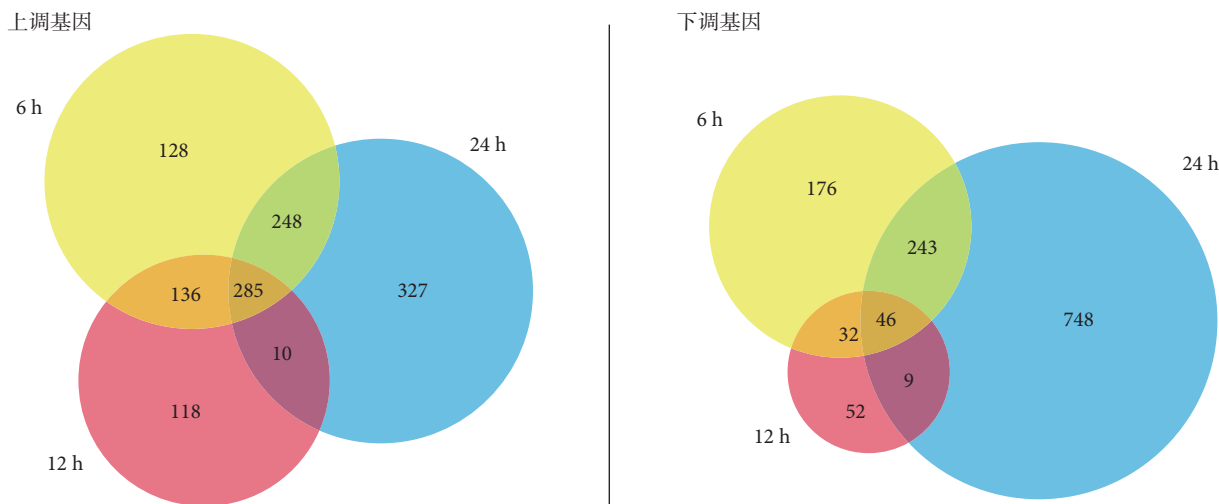


图 2 共同差异表达基因 Venny 图

Fig.2 Venny chart of DEGs

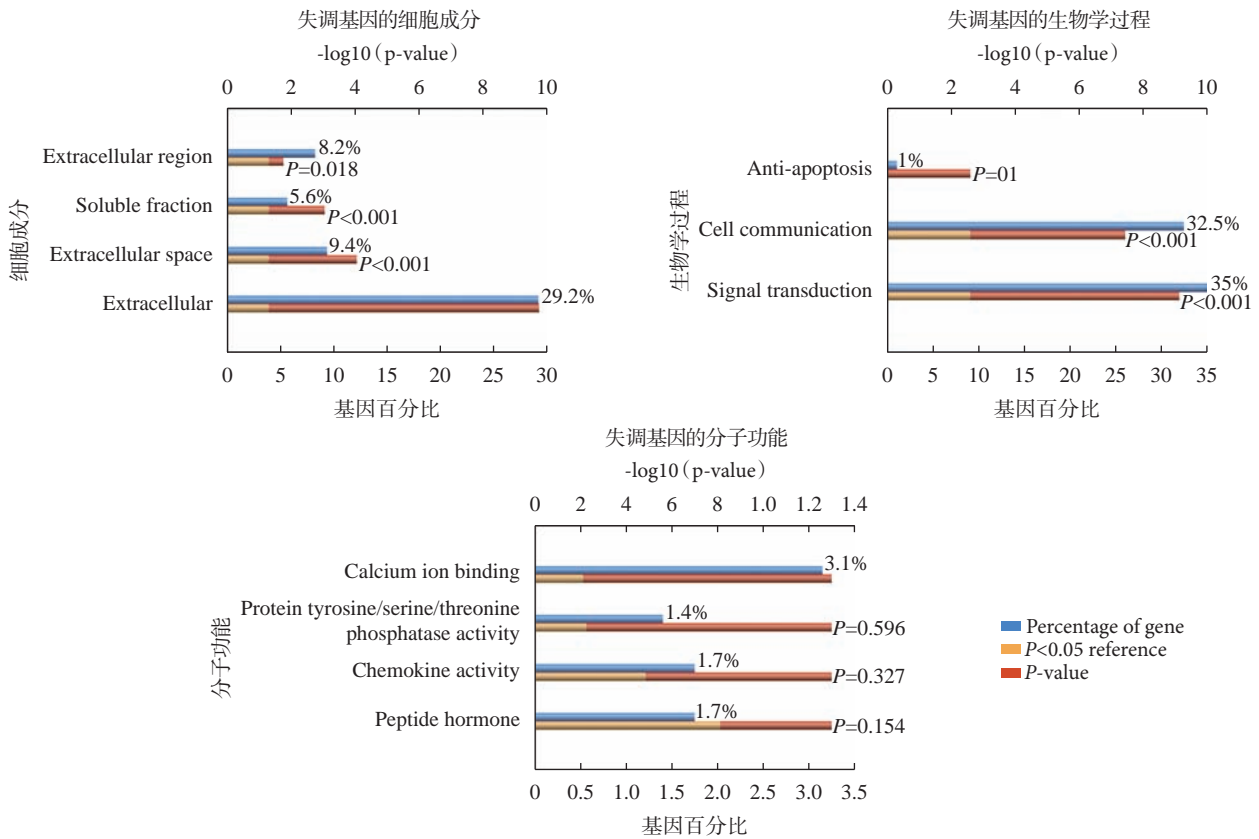


图3 共同差异基因的GO分析  
Fig.3 GO analysis of DEGs

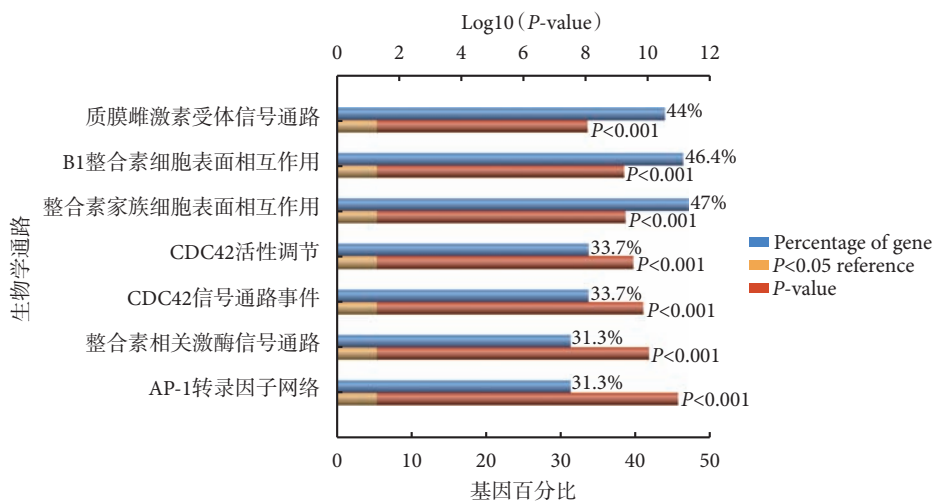


图4 共同差异基因的京都基因和基因组百科全书/生物途径分析  
Fig.4 The KEGG pathway analysis of DEGs

基因, 包括 *Il6*、*Fos*、*Stat3*、*Ptgs2*、*Ccl2*、*Timp1*、*Cd44*、*Icam1*、*Atf3*、*Cxcl1*, 将这 10 个基因命名为核心基因 (图 6)。

**2.3.2 功能模块分析** 通过 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件及 DVAID 在线网站分析 DEGs 的功能模块, 其基于基因计数对其进行降序排序, FDR 及 P 值均 < 0.05 (表 1)。显示核心功能模块的 27 个

DEGs (图 7) 主要富集在细胞质膜与细胞间隙中, 其涉及的生物学过程集中在中性粒细胞趋化、炎症反应、正向调控 ERK1 和 ERK2 级联反应, 生物分子功能分析显示集中在趋化因子活性、细胞因子活性和趋化因子受体结合等, KEGG 信号通路分析 DEGs 主要参与趋化因子信号通路、细胞因子互作信号通路等信号通路。与平行对照的海马组织相

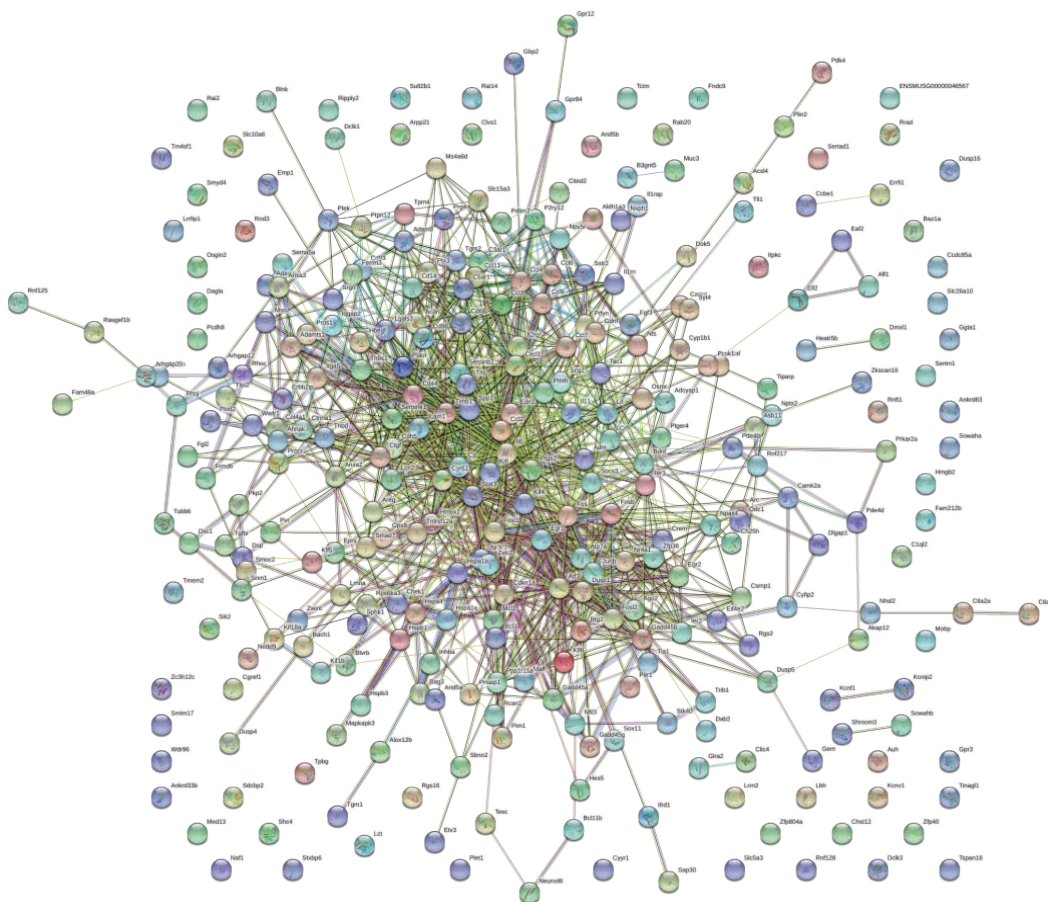
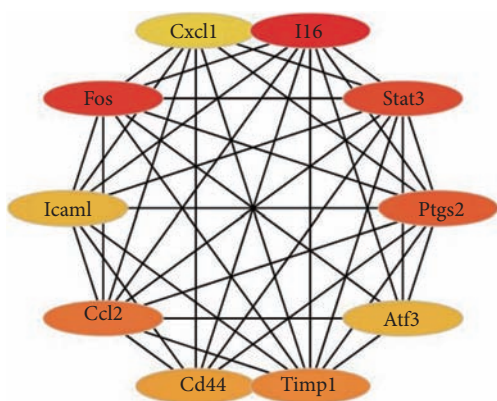


图 5 蛋白质-蛋白质相互作用网络

Fig.5 PPI network



等级	名称	分数
1	I16	90
2	Fos	60
3	Stat3	54
4	Ptgs2	51
5	Ccl2	48
6	Timp1	47
7	Cd44	43
8	Icam1	42
8	Atf3	42
10	Cxcl1	41

图 6 前 10 个核心基因 (红到黄 degree 逐渐降低)

Fig.6 Ten hub genes

比, 这些基因的表达改变, 显示了探究差异表达基因的相关生物学功能及信号通路对 MTLE 的发病机制具有重要价值。

### 3 讨论

颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 是指癫痫病灶位于颞叶、发作从颞叶起源的一种癫痫类

型, 是最常见的药物难治性癫痫, 由于近年来连锁分析、关联分析对癫痫相关疾病的研究, 大量与癫痫疾病相关的新生突变基因、人群易感性基因被鉴定。在各种遗传家系中, 不同临床表现的家系可有相同的基因变化, 而一种基因突变并不会在同一个家系的所有成员中发现, 说明了遗传的异质性。目前普遍认为 TLE 受遗传因素和环境因素的

表 1 差异基因的功能模块相关分析

Tab.1 Analysis of functional module from DEGs

类别 Category	条目 Term	数量 Count	%	P 值 P value	FDR	网络配对蛋白质 Matching proteins in the network
GOTERM_ CC_DIRECT	GO:0005576-extracellular region	15	0.453583308	6.58E-09	7.77E-09	<b>CXCL1</b> , CCL3, LGALS3, EDN1, CCL9, PDYN, CCL4, CCL7, CCL6, PLAUR, CTGF, SERPINE1, SERPINB2, THBS1, CD14
GOTERM_ CC_DIRECT	GO:0005615-extracellular space	13	0.393105534	1.35E-07	3.21E-08	<b>CXCL1</b> , CCL3, LGALS3, CTGF, EDN1, SERPINE1, CCL9, SERPINB2, THBS1, CCL4, CCL7, CD14, CCL6
GOTERM_ MF_DIRECT	GO:0008009-chemokine activity	6	0.181433323	6.49E-09	7.23E-06	<b>CXCL1</b> , CCL3, CCL9, CCL4, CCL7, CCL6
GOTERM_ MF_DIRECT	GO:0005125-cytokine activity	7	0.21167221	4.63E-07	5.16E-04	<b>CXCL1</b> , CCL3, EDN1, CCL9, CCL4, CCL7, CCL6
GOTERM_ MF_DIRECT	GO:0048020-CCR chemokine receptor binding	4	0.120955549	8.32E-06	0.009264714	CCL3, CCL9, CCL4, CCL6
GOTERM_ BP_DIRECT	GO0030593-neutrophil chemotaxis	8	0.241911098	5.35E-12	3.40E-04	<b>CXCL1</b> , CCL3, C5AR1, LGALS3, CCL9, CCL4, CCL7, CCL6
GOTERM_ BP_DIRECT	GO0006954-inflammatory response	11	0.332627759	2.21E-11	0.024127692	<b>CXCL1</b> , C3AR1, CCL3, C5AR1, <b>PTGS2</b> , CCL9, THBS1, CCL4, CCL7, CD14, CCL6
GOTERM_ BP_DIRECT	GO0070374-positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	9	0.272149985	1.57E-10	3.24E-05	CCL3, C5AR1, <b>CD44</b> , CTGF, CCL9, CCL4, NPY5R, CCL7, CCL6
KEGG_ PATHWAY	mmu04062: Chemokine signaling pathway	7	0.21167221	3.00E-05	0.032260333	<b>CXCL1</b> , CCL3, CCL9, CCL4, CCL7, <b>STAT3</b> , CCL6
KEGG_ PATHWAY	mmu04060: Cytokine-cytokine receptor interaction	6	0.181433323	9.38E-04	1.004912171	<b>CXCL1</b> , CCL3, CCL9, CCL4, CCL7, CCL6

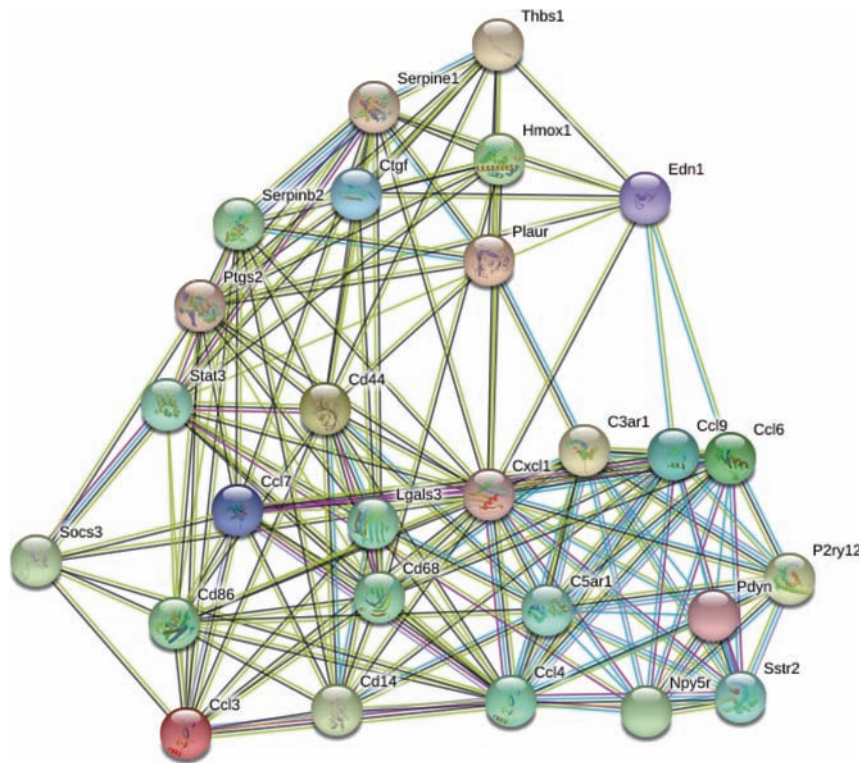


图 7 差异基因的功能模块

Fig.7 Functional module of DEGs

共同影响。既往文献报道与癫痫有关的遗传基因主要包括以下几种：① 神经元离子通道类基因：*KCNQ2*、*KCNQ3*、*KCNT1*、*KCNA1*、*SCN1A*、*CACNA1A* 和 *SCN2A* 等<sup>[7]</sup>；② 神经递质受体类基因：*GABRA1*、*GABRG2*、*CHRNA4* 和 *CHRN2* 等<sup>[8,9]</sup>；③ 能量代谢类基因：*mt-tRNA Lys* 和 *mtCSTB* 等<sup>[10]</sup>。

本研究通过功能分析显示核心功能模块 DEGs 生物学过程富集在中性粒细胞趋化、炎症反应、正向调控 ERK1 和 ERK2 级联反应，有研究发现炎症反应能够诱发癫痫的发作以及增加发作的频率<sup>[11]</sup>。值得注意的是，神经炎症作为 MTL 发病相关的常见的病理生理过程，有研究报道在海马区看到局部的活动性或慢性炎症，特别是在成人自身免疫性脑炎导致的癫痫病例中更具显著性<sup>[12]</sup>。有研究表明，致病性脑炎与 Hu、Ma2 和谷氨酸脱羧酶等抗原密切相关，这主要是由于 T 淋巴细胞通过靶向海马神经元介导细胞毒性作用。这种 T 淋巴细胞介导的神经毒性效应与患者脑结构的进行性萎缩具有一致性<sup>[13]</sup>。此外，还有一种引起神经元过度兴奋的机制是通过 IgG 抗体交联后使 NMDA 受体内化<sup>[14]</sup>。尽管抗 NMDA 受体和抗 AMPA 受体的抗体通常与原发肿瘤或畸胎瘤密切相关，但谷氨酸脱羧酶靶向抗体却并非如此。研究发现，与其他跟细胞内靶表位的抗体（如谷氨酸脱羧酶靶向抗体）相关的各种疾病相比较，免疫疗法对与表面结构抗体相关的癫痫有更确切的疗效<sup>[15]</sup>。此外，通过生物分子功能分析显示，DEGs 集中在趋化因子活性、细胞因子活性和趋化因子受体结合等，KEGG 信号通路分析 DEGs 主要参与趋化因子信号通路、细胞因子互作信号通路等信号通路。

近年来随着二代测序、蛋白芯片等高通量检测等技术的成熟和广泛运用，大量与癫痫发作相关基因数据被报道，因此有必要在海量信息中辨别和分析。在本研究中，通过对一组 MTL 模型小鼠的基因芯片数据进行生物信息学分析发现了多个重要的基因，如 *Il6*、*Fos*、*Stat3*、*Ptgs2*、*Ccl2*、*Timp1*、*Cd44*、*Icam1*、*Atf3*、*Cxcl1*，但仍需进一步的基础实验与临床研究验证本研究分析的结果。目前尚无一种机制能够完美解释 MTL 的发病机制，各种发病机制也并非单独存在，某些机制在疾病的发生发展中相互影响，MTL 海马硬化在许多方面是异质性的，包括其病因、遗传学、表观遗传学、所涉及的神经网络、神经元丢失的模式以及对药物和外科治疗的反应等方面。癫痫基因和易感基因逐渐被发

现，有关基因的研究技术的发展以及对癫痫疾病的遗传基础深入了解，使遗传咨询能够提供更多的信息用以癫痫患者的个体化诊断治疗、复发风险预测和患者家庭成员的患病风险预测。由于不同癫痫患者的发病机制异质性很大，给癫痫突变基因的发现也带来了很大的困难，能否发现癫痫发病共同的作用通路或机制，仍需要进一步研究。

#### 参考文献

- Beghi E, Giussani G. Aging and the epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2018, 51(3-4): 216-223.
- Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, Few answers. *Front Neurol*, 2017, 8: 301.
- Kalozoumi G, Kel-Margoulis O, Vafiadaki E, et al. Glial responses during epileptogenesis in *Mus musculus* point to potential therapeutic targets. *PLoS One*, 2018, 13(8): e021742.
- Pathan M, Keerthikumar S, Chisanga D, et al. A novel community driven software for functional enrichment analysis of extracellular vesicles data. *J Extracell Vesicles*, 2017, 6(1): 1321455.
- Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D13.
- Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- Lauxmann S, Boutry-Kryza N, Rivier C, et al. An SCN2A mutation in a family with infantile seizures from Madagascar reveals an increased subthreshold Na(+) current. *Epilepsia*, 2013, 54(9): e117-121.
- Arlie Z, Bayri Y, Kolb LE, et al. Four novel SCN1A mutations in Turkish patients with severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI). *Journal of Child Neurology*, 2010, 25(10): 1265-1268.
- Rozycka A, Dorszewska J, Steinborn B, et al. Association study of the 2-bp deletion polymorphism in exon 6 of the *CHRFAM7A* gene with idiopathic generalized epilepsy. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(11): 640-647.
- Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, et al. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy Behavior*, 2017, 68: 103-107.
- Koh S. Role of neuroinflammation in evolution of childhood epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2018, 33(1): 64-72.
- Bien CG, Urbach H, Schramm J, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2007, 69(12): 1236-1244.
- Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. *Front Neurol*, 2018, 9: 841.
- Moscato EH, Peng X, Jain A, et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*, 2014, 76(1): 108-119.
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8): 759-772.

• 论 著 •

# 癫痫发病年龄对结节性硬化症患者影响的多因素分析



郭静, 李淡芳, 闫宏钧, 李花

广东三九脑科医院 癫痫中心 (广州 510510)

**【摘要】** 目的 探讨结节性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 患者癫痫发作的发病年龄与基因型、临床表型及雷帕霉素治疗效果之间的相互关系。方法 回顾性分析 2013 年 10 月–2018 年 12 月在广东三九脑科医院确诊的以癫痫发作就诊的 TSC 患者的临床资料, 综合分析癫痫发病年龄与基因型、基因类型、临床表型及雷帕霉素疗效之间的关系。结果 共有 104 例以癫痫发作就诊的 TSC 患者均进行了 TSC 基因检测, 其中 85 例 (81.7%) 为基因阳性, 男 44 例 (51.8%), 女 41 例 (48.2%), 平均年龄 (4.0±4.9) 岁。TSC1 34 例 (40.0%), TSC2 51 例 (60.0%)。对上述患者按年龄进行分组: ≤1 岁、1~6 岁及 ≥6 岁, 其中 ≤1 岁组有 31 例 (36.5%)、1~6 岁组 31 例 (36.5%)、≥6 岁组 23 例 (27.0%)。经统计分析, 发现 TSC1 及 TSC2 基因突变患者的癫痫发病年龄具有统计学差异 ( $\chi^2=9.030, P=0.011$ )。进一步对癫痫发病年龄与其他临床表型的关系进行分析发现, 不同的癫痫发病年龄组发生智力低下及痉挛发作的概率有统计学差异 ( $P$  均  $<0.05$ )。此外, 在癫痫发病年龄 ≤1 岁的患儿中有较易出现肾脏病变的倾向, 在癫痫发病年龄 ≥6 岁的患者中有较易出现室管膜下巨细胞星形细胞瘤的倾向。而癫痫发病年龄对雷帕霉素药物治疗效果无统计学差异 ( $P>0.05$ )。结论 TSC2 突变患者癫痫发病年龄早, 癫痫发病年龄 ≤1 岁的患儿更易出现智力低下及痉挛发作。对癫痫发病年龄的多因素研究对判断 TSC 伴癫痫发作患者疾病的发展及预后具有一定的指导作用

**【关键词】** 结节性硬化症; 癫痫发病年龄; TSC 基因; 临床表型; 雷帕霉素

## Multiple factors analysis of the influence of epilepsy onset age on the patients with tuberous sclerosis complex

GUO Jing, LI Danfang, YAN Hongjun, LI Hua

Epileptic Centre, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, China

Corresponding author: LI Hua, Email: lihua1051@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationships between the onset age, genotype, clinical phenotype and the efficacy of Rapamycin in patients with tuberous sclerosis complex. **Methods** Retrospectively analyze the clinical data of patients with tuberous sclerosis complex (TSC) who were diagnosed with epilepsy in Guangdong Sanjiu Brain Hospital from October 2013 to December 2018. Meanwhile, the relationships between the onset age of epilepsy and genotype, clinical phenotype and Rapamycin efficacy were analyzed comprehensively. **Results** TSC gene was detected in 104 patients with tuberous sclerosis complex, of which 85 (81.7%) were positive and 44 (51.8%) were males as well as 41 (48.2%) were females, with an average age of (4.0±4.9) years old. And there were 34 (40.0%) TSC1 mutations and 51 (60.0%) TSC2 mutations. The patients were divided into 3 groups according to their ages: ≤1 year old, 1~6 years old and ≥6 years old. Among them, 31 cases (36.5%) were in the ≤1 year old group, 31 cases (36.5%) in the 1~6 years old group and 23 cases (27.0%) in the ≥6 years old group. Through statistical analysis, we found that the onset age of epilepsy in patients with TSC1 and TSC2 gene mutations was statistically different ( $\chi^2=9.030, P=0.011$ ). Further analysis of the relationship between the onset age of epilepsy and other clinical phenotypes showed that there were statistical differences in the probability of mental retardation and spasm seizure in different onset age groups of epilepsy ( $P<0.05$ ). In addition, patients with epilepsy onset age ≤1 year old are more likely to have renal disease and patients with epilepsy onset age ≥6

DOI: 10.7507/2096-0247.20200033

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2019105)

通信作者: 李花, Email: lihua1051@163.com





years old are more likely to have SEGAs. There was no significant difference between the onset age of epilepsy and the efficacy of Rapamycin ( $P>0.05$ ). **Conclusion** TSC2 mutation, mental retardation and spasm seizure are more likely to occur in patients with epilepsy onset age  $\leq 1$  year old. The study on multiple factors of epilepsy onset age may have a certain guiding role in judging the development and prognosis of TSC with epilepsy.

**【Key words】** Tuberous sclerosis; Age of onset of epilepsy; TSC gene; Clinical phenotype; Rapamycin

结节性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种常染色体显性遗传性神经皮肤综合征, 由 TSC1 或 TSC2 基因的致病性杂合突变引起。TSC 的发病率约 1:6 000-10 000, 无种族及性别差异<sup>[1,2]</sup>。已有研究指出, 90% 的 TSC 患者存在癫痫发作<sup>[3-6]</sup>。本研究通过回顾性分析 2013 年 10 月-2018 年 12 月期间于广东三九脑科医院癫痫中心就诊的 85 例 TSC 基因阳性的 TSC 伴癫痫发作患者的临床资料, 探讨癫痫发病年龄与基因型、基因类型、临床表型及雷帕霉素治疗效果之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象和方法

回顾性分析 2013 年 10 月-2018 年 12 月期间以癫痫发作为主要症状于广东三九脑科医院癫痫中心就诊、符合国际结节性硬化症联盟 2012 年修订的 TSC 诊断标准的患者。所有入选患者均已行 TSC 基因检测。收集 TSC 基因检测阳性患者的临床资料, 包括: 性别、癫痫发病年龄、家族史、皮肤改变情况、肺部断层扫描 (CT)、心脏超声、肾脏超声、颅脑核磁共振 (MRI)、视频脑电图 (VEEG)、儿童生长发育水平测定或韦氏智力测定、癫痫发作形式、基因检测结果及药物治疗情况等。

同时, 将入选的基因阳性患者按照使用一种抗癫痫药物 (AEDs) 无效后是否添加雷帕霉素治疗分为两组: 添加雷帕霉素治疗组及非雷帕霉素治疗组 (即一种 AEDs 无效后添加其他 AEDs 或生酮饮食治疗), 根据患者治疗后 12、24、36、48 周的随访情况判断疗效, 主要根据发作频率判断两组药物治疗疗效 (有效: 发作减少  $\geq 50\%$ ; 无效: 发作减少  $<50\%$ )。

### 1.2 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理。计数资料用例数 (百分比) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验分析, 以  $P$  值  $< 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共入组 104 例 TSC 伴癫痫发作患者均行 TSC

基因检测, 发现基因阳性者 85 例 (81.7%), 其中 TSC1 突变 34 例 (40.0%)、TSC2 突变 51 例 (60.0%)。进一步细分, 截短突变 31 例 (36.5%)、非截短突变 54 例 (63.5%)。基因阳性患者中男 44 例 (51.8%), 女 41 例 (48.2%), 男女比例约 1.07:1。癫痫发病年龄从生后 2 d~25 岁不等, 平均年龄 (4.0 $\pm$ 4.9) 岁, 将癫痫发病年龄分为 3 组, 分别为:  $\leq 1$  岁 31 例 (36.5%)、1~6 岁 31 例 (36.5%)、 $\geq 6$  岁 23 例 (27.0%)。有 TSC 家族史的患者 29 例 (34.1%)。体格检查发现皮肤改变者 76 例 (89.4%), 辅助检查发现肺部病变者 6 例 (7.1%), 心脏病变者 20 例 (23.5%), 肾脏病变者 28 例 (32.9%), 存在室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (Subependymal giant cell astrocytoma, SEGAs) 者 9 例 (10.6%), 伴智力低下者 50 例 (58.8%), 发作类型中有痉挛发作者 19 例 (22.4%)。有 39 例患者使用一种 AEDs 治疗无效后添加雷帕霉素治疗, 其中治疗有效 24 例 (61.5%), 治疗无效 15 例 (38.5%)。另 46 例患者使用一种 AEDs 治疗无效后添加其他 AEDs 或生酮饮食治疗, 其中治疗有效 22 例 (47.8%), 治疗无效 24 例 (52.2%)。

### 2.2 癫痫发病年龄与基因型及基因突变类型的关系

将 TSC 患者的癫痫发病年龄分为  $\leq 1$  岁、1~6 岁及  $\geq 6$  岁, 经统计分析, 发现 TSC1 及 TSC2 突变患者的癫痫发病年龄有统计学差异 ( $\chi^2=9.030$ ,  $P=0.011$ ), TSC2 突变患者的癫痫发病年龄更早, 以  $\leq 1$  岁为主。而 TSC1 突变患者的癫痫发病年龄以 1~6 岁为主。根据突变后蛋白表达情况进一步细分为截短突变组及非截短突变组, 可见截短突变组与非截短突变组中的癫痫发病年龄差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.375$ ,  $P=0.829$ ), 见表 1。

### 2.3 癫痫发病年龄与临床表型的关系

对 TSC 患者的癫痫发病年龄与其他临床表型的关系进行分析, 发现智力低下在不同的癫痫发病年龄组发生的概率有统计学差异 ( $\chi^2=15.866$ ,  $P=0.000$ ), 可见癫痫发病年龄  $\leq 1$  岁的患儿更容易出现智力低下。同时发现, 痉挛发作在不同的癫痫发病年龄组中发生的概率亦有统计学差异 ( $\chi^2=$

表 1 癫痫发病年龄与基因型及基因突变类型的关系 (n, %)

Tab.1 The relationship between the onset age of epilepsy and genotype as well as gene mutation type (n, %)

分类 Classification		例数 Case	≤1岁 (n=31)	1~6岁 (n=31)	≥6岁 (n=23)	$\chi^2$ 值	P 值
基因型 Genotype	TSC1	34	6 (17.6)	15 (44.1)	13 (38.3)	9.030	0.011
	TSC2	51	25 (49.0)	16 (31.4)	10 (19.6)		
基因突变类型 Gene mutation type	截短突变 Truncated mutation	31	10 (32.3)	12 (38.7)	9 (29.0)	0.375	0.829
	非截短突变 Non-truncated mutation	54	21 (38.9)	19 (35.2)	14 (25.9)		

11.837,  $P=0.003$ ), 癫痫发病年龄 $\leq 1$ 岁的患者也更容易出现痉挛发作。而性别、家族史、皮肤改变、肺部病变、心脏病变、肾脏病变、SEGAs 的发生率在不同的癫痫发病年龄组中的差异均无统计学意义 ( $P$  均 $>0.05$ )。但癫痫发病年龄 $\leq 1$ 岁的患者有更容易出现肾脏病变的倾向, 而癫痫发病年龄 $\geq 6$ 岁的患者有更易出现 SEGAs 的倾向 (表 2)。

#### 2.4 癫痫发病年龄与雷帕霉素疗效的关系

为进一步明确癫痫发病年龄与雷帕霉素治疗效果之间的关系, 回顾性分析 85 例 TSC 基因阳性患者的用药情况, 其中 39 例患者使用一种 AEDs 无效后添加雷帕霉素治疗, 余 46 例患者在使用一种 AEDs 治疗无效后添加其他 AEDs 或生酮饮食治疗。39 例雷帕霉素治疗组的患者中, 共 24 例 (61.5%) 治疗有效, 其中在服用雷帕霉素 12 周随访时治疗有效的患者 13 例 (54.2%), 24 周随访时治疗有效的患者 20 例 (83.3%), 36 周随访时治疗有效的患者 24 例 (100%), 48 周随访时治疗有效的患者 24 例 (100%), 治疗无效 15 例 (38.5%)。46 例非雷帕霉素治疗组中, 共 22 例 (47.8%) 治疗有效, 其中在添加其他 AEDs 或生酮饮食治疗后 12 周随访时治疗有效的患者 14 例 (63.6%), 24 周随访时治疗有效的患者 20 例 (90.9%), 36 周随访时治疗有效的患者 21 例 (95.5%), 48 周随访时治疗有效的患者 22 例 (100%), 治疗无效 24 例 (52.2%)。可见上述两组中治疗有效的患者大多数在 12 周随访时即出现明显疗效。经统计分析发现, 在添加雷帕霉素治疗组中, 不同癫痫发病年龄组的治疗有效率差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.939$ ,  $P=0.379$ )。而在非添加雷帕霉素治疗组的患者中, 各癫痫发病年龄组间的治疗有效率差异亦无统计学意义 ( $\chi^2=3.335$ ,  $P=0.189$ ) (表 3)。

### 3 讨论

TSC 是一种临床表型多样的罕见的遗传性神

经皮肤综合征<sup>[7,8]</sup>, 它是由 TSC1 或 TSC2 基因 (分别位于染色体 9q34a 和染色体 16q13) 引起的常染色体显性突变<sup>[9,10]</sup>, 从而导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路的过度激活<sup>[11,12]</sup>。TSC 以良性肿瘤的生长为主要标志, 中枢神经系统、肾脏和皮肤是最常受累的器官。TSC 的特征表现以年龄依赖的方式发展<sup>[13]</sup>。

有研究报道, 约 70% 的 TSC 患者癫痫发病年龄在 1 岁以内, 且 1 岁以内起病的患者中有 1/3 为婴儿痉挛发作<sup>[14,15]</sup>。本研究中有 36.5% 的 TSC 患者癫痫发病年龄 $\leq 1$ 岁, 所得结果的差异可能与入组患者的标准不同有关, 本研究的入组患者均为 TSC 基因阳性患者, 基因阴性的 TSC 确诊患者未列入其中。本研究显示 22.4% 的患者有痉挛发作, 且主要在癫痫发病年龄 $\leq 1$ 岁的患者中出现, 这与国外研究结果基本一致。

已有研究发现, TSC2 基因突变患者较 TSC1 突变患者癫痫发病年龄更小、发生认知功能损害的概率更高、颅内皮质结节更多且体积更大<sup>[16]</sup>。在本研究也得出类似结论, 我们发现 TSC2 基因突变患者的癫痫发病年龄更早, 以 $\leq 1$ 岁为主, 而 TSC1 突变患者的癫痫发病年龄以 1~6 岁为主。此外, 国外研究发现, 智力障碍、学习障碍、自闭症谱系障碍、室管膜下结节、视网膜错构瘤和肾血管平滑肌脂肪瘤在 TSC2 突变的患者中比在 TSC1 突变的患者中更常见, 而皮质结节和色素脱失斑在所有患者中同样常见, 且 TSC 表现不随种族而变化<sup>[17-20]</sup>。Kothare 等<sup>[21]</sup>研究了一个非常大的 TSC 队列中的神经系统表现, 发现 TSC2 突变患者比 TSC1 突变患者更易发生婴儿痉挛。国内学者也发现 TSC2 突变更容易出现于存在视网膜病变的患者中<sup>[22]</sup>。此外, Overwater 等<sup>[23]</sup>在一项评估脑病理学的近期研究中发现, 皮质结节、室管膜下结节、SEGAs 和放射状迁移线更可能发生在 TSC2 突变的患者中, 在本研究中虽未探讨 SEGAs 与基因型的关系, 但发现癫

表 2 癫痫发病年龄与临床表型的关系 (n, %)

Tab.2 Relationship between the onset age of epilepsy and clinical phenotype (n, %)

类目 Item	例数 Case	≤1岁 (n=31)	1~6岁 (n=31)	≥6岁 (n=23)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别 Gender						
男 Male	44	15 (34.1)	18 (40.9)	11 (25.0)	0.777	0.678
女 Female	41	16 (39.0)	13 (31.7)	12 (29.3)		
家族史 Family history	29	10 (34.5)	13 (44.8)	6 (20.7)	1.551	0.461
皮肤改变 Skin changes	76	29 (38.2)	29 (38.2)	18 (23.6)	4.141	0.126
肺部病变 Lung pathology	6	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	1.967	0.374
心脏病变 Heart pathology	20	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)	0.473	0.789
肾脏病变 Renal pathology	28	15 (53.6)	7 (25.0)	6 (21.4)	5.344	0.069
智力低下 Mental retardation	50	26 (52.0)	17 (34.0)	7 (14.0)	15.866	0.000
SEGAs*	9	1 (11.1)	3 (33.3)	5 (55.6)	4.823	0.090
痉挛发作 Spasm seizure	19	13 (68.4)	5 (26.3)	1 (5.3)	11.837	0.003

\*: SEGAs: 室管膜下巨细胞星形细胞瘤

表 3 癫痫发病年龄与雷帕霉素疗效的关系

Tab.3 Relationship between the onset age of epilepsy and the efficacy of Rapamycin

组别 Group	例数 Case	≤1岁 治疗有效例数/总数 Number of effective cases/total number	1~6岁 治疗有效例数/总数 Number of effective cases/total number	≥6岁 治疗有效例数/总数 Number of effective cases/total number	χ <sup>2</sup> 值	P 值
添加雷帕霉素治疗组 Rapamycin treated group	39	10/18	6/11	8/10	1.939	0.379
非添加雷帕霉素治疗组 Non-Rapamycin treated group	46	5/13	8/20	9/13	3.335	0.189

痫发病年龄 ≥6 岁的患者有更易发生 SEGAs 的倾向, 将来可进一步扩大样本量后进行相关探讨。

国内已有研究证实, 发病年龄 <1 岁、临床仅有全面性强直-阵挛发作以及既往有痫性痉挛发作的患者更易出现智能障碍<sup>[24]</sup>。国外学者也发现有痉挛发作、癫痫发病年龄小与智能障碍有关<sup>[25]</sup>。这与本研究结论一致, 本研究发现癫痫发病年龄 ≤1 岁的患者更容易出现智力低下。同时, 比较癫痫起病年龄与其他临床表型的关系, 发现癫痫发病年龄 ≤1 岁的患者有更易出现肾脏病变的倾向, 这一发现有待进一步扩大样本量后行统计学分析后观察结果。

Julich 等<sup>[26]</sup>从分子机制的角度阐述了 mTOR 通路的持续激活可以导致异常神经网络的形成, 从而引起癫痫、孤独症谱系障碍以及智力低下等情况。不仅有研究在动物模型中发现了 mTOR 抑制剂能够对大鼠的癫痫发作进行有效控制<sup>[27]</sup>, 临床研究也得出了类似结论。雷帕霉素作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 影响了 mTOR 信号通路, 从而控制细胞的生长、增殖和分化, 同时达到控制癫痫发作的

效果。本研究回顾性分析癫痫发病年龄与雷帕霉素治疗效果的关系, 将入组患者分为添加雷帕霉素治疗组及非添加雷帕霉素治疗组, 结果发现癫痫发病年龄对两组的治疗疗效无明显影响, 考虑影响药物治疗效果存在其他因素, 例如基因型、添加药物时机、药物剂量等方面。

综上, 为尽可能的减少 TSC 疾病本身对患者生活等方面的影响, 对 TSC 患者应当在疾病早期进行病情的评估及干预, 对癫痫发病年龄的多因素研究可对判断 TSC 伴癫痫患者疾病的发展及预后有一定的指导作用。

参考文献

- O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*, 1998, 351(9114): 1490.
- Hong CH, Tu HP, Lin JR, et al. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol*, 2016, 174(6): 1282-1289.
- Roach ES. Applying the lessons of tuberous sclerosis: the 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol*, 2016, 63: 6-22.

- 4 Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*, 2015, 14(7): 733-745.
- 5 Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in tuberous sclerosis: phenotypes, mechanisms, and treatments. *Semin Neurol*, 2015, 35(3): 269-276.
- 6 Overwater IE, Bindels-de HK, Rietman AB, *et al.* Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1239-1245.
- 7 Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, *et al.* Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16035.
- 8 Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, *et al.* Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet*, 2000, 107(2): 97-114.
- 9 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*, 2008, 372(9639): 657-668.
- 10 van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, *et al.* Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*, 1997, 277(5327): 805-808.
- 11 Lam HC, Nijmeh J, Henske EP. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol*, 2017, 241(2): 219-225.
- 12 Curatolo P, Maria BL. Tuberous sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 2013, 111: 323-331.
- 13 Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, *et al.* Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol*, 2000, 15(10): 652-659.
- 14 Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*, 2007, 48(4): 617-630.
- 15 Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*, 2004, 19(9): 680-686.
- 16 van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, *et al.* Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(5): 510-515.
- 17 Au KS, Williams AT, Roach ES, *et al.* Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*, 2007, 9(2): 88-100.
- 18 Avgeris S, Fostira F, Vagena A, *et al.* Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in Tuberous Sclerosis Complex patients from Greece. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16697.
- 19 Rosset C, Vairo F, Bandeira IC, *et al.* Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *PLoS One*, 2017, 12(10): e185713.
- 20 Yang G, Shi ZN, Meng Y, *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of Chinese children diagnosed with tuberous sclerosis complex. *Clin Genet*, 2017, 91(5): 764-768.
- 21 Kothare SV, Singh K, Chalifoux JR, *et al.* Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1025-1029.
- 22 吴璇, 孙丹, 刘智胜, 等. 结节性硬化症患者 TSC1/TSC2 突变基因型与表型的相关性分析. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, (30): 466.
- 23 Overwater IE, Swenker R, van der Ende EL, *et al.* Genotype and brain pathology phenotype in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(12): 1688-1695.
- 24 李花, 胡湘蜀, 沈鼎烈, 等. 伴有癫痫发作的结节性硬化症患者的临床特点. *中风与神经疾病杂志*, 2012, (10): 58-61.
- 25 Samir H, Ghaffar HA, Nasr M. Seizures and intellectual outcome: clinico-radiological study of 30 Egyptian cases of tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15(2): 131-137.
- 26 Julich K, Sahin M. Mechanism-based treatment in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(4): 290-296.
- 27 Carson RP, Van Nielen DL, Winzenburger PA, *et al.* Neuronal and glia abnormalities in Tsc1-deficient forebrain and partial rescue by rapamycin. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(1): 369-380.

# 133 例癫痫患儿撤药后复发危险因素分析



肖彦丽<sup>1,2</sup>, 徐雪娜<sup>1,2</sup>, 雍曾花<sup>2</sup>, 高瑜晨<sup>2</sup>, 窦云龙<sup>2</sup>, 袁宝强<sup>2</sup>

1. 徐州医科大学 研究生学院 (徐州 221002)

2. 徐州医科大学附属医院 儿童神经康复中心 (徐州 221000)

**【摘要】** 目的 回顾性分析癫痫患儿撤药后复发的危险因素, 为其临床撤药提供参考依据。方法 选取 2017 年 1 月—2019 年 3 月就诊于徐州医科大学附属医院儿童神经科门诊的 133 例撤药癫痫患儿为研究对象, 根据随访期间是否存在复发将癫痫患儿分为复发组 (42 例) 和非复发组 (91 例), 观察和比较两组性别、起病年龄、外伤史、治疗前发作频率、减药前脑电图 (EEG) 情况、影像学、用药种类、家族史、达控时间、治疗前病程、共患病、多种发作类型、撤药速度及治疗前 EEG 情况。结果 两组患儿在撤药前 EEG 情况 ( $\chi^2=7.621$ )、用药种类 ( $\chi^2=8.760$ )、达控时间 ( $\chi^2=6.618$ )、治疗前病程 ( $\chi^2=6.435$ )、多种发作类型 ( $\chi^2=5.443$ ) 及有无癫痫共患病 ( $\chi^2=42.795$ ) 方面的差异均具有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。Logistic 多元回归分析结果显示, 癫痫患儿撤药后复发与撤药前 EEG 异常 [OR=9.268, 95%CI (2.255, 38.092)]、联合用药治疗 [OR=3.205, 95%CI (1.159, 8.866)] 及治疗前病程  $>1$  年 [OR=5.363, 95%CI (1.781, 16.150)] 均具有相关性 ( $P$  均  $<0.05$ )。结论 撤药前 EEG 异常、联合用药、治疗前病程长的癫痫患儿应当适当延长治疗时间, 以降低癫痫患儿复发的可能性。

**【关键词】** 癫痫; 撤药; 复发; 危险因素

## Analysis of risk factors for relapse of 133 epileptic children after withdrawal of drugs

XIAO Yanli<sup>1,2</sup>, XU Xuena<sup>1,2</sup>, YONG ZengHua<sup>2</sup>, GAO Yuchen<sup>2</sup>, DOU Yunlong<sup>2</sup>, YUAN Baoqiang<sup>2</sup>

1. Department of Clinical Medicine, Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

2. Department of Children's Neurology and Rehabilitation, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: YUAN Baoqiang, Email: 475154304@qq.com

**【Abstract】 Objective** The risk factors of relapse in 133 epileptic children after withdrawal were analyzed retrospectively and provide reference for clinical withdrawal. **Methods** From January 2017 to March 2019, 133 children with withdrawal epilepsy were selected as the study object. According to whether there was recurrence during the follow-up period, the children with epilepsy were divided into recurrence group (42 cases) and non recurrence group (91 cases). The gender, age of onset, history of trauma, frequency of seizure before treatment, EEG before drug reduction, imaging, type of medication, family history, time of reaching control, course of disease before treatment, comorbidity, multiple attack types, withdrawal speed and EEG before treatment were observed and compared between the two groups. **Results** There were significant differences in EEG ( $\chi^2=7.621$ ), medication type ( $\chi^2=8.760$ ), time to control ( $\chi^2=6.618$ ), course before treatment ( $\chi^2=6.435$ ), multiple seizure types ( $\chi^2=5.443$ ) and epilepsy comorbidity ( $\chi^2=42.795$ ) between the two groups ( $P < 0.05$ ). The results of Logistic multiple regression analysis showed that the recurrence of epileptic children after drug reduction / withdrawal was correlated with abnormal EEG before drug reduction [OR=9.268, 95%CI (2.255, 38.092)], combined drug treatment [OR=3.205, 95%CI (1.159, 8.866)] and course of disease  $> 1$  year before treatment [OR=5.363, 95%CI (1.781, 16.150)] ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** In order to reduce the possibility of recurrence of epileptic children, the treatment time of epileptic children with abnormal EEG, combined medication and long course before treatment should be prolonged properly.

**【Key words】** Epilepsy; Withdrawal; Recurrence; Risk factors

儿童癫痫是儿科神经系统疾病中最常见的疾

病之一, 是多种原因导致的大脑神经元反复异常同步放电的一过性或突发性脑功能障碍综合征。最新的流行病学调研资料显示, 我国癫痫的发病率为 4% ~ 7%, 其中 2/3 的患者为儿童<sup>[1,2]</sup>, 儿童癫痫的



控制是整个人群癫痫控制的重中之重。抗癫痫药物 (AEDs) 是目前临床上治疗癫痫的首选手段, 国际上癫痫发作的整体控制率约 60%~80%, 仍有 20%~40% 为药物难治性癫痫<sup>[3,4]</sup>。约 20%~40% 已经撤用 AEDs 的患儿存在癫痫复发<sup>[3,5]</sup>。复发不仅进一步影响了患儿及家庭的生活质量, 而且复发患儿再治疗效果也不尽相同<sup>[6]</sup>。因此, 很多临床医生在寻找影响癫痫患儿撤药后复发的危险因素, 本文回顾性分析 2017 年 1 月—2019 年 3 月于徐州医科大学附属儿童医院儿童神经科门诊就诊的 133 例撤药的癫痫患儿的临床诊治资料进行, 寻找癫痫患儿复发的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月—2019 年 3 月就诊于徐州医科大学附属儿童医院儿童神经科门诊的癫痫患儿的门诊纸质病历, 建立档案并进行整理和随访, 详细记录每例患儿的性别、起病年龄、外伤史、治疗前发作频率、治疗前脑电图 (EEG) 情况、影像学、用药种类、家族史、服药后达到癫痫发作控制时间 (达控时间)、治疗前病程、共患病、发作类型、撤药速度及治疗前 EEG 情况。所有病例由小儿神经专科医生 (主任医师) 进行诊断和随访, EEG 由获得国家医学考试中心的 EEG 专业资格人员进行描记和阅读。

### 1.2 纳入标准

① 符合 2014 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 制定的癫痫诊断标准<sup>[2]</sup>, 发作类型根据 2010 年 ILAE 修订的标准分型<sup>[7]</sup>, 予以 AEDs 治疗;

② 开始撤药前至少 2 年无癫痫发作;

③ 已停药患儿随访观察不得少于 12 个月。

### 1.3 排除标准

① 患儿或监护人拒绝减停药或自行突然停药者;

② 对发作时情况不确定者;

③ 失访者。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计数资料以率 (%) 表示, 各项危险因素的评价采用单因素分析, 如  $\chi^2$  检验; 选择有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 多元回归分析, 以  $P$  值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入组患儿基础资料

本研究共纳入 133 例癫痫患儿, 男 82 例

(61.65%), 女 51 例 (38.35%), 男女比例 1.61 : 1, 起病年龄 21 d ~ 16 岁 1 月, 平均 (4.70±3.22) 岁。婴儿期 (自出生 ~ 12 月龄内) 起病者 33 例 (24.81%); 幼儿期 (1 ~ 3 岁) 起病 23 例 (17.29%); 学龄前期 (3 ~ 6 岁) 起病 39 例 (29.33%); 学龄期及青春期 (6 ~ 17 岁) 起病 38 例 (28.57%)。局灶性发作 78 例 (58.65%); 全面性发作 47 例 (35.34%), 其中强直型 18 例 (13.53%)、失神发作 10 例 (7.52%)、强直-阵挛型 9 例 (6.77%)、阵挛型 6 例 (4.51%)、失张力发作 4 例 (3.01%); 多种发作类型 (局灶性发作继发全面性发作) 8 例 (6.01%)。133 例癫痫患儿中, 27 例 (20.30%) 可诊断为癫痫综合征, 包括伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫 14 例 (51.85%), 儿童失神癫痫 12 例 (44.45%), 婴儿良性肌阵挛癫痫 1 例 (3.70%)。单药治疗 90 例 (67.67%), 联合用药治疗 43 例 (32.33%), 其中两药联合为 41 例 (30.83%), 三药联合为 2 例 (1.5%)。

### 2.2 癫痫患儿撤药后复发的单因素分析

根据随访期内有无复发, 将 133 例癫痫患儿分为复发组 42 例 (31.58%) 和非复发组 91 例 (68.42%)。其中, 复发组患儿有 13 例 (30.95%) 是在减药过程中复发, 21 例 (50.00%) 在撤药后 12 个月内复发, 8 例 (19.05%) 在撤药 12 个月后复发。复发组与非复发组患儿在性别、起病年龄、外伤史、治疗前发作频率、影像学、家族史、撤药速度及治疗前 EEG 情况在 AEDs 撤药后复发率差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)。而撤药前 EEG 情况、用药种类、达控时间、治疗前病程、共患病及多种发作类型在 AEDs 撤药后复发率的差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05), 见表 1。

### 2.3 癫痫患儿复发因素的 Logistic 分析

以患儿撤药后是否复发为因变量, 以单因素方差分析中差异有统计学意义项为自变量, 进行 Logistic 多元回归分析, 结果显示撤药前 EEG 异常 [OR=9.268, 95%CI (2.255, 38.092)]、联合用药治疗 [OR=3.205, 95%CI (1.159, 8.866)] 及治疗前病程 > 1 年 [OR=5.363, 95%CI (1.781, 16.150)] 均与儿童癫痫复发具有相关性 ( $P$  < 0.05), 见表 2。

## 3 讨论

近年来, 国际上对癫痫患儿撤药后的复发影响因素已有不少研究<sup>[8-12]</sup>, 但就影响因素并未达成共识, 也未形成统一标准来指导何时撤药以及如何撤药。由于临床病例的复杂性和个性化差异, AEDs

表 1 133 例癫痫患儿复发单因素分析 (n, %)

Tab.1 Single factor analysis of 133 children with epilepsy relapse (n, %)

	复发组 (n=42) Recurrence group	非复发组 (n=91) Non-recurrence group	$\chi^2$ 值	P 值
性别 Gender				
男 Male	21 (50.00)	61 (67.03)	3.526	0.060
女 Female	21 (50.00)	30 (32.97)		
起病年龄 (岁) Onset age (Years)				
婴儿期 Infancy	13 (30.95)	20 (21.98)		
幼儿期 Early childhood	9 (21.43)	14 (15.38)		
学龄前期 Preschool	11 (26.19)	28 (30.77)	2.841	0.417
学龄期及以上 School age and above	9 (21.43)	29 (31.87)		
外伤史 History of trauma				
有 Yes	4 (9.52)	8 (8.79)	0.000	1.000
无 No	38 (90.48)	83 (91.21)		
治疗前发频率 Pretreatment frequency				
≤1 次/d ≤1 times/day	29 (69.05)	76 (83.52)	3.620	0.057
>1 次/d >1 times/day	13 (30.95)	15 (16.48)		
撤药前 EEG The EEG before withdrawal				
正常 Normal	33 (78.57)	87 (95.60)	7.621	0.006
异常 Abnormal	9 (21.43)	4 (4.40)		
影像学 Imageology				
正常 Normal	33 (78.57)	70 (76.92)	0.045	0.833
异常 Abnormal	9 (21.43)	21 (23.08)		
用药种类 Types of medication				
单药 Single drug	21 (50.00)	69 (75.82)	8.760	0.003
联合用药 Combined drugs	21 (50.00)	22 (24.18)		
家族史 Family history				
有 Yes	5 (11.90)	4 (4.40)	1.516	0.218
无 No	37 (88.10)	87 (95.60)		
达控时间 Control time				
≤1 年 ≤1 year	26 (61.90)	75 (82.42)		
1~2 年 1~2 years	8 (19.05)	8 (8.79)	6.618	0.037
>2 年 >2 years	8 (19.05)	8 (8.79)		
治疗前病程 Course of disease before treatment				
≤1 年 ≤1 year	30 (71.43)	81 (89.01)	6.435	0.011
>1 年 >1 year	12 (28.57)	10 (10.99)		
共患病 Comorbidity				
有 Yes	32 (76.19)	16 (17.58)	42.795	0.000
无 No	10 (23.81)	75 (82.42)		
多种发作类型 Multiple types of attack				
有 Yes	6 (14.29)	2 (2.20)	5.443	0.020
无 No	36 (85.71)	89 (97.80)		
撤药速度 Withdrawal speed				
≤1 年 ≤1 year	15 (35.71)	22 (24.18)		
1~2 年 1~2 years	12 (28.58)	39 (42.85)	2.969	0.227
>2 年 >2 years	15 (35.71)	30 (32.97)		
治疗前 EEG The EEG before treatment				
正常 Normal	2 (4.76)	8 (8.79)	0.217	0.642
异常 Abnormal	40 (95.24)	83 (91.21)		

表 2 133 例癫痫儿童复发的多因素分析  
Tab.2 Multivariate analysis of 133 children with epilepsy relapse

相关因素 Related factors	$\beta$	OR	P	95%CI
撤药前 EEG 异常 The EEG before withdrawal	2.227	9.268	0.002	2.255, 38.092
联合用药 Combined drugs	1.165	3.205	0.025	1.159, 8.866
治疗前病程>1 年 Course>1 year before treatment	1.679	5.363	0.003	1.781, 16.150
多种发作类型 Multiple types of attack	-2.288	0.101	0.015	0.016, 0.645
常量 Constant	-3.170	0.042	0.003	

何时撤药大多取决于临床医师的临床经验, 因此影响癫痫患儿撤药后复发的因素也就有所差异。2013 年意大利抗癫痫协会的撤药指南中指出在癫痫患者控制无发作至少 2 年可考虑撤药<sup>[13]</sup>。本研究中 133 例癫痫儿童病例中所有患儿均至少无发作 2 年才开始撤药。因此, 在一定程度上保证了我们的临床资料与文献资料具有一定的可比性。关于癫痫患者撤药后的复发率, 国外一项回顾性分析结果提示撤药后总体复发率波动在 12% ~ 67%<sup>[14]</sup>, 一般认为平均复发率为 20% ~ 40%<sup>[3,5]</sup>。国内研究显示至少 2 年无发作后撤药的复发率在 25% ~ 60% 之间<sup>[12]</sup>。在本次研究中, 撤药患儿共 133 例, 有 42 例复发, 复发率为 31.58%, 复发率在文献报道范围内。有研究表明, 大多数癫痫患儿复发发生在撤药早期, 60% ~ 80% 在撤药后 1 年内复发<sup>[15-17]</sup>。本研究将撤药后至少 1 年患儿纳入研究, 保证了结果的可靠性。多数研究者认为起病年龄、发作频率、发作类型、撤药前 EEG、达控时间等是复发的危险因素。而本研究中得出减药前 EEG 异常、联合用药及治疗前病程>1 年是癫痫患儿复发的独立危险因素。

在众多影响癫痫撤药后复发的因素中, 撤药前 EEG 异常是一个基本公认的引起癫痫复发的危险因素<sup>[5, 18-20]</sup>。本研究也得出撤药前 EEG 异常是引起癫痫患儿复发的因素, 分析可能原因是撤药前 EEG 异常者提示颅内异常脑电活动, 撤药后复发可能性大<sup>[8, 13]</sup>。Chen 等<sup>[21]</sup>报道了癫痫患者撤药前 EEG 仍有异常放电者中, 其停药后的复发率高达 73.2%。Verrotti 等<sup>[8]</sup>深入分析了撤药后 EEG 异常放电在复发中的预测价值, 也发现在撤药前存在 EEG 异常患儿约有 60% 复发, 他认为撤药前 EEG 仍有异常放电是复发的危险因素之一。国外有 Meta 分析也证实撤药前的异常 EEG 是癫痫复发的危险因素的观点<sup>[18-19]</sup>。因此, ILAE 公布的癫痫诊断实用性操作标准中把 EEG 作为一项客观的检查手段用于指导减停药。临床应用中我们一般要求癫痫患儿在撤

药后 5 年内必须保证每年进行 1 ~ 2 次常规或动态 EEG 的检测来判断患儿是否会出现癫痫复发。

本研究提示联合用药是引起癫痫患儿复发的重要危险因素, 与国内外学者认为联合用药是癫痫患儿撤药后复发积极因素的观点一致<sup>[9, 18, 22]</sup>。单药难以控制的癫痫患儿往往考虑换药或是添加一种 AEDs 进行联合治疗, 需联合用药才能临床缓解的癫痫患儿可能发作类型复杂、发作频率高等, 其发展为难治性癫痫可能性大, 因此预后差, 撤药后复发率随之增加<sup>[22]</sup>。Ohta 等<sup>[23]</sup>的研究也指出, 临床达控前使用 AEDs 种类  $\geq 2$  种其撤药后复发率为 27.8%, 而单药就能达控的患儿其撤药后复发率仅为 4.7%。在本研究中, 43 例癫痫患儿使用联合用药, 其中 21 例 (48.84%) 复发; 有 90 例癫痫患儿使用单药治疗, 其中 21 例 (23.33%) 复发 (见表 1), 联合用药者的复发率明显高于单药治疗者的复发率。Kalita J 等<sup>[24]</sup>在一项回顾性研究中得出, 存在发作频率高、神经功能缺损及 EEG 异常等情况时, 往往需要使用多种 AEDs 达到临床缓解。因此, 很多研究者认为撤药前联合用药是癫痫复发的独立预测因素。

治疗前病程是指癫痫首次发作至开始接受抗癫痫治疗的病程时间。本研究认为治疗前病程长是癫痫复发的危险因素之一。癫痫治疗前病程长短对复发的影响目前仍有争议。有研究表明, 治疗前病程短即发病早期就开始接受 AEDs 治疗可降低癫痫患儿撤药后的短期复发率, 但不影响癫痫的长期预后<sup>[25, 26]</sup>。然而, Su 等<sup>[27]</sup>通过多因素研究表明, 治疗前病程长不是复发的独立危险因素。认为开始治疗的时机应该由治疗前的发作频率来决定。在我们的临床观察中, 导致治疗前病程长的原因, 一方面是家长对癫痫的理解及重视程度不高, 延误治疗; 另一方面, 有些发作类型不典型的癫痫不容易被早期发现, 耽误患儿病情。郁兆勇<sup>[28]</sup>在不同治疗时机对癫痫复发率的影响研究中得出,  $\leq 2$  次的癫



痫发作是进行癫痫治疗、降低癫痫病早期复发率的最佳时机。

关于存在多种发作类型与复发之间的关系,目前还有不同的观点。本研究在单因素分析中得出,存在多种发作类型是影响癫痫患儿撤药后复发的因素之一,但在 Logistic 多因素分析中发现有多种发作类型并非癫痫复发的危险因素。国内外也有相关报道指出有多种发作类型的患儿复发风险高<sup>[5,28,29]</sup>。从神经网络学的观点来看,多种发作类型影响复发的可能原因是有多多种发作类型的癫痫患儿在同一个神经网络中存在多个致痫点或存在多个致痫网络,因此这类患儿可能需要多种药物联合应用方可控制发作,同时多个致痫点的存在可导致较多脑组织的不可逆损伤,从而导致撤药后有较高的复发风险<sup>[30]</sup>。有研究认为在癫痫患者复发的诸多危险因素中,发作类型是最重要的危险因素<sup>[31]</sup>。相关文献指出,症状性或隐源性癫痫的复发风险高,其原因是此类患儿有明确的病因,如染色体异常、结构性或代谢性异常、局灶性或弥漫性脑部疾病等,往往为药物难治性癫痫,需长时间服药控制癫痫发作,撤药后有较高的复发风险<sup>[22,29]</sup>。

在本研究发现,撤药前 EEG 异常、联合用药及治疗前病程长是导致癫痫患儿撤药后复发的危险因素,提示临床医生在癫痫患儿撤药关键时间点上,要充分考虑上述因素是否存在,并与患儿家长进行充分的沟通后再进行撤药,并制定个体化的撤药方案,从而将复发率降至最低。本研究局限性在于是小样本的回顾性研究,但是纳入组的癫痫患儿各临床特征均衡可比,故可以排除其他因素对本研究的影响;可为儿童癫痫医师评估撤药提供一定的参考,但是仍需要大样本和长期随访性研究来获得更具代表性的结果。

#### 参考文献

- 季涛云,姜玉武. 2018 年儿童癫痫治疗进展. 中华医学信息导报, 2019, 34(6): 17-18.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 2019, 25(2): 381-407.
- Sankaraneni, R am, Lachhwani, *et al.* Antiepileptic drugs—a review. *Pediatric Annals*, 2015, 44(2): e36-e42.
- 王萍,虞培敏,洪震. 使用抗癫痫药患者的撤药问题. *上海医药*, 2015, (9): 16-20, 24.
- Falco-Walter, Jessica JF, Robert S, *et al.* The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*, 2018, 139(1): 73-79.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- Verrotti A, D' Egidio C, Agostinelli S, *et al.* Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsy: what are the risk factors associated with seizure relapse? *EJPN*, 2012, 16(6): 599-604.
- 胡文静,廖红梅,唐静文,等. 癫痫患儿撤药后复发的相关因素. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(24): 1862-1865.
- Olmez Akgun, Arslan Umut, Turanli Guzide, *et al.* Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure*, 2009, 18(4): 251-256.
- 陈晓轶,朱永杰,陈国洪,等. 癫痫患儿停药后复发危险因素分析. *中国继续医学教育*, 2016, 8(4): 80-81.
- 郭改艳,刘胜武. 儿童癫痫患者停药后复发的高危因素研究. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(8): 47-49.
- Beghi E, Giussani G, Grosso S, *et al.* Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 2-12.
- Shih Jerry J, Ochoa Juan G. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist*, 2009, 15(3): 122-131.
- Lee Inn-Chi, Li Shuan-Yow, Chen Yung-Jung. Seizure Recurrence in Children after stopping antiepileptic medication: 5-year follow-up. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(4): 338-343.
- Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*, 1994, 44(4): 601.
- Lossius Morten Ingvar, Hessen Erik, Mowinckel Petter, *et al.* Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*, 2008, 49(3): 455-463.
- 慕鹏鸢. 癫痫患者撤药后癫痫复发的影响因素分析. *海南医学*, 2016, 27(14): 2351-2352.
- Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(2): 297-302.
- Yao J, Wang H, Xiao Z. Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 2019, 40(8): 1637-1644.
- Chen T, Si Y, Chen D, *et al.* The value of 24-hour video-EEG in evaluating recurrence risk following a first unprovoked seizure: a prospective study. *Seizure*, 2016, 40: 46-51.
- Ou Shuchun, Xia Lu, Li Rong, *et al.* Long-term outcome of seizure-free patients and risk factors of relapse following antiepileptic drug withdrawal. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 295-300.
- Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T, *et al.* Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies. *Brain & Development*, 2004, 26(1): 19-25.
- Kalita J, Vajpeyee A, Misra UK. Predictors of one-year seizure remission—a clinicoradiological and electroencephalographic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2005, 45(3): 161-166.
- 许飞,孙红斌. 单药治疗癫痫患者停药后复发的高危因素研究. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(10): 1053-1055.
- 田显忠. 即刻和延迟治疗对新诊断癫痫患者复发的影响. *医学理论与实践*, 2015, 4(19): 2625-2626.
- Su L, Di Q, Kwan P, *et al.* Prediction for relapse and prognosis of newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2013, 127(2): 141-147.
- 郁兆勇. 探讨不同治疗时机对新诊断癫痫患者复发和预后的影

- 响. 医药前沿, 2012, 8(22): 209.
- 29 Ramos-Lizana J, J. Aguirre-Rodríguez, P. Aguilera-López, *et al*  
Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children  
with epilepsy: A prospective stud. *European Journal of Paediatric  
Neurology*, 2010, 14(2): 116-124.
- 30 张赟, 郑辑英, 李光来, 等. 癫痫发病机制研究的进展与脑损伤机  
制. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(8): 1168-1171.
- 31 Hawash KY, Rosman NP. Do partial seizures predict an increased  
risk of seizure recurrence after antiepilepsy drugs are withdrawn?  
*Journal of Child Neurology*, 2003, 18(5): 331-337.

# 狭颅症合并婴儿痉挛症一例治疗及预后



王萌<sup>1</sup>, 史建国<sup>1</sup>, 耿贵富<sup>1</sup>, 孟尧<sup>1</sup>, 陈叶红<sup>1</sup>, 罗俊霞<sup>1</sup>, 王广宇<sup>2</sup>, 高在芬<sup>1</sup>

1. 山东大学齐鲁儿童医院 神经内科 (济南 250022)  
2. 山东大学齐鲁儿童医院 神经外科 (济南 250022)

**【摘要】** 目的 探讨狭颅症合并婴儿痉挛症的临床表现、诊断、治疗及预后情况。方法 对山东大学齐鲁儿童医院神经内科 2017 年 12 月收治的 1 例狭颅症合并婴儿痉挛症患儿的临床表现、诊断、治疗 (给予促肾上腺皮质激素, 疗程 14 天, 颅盖重建术式, 随后给予托吡酯治疗) 以及预后 (随访 2 年) 情况进行回顾, 并结合文献进行分析。结果 先证者通过临床、影像学检查、视频脑电图确诊为婴儿痉挛症和狭颅症, 通过激素冲击治疗和外科治疗阻止了癫痫发作并纠正了狭颅症, 取得了较好的临床预后。结论 此病例为国内第一例报道狭颅症合并婴儿痉挛症, 且与国外的治疗方法进行比较, 总结出较好的治疗手段和手术时机, 对指导该类疾病的临床诊断和治疗具有重要意义。

**【关键词】** 狭颅症; 婴儿痉挛症; 脑电图; 3D打印技术

## A case report and literature review on the combination of catarrh with infantile spasm

WANG Meng<sup>1</sup>, SHI Jianguo Shi<sup>1</sup>, GENG Guifu<sup>1</sup>, MENG Yao<sup>1</sup>, CHEN Yehong<sup>1</sup>, LUO Junxia<sup>1</sup>,  
WANG Guangyu<sup>2</sup>, GAO Zaifen<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Shandong University Qilu Children's Hospital, Jinan 250022, China  
2. Department of Neurosurgery, Shandong University Qilu Children's Hospital, Jinan 250022, China

Corresponding author: GAO Zaifen, Email: gaozaifen@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical manifestation, diagnosis, treatment and prognosis of infantile spasm complicated with craniostenosis. **Methods** A case of infantile spasm complicated with craniostenosis in the Department of Neurology of Qilu Children's Hospital in December 2017 was reviewed with the literature. The clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of infantile spasm with craniostenosis were analyzed. **Results** The proband infantile spasms and craniostenosis was diagnosed by clinical, imaging examination and VEEG. Epileptic attack was prevented and craniostenosis was corrected by hormone shock therapy (corticotrophin was administered for 14 days, followed by topiramate) and surgical treatment (cranial cap reconstruction was performed), and good clinical prognosis was obtained. **Conclusion** This case was the first reported case of craniostenosis with infantile spasm in China, and compared with the foreign treatment method, better treatment method and the operation opportunity were obtained. Which has a significant effect on the clinical treatment of infantile spasm complicated with transcranial disease.

**【Key words】** Infantile spasms; Craniostenosis; Electroencephalograph; Three-dimensional printing technology

婴儿痉挛 (Infantile spasms, IS) 又名 West 综合征, 是一种严重的、与年龄相关的隐源性或症状性、全身性综合征<sup>[1]</sup>。据统计, IS 在每 1 000 名活产儿中的发病率约为 0.25% ~ 0.60%, 大多数患儿在 1 岁以内发病, 高峰为 4 ~ 6 个月<sup>[2]</sup>。临床表现为痉挛发作、脑电图 (EEG) 显示高度失律、精神运动发育迟滞或减退三大特点<sup>[3]</sup>。狭颅症 (Craniosynostosis) 又被称为颅缝早闭, 是由一条或多条颅缝过早闭合

或骨化所致颅骨发育障碍而引起的先天畸形, 发病率居先天性颌面畸形的第二位, 约为 1/2 500, 仅次于唇腭裂畸形<sup>[4]</sup>。不同的颅缝早闭可导致不同的头颅畸形, 额缝早闭可导致三角头畸形、矢状缝早闭可导致舟状颅畸形、单侧的冠状缝早闭可导致斜头畸形、双侧冠状缝早闭可表现为短头畸形、人字缝早闭可导致头颅呈现一个梯形<sup>[5]</sup>。根据 Virchow 的理论, 颅缝早闭后, 平行于早闭颅缝的颅腔径线代偿性延长, 垂直于早闭颅缝的颅腔径线延长受限, 从而导致各种头颅畸形。

本探究运用 EEG 结合临床表现确诊 IS, 通过 EEG、影像学及三维打印技术等手段确诊并治疗狭颅症, 详细描述了 2017 年 12 月山东大学齐鲁儿童医院收治的一例狭颅症合并 IS 患儿诊断及治疗的案例, 探究狭颅症与 IS 之间的相关性。

## 1 病例介绍

先证者 男, 6 月龄 11 天。母孕 2 产 2, 出生后无窒息, 智力、体格发育落后于正常婴儿。因“点头样发作 20 余天”入院。患儿于入院前 20 天, 无明显诱因出现点头屈曲样发作, 呈抱团样, 成串发作, 每串发作 10 余下, 持续 5~6 min, 每日发作串不等, 发作后患儿精神欠佳。见图 1。

### 1.1 入院查体

发育落后, 不能独坐, 持物不能, 无法逗笑, 儿童生长发育里程均未能达标。营养良好, 精神欠佳, 反应一般。全身未见皮疹, 枕部皮肤可见血管痣, 无脱屑, 皮肤弹性良好。头颅畸形, 额部前凸, 枕部扁平, 头颅无包快, 前囟未闭、平软, 约 1.00 cm×1.00 cm, 头围 42.5 cm, 双肺呼吸音粗糙。

### 1.2 神经专科查体

神智意识清楚, 双眼睑无下垂, 眼球各方向运动好, 无眼球震颤, 双瞳孔等大、等圆, 双侧鼻唇沟对称, 口角无歪斜。伸舌无偏斜, 四肢肌力 V 级, 肌张力正常。肱二头肌反射(++), 肱三头肌反射(++), 膝反射(++), 跟腱反射(++).

## 2 诊疗经过

### 2.1 视频脑电图

入院后, 由于患儿无明显诱因出现点头屈曲样发作。首先患儿接受视频脑电图(VEEG)检查, 应

用 9200K 视频脑电图仪(日本光电公司), 按照国际 10-20 系统安放 32 导记录电极, 对患儿进行 4 h 清醒、睡眠期 VEEG 检测。检测前患儿禁睡 4 h, 不使用诱导睡眠的药物。患儿的发作形式除通过 VEEG 记录外, 还由小儿临床神经科医生加以观察, 对监测结果回放阅图, 同步分析发作间期的 EEG 改变。

监测结果示, 发作间期异常波: 清醒及睡眠状态下, 弥漫性大量不规则 3~4 Hz、高波幅  $\theta$ 、 $\delta$  活动, 夹杂大量不规则高幅尖波、棘波、尖慢、棘慢综合波, 杂乱无序, 呈高峰节律紊乱。发作期监测记录到三种发作形式: ① 10 余次表现为: 睡眠中睁眼、凝视, 同期 EEG 表现为各导联 10~20 Hz 低波幅快波、双侧后头部著; ② 一串痉挛发作, 表现为四肢拥抱、点头样发作, 同期 EEG 表现为: 各导联弥漫性 20~40 Hz 棘波节律, 持续 1.5~2.0 s, 有时伴有肌电爆发(约 1 s); ③ 一串强直痉挛发作, 表现为: 双上肢上抬, 双下肢屈曲, 同期 EEG 表现为: 弥漫性高幅慢波, 持续 1.0~1.5 s→16~20 Hz 低幅快活动, 持续 4 s, 伴有短暂的肌电爆发约 4 s, 左上肢著。印象: 异常婴儿 EEG。高峰失律检测到三种发作形式: ① 10 余次强直发作; ② 1 串痉挛发作(数十次); ③ 1 串强直痉挛发作(数十次)。EEG 提示: IS。见图 2。分析一次痉挛发作的高频放电: 弥漫性的高波幅慢波复合低波幅 80~140 Hz 的高频放电, 见图 3。

### 2.2 内科治疗

EEG 结果提示 IS, 给予促肾上腺皮质激素(Adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)治疗, 25 U/d, 疗程 14 天, 随后给予托吡酯(16.67 mg, 口服); 泼尼松(10 mg 口服, 2 周), 2 周后复查。经药物治疗后, 患儿病情明显好转。



图 1 患儿治疗前照片

Fig.1 Pretreatment photographs of children

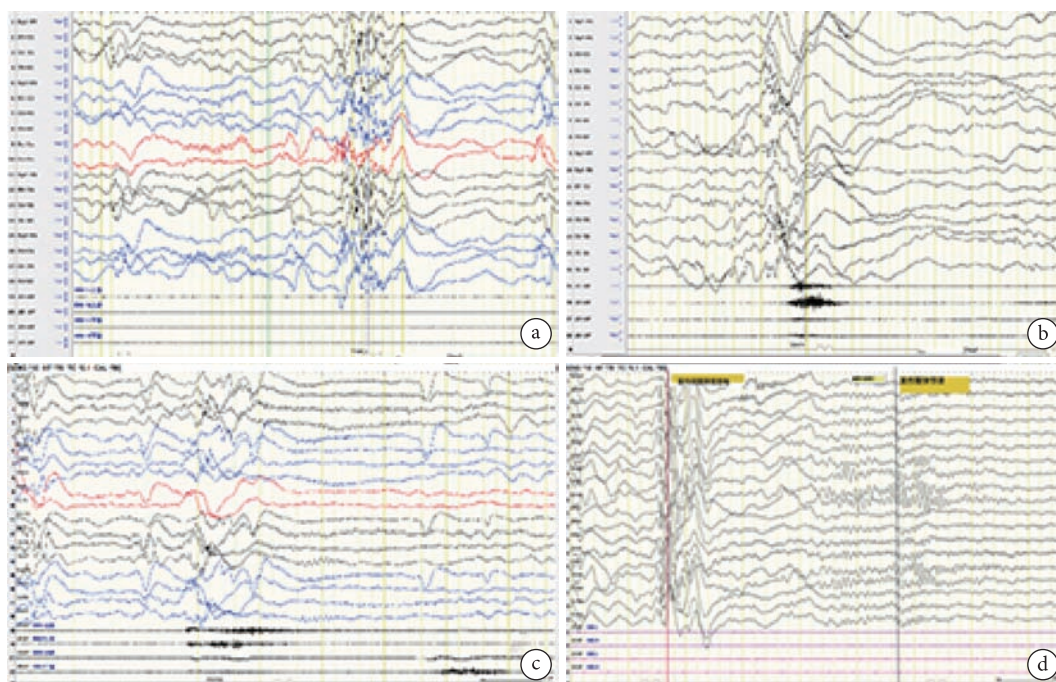


图 2 第一次脑电图

Fig.2 The first EEG

a. 发作间期的高峰失律; b. 强直痉挛; c. 痉挛发作; d. 快节奏  
 a. Peak-to-peak arrhythmia; b. tetanic spasm; c. spasms; d. the fast rhythm

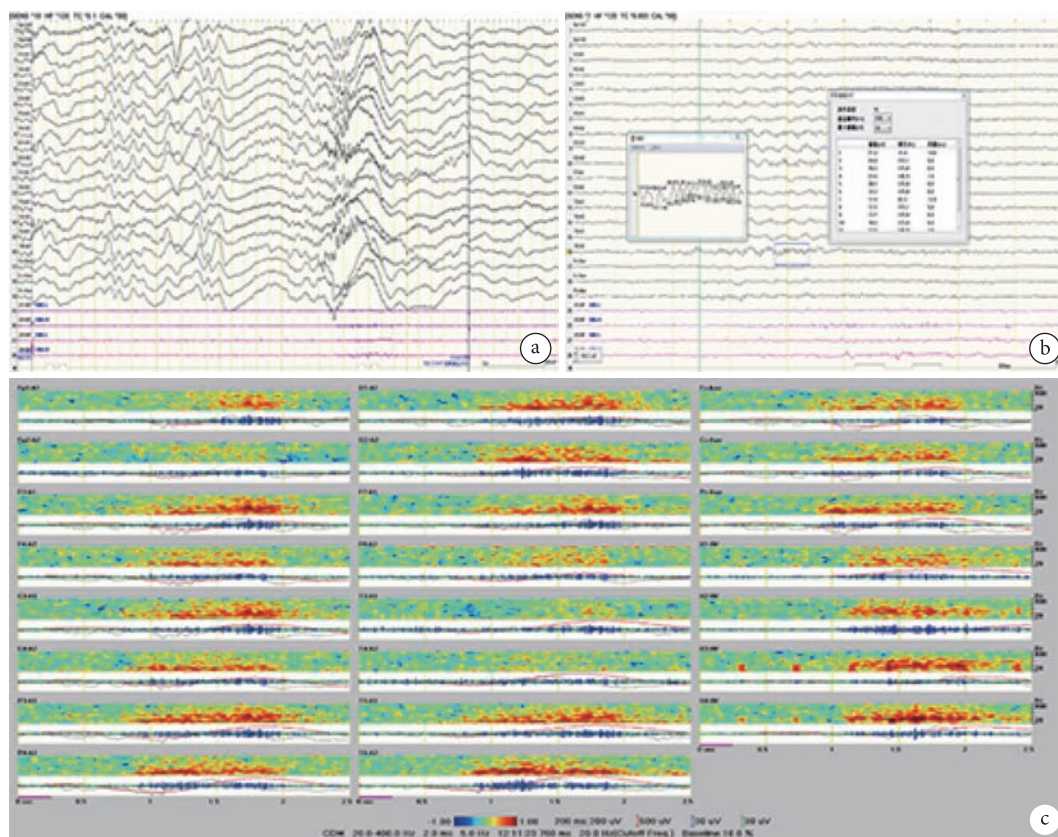


图 3 高频放电分析

Fig.3 High frequency discharge analysis

a. 原图; b. 高频分析; c. 时频分析  
 a. mastermap; b. High frequency discharge analysis; c. time-frequency analysis

### 2.3 视频脑电图 (复诊 1)

患儿出院后,未再有癫痫发作,2周后再次来院复查 VEEG 示:发作间期异常波:睡眠状态下,双侧额、中央、顶、枕、顶中线区大量低中幅尖波、棘波同步/非同步发放。发作期:监测记录中无特殊事件发生。印象:EEG 异常婴儿双侧枕、后颞区慢波发放双侧额、中央、顶、枕、顶中线区同步/非同步放电。EEG 提示:局灶性放电,见图 4。

### 2.4 外科治疗

患儿经过激素冲击治疗后,病情好转,运用 3D 打印技术行外科手术整形治疗,首先运用断层扫描 (CT) 技术获得头颅图像,接着通过使用图像处理软件 Mimics18.0 和 3-matic10.0 进行三维图像建模和术前的手术模拟,重建的颅骨模型保存为 STL 格式,并通过数字接口输入 3D 打印机。手术计划采用颅盖重建术式,一是将患儿畸形的颅骨全部拆卸,松解被压迫的大脑;二是对颅骨进行分割,逐个塑成需要的形状,再重新拼接(图 5、6、7)。

患儿在术后获得了理想的头型。通过 CT 检查验证,手术结果与模拟术后头颅模型一致,术后患儿颅骨 CT 图像见图 8。

### 2.5 视频脑电图 (复诊 2)

术后 5 个月患儿第三次复查,VEEG 示:正常幼儿 EEG。见图 9。

### 2.6 预后

患儿经内外科综合治疗,病情好转,头颅畸形恢复正常,2020 年 4 月 25 日通过电话随访,自手术之后 2 年内,癫痫未再发作。EEG (最后一次脑电 2019 年 5 月)提示正常幼儿 EEG。患儿可以逗笑,儿童生长发育里程碑基本达到正常水平。

## 3 讨论

本例患儿表现出来狭颅症和 IS 并存,同时伴有智力障碍,当运用激素冲击治疗后,患儿的 IS 控制,复查 EEG 提示脑部还有大量放电,随后行颅缝早闭手术治疗,术后,患儿智力水平明显好转,再次复查 EEG 提示无放电。鲜有病例报道描述患儿同时合并狭颅症和 IS,在 2011 年, Mohamm ad-Ali 报道了一例病历,描述了一 6 周的婴儿出现婴儿痉挛,该患儿在 2.5 个月时,接受了右半球切除术。术后 3 个月,患儿出现左侧冠状缝早闭。随后对其进行颅骨重建,手术后果良好。术后 4 年,患儿仍

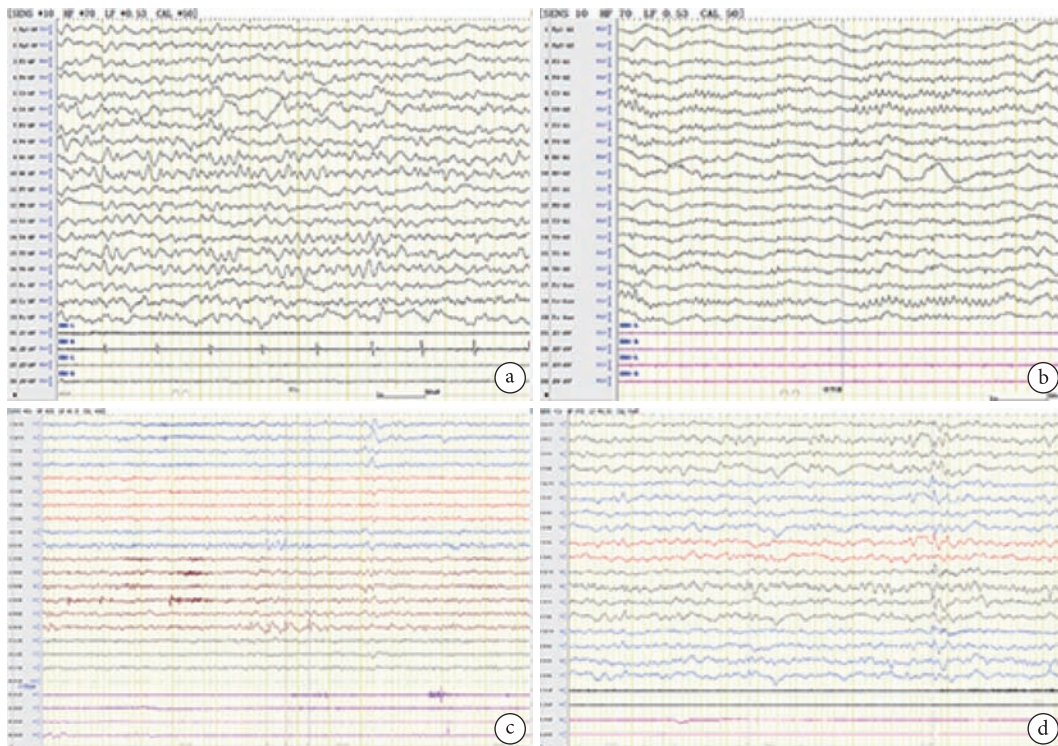


图 4 患儿第二次脑电图

Fig.4 The second EEG

a. 清醒期背景; b. 睡眠期背景; c. 后头部放电; d. 前头部放电

a. lucid interval background; b. NREM background; c. occiput discharge; d. forward head discharge

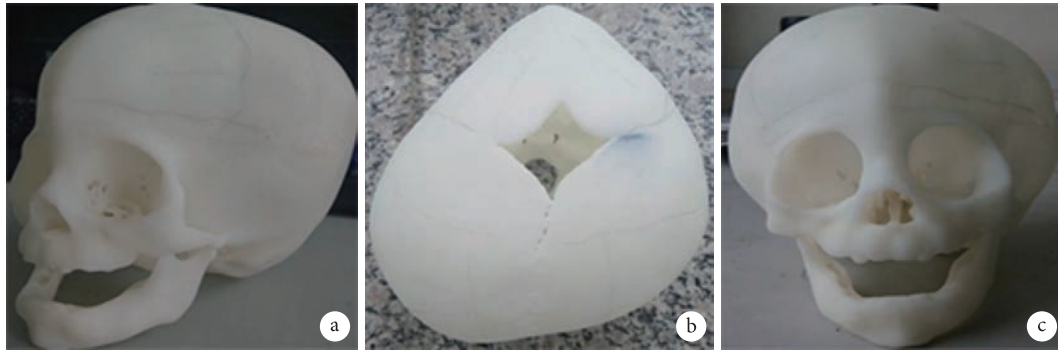


图5 患儿头颅打印模型  
Fig.5 Printing skull model

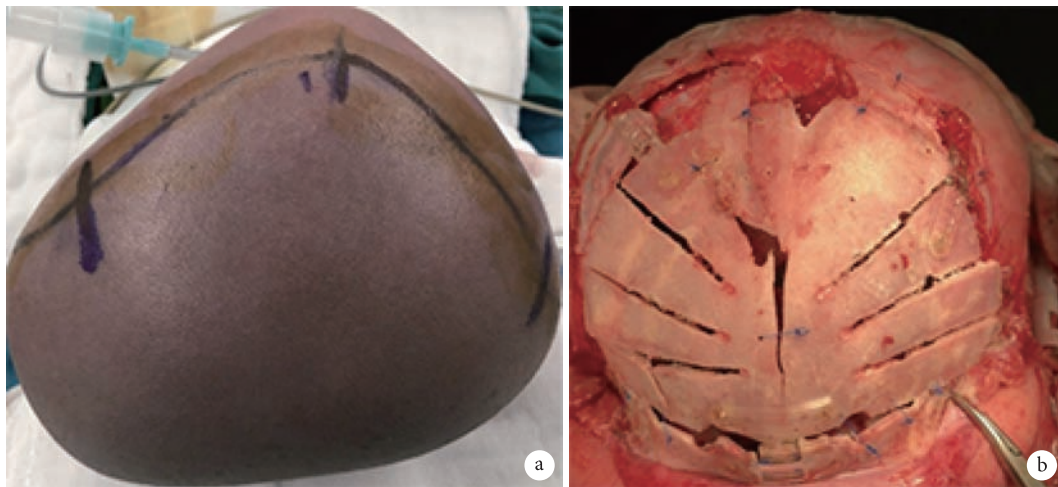


图6 手术图片  
Fig.6 Operation picture

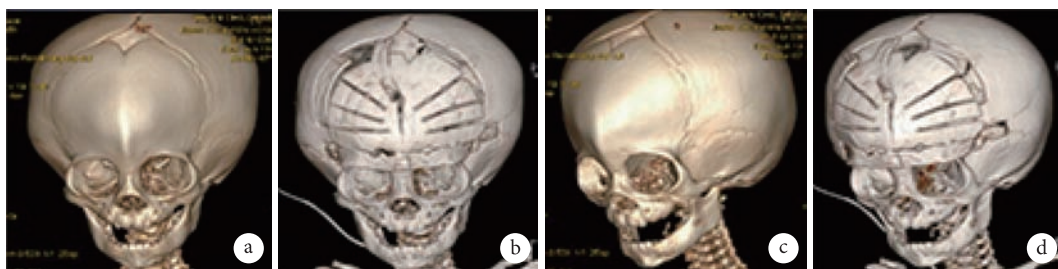


图7 头颅三维重建模型  
Fig.7 3D reconstruction model of the preoperative skull

没有抽搐症状，无需运用抗癫痫药物<sup>[6]</sup>。早在 2003 年，Mytinger 等<sup>[7]</sup>报道了一例 6 月龄患儿，同时患有 IS 和颅缝早闭，并接受了颅缝早闭手术和激素冲击治疗，但是在这次报道中，颅缝早闭手术并没有影响癫痫发作。而在本文报道的病例中，颅缝早闭手术治疗后，患儿的脑部异常放电消失，且患儿的智力发育水平明显得到改善。首次提出 IS 合并颅脑畸形的患儿应首先进行激素冲击治疗控制癫痫发作，对患儿的预后较好，手术时机是在激素冲击治疗之后，更有利于患儿的智力恢复及癫痫的控制。

IS 属于大脑皮层和皮层下多发病灶性癫痫，因此，VEEG 改变多为广泛性，以高峰失律型为主，这与既往报道类似<sup>[7]</sup>。本研究通过多次对患儿进行 EEG 检测，并随访了患儿的临床预后，了解临床预后及脑功能变化的情况，结果表明，患儿的 EEG 变化与其临床预后密切相关。

IS 是一种严重影响患儿生活治疗的疾病，早期控制发作对改善患儿的预后具有十分重要的意义，由于作为 IS 的首选药物 ACTH (有效率 54.5% ~ 78.6%)<sup>[8]</sup>，本病例对 IS 的治疗首先采用了 ACTH 冲

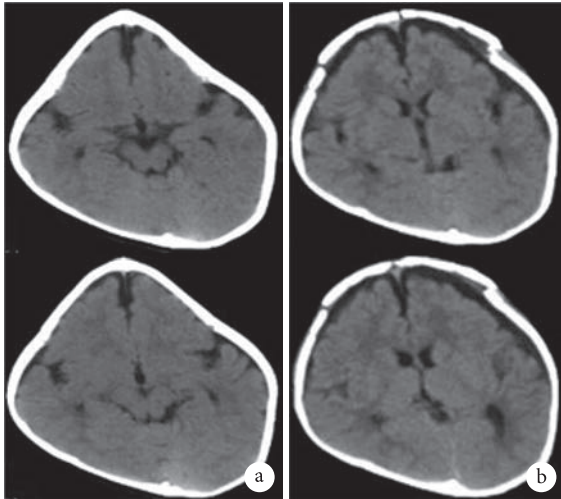


图8 矫形术后的患儿颅骨 CT 图像

Fig.8 CT skull images of the child after orthopedics

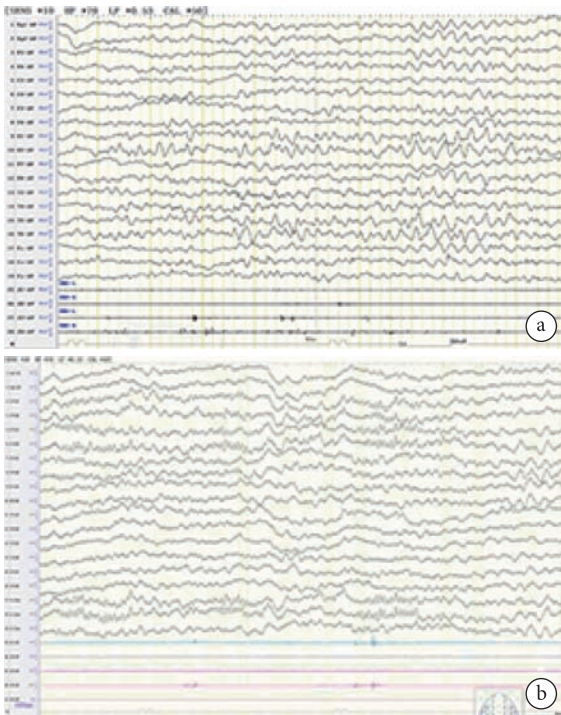


图9 患儿第三次脑电图

Fig.9 The third EEG

a. 清醒期背景; b. 睡眠期背景

a. lucid interval background; b. NREM background

击治疗后，口服泼尼松半年具有很好的效果。IS 的发病机制有两种重要的原因，一种研究较为深入的是促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin releasing hormone, CRH) 过度增高假说；另一种是免疫系统缺陷<sup>[9]</sup>，ACTH 因同时可调节下丘脑—

垂体—肾上腺轴而抑制 CRH 的释放和参与免疫调节的作用，因此可用以治疗 IS<sup>[10]</sup>。

患儿在发病后出现了全面智力障碍，在经过激素冲击治疗和手术治疗后，运动发育和智力障碍明显改善。最近一项关于 IS 发作前后智力发育的前瞻性纵向研究结果显示，IS 患儿均有明显的智力障碍，但其发病机制尚不明确，需进一步研究<sup>[10]</sup>。

综上，IS 是一种癫痫型脑病，治疗方法较多，目前还有许多问题尚未完全清楚，如发病后智力与精神运动发育落后的机制；神经功能预后的判断指标；促进精神运动发育的康复模式等。因此，临床和基础两方面的大样本量前瞻性随机对照研究有待深入进行。

参考文献

- 1 Jauhari P. Current Knowledge, Attitude and Practice (KAP) of Pediatricians on infantile spasms and the way forward. *Indian J Pediatr*, 2018, 85(10): 823-824.
- 2 Pavone P, Striano P, Falsaperla R, *et al*. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain & development*, 2014, 36(9): 739-751.
- 3 Hussain SA, Lay J, Cheng E, *et al*. Recognition of infantile spasms is often delayed: The ASSIST study. *J Pediatr*, 2017, 190: 215-221.
- 4 Stomnaroska O, Danilovski D, Ivanovska S. Craniosynostosis: Acrocephalosyndactyly (Apert Syndrome) diagnosed in a newborn, Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. *Oddelenie za medicinski nauki*, 2017, 38(3): 153-155.
- 5 Morris JK, Springett AL, Greenlees R, *et al*. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0194986.
- 6 Jazayeri MA, Jensen JN, Lew SM. Craniosynostosis following hemispherectomy in a 2.5-month-old boy with intractable epilepsy. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 8(5): 450-454.
- 7 Mytinger JR, Hussain SA, Islam MP, *et al*. Improving the inter-rater agreement of hypsarrhythmia using a simplified EEG grading scale for children with infantile spasms. *Epilepsy Res*, 2015, 116: 93-98.
- 8 Schachter SC. Currently available antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(1): 4-11.
- 9 Galanopoulou AS, Moshé SL. Pathogenesis and new candidate treatments for infantile spasms and early life epileptic encephalopathies: A view from preclinical studies. *Neurobiol Dis*, 2015, 79: 135-149.
- 10 Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, *et al*. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin: a 12-month assessment of spasm control in west syndrome. *Pediatr Neurol*, 2017, 76: 14-19.



# 颞叶海绵状血管瘤继发癫痫的外科治疗



王焕明, 胡飞, 陈俊, 熊玉波, 杨崇阳, 陈阳, 涂圣旭

武汉脑科医院·长航总医院 神经外科(武汉 430010)

**【摘要】** 目的 探讨颞叶海绵状血管瘤继发癫痫的临床特点及手术疗效。方法 收集自2010年1月—2019年1月于武汉脑科医院神经外科以癫痫起病的颞叶海绵状血管瘤行手术治疗的患者38例,其中男17例,女21例,年龄8~57岁,平均(40.05±14.64)岁;病程1~10年,平均(1.25±2.19)年。临床表现为复杂部分性发作7例,部分性发作继发全身性发作8例,全身强直-阵挛性发作23例。所有患者术前均行头部断层扫描(CT)和核磁共振(MRI)检查,同时行长程视频脑电图(VEEG)监测。结合临床特点、影像学及VEEG监测结果,在皮层脑电图(ECoG)监测下行海绵状血管瘤显微手术切除,必要时加行前颞叶切除或皮层热灼术,术后随访通过Engel分级以评估手术的疗效。**结果** 所有患者术后病理检查均证实海绵状血管瘤的诊断,术后随访1~9年发现,36例患者疗效满意,癫痫无发作,效果较差2例,手术有效率为94.74%(36/38)。**结论** 对于颞叶海绵状血管瘤继发癫痫的患者,在手术切除海绵状血管瘤的同时,应一并切除胶质瘢痕和含铁血黄素沉积带,必要时可加行前颞叶切除或皮层热灼术。若术中探查困难,可借助神经导航和术中B超对病灶进行定位,且术后癫痫控制一般均较好。

**【关键词】** 海绵状血管瘤; 颞叶; 癫痫; 手术

## Surgical treatment for the cavernous angioma in the temporal lobe secondary to epilepsy

WANG Huanming, HU Fei, CHEN Jun, XIONG Yubo, YANG Congyang, CHEN Yang, TU Shengxu

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

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

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical features and surgical treatment effects of cavernous angioma in the temporal lobe secondary to epilepsy. **Method** 38 cases of patients with cavernous angioma in the temporal lobe secondary to epilepsy were collected in Department of Neurosurgery of Wuhan Brain Hospital from Jan. 2010 to Jan. 2019. There were 17 males and 21 females, their age range from 8 to 57 years, average (40.05±14.64) years. Their illness duration ranged from 1 to 10 years, average (1.25±2.19) years. The clinical manifestations showed complex partial seizure in 7 cases, partial-secondary-generalized seizure in 8 cases, and generalized tonic-clonic seizure in 23 cases. All the patients underwent CT/MRI and long-term VEEG monitoring examination. Based on their results of clinical manifestations, combined with CT/MRI and VEEG results, all the patients underwent microsurgical cavernous angioma resection under the guidance of ECoG. If necessary, anterior temporal lobectomy or cortical coagulation should be added. The surgical effect were evaluated by Engel levels by followed up. **Results** The postoperative pathology confirmed the diagnosis of cavernous angioma. The follow-up of 1~9 years showed the seizure disappeared in 36 cases, and bad effect in 2 cases. The total surgical effect rate was 94.74% (36/38). **Conclusions** To the patients of cavernous angioma in the temporal lobe secondary to epilepsy, the glial scar and hemosiderin sedimentary zone should be resected after resecting the lesion, and if necessary, anterior temporal lobectomy or cortical coagulation could be added. If it is difficult to locate the lesion, neuronavigation and ultrasound can be used, and the postoperative curative result is satisfactory.

**【Key words】** Cavernous angioma; Temporal lobe; Epilepsy; Operation

海绵状血管瘤(Cavernous angioma)是一种颅内血管的先天性血管畸形病变,又被称为“隐匿性

血管畸形”,可发生于任何年龄,没有明显性别差异。多位于幕上,以额、颞叶和基底节区多见,海绵状血管瘤以癫痫、出血、头痛、神经功能缺失症状等为主要临床表现,其中尤以癫痫为最主要的临床症状。现将2010年1月—2019年1月因癫痫起病的颞叶海绵状血管瘤于武汉脑科医院行手术治

DOI: 10.7507/2096-0247.20200036

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

通信作者:王焕明,Email:1808381741@qq.com



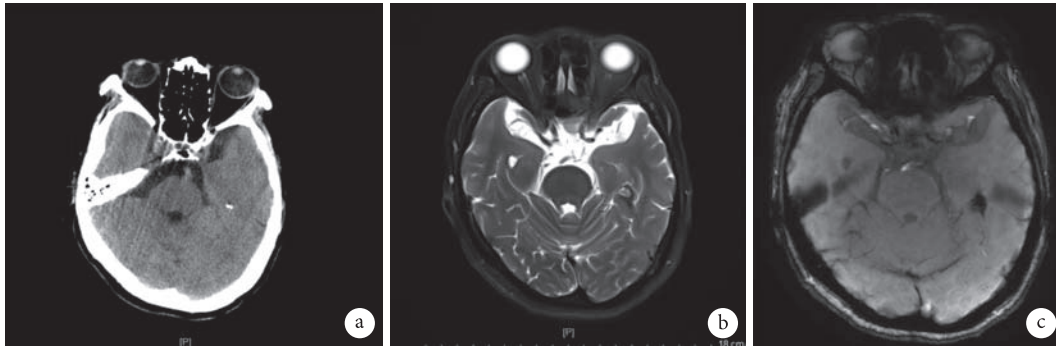


图1 患者女, 56岁。因“发作性四肢抽搐伴意识不清10年”入院, 入院时影像学检查提示“左颞后海绵状血管瘤”

Fig.1 This 56-year-old female patient was admitted because of paroxysmal tetany with unconsciousness for 10 years. Imaging results at admission showed cavernous angioma in the left posterior temporal lobe

a. 颅脑 CT; b. 颅脑 MRI; c. 颅脑 SWI

a. CT; b. MRI; c. SWI

疗的38例患者临床资料进行回顾性分析, 这些患者手术治疗效果满意, 随访1年以上癫痫控制效果良好, 现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组38例患者中男17例, 女21例; 年龄8~57岁, 平均(40.05±14.64)岁。病程1~10年, 平均(1.25±2.19)年。所有患者均以癫痫发作起病, 其中复杂部分性发作7例, 复杂部分性发作继发全面性发作8例, 全面性强直-阵挛性发作23例。13例患者发作前有头痛、视物模糊、听幻觉等先兆, 5例患者有口-咽自动症。所有患者均服用卡马西平, 丙戊酸钠或奥卡西平等抗癫痫药物(AEDs)治疗, 效果不佳。

### 1.2 影像学检查

**1.2.1 断层扫描检查** 所有患者均行头部断层扫描(CT)检查, 表现为颞叶类圆形或分叶状混杂密度或高密度影, 大部分可见钙化, 边界清晰, 周围无水肿(图1a)。

**1.2.2 核磁共振检查** 所有患者均行头部核磁共振(MRI)检查, 在T2像可见瘤周含铁血红蛋白沉积形成的圆形低信号区域, 俗称“铁环征”, 是其特征性影像。少数极小的海绵状血管瘤需要在薄层MRI扫描中才能发现。其中海绵状血管瘤在左侧颞叶22例, 右侧颞叶16例(图1b)。

**1.2.3 磁敏感加权成像检查** 在T1和T2扫描的基础上, 所有患者加行磁敏感加权成像(SWI)序列扫描, 其中结节型患者表现为均匀高信号, 局限肿块型患者主要表现为均匀高信号或混杂信号, 弥漫

蔓藤型患者主要表现为混杂信号或不均匀高信号(图1c)。

### 1.3 脑电图检查

所有患者术前均行常规脑电图(EEG)和视频脑电图(VEEG)监测, 常规EEG提示中度异常18例, 重度异常20例, 但均未能明确定位致痫灶。24h VEEG监测可大致定位致痫灶, VEEG监测提示左颞异常放电22例, 右颞异常放电16例, 均与海绵状血管瘤侧别一致(图2)。

### 1.4 手术方式

手术均在术中皮层电极监测下进行, 必要时辅以术中B超和术中导航以帮助探查海绵状血管瘤位置。手术均在全麻下进行, 当患者麻醉满意后, 取仰卧位, 头转向健侧并略低位固定在头架上, 常规消毒后, 采用改良翼点入路切口, 咬除部分颞鳞及蝶骨嵴外1/3达中颅窝底, 使骨窗下缘低至中颅窝底, 以蝶骨嵴为中心瓣状剪开硬膜, 临时将硬膜悬吊于骨缘的骨膜上后, 先行颞叶(颞上、中、下回)皮层脑电图(ECoG)监测, 然后根据影像学、神经导航和术中B超确定海绵状血管瘤大致位置, 在显微镜下将海绵状血管瘤切除, 同时将周围的胶质疤痕和含铁血黄素沉积带一并切除。切除病变后, 再复查ECoG, 如果仍有异常放电, 则行前颞叶切除术(左侧4.5~5.0cm, 右侧5~6cm, 包括大部分海马和杏仁核), 切除完毕后再复查术中ECoG, 若发现仍有异常放电, 则辅以皮层热灼术, 直至监测无明显异常放电为止。术腔止血彻底后严密缝合硬膜, 骨瓣还纳固定, 逐层缝合头皮各层, 置硬膜外引流一根, 术毕标本送病检。



图 2 视频脑电图监测提示左颞异常放电

Fig.2 VEEG monitoring showed abnormal discharges in the left temporal lobe

## 2 结果

### 2.1 术中情况

本组 38 例患者均在全麻下行显微手术，显微镜下可见病灶为边界清楚的结节状或分叶状紫红色肿块，可有陈旧出血、钙化，周边见胶质增生；术中均将病变全切除，同时一并切除周围含铁血黄素和胶质疤痕(图 3)。所有患者在切病变前 ECoG 监测均有大量的异常痫样放电，且越靠近海绵状血管瘤放电越明显，切除后复查 ECoG 发现在病变周围仍有痫样放电，但放电范围均较切除前明显缩小。其中 16 例加行前颞叶切除术，8 例加行皮层热灼术，所有患者关颅前复查 ECoG，均显示无异常痫样放电，波幅较切除前明显降低，仅见少量慢波(图 4)。

### 2.2 术后情况

术后复查 CT 提示患者海绵状血管瘤均完全切除，无感染、出血或梗死发生。38 例患者中，36 例术后恢复良好，1 例出现记忆力减退，1 例出现言语障碍，但经过短期脱水治疗后均好转。所有患者术后病理检查均提示海绵状血管瘤(图 5)，此外，16 例加行前颞叶切除术的患者术后病理提示颞叶皮质的锥体细胞显著萎缩，胶质细胞轻度增生，伴神经元嗜酸性改变。海马组织病理提示海马神经元减少，神经胶质增生，符合海马硬化的表现。

### 2.3 随访情况

所有患者术后均行门诊或电话随访，随访期 1~9 年，平均(3.6±2.25)年。手术治疗效果按照

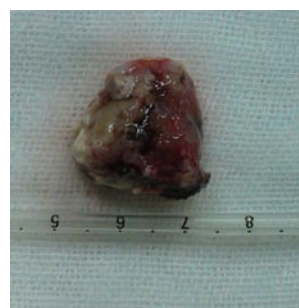


图 3 切除的病变组织

Fig.3 Resected lesion

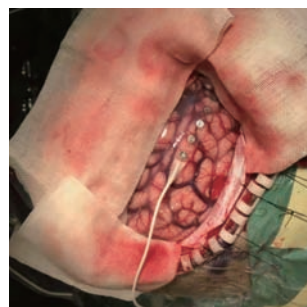


图 4 术中皮层脑电图监测

Fig.4 Intra-operative ECoG monitoring

ILAE 标准 Engel 疗效分级进行判定：I 级发作完全消失或仅有先兆；II 级发作极少(≤3 次/年)；III 级发作 3 次/年但发作减少 ≥75%；IV 级发作减少 ≤75%。I~III 级为疗效满意，IV 级为疗效不佳。通过随访发现，术后 36 例患者疗效满意(Engel I~III 级)，癫痫无发作。效果较差 2 例

(Engel IV 级), 且该 2 例患者术后服用两种 AEDs 效果均不佳。手术总有效率为 94.74% (36/38)。

### 3 讨论

目前, 关于海绵状血管瘤导致癫痫发作的机制尚不明确, 推测可能有多种机制参与。反复出血与含铁血黄素沉积与癫痫发作有密切相关, 因为铁离子产生的自由基与过氧化脂质会提高皮层的兴奋性。海绵状血管瘤边缘的星形胶质细胞反应也是诱发癫痫的另一个原因。海绵状血管瘤与局灶性皮质发育障碍之间也存在一定关联, 可能也是海绵状血管瘤导致癫痫的发病机制之一。海绵状血管瘤发生癫痫的病理基础包括: ① 病灶位于皮层; ② 病灶周围脑组织因胶质细胞增生产生钙化; ③ 微小出血引起的含铁物质聚集或红细胞破坏引起的色素扩散。Williamson 等<sup>[1]</sup>研究使用细胞内电极记录海绵状血管瘤周围神经元的电活动, 发现与病灶周围的神经元相比, 前者的自发性突触活动更复杂、更明显, 而且刺激突触更易诱发兴奋性反应。

海绵状血管瘤早期常无明显症状, 随着病情恶化, 可出现局部神经功能缺失、出血、癫痫、头痛等症状, 其中癫痫为最主要的临床症状。据统计, 海绵状血管瘤癫痫发生率为 34% ~ 70%, 且 37% ~ 53% 海绵状血管瘤的患者是以癫痫为首发症状, 甚至仅表现为癫痫症状, 癫痫发作多呈局限性发作和全身性发作, 且难治性癫痫达 48% ~ 79%, 在以局灶性癫痫发作为主要症状的患者中, 约 4% 的癫痫发作系海绵状血管瘤所致<sup>[2]</sup>。本组 38 例颞叶海绵状血管瘤患者, 其临床表现均以癫痫起病, 且主要是以强直-阵挛性发作为主。海绵状血管瘤在男女性别之间无明显差异, 海绵状血管瘤患儿可能具有不同于成年患者的临床表现, 如高出血率和病变更易增大等。癫痫为海绵状血管瘤患儿最常见的症状, 且严重影响患儿的学习生活及生长发育<sup>[3]</sup>。绝大多数海绵状血管瘤患儿就诊原因为临床症状反复发作多次, 而癫痫也是就诊的最主要原因<sup>[4]</sup>。

海绵状血管瘤多分布于脑中线附近, 国外研究认为最易累及额叶, 而国内研究结果以颞叶分布为主, 也有报道发现额叶分布较多, 但各脑区的病灶数量差别均不太明显, 可能与部分文献的病例数较少有关<sup>[5-7]</sup>。本组 38 例海绵状血管瘤全部位于颞叶, 且均以癫痫发作起病, 部分患者癫痫发作前还有头痛、视物模糊、听幻觉、口-咽自动症等先兆, 符合颞叶癫痫的临床特点。

CT 检查海绵状血管瘤具有操作简单、价格低

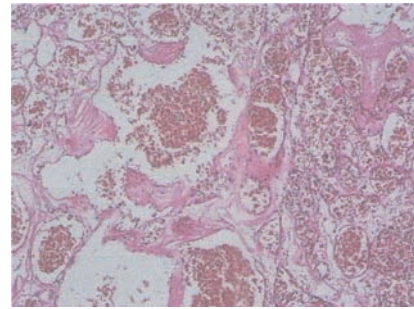


图 5 术后病理

Fig.5 Post-operative pathology

廉等优势。典型海绵状血管瘤在 CT 上表现为类圆形或分叶状混杂密度或高密度影, 大部分可见钙化, 边界清晰, 周围无水肿。由于海绵状血管瘤发生出血或钙化的比例较高, 因此 CT 对此类病灶有较高的敏感性。但若病灶不伴有出血或钙化, CT 对海绵状血管瘤的诊断敏感性就不强。研究发现, CT 对颅内海绵状血管瘤诊断的总敏感性为 36% ~ 74%, 但其特异性较低 (<50%)<sup>[8]</sup>。本组 38 例患者在 CT 上表现为颞叶类圆形或分叶状混杂密度或高密度影, 大部分可见钙化, 边界清晰, 周围无水肿, 符合海绵状血管瘤的 CT 影像学表现。

MRI 在诊断海绵状血管瘤上有着无可比拟的优势, 与 CT 相比, MRI 诊断海绵状血管瘤的敏感性和特异性均较高, 目前认为 MRI 是诊断颅内海绵状血管瘤的金标准, 在 T2 像可见瘤周含铁血黄素沉积形成的圆形低信号区域, 俗称“铁环征”, 是其特征性影像。随着影像技术的改善, 1.5T 磁敏感加权成像 (SWI) 开始广泛推广, 其大大提高了海绵状血管瘤的检出率。本组 38 例患者在 MRI 检查中均明确海绵状血管瘤诊断, 所有病例在 T2 像也均有典型的“铁环征”。胡海清等<sup>[9]</sup>对 125 例疑似颅内海绵状血管瘤患者进行 1.5T SWI 诊断, 结果发现 1.5T SWI 诊断准确率为 95%, 灵敏度为 97%, 特异度为 88%, 漏诊率为 3%, 误诊率为 12%。其中结节型患者表现为均匀高信号, 局限肿块型患者主要表现为均匀高信号或混杂信号, 弥漫蔓藤型患者主要表现为混杂信号或不均匀高信号。由于 1.5T SWI 具有操作简单、无创性、诊断准确率高等优势, 可显示不同组织结构的图像, 因此用于海绵状血管瘤可及时确定病情, 减少伪影和误诊, 为治疗方案的拟定提供依据。

海绵状血管瘤引起癫痫发作在 EEG 发作期或发作间期监测中可能会提供假性错误的信息, 表现为发作期电活动的远离病灶部位, 既可以是畸形血管原发致痫灶, 也可能是继发致痫灶, 约 20% 患者

致痫灶是从远离畸形血管的形式存在。宋美香等<sup>[10]</sup>分析了8例颅内海绵状血管瘤 EEG, 结果发现发作间期及发作期定位与病灶相符者6例, 不相符者2例, 棘波远隔病灶1例 MRI 左额部皮质区见网状强化效应, 右基底节中心点状强化, 考虑为海绵状血管瘤出血, 而发作间期及发作期为顶、枕区棘波发放明显。本组38例患者24hVEEG监测提示左颞异常放电22例, 右颞异常放电16例, 均与病变侧别一致, 为手术提供了有力的依据。

手术治疗海绵状血管瘤可以解决病变本身造成的癫痫和再出血的风险, 对于直径较大的血管瘤可以解除占位效应, 恢复部分神经功能障碍, 减轻或者完全控制癫痫发作, 减轻出血造成的神经功能障碍, 并取得好的治疗效果。海绵状血管瘤位于颞叶的患者 AEDs 药物效果不佳, 易形成药物难治性癫痫, 且病变易有出血风险; 而手术后癫痫疗效较好, 手术并发症少, 因此主张早期手术治疗。刘仕勇等<sup>[11]</sup>对海绵状血管瘤伴发癫痫的患者结合其个体特点, 制定相应的手术前准备及手术方式。根据患者病史采集情况, 初步定位癫痫发作起源, 再根据动态 VEEG 监测, 明确致痫灶是否与海绵状血管瘤存在明确关系, 根据术前及术中 EEG 来切除海绵状血管瘤, 同时切除致痫灶。对位于前颞叶外侧的颅内海绵状血管瘤一般切除前颞叶外侧皮层(左侧前4.5 cm, 右侧前5 cm), 位于非优势半球的颞叶内侧海绵状血管瘤将前颞叶全切除。本组38例均在术中 ECoG 监测下进行, 所有患者的海绵状血管瘤均全切除, 若术中探查困难, 还借助神经导航和术中 B 超进行定位病灶。切除后复查 ECoG 发现在病变周围仍然有痫样放电, 但放电范围均较切除前明显缩小。其中16例加行前颞叶切除术, 8例加行皮层热灼术, 患者均在关颅前复查 ECoG 均显示无异常痫样放电, 波幅较切除前明显降低, 仅见少量的慢波。所有患者术后病理组织学检查得到了确诊, 术后复查 CT 也确认病灶全切除。

对于海绵状血管瘤伴发癫痫的患者, 手术治疗总体疗效满意, 术后癫痫控制率均在90%以上。本组38例患者术后1~9年的随访发现, 36例患者疗效满意, 无癫痫发作。效果较差2例, 该2例患者术后服用两种 AEDs 效果均不佳。手术有效率为94.74%, 这与国内外研究疗效基本类似。侯智等<sup>[12]</sup>对56例颅内海绵状血管瘤导致癫痫发作的患者, 根据患者病史、动态 VEEG、影像学、功能区评估特点确定癫痫手术切除方式, 结果均无远期并发症和后遗症发生, 术后 Engel's 评分43例 I 级, 11例

II 级、III 级, 2例 IV 级。

总之, 对于颞叶海绵状血管瘤继发癫痫的患者, 手术应在 ECoG 监测下进行, 且在切除病灶的同时, 应一并切除胶质瘢痕和含铁血黄素沉积带, 必要时可加行前颞叶切除或皮层热灼术。由于海绵状血管瘤一般病灶较小, 且位于颅内深部, 术中探查比较困难, 必要时可借助神经导航和术中 B 超进行定位<sup>[13-16]</sup>。颞叶海绵状血管瘤继发癫痫手术后疗效一般均较满意, 因此值得积极稳妥地开展。

## 参考文献

- Williamson A, Patrylo PR, Lee S, *et al*. Physiology of human cortical neurons adjacent to cavernous malformations and tumors. *Epilepsia*, 2003, 44(11): 1413-1419.
- Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, *et al*. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management-report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2025-2035.
- 吴红记, 于洮, 赵元立. 儿童颅内海绵状血管瘤并发癫痫的手术治疗. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(4): 342-345.
- Rocamora R, Mader I, Zentner J, *et al*. Epilepsy surgery in patients with multiple cerebral cavernous malformations. *Seizure*, 2009, 18(4): 241-245.
- Menzler K, Thiel P, Hemsen A, *et al*. The role of underlying structural cause for epilepsy classification: clinical features and prognosis in mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis versus cavernoma. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 707-711.
- von der Brälie C, Schramm J. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: the limited usefulness of current literature. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(2): 249-259.
- Kivelev J, Niemel M, Hernesniemi J. Characteristics of cavernomas of the brain and spine. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(5): 643-648.
- 李玲, 李铮. 颅内海绵状血管瘤诊断中 CT 和 MRI 的应用研究. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(4): 39-40.
- 胡海清. 1.5T 磁敏感加权成像在颅内海绵状血管瘤诊断中的应用价值. *医学装备*, 2019, 32(6): 18-19.
- 宋美香, 王伟, 刘卫平, 等. 颅内海绵状血管瘤致癫痫发作的脑电图探讨. *潍坊医学院学报*, 2008, 30(5): 462-463.
- 刘仕勇, 阴金波, 安宁, 等. 丙泊酚 Wada 实验在颞叶癫痫功能评估中的应用. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2011, 24(1): 26-29.
- 侯智, 李维, 安宁, 等. 56 例颅内海绵状血管瘤伴癫痫手术疗效分析. *第三军医大学学报*, 2016, 38(17): 1987-1990.
- Amato MC, Madureira JF, Oliveira RS. Intracranial cavernous malformation in children: a single-centered experience with 30 consecutive cases. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71(4): 220-228.
- Abla AA, Lekovic GP, Garrett M, *et al*. Cavernous malformations of the brainstem presenting in childhood: surgical experience in 40 patients. *Neurosurgery*, 2010, 67(6): 1589-1598.
- Reinacher PC, Van Velthoven V. Intraoperative ultrasound imaging: practical applicability as a real-time navigation system. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 85: 89-93.
- Yang I, Barbaro NM. Advances in the radiosurgical treatment of epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2007, 7(2): 31-35.

• 论 著 •

# 西藏地区发作性疾病的分类及癫痫发作的相关研究

何世华<sup>1,2</sup>, 卓玛<sup>2</sup>, 赵玉华<sup>1,2</sup>, 严静<sup>1,2</sup>

1. 西藏大学医学院(拉萨 850000)

2. 西藏自治区人民医院 神经内科(拉萨 850000)

**【摘要】** 目的 分析西藏地区人群常见发作性疾病的类型及特征, 有助于提高发病类型的诊断, 分析西藏地区人群癫痫发作的相关因素。方法 回顾性分析 2013 年 6 月—2018 年 12 月于西藏自治区人民医院神经内科住院治疗的 510 例发作性疾病并进行视频脑电图监测的患者临床资料。结果 在 510 例发作性疾病患者中, 发作性疾病类型共计 35 种, 主要类型为: 癫痫 335 例 (65.69%)、心因性非痫性发作 (Psychogenic nonepileptic seizures, PNES) 86 例 (16.86%)。癫痫在男女性别中发病率有统计学差异 ( $P<0.05$ ); 癫痫发病率在不同海拔高度、不同血红蛋白浓度中有统计学差异 ( $P<0.05$ ); 大部分患者的发作病程超过 2 年 ( $P<0.05$ ); 癫痫在发作频率及发作年龄中无差异性, 但该地区癫痫患者以青年为主 (34.51%)。结论 在西藏地区人群中发作性疾病种类多样, 癫痫性发作是其主要类型。癫痫患者发病和海拔高度存在一定性关系, 癫痫发病率不会因血红蛋白升高而增加, 发作病程多超过 2 年。

**【关键词】** 发作性疾病; 癫痫; 海拔; 西藏地区

## A study on the classification of paroxysmal diseases and epilepsy seizures in Tibet

HE Shihua<sup>1,2</sup>, ZHUO Ma<sup>2</sup>, ZHAO Yuhua<sup>1,2</sup>, YAN Jing<sup>1,2</sup>

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

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

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

**【Abstract】 Objective** To analyze the types and characteristics of common paroxysmal diseases in order to improve the diagnosis of onset types and to analyze the related factors of epileptic seizures in Tibetan population.

**Methods** 510 patients with paroxysmal diseases were enrolled in the Department of Neurology, People's Hospital of Tibet Autonomous Region from June 2013 to December 2018 and the video electroencephalogram (VEEG) data were analyzed. **Results** Among the 510 patients, there were 35 types of paroxysmal diseases, 335 cases (65.69%) of seizures and 86 cases (16.86%) of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). There were significant differences in the incidence of seizures between male and female patients ( $P<0.05$ ), the incidence of seizures were different at different altitude and the concentration of hemoglobin ( $P<0.05$ ), the course of seizures was always more than 2 years ( $P<0.05$ ), and the frequency and age of seizures were higher, but there were no significant difference, and epileptic patients in Tibet were more likely to be young adults (34.51%). **Conclusions** There are many kinds of paroxysmal diseases in Tibetan population, and epileptic seizures are the main type. There was a qualitative relationship between the incidence of epilepsy and altitude. The incidence of epilepsy didn't increase along with the increase of hemoglobin, and the course of seizures was mostly more than 2 years.

**【Key words】** Paroxysmal disease; Epilepsy; Altitude; Tibet

发作性疾病是指由大脑的感觉、运动、意识、自主神经等功能区域神经元痫性或非痫性电流发

放所产生的发作性症状, 具有突发性、反复性、自限性等特征。患者在发作间期表现基本正常, 且常规生化或影像学检查无明显异常发现<sup>[1,2]</sup>。与癫痫发作相比, 这些发作性事件缺乏棘波、尖波、棘慢波、尖慢波等脑电生理的特征性表现<sup>[3,4]</sup>。在发作性

DOI: 10.7507/2096-0247.20200037

通信作者: 赵玉华, Email: drolyang@163.com



疾病中还有晕厥、睡眠期行为障碍、短暂性脑缺血发作、发作性运动障碍、偏头痛等,其发作形式的特点同癫痫样发作极为相似,在诊断为癫痫的患者中有 11%~25% 为非痫性发作性疾病<sup>[5,6]</sup>。文章回顾性分析了西藏自治区人民医院于 2013 年 6 月-2018 年 12 月收治的 510 例发作性疾病患者的临床资料,以期了解该地区人群发作性疾病的主要类型、癫痫的发作在高原地区即低压、低氧情况下是否更易于发作,现分析报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

510 例患者均行视频脑电图 (VEEG) 监测,其中男 266 例,女 244 例;年龄 3~81 岁,平均年龄 (28.64±16.26) 岁;病程 30 min~32 年;发作频率少则自起病以来仅一次发作,多则每天发作 10 余次。每次发作持续时间数秒~1 d 不等。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ① 诊断为发作性疾病且进行 VEEG 监测的住院患者并知情同意;② 发作时表现至少有 1 名目击者叙述,发作间期表现正常;③ 临床资料中的病例为西藏当地人群。

**1.2.2 排除标准** ① 重度认知功能障碍或严重不配合患者使 VEEG 结果不准确者;② 由乙醇、药物、非酮症高血糖等引起的急性代谢或中毒情况导致的痫性发作。

### 1.3 分组标准

将患者按年龄分为未成年组 (3~17 岁)、青年组 (18~44 岁)、中年组 (45~64 岁)、老年组 (≥65 岁);按性别分为男性和女性;各组发作性疾病临床特点有无统计学差异。按海拔高度分为较低海拔组 (2 700~3 700 m)、中海拔组 (3 701~4 000 m)、高海拔组 (4 001~5 000 m)。按血红蛋白分组为正常组 (男性 120~160 g/L, 女性 110~150 g/L)、较高组 (男性 161~180 g/L, 女性 151~180 g/L)、极高组 (男/女性 ≥180 g/L)。

### 1.4 方法

回顾性分析 510 例患者的临床特征及 VEEG 监测结果,对于癫痫发作和其他类型的发作通过 VEEG 鉴别。分析其发作与年龄、性别、海拔、血红蛋白、发病病程、发作频率的相关性。

### 1.5 诊断标准

由专职医师分析清醒期、非快速眼动期 (Non-rapid eye movement, NREM)、快速眼动期 (Rapid eye movement, REM) 及监测到的临床发作期的脑

电波形。EEG 诊断标准按刘晓燕编著的《临床脑电图学》进行分析<sup>[7]</sup>。

## 1.6 统计学方法

所有数据使用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P$  值 <0.05 为差异具有统计学意义。在海拔及血红蛋白两两比较中,为分析最大影响因素取  $P$  值 <0.0125 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 藏族人群常见发作性疾病类型及其特征

纳入病例中发作性疾病类型总共含 35 种,在所有发作性疾病中,癫痫、心PNES 为主要发作类型,分别为 65.69%、16.86%;在各种发作性疾病中,癫痫、心因性非癫痫性发作 (Psychogenic non epileptic seizures, PNES)、晕厥、原发性头痛、急性焦虑发作及过度换气综合征,在以上几种类型中都表现为发作时有前驱症状或有明显诱发因素。其中,癫痫、痫性发作、原发性头痛发作前可有头痛、诱因、视物模糊、黑矇等前驱症状,其诱发因素常常为劳累、感染诱发;而 PNES、急性焦虑发作及过度换气综合征在发作前前驱症状表现较少,主要诱发因素为情绪激动后诱发,且发作时间较长,大多数发作时间超过 1 h。在所有诊断的发作性疾病中,行头颅核磁共振 (MRI) 或断层扫描 (CT) 发现大脑皮质有异常表现者,在癫痫中最高 (24.18%)。见表 1。

### 2.2 藏族癫痫患者的临床特征

在所有发作性疾病中,男女在癫痫发作及非癫痫发作时有差异 ( $P<0.05$ );各年龄段在癫痫和非癫痫发病中无差异性 ( $P>0.05$ );癫痫和非癫痫在发作病程上的差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );发作频率上的差异在癫痫组和非癫痫组中无统计学意义 ( $P>0.05$ )。癫痫患者在血红蛋白及海拔高度的差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。在血红蛋白及海拔的两两比较中可以看出,较低海拔和高海拔对癫痫发病影响不同,差异具有统计学意义 ( $P<0.0125$ ),而较低海拔组癫痫患者占 30.20%,发病率高于中海拔组及高海拔组;血红蛋白因素中,正常血红蛋白组和较高组的差异具有统计学意义 ( $P<0.0125$ ),而正常血红蛋白组癫痫患者占 36.86%,发病率高于较高组和极高组。见表 2。

## 3 讨论

目前国内外对发作性疾病的研究较多,在西藏地区人群中,现能诊断的发作性疾病类型多达 35

表 1 510 例发作性疾病患者发作类型基本情况 (n, %)

Tab.1 The basic situation of various attack types in 510 patients with paroxysmal diseases (n, %)

发作类型 Types	病例数 Case	发作时诱因或前驱症状 The cause or the precursor symptoms at the time of the attack	头颅影像学阳性率 Cephalometric positive rate	发作时间范围 (h) Attack time range (h)
癫痫 Epilepsy	335 (65.69)	68 (20.29)	81 (24.18)	0.01 ~ 0.50
心因性非痫性发作 PNES	86 (16.86)	43 (50.00)	6 (6.98)	0.03 ~ 48.00
晕厥 Syncope	16 (3.13)	9 (56.25)	0 (0.00)	0.008 ~ 0.50
原发性头痛 Primary headache	11 (2.15)	5 (45.45)	0 (0.00)	0.01 ~ 24.00
痫性发作 Epileptic seizure	10 (1.76)	4 (40.00)	2 (20.00)	0.01 ~ 0.08
痛性痉挛 Cramp	4 (0.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.008 ~ 0.01
短暂性脑缺血发作 TIA	4 (0.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.05 ~ 24.00
症状性头痛 Symptomatic headache	3 (0.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.01 ~ 5.00
抽动秽语综合征 Gilles de la Tourette's syndrome	2 (0.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.0003 ~ 0.003
过度换气综合征 Hyperventilation syndrome	3 (0.59)	1 (33.33)	0 (0.00)	0.003 ~ 0.17
病态窦房结综合征 Sick sinus syndrome	2 (0.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.05 ~ 0.17
病毒性脑炎 Viral encephalitis	2 (0.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.17 ~ 24.00
不宁腿综合征 Restless leg syndrome	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	1.00 ~ 9.00
抽动障碍 Tic disorder	3 (0.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.003 ~ 0.17
短暂性全面遗忘症 Transient global amnesia	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.17 ~ 16.00
发作性跌倒 Paroxysmal fall	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.017 ~ 0.50
惊厥 Faint from fear	3 (0.59)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.083 ~ 0.67
行为异常 Dystropy	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.17 ~ 0.67
肌阵挛 Muscle clonus	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.003 ~ 0.008
急性焦虑发作 Aacute anxiety attack	3 (0.59)	3 (100.00)	0 (0.00)	0.083 ~ 0.50
僵人综合征 Stiff-man syndrome	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.20 ~ 20.00
交叉腿综合征 Cross leg syndrome	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.02 ~ 0.03
颈髓炎 (高颈段) Cervical pulpitis (high-neck section)	2 (0.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.002 ~ 0.004
痉挛性斜颈 Intermittent torticollis	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.001 ~ 0.002
慢性缺氧后肌阵挛 Myoclonus after chronic hypoxia	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.001 ~ 0.002
梦游症 Sleepwalking	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.17 ~ 0.40
脑膜脑炎 Meningocephalitis	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.10 ~ 0.33
缺血缺氧性脑病 Ischemic and anoxic encephalopathy	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.02 ~ 0.03
神经症 Neuroses	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.10 ~ 0.42
睡眠呼吸暂停综合征 Sleep apnea syndrome	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.02 ~ 0.05
睡眠瘫痪 Sleep paralysis	2 (0.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.17 ~ 0.67
睡眠障碍 Dyssomnia	2 (0.39)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.50 ~ 6.00
先天性心脏病 Congenital heart disease	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.17 ~ 0.33
乙状窦血栓 Sigmoid sinus thrombosis	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.02 ~ 0.03
周围性眩晕 Peripheral vertigo	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.02 ~ 0.05



表 2 发作性疾病患者各影响因素比较 (n, %)  
Tab.2 The comparison of various factors in the patients with epilepsy (n, %)

因素 Factors	癫痫发作 Epileptic seizure	非痫性发作 Non-epileptic seizures	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
例数	335 (65.69)	175 (34.31)		
性别 Gender			27.276	0.000
男 Male	204 (76.69)	62 (23.31)		
女 Female	131 (53.69)	113 (46.31)		
年龄 (岁) Age (Year)			2.734	0.434
3 ~ 18	102 (20.00)	49 (9.61)	0.568	0.451
19 ~ 44	176 (34.51)	90 (17.65)	0.057	0.812
45 ~ 64	49 (9.61)	23 (4.51)	0.209	0.648
≥ 65	17 (3.33)	4 (0.78)	2.265	0.132
病程 Course of disease			9.729	0.002
< 2 年 (< 2 Years)	160 (31.37)	109 (21.37)		
≥ 2 年 (≥ 2 Years)	175 (34.31)	66 (12.94)		
发作频率 Seizure frequency			0.522	0.470
< 4 次/月 (< 4 times/month)	240 (47.06)	120 (23.53)		
≥ 4 次/月 (≥ 4 times/month)	95 (18.63)	55 (10.78)		
血红蛋白 Hemoglobin			5.595	0.037
正常组 Normal group	188 (36.86)	116 (22.75)	4.934	0.026
较高组 Higher group	104 (20.39)	36 (7.06)	6.331	0.012
极高组 Extremely high group	43 (8.43)	23 (4.51)	0.010	0.922
海拔 Height			10.168	0.006
较低海拔组 Lower altitude group	154 (30.20)	58 (11.37)	7.787	0.005
中海拔组 Mid-elevation group	95 (18.63)	51 (10.00)	0.035	0.852
高海拔组 High altitude group	86 (16.86)	66 (12.94)	7.968	0.005

种,其中以癫痫、PNES 为其主要发作类型。本研究中,非痫性发作占 34.31%,与流行病学调查研究结果相近<sup>[8]</sup>。在本研究痫性发作患者中,虽然各年龄段发作时无明显差异,但主要以青年为主(34.51%),而目前国内部分农村地区对癫痫流行病学调查结果显示癫痫发作有两个高峰期,第一个高峰是未成年期,特别是 0 ~ 10 岁之间<sup>[9,10]</sup>,第二个发病高峰则在 60 岁以后<sup>[11]</sup>。国外癫痫流行病学调查发现,癫痫发病也存在有两个高峰,即儿童期(0 ~ 9 岁)发病率高,随着年龄增长且以后下降,于 60 岁以后再呈现逐渐上升趋势,形成另一高峰<sup>[12,13]</sup>。在西藏地区患者中,癫痫发病以青壮年为主,可能和当地居民脑卒中年轻化及脑囊虫病相关。在张涛等<sup>[14]</sup>对西藏拉萨 464 例脑卒中患者的研究显示,拉萨地区脑卒中中以青壮年为主(20 ~ 60 岁)。国

内对脑囊虫病的研究显示,脑囊虫病是一种好发于农村青壮年的中枢神经系统寄生虫病,其主要后遗症是导致癫痫的发作<sup>[15,16]</sup>。西藏地区由于其地域特征,故其癫痫患者在发病年龄上较国内外的研究有所不同,呈现一个以青壮年为主的发病趋势。

由于西藏大部分区域地处高原,本研究中的患者均来自世居高原患者,根据国内对藏族及国外对居住高海拔地区人群的研究显示,世居高原者由于低氧、低气压可出现代偿性红细胞及血红蛋白升高<sup>[17]</sup>。本研究中,正常血红蛋白组的癫痫发病高于较高组和极高组,说明血红蛋白高低和癫痫发作无关,或者癫痫的发作不会导致血红蛋白的升高。随着海拔高度升高,其氧分压减低,当海拔高度位于 4 500 m 时,其氧含量仅有海平面的 56%<sup>[18]</sup>。在缺氧缺血状态下,微透析测量显示细胞外谷氨酸(和其他兴奋

性和抑制性氨基酸)显著升高<sup>[19]</sup>,这种兴奋性物质的异常增加可能是导致神经元异常放电的原因之一<sup>[20]</sup>。在低氧环境中能诱导活性氧生成和线粒体呼吸复合物活性的降低,导致线粒体功能降低<sup>[20,21]</sup>,此损伤持续存在后从而导致突触钙离子耦合异常、自由基清除异常,从而导致癫痫发作<sup>[22,23]</sup>。本研究显示,低海拔组的癫痫患者发病率高于中海拔和高海拔组,提示在一定的海拔地区会增加癫痫的发病。

综上,在西藏地区人群中发作性疾病种类繁多,本研究中提出的发作性疾病类型对以后临床医生在临床工作中提供了较好的临床诊断亚型。由于西藏地域特殊性,其痫性发作更倾向于青年,且癫痫的发作和海拔存在相关性。低海拔组中癫痫发病率更高,可能是由于海拔越高,其居民居住较少有关,但具体的关系仍需进一步探索。

#### 参考文献

- 范杰,徐海清,闫福岭. 症状学研究在发作性疾病中的诊断价值. 医学综述, 2012, 18(22): 3800-3802.
- Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(6): a022426.
- Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(7): 719-725.
- Auxéméry Y, Hubsch C, Fidelle G. Psychogenic non epileptic seizures: a review. Encephale, 2011, 37(2): 153-158.
- 武豫冬,李志宏,李琼仙. 视频脑电图监测发作性疾病 1430 例临床分析. 转化医学杂志, 2016, 5(1): 24-25+41.
- Pourkalbassi D, Patel P. Conversion Disorder: The Brain's Way of Dealing with Psychological Conflicts. Case Report of a Patient with Non-epileptic Seizures. Cureus, 2019, 11: e3902.
- 刘晓燕 主编. 临床脑电图学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 92-93.
- Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, et al. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. Epilepsia, 2004, 45(9): 1150-1153.
- 姚丹,邓星强. 探究 24 小时动态脑电图在小儿癫痫诊断中的临床应用. 中国妇幼健康研究, 2015, 4(5): 966-967.
- 孟红梅,李娜,崔俐,等. 吉林省部分农村地区癫痫流行病学调查. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(12): 1108-1110.
- 黄茂盛,洪震,曾军,等. 上海市金山区农村癫痫流行病学调查研究. 临床神经电生理学杂志, 2001, (04): 196-198+205.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review. Eur J Neurol, 2005, 12(4): 245-253.
- Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S, et al. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. Epilepsia, 2006, 47(10): 1700-1722.
- 张涛,赵玉华,郝渝,等. 拉萨地区脑卒中 464 例分析. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 861-865.
- 于振华,董红,毛德华,等. 641 例脑囊虫病致癫痫临床分析. 中风与神经疾病杂志, 2003, (02): 75-77.
- 黄华生,韦仕荣,潘鹏克,等. 脑囊虫病 75 例临床分析. 广西医学, 2015, 37(11): 1671-1673+1676.
- 次仁潘多. 西藏不同海拔高度世居藏族和移居人群高原适应不全的流行病学调查与分子机制研究. 西藏大学, 硕士学位论文, 2017.
- Frisancho AR. Developmental functional adaptation to high altitude: review. American Journal of human biology, 2013, 25(1): 151-168.
- Samantha L. Budda Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia/ischemia: focus on the role of mitochondrial calcium accumulation. Pharmacology & therapeutics, 1998, 80(2): 203-229.
- Busl KM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. Neuro Rehabilitation, 2010, 26(1): 5-13.
- Mehta SL, Kumari S, Mendelev N. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. BMC Neurosci, 2012, 13(1): 79.
- Bindokas VP, Lee CC, Colmers WF, et al. Changes in mitochondrial function resulting from synaptic activity in the rat hippocampal slice. J Neurosci, 1998, 18(12): 4570-4587.
- Blomgren K. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. Free radical biology & medicine, 2006, 40(3): 388-397.

# 靶向脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶 B 信号通路对癫痫的抑制



张冉冉, 王珂默, 石燕婷, 杜倩雯, 刘学伍

山东大学齐鲁医院 神经内科(济南 250012)

**【摘要】** 创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI) 和癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 皆与人类癫痫的发生发展密切相关。虽病因不同, 但目前的研究表明, 这些损伤后癫痫发生的分子机制趋于一致。其中一个机制涉及脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及其高亲和力受体酪氨酸激酶 B (Tropomyosin related kinase B, TrkB)。文章总结了 BDNF / TrkB 信号通路在癫痫发展中所起的病理生理学作用。轴突横断模型和 SE 动物模型分别模拟了人类 TBI 和 SE 后诱发的癫痫, 在这两种动物模型的研究基础上, 讨论了靶向 BDNF/TrkB 信号通路以减少癫痫发作及其导致的神经损伤的策略。

**【关键词】** 颞叶癫痫; 创伤后癫痫; 脑源性神经营养因子; 酪氨酸激酶 B

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征, 是中枢神经系统最常见的严重疾病之一, 但其发病机制目前尚不清楚<sup>[1,2]</sup>。尽管癫痫的治疗方法多样, 但临床治愈率有限, 目前仍有近 1/3 的患者对可用的治疗方法有所抵抗, 因此研究具有新作用机制的疗法非常重要<sup>[3]</sup>。

脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及其受体酪氨酸激酶 B (Tropomyosin related kinase B, TrkB) 广泛分布于全身多个系统, 主要分布于中枢神经系统的海马和皮质, 是哺乳动物神经系统研究最广泛的神经营养因子<sup>[4]</sup>。BDNF 也是神经元分化和突触可塑性的重要调控因子<sup>[5,6]</sup>。BDNF 及其受体 TrkB 的发现对神经科学的研究产生了重要影响。

目前普遍认为, 癫痫是 BDNF/TrkB 信号通路起关键作用的疾病之一。在长时间癫痫发作后, BDNF 表达会显著而短暂地增加, 这一发现激发了人们对该课题的兴趣, 随后产生了内源性 BDNF/TrkB 信号通路促进癫痫发生的假说。本综述在利用皮质下轴突横断和癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 模型来模拟人类创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI) 和 SE 诱导的癫痫这两种动物模型基础之上, 总结了 BDNF/TrkB 信号通路对癫痫发生发展的影响。

## 1 创伤后癫痫轴突横断模型中的/脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶 B 信号传导

TBI 会引起脑部结构和功能的改变<sup>[7]</sup>, 也是引起创伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 的常见原因<sup>[8]</sup>, 患者在潜伏期后可出现自发性复发性癫痫发作<sup>[9]</sup>。我们之所以使用轴突横断模型, 是因为轴突横断的病理损伤在临床上见于 TBI, 且这种动物模型已被建立并进行了 BDNF/TrkB 信号通路作用的研究。

既往研究确立了底切大脑皮层可诱导皮层过度兴奋, 在小鼠模型中底切皮层可诱发 PTE 的事实<sup>[10]</sup>。对几周后分离的含有损伤组织的切片进行电生理学记录, 80% 以上的动物在全细胞记录中检测到癫痫样事件, 持续时间通常为几百毫秒, 这种模式与在癫痫患者脑电图 (EEG) 中检测到的发作间期峰值一致。通过在低浓度的  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型 ( $\gamma$ -Aminobutyrisacid A, GABA<sub>A</sub>) 受体拮抗剂荷包牡丹碱中孵育来自底切皮层的切片, 可以诱导持续时间更长的与 EEG 所示癫痫一致的癫痫发作事件<sup>[11]</sup>。

场电位电流源密度分析显示癫痫样活动起源于第 5 层锥体细胞 (L5)。L5 锥体细胞的全细胞记录显示自发兴奋性突触后电流 (Spontaneous excitatory post synaptic currents, sEPSC) 和微型兴奋性突触后电流 (Miniature excitatory post synaptic currents, mEPSC) 的频率增加。组织学分析显示锥体细胞树突的形态没有明显变化, 但轴突的长度和分支增加。此外, 还观察到轴突芽生的标记物生长



相关蛋白-43 (Growth associated protein 43 kDa, GAP-43) 的免疫反应性增加。谷氨酸功能化介导的 L5 锥体细胞的激活提供了与 L5 锥体细胞间增强的突触连接一致的证据, 支持由于底切皮层而出现的增强的复发性兴奋性突触网络的出现<sup>[12]</sup>。这为轴突损伤后皮质兴奋性的增强提供了一个有吸引力的机制。

除了增强的兴奋性突触连接外, 在来自底切皮层的切片中检测到 L5 锥体细胞的突触抑制损伤, 全细胞记录显示自发抑制性突触后电流 (Spontaneous inhibitory post synaptic currents, sIPSCs) 频率降低, 同时伴有微型抑制性突触后电流 (Miniature inhibitory post synaptic currents, mIPSCs) 频率减少, 但幅度不明显。虽然没有发现小清蛋白 (Parvalbumin, PV) 中间神经元数量减少, 但 PV 神经元的树突变薄, 大树突的数量减少。此外免疫组织化学分析显示, L5 锥体细胞的胞体周围, 囊泡型  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 转运体 (Vesicular GABA transporter, VGAT), 谷氨酸脱羧酶 65 kD (Glutamic acid decarboxylase, GAD65) 和 GAD 67 kD 亚型的免疫反应性降低<sup>[13]</sup>。

PV 中间神经元的结构改变和锥体细胞的突触抑制功能受损, 增加了底切皮层可能会减少对这些神经元营养支持的可能性。mRNA 的原位杂交检测表明, 正常情况下, 在中枢神经系统中, TrkB 在锥体细胞和中间神经元中表达, 相比之下, BDNF mRNA 在锥体细胞中表达很明显, 但在中间神经元中处于低水平<sup>[14]</sup>。有趣的是, 在切割损伤 3 周后, L5 锥体细胞中的 BDNF mRNA 明显减少<sup>[13]</sup>; 若 mRNA 的减少与 BDNF 本身的减少是平行的, 那么可推测这将减少对 TrkB 受体的激活和 PV 中间神经元的营养支持。

总体而言, 这些发现为测试调节 BDNF/TrkB 信号通路是否会影响癫痫的发展提供了理论依据。一种调节方法涉及 TrkB 受体的部分激动剂 LM22A-4。LM22A-4 具有部分激活 TrkB 受体的特性, 但不能激活 TrkA 或 TrkC 受体<sup>[15]</sup>。Gu 等<sup>[11]</sup>利用这种部分激动剂, 研究了在底切皮层后立即开始并持续两周的治疗效果, 在这两周内对抑制性神经元进行了结构和功能测试。结果发现 L5 锥体细胞 mIPSCs 的频率增加, 且突触抑制的增强还伴随着 VGAT, GAD65 和在 L5 锥体细胞周围的 PV 免疫反应性增强。LM22A-4 治疗还降低了在 GABA<sub>A</sub> 受体拮抗剂荷包牡丹碱中孵育的切片中记录的癫痫发作频率。其研究表明, 皮层损伤后 LM22A-4 对

TrkB 的慢性激活有利于恢复 GABA 能抑制神经元的结构和功能, 并可抑制 PTE 的发生。

之前有轴突横断模型表明, 横切 CA3 锥体细胞的轴突可诱导轴突芽生并增强细胞间的兴奋性突触连接, 最终导致过度兴奋的结果。随后证明的神经营养因子对轴突生长的作用使研究者关注于 BDNF/TrkB 信号通路的作用。通过酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测到切割损伤后海马切片中 BDNF 的含量显著增加, 在损伤后 24 ~ 48 h 达到峰值, 72 h 后恢复正常, 而且这与 TrkB 含量增加有关<sup>[6]</sup>。此外, 在培养的 TrkB 表达水平较低的转基因小鼠的切片中, 发现切割损伤诱导的 GAP-43 免疫反应性增加的效应几乎被消除, 从而支持 BDNF/TrkB 信号在损伤诱导的轴突芽生中的因果作用<sup>[16]</sup>。Aungst 等<sup>[17]</sup>采用了一种化学遗传学方法, 该方法使用了 TrkB<sup>F616A</sup> 小鼠, 其中丙氨酸取代 TrkB 结构域中的苯丙氨酸, 这使得突变型 TrkB 可被小分子 1NMPP1 抑制。研究中用 1NMPP1 处理突变小鼠的海马切片阻止了 GAP-43 免疫反应性的增加和过度兴奋的发展, 而用 1NMPP1 处理野生型小鼠不能抑制过度兴奋或轴突芽生。Gill 等<sup>[18]</sup>证明用 BDNF 清除剂 TrkB-Fc 可减弱损伤诱导的动作电位增加的幅度以及损伤的海马切片中的轴突芽生。这些研究表明, 对 BDNF 和 TrkB 的抑制可以阻止 CA3 锥体细胞轴突在切割损伤后诱发的癫痫样结果, 以及轴突芽生标志物 GAP43 的表达。

综上所述, 在这两种不同的模型中, BDNF/TrkB 信号可以对轴突横断诱导的兴奋性增强产生相反的影响。我们认为, 皮层底切模型的超兴奋性的机制是突触抑制受损, 可能至少部分是由 PV 中间神经元所介导, 而由切割海马引起的过度兴奋的机制可能是轴突芽生介导的增强的兴奋性突触连接的形成。若正确的话, 增强 BDNF/TrkB 信号传导通路对这两个区域中局部回路的兴奋性的净效应将是相反的, 即皮层中的兴奋性降低和海马中的兴奋性增强。

## 2 癫痫持续状态模型中的脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶 B 信号传导

临床和临床前观察表明, SE 是引发颞叶癫痫 (TLE) 的一个重要原因。既往研究也为 SE 诱导的 BDNF/TrkB 信号通路的激活可促进 TLE 发展的假设提供了理论依据。因此, 我们选用 SE 模型模拟人类 SE 诱发的癫痫。

大量的生化遗传学和药理学证据表明, BDNF/

TrkB 信号通路在使用点燃模型诱发癫痫发生中具有增强作用,且 SE 诱导 BDNF 表达增加,这一增加与 SE 诱导的 TrkB 信号激活的时间过程具有相关性<sup>[19]</sup>。

Liu 等<sup>[20]</sup>利用上述 TrkB<sup>F616A</sup> 小鼠将海人酸 (KA) 注入杏仁核基底外侧核诱导 SE。与 SE 的其他模型一样,KA-SE 诱导 TrkB 的活化增加,这种活化持续了 2~3 d。在给予地西洋抑制 SE 后立即开始用持续两周的 1NMPP1 治疗。结果显示,对照组中所有小鼠均有 TLE 发作,在 8 只 1NMPP1 处理的 TrkB<sup>F616A</sup> 小鼠中 7 只未检测到 TLE 发作。此外,用 1NMPP1 治疗 TrkB<sup>F616A</sup> 小鼠,可阻止其焦虑样行为的发生。这表明 SE 后对 TrkB 的短暂抑制可以防止在该小鼠模型中 SE 诱导的 TLE 和相关的焦虑样行为。虽然这项研究将 TrkB 作为 SE 诱导的癫痫的治疗靶点,但 TrkB 的神经保护作用引发了一项担忧,即抑制 TrkB 可能使 SE 诱导的 CNS 神经元变性增加。为了验证 TrkB 的神经保护作用,对 SE 后 24h 安乐死的小鼠海马切片进行 Fluoro-Jade C (FJC) 染色来定量神经元变性。如上所述,地西洋抑制 SE 后立即开始了对 TrkB 的抑制,结果显示海马 CA1 和 CA3 锥体细胞层中的 FJC 染色阳性细胞数增加了 3~10 倍。这表明 SE 诱导的 TrkB 信号激活可产生神经保护作用 and 全面抑制 TrkB 信号可产生不良后果,即增加神经元的变性。

全面抑制 TrkB 信号产生的不良后果引发了一个问题,即 TrkB 下游的哪个信号通路介导了 SE 的致痫结果。若介导由 SE 诱导的 TrkB 信号传导所致的有益和有害作用的下游通路是不同的,那么选择性抑制有害通路可能是治疗癫痫有吸引力的策略。将磷脂酶 C $\gamma$ 1 (Phospholipase C- $\gamma$ 1, PLC $\gamma$ 1) 与兴奋性突触的长期增强联系起来的证据表明,PLC $\gamma$ 1 信号通路的激活介导了 TrkB 激活的致痫后果<sup>[21]</sup>。Gu 等<sup>[22]</sup>首先提出抑制这一信号通路是否会影响癫痫的发生,其研究结果显示,与野生型小鼠相比,在 TrkB<sup>PLC/PLC</sup> 小鼠(其中苯丙氨酸取代 TrkB 残基 816 处的酪氨酸并由此破坏 TrkB 介导的 PLC $\gamma$ 1 信号传导)中,KA 诱导的 SE 可被部分抑制。为了验证 TrkB/PLC $\gamma$ 1 信号通路对 SE 诱导癫痫发生的作用,Gu 等<sup>[22]</sup>设计了一种新型肽,命名为 pY816,可将 TrkB 与 PLC $\gamma$ 1 解耦联。与上述所用的方法类似,用地西洋抑制 SE 后使用 PY816,结果显示 TLE 发作和焦虑样行为有所减少。这表明 PLC $\gamma$ 1 是 TrkB 下游的主要效应物,介导 SE 后 TrkB 激活的致癫痫和致焦虑后果。

有研究提出了一个独特的 TrkB 信号通路,即 TrkB/Shc/Akt 信号通路,参与了 SE 后 TrkB 信号转导的神经保护作用<sup>[23]</sup>。这些实验使用 TrkB<sup>Shc/Shc</sup> 突变小鼠,其中 TrkB 的点突变(Y515F)阻止 Shc 与活化的 TrkB 结合。结果显示野生型小鼠和 TrkB<sup>Shc/Shc</sup> 突变小鼠在向杏仁核内输注 KA 诱导的 SE 的严重程度相似,TrkB<sup>Shc/Shc</sup> 小鼠中 SE 诱导的促存活衔接蛋白 Akt 的活化被部分抑制,且 TrkB-Shc 信号的破坏加重了 SE 诱导的神经元变性。

总之,这些研究表明,介导由 SE 诱导的 TrkB 信号激活所致有利和有害作用的下游通路是不同的,通过选择性干扰 TrkB 的下游通路,可以将 TrkB 信号激活所致的有利(神经保护)作用与不良(致癫痫和致焦虑)后果分离开来。

### 3 脑源性神经营养因子的癫痫发作抑制作用

与 BDNF/TrkB 信号通路对 SE 诱导的 TLE 发展的研究相反,曾有研究发现低剂量 BDNF 对癫痫小鼠有神经保护作用<sup>[24]</sup>,并可通过突触的相互作用来影响记忆和认知<sup>[25]</sup>。这使研究者开始关注 BDNF 对 SE 后癫痫发作的抑制作用。Falcicchia 等<sup>[26]</sup>在用匹鲁卡品诱导 SE 后 3 周,将表达 BDNF 的细胞系注射到成年大鼠的海马中,对大鼠进行癫痫发作检测和认知能力测试,结果显示,BDNF 组动物癫痫发作频率显著降低,且 SE 诱导的认知能力损伤得到改善。组织学分析显示,对照组大鼠 SE 后海马体积减少 30%,而 BDNF 组未减少。对照组中 PV 中间神经元的数量减少了 50%,而在用 BDNF 处理的组中仅减少了 20%。对照组大鼠海马中 FJC 染色阳性细胞的数量显著增加,而 BDNF 组中 FJC 染色阳性的细胞仅占少数。

BDNF 分泌细胞系产生的这些有益效果是否是通过增加或减少 TrkB 的激活尚不明确。将 BDNF 应用于表达 TrkB 的细胞系,对 TrkB 的免疫印迹分析显示 BDNF 可增加 TrkB 的激活;然而,持续暴露于 BDNF 可减少 TrkB 的激活,这可能与 TrkB 受体内化以及离子通道功能的改变有关<sup>[27]</sup>。通过渗透微型泵将 BDNF 持续输注到海马体中导致 TrkB 和磷酸化 TrkB 的减少,这与点燃模型中的癫痫发作抑制相平行<sup>[28]</sup>。因此,BDNF 分泌细胞系抑制癫痫发作的机制似乎是通过减少 TrkB 的激活来实现的。而 Falcicchia 等<sup>[26]</sup>并未报道通过免疫印迹评估的 TrkB 和磷酸化 TrkB 的水平,从而留下了一个悬而未决的问题。

尽管分子机制尚存在不确定性,但这些研究清



楚地表明了含有 BDNF 分泌细胞系的海马内植入装置的多种有益效果。值得注意的是, 在没有明显癫痫发作的情况下, BDNF 向内嗅皮层的递送改善了阿尔茨海默病动物模型中的认知功能<sup>[29]</sup>。

#### 4 通往临床的脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶 B 信号通路

由横断轴突的损伤引起的病理性过度兴奋的研究引发了一个问题, 即是否可以通过干扰 BDNF/TrkB 信号通路来预防 TBI 后的癫痫。脑外伤可由加速或减速损伤所致的弥漫性损伤引起, 也可由致颅骨骨折、硬膜穿透和血肿的局灶性损伤引起。在这些不同情况下, 轴突横断引起的过度兴奋导致颅脑损伤后癫痫发作的严重程度尚不确定。多个小组正研究与特定的脑外伤亚群相一致的动物模型, 这些模型的提供将有助于研究干扰 BDNF/TrkB 信号通路对 PTE 的影响。若轴突横断引起的超兴奋性被证明是引发 PTE 发生的重要因素, BDNF/TrkB 信号通路对皮层与海马损伤引起的过度兴奋所起的相反作用可为这些研究提供思路。对于 TLE, 当前研究表明 BDNF/TrkB/PLC $\gamma$ 1 信号通路为 SE 诱导 TLE 的分子机制<sup>[22]</sup>, 从而为寻找这种信号通路的抑制剂以预防癫痫提供了理论依据。

与 SE 模型的发现相似, 在出生后 10 d (P10) 的幼鼠中由短暂性缺氧引起的癫痫发作激活了 TrkB 信号, 免疫印迹法检测到 TrkB 磷酸化水平升高。在缺氧性癫痫发作后立即用 CEP-701 (一种抑制 TrkB 活化的药物) 治疗, 可降低 KA 在 P14 幼鼠中诱发的癫痫发作的严重程度<sup>[30]</sup>。尽管 CEP-701 的作用对 TrkB 没有选择性, 但这些发现仍支持一种观点, 即对 TrkB 信号的短暂抑制可能会抑制缺氧后癫痫的发生。

最后, 使用分泌人 BDNF 的基质封装细胞系为难治性 TLE 患者提供了一种治疗选择。若植入这种细胞系抑制了癫痫发作或将药物难治性患者转变为对药物有反应性的患者, 那么这种细胞系可以为手术切除致痫灶提供一个有利的替代方案。

#### 参考文献

- Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*, 2017, 264(8): 1811-1824.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al*. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurol*, 2017, 89(6): 642.
- Simonato M, Brooks-Kayal AR, Engel J, *et al*. The challenge and promise of anti-epileptic therapy development in animal models. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9): 949-960.
- Chen KW, Chen L. Epigenetic regulation of BDNF gene during development and diseases. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 571.
- Kramár EA, Chen LY, Lauterborn JC, *et al*. BDNF upregulation rescues synaptic plasticity in middle-aged ovariectomized rats. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 708-719.
- Cook DJ, Nguyen C, Chun, HN, *et al*. Hydrogel-delivered brain-derived neurotrophic factor promotes tissue repair and recovery after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 37(3): 1030-1045.
- Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, *et al*. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl.3): 27-38.
- Kelly KM, Miller ER, Lepsveridze E, *et al*. Posttraumatic seizures and epilepsy in adult rats after controlled cortical impact. *Epilepsy Res*, 2015, 117: 104-116.
- Keret A, Shweiki M, Bennett-Back O, *et al*. The clinical characteristics of posttraumatic epilepsy following moderate-to-severe traumatic brain injury in children. *Seizure*, 2018, 58: 29-34.
- Ping X, Jin X. Chronic posttraumatic epilepsy following neocortical undercut lesion in mice. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158231.
- Gu F, Parada I, Yang T, *et al*. Partial TrkB receptor activation suppresses cortical epileptogenesis through actions on parvalbumin interneurons. *Neurobiol Dis*, 2018, 113: 45-58.
- Jin X, Prince DA, Huguenard JR. Enhanced excitatory synaptic connectivity in layer v pyramidal neurons of chronically injured epileptogenic neocortex in rats. *J Neurosci*, 2006, 26(18): 4891-4900.
- Gu F, Parada I, Shen F, *et al*. Structural alterations in fast-spiking GABAergic interneurons in a model of posttraumatic neocortical epileptogenesis. *Neurobiol Dis*, 2017, 108: 100-114.
- Cembrowski MS, Phillips MG, DiLisio SF, *et al*. Dissociable structural and functional hippocampal outputs via distinct subiculum cell classes. *Cell*, 2018, 173: 1280-1292.
- Massa SM, Yang T, Xie Y, *et al*. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *J Clin Invest*, 2010, 120(5): 1774-1785.
- Dinocourt C, Gallagher SE, Thompson SM. Injury-induced axonal sprouting in the hippocampus is initiated by activation of TrkB receptors. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(7): 1857-1866.
- Aungst S, England PM, Thompson SM. Critical role of TrkB receptors in reactive axonal sprouting and hyperexcitability after axonal injury. *J Neurophysiol*, 2013, 109(3): 813-824.
- Gill R, Chang PK, Prenosil GA, *et al*. Blocking brain-derived neurotrophic factor inhibits injury-induced hyper-excitability of hippocampal CA3 neurons. *Eur J Neurosci*, 2013, 38: 3554-3566.
- He XP, Pan E, Sciarretta C, *et al*. Disruption of TrkB-mediated phospholipase C $\gamma$  signaling inhibits limbic epileptogenesis. *J Neurosci*, 2010, 30(18): 6188-6196.
- Liu G, Gu B, He XP, *et al*. Transient inhibition of TrkB kinase after status epilepticus prevents development of temporal lobe epilepsy. *Neuron*, 2013, 79(1): 31-38.
- He XP, Wen R, McNamara JO. Impairment of kindling development in phospholipase C $\gamma$ 1 heterozygous mice. *Epilepsia*, 2014, 55(3): 456-463.
- Gu B, Huang YZ, He XP, *et al*. A peptide uncoupling BDNF receptor TrkB from phospholipase C $\gamma$ 1 prevents epilepsy induced by status epilepticus. *Neuron*, 2015, 88(3): 484-491.
- Huang YZ, He XP, Krishnamurthy K, *et al*. TrkB-Shc signaling

- protects against hippocampal injury following status epilepticus. *J Neurosci*, 2019, 39(23): 4624-4630.
- 24 Kuramoto S, Yasuhara T, Agari T, *et al.* BDNF-secreting capsule exerts neuroprotective effects on epilepsy model of rats. *Brain Res*, 2011, 1368: 281-289.
- 25 Sasi M, Vignoli B, Canossa M, *et al.* Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch*, 2017, 469(5-6): 611.
- 26 Falcicchia C, Paolone G, Emerich DF, *et al.* Seizure-suppressant and neuroprotective effects of encapsulated BDNF-producing cell in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 9: 211-224.
- 27 Iughetti L, Lucaccioni L, Fugetto F, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review. *Neuropeptides*, 2018, 15(72): 23-29.
- 28 Xu B, Michalski B, Racine RJ, *et al.* The effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) administration on kindling induction, Trk expression and seizure-related morphological changes. *J Neurosci*, 2004, 126(3): 521-531.
- 29 Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2009, 15(3): 331-337.
- 30 Obeid M, Rosenberg EC, Klein PM, *et al.* Lestaurtinib (CEP-701) attenuates "second hit" kainic acid-induced seizures following early life hypoxic seizures. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 806-810.

## • 综述 •

# 儿童急性淋巴细胞白血病合并癫痫发作的研究



周文杰, 汤继宏

苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215025)

**【摘要】** 急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童白血病最常见的类型, 在急性治疗期间癫痫发作并不少见。据报道, 在 8% ~ 13% 的 ALL 患者中可见癫痫发作, 多发生在化疗诱导和中枢神经系统巩固的急性治疗阶段, 诱导缓解的前 6 周内, 化疗药物的不良反应可增加癫痫发作风险。大多数癫痫是急性症状性, 对早期治疗阶段首次发作的 ALL 患者的评估应从颅脑成像开始, 除非代谢原因立即显现出来, 否则, 所有癫痫发作的患者都应进行颅脑核磁共振 (MRI) 检查, 仅有少数患者需长期使用抗癫痫药物 (AEDs) 治疗, AEDs 的选择应考虑到与化疗或支持药物的潜在相互作用, 癫痫发作后可导致神经系统后遗症, 需早期诊断、早期治疗。现就 ALL 合并癫痫发作的特点作一综述。

**【关键词】** 急性淋巴细胞白血病; 癫痫发作; 儿童

白血病是世界范围内最常见的儿童恶性肿瘤, 急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童白血病的主要组成部分。ALL 占有白血病的 75%, 占儿童所有恶性肿瘤的 25%<sup>[1]</sup>。ALL 治疗期间中枢神经系统并发症仍然是一个挑战性问题, 化疗加强和预后改善的同时, 也明显增加了化疗后不良事件的发生, 如添加鞘内注射甲氨蝶呤 (Methotrexate, MTX) 的方案虽显著提高 ALL 患儿的生存率, 但也会导致神经毒性损害。目前有一些临床试验发现, 系统和中枢神经系统定向治疗的发展使 ALL 患儿的 5 年生存率显著提高到 90% 以上<sup>[2]</sup>, 但在其改善预后的同时, 不良事件发生率也有所增加, 在急性治疗期间, 癫痫发作并不少见。本文对 ALL 合并癫痫发作的特点作一综述, 以期对 ALL 合并癫痫的临床诊治提供一定参考。

## 1 急性淋巴细胞白血病合并癫痫发作的病因

约 8% ~ 13% 的 ALL 患者合并有癫痫发作, 大多数癫痫发作发生在诱导和中枢神经系统巩固的急性治疗阶段<sup>[3]</sup>。最常见的原因有代谢紊乱、伴有脑梗死或静脉窦血栓形成的凝血病、脑出血、中枢神经系统感染、发热、脑膜白血病和药物 (例如

MTX 和 L-天冬酰胺酶) 等<sup>[4]</sup>。既往一项研究发现, 在 357 例 ALL 患者中, 28 例有癫痫发作, 在诱导化疗期间, 大多数癫痫发作发生在 B 细胞型 ALL, 高危组 85.7% 表现为全身性癫痫发作, 其中 46.4% 表现为癫痫持续状态<sup>[5]</sup>。明确的病因包括 (按频率从高到底的顺序排列): 皮质静脉血栓形成 (Cortical vein thrombosis, CVT)、脑膜炎、脑炎、高热惊厥、抗利尿激素分泌异常综合征 (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)、高血压、缺氧、可逆性后部脑病综合征 (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)、矿化性微血管病、败血症、胶质增生、急性播散性脑脊髓炎 (Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、中枢神经系统白血病等<sup>[5]</sup>。在现有报道中, ALL 患者合并癫痫发作类型多为全面强直-阵挛发作, 或局灶性发作继发为全面强直-阵挛发作<sup>[6-10]</sup>。Antunes 等<sup>[11]</sup>研究发现, 大多数癫痫发作是急性症状性, 而电生理研究意义不大。对在早期治疗阶段首次发作的 ALL 患者的评估应从颅脑成像和凝血研究开始<sup>[3]</sup>。任何患有系统性肿瘤的患儿, 若癫痫发作, 都应进行颅脑核磁共振 (MRI) 检查, 除非代谢原因立即显现出来。仅有少数患者需要长期抗癫痫药物 (AEDs) 治疗, AEDs 的选择应考虑到与化疗或支持药物的潜在相互作用<sup>[11]</sup>。癫痫发作的患者发生晚期神经系统并发症的风险也更高, 包括癫痫发作复发和智力发育延迟<sup>[4]</sup>。若能早期诊治, 可减轻神经系统损伤, 甚至完全恢

DOI: 10.7507/2096-0247.20200039

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

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzh@126.com



复,但是若未能及时诊治,部分患者将发生不可逆的神经系统损伤,导致神经系统后遗症,甚至死亡。

## 2 静脉血栓形成后出现的癫痫发作

脑静脉血栓形成是公认的儿童急性白血病严重并发症,常发生在诱导治疗期间或完成诱导治疗后立即发生,通常归因于L-天冬酰胺酶治疗。随着血栓形成的进展,临床症状可发展为癫痫发作<sup>[12]</sup>。大多数脑静脉血栓形成患者会出现意识改变的癫痫发作和/或表现出神经功能缺陷<sup>[13]</sup>。Bhatia等<sup>[12]</sup>报道了1例被诊断为ALL的4岁患儿,在诱导治疗期间出现癫痫发作,其脑部MRI和磁共振造影显示上矢状窦、远端直窦、扭转、右横窦、右乙状窦、右颈内静脉近端闭塞血栓形成,右后额叶、右顶叶和右前颞叶可见实质性出血。Wang等<sup>[6]</sup>报道了1例4岁的高危的ALL患儿,既往无癫痫或热性惊厥病史,也无高凝状态家族史,癫痫发作前无急性感染症状或体征,其全身性强直阵挛发作演变为癫痫持续状态,随后在首次减毒化疗期间出现了左侧偏瘫,包括地塞米松、长春新碱、L-天冬酰胺酶和表柔比星,脑部MRI证实了上矢状窦和脑静脉血栓形成(主要在右侧)。

## 3 与甲氨蝶呤神经毒性相关的癫痫发作

MTX引起的神经毒性表现为急性、亚急性和症状,包括精神状态、神经功能缺损、癫痫发作和认知障碍的改变<sup>[8]</sup>。Fasano等<sup>[7]</sup>报道了5例ALL患儿,在抗白血病治疗后多年发展为难治性癫痫,认为患儿的难治性癫痫发作可能与其同时暴露于鞘内MTX和颅内照射有关。5例患儿中1例表现为全面强直-阵挛发作,1例表现为复杂部分性发作,1例首发表现为癫痫持续状态,后期有复杂部分性发作,另2例均有多种类型的发作,其中1例发作包括凝视,无张力性发作和全面强直-阵挛发作,1例包括复杂部分性发作,无张力性发作和全面强直-阵挛发作,这些患儿均接受鞘内MTX和颅内照射,且使用AEDs治疗,但癫痫控制不佳,除1例患儿外,其余患儿每月至少发作一次,2例患儿每天发作,患儿均有认知障碍<sup>[7]</sup>。

MTX的神经毒性作用尚不完全清楚,可能为多因素。MTX给药导致叶酸缺乏和同型半胱氨酸水平升高<sup>[14]</sup>。MTX的抗白血病作用基于对二氢叶酸还原酶(Dihydrofolate reductase, DHFR)的抑制,该酶降低了四氢叶酸(Tetrahydrofolate, THF)水平,而THF的合成又被用于合成DNA,其缺乏会

导致细胞死亡。由于THF的代谢而恢复的THF也导致高半胱氨酸合成蛋氨酸的减少。然后将蛋氨酸转化为S-腺苷蛋氨酸(S-glycoside methionine, SAM),这是一种甲基供体,在髓鞘的形成中起关键作用。同型半胱氨酸的衍生物具有兴奋性毒性,并导致对血管内皮的损害和中风的发展<sup>[15]</sup>。这可用以解释使用MTX致卒中样发作和局灶性神经系统缺陷<sup>[16]</sup>。Hamamoto等<sup>[8]</sup>报道了1例13岁ALL患儿,在第二疗程鞘内MTX治疗后出现癫痫发作,在首次癫痫发作后第25天的脑部MRI显示左海马T<sub>2</sub>加权像高强度,此外,在双侧脑室周围白质的液体衰减反转恢复序列上,存在弥漫性高信号,累及杏仁核和颞叶前部,主要位于左侧,提出了MTX相关性白质脑病的诊断,随访MRI显示,左侧海马和双侧白质高强度区无改变,但左侧丘脑高强度病变恢复。左侧脑实质,包括海马在内的主要内侧颞叶也呈现明显的弥漫性萎缩。

当鞘内给药时,MTX与广泛的神经毒性作用相关,包括急性发作、脑病、卒中样发作和局灶性神经功能缺损以及慢性认知障碍等<sup>[17]</sup>。此外,在接受高剂量MTX的患者中,重要的是充分亚叶酸钙抢救,从而降低了白质脑病的风险<sup>[18]</sup>。

## 4 其他化疗药物相关的癫痫发作

Mahapatra等<sup>[19]</sup>报道了1例11岁ALL患儿,在开始诱导化疗后出现全面强直-阵挛性发作,该患儿在使用长春新碱治疗后出现全身性癫痫发作两次,两次发作的时间间隔相同,在此期间,患儿未接受鞘内MTX或皮下L-天冬酰胺酶,癫痫发作时无严重贫血、感染或代谢异常的迹象,在此后的治疗中,停用长春新碱,患儿癫痫未再发作。长春新碱诱发癫痫发作的潜在机制尚不清楚,据推测,长春新碱作用于下丘脑核,刺激抗利尿激素的释放,激发低钠血症,可能导致癫痫发作<sup>[19]</sup>。

另有报道显示,1例4岁ALL患儿,在服用6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine, 6-MP)禁食12h后,出现持续性强直性夜间发作和严重低血糖,患儿无神经系统疾病及家族史,癫痫发作前、发作间和发作后均未出现躁动、颤抖、恶心或腹痛,在纠正血糖水平和随后的充足膳食以及避免6-MP剂量后的禁食期后,癫痫发作无再发<sup>[9]</sup>。

## 5 急性淋巴细胞白血病并发可逆性后部脑病综合症的癫痫发作

ALL诱导化疗和急性白血病造血干细胞移植

治疗急性儿童白血病时,可逆性后部脑病综合征(Reversible posterior encephalopathy syndrome, PRES)最常见<sup>[20]</sup>。PRES 最常见于诱导期,其次为化疗巩固 I 期和高危阻滞治疗,其总发生率为 3.8%<sup>[21]</sup>。癫痫发作是 PRES 最常见的症状之一,在一项研究中,ALL 同时并发 PRES 的 52 例患儿中有 43 例出现癫痫发作,表现为全身性发作 26 例,部分性发作 10 例,部分性发作继发全身性发作 7 例<sup>[21]</sup>。大多数既往报道认为,高血压是 PRES 的标志<sup>[20-24]</sup>。一种理论认为,系统性血压升高超过了脑血管的自我调节能力,导致液体外渗到脑实质和血管源性水肿<sup>[24,25]</sup>。但血压正常或血压低的患者也可能发生 PRES<sup>[26]</sup>。细胞毒性疗法可能是 PRES 的重要促成因素,由于对血管内皮的直接毒性作用,导致毛细血管渗漏和血脑屏障破坏<sup>[24-26]</sup>。有研究表明,低钠血症可能是 PRES 的发病机制<sup>[27]</sup>。诱导化疗中 PRES 的主要易感因素包括 ALL 化疗方案,此外,高血压和免疫抑制剂似乎是造血干细胞移植后并发 PRES 的主要易感因素<sup>[20]</sup>。Anastasopoulou 等<sup>[21]</sup>报道 ALL 合并 PRES 的 48 例患者,在首次出现中枢神经系统症状后不久进行颅脑 MRI 检查。48 例中 29 例 MRI 改变定位于顶叶、27 例定位于枕叶、19 例定位于额叶、12 例定位于颞叶、5 例定位于小脑、4 例定位于基底节、2 例定位于脑干等。尽管在急性症状的诊断中,颅脑断层扫描(CT)扫描更容易获得,但 MRI 仍然是 PRES 诊断的金标准,如果临床怀疑 PRES,则应进行 MRI 检查<sup>[24,28]</sup>。各种苯二氮卓类药物是急性期最常用的 AEDs,当癫痫发作仅对苯二氮卓类药物无效时,左乙拉西坦、苯妥英钠和丙戊酸钠是最常用的 AEDs<sup>[21]</sup>。当 PRES 发展为 ALL 的并发症时,经常需要长期的抗癫痫治疗,并且可能发展为难治性癫痫。MRI 中常出现额外的长期结构后遗症。因此,需要及早发现、妥善管理和长期随访<sup>[20]</sup>。

## 6 急性淋巴细胞白血病合并癫痫发作的常见类型及其处理

癫痫发作既可以作为独立症状出现,也可与中枢神经系统的各种毒性效应(如颅内出血或血栓形成、PRES、MTX 相关卒中样综合征)合并出现,以及继发感染、电解质和代谢紊乱<sup>[29]</sup>。癫痫发作的 ALL 患者通常表现为急性发作<sup>[7]</sup>。在现有报道中,ALL 患者合并的癫痫发作大多为全面强直-阵挛发作,或最终发展为全面强直-阵挛发作<sup>[6-10]</sup>。也有报道显示 ALL 合并难治性癫痫患者有多种发作类型,并且均采用多种 AEDs 治疗<sup>[7]</sup>。大多数情况下,

在化学疗法背景下发生的癫痫发作无需诊断为癫痫,有时在急性期出现的癫痫发作是癫痫的首次发作,需要长期服用 AEDs<sup>[30]</sup>。有研究认为,在纠正或消除根本原因后,若无特殊的 AEDs 治疗,可能会继续观察到无神经系统异常或明显脑损伤的白血病患者发生急性症状性癫痫。另一方面,患有神经系统异常或脑部损伤的年轻白血病患者的癫痫发作风险更高。对于这些 ALL 患儿,我们建议 AEDs 治疗至少 2 年或直到抗白血病治疗结束完成<sup>[3]</sup>。AEDs 可能对 ALL 化疗的疗程有不良影响,因此,AEDs 的选择应考虑到与化疗或支持药物的潜在相互作用<sup>[11]</sup>。对于 AEDs,可选择较少引起药物代谢酶活性的药物(如丙戊酸钠、苯二氮卓、加巴喷丁)<sup>[31]</sup>。

2/3 的 ALL 合并癫痫发作的患者需要 AEDs 预防,癫痫复发是预防的最重要的预测指标。1/5 的癫痫患儿存在永久性神经功能缺损<sup>[5]</sup>。有研究显示,在 ALL 合并癫痫发作的患者中,部分患者出现智力和运动发育迟缓<sup>[32]</sup>。Fasano 等<sup>[7]</sup>报道的 5 例 ALL 合并难治性癫痫的患者均出现认知障碍。这些研究结果强调是注意治疗阶段的重要性,在表现出与化疗神经毒性有关的症状和发病时存在更多的风险,应做到快速诊断,并采取适当的治疗,避免造成后遗症<sup>[33]</sup>。

## 7 结语

综上所述,对于 ALL 患儿来说,治疗过程中癫痫发作较为常见,癫痫发作既可以作为独立症状出现,也可与中枢神经系统的各种毒性效应合并出现,但其具体发病机制尚不清楚。ALL 患者癫痫发作的可能病因及发作类型并不完全相同,为减少 ALL 患者癫痫发作后的晚期神经系统并发症的风险,对首次发作的 ALL 患者应尽早进行影像学等相关检查,为早期诊断、早期治疗提供依据,使 ALL 得到更优化的治疗。

## 参考文献

- 1 Kaprin AD, Starinskij VV, Petrov GV, Eds//Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, Herzen MORI-branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017: 1-250.
- 2 Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. J Clin Oncol, 2015, 33(11): 2938-2948.
- 3 Maytal J, Grossman R, Yusuf FH, et al. Prognosis and treatment of seizures in children with acute lymphocytic leukemia. Epilepsia, 1995, 36(5): 831-836.
- 4 Rao RD, Swanson JW, Dejesus RS, et al. Methotrexate induced

- seizures associated with acute reversible magnetic resonance imaging (MRI) changes in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 2002, 43(6): 1333-1336.
- 5 Guruprasad CS, Binitha R, Nair M, *et al.* Etiological profile of seizures in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 2016, 1(Suppl a): 12.
  - 6 Wang T, Yen H, Hung G, *et al.* A rare complication in a child undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: superior sagittal sinus thrombosis. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2011, 74(1): 183-187.
  - 7 Fasano RE, Bergen DC. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*, 2008, 18(2): 298-302.
  - 8 Hamamoto K, Oriuchi N, Kanazawa T, *et al.* Mesial temporal sclerosis associated with methotrexate-induced leukoencephalopathy. *Pediatric Neurology*, 2009, 40(2): 306-309.
  - 9 El-Bitar M, Muwakkit S, Dabbagh O. Severe hypoglycemic seizures in a child receiving 6-mercaptopurine. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33: e75-e76.
  - 10 Mahapatra M, Kumar R, Choudhry VP. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine. *Annals of Hematology*, 2007, 86(2): 153-154.
  - 11 Antunes NL. Seizures in children with systemic cancer. *Pediatric Neurology*, 2003, 28(2): 190-193.
  - 12 Bhatia R, Rowley HD, Mosher JC, *et al.* Extensive sinovenous thrombosis and hemorrhagic infarction during therapy for T-Cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Emergency Care*, 2013, 29(1): 93-97.
  - 13 Santoro N, Giordano P, Del Vecchio GC, *et al.* Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 27(2): 153-157.
  - 14 Linnebank M, Pels H, Kleczar N, *et al.* Methotrexate induced white matter changes are associated with polymorphisms of methionine metabolism. *Neurology*, 2005, 64(6): 912-913.
  - 15 Forster VJ, van Delft FW, Baird SF, *et al.* Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother and Pharmacol*, 2016, 78(9): 1093-1096.
  - 16 Haykin ME, Gorman M, van Hoff J, *et al.* Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol*, 2006, 76(1): 153-157.
  - 17 Vezmar S, Becker A, Bode U, *et al.* Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy*, 2003, 49(1): 92-104.
  - 18 Bhojwani D, Sabin N, Pei D, *et al.* Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(6): 949-949.
  - 19 Mahapatra M, Kumar R, Choudhry VP. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine. *Annals of Hematology*, 2007, 86(1): 153-154.
  - 20 Kim SJ, M D, I m, Soo Ah, *et al.* Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia. *Pediatric Neurology*, 2012, 47(3): 436-442.
  - 21 Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. *Pediatric Blood & Cancer*, 2018, 16: e27594.
  - 22 Parasole R, Petruzzello F, Menna G, *et al.* Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(7): 1063-1071.
  - 23 Zama D, Gasperini P, Berger M, *et al.* A survey on hematologyoncology pediatric AIEOP centres: the challenge of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Eur J Haematol*, 2018, 100(1): 75-82.
  - 24 Arzanian MT, Shamsian BS, Karimzadeh P, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric hematologic disease: literature review and case presentation. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8(1): 1-10.
  - 25 Granata G, Greco A, Iannella G, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome-insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(5): 830-836.
  - 26 Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 914-925.
  - 27 Banerjee JS, Heyman M, Palomaki M, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: risk factors and impact on the outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with Nordic protocols. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(1): 13-18.
  - 28 de Laat P, Te Winkel ML, Devos AS, *et al.* van den Heuvel-eibrink MM. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 472-478.
  - 29 Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, *et al.* Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a delphi consensus. *Lancet Oncology*, 2016, 17(2): 231-239.
  - 30 Schederkina IO, Tiganova OA, Koltunov IE, *et al.* Epilepsy in children with lymphoproliferative syndrome. *Epilepsia and Paroxysmal Conditions*, 2018, 10(1): 82-94.
  - 31 Relling MV, Pui C, Sandlund JT, *et al.* Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 2000, 356: 285-290.
  - 32 Baytan B, Evim MS, Güler S, *et al.* Acute central nervous system complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Neurology*, 2015, 53(2): 312-318.
  - 33 Millan NC, Pastrana A, Gutter MR, *et al.* Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research*, 2018, 65(1): 86-93.

## • 综述 •

# 维生素 D 在生酮饮食治疗癫痫中的意义



刘丽琴<sup>1</sup>, 廖建湘<sup>2</sup>

1. 锦州医科大学 深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518000)

2. 深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 518000)

**【摘要】** 研究表明, 维生素 D (Vitamin D, Vit D) 在人类大脑和神经系统中扮演着重要角色。已有研究探索了 Vit D 在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、精神分裂症、情感障碍、认知衰退和癫痫等方面的作用, 同时 Vit D 在神经系统中也起着神经营养、神经保护、神经传递等作用。研究证明, 维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 普遍存在于神经元和神经胶质细胞乃至整个大脑、脊髓和周围神经系统中, 故 Vit D 在神经系统中的作用从 VDR 也得到了证实。Vit D 在神经系统中的广泛作用提示了其在脑中可能存在抗惊厥作用, 而既往研究证明癫痫患者的 Vit D 水平普遍较低, 且生酮饮食可能会进一步导致 Vit D 水平下降, 因此, Vit D 的补充对于癫痫患儿以及生酮饮食治疗癫痫的疗效具有重要意义。

**【关键词】** 维生素 D; 神经系统; 癫痫; 生酮饮食

维生素 D (Vitamin D, Vit D) 是一种脂溶性维生素, 主要有 Vit D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 两种形式, 人体中约 80% ~ 90% 的 Vit D 由皮肤合成, 余下的由消化道吸收<sup>[1]</sup>。1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是 Vit D 在体内的唯一活性代谢产物, Vit D 的生物学效应是通过与维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 结合后发挥作用<sup>[2]</sup>。VDR 分为核受体和膜受体, 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与核受体结合后, 与维甲酸核受体结合形成异源二聚体, 形成 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXR 复合物, 引起相应基因上调或下调, 从而发挥生物学效应<sup>[3]</sup>。由于 VDR 存在于骨骼系统、胰岛 β 细胞、甲状旁腺、大脑、皮肤、前列腺、睾丸、心脏、骨骼肌、乳腺、肝脏、肺、大肠、肾脏、神经系统以及活化了的 T、B 细胞中<sup>[4]</sup>, 所以 Vit D 具有多种功能及组织细胞特异性, Vit D 缺乏除了导致大家熟知的钙、磷代谢异常、钙化不良而致佝偻病外, 同时也可影响神经、肌肉、免疫、造血等多种组织器官的功能。

## 1 维生素 D 在神经系统中的作用

体内的 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 由细胞内特异的 VDR 介导从而发挥生理作用。由于 VDR 在脑桥-中脑区域、小脑、丘脑、下丘脑、基底核、海马、皮质、黑质等和神经精神疾病以及行为学相关的区域都有表达, 故 Vit D 在神经系统中起着重要而广泛的作用<sup>[5]</sup>。近年来, 动物试验和临床证据均表明 Vit D 通过各

种机制在神经生长分化、神经营养、神经保护、神经传递和神经可塑性中发挥着重要作用<sup>[5-22]</sup>。

## 2 维生素 D 的抗癫痫作用

基于 Vit D 在神经系统中的作用, 在寻找癫痫替代治疗方法的过程中, Vit D 具有很大的潜力。早在 1974 年, Christiansen 等<sup>[23]</sup>就假设补充 Vit D 可能会提高癫痫患者的钙和镁水平, 并可能降低癫痫患者神经系统的超兴奋性。此后 40 余年里, 学者们在 Vit D 抗惊厥特性的生化和细胞机制方面取得了进展, 并有动物试验相关数据支持 Vit D 对小鼠和大鼠具有抗惊厥作用, 但关于 Vit D 在治疗人类癫痫中的作用的证据非常有限, 需要更大规模的 I 期和 II 期临床试验来证实 Vit D 治疗癫痫的安全性和有效性, 探索 Vit D 治疗人类癫痫的潜在价值。

在人体中, 有关补充 Vit D 对癫痫发作影响的临床数据很少。1974 年, Christiansen 等<sup>[23]</sup>采用 Vit D<sub>3</sub> 治疗癫痫患者 23 例, 根据补充 Vit D 剂量的不同将受试者分为两组, 通过比较两组癫痫患者癫痫发作的控制率, 从而得出结论: 高剂量的 Vit D<sub>3</sub> 可以显著减少控制不良癫痫患者的癫痫发作次数。2011 年, András 等<sup>[24]</sup>进行了一项研究, 通过补充 Vit D<sub>3</sub>, 测量并纠正了 13 例难治性癫痫患者血清 25 (OH)D 水平的不足。评估治疗开始前后的癫痫发作次数, 发现癫痫发作次数显著减少, 中位数为 40%。该研究还发现, 在血清 25 (OH)D 水平升高的患者中, 癫痫发作减少的比例更高。

和其他神经类固醇一样, Vit D 被认为可以通

过多种方式发挥作用。研究最多的是其基因组作用。Vit D 抗惊厥作用的基因机制是基于 Vit D 对基因表达的调节能力,这一过程是由核 VDR 介导的。VDR 是一种配体-特殊转录因子,它被 Vit D 激活并随后改变相关基因产物的表达<sup>[8, 25]</sup>。① 通过这种机制, Vit D 降低了某些前列腺素细胞因子的表达,如白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。这些细胞因子可以通过多种方式增加癫痫发作的易感性。IL-1 $\beta$  涉及到一种途径,会导致 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的 NR2B 亚基磷酸化 (NMDA 受体是一种谷氨酸受体,在癫痫发作的过程中扮演很重要的角色)。这种 NMDA 受体亚基的磷酸化会增加钙离子流入神经元,并稳定细胞膜上的受体,从而导致神经元的超兴奋性,从而导致癫痫发作<sup>[26]</sup>。IL-1 $\beta$  还可通过增加谷氨酸(一种兴奋性的神经递质)的释放概率,并抑制其再吸收,从而引起神经兴奋性。此外,IL-1 $\beta$  可以减少抑制  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的流量,进一步促进该细胞因子的促进痉挛的作用<sup>[26]</sup>。TNF- $\alpha$  作为一种促痉挛剂,它可以同时启动对神经元细胞膜的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体的招募和 GABAA 受体的内吞作用<sup>[27, 28]</sup>。在神经细胞膜上, TNF- $\alpha$  诱导 AMPA 受体过度表达和 GABAA 受体的表达受抑,会导致兴奋性突触传递增加和抑制信号减少,从而增加了癫痫发作的可能性。② Vit D 通过与核受体结合后可以上调神经系统中的几种神经营养因子的表达,包括神经营养因子-3 (Neurotrophin, NT-3)、NT-4、神经生长因子和胶质细胞源性神经营养因子 (Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 以及钙结合蛋白和抑制一氧化氮合成的酶 (钙结合蛋白已知具有明确的抗癫痫作用,而一氧化氮合成抑制酶也被认为具有神经保护作用)<sup>[29, 30]</sup>。③ 通过核 VDR, Vit D<sub>3</sub> 也可以增加抗惊厥生长因子 GDNF 和 NT3 的表达。NT3 通过调节 TrkA 和 TrkC 受体来产生抗惊厥作用,这些受体是调节突触强度的受体<sup>[29]</sup>。GDNF 的抗惊厥作用的机制在很大程度上仍是未知的,但据推测,与 NT3 类似,它涉及到一些突触传导的调节。Vit D<sub>3</sub> 激活的 VDR 也促进了钙结合蛋白的表达,这抑制了癫痫发作。通过在突触前末端结合钙离子,这些钙结合蛋白阻止了过多的钙离子诱导神经递质释放,从而预防癫痫活动<sup>[30, 31]</sup>。

Vit D<sub>3</sub> 抗惊厥作用的非基因组机制为 Vit D<sub>3</sub> 增加从肠道中吸收钙的能力可以改变血浆和大脑钙离子浓度,这可能会降低神经元的兴奋性并防止癫

痫发作。然而,有证据表明, Vit D<sub>3</sub> 的抗惊厥作用并不完全归因于它在改变钙含量方面所起的作用。相反,更有可能的是, Vit D<sub>3</sub> 的快速抗惊厥的效果是由于它能在神经元细胞膜上调节钙离子和氯离子电流。Vit D<sub>3</sub> 启动非基因组信号转导途径,最终改变 I 型钙通道和氯离子通道的电导,从而影响神经兴奋性和癫痫发作的阈值水平<sup>[32, 33]</sup>。

### 3 癫痫、抗癫痫药物及生酮饮食对维生素 D 水平的影响

#### 3.1 癫痫患者维生素 D 水平

Vit D 不足在癫痫患者中非常普遍。车千红等<sup>[34]</sup>通过统计 154 例初诊癫痫患儿的血清 Vit D<sub>3</sub>,发现癫痫组的 25(OH)D<sub>3</sub> 水平较对照组明显下降,差异具有统计学意义。Tosun 等<sup>[35]</sup>通过测定癫痫、脑性瘫痪及脑性瘫痪合并癫痫患儿的骨密度和 Vit D 水平发现:癫痫患儿及脑性瘫痪合并癫痫患儿的钙及血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平明显低于健康儿童,且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Sonmez 等<sup>[36]</sup>通过对 60 例新诊断的特发性癫痫患者和 101 名健康对照组进行回归性分析得出:两组间的钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素的水平无显著差异,25(OH)D<sub>3</sub> 水平在患者组显著低于对照组,且癫痫患者中短日照季节较长日照相季节明显降低,并具有统计学意义,纠正 Vit D 水平有助于癫痫发作的控制。此外,2014 年 Holló 等<sup>[37]</sup>进行的动物和人类试验表明,缺乏 Vit D 可能会加重癫痫发作。以上研究均表明血清 25(OH)D<sub>3</sub> 缺乏可能与癫痫发作有关,检测血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平有可能预测癫痫的发病。

#### 3.2 抗癫痫药物对癫痫患者维生素 D 水平的影响

此前的几项研究表明,服用抗癫痫药物 (AEDs) 是癫痫患儿 Vit D 缺乏的危险因素。早在 20 世纪 60 年代,就有报道表明,使用 AEDs 与骨质受损和骨折风险增加有关<sup>[38]</sup>。2008 年,Nettekoven 等<sup>[39]</sup>报道,癫痫患儿服用 AEDs 后 Vit D 缺乏的发生率很高,尤其是联合应用多种 AEDs 的患儿。一项关于成年癫痫患者 Vit D 状况的研究表明,与应用非肝酶诱导的 AEDs 的患者相比,应用肝酶诱导的 AEDs (如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠等) 的患者 Vit D 缺乏症发生率更高<sup>[40]</sup>。另一项对服用 AEDs 的患儿进行的纵向队列研究显示,在随访期间,患儿体内的 Vit D 水平显著下降,且持续时间越长,25(OH)D<sub>3</sub> 水平下降越显著<sup>[41]</sup>。Hahn 等<sup>[42]</sup>报道,应用肝酶诱导剂抗癫痫治疗,加速了 Vit D 及其活性代谢物向非活性代谢物的转化。Pascussi 等<sup>[43]</sup>报

道苯巴比妥通过激活核受体孕烷 X 受体, 导致 25-(OH) Vit D<sub>3</sub>-24-羟化酶 (Cyp24) 基因表达上调。cyp24 是一种线粒体酶, 负责灭活 Vit D 代谢物。因此, 服用 AEDs 的患儿更容易出现 Vit D 缺乏症。

### 3.3 生酮饮食对癫痫患者维生素 D 水平的影响

生酮饮食 (Ketogenic-diet, KD) 是一种治疗难治性癫痫的有效方法, 通过维持高脂肪、低碳水化合物以及适当蛋白质摄入, 从而达到酮症的结果, 可以通过提高癫痫发作阈值从而达到减少癫痫发作的效果<sup>[44]</sup>。然而, 慢性酮症酸中毒导致机体对骨矿物质缓冲能力的需求增加, 并降低了 25 (OH) D 到 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的肾脏转化, 故可造成体内 Vit D 水平降低<sup>[45]</sup>。Bergqvist 等<sup>[46]</sup>的研究显示在随访 15 个月的时间中, KD 患者的骨矿物质含量降低。Simm 等<sup>[47]</sup>的研究进一步证明了进行 KD 过程中患者骨密度恶化, 且可能与 KD 的使用有关。Hahn 等<sup>[48]</sup>研究了一小部分 KD 患儿的 Vit D 状况, 认为 KD 具有 Vit D 和对骨骼健康的负性影响。他们对 5 例患儿进行了平均 2.5 年的 KD 及 AEDs 的随访测试, 发现他们普遍缺乏 Vit D, PTH 升高, 骨密度也较低。Bergqvist 等<sup>[3]</sup>曾随访了 45 例药物难治性癫痫的患儿 KD 开始前后及治疗期间的血清 Vit D 水平, 得出结论: 药物难治性癫痫患儿, 其 Vit D 水平很低。在 KD 治疗补充 Vit D 的前 3 个月, Vit D 的水平得到改善, 水平升高, 3 个月后又逐渐减少。但该研究者并未继续对 Vit D 水平与 KD 治疗效果的相关性进行进一步分析。尽管 KD 在难治性癫痫和一系列其他疾病中的应用日益广泛, 但目前还没有进一步的研究探讨其对骨骼健康、Vit D 及其他骨代谢相关生化标志物的影响。

### 4 维生素 D 在生酮饮食治疗癫痫中的意义

Vit D 的抗惊厥作用现已得到了来自不同来源证据的支持。部分 AEDs, 特别是具有酶诱导剂特性的 AEDs, 会降低 Vit D 水平, 此外 KD 可能通过各种机制导致 Vit D 水平降低, 这可能会导致更多的癫痫发作, 再加上目前儿童 Vit D 缺乏的现象普遍存在, 故对药物难治性癫痫进行 KD 治疗的患者进行常规筛查和补充 Vit D 十分必要。由于 Vit D 缺乏可能与癫痫的发作密切相关, 利用血液检测生物标记物来预测癫痫发病、疾病状态和对治疗的反应等是令人期待的。

#### 参考文献

1 Annweiler C, Schott AM, Berrut G, *et al.* Vitamin D and ageing:

- neurological issues. *Neuropsychobiology*, 2010, 62(3): 139-150.
- 2 Eyles DW, Smith S, Kinobe RL, *et al.* Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2005, 29(1): 21-30.
- 3 Bergqvist AGC, Schall JI, Virginia AS. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 66-71.
- 4 Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*, 2012, 523(1): 123-133.
- 5 Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, *et al.* Effect of 1alpha, 25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> in embryonic hippocampal cells. *Hippocampus*, 2010, 20(6): 696-705.
- 6 Wang Y, Chiang YH, Su TP, *et al.* Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology*, 2000, 39(5): 873-880.
- 7 Naveilhan P, Neveu I, Wion D, *et al.* 1,25-Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport*, 1996, 7(13): 2171-2175.
- 8 Brewer LD, Thibault V, Chen KC, *et al.* Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type Ca<sup>2+</sup> channel expression in hippocampal neurons. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21: 98-108.
- 9 Viragh PA. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 3887-3890.
- 10 Garcion E, Nataf S, berod A, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Molecular Brain Research*, 1997, 45(2): 255-267.
- 11 Garcion E, *et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>. *Glia*, 1998, 22: 282-294.
- 12 Dawson VL, Dawson TM. Nitric oxide actions in neurochemistry. *Neurochemistry International*, 1996, 29: 97-110.
- 13 Mitrovic B, Pierre BAS, Allan JMG, *et al.* The role of nitric oxide in glial pathology. *Annals of the New York Academy of Science*, 1994, 738(1): 436-446.
- 14 Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, *et al.* Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *Journal of Neuroscience Research*, 2000, 62(3): 374-382.
- 15 Taniera H, Ito M, Sanada N, *et al.* Chronic vitamin D<sub>3</sub> treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *Journal of Neuroscience Research*, 2006, 83(7): 1179-1189.
- 16 Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J, *et al.* Glutathione metabolism in brain metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem*, 2000, 267(16): 4912-4916.
- 17 Garcion E, Thanh XD, Bled F, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity in rat brain. *Neuroscience Letters*, 1996, 216(3): 183-186.
- 18 Garcion E, Sindji L, Leblondel G, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem*, 1999, 73(2): 859-866.

- 19 Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, *et al.* 1,25dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology*, 1986, 118: 1433-1439.
- 20 Baksi SN, Hughes MJ. Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain Research*, 1982, 242(2): 387-390.
- 21 Puchacz E, Stumpf W E, Stachowiak E K, *et al.* Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Molecular Brain Research*, 1996, 36(1): 193-196.
- 22 Almeras L, Eyles D, Benesch P, *et al.* Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics*, 2007, 7(5): 769-780.
- 23 Christiansen C, Paul Rødbro, Ole Sjö. "Anticonvulsant Action" of Vitamin D in Epileptic Patients? A Controlled Pilot Study. *British Medical Journal*, 1974, 2(5913): 258-259.
- 24 András, Holló, *et al.* Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study. *Epilepsy Behavior*, 2012, 24(1): 131-133.
- 25 Kalueff AV, Eremin KO, Tuohimaa P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D3. *Biochemistry*, 2004, 69: 738-41.
- 26 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, 22(6): 0-803.
- 27 Beattie, E. C Control of Synaptic Strength by Glial TNF $\alpha$ . *Science (Washington D C)*, 2002, 295(5563): 2282-2285.
- 28 Stellwagen D, Beattie E C, Seo J Y, *et al.* Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2005, 25(12): 3219-28.
- 29 Xu B, Michalski B, Racine R J, *et al.* Continuous infusion of neurotrophin-3 triggers sprouting, decreases the levels of TrkA and TrkC, and inhibits epileptogenesis and activity-dependent axonal growth in adult rats. *Neuroscience*, 2002, 115(4): 0-1308.
- 30 Leranth C, Ribak CE. Calcium-binding proteins are concentrated in the CA2 field of the monkey hippocampus: a possible key to this region's resistance to epileptic damage. *Experimental Brain Research*, 1991, 85(1): 129-136.
- 31 Kanter-Schlifke I, Georgievska B, Kirik D, *et al.* Seizure suppression by GDNF gene therapy in animal models of epilepsy. *Molecular Therapy the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2007, 15(6): 1106-1113.
- 32 Norman AW, Okamura WH, Bishop JE, *et al.* Update on biological actions of 1,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  (rapid effects) and 24R, 25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ . *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002, 197(1-2): 1-13.
- 33 Zanello LP, Norman AW. Rapid modulation of osteoblast ion channel responses by 1,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  requires the presence of a functional vitamin D nuclear receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101(6): 1589-1594.
- 34 车千红, 周佳任, 张莹. 154例初诊癫痫患儿免疫功能及营养指标的变化. *实用预防医学*, 2015, 22(7).
- 35 Tosun A, Karaca SE, Unuvar T, *et al.* Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. *Childs Nervous System*, 2016, 33(1): 1-6.
- 36 Sonmez FM, Donmez A, Namuslu M, *et al.* Vitamin D Deficiency in Children With Newly Diagnosed Idiopathic Epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2015, 30(11): 1428-1432.
- 37 Holló A, Clemens Z, Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci*, 2014, 124(6): 387-93.
- 38 Kruse R. Osteopathies in antiepileptic long-term therapy. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1968, 116: 378-81.
- 39 Nettekoven S, Strohle A, Trunz B., *et al.* Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *European Journal of Pediatrics*, 2008, 167: 1369-1377.
- 40 Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2014, 108: 1352-6.
- 41 Lee YJ, Park KM, Kim YM, *et al.* Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: prevalence and risk factors. *Pediatric Neurology*, 2015, 52: 153-159.
- 42 Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, *et al.* Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 1972, 51: 741-748.
- 43 Pascucci JM, Robert A, Nguyen M, *et al.* Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115: 177-186.
- 44 Neal E G, Chaffe H, Schwartz R H, *et al.* The Ketogenic Diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2008, 7(6): 500-506.
- 45 Sampath A, Kossoff E H, Furth S L, *et al.* Kidney Stones and the Ketogenic Diet: Risk Factors and Prevention. *Journal of Child Neurology*, 2007, 22(4): 375-378.
- 46 Bergqvist AC, Schall JJ, Stallings VA, *et al.* Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 88(6): 1678-1684.
- 47 Simm PJ, Bicknellroyle J, Lawrie J, *et al.* The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton. *Epilepsy Research*, 2017, 136(6): 62-66.
- 48 Hahn TJ, Halstead LR, Devivo DC. Disordered mineral metabolism produced by ketogenic diet therapy. *Calcified Tissue International*, 1979, 28(1): 17-22.

## • 综述 •

## 脑面血管瘤病并发症状性癫痫的研究进展



戴玉, 汤继宏

苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215025)

**【摘要】** 脑面血管瘤病, 又称 Sturge-Weber 综合征, 是一种以颜面和软脑膜血管瘤为主要特征的罕见的神经皮肤综合征。癫痫发作是脑面血管瘤病最常见的临床表现, 早期发作会导致严重神经发育落后、运动功能障碍和病情恶化, 可严重影响患儿的生活质量。因此, 治疗的首要目标是控制癫痫发作。文章主要对脑面血管瘤病并发症状性癫痫的临床特征及治疗作一综述, 为相关疾病的临床诊断和治疗提供一定参考。

**【关键词】** 脑面血管瘤病; 症状性癫痫; 治疗

脑面血管瘤病 (Encephalofacial angiomatosis), 又称 Sturge-Weber 综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS), 也称脑三叉神经血管瘤病 (Encephalotrigeminal angiomatosis), 是一种以颜面与软脑膜血管瘤为主要特征的神经皮肤综合征, 其发病率约为 1/(20 000 ~ 50 000)<sup>[1]</sup>。SWS 的表现是多样的, 但典型的特征是进行性的神经系统问题, 如癫痫、偏瘫、头痛、类似卒中的发作、行为问题、智力迟钝和视野缺陷等, 其中症状性癫痫是 SWS 最常见的一种并发症。SWS 目前尚无根治性治疗方法, 主要为对症治疗, 因此, 治疗 SWS 的首要目标之一就是控制癫痫发作。为加强临床对相关疾病的认识和鉴别诊断, 本文现就 SWS 并发症状性癫痫的临床特征及治疗作一综述。

## 1 脑面血管瘤病病因

SWS 是一种先天性神经皮肤综合征, 目前病因尚不明确, 从发育的角度来看, 多数研究认为在典型的 SWS 中血管瘤是由于原始的头静脉丛在发育的前 3 个月没有退化和适当成熟而导致的<sup>[2]</sup>。但近年来研究认为, SWS 和孤立的毛细血管畸形或葡萄酒色斑 (Port-wine stains, PWS) 是由激活的 GNAQ 基因 (R183Q) 的体细胞突变引起的, 该基因编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G-protein, Gaq 蛋白) 的  $\alpha$  亚基, 基因突变对 MAPK 信号通路及 SRE 启动子活性均产生影响, 并可能会导致这种先天性神经皮肤综合征<sup>[3]</sup>。

## 2 脑面血管瘤病患者主要临床特征

### 2.1 脑面血管瘤病患者皮肤表现

SWS 患者的面部血管畸形表现为出生后即有葡萄酒色斑, 也可称为微静脉畸形, 最常见于三叉神经眼支 (第一支) 分布区, 也可波及第二支 (上颌支)、第三支 (下颌支), 多数位于颅内血管瘤的同侧, 严重者蔓延至对侧面部、颈部、躯干和四肢。出生时面部有葡萄酒色斑的儿童罹患 SWS 的几率约为 6%, 而当葡萄酒色斑位于三叉神经的眼支分布时, 患病率增加至 26%<sup>[4]</sup>。有研究表明, 在已知有 SWS 脑部受累的患者中, 面部葡萄酒色斑的大小、颅脑 MRI 所示的同侧大小和脑部受累的严重程度呈正相关<sup>[5]</sup>。

### 2.2 脑面血管瘤病患者神经系统表现

**2.2.1 症状性癫痫** SWS 患者神经系统的第一个临床特征通常是癫痫发作, 约 75% ~ 100% 的 SWS 患者会出现癫痫, 通常发生在出生的前两年<sup>[6]</sup>。SWS 并发症状性癫痫的患儿有 75% 在 1 岁前发病, 86% 在 2 岁前发病, 95% 在 5 岁前发病<sup>[1]</sup>, 当癫痫在 2 岁之前首次发作时, 控制起来就比较困难, 且出现认知障碍的风险也更大, 若儿童在出生的前两年没有惊厥发作, 那么随后发生癫痫的风险将显著降低。轻微的头面部损伤或熬夜、睡眠不足被认为是癫痫发作的诱因, 此外, 约 30% 的病例可能在发热时癫痫发作, 在大多数 SWS 患者中, 任何年龄都易因发热诱发癫痫发作<sup>[6]</sup>。SWS 患者癫痫发作没有规律性, 在儿童或成年都可出现癫痫发作, 通常很难控制, 甚至成簇发作和癫痫持续状态; 一小部分 SWS 患者一生中很少有癫痫发作, 而另一个极端, 部分患者在很长一段时期内每天都有数次癫痫发作; 部

DOI: 10.7507/2096-0247.20200041

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

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzhsh@126.com





分 SWS 患者最初可能出现频繁癫痫发作, 随后几个月或几年内没有癫痫发作, 可能缓解持续一段时间后再次发作, 但与预后无关。

SWS 患者癫痫发作起病年龄早, 发作类型较多, 最常见的发作类型为血管畸形对侧伴有或不伴有意识损害的局灶性运动性发作, 并可继发全身性强直-阵挛性发作, 严重者甚至发生癫痫持续状态危及生命, 此外, 婴儿痉挛(包括不对称特征)和肌阵挛发作、失张力发作、失神发作、痴笑样发作、肌阵挛-站立不能性癫痫也有报道, 部分患者有短期成簇发作的倾向<sup>[6,7]</sup>。部分患者癫痫发作前有发热、头痛的前驱症状, 部分严重者发作后可合并 Todd 麻痹。与 SWS 相关的局灶性癫痫还可表现为行为改变、双眼凝视、姿势改变、眼睛偏斜或涉及嘴(咂嘴、咀嚼、吞咽等)或上肢(摸索、拍手、拨弄动作等)自动症<sup>[8]</sup>, 这些特征在新生儿和婴儿中可能难以察觉, 需高度警惕。

在 SWS 患者中, 神经系统发育和认知的结果取决于对神经系统危险信号的及时识别和早期癫痫控制。对于高危的面部葡萄酒色斑(该斑块较大, 甚至累及双侧面部), 提倡尽早至神经科进行咨询、健康教育, 以便更好地识别神经系统危险信号和临床症状, 必要时进行癫痫的早期管理。危险信号包括视野缺陷、早期手偏好、自动性、眼动、发育迟缓或肢体协调欠佳等。任何患有葡萄酒色斑的婴儿出现这些症状均需进行检查并排除癫痫发作, 因此, 不断提高警惕以发现癫痫和神经系统危险信号是至关重要的。癫痫发作通常以成簇发作或癫痫持续状态出现, 但发作间隔可能较长。癫痫的存在通常会降低患者的生活质量, 并常常由此导致其他并发症, 如儿童认知障碍等。在出生后早期(6个月之前)出现癫痫发作和广泛的大脑异常状态的结合预示着预后相对较差。随着脑萎缩的进展, SWS 的癫痫可能会进展, 从而导致难治性癫痫<sup>[9]</sup>。早期癫痫发作、难治性癫痫、双侧颅内受累和严重的单侧脑损伤均预示 SWS 患者预后不良。

**2.2.2 偏瘫** SWS 患者的偏瘫经常发生在部分运动性发作后, 可能与静脉淤血和脑局部缺氧有关, 偏瘫的暂时性加重一般见于癫痫发作或偏头痛发作后。部分癫痫患者偏瘫常常在 24~48 h 逐渐恢复, 属于 Todd 麻痹。也有永久性偏瘫, 该偏瘫多由第一次癫痫发作诱发; 部分患儿出生不久就发生一侧肢体无力, 活动较对侧少, 并在病程中逐渐出现癫痫发作; 部分患儿则在癫痫病程中逐渐出现一侧肢体无力, 呈现轻度偏瘫<sup>[10]</sup>。

**2.2.3 其他神经系统表现** 随着年龄的增长, SWS 患者的头痛和偏头痛可能越发常见。偏头痛可以在幼年时期就开始发作, 考虑到其可能诱发癫痫发作和卒中的可能性, 并对生活质量产生中度至重度的影响, 故应引起重视, 并早期预防。SWS 患者类似卒中的发作很独特, 临床上常表现为短暂的偏瘫发作或视野缺陷, 通常很难与正在发作的癫痫区别。卒中样发作的机制尚不清楚, 但有研究人员认为, 这可能是由于软脑膜毛细血管畸形引起的皮质短暂缺血所致<sup>[11]</sup>。SWS 患者大多存在不同程度的认知功能障碍, 其中癫痫发作年龄早、大脑受累程度高、面部葡萄酒色斑面积大及生活环境差者存在更为严重的认知功能障碍<sup>[1]</sup>。

### 2.3 脑面血管瘤病患者眼部表现

近 50% 的 SWS 患者与眼部病变有关, 包括眼睑、角膜、前房、脉络膜和视网膜。最常见的类型是先天性青光眼, 但也可以发生在儿童和成年人。SWS 患者的青光眼通常是单侧的, 与同侧葡萄酒色斑有关, 约 72% 的患者上眼睑和下眼睑均累及, 而为 21% 的患者仅累及上眼睑<sup>[12]</sup>。

## 3 脑面血管瘤病并发病状性癫痫的治疗

SWS 目前尚无根治性治疗方法, 主要为对症治疗, 包括激光治疗葡萄酒色斑, 控制癫痫发作, 预防性治疗头痛, 青光眼治疗降低眼压等。SWS 并发病状性癫痫为最常见的临床症状, 目前多采用抗癫痫药物(AEDs)控制 SWS 患者癫痫发作, 对于难治性癫痫可行外科手术、生酮饮食等治疗。

### 3.1 抗癫痫药物治疗

目前 SWS 患者的癫痫控制仍以药物治疗为主, 推荐的一线药物, 如卡马西平、丙戊酸钠等, 效果不佳时加用或换用托吡酯、拉莫三嗪等<sup>[7]</sup>。许多 SWS 患者都有局灶性癫痫发作的经历, 奥卡西平已被用作 SWS 和其他局灶性癫痫患者的一线药物。一项对 108 例 SWS 患者的回顾性研究表明, 与左乙拉西坦相比, 奥卡西平和卡马西平可更好地控制癫痫发作, 而且奥卡西平的不良反应(如体重增加)发生率较低<sup>[13]</sup>。但是, 另一项对 55 例患者进行了 40 年跟踪调查的研究发现, 左乙拉西坦控制癫痫发作的效果最好<sup>[6]</sup>。既往研究表明, 托吡酯可增加 SWS 患者青光眼的患病率, 但在另一项研究中, 患者使用托吡酯的情况下, 暂无新发青光眼和食欲减退发生, 因此, 在对 SWS 患者的有限分析中, 托吡酯似乎是合适和安全的<sup>[13]</sup>。值得注意的是, 在所有常用的 AEDs 中, 唯一可能针对引起 SWS 的潜在

分子途径的药物是丙戊酸钠,其作为一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,具有影响 GNAQ 中 R183Q 体细胞突变失调基因表达的能力<sup>[13]</sup>;黑素细胞中同样的突变(GNAQ 中的 R183Q)会导致葡萄膜黑色素瘤,而丙戊酸钠已被研究用于治疗这种情况,并取得了一些成功。目前使用丙戊酸钠治疗 SWS 尚需要进一步研究,以更好地认识其潜在的分子途径治疗药物。婴幼儿中,在 24 h 内多次发作(至少 3 次)或长时间发作(至少 30 min),提示在他们一生中,将来发生长时间的发作可能是很常见的<sup>[14]</sup>。一项针对服用低剂量阿司匹林的 SWS 患者的回顾性研究表明,58 例受试者的神经学预后为:控制癫痫发作(91%)、无或轻度偏瘫(57%)、无视力障碍(71%)、无或轻度认知障碍(80%)<sup>[15]</sup>。目前尚不清楚哪些抗惊厥药物应该是 SWS 患者的最佳首选药物,因此有必要进一步研究。

Devinsky 等<sup>[16]</sup>发现大麻二酚联合 AEDs,对于使用 AEDs、生酮饮食、手术及迷走神经刺激治疗后仍为难治性癫痫的患者有效,如治疗 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征,结果分析总体癫痫发作减少了约 1/3,且安全性和耐受性是可以接受的。约半数 SWS 并发病状性癫痫的患者为难治性癫痫。Kaplan 等<sup>[17]</sup>研究了大麻二酚联合 AEDs 治疗 SWS 并发病状性癫痫的情况,受试者为难治性癫痫,都有双侧大脑受累,之前接受了两种或两种以上的 AEDs 和小剂量阿司匹林,并有显著的认知、神经、行为或情绪问题;加用大麻二酚治疗后,受试者的癫痫发作均有不同程度的减少,且生活质量有一定的改善,如精细运动能力、主观认知方面均有相应的改善;同时也有少量不良事件,如行为问题、疲倦、暂时性癫痫发作增加和天冬氨酸转氨酶升高等。目前研究表明,大麻二酚可能有助于治疗 SWS 的癫痫发作和其他症状,但对于大麻二酚的安全性及有效性仍需进一步研究。

SWS 患者的症状性癫痫预防治疗也是医学界面临的重要挑战之一。有学者提出了预防性使用 AEDs 的建议,该干预可降低癫痫患者认知障碍的发生率;家长合理地早期识别 SWS 患儿症状性癫痫,并且提供苯二氮平类药物作为发作治疗药物,甚至建议高危患儿存在大脑脑损伤之前,使用预防性治疗是合乎逻辑的方案之一<sup>[8]</sup>。虽然延迟癫痫发作具有保护作用合理的,但支持使用阿司匹林或 AEDs 进行癫痫发作前治疗的实际数据还是有限的<sup>[15]</sup>。在一项对 37 例 SWS 患者治疗的研究中,16 例接受了癫痫发作前苯巴比妥预防性治疗,未接受

治疗组 100% 罹患癫痫,而接受治疗组仅 69% 罹患癫痫;未接受治疗组同时还出现了更严重的运动和认知缺陷<sup>[18]</sup>。也有研究提示低剂量的 AEDs 和低剂量阿司匹林[3 ~ 5 mg/(kg·d)]可能对延迟 SWS 癫痫发作有效。一项 SWS 研究中,34 例患者应用阿司匹林和 AEDs 治疗,结果癫痫发作次数较前减少,且到较大年龄才出现癫痫发作,该研究中 4 例接受过 AEDs 和阿司匹林治疗的婴儿在 14 ~ 39 月龄仍未出现癫痫<sup>[19]</sup>。广泛的单侧或双侧大脑受累的 SWS 婴儿可能是预防治疗的理想对象,SWS 神经预后不良风险较大,因为其有良好的风险/受益比。目前支持在癫痫发作前使用预防性药物的证据十分有限,需要进一步研究来探讨。

### 3.2 手术治疗

SWS 患者的症状性癫痫的手术方式以病灶切除术为主,手术时机目前尚有争议,但大部分认为早期手术能减轻认知功能及运动损害。国内比较认可的手术适应证为难治性癫痫和智力损害明显者,常用的手术方式为:解剖性或功能性大脑半球切除术、局部大脑皮质切除术和胼胝体切开术等。对于大多数难治性癫痫患者,手术治疗提供最佳选择,尽管 SWS 手术的最佳效果已得到充分证明,但对于患者的选择仍有争议,对于那些难治性癫痫患者,手术切除是相当容易的,特别是存在重度偏瘫和精神发育迟滞的情况下<sup>[8]</sup>。

### 3.3 饮食治疗

经典生酮饮食(Classical ketogenic diet, KD)和改良阿特金斯饮食(Modified atkins diet, MAD)是世界上治疗难治性癫痫常用的饮食方法。有研究统计 KD 与 MAD 在难治性癫痫患者使用后第 3、6 个月的癫痫发作频率分别降低  $\geq 50\%$  和  $\geq 90\%$ ,这两种饮食在疗效方面无显著差异,但获得无癫痫发作的患者数量随时间而增加<sup>[20]</sup>。KD 通常以短暂的禁食期以及液体和热量的限制开始,常导致血脂异常,有加剧类似卒中事件的风险,故不鼓励作为 SWS 患儿的选择。而 MAD 是一种不限制液体或热量的饮食疗法,通过提供高脂肪和低碳水化合物的食物来产生一种酮症状态,与 KD 不同的是,它不限制蛋白质、热量或液体,也没有禁食期。这在理论上使 MAD 比 KD 对 SW 患儿更安全。而且由于 MAD 比 KD 的限制性更小,从而增加患者的依从性。Kossoff 等<sup>[21]</sup>在一项对 5 例使用 MAD 的 SWS 患者的研究中发现,3 例(60%)患者在 3 个月后癫痫发作活动减少了 50% 以上,其余 2 例(40%)患者癫痫发作频率减少了 25%;其中 1 例患者在 6 个月

时完全得到控制,另1例在6个月时控制达90%。此研究中的MAD耐受性良好,没有明显增加卒中样事件或血脂明显异常的风险。但此研究样本量小,且临床上使用较少,关于其不良反应及长期有效率需要进一步研究证实。

#### 4 结语

SWS 并发性状性癫痫的诊治是一项重要的临床课题。癫痫发作为SWS最常见的临床表现,早期发作可导致患者神经发育落后、运动功能障碍和病情恶化,影响患儿的预后及生活质量。SWS 并发性状性癫痫也可呈现为难治性癫痫,大麻二酚联合AEDs治疗可能有助于SWS的癫痫发作控制,但该类研究较少,不良反应及有效率仍不能确定,有待进一步探讨。目前,对于SWS并发性状性癫痫治疗上多采用口服AEDs控制发作,近年来也有阿司匹林辅助治疗的研究,以更好地改善患者临床症状,提高生活质量。对于SWS患儿预防性使用AEDs预防癫痫发作仍存在争议,对于神经预后不良、风险较大的患者,预防性治疗可能是未来重要的研究方向;目前支持在有症状前的SWS患者中使用预防性药物的证据尚有限,需要进一步研究。

#### 参考文献

- Harmon KA, Day AM, Hammill AM, *et al.* Quality of Life in Children With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 2019, 101(1): 26-32.
- Maiuri F, Gangemi M, Iaconetta G, *et al.* Sturge-Weber disease without facial nevus. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 1989, 33(2): 215.
- Huang L, Couto JA, Pinto A, *et al.* Somatic GNAQ mutation is enriched in brainendothelial cells in Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Neurology*, 2017, 67(1): 59-63.
- Ch'ng S, Tan ST. Facial port-wine stains-clinical stratification and risks of neuro-ocular involvement. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2008, 61(8): 889-893.
- Dymerska M, Kirkorian AY, Offermann EA, *et al.* Size of facial port-wine birthmark may predict neurologic outcome in Sturge-Weber syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 2017, 188(2): 205-209.
- Pascual CI, Pascual PS, Velazquez FR, *et al.* Sturge-Weber syndrome. Study of 55 patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2008, 35(3): 301-307.
- Comi AM. Sturge-Weber syndrome and epilepsy: an argument for aggressive seizure management in these patients. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2007, 7(8): 951-956.
- Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2014, 18(3): 257-266.
- Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM. Epilepsy Mechanisms in neurocutaneous disorders: tuberous sclerosis complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber syndrome. *Frontiers in Neurology*, 2017, 8(1): 87.
- 王璐颖, 霍然. Sturge-Weber 综合征特点及诊断治疗研究进展. *中国美容整形外科杂志*, 2016, 27(6): 329-333.
- Torre DL, Alejandro J, Luat AF, *et al.* A multidisciplinary consensus for clinical care and research needs for Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Neurology*, 2018, 84(1): 11-20.
- Abdollahimzadeh S, Scavella V, Felli L, *et al.* Ophthalmic alterations in the Sturge-Weber syndrome, Klippel-Trenaunay syndrome, and the phakomatosis pigmentovascularis: An Independent Group of Conditions? *Biomed Research International*, 2015, 20(1): 1-11.
- Kaplan EH, Kossoff EH, Bachur CD, *et al.* Anticonvulsant efficacy in Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Neurology*, 2016, 58(1): 31-36.
- Luat AF, Juhász C, Loeb JA, *et al.* Neurological complications of Sturge-Weber syndrome: current status and unmet needs. *Pediatric Neurology*, 2019, 98(1): 31-38.
- Lance EI, Sreenivasan AK, Zabel TA, *et al.* Aspirin use in Sturge-Weber syndrome: side effects and clinical outcomes. *Journal of Child Neurology*, 2013, 28(2): 213-218.
- Devinsky O, Pr of, Marsh E, *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurology*, 2016, 15(3): 270-278.
- Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, *et al.* Cannabidiol treatment for refractory seizures in Sturge-Weber syndrome. *Pediatric Neurology*, 2017, 71(1): 18-23.
- Ville D, Enjolras O, Chiron C, *et al.* Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2002, 11(3): 145-150.
- Day AM, Hammill AM, Juhász C, *et al.* Hypothesis: presymptomatic treatment of Sturge-Weber syndrome with aspirin and antiepileptic drugs may delay seizure onset. *Pediatric Neurology*, 2019, 90(1): 8-12.
- Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, *et al.* Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified atkins diet in children and adolescents with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*, 2019, 22(5): 317-334.
- Kossoff EH, Borsage JL, Comi AM. A pilot study of the modified atkins diet for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Research*, 2010, 92(2): 240-243.

## • 综述 •

# 免疫性癫痫研究进展



宋成艳<sup>1,2</sup>, 李亚军<sup>1,2</sup>

1. 西安医学院(西安 710021)

2. 西安医学院第一附属医院 神经内科(西安 710077)

**【摘要】** 癫痫是一种具有永久致病倾向的慢性脑部疾病,同时具有一定的致残率和致死率。经过正规的抗癫痫治疗,临床上仍有近 1/3 的癫痫发展为耐药性癫痫,为抗癫痫药物治疗带来挑战。最新的研究证实,相当比例的耐药性癫痫为自身免疫性癫痫,免疫反应的异常激活参与其发病。免疫性癫痫是基于自身免疫性脑炎提出的概念,它是免疫介导的、通常伴有新发难治性癫痫发作、亚急性进行性认知衰退以及行为或精神功能障碍的自身免疫性疾病,此类患者脑脊液中可检测到神经元特异性相关抗体。早期免疫调节治疗除了能有效控制癫痫症状外,还可有效缓解某些癫痫综合征的发展。因此,早期进行免疫调控治疗可能成为未来免疫性癫痫治疗的关键。

**【关键词】** 癫痫; 免疫性癫痫; 免疫反应; 免疫治疗

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病,有一定的致残率和致死率,长期反复的痫性发作给患者身心健康带来了严重损害<sup>[1-3]</sup>。目前,有关癫痫的确切发病机制仍不明。最新研究表明,免疫机制在耐药性癫痫的发病中起到了重要作用<sup>[4]</sup>。建立免疫靶向疗法或辅助疗法可能是控制自身免疫性癫痫症状的重要方法。现就免疫与癫痫的相关性研究进行综述。

## 1 免疫性癫痫

临床上,随着新型抗癫痫药物(AEDs)的应用,大部分癫痫症状可以得到很好的控制,但仍有近 1/3 的患者对治疗无效或不敏感,最终转变为耐药性癫痫,成为癫痫治疗的重要临床挑战。尽管有二线治疗方式,如癫痫手术、迷走神经刺激和生酮饮食,但仍需要寻找更好替代疗法或新的非侵入性治疗方式<sup>[5]</sup>。最近研究证实,相当比例的耐药性癫痫为自身免疫性癫痫<sup>[4]</sup>,自身免疫性癫痫的发病与免疫反应的异常激活关系密切。

免疫性癫痫是基于自身免疫性脑炎提出的概念。它是免疫介导的,通常伴有新发难治性、重复性、持续性、局灶性癫痫发作,亚急性、进行性认知衰退,行为或精神功能障碍及其他中枢神经系统缺陷的自身免疫性疾病,患者血清和(或)脑脊液中可检测到免疫炎症因子及相关自身抗体<sup>[5]</sup>。

国内一项关于癫痫和系统性自身免疫性疾病

(Systemic autoimmune disease, SAD)的 Meta 分析发现,癫痫和SAD常同时发生,异常的免疫反应激活参与癫痫发病<sup>[6]</sup>。自身免疫性癫痫患者的血清中可检测到相关抗体,患者的某些临床特征与阳性抗体显著相关,且依据不同抗体可鉴别不同的癫痫表型<sup>[7]</sup>。诊断明确的自身免疫性癫痫患者脑脊液中可检测到神经元特异性相关抗体,早期针对存在细胞表面靶标抗体的患者进行免疫治疗,尤其是血清反应阳性者可取得良好疗效<sup>[8]</sup>。儿童癫痫中自身抗体的检出率更高,来自欧洲和澳大利亚的研究报道,约 10% 的新发癫痫患儿存在自身抗体<sup>[9]</sup>。上述研究提示神经元自身抗体参与免疫性癫痫的发病机制。

## 2 免疫性癫痫相关的特异性抗体

与免疫性癫痫相关的神经元特异性相关抗体主要分为两类,一类是针对细胞内抗原的抗体,如抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)、抗 Ma/Ta 抗体、抗坍塌反应调节蛋白 5(CRMP-5/CV2)抗体、抗 amphiphysin 抗体等;另一类是针对细胞膜表面抗原的抗体,如抗神经胶质瘤失活蛋白 1(LGI1)抗体、电压门控钾通道复合体抗体(VGKCs)、电压门控钙通道复合体抗体(VGCCs)、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体(NMDARs)、抗  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体抗体(AMPArs)、抗  $\gamma$ -氨基丁酸 A、B 受体抗体(GABAA/BRs)、促代谢性谷氨酸受体抗体(mGluRs)、抗 Caspr2 抗体等<sup>[10]</sup>。进一步研究证实,在新发和慢性癫痫患者中检测到的神经特异性抗体的特异性存在明显差异:在新发癫痫中检测到抗 LGI1 抗体和 NMDAR 抗体,而

慢性癫痫具有较高比例的抗 GAD65 抗体<sup>[11]</sup>。

研究表明,抗体的不同与癫痫表型密切相关。Frazzini 等<sup>[12]</sup>通过研究发现局灶性运动性癫痫持续状态的患者脑脊液中可检测到抗 Hu 抗体。Navarro 等<sup>[13]</sup>通过一项回顾性研究发现,34 例 LGI1 抗体阳性脑炎患者中,13 例表现为颞叶局灶性癫痫发作,并且随着疾病进展,22 例表现为强直性癫痫发作,29 例则表现为包括癫痫持续状态在内的频繁发作。Lu Y 等<sup>[14]</sup>的报道指出,抗 NMDAR 脑炎患者最常见的癫痫发作类型是局灶性至双边性强直性阵挛性癫痫发作 (FBTCS),其次为局灶性癫痫发作 (FAS);80% 的抗 GABA<sub>B</sub>R 脑炎患者中未知发作性强直阵挛性癫痫发作 (UTCS) 类型最常见。

国内有研究发现,在免疫性癫痫自身抗体的检测中,抗 LGI1 抗体的检出率最高,其次为抗 NMDAR 抗体<sup>[15]</sup>。而国外一项关于单一抗体阳性的癫痫研究结果与此不同:自身抗体检出率最高的是抗 NMDAR 抗体,其次为抗 GABA<sub>B</sub>R 抗体<sup>[16]</sup>。由此可见,与免疫性癫痫相关的抗体虽然逐步被发现,但其流行病学研究还有待进一步证实。

### 3 癫痫发作的免疫机制

研究表明,固有免疫和后天获得性免疫反应激活均参与了耐药性癫痫的发病。一些癫痫和惊厥发作患者血清和脑脊液中证实存在自身免疫性抗体和炎症细胞因子<sup>[17]</sup>。耐药性癫痫患者脑内的小胶质细胞、星形胶质细胞、中性粒细胞等炎症细胞和各种促炎细胞因子过表达,表明免疫反应在其发病中发挥主要作用<sup>[18]</sup>。

IL-1R/TLR 途径是机体炎症反应中激活的最重要的固有免疫,通过与病原体相关分子模式分子结合,识别并清除病原体。Toll 样受体 (TLRs) 是机体固有免疫系统中宿主用以识别外来入侵抗原的一个蛋白家族,也是固有免疫和后天获得性免疫之间的桥梁,其主要存在于脑小胶质细胞、脑脊液中的白细胞、脑室周围、脉络丛和脑膜内的巨噬细胞等表面,通过与微生物相关模式分子 (MAMPs) 结合发挥免疫应答作用,TLRs 缺乏或表达下降可导致不同程度的免疫缺陷<sup>[19]</sup>。后天获得性免疫可通过继发激活神经胶质细胞炎症反应,导致神经元变性、细胞毒性反应或血脑屏障通透性增加<sup>[20]</sup>。

神经炎症作为大脑固有免疫的重要组成部分,最初有助于神经组织的修复和维持。然而,脑内的慢性炎症过程和相关的血脑屏障损伤经常引起神经毒性和过度兴奋。越来越多的证据表明炎症与

癫痫之间相互促进。神经炎症的主要特征是致癫痫灶中促炎介质的上调,如环氧合酶 2 (COX-2)、前列腺素 E<sub>2</sub>、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、TLRs、高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 等<sup>[21]</sup>。初始脑损伤可以上调炎症信号传导途径中的炎症信号分子,进一步加剧癫痫的发展。如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  可以上调并启动许多促炎介质 (如 COX-2、前列腺素 E<sub>2</sub>) 依赖的核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 炎症信号通路,促进神经元细胞的兴奋毒性,继而导致癫痫发作。

在免疫性癫痫发病机制中,免疫炎症细胞因子和免疫性自身抗体共同介导的无菌性炎症反应导致小胶质细胞、星形胶质细胞激活,释放促炎细胞因子,通过结合内源性损伤相关分子模式分子 (DAMPs),与 HMGB1、S100 蛋白、ATP、迁移抑制因子相关蛋白 8 (MRP8)、细胞外基质降解产物以及 IL-1 $\beta$  一起,活化 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路,导致神经炎症反应,促使神经细胞损伤及功能障碍、神经变性,最终导致神经元兴奋毒性,间接诱发癫痫发作<sup>[22]</sup>。

### 4 免疫调节治疗

不同于一般的 AEDs 治疗,免疫性癫痫的治疗主要采用免疫疗法。Dubey 等<sup>[23]</sup>在其研究中指出血清抗体阳性与癫痫发作频率降低和免疫治疗之间存在关联,且免疫性癫痫的预后与初次诊断及开始免疫治疗的时间密切相关。因此,临床上早期识别癫痫患者潜在的免疫性病因而及时给予免疫治疗十分关键。但由于免疫性癫痫与非免疫性癫痫在临床表现甚至脑脊液等生化检查及影像学表现上差异不明显,临床上免疫性癫痫仍未引起足够的重视。由此,对于成年期新发癫痫或病因不明的癫痫,免疫性癫痫的诊断可能必须囊括在内。对于这些病例,辅助免疫疗法或特异性免疫疗法可有效缓解癫痫症状,从而使患者从中受益<sup>[24]</sup>。

Toledano 等<sup>[25]</sup>对临床上怀疑为自身免疫性癫痫的患者试行经验性免疫治疗,结果显示:62% 的患者对免疫治疗敏感,尤其是细胞膜抗体阳性患者,癫痫发作症状的控制率可达 93%。对于诊断明确的自身免疫性癫痫,早期抗炎或免疫调节治疗可有效地缓解一些癫痫综合征的发展。一线治疗中类固醇具有和静脉注射免疫球蛋白、血浆置换同样重要的地位。二线治疗主要针对一些病情严重者,通常采用环磷酰胺和/或利妥昔单抗<sup>[10]</sup>。曾畅等<sup>[26]</sup>对 40 例抗体阳性的癫痫患者进行研究后发现,接受免疫联合激素治疗的 34 例癫痫患者好转率高达 90.5%。Seo 等<sup>[27]</sup>对 1 例免疫性癫痫患者予以皮质



类固醇激素+免疫球蛋白+利妥昔单抗静脉注射治疗后发现,患者的神经症状和行为异常明显改善,在后续12个月的随访中,患者癫痫无发作。Hakamifard等<sup>[28]</sup>的研究同样发现血浆置换对免疫性癫痫患者症状缓解疗效显著。Gaspard等<sup>[29]</sup>对110例免疫性癫痫患者治疗后发现,至少53%的患者在经免疫治疗后癫痫症状得以控制。Lu Y等<sup>[14]</sup>研究也进一步表明,不同抗体介导的癫痫对免疫治疗有所差异:抗NMDAR脑炎、LG11抗体脑炎、Caspr2抗体脑炎经过免疫治疗后均实现了有效的发作控制;相反,抗GABA<sub>B</sub>R脑炎患者的癫痫发作控制率较低,联合AEDs治疗优于单纯免疫治疗。

综上,免疫机制在癫痫(尤其是耐药性癫痫)的发病中扮演重要角色,对于临床上怀疑或诊断明确的免疫性癫痫,早期开始抗炎或免疫调节治疗对于癫痫症状缓解疗效显著,聚焦免疫靶标治疗可能是未来治疗免疫性癫痫的重中之重。

#### 参考文献

- Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *E Bio Medicine*, 2019, 44(7): 741-746.
- Dubey D, Pittcock SJ, McKeon A. Antibody prevalence in epilepsy and encephalopathy score: increased specificity and applicability. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 367-369.
- Braakman H, van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol*, 2018, 265(8): 1934-1936.
- Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD. The epigenetics of epilepsy and its progression. *Neuroscientist*, 2018, 24(2): 186-200.
- 卢燕, 刘占利. 肠道菌群和癫痫相关性研究进展. *中华全科医学*, 2018, 16(09): 1550-1553.
- Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Association between epilepsy and systemic autoimmune diseases: a meta-analysis. *seizure. European Journal of Epilepsy*, 2016, 41(10): 160-166.
- Dubey D, Singh J, Britton JW, *et al.* Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*, 2017, (7): 1181-1189.
- Gozubatik-Celik G, Ozkara C, Ulusoy C, *et al.* Anti-neuronal autoantibodies in both drug responsive and resistant focal seizures with unknown cause. *Epilepsy Research*, 2017, 135(9): 131-136.
- Sukhvir W, Ada TG, Cornelia MJZ, *et al.* Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: clinical features and long-term outcomes of ahistorical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*, 2016, 57(5): 823-831.
- Bien CG, Holtkamp M. "Autoimmune Epilepsy": encephalitis with autoantibodies for epileptologists. *Epilepsy Curr*, 2017, 17(3): 134-141.
- Husari KS, Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 685-702.
- Frazzini V, Nguyen-Michel VH, Habert MO, *et al.* Focal status epilepticus in anti-Hu encephalitis. *Autoimmun Rev*, 2019, 9: 102388.
- Navarro V, Kas A, Apartis E, *et al.* Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGII-antibody encephalitis. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1079-1093.
- Lu Y, Wang Y, Wu X, *et al.* Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: a follow-up study in East China. *Journal of clinical neuroscience*, 2019, 68(10): 73-79.
- LV R J. Clinical analysis of 42 autoimmune epilepsy patients with autoantibody. *China Medical Abstracts(Internal Medicine)*, 2018, 35(3): 188.
- Tecellioglu M, Kamisli O, Kamisli S, *et al.* Neurological autoantibodies in drug-resistant epilepsy of unknown cause. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(4): 1057-1063.
- Tezer F I, Firat A, Tuzun E, *et al.* Immunopathology in drug resistant mesial temporal lobe epilepsy with different types of hippocampal sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, 2018, (5): 421-428.
- de Timary P, Stärkel P, Delzenne NM, *et al.* A role for the peripheral immune system in the development of alcohol use disorders? *Neuropharmacology*, 2017, 122(8): 148-160.
- Wang H, Wang Y. Gut microbiota-brain axis. *Chinese Medical Journal*, 2016, 19(1): 2373-2380.
- Vezzani A, Fujinami RS, White HS, *et al.* Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, 2016, (2): 211-234.
- Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, *et al.* Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*, 2018, 557(7707): 724-728.
- Stephenson J, Nutma E, Valk P, *et al.* Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*, 2018, 154(2): 204-219.
- Dubey D, Samudra N, Gupta P, *et al.* Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure*, 2015, 29(7): 143-147.
- Wu J, Zhang Y, Yang H, *et al.* Intestinal microbiota as an alternative therapeutic target for epilepsy. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2016, 2016: 9032809.
- Toledano M, Britton J W, McKeon A, *et al.* Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, 2014, 82(18): 1578-1586.
- 曾畅, 王冕, 张晨, 等. 自身免疫性癫痫入院诊断与免疫治疗转归的相关性. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(8): 885-891.
- Seo JH, Lee YJ, Lee KH, *et al.* Autoimmune encephalitis and epilepsy: evolving definition and clinical spectrum. *Korean J Pediatr*, 2019, 16(8): 00598.
- Hakamifard A, Naghibi SN, Hashemi FS. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with status epilepticus: brucellosis as a possible triggering factor: a case report. *Int J Prev Med*, 2019, 10(7): 119.
- Gaspard N. Putting a band-aid on a broken leg: antiseizure medications are inferior to immune therapies in autoimmune epilepsy. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(5): 302-304.

# 抗体介导的自身免疫性脑炎患者的癫痫特点



Vogrig Alberto, Joubert Bastien, Andre-Obadia Nathalie, *et al*

陈邓 译, 慕洁 审

**【摘要】** 越来越多的自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 患者的资料显示, 其临床表现和结局的特异性依赖于患者脑脊液、血清中特定抗原的抗体。这些特异性包括了癫痫相关的临床表现及对抗癫痫药物的反应。虽然学者们对这一类疾病的研究热情不断增加, 且发现了新的抗体和相关的临床综合征, 但仍有一些问题需要进一步解答。首先, 鉴于每一种自身免疫性抗体介导的综合征的严重程度、患者特点、治疗时间不尽相同, 治疗需要个体化; 其次, 缺乏随机对照试验是形成适当的免疫治疗策略的重大障碍。文章就一些已阐明的 AE 患者的癫痫诊断和治疗方面的新进展和挑战作一综述, 并阐述在这一新兴领域中合理应用精确药物的原则。

**【关键词】** 自身免疫性疾病; 脑电图; 脑炎; 癫痫; 副肿瘤综合征; 癫痫发作

## 要点

- 癫痫是一系列免疫介导的神经系统疾病谱的一部分
- 在自身抗体的诊断明确之前, 当满足一定标准时, 应从临床角度怀疑自身免疫性癫痫
- 当高度怀疑自身免疫性脑炎时, 可在获得抗体结果之前讨论启动免疫治疗
- 出现不同的自身免疫抗体, 其治疗的敏感性和预后差异很大
- 考虑到诸如年龄、性别、癌症的存在和抗体类型等因素的个性化治疗方法目前是有必要的

癫痫是一系列免疫介导的神经系统疾病谱的一部分, 包括急性播散性脑脊髓炎 (Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、Rasmussen 脑炎、多系统炎症性疾病 (如结节病或系统性红斑狼疮)、神经系统副肿瘤综合征 (Paraneoplastic neurologic disorders, PNS) 和自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE)。在这些疾病中, PNS 和 AE 因其与广泛的循环抗神经抗体 (不同亚型的特异性抗体) 相关而脱颖而出, 而这些抗体可被用作生物标记物。临床医生能够通过上述抗体将患者分为具有不同临床表现和潜在特定病理生理过程的组别。

目前的研究认为, 与针对核蛋白或细胞质蛋白的抗体 (如 Hu、Ma2 或 CV2/CRMP5) 相关的疾病, 其特点是 T 细胞介导的神经元不可逆损伤, 而自身

免疫过程的触发因素往往是癌症。此时, 癫痫通常作为边缘叶脑炎的一部分出现; 除癫痫发作外, 边缘叶脑炎的含义还包括出现精神错乱、顺行记忆障碍和情绪变化。在这种情况下, 患者对免疫治疗的反应往往不理想。相反, 当自身免疫过程累及细胞膜表面抗原时, 例如 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (N-methyl-d-aspartate receptor, NMDAR) 抗体, 则与癌症的联系不太一致, 其诱因往往有病毒感染, 且患者通常较为年轻, 并共患其他免疫疾病。富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 (Leucine-rich glioma 1, LGI1) 抗体也属于这一类, 其被定义为一种临床综合征, 很少与肿瘤相关, 但与其他免疫球蛋白 G4 (Immunoglobulin G4, IgG4) 介导的疾病一样, 常与特定的人类白细胞抗原 (Human leukocyte antigen, HLA) 单倍型相关。在这种情况下, 抗体介导的皮质网络破坏可能参与了癫痫发生, 因此早期的免疫治疗可能会对控制癫痫发作有效。介于两者之间, 位于突触细胞内抗原的抗体, 如谷氨酸脱羧酶 65 型 (Glutamic acid decarboxylase isotype 65, GAD65) 抗体, 则引起一种慢性/进行性颞叶癫痫, 该病很少是副肿瘤性的, 但通常免疫治疗无效。近年来, 对伴神经元表面抗体的癫痫患者研究已经帮助确定了一系列临床特异性, 包括癫痫症状学、脑电图 (EEG) 和头部核磁共振成像 (MRI) 特征以及治疗反应和预后。本综述从抗体的角度, 讨论 AE 相关癫痫的诊断和治疗, 并探讨个体化治疗的必要性。

## 1 检索策略和筛选标准

本综述的文献通过搜索 2000 年 1 月—2019 年 4



月间 PubMed 数据库和参考相关文献获得的。检索词包括“自身免疫性癫痫”、“自身免疫性脑炎”与“癫痫”、“自身免疫性脑炎”与“癫痫发作”、“自身免疫性脑炎”与“脑电图”。检索语言限制为英语。最终参考文献的清单基于与本综述主题的相关性确定。

## 2 自身免疫性脑炎和副肿瘤综合征中与癫痫有关的主要亚型

### 2.1 对N-甲基-D-天门冬氨酸敏感的谷氨酸能受体抗体脑炎

抗 NMDA 受体抗体 (NMDAR-Ab) 与主要影响年轻女性的急性脑炎综合征有关。这种综合征表现为一个刻板的过程, 表现为病毒样前驱症状随后出现精神症状和认知障碍。在后期, 患者出现反应性降低、激动、肌紧张、自主神经功能失调和运动障碍 (表 1)。超过 3/4 的患者出现癫痫发作, 通常是从早期即出现, 可以是局灶性的, 也可以是全面性的。癫痫症状学和发作起源可以是颞叶、颞外或多灶性的, 反映出与经典的边缘脑炎病例相比, NMDAR-Ab 相关综合征存在更广泛的皮质功能障碍。然而, 目前按很少有详细的视频脑电图 (VEEG) 描述报道。根据我们的经验, 临床和 EEG 数据显示大部分癫痫发作是颞叶起源的。然而, 一些起源于额中央区, 导致显著的运动表现, 如强直或阵挛发作 (图 1)。据报道, 有 6% ~ 40% 的患者会出现癫痫持续状态。在抗癫痫药物 (AEDs) 的使用和管理方面, 特别是在重症监护的情况下, 必须谨慎地考虑药物升级, 因为: ① 过度运动可能与癫痫发作相混淆; ② 一旦启动免疫抑制治疗, 癫痫通常会缓解。

NMDAR-Ab 脑炎的临床表现因年龄和性别而异 (图 2a)。男性患者和儿童更常以癫痫作为他们唯一的初始症状。例如, 在 <12 岁的患儿中, 癫痫发作是 72% 病例的首发神经症状, 而超过半数的癫痫发作是局灶性的 (42%)。相比之下, 最初患有性癫痫的女性比男性更快地出现其他非癫痫症状 (精神障碍、精神错乱和异常运动)。儿童癫痫发作可能特别难以诊断, 因为他们可能表现为单侧张力障碍或强直姿势, 或突然单侧疼痛, 涉及面部和手臂。更为复杂的是, 大多数年轻患者在发作后出现神经功能缺损。这些包括运动麻痹 (Todd 麻痹), 对癫痫发作起源于优势半球的患者可有失语症, 两者均可持续数小时至数日, 因此, 当患儿到急诊就诊时, 发作后的症状可能很突出, 需要迅速与急性

卒中综合征鉴别。

EEG 监测有助于 NMDAR-Ab 脑炎的诊断, 因其高灵敏度 (96%), 仅有少数患者 (4%) 脑电改变不明显。更重要的是, 最近研究表明, 第一次 EEG 记录对临床结局有预测价值, 即出现正常的后头部节律与良好的预后相关。值得注意的是, 在 NMDAR-Ab 脑炎患者中观察到一种称为超级  $\delta$  刷 (Extreme delta brush, EDB) 的 EEG 模式。EDB 被定义为一种连续的  $\delta$  活动, 同时叠加有  $\beta$  波频率范围的快速活动 (图 3)。它类似于早产儿的  $\delta$  活动, 但主要影响额叶区域, 是同步和对称的。患者出现这种模式的脑电应考虑 NMDAR-Ab 脑炎, 但这种改变并非特异性的, 有报道称其他病因引起的成人危重疾病也可出现。最近, 有研究报道了与 NMDAR-Ab 脑炎相关的两种新的 EEG 模式: 14 ~ 20 Hz 范围内的过度  $\beta$  活动 (Excessive beta activity, EBA) 和泛化的  $\delta$  活动 (Generalized delta activity, GDA), 后者被定义为弥漫、同步的节律性  $\delta$  活动 (图 3)。它们在疾病的发展过程中遵循一个特殊的时间顺序: EBA 首先出现, 且在额区显著, 随后是 EDB 和 GDA。这种 EEG 的演变似乎证实了这样一个假设: 该病在解剖学上是从皮质结构发展到皮质下结构的。事实上, 研究认为 EBA 和 EDB 起源于皮层, 并与癫痫、认知和行为表现相关, 而 GDA 则与异常运动 (运动障碍) 同时出现, 提示基底节可能参与其中。由于 AEDs 的强化对 GDA 和相关的过度运动没有影响, 这种节律性 EEG 模式不应被误认为癫痫持续状态。有研究发现在多达 20% 的患者, 主要是在意识水平下降的患者中, 观察到亚临床癫痫放电, 从而证实了连续 EEG 监测的重要性。

虽然癫痫发作是 NMDAR-Ab 脑炎的核心症状, 但长期癫痫的风险可能非常低。最近的一项前瞻性研究表明, 80% 以上的急性癫痫患者在发病后 6 个月内出现最后一次癫痫发作, 所有病例在 2 年内均达到癫痫无发作。因此, 在处理 NMDAR-Ab 脑炎时, 可能无需长期使用 AEDs。

### 2.2 抗 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸敏感的谷氨酸受体 GluA1/GluA2 亚单位的脑炎

以抗  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体抗体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPAR-Ab) 为靶点的 AE 可表现为急性脑病, 其症状和脑部 MRI 异常可仅限于边缘区, 也可以既有边缘区也有非边缘区受累 (表 1)。此外, 这类患者中偶尔会发现叠加其他抗



表 1 不同抗神经抗体特异性的临床特点

抗原	患者数量	长期*随访患者数	癫痫症状学	临床特异性	脑电特点	头部 MRI	注意要点
NMDAR	927	838	颞叶发作(知觉障碍及口面部或手自动症起源于额中央区的发作(强直或阵挛发作))	主要是 45 岁以下的女性, 其中一半患有卵巢畸胎瘤 根据年龄和性别不同, 刻板的初始症状也不同 癫痫发作有时很难与异常运动区分	三个脑电图阶段: a. 14 ~ 20 Hz 过度 β 活动 (EBA); b. 超级 δ 刷 (EDB); c. 广泛的 δ 活动 (GDA)	约 20% 的病例有非特异性异常部分患者脱髓鞘病变	GDA 的节律性不应被误诊为癫痫持续状态 在 20% 的患者中观察到亚临床癫痫放电
AMPA	42	39	少有详细报道颞叶癫痫	终位年龄: 62 岁, 64% 为女性 表现各异 癫痫不是显著的临床表现 常有其他自身免疫抗体同时存在	颞叶放电少见 泛化的慢波背景没有特异的模式	颞叶内侧高信号, 可随时间延长累及边缘叶外	复发倾向
LGI1	138	104	两种主要癫痫发作类型: a. 面臂肌张力障碍样发作 (FBDS); b. 颞叶发作 (特点: 发作性立毛起和心动过缓, 需要植入起搏器) 频繁颞叶发作	2/3 是男性, 中位年龄是 64 岁 对早期类固醇和免疫抑制治疗有效	FBDS 相关的 EEG: 额中线区的慢波后出现 FBDS 电压亚低模式 颞叶癫痫发作: 发作间期罕见痫样放电, 但频繁亚临床发作对过度通气的显著敏感性 没有特异性发现	单侧或双侧 MTL 高信号	AEDs 的皮肤不良反应是常见的 CBZ 和 OXC 可加重 SIADH 引起的低钠血症
CASPR2	147	78	频繁颞叶发作	男性占优势, 中位年龄 64 岁 中枢神经系统和周围神经系统均有表现	弥漫的慢波背景	通常正常	通常需要长期 AED 治疗
DPPX	13	11	-	男性居多, 中位年龄 57 岁 皮质过度兴奋症状: 震颤、惊跳、肌阵挛、癫痫发作 消化道症状	弥漫的慢波背景	正常/非特异性改变	-
GAD65	96	94	颞叶癫痫发作	女性为主, 中位年龄 30 岁 慢性脑病伴颞叶癫痫, 通常抗癫痫药和免疫抑制剂无效	颞叶发作期和发作间期放电	半数病例海马 T2 加权像高信号	需要长期免疫抑制治疗
GABA <sub>A</sub> R	23	9	局灶和全面发作均有 有一例局灶性癫痫持续状态报道	儿童和成人均可患病, 无性别差异 大部分患者有癫痫发作	单侧或双侧周期性癫痫样放电	多灶性损害	癫痫持续状态常见
GABA <sub>B</sub> R	68	56	局灶 (29%) 局灶演变为双侧强直阵挛 (24%) 全面 (47%)	两大类: 副肿瘤患者 (通常为男性, 吸烟者, 伴有肺癌, 中位年龄 67 岁) 和非副肿瘤患者 (年轻患者, 中位年龄 39 岁) 癫痫在最初的阶段频发, 在后期随着认知症状的发展变得不那么频繁	多数早期发作间期脑电为正常	早期多正常到脑炎期, 77% 的患者出现异常 (颞叶内侧高信号)	癫痫持续状态和自主神经异常常见 常常需要 ICU 收治
甘氨酸受体	59	55	-	性别分布均等, 平均年龄 50 岁 与 PERM 相关, 其中癫痫发作是疾病进展期的罕见表现	半数患者有泛化的背景 变慢 少数病例有局灶颞叶癫痫样放电	通常不能带来有用信息	隐源性癫痫脑病患者中偶可见到
mGluR5	15	14	-	中位年龄为 29 岁, 54% 为男性 复杂神经精神综合征 ("Ophelia 综合征") 经常与霍奇金淋巴瘤相关, 也有非恶性肿瘤病例	半数病例异常儿童弥散性慢化更常见	45% 的病例有边缘叶和边缘叶外异常	儿童更易出现癫痫持续状态
轴突蛋白 3a	5	4	全面起源发作	多数为女性, 中位年龄 44 岁 病毒感染先兆症状没有相关肿瘤	-	通常正常	自主神经功能不稳定及中枢性低通气
MOG	13	13	儿童: 通常为局灶性丛集性发作 成人: 通常为双侧强直阵挛发作	癫痫脑病: 常委儿童或青年 (<40 岁) MOG 抗体相关的脑炎可能发生在视神经炎或其他脱髓鞘事件之前或之后	没有特殊的发现	特点为单侧、皮质、FLAIR 高信号和水肿	许多患者出现复发性疾病, 特别是在激素减量或停用激素时

注: AEDs, 抗癫痫药物; CBZ, 卡马西平; CNS, 中枢神经系统; EEG, 脑电图; FLAIR, 液体衰减反转恢复序列; MRI, 磁共振成像; MTL, 颞叶内侧; OXC, 奥卡西平; PERM, 进行性脑脊髓炎伴强直和肌阵挛; PNS, 周围神经系统; SIADH, 抗利尿激素异常分泌综合征; \*定义为至少 12 个月的中位随访。

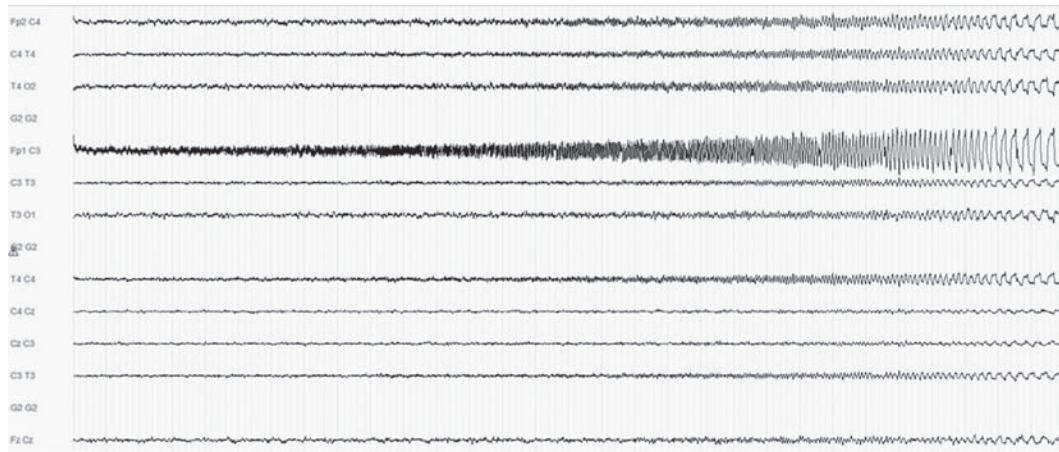


图1 头皮脑电图记录一例N-甲基-D-天门冬氨酸受体抗体性脑炎患者的右侧强直发作

高通滤波器 0.530 Hz, 低通滤波 70 Hz, 波幅 70  $\mu$ V/mm, 黑色分隔=1 s。发作期脑电显示起始时局灶性节律(左额中央区, Fp1-C3)的特征性时空演变, 振幅逐渐增大, 频率逐渐减慢, 并扩散到邻近的电极, 进而扩布到其他位置。运动性癫痫发作, 特别是强直性发作, 是 NMDAR 抗体脑炎常见的局灶性发作

神经元抗体(根据病例系列报道, 为 0%~40%), 这可能会影响临床表现和预后。因此, 可以观察到不同研究中存在重要的临床变异。癫痫发作不是 AMPAR-Ab 脑炎的显著特征, 但可能是对患者有害的, 并可能导致长期的癫痫持续状态。值得注意的是, 血清抗 AMPAR 的 GluA2/GluA3 亚单位或仅仅抗 GluA3 亚单位的抗体, 偶尔会见于 Rasmussen 脑炎患者中, 但他们在生理病理学上的相关性存在争议。关于 AMPAR 脑炎中癫痫预后的文献中, 信息贫乏。我们之前报道过一例患者, 他在脑炎初期发展为对三种不同的 AEDs 不敏感的癫痫, 但对免疫治疗(大剂量皮质类固醇和静脉注射免疫球蛋白)反应良好。患者在最后一次随访(发病后 31 个月)时仍无癫痫发作。因此, 作者认为, 对于那些度过了急性期、EEG 和 MRI 正常的患者, 长期的 AEDs 治疗可能没有必要。

### 2.3 针对富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体

抗 LGI1 抗体 (LGI1-Ab) 与一种脑炎综合征有关, 特点是影响中老年人, 其中 66% 为男性(表 1)。自身免疫过程主要影响两个大脑区域: 运动皮层和颞叶内侧 (Mesial temporal lobe, MTL) 结构, 导致两种不同的阵发性神经症状: 面臂肌张力障碍样发作 (Faciobrachial dystonic seizures, FBDS), 也称为强直/肌张力障碍性发作, 和 MTL 发作(图 2b)。

FBDS 被认为是 LGI1-Ab 脑炎的一种特征性征象。这种癫痫发作表现通常是同侧半面(76%), 短时间 (<3s) 和频繁(每天多达几百次)的手臂强直性收缩; 不太常见的症状可有同侧腿(34%)和/或躯

干(28%)受累。这种紧张性收缩表现为一个鬼脸和手臂特殊姿势。当腿部受到牵连时, 这会导致频繁摔倒, 有时会造成创伤。FBDS 可发生在清醒和睡眠时, 可由躯体或情绪因素诱发, 却很少有敏感的先兆。FBDS 在疾病的开始阶段通常是单侧的, 此后常演变成双侧的。当出现双侧受累时, 尽管对侧的 FBDS 可能在前一个 FBDS 后短时间内出现, 但两侧是独立受累的。通过 EEG/肌电图 (Electromyography, EMG) 联合记录, 可以识别出额极、额叶或中央区域由持续约 700ms 的慢波组成的特定 EEG 模式。这个慢波后紧接出现在对侧手臂的强直收缩。有时在标准 EEG 记录中, FBDS 发生之前会出现广泛的衰减或电压压低的模式。

颞叶癫痫发作也可能在 66%~89% 的患者中发生。通常包括短暂的、极其频繁的 MTL 发作, 表现为植物神经症状、精神幻觉或发作性恐惧。此外, 伴有显著心动过缓和立毛的癫痫发作是边缘系统和岛叶受累的特殊表现。伴有双侧强直阵挛演变的癫痫发作通常出现在疾病的晚期, 此时也存在认知障碍。尽管 MTL 发作几乎每日都有, 但大多数表现为亚临床发作, 且发作间期异常罕见。因此, EEG 监测, 特别是长程 VEEG 监测的重要性不言而喻。此外, 在 LGI1-Ab 脑炎中观察到患者对过度通气存在显著敏感性。这一现象在免疫介导的局部持续性癫痫和血清阴性的 AE 中也有报道。

AEDs 对 FBDS 无效。更重要的是, 一项研究称, 该人群中, AEDs 的严重不良反应率异常高。最近一项研究中, 半数 LGI1 患者由于皮肤黏膜药物不良反应(主要是黄斑丘疹)而被迫更换 AEDs。

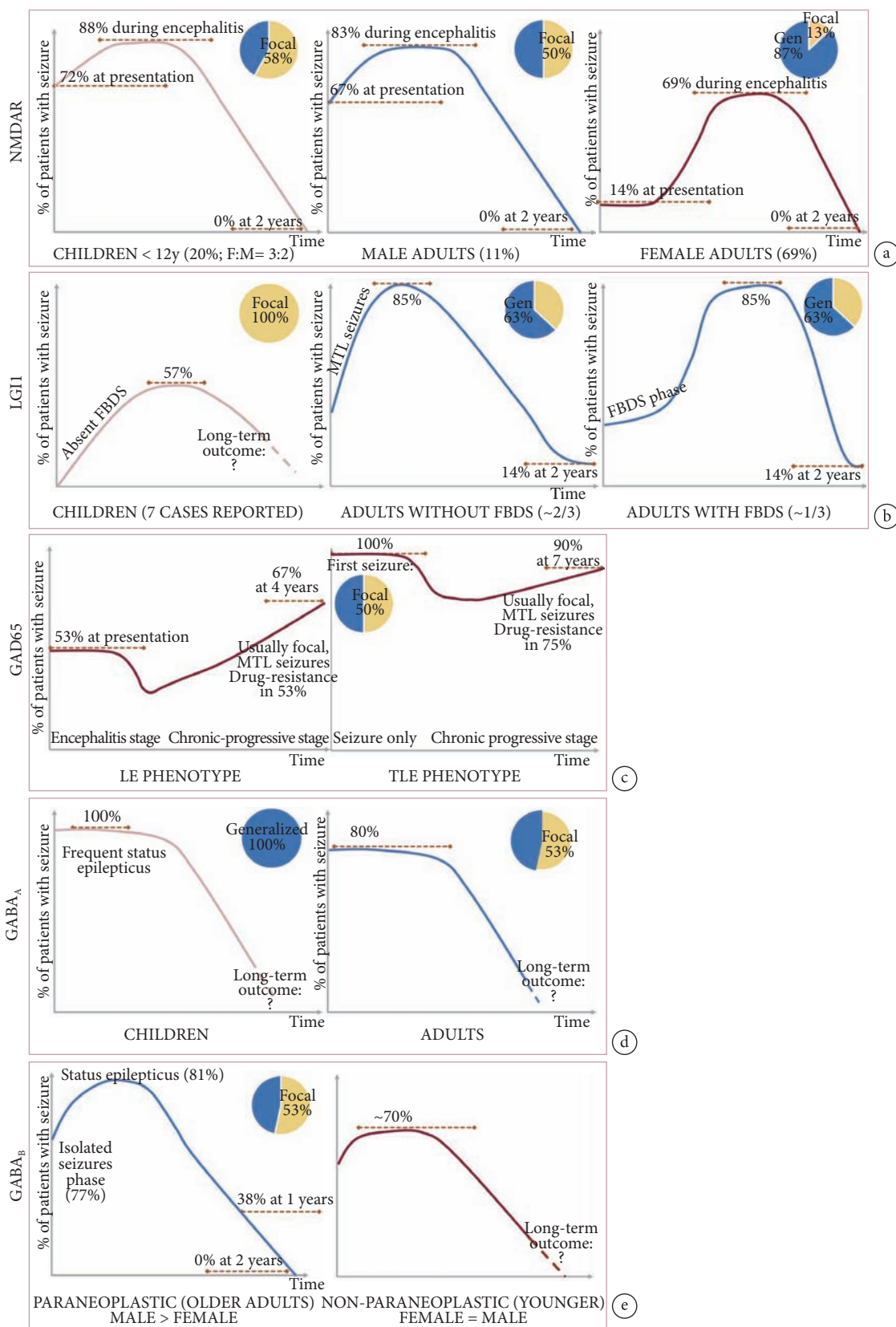


图 2 抗体介导的脑炎中癫痫发作相关的特异性

示意图展现了癫痫发作在疾病中的演变，取决于患者特征（性别和年龄）和相关神经元抗体的类型。这些曲线是根据系统回顾文献和作者个人经验所得的数据设计的。纵轴的数据点仅适用于抗体相关综合症的某一亚组。a. NMDAR-Ab 脑炎；b. LGI1-Ab 脑炎；c. GAD65-Ab 脑炎；d. GABAAR-Ab 脑炎；e. GABABR-Ab 脑炎。FBDS，面臂肌张力障碍样癫痫；GABAAR，γ-氨基丁酸受体 A 型；GABABR，γ-氨基丁酸受体 B 型；GAD65，谷氨酸脱羧酶 65；Gen，全面性；LE，边缘脑炎；LGI1，亮氨酸脑胶质瘤 1；MTL，颞叶内侧；NMDAR，N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体；TLE，颞叶癫痫

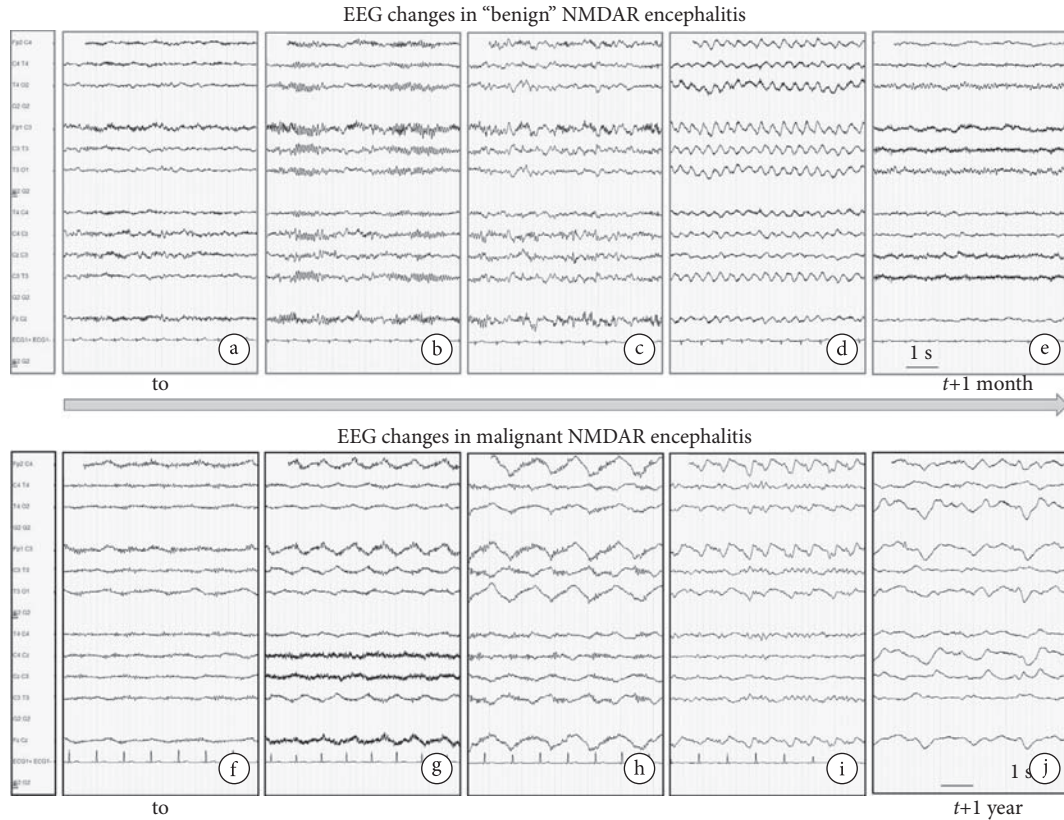


图3 2例N-甲基-D-天门冬氨酸受体抗体性脑炎的脑电图改变

高通滤波器 0.530 Hz, 低通滤波 70 Hz, 波幅 70  $\mu\text{V}/\text{mm}$ , 黑色分隔=1 s。第一行 (a-e) 记录了一例有 4 周精神障碍病史的患者在 1 个月内的 EEG 演变。在入院前, 患者出现了一种抗精神病药物恶性综合征。最初观察到过度的  $\beta$  性 (EBA) (a, b)。EBA 逐渐被弥漫的慢波背景和叠加的快速活动 (c) 所取代。慢波随后变成节律 (d), 而快波成分则并不十分规律。患者接受皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白和环磷酰胺治疗。未发现相关肿瘤。在恢复阶段 (e), 观察到正常背景的重现。临床预后良好。第二排 (f-j) 显示了一例难治性 NMDAR 抗体脑炎患者超过 1 年的 EEG 演变。与前一种情况类似, 在起病时 (f) 观察到一个 EBA 阶段, 随后观察到一个超级  $\delta$  刷 (EDB) 样模式 (g, h)。患者接受多种治疗, 包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗、环磷酰胺、鞘内注射甲氨蝶呤、托西单抗和硼替佐米。这些治疗对临床症状和脑脊液抗体滴度没有明显的作用。可观察到严重慢波背景持续存在, 提示弥漫性脑病 (i-j)。临床演变较差

1 例患者甚至出现伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹 (Drug rash accompanied by eosinophilia and systemic symptoms syndrome, DRESS), 这是一种潜在的致命皮肤病。发生这种皮肤不良反应的根本原因可能与 LGI1-Ab 脑炎患者中存在的特殊 HLA 亚型有关。事实上, 有文献证明: ① AEDs 的皮肤不良反应与特定的 HLA 等位基因相关; ② 大多数 LGI1 患者存在 DRB1\*07:01-DQB1\*02:02 和 DRB4 单倍型基因。此外, 有些 AEDs (包括卡马西平和奥卡西平), 可能会加重低钠血症 (一部分患者中已经存在抗利尿激素分泌异常综合征)。而低钠血症必须进行纠正, 否则癫痫发作可能恶化。这也对 LGI1-Ab 脑炎患者选择 AEDs 提出了挑战。此外, 特别是使用左乙拉西坦、吡仑帕奈、唑尼沙胺或托吡酯时, 必须监测所有患者的精神不良事件。

免疫治疗, 特别是类固醇激素疗法, 已被证明对 FBDS 和认知障碍有好处。而 AEDs 通常能更好

地控制 MTL 发作。

尽管治疗困难, LGI1-Ab 脑炎患者的长期癫痫预后良好, 其中 71% 的患者在 4 年的中位随访时间内不需 AEDs 即达到无发作。在患儿中, LGI1-AE 罕见 (<10 例报告), 且与成人相比有几个重要的差异: ① 未出现 FBDS; ② 未观察到低钠血症; ③ 患儿中女性略占优势, 而大多数成人患者是男性; ④ 患儿中未发现合并癌症, 然而, 多达 11% 的成人患者中发现了各种类型的肿瘤; ⑤ 在脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 中未发现 LGI1-Ab。尽管有这些区别, 主要表现为局灶性发作的癫痫是儿童 LGI1-Ab 脑炎的一个突出的特点, 大约半数的病例研究报告了患儿有癫痫发作。

这种血清抗体在孤立性癫痫发作中的相关性和诊断价值尚不清楚。尽管如此, 有病例报道发现, LGI1-Ab 相关的儿童癫痫发作对免疫治疗和 AEDs, 特别是钠通道阻滞剂有良好的反应。

## 2.4 抗接触蛋白-2 相关蛋白抗体

抗接触蛋白-2 相关蛋白抗体 (Anti-CASPR2 antibodies, CASPR2-Ab) 存在于不同自身免疫性神经综合征患者中 (表 1)。这些包括中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 症状, 如 AE 和过度运动性运动障碍, 以及周围神经系统 (Peripheral nervous system, PNS) 症状, 如周围神经过度兴奋。也可见周围和中枢均受累的, 例如 Morvan 综合征。这种与同一生物标志物相关, 却出现多样性表现原因尚不清楚。然而我们认为, CSF 中 CASPR2-Ab 阳性的患者表现为 AE, 而没有 CSF 自身抗体的患者可能只发展为周围神经兴奋性亢进或 Morvan 综合征。

癫痫发作主要见于脑炎患者, 主要是 MTL 发作, 有时出现伴有轻度或重度逆行性遗忘和额叶功能障碍的双侧强直阵挛演变。据报道, 71%~89% 的 CASPR2-Ab 脑炎患者患有癫痫。CASPR2-Ab 脑炎患者中约 1/3 出现小脑共济失调。虽然脑炎发病时表现为典型的急性起病, 出现癫痫发作和逆行性遗忘, 但该病通常会持续数月或数年, 症状波动, 部分患者免疫治疗有效。癫痫发作通常容易被 AEDs 控制, 但根据我们的经验, AEDs 需要长期维持以避免癫痫复发。仅少数患者会发展成难治性癫痫。

## 2.5 针对二肽基肽酶蛋白 6 的抗体

抗二肽基肽酶蛋白 6 抗体 (Anti-DDPX antibodies, DPPX-Ab) 存在于脑炎综合征患者中, 该综合征表现为消化性前驱症状 (大量腹泻和体重减轻)、精神错乱、行为改变和各种皮质兴奋性亢进症状 (震颤、神经丛亢进、肌阵挛抽搐和调味品) 等 (表 1)。这种疾病常经过一个漫长的过程, 对免疫治疗部分有反应。癫痫在这些患者中的发病率尚不清楚; 已有报道患者可出现全面性癫痫发作和癫痫持续状态。相关癫痫的长期演变仍有待阐明。

## 2.6 抗谷氨酸脱羧酶 65 蛋白的抗体

抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体 (Anti-GAD65 antibodies, GAD65-Ab) 可在各种自身免疫性神经综合征中出现, 包括小脑共济失调、边缘脑炎和僵硬人综合征 (Stiff person syndrome, SPS)。GAD65-Ab 脑炎的特征是显著的 MTL 发作, 这些发作通常是耐药的 (表 1)。短期记忆障碍、执行障碍症状和情绪障碍是常见的伴随症状。一项研究报道, 约 15% 的 GAD65-Ab 神经综合征是副肿瘤性的, 这一发现与其他研究不一致。根据我们自己的经验 (未公布的数据), 大多数与 GAD65 相关的癫痫患者是女性, 尽管已发现发病年龄有很大的差异, 其中位

数为 30 岁。我们的病例中无一例副肿瘤性, 但有半数以上的非神经系统自身免疫性疾病, 包括甲状腺功能减退症和糖尿病。在 MTL 癫痫患者中, 57% 表现为孤立性癫痫, 43% 提示有边缘脑炎的综合症状。从长期来看, 这两种患者之间存在着大量重叠, 最终都发展成了耐药性癫痫、认知障碍和频繁额叶功能改变。值得注意的是, 与其他不良事件综合征相比, 该病的病程似乎更多为慢性/进行性, 而不是急性/亚急性形式 (图 2c)。由于这个原因, 且考虑到超过半数的病例有不明显的头部 MRI 发现, 有一部分在发病时仅表现为颞叶癫痫的 GAD65-Ab 患者, 很可能被漏诊了。然而, 早期诊断是最重要的, 因为在疾病的后期进行免疫治疗, 即便不是完全无效, 疗效也可能会降低。在诊断中, 应考虑 1 型糖尿病 (Diabetes mellitus type 1, DM1) 的神经无症状患者可能合并 GAD65-Ab。这种情况下, GAD65-Ab 鞘内合成 (Intrathecal synthesis, IS) 增加这一现象, 对证明神经综合征与 GAD 自身免疫性相关特别重要。IS 可使用以下公式计算: [CSF GAD 抗体滴度/血清 GAD 抗体滴度]/[CSF 白蛋白/血清白蛋白]。长时间稳定的高抗体滴度, 提示免疫介导的神经系统受累, 而且是重要的诊断线索, 可指导临床医生实践。值得注意的是, 尽管在治疗后获得良好发作控制的患者中通常可观察到抗体滴度下降, GAD 抗体水平与癫痫的严重程度或持续时间无关。相反, GAD65-Ab 在免疫治疗后很少完全消失。

采用一线免疫疗法 (皮质类固醇或静脉注射免疫球蛋白/血浆置换术), 对癫痫发作的疗效一般。因此, 通常需要更为积极和长期的免疫抑制治疗。

## 2.7 针对 $\gamma$ -氨基丁酸受体 A 型的抗体

抗  $\gamma$ -氨基丁酸受体 A 型 (anti-GABAAR antibodies, GABAAR-Ab) 的 AE 可影响成人和儿童, 主要表现为急性脑炎, 大多数患者伴有局灶性或全面性癫痫发作 (图 2d)。癫痫持续状态、运动障碍、意识水平下降、认知和行为障碍常见。头部 MRI 可能显示非常独特的累积皮质下结构的多灶和非同步的液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 高信号。GABAAR-Ab 的患儿比成人患者更容易出现癫痫发作。大多数患者在免疫治疗开始后好转。

## 2.8 针对 $\gamma$ -氨基丁酸受体 B 型的抗体

抗 GABABR 抗体 (GABABR-Ab) 发现于一组症状类似的患者中, 均表现为急性癫痫发作, 并伴有边缘系统功能障碍症状。癫痫发作可以是局灶性的, 也可以是全面性的, 通常很难控制, 且癫痫

持续状态常见(表1)。然而,癫痫似乎只在疾病早期阶段才表现突出(图2e)。报道的病例中,约半数为中老年人和重度吸烟者,合并有小细胞肺癌(Small cell lung carcinoma, SCLC)。非肿瘤性病例可能累及年轻患者,这些患者往往对免疫治疗反应更好。大多数癌症患者最终会死于肿瘤进展。在一项基于22例副肿瘤病例的队列研究中,我们证实了耐药癫痫发作出现在疾病的第一阶段(孤立性癫痫发作阶段)。随后几乎毫无例外的进展到脑炎阶段,表现为明显的意识模糊,且在81%的患者中被观察到的惊人类似的癫痫持续状态,因此,抗GABABR抗体的患者是癫痫学家非常感兴趣的,且常常是一个诊断上的难题。事实上,在最初的“癫痫发作期”,没有出现提示边缘脑炎的相关认知或行为症状。此外,头部MRI和大部分发作间期EEG检查结果可正常。因此,大多数患者被诊断为“隐源性”癫痫并出院返家。只有通过CSF分析,发现炎性改变时,才会指导临床医生怀疑免疫介导的癫痫。不幸的是,腰穿通常只有在脑炎综合征发生时才进行。在癫痫发作频繁的初始阶段之后,发作频率趋于降低,而患者逐渐发展为认知障碍,包括大量顺行性遗忘和定向障碍。在这个队列中,癌症相关的死亡率很高,但是对于那些存活下来的患者,癫痫发作在1年(38%)时已经较为少见,在2年时则基本消失(图2e)。

### 2.9 抗甘氨酸受体抗体

抗甘氨酸受体抗体(Anti-GlyR antibodies, GlyR-Ab)首次在伴有强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎(Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM)患者中被描述。癫痫发作在PERM患者中很少见,通常出现在疾病的后期而非发病时。一项大型队列研究报道称,GlyR-Ab的PERM患者癫痫发作率高达13%。此外,还有报道儿童急性脑病合并全面或局灶性癫痫,涉及GlyR-Ab的病例。这些患者通常对免疫治疗反应良好。此外,一些研究表明,在一小部分原因不明的癫痫患者中可以检测到GlyR-Ab。尽管这些数据较为零散,但其表明少数不明原因癫痫脑病患者可能带有GlyR-Ab,且可能对免疫治疗有反应。

### 2.10 针对5型代谢型谷氨酸受体抗体

抗5型代谢型谷氨酸受体抗体(mGluR5 Ab)最初见于4例边缘脑炎和霍奇金淋巴瘤(Ophelia综合征)。所有的病例都有情绪和性格的改变,以及癫痫发作。所有病例在治疗潜在的肿瘤后均恢复良好。最近,有11例新病例报道,证明这种疾病

可以在没有肿瘤关联的情况下发生,或者与除了霍奇金淋巴瘤以外的肿瘤(如SCLC)一起发生。患者表现不仅局限于边缘脑炎,而是更为复杂的神经精神综合征,55%的患者出现癫痫发作。与成人相比,儿童更容易出现癫痫持续状态并表现出明显的EEG减慢。总的来看,经过4年的中位随访,所有被研究的患者都达到了癫痫无发作。

### 2.11 针对轴突蛋白3 $\alpha$ 的抗体

最近,有报道描述了5例有抗轴突蛋白3 $\alpha$ 抗体的患者,其表现为前驱有病毒感染样症状,随即突发意识模糊、意识水平下降和全面性癫痫发作。大多数患者的预后很差,仅1例在类固醇治疗后有实质性的恢复。所有患者中均未发现肿瘤。

### 2.12 针对髓鞘少突胶质细胞糖蛋白的抗体

以髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)为靶点的抗体(MOG-Ab)被认为是一种生物标记物,定义了一类广泛的炎性脱髓鞘疾病,包括ADEM、视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)、视神经炎(Optic neuritis, ON)和长节段横贯性脊髓炎(Longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)。年龄是决定临床表型的主要因素,ADEM在儿童MOG-Ab相关病例中更为常见,而视神经和脊髓临床表现(ON和/或LETM)在青少年和成人中更为常见。许多患者发展为复发性疾病,而复发通常发生在皮质类固醇减量或停用期间。有髓鞘的少突胶质细胞也存在于皮质灰质这一事实,可以从病理生理学角度解释最近报道的MOG-Ab相关皮质综合征病例。

在患儿中,孤立性癫痫发作可以是MOG-Ab脑炎的最初表现。癫痫发作在这种患者中通常是局灶性和丛集性的,有时演变为双侧强直阵挛和癫痫持续状态。该病的临床表现通常与ADEM的诊断不一致(包括脑病、局灶性神经症状和癫痫发作)。头部MRI和CSF检查可显示轻微的炎症改变。癫痫发作往往对免疫治疗和AEDs反应良好,但它们通常预示着进一步的临床进展,通常可能在数月或数年后以脱髓鞘事件的形式出现。

在年轻成人患者中,MOG相关脑炎通常表现为双侧强直阵挛性发作,在发作之前或之后发生或较少发生其他脱髓鞘事件。CFS提示细胞数增高,脑MRI常表现为单侧、皮质、FLAIR高信号和水肿性病变。这种影像学表现需要与癫痫发作引起的脑MRI改变相鉴别,后者弥散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)上的改变更突出,反映了

细胞毒性水肿。总的来说,儿童和成人的癫痫预后都相当好,但在一个长期 AEDs 治疗的亚组患者中出现了非诱发癫痫的复发,表明该病可能有潜在的胶质增生。

### 3 何时应考虑自身免疫性癫痫, 及哪些标本应该送检

AE 的诊断依赖于具有提示性的临床表现与发现特异性抗神经元抗体。癫痫通常作为更复杂的神经心理学症状群的一部分出现在 AE 中,这一规律的少数例外是 GAD65 的初始阶段、GABABR 相关综合征或 LGI1 相关综合征的 FBDS 阶段。在自身抗体确诊之前,当满足一组标准时,基于临床证据可怀疑有 AE。这可以使免疫治疗能够尽早开始。在新发癫痫发作或中枢神经系统局灶性病变的情形下,上述标准包括亚急性记忆缺陷、精神状态改变或精神症状,并伴有脑 MRI (如 T2 加权 FLAIR 序列中涉及一个或两个 MTL 的高信号)或 CSF 化验(多胞症、CSF 特异性寡克隆带)提示炎性改变。为避免误诊,应合理排除其他病因。癫痫抗体患病率 (Antibody prevalence in epilepsy, APE) 评分也类似的提出了一套适用于有孤立的或明显的癫痫发作患者的标准。

### 4 一种特殊的临床情况: 新发难治性癫痫持续状态

一种特殊的需要考虑进行抗体检测的临床情况是新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE)。这以概念适用于既往健康的个体,尽管经过了 72 h 的全面检查,但仍出现病因不明的难治性癫痫持续状态。最近在一项共识的提案中讨论了 NORSE 及其主要亚组的操作性定义,该亚组的特征是发病前先出现发热(称 FIRES)。这些疾病和先前描述的 AE 综合征之间存在几个重要的差异。首先, NORSE 和 FIRES 的病理生理学仍然不清楚,在大多数患者中,没有发现相关抗体。其次,有数项证据表明炎症机制参与其中,但尚不清楚它们是长期癫痫发作的原因还是结果。特别是在某些情况下观察到包括白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素-6 (IL-6) 在内的细胞因子产生过度。然而,即使在抗体阴性的情况下,免疫疗法也能有效地终止癫痫发作。最后, AE 也可以呈现为 NORSE,而未进行 GABAAR 抗体检测者可能占据了所谓“抗体阴性”病例中的一部分。

### 5 抗体检测的技术陷阱

为了提高抗体检测,临床医生应考虑几种选择: ① 同时检测 CSF 和血清,因为抗体可能并不同时存在于两种样本中(如用血清检测 LGI1 抗体的敏感性更高,而 NMDA、AMPA 或 GABABR-AB 检测 CSF 敏感性更高); ② 倾向于多个自身抗体的套餐检验,而不是单一抗体检验,这样即费时又效率较低; ③ 特别是在抗体阴性的情况下,可将 CSF 和血清样本送至参考实验室,以便通过啮齿动物脑组织进行免疫组化,作为指导抗体检测和鉴定新抗体特异性的“预实验”; ④ 在可行的情况下,将样本储存在生物资料库中,以备将来研究之用(图 4)。相反,仅在血清中低滴度或与临床表现不匹配的抗体应考虑可能为假阳性。在结果可疑的情况下,参考专业中心的意见是必要的。

尽管进行了全面的抗体检测,但约 7% 的边缘脑炎病例仍呈抗体阴性。

### 6 治疗

我们建议的免疫治疗策略(图 4)在很大程度上反映了 NMDAR-Ab 脑炎治疗的既往经验和我们的个人经验。其他形式的 AE,特别是与细胞内抗原相关的 AE,正如 GAD65-Ab 脑炎,可能有不同的反应模式,因而需要更长的治疗过程。

最初,需要进行一系列全面的检查,以排除其他诊断,并确定是否存在潜在的肿瘤。如果发现肿瘤,对其进行治疗可以改善,甚至有时彻底的改变癫痫发作的预后。当对 AE 高度怀疑时,在获得抗体结果之前即需要探讨启动免疫治疗,包括使用皮质醇,静脉注射免疫球蛋白 (Intravenous immunoglobulin, IVIG),或两者结合。血浆置换对那些有 IGIV 禁忌症,如高凝状态或严重的肾损害的患者是一种有效的替代方法。如果尚未排除潜在的肿瘤,我们建议使用不含皮质醇, IVIG。AE 满足以下条件即可确诊: ① 抗体检测阳性; ② 表型与抗体检测相符合; ③ 排除其他诊断。此时,我们建议在没有化疗指征的前提下在早期使用二线免疫治疗(如利妥昔单抗)。临床症状较轻的患者可仅使用一线治疗。相反,对于有严重神经系统受累或认知功能恶化风险高的患者,应考虑使用环磷酰胺添加治疗。总的来说,预期结果越差,治疗就应该越积极,以预防神经系统后遗症。能够了解疾病过程中神经系统状态变化的客观指标(如正规的神经心理测试、连续的 EEG 检查和连续 VEEG



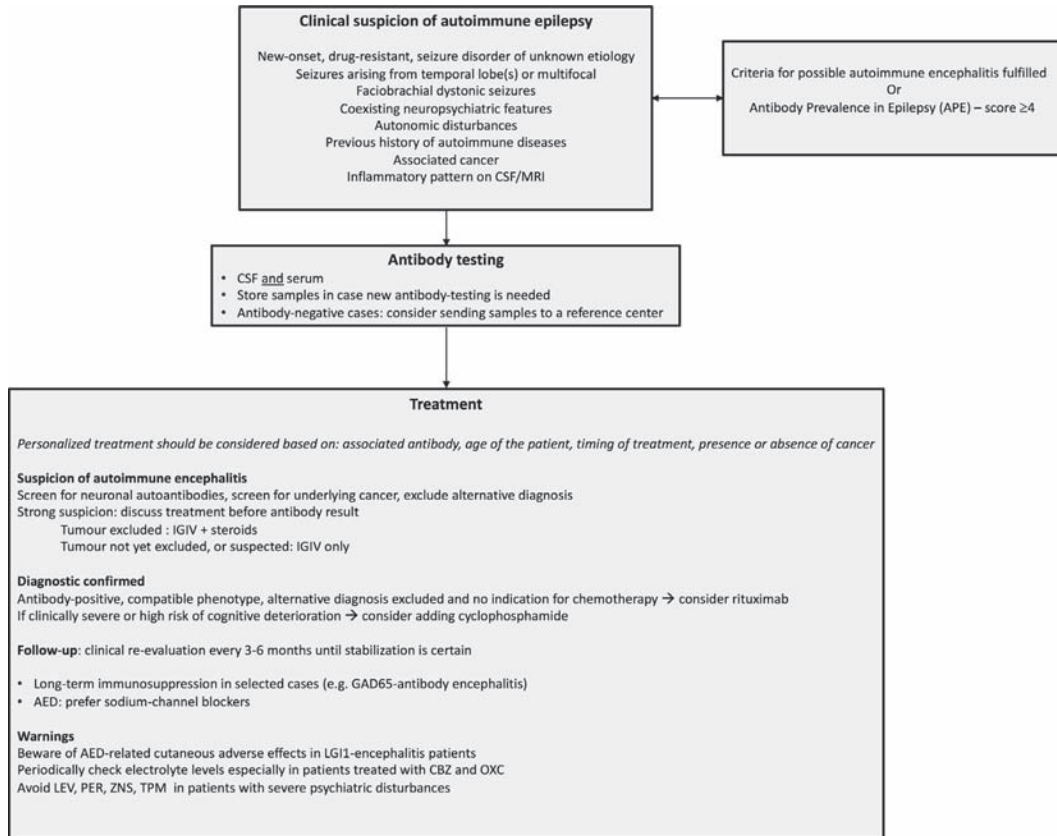


图 4 建议疑似免疫介导癫痫患者的诊断和治疗流程

AEDs, 抗癫痫药物; CBZ, 卡马西平; CSF, 脑脊液; IGIV, 静脉注射免疫球蛋白; LEV, 左乙拉西坦; MRI, 磁共振成像, OXC, 奥卡西平; PER, 吡仑帕奈; TPM, 托吡酯; ZNS, 唑尼沙胺

监测等手段), 对制定进一步强化免疫治疗的决策具有重要意义。

在 NORSE 患者中, 用 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素或 IL-6 受体抑制剂托珠单抗治疗少部分患者是有效的。然而, 后者增加了发生严重感染并发症的风险。目前, 没有足够的证据常规推荐 NORSE 患者使用 IL-1 或 IL-6 拮抗剂: 需要进行更大规模的前瞻性研究, 以得出明确结论。

总的来说, 尽管 AEDs 在这种情况下预期疗效很低 (10.7%), 但在免疫介导的癫痫患者中, AEDs 通常与免疫疗法联合使用。这么做出的理由是: ① 少数患者, 尤其是血清阴性的患者, 单独使用 AEDs 可能达到癫痫无发作; ② 即使免疫治疗失败, 患者也可从 AEDs 中获益。值得注意的是, 钠通道阻滞剂似乎是最有效的控制癫痫无发作的药物。另一方面, 据报道, 左乙拉西坦在 LGI1-Ab 脑炎中可能不如卡马西平有效, 其使用受到诱发和/或加重严重行为障碍风险的限制。

我们的实践推荐是将免疫治疗作为 AE 癫痫病因治疗的基石。AEDs 作为对症治疗, 应从单一药物开始, 可选择钠通道阻滞剂 (如卡马西平、奥卡

西平、醋酸沙利卡巴地平、拉莫三嗪或拉科酰胺)。然而, 鉴于在 LGI1-Ab 脑炎人群中皮肤不良反应的发生率很高, 快速增加芳香性 AEDs 的剂量时需要特别谨慎。如果第一个 AEDs 治疗无效, 建议使用具有不同或多种作用机制的第二个药物 (如丙戊酸钠) 作为添加治疗药物。按照国际指南的建议, 癫痫持续状态的治疗需要静脉注射和快速药物滴定。在大多数 NMDAR-Ab、GABABR-Ab 和 LGI1-Ab 患者中, 脑炎缓解后使用 AEDs 进行长期治疗可能是不必要的。因此, 我们建议, 可考虑在 EEG 无癫痫样放电且头部 MRI 未见活动炎症迹象的癫痫患者中停用 AEDs。在这一亚组患者中, 减停药需要逐步进行 (几个月以上), 每次减停一个 AEDs, 整个停药期间进行 EEG 随访。相反, GAD65-Ab 相关脑炎患者可能需要长期免疫抑制和长期 AEDs 治疗。

## 7 结论和未来研究方向

以神经元抗原为靶点的抗体在自身免疫性癫痫患者中的数量已被阐述, 且其数量将继续增加。在大多数情况下, 癫痫发作属于 AE 综合征的一部分, 随时间推移, AE 可能比癫痫本身更明显。随着



临床证据的不断积累,发现临床表现在很大程度上取决于患者血清和/或脑脊液中检测到的自身抗体所针对的抗原。正确认识这些抗体特异性综合征将提高潜在自身免疫性癫痫患者的诊断准确性。然而,这种抗体特异性神经综合征的确切特征仍在研究中。基于患者的年龄和性别、是否存在癌症、抗体类型和治疗时机等因素综合考虑,制定个性化治疗方法是必要的。

**致谢** 在一次会议上,这份手稿的内容被用作教学工具。我们非常感谢 Véréna Landel 的英语编辑 (de la Recherche 诊所,里昂文明医院)

**利益冲突** 所有作者都没有任何利益冲突要披露。我们确认,我们已经阅读了本杂志关于道德出版物相关问题的立场,并确认本文符合这些准则。

**作者贡献** A.V、B.J.和 J.H.起草了手稿的提纲。所有作者都对撰稿作出了贡献,并认可了最终提交的版本。

#### 参考文献

- 1 Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133: 219-245.
- 2 Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1338: 94-114.
- 3 Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, *et al.* Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*, 2010, 67(3): 330-335.
- 4 Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(7): 380-390.
- 5 Kim TJ, Lee ST, Moon J, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 183-192.
- 6 van Sonderen A, Roelen DL, Stoop JA, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 193-198.
- 7 Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, *et al.* The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol*, 2015, 22(8): 1151-1161.
- 8 Manto M, Dalmau J, Didelot A, *et al.* In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 31.
- 9 Moscato EH, Peng X, Jain A, *et al.* Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*, 2014, 76(1): 108-119.
- 10 Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, *et al.* LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain*, 2018, 141(11): 3144-3159.
- 11 Daif A, Lukas RV, Issa NP, *et al.* Antigliutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 331-336.
- 12 Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, *et al.* Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- 13 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- 14 Gillinder L, Warren N, Hartel G, *et al.* EEG findings in NMDA encephalitis-A systematic review. *Seizure*, 2019, 65: 20-24.
- 15 Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, *et al.* Delta brush pattern is not unique to NMDAR encephalitis: Evaluation of two independent long-term EEG cohorts. *Clin EEG Neurosci*, 2018, 49(4): 278-284.
- 16 Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, *et al.* EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(2): 289-296.
- 17 Liu X, Yan B, Wang R, *et al.* Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2104-2111.
- 18 de Montmollin E, Demeret S, Brulé N, *et al.* Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 491-499.
- 19 Titulaer MJ, Mc Cracken L, Gabilondo I, *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- 20 Viacoz A, Desestret V, Ducray F, *et al.* Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*, 2014, 82(7): 556-563.
- 21 Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, *et al.* Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*, 2015, 262(8): 1859-1866.
- 22 Sonderen AV, Arends S, Tavy DLJ, *et al.* Predictive value of electroencephalography in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(10): 1101-1106.
- 23 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, *et al.* Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094-1100.
- 24 Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, *et al.* Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 850-856.
- 25 Veciana M, Becerra JL, Fossas P, *et al.* EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 280-285.
- 26 Lai M, Hughes EG, Peng X, *et al.* AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*, 2009, 65(4): 424-434.
- 27 Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, *et al.* Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic acid receptor: Case series and review of the literature. *JAMA Neurol*, 2015, 72(10): 1163-1169.
- 28 Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, *et al.* Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*, 2015, 84(24): 2403-2412.
- 29 Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, *et al.* Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(9): 965-972.
- 30 Nibber A, Clover L, Pettingill P, *et al.* Antibodies to AMPA receptors in rasmussen's encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(2): 222-227.

- 31 van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449-1456.
- 32 Navarro V, Kas A, Apartis E, *et al.* Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1079-1093.
- 33 Irani SR, Alexander S, Waters P, *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748.
- 34 Irani SR, Michell AW, Lang B, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede lgil antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900.
- 35 Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain*, 2013, 136(Pt 10): 3151-3162.
- 36 Vogrig A, Pauletto G, Lettieri C, *et al.* Peculiar EEG signatures, ictal drinking and long-term follow-up in anti-LGI1 encephalitis. *Neurol Sci*, 2019, 40(7): 1503-1505.
- 37 Andrade DM, Tai P, Dalmau J, *et al.* Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*, 2011, 76(15): 1355-1357.
- 38 Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, *et al.* Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol*, 2014, 71(10): 1300-1304.
- 39 Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, *et al.* Subclinical temporal EEG seizure pattern in LGI1-antibody-mediated encephalitis. *Epilepsia*, 2016, 57(8): e155-e160.
- 40 Brigo F, Vogrig A, Bratti A, *et al.* Probable dysimmune epilepsy partialis continua manifesting as epileptic moving toes syndrome: electroclinical features of a challenging case. *Epileptic Disord*, 2018, 20(4): 301-312.
- 41 Vogrig A, Pauletto G, Belgrado E, *et al.* Effect of thymectomy on refractory autoimmune status epilepticus. *J Neuroimmunol*, 2018, 317: 90-94.
- 42 Shin YW, Ahn SJ, Moon J, *et al.* Increased adverse events associated with antiepileptic drugs in anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 encephalitis. *Epilepsia*, 2018, 59(Suppl 2): 108-112.
- 43 Chen P, Lin JJ, Lu CS, *et al.* Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*, 2011, 364(12): 1126-1133.
- 44 Chung WH, Hung SI, Hong HS, *et al.* Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, 2004, 428(6982): 486.
- 45 Berghuis B, de Haan GJ, van den Broek MP, *et al.* Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia. *Eur J Neurol*, 2016, 23(9): 1393-1399.
- 46 Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, *et al.* Epilepsy, Antiepileptic drugs, and aggression: An evidence-based review. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(3): 563-602.
- 47 López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, *et al.* LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children. *Ann Neurol*, 2018, 84(3): 473-480.
- 48 Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, *et al.* Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 303-311.
- 49 Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, *et al.* Characterization of a subtype of autoimmune encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies in the cerebrospinal fluid, Prominent limbic symptoms, and seizures. *JAMA Neurol*, 2016, 73(9): 1115-1124.
- 50 van Sonderen A, Ariño H, Dalmau J, *et al.* Author response: The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*, 2017, 88(3): 333-334.
- 51 Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, *et al.* Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol*, 2017, 24(1): 175-186.
- 52 Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, *et al.* Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*, 2013, 73(1): 120-128.
- 53 Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, *et al.* DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology*, 2017, 88(14): 1340-1348.
- 54 Saiz A, Blanco Y, Sabater L, *et al.* Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*, 2008, 131(Pt 10): 2553-2563.
- 55 Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, *et al.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2010, 67(4): 470-478.
- 56 Falip M, Carreño M, Miró J, *et al.* Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol*, 2012, 19(6): 827-833.
- 57 Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, *et al.* Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA Neurol*, 2015, 72(8): 874-881.
- 58 Mäkelä KM, Hietaharju A, Brander A, *et al.* Clinical management of epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibody positivity: The interplay between immunotherapy and anti-epileptic drugs. *Front Neurol*, 2018, 9: 579.
- 59 Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, *et al.* Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA(A) receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 276-286.
- 60 Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, *et al.* Investigations in GABA. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020.
- 61 Lancaster E, Lai M, Peng X, *et al.* Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 67-76.
- 62 Boronat A, Sabater L, Saiz A, *et al.* GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*, 2011, 76(9): 795-800.
- 63 Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, *et al.* Encephalitis and GABA(B) receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*, 2013, 81(17): 1500-1506.
- 64 Maureille A, Fenouil T, Joubert B, *et al.* Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABA. *J Neurol*, 2019, 266(1): 195-206.
- 65 Hutchinson M, Waters P, McHugh J, *et al.* Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*, 2008, 71(16): 1291-1292.
- 66 McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, *et al.* Glycine

- receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol*, 2013, 70(1): 44-50.
- 67 Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, *et al.* Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2178-2192.
- 68 Ude C, Ambegaonkar G. Glycine receptor antibody-associated epilepsy in a boy aged 4 years. *BMJ Case Rep*, 2010, 2016: pii: bcr2016216468.
- 69 Wuerfel E, Bien CG, Vincent A, *et al.* Glycine receptor antibodies in a boy with focal epilepsy and episodic behavioral disorder. *J Neurol Sci*, 2014, 343(1-2): 180-182.
- 70 Chan DWS, Thomas T, Lim M, *et al.* Focal status epilepticus and progressive dyskinesia: A novel phenotype for glycine receptor antibody-mediated neurological disease in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(2): 414-417.
- 71 Baysal-Kirac L, Tuzun E, Erdag E, *et al.* Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings. *J Neurol*, 2016, 263(3): 455-466.
- 72 Nóbrega-Jr AW, Gregory CP, Schlindwein-Zanini R, *et al.* Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is infrequently associated with neuronal autoantibodies. *Epilepsia*, 2018, 59(9): e152-e156.
- 73 Brenner T, Sills GJ, Hart Y, *et al.* Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(6): 1028-1035.
- 74 Ekizoglu E, Tuzun E, Woodhall M, *et al.* Investigation of neuronal autoantibodies in two different focal epilepsy syndromes. *Epilepsia*, 2014, 55(3): 414-422.
- 75 Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, *et al.* Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the ophelia syndrome. *Neurology*, 2011, 77(18): 1698-1701.
- 76 Prüss H, Rothkirch M, Kopp U, *et al.* Limbic encephalitis with mGluR5 antibodies and immunotherapy-responsive prosopagnosia. *Neurology*, 2014, 83(15): 1384-1386.
- 77 Mat A, Adler H, Merwick A, *et al.* Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*, 2013, 80(14): 1349-1350.
- 78 Spatola M, Sabater L, Planagumà J, *et al.* Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964-e1972.
- 79 Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, *et al.* Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology*, 2016, 86(24): 2235-2242.
- 80 Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, *et al.* Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology*, 2018, 90(21): e1858-e1869.
- 81 Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2): 89-102.
- 82 Ramanathan S, O'grady GL, Malone S, *et al.* Isolated seizures during the first episode of relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelination in children. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(5): 610-614.
- 83 Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, *et al.* MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(2): e322.
- 84 Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, *et al.* Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 65-71.
- 85 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- 86 Vogrig A, Joubert B, Ducray F, *et al.* Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Neurol*, 2018, 265(3): 669-677.
- 87 Vogrig A, Brigo F, Valente M, *et al.* Epidemiology of autoimmune versus infectious encephalitis. *Ann Neurol*, 2018, 83(5): 1037.
- 88 Dubey D, Singh J, Britton JW, *et al.* Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1181-1189.
- 89 Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, *et al.* Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 739-744.
- 90 Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 745-752.
- 91 Caputo D, Iorio R, Vigeveno F, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(1): 182-185.
- 92 Bien CG, Holtkamp M. "Autoimmune Epilepsy": Encephalitis with autoantibodies for epileptologists. *Epilepsy Curr*, 2017, 17(3): 134-141.
- 93 Graus F, Escudero D, Oleaga L, *et al.* Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*, 2018, 25(8): 1011-1016.
- 94 Jun JS, Lee ST, Kim R, *et al.* Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol*, 2018, 84(6): 940-945.
- 95 Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, *et al.* Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*, 2018, 59: 72-76.
- 96 Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(4): e353.
- 97 de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, *et al.* Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA. *Neurology*, 2019, 92(19): e2185-e2196.
- 98 Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 2000, 9(7): 464-468.
- 99 Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the american epilepsy society. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.

译自: Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1508-1525. doi: 10.1111/epi.16282.

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

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

# 2017年国际抗癫痫联盟癫痫分类评论



Hans Lüders, Naoki Akamatsu, Shahram Amina, *et al*

刘旸 译, 吴逊 校

**【摘要】** 文章对国际抗癫痫联盟 (ILAE) 2015-2017 年的癫痫、癫痫发作和癫痫持续状态分类进行评论。指出了 2017 年 ILAE 分类的 5 点不足之处, 如下: ① 分类将症状学的术语与致痫区术语混用; ② 分类使用了繁琐且无内涵的术语取代之前简单的且已经被广泛接受的术语; ③ 未详细描述癫痫发作的发展过程; ④ 在四级癫痫分类中, 二级 (癫痫分类) 与诊断 (发作类型) 级几乎 100% 重叠; ⑤ 分类对于新生儿、成人和癫痫持续状态患者使用不同分类方法, 令人感到困惑。作者仍强调验证新 ILAE 分类法的重要性, 并认为《Epilepsia》决定应用唯一稿件作为 ILAE 的分类是不成熟的和令人感到遗憾的。

**【关键词】** 分类; 致痫区; 病因学; 症状学

## 要点

- 描述了 ILAE 最新的发作和癫痫分类法的主要缺点
- 介绍了另一种四维分类法, 并讨论其优点
- 强调使用相同的框架对新生儿和成人癫痫及癫痫持续状态的发作进行分类的重要性

2015 年—2017 年, 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 公布了三个新的分类方案: 癫痫、癫痫发作和癫痫持续状态。

在下文中, 我们将介绍一个可以满足主要特征的合理的癫痫发作和癫痫的分类, 之后分析以上列举的分类是否满足这些条件。本文的主要部分讨论了 ILAE 2017 年分类的基本缺陷。更详细的评论见附录 1。

## 1 对国际抗癫痫联盟的癫痫分类的评论

### 1.1 一种分类应该是理想的、被普遍接受的分类

分类法应是一种被普遍接受的通用的语言, 在临床医生、科研人员和学生之间使用, 易于相互交流。ILAE 正在努力使其最新分类得到广泛的认可。然而, 一种分类被普遍使用并不一定意味着它一定是一个好的分类。

### 1.2 分类应该使用被分类对象的最重要特征作为其分类的基础

例如, 在 18 世纪林奈意识到植物和动物中包含的最重要的信息是进化, 他利用这一特性发展了

一个非常成功的动植物生物分类法。癫痫发作有很多特点, 这些特点包含了基本的信息, 可用于患者的管理, 并且可用于癫痫发作的分类。

**1.2.1 发作的临床特征** 发作开始和发展的临床特征 (发作和发作后即刻的临床症状学) 能够提供发作类型和癫痫源区部位的有价值的信息, 因此, 这些常会用于分类计划。2017 ILAE 发作分类过于依赖症状学的术语进行发作的分类 (“运动” 和 “无运动”、“强直”、“肌阵挛”、“阵挛”等)。此外, 这个分类区分了 “局灶性起始”、“全面性起始” 或 “未知起始” 的发作。但这些最后的再分型不是基于症状学, 而是基于电生理学特征 [脑电图 (EEG)、磁共振成像 (MRI) 和其他检查]。因此, ILAE 分类是将症状学与其他来源的关于发作起始和癫痫源区部位的信息相混杂, 是将现象学与病理生理学相结合。在一个多层次的癫痫分类中, 单纯的症状学的发作分类可以很容易地避免这种混乱, 因为发作症状学和癫痫源区处于不同的癫痫分类层次中, 应用不同的参数进行分类。症状学描述 (包括躯体的描述, 如右、左、双侧、臂、腿和面部等描述) 均属于症状学范畴, 这样就很容易与癫痫源区的结论相区别。

**1.2.2 癫痫发作演变** 癫痫发作的另一个极为重要的特征是症状的演变, 这对癫痫源区的定位具有深远影响。在一个标准化的分类系统中, 可以将演变更详细地划分为不同部分, 然后根据发生的时间列出不同的内容, 用箭头 (“→”) 联系起来表示发生的顺序: 例如, ① 左侧视觉先兆→② 左侧扭转→③ 双侧强直阵挛发作。

然而, ILAE 发作的分类只包括内容非常有限



的发作演变项目,即:局灶到双侧强直-阵挛发作、强直-阵挛发作、肌阵挛-强直发作、肌阵挛失张力发作和阵挛-强直-阵挛发作。

在 ILAE 发作分类中,可能的发作演变项目有限,使之不可能详细表述大多数限局性发作的演变,丢失很多重要的信息。

一个真正的症状学的发作分类可以使得神经病学专家在临床询问病史的过程中,就能够对癫痫发作的发生和发展有一个解剖功能学方面的思考。此外,对于术前准备的难治性患者,可以提供可酝酿的计划。

**1.2.3 详细的发作症状学** 癫痫发作的管理,需要的症状学详尽的程度也不相同。无论癫痫灶的部位,所有起源于限局性癫痫源区的发作一般对某一抗癫痫药物(AEDs)有效或无效,所以只需有限的症状学资料就可以开具合适的AEDs的处方。产生于全面性癫痫源区的发作,根据其广泛症状学(强直-阵挛发作vs.强直发作vs.肌阵挛发作比失神发作)AEDs的疗效不同。另一方面,外科管理需要详细的症状描述以便适当地定位癫痫源区。

可以将发作的分类首先置于广泛的症状组内,而后逐步细分为亚组。在这个系统中,临床医生或研究人员可以基于在临床情况下特殊裁剪所需的精确程度将发作分类。ILAE 发作分类使用这种方法分为比较宽泛的癫痫组(“运动”和“无运动”发作)。此后,进一步将“运动”发作细分为六个亚组,将无运动发作分为四个亚组。此时,ILAE 停止了进一步分类的努力,他们认为“局灶性发作可诱发各种各样的可能的感觉和行为,这些感觉和行为太过多样化,无法纳入到一个分类中”。在发作管理上,所有的症状学信息都是重要的,没有理由不将这些信息纳入到癫痫发作的分类中。与其放弃这些细节,不如根据症状的顺序设计一个好的分类,根据精确程度将分类分为不同的层级级别。事实上,强调在癫痫分类中包含症状学细节是具有实际意义的,我们需要遵循以下准则:

① 分类应首先按照症状学特征划分为几个大类。然后将这些大类再进一步类划分为亚类,亚类再进一步分类并依此类推。在这样的分类系统中,使用者可以按照自己认为必要的精确程度来分类;

② 应根据以下两个标准将发作的症状学成分的归入一类或亚类:

- a. 分类或亚类应当将相似的症状学特征聚集为一组(例如,运动发作、强直性发作、躯体感觉性先兆)
- b. 同时,分类应当尽可能将起源于同一个症状

区的症状,归为一类。例如,远端自动症发作往往起源于颞叶,而近端自动症通常起源于额叶

在 ILAE 委员会的症状学分类的识别指南中都没有详细的描述。

### 1.3 分类应避免使用复杂和多余的术语

发作的分类应使用简单的术语,只在绝对必要的情况下引入新的术语。2017年ILAE的发作分类使用的术语比传统分类使用的术语更加繁琐,而且常为不精确的。例如,“先兆”一词被“局灶性意识清醒”所取代,这种改变并没有带来新的生物学价值,反而阻碍描述。“局灶知觉发作”取代了术语“单纯部分性发作”,这种变化有着相同的局限性,对意识的客观定义通常是具有挑战性的

同样重要的是,不要在分类系统中使用冗长累赘的术语。不幸的是,ILAE 新分类并不满足这一要求。如,传统的术语“视觉先兆(visual aura)”现在被“局灶性知觉(视觉)发作[focal aware sensory (visual) seizure]”所取代。在这种情况下,“局灶性(focal)”自然是多余的,因为除了极少数例外,先兆即表明患者患有局灶性癫痫。“知觉(aware)”这个词,同样是多余的,因为患者只有在有足够的知觉时才能够注意并记住这个先兆。最后,“感觉(sensory)”一词也是多余的。

## 2 癫痫分类的评论

第一:我们建议,最有效和最有意义的癫痫分类方法是使用一个多层次(或多维度)系统,根据与其他区域相互补充和独立的区域趋势来描写每一个癫痫。一种癫痫分类方法将是一个四维系统,包括使用以下的重要信息:

- a. 发作类型(仅由癫痫症状学确定)
- b. 癫痫源区的位置(由所有可用信息确定,特别是MRI和EEG)
- c. 病因学
- d. 共病

在独立和相对独立的范畴内进行分类,可以明显减少重复(多余的内容)。唯一可能的重复是症状学可能与癫痫源区的位置有关。但如上述,在分散报告的症状学资料中有重大的进展。

ILAE的“四个诊断水平”(发作类型、癫痫类型、癫痫综合征和有特定病因的癫痫)是重复累赘且令人感到困惑的,详述如下:

- 发作类型特别是发作起始区和发作症状区,但是,这两个“层面”都没有恰当地定义,也没有被明确地彼此区分开来

• 癫痫类型是丰富的,明确发作类别即可以明确癫痫类型;局灶性发作就是局灶性癫痫,全身性发作就是全面性癫痫,患者有局灶性和全面性发作就是局灶性和全面性癫痫,患者有不明起源的发作就是不明起源的癫痫。

• 癫痫综合征由特定的群体组成。

- 相似症状学
- 相似的 EEG 异常
- 相似的共病
- 相似的病因类型

正确确定一种综合征,睿智的癫痫病学家确定综合征时常有助于明确预后和治疗,但其实所有的综合征都是经验性的和人为的。现代诊断技术的发展,包括核磁和基因检测可以精确地诊断癫痫的病因,所以明确综合征不如以前认为的重要,虽然很多综合征仍然影响治疗的决策(如 West 综合征、良性外侧裂癫痫、Dravet 综合征、青少年肌阵挛性癫痫)或与基因研究有关(Dravet 综合征)。

随着有关癫痫的诊断技术和知识的进步,可能在不久的将来,很多综合征将被废弃。分类计划的重点不是保留一组增强的过去的习惯,而是尽可能精确地和客观地确定每一个癫痫病例的特点,使之易于发现新病因。

• 关于癫痫,ILAE 委员会在最后一个诊断分类中也加入了特定的病因学诊断,对于癫痫治疗的未来也做了适当的预测。我们非常同意 Scheffer 等学者精辟的病因讨论以及强调其在病因学中的地位。

从上面的讨论可以发现,ILAE 委员会推荐的诊断系统的缺点是仅采用多维度系统包括症状学、癫痫源区病因和共病。

第二:病因学正在成为日益重要的癫痫诊断的组成部分。ILAE 委员会强调病因学诊断的重要性,推荐五个主要的病因学分组,并了解某些病因(如结节性硬化),可能涉及这五类一个以上的病因。然而,实际上我们准确的确定可能是某个病因异常并了解这五类涉及该病因价值较小。例如,一例患者存在 *SCN1A* 和 *KCNT1* 突变,简单地知晓这些患者存在“遗传”性病因仍是没有帮助的。因此,ILAE 委员会不应仅讨论五个主要病因学的癫痫的原因,也应指出如何与时俱进地、详细地根据定义的病因分类。

第三:起源于皮层不同部位的发作有很大差别,因此,目前大多数的癫痫分类都包括癫痫定位这一重要的维度或因素。在目前的 ILAE 的分类中,癫痫源区的部位是非常有限的,仅包括“局灶

的”、“全面的”、“局灶性和全面性”以及“未知”。对于癫痫外科治疗而言,这个分类是明显不恰当的,外科治疗需要更精确的癫痫源区定位。甚至对于非外科治疗,一个详细的症状分类对治疗有关联。在评估 AEDs 治疗的疗效时,可以预期药物将沿发作进展的“轴线”控制发作。考虑下列发作的例子:① 左侧视力先兆→② 左手阵挛→③ 左侧扭转→④ 双侧阵挛发作。

能够控制发作的所有症状是最理想的结果,对大部分患者来说做到这一点并不容易。因此,现实的期待应是药物的应用至少可以抑制惯常发作最严重的部分。在上述例子中,AEDs 治疗可能很大程度上减少双侧阵挛发作,但不能同等程度的控制左侧视觉先兆和左手阵挛发作。对于一例癫痫患者来说,应仔细考虑 AEDs 对不同发作成分的不同疗效,可以确定反复发作最终对功能的影响。并且有助于确定是否应考虑外科治疗。

第四:最后癫痫灶的精确定位有助于进一步确定癫痫的病理诊断和治疗方案。例如,颞叶内侧起源的癫痫发作支持边缘叶脑炎的诊断。癫痫的定位诊断也进一步帮助确定 MRI 上看到的形态学异常,甚至是细微的脑形态结构的变化与癫痫发作是否存在联系。

### 3 寻求统一的分类

ILAE 已经建立了不同的委员会,对癫痫发作以及成人、新生儿的癫痫发作以及癫痫持续状态进行分类。这些分类之间的差异不仅涉及细节也包括主要框架。例如,如上所述,Scheffer 等的癫痫分类要求逐步地更详细的诊断类别(发作类型、癫痫类别、癫痫综合征和具有特定病因的癫痫)。另一方面,Trinka 等对癫痫持续状态的分类又变成了一个多方面的分类,包括四个方面:症状学、病因学、EEG 和年龄。

我们认为使用不同的框架对不同年龄组和(或)癫痫持续状态进行完全不同的分类,增加了分类系统不必要的复杂性。对成人和儿童,以及癫痫持续状态的患者使用相同的分类框架,可以避免这种混乱。

癫痫本身(由癫痫源区、病因和共病确定)不会仅仅因为患者有癫痫持续状态或是新生儿而不是成人而改变,但癫痫的发作类型会有差异。在一个单纯的症状学分类中,用“先兆状态”代替“先兆”和用“状态”代替“发作”,就可以很容易地解决这个问题。



在婴幼儿中,有些癫痫发作类型很少出现(如“全身性”强直-阵挛发作、自动运动发作和先兆),而其他类型则主要见于婴幼儿(如癫痫性痉挛)。解决这种复杂问题的最简单的方法,就是使用一个将所有可能的发作(持续状态)包括在一个统一的框架内,并让使用者选择在任何情况下均适合的癫痫发作类型。与多个独立分类的方案相比,这才是更简单的解决方案。

**利益冲突声明** 所有作者都没有任何利益冲突。我们确认,已经阅读了杂志的关于道德出版物相关问题的立场,并确认本报告符合这些准则。

ORCID

Hans Lüders <https://orcid.org/0000-0002-8123-9931>

Nuria Lacuey <https://orcid.org/0000-0002-6067-7414>

Samden Lhatoo <https://orcid.org/0000-0001-8626-1137>

Charles Ákos Szabo <https://orcid.org/0000-0001-6731-3245>

#### 参考文献

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 531-542.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus-report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- Benbadis S, Lüders H. Classification of epileptic seizures. Comparison of two systems. *Neurophysiol Clin*, 1995, 25(5): 297-302.
- Kellinghaus C, Loddenkemper T, Najm IM, *et al.* Specific epileptic syndromes are rare even in tertiary epilepsy centers: a patient-oriented approach to epilepsy classification. *Epilepsia*, 2004, 45(3): 268-275.
- Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, *et al.* Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998, 39(9): 1006-1013.
- Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, *et al.* A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand*, 1999, 99(3): 137-141.
- Lüders HO, Burgess R, Noachtar S. Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology*, 1993, 43(9): 1650-1655.
- Lüders HO, Rona S, Rosenow F, *et al.* A semiological classification of status epilepticus. *Epileptic Disord*, 2005, 7(2): 149-150.
- Noachtar S, Rosenow F, Arnold S, *et al.* Semiologic classification of epileptic seizures. *Nervenarzt*, 1998, 69(2): 117-126.
- Rona S, Rosenow F, Arnold S, *et al.* A semiological classification of status epilepticus. *Epileptic Disord*, 2005, 7(1): 5-12.
- Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, *et al.* A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord*, 2005, 7(4): 308-316.
- Lüders HO, Amina S, Baumgartner C, *et al.* Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*, 2012, 53(3): 405-411.
- Lüders H, Vaca GF, Akamatsu N, *et al.* Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disord*, 2019, 21(1): 1-29.
- Fernandez-Baca Vaca G, Mayor CL, Losarcos NG, *et al.* Epileptic seizure semiology in different age groups. *Epileptic Disord*, 2018, 20(3): 179-188.

译自: Lüders H, Akamatsu N, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Bleasel A, Bozorgi A, Carreño M, Devereaux M, Fernandez-Baca Vaca G, Francione S, García Losarcos N, Hamer H, Holthausen H, Jamal Omid S, Kalamangalam G, Kanner A, Knake S, Lacuey N, Lhatoo S, Lim SH, Mani J, Matsumoto R, Miller J, Noachtar S, Palmini A, Park J, Rosenow F, Shahid A, Schuele S, Steinhoff B, Szabo C, Tandon N, Terada K, Van Emde Boas W, Widdess-Walsh P, Kahane P. Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications. *Epilepsia*, 2019, 60(6):1032-1039. doi: 10.1111/epi.14699.

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





## 附录 1

### 对 ILAE 癫痫发作分类的具体的评论

ILAE 癫痫发作的分类包括下列内容：3 个表列出了“常用描述”（表 1）、“本文中使用的术语词汇”（表 2）和“新旧癫痫分类术语对照表”（表 3）。ILAE 分类委员会认为“常用项目”（表 1）不是“发作类型”的术语，而是委员会强调用于描述发作的术语。另外，这些词汇列出的很多术语为“常用项目”也常为“发作的旧术语”，现在描写发作时应已被“新的发作术语”所取代。在此，我们还需指出的是很多“常用项目”使用的术语并没有包括在词汇表中，这是非常重要的。

表 1 很多“旧术语”对应至“新术语”中，没有什么价值，因其十分模糊

旧术语	新术语和评论
额叶，顶叶，枕叶发作→	局灶性发作。起源于不同脑区的局灶性发作都均归在“局灶性发作”，从而忽略了症状学的重要信息
击剑姿势→	局灶性运动性强直性发作。当然，大多数的局灶性强直性发作并不是“击剑姿势”，此后的例子也如此
4 字征→	局灶性强直性运动性发作
杰克逊发作→	局灶性知觉性运动

表 2 许多“旧术语”对应到新术语时，过度受限

旧术语	新术语和评论
杰克逊发作→	“局灶性知觉存在运动发作(杰克逊)然而，杰克逊发作既可以发生在意识存在的患者，也可以发生在意识障碍的患者
侧裂发作→	局灶性运动发作。侧裂发作常见非运动性的
强哭或发笑发作	局灶性情感性(强哭或发笑)发作 通常，这些发作的发生并不伴随愉悦等情绪，并没有感情性成分

表 3 有些发作对应的不准确

旧术语	新术语和评论
站立不能 发作→	[局灶性/全面性]失张力发作：“站立不能”的意思是姿势的丧失，如：跌倒(a 等于 not, status 等于站立)。局灶性的姿势张力的丧失只是导致摔倒的机制之一。通常，发作中跌倒很少见(少于跌倒的 1/3)，出现于全面性或近端肌张力丧失，常为全面肌阵挛发作(时常继发全面性失张力发作)出现跌倒，所以将跌倒归之于[局灶性/全面性]失张力发作是不准确的
呆滞发作	局灶性知觉受损。在症状学分类中的计划中，我们严格的避免任何术语包括发作症状及发作开始(癫痫源区)描写的混用。这导致我们创造“呆滞发作”一词，专用于警觉性改变的表现(对外界刺激无反应)以及对发作失去记忆，与癫痫源区是局灶性或全面性无关

我们认为，最好能够列出一份委员会强调使用的术语清单，包括所有这些术语的相应词汇。另一方面，应列出委员会认为不应再使用的“旧术语”。旧术语和新术语的对照表。旧术语包括在词汇中应用混杂的术语令人失去信心并造成混乱。

### 关于表 1 (“常用描述”)的具体评论

① 在 6 个发作的症状学描述之外，在“一般描述”中还有一个发作侧向的分组(左侧、右侧、双侧)。在发作类型的分类中，局灶性相对于全面性，而双侧性指的是发生起始区或其扩布。所以，在一般描述中，委员会必须说明在“一般描述”中左侧相比于右侧相比于双侧是否为修饰相应的症状学名词或实际上为发作起始区。

例 A：一例左侧枕叶癫痫患者(MRI 显示左枕病变，EEG 显示左枕棘波)视觉先兆表现为双侧视野闪光。这种情况下，患者的发作到底该描述为“局灶性知觉存在感觉性(左侧视觉)发作(“左侧”，因发作起始于左侧)，还是描述为“双侧知觉存在局灶性(双侧视觉)发作(因为视觉症状是双侧的)? 症状学分类，症状学是癫痫源区的一个独立参数，所以我们可以简单将发作“分类”为“双侧视觉先兆”，因为从症状学来看，患者有双侧视幻觉。从癫痫区维度来看，应将患者分类于左侧枕叶癫痫。

例 B: 一例左枕癫痫患者 (MRI 显示左枕病变, EEG 显示左枕棘波) 在右侧视野有闪光的视觉先兆。应当描写为“局灶性知觉感觉(左侧视觉)发作”, (“左侧”, 因为发作起始于左侧半球), 亦或是“局灶性知觉存在的感觉(右侧)发作”, (因为先兆位于右侧视野)? 在症状学的分类中, 我们可以将简单地分类为“右侧视觉先兆”, 因为在症状学上患者有右侧的视幻觉; 而从癫痫区维度, 我们将这个患者分类为左侧枕叶癫痫。

例 C: 例 B 中描述的患者先是出现右眼视觉先兆, 之后演变为四肢抖动 1 min。这将描述为从局限到双侧强直阵挛性发作。而右眼视觉先兆的定侧和定位价值可被忽略。在症状学的发作分类中, 应为“右侧视觉先兆→全身强直阵挛性发作”。

② 在表 1 中, 幻觉包括在认知性发作的一个亚组中。然而, 根据术语表中对幻觉的定义, 所有感觉性发作实际上都是幻觉。

③ 在自主神经系统中, 他们列出了“呼吸变化”还有“高/低换气”。实际上, 高/低换气量是相对少见的发作表现或仅为伴随主要临床症状的继发症状(例如, 在全身强直-阵挛发作期间不规则、低换气), 而呼吸暂停(一般描述中未特别列出)则是常见的呼吸变化, 见于颞叶癫痫发作开始时的主要而非罕见的唯一症状。

### 关于表 2 的具体评论 (“术语词汇表”)

全面性发作的定义是发作起源于双侧脑网络分布的某一点内, 并迅速扩展至双侧分布的网络。实际上, 起源于中线结构(内侧额叶、内侧旁中央小叶、内侧枕叶中部)的局灶性发作也会在 5~10 ms 内扩布到对侧半球并在对侧半球内广泛扩布。

### 关于表 3 的具体评论 (“新旧发作分类术语对照表”)

① 很多旧术语引进到到新术语中, 包括“常用的描述”(喊叫、发笑、味觉、杰克逊发作、钩回), 根据 ILAE, 这并不是“分类的本质”。

例如, 在表 3 中, 这些“一般描述”在“分类中是非本质性的”, 被当做附加成分置于发作类型的最后括弧内(例如, “局灶性[知觉存在或知觉障碍]感觉[味觉]”)。将症状学上完全不同的发作归于普通的发作类型是有问题的。此外, 知觉障碍的癫痫患者能出现味觉性发作也十分令人费解。注意, 在症状学分类中, 这种类型的发作将简单的分类在“味觉先兆”。

② 在“发作分类规则”中, ILAE 委员会在“发作分类规则概述”鼓励增加“通用描述”作为自由描述的文本, (例如, “局灶性情感发作伴右上肢强直性活动和过度通气”)。任何发作的分类应该使用对实际发作症状学的细节的描述进行补充。有一个词汇, 以确保我们在叙述中使用了确切的词语, 这是十分重要的。然而, 这种描述并不是分类的一部分。

为了对这个例子进行明确的讨论, 在表 1 中, 情感性发作是非运动性发作的一个亚组。然而, 这个自由性描述的文本, 根据运动性发作, 包括了强直性现象的临床表现。

表 3 包括了许多一个多世纪以来癫痫学家已认识的“旧”发作。局灶性或全面性癫痫(阵挛发作、肌阵挛发作、强直发作)。没有必要将这些发作进行从“旧”归入“新”的。虽然, 在这些发作的患者中, 癫痫的起源尚不清楚。为什么这些发作形式没有被列在表 2 的“不明原因的起源”一栏, 也未明确。

自从有了 EEG 的应用, 失神发作被认为是全面性发作的经典类型。把这类发作贴上“失神”或是“全面性失神”的标签并无创新, “全面性”的描述是多余的。

# 以面-臂肌张力障碍为主要临床表现的抗 LGI1 抗体脑炎一例



朱永云, 吴崇民, 保健见, 尹蔚芳, 殷康福, 刘彬, 王芳, 杨兴隆, 任惠

昆明医科大学第一附属医院 老年神经内科(昆明 650000)

富含抗亮氨酸的神经胶质瘤灭活蛋白 1 (Anti-leucine-rich gliomainactivated 1, 抗 LGI1) 脑炎是一种罕见疾病, 是自身免疫性脑炎中发病率仅次于抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的一个类型, 约占自身免疫性脑炎的 1/10<sup>[1]</sup>。通常与癫痫发作、不对称性面-臂肌张力障碍 (Faciobrachial dystonic seizure, FBDS)、性格改变和快速发展的认知障碍有关<sup>[2]</sup>。脑脊液 LGI1 抗体阳性是抗 LGI1 抗体相关自身免疫性脑炎的特异性标志物<sup>[3]</sup>。FBDS 于 2008 年首次被描述为抗 LGI1 脑炎具有特征性的临床症状<sup>[4,5]</sup>。FBDS 临床表现多样, 抗癫痫药物 (AEDs) 通常无效, 而免疫疗法效果显著, 研究表明停止 FBDS 可以阻止认知障碍的发展<sup>[5]</sup>。因此, 临床上对 FBDS 快速的临床诊断和及时的治疗对改善患者的预后十分重要。

**病例介绍** 患者 男, 35 岁。于 2019 年 11 月 5 日因“右上肢一过性触电样疼痛伴无力 10 天, 加重 2 天”收住我科。患者自诉 10 天前无明显诱因出现右上肢一过性放电样疼痛, 具体表现为一过性右侧面部及右上肢肩部至指尖触电样疼痛, 每次持续约 1~2 s, 每日发作 4~5 次, 发作时伴有右上肢持物不稳, 手中物体掉落, 伴有全额部头痛, 无头晕、黑矇、晕厥、视物模糊及视物旋转, 无心悸、胸闷、胸痛、气促, 无肢体麻木、行走不稳等症状。未予重视, 未诊治。2 天前患者上述症状发作频次及发作时疼痛性质较前加重, 表现为每天发作十数次至数十次不等, 每次持续时间同前。既往有糖尿病病史, 余无特殊。入院一般查体及神经专科查体正常。结合患者急性起病, 起病后短时间内缓解, 无后遗症, 既往有糖尿病病史, 入院神经系统查体未见异常, 入院初步诊断为: 发作性右侧上肢感觉异

常、无力查因(癫痫发作可能; 短暂性脑缺血发作可能)。

**辅助检查** 入院完善相关检查回示: ① 三大常规、肝肾功、电解质、C-反应蛋白、凝血、风湿免疫全套未见异常; ② 头颅核磁共振+弥散+头颅动脉成像 (MRI+DWI+MRA) (图 1a、b) 示: 1) FLAIR 见左侧颞叶内侧、海马高信号, 炎症待排; 2) 颅内动脉主干未见异常; ③ 脑脊液压力: 190 mm H<sub>2</sub>O; 脑脊液免疫球蛋白: IgG: 67.80 mg/L, IgA: 8.67 mg/L, 血清、脑脊液自身免疫性脑炎检测 6 项: 脑脊液抗 LGI1 抗体 IgG: 阳性, 1:1; 血清抗 LGI1 抗体 IgG: 阳性, 1:30; 脑脊液生化、细胞学、常规、真菌涂片、抗酸染色、细菌涂片、需厌氧培养、PCR、TORCH 未见明显异常; ④ 24 h 视频脑电图 (VEEG) 正常。

**治疗经过** 该患者临床表现以右侧面部及右上肢肩部至指尖触电样疼痛, 发作时伴有右上肢持物不稳, 持续时间短暂, 每天可发作数十次, 无后遗症; 考虑患者癫痫发作可能性较大, 予“奥卡西平 0.3 g, 口服, 每日两次”抗癫痫治疗; 病情无改善, 调整用量为“奥卡西平 0.45 g, 口服, 每日两次”, 病情仍无改善。患者 MRI 回示结果结合其发作症状考虑自身免疫性脑炎可能性较大, 立即予甲泼尼龙琥珀酸钠 (500 mg 起始, 静脉滴注) 治疗, 治疗 3~5 天时患者诉症状较前次数减少、程度减轻。1 周时患者诉症状完全消失, 无特殊不适; 随后血清和脑脊液检查结果回示: 抗 LGI1 抗体阳性, 诊断为抗 LGI1 抗体脑炎。患者症状改善后出院继续予口服醋酸泼尼松龙, 逐渐减量。随访 3 个月未再出现类似症状。

**讨论** FBDS 于 2008 年首次被描述为抗 LGI1 脑炎具有特征性的临床症状, 为一种独特的癫痫发作症状学<sup>[4,5]</sup>。FBDS 非常短暂 (通常 <3 s) 且频繁, 有研究表明其峰值每天平均出现 50 次<sup>[5]</sup>; FBDS 通常累及手臂, 也累及同侧面部 (76%) 和腿部 (34%)、

DOI: 10.7507/2096-0247.20200045

基金项目: 国家自然科学基金地区基金 (81860247), 昆明医科大学-云南省科技厅联合专项 [2019FE001 (-048)]

通信作者: 任惠, Email: rh-3338@163.com



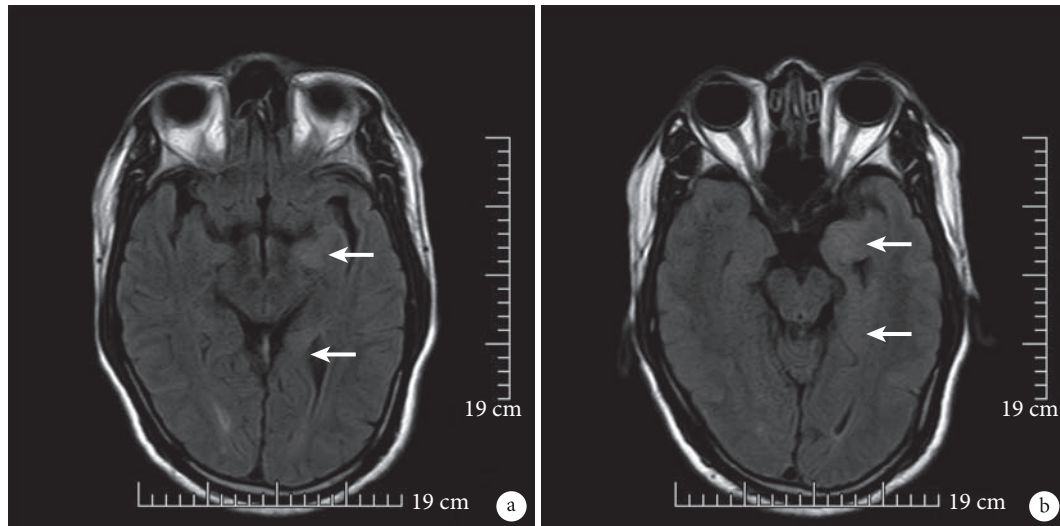


图1 患者头颅核磁共振成像

箭头所指为 FLAIR 上见左侧颞叶内侧、海马组织水肿、高信号。a. 为中脑层；b. 为脑桥层

躯干(28%)。在任何情况下发作总是单侧的。面部癫痫发作可表现为发作性口角抽搐、发作性言语不能、发作性反应迟钝等症状；手臂癫痫发作表现为时常出现手中的物体掉落；下肢癫痫发作表现为突发跌倒在地；通常无意识丧失。本例患者临床症状主要为自我描述一过性右侧面部及右上肢肩部至指尖触电样疼痛，并伴有发作时右上肢手中物品掉落，持续时间2~3s，无后遗症，一天反复发作数十次。症状急性起病，快速进展，EEG无异常表现，AEDs对病情无改善，因此考虑该患者为累及面部、右上肢的FBDS发作。关于FBDS的机制目前尚不明确。有学者认为FBDS的活动环路包括额叶皮层、双侧基底节以及双侧颞叶的海马和杏仁核，而基底节的电活动产生了FBDS<sup>[6]</sup>。基底节的电活动可能与额叶以及颞叶存在环路，后期的额颞叶受累可以解释肌张力发作后的意识状态改变、性格改变现象，以及可以解释FBDS在动作发作时无EEG改变，而在发作前和发作后部分患者可见额叶皮层或颞叶皮层电位改变的现象。

疾病早期颞叶内侧MRI FLAIR高信号是诊断LGI1脑炎的重要证据<sup>[7,8]</sup>。基底节和额叶皮层的FLAIR高信号也有报道<sup>[8]</sup>。有24%的FBDS患者EEG检测显示局灶性减慢或癫痫样变化<sup>[9]</sup>。LGI1脑炎的诊断依赖于LGI1抗体，约89%FBDS患者的抗LGI1 IgG抗体阳性<sup>[5]</sup>，且在血清中检测到的这些抗体比在脑脊液中检测具有更高的敏感性<sup>[2]</sup>。然而，脑脊液中高水平的抗LGI1抗体可能提示神经功能受损更严重<sup>[10]</sup>。本例患者头部MRI提示左侧颞叶内侧海马水肿以及高信号，血清和脑脊液中均

检测到抗LGI1 IgG抗体，且血清中抗体滴度高于脑脊液。这些结果均支持LGI1脑炎的诊断。此外，大多数LGI1脑炎患者是非副肿瘤的，据报道很少有患者患有恶性肿瘤，包括胸腺瘤或肺癌<sup>[11]</sup>。该例患者亦无肿瘤相关迹象。

FBDS通常使用AEDs无效，相比之下，免疫疗法可使FBDS频率明显降低<sup>[5]</sup>。Thompson等<sup>[12]</sup>研究表明56%的FBDS患者因其最初特征在活动性FBDS 90天后出现认知障碍；他们发现FBDS对免疫疗法表现出明显的时间敏感性反应，而FBDS的停止可以阻止认知障碍的发展。本例患者于疾病早期应用AEDs后病情无改善，应用类固醇治疗后症状消失，随访期内未再发，也未发现认知功能受损情况，有待远期随访。

目前，LGI1抗体脑炎仍未被广泛认识。其临床表现多变不一，频繁发作的FBDS、认知障碍、MRI上颞叶内侧异常、LGI1抗体阳性是LGI1抗体脑炎的主要特征。FBDS发作与起始治疗的时间间隔以及认知能力下降是影响LGI1抗体脑炎预后的两个主要因素。因此，快速临床诊断和及时治疗对改善患者的预后很重要。在临床实践中，从最初的特征性临床表现结合影像学及其他临床指标可以考虑自身免疫性脑炎的诊断，从而有利于临床医生在确认LGI1抗体阳性之前就开始进行经验性免疫治疗。本例患者以其早期反复出现的FBDS症状以及头部MRI的异常信号可考虑诊断为自身免疫性脑炎，在脑脊液及血清抗体检测结果未回前即开始进行经验性免疫治疗，预后良好，有待远期随访。

## 参考文献

- 1 Balint B, Vincent A, Meinck HM, *et al.* Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and patho-physiology. *Brain*, 2018, 141(1): 13-36.
- 2 Binks SNM, Klein CJ, Waters P, *et al.* LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(5): 526-534.
- 3 陈卓, 崔诗爽, 刘晓英, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体致面-臂肌张力障碍发作的病例一例及文献回顾. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(4): 473-474.
- 4 Irani SR, Buckley C, Vincent A, *et al.* Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology*, 2008, 71(20): 1647-1648.
- 5 Irani SR, Michell AW, Lang B, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900.
- 6 Iyer, RS, Ramakrishnan TCR, Shinto A, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures result from fronto-temporo-basalganglial network involvement. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2017, 8(1): 47-50.
- 7 Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748.
- 8 Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, *et al.* MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(1): 84-88.
- 9 Striano P. Faciobrachial dystonic attacks: seizures or movement disorder? *Ann Neurol*, 2011, 70(1): 179-180.
- 10 Gadoth A, Zekeridou A, Klein CJ, *et al.* Elevated LGI1-IgG CSF index predicts worse neurological outcome. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(5): 646-650.
- 11 Yang X, LiAN, ZhaoXH, *et al.* Clinical features of patients with anti-leucine-rich glioma inactivated-1 protein associated encephalitis: a Chinese case series. *Int J Neurosci*, 2019, 129(8): 754-761.
- 12 Thompson J, Bi M, Murchison AG, *et al.* The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*, 2018, 141(2): 348-356.

## • 案例分析 •

# 家族性脑室旁结节性异位症一例 FLNA 基因新位点 (c.1119C>G) 的从头突变



张琛启<sup>1,2</sup>, 胡美玲<sup>1,2</sup>, 黄斌<sup>1</sup>, 孙红斌<sup>1</sup>

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院 神经内科 (成都 610072)

2. 西南医科大学研究生院 (泸州 646000)

脑灰质异位 (Heterotopia gray matter, HGM) 是一种较少见的神经系统先天发育异常, 是由于神经元移行异常所致的先天性皮质发育畸形的疾病。在胚胎发育过程中, 神经元从侧脑室壁上的胚生组织中沿放射状排列的胶质纤维向外移行以形成大脑皮层, 在移行的途径中发生任何阻滞就可发生 HGM<sup>[1]</sup>。最早是由 Barkovich 等<sup>[2]</sup>在 1988 年发现带状灰质异位 (又称双皮质综合症) 后, 将灰质异位症分为室管膜下型、局灶型和弥漫型, 后两者不与室管膜相连。室管膜下 HGM [Subependymal heterotopia, 亦称室旁结节型灰质异位症 (Periventricular nodular heteropia, PNH)] 是最常见的类型, 其中多数出现在侧脑室旁约占 33%, 首次发作年龄可在几岁, 常见于 20 岁以后发病, 多见于女性, 常表现为 X-连锁的常染色体显性遗传, 男性多数不能存活死于宫内, 但仍有文献报道男性存活者<sup>[3]</sup>。大多数该型患者智力及精神可正常, 约有 80%~90% 的患者可发作癫痫, 其癫痫发作形式多样, 最常见的类型为局灶性发作, 从轻到重甚至出现难治性癫痫。也仅可表现为单独的言语障碍和精神运动迟缓<sup>[4,5]</sup>。关于 PNH 目前已报道的 10 个基因座: *FLNA*、*ARFGF2*、*FAT4*、*DCHS1*、*NEDD4L*、*INTS8*、*EML1*、*AKT3*、*MCPH1* 和 *C6orf70* (也称为 *ERMARD*) 与其病因有关, 这些基因中的变异解释了约 25% 的散发性大脑畸形, 其中 *FLNA* 的变异是最常见<sup>[6]</sup>。现报道一例家族性 PNH 的 *FLNA* 基因新位点的从头突变。

**病例介绍** 先证者女, 26 岁。因“反复四肢抽搐 1+年, 伴自发性流产 1+个月”就诊于我院。患者于 25 岁时首次出现癫痫发作, 规律服用 1+年拉莫三嗪 (LTG) 50 mg, 每日两次, 后癫痫未发作。先证者 (III 5) 在怀孕 6+周时出现胎儿停止发

育而行药物流产, 胎儿因发生钙化性别不详。此次为该先证者首次怀孕, 期间规律服用 LTG 75 mg, 每日两次, 怀孕期间无痫性发作, 既往无怀孕及流产史。该先证者为正常足月儿, 无产伤及缺氧窒息史, 无新生儿高热惊厥史。无家族性心脏遗传病及癫痫遗传病等相关家族病史, 父母双方非近亲结婚。先证者既往于 5 岁时因动脉导管未闭并行手术治疗, 8 岁时发现双侧腹股沟直疝行手术修补术。其精神发育及认知功能为正常水平。除了体型肥胖外, 其全身及神经系统检查无异常。家族史: 先证者的妹妹 (III 6) 19 岁, 既往有癫痫病史 18+年, 规律服用 LTG 75 mg, 每日两次, 癫痫发作频率约为 2~5 次/年。先证者妹妹与先证者有同样既往史, 曾在其 3 岁时行心脏超声发现动脉导管未闭并行手术治疗; 5 岁时发双侧腹股沟直疝, 行手术修补术。先证者母亲 (II 13) 56 岁, 无癫痫发作病史及精神发育迟滞病史, 孕 2 产 2。先证者外婆曾共怀 12 胎, 有 8 次自然流产, 胎儿性别未知。曾生下一名男婴, 在其 6+个月时夭折, 死亡原因不明确。先证者的堂姐 (III 2) 智力低下, 精神发育异常, 有可疑的癫痫病史, 从未予以任何治疗。该家族谱系如图所示 (图 1)。

**辅助检查** 先证者 (III 5) 血常规、肝肾功、凝血功能、免疫功能均未见异常。头部核磁共振 (MRI) 示: 双侧侧脑室壁多发小结节灶; 右侧脑室前角及左侧脑室后角旁点片状信号; 小脑延髓池改变; 有蛛网膜囊肿 (图 2)。心脏彩超示: 肺动脉瓣以及二尖瓣的返流。妇科彩超示: 子宫纵隔。视频脑电图 (VEEG) 示: 中度异常, 左侧中央、枕区反复多次发放高波幅尖波、尖慢波。先证者的妹妹 (III 6) 血常规等查血结果无异常。头部 MRI 示: 双侧脑室沿壁弥漫条带状灰质信号影; 双侧顶叶异常信号影 (左侧为甚)。心脏彩超示: 主动脉瓣和肺动脉瓣轻度返流。VEEG 示: 视频中

DOI: 10.7507/2096-0247.20200046

通信作者: 孙红斌, Email: shb1369@aliyun.com

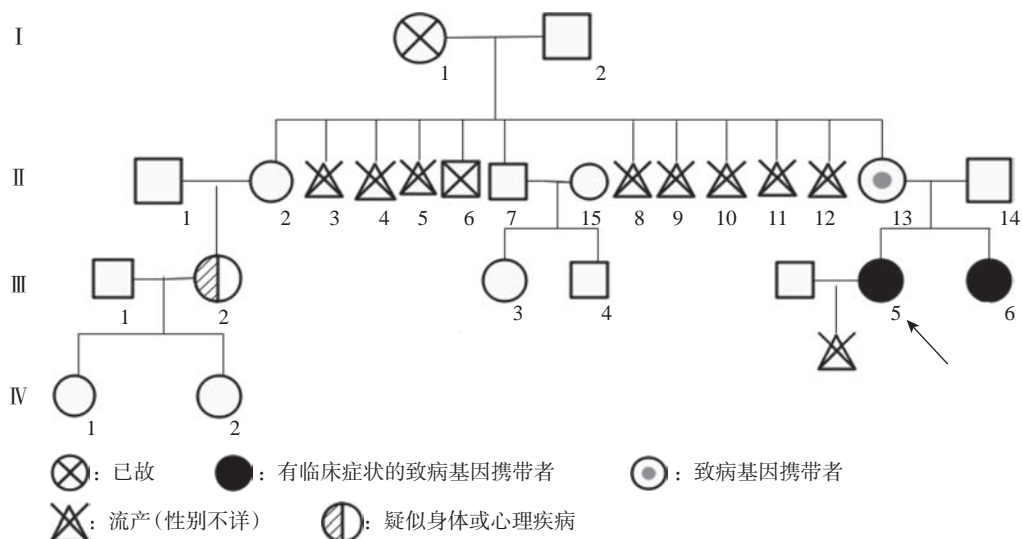


图1 先证者家族谱系图

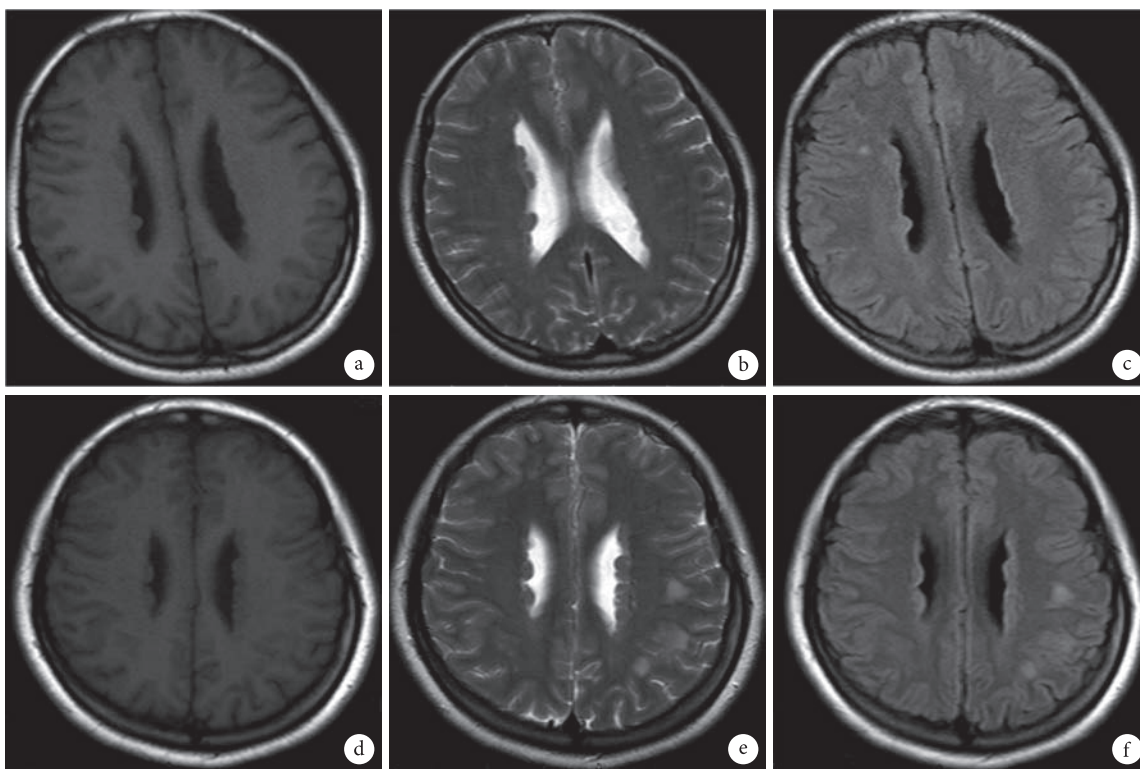


图2 先证者III 5及患者胞妹III 6头部核磁共振检查

a. 先证者 T1WI 相示双侧不对称脑室旁灰质结节异位; b. 先证者 T2WI 相; c. 先证者 FLAIR 相; d. III 6 患者轴向 T1WI 期双侧不对称室旁结节灰质; e. III 6 患者轴向 T2W 相; f. III 6 患者 FLAIR 相

度异常, 发作间期颞区反复多次发放高波幅尖波、尖慢波。先证者母亲 (II 13) 颅脑断层扫描 (CT) 示: 蛛网膜囊肿。心脏彩超示: 二尖瓣轻度返流。除常规检查外, 在先证者以及其家庭成员和其他不相关的正常人群对照中进行基因组 DNA 的芯片捕获高通量测序检测中, 其结果显示 FLNA 基因 (参考序列: NM-001456.3) 外显子 8 处的无义突变

(c.1119C>G), 在该家族 3 例患者 (II 13、III 5、III 6) 血液样本中发现杂合变异, 而在先证者父亲血样本中未检出此变异位点。该 FLNA 致病变异位点为无义突变, 导致氨基酸编码的蛋白提前终止, 产生截断蛋白, 从而会对蛋白的结构和功能产生较大的影响, 通过人类基因突变数据库、dsSNP 数据库和 1 000 Genomes Project 数据库中检索, 尚未见此突

变纪录；表明这种突变是一种新的从头突变。

**治疗与随访** 该先证者考虑诊断为：① 症状性癫痫 局灶性起源伴意识丧失；② 脑室旁结节性灰质异位症。予以 LTG 5 mg, 每日两次治疗, 随访患者于自发性流产后 3 个月已行子宫纵隔切除术, 目前暂未孕, 将继续随访患者妊娠情况。

**讨论** 回顾病史发现, 先证者首发症状为癫痫发作, 既往有主动脉导管未闭、双侧腹股沟疝病史, 此次因妊娠 6<sup>+</sup>周出现自发性流产就诊, 其外婆亦有反复自发性流产病史。头部 MRI 示灰质异位症可能。通过复习查阅文献等发现, PNH 通常与 FLNA 基因突变有关, 其位于 Xq28 上, 在 100% 的 X-连锁的双侧 PNH 家族患者中可以检测到, 散发患者中仅有 26% 可检测到<sup>[7]</sup>, 以 X-连锁方式遗传, 受影响的女性将变异基因传给每个孩子的风险为 50%, 在大多数男性中, 这种变异是产前或新生儿致命的, 存活下来的男性通常不携带变异基因。通过基因组 DNA 的芯片捕获高通量测序检测中, 在该家族中发现了的 FLNA 外显子 8 处的无义突变 (c.1119C>G), 使位于 373 位上的 Tyr 改变成 Ter (p.Tyr373Ter), 导致高度保守的酪氨酸蛋白生成受阻, 产生截断蛋白, 从而对整个肌动蛋白的生成、结构以及功能产生了较大的影响, 导致了该家族的 PNH。

FLNA 为广泛表达的 280kD 二聚体蛋白质 (肌动蛋白结合蛋白), 参与各种细胞功能, 如信号转导、细胞迁移和粘附等, 其突变可引起各系统畸形表现<sup>[3]</sup>。PNH 最常见的中枢神经系统畸形是脑室扩大, 其次是胼胝体发育异常, 之后是脑裂、蛛网膜囊肿、透明隔膜和穹窿的缺损等, 而先天性心脏病是最常见的脑外畸形类型<sup>[7,8]</sup>。在我们的报道中, 先证者及其胞妹的 MRI 显示小脑延髓池扩大和蛛网膜囊肿。母亲的头部 CT 也提示蛛网膜囊肿。

Chen 等<sup>[9]</sup>发现 FLNA 突变在结构性心脏畸形中, 最常见的是 PDA 和瓣膜异常。在血管细胞中, FLNA 结合组织因子 (Tissue factor, TF) 与肌动蛋白丝的重组有关, 影响胎儿动脉导管的生成, 在肌动蛋白丝生成受阻患者中, 这一过程却失败了, 说明 TF 与 FLNA 的相互作用在血管重构中与女性动脉导管未闭明显相关<sup>[10]</sup>。先证者母亲虽有 FLNA 基因的杂合突变却无明显的临床症状, 该突变为无义突变 (功能丧失突变), 而导致的无义蛋白介导的相关 mRNA 的衰变, 很有可能产生的不是缺失关键域的蛋白质, 例如整合素结合位点和 FLNA 中的同源二聚体结构域等重要的区域<sup>[11]</sup>, 使得蛋白功能

部分保留。

FLNA 突变常常导致广泛的疾病, 包括神经运动发育不良、心血管畸形、骨骼发育不良、肺部间质性疾病、血液系统、消化系统等相关系统畸形。报道的该家族中的患者, 除神经系统以及心血管系统的畸形外, 同时出现有两侧的腹股沟疝。我们通过查阅从 1998 年 12 月—2019 年 1 月的文献共 146 篇, 筛选其中 PNH 伴 FLNA 突变的患者中出现疝的患者共有 10 例, 其中 7 例为腹股沟疝, 横膈疝、骶骨疝、脐上疝各 1 例。FLNA 蛋白结合体内超过 90 种广泛的表达不同功能的细胞蛋白, 因此当 FLNA 基因变异时, 也就能解释不同的器官系统出现的畸形异常。FLNA 错义突变更易产生其他多种罕见的发育性疾病, 如: 前额骨骼发育不良、肠道假性梗阻、Melnicki - Deedles 综合征 (MDS) 等畸形<sup>[9]</sup>。

本文报道的先证者以癫痫为首发症状伴有自发性流产, 抗癫痫药物选择通常根据患者个体特异性进行 (如怀孕期间的致畸风险、耐受性等)。我们在尽快完善头部 MRI 检查明确病因诊断, 超声心动图以及心脏 MRI 可用于筛查心脏畸形。对于自发性流产患者应考虑家族性遗传病可能, 宜仔细询问患者家族史并进一步完善基因检测, 有利于该病的早期筛查诊断, 建议若已在受影响的亲戚中鉴定出致病变异, 则可通过分子遗传学检测进行产前诊断; 在妊娠 24 周通过影像学检查来观察脑室周围结节, 然而, 对于产前检测 PNH 的成像敏感性尚不清楚<sup>[4]</sup>。

#### 参考文献

- 1 Desikan RS, Barkovich AJ. Malformations of cortical development. *Ann Neurol*, 2016, 80(6): 797-810.
- 2 Barkovich AJ, Jackson DE Jr, Boyer RS. Band heterotopias: a newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology*, 1989, 171(2): 455-458.
- 3 Cannaeerts E, Shukla A, Hasanhodzic M, et al. FLNA mutations in surviving males presenting with connective tissue findings: two new case reports and review of the literature. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 140.
- 4 Chen MH, Walsh CA. FLNA-Related Periventricular Nodular Heterotopia. In: GeneReviews(R)// Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved, 1993.
- 5 Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*, 2014, 13(7): 710-726.
- 6 Heinzen EL, O'Neill AC, Zhu X, et al. De novo and inherited private variants in MAP1B in periventricular nodular heterotopia. *PLoS Genet*, 2018, 14(5): e1007281.



- 7 Zajac-Mnich M, Kostkiewicz A, Guz W, *et al.* Clinical and morphological aspects of gray matter heterotopia type developmental malformations. *Pol J Radiol*, 2014, 79: 502-507.
- 8 Hung PC, Wang HS, Chou ML, *et al.* Clinical and neuroimaging findings in children with gray matter heterotopias: A single institution experience of 36 patients. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(5): 732-737.
- 9 Chen MH, Choudhury S, Hirata M, *et al.* Thoracic aortic aneurysm in patients with loss of function Filamin A mutations: Clinical characterization, genetics, and recommendations. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(2): 337-350.
- 10 Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ, *et al.* Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron*, 1998, 21(6): 1315-1325.
- 11 Reinstein E, Frentz S, Morgan T, *et al.* Vascular and connective tissue anomalies associated with X-linked periventricular heterotopia due to mutations in Filamin A. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(5): 494-502.

· 世界舞台 中国好声音 ·

# 早产和过期产会增加癫痫的风险吗？ 一项 Meta 分析

李宛凌<sup>1</sup>, 彭安娇<sup>1</sup>, 邓舒月<sup>1,2</sup>, 赖婉林<sup>1</sup>, 邱湘苗<sup>1</sup>, 张霖<sup>1</sup>, 陈蕾<sup>1,3</sup>

1. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

2. 彭州市人民医院 神经内科 (彭州市 611930)

3. 四川大学华西医院 临床研究管理部 (成都 610041)

**背景** 出生胎龄 (Gestational age, GA) 对神经系统疾病的发生具有重要影响, 早产儿相比于足月儿更易出现脑白质损伤, 过期产儿宫内缺氧、新生儿窒息和脑损伤发生率均高于正常产儿。癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一, Hirvonen 等研究报告早产可增加成年人罹患癫痫的风险, 且风险随 GA 的增加而降低, 但 Sellier 等的研究显示脑瘫患者的癫痫发生风险随 GA 增加而升高。不同 GA 对癫痫发生风险的具体影响仍存在争议, 至今尚无系统评价报道。本研究旨在评估不同 GA 和癫痫发生风险的相关性。

**方法** 我们以“早产”、“过期产”、“胎龄”和“癫痫”为检索词在 PubMed、Medline、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science 上, 检索数据库建库至 2019 年 4 月 1 日的所有英文文献。由两名研究人员分别根据纳排标准进行文献筛选和数据提取, 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对所有纳入研究进行文献质量评价。主要结局指标是不同出生胎龄组的癫痫发生数比值比 (Odds ratio, OR)。本研究通过 Stata 软件 (版本 12.0 StataCorp LP: 800-STATA-PC) 进行系统评价和绘图, 当  $I^2 \geq 50\%$  时采用随机效应模型, 反之采用固定效应模型。进行异质性检验, 使用敏感性分析和亚组分析来确定异质性的来源, 采用 Egger 检验和 Begg 检验进行发表偏倚检测并绘制漏斗图。所有统计检验均为双侧检验, 以  $P$  值  $< 0.01$  为差异具有统计学意义。

**结果** 本研究共纳入 11 篇文献, 共 4 513 577 例研究对象, 其中 4 篇文献仅报道早产, 2 篇仅报

道过期产, 5 篇同时报道了早产和过期产。Meta 分析结果表明, 早产儿 ( $< 37$  周) 出生后儿童期及成年后癫痫发生风险是其他胎龄出生儿 ( $\geq 37$  周) 的 2.16 倍 [OR=2.16, 99%CI (1.80, 2.58),  $P < 0.001$ ], 无明显发表偏倚。32 周之前出生的早产儿比 32 ~ 36 周内出生的早产儿更容易患癫痫 [OR=2.73, 99%CI (1.90, 3.94),  $P < 0.001$ ]。34 周以前出生的婴儿患癫痫的风险明显高于 34 ~ 36 周出生的婴儿 [OR=1.93, 99%CI (1.04, 3.59),  $P = 0.006$ ]。37 ~ 40 周出生的正常产儿与过期产儿 (GA  $\geq 41$  周) 出生后癫痫发生率的差异不具有统计学意义 [OR=1.05, 99%CI (0.98, 1.12),  $P = 0.067$ ]。GA  $\geq 41$  周过期产儿比 39 ~ 40 周新生儿的癫痫发生风险更高 [OR=1.11, 99%CI (1.03, 1.21),  $P = 0.001$ ]。43 周及以后出生的过期产儿与 37 ~ 42 周分娩的足月儿相比癫痫发生的 OR=1.27 [99%CI (0.76, 2.15),  $P = 0.233$ ]。42 周后分娩与 37 ~ 41 周分娩的婴儿相比, 患癫痫的 OR=1.02 [99%CI (0.91, 1.15),  $P = 0.621$ ]。41 周后分娩比 37 ~ 40 周分娩的婴儿癫痫 OR=1.06 [99%CI (0.98, 1.15),  $P = 0.006$ ]。

**结论** 早产增加儿童期及成年后癫痫的发生风险, 且 GA 越低癫痫发生风险越高, 但正常足月儿与过期产儿癫痫发生风险无统计学差异。

摘译自: Li WL, Peng AJ, Deng SY, *et al.* Do premature and postterm birth increase the risk of epilepsy? An updated meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 97: 83-91.

## 洪震教授：关爱癫痫患者、推动学科发展，我们一直在行动

### 汇聚各方力量，形成抗癫痫合力

“消除癫痫歧视，不是靠一个人或者一个团队、一个协会的努力就能够一朝一夕能改变的。”2019年10月18日在青岛隆重召开的第八届中国抗癫痫协会(CAAE)国际癫痫论坛上，CAAE会长洪震教授指出了这一点。事实上，围绕癫痫患者以及癫痫疾病规范治疗，CAAE一直在不懈努力着。

### 推动“癫痫”的去污名化

世界卫生组织在今年发布的癫痫报告多次提出：癫痫是一个很容易被污名化的疾病，癫痫患者容易被歧视，甚至被侵犯他们应有的权利。

多年的癫痫临床治疗工作经验让洪震教授对患者的处境感同身受，非常理解。他指出，被癫痫困扰的不仅是患者本人，还包括了它背后的整个社会人群。

“我们对整个社会的宣传，(去污名化)应该也是一个很重要的方面。现在有很多歧视癫痫患者的观点，患者也为此产生了病耻感，即所谓的 stigma(病耻感)。我们应该怎么消除它?因为从某种角度来看，癫痫患者的病耻感比发作时的影响还要大。患者觉得一辈子抬不起头来，家里人也非常着急。”

癫痫是一个古老的疾病，早在4000多年前在巴比伦就存在，但截至今天，我们对癫痫的认知仍然有限。洪震教授表示，癫痫不是一朝一夕就能解决的，尤其是东方文化的“鬼神附体”影响下更容易被污名化，这也是，每年癫痫论坛都要坚持有患者关爱活动的原因所在。“消除癫痫歧视，不是靠一个人或者一个团队、一个协会的努力就能够一朝一夕能改变的。”

### 临床学术与人才培养并重

洪震教授说：“协会是一个社会团体，它的首要任务就是搭建一个癫痫学术交流平台，第二个就是关爱癫痫方面的工作，此外我们还在不断拓展其他工作内容。”

在临床学术方面，CAAE国际癫痫论坛(以下

简称论坛)就是由CAAE协会举办的双年度学术例会，从2004年一路走来，论坛已经成为癫痫领域具有国际影响力的品牌会议，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。

在梯队人才培养方面，CAAE和国家医学考试中心合作发起了脑电图专业水平考试和脑电图专业水平培训项目，目前已成功举行了7年，参与培训和考试的单位遍及全国，累计通过2505人次，总通过率78.63%。

洪震教授坦言，培训比较费时费事，延展至线下的考试准备工作更为繁琐。但是他对这项工作的意义却非常肯定，“癫痫本身就是一个复杂的疾病，作为专业人员，他的水平也要不断地提升，尤其是基层医务人员。”

此外，此次论坛有15家医疗机构获批成为CAAE全国首批综合癫痫中心，这也是首批由行业协会评审的癫痫中心。“我想今年是试点，明年会再推广一些。”

回顾过去5年CAAE的工作，洪震教授总结道，协会有一个针对癫痫的农村项目，覆盖了18个省的农村，所以，在国内大家对癫痫的关注度、知识比过去肯定有所提高，虽然还是有限，但至少目前一些基层医疗卫生工作者了解这个疾病。“十几年前我们调查结果显示癫痫患者的治疗缺口达到60%多，这个项目施行后缺口我估计会减少一点。”

此外，在国际上发出中国声音也成为一大突破。洪震教授介绍到，协会有一批工作者参与到了国际抗癫痫组织中，担任一部分工作，自然而然多了中国声音。“我们中国学术的声音在国际上肯定比以前要响亮一点。我们有多大的话语权很难说，但至少现在有声音出来。”

(本文经中国抗癫痫协会授权，转载自中国抗癫痫协会官网，原文网址：<http://www.caae.org.cn/news/show/id/289>)

## • 新型冠状病毒感染专栏 •

# 战疫中的抗癫痫人：专访朱遂强教授

中国抗癫痫协会战疫报道组



朱遂强教授，医学博士，教授，主任医师，二级教授，博士生导师。1993年毕业于同济医科大学获博士学位。华中科技大学同济医学院附属同济医院神经精神病学教研室主任。现任承担卫生部、科技部、国家自然科学基金及湖北省、武汉市基金项目多项。从事临床工作近30年，经验丰富、对神经系统疾病的诊治精准、规范，特别是对神经系统疑难危重疾病诊治有独到经验，擅长难治性癫痫的规范治疗及术前评估、儿童癫痫、脑出血、帕金森氏病及神经系统疑难疾病诊治，开展了大量脑血管病及癫痫相关的临床和实验研究，在专业领域权威期刊发表论文100余篇，其中SCI收录20余篇。

中国抗癫痫协会常务理事、中华医学会神经病学分会委员、中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组副组长、中华医学会神经病学分会脑血管病学组委员等。

## 大疫当前，他既是新冠肺炎患者，更是医者

“前两天，我刚刚在医院食堂吃了今年以来的第一碗热干面！”

湖北省抗癫痫协会会长、华中科技大学附属同济医院神经内科主任朱遂强教授接受专访时，武汉市内的确诊病例已经连续清零15天了。听着他充满活力的声音从手机听筒中传出，很难想象，在一个多月前，他曾经因为感染了新型冠状病毒而入院接受治疗……

## 疫情中心，他是一名患者

让我们把日历往前翻一点……作为武汉市数一数二的综合性医院，华中科技大学附属同济医院所接诊的患者量非常庞大，即使是在乍看上去跟新型冠状病毒关系不大的神经内科，也并非全然安全，朱遂强教授推测，自己的感染很可能是因为在门诊接触了感染者。

“那时候大家都没有意识到这个疾病这么凶猛，我们科室的一个医生和我都中招之后，我们才想到可能是在门诊接触了感染者……”，疫情初现苗头的时候，也是每年流感的爆发期，大家的防控意识并不强。拿到自己确诊报告的那天，朱遂强教授平静地办理了入院手续：“我发病的时间算是比较早的，那时候外面的疫情还没有完全爆发，虽然网上消息传来传去，把这个病说的很严重，但作

为医生，我还是比较镇静的”。朱遂强教授回忆说，自己入院治疗的时候，疫情还没有到最严峻的时刻。不过，即使在病中，他也没有一天放下工作。除了积极配合治疗之外，他通过手机参与了一部分科室的管理工作：“我把科室的几个主任和护士长们都拉到一起建立了一个群，虽然不能时刻回复，但如果有需要我决策的事情，我都还是积极参与的。”

## 大疫当前，他也是一名医者

朱遂强教授入院治疗后不久，整个湖北省的疫情开始爆发……这时候，正在接受治疗的朱遂强教授，有些坐不住了：“那时候还是有些担心的，一方面，科室接到通知要抽调人手去组建发热门诊，另一方面，我们自己组织建立的患者微信群里，患者们也开始因为疫情原因而出现各种负面情绪”。随着湖北省逐步的封锁，患者群里出现了越来越多的患者咨询。“有说自己病情反复的，也有患者快没有药了，还有一些患者在群里询问门诊时间……”朱遂强教授说，“没有药”的问题，是患者问的最多的，也是作为医生的他必须尽全力想办法去解决的。还在住院的朱遂强教授没有放弃任何一个能够帮助患者的途径。通过患者微信群，朱遂强教授和同济医院神经内科的医护人员们在力所能及的范围内远程帮助了近千名癫痫患者。对于武汉本地的癫痫患者，他们

积极联络医院的药剂科,用市内快递的方法,把药物送到癫痫患者手中。

而对于武汉之外的患者,快递已经停运了,又该怎么帮助他们呢?有这样一例患者让朱遂强教授记忆深刻……

“当时我还在住院治疗,晚上突然接到了短信,其实平时我都不怎么看短信的,但那一天我真的很庆幸我看到了这个患者家属发来的求助!”朱遂强教授回忆起来不免有些感慨:“当时我一看到他短信,就知道不能不管,一定要马上帮他解决。”短信来自家住湖北省当阳市的一名患者家属。据家属描述,在疫情发生前,患者已经怀孕数月,糟糕的是,这位患者疫情之前只准备了一个月的药量。眼见药品库存不足,焦急不已的老父亲只能求助朱遂强教授……

一看到妊娠合并癫痫,还马上就要断药了,朱遂强教授心里咯噔了一下,马上回拨了电话过去,仔细询问了患者的病情和当时家里的药物种类和药物储备量。在得知患者的病情控制尚算平稳后,朱遂强教授松了一口气:“当时很担心她为了节省而停药,所以我根据病情,建议她把拉莫三嗪和托吡酯减半服用,然后再自备安定类药物,睡前吃半片。这样就可以稍微控制病情不发作,等疫情结束了再来复查就可以了。”“当然了,这是疫情期间的权宜之计,疫情结束之后,还是得规范用药的。”朱遂强教授补充道。

疫情期间,通过远程咨询调整用药方案的患者不是个例。朱遂强教授介绍:“全湖北省的封闭造成了大量的患者难以就医,很多基层医院没有相关的抗癫痫药物,很多地区甚至药店都不开门,缺药是患者面对的最紧迫的问题。”

患者微信群在这次疫情中起到了非常重要的作用,而谈起这件事,朱遂强教授不无激动:“这个群建立起来非常难——患者要进群,需要复杂的认证程序,并且需要我们科室的医生做入群介绍人。很多患者嫌流程太复杂,医生也会有隐私泄露的顾虑。不过这次疫情期间这三个群发挥了巨大的作用,证明我们之前的辛苦都是值得的!”

然而不一定所有医院都有癫痫患者微信群,疫情期间,包括同济医院、武汉儿童医院等多家医疗机构陆续开展了与癫痫患者相关的“云门诊”来帮助患者解决用药和就医问题。同时,朱遂强教授表示,疫情期间中国抗癫痫协会(中抗)和湖北省卫生健康委员会(卫健委)也对癫痫患者的远程管

理提供了及时的帮助:“中抗的李会长在疫情期间一直在通过微信群关注湖北的情况,帮我们一起想办法把药物送到患者手中,另外湖北省卫健委的药政处也积极配合了我们的工作。我们常常因为患者的用药问题进行远程沟通,他们给到的帮助非常及时!”

就这样,医院和政府机构联动、中国抗癫痫协会远程支持,无数人的努力构成了这场疫情中保护癫痫患者的一道城墙。

## 疫情之下,更见人心冷暖

朱遂强教授说道,同济医院神经内科的医护团队在疫情爆发之初就开始抽调人手配合医院进行发热门诊的工作:“当时要筹建发热门诊,其实科室的人手是非常紧张的,这种紧张一方面是人不够,另一方面就是人员情绪的问题——医生也是普通人,当然会害怕的,所以派人去发热门诊的话,怎么排班是一个很麻烦的问题。”

记得疫情期间有一句流传甚广的话:“哪有白衣天使,只不过是一群孩子穿上白衣,学着前辈的样子救人而已……”这句话并不只是煽情,真实情况就是如此。大家都害怕,但前线总要去人啊,怎么办呢?朱遂强教授做出了一个决定:“当时肯定是先动员大家,武汉面对这么重大的疫情事件,正是需要医务人员出力的时候,但也不能只靠说的,只有发自内心地关心一线医护人员,才能让大家都团结起来。”

真诚地关心并不是一句空话。一名和朱遂强教授同期入院治疗的神经内科医生在完成隔离后积极申请回到前线,朱遂强教授了解到这个情况后,特意打电话和负责排班的部门沟通:“我自己也感染了,所以我非常清楚这个疾病是需要时间去恢复的,所以一定不能给刚刚出院的医护人员安排太重的工作,急诊和夜班就不要安排了,就算是年轻人,身体也吃不消的。”

疫情期间,同济医院神经内科抽调了18名临床医生、近一半的护士参与疫情期间的一线工作,在物资方面,无论是社会捐赠还是国家派发,朱遂强教授都一力主张将最好的物资、补助送到一线。在生活方面,如果夫妻双方都是医护,医院也会尽量地协调安排休息时间……

在外界看来,武汉当地的医护人员是团结一心的防疫长城,而构成这城墙的,不光有“抛头颅洒热血”的激情,还有千千万万人发自内心的支持和关心……

## 春日的武汉，我们再会

朱遂强教授现在最迫切需要的，就是一台能够视频的电脑——说起这个事情，朱遂强教授有些惋惜：“我们医院三月中旬就开放了网上的门诊，可我的电脑摄像头坏了，外面的门店又都还没开门，我只能在网上回答问题，不能直接坐诊。”

他对新开放的网络门诊十分感兴趣，跃跃欲试：“这个网络门诊解决了患者的复诊问题，节约了患者来医院的时间成本，还能在线给患者开处方，我听科室的年轻医生说，他们一天可以接诊30~40例患者，这个数量是很可观的，我想着，等

我的新电脑到了，马上就要开一个网络门诊！”

乐观、积极、对未来充满希望……从朱遂强教授的身上，我们看到了武汉医护的团结、看到了大疫中的医者仁心，也看到了武汉这座城市的朝气蓬勃。

“最难熬的就是1月末到2月中旬那段时间，现在一切都已经慢慢走上正轨了，等解封了，欢迎大家都来武汉看看！”朱遂强教授的这句话，就像是预言，在笔者和他通完电话的隔天——武汉，解封了……

（本系列经中国抗癫痫协会授权，转载自中国抗癫痫协会官方微信）

## 战疫中的抗癫痫人：专访刘智胜、孙丹教授

中国抗癫痫协会战疫报道组



刘智胜教授，1995年毕业于北京医科大学，医学博士，主任医师，教授，硕士研究生导师。曾赴美国俄亥俄州立大学附属 Nationwide 儿童医院和日本北九州市立综合疗育中心研修。现任武汉儿童医院副院长兼神经内科学科带头人。担任中华医学会儿科学分会委员，中华医学会儿科学分会神经学组副组长，中国医师协会儿科医师分会常委，中国医师协会神经内科分会儿童神经专委会副主任委员，中国医师协会住院医师规范化培训儿科专业委员会委员，中国抗癫痫协会常务理事，湖北省医学会小儿神经学组组长，武汉医师协会儿科医师分会主任委员，《中华儿科杂志》等多本杂志编委。荣获第四届中国医师奖。研究方向为小儿癫痫、抽动障碍及相关疾病研究，执笔完成儿童癫痫长程管理专家共识、新诊断儿童癫痫初始单药治疗专家共识和儿童抽动障碍诊疗指南。主持省市级科研课题十项，获省市级科技进步奖八项。主编两部书籍为《儿童抽动障碍》和《儿童心理行为障碍》、参编书籍八部，发表论文 100 余篇。



孙丹教授，医学博士，中国抗癫痫协会青年委员会委员，武汉市儿童医院神经内科副主任，主任医师，硕士生导师，武汉市神经病学免疫学组委员，武汉市中青年医学骨干人才培养工程的培养对象。曾赴美国克利夫兰癫痫中心（Cleveland Clinic Epilepsy Center）留学，完成专科医师培训项目。已从事小儿神经疾病领域的工作近 15 年。主要研究方向是小儿神经疾病诊断和治疗，尤其是有关热性惊厥的发病机制和脑损害研究、儿童脑卒中研究和抗癫痫药物的研究，并积累了大量的经验。主持国家级课题一项、湖北省自然科学基金和武汉市科技局晨光计划等多项课题。曾多次获得武汉市科技进步二、三等奖，曾在中华医学会儿科学术会议英语专场比赛中荣获二等奖。在国内中华杂志、核心期刊及国外杂志上以第一作者发表文章 20 余篇，其中 SCI 收录杂志 3 篇。

武汉儿童医院，这是武汉市唯一的新冠肺炎患儿定点医院。在疫情最严重的时候，癫痫领域的医生，一边救治新冠肺炎患儿，一边接受癫痫患者问诊，使出三头六臂，出色的完成了国家和本专业赋予的角色和任务。

重疫之下，每天超过 1 000 例癫痫患儿得到有效救治，怎么做到的？

作为区域儿童癫痫疾病诊疗中心，武汉儿童医院是武汉市及省内诸多癫痫患儿首选医疗机构。疫情爆发以来，昔日人头攒动的神经内科门诊没人了，因为这里成为了新冠肺炎患儿定点医疗机构。

困在家中的癫痫患儿没有被遗忘、被抛弃，因为患者早已在医生心里。医院神经内科的医护团队将诊室搬到网上，武汉儿童医院副院长刘智胜教

授和神经内科主任孙丹教授带领同事化身疫情期间“摆渡人”，带领癫痫患者远离风暴、驶向避风港湾。

### 网上问诊：医生工作量成倍增加

1月30日，武汉儿童医院被确定为武汉市唯一一家新冠肺炎患儿定点救治医院。除急诊、发热门诊 24 小时接诊，其余各专科专家门诊、普通门诊全部停诊；神经内科的两个病房也被改造为新冠肺炎患儿收治隔离病区。

为了保障非新冠患儿的就医需求，武汉儿童医院开通了免费线上问询服务，每天由医生轮流排班参与线上问诊，日均服务量超过 1 000 人次；针对湖北儿科医疗联盟基层医院患者，还开通了远程会

诊服务,帮助更多受到疫情影响的患儿。

“这几天有发作增加,睡前和睡后都有……”

“主任,拉莫三嗪加到最大剂量了,但是情况好像没什么变化……”

线上,焦急的患儿家长发来一条条咨询信息,随着医生们一条条耐心的分析、科学的指导,家长们的咨询绝大部分能得到解决。感激之情包含在他们的“谢谢”里。

### 线上诊疗高满意的背后是医生更多的付出

“线上线下一个水准,不含糊也不能马虎。”作为医院领导,武汉儿童医院副院长刘智胜教授这样说。

孙丹主任坦言,癫痫患儿往往用药史复杂,可能有很多药物进行了联合使用;他们的病情可能经过了多次辗转,还有药物的相互作用、发作类型的改变……这些情况需要结合脑电图等检查结果来评估判断,所以线上问诊有其局限性。

“儿童癫痫有很多复杂的表现形式,单凭网络上用文字、语音的交流,也难以窥得全貌。”平时在孙丹主任专家门诊中,一例癫痫患儿的病史都需要问询三四十分钟。

如何将线上问诊的局限性缩减到最小?孙丹主任和同事必须花上更多的时间,更细致地问询,通过症状留下的蛛丝马迹发现问题。

### 不抛弃,不放弃

癫痫小患儿们,许多尚未经人事,不知道外边发生了什么。更多的焦虑和担忧在他们父母心中。

疫情开始后的第一时间,孙丹主任及团队便在医院微信公众号上发布了《癫痫患儿“宅家”宝典》,将患者教育当作重要工作。

对于很多家长来说,更为棘手的问题是药断了。

为了让癫痫患儿不断药,在工作之余,孙丹主任亲自到药房排队、询问药品存量,并组织安排邮寄。医院微信公众号也更新了药品的购买及邮寄方式。

咨询、问诊、会诊、转诊……一张无形的生命之“网”,在疫情期间仍旧庇护着罹患癫痫的孩子们。

正如微信群友“文子麻麻”动情地说:“整

个疫情期间我和我们患儿群里所有的病友都通过武汉儿童医院神内专家的在线义诊咨询得到了及时的病情诊疗回复。感谢在这段时间中国抗癫痫协会专家及武汉儿童医院神内孙丹主任对全国所有癫痫患儿的‘不抛弃、不放弃’!”

### 守住绿色通道

疫情期间,武汉儿童医院急诊保持24小时开放,需要收住院的危急重症癫痫患儿能够通过急诊得到妥善处理。线上问诊中,医生如判断患儿需要住院治疗,也会建议他们及时来院,最大程度保证危急重症癫痫患者的诊疗。

神经外科手术也可开展,如果患儿出现新发癫痫发作,考虑外科原因导致(如颅内占位等),将通过湖北省儿科医疗联盟外联部转诊至武汉儿童医院。

新冠肺炎期间医院是最危险的地方,对于需要治疗的癫痫患儿来说,医院也是最温暖的地方。

刘院长回忆,疫情最严重时,有患儿家长自己因新冠肺炎住院,孩子无人照料,护士们便充当起了孩子的“临时妈妈”,喂奶、换尿片、哄睡、陪伴……她们像照顾自己的孩子一样事无巨细。

为了照顾好患儿,在武汉儿童医院神经内科许多医护人员将孩子送回老家暂交爷爷奶奶看管。他们连续在一线工作,无法见到自己的孩子,却无微不至地照顾着病房里的患儿,这样的无私奉献令人无比动容。

### 春回大地

随着疫情的好转,3月25日起,武汉儿童医院全面转为非新冠收治医院。医院恢复了正常的诊疗秩序,神经内科的医护人员又在常规工作中忙碌起来。

回望这段特殊时期,武汉儿童医院的医护人员,不仅肩负了武汉市新冠肺炎患儿唯一定点救治医院的重任,同时也切实保障了院内院外无数癫痫患儿医疗需求。

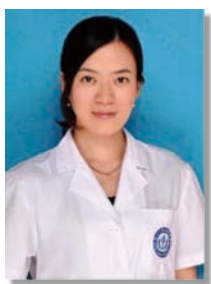
如今春回大地,正是医务人员辛勤的汗水和不计回报的付出,给罹患癫痫的孩子们送去了无限的温暖与爱护。

(本系列经中国抗癫痫协会授权,转载自中国抗癫痫协会官方微信)



## 战疫中的抗癫痫人：专访慕洁医生

中国抗癫痫协会战疫报道组



慕洁医生，中共党员，中德联合培养博士，四川大学华西医院神经内科主治医师。四川省第五批援鄂医疗队、华西医院第三批援鄂医疗队队员，华西医院援鄂医疗队青年突击队队员。研究方向为癫痫及发作性疾病的诊断及治疗。担任国际抗癫痫联盟流行病学委员会委员，参与疾病负担研究组，贫困地区的癫痫教育组及癫痫死亡风险研究组工作。担任中国抗癫痫协会副秘书长，中国卒中学会成员。担任《癫痫杂志》《Acta Epileptologica》编辑。获得四川省医学科技奖（青年奖）一等奖。主持国家级自然科学基金青年基金一项。多次参与国家重点自然科学基金，国家级自然科学基金面上项目及各项省市级课题的合作。曾在国际神经疾病类专业杂志《Neurology》、《Seizure》等刊物上发表文章。

“长梦已醒，山河无恙，记忆尘封，继续前行！”

2020年4月7日，四川华西医院神经内科医生慕洁是该院第三批援鄂医疗队、四川省第五批援鄂医疗队的一员。2月7日到达武汉，整整两个月后，慕洁和她的同事们最后一批撤离武汉。

2月6日接到驰援武汉通知的当天，慕洁还在出诊。门诊上，医生们已经用上了医用防护口罩，戴了一次性防护帽，患者只能带一名陪同家属，还要严格测体温、严格消毒。“哪怕是在华西医院，还在不是发热一线的神经内科，都能感觉得到疫情的严重性，更何况是疫情中心的武汉。所以接到通知，大家都还是挺紧张的。”晚上十点钟，慕洁接到去武汉的电话通知，7号上午就要出发，没有多长时间做准备。到武汉是7号晚上六点钟，慕洁坐在飞机靠窗的位置，当时天色将晚，看见雾蒙蒙中的武汉，地上全是水洼，高速路上看不到一辆车，她当时真的有点“前路茫茫的感觉”。虽然前路未知，但是医疗队的士气很足。“我看到大家的眼神都很坚定，步伐都很轻快。”

2月7日，正值各地支援医疗队到达武汉的高峰时间。在机场，四川医疗队碰到了山东齐鲁医院医疗队。两队医疗人员隔着口罩喊加油的视频在网上热传，感动了无数国人。刚到武汉，一路上，队员们都很安静。大巴车开到武汉市区，慕洁看到江边的几栋大楼楼上亮着“武汉加油”“中国加油”的彩灯。“我们都挺感动的，大家都拿起手机拍照，慢慢的话也多了起来。”

慕洁所在的医疗队在武汉大学人民医院东院工作。经过一天的培训，医疗队正式接管病房。当天，慕洁就值了第一个夜班。

武汉大学人民医院东区是个新院区，环境和条件都比想象的要好。但刚抵达时，因为医疗队带来防护设备还没有到，防护服依然短缺。值第一个夜班时，慕洁记得，病区只剩下了一套防护服。病区共有80张床位，分为两个病区，其中一个病区有包括慕洁在内8个医生参与临床倒班——三班倒，四天一个周期，各班次有各自的安排，但是总体来说，都是一些常规的临床工作。

每天下午4点半，医疗队会组织一次多学科讨论会，针对重症患者的治疗，各个学科的医生都会发表自己的意见。作为神经内科医生，慕洁也和华西医院派出的另一名神经科医生组成了一个小的团队，负责病区里有合并神经系统疾病的重症患者的诊疗。头痛、头晕、眩晕、失眠是患者常见的神经系统症状；最常见的神经系统合并症有脑梗死、脑出血和阿尔茨海默病等。作为一名癫痫专科医生，在诊疗合并癫痫基础病的患者时，慕洁发挥了她的优势。癫痫患者往往需要长期服药，某些药物可能存在不良反应。当患者需要同时使用新冠肺炎相关药物时，药物相互作用是慕洁与同事们需要考虑的问题之一。

据慕洁回忆，她曾会诊一例合并卒中后癫痫的新冠肺炎患者。在慕洁和同事们的共同努力之下，患者病情稳定，在院期间没有出现癫痫发作、也没

有药物相关不良反应。

慕洁还清楚的记得自己接诊的第一例新冠患者，一个中年男子，家里的第四名感染者。他的母亲最早感染了新冠病毒，父亲因为照顾母亲也被感染。他的妻子则在另外一家方舱医院隔离，孩子只能托管给社区照顾。在去武汉前，慕洁对于一线疫情的严峻有心理准备，但是在病区，亲眼看到一些家庭集体感染了新冠病毒，她还是觉得现实很残酷，让人心酸。还有一例 69 岁的女患者让慕洁印象深刻，她的儿子也在武汉大学人民医院东院治疗。送来时，患者的呼吸状况就不太好，需要高流量吸氧。当时的病房里剩下的氧气瓶达不到高流量的要求，医疗队只能自己改造。但是患者吸氧后病情仍然没有好转，“看着血氧饱和度从八九十降到了二三十。她的儿子当时就跪在地上，求医生一定救救他的妈妈，因为他家只有他们两人相依为命了。”医生最后进行了气管插管，上了呼吸机，但是最后能不能救回来，医生心里并没有底。“基本每次病例讨论我们都会谈到这个病例，每天都关注她的点滴变化，呼吸机也每天一点一点的调整，所有的注意事项，都是一遍一遍叮嘱接班医生，不放心时还打个电话。”戴了将近 20 天呼吸机后，这例 69 岁的女患者终于换回了高流量吸氧，现在情况已经稳定了下来，能下床走几步了。“真的是从鬼门关里抢救了回来。”慕洁感慨。医疗队医护人员日复一日的付出，患者们都看在眼里。病房里有个 10 岁的小姑娘，“出院时给我们画了画，给我们跳舞。”还有一个老奶奶，亲手创作了红色的剪纸，剪纸里是穿着防护服的医务人员，写着“武汉加油”。“我们都开玩笑说，真的应该好好记着这段日子，你这辈子可能都再也不会和患者一起在

病房里跳舞了。”慕洁说。

到武汉 28 天，病区共 100 例患者出院。到武汉第 30 天，慕洁写道，“夜班睡醒，竟忘记了爸妈生日，补上生日快乐。今晚还有我们来武汉的满月宴，有一群心态爆好的战友，小病毒你怕了吗？”

此次跟随华西医疗队援鄂，是慕洁第一次来到武汉。其实，慕洁的姑妈一家就住在汉口江夏区。江夏区是武汉疫情比较严重的地区，慕洁也听说，姑妈所在的小区有不少居民确诊。“但是每次和姑妈通话，她从来没有抱怨，都是鼓励我，从我姑妈这，我能感受到武汉人的乐观开朗。”因为疫情的关系，慕洁和姑妈一家同在一个城市，却并不能见面。但是，慕洁感受到了武汉人的善意。

在武汉一个多月，医疗队住的快捷酒店的老板，想方设法的帮医疗队改善伙食，“现在的饭菜都别好，早上还特别给我们煮了热干面。”慕洁说，酒店老板还承诺，未来五年医疗队的医护们再来武汉，免费住店。

采访时是 3 月下旬，慕洁听说，武汉大学的樱花已经盛开，很美。她收到了武大给医护人员发的感谢信——信里说，等着援鄂医疗队的队员们，再来武汉，再来武大赏樱。

但那时，慕洁在武汉还有工作没有完成。她期待着，春暖花开，疫情好转，她也能早点回家抱抱自己一岁的儿子。

截至发稿之日，慕洁已完成战役任务，平安返回成都。

（本系列经中国抗癫痫协会授权，转载自中国抗癫痫协会官方微信）

· 通 知 ·

# 关于“癫痫专业医生能力建设项目——银河计划”报名工作的通知

各位会员、各相关单位：

为了提升癫痫学科医生的专业水平和综合能力，探索适合我国特点的癫痫诊疗机构的分级管理和专业人员的评价体系，中国抗癫痫协会(CAAE)历经多年精心打造的“癫痫专业医生能力建设项目——银河计划”开始启动，现将2020年报名工作通知如下：

## 一 关于课程的介绍

“银河计划”培训课程以“国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫专科医生教育大纲”为蓝本，紧密结合我国的临床专业实践特点和要求，由众多活跃在我国临床和科研一线的中青年专家编写和录制完成。与已经举办八年的“脑电图学专业培训”的不同之处在于，本项目的培训对象是专门针对医生。课程特点：内容覆盖全面、知识点新、紧密结合临床工作、形式活跃新颖，可以同时满足基层医生和专科医生的学习和提高需求。

## 二 2020年“银河计划”报名条件

2020年是“银河计划”开展的第一年，属于试点性质，为了配合癫痫中心评审工作的开展，对学员报名条件和名额做出如下限制：

报名条件：①中国抗癫痫协会注册会员；②必须是临床医生(具有医师执业证书)；③本人所在单位已经申报参加“2020年CAAEEpilepsy中心评审”工作。

名额限定：①申报参加“二级癫痫中心评审”的医院限额报名3人；②申报参加“一级癫痫中心评审”的医院限额报名2人；③名单由各申报单位推荐，癫痫中心负责人书面签字确认；④申报参加“三级癫痫中心评审”的医院今年暂无名额。

## 三 报名和培训程序

1. 2020年5月5日—20日，学员登录“银河计划报名和培训系统”(网址：[www.caae.org.cn](http://www.caae.org.cn))进行报名；在同期，将已经申报的癫痫中心负责人签字确认表拍照发协会邮箱 [office@caae.org.cn](mailto:office@caae.org.cn) (确认表见原通知附件)。

2. 协会秘书处对报名人员进行资格审核，为通过审核的学员开通学习权限。

3. 6月1日起开始网络课程学习，10月份全部课程结束。

## 四 学习要求

课程分为初级课程和中级课程，学员可以根据自己的实际情况选择学习。初级课程主要是针对神经(全)科医生、基层医院或低资历的癫痫科医生，共7课，每课时约40分钟。中级课程主要是针对具有一定基础的癫痫专科医生，共10课，每课时约40分钟。

每周一课，即系统每周一推出课程，要求周日24时前必须学完并完成课后巩固练习题。如未完成，则不能学习后面的课程。

每完成一课学习，可以获得一枚银杏叶，在规定的时间内集满七枚银杏叶后，即可获得初级培训结业

证书。未获得初级培训结业证书,不能参加中级课程的学习。在规定的时间内集满十七枚银杏叶后,即可获得中级培训结业证书。

取得初级培训结业证书有资格报名参加“癫痫专业医生初级水平考试”;取得中级培训结业证书有资格报名参加“癫痫专业医生中级水平考试”。

## 五 其他

1. 2020年“银河计划”培训暂不收取费用;
2. “银河计划”的培训大纲在学习开始前可登录协会网站下载;
3. 关于“癫痫专业医生初中级水平考试”报名工作另见通知。

## 六 联系方式

中国抗癫痫协会秘书处 电话: 010-68308546

邮箱: office@caae.org.cn

中国抗癫痫协会秘书处

2020年4月26日