

# 癲 癇 杂 志

DIANXIAN ZAZHI

双月刊

2015 年 7 月创刊

第 7 卷 第 3 期

2021 年 5 月出版

## 主 管

中华人民共和国教育部

## 主 办

四川大学

## 编 辑

癲癇杂志编辑委员会

## 编委会主任委员

李世焯

## 主 编

周东

## 编辑部主任

杜亮

## 出 版

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话(传真):(028) 85421227

E-mail:Journalofepilepsy@163.com

http://www.journalep.com

## 印 刷

成都市富生实业有限公司

## 国内外公开发行

## 订 购

全国各地邮政局

邮发代号: 62-604

## 邮 购

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141 号附 3 号, 610041

电话(传真):(028) 85422060

## 定 价

每期 25.00 元, 全年 150.00 元

## 中国标准连续出版物号

ISSN 2096-0247

CN 51-1762/R

2021 年版权归四川大学所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部的观点。如有印刷装帧质量问题, 请向编辑部调换。

## 目 次

### 专家共识

迷走神经刺激治疗药物难治性癲癇的中国专家共识

……中国抗癲癇协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会神经外科分会神经生理学组 191

### 论 著

激素联合抗癲癇药物治疗儿童睡眠中癲癇性电持续状态

有效性和安全性的 Meta 分析

……唐兰芳, 胡越 197

抗 NMDAR 及抗 LGI1 相关脑炎急性期癲癇发作、临床

特征及短期预后的对照研究

……刘艺舟, 陈文虎, 孙红斌 208

生酮饮食治疗儿童难治性癲癇的临床疗效 Meta 分析

……王伟军, 杨旭红, 韩琪荣, 等 214

五例 AGRV1 基因突变癲癇的临床特点与突变分析

……马梦宇, 乔保俊, 刘艺舟, 等 228

额叶癲癇患者手术后疗效及其影响因素的分析研究

……何文斌, 赵明睿, 沈云娟, 等 234

### 综 述

儿童良性癲癇伴中央颞区棘波药物治疗的研究进展

……牛凯, 王小姗 241

抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体相关癲癇发作的研究进展

……樊雪梅, 李鑫鑫, 黄贤会, 等 246

小胶质细胞和星形胶质细胞及其相互作用对癲癇发生

影响的研究进展

……郭雅静, 薛国芳 252

PET-CT 和 PET-MRI 在药物难治性癲癇中的研究进展

……王玲, 柳江燕, 任婉娜 257

化学遗传和光遗传癲癇发作模型研究进展

……陈洪年, 王亮 262

## Epilepsia 专栏

儿童持续性部分性癫痫的诊断算法

..... Snehal Surana, Thomas Rossor, Yael Hacohen, et al 265

## 病例分析

易误诊为癫痫的焦虑抑郁状态一例

..... 高振, 翁柠 273

## 世界舞台 中国好声音

眶额外侧和眶额内侧癫痫的电临床特点——病例系列

..... 刘一鸥, 王思瑜, 洪波, 等 276

## 书 评

《光敏性在癫痫中的重要性》新书介绍

..... 王晓丽, 刘永红 277

## 通 知

关于举办“第五届 CAAE 癫痫精准医学论坛”的通知（第一轮）

..... 280

## 协会简介

上海抗癫痫协会

..... 扉 4

# JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly

Established in July 2015

Volume 7, Number 3

May, 2021

## Responsible Institution

Administration of Education,  
People's Republic of  
China

## Sponsor

Sichuan University

## Editor

Editorial Board of Journal of Epilepsy

## Chairman, Editorial Board

Li Shi-chuo (李世焯)

## Editor-in-Chief

Zhou Dong (周东)

## Managing Director

Du Liang (杜亮)

## Publisher

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

## Printing

Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

## Domestic Distributor

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

## CSSN

ISSN 2096-0247  
CN 51-1762/R

Copyright© 2021 by the represent the  
Editorial Dpartment of Journal of Epilepsy  
All articles published represent the opinions  
of the authors, do not reflect the official policy  
of the editorial board, unless this is clearly  
specified

## CONTENTS IN BRIEF

### Articles

- A Meta-analysis of effectiveness and safety of steroids combined with antiepileptic drugs in the treatment of children with epileptic electrical status during sleep**  
*TANG Lanfang, HU Yue* ..... 197
- Clinical, seizure features in acute phase and short-term prognosis of anti-NMDAR and anti-LGI1 encephalitis: a control study**  
*LIU Yizhou, CHEN Wenhui, SUN Hongbin* ..... 208
- Clinical efficacy and benefit-risk network Meta-analysis of ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in children**  
*WANG Weijun, YANG Xuhong, HAN Qirong, et al* ..... 214
- Clinical characteristics and mutation analysis of five cases of epilepsy with ADGRV1 gene mutation**  
*MA Mengyu, QIAO Baojun, LIU Yidan, et al* ..... 228
- Analysis and study of the curative effect and predictive factors of frontal lobe epilepsy after surgery**  
*HE Wenbin, ZHAO Mingrui, SHEN Yunjuan, et al* ..... 234

## · 协会简介 ·

# 上海抗癫痫协会

成立时间：2017 年

名誉会长：李世倬、洪震

本届会长：王艺

本届副会长：徐纪文、丁玓、邓本强、袁灿兴、胡杰、丁晶

本届秘书长：朱国行

本届副秘书长：周渊峰

本届监事长：汪昕

本届监事：李玲、陆钦池

本届理事人数：13 名

## 简介

上海抗癫痫协会 (Shanghai Association Against Epilepsy, SAAE) 于 2016 年召开成立大会, 2017 年正式成立, 复旦大学附属儿科医院神经内科王艺教授担任本届会长。

上海抗癫痫协会秉承“团结广大热衷于癫痫控制与预防的医务工作者和社会各界有关人士, 为促进上海癫痫防治和科学事业的发展而奋斗”的宗旨, 与国际抗癫痫联盟 (ILAE) 和国际癫痫病友会 (IBE) 共同协作开展工作。协会将体现上海特色, 积极发挥专家优势和学术优势, 真正成为国内外癫痫专业工作者交流、合作的桥梁和纽带, 规范癫痫的诊治、组织协调相关临床试验及研究、普及癫痫防治知识、开展癫痫相关领域的公益活动和健康宣传, 为癫痫病友提供咨询和社会支持关爱。协会还将努力为年轻学者搭建学术交流平台, 让更多的青年专业工作者直接了解国际、国内癫痫治疗、科研的最新成果和进展, 支持和鼓励年轻学者尽快成长。

上海抗癫痫协会将在卫生行政部门和民政部门的领导大力支持下, 在众多享誉国内、外的顾问、老专家的具体指导下, 在中、青年专家的积极努力下, 在相关社会工作者和患者、家属的共同参与下, 团结创新, 营造良好的学术氛围, 唤起全社会的关注, 承担起造福于癫痫患者、造福于社会的使命, 推动中国的抗癫痫事业蓬勃发展, 在构建和谐社会的进程中, 做出自己应有的贡献。

上海抗癫痫协会

2021-04

# 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识



中国抗癫痫协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会神经外科分会神经生理学组

执笔(排名不分先后)

吴晔(北京大学第一医院), 周健(首都医科大学三博脑科医院), 关宇光(首都医科大学三博脑科医院), 孟凡刚(北京市神经外科研究所、首都医科大学附属天坛医院), 季涛云(北京大学第一医院)

根据 2015 年中国抗癫痫协会的癫痫临床诊疗指南, 我国癫痫患病率约 0.4%~0.7%, 有约 600 万活动性癫痫患者<sup>[1]</sup>。多数患者可以通过抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)控制, 但仍有约 30%~40% 为药物难治性, 即合理使用两种 ASMs 治疗后仍不能控制发作<sup>[2]</sup>。反复癫痫发作对患者的认知和行为、儿童患者的脑功能发育、以及患者及家庭的生活质量均造成不同程度的影响。

迷走神经刺激(Vagus nerve stimulation, VNS)是一种神经调控疗法, 通过电刺激一侧迷走神经(通常为左侧), 调控大脑电活动, 因而也被称为“电子药物”<sup>[3,4]</sup>。VNS 作为药物难治性癫痫的添加治疗, 是一种有效的控制癫痫发作的手段。迷走神经作为人体分布范围最广、支配效应器官最多的一对颅神经, 约 80% 为上行神经纤维, 其上行传入神经环路以脑干孤束核为中继站, 投射到去甲肾上腺素能核团-蓝斑系统, 进而影响边缘系统、丘脑以及广泛的皮层网络<sup>[5,6]</sup>。癫痫为脑网络异常性疾病, 从网络结构或网络活动的修饰角度改变网络的任何环节, 都会影响癫痫的发作和发作形式<sup>[7]</sup>。VNS 通过打破神经元异常同步化电活动网络, 影响脑内神经递质系统, 影响脑内微环境, 诱导和增强大脑可塑性, 抑制癫痫发作并改善情绪和认知, 其确切机制仍有待进一步阐明<sup>[8-10]</sup>。

## 1 制定本共识的目的及共识形成的流程

VNS 于 1988 年开始在临床应用, 1997 年作为治疗癫痫的辅助手段通过美国食品药品监督管理局(FDA)认证。我国于 20 世纪 90 年代开始将

VNS 应用于药物难治性癫痫患者。2014 年完成国产 VNS 的注册临床试验<sup>[11]</sup>, 2016 年国产 VNS 产品开始应用于临床。目前我国已有超过 140 家医院开展了 VNS 疗法, 近 5 000 例癫痫患者接受了该治疗。

2015 年中国医师协会神经内科分会癫痫专委会发布了《迷走神经刺激术治疗癫痫的中国专家共识》<sup>[12]</sup>, 该共识对于我国迷走神经刺激术的规范化开展起到了推动作用。5 年以来随着 VNS 治疗在国内更广泛的开展、技术的革新以及对于该治疗方法认识的进一步深入, 亟待对共识进行更新, 以进一步规范 VNS 的临床应用。本共识涵盖 VNS 治疗的整体过程, 包括以下方面: ① 如何选择适合 VNS 的患者; ② VNS 植入技术; ③ VNS 患者的长程管理(包括合理的程控, 患者的定期随诊, 与 VNS 相关的患者日常生活指导、其他联合治疗以及 VNS 设备再植入等问题)。

本共识由中国医师协会神经调控专业委员会和中国抗癫痫协会神经调控专业委员会在既往 2015 年共识的基础上, 结合近年来国内外临床应用现况、临床实践及相关文献的更新进行起草, 经过专委会成员审阅、讨论并修订而最终形成。

## 2 如何选择适合 VNS 的患者

### 2.1 适应证(需满足以下两项)

(1) 符合国际抗癫痫联盟 2010 年发布的药物难治性癫痫的诊断标准<sup>[2]</sup>。

(2) 未发现可治疗的癫痫病因, 或针对病因治疗失败。可治疗的病因包括: ① 经过合理术前评估适合进行外科手术治疗的结构性病因; ② 药物或特殊饮食治疗可控制癫痫发作的代谢性病因, 例如: 维生素 B6 治疗吡哆醇依赖性癫痫, 生酮饮食



治疗 I 型葡萄糖转运体缺陷所致癫痫；③ 通过免疫性治疗可控制癫痫发作的免疫性病因等。

## 2.2 禁忌证（以下任一项）

- (1) 双侧迷走神经损伤或切断史；
- (2) 植入部位存在局部感染；
- (3) 特异性排异体质，不能耐受异物植入；
- (4) 全身一般情况差不能耐受手术；

(5) 植入部位需微波或短波热疗、严重心脏传导阻滞、严重消化系统疾病、快速进展的危及生命的遗传代谢性疾病以及阻塞性睡眠呼吸暂停等为相对禁忌。体内存在可调压分流管等磁控设备者需要注意其与 VNS 设备间可能的相互影响。

## 2.3 需要考虑的其他因素

(1) 年龄相关的癫痫综合征：对于某些表现为药物难治性癫痫但具有自限性特点的婴幼儿期及儿童期癫痫综合征，例如儿童良性癫痫伴中央颞区棘波变异型、Doose 综合征等，如患儿年龄已经接近预期的自限年龄，一般不建议 VNS；

(2) 家庭因素：需要考虑患者家庭对于癫痫预后及 VNS 疗法是否充分理解，以及患者家庭经济因素等；

(3) 婴幼儿患者：虽然目前说明书推荐的年龄下限为 4 岁，但一些真实世界研究和临床实践证实了 VNS 在低龄儿童中应用的安全性<sup>[13,14]</sup>。目前尚无年龄下限推荐，但对于 1 岁以下的药物难治性癫痫婴儿患者，需要在充分评估病因学、癫痫预后以及其他可能的治疗方法基础上，谨慎权衡；

(4) 精神疾病共病：VNS 对抑郁有一定疗效，药物难治性癫痫共患抑郁的患者可以考虑 VNS；

(5) 预测疗效的标志物：目前尚缺乏能在 VNS 植入前预测其疗效的公认指标。有研究表明患者的心率变异性指标以及基于多模态的脑网络连接度可能与疗效相关<sup>[15-18]</sup>。

## 2.4 VNS 手术的术前评估

应由神经内科和/或儿科医师、癫痫外科医师及电生理医师共同参与评估，全面评价患者的病因学等，以充分排除可能存在可针对性治疗的病因以及短期可能自限的年龄依赖性癫痫综合征等。

## 3 VNS 植入术

### 3.1 设备

VNS 设备分为体内植入部分和体外部分。体内植入部分包括脉冲发生器和植入式电极导线。一般脉冲发生器安装在左侧锁骨下区，植入电极末端分为 3 个螺旋形的线圈绕在颈动脉鞘内迷走神

经上。体外部分包括医生用体外程控仪和患者用控制磁铁，具有远程程控的设备还包括患者用程控仪。

### 3.2 植入手术

一般选择左侧迷走神经手术，安装 VNS 设备的简要步骤：全麻，仰卧位，头转向右侧，左颈部中下段，左胸锁乳突肌前缘为中点，横切口 3~4 cm，牵开胸锁乳突肌，暴露颈动脉鞘，分离迷走神经长度约 3 cm，将植入电极的 3 个线圈固定于迷走神经干上，负极在头端。切口可选择左锁骨中线下横切口、腋前线或胸壁外侧切口，切开皮肤皮下组织，皮下扩囊袋植入脉冲发生器，将植入电极另一端从颈部切口沿皮下穿到胸部切口与脉冲发生器相连<sup>[12]</sup>。临床普遍采用上述双切口手术植入 VNS（手术更简便且容易更换电池），也有报道采用颈部单切口植入 VNS<sup>[19]</sup>。在将脉冲发生器置于皮下囊袋和闭合切口之前，必须进行设备和阻抗测试，以确保 VNS 系统正常工作。

## 4 患者的长程管理

VNS 疗法是长期治疗过程，患者的长程管理尤为重要。早期主要关注癫痫控制、手术并发症、程控参数和不良反应。长期随访重点关注患者的程控方案、药物调整、癫痫长期疗效、情绪和认知功能以及生活质量变化。还包括与 VNS 相关的患者日常生活指导以及 VNS 再植入等问题。

### 4.1 程控方案

#### (1) 参数设置及调节

可设置的参数包括输出电流、信号频率、脉冲宽度、刺激时间和间歇时间，通过刺激时间和间歇时间可计算出占空比 (duty cycle)。参数设置包括脉冲发生器的常规刺激参数设置和磁铁模式的参数设置，通常磁铁的输出电流较脉冲发生器高 0.2~0.3 mA，磁铁应用于发作先兆时或发作初期，给予一次额外即刻刺激，以缩短发作持续时间或减轻发作程度。对于具有闭环式心率反馈性 VNS 设备，还需要进行心率检测敏感度和自动刺激阈值等参数的设置。

为避免设备开机叠加手术时分离缠绕刺激迷走神经水肿所产生的不良反应，通常建议在植入 VNS 治疗系统后 1 周~2 周开机开始刺激迷走神经。每次程控前，需测试电极阻抗处于正常范围。脉冲发生器的初始参数设置通常如下：输出电流 0.2~0.5 mA，信号频率 30 Hz，脉冲宽度 250 μs 或 500 μs，刺激时间 30 s，间歇时间 5.0 min。第一阶

段程控：如患者可耐受，每 2 周可增加输出电流 0.2 ~ 0.5 mA，余参数不变，观察癫痫控制效果及耐受性。术后 8 ~ 12 周，通常输出电流可调至 1.0 ~ 1.5 mA。此后进入第二阶段程控：根据患者发作情况及耐受情况，每 3 个月可调整参数 1 次。调整模式有两种：一种模式为固定占空比，每次上调输出电流 0.1 ~ 0.3 mA，直至出现理想的癫痫控制效果或达到患者可以耐受的最大输出电流（一般 < 3 mA），如果效果仍不佳，再上调占空比；另一种模式为固定输出电流，通过调整刺激及间歇时间而上调占空比（建议 < 50%），如果仍无效再上调输出电流（表 1）。

需要强调的是，目前尚缺乏参数与疗效的相关性研究证据，以上程控模式仅供参考。需结合患者对 VNS 的耐受性、疗效并兼顾电池寿命等因素，在程控过程中寻找最适合患者的个性化参数组合。

(2) 程控方式

医生通常以患者面诊方式，通过医生用体外程控仪进行患者 VNS 的参数设置。目前部分 VNS 产品还具有远程程控功能以及自动刺激功能，提高了治疗效果，也增加了患者的依从性。

远程程控：远程程控是医生通过互联网技术连接 VNS 设备的医生端和患者端进行音频、视频交流和远程参数调整。一般医生端为电脑及软件，患者端为患者用程控仪、智能手机及 APP。医生通过医生端进行参数设置，患者或其看护者通过患者用程控仪可查看脉冲发生器的开关状态、电池状态、并相应调整刺激参数。远程程控明显降低了患者远程就医的经济负担，也提高了规律程控的依从性<sup>[20]</sup>。

自动刺激：既往研究表明约 82% 的患者有癫

痫发作期心率增快<sup>[21]</sup>。具有自动刺激功能的 VNS 设备可持续监测患者心率变化，根据医生事先设定的自动刺激阈值，自动启动一次刺激，实现闭环、按需刺激，从而达到更好的抗癫痫发作作用<sup>[22]</sup>。

4.2 规律随访

术后 8 ~ 12 周内建议每 1 ~ 2 周进行随诊及程控，此后建议每 3 个月左右进行随诊并程控。对于远程程控的患者，建议每 6 个月进行面诊，并进行相应的辅助检查（包括脑电图、血药浓度、必要的血常规及生化检查等）。建议患者或监护人规律记录癫痫发作日志并记录不良反应。

4.3 VNS 相关日常生活指导

在植入前即应进行宣教，应根据患者所植入 VNS 设备的产品说明书对患者进行指导。① 患者进行其他医疗检查的注意事项：大部分常规诊断程序，如 X 射线成像等放射检查、超声成像不会影响 VNS 设备的正常运行。植入式心脏起搏器、植入式心脏除颤器、体外除颤仪、放疗或微波治疗等有可能对 VNS 设备的运行产生影响。如需进行磁共振检查，建议根据具体设备的说明书要求进行操作；② 家庭或生活环境的影响：避免剧烈挤压或撞击脉冲发生器植入部位。控制磁铁的存放部位应合理，以避免意外开启。一般家用电器通常不会妨碍 VNS 脉冲发生器的正常运行。具有铁磁体的设备、患者工作环境的大功率电气设备以及公共场所的安检设备等对 VNS 有一定影响，注意事项需参照产品说明书对患者进行宣教。

4.4 联合其他治疗

(1) 口服 ASMs：患者在接受 VNS 治疗时通常正在口服 ASMs。在病情允许的情况下，在 VNS 治疗后 3 ~ 6 个月内建议保持基线期药物治疗（如用

表 1 VNS 参数设置的建议\*

	开机		第一阶段程控 (通常为开机后 8 ~ 12 周内)				第二阶段程控 (开机 8 ~ 12 周以后)	
<b>常规刺激模式</b>	初始设置	访视 1	访视 2	访视 3	访视...	第一阶段末	每 3 个月根据发作及耐受性进行调整 模式 1：继续增加输出电流，固定占空比； 模式 2：增加占空比，固定输出电流	
输出电流 (mA)	0.2 ~ 0.5	+0.2 ~ 0.5	+0.2 ~ 0.5	+ 0.2 ~ 0.5	继续每次+ 0.2 ~ 0.5	1.0 ~ 1.5		
频率 (Hz)	30	30	30	30	30	30		
脉宽 (微秒)	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500	250/500		
刺激时间 (秒)	30	30	30	30	30	30		
间歇时间 (分)	5	5	5	5	5	5		
<b>磁铁模式</b>	初始设置	访视 1	访视 2	访视 3	访视...	第一阶段末		
输出电流 (mA)	较常规刺激电流高 0.2 ~ 0.3 mA						较常规刺激电流高 0.2 ~ 0.3 mA	
脉宽 (微秒)	500						500	

注：\*：在实际工作中，可根据患者的疗效和耐受性个体化进行调整

药方案不合理可以进行调整)。后续再根据癫痫发作频率及病情变化,进行口服药物调整。

(2)其他治疗:VNS可联合其他治疗方法,如胼胝体切开术、生酮饮食等。

#### 4.5 VNS 设备再植入

脉冲发生器内的电池有一定的寿命,不同的刺激参数导致患者之间电池寿命的差异。VNS治疗获益的患者,建议在电量耗尽前进行脉冲发生器设备的更换(再植入)。

### 5 VNS 疗效

#### 5.1 对癫痫发作的疗效

VNS应用于临床30年来,大量文献和研究证明其抗癫痫疗效确切。对于药物难治性癫痫患者,约55%~65%的患者癫痫发作可以减少约50%,约6%~11%的患者癫痫发作可以得到完全控制<sup>[23,24]</sup>。2019年基于16篇临床研究中1061例患者的Meta分析提示,53%患者发作减少50%以上,且随植入时间延长有效率提高,其他研究也支持这一观点<sup>[25-27]</sup>。一项347例儿童及青少年患者的回顾性队列研究表明,12岁以下儿童6、12、24个月的有效率分别为36%、43%和50%,无发作率分别为7.0%、7.8%和11.3%<sup>[14]</sup>。除降低发作频率外,VNS还可能减轻癫痫发作的严重程度和缩短发作持续时间<sup>[14,23]</sup>。

目前关于某些特定癫痫综合征和特定病因所致癫痫的疗效多为小样本研究。Lennox Gastaut综合征(LGS)的有效率为25%~78%<sup>[28]</sup>,但VNS对LGS中失张力发作的有效率低于胼胝体切开术。一项汇总68例Dravet综合征患者的Meta分析显示52.9%的患者癫痫发作减少了50%<sup>[29]</sup>。另一篇关于VNS治疗癫痫的Meta分析:VNS用于全面性发作,癫痫频率减少57.5%;局灶性发作减少42.5%;其他类型发作减少53.7%;VNS用于外伤后癫痫患者,发作频率减少78.6%;结节硬化癫痫患者癫痫发作频率减少68.1%<sup>[30,31]</sup>。对于遗传性癫痫如Rett综合征、Doose综合征、特发性全面性癫痫的治疗也有小样本报道。对于超难治性癫痫持续状态的治疗,也有应用VNS治疗的报道<sup>[31-34]</sup>。

#### 5.2 癫痫共患病的疗效及其他获益

癫痫的治疗以控制癫痫发作为基本目标,但是癫痫共患病的治疗同样重要。抑郁是癫痫患者常见的共患病,VNS可能通过缓解患者的抑郁情绪而改善癫痫患者的共患抑郁症状,研究提示VNS可使抑郁评分改善25%~35%,焦虑评分改善35%,情绪评分改善25%<sup>[35]</sup>。因此对于癫痫共患抑郁患

者,可推荐使用VNS疗法<sup>[24,36,37]</sup>。在一项队列研究中发现,VNS治疗可以降低癫痫猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)发生率,接受VNS治疗的患者,SUDEP率由5.5%下降至2年后的1.7%<sup>[38]</sup>。另外,一项大样本研究通过医生调查问卷进行患者生活质量调研,结果提示VNS植入后1年以上的患者58%~63%警觉度改善,43%~49%患者情绪改善,38%~45%患者语言沟通改善,29%~39%学校及职业成就提高,29%~39%记忆改善<sup>[39]</sup>,其他研究也得到类似结论<sup>[23,40]</sup>。

### 6 VNS 的安全性

VNS植入和治疗总体而言是安全的,临床可能遇到以下不良反应。

#### 6.1 与 VNS 设备植入手术相关的不良反应

VNS植入部位感染一般发生于术后1个月内,可发生于颈部或胸部切口。发生率约为2%,对于轻症的感染可应用抗生素及伤口换药控制,严重的感染可能需要摘除设备<sup>[41]</sup>。

#### 6.2 与设备相关的不良反应

包括电极导线断裂、脉冲发生器故障、以及脉冲发生器与电极的连接不当等,发生率约为3%<sup>[42]</sup>。应根据不同原因采用相应的处理措施<sup>[43]</sup>,如需更换,需到正规的癫痫中心进行评估和更换手术。

#### 6.3 与刺激相关的不良反应

VNS治疗时可因电流刺激引起一过性声音嘶哑、咳嗽等,通常程度轻微能耐受,通常1~4周后随着时间推移而减轻<sup>[43-45]</sup>。在VNS植入术中阻抗测试时以及高刺激电流下罕见(0.1%)出现心动过缓<sup>[43,46,47]</sup>。

### 7 展望

本共识从VNS治疗的患者选择、VNS植入术、患者的长程管理以及VNS的疗效和安全性等多方面进行了分析并给出临床指导性建议,以期规范VNS的临床应用。随着科学技术和临床研究的不断发展、以及临床实践经验的进一步积累,今后的方向包括:设备的进一步优化(包括无创性刺激设备)、程控的进一步便捷化、癫痫疗效的预测指标的探索、对参数设置的进一步优化、个体化治疗的探索、VNS适应证的拓展和对VNS作用机制的基础研究等方面。

致谢 感谢中国抗癫痫协会李世倬创会会长、洪震会长、张慧秘书长、段立嵘主任、慕洁老师对于本共识制定的支持与帮助。

**声明** 随着科技的进步以及对癫痫认识的不断进步,本共识必然存在局限性,编写组将与时俱进、更新共识;本共识仅供临床医生和有关部门参考应用,但不作为法律依据,应结合临床和患者自身情况具体应用,若应用本共识所产生的不良后果,编写组不任任何法律责任。

**全部专家名单** (按姓氏拼音排序)

鲍民 蔡立新 崔志强 方铁 关宇光 胡杰  
季涛云 姜玉武 李路明 李世焯 李天富 梁树立  
林志国 刘宏毅 栾国明 李少一 孟凡刚 欧少武  
钱若兵 邱吉庆 单永治 王军 王群 王雄飞  
王增光 吴晔 徐纪文 徐淑军 杨卫东 张凯  
张建国 赵国光 周东 周健 朱丹 朱君明  
翟瑄

**参考文献**

- 1 中华医学会编著 临床诊疗指南·癫痫病分册(2015修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2015.6
- 2 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-77.
- 3 Famm K, Litt B, Tracey KJ, *et al.* Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature*, 2013, 496(7444): 159-161.
- 4 Smalley E. The business of brain-computer interfaces. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(9): 978-982.
- 5 Hachem LD, Wong SM, Ibrahim GM. The vagus afferent network: emerging role in translational connectomics. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(3): E2.
- 6 Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 203-213.
- 7 Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 2002, 43(3): 219-227.
- 8 Engineer ND, Riley JR, Seale JD, *et al.* Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature*, 2011, 470(7332): 101-104.
- 9 Cai PY, Bodhit A, Derequito, *et al.* Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle. *Front Neurol*, 2014, 5: 107.
- 10 张建国, 张凯, 孟凡刚 主编. 迷走神经刺激术, 北京: 人民卫生出版社, 2019, ISBN 978-7-117-28935-1.
- 11 孟凡刚, 张凯, 邵晓秋, 等. 国产迷走神经刺激器治疗药物难治性癫痫的前瞻性多中心随机对照临床试验研究. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(9): 913-917.
- 12 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 迷走神经刺激术治疗癫痫(痫)的中国专家共识. *中国医师杂志*, 2015, 17(7): 967-968.
- 13 Muthiah N, Zhang J, Remick M, *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children age six and younger. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107373.
- 14 Orosz I, McCormick D, Zamponi N, *et al.* Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1576-1584.
- 15 Liu H, Yang Z, Huang L, *et al.* Heart-rate variability indices as

- predictors of the response to vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 1015-1022.
- 16 Liu HY, Yang Z, Meng FG, *et al.* Preoperative Heart Rate Variability as Predictors of Vagus Nerve Stimulation Outcome in Patients with Drug-resistant Epilepsy. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3856.
- 17 Mithani K, Mikhail M, Morgan BR, *et al.* Connectomic Profiling Identifies Responders to Vagus Nerve Stimulation. *Ann Neurol*, 2019, 86(5): 743-753.
- 18 Workewych AM, Arski ON, Mithani K, *et al.* Biomarkers of seizure response to vagus nerve stimulation: A scopingreview. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2069-2085.
- 19 李超, 马翔宇, 徐硕, 等. 颈部单切口在迷走神经刺激术中的应用. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(6): 640-641.
- 20 Xie H, Ji T, Ma J, *et al.* Remote programming: A convenient and cost-effective measure of vagus nerve stimulation for children with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2020, 159: 106246.
- 21 Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure*, 2014, 23(7): 496-505.
- 22 姜玉武. 儿童癫痫治疗需重视顶层设计和适时合理使用多种治疗方法. *中华儿科杂志*, 2020, 58(11): 867-870.
- 23 González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(2): 219-230.
- 24 Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, *et al.* Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2013, 81(16): 1453-1459.
- 25 Chrastina J, Novák Z, Zeman T, *et al.* Single-center long-term results of vagus nerve stimulation for epilepsy: A 10-17 year follow-up study. *Seizure*, 2018, 59: 41-47.
- 26 Kuba R, Brázdil M, Kalina M, *et al.* Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*, 2009, 18(4): 269-274.
- 27 Wang HJ, Tan G, Zhu LN, *et al.* Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2019, 66: 53-60.
- 28 Kossoff EH, Shields WD. Nonpharmacologic care for patients with Lennox-Gastaut syndrome: ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 2014, 55(Suppl 4): 29-33.
- 29 Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, *et al.* Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 2017, 50: 147-152.
- 30 Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1248-1255.
- 31 Fan PC, Peng SSF, Yen RF, *et al.* Neuroimaging and electroencephalographic changes after vagus nerve stimulation in a boy with medically intractable myoclonic astatic epilepsy. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(4): 258-263.
- 32 Wilfong AA, Schultz RJ. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(8): 683-686.
- 33 Welch WP, Sitwat B, Sogawa Y. Use of Vagus Nerve Stimulator on children with primary generalized epilepsy. *J Child Neurol*, 2018, 33(7): 449-452.
- 34 Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - A systematic

- review. *Brain Stimul*, 2019, 12(5): 1101-1110.
- 35 Toffa DH, Touma L, El Meskine T, *et al*. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*, 2020, 83: 104-123.
- 36 Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav*, 2018, 88(Suppl): 2-10.
- 37 Spindler P, Bohlmann K, Straub HB, *et al*. Effects of vagus nerve stimulation on symptoms of depression in patients with difficult-to-treat epilepsy. *Seizure*, 2019, 69: 77-79.
- 38 Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, *et al*. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia*, 2000, 41(5): 549-553.
- 39 Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, *et al*. Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy Behav*, 2017, 66: 4-9.
- 40 Levy ML, Levy KM, Hoff D, *et al*. Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J NeurosurgPediatr*, 2010, 5(6): 595-602.
- 41 Elliott RE, Morsi A, Kalthorn SP, *et al*. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 57-63.
- 42 Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J NeurosurgPediatr*, 2016, 18(1): 97-104.
- 43 Ohemeng KK, Parham K. Vagal nerve stimulation: indications, implantation, and outcomes. *Otolaryngol Clin North Am*, 2020, 53(1): 127-143.
- 44 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al*. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1): 48-55.
- 45 Liporace J, Hucko D, Morrow R, *et al*. Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects. *Neurology*, 2001, 57(5): 885-886.
- 46 Frei MG, Osorio I. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia*, 2001, 42(8): 1007-1116.
- 47 Binks AP, Paydarfar D, Schachter SC, *et al*. High strength stimulation of the vagus nerve in awake humans: a lack of cardiorespiratory effects. *Respir Physiol*, 2001, 127(2-3): 125-133.

# 激素联合抗癫痫药物治疗儿童睡眠中癫痫性电持续状态有效性和安全性的 Meta 分析



唐兰芳, 胡越

重庆医科大学附属儿童医院神经内科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室  
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室(重庆 400014)

**【摘要】** 目的 系统评价激素联合抗癫痫药物(AEDs)对比单用AEDs治疗儿童睡眠中癫痫性电持续状态的疗效差异,为其治疗提供循证医学依据。方法 计算机检索Pubmed、Embase数据库、Cochrane图书馆、中国知网、万方、中国生物医学文献等数据库有关激素联合AEDs与单用AEDs对比治疗ESES的文献,检索时限从1990年1月—2020年10月,由2名评价员独立筛选文献、提取资料、评价文献质量及偏倚风险并互相核对,最后使用Stata16.0软件对试验数据进行Meta分析。结果 经过筛选最终纳入10篇研究,包括9篇随机对照试验和1篇回顾性队列研究,共纳入679例患儿。Meta分析结果显示:在随访6个月后,与单用AEDs组相比,激素联合AEDs组在临床好转率[RR=1.31, 95%CI (1.21, 1.42), P<0.01]、脑电图(EEG)放电改善率[RR=1.35, 95%CI (1.25, 1.46), P<0.01]、认知智力评分[SMD=1.19, 95%CI (0.80, 1.57), P<0.01]方面差异均有统计学意义;激素联合AEDs组不良反应发生率高于单用AEDs组,差异有统计学意义[RR=4.13, 95%CI (1.06, 16.13), P<0.01],所有不良反应均可在停药后好转或消失。结论 与单用AEDs相比,激素联合AEDs治疗睡眠中癫痫性电持续状态,在控制癫痫发作、改善EEG异常及提高认知能力方面具优势,且相对安全。

**【关键词】** 睡眠中癫痫性电持续状态;激素;抗癫痫药物;联合治疗;Meta分析

## A Meta-analysis of effectiveness and safety of steroids combined with antiepileptic drugs in the treatment of children with epileptic electrical status during sleep

TANG Lanfang, HU Yue

Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University; National Clinical Medical Research Center for Child Health and Disease; Key Laboratory of Child Developmental Disease Research of Ministry of Education; National International Science and Technology Cooperation Base for Major Childhood Developmental Diseases; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

Corresponding author: HU Yue, Email: huyue915@163.com

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the efficacy of steroids combined with antiepileptic drugs compared with alone antiepileptic drugs in the treatment of children with epileptic electrical status during sleep to provide evidence-based medical basis for its treatment. **Methods** Electronic searches were made in PubMed, Embase database, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and the Chinese biomedical literature database for the literature about steroids combined with antiepileptic drugs compared with alone antiepileptic drugs in the treatment, and retrieval time is from January 1990 to October 2020. Two evaluators independently screened literature, extracted data, evaluated literature quality and risk of bias and checked each other. Meta analysis was performed by stata16.0 software. **Results** A total of 679 children with ESES were included in 10 studies, including 9 randomized controlled trials and 1 retrospective cohort study. Meta analysis results showed that there were statistically significant differences in clinical improvement rate [RR=1.31, 95%CI (1.21, 1.42), P<0.01], electroencephalogram discharge improvement rate [RR=1.35, 95%CI (1.25, 1.46), P<0.01] and cognitive intelligence score [SMD=1.19, 95%CI (0.80, 1.57), P<0.01] between steroids combined with antiepileptic drugs group and alone antiepileptic drugs group after 6 months follow-up. The incidence of adverse reactions in steroids combined with antiepileptic drugs group was higher than that in alone antiepileptic drugs group, and the

difference was statistically significant [RR=4.13, 95%CI (1.06, 16.13),  $P<0.01$ ]. All adverse reactions improved or disappeared after drug withdrawal. **Conclusion** Compared with alone antiepileptic drugs, steroids combined with antiepileptic drugs group has advantages in controlling epileptic seizures, improving electroencephalogram abnormalities and improving cognitive ability, and it is relatively safe.

**【Key words】** Epileptic electrical status during sleep; Steroids; Antiepileptic drugs; Combination therapy; Meta analysis

睡眠中癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus during sleep, ESES) 是指非快速动眼睡眠 (Nonrapid eye movement, NREM) 期出现的持续性癫痫样放电的一种特殊脑电现象, 可出现在一些特殊儿童癫痫综合征中, 包括癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波、获得性癫痫失语综合征、儿童良性癫痫伴有中央颞区棘波及其变异型等, 常使用棘慢波持续时间占 NREM 时间的百分比即棘慢波指数 (Slow waves index, SWI) 进行诊断与评估。目前 ESES 诊断标准并不统一, 大多数认为 ESES 的 SWI 需要  $\geq 85\%$ , 少数则认为达到  $15\% \sim 25\%$  即可诊断<sup>[1]</sup>。

ESES 可能对儿童认知功能造成影响。ESES 患儿的神经心理损伤主要包括: 认知障碍 (64.1%)、注意力多动缺陷 (65.8%)、阅读障碍 (34.0%)、攻击性行为 (38.5%)、记忆力障碍 (15.3%)、定向障碍 (20.4%)、失语性语言障碍 (24.8%)、小便失禁 (5.9%)<sup>[2]</sup>。ESES 持续时间越长, 患儿神经心理损伤越明显<sup>[3]</sup>。因此, 早期且有效合理的治疗方案对改善患儿预后尤为重要。ESES 治疗的目的: ① 控制癫痫发作; ② 消除 ESES 现象, 改善神经心理功能。

目前, 关于 ESES 治疗尚无公认的推荐方案。临床治疗方法主要包括抗癫痫药物 (AEDs)、类固醇激素和促肾上腺皮质激素、静脉丙种球蛋白、生酮饮食及手术治疗, 纳入 575 例患者的 Meta 分析显示, 对 ESES 的治疗, 抗癫痫药的改善率为 49%、激素为 81%、手术为 90%<sup>[3]</sup>。ESES 治疗常用的 AEDs 主要包括传统 AEDs (如丙戊酸钠、乙琥胺、苯二氮卓类药物) 及新型 AEDs (如左乙拉西坦、加巴喷丁、托吡酯等)。临床资料表明 AEDs 及激素应用能消除或改善 ESES 现象, 并改善患儿认知功能。激素对消除 ESES 现象较 AEDs 治疗短期疗效显著, 但撤药时 ESES 复发率高达 33%<sup>[4]</sup>, 故以长疗程激素治疗为宜。长期使用激素可引发较多不良反应, 如高血压、低钾血症、体重增加等。目前虽有关于 AEDs 联合激素与单用 AEDs 治疗 ESES 的临床对照研究, 但各研究样本数量均较少, 且尚无相关系统性综述。因此本研究利用 Meta 分析, 评价 AEDs 联合激素治疗与单用 AEDs 两种治疗 ESES

方法的优劣, 为儿童 ESES 的治疗提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入和排除标准

**1.1.1 研究类型** 所有已发表有关激素联合 AEDs 与单用 AEDs 对比治疗 ESES 的随机对照试验 (Randomized controlled trial, RCT) 或回顾性队列研究, 语种限中、英文。

**1.1.2 研究对象** ① 1~17 岁儿童; ② 符合 ESES 诊断指南提出的诊断标准<sup>[5]</sup>, EEG 符合 1997 年 Negri 提出的 SWI  $\geq 85\%$  的标准<sup>[6]</sup>。

**1.1.3 干预措施** 对照组单用 AEDs 治疗 ESES, 试验组在 AEDs 基础上加用激素治疗。

**1.1.4 结局指标** 临床好转率、EEG 放电改善率、认知智力评分、不良反应发生率。

**1.1.5 文献排除标准** ① 综述、病例报道、会议摘要、Meta 分析、非儿童研究文献类型文献; ② 无法获取全文和重复发表的文献; ③ 随访时间  $< 6$  个月; ④ 研究对象不符合诊断标准。

### 1.2 文献检索

采用主题词联合自由词检索的方法。英文数据库检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、Embase 数据库, 英文检索词为: ESES, electrical status epilepticus during sleep, epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus in sleep, continuous spikes and waves during sleep, Landau-Kleffner syndrome, therapeutic, anticonvulsants, antiepileptic, steroids, prednisone, corticosteroid 等。中文数据库检索 CBM、CNKI 及万方数据库, 中文检索词为: 睡眠中癫痫性电持续状态, 慢波睡眠中持续棘慢波, 获得性癫痫性失语, 治疗, 疗效, 抗癫痫药, 激素, 甲泼尼龙等。检索时限为 1990 年 1 月—2020 年 10 月。

### 1.3 文献筛选与提取资料

2 名研究员采用制定的纳入标准和排除标准独立筛选文献、提取资料, 并交叉核对, 对有争议的地方由两人协商讨论以求一致。提取资料包括文献的题目、年份、作者、摘要、研究设计、研究对象

例数、结局指标等。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

2名评价员独立对最终纳入的研究进行评价,按照Cochrane偏倚风险评估手册进行偏倚风险评价。

### 1.5 统计学分析

采用Stata 16.0软件对资料进行统计学分析。首先通过 $\chi^2$ (检验水准设定为 $\alpha=0.1$ )检验并结合 $I^2$ 定量分析确定研究间异质性。若 $P$ 值 $>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 认为研究间异质性可以接受,选用固定效应模型进行Meta分析;若 $P$ 值 $<0.1$ 且 $I^2>50\%$ ,认为研究间异质性较大,选用随机效应模型进行分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析进行处理,检验标准为 $\alpha=0.05$ 。对于纳入研究的发表性偏倚则通过Egger检验判断,以 $P$ 值 $>0.05$ 时,表明无明显的发表性偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

文献检索结果初检获得相关文献2758篇,经逐层筛选后,最终纳入文献10篇,为9篇RCT研究及1篇回顾性队列研究,涉及679例患者。文献筛选过程如图1。

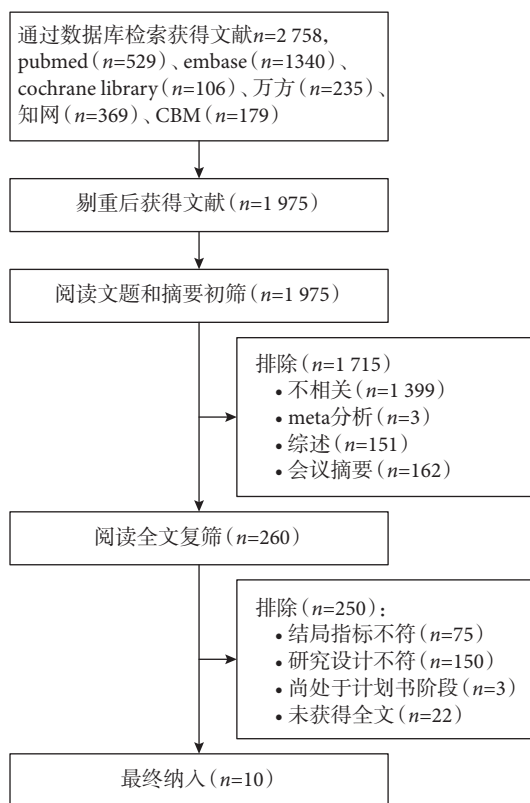


图1 文献筛选及纳入流程图

Fig.1 Flow chart of literature screening

### 2.2 纳入研究的一般特征

共纳入符合条件的ESES患儿679例。10项研究的试验组均使用激素联合AEDs治疗的方案、激素方法为静脉使用甲泼尼龙联合泼尼松口服,对照组均仅使用AEDs;主要研究结局指标为临床有效率(癫痫发作好转率)、脑电图放电改善率、认知智力评分:操作智商(Performance Intelligence Quotient, PIQ)、言语智商(Verbal Intelligence Quotient, VIQ)、全量表智商(Full Scale Intelligence Quotient, FIQ),次要结局指标为不良反应发生率,随访时间均为6个月。纳入研究的特征见表1。

### 2.3 方法学质量评价

纳入的研究按照Cochrane偏倚风险评估手册进行偏倚风险评价,所纳入研究的方法学质量有8篇为中等质量、2篇为偏低质量,具体评价指标及结果见图2。

### 2.4 Meta分析结果

**2.4.1 异质性检验** 异质性是指描述参与者、干预措施和一系列研究间测量结果的差异和多样性的指标,或研究间的内在真实性的变异。本研究统计了激素联合AEDs组和单纯AEDs组在临床好转率、EEG放电改善率、认知智力评分、不良反应发生率的情况,异质性检验结果显示:除临床好转率( $I^2=0\%$ )、EEG放电改善率( $I^2=22.6\%$ )外,其余指标均存在较高异质性( $I^2\geq 50\%$ )。对于异质性较高的效应量,采用随机效应模型矫正其异质性。同时为了探究各组的异质性来源,进行敏感性分析,通过逐一剔除法亦未能找到主要异质性来源,差异均具有统计学意义,未发现对总体结果造成明显影响的单个研究,证实了该Meta分析结果稳定、可靠。由于原始文献在癫痫发作有效性标准和EEG放电有效性标准存在不统一的情况,因此进行亚组分析,结果证实有效性标准不统一未造成异质性,差异具有统计学意义。

**2.4.2 两组患者的临床好转率** 9项研究证实试验试验组和对照组临床好转率的差异,试验组302例,对照组303例,结果显示:试验组临床好转率高于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.31, 95%CI(1.21, 1.42),  $P<0.01$ ],见图3。由于临床发作有效性定义标准的不同,进行亚组分析。以发作频率降低 $\geq 50\%$ 作为有效性标准的3项研究,Meta分析结果显示:试验组临床好转率高于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.34, 95%CI(1.16, 1.56),  $P<0.01$ ]。以发作频率明显减少作为有效标准的6项研究,Meta分析结果显示:试验组好转率高

表 1 纳入研究的一般特征与疗效判定指标

Tab.1 Basic characteristics and efficacy criteria of the included studies

纳入文献	组别	用药及使用方法	样本	随访时间	临床有效率	FIQ 评分	VIQ 评分	PIQ 评分
冯启蒙 <sup>[7]</sup> 2019	试验	甲泼尼龙 15 ~ 20 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程、共 3 疗程后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 4 ~ 12 周减量、维持 6 个月	43	6 月	95.3%	治疗前	治疗前	治疗前
						81.2±5.5	83.6±5.8	82.4±5.2
	对照	丙戊酸	43	6 月	72.1%	治疗前	治疗前	治疗前
						81.6±5.7	83.7±5.9	87.3±5.3
刘忠良 <sup>[8]</sup> 2014	试验	甲泼尼龙 15 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程、共 3 疗程后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 4 周减量、维持 4 ~ 6 个月	28	6 月	89.3%	-	-	-
						-	-	-
	对照	AED (未描述)	28	6 月	75%	-	-	-
						-	-	-
陈会 <sup>[9]</sup> 2017	试验	甲泼尼龙 20 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天后连服泼尼松 2 mg/(kg·d) 4 天为 1 疗程 3 疗程后继续泼尼松口服, 3 ~ 6 个月逐渐减停	12	6 月	91.7%	-	-	-
						-	-	-
	对照	AED (未描述)	15	6 月	46.7%	-	-	-
						-	-	-
蔡慧强 <sup>[10]</sup> 2020	试验	甲泼尼龙 15 ~ 20 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程、共 3 疗程后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 酌情减量、维持 3 ~ 6 个月	43	6 月	90.7%	治疗前	治疗前	治疗前
						86.2±5.5	87.2±7.7	87.8±8.8
	对照	左乙拉西坦	43	6 月	74.2%	治疗前	治疗前	治疗前
						86.3±5.7	87.4±7.7	88.1±8.9
林芳萍 <sup>[11]</sup> 2017	试验	甲泼尼龙 10 ~ 25 mg/(kg·d), 连 3 天停、连服泼尼松 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 4 天为 1 疗程。1 ~ 4 疗程后继续泼尼松口服、维持 4 ~ 6 个月	35	6 月	88.6%	治疗前	-	-
						78.7±11.8	-	-
	对照	AED (奥卡西平)	34	6 月	67.6%	治疗前	-	-
						76.8±10.9	-	-
张军利 <sup>[12]</sup> 2020	试验	甲泼尼龙 15 ~ 20 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程。3 疗程后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 维持 3 ~ 6 个月	36	6 月	91.7%	-	-	-
						-	-	-
	对照	托吡酯、丙戊酸	36	6 月	72.2%	-	-	-
						-	-	-
浮纪玲 <sup>[13]</sup> 2020	试验	甲泼尼龙 15 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程、共 3 疗程。后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 2 周减量、治疗 6 个月	37	6 月	-	-	-	-
						-	-	-
	对照	丙戊酸	37	6 月	-	-	-	-
						-	-	-
李彦卿 <sup>[14]</sup> 2020	试验	甲泼尼龙 15 ~ 20 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程、共 3 疗程后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 4 ~ 12 周减量、疗程 6 个月	61	6 月	91.9%	-	-	-
						-	-	-
	对照	丙戊酸	61	6 月	-	-	-	-
						-	-	-

续表 1

纳入文献	组别	用药及使用方法	样本	随访时间	临床有效率	FIQ 评分	VIQ 评分	PIQ 评分
郭峰 <sup>[15]</sup> 2016	对照	AED <sub>s</sub> (未描述)	60	6 月	60.0%	-	-	-
	试验	甲泼尼龙 15 ~ 20 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程、共 3 疗程后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 4 ~ 12 周减量、维持 4 ~ 6 个月	12	6 月	91.7%	-	-	-
王朋朋 <sup>[16]</sup> 2015	对照	AED (未描述)	12	6 月	66.7%	-	-	-
	试验	甲泼尼龙 15 ~ 20 mg/(kg·d), 连 3 天停 4 天为 1 疗程、共 3 疗程后予 1.5 ~ 2 mg/(kg·d) 泼尼松口服, 4 ~ 12 周减量、维持 4 ~ 6 个月	32	6 月	90.6%	治疗后 94.7±5.8	治疗后 94.1±5.2	治疗后 96.0±6.9
	对照	AED (未描述)	32	6 月	75%	治疗后 87.8±2.5	治疗后 87.8±3.4	治疗后 89.6±4.2

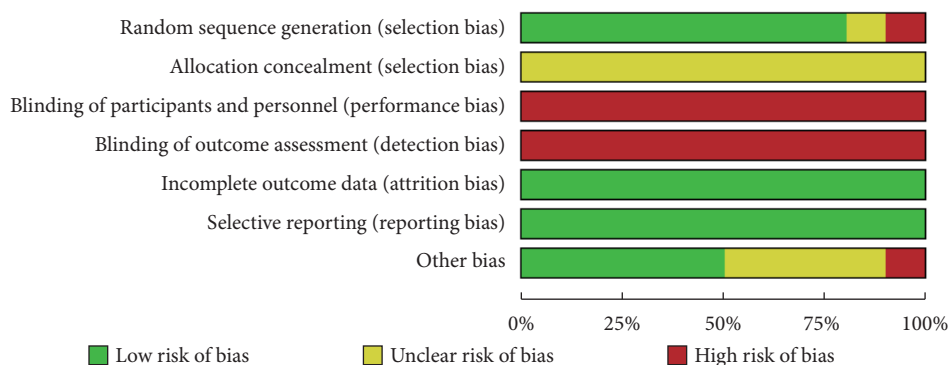


图 2 偏倚风险总结图

Fig.2 Summary chart of risk of bias

于对照组, 差异具有统计学意义[RR=1.30, 95%CI (1.18, 1.43), P<0.01], 见图 4。

**2.4.3 两组患者的 EEG 放电情况** 10 项研究证实试验组和对照组 EEG 放电改善率的差异, 试验组 339 例, 对照组 340 例, Meta 分析结果显示: 试验组 EEG 放电改善率高于对照组, 差异具有统计学意义[RR=1.35, 95%CI (1.25, 1.46), P<0.01], 见图 5。各研究间放电指数有效性定义标准存在差异, 王朋朋等<sup>[16]</sup>以治疗后 SWI 减少 ≥ 50% 为标准、李彦卿等<sup>[14]</sup>为 SWI 减少 > 20%、郭峰等<sup>[15]</sup>在内的 5 项研究均以 SWI 减少 ≥ 15% 为指标, 刘忠良等<sup>[8]</sup>、冯启蒙等<sup>[7]</sup>标准为 SWI < 85%, 陈会等<sup>[9]</sup>为 SWI < 50%, 进行亚组分析结果显示: 各个亚组的试验组 EEG 放电改善率均高于对照组, 差异均具有统计学意义, 见图 6。

**2.4.4 两组患者的认知智力评分情况** 4 项研究报道了试验组和对照组患儿治疗 6 月后 FIQ 的差异, 试验组 153 例、对照组 152 例, Meta 分析结果显示: 试验组 FIQ 明显高于对照组, 差异具有统计学意义[SMD=1.19, 95%CI (0.80, 1.57), P<0.01], 见

图 7。3 项研究报道了 PIQ 的差异, Meta 分析结果显示: 试验组患儿的 PIQ 明显高于对照组, 差异具有统计学意义[SMD=1.09, 95%CI (0.70, 1.48), P<0.01], 见图 8。3 项研究报道了 VIQ 的差异, Meta 分析结果显示: 试验组患儿 VIQ 明显高于对照组, 差异具有统计学意义[SMD=1.11, 95%CI (0.58, 1.65), P<0.01], 见图 9。

**2.4.5 2 组患者的不良反应发生情况** 6 项研究报道了试验组和对照组不良反应发生率的差异, 试验组 222 例, 对照组 221 例, Meta 分析结果显示: 试验组不良反应发生率高于对照组, 差异具有统计学意义[RR=4.13, 95%CI (1.06, 16.13), P<0.01], 见图 10。研究中最常见的不良反应为体重增加, 其次还有感染、低血钾、高血压, 单出现的不良反应均在停药后缓解或消失。

**2.4.6 发表性偏倚** 采用 Egger 检验对纳入的研究进行发表偏倚检测, 结果显示, 纳入的研究除了在分析 EEG 放电有效率时存在发表偏倚 (P=0.002), 在其余效应量均不存在发表偏倚。

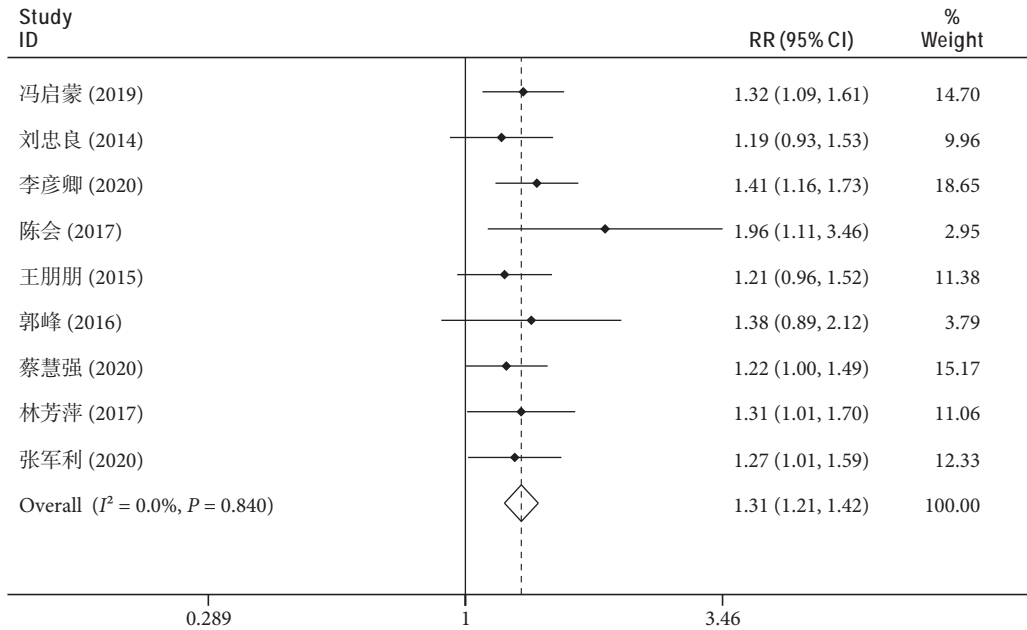


图3 临床好转率森林图

Fig.3 Forest diagram of clinical improvement rate

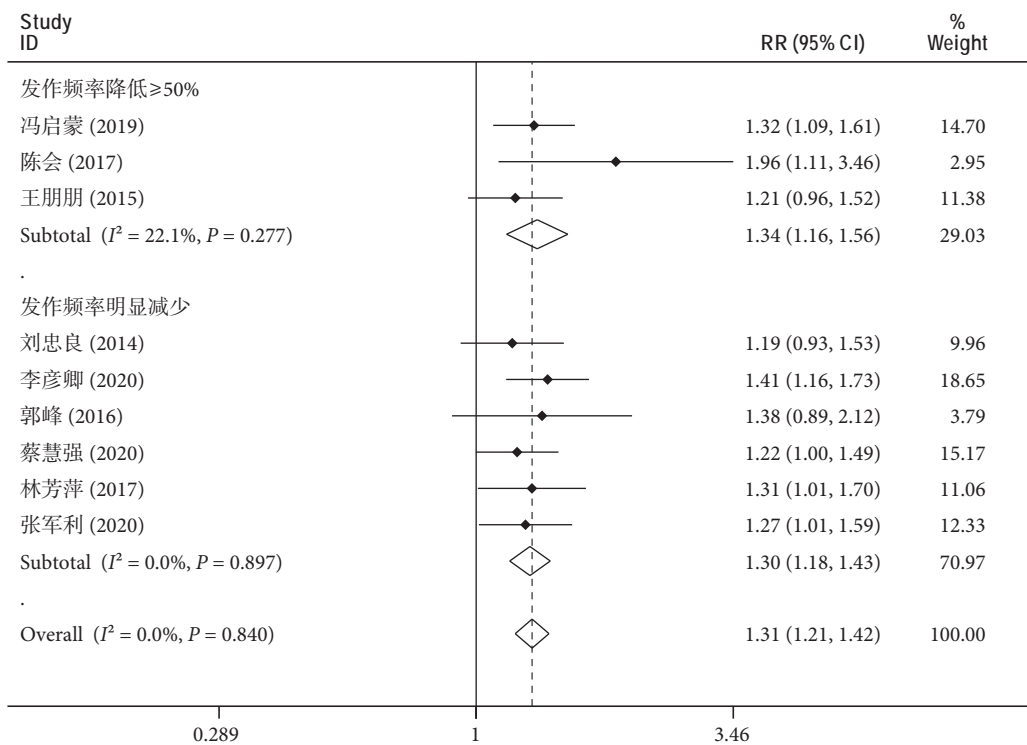


图4 临床好转率亚组分析森林图

Fig.4 Subgroup analysis forest diagram of clinical improvement rate

### 3 讨论

本次 Meta 分析以临床好转率、EEG 放电改善率及认知智力评分三方面作为有效性评估。经筛选最终纳入 10 篇研究, 包括 9 篇随机对照试验和 1 篇回顾性队列研究, 共纳入 679 例 ESES 患儿。

Meta 分析结果显示: 与单纯 AEDs 组相比, 激素联合 AEDs 组随访 6 个月后在临床好转率[RR=1.31, 95%CI (1.21, 1.42),  $P < 0.01$ ]、EEG 放电改善率 [RR=1.35, 95%CI (1.25, 1.46),  $P < 0.01$ ], 认知智力评分[SMD=1.19, 95%CI (0.80, 1.57),  $P < 0.01$ ]方面差异均有统计学意义。

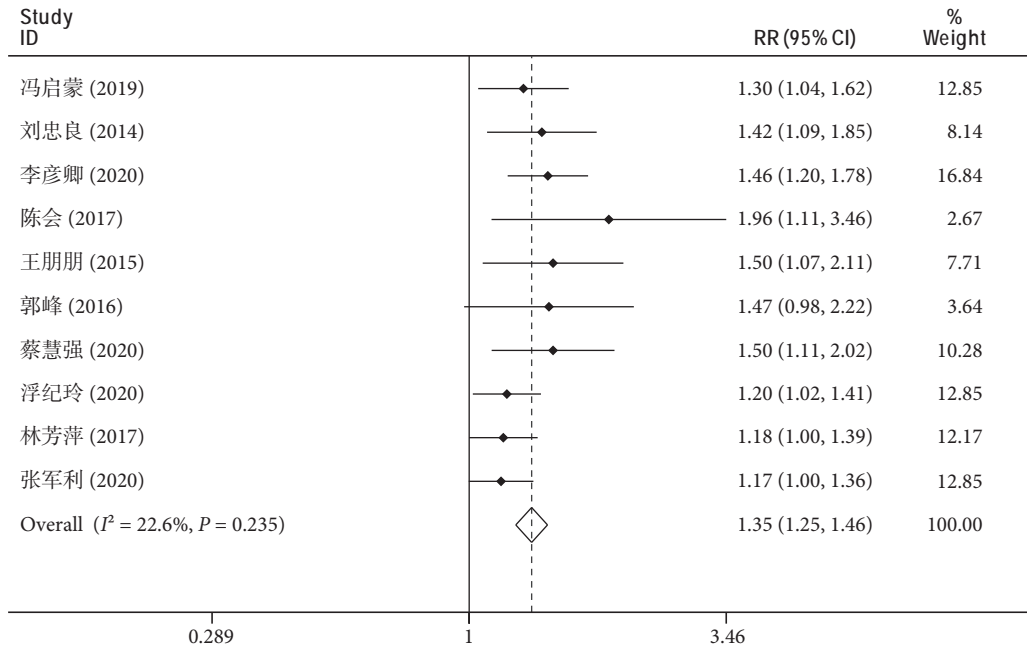


图 5 脑电图放电改善率森林图

Fig.5 Forest diagram of electroencephalogram discharge improvement rate

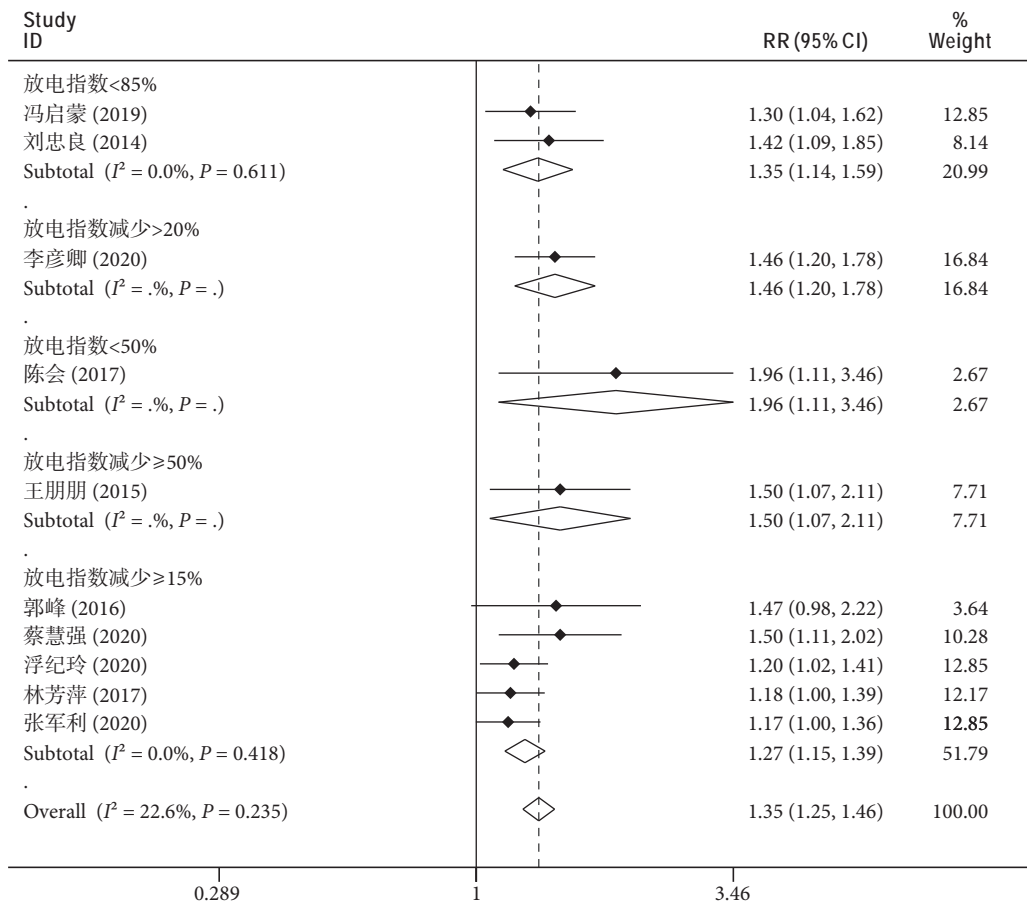


图 6 脑电图放电改善率亚组分析森林图

Fig.6 Subgroup analysis forest diagram of electroencephalogram discharge improvement rate

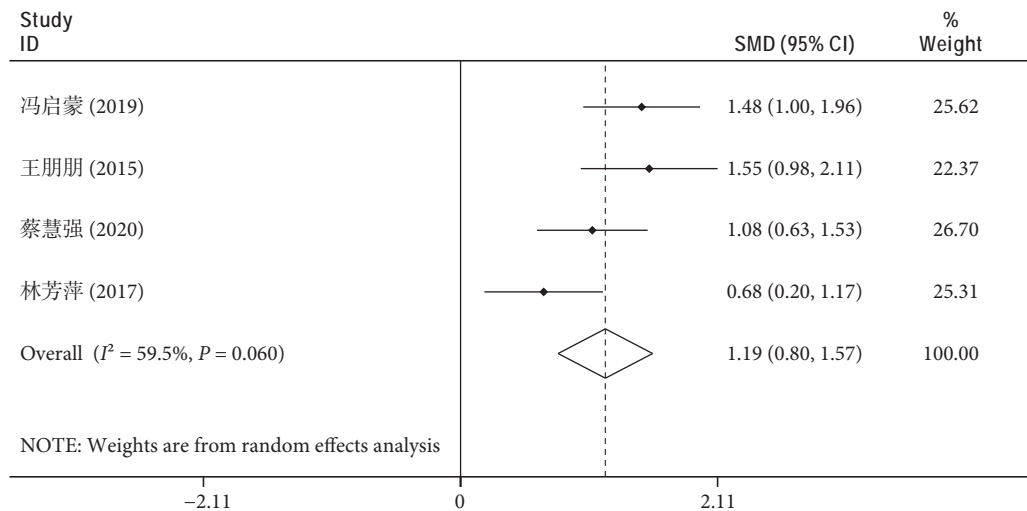


图7 治疗6月后试验组与对照组FIQ森林图

Fig.7 Forest diagram of FIQ of experimental group and control group after 6 months' treatment

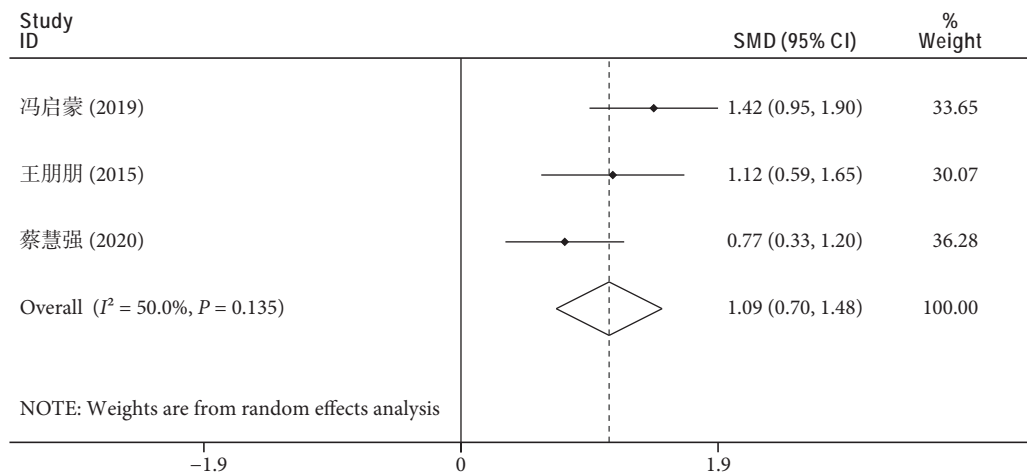


图8 治疗6月后试验组与对照组PIQ森林图

Fig.8 Forest diagram of PIQ of experimental group and control group after 6 months' treatment

对于 ESES, AEDs 仍是控制癫痫发作的一线药物。Zhang 等<sup>[17]</sup>的研究发现在 27 例 ESES 患儿中, 左乙拉西坦控制癫痫发作有效率为 82%。Vrielynck 等<sup>[18]</sup>的研究发现使用托吡酯治疗 14 例伴癫痫发作的 ESES 患儿, 有 8 例发作消失, 6 例发作频率下降。Inutsuka 等<sup>[19]</sup>发现 15 例 ESES 患儿中 67% 在单独使用丙戊酸或与乙琥乙酰亚胺联合治疗后, 癫痫发作长期控制。Gertsch 等<sup>[20]</sup>、Klehm 等<sup>[21]</sup>研究也肯定了地西泮、氯巴占的疗效。值得注意的是, 也有研究报道 AEDs 控制癫痫发作作用有限。Değerliyurt 等<sup>[22]</sup>单用丙戊酸钠治疗 13 例 ESES 患儿, 结果仅有 2 例患儿癫痫发作短暂减少。Kramer 等<sup>[4]</sup>的研究回顾性分析 30 例 ESES 患儿, 发现丙戊酸、拉莫三嗪、托吡酯和乙琥胺均无疗效。激素则可以通过调节神经递质、促进脑成熟、抗炎及酶修

复等机制减少癫痫发作频率<sup>[23]</sup>。本研究有 9 篇文章描述了单用 AEDs 组与激素联合 AEDs 组在控制癫痫发作的疗效差异, 相较于前者, 后者能更好控制癫痫发作、改善临床症状, 差异有统计学意义 [RR=1.31, 95%CI (1.21, 1.42),  $P<0.01$ ]。

有研究认为 SWI 越高、ESES 脑电现象持续时间越长, 认知损害可能越严重<sup>[3, 24]</sup>, 可能与异常的脑电活动破坏了睡眠中生理稳态以及神经细胞突触稳态有关<sup>[25]</sup>。2016 年 Gencpinar 等<sup>[26]</sup>回顾了 44 例 ESES 患儿, 其中 18 例在 AEDs 基础上联合激素治疗, 随访发现 8 例患儿 ESES 脑电现象完全消失、4 例 SWI 减少超过 50%。Meng 等<sup>[27]</sup>以 AEDs 治疗失败患儿为对象, 使用激素治疗后 EEG 改善有效率为 70%。Jovic<sup>[28]</sup>等的前瞻性研究则显示 17 例 2 种 AEDs 治疗失败的 ESES 患儿予以激素冲击后有

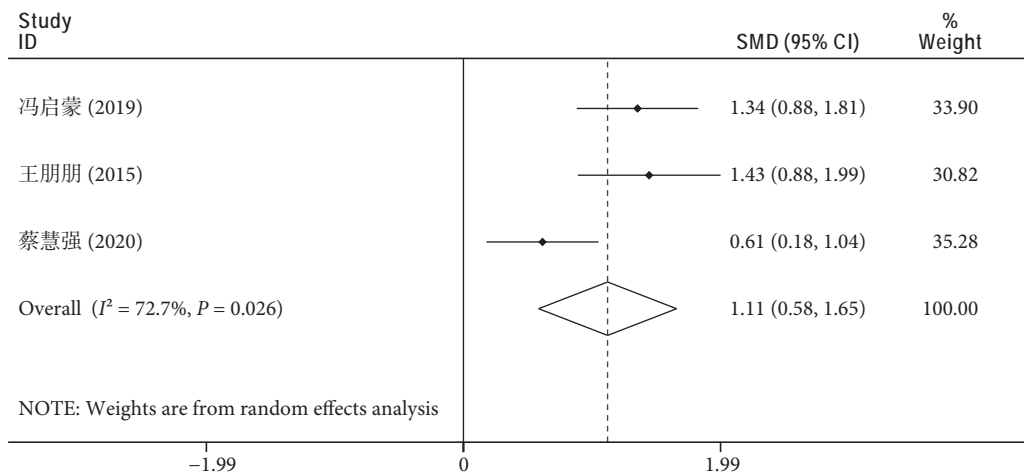


图9 治疗6个月后试验组与对照组VIQ森林图

Fig.9 Forest diagram of VIQ of experimental group and control group after 6 months' treatment

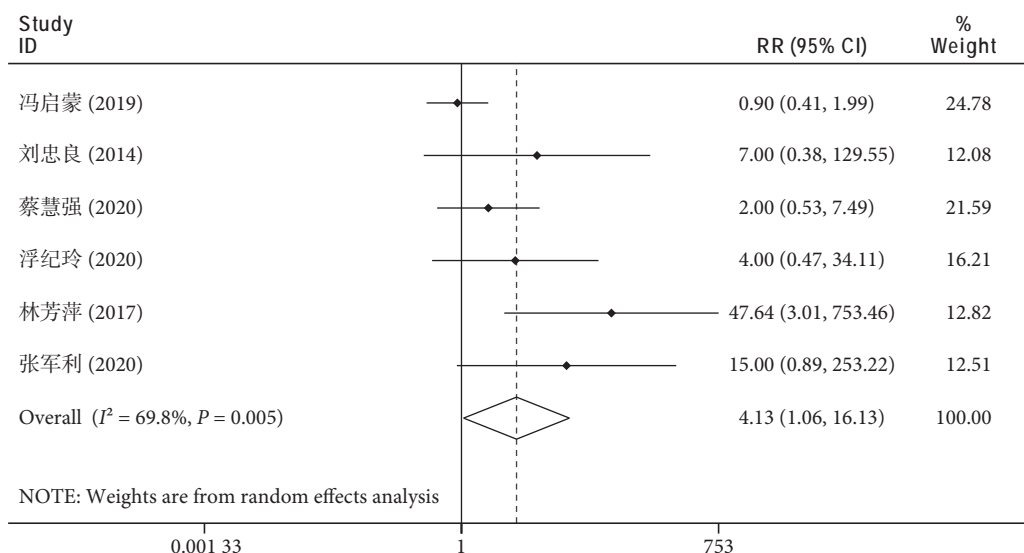


图10 不良反应发生率森林图

Fig.10 Forest diagram of adverse effects rate

7例ESES脑电现象消失。本研究所纳入的文献以SWI减少为标准,亚组分析结果显示AEDs联合激素治疗方案在减少SWI、改善EEG方面优于单用AEDs治疗[RR=1.35, 95%CI(1.25, 1.46),  $P<0.01$ ]。

韦氏智力量表常用于临床工作中评估儿童认知功能和智力水平,PIQ、VIQ、FIQ可较为全面地评价癫痫患儿认知智力水平<sup>[29]</sup>。所纳入文献中,有3篇文章对PIQ、VIQ进行了讨论、4篇文章对FIQ予以分析,各研究通过测评后发现AEDs联合激素治疗组得分均高于单用AEDs组,差异均具有统计学意义[FIQ:SMD=1.19, 95%CI(0.80, 1.57),  $P<0.01$ ; PIQ:SMD=1.09, 95%CI(0.70, 1.48),  $P<0.01$ ; VIQ:SMD=1.11, 95%CI(0.58, 1.65),  $P<0.01$ ]。目前

许多临床研究均肯定了类固醇激素在改善认知方面的效果<sup>[30, 31]</sup>,具体机制不明,推测炎症可能是ESES潜在的病理生理过程。目前激素使用时机尚无统一论,Vanden Munckhof等<sup>[32]</sup>建议应用于AEDs治疗失败后或患儿出现认知行为障碍后,Hempel等<sup>[33]</sup>建议表现为ESES伴语言或行为发育障碍的患儿可早期考虑激素治疗。

临床上治疗ESES的类固醇激素主要包括甲泼尼龙、泼尼松以及ACTH。国内外关于激素类型、剂量及疗程的选择无统一方案。Chen等<sup>[34]</sup>和Pera等<sup>[35]</sup>的研究中均采取了激素冲击治疗的方案,考虑起效快,缩短激素整体疗程从而减少不良反应发生。Sinclair DB等<sup>[31]</sup>的研究予以泼尼松1mg/(kg·d)持续6个月治疗。Buzatu等<sup>[30]</sup>的研究则采取了21个

月氢化可的松治疗[前3个月剂量依次为5 mg/(kg·d)、4 mg/(kg·d)、3 mg/(kg·d)、2 mg/(kg·d)巩固9个月,后逐渐减量、总疗程21个月]。本研究中所纳入文献均使用静脉冲击甲泼尼龙15 mg~20 mg/(kg·d)联合足量泼尼松1.5 mg~2.0 mg/(kg·d)口服并逐步减量的方案,其中6篇文章对药物不良反应进行了讨论,结果显示激素联合AEDs方案高于单用AEDs,最常见的不良反应为体重增加,其次包括感染、低血钾、高血压。不良反应在停药后均消失。这与国外报道的激素治疗ESES的相关不良反应一致<sup>[31]</sup>,目前尚无激素治疗ESES出现致命性不良反应的报道。

有研究表明,激素撤药后复发率高达33%<sup>[4]</sup>。Buzatu<sup>[30]</sup>等使用激素治疗44例ESES患儿,总疗程21个月,采用首月氢化可的松5 mg/(kg·d),逐步减量方案,激素使用期间(6~21个月之间)有6例患儿复发,治疗结束后6~12个月仍有8例患儿复发。因此建议长疗程的激素方案。本研究纳入文献未评价复发率指标,且纳入文献随访时间均为6个月,检验时间偏短,可能不能全面评价激素疗效。

本研究不足之处仍需更深入的改进与探讨:①共纳入10篇原始文献,主要为国内RCT,文献质量等级不够高;②缺乏国外高质量的RCT研究,且仅针对我国儿童作为研究对象,可能具有一定区域局限性;③在EEG改善有效性分析上存在一定发表偏倚,分析可能未将一些灰色文献、尚未发表、见刊的文章纳入,需更多文献进行进一步验证;④纳入文献随访时间不足。

治疗ESES的选择上,激素联合AEDs的方案是有效且安全的,其在控制癫痫发作、改善EEG异常及提高认知能力方面优于单用AEDs。ESES伴认知障碍患儿可早期考虑激素治疗,但对于激素启动的时机以及复发率的评估,仍需更多样本量的随访研究。

#### 参考文献

- Altunel A, Altunel EÖ, Sever A, *et al.* Response to adrenocorticotrophic in attention deficit hyperactivity disorder-like symptoms in electrical status epilepticus in sleep syndrome is related to electroencephalographic improvement: A retrospective study. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 74: 161-166.
- Van Den Munckhof B, Van Dee V, Sagi L, *et al.* Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 38-46.
- Jeong A, Strahle J, Vellimana AK. Hemispherotomy in children with electrical status epilepticus of sleep. *Journal of Neurosurgery*, 2017, 19(1): 56-62.

- Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*, 2009, 50(6): 17-24.
- Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*, 2009, 50: 7-13.
- De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: Towards a unifying view? *Brain and Development*, 1997, 19(7): 47-51.
- 冯启蒙, 邓星强. 甲泼尼龙冲击联合丙戊酸钠治疗儿童睡眠期癫痫性电持续状态的临床研究. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(12): 1903-1905.
- 刘忠良, 张晶卉, 孙聪玲. 甲泼尼龙冲击治疗儿童睡眠中癫痫性电持续状态的临床疗效研究. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2014, 10(6): 745-747.
- 陈会, 刘平, 陈嘉蕾, 等. 甲泼尼龙治疗睡眠期癫痫性电持续状态临床观察. *儿科药学杂志*, 2017, 28(6): 6-9.
- 蔡慧强, 张端秀. 甲泼尼龙冲击联合左乙拉西坦治疗儿童睡眠期癫痫性电持续状态的临床研究. *中国实用乡村医生杂志*, 2020, 27(6): 28-31.
- 林芳萍, 孙皎. 激素冲击疗法对癫痫儿童的影响. *现代实用医学*, 2017, 29(10): 1373-1375.
- 张军利, 郭爱萍, 谢冰, 等. 甲泼尼龙冲击治疗睡眠期癫痫性电持续状态患儿临床疗效及对智力水平的影响. *临床心身疾病杂志*, 2020, 26(1): 31-33.
- 浮纪玲. 甲泼尼龙冲击疗法辅助治疗儿童睡眠期癫痫性电持续状态的临床效果. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(9): 1376-1377.
- 李彦卿, 王庆, 程成, 等. 甲泼尼龙对睡眠中癫痫性电持续状态患儿脑电图棘慢波指数、Gesell评分、临床发作次数及GAL、NPY表达水平的影响. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(5): 519-522.
- 郭峰. 甲泼尼龙冲击对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的治疗效果观察. *继续医学教育*, 2016, 30(1): 144-145.
- 王朋朋, 谢鹤, 吴淑庄, 等. 甲泼尼龙冲击对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的治疗效果观察. *临床医学工程*, 2015, 22(2): 172-173.
- Zhang W-N, Zou L-P, Ju J, *et al.* Therapeutic effects of Ievetiracetam on electrical status epilepticus during sleep in children. *Chinese Journal of Contemporary*, 2012, 14(5): 340-343.
- Vrielynck P, Ghariani S, Lienard F, *et al.* Topiramate in epileptic syndromes of childhood with continuous spike-and-wave during sleep: Retrospective study of 23 cases. *Epilepsia*, 2014, 55(suppl. 2): 244-246.
- Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, *et al.* Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders. *Brain and Development*, 2006, 28(5): 281-286.
- Gertsch EA, Chapman KE, Laopraserit P, *et al.* Safety and efficacy of high-dose diazepam for treatment of electrical status epilepticus during slow wave sleep. *Epilepsy Currents*, 2013, 13(suppl. 1): 387-388.
- Klehm J, Fernández IS, Peters J, *et al.* Response of seizures and epileptiform activity to high-dose clobazam treatment. *Epilepsy Currents*, 2014, 14(suppl. 1): 212.
- Değerliyurt A, Yalnizoğlu D, Bakar EE, *et al.* Electrical status epilepticus during sleep: A study of 22 patients. *Brain and Development*, 2015, 37(2): 250-264.
- 陈静, 杨志仙, 刘晓燕, 等. 甲泼尼龙冲击治疗对儿童睡眠中癫痫性电持续状态的疗效. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 678-682.
- Pavlidis E, Møller RS, Nikanorova M, *et al.* Idiopathic encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) as a "pure" model of epileptic encephalopathy. An

- electroclinical, genetic, and follow-up study. *Epilepsy and Behavior*, 2019, 97: 244-252.
- 25 Bobbili DR, Lal D, May P, *et al.* Exome-wide analysis of mutational burden in patients with typical and atypical Rolandic epilepsy. *European journal of human genetics*, 2018, 26(2): 258-264.
- 26 Gencpinar P, Dundar NO, Tekgul H. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical evaluation according to the EEG patterns. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 61: 107-111.
- 27 Meng L-P, Dai Y-Y. A clinical analysis of electrical status epilepticus during sleep in children and a follow-up study of methylprednisolone pulse therapy. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2019, 21(4): 348-353.
- 28 Jovic N, Stevanovic G, Borkovic M, *et al.* Efficacy and safety of intravenous methylprednisolone pulse therapy in epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*, 2018, 59(suppl. 3): 111.
- 29 张慧敏, 温晓红, 黄金华, 等. 韦氏儿童智力量表第四版在癫痫儿童认知评估中的应用. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(10): 1120-1123.
- 30 Buzatu M, Bulteanu C, Altuzarra C, *et al.* Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*, 2009, 50(suppl. 7): 68-72.
- 31 Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatric Neurology*, 2005, 32(5): 300-306.
- 32 van den Munckhof B, Alderweireld C, Davelaar S, *et al.* Treatment of electrical status epilepticus in sleep: Clinical and EEG characteristics and response to 147 treatments in 47 patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2018, 22(1): 64-71.
- 33 Hempel A, Frost M, Agarwal N. Language and behavioral outcomes of treatment with pulse-dose prednisone for electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsy & Behavior*, 2019, 94: 93-99.
- 34 Chen J, Yang Z, Liu X, *et al.* Efficacy of methylprednisolone therapy for electrical status epilepticus during sleep in children. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2014, 52(9): 678-682.
- 35 Pera MC, Randazzo G, Masnada S, *et al.* Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Functional Neurology*, 2015, 30(3): 173-179.

• 论 著 •

# 抗 NMDAR 及抗 LGI1 相关脑炎急性期癫痫发作、临床特征及短期预后的对照研究

刘艺舟<sup>1</sup>, 陈文虎<sup>1</sup>, 孙红斌<sup>1,2</sup>

1. 西南医科大学临床医学院(泸州 646000)

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 神经内科(成都 610072)

**【摘要】** 目的 回顾性对照研究抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)及抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(Leucine-rich gliomain activated 1, LGI1)相关脑炎患者急性期癫痫发作、临床特征及短期预后,为临床早期诊断和治疗提供参考。方法 连续纳入 2018 年 1 月—2020 年 6 月于四川省人民医院神经内科就诊的抗 NMDAR 及抗 LGI1 相关脑炎患者,回顾分析患者一般信息、临床表现、急性期癫痫发作情况及发作类型,评估两种自身免疫性脑炎在急性期癫痫发作的特点与短期预后的差异。结果 共纳入 75 例抗 NMDAR 相关脑炎及抗 LGI1 相关脑炎患者,其中男 41 例,女 34 例,平均年龄(32.8±17.9)岁,平均病程(1.8±1.1)个月,其中抗 NMDAR 和抗 LGI1 抗体阳性分别 59 例和 16 例。75 例中 56 例(74.7%)在急性期出现了癫痫发作,56 例癫痫发作患者中伴有意识障碍 38 例(67.8%)、自主神经功能障碍 5 例(8.9%)、氧合能力下降 24 例(42.9%)、入住神经内科重症监护病房(NICU) 20 例(35.7%),与无癫痫发作组比较有统计学差异( $P<0.05$ )。抗 NMDAR 脑炎在急性期癫痫发作中位数年龄为 23 岁,抗 LGI1 脑炎为 56.5 岁( $P<0.05$ )。抗 NMDAR 脑炎和抗 LGI1 脑炎在急性期癫痫发作均以全面性发作为常见(55.9%vs.53.8%),抗 NMDAR 脑炎在急性期更多出现反复癫痫发作及癫痫持续状态( $P<0.05$ )。在早期合理使用抗癫痫药物(AEDs)及抗免疫等对症支持治疗后,56 例患者中 70% 出院时癫痫得到有效控制,3 个月后随访,18 例(32.1%)患者停用 AEDs,而 30 例(53.5%)患者仍继续接受 AEDs 治疗,其中 25 例患者(44.6%)癫痫无发作。结论 抗 NMDAR 相关脑炎及抗 LGI1 相关脑炎急性期癫痫发作风险均较高,伴有癫痫发作患者更容易出现意识障碍、氧合能力下降、入住 NICU 比例更高。抗 NMDAR 脑炎更常见于 30 岁左右年轻人群,抗 LGI1 脑炎更易于 60 岁左右发病。抗 NMDAR 脑炎患者更容易出现脑电图异常、平均住院天数更长,在急性期更容易出现癫痫反复发作与癫痫持续状态,及时诊断及干预治疗后,大部分患者癫痫发作能得到良好控制,急性期过后约 1/3 患者可停用 AEDs。

**【关键词】** 抗 NMDAR 相关脑炎; 抗 LGI1 相关脑炎; 癫痫发作; 临床特征

## Clinical, seizure features in acute phase and short-term prognosis of anti-NMDAR and anti-LGI1 encephalitis: a control study

LIU Yizhou<sup>1</sup>, CHEN Wenhui<sup>1</sup>, SUN Hongbin<sup>1,2</sup>

1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, 610072, China

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

**【Abstract】 Objective** To retrospectively study the acute epileptic seizures of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) and anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 (anti-LGI1) encephalitis. The characteristics and short-term prognosis provide reference for early clinical diagnosis and treatment. **Methods** The patients with anti-NMDAR and anti-LGI1 encephalitis who were admitted to the Department of Neurology of Sichuan Provincial People's Hospital from January 2018 to June 2020 were continuously included. The general information, clinical manifestations, acute seizures and types of seizures were reviewed and analyzed. To evaluate the difference between the characteristics of two kinds of autoimmune encephalitis in the acute phase of seizures and the short-term prognosis. **Results** A total of 75 patients with anti-NMDAR encephalitis and anti-LGI1 encephalitis (41 males and 34 females) were included, of



which average ages are(32.8±17.9)years, average courses are(1.8±1.1)months.59 and 16 are respectively positive for anti-NMDAR and anti-LGI1 antibodies, respectively. Of the 75 cases, 56 cases (74.7%) had seizures in the acute phase. Among the 56 cases of seizures, 38 cases (67.8%) were accompanied by disturbances of consciousness, 5 cases (8.9%) of autonomic dysfunction, and 24 cases of decreased oxygenation capacity. (42.9%) and 20 cases (35.7%) who were admitted to NICU, there was a significant statistical difference compared with the seizure-free group ( $P<0.05$ ). The median age of anti-NMDAR encephalitis in the acute stage of seizures was 23 years, and that of anti-LGI1 encephalitis was 56.5 years ( $P<0.05$ ). Anti-NMDAR encephalitis and anti-LGI1 encephalitis are common in the acute phase of epileptic seizures (55.9%vs.53.8%). Anti-NMDAR encephalitis has more frequent seizures and status epilepticus in the acute phase ( $P<0.05$ ). After early and rational use of anti-epileptic drugs(AEDs) and immunotherapy and other symptomatic and supportive treatments, 70% of 56 patients were effectively controlled for seizure. Follow-up 3 months later, 18 patients (32.1%) stopped using anti-epileptic drugs (AEDs), While 30 patients (53.5%) continued to receive AEDs treatment, of which 25 patients (44.6%) had no seizures. **Conclusion** Both anti-NMDAR encephalitis and anti-LGI1 encephalitis have a higher risk of seizures in the acute phase. Patients with seizures are more likely to have disturbances in consciousness, decreased oxygenation capacity, and higher rates of admission to NICU. Anti-NMDAR encephalitis is more common in young people around 30 years old, and anti-LGI1 encephalitis is more likely to develop around 60 years old. Patients with anti-NMDAR encephalitis are more likely to have abnormal electroencephalograms, have a longer average hospital stay, and are more likely to have recurrent seizures and status epilepticus in the acute phase. After timely diagnosis and intervention treatment, most patients' seizures can be well controlled. After the acute phase, AEDs can be withdrawn in one third of patients.

**【Key words】** Anti-NMDAR encephalitis; Anti-LGI1 encephalitis; Seizure; Clinical characteristics

许多中枢神经性疾病均可诱发神经元的异常过度放电,而导致各种类型的癫痫发作。自身免疫性脑炎是一组快速进展的中枢神经性疾病,常伴有亚急性记忆损害、精神行为异常以及癫痫发作<sup>[1-3]</sup>。其中近年来越来越多研究提示自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)患者急性期常伴发癫痫发作<sup>[1-3]</sup>,且是新发难治癫痫持续状态(New-onset refractory status epilepticus, NORSE)的常见原因<sup>[4-6]</sup>。尤其以抗神经元细胞表面抗体阳性的AIE具有更高的痫性发作风险。在疾病急性期有50%以上患者可出现癫痫发作、精神行为改变、记忆减退等多方面神经系统功能障碍表现<sup>[7]</sup>。

已有较多临床研究描述抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)及抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(Leucine-rich gliomatin activated 1, LGI1)相关脑炎急性期患者癫痫发作频率及发作类型<sup>[6, 8-10]</sup>,但目前针对两种脑炎相关癫痫发作风险因素及急性期治疗预后方面研究仍相对较少。本研究收集抗NMDAR脑炎和抗LGI1脑炎患者的病例资料,分析影响癫痫发作的潜在风险因素,比较两种抗体相关脑炎之间癫痫发作类型的区别,发作风险因素、临床特征、预后的差异,为临床提供可能的及时诊断和治疗参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

采用欧洲及美国自身免疫性脑炎联盟2016年

诊断标准<sup>[11]</sup>,连续纳入2018年1月—2020年6月于四川省人民医院就诊的住院患者,纳入标准:①患者于病程中(<3个月)出现行为或认知功能障碍、语言障碍、癫痫发作、运动障碍、意识水平下降、自主神经功能紊乱以上六种主要症状群中一种或多种发作情况;②基于细胞学检测,在血清或脑脊液中检测到抗NMDAR抗体或抗LGI1抗体阳性;③排除其他自身免疫抗体阳性相关脑炎。

排除标准:①基于实验室证据,存在其他感染性脑炎的患者,包括病毒、细菌、真菌、寄生虫、结核分枝杆菌相关脑炎;②在自身免疫性脑炎发作之前已确诊的癫痫、卒中、脑外伤或其他神经系统疾患;③并存其他类型自身免疫抗体阳性或神经系统副肿瘤抗体阳性。

该研究得到四川省人民医院伦理委员会批准。对于所有纳入病例,由专业神经科医师从住院病例系统中收集以下数据:患者临床一般资料、人口学资料、临床表现、癫痫发作频率、发作类型、合并肿瘤、脑脊液检查、脑电图(EEG)、头部核磁共振成像(MRI)、入住神经内科重症监护病房(NICU)、住院时间、预后。病程3个月通过电话回访或门诊随访患者癫痫发作及预后情况。

### 1.2 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。使用独立样本student's t检验或Kruskal-Wallis检验的非参数方法对连续变量进行比较,使用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验对两组之间的风险因素进行了检验

(如年龄、性别、入住 ICU 及住院时间、头部 MRI、EEG 等)比较癫痫发作风险因素。以  $P$  值 $<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 急性期伴发癫痫发作、无癫痫发作组人口学及临床特征

本研究共纳入 75 例患者, 抗 NMDAR 脑炎 59 例, 抗 LGI1 脑炎 16 例。在 75 例患者中, 56 例 (74.7%) 在急性期出现了癫痫发作 (NMDAR:42 vs. LGI1:14), 19 例 (15.3%) 在急性期无癫痫发作 (NMDAR:17 vs. LGI1:2), 相关人口学及临床特征见表 1。

### 2.2 抗 NMDAR、抗 LGI1 脑炎癫痫发作及临床特征

75 例患者中 40 例 (53.3%) 以癫痫为首发表现, 其中抗 NMDAR 脑炎患者中为 31 例 (73.8%), 抗 LGI1 脑炎为 9 例 (64.3%)。抗 NMDAR 脑炎发病年龄中位数为 23 岁, 抗 LGI1 抗体相关脑炎发病年龄中位数为 56.5 岁, 两组间存在统计差异 ( $P<0.001$ ), 抗 NMDAR 相关脑炎常见于 30 岁以下年轻人群; 而抗 LGI1 抗体脑炎常见于 50 岁以上人群。抗 NMDAR 相关脑炎与抗 LGI1 相关脑炎临床特征见表 2。

### 2.3 急性期抗癫痫药物使用情况及疾病转归

在 56 例急性期癫痫发作患者中, 29 例 (51.8%) 使用了 1 种抗癫痫药物 (左乙拉西坦、奥卡西平或丙戊酸), 16 例 (28.6%) 使用了 2 种及以上的抗癫痫药物, 4 例 (7.1%) 急性期未使用抗癫痫药物, 7 例 (12.5%) 使用了全身麻醉药物 (如咪达唑仑、丙泊酚等), 其中 39 例 (69.6%) 出院时癫痫发作得到控制, 16 例 (28.6%) 出院时癫痫未完全控制, 1 例因超难治癫痫持续状态死亡。在出院后 3 个月的门诊或电话随访中, 1 例患者因出院后并发严重肺部感染死亡, 失访 2 例, 18 例 (34.6%) 患者停用抗癫痫药物 (AEDs), 而 30 例 (57.7%) 患者仍继续接受 AEDs 治疗 (图 1)。

## 3 讨论

75 例患者中有 56 例 (74.7%) 抗 NMDAR 及抗 LGI1 相关脑炎患者存在急性期发作癫痫。急性期伴有癫痫发作患者, 出现意识障碍, EEG 异常更常见和更高比例需入住 NICU。抗 NMDAR 相关性脑炎发病年龄更倾向于年轻群体, 急性期通常伴发反复癫痫发作并出现癫痫持续状态。患者短期使用抗癫痫药物 (AEDs) 及抗免疫药物治疗, 70% 左右

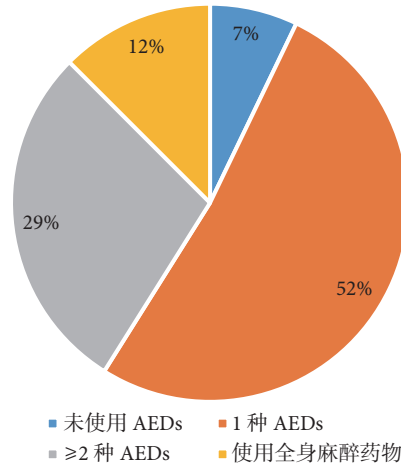


图 1 急性期使用抗癫痫治疗情况 (N=56)

Fig.1 Percentage of patients with different antiepileptic treatment

患者癫痫均可得到有效控制, 结局良好。

目前, 随着检测手段的不断进展, 以神经元表面抗体和突触蛋白抗体相关脑炎发病率和检出率越来越高<sup>[6, 9, 12-14]</sup>。有流行病学调查显示, 自身免疫相关性脑炎的发病率已与感染性脑炎相当<sup>[10]</sup>。研究表明, 抗 LGI1 发病年龄集中于 61 ~ 64 岁区间, 其中男性患者占总数的 55% ~ 66%, 年发病率为 0.63% ~ 0.83/百万<sup>[6, 15]</sup>。本项研究中, 抗 LGI1 发病人群多为 60 岁左右, 男性稍多于女性。抗 NMDAR 相关脑炎急性期有 72.9% 患者存在各种类型癫痫发作, 抗 LGI1 相关脑炎有 81.2% 有癫痫发作, 这与先前 Dalmau 等<sup>[9]</sup>一项研究得出抗 NMDAR 脑炎患者 75% 伴随有急性期癫痫发作的结果相似。Shen 等<sup>[16]</sup>的研究纳入随访 21 例抗 LGI1 脑炎患者, 其中 18 例出现急性期癫痫样发作, 在 6 个月的队列随访中, 有 21.3% 的患者最终发展为症状性癫痫, 提示自身免疫相关性脑炎结合早期规范治疗后结局良好。在本研究中, 抗 NMDAR 相关脑炎患者更多存在癫痫为首发表现, 在男性患者中则更为常见, 与 Aurélien 等<sup>[17, 18]</sup>先前的研究相似。在两种免疫相关性脑炎患者中, 急性期常出现意识障碍或需进入 NICU 治疗、通气氧合功能下降。Liu 等<sup>[9]</sup>对抗 NMDAR 相关脑炎的研究中, 发现运动障碍、心律不齐、意识障碍为癫痫发作相关因素。

抗 NMDAR 脑炎出现 EEG 异常更常见, 在临床上自身免疫性脑炎常常出现 EEG 异常, 伴或不伴重叠的  $\beta$  波活动 (delta 刷) 是 NMDAR 脑炎 EEG 特征性表现<sup>[8]</sup>, 而 LGI1 脑炎中常不表现出异常脑电活动, 可能与 LGI1 脑炎多为短暂性颞叶癫痫发作, 临床常规 EEG 检测很难捕获异常放电相关<sup>[6, 8]</sup>。

表 1 癫痫发作及无癫痫发作人口学及临床特征 [ n ( % ) ]  
 Tab.1 Demographic and clinical features of patients with or without seizure [ n ( % ) ]

	总数 (n=75) Toatal	存在癫痫发作 (n=56) With seizure	无癫痫发作 (n=19) Without seizure	P 值 P Value
年龄 Age				
0 ~ 18	13 (17.3)	9 (16)	4 (21.1)	0.42
18 ~ 60	53 (70.7)	41 (73.2)	12 (63.2)	0.29
≥ 60	9 (16)	6 (10.7)	3 (15.7)	0.41
性别 Gender				
男性 Male	41 (54.7)	31 (55.4)	10 (52.6)	0.52
女性 Female	34 (45.3)	25 (44.6)	9 (47.4)	
临床特点 Clinical features				
精神症状 Psychiatric symptoms	55 (73.3)	41 (73.2)	14 (73.7)	0.61
认知下降 Cognitive impairment	27 (36)	19 (33.9)	8 (42.1)	0.35
自主神经障碍 Cognitive impairment	12 (16)	5 (8.9)	7 (36.8)	0.009
运动症状 Movement disorder	17 (22.7)	15 (26.8)	2 (10.5)	0.12
意识障碍 Consciousness disorders	43 (57.3)	38 (67.8)	5 (26.3)	0.006
死亡 Death	2 (2.7)	2 (3.6)	0	0
前驱症状 Prodrome	41 (54.7)	30 (53.6)	11 (57.9)	0.47
脑脊液检查 (CSF examination)				
细胞数升高 (≥ 7) Total cell counts elevated	37 (49.3)	25 (44.6)	12 (63.2)	0.19
蛋白异常 (≥ 0.45) Total protein elevated	17 (22.7)	13 (23.2)	4 (21.1)	0.56
抗体种类 (Antibodies)				
抗NMDAR (Anti-NMDAR)	59 (78.7)	43 (76.8)	16 (84.2)	0.32
抗LGI1 (Anti-LGI1)	16 (21.3)	13 (23.2)	3 (15.8)	
EEG 异常 EEG abnormal	50 (66.7)	45 (80.3)	5 (26.3)	<0.001
MRI 异常 MRI abnormal	31 (41.3)	22 (39.3)	9 (47.4)	0.36
NICU 入住情况 Nicu admission	22 (29.3)	20 (35.7)	2 (10.5)	0.008
氧合功能下降 Oxygenation function decreased	27 (36)	24 (42.9)	3 (36.8)	0.087
肿瘤 Tumor	15 (20)	12 (21.4)	3 (15.8)	0.43
免疫相关疾病 Other autoimmune diseases	8 (10.7)	4 (7.1)	4 (21)	0.1

注：急性期伴发癫痫发作患者入住 NICU 几率更高，并发意识障碍更多见 (P<0.05)，在住院期间及随访中出现 2 例死亡 (1 例因住院期间超难治癫痫状态死亡，1 例出院后并发严重肺部感染死亡)，出现自主神经功能障碍 (如睡眠障碍、心率变化、排尿困难、尿潴留等) 较无癫痫发作组更少见 (P<0.05) 注：急性期伴发癫痫发作患者入住 NICU 几率更高，并发意识障碍更多见 (P<0.05)，在住院期间及随访中出现 2 例死亡 (1 例因住院期间超难治癫痫状态死亡，1 例出院后并发严重肺部感染死亡)，出现自主神经功能障碍 (如睡眠障碍、心率变化、排尿困难、尿潴留等) 较无癫痫发作组更少见 (P<0.05)

同时，抗 NMDAR 脑炎较抗 LGI1 脑炎平均住院日更长、死亡率更高。抗 NMDAR 脑炎存在局灶起源非运动性癫痫发作，如发作性一侧肢体麻木，发作性眩晕，发作性黑矇等，而抗 LGI1 脑炎病例中未见非运动性发作。抗 LGI1 相关脑炎中，有 3 例面-臂肌张力障碍 (FBDS) 发作。在 Li 等<sup>[20]</sup>之前的研究提示，FBDS 在抗 LGI1 相关脑炎中发生率达到 80%

以上，同时再出现 FBDS 后会在短时间出现认知功能障碍，出现 FBDS 后及早介入抗免疫及抗癫痫治疗可以有效防止认知功能损害的发生。有研究认为，FBDS 患者的责任病灶多位于基底节区，因此 FBDS 可以认为是一种由深部脑功能障碍引起的肌张力障碍<sup>[6, 15, 21]</sup>，但目前对于 FBDS 发作相关机制的阐述并不明确。

表 2 抗 NMDAR 及抗 LGI1 脑炎临床特征及癫痫发作状况 [  $n$  ( % ) ,  $\bar{x} \pm s$  ]Tab.2 Clinical and seizure data of anti-NMDAR and anti-LGI1 encephalitis [  $n$  ( % ) ,  $\bar{x} \pm s$  ]

	NMDAR ( $n=59$ )	LGI1 ( $n=16$ )	P 值 P Value
癫痫发作 Seizure	43 (72.9)	13 (81.2)	0.33
性别(女) Sex (female)	28 (47.4)	6 (37.5)	0.57
发病年龄中位数 Age at onset	23 (7 ~ 80)	56.5 (14 ~ 65)	<0.01
癫痫发作类型 Types of seizure			
局灶性发作 Focal onset			
伴有意识障碍 Impaired awareness	9 (20.9)	3 (23.1)	0.57
不伴有意识障碍 Awareness			
运动症状 Motor onset	7 (16.3)	3 (23.1)	0.42
非运动症状 Nonmotor onset	3 (6.9)	0	0.00
全面强直-阵挛发作 Tonic-clonic onset	24 (55.8)	7 (53.8)	0.57
FBDS	0	3	0.00
癫痫发作为首发症状 Seizure as initial symptom	31 (73.8)	9 (64.3)	0.54
发作频率及程度 Seizure frequency and degree	14 (33.3)	2 (28.6)	0.2
急性期单次发作 Single seizure	18 (40.5)	10 (64.3)	0.03
急性期反复发作 Repetitive seizures	8 (19)	1 (7.1)	0.32
非难治癫痫持续状态 NRSE	2 (4.8)	0	0.00
难治癫痫持续状态 RSE	1 (2.4)	0	0.00
超难治癫痫持续状态 SRSE	2 (3.4)	0	0.00
死亡 Death			
并发肿瘤 Tumor	12 (20.3)	3 (18.7)	0.6
脑电图异常 EEG abnormal	42 (71.2%)	8 (50%)	0.02
平均住院时间(天) Average days of stay (day)	22±11.8	16.9±7.5	0.04
MRI 异常 MRI abnormal	24 (40.7%)	7 (43.8%)	0.52
NICU 入住 NICU admission	20 (33.9)	2 (10.5)	<0.05

注：抗 NMDAR 脑炎发病年龄中位数较抗 LGI1 脑炎明显较小 ( $P<0.01$ )，急性期癫痫发作更频繁，脑电图异常及入住 NICU 情况均在中更多见，而平均住院时间也较之抗 LGI1 脑炎患者更长 ( $P<0.05$ )，而 FBDS 仅出现于抗 LGI1 脑炎中。入住 NICU 在抗 NMDAR 脑炎中更常见 ( $P<0.05$ )，RSE、SRSE 均只出现于抗 NMDAR 脑炎患者中，其中死亡 2 例 (3.4%)，而 LGI1 无死亡患者注：抗 NMDAR 脑炎发病年龄中位数较抗 LGI1 脑炎明显较小 ( $P<0.01$ )，急性期癫痫发作更频繁，脑电图异常及入住 NICU 情况均在中更多见，而平均住院时间也较之抗 LGI1 脑炎患者更长 ( $P<0.05$ )，而 FBDS 仅出现于抗 LGI1 脑炎中。入住 NICU 在抗 NMDAR 脑炎中更常见 ( $P<0.05$ )，RSE、SRSE 均只出现于抗 NMDAR 脑炎患者中，其中死亡 2 例 (3.4%)，而 LGI1 无死亡患者

本研究中，抗 NMDAR 相关脑炎在急性期相较于抗 LGI1 更容易出现 >3 次的癫痫反复发作，在抗 NMDAR 脑炎中有 11 例 (26.2%) 出现了癫痫持续状态，其中难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus RSE) 2 例 (4.8%)，超难治癫痫持续状态 (Super-refractory status epilepticus SRSE) 1 例 (2.4%)，Liu 等<sup>[18]</sup>的研究提示抗 NMDAR 脑炎急性期 RSE 及 SRSE 发生率为 14.8% 和 10.2%，亦有报道抗 NMDAR 脑炎急性期存在 RSE 即 SRSE 的个案报道<sup>[22, 23]</sup>，而抗 LGI1 脑炎较少出现。

本组研究患者中，出院时 70% 患者癫痫发作得到明显控制，在急性期结束随访时，1/3 患者完全停用 AEDs 治疗，该结果表明自身免疫性脑炎急性期及时治疗，癫痫发作控制良好，急性期后是否还需要长期使用 AEDs，尚需大样本多中心临床研究提供证据。现尚缺乏较多自身免疫性脑炎中 AEDs 使用持续时间的相关指南与证据。在 Liu 的<sup>[18]</sup>一项单中心队列前瞻性研究中，对 NMDAR 脑炎患者的出院后随访 6 个月，约 75% 患者在发病 6 个月时均达到了无癫痫发作状态，短期服用 AEDs 与长

期 AEDs 治疗之间的癫痫发作率无统计差异,其中可能与急性期抗免疫治疗相关<sup>[24]</sup>。

综上,抗 NMDAR 相关脑炎及抗 LGI1 相关脑炎急性期发作癫痫风险均更高,癫痫发作患者更容易出现意识障碍、自主神经功能障碍、氧合能力下降、需入住 NICU 治疗等更高;抗 NMDAR 脑炎更常见于 30 岁左右人群,抗 LGI1 脑炎更易于 60 岁左右发病;抗 NMDAR 脑炎患者更容易出现 EEG 异常、平均住院天数更长,在急性期更容易出现癫痫反复发作与癫痫持续状态,及早临床治疗后,大部分患者能快速取得较好癫痫发作控制,急性期过后 1/3 患者可停用 AEDs;抗 NMDAR 脑炎平均住院天数、入住 NICU 率及死亡率较抗 LGI1 脑炎更高,临床表现更复杂,病情更危重。

#### 参考文献

- Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, *et al.* Are There Any Specific EEG Findings in Autoimmune Epilepsies. *Clinical EEG & Neuroscience*, 2016, 47: 224-234.
- Ong M S, Kohane I S, Cai T, *et al.* Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurology*, 2014, 71(5): 569.
- Matin N, Tabatabaie O, Falsaperla R, *et al.* Epilepsy and innate immune system: a possible immunogenic predisposition and related therapeutic implications. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11: 2021-2029.
- Geis C, Planagumà J, Carreño M, *et al.* Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 926-940.
- Titulaer MJ, McCracken L, *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.
- Sonderer AV, Thijs RD, Coenders EC, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449.
- Nicolas, Gaspard, Brandon P, *et al.* New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*, 2015, 3, 85(18): 1604-1613.
- Steriade C, Britton J, Dale R C, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology*, 2008, 7(12): 1074-1075.
- Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, *et al.* Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a comparison to Infectious Encephalitis. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 166-177.
- Graus F, Titulaer MJ *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2016, 15: 391-401.
- 曹笃, 张丽娟, 郭秀明, 等. 自身免疫性脑炎临床表现与MRI特征分析. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(6): 341-345.
- Lai M, Peng X, Hughes E, *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.
- Josep D, Francesc G, Alberto V, *et al.* Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain A Journal of Neurology*, 2004, 127(pt 8): 1831.
- Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk-Moller C, *et al.* Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies - a national cohort study. *Eur J Neurol*, 2017, 24(8): 999-1005.
- Shen CH, Fang GL, *et al.* Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR encephalitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020, 7(8): 1392-1399.
- Aurélien, Viaccoz, Virginie, *et al.* Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*, 2014, 82(7): 556-563.
- Titulaer M J, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men. *Neurology*, 2014, 82(7): 550-551.
- 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.
- Weishuai Li, Si W, Qingping M, *et al.* Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study. *BMC Neurology*, 2018, 18(1): 96.
- Irani SR, Alexander S, Waters P, *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins Lgi1 and Caspr2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748.
- Amer, Syed, Shah, *et al.* Refractory status epilepticus from NMDA receptor encephalitis successfully treated with an adjunctive ketogenic diet. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2015, 18(2): 256-7.
- Kadoya M, Onoue H, Kadoya A, *et al.* Refractory status epilepticus caused by anti-NMDA receptor encephalitis that markedly improved following combination therapy with rituximab and cyclophosphamide. *Internal Medicine*, 2015, 54(2): 209.
- De Bruijn MAAM, Van Sonderer A, Van Coevorden-Hameete MH, *et al.* Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*, 2019, 92(19): e2185-e2196.

• 论 著 •

# 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的临床疗效 Meta 分析



王伟军, 杨旭红, 韩琪荣, 高雯

成都中医药大学附属医院 神经内科(成都 610075)

**【摘要】** 目的 分析比较各种生酮饮食(Ketogenic diet, KD)治疗儿童难治性癫痫的疗效及不良反应之间的差异。方法 系统地搜索了电子数据库,包括 PubMed, Embase, Ovid MEDLINE, Web of Science 和 Cochrane 对照试验中央登记册,以英文发表 2000 年 01 月–2020 年 8 月的相关研究。最终纳入文献 11 篇,纳入病例 781 例。采用 Meta 分析(NMA)方法比较 6 种生酮饮食[经典 KD(Classic ketogenic diet, CKD)、逐步启动 KD(Gradual ketogenic diet initiation, GRAD-KD)、最初 20 g 碳水化合物/d 的改良阿特金斯饮食(Initial 20 g of carbohydrate/day of modified Atkins diet, IMAD)、改良阿特金斯饮食(Modified Atkins diet, MAD)、低血糖生成指数饮食(Low glycemic index diet, LGID)和中链脂肪酸饮食(Medium-chain triglyceride diet, MCT)]疗法 3、6、12 个月的疗效及不良反应。结果 直接比较分析结果显示:CKD、MAD 的 3 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效优于 CAU, 差异具有统计学意义[OR=10.58, 95%CI(3.47, 32.40),  $P<0.05$ ; OR=11.31, 95%CI(5.04, 25.38),  $P<0.05$ ]; MAD 的 3 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效优于 CAU, 差异具有统计学意义[OR=4.95, 95%CI(1.90, 12.88),  $P<0.05$ ]。进一步 NMA 结果提示:3 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效比较:IMAD、GRAD-KD、CKD、MAD、MCT 优于 CAU, 差异具有统计学意义[OR=0.03; 95%CI(0.00, 0.30),  $P<0.05$ ; OR=0.07; 95%CI(0.01, 0.76),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI(0.03, 0.35),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI(0.04, 0.35),  $P<0.05$ ; OR=0.13; 95%CI(0.03, 0.67),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI(0.03, 0.35),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI(0.04, 0.35),  $P<0.05$ ]。3 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效比较:CKD、GRAD-KD、IMAD、MAD、MCT 优于 CAU, 差异具有统计学意义[OR=0.05; 95%CI(0.00, 0.31),  $P<0.05$ ; OR=0.22; 95%CI(0.00, 0.39),  $P<0.05$ ; OR=0.03; 95%CI(0.00, 0.62),  $P<0.05$ ; OR=0.12; 95%CI(0.01, 0.60),  $P<0.05$ ; OR=0.09; 95%CI(0.00, 0.91),  $P<0.05$ ]。累计概率图提示:3 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效最佳临床方案为 IMAD(Rank1=0.91), 6 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效最佳临床方案为 CKD(Rank1=0.40), 12 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效最佳临床方案为 MCT(Rank1=0.64); 3 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效最佳临床方案为 IMAD(Rank1=0.94), 6 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效最佳临床方案为 LGIT(Rank1=0.44), 12 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效最佳临床方案为 MCT(Rank1=0.41); 3 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效最佳临床方案为 GRAD-KD(Rank1=0.46), 6 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效最佳临床方案为 LGIT(Rank1=0.58), 12 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效最佳临床方案为 CKD(Rank1=0.56)。收益-风险评估图提示:3 个月、6 个月癫痫发作减少 50%、90%、100% 的临床疗效较好的三种 KD(CKD、MAD、MCT)结合其不良反应发生率,CKD 均为最佳治疗方案(CF=0.47、CF=0.86)、3 个月、6 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效较好的两种 KD(CKD、MAD)结合其不良反应发生率,CKD 为最佳治疗方案(CF=0.45), 12 个月癫痫发作减少 50%、90%、100% 的临床疗效较好的两种 KD(CKD、MCT)结合其不良反应发生率,CKD 均为最佳治疗方案(CF=0.65)结论 研究表明,3 个月临床疗效最佳为 IMAD, 12 个月治疗疗效最佳为 MCT。12 个月以内 CKD 治疗儿童难治性癫痫平稳起效,不良反应低,综合评估,为最佳治疗方案。

**【关键词】** 生酮饮食; 难治性癫痫; 儿童; Meta分析

## Clinical efficacy and benefit-risk network Meta-analysis of ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in children

WANG Weijun, YANG Xuhong, HAN Qirong, GAO Wen

Department of Neurology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Corresponding author: YANG Xuhong, Email: xuhong7506@163.com

DOI: 10.7507/2096-0247.20210034

通信作者: 杨旭红, Email: xuhong7506@163.com



**【Abstract】 Objective** Analyze and compare the differences in the efficacy and adverse reactions of various ketogenic diet (KD) in the treatment of refractory epilepsy in children. **Methods** Systematic search of electronic databases, including PubMed, Embase, Ovid MEDLINE, Web of Science and the Central Register of Cochrane Controlled Trials, published in English January 2000 Relevant research from January to August 2020. Results: Finally, 11 articles were included and 781 cases were included. Meta-analysis (NMA) method was used to compare 6 classic ketogenic diets (Classic ketogenic diet, CKD), Gradual ketogenic diet initiation (GRAD-KD), and the first modified Atkins diet of 20 g carbohydrates/d (Initial 20 g of carbohydrate/day of modified Atkins diet, IMAD), modified Atkins diet (MAD), low glycemic index diet (LGID) and medium-chain fatty acid diet (Medium-chain triglyceride diet, MCT) Therapeutic effect and adverse reactions of 3, 6, and 12 months. **Results** From the results of the direct comparative analysis, CKD and MAD showed superior clinical efficacy in 50% seizure reduction at 3 months to CAU, and the difference was statistically significant [OR=10.58, 95%CI (3.47, 32.40),  $P<0.05$ ; OR=11.31, 95%CI (5.04, 25.38),  $P<0.05$ ]; the clinical efficacy of 90% seizure reduction at 3 months for MAD was superior to that of CAU with statistical significance [OR=4.95, 95%CI (1.90, 12.88),  $P<0.05$ ]. The results of further network meta-analysis suggested that for the comparison of 50% seizure reduction at 3 months, IMAD, GRAD-KD, CKD, MAD, and MCT were superior to CAU, and the difference was statistically significant [OR=0.03; 95%CI (0.00, 0.30),  $P<0.05$ ; OR=0.07; 95%CI (0.01, 0.76),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI (0.03, 0.35),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI (0.04, 0.35),  $P<0.05$ ; OR=0.13; 95%CI (0.03, 0.67),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI (0.03, 0.35),  $P<0.05$ ; OR=0.11; 95%CI (0.04, 0.35),  $P<0.05$ ]. For the comparison of 90% seizure reduction at 3 months, CKD, GRAD-KD, IMAD, MAD, and MCT were superior to CAU, and the differences were statistically significant [OR=0.05; 95%CI (0.00, 0.31),  $P<0.05$ ; OR=0.22; 95%CI (0.00, 0.39),  $P<0.05$ ; OR=0.03; 95%CI (0.00, 0.62),  $P<0.05$ ; OR=0.12; 95%CI (0.01, 0.60),  $P<0.05$ ; OR=0.09; 95%CI (0.00, 0.91),  $P<0.05$ ]. It is suggested in the cumulative probability plot that: the optimal clinical regimen for 50% seizure reduction at 3 months was IMAD (Rank1=0.91), the optimal clinical regimen for 50% seizure reduction at 6 months was CKD (Rank1=0.40), the optimal clinical regimen for 50% seizure reduction at 12 months was MCT (Rank1=0.64); the optimal clinical regimen for 90% seizure reduction at 3 months was IMAD (Rank1=0.94), the optimal clinical regimen for 90% seizure reduction at 6 months was LGIT (Rank1=0.44), and the optimal clinical regimen for 90% seizure reduction at 12 months was MCT (Rank1=0.41); the optimal clinical regimen for seizure reduction at 3 months was GRAD-KD (Rank1=0.46), the optimal clinical regimen for seizure reduction at 6 months was LGIT (Rank1=0.58), and the optimal clinical regimen for seizure reduction at 12 months was CKD (Rank1=0.56). It is suggested in the benefit-risk assessment that among the three KDs (CKD, MAD, MCT) with better 50% and 90% seizure reduction at 3 months and 6 months, combining with the incidence of adverse reactions, CKD was the optimal treatment regimen (CF=0.47, CF=0.86); among the two KDs (CKD, MAD) with better seizure reduction at 3 months and 6 months, combining with the incidence of adverse reactions, CKD was the optimal treatment regimen (CF=0.45); among the two KDs (CKD, MCT) with better 50% and 90% seizure reduction at 12 months, combining with the incidence of adverse reactions, CKD was the optimal treatment regimen (CF=0.65). **Conclusions** In this study, IMAD showed the optimal clinical efficacy at 3 months and MCT at 12 months. With stable efficacy and low incidence of adverse reactions in 12 months, CKD was the optimal treatment regimen for children with refractory epilepsy after the comprehensive evaluation.

**【Key words】** Ketogenic diet; Refractory epilepsy; Children; Meta-analysis

癫痫是儿科实践中常见的神经系统疾病, 约占所有年龄段全球疾病负担的 1%。在所有癫痫儿童中, 近 30% 表现为药物难治性<sup>[1,2]</sup>。生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 是一种经过时间考验的难治性癫痫治疗方法, 已重新成为抗癫痫药物 (AEDs) 治疗的有力替代品。越来越多的证据支持 KD 在治疗儿童癫痫中的抗癫痫功效、安全性以及可行性, 此外, KD 治疗可改善患儿的认知行为状况以及改善护理人员的生活质量<sup>[3]</sup>。目前临床常用的 KD 包括 6 种, 分别为: 经典 KD (Classic ketogenic diet, CKD)、逐步启动 KD (Gradual ketogenic diet

initiation, GRAD-KD)、最初 20 g 碳水化合物/d 的改良阿特金斯饮食 (Initial 20 g of carbohydrate/day of modified Atkins diet, IMAD)、改良阿特金斯饮食 (Modified Atkins diet, MAD)、低血糖生成指数饮食 (Low glycemic index diet, LGID) 和中链脂肪酸饮食 (Medium-chain triglyceride diet, MCT)。尽管目前临床研究提供了不同水平的临床证据确定了部分 KD 治疗的功效, 但这并不意味着应将其视为儿童难治性癫痫的一线治疗方法, KD 疗程也可能对儿童难治性癫痫的整体效力产生重大影响。将所有的 KD 进行比较是一项艰巨的任务, 常规的 Meta

分析由于缺乏间接证据而具有一些局限性。因此，我们进行了网络荟萃分析 (Net Meta analysis, NMA)，比较所有 KD 近、远期的疗效及不良反应，我们希望可以针对以上 6 种临床常用的 KD 治疗儿童难治性癫痫提供更加全面的临床证据。

### 1 方法

#### 1.1 搜索策略

系统地搜索了电子数据库，包括 PubMed, Embase, Ovid MEDLINE, Web of Science 和 Cochrane 对照试验中央登记册，以英文发表 2000 年 1 月–2020 年 8 月的相关研究。使用了以下检索词：儿童难治性癫痫，生酮饮食，CKD, GRAD-KD, IMAD, MAD, MCT, LGIT 和随机临床试验。还对包括文章的参考列表进行了人工审查，以寻找其他可能合格的试验。系统评价和 Meta 分析 (PRISMA) 指南的首选报告项目和 PRISMA 扩展用于参考，流程图见图 1，在总共 326 条记录中，有 142 条被识别为重复项，予以删除。根据排除标准，从剩余的 184 条记录中排除了另外 164 项研究，余 20 项如果全文文章符合纳入标准，则将其视为全文收录，否则将其排除。最终 11 篇文献被列入本研究 (图 1)。

#### 1.2 纳入及排除标准

文献纳入标准：① 随机临床试验 (RCT)；② 包括相关的临床结局和治疗方法；③ 包含不同 KD 之间的比较。排除标准：① 非随机临床试验；② 不包括相关的临床结局和治疗方法；③ 研究对象非儿童。

#### 1.3 数据提取

符合条件的研究中提取数据，由两名研究人员审查了所有纳入研究的手稿，并将数据独立提取到数据库中，生成 Jadad 质量表 (图 2)。

#### 1.4 统计分析

最初进行常规的直接 Meta 分析，直接比较每对治疗。合并每个研究的相应比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI)，以获得总体效果大小。此外，使用 Revman5.3 软件进行传统分析和 ADDIS 软件使用贝叶斯框架对每个端点执行 Meta 分析。通过使用 OR 和 95% CI 的直接和间接证据比较治疗效果。然后，创建累计概率图对这些干预进行排序。对于每个端点进行比较选择哪个干预更为可取。以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 纳入研究的特征

主要纳入耐药性癫痫患儿的研究，在基线评估

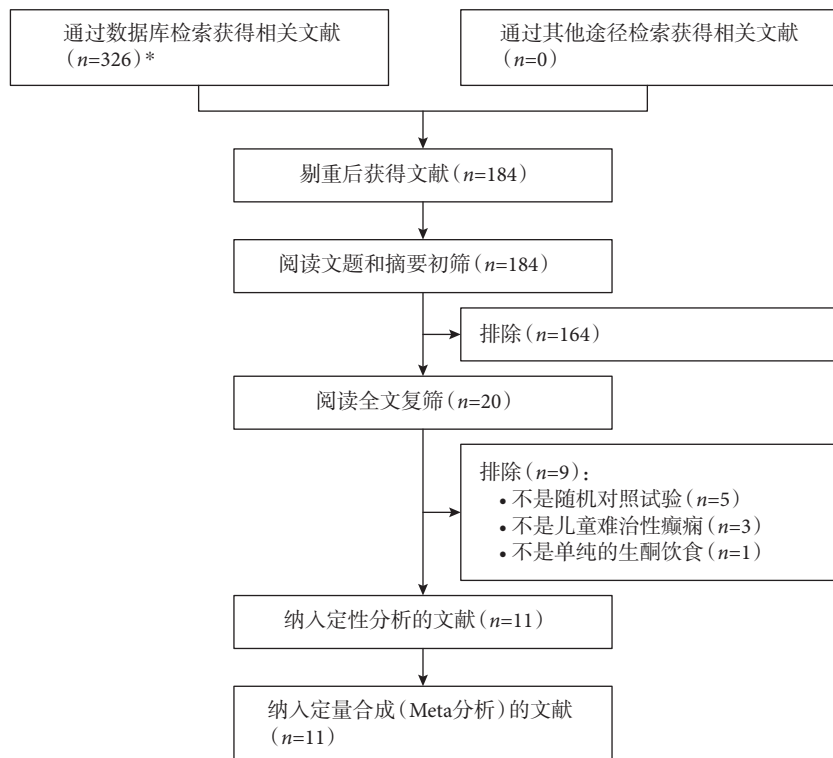


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Screening flowchart of relative literature

期间每周至少发作两次, 先前治疗失败的至少两种 AEDs。纳入的所有研究均为随机临床试验, 涉及 1 项三臂试验(共 158 例受试者)。其余 10 项研究是两臂试验, 涉及 32 次比较, 共有 781 例受试者。表 1 中提供了包括所有纳入的研究的基本特征<sup>[4-12]</sup>。

## 2.2 直接比较

完成了 11 个直接比较分析, 并计算每个比较的加权 OR。配对比较的结果如表 2 所示, 说明所有 10 个直接两臂试验和 1 个三臂试验的比较结果。直接比较分析共纳入 939 例受试者, 从不同 KD 之间的成对比较分析来看, 3 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效, CKD 临床疗效优于 CAU, 有统计学意义[OR=10.58, 95%CI(3.47, 32.40)]; MAD 临床疗效优于 CAU, 有统计学意义[OR=11.31, 95%CI(5.04, 25.38)], 3 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效, MAD 临床疗效优于 CAU, 有统计学意义[OR=4.95, 95%CI(1.90, 12.88)].进一步远期疗效, 12 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效、12 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效、12 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效方面, CKD 临床疗效优于 CAU, 但无统计学意义, 12 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效、12 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效方面, MCT 临床疗效优于 CKD, 但无统计学意义。但是, NMA 提供的信息有限, 无法使我们综合间接证据。因此, 我们随后进行了 NMA 以获取更多信息, 以便可以比较所有治疗措施并进行排名(表 2)。不同 KD 不同时间疗效比较证据图见图 3。

## 2.3 Meta 分析

**2.3.1 6 种生酮饮食不同疗程、不同疗效的 Meta 分析结果以及每种生酮饮食不同疗程不同疗效排名(1-5)概率** 6 种 KD 3 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效比较: IMAD、GRAD-KD、CKD、MAD、MCT 优于 CAU, 差异具有统计学意义(表 3), 累计概率图提示: 3 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效最佳 KD 为 IMAD(图 4); 6 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效的比较: CKD、IMAD、MAD、MCT 优于 LGIT, 但差异无统计学意义(表 3), 累计概率图提示: 6 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效最佳 KD 为 CKD(图 4); 12 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效的比较: CKD、MCT 优于 CAU, 但差异无统计学意义(表 3), 累计概率图提示: 12 个月癫痫发作减少 50% 的临床疗效最佳 KD 为 MCT(图 4)。

6 种 KD 3 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效比较: CKD、GRAD-CK、IMAD、MAD、MCT 优于

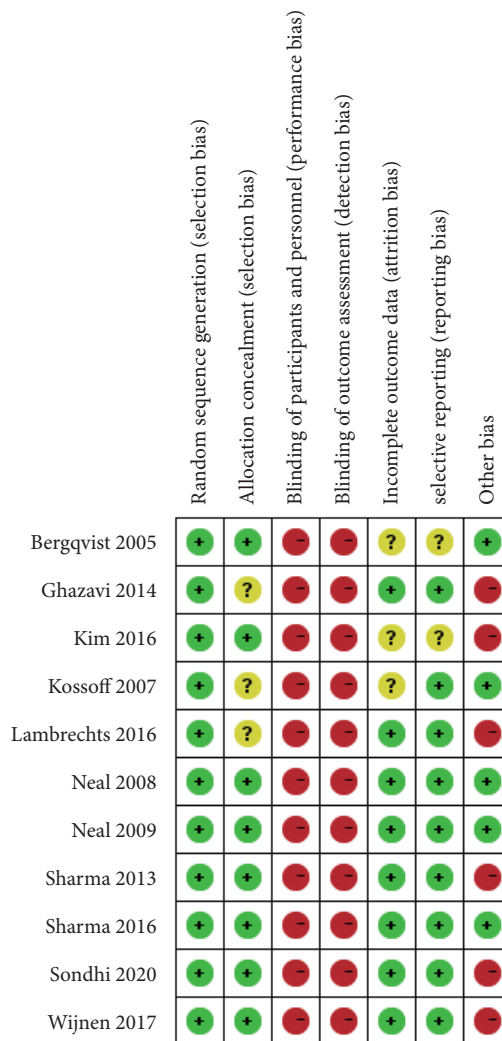


图 2 Jadad 质量图

Fig.2 Bias risk proportion scale drawing

CAU, 差异具有统计学意义(表 3), 累计概率图提示: 3 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效最佳 KD 为 IMAD(图 4); 6 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效的比较: CKD、IMAD、MAD、MCT 优于 LGIT, 但差异无统计学意义(表 3), 累计概率图提示: 6 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效最佳 KD 为 LGIT(图 4); 12 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效的比较: CKD、MCT 优于 CAU, 但差异无统计学意义, 累计概率图提示: 12 个月癫痫发作减少 90% 的临床疗效最佳 KD 为 MCT(图 4)。

6 种 KD 3 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效比较: CKD、GRAD-CK、MAD 优于 CAU, 差异无统计学意义(表 3), 累计概率图提示: 3 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效最佳 KD 为 GRAD-CK(图 4); 6 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效比较: CKD、LGIT 优于 MAD, 差异无统计学意义(表 3), 累计概率图提示: 6 个月癫痫发作减少

表 1 基本特征表  
Tab.1 Basic characteristics

文章(作者, 国家, 时间) Article	例数(男/女) Case (Male/Female)	年龄(岁) Age (Year)	MEAN/SD (mo)	干预措施 Intervention	指标 Index	不良反应 Adverse reactions
Bergqvist, 2005, U.S.A. <sup>[4]</sup>	48 (34/14)	1 ~ 14	69.6/32.4 57.6/32.4	①FAST-KD (CKD) ②GRAD-KD	①④⑦	低血糖, 酸中毒, 脱水, 呕吐 Hypoglycemia, acidosis, dehydration, vomiting
Ghazavi, 2014, Iran <sup>[5]</sup>	40 (27/13)	1 ~ 16	78.45/23.85 40.26/17.69	①CKD ②MAD	①	-
Kim, 2016, Korea <sup>[6]</sup>	104 (58/44)	1 ~ 18		①CKD ②MAD	①②④⑤ ⑦⑧	呕吐, 腹泻, 便秘, 营养不良, 感染, 酸中毒, 高钙血症, 高尿酸血症, 肾结石, 骨质疏松, 血脂异常 Vomiting, diarrhea, constipation, lack of energy, infection, acidosis, hypercalciuria, hyperuricemia, renal stone, osteoporosis, dyslipidemia
Kossoff, 2007, USA <sup>[7]</sup>	20 (10)	3 ~ 18	117.6 90	①MAD ②IMAD	①②④⑤ ⑦⑧	-
Lambrechts, 2017, Netherlands <sup>[1]</sup>	48 (27/21)	1 ~ 18	93.6 97.2	①MCT ②CAU	①②④⑤ ⑦⑧	-
Neal, 2008, UK <sup>[8]</sup>	145 (76/69)	2 ~ 16		①CKD ②CAU	①④	呕吐, 腹泻, 腹痛, 便秘, 营养不良, 饥饿 Vomiting, diarrhea, abdominal pain, constipation, lack of energy, hunger
Neal, 2009, UK <sup>[9]</sup>	145 (76/69)	2 ~ 16		①CKD ②MCT	①②③④ ⑤⑥	呕吐, 腹泻, 腹痛, 便秘, 营养不良, 饥饿, 味觉问题 Vomiting, diarrhea, abdominal pain, constipation, lack of energy, hunger, taste problem
Sharma, 2013, India <sup>[10]</sup>	102 (78/24)	2 ~ 14	56.4/33.6 62.4/39.6	①MAD ②CAU	①④	便秘, 厌食, 呕吐, 嗜睡, 感染, 高氨血症脑病 Constipation, anorexia, vomiting, lethargy, infection, hyperammonemic encephalopathy
Sharma, 2016, India <sup>[11]</sup>	81 (64/17)	2 ~ 14	67.2/40.8 57.8/36	①MAD ②CAU	①④	便秘, 腹泻, 嗜睡, 厌食, 体重减轻, 感染 Constipation, diarrhea, lethargy, anorexia, weight loss, infection
Sondhi, 2020, India <sup>[3]</sup>	158 (128/30)	1 ~ 15	62.2/38.1	①CKD ②MAD ③LGIT	②⑤⑧	呕吐 Vomiting
Wijnen, 2017, Netherlands <sup>[12]</sup>	48 (27/21)	1 ~ 18	93.6	①CKD ②CAU	③⑥⑨	-

100% 的临床疗效最佳 KD 为 LGIT (图 4); 12 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效比较: CKD 优于 CAU, 差异无统计学意义 (表 3); 累计概率图提示: 12 个月癫痫发作减少 100% 的临床疗效最佳 KD 为 CKD (图 4)。

**2.3.2 6 种生酮饮食不同疗程、不同疗效效益-风险分析** 3 个月、6 个月疗程中癫痫发作减少 50% 的临床疗效较好的三种 KD 为 CKD、MAD、MCT, 结合不良反应发生率, CKD (CF= 0.47) 为最佳治疗

方案。3 个月、6 个月疗程中癫痫发作减少 90% 的临床疗效较好的三种 KD 为 CKD、MAD、MCT, 结合不良反应发生率, CKD (CF= 0.45) 为最佳治疗方案。3 个月、6 个月疗程中癫痫发作减少 100% 的临床疗效较好的两种 KD 为 CKD、MAD, 结合不良反应发生率, CKD (CF= 0.86) 为最佳治疗方案, 12 个月癫痫发作减少 50%、90% 的临床疗效较好的两种 KD (CKD、MCT) 结合其不良反应发生率, CKD 均为最佳治疗方案 (CF= 0.65) (图 5)。

表 2 不同时间点的生酮饮食治疗  
Tab.2 KD therapy in different times

KD 类型	3 个月 3 months			6 个月 6 months			12 个月 12 months		
	50%	90%	无症状 Asymptomatic	50%	90%	无症状 Asymptomatic	50%	90%	无症状 Asymptomatic
CAU vs. CKD	<b>10.58 (3.47, 32.40)</b>	-	-	-	-	-	3.82 (0.39, 37.01)	1.75 (0.15, 20.71)	1.30 (0.20, 8.61)
CAU vs. ICKD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CAU vs. MCT	2.00 (0.51, 7.84)	-	0.84 (0.85, 24.26)	-	-	-	-	-	-
CAU vs. LGIT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CAU vs. MAD	<b>11.31 (5.04, 25.38)</b>	<b>4.95 (1.90, 12.88)</b>	-	-	-	-	-	-	-
CAU vs. IMAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CKD vs. ICKD	1.43 (0.44, 4.62)	2.05 (0.62, 6.76)	1.00 (0.25, 4.03)	-	-	-	-	-	-
CKD vs. MCT	1.26 (0.60, 2.63)	0.39 (0.07, 2.07)	-	0.74 (0.33, 1.62)	0.60 (0.18, 2.43)	-	1.32 (0.58, 2.99)	1.02 (0.34, 3.06)	-
CKD vs. LGIT	-	-	-	0.48 (0.22, 1.09)	1.33 (0.43, 4.15)	1.53 (0.50, 4.66)	-	-	-
CKD vs. MAD	0.95 (0.48, 1.87)	0.80 (0.35, 1.79)	0.65 (0.28, 1.53)	0.61 (0.30, 1.24)	0.80 (0.41, 0.58)	0.86 (0.41, 1.82)	-	-	-
CKD vs. IMAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ICKD vs. MCT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ICKD vs. LGIT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ICKD vs. MAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ICKD vs. IMAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MCT vs. LGIT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MCT vs. MAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MCT vs. IMAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LGIT vs. MAD	-	-	-	0.87 (0.36, 2.06)	0.75 (0.24, 2.33)	0.91 (0.32, 2.57)	-	-	-
LGIT vs. IMAD	-	-	-	-	0.64 (0.10, 4.10)	-	-	-	-
MAD vs. IMAD	<b>13.50 (1.20, 152.21)</b>	-	-	1.0 (0.17, 5.77)	-	-	-	-	-



续表 3

各种KD之 临床疗效 比(OR值)	3个月		6个月		12个月		3个月		6个月		6个月		3个月		6个月		3个月		6个月		12个月		
	CAU与 其他KD	CAU03mo 其他KD	CAU与 其他KD	CAU12mo 其他KD	CAU与 其他KD	CAU03mo 其他KD	CAU与 其他KD	CAU12mo 其他KD	GRAD-KDY 与其他KD	IMAD与 其他KD	LGIT与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MAD与 其他KD	MCT与 其他KD	
癫痫发作减少90%	14.78 (0.19, 4947.60)	14.78 (0.19, 4947.60)	21.11 (3.28, 1013.56)	21.52 (3.53, 915.51)	32.38 (2.91, 2663.49)	44.39 (2.57, 7364.44)	29.25 (1.62, 4424.93)	29.80 (1.54, 4192.10)	27.63 (2.48, 2921.10)	29.80 (1.54, 4192.10)	27.63 (2.48, 2921.10)	8.05 (1.67, 70.17)	19.73 (3.22, 1055.25)	10.85 (1.10, 721.92)	16.85 (1.35, 1565.61)	32.67 (2.90, 2677.11)							
90% seizure reduction	0.07 (0.00, 5.25)	0.07 (0.00, 5.25)	1.55 (0.02, 170.50)	1.51 (0.02, 153.47)	2.19 (0.06, 128.33)	3.21 (0.02, 783.74)	2.03 (0.01, 667.90)	2.09 (0.01, 654.54)	2.00 (0.01, 415.84)	2.00 (0.01, 415.84)	0.55 (0.00, 46.90)	0.55 (0.00, 46.90)	1.36 (0.02, 210.08)	0.82 (0.01, 96.97)	1.18 (0.01, 156.22)	2.27 (0.03, 285.62)							
CAU																							
其他饮食与3个月CKD	0.05 (0.00, 0.31)	0.05 (0.00, 0.31)	0.65 (0.01, 52.38)	1.01 (0.15, 5.75)	1.51 (0.12, 18.20)	2.10 (0.14, 32.79)	1.34 (0.05, 46.00)	1.36 (0.05, 50.11)	1.34 (0.07, 26.22)	1.34 (0.07, 26.22)	0.39 (0.02, 1.72)	0.39 (0.02, 1.72)	0.93 (0.13, 7.86)	0.53 (0.04, 6.11)	0.79 (0.06, 9.96)	1.54 (0.11, 17.15)							
其他KD与6个月CKD	0.05 (0.00, 0.28)	0.05 (0.00, 0.28)	0.66 (0.01, 50.05)	1.01 (0.15, 5.75)	1.51 (0.12, 18.20)	2.10 (0.14, 32.79)	1.34 (0.05, 46.00)	1.36 (0.05, 50.11)	1.34 (0.07, 26.22)	1.34 (0.07, 26.22)	0.39 (0.02, 1.72)	0.39 (0.02, 1.72)	0.93 (0.13, 7.86)	0.53 (0.04, 6.11)	0.79 (0.06, 9.96)	1.54 (0.11, 17.15)							
其他KD与12个月CKD	0.03 (0.00, 0.34)	0.03 (0.00, 0.34)	0.46 (0.01, 15.49)	0.67 (0.05, 7.21)	1.42 (0.03, 62.30)	1.42 (0.03, 62.30)	0.91 (0.02, 55.85)	0.95 (0.02, 56.90)	0.91 (0.03, 28.79)	0.91 (0.03, 28.79)	0.26 (0.01, 2.47)	0.26 (0.01, 2.47)	0.64 (0.04, 12.17)	0.35 (0.02, 5.54)	0.52 (0.03, 8.45)	1.02 (0.06, 15.27)							
其他KD与3个月	0.02 (0.00, 0.39)	0.02 (0.00, 0.39)	0.31 (0.00, 54.00)	0.48 (0.03, 11.60)	0.70 (0.02, 29.66)	0.70 (0.02, 29.66)	0.64 (0.01, 51.99)	0.63 (0.01, 50.30)	0.63 (0.01, 50.30)	0.18 (0.00, 2.75)	0.18 (0.00, 2.75)	0.42 (0.02, 13.56)	0.24 (0.01, 9.66)	0.36 (0.01, 14.70)	0.71 (0.02, 27.55)								
GRAD-KD																							
其他KD与3个月IMAD	0.03 (0.00, 0.62)	0.03 (0.00, 0.62)	0.49 (0.00, 85.09)	0.75 (0.02, 17.04)	1.09 (0.02, 50.61)	1.56 (0.02, 115.30)	1.56 (0.02, 115.30)	1.01 (0.04, 22.94)	1.02 (0.02, 40.66)	1.02 (0.02, 40.66)	0.28 (0.00, 3.82)	0.28 (0.00, 3.82)	0.69 (0.04, 13.50)	0.38 (0.01, 17.38)	0.57 (0.01, 29.30)	1.12 (0.02, 53.03)							
其他KD与6个月IMAD	0.03 (0.00, 0.65)	0.03 (0.00, 0.65)	0.48 (0.00, 85.23)	0.73 (0.02, 16.45)	1.06 (0.02, 52.95)	1.59 (0.02, 124.55)	0.99 (0.04, 22.36)	0.99 (0.04, 22.36)	0.99 (0.02, 39.65)	0.99 (0.02, 39.65)	0.27 (0.00, 4.06)	0.27 (0.00, 4.06)	0.68 (0.03, 12.30)	0.38 (0.01, 17.62)	0.55 (0.01, 28.95)	1.10 (0.02, 55.83)							
其他KD与6个月LGIT	0.04 (0.00, 0.40)	0.04 (0.00, 0.40)	0.50 (0.00, 68.62)	0.75 (0.04, 8.22)	1.10 (0.03, 37.92)	1.59 (0.03, 88.88)	0.98 (0.02, 50.48)	1.01 (0.03, 48.09)	1.01 (0.03, 48.09)	0.30 (0.01, 2.69)	0.30 (0.01, 2.69)	0.67 (0.06, 9.61)	0.39 (0.01, 11.48)	0.56 (0.02, 20.14)	1.09 (0.03, 34.63)								
其他KD与3个月MAD	0.12 (0.01, 0.60)	0.12 (0.01, 0.60)	1.83 (0.02, 378.20)	2.61 (0.62, 51.01)	3.80 (0.40, 184.43)	5.48 (0.36, 466.58)	3.58 (0.26, 245.89)	3.65 (0.25, 239.51)	3.36 (0.37, 180.51)	3.36 (0.37, 180.51)	MAD03mo	MAD03mo	2.39 (0.58, 56.32)	1.34 (0.14, 57.63)	2.01 (0.18, 103.53)	3.91 (0.41, 191.42)							
其他KD与6个月MAD	0.05 (0.00, 0.31)	0.05 (0.00, 0.31)	0.73 (0.00, 56.66)	1.11 (0.16, 5.32)	1.56 (0.08, 26.38)	2.38 (0.07, 64.76)	1.45 (0.07, 27.27)	1.46 (0.08, 30.22)	1.49 (0.10, 16.77)	1.49 (0.10, 16.77)	0.42 (0.02, 1.72)	0.42 (0.02, 1.72)	MAD06mo	0.58 (0.03, 8.01)	0.83 (0.04, 13.85)	1.66 (0.08, 25.99)							
其他KD与3个月MCT	0.09 (0.00, 0.91)	0.09 (0.00, 0.91)	1.21 (0.01, 127.08)	1.88 (0.15, 22.90)	2.83 (0.18, 50.40)	4.12 (0.10, 172.90)	2.63 (0.06, 149.73)	2.63 (0.06, 158.31)	2.55 (0.09, 85.55)	2.55 (0.09, 85.55)	0.75 (0.02, 7.02)	0.75 (0.02, 7.02)	1.74 (0.12, 34.53)	MCT03mo	1.44 (0.08, 26.73)	2.96 (0.17, 48.89)							
其他KD与6个月MCT	0.06 (0.00, 0.74)	0.06 (0.00, 0.74)	0.85 (0.01, 80.26)	1.29 (0.09, 17.52)	1.91 (0.12, 33.74)	2.77 (0.07, 114.51)	1.74 (0.03, 114.28)	1.82 (0.03, 115.82)	1.78 (0.05, 58.94)	1.78 (0.05, 58.94)	0.50 (0.01, 5.55)	0.50 (0.01, 5.55)	1.21 (0.07, 25.32)	MCT06mo	0.69 (0.04, 12.49)	2.01 (0.12, 32.40)							
其他KD与12个月MCT	0.03 (0.00, 0.34)	0.03 (0.00, 0.34)	0.44 (0.00, 38.77)	0.67 (0.05, 7.83)	0.98 (0.07, 15.80)	1.40 (0.04, 61.57)	0.90 (0.02, 51.92)	0.91 (0.02, 54.18)	0.91 (0.02, 29.28)	0.91 (0.02, 29.28)	0.26 (0.01, 2.47)	0.26 (0.01, 2.47)	0.60 (0.04, 12.02)	0.50 (0.03, 8.68)	0.50 (0.03, 8.68)								
MCT																							

续表 3

临床疗效 比 (OR 值)	3 个月		6 个月		12 个月		3 个月		6 个月		12 个月		3 个月		6 个月		12 个月		
	CAU 与 其他 KD	其他 KD	CAU 与 其他 KD	其他 KD	CAU 与 其他 KD	其他 KD	GRAD-KDY 与其他 KD	其他 KD	IMAD 与 其他 KD	其他 KD	LGIT 与 其他 KD	其他 KD	MAD 与 其他 KD	其他 KD	MAD 与 其他 KD	其他 KD	MCT 与 其他 KD	MCT 与 其他 KD	
癫痫无发作 3 个月 CAU	CKD03mo 1.30 (0.49, 3.53)	0.77 (0.28, 2.04)	0.94 (0.20, 4.94)	0.90 (0.23, 3.70)	0.63 (0.23, 1.82)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.77 (0.28, 2.04)	0.94 (0.20, 4.94)	0.90 (0.23, 3.70)	0.63 (0.23, 1.82)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.77 (0.28, 2.04)
其他 KD 与 12 个月 CAU	1.30 (0.49, 3.53)	0.77 (0.28, 2.04)	1.27 (0.20, 8.65)	1.19 (0.39, 3.68)	0.83 (0.29, 2.28)	0.87 (0.39, 2.02)	1.30 (0.49, 3.53)	1.30 (0.49, 3.53)	CKD06mo 1.27 (0.20, 8.65)	1.27 (0.20, 8.65)	1.19 (0.39, 3.68)	0.83 (0.29, 2.28)	0.87 (0.39, 2.02)	1.30 (0.49, 3.53)	1.30 (0.49, 3.53)	1.30 (0.49, 3.53)	1.30 (0.49, 3.53)	1.30 (0.49, 3.53)	CKD06mo 1.27 (0.20, 8.65)
其他饮食与 3 个月 CKD	1.06 (0.20, 4.91)	0.79 (0.12, 5.12)	GRAD- KD03mo 4.91	0.93 (0.11, 7.82)	0.65 (0.09, 4.50)	0.71 (0.11, 4.45)	1.06 (0.20, 4.91)	1.06 (0.20, 4.91)	GRAD- KD03mo 5.12	GRAD- KD03mo 5.12	0.93 (0.11, 7.82)	0.65 (0.09, 4.50)	0.71 (0.11, 4.45)	1.06 (0.20, 4.91)	1.06 (0.20, 4.91)	1.06 (0.20, 4.91)	1.06 (0.20, 4.91)	1.06 (0.20, 4.91)	0.79 (0.12, 5.12)
其他 KD 与 6 个月 CKD	1.11 (0.27, 4.36)	0.84 (0.27, 2.57)	1.08 (0.13, 8.74)	IGIT06mo 8.74	0.69 (0.17, 2.83)	0.74 (0.24, 2.30)	1.11 (0.27, 4.36)	1.11 (0.27, 4.36)	0.84 (0.27, 2.57)	1.08 (0.13, 8.74)	IGIT06mo 8.74	0.69 (0.17, 2.83)	0.74 (0.24, 2.30)	1.11 (0.27, 4.36)	1.11 (0.27, 4.36)	1.11 (0.27, 4.36)	1.11 (0.27, 4.36)	1.11 (0.27, 4.36)	0.84 (0.27, 2.57)
其他 KD 与 12 个月 CKD	1.59 (0.55, 4.34)	1.21 (0.44, 3.42)	1.54 (0.22, 10.80)	1.44 (0.35, 5.97)	MAD03mo 5.97	1.05 (0.38, 2.95)	1.59 (0.55, 4.34)	1.59 (0.55, 4.34)	1.21 (0.44, 3.42)	1.54 (0.22, 10.80)	1.44 (0.35, 5.97)	MAD03mo 5.97	1.05 (0.38, 2.95)	1.59 (0.55, 4.34)	1.59 (0.55, 4.34)	1.59 (0.55, 4.34)	1.59 (0.55, 4.34)	1.59 (0.55, 4.34)	1.21 (0.44, 3.42)
其他 KD 与 3 个月 GRAD-KD	1.52 (0.55, 3.90)	1.15 (0.50, 2.58)	1.41 (0.22, 9.46)	1.36 (0.44, 4.25)	0.95 (0.34, 2.63)	MAD06mo 4.25	1.52 (0.55, 3.90)	1.52 (0.55, 3.90)	1.15 (0.50, 2.58)	1.41 (0.22, 9.46)	1.36 (0.44, 4.25)	0.95 (0.34, 2.63)	MAD06mo 4.25	1.52 (0.55, 3.90)	1.52 (0.55, 3.90)	1.52 (0.55, 3.90)	1.52 (0.55, 3.90)	1.52 (0.55, 3.90)	1.15 (0.50, 2.58)
其他 KD 与 3 个月 IMAD	CKD03mo 2.04	0.77 (0.28, 2.04)	0.94 (0.20, 4.94)	0.90 (0.23, 3.70)	0.63 (0.23, 1.82)	0.66 (0.26, 1.81)	CKD03mo 1.81	CKD03mo 1.81	0.77 (0.28, 2.04)	0.94 (0.20, 4.94)	0.90 (0.23, 3.70)	0.63 (0.23, 1.82)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.66 (0.26, 1.81)	0.77 (0.28, 2.04)

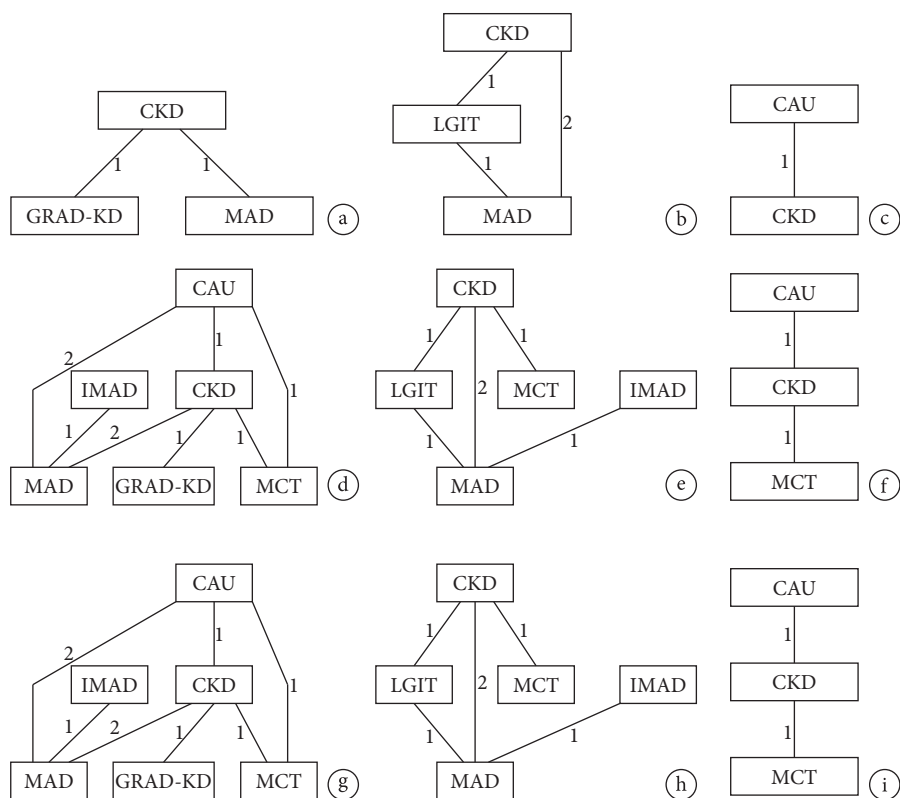


图3 不同生酮饮食在不同时间临床疗效直接与间接比较证据图

Fig.3 Evidence chart of direct and indirect comparison of clinical efficacy of different KD at different times

a. 3个月癫痫发作减少100%的临床疗效; b. 6个月癫痫发作减少100%的临床疗效; c. 12个月癫痫发作减少100%的临床疗效; d. 3个月癫痫发作减少50%临床疗效; e. 6个月癫痫发作减少50%的临床疗效; f. 12个月癫痫发作减少50%的临床疗效; g. 3个月癫痫发作减少90%的临床疗效; h. 6个月癫痫发作减少90%的临床疗效; i. 12个月癫痫发作减少90%的临床疗效

a: Seizure freedom at 3 months; b: Seizure freedom at 6 months; c: Seizure freedom at 12 months; d: 50% seizure reduction at 3 months; e: 50% seizure reduction at 6 months; f: 50% seizure reduction at 12 months; g: 90% seizure reduction at 3 months; h: 90% seizure reduction at 6 months; i: 90% seizure reduction at 12 months

### 3 讨论

在该 Meta 分析中, 涵盖了 6 种 KD 治疗难治性癫痫的研究, 结果表明 12 个月以内 CKD 其疗效最佳以及不良反应低成为目前儿童难治疗型癫痫的最佳治疗方案。

#### 3.1 生酮饮食是任何导致代谢性生酮状态的饮食疗法的统称

KD 用于治疗癫痫已有百余年历史, 它是一种高脂肪, 低碳水化合物, 蛋白质含量高的饮食, 可以模拟饥饿期间发生的代谢变化<sup>[13,14]</sup>。除了 CKD 以外, 其改良后的对应物, 包括 MAD、IMAD、MCT 和 GRAD-KD。所有的 KD 治疗都会促使身体能量代谢从胰岛素介导的葡萄糖依赖状态转变为更多地使用膳食脂肪和脂肪储备来产生能量, 血糖降低和酮血水平升高是暴露于 KD 治疗患者期间生化变化的特征<sup>[15,16]</sup>。本 Meta 分析纳入的 11 项随机临床试验中, 涉及 CKD 的研究达 7 项, MAD 5 项,

MCT 2 项, GRAD-KD、IMAD 和 LGIT 各 1 项。

#### 3.2 经典生酮饮食与改良阿特金斯饮食则作为儿童难治性癫痫生酮饮食研究的热点

CKD 是由儿科医生梅尼·彼得曼 (Mynie Peterman) 博士制定, 这种饮食在儿童中非常成功, 95% 的患儿癫痫发作控制有所改善, 60% 的儿童在这种方案中达到癫痫无发作<sup>[17]</sup>。CKD 被认为是 KD 最具限制性和“规范性”的形式<sup>[18]</sup>。处方要求所有食物和饮料都必须根据“生酮比”来计算: 脂肪与蛋白质和碳水化合物的重量比 (以 g 为单位)。CKD 的目标是达到脂肪与碳水化合物和蛋白质的预定比例 (以 g 为单位), 必须预先定义能量需求和每日蛋白质摄入量, 因为它构成了执行饮食处方所需的单个碳水化合物和脂肪计算的基础, 一旦确定了以 g 为单位的大量营养素, 就将其均匀地分为进餐和零食, 因此一天中每顿进餐的生酮率相同<sup>[19]</sup>。要求计算食物和饮料并以 g 为单位精确称重。如此严苛精确的疗法需要经验丰富且敬业癫痫学家、

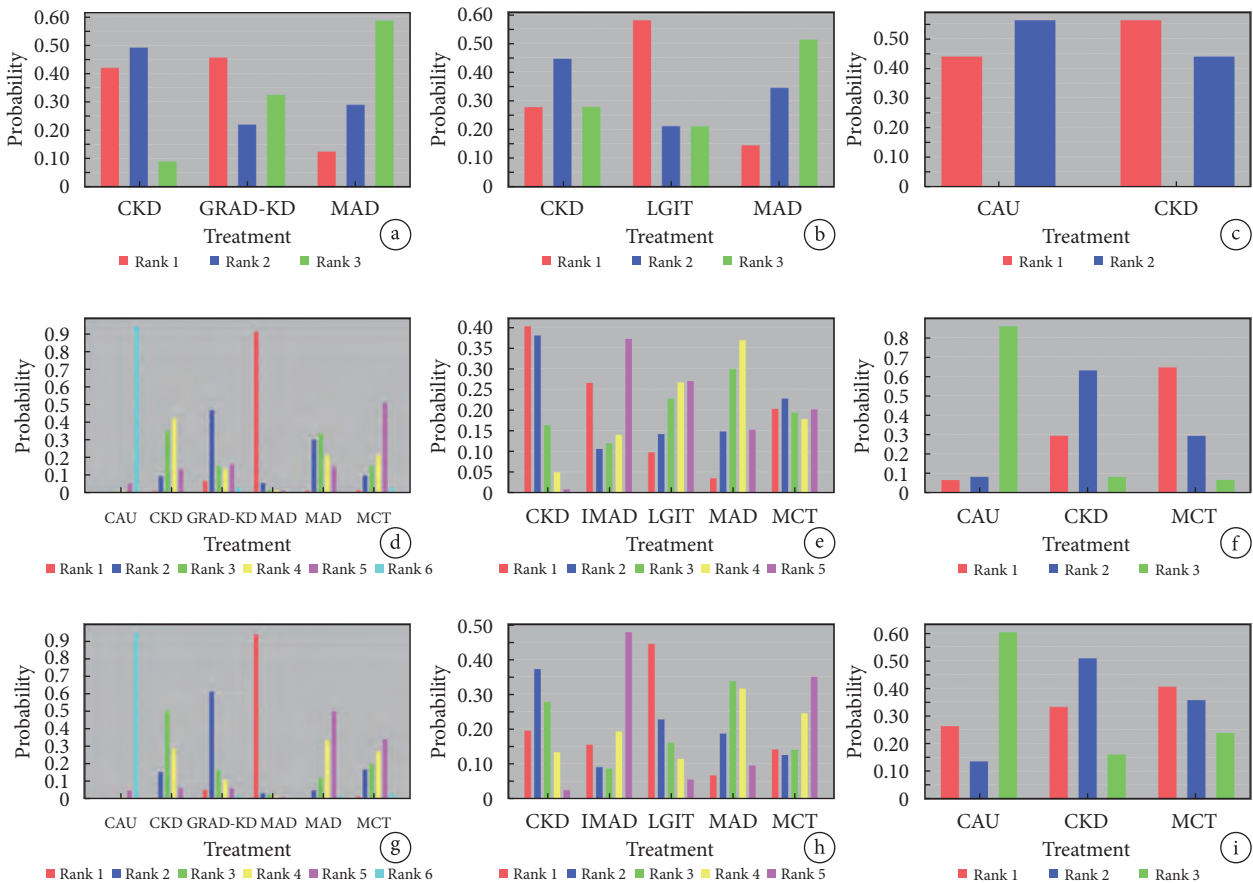


图 4 不同时间点不同生酮饮食方案在结果中具有特定等级 (1-5) 的概率

Fig.4 The probability that different ketogenic diets at different time points have a specific grade (1-5) in the results

a. 3个月癫痫发作减少100%的临床疗效; b. 6个月癫痫发作减少100%的临床疗效; c. 12个月癫痫发作减少100%的临床疗效; d. 3个月癫痫发作减少50%临床疗效; e. 6个月癫痫发作减少50%的临床疗效; f. 12个月癫痫发作减少50%的临床疗效; g. 3个月癫痫发作减少90%的临床疗效; h. 6个月癫痫发作减少90%的临床疗效; i. 12个月癫痫发作减少90%的临床疗效注: 结果中每个KD在特定级别上的排名(1-5)概率。等级表示可能是最佳治疗, 次佳治疗等等。等级1最好, 等级5最差

a: Seizure freedom at 3 months; b: Seizure freedom at 6 months; c: Seizure freedom at 12 months; d: 50% seizure reduction at 3 months; e: 50% seizure reduction at 6 months; f: 50% seizure reduction at 12 months; g: 90% seizure reduction at 3 months; h: 90% seizure reduction at 6 months; i: 90% seizure reduction at 12 months

营养师, 以及患者的动力以及家人/护理人员遵守饮食的能力<sup>[20]</sup>。

这些条件对于训练有素的营养师匮乏和资源有限的非发达地区癫痫患儿的家庭是无法承担的, 故在这些地区需要开发和评估一种简单、易于理解的KD供患儿的父母使用, 那么MAD、GRAD-KD应运而生。

### 3.3 改良阿特金斯饮食是目前研究最多且最有潜力的替代疗法

MAD的设计旨在提供更大的灵活性, 包括食物选择和补液, 以及减少酮团队参与餐前准备, 启动和监测的过程。与CKD相比, MAD是一种限制性较低的替代饮食。这种饮食在门诊基础上开始, 不禁食, 允许不限量的蛋白质和脂肪, 不限制卡路里或液体<sup>[21]</sup>。RCT发现, MAD在控制癫痫发作

的儿童和成人难治性癫痫具有显著疗效<sup>[10,11]</sup>。Cochrane的综述根据11项随机对照试验(包括712例患儿和青少年以及66例成人患者)比较了KD治疗癫痫的疗效, 与CKD组相比, 高达85%的患儿中癫痫发作减少了50%以上, CKD与MAD相比与更多的不利影响相关<sup>[6,22]</sup>。有研究称, 当CKD引起太多的不良反应或发现限制性太强时, 它可以转化为MAD, 从而产生更有利的临床特征<sup>[6]</sup>。Kim等<sup>[6]</sup>比较CKD和MAD治疗儿童难治性癫痫的试验表明, MAD与CKD在实现癫痫控制方面是一样有效的。此外, MAD在耐受性更好和严重不良反应较少等方面具有优势。就目前现有的研究都指向于MAD的疗效优于或者等效于CKD, 且其耐受性以及不良反应优于CKD。但本次我们通过NMA的累计概率图发现: CKD在3、6个月的疗效始终是

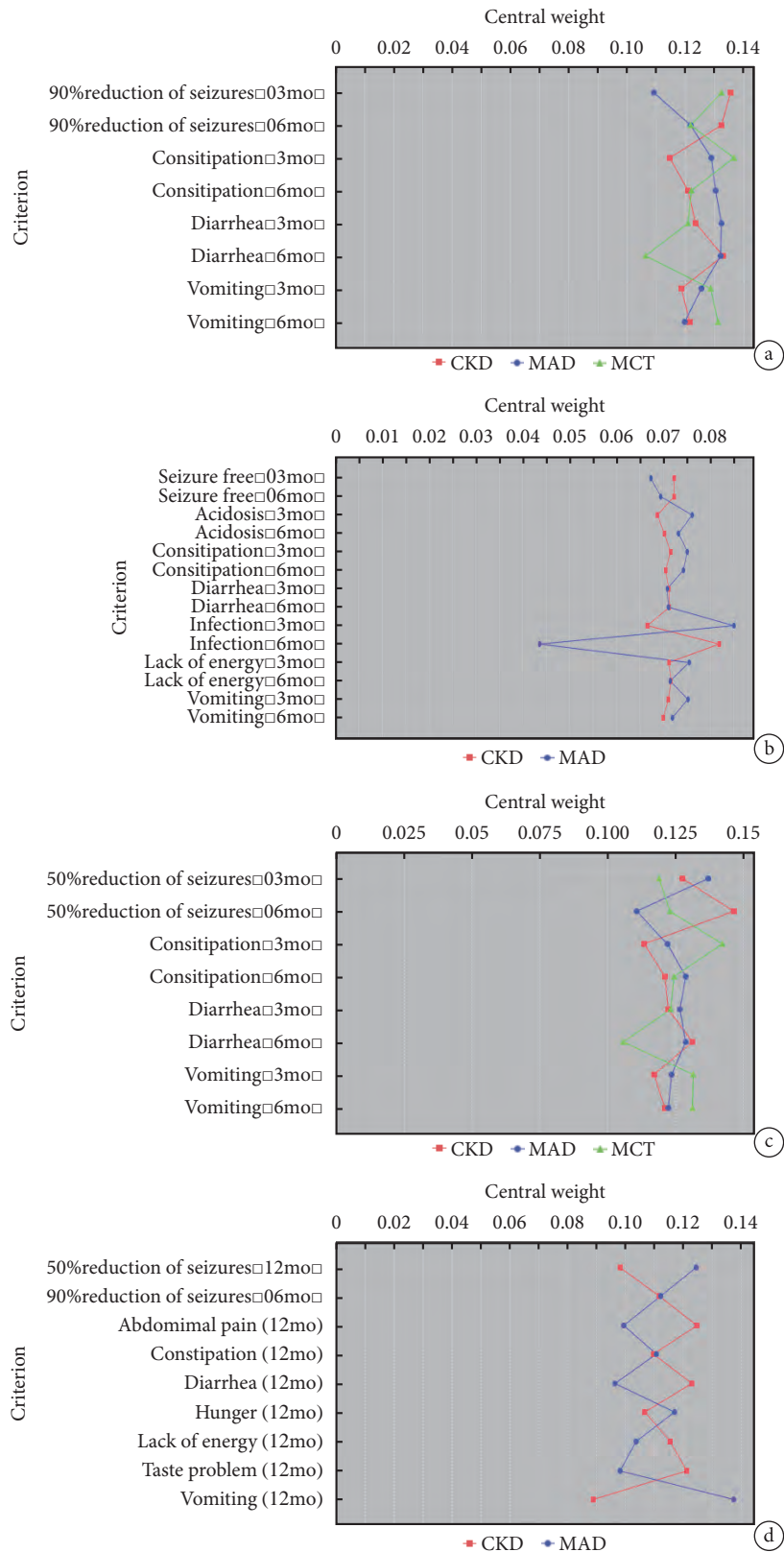


图 5 不同时间点生酮饮食的收益风险分析图

Fig.5 Benefit-risk analysis chart

a. 不同时间点癫痫发作减少 90% 的收益风险分析图; b. 不同时间点癫痫发作减少 100% 的收益风险分析图; c. 不同时间点癫痫发作减少 50% 的收益风险分析图; d. 12 个月癫痫发作减少 90% 的收益风险分析图

a. Benefit-risk Analysis Chart of 90% Seizure Reduction at Different Time Points; b. Benefit-risk Analysis Chart of 100% Seizure Reduction at Different Time Points; c. Benefit-risk Analysis Chart of 50% Seizure Reduction at Different Time Points; d. Benefit-risk Analysis Chart of Different Efficacy Indicators at 12 Months

优于 MAD (图 4); 收益-风险分析发现: CKD 在 3、6 个月疗程中疗效最佳, 且其不良反应发生率明显低于 MAD (图 5)。因此, 本研究得出的结果和既往研究存在差异, 我们认为 CKD 的临床疗效明显较 MAD 好, 且不良反应发生率更低, 更利于患者的临床使用。

就本研究与既往研究的结果差异进行分析, 我们发现目前能够纳入分析的 RCT 中关于 CKD 与 MAD 的较研究都缺乏 12 个月的疗效评估, 因此无法评估疗效延长后两者之间的收益-风险评估, 就目前的数据只能得出, 相比 MAD, 6 个月以内 CKD 治疗儿童难治性癫痫平稳起效, 患者的依从性较好、不良反应低, 综合评估为最佳治疗方案。

### 3.4 其他生酮饮食治疗癫痫

过去 20 年的临床研究, 全球大多数 KD 中心在实施 CKD 方面更加灵活。目前, GRAD-KD 可以在门诊基础上启动, 而无需禁食期间或流体限制<sup>[6,23]</sup>。该方法减少了传统 CKD 协议的限制性和“规范性”, 增加了对 CKD 的遵守。Bergqvist 等<sup>[4]</sup>通过 RCT 发现, 在儿童难治性癫痫中, GRAD-KD 导致不良事件较少, 总体耐受性较好, 同时保持 CKD 的疗效。这与本研究中累计概率图提示 3 个月癫痫无发作最佳 KD 为 GRAD-CK (图 4) 的研究结果相一致, 但目前可纳入的关于 GRAD-CK 随机对照研究较少、并且疗效指标有限并不能全面的评估其疗效和收益-风险。

MCT 是 CKD 的一种变体, CKD 中的 long-chain triglycerides 被 60% 辛酸 (CA8) 和 40% 癸酸 (CA10) 的甘油三酸酯所替代<sup>[24]</sup>。MCT 由芝加哥大学的 Huttenlocher 博士研发的, 因为他注意到 MCT 的吸收比长链脂肪更有效, 其在门静脉血中直接携带到肝脏中, 不需要肉碱即可转运到细胞中线粒体氧化<sup>[25]</sup>。本次 Meta 分析中关于 MCT 的文章有两篇, 一篇是与 CAU 比较, 一篇是与 CKD 进行对比研究, 其中 Neal (2009) 这篇文章对 CKD 和 MCT 进行首次随机试验, 其结果显示两组间癫痫发作减少 50% 或 90% 以上的人数没有显著差异, 耐受性方面没有明显差异<sup>[9]</sup>。但本研究发现, MCT 随着治疗时间的延长其疗效明显的呈上升趋势, 并且在 12 个月时达到最好疗效的概率明显高于 CKD (图 4), 然而收益-风险评估发现 3、6 个月的收益风险分析显示 CKD (CF=0.44)、MCT (CF=0.26)、MAD (CF=0.33) (图 5), 其中 MCT 的 CF 值最低, 其收益风险较 CKD 低。12 个月的收益风险分析显示 CKD (CF=0.65)、MCT (CF=0.48) (图 5), 其收益风

险也较 CKD 低。

MAD 旨在成为传统生酮饮食的一种限制性较低的替代品<sup>[17,13]</sup>。这种饮食是从门诊开始的, 无需禁食, 允许不限量的蛋白质和脂肪, 也不限制卡路里或液体。目前关于 IMAD 的文献较少, 本 Meta 分析中关于 IMAD 的文章仅有一篇, 其疗效指标以及观察时间有限, 就目前的数据分析显示 3 个月癫痫发作减少 50% 和 90% 达到最好疗效的概率最高的为 IMAD (图 4), 但 6 个月时其最好疗效的概率明显减低, 其最差疗效的概率明显增加, 由于缺乏相关不良反应的研究, 故不能进行收益-风险评估, 我们期待有关研究能进一步完善以评估其疗效和耐受性。

LGIT 已于 2002 年在美国波士顿开发, 但 LGIT 的概念在神经学领域相对较新<sup>[4,26]</sup>。与 CKD 相比, LGIT 在食物选择方面限制较少, 但比 MAD 更具“指令性”。LGIT 的启动通常是在门诊环境中建立的。预先定义的碳水化合物含量被设定为每日能量需求量的大约 10%, 这是根据节食开始前完成的食物记录估计的。LGIT 的脂肪含量较低, 碳水化合物含量较高。本次研究中可纳入的文章仅有 2020 年 Sondhi 的文章对 LGIT、CKD、MAD 进行了随机对照研究, 与 KD 和 MAD 相比, LGIT 饮食的这项研究结果显示了癫痫发作的减少与不良事件之间的平衡<sup>[3]</sup>。本次研究发现 6 个月癫痫发作减少 90% 和 100% 的临床疗效中最好疗效的概率最大, 但缺乏 3 个月以及 12 月的疗效指标, 并且缺乏其不良反应的数据, 导致就目前数据来看并不能较全面的评估其疗效和耐受性。

与所有分析一样, 我们仍无法避免一些限制。众所周知, 癫痫患儿可能会接受长期治疗, 因此药物的疗效和安全性至关重要, 目前相关研究所提供的疗效观察时间最长为 12 个月, 并且 ICKD、LGIT、IMAD 这三种 KD 的疗效观察时间仅仅只有 6 个月, 这可能会导致一些临床证据的缺失及数据的偏差。在纳入的 11 篇文章中, 仅 8 篇描述了不良反应, 其中 CKD、ICKD、MAD、MCT 的较多的描述了不良反应, 其中常见的不良反应包括呕吐、腹痛、腹泻、便秘、感染营养不良等, 余未明确描述不良反应, 这也可能会导致一些收益风险评估数据结果的偏差。

综上, CKD 近期和远期的疗效较好且平稳, 且耐受性及安全性高, 可能是治疗儿童难治性癫痫的最佳 KD 治疗方法。

参考文献

- 1 Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, *et al.* A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(1): 152-154.
- 2 Zarnowska IM. Therapeutic use of the ketogenic diet in refractory epilepsy: What we know and what still needs to be learned. *Nutrients*, 2020, 27;12(9): E2616.
- 3 Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, *et al.* Efficacy of ketogenic diet, modified atkins diet, and low glycemic index therapy diet among children with drug-resistant epilepsy: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2020, 3: e202282.
- 4 Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, *et al.* Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*, 2005, 46(11): 1810-1819.
- 5 Ghazavi A, Tonekaboni SH, Karimzadeh P, *et al.* The ketogenic and atkins diets effect on intractable epilepsy: a comparison. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8(3): 12-17.
- 6 Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, *et al.* Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 51-58.
- 7 Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, *et al.* A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(3): 432-436.
- 8 Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, *et al.* The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 500-506.
- 9 Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, *et al.* A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1109-1117.
- 10 Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, *et al.* Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 481-486.
- 11 Sharma S, Goel S, Jain P, *et al.* Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 152-159.
- 12 Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, *et al.* Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res*, 2017, 132: 91-99.
- 13 Woodyatt RT. Objects and method of diet adjustment in diabetes. *Arch Intern Med*, 1921, 28: 125-141.
- 14 Wilder, R.M The effect of ketonemia on course of epilepsy. *Mayo Clin Proc*, 1921: 307-308.
- 15 Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, *et al.* The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res*, 2006, 68: 145-180.
- 16 Masino SA, Rho JM. Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. *Brain Res*, 2019, 1703: 26-30.
- 17 Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl. 8): 3-5.
- 18 Cross JH. Dietary therapies-An old idea with a new lease of life. *Seizure*, 2010, 19: 671-674.
- 19 Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*, 2020, 12(9): E2616.
- 20 Howrie DL, Kraisinger M, McGhee HW, *et al.* The ketogenic diet: The need for a multidisciplinary approach. *Ann Pharm*, 1998, 32: 384-385.
- 21 Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology*, 2014, 83(21): 1978-1985.
- 22 Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, *et al.* Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11: CD001903.
- 23 Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: Outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol*, 2004, 31: 198-202.
- 24 Augustin K, Khabbush A, Williams S, *et al.* Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 84-93.
- 25 Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*, 1971, (221): 1097-1103.
- 26 Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Ketogenic diet. In// *StatPearls; StatPearls Publishing:Treasure Island, FL, USA, 2020.*

• 论 著 •

# 五例 *ADGRV1* 基因突变癫痫的临床特点与突变分析



马梦宇<sup>1,2#</sup>, 乔保俊<sup>2#</sup>, 刘艺丹<sup>1,2</sup>, 孙影<sup>3</sup>, 吴兴饶<sup>2</sup>, 张彦可<sup>2</sup>, 李秋波<sup>4</sup>, 张军臣<sup>5</sup>, 孔庆霞<sup>2,6</sup>

1. 山东大学齐鲁医学院 (济南 250012)
2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272067)
3. 华北医疗峰峰总医院 重症监护室 (邯郸 056000)
4. 济宁医学院附属医院 儿科 (济宁 272067)
5. 济宁医学院附属医院 神经外科 (济宁 272067)
6. 济宁医学院 癫痫研究所 (济宁 272067)

**【摘要】** 目的 旨在分析*ADGRV1*基因突变癫痫的临床和遗传学特征。方法 回顾性分析 2018 年 1 月–2018 年 12 月济宁医学院附属医院诊断为癫痫并进行相关基因测序的患者 26 例, 筛选出 5 例 *ADGRV1* 突变的癫痫患者, 总结其临床特征及基因突变特征。结果 共收集 5 例 *ADGRV1* 突变的癫痫患者, 其中男 1 例、女 4 例, 平均年龄 (7±5.83) 岁。3 例有癫痫家族史, 另 2 例患者父亲有热性惊厥史。2 例表现为全面性强直阵挛发作, 3 例表现为部分性发作继发全面性发作。基因检测结果共发现了 *ADGRV1* 基因上 7 个变异位点, 其中 1 个错义突变位点 c.2039A>G 已有文献报道。5 例患者中 2 例进行了癫痫手术治疗, 术后仍长期联合应用多种抗癫痫药物治疗, 另 3 例患者长期应用抗癫痫药物治疗。目前 5 例患者中 4 例发作仍未得到有效控制, 1 例随访近 1 年未再发作。结论 *ADGRV1* 基因突变所致癫痫的临床特征为起病早, 主要表现为全面性强直阵挛发作或部分性发作继发全面性发作, 发作时伴有意识障碍。抗癫痫药物与术后抗癫痫药物联合治疗效果较差。基因检测可以指导遗传咨询和辅助诊断。

**【关键词】** 癫痫; 基因突变; *ADGRV1*

## Clinical characteristics and mutation analysis of five cases of epilepsy with *ADGRV1* gene mutation

MA Mengyu<sup>1,2</sup>, QIAO Baojun<sup>2</sup>, LIU Yidan<sup>1,2</sup>, SUN Ying<sup>3</sup>, WU Xingrao<sup>2</sup>, ZHANG Yanke<sup>2</sup>, LI Qiubo<sup>4</sup>, ZHANG Junchen<sup>5</sup>, KONG Qingxia<sup>2,6</sup>

1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China
2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
3. Intensive Care Unit, North China Medical Feng Feng General Hospital, Handan 056200, China
4. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
5. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
6. Institute of Epilepsy, Jining Medical University, Jining 272000, China

Corresponding author: KONG Qingxia, Email: kxdqy8@sohu.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the clinical and genetic characteristics of *ADGRV1* gene mutation epilepsy. **Methods** A retrospective collection of 26 patients with epilepsy diagnosed and related gene sequencing was performed in the Affiliated Hospital of Jining Medical College from January 2018 to December 2018. Five epilepsy patients with *ADGRV1* mutations were screened out, and their clinical characteristics and gene mutation characteristics were summarized. **Results** A total of 5 epilepsy patients with *ADGRV1* mutation were collected, including 1 male and 4 females, with an average age of (7±5.83) years. Three patients had a family history of epilepsy, and the father of the other two patients had a history of febrile seizures. 2 cases showed generalized tonic-clonic seizures, and 3 cases showed partial

DOI: 10.7507/2096-0247.20210035

基金项目: 国家自然科学基金 (81901324); 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2019MH060); 济宁医学院教师扶持基金 (JYFC2019FKJ208)

通信作者: 孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com

#共同第一作者



seizures followed by generalized seizures. The results of genetic testing revealed 7 mutation sites in the *ADGRV1* gene, of which one missense mutation site c.2039A>G has been reported in the literature. Two of the 5 patients underwent epilepsy surgery, and they were still treated with multiple anti-epileptic drugs for a long time after the operation, and the other 3 patients were treated with anti-epileptic drugs for a long time. At present, 4 out of 5 patients had seizures still not under effective control, and 1 case did not relapse after being followed up for nearly 1 year. **Conclusion** The clinical features of epilepsy caused by *ADGRV1* gene mutation are early onset, mainly manifested as general tonic-clonic seizures or partial seizures secondary to generalized seizures, accompanied by disturbance of consciousness during seizures. The combined treatment of anti-epileptic drugs and postoperative anti-epileptic drugs is less effective. Genetic testing can guide genetic counseling and assisted diagnosis.

**【Key words】** Epilepsy; Gene Mutation; *ADGRV1*

*ADGRV1* (又称 GPR98、Mass1、VLGR1) 基因与多种疾病有关。目前已证实 *ADGRV1* 基因与小鼠听源性惊厥<sup>[1-2]</sup>、人类热性和无热性惊厥<sup>[3]</sup>以及人类的 Usher 综合征(感觉神经性耳聋和视网膜色素变性)有关<sup>[4]</sup>, 其中大多数以癫痫性发作为主要特征。*ADGRV1* 基因突变引起的癫痫表型主要包括部分性继发全面性癫痫发作、全面性强直阵挛发作、婴幼儿热性惊厥等。位于染色体 5q14 上的 *ADGRV1* 是为数不多的不编码通道的癫痫基因<sup>[5]</sup>。其包含癫痫相关重复序列 (EAR) 和表位蛋白 (EPTP) 重复序列<sup>[6]</sup>, 编码黏附 G 蛋白偶联受体 V1, 这是一种广泛表达于中枢神经系统的钙结合蛋白。虽然 *ADGRV1* 受体的功能尚不清楚, 但其表达模式表明其可能在中枢神经系统的发育中起作用<sup>[7]</sup>。

虽然遗传模式在许多情况下可能是复杂多样的, 但研究表明 *ADGRV1* 突变可能是导致遗传性癫痫的重要因素。本研究收集了 2018 年 1 月-2018 年 12 月济宁医学院附属医院确诊为癫痫且行相关基因序列的患者, 筛选出 *ADGRV1* 突变的癫痫患者 5 例, 总结其临床特征和基因突变特点, 以期对相关疾病的临床诊断及治疗提供一定参考。

## 1 对象与方法

本研究中进行的所有程序均符合济宁医学院附属医院的道德标准以及 1964 年的《赫尔辛基宣言》及其后来的修正案或类似的道德标准。收集 5 例 *ADGRV1* 基因突变的患者作为研究对象。进行了头部核磁共振成像 (MRI), 脑电图 (EEG) 和常规检查。收集癫痫患儿及其父母的外周血作为样本, 使用 Qiagen FlexiGene DNA Kit 的方法提取样本 DNA。随后采用聚合酶链反应 (PCR) 进行文库构建, 并对扩增后的产物进行纯化和定量。接下来使用 illumina 公司的 NextSeq500 测序仪进行测序, 获得下机原始数据, 并用 CASAVA (1.8.2) 软件将原始数据转化为可识别的碱基序列, 再经生物信息分

析系统进行分析注释获得突变位点, 并筛选出符合患者临床的位点, 用 Sanger 测序进行一代验证和家系验证。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

**2.1.1 基本情况** 5 例患者中, 男性 1 例、女性 4 例。围产期均无异常, 父母非近亲结婚。3 例有癫痫家族史, 另 2 例患者的父亲有热性惊厥史。发病年龄分别为 3 岁、5 月龄、1 岁 2 月龄、3 岁 7 月龄、2 月龄。就诊年龄分别为 9 岁 11 月龄、2 岁 1 月龄、1 岁 2 月龄、4 岁 8 月龄、12 岁 10 月龄 (表 1)。

**2.1.2 发作特点** 5 例中, 3 例表现为部分性发作继发全面性发作, 最初表现为头面部扭曲、双眼斜视, 持续约 1 min。癫痫发作频繁, 有时伴有肢体抽搐, 可有意识不清、脸色苍白、口唇发绀、双眼斜视和口吐白沫。发作持续数分钟左右缓解, 缓解后精神状态较差。癫痫发作多发生在白天。近年来, 每年发生 1~2 次, 形式大致如前。另 2 例表现为全面强直阵挛发作。患者在开始时被诊断为热性癫痫。发作多发生在睡眠期, 主要表现为四肢抽搐、意识不清、双眼向右凝视、牙关紧闭或频繁张口闭嘴, 嘴唇有咬伤, 偶尔有小便失禁, 每次发作持续几秒至一分钟才能缓解, 发作后有疲劳感。

### 2.2 辅助检查结果

**2.2.1 视频脑电图结果** 5 例患儿均进行过至少 1 次视频脑电图 (VEEG) 检查。病例 1 VEEG 示双前额、前颞部导联高波幅棘波、棘慢复合波 (图 1)。病例 2 VEEG 醒睡各期可见枕区多量中高波幅尖波、尖慢波散发、簇发或连续发放, 左右不同步。病例 3 EEG 示睡眠中可见双侧前额区、额区、前颞区及中颞区可见稍多非同步出现的中至高波幅棘慢复合波、多棘波及慢波活动, 右侧导联偏著。病例 4 和病例 5 VEEG 均显示各导联可见多次中高波幅棘慢、多棘慢复合波, 慢波阵发出现 (图 2)。



表 1 5例癫痫患者的临床资料

Tab.1 Clinical data of 5 patients with epilepsy

病例 Case	病例 1 NO.1	病例 2 NO.2	病例 3 NO.3	病例 4 NO.4	病例 5 NO.5
性别 Gender	男 Male	女 Female	女 Female	女 Female	女 Female
起病年龄 Onset age	3岁 3y	5月龄 5m	1岁2月龄 1y 2m	3岁7月龄 3y 7m	2月龄 2m
确诊年龄 diagnosis age	9岁11月龄 9y 11m	2岁1月龄 2y 1m	1岁2月龄 1y 2m	4岁8月龄 4y 8m	12岁10月龄 12y 10m
主要发作形式 Main seizure form	部分性继发全面性发作 Partial secondary generalized seizures	部分性继发全面性发作 Partial secondary generalized seizures	部分性继发全面性发作 Partial secondary generalized seizures	全面强直-阵挛发作 General tonic-clonic seizures	全面强直-阵挛发作 General tonic-clonic seizures
核苷酸改变 Nucleotide substitution	C.18601A>C	C.2039A>GC.18803-4G>T	C.8306T>CC.11999C>T	C.7867G>A	C.17917A>G
氨基酸改变 Amino acid alteration	p.Asn620IHis	P.Asp680Gly-	P.Leu2769SerP.Thr4000 Met	P.Glu2623LYS	P.Met5973Val
变异来源 Parental origin	父源 Father	父源 Father	母源 Mother	父源 Father	母源 Mother
家族史 Famliy history	无 No	无 No	有 Have	有 Have	有 Have
抗癫痫药物 Drug combination	VPA、OXZ、LTG	OXZ	LEV	OXZ、VPA	OXZ、LEV

注：VPA为丙戊酸钠；OXZ为奥卡西平；LTG为拉莫三嗪；LEV为左乙拉西坦

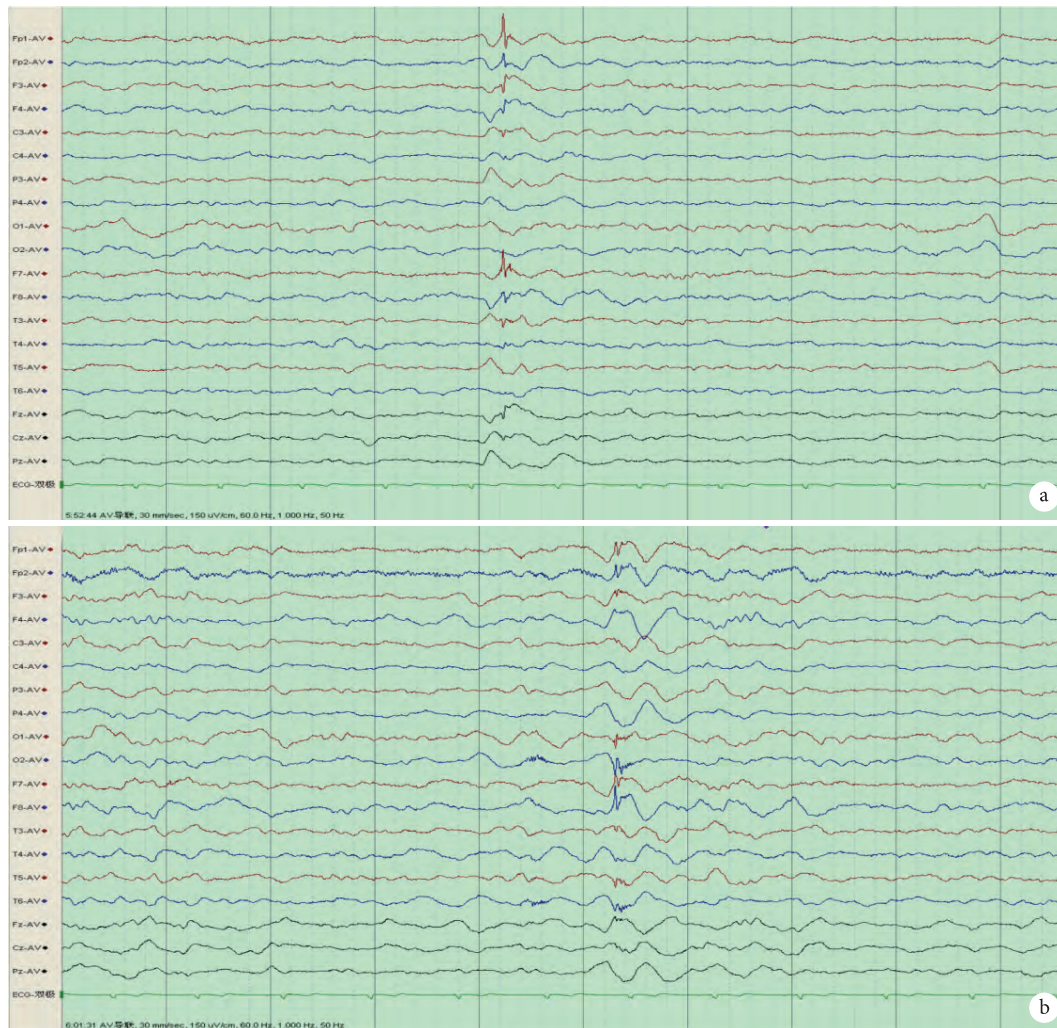


图 1 病例 1 的视频脑电图

Fig.1 VEEG of case 1

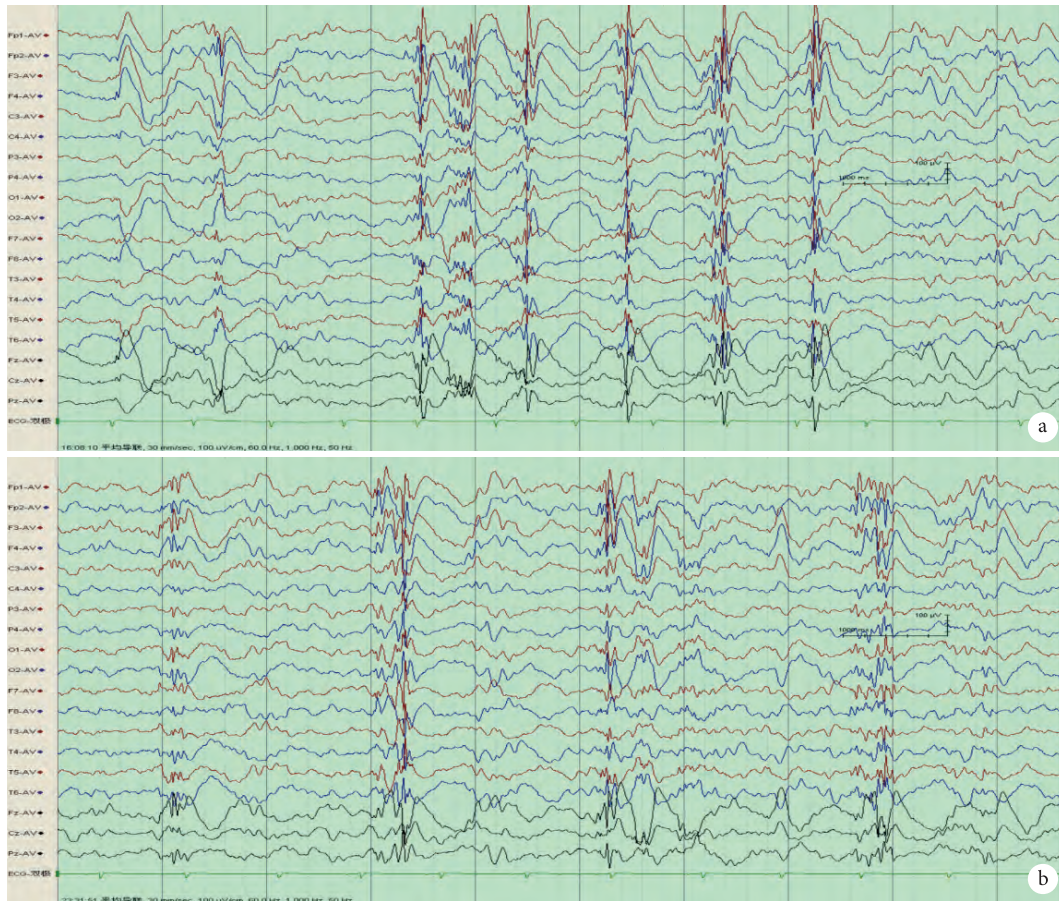


图 2 病例 5 的视频脑电图  
Fig.2 VEEG of case 5

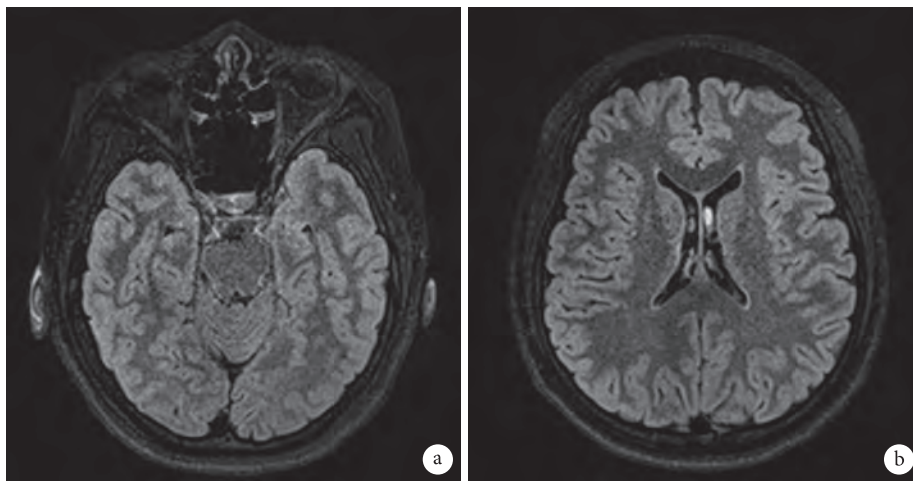


图 3 病例 5 头部 MRI  
Fig.3 MRI of case 5

**2.2.2 血尿代谢筛查** 5 例血尿代谢筛查均未见典型氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢异常改变。

**2.2.3 头部核磁共振成像** 病例 1 头部 MRI 示双侧脑室后角旁白质区多发异常信号影，考虑髓鞘化不全。病例 2 头部 MRI 示双枕叶软化灶并周围胶质增生，右侧为著。病例 5 头部 MRI 示双额叶皮

层下多发斑点状；FLAIR 序列高信号：变性灶可能(图 3)。余 2 例头部 MRI 未见异常。

**2.2.4 正电子发射计算机断层显像** 病例 1 正电子发射计算机断层显像 (PET/CT) 示左侧额叶、左侧颞顶部及右侧颞叶(颞中回) FDG 代谢程度弥漫性减低(图 4)。病例 2 PET/CT 示右枕叶 FDG 局部谢

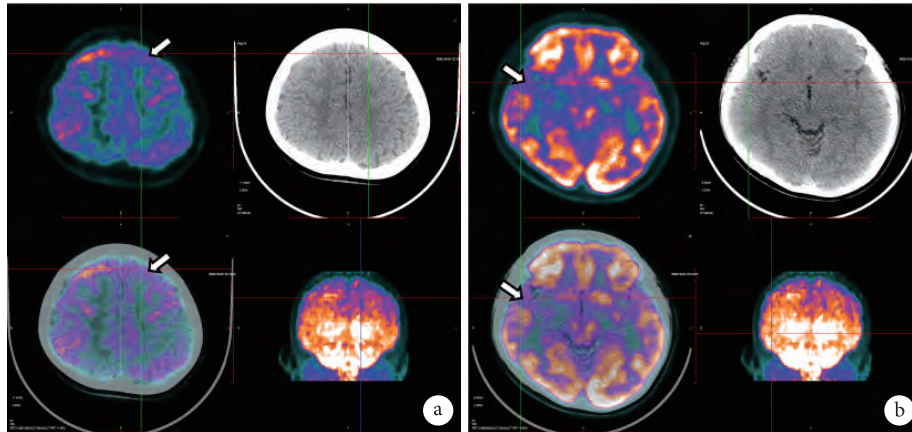


图4 病例1 PET-CT表现

Fig.4 PET-CT of case 1

减低。病例5 PET/CT示左侧颞叶局部代谢减低。

### 2.3 ADGRV1 基因筛查结果

5例患者共检测出ADGRV1(NM\_032119)基因7个位点突变(表1),其中1个位点已有文献报道。病例1为ADGRV1基因杂合突变(c.18601A>C/p.Asn6201His),该突变遗传自患者父亲。病例2患者ADGRV1基因发现c.2039A>G的杂合核苷酸变异,该变异导致第680号氨基酸由Asp变为Gly(p.Asp680Gly),为错义突变;c.18803-4G>T(编码区第18803号前内含子中倒数第四位核苷酸由G变为T)的杂合核苷酸变异,为剪切变异。变异均遗传自患者父亲,且c.2039A>G位点致病性已有文献报道。病例3基因检测结果示患儿为c.8306T>C、c.11999C>T的复合杂合核苷酸变异,该变异分别导致第2769号氨基酸由Leu变为Ser(p.Leu2769Ser)、第4000号氨基酸由Thr变为Met(p.Thr4000Met),均为错义突变。上述变异均来源于患者母亲,并且患者妹妹具有相同突变位点及癫痫临床表现。病例4为ADGRV1基因杂合突变(c.7867G>A/p.Glu2623Lys),该位点遗传于父亲,患者弟弟也为杂合突变。病例5为c.17917A>G的杂合核苷酸变异,该变异导致第5973号氨基酸由Met变为Val(p.Met5973Val),为错义突变,遗传自其母亲。

### 2.4 治疗和随访

病例1两年前行癫痫病灶切除术,术后发作形式仍同前,但发作频率较前减少,口服丙戊酸钠缓释片、奥卡西平、拉莫三嗪仍未完全控制。病例2半年前曾行右侧枕叶癫痫病灶切除术,术后临床症状改善,并规律服用奥卡西平,发作较前减少但仍偶有发作。病例3口服左乙拉西坦,每年仍有1~2次发作,发作形式同前。病例4予以丙戊酸钠缓释

片、奥卡西平治疗,近1年未出现发作。病例5目前口服奥卡西平、左乙拉西坦,癫痫控制效果欠佳,每月仍有1~2次发作。

### 3 讨论

ADGRV1基因突变引起的癫痫属于早期少见的癫痫,导致的癫痫表型多种多样。目前国内外关于该病的报道较少,发病率不明,男女比例不详。在我们收集的5例患者中,男性1例,女性4例。3例患者有癫痫家族史。5例患者接受一种或多种抗癫痫药物治疗,但症状未得到有效控制。其中2例发展为药物难治性癫痫,并接受了癫痫手术。但他们在手术后仍需接受多种抗癫痫药物治疗,且仍有癫痫发作。目前,5例患者中仍有4例未能有效控制发作,仅1例患者随访近1年无任何发作。

ADGRV1基因突变引起的癫痫具有独特的临床表现,主要表现为全面性强直阵挛发作或部分性继发全面性发作。本病起病早,多表现为热性惊厥,无热性惊厥的患儿仅占2%~7%。癫痫发作通常持续不到15 min。33%的患者常反复发作。本组患者癫痫发作表现为肢体抽搐,双眼上翻,可有短暂意识丧失,缓解后有少许疲劳感,休息后可得到缓解。疲劳、紧张、睡眠不足都可能导致癫痫发作。本组病例除了癫痫发作以外,也有一些其他症状。如病例1双眼内收,病例2观察到生长发育和智力低下。

ADGRV1基因是家族性热性癫痫的致病基因,为常染色体显性遗传,杂合变异可致病。在本组5例患者的基因检测中,共检出7个ADGRV1基因突变,其中1个错义突变位点c.2039A>G已有文献报道。5例患者的基因突变均是从父母之一遗传的,

其中3例有癫痫家族史。另2例无癫痫家族史,但基因突变来源的父方均有热性惊厥史。因此,我们推测5例患儿的家族史或惊厥史和基因检测结果是5例患儿发病的主要原因。虽然我们收集的5例患儿基因突变均遗传自其父母,但是在生长发育过程中癫痫的表现形式及严重程度却不完全相同,对于上述差异仍需更多的临床数据进行探究。

*ADGRV1* 是一个已知的癫痫基因,由90个外显子<sup>[8]</sup>组成,编码一个G蛋白偶联受体的片段<sup>[6]</sup>,属于七螺旋G蛋白偶联受体超家族<sup>[9]</sup>。虽然该基因产物的功能尚不清楚,但表达模式表明它在中枢神经系统的发育中发挥了作用<sup>[10]</sup>。在小鼠中,*ADGRV1* 主要在胚胎期中枢神经系统和眼部表达<sup>[11]</sup>。由于*ADGRV1* 的高水平表达仅限于发育中的大脑,*ADGRV1* 突变似乎更有可能以某种易于癫痫发作的方式影响神经发育。

在这一点上,可能值得注意的是,*ADGRV1* 在第四脑室附近表达最高的区域靠近听觉核,如果听觉核功能异常,这可能会增加癫痫的易感性<sup>[2]</sup>。*ADGRV1* 基因敲除小鼠会表现出听源性癫痫易感性<sup>[2]</sup>。此外,在一个常染色体显性遗传家系中,*ADGRV1* 功能突变缺失也被证实与家族性热性惊厥有关<sup>[3]</sup>,这与本组5例患者的结论相同。

综上,*ADGRV1* 基因突变所致癫痫的临床特点为起病年龄早,主要表现为全面性强直阵挛发作或部分性继发全面性发作,常伴有意识障碍。而EEG可以帮助患者对癫痫进行分类,患者在MRI上可能没有明显的结构性责任病灶,而抗癫痫药物治疗或手术联合抗癫痫药物治疗效果不佳。因此,3月龄~5岁出现癫痫发作,伴意识障碍,缓解后精神欠佳,持续时间<15 min,且有热性惊厥或癫痫家族史的患儿应注意此基因突变。目前关于*ADGRV1* 功能的许多方面尚未完全了解,但其对中枢神经系统的正常运作是必不可少的。本研究不仅丰富了*ADGRV1* 基因的突变谱,而且为遗传咨询和产前诊断提供了可靠的依据。治疗效果表明对于*ADGRV1*

基因突变患者抗癫痫药物治疗或手术治疗效果均不佳。因此,对于临床表现相似的患者,应完善基因检测以确定病因,便于指导治疗和预后,同时加强产前检查。

#### 参考文献

- 1 Sans N, Vissel B, Petralia R, *et al.* A novel gene causing a mendelian audiogenic mouse epilepsy. *Neuron*, 2001, 31(4): 537-544.
- 2 McMillan DR, White PC. Loss of the transmembrane and cytoplasmic domains of the very large G-protein-coupled receptor-1 (VLGR1 or Mass1) causes audiogenic seizures in mice. *Mol Cell Neurosci*, 2004, 26(2): 322-329.
- 3 Nakayama J, Fu Y-H, Clark AM, *et al.* A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Annals of Neurology*, 2002, 52(5): 654-657.
- 4 Weston MD, Luijendijk MW, Humphrey KD, *et al.* Mutations in the VLGR1 gene implicate G-protein signaling in the pathogenesis of Usher syndrome type II. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(2): 357-366.
- 5 Myers KA, Nasioulas S, Boys A, *et al.* *ADGRV1* is implicated in myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 381-388.
- 6 Robinson R, Gardiner M. Molecular basis of Mendelian idiopathic epilepsies. *Annals of Medicine*, 2009, 36(2): 89-97.
- 7 Shin D, Lin ST, Fu YH, *et al.* Very large G protein-coupled receptor 1 regulates myelin-associated glycoprotein via Galphas/Galphan-mediated protein kinases A/C. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(47): 19101-19106.
- 8 Yan W, Long P, Chen T, *et al.* A natural occurring mouse model with *Adgrv1* mutation of usher syndrome 2C and characterization of its recombinant inbred strains. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 1883-1897.
- 9 Scheel H, Tomiuk SKH. A common protein interaction domain links two recently identified epilepsy genes. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(15): 1757-1762.
- 10 Klein BD, Fu Y-H, Ptacek LJ, *et al.* Auditory deficits associated with the frings mgr1 (mass1) mutation in mice. *Dev Neurosci*, 2005, 27(5): 321-332.
- 11 Johnson KR, Zheng QY, Weston MD, *et al.* The Mass1frings mutation underlies early onset hearing impairment in BUB/BnJ mice, a model for the auditory pathology of Usher syndrome IIC. *Genomics*, 2005, 85(5): 582-590.
- 12 Yagi H, Takamura Y, Yoneda T, *et al.* *Vlgr1* knockout mice show audiogenic seizure susceptibility. *J Neurochem*, 2005, 92(1): 191-202.

· 论 著 ·

# 额叶癫痫患者手术后疗效及其影响因素的分析研究



何文斌, 赵明睿, 沈云娟, 刘亚丽, 史雪峰, 史哲, 王小强, 杨文桢, 兰正波, 韩彦明, 张新定

兰州大学第二医院神经外科 神经外科实验室 兰州大学神经病学研究所 (兰州 730030)

**【摘要】** 目的 探究额叶癫痫患者手术后长期发作结局和影响预后的预测因素,以指导评估治疗并给予临床参考。**资料和方法** 回顾性分析 2016 年 1 月—2020 年 2 月于兰州大学第二医院功能神经外科经多模态癫痫外科评估体系精准评估并行手术治疗的 30 例额叶癫痫患者的临床资料,其中男 17 例、女 13 例,癫痫发作起始年龄 (16.30±10.65) 岁,手术治疗时年龄 (23.98±11.04) 岁,癫痫发作病程 (7.68±6.37) 年。多模态癫痫外科评估体系包括 I 期无创评估和 II 期侵入性评估,收集的各研究变量用描述性统计分析,采用多因素 Logistic 回归分析评估各研究变量对癫痫手术预后的重要性,确定潜在的预后预测因素,以探究额叶癫痫患者手术后癫痫控制情况及可能影响癫痫预后的各变量对术后疗效的影响。**结果** 纳入的 30 例额叶癫痫患者临床资料分析结果显示,手术预后良好 (Engel I 级) 率为 70%,平均随访 (29.9±14.1) 个月,多因素 Logistic 回归分析结果显示,癫痫病程、癫痫发作频率、是否行立体定向脑电图 (SEEG) 监测、致痫病灶是否完全切除、是否出现术后急性期癫痫发作是影响预后的独立预测因素 ( $P<0.05$ )。**结论** 癫痫病程长、发作频率频繁、出现术后急性期癫痫发作与不良预后显著相关,而 SEEG 的应用、致痫病灶的完全切除可显著改善手术预后。

**【关键词】** 额叶癫痫; 手术治疗; 预后; 影响因素

## Analysis and study of the curative effect and predictive factors of frontal lobe epilepsy after surgery

HE Wenbin, ZHAO Mingrui, SHEN Yunjuan, LIU Yali, SHI Xuefeng, SHI Zhe, WANG Xiaoqiang, YANG Wenzhen, LAN Zhengbo, HAN Yanming, ZHANG Xinding

Department of Neurosurgery and Laboratory of Neurosurgery, Lanzhou University Second Hospital; Institute of Neurology, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: ZHANG Xinding, Email: zhangxind@lzu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the long-term seizure outcome and prognostic factors of patients with frontal lobe epilepsy after surgery, so as to guide the evaluation of treatment and provide clinical reference. **Materials and methods** This study retrospectively analyzed the clinical data of patients with frontal lobe epilepsy undergoing surgical treatment by multimodal epilepsy surgical evaluation system in the functional neurosurgery of the Second Hospital of Lanzhou University from January 2016 to February 2020, there were 17 males and 13 females, the age of onset of epileptic seizures was (16.30±10.65) years, the age at the time of surgical treatment was (23.98±11.04) years, and the duration of seizures was (7.68±6.37) years. The multimodal epilepsy surgical evaluation system includes phase I non-invasive evaluation and phase II invasive evaluation. The collected research variables were analyzed by descriptive statistics and multivariate logistic regression analysis to evaluate the importance of each research variable to the prognosis of epilepsy surgery, and to determine the potential prognostic factors, so as to explore the epilepsy control situation of patients with frontal lobe epilepsy after surgery and the influence of each variable that may affect the prognosis of epilepsy on the prognosis. **Results** The analysis of the clinical data of 30 patients with frontal lobe epilepsy showed that the good prognosis rate after FLE surgery (Engel I) was 70%, and the average follow-up was (29.9±14.1) months. The results of

DOI: 10.7507/2096-0247.20210036

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”临床拔尖技术研究 (CY2018-BJ12)

通信作者: 张新定, Email: zhangxind@lzu.edu.cn



multivariate logistic regression analysis showed that the duration of epilepsy, the frequency of seizures, the presence or absence of stereotactic EEG (SEEG) monitoring, whether the lesion was completely removed, and whether acute postoperative seizures occurred were independent predictors of prognosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** This study found that the long duration of epilepsy, frequent seizures, and postoperative acute seizures are significantly related to poor prognosis. The application of SEEG and complete resection of epileptic lesions can significantly improve the prognosis of FLE surgery.

**【Key words】** Frontal lobe epilepsy; Surgical treatment; Prognosis; Predictive factors

额叶癫痫 (Frontal lobe epilepsy, FLE) 作为第二常见的局灶性难治性癫痫 (约占 20% ~ 30%), 其发病率仅次于颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE), 而 FLE 患者手术后癫痫无发作率却显著低于 TLE, 从 23% ~ 80% 不等<sup>[1]</sup>, 究其原因还是致痫区定位不精确, 可能与额叶本身的细胞构筑、解剖特性以及不同的致痫网络传播途径有关<sup>[2]</sup>。此外, 即使是定位准确和较局限的致痫性病灶, 若位于运动区、语言区、锥体束等重要功能区, 也可能会限制手术干预。

研究表明 FLE 患者手术疗效欠佳<sup>[3]</sup>, 为了更好地了解术后长期发作结局和影响预后的预测因素, 以指导评估治疗和给予患者期望参考, 本研究回顾性分析 30 例连续接受手术治疗难治性 FLE 患者的临床资料, 评估手术结果, 并将手术预后与人口统计学特征、电临床、核磁共振成像 (MRI) 及正电子发射计算机断层显像 (PET) 表现、手术方面、组织病理结果、术后癫痫发作及复查脑电图 (EEG) 等数据相比较, 并复习相关文献进一步深入探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2020 年 2 月于兰州大学第二医院功能神经外科经多模态癫痫外科评估体系评估并行手术治疗的 30 例难治性 FLE 患者的临床资料, 包括一般资料 (性别、发病年龄、手术年龄)、详细病史 (既往史、出生史等)、癫痫病程、症状学表现 [发作方式、是否继发全身强直阵挛发作 (Generalized tonic clonic seizures, GTCS) 等]、发作频率、MRI、PET 及影像后处理结果、EEG 和立体定向脑电图 (SEEG) 监测数据、神经心理评估结果、手术侧别、方式、切除范围和病理结果、术后并发症、复查 MRI、EEG 以及预后随访等资料。本研究经兰州大学第二医院医学伦理委员会批准后正式实施, 所有患者及家属均对本次研究目的、检查方法了解同意, 并签署知情同意书。

### 1.2 术前评估方法

多模态癫痫外科评估体系包括 I 期无创评估

和 II 期侵入性评估 (图 1)。患者入院后详细分析一般资料、发作症状学特征、神经心理评估等; 所有患者均采用我院 3.0T 西门子 Verio MRI 系统行专门的癫痫序列扫描 (大范围精扫), 包括等体素 T1 矢状位、薄层 T2 轴位、薄层 T2-FLAIR 轴位、冠状位、矢状位序列; 所有患者均采用日本 Nihon Kohden EEG-1 200 32/64/256 导联视频 EEG 监测仪进行长程视频脑电监测 (VEEG), 记录发作间歇期及发作期 EEG 癫痫样异常放电情况; 根据需要行功能核磁共振 (fMRI)、PET-CT (GE Discovery Elite 64 型 PET-CT 一体扫描仪) 检查; 对于 I 期评估 MRI 阴性、额叶广泛异常、病变位于/邻近重要功能区或“解剖-电-临床”三者不一致者行颅内侵入性评估 (本研究均为 SEEG), SEEG 电极置入方案及监测结果的可靠性与 I 期评估对致痫区及致痫网络假说的准确判断有关。

### 1.3 手术方式

本研究纳入的患者通过多模态癫痫外科评估体系的精准评估, 以切除或毁损致痫区或阻断致痫网络的传播为原则制定个体化手术方案 (均经多学科 MDT 会议讨论决定), 包括切除性手术、阻断性手术、基于 SEEG 的射频热凝毁损手术。① 切除性手术: 是目前治疗额叶癫痫最多的术式, 通过切除病灶或经术前、术中评估证实为致痫区的皮质来尽可能达到术后癫痫无发作的目的; ② 阻断性手术: 旨在阻断致痫网络的传播路径以减少发作频率, 如胼胝体切开术、多处软膜下横切术等; ③ 基于 SEEG 的射频热凝毁损术: 此术旨在精确毁损经评估后确定为致痫区的深部结构, 观察术后疗效及癫痫样异常放电情况, 若毁损后仍有发作、脑电监测仍有癫痫样放电则需行开颅切除性手术。

### 1.4 术后病理及并发症等

手术标本 (切除性手术) 切除后常规送我院病理科进行组织病理检查 (HE 染色、免疫组化等)。观察术后是否出现感染、出血、脑脊液漏、神经功能损伤等并发症, 以及并发症的治疗恢复情况。观察是否出现术后急性期癫痫发作 (Acute postoperative seizure,



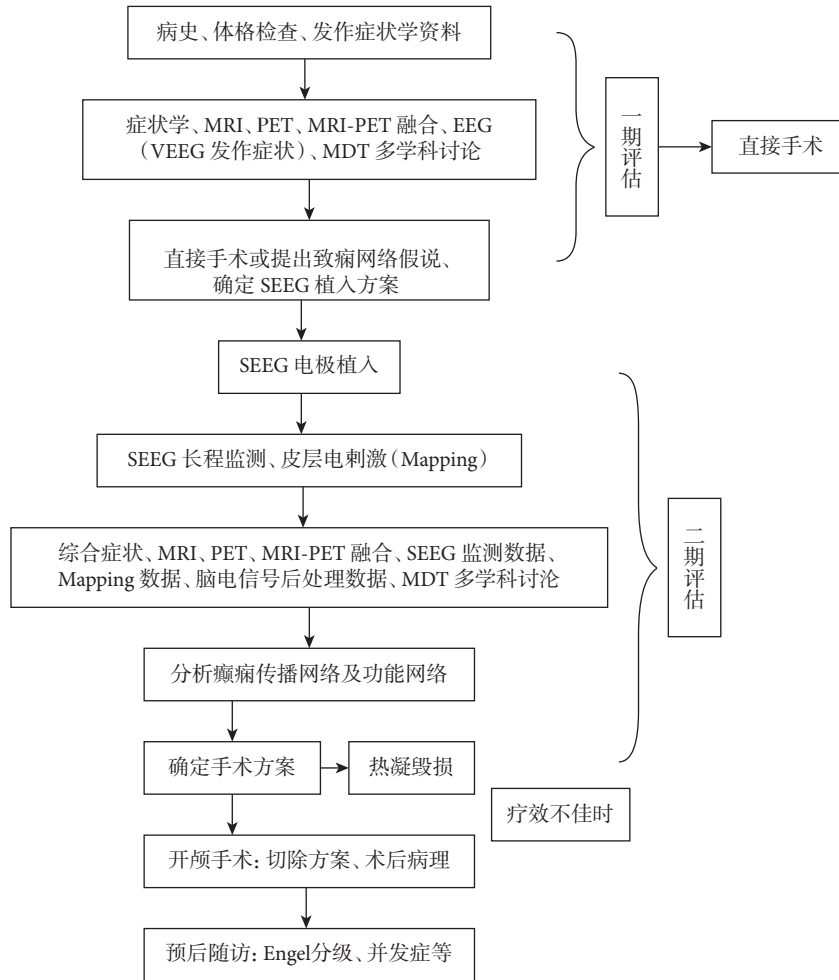


图 1 多模态癫痫外科手术前评估流程图

Fig.1 Flow chart of preoperative evaluation of multimodal epilepsy surgery

APOS, 定义为术后 1 周内出现的癫痫发作)。

### 1.5 预后及随访

癫痫手术疗效评价采用 Engel 外科手术疗效分级标准评估：Ⅰ级癫痫完全控制或者仅有先兆症状产生；Ⅱ级癫痫发作极少(≤2次/年)；Ⅲ级发作明显改善，减少≥75%；Ⅳ级无明显改善，减少<75%。Ⅰ级为预后良好，Ⅱ-Ⅳ级为预后不良。对纳入本研究的患者定期随访，术后继续口服抗癫痫药物(AEDs)，并根据定期复查 EEG 及血药浓度情况适时调药、减药，直至停药。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析，收集的各研究变量用描述性统计分析，计量资料用“均数±标准差”表示，计数资料用“例数(%)”表示，恰当地使用 *t* 检验、 $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验分析各研究变量在预后良好组和预后不良组之间的差异；采用多因素 Logistic 回归分析评估各研究变量对癫痫手术预后的重要性，确定潜在的预后预测因素。以 *P* 值<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般特征

研究共纳入难治性 FLE 患者 30 例，其中男 17 例(56.7%)，女 13 例(43.3%)，癫痫发作起始年龄为(16.30±10.65)岁(0.9~44岁)，手术治疗时年龄为(23.98±11.04)岁(2~48岁)，癫痫发作病程为(7.68±6.37)年(1~21年)。出生时有缺氧病史 2 例，既往高热惊厥史 2 例，头部外伤史 4 例，患脑脓肿病史 1 例，其余患者既往史无特殊。除 1 例患者智能较同龄人减退、1 例性格表现偏激、记忆力减退外，其余神经系统查体均未见明显异常。30 例患者中，右利手 28 例，左利手 1 例，双利手 1 例。

### 2.2 术前评估结果

发作症状学表现中，单纯部分性发作(Simple partial seizure, SPS) 5 例(16.7%)，复杂部分性发作(Complex partial seizures, CPS) 13 例(43.3%)，继发 GTCS 20 例(66.7%)，发生癫痫持续状态者 3 例，8 例患者发作前有不同程度的先兆，分别表现

为激动兴奋感、心动过速, 恐惧、似曾相识感, 头晕、站立不稳, 左上肢麻木感, 恐惧、头晕感, 胸闷、胃气上升感, 头痛、头晕、耳鸣、胸闷, 紧张、恐惧、左侧肢体不适感, 发作频率表现为每日均有发作 9 例 (30%), 每周发作者 5 例 (16.7%), 每月发作 16 例 (53.3%), 范围从 5~6 次/日至 1~2 次/月不等。

30 例患者均行 MRI 癫痫序列, 3 例为 MRI 阴性, 27 例 (90%) 为 MRI 阳性, 其中 2 例因病变靠近功能区而行 fMRI 以进一步明确优势半球及功能定位。20 例患者根据情况行发作间期  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 检查, 其中 18 例 (90%) 于额叶相关区域表现出不同程度的低代谢。30 例患者常规行头皮 VEEG, 26 例有间歇期癫痫样异常放电, 其中 18 例 (60%) 表现为单侧额区放电, 8 例表现为双侧广泛区域放电, 发作期 EEG 仅 7 例 (23.3%) 能定位到单侧额区, 10 例表现出弥漫性、多脑区性放电或因运动伪迹干扰无法定侧或定位, 其余 13 例未记录到癫痫发作。

16 例患者因“解剖(影像)-电生理(头皮 EEG)-临床(症状学)-代谢(PET)”不一致或影像学表现阴性而行 II 期侵入性评估, 均植入 SEEG 电极。共植入 119 根深部电极, 平均每例患者植入电极数为 (7.4±1.5) 根, 植入后均行宝石 CT 复查并与 MRI 数据融合, 未见出血等并发症, 电极植入位置准确无误, 次日即行颅内长程 VEEG 监测, 所有患者监测时间为 2~21 天, 平均监测时长为 8.0 天, 均记录到至少 1 次惯常发作, 分析发作时颅内脑电信号均能定位相应发作起始区, 并可大致判断致痫网络的传播区域。SEEG 监测期间和电极拔除后均未见出血、感染和神经功能缺损等并发症。

### 2.3 手术及术后结果

所有患者的手术切除方案均是在多学科协作诊疗 (MDT) 会议上讨论决定的, 14 例经 I 期无创评估后直接行病灶切除手术, 16 例经 I 期无创评估和 II 期侵入性评估后行致痫病灶切除术 8 例、软膜下横纤维离断术 1 例、致痫病灶切除术+胼胝体离断术 2 例、软膜下横纤维离断术+致痫病灶切除术 1 例、射频热凝毁损术+致痫病灶切除术 3 例、射频热凝毁损术+致痫病灶切除术+胼胝体离断术 1 例。25 例术中切除前后均行皮层脑电监测 (ECog) 以指导手术切除范围, 并热灼周围部分放电皮层。因手术切除部位涉及功能区, 有 2 例行术中唤醒麻醉, 9 例行中央沟定位以明确功能区, 避免术后出现功能缺损。所有患者手术侧别左和右各占 15 例 (50%), 手术切除部位中额叶内侧面 4 例、背外侧 14 例、额

极和额底 6 例、内侧面+背外侧 1 例、背外侧+额底 1 例、内侧面+背外侧+额底 1 例、中央区 3 例。

影像学或 SEEG 上确定的病灶, 25 例 (83.3%) 完全切除, 其余 5 例因病灶位于或毗邻功能区而未能完全切除。本组病例中有 29 例获得术后病理检查结果: 局灶性脑皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 20 例 (71.4%), 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 (Dysfetal neuroepithelial tumor, DNET) 1 例, 节细胞胶质瘤 (WHO I 级) 3 例, 海绵状血管瘤 2 例, 动静脉血管畸形 2 例, 非特异性表现 1 例。

30 例患者术后出现暂时性并发症者 6 例, 其中出血 1 例, 颅内感染 1 例, 短暂性失语 2 例, 左上肢肌力减退 2 例, 经积极治疗后均恢复正常。出现 APOS 6 例。

### 2.4 手术预后及其可能的影响因素分析

30 例患者术后经门诊定期复查或电话随访, 随访 8~56 个月, 平均为 (29.9±14.1) 个月。其中 Engel I 级 21 例 (70%), Engel II 级 4 例 (13.3%), Engel III 级 3 例 (10%), Engel IV 级 2 例 (6.7%), 16 例行 SEEG 监测的患者 Engel I 级 14 例 (87.5%), 本组额叶癫痫病例手术预后良好率 (Engel I 级) 达到了 70%。其中 1 例性格表现偏激、记忆力减退患者术后随访时, 经神经心理测试反应性格较前明显好转、知识接受能力明显提高。

30 例患者术后复查头皮 EEG (复查时间 3 个月~2 年) 提示 11 例正常范围 EEG, 经临床医师和神经电生理医师综合评估后, 已有 9 例患者停用 AEDs。

本组 30 例额叶癫痫病例手术后结局根据 Engel 分级标准分为预后良好组 (Engel I 级) 和预后不良组 (Engel II~IV 级), 分别比较两组中性别、既往病史、癫痫发作起始年龄、癫痫病程、手术治疗年龄、癫痫发作类型、有无继发 GTCS、有无癫痫持续状态、有无先兆、癫痫发作频率、MRI 表现、PET 结果、头皮 EEG 定侧情况、SEEG 监测情况、手术侧别、术中 ECog 监测情况、手术切除部位、致痫病灶是否完全切除、病理检查结果、有无出现 APOS 以及术后复查 EEG 情况等因素的差异, 发现影响预后的因素有: 癫痫病程 ( $P<0.001$ )、是否继发 GTCS ( $P=0.011$ )、癫痫发作频率 ( $P=0.006$ )、PET 检查结果 ( $P=0.042$ )、是否 SEEG 监测 ( $P=0.025$ )、手术侧别 ( $P=0.046$ )、致痫病灶是否完全切除 ( $P=0.008$ )、是否出现 APOS ( $P=0.001$ )、术后复查 EEG 是否有癫痫样放电 ( $P=0.006$ ) (表 1)。

对单因素分析显示有统计学差异的各研究变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 癫痫



表 1 30 例额叶癫痫患者手术预后影响因素的单因素分析结果 [  $\bar{x} \pm s, n (\%)$  ]

Tab.1 The results of univariate analysis of factors affecting the prognosis of 30 patients with frontal lobe epilepsy [  $\bar{x} \pm s, n (\%)$  ]

预测因素 Predictors		预后良好组 (Engel I) Good prognosis group (Engel I)	预后不佳组 (Engel II-IV) Poor prognosis group (Engel II-IV)	P 值
一般情况 General conditions				
性别	男	12 (40%)	5 (16.7%)	0.936
	女	9 (30%)	4 (13.3%)	
既往病史	有	5 (16.7%)	4 (13.3%)	0.258
	无	16 (53.3%)	5 (16.7%)	
癫痫起始年龄 (岁)		16.76±11.25	15.22±9.61	0.724
癫痫持续时间 (年)		5.12±4.28	13.67±6.60	<0.001 <sup>#</sup>
手术时年龄 (岁)		21.87±10.63	28.89±10.98	0.112
术前评估 Preoperative evaluation				
癫痫发作类型	单纯部分发作	2 (5.3%)	3 (7.9%)	0.272
	复杂部分发作	10 (26.3%)	3 (7.9%)	
	继发 GTCS	11 (28.9%)	9 (23.7%)	
癫痫发作是否继发 GTCS	是	11 (36.7%)	9 (30%)	0.011 <sup>#</sup>
	否	10 (33.3%)	0 (0%)	
有无癫痫持续状态	有	2 (6.7%)	1 (3.3%)	0.894
	无	19 (63.3%)	8 (26.7%)	
有无先兆	有	6 (20%)	2 (6.7%)	0.719
	无	15 (50%)	7 (23.3%)	
癫痫发作频率	每日发作 (例数%)	3 (10%)	6 (20%)	0.006 <sup>#</sup>
	每周发作 (例数%)	3 (10%)	2 (6.7%)	
	每月发作 (例数%)	15 (50%)	1 (3.3%)	
MRI 表现	阳性	20 (66.7%)	7 (23.3%)	0.144
	阴性	1 (3.3%)	2 (6.7%)	
PET 表现	阳性	13 (65%)	5 (25%)	0.042 <sup>#</sup>
	阴性	0 (0%)	2 (10%)	
头皮 EEG	可定侧	11 (36.7%)	6 (20%)	0.469
	不能定侧	10 (33.3%)	3 (10%)	
SEEG 监测	是	14 (46.7%)	2 (6.7%)	0.025 <sup>#</sup>
	否	7 (23.3%)	7 (23.3%)	
手术及术后因素 Surgical and postoperative factors				
手术侧别	左	8 (26.7%)	7 (23.3%)	0.046 <sup>#</sup>
	右	13 (43.3%)	2 (6.7%)	
术中 ECOG 监测	是	16 (53.3%)	9 (30%)	0.109
	否	5 (16.7%)	0 (0%)	
手术切除区域	额叶背外侧	13 (38.2%)	4 (11.8%)	0.20
	额极、额底	5 (14.7%)	3 (8.8%)	
	额叶内侧	2 (5.9%)	4 (11.8%)	

续表 1

预测因素 Predictors		预后良好组 (Engel I) Good prognosis group (Engel I)	预后不佳组 (Engel II-IV) Poor prognosis group (Engel II-IV)	P 值
病灶切除	中央区	1 (2.9%)	2 (5.9%)	0.008 <sup>#</sup>
	完全	20 (66.7%)	5 (16.7%)	
病理结果	不完全	1 (3.3%)	4 (13.3%)	0.330
	FCD	13 (44.8%)	7 (24.1%)	
	肿瘤	4 (13.8%)	0 (0%)	
术后急性癫痫发作 (APOS)	其它	4 (13.8%)	1 (3.4%)	0.001 <sup>#</sup>
	有	1 (3.3%)	5 (16.7%)	
术后复查 EEG	无	20 (66.7%)	4 (13.3%)	0.006 <sup>#</sup>
	有癫痫样放电	10 (33.3%)	9 (30%)	
	正常	11 (36.7%)	0 (0%)	
总计 Total		21 (70%)	9 (30%)	

注：(分类变量数据为患者数(%), 连续变量数据为均数±标准差; #表示具有统计学意义(P<0.05))

病程 (P=0.005)、癫痫发作频率 (P=0.005)、是否 SEEG 监测 (P=0.036)、致痫病灶是否完全切除 (P=0.024)、是否出现 APOS (P=0.009) 是影响预后的独立预测因素 (表 2)。

### 3 讨论

本研究中 30 例难治性 FLE 患者, 21 例 (70%) 在随访周期内获得 Engel I 级预后, 这与既往报道<sup>[1]</sup>的 FLE 手术后癫痫无发作率在 23% ~ 80% 之间相一致。有研究发现, FLE 患者手术结局的变化多发生于术后 2 年内, 随着时间的推移, 癫痫无发作率逐渐降低<sup>[4]</sup>, 我们的病例可能由于样本量较少、随访周期较短、神经心理学资料不齐全等因素, 结果偏向于更有利的结局, 我们期望未来进行多中心、更大规模的的前瞻性研究以进一步分析 FLE 患者手术后长期发作结局和影响预后的预测因素, 以指导评估治疗和给予患者期望参考。本研究对术前、术后所有可能影响患者预后的变量进行单因素分析, 发现癫痫病程、是否继发 GTCS、癫痫发作频率、PET 结果、有否 SEEG 监测、手术侧别、致痫病灶是否完全切除、是否出现 APOS、术后 EEG 是否有癫痫样放电显著影响手术预后, 经多因素 Logistic 回归分析后, 发现癫痫病程、癫痫发作频率、有否 SEEG 监测、致痫病灶是否完全切除、是否出现 APOS 是影响预后的独立预测因素。

本研究表明, 较短的癫痫病程被认为是获得癫痫无发作的预测因素, 在 Simasathien 等<sup>[5]</sup>和 Samuel 等<sup>[6]</sup>的研究中, 儿童和癫痫病程较短的成人患者在

表 2 额叶癫痫患者手术预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab.2 Results of multivariate logistic regression analysis of factors influencing outcome of surgery in patients with frontal lobe epilepsy

预测因素 Predictors	P 值	OR (95%CI)
癫痫病程	0.005	1.292 (1.081, 1.543)
癫痫发作频率	0.005	0.193 (0.061, 0.608)
是否 SEEG 监测	0.036	0.143 (0.023, 0.877)
致痫病灶是否完全切除	0.024	0.063 (0.006, 0.689)
是否出现 APOS	0.009	25.00 (2.267, 275.705)

FLE 手术后发现了更好的预后, Ramantani 等<sup>[7]</sup>的另一项研究在 75 例儿童和青少年患者病例队列中证实了这一现象。此外, 临床和实验室研究均表明, 癫痫持续时间越长, 可导致异常的神经元和神经网络重塑, 从而导致更广泛的致痫神经网络, 增加不完全切除和术后手术失败的可能性<sup>[8-9]</sup>。我们将癫痫发作频率分为每日发作、每周发作、每月发作, 发现发作频次越多, 预后越不佳, 并且统计学差异显著, 这可能是因为癫痫发作频次增多, 长期异常放电导致异常神经元的增多, 增加了术前评估和手术切除难度。既往研究<sup>[4,10]</sup>和 Meta 分析<sup>[3]</sup>表明, 颅内 EEG 的使用并不能预测手术预后或预测不利的手术结局, 这可能是由于硬膜下电极的应用导致相关并发症增多, 而本研究 16 例行 II 期侵入性评估患者均使用 SEEG 监测, 术后随访 14 例达 Engel I 级预后, 并且显著预测良好的手术结局。近年

来, SEEG 作为一种新兴的癫痫术前评估工具引起了国内外的关注, 具有微创、精准、并发症少等优势, 对于探测脑深部结构如扣带回、眶额皮质、岛叶等结构和 MRI 阴性病例以及在研究癫痫发作起始区与传播网络中有一定的应用价值。病灶的完全切除可以显著预测良好的手术预后, 这与既往研究结果一致<sup>[7,11]</sup>, 这不仅包括影像学上明显病灶的切除, 也包括 SEEG 监测所确定的致痫区的完整切除。APOS 的发生可预测不良的手术预后, 这与 Xu 等<sup>[4]</sup>和 Simasathien 等<sup>[5]</sup>的研究一致, 可能反映不完全切除或活动性癫痫灶定位不准确, 也可能是由于药物水平改变、术后轻度至重度感染等暂时性并发症所致, 而 Tigarán 等<sup>[12]</sup>和 Samuel 等<sup>[6]</sup>的研究表明, 有 APOS 患者的结局与无 APOS 患者相似。由于术后未行 VEEG, 无法对 APOS 发作类型进行分类, 因此, 很难确定 APOS 与惯常发作是否相关。

本研究发现, 手术预后与性别、年龄、既往病史、发作症状类型(包括先兆等)、影像学表现、头皮 EEG 及术中皮质脑电图(ECoG)监测情况、手术切除范围及术后病理结果之间无显著相关性。头皮 EEG 监测对 FLE 的定侧定位价值有限, 可能是额叶内侧和额底等深部结构离皮层电极较远, 无法捕捉异常放电所致, 也可能是因为额叶皮层本身复杂的细胞构筑和纤维联系所致<sup>[13]</sup>。本研究未发现 MRI 阴性病例与不良预后相关, 因为随着神经影像技术如高分辨率 MRI、PET-MRI 融合、形态学分析等的发展, MRI 阴性患者的比例从 25% 下降到 7%<sup>[7]</sup>, PET 局灶性低代谢的检出率和灵敏度也明显提高, 以及 SEEG 的应用对于识别癫痫发作区域有很大的帮助。在 Englot 等<sup>[3]</sup>的 Meta 分析中, 发现病灶相关癫痫如肿瘤、FCD 等可以获得更好的手术预后, 然而, 尽管本研究中 FCD 病例所占比率较高, 但未表现出癫痫发作结局和病理类型有显著相关性, 可能是样本量少的缘故。

#### 4 结论

综上, 尽管外科干预治疗难治性 FLE 可以控制癫痫发作, 但其疗效不如 TLE 术后, 还有很大的改

善空间, 所以提高癫痫外科术前精准评估技术至关重要。本研究发现, 癫痫病程长、发作频率频繁、出现 APOS 与不良预后显著相关, 而 SEEG 的应用、致痫病灶的完全切除可显著改善手术预后。

#### 参考文献

- 1 Pinheiro-Martins AP, Bianchin MM, Velasco TR, *et al.* Independent predictors and a prognostic model for surgical outcome in refractory frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2012, 99(1-2): 55-63.
- 2 Barot N. Networks in Frontal Lobe Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(3): 319-324.
- 3 Englot DJ, Wang DD, Rolston JD, *et al.* Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 2012, 116(5): 1042-1048.
- 4 Xu C, Yu T, Zhang G, *et al.* Prognostic Factors and Longitudinal Change in Long-Term Outcome of Frontal Lobe Epilepsy Surgery. *World Neurosurg*, 2019, 121: e32-e38.
- 5 Simasathien T, Vadera S, Najm I, *et al.* Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 2013, 73(5): 646-654.
- 6 Samuel PJ, Menon RN, Chandran A, *et al.* Seizure outcome and its predictors after frontal lobe epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand*, 2019, 140(4): 259-267.
- 7 Ramantani G, Kadish NE, Mayer H, *et al.* Frontal lobe epilepsy surgery in children and adolescence: predictors of long term seizure freedom, overall cognitive and adaptive functioning. *Neurosurgery*, 2018, 83(2): 217-225.
- 8 Kleen JK, Wu EX, Holmes GL, *et al.* Lenck-Santini PP Enhanced oscillatory activity in the hippocampal-prefrontal network is related to short-term memory function after early-life seizures. *J Neurosci*, 2011, 31(43): 15397-15406.
- 9 Lin H, Holmes GL, Kubie JL, *et al.* Recurrent seizures induce a reversible impairment in a spatial hidden goal task. *Hippocampus*, 2009, 19: 817-827.
- 10 Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, *et al.* Outcome of frontal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res*, 2008, 81(2-3): 97-106.
- 11 Francesca B, Aileen MG, Didier S, *et al.* Predictive factors of surgical outcome in frontal lobe epilepsy explored with stereoelectroencephalography. *Neurosurgery*, 2018, 83(2): 217-225.
- 12 Tigarán S, Cascino GD, McClelland RL, *et al.* Acute postoperative seizures after frontal lobe cortical resection for intractable partial epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(41): 831-835.
- 13 张昭, 胡文瀚, 王秀, 等. 额叶癫痫简单运动症状和复杂运动症状临床特点及癫痫传播网络的研究. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(2): 145-149.

# 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波药物治疗的研究进展



牛凯, 王小珊

南京医科大学附属脑科医院 神经内科(南京 210029)

**【摘要】** 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECT)是最常见的儿童局灶性癫痫综合征,可致患儿神经心理功能的广泛受损。然而,BECT的治疗一直存在颇多争议,抗癫痫药物的使用时机缺乏统一结论,药物治疗的具体风险和收益尚未明了。本文就BECT药物治疗的相关研究进展进行综述,着重从脑电图、神经心理功能、大脑功能活动等方面讨论药物治疗的影响,以供后续研究参考,进而为临床治疗提供意见。

**【关键词】** 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波;抗癫痫药物;脑电图;认知功能;功能磁共振

儿童良性癫痫伴中央颞区棘波(Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECT)又称Rolandic癫痫,是最为常见的儿童局灶性癫痫综合征,约占儿童癫痫总数的13~23%,在13岁以下儿童中发病率约10~20/10万<sup>[1]</sup>。因其临床发作稀疏,多在青春期自发缓解,故既往认为BECT是一种预后极佳的“良性”疾病。但近年来大量研究表明,BECT患儿存在着广泛的神经心理功能受损,涉及语言能力、记忆力、情绪、运动功能等诸多方面<sup>[2,3]</sup>。与此相一致的是,神经影像学研究显示,BECT会导致患儿大脑功能网络的异常<sup>[4,5]</sup>。因此,一些学者建议合理使用抗癫痫药物(AEDs),以控制儿童的癫痫发作和缓解儿童的神经心理功能障碍<sup>[6]</sup>。然而,由于药物治疗的具体影响尚无统一的结论,临床上药物的使用依然存在许多争议与困惑。故本文就BECT药物治疗的相关研究进展进行综述,着重阐述AEDs对BECT患儿脑电图、神经心理功能和大脑功能的影响,以供后续研究参考。

## 1 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的治疗现状

鉴于BECT具有自限性的特点,其治疗的必要性在过去数十年争论不止,此前,Hughes<sup>[7]</sup>对96篇文章中的110条用药建议进行了统计,结果显示,2/3的建议支持AEDs的使用。针对132名英国专科医生的问卷调查也表明,在临床实践中60%的

BECT患儿使用了药物治疗<sup>[8]</sup>。最近,国内一项涉及25家医院的研究为中国的治疗现状提供了数据,在确诊的1817例BECT患儿中,62.9%接受了单药治疗,10.6%接受了多药治疗<sup>[9]</sup>。虽然治疗的基本原则仍未达成共识,但较统一的结论是:对于首次出现癫痫发作的患儿,在没有其他危险因素的情况下一般不需要治疗<sup>[10]</sup>,发作不频繁且只发生在夜间时,通常认为没有必要使用AEDs。当发病年龄接近自然缓解年龄时,似乎也没有必要进行治疗<sup>[11]</sup>。相反,发病年龄小(<4岁),前三次发作的时间间隔短和白天发作,这些特征则表明需要进行治疗<sup>[12,13]</sup>。此外,在癫痫发作造成的学习困难和行为问题的患儿中,也需要AEDs的早期积极干预<sup>[14]</sup>。同时不可忽略的是,家长和患儿的意愿也是影响AEDs使用的重要因素<sup>[8]</sup>。总的来说,BECT治疗与否,是由癫痫发作临床特点、脑电图表现、患儿的认知和行为状态以及父母的态度共同决定的。

在AEDs选择方面,由于缺乏可靠的随机对照试验,支持特定药物的证据并不充分,因此在目前的临床实践中,不同国家的一线用药存在较大差异,例如美国将左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)作为一线用药,德国、奥地利、以色列、日本等国则首选舒噻嗪,而法国则为丙戊酸钠(Valproate, VPA)。在中国,奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)、VPA和LEV是治疗BECT最常用的三种AEDs<sup>[9,10]</sup>。

## 2 抗癫痫药物治疗的安全性

使用AEDs的风险和收益是治疗争议的核心,由于BECT临床发作易于控制,而且现有研究认为

DOI: 10.7507/2096-0247.20210037

基金项目:国家自然科学基金(82071455);江苏省自然科学基金(BK20191127);江苏省卫健委医学科技项目(H2018062)

通信作者:王小珊, Email: lidou2005@126.com



上述三种 AEDs 控制癫痫发作方面无显著差异<sup>[9,10,15,16]</sup>, 故在制定药物治疗方案时, 药物的安全性和耐受性应该优先考虑。

OXC 是卡马西平的衍生物, 作用机理是通过阻滞电压敏感性钠通道而发挥抗癫痫作用, 其吸收迅速且安全, 几乎可完全在胃肠道吸收, 与卡马西平相比, 其毒性作用显著降低, 更易于患者耐受, 得以广泛应用。据报道, OXC 的不良反应包括多动症、嗜睡和一过性视力模糊, 不过, 这些不良反应均较轻微<sup>[10]</sup>。需注意的是, Grosso 等<sup>[17]</sup>指出, OXC 可能会导致部分患儿出现睡眠期持续性的棘波发放, 加重癫痫发作。

VPA 是最为经典 AEDs 之一, 其临床疗效肯定, 国际抗癫痫联盟也将其作为 BECT 的推荐用药。然而 VPA 会导致代谢紊乱问题, 如体重增加、高胰岛素血症、暂时性脱发、月经不规律和多囊卵巢综合征<sup>[18]</sup>, 这些不良反应都将降低患者的生活质量, 尤其是对女性青少年患者更应慎重。此外, 在 VPA 治疗的 BECT 患儿中, 头晕、嗜睡、认知能力下降等副作用也有报道<sup>[10, 15]</sup>。以上不良反应中, 体重增加是最常见的不良反应, 也是患儿中断治疗的主要原因<sup>[10]</sup>, 有研究发现小剂量使用 VPA 可以有效控制 BECT 临床发作, 同时显著减少了体重增加等不良反应的发生, 提示小剂量使用可能是解决 VPA 相关的超重问题的方法<sup>[15]</sup>。

LEV 是一种作用机制独特的 AEDs, 通过于突触囊泡蛋白 SV2A 结合调节囊泡功能实现对异常放电的抑制, 口服后吸收迅速, 生物利用率高, 药代动力学稳定, 代谢途径独特, 药物相互作用小, 这些特性使其在当今临床上广泛应用于各类癫痫。对于 BECT 患儿来说, 在服药的初始阶段, 易怒是一个较为常见的问题<sup>[10, 19, 20]</sup>, 此外有的患儿还会出现头晕、头痛、嗜睡, 但这些问题通常是轻微且短暂的, 并不影响 LEV 的继续使用<sup>[19, 20]</sup>。总之, 现有研究认为 LEV 具有良好的耐受性, 是一种安全性较高的 AEDs。

### 3 抗癫痫药物治疗对儿童良性癫痫伴中央颞区棘波脑电图的影响

BECT 的脑电图特征为正常背景活动的基础上, 中央颞区出现高波幅的棘慢波, 可单侧或双侧出现, 具有扩散或游走倾向, 通常在困倦时和非快速眼动期出现更频繁。值得注意的是, 虽然 BECT 临床发作少, 但发作间期的脑电图上却存在大量的癫痫样放电 (Interictal epileptiform discharge, IED)。最近的研究则明确指出了发作间期的 IED

可直接破坏 BECT 患儿负责语言、行为和认知的脑功能网络, 抑制放电对保护 BECT 患儿神经心理功能和大脑发育具有积极作用<sup>[21]</sup>, 脑电图在评估 AEDs 疗效中具有重要意义。

一般而言, BECT 患儿脑电图表现多在 13 岁左右得以改善, 发病的年龄越早, 脑电图异常的持续时间则越长<sup>[22]</sup>, Kim 等<sup>[23]</sup>对比了两组发病年龄匹配的 BECT 患儿脑电图, 发现经 AEDs 治疗的患儿脑电图异常时间 (从开始服药到脑电图恢复正常) 为 (4.1±1.95) 年, 而未经治疗的患儿持续时间 (从确诊到脑电图恢复正常) 则为 (2.9±1.97) 年, 认为 AEDs 治疗并未缩短脑电图异常的时间。另一项研究将治疗药物限定为 OXC, 其结果也支持了上述结论, 同时还发现 OXC 对棘波消失的模式也没有影响<sup>[24]</sup>。

然而 Tacke 等<sup>[25]</sup>的研究则表明 AEDs 治疗会对脑电图产生积极的影响, 这项随机对照试验的结果显示 LEV 治疗能明显降低棘慢波指数 (Spike and slow index, SWI), 与 BECT 脑电图自然病程<sup>[26]</sup>比较, 证实了 LEV 能迅速、持续的改善脑电图表现。但由于该研究仅监测了 40 min 的脑电图, 且缺乏睡眠期, 因而可能导致 SWI 的低估。

此外还有一些研究也认为 AEDs 具有改善脑电图的作用, 但对特定 AEDs 改善效果存在争议。Kanemura 等<sup>[27]</sup>研究了使用不同 AEDs 达到脑电图改善 (每分钟棘波数减少 50% 以上) 的时间, 发现 CBZ 组、VPA 组、LEV 组平均间隔时间分别为 36.3、23.1、14.7 个月, 认为 LEV 改善脑电图的能力优于 CBZ 和 VPA, 王卫星等<sup>[10]</sup>通过比较治疗 6 个月时脑电图放电改善率 (放电指数减少 50% 以上), 同样发现 OXC 和 LEV 对脑电图的改善效果优于 VPA。然而, 另一项研究则认为在药物小剂量的情况下, VPA 与 LEV 对癫痫发作的控制效果相当, 但对比两组同时间节点脑电图正常化的比例发现, VPA 组脑电图正常化的比例高于 LEV, 提示 VPA 改善脑电图的能力优于 LEV<sup>[15]</sup>。

尽管脑电图作为 BECT 的经典研究方法已经积累了大量的证据, 但由于不同研究所采用的人组标准、脑电图采集方式和时长、药物种类和剂量等存在差异, 目前的研究结论并不一致, 未来需要进行大规模同质化的纵向研究来进一步证实。同时, 还有一点值得注意, 最近有学者指出脑电图棘波上的高频振荡与发作次数、预后更相关, 更具有病理意义<sup>[28]</sup>, AEDs 治疗与高频振荡的关系或许值得继续探究。

#### 4 抗癫痫药物治疗对儿童良性癫痫伴中央颞区棘波神经心理功能的影响

BECT的“良性”定义早已饱受质疑,近年来的相关研究也不断证实BECT患儿存在着广泛的神经心理异常,比如,Kirby等<sup>[31]</sup>对BECT患儿的语言、认知、运动和书写功能进行了标准化的评估,结果显示高达90.48%的患儿存在着至少一项功能障碍。BECT患儿在语言表达、学习效率、精神运动速度以及灵活性等方面的表现明显低于正常儿童<sup>[2]</sup>,发生抑郁和焦虑的风险也较高<sup>[29]</sup>,这些问题均在一定程度上影响了患儿的学习成绩和生活质量,增加了家庭的负担。这些临床问题促使了AEDs的研究愈发重视神经心理功能的评估。

一项针对LEV单药治疗2年的随访研究发现,治疗后患儿在言语理解、知觉推理、工作记忆和处理速度方面都有显著改善,提示LEV对认知状态有保护作用<sup>[20]</sup>。国内的张静等<sup>[30]</sup>通过测定事件相关电位P300的潜伏期发现,LEV能显著缩短潜伏期时长,P300被认为与大脑认知过程有关,短的潜伏期代表着出色的认知功能,故该研究同样表明了LEV对认知功能具有改善作用。一项对行为问题进行评估的随机对照研究发现,治疗6个月后,服用LEV的部分患儿行为问题有所改善,由于LEV具有易怒等不良反应,可能导致患儿出现新的行为问题,因此LEV对行为问题的影响是矛盾的<sup>[31]</sup>。LEV治疗后患儿的行为问题仍有待进行更加深入具体的研究。

在针对OXC的研究中,Han等<sup>[32]</sup>对120例BECT患儿进行了细致的语言功能分析,通过评估OXC治疗前后患儿语言的表达逻辑思维、语法复杂性、发音等功能,发现治疗后的患儿在多领域均有提高,认为OXC能改善患儿的语言和问题解决能力。此外,最近Liu等<sup>[33]</sup>使用儿童抑郁障碍自评量表、儿童焦虑情绪筛查量表、癫痫患者生活质量评定量表对BECT患儿使用OXC单药治疗前后的心理状态进行了评定,不仅证实了OXC的安全性,还发现OXC对患儿的生活质量感知有积极的影响,尤其是在幸福感和生活满意度方面。

近年单独描述VPA对神经心理功能影响的文献较少,国内两项研究分别将OXC和LEV与VPA进行了比较,使用韦氏智力量表评估了药物治疗前后的得分,认为OXC、LEV对认知水平的改善效果优于VPA<sup>[16,34]</sup>。综上所述,目前研究认为OXC、LEV对神经心理功能有较为积极的作用,然而当前

神经心理研究仍以量表评估作为主要手段,缺乏特异性的评估手段,特定药物与特定功能之间的关系仍未得到明确定义。

#### 5 抗癫痫药物治疗对儿童良性癫痫伴中央颞区棘波大脑功能活动的影响

BECT作为一种脑网络疾病,其大脑功能网络具有特定改变,探明药物所引起的内在网络变化将为确定AEDs的治疗反应和疗效机制提供重要信息。功能磁共振(functional Magnetic resonance imaging, fMRI)技术可通过血氧水平依赖的对比信号间接测量神经元活动,反映大脑内在活动,因此目前关于大脑功能的研究多采用fMRI技术。

Jiang等<sup>[4]</sup>通过静态和动态低频振幅分析研究了BECT患儿在接受药物治疗和未接受药物治疗时的自发神经活动,发现未经治疗的患儿在内侧前额叶皮质、辅助运动区、小脑、海马、苍白球和扣带皮层出现低频振幅变化,经治疗的患儿则接近正常,提示AEDs可以通过影响上述区域的活动产生积极的治疗效果。此外,还发现未经治疗的患儿在默认模式网络和运动相关网络中功能连接增加,而经治疗的患儿在以上网络中功能连接降低,认为默认模式网络和运动相关网络的功能连接特征可能是临床治疗的潜在指标。

另一项针对白质功能网络的研究也显示,未经药物治疗患儿的Rolandic网络和中央前/中央后网络功能连接增加,背侧额叶网络功能连接降低,在已经治疗患儿中则未观察到这些改变<sup>[5]</sup>。同时特别指出,这些网络改变具有频率依赖性,这一特性在灰质研究中也广泛被观察到<sup>[35]</sup>,这些发现与Gohel等<sup>[36]</sup>提出的大脑网络具有独特固有频率的观点相一致,分频段进行研究或许能挖掘出更多与疾病相关的大脑功能信息,未来的研究中需要对这些观点加以验证。

在此基础上,通过将脑电图技术与fMRI技术联合使用,有助于研究IED相关的大脑活动,以确定AEDs与IED的关系。Xu等<sup>[37]</sup>利用脑电图-fMRI技术记录了IED发放前后大脑活动的动态变化,将43例BECT患儿根据用药情况分为LEV组和未服药组,通过滞后分析显示,IED的出现会导致双侧Rolandic区较早出现内在激活,而接受LEV治疗的患儿在Rolandic区内激活出现延迟,提示LEV治疗可以抵消IED所引发的早期的血流动力学激活。Zhang等<sup>[38]</sup>的脑电图-fMRI研究同样发现服用LEV的患儿Rolandic区激活强度减弱,此外,未服

药的患儿较服用 LEV 的患儿在涉及高级认知网络的区域表现出失活,提示 LEV 可以抑制 IED 相关的激活,也能影响高级认知网络的活动。

目前的神经影像学研究发现,在初诊断未服药的 BECT 患儿中出现的异常未见于服药患儿中,提示 AEDs 可能具有扭转这种异常,甚至恢复正常化的作用。然而,以上研究均为横断面研究,其结果尚需在纵向研究中进一步证实。

## 6 小结与展望

综上,现阶段 AEDs 在 BECT 患儿中被广泛使用,目前国内使用较多的药物为 OXC、VPA 和 LEV,均具有较好的安全性,OXC 和 LEV 治疗可能对神经心理功能具有积极作用,影像学研究提示 AEDs 对异常的大脑活动具有扭转的作用。但现有结果大部分来源于横断面研究,而且入组标准、评估方法、药物类型剂量等存在较大差异,故今后可结合脑电图、神经心理量表及神经影像学等手段,同时寻求特异性更高的评估办法进行同质化的纵向研究,以阐明药物治疗的具体影响,从而进一步指导 BECT 患儿的临床治疗。

### 参考文献

- Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci. A study of incidence rate in outpatient care. *Epilepsia*, 1975, 16(5): 657-664.
- Garcia-Ramos C, Jackson DC, Lin JJ, *et al.* Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1615-1622.
- Kirby A, Williams N, Koelwijn L, *et al.* Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) and developmental coordination disorder. *Epilepsy Behav*, 2017, 72: 122-126.
- Jiang S, Luo C, Huang Y, *et al.* Altered Static and Dynamic Spontaneous Neural Activity in Drug-Naïve and Drug-Receiving Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 361.
- Jiang Y, Song L, Li X, *et al.* Dysfunctional white-matter networks in medicated and unmedicated benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(10): 3113-3124.
- von Stülpnagel C, Kluger G, Leiz S, *et al.* Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of "benign" idiopathic focal epilepsies in childhood. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(2): 193-198.
- Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3): 197-203.
- Mellish LC, Dunkley C, Ferrie CD, *et al.* Antiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome: clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child*, 2015, 100(1): 62-67.
- Liu MJ, Su XJ, Shi XY, *et al.* Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in chinese children. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(4): e5623.
- Gu W, Chen J, Tian W, *et al.* Outcome analysis of children with rolandic discharges on EEG: A real-world study. *Seizure*, 2020, 82: 105-108.
- Gkampeta A, Fidani L, Zafeiriou D, *et al.* Benign epilepsy with centrotemporal spikes: Relationship between type of seizures and response to medication in a Greek population. *J Neurosci Rural Pract*, 2015, 6(4): 545-548.
- Loiseau P, Duché B, Cordova S, *et al.* Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients. *Epilepsia*, 1988, 29(3): 229-235.
- Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, *et al.* The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*, 1997, 48(2): 430-437.
- Samaitienė R, Norkūnienė J, Jurkevičienė G, *et al.* Behavioral problems in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes treated and untreated with antiepileptic drugs. *Medicina (Kaunas)*, 2012, 48(7): 338-344.
- Xiao F, An D, Deng H, *et al.* Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure*, 2014, 23(9): 756-761.
- 王卫星, 付淑芳, 陈凤仪, 等. 不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响. *疑难病杂志*, 2019, 18(9): 904-909.
- Grosso S, Balestri M, Di Bartolo RM, *et al.* Oxcarbazepine and atypical evolution of benign idiopathic focal epilepsy of childhood. *Eur J Neurol*, 2006, 13(10): 1142-1145.
- Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, *et al.* Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 199-211.
- McNally MA, Kossoff EH. Incidental rolandic spikes: long-term outcomes and impact of treatment. *Epilepsy Behav*, 2015, 43: 135-138.
- Operto FF, Pastorino GMG, Mazza R, *et al.* Cognitive profile in BECTS treated with levetiracetam: A 2-year follow-up. *Epilepsy Behav*, 2019, 97: 187-191.
- Xiao F, An D, Lei D, *et al.* Real-time effects of centrotemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy: An EEG-fMRI study. *Neurology*, 2016, 86(6): 544-551.
- Lee EH, You SJ. Factors associated with electroencephalographic and clinical remission of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev*, 2019, 41(2): 158-162.
- Kim H, Kim SY, Lim BC, *et al.* Spike persistence and normalization in benign epilepsy with centrotemporal spikes - Implications for management. *Brain Dev*, 2018, 40(8): 693-698.
- Han JY, Choi SA, Chung YG, *et al.* Change of centrotemporal spikes from onset to remission in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (SLECTS). *Brain Dev*, 2020, 42(3): 270-276.
- Tacke M, Borggraefe I, Gerstl L, *et al.* Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial. *Seizure*, 2018, 56: 115-120.
- Tenney JR, Glauser T, Altaye M, *et al.* Longitudinal stability of interictal spikes in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2016, 57(5): 805-811.
- Kanemura H, Sano F, Ohyama T, *et al.* Efficacy of levetiracetam for reducing rolandic discharges in comparison with carbamazepine and valproate sodium in rolandic epilepsy. *Seizure*, 2018, 62: 79-83.
- van Klink NE, van 't Klooster MA, Leijten FS, *et al.* Ripples on



- rolandic spikes: A marker of epilepsy severity. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1179-1189.
- 29 Liu X, Han Q. Depression and anxiety in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *BMC Pediatr*, 2016, 16(1): 128.
- 30 张静, 陈芳, 靳梅, 等. 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(痫)治疗前后脑电图与认知功能的对比分析. *国际儿科学杂志*, 2016, 43(4): 329-332.
- 31 Tacke M, Gerstl L, Heinen F, *et al.* Effect of anticonvulsive treatment on neuropsychological performance in children with BCECTS. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(6): 874-879.
- 32 Han MJ, Kim SJ. Effects of Antiepileptic Drugs on Language Abilities in Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes. *J Clin Neurol*, 2018, 14(4): 523-529.
- 33 Liu WT, Yan XX, Cheng DZ, *et al.* Oxcarbazepine monotherapy in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes improves quality of life. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(14): 1649-1654.
- 34 孙贵玉. 左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗 BCECTS 的疗效及对患儿认知功能影响的临床对比研究. *临床和实验医学杂志*, 2015, (14): 1189-1193.
- 35 Wang X, Zhang Y, Long Z, *et al.* Frequency-specific alteration of functional connectivity density in antipsychotic-naive adolescents with early-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2017, 95: 68-75.
- 36 Gohel SR, Biswal BB. Functional integration between brain regions at rest occurs in multiple-frequency bands. *Brain Connect*, 2015, 5(1): 23-34.
- 37 Xu Q, Hu Z, Yang F, *et al.* Resting state signal latency assesses the propagation of intrinsic activations and estimates anti-epileptic effect of levetiracetam in Rolandic epilepsy. *Brain Res Bull*, 2020, 162: 125-131.
- 38 Zhang Q, Yang F, Hu Z, *et al.* Antiepileptic Drug of Levetiracetam Decreases Centrotemporal Spike-Associated Activation in Rolandic Epilepsy. *Front Neurosci*, 2018, 12: 796.

## • 综述 •

# 抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体相关癫痫发作的研究进展



樊雪梅, 李鑫鑫, 黄贤会, 刘松岩

吉林大学中日联谊医院 神经内科(长春 130033)

**【摘要】** 癫痫发作是一系列免疫介导的神经系统疾病谱的一部分, 随着神经免疫学的发展和抗神经元抗体检测技术的提高, 自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 相关抗体介导的癫痫发作比以往认为的更加普遍, 抗谷氨酸脱羧酶 (Glutamic acid decarboxylase, GAD) 65 抗体也是成人不明原因的难治性癫痫患者中常检测到的抗体之一。目前, 国内对于抗 GAD65 抗体相关癫痫发作研究较少, 临床医生对其缺乏进一步的认识, 使得临床上可能存在漏诊, 患者的病情未能得到及时的治疗。文章结合国内外最新研究, 对抗 GAD65 抗体相关癫痫发作的流行病学、病理生理学、临床表现、治疗及预后方面做一综述, 为临床诊治提供参考。

随着临床医生对癫痫发作免疫性病因认识的进一步深入, 成人不明原因的难治性癫痫患者脑脊液中检测到阳性的抗谷氨酸脱羧酶 (Glutamic acid decarboxylase, GAD) 65 抗体已不再罕见, 包括慢性药物难治性癫痫和自身免疫性脑炎 (Autoimmune encephalitis, AE) 急性期痫性发作患者。既往学者们普遍应用“自身免疫性癫痫”描述由自身免疫病因介导的癫痫发作, 2020 年 7 月国际抗癫痫联盟 (ILAE) 对继发于 AE 的急性症状性痫性发作和自身免疫相关癫痫的概念进行了规范<sup>[1]</sup>。本文将抗 GAD65 抗体阳性、同时具有癫痫/痫性发作者统一应用术语“抗 GAD65 抗体相关癫痫发作”, 旨在新概念基础上介绍抗 GAD65 抗体相关癫痫发作的研究进展。

## 1 流行病学

由于研究背景、抗体测定方法及定义致病抗体的水平存在差异, 且大多数研究受到缺乏脑脊液数据的限制, 因此抗 GAD65 抗体相关癫痫发作的真正发病率仍不明确。随着对癫痫免疫性病因筛查的重视, 越来越多的病例报告和临床研究报道了抗 GAD65 抗体相关的癫痫发作。现有研究中, 17% 的边缘性脑炎 (Limbic encephalitis, LE) 病例和 12.5% 的原因不明的成人癫痫患者脑脊液中检出了抗 GAD65 抗体<sup>[2-4]</sup>; 成人局灶性癫痫尤其是难治性癫痫中 2.1% ~ 5.4% 患者脑脊液中出现高滴度抗

GAD65 抗体<sup>[5]</sup>。

## 2 病理生理

在哺乳动物中, GAD 存在多种同工型, 可在中枢神经系统、胰腺、肝脏、肾脏、肾上腺、睾丸、输卵管中表达<sup>[6]</sup>。胰腺中只表达 GAD65, 人脑中包含 2 种形式的 GAD 并根据其分子量的不同命名<sup>[7]</sup>: GAD65 和 GAD67, 尽管两种异构体具有相同的折叠和高度的序列同一性, 但只有 GAD65 作为自身抗原发挥作用<sup>[8]</sup>。GAD65 存在于细胞末端突触小泡中, 主要以脱羧酶辅酶无活性形式存在, 在酶活性过程中自动激活, 在细胞需要 GABA 快速激活、释放时主要以载脂蛋白的形式为细胞提供脉冲, 随后自动灭活。GAD65 有 3 个功能域<sup>[8, 9]</sup>: 由氨基酸 1-188 组成的氨基或 N 末端域; 中间的由氨基酸 189-464 组成的磷酸吡哆醛 (PLP) 结构域和氨基酸 465-585 组成的羧基或 C 端结构域<sup>[10]</sup>。GAD 抗体在不同疾病中有不同的结合靶点, 如 1 型糖尿病中, GAD 抗体反应主要针对 GAD65 的磷酸吡哆醛和 C 末端<sup>[11]</sup>; 边缘叶脑炎患者血清可能与 GAD65 的 N 端发生反应; 僵人综合征中, 主要针对 GAD67 上的构象表位及 GAD65 和 GAD67 的 N 末端和 C 末端表位; 癫痫患者的血清与 GAD65 C 末端反应性较高<sup>[12]</sup>。

通常认为, 细胞毒性 T 细胞引起的病理性损伤导致了患者神经系统症状的出现, 抗 GAD65 抗体的直接致病作用存在争议<sup>[13, 14]</sup>。一例非副肿瘤性抗 GAD65 抗体相关 AE 的脑活检显示, 病变区域单个神经元中有多个颗粒酶 B 阳性细胞毒性 T 淋巴细

DOI: 10.7507/2096-0247.20210038

基金项目: 吉林省自然科学基金学科布局项目 (20200201364JC)

通信作者: 刘松岩, Email: Liu\_sy@jlu.edu.cn



胞与神经元的结合,且附近存在多种细胞毒性 T 细胞<sup>[15]</sup>,这些 T 细胞可以释放穿孔素和多种颗粒酶,导致细胞坏死或凋亡<sup>[16]</sup>,随之而来穿孔素依赖性电沉默使细胞出现功能障碍,但是这种损害并不一定会导致神经元死亡<sup>[17]</sup>。因此,可能是针对表达 GAD65 的  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 能性中间神经元的非致命性细胞毒性攻击以及随之而来的细胞功能障碍导致了癫痫发作。抗 GAD65 抗体介导的神经系统疾病对旨在降低和消除抗体的免疫调节治疗效果差,而对减弱细胞毒性 T 细胞激活的免疫抑制治疗有效证明了该理论的合理性<sup>[18]</sup>。作为抗细胞内突触位点抗体,抗 GAD65 抗体与其他抗神经元细胞表面抗体如抗 NMDAR、抗 VGKC、抗 GABA<sub>B</sub>R 共存时,后者可能通过竞争受体或内化作用改变神经元细胞功能,直接对细胞致病,此时抗 GAD65 抗体阳性可能是血脑屏障及广泛神经元破坏的结果<sup>[13]</sup>。

### 3 临床表现

抗 GAD65 抗体相关癫痫发作患者中位年龄为 30 岁 (3 ~ 64 岁),女性多于男性<sup>[19]</sup>,可表现为急性起病的继发于抗 GAD65 抗体 AE 的急性症状性痫性发作和慢性起病的抗 GAD65 抗体自身免疫相关癫痫,后者较前者更为普遍<sup>[20,21]</sup>,部分患者可共患系统性自身免疫性疾病 (Systemic autoimmune diseases, ADs) 和/或肿瘤,本文主要从以下几个方面阐述。

#### 3.1 继发于抗 GAD65 抗体自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作

临床上自身免疫性脑炎诊断明确,痫性发作是常见临床表现,患者在免疫治疗后可实现无癫痫发作,抗癫痫药物 (AEDs) 最终可以停止使用。这种痫性发作是急性症状性或诱发性,可能在数周甚至数月好转,可能的病理生理机制是抗体介导产生的发作<sup>[22]</sup>。抗 GAD65 抗体 AE 急性期痫性发作常先于其他脑炎症状出现,发作形式多样:新发难治性癫痫持续状态,全面强直-阵挛性发作、局灶性进展为双侧强直阵挛发作、局灶性伴知觉障碍性发作、局灶性伴有运动症状的知觉保留性发作、自主神经性发作、自动症、偏转发作等,上述发作形式可单一刻板出现或为多种形式的相互组合<sup>[1,23-25]</sup>,发作频繁且发作频率逐渐增加,对常规 AEDs 反应差。多数患者伴有或相继出现 AE 症状:意识障碍、认知障碍、精神行为异常等,罕见病例有明显的自主神经功能障碍、严重神经心理障碍、痴呆、发作性心律失常<sup>[13]</sup>。这种痫性发作可随着脑炎的缓解而终

止,在脑炎活跃期过后可能停用 AEDs。一项针对脑脊液抗 GAD65 抗体阳性颞叶癫痫的研究<sup>[26]</sup>表明,无论早期是否合并其它 AE 症状,大部分此类患者会演变为慢性药物难治性癫痫。部分患者可在疾病某个时期累及更广泛的神经系统,出现眼球运动障碍、僵人综合征、小脑性共济失调、脊髓炎等。

#### 3.2 抗 GAD65 抗体自身免疫相关癫痫

抗 GAD65 抗体自身免疫相关癫痫是指抗 GAD65 抗体介导的脑部疾病患者转归为慢性的癫痫发作,在这些患者中可能存在结构性病因,如海马萎缩。免疫因素、非免疫性因素 (结构性) 或两者兼有均可能导致这些患者癫痫发作慢性化,对免疫疗法效果差。可能的病理生理机制是脑炎后的结构性病理改变和/或持续性的细胞毒性 T 细胞介导的脑部炎症导致的致病性<sup>[22]</sup>。一项描述抗体介导的 AE 患者的癫痫发作特点的研究<sup>[19]</sup>指出颞叶癫痫是抗 GAD65 抗体自身免疫相关癫痫的典型发作类型,部分患者可伴有慢性脑病症状;最近研究<sup>[27]</sup>表明局灶扩展至双侧强直-阵挛性发作和非运动起始的局灶性发作是最常见的癫痫发作类型,后者可表现为单独出现的自主神经、躯体感觉或情感体验,或上述症状的相互组合,在疾病早期发作频繁,每天可发作数次或数十次;部分病程超过 2 年的慢性发作患者可表现为反复刻板的全身强直-阵挛性发作或癫痫持续状态<sup>[28]</sup>。有研究报道 9% 抗 GAD65 抗体自身免疫相关癫痫患者表现为音乐诱发的反射性癫痫发作,这被认为是一种特异性发作类型<sup>[29]</sup>。部分患者在整个病程中可表现出多种不同的癫痫发作类型。

#### 3.3 与其他抗神经元细胞抗体及副肿瘤共存

文献报道抗 GAD65 抗体可与抗 NMDAR、抗 LGI1、抗 GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub> 等抗神经元细胞表面抗体共存<sup>[30-33]</sup>,根据责任抗体的不同,表现出相应的临床症状,多重抗神经元抗体阳性患者可出现临床症状及影像学异常的叠加或变异,且明显增加发生恶性肿瘤的可能<sup>[34]</sup>,需个体化治疗。文献报道单纯 GAD65 抗体阳性相关癫痫发作并发肿瘤几率小,但在部分肺癌 (小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、乳腺癌、胸腺瘤、睾丸精原细胞瘤患者中发现了抗 GAD65 抗体<sup>[34-36]</sup>。因此对抗 GAD65 抗体相关癫痫发作患者应进行持续、定期的恶性肿瘤筛查,副肿瘤相关抗体是早期敏感指标,建议至少每六个月进行一次,持续四年<sup>[37]</sup>。

#### 3.4 与全身性自身免疫性疾病共存

几乎 50% 抗 GAD65 抗体阳性患者共存一种或多种 ADs,最常见的是 1 型糖尿病,其次是自身免

疫性甲状腺炎,也有合并白癜风、银屑病、乳糜泻的报道<sup>[38,39]</sup>。部分患者血清中有一种或多种自身免疫性抗体,如糖尿病相关抗体、抗甲状腺相关抗体、抗核抗体等<sup>[40,41]</sup>。尽管有患者抗甲状腺相关抗体阳性,但部分患者无甲状腺功能障碍的临床表现。研究表明<sup>[42]</sup>,ADs的存在并不影响抗GAD65抗体相关神经系统症状的进展或临床结局,因此,此类患者的治疗不受自身免疫性合并症的影响。部分对症治疗效果不佳的ADs接受免疫治疗后有明显改善,相应自身抗体滴度随之下降。因此抗GAD65抗体阳性患者需筛查血清内分泌及免疫学指标,必要时行相关影像学检查。

## 4 辅助检查

### 4.1 抗体检测

确定抗GAD65抗体的致病性需存在血清和(或)脑脊液高滴度的抗GAD65抗体或脑脊液中鞘内合成(Intrathecal synthesis, IS)证据。目前可通过多种方法检测抗GAD65抗体滴度,如放射免疫分析(Radioimmunoassay, RIA),酶联免疫吸附测定(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),然后通过免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)和RIA或免疫印迹(Western blot, WB)筛选来确诊阳性病例。几种公认的高水平抗GAD65抗体定义<sup>[13,14]</sup>如下:①RIA测定 $>20$  nmol/L或 $>2000$  U/ml;②ELISA $>20$  nmol/L或 $>1000$  U/ml;③IHC并通过RIA或WB筛选阳性病例。脑脊液中高滴度抗GAD65抗体对神经系统自身免疫具有高度特异性,仅0.8%的1型糖尿病患者检测到高于2000 U/ml滴度的抗GAD65抗体<sup>[43]</sup>,在某些血清抗体滴度较低时,仍可检测到脑脊液中IS证据。因此怀疑抗GAD65抗体相关癫痫发作时应同时测定血清及脑脊液GAD65抗体滴度。采用免疫组化法测定抗GAD65抗体IS指数公式:[脑脊液抗GAD65抗体滴度/血清抗GAD65抗体滴度]/[脑脊液白蛋白/血清白蛋白],当数值高于IgG指数,尤其是 $>1$ 时是抗GAD65抗体ISIgG的特异性指标<sup>[44]</sup>。

抗GAD65抗体可在患者神经系统症状出现前数年即存在,但某些表现为不明原因的边缘叶脑炎的患者自发病至检测到抗GAD65抗体需要数天甚至数年<sup>[45,24]</sup>。高滴度的抗GAD65抗体合并其他自身抗体如抗甲状腺抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗核抗体比例更高,提示抗GAD65抗体与以上抗体可能有共同抗原,或激活了B细胞因子<sup>[40]</sup>。通常认为抗GAD65抗体滴度与癫痫持续时间、发作

频率及严重程度无关<sup>[46,47]</sup>,也有研究<sup>[48,24]</sup>发现抗神经元抗体滴度与病情严重程度正相关性,抗体滴度越高的患者治疗反应性及临床预后越差。临床上对治疗反应较好、症状明显缓解的患者复查时可见抗体滴度下降,但抗体很少会转阴,因此抗GAD65抗体滴度不能作为指导长期免疫治疗的指标。

### 4.2 影像学检查

影像学检查结果取决于疾病发展阶段,边缘叶脑炎活跃期的急性痫性发作时头部核磁共振成像(MRI)扫描可见边缘叶和/或边缘外系统异常信号,其中海马、杏仁核、岛叶、额叶皮层及皮质下白质最常受累,表现为T2及Flair像高信号,增强扫描无强化<sup>[22-25]</sup>;此时正电子发射计算机断层显像(PET/CT)上可见病灶区高代谢,提示正在进行的活跃的炎症反应<sup>[40]</sup>,值得注意的是,高代谢部位可与MRI病变区不一致<sup>[33]</sup>,反映了AE病变的多灶性。慢性病程、癫痫发作控制欠佳者最常见的头部MRI改变是单侧或双侧海马萎缩;PET/CT上可见颞叶内侧及岛叶低代谢,其中岛叶低代谢可能是此类疾病的线索,考虑可能与该部位神经元细胞损伤变性有关<sup>[40]</sup>。无论起病形式和临床表现如何,头部MRI阴性不能除外此病,已有的病例报道及临床研究均提示抗GAD65抗体相关癫痫发作有头部MRI的动态演变,因此应在病程不同阶段多次检查。建议2次影像学检查的中位时间为4个月,范围1~8个月<sup>[40]</sup>。

### 4.3 脑电图

相比 $\delta$ 刷对于抗NMDAR脑炎特异性而言,抗GAD65抗体相关癫痫发作脑电图缺乏特异性,文献报道<sup>[14]</sup>抗GAD65抗体相关癫痫发作患者发作期及发作间期单侧或双侧颞叶痫样放电较颞叶外区域更常见,非特异性颞叶慢波也较为常见。大部分患者发作期和发作间期视频脑电图有动态变化,与其症状学表现基本一致。正常脑电图不能除外该病,尤其是病程早期。患者服用AEDs期间即使无癫痫发作仍应定期复查脑电图,对于确定或可疑的临床下电发作应及时调整治疗方案。

### 4.4 肿瘤筛查

抗GAD65抗体相关癫痫发作患者可合并肿瘤,部分患者起病初期可有肿瘤标志物升高,需警惕副肿瘤综合征。因此应进行持续、定期的恶性肿瘤筛查,副肿瘤相关抗体是早期敏感指标,建议至少每6个月进行一次,持续四年<sup>[37]</sup>,此后仍应长期随访。

## 5 诊断

抗GAD65抗体相关癫痫发作的诊断主要依赖

于脑脊液及血清抗体的检测。临床上对突发性发作伴脑炎症状及成人不明原因难治性癫痫患者,应尽早筛查相关抗体,建议同时检测血清及脑脊液抗 GAD65 抗体。脑脊液中高滴度抗 GAD65 抗体,或鞘内合成指数>1 提示抗 GAD65 抗体的特异性。

## 6 治疗

目前抗 GAD65 抗体相关癫痫发作患者治疗方案多来自病例报告或临床经验,缺乏随机对照实验。治疗主要集中于免疫治疗、抗癫痫对症治疗、外科治疗等,临床上根据患者具体情况以不同组合接受个性化治疗。

### 6.1 免疫治疗

免疫治疗分为一线治疗及二线治疗:一线治疗即免疫调节治疗,主要包括大剂量静脉注射甲基泼尼松龙(IVMP)、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或血浆置换(PLEX)<sup>[49]</sup>;二线治疗即免疫抑制治疗,通常由吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、利妥昔单抗和环磷酰胺组成;吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤为轻度免疫抑制剂,可减少对类固醇的依赖性;利妥昔单抗和环磷酰胺可用作症状快速发展的急救药物。

**6.1.1 一线免疫治疗** 最常见的一线治疗方法是大剂量 IVMP(每天 1 g,连续 3~5 天),随后每 3 天减半量,后进行序贯免疫治疗,结合临床症状调整激素剂量及方案。约 45% 单用激素治疗的患者癫痫发作减少了一半,但在约半数患者中出现了失眠、应激性溃疡、库欣综合征、血糖升高等激素相关性副作用;IVIG [(0.4 g/(kg·d),连续 5 天)]耐受性较好,但对癫痫控制效果较差;当上述组合反应欠佳时可考虑血浆置换(5~7 个周期,每个周期间隔 10~14 天),可有效降低抗 GAD65 和抗体滴度和减少癫痫发作<sup>[50]</sup>。经上述治疗有改善的患者,应结合临床逐渐减少激素用量、延长静脉治疗间隔<sup>[44]</sup>。

**6.1.2 二线免疫治疗** 抗 GAD65 抗体相关癫痫发作通常对免疫调节治疗效果欠佳,可能需要长期免疫抑制治疗。先前研究表明,一线和二线治疗相结合的多模式免疫疗法是有效的<sup>[51]</sup>。但所有治疗都是短时间内进行,哪种免疫抑制剂可能对结果产生最大的影响仍不明确,免疫抑制剂应用过程中常出现明显不良反应,应详细评估患者全身状态后合理用药。

吗替麦考酚酯可抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径,抑制同种特异性刺激物引起的 T 和 B 淋巴细胞增殖,还可抑制 B 淋巴细胞产生抗体。目前有病例报道抗 GAD65 抗体阳性难治性颞叶癫痫患者联合应用 AEDs、IVMP、IVIG 发作控制欠佳,加用

吗替麦考酚酯后实现了无癫痫发作<sup>[52]</sup>。用法用量:口服:起始剂量 500 mg 每日两次,1 周后加量至 1 000 mg 每日两次。不良反应:高血压、高血糖、高胆固醇血症、胃肠道反应、肝毒性等。

硫唑嘌呤(AZA)可通过多种途径抑制核酸生物合成,从而阻止参与免疫识别和免疫放大的细胞的增生。对抗 GAD65 抗体阳性的慢性局灶性癫痫发作可短期受益,但也有报道 AZA 联合 IVIG 和 IVMP 治疗的患者症状均未改善<sup>[4,53]</sup>。口服硫唑嘌呤的初始剂量为 1.5 mg/(kg·d),目标剂量为 2.5~3 mg/(kg·d)。常见的不良反应有胃肠道症状、过敏反应、脱发、疲劳、淋巴细胞减少、肝毒性、机会性感染等。

利妥昔单抗(RTX)是针对 CD20(+) B 细胞的单克隆抗体,可诱导 B 细胞耗竭和减少自身抗体的产生<sup>[54]</sup>。有病例报告指出 RTX 可有效改善抗 GAD65 抗体阳性患者脑炎症状及减少癫痫发作<sup>[55]</sup>,通常对一线免疫治疗有反应者对 RTX 反应更好。用法用量:静脉注射 1 000 mg/周,持续 2 周;或 375 mg/m<sup>2</sup> BSA(体表面积),持续 4 周。常见的不良反应有感染、中性粒/白细胞减少、血管性水肿、皮肤瘙痒、皮疹等。

环磷酰胺(CPM)是一种强烷基化的免疫抑制剂,可与 DNA 发生交叉联结,抑制 DNA 合成,也可干预 RNA 功能和抑制蛋白质合成导致细胞死亡<sup>[56]</sup>。已知有病例报道 CPM 对抗 GAD65 抗体相难治性癫痫持续状态有效,也可改善抗 GAD65 抗体介导的脑炎症状<sup>[57]</sup>。用法用量:每月静脉注射 500~800 mg/m<sup>2</sup> BSA 至症状改善,或口服 1~2 mg/(kg·d),持续 3~6 个月。严重不良反应较为常见:感染、脱发、出血性膀胱炎、白血病、肺纤维化等。

### 6.2 抗癫痫药物

抗 GAD65 抗体相关癫痫发作对常规 AEDs 敏感性欠佳,Meta 分析提示充分抗癫痫治疗对总体自身免疫性癫痫患者的有效率为 10%,其中抗 GAD65 抗体阳性者有效率为 8%<sup>[58]</sup>。目前常用的第一代 AEDs:丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠等;第二代 AEDs:奥卡西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪、托吡酯等;第三代 AEDs:布瓦西坦、吡仑帕奈、司替戊醇等。临床通常需要多种 AEDs 的不同组合使用来提高癫痫控制率,但目前尚缺乏随机临床试验数据支持在抗 GAD65 抗体相关癫痫发作中哪种 AEDs 效果更佳,部分学者认为钠通道阻滞剂似乎能更好控制自身免疫性病因导致的癫痫发作。临床上 AEDs 的选择、用法用量及减量、停药时机需

结合患者病情具体问题具体分析。

### 6.3 外科手术

对于联合应用免疫治疗及 AEDs 后仍然难以控制癫痫发作的患者,手术切除也可以作为一种治疗选择。但抗 GAD65 抗体相关癫痫发作的手术结果似乎比其他原因的难治性癫痫患者疗效更差。在病程后期,难治性癫痫似乎与潜在的“结构性”病因有关,而与持续的炎症过程无关,尤其是当 FDG-PET 扫描显示没有新陈代谢区域或血清学和 CSF 标记恢复正常时,癫痫手术仍可被视为减少癫痫发作频率和改善生活质量的有用治疗选择。目前有报道<sup>[59,60]</sup>用迷走神经刺激(VNS)、深部脑刺激(DBS)、双侧海马反应性神经刺激(RNS)治疗成功的病例。

综上,抗 GAD65 抗体相关癫痫发作可能比以往认为的更加普遍,可表现为急性起病的继发于抗 GAD65 抗体 AE 的急性症状性病性发作和慢性起病的抗 GAD65 抗体自身免疫相关癫痫,合并其他 ADs 可能是癫痫自身免疫性起源的线索,同时应加强对此类患者肿瘤的随访筛查。临床症状的改善与抗 GAD65 抗体滴度降低不完全平行,因此抗 GAD65 抗体滴度可能不能用于指导长期免疫治疗。早期识别癫痫的自身免疫性起源、明确阳性抗体行免疫治疗,可减轻发作负担、提高整体预后。尽管我们的综述广泛涵盖了抗 GAD65 抗体相关癫痫的流行病学、病理生理,临床表现,辅助检查及治疗,但由于参考文献大部分是基于病例报告或病例系列,因此存在它的局限性,尤其是院外 AEDs 治疗方案及停药指征的研究很少。因此,未来对于上述问题应进一步深入研究,使患者最大程度受益。

### 参考文献

- 1 Steriade C, Britton J, Dale R, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 2 Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, *et al.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2010, 67: 470-478.
- 3 Dubey D, Alqallaf A, Hays R, *et al.* Neurological auto antibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol*, 2017, 74: 397-402.
- 4 Lilleker JB, Biswas V, Mohanraj R. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*, 2014, 23: 598-602.
- 5 McKnight K, Jiang Y, Hart Y, *et al.* Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology*, 2005, 65(11): 1730-1736.
- 6 Reetz A, Solimena M, Matteoli M, *et al.* GABA and pancreatic beta-

- cells: colocalization of glutamic acid decarboxylase (GAD) and GABA with synaptic-like microvesicles suggests their role in GABA storage and secretion. *EMBO J*, 1991, 10: 1275-1284.
- 7 Kass I, Hoke DE, Costa MG, *et al.* Cofactor-dependent conformational heterogeneity of GAD65 and its role in autoimmunity and neurotransmitter homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(25): E2524-2529.
- 8 Fenalti G, Hampe CS, Arafat Y, *et al.* COOH-terminal clustering of autoantibody and T-cell determinants on the structure of GAD65 provide insights into the molecular basis of autoreactivity. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1293-1301.
- 9 Fenalti G, Buckle AM. Structural biology of the GAD autoantigen. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(3): 148-152.
- 10 Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B, *et al.* Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies. *J Autoimmun*, 2011, 37: 79-87.
- 11 Richter W, Shi Y, Baekkeskov S. Autoreactive epitopes defined by diabetes-associated human monoclonal antibodies are localized in the middle and C-terminal domains of the smaller form of glutamate decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 2832-2836.
- 12 Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, *et al.* Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One*, 2015, 10: e0121364.
- 13 Xinxin Li, Qi Guo, Songyan Liu, *et al.* Immune-mediated epilepsy with GAD65 antibodies. *J Neuroimmunol*, 2020, 341: 577189.
- 14 Ahmad Daif, Rimas V Lukas, Naoum P, *et al.* Antigliutamic acid decarboxylase 65(GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 331-336.
- 15 Bien CG, Vincent A, Barnett MH, *et al.* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain*, 2012, 135: 1622-1638.
- 16 Waterhouse NJ, Sutton VR, Sedelies KA, *et al.* Cytotoxic T lymphocyte-induced killing in the absence of granzymes A and B is unique and distinct from both apoptosis and perforin-dependent lysis. *J Cell Biol*, 2006, 173: 133-144.
- 17 Meuth SG, Herrmann AM, Simon OJ, *et al.* Cytotoxic CD8+ T cell-neuron interactions: perforin-dependent electrical silencing precedes but is not causally linked to neuronal cell death. *J Neurosci*, 2009, 29: 15397-15409.
- 18 Widman G, Golombeck K, Hautzel H, *et al.* Treating a GAD65 antibody-associated limbic encephalitis with Basiliximab: a case study. *Front Neurol*, 2015, 6: 167.
- 19 Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, *et al.* Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1508-1525.
- 20 Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, *et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: a study on 233 patients. *J Neuroimmunol*, 2009, 211: 120-123.
- 21 Bien CG, Urbach H, Schramm J, *et al.* Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2007, 69: 1236-1244.
- 22 刘丹丹, 邵晓秋 译; 吴逊, 关鸿志 审. 继发于自身免疫性脑炎的急性症状性发作和自身免疫相关癫痫: 概念性定义. *癫痫杂志*, 2020, 9(6): 443-450.
- 23 徐雯, 苗晶, 白晶, 等. 抗谷氨酸脱羧酶(GAD65)抗体相关脑炎 1

- 例报告并文献复习. 中风与神经病学杂志, 2019, 2(36): 165-166.
- 24 余年, 王凌玲, 苗爱亮, 等. 抗谷氨酸脱羧酶抗体阳性自身免疫性脑炎三例临床特征分析. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 3(27): 122-128.
- 25 王亮. 22 例自身免疫性癫痫的临床特征. 河北医科大学硕士学位论文. 2020
- 26 BastienJoubert, AudeBelbezier, Julie Haesebaert, *et al.* Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *Journal of Neurology*, 2020, 267(7): 2083-2089.
- 27 李承玉, 刘丹丹, 邵晓秋, 等. 谷氨酸脱羧酶 65 抗体相关自身免疫性癫痫的临床、影像学 and 脑电图特征. 第八届 CEEA 国际癫痫论坛, 2019.
- 28 王小鹏, 韩曙光, 唐海, 等. 抗 GAD65 抗体脑炎的临床特点. 国际感染病学(电子版), 2019, 8(04): 128-129.
- 29 Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, *et al.* Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(2): 272-276.
- 30 Kammeyer R, Piquet AL. Multiple co-existing antibodies in autoimmune encephalitis: a case and review of the literature. *J Neuroimmunol*, 2019, 337: 577084.
- 31 Gagnon MM, Savard M, Mourabit Amari K. Refractory status epilepticus and autoimmune encephalitis with GABAAR and GAD65 antibodies: a case report. *Seizure*, 2016, 37: 25-27.
- 32 Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, *et al.* Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*, 2013, 81(17): 1500-1506.
- 33 樊雪梅, 刘松岩, 黄丽敏, 等. 抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1、谷氨酸脱羧酶 65 抗体双重阳性自身免疫性脑炎并白癫风一例. 中华神经科杂志, 2020, 53(10): 810-813.
- 34 Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, *et al.* Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA Neurol*, 2015, 72(8): 874-881.
- 35 Zekeridou A, Majed M, Heliopoulos I, *et al.* Paraneoplastic autoimmunity and small-cell lung cancer: Neurological and serological accompaniments. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4): 1001-1004.
- 36 McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve*, 2017, 56(1): 15-27.
- 37 Pittock S J, Kryzer T J, Lennon V A, *et al.* Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol*, 2004, 56(5): 715-719.
- 38 Gagnon MM, Savard M. Limbic encephalitis associated with GAD65 antibodies: brief review of the relevant literature. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(4): 486-493.
- 39 Ren HT, Liu HQ, Qu T, *et al.* Autoimmune encephalitis associated with vitiligo? *J Neuroimmunol*, 2017, 310: 14-16.
- 40 Liimatainen S, *et al.* Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 760-767.
- 41 Quek AM, Britton JW, McKeon A, *et al.* Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol*, 2012, 69(5): 582-593.
- 42 Zhao J, Wang C, Xu X, *et al.* Coexistence of autoimmune encephalitis and other systemic autoimmune diseases. *Front Neurol*, 2019, 10: 1142.
- 43 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: 2553-2563.
- 44 Dalakas MC, Li M, Fujii M, *et al.* Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. *Neurology*, 2001, 57(5): 780-784.
- 45 Fauser S, Uttner I, Ariño H, *et al.* Long latency between GAD-antibody detection and development of limbic encephalitis - a case report. *BMC Neurol*, 2015, 15(1): 177.
- 46 Kwan P, Sills GJ, Kelly K, *et al.* Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in controlled and uncontrolled epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Res*, 2000, 42: 191-195.
- 47 Nociti V, Frisullo G, Tartaglione T, *et al.* Refractory generalized seizures and cerebellar ataxia associated with anti-GAD antibodies responsive to immunosuppressive treatment. *Eur J Neurol*, 2010, 17: e5.
- 48 Budhram A, Leung A, Nicolle MW, *et al.* Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ*, 2019, 191(19): E529-E534.
- 49 Husari KS, Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 685-702.
- 50 Farooqi MS, Lai Y, Lancaster E, *et al.* Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive therapy in a patient with anti-GAD antibody-related epilepsy: quantification of the antibody response. *J Clin Apher*, 2015, 30(1): 8-14.
- 51 Dubey D, Konikkara J, Modur PN, *et al.* Effectiveness of multimodality treatment for autoimmune limbic epilepsy. *Epileptic Disord*, 2014, 16(4): 494-499.
- 52 Blanc F, Ruppert E, Kleitz C, *et al.* Acute limbic encephalitis and glutamic acid decarboxylase antibodies: a reality? *J Neurol Sci*, 2009, 287: 69-71.
- 53 Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, *et al.* Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 187-189.
- 54 Iorio R, Assenza G, Tombini M, *et al.* The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *European Journal of Neurology*, 2015, 22(1): 70-78.
- 55 Khawaja AM, Vines BL, Miller DW, *et al.* Refractory status epilepticus and glutamic acid decarboxylase antibodies in adults: presentation, treatment and outcomes. *Epileptic Disord*, 2016, 18: 34-43.
- 56 Crom WR, Glynn-Barnhart AM, Rodman JH, *et al.* Pharmacokinetics of anticancer drugs in children. *Clin Pharmacokinet*, 1987, 12: 168-213.
- 57 Holzer FJ, Rossetti AO, Heritier-Barras AC, *et al.* Antibody-mediated status epilepticus: a retrospective multicenter survey. *Eur Neurol*, 2012, 68: 310-317.
- 58 Dubey D, Farzal Z, Hays R, *et al.* Evaluation of positive and negative predictors of seizure outcomes among patients with immune-mediated epilepsy: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2016, 9(5): 369-377.
- 59 Blum S, Dionisio S. Refractory epilepsy secondary to anti-GAD encephalitis treated with DBS post SEEG evaluation: a novel case report based on stimulation findings. *Epileptic Disord*, 2018, 20(5): 451-456.
- 60 Feyissa AM, Mirro EA, Wabulya A, *et al.* Brain-responsive neurostimulation treatment in patients with GAD65 antibody-associated autoimmune mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 307-313.



## • 综述 •

# 小胶质细胞和星形胶质细胞及其相互作用对癫痫发生影响的研究进展

郭雅静<sup>1</sup>, 薛国芳<sup>2</sup>

1. 山西医科大学(太原 030000)

2. 山西医科大学第二医院 神经内科(太原 030000)

**【摘要】** 癫痫以自发性复发性癫痫发作为特征, 导致患者长期生活在不可预测的疾病压力中, 严重降低患者的生活质量。目前已有大量的抗癫痫药物用于治疗癫痫, 但其仅能控制癫痫发作, 而不能阻止癫痫发生。在癫痫发生过程中, 小胶质细胞与星形胶质细胞的相互作用可能形成一个前馈的炎症回路, 并与癫痫发作相互促进, 形成促进癫痫发生和导致癫痫进展的恶性循环。本文就星形胶质细胞和小胶质细胞及其相互作用在癫痫发生的作用相关文献作一综述, 以期有助于对癫痫发生有更加深入的了解和探索新的治疗靶点。

**【关键词】** 小胶质细胞; 星形胶质细胞; 癫痫发生; 炎症因子

癫痫是一种可由多种病因引起的, 以反复癫痫发作为共同特征的慢性脑部疾病。由小胶质细胞和星形胶质细胞之间紧密而显著的相互作用所介导的炎症反应是癫痫进展和严重程度的关键因素。活化的小胶质细胞和星形胶质细胞可能通过它们的相互作用影响癫痫的发生和发展。本文综述了小胶质细胞和星形胶质细胞的生理功能和激活状态, 尤其是它们在病理状态下交互对话(Cross talk)。

## 1 癫痫发生的定义

临床上, 部分癫痫患者继发于各种脑损伤(如外伤、脑卒中、惊厥持续状态、颅内感染等), 随后通常会进入一段为期数月甚至数年的潜伏期, 期间发生一系列神经病理生理变化, 直至最终出现自发性癫痫发作(Spontaneous recurrent seizure, SRS), 整个过程称为癫痫发生过程<sup>[1]</sup>。

## 2 神经炎症在癫痫发生中的重要作用

神经炎症往往贯穿于癫痫发生发展的整个过程。随着时间的推移, 促炎和抗炎信号的调节会发生动态变化。局部细胞内和细胞外信号决定了它们的特征和表型的转换。小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统的重要组成部分, 被各种脑损

伤激活。通常, 小胶质细胞和星形胶质细胞被激活成两种状态: 促炎表型(M1/A1)和抗炎表型(M2/A2), 分别对应于的损伤或修复功能, 同时还具有动态的表型变化, 通过表型转换完成对疾病的调节作用。

最近的临床和实验证据表明癫痫活动与中枢神经系统炎症有直接关系, 其特点是小胶质细胞和星形胶质细胞的聚集、激活和增殖<sup>[2,3]</sup>。激活的胶质细胞释放促炎因子如白介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等, 这些因子都可降低痫性发作阈值, 促进癫痫发生<sup>[2-5]</sup>。由此可见, 神经炎症不仅是癫痫发作结果, 而且参与了它产生<sup>[6]</sup>, 癫痫发作与炎症反应相互促进, 产生级联神经炎症反应, 形成促进癫痫发生和导致癫痫进展的恶性循环, 抑制神经炎症反应会延缓癫痫进展。针对炎症机制和减轻癫痫所致神经炎症的治疗方法在临床前啮齿动物模型和临床研究中都显示出了重要的前景。

## 3 小胶质细胞和星形胶质细胞在癫痫发生中的作用

### 3.1 癫痫发生后小胶质细胞的激活

小胶质细胞是啮齿动物和人类中枢神经系统中高度活跃的固有免疫调节细胞<sup>[7]</sup>。活化的小胶质细胞从分枝状形态变为阿米巴样, 具有吞噬作用并促进许多炎症因子的分泌。细胞周围环境的变化

DOI: 10.7507/2096-0247.20210039

基金项目: 中国抗癫痫协会癫痫科研基金-UCB(2017007)、山西人力资源和社会保障厅(晋财社[2019]91号)

通信作者: 薛国芳, Email: xueguofangty@163.com

决定了它们的特征和表型的转换,从释放促炎介质如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和干扰素  $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 导致神经元损伤、神经发生损伤和组织损伤的 M1 样表型<sup>[8]</sup>到释放 IL-4、IL-10、转化生长因子- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF $\beta$ ) 等抗炎细胞因子对抗炎症损伤和促进组织修复方面起着关键作用的 M2 表型<sup>[9,10]</sup>。小胶质细胞 M1/M2 表型二分法有助于理解小胶质细胞在各种中枢神经系统疾病中的激活状态,并为小胶质细胞功能的研究提供帮助。

早期癫痫发作的启动作用伴随着快速激活的小胶质细胞。小胶质细胞对周围环境的变化十分敏感且迅速,在癫痫病灶区域的神经元还未出现明显损伤时,就已经有小胶质细胞被激活。在癫痫动物模型中,癫痫发作导致神经胶质激活,激活状态下的小胶质细胞伴随着多种促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的过度产生和长期升高<sup>[11,12]</sup>以及活性氧和一氧化氮等多种因子的分泌变化<sup>[12]</sup>。

最近的研究表明,激活的小胶质细胞对大脑功能的影响取决于癫痫发生的阶段和严重程度<sup>[13]</sup>。但是,过度活化的小胶质细胞及其介导的炎症反应(释放的细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等)可通过改变神经系统的兴奋性和降低癫痫发作阈值,促进癫痫发生、发展<sup>[14]</sup>: ① 活化的小胶质细胞会促进癫痫发生。例如在红藻氨酸 (Kainic acid, KA) 诱导的早期癫痫 (Early-life seizures, SZ) 的二次损伤啮齿动物模型中发现小胶质细胞激活和启动是对早期 KA-SZ 的反应,早期癫痫发作引起的小胶质细胞激活可能会加剧后期的癫痫易感性<sup>[15]</sup>; miR-155 的上调通过诱导小胶质细胞神经炎症促进癫痫的发生<sup>[16]</sup>; 调控米诺环素对小胶质细胞激活的抑制作用会降低 mTLE-匹罗卡品模型大鼠神经细胞死亡和反复发作的频率和严重程度<sup>[17]</sup>。② 小胶质细胞过度激活后分泌大量炎症因子,发挥细胞毒性作用<sup>[18]</sup>, 如: Zhao 等<sup>[12]</sup>以不同细胞激活状态的小胶质细胞条件培养液 (MCM) 注入脑室,观察其对癫痫发作的影响,结果表明激活的 MCM 具有致病作用,并且 MCM 致病作用与细胞活化程度有关。因此,过度的小胶质细胞激活和促炎细胞因子的过度产生在实验性动物模型和人癫痫发作后损伤的发生机制中起着关键的作用。

与传统的炎症理论相矛盾, Zhao 等<sup>[19]</sup>最近证明小胶质细胞的非炎症改变足以引起癫痫,揭示了一种独立于小胶质细胞炎症反应的致病机制。这种差异的原因还不清楚,但可能与不同研究中的模型

和检测方法的差异有关。

以上研究表明小胶质细胞参与了癫痫发生,并进一步证实了小胶质细胞是预防癫痫发生的潜在治疗目标的观点。

### 3.2 癫痫发生后星形胶质细胞的激活

星形胶质细胞是另一种积极参与神经炎症调节的胶质细胞。星形胶质细胞主要为神经元提供结构和代谢支持,在调节稳态、增加突触可塑性和提供神经保护方面发挥着多种重要作用,有助于维持正常的脑功能。星形胶质细胞也能产生和分泌某些神经递质以及表达某些神经递质受体发挥功能,可对一些神经活性物质产生反应,可帮助调节神经元周围的离子微环境。

在中枢神经系统病变中,星形胶质细胞经历增生、活化等过程,最终转变成反应性星形胶质细胞 (Reactive astrogliosis, RAS)<sup>[20]</sup>,由此它们上调许多基因,增加细胞骨架的大小、延伸,增加胶质纤维酸性蛋白的表达和免疫反应性,并形成胶质瘢痕。基于 RAS 在神经炎症中发挥的作用不同,可将星形胶质细胞极化表示为与神经毒性有关的促炎表型 (A1 型) 和神经保护有关的抗炎表型 (A2 型)<sup>[21]</sup>。2012 年 Zamanian 等<sup>[21]</sup>用全身注射 LPS 诱导神经炎症模型和大脑中动脉闭塞术诱导缺血性脑卒中模型,发现 RAS 的基因表达具有显著差异,并且这种表型差异强烈依赖于诱导损伤的类型,脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导 A1 型星形胶质细胞,缺血诱导 A2 型星形胶质细胞。A1 高度上调经典补体途径的基因表达,对突触有损伤作用,可能是有害的; A2 上调神经营养因子的表达,可能具有神经保护作用。

星形胶质细胞与癫痫的发病密切相关<sup>[22]</sup>。部分研究强调了激活的星形胶质细胞在促进癫痫发生中可能发挥重要作用,例如, Aoki 等<sup>[23]</sup>对 20 例海马硬化患者和 4 例正常人的脑组织标本 P2RY1、P2RY2、P2RY4、Kir4.1、Kv4.2、mGluR 1、mGluR 5 受体和通道分析,结果表明癫痫病灶中的星形胶质细胞可能表现出自我高兴奋性,并通过内源性星形胶质细胞受体和通道参与癫痫的发生;星形胶质细胞膜上的瞬时受体电位香草酸亚型 1 (Transient potential vanilloid receptor1, TRPV1) 的激活直接影响新生儿缺氧缺血性脑损伤后星形胶质细胞的功能,促进星形胶质细胞迁移以促进促炎因子扩散和浸润到神经元附近,从而促进神经元兴奋性增高最终加速癫痫发作<sup>[24]</sup>;具有激活 mTOR 信号的星形胶质细胞也可能为自发性反复发作提供有利条件<sup>[25]</sup>。

另外,通过抑制星形胶质细胞活化可以减轻癫痫的发展,氯沙坦就是阻止星形胶质细胞活化和减弱毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态后的血脑屏障通透性来抑制自发性复发性癫痫发作的发展<sup>[26]</sup>;星形胶质细胞细胞外调节蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases, Erk) 1/2 的激活足以促进兴奋性突触的发生,而抑制星形胶质细胞的 Erk 1/2 则能挽救 LPS 引起的兴奋性突触的发育异常,并恢复增强的癫痫发作敏感性<sup>[27]</sup>。激活的星形胶质细胞也可通过分泌细胞因子参与癫痫发生,在 KA 诱导的癫痫发作后海马组织中 IL-21 的表达显著增加,而星形胶质细胞是 IL-21 表达的主要来源,这表明它与 KA 诱导脑损伤引起的癫痫发作有关,可能是治疗癫痫的关键细胞因子<sup>[28]</sup>。此外,星形胶质细胞在调节谷氨酸浓度中也起着关键作用,反应性星形胶质细胞最常表现为谷氨酸的稳态紊乱,谷氨酸稳态的早期破坏即具有强大的致病效应,高浓度时会增加癫痫发作,甚至导致细胞死亡,这可能与星形胶质细胞自身谷氨酸转运蛋白的异常有关<sup>[29,30]</sup>。

反应性星形胶质细胞在癫痫发生过程中会发生表型和功能变化,其中许多变化是由炎症分子的自分泌和旁分泌效应驱动的。具有炎症表型的活化星形胶质细胞是一种功能失调的细胞,在癫痫发生过程中导致神经网络过度兴奋,从而潜在地促进癫痫发作的发生。以上研究为星形胶质细胞参与癫痫发生提供了直接的证据。

#### 4 激活的小胶质细胞诱导星形胶质细胞的活化在癫痫发生中的作用

激活的小胶质细胞可以促进星形胶质细胞的活化,具体机制可能是激活的小胶质细胞分泌的炎性细胞因子,作用于星形胶质细胞,使星形胶质细胞更具有活性,或通过调节星形胶质细胞某些信号通路,参与介导星形胶质细胞存活和凋亡及其对抗氧化防御及促炎因子的产生等。

##### 4.1 小胶质细胞调节星形胶质细胞功能及表型

有研究表明小胶质细胞是真正的神经传递调节者,并且将小胶质细胞作为星形胶质细胞的“上游伙伴”<sup>[31]</sup>。星形胶质细胞的天然免疫功能确实受到小胶质细胞的控制,并且是由小胶质细胞释放的炎症因子介导的。Xu 等<sup>[32]</sup>通过构建 A $\beta$ 42 激活的小胶质细胞条件培养液,通过分泌 IL-1 $\alpha$ 、TNF 和 C1q,诱导 A1 型星形胶质细胞活化。Zhao 等<sup>[12]</sup>的结果表明含 TNF- $\alpha$  的 MCM 可通过调节星形胶质细胞的活性增加谷氨酸含量,提示这可能与激活小

胶质细胞致病机制有关。值得注意的是,在没有小胶质细胞(Csf1r 敲除)的小鼠中,LPS 注射不会导致 A1 星形胶质细胞出现,这表明 A1 星形胶质细胞的产生需要小胶质细胞的激活<sup>[20]</sup>。更具体地说,是白细胞介素-1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )、TNF- $\alpha$  和补体成分亚单位 1q(C1q)的基因消融或受体中和抑制小胶质细胞诱导 A1 反应性星形胶质细胞<sup>[20]</sup>。以上研究表明,A1 型星形胶质细胞的免疫反应依赖于小胶质细胞产生的细胞因子,并且在没有小胶质细胞的情况下,星形胶质细胞不能产生足够水平的促炎因子,但 A2 型星形胶质细胞激活的机制未明,未来需要更进一步深入研究。

##### 4.2 小胶质细胞调节星形胶质细胞嘌呤能信号

小胶质细胞-星形胶质细胞相互作用中涉及嘌呤能信号<sup>[33]</sup>。在早期癫痫的发生过程中,小胶质细胞被激活并释放出大量的 TNF $\alpha$ ,会刺激星形胶质细胞 TNF 受体 1,从而介导星形胶质细胞 ATP/ADP 的释放,小胶质细胞释放的 TNF- $\alpha$  所驱动的星形细胞嘌呤能信号在癫痫发生过程中对癫痫的产生起着至关重要的作用<sup>[34]</sup>。

#### 5 活化的星形胶质细胞对小胶质细胞的作用及对癫痫发生的影响

星形胶质细胞衍生的炎性因子、趋化因子和补体等尤其是 IL-10、趋化因子 2(Chemokine ligand 2, CCL-2)、C3 等在诱导小胶质细胞发挥作用和随后的神经炎症反应中发挥关键作用。小胶质细胞产生的 IL-10 刺激星形胶质细胞产生 TGF $\beta$ ,从而减弱小胶质细胞的活化,提供小胶质细胞激活的负反馈,从而减轻脑内的神经炎症反应<sup>[35]</sup>;活化的星形胶质细胞中 CCL2 表达上调会促进小胶质细胞活化和 M1 极化,导致促炎细胞因子和海马神经元损伤的增加<sup>[36]</sup>。此外,星形胶质细胞可能在癫痫状态下通过 ATP 依赖的机制调节小胶质细胞细胞因子的释放,Bianco 等<sup>[37]</sup>采用原代星形胶质细胞与小鼠小胶质细胞系 N9 细胞共培养,结果显示,机械刺激可促进星形胶质细胞释放 ATP,诱导 N9 小胶质细胞分泌 IL-1 $\beta$ 。C3-C3aR 通路通过介导小胶质细胞与星形胶质细胞的通讯而参与 KA 诱导的神经退行性变<sup>[38]</sup>。小胶质细胞-星形胶质细胞这种相互作用会促进癫痫发作后的胶质增生和神经元损伤。

星形胶质细胞中的谷胱甘肽 s-转移酶 M1(Glutathione S-transferase M1, GSTM 1)和谷胱甘肽 s-转移酶 Theta 2(Glutathione S-transferase theta 2, GSTT 2)是脑炎症时激活小胶质细胞所必

需的, Kano 等<sup>[39]</sup>比较星形胶质细胞中 GSTM1 敲除对小胶质细胞 TNF- $\alpha$  产生的影响, 结果表明星形胶质细胞中 GSTM1 敲除减少 TNF- $\alpha$  分泌量和 mRNA 表达, GSTM1 或 GSTT2 的过表达增强了共培养中 TNF mRNA 的水平。Deshpande 等<sup>[40]</sup>通过比较星形胶质细胞连接蛋白缺乏小鼠和野生型小鼠对红藻氨酸诱导颞叶癫痫的小胶质细胞激活状态, 发现星形胶质细胞连接蛋白的存在会增加慢性癫痫所致海马小胶质细胞的激活。

## 6 小结与展望

综上, 激活的小胶质细胞通过分泌某些炎症因子作用于星形胶质细胞使其活化; 同样, 活化的星形胶质细胞也可调节小胶质细胞。小胶质细胞和星形胶质细胞在神经炎症反应中的“交互作用”机制比较复杂, 了解这些细胞之间的复杂联系将揭示癫痫发生的机制, 并支持建立新的治疗方法。所以, 如何调节小胶质细胞和星形胶质细胞的相互作用及两者之间的平衡关系, 将为癫痫治疗提供新的研究方向。

### 参考文献

- 1 Vezzani A. Before epilepsy unfolds: finding the epileptogenesis switch. *Nature medicine*, 2012, 18(11): 1626-1627.
- 2 Tian MJ, Wang RF, Hölscher C, *et al.* The novel GLP-1/GIP dual receptor agonist DA3-CH is neuroprotective in the pilocarpine-induced epileptogenesis rat model. *Epilepsy research*, 2019, 154: 97-106.
- 3 Wang RF, Xue GF, Hölscher C, *et al.* Post-treatment with the GLP-1 analogue liraglutide alleviate chronic inflammation and mitochondrial stress induced by status epilepticus. *Epilepsy research*, 2018, 142: 45-52.
- 4 Terrone G, Salamone A, Vezzani A. Inflammation and epilepsy: preclinical findings and potential clinical translation. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(37): 5569-5576.
- 5 Webster KM, Sun M, Crack P, *et al.* Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *Journal of neuroinflammation*, 2017, 14(1): 10.
- 6 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nature reviews Neurology*, 2019, 15(8): 459-472.
- 7 Michell-Robinson MA, Touil H, Healy LM, *et al.* Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. *Brain*, 2015, 138(5): 1138-1159.
- 8 Liu JT, Wu SX, Zhang H, *et al.* Inhibition of MyD88 signaling skews microglia/macrophage polarization and attenuates neuronal apoptosis in the hippocampus after status epilepticus in mice. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2018, 15(4): 1093-1111.
- 9 Shi H, Wang XL, Quan HF, *et al.* Effects of betaine on LPS-stimulated activation of microglial M1/M2 phenotypes by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B pathways in N9 cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019, 24(2): 367.
- 10 Benson MJ, Manzanero S, Borges K. Complex alterations in microglial M1/M2 markers during the development of epilepsy in two mouse models. *Epilepsia*, 2015, 56(6): 895-905.
- 11 Andrzejczak D, Woldan-Tambor A, Bednarska K, *et al.* The effects of topiramate on lipopolysaccharide (LPS)-induced proinflammatory cytokine release from primary rat microglial cell cultures. *Epilepsy research*, 2016, 127: 352-357.
- 12 Zhao H, Zhu C, Huang D. Microglial activation: an important process in the onset of epilepsy. *American journal of translational research*, 2018, 10(9): 2877-2889.
- 13 Hiragi T, Ikegaya Y, Koyama R. Microglia after seizures and in epilepsy. *Cells*, 2018, 7(4).
- 14 Uludag IF, Duksal T, Tiftikcioglu BI, *et al.* IL-1beta, IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2015, 26: 22-25.
- 15 Fox P, Mithal DS, Somogyi JR, *et al.* Dexamethasone after early-life seizures attenuates increased susceptibility to seizures, seizure-induced microglia activation and neuronal injury later in life. *Neuroscience Letters*, 2020, 728: 134953.
- 16 Fu H, Cheng Y, Luo H, *et al.* Silencing microRNA-155 attenuates kainic acid-induced seizure by inhibiting microglia activation. *Neuroimmunomodulation*, 2019, 26(2): 67-76.
- 17 Bhandare AM, Kapoor K, Powell KL, *et al.* Inhibition of microglial activation with minocycline at the intrathecal level attenuates sympathoexcitatory and proarrhythmogenic changes in rats with chronic temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 2017, 350: 23-38.
- 18 Kim M, Choi SY, Lee P, *et al.* Neochlorogenic acid inhibits lipopolysaccharide-induced activation and pro-inflammatory responses in BV2 microglial cells. *Neurochemical research*, 2015, 40(9): 1792-1798.
- 19 Zhao X, Liao Y, Morgan S, *et al.* Noninflammatory changes of microglia are sufficient to cause epilepsy. *Cell reports*, 2018, 22(8): 2080-2093.
- 20 Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487.
- 21 Zamanian JL, Xu L, Foo LC, *et al.* Genomic analysis of reactive astrogliosis. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2012, 32(18): 6391-6410.
- 22 Liu BH, Teschemacher AG, Kasparov S. Astroglia as a cellular target for neuroprotection and treatment of neuro-psychiatric disorders. *Glia*, 2017, 65(8): 1205-1226.
- 23 Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, *et al.* Altered expression of astrocyte-related receptors and channels correlates with epileptogenesis in hippocampal sclerosis. *Pediatric and developmental pathology*, 2019, 22(6): 532-539.
- 24 Wang X, Yang XL, Kong WL, *et al.* TRPV1 translocated to astrocytic membrane to promote migration and inflammatory infiltration thus promotes epilepsy after hypoxic ischemia in immature brain. *Journal of neuroinflammation*, 2019, 16(1): 214.
- 25 Wang X, Sha L, Sun N, *et al.* Deletion of mTOR in reactive astrocytes suppresses chronic seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Molecular neurobiology*, 2017, 54(1): 175-187.
- 26 Hong S, JianCheng H, JiaWen W, *et al.* Losartan inhibits development of spontaneous recurrent seizures by preventing astrocyte activation and attenuating blood-brain barrier

- permeability following pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain research bulletin*, 2019, 149: 251-259.
- 27 Shen Y, Qin H, Chen J, *et al.* Postnatal activation of TLR4 in astrocytes promotes excitatory synaptogenesis in hippocampal neurons. *The Journal of cell biology*, 2016, 215(5): 719-734.
- 28 Xiong XY, Wang TG, Yang MH, *et al.* Interleukin-21 expression in hippocampal astrocytes is enhanced following kainic acid-induced seizures. *Neurological research*, 2016, 38(2): 151-157.
- 29 Peterson AR, Binder DK. Regulation of synaptosomal GLT-1 and GLAST during epileptogenesis. *Neuroscience*, 2019, 411: 185-201.
- 30 Hubbard JA, Szu JI, Yonan JM, *et al.* Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Experimental neurology*, 2016, 283(Pt A): 85-96.
- 31 Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, *et al.* Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(4): E197-205.
- 32 Xu X, Zhang A, Zhu Y, *et al.* MFG-E8 reverses microglial-induced neurotoxic astrocyte (A1) via NF-kappaB and PI3K-Akt pathways. *Journal of cellular physiology*, 2018, 234(1): 904-914.
- 33 Shinozaki Y, Shibata K, Yoshida K, *et al.* Transformation of astrocytes to a neuroprotective phenotype by microglia via P2Y1 receptor downregulation. *Cell reports*, 2017, 19(6): 1151-1164.
- 34 Bedner P, Steinhauser C. TNFalpha-driven astrocyte purinergic signaling during epileptogenesis. *Trends in molecular medicine*, 2019, 25(2): 70-72.
- 35 Norden DM, Fenn AM, Dugan A, *et al.* TGFbeta produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation. *Glia*, 2014, 62(6): 881-895.
- 36 Xu J, Dong H, Qian Q, *et al.* Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation. *Behavioural brain research*, 2017, 332: 145-153.
- 37 Bianco F, Pravettoni E, Colombo A, *et al.* Astrocyte-derived ATP induces vesicle shedding and IL-1 beta release from microglia. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 2005, 174(11): 7268-7277.
- 38 Wei Y, Chen T, Bosco DB, *et al.* The complement C3-C3aR pathway mediates microglia-astrocyte interaction following status epilepticus. *Glia*, 2020, 69(5): 1155-1169.
- 39 Kano SI, Choi EY, Dohi E, *et al.* Glutathione S-transferases promote proinflammatory astrocyte-microglia communication during brain inflammation. *Science signaling*, 2019, 12(569): eaar2124.
- 40 Deshpande T, Li T, Henning L, *et al.* Constitutive deletion of astrocytic connexins aggravates kainate-induced epilepsy. *Glia*, 2020, 68(10): 2136-2147.

# PET-CT 和 PET-MRI 在药物难治性癫痫中的研究进展



王玲<sup>1</sup>, 柳江燕<sup>1,2</sup>, 任婉娜<sup>3</sup>

1. 兰州大学第二医院 核医学科 (兰州 730030)
2. 甘肃省医学影像重点实验室 (兰州 730030)
3. 兰州大学第二医院 眼科 (兰州 730030)

**【摘要】** 手术是药物难治性癫痫的主要治疗手段,手术成功的关键在于术前对致痫灶的精确定位。近年来神经影像技术迅速发展,在难治性癫痫患者术前评估及疗效评价中发挥着重要的作用。本文对 PET-CT 和 PET-MRI 在药物难治性癫痫患者术前评估、预后判断以及 PET 脑受体显像剂等方面作一综述。

**【关键词】** 难治性癫痫; PET-CT; PET-MRI; 术前评估; 疗效评价; 受体显像

癫痫是脑部神经元超同步化放电所致的神经系统反复性、发作性和暂时性的功能障碍。据报道,癫痫患病率为 4~10/1 000,发展中国家的年发病率(约 100/10 万)是发达国家(约 50/10 万)的两倍,其中我国每年新增癫痫患者约 65~70 万<sup>[1]</sup>。多数患者可通过药物控制癫痫发作,但有 20~30% 的癫痫患者使用抗癫痫药物(单药或联合用药)仍未能达到持续无发作称为药物难治性癫痫或难治性癫痫,手术治疗是控制此类患者发作最有效的方法。目前,症状学、脑电图(EEG)、核磁共振成像(MRI)是难治性癫痫术前评估的主要方法,但当各类评价结果不一致或没有明显的解剖学改变时,融合了功能影像技术正电子发射断层扫描的 PET-CT (Positron emission tomography-Computed tomography) 和 PET-MRI (Positron emission tomography-Magnetic resonance imaging) 则展现出了独有的优势。本文对 PET-CT 和 PET-MRI 在药物难治性癫痫患者术前致痫灶定位评估、术后疗效评价和预后判断以及脑 PET 受体显像剂等方面作一综述。

## 1 PET-CT 与 PET-MRI 成像系统

PET-CT 是将 PET 和 CT 有机结合的双模态影像设备,通过葡萄糖、氨基酸、胆碱等示踪剂,以解剖图像方式,从分子水平上显示机体的血流、功

能、代谢和受体分布等信息,实现了解剖和功能影像的有机融合。近年来, PET-CT 在癫痫中的应用已经得到了广泛的认可,但也存在局限性,如图像软组织分辨率欠佳、患者所受辐射剂量较高、CT 与 PET 图像的配准误差等,这些局限性很大程度源于同机 CT<sup>[2]</sup>。近年来,一体化 PET-MRI 多模态成像系统逐渐应用于临床,与 PET-CT 和单一成像模式 PET 或 MRI 相比, PET-MRI 的优势主要体现在<sup>[3,4]</sup>: ① MRI 不存在电离辐射,因此 PET-MRI 更适合于儿童或同一患者的多次采集; ② PET-MRI 较 PET-CT 具有更高的软组织分辨率,能够更清晰的显示病灶,尤其在神经系统疾病中具有明显优势; ③ 一体化 PET-MRI 实现了同步采集,获得了真正意义上的同时间、同空间的组织解剖、功能及分子水平代谢等多模态融合图像,提高了病灶的检出率和定位准确性。因此,一体化 PET-MRI 成像为致痫灶定位、术前评估及预后判断等提供了全新的平台与视角。

## 2 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 与 PET-MRI 在难治性癫痫术前评估中的应用

大脑的能量主要由葡萄糖供应,使用正电子核素氟-18 (<sup>18</sup>F) 标记葡萄糖类似物脱氧葡萄糖 (FDG) 为显像剂的 PET 脑代谢显像,能直观反映脑部葡萄糖代谢水平。由于致痫灶局部皮层萎缩、神经元减少、胶质细胞增生及突触活性减低,发作间期病灶局部血流及葡萄糖利用率减低,病灶表现为代谢减低区; 发作期由于致痫灶过度放电,能量消耗明显增加,局部血流和葡萄糖代谢相应增高,病灶表现

DOI: 10.7507/2096-0247.20210040

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助 (18JR3RA314); 翠英科技创新计划临床拔尖项目 (CY2017-BJ12)

通信作者: 柳江燕, Email: ery\_liujy@lzu.edu.cn



为高代谢区；此为癫痫病灶在 PET 代谢显像中的特征性表现。目前临床上多通过发作间期低代谢来定位致痫病灶。

### 2.1 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 在难治性癫痫术前评估中的应用

既往研究<sup>[5]</sup>表明,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 在难治性癫痫术前定位中具有一定的价值, 对颞叶癫痫定位准确率较高, 达 80 ~ 90%<sup>[6,7]</sup>, 而对颞叶外癫痫病灶定位准确率波动范围较大, 介于 38% ~ 67% 不等<sup>[8,9]</sup>。也有研究发现, 在海马硬化患者中, FDG PET 表现出广泛的同侧颞区和颞外低代谢, 提示 PET 用于定侧和广泛定位, 而非精确定位致痫区<sup>[10]</sup>。此外, Chassoux 等<sup>[7]</sup>认为,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 显像的代谢减低区与致痫灶并不是绝对的对对应关系。因此, 对癫痫灶的定位需要结合多种手段综合分析和互相验证, 不能仅依赖某一种检查方法。此外,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 还能辅助指导颅内电极放置<sup>[11,12]</sup>, 检测多发致痫灶, 从而排除不宜手术患者。Menon 等<sup>[13]</sup>对 117 例难治性癫痫患者行 PET 检查以探究其在癫痫患者手术决策中的作用, 结果发现 PET-CT 有助于 68.8% 的颞叶癫痫和 23.3% 的颞叶外癫痫患者的手术决策; 其中 31.6% 的患者根据 PET 结果直接行手术切除, 术后效果良好。由此可以看出,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 在癫痫患者手术决策中也具有十分重要的作用。约 25% 的癫痫患者在常规 MRI 上无明显结构及信号异常, 称 MRI 阴性癫痫, 这类患者定位困难且治疗棘手。研究发现, 约 60% ~ 82% 的 MRI 阴性癫痫患者在 FDG PET 扫描中出现局部代谢降低区<sup>[14,15]</sup>。国外一项包含 3 163 例癫痫患者的 Meta 分析显示, PET 能够正确定位 95% 的 MRI 阳性患者和 84% 的 MRI 阴性患者的癫痫病灶; 以上表明 FDG PET 能有效检出 MRI 阴性癫痫患者的致痫灶<sup>[16]</sup>。

### 2.2 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-MRI 在难治性癫痫术前评估中的应用

文献报道将 PET 与 MRI 异机扫描的图像通过软件融合能提高致痫病灶的检出, 但由于两者图像在时间和空间上的不同步, 会引起配准误差和各种运动伪影<sup>[17,18]</sup>。一体化 PET-MRI 为全身 PET 和 MRI 数据同步采集, 可实现结构、功能及分子影像信息在时间、空间上的最佳配准, 更适用于需要多模态成像的神经系统疾病。Shin Hae W<sup>[19]</sup>及张森等<sup>[20]</sup>对比分析了 MRI、PET-CT 以及 PET-MRI 成像在致痫灶定位中的价值, 证明 PET-MRI 对致痫灶的定位灵敏度高于其他两者, 能够显著提高潜在癫痫病灶的检出率。张桂霞等<sup>[21]</sup>比较了 MRI 和 PET-MRI

对儿童难治性癫痫中致痫灶的定位价值, 结果 MRI 显像阳性检出率为 45.9%, 而 PET-MRI 显像阳性率为 100%, 亦说明 PET-MRI 能够显著提高癫痫病灶的检出率, 且 PET-MRI 辐射剂量较 PET-CT 小, 更适合于儿童癫痫患者。Paldino 等<sup>[22]</sup>的研究同样认为在儿童癫痫中, PET-MRI 优于 PET-CT 检查。Shin 等<sup>[19]</sup>及 Fernandez 等<sup>[23]</sup>的研究发现 PET-MRI 融合显像不仅能够提高致痫灶检出率, 对于 MRI 检查阴性病例, PET-MRI 更有助于术中电极的放置。此外, 有研究认为, 通过 PET-MRI 进行术前评估, 能够改善颞叶癫痫及局灶性皮质发育不良的手术结果, 提高预后<sup>[24,25]</sup>。由此可见, 目前研究表明 PET-MRI 在癫痫患者术前评估中具有更高的价值, 并更适用于儿童癫痫患者。

## 3 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 与 PET-MRI 在难治性癫痫预后判断中的价值

据统计, 难治性癫痫患者术后预后相差较大, 手术成功率及术后无复发率介于 15% ~ 90%, 即使通过临床综合评估后筛选的患者中, 仍有相当一部分患者术后存在癫痫发作或复发。因此准确判断手术预后, 筛选适宜手术和排除不宜手术患者十分必要。

### 3.1 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 在难治性癫痫预后判断中的价值

多项研究表明, PET-CT 代谢特点有助于判断癫痫患者的预后: FDG PET 显像显示病灶呈局灶性低代谢为手术预后良好的积极因素; 颞叶癫痫中, 低代谢范围越大, 术后疗效也越差; 当癫痫患者具有明显双侧大脑半球低代谢、同侧多脑叶低代谢灶以及显著的丘脑及小脑代谢减低等功能失联络表现时, 预示术后疗效不佳<sup>[12,26,27]</sup>。一项纳入 46 项研究的 Meta 分析提示, 病灶同侧 PET 低代谢对手术效果良好 (术后疗效 Engel 分级: I 或 II 级, 下同) 的预测价值为 86%; 对于 MRI 阴性的患者, 其预测价值为 80%<sup>[28]</sup>。多项研究发现, 病变的数目与预后亦具有相关性, 单发低代谢病灶的患者手术疗效较好, 病灶数目越多, 预后越差<sup>[29,30]</sup>。此外, 国内研究发现术前致痫灶的 SUVmax 与患者预后呈负相关, SUVmax 越低, 术后疗效可能越好<sup>[31]</sup>。另有研究表明, 在接受颞叶切除术的患者中, FDG PET 上的不对称摄取与患者术后语言记忆能力有显著关系, 且能够预测患者术后神经心理及预后结果<sup>[32]</sup>。

### 3.2 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-MRI 在难治性癫痫预后判断中的价值

由于 PET-MRI 一体机应用于临床时间不长,

且装机数量少,目前主要是 PET 与 MRI 异机融合图像的预后研究。郝谦谦等<sup>[33]</sup>将 45 例 MRI 阴性颞叶癫痫患者的 MRI 与 PET 图像进行异机融合,分析 PET-MRI 脑代谢图形与手术预后的关系,结果 PET 显示的低代谢灶局限于颞叶内侧、颞极和前颞叶的患者术后疗效好(Engel I - II 级),而低代谢超出此范围者术后疗效较差(Engel III - IV 级)。在 Gok 等<sup>[34]</sup>的研究中,单侧 FDG 摄取减低的颞叶癫痫患者术后预后良好,术后 Engel I - II 级的预测值为 96%。另外有研究<sup>[35]</sup>表明多模态影像 MRI 与 PET 联合分析可以提高对细微致痫灶的检测,减少术后癫痫复发。随着 PET-MRI 一体机在临床应用的逐渐增多,希望有更多研究探索 PET-MRI 与癫痫患者预后之间的关系。

#### 4 PET 脑受体显像在难治性癫痫中的应用

对癫痫患者脑组织标本及癫痫动物模型的研究发现,多种神经递质和受体亚型的改变与癫痫发作有关<sup>[10,11]</sup>。应用放射性核素标记这些受体的特异性配体作为示踪剂进行 PET 脑显像,不仅能够定位癫痫病灶,并且可以了解不同神经递质在癫痫发作中的作用,对癫痫发病机制的研究具有积极意义。

##### 4.1 苯二氮卓受体显像

$\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid,  $\gamma$ -GABA)是目前已知的与癫痫发病紧密相关的一种抑制性神经递质,苯二氮卓受体(Benzodiazepine receptor, BZR)是脑内主要的抑制性神经递质受体,GABA 与苯二氮卓受体的特异性结合能发挥神经抑制功能。氟马西尼(Flumazenil, FMZ)为 BZR 拮抗剂,能够和 BZR 竞争性特异性结合,直观地反映出局部脑区的 BZR 密度。研究表明,FMZ PET 受体显像所探测的致痫灶较 FDG PET 显像局限,与病理诊断更为一致<sup>[36]</sup>。国内研究分析了 MRI、<sup>18</sup>F-FDG 及 <sup>11</sup>C-FMZ PET 显像对海马硬化所致难治性癫痫的诊断效能,结果对致痫灶定位准确率分别为 60.98%、70.73% 和 100%,说明 <sup>11</sup>C-FMZ PET 显像对致痫灶定位价值明显高于其他两者<sup>[37]</sup>。目前,FMZ PET 已被欧洲一些神经中心确定为难治性癫痫患者的首选显像方式<sup>[38]</sup>。然而,也有研究发现在远程投射区和非癫痫区域中也存在 FMZ 分布异常<sup>[39]</sup>。因此,在实际工作中需认真甄别实际致痫灶,并结合其他检查方法综合分析。

##### 4.2 阿片类受体显像

阿片肽有  $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  三种受体,对脑的调节作用因与其结合受体的不同而不同,当  $\delta$  和  $\mu$  受体激动

时运动活动加强, $\kappa$  受体激动时运动活动减弱。通过选用不同示踪剂,利用 PET 脑显像技术就可以了解不同阿片肽受体在脑内分布情况。既往研究表明, $\mu$  受体结合增加主要分布于下颞叶内侧, $\delta$  受体结合增加主要位于中上颞叶的前部以及中下颞叶<sup>[40]</sup>。通过对癫痫患者行 <sup>11</sup>C-DPN (<sup>11</sup>C-特培洛菲,<sup>11</sup>C-diprenorphine, 非特异性阿片受体拮抗剂)PET 发现<sup>[41,42]</sup>,<sup>11</sup>C-DPN 与阿片受体的结合从癫痫发作期至发作间期呈先减少再增加最后恢复正常(或正常低值)的动态变化过程,推测癫痫发作时内源性阿片肽释放自动上调,发作停止后逐渐恢复正常,受体的表达亦发生相应的上调与恢复,提示阿片肽可能具有抑制癫痫发作及播散的作用。但 McGinnity 等<sup>[41]</sup>也发现,经部分容积效应校正的 DPN PET 显像在致痫灶同侧梭状回和外侧颞极阿片受体显像剂分布增加,而未校正的图像增加不明显。综上提示,阿片类受体在癫痫病理生理方面具有复杂的作用,但具体机制尚需进一步研究。

##### 4.3 5-羟色胺受体显像

5-羟色胺(5-HT)与其受体结合可促进 GABA、谷氨酸及多巴胺等多种神经递质释放,进而发挥抗癫痫作用。目前用于癫痫研究的 5-HT 受体 PET 示踪剂有:<sup>11</sup>C-AMT (<sup>11</sup>C-甲基-L-色氨酸,<sup>11</sup>C-alphametyl-L-tryptophan)、<sup>18</sup>F-MPPF (4-[<sup>18</sup>F]氟-N-2{2-[1-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基乙基]-N-2-吡啶基-苯甲酰胺},<sup>18</sup>F-fluoro-N-2{2-[1-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl-N-2pridinyln-benzamide})和 <sup>18</sup>F-FCWAY (<sup>18</sup>F-反式-4-氟-N-2-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]乙基-N-(2-吡啶基)环己烷羧基,<sup>18</sup>F-trans-4-fluoro-N-2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl-N-(2-pyridyl)cyclohexanecarboxamide)等。AMT 是色氨酸的类似物,由其生成的 AMT-5HT 因无法被单胺氧化酶分解而滞留于 5-羟色胺能神经元内,经 <sup>11</sup>C 标记的 AMT 可反映脑内 5-HT 的合成。对 191 例结节性硬化症癫痫患者行 AMT PET 显像发现,<sup>11</sup>C-AMT 结合增加的病灶正是发作期 EEG 记录到的癫痫灶,证明该显像与头皮 EEG 具有很好的一致性<sup>[43]</sup>。在使用 <sup>18</sup>F-MPPF 和 <sup>18</sup>F-FCWAY 的 PET 显像中发现,颞叶癫痫中致痫灶同侧 5-HT 受体密度降低,与发作期 EEG 的致痫灶定侧一致<sup>[44,45]</sup>。此外,Didelot 等<sup>[46]</sup>行 <sup>18</sup>F-MPPF PET 显像研究其在癫痫术前评估中的作用,结果 80% 的癫痫患者正确定侧,且所有偏侧化的患者术后均无癫痫发作,提示 MPPF PET 显像特异性高于 FDG PET。



#### 4.4 乙酰胆碱受体显像

乙酰胆碱 (Acetylcholine, Ach) 是中枢兴奋性神经递质, 其受体有两种: M 型 Ach 受体 (毒蕈碱受体, mAChR, 多数为兴奋型, 少数为抑制型) 和 N 型 Ach 受体 (烟碱受体, nAChR, 兴奋型)。动物实验表明, 应用 Ach 受体激动剂可诱发动物惊厥发作, 并于 EEG 上记录到痫样放电, Ach 受体阻断剂能够减轻或终止抽搐; 因此认为 Ach 受体可能参与部分癫痫发作<sup>[47]</sup>。Garibotto 等<sup>[48]</sup>对 12 例广泛特发性癫痫、10 例局灶性癫痫患者以及 12 例健康对照组行 <sup>18</sup>F-F-A-85 380 (<sup>18</sup>F-Fluoro-A-85 380, nAChR 的 PET 示踪剂) PET 显像, 结果在广泛特发性癫痫患者的前扣带皮层 F-A-85 380 摄取增高, 而在另外两组中摄取未增加, 提示烟碱受体在该类型癫痫患者中起作用。另外, 研究发现, 遗传性额叶癫痫的病理学基础为  $\alpha 4\beta 2$ nAChR (nAChR 亚型) 的基因突变, 提示今后可通过研制乙酰胆碱不同受体亚型的放射性配体行 PET 显像, 以此来研究癫痫的发病机制并进行定位诊断<sup>[49]</sup>。

#### 4.5 其他受体显像

此外, 谷氨酸受体显像、单胺氧化酶活性显像、大麻素受体显像、多巴胺受体显像等多种 PET 受体显像是对致痫灶定位、发病机制及抗癫痫药物研究的重要手段。但总的来看, 其临床应用尚较局限, 需要进一步在临床及科研工作中研究推广。

### 5 小结与展望

PET-CT 可同时提供脑部解剖结构与功能代谢信息, 能有效辅助难治性癫痫患者术前定位、颅内电极置入以及预后判断等, 尤其在 MRI 阴性患者中具有较高的应用价值。近年来, 神经影像学领域快速发展, 具有更高软组织分辨率的 PET-MRI 应运而生, PET-MRI 一体机可以实现多模态功能成像, 为癫痫患者致痫灶定位、术前评估及预测预后等方面提供了全新的平台与视角; 此外, PET-MRI 成像避免了 CT 成像的辐射剂量, 更适合儿童或同一患者的多次显像。随着不同显像剂及分子受体的研究, PET 在癫痫发病机制、术前定位及预后评估中取得了重要的成果; 也为抗癫痫药物的开发、致癫痫基因表达和基因治疗等研究带来了新的机遇与挑战。

#### 参考文献

1 沈雁文, 邹丽萍. 从精准医疗的角度看药物难治性癫痫解放军医学院学报, 2019, 40(3): 282-285.

- 2 Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(4): 371-378.
- 3 Hu ZH, Yang WD, Liu HX, *et al.* From PET-CT to PET-MRI: advances in instrumentation and clinical applications. *Mol Pharm*, 2014, 11(11): 3798-3809.
- 4 刘鹏, 富丽萍. 一体化 PET/MR 技术研究进展. *中国医疗设备*, 2019, 34(12): 160-164.
- 5 von Oertzen TJ. PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(2): 184-191.
- 6 Chassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, *et al.* Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an MRI-based scheme for epilepsy surgery. *Neurology*, 2012, 79(16): 1699-1707.
- 7 Guedj E, Bonini F, Gavaret M, *et al.* 18FDG-PET in different subtypes of temporal lobe epilepsy: SEEG validation and predictive value. *Epilepsia*, 2015, 56(3): 414-421.
- 8 Casse R, Rowe CC, Newton M, *et al.* Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol*, 2002, 45(5): 338-351.
- 9 Ding Y, Zhu YK, Jiang B, *et al.* F-FDG PET and high-resolution MRI co-registration for pre-surgical evaluation of patients with conventional MRI-negative refractory extra-temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(9): 1567-1572.
- 10 Kojan M, Doležalová I, Koritáková E, *et al.* Predictive value of preoperative statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav*, 2018, 79(2): 46-52.
- 11 Chan TLH, Romsa J, Steven DA, *et al.* Refractory epilepsy: The role of positron emission tomography. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(1): 30-34.
- 12 Gokdemir S, Halac M, Albayram S, *et al.* Contribution of FDG-PET in epilepsy surgery: consistency and postoperative results compared with magnetic resonance imaging and electroencephalography. *Turk Neurosurg*, 2015, 25(1): 53-57.
- 13 Menon RN, Radhakrishnan A, Parameswaran R, *et al.* Does F-18 FDG-PET substantially alter the surgical decision-making in drug-resistant partial epilepsy? *Epilepsy Behav*, 2015, 51(10): 133-139.
- 14 Morales-Chacon LM, Alfredo Sanchez Catusas C, Minou Baez Martin M, *et al.* Multimodal imaging in nonlesional medically intractable focal epilepsy. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2015, 7(1): 42-57.
- 15 De Ciantis A, Barba C, Tassi L, *et al.* 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 445-454.
- 16 Jones AL, Cascino GD. Evidence on use of neuroimaging for surgical treatment of temporal lobe epilepsy: A systematic review. *JAMA Neurol*, 2016, 73(4): 464-470.
- 17 桑林, 张凯, 张建国, 等. PET-MRI 影像融合技术在药物难治性癫痫术前评估中的价值. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(6): 559-563.
- 18 Bisdas S, LáFougere C, Ernemann U. Hybrid MR-PET in neuroimaging. *Clin Neuroradiol*, 2015, 25(10): 275-281.
- 19 Shin HW, Jewells V, Sheikh A, *et al.* Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure*, 2015, 31(9): 1-4.
- 20 张森, 黄鹏, 占世坤, 等. 一体化 18F-FDG PET-MRI 多模态分子影像在癫痫精准定位中的应用价值. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(3): 271-277.
- 21 张桂霞, 卢倩, 党浩丹, 等. PET-MRI 在儿童难治性癫痫定位诊断中的应用. *解放军医学院学报*, 2018, 39(10): 833-837.
- 22 Paldino MJ, Yang E, Jones JY, *et al.* Comparison of the diagnostic accuracy of PET-MRI to PET-CT-acquired FDG brain exams for

- seizure focus detection: a prospective study. *Pediatr Radiol*, 2017, 47(11): 1500-1507.
- 23 Fernández S, Donaire A, Serès E, *et al*. PET-MRI and PET-MRI/SISCOM coregistration in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *Epilepsy Res*, 2015, 111(5): 1-9.
- 24 Wang X, Zhang C, Wang Y, *et al*. Prognostic factors for seizure outcome in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy: A meta-analysis and systematic review. *Seizure*, 2016, 38(5): 54-62.
- 25 Heiss WD. Hybrid PET/MR imaging in neurology: present applications and prospects for the future. *J Nucl Med*, 2016, 57(7): 993-995.
- 26 Rubinger L, Chan C, D'Arco F, *et al*. Change in presurgical diagnostic imaging evaluation affects subsequent pediatric epilepsy surgery outcome. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 32-40.
- 27 Chassoux F, Artiges E, Semah F, *et al*. F-FDG-PET patterns of surgical success and failure in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2017, 88(11): 1045-1053.
- 28 Willmann O, Wennberg R, May T, *et al*. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. *Seizure*, 2007, 16(6): 509-520.
- 29 陆玲玲, 陈宇峰, 郭佳, 等. 成人颞叶癫痫患者发作间期 18F-FDG PET-CT 脑代谢显像与术后疗效的关系. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(2): 87-91.
- 30 Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, *et al*. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 2006, 32(2): 684-695.
- 31 刘远梅. PET-CT 对 MRI 阴性的颞叶癫痫术前定位和疗效的价值分析. *现代养生(下半月版)*, 2017, (1): 45.
- 32 Kamm J, Boles Ponto LL, Manzel K, *et al*. Temporal lobe asymmetry in FDG-PET uptake predicts neuropsychological and seizure outcomes after temporal lobectomy. *Epilepsy Behav*, 2018, 78(1): 62-67.
- 33 郝谦谦, 李迪彬, 李殿友, 等. PET-MRI 异机融合图形对影像学阴性的难治性颞叶癫痫手术疗效的价值. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(12): 1262-1265.
- 34 Gok B, Jallo G, Hayeri R, *et al*. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*, 2013, 55(5): 541-550.
- 35 Lin YC, Fang YH, Wu G, *et al*. Quantitative positron emission tomography-guided magnetic resonance imaging postprocessing in magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1583-1594.
- 36 Mitterhauser M, Wadsak W, Wabnegger L, *et al*. Biological evaluation of 2'-[18F]fluorofluzelenil ([18F]FFMZ), a potential GABA receptor ligand for PET. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(2): 291-295.
- 37 林都, 王治国, 张国旭. MRI 与发作间期 18F-FDG 及 11 C-FMZ PET-CT 显像对经典型海马硬化性难治性癫痫的诊断价值. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(12): 726-731.
- 38 Hodolic M, Topakian R, Pichler R. (18)F-fluorodeoxyglucose and (18)F-flumazenil positron emission tomography in patients with refractory epilepsy. *Radiol Oncol*, 2016, 50(3): 247-253.
- 39 Juhász C, Asano E, Shah A, *et al*. Focal decreases of cortical GABAA receptor binding remote from the primary seizure focus: what do they indicate? *Epilepsia*, 2009, 50(2): 240-250.
- 40 Madari, Lesser R P, Krauss G *et al*. Imaging of delta- and mu-opioid receptors in temporal lobe epilepsy by positron emission tomography. *Ann. Neurol*, 1997, 41: 358-367.
- 41 McGinnity CJ, Shidahara M, Feldmann M, *et al*. Quantification of opioid receptor availability following spontaneous epileptic seizures: correction of [11C]diprenorphine PET data for the partial-volume effect. *Neuroimage*, 2013, 79(10): 72-80.
- 42 Hammers A, Asselin MC, Hinz R, *et al*. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*, 2007, 130(4): 1009-1016.
- 43 Chugani HT, Luat AF, Kumar A, *et al*.  $\alpha$ -[11C]-Methyl-L-tryptophan -PET in 191 patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 2013, 81(7): 674-680.
- 44 Liew CJ, Lim YM, Bonwetsch R, *et al*. 18F-FCWAY and 18F-FDG PET in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 234-239.
- 45 Didelot A, Mauguière F, Redouté J, *et al*. Voxel-based analysis of asymmetry index maps increases the specificity of 18F-MPPF PET abnormalities for localizing the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsies. *J Nucl Med*, 2010, 51(11): 1732-1739.
- 46 Didelot A, Ryvlin P, Lothe A, *et al*. PET imaging of brain 5-HT1A receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2008, 131(10): 2751-2764.
- 47 Leniger T, Kananura C, Hufnagel A, *et al*. A new Chrna4 mutation with low penetrance in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44(7): 981-985.
- 48 Garibotto V, Wissmeyer M, Giavri Z, *et al*. Nicotinic receptor abnormalities as a biomarker in idiopathic generalized epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 385-395.
- 49 Loddenkemper T, Wyllie E, Hirsch E. Epileptic syndromes with focal seizures of childhood and adolescence. *Handb Clin Neurol*, 2012, 107: 195-208.

## • 综述 •

## 化学遗传和光遗传癫痫发作模型研究进展



陈洪年, 王亮

重庆医科大学附属第一医院 神经内科 (重庆 400016)

**【摘要】** 动物模型是癫痫机制研究的重要载体, 目前广泛应用的是化学性惊厥剂和电刺激模型, 这些癫痫模型虽能模拟部分癫痫发作的症状和病理过程, 但与人类的癫痫发作仍有很大差异。随着化学遗传和光遗传技术在神经科学中的广泛应用, 使得特异性操控不同种类的神经元活动得以实现, 已有研究利用光遗传或化学遗传的方法去构建癫痫发作模型, 克服化学性惊厥剂和电刺激模型的局限性, 便于更好地研究癫痫的神经环路机制。

**【关键词】** 化学遗传; 光遗传; 癫痫发作; 动物模型

癫痫是一类大脑神经元异常同步化放电的神经系统疾病, 发作类型繁多, 目前在各临床研究中对其复杂的发病机制尚不明确, 因此使用合适的动物模型对其发病机制的探讨至关重要<sup>[1]</sup>。在研究中应用比较多的是化学性惊厥剂和电刺激模型。在化学性惊厥剂中使用比较广泛的是皮罗卡品和海仁酸模型, 为慢性颞叶癫痫模型, 能模拟最初由发作引起的损伤, 到潜伏期, 再出现慢性自发性癫痫发作, 并出现颞叶癫痫发作特征的组织病理学变化<sup>[2,3]</sup>。电刺激诱发癫痫发作的动物模型往往是急性发作模型, 与化学诱导的癫痫发作不同, 当致病原因不再存在时, 可以研究电刺激后的变化<sup>[4]</sup>。这些癫痫模型虽能模拟部分癫痫发作的症状和病理过程<sup>[5]</sup>, 但与人类的癫痫发作还是有很大的差异, 首先, 这些癫痫模型都是在给予外源性的刺激后产生的, 而在人类的癫痫发作很多没有外源性因素的刺激; 其次现有的模型无法明确刺激后激活的特异性的细胞类型。目前, 随着化学遗传和光遗传技术在神经科学中的广泛应用, 使得特异性操控不同种类的神经元活动得以实现, 有研究利用光遗传或化学遗传的方法去构建癫痫发作模型, 克服之前应用的癫痫模型的局限性, 便于更好地研究癫痫的神经环路机制, 现将光遗传或化学遗传的方法去构建癫痫发作模型的研究进展作一综述。

## 1 化学遗传癫痫发作模型

化学遗传学是利用遗传修饰的 G 蛋白偶联受体, 也被称为“由设计药物专门激活的设计受体”

(Designer receptor exclusively activated by designer drugs, DREDD), 包括从人类毒蕈碱受体进化而来的第一代设计受体 (hM4Di, hM3Dq, Gs-D) 和从  $\kappa$  阿片受体进化而来的最近开发的“ $\kappa$  阿片受体设计受体” (Kappa-opioid receptor, KORD)<sup>[6,7]</sup>。这些受体不再对其内源性配体产生反应, 而是一些惰性化合物显示出高亲和力, 如氯氮平-氮氧化物 (Clozapine-N-oxide, CNO)。因此, 通过化学遗传方法能选择性兴奋或抑制神经元, 控制动物行为<sup>[8]</sup>。

2009 年 Alexander 等<sup>[9]</sup>在探讨通过 CNO 激活 DREDD 对神经元的调控作用时, 利用 hM3Dq 转基因小鼠和 CaMKIIa-tTA 得到双转基因小鼠, 在小鼠的皮层和海马谷氨酸能神经元表达 hM3Dq, 在体外脑片中用 500 nm 的 CNO 用诱导海马 CA1 区锥体细胞产生放电频率增加甚至爆发, 在河豚毒素 (Tetrodotoxin, TTX) 阻断动作电位后, CNO 仍能导致神经元去极化, 再加入 10 mM 磷脂酶 C (Phospholipase C, PLC) 抑制剂 U73122, 神经元去极化能被阻断, 提示 CNO 与 hM3Dq 结合兴奋神经元是通过 PLC 完成的。在行为学的观察中发现低剂量 CNO (0.3 mg/kg) 腹腔注射后能引起小鼠平均行进距离增多, 0.5 mg/kg CNO 及以上的剂量能诱发癫痫发作, 剂量越高发作程度越强, 1 mg/kg CNO 能诱发 5 级发作, 当剂量达到 5 mg/kg 时, 小鼠出现癫痫持续状态甚至发作至死亡。CNO 注射后 5~10 min 开始激活神经元, 通过场电位记录发现在注射后 45~50 min 出现电生理反应峰值, 作用持续数小时。在该研究中, 没有强调用化学遗传的方法构建癫痫模型, 但明确了用 CNO 激活 hM3Dq 能对皮层和海马谷氨酸能神经元兴奋并出现癫痫发作甚至癫痫持续状态。

2020 年 Goldenberg 等<sup>[10]</sup>利用化学遗传方法抑

DOI: 10.7507/2096-0247.20210041

基金项目: 重庆市博士后基金 (2010010005343386); 重庆市科

卫联合基金 (2020FYX081)

通信作者: 王亮, Email: wang0128\_0@163.com



制  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 神经元构建了一个局灶性皮层癫痫的小鼠模型。作者将同时表达 ChR2 和 hM4D 的病毒 AAV2/1-hSyn-DIO-ChR2 (TCET)-P2A 注射到 Gad2-IRES-Cre 小鼠体感皮层和体觉皮层 (Barrel cortex, BC) 和内侧前额叶皮层 (Medial prefrontal cortex, mPFC) 腹腔注射 CNO (5 mg/kg) 分别选择性抑制这两个脑区的 GABA 神经元, 观察小鼠行为学, 并在该脑区记录皮层脑电图和场电位, 发现部分小鼠会出现 Racine 分级 4~5 级发作, 脑电图发现明显的癫痫样放电。在麻醉状态下的小鼠中, 腹腔注射 CNO 后同样能在体感皮层和内侧前额叶皮层记录到癫痫样放电。癫痫样放电可以从一侧体感皮层传到对侧体感皮层和同侧内侧前额叶皮层, 并通过分析发现脑电信号中有高频振荡成分。腹腔注射 CNO 后对小鼠胡须进行感觉刺激时也能诱导感觉触发的癫痫样放电, 表明该模型可用于感觉诱发癫痫的研究。该模型癫痫放电扩布、高频振荡和感觉触发的这些特征和人类局灶性皮层癫痫类似, 利用 hM4D 靶向 GABA 能神经元的化学发生抑制可作为一种新型的、通用的、可靠的局灶性皮质癫痫模型, 适合于系统地研究不同皮质区域的发作机制, 还可使用该模型来进行抗惊厥药物筛选。

## 2 光遗传癫痫发作模型

光遗传方法是在神经元上表达来自视蛋白的光学门控通道 (Light-gated ion channels), 比如视紫红质通道蛋白 2 (Channel rhodopsin-2, ChR2) 或嗜盐菌紫质 (Halorhodopsin) 等视蛋白, 再分别利用蓝光或黄光来激活 (去极化) 或抑制 (超级化) 经过遗传改造的神经元细胞, 以实现细胞类型和途径特异性激活或沉默神经元<sup>[11]</sup>。

Osawa 等<sup>[12]</sup>在 2013 年首次用光遗传学方法建立了一种新的癫痫样后放电的体内模型。作者用 W-TChR2V4 转基因大鼠和转染携带 ChR2 的腺相关病毒 (Adeno-associated virus, AAV) 载体的野生型大鼠在表达 ChR2 的大鼠海马进行重复脉冲光刺激成功诱导了癫痫样后放电, 并证实 10Hz 和 20Hz 的频率对于诱发后放电是最佳的。单次诱导后放电后的免疫组织化学 c-Fos 染色证实了整个海马的神经元激活。通过海马多触点阵列电极, 记录 LFP 揭示了海马空间-时间相互作用在体内癫痫发作动力学中的潜在作用。与传统的癫痫发作模型相比, 这种诱导癫痫放电后的新方法在重复性、低死亡率 (几乎为零) 和无电伪迹等方面具有优势, 可以采用光遗传学方法代替电刺激诱发癫痫。但在此模

型中 ChR2 在锥体神经元和中间神经元中非选择性表达, 不清楚是光遗传激活兴奋性神经元或抑制性神经元起作用。

Khoshkhoo 等<sup>[13]</sup>在研究不同类型 GABA 能神经元在癫痫中的作用, 建立了一种光遗传刺激诱发癫痫发作模型, 在 PV-Cre, SOM-Cre, VIP-Cre 和 Emx-Cre 小鼠双侧初级运动皮层注射 1.0  $\mu$ L AAV-CaMKII $\alpha$ -ChR2-mCherry, 病毒感染起效后, 给予不同频率的蓝光刺激, 发现高频率 (20~40 Hz) 刺激比低频率 (5~10 Hz) 刺激更容易发生癫痫发作。第一次癫痫发作往往需要 10~15 次光刺激。在第一次发作后, 后续每个刺激诱发发作的概率始终 >70%。在没有光刺激的情况下, 并没有观察到自发癫痫发作。在每次刺激产生后, 小鼠脑电图和行为发作往往较刺激延迟 1~2 min。通过脑电图记录在不同 Cre 小鼠中均观察到大多数癫痫发作表现为原发全面性发作, 少部分以局灶性为主。光遗传诱发的癫痫发作通常始于双侧周期性放电, 再演变为高频高波幅的棘波, 最后自发终止。光刺激诱发的小鼠癫痫发作行为学一般为 3 级 (单侧和双侧肢体阵挛) 到 5 级 (全面性阵挛发作), 癫痫发作的平均持续时间为 (64 $\pm$ 6) s, 不同 Cre 鼠之间的持续时间没有显著差异。

Cela 等<sup>[14]</sup>通过对生后 30~45 天的 C57 小鼠, 双侧皮层 M1 区立体定向注射 AAV-CaMKII $\alpha$ -hChR2-E123T/T159C-p2A-EYFP 在皮层锥体神经元中表达 ChR2, 将光纤导管和脑电记录电极植入皮层上方, 病毒感染 21 天后, 给予 473 nm 蓝光刺激, 每两天给一次, 持续 33 min, 前 10 min 为基线期, 3 min 为诱导期, 后 20 分钟为刺激后基线期, 每次给予至少 25 次刺激。脑电记录发现在清醒的自由活动的小鼠中用光遗传方法能激活锥体细胞。虽然最初行为学上无明显反应, 但短暂的光刺激最终会导致癫痫发作, 随着刺激次数的增加, 癫痫发作的数量和严重程度都会增加, 这种表现与电点燃模型类似。光遗传点燃在第一次癫痫发作前往往需要超过 10 次刺激, 而发展为全面性癫痫发作则需要大约 20 次刺激。一旦光遗传点燃, 小鼠在没有额外刺激的情况下保持数周的癫痫发作易感性, 暂停 36 天后再点燃时只需要更少的光刺激。在此癫痫发作模型中还发现在癫痫发作中高频振荡先于低频活动的证据, 以及观察到脑电图功率的后抑制与癫痫发作有关。

Huynh 等<sup>[15]</sup>在研究 CA1 单独的过度兴奋是否足以诱发颞叶癫痫发作的研究中, 将 AAV5-CaMKII $\alpha$ -hChR2 (H134R)-EYFP 定向注射到小鼠

一侧海马 CA1 区, 感染锥体神经元, 然后用 10 Hz 473 nm 的蓝光刺激, 在同侧 CA1 区记录场电位。在刺激阶段观察到与每个光刺激脉冲锁时的诱发电位, 在录像中没观察到小鼠发作。当刺激期结束时, 出现了独立于光刺激脉冲的自发脑电图活动, 刺激结束后, 出现持续的棘波活动并逐渐形成超同步放电, 这时在视频可以观察 Racine 分级  $\geq 3$  级的发作。随刺激次数增多, 癫痫发作持续时间延长, 并在脑电图上记录到超同步活动 (Hypersynchronous, HYP) 和低电压快速活动 (Low voltage fast, LVF) 两种模式, 而这两种脑电模式在颞叶癫痫患者和动物模型中都能记录到。在光刺激激活 CA1 锥体神经元的模型中, HYP 主要在光刺激诱发发作的起始阶段出现, 后来完全被 LVF 所取代。通过这种模型研究表明 CA1 锥体神经元过度兴奋诱发的癫痫发作可能与颞叶癫痫的其他模型类似, 涉及相同的海马网络和细胞机制。

### 3 两种癫痫发作模型的局限性

化学遗传方法构建癫痫发作模型有一定的弊端, 2017 年 Gomez 等<sup>[16]</sup>发现 CNO 不能通过血脑屏障, 需要在生物体内代谢成氯氮平后才能和 hM3Dq、hM4Di 结合, 对神经元产生兴奋和抑制。另外高浓度的 CNO 和氯氮平除了跟 hM4Di、hM3Dq 结合外, 还会跟内源性的配体竞争结合内源性的受体, 从而产生副作用<sup>[16]</sup>。这些内源性受体包括多巴胺 D1、D2 受体、乙酰胆碱的毒蕈碱 M1、M3、M4 受体、五羟色胺 2A 受体等, 而副作用在行为上表现通常为动物精神不振、活动减少。化学遗传还有一个缺点是时间精度差, CNO 会连续几个小时起作用<sup>[17]</sup>。

光遗传能在时间相对精准的基础上对细胞类型特异性激活兴奋神经元诱发癫痫发作, 并且一定程度上避免了电刺激模型引起的局部损伤和炎症引起二次损伤的干扰, 但在建立癫痫模型上有一定局限性。光遗传刺激模型中未见到慢性自发性发作, 只模拟了癫痫发作过程, 而非癫痫<sup>[18]</sup>; 另外光遗传激活的神经元区域位于光纤下方, 范围有限。

### 4 小结与展望

化学遗传和光遗传方法具有特异性激活或沉默神经元的共同特征, 在癫痫中的研究主要集中于对癫痫发作的修饰及结合病毒示踪研究神经环路机制<sup>[17, 19]</sup>, 在构建癫痫发作模型中的研究较少, 但其能特异性激活或沉默神经元的特征, 使其在癫痫模

型的研究中优势凸显, 虽然有一些局限性, 但仍将为癫痫神经环路和治疗药物筛选提供新的重要的模型选择。

### 参考文献

- Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, *et al.* Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10(9): 693-705.
- Levesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10 Pt 2): 2887-99.
- Curia G, Longo D, Biagini G, *et al.* The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods*, 2008, 172(2): 143-57.
- McNamara JO, Byrne MC, Dasheiff RM, *et al.* The kindling model of epilepsy: a review. *Prog Neurobiol*, 1980, 15(2): 139-59.
- Becker AJ. Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(1): 112-129.
- Marchant NJ, Whitaker LR, Bossert JM, *et al.* Behavioral and physiological effects of a novel kappa-opioid receptor-based DREADD in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(2): 402-409.
- Armbruster BN, Li X, Pausch MH, *et al.* Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potentially activated by an inert ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(12): 5163-5168.
- Campbell EJ, Marchant NJ. The use of chemogenetics in behavioural neuroscience: receptor variants, targeting approaches and caveats. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(7): 994-1003.
- Alexander GM, Rogan SC, Abbas AI, *et al.* Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. *Neuron*, 2009, 63(1): 27-39.
- Goldenberg AM, Schmidt S, Mitelman R, *et al.* Localized chemogenetic silencing of inhibitory neurons: A novel mouse model of focal cortical seizures. *BioRxiv*, 2020.11.04.367862.
- Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, *et al.* Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005, 8(9): 1263-1268.
- Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, *et al.* Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60928.
- Khoshkhou S, Vogt D, Sohal VS, *et al.* Cell-type-specific roles for GABAergic interneurons in a mouse model of optogenetically inducible seizures. *Neuron*, 2017, 93(2): 291-298.
- Cela E, McFarlan AR, Chung AJ, *et al.* An optogenetic kindling model of neocortical epilepsy. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5236.
- Huynh TD, Ashraf O, Craig H, *et al.* Optogenetic activation of CA1 pyramidal neurons in vivo induces hypersynchronous and low voltage fast seizures. *BioRxiv* 2020.09.08.288605.
- Gomez JL, Bonaventura J, Lesniak W, *et al.* Chemogenetics revealed: DREADD occupancy and activation via converted clozapine. *Science*, 2017, 357(6350): 503-507.
- Forcelli PA. Applications of optogenetic and chemogenetic methods to seizure circuits: Where to go next? *J Neurosci Res*, 2017, 95(12): 2345-2356.
- Cela E and Sjöström PJ. Novel optogenetic approaches in epilepsy research. *Front Neurosci*, 2019, 13: 947.
- Choy M, Duffy BA, and Lee JH. Optogenetic study of networks in epilepsy. *J Neurosci Res*, 2017, 95(12): 2325-2335.

# 儿童持续性部分性癫痫的诊断算法



Snehal Surana, Thomas Rossor, Yael Hacohen, *et al*

陈晨 译, 慕洁 审

**【摘要】** 总结一组持续性部分性癫痫 (Epilepsia partialis continua, EPC) 患儿的特点, 并提出一种整合关键鉴别诊断的诊断算法。对 2002 年–2019 年在三级儿科神经病学中心就诊的 EPC 患儿进行分析。54 例患儿符合 EPC 诊断标准。中位发病年龄为 7 岁 (0.6 ~ 15 岁), 中位随访时间为 4.3 年 (0.2 ~ 16 年)。其中, 诊断为 Rasmussen 脑炎 (Rasmussen encephalitis, RE) 30 例 (56%), 线粒体疾病 12 例 (22.2%), 磁共振成像 (MRI) 阳性病灶相关局灶性癫痫 6 例 (11.1%), 诊断不明 5 例 (9%)。线粒体疾病患儿更早出现 EPC, EPC 发病年龄每增加一年, 诊断线粒体疾病的几率降低 26% ( $P=0.02$ )。EPC 发作前存在发育问题 ( $OR=22, P<0.001$ ), EPC 发作前无癫痫发作 ( $OR=22, P<0.001$ ), EEG 提示双侧半球慢波 ( $OR=26, P<0.001$ ), 以及脑脊液 (CSF) 蛋白水平升高 ( $OR=16$ ) 均预示着线粒体疾病。30 例 RE 患儿中有 18 例 (60%) 出现 EPC 发作时, MRI 提示明显不对称或一侧半球萎缩, 其余患儿出现的中位时间则在 EPC 发作后 6 个月 (3 ~ 15 个月)。首选诊断检查为头部 MRI。一侧半球萎缩结合临床表现及脑电图改变的偏侧性, 提示诊断为 RE。对于初次扫描时不能诊断为 RE, 但临床和影像学表现提示 RE 的儿童, 建议每 6 个月重复影像学检查以排查进行性一侧半球皮质萎缩, 并应考虑脑活检, 鞘内炎症的证据 (寡克隆带和新蝶呤升高) 可为佐证。对于存在双侧半球源性 EPC 的患儿, 建议进行快速 DNA 聚合酶  $\gamma$  (POLG) 基因检测, 如为阴性, 则应提取外周血 DNA 进行 mtDNA 测序及全外显子组测序。线粒体病所致 EPC 患儿表现出与 RE 和结构性癫痫不同的临床特征。这一针对 EPC 患儿的诊断算法有助于进行针对性检查并及时诊断。

**【关键词】** 自身免疫性癫痫; 持续性部分性癫痫; 线粒体疾病; POLG 相关癫痫; Rasmussen 脑炎

## 要点

- 儿童持续性部分性癫痫 (Epilepsia partialis continua, EPC) 罕见并且鉴别诊断广泛
- 线粒体疾病患儿出现 EPC 发作时的临床表现有助于与其他病因所致 EPC 区分
- 本研究提出了一种算法, 可以指导诊断检查及时有效的开展

持续性部分性癫痫 (Epilepsia partialis continua, EPC) 最早于 120 多年前由神经病学家 Koževnikov 在 4 例轻偏瘫并存在偏瘫侧肢体持续肌阵挛的患者中描述。EPC 后来被定义为“累及身体局部的自发性的规则或不规则的阵挛性肌肉抽搐, 有时会因动作或感觉刺激而加重, 持续至少一小时, 且间隔不超过十秒钟”。在某些研究中, 该定义已扩展到包括非运动现象。EPC 的典型症状包括规则的或不规则的重复性肌阵挛性抽搐, 主要累及远端肌群而非近端肌群, 并且可能由于体力或脑力活动而加剧, 尽管睡眠时有所减弱, 但 EPC 通常会持续存在。

EPC 潜在的病理过程是异质性的, 且成人和儿童之间可能有所不同。Rasmussen 脑炎 (Rasmussen encephalitis, RE) 与 EPC 的发生密切相关, 据报道是儿童期 EPC 最常见的病因。EPC 在 POLG 基因相关疾病中也被广泛报道。一组包含 51 例 EPC 患儿中, 半数以上被诊断为炎症或免疫介导的疾病, 包括 RE。其次占比较高的为代谢性疾病, 其余为血管病因、结构性病变和不明原因。

EPC 患儿鉴别诊断众多, 并且几种常见病因有时存在不可避免的延迟, 给这些患儿的治疗和适当的家庭咨询带来了挑战。本研究的目的是总结出现 EPC 发作时有助于预测常见病因的临床特征, 并开发一种诊断算法, 以指导对 EPC 患儿针对性的检查, 提高诊断, 并为家庭咨询提供依据。

## 1 方法

从神经生理学数据库中筛选出 2002 年–2019 年间在大奥蒙德街医院接受治疗的 <18 岁的患者, 所有诊断 EPC 发作的患儿均符合上述标准: 身体局部自发的规则或不规则性阵挛性肌肉抽搐, 有时会因动作或感觉刺激而加重, 发作至少 1 h, 间隔不超过 10 s, 该数据库收录本中心所有进行脑电图 (EEG) 检查患者的神经生理学报告。在数据库的所有文



本字段中使用搜索词“EPC”或“epilepsia partialis continua”进行查询。所有搜索出的记录均经过人工筛选，EPC明确者纳入本研究。

收集一般资料、起病时的临床表现、出院和随访情况，以及实验室检查、神经影像学 and EEG 结果。脑脊液 (CSF) 参数分为正常或升高 (白细胞计数 > 5/mm<sup>3</sup>; 蛋白 > 0.4 g/dL; 乳酸 > 2 mmol/L)。EEG 检查遵循国家指南进行 [www.bscn.org.uk; 记录 30 min 清醒期、60 min 睡眠期 EEG, 并使用肌电图 (EMG)]。

回顾所有可用的磁共振成像 (MRI) 扫描。以儿童神经放射科医生提供的 EPC 诊断后的首次 MRI 检查的初始报告用于数据收集, 不进一步审查扫描以避免额外的回顾性审查带来的偏倚。若在出现 EPC 之前已经进行了扫描, 则与早期扫描进行比较。

使用软件 SPSS Version 24 (IBM) 进行统计分析, 但优势比置信区间的计算使用 Prism 8 for Mac (Graphpad LLC) 进行。连续分布采用非参数统计检验 (Mann-Whitney 检验或 Kruskal-Wallis 检验), 组间比较时名义数据采用 Fisher 精确检验。

采用 Kruskal-Wallis 检验对连续变量或有序变量进行比较, 对二分类变量进行卡方检验, 比较各组间的临床和神经生理学参数 (表 1)。临床特征和检查结果在适当的情况下被转换为二分结果。

为了探讨诊断的潜在预测因素, 鉴别出各组间

差异统计学意义为 0.1 的变量。

病例被编码为诊断存在或不存在, 每个潜在的预测因子如先前确定的使用 Fisher 精确检验对每个诊断进行测试。利用 Baptista-Pike 方法计算优势比 (Odds ratios, OR) 和置信区间。以 P 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 伦理审批

由于数据分析是回顾性的, 且未收集超出患者标准医疗护理所需的额外数据, 故研究小组认为无需根据英国研究伦理委员会的管理安排进行全面的伦理审查。任何有授权的研究者有权共享文章中未发布的任何数据。

## 3 结果

### 3.1 患儿情况

共有 54 例患儿 (女 32 例、男 22 例) 符合 EPC 的临床标准并纳入研究。初次癫痫发作的中位年龄为 5 岁 (1 月龄 ~ 13 岁), 而出现 EPC 发作的中位年龄为 7 岁 (7 月龄 ~ 15 岁)。随访时间中位数为 4 年 (0.2 ~ 16 年)。54 例患儿中最终 30 例 (55.6%) 诊断为 RE, 均符合 Bien 等提出的标准。最终诊断为线粒体疾病的患儿为 12 例 (22.2%), 8 例经 mtDNA 或核基因分析检测出致病突变, 分别为 POLG (n=5)、m.3243A>G (n=2) 和 DMN1L (n=1); 1 例患儿诊断为 Leigh 病 (肌肉活检发现复

表 1 临床特点及病程

	Rasmussen 脑炎 (n=30)	线粒体疾病 (n=12)	病灶相关 (n=6)	其他 (n=6)	P 值
男女比例	14 : 16	4 : 8	1 : 5	3 : 3	0.50
癫痫首发年龄 (岁)	6 (2 ~ 13)	1.4 (0.6 ~ 10)	0.7 (0.1 ~ 6.5)	4 (0.3 ~ 13)	0.004
EPC 起病年龄 (岁)	7 (3 ~ 15)	2.7 (0.6 ~ 13)	6 (1 ~ 15)	6 (2 ~ 13)	0.16
EPC 前有癫痫发作	27/30	3/12	6/6	4/6	<0.001
发育迟缓病史	1/30	9/12	2/6	2/6	<0.001
随访时限 (y)	5 (1 ~ 13)	1 (0.2 ~ 14)	8 (3 ~ 16)	4 (2 ~ 11)	0.006
使用的 AEDs 总数	5 (3 ~ 9)	4 (1 ~ 7)	7 (6 ~ 8)	3 (1 ~ 7)	0.001
转归					
手术	19/27	0/12	5/6	0/6	
药物控制	1/27	0/12	0/6	2/6	
药物部分控制	2/27	2/12	1/6	2/6	
治疗后病情仍进展	5/27	2/12	0/6	2/6	
死亡	0/27	8/12	0/6	0/6	

注: AEDs, 抗癫痫药物; EPC, 持续性部分性癫痫

合物-I 缺陷)；另外 3 例患儿的呼吸链酶学分析有明显异常。

54 例患儿中有 6 例 (11.1%) 诊断为 MRI 阳性的病灶相关局灶性癫痫，病变细节见后，5 例 (9.3%) 诊断不明患儿 MRI 检查均为阴性。1 例患儿的 EPC，是髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体 (Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, MOG-Ab) 相关疾病的部分表现。54 例患儿中 14 例 (25.9%) 首次发作前有发育迟缓史，40 例 (74%) 有癫痫发作病史。表 1 总结了分层至最终诊断的临床及临床旁特征。

EPC 出现的部位如表 2 所示。出现 EPC 时，除 1 例患儿外，其余患儿 (53/54) EEG 均异常，该患儿至今诊断不明。EEG 异常汇总见表 2。4 例患儿出现双侧放电，其中 3 例诊断线粒体疾病，1 例为 RE。12 例线粒体疾病患儿中的 9 例 (75%)、1 例 RE 患儿及 1 例 MOG-Ab 脑炎患儿的 EEG 出现双侧慢化。3 例 POLG 突变患儿可见高波幅  $\delta$  波叠加多棘波 (图 1)。54 例患儿中有 28 例 (51.9%) EEG 与 EPC 存在相关性，其中 27 例中采用传统导联方式即显著。在 27 例 EEG 相关性不明显的患儿中，8 例进行了 EEG 的逆向平均，其中 1 例患儿 EEG 与 EPC 的相关性得以明确。

33 例患儿进行了 CSF 分析，细胞计数均正常。6 例线粒体疾病患儿中蛋白升高者 4 例 (67%)，乳酸升高者 3 例 (50%)，而 RE 患儿中分别为 2/18 (11.1%) 及 0/17。14 例 RE 患儿中 6 例 (42.9%) 出现鞘内寡克隆带，8 例 RE 患儿中 3 例 (37.5%) 新蝶呤升高 (其中 1 例同时存在寡克隆带及新蝶呤升高)，但在 4 例线粒体疾病患儿中均未检出。

30 例确诊为 RE 的患儿中，18 例进行了 mtDNA 分析，致病性变异均为阴性，11 例未检测，1 例情况不详。30 例最终诊断为 RE 的患儿中

24 例进行了脑活检，其中 1 例活检报告为正常，1 例结果不详，其余均有炎症证据，与 RE 的诊断相符。

表 2 EPC 出现部位 最初出现 EPC 时的 EEG 改变及 MRI 异常

	Rasmussen 脑炎 (n=30)	线粒体疾病 (n=12)	病灶相关 (n=6)	其他 (n=6)
部位				
单侧	30	9	6	6
双侧	0	3	0	0
面部	17	7	2	2
上肢	12	8	4	5
腿	17	2	2	0
EPC 出现时的 EEG				
放电				
单侧	21	5	4	3
双侧	1	3	0	0
慢波				
单侧	22	1	3	1
双侧	1	8	0	2
EEG 与 EPC 相关性	16	5	4	3
MRI				
起病即有异常	18/30	11/12	6/6	1/6
随访出现异常	30/30	11/12	6/6	2/6
MRI 显示萎缩				
无	0/30	11/12	6/6	5/6
起病有不对称萎缩	18/30	0/12	0/6	0/6
随访中出现不对称	30/30	0/12	0/6	0/6
萎缩				
对称性萎缩	0/30	1/12	0/6	1/6

注：EEG，脑电图；EPC，持续性部分性癫痫；MRI，磁共振成像

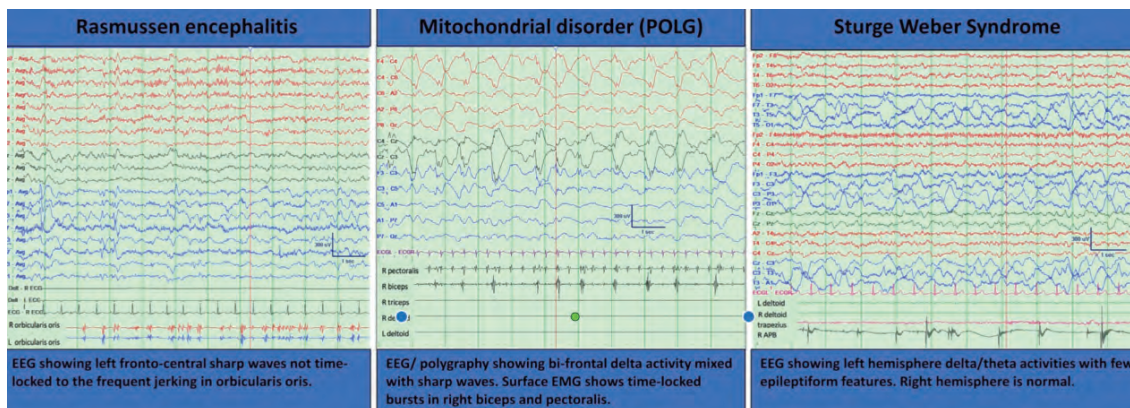


图 1 Rasmussen 脑炎、POLG 基因相关疾病及 Sturge-Weber 综合症的脑电图异常

### 3.2 出现 EPC 发作时的脑部 MRI

最终诊断为 RE 的 30 例患儿中, 18 例 (60%) 在出现 EPC 发作时 MRI 显示一侧半球萎缩, 其余 12 例患儿从出现 EPC 到发现一侧半球萎缩的时间为 6 个月 (3 ~ 15 个月)。1 例患儿存在双侧不对称萎缩。30 例患儿中有 10 例 (33.3%) 可见受累半球单侧异常信号 (图 2)。

12 例线粒体疾病患儿中, 7 例 (58.3%) 可见双侧半球异常信号; 1 例 MELAS 患儿有非血管分布的新旧梗死的证据; 1 例有梗阻性脑积水伴持续性 Blake 囊肿; 1 例为右侧顶枕叶皮质异常伴小脑萎缩, 在随后的扫描中进一步恶化; 1 例为左侧额叶及左侧丘脑弥散受限; 1 例患儿出现 EPC 发作时头部 MRI 正常。

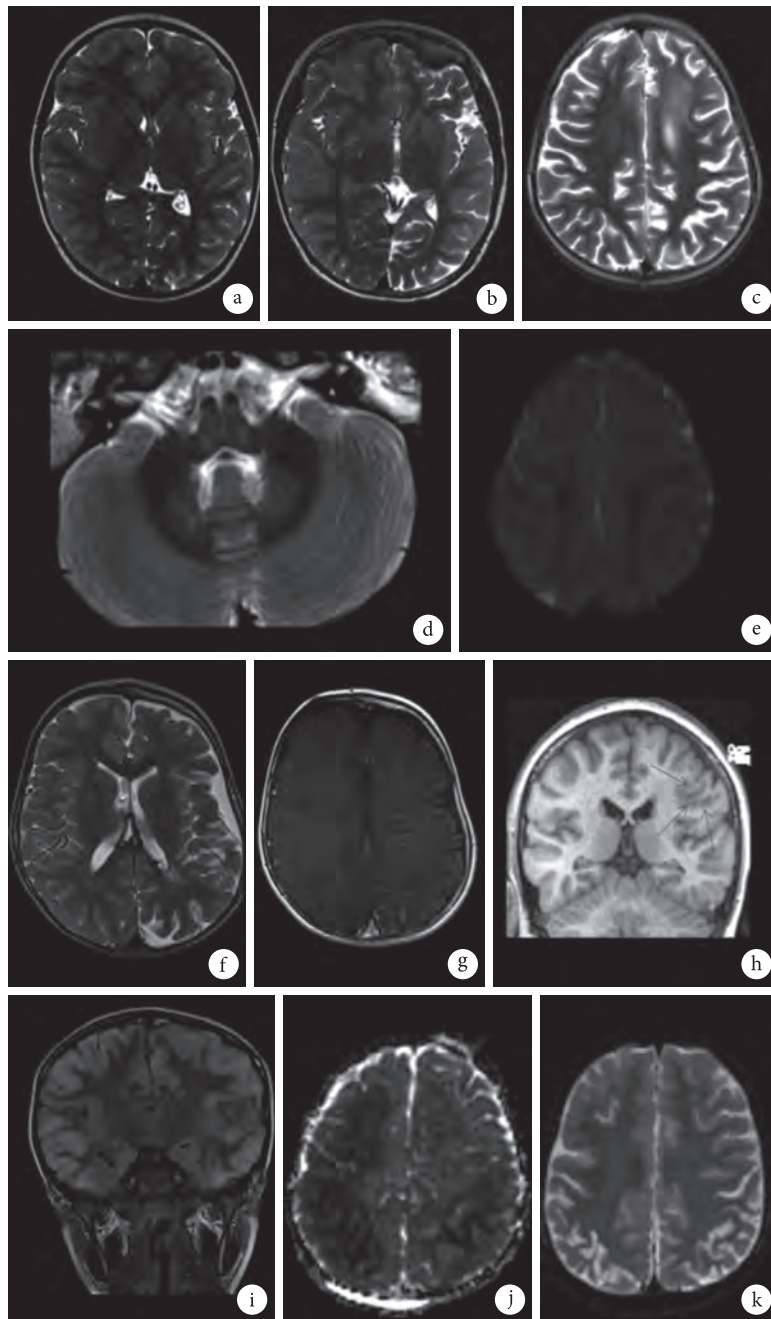


图 2 Rasmussen 脑炎 (RE)、POLG 相关疾病、Sturge-Weber 综合征和 MOG-Ab 相关疾病患者的磁共振成像异常

1 例 RE 患儿发病 (a) 及 2 岁 (b) 时的轴位 T2 序列, 显示进行性左侧半球萎缩及左额叶信号改变 (c); 1 例 POLG 相关疾病患儿双侧小脑深部核团对称性异常信号 (d) 及围 Rolandic 区皮质和皮质下区域对称性弥散受限 (e); Sturge-weber 综合征患儿左侧半球萎缩 (f) 以及发育性静脉异常和软脑膜强化相关的静脉显露突出 (g); (h) 容积性 T1 序列显示左额多小脑回; 1 例 MOG-Ab 相关疾病患儿存在双侧不对称广泛信号改变, 累及皮质和皮质下白质 (i), 伴有弥散受限 (j); 8 个月时的随访扫描显示原有异常信号成熟伴胶质增生 (k)

6例最终诊断为病灶相关局灶性癫痫的患儿在初次扫描时均发现异常：最终诊断为局灶性皮质发育不良者MRI上有细微改变，随后经氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET)证实( $n=2$ )；Sturge-Weber畸形( $n=1$ )；左侧额顶叶皮质畸形提示多小脑回( $n=1$ )；广泛的囊性改变和双侧小脑半球内空洞符合多囊性脑软化( $n=1$ )；1例有缺氧缺血性脑病病史的患儿存在颞叶皮质发育不良。

5例诊断不明的患儿起病时MRI扫描正常，1例后期出现对称性体积减小。MOG-Ab脑炎患儿起病时皮质和皮质下白质有广泛的信号改变(图2)。

### 3.3 治疗及转归

各组中，所使用的不同抗癫痫药物(AEDs)的中位数为5种(1~9种)。27例有治疗资料的RE患儿中，25例接受了免疫治疗，包括：皮质类固醇( $n=24$ )，硫唑嘌呤( $n=17$ )，静脉注射免疫球蛋白(IVIG)( $n=15$ )，2例接受血浆置换，2例接受利妥昔单抗治疗。12例线粒体疾病患儿中，4例接受类固醇治疗，6例病灶相关癫痫患儿中，3例接受类固醇治疗，5例病因不明患儿中，2例接受类固醇治疗。MOG-Ab脑炎患儿接受类固醇、IVIG和血浆置换治疗。

54例患儿中53例临床转归资料完整，1例线粒体疾病患儿失访。RE患儿随访时间中位数为5年(1~13年)。30例RE患儿中有19例接受了半球离断术(hemispherotomy)，其中14例(74%)实现了癫痫控制无发作，其余5例(26%)癫痫发作减轻。其余11例RE患儿继续接受药物治疗并且均使用AEDs，其中10例仍有癫痫发作，1例癫痫控制无发作。

12例线粒体疾病患儿中8例病情进行性恶化并死亡。起病到死亡的时间中位数为1年(范围3个月~14年)。存活的4例患儿在使用AEDs的情况下仍有癫痫发作，其中1例EPC发作缓解。存活患儿的中位随访时间为1.2年(范围4个月~7年)。

对6例MRI阳性的病灶相关局灶性癫痫患儿进行了随访，中位时间为8年(3~16年)。5例接受了病灶切除术，均未实现癫痫控制无发作，但所有患儿的癫痫发作均减少75%以上。1例患有多囊性脑软化症的患儿未接受手术，仍使用AEDs治疗。

在5例诊断不明的患儿中，4例接受了中位时间5年(2~11年)的随访。2例通过药物治疗实现了癫痫控制，2例尽管进行了药物治疗，仍有EPC发作，并且都出现了运动障碍。尽管接受了AEDs

治疗，MOG-Ab脑炎患儿仍有癫痫发作。

### 3.4 诊断的临床预测因素

从单变量分析中确定了一些可以预测线粒体疾病诊断的因素。发作前的发育问题[OR=22, 95%CI (4.1, 88),  $P<0.001$ ]，以及EPC前无癫痫发作[OR=22, 95%CI (4.1, 88),  $P<0.001$ ]都预示着线粒体疾病。与其他疾病相比，线粒体疾病患儿的EPC发病更早。起病年龄每增加一年，线粒体诊断的OR值降低26% [95%CI (5%, 48%),  $P=0.02$ ]。EEG双侧异常在线粒体疾病患儿中更常见，双侧背景减慢[OR=26, 95%CI (5.1, 108),  $P<0.001$ ]比发作期双侧放电[OR=14, 95%CI (1.7, 180),  $P=0.03$ ]预测性更强。

CSF蛋白升高[OR=16, 95%CI (2.1, 98),  $P=0.01$ ]是线粒体疾病的预测因子。

在EPC发作前存在癫痫发作提示诊断为RE [OR=7.6, 95%CI (2.0, 28),  $P=0.004$ ]。

### 3.5 诊断算法

我们提出了一种适用于所有出现EPC的患儿的诊断算法(图3)，该算法可引至四种主要诊断：RE、线粒体疾病、MRI病灶阳性局灶性癫痫和病灶阴性EPC。首推的诊断检查是头部MRI。详细的癫痫方案MRI将识别出病变阳性癫痫患者，而其他MRI方案可能会漏诊。在最初的MRI上，单侧皮质萎缩伴灰质或白质T2/流体衰减反转恢复(FLAIR)高信号和/或同侧尾状头的高信号萎缩，结合临床和EEG的一侧半球受累表现，提示诊断RE。对于首次扫描时不能诊断为RE，但临床和影像学表现类似RE的患儿，建议每6个月重复影像学检查，以发现进展性单侧皮质萎缩，并应考虑进行脑活检，可根据临床病程加速。鞘内炎症(如寡克隆带和新蝶呤升高)可为佐证。需要排除神经代谢、炎症和线粒体疾病。

本研究数据表明，在EPC发作患儿中，有几个很强的预测因素有助于线粒体疾病的诊断。既往发育迟缓史、EPC发生较早以及EPC作为癫痫的首表现都预示着潜在的线粒体疾病。本组患儿中有3例存在双侧多灶性EPC，他们都诊断为POLG基因相关疾病。对于存在双侧半球起源的EPC的患儿，建议进行POLG快速检测，如为阴性，则应提取血液DNA进行mtDNA及全外显子组测序。蛋白质和乳酸水平的升高支持线粒体疾病诊断。

对于其余少数病灶阴性的EPC患者，建议考虑其他诊断(如炎症、神经代谢和遗传)。

为了评估一致性，将诊断算法应用于所描述的

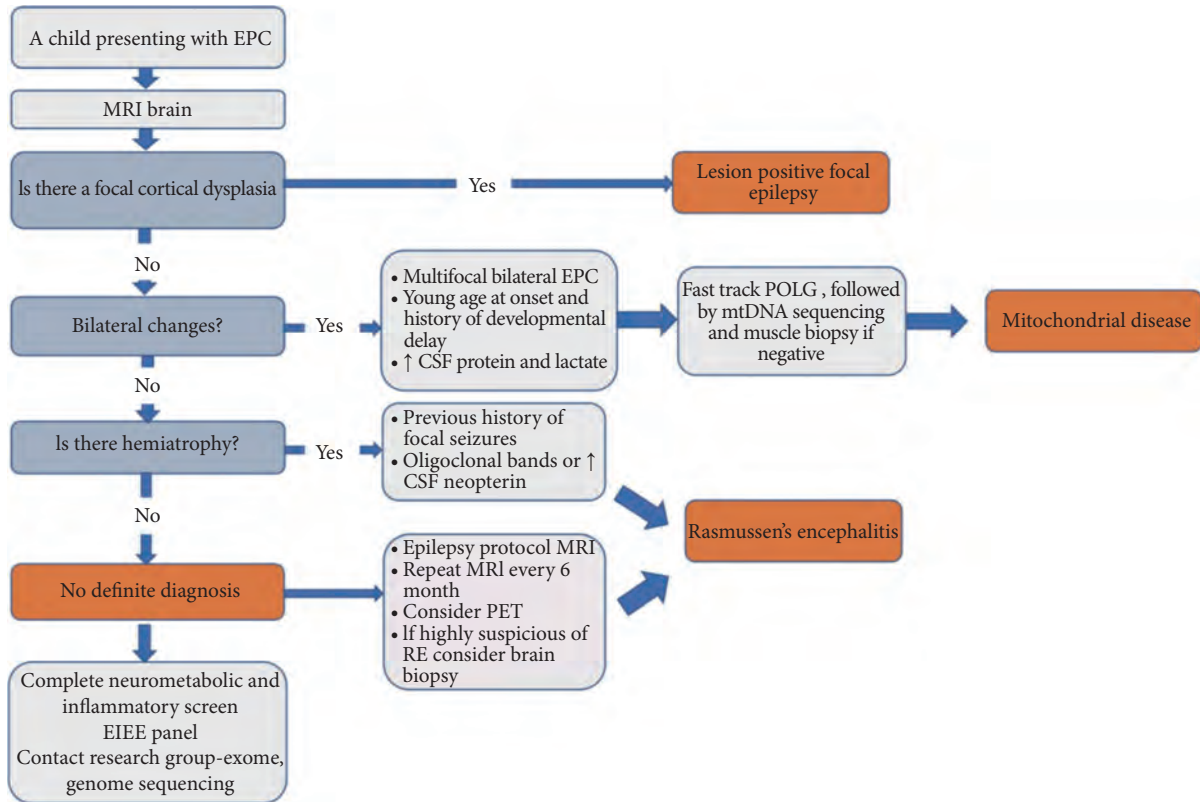


图 3 儿童持续性部分性癫痫 (EPC) 的诊断算法

队列。所有病灶相关局灶性癫痫患儿在算法的第一级被识别出来。MRI 双侧半球改变识别出 12 例线粒体疾病患儿中的 9 例以及 1 例 MOG-Ab 相关疾病患儿, MRI 检查结果提示后者患有脑炎, 并针对性地进行了检查。MRI 一侧半球萎缩帮助正确识别出 30 例 RE 患儿中的 18 例, 其余 12 例在算法的下一级被识别, 没有其他病因患儿被错误识别。8 例患儿进入了算法的最后一级, 这表明检测范围扩大了: 3 例患儿为线粒体疾病, 5 例诊断不明。该算法对 49 例确诊儿童中的 45 例 (92%) 进行了正确的归因 (参见原文链接图 S1)。

#### 4 讨论

在本研究中, 我们提供了一组出现 EPC 发作的患儿的临床、EEG 和影像学数据。基于这些数据, 我们提出了一种用于指导检查和辅助诊断的算法, 适用于任何出现 EPC 发作的儿童患者。

持续性部分性癫痫 (或 EPC) 已在 *POLG* 突变并伴有其他运动障碍的患儿中得到充分描述。以往在 *POLG* 基因相关疾病中报道的节律性高波幅  $\delta$  波叠加多棘波的特征性 EEG 改变仅见于 3 例 *POLG* 突变患儿。尽管在癫痫发作 6 个月后, 25% ~ 62% 的 RE 病例中都报告了未受累半球的背景异常和癫

痫样放电, 但在我们的 30 例 RE 患儿中, 仅有 2 例在 EPC 发作时出现这种情况, 提示这可能是 RE 的后期特征。

在本研究中, 仅有约半数观察到 EEG 与 EPC 的相关性。很多报道在 EPC 发作时头皮脑电缺乏肉眼可识别的发作期电活动。在一个较大队列的中国 EPC 患儿研究中, EEG 相关性提示病灶相关局灶性癫痫, 而炎症性病因中观察到的概率较低。

本研究中, 30 例 RE 患儿中 20 例在 EPC 出现时的临床扫描即报告了一侧半球萎缩, 包括 3 例既往无局灶性癫痫发作病史的患儿中的 2 例。

在假定诊断为 RE 的情况下, 这表明潜在的进展过程在癫痫发作或 EPC 发作之前就开始了。进行性一侧脑萎缩以往曾在无癫痫发作的病例中报道过。本研究约 1/3 的患儿在 T2 和 FLAIR 序列上显示单侧信号异常, 累及皮质和皮质下区域。尽管这些可能仅仅反映了癫痫发作的程度, 但其随时间的演变, 伴随随访扫描中所见的胶质的改变, 表明这些异常信号可能意味着脑部活动性炎症。在那些最初起病时 MRI 无诊断性提示的患儿中, 系列成像显示所有患儿在 EPC 出现后的 15 个月内出现半侧脑萎缩。这支持在诊断不明时需重复影像学检查。1 例线粒体疾病患儿及 5 例诊断不明患儿中

的4例起病时的MRI报道正常。2例局灶性皮质发育不良所致病灶相关性癫痫患儿最初的MRI上有轻微的异常,这是在回顾中发现的,二者随后均接受了FDG-PET扫描以明确异常。有报道RE患者FDG-PET典型表现为一侧大脑半球低代谢,提示PET扫描可能用于区分早期RE和病灶相关性癫痫患儿,尽管这尚未进行临床评估。

14例接受检测的RE患儿中,6例出现寡克隆区带阳性,而4例其他诊断的患儿中无一例阳性。尽管寡克隆区带阳性可见于线粒体疾病和其他非炎症性病因患者中,提示继发性炎症,但在有EPC发作的患儿中,这高度提示RE,尤其在影像学模棱两可的情况下可能有用。

尽管常规筛查神经元、胶质细胞和副肿瘤抗体,但只有一例患儿被诊断为MOG-Ab相关疾病。MOG-Ab目前被认为是儿童脑炎最常见的原因,最初见于急性播散性脑脊髓炎以及单相或复发性获得性脱髓鞘患儿中,如本文所示,MOG-Ab最近也在以癫痫为主要表现的皮质脑炎中发现。抗N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎患儿也有EPC发作的报道,尽管NMDA受体脑炎通常表现为伴有复杂运动障碍的严重脑病,且不太可能孤立引起EPC。RE和线粒体疾病患者中报道的某些神经元抗体,即使可能具有致病的潜力,更可能是表位暴露导致的继发性现象,而不是疾病的主要原因。

AEDs治疗RE患者癫痫发作的疗效有限,这可能反映在AEDs使用较大剂量上(AEDs中位数5种)。然而,对AEDs反应不佳不仅限于RE患儿,这表明无论病因如何,表现为EPC的癫痫发作可能对药物治疗特别有抗性。

本研究有一定的局限性,提供癫痫外科手术的四级服务的选择偏倚就是其中之一。尽管在我们的队列中有相对较多的RE患儿,但少数其他诊断的患儿限制了我们研究潜在预测因素的范围。在回归模型中包括几个潜在的预测因素在统计学上与组数不符。与其他研究相比,我们的队列包含的病因范围有限,这可能反映了选择的偏倚。虽然以往在EPC患儿中报道过感染性病因,但本研究中未发现。以往有报道,继发于蝉传疾病或单纯疱疹病毒的感染性脑炎患者出现EPC发作。亚急性硬化性全脑炎和中枢神经系统结核患者均可出现EPC发作,在流行地区和未接种麻疹疫苗的患儿中应考虑。在欧洲一项大规模多中心研究中,包含伴有一些结构性病变的儿童和成人EPC患者,报道的其他病因包括3例良性癫痫伴中央颞叶棘波及2

例克-雅病。

尽管EPC的鉴别诊断众多,但病史和初步检查中发现的关键特征可能预测潜在的病因。先进的脑成像技术、系列成像和脑活检有助于进一步诊断MRI病变阴性的EPC患者。未来可能会提出新的治疗算法,既用于控制通常具有耐药性的EPC,也用于改变潜在的疾病病理学。通过针对性的检查更快速诊断将减少对线粒体疾病患儿进行不必要的检查,并为家庭提供适当的咨询。

**致谢** 感谢 Dr. Lin Ming 对文稿深思熟虑的评论。感谢在复杂的疾病过程中照顾这些患儿的所有医护人员。

**利益冲突** 大奥蒙德街医院 NHS 基金会信托基金和 UCL 大奥蒙德街儿童健康研究所的所有研究都是由国家健康研究所(NIHR)大奥蒙德街医院生物医学研究中心完成的。所表达观点为作者观点,而不一定是英国国家健康中心、NIHR 或卫生部的观点。JHC 是 NIHR 的高级研究员。作者声明没有可能被视为构成偏见或冲突的利益。作者已经阅读本杂志关于出版道德问题的立场,并确认本文符合这些准则。

#### 参考文献

- 1 Bien CG, Elger CE. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. *Epileptic Disord*, 2008, 10(1): 3-7.
- 2 Mameniskiene R, Bast T, Bentes C, *et al*. Clinical course and variability of non-Rasmussen, nonstroke motor and sensory epilepsy partialis continua: a European survey and analysis of 65 cases. *Epilepsia*, 2011, 52(7): 1168-1176.
- 3 Kravljanc R, Djuric M, Jovic N, *et al*. Etiology, clinical features and outcome of epilepsy partialis continua in cohort of 51 children. *Epilepsy Res*, 2013, 104(1): 112-117.
- 4 Hikmat O, Eichele T, Tzoulis C, *et al*. Understanding the epilepsy in POLG related disease. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1845.
- 5 Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, *et al*. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 1596-1607.
- 6 Brodie MJ, Shorvon SD, Canger R, *et al*. Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe ILEA. *Epilepsia*, 1997, 38(6): 1245-1250.
- 7 Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, *et al*. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1539-1545.
- 8 Papandreou A, Rahman S, Fratter C, *et al*. Spectrum of movement disorders and neurotransmitter abnormalities in paediatric POLG disease. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41: 1275-1283.
- 9 Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 40-52.
- 10 Li H, Xue J, Qian P, *et al*. Electro-clinical-etiological associations of epilepsy partialis continua in 57 Chinese children. *Brain Dev*, 2017, 39(3): 506-514.
- 11 Bien CG, Elger CE, Leitner Y, *et al*. Slowly progressive hemiparesis

- in childhood as a consequence of Rasmussen encephalitis without or with delayed-onset seizures. *Eur J Neurol*, 2007, 14(2): 387-390.
- 12 Yamazaki E, Takahashi Y, Akasaka N, *et al.* Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome. *Epileptic Disord*, 2011, 13: 229-239.
- 13 Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, *et al.* Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 195-205.
- 14 Fiorella DJ, Provenzale JM, Coleman RE, *et al.* (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and MR imaging findings in Rasmussen encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(5): 1291-1299.
- 15 Hacoheh Y, Singh R, Forsyth V, *et al.* CSF albumin and immunoglobulin analyses in childhood neurologic disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1: e10.
- 16 Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, *et al.* Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 166-177.
- 17 Hacoheh Y, Banwell B. Treatment approaches for MOG-Ab-associated demyelination in children. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21: 2.
- 18 Armangue T, Olive-Cirera G, Martinez-Hernandez E, *et al.* Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 234-246.
- 19 Rossor T, Benetou C, Wright S, *et al.* Early predictors of epilepsy and subsequent relapse in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Mult Scler*, 2019, 26(3): 333-342.

译自: Surana S, Rossor T, Hassell J, Boyd S, D'Arco F, Aylett S, Bhate S, Carr L, Das K, DeVile C, Eltze C, Hemingway C, Kaliakatsos M, O'Callaghan F, Prabhakar P, Robinson R, Varadkar S, Helen Cross J, Hacoheh Y. Diagnostic algorithm for children presenting with epilepsy partialis continua. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2224-2233.

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)。

# 易误诊为癫痫的焦虑抑郁状态一例



高振<sup>1</sup>, 翁柠<sup>1,2</sup>

1. 贵州中医药大学第二临床医学院 神经内科 (贵阳 550003)

2. 贵州中医药大学第二附属医院 神经内科 (贵阳 550003)

焦虑抑郁状态是一种精神心理障碍性疾病, 发病率居于精神疾病前列<sup>[1]</sup>。其临床表现主要分为情感和躯体两部分, 具体表现为: 焦虑、抑郁情绪, 失眠, 乏力, 心慌胸闷, 感觉异常, 肢体抽搐等<sup>[2]</sup>。在发病过程中, 由于患者躯体症状表现明显<sup>[3]</sup>, 情感症状在短时间内往往被忽视, 加之门诊就诊时间紧张, 医生辨别能力欠佳等诸多因素, 导致临床医生极易参考躯体症状表现, 从而对焦虑抑郁状态产生误诊。现特报道一例误诊为癫痫的焦虑抑郁状态病历资料, 并做出相关分析总结。

**病历介绍** 患者 女, 51岁。因“间断双上肢抽动 1+周, 再发 5+小时”于 2020 年 7 月 8 日入院。1+周前患者无明显诱因出现双上肢抽动, 牙关紧闭, 身体僵硬感, 双上肢抽动时感心慌不适, 持续时间不详。无双目凝视、口吐白沫、意识丧失, 无头晕头痛、视物旋转, 无黑矇失语, 无胸闷气促, 无二便失禁等症, 遂由 120 急救中心送至当地医院门诊留观治疗 (具体不详), 自述查头部核磁共振成像 (MRI)、心电图未见明显异常, 未予特殊处理, 未住院治疗。1 天前患者就诊于外院, 经查焦虑、抑郁自评量表提示有焦虑状态, 给予“盐酸度洛西汀肠溶片”等药物治疗。5+h 前患者陪同其姐姐至我院门诊就医时, 患者再次出现双上肢抽动, 持续时间约为 1 min, 患者自觉全身持续性抽动, 全身湿冷感, 自觉全身皮下发凉, 站立时感双下肢乏力, 自觉后头部似有异物牵拉感, 患者为求进一步中西医结合系统诊疗, 经查新冠肺炎病毒核酸检测阴性后, 由门诊以“癫痫”收入我科。

既往有 20+年失眠病史, 夜间睡眠不佳, 入睡困难, 未予特殊处理。患者近 1 月以来, 心情不畅, 情绪紧张, 烦躁易怒, 时有心慌、汗出。查体: 生命征平稳, 心肺腹 (-)。神经系统检查: 神志清

楚, 表情焦虑, 言语流利, 高级皮层功能正常, 双侧瞳孔等大等圆,  $d \approx 3.0$  mm, 瞳孔对光反射存在, 双眼球各向运动正常, 无眼震、复视, 双侧额纹、鼻唇沟对称存在, 伸舌居中, 无舌体震颤, 咽反射存在, 悬雍垂居中, 软腭上抬可; 四肢肌力、肌张力正常, 四肢腱反射 (++) , 生理征存在, 病理征未引出。

**辅助检查:** 随机血糖: 5.1 mmol/L。心电图示: ① 窦性心律 (HR86 次/分); ② 电轴不偏。新冠肺炎核酸检测: (-)。生化全套+风湿三项+免疫球蛋白 G/M/A+补体 C3,C4+肌钙蛋白: 白球比例 1.49 ↓, 总胆固醇 6.05 mmol/L ↑, 高密度脂蛋白胆固醇 1.14 mmol/L ↓, 低密度脂蛋白胆固醇 4.09 mmol/L ↑, 载脂蛋白 B1.31 g/L ↑。感染性标志物: 乙型肝炎表面抗体阳性 (+)[146.800]IU/L, 乙型肝炎 e 抗体阳性 (+)[0.920]COI, 乙型肝炎核心抗体阳性 (+)[0.011]COI。血常规、凝血项、甲状腺功能、皮质醇、尿常规、大便常规+隐血未见异常。当地医院头部 MRI 诊断: ① 脑实质未见明显异常信号; ② 右侧大脑前动脉 A1 段管腔较对侧细小。外院焦虑自评量表: 有 (轻度) 焦虑症状。抑郁自评量表: 有 (重度) 抑郁症状。胸部断层扫描 (CT) 示: ① 慢支炎并双肺多发陈旧性病灶, 请结合临床; ② 双侧胸膜增厚粘连; ③ 纵隔淋巴结钙化。心脏彩超: ① 二尖瓣、肺动脉瓣轻度反流; ② 左室舒张功能减低。颈部血管彩超: 双侧颈部所查血管超声未见明显异常。视频脑电图 (VEEG) 示: 病理波: 清醒状态下、睡眠中可见 SPh 电极少量尖波、尖波节律发放; 右侧额中央区散在尖慢波发放。印象: 清醒及睡眠状态异常脑电图。

**治疗经过** 中医方面予中药内服、普通针刺、穴位贴敷治疗、灸法、拔罐疗法以疏通经络、调理脏腑机能。西医方面予盐酸度洛西汀肠溶片 20 mg 每日两次, 抗焦虑抗抑郁; 扎来普隆片 5 mg 每晚口服, 助眠。予患者积极心理治疗, 加强沟通, 疏导其不良情绪。经上述治疗后, 患者“双上肢抽动、全身湿冷感、全身皮下发凉感、双下肢乏力感,

DOI: 10.7507/2096-0247.20210044

基金项目: 贵州省科学技术基金资助项目 (科技厅贵州中医药大学联合基金项目 (黔科合 LH 字 [2016] 7130 号))

通信作者: 翁柠, Email: 16138649@qq.com



后头部似有异物牵拉感”消失。精神纳眠可，二便调，神经系统检查未见明显阳性体征。遂于2020年7月23日出院。嘱患者出院后保持心情舒畅，参与文娱活动，适当体育锻炼；规范心理科门诊随诊；遵医嘱服药，正规调整抗焦虑抑郁药用量。于2021年2月20日电话随访，患者诉出院后未再发生上述症状。

**诊断经过** 患者以“双上肢抽动”为主要表现，症状为发作性，时间短暂，不能排除癫痫病可能，故入院初步诊断为：双上肢抽动原因：①癫痫？；②肌张力障碍？。需进一步完善24h VEEG了解患者脑电波情况，必要时完善头部MRI及增强检查辅助诊断，用以明确是否存在癫痫病。但同时需要注意的是，患者主观症状较为明显：“自我感觉全身持续性抽动，全身湿冷感，自觉全身皮下发凉，站立时感双下肢乏力，自觉后头部似有异物牵拉感”，症状较多且较分散。同时，患者既往有20+年失眠病史，近1个月以来心情不畅，情绪紧张，烦躁易怒。故不能排除焦虑、紧张等精神心理因素致病。住院第二天，患者家属带来外院头颅MRI及焦虑、抑郁自评量表结果，MRI提示“脑实质未见明显异常信号”；焦虑、抑郁自评量表提示“有(轻度)焦虑症状及(重度)抑郁症状”。表明患者存在焦虑抑郁状态。故予患者盐酸度洛西汀肠溶片抗焦虑抗抑郁；扎来普隆片助眠，同时予患者积极心理治疗，患者症状逐步得到改善。2020年7月17日患者VEEG结果回示：病理波：“清醒状态下、睡眠中可见SPh电极少量尖波、尖波节律发放；右侧额中央区散在尖慢波发放。”印象：“清醒及睡眠状态异常脑电图”。考虑到正常人EEG约有10%出现尖波可能，患者既往无癫痫病史，未出现“刻板性”、“重复性”、“双目凝视”、“口吐白沫”、“意识丧失”等特征，癫痫症状不明显，故考虑上述EEG变化可能与患者目前焦虑紧张有关。同时患者主观症状较多，且经过一段时间的规范化抗焦虑抑郁、助眠以及积极心理治疗后症状好转，故排除癫痫可能，修正诊断为焦虑抑郁状态。继续目前药物治疗，患者症状进一步好转，直至症状消失后出院。

**讨论** 焦虑抑郁状态是一种严重的精神心理障碍性疾病，对人们的身心健康造成了极大的伤害。它不仅是一种独立的疾病，同时也是诸多疾病发生发展过程中的危险因素<sup>[3]</sup>。由于在其发病过程中，躯体症状相较于情感症状而言更为明显，患者多以躯体症状为主要原因前来就诊<sup>[4]</sup>，加之医务工

作者受限于就诊时间和鉴别能力欠缺等诸多因素，极易造成误诊。关于焦虑抑郁状态，我们可以通过以下五个方面来深度掌握其特征：①据有关研究表明，在不同性别的各个年龄阶段人群当中，焦虑抑郁状态以中年女性较为多见<sup>[5-7]</sup>；②焦虑抑郁状态患者自诉当中主观感受较多，患者喜欢以自我感受为中心<sup>[8]</sup>；③焦虑抑郁状态患者实验室检查数据一般多无异常表现，实验室数据提示的结果不能很好地与自己的主观感受相匹配<sup>[9]</sup>；④在焦虑抑郁状态患者的各种症状表现中，失眠这一特征尤为突出。失眠与焦虑抑郁状态相辅相成，互为因果。失眠是焦虑抑郁状态的重要诱因和助推器，同时焦虑抑郁状态也能导致并加剧失眠<sup>[10-13]</sup>；⑤当怀疑疾病为焦虑抑郁状态时，焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)可以作为重要的疾病诊断工具加以运用<sup>[14]</sup>。因此，当患者为中年女性，主观感受较多，实验室数据无明显异常，以失眠为突出特征时，我们应该高度怀疑焦虑抑郁状态，并用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)加以验证。

本例患者以“双上肢抽动”为主症，极易与癫痫病相混淆。我们可以将VEEG及头部MRI作为重要参考依据，分析癫痫病具备的症状体征以及该患者既往有无癫痫病史等加以排除癫痫病，通过测评焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)确诊焦虑抑郁状态，最后还可以通过抗焦虑抗抑郁、助眠药物及心理干预治疗有效来佐证诊断。综上，在临床上接诊焦虑抑郁状态的患者时，要全面分析，综合考量，以免造成误诊，给患者带来更大的痛苦。

#### 参考文献

- 1 孙小添, 柴胡加龙骨牡蛎汤对气郁质失眠患者疗效及焦虑抑郁状态影响. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(1): 89-92.
- 2 邓玮瑜, 彭远强, 欧阳结贞. 焦虑、抑郁状态与中医体质的关系研究. 四川中医, 2019, 37(8): 66-69.
- 3 周志伟, 姚建新, 刘大亮, 等. 血府逐瘀汤加减治疗退伍军人肝郁血瘀型焦虑抑郁状态的疗效研究. 黑龙江中医药, 2020, 49(5): 367-368.
- 4 汪凯, 朱春燕, 陈海波. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识. 中华神经科杂志, 2016, 49(12): 908-917.
- 5 Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid anxiety and depression: clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment. Adv Exp Med Biol, 2020, 1191: 219-235.
- 6 Serpytis P, Navickas P, Lukaviciute L, et al. Gender-based differences in anxiety and depression following acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol, 2018, 111(5): 676-683.
- 7 Belov OO, Pshuk NG. Age and gender features of depressive and anxiety symptomatology of depressive disorders. Wiad Lek, 2020, 73(7): 1476-1479.

- 8 谭清澈, 张家堂, 崔荣大, 等. 三级综合医院神经内科门诊患者焦虑抑郁状态特点. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(5): 667-670.
- 9 张东兰. 柴胡桂枝龙骨牡蛎汤加减治疗焦虑抑郁状态型失眠疗效观察. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(23): 4369.
- 10 Chung KH, Li CY, Kuo SY, *et al.* Risk of psychiatric disorders in patients with chronic insomnia and sedative-hypnotic prescription: a nationwide population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(5): 543-551.
- 11 蒋洋洋, 张虹玮, 蒋国卿. 蒋国卿教授治疗焦虑抑郁状态伴失眠的临床经验. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(10): 178-180.
- 12 王云洁, 韩侨, 李琰, 等. 解郁安神汤对焦虑抑郁状态伴难治性失眠患者心理状态及生活质量的影响. *中国社区医师*, 2019, 35(36): 110-111.
- 13 李雪丽, 张斌. 睡眠障碍与焦虑抑郁障碍的联系. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(2): 131-133.
- 14 张婉容, 蔡伟伟, 梁健刚, 等. 针刺疗法对突聋患者生活质量及焦虑抑郁状态的影响. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(6): 1060-1065.

· 世界舞台 中国好声音 ·

## 眶额外侧和眶额内侧癫痫的电临床特点 ——病例系列

刘一鸥<sup>1</sup>, 王思瑜<sup>1</sup>, 洪波<sup>2</sup>, 王海祥<sup>1</sup>, 林久奎<sup>1</sup>, 史洁<sup>1</sup>, 赵童<sup>2</sup>, 柏建军<sup>1</sup>, 李佳<sup>1</sup>, 周文静<sup>1</sup>

1. 清华大学玉泉医院 癫痫中心 (北京 100049)

2. 清华大学医学院 生物工程系 (北京 100084)

**背景** 眶额皮质 (Orbitofrontal cortex, OFC) 是大脑皮层中被研究最少的区域之一, 而起始于眶额的癫痫发作, 特别是起始于眶额不同部位癫痫的电临床特点还不被人们熟悉。其主要原因可能是由于眶额解剖分区的复杂性、病例罕见、头皮电极很难记录到该部位放电而需要进一步颅内电极的植入来明确发作起始。目前, 尚无关于眶额外侧及眶额内侧癫痫临床及电生理特点的相关研究。眶额皮层与人的情绪、个性和社会行为显著相关, 因此鉴别眶额外侧癫痫和眶额内侧癫痫的电临床特征有助于我们了解眶额不同部位的功能及电临床特点, 从而指导精准手术治疗, 保护眶额皮层功能。

**方法** 4 例经颅内电极证实发作起始于眶额的药物难治性癫痫患者被纳入研究, 其中 2 例致痫灶来自眶额外侧、2 例致痫灶来自眶额内侧。通过 Nihon Kohden 的内置软件自动计算颅内电极记录的发作起始高频能量值及高频能量变化。同时, 利用 Brainstorm 软件计算致痫指数确认发作起始, 并将高频能量随发作的演变叠加在三维重建的大脑上, 以便更直观地显示随着癫痫发作高频能量的转移过程。这 4 例患者在颅内电极埋藏过后均进行了局灶性眶额外侧或眶额内侧的切除术或热凝术, 术后达到满意疗效。

**结果** 4 例患者均为核磁共振成像 (MRI) 阴性。患者头皮脑电图间期放电均来自一侧或双侧前头部, PET 表现为一侧额叶或颞叶低代谢。发作起始于眶额外侧的 2 例患者, 通过颅内电极监测共记录到 12 次临床发作, 平均发作时长 (21.17±11.5) s, 平均早期扩散时间 (7.92±4.44) s。放电开始时无症状, 随后当放电扩散到额叶背外侧时, 2 例患者都表现出高度相似的过度运动表现: 颠簸、蹬踏或伴下肢上抬。致痫指数分析明确起始来自眶额外

侧, 高频能量图显示发作起始信号最高值在眶额外侧, 随后在额叶外侧出现能量转移, 在三维重建个体脑上也清晰展现了这一能量转移过程。起始于眶额内侧的 2 例患者, 共监测到 9 次临床发作, 平均发作时长 (127.22±235.05) s, 平均早期扩散时间 (29.0±33.47) s。患者表现出类似颞叶内侧癫痫的症状: 意识丧失、口-消化道自动症, 以及植物神经症状如心悸、过度换气等。致痫指数分析明确起始来自眶额内侧 (直回), 高频能量图显示发作起始信号最高值在直回, 随后 1 例患者在海马和杏仁核出现能量转移, 1 例在岛叶和颞极出现能量转移。

**结论** 眶额皮质在临床表现上可能相对“安静”, 我们通过颅内电极发现, 眶额区放电通常是传导至症状产生区而引起相应的临床表现。眶额癫痫很少继发全面性强直阵挛发作。该研究结果发现, 眶额外侧癫痫和眶额内侧癫痫可能存在相对独立的脑网络, 眶额外侧癫痫更倾向于向额叶背外侧传导, 从而出现相对协调、刻板的过度运动; 眶额内侧癫痫更倾向于向颞叶内侧、岛叶传导, 从而出现意识丧失、口-消化道自动症的表现。既往文献报道这和眶额的解剖结构密切相关。高频能量图、致痫指数帮助我们明确致痫灶的同时, 也可可视化地呈现了信号传导过程, 对于进一步了解脑网络提供了重要的参考依据。此外, 局限性的手术切除、热凝及满意的手术疗效确保了单独眶额外侧及眶额内侧的癫痫起始。

摘译自: Liu Y, Wang S, Hong B, *et al.* Electroclinical features of lateral and medial orbitofrontal epilepsy: a case series. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 2020, 22 (6): 759-767.

## 《光敏性在癫痫中的重要性》新书介绍

王晓丽, 刘永红

空军军医大学西京医院 神经内科 (西安 710032)

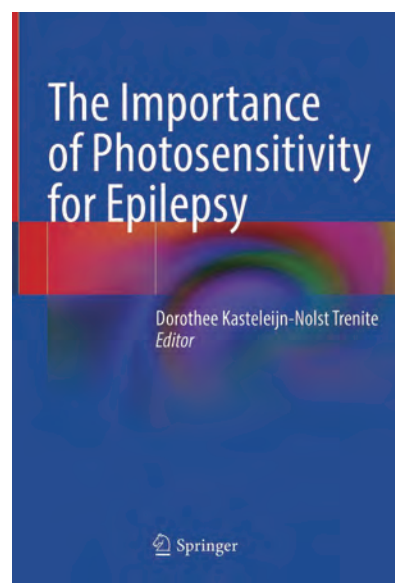
新年伊始, Dorothee Kasteleijn-Nolst Trenite 教授向我推荐了她的新著——《光敏性在癫痫中的重要性》。这是由多位作者共同合作出版的综合性著作, 我非常荣幸的阅读了此书, 书中内容几乎涉及光敏性的所有方面。尽管过去已经有光敏性癫痫的专著, 但据我所知, 目前尚无一本由世界各地多位临床医生、科学家和癫痫专家分享关于光敏性经验的著作。

该书序言是主编 Kasteleijn-Nolst Trenite 的简短自传, 并附有她的导师、学生、国际合作者、同事、家人和朋友的照片。序言讲述了她为什么以及何时开始对光敏性产生兴趣, 然后逐渐聚焦于癫痫的光敏性并进行了深入研究。Kasteleijn 博士还详细介绍了她从兽医学到医学生到获得癫痫和光敏性博士学位的历程, 奠定了她随后的职业基础, 并最终获得了“光敏性女王”的称号。她还获得了 FP6 欧盟研究计划中享有盛誉的欧洲研究基金, 荣获“居里夫人卓越奖”。玛丽居里基金 (Marie Curie Grant) 促进了她对光敏性的进一步研究, 通过意大利媒体向意大利民众进行有关光敏性和癫痫病相关知识的科普和宣传, 即使在今天, 她仍然在积极处理光敏性方面的各种问题。很多的国际项目、合作和友谊至今仍在继续。

Kasteleijn 博士意识到几乎每个国家的每个 EEG 监测中心都有自己的光刺激程序, 因此需要制定标准化光刺激指南, 以用于诊断和治疗, 尤其是用于合作研究。因此, Kasteleijn 博士与世界各地的专家一起在法国和荷兰组织了多次有关光刺激标准化的国际研讨会, 通过对视觉敏感性和 JME 的热烈讨论, 最终以共识的形式后续出版。我们团队有幸经过 Kasteleijn 博士的同意翻译了标准化光刺激的欧洲指南并于 2014 年发表在《中华神经科杂志》。近几年, 我们脑电监测中心一直应用这个标准化光刺激的欧洲指南, 收集了很多光敏性癫痫的资料, 并在国际抗癫痫联盟 (ILAE) 官方教育杂志上发表了一些光敏性相关的文章。

该书的创新特征是引言, Dorothee 对每个章节进行总结, 得出主要结论, 而且在最后一章中与美国的 PharmD. Reed 博士一起对全文进行了总结, 提出了未来研究的思路。除了所有科学和创新性研究之外, 还有许多非常实用的诊断和治疗建议, 这些建议对临床医师、脑电中心技术人员、护士和癫痫看护者非常实用, 尤其是防止癫痫发作的 IPS-EEG 指南。

该书的作者来自五大洲的 20 个国家 (47 个中心), 该本书计划周密、结构合理、可读性强。它包括 34 个章节, 分为五个主题部分 (见附件目录清单)。书中每个章节针对一个主题的历史发展背景, 该领域的目前研究成果和最新进展, 及可能的未来研究方向进行详尽阐述。主题和各章的标题经常以问号结尾, 说明尽管关于这一主题已发表了大量文章, 仍有很多值得探究的地方。例如, 尽管光敏性似乎是遗传性的, 并被认为是常染色体显性遗传, 具有不同的临床表现, 但迄今为止尚未鉴定出单个致病基因, 提示光敏性是多因素遗传或复杂遗传。此外, 有一些证据表明, 在许多光敏性遗传性癫痫综合征中, 光敏性是独立遗传



January 2021  
ISBN  
978-3-319-05079-9

的。虽然光敏性与全面性癫痫有关,但是在局灶性癫痫中也可能发生光阵发性反应(PPR)。该书分三章介绍了这种文献记载相对较少的现象。

在过去的近20年,人类生存环境发生了许多改变,这些改变对人类视觉敏感性影响巨大,尤其是儿童和青少年。电子游戏、带闪烁灯的电视、LED灯、迪斯科舞厅、高清电视及各种变幻的图案。另一方面,分子生物学取得了长足的进步,特别是随着二代测序技术的出现,以及脑功能成像的各种模式的建立,包括fMRI-EEG、MEG、TMS以及伽马频率的分析。书中对这些正在进行的研究进行了详细介绍,有望进一步阐明光敏性的病因和病理生理。

我们有幸受邀为这本书撰写中文介绍,我们深感荣幸,我们推荐年轻的医师和技术人员阅读此书,进一步了解光敏性和视觉刺激在解密癫痫中的重要意义。相信本书将进一步激发人们对各种视觉刺激诱发脑电图癫痫性放电的研究兴趣。

附件:

### 光敏性在癫痫中的重要性

第一部分 光敏度多年来发生了变化吗?

- 1 大脑对间断性光刺激和图形敏感的流行病学
- 2 诱发因素
- 3 光敏性癫痫的历史
- 4 光敏性的国际分类
- 5 光敏性的遗传学

第二部分 光敏性是否重要? 临床意义?

- 6 脑电图与临床的相关性
- 7 预后
- 8 光敏性癫痫综合征
- 9 局灶性癫痫是否存在光敏性?
- 10 局灶性癫痫是否存在光敏性?
- 11 局灶性癫痫是否存在光敏性?
- 12 各种疾病中的光敏性
- 13 我们可以从光敏性患者那里学到什么?

第三部分 人类和动物对光刺激的异常脑电图反应

- 14 如何解释光阵发性反应的脑电图结果?
- 15 癫痫性光敏性的运动表现: 临床特征和病理生理学见解
- 16 基础知识: 什么参与了光阵发性反应? fMRI, PET, TMS 和 MEG 研究
- 17 伽玛振荡和光敏性癫痫
- 18 光敏性动物模型: 临床意义和多窗口机制
- 19 关于失神癫痫,大鼠的光刺激研究可以告诉我们什么

第四部分 光敏性在诊断和治疗中的特殊性

- 20 遗传(种族)差异
- 21 光敏性流行病学: 性别比较

- 22 癫痫综合征的光敏性：年龄差异？
- 23 Dravet 综合征的光敏性
- 24 创造性地使用传统的“人类光敏性癫痫模型”
- 25 确定研究光敏性的地域分布

#### 第五部分 如何评估光敏性患者，照料者和周围环境

- 26 优化患者病史：现代方法
- 27 最大限度提高光敏性的 EEG 检查方法：该做与不该做
- 28 EEG 方法学在光敏性方面的安全性
- 29 光敏性：治疗和预防：何时？
- 30 光敏性癫痫：治疗和预防：如何？
- 31 日常临床实践中光敏患者的诊断和治疗：国际现状
- 32 光敏性和图案敏感性癫痫：患者和护理人员指南
- 33 对于电子游戏开发商和建筑师的防止光敏性的技术问题
- 34 关于光敏性和癫痫研究的前沿知识和新的研究方向总结

· 通 知 ·

## 关于举办“第五届 CAAE 癫痫精准医学论坛”的通知（第一轮）

各位会员、各相关专业人员：

近几年，癫痫的遗传学已经逐渐成为癫痫领域进展最快的研究方向。随着基因检测和分析技术的发展，越来越多的新癫痫致病基因得以发现。为促进我国癫痫遗传学领域的发展与合作，分享和交流该领域的科研成果和诊疗经验，中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会定于 2021 年 7 月 3—4 日在广州白云宾馆召开“第五届 CAAE 癫痫精准医学论坛”。本次论坛的主题是“癫痫新基因的发现策略与挑战”。论坛将聚焦癫痫新致病基因的发现方法、基因致病性评估理论体系的建立，以及其对临床诊疗的指导意义。会议将邀请钟南山院士和段树民院士出席，并邀请相关权威专家深入进行研讨，欢迎从事癫痫及相关专业的临床和科研人员积极参会。

同时，为进一步夯实癫痫全外显子测序分析和解读的基础，会议前一天（7 月 2 日）将按照惯例举办“癫痫全外显子测序结果分析培训班”。此期培训班将重点讲解全外显子分析的临床报告解读方法和技巧，以期提高解决临床工作中的实际问题，培训班报名及会议注册另见通知，欢迎大家踊跃报名参会。

现进行会议征文：

1、征文内容：有关癫痫新致病基因的发现策略和挑战思考的相关内容。

2、征文要求：

(1) 论文要求具有科学性，实用性，论点明确，资料可靠。

(2) 版式要求以论文摘要的形式，中英文均可，统一 word 排版，400 字以内，不含图表，编排顺序为题目、作者、单位、正文。摘要正文格式应包括目的、方法、结果、结论四部分，论题鲜明、醒目，作者姓名在文题下按序依次排列，同时脚注通讯作者单位全称及电子邮箱。

(3) 会议将选择优秀论文安排大会发言、分会场发言。

(4) 截稿时间为 6 月 6 日，投稿请发 E-mail:office@caae.org.cn。

会议注册见第二轮通知。

中国抗癫痫协会  
精准医学与药物不良反应监测专业委员会  
2021.4.6