・论 著・

# 吡仑帕奈治疗儿童难治性癫痫的 疗效和安全性研究



褚思嘉,汤继宏,李岩,张兵兵,肖潇,王曼丽

苏州大学附属儿童医院 神经内科(苏州 215025)

【摘要】 目的 评估吡仑帕奈在儿童难治性癫痫患者中的有效性、安全性与耐受性。方法 回顾性分析 2020 年 1 月-2021 年 1 月在苏州大学附属儿童医院就诊的 34 例难治性癫痫患儿的病历资料,通过对比患儿的基线情况与吡仑帕奈添加治疗后第 4、8、12、24、36、48 周的癫痫发作情况,来评估吡仑帕奈的疗效与不良反应。结果 患儿添加吡仑帕奈治疗时的平均年龄为(8.1±4.1)岁,男女性别比为 1:1。吡仑帕奈添加治疗后,第 4、8、12、24、36、48 周的有效率分别为 37.5%、46.7%、50.0%、47.4%、53.8%、42.9%,不良反应发生率为 32.4%,药物保留率为 88.2%。结论 吡仑帕奈治疗难治性癫痫具有良好的有效性、安全性与耐受性。个性化治疗和较好的基线发作控制水平或许可以提高吡仑帕奈治疗的有效性和药物保留率。

【关键词】 吡仑帕奈; 难治性癫痫; 儿童; 疗效; 不良反应

## Efficacy and safety of adjunctive perampanel in children with refractory epilepsy

CHU Sijia, TANG Jihong, LI Yan, ZHANG Bingbing, XIAO Xiao, WANG Manli Department of Neurology, Children's Hospital of Soochow University(Jiangsu Suzhou 215025, China Corresponding author: TANG Jihong, Email: tjhzsh@126.com

**[Abstract]** Objective In order to evaluate the efficacy, safety and tolerability of adjunctive perampanel in children with refractory epilepsy. Methods This study collected medical records of 34 children with refractory epilepsy, who were admitted to Children's Hospital of Soochow University from January 2020 to January 2021. By comparing the baseline status with the status at 4, 8, 12, 24, 36, and 48 weeks of follow-up, the efficacy and adverse reactions of perampanel were evaluated. **Results** The mean age of the patients treated with perampanel was 8.1±4.1 years. The male-to-female ratio was 1: 1. After the addition of perampanel, the average responder rate at the 4th, 8th, 12th, 24th, 36th, 48th weeks were 37.5%, 46.7%, 50.0%, 47.4%, 53.8%, 42.9%. The adverse events were reported by 32.4%, and the retention rate was 88.2%. **Conclusions** Perampanel has good efficacy, safety and tolerability in the treatment of refractory epilepsy. Moreover, personalized treatment and better baseline seizure control may increase the effectiveness and retention rate of perampanel.

【Key words 】 Perampanel; Refractory epilepsy; Children; Effectiveness; Adverse reactions

吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 是第三代新型抗癫痫药物,作用于α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异喃恶唑丙酸 (AMPA) 型谷氨酸受体,是一种高度选择的非竞争性的受体拮抗剂<sup>[1]</sup>。PER 目前已经在多个国家用于治疗儿童难治性癫痫,并在各国的相关研究中展现出较好的有效性、安全性与耐受性<sup>[2-4]</sup>。我国虽然已经在临床上使用 PER, 但是关于这方面的研

究却很少,亟需相关研究来探讨 PER 是否对中国患者具有相同的疗效与耐受性。此外,研究 PER 临床疗效的研究大多关注的是≥12岁的患儿,即使有小部分关注到了<12岁的群体<sup>[5]</sup>,也罕有比较 PER 在这两个年龄段间是否有疗效上的差异。为了评估PER 的疗效,我们进行了相关研究,以了解国内儿童群体中 PER 对难治性癫痫的治疗效果和不良反应。

#### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

纳入在2020年1月-2021年1月期间于苏州大学

DOI: 10.7507/2096-0247.20210062

基金项目: 苏州市科技计划(民生科技)项目(SS201866); 江苏省卫生健康委科研课题面上项目(H2018010); 国家自然科学基金青年项目(61801476)

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzsh@126.com

附属儿童医院神经内科就诊的难治性癫痫患儿 34 例。收集的数据包括:性别、年龄、发病年龄、病 程长度、癫痫发作类型、病因、治疗方案、添加 PER 治疗的年龄、PER治疗前后的癫痫发作情况、不良 反应等。

纳入标准:① 经临床诊断和辅助检查确诊为 难治性癫痫;② 在使用 PER 前,至少使用过两种 抗癫痫药正规合理治疗后发作仍然无法完全缓 解;③告知家属药物的基本情况(包括超说明书用 药情况)与注意事项,家属签署知情同意书;④经 苏州大学附属儿童医院伦理委员会审核批准。

排除标准: ① 治疗后发现患儿有严重的重要 脏器功能障碍或衰竭者;②合并情绪障碍或有精 神病史者; ③ 依从性差或不配合者。

#### 1.2 治疗方法

征得患者同意后,参考 Yoshitomi 等<sup>[6]</sup>的给药剂 量制定诊疗方案。以 0.03~0.05 mg/(kg·d)为起始 量(最大起始量不超过 2 mg/d),每1~2 周加量 0.03~0.05 mg/(kg·d)(最大加量不超过 2 mg/d), 直到维持量 0.1~0.2 mg/(kg·d), 最大维持量不超 过 12 mg/d。婴儿使用剂量参照上面药物用量,尽 量按照每日 0.125 mg、0.25 mg、0.5 mg 或 1 mg 等给 药, 便于切割片剂; 儿童使用剂量参照上面用法, 尽量按照每日 1 mg、2 mg、3 mg 或 4 mg 等给药; 50 kg 或 50 kg 以上儿童使用剂量按照成人剂量使 用。对于年龄较小或有过敏病史的患者,采取缓慢 滴定的方法降低药物不良反应。采用每日一次,睡 前给药。在随访过程中, 医生根据复诊患儿的体重 和病情变化个性化调整 PER 用量。

#### 1.3 观察指标

1.3.1 癫痫发作情况 收集分析患儿使用 PER 期 间在苏州大学附属儿童医院就诊的门诊资料或住 院记录,评估患儿在 PER 使用前的癫痫发作情况, 记作基线发作水平,并记录患儿在 PER 使用前及 PER 使用后第 4、8、12、24、36、48 周的癫痫发作情 况。最后,在2021年3月上旬,对患儿进行集中的 电话随访或门诊随访, 核对并完善相关资料。

1.3.2 不良反应发生情况 在患儿 PER 使用后第 4、8、12、24、36、48 周等随访时, 记录患儿用药耐 受性和不良反应。最后,在2021年3月上旬,对患儿进行 集中的电话随访或门诊随访,并核对完善相关资料。 1.3.3 临床疗效标准 根据 2010 年国际抗癫痫联 盟(ILAE)提出的定义[7]对难治性癫痫进行诊断,即 正确选择且能耐受的两种或两种以上抗癫痫药物 (无论是单药治疗还是联合治疗)后,仍然无法实

现发作完全缓解,仍然不能达到持续无发作。

参照《中国癫痫临床诊疗指南》<sup>[8]</sup>, 将疗效的 评价标准定为:用药后癫痫发作频率较基线水平 降低≥50%为有效,<50%则为无效。

#### 1.4 统计学分析

在评估 PER 疗效时, 使用 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) 进行统计分析。以算术均 数和标准差表示数值变量,以频数和百分比表示分 类变量。对数值变量采用 Wilcoxon 秩和检验, 对 分类变量采用 Fisher 精确检验, 检验水准定为  $\alpha$ =0.05。以 P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

# 2 结果

#### 2.1 一般情况

本研究共纳入34例难治性癫痫患儿,其中有2 例患儿在用药 2 周内因不良反应停用 PER, 且疗效 不明。故而在分析时,为了减少偏移,除研究不良 反应外, 其余均以32例作为研究对象, 患儿的基本 情况见表 1。

患儿平均发病年龄为(4.5±3.1)岁(2月龄~ 12.2 岁), 平均抗癫痫治疗时间为(3.6±3.0)年(5 月 龄~11年),添加 PER 治疗时的平均年龄为 (8.1±4.1)岁(4月龄~17.6岁)。32 例难治性癫痫中, 局灶性发作占9例(28.1%),局灶性兼全面性发 作占14例(43.8%),全面性发作占9例(28.1%),其中 明确癫痫综合征7例(21.9%),发热感染相关性癫 痫综合征(FIRES)伴超级难治性癫痫 2 例(6.3%), 精神运动发育迟滞 20 例 (62.5%), 基因检测后明确 基因相关性癫痫 5 例 (15.6%)。除 PER 外, 患儿使 用其他抗癫痫药物 2~5 种不等, 平均使用 2.8 种。 此外, 32 例难治性癫痫中, 2 例同时采用生酮饮食。

#### 2.2 疗效评估

PER 治疗 4、8、12、24、36、48 周的有效率如 图 1 所示。在随访结束时,有 17 例患儿(53.1%)在 随访的最后一次节点时痫性发作降低≥50%,8例 (25.0%) 无发作。

PER 治疗有效者和无效者的统计学比较结果 如表 2 所示。二者在性别、年龄、发病年龄、治疗 时长、发作类型、PER治疗剂量、是否使用除抗癫 痫药物外其他治疗手段、是否有基因检测异常、是 否有运动精神发育迟滞等方面的差异均无统计学 意义。需要注意的是, PER 治疗有效者联合使用的 抗癫痫药物数目(P=0.0070)少于 PER 治疗无效者。

#### 2.3 耐受性和保留率

有 11 例患儿 (32.4%) 使用 PER 后出现了不良

癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期 • 387 •

#### 表 1 患者基本情况

Tab.1 Demographic characteristics of the patients

项目 Variables	数值 (n=32) Total (n= 32)
性别比(男:女)Sex(male:female)	16:16
年龄(岁)Age(years)	8.6 (0.5 ~ 17.9)
癫痫发病年龄(岁)Age at seizure onset (years)	4.5 (0.1 ~ 12.2)
抗癫痫治疗时间(年) Duration of treatment (years)	3.6 (0.4 ~ 11.0)
发作类型 (例) Seizure type	
局灶性发作 Focal	9 (28.1)
局灶性兼全面性发作 Combined	14 (43.8)
全面性发作 Generalized	9 (28.1)
癫痫综合征 (例) Epileptic syndrome	
BECT 变异型 BECT variant	2 (6.3)
West 综合征 West syndrome	1 (3.1)
肌阵挛失神癫痫 Epilepsy with Myoclonic Absence	1 (3.1)
额叶癫痫 Frontal lobe epilepsy	2 (6.3)
颞叶癫痫 Temporal lobe epilepsy	1 (3.1)
发热感染相关性癫痫综合征伴超级难治性癫痫 (例) Febrile infection-related epilepsy syndrome	2 (6.3)
联合使用其他抗癫痫药(种)Number of AEDs (kind)	2.8 (2 ~ 5)
生酮饮食 (例) Ketogenic diet	2 (6.3)
基因检测异常 (例) Genetic test abnormality	5 (15.6)
精神运动发育迟滞 (例) Motor and mental retardation	20 (62.5)
PER 添加治疗时的年龄 (岁) Age when started on perampanel (years)	8.1 (0.3 ~ 17.6)
<4	2 (6.3)
4~11	25 (78.1)
≥12	5 (15.6)
PER 初始剂量 (mg/d) Initial dose of PER (mg/d)	1.60 (0.25 ~ 2.00)
PER 维持剂量 (mg/d) Maintenance doses of PER (mg/d)	3.05 (1.00 ~ 8.00)
PER 随访时间 (周) Duration of PER treatment (weeks)	29 (4 ~ 62)

注:①数值以平均值(范围)或频数(%)表示

反应,包括脾气暴躁(4/34,11.8%)、头晕(3/34, 8.8%)、走路不稳(2/34, 5.9%)、体重增加(2/34, 5.9%)等,具体情况见图 2。除了 2 例因不良反应停 药外, 其他患儿不良反应发生情况均可耐受, 未接 受干预处理。不同年龄段患儿的不良反应发生情 况见表 3、4。

其次, 共有 4 例 (4/34, 11.8%) 停用 PER。其 中,2例因不良反应停药,1例因疗效欠佳而家长自 行停药, 均发生在前 2 周内。另有 1 例添加 PER 后 无发作,但家长考虑药物价格昂贵,要求停药,在 使用 42 周后, 由医生指导下逐渐减停 PER。

#### 3 讨论

PER 是第三代新型抗癫痫药物, 自其上市后, 已经在许多国家广泛用于治疗儿童癫痫患者。无 论是在局灶性癫痫发作,还是在全面性癫痫发作, 抑或是一些特殊类型的癫痫综合征上, PER 都展现 出较好的治疗效果[9-13]。

根据既往研究, PER 的治疗有效率为 17.3%~ 67.9%[2,4,9,14-17], 治疗后无癫痫发作比例为 4.8%~ 17.7%[4,14,17]。本研究中, PER 的治疗有效率为 37.5%~53.8%, 平均46.4%, 治疗后无癫痫发作比例

② 记录的联合使用其他抗癫痫药数目为患者病情稳定后的用药数目, 如患者随访初期在 ICU 治疗, 即为其出院后用药

为 25.0%,与其他国家的研究相比有可比性,且治疗后无癫痫发作比例略高于其他研究。本研究较高的有效率(平均 46.4%)以及文献中Ⅲ期临床试验结果有效率(平均 46.2%)说明: PER 对于儿童难治性癫痫具有较好的有效性。

在既往的多项研究中[17-19], 可观察到 PER 治疗的有效率随时间呈现下降趋势, 而这一点在本研究中不甚明显。这可能是更低的基线发作频率、更低

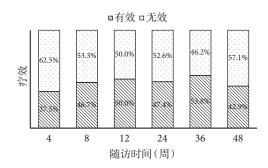


图 1 随访时间与随访疗效 Fig.1 Efficacy observed by follow up

的起始治疗剂量及更短的门诊调药间隔导致的。 首先,以 Hwang 等<sup>[17]</sup>的研究为例,研究者纳入的研 究对象每月发作(40.7±69.9)次,这项数据远高于本 研究中纳入患者的基线发作水平,其基线控制情况 远差于本研究。其次,由于药物代谢动力学证实 PER治疗有效性与年龄(≥2岁)、体重等因素均无

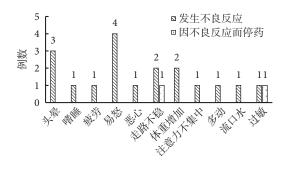


图 2 不良反应的发生情况

Fig.2 The occurrence of adverse reactions

不良反应的排列次序按照 PER Ⅲ期临床试验<sup>[9]</sup>中发生概率高低排列

表 2 PER 疗效的单因素分析

Tab.2 Univariate analysis of the efficacy of PER

项目 Variables	有效 (n=17) Effective (n=17)	无效 (n=32) Ineffective (n=32)	P值
性别(男:女)Sex(male:female)	8:9	8:7	1.0000
年龄(岁)Age (years)	8.6 (±3.9)	8.7 (±4.7)	0.8799
发病年龄(岁) Age at seizure onset (years)	4.5 (±2.3)	4.5 (±4.0)	0.6633
治疗时长 (年) Duration of treatment (years)	3.8 (±3.4)	3.3 (±2.6)	0.7644
发作类型 (例) Seizure type			0.7351
部分性 Focal	4 (23.5)	5 (33.3)	
部分性兼全面性 Combined	7 (41.2)	7 (46.7)	
全面性 Generalized	6 (35.3)	3 (20.0)	
癲痫综合征或 FIRES (例) Epileptic syndrome or FIRES	5 (29.4)	3 (20.0)	0.6911
联合其他抗癫痫药(种)Number of AEDs (kind)	2.4 (±0.5)	3.3 (±1.0)	$0.0070^*$
添加 PER 时的年龄 (岁) Age when started on PER (years)	8.0 (±3.9)	8.1 (±4.5)	0.8650
<4	1 (5.9)	1 (6.7)	0.8162
4~12	14 (82.4)	11 (73.3)	
≥12	2 (11.8)	3 (20.0)	
PER 初始剂量 (mg/d) Initial dose of PER, mg/d	1.57 (±0.62)	1.63 (±0.57)	0.8049
PER 维持剂量 (mg/d) Maintenance doses of PER, mg/d	2.47 (±1.11)	3.70 (±2.07)	0.0851
有物外其他治疗方法 (例) Other treatments except drugs	-	2 (13.3)	0.2117
基因检测异常 (例) Genetic test abnormality	1 (5.9)	4 (26.7)	0.1609
精神运动发育迟滞 (例) Motor and mental retardation	10 (58.8)	10 (66.7)	0.7257

注:数值以平均值(±标准差)或频数(%)表示



癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期 • 389 •

表 3	<12 岁与≥12 岁患儿的有效性和不良反应发生情况比较
100	~12 岁 J > 12 岁 忘儿时 B 从 L 18 1

Tab.3	Comparison of	of the curative effect an	d incidence of adverse	eventsin children < 12	years and ≥ 12 years
-------	---------------	---------------------------	------------------------	------------------------	----------------------

添加 PER 时的年龄 (岁) Age when started on PER (years)	例数 Number	治疗有效 (n=32) Effective (n=32)	不良反应 (n=34) Ineffective (n=34)
<12	29	15/27	10/29
≥ 12	5	2/5	1/5
P值		0.6454	1.0000

表 4 <5 岁与≥5 岁患儿的有效性和不良反应发生情况比较

Tab.4 Comparison of the curative effect and incidence of adverse eventsin children < 5 years and ≥ 5 years

添加 PER 时的年龄 (岁) Age when started on PER (years)	例数 Number	治疗有效 (n=32) Effective (n=32)	不良反应 (n=34) Ineffective (n=34)
<5	8	4/8	1/8
≥5	26	13/24	10/26
P值		1.0000	0.2275

关<sup>[5]</sup>, 国外多采用 4~12 mg/d 治疗儿童难治性癫痫 患者, 而不是根据体重计算剂量[20], 故而本研究中 患儿加量至国外剂量标准可能需要更长的时间。 再次, 很多研究都是在目标剂量指导下每1~3周 规范化加量[21,22], 也有 4~8 周才调整剂量的[19], 但 是本研究所纳入的患者在病情不稳定时便会至门 诊就诊, 频率高者甚至可达 2~3 次/月。高频率的 门诊就诊可能是我国特有的, 其影响的也许不仅是 较高有效率的保持,还影响着较高药物保留率的 维持。

既往研究体现的药物保留率为 50.0%~85.0%, 并且随着随访时间的延长出现了明显的下降[2,14,17]。 而本研究的药物保留率为88.2%,整体高于既往水 平。大多数停药出现在前2周(3/4),后期仅有一 例患者家属因药物价格而自行停药(1/4)。这恰好 一定程度上印证了个性化调整用药对提高 PER 保 留率的猜想。

对疗效的评估,除了在于计算有效率的多少、 参考保留率的多少,还在于探索影响治疗效果的因 素。韩国的一项研究纳入了220例4~20岁的癫痫 患者,结果显示:联合使用的抗癫痫药物数目 (P<0.001)、智力障碍(P=0.003)、发病年龄 (P=0.005)、病程长度(P=0.013)是影响治疗有效性 的重要因素[17]。同样,在 Yun 等[22]的研究中,证实 了发病年龄(P=0.048)对 PER 有效性的影响。但 是, 在 Yeon 等[19]的研究中, 联合使用的抗癫痫药物 数目(P=0.065)、智力障碍(P=0.514)、发病年龄 (P=0.136)、病程长度 (P=0.358) 对有效性的影响均 没有统计学意义。在本研究中, 也确实观察到联合 使用的抗癫痫药物数目越多, 患儿癫痫发作频率降 低到基线水平 50% 及以下的概率越低 (P=0070)。 但是,并未发现其他有统计学意义的影响因素。因 此,影响药物有效率可能并不是某个特定的因素, 而是患儿的基线发作控制水平,后者更有可能体现 在抗癫痫药物使用的数目上。

关于 PER 治疗的有效率在各年龄段间是否有 差异这个问题,目前临床上尚缺乏相关研究来证 实。De Liso等[14]认为≥12岁的患儿的治疗有效率 (53.7%)要高于<12岁的患儿(50.0%),但两组间的 差距显然并不明显。本研究并未发现 PER 在不同 年龄组间中有疗效上差异(P=0.8162)。同样, Ikemoto 等[16]也未发现组间差异的存在。

另外, 本研究中纳入了 8 例用药时<5 岁的患 儿, 其中 2 例用药时<1 岁, 后者未出现不良反应。 也并没有发现在<5岁患儿与≥5岁患儿间存在有 效性和不良反应发生概率上的显著差异。

PER 治疗难治性癫痫患儿时, 常见的不良反应 有嗜睡(15.3%~24.6%)、头晕(15.5%~20.4%)、易 怒或攻击性行为(2.8%~22.7%)、体重增加(13.6%)、 共济失调(3.9%~9.3%)、食欲下降(6.1%)、恶心 (2.5%)等, 尤以前三项多见[15,19,23]。头晕、嗜睡和攻 击性行为也是最常导致 PER 停药或减慢滴定的重 要原因[15]。总体上,不良反应发生率为 22.6%~ 60.6%[16,17]。不过这些不良反应大多为一过性的,尤 其是头晕,常随着剂量的轻微减少而消失[24]。

本研究共有 32.4% 的患儿出现了 1~3 项不良 反应, 绝大多数是轻微的, 有部分(2/34, 5.8%)随 着用药时间的延长出现了症状好转, 也有部分 (1/34, 2.9%)选择了停药。除了易怒(4/34, 11.8%)、 头晕(3/34, 8.8%)、走路不稳(2/34, 5.9%)、体重增加(2/34, 5.9%)发生比例较高外,还出现了1例(2.9%)注意力不集中,1例(2.9%)多动,1例(2.9%)流口水、1例(2.9%)过敏。

相较于整个人群,攻击性行为(或易怒)、嗜 睡、乏力在儿童患者中更为多见[23]。并且,青少年 群体以攻击性行为多见[23], 低年龄组以嗜睡多见[16]。 本研究中未发现患儿出现攻击性行为,这可能与研 究随访的>12岁患儿较少有关,也可能是受人数限 制所致。就体重增加而言,目前很少有研究报道 PER 使用后在儿童患者中体重变化方面的副作 用。但确实有研究验证了 PER 的血药浓度与体重 变化间的线性关系,且智力障碍是体重增加的重要 危险因素(16~70岁)[25]。本研究涉及的2例患儿 年龄分别为 7.1、10.4 岁, 维持剂量均为 2 mg/d, 均 存在运动精神发育迟滞,推测这两例患儿的体重水 平变化可能与发育迟滞伴随运动较少有关。另外, Pina-Garza 等[26]发现在结束 PER 治疗时, 儿童癫痫 患者的注意力发生了显著的下降(P=0.03),这或许 可以解释本研究中 2 例患儿出现注意力相关问题 的原因。

综上, PER 在难治性癫痫患儿中具有良好的有效性、安全性与耐受性, 且结果与既往研究具有可比性。个性化调整 PER 添加治疗方案和较好的基线发作控制水平或许可以提高 PER 添加治疗儿童难治性癫痫的有效率和药物保留率。

#### 参考文献

- 1 Leo A, Giovannini G, Russo E, *et al.* The role of ampa receptors and their antagonists in status epilepticus. Epilepsia, 2018, 59(6): 1098-1108.
- 2 Nishida T, Lee SK, Inoue Y, *et al.* Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-pacific, randomized phase iii study. Acta Neurol Scand, 2018, 137(4): 392-399.
- 3 Kanemura H, Sano F, Aihara M. Usefulness of perampanel with concomitant levetiracetam for patients with drug-resistant epilepsy. Eur J Paediatr Neuro, 2019, 23(1): 197-203.
- 4 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. Epilepsy Behav, 2019, 94: 82-86.
- 5 Renfroe JB, Mintz M, Davis R, *et al.* Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from > = 2 to < 12 years of age with epilepsy: Pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. J Child Neurol, 2019, 34(5): 284-294.
- 6 Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with dravet syndrome. Epilepsy Res, 2019, 154: 34-38.
- 7 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): 1069-1077.
- 8 Vaughn BV, Ali I. Sleep and epilepsy opportunities for diagnosis and treatment. Neurol Clin, 2012, 30(4): 1249-1274.
- 9 Krauss GL, Perucca E, Kwan P, *et al.* Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase iii randomized trials: Study 307. Epilepsia, 2018, 59(4): 866-876.
- 10 褚思嘉, 汤继宏. 第三代新型抗癫痫药吡仑帕奈在癫痫治疗中的研究进展. 癫痫杂志, 2021, 7(1): 58-61.
- 11 Pina-Garza JE, Rosenfeld W, Saeki K, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies. Epilepsy Behav, 2020: 104.
- 12 Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, *et al.* Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. Epilepsia, 2020, 61(7): 1491-1502.
- 13 Fogarasi A, Flamini R, Milh M, et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to < 12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. Epilepsia, 2020, 61(1): 125-137.</p>
- 14 De Liso P, Vigevano F, Specchio N, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-an italian observational multicenter study. Epilepsy Res, 2016, 127: 93-100.
- 15 Rosenfeld W, Conry J, Lagae L, et al. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase iii randomized clinical studies and a combined extension study. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19(4): 435-445.
- 16 Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, et al. Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: Comparison of patients younger and older than 12 years. Seizure-Eur J Epilep, 2019, 73: 75-78.
- 17 Hwang SK, Lee YJ, Nam SO, *et al.* Real-life effectiveness and tolerability of perampanel in pediatric patients aged 4 years or older with epilepsy: A korean national multicenter study. J Clin Neurol, 2020, 16(1): 53-59.
- 18 Chang FM, Fan PC, Weng WC, *et al.* The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. Seizure-Eur J Epilep, 2020, 75: 82-86.
- 19 Yeon KS, Joong KW, Hyuna K, *et al.* Clinical experience with perampanel in intractable focal epilepsy over 12 months of follow-up. Journal of epilepsy research, 2018, 8(2): 61-65.
- 20 De Liso P, Moavero R, Coppola G, *et al.* Current role of perampanel in pediatric epilepsy. Ital J Pediatr, 2017, 43(1): 51-56.
- 21 Lagae L, Villanueva V, Meador KJ, et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. Epilepsia, 2016, 57(7): 1120-1129.
- 22 Yun Y, Kim D, Lee YJ, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive perampanel treatment in children under 12 years of age with refractory epilepsy. Korean J Pediatr, 2019, 62(7): 269-273.
- 23 Trinka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, et al. Perampanel for focal

癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期 • 391 •

- epilepsy: Insights from early clinical experience. Acta Neurol Scand, 2016, 133(3): 160-172.
- 24 Rohracher A, Kalss G, Leitinger M, et al. Two-year real-world experience with perampanel in patients with refractory focal epilepsy: Austrian data. Ther Adv Neurol Diso, 2016, 9(6): 445-453.
- 25 Iwaki H, Jin K, Sugawara N, et al. Perampanel-induced weight gain
- depends on level of intellectual disability and its serum concentration. Epilepsy Res, 2019, 152: 1-6.
- 26 Pina-Garza JE, Lagae L, Villanueva V, et al. Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. Epilepsy Behav, 2018, 83: 50-58.

# · 论 著·

# 20 例睡眠期电持续状态患者临床特征及分析



高杰,王罗俊,邓艳春

空军军医大学西京医院 神经内科 (710032)

【摘要】目的 回顾性分析临床癫痫电持续状态患者临床资料,提高临床医师对睡眠期癫痫性电持续状态 (Electrical status epilepticus during sleep, ESES)的认识和诊疗水平。方法 收集 2018 年—2019 年我院神经内科收治经视频脑电图 (VEEG)和临床确诊的 20 例 ESES 患者病例,分析并总结临床症状、脑电图 (EEG)特征、发作类型及癫痫综合征分类、影像学表现。结果 20 例患者中男 12 例、女 8 例,平均年龄 (10.96±2.68)岁,首发年龄 (8.90±1.93)岁,癫痫发作为首发症状者最为多见,EEG 均提示有广泛性或局限性的持续放电,全面强直-阵挛发作是多数患者的主要发作形式,相应的癫痫综合征中以癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波 (Epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep, ECSWS)最为突出。对于微小的病灶通过磁共振成像可以早期发现。结论 ESES 多数患者会有部分或全面性癫痫发作形式,留有广泛的认知损害,智力下降等问题。通过长程脑电图监测可以早期发现和诊断,对改善患者的认知功能、行为、神经心理有着重要的意义。

【关键词】 癫痫; ESES; 临床研究; 脑电图; 癫痫综合征

## Clinical analysis of 20 cases with electrical status epilepticus during sleep

GAO Jie, WANG Luojun, DENG Yanchun

Department of Neurology, Xijing Hospital of Airforce Military Medical School, Xian 710032, China Corresponding author: DENG Yanchun, Email: yanchund@fmmu.edu.cn

[Abstract] Objective To improve the clinicians' understanding and treatment level of electrical status epilepticus during sleep by analyzing the clinical data of patients with ESES retrospectively. Methods We collected 20 cases from 2018 to 2019 diagnosed in our hospital by clinical and 24-hour video EEG confirmed and analyzed the clinical manifestations, EEG features, seizure type, classification of epilepsy syndrome as well as the imaging findings. Results Among the 20 patients, there were 12 males and 8 females, the mean age was (10.96±2.68) years old, and the first onset age was (8.90±1.93) years old. Epilepsy seizure as the first symptom is most common, the EEG showed a broad or localized sustained discharge, generalized tonic clonic seizure is the main form of seizure type in most patients, ECSWS is the most prominent in the epilepsy syndrome, for small lesion through MR can be found early. Conclusion Most patients have partial or generalized seizures, which have a range of cognitive impairment, mental decline or other issues. It is important to improve the cognitive function, behavior, neuropsychology of patients by long term video EEG monitoring in the early stage.

**Key words** Epilepsy; ESES; Clinical Research; EEG; Epilepsy Syndrome

睡眠期癫痫性电持续状态(Electrical status epilepticus during sleep, ESES)是指在睡眠过程中出现的一种大脑长程持续放电,常在非快速眼动睡眠(Non-rapid eye-movement sleep, NREM)期出现的1.5~2.5 Hz 的异常癫痫波, 脑电图(EEG)上可表现为广泛性或局限的电活动, 患者通常没有可被察觉

到的临床发作,是一种比较常见的临床下放电形式<sup>□</sup>。此种持续的放电形式常由多种病因所造成包含症状性、特发性、隐源性等等,会对患者的认知、语言、神经心理造成严重的损伤,因此临床对 ESES 需要给予足够的关注和认识。目前对于 ESES 尚无形成统一的诊断标准,不同的研究采用不同的评判标准,但多数临床医生仍以 NREM 期棘慢波发放指数≥50%作为入选标准。为进一步提高神经科医生对于睡眠期癫痫性电持续状态的认识和诊断水平,特此对我院诊断的 20 例 ESES 患者进行回顾性

DOI: 10.7507/2096-0247.20210063

基金项目:科技部国家重点研发计划精准医学研究-神经系统疾病

专病队列癫痫临床队列研究资助项目(2017YFC0907702)

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



分析, 以期为临床对该类疾病的诊治提供一定 参考。

# 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月-2019 年 12 月我院神经内科 诊断为 ESES 的 20 例患者资料, 包括患者的一般情 况、临床症状、病因分类、发作类型、癫痫综合征分 类、影像表现、EEG 特征。其中男 12 例, 女 8 例, 年龄 3~15岁, 平均年龄(10.96±2.68)岁, 首发年龄 (8.90±1.93) 岁, 病程 6~36 个月。该研究获得空军 军医大学西京医院医学伦理委员会批准。

#### 1.2 脑电监测方法

采用 24 h 长程视频脑电图 (VEEG) 监测方式, 包含一个完整的睡眠生理周期, 监测中不用任何药 物干预,包含19个记录电极、2个耳参考电极及2 导心电。按照国际 10-20 标准安放盘状电极, 常规 进行睁闭眼、过度换气及闪光刺激诱发实验。监测 结束后采用不同导联进行回放分析。

#### 1.3 入选标准

EEG 上出现广泛性或局限性的 1.5~2.5Hz 棘 慢波,发放形式为持续性或接近持续性放电,棘慢 波发放指数 (Spike-wave index, SWI) ≥ 50%, 即 NREM 期异常波出现时间占全部 NREM 期时间百 分比,且患者无明显的临床发作表现或很轻微很少 能察觉到。癫痫及癫痫综合征的分类诊断标准参 考国际抗癫痫联盟(ILAE)2001年制定的方法。

#### 2 结果

#### 2.1 临床症状

ESES 作为一种常见的临床下放电,患者可表 现为多种症状,其中以癫痫发作为首发症状者最为 多见, 其次为精神发育障碍、语言功能损伤、孤独 症、精神行为异常、注意缺陷、智力障碍等。本研 究中的20例患者临床表现总结详见表1。

对于非发作性症状背后往往暗藏持续的异常 放电,通过借助长程 VEEG 监测,可以更好的提高 临床对 ESES 的诊断和预后判断。ESES 对患者的认 知行为、精神心理都会造成严重的伤害, 因此临床 需要引起高度的关注,对于此类患者需要仔细鉴 别, 力争做到早发现、早诊断、早治疗, 尤其需关注 伴有认知行为及语言功能倒退的患儿甚至患有孤 独症的患儿。

#### 2.2 病因分类

ESES 的病因复杂多样,目前对于 ESES 的确切

表 1 睡眠期癫痫性电持续状态患者临床症状

Tab.1 Clinical symptoms of patients with epileptic electrical status during sleep

临床症状 Symptomes	例数 (%) Cases
癫痫发作 Seizures	19 (95%)
孤独症 Autism	12 (60%)
注意缺陷 Attention Deficit	10 (50%)
智力障碍 Mental Disabilities	9 (45%)
语言损伤 Language impairment	8 (40%)
精神行为异常 Behaviour Disorder	6 (30%)

表 2 睡眠期癫痫性电持续状态患者病因分类

Tab.2 Etiological classification of patients with epileptic electrical status during sleep

分类 Classification	例数 (%) Cases
症状性 Symptomatic	8 (40%)
特发性 Idiopathic	10 (50%)
隐源性 Cryptogenic	2 (10%)

致病机制还不是很清楚, 仅有少数患者的脑结构有 可见的损害或者神经元代谢异常(PET、SPECT 可 见),还有部分患者有热性惊厥史或家族史。结合 本研究中20例患者的临床病史、辅助检查,初步对 患者的病因进行如下分类(表 2)。

#### 2.3 脑电图特征

所有入组的 20 例患者 24h EEG 均提示有广泛 性或局限性的持续放电,以棘慢波、尖波、或局部 慢波为主,放电主要位于额颞区,中央区、额顶区, 枕区,有时可扩展至双侧半球,睡眠周期分期尚明 显, 结构尚可。其中有 8 例患者清醒期出现以 Rolandic 区、额-颞、中央区、顶-枕区为主的棘慢复 合波。20 例患者睡眠期均有持续的 1.5~2.5 Hz 棘 慢波、尖慢波综合波持续放电,时间持续至整个慢 波睡眠期, 异常波睡眠期发放明显增多, SWI≥ 85%。图 1 所示为一例 11 岁女性患者, 发作性四肢 抽搐伴意识不清 5 年, EEG 提示在睡眠 I 期出现以 中、后颞、中央、顶、枕、中线中央、顶导为主的尖 慢、棘慢综合波持续发放。

#### 2.4 发作类型

不同的癫痫发作类型及综合征预后不同, 通过 对发作类型的准确判断可以合理的选用抗癫痫药 物,对于患者也会长期获益,避免加重了认知功能 及神经发育的进一步损害。而部分癫痫综合征成 良性进展过程,随着年龄的增长,ESES 现象会逐渐 消失, 脑电恢复正常, 神经功能有所改善。20 例患

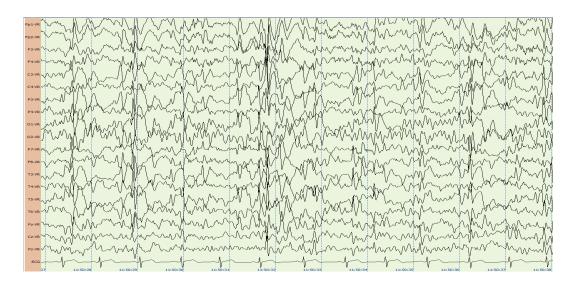


图1 患者脑电图

Fig.1 EEG of patients

女、11 岁、发作性四肢抽搐伴意识不清 5 年。NREM 【期中、后颞、中央、顶、枕、中线中央、顶导持续尖慢、棘慢综合波发放 否认遗传史、神经系统查体(-)

Female, 11 years old, with paroxysmal limb convulsion and unconsciousness for 5 years, In NREM stage I, the comprehensive waves of temporal, central, parietal, occipital, midline central and parietal conduction continued to be sharp and slow. Denial of genetic history, nervous system physical examination (–)

表 3 睡眠期癫痫性电持续状态患者发作类型

Tab.3 Attack types of patients with epileptic electrical status during sleep

发作类型 Attack Type	例数 (%) Cases
全面强直-阵挛发作 General Tonic-Clonic Seizure	8 (40%)
失神发作 Absence attack	5 (25%)
肌阵挛发作 Myoclonic seizure	5 (25%)
失张力发作 Dystonia attack	2 (10%)

表 4 睡眠期癫痫性电持续状态患者癫痫综合征分类

Tab.4 Classification of epilepsy syndrome in patients with epileptic electrical status during sleep

癫痫综合征 Epilepsy Syndrome	例数 (%) Cases
癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波 ECSWS	8 (40%)
伴有中央颞区棘波的儿童良性癫痫 BECT	5 (25%)
Landou-Kleffner 综合征 LKS	3 (15%)
Lennox-Gastaut 综合征 LGS	2 (10%)
肌阵挛癫痫 Myoclonic epilepsy	2 (10%)

者的癫痫发作分类及癫痫综合征详见表 3、表 4。

本研究中全面强直阵挛发作是多数患者的主要发作形式,而相应的癫痫综合征中,以癫痫伴慢波睡眠期持续棘慢波(Epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep, ECSWS)最为突出,常表现为ESES,该综合征呈良性进展过程,多数患者会有部分或全面性癫痫发作形式,留

表 5 睡眠期癫痫性电持续状态患者 MRI

Tab.5 MRI of patients with epileptic electrical status during sleep

影像学表现 Imaging.	例数 (%) Cases
脑软化灶 Encephalomalacia foci	4 (50%)
脑灰质 Gray matter heterotopia	2 (25%)
脑白质异常信号 White matter abnormal signal	1 (12.5%)
脑积水 Hydrocephalus	1 (12.5%)

有广泛的认知损害,智力下降等问题。Landou-Kleffner综合征(LKS)患者常伴有获得性失语、癫痫发作及EEG异常,ESES是该综合征的突出表现,ESES可持续数月至数年,脑电异常通常于青春期前后消失,也会遗留有语言功能障碍。而对于BECT所属患者随着年龄的增长,会逐渐恢复。多数患者抗癫痫药物仅能控制症状,但并不能消除大脑的异常放电,最晚于20岁左右可完全消失,预后良好。Lennox-Gastaut综合征(LGS)和肌阵挛通常发作类型复杂,常由遗传因素所致,药物通常较难控制。

# 2.5 影像特征

对于多数患者而言, ESES 很少伴有结构性的 损害, 对于微小的病灶通过磁共振成像 (MRI) 可以 早期发现。达到外科手术指征的患者, 早期干预对 于患者的认知功能恢复都是很有必要的。本研究 中仅有 8 例患者 MRI 提示异常, 具体表现见表 5。

# 3 讨论

ESES 作为 EEG 上一种严重的临床下放电形 式,严重威胁着患者的认知功能及神经心理及行为 问题,有学者也将这种放电形象的描述为大脑皮质 的"功能性切除", ESES 在一定程度上严重影响 患者的学习、生活、工作等诸多方面。也有研究指 出在 EEG 上 ESES 出现情况下,患者的认知、行为、 高级皮层功能等异常情况发生率可高达80%,若 ESES 持续出现两年则会造成不可逆性的损害<sup>[2-3]</sup>。 目前关于 ESES 的流行病学数据较少, 但总体患病 率较低,据估计约占癫痫患儿的1%左右。关于该 病的具体发病机制目前仍不是很明确, 但随着基因 二代遗传测序、癫痫脑网络学说、癫痫免疫等理论 的深入研究,相应的也取得了一些进展。

对于临床神经科医生特别是癫痫专科医生需 要认识 ESES 的这一特殊脑电活动表现,对改善患 者的认知功能、行为、神经心理都有着重要的意 义。目前对于 ESES 异常放电指数的界定国内外尚 无统一的标准和专家共识, 有学者将 ESES 放电指 数≥85%作为诊断标准。但随着对 ESES 研究的不 断深入和 ESES 对患者所造成的远期伤害,诊断标 准被不断地放宽,至少认为>50%即可诊断[45]。不论 如何, ESES 自身对患者不同程度的认知行为与语 言功能等神经心理损伤是不容忽视的, 因此早发现、 早诊断、早治疗对患者的远期预后是积极重要的。

随着长程 VEEG 监测技术的不断普及和发展, 越来越多的 ESES 被发现, 临床中一些特殊的病 例常规的治疗方法又难以奏效, 因此 ESES 需要给 予特殊的处理和重视[6]。不同类型的癫痫发作或 者综合征是否需要治疗、采取何种方法、治疗时间 又如何界定、预后转归又如何都是因人而异, 具体 情况具体分析, 莫不可千篇一律, 避免出现严重的 后果。

临床上不同的癫痫综合征临床表现、脑电图特 征、预后均不同, ESES 是临床常见的一种脑电异常 形式,但由于缺乏相应的认识和对脑电图的掌握, 临床易造成误诊或漏诊。随着患者病情的不断进 展, 异常放电的时间越久, 必然加剧对认知行为、 神经心理、智能发育的损害。通过长程 VEEG 的早 期发现并给予一定的药物干预对患者远期预后都 有积极的影响。

临床常见的抗癫痫药物对于 ESES 存在着特殊 的选择, 如儿童良性中央颞区棘波癫痫是临床上比 较常见的一种部位相关性癫痫综合征,卡马西平或

丙戊酸钠临床治疗有效, 但现有的研究发现患者使 用卡马西平或奥卡西平治疗后可能会加重 EEG 上 ESES 的表现, 对患者的脑电恢复产生不利的影响, 因此对于此种情况临床医生应避免选用,可以倾向 给予丙戊酸钠或左乙拉西坦进行治疗。此外, 苯妥 英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪也要慎用以免加重脑电 持续放电[7]。

对于 ESES 的治疗不仅仅要达到实现癫痫无发 作, 更要追求异常放电所导致的认知损害, 对于该 病临床中常见的治疗方式有药物治疗、针对病因的 个体化治疗、手术治疗、生酮饮食及神经电刺激术 等。目前国内外的研究中尚无形成对 ESES 的治疗 指南或专家共识,临床工作中仍以苯二氮卓类、丙 戊酸、左乙拉西坦等作为 ESES 的一线药物治疗方 案。药物治疗通常可获得满意的疗效并可实现癫 痫无发作。生酮饮食疗法以及迷走神经刺激术也 是近年来临床上针对难治性癫痫的有效方法,特别 是对于药物控制不佳的患者可以作为备选方法之 一,必要时可以联合抗癫痫药物治疗[8-10]。此外也有 研究指出糖皮质激素如甲泼尼龙可有效改善 ESES 患者的异常放电情况,达到无发作且安全有效总有 效率为87%,患者的神经行为及语言功能均得到一 定程度的恢复[11]。激素的作用机制可能与以下几方 面因素有关[12]: ① 可以改变细胞内外离子梯度,减 少脑组织内水含量;② 反馈抑制促肾上腺皮质激 素释放激素; ③ 增加 GABA、5-HT, 减少 N-乙酰 天门冬氨酸含量; ④ 促进脑成熟; ⑤ 酶修复作 用;⑥抗炎、免疫调节与免疫抑制。国外有研究发 现激素治疗 ESES 的有效率约为 65%。此外,静脉 注射丙种球蛋白(IVIG)也有研究报道报道有效[13,14], 但因价格及供应受限, 临床上很少应用。

ESES 本身可造成大脑高级皮层功能损伤, 其 持续时间与远期神经心理学损伤程度密切相关,因 此治疗的目的不仅在于控制癫痫发作,还应及时有 效地抑制 ESES 现象。随着 ESES 的消失及疾病本 身自限性病程的结束,认知功能的损伤虽有一定程 度的改善, 但是多数患者很难达到正常水平。病初 患者精神行为倒退的程度和持续时间决定着 ESES 消失后认知的恢复程度。认知功能障碍可有多种 表现, 因此详细的询问病史非常必要。临床工作中 对于合并 ESES 的患者慎用卡马西平、奥卡西平。 对于药物难治性的 ESES, 激素甲泼尼龙治疗也是 一种选择改善脑电和认知功能的一种有效手段,可 能与免疫调节、炎性介质的作用机制有关, 临床未 见明显不良反应[15,16]。随着研究的不断深入和医学

科学的发展,未来针对 ESES 将会有更好的治疗手 段和药物出现,临床工作中仍需加强对该病的关注 及研究总结,提高认识,早期改善患者的预后,减 少远期认知功能的损害。

#### 参考文献

- 1 Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. Arch Neurol, 1971, 24(3): 242-252.
- 2 张玮娜, 邹丽萍. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态定义病因学及流 行病学概述. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(2): 81-82.
- 3 刘晓燕,秦炯,包新华等. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的临床 及脑电特征研究. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(5): 285-287.
- 4 Brazzo D, Pera MC, Fasce M, et al. epileptic encephalopathies with status epilepticus during sleep: new techniques for understanding pathophysiology and therapeutic options. Epilepsy Res Treat, 2012: 642725.
- 5 刘晓燕. 儿童睡眠中癫痫性电持续状态的脑电图诊断. 中国实用 儿科杂志, 2013, 28(2): 83-85.
- 6 曹园园, 彭锋, 王文杰等. Rolandic区放电的27例癫痫患儿长程视 频脑电图及临床特征分析. 中华神经医学杂志, 2014, 13(12): 1264-1268.
- 7 Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced

- worsening of seizures in children. Epilepsia, 1998, 39(Suppl 3): S2-
- Nikanorova M, Miranda MJ, Atkins M, et al. Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep. Epilepsia, 2009, 50(5): 1127-1131.
- 9 Kelley SA, Kossoff EH et al. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? Epilepsy Res, 2016, 127: 339-
- 10 梁展荣. 睡眠中癫痫性电持续状态的治疗进展. 癫痫与神经电生 理学杂志, 2019, 28(1): 44-49.
- 11 葛争, 戴园园. 甲泼尼龙冲击疗法对睡眠中癫痫性电持续状态患 儿的临床疗效及血清细胞因子的影响. 中南药学, 2020, 18(05): 877-881.
- 12 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.
- 13 Fainberg N, Harper A, Tchapyjnikov D, et al. Response to immunotherapy in a patient with Landau-Kleffner syndrome and GRIN2A mutation. Epileptic Disord, 2016, 18(1): 97-100.
- 14 Geva-Dayan K, Shorer Z, Menascu S, et al. Immunoglobulin treatment for severe childhood epilepsy. ediatr Neurol, 2012, 46(6):
- 15 Altunel A, Sever A, et al. ACTH has beneficial effects on stuttering in ADHD and ASD patients with ESES: A retrospective study. Brain Dev, 2017, 39(2): 130-137.
- 16 李慧, 王华. 甲泼尼龙冲击治疗对儿童睡眠中癫痫性电持续状态 免疫功能的影响. 中国小儿急救医学, 2020, 27(2): 119-124.

・论著・

# 儿童癫痫共患腺样体肥大初步调查



蒋玉梅<sup>1</sup>,凌志娟<sup>1</sup>,苏颖<sup>1</sup>,叶敬花<sup>2</sup>,潘宏光<sup>1</sup>,李兰<sup>1</sup>,叶园珍<sup>2</sup>,胡湛棋<sup>2</sup>,操德智<sup>2</sup>,廖建湘<sup>2</sup>

- 1. 深圳市儿童医院 耳鼻喉科 (深圳 518038)
- 2. 深圳市儿童医院 癫痫中心 (深圳 518038)

【摘要】目的 儿童癫痫共患腺样体肥大鲜有报道,文章旨在分析儿童癫痫共患腺样体肥大的临床特点及其发生率。方法 回顾性分析深圳市儿童医院 2014年 12 月—2020年 4 月就诊的癫痫患儿的临床资料。结果 16387例癫痫患儿中共患腺样体肥大 449 例 (2.74%),其中男 276 例 (61.47%)、女 173 例 (38.53%)。按年龄分布为:28 天 ~ 1 岁 8 例 (2%); 1 ~ 3 岁 78 例 (17%); 3 ~ 6 岁 167 例 (37%); 6 ~ 12 岁 153 例 (34%); 12 ~ 18 岁 43 例 (10%)。EB 衣壳抗原 IgG 抗体阳性 25/40 例 (62.5%)。经荧光定量 PCR 检测 EB 病毒 DNA 阳性 25/56 例 (44.64%),肠道病毒通用核酸检测阳性 21/44 例 (47.72%)。673 次末梢血检查,中性粒比例减低 284 例 (42.19%),淋巴细胞比例增高 292 例 (43.38%),血小板增高 307 例 (45.61%); 血小板压积异常 311 例 (46.21%);红细胞平均体积降低 319 例 (47.39%)。碳酸氢盐  $(HCO_{\overline{3}})$  减低 20/55 例 (36.36%)。25 羟维生素 D 减低 33/74 例 (44.5%)。血糖测定增高 60/146 例 (41.09%); 总胆固醇升高 31/76 例 (40.78%),血清 C 肽升高 12/41 例 (29.26%)。结论 儿童癫痫合并腺样体肥大与感染、炎症或免疫紊乱有关,造成营养、代谢或内环境紊乱。需要护理和健康教育,转专科诊治。

【关键词】 癫痫; 共患病; 腺样体肥大; 临床特征; 病因; 护理; 儿童

#### A preliminary investigation of adenoid hypertrophy in children with epilepsy

JIANG Yumei<sup>1</sup>, LING Zhijuan<sup>1</sup>, SU Ying<sup>1</sup>, YE Jinghua<sup>2</sup>, PAN Hongguang<sup>1</sup>, LI Lan<sup>1</sup>, YE Yuanzhen<sup>2</sup>, HU Zhanqi<sup>2</sup>, CAO Dezhi<sup>2</sup>, LIAO Jianxiang<sup>2</sup>

- 1. Department of Otolaryngology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China
- 2. Epilepsy Center, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

Corresponding author: LIAO Jianxiang, Email: liaojianxiang@vip.sina.com

**[Abstract]** Adenoid hypertrophy in children with epilepsy is rarely reported. This paper analyzes the clinical characteristics and incidence of adenoid hypertrophy in children with epilepsy. **Methods** The clinical data in children with epilepsy from December 2014 to April 2020 in Shenzhen Children's hospital were analyzed retrospectively. **Results** There were 449 cases diagnosed with adenoid hypertrophy (2.74%) in 16 387 children with epilepsy. Among 449 cases of adenoid hypertrophy, 276 males (61.47%) and 173 females (38.53%). The age distribution was: 28 days to 1 year old, 8 cases (2%); 1-3 years old, 78 cases (17%); 3-6 years old 167 cases (37%); 6-12 years old, 153 cases (34%); 12-18 years old, 43 cases (10%). In 40 patients the IgG antibody were positive for EB capsid antigen in 25 (62.5%). In 56 cases of EB virus DNA were detected by fluorescence quantitative PCR, 25 (44.64%) positive, and 21/44 cases (47.72%) were positive by general nucleic acid detection of enteroviruses. The neutrophil reduction rate in peripheral blood was 42.19% in 673 tests, lymphocyteincreased in 292 (43.38%), platelet count increased in 307 (45.61%), abnormal in platelet hematocrit in 311 (46.21%); the mean volume of RBC was decreased in319 (47.39%) tests. The content of HCO<sub>3</sub> was reduced in 20/55 cases (36.36%). 25-hydroxy vitamin D was 33 (44.5%) decreased in 74 cases. The blood glucose was measured in 146 cases, 60 (41.09%) increased, total cholesterol was 31 (40.78%) increased in 76 cases, serum C peptide was 12 (29.26%) increased in 41 cases. **Conclusion** Adenoid hypertrophy in children with epilepsy may be related to infection, inflammation or

DOI: 10.7507/2096-0247.20210064

基金项目:深圳市"医疗卫生三名工程"(SZSM201812005);深圳市医学重点学科建设经费资助(编号:SZXK033);广东 省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(编号:SZGSP012)

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



immune disorder, which may cause nutritional, metabolic or internal environment disorders. Therefore, there is need of nursing and health education, transferring to specialized centers for diagnosis and treatment.

[Key words] Epilepsy; Comorbidity; Adenoid hypertrophy; Clinical characteristics; Etiology; Nursing; Children

癫痫 (epilepsy) 是一种表现为在无明显诱因情况下反复癫痫发作的一种慢性脑部神经系统疾病。我国每年约有 40~60 万人新确诊为癫痫。癫痫可在各个年龄段发病,其中儿童和老年人更常见,我国儿童癫痫发病率约为 0.4%~1.8%<sup>[1]</sup>, 18 岁以下患者约占全部癫痫患者的 2/3<sup>[2]</sup>。癫痫患儿易合并多动障碍、抑郁症、智力障碍等其他疾病,共患病不仅会增加癫痫的治疗难度而且对患儿的生活质量带来不良影响<sup>[3]</sup>。在临床诊断中,常常发现部分癫痫患儿合并有腺样体肥大,脑组织及脑结构无异常,但癫痫患儿合并腺样体肥大,脑组织及脑结构无异常,但癫痫患儿合并腺样体肥大的研究少有报道。本研究回顾性分析我院 16 837 例癫痫患儿的临床资料,对癫痫共患腺样体肥大症的发病率及免疫指标、感染指标进行分析。

# 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择 2014 年 12 月-2020 年 4 月在深圳市儿童 医院就诊的癫痫患儿作为研究对象进行调查。纳 入标准:①年龄: ≤18 岁;②有多种形式的癫痫 发作;③脑电图检测支持癫痫诊断;④经患儿家 长知情并签署同意书。排除标准:①合并脏器功 能不全者;②临床资料不全者。该研究获得深圳 市儿童医院医学伦理委员会批准及所有患儿监护 人知情同意。

### 1.2 检测方法

所有患儿均行头皮长程视频脑电图 (EEG)监测,监测时间 3~15 h,记录包括清醒和睡眠至少 1 个睡眠周期。腺样体肥大诊断标准:患儿进行电子鼻咽镜检查,腺样体堵塞鼻咽通气道的 70% 或以上,影响邻近器官功能或全身健康。各种生化、免疫的测定:在空腹状态下采集患儿静脉血 6 mL,其中 3 mL 行血常规检查,3 mL 静脉血放入 EDTA 真空抗凝管中,充分混匀后,采用 XS-1000i (XN-350 血液分析仪进行血常规检测,统计患者中性粒细胞数、淋巴细胞数、血小板计数、血小板压积、红细胞沉降率等。另 3 mL 血液以 3500 r/min 离心 5 min,收集血清。分别对 EB 衣壳抗体,EB 衣壳抗原进行检查,定性检测的仪器:采用 LIAISON 全自动化学发光分析仪分别对 EB (Epstein-Barr Virus) 衣壳抗体 (IgG 抗体)、EB 衣壳抗原 IgG 抗体 (EBVCA-

IgG)、IgG 抗体核心抗原(EBNA-IgG)进行检测。EBV 检测试剂盒购自深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司。阳性标准,EBVCA-IgG>4AU/nL、EBNA-IgG>3AU/nL。患儿人院 3d 内经咽拭子采集受试者咽扁桃体上的分泌物,约 3~5圈,而后送检,经荧光定量 PCR 法进行 EB-DNA、肠道病毒(EV)通用核酸检测。阳性标准:EBV-DNA>100 IU/ml 记为阳性,低于检测下限记为阴性。

外周血辅助/诱导 T淋巴细胞百分比 (Th17/Treg)测定:取患儿空腹外周静脉血 3 mL, 肝素抗凝,取 100  $\mu$ L 抗凝血,加入 10  $\mu$ L FITC-CD4 单抗、10  $\mu$ L APC-CD25、2.5  $\mu$ L PE-CD127 鼠抗人单抗,孵育 20 min 后,加入 2 mL 裂解液,继续孵育 15 min,离心后,PBS 缓冲液重悬,流式细胞仪检测 Th17 细胞和 Treg 细胞占 CD4<sup>†</sup>细胞群比例。

氧合血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)测定:采用功能近红外脑成像(functional near-infrared spectmscopy, fNIRS)仪 ETG-4000(日本日立公司),参照脑电图国际 10-20 系统在受试者头颅表面安置近红外光发射探头和近红外光吸收探头分别在相应位置,检测静息态下 HbO<sub>2</sub>浓度变化值。

#### 1.3 统计处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计数数据以 n(%) 表示。描述性统计方法。

#### 2 结果

共纳入研究 16837 例癫痫患儿。诊断为局灶 性癫痫 120 例,全面性癫痫 12 例,分类不明癫痫 19 例,热性惊厥 27 例,阻塞呼吸 15 例,难治性癫痫 7 例,合并腺样体肥大 449 例,合并智障 8 例,合并 抽动障碍 6 例,合并偏头痛 5 例,合并矮小 5 例,其 他 6 例。

癫痫共患腺样体肥大患儿 449 例 (2.74%),其中男 276 例 (61.47%),女 173 例 (38.53%)。按年龄分布为:28 天~1岁,8 例 (2%);1~3岁,78 例 (17%);3~6岁 167 例 (37%);6~12岁,153 例 (34%);12~18岁,43 例 (10%)。详见图 1。

癫痫共患腺样体肥大患儿 ELISA 检测结果显示,检测 IgG 12 例,阳性 9 例,阳性率 75%;检测 EBVCA-IgG 40 例,阳性 25 例,阳性率 62.5%;检测 EBNA-IgG 12 例,阳性 8 例,阳性率 66.66%;检测

咽拭子 EB-DNA 56 例, 阳性 25 例, 阳性率 44.64%; 检测咽拭子 EV 通用核酸 44 例, 阳性 21 例,阳性率 47.72%。结果提示,癫痫共患腺样体肥 大与病毒感染有关。

检测红细胞沉降率(ESR)27例,其中13例 ESR 升高, 增高占比 48.14%; 检测辅助/诱导 T 淋 巴细胞百分比 23 例, 其中 10 患儿辅助/诱导 T 淋巴 细胞百分比降低,降低占比43.47%。检测血常规, 673 例次患儿中性粒比例、淋巴细胞比例、血小板 比例、血小板压积,结果显示,中性粒比例降低284 例(42.19%),淋巴细胞增高292例(43.38%),血小 板增高 307 例(45.61%), 血小板压积增高 311 例 (46.21%)。检测血清总 IgG 18 例, 其中 8 例 IgG 升 高,占44.44%。结果提示,癫痫共患腺样体肥大与 免疫功能紊乱或炎症有关。

血液分析氧合血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)7例,5例异常 (71.42%); 血气分析仪监测经皮氧分压和经皮二 氧化碳分压 7 例, 其中氧分压减低 5 例 (71.42%), 二氧化碳分压升高 6 例(85.71%); 血气分析仪检 测[HCO] ] 55 例, 其中 20 例[HCO] ]降低 (36.36%), 结果提示, 癫痫共患腺样体肥大患者体 内存在内环境紊乱。

检测 673 例次患儿红细胞平均体积(MCV), 319 例 MCV 降低 (47.39%), 检测 25-羟维生素 D 74 例,33 例患者25-羟维生素 D减低(44.5%),提示 患者可能营养不良。146 例患者进行血糖检测,60 例血糖水平升高(41.09%)。76 例患者进行血脂检 测, 31 例血脂升高(40.78%)。41 例患者检查血清 C 肽水平, 12 例患者血清 C 肽水平升高 (29.26%), 结果提示,癫痫共患腺样体肥大患者可能存在代谢 紊乱。

#### 3 讨论

癫痫共患病在癫痫患者中比较常见,包括了精 神类疾病和非精神类疾病。目前癫痫共患病仍然 存在被低估,造成治疗不足的情况。加强对癫痫共 病的认识可以改善癫痫患者生活质量,促进全面健 康。本文发现儿童癫痫患者合并腺样体肥大发生 率为 2.74%。由于是单中心回顾性研究, 对癫痫共 患病普遍低估, 所以本文可能也有低估情况。今后 拟设计多中心、诊断和评估流程, 行进一步研究[4]。

临床实践中,常发现部分儿童期癫痫患者同时 合并有腺样体肥大。腺样体位于鼻咽顶壁和后壁 交界处, 其组织结构和功能特殊, 病理性增生后易 形成腺样体肥大,堵塞呼吸道,引起打鼾、腺样体

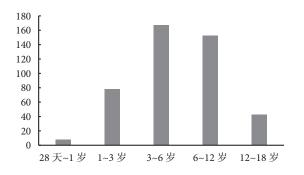


图 1 癫痫共患腺样体肥大年龄分布频数

Fig.1 Frequency distribution by age in children with epilepsy comorbidity with adenoid hypertrophy

面容等一系列的临床症状质。腺样体肥大的发病率 约为 9.9% ~ 29.2% [6]。学龄前儿童腺样体肥大患病 率高, 本研究对 449 例癫痫共患腺样体肥大患者按 年龄分布进行分组,结果显示,3~6岁患儿167 例,从年龄分布看这与腺样体本身原因密切相关。 一般 6 岁腺样体体积最大, 10 岁后逐渐萎缩[7]。引 起腺样体肥大的原因很多,有研究认为细菌或病毒 感染可以造成长期的抗原刺激使淋巴细胞增生, 腺 样体出现病理性肥大。由于 EB 病毒的嗜淋巴细胞 特性, 有人研究表明手术切除的腺样体组织 EB 病 毒阳性率高达 51.9%[8]。EB 病毒常在儿童期感染, 感染后持续存在人体腺样体、淋巴结、外周血等部 位, 当机体免疫力低下时病毒激活复制。本研究 中, EB 病毒 IgG 抗体阳性率 75% (9/12), EBVCA-IgG 阳性率 62.5% (25/40), EBNA-IgG 阳性率 66.66%(8/12)。咽拭子 EB-DNA 阳性率 44.64% (25/56), 咽拭子 EV 通用核酸阳性率 47.72%(21/44)。结果说明, 腺样体肥大与病毒感 染相关。这可能是由于腺样体组织的上皮仅有一 些粘膜褶皱,并无隐窝组织形成,其清除外来病原 体的能力较差。

腺样体肥大的主要病理是长期慢性炎症反应 及变态反应性炎症[9]。尽管炎性反应致癫痫发作的 机制尚不完全清晰, 但是已经有诸多证据支持炎性 反应在癫痫发作中具有重要作用[10],且抗炎作用有 利于控制癫痫发作[11]。机体发生炎性反应时, ESR 水平明显增高[12], 本研究中检测 ESR 27 例, 其中 13 例 ESR 增高(48.14%)。淋巴细胞是反应细胞免疫 的重要细胞群,可通过其中T淋巴细胞亚群的水平 变化对机体的免疫功能进行监测[13]。本研究检测辅 助/诱导 T淋巴细胞百分比 23 例, 其中 10 例患者辅 助/诱导 T 淋巴细胞百分比降低, 降低占比 43.47%。 中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-tolymphocyte rate, NLR)是反映体内炎症程度和免疫状态的一个理想指标,研究发现,当出现慢性炎症时,外周血即出现中性粒细胞的减少和淋巴细胞的升高[14]。本研究中,673 例次患者血常规结果显示,中性粒比例降低 284 例(42.19%),淋巴细胞增高292 例(43.38%),血小板在炎症和免疫反应中也有重要作用,血小板半衰期较短,数量受到多种因素的影响,如细菌内毒素、炎症反应等均可引起血小板数量的增多。血小板压积(PCT)是指单位体积血液中所含血小板占体积的百分比,其变化与血小板数量和平均体积相关[15]。癫痫共患腺样体肥大患者由于感染等原因可使血小板数量、体积、功能等发生变化。本研究中,血小板增高284 例(45.61%),血小板压积增高311 例(46.21%)。以上结果说明,癫痫共患腺样体肥大与免疫功能紊乱或炎症相关。

癫痫患者就诊时正常,发作时意识不清,且患 儿不能清楚描述发病经过,诊断有一定困难。 fNIRs多见于同步监测癫痫发作期及间歇期脑皮质 HbO<sub>2</sub>浓度等指标变化[16],可反应功能脑区的状 态。不同类型的癫痫发作对应不同的大脑皮层 HbO<sub>2</sub>浓度变化模式<sup>[17]</sup>。本研究中, fNIRs 测定 7 例 患者 HbO2浓度, 5例异常(71.42%)。对于婴幼儿 患者, 进行经皮氧分压 (Transcutaneous oxygen pressure, TcP02) 和经皮二氧化碳分压 (Transcutaneous carbon dioxide pressure, TePC0。) 监测有利 于减少抽血和创伤,可及时获取二氧化碳分压数 据[18]。研究发现,碳酸氢盐在鉴别全面性强直-阵挛 发作 (Generalized tonic clonic seizure, GTCS) 与非 痫性发作中有重要价值[19]。本研究血气分析检测 55 例患者血清碳酸氢盐水平, 结果 20 例患者 (36.36%)碳酸氢盐水平降低。以上结果提示,癫痫 共患腺样体肥大患者存在内环境紊乱。

红细胞平均体积检测即测量上万个红细胞后经计算所得数值,红细胞平均体积增高提示被测者机体内存在大细胞性贫血,降低则提示被测者机体发生小细胞性低色素性贫血,患者缺铁则平均红细胞体积低于正常值<sup>[20]</sup>,25 羟维生素 D降低提示骨代谢、免疫功能异常。本研究中,检测 673 例次患者红细胞平均体积,319 例 (47.09%)降低;检测 74 例患者 25-羟维生素 D水平,33 例 (44.5%)25 羟维生素 D降低,提示,患者营养不均衡。血清 C 肽是评价胰岛素分泌功能的重要参数<sup>[21]</sup>,与血糖、血脂联合检测,是评估体内糖脂代谢的重要指标。146 例患者血糖检测,60 例 (41.09%) 血糖升高,76 例患者血脂检测,31 例 (40.78%) 血脂升高。41 例患者检

测血清 C 肽, 12 例 (29.26%) 患者血清 C 肽水平升高, 结果提示, 患者体内代谢紊乱。结合以往的研究推测, 葡萄糖代谢率的减低与癫痫发作后神经细胞的坏死有关, 代谢减退可继续恶化癫痫<sup>[22]</sup>。

研究显示,成人癫痫合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 的发生率 24.6%,对照组 12%; 而合并代谢综合征的机会是 32.6%,对照组 12.0% [23]。国外报道三级医院神经科门诊的 OSAS 在成人癫痫中的发生率为9%,而对照则为女性 2%, 男性 4% [24]。

儿童 EEG 阵发性活动 (Paraoxysmal activity)、 癫痫发作和睡眠呼吸疾病 (Sleep breathing disorder, SBD) 相关, 在睡眠多导监测时, 癫痫患者应增加脑 电图导联数,更准确监测睡眠和癫痫[25,26]。而呼吸 暂停可能触发癫痫发作,治疗措施如持续正压呼吸 (Continuous positive airway pressure, CPAP) 可以 减少脑电图异常放电和癫痫发作[27]。(Oliverira AJ, CPAP) 本研究中共入选 16837 例癫痫患儿, 其中共 患腺样体肥大者 449 例, 占比 2.74%。文献研究提 示癫痫共患腺样体肥大可能的发病机制为:患者 腺样体肥大导致咽腔气道狭窄,导致睡眠呼吸可能 提高睡眠呼吸暂停状况, 呼吸暂停导致平均血氧饱 和度、最低血氧饱和度降低, 脑部供氧缺乏, 可影 响大脑的兴奋性,从而诱发和加重癫痫的发作[28]。 癫痫可反复发作,发作时间具有不确定性; 腺样体 肥大影响患者的睡眠、吞咽、饮食等。且儿童对疾 病的认知能力差, 耐受度差, 心理及生理均受到影 响。通过健康教育提高家长及较大患儿对疾病的 认识, 转专科医院进行专业的治疗与全面护理, 有 利于提高患者治疗依从性,提高疗效。

综上,儿童癫痫合并腺样体肥大与感染、炎症或免疫紊乱有关,造成营养、代谢或内环境紊乱。提示需要针对性护理与健康教育,转专科诊治,从而促进腺样体肥大及其并发症得到缓解。

#### 参老文献

- 1 Camfield P. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disord, 2015, 17(2): 117-123.
- 2 李桃利. 癫痫儿童神经精神共患病的研究进展. 复旦学报(医学版), 2018, 45(4): 578-584, 597.
- 3 Joosten KF, Larramona H, Miano S, *et al.* How do we recognize the child with OSAS?. PediatrPulmonol, 2017, 52(2): 260-271.
- 4 元芳芳, 康天, 陈惠军, 等. 儿童注意缺陷多动障碍及其共患病临床分析. 新乡医学院学报, 2019, 36(12): 1152-1154, 1158.
- 5 杨一海, 刘丕松, 刘英. 儿童腺样体肥大与EB病毒感染的相关性分析. 山西大同大学学报(自然科学版), 2018, 34(4): 58-59, 65.
- 6 韩婷. 儿童慢性扁桃体炎和腺样体肥大EB病毒感染特点的研究.

• 401 • 癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期

- 山东: 青岛大学, 2019, 硕士论文.
- 7 吕梦颖, 卢大松, 冯勇军, 等. 腺样体肥大患者围手术期医院感染 病原学特点及影响因素分析. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(1):
- 8 翟长文, 王纾宜. EB病毒在原发性扁桃体弥漫大B细胞淋巴瘤 (PT腺样体肥大并发分泌性中耳炎儿童的淋巴细胞亚群分布 [DLBCL)中的表达及其临床意义. 复旦学报(医学版), 2014,
- 9 张迎俊, 袁菲, 刘颖慧, 等. 腺样体肥大儿童的变应原检测及病因 探讨. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 031(007): 549-551.
- 10 Uludag I F, Duksal T, Tiftikcioglu B I, et al. IL-1β, IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. Seizure, 2015, 26: 22-25.
- 11 Singh Tanveer, Kaur Taranjot, Goel Rajesh Kumar. Ferulic acid supplementation for management of depression in epilepsy. Neurochemical research, 2017, 42(10): 2940-2948.
- 12 操金金, 崔凡, 刘福荣, 等. 降钙素原、C-反应蛋白、红细胞沉降 率与白细胞计数联合检测在呼吸道感染诊断中的应用价值. 中 国医药导报, 2020, 17(10): 161-164.
- 13 柳荫, 杨娜. 腺样体肥大并发分泌性中耳炎儿童的淋巴细胞亚群 分布. 实用医学杂志, 2017, 033(14): 2376-2379.
- 14 Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simpleparameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl LekListy, 2001, 102(1): 5-14.
- 15 刘红钊, 张保朝, 张小林, 等. 血小板体积指数、脑灌注压对动脉 瘤性蛛网膜下腔出血后患者迟发性脑缺血的预测价值. 实用医 学杂志, 2019, 35(19): 3018-3021.
- 16 Jeppesen Jesper, Beniczky Sándor, Johansen Peter, et al. Exploring the capability of wireless near infrared spectroscopy as a portable seizure detection device for epilepsy patients. Seizure, 2015, 26: 43-
- 17 刘钊, 韩俊霞, 朱晓涵, 等. 应用功能近红外脑成像对伴中央颞区 棘波的良性癫痫患儿数学计算认知功能的研究. 北京医学,

- 2019, 41(11): 980-983.
- 18 刘巍巍, 马建荣, 邹丽颖. 经皮氧气二氧化碳分压监测在呼吸支 持新生儿的应用. 北京医学, 2020, 42(3): 193-196.
- 19 闫中峰, 夏文菁, 李红, 等. 血气分析对发作性意识障碍的鉴别诊 断意义. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 208-211.
- 20 汪义胜, 陈开兰. MCV、MCH及RDW检测在小儿缺铁性贫血临 床诊断价值的研究. 当代医学, 2019, 25(12): 38-40.
- 杨瑞祥. 血清C肽、皮质醇、胰岛素与早产儿血糖代谢紊乱的临 床研究. 中国实验诊断学, 2018, 22(8): 1410-1412.
- 22 Söylemez E, Öztürk O, Baslo SA, et al. Metabolic syndrome andobstructive sleep apnea syndrome among patients with epilepsy on monotherapy. Epilepsy Behav. 2020 Oct;111: 107296. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107296. Epub 2020Aug 6.
- 傅蓉, 李鸣, 杨紫茜, 等. 癫痫伴发抑郁的研究进展. 中风与神经 疾病杂志, 2019, 36(10): 955-957.
- 24 Al-Abri M, Al-Asmi A, Al-Shukairi A, et al. Frequency of obstructive sleep apnea syndrome among patients with epilepsy attending a tertiary neurology clinic. Oman Med J, 2015, 30(1): 31-
- 25 Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, et al. Prevalence of EEG paroxysmal activity ina population of children withobstructive sleep apnea syndrome. Sleep, 2009, 32(4): 522-529.
- 26 Miano S, Bachiller C, Gutiérrez M, et al. Paroxysmal activity and seizures associated with sleep breathing disorder inchildren: a possible overlap between diurnal and nocturnal symptoms. Seizure, 2010, 19(9): 547-552.
- 27 Oliveira AJ, Zamagni M, Dolso P, et al. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. Clin Neurophysiol, 2000, 111 Suppl2: S141-145.
- 28 姜涛. 儿童腺样体肥大的MR表现在癫痫诊疗中的应用价值初 探. 医学理论与实践, 2016, 29(12): 1631-1632.



# ・论 著・

# 雷帕霉素添加治疗结节性硬化症合并 难治性癫痫的临床疗效观察



冯杰1, 高丽2, 程淑华1, 王学增1, 李岩2, 马敏1

- 1. 河南省第二人民医院 儿科 (郑州 451191)
- 2. 河南省人民医院 儿科 (郑州 450000)

【摘要】目的 分析雷帕霉素添加治疗结节性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 合并难治性癫痫的临床疗效及安全性,为该病的临床治疗提供科学依据。方法 回顾性分析 2017 年 12 月—2019 年 12 月在河南省人民医院就诊的 TSC 合并难治性癫痫患儿,满足纳人标准共 22 例患儿,其中男 11 例、女 11 例,平均年龄 (27.91±36.92) 月龄,在服用抗癫痫药物治疗的同时添加雷帕霉素治疗,随访至少 1 年,观察使用雷帕霉素治疗前后癫痫发作频率的改变。结果 雷帕霉素添加治疗结节性硬化合并难治性癫痫患儿 6 个月后平均癫痫发作频率减少率为 52.1%,治疗 12 个月后平均癫痫发作频率减少率为 51.2%,并可以维持无癫痫发作天数,添加雷帕霉素治疗前后差异性具有统计学意义 (P<0.05)。结论 雷帕霉素在添加治疗 TSC 合并难治性癫痫中能降低癫痫的发作频率,并增加无癫痫发作天数,不良反应为轻/中度,在定期随访下雷帕霉素对儿童具有一定的安全性。

【关键词】 结节性硬化症; 难治性癫痫; 雷帕霉素; 疗效; 儿童

# Clinical observation of rapamycin in the treatment of tuberous sclerosis complicated with refractory epilepsy

FENG Jie<sup>1</sup>, GAO Li<sup>2</sup>, CHENG Shuhua<sup>1</sup>, WANG Xuezeng<sup>1</sup>, LI Yan<sup>2</sup>, MA Min<sup>1</sup>

- 1. The Second People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 451191, China
- 2. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: GAO Li, Email: 1879872583@qq.com

**[Abstract] Objective** To analyze the clinical efficacy and safety of rapamycin in the treatment of Tuberous sclerosis complex (TSC) complicated with refractory epilepsy, and to provide scientific basis for the clinical treatment of this disease. **Methods** Retrospective analysis was performed on 22 children with TSC complicated with refractory epilepsy admitted to Henan People's Hospital from 2017 to 2019, including 11 males and 11 females who met the inclusion criteria, with an average age of (27.91±36.92) months. They were treated with antiepileptic drugs and rapamycin at the same time, and followed up for at least 1 year. To observe the change of seizure frequency before and after treatment with rapamycin. **Results** The mean reduction rate of seizure frequency in children with tuberous sclerosis complicated with refractory epilepsy was 52.1% 6 months after the addition of rapamycin, and 51.2% 12 months after the addition of rapamycin. The number of seizure-free days could be maintained. The difference before and after the addition of rapamycin was statistically significant (*P*<0.05). **Conclusion** The addition of rapamycin in the treatment of TSC complicated with refractory epilepsy can reduce the frequency of seizure and increase the number of days without seizure, and the adverse reactions are mild/moderate. Rapamycin has certain safety in children with regular follow-up.

**Key words** Tuberous sclerosis; Refractory epilepsy; Rapamycin; Curative effect; Children

结节性硬化症 (Tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种影响多个器官和系统的遗传性疾病,

DOI: 10.7507/2096-0247.20210065

基金项目:河南省科技攻关项目(162102310297) 通信作者:高丽, Email: 1879872583@qq.com 在新生儿的发病率为 1:6000-1/10000<sup>[1]</sup>。目前 TSC 的致病主要为 TSC1和 TSC2基因突变, TSC1或 TSC2基因突变可导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的过度激活和细胞周期调控的异常, 引起细胞周期调控的异常、神经兴奋性和癫痫发作的增加。超过

90%的 TSC 个体可累及中枢神经系统[2], 这是其发 病和死亡的主要原因。TSC 合并癫痫患者通常以 早发性癫痫发作为特征,癫痫发作可发生在约 80%~90%的 TSC 患者中, 并以首发症状引起重 视,约63%的患者在出生第一年就开始发作,并逐 渐发展为难治性癫痫<sup>[3]</sup>。目前, TOR 抑制剂依维莫 司已获食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 TSC 相关疾 病,包括室管膜下巨细胞星形细胞瘤(Subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)、肾血管平滑肌脂肪 瘤、成人和儿童难治性癫痫的辅助治疗[4]。但国内 对 TSC 相关难治性癫痫治疗研究尚少, 本文通过对 雷帕霉素添加治疗 TSC 合并难治性癫痫的研究, 进 一步评估雷帕霉素的有效性和安全性。

# 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

收集 2017 年 12 月-2019 年 12 月在河南省人 民医院就诊的 TSC 合并难治性癫痫的患儿中,满足 纳入标准与排除标准共22例患儿,在本研究22例 对象中, 男: 女=1:1, 首发年龄在1~120(22.77± 35.78) 个月, 病程在6~92(4526.53) 个月。该研究 获得河南省人民医院医学伦理委员会批准及患儿 监护人知情同意。

1.1.1 纳入标准 (1)符合 2012 年国际 TSC 会议 新定义的 TSC 的诊断标准(临床和/或遗传)[5]: 11 项主要特征诊断和 6 项次要特征诊断: ① 面部 血管纤维瘤(≥3处)或者前额纤维斑块;②色素 脱失斑(≥3处,最小直径5mm);③甲周纤维瘤 (≥2处); ④ 鲨革斑; ⑤ 心脏横纹肌瘤; ⑥ 脑皮 质结构异常;⑦室管膜下结节;⑧室管膜下巨细 胞星形细胞瘤; ⑨ 多发视网膜结节状错构瘤; ⑩ 肺淋巴管肌瘤病; ⑪ 肾血管肌脂瘤(≥2处)。6项 次要特征: ① "纸屑样"皮肤改变(1~2 mm 低色 素斑点);②牙釉质凹陷(≥3处);③口腔内纤 维瘤(≥2处); ④ 视网膜脱色斑; ⑤ 肾多发性肾 囊肿;⑥非肾性错构瘤。确诊:符合2个主要特 征,或1个主要特征加2个次要特征;可能诊断: 符合1个主要特征,或1个主要特征加1个次要特 征,或≥2个次要特征;基因诊断标准:正常组织 DNA 检查确定有 TSC1 或 TSC2 基因突变即可确诊 结节性硬化;必须注意的是10%-25%的结节性硬 化患者通过常规基因检查不能确证; 因此, 结果正 常不能排除诊断。(2)符合药物难治性癫痫的诊断 标准: 所有患儿均经过两种或两种以上正规抗癫 痫药物 (AEDs)治疗后 (血药浓度在有效范围内), 癫痫发作频率仍未完全控制或未减少一半,严重影 响患儿的日常生活[6]; (3)雷帕霉素根据患儿体重 给药,药物的血药浓度维持在5~10 ng/ml,且在随 访期间 AEDs 种类未发生调整; (4) 所有入组患儿 或家属已获得知情权, 合法监护人签署书面知情同 意书。

1.1.2 排除标准 ① 服药前化验或体格检查不合 格者:②出现严重不良反应需要停药或调整 AEDs 种类者;③未到医院进行定期复查者(每3个月到 院随访1次); ④ 因资料不完整且失去联系或不愿 意配合随访者;⑤中途随访中断者。

#### 1.2 研究方法

本研究随访 12 个月, 对基线期(治疗前)、治 疗6个月及12个月的癫痫发作次数、疗效、不良反 应进行比较。

#### 1.3 临床观察指标

1.3.1 癫痫发作频率减少率 癫痫发作频率减少率 采用基线期的每月发作频率减去治疗6个月、12个 月的每月发作频率比基线期的发作频率。

1.3.2 疗效的评价 根据癫痫发作频率的百分比来 定义: a. 有效(有反应): 与基线期相比癫痫发作 频率减少≥50%的患儿(包括:①控制:临床无发 作;②显效:治疗后发作较前减少>75%;③有 效:治疗后发作较前减少 50% ~ 75%;); b. 无效 (部分性显效/无效/加重): 与基线期相比癫痫发 作频率增加或者减少<50%的儿童被视为无反应者 (包括:① 部分性有效:治疗后发作较前减少 25%~49%; ② 无效:治疗后发作较前无变化; ③ 加重:发作频率较前增多)[7]。

#### 1.4 药物的不良反应

药物的不良反应包括:口腔、呼吸系统、免疫 系统、皮肤表现、亚临床实验室变化、血液系统、神 经系统、泌尿系统的感染。药物不良反应的分级标 准及处理意见详见表 1[8]。

#### 1.5 统计学方法

本实验数据的处理采用 SPSS22.0 统计软件。 计量资料以均数  $\pm$  标准差  $(\bar{x}\pm s)$  表示, 计数资料以 率(%)表示,组间比较采用两样本t检验,以P值 <0.05 为差异具有统计学意义。

#### 2 结果

22 例患儿在基线期的发作频率为 4~165 (61.91± 50.81) 次/月、治疗 6 个月后的发作频率 0~145 (29.66±41.13), 与基线期相比平均发作频率减少率

表 1	药物不良反应的评分标准级及处理意见	丰
1X I	到现10亿人从时间 7 小作业人人生总人	34C

Tab.1 Table Adverse drug reaction score standard level and management suggestion table

现行药品不良反应严重程度 级 (标准 A) Current classification of adverse drug reaction severity (Standard A)	分	新制定的药品不良反应严重 程度分级 (标准 D) The adverse reactions of newly formulated drugs are serious Grading of Degree (Standard D)	处理意见 (Treatment suggestion)	计分(分) Scoring
轻度	1级	轻微的药品不良反应症状或疾病	无须停药、减量、停药后很快好转, 无需治疗	<sup>†</sup> 1
中度	2级	造成患者短暂损害	不需要住院或延长住院时间,需要治疗或干预(对症处理),易恢复	2
重度	3级	造成患者短暂损害,较2级严重	门诊患者需住院, 住院患者需延长住院时间(7d以上)	3
	4级	造成患者永久性损害(系统和器官的永久性损害、"三致"、残疾等)	立即停药, 救治	4
	5级	对生命有危险(如窒息、休克、昏迷、紫绀 等需急救的症状)	立即停药, 救治	5
	6级	死亡		6

为52.1%,治疗12个月后的发作频率0~150(30.21±44.73),与基线期相比平均发作频率减少率为51.2%,通过基线期与治疗6个月后、12个月后的数据分析,差异性具有统计学意义(P<0.05),详见表2。22 例使用雷帕霉素治疗期间共出现8例(36.36%)不良反应,平均年龄为36.38 月龄,其中包括4例(50%)出现口腔溃疡,1例(12.5%)肺炎,1例(12.5%)上呼吸道感染,1例(12.5%)胆固醇增高和1例(12.5%)碱性磷酸酶增高。不良发应通过停药或对症处理,在定期随访及指导下患儿均痊愈,未出现严重不良反应。

#### 3 讨论

TSC 是由 TSC1 和 TSC2 的突变引起的一种遗 传性多系统疾病,影响多个器官和系统,具有显著 的早发性和难治性癫痫发作的风险。这种复杂疾 病的发病机制现在已经很清楚,大多数 TSC 相关的 表现是 mTOR 复合物过度激活的结果。AEDs 的单 药治疗是 TSC 相关癫痫患儿的首选一线治疗, 但对 于难治性癫痫的治疗却不理想。雷帕霉素已被广 泛应用于不同的 TSC 相关癫痫动物模型中, 不仅可 以抑制癫痫发作,还可以预防癫痫的发展,具有抗 癫痫的潜能。且癫痫发作和抗癫痫治疗开始之间 的差距越小, 就药物耐受性和神经发育状况而言, 远期疗效越好<sup>[9,10]</sup>。国外研究学者将 mTOR 抑制剂 雷帕霉素使用在小鼠的动物模型上,分别在癫痫发 作前后给药,预防性治疗的小鼠没有出现癫痫发作 或过早死亡,同时也观察到神经元紊乱和星形胶质 细胞增生的逆转,在癫痫发作后不久进行治疗的小 鼠,癫痫发作的频率和严重程度降低,生存时间也

表 2 22 例患儿使用雷帕霉素治疗前后癫痫发作频率情况 Tab.2 Epileptic seizure frequency of 22 children before and after treatment with rapamycin

发作频率(次/月) Attack frequency (times/month)	平均发作频率(次/月) Average frequency of attacks (times/month)	t	P
基线期	61.91	5.427	< 0.05
治疗6个月后	29.66	5.342	< 0.05
治疗 12 个月后	30.21	0.333	0.742

延长[11]。此外,在另一种动物模型中,雷帕霉素的 抗癫痫作用也进一步得到证实, 雷帕霉素可以恢复 细胞大小和髓鞘形成, 并延长存活时间[12]。而且在 一项 3 期、随机、双盲和安慰剂的临床对照研究 中,进一步证实了mTOR抑制剂对TSC继发的、常 用抗癫痫药物难以治愈的癫痫发作的疗效和安全 性[13]。此外,有临床前研究发现, mTOR 抑制剂不 仅具有抗癫痫作用,而且还具有抗癫痫的潜能,尤 其是在控制癫痫发作方面[14]。因此, 对于与 TSC 相 关的癫痫, 国内外越来越多地使用 AEDs 和 mTOR 抑制剂联合治疗 TSC 相关癫痫[15-17]。目前大量研究 表明, mTOR 抑制剂雷帕霉素不仅可低癫痫发作的 频率和持续时间,而且对细胞生长和形态也产生积 极影响。本研究中发作年龄平均为22.77月龄,多 在2岁以内,这与研究相一致[3],发病年龄越早,发 展为难治性癫痫的几率越大,治疗的时机是治疗的 关键选择,年龄可能是 mTOR 抑制剂控制甚至逆 转 TSC 的关键。本研究中, 在使用雷帕霉素治疗 后,6个月后平均癫痫发作频率减少率为52.1%,治 疗 12 个月后平均癫痫发作频率减少率为 51.2%, 其

中有9例患儿连续6个月以上无癫痫发作,雷帕霉 素在一定的血药浓度范围内可以降低癫痫发作频 率并增加无癫痫发病天数。但6个月与12个月平 均癫痫发作频率减少率变化不大, 考虑雷帕霉素在 维持一定的有效血药浓度范围内, 难治性癫痫的发 作频率将得到控制并维持一定的状态不再改变所 在。雷帕霉素药代动力学数据表明, 血药浓度维持 在 5~15 ng/mL 之间, 随着血清水平的升高, 应答 率升高, 而当浓度低于 5 ng/mL 时, 应答的可变性 倾向增加,达到最大血药浓度后,应答率将不改 变, 雷帕霉素能够以剂量依赖性反应阻止癫痫发 生,并降低癫痫相关的致命性不良事件发生[18,19]。 最近,大麻素类大麻二酚(Cannabidiol, CBD)对 TSC 相关癫痫发作的影响的研究也显示出了良好 的结果,这为TSC相关癫痫患者又带来了新的希望<sup>[20]</sup>。 在1年的定期随访下,22例患儿未发生严重不良反 应, 雷帕霉素作为一种新药在有效剂量下使用是安 全的。

综上, 雷帕霉素是 mTOR 抑制剂的一种, 针对 TSC 的精准靶点治疗, 不仅可降低癫痫发作, 还可 增加无发作天数。因此, 雷帕霉素将有望成为治疗 难治性癫痫的 AEDs, 早期使用对药物耐受性和神 经发育更好, 远期疗效也越好。本研究的不足之处 在于样本量少,研究具有一定的局限性,需要多中 心大样本的数据,进一步提高数据的科学性及实 用性。

#### 参考文献

- 1 O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. Lancet, 1998, 351(9114): 1490.
- 2 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet, 2008, 372(9639): 657-668.
- 3 Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia, 2010, 51(7): 1236-1241.
- 4 Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol, 2018, 22(5): 738-748.
- 5 Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neur,

- 2013, 49(4): 243-254.
- 6 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): 1069-1077.
- 7 王艳, 张晓鑫, 杨清成. 丙戊酸钠和苯妥英钠联合治疗对难治性 癫痫患者痫样放电及认知功能的影响. 新乡医学院学报, 2018,
- 8 李利军,等. 药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品 不良反应严重度指数的应用. 药学服务与研究, 2008, 8(1): 9-13.
- Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. Epilepsy Behav, 2011, 22(4):
- 10 Jozwiak S, Slowinska M, Borkowska J, et al. Preventive antiepileptic treatment in tuberous sclerosis complex: long-term, prospective trial. Pediatr Neurol, 2019, 101: 18-25.
- 11 Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. Ann Neurol, 2008, 63(4): 444-453.
- 12 Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, et al. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. J Neurosci, 2008, 28(21): 5422-5432.
- 13 French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet, 2016, 388(10056): 2153-2163.
- 14 Galanopoulou AS, Gorter JA, and Cepeda C. Finding a better the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. Epilepsia, 2012, 53(7): 1119-1130.
- 15 Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex. Curr Neuropharmacol, 2012, 10(4): 404-415.
- 16 Song J, Swallow E, Said Q, et al. Epilepsy treatment patterns among patients with tuberous sclerosis complex. J Neurol Sci, 2018, 391: 104-108.
- Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. Epilepsia, 2015, 56(8): 1239-1245.
- 18 Koene LMC, van Grondelle SE, Proietti Onori M, et al. Effects of antiepileptic drugs in a new TSC/mTOR-dependent epilepsy mouse model. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(7): 1273-1291.
- Combes FP, Baneyx G, Coello N, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of oral everolimus in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2018, 45(5): 707-719.
- 20 Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: A placebo-controlled randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2021, 78(3): 285-292.

# · 论 著·

# 局灶皮层发育不良51例的病理与临床



初霞, 白刚刚, 周晓静

中国人民解放军联勤保障部队第988 医院 病理科 (郑州 450042)

【摘要】 目的 探讨局灶性皮层发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 的病理与临床特征。方法 按照 2011 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 的分类标准,对 2015 年 1 月—2018 年 9 月中国人民解放军联勤保障部队第 988 医院收治的 51 例 FCD 患者病脑组织进行病理分型,分析不同分型的癫痫发作特征。结果 FCD I 型 23 例 (45.1%)、Ⅱ型 11 例 (21.6%)、Ⅲ型 17 例 (33.3%)。 I a 型最多 (23.5%, 12/51),镜下特征为神经元呈微柱状结构排列,免疫组化 NF 呈紧贴着神经元的线样、瀑布样表达;其次是 III a 型 (15.7%, 8/51),镜下以海马 CA4 区锥体细胞减少或缺失为主。各类型在双侧大脑半球的发生率无统计学差异,主要是单脑叶发生,颞叶显著多余额叶,超过 50% 的病例 18 岁以前出现癫痫症状,主要表现为部分性发作、继发全身强直阵挛,Ⅲ型患者的癫痫首次发作年龄早于 I、Ⅱ型,癫痫病史也长于其他两型。影像上 Ⅰ 型阳性率 78.3%,其余两型均为 100%。结论 FCD 是癫痫患者常见的病理特征,仔细的病理检查是各亚型准确分型的前提,Ⅲ型的癫痫发作不同于 I、Ⅱ型。

【关键词】 局灶性皮层发育不良; 癫痫; 病理; 临床

#### Pathology and clinic of 51 focal cortical dysplasia

CHU Xia, BAI Ganggang, ZHOU Xiaojing

Department of Pathology, the 988th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, 602\*, Zhengzhou 450042, China Corresponding author: CHU Xia, Email: ccchuxia@126.com

【Abstract】Objective To explore the microscopic character and clinical pathological feature of focal cortical dysplasia (FCD). Methods 51 cases were collected from January 2015 to September 2018 in the 988th hospital of the joint logistics support force of the People's Libereation Army. Pathology with FCD of their diseased brain tissue was classified according to the classification standard by the International Anti-Epilepsy Union (ILAE) in 2011. Epileptic seizure characteristics were analysed in different types. Results FCD I was 23cases (45.1%). FCD II was 11 (21.6%). FCD III was 17 (33.3%). Ia was the most common type (23.5%,12/51). Neurons were arranged into microcolumnar structures in Ia. NF expression in immunohistochemistry was characteristic. It was close to the neuron like line or waterfall. The second type was III a (15.7%, 8/51). Hippocampal sclerosis was given priority to CA4 area pyramidal cells to reduce or disappear. Three types all happened in bilateral cerebral hemisphere. There was no statistical difference. Temporal lobe was significantly more than frontal lobe. More than 50% of the cases occurredepilepsy before the age of 18. The main manifestation was partial onset seizures and secondary body stiffness clonus. The onset age and history of epilepsy in patients with FCD III were earlier than those in the other two types. On image the positive rate of I type was 78.3% and that of II and III was both 100%. Conclusion FCD is a common pathological feature of epilepsy patients. Carefully pathologic examination is the premise of accurate classification of each subtype. III type is different from I and III type in epileptic seizures.

【Key words】 Focal cortical dysplasia; Eepilepsy; Pathology; Clinic

局灶性皮层发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 是由 Taylor<sup>[1]</sup>于 1971 年首次报道,是难治性癫痫患者的致痫灶切除后常见的病理表现,属于皮质发育畸形 (Malformation of cortical development,

MCD)<sup>[2]</sup>,其病理分型历经多次修订。本研究分析51 例 FCD 的镜下病理表现与患者的临床资料,探讨 FCD 不同病理亚型的临床病理特征。

#### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

标本来源于本院 2015年1月-2018年9月通过

DOI: 10.7507/2096-0247.20210066 通信作者:初霞, Email: ccchuxia@126.com



立体定向脑电图(SEEG)定位致痫灶,切除后病理 诊断为 FCD 的 51 例,由 2 名病理医师按照 2011 年 国际抗癫痫联盟(ILAE)的分类标准<sup>[3]</sup>,对其进行分 类诊断。临床资料来自于电子病历。本研究获得 本院医学伦理委员会批准。

#### 1.2 病理标本的处理

对手术切除的脑组织标本,经4%中性甲醛固 定 24 h 后, 先观察脑回、脑沟的分布情况及质地, 再垂直于脑表面,每间隔 3~5 mm 将标本逐一切 开,相同方向平放,观察切面灰、白质厚度和分界 是否清楚、有无出血、坏死、灰质异位等情况,每间 隔一块组织进行取材,常规脱水,石蜡包埋、切片, HE 染色和免疫组化。HE 染色显微镜下观察脑皮 层厚度、分层情况、神经元排列结构,神经元细胞 的形态、数量、分布, 胶质细胞的分布、数量及其他 病变。免疫组化染色采用 Leica Bond-Max 自动免 疫组化仪,一抗中 NeuN(A60, 鼠单抗)、 NF(2F11, 鼠单抗)、Vimentin(JH6010, 兔单抗)、 Ki-67 (K-2, 鼠单抗) 为上海杰浩; Nestin (10C2, 鼠 单抗)、GFAP(GAS, 鼠单抗)、Olig-2(EP112, 鼠单 抗)为河南赛诺特; S-100(4C49, 鼠单抗)为福州 迈新, 二抗试剂为德国 Leica。

#### 1.3 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学处理。采 用 t 检验对不同分型的发生部位、首次癫痫发生的 平均年龄和平均癫痫病史进行比较,以 P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 一般资料

51 例中男性 35 例, 女性 16 例, 性别比 2.2: 1, 手术年龄 2~54 岁, 平均年龄 (25.9±13.3) 岁。 FCD I型 23例,占 45.1%; Ⅱ型 11例,占 21.6%; Ⅲ型 17 例,占 33.3%。其中最多的亚型是 I a 型, 其次是Ⅲa型(表1)。

#### 2.2 各类型的镜下特征

FCD I a 型的镜下是皮质放射状分层异常,常 是非连续性的,主要表现为皮质第3层及深层次神 经元出现微柱状结构,以不成熟神经元(小神经 元) 为主, 免疫组化 NF 在微柱状结构时呈紧贴着 神经元的线样、瀑布样表达(图1),还可在其他层 面见到原本仅在第5层才可见的肥大锥体神经元, 此型的灰质和白质分界尚清,灰质内 GFAP 表达 无、或呈较弱的斑片状。 Ib 型表现为皮质的切向 分层异常,皮质6层结构分层模糊,某些层次神经

表 1 所有病例的 FCD 分型 Tab.1 FCD types in all cases

FCD	1	例数 Case	n (%)	男 Male	女 Female	年龄(岁) Age (Year)
I	I a	12	23.5	10	2	26.1±8.7 (16 ~ 47)
	Ιb	5	9.8	3	2	30.2±13.7 (17 ~ 52)
	Ιc	6	11.8	3	3	24.5±18.1 (2 ~ 54)
II	II a	5	9.8	3	2	36.4±12.3 (22 ~ 53)
	II ь	6	11.8	4	2	20.5±9.1 (7 ~ 31)
Ш	∭a	8	15.7	6	2	31.1±11.2 (20 ~ 49)
	∭b	5	9.8	3	2	16.2±21.4 (2 ~ 54)
	III c	2	3.9	2	0	20.0±9.9 (13 ~ 27)
	∭d	2	3.9	1	1	18.5±9.2 (12 ~ 25)
合计		51	100	35	16	25.9±13.3

元明显缺失,病变可呈灶性分布,出现皮层厚度不 一, 可见到不成熟神经元和肥大的锥体神经元, 灰 质、白质分界不清,灰质内的 GFAP 表达增强,甚 至强度接近白质。Ic型的皮质同时存在放射状和 切向分层异常,皮层厚度不一更为显著。

Ⅱa 型是在Ⅰ型的基础上出现了异形神经元 (Dysmorphic neurons), II b 型是在 I 型的基础上 出现了异形神经元和气球样细胞(Balloon Cells)。 两种细胞体积明显增大, 在 HE 低倍镜下很容易辨 认(图 2)。异形神经元属于神经元来源,外观仍似 神经元, 但体积明显大于正常神经元[16~43 μm vs. 12~25 μm(正常)], 胞浆嗜酸性增强, 可见嗜碱性 尼氏体近包膜聚集,核大[15~28 μm vs. 10~ 18 μm(正常)],核仁也增大、明显,细胞突起多于 2个, NF 表达强阳性。气球样细胞可能是胶质细胞 来源,多位于灰质和白质交界区,细胞像煎蛋样增 大变圆, 肿胀似气球, 胞浆淡粉色, 长将胞核挤向 一边,核小,无核仁,免疫组化 GFAP、Vimentin、 Nestin 阳性表达。

Ⅲ型病理特征是在皮质结构异常的同时即 I 型 的基础上, 存在海马硬化(Ⅲa)、胶质或胶质神经 元肿瘤(Ⅲb)、血管畸形(Ⅲc)和其他早年获得的 病变(Ⅲd)(图 3)。Ⅲa型中的海马硬化以 CA4 区 锥体细胞减少或消失为主, 其次是 CA1 区; Ⅲb 型 影像学都提示有占位性病变,3例节细胞胶质瘤和 1 例胚胎发育不良性肿瘤,患者均为 5 岁前的幼 儿,癫痫症状都是由轻至重;1例多形性黄色瘤性 星形细胞瘤,患者癫痫病史 16 年,曾服抗癫痫药 物,癫痫次数虽有减少,但不能控制发作,之后调

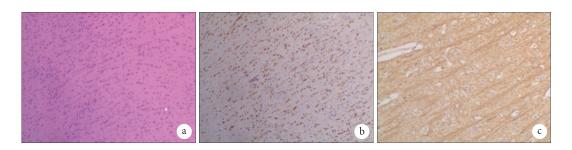


图 1 FCD I型 Fig.1 FCD type I

a. FCD Ia 神经元呈微柱状结构排列 (HE, 40×); b. 免疫组化NeuN表达 (40×); c. 免疫组化NF表达, 勾勒出的神经纤维细丝在神经元周围呈流水样、瀑布样 (100×)

a. FCD Ia neurons were arranged in microcolumnar structure (HE,  $40^{\times}$ ); b. Immunohistochemical expression of NeuN ( $40^{\times}$ ); c. Immunohistochemical expression of NF. The delineated nerve fiber filaments around the neurons were like flowing water or waterfall ( $100^{\times}$ )

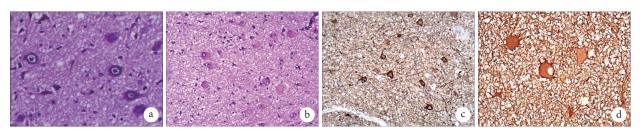


图 2 FCD II型 Fig.2 FCD type II

a. 异形细胞体积明显增大,核仁大、明显,胞浆内可见嗜碱性尼氏体聚集(HE, 200×); b. 气球样细胞,细胞增大、肿胀似气球,胞浆淡粉色,胞核被挤向一边,核小,无核仁(HE, 100×); c. 异形细胞NF阳性(免疫组化, 100×); d. 气球样细胞GFAP阳性(免疫组化, 200×)

a. Dysmorphic cell. Their volume was significantly increased. Their nucleoli were large and obvious. Aggregation of basophilic Nissl body could be seen in the margin of cytoplasm (HE,  $200\times$ ); b. Balloon cell. They enlarged and swollen like balloons. The cytoplasm was pale pink. The nuclei were squeezed to one side and small. They had no nucleolus (HE,  $100\times$ ); c. NF positive of dysmorphic cell (Immunohistochemistry,  $100\times$ ); d. GFAP positive of balloon cell (Immunohistochemistry,  $200\times$ )

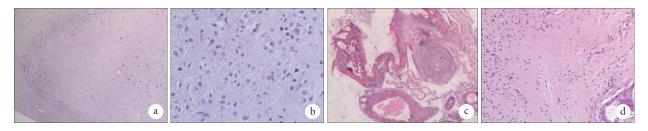


图 3 FCD II型 Fig.3 FCD type III

a. 海马硬化CA4区神经元减少, 颗粒细胞分散(HE, 40×); b. 节细胞胶质瘤(HE, 100×); c. 血管畸形(HE, 40×); d. 胶质瘢痕(HE, 40×)

a. Hippocampus sclerosis. Neurons decreased and granulosa cells scattered in the CA4 region (HE,  $40\times$ ); b. Ganglioglioma (HE,  $100\times$ ); c. Vascular malformation (HE,  $40\times$ ); d. Glial scar (HE,  $40\times$ )

整多种药物治疗效果不佳,影像学提示存在一侧颞叶、额叶和杏仁核海马的异常;Ⅲc型的血管畸形都位于脑膜表面,为动静脉畸形和毛细血管扩张;Ⅲd型的2例患者有幼年头部外伤史或脑炎病史,存在胶质瘢痕。

若在上述三型病变外还存在其他病变,则是双 重病理。本研究在回顾性分析时发现 2 例多重病 理。1 例, 男, 16 岁, FCD I c 伴星形细胞瘤 II 级和脑膜血管畸形; 1 例, 女, 20 岁, FCD II a 伴灰质异位和血管畸形。

# 2.3 各类型的临床病理特征

左、右大脑半球均可发生 FCD, 颞叶显著多于 额叶, 偶有发生于其他脑叶者, II b型中发生于顶叶和扣带回的各 1 例。 I 型癫痫首次发作年龄

(15.1±12.1)岁,癫痫病程短者1年,长者38年,平 均(11.6±11.2)年, 18岁以前发病者占65.2%。Ⅱ型 癫痫首次发作年龄(18.1±14.5)岁,癫痫病史 1~22 年, 平均 (9.9±8.5) 年, 18 岁以前发病者占 54.5%。 Ⅲ型癫痫首次发作年龄(9.9±11.3)岁,癫痫病史短 则 10 天, 长者 31 年, 平均 (14.0±9.8) 年, 18 岁以前 发病者占82.4%。各类型的癫痫发作症状类似,主 要表现为部分性发作并继发四肢的强直阵挛,个别 病例仅有失神发作,发作频率多时为数次/天,少时 数次/月。影像上包括 MRI 和 PET-CT, I 型阳性率 78.3% (18/23), Ⅲ、Ⅲ型阳性率均为100%。运用独 立样本的t检验比较不同部位发生癫痫的差异性, 结果显示 Ⅰ型和Ⅲ型双侧大脑半球无显著差异, 但颞叶与额叶有显著差异(I型 t=5.270, P=0.034; Ⅲ型 t=9.000, P=0.012); Ⅱ型不同部位之间均无显 著差异。各类型间癫痫首次发作年龄和平均癫痫 病史无统计学差异(表2)。

## 3 讨论

随着手术治疗癫痫技术的发展, 病理医生获得 了越来越多在显微镜下了解癫痫脑组织改变, 寻找 致痫原因,探究癫痫发生机理的机会。研究显示超 过 50% 的手术切除病灶为 FCD[4], 其不仅是儿童癫 痫手术最常见的病理类型, 也是成人癫痫手术的第 二大常见病因[5]。

大脑皮层的发育是一个精密和复杂的生理过 程,需要经历神经母细胞增殖、神经元迁移和皮质 构建,任何一个环节出现问题,就会引起 FCD。 FCD 的病理学基础是皮质结构分层紊乱, 出现不成 熟神经元和肥大锥体神经元, FCD Ⅱ型是在此基础 上出现异形神经元和气球样细胞; FCDⅢ型是皮 质结构分层异常伴有责任性病变如海马硬化、胶质 神经元肿瘤、血管畸形和早年获得性病变。本研究 显示 FCD 中的病变多是非连续性的, 呈跳跃性或 灶性分布, 充分的取材和仔细的病理观察, 至关重 要, 否则会影响它的诊断和分型。本研究发现 I a 型中的神经元微柱状结构在除Ib型外的其他类型 中几乎都可见到。研究显示 NF 在异形神经元有表 达<sup>[4]</sup>, 本研究也印证了此点, 同时发现 NF 在微柱状 结构时, 勾勒出的神经纤维细丝呈紧贴着神经元的 线样、瀑布样表达,此特征再结合 NeuN 的表达更 有助于对微柱状排列的识别。

FCD Ⅲ型又称为结合型 FCD, 本研究中最常 见的是Ⅲa型,近90%的病例发生于颞叶,这与刘 长青等6、冯占辉等7的研究一致,这可能是由于颞 叶与海马、边缘系统之间有着密切的内在联系[8,9]。 海马硬化也可由其他原因引起,如神经系统退变、 缺血缺氧等,而且海马硬化的正确诊断是建立在取 到完整海马的基础上, 但在实际工作中, 更多的是 见到残缺不全的海马片段, 所以正确诊断与癫痫相 关的海马硬化,需要结合影像学综合判断。不全的 海马片段, 若出现 CA1 区神经元丢失伴致密的胶 质纤维增生, 且与下托区界限清楚, 或者 CA4 区神 经元丢失或出现 NF 阳性的肥大神经元以及颗粒细 胞离散,可诊断为与癫痫相关的海马硬化<sup>[10]</sup>。Ⅲb 型的肿瘤是一组混合性胶质-神经元肿瘤, 如节细 胞胶质瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤,它们合 并 FCD 的机率是 50%~80%[11,12], 提示这类肿瘤是 先天性皮质发育障碍的一种形式。它们的镜下特 征常不典型, 尤其是在碎组织中, 因此, 在实际工 作中,我们经常需要结合影像学才能正确诊断,否 则很容易漏诊, 本研究还显示它们常累及海马。这 类肿瘤绝大部分预后良好,5年以上生存率可达 98%, 手术切除后无需进一步放化疗[13,14], 但是仍存

表 2 FCD 各类型的癫痫特征

Tab.2 Epilepsy characters of FCD types

类型		部位 Location						发作 onset	平均癫痫病史(年)	影像 Imaging examination	
Type	右颞	左颞	右额	左额	其他	≤18岁	>18岁	平均年龄(岁)	-Average course (Year)	阳性	阴性
I	12	9	2	0	0	15	8	15.1±12.1	11.6±11.2	18	5
II	3	4	0	2	2 <sup>a</sup>	6	5	18.1±14.5	9.9±8.5	11	0
Ш	7	6	2	2	0	14	3	9.9±11.3	14.0±9.8	17	0

注: a: 顶叶和扣带回

首次发作年龄: t=0.642, P=0.525(Ⅰ、Ⅱ型); t=1.379, P=0.176(Ⅰ、Ⅲ型); t=1.682, P=0.104(Ⅱ、Ⅲ型)

平均癫痫病史: t=0.456, P=0.651(Ⅰ、Ⅱ型); t=0.683, P=0.499(Ⅰ、Ⅲ型); t=1.131, P=0.268(Ⅱ、Ⅲ型)

左右大脑半球: t=0.372, P=0.746(Ⅰ型); t=0.832, P=0.493(Ⅱ型); t=0.156, P=0.890(Ⅲ型)

颞叶与额叶: t=5.270, P=0.034(【型); t=2.236, P=0.155(【型); t=9.000, P=0.012(**1**型)

在小概率的恶变<sup>[15]</sup>,因此,充分切除肿瘤和细致的 病理检查很有必要。

研究显示兴奋性和抑制性神经递质比例失调在癫痫的起源和持续中起着重要的作用<sup>[16]</sup>。星形胶质细胞可以控制细胞外兴奋性离子和神经递质(如钾和谷氨酸)的水平,从而影响神经元的兴奋性,在 FCD 中兴奋性谷氨酸受体表达增多,抑制性 GABA 受体表达下降<sup>[17]</sup>。本研究发现 FCD 灰质内胶质细胞数量较周围正常灰质内有增多, GFAP 的表达增强,且随着 FCD 型别的增高,灰质内的胶质细胞数量也在增加。因此神经胶质细胞增生异常也是致痫因素之一。

Koul等[18]研究发现, 儿童难治性癫痫 1 岁以内 发病者占 80%。冯占辉等[7]研究显示 FCD 患者的起 病年龄明显偏低,5岁之前发病占比约为73%。本 研究显示 FCD 患者 18 岁之前癫痫发作者占 54.5%~82.4%, Ⅲ型高于Ⅰ型(65.2%)和Ⅱ型 (54.5%),在癫痫首次发作年龄上,Ⅲ型较其他2 型早, 多于 10 岁以前发病, 在癫痫病史上Ⅲ 型也 长于 Ⅰ型和Ⅱ型,影像学上也是Ⅲ型更易发现大 脑异常。ILAE 认为Ⅲ型中的 FCD 是与某种责任病 变相关, 本研究发现 2 例, FCD 病变合并血管畸形 外, 还伴有脑肿瘤或灰质异位, 它们不属于 FCD 任 一类型, 而是双重病理[3], 这类患者的致痫原因究 竟是何? FCD? 血管畸形? 还是肿瘤或灰质异 位? FCD 与其他病变是因果关系还是并存关系?仍 有待于研究。但这些病变的存在, 更提示了 FCD 是一种先天性发育畸形。婴幼儿大脑处于发育和 可塑阶段,癫痫异常放电和癫痫发作导致的生理异 常都可能会影响大脑发育,导致不可逆性损害[19]。 因此,结合患者的临床特征,仔细的病理检查是探 究致痫原因的关键。

## 参考文献

- 1 Taylor DC, Falconer MA, Ruton CJ, *et al.* Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1971, 34(4): 369-387.
- 2 Michael Wong. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous

- sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. Epilepsia, 2008, 49(1): 8-21.
- 3 Bl ŭ mcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia, 2011, 52(1): 158-174.
- 4 朴月善, 陈莉, 付永娟, 等. 癫痫相关局灶性皮质发育不良的临床 病理学研究. 中华病理学杂志, 2007, 36(3): 150-154.
- 5 Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, *et al.* Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. Epilepsia, 2009, 50(6): 1310-1335.
- 6 刘长青, 陈凯, 栾国明. 81例局灶性皮质发育不良 II 型的临床及 预后分析. 中华神经外科杂志, 2014, 30(5): 493-496.
- 7 冯占辉, 高勤, 徐祖才. 难治性癫痫伴局灶性大脑皮质发育障碍 15例患者的临床特点及病理学分析. 癫痫与神经电生理学杂, 2018, 27(4): 202-205.
- 8 Cendes F, Cook MJ, Watson C, *et al.* Frequency and characteristics of dualpathology in patients with lesional pilepsy. Neurology, 1995, 45(11): 2058-2064.
- 9 Morales C L, Estupiñán B, Lorigados P L, et al. Microscopic mild focal cortical dysplasia In temporal lobe dual pathology: an electrocorticography study. Seizure, 2009, 18(8): 593-600.
- 10 Maria T. Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. Neuropathol Appl Neurobiol, 2014, 40(5): 520-543.
- 11 李超, 汪寅, 钟平, 等. 脑节细胞胶质瘤27例临床分析. 中华神经 外科杂志, 2008, 24(4): 249-251.
- 12 週涛, 张国君, 李勇杰, 等. 导致难治性癫痫的颞叶肿瘤特点分析. 临床神经外科杂志, 2013, 10(6): 329-331.
- 13 Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. Supratentorial gangliogliomas: Histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. Cancer, 2004, 101(1): 146-155.
- 14 孙康健, 周晓平, 史继新, 等. 18例罕见胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的治疗. 临床神经外科杂志, 2008, 5(1): 40-42.
- 15 Pasquier B, Peoch M, Fabre-Bocquentin B, *et al.* Surgical pathologyof drug-resistent partial epilepsy: a 10-year experience with a seriesof 327 consecutive resections. Epileptic Disorder, 2002, 4(2): 99-119.
- 16 王美萍, 肖波. 皮质发育畸形与癫痫的研究现状. 神经损伤与功能重建, 2012, 7(1): 64-67.
- 17 程莉鹏, 张国君, 杨小枫. 局灶性皮质发育不良致痫的电生理机制研究现状. 中华医学杂志, 2018, 98(31): 2530-2532.
- 18 Koul R, Aithala GR, Joshi RM, *et al.* Lamotrigene and vigabatrin in intractable seizures in children. Neurol India, 1998, 46(2): 130-133.
- 19 Aldenkamp AP, Bodde N. Behaviour, cognition and epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl, 2005, (182): 19-25.

・论 著・

# 睡眠剥夺脑电图在癫痫诊断中意义的 Meta 分析



吴盈盈1,曹立2,钟平1

- 1. 安徽医科大学附属宿州医院 神经内科 (宿州 234000)
- 2. 上海交通大学附属第六人民医院 神经内科(上海 200030)

【摘要】 目的 评价睡眠剥夺脑电图在癫痫诊断过程中的应用价值。方法 计算机检索 PubMed、MEDLINE、Cochrane 图书馆、万方、维普和中国知网,全面收集睡眠剥夺脑电图诊断癫痫的相关研究,检索时限为建库至 2021 年 1 月。由两位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价质量后,采用 Stata 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 个研究,共有 1221 例患者。Meta 分析结果显示:睡眠剥夺时间与阳性率效应值[r=0.670,95%CI (0.664,0.696),P<0.001]、清醒期记录时间与阳性率效应值[r=0.659,95%CI (0.596,0.722),P<0.001]、睡眠期记录时间与阳性率效应值[r=0.67,95%CI (0.619,0.721),P<0.001],其差异均具有统计学意义。结论 睡眠剥夺脑电图检查中睡眠剥夺时间长短、清醒期记录时间长短、睡眠期记录时间长短与阳性率之间差异均有统计学意义,睡眠剥夺时间 16~24 h,清醒期记录时间》30 min,睡眠期记录时间》60 min (最长不超过 3 h)可明显提高睡眠剥夺脑电图的阳性率。

【关键词】 睡眠剥夺脑电图; 癫痫; Meta 分析

# The significance of sleep deprivation electroencephalogram in the diagnosis of epilepsy: a Meta analysis

WU Yingying<sup>1</sup>, CAO Li<sup>2</sup>, ZHONG Ping<sup>1</sup>

- $1.\ Department\ of\ Neurology,\ Suzhou\ Hospital\ of\ Anhui\ Medical\ University,\ Suzhou\ 234000,\ China$
- 2. Department of Neurology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200030, China

Corresponding author: ZHONG Ping, Email: Drzp1966@163.com

**[Abstract]** Objectives To review the value of sleep deprivation EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. Methods Such databases as Pubmed, MEDLINE, The Cochrane Library, Wanfang, VIP and CNKI Data are searched electronically and comprehensively for literature on the diagnosis of epilepsy by sleep deprivation EEG from inception to January 2021. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed methodological quality. Then, meta-analysis was performed using Stata software. Results A total of 14studies involving 1 221 patients were included in total. The results of meta-analysis showed that: Duration of sleep deprivation and effect value of positive rate [ r=0.670, 95%CI (0.664, 0.696), P<0.001 ], duration of the awake period records and effect value of positive rate [ r=0.659, 95%CI (0.596, 0.722), P<0.001 ], duration of sleep period records and effect value of positive rate [ r=0.67, 95%CI(0.619, 0.721), P<0.001 ], with significant differences. Conclusions The duration of sleep deprivation, the awake period records, and the sleep period records of sleep deprivation EEG examination, sleep deprivation time between 16 h to 24 h, the awake recording time  $\geq$  30 min, and the sleep recording time  $\geq$  60 min ( $\leq$  3 h) can obviously improve the positive rate of sleep deprivation EEG.

**Key words** Sleep deprivation EEG; Epilepsy; Meta-analysis

癫痫的发病率与病死率都很高,全世界有7000 万人患癫痫<sup>[1]</sup>。常规脑电图检测癫痫的阳性率较

DOI: 10.7507/2096-0247.20210067

基金项目: 国家自然科学基金项目(81870889) 通信作者: 钟平, Email: Drzp1966@163.com 低,而睡眠剥夺脑电图可明显提高癫痫患者的诊断率且得到了国内外一致认同。但发现在不同研究中该检查对癫痫诊断的阳性率差异较大且在睡眠剥夺上也存在差异,对于睡眠剥夺脑电图的最合理化标准,目前尚缺乏循证医学证据。本研究采用



Meta 分析对已发表的中英文文献进行系统评价, 从而为临床上通过睡眠剥夺脑电图的方法诊治癫痫提供科学依据。

# 1 资料与方法

#### 1.1 检索策略

检索 PubMed、MEDLINE、Cochrane 图书馆外文文献和万方、维普和中国知网数据库,查找睡眠剥夺脑电图与癫痫诊断相关的文章,检索时限为建库到 2021 年 1 月,中文检索词包括睡眠剥夺、睡眠剥夺脑电图、癫痫。英文检索词包括 sleep deprivation EEG、Epilepsy、seizure。以 Pubmed 为例,具体检索策略如下: (sleep deprivation EEG) AND((epilepsy) OR(seizure))。

#### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 研究类型为临床随机对照试验文献,无论是否采用盲法;前瞻性或回顾性队列研究。研究对象为确诊或疑诊为癫痫的患者。文种限中英文。

1.2.2 排除标准 文摘及会议论文等非论著文献; 资料、数据不齐全或重复发表的文献。

# 1.3 资料提取

由两位研究者按照纳入排除标准筛选文献,并 按设计好的资料表格提取资料,最后交叉多次筛选 核对提取数据信息,如遇分歧,则由第三方进行评 价。文献提取的内容包括:第一作者、调查病例时 间、病例数、患者年龄、平均年龄、癫痫类型、睡眠 剥夺时间、清醒期记录时间、睡眠期记录时间、阳 性率等。

# 1.4 文献质量评价

按照 QUADAS 量表对纳入文献的方法学质量进行评价。QUADAS 量表包括 14 条评价项目,每个项目按照"是"、"否"、"不清楚"给予评价,满足标准评价为"是",计 2 分;不满足标准评价为"否",计 0 分;部分满足或无法从文献中获得足够信息评价为"不清楚",计 1 分。总分 0 ~ 15 分表示文献质量较低,16 ~ 28 分表示文献质量较高。检测其潜在的发表偏倚风险用漏斗图和 Egger 检验。采用 Stata 软件进行 Meta 分析,计量资料采用率 (r) 和标准误 (ser) 表示。异质性检验采用  $\chi^2$  检验,当  $I^2 \ge 50\%$ ,在充分考虑临床异质性的基础上,使用随机效应模型,否则采用固定效应模型。敏感性分析通过剔除方法学质量较差的研究,发表偏倚通过倒漏斗图和 Egger 检验。

#### 2 结果

#### 2.1 文献检索结果

初次检出相关文献 835 篇,按照纳入与排除标准经逐层筛选后最终纳入文献 14 篇<sup>[2-15]</sup>,共1221 例患者,其中英文文献 5 篇,中文文献 9 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

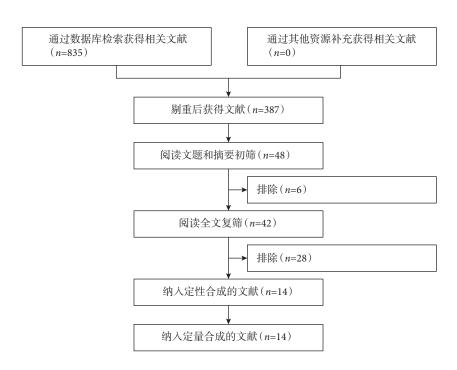


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Document screening process and results

#### 2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

纳入的 14 篇文献基本特征及质量评价见表 1。 QUADAS 量表对纳入的研究进行质量评价显示, 每篇文献评价为"是"的条目均≥9条,提示纳入 文献质量均较高。

#### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 睡眠剥夺时间 共纳人 14 项研究分析睡眠剥夺时间与癫痫检测阳性率的相关性。异质性检验结果显示存在异质性 (P<0.001, I<sup>2</sup>=59.8%),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 睡眠剥夺时间检测癫痫患者阳性率的效应值为 0.670[95%CI: 0.629~0.715, Z=30.67, P<0.001]提示差异有统计

学意义,睡眠剥夺时间长短与阳性率之间存在正相 关。详见图 2。

2.3.2 清醒期记录时间 共纳人 8 项研究分析睡眠剥夺脑电图中清醒期记录时间与阳性率。异质性检验结果显示存在异质性较大 (P=0.004, I=66.2%),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,睡眠剥夺脑电图清醒期记录时间的效应值为 0.659[95%CI(0.596, 0.722), Z=20.42, P<0.001]提示睡眠剥夺脑电图中清醒期记录时间对癫痫患者阳性率的检测有统计学意义。清醒期记录时间  $\geq$  30 min 组的阳性率为 0.669,高于记录时间<30 min 组(阳性率为 0.648)。详见图 3。

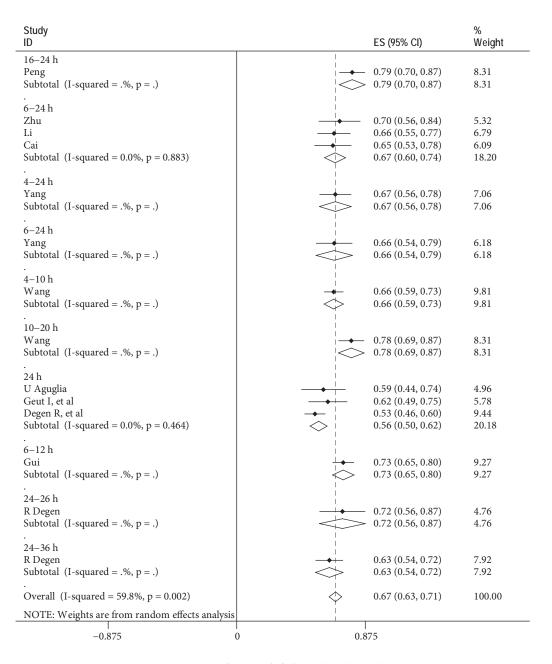


图 2 睡眠剥夺时间与癫痫检测阳性率的相关性

Fig.2 Relation between duration of sleep deprivation and positive rate of epilepsy

**2.3.3** 睡眠期记录时间 共纳人 12 项研究分析睡眠剥夺脑电图中睡眠期记录时间与阳性率。将 12 项

研究按照记录时间长短分为 A 组  $\geq$  45 min, B 组 <60 min, C 组  $\geq$  60 min (最长不超过 3 h)。异质性

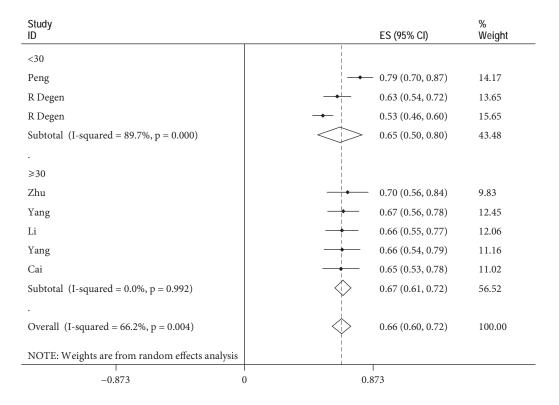


图 3 清醒期记录时间与阳性率

Fig.3 Recording time of awake period and positive rate

表 1 纳入研究的一般特征及质量评价

Tab.1 General characteristics and quality evaluation of the included studies

纳人研究 Included studies	发表年份 Published year	病例数 Number of cases	睡眠剥夺 时间 (h) Time of sleep deprivation	清醒期记录 时间 (min) Recording time of awake period	睡眠期记录 时间 (min) Recording time of sleep period	阳性率 Positive rate	文献质量评价 "是"的条目数 Number of "yes" in literature quality assessment
桂华[2]	2007	142	6 ~ 12 h	_	20 ~ 60	0.725	10
李荣 <sup>[3]</sup>	2014	68	6 ~ 24 h	≥30	≥ 45	0.6618	10
彭德强[4]	2003	84	16 ~ 24 h	20 ~ 30	60 ~ 120	0.7857	10
王惠琪[5]	2005	200	4 ~ 10 h	-	_	0.66	10
王璐[6]	2004	86	10 ~ 20 h	-	60 ~ 90	0.779	11
杨春清[7]	2010	56	6 ~ 24 h	≥ 30	≥ 45	0.663	10
杨丽[8]	2018	73	4 ~ 24 h	>30	>45	0.671	11
朱艳 <sup>[9]</sup>	2020	40	6 ~ 24 h	≥ 30	≥ 45	0.7	10
蔡少雅[10]	2016	55	6 ~ 24 h	≥ 30	≥ 45	0.6545	10
U Aguglia <sup>[11]</sup>	1994	41	24 h	_	1 h	0.59	10
R Degen <sup>[12]</sup>	1983	32	24 ~ 26 h	-	=	0.719	9
R Degen <sup>[13]</sup>	1980	102	24 ~ 36 h	17 min	47 min	0.63	9
R Degen <sup>[14]</sup>	1987	190	24 h	20 min	40 min	0.532	9
I Geut <sup>[15]</sup>	2017	52	24 h	_	1.5 ~ 3 h	0.62	10

检验结果显示存在异质性 (P=0.001, I<sup>2</sup>=65.5%), 采 用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 睡眠剥夺 脑电图睡眠期记录时间的效应值为 0.670[95%CI (0.619, 0.721), Z=25.86, P<0.001]提示睡眠剥夺脑 电图中睡眠期记录时间对癫痫患者阳性率的检测 差异有统计学意义。对其异质性进行分析, 发现其异 质性来源于不同文献的发表时间,进一步分析可能 由于不同时期检测技术的不同,导致了异质性较 大。详见图 4。

#### 2.4 发表偏倚分析

根据本研究所纳入文献采用倒漏斗图(图 5) 和 Egger 检验的方法以探究是否存在发表偏倚, 若 文献分布范围较散则认为存在较大的发表偏倚。

结果显示漏斗图的形状基本对称,但由于其分布范 围较大, Egger 检验进一步判断发表偏倚, Egger 检 验结果发现 t 值为 0.16, P 值为 0.874>0.05 表示无发 表偏倚。

# 3 讨论

本研究结果分析,睡眠剥夺脑电图对癫痫患者 检测阳性率有相关性。睡眠剥夺脑电图作为一种 常用的检查方式,常用于癫痫患者的诊断,但由于 该检查方法学的局限性导致了该检查方法使用率 逐渐下降。本研究通过 meta 分析对睡眠剥夺脑电 图进行探讨。研究发现当对患者进行睡眠剥夺时, 睡眠剥夺的时间长短与癫痫阳性率之间存在相关

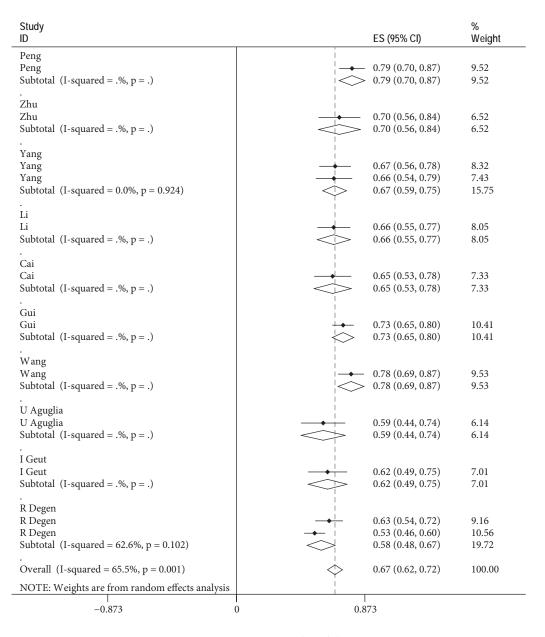


图 4 睡眠期记录时间与阳性率

Fig.4 Recording time of sleep period and positive rate

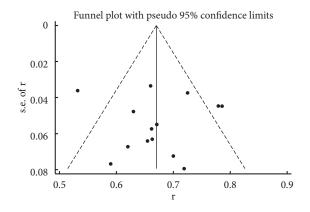


图 5 倒漏斗图

Fig.5 Inverted funnel figure

性,对于睡眠剥夺时间目前尚无统一的标准,从 4~36 h 各不相等且范围较广, 通过该 Meta 分析, 我们可以推测睡眠剥夺时间越长, 检测出癫痫的阳 性率越高, 其中当睡眠剥夺 16~24 h 时, 其检测癫 痫的阳性率最高为 0.786。癫痫诊断阳性率方法学 部分除了受睡眠剥夺时间影响外还受记录时间的 影响,记录时间包括清醒期记录时间和睡眠期记录 时间。本研究分别对清醒期和睡眠期记录时间进 行了 Meta 分析, 其中就清醒期记录时间而言, 我 们将清醒期记录时间分为两组:记录时间<30 min 和记录时间≥30 min, 对其进行 Meta 分析, 发现记 录时间≥30 min 组其诊断癫痫的阳性率高于记录 时间<30 min 组。然后对记录时间≥30 min 组进行 Meta 分析, 总效应值为 0.659, 其中在朱艳等人研 究中发现阳性率最高,阳性率为70%,其记录时 间≥30 min, 未再具体说明记录多长时间。因而, 我们推测清醒期记录时间≥30 min 可作为睡眠剥 夺脑电图清醒期记录时间的标准。就睡眠期记录 时间而言,分析发现当对患者进行睡眠剥夺时,睡 眠期记录时间长短与癫痫阳性率之间具有相关性, 通过该 Meta 分析, 我们可以推测睡眠剥夺脑电图 中睡眠期记录时间越长检测出癫痫的可能性越大。

常规脑电图检查由于其局限性,仅能发现少量的异常放电。睡眠剥夺脑电图可弥补常规脑电图的缺点,在很大程度上提高痫样放电的检出率。但睡眠剥夺脑电图由于其方法学的执行性较困难,须要求患者进行一定量的睡眠剥夺,然后再进行一段时间的睡眠监测。对于成人癫痫患者其依从性及执行性较强而对于年龄较小的患儿较难实行睡眠剥夺。但研究发现睡眠剥夺脑电图发现儿童癫痫的阳性率明显高于成人,为此本研究通过研究睡眠剥夺方法学为睡眠剥夺检查提供较合理的检查方法。

本研究为睡眠剥夺后脑电图为癫痫检查提供

了方法学上的建议。本研究存在以下局限性:① 睡眠剥夺脑电图检查中,睡眠剥夺时间长短、清醒 期记录时间以及睡眠期记录时间均可影响癫痫阳 性率。除此之外,癫痫阳性率还受癫痫类型、发病 年龄、抗癫痫药物等多因素的影响。各项研究中患 者发病年龄、癫痫类型以及治疗情况均未详细阐 述,均影响研究结果的可信度;②只检索了公开 发表的中、英文文献,可能存在发表偏倚;③进行 睡眠剥夺时间点以及记录时间点均不详。

### 4 小结

本研究共纳人 14 篇研究, 结果表明在睡眠剥夺脑电图中睡眠剥夺时间 16~24 h、清醒期记录时间 > 30 min、睡眠期记录时间 > 60 min (最长不超过 3 h) 可明显提高睡眠剥夺脑电图的阳性率。

#### 参考文献

- 1 RD Thijs, R Surges, TJ O'Brien, *et al.* Epilepsy in adults. Lancet (London, England), 2019, 393(10172): 689-701.
- 2 桂华. 儿童癫痫自然睡眠与药物诱导睡眠的脑电图分析. 实用医技杂志, 2007, 14(7): 857-858.
- 3 李荣. 癫痫诊断中睡眠剥夺和药物诱导睡眠脑电图的临床价值. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(03): 127-128.
- 4 彭德强, 温世斌, 景兆德. 部分睡眠剥夺联合睡眠脑电图在癫痫 诊断中的价值. 兰州医学院学报. 2003, 29(2): 56-58.
- 5 王惠琪, 余秀兰, 魏亮. 自然睡眠与药物诱导睡眠对脑电图睡眠脑波的影响. 中国临床康复, 2005, 9(21): 46-48.
- 6 王璐, 盛敏. 剥夺性睡眠后自然睡眠脑电图在癫痫诊断中的意义. 临床和实验医学杂志, 2004, 3(3): 136-137.
- 7 杨春清, 杜亚丽, 张素芳等. 睡眠剥夺和药物诱导睡眠脑电图在癫痫诊断中的应用价值. 中国全科医学, 2010, 13(03): 305-306.
- 8 杨丽. 癫痫诊断中睡眠剥夺和药物诱导睡眠脑电图的临床应用价值探析. 临床研究, 2018, 26(2): 85-87.
- 9 朱艳. 癫痫诊断中睡眠剥夺和药物诱导睡眠脑电图的临床价值, 影像研究与医学应用, 2020, 4(10): 216-217.
- 10 蔡少雅. 睡眠剥夺和药物诱导睡眠脑电图在癫痫诊断中的应用价值. 医药前沿, 2016, 22(06): 372-373.
- 11 U Aguglia, A Gambardella, E Le Piane, *et al.* Chlorpromazine versus sleep deprivation in activation of EEG in adult-onset partial epilepsy. Journal of neurology, 1994, 241(10): 605-610.
- 12 R Degen, HE Degen. The diagnostic value of the sleep EEG with and without sleep deprivation in patients with atypical absences. Epilepsia, 1983, 24(5): 557-566.
- 13 R Degen. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1980, 49(5-6): 577-584.
- 14 R Degen, HE Degen, M Reker. Sleep EEG with or without sleep deprivation? Does sleep deprivation activate more epileptic activity in patients suffering from different types of epilepsy? European neurology, 1987, 26(1): 51-59.
- 15 I Geut, S Weenink, ILH Knottnerus, et al. Detecting interictal discharges in first seizure patients: ambulatory EEG or EEG after sleep deprivation? Seizure, 2017, 51: 52-54.

# ・标准规范・

# 中国癫痫患者教育与关爱工作规范(试行)

中国抗癫痫协会病友关爱工作委员会



癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病, 以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性 的中枢神经系统功能失常为特征。目前全球癫痫 患者约 5 000 万人,中国有近 1 000 万,其中活动性 癫痫患者 600 万。癫痫是最常见的神经系统疾病之 一,给患者、家庭和社会带来严重的疾病负担,是 一个重要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。

癫痫患者不仅受到疾病的折磨,并且承受着社会的压力,就业、学习及婚姻生活受到不公平的对待甚至受到歧视,患者和家属不同程度地存在"病耻感"。许多患者和家属缺乏相应的知识,轻信一些不真实或缺乏科学依据的广告宣传,不仅延误治疗,还可能承受巨大的经济负担。因此,聚合全社会的力量,关爱癫痫患者、保护患者权益,使患者接受及时正规的治疗,走出世俗偏见的阴影,是中国抗癫痫协会病友工作委员会的首要任务,也是编写《中国癫痫患者教育与关爱工作规范(试行)》(以下简称"本规范")的根本目的。

癫痫患者教育与关爱,是癫痫预防与控制事业中不可或缺的重要部分,不仅从事癫痫诊疗的医务工作者要做好这项工作,社会各界机构与组织、乃至各级政府,都应重视这项工作。本规范不仅适用于专业人员、癫痫患者及家属,也为医疗保障与公共卫生政策制定、疾病预防、患者权益保护、科普教育与社会公益支持提供依据。

# 1 患者教育与关爱工作的目标和组织形式

#### 1.1 工作目标

- 提高全社会对癫痫病的科学认知,消除对癫痫患者的歧视与偏见及其导致的"病耻感",保护癫痫患者合法权益,使之享有平等机会服务社会;
- 规范癫痫专业工作者和各级病友关爱组织的工作;
- 协调社会各界有关机构与组织,包括医学、 民政、教育、劳动就业、婚姻生育、大众媒体等,共

同承担起癫痫患者教育与关爱工作;

提高癫痫患者及其家属的生活质量、减轻其家庭及社会负担。

#### 1.2 组织架构和组成

在中国抗癫痫协会病友关爱工作委员会的指导下,各省级抗癫痫协会应设置相应的病友关爱组织。病友关爱组织应联合医疗单位、医疗保障与政策支持相关部门、新闻媒体、公益慈善机构、教育部门、爱心企业共同开展工作。

# 2 患者教育与关爱工作的工作内容

#### 2.1 消除癫痫患者的病耻感

2.1.1 消除公众对癫痫患者的歧视 癫痫是脑部疾病,它并不可怕,既不会传染,绝大部分患者也没有攻击性,不会对他人造成伤害。约 2/3 的癫痫患者通过药物治疗可获得良好控制,另 1/3 的患者还可用癫痫外科手术(含神经调控)、生酮饮食等进行有效治疗;小儿患者中有一些年龄相关/自限性癫痫综合征,治愈率更高。大部分癫痫患者不发作时与常人无异,可以正常工作、生活。

对癫痫患者应该做到不漠视、不敌视、不疏远、不嘲笑,也不过度关心,像对待正常人一样对待他们。

- 2.1.2 消除医疗单位对癫痫患者的歧视 癫痫患者 罹患其他疾病(共患病)需要就医时,应主动告知 医生其癫痫病史。医疗单位不得无正当理由推诿 癫痫患者,应参考癫痫专科医生建议,平衡好癫痫 控制和共患病治疗的关系,既不忽略癫痫病史,也 不过度夸大其风险。
- 2.1.3 消除教育机构对癫痫患者的歧视 若癫痫患 儿无扰乱教学秩序的频繁发作,且能正常参与教学 活动,可在普通学校接受教育。应避免在入学资格 制定中笼统地排除"癫痫",应做出有利于患儿身 心健康成长和疾病康复的科学、细致、有效的分类 安排。对于频繁发作的患儿,应根据癫痫专科医生 和儿科医生的综合评估,选择适合的特殊教育方式。

应在教师队伍(特别是中小学教师)中普及癫痫有关科学知识,并开展发作现场基本处置的技术

DOI: 10.7507/2096-0247.20210068 通信作者: 洪震, Email: profzhong@sina.com

培训。教师应及时对其他学生讲解有关知识, 防止 同学间的歧视。

对在校体育运动,需结合发作类型和严重程度、 对运动的耐受能力、既往癫痫发作诱因等因素综合 分析, 选择适合癫痫患儿的运动类型和运动时间。 2.1.4 消除劳动就业部门及用人单位对癫痫患者的 歧视 大部分癫痫患者均能正常地工作和生活。 患者的从业环境应相对安全和安静, 尽可能避免酒 精、噪杂环境、高空、驾驶机动车、电子游戏、或接 触水、火、电、危险物品和夜班或睡眠时间明显减 少的工作。

劳动就业部门,应根据就业工种、环境等,具 体区分哪些不适合招录癫痫患者, 做出科学合理的 规定,同时还要考虑患者发作是否已良好控制等因 素,不能一概排除癫痫患者就业资格;用人单位不 得单纯以"癫痫病"为理由辞退癫痫患者,应支持 其进行正规治疗,如发作控制良好,则应继续工作。

帮助癫痫患者自食其力、融入正常社会生活是 全社会的责任和义务。

#### 2.2 癫痫患者的安全保障

2.2.1 癫痫发作的紧急救助 识别强直-阵挛发作: 强直-阵挛性(惊厥)发作是日常生活中最容易 识别的癫痫发作类型,过去被称为癫痫大发作,表 现为意识丧失,突然倒地,四肢抽搐,双眼上翻,牙 关紧闭,口唇青紫,部分患者会出现口吐白沫、尿 失禁。

救助的正确做法:

- ① 请家属及目击者保持镇静, 大多数发作一 般在1~2分钟内,抽搐会自行缓解。
- ② 协助患者顺势躺倒, 头下可以放衣物、背包 等软物垫起来保护头部,避免抽搐时磕伤。解开过 紧的衣领裤带,头偏向一侧,让分泌物自然流出, 保持呼吸道通畅,有条件时可以吸氧。
- ③ 移除危险物体(眼镜、金属头饰等尖锐物 品、玻璃制品等),远离危险环境(电器、油锅、高 处、水边、火源、马路中间等),保护患者以免出现 意外伤害(割伤、烫伤、摔伤、溺水、烧伤、车祸等)。
- ④ 疏散周围围观人群,确保空气流通,现场留 2~3人帮助,避免现场混乱,同时也避免了患者意 识清楚后感觉尴尬。
- ⑤ 在场的家属应尽可能拍摄发作过程视频, 拍摄时尽量保持光线充足,移除被子等覆盖物品, 既要拍摄全身情况、抽搐顺序, 也要拉近拍摄面部 特写。发作时的视频资料是医生诊断疾病、制定治 疗方案的重要依据。

⑥ 守护患者至完全清醒, 告知患者病情过程, 适当提供帮助。如果患者抽搐 5 分钟以上仍然没 有停止,或者连续发作很多次抽搐,特别是还未清 醒就又发生了一次抽搐,或者有任何受伤,应该立 即拨打120或者及时去医院就诊。

#### 以下做法是错误的:

- ① 掐人中:按压人中不会缩短抽搐时间,反 而可能在急迫情况下用力过猛,造成患者人中部位 的皮外伤, 得不偿失。
- ② 喂水:喝水不会缩短抽搐时间,反而容易 导致呛咳甚至肺炎。
- ③ 口服药物/灌药:口服药物后需要进入胃肠 道吸收才能发挥作用, 而吸收时间远长于抽搐发作 时间, 所以, 可能尚未等到药物吸收, 抽搐就已经 停止了。在发作时口服灌药, 反而可能造成药物和 水误入气管,引发肺炎,对患者造成额外伤害。
- ④ 按压抽搐部位: 非但不能缩短抽搐发作时 间,还有可能和患者强直、抽搐的肢体进行对抗时 用力过猛,形成外伤甚至造成骨折。
- ⑤ 塞压舌板或勺子等保护舌头: 患者抽搐时 发生舌咬伤的概率并不大。在发作期牙关紧闭时 强行撬开嘴巴放置压舌板,容易加重或导致牙齿松 动、脱落,有害无益;但如果在发作前期,患者预 感要发作、口腔可以自由开合时,可以考虑放置专 业牙垫,保护口腔和舌头。不能往口中塞手指或毛 巾等物品,避免引起窒息。
- 2.2.2 癫痫患者安全用药的原则 应遵循医嘱使用 抗癫痫发作药物,以长期、规范服药为原则,患者 不应过分担心药物副作用而随意停药、减量或换 药。遇到可能的不良反应要及时咨询专科医生,遵 医嘱调整用药方案。
- 2.2.3 癫痫患者的疫苗接种 就目前数据而言,癫 痫患者接种疫苗的不良反应发生率与普通人群相 当, 而感染疾病对癫痫患者带来的损伤远大于疫苗 潜在的不良反应风险, 因此, 接种疫苗后可能引起 发热, 这将降低癫痫发作阈值, 甚至诱发发作。接 种疫苗后 48 小时应密切监测体温, 如有发热, 常规 应用退烧药(如对乙酰氨基酚)能降低癫痫发作风险。

出现以下情况时建议暂缓接种疫苗, 待情况恢 复正常后再行接种:暂时的频繁发作;正在感染 或发热;免疫性疾病急性发作期。对疫苗成分过 敏或者首剂疫苗过敏者应停止接种。上述建议同 样适用于新型冠状病毒疫苗,特别需要提醒的是, 接种新冠疫苗后仍然需要佩戴口罩和保持社交距 离以预防新冠感染[2]。

2.2.4 癫痫患者接受癫痫外科手术的注意事项 对 正在接受生酮饮食治疗而需手术治疗的患者,建议 在围术期持续保持酮症状态,并避免使用含有碳水 化合物成分的药品, 围术期应注意监测患者的血 糖、电解质和pH值<sup>[3]</sup>。

对正在接受神经调控治疗的患者(迷走神经电 刺激和脑深部电刺激),建议在刺激器安装侧的颈 胸部避免进行深静脉置管。手术过程中最好将刺 激器关机,如果需要使用电刀时,切口要距离起搏 器 15 cm 以上, 电刀单次连续使用时间最好小于 50 s, 且电刀最好为双极模式, 若必须用单极模式, 则电极片要贴在对侧小腿,尽量远离起搏器[4,5]。

2.2.5 癫痫患者接受其他手术的注意事项 罹患癫 痫并不是手术和麻醉的禁忌症,癫痫患者可以接受 手术。癫痫患者需如实向手术团队提供癫痫相关 病史和诊疗情况,包括癫痫发作的类型、频率以及 抗癫痫发作药物使用情况及生酮饮食、神经调控治 疗等非药物治疗情况。必要时进行联合会诊或多 学科的综合评估。不管进行何种手术,都应做好处 理癫痫发作的准备區。尽量避免紧张、睡眠不足、焦 虑以及禁食水引起的抗癫痫发作药物停用等可能 诱发癫痫发作的因素[7]。术前可以临时服用镇静药 物,以减轻失眠和焦虑。

为了预防围术期癫痫发作,癫痫患者在术前应 正常服用抗癫痫发作药物。手术当日需要尽量缩 短围术期的禁食水时间。为了尽量降低漏服抗癫 痫发作药物的剂量, 应在手术前后及时给予常规抗 癫痫发作药物治疗[8]。若无法经口给药,术后应选 择注射用抗癫痫发作药物。一旦能够进食,应尽早 恢复口服抗癫痫发作药物[59]。

#### 2.3 癫痫患者社会活动及日常生活

- 2.3.1 癫痫患者的教育与就业 大部分癫痫患者都 能正常地学习、工作和生活。癫痫患者及家庭应树 立战胜疾病的信心,不应怨天尤人或自暴自弃,应 该努力把握适合自身状况的教育和就业机会,拥有 正常的社会生活。
- 2.3.2 癫痫患者的恋爱与婚姻 在遵守法律和行政 法规的前提下,癫痫患者可以结婚。患者在婚前选 择适当的时机客观地将自己癫痫的病情告诉对方, 以便在日后相处的过程中得到对方的理解和帮 助。大部分癫痫患者性功能正常,但也有部分癫痫 患者出现一定程度的性生活障碍, 出现问题时及时 就医寻求病因及解决问题的办法。在婚姻职能方 面, 鼓励有癫痫家属的夫妻间加强相互交流, 理解 包容,维持相互间的爱、支持和鼓励。

2.3.3 癫痫患者的妊娠与哺乳 鼓励育龄期女性癫 痫患者计划怀孕,尽量避免意外怀孕。患者备孕 前, 应咨询癫痫专科及产科医生, 了解癫痫相关的 妊娠并发症风险及抗癫痫发作药物的可能致畸风 险,个体化制定用药方案[1]。通过专科医生的指 导,绝大多数癫痫女性发作控制较好后是可以正常 妊娠和分娩的[10]。

总体来说,大多数癫痫患者不会将疾病遗传给 下一代, 仅有少部分癫痫患者具有明确的致病基 因,属于遗传病范畴,遗传给下一代的概率较高, 但也不是肯定会遗传。建议患者应尽可能的在明 确病因的基础上,进行遗传咨询。

对于发作完全控制达到 2~5年的患者, 可以 尝试减药、撤药后怀孕。对于癫痫控制时间小于2 年或减撤药失败的患者,需要在孕前评估治疗方 案, 调换致畸率较小的药物。对于发作频繁、控制 不佳的患者, 应积极调整抗癫痫发作药物治疗方 案,达到理想控制后再考虑怀孕。

癫痫发作导致孕期和围产期并发症的风险高 于服用抗癫痫发作药物带来的不良反应。因此,为 了避免癫痫发作对母婴的不良影响, 建议孕前不能 撤药的癫痫患者在孕期在专业医生指导下继续使 用致畸风险相对较小的抗癫痫发作药物。

女性癫痫患者在怀孕前和怀孕期间每天至少 补充 0.4 mg 叶酸,应用酶诱导剂(如卡马西平)的 患者,可适当增加叶酸剂量,建议达到 1 mg 剂量。 平时注意补充叶酸含量高的食物,包括绿色叶菜类 蔬菜、早餐麦片和糙米等。

自然分娩可能成为癫痫发作的诱发因素, 剖腹 产使分娩时癫痫发作的风险降低,但妇产科专家认 为顺产对母婴的好处更多。因此,癫痫患者及家属 在生产前把自己的癫痫病史详细的告知产科医生, 根据自身状况(发作情况、心肺功能、既往诱发因 素等),并结合医生的建议决定分娩方式。

鉴于母乳喂养的优点,总体上推荐癫痫患者哺 乳。但多数抗癫痫发作药物可渗透入母乳,婴儿摄 入量与母体血清药物浓度、婴儿摄入量相关。在母 乳喂养过程中应注意观察婴儿的状态, 若母乳喂养 过程中出现长时间镇静、对喂养不感兴趣、体重不 增加等表现, 应停止母乳喂养[11]。哺乳期间保证癫 痫患者睡眠, 若因哺乳导致睡眠缺乏, 进而诱发频 繁发作,建议停止母乳喂养。

患者产后仍应继续服用抗癫痫发作药物,对于 孕中增加了抗癫痫发作药物剂量的患者,产后可根 据医嘱逐渐减量,切记不可自行快速减停抗癫痫发

作药物。产后发作频繁可能与睡眠缺乏或用药依 从性差有关, 应定期检测血药浓度, 根据发作情况 和血药浓度调整用药剂量。

2.3.4 癫痫患者的饮食与其他药物使用 癫痫患者 需做到不饮酒,不喝咖啡、浓茶,尽量少喝可乐及 碳酸类饮料。除此之外,没有特别禁忌食品,患者 需要营养均衡,不要过饱也不要过饥,不要过渴也 不要过多饮水。如果发现某种或某类饮食多次与 诱发癫痫发作相关,可酌情不再摄入。

尽量不用青霉素类(如阿莫西林)与喹诺酮类 药物(如环丙沙星、左氧氟沙星等)。含咖啡因的 感冒药、其他药物应用前需注意药物成分与说明 书,避免使用有诱发癫痫发作的其他药物。

- 2.3.5 癫痫患者驾驶的法规 与一般人群相比, 癫 痫患者驾车发生交通事故的风险明显增加。因此, 应该提高认识,加强管理和宣教,防患于未然。癫 痫患者,绝对不能在申领机动车驾驶证时隐瞒癫痫 病史。如果在专科医生治疗与指导下已 10 年无发 作、包括停服抗癫痫发作药物后5年无发作,可视 为癫痫不存在。
- 2.3.6 癫痫患者的锻炼和旅游 目前尚无证据表明 癫痫患者体育锻炼和旅游会增加癫痫发作风险。 选择锻炼和旅游项目以如果发作是否会造成严重 身体伤害和精神刺激为参考标准,如游泳、飞行、 蹦极、探险等。由于癫痫发作的突发性以及患者可 能失去意识, 在体育锻炼和旅游时应有人陪同, 期 间不要漏服药,避免过度劳累[12]。必要时在贴身衣 袋内放入写有病情说明和用药情况的纸质文件,方 便飞机、景点等公共场所工作人员给予必要的救助。

#### 2.4 癫痫患者关爱活动的组织

中国抗癫痫协会病友关爱工作委员会、各省级 抗癫痫协会的病友关爱组织及本区域内各级癫痫 中心负责关爱癫痫患者的宣传教育及组织患者活 动。教育、民政、残联、妇联等相关部门和大众媒 体亦应当积极参与此项工作。

2.4.1 开展癫痫患者关爱活动的地点 各级癫痫中 心可以利用本单位适宜空间如门诊大厅或会议厅 等,作为对癫痫患者开展宣教活动的地点(宣传园 地),也可以利用相对固定的场所(院内或院外)建 立癫痫患者活动中心, 定期开展活动。可以租用其 它场地作为临时性活动的地点, 但必须配备应对癫 痫发作的医疗、应急设备与医务人员,以保证患者 安全。将来可以制定"癫痫患者活动中心"的评 估与分级标准,开展各省(市、自治区)癫痫患者活 动中心的经验交流活动。

2.4.2 癫痫患者关爱活动内容 包括与疾病相关的 科普知识及消除病耻感的宣教讲座、形式多样的康 复指导、患者患病后的心理路程交流、互勉,患者 家属照护患者的经验交流,组织患者开展绘画、书 法、制作工艺品、摄影兴趣小组等,以及"夏令 营"、"欢乐周末"等休闲活动等。活动中鼓励患 者大胆分享自己与疾病作斗争的经验与体会, 鼓励 患者的照护者分享正确对待癫痫患者、解决患者困 难等方面的经验。为癫痫患者及其照护者提供更 科学、全方位、多层次的服务。

每年的6月28日是国际癫痫关爱日,这天也 是 1997 年国际癫痫大会通过"全球抗癫痫运动" 的日子。国际癫痫关爱日的主旨是宣传癫痫与公 共卫生的重要性,呼吁全社会认识癫痫疾病,关爱 癫痫患者,并使其得到应有的尊重和鼓励。每年的 关爱日前后,全国各大医院癫痫专科医护团队和各 级抗癫痫关爱组织会通过各种形式来宣传癫痫相 关的知识, 为癫痫患者提供义诊服务, 帮助癫痫患 者,让更多癫痫患者早日摆脱疾病的困扰[13]。

- 2.4.3 组织患者活动的注意事项 组织癫痫患者活 动,采取知情同意、自愿参加原则,注意保护患者 隐私,不要勉强患者和/或家属说自己不愿透漏的 内容。对实地参加活动的患者事先评估疾病状况, 尽可能请家属陪同。癫痫频繁发作且病情严重的 患者更适合参加基于互联网的线上活动。公益活 动组织者应充分考虑到活动场地及方案的安全性, 做好详尽的事前摸排,制订突发事件预案。
- 2.4.4 利用社会资源支持癫痫关爱工作 各级医疗 康复机构,癫痫患者活动中心,为残疾人办的日托 中心等社区服务机构等都可以为癫痫患者及其家 属提供服务[14,15]。除了各级癫痫关爱组织发起组织 的活动外,通过各种媒体渠道传播的健康资讯对影 响公众对癫痫的认识和态度至关重要。资讯的来 源包括印刷品、广播、电视、互联网(如 QQ、微博、 微信等)、各种医疗机构或非医疗组织开设的网站 和微信公众号。目前已有多种癫痫相关的出版物 和癫痫相关知识在关爱网站和微信公众号上免费 供患者阅读和下载,许多癫痫专科医生也会开设个 人公众号普及癫痫教育。其他社会支持包括患者 亲属和朋友的陪伴支持、社区街道的家访等[14,16]。 但应警惕通过媒体宣传的各种不正规的治疗手段, 以防患者受骗上当。
- 2.4.5 关于患者关爱活动的财务问题 根据有关法 规的规定, 中国抗癫痫协会, 包括中国抗癫痫协会 病友关爱工作委员会有权接受社会及个人捐赠。

如果癫痫患者及家属有自愿捐助患者关爱活动者, 应予欢迎和鼓励, 但不可引导或勉强。所捐赠资金 或物品,统一上报中国抗癫痫协会秘书处管理、处 置,按照捐赠者意愿专项使用。在捐赠财务的管理 上,严格遵守财务管理制度及纪律。

#### 专家组成员名单(按首字母拼音排序):

丁玎(复旦大学附属华山医院神经病学研究所); 丁晶 (复旦大学附属中山医院神经内科);洪震(复旦大学附属 华山医院神经内科);黎冰梅(广州医科大学附属第二医院 神经内科);李光健(吉林大学第一医院神经内科);李世 绰(中国抗癫痫协会); 李晓宁(空军军医大学第一附属医 院神经内科);李晓裔(贵州省人民医院神经内科);梁树 立(首都医科大学附属北京儿童医院功能神经外科);廖建 湘(深圳市儿童医院神经内科); 林卫红(吉林大学第一医 院神经内科);慕洁(四川大学华西医院神经内科);钱若 兵[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经 外科];任学芳(复旦大学附属华山医院护理部);宋凡 (大连医科大学附属第一医院神经内科); 孙美珍(山西医 科大学第一医院神经内科);王剑虹(复旦大学附属华山医 院神经内科); 王暘烁(首都医科大学附属北京儿童医院功 能神经外科); 王艺(复旦大学附属儿科医院神经科); 许 雅芳(复旦大学附属华山医院护理部);徐建洋(淮安市第 三人民医院神经内科);姚丽芬(哈尔滨医科大学附属第一 医院神经内科); 郁莉斐(复旦大学附属儿科医院神经 科); 张军(复旦大学附属华山医院放射科)

秘书: 王剑虹

- 1 中华医学会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2015修订版)[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 11
- 2 IBE and ILAE Joint Statement on COVID-19 vaccines and people with epilepsy. https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-

- epilepsy/covid-19-vaccines-and-people-with-epilepsy/covid-19vaccine-chinese/covid-19-vaccine-chinese
- Conover ZR, Talai A, Klockau KS, et al. Perioperative management of children on ketogenic dietary therapies. Anesth Analg, 2020, 131(6): 1872-1882.
- 4 Maranhão MVM, Gomes EA, de Carvalho PE. Epilepsy and anesthesia. Brazilian Journal of Anesthesiology, 2011, 61(2): 232-
- 5 Yamagata K, Hirose Y, Tanaka K, et al. Anesthetic management of a patient with a vagal nerve stimulator. Anesth Prog, 2020, 67(1):
- 6 Niesen AD, Jacob AK, Aho LE, et al. Perioperative seizures in patients with a history of a seizure disorder. Anesth Analg, 2010, 111(3): 729-735.
- 7 Kubiski R. Perioperative care of the child with epilepsy. AORN J, 2012, 95(5): 635-644; quiz 45-47.
- Bloor M, Nandi R, Thomas M. Antiepileptic drugs and anesthesia. Paediatr Anaesth, 2017, 27(3): 248-250.
- 中国抗癫痫协会专家组. 颅脑疾病手术后抗癫痫药物应用的专 家共识(试行). 中华神经外科杂志, 2012, 28(7): 751-754.
- 10 Reetta Kalviainen, Torbjorn Tomson. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. Neurology, 2006, 67(Suppl 4): S59-S63.
- 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 妊娠期女性抗癫痫药 物应用中国专家共识. 中国医师杂志, 2015, 17(7): 969-971.
- 12 Giuseppe Capovilla, Kenneth R Kaufman, Emilio Perucca, et al. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. Epilepsia, 2016, 57(1): 6-
- 13 Fong CY, Hung A. Public awareness, attitude, and understanding of epilepsy in Hong Kong Special Administrative Region, China. Epilepsia, 2002, 43(3): 311-316.
- 14 Wubalem Fekadu, Tesfa Mekonen, Shemelash Bitew, et al. Community's perception and attitude towards people with epilepsy in Ethiopia. Behav Neurol, 2019, 7: 4681958.
- 15 Tedrus GMAS, Sterca GS, Pereira RB. Physical activity, stigma, and quality of life in patients with epilepsy. Epilepsy Behav, 2017, 77(12): 96-98.
- 16 Anna Rita Giovagnoli, Chiara Paterlini, Rute Flavia Meneses, et al. Spirituality and quality of life in epilepsy and other chronic neurological disorders. Epilepsy Behav, 2019, 93(4): 94-101.

# ・综・述・

# 癫痫的饮食干预研究进展

周燕萍1,王菊莉2,陶德双2

- 1. 佳木斯大学第三附属医院 神经科 (佳木斯 154000)
- 2. 佳木斯中心医院 癫痫科 (佳木斯 154000)

【摘要】 癫痫是一种以具有持久性的致痫倾向为特征的脑部疾病,对于不适合手术的难治性癫痫患者,饮食疗法是一个很好的辅助疗法。饮食疗法包括经典生酮饮食(Ketogenic-diet, KD)、改良阿特金斯氏饮食(Modifified atkins diet, MAD)、低血糖指数饮食(Low glycemic index treatment, LGIT)、中链甘油三酯饮食(Medium-chain triglyceride diet, MCTD)以及益生菌饮食。文章就不同饮食方案对癫痫的疗效证据、不良反应和潜在的病理生理机制作一综述,以期为 KD 治疗癫痫的临床应用提供一定参考。

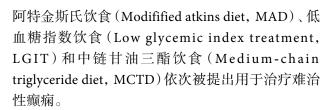
【关键词】 癫痫;饮食疗法;肠道菌群

癫痫是一种以具有持久性的致痫倾向为特征 的慢性神经系统疾病,全球约5000万人患病,但仅 约 70% 的癫痫患者可通过适当的药物控制癫痫发 作[1]。正确选择两种或两种以上可耐受的抗癫痫药 物(AEDs)后癫痫发作仍未控制的癫痫患者为难治 性癫痫,难治性癫痫可添加辅助疗法,如迷走神经 刺激术、外科手术、饮食疗法等, 其中外科手术和 饮食疗法是改善难治性癫痫较为普遍和有用的方 法,但并不是所有的难治性癫痫患者都适合外科手 术,因此需要用其他疗法代替,例如饮食疗法[2,3]。 生酮饮食(Ketogenic-diet, KD)治疗是一种非药物 治疗方法, 在全世界范围内广泛使用, 尤其适用于 难以控制的儿童癫痫[4]。这是一种高脂肪、低碳水 化合物和适当蛋白质饮食,同时保留了正常的卡路 里量饮食疗法。治疗难治性癫痫的饮食疗法还包 括服用益生菌。肠道微生物群与大脑之间潜在的 双向联系被称为肠脑轴,它包含中枢神经系统,下 丘脑-垂体-肾上腺轴, 自主神经系统, 肠神经系统, 最后是肠道菌群[5]。研究显示,益生菌对改善焦 虑、抑郁、强迫症等精神障碍相关行为和记忆能力 有显著效果6,这支持肠-脑轴观点,有望作为治疗 癫痫的一种辅助疗法。

#### 1 生酮饮食

KD 由怀德尔博士于 1921 年首次提出,通过模仿饥饿和产生酮体来控制癫痫发作,但提供足够的蛋白质和卡路里维持生长。除了经典 KD 外,改良

DOI: 10.7507/2096-0247.20210069 通信作者: 王菊莉, Email: wil1989@163.com



#### 1.1 经典生酮饮食

经典 KD 的组合是高脂肪含量 (80%~90%) 和低蛋白质 (6%~8%) 和碳水化合物 (2%~4%),可导致酮症。脂肪与蛋白质和碳水化合物的比例为4:1,对于发育期儿童,为增加蛋白质的摄入该比例可调整为3.5:1 甚至是3:1。达到 KD 比值的方法包括住院患者禁食12~48 小时或尿液中有酮体和门诊患者可以每周从1:1 逐渐加到4:1<sup>[7,8]</sup>。考虑到 KD 只提供少量的水果、蔬菜、谷物、牛奶和奶酪,每天还必须补充足够的维生素和矿物质。KD 在减少癫痫发作频率方面与新药物效果相当。在 Keene 等<sup>[9]</sup>的系统回顾中,难治性癫痫患者通过经典 KD 癫痫完全控制为15.6%,其中33%的患者癫痫发作减少50%以上。经典 KD 的两项临床实验中癫痫发作减少50%以上分别为66.7%和45.8%<sup>[10,11]</sup>。

#### 1.2 改良阿特金斯氏饮食

MAD 包含高脂肪含量 (65%), 低蛋白质含量 (25%)、低碳水化合物含量 (10%)。由于脂肪与蛋白质和碳水化合物的比例为 1:1, MAD 更具灵活性和可口性。患者无需住院治疗, 无需初次禁食, 也无需限制热量、蛋白质或液体 [12], 但碳水化合物的摄入量需限制在每天 10~30 g [13]。这种饮食疗法可用于儿童、青少年和成年人, 且患者及其家属更能容忍和接受 MAD [14,15]。 MAD 治疗难治性癫痫时



也建议补充低碳水化合物复合维生素和碳酸钙[13]。 MAD 对儿童和成人难治性癫痫疗效都很好, 且控 制癫痫效果与经典 KD 无明显差异[16]。一项 MAD 关于儿童难治性癫痫的研究,60%的癫痫患者6个 月后发作率减少>50%, 20% 癫痫无发作[17]。另一项 临床研究显示, 60% 发作频率改善≥50%, 76% 发 作严重程度改善,87%生活质量改善[18]。

#### 1.3 低血糖指数饮食

LGIT 脂肪含量较低(60%),蛋白质含量比其 他饮食疗法高(20~30%),碳水化合物含量低 (10%), 比例为 1:0.6。LGIT 所含的碳水化合物 比例更高(约40~60g/d), 其中60%的卡路里来 自脂肪,但仅允许相对于葡萄糖的血糖指数<50的 碳水化合物[19]。血糖指数<50的饮食(如肉、奶制 品、部分水果和全麦面包)允许在 LGIT 中使用。 营养师基于患者平常饮食以及患者的体型、年龄建 议门诊患者摄入量。与经典 KD 比较, 更美味的 LGIT 小幅度增加酮体, 且对控制癫痫的效果并不 差[20]。Kim 等[21]报道 LGIT 治疗耐药性癫痫研究, 56% 患者治疗 3 个月后癫痫发作频率降低≥50%, 53%癫痫发作频率维持1年。6%治疗3个月后癫 痫无发作, 无发作持续 1 年。Muzykewicz 等[22]回顾 性分析中发现 LGIT 在连续各个时间段改善患者癫 痫的疗效良好。

#### 1.4 中链甘油三酯饮食

MCTD 是一种非常灵活的饮食, 高脂肪含量 (30~60%), 低蛋白质含量(10%)和碳水化合物含 量(15~19%),比例为1:1或2:1。MCTD会产 生更多的酮导致脂肪总摄入量减少, 而包含更多的 碳水化合物和蛋白质, 使得更多的食物可供选择和 更美味[23]。 因此 MCTD 比 KD 适合儿童, 且让使用 MCTD 的儿童具有更好的生长并且需要更少的微 量营养素补充剂。入院前对患者进行进行全面的 评估, 住院期间通过逐步增加食物中中链甘油三酯 的量以达到控制癫痫发作[24]。一项 MCTD 对难治 性癫痫患儿的疗效观察研究[25], 64.3% 的受试者 3 个月后癫痫发作减少50%以上,28.6%的患者无发 作。经典 MCTD 和 MCTD 控制儿童癫痫发作的效 果可以与经典 KD 相媲美[23]。

经典 KD 是最先提出用于治疗难治性癫痫患 者, 超过 1/3 的患者癫痫发作改善>50%, 但是患者 启动并维持 KD 差, 并且耐受性也差[26]。其他 KD 在控制癫痫方面效果与经典 KD 相当, 医生和患者 可选择其他合适的 KD 方法, 如行为有问题的患者 可选择限制少 MAD, LGIT 可作为经典 KD 开始治 疗的过度,使用丙戊酸盐的患者要注意 MCTD 可 能会发生肝硬化[23,24,27]。KD 在控制癫痫发作发挥了 良好的效果, 但不良反应不容忽视, 在进行 KD 之 前必须让患者及家属了解不良反应。KD 的短期不 良反应有便秘、呕吐、腹泻、腹痛等胃肠道问题,长 期不良反应有肾结石、体重减轻、高脂血症等[28]。

KD 控制癫痫发作具有良好的效果, 但其中机 制尚未完全了解。然而,已提出一些关于如何改变 神经元的代谢和兴奋性以降低癫痫发作的频率的 理论与假设。Alberto Verrotti等[28]总结了 KD 抗癫 痫病理生理潜在机制: KD 期间会出现酮体的增 加, 酮体可能通过抑制性神经递质升高导致神经元 兴奋性降低, 脑能量产生的增强出现神经元稳态改 善,ATP 敏感钾通道和两孔域钾通道激活引起神经 元超级化和比葡萄糖提供能量更缓慢进而产生抗 癫痫作用; KD 也会出现多不饱和脂肪酸增加的现 象, 在 KD 期间不饱和脂肪酸结合并激活过氧化物 酶体增殖物激活受体,激活 K2P 通道和 Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATP 酶并阻断电压门控的钠和钙通道导致癫痫发 作的激活阈值增加并降低神经元兴奋性,增加解偶 联蛋白(UCP)和减少活性氧(ROS)来发挥抗癫痫 作用;也可能由于肠道菌群改变导致癫痫发作阈 值增加; KD 改变促炎和抗炎介质产生。这些作用 机制解释了KD怎样发挥抗癫痫作用。最近在动物 实验模型中发现微生物参与 KD 治疗的证据, 用抗 生素处理或无菌饲养的小鼠对 KD 介导的癫痫发作 保护有抵抗力,与 KD 相关的有益菌 Akkermansia 和 Parabacteroides 治疗后恢复癫痫发作保护[29]。一 项研究关注健康和癫痫婴儿之间不同的肠道菌群 结构以及 KD 治疗一周后肠道菌群变化, 结果显示 患者治疗前肠道菌群与健康组存在显著差异,治疗 后的肠道菌群与健康组的更相似。研究人员认为 KD 通过改变微生物多样性来减轻癫痫症状<sup>[30]</sup>。

#### 2 益生菌饮食

难治性癫痫患者肠道菌群的成分和多样性与 健康人存在很大差异[31-33]。Peng 等[31] 收集四川大学 华西医院就诊的91例5~50岁的癫痫患者的粪便 样本进行微生物组成分析,结果显示耐药性癫痫患 者的肠道菌群显著改变,稀有菌群的数量异常增 加,其中厚壁菌门(Firmicutes)和疣微菌门 (Verrucomicrobia)的丰富度相对较高。肠道微生 物群居住着数千年来与人体共同进化形成复杂的 共生关系的细菌和物种。益生菌是一种活的微生 物,足够量的益生菌会给患者带来健康益处[34]。乳

酸杆菌(Actobacilli)和双歧杆菌(Bifidobacteria)是 最常用的益生菌,它们通过增加微生物多样性和有 益细菌组成来影响中枢神经系统功能[35]。近年来对 益生菌的研究越来越广泛,包括益生菌改善癫痫发 作。益生菌存在于许多天然或有意使用的功能食 品、药物和膳食补充剂中,可作为另一种饮食疗 法。人类研究和动物实验得出益生菌对癫痫发作 的影响。M. Gómez-Eguílaz 等[36]在试验中评估难治 性癫痫患者中益生菌作为抗癫痫辅助治疗在癫痫 发作控制和生活质量(QoL)方面的作用。45 例难 治性癫痫患者服用益生菌混合物 4 个月。结果显 示 28.9% 的患者达到了癫痫发作次数减少≥50% 这 一目标,接近其他新型 AEDs 的有效性。如生活质 量量表所测,在益生菌有效的人群中,生活质量显 著改善。研究期间的临床和生化分析表明, 益生菌 是安全的。其中两例出现无需任何干预即可解决 的腹泻不良反应。益生菌对预防癫痫发作也存在 潜力。Jung Sook等[37]的前瞻性研究显示, 出生后立 即服用益生菌可将轮状病毒相关的新生儿癫痫发 作降低 10 倍。实验证明益生菌能改善和预防癫痫 发作, 益生菌治疗癫痫的不良反应尚不明确, 有临 床研究只出现短暂腹泻。癫痫患者食用KD后肠道 菌群明显改变。Xie 等[30]分析了 14 例难治性癫痫患 者和 30 例健康婴儿的肠道菌群变化。接受 KD 治 疗一周后,有64%的癫痫婴儿表现出明显的改善, 癫痫发作频率降低了 50%。癫痫患者在 KD 治疗前 表现肠道菌群失调,在 KD 治疗后得到改善,变形 菌门(Proteobacteria)处于较低水平而拟杆菌 (Bacteroides)、普雷沃氏菌 (Prevotella) 和双歧杆菌 (Bifidobacterium)不断增加并保持增长。这项研究 表明, KD 可以缓解癫痫症状并纠正癫痫婴儿的肠 道菌群失衡。Zhang等[38]的研究同样猜测 KD 控制 癫痫发作与肠道菌群有关,表明肠道微生物组可作 为抗癫痫治疗功效的生物标记物。越来越多的证 据表明益生菌对癫痫的积极益处[86,39]。Antonio Paoli 等[40] 剖析生酮饮食与肠道菌群之间的复杂相互作用以 及如何影响人类健康, 建议在 KD 期间为保持肠道 健康可适当地引入特定的益生菌。因此,可以期待 在使用 KD 时可适当的结合益生菌来改善癫痫。

益生菌对癫痫是有益的,但其具体机制还不清楚,可能通过影响抑制性神经递质发挥作用,例如乳酸菌被认为是细菌中 γ-氨基丁酸的主要生产者,经含有乳酸菌的益生菌处理癫痫大鼠,发现大脑组织中 γ-氨基丁酸浓度升高<sup>[39,41]</sup>。耐药性癫痫患者服用益生菌后癫痫发作得到改善,同时 IL-6 和 sCD14

血清水平降低,虽然没有统计学意义,但推测可能机制为血脑屏障相关的炎症,益生菌的抗炎作用控制癫痫发作<sup>[36,42]</sup>。益生菌还可能通过改善肠道菌群影响癫痫发作。根据 Wang 等和 Caro 等的总结得出益生菌作用中枢神经系统的潜在机制以及菌群肠脑轴与癫痫的联系分析,推测益生菌还可能通过肠和迷走神经,下丘脑-垂体-肾上腺轴,代谢物短链脂肪酸影响癫痫<sup>[43,44]</sup>。

# 3 小结与展望

综上,经典 KD 及其演变而来的其他饮食疗法可作为不适合手术的难治性癫痫患者的一种辅助疗法,医生可根据患者的情况选择合适的饮食疗法。KD 是一种有效的、相对安全的、可耐受的饮食疗法,但必须向患者及家属说明其功效和不良反应。虽然有关作用机制的理论和假设有几种,具体作用机制仍需进一步研究,这对临床运用具有积极作用。同样益生菌也对癫痫有积极作用,但其成分、剂量和时间还没有标准化,同时其安全性和具体机制需要更多的科学实验去证实。KD 与益生菌饮食在控制癫痫的相关机制都与肠道菌群有关,推测两者相结合治疗难治性癫痫效果可能更佳。

- 1 Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. Neurobiology of Disease, 2019, 135: 104576.
- 2 Mehdizadeh A, Barzegar M, Negargar S. The current and emerging therapeutic approaches in drug-resistant epilepsy management. Acta Neurol Belg, 2019, 119(2): 155-162.
- 3 Sheng J, Liu S, Qin H. Drug-resistant epilepsy and surgery. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(1): 17-28.
- 4 Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S. Ketogenic diet and epilepsy, Nutrients. , 2019, 11(10): 2510.
- 5 Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL. Microbes and mental health: A review. Brain Behav Immun, 2017, 66: 9-17.
- 6 Umbrello G, Esposito S. Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. Journal of Translational Medicine, 2016, 14(1): 298.
- 7 Rubenstein JE. Use of the ketogenic diet in neonates and infants. Epilepsia, 2008, 49(1): 30-32.
- 8 Bergqvist AGC, Schall JI, Gallagher PR. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective, randomized clinical trial of efficacy. Epilepsia, 2005, 46(11): 1810-1819.
- 9 Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. Pediatr Neurol, 2006, 35(1): 1-5.
- 10 宋婷婷, 黄绍平, 杨琳. 生酮饮食添加治疗婴儿痉挛的临床疗效观察. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(2): 163-166.
- 11 Bita Poorshiri, Mohammad Barzegar, Sanaz Tahmasebi. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. Acta

- Neurol Belg, 2019, 12(1): 1-5.
- 12 Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. Neurology, 2003, 61(12): 1789-
- 13 Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia, 2009, 50: 304-317.
- 14 Kossoff EH, Dorward JL. The modifified Atkins diet. Epilepsia, 2008, 49(8): 37-41.
- 15 Sharma S, Goel S, Jain P. Evaluation of a simplifified modifified 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.
- 16 Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A. Short-term and longterm efficacy of classical ketogenic diet and modifified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Nutr Neurosci, 2017, 22(5): 317-334.
- 17 Park EG, Lee J. Use of the Modified Atkins Diet in Intractable Pediatric Epilepsy. Journal of Epilepsy Research, 2018, 8(1): 2233-2257.
- 18 Roehl K, Falco-Walter J, Ouyang B. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. Epilepsy Behav, 2019, 93: 113-118.
- 19 NE Payne, JH Cross, JW Sander. The ketogenic and related diets in adolescents and adults-A review. Epilepsia, 2011, 52(11): 1941-
- 20 Heidi H Pfeifer, Elizabeth A Thiele. Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. Neurology, 2005, 65(11): 1810-1812.
- 21 Kim SH, Kang HC, Lee EJ. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. Brain Dev, 2017, 39: 687-692.
- 22 Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N. Efcacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. Epilepsia, 2009, 50(5): 1118-1126.
- 23 Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutritional Neuroscience, 2019, (1): 1-10.
- 24 Yeou-mei Christiana Liu. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. Epilepsia, 2008, 49(Suppl 8): 33-36.
- 25 Krisnachai Chomtho, Orapa Suteerojntrakool, Sirinuch Chomtho. Effectiveness of medium chain triglyceride ketogenic diet in Thai children with intractable epilepsy. J Med Assoc Thai, 2016, 99(2): 159-165.
- 26 Heidi H Pfeifer, David A Lyczkowski, Elizabeth A Thiele. Low glycemic index treatment: Implementation and new insights into efficacy. Epilepsia, 2008, 49(Suppl 8): 42-45.
- 27 Shahabeddin Rezaei, Sara Harsini, Mona Kavoosi. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review.

- Acta Neurol Belg, 2018, 118(3): 339-349.
- Verrotti A, Iapadre G, Francesco LD. Diet in the treatment of epilepsy: What We Know So Far. Nutrients, 2020, 12(9): 2645.
- Olson CA, Vuong HE, Yano JM. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. Cell, 2018, 173(7): 1728-
- 30 Xie G, Zhou Q, Qiu CZ. Ketogenic diet poses a signifificant effffect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. World J. Gastroenterol, 2017, 23: 6164-6171.
- 31 Peng A, Qiu X, Lai W. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. Epilepsy Research, 2018, 147: 102-107.
- 32 王文建, 周潜, 戴文魁. 难治性癫痫婴幼儿肠道菌群的变化. 中国 微生态学杂志, 2017, 29(5): 502-505.
- 33 郭晨, 张宇, 刘备, 等. 难治性颞叶癫痫患者的肠道菌群分析. 立 体定向和功能性神经外科杂志, 2018, (6): 333-336.
- 34 Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. Clinical Infectious Diseases, 2008, 2: 58-61.
- Kwok L, Wang L, Zhang J. A pilot study on the effect of Lactobacillus casei Zhang on intestinal microbiota parameters in Chinese subjects of different age. Benefific Microbes, 2014, 5: 295-
- Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. Beneficial Microbes, 2018, 9:
- 37 Sook YJ, Sook PJ, Young-Soo K. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. Brain & Development, 2019, 41(1): 19-28.
- 38 Zhang Y, Zhou S, Zhou Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. Epilepsy Res, 2018, 145: 163-168.
- 39 Bagheri S, Heydari A, Alinaghipour A. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. Epilepsy Behav, 2019, 95: 43-50.
- 40 Paoli A, Mancin L, Bianco A. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies. Genes, 2019, 10(7): 534.
- 41 Dhakal R, Bajpai VK, Baek KH. Production of GABA (γaminobutyric acid) by micro organisms: a review. Braz J Microbiol, 2012, 43: 1230-1241.
- 42 Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63: 7885-7895.
- 43 Huiying W, In-Seon L, Christoph B. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. Journal of Neurogastroenterology & Motility, 2016, 22(4): 589-605.
- Caro CD, Iannone LF, Citraro R. Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 107: 750-764.

# · 综 述 ·

# 炎症免疫与癫痫

郭鸿儒, 陈燕惠

福建医科大学附属协和医院 儿科(福州 350001)



【关键词】 癫痫;炎症;生物标志物

癫痫发作是中枢神经系统网络过度、超同步放电引起的阵发性事件。反复的自发性癫痫发作会导致进行性神经变性,极大地干扰生活质量,增加患者受伤和死亡的风险。导致癫痫的病因复杂,越来越多研究表明,炎症免疫与癫痫可能互为因果,炎症免疫可通过影响γ-氨基丁酸 (GABA) 能神经元功能<sup>[1-3]</sup>和谷氨酸能神经元功能<sup>[2]</sup>导致神经元兴奋性改变,而引发癫痫发作,而癫痫发作本身也可诱发一系列炎症反应,包括激活小胶质细胞<sup>[4]</sup>和星形胶质细胞<sup>[2,5-7]</sup>产生促炎细胞因子。文章对炎症信号、神经病理学和癫痫活动之间的相关的基础研究和临床证据作一综述,以探讨癫痫发生过程中炎症免疫机制。

# 1 癫痫和炎症免疫的关系

炎症是指组织对感染或非感染性损伤的复杂生物反应,它与先天和适应性免疫细胞的激活密切相关。目前对神经炎症的定义尚无共识,但通常可以将其视为由大脑中的驻留细胞,包括活化的小胶质细胞和星形胶质细胞、神经元、血脑屏障(Bloodbrain barrier, BBB)的内皮细胞的生物合成和释放的具有炎症特性的分子的免疫反应<sup>[2,5,8]</sup>。介导神经炎症的免疫因子可起源于中枢神经系统,也可是外周炎症因子透过 BBB 介导的<sup>[9]</sup>。

# 1.1 癫痫发作致炎症反应

在癫痫患者和动物模型中,癫痫发作均会诱导或上调炎症介质表达,进而提高脑部兴奋性和发生神经元变性。癫痫实验动物中,血液和脑组织的促

DOI: 10.7507/2096-0247.20210070

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC1306204)通信作者: 陈燕惠, Email: yanhui\_0655@126.com,

炎细胞因子迅速且可逆地升高<sup>[2]</sup>。通过监测器官型海马切片培养物的癫痫样活动的发展和细胞因子释放,观察到在小胶质细胞和星形胶质细胞持续激活期间,促炎性细胞因子白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)和 IL-6 释放的动态变化<sup>[5]</sup>。

癫痫发作导致炎症反应也在临床上得到了证实。基于多重荧光免疫检测,发现 20 例非炎性神经系统疾病患儿脑脊液 TNF-α 中位水平为 0 pg/mL,与之相比 8 例无热性癫痫持续状态 (Status epilepicus, SE) 儿童 TNFα 中位水平增加到了 0.5 pg/mL。8 例 热性 SE 患儿脑脊液细胞趋化因子 C-X-C 基元配体 9 (C-X-C motif ligand, CXCL9)、CXCL10 中位水平为 635.1pg/mL 和 3444.3 pg/mL,高于无热性 SE 组的 108.7 pg/mL 和 368.8 pg/mL<sup>[10]</sup>。这些证据表明神经炎症是癫痫发作活动的常见后果。

#### 1.2 炎症致癫痫

神经炎症是致痫重要因素之一,大脑内的炎症过程参与癫痫发作及复发。弓形虫持续感染后促进 GABA 能神经元的丢失,由于抑制性突触的减少<sup>[3]</sup>,导致癫痫发作的倾向增加。突触前 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor,NMDAR)是 Ca<sup>2+</sup>介导的谷氨酸释放的靶点,当被炎症因子激活时,细胞内钙离子迅速上升,导致细胞外兴奋性和兴奋性毒性 [6]。通过戊四氮 (Pentetrazol,PTZ)引发了大鼠炎性小体复合物的表达以及增加 IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和 TNF- $\alpha$ 的表达水平,而非特异性抗炎药青藤碱可通过剂量依赖性方式减弱这些因子表达,使大鼠癫痫发作减少的同时其空间学习记忆障碍也得到了改善<sup>[11]</sup>。



尽管已经发现炎症免疫和癫痫存在相关性[2], 但两者间潜在的机制仍然知之甚少。

# 2 与癫痫发作相关的炎症免疫指标

炎症免疫和癫痫相辅相成,神经元、胶质细胞 和炎症介质之间的相互作用可以促进癫痫的易感 性[1,8,12]。脑内持续性炎症推动癫痫的进展,其可能 也是发展为药物难治性癫痫的原因之一[12]。

# 2.1 白细胞介素 1 受体 I 型/Toll 样受体 4

白细胞介素 1 受体 I 型 (IL-1 receptor type I, IL-1R1)/Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 途径是组织对感染的反应过程中激活的典型先天 免疫信号, 其有助于病原体的识别和清除, 并可通 过激活"稳态型"组织炎症促进组织修复愈合。 癫痫中, 在无病原体感染的情况下, 神经胶质和神 经元中的这条信号会被损伤相关分子模式异常激 活,从而引起"无菌炎症"[13]。

2.1.1 白细胞介素-1β/白细胞介素 1 受体 Ι型 1β 是先天免疫反应的关键介质。在中枢神经系 统, IL-1β可由多种细胞产生,包括小胶质细胞、星 形胶质细胞、内皮细胞和神经元。IL-1β 主要通过 IL-1 受体 I 型 (IL-1R1) 作用于多种细胞。IL-1β 与 IL-1R1 结合可刺激免疫细胞活化, 并诱导神经毒性 分子的产生[1]。

酶联免疫吸附测定29 例轻度癫痫患儿的血清 IL-1β 平均值为 66.44 pg/mL, 高于健康对照组 53.05 pg/mL, 且在 28 例药物难治性癫痫病例中更 高, 为 70.04 pg/mL<sup>[14]</sup>。癫痫大鼠脑组织中 IL-1β 和 IL-1R1 mRNA 及蛋白的表达均显著高出正常组[15]。 遗传和药理学动物模型表明, IL-1β和 IL-1R1 的高 表达通过改变 GABA 能和谷氨酸能[16,17]神经传递来 增加神经元的兴奋性[1,8]。Lai 等[18]研究显示 26 例药 物难治性热性感染相关性癫痫综合征 (Febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 患儿, 11 例在接受重组 IL-1R 拮抗剂阿那白滞素 (Anakinra)治疗1周后,癫痫发作频率减少>50%。 58 只锂-毛果芸香碱致痫大鼠给予 Anakinra 处理, 与 65 只未接受治疗的模型相比,慢性期自发性反 复发作每天的总发作时间从 28 s 减少到 5 s, 每次 发作的平均持续时间由 15 s 缩短至了 5 s, 预防了 包括继发的多动行为和社交障碍的一些行为损伤[19]。 2.1.2 高迁移率族蛋白 1/Toll 样受体 4 高迁移率 族蛋白 1 (High mobility group box-1 protein, HMGB1) 是一种高度保守的核蛋白, 属于非组蛋白 染色质相关蛋白。1973年首次从小牛胸腺染色质

中提取,并以其在凝胶电泳中的高迁移率而命名。 HMGB1 广泛表达与多种细胞,包括造血干细胞来 源的细胞,成纤维细胞,神经元和神经胶质细胞 等。感染和炎症进程中,活化的细胞或坏死细胞等 可以向胞外释放 HMGB1, 胞外的 HMGB1 作为细 胞因子通过 TLR4 等受体特异性地结合[2,20]靶细胞, TLR4 通过转导蛋白髓样分化因子 (Myeloid differentiation factor 88, MyD88) 传递信号<sup>[7]</sup>, 激活 核因子 κB(NF-κB), 促进免疫细胞成熟、活化和炎 症因子释放。内毒素及多种炎性因子也可诱导 HMGB1 释放介导炎性反应。在炎性反应的后期,这种正反 馈效应对炎性反应的维持到了相当重要的作用。

致痫事件后释放的内源性 HMGB1 参与了癫痫 的发病过程,并促进了癫痫的复发[20]。癫痫小鼠脑 内 HMGB-1 mRNA 和蛋白水平均随时间延长而升 高,且在第4周时的表达水平均大于正常组2倍[21]。 野生型小鼠脑内注射 HMGB1 会增加对刺激的反 应, 使癫痫发作频率增加约 2.5 倍[16]。 HMGB1 抗体 减轻癫痫模型海马损伤,抑制神经元的自噬并减少 海马区凋亡细胞数, 使小鼠的学习记忆能力明显恢 复[21]。

HMGB1 的促惊厥作用是通过它的关键信号受 体之一TLR4介导的。HMGB1/TLR4是脑损伤后神 经炎症的重要始发者,其激活参与了动物模型的癫 痫发作机制[2,16]。在无功能的 TLR4 突变小鼠中未 发现癫痫敏感度增加,与野生型小鼠相比,突变小 鼠也被发现对癫痫具有潜在的抵抗力[16]。HMGB1 和 TLR4 在人类致痫组织中的表达增加[2,16], 临床和 实验数据表明 HMGB1 亚型可能作为癫痫发生和耐 药癫痫的生物标志物[2]。干扰 HMGB1 活性或拮抗 TLR4 在给药后约 2 h 内使小鼠自发性癫痫发作的 次数和频率降低约 75%[16]。TLR4 通过转导 MyD88 传递信号<sup>[7]</sup>, 激活核因子 κB, 增加促炎细胞因子的 表达以增强炎症反应。阻断 TLR4/MyD88 信号传 导减弱了海马神经炎症和神经元损伤,恢复了抑制 细胞凋亡基因 bcl-2 的表达, 减轻了凋亡相关蛋白 表达[7], 并发挥了抗惊厥的作用[16]。

2.1.3 白细胞介素-1β/高迁移率族蛋白 1 IL-1β 和 HMGB1 分别激活 IL-1R1 和 TLR4 信号通路共同参 与了癫痫发作或致癫痫性损伤后的神经炎症反 应<sup>[2, 22]</sup>。在儿童癫痫发作的 24h 内, HMGB1 和 IL-1β 血清浓度均明显高于对照组<sup>[23]</sup>。HMGB1 和 IL-1β 可形成具有增强免疫应答的异源复合物,是神经炎 症级联反应的关键参与者[1]。在海马切片培养中, 与单独使用 IL-1β 相比, IL-1β/HMGB1 异源复合物

可增强 IL-1β 受体致炎基因的诱导作用<sup>[20]</sup>。

通过药理学阻断 IL-1R1、TLR4 信号通路或使 IL-1R1、TLR4基因失活可产生抗惊厥作用[22]。脑室 内注射人工合成的 miR-146a 模拟物可抑制 IL-1R1/TLR4 信号转导, 显著降低小鼠的神经元兴奋 性和急性癫痫发作,将发作的频率和持续时间降低 至一半。癫痫发作后给予 VX-765 阻断 IL1 的生物 合成和 HMGB1 的释放及蓝藻脂多糖拮抗 TLR4 治 疗1周,阻止小鼠了癫痫发作的进展,使慢性癫痫 发作频率平均下降了70%。此外,与注射卡马西平 治疗小鼠相比,癫痫自发性发作的平均频率降低了 90%。在癫痫发作之前使用药物,还减少了前脑的 神经变性并改善癫痫动物的记忆障碍<sup>[17]</sup>。对 IL-1R1/TLR4 途径进一步研究有助于了解其在扩大癫 痫发生的重要作用[1]。

# 2.2 前列腺素

前列腺素是花生四烯酸经酶促代谢产生的一 类炎症介质。花生四烯酸在各种生理和病理刺激 下, 经环氧化酶 (Cyclooxygenase, COX) 催化作用 下, 依次转变为前列腺素中间代谢产物 PGG2 和 PGH2, 然后经过下游不同的前列腺素合成酶的作 用代谢生成各种有生物活性的前列腺素[24],参与包 括炎症在内的多种病理和生理活动。COX-2 是前 列腺素合成过程中的关键酶。耐药颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 患者脑组织样本中 发现了 COX-2 表达[4]。研究显示,癫痫发作后给予 COX-2 受体抑制剂塞来昔布治疗减少约 30% 大鼠 海马区和 50% 大脑皮层 COX-2 蛋白表达, 使 TLR4 和 HMGB1 转录产物表达减少, 从而降低癫痫的易 感性[25]。但并非所有的 COX-2 抑制剂均具有抗惊 厥的作用, 在电诱导 SE 前 1 天开始使用 COX-2 抑 制剂 SC-58 236 (SC) 进行为期 3 天的治疗和慢性癫 痫大鼠经 SC 治疗 14 天均对 TLE 大鼠模型产生了 不良影响[26]。提示不同动物品系/种类、刺激类型、 给药途径和 COX-2 抑制剂药物类型可能对癫痫发 作结局的有所不同[27]。和对照大鼠相比, COX-1 和 COX-2 抑制剂吲哚美辛显著减少了失神癫痫动物 模型用药后 30~150 min 棘波放电数量。在 30~90 min 期间, 棘波放电数量从17.9减少至6个, 90~150 min, 放电数量由 17.3 降至 8.4 个[28]。临床也已证实阿司 匹林对癫痫患者发作的有益作用[27]。但到目前为 止,尚无在癫痫患者中使用特定 COX-2 抑制剂的 临床研究[27]。仅有研究发现塞来昔布可暂时改变健 康人大脑的电生理特性, 但不会抑制神经元的兴 奋性[29]。

靶向 COX-2 下游效应分子前列腺素受体 (Prostaglandin E receptor, EP)可能是一种更安全 的治疗方法[24]。全身注射 EP1 和 EP3 拮抗剂可减弱 了 PTZ 诱发的惊厥发作, 而 EP1 和 EP3 激动剂则 增强了 PTZ 诱发的癫痫发作。全身应用 EP2 受体 拮抗剂,阻止了雄性小鼠单核细胞脑浸润,可减轻 SE 继发的脑损伤所致的多种不良后果<sup>[9]</sup>。但是非选 择性的 COX 抑制剂减少 PGE2 的生成可能会导致 非甾体抗炎药对液体和血压调节的不良反应,如高 血压和水肿。而使用选择性激动剂来增强 EP2 和 EP4受体活性,可减少对液体或血压调节的不良影响<sup>24</sup>。

#### 2.3 转化生长因子-β

转化生长因子-β (Transforming growth factorβ, TGF-β) 是一种参与多种细胞过程的多效性细胞 因子,包括细胞生长、分化、形态发生、细胞凋亡, 以及通过细胞通讯而产生免疫反应[1]。BBB 功能障 碍和 TGF 表达水平升高可作为啮齿动物和人类衰 老的早期指标,并与啮齿动物的过度兴奋有关。癫 痫激活血管周围胶质细胞和一系列细胞因子, 调动 血管内皮细胞参与,上调 IL-1β、补体系统和多种粘 附分子, 影响 BBB 的通透性。血管对血清白蛋白 通透性的增加通过 TGF-β1 受体影响星形胶质细胞 的功能, 改变星形胶质细胞钾离子空间缓冲和重新 摄取谷氨酸的能力,引起 NMDAR1 介导的超兴奋性<sup>[30]</sup>, 放大了整个大脑的兴奋性损伤反应。

在幼年啮齿动物的 BBB 破坏模型中, 白蛋白与 TGF-β 受体的结合激活了 TGF-β 信号传导, 诱导出 衰老的脑表型,导致异常的皮层脑电活动、癫痫发 作和认知障碍。TGF-β 受体抑制剂降低了 PTZ 诱 导的小鼠癫痫发作的严重程度以及延长了近3倍 的生存寿命。TGF 基因敲除逆转了惊厥小鼠过度 兴奋的症状和衰老小鼠的认知障碍[30]。

然而, 小胶质细胞中 TGF-β 表达减少可致小鼠 在出生后早期患上神经发育障碍综合征, 其特征是 少突胶质细胞成熟停滞、中间神经元丢失和痉挛性 神经运动功能障碍, 但在成年小鼠的小胶质细胞中 诱导 TGF-β 信号减少对细胞稳态和神经运动功能 的影响较小[31]。这可能揭示炎症的双重作用[1]以及 探究如何通过抑制 TGF-β 途径产生神经保护作用 而非病变使患者受益。

#### 2.4 肿瘤坏死因子-α

肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α) 通过粘附分子的表达参与血管舒张、水肿 形成,以及白细胞与上皮的粘附。它调节血液凝 固,促进炎症部位的氧化应激,并间接诱发发热[32]。

TNF-α已被证明是脂多糖诱导的全身炎症后癫痫 易感性的重要介质<sup>[33]</sup>。在大脑中, TNF-α 由活化的 小胶质细胞和星形胶质细胞释放。实验动物四和临 床研究<sup>[10, 14, 32]</sup>已经证实癫痫发作和 TNF-α 升高存在 相关性。TNF-α通过星形胶质细胞来源的 ATP/ADP 自分泌激活 P2Y1 受体, 触发 Ca2+依赖的谷氨酸释 放,增强海马兴奋性突触活动并维持一定水平的兴 奋性。在颞叶癫痫的小鼠模型中,这种由 TNF-α 驱 动的星形胶质细胞嘌呤能信号是永久活跃的。通 过阻断 TNF-α/P2Y1 通路可恢复兴奋性突触的正常 活性<sup>[32]</sup>。多克隆抗体中和 TNF-α 2 周后,减少了创 伤后癫痫的体外模型 50% 癫痫发作次数和 60% 持 续时间,且这种效果在抗体清除后持续了1周[5]。 Maira 等<sup>[34]</sup>评估了抗 TNF-α 单克隆抗体阿达木单抗 在拉斯穆森脑炎中的疗效,在阿达木单抗开始前的 12 个月期间, 患者中位癫痫发作频率为每 3 个月 360次,而在阿达木单抗治疗的12个月期间,中位 癫痫发作频率为每3个月32次。

#### 2.5 趋化因子

趋化因子是一类由细胞分泌的小细胞因子或 信号蛋白,根据其功能,趋化因子可分为稳态趋化 因子和炎症趋化因子[35]。在人类和实验致痫动物的 脑组织,神经元、神经胶质细胞和内皮细胞以及浸 润的白细胞中各种趋化因子及其同源受体的表达 均增加[10,36,37]。趋化因子可以代表一类新的神经调 节剂, 其调节电压门控离子通道和神经递质的释 放[35]

C-C 基元配体 2 (C-C motif ligand, CCL2) 在药 物难治性癫痫患者中异常升高,并在各种脑细胞中 表达, 提示 CCL2 及其受体 CCR2 可能在癫痫发作 控制中起重要作用[37]。然而针对不同趋化因子拮抗 剂的作用略有差异。CXCR4 拮抗剂逆转成年 TLE 大鼠神经病理发生,和对照组相比,脑电图监测到 2 小时内的自发性发作次数由 84.74 次减少到 64.25 次, 平均发作持续时间从 5.28s 缩短到了 2.88s[38]。 CCR2 拮抗剂也已证实在毛果芸香碱诱导 SE 大鼠 中具有神经保护作用,但不改变神经炎症和癫痫的 发展[36]。

#### 3 小结与展望

综上,癫痫和炎症免疫有着密不可分的联系, 多种炎症信号与癫痫发生相关。因此,针对炎症信 号的特定药物或干预措施可起到预防癫痫发生、减 少癫痫发作和改善预后的作用。未来的研究还应 侧重于验证潜在的癫痫非侵入性生物标志物,用于 提高临床指标的敏感性和准确性。

- 1 Webster K M, Sun M, Crack P, et al. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 10.
- 2 Ravizza T, Terrone G, Salamone A, et al. High mobility group box 1 is a novel pathogenic factor and a mechanistic biomarker for epilepsy. Brain Behav Immun, 2018, 72: 14-21.
- Carrillo GL, Ballard VA, Glausen T, et al. Toxoplasma infection induces microglianeuron contact and the loss of perisomatic inhibitory synapses. Glia, 2020, 68(10): 1968-1986.
- Weidner LD, Kannan P, Mitsios N, et al. The expression of inflammatory markers and their potential influence on efflux transporters in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy tissue. Epilepsia, 2018, 59(8): 1507-1517.
- 5 Chong SA, Balosso S, Vandenplas C, et al. Intrinsic inflammation is a potential anti-epileptogenic target in the organotypic hippocampal slice model. Neurotherapeutics, 2018, 15(2): 470-488.
- 6 Lei S, He Y, Zhu Z, et al. Inhibition of NMDA receptors downregulates astrocytic AQP to suppress seizures. Cell Mol Neurobiol, 2020, 40(8): 1283-1295.
- Zhu X, Liu J, Chen O, et al. Neuroprotective and antiinflammatory effects of isoliquiritigen in kainic acid-induced epileptic rats via the TLR4/MYD88 signaling pathway. Inflammopharmacology, 2019, 27(6): 1143-1153.
- 8 Geis C, Planaguma J, Carreno M, et al. Autoimmune seizures and epilepsy. J Clin Invest, 2019, 129(3): 926-940.
- Varvel NH, Espinosa-Garcia C, Hunter-Chang S, et al. Peripheral myeloid cell EP2 activation contributes to the deleterious consequences of status epilepticus. J Neurosci, 2021, 41(5): 1105-1117.
- 10 Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infectionrelated epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. Epilepsia, 2019, 60(8): 1678-1688.
- 11 Gao B, Wu Y, Yang Y J, et al. Sinomenine exerts anticonvulsant profile and neuroprotective activity in pentylenetetrazole kindled rats: involvement of inhibition of NLRP1 inflammasome. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 152.
- 12 Li TR, Jia Y J, Ma C, et al. The role of the microRNA-146a/complement factor H/interleukin-1beta-mediated inflammatory loop circuit in the perpetuate inflammation of chronic temporal lobe epilepsy. Dis Model Mech, 2018, 11(3): dmm031708.
- Bianchi M E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol, 2007, 81(1): 1-5.
- Kamasak T, Dilber B, Yaman S O, et al. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF-alpha, and IL-1beta: novel epilepsy markers? Epileptic Disord, 2020, 22(2): 183-193.
- 15 Liu AH, Wu YT, Li LP, et al. The roles of interleukin-1 and RhoA signaling pathway in rat epilepsy model treated with low-frequency electrical stimulation. J Cell Biochem, 2018, 119(3): 2535-2544.
- 16 Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. Nat Med, 2010, 16(4): 413-419.

- 17 Iori V, Iyer A M, Ravizza T, et al. Blockade of the IL-1R1/TLR4 pathway mediates disease-modification therapeutic effects in a model of acquired epilepsy. Neurobiol Dis, 2017, 99(1): 2-23.
- 18 Lai Y C, Muscal E, Wells E, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(12): 2467-2474.
- 19 Dyomina AV, Zubareva OE, Smolensky IV, et al. Anakinra reduces epileptogenesis, provides neuroprotection, and attenuates behavioral impairments in rats in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(11): 340.
- 20 Coleman LG, Jr., Zou J, Qin L, et al HMGB1/IL-1beta complexes regulate neuroimmune responses in alcoholism. Brain Behav Immun, 2018, 72: 61-77.
- 21 Ying C, Ying L, Yanxia L, et al. High mobility group box 1 antibody represses autophagy and alleviates hippocampus damage in pilocarpine-induced mouse epilepsy model. Acta Histochem, 2020, 122(2): 151485.
- 22 Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, et al. Epilepsy and brain inflammation. Exp Neurol, 2013, 244: 11-21.
- 23 Zhu M, Chen J, Guo H, et al. High mobility group protein B1 (HMGB1) and interleukin-1β as prognostic biomarkers of epilepsy in children. Journal of Child Neurology, 2018, 33(14): 909-917.
- 24 Kawada N, Moriyama T, Kitamura H, et al. Towards developing new strategies to reduce the adverse side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(1): 25-29.
- 25 Morales-Sosa M, Orozco-Suarez S, Vega-Garcia A, et al. Immunomodulatory effect of Celecoxib on HMGB1/TLR4 pathway in a recurrent seizures model in immature rats. Pharmacol Biochem Behav, 2018, 170: 79-86.
- 26 Holtman L, van Vliet E A, Edelbroek P M, et al. Cox-2 inhibition can lead to adverse effects in a rat model for temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res, 2010, 91(1): 49-56.
- 27 Radu B M, Epureanu F B, Radu M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in clinical and experimental epilepsy. Epilepsy Res, 2017, 131: 15-27.
- 28 Kovacs Z, D'Agostino D P, Diamond D M, et al. Exogenous ketone supplementation decreased the Lipopolysaccharide-Induced increase in absence epileptic activity in Wistar albino glaxo rijswijk

- rats. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 45.
- Lim JA, Jung KY, Park B, et al. Impact of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, on cortical excitability and electrophysiological properties of the brain in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. PLoS One, 2019, 14(2): e0212689.
- 30 Senatorov VVJr, Friedman AR, Milikovsky DZ, et al. Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGFB signaling and chronic yet reversible neural dysfunction. Sci Transl Med, 2019, 11(521): eaaw8283.
- 31 Arnold TD, Lizama CO, Cautivo KM, et al. Impaired alphaVbeta8 and TGFbeta signaling lead to microglial dysmaturation and neuromotor dysfunction. J Exp Med, 2019, 216(4): 900-915.
- Nikolic L, Shen W, Nobili P, et al. Blocking TNFalpha-driven astrocyte purinergic signaling restores normal synaptic activity during epileptogenesis. Glia, 2018, 66(12): 2673-2683.
- Riazi K, Galic MA, Kuzmiski JB, et al. Microglial activation and TNFalpha productionmediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(44): 17151-17156.
- 34 Lagarde S, Villeneuve N, Trebuchon A, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. Epilepsia, 2016, 57(6): 956-966.
- 35 Cerri C, Caleo M and Bozzi Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy. Epilepsy Res, 2017, 136: 77-
- 36 Foresti ML, Arisi GM, Campbell JJ, et al. Treatment with CCR2 antagonist is neuroprotective but does not alter epileptogenesis in the pilocarpine rat model of epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2020,
- 37 Bozzi Y and Caleo M. Epilepsy, seizures, and inflammation: Role of the C-C motif ligand 2 chemokine. DNA Cell Biol, 2016, 35(6):
- 38 Zhou Z, Liu T, Sun X, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 reverses the neurogenesis pro-moted by enriched environment and suppresses long-term seizure activity in adult rats of temporal lobe epilepsy. Behav Brain Res, 2017, 322(Pt A): 83-91.



· 综 **述** •

# 难治性癫痫动物模型的研究进展

陈睿1,薛国芳2

- 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】 难治性癫痫患者占癫痫患者总人数的 20%~30%。然而, 难治性癫痫的形成机制尚未完全清楚, 且 对患者及其家属造成较大危害和负担。由于难治性癫痫患者脑组织标本难以获取, 因此目前仍需通过模型研究 其机制。难治性癫痫动物模型能模拟人类难治性癫痫的病理改变、脑电图特点、行为学特点等,有助于探索其发 病机制及治疗手段。本综述概述了难治性癫痫动物模型中的化学点燃模型、电点燃模型和遗传性动物模型,以期 为今后选择合适的模型提供帮助。

【关键词】 难治性癫痫; 匹罗卡品; 海人酸; 杏仁核; 6 Hz 角膜点燃

难治性癫痫 (Refractory epilepsy) 是指合理并正 确使用至少两种耐受性好的抗癫痫药物(AEDs) (单药或联合用药)后未能实现无癫痫持续发作[1]。 难治性癫痫能导致患者认知功能障碍并影响患者 的人格和行为能力,严重影响其生活质量[2]。因 此,探讨难治性癫痫的发病机制和治疗策略是目前 的研究热点。选择和建立合适的难治性癫痫动物 模型是实施相关研究的基础。本文旨在总结目前 常用的难治性癫痫模型,阐明各自的造模方法、原 理、脑电图特点及优缺点, 为难治性癫痫的相关实 验研究提供参考。

#### 1 难治性癫痫概述

AEDs 是癫痫治疗的基础, 大多数患者经过药物 治疗后发作能得到有效控制, 而约有 1/3 的患者疗效 不佳,即难治性癫痫。相较于其他癫痫类型,难治 性癫痫的癫痫发作更易导致猝死,对社会、家庭及 患者本人带来沉重的负担。因此,只有明确难治性 癫痫的发病机制,才能进行针对性治疗。相关研究 结果显示钠离子通道异常导致神经元兴奋性提高, 且在难治性癫痫患者海马 CA1 区、CA4 区中存在 神经元凋亡和胶质细胞增生活化。这提示电压门控 离子通道和细胞凋亡在难治性癫痫中发挥重要作用<sup>[54]</sup>。

#### 2 难治性癫痫动物模型选择标准

难治性癫痫定义的确定为临床工作者诊断难

DOI: 10.7507/2096-0247.20210071

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

治性癫痫提供了较大的帮助。且难治性癫痫动物 模型为研究其发病机制和治疗策略提供了工具。

难治性癫痫动物模型合理的选择标准为[5]:① 癫痫发作类型应与人类癫痫发作的临床表现相 似:②动物模型的癫痫发作与脑电图的发作性活 动相关; ③ 标准的 AEDs 对阻止癫痫发作无效或 者作用弱。理想情况下,相同的动物模型应包括对 标准药物不同反应(有反应组 vs. 无反应组)的动物 亚组。在难治性癫痫动物模型中, 容易被 AEDs 抑 制的癫痫发作模型发现比标准药物效果更好新药 的可能性小; ④ 使用动物模型可对抗惊厥药物疗 效进行长期研究,即动物应在癫痫发作时存活并在 慢性治疗期间维持有效的药物浓度。

# 3 化学点燃模型

#### 3.1 锂-匹罗卡品模型

- 3.1.1 造模方法 腹腔内注射 125 mg/kg 氯化锂 (LiCl) 后同样腹腔内注射 45 mg/kg 匹罗卡品 [6]。详 见图1。
- 3.1.2 原理 匹罗卡品是一种毒蕈碱的受体激动 剂, 它能够激活胆碱能神经元, 破坏谷氨酸与 γ-氨 基丁酸(GABA)的平衡。而氯化锂能增强匹罗卡 品的功能[6]。颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE) 是最常见的难治性癫痫, 而锂-匹罗卡品模型 经常用于研究 TLE。锂-匹罗卡品模型的病理特点 有炎症的产生、胶质细胞的增生、神经元大量丢失 和苔藓纤维发芽, 这与 TLE 的神经病理特征相 似[6-8]。Ji-Eun 等[9]研究发现匹罗卡品诱导癫痫持续 状态(Status epilepticus, SE)后7天,小鼠的齿状回 和海马 CA3 区可见固缩神经细胞。另外, 甲酚紫



染色可见 CA1 区和 CA3 区神经元丢失。且研究发现,锂-匹罗卡品动物模型中肿瘤坏死因子α(TNF-α)表达上调,损害神经胶质,调控离子平衡,最终导致实验动物急性期出现 SE 和慢性期出现自发性反复发作<sup>[6,7]</sup>。

- 3.1.3 分期 可分为急性期、潜伏期和慢性期。急性期在给予实验动物匹罗卡品后立即发生。潜伏期为 SE 后的 4~44 天,这段期间实验动物无任何癫痫发作。再次出现癫痫行为并伴有自发性反复发作则表明进入慢性期<sup>60</sup>。
- 3.1.4 脑电图特点 发作时频率≥30 Hz, 波幅为 100~1 000 μV, 急性期表现为棘波、尖波等具有癫痫特征的波形;慢性期表现为高波幅多棘波、多尖波等具有癫痫特征的波形<sup>[10,11]</sup>。
- 3.1.5 优缺点 该模型具有制作简便,成功率高, SE 时间长、频率高,自发率高的优点。但因严重破坏实验动物脑组织,其死亡率高[10]。
- **3.1.6** 其他 需联用胆碱受体阻滞剂如阿托品、甲基莨菪胺等降低实验动物死亡率<sup>[12]</sup>。

# 3.2 海人酸模型

**3.2.1** 造模方法 该模型可分为局部给药和系统给 药两种。局部给药即向实验动物海马区或杏仁核 内注射  $4 \mu g/kg$  的海人酸 (Kanic acid, KA)。系统 给药即向实验动物腹腔多次注射  $5 mg/(kg \cdot h)$  KA, 直至产生  $SE^{[13,14]}$ 。详见图 2。

- 3.2.2 原理 KA 是兴奋性神经递质谷氨酸的环状类似物,能激动谷氨酸受体,诱导去极化,导致兴奋性与抑制性突触失衡,神经元过度兴奋,最终使癫痫发作[13,15]。海人酸点燃模型也是经典的难治性癫痫模型。局部给药时可见海马几乎完全变性,齿状回颗粒层细胞增大和 CA1 区的 GABA 能中间神经元大量丢失。系统给药时可见海马 CA1、CA3 和 CA4 区的锥体细胞减少,以及双侧和颞外区的神经元丢失。以上病理均与人类 TLE 的特征相似[13]。并且,Giorgia Conte 等[16]通过微阵列技术分析了 KA 诱导 C57BL/6 小鼠海马组织中的基因表达,结果显示杏仁核内注射 KA 能够较好地模拟人类耐药TLE 的关键分子特征。
- 3.2.3 脑电图特点 可见阵发性爆发节律、发作间期尖波和 25~30 Hz 的γ震荡。急性期可见多相棘波(海马模型)或尖波发作性节律(杏仁核模型);潜伏期可见接近正常的棘波或尖波;慢性期可见较多的高幅尖波或棘波<sup>[13,14,17]</sup>。
- 3.2.4 优缺点 与锂-匹罗卡品模型相似[12]。

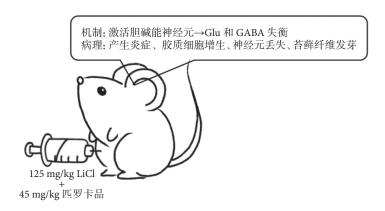


图 1 锂-匹罗卡品模型示意图

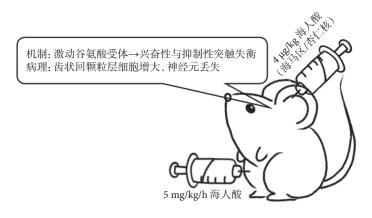


图 2 海人酸模型示意图

3.2.5 其他 ①海马癫痫模型和杏仁核癫痫模型 的差异:海马癫痫模型的死亡率(12%)远低于杏 仁核癫痫模型(55%)。且海马癫痫模型先出现部 分性发作,后出现全面性发作。而杏仁核癫痫模型 先出现伴有部分性发作的剧烈大发作[17]。

② 海马腹侧模型和海马背侧模型: 啮齿类动 物的海马腹侧动物模型对应人类大脑的前海马, 而 海马背侧模型对应的是后海马。海马腹侧模型的 病理特征与海马背侧模型相似,且可研究难治性癫 痫的情感障碍如抑郁症[18]。③ Wistar 大鼠和 GAERS 大鼠:这两种大鼠均可作为 KA 癫痫模型 的材料。但 GAERS 大鼠比 Wistar 大鼠出现惊厥发 作的时间长,且 GAERS 大鼠 CA1 区易发生神经退 行性变[19]。

# 4 电点燃模型

除了化学点燃模型外,还可用电点燃模型作为 研究难治性癫痫的模型。电点燃模型就是用电刺 激实验动物脑组织的特定部位引起点燃现象。其 中杏仁核和海马的电点燃模型最为常用[20]。而杏仁 核点燃模型点燃的成功率较海马点燃模型高。所 以杏仁核电点燃模型是难治性癫痫的理想模型,能 更好地模拟其发病机制和临床症状[21]。

#### 4.1 杏仁核电点燃模型

4.1.1 造模方法 将实验动物(以大鼠为例)用浓 度为 0.3 ml/100 g 的 10% 水合氯醛麻醉后置于立体 定向装置上。向大鼠杏仁核植入双极电极。根据 大鼠脑图谱, 杏仁核的立体定位为前囱后侧 2.8 mm、 旁开 4.9 mm、硬膜下 8.6 mm。用强力胶将电极固 定在颅骨表面。杏仁核模型易因颅内感染而失败, 所以应连续 3 天向腹腔注射 40 000 U/kg 青霉素预 防感染。电极植入7天后,初始电流强度设定为 0.02 mA, 每次增加 20% 的电流强度, 间隔时间为 5 min, 直至放电持续 3 s 甚至更长, 此时的电流强 度被称为放电后阈值(ADT)。当连续观察到 3 次 全身阵挛发作,则可认为点燃成功[22]。有实验证 明,刺激参数设置为频率 16 Hz、波宽 1.0 ms、强度 0.5 mA、串长 10 个时,模型效果最佳<sup>[20]</sup>。详见图 3。 4.1.2 原理 电点燃可刺激神经元和海马颗粒放电<sup>[23]</sup>。 杏仁核点燃模型大鼠可见 CA1、CA3 和齿状回门区 的神经元缺失、神经元形态改变、密度降低、线粒 体肿胀、神经胶质细胞增生和齿状回细胞分散,部 分可见髓鞘增厚、水肿[10,15]。

4.1.3 脑电图特点 频率 10~30 Hz, 波幅 100~ 1000 μV, 脑电图呈现连续尖波, 还可见棘波、棘慢

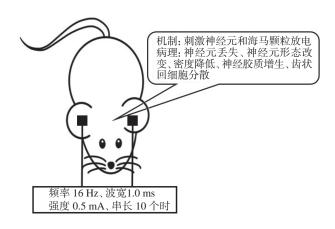


图 3 杏仁核电点燃模型示意图



图 4 6 Hz 角膜点燃模型示意图

波[10,20]

4.1.4 优缺点 该模型能较好地模拟人类难治性癫 痫的发病机制,但制作困难,成功率较化学点燃模 型低[10]。

#### 4.2 6 Hz 角膜点燃模型

- 4.2.1 造模方法 麻醉剂和牛理盐水局部麻醉实验 动物(国内常用 C57BL/6J 和 ICR 小鼠)的眼部后, 用角膜刺激电极以固定频率 6 Hz、脉冲宽度 0.2 ms、 持续时间 3 s 的参数进行角膜刺激。刺激需连续 3 周,每日两次,每次间隔至少4h<sup>[24]</sup>。详见图 4。
- 4.2.2 原理 6 Hz 刺激角膜后, 实验动物脑组织的 不同区域对葡萄糖等能源物质的利用情况有差异, 对中枢神经系统的代谢造成影响, 从而引起癫痫发 作。此外, 6 Hz 的刺激导致中枢神经系统中 GABA、 多巴胺、去甲肾上腺素等抑制性神经递质减少,而 增加了谷氨酸的含量, 从而引起癫痫发作[24]。
- 4.2.3 优缺点 该模型制作简便、所用时间少,但 死亡率高且造模方法不完善[24]。

# 5 遗传性癫痫动物模型

大多数的遗传性癫痫动物模型适用于研究难 治性癫痫的发病机制。常用的动物有 Krushinsky-Molodkina 大鼠、遗传性癫痫易感大鼠、P77PMC 癫 痫大鼠、WAG/Rij 大鼠、Wistar 大鼠等等。它们主

模型类型		原理	脑电图特点	优点	缺点
化学点燃 模型	锂-匹罗卡品	激活胆碱能神经元, 兴奋性与 抑制性神经元失衡	发作时频率≥30 Hz, 波幅为 100~1000 μV	制作简便, SE 持续时间 长、频率高	死亡率高
	海人酸	激动谷氨酸受体, 兴奋性与抑制性神经元失衡	阵发性爆发节律、发作间期尖 波和 25~30 Hz 的 γ 震荡	制作简便, SE 持续时间 长、频率高	死亡率高
电点燃模型	杏仁核	刺激神经元和海马颗粒放电	频率 10~30 Hz, 波幅 100~ 1 000 µV	与人类的发病机制更接 近	制作困难, 成功率低
	6 Hz 角膜	影响中枢神经系统的代谢,增 加谷氨酸含量	明显的癫痫样放电	制作简便, 时间短	死亡率高, 造模方法 不完善

表 1 各种难治性癫痫模型的特点

要应用于研究难治性癫痫中 TLE 共患病、行为学改变和脑电图改变。近年来研究发现了一种新型的模型—Sema 3F 敲除模型。Zhu 等<sup>[25]</sup>研究表明,Sema 3F 敲除小鼠对氧化应激、炎症和活化的小胶质细胞反应性增强,并且 Sema 3F 信号通路参与调节大脑皮层和海马的 GABA 能。该模型可能是研究 TLE 的潜在模型<sup>[23,25]</sup>。

本文将各种难治性癫痫模型的特点加以总结, 详见表 1。

# 6 难治性癫痫动物模型的致痫机制

#### 6.1 兴奋性神经递质和抑制性神经递质失衡

难治性癫痫模型的建立干扰实验动物脑组织中兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 GABA的神经传递,产生脑电图改变和行为学改变<sup>[26]</sup>。谷氨酸水平的上调产生神经毒性作用,干扰突触功能,导致去极化,从而使癫痫发作阈值降低。同时,在匹罗卡品诱导的小鼠癫痫模型中发现癫痫发作频率和 GABA 能神经元的丢失有关<sup>[27-29]</sup>。

#### 6.2 c-Jun 氨基末端激酶通路

许多难治性癫痫动物模型均可见 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的激活。胶质细胞通过活化 TNFα、白介素-1β (IL-1β) 等促炎因子和细胞因子来介导 JNK的激活,以此调控神经元凋亡。李巷等<sup>[30]</sup>的研究提示杏仁核电点燃大鼠模型中电极刺激侧海马磷酸化 JNK 表达明显高于对照组。另外,JNK 活化区域与匹罗卡品、KA 化学点燃模型神经元损伤的部位相对应。JNK 信号通路能够诱导神经元凋亡,其中起重要作用的是 JNK3 亚型,海马大部分区域均存在 JNK3。并且发现敲除 JNK3 基因能减少海人酸诱导的癫痫发作和神经元凋亡,具有神经保护作用<sup>[31]</sup>。

#### 7 难治性癫痫动物模型应用

一直以来,大量研究人员依旧在选择合适的模型来探究难治性癫痫的发病机制,期望能早日攻克

这一难题。例如,通过制作匹罗卡品大鼠模型,人们发现海马齿状回颗粒细胞中的钠通道对 AEDs—卡马西平和苯妥英的敏感性降低。这与 GABA。受体 α1 和 β1 亚基的表达减少,α4 和 δ 亚基的表达增加有关<sup>[26]</sup>。另外通过匹罗卡品模型还发现了小胶质细胞雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路减轻神经元的丧失和减少癫痫发生,具有神经保护和抗癫痫作用<sup>[32]</sup>。除此之外,还通过 KA 模型证明了药物转运体 P-糖蛋白对难治性癫痫的作用。它能干扰血脑屏障的通透性,进而影响大脑抗癫痫药物的浓度<sup>[26]</sup>。由此可知,动物模型在研究难治性癫痫发病机制中的作用是无法取代的。

## 8 小结与展望

难治性癫痫是影响各个年龄段患者健康和生活质量的常见中枢系统疾病之一。研究其发病机制和治疗方法是目前的研究热点和难点。选择和建立难治性癫痫动物模型是进行相关实验研究的基础。至今已有的难治性癫痫动物模型主要有锂匹罗卡品模型、KA模型、杏仁核电点燃模型、6 Hz角膜点燃模型、遗传性癫痫动物模型等。但每个模型相较其他模型都有各自的优缺点,需要根据实验要求来选择合适的模型。目前所存在的动物模型均有局限性,它们不能完全模拟人类难治性癫痫的特点。因此,难治性癫痫动物模型也应当与时俱进,建造出与临床情况更为相似、更为理想的模型,用于对难治性癫痫的精确研究。

- 1 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Akt Neurol, 2010, 37(8): 1069-1077.
- 2 Janson Marnie T, Bainbridge Jacquelyn L, et al. Continuing burden of refractory epilepsy. The Annals of pharmacotherapy, 2021, 55(3): 406-408.
- 3 Yoo JY, Panov F. Identification and treatment of drug-resistant

- epilepsy. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2019, 25(2): 362-380.
- 4 张英菊, 侯丽亚, 冯丽荣, 等. 难治性癫痫的抗癫痫药物耐药性机 制研究进展. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(6): 631-635.
- 5 Löscher W. Animal models of intractable epilepsy. Progress in Neurobiology, 1997, 53(2): 239-258.
- 6 Vizuete Adriana Fernanda K, Mittmann HM, Alberto GC, et al. Phase-dependent astroglial alterations in li-pilocarpine-induced status epilepticus in young rats. Neurochemical research, 2017, 42(10): 2730-2742.
- 7 Marques-Carneiro J E, Persike D S, Litzahn J J, et al. Hippocampal proteome of rats subjected to the li-pilocarpine epilepsy model and the effect of carisbamate treatment. Pharmaceuticals, 2017, 10(3):
- 8 龙莉莉, 肖波, 李国良, 等. 氯化锂-匹罗卡品致大鼠的模型研究. 神经损伤与功能重建, 2010, 5(02): 83-88.
- 9 Ji-Eun K, Kyung-Ok C. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy and EEG monitoring using radiotelemetry system in mice. Journal of visualized experiments: JoVE, 2018, (132): 56831.
- 10 王丽琨, 周鑫, 伍国锋, 等. 建立杏仁核电刺激慢点燃和匹罗卡品 化学点燃耐药性颞叶癫痫模型并对比癫痫发作和海马超微结构 的变化. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(2): 112-115.
- 11 陈姝璇, 王丽琨, 伍国锋. 杏仁核电点燃癫(痫)模型与氯化锂-匹 罗卡品大鼠癫(痫)模型的对比研究. 癫癎与神经电生理学杂志, 2016, 25(3): 129-132.
- 12 顾友余, 陈文杰, 秦炯. 癫痫研究中常用的体外模型及啮齿类动 物模型. 生理科学进展, 2019, 50(05): 375-380.
- 13 Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2013, 37(10):
- 14 朱飞, 郎森阳, 王群. 颞叶癫痫动物模型. 中国抗癫痫协会. 第六 届 CAAE 国际癫痫论坛摘要集. 中国抗癫痫协会: 中国抗癫痫协 会, 2015: 90-91.
- 15 王军, 李承宗, 龙浩, 等. 颞叶癫痫动物模型研究进展. 中国神经 精神疾病杂志, 2019, 45(1): 60-64.
- 16 Giorgia C, Alberto P, Mariana A, et al. High concordance between hippocampal transcriptome of the mouse intra-amygdala kainic acid model and human temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2020, 61(12): 2795-2810.
- 17 王玉娇, 陈烨, 师忠芳, 等. 大鼠海人酸点燃海马与杏仁核颞叶癫 痫模型发作特点及海马病理学改变的研究. 中华神经外科杂志, 2019, (3): 305-311.
- 18 Zachary Z, Mikaela B, Caara L, et al. Targeting the mouse ventral hippocampus in the intrahippocampal kainic acid model of temporal lobe epilepsy. eNeuro, 2018, 5(4): 0158-18.

- 19 Sehirli Umit S, Ozlem K, Kutluhan T, et al. Differences in neurodegeneration between kainic acid-injected GAERS and wistar rats. Turkish neurosurgery, 2019, 29(4): 478-485.
- 20 周鑫, 陈中玮, 王丽琨, 等. 大鼠杏仁核快速电刺激点燃癫痫模型 的建立. 中华医学会神经病学分会第十次全国脑电图与癫痫诊 治进展高级讲授班及学术研讨会, 2015: 1.
- 21 马新财,孙蒙蒙,呼奶英,等.大鼠海马和杏仁核电点燃癫痫模型 的比较. 山西医科大学学报, 2017, 48(10): 986-991.
- 22 Yuanxin H, Lin W, Siying R, et al. The Expression of ZnT3 and GFAP is potentiated in the hippocampus of drug-resistant epileptic rats induced by amygdala kindling. Neuroimmunomodulation, 2020, 27(2): 104-112.
- 23 Nirwan N, Vyas P, Vohora D. Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: a narrative review. Reviews in the Neurosciences, 2018, 29(7): 757-770.
- 高青, 曾贵荣, 欧阳冬生. 6 Hz 角膜点燃癫痫动物模型的研究进 展. 中国实验动物学报, 2019, 27(03): 393-398.
- 25 Zhu L, Rekha J, Evelyne G, et al. Deletion of semaphorin 3F in interneurons is associated with decreased GABAergic neurons, autism-like behavior, and increased oxidative stress cascades. Molecular neurobiology, 2019, 56(8): 5520-5538.
- 26 Wolfgang L, Heidrun P, M S S, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. Pharmacological reviews, 2020, 72(3): 606-638.
- 27 Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, et al. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. Nature Reviews Neuroscience, 2019, 20(5): 282-297.
- Steinhäuser C, Grunnet M, Carmignoto G. Crucial role of astrocytes in temporal lobe epilepsy. Neuroscience, 2016, 323: 157-
- Clark I A, Vissel B. Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents. Journal of Neuroinflammation, 2016, 13(1): 236.
- 李巷,潘建青,康慧聪,等.p-JNK/p-c-Jun 通路参与大鼠杏仁核点 燃癫痫模型. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(6): 473-475.
- Carme A, de Lemos Luisa, Ester V, et al. Role of JNK isoforms in the kainic acid experimental model of epilepsy and neurodegeneration. Frontiers in bioscience (Landmark edition), 2017, 22: 795-814.
- 32 Feng Z X, Yuan L, Maraj A M, et al. Microglial mTOR is neuronal protective and anti-epileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 2020, 40(40): 7593-7608.

# 

# 强制正常化(Forced normalization) 一种特殊的发作, 脑电图和精神病的相关性



王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科(北京 100034)

【摘要】 癫痫发作和精神症状之间有拮抗现象,即发作消失及脑电图明显改善后出现精神症状,1953年 Landolt 称之为强制正常化 (Forced normalization)。至今报道尚不多。机制仍待研究。可能诱因为抗癫痫药物或 癫痫外科治疗, 尤其是颞叶切除。应用抗精神病药物后大多数精神症状消失, 如不积极治疗可能成为持续性精神 症状。因此值得重视。

【关键词】 癫痫; 脑电图; 精神病; 强制正常化

19世纪神经病学家和精神病学家已注意到癫 痫和精神病之间关系密切而复杂,并非巧合[1-3]。精 神分裂症样精神病一般人群患病率为 0.2%, 而癫痫 患者为 0.4%[1]。

#### 1 癫痫与精神病

#### 1.1 发生率

最有价值的流行病学调查来自北欧,如挪威癫 痫患者 2% 有精神病, 其中 9% 为严重精神病, 冰岛 为 7%, 而分别统计癫痫患病率为 0.3% ~ 0.6%, 精 神病为 1%[1,2,]。Naylor 等[4]报道 47 例难治性部分性 癫痫 32% 合并精神病。

# 1.2 颞叶癫痫与精神病

颞叶癫痫(TLE)为最易合并精神病者约为 50%[3]。其中10%需住精神病院治疗[5]。100例儿童 TLE 随访 30 年以上 10% 生存者中出现精神分裂症<sup>[3]</sup>。

#### 1.3 癫痫外科治疗与精神病

Ring等<sup>[6]</sup>报道 60 例癫痫手术治疗:术前 48% 无精神症状、21%抑郁、18%焦虑、13%有性格和精 神问题;术后6周术前无精神症状者50%出现抑 郁或焦虑。

#### 1.4 癫痫与精神的关系

- 二者关系复杂,不仅为合并症[2,3]。
- (1)癫痫可易化或抑制精神病,在不同个体或 同一个体不同时间存在这两种不同关系。
- (2)治疗精神病可以诱发发作,抗精神病药物 和抗抑郁药物可降低发作阈, 甚至诱发过去无癫痫

的患者出现发作。另一方面有些抗癫痫药物(AEDs) 有影响精神的性质 (Psychotropic properties) 如卡马 西平、丙戊酸、拉莫三嗪可做为情绪稳定剂,而左 乙拉西坦可使情绪激越。

- (3) 惊厥发作可使精神症状消失, 如电惊厥治 疗(ECT)精神病。
- (4) 癫痫患者出现精神症状的诱因:癫痫的社 会问题,与治疗也有一定关系,如停用 AEDs、外科 治疗等。
  - (5) 与癫痫发作密切相关的精神症状[2]
  - 发作间精神病
- 交替性精神病 (Alternation psychosis)包括强 制正常化(Forced normalization, FN)
  - 发作后精神病

#### 2 强制正常化的定义

上世纪 30 年已发现癫痫与精神病有互相拮抗 现象[1-3]。当时曾试图用樟脑诱发发作治疗精神病[3]。 Landolt<sup>[7]</sup>于 1953 年提出 FN 的概念。"强制正常化 现象的特点是与出现精神症状以前比较,在出现精 神症状的同时脑电图变为正常或大致正常","这 些病例在精神病发展过程中与脑电图的变化有肯 定的相互关系。出现精神症状时脑电图变为正常, 癫痫样活动消失"。为此 Landolt 于 1953~1963 写 了一系列文章。

定义:癫痫患者于发作消失后及脑电图变为 正常或明显好转后出现精神症状。

此后 Tellenbach 等[1] (1965) 强调临床表现提出 交替性精神病 (alternative psychosis): 患者从临床 有发作而行为正常期与发作消失而行为异常期交

DOI: 10.7507/2096-0247.20210072

通信作者: 吴逊, Email: bxtong37@163.com



替出现。强调临床表现。Wolf(1991)<sup>[8]</sup>建议用矛盾 性正常化 (Paradoxical normalization) 强调脑电图和 临床矛盾。

FN 为易于忽视的临床实体, 其发生率不详, 机 制不明, 但应引起重视, 积极治疗, 否则可成为长 期精神异常[1,7]。

# 3 强直正常化的危险因素

# 3.1 长期慢性癫痫[1,3,9], 青年及女性

Calle-López 等[1]分析 65 例患者, 其中女性 61.5%, 年龄均值(28.3±14.2)岁(范围 8~71岁), 22%<18岁。限局性癫痫(80%)多于全面性癫痫 (20%)

TLE 为癫痫中最常出现 FN 者[10-13]。

#### 3.2 抗癫痫药物

约 45%FN 与 AEDs 有关[1]其中氨己烯酸最常 见,60%于用药发作消失后2~3周出现精神分裂 症样精神病或谵妄[14,15]。左乙拉西坦为 25%, 此外 乙琥胺、甲琥胺、卡马西平、丙戊酸、拉莫三嗪均有 报告[1,9]。

#### 3.3 癫痫的外科治疗

主要为额、颞叶切除后 1.1% 出现精神症状[1]。 Jensen 等<sup>[16]</sup>报道 74 例颞叶切除, 术后 9 例出现精神 症状,其中6例发作消失。Gatzond[17]首次报道难治 性额颞叶癫痫并有继发全面发作, 多种药物治疗无 效, 用迷走神经刺激术(VNS)(30 Hz, 1.5 mA, 波 宽 500 ms, 刺激 30 s, 停 5 min) 2 个月后明显减少, 2个月2周后发作消失,但出现精神分裂症样精神 病,此时脑电图发作间癫痫样放电(Interictal epileptiform discharges, IEDs)消失变为正常。用氟 哌啶醇(15 mg/d)4周后精神症状减少50%,随访4 个月仍有精神症状,无癫痫发作,脑电图正常。 DBS 治疗亦可出现行为异常<sup>[18]</sup>。

# 4 强制正常化的症状

FN 的精神症状与典型精神分裂症状不同, 情 感大多保留,人际关系较好[3]。可为精神分裂症样 精神病,抑郁,焦虑。可有迫害妄想,嫉妒妄想,关 系妄想、视、听幻觉, 青春型特征 (Hebrephranic feature),紧张型症状,谵妄或不典型精神病以及复发 性精神混乱状态 (Relapsing corfusional psychosis), 妄想幻觉状态 (Paranoid hallucinatory state) 等。如 有一次癫痫样发作可使精神症状消失[1,3,9,19,20]。

Calle-López 等<sup>11</sup>分析 65 例 77 次 FN, 此 65 例过 去 8% 有药物滥用, 9% 曾有暴力行为 (男 19.2%、女 2.5%), 9% 失眠, 6% 有前驱精神症状。21% 有精神 共病(男 42.3%、女 7.5%): 其中抑郁(36%), 焦虑 (14%), 功能障碍(14%), 精神性疾病(7%), 强迫 症(7%), 过度活动(hyperactivity)(7%), 侵略性 (7%), 仅 2 例有精神病家族史。77 次 FN 中, 精神 病 69.4%、情绪疾患 25.8%、精神分离 (Dissociation) 10%

Pakalnis 等[12]报道 7 例由 AEDs 引起的 FN, 癫 痫发作为复杂部分性发作3例、复杂部分性发作以 及全面发作3例、失神发作1例;精神症状:不典 型精神病 3 例, 偏执型精神病 2 例, 可能为器质性 精神病或不典型精神病,边缘人格1例,器质性精 神病伴思维疾患1例。

#### 5 强制正常化的脑电图

Landolt<sup>[7]</sup>报道3例癫痫于出现精神症状前、中、 后行脑电图: 1 例符合小发作持续状态; 2 例于精 神症状出现时棘波、尖波消失变为正常, 此时无发 作称之为 "超正常制动作用 (Supernormal braking action)"。Calle-López等<sup>[1]</sup>报道 65 例 FN, 精神症状 出现时56%脑电图变为正常,8%棘波减少50%以上。

# 6 诊断标准

#### 6.1 基础标准[1]

- (1) 基于临床病史、EEG 和影像学确定诊断为 癫痫
- (2) 出现急性/亚急性行为异常, 符合下列条件 之一或多个:
  - 非疾病性 (non-lesional) 精神症状 错觉、幻觉
  - 明显的情绪变化, 轻型躁狂/躁狂或抑郁
  - 焦虑或抑郁伴人格解体
  - 癔病、运动或感觉异常
- (3a) 60 min, 16 道清醒 10-20 系统脑电图与 以前行为正常时比棘波数明显减少(>50%)

或(3b)至少1周完全无发作,经亲属或看护人 确认

#### 6.2 支持诊断

- 最近(30日内)药物治疗计划有变化
- 过去有相似的发作消失和行为异常(由亲属 或看护人或志愿者或医院证明)。有或无 EEG 证 据。与抗癫痫药有关或无关

#### 6.3 确定诊断

- •基本标准(1)、(2)加(3a) 或
- 基本标准(1)、(2)加(3b)及一个支持诊断

简而言之:确诊为癫痫,EEG癫痫性活动减少或消失以及临床发作消失至少一周,出现精神症状即可诊断为FN

# 7 强制正常化的治疗

#### 7.1 抗癫痫药物

应停用可疑为诱因的 AEDs。Calle-López 等<sup>[1]</sup> 的 65 例停用 AEDs 者 87% 精神症状完全消失,未完全停用者为 75%。

#### 7.2 抗精神病物

Calle-López 等<sup>11</sup>报道的 65 例中 75% 用抗精神病药, 氟哌啶醇最常用 35.4%, 利培酮 18.7%, 喹硫平 6.2%, 少数用 SSRI (选择性 5-羟色胺受体抑制剂) 9.1%, 或三环抗抑郁剂 4.5%。 Pakalnis<sup>[12]</sup>等报道7 例 FN 均用氟哌啶醇, 6 例 7~10 天精神症状消失, 1 例 48 h 内消失。

# 8 强制正常化的预后

Calle-López 等<sup>[1]</sup>报道 65 例 77 次精神症状平均持续 (111±384) 天 (范围 1~2880 天)。32%>3 周。65 例中 65% 精神症状完全消失,27% 有很轻的持续性精神症状,6% 虽经治疗仍有持续严重精神症状。Gatzond 等<sup>[17]</sup>报道 1 例 VNS 后发作消失出现精神症状,随访 4 个月虽无发作但精神症状仍存在。

Calle-López 等<sup>11</sup>报道的 65 例, 女性 75% 精神症状完全消失, 男性为 46.1%; 儿童(<14 岁) 72% 症状完全消失, 成人为 62%; 全面性发作 75% 精神症状完全消失, 限局性发作为 61%; AEDs 单药治疗者 77% 精神症状完全消失, 多药治疗为 58%。AEDs 诱发 FN 停用 AEDs 后 90% ~ 100% 精神症状完全消失, 外科治疗者仅为 25%。

# 9 强制正常化的发生机制

具体机制尚不清楚[9,12]。

# 9.1 从神经病学和精神病学的观点提出很多假说。

各假说如下所述[1,8,9,12,21]。发作的阻滞性抑制作用(seizue-supperssing inhibitory machanism);发作和精神病间生物学的拮抗作用;边缘系统持续状态;癫痫性发放沿非寻常的通路扩布;网络激活系统的作用及其与海马的相互作用,导致精神病;大脑健康部分对抗癫痫性病变的反应;癫痫有胶质细胞功能亢进,而精神症状有胶质细胞功能低下以及癫痫患者对社会调整能力丧失;与癫痫患者的社会才干(social conpetence)及社会状态有关。

手术切除脑组织后, 阈下或不明显的边缘系统

发放致慢性精神病; 颞叶癫痫手术损伤海马内和 进出海马的通路, 引起胶质增生及轴突发芽以及临 近部位反应性突触增生, 导致精神症状; 颞叶损伤 致边缘系统功能障碍。

#### 9.2 点燃作用

这是目前认为最可能的机制<sup>[3, 9, 21]</sup>。1958 年 Alonso-DeFloride 和 Delgado 发现点燃现象,Goddard (1969) 做了系统研究。每日给与边缘系统或其他脑区高频电脉冲刺激,产生进行性阶段性反应,杏仁核和梨状皮层最敏感,最终产生慢性癫痫发作,行为异常<sup>[3, 21]</sup>。药理点燃 (Pharmacological kindling) 小剂量苯丙胺、可卡因、利多卡因 (多巴胺受体激动剂) 反复应用产生不能用药理作用解释的行为异常<sup>[3]</sup>。电点燃后再用药理点燃可以抑制惊厥发作出现行为异常<sup>[3, 5]</sup>。在电点燃前先给予多巴胺受体激动剂 (可卡因、阿朴吗啡) 可以抑制电点燃的发作<sup>[3]</sup>。

#### 9.3 神经递质

发作和精神症状的拮抗作用由 5-羟色胺通路介导。谷氨酸与 GABA 平衡的改变可出现精神症状,谷氨酸的兴奋性为癫痫源的机制, GABA 有抑制作用, 其浓度增加(在用 AEDs 时)可使精神症状发展, 并可易化多巴胺能的活动<sup>[1,3,12,13]</sup>。总结详见表 1。

#### 10 总结

FN 是易被忽视和有不同观点的实体。出现于长期癫痫,青年女性多见。特点为癫痫发作消失及脑电图变为正常时出现精神症状,主要表现为妄想,以迫害妄想和关系妄想为主,其次为幻听及奇异行为。常见于颞叶癫痫,诱因可为应用 AEDs(主要为左乙拉西坦)和癫痫外科治疗(主要为颞叶切除)。大部分患者用抗精神病药物及停用相关AEDs 后精神症状消失,少数患者呈持续性精神症状。机制不明。

表 1 神经递质与发作和精神病的关系

神经递质	发作	精神症状	推测的相关性
多巴胺	抗惊厥	促精神症状	拮抗作用
谷氨酸	促惊厥	? 精神症状	拮抗作用
肽	不明	不明	不明
去甲肾上腺素	不明	不明	不明
5-羟色胺	? 促惊厥	? 促精神症状	不明
GABA	抗惊厥	促精神症状	拮抗作用

癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期 • 439 •

- 1 Calle-López Y, Ladino LD, Benjumea-Cuartas V, et al. Froced normalization: A systematic review. Epilepsia, 2019, 60(8): 1610-
- 2 Krishnamoorthy E S. Treatment of psychiatric disorders in epilepsy. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodsen E. (editors). The Treatment of Epilepsy 2-edition. 2004: 255-261.
- 3 Pollock D C. Models for understanding the antagonism between seizures and psychosis. Prog Neuro-Psychopharmocal & Biol Psychiat, 1987, 11(4): 483-504.
- 4 Naylor AS, Rovi-Hamen B, Kessing L, et al. Psychiatric morbidity after surgery for epilepsy: Short term follow up of patients undergoing amygdalohippocampectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(11): 1375-1381.
- 5 Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES, et al. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: A predictive study. Epilepsia, 2000, 41(12): 1608-1615.
- 6 Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric association of epilepsy surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64(5): 601-604.
- 7 Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses(twilight states). EEG clin Neurophysiol, 1953, 5:121.
- 8 Wolf P. Acute behavioural symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or "forced" normalization. In Smith D, Trieman D, Trimble M R (edtors). Neurobehavioural problem in Epilepsy. New York, Raver press, 1991, 55, : 127-142.
- 9 Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. Epilepsia, 1999, 40(suppl 10): S57-S64.
- 10 Kristensen O, Sindrup EH. Psychomotor epilepsy and psychosis.

- Acta Neurol Sand, 1978, 57(5): 361-369.
- 11 Dongier S. Statestical study of clinical and electroencephalographic manifestation of 536 psychiatric episodes occurring in 516 epileptics between clinical seizures. Epilepsia, 1959, 1(1): 117-142.
- 12 Pakalnis A, Drak Jr ME, John K, et al. Forced normalization. Acute psychosis after seizure control in seven patients. Arch Neurol, 1987, 44(3): 289-292.
- 13 Flor-Henry P. Determinants of psychosis in epilepsy Laterality and forced normalization. Biol psychiatry, 1983, 18(9): 1045-1057.
- 14 Thomas L, Trimble M, Schmitz B, et al. Vigabatrin and behaviour disorders a retrospective survey. Epilepsy Research, 1996, 25(1): 21-
- 15 Sander JW, Hart YM, Trimble MR, et al. Vigabatrin and psychosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54(5): 435-439.
- Jensen I, Larsen JK. Mental aspect of temporal lobe epilepsy. Follow-up of 74 patients after resection of a temporal lobe. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1979, 42(3): 256-265.
- Gatzonis SD, Stamboulis E, Siafakas A, et al. Acute psychosis and EEG normalization after vagus nerve stimulation. J neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(2): 278-279.
- 18 George MS. Summary and future direction of therapeutic brain stimulation: Neurostimulation and neuropsychiatric disorders. Epilepsy & Behaviror, 2001, 2(3): S95-S100.
- Wolf P. The clinical syndrome of forced normalization. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 1984, 38(3): 187-192.
- Slater E, Beard AW, Glithero E. Schizophrenia-like psychoses of epilepsy. Brit J Psychiatry, 1963, 109(458): 95-150.
- Stevens JR. Psychiatric consequences of temporal lobectomy for intractable seizures: A 20-30 years follow-up of 14 cases. Psychological Medicine, 1990, 20(3): 529-545.

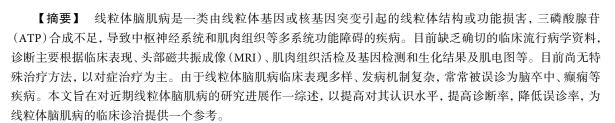


# · 综 诺 ·

# 线粒体脑肌病的研究进展

李军强, 王天成

兰州大学第二医院癫痫中心(兰州 730030)



【关键词】 线粒体脑肌病;诊断;基因;研究

线粒体病是由于线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 或核 DNA 缺陷, 引起三磷酸腺苷 (ATP) 合成功能障碍, 导致能量来源不足的一组异质性疾病, 不包括其他因素导致的继发性线粒体功能障碍性疾病。其可累及全身各个系统, 累及神经系统时称神经系统线粒体病。成年人 mtDNA 突变率为 1/5 000, 核基因突变率为 2.9/10 万<sup>[1]</sup>, 目前已知的与线粒体基因有关的疾病达 270 种, 且大多有神经系统的表现, 国内目前缺乏这方面的详细流行病学统计数据。线粒体病在神经内科中比较常见, 但由于其临床特点比较隐匿且不典型; 常常被误诊或延误诊断, 因此提高对其临床特征、辅助检查, 尤其是核共振成像(MRI) 和基因检测结果是十分必要的。

#### 1 疾病分型

神经系统线粒体病主要分为以下四大类:线粒体脑病、线粒体脑病、线粒体脑肌病、线粒体神经病、线粒体肌病<sup>[2]</sup>。本文主要讨论线粒体脑肌病,其可分为以下四种亚型:①线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作(Mitochondrial encephalomyopathy with lactate acidosis and stroke-like episodes, MELAS);②肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(Myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF);③ Keams-Sayre 综合征(Keams-Sayre'S syndrome, KSS);④线粒体

神经胃肠脑肌病 (Mitochondrial neurogastro-intestinal encephalomyopathy, MNGIE) [3]。

# 2 临床表现

线粒体脑肌病各个亚型临床表现较为相似, 但 各亚型又有其特征。MELAS 发病年龄多在 40 岁左 右, 研究表明 65%~76% 的患者在 40 岁之前出现 症状[4], 大多有母系遗传家族史, 其发病机制与一 氧化氮(NO)的缺乏有关[5]。临床表现主要包括发 作性头痛、脑卒中样发作(失语、偏瘫、偏盲、偏身 感觉障碍等)、癫痫发作、精神行为异常、恶心、呕 吐、活动不耐受,患者多伴有身材矮小、智能减退、 糖尿病、神经性耳聋,但上述症状缺乏特异性,以 上述症状反复发作后可致持续性、进行性听、视、 智力低下及运动障碍, 最终可导致死亡。MERRF 多见于青少年或儿童, 其特征为肌阵挛性癫痫伴小 脑性共济失调,常合并周围神经病变、智能下降、 视神经萎缩、感觉神经性耳聋、肌无力和上睑下垂 等。KSS 多在 20 岁左右发病, 常累及多系统, 主要 临床症状有进行性眼外肌麻痹、视网膜色素变性、 心脏传导阻滞、生长缓慢、智力低下,可伴有脑脑 脊液蛋白升高的痴呆。

MNGIE 发病年龄跨度较大, 5 月龄~60 岁之间均可发病, 20 岁之前发病者约占 60% 且临床症状明显, 40 岁后发病者临床症状较轻微<sup>[6]</sup>。临床表现主要累及消化及神经系统,主要症状有胃肠道症状和恶病质,表现为慢性进行性的胃肠功能障碍,小肠和胃蠕动障碍最为常见,腹胀、便秘、早饱、腹部痉挛性疼痛等最为常见。周围神经病变以脱髓

DOI: 10.7507/2096-0247.20210073

通信作者: 王天成, Email: 814984027@qq.com



基金项目: 甘肃省科技计划(重点研发计划21YF1FA171); 兰州市科技计划项(2018-1-11); 兰州市城关区科技计划项目(2019SHFZ0023)

鞘改变最为常见, 几乎所有的患者均可出现, 脑白 质病变也见于所有 MNGIE 患者。少见症状有眼睑 下垂和眼球各方向活动受限等眼部症状,其他症状 还包括早发性神经听力损失、自主神经功能障碍、 肝硬化乳酸血症等。

# 3 辅助检查

# 3.1 生化检查

生化检查中有临床提示意义的主要是血清和 脑脊液乳酸值,其次还有肌酸激酶、乳酸脱氢酶 等。脑脊液及血清乳酸值升高最常见于 MEIAS, 其 他类型的线粒体脑肌病血清及脑脊液乳酸值也可 以升高或正常, 因此血清及脑脊液乳酸值对于线粒 体脑肌病的诊断仅有辅助作用,不具有特异性[7]。 乳酸丙酮酸最小运动量试验, 虽敏感度较差, 但对 患者筛查有很高特异度[8],另外纤维母细胞生长因 子 21 可以作为线粒体病筛查的敏感标志物<sup>[9]</sup>, 但不 能用于预测特定疾病的预后及发展[10]。mtDNA编 码蛋白突变所致的线粒体脑肌病患者可出现反复 肌红蛋白尿。

#### 3.2 头部磁共振成像

线粒体脑肌病MRI表现多样, 大部分呈对称分 布, 游走性, 多发性, 与血管支配区分布布不一致, T1 主要呈低信号, T2 呈高信号[11], 病变主要累及颞 叶、顶枕叶灰白质,甚至出现基底节区钙化、脑萎 缩、脑室扩大[12]。灰白质散在的异常信号,最常见 于 KSS 综合征, MNGIE 最常见的 MRI 表现为脑白 质营养不良改变。MRS 波谱分析是目前唯一可以 观察活体组织代谢产物及生化变化的无创伤性技 术, MRS 显示为乳酸双峰是 MELAS 的特征性表现[13]。 FLAIR 及 DWI 序列可以更清楚地显示病灶位置及 性质, MRA及MRV多表现正常, 增强扫描无强化效应。

# 3.3 肌肉活检

由于线粒体脑肌病很容易累及肌肉系统,以骨 骼肌受累最为常见, 肌肉组织活检成为诊断线粒体 脑肌病的重要依据,通常取近端肌肉组织行冰冻切 片并进行组织学(HE 染色)和酶学化学染色[14]。光 镜下可见变性、坏死的肌纤维, Gomori 三色染色可

见破碎样红纤维(RRF)[15]。RRF 是线粒体脑肌病的 特异性病理改变, 但并非所有线粒体脑肌病均可出 现 RRF, 最常见于 MELAS、MERRF、KSS 等。琥珀 酸脱氢酶(SDH)染色通常呈阳性。电镜下可见线 粒体体积、结构、数目异常,表现为肌膜下、神经元 胞浆中大小不一、形态多样的线粒体大量堆积,线 粒体嵴变平,相互融合变长,当线粒体中出现嗜锇 小体及类结晶样包涵体时更具有诊断意义。

# 3.4 基因检测

线粒体脑肌病属于基因突变引起的疾病, 因此 基因检测是其诊断的金标准[16],基因突变包括很多 类型,最常见的类型包括点突变、缺失突变及重复 突变等, 很多基因存在热点突变[17]。目前全基因组 二代测序已全面开展,很多致病基因被发现,但 mtDNA 突变在不同组织存在巨大差异, 需要依据 线粒体脑肌病的类型选择不同组织标本进行检 查[18], 不同类型的线粒体脑肌病具有不同的基因突 变, MELAS 最常见的是 mtDNA 的 A3243G 点突 变, MERRF 最常见的是 mtDNA 的 A8344G 点突 变, KSS 最常见的是 mtDNA 片段缺失[19], 其余常见 基因突变如表1所示。

# 3.5 电生理

电生理检查对于线粒体脑肌病的诊断具有重 要的意义,尤其是当患者出现肌无力、肌肉萎缩、癫 痫发作、肢体抽搐等症状,主要包括肌电图和脑电图。 3.5.1 肌电图 肌电图检查最常的是肌源性损害, 其次还可见神经源性损害,少数病例也可见肌源性 和神经源性损害共存, 肌电图检查正常者较少见。 3.5.2 脑电图 线粒体脑肌病患者脑电图主要表现 为弥漫性背景活动减弱,部分慢波中夹杂少量尖 波,双侧前头部为著,伴肌阵挛抽搐、癫痫样发作 时可见普遍或局灶性的慢波、棘波、尖波以及棘慢 复合波发放[20,21]。常规心电图可以发现各种类型的 传导阻滞,对 KSS 的诊断具有重要意义[22]。

#### 4 诊断和鉴别诊断

#### 4.1 诊断依据

目前国内外缺乏明确的线粒体脑肌病的诊断

表 1 线粒体脑肌病常见基因突变类型

疾病	突变基因类型	
MELAS	A3243G G13513A A3596G A11470C T13046C A3136G T3336C T2371C T3291C C3256T A3260G A3252G mt DNA 的大片段缺失	
MERRF	A8344G A8363G T8356C G8363A mt DNA 的段缺失	
KSS	mt DNA 大片段缺失	
MNGIE	核基因 TYMP	

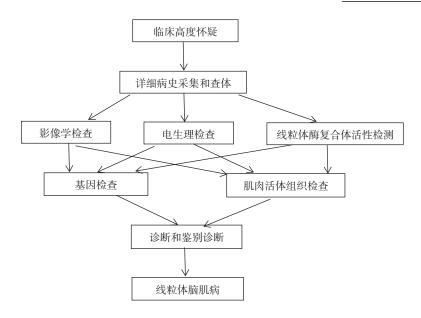


图 1 线粒体脑肌病的诊断流程图

标准,在临床中可以根据临床特征、常规生化检查结果、头颅 MRI 及电生理改变,考虑线粒体病的可能性,进一步行基因检测明确诊断<sup>[23,24]</sup>。当患者临床特征、生化结果、头部 MRI、肌肉活检、电生理符合上述表现时,基因检测结果可进一步证实和分型,线粒体脑肌病诊断成立。

#### 4.2 线粒体脑肌病的诊断流程图

线粒体脑肌病的诊断流程图详见图 1。

#### 4.3 鉴别诊断

线粒体脑肌病临床表现形式多样、症状不典型 且较为隐匿,与很多疾病的表现形式较为相似,鉴 别诊断主要依靠临床表现和影像学,肌肉活检和基 因检查做为进一步证实的手段。

MELAS 主要和以下疾病鉴别:原发性癫痫、癫痫后可逆性脑病、脑梗死、病毒性脑炎、脑肿瘤、高乳酸血症、静脉窦血栓形成等疾病; MERRF 主要和其他原因导致的共济失调伴癫痫发作性疾病相鉴别,特别是伴随癫痫发作的小脑性共济失调[25]; MNGIE 主要和其他慢性胃肠道疾病鉴别[26]。

# 5 治疗

由于线粒体脑肌病发病机制、致病基因等尚未完全研究清楚,目前无特殊治疗方法,以综合对症治疗和护理为主,至今尚未研发出有确切疗效的药物,不同类型病程长短不一,治疗预后也不尽相同<sup>[27]</sup>。当前有学者建立了一些大鼠模型,可能会对研究线粒体脑肌病的发病机制、致病基因、诊断、治疗及预后有所帮助<sup>[28]</sup>。最根本的治疗手段为基因治疗,目前的治疗方法主要如下。

#### 5.1 对症支持治疗

是目前的主要措施通过各种维生素、辅酶因子和营养制剂,对于大多数线粒体脑肌病患者可显著改善症状<sup>[29]</sup>。

- **5.1.1** 直接清除代谢产物 乳酸堆积在线粒体脑肌病患者中最为常见,可导致不可逆的神经损伤,瓜氨酸和精氨酸可促进血乳酸代谢,改善线粒体能量代谢状态,主要用于 MELASL 的治疗<sup>[30]</sup>。
- 5.1.2 补充代谢辅酶类 主要有辅酶 Q10、ATP、 大剂量 B 族维生素等, 亚叶酸可用于 KSS 治疗[31]。
- 5.1.3 抗癫痫治疗 对于线粒体脑肌病并发癫痫发作的患者需积极抗癫痫治疗,非线粒体毒性的左乙拉西坦和拉莫三嗪为首选药物,若非毒性抗癫痫不能控制,可考虑使用具有线粒体毒性的丙戊酸钠和巴比妥类等抗癫痫药物<sup>[32]</sup>。
- **5.1.4** 生酮饮食疗法 生酮饮食是通过脂肪酸分解 代谢途径为机体提供能量,有研究报道可以治疗 MELAS,具有一定的理论可行性,具体疗效有待进 一步研究<sup>[33]</sup>。
- **5.1.5** 激素 主要使用糖皮质激素,通过减轻患者 乳酸中毒症状,缓解临床不适,对线粒体脑肌病并 发脂质沉积病也有一定疗效。

#### 5.2 中医药治疗

有中医学者研究称线粒体脑肌病属脾胃虚弱, 用圣愈汤加减治疗,具有一定的疗效,中药可综合 调理改善症状,确切疗效尚待研究[<sup>34]</sup>。

#### 5.3 物理运动治疗

物理治疗可减少痛苦,使用微电极刺激,红光 照射、蓝光治疗仪、肢体按摩等均可在一定程度上 减轻患者躯体不适,线粒体脑肌病患者累及肌肉时 可适量进行活动,以减缓肌肉萎缩速度。

# 5.4 基因治疗

基因治疗是最根本也是最有希望的治愈方法, 其基本策略包括:降低突变 mtDNA/野生型 mtDNA 的比例、输入同源基因、使用异质及错位表 达以及利用限制性内切酶修复突变型的 mtDNA。 具体方法包括:将 RNA 基因植入线粒体、核酸产 物植入、将多肽植入线粒体。常用的五种技术包 括:构建 mtDNA 样质粒、线粒体外基因代偿性表 达、细胞融合技术及转线粒体技术、线粒体内基因 代偿性表达、异质性缺陷线粒体突变基因组的去 除,但这些技术尚未在临床中广泛使用,仍处于科 研阶段,未有大样本的临床数据证明其疗效[35]。此 外还可应用辅助生殖技术分离线粒体 DNA 和核 DNA, 以降低线粒体疾病的母系遗传几率[36]。

# 6 小结与展望

线粒体脑肌病临床表现形式复杂多样且缺乏 特异性, 易误诊为其他疾病, 从而延误治疗。目前 虽然二代全基因组测序技术已广泛地应用于线粒 体基因检测, 但由于其基因的复杂性, 仍有许多致 病基因尚未发现,诊断主要依靠临床特征、辅助检 查。治疗并未取得突破性进展,仍以对症治疗为 主。但随着科技的进步和人类知识体系的逐步完 善,相信在不久的将来线粒体脑肌病突变基因检 测、诊断和治疗将会取得突破性的进展。

- 1 Habibzadeh P, Silawi M, Dastsooz H, et al. Clinical and molecular characterization of a patient with mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. BMC Gastroenterology, 2020, 20(1): 753-759.
- 中华医学会神经病学分会. 中国神经系统线粒体病的诊治指南. 中华神经科杂志, 2015, 48(12): 1045-1051.
- 3 Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, et al. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) be the diagnosis? Arq Neuropsiquiatr, 2015, 73(11): 959-967.
- 4 Nd A, Ts B, Bp B, et al. Functional analysis of a novel POLγA mutation associated with severe perinatal mitochondrial encephalomyopathy. Neuromuscular Disorders, 2021, 31(4): 348-
- 5 El-Hattab AW, Jahoor F. Assessment of nitric oxide production in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome with the use of a stable is otope tracer infusion technique. Journal of Nutrition, 2017, 147(7): 1251-1257.
- 6 Liu K, Zhou Z, Pan M, et al. Stem cell-derived mitochondria transplantation: A promising therapy for mitochondrial encephalomyopathy. CNS Neuroscience& Therapeutics, 2021,

- 33(4): 431-437.
- Mojtabavi H, Fatehi F, Shahkarami S, et al. Novel mutations of the TYMP gene in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: case series and literature review, 2021, 34(2):
- 8 Kim S, Sohn S I, Bae H, et al. Late onset mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes diagnosed using urinary epithelial cells. Journal of Neurosonology and Neuroimaging, 2020, 12(1): 44-47.
- 9 Libernini L, Lupis C, Mastrangelo M, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: novel pathogenic mutations in thymidine phosphorylase gene in two italianbrothers. Neuropediatrics, 2012, 43(4): 201-208.
- 10 Gunnewiek T, Hugte E, Frega M, et al. M. 3243A>G induced mitochondrial dysfunction impairs human neuronal development and reduces neuronal network activity and synchronicity. Cell Reports, 2020, 21; 31(3): 107538.
- 11 Huang Y, Long-Bai MA, Tian XW, et al. MRI imaging findings of 15 cases of mitochondrial encephalomyopathy. Lingnan Journal of Emergency Medicine, 2019, 33(3): 352-361.
- 12 Wang S, Song T, Wang S. Mitochondrial DNA 10158T> C mutation in a patient with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome: A case report and literature review (CARE-complaint). Medicine, 2020, 12; 99(24): e20310.
- 13 赵丹华, 王朝霞, 于磊, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样 发作综合征患者的脑磁共振成像改变动态演变规律. 中华神经 科杂志, 2014, 47(4): 229-231.
- 14 Falcão de Campos C, Oliveira Santos M, Roque R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: novel pathogenic mutation in thymidine phosphorylase gene in a patient from cape verde islands. Case reports in neurological medicine, 2019, 11: 5976410.
- 15 Lindgren U, Roos S, Hedberg OC, et al. Mitochondrial pathology in inclusion body myositis. Neuromuscular Disorders Nmd, 2015, 25(4): 281-288.
- 16 Xueping QU, Bai R, Neurology DO. Progress in the study of MELAS. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2018, 20; 62(3): 235-254.
- 17 Voronkova A. Genomics testing and its applications in personalized pediatric services (mt-DNA). Meta Gene, 2018, 17: S6.
- Liu XQ, Shen SQ, Yang GC, et al. Mitochondrial A3243G mutation causes mitochondrial encephalomyopathy in a Chinese patient: Case report. Medicine, 2019, 98(19): e15534.
- 19 Martine, Uittenbogaard, Hao, et al. The nuclear background influences the penetrance of the near-homoplasmic m1630 A>G MELAS variant in a symptomatic proband and asymptomatic mother. Molecular Genetics & Metabolism, 2019, 126(4): 429-438.
- Chevallier JA, Von Allmen GK, Koenig MK. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases. Epilepsia, 2014, 55(5): 707-712.
- 张晓, 王朝霞, 刘凤君, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样 发作的癫痫发作及脑电图特点分析. 中华神经科杂志, 2014, 47(5): 336-340.
- 22 Ti A, Ns A, Sm A, et al. The necessity of implantable cardioverter defibrillators in patients with kearns-sayre syndrome systematic review of the articles science direct. International Journal of Cardiology, 2019, 279: 105-111.

- 23 Chi CS. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases. Pediatrics & Neonatology, 2015, 56(1): 7-
- 24 Jeppesen TD, Vissing J. The pathophysiology of exercise and effect of training in mitochondrial myopathies, 2019, 45(5): 231-239.
- 25 Guo, Zhang, Fei, et al. The biochemical characterization of a missense mutation m8914C> T in ATP6 gene associated with mitochondrial encephalomyopathy. International journal of developmental neuroscience, the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience, 2018, 71: 172-174.
- 26 Na Ye, Jing-Yi Liu, Xi-Ping Gong, et al. White matter connection's damage not cortical activation, leading to language dysfunctionof mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and strokelike episodes. Chinese Medical Journal (Engl), 2019(5): 597-
- 27 Whitehead MT, Wien M, Lee B, et al. Cortical venous disease severity in MELAS syndrome correlates with brain lesion development. Neuroradiology, 2017, 59(8): 813-818.
- 28 Khan NA, Govindaraj P, Meena AK, et al. Mitochondrial disorders: Challenges in diagnosis & treatment. Indian Journal of Medical Research, 2015, 141(1): 13-26.
- Song TT, Qian LI. Current status and research progress of clinical diagnosis and treatment of mitochondrial myopathy. Journal of Gannan Medical University, 2019, 65(5): 57-63.

- 30 Xu XB, Ji KQ, Lyu JW, et al. Late-onset mitochondrial disease in a patient with MELAS and mitochondrial DNA T14487C mutation. Chinese Medical Journal (Engl), 2019, 132(006): 716-718.
- Finsterer J. Viability of diffusion tensor imaging for assessing retro-31 chiasmatic involvementin kearns-sayre syndrome remains elusive. Neuroradiology, 2019, 62(2): 231-242.
- 32 Nikolaeva EA, Volgina SY, Khaliullina CD, et al. Mitochondrial encephalomyopathy associated with pyruvate dehydrogenase complex deficiency: eight clinical cases. Вопросаl современной педиатрии, 2020, 44(8): 12-17.
- 33 Jameel I, Sreh A, Das P. Recurrent stroke events secondary to a late presentation of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like symptoms (MELAS) syndrome. Cureus, 2020, 12(12): 332-345.
- 34 刘媛媛. 1例误诊为脑梗死的线粒体脑肌病. 卒中与神经疾病 2020, 27(03): 388-389.
- Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL, et al. Gene therapy for leber hereditary optic neuropathy: initial results. Ophthalmology, 2016, 123(3): 558-570.
- 36 Zhe Zhang, Danhua Zhao, Xiao Zhang, et al. Survival analysis of a cohort of chinese patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) based on clinical features. Journal of the Neurological Sciences: Official Bulletin of the World Federation of Neurology, 2018, 385(2): 151-

・Epilepsia专栏・

# ILAE 发作和癫痫分类:对新生儿癫痫发作的调整——ILAE 新生儿癫痫特别工作组制定



Ronit M Pressler, Maria Roberta Cilio, Eli M Mizrahi, *et al* 刘旸 译,吴逊 审

【摘要】 发作是新生儿期最常见的神经急症,与婴儿和儿童不同,癫痫通常是由急性病因引起的诱发性发作,并且可能仅仅表现为脑电图异常。特别需要提出的是,年龄较大的儿童和成人癫痫发作和癫痫的分类方案可能不适用于新生儿发作。因此,国际抗癫痫联盟(ILAE)成立了新生儿癫痫工作组,改进 2017 年 ILAE 发作和癫痫分类,以适用于新生儿。新生儿分类框架强调了脑电图(EEG)在新生儿发作诊断中的作用,并包括了与该年龄组适应的发作类型的分类。发作的类型是由主要的临床特征决定的。许多新生儿发作仅有脑电图表现,没有明显的临床特征;因此,这些都包括在推荐的分类中。没有相关脑电图的临床事件不包括在内。由于新生儿期发作已被证明有局灶性起源的发作,因此没有必要将其划分为局灶性和广泛性。发作可以有运动(自发性、阵挛性、癫痫性痉挛、肌阵挛、强直)、非运动性(自主神经、行为停止)或继发表现。该分类允许用户在对这个年龄组的癫痫发作进行分类时选择详细程度。

【关键词】 分类; EEG(脑电图); 癫痫; 新生儿发作; 症状学

#### 要点

- 国际抗癫痫联盟(ILAE)根据 2017 年 ILAE 分类,提出了新生儿期发作的新分类和框架
- 该分类强调了脑电图 (EEG) 在这一年龄组发 作诊断中的关键作用
- 发作认为开始时是局灶性的,因此没有必要将其划分为局灶性和广泛性

发作可有临床表现或无临床表现(仅脑电图)

描述项目由主要临床特征确定,分为运动、 非运动和继发的

# 1 定义

出于本报告的目的,使用了以下定义:

- 孕龄 (Gestational age, GA): 从最后一次月 经第一天到分娩 (完成周) 所经过的时间
- 经后年龄 (Postmenstrual age, PMA): 孕龄 加实足年龄 (周数)
  - 早产儿: 妊娠期 37 周前出生
  - •新生儿期:从出生到 PMA 44 周

#### 2 介绍

发作是新生儿期最常见的神经系统急症,每

DOI: 10.7507/2096-0247.20210074

通信作者: Ronit M Pressler, Email: ronit.pressler@gosh.nhs.uk

1000 例活婴中就有1~5 例出现。大多数新生儿发 作是由急性疾病或脑损伤诱发的, 有基础病因, 或 为明确的,或为可以的,即急性诱发性发作(以前 也称为急性症状性,尽管现在首选急性诱发性)。 不符合癫痫的诊断标准,癫痫的定义是符合以下任 何一种情况: ① 至少两次无诱因的发作, 发生时 间间隔大于24小时;②一次无诱因的癫痫发作, 并且再次发作的可能性相似于两次无诱因发作后 一般的复发风险; ③ 一种癫痫综合征的诊断。癫 痫综合征可能出现在新生儿期, 随着基因检测的增 加,认识到越来越多的新生儿癫痫确定为遗传和代 谢病因。虽然有许多原因可以引起新生儿发作,但 大多数癫痫发作是由相对少见的病因引起的(图1), 包括缺氧缺血性脑病、卒中或出血、感染、皮质畸 形、代谢障碍(急性和先天性)和遗传病因。不常 见但重要的原因是新生儿药物戒断和与出生相关 的头部创伤。

新生儿癫痫以前被归类为仅为临床、电临床或 仅脑电图。仅为临床发作定义为一种没有明确相 关脑电图的异常临床变化的突然发作。目前没有 证据表明这些仅为临床的事件本质上是癫痫性的 (见下文的历史回顾)。电临床发作是指具有明确 的临床征象,同时伴有脑电图。仅脑电图性发作属 于脑电图上出现的与任何明显临床征象无关的脑 电图性发作(同义词:临床上无症状或亚临床发

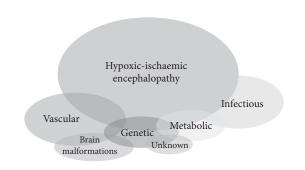


图 1 按照婴儿的新生儿发作的常见病因的相关发生情况

作)。建议用仅脑电图一词,这基于所用的观察方法,并且发作有可能不是真正的亚临床。

新生儿癫痫的临床诊断很困难,特别是危重症婴儿,由于在重症监护单元中有大量的癫痫和非癫痫的临床表现。在 Malone 的研究中,向 137 名健康专业人员(大多是新生儿医生及重症监护专家)展示 20 段新生儿阵发性事件的录像剪辑,目的是将运动区分为发作和非发作。正确识别事件的平均为 20 段中的 10 段。观察员之间的共识很差,与观察员的专长无关。足月和早产儿运动通路的不成熟状态可能是导致发作与非癫痫性运动难以区分的原因在选定的人群中,特别是患有缺氧缺血性脑病(HIE)的婴儿中,50%~80%的癫痫发作是仅为脑电图的,其结果是发作的负荷的范围可能被明显了。

发作负荷可以定义为在特定的脑电图记录时间内发作性(或发作)电活动,并表示为汇总的电发作秒数。发作负担应与发作频率区分,发作频率不考虑发作持续时间。治疗发作,尤其是使用苯巴比妥时,可能导致所谓的"分离"这意味着电临床发作变为仅限电的。尽管治疗性低温治疗 HIE 减少了整体发作负担,它也可以增加电临床发作的解耦。有证据表明,仅为电发作负担对神经结局的影响与电临床发作相当。

美国临床神经生理学学会最近将新生儿电发作定义为"一种突然的、异常的脑电图事件,其特征是具有重复性和诱发性具有至少 2 μV 的峰峰值电压和至少"持续 10 秒"。"演变"的定义是频率、电压、形态或部位的明确的变化,例如随着时间的推移,放电的波幅增加,频率减少。这个定义不需要任何明显的临床改变。

#### 3 历史回顾

对新生儿发作的特征和分类的历史努力一直 强调他们如何与儿童和成人区分。在该报告中,我 们的目标是使用与 2017 年一致的 ILAE 发作和癫 痫的术语。

50 年代和 60 年代早期的研究集中于运动和行为变化,基于有或没有脑电图记录的直接观察,包括局灶性阵挛和全面性强直性发作,以后也包括肌阵挛。

早期的研究人员认识到自主神经系统的变化,包括呼吸频率、血管运动变化、流涎、心率和血压的变化是发作的表现。描述了多种形式和非典型的临床事件,后者包括凝视、突然觉醒和警觉、眼球偏斜、眨眼、眼球震颤、咀嚼和肢体运动,如游泳、划船、脚踏等,分类为"无规律"、"微小"或"不明显"。这些结果导致 Volpe 提出的分类,包括:多灶性阵挛、局灶性阵挛、强直、肌阵挛和轻微发作。

Watanabe 及其同事们将临床发作的目测分析 与脑电图和多模式测量相互关联,识别出了广泛的 运动、行为和自主神经征象,也证明了电临床的相 关性。Mizrahi 和 Kellaway 还利用视频-脑电图记录 了电临床相关性,并注意到许多以前报道假定为癫 痫源性的发作的临床事件实际上为非癫痫性的。 诸如全面性强直发作和所谓的不明显的发作,两者 的发生都没有"相关的"脑电图变化,可以由刺激 诱发,通过制止而被抑制。这导致了基于病理生理 (癫痫性与非癫痫性); 电临床相关性(电临床发 作, 仅为临床发作, 仅为电发作) 或者行为性(局灶 阵挛, 局灶强直, 肌阵挛, 痉挛, 全面强直, 运动性 自动症——每一种都有额外的说明,以提示它们是 否被认为是癫痫源或非癫痫源性),对新生儿发作 的分类应重新考虑。运动性自动症一词包括眼球 运动、口-口腔-舌和"四肢的连续运动(蹬踏、游 泳、划船)"。

随着新生儿重症监护病房(NICU)长时间床边 电图监测的出现,人们进一步认识到仅有脑电图发 作而无相关临床表现的发作很常见,尤其是危重新 生儿。因此,重新考虑新生儿发作的定义,现在的 重点是事件的脑电图基础,无论是否有临床表现。

2017年 ILAE 发作类型和癫痫症分类的立场文件提出了包括癫痫发作类型、癫痫类型和综合征在内的分类框架。发作目前的定义为由于大脑中异常过度或同步的神经元活动而出现的一过性征象和/或症状。然而,发作并不一定意味着一个人患有癫痫。值得注意的是,这一定义仅为电发作。癫痫症状学是对与发作事件相关的征象和症状的描述,在定位致痫区方面很有价值。在新生儿中,与中脑和脑干相连的边缘系统的发育比大脑皮质组

织更发达,这可能部分解释了新生儿癫痫症状与较大儿童的不同。

ILAE 分类和术语委员会认识到新生儿癫痫需要特殊考虑,因此成立了新生儿工作组,目的是将该年龄组的癫痫和癫痫纳入 2017 年 ILAE 分类。

# 4 方法

该工作组的目标是制定一种符合以下标准的 新生儿发作的分类:

- 融入 2017 年 ILAE 分类
- 基于电临床表型
- 强调脑电图在新生儿癫痫诊断中的关键作用
- 对事件的管理和治疗有影响
- 为新生儿医师、儿科医师、癫痫医师、神经生理学家和神经学家所接受
  - 适用于所有医疗保健设置

工作组遵循 ILAE 概述的立场文件的过程 (https://www.ilae.org/files/ dmfil e/ process -of-publishing -ILAE- commission -and- task - force -report ts-25- january -2020.pdf)。这一过程包括任命一个工作组(由联盟挑选的专家小组),提出初步提案,在 ILAE 网站上发布该提案,征求所有利益相关者的意见和批评(公众咨询),最后,任命第二个专家小组进行评审,并纳入公众意见和 Epilepsia

同等专家的评审。

在为期 5 个月的公众谘询期间,我们收到了来自个人、学术团体和有兴趣的团体的意见,所有这些意见都由第二个专责小组进行了审查(见第二个新生儿癫痫专责小组的报告,详见原文附录 1)。大多数意见和批评都是建设性的,并提供了宝贵的反馈,这为立场文件的内容提供了信息。

# 5 分类

图 2 描述了新生儿期发作的诊断框架, 其中包括发作的分类。

# 5.1 描述

新生儿可表现发作性临床事件,怀疑为癫痫源性发作;这些包括运动和非运动现象。然而,如前所述,许多新生儿大多或仅有电发作,仅表现在脑电图或振幅集成脑电图(aEEG,见下文)上才会明显。

## 5.2 诊断和鉴别诊断

在新生儿中,视频脑电图记录是诊断的金标准。然而,许多新生儿单位只有有限或没有脑电图记录。相反,许多新生儿学家使用 aEEG,这是一种简化的床边神经生理学工具,以滤波和压缩的方式显示一个或两个以上的脑电图通道。当完整的脑电图不容易获得的情况下,aEEG 可以与原始通

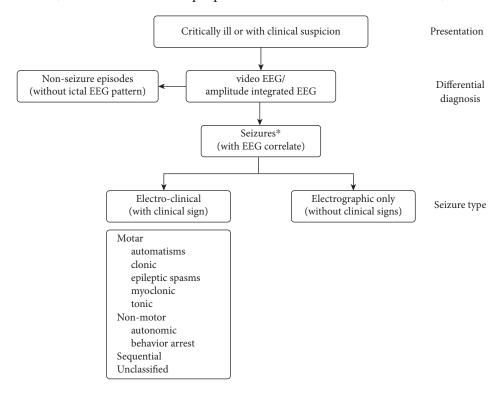


图 2 新生儿发作诊断的框架,包括发作的分类

改编自 2017 年 ILAE 发作的分类。新生儿显示不连续的事件疑为癫痫性发作或危急病变(常为过度换气,镇静、以及用肌肉松弛剂治疗。※如果无 EEG,利用在诊断明确的妊娠期中免疫安全性评估的全球队列(图 5)

道配合一起使用,尽管它的局限性是公认的。

发作有一部分仅有电发作,特别是在脑病和危 重患者中。在新生儿中,中枢神经系统的不成熟也 起一部分作用。因此, 仅电发作应该是分类的一部 分。描述新生儿发作的初始阶段应明确发作是有 (电临床)临床征象(仅为电发作)。实例已经描 述,在一个特定的患者中,临床发作可有以及没有 节律性脑电图放电;然而,这被认为是一种罕见的 情况,根据定义,这个患者也有意指为电发作(有 或没有临床相关)的情况。因此,只有伴有脑电图 的事件才被纳入该分类。从理论上讲,由大脑亚皮 层区如边缘和边缘系统引起的局灶性发作可能会 被遗漏。然而,这一概念目前既不能证明也不能反 驳。研究表明,临床事件的大多数并不是由癫痫引 起的,在癫痫发作中,在较长时间的脑电图监测 中, 电发作模式将变得明显。多导视频脑电图可以 帮助评估任何有问题的表现,如自主神经表现或自 动症, 并减少对常见非发作事件过度诊断的风险。

#### 5.3 发作类型

我们使用了 Fisher 和同事建议的发作类型的定义:一组用于临床护理、教学和研究交流目的的有用的发作特征。

2017年 ILAE 对发作类型(详见原文附录 S2)的分类基本原则是基于 1981年的分类,最初将发作分为局灶性发作和广泛性发作。新生儿已证明有仅为局灶性起始的发作,因此最初的划分为局灶性和广泛性是不必要的。然而,在一些罕见的情况下,发作可能会迅速涉及双侧分布的神经网络如痉挛或肌阵挛发作,例如先天性代谢障碍。即使在遗传性早期婴儿发育性和癫痫性脑病中,强直发作在新生儿期是局灶性或不对称的,随后在婴儿期可能成为全面性。2017年 ILAE 分类的第二个标准划分为有知觉和知觉受损的发作;然而,这并不适用于新生儿,因为不可能有信心和重复地评估这个年龄组的知觉和反应性。

其次是运动性和非运动性发作,最后是发作类型(表1)。虽然新生儿发作可表现出多种临床征象,但在大多数病例中,可以确定一个的主要特征。从实用的角度来看,似乎最好是根据主要的临床表现对发作进行分类,因为这比确定发作起始区更有可能对病因学有临床意义。

这也可能不是第一个临床表现。例如,新生儿可能出现局灶性强直性姿势,此外还有一些眼部肌阵挛,这仍可归类为强直性发作。无论如何,就像成年人一样,在已知和合适的情况下,应该说明大

脑内部的定位。

在某些情况下, 很难确定占优势的特征, 典型 的见于长时间发作,此时可以见到一系列临床表 现,时常变换侧别。甚至在不同时间有一系列征 象, 症状和 EEG 变化, 在 2017年 ILAE 分类手册中 描述为连续发作。因为这经常在新生儿中看到,这 一术语被添加到癫痫类型。连续是指在一次癫痫 中连续(不一定是同时)发生几种癫痫表现,而在 不同的类型中没有表现(例如,新生儿可能出现癫 痫性痉挛和其他局灶性发作)。连续性发作的典型 例子是自限性新生儿癫痫,这种症状被描述为有刻 板似的多种表现,包括强直、阵挛、自动症和自主 神经特征(包括呼吸暂停),表现为在一次发作中 不同的侧别。有报道类似的发作在新生儿 KCNO2 或 SCN2A 脑病。连续性发作需要与移行性局灶性 发作区分,后者是一种在某些遗传综合征中描述的 电临床现象。

由于缺乏言语和有限的非言语交流,2017年 ILAE 分类中描述的几种癫痫类型无法在新生儿中 诊断。包括感觉、认知和情绪发作。感觉性发作的 定义是一种知觉体验,不是由外部世界的适当刺激 引起的。这种癫痫发作在极少数情况下可能会产 生像鬼脸或哭泣这样的症状,但我们认为,在绝大 多数情况下,这些症状只会出现在电事件时。不能 准确评估新生儿的意识和反应性,因此不容易分 类;然而,随着更先进的技术或更细致的观察,这 种情况可能会改变。同样,在新生儿的躯体感或视 觉先兆也不能确定。由于新生儿的肌张力和仰卧 位,临床上不通过有创方法难以评估失张力发作。 因此,这些发作类型不包括在新的分类中。可以使 用表 2 中列出的描述符进一步描述运动性发作。

该框架允许用户在特定情况下根据需要进行 尽可能详细的分类。完整的描述包括表现、一种表 现和病因诊断。

#### 5.4 癫痫综合征

虽然大多数发作在新生儿期发生于急性疾病的背景下,在某些情况下,发作可能是早期婴儿癫痫的第一个表现。由于新生儿癫痫的评估和长期管理与诱发性发作不同,因此早期鉴别诱发性癫痫与新生儿开始的癫痫具有重要的诊断、治疗和预后意义。新生儿期出现的症状包括:自限性新生儿癫痫(以前称为良性家族性新生儿发作)和早期婴儿癫痫性脑病(以前称为早期肌阵挛性癫痫和早期婴儿癫痫性脑病)(另见ILAE疾病分类学和定义工作组的提案,正在筹备中)。

癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期 • 449 •

表 1 2017 年 ILAE 对新生儿发作分类和注意事项的汇总

类型	描述	特别说明	癫痫发作类型的临床背景	来源
自动症	一种或多或少协调的运动活动,通常发生在认知受损时。这通常类似于随意运动,并可能包括发作前运动活动的不适当的持续	新生儿通常是口部的。足月和早产 儿的行为可能模仿发作性自动性,因 此脑电图/ aEEG 是必须的。	见于 HIE 和早产儿。通常是连续发作的一部分。	9, 83, 84
阵挛	抽搐, 对称性或非对称性, 为规律 性重复的并累及相同的肌群	发作类型, 临床诊断更可靠	新生儿卒中或脑出血的典型发 作类型。也可能见于 HIE	9, 12, 85-87
癫痫性痉挛	主要是近端和躯干肌肉的突然屈曲、伸展或伸展-屈曲,通常比肌阵挛运动更持久,但不如强直发作持续。可能出现的形式有限:鬼脸,点头,或不明显的眼球运动。	在新生儿短暂,因此如果没有肌电图,可能很难与肌阵挛性发作区分。可能成簇发生。	罕见。可见于先天性代谢障碍 或婴儿早期 DEE。	53, 88-96
肌阵挛	一种突然、短暂(<100 msec)的不 自主的肌肉或肌群的单一或多次 收缩(s)(轴向、近肢、远端)。	临床上很难与非癫痫性肌阵挛区分, 需要脑电图,最好有肌电图。	先天性代谢异常和早产儿发作的典型类型。也可见于早期婴儿 DEE	88, 90, 91, 93, 94, 97
强直	持续的肌肉收缩增强, 持续几秒钟 到几分钟。	局灶的、单侧的或双侧不对称的。全 面性强直性姿势是非癫痫源性的。	小婴儿 DEE 和遗传性新生儿癫 痫典型发作形式	57, 62, 88, 91, 96, 98, 99, 101
自动症	自主神经系统功能的明显改变,涉 及心血管、瞳孔、胃肠、排气、血管 运动和体温调节功能。	可能涉及呼吸 (呼吸暂停)。必须有 EEG / aEEG。	极少单独发生。可见于脑室内 出血。还有颞叶或枕叶病变。 在早期婴儿 DEE 中也有描述。	9, 53, 99, 102- 104
行为终止	活动停止(暂停)、冻结、固定,称 为行为终止	必须有脑电图结果	作为一种单独的癫痫类型很少 见。通常被认为是连续发作的 一部分。	53, 105
连续发作	这一术语用于 2017 年 ILAE 对具有一系列体征、症状和不同时间脑电图变化的事件进行发作类型操作分类的说明书中使用	没有明确的特征可以是决定性的,多种临床征象代替发作的表现。典型的为多种表现出现于一次连续发作中,在一次发作或多次发作间时常改变侧别。	常见于遗传性癫痫如自限性新生儿癫痫,或 KCNQ2 脑病。	54, 58, 62, 83, 98-100
仅有脑电图 发作	亚临床, 没有临床表现	必须有 EEG/aEEG	早产儿多见。HIE(尤其是基底 节或丘脑损伤),病情危重,并 且实施心脏外科	9, 11, 15, 81, 106-109
无法分类	临床特征不充分或有不常见的临 床表现, 不能归于其他	必须有 EEG/aEEG		

注: aEEG, 波幅整合 EEG; 小婴儿 DEE, 小婴儿发育和癫痫性脑病; EEG, 脑电图; EMG, 肌电图; HHE, 缺氧缺血性脑病; ILAE, 国 际抗癫痫联盟; msec, 毫秒

表 2 新生儿期运动发作的描述

发作类型	描述
自动症	一侧 双侧不对称
阵挛发作	限局 多部位 双侧
癫痫性痉挛	一侧 双侧不对称 双侧对称
肌阵挛发作	限局 多部位 双侧不对称 双侧对称
强直发作	限局 双侧不对称 双侧对称

神经成像和基因组技术的最新进展以及视频 脑电图在新生儿重症监护室的实施,可以识别比以 前认识的更独立的、病因特殊性的新生儿癫痫综合 征。正如新的 ILAE 癫痫分类所建议的那样, 更复 杂的基因检测和视频-脑电图监测的结合将可以识 别和层次不同的病因特异性电临床表现型。该框 架已适用于新生儿(图3)。

# 6 讨论

符合 ILAE 新的发作分类 ILAE 以及 ILAE 癫痫 框架, ILAE 新生儿工作组开发了新生儿期发作的 新的 ILAE 分类。这个分类强调了脑电图在发作诊 断中的作用并包括了与该年龄组相关的发作类型 的分类。发作类型通常由主要的临床特征决定。

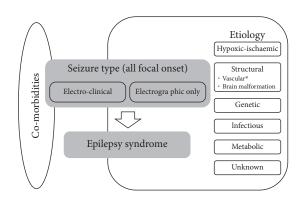


图 3 新生儿发作以及癫痫综合征的框架

改编自 2017 年 ILAE 癫痫的框架. 本文的目的, 缺氧缺血因其为这个年龄组最常见的发作的病因所以认为是独立的实体。现在没有证据认为免疫过程在新生儿发作的病因中起作用。※包括急性缺血性卒中, 出血(脑室内, 蛛网膜下腔, 脑实质内) 及其他血管病导致的缺血(如脑室周围白质软化)

在大多数新生儿的电临床发作中,第一个特征也是主要特征。文献回顾表明新生儿发作症状学可能对病因和/或预后具有诊断价值,从而对管理有影响(表1)。例如,局灶性阵挛运动常被视为围产期卒中第一个也是主要的发作特征。

然而,许多这些临床相关性是基于小案例研究 或非常有限的症状学描述,将需要在更大的数据集 上进行测试。

Clancy 及其同事们将新生儿的仅为电发作描述为一种突然的、重复的、演变的的刻板波形,具有明确的开始、中间和结束,最短持续时间为 10 秒。然而,选择 10 秒的持续时间显然是任意的。同样,对危重成人发作的定义也采用了任意的 10 秒最短持续时间。这与一些电临床发作相反,如肌阵挛发作或痉挛,其定义为小于 10 秒。在新生儿和成人危重均(60+h)建议,短暂的有节奏性发放(称之为 BRDs(短暂的节律性发放)或 BIRDs[短暂发作间期或发作时节律性发放])。与同一次或以后脑电图记录中非常持续的发放同样形态的电发作有关以及异常神经发育预后的风险增加。BRDs的定义是非常短暂(<10 秒)的局灶性或全局性的尖样形状的节律性活动,有或没有演变,不符合任何已知的正常或良性模式,在成年人中频率大于4Hz。

BRD 可以认为是发作期-发作间期连续的一部分。有趣的是, 演变的存在与否并不是定义的一部分。已表明, 明确的 BRD 随着演变代表"非常短暂的"电发作(图 4)。

我们将新生儿期的癫痫定义为:

一次电事件具有一种模式,特点为突然、重复、演变的固定形式和波形有开始及终止,其持续

时间不确定,但应足以证明发放的频率和形状有演变并且应长到能够认识异常发放的开始演变及结局。

这是一个概念性的定义,下面将讨论它如何与治疗决定的相关性。虽然认为 10 秒可以提高评估者之间的可靠性,但在某些情况下,较短的发作模式可能被确定为发作,因为它们的演变和形态与同一记录中的其他较长的事件相似,因此适合持续时间标准。没有演变的 BRDs 不认为是发作,但在随后的脑电图监测中可以作为癫痫发作的早期预测因子和预后指标。明显的例外是某些临床发作,如肌阵挛性发作和痉挛。

在确定电临床和仅为电发作时,我们承认决定何时治疗新生儿发作不仅取决于正确的诊断而且同样取决于癫痫的负担。与不良预后相关的是发作负担(某段时间内的电发作秒数),而不是发作频率(无论持续时间如何,某段时间内的发作次数)或临床表现。一般认为,罕见的短暂发作可能不需要治疗,但应启动脑电图监测,以便可以评估癫痫发作负担。已有建议,每小时>30~60秒的发作负担应被视为开始治疗的指征。电发作负担和发作频率可能影响治疗方法,但临床征象的有无不应影响治疗。ILAE 新生儿发作指南工作组目前正在更新 2011 年世界卫生组织(世卫组织)新生儿发作指南,该指南将处理与治疗有关决策的这些具体方面。

工作组承认目前世界上许多地区的现实情况是,甚至没有最基本的脑电图检查。认识到这一点,工作组的作用是确定金标准接近诊断和识别新生儿发作。这可以用来游说更好的设施,即使这一过程具有挑战性,需要很多年才能实现。

如果脑电图无法利用,我们希望参考由Brighton合作开发的一种算法,根据可用的诊断测试确定不同程度的诊断确定性(图 5)。脑电图被视为金标准(明确诊断),而在 aEEG 上看到的事件可以被认为是具有"很可能确定性"的发作。如果仅可临床评估,局限性发作和自限性强直发作发作也可以被视为"很可能的发作",而其他临床事件如自动症、自主神经发作和有行为停止的发作均需要脑电图确认,如果没有脑电图只能被视为"可能的发作"。根据定义,仅为电发作,没有脑电图就会被漏诊。全身性强直伸性姿势事件,无明显不对称性不考虑为发作并且床旁并且床旁监测有助于确定临床事件为过度的反射行为以及非癫痫性起源。

如果刺激引起婴儿的行为类似于自发性可观

癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期 • 451 •

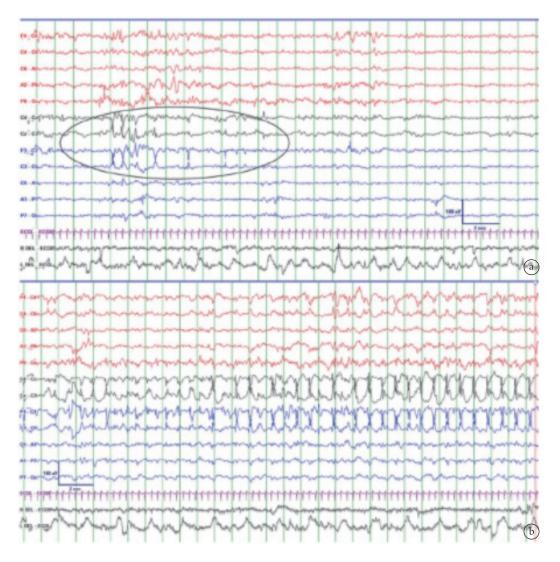


图 4 一个婴儿期第四日发作的 EEG, 在电生理确定发作有困难

a. 开始时 EEG 表现为短程节律性尖波在中央中线及左中央波形及频率均有演变, 持续7秒(圆圈内)。可能解释为短暂节律性发放 (RRD); b. 继之长程 EEG 监测记录到多次仅有在同上区内的电发作伴有相似的电模式,持续可达 45 秒。不清楚为何一次考虑为 RRD, 而其他为电发作

察到的临床事件, 而在自发事件中控制婴儿四肢迅 速引起事件的停止,则可以认为它们是非癫痫性事件。

虽然这些婴儿可能没有临床癫痫发作,但这些 阵发性运动的起始有理由进一步评估, 因为它们也 可能合并严重的中枢神经系统障碍和继发的神经 损伤。

本立场文件不涉及新生儿癫痫持续状态的定 义或分类。新生儿癫痫持续状态相对常见并且合 并预后不良,但没有被广泛接受的定义。ILAE 癫 痫持续状态小组的最新报告只是部分适用于新生 儿,因为它并没有解决发作负担和仅为电发作癫 痫,并且未考虑癫痫持续导致的与年龄相关的海马 损伤。

虽然这一框架是针对新生儿期发作而开发的, 但我们相信在某些方面可以很容易地应用于任何 年龄危重患者的急性发作,特别是在重症监护中。 非惊厥性发作常见于危重症患者,以及由于电临床 分离表现为仅为电发作已报道在严重疾病儿童。 然而,病因可能随年龄而异。建议在新生儿中对这 种分类进行进一步的前瞻性评估。

致谢 特别感谢 ILAE 的所有成员和对公众意见作出 贡献的其他利益攸关方;他们对确定这一分类的贡献是无 价的。国际临床神经生理学联合会(一个由巴黎 Monika Eisermann 博士领导的特设小组, 巴黎) 提供了更多有用的 关键意见。

利益冲突 关于这个文章 Ronit M. Pressler 无利益冲 突。她是研究员在 UCB 和 Johnson & Johnson 做研究。她 是 Esai 和 UCB 顾问委员会的顾问。她的研究由 National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research

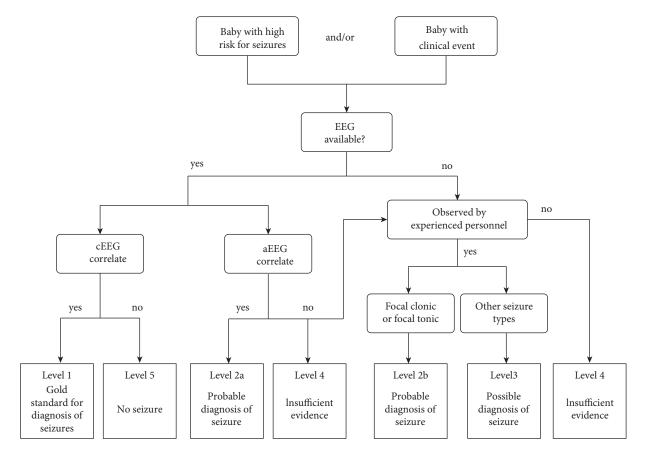


图 5 新生儿发作肯定诊断的确定程度的规则系统

该流程图有助于确定新生儿发作诊断的肯定性,基于利用诊断手段(EEG, aEEG 或有经验人的观察)以及发作类型。由 Brighton 协作组(改编自文献4)。%cEEG,常规 EEG; aEEG,波幅合成 EEG

Centre at Great Ormond Street Hospital, Cambridge Biomedical Research Centre, NIHR 及 GOSH 慈善机构支 持。Solomon L. Moshé关于这篇文章无利益冲突。他是神 经外科和神经科 Charles Frost 主席, 并且 National Institutes of Health (NIH) 给予部分基金, U54 NS100064 及 NS43209。 CURE Infantile Spasms Initiative 及 Abbe Goldstein/Joshua Lurie 及 Laurie Marsh/Dan Levitz 家族。他 是 Neurobiology of Disease 副主编, 及 Brain and Development, Pediatric Neurology and Physiological Research 编委。他因工收到 Elsevier 年薪以及他作为共同主编的两 本书的版税。他从 Eisai, Mallinckrodt, Pfizer, 以及 UCB 收 到研究员的费用。Eli M. Mizrahi 在这篇文章中无利益冲 突, 他从 Eisai 收到研究者费用, 并从 Elsevier, McGraw-Hill 以及 Springer 出版商收到版税。Sameer M. Zuberi 在这篇文 章中无利益冲突。他从 Epilepsy Research UK, UCB Pharma, Dravet Syndrome UK, 以及 Glasgow Childrens Hospital Charity 获得研究基金。他是 Encoded Genomics, Zogenix, UCB Pharma, Biocodex 顾问委员会研究员。他作 为 European Journal of Paediatric Neurology 的主编接受 Elsevier 的酬金。Jo M. Wilmshurst 关于这篇文章无利益冲 突。她作为 Epilepsia 的副主编接受 Wiley 的津贴。Magda L. Nunes 关于这篇文章无利益冲突。她是由 CNPq-Brazil, PQ 基金编号 306 338/2017-3.1D 资助的研究者。Sampsa Vanhatalo 关于这篇文章无利益冲突。他接受 Finnish Academy (SV: 313 242, 288 220, 3104 450), Pediatric 基金,以及 HUS 儿童医院的资助.Maria Roberta Cilio 关于这篇文章无利益冲突。她是 GW Pharmaceuticals, UCB, Sanofi Pharma, and Biocodex 顾问委员会研究者。她作为一本书的编委接受 Elsevier 的版税。其他作者关于本篇文章亦无利益冲突。我们确定我们已阅读杂志在伦理方面的立场并同意本报告与此指南一致。

**伦理学的出版陈述** 我们确认我们已经阅读杂志发行的立场涉及伦理学的出版并且同意本报告与此指南一致。

#### **ORCID**

Ronit M. Pressler https://orcid.org/0000-0002-2905-6839 Maria Roberta Cilio https://orcid.org/0000-0003-2481-8053

Solomon L. Moshé https://orcid.org/0000-0001-9427-9476

Magda L. Nunes https://orcid.org/0000-0002-3402-6810

Elissa Yozawitz https://orcid.org/0000-0001-8230-8364

Jo M. Wilmshurst https://orcid.org/0000-0001-7328-1796

- 1 Engle WA. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics, 2004, 114(5): 1362-1364.
- 2 WHO. Pretermbirth, fact sheet, 2016.
- 3 Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, et al. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. Neurology, 1995, 45(4): 724-732.
- Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, et al. Neonatal seizures: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine, 2019, 37(52): 7596-7609.
- Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. J Pediatr, 1999, 134(1): 71-75.
- 6 Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia, 2017, 58(4): 531-542.
- 7 Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 2017, 58(4): 522-530.
- Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. J Pediatr, 2016, 174: 98-103.
- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology, 1987, 37(12): 1837-1844.
- Scher MS, Alvin J, Gaus L, et al. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. Pediatr Neurol, 2003, 28(4): 277-280.
- Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. Neurology, 2011, 76(6): 556-262.
- 12 Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. Epilepsia, 2009, 50(9): 2097-
- Galanopoulou AS, Moshe SL. In search of epilepsy biomarkers in the immature brain: goals, challenges and strategies. Biomarkers Med, 2011, 5(5): 615-628.
- 14 Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. Lancet Neurol, 2004, 3(10): 608-
- 15 Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93(3): F187-F191.
- Boylan GB, Pressler RM, Pressler RM, et al. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. Dev Med Child Neurol, 1999, 41(12): 819-825.
- Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002, 86(3): F165-F170.
- Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. J Clin Neurophysiol, 2011, 28(6): 611-607.
- Hahn CD, Riviello JJ. Neonatal Seizures and EEG. NeoReviews, 2004, 5(8): e350-e355.
- Mathieson SR, Livingstone V, Low E, et al. Phenobarbital reduces

- EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure detection. Clin Neurophysiol, 2016, 127(10): 3343-3350.
- 2.1 Weiner SP, Painter MJ, Geva D, et al. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. Pediatr Neurol, 1991, 7(5): 363-368.
- Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(12): 1242-1208.
- McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. Neurology, 2000, 55(4): 506-513.
- Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology, 2002, 58(4): 542-548.
- Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Pediatrics, 2015, 136(5): e1302-e1309.
- van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. Pediatrics, 2010, 125(2): e358-e366.
- Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the american clinical neurophysiology society critical care monitoring committee. J Clin Neurophysiol, 2013, 30(2): 161-173.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.
- Burke JB. The prognostic significance of neonatal convulsions. Arch Dis Child, 1954, 29(146): 342-345.
- Dreyfus-Brisac C, Monod N. Electroclinical studies of status epilepticus and convulsions in the newborn. In: Kellaway P, Hrachovy RA, editors. Neurological and Electroencephalographic Correlative Studies in Infancy. NewYork: Grune and Statton, 1964: 250-272.
- Harris R, Tizard JP. The electroencephalogram in neonatal convulsions. J Pediatr, 1960, 57: 501-520.
- Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with along-term follow-up. Pediatrics, 1970, 45(3): 404-425.
- Schulte FJ. Neonatal convulsions and their relation to epilepsy in early childhood. Dev Med Child Neurol, 1966, 8(4): 381-392.
- Minkowski A, Ste Anne-Dargassies S, Dreyfus-Brisac C, et al. Convulsive state in the newborn infant. Arch francaises de Pediatr, 1955, 12(3): 271-284.
- Lombroso CT. Seizures in the newborn. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. The Epilepsies Handbook of Clinical Neurology, vol. 15. Amsterdam: North Holland, 1974: 189-218.
- Volpe JJ. Neonatal seizures. Clin Perinatol, 1977, 4(1): 43-63.
- Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. Pediatrics, 1989, 84(3): 422-428.
- Mizrahi EM, Pressler RM. Foundations of neonatal epileptology: classification of seizures and epilepsies in the neonate and their aetiology, electroencephalography, prognosis and pathophysiology. In: Moshé SL, Cross JH, de Bellescize J, de Vries L, Nordli D, Vigevano F, editors. Seizures and Syndromes of



- Onset in the First Two Years of Life. Paris: John Libbey, 2015.
- 39 Germano IM, Sperber EF, Ahuja S, et al. Evidence of enhanced kindling and hippocampal neuronal injury in immature rats with neuronal migration disorders. Epilepsia, 1998, 39(12): 1253-1260.
- 40 Lawrencea R, Indera TE, Mathur AM. Developing clinical trials for the diagnosis and treatment of neonatal seizures. J Pediatr Neurol, 2009, 7(1): 69-77.
- 41 Plouin P, Kaminska A. Neonatal seizures. Handb Clin Neurol, 2013, 111: 467-476.
- 42 Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, *et al.* Improving the treatment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Report. J Pediatr, 2008, 153(1): 12-15.
- 43 Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitudeintegrated electroencephalography for neonatal seizure detection. Pediatrics, 2007, 120(4): 770-777.
- 44 Van Rooij LGM, De Vries LS, Van Huffelen AC, et al. Additional value of two-channel amplitude integrated EEG recording in fullterm infants with unilateral brain injury. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010, 95(3): F160-F168.
- 45 Rakshasbhuvankar A, Paul S, Nagarajan L, et al. Amplitudeintegrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. Seizure, 2015, 33: 90-98.
- 46 Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. Epilepsia, 1988, 29(3): 256-261.
- 47 Worden LT, Chinappen DM, Stoyell SM, *et al.* The probability of seizures during continuous EEG monitoring in high-risk neonates. Epilepsia, 2019, 60(12): 2508-2518.
- 48 Facini C, Spagnoli C, Pisani F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(22): 3652-3659.
- 49 Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. Epileptic Disord, 2002, 4(2): 139-158.
- 50 From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1981, 22(4): 489-501.
- 51 Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia, 2006, 47(9): 1558-1568.
- 52 Nagarajan L, Ghosh S, Palumbo L. Ictal electroencephalograms in neonatal seizures: characteristics and associations. Pediatr Neurol, 2011, 45(1): 11-16.
- 53 Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(2): 118-125.
- 54 Hirsch E, Velez A, Sellal F, *et al.* Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. Ann Neurol, 1993, 34(6): 835-841.
- 55 Sands TT, Balestri M, Bellini G, *et al.* Rapid and safe response to lowdose carbamazepine in neonatal epilepsy. Epilepsia, 2016, 57(12): 2019-2030.
- Milh M, Boutry-Kryza N, Sutera-Sardo J, et al. Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 80.
- 57 Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. Neurology, 2013, 81(19): 1697-1703.
- 58 Zara F, Specchio N, Striano P, *et al*. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. Epilepsia, 2013, 54(3): 425-436.

- McTague A, Appleton R, Avula S, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. Brain, 2013, 136(Pt 5): 1578-1591.
- 60 Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. Neurology, 2017, 89(9): 893–899. ILAE. EpilepsyDiagnosis. org. last updated 2020.
- 61 Olson HE, Kelly McKenna, LaCoursiere CM, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. Ann Neurol, 2017, 81(3): 419-429.
- 62 Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: clinical management. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(3): 204-212.
- 63 Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. J Clin Neurophysiol, 2005. 22(2): 79-91.
- 64 Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia, 2001, 42(9): 1212-1218.
- Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Brief electroencephalography rhythmic discharges (BERDs) in the neonate with seizures: their significance and prognostic implications. J Child Neurol, 2011, 26(12): 1529-1533.
- Oliveira AJ, Nunes ML, Haertel LM, et al. Duration of rhythmic EEG patterns in neonates: new evidence for clinical and prognostic significance of brief rhythmic discharges. Clin Neurophysiol, 2000, 111(9): 1646-1653.
- 67 Shewmon DA. What is a neonatal seizure? Problems in definition and quantification for investigative and clinical purposes. J Clin Neurophysiol, 1990, 7(3): 315-368.
- 68 Yoo JY, Rampal N, Petroff OA, *et al.* Brief potentially ictal rhythmic discharges in critically ill adults. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 454-462.
- 69 Yoo JY, Marcuse LV, Fields MC, *et al.* Brief potentially ictal rhythmic discharges [B(I)RDs] in noncritically ill adults. J Clin Neurophysiol, 2017, 34(3): 222-229.
- 70 Pinchefsky EF, Hahn CD. Outcomes following electrographic seizures and electrographic status epilepticus in the pediatric and neonatal ICUs. Curr Opin Neurol, 2017, 30(2): 156-164.
- 71 Soul JS, Pressler R, Allen M, *et al.* Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. Pediatr Res, 2019, 85(7): 943-954.
- 72 WHO. Guidelines on Neonatal Seizures. Geneva: World Health Organization, 2011.
- 73 Co JPT, Elia M, Engel J, et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. Epilepsia, 2007, 48(6): 1158-1164.
- 74 Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. J Clin Neurophysiol, 2012, 29(5): 441-448.
- 75 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 2015, 56(10): 1515-1523.
- Molinero I, Galanopoulou AS, Moshé SL. Rodent models: Where it all started with these "truths". Eur J Paediatr Neurol, 2020, 24: 61-65.
- 77 Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of

- electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. Neurology, 2004, 62(10): 1743-1748.
- Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. Neurology, 2011, 76(12): 1071-1077.
- Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD, et al. Continuous video EEG for patients with acute encephalopathy in a pediatric intensive care unit. Neurocrit Care, 2012, 17(1): 31-38.
- Janáčková S, Boyd S, Yozawitz E, et al. Electroencephalographic characteristics of epileptic seizures in preterm neonates. Clin Neurophysiol, 2016, 127(8): 2721-2727.
- Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. Dev. Med Child Neurol, 2015, 57(3): 248-256.
- Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, et al. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. Neurology, 1993, 43(7): 1355-1360.
- Vecchi M, Suppiej A, Mastrangelo M, et al. Focal motor seizure with automatisms in a newborn. Epileptic Disord, 2007, 9(2): 149-
- Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, et al. Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures. PLoS One, 2014, 9(7): e100973.
- Nunes ML, Martins MP, Barea BM, et al. Neurological outcome 85 of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary university hospital. Arq Neuropsiquiatr, 2008, 66(2a): 168-174.
- Schulzke S, Weber P, Luetschg J, et al. Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. J Perinat Med, 2005, 33(2): 170-175.
- Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. Epilepsy Res, 2006, 70(Suppl1): 58-67.
- 88 Beniczky S, Conradsen I, Pressler R, et al. Quantitative analysis of surface electromyography: biomarkers for convulsive seizures. Clin Neurophysiol, 2016, 127(8): 2900-2907.
- Kobayashi K, Inoue T, Kikumoto K, et al. Relation of spasms and myoclonus to suppression- burst on EEG in epileptic encephalopathy in early infancy. Neuropediatrics, 2007, 38(5):
- Watanabe K, Miura K, Natsume J, et al. Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. Dev Med Child Neurol, 1999, 41(5): 318-322.
- 91 Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(5): 509-513.
- 92 Dalla Bernardina B, Aicardi J, Goutières F, et al. Glycine encephalopathy. Neuropadiatrie, 1979, 10(3): 209-225.
- Djukic A, Lado FA, Shinnar S, et al. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE)independent of each other? Epilepsy Res, 2006, 70(Suppl1): S68-76.

- 94 Porri S, Fluss J, Plecko B, et al. Positive outcome following early diagnosis and treatment of pyridoxal-5'-phosphate oxidase deficiency: a case report. Neuropediatrics, 2014, 45(1): 64-68.
- 95 Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. Epilepsia, 2011, 52(10): 1828-1834.
- Mulkey SB, Ben-Zeev B, Nicolai J, et al. Neonatal nonepileptic myoclonus is a prominent clinical feature of KCNQ2 gain-offunction variants R201C and R201H. Epilepsia, 2017, 58(3): 436-445.
- Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. Neurology, 2014, 82(4): 368-370.
- Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. Ann Neurol, 2012, 71(1): 15-25.
- Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. Epilepsia, 2019, 60(Suppl3): S59-s67.
- Kato M, Yamagata T, Kubota M, et al. Clinical spectrum of early 100 onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. Epilepsia, 2013, 54(7): 1282-1287.
- Castro Conde JR, Gonzalez-Hernandez T, Gonzalez Barrios D, et 101 al. Neonatal apneic seizure of occipital lobe origin: continuous video-EEG recording. Pediatrics, 2012, 129(6): e1616-e1620.
- Sirsi D, Nadiminti L, Packard MA, et al. Apneic seizures: a sign of temporal lobe hemorrhage in fullterm neonates. Pediatr Neurol, 2007, 37(5): 366-370.
- Vigevano F, de Liso P, Bureau M, et al. Benign neonatal and infantile seizures and epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, editors. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 6th edn. Paris: John Libby, 2019: 79-90.
- 104 Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. Epilepsia Open, 2019, 4(1): 10-29.
- Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, et al. Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. Pediatr Neurol, 2017, 72: 19-24.
- Naim MY, Gaynor JW, Chen J, et al. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(1): 169-180.
- Scher MS, Aso K, Beggarly ME, et al. Electrographic seizures in 107 preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. Pediatrics, 1993, 91(1): 128-134.
- Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, et al. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. Pediatr Res, 2014, 75(4): 564-569.

译自: Ronit M Pressler, Maria Roberta Cilio, Eli M Mizrahi, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia, 2021, 62(3): 615-628.

Published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. The Publisher takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and isnot 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 orby any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyrightowner. To reuse any of the material, please contact John Wiley & Son Australia (E-mail: corporatesaleschina@wiley.com).

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

・教学园地・

# 弹幕互动引入临床医学本科教学的 可行性分析



艾智森1、赵林勇2、能维希3

- 1. 四川大学华西医院/华西临床医学院 胃肠外科(成都 610041)
- 2. 四川大学华西医院 胃肠外科(成都 610041)
- 3. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)

【摘要】 临床医学教学改革下的课堂互动强调以学生为中心,应充分调动学生的学习自主性。传统的课堂互动模式由于时间、空间以及学生的心理活动等主观、客观条件,存在诸多问题,互动流于形式,影响教学效果。伴随网络教学技术的发展,弹幕互动作为一种新颖、接受度高的互动模式,逐渐进入课堂,但其在临床医学线下课堂教学的实践和研究却较为缺乏。本文以弹幕互动理论和其他专业课程的实践研究为基础,初步探讨了将弹幕互动应用于临床医学基础课程教学的可行性。希望对教学改革下,如何优化临床医学教学的互动模式提供有益参考。

随着互联网技术的发展,以慕课、翻转课堂等为代表的网络教学方式逐渐兴起。网络教学作为传统教学的有益补充,为高等教育改革提供了新的思路。网络教学是指基于网络环境下的教学,是以计算机为工具,利用多媒体技术和网络技术以及其他现代教育技术手段进行教学活动的一种先进的教学形式与方法[1]。新型冠状病毒疫情期间,国内外各大高校纷纷采用网络教学模式,极大地推动了网络教学平台和线上教学模式的发展[2]。

国内外医学院校已有许多将网络教学模式引入临床基础教学的实践探索,这些调查研究表明,相较于老师讲、学生听的传统授课模式,网络教学提供的多种教学、互动及反馈方式可以明显提升学生的学习积极性和主动性,培养临床思维,有助于提高教学质量[3-5]。其中,弹幕互动是诸多网络教学模式中相对新颖且较受学生欢迎的一种互动形式。弹幕互动是由弹幕视频衍生而来的一种互动模式,弹幕视频将观众评语与视频内容融合,以此实现视频观众间的实时互动<sup>[6]</sup>。弹幕互动于 2014年被引入教育领域,教学层次涉及高中、高职和本科,形式包括在线教学与课堂教学两种<sup>[7]</sup>,在非医学专业的开展已有一定的技术和理论基础支撑<sup>[8,9]</sup>。

医学教育有着明显的媒体相关性和资源依赖性,传统的教学方式难以满足现代医学教育教学的需要,亟待互动模式的创新及改革<sup>[10]</sup>。目前将弹幕互动引入临床医学线下课堂教学的相关研究相对较少,为进一步推进教学改革下,临床医学教学互动模式的优化,本文将阐述弹幕互动理论,并结合已有的实践研究成果,对将弹幕互动引入临床基础教学的可行性进行初步分析。

# 1 传统课堂教学互动形式面临的问题

传统临床医学教育模式的缺陷,在于过于依赖 讲授等被动讲课模式,这些方法对帮助学生理解知 识及解决临床实际问题的效果欠佳。如何调整传 统教学模式的重心,调动学生的学习主动性,将学 生变为课堂的主体,是在互联网时代背景下,临床 医学教育改革面临的重要问题。其中提高课堂互 动占比是调整课堂重心的基本举措。为充分提高 学生在课堂互动的主体地位,首先需明确传统课堂 教学互动形式面临的问题。

# 1.1 互动预留容量小

传统教学模式以老师讲、学生听为主,教师整体上处于主导地位。课堂设计上,讲授环节占据了绝大部分课堂时间,预留给学生自主思考交流的时间则相对较少,难以再插入互动环节。因此保证课堂互动时间充足的前提是精简课堂上的讲授内容,调动学生课下自主学习的积极性。此外,传统的老师提问,同学自愿举手回答或者老师随机抽学生回

DOI: 10.7507/2096-0247.20210075

基金项目:科技部国家重点研发计划,西南地区慢病防控科技综合示范研究(2018YFC1311405)

通信作者: 赵林勇, Email: 153795352@scu.edu.cn; 熊维希, Email: 502216168@qq.com

答的互动模式效率低下。临床医学的基础课程,多 以近百人的大班教学为主,由于课堂时间有限,传 统提问互动的机会很少, 无法满足更多同学的参与 需求。

# 1.2 互动形式单一

传统课堂互动主要流程为: 教师提问, 学生自 愿举手或教师抽选学生,一名学生回答其他同学倾 听,老师点评。为保证课堂的有序进行,互动内容 都已经设计好, 学生很难根据自己的思路去总结、 分析、形成自己的见解,从而加深知识的理解。难 以形成 "百家争鸣"场面,课堂互动也仅流于表 面,不能真正发挥使学生占据主体的作用。所以需 要更多强调发散性、自主性的互动形式作为传统互 动形式的补充和优化,以提高学生参与互动的积极性。

# 1.3 缺乏实时全面评价

传统教学中教师占据主体地位, 且教学效果的 评价往往依赖于最终的考试或考核,而缺乏过程考 核,课程效果难以得到及时的反馈,不能根据学生 实际情况迅速做出优化改善,这会导致延迟教学优 化,不利于师生沟通协调。此外,如以提问等方式 了解验收学习效果,单人问答易以偏概全,误差和 随机性相对较高, 教师难以了解所有学生的观点, 可能会产生片面甚至错误的反馈, 无法做出全面及 时的总结和反思, 教学问题不能被及时发现, 导致 教学效果不升反降。

# 1.4 缺乏引导学生自主思考

传统课堂过程性检验互动形式单一,通常以教 师问是否听懂并根据学生的整体反应做出判断。 这一方面导致学生往往仅以上课能听懂为目的去 听课,而缺乏自主思考,缺乏对知识的再加工。由 于临床基础课程知识的抽象性、繁杂性以及较高的 逻辑分析要求, 学生对知识的理解多停留在教师讲 授阶段的结论性描述,而未整合成自己的知识体 系。另一方面, 教师也难以了解学生的掌握情况, 无法针对性引导学生自主思考加工知识。

# 1.5 存在互动不公平性

在举手互动的模式下,参与互动的同学,往往 需要承受极大的心理压力, 甚至可能因此放弃互动 机会,或在心理建设的同时答题机会可能已经被别 人争取了, 进一步打击了学生的积极性, 加剧了互 动的不公平性。此外,位置靠后靠边等客观因素也 会导致学生参与互动的机会不平等。另一方面,对 于其他未参与互动的同学,由于不用为参与互动做 准备,自主思考的积极性大幅降低,往往只参与倾 听而形成"摸鱼"现象,思维难以发散,更难以形 成自己的思维模式,课堂效率不高。

# 2 课堂弹幕互动

国内的研究发现,大学生是最爱使用弹幕的群 体, 因此弹幕互动的形式在本科生中具有较高的接 受度[11]。而本文所述弹幕互动式教学方式,为一种 可供学生在线下课堂上通过相关教学软件发送,并 在大屏幕上滚动播放的实时弹幕的互动形式。

# 2.1 可行性

目前市面上已有多款具备弹幕互动功能的教 学平台,如雨课堂、超星学习通等。教师端通常为 电脑设备,学生端主要为手机设备或电脑平板等。 教师通常只需开启弹幕或讨论功能, 学生就可以发 送实时弹幕, 师生均可在投影屏或电脑屏幕上看到 滚动播放的弹幕。此外, 教师端还有弹幕设置、统 计等功能, 为教学评估等提供了宝贵资源。

#### 2.2 优势

- 2.2.1 自由与信息多样性 在弹幕互动功能中,发 言者可以自由选择感兴趣的角度来发表评论, 也可 以和其他发言者讨论。由于不受内容本身的束缚, 且不同个体的思维方式和角度不同, 弹幕内容多样 性高,新奇的观点往往能引发其他观者的思考,给 观者带来意想不到的收获。这种相对自由的互动 形式降低了参与的成本,极大地促进了发言者的自 主思考。
- 2.2.2 隐蔽性 由于弹幕只显示发送内容而不显示 发言者的个人信息,相对于面对面交流具有极高的 隐秘性,减少了传统互动中发言者心理建设的内 耗,不必承受回答错误带来的挫败感和尴尬感,极 大地促进了发言者的积极性。
- 2.2.3 认同性 发言者置身于整个弹幕群体中间, 可以借助弹幕相互交流产生共鸣。此外, 优秀的回 答可以得到大家的认可,产生群体认同的成就感, 促进了发言者的积极性, 也实现了发言者之间的交流。 2.2.4 临场感和轻松感 弹幕互动将发言者带入整 个内容中,提升参与感,同时引发相互讨论,拉近 了参与者之间的距离,从而营造一种聚会式的体 验, 提供轻松的讨论分享氛围, 激发参与者的表达 欲望。
- 2.2.5 时空延展性 网络教学平台延展了课堂互动 的时间及空间,每个参与者都可随时随心发送弹 幕,不需要征得特定的同意,而这些内容可以同时 在屏幕上呈现,观者也可选择性地观看,组织者也 可以从众多弹幕内容中观察整体的反应,摆脱了传 统互动的时空束缚,极大地提高了互动效率。

2.2.6 及时性和针对性 实时的弹幕可以给发言者 提供针对某一节点或问题的及时讨论, 使交流互动 更具针对性和时效性。保证交流互动反馈的及时、 高效、客观。

## 2.3 不足

- 2.3.1 弹幕质量 由于多种原因, 互动过程中可能 出现低质量或者无关弹幕,对课堂造成一定的影 响。一方面, 弹幕呈现时间和字数的限制可能导致 参与者不能也不愿用内容充实、逻辑缜密的论述来 表达自己的观点,取而代之的是以"玩乐式"、 "闲聊式"的状态,用随意的口语、短句甚至表情 来表达自己的观点[12]。另一方面, 弹幕的隐蔽性和 轻松感降低了学生发言的要求,潜在地增加了学生 发送"灌水"弹幕的可能性。这些低质量的弹幕 将分散观者注意力,导致内容本身的的讨论度下 降, 使得信息评论这一弹幕功能无法得到体现[13], 反而降低了课堂的互动效率。
- 2.3.2 影响观感 对于讨论度较高的内容, 大部分 学生想要通过弹幕互动参与讨论。此时高密度的 弹幕不仅会叠加在一起,导致阅读困难,而且还会 遮挡幻灯片或课程视频,影响观感。有研究表明, 虽然可以通过调节弹幕透明度减少对幻灯片或视 频的干扰,但这种处理方法并不能从根本上改善观 看效果[12]。因此合理控制显示数量是确保观感的 前提。
- 2.3.3 影响其他参与者的需求 在开放性的讨论 中,某些参与者会被动的接收较快发出的观点或评 价, 部分弹幕可能提前预告内容或答案, 限制这些 参与者思考的深度及广度。这种不同步地弹幕发 送形式会导致部分参与者的自由思考需求难以得 到满足。
- 2.3.4 设备要求 由于弹幕是基于网络平台的一种 互动方式, 需要学生使用电子设备参与互动, 间接 提升了学生上课期间使用电子产品做与上课无关 事项的机会,是潜在影响课堂纪律的不利因素。

# 3 弹幕引入临床基础课程教学的理论分析

理论上, 弹幕互动对时空的延展性和肖像隐蔽 性解决了传统课堂交互效率低下、参与学生人群局 限的问题; 弹幕互动的轻松氛围打破了师生间的 身份桎梏, 促进了学生的自主思考和学习主动性, 实现以学生为主体的教学方针; 实时弹幕互动有 利于教师及时得到反馈,兼顾把握整体与个体,巧 妙地驱散了传统互动模式下老师与学生之间"无 声的"屏障等。但是, 弹幕互动本身的特点决定了

其必然存在应用的难点:如何排除无关弹幕的干 扰影响以及如何解决电子设备高频使用带来的潜 在不利因素。

实际中,国内有将弹幕互动应用于思政、电子 文件管理课程、PS 图像处理等课程中的相关实践 探索[7,14,15]。虽然课程性质不同,但是实践效果都提 示, 弹幕互动的课堂互动形式在整体上促进了学生 学习积极性,激发了学生的自主性,提高了课堂互 动效率;此外,教师也通过弹幕得到及时的反馈, 师生协作提高了教学质量;这也是以学生为主体 的高等教育教学改革方针的实践体现。但是, 研究 也证实了弹幕互动理论基础上存在的问题, 并在应 用中发现了许多漏洞:由于弹幕设置不合理,导致 内容显示不清或喧宾夺主:由于新技术新模式的 引入,新模式的学习调研、课程内容环节的设计准 备等需要花费教师大量的时间,增加了教师的备课 量和额外教学投入,也对教师的引导、组织、创新、 观察等能力提出了更高的要求; 弹幕互动并不适 用于所有教学环节,在互动交流需求较多或者学生 对授课内容有强烈表达自己观点的想法时,往往会 有更多数量且更优质的互动弹幕,如视频引用、案 例讨论、议题辩论、合作分享等。

# 3.1 弹幕互动引入临床教学的优势分析

- 3.1.1 促进学生自主思考 学生是否充分进行了自 主思考是临床医学基础课程教学效果的决定性因 素。传统的讲授往往注重于教师的讲授,学生跟随 老师的思路听课,而忽视了学生的自主思维,导致 学生出现听得懂,用不来的困境。而弹幕互动则要 求学生经过自己的思考, 再编辑出回答, 促使学生 自发经历知识的获取、理解、加工表达等过程,达 到活学活用的教学目的。有其他学科应用弹幕互 动的研究表明, 学生普遍对于上课时采用弹幕互动 交流过的理论知识有更深刻的印象,可以迅速的回 忆起大部分内容[7]。临床基础课程的学习检验主要 以学生对知识点的记忆效果为基础, 在此基础上加 以运用。弹幕互动对记忆效果和辨析能力的提高, 对于临床基础教学有极大的潜在应用价值。
- 3.1.2 增加课堂黏性 临床基础课程内容相对枯 燥, 书本与课堂内容重复度高, 学生对课堂内容兴 趣度不高,导致部分学生形成低头看书,只靠耳朵 汲取教师语言信息的习惯,课堂收获感不高。新颖 的弹幕互动有助于活跃课堂氛围, 激发学生的学习 兴趣,为经典的内容注入新鲜的血液。学生在这种 轻松有趣的氛围下思维更活跃, 更易与老师互动, 提高课堂效率和学生收获感。

3.1.3 利于生生互动 由于座位间隔、课堂秩序要 求、学生心理活动等主客观因素影响, 临床基础课 程学习中少有合作学习, 部分同学有疑惑不便于及 时求助或打断老师,相隔较远的同学也无法进行讨 论。弹幕互动相较于传统的教学互动模式,提高学 生的群体认同性,有助于消除学生上课时的孤独感 和无助感,同时突破物理阻隔,拉近同伴间的距 离, 使个别问题可以在同伴间及时得到解决, 不耽 误课堂节奏。

目前翻转课堂教学模式已经运用于各类临床 基础课程当中,帮助学生更深入的理解部分章节的 知识点[16]。但是在教学中也发现在一个小组进行汇 报时,其他部分同学注意力不集中,难以达到预期 的交流效果, 汇报的同学也因缺乏与其他同学的互 动导致课堂活跃度不高,小组汇报交流容易流于形 式。弹幕互动的引用可以给小组汇报提供高效有 趣的互动方式[7], 既活跃了课堂气氛, 激发了学生 的参与兴趣, 又促进了同伴协作交流, 充分展现了 翻转课堂的优势。弹幕做到了让一个人的学习成 为一群人的学习, 更有助于互助学习[13]。

- 3.1.4 短时高效, 公平互动 案例讨论中, 受时间 所限, 传统的互动方式只有部分同学有机会发言, 而使案例讨论效果不佳。弹幕互动可提供一个短 时间内实现高频互动的平台, 有想法的学生都可以 通过网络教学平台自由编辑个人的想法, 以弹幕的 形式展示在讲台屏幕上, 供老师和其他同学观看, 其他同学也可以即刻针对性地回复,不需要依次按 顺序发言,实现高效全面且具有针对性的讨论和 分享。
- 3.1.5 及时反馈 在临床基础课程中,某些知识点 对于学生来说有理解难度,需要时间消化,教师可 通过弹幕反应得到及时反馈,并据此对教学进度、 内容侧重点等进行适当调整, 以学生为主体优化教 学。此外学生也可与老师一起了解班级整体情况, 便于学生发现课堂内容的重难点、其他同学的观点 及问题等, 共同讨论, 一起解决, 产生双向的收益。 3.1.6 重要教学资源 弹幕互动具备动态记录学生 课堂反应的功能,可作为学生过程性评价及教师教 学优化完善的教学参考资源, 更能为教育学等研究 提供宝贵的资源。
- 3.2 弹幕互动引入临床基础教学面临的问题及建议 3.2.1 弹幕质量问题 许多课堂弹幕互动实践研究 都重点提及弹幕质量参差不齐、无关弹幕影响学生 注意力的问题。临床基础知识由于理解难度相对 较大,知识量较多,更需高效利用课堂的宝贵时

间。弹幕可以增加课堂趣味性,调动学生积极性, 但是如果无关弹幕过多, 反而会转移学生对课堂内 容的注意力,取得相反的效果。因此,提高弹幕质 量,增加有效弹幕比例是弹幕互动应用于临床基础 课堂需重点解决的问题。在此,我们提出以下几点 建议:

- 3.2.1.1 教学准备 教学准备是发挥新模式优势的 决定性环节,包括教学内容、方式以及时间的设 计。教师需要坚持以学生为主、增加学生接受度的 原则, 在原有课堂内容设计上精简讲授内容, 在可 能存在争议或需要学生独立思考、辨析讨论的节点 灵活设置互动环节。目前,在许多如生理学、病理 生理学等基础课程中常会应用 Problem-Based Learning (PBL) 及临床病例讨论等教学模式,以促 进学生对课本知识的内化,锻炼临床思维能力。这 类以学生为主体的讨论探索环节,可以首先引入弹 幕互动, 让学生可以更轻松更主动地参与到讨论 中, 充分发挥 PBL、临床病例讨论等新型临床教学 模式的优势。同时, 学生对感兴趣的问题往往有更 强的表达和讨论欲望, 更易开展弹幕互动。提前做 好调研,了解学生偏好和需求,做到有的放矢,提 高学生对内容或问题本身的关注度,减少发送无关 弹幕或玩手机的可能。此外, 现代的临床医学教育 需要给予学生接触研究前沿的机会, 教师可以适当 拓展课本内容, 选取某些可供学生讨论的热点问 题,通过弹幕互动进行启发性的探索与讨论,为临 床基础教育与前沿研究领域搭建起一座桥梁。
- 3.2.1.2 课前 多项其他学科的实践研究建议教师 应先与学生进行沟通和说明,除了操作说明外,还 应提出必要的要求[7,17,18]。首先,需要明确告知学生 引入弹幕互动的意义不仅仅是为了增加课堂趣味 性, 更在于丰富课堂互动形式, 提高互动效率, 根 本上是为了促进学生的自主思考,培养临床思维。 使学生正确认识弹幕互动的初衷, 发挥弹幕互动的 优势。其次, 教师还可以适当增加奖惩机制, 鼓励 优质弹幕, 批评无关弹幕, 对影响恶劣的弹幕制定 惩罚规则。最后,还建议教师在课前给出可能会用 到弹幕互动的教学内容, 给与学生课前充分思考的 时间,提高课堂效率。
- 3.2.1.3 课中 教师需在适当时机打开或关闭弹幕 功能, 如上课签到时开启, 用于统计学生的到课情 况;在开放性问题讨论时开启,供学生充分交流, 讨论结束后关闭,老师进行总结;课间开启,用于 收集学生对于本节课的评价, 用于及时调整课堂进 度等。同时合理设置弹幕,比如开启滤过功能,过

滤重复弹幕、无关弹幕;设置弹幕密度、屏幕占 比, 合理设置字体大小、高亮优质弹幕, 以达到不 遮挡课堂内容,不干扰学生注意力的效果。此外, 老师需要在互动过程中起到良好的主导作用, 鼓励 学生积极参与良性弹幕互动,减少影响课堂的不良 互动。

- 3.2.1.4 课后 教师通过弹幕记录和分析功能回顾 交互过程,评估交互效果,并做出相应的调整。例 如生理学中的心肌电生理特性相对难以理解,教师 可以通过课后的回顾分析,了解同学课堂的理解程 度,以此评估是否需要针对性地对个别知识点进行 调整,并可以据此制定后续的复习计划等。此外, 教师可以记录弹幕中的问题,并在下次课上和学生 一起交流,或进行更深入的挖掘研究。最终不断地 完善教学方案,提升教学质量。
- 3.2.2 兴趣衰减问题 弹幕互动对于临床学生来说 虽是较为新颖的互动模式,短时间内可以提高学生 的学习兴趣, 但若长期单一性地运用该模式, 学生 的学习兴趣难免会逐渐下降。因此教师需要以学 生为主体阶段性的进行调研,了解学生偏好,灵活 运用各种新的教学模式,保持学生学习积极性。
- 3.2.3 教师应用问题 弹幕作为新颖的互动模式, 对于多数教师来说也属于新兴事物, 需要一定的学 习成本。此外,课堂重新设计,内容再准备等都需 要大量额外的时间和精力。部分从事临床工作的 教师因时间有限,难以做好充分运用弹幕互动的准 备工作, 错失一定的教学资源。另外, 程序应用相 对复杂也是目前网络教学软件的市场痛点,对于新 颖的科技技术,如何精简操作降低教师的学习成 本,是有效促进弹幕互动应用的主导因素。相关的 教学平台制作企业需要考虑到这一因素, 根据教学 需求实时更新软件,从硬件上为弹幕互动的顺利应 用保驾护航。

#### 3.3 弹幕互动引入其他医学教育的探讨

弹幕互动旨在提高课堂讨论互动的效率, 促进 学生的自主思考。本文主要以临床医学课堂教学 为例讨论了弹幕互动引入医学教育的可行性。对 于其他医学本科教学,早期的理论教学阶段均以课 堂讲授为主,课程容量大、多媒体设备齐全等客观 因素支持采用弹幕互动作为传统教学的补充,具体 实施需根据不同学科的特点针对性的进行设计和 优化。后期的实习阶段,多以实地实践、科室见习 为主要教学方式,且常为小班小组教学,交流讨论 可以直接口头进行,不需要引入弹幕互动。

# 4 结论

综合基础理论和临床课程应用预测分析, 我们 发现弹幕互动这种新颖的课堂互动模式具有短时 高效、激发自主学习兴趣、促进生生互动、便于进 行及时反馈等优势,有望解决临床基础教学中,部 分传统互动模式存在的问题, 如学生自主思考积极 性低、互动效率不高等。我们建议,为贯彻以学生 为主体的教育理念, 合理运用弹幕互动可较好的提 升教学效果, 值得进行探索性尝试。但由于目前临 床教学领域相关的实践研究报道较少, 本研究主要 以理论分析为主, 难免存在误差与局限性, 未来有 望有更多更具参考价值的实践研究来加以论证。

#### 参考文献

- 1 张力. 浅谈网络教学模式及其应用. 中国科技信息, 2011, (12):
- 2 路朝阳, 张志萍, 荆艳艳. 高校网络教学在新冠肺炎疫情期间的 发展. 教育教学论坛, 2020, (43): 143-145.
- 3 赵萌, 张思佳, 袁子茗, 等. 新冠肺炎疫情下开展临床医学专业课 程在线教学的效果与反思. 现代生物医学进展, 2020, 20(16):
- 4 殷积彬, 刘敬杨, 胡丽红, 等. 在线互动教学法在临床医学教学中 的应用. 中国继续医学教育, 2021, 13(01): 26-31.
- 5 张雷,鲜瑶. 雨课堂教学法在临床医学专业本科生普通外科教学 中的应用评价. 医学教育研究与实践, 2019, 27(03): 521-524.
- 6 李海峰, 王炜. 弹幕视频: 在线视频互动学习新取向. 现代教育技 术, 2015, 25(6): 12-17.
- 7 赵雪芹. 弹幕在课堂互动教学中的探索与实践——以"电子文 件管理"课程为例. 档案学通讯, 2019, (02): 88-92.
- 8 李晓锋, 王忠华. 网络教学平台在高校课程教学中的应用调查研 究. 中国远程教育, 2012, (02): 67-70.
- 9 王钧, 邬旭, 高颖. "弹幕"在网络课堂中的实效性. 天津中德应 用技术大学学报, 2021, (2): 76-80.
- 10 韦永圣, 黄启川, 佘灵芝. 国内医学教育信息化的研究现状和发 展趋势——基于CiteSpace的可视化分析. 中国医学教育技术, 2020, 34(1): 24-28.
- 11 陈威. 弹幕视频网站及其用户的研究[D]. 南昌大学, 2015.
- 12 李振华. 弹幕视频在视频教学中的应用研究. 软件导刊, 2015,
- 13 卢亚丽. 弹幕式在线视频在教育中的应用意义初探. 亚太教育, 2015, (30): 273.
- 14 周晓辉, 韩磊, 宋丽敏. 思政课堂互动式教学模式下好弹幕软件 的应用研究——以形式与政策课程为例. 创新创业理论研究与 实践, 2020, 3(1): 51-53.
- 15 杨红飞, 王红丽. 弹幕在课堂教学互动中的应用探索. 科技创新 导报, 2020, 17(12): 193-195+197.
- 16 唐波, 张琳景, 杨敏, 杨仕明. 翻转课堂在医学教学中的应用现状 及前景. 重庆医学, 2019, 48(22): 3942-3945.
- 17 何敏. "弹幕"视频技术在在线教学中的应用研究. 广西广播电 视大学学报, 2019, 30(1): 9-12.
- 18 李劲涛. 浅谈"弹幕"视频技术在大学课堂教学中的应用. 物流 科技, 2018, 41(4): 148-149.

经验交流。

# 经 16 年后复发吉兰-巴雷综合征一例的护理



张薇

浙江大学医学院附属第二医院 脑重症医学科(杭州 310009)

【摘要】 本文总结了1 例经16年后复发吉兰-巴雷综合征个案护理。吉兰-巴雷综合征为自身免疫介导的多发性神经根神经病,患者病程长,从四肢瘫痪进展至呼吸机麻痹快,加强呼吸机辅助通气,预防感染,气道管理,循序渐进脱机训练,早期康复锻炼,心理护理尤为重要。经9个月治疗护理及康复锻炼,患者成功脱机并改金属套管至拔管后正常交流,四肢肌力由0级恢复至4级,焦虑明显减轻。

【关键词】 吉兰-巴雷综合征; 复发; 预防感染; 康复锻炼; 心理护理

吉兰 - 巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS)是一种自身免疫介导的多发性神经根神经 病,主要损害多数脊神经根和周围神经,也常累及 脑神经[1]。GBS 分为不同的病理表型,包括急性炎 性脱髓鞘性多发性神经病 (Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) 和急性运动轴 索型神经病 (Acute motor axonal neuropathy, AMAN)[2]。当免疫反应发生在髓鞘和相关施万细 胞膜时会引发 AIDP, 而当免疫反应首先攻击轴膜 时则引发 AMAN。髓鞘再生是一种自然有效的神 经修复过程,而轴索再生则非常缓慢,且一旦轴索 广泛受累, 损伤则不可逆<sup>[3]</sup>。GBS 其特点是急性起 病,多数有前驱感染史,四肢对称性弛缓性瘫痪, 可伴有脑神经损害,脑脊液检查有蛋白-细胞分离 现象[4]。GBS 多呈单相病程, 约 3% ~ 10% 的患者 可反复发作,63%的发作有前驱感染史,主要为消 化道感染, 特别是空肠弯曲菌的感染(CJ)[5], 其次 为上感<sup>[6]</sup>。Mossberg N 等<sup>[7]</sup>提出诊断 RGBS 必须符 合以下标准: ① 至少 2 次以上发作, 且均符合 GBS 诊断,排外慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP);②症状发作经治疗后症状明显恢复;③ 发作间歇期至少2月以上。2018年6月浙江大学 医学院附属第二医院收治了1例经16年后复发的 吉兰-巴雷综合征患者, 经治疗和护理, 患者恢复良 好,现将护理报道如下。

# 1 病例简介

患者 女,62岁。因"四肢远端麻木无力5

DOI: 10.7507/2096-0247.20210076 通信作者: 张薇, Email: 2616207@zju.edu.cn 困难, 无胸闷、胸痛, 无饮水呛咳、吞咽困难, 就诊 于外院,考虑"周围神经病",予"甲钴胺片"等 营养神经治疗,患者病情无改善,入我院前1天开 始病情加重,难以站立,右上肢仅可平移,并有胸 口憋闷感,遂至我院急诊,考虑"吉兰-巴雷综合 征"可能,收入我院神经内科。患者 16 年前曾有 相似发病情况,我院诊断格林巴利综合征,予丙 球、激素冲击治疗后,病情改善出院,住院时间为 6个月,遗留面瘫及左上肢远端肌无力肌萎缩后遗 症,经过2年康复训练,患生活完全自理。入神经 内科病房查体神清,精神一般,双侧瞳孔等大等 圆,对光反射灵敏,水平及垂直眼动时未见眼震, 视力及听力粗测可,伸舌居中,口角无歪斜。颈 软, 抬头肌力 3-级, 右上肢肌力 2级, 左侧 3级, 双 下肢肌力 3+级, 四肢肌张力略低, 四肢腱反射 (+),四肢手套样、袜套样痛觉减退,四肢深感觉无 殊,病理征(-)。指鼻试验配合欠佳,跟膝胫试验 尚稳准。Romberg 征难以配合。患者入院后 24 h内 出现血氧饱和度下降至60%,以呼吸皮囊辅助通 气,请麻醉科急会诊行经口气管插管,气管插管成 功后使用呼吸机辅助通气,抢救过程中血压下降, 予以多巴胺升压处理,并适当补液,经积极抢救后 患者血氧饱和度波动于96%~100%,血压在多巴胺 维持下波动于 100~120/50~70 mmHg, 意识转清, 有自主睁眼,四肢无明显活动,后转入监护治疗。 人我科监护室查体:患者神志清,精神软,经口气

管插管机械通气容量控制加压力支持同步间歇指

天, 加重 1 天"于 2018-06-22 入院。人我院前 5 天

开始出现四肢远端麻木感,以下肢为著,并有逐渐

发展趋势,双足袜套样麻木,双上肢远端麻木,同

时有四肢无力感,尚可行走,无二便障碍,无呼吸

令通气模式, 呼吸频率给予 12 次/min, 呼吸机氧浓 度 40%, 指尖血氧饱和度 97%~98%, 体温 37.4℃, 脉搏 92 次/min, 呼吸 12 次/min, 无创血压 96/ 51 mmHg, 双侧瞳孔均 2.5 mm, 对光反应灵敏。两 肺可闻及少许痰鸣音,心脏听诊无殊。四肢肌力0 级, 肌张力不高, 浅反射消失, 深反射减弱。双下 肢无浮肿, 双侧腓肠肌压痛阳性, 双侧巴氏征未引 出。予抗感染, 丙球、激素冲击、化痰、护胃、营养 神经、预防性抗凝、肠内营养、控制血糖等支持治 疗。监护室治疗第3天行腰椎穿刺,腰穿压力正 常,脑脊液为无色透明,检查结果:红细胞 4×10°/L↑,潘氏试验+↑,呈典型细胞-蛋白分离现 象。因病程长,入监护室第2周行气管切开,呼吸 机辅助通气,入监护室后,因自身原发病,尝试多 次脱机未果,于两个半月后每日间歇脱机训练,患 者于入院后第8个月完全脱机,第九个月更换金属 套管并成功封管,血氧饱和度波动正常范围,切口 愈合良好。患者住院期间精神焦虑,易疲劳,心率 快,疼痛,入睡困难,多次请精神科,心内科会诊更 改用药方案,同时予心理护理。在 B 超排除静脉血 栓后,早期康复锻炼。患者肌力恢复进展缓慢,入 院时肌力0级,入院2周双下肢脚趾有轻微活动, 入院第3周右脚掌可见轻微活动,入院第4周左腿 部腓肠肌轻微活动,入院第3个月,下肢肌力为2 级,上肢肌力仍0级,入院第5个月,四肢肌力2 级, 入院第6个月左上肢近端肌力3级, 右上肢近 端肌力4级,远端1级,双下肢肌力3级,第9个月 四肢肌力 4 级, 可他人协助下自行坐起用勺子进食 后转康复医院。

# 2 护理

# 2.1 控制感染

- 2.1.1 保持环境清洁 每日空气消毒机定时消毒 2次, 地板每日 500 mg/L 含氯消毒液拖地; 床头 柜, 监护仪器, 呼吸机每日一次性消毒纸巾擦拭。
- 2.1.2 基础护理 保持床单位清洁,擦洗、更衣、 换床单时避免着凉;保持眼、口腔、外耳道、尿道、 肛门及各管道口的清洁。
- 2.1.3 气道护理 ① 无特殊情况,床头抬高至少 30°; ② 正确摆放呼吸机管道, 勿牵拉打折, 积水 杯放置于管道最低位置, 积水杯 1/2~2/3 满时及时 倾倒;③每小时评估患者的呼吸状态,顺应性,呼 吸机波形,患者血氧饱和度情况,需要时吸痰,吸 痰前予告知, 吸痰前后 2 分钟纯氧吸入, 吸痰严格 无菌操作。基础护理为 q2h 翻身拍背, q4h 监测口

插管气囊压力, 压力保持在 25~30 cmH,0; ④ q6h 口腔护理,口腔护理液使用口泰,每次确定口插管 刻度,做好固定,防止口插管移位;本科室为双层 胶布加白扁带固定,患者有胶布过敏史,故使用抗 过敏胶布,每次口腔护理前吸尽气管插管内及口鼻 腔内分泌物;⑤患者2周后为气管切开状态,气管 切开 24 h 内及时评估气切口渗血情况,少量出血不 需更换气切纱布, 气切纱布渗血大于半块时及时更 换;⑥做好声门下吸引,在患者声门下导管的末 端连接吸引装置,间断吸引其声门下的分泌物。将 声门下吸引设为小负压 0.015~0.02 Mpa。可予生 理盐水间断冲洗患者声门下的引流管,每次生理盐 水量为 3~5 mL。在生理盐水流入引流管后, 保留 片刻,再缓慢地吸出生理盐水。反复进行引流管冲 洗,直至吸出的生理盐水澄清,可以降低肺部感染 的发生率[8]。每日更换气切纱布,并做好消毒,评 估切口渗出肉芽愈合等情况。

2.1.4 早期肠内营养 增强机体抗感染的能力。

#### 2.2 预防窒息

患者呼吸机麻痹,有窒息的危险,予持续心电 监护,加强监测患者血氧饱和度,评估患者呼吸机 辅助通气情况, q2h 翻身叩背, 必要时吸痰, 监测呼 吸机温湿化情况, 防止因干燥而引起痰痂堵住气道 引起窒息。

### 2.3 功能锻炼

- 2.3.1 肢体主动运动 在患者肌力有1级时,鼓励 患者每日4次做肌肉活动,等长收缩,收缩20次为 1组,每次5组,以不疲劳为标准;随着患者肌力 不断进步,每天主动进行肢体活动。
- 2.3.2 肢体被动运动 在 B 超检查下排除四肢静 脉血栓,每日行气压泵治疗,促进血液循环,指导 家属予患者行被动踝泵运动,环绕运动,四肢被动 运动;
- 2.3.3 康复科合作 功能位的摆放,上肢为屈曲位 下肢为伸展位;正确的关节活动,每日两次以上。 从大关节到小关节缓慢进行。腹部康复护理: 吉 兰-巴雷综合征的典型症状就是呼吸肌麻痹造成的 呼吸困难和吞咽障碍,要让患者进行呼吸训练,有 以下几种形式:①腹式呼吸训练;②缩唇式呼吸 训练;③咳嗽训练。腹式呼吸首先将患者调整到 合适体位后将患者手放在腹部及胸部, 闭嘴用鼻子 吸气、口呼气,保持呼吸的深入和缓慢,腹式呼吸 2次/d,5~15 min/次,随着情况的好转,呼吸要更 加放慢和加深。缩唇式呼吸是用鼻子吸气后用口 唇缩拢成口哨状缓慢呼出气体,护士需实时把控,

0.5 h/d, 10~15 min/次。咳嗽训练, 患者需取坐或 半坐位, 深吸一口气后屏息 1 s 后再用爆发力将痰 液排出<sup>19</sup>。

2.3.4 针灸科床边协助治疗 针刺两侧风池、人迎、夹脊、合谷、外关、曲池、伏兔、足三里、阴陵泉、三阴交、太冲及气海、关元等穴治疗,5~10次为一疗程。每日患者无特殊治疗安静状态下行针灸。

# 2.4 焦虑抑郁心理护理

2.4.1 增加患者对疾病知识认识 因病程长,一般为6个月左右,患者为复发,对疾病的认识及知识的掌握较全面,随着医学发展,出现新的治疗和康复方法,可以加速康复,增加患者战胜疾病的信心。
2.4.2 抗焦虑抑郁药物使用及不良反应观察 患者意识清楚,但随着脱机过程中出现的种种不适,肢体肌力恢复缓慢,语言的沟通障碍,封管前依靠口型沟通,自己的需求因不被理解而焦虑,9个月中,针对患者的心理,精神科会诊,焦虑抑郁状态,与欣百达及再普乐口服,自感全身疼痛不适,以左下肢为重,睡眠障碍,期间予盐酸右美托嘧啶,枸橼酸舒芬太尼,艾司唑仑,硝西泮使用,期间观察药物的副作用,有无嗜睡,头痛,头晕,失眠加重,意识水平下降,腹泻,恶心,呕吐,腹痛,皮疹,瘙痒等,有异常及时处理。

2.4.3 安慰鼓励 责任护士主管医生予不断鼓励,对每次患者肌力的进步,脱机时间的逐步延长鼓励,握住患者的手,抚触患者的头部予安抚鼓励,增进彼此间的信任,耐心观察患者的口型并满足其需要。家属床边陪伴,让患者感受家人的爱与支持,增强恢复的动力。患者随着每日脱机时间延长,精神越来越好,积极主动进行肢体康复训练。

**2.4.4** 标准化评估 采用焦虑状态量表(SAS),采用抑郁状态量表(SDS)<sup>[10]</sup>,与患者做好积极有效沟通,出院时患者已无抑郁但仍有轻度焦虑。

# 3 小结

GBS 有自限性, 为免疫介导性疾病, 在度过呼吸肌瘫痪后, 患者需要经历 6 个月左右漫长的肌力

恢复过程,后期会遗留面瘫,精细动作配合不良等后遗症,需要患者对恢复有信心,医务人员需要有耐心,早期指导康复锻炼。现治疗吉兰-巴雷综合征药物使用丙种球蛋白冲击治疗,其价格昂贵,属自费药品,加之病程长,呼吸机使用,监护室费用,患者家庭承担经济压力大,需要给予患者及家属信心安慰鼓励共情,积极治疗,早期康复,促进更快的康复,减少后遗症,生活自理到适应社会,患者住院时间长达9个月,期间发生肺炎一次,经积极治疗护理好转,期间未发生窒息,成功拔除气切套管,肢体肌力经积极护理康复锻炼恢复至4级,可在他人协助下自行进食后出院转康复医院继续行康复锻炼。

#### 参考文献

- 李睿博, 周弯, 高学军. 不典型吉兰-巴雷综合症1例. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(86): 251.
- 2 Mckhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. Ann Neurol, 1993, 33(4): 333-342.
- 3 Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. Lancet, 2016, 388(10045): 717-727.
- 4 Ansar V, Valadi N. Guillain-Barré syndrome. Prim Care, 2015, 42(2): 189-193.
- 5 张骥, 吴晓牧, 谢旭芳, 等. 23例复发型吉兰-巴雷综合征的临床分析. 江西医药, 2014, 49(12): 1375-1377.
- 6 王勤周, 李伟, 赵玉英, 等. 复发性吉兰-巴雷综合征临床和病理 特点. 世界临床药物, 2017, 38(11): 741-745.
- 7 Mossberg N, Nordin M, Movitz C, et al. The recurrent Guillain Barré syndrome: a long-term population-based study: a long-term population-based study. Acta Neurol Scand, 2012, 126(3): 154-161.
- 8 朱爱凤. 为进行气管切开术的患者使用气切保湿器和声门下吸引装置实施护理的效果. 当代医药论丛, 2019, 17(10): 250-251.
- 9 曹苗苗, 陈国洪. 对比分析康复护理与常规护理对格林巴利综合征患儿的护理效果. 中国疗养医学, 2017, 26(12): 1337-1338.
- 10 Ingemar SJ Merkies, Bernd C Kieseier. Fatigue, pain, anxiety and depression in Guillain– Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur Neurol, 2016, 75: 199-206.

・病例分析・

# 抗 CASPR2 阳性以发作性感觉异常 为首发症状的自身免疫性脑炎一例



刘杰, 尹蔚芳, 朱永云, 刘彬, 任惠, 杨兴隆

昆明医科大学第一附属医院 老年神经内科(昆明 650032)

自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis,AE)是一类由自身免疫机制介导的脑炎[1]。抗接触蛋白关联蛋白 2(GASPR2)相关的 AE,由Lancaster等在 2010 年首次进行了描述<sup>[2]</sup>。国内外研究发现多种类型自身免疫性脑炎,抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-Methl-D-aspartate, NMDAR) 脑炎是其中最早被发现和认识,也是目前研究最多的AE,但抗接触蛋白相关蛋白-2(Contactin associated protein-like 2,CASPR2)抗体相关脑炎的报道较罕见,而抗 CASPR2 阳性以发作性感觉异常发作为首发症状的自身免疫性脑炎更为罕见。本文报道一例抗 CASPR2 阳性以发作性感觉异常为首发症状的自身免疫性脑炎,以期为相关疾病的临床诊疗提供一定参考。

病例介绍 患者 男,67岁。因"反复凭空视 物半年"于2021年4月11日收住昆明医科大学第 一附属医院老年神经内科。患者自诉半年前无诱 因出现恐惧、凭空视物, 可见到逝去的及认识的熟 人,同时面部出现被未知物品黏住的异样感觉,伴 紧张不安、大汗淋漓,呈阵发性,每次持续数秒不 等,每天出现几次至十余次不等。患者病程中无寒 战、发热, 无头疼、头晕、视力下降、视物旋转, 无 吞咽困难、饮水呛咳, 无意识障碍、大小便失禁、四 肢抽搐等症状。既往无特殊。患者入院时查体: 生命体征平稳,一般情况可,心肺腹查体未见异 常。神经系统查体:神志清楚、对答切题,高级神 经功能检查未见异常。十二对颅神经查体:视力 和视野粗测正常, 无眼睑下垂, 眼球无突出、凹陷, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 调节反射和辐辏反射存在, 双侧角膜反射正常, 眼 球各个方向运动均正常,无眼震及复视,双侧鼻唇 沟额纹对称; 双侧咽反射存在, 双侧软腭上抬有

部 MRI 提示双侧杏仁核 FLAIR 信号稍高,以及脑脊液抗 CASPR2 抗体 IgG 阳性,考虑诊断为:①抗 GASPR2 抗体相关性脑炎;②精神运动性发作性癫痫。予左乙拉西坦抗癫痫、甲泼尼龙静脉输注 12 d (1 000 mg×3 d, 500 mg×3 d, 250 mg×3 d, 125 mg×3 d),出院后予以醋酸泼尼松片口服 60 mg/d,每 2

结合患者发作性感觉异常等症状,辅助检查头

周減量 10 mg, 減量至 10 mg 维持治疗剂量不变。 患者发作性感觉异常症状在接受激素冲击治疗

DOI: 10.7507/2096-0247.20210077

通信作者: 任惠, Email: rh-3338@163.com

无舌肌萎缩、舌肌震颤;四肢肌肉无萎缩,无假性肥大。运动系统查体:双侧痛温觉、触觉未见异常;双侧运动觉、振动觉、位置觉未见异常。四肢肌张力对称,四肢肌力为V级,无不自主运动,指鼻试验、跟膝胫试验稳准,闭目难立征未见异常,四肢腱反射对称存在(++),髌阵挛、踝阵挛未引出,病理征阴性;颈软,脑膜刺激征阴性。入院时辅助检查:外院2021年4月10日头部磁共振成像(MRI)示:①左侧枕角旁小缺血灶;②双侧海马及杏仁区肿胀、异常高信号;③左侧上颌窦囊肿。2021年4月10日脑电图未见异常。

力, 悬雍垂居中, 双侧耸肩、转颈有力; 伸舌居中,

入院初步诊断:发作性感觉异常查因(自身免疫脑炎可能)。

人院后完善辅助检查:昆明医科大学第一附属医院:2021年4月15日头部MRI示:双侧杏仁核FLAIR信号稍高(图1)。脑脊液细胞学检查:1.异常脑脊液细胞学,有核细胞数之比为淋巴:单核:中性≈31%:18%:51%,以嗜中性粒细胞为主的混合细胞反应。脑脊液自身免疫性脑炎抗体:抗CASPR2抗体IgG阳性(+)1:10;血清自身免疫性脑炎抗体:抗CASPR2抗体IgG阳性(+)1:100。脑脊液:常规、生化、细胞学、免疫球蛋白、PCR、TORCH、抗酸染色、墨汁染色、需氧厌氧培养、真菌涂片未见明显异常。2021年4月21日脑电图未见异常。

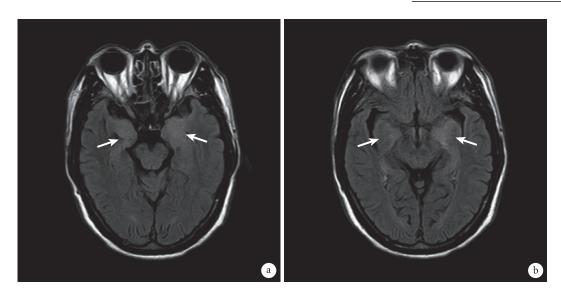


图 1 患者头部 MRI 提示双侧杏仁核 FLAIR 高信号

12 天后明显好转。

讨论 CASPR2 是属于轴突蛋白IV超家族的细胞黏附分子,由位于 7q35 染色体上的 CNTNAP2 基因编码,在中枢和外周神经系统的轴突上郎飞氏节的近节区表达,这些区域是有髓神经胶质细胞和轴突之间的细胞特化区域,能够动作电位的跳跃性传导<sup>[3]</sup>。CASPR2 和接触蛋白 2 (Contactin-2,也称为 TAG1)共同构成链接轴突及髓鞘的复合物,这个复合物通过突触在轴突的近郎飞结区聚集形成 KV1.1 和 KV1.2 电压门控钾通道 (VGKCs)<sup>[4]</sup>,CASPR2 和抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (Antileucine-rich glioma inactivate protein 1, LGI1)组成了电压门控钾通道复合体的靶抗原<sup>[5]</sup>,这些钾离子通道对于防止重复放电、保持静息电位、稳定郎飞结的传导起着至关重要的作用<sup>[6]</sup>。

最新研究表明,不同于抗 NMDAR 抗体和AMPAR 抗体的 IgGl 亚型介导的靶向受体内化造成的自身免疫脑炎<sup>[7]</sup>,抗 CASPR2 抗体主要 IgG4 亚型,抗 GASPR2 抗体相关性脑炎由抗 CASPR2 抗体通过抑制 CASPR2)与接触蛋白 2 的相互作用而致病<sup>[8]</sup>(图 2)。

目前最新的 AE 诊断标准: ① 起病为急性或亚急性,一般小于 3 个月,常表现为精神行为异常症状、神经系统症状,包括癫痫发作、近记忆力障碍,可同时具备一个或多个上述症状的临床综合症。临床上可表现边缘系统、基底节、间脑、下丘脑受到损伤时出现的症状,并且已经排外了非器质性的精神疾病; ② 辅助检查: 下列辅助检查可见一个或多个阳性。1) 脑脊液异常: 脑脊液常规中白细胞数目>5×10°/L; 脑脊液细胞学检查可表现为

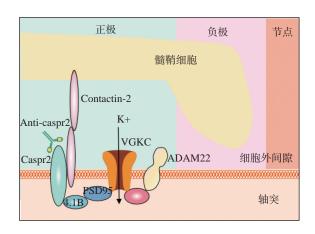


图 2 抗 CASPR2 影响 CASPR2/Contactin-2 相互作用的模型 CASPR2 连接到接触蛋白 2 和突出后致密蛋白 95 (PSD95),形成复合体组织 KV1 钾通道。患者的抗 GASPR2 抗体与 CASPR2 结合,可能消除 Caspr2/Contactin-2 相互作用。ADAM22 (人解整合素金属蛋白酶 22); VGKC(电压门控钾通道)

淋巴细胞增多为主的炎性表现;脑脊液的寡克隆区带可呈阳性。2)影像学表现:头颅 MRI 可表现一侧或两侧边缘系统 T₂和 FLAIR 高信号,以及其他部位的点片状 T₂和 FLAIR 异常信号(注意排外脑卒中等疾病);3)脑电图异常改变:慢波节律为主,常常弥漫性分布在颞叶或颞叶以外,表现为局灶性癫痫和(或)癫痫样放电;③ 抗神经元抗体检测阳性:例如抗 NMDAR 抗体阳性、抗 LGII 抗体阳性、抗 GABA₃R 抗体阳性、抗 CASPR2 抗体阳性、抗 IgLON5 抗体阳性等。总结一下,确诊需要综合患者的临床症状表现、脑脊液表现、影像学表现、脑电图表现及抗神经元抗体检查等结果,其中相关抗神经元抗体阳性为最重要的确诊依据□。

本文报道的患者为老年男性,起病急,症状发

展迅速,短时间内达到高峰。主要表现为发作性感 觉异常等症状体征,在接受激素治疗后上述症状基 本得到缓解。结合患者病史及辅助检查可基本排 除肿瘤、中毒、感染及神经系统遗传疾病,且血清 及脑脊液抗 CASPR2 抗体 IgG 阳性, 辅以 MRI 示双 侧杏仁核 FLAIR 信号稍高,综合考虑诊断为抗 GASPR2 抗体相关性脑炎。抗 CASPR2 抗体相关性 脑炎的患者绝大部分实验室检查往往正常,其中约 有1/4的抗 CASPR2 抗体阳性的患者脑脊液中可能 出现细胞和(或)蛋白升高,血清和(或)脑脊液抗 CASPR2 抗体阳性, 绝大多数研究表明抗 CASPR2 抗体阳性较脑脊液抗 CASPR2 抗体阳性更有价值<sup>®</sup>。 且约 30% 的抗 CASPR2 抗体阳性的患者 MRI 有异 常信号,表现为单侧或双侧颞叶内侧及海马、杏仁 区在 T2/ Flair 像上呈高信号[10]。高滴度的血清抗 CASPR2 抗体阳性合并上述特别的 MRI 异常表现 具有较强的特异性[11]。脑电图可表现为弥漫性分布 的慢波节律,常分布在颞叶或颞叶以外的局灶性癫 痫和或癫痫样放电[1]。本例患者脑电图未见异常, 结合患者的临床症状、血清及脑脊液抗 CASPR2 抗 体阳性、MRI 双侧杏仁核 FLAIR 异常高信号作为诊 断依据,该患者诊断明确。

对于以发作性感觉异常为首发症状的自身免 疫性脑炎患者经常被误诊为功能性精神障碍,比如 精神分裂症等。这类患者常常在使用一线抗精神 病用药后无效或病情进展出现明显症状才被诊断 自身免疫脑炎,但这时已错过了最佳的治疗时间, 对患者的预后可能会造成影响。因此早期发现、合 理的检查、尽早明确诊断和及时有效的治疗能够最 大程度改善预后。自身免疫脑炎的治疗主要包括 免疫治疗、对症支持治疗、康复治疗。自身免疫性 脑病的一线治疗是免疫治疗,经过积极、有效治 疗, 预后一般较为良好。目前一线免疫治疗包括静 脉注射免疫球蛋白、激素静脉注射冲击及血浆置 换, 二线免疫治疗包括静脉注射环磷酰胺或利妥昔 单抗免疫抑制剂, 当一线用药效果不佳时, 应考虑 使用二线用药[1]。对于一线治疗效果不佳或疾病复 发的患者,考虑应用硫唑嘌呤与吗替麦考酚酯等长 程免疫治疗药物[1]。

综上, 抗 CASPR2 抗体相关脑炎是一种罕见的 且临床表现多样的自身免疫性疾病, 而抗 CASPR2 阳性以发作性感觉异常发作为首发症状的自身免 疫性脑炎更为罕见,极易误诊。因此对于可能为抗 CASPR2 抗体相关脑炎的患者应第一时间行头部 MRI, 腰穿(脑脊液抗体)、血清抗体检测等检查, 做到早发现、早诊断、早治疗这"三早"对于患者 预后有着至关重要的意义。最后, 当临床上出现以 发作性感觉异常为主要症状的患者时, 应考虑到抗 CASPR2 抗体相关疾病的可能。

#### 参考文献

- 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.
- 2 Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurology, 2010, 9(1): 67-
- 3 Poliak S, Gollan L, Martinez R, et al. Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K+ channels. Neuron, 1999, 24(4): 1037-1047.
- 4 Lu Z, Reddy M, Liu J, et al. Molecular architecture of contactinassociated protein-like 2 (CNTNAP2) and its interaction with contactin 2 (CNTN2). Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(46): 24133-24147.
- 5 Sonderen AV, Schreurs M, Wirtz PW, et al. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. Autoimmunity Reviews, 2016, 15(10): 970-974.
- 6 P Jesús, Frank L, Francesco M, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. Brain, 2015, 138(1): 94-109.
- V Sonderen, Agnes, Arino, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. Neurology, 2016, 87(18): 521-522.
- Sonderen AV, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. Nature Reviews Neurology, 2017, 13(5): 290-301.
- Gadoth A, Pittock SJ, D Dubey, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG positive patients. Annals of Neurology, 2017, 82(1): 79-92.
- Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. Annals of Neurology, 2018, 83(1): 40-51.
- 11 Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, et al. Anti-contactinassociated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. European Journal of Neurology, 2016, 24(1): 175-186.

·世界舞台 中国好声音·

# 颞叶内侧癫痫中复杂部分性发作时的 脑血流变化

赵泽仙<sup>1</sup>, Chong-Huey Wong<sup>1</sup>, 王爽<sup>1</sup>, 廖伟<sup>1</sup>, Andrew Bleasel<sup>2</sup>

- 1. 浙江大学医学院附属第二医院 神经内科 癫痫中心(杭州 310009)
- 2. 悉尼大学 Westmead 医院

背景 单光子发射体层成像 (Single photon emission computed tomography, SPECT) 能反映注射示踪剂时刻的大脑活动水平。本研究观察了颞叶内侧癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy, mTLE) 患者的复杂部分性发作 (Complex partial seizures, CPS) 时的高灌注和低灌注区域,旨在揭示发作期的脑网络变化和意识障碍机制。

方法 研究共纳入了 30 例 mTLE 患者[女: 12 例,平均年龄(16±12)岁,平均注射时间:(85.6±63.6)s,18~367s],他们均在接受视频脑电监测时出现 CPS 发作时注射 "mTc-六甲基丙烯胺肟(HMPAO)。根据发作注射时间共分为 5 组:发作早期,发作中期,发作晚期(分别为 CPS 发作开始后的 20~40s,40~60s及>60s),发作后早期及发作后晚期(分别为脑电图发作结束后的 0~20s和>20s)。每例患者另接受发作间期的 SPECT 扫描。右侧 mTLE 发作期和发作间期的 SPECT 扫描。右侧 mTLE 发作期和发作间期的 SPECT 图像向左翻转,成为统一的数据集。通过发作-发作间期 SPECT 分析统计参数图(ISAS)来确定高灌注区和低灌注区(校正后显著性 P<0.05)。通过发作期发作间期扫描数据相减、标准化并与 AAL 模板配准,计算所有脑区的血流灌注平均变化率。

结果 ISAS 分析显示发作早期同侧颞叶内侧 (Mesial temporal lobe, MTL) 明显呈高灌注。发作中期的高灌注区包含颞叶外侧 (Lateral temporal lobe, LTL), 至发作晚期高灌注区域延伸至同侧缘

上回皮质。基底节在整个发作过程中逐渐高灌注。在双侧枕叶也观察到了发作高灌注。发作后期的结果显示,同侧颞叶在发作后早期表现为低灌注,而对侧颞叶内侧从发作中期到发作后均为低灌注。发作后高灌注还见于对侧角回。在 CPS 发作期,低灌注区包括默认模式网络(Default modenetwork, DMN)环路,包括双侧前额叶内侧皮质(mPFC),前扣带皮层(ACC)、后扣带回皮质(PCC)及同侧角回。平均灌注百分比分析显示,同侧 MTL,LTL 及基底节在发作期逐渐高灌注。相反,双侧 mPFC 和 ACC 在整个发作期和发作后期保持低灌注,同侧角回在发作期为低灌注。

结论 本研究发现同侧颞叶和基底节在 CPS 整个发作期呈明显高灌注,表明 mTLE 具有可靠的定侧性。另外,低灌注区包括大脑的 DMN 的关键节点,这些节点在发作中的抑制可能与意识改变的机制相关。

摘译自: Z Zhao, C Wong, S Wang, W Liao, A Bleasel. Cerebral blood flow interactions during complex partial seizures in patients with mesial temporal lobe epilepsy. American epilepsy society.https://www.aesnet.org/meetings\_events/annual\_meeting\_abstracts/view/2327400#sthash.HqOUluKz.dpuf.

癫痫杂志 2021年9月第7卷第5期

通 知・

# 关于举办"首届谭基金癫痫外科青年医师 手术病例展评活动"的通知

各理事单位、各癫痫中心:

近年来,我国癫痫外科发展迅速。得益于新技术和新方法的出现,如立体定向脑电图技术、神经影像及后处理技术、人工智能、神经调控等技术的发展和进步,我们在多学科合作、术前评估和定位方面取得了长足的进步。但癫痫外科手术技术始终是癫痫外科医生的基本技能,也是我国癫痫外科事业发展的基石。为了促进我国癫痫外科手术技术专业的规范化发展,提高青年医生的手术技术水平,为全国各癫痫中心培养优秀人才,特举办"首届谭基金癫痫外科青年医生手术病例展评活动"。

# 现将具体事官通知如下:

#### 一、组织机构

主办单位: 谭启富癫痫外科发展专项基金管委会

协办单位: 华科精准(北京)医疗科技有限公司

# 二、活动流程

2021.07.24 启动会(已召开)

2021.08.01-9.15 视频提交通道开启/收集视频

2021.09.15-9.30 视频提交通道关闭/专家评审/公布初评结果

2021.10.31 展评活动总决赛 (第九届 CAAE 癫痫论坛期间)

# 三、相关要求

# 1、参加单位要求

要求已经挂牌的 31 家综合癫痫中心及 2021 年申报三级癫痫中心且进入复评的单位参加, 鼓励其他的癫痫中心参加。每个中心限报 1 例手术病例, 经过初评选出 10 名进入总决赛。

### 2、参赛选手要求

原则上是 45 岁以下青年医师, 鼓励提供本人完成的手术, 也可以提供本中心上级医师完成的手术。如进入总决赛, 要求由提供病例的青年医师本人现场参赛和讲解。

# 3、手术病例种类要求

本届限两种疾病: 颞叶癫痫的手术治疗(不限手术具体种类,如 SAH、ATL、颞叶病变的病灶切除)、迷走神经电刺激术治疗顽固性癫痫。

### 4、视频内容要求

- (1)初评作品以视频形式提交,包括手术名称,术前、术后病例简介,(癫痫病史,影像学和脑电图学资料,病理,注意隐去患者的隐私信息,如面部、姓名等),手术操作视频;
  - (2)视频中不可出现作者的姓名及所在医院的信息;
  - (3) 视频时长: 10 分钟以内;
  - (4)视频可添加配音、字幕、标注等辅助信息;
  - (5)视频文件格式要求: MP4;



- 5、考核内容
- (1)病例资料完整,致痫灶定位准确;
- (2)手术操作能力;
- (3) 视频的制作和剪辑能力, 如视频的清晰、严谨、流畅等。
- 6、作品上传地址

邮箱: office@caae.org.cn

联系人: 协会秘书处于晓曼, 13261701098

四、关于总决赛

- 1、时间: 2021年10月31日上午;
- 2、地点: 厦门国际会议中心酒店(第九届 CAAE 癫痫论坛主会场);
- 3、活动形式和作品要求: 总决赛将按照现场 PPT 演讲方式进行, 统一将手术视频嵌入到 PPT 中。进入总决赛的选手, 按照 PPT 格式模板于 10 月 20 日前重新提交 PPT。
  - 4、现场演讲时长: 15 分钟以内;
  - 5、视频要求同初赛(注意决赛为 PPT 内嵌入手术视频);



- 6、考核内容除初赛内容外,总决赛还要演讲能力(不强制英语演讲,鼓励使用英语演讲,酌情加 5 分以内)
- 7、现场评分原则:特邀专家现场评审,实行回避制度,分别去掉1个最高分1个最低分,最后取平均分;
  - 8、奖项设置:设立一等奖1名,二等奖2名,三等奖3名,优秀奖4名。

中国抗癫痫协会 谭启富癫痫外科发展专项基金管委会 2021.7.26

· 纪 要·

# "CAAE 第六届癫痫外科大会"和"首届谭基金癫痫外科相关基础学习班" 成功举办

近年来,癫痫外科在我国得到快速发展,新的影像学检查手段不断涌现,影像后处理和图像融合技术极大地提高了传统磁共振成像(MRI)阴性患者癫痫病灶的检出率;脑电图设备的采样率不断提高,脑电数据记录和数据分析手段多样化;机器人等辅助设备的普及,使得立体定向脑电图定位致痫灶更加精准;对癫痫网络认识的不断深入,搭建了脑科学研究的平台。同时,随着全国癫痫中心规范化建设的推进,促进了神经内外儿科、神经影像、神经电生理、神经心理等专业多学科合作更加活跃,也极大地推动了癫痫外科的发展。谭基金作为促进我国癫痫外科学术交流与发展和人才培养的平台,在其中发挥了重要的作用。

2021年7月24日-25日在古都西安举办"第 六届CAAE癫痫外科学术年会"。本次会议内容 涵盖癫痫外科术前评估、手术技术、病例讨论以及 相关科研和护理等领域。会议邀请国内外癫痫领 域著名专家和活跃在临床一线的优秀中青年专家, 通过学术主题演讲、专题报告、病例讨论等形式, 探讨目前的热点问题以及手术技术等最新进展。 本次会议已列入国家级医学继续教育项目,收获了 广大学者的一致好评。

会议开幕式由陕西省抗癫痫协会会长张华教授主持。谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会主任张建国做工作报告,中国抗癫痫协会(CAAE)洪震会长、西安交通大学第一附属医院副院长王茂德教授、陕西省抗癫痫协会创会会长邓艳春教授分别致辞。CAAE 创会会长李世绰教授在线上与大家见面并讲话。

主会场:美国克利夫兰医学中心 Imad Najm 教授作了题为 "Parietal lobe seizures"的演讲;法国马赛大学 Aileen McGonigal 教授作了题为 "Clinical Expression of Neocortical Epilepsies as a Function of Cortical Networks: What Have We Learned from SEEG?"的演讲;美国斯坦福大学 Josef Parvizi 教授作了题为"Pathological HFOs Seize

Normal Brain Functions"的演讲;北京大学第一医院刘晓燕教授作了"癫痫性痉挛的手术治疗和预后"的演讲;清华大学航天航空学院李路明教授作了"脑科学背景下癫痫的神经调控"的专题学术报告;首都医科大学附属北京天坛医院张建国教授进行了题为"磁共振实时监测激光消融在癫痫外科中的应用"的演讲;西安交通大学附属第一医院张华教授作了题为"癫痫外科手术的微创化"的演讲。

分会场一:现场举行了首届谭基金青年医生癫痫手术病例展评启动仪式。癫痫手术病例展评是继 CAAE 病例分析大赛后,再次掀起的一场全新学术交流与研讨的高潮,旨在规范和提高手术操作技术、推动术前评估多学科合作团队建设,将癫痫诊疗向更加专业化、深入化、系统化的医疗新模式推进。

CAAE副秘书长段立嵘主持了谭基金支持国内 外进修人员汇报环节。首都医科大学附属北京天 坛医院张弨博士、华中科技大学同济医学院附属同 济医院胡峰博士汇报了进修情况和学习收获,并规 划了今后的学习与专业发展方向。学术专题交流 方面: 首都医科大学附属北京儿童医院梁树立教 授作了题为"长期癫痫相关性肿瘤的外科治疗/基 因相关性癫痫的外科治疗"的报告;北京大学第 一医院蔡立新教授对 "Subtotal 多脑叶离断手术在 儿童癫痫外科中的应用"进行介绍;首都医科大 学附属北京天坛医院张凯教授作了题为"LITT治 疗颞叶内侧型癫痫的手术体会"的报告;首都医 科大学宣武医院遇涛教授作了题为"迷走神经刺 激治疗癫痫的预后相关因素分析"的报告;首都 医科大学三博脑科医院关宇光教授作了题为"脑 面血管瘤病的临床特征, 手术预后与干预因素分 析"的报告;广东三九脑科医院郭强教授对"岛 叶癫痫发作症状学的迷惑性"进行解读。北京市 神经外科研究所胡文瀚医生作了题为 "Sulcuscentered resection for focal cortical dysplasia type II:

surgical techniques and outcomes"的报告;陆军军 医 大 学 新 桥 医 院 王 中 科 医 生 作 了 题 为

"Downregulated GPR30 expression in the epileptogenic foci of female patients with focal cortical dysplasiatype IIb and tuberous sclerosis complex is correlated with 18 F-FDG PET-CT values"的报告; 复旦大学附属华山医院范振医生作了题为"Diagnosis and surgical treatment of non-lesional temporal lobe epilepsy with unilateral amygdala enlargement"的报告;清华大学玉泉医院刘一鸥医生作了题为"Analysis of surgical strategies for

enlargement"的报告;清华大学玉泉医院刘一鸥 医生作了题为"Analysis of surgical strategies for children with epileptic spasms"的报告;首都医科 大学宣武医院王雪原医生作了题为"Subthalamic Nucleus Stimulation Modulates Motor Epilepsy Activity in Humans"的报告;北京大学第一医院刘 畅医生作了题为"Surgical treatment in children with intractable epilepsy after viral encephalitis"的报告。

分会场二:首都医科大学附属北京天坛医院 邵晓秋教授作了题为"后头部癫痫的电临床特征"的报告;北京大学第一医院王爽教授就"减药对儿童癫痫术前评估长程脑电图监测的影响"这一问题做出解读;清华大学玉泉医院王海祥教授作了题为"SEEG 在结节性硬化症定位致痫结节中的应用"的报告;首都医科大学三博脑科医院王梦阳教授对"扣带回癫痫的分型及电临床特征"进行介绍•;深圳大学总医院孟祥红教授作了题为"依托咪酯 Wada 试验运动、语言及记忆评估在癫痫外科术前评估中的应用"的报告。首都医科大学附属北京儿童医院陈述花教授作了题为"癫痫切除性手术后抗癫痫药物的减停"的报告;空军军医大学西京医院刘永红教授作了题为"药物难治性癫痫;头皮脑电图特征"的报告;

四川大学华西医院安东梅教授作了题为"前颞叶切除术后脑结构与功能网络重塑"的报告;首都医科大学宣武医院徐翠萍教授对"发作期秽语的致痫网络研究"进行报告;清华大学玉泉医院史洁教授对"磁共振新序列影像技术在药物难治性眶额癫痫中的应用价值"进行解读。

分会场三:本次大会的一大亮点是护理专场, 会上邀请到一批优秀的一线护理专家,结合癫痫外 科护理经验, 进行了认真的交流, 充分认识到围手 术期患者的护理和心理辅导, 是癫痫外科治疗的一 个不可或缺的组成部分, 是一场非常重要和精彩的 学术交流。西安交通大学附属第一医院赵欣护士 长作了题为"癫痫患者风险评估与个体化安全管 理体系的建立"的演讲;首都医科大学附属北京 天坛医院富晶护师对"DBS手术患者的全程管 理"进行介绍;深圳市儿童医院郑萌萌护士长就 "围手术期精细化护理对癫痫手术患儿临床效果 的影响"这一问题做出解读;清华大学玉泉医院 李佳作了题为"基于患者多模态影像的个体化 3D 打印"的演讲;浙江大学附属第二医院俞群护士 长作了题为"脑机接口技术在癫痫外科中的应用 及护理"的报告。广东三九脑科医院伍新颜护士 长作了题为"难治性癫痫 SEE 置入术的围手术期 护理"的演讲;首都医科大学附属北京儿童医院 杨溪洋护士长作了题为"过度运动发作的癫痫患 儿行颅内电极植入进行视频脑电监测的护理体 会"的演讲;首都医科大学三博脑科医院潘军红 护士长对"延续性护理对难治性癫痫患儿大脑半 球术后生活质量的影响"进行交流;中国科学技 术大学附属第一医院郭玉洁护师就"新冠疫情下 难治性癫痫患者迷走神经刺激术后的远程调控与 日常生活管理"进行汇报;空军军医大学西京医



院王海燕护师作了题为"视频回放归因分析用于 长程视频脑电监测过程质量控制"的报告。热点 讨论方面:现场参会人员对癫痫患者 VEEG/SEEG 护理安全和有效的症状学提取之间的矛盾点、癫痫 患者服用抗癫痫药(含自备药)的用药护理、癫痫 外科患者家属陪住的利与弊、癫痫患者及家属的沟 通难点及应对策略这四个热点话题进行了讨论。

本次会议前一天(7月22日-23日)举办了 "首届谭基金癫痫外科相关基础学习班",针对临 床工作中的一些普遍性问题和基础环节进行讲解 和指导。课程安排循序渐进,密切结合临床,内容 务实丰富,学员们普遍反映收获很大。谭启富癫痫 外科发展专项基金管理委员会主任委员张建国教 授、CAAE 秘书长张慧在开班仪式上讲话, 鼓励和 赞扬全体学员的学习热情和积极性。

特邀为本次学习班授课的老师有首都医科大 学附属北京天坛医院张建国教授、首都医科大学附 属北京儿童医院梁树立教授、浙江大学附属第二医 院王爽教授、首都医科大学附属北京天坛医院邵晓 秋教授、清华大学长庚医院张玮教授、首都医科大 学附属北京儿童医院陈述花教授、北京市神经外科 研究所胡文瀚博士、首都医科大学宣武医院朴月善 教授、北京大学第一医院王爽教授、深圳大学总医 院孟祥红教授、广东三九脑科医院胡湘蜀教授、首 都医科大学附属北京天坛医院张凯教授、清华大学

玉泉医院周文静教授、广东三九脑科医院郭强教 授、深圳市儿童医院姚一教授、首都医科大学宣武 医院遇涛教授、北京大学第一医院蔡立新教授、首 都医科大学北京三博脑科医院关字光教授。

为推动我国点癫痫外科事业发展,特成立 CAAE 谭启富癫痫外科发展专项基金"手术技术" 和 "术前评估"两专业组,专业组成立大会于 2021年7月23日圆满举办。手术技术专业组组长 由傅先明教授担任,副组长由梁树立、张凯、遇涛、 蔡立新、郭强、关宇光6位教授担任,委员35名。 术前评估专业组组长由张建国教授担任, 副组长由 邵晓秋、王爽(男)、周文静、陈述花、王梦阳、王爽 (女)6位教授担任,委员30名。

"谭启富癫痫外科发展专项基金"是谭启富 教授的生前遗愿,是我国癫痫外科的宝贵精神财 富。自建立以来,基金已经资助一批优秀的青年专 家到国外知名癫痫中心进行深造和培训,同时也选 送年轻医生到国内高水平的癫痫中心进修。是我 国癫痫青年学者尽快成长的助推器, 使越来越多的 年轻医生受益,促进我国癫痫事业的深入发展。我 们将在谭启富教授的精神感召下,发挥创造性,做 出更大贡献。

> 中国抗癫痫协会秘书处 2021年7月

# · 书 评 ·

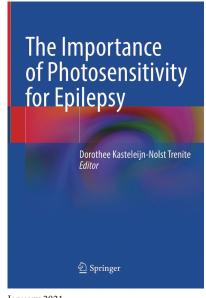
# 《光敏性在癫痫中的重要性》新书介绍

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



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

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

癲痫杂志 2021年9月第7卷第5期 • 475 •

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