

# 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议



执笔人（排名不分先后）

吴晔（北京大学第一医院），操德智（深圳市儿童医院），冯建华（浙江大学医学院附属第二医院），梁建民（吉林大学第一医院），彭镜（中南大学湘雅医院），孙丹（武汉儿童医院），张玉琴（天津市儿童医院），周水珍（复旦大学附属儿科医院）

吡仑帕奈是一种新型抗癫痫发作药物，属于非竞争性选择性  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（*a*-amino-3hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionate, AMPA）受体拮抗剂，它通过靶向突触后膜谷氨酸活动，抑制兴奋性神经传递，从而发挥抗癫痫发作作用<sup>[1]</sup>。2021年7月，吡仑帕奈在中国获批用于成人和4岁以上儿童局灶性癫痫（伴或不伴继发全面性发作）的单药及添加治疗<sup>[2]</sup>。美国和日本此前已经批准该适应证，但欧洲用于4岁以上癫痫局灶性发作患者时仍限于添加治疗<sup>[3-5]</sup>。在不同国家的说明书中，吡仑帕奈的推荐用法用量存在一定的差异，且目前尚缺乏低体重儿童的剂量推荐<sup>[2-5]</sup>。为指导中国儿科医生在临床中更好地使用吡仑帕奈，现结合已有数据和临床用药经验制定本专家指导意见，本指导意见对吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的给药剂量、血药浓度监测、不良事件管理等内容进行推荐。

## 1 吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的药代动力学有何特点？

吡仑帕奈符合一级药代动力学，血药浓度随给药剂量的增加而升高<sup>[6]</sup>。90%的吡仑帕奈经肝CYP3A4和CYP3A5酶代谢，其代谢产物70%经肠道排泄，30%经肾排泄，血浆半衰期约为105 h<sup>[6]</sup>。吡仑帕奈在癫痫成人患者中的清除率为12 mL/min<sup>[6]</sup>。对于12岁以上的局灶性癫痫患者，其推荐维持剂量为4~12 mg/d<sup>[6]</sup>。

相较于成人，儿童药代动力学有其特殊性，体内药物代谢的速度通常较成人更快<sup>[7]</sup>。在公斤体重剂量相近或不低于成人的情况下，儿童对抗癫痫发作药物卢非酰胺、司替戊醇、唑尼沙胺的系统清除率总体上高于成人<sup>[8-10]</sup>。

一项纳入20余项研究的群体药代动力学暴露-反应分析研究显示，与青少年、成人相比，2~12岁儿童的吡仑帕奈药代动力学特征相似，以相同总体剂量给药时两组人群的稳态药时曲线下面积和稳态血药浓度峰值相似，清除率与年龄、体重等因素无关，在各年龄组患者中吡仑帕奈清除率因联用酶诱导类抗癫痫药物（Enzyme-inducing antiepileptic drugs, EIAEDs）而增加<sup>[11]</sup>。一项纳入2~12岁儿童癫痫患者的开放标签探索性研究（232研究，NCT01527006）评估了吡仑帕奈的药代动力学特征，并与既往12岁以上患者的研究数据进行比较，同样发现吡仑帕奈的药代动力学与年龄、体重无关，联用EIAEDs会增加吡仑帕奈清除率，但这一影响也与年龄无关<sup>[12]</sup>。并且，此研究表明吡仑帕奈用于儿童患者的总体疗效和耐受性良好（下文详述），提示给药剂量可能不需要以年龄或体重为基础<sup>[12]</sup>。儿童患者可以考虑给予和青少年、成人患者相同总体剂量以达到有效暴露量<sup>[11]</sup>。

在相同的公斤体重剂量下，儿童患者的吡仑帕奈血药浓度和剂量比（Concentration-to-dose ratio, CD比，即ng/mL: mg/(kg·d)）低于青少年及成人患者，并且联用EIAEDs者的血药浓度显著低于未联用者<sup>[13,14]</sup>。在一项纳入儿童及成人患者的回顾性研究中，儿童给药的公斤体重剂量高于成人，而吡仑帕奈血药浓度无显著性差异<sup>[15]</sup>。因此，与青少年及成人患者相比，儿童患者可能需要更高公斤体重剂量的吡仑帕奈，才能达到与成人或青少年一致的血药浓度，且需要考虑儿童患者是否联用EIAEDs。值得注意的是，过高的血药浓度可能带来更高的不良事件发生率<sup>[16]</sup>。

## 2 不同国家的药物说明书如何推荐4岁以上儿童癫痫患者吡仑帕奈的给药剂量？

对于4岁以上儿童癫痫局灶性发作患者，中国国家药品监督管理局（National Medical Products



Administration, NMPA)、美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 以及日本药品和医疗器械局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 药物说明书推荐的吡仑帕奈起始剂量与成人一致, 而欧洲药品监督管理局 (European Medicines Agency, EMA) 推荐根据儿童的体重范围制定起始剂量<sup>[2-5]</sup>。此外, EMA 推荐的加量剂量和维持剂量也根据儿童的体重范围进行了分层 (表 1)。

**专家建议一:** 儿童癫痫患者使用吡仑帕奈的给药剂量推荐如下:

**起始剂量:** 不需要根据公斤体重调整剂量, 但可以根据体重范围分层。建议参照吡仑帕奈在 EMA 说明书中的起始剂量方案用药, 并进行微调。对于 4~12 岁的儿童癫痫患者, 若体重 >30 kg, 推荐以 2 mg/d 作为起始剂量, 若体重为 20~30 kg, 推荐以 1 mg/d 作为起始剂量。对于 4 岁以下或 20 kg 以下的小年龄、低体重患者, 尚缺乏足够的临床数据, 根据现有数据和用药经验, 可考虑以 0.5 mg/d 作为起始剂量 (表 2)。

**加量速度:** 推荐加量间期不短于 2 周, 每次加量增加 1 个起始剂量。

**维持剂量:** 推荐以最低有效剂量维持滴定, 推荐维持剂量范围为 2~8 mg。加量速度和维持剂量应根据药物疗效和儿童癫痫患者对药物的耐受程度进行个体化调整。

**联用 EIAEDs:** 在联用卡马西平、奥卡西平、托吡酯等 EIAEDs 时, 无需改变起始剂量, 可以考虑加快加量速度。

### 3 儿童癫痫患者的吡仑帕奈有效血药浓度范围是多少? 是否需要进行血药浓度监测?

总体而言, 患者癫痫发作的频率随吡仑帕奈暴露的增加而降低<sup>[17]</sup>。但吡仑帕奈的有效血药浓度范围目前尚无定论。在一项纳入儿童、青少年及成人

癫痫患者的巢式病例对照研究中, 对吡仑帕奈应答 (发作频率相较基线减少 50% 以上, 下同) 的患者的平均血药浓度为 351 ng/mL (四分位范围为 191~603 ng/mL), 该研究建议将吡仑帕奈目标浓度设置为 200~600 ng/mL<sup>[16]</sup>。而在纳入 12 岁以上癫痫患者的 III 期临床试验及回顾性研究中, 应答患者的血药浓度范围分别为 180~980 ng/mL 和 85~1 500 ng/mL<sup>[18-20]</sup>。不管是儿童还是成人患者, 应答患者间吡仑帕奈血药浓度差异均很大。一项纳入 6 月龄~16 岁癫痫患者的回顾性研究比较了应答者与非应答者的吡仑帕奈血药浓度, 结果显示应答者与非应答者间的血药浓度无显著差异 [ (325.2±290.2) ng/mL vs. (341.6±217.9) ng/mL,  $P=0.332$  ]<sup>[14]</sup>。另一项纳入儿童、青少年及成人癫痫患者的回顾性研究比较了应答者与非应答者的 CD 比, 结果表明应答者与非应答者间的 CD 比无显著差异 [ (2106.3±2116.1) vs. (2708.9±3390.9),  $P=0.23$  ]<sup>[13]</sup>。

**专家建议二:** 使用吡仑帕奈可能不需要常规进行血药浓度监测。有条件的机构可根据自身的临床与科研需求决定是否进行血药浓度监测。

### 4 吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的有效性如何?

吡仑帕奈对儿童癫痫患者的局灶性发作、特发性全面性强直阵挛发作、局灶性发作继发性双侧强直阵挛发作、肌阵挛发作、失神发作等多种发作类型均有一定疗效<sup>[1,14,21,22]</sup>。一项纳入 4~12 岁儿童癫痫患者的开放标签研究 (311 研究, NCT02849626) 显示, 吡仑帕奈治疗癫痫局灶性发作和特发性全面性强直阵挛发作的应答率分别为 47% 和 64%<sup>[23]</sup>。在一些纳入儿童的小样本临床研究及病例报道中, 吡仑帕奈对儿童 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 等癫痫综合征及其他某些难治性癫痫可能也有一定疗效<sup>[24-27]</sup>。一项 18 岁以下癫痫患者的回顾性研究中纳入了 5 例 Dravet 综合征, 应答率为 80%<sup>[24]</sup>。另一项针对儿童和青少年的前瞻性研

表 1 不同机构对 4~12 岁儿童癫痫局灶性发作患者使用吡仑帕奈的推荐剂量<sup>[2-5]</sup>

机构	推荐起始剂量	加量间期	加量剂量	推荐维持剂量
中国 NMPA	2 mg/d	>1~2 周	2 mg/d	4~8 mg/d
美国 FDA	2 mg/d	>1 周	2 mg/d	8~12 mg/d
日本 PMDA	2 mg/d	>2 周	2 mg/d	4~8 mg/d
	>30 kg	>1 周	2 mg/d	4~8 mg/d
欧洲 EMA	20~30 kg	>1 周	1 mg/d	4~6 mg/d
	<20 kg	>1 周	1 mg/d	2~4 mg/d

表 2 儿童癫痫患者使用吡仑帕奈起始剂量的专家推荐

年龄	体重	推荐起始剂量
4 ~ 12岁	>30 kg	2 mg/d
	20 ~ 30 kg	1 mg/d
	<20 kg	0.5 mg/d
<4岁	-	0.5 mg/d

究纳入了 13 例 LGS, 应答率为 69.2%<sup>[27]</sup>。吡仑帕奈可以抑制胶质瘤细胞的增殖和迁移, 可用于神经系统恶性肿瘤的癫痫发作控制<sup>[28]</sup>。前述一项纳入 6 月龄 ~ 16 岁癫痫患者的回顾性研究显示, 吡仑帕奈对儿童结构性病因相关癫痫患者的应答率相对较高, 应答率为 70%<sup>[14]</sup>。总体而言, 儿童与成人患者使用吡仑帕奈应答率相似, 血药浓度与疗效无显著相关性<sup>[14]</sup>。

**专家建议三:** 吡仑帕奈可用于儿童多种病因、多种发作类型的癫痫, 也可用于 Dravet 综合征和 LGS 等特殊癫痫综合征, 但后者多为小样本研究或个案报道, 仍需更多临床结果支持。吡仑帕奈治疗儿童癫痫可单药使用, 也可联合其他抗癫痫发作药物。

## 5 吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的安全性如何?

多项研究证实研究剂量的吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的安全性较好<sup>[14,16,23,24,29,30]</sup>。在 311 研究中, 吡仑帕奈常见的不良事件为嗜睡 (26%)、鼻咽炎 (19%)、头晕 (13%)、易激惹 (13%) 和发热 (13%), 未出现因吡仑帕奈死亡的患者<sup>[23]</sup>, 其他研究中出现的常见不良事件与此研究类似<sup>[14,16,24,29,30]</sup>。一项比较 12 岁以上和 12 岁以下癫痫患者的回顾性研究显示, 两组人群在治疗中出现的不良事件发生率无显著性差异 (22.7% vs. 22.5%,  $P=0.81$ )<sup>[13]</sup>。在一项纳入 2 ~ 17 岁癫痫患者的回顾性研究中, 患者未出现严重的不良事件<sup>[29]</sup>。吡仑帕奈不良事件发生率随血药浓度的升高而增加, 过快的加量速度和过高的血药浓度可能导致更严重的不良事件和更高的不良事件发生率<sup>[16,29-31]</sup>。前述一项纳入儿童、青年和癫痫成人患者的巢式病例对照研究显示, 吡仑帕奈血药浓度 >600 ng/mL 患者的不良事件发生率是血药浓度 <200 ng/mL 患者的 5.1 倍<sup>[16]</sup>。一项纳入 6 月龄 ~ 16 岁癫痫患者的回顾性研究显示, 所有血药浓度 >400 ng/mL 的患者均出现嗜睡<sup>[14]</sup>。减慢加量速度、药物减量或停用等措施可以减少或消除不良事件的发生, 并降低其严重程度<sup>[24,29-31]</sup>。

由于吡仑帕奈经肝代谢, 因此需要特别关注肝脏损害患者的用药情况。既往研究显示, 吡仑帕奈

的肝毒性低, 不会明显增加肝脏损害的风险<sup>[32,33]</sup>。一项纳入 12 例成人轻中度肝损 (Child-Pugh A 和 B) 患者和 12 名健康受试者的研究表明, 吡仑帕奈在肝损患者中的平均表观清除率明显低于健康受试者, 半衰期也明显延长<sup>[5]</sup>。目前尚无针对儿童肝损患者使用吡仑帕奈的临床研究。不同国家吡仑帕奈药物说明书显示, 吡仑帕奈用于轻中度肝损患者无需调整起始剂量, 但应减慢加量速度、降低最大维持剂量, 并且不建议用于重度肝损患者<sup>[2-5]</sup>。

**专家建议四:** 可以通过以下方式对使用吡仑帕奈的儿童癫痫患者进行安全性管理: 预先对患儿家属进行吡仑帕奈不良事件的告知与宣教; 通过缓慢加量的方式预防不良事件; 通过减量、减慢加量速度等方式减轻或消除不良事件。对于轻中度肝损的儿童癫痫患者, 建议基于临床反应和耐受性个体化给药, 减慢加量速度、小剂量维持, 用药时监测肝功能; 对于重度肝损的儿童癫痫患者, 不建议使用吡仑帕奈。

## 6 小结与展望

吡仑帕奈属于第三代抗癫痫发作药物, 既往研究和临床经验表明其对多种类型的儿童癫痫患者均显示出一定疗效, 具有潜在的广谱抗癫痫发作作用<sup>[1]</sup>。本指导意见对儿童癫痫患者使用吡仑帕奈的给药剂量、血药浓度监测及不良事件管理等内容进行推荐, 以指导儿科癫痫医生对吡仑帕奈的临床使用。期待未来更详实的研究数据和更丰富的临床用药经验进一步指导吡仑帕奈在儿童癫痫患者中的应用。

**致谢** 感谢石川暢恒博士 (日本广岛大学医院癫痫中心) 与山本 吉章博士 (静岡癫痫与神经疾病研究所国立癫痫中心) 为本文撰写提供的支持和帮助。

**声明** 由于用药经验、临床研究相对缺乏, 本建议存在局限性。编写组将继续跟进相关证据, 及时更新指导意见。本建议仅供临床医生和有关部门参考应用, 但不作为法律依据, 应结合临床和患者自身情况具体应用。应用建议所产生的不良后果, 编写组不承担任何法律责任。参与本建议制订的所有人员均不存在业务及经济方面的利益冲突。

## 参考文献

- 1 Potschka H, Trinkka E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60: 22-36.
- 2 卫材 (中国) 药业有限公司. 吡仑帕奈药品说明书. 2021.
- 3 Eisai Co., Ltd (per FDA). Perampanel label. 2019.
- 4 Eisai Co., Ltd (per EMA). Perampanel label. 2021.

- 5 Eisai Co., Ltd (per PMDA). Perampanel label. 2020.
- 6 Schulze-Bonhage A. Perampanel for epilepsy with partial-onset seizures: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, 11(8): 1329-1337.
- 7 Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clinical Pharmacokinetics*, 2013, 52(8): 627-645.
- 8 May TW, Boor R, Rambeck B, *et al.* Serum concentrations of rufinamide in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2011, 33(2): 214-221.
- 9 May TW, Boor R, Mayer T, *et al.* Concentrations of stiripentol in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4): 8.
- 10 Wallander K, Ohman I, Dahlin M. Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy, and adverse events in children with epilepsy. *Neuropediatrics*, 2014, 45(6): 362-369.
- 11 Majid O, Reyderman L, Ferry J, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of adjunctive perampanel in pediatric patients with epilepsy. the 72nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 2018.
- 12 Renfroe JB, Mintz M, Davis R, *et al.* Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from  $\geq 2$  to  $<12$  years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. *Journal of Child Neurology*, 2019, 34(5): 284-294.
- 13 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*, 2019, 73: 75-78.
- 14 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 94: 82-86.
- 15 Gaudio E, Gienapp AJ, Wheless J. Perampanel pharmacokinetics in children: correlation of dose with serum concentrations. *Journal of Child Neurology*, 2019, 34(8): 427-431.
- 16 Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, *et al.* Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 181-186.
- 17 Takenaka O, Ferry J, Saeki K, *et al.* Pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of adjunctive perampanel in subjects with partial-onset seizures. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018, 137(4): 400-408.
- 18 Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, *et al.* Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: influence of concomitant antiepileptic drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2017, 39(4): 446-449.
- 19 Gidal BE, Ferry J, Majid O, *et al.* Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1490-1497.
- 20 Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 12-27.
- 21 Rohrachner A, Kalss G, Leitinger M, *et al.* Two-year real-world experience with perampanel in patients with refractory focal epilepsy: Austrian data. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2016, 9(6): 445-453.
- 22 Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: The open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 274-284.
- 23 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.
- 24 Lin KL, Lin JJ, Chou ML, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: The first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 85: 188-194.
- 25 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Successful treatment of intractable life-threatening seizures with perampanel in the first case of early myoclonic encephalopathy with a novel de novo SCN1A mutation. *Seizure*, 2019, 71: 20-23.
- 26 Swiderska N, Tan HJ, Rajai A, *et al.* Effectiveness and tolerability of Perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: a UK national multicentre study. *Seizure*, 2017, 52: 63-70.
- 27 Auvin S, Dozieres B, Ilea A, *et al.* Use of perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 74: 59-63.
- 28 Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas - towards a single therapeutic approach. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12(4): 204-216.
- 29 Biró A, Stephani U, Tarallo T, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*, 2015, 46(02): 110-115.
- 30 Wheless J, Wechsler RT, Lancman M, *et al.* Perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy: Interim analysis of a phase IV study. *Epilepsia Open*, 2021, 6(1): 79-89.
- 31 Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, *et al.* Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: the FYDATA study. *Epilepsy Research*, 2016, 126: 201-210.
- 32 Kamitaki BK, Minacapelli CD, Zhang P, *et al.* Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Epilepsy & Behavior*, 2021, 117: 107832.
- 33 Laurenza A, Yang H, Williams B, *et al.* Absence of liver toxicity in perampanel-treated subjects: pooled results from partial seizure phase III perampanel clinical studies. *Epilepsy Research*, 2015, 113: 76-85.

# 不同滤波参数设定对脑电图波形及功率谱的影响



雷向宇, 邓馨, 王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

**【摘要】** 目的 探讨不同滤波设定对于脑电图波形及功率谱的具体影响。方法 选取癫痫患者 22 例作为病例组, 选取性别、年龄匹配的健康人 30 名作为对照组。分别采集其常规脑电图, 病例组选取包含较多癫痫样波的脑电图, 对照组选取无任何异常波形脑电图。通过视检分析及功率谱分析, 对比不同滤波参数设定下两组脑电图波形及功率谱差异。结果 视检分析结果显示: 高频滤波降低对于脑电图快波成分产生影响, 并可能扭曲、削减尖波、棘波; 低频滤波增高对于脑电图整体背景及慢波活动产生影响, 并可能使得部分慢波波幅、形态发生变化。功率谱分析结果显示: 组间分析显示 0.5 ~ 70 Hz 条件下两组之间主要差异体现于  $\theta$  及  $\alpha_3$  频段上; 在中央区随着高频滤波减低, 高频频段 ( $\alpha_3$ 、 $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$ ) 差异逐渐减低或消失, 在其余脑区随着低频滤波的升高,  $\delta$  频段逐渐显现出差异。组内额枕差异分析显示, 脑电正常组在 0.5 ~ 70 Hz 条件下额区与枕区差异主要体现于  $\theta$ 、 $\gamma_1$  及  $\gamma_2$  频段上, 随着高频滤波减低, 高频频段 ( $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$ ) 差异逐渐减低或消失, 而随着低频滤波升高,  $\delta$  频段出现差异; 脑电异常组在 0.5 ~ 70 Hz 条件下额区与枕区差异主要体现于  $\gamma_1$  及  $\gamma_2$  频段上, 并随着高频滤波的减低, 高频频段差异逐渐减低或消失。结论 研究结果表明, 滤波设定对于脑电图结果具有显著的影响。在临床应用当中, 我们应当严格以 0.5 ~ 70 Hz 带通滤波设定为标准。

**【关键词】** 脑电图; 高频滤波; 低频滤波; 波形分析

## EEG waveform and spectrum-power analysis under different settings of filter parameter

LEI Xiangyu, DENG Xin, WANG Weiwei, WU Xun

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

Corresponding author: WANG Weiwei, Email: 13671012265@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the change of EEG waveform recorded by clinical EEG under different filtering parameters. **Methods** 22 abnormal EEG samples of epilepsy patients with abundant abnormal waveforms recorded in Peking University first hospital were selected as the case group (abnormal group), and 30 normal EEG samples of healthy people with matched sex and age were selected as the control group (normal group). Visual examination and power spectrum analysis were then performed to compare the difference of wave forms and spectrum power under different settings of filter parameter between the two groups. **Results** The results of visual examination show that, lower high-frequency filtering has an effect on the fast wave composition of EEG and may distort and reduce the spike wave. Higher low-frequency filtering has an effect on the overall background and slow wave activity of EEG and may change the amplitude morphology of some slow waves. The results of power spectrum analysis show that, Compare the difference between the EEG normal group and the abnormal group, the main difference under the settings of 0.5-70Hz was on the  $\theta$  and  $\alpha_3$  frequency band, different brain regions were slightly different. In the central region, the difference in the high frequency band ( $\alpha_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ) decreases or disappears with the decrease of the high frequency filtering. In the rest of the brain, the difference in the  $\delta$  band appears gradually with the increase of the low frequency filtering. Compare the difference between frontal area and occipital area under different filter set, for the normal group, under the settings of 0.5 ~ 70 Hz, the difference between two regions is mainly on the  $\theta$ ,  $\gamma_1$  and  $\gamma_2$  band. When high frequency filter reduces, the difference between two regions on high frequency band ( $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ) are gradually reduced or disappeared. And when low frequency filter increases, the difference on  $\delta$  band appears. For the abnormal group, the difference between frontal and occipital

region under the settings of 0.5 ~ 70 Hz is mainly on  $\gamma_1$  and  $\gamma_2$  bands. When the high-frequency filter decreases, the difference between two regions on high-frequency bands are gradually decreased or disappeared. All the results can be corrected by FDR. **Conclusion** The results show that the filter setting has a significant influence on EEG results. In clinical application, we should strictly set 0.5 ~ 70 Hz bandpass filtering as the standard.

**【Key words】** EEG; High filter; Low filter; Waveform analysis

脑电图在癫痫的诊疗中有着不可取代的作用<sup>[1]</sup>；此外，脑卒中、脑肿瘤、重症监护室昏迷患者的脑电监测、麻醉分期以及脑死亡等均可用到脑电图技术<sup>[2-6]</sup>。脑电图记录时需调整多项参数指标，包括滤波、敏感度、走纸速度等，其中滤波(Filter)对于脑电图结果有明显影响。滤波是指将信号中特定频段波滤除的操作，是抑制和防止干扰的重要措施。需要设定带通滤波以排除伪差和非大脑信号，并得到我们所需的信息。为要求尽量保留所记录的真实信息，国际普遍接受的滤波标准为，对所观察频率范围内的脑波，至少应能显示其实际电压的70%以上<sup>[7]</sup>。临床脑电图的记录操作过程中对滤波设定在国内外均有相应要求或建议<sup>[7,8]</sup>，即带通滤波设定为0.5 ~ 70 Hz。然而在临床工作中我们常见到脑电图滤波参数设定不合规范。且多年来针对脑电图滤波的研究甚少，主要集中于针对滤除某些伪迹的新型算法<sup>[9]</sup>或针对发现某一特定频段脑电波的方法<sup>[10]</sup>等方面；并无针对滤波对临床脑电图所产生的具体影响的研究。因此，本研究旨在通过宏观波形分析及功率谱分析的方法，明确滤波参数对于脑电图所产生的具体影响，对临床脑电图操作提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及选取标准

**1.1.1 资料来源** 北京大学第一医院癫痫门诊2019年6月-12月非选择性在外院做过脑电图的癫痫患者220例分析过去脑电图的带通。该研究获得北京大学第一医院医学伦理委员会审核批准及患者知情同意。

**1.1.2 研究对象** ①病例组(脑电异常组)：选取2019年8月-2019年12月于北京大学第一医院脑电图室所记录的异常脑电图；②对照组(脑电正常组)：选取同期于北京大学第一医院神经内科所记录的正常脑电图。

**1.1.3 入排标准** 本研究集中于脑电图波形变化。

**1.1.3.1 病例组：22例** ①年龄15~40岁；②通过详尽病史、症状、体征的采集及脑电图检测，依照国际抗癫痫联盟(ILAE)2014癫痫诊断标准，由

北京大学第一医院神经内科癫痫专业医师确诊为癫痫；③所选取的异常脑电图包含较多癫痫样波，且基线平稳至少3 min。

**1.1.3.2 对照组：30例** ①年龄与病例组匹配的健康人群；②既往体健，无任何神经系统症状、体征，无癫痫家族史；③所选取脑电图无任何异常波形，并包含基线平稳成分至少3 min。

### 1.2 临床资料

两组共52例，记录到符合标准的正常脑电图30份、异常脑电图22份。30名正常脑电者中，男16名、女14名，平均年龄(22.0±6.99)岁；22例异常脑电者中，男8例、女14例，平均年龄(24.36±9.00)岁。采用双样本 $t$ 与 $\chi^2$ 检验比较病例对照组的人口统计学信息，结果显示年龄( $P=0.512$ )、性别( $P=0.225$ )均匹配，无需作为协变量。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 脑电图的采集** 所有脑电均在北京大学第一医院神经内科脑电图室于隔绝噪音且光线昏暗的条件下采集，隔离手机、电脑、充电器等电子设备。所有被试者在记录脑电时处于清醒、安静、闭目且放松状态。依据IFCN标准脑电电极指南推荐<sup>[11]</sup>，以国际10-20标准用软尺测量放置点后放置电极，记录18个电极信号(Fp1、Fp2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、F8、T3、T4、T5、T6及双侧蝶骨电极)。采样频率为500 Hz，开启陷波滤波50 Hz，高频滤波70 Hz，低频滤波0.5 Hz。设定导联为平均参考导联。连续记录20 min以上。

**1.3.2 脑电图数据预处理** 所有选取的脑电图以ASCII/EDF格式导出，并以MATLAB 2014a软件环境内的EEGLAB v14.1.2工具包打开进行去除伪差等预处理过程。具体步骤如下：①视检EEG，选取基线平稳无伪迹者；②确定电极位置；③设定参考电极为平均参考；④视检EEG波形，删除明显为伪迹的连续成分；⑤对每个片段EEG进行独立成分分析，观察独立成分活跃区域及其时域特征判断是否为伪迹信号并剔除；⑥对剔除伪迹信号的EEG片段应用有限脉冲响应(Finite impulse response, FIR)滤波器进行带通滤波，依据国内应用的各种带通，分为0.3~70 Hz、0.5~70 Hz、1.6~70 Hz

及 3 ~ 70 Hz 以评估低频滤波影响；分为 0.5 ~ 10 Hz、0.5 ~ 30 Hz、0.5 ~ 50 Hz 及 0.5 ~ 70 Hz 以评估高频滤波影响。

### 1.3.3 脑电后处理分析

**1.3.3.1 宏观视检分析** 对预处理后的脑电图用 EEGLAB v14.1.2 工具包中的可视化窗口滚轴显示并进行视检分析，观察不同滤波设定条件下脑电正常组、异常组波形宏观变化。

**1.3.3.2 脑电功率谱分析** 对预处理后的脑电图利用 EEGLAB v14.1.2 工具包中的 Darbeliai v2019.2.1.1 插件，依据吴逊等的新脑电频段分段法<sup>[12,13]</sup>进行分段（即： $\delta=0.3 \sim 3.9$  Hz,  $\theta=4 \sim 7.9$  Hz,  $\alpha_1=8 \sim 8.9$  Hz,  $\alpha_2=9 \sim 10.9$  Hz,  $\alpha_3=11 \sim 12.9$  Hz,  $\beta=13 \sim 29.9$  Hz,  $\gamma_1=30 \sim 49.9$  Hz,  $\gamma_2=50 \sim 70$  Hz），应用短时傅里叶变换法（Short Time Fourier Transform, STFT）计算相对功率，默认窗宽 2 s，默认频率单位 0.1 Hz。脑区分组依据电极位置分为：额区（Fp1/2, F3/4），颞区（F7/8, T3/4, T5/6），顶区（P3/4），枕区（O1/2），中央区（C3/4）五个区。

之后进行以下比较：① 脑电正常组、异常组组内对比不同滤波参数设定条件下各个频段背景功率变化；② 对比脑电正常组与异常组组间在不同滤波设定条件下，各个频段背景功率差异的变化；③ 脑电正常组、异常组组内对比不同滤波参数设定条件下，各个频段能量在脑区中分布情况变化。

### 1.4 统计学方法：

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析，对所计算出的绝对能量及相对能量分别进行统计分析比较：① 脑电正常组、异常组组内对比不同滤波参数设定条件下背景功率变化，采用单因素方差分析，事后检验采用 Dunnett 检验，将其它各组分别与 0.5 ~ 70 Hz 滤波参数组进行比较；② 脑电正常组与异常组组间对比在不同滤波设定条件下，各个频

段背景功率差异的变化，采用两因素多元方差分析进行比较；事后检验采用双样本 *t* 检验比较；③ 脑电正常组、异常组组内对比不同滤波参数设定条件下，各个频段能量在额-枕区分布差异变化，采用两元素多元方差分析进行比较，事后检验采用双样本 *t* 检验比较。多重比较采用 FDR 校正。

## 2 结果

### 2.1 220 份脑电图统计结果

非选择性选取并统计 2019 年 6 月—2019 年 12 月在我院特需癫痫门诊就诊患者共 220 份来自不同医院的脑电图，结果提示高频滤波设定为 70 Hz 的有 64 份，仅占 29%（图 1）；而低频滤波设定为 0.5 Hz（或时间常数 0.3 s）的有 79 份，仅占 36%（图 2）；而组合带通滤波设定的种类多达 71 种，但严格按照规定为 0.5 Hz（或时间常数 0.3 s）至 70 Hz 仅有 20 份，占比 9.0%（图 3）。

### 2.2 脑电图宏观表现

脑电正常组：高频滤波降至 30 Hz 肉眼难以分辨出正常脑电背景所发生的变化，但快波成分减少，低频滤波变化则主要影响基线变化，随着低频滤波升高基线逐渐平稳。

脑电异常组：高频滤波降低会引起尖、棘波的削减，尤以波幅低、时限短的小棘波为著，部分可能变得不易与背景区分，低频滤波则主要对慢波活动造成影响，当低频滤波上升至 3 Hz 时部分慢波形态发生变化。

无论正常脑电或是异常脑电，当高频滤波降至 10 Hz 时，脑电波形均发生明显的变化，对异常脑电的影响更为显著。详见图 4、5。

### 2.3 脑电图背景时频分析结果

通过 EEGLAB 中的 Darbeliai 插件计算各个脑电不同滤波条件下各个频段能量。进一步进行组

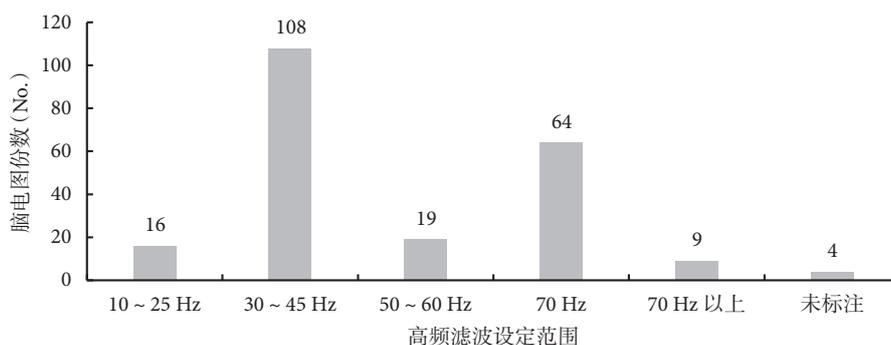


图 1 220 份脑电图高频滤波设定数量统计

Fig.1 High-frequency filter settings of 220 sets of EEGs

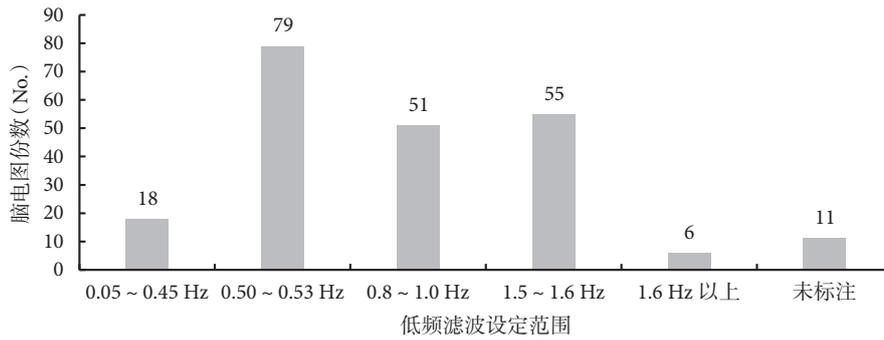


图 2 220 份脑电图低频滤波设定数量统计

Fig.2 Low-frequency filter settings of 220 sets of EEGs

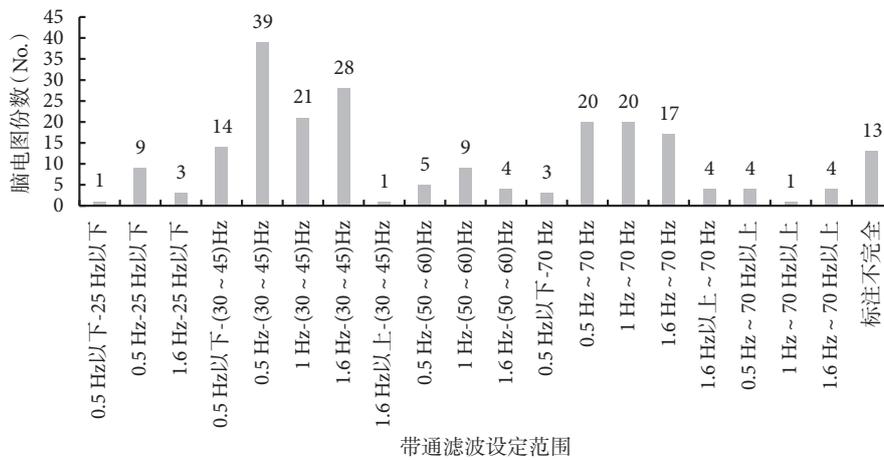


图 3 220 份脑电图带通滤波设定数量统计

Fig.3 Band-pass filter settings of 220 sets of EEGs

内、组间、额-枕区间比较。结果如下：

**2.3.1 脑电正常组组内对比结果** 通过单因素方差分析，比较脑电正常组不同滤波条件下各脑区各频段能量差异，多重比较应用 FDR 矫正后，以  $P \leq 0.004$  具有统计学意义。结果显示：与 0.5 ~ 70 Hz 组相比，0.5 ~ 50 Hz 组在颞区  $\gamma_2$  频段能量减低且差异具有统计学意义 ( $P=0.004$ )，在额区 ( $P=0.011$ )、中央区 ( $P=0.031$ )  $\gamma_2$  频段能量亦减低，但差异不能通过校正；而 0.5 ~ 30 Hz 组在额、颞、中央区  $\gamma_1$  频段能量减低且差异具有统计学意义 ( $P \leq 0.001$ )， $\gamma_2$  频段能量减低与 0.5 ~ 50 Hz 组相同；0.5 ~ 10 Hz 组在所有脑区的  $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_3$ 、 $\beta$  及  $\gamma_1$  频段能量均有显著变化 ( $P \leq 0.001$ )，其中  $\delta$ 、 $\theta$  与  $\alpha_1$  频段能量显著增高，而  $\alpha_3$ 、 $\beta$  及  $\gamma_1$  频段能量显著减低，在颞区 ( $P=0.004$ )  $\gamma_2$  频段能量显著减低；0.3 ~ 70 Hz 组在各脑区各个频段能量与 0.5 ~ 70 Hz 组无显著差异；1.6 ~ 70 Hz 组在  $\delta$  频段能量减低但差异无统计学意义；3 ~ 70 Hz 在顶、额、颞区、中央区  $\delta$  频段能量显著减低且差异具有统计学意义 ( $P \leq 0.002$ )，在枕 ( $P=0.020$ )  $\delta$  频段能量减低但差异不能通过校

正。以额枕区为例见图 6。

**2.3.2 脑电异常组组内对比结果** 通过单因素方差分析，比较脑电异常组内不同滤波条件下各个脑区各个频段能量差异，多重比较应用 FDR 矫正后，以  $P \leq 0.004$  具有统计学意义。结果显示：与 0.5 ~ 70 Hz 组相比，0.5 ~ 50 Hz 组在枕、颞、顶区  $\gamma_2$  频段能量减低且差异具有统计学意义 ( $P \leq 0.001$ )，在额 ( $P=0.006$ )、中央区 ( $P=0.040$ )  $\gamma_2$  频段能量减低但差异不能通过校正；0.5 ~ 30 Hz 组在  $\gamma_2$  频段能量减低同 0.5 ~ 50 Hz 组，在枕、额、颞、顶区  $\gamma_1$  频段能量减低且差异具有统计学意义 ( $P \leq 0.003$ )，中央区 ( $P=0.044$ )  $\gamma_1$  频段能量减低但差异不能通过校正；0.5 ~ 10 Hz 组在  $\gamma_2$  频段能量减低同 0.5 ~ 50 Hz 组，在  $\gamma_1$  频段能量减低同 0.5 ~ 30 Hz 组，在各脑区  $\beta$  频段能量均显著降低且具有统计学意义 ( $P \leq 0.001$ )，在中央区  $\alpha_3$  频段能量显著减低且具有统计学意义 ( $P=0.004$ )，在额区 ( $P=0.026$ )、顶区 ( $P=0.018$ )、颞区 ( $P=0.013$ )  $\alpha_3$  频段能量减低但差异不能通过校正；0.3 ~ 70 Hz 组在各脑区各频段能量与 0.5 ~ 70 Hz 组无差异；1.6 ~ 70 Hz 组在各脑区

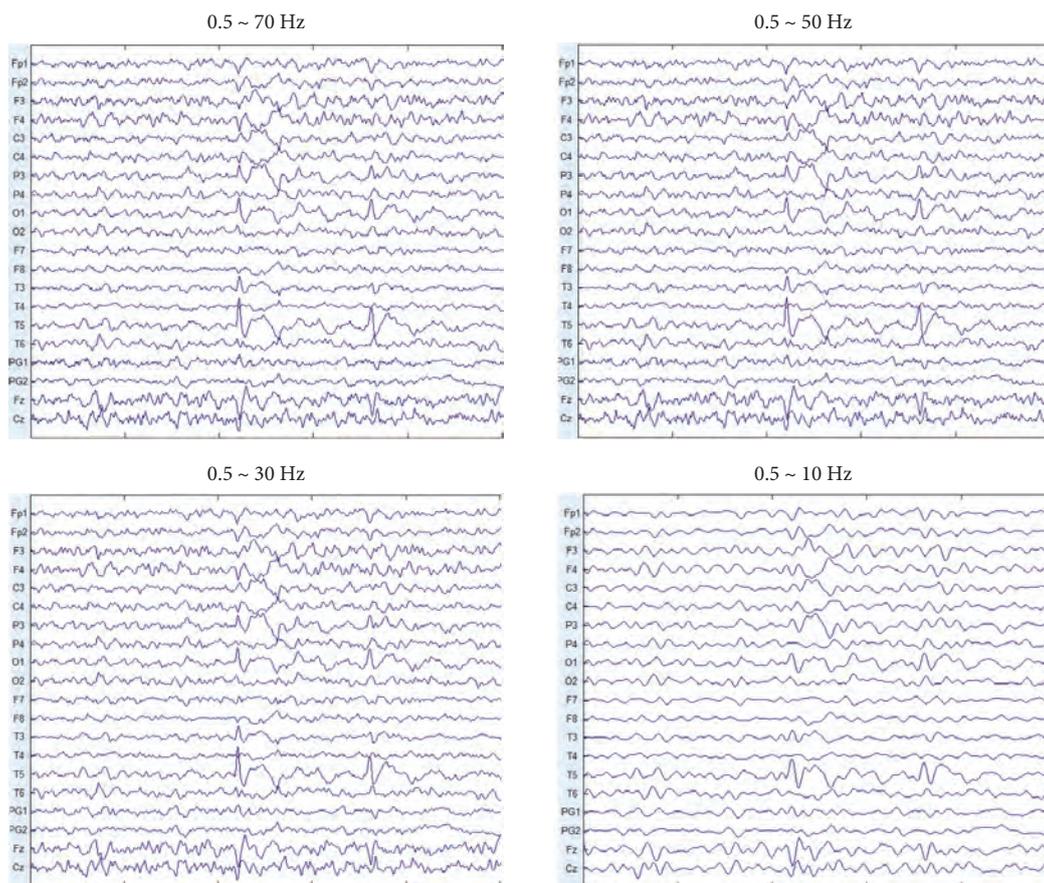


图 4 高频滤波对脑电宏观影响

Fig.4 Effects of high-frequency filter setting to EEG macroscopic performance

高频滤波降至 50 Hz 时肉眼难以察觉波形宏观变化；高频滤波降至 30 Hz 时部分棘波已被削减，且快波活动减少；高频滤波降至 10 Hz 尖波被显著削减，快波活动几乎消失，脑电图整体显著失真。

When the high-frequency filtering down to 50 Hz, the macroscopic changes of waveform can hardly be detected by eyes. When the high-frequency filtering is reduced to 30 Hz, part of the spike wave is attenuated, and the fast wave activity decreases. High frequency filtering down to 10 Hz, sharp wave is significantly attenuated, fast wave activity almost disappeared, the whole EEG wave form is significantly distorted.

$\delta$  频段能量减低但差异无统计学意义；3 ~ 70 Hz 组在各脑区  $\delta$  频段能量降低但差异不能通过校正（枕区  $P=0.032$ ，额区  $P=0.006$ ，颞区  $P=0.006$ ，顶区  $P=0.015$ ，中央区  $P=0.021$ ）。

**2.3.3 脑电正常、异常组间比较结果** 通过双因素多元方差分析及双样本  $t$  检验比较，分别比较脑电正常、异常组两组间各个频段的能量差异，多重比较应用 FDR 校正，以  $P \leq 0.001$  为具有统计学意义。结果显示：与脑电正常组相比，脑电异常组在 0.5 ~ 70 Hz 条件下各脑区  $\theta$  及  $\alpha_3$  频段均有显著差异 ( $P \leq 0.001$ )，在额、颞、中央区  $\alpha_2$  频段有显著差异 ( $P \leq 0.001$ )；在中央区  $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$  频段有显著差异 ( $P \leq 0.001$ )。在 0.5 ~ 50 Hz 条件下，中央区  $\gamma_2$  频段差异消失；在 0.5 ~ 30 Hz 条件下，中央区  $\gamma_1$  频段差异不能通过校正 ( $P=0.010$ )；在 0.5 ~ 10 Hz 条件下，各脑区各频段差异均发生较大变化（枕区仅  $\theta$  频段显著差异，中央区则仅  $\alpha_2$  频段显著差异，而

额区则出现  $\alpha_3$ 、 $\beta$ 、 $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$  频段的显著差异)；在 0.3 ~ 70 Hz 条件下，各脑区各频段差异与 0.5 ~ 70 Hz 下相同；在 1.6 ~ 70 Hz 条件下，枕、顶区出现  $\delta$  频段显著差异 ( $P \leq 0.001$ )；在 3 ~ 70 Hz 条件下，除中央区 ( $P=0.002$ ) 外，其余脑区出现  $\delta$  频段显著差异 ( $P \leq 0.001$ )。详见图 7。

**2.3.4 脑电正常组及异常组额-枕对比结果** 通过两因素多元方差分析及双样本  $t$  检验比较，分别比较脑电正常、异常组额区与枕区各个频段能量差异，多重比较结果应用 FDR 校正，以  $P \leq 0.001$  为具有统计学意义。结果显示：

脑电正常组中，额区-枕区对比可见，在 0.5 ~ 70 Hz 条件下， $\theta$ 、 $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$  频段额枕区有显著差异 ( $P \leq 0.001$ )；在 0.5 ~ 50 Hz 条件下， $\gamma_2$  频段额枕差异消失；在 0.5 ~ 30 Hz 条件下，额枕差异基本同 0.5 ~ 50 Hz；在 0.5 ~ 10 Hz 条件下，所有频段额枕差异均消失；在 0.3 ~ 70 Hz 条件下，额枕差异

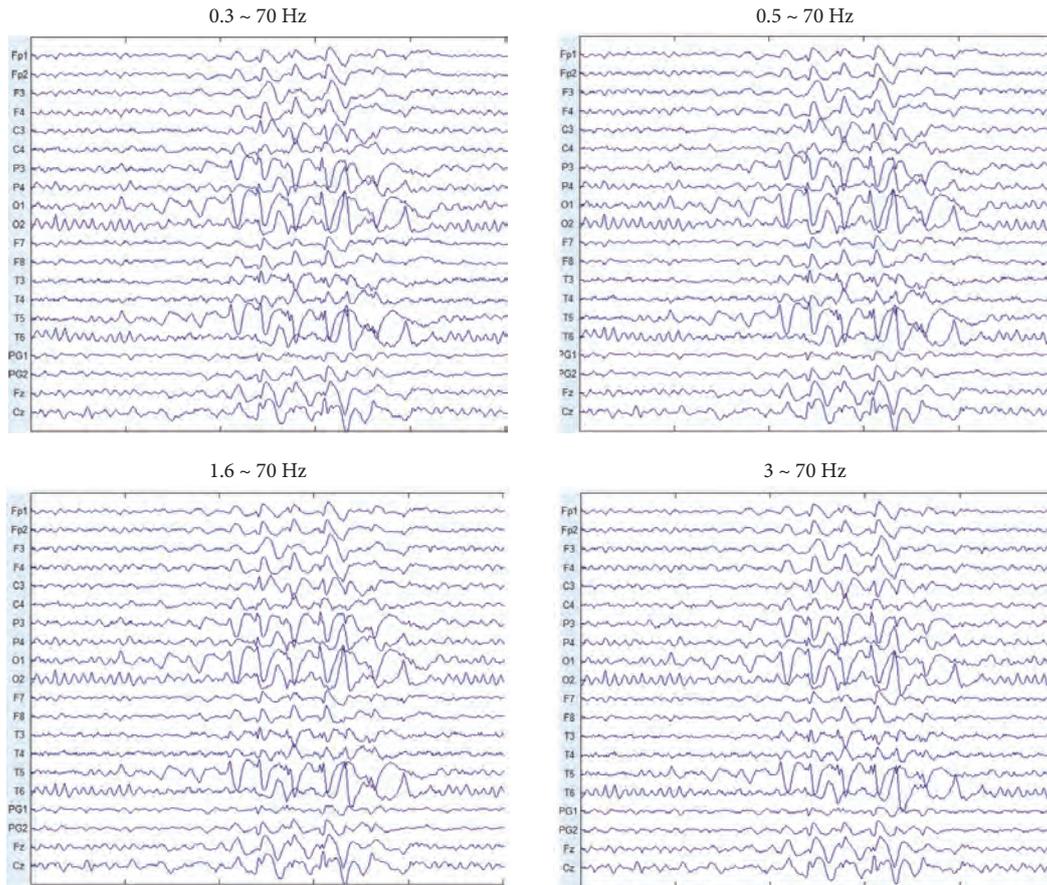


图5 低频滤波对脑电宏观影响

Fig.5 Effects of low-frequency filter setting to EEG macroscopic performance

低频滤波设定为 1.6 Hz 时低幅慢波波幅下降，低频滤波设定为 3 Hz 时慢波形态、波幅变化更为显著，部分低幅慢波活动波幅显著下降几近消失

When the low-frequency filter is 1.6 Hz, the low-amplitude slow wave decreases. When the low-frequency filter is 3 Hz, the changes of the slow-wave morphology and amplitude are more significant, some low-amplitude slow waves activity decreased significantly, almost disappears

同 0.5 ~ 70 Hz；在 1.6 ~ 70 Hz 条件下， $\delta$  频段出现额枕显著差异 ( $P=0.001$ )；在 3 ~ 70 Hz 条件下， $\delta$  频段额枕差异更为显著 ( $P=0.000$ )，并且于  $\beta$  频段出现额枕显著差异 ( $P=0.001$ )。

脑电异常组中，额-枕区对比可见，在 0.5 ~ 70 Hz 条件下， $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$  频段额枕区有显著差异 ( $P \leq 0.001$ )；在 0.5 ~ 50 Hz 条件下， $\gamma_2$  频段额枕差异消失；在 0.5 ~ 30 Hz 条件下， $\gamma_1$  频段额枕差异变得不显著 ( $P=0.003$ )；在 0.5 ~ 10 Hz 条件下，所有频段额枕差异均消失；在 0.3 ~ 70 Hz、1.6 ~ 70 Hz 及 3 ~ 70 Hz 条件下，额枕差异均与 0.5 ~ 70 Hz 大致相同。

### 3 讨论

本研究旨在明确不同滤波参数设定对临床常规清醒脑电图的影响，通过视检及功率谱分析两种方法，从不同角度观察评估。视检结果显示：不同滤波设定对脑电图波形有明显的影响；对正常清

醒脑电背景而言，滤波对脑电图波形影响相对较小，高频滤波降至 30 Hz 肉眼难以分辨出正常脑电背景所发生的变化，但快波成分显著减少，低频滤波变化则主要影响基线变化，随着低频滤波升高基线逐渐平稳；对异常脑电而言，滤波对脑电图波形影响较为显著，高频滤波降低会引起尖、棘波的削减，尤以波幅低、时限短的小棘波为著，部分可能变得不易与背景区分，低频滤波则主要对病理性慢波活动造成影响，当低频滤波上升至 3 Hz 时部分病理性慢波形态发生变化；而无论正常脑电或是异常脑电，当高频滤波降至 10 Hz 时，脑电波形均发生明显的变化，对异常脑电更为显著。因而滤波的变化会影响脑电图结果判定，对临床决策造成影响。

功率谱分析结果显示：与国际要求滤波设定 (0.5 ~ 70 Hz) 相比，对正常脑电而言，除  $\alpha_2$  频段外，其余频段在不同脑电设定条件下均有不同程度的差异；而对异常脑电差异主要体现在高频频段

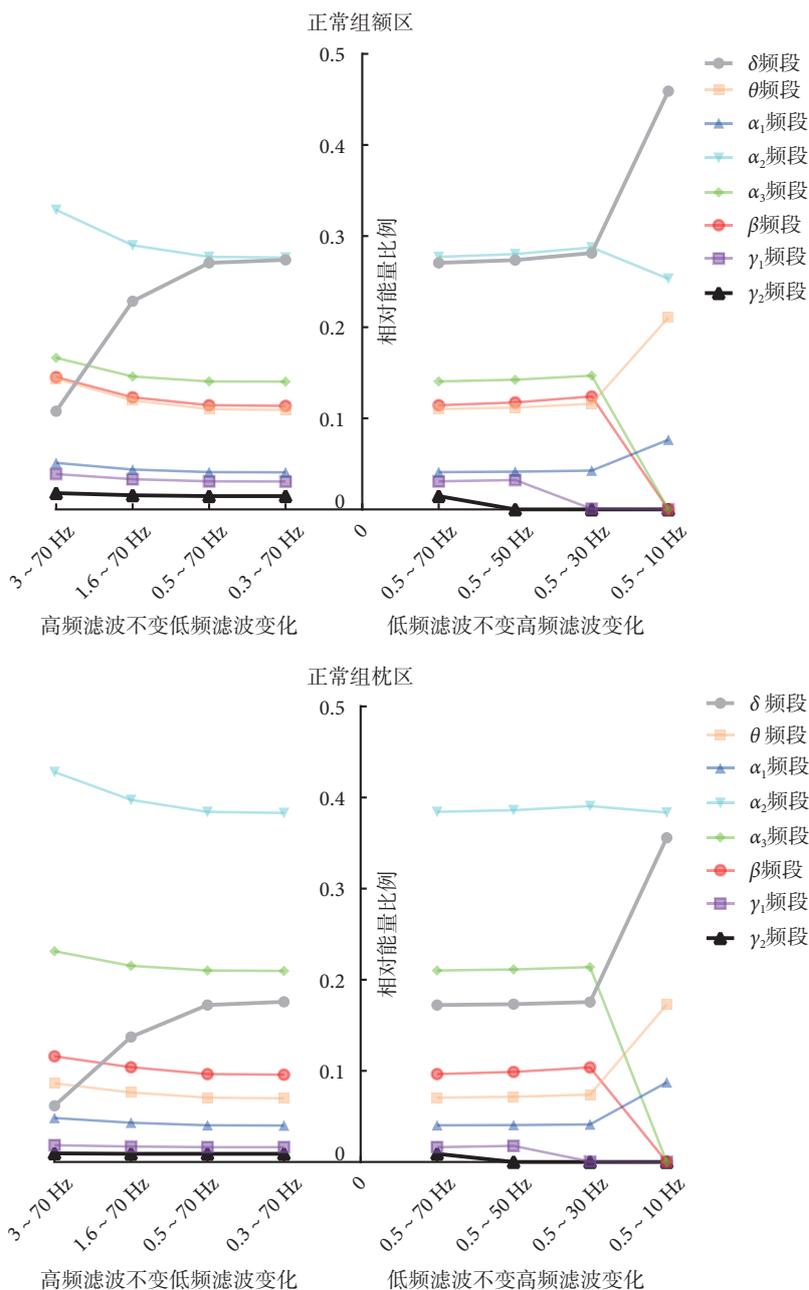


图6 正常组不同滤波设定组内对比结果

Fig.6 Relative power of all bands under different settings of band-pass filter in normal group

上；对比脑电正常组及异常组，0.5~70 Hz 条件下两组之间主要差异体现于θ及α<sub>3</sub>频段上，不同脑区略有不同；随着滤波变化，两组之间差异频段发生变化，在中央区随着高频滤波减低，高频频段(α<sub>3</sub>、γ<sub>1</sub>、γ<sub>2</sub>)差异逐渐减低或消失，在其余脑区随着低频滤波的升高，δ频段逐渐显现出差异；对比额区与枕区不同频段能量在不同滤波设定下有差异，对正常组而言，在0.5~70 Hz 条件下额区与枕区差异主要体现于θ、γ<sub>1</sub>及γ<sub>2</sub>频段上，随着高频滤波减低，高频频段(γ<sub>1</sub>、γ<sub>2</sub>)差异逐渐减低或消失，而随着低频滤波升高，δ频段出现差异；对异常组而言，

在0.5~70 Hz 条件下额区与枕区差异主要体现于γ<sub>1</sub>及γ<sub>2</sub>频段上，并随着高频滤波的减低，高频频段差异逐渐减低或消失。总之，脑电正常组内对比结果表明，滤波变化可能对除α<sub>2</sub>频段以外的所有频段产生影响，而脑电异常组则主要影响α<sub>3</sub>及以上频段；正常、异常组间对比结果表明，随着滤波变化，不同脑区不同频段两组之间的差异出现变化，使原本两组间的差异消失或原本无差异的频段显现出差异，从而影响结果判定；额-枕区对比结果显示，随着滤波变化，不同频段额-枕区差异可能发生变化，从而影响不同频段功率在大脑的分布，即

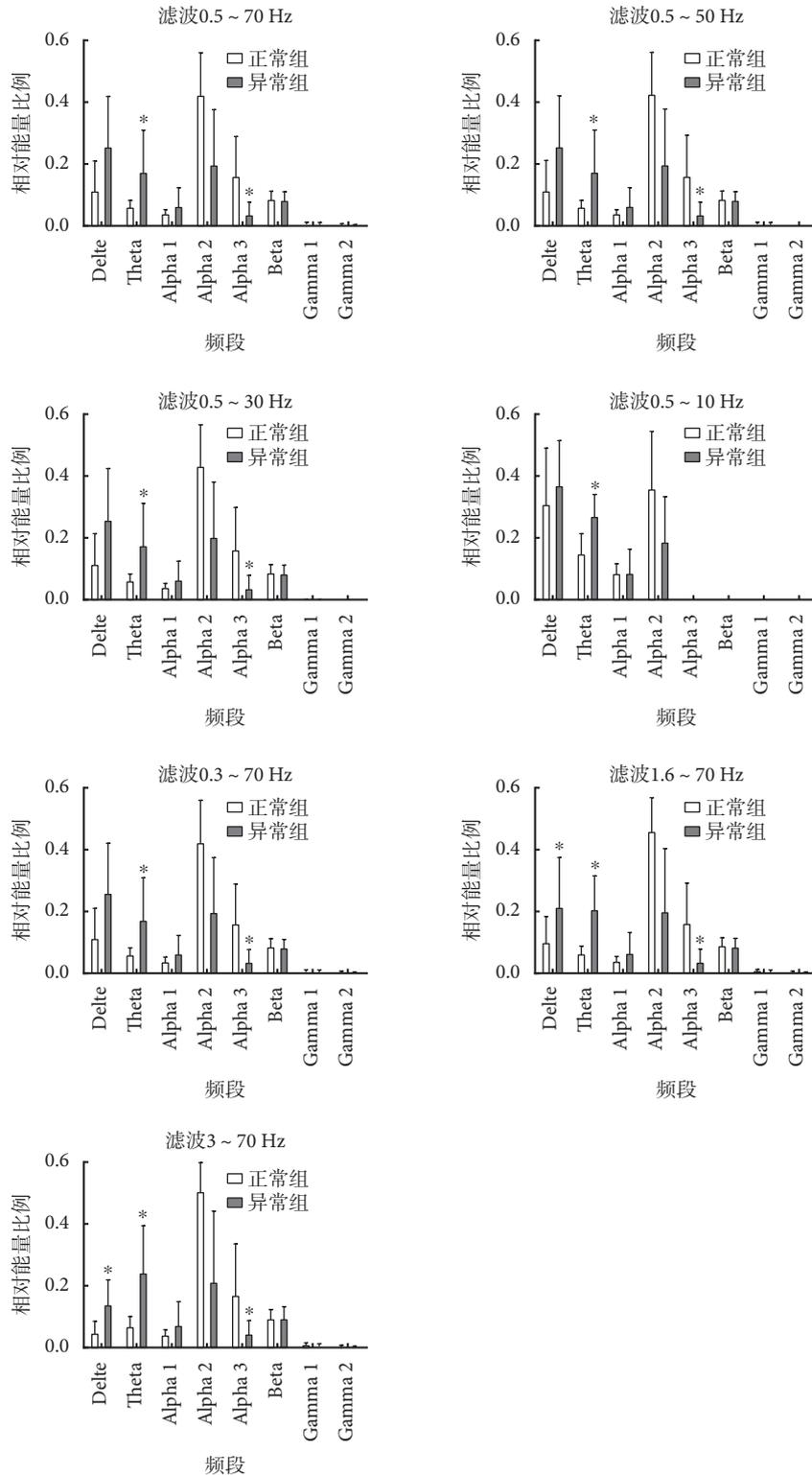


图7 枕区脑电正常组与异常组组间对比结果

Fig.7 Occipital region relative power between two groups under different band-pass filter settings

\*: 差异具有统计学意义

\*: statistically significant

可能影响脑电位分布图的结果。并可导致目前在癫痫定位中常应用的后处理结果产生偏差,造成定位错误。

既往关于脑电滤波的研究较少,且无针对滤波参数设定对于波形影响的相关研究。而针对于疾病的脑电图频率定量研究则多关注于 30 ~ 40 Hz 以

下频段。多数研究结果显示病例组与健康对照组在不同频段功率有差异；病变区(癫痫病灶<sup>[14-16]</sup>，脑梗死区<sup>[17]</sup>)慢频段( $\theta$ 、 $\delta$ )功率增高。Benedek等<sup>[18]</sup>在针对14例儿童特发性全面性癫痫的研究中发现，发作期伴随棘波发放时可见3~4 Hz及13~60 Hz频段能量增加，峰值在30~60 Hz，且同期伴随8~12 Hz频段能量的减低。以上研究均提示脑电功率谱在许多疾病的诊疗中具有一定意义。而本研究结果则证实脑电异常组与脑电正常组在不同频段功率有一定差异。而随着滤波发生变化，差异相应发生改变，从而影响结果判定；除此之外，滤波还可能影响脑电位分布图的结果，对临床结果判定进一步造成影响。

通过上述研究，我们发现滤波设定对于脑电图结果具有显著的影响。对于宏观而言，高频滤波降低对于脑电图快波成分产生影响，并可能扭曲、削减尖波、棘波；低频滤波增高对于脑电图整体背景及慢波活动产生影响，并可能使得部分慢波波幅、形态发生变化。对于功率谱分析而言，不同滤波设定不仅对各频段功率造成影响，而且会影响正常与异常脑电之间的差异，同时会对不同频段功率在脑区的分布产生影响。因而在临床应用脑电图中，我们应当严格以0.5~70 Hz带通滤波设定为标准，不应随意改变滤波设定，以防对结果产生影响并进一步影响临床决策。同时不规范的滤波设定会人为造成患者二次重复检查，增加患者的经济负担。

本研究亦有一定局限性，主要在于研究方法为传统的短时傅里叶变换计算谱分析，不能完整地体现出脑电的所有信息。进一步的研究可应用更新的非线性动力学分析、高阶谱分析及神经网络分析等方法，更进一步揭示滤波对脑电的深层次影响。

#### 4 小结

本研究通过视检及功率谱分析的方法，比较不同滤波参数设定下的正常及异常脑电波形及功率谱变化。研究结果表明，滤波参数改变对脑电波形及功率谱均可产生显著的影响，高频滤波改变会导致尖、棘波波形的扭曲，低频滤波改变则可能使得脑电背景及慢波活动发生变化；功率谱分析结果则表明，滤波参数变化不仅改变各频段功率谱数值，还可改变各频段功率谱在各个脑区之间的分布，亦可影响正常脑电与异常脑电之间功率谱差异。本研究结果强调了脑电滤波参数设定的重要意义，提示在临床脑电的应用操作当中，应当严格

以0.5~70 Hz带通滤波设定为标准。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(4): 425-444.
- Gawel M, Zalewska E, Szmidska E, *et al.* The value of quantitative EEG in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci*, 2009, 283(1-2): 127-133.
- Miyake W, Oda Y, Ikeda Y, *et al.* Electroencephalographic response following midazolam-induced general anesthesia: relationship to plasma and effect-site midazolam concentrations. *J Anesth*, 2010, 24(3): 386-393.
- 何超, 陈坤, 王虑, 等. 振幅整合脑电图对ICU中枢功能障碍患者脑功能评价及生存预后评估的研究. *临床急诊杂志*, 2017, 18(2): 102-105.
- 叶小军, 方红丽, 宋秋英, 等. 急性脑梗死患者脑电图变化及预后影响因素分析. *浙江医学*, 2019, 41(15): 1587-1590.
- 张晓菁, 李芳莉, 张利军, 等. 3例酒精中毒性韦尼克脑病的脑电图与临床表现. *中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会. 第五届CAAE脑电图与神经电生理大会会刊. 中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会:中国抗癫痫协会*, 2016: 290-292.
- 刘晓燕. *临床脑电图学*, 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- Sinha S R, Sullivan L, Sabau D, *et al.* American clinical neurophysiology society guideline 1: minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(4): 303-307.
- Somers B, Francart T, Bertrand A. A generic EEG artifact removal algorithm based on the multi-channel Wiener filter. *Journal of neural engineering*, 2018, 15(3): 036007.
- Liao SC, Wu CT, Huang HC, *et al.* Major depression detection from eeg signals using kernel eigen-filter-bank common spatial patterns. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2017, 17(6): 1385.
- Seeck M, Koessler L, Bast T, *et al.* The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(10): 2070-2077.
- 吴逊, 喻红军, 刘秀琴, 等. 健康成人 $\alpha$ 频段新划分法及其在显著概率图中的应用. *临床脑电图学杂志*, 1994, (04): 193-197.
- Wu X, Liu LG. Study of the Alpha frequency band of healthy adults in quantitative EEG. *Clin EEG*, 1995, 26: 131-136.
- 杨欣伟, 黄莹, 王秋艳. 儿童癫痫脑电地形图145例分析. *第四军医大学学报*, 2002, 04: 354.
- 江军, 匡光涛, 李承, 等. 典型失神癫痫的脑电定量分析及分类研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(03): 315-318+323.
- 黄华品, 童婕, 林婉挥. 癫痫患者脑电图功率谱与认知相关性分析. *中国抗癫痫协会. 第七届CAAE国际癫痫论坛论文集汇编. 中国抗癫痫协会:中国抗癫痫协会*, 2017: 196-197.
- 何庆芳, 周红, 陆敏艳. 脑梗死后癫痫的定量脑电图特点. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(10): 1070-1073.
- Benedek K, Berenyi A, Gombkoto P, *et al.* Neocortical gamma oscillations in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57(5): 796-804.

• 论 著 •

# HLA-A、B 基因型与卡马西平、奥卡西平致斑丘疹的相关性分析



何娜, 宋旺, 刘晓蓉, 黎冰梅, 石奕武

广州医科大学附属第二医院 神经内科癫痫专科 (广州 510260)

**【摘要】** 目的 分析 HLA-A、B 基因型与卡马西平 (Carbamazepine, CBZ) 和奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC) 致斑丘疹的相关性, 探寻两者致斑丘疹的遗传危险因素。方法 回顾性分析广州医科大学附属第二医院癫痫专科 2016 年 1 月—2021 年 10 月服用 CBZ 或 OXC 后出现轻度斑丘疹的患者 (皮疹组) 和耐受患者 (非皮疹组), 抽取外周血 DNA, 运用高分辨率测序方法对 HLA-A 和 HLA-B 等位基因进行测序分型, 通过病例对照研究比较二者所致斑丘疹与 HLA 基因型的相关性。结果 共收集到 100 例 CBZ 皮疹患者、100 例 CBZ 非皮疹患者、50 例 OXC 皮疹患者和 50 例 OXC 非皮疹患者。CBZ、OXC 皮疹组与非皮疹组在年龄、性别方面均无统计学差异。CBZ 皮疹组平均潜伏期为 (11.31±11.00) d, 平均过敏剂量为 (348.46±174.10) mg; OXC 皮疹组平均潜伏期为 (11.67±10.34) d, 平均过敏剂量为 (433.52±209.22) mg [相当于 CBZ (289.01±139.48) mg], CBZ 与 OXC 在潜伏期、过敏剂量比较无统计学差异 ( $P>0.05$ )。HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 在 CBZ 皮疹组阳性率分别为 28% 和 6%, 明显高于 CBZ 非皮疹组 (16% 和 0%), 均具有统计学差异 ( $P$  值均为 0.04); HLA-B\*40:01 在 CBZ 皮疹组阳性率为 18%, 明显低于 CBZ 非皮疹组 (40%), 具有统计学差异 ( $P<0.001$ )。尚未发现 HLA-A 或 B 基因型与 OXC 皮疹有相关性。将 CBZ 和 OXC 所致皮疹汇总后, 综合分析, 仍发现 HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 在皮疹组阳性率高于非皮疹组, HLA-B\*40:01 阳性率低于非皮疹组, 差异均具有统计学意义。结论 HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 与 CBZ 导致的斑丘疹有关, 可能是芳香族抗癫痫药物的通用危险因素。

**【关键词】** 卡马西平; 奥卡西平; 斑丘疹; 遗传危险因素

## Association analysis between HLA-A/B alleles and maculopapular exanthema induced by carbamazepine or oxcarbazepine

HE Na, SONG Wang, LIU Xiaorong, LI Bingmei, SHI Yiwu

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Corresponding author: HE Na, Email: henachilli@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between HLA-A and B genotypes and maculopapular exanthema (MPE) caused by Carbamazepine (CBZ) and Oxcarbazepine (OXC), and to explore the genetic risk factors of MPE. **Methods** Patients with MPE (rash group) and patients without MPE (non-rash group) after taking CBZ or OXC were retrospectively collected from January 2016 to October 2021 in the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. DNA was extracted from peripheral blood. HLA-A and HLA-B alleles were sequenced by high resolution sequencing, and a case-control study was conducted to analysis the correlations between MPE and HLA genotypes. **Results** A total of 100 patients with CBZ-MPE, 100 patients with CBZ-tolerant, 50 patients with OXC-MPE, and 50 patients with OXC-tolerant were collected. There was no significant difference in age and sex between CBZ, OXC rash groups and non-rash groups. The average latency of CBZ-rash group was (11.31±11.00) days and their average dosage was (348.46±174.10) mg; the average latency of OXC-rash group was (11.67±10.34) days and their average dosage was (433.52±209.22) mg [equivalent to CBZ (289.01±139.48 mg)], showing no significant difference in latency and dosage between CBZ and OXC ( $P>0.05$ ). The positive rates of HLA-A\*24:02 and A\*30:01 in CBZ-rash group were 28% and 6%, respectively, which were significantly higher than those in CBZ-non rash group (16% and 0%, both  $P=0.04$ ). The positive

DOI: 10.7507/2096-0247.202112010

基金项目: 广州市卫生健康科技项目 (20191A011076); 中国抗癫痫协会癫痫科研基金 UCB 基金 (2020006B)

通信作者: 何娜, Email: henachilli@163.com



rate of HLA-B\*40:01 in CBZ-rash group was 18%, which was significantly lower than that in CBZ-non rash group (40%,  $P<0.001$ ). No association between HLA-A or B genotype and OXC-rash was found yet. When pooled, it was still found that the positive rates of HLA-A\*24:02 and A\*30:01 in the rash group were higher than those in the non-rash group, while the positive rate of HLA-B\*40:01 in the rash group was lower than that in the non-rash group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusions** HLA-A\*24:02 and A\*30:01 were associated with MPE caused by CBZ, and may be common risk factors for aromatic antiepileptic drugs.

**【Key words】** Carbamazepine; Oxcarbazepine; Maculopapular exanthema; Genetic risk factors

卡马西平 (Carbamazepine, CBZ) 和奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC) 是临床常用的芳香族抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs), 且为第一代和第二代 ASMs 的典型代表, 广泛用于部分性癫痫或神经痛等的治疗。OXC 是 CBZ 的 10-酮基衍生物<sup>[1]</sup>, 与 CBZ 在治疗部分性癫痫方面等效, 经我国《抗癫痫药物应用专家共识》推荐, OXC 与 CBZ 等同为部分性癫痫的一线首选药物<sup>[2]</sup>, 但二者在药物不良反应方面不尽相同。约 16% 的患者服用芳香族 ASMs 后会发生皮肤型不良反应, 即皮疹, 其临床表现从轻型的斑丘疹 (Maculopapular exanthema, MPE)、药物超敏综合症 (Drug hypersensitivity syndrome, HSS), 到严重危及生命的 Stevens-Johnson 综合症 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (Toxic epidermal necrolysis, TEN)<sup>[3]</sup>。MPE 主要表现为皮肤的斑疹、丘疹, 停止服用致敏药物后 1~2 周内可自行消失, 但却是导致临床撤药或换药的主要原因, 影响 ASMs 疗效。因此, 如何安全、合理地使用芳香族 ASMs 成为临床医生面临的难题之一, 有必要寻找一种特异的方法或特异的标志物来指导临床用药, 降低或避免 ASMs 相关皮疹的发病风险。

多项研究显示人类白细胞抗原 (Human leucocyte antigen, HLA) 与芳香族 ASMs 导致的皮疹相关。在汉族人群中, HLA-B\*15:02 与 CBZ 导致的 SJS/TEN 强相关, HLA-A\*24:02 不仅与 CBZ-SJS/TEN 有关, 且可能是芳香族 ASMs-SJS/TEN 的共同危险因素<sup>[4]</sup>, 但 HLA 与 ASMs-MPE 的相关性尚无定论。因此, 本研究将针对 HLA 基因型与 CBZ 和 OXC 诱导的斑丘疹进行相关性分析, 以期临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究采用病例-对照的研究方法, 在我院收集 2016 年 1 月—2021 年 10 月期间因服用 CBZ 或 OXC 后出现 MPE 的患者, 纳入皮疹组, 其纳入标

准为: ① 首次或再次服用 CBZ、OXC 前 8 周内出现皮肤不良反应, 经皮肤科专科医师诊断, 根据药疹的诊断和分型标准进行确诊与分型<sup>[5]</sup>: MPE 表现为皮肤的斑疹、丘疹, 为药源性斑丘疹; ② 排除其他任何原因引起的皮疹, 如其他过敏食物或药物引起的皮疹、非药物性皮疹如荨麻疹等; ③ 籍贯南方地区、相互无血缘关系且长期居住在南方地区的汉族人。同时期收集服用 CBZ 或 OXC 出现皮肤不良反应的耐受患者为非皮疹组, 其纳入标准为: ① 服用 CBZ 或 OXC 等药物 2 个月以上均未出现皮肤不良反应; ② 籍贯南方地区、相互无血缘关系且长期居住在南方地区的汉族人。本研究经广州医科大学附属第二医院医学伦理委员会审核批准且所有受试者知情同意。

### 1.2 HLA-A、B 基因分型

使用 EDTA 抗凝管抽取患者 4mL 外周血, 采用德国 QIAGEN 试剂盒 (QIAamp DNA Blood Mini Kit) 提取样本外周血 DNA, 测定 DNA 纯度和浓度后调至 30 ng/ $\mu$ L,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。使用 ABI 3730 测序仪 (美国) 对 DNA 进行 HLA 高分辨率分型测序。对有疑问的分型数据, 运用 PCR 扩增、测序, 测序结果与 <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla> 网站进行比对, 验证分型结果。HLA-A、B 高分辨分型由上海获硕贝肯生物科技有限公司完成。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计处理。计量资料用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验; 计数资料, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P$  值  $<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CBZ 和 OXC 皮疹组的一般资料比较

本研究共收集到 100 例服用 CBZ 和 50 例服用 OXC 后出现斑丘疹 MPE 的患者、同期收集到 100 例服用 CBZ 和 50 例服用 OXC 未出现皮疹的患者。CBZ 皮疹组与非皮疹组、OXC 皮疹组与非皮疹组在年龄、性别方面均无统计学差异; CBZ 皮疹组与 OXC 皮疹组在年龄、性别方面亦无统计学



差异(表1)。CBZ 皮疹组平均潜伏期为(11.31±11.00) d, 平均过敏剂量为(348.46±174.10) mg, 明显小于非皮疹组的维持剂量(616.63±334.96) mg, 差异显著( $P<0.001$ )。OXC 皮疹组平均潜伏期为(11.67±10.34) d, 平均过敏剂量为(433.52±209.22) mg, 明显小于非皮疹组的维持剂量(563.51±254.10) mg, 具有统计学差异( $P=0.03$ )。临床上常以 200 mg CBZ 相当于 300 mg OXC, 以此进行换算, OXC 平均过敏剂量相当于(289.01±139.48) mg CBZ, CBZ 与 OXC 在潜伏期、过敏剂量方面比较无统计学差异(表1)。

### 2.2 HLA-A 基因型与 CBZ 和 OXC 皮疹的相关性

经过高分辨测序分型, 共检测到 CBZ 和 OXC 斑丘疹患者中有 17 个 HLA-A 基因分型(表2)。其中, HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 在 CBZ 皮疹组阳性率分别为 28% 和 6%, 明显高于 CBZ 非皮疹组(16% 和 0%), 均具有统计学差异( $P$ 值均为 0.04); 而其他 HLA-A 基因型未发现统计学差异。尚未发现 HLA-A 基因型与 OXC 皮疹有相关性。HLA-A 基因型在 CBZ 皮疹组和 OXC 皮疹组之间亦未见有分布差异。

### 2.3 HLA-B 基因型与 CBZ 和 OXC 皮疹的相关性

HLA-B 基因型分型较多, 在 CBZ 和 OXC 斑丘疹患者中共检测出 47 个 HLA-B 基因分型(表3)。在这 47 个 HLA-B 基因型中, 未发现某一基因型在皮疹组阳性率明显高于非皮疹组的现象。而 HLA-B\*40:01 在 CBZ 皮疹组阳性率为 18%, 明显低于 CBZ 非皮疹组(40%), 具有统计学差异( $P<0.001$ ; 表3)。HLA-B 基因型在 CBZ 皮疹组和 OXC 皮疹组之间亦未见有分布差异。

### 2.4 HLA-A、B 基因型与皮疹的汇总分析

将 CBZ 和 OXC 皮疹汇总后综合分析, 发现 HLA-A\*24:02 在总的皮疹组的阳性率为 25.33% (38/150), 明显高于非皮疹组阳性率 15.33% (23/150,  $P=0.045$ ); HLA-A\*30:01 在皮疹组阳性率为 6.67% (10/150), 明显高于非皮疹组 1.33% (2/150,  $P=0.039$ ); 而 HLA-B\*40:01 阳性率低于非皮疹组 (33/150 vs. 62/150,  $P<0.001$ ), 差异均具有统计学意义(表4)。

## 3 讨论

CBZ 和 OXC 均是临床常用的芳香族 ASMs, 能有效控制癫痫发作及神经痛等。作为第二代 ASMs, OXC 是传统 ASMs——CBZ 的衍生物, 在肝脏内经代谢还原为活性的单羟基氧化物即 10,11-二氢-10-羟-卡马西平, 与 CBZ 在化学结构上相似, 药理机制均为钠离子通道阻滞剂<sup>[6]</sup>。在疗效方面, OXC 控制部分性癫痫与 CBZ 等效或略优于 CBZ<sup>[7,8]</sup>, 经我国专家共识推荐二者均为症状性部分性癫痫的一线首选药物<sup>[2]</sup>。在安全性方面, OXC 总体不良反应发生率低于 CBZ<sup>[1,8,9]</sup>, 其中皮肤型药物不良反应, 即皮疹, 是二者比较常见的不良反应之一。既往文献报道 OXC 导致皮疹的发生率可达 4%~9%<sup>[10,11]</sup>, 而 CBZ 引起皮疹的发生率在 3.7%~11% 之间<sup>[12-14]</sup>。在南方汉族人群中, OXC 导致轻型斑丘疹的发生率为 2.0%<sup>[1]</sup>, 而 CBZ 导致斑丘疹的发生率为 2.5%<sup>[15]</sup>。斑丘疹是临床最常见的皮疹类型, 主要表现为皮肤的斑疹、丘疹, 停药或予抗过敏治疗后可快速消退; 但如果快速撤停 CBZ 或 OXC, 可能诱发癫痫发作甚至出现癫痫持续状态, 是临床医师面临的一

表1 卡马西平与奥卡西平所致斑丘疹的临床特征分析  
Tab.1 Clinical characteristics of MPE induced by CBZ or OXC

临床特征 Clinical characteristics	CBZ皮疹 CBZ-MPE				OXC皮疹 OXC-MPE				皮疹组CBZ vs. OXC Pooled rash group CBZ vs. OXC	
	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
年龄(岁)	29.68±20.75	35.68±17.67	0.05	-12.03, 0.03	21.22±16.03	24.05±16.88	0.50	-11.19, 5.53	0.06	-0.41, 17.33
性别 (男/女)	39/26	56/39	1.00	1.05 (0.55, 1.99)	12/15	14/23	0.78	1.31 (0.48, 3.60)	0.26	1.88 (0.76, 4.64)
潜伏期(d)	11.31±11.00	-	-	-	11.67±10.34	-	-	-	0.89	-5.28, 4.56
过敏剂量 (mg/d)	348.46± 174.10	616.63± 334.96	<0.001	-357.55, -178.79	433.52± 209.22	563.51± 254.10	0.03	-249.56, -10.43	0.12 <sup>a</sup>	-15.53, 134.43

<sup>a</sup> 按照200 mg CBZ=300 mg OXC进行折算后, OXC平均值相当于(289.01±139.48) mg CBZ

个棘手问题,有必要寻找一种特异的方法或标志物来指导临床用药,降低或避免发病风险。

ASMs 引起的皮疹通常认为是特异性反应,与药物的剂量无关<sup>[10]</sup>。本研究中 CBZ、OXC 皮疹组的过敏剂量均明显小于非皮疹组的维持剂量,差异显著;CBZ 皮疹的过敏剂量与折算后 OXC 皮疹组的过敏剂量无显著性差异,有力地支持了这一论点。另外,皮疹一般发生在治疗初期,超过 90% 的皮疹发生在开始 ASMs 治疗的前 8 周<sup>[16]</sup>。本研究中 CBZ 和 OXC 所致皮疹的平均潜伏期均为 11 天左右,且

二者的平均潜伏期无明显差异。潜伏期短,过敏剂量小,均说明 ASMs 引起的皮疹为特异性反应。

随着人类基因组学和药物基因组学的不断发展与研究,人类主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)即 HLA 基因多态性在药物所致皮肤不良反应中的重要性越来越突出。HLA 基因位于人染色体 6q21.3,是一群包含 554 个等位基因的复等位基因簇,根据其表达产物和功能,至少可分成 3 大类:HLA-I 类,包含 A、B 和 C 3 个位点;HLA-II 类,包含 DR、DQ 和

表 2 HLA-A 基因型与卡马西平、奥卡西平斑丘疹的相关性分析

Tab.2 Correlation analysis between HLA-A genotypes and CBZ-MPE or OXC-MPE

HLA-A 基因型 HLA-A genotypes	CBZ皮疹 CBZ-MPE				OXC皮疹 OXC-MPE				皮疹组CBZ vs. OXC	
	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
01:01	1/100 (1.00)	2/100 (2.00)	1.00	0.50 (0.04, 5.55)	2/50 (4.00)	2/50 (4.00)	1.00	1.00 (0.14, 7.39)	0.54	0.24 (0.02, 2.74)
02:01	11/100 (11.00)	10/100 (10.00)	1.00	1.11 (0.45, 2.75)	9/50 (18.00)	8/50 (16.00)	1.00	1.15 (0.41, 3.28)	0.35	0.56 (0.22, 1.46)
02:03	15/100 (15.00)	19/100 (19.00)	0.57	0.75 (0.36, 1.58)	10/50 (20.00)	13/50 (26.00)	0.64	0.71 (0.28, 1.82)	1.00	0.94 (0.40, 2.21)
02:06	8/100 (8.00)	14/100 (14.00)	0.26	0.53 (0.21, 1.34)	2/50 (4.00)	4/50 (8.00)	0.67	0.48 (0.08, 2.74)	0.56	2.09 (0.43, 10.22)
02:07	28/100 (28.00)	33/100 (33.00)	0.54	0.79 (0.43, 1.44)	13/50 (26.00)	15/50 (30.00)	0.82	0.82 (0.34, 1.97)	0.95	1.11 (0.51, 2.39)
03:01	2/100 (2.00)	4/100 (4.00)	0.68	0.49 (0.09, 2.74)	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	1.00	1.00 (0.09, 11.30)
11:01	57/100 (57.00)	54/100 (54.00)	0.78	1.13 (0.65, 1.97)	27/50 (54.00)	27/50 (54.00)	1.00	1.00 (0.46, 2.20)	0.86	1.13 (0.57, 2.24)
11:02	8/100 (8.00)	7/100 (7.00)	1.00	1.16 (0.40, 3.32)	3/50 (6.00)	5/50 (10.00)	0.71	0.57 (0.13, 2.55)	0.91	1.36 (0.35, 5.38)
23:01	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
24:02	28/100 (28.00)	16/100 (16.00)	0.04	2.04 (1.02, 4.07)	10/50 (20.00)	7/50 (14.00)	0.59	1.54 (0.53, 4.42)	0.29	1.56 (0.69, 3.52)
24:03	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
24:20	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
26:01	4/100 (4.00)	3/100 (3.00)	1.00	1.35 (0.29, 6.18)	3/50 (6.00)	1/50 (2.00)	0.61	3.13 (0.31, 31.14)	0.89	0.65 (0.14, 3.04)
30:01	6/100 (6.00)	0/100 (0.00)	0.04	1.06 (1.01, 1.12)	4/50 (8.00)	2/50 (4.00)	0.67	2.09 (0.37, 11.95)	0.91	0.73 (0.20, 2.73)
31:01	7/100 (7.00)	4/100 (4.00)	0.54	1.81 (0.51, 6.38)	2/50 (4.00)	2/50 (4.00)	1.00	1.00 (0.14, 7.39)	0.72	1.81 (0.36, 9.03)
33:03	15/100 (15.00)	21/100 (21.00)	0.36	0.66 (0.32, 1.38)	10/50 (20.00)	8/50 (16.00)	0.80	1.31 (0.47, 3.66)	0.59	0.71 (0.29, 1.71)
34:01	-	-	-	-	1/50 (2.00)	1/50 (2.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.44)	-	-



表 3 HLA-B 基因型与卡马西平、奥卡西平斑丘疹的相关性分析  
 Tab.3 Correlation analysis between HLA-B genotypes and CBZ-MPE or OXC-MPE

HLA-B 基因型 HLA-B genotypes	CBZ皮疹 CBZ-MPE				OXC皮疹 OXC-MPE				皮疹组CBZ vs. OXC	
	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
13:01	26/100 (26.00)	16/100 (16.00)	0.12	1.85 (0.92, 3.70)	6/50 (12.00)	5/50 (10.00)	1.00	1.23 (0.35, 4.32)	0.08	2.58 (0.98, 6.75)
13:02	8/100 (8.00)	3/100 (3.00)	0.22	2.81 (0.72, 10.92)	3/50 (6.00)	3/50 (6.00)	1.00	1.00 (0.19, 5.21)	0.91	1.36 (0.35, 5.38)
15:01	10/100 (10.00)	2/100 (2.00)	0.04	5.44 (1.16, 25.52)	4/50 (8.00)	2/50 (4.00)	0.67	2.09 (0.37, 11.95)	0.92	1.28 (0.38, 4.30)
15:02	20/100 (20.00)	14/100 (14.00)	0.35	1.54 (0.73, 3.24)	7/50 (14.00)	8/50 (16.00)	1.00	0.86 (0.26, 2.57)	0.50	1.54 (0.60, 3.92)
15:11	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	1.00	0.50 (0.03, 8.08)
15:12	1/100 (1.00)	1/100 (1.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.21)	1/50 (2.00)	1/50 (2.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.44)	1.00	0.50 (0.03, 8.08)
15:17	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
15:18	1/100 (1.00)	1/100 (1.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.21)	-	-	-	-	-	-
15:19	1/100 (1.00)	1/100 (1.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.21)	1/50 (2.00)	1/50 (2.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.44)	1.00	0.50 (0.03, 8.08)
15:25	3/100 (3.00)	2/100 (2.00)	1.00	1.52 (0.25, 9.27)	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	1.00	1.52 (0.15, 14.95)
15:27	2/100 (2.00)	2/100 (2.00)	1.00	1.00 (0.14, 7.24)	2/50 (4.00)	0/50 (0.00)	0.48	1.04 (0.98, 1.10)	0.86	0.49 (0.07, 3.58)
18:01	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
27:02	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
27:04	3/100 (3.00)	0/100 (0.00)	0.26	1.03 (1.00, 1.07)	2/50 (4.00)	0/50 (0.00)	0.48	1.04 (0.98, 1.10)	1.00	0.74 (0.12, 4.59)
27:07	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
35:01	5/100 (5.00)	1/100 (1.00)	0.21	5.21 (0.60, 45.43)	2/50 (4.00)	1/50 (2.00)	1.00	2.04 (0.18, 23.27)	1.00	1.26 (0.24, 6.75)
35:03	-	-	-	-	1/50 (2.00)	1/50 (2.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.44)	-	-
35:05	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
37:01	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
38:01	1/100 (1.00)	3/100 (3.00)	0.61	0.33 (0.03, 3.19)	-	-	-	-	-	-
38:02	10/100 (10.00)	7/100 (7.00)	0.61	1.48 (0.54, 4.05)	3/50 (6.00)	5/50 (10.00)	0.71	0.57 (0.13, 2.55)	0.61	1.74 (0.46, 6.63)
39:01	4/100 (4.00)	1/100 (1.00)	0.37	4.13 (0.45, 37.57)	3/50 (6.00)	1/50 (2.00)	0.61	3.13 (0.21, 31.14)	0.89	0.65 (0.14, 3.04)

续表 3

HLA-B 基因型 HLA-B genotypes	CBZ皮疹 CBZ-MPE				OXC皮疹 OXC-MPE				皮疹组CBZ vs. OXC	
	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
39:05	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
40:01	18/100 (18.00)	40/100 (40.00)	0.001	0.33 (0.17, 0.63)	15/50 (30.00)	22/50 (44.00)	0.21	0.55 (0.24, 1.24)	0.14	0.51 (0.23, 1.13)
40:02	4/100 (4.00)	1/100 (1.00)	0.37	4.13 (0.45, 37.57)	3/50 (6.00)	2/50 (4.00)	1.00	1.53 (0.25, 9.59)	0.89	0.65 (0.14, 3.04)
40:06	1/100 (1.00)	2/100 (2.00)	1.00	0.50 (0.04, 5.55)	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	1.00	0.50 (0.03, 8.08)
44:03	1/100 (1.00)	2/100 (2.00)	1.00	0.50 (0.04, 5.55)	-	-	-	-	-	-
45:01	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
46:01	37/100 (37.00)	28/100 (28.00)	0.23	1.51 (0.83, 2.74)	18/50 (36.00)	17/50 (34.00)	1.00	1.09 (0.48, 2.48)	1.00	1.04 (0.52, 2.12)
48:01	2/100 (2.00)	2/100 (2.00)	1.00	1.00 (0.14, 7.24)	-	-	-	-	-	-
48:03	-	-	-	-	1/50 (2.00)	1/50 (2.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.44)	-	-
48:04	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
49:01	-	-	-	-	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	-	-
50:01	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
50:02	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
51:01	6/100 (6.00)	2/100 (2.00)	0.28	3.13 (0.62, 15.89)	6/50 (12.00)	4/50 (8.00)	0.74	1.57 (0.41, 5.94)	0.33	0.47 (0.14, 1.53)
51:02	1/100 (1.00)	3/100 (3.00)	0.61	0.33 (0.03, 3.19)	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	1.00	0.50 (0.03, 8.08)
51:07	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
52:01	4/100 (4.00)	0/100 (0.00)	0.13	1.04 (1.00, 1.08)	-	-	-	-	-	-
54:01	3/100 (3.00)	1/100 (1.00)	0.61	3.06 (0.31, 29.95)	1/50 (2.00)	1/50 (2.00)	1.00	1.00 (0.06, 16.44)	1.00	1.52 (0.15, 14.95)
55:02	2/100 (2.00)	7/100 (7.00)	0.17	0.27 (0.06, 1.34)	2/50 (4.00)	2/50 (4.00)	1.00	1.00 (0.14, 7.39)	0.86	0.49 (0.07, 3.58)
56:01	1/100 (1.00)	3/100 (3.00)	0.61	0.33 (0.03, 3.19)	-	-	-	-	-	-
56:04	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	1/50 (2.00)	0/50 (0.00)	1.00	1.02 (0.98, 1.06)	1.00	0.50 (0.03, 8.08)
57:01	-	-	-	-	2/50 (4.00)	0/50 (0.00)	0.48	1.04 (0.98, 1.10)	-	-
58:01	11/100 (11.00)	17/100 (17.00)	0.31	0.60 (0.27, 1.36)	5/50 (10.00)	8/50 (16.00)	0.55	0.58 (0.18, 1.93)	1.00	1.11 (0.36, 3.40)

续表 3

HLA-B 基因型 HLA-B genotypes	CBZ皮疹 CBZ-MPE				OXC皮疹 OXC-MPE				皮疹组CBZ vs. OXC	
	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)
59:01	1/100 (1.00)	0/100 (0.00)	1.00	1.01 (0.99, 1.03)	-	-	-	-	-	-
67:01	2/100 (2.00)	0/100 (0.00)	0.48	1.02 (0.99, 1.05)	-	-	-	-	-	-

表 4 汇总后皮疹组与非皮疹组 HLA 基因型的对比分析

Tab.4 Comparative analysis of HLA genotypes between pooled rash group and non-rash group

HLA基因型 HLA genotypes	皮疹组 Pooled rash group	非皮疹组 Non-rash group	P值	OR (95%CI)
HLA-A*24:02	38/150 (25.33)	23/150 (15.33)	0.045	1.87 (1.05, 3.34)
HLA-A*30:01	10/150 (6.67)	2/150 (1.33)	0.039	5.29 (1.14, 24.55)
HLA-B*40:01	33/150 (22.00)	62/150 (41.33)	<0.001	0.40 (0.24, 0.66)

DP 3 个亚区；HLA-Ⅲ类，主要是与补体有关的基因等<sup>[17]</sup>。与 ASM 所致皮疹密切相关的主要是 HLA-I 类基因。多项研究显示 CBZ-SJS/TEN 与 HLA-B\*15:02 强相关性，并在南方汉族及印度、泰国、马来西亚等多个人群中得到证实<sup>[18-22]</sup>，并纳入了 CBZ 说明书的黑框警告，在应用 CBZ 之前先筛查 HLA-B\*15:02 基因可大大降低 SJS/TEN 的发生率<sup>[23]</sup>。而 HLA-A\*24:02 不仅与 CBZ-SJS/TEN 有关，且可能是芳香族 ASM-SJS/TEN 的共同危险因素<sup>[4]</sup>。

然而，临床上芳香族 ASM 引起皮疹更常见的类型为轻型的斑丘疹 MPE，但其与 HLA 基因的相关性尚无定论。一项研究显示，CBZ-MPE 可能与 HLA-A\*31:01 有关<sup>[24]</sup>；四川汉族人群中 CBZ-MPE 可能与 HLA-A\*02:01 和 HLA-DRB1\*14:05 有关<sup>[25]</sup>；挪威的研究显示 HLA-A\*31:01 及 HLA-A\*24:02 可能为 cADRs-MPE 的危险因素<sup>[26]</sup>。在南方汉族人群中，早期一项多中心研究显示 HLA-A\*24:02 为 ASM-MPE 的通用危险因素<sup>[4]</sup>；后续研究陆续显示 HLA-B\*13:01<sup>[10]</sup>、HLA-DRB1\*04:06<sup>[11]</sup> 可能与 OXC-MPE 有关，HLA-A\*24:02 与 HLA-B\*38:02<sup>[11]</sup> 可能与 CBZ-MEP 有关，经荟萃分析后，HLA-A\*24:02 与 HLA-A\*30:01 可能为芳香族 ASM-MPE 的通用危险因素<sup>[11]</sup>。而汉族人群的多项研究显示，无论是 CBZ-MPE、OXC-MPE，还是其他芳香族 ASM-MPE 均与 HLA-B\*15:02 无明显相关性<sup>[1, 4, 10, 27]</sup>。本研究在 CBZ-MPE (CBZ 皮疹组) 和 OXC-MPE (OXC 皮疹组) 中用高分辨率测序分型发现 17 个 HLA-A 基因分型和 47 个 HLA-B 基因分

型，其中 HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 与 CBZ-MPE 有关，尚未发现 HLA-A 或 B 基因型与 OXC 皮疹有相关性；将 CBZ 和 OXC 所致皮疹汇总综合分析后发现 HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 在皮疹组阳性率高于非皮疹组，提示 HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 可能为芳香族 ASM-MPE 的通用危险因素，与既往研究一致<sup>[11]</sup>。MPE 与 HLA 的相关性在各个研究群体中的结论不同，推测可能与人群特异性、研究样本量、药物特异性等有关，需进一步扩大样本量进行相关关系研究。

在本研究中，我们发现 HLA-B\*40:01 在 CBZ 皮疹组阳性率为 18%，明显低于 CBZ 非皮疹组 (40%)，经皮疹汇总分析，亦发现 HLA-B\*40:01 在皮疹组的阳性率明显低于非皮疹组，提示 HLA-B\*40:01 与 CBZ-MPE、甚至 ASM-MPE 存在负相关性。既往研究显示 HLA-B\*40:01、B\*07:02 与 CBZ-SJS/TEN 存在负相关性<sup>[24, 28]</sup>，在对 MPE 的研究分析中发现 HLA-B\*58:01、HLA-DRB1\*03:01 与 CBZ-MPE 存在负相关性，提示这些因素可能是避免发生 MPE 的保护因素<sup>[25]</sup>。但 HLA 与 MPE 是否存在确切的负相关等位基因，需在多个群体中大样本进行研究及探讨，其机制也有待进一步深入研究。

综上，本研究结果提示 HLA-A\*24:02 和 A\*30:01 与 CBZ 导致的斑丘疹有关，可能是芳香族 ASM 的通用危险因素；尚未发现 HLA-A 或 B 基因型与 OXC 皮疹有相关性，需进一步扩大样本量或多中心荟萃分析。建议在应用 CBZ 前筛选 HLA 基因，提高用药安全。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 He N, Min FL, Shi YW, *et al.* Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in Southern Han Chinese: Incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles. *Seizure*, 2012, 21(8): 614-618.
- 2 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1): 56-65.
- 3 Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*, 2008, 28(3): 317-327.
- 4 Shi YW, Min FL, Zhou D, *et al.* HLA-A\*24: 02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology*, 2017, 88(23): 2183-2191.
- 5 Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*, 2005, 209(2): 123-129.
- 6 柴长风, 胡瑞宏, 毕晓莹. 奥卡西平药物基因组学研究进展. *世界临床药物*, 2018, 39(12): 850-855.
- 7 盛琳琳. 奥卡西平与卡马西平治疗成人部分性癫痫的效果比较. *中国当代医药*, 2021, 28(3): 102-105.
- 8 雷婧, 谢婷, 南庆玲, 等. 新型与传统抗癫痫药物对新诊断癫痫患儿的疗效及安全性分析. *中国医药*, 2020, 15(7): 1106-1110.
- 9 吴思凡, 谭长宇, 樊长彬, 等. 奥卡西平和卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫疗效与安全性的Meta分析. *药学实践杂志*, 2018, 36(4): 373-378.
- 10 民福利, 王晓, 范翠霞, 等. 奥卡西平导致的皮肤不良反应与HLA-B\*1502、HLA-B\*1301基因的关系. *实用医学杂志*, 2021, 37(16): 2080-2083+2088.
- 11 Shi YW, Wang J, Min FL, *et al.* HLA risk alleles in aromatic antiepileptic drug-induced maculopapular exanthema. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 671572.
- 12 Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, *et al.* Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*, 2007, 68(20): 1701-1709.
- 13 Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1360-1365.
- 14 Wang XQ, Lang SY, Shi XB, *et al.* Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(7): 862-865.
- 15 何娜, 民福利, 石奕武, 等. 卡马西平和拉莫三嗪所致皮疹的临床特征及危险因素分析. *实用医学杂志*, 2016, 32(22): 3760-3764.
- 16 黄亚莉, 任惠. 芳香族抗癫痫药物所致严重皮肤不良反应的研究进展. *癫痫杂志*, 2017, 3(04): 325-328.
- 17 石奕武. 芳香族抗癫痫药物导致皮肤型药物不良反应与HLA基因的关系进展. *实用医学杂志*, 2012, (13): 2119-2121.
- 18 Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, *et al.* Association of HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 2009, 75(6): 579-582.
- 19 Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, *et al.* Association between HLA-B\*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 926-930.
- 20 Chang CC, Too CL, Murad S, *et al.* Association of HLA-B\*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *International journal of dermatology*, 2011, 50(2): 221-224.
- 21 Man CB, Kwan P, Baum L, *et al.* Association between HLA-B\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, 2007, 48(5): 1015-1018.
- 22 Shi YW, Min FL, Qin B, *et al.* Association between HLA and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B\*1502? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 111(1): 58-64.
- 23 Chen P, Lin JJ, Lu CS, *et al.* Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*, 2011, 364(12): 1126-1133.
- 24 Hung SI, Chung WH, Jee SH, *et al.* Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(4): 297-306.
- 25 Li LJ, Hu FY, Wu XT, *et al.* Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese. *Epilepsy Res*, 2013, 106(1-2): 296-300.
- 26 Shirzadi M, Thorstensen K, Helde G, *et al.* Do HLA-A markers predict skin-reactions from aromatic antiepileptic drugs in a Norwegian population? A case control study. *Epilepsy research*, 2015, 118: 5-9.
- 27 Shi YW, Min FL, Liu XR, *et al.* HLA-B alleles and Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 109: 42-46.
- 28 Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, *et al.* HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(6): 813-818.

## • 论 著 •

## 额颞叶癫痫临床下发作的脑电图分析



吕慧, 毓青, 韩焯楠, 姚晓娟, 陈英, 陈旨娟, 杨卫东

西部战区空军医院 神经内科(成都 610021)

**【摘要】** **目的** 分析额颞叶起源癫痫临床下发作的脑电图特点及临床意义。**方法** 收集 2020 年 1 月—2021 年 1 月就诊于天津医科大学总医院神经内科门诊及住院的通过 24 小时视频脑电图监测存在临床下发作的癫痫患者, 分析脑电图在发作持续时间、发作次数、发作时间(睡眠期/清醒期)、发作间期放电、发作累及导联数方面的特点及临床意义。**结果** 共纳入 18 例患者, 捕捉到临床下发作 280 次(11/18)、临床发作 34 次(9/18), 其中 2 例患者同时存在临床下发作及临床发作。额叶起源: 临床下发作 235 次、临床发作 15 次; 颞叶起源: 临床下发作 26 次、临床发作 19 次; 额颞叶起源: 临床下发作 19 次、未捕捉到临床发作。临床下发作组中(11/18): 睡眠期发作 163 次(58.2%)、清醒期发作 117 次(41.8%); 临床发作组中(9/18): 睡眠期发作 16 次(47.1%)、清醒期发作 18 次(52.9%)。在发作累及导联数中: <6 个导联, 临床下发作 270 次、未发现临床发作; ≥6 个导联, 临床下发作 10 次、临床发作 34 次。在总癫痫发作持续时间中: 临床发作组为(27.43±17.73) s, 中位数值 30 s; 临床下发作组为(20.10±15.68) s, 中位数值 13 s。Spearman 相关因素分析显示, 临床下发作组与睡眠期( $P=0.000$ )呈正相关, 与核磁共振成像正常呈负相关( $P=0.004$ )。**结论** 额颞叶起源的癫痫在临床下发作中有发作持续时间短, 累及导联数少, 睡眠期更易发生, 且核磁共振成像异常的更易出现临床下发作的特点。因此, 加强对癫痫患者长期视频脑电图监测, 重视睡眠期脑电图的判读, 有助于发现患者的临床下发作, 进一步完善癫痫患者的管理。

**【关键词】** 临床下发作; 临床发作; 额叶癫痫; 颞叶癫痫; 视频脑电图

## EEG analysis of subclinical seizures in frontotemporal lobe epilepsy

LV Hui, YU Qin, HAN Yenan, YAO Xiaojuan, CHEN Yin, CHEN Zhijuan, YANG Weidong

Department of Neurology, Western Theater Air Force Hospital, Chengdu 610021, China

Corresponding author: YU Qin, Email: yq\_yuqing@163.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the EEG characteristics and clinical significance of subclinical epilepsy from frontotemporal lobe. **Methods** A collection of patients with epilepsy who had subclinical seizures monitored by 24-hour video EEG from January 2020 to January 2021 in the Neurology Department of General Hospital of Tianjin Medical University General Hospital, and analyzed the duration of seizures and the number of seizures on the EEG. The characteristics and clinical significance of onset time (sleep period/waking period), interictal discharge, and number of leads involved in seizures. **Results** A total of 18 patients were enrolled, and 280 clinical seizures (11/18) and 34 clinical seizures (9/18) were captured. Among them, 2 patients had both subclinical seizures and clinical seizures. Frontal lobe origin, 235 subclinical seizures and 15 clinical seizures; temporal lobe origin, 26 subclinical seizures and 19 clinical seizures; frontotemporal lobe origin, subclinical seizures 19 times, no clinical seizures were captured. In the subclinical seizure group (11/18), there were 163 sleep episodes (58.2%) and 117 (41.8%) during waking phase; in the clinical seizure group (9/18), 16 episodes during sleep (47.1%), 18 seizures (52.9%) in the awake period. Among the leads involved in seizures, <6 leads, 270 subclinical seizures, and no clinical seizures; ≥6 leads, subclinical seizures 10 times, and 34 clinical seizures. In the total duration of seizures: the clinical seizure group was (27.43±17.73) s, with a median value of 30s; the subclinical seizure group was (20.10±15.68) s, with a median value of 13 s. In the analysis of Spearman related factors, the subclinical seizure group was positively correlated with the sleep period ( $P=0.000$ ), and negatively correlated with the normal nuclear magnetic field ( $P=0.004$ ). **Conclusion** The epilepsy originated from the frontotemporal lobe has the characteristics of short clinical seizures, fewer leads involved, more likely to occur during sleep, and subclinical seizures that are more likely to occur when the MRI is abnormal. Therefore, strengthening the monitoring of long-term video EEG



for patients with epilepsy and attaching importance to the interpretation of EEG during sleep will help to detect the subclinical seizures of patients and further improve the management of patients with epilepsy.

**【Key words】** Subclinical seizures; Clinical seizures; Temporal lobe epilepsy; Frontal lobe epilepsy; Video electroencephalogram

癫痫 (Epilepsy) 是一种常见的由多种病因引起的神经系统慢性疾病, 是由于大脑中异常过度或同步的神经元活动而导致的短暂出现的症状和/或体征。在过去的大部分研究中, 大家都关注于存在可被注意到临床发作症状的癫痫发作。近年来, 越来越多的研究开始关注于存在脑电图发作演变的电发作模式, 又称为临床下发作 (Subclinical seizures, SCSs)。临床下发作的定义是无症状的发作期脑电图放电, 并缺乏知觉或行为改变, 但这些放电不同于持续的发作间期的背景活动, 并表现出频率、波幅或空间的演变。通过越来越多的研究证实, 对临床下癫痫发作的重视, 在评估患者癫痫症状控制情况, 调整抗癫痫药物 (Antiepileptic drugs, AEDs) 的使用, 辅助癫痫外科手术前评估及术后手术结局的预测、评估癫痫患者是否停药、预测疾病复发等方面具有重要的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2020 年 1 月—2021 年 1 月就诊于天津医科大学总医院神经内科门诊及住院的额颞叶癫痫患者。该研究获得天津医科大学总医院医学伦理委员会审核批准及患者知情同意。

**1.1.1 纳入标准** ① 符合 2017 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 局灶性癫痫的诊断标准; ② 完成 24 小时视频脑电图监测、3T 头部磁共振成像 (MRI) 检查; ③ 视频脑电图监测到临床发作或存在脑电图发作模式演变; ④ 临床下发作脑电图演变时间  $\geq 10$  s, 视频监测患者无发作性动作、无主诉主观感受、无可见意识障碍、陪护人员及亲属未发现监测者惯常发作等。

**1.1.2 排除标准** ① 有癫痫急性症状性发作: 严重肝肾功不全、电解质紊乱、血糖异常等; ② 脑电图提示全面性起源、未知起源、仅存在间期放电、伪差干扰大等; ③ 脑电图检查不能配合者、监测时间不满 24 小时者; ④ 既往有严重的内科疾病、进行性脑部疾病、精神疾病等病史。

### 1.2 方法

**1.2.1 癫痫患者的资料搜集** 入组癫痫患者的资料包括一般资料和临床资料。一般资料包括患者的

基本信息: 姓名、年龄、性别。临床资料包括患者的既往史 (手术史、脑部疾病史、家族史等)、发作持续时间、发作次数、发作于睡眠期/清醒期、抗癫痫药物服用情况、影像学检查结果、发作间期放电。根据患者 24 小时视频脑电图监测结果, 将入组患者分为临床下发作组和临床发作组。

**1.2.2 24 小时视频脑电图资料** 采用美国 Nicolet 公司的数字视频脑电图监测仪, 参照国际 10-20 系统安置电极, 使用盘状电极安放 19 个记录电极, 2 个参考电极。参考电极采用双侧耳垂 (A1、A2) 或头顶参考法 (Cz)。参数设置为高频滤波 70 Hz, 低频滤波 0.5 Hz, 纸速 30 mm/s。每位患者均采用针灸针行双侧蝶骨电极监测, 脑电图监测总时长为 24 小时, 均行睁闭眼实验, 过度换气, 闪光刺激等诱发试验, 均予以心电监测, 肌电监测, 脑电图报告均由专业脑电图医师和癫痫专科医师共同判读。

### 1.3 统计学方法

本研究采用 SPSS Statistics 22 统计软件, 对入组患者的一般资料和临床资料进行描述性分析, 连续数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料以例数和构成比表示, 各影响因素之间采用 Spearman 相关分析, 进行独立样本  $t$  检验、Mann-Whitney U 检验、 $\chi^2$  检验、行双尾 Fisher 精确检验, 以  $P$  值  $< 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癫痫患者一般资料和临床资料分析

本研究共纳入 18 例局灶性癫痫患者, 其中男 12 例、女 6 例, 年龄 19~74 岁, 平均年龄为  $(49.16 \pm 17.45)$  岁。在 18 例患者中, 根据患者既往癫痫发作形式, 其中局灶运动起源共 16 例、局灶非运动起源 2 例。在 AEDs 服用情况中, 未服用药物的有 2 例、服用 1 种药物的有 3 例、服用 2 种药物的有 9 例、服用 3 种药物的有 3 例、服用 4 种药物的有 1 例。在 18 例患者中, 头部 MRI 检查异常者共 10 例、未见异常者 8 例。在 18 例患者中, 发作间期放电位于左侧 8 例、右侧 7 例、双侧 2 例、1 例患者未见发作间期放电。见表 1。

### 2.2 视频脑电图资料分析

根据患者 24 小时视频脑电图监测结果: 在

18 例患者中,共捕捉到临床发作 34 次(9/18)、临床下发作 280 次(11/18),其中 2 例患者既有临床发作又有临床下发作。在 18 例患者中,癫痫发作持续时间:临床发作组为(27.43±17.73)s,中位数值 30 s,临床下发作组为(20.10±15.68)s,中位数值 13 s,两组比较差异具有统计学意义(P=0.013)。在临床下发作组中,睡眠期发作 163 次、清醒期发作 117 次。在临床发作组中,睡眠期发作 16 次、清醒期发作 18 次。两组在睡眠期的差异具有统计学意义(P=0.044)。18 例患者中,根据脑电图起源部位,以额区为主,临床下发作 235 次、临床发作 15 次;以颞区为主,临床下发作 26 次、临床发作 19 次;以额颞区为主,临床下发作 19 次、未捕捉到临床发作。脑电图监测未捕捉到顶叶、枕叶、多灶等起源的患者。在两组比较中,脑电图额叶起源的差异具有统计学意义(P=0.001)。18 例患者在累及导联数中,<6 个导联,临床下发作 270 次、未发现临床发作;两组差异具有统计学意义(P=0.001)。≥6 个导联,临床下发作 10 次、临床发作 34 次。对两组的视频脑电图资料进行分析,结果发现,临床下发作组较临床发作组在额叶起源的癫痫患者中较易出现。临床下发作更易在睡眠期发声,电发作持续时间短,累及的导联数少。见表 2。

根据患者发作间期放电部位与临床下发作起源、临床发作起源部位是否一致进行统计分析。临床下发作起源与临床发作起源在发作间期放电一致性比较中 P<0.002,差异具有统计学意义。表明临床下发作起源于与发作间期放电一致的部位。见表 3。

根据临床下发作患者脑电图起源部位,进一步比较不同起源部位与发作时间(清醒期、睡眠期)的关系。在临床下发作组中,额叶为主的患者,清醒期发作 101 次、睡眠期发作 134 次;颞叶为主的患者中,清醒期发作 9 次、睡眠期发作 17 次;额颞叶为主的患者中,清醒期发作 7 次、睡眠期发作 12 次。通过比较发现,临床下发作组在不同脑电图起源部位中,睡眠期发作都比清醒期发作占比率高,但在统计学分析中,差异不具有统计学意义。但在总的睡眠期与清醒期的比较中 P<0.05,差异具有统计学意义,也说明临床下发作在睡眠期更易发生。见表 4。

### 2.3 各因素的统计学分析

分别对临床下发作组与临床发作组在 MRI、发作间期放电、发作时间(睡眠期/清醒期)、AEDs 使用数量、脑电图起源部位、发作累及导联数等方面

进行 Spearman 相关因素分析,采用双尾 Fisher 精确检验。在 Spearman 相关因素分析中显示,临床下发作组与睡眠期(P=0.000)呈正相关,与 MRI 正常呈负相关(P=0.002),表明临床下发作在睡眠期更易发生,且 MRI 异常的患者更容易出现临床下发作。临床发作组与 AEDs 数量(P=0.021)呈正相关,发作频繁患者多为难治性癫痫,可能更易表现为临床发作。见表 5、表 6。

### 2.4 结论

在本研究中,脑电图额叶起源的患者更易出现临床下发作(P=0.001)。这可能与额叶癫痫的患者具有发作频繁、呈簇状发作、常表现为认知、情绪方面、在睡眠中发作不易诉说的特点有关。临床下发作持续时间短(P=0.003),累及导联数少,多为<6 个导联(P=0.001),这可能与临床下发作点燃的异常神经元放电数量、面积较少或发作部位不易产生临床症状有关,仅在脑电图监测下表现为电发作。临床下发作起源与发作间期放电具有一致性(P=0.002),提示临床下发作可能起源于与发作间期放电一致的部位。临床下发作组与睡眠期呈正

表 1 癫痫患者的一般资料和临床资料

Tab.1 General and clinical data of patients with epilepsy

类目 Category	例数 (n=18) Number of cases	百分比 (%) Percentage	均数±标准差 $\bar{x} \pm s$
性别Sex			
男Man	12	66.7	
女Woman	6	33.3	
年龄Age			49.16±17.45
AEDs数量Number of AEDs			
0种 0 species	2	11.1	
1种 1 species	3	16.7	
2种 2 species	9	50.0	
3种 3 species	3	16.7	
4种 4 species	1	5.6	
MRI			
异常 Abnormal	10	55.6	
正常 Normal	8	44.4	
发作间期放电 Interictal discharge			
左侧 Left	8	44.4	
右侧 Right	7	38.9	
双侧 Bilateral	2	11.1	
无 No	1	5.6	

相关 ( $P=0.000$ ), 与核磁正常呈负相关 ( $P=0.004$ ), 表明临床下发作在睡眠期更易发生, 且核磁异常的患者更容易出现临床下发作。临床发作组与 AEDs 数量呈正相关, 可能与临床发作频繁的患者多为难治性癫痫患者有关。临床下发作具有持续

时间短、睡眠期更易发生的特点, 且常规脑电图难以捕捉到临床下发作, 因此加强对癫痫患者长程视频脑电图监测, 重视睡眠期脑电图的判读, 有助于发现患者的临床下发作, 进一步完善癫痫患者的管理。

表 2 两组视频脑电图资料比较分析  
Tab.2 Comparative analysis of two groups of video EEG data

类目Category	临床下发作组 (n=280) Subclinical onset group	临床发作组 (n=34) Clinical onset group	P值 P value
EEG起源部位Origin of EEG			
额叶 Frontal lobe	235 (83.9%)	15 (44.1%)	0.001
颞叶 Temporal lobe	26 (9.3%)	19 (55.9%)	0.641
额颞叶 Frontotemporal lobe	19 (6.8%)	—	
发作时间 Onset time			
睡眠期 Sleep period	163 (58.2%)	16 (47.1%)	0.044
清醒期 Awake period	117 (41.8%)	18 (52.9%)	0.948
总发作持续时间(秒) Total duration of seizure (seconds)			
$\bar{x} \pm s$	20.10±15.68	27.43±17.73	0.013
中位数 Median	13	30	
发作累及导联数 Number of leads involved in seizures			
<6	270 (96.4%)	—	0.001
≥6	10 (3.6%)	34 (100%)	0.053

注: P值为两组在不同项目中的比较, 以  $P<0.05$  为具有统计学意义

Notes: The P value is the comparison between the two groups in different items, and  $P<0.05$  is considered statistically significant

表 3 两组发作起源与发作间期放电关系  
Tab.3 The relationship between the origin of seizures and interictal discharge in the two groups

发作间期放电 Interictal discharge	临床下发作起源 (n=280) Subclinical origin of seizures	临床发作起源 (n=32) Clinical origin of seizures	P值 P value
一致 consistency	280	32	0.002
不一致 Inconsistency	0	0	
未确定(注) Uncertainty (notes)	0	2	

注: 未确定示临床发作组中1例患者未监测到发作间期放电, 故不纳入分析

Notes: Uncertainty showed that 1 patient in the clinical seizure group did not detect interictal discharge, so it was not included in the analysis

表 4 临床下发作不同起源部位与发作时间(睡眠期/清醒期)比较

Tab.4 Comparison of different origins of seizures and time of seizures (sleeping period/waking period) under clinical conditions

EEG起源部位 Origin of EEG	临床下发作组 Subclinical onset group		P值 P value
	睡眠期 Sleep period	清醒期 Awake period	
额叶 Frontal lobe (n=235)	134 (57.0%)	101 (43.0%)	0.093
颞叶 Temporal lobe (n=26)	17 (65.4%)	9 (34.6%)	0.195
额颞叶 Frontotemporal lobe (n=19)	12 (63.2%)	7 (36.8%)	0.130
总计 Total (n=280)	163	117	0.028

表 5 临床下发作组 Spearman 相关分析

Tab.5 Spearman correlation analysis of subclinical seizure group

类目Category	Spearman相关系数Spearman correlation coefficient	P值P value
MRI正常 Nomal MRI	-0.785	0.004
发作间期放电Interictal discharge	-0.122	0.720
AEDs数量 Number of AEDs	0.583	0.060
脑电图起源 Origin of EEG	-0.493	0.123
睡眠期 Sleep period	0.910	0.000
清醒期 Awake period	0.594	0.054
发作累及导联数 Number of leads involved in seizures	-0.039	0.908

表 6 临床发作组 Spearman 相关分析

Tab.6 Spearman correlation analysis of clinical seizure group

类目Category	Spearman相关系数Spearman correlation coefficient	P值P value
核磁正常 Nomal MRI	-0.664	0.051
发作间期放电Interictal discharge	-0.240	0.534
AEDs数量 Number of AEDs	0.747	0.021
脑电图起源 Origin of EEG	-0.600	0.088
睡眠期 Sleep period	0.131	0.737
清醒期 Awake period	0.378	0.316

### 3 讨论

#### 3.1 临床下发作定义及特点

临床下癫痫发作的定义是由发作组成的发作性脑电图模式的改变(显示出合理的脑电图区域,以及频率、波幅、形态的适当空间演变),但是没有临床癫痫发作迹象、行为改变或主观感觉症状(微觉醒或心率的改变),且发作持续时间 $\geq 10$  s。在本研究中,18例患者共捕捉到临床下发作280次。其中脑电图额叶起源,临床下发作235次,占83.9%;颞叶起源,临床下发作26次,占9.3%;额颞叶起源,临床下发作19次,占6.8%。本研究中,脑电图额叶起源的患者更易出现临床下发作,临床下发作持续时间短,且更易在睡眠期发生。研究也表明在额叶癫痫患者中,临床下发作最频繁<sup>[1]</sup>。在一项回顾性研究中,对癫痫患者进行视频脑电图监测,其中临床下癫痫发作的平均放电持续时间为47.18 s。在多因素 Logistic 回归分析中,药物难治性癫痫、核磁异常和发作间期放电与临床下癫痫发作独立相关,并且临床下癫痫发作主要在夜间和睡眠中发生,而不是在清醒和白天中发生,在21:00~03:00发生的可能性更高,而在09:00~12:00发生的可能性较小<sup>[2]</sup>。在大部分癫痫发作中,异常放电

常常局限在半球内,若传播到对侧,也是按照一定的顺序传播。当采用颅内深部电极对颞叶癫痫患者进行发作监测时,发现最常见的传播方式是先传播到同侧额叶,然后到对侧额叶,最后到对侧颞叶。因此癫痫发作的传播方式大概可以分为发作仅同侧传播,发作在同侧和对侧逐渐扩散或顺序扩散,整个半球向对侧传播<sup>[3]</sup>。额叶癫痫患者由于发作时间短暂、且常伴有复杂的运动活动及情感现象,与各脑叶之间联系紧密,因此症状发作传播迅速及广泛,导致症状学及脑电图特征的评估存在一定的困难。最近一项对36例难治性额叶癫痫患者的研究发现,局灶性发作间期癫痫样放电比颞叶癫痫少,发作间期棘波分布广泛,其中节律性 $\theta$ 活动是发作性脑电图最常见的模式(20.5%),与颞叶癫痫相比,重复出现的棘波和快速活动比颞叶癫痫常见<sup>[4]</sup>。据研究,存在单侧额叶棘波放电的患者,即使没有可被观察到的行为表现,也可能存在皮层语言功能的损害<sup>[5]</sup>。这可能是额叶癫痫患者临床下发作不易被察觉的原因,并且在颞叶癫痫患者中,发作年龄小于18岁的,存在双侧发作间期放电的患者更容易出现临床下发作<sup>[6]</sup>。在局灶性临床下癫痫发作的患者中几乎都存在发作间期放电,且好发于睡眠期或夜间,脑电图异常放电多位

于同侧半球内。临床下发作也好发于脑炎患者中,尤其是抗-NMDAR 脑炎、抗-LGI1 脑炎。Alessandra 等<sup>[7]</sup>对 30 例诊断明确的自身免疫性脑炎的患者进行癫痫发作的脑电图评估,结果发现 36.6% (11/30) 的患者有临床下发作,比普通癫痫患者 (5.3%) 和颞叶癫痫患者 (8.3%) 观察到的百分比高得多,记录的临床下发作中有 75% 发生在睡眠期间。在 LGI1 脑炎患者中,同样也监测到频繁的临床下癫痫发作<sup>[8]</sup>,因此对患者进行脑电图监测能够更好的指导治疗,控制癫痫症状的发作,有效预防认知功能的损害,进一步证实长程视频脑电图的监测能够帮助识别不易察觉的癫痫发作,有助于提高临床下癫痫发作的发现率,并且在睡眠中的脑电图发作性改变对癫痫患者来说至关重要,因为有可能导致患者的认知障碍。

### 3.2 临床下发作与临床发作

临床下癫痫发作通常不会产生行为改变,因为他们发生的空间有限,不会点燃足够的神经元异常放电以引起发作症状或可被发现的临床迹象。在最早的报道中,临床下癫痫发作的症状表现与发作开始时神经元的数量有关或者癫痫发作的部位不能产生可被发现的临床症状,比如海马。Wennberg 等<sup>[9]</sup>的研究表明,源自海马体的癫痫发作传播的可能性较小 (28%), 并且不大可能产生临床症状 (23%)。在局部或传播部位中,只有 7% 的神经元在临床下发作期间显示出增加的放电率,而在先兆过程中有 14% 的神经元显示出增加的放电率,在癫痫发作期失去意识的则有 36% 的显示出放电率。因此过度放电的神经元数量似乎决定了癫痫发作的最终程度以及产生临床症状的可能性。临床下发作与癫痫临床发作关系密切,具有评估癫痫致病区的作用,并且可能与临床发作起源于同一部位,具有相同的解剖学来源。当临床下发作与临床发作起源于同一部位的癫痫患者,其癫痫发作的结局更佳。根据研究发现,存在多个临床下放电部位的癫痫患者,其术后复发癫痫发作的可能性更高,因此临床下发作有助于帮助指导手术决策并预估患者术后结局。尽管有学者认为并不存在临床下癫痫发作,在临床下发作期间进行更复杂的神经心理测试可能会发现细微的认知或其他行为改变,而这些变化通常在视频监测中不明显。确实如此,尽管没有明显的主观症状发生,但临床下发作可能会引起短暂的认知障碍,甚至发作间期癫痫样放电也会产生短暂的认知障碍<sup>[10-12]</sup>,这也进一步表明临床下发作与临床发作可能具有相同的临床意义。

### 3.3 临床下发作与癫痫外科

越来越多的研究发现,临床下癫痫发作有助于癫痫外科术前评估及预测术后结局。Farooque 等<sup>[13]</sup>的研究发现当临床下癫痫发作与临床发作来自同一部位,并且该部位在手术中切除时,有 64% 的患者手术效果良好。相反,如果临床下发作来自与临床发作不同的区域,并且该区域不在切除范围内,则 83% 的患者手术效果较差。并且手术结果的相关性不仅与临床下发作和临床发作区域一致性的影响,而且还受临床下发作扩散到其发作区域之外的能力和扩散性质的影响。当 SCSs 与临床发作来自不同的区域并且传播至其他区域时,手术效果较差。如果扩散方式与临床发作不同,那临床下发作可能存在另一个潜在的癫痫网络,该网络可能与临床发作网络相关。一项纳入 322 例年龄小于 18 岁的局灶性癫痫患者进行长程视频脑电图监测时发现,有 18% 的患者出现临床下发作。在诊断过程中,有 85% 的临床下发作存在补充价值,有助于癫痫发作区定位 53%, 表明多灶性癫痫发作区占 20%, 并有 12% 的病例中影响抗癫痫药物的治疗<sup>[14]</sup>。在一项纳入 123 例视频脑电图监测发现临床下发作和临床发作的癫痫患者,均进行癫痫手术,并至少接受一年的术后随访。结果示在一年的随访中,有 69 例 (56.1%) 患者无癫痫发作。在 68 例 (55.3%) 患者中,临床下发作和临床发作位置完全一致<sup>[15]</sup>。Spilioti 等<sup>[16]</sup>的研究纳入 145 例难治性局灶性癫痫患者,他们接受颅内电极植入和术中直接皮层刺激进行功能定位,结果示临床下发作发生在约 1/4 的皮层刺激中,且多数情况下,经皮层刺激引起临床下发作和颅内电极监测到的自发癫痫放电来自同一区域,这部分患者进行切除术后均有良好的效果。这更加表明临床下发作与临床发作来源于同一致痫区的患者可能更适合癫痫外科手术。

### 3.4 临床下发作与脑电图

头皮脑电图监测到的异常放电往往经过颅骨、脑脊液、脑膜等的衰减,并且需要一定的发作来源面积及异常同步的神经元放电数量。经研究大约需要至少为 10 ~ 20 cm<sup>2</sup> 的脑回面积才能监测到异常放电<sup>[17]</sup>。因此需要重视对患者进行长程视频脑电图监测,提高临床下电发作的发现率,更好地管理癫痫患者。

### 3.5 本研究的不足

本研究是一项回顾性研究,纳入的临床下发作癫痫患者数量较少,不能更好地反映临床下癫痫发作的脑电图特征,需进一步增加样本数量,尽可能

包含多种脑电图起源类型的局灶性癫痫患者,使脑电图分析结果更具有普适性。临床下发作癫痫患者可能存在短暂性认知功能障碍,应在电发作期间进一步进行神经心理学方面的评估,使结果更加可靠。本研究跟踪随访不足,应进一步观察患者在调整用药后,脑电图减少电发作后,癫痫症状控制情况及其它神经功能的改善情况。本研究应纳入存在临床下发作的癫痫外科术后患者,进一步探究临床下发作的临床意义。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Akman CI, Montenegro MA, Jacob S, *et al.* Subclinical seizures in children diagnosed with localization-related epilepsy: clinical and EEG characteristics. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(1): 86-98.
- 2 Jin B, Wang S, Yang L, *et al.* Prevalence and predictors of subclinical seizures during scalp video-EEG monitoring in patients with epilepsy. *Int J Neurosci*, 2017, 127(8): 651-658.
- 3 Napolitano CE, Orriols MA. Graduated and sequential propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27(4): 285-291.
- 4 Erturk CO, Sirin NG, Elmali AD, *et al.* Different faces of frontal lobe epilepsy: The clinical, electrophysiologic, and imaging experience of a tertiary center. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 203: 106532.
- 5 Brown E C, Matsuzaki N, Asano E. The transient effect of interictal spikes from a frontal focus on language-related gamma activity. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(4): 497-502.
- 6 Wang S, Jin B, Yang L, *et al.* Clinical value and predictors of subclinical seizures in patients with temporal lobe epilepsy undergoing scalp video-EEG monitoring. *J Clin Neurosci*, 2017, 44: 214-217.
- 7 Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, *et al.* LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure*, 2017, 50: 14-17.
- 8 Morano A, Fanella M, Cerulli I E, *et al.* Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis. *Seizure*, 2020, 83: 160-168.
- 9 Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, *et al.* Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia*, 2002, 43(7): 716-726.
- 10 Zangaladze A, Nei M, Liporace JD, *et al.* Characteristics and clinical significance of subclinical seizures. *Epilepsia*, 2008, 49(12): 2016-2021.
- 11 Bridgman PA, Malamut BL, Sperling MR, *et al.* Memory during subclinical hippocampal seizures. *Neurology*, 1989, 39(6): 853-856.
- 12 Awad IA, Nayel MH, Luders H. Second operation after the failure of previous resection for epilepsy. *Neurosurgery*, 1991, 28(4): 510-518.
- 13 Farooque P, Duckrow R. Subclinical seizures during intracranial EEG recording: are they clinically significant? *Epilepsy Res*, 2014, 108(10): 1790-1796.
- 14 Velkey A, Siegler Z, Janszky J, *et al.* Clinical value of subclinical seizures in children with focal epilepsy. *Epilepsy Res*, 2011, 95(1-2): 82-85.
- 15 King-Stephens D. The Value of localizing subclinical seizures. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(3): 147-148.
- 16 Spilioti M, Winston JS, Centeno M, *et al.* The nature, frequency and value of stimulation induced seizures during extraoperative cortical stimulation for functional mapping. *Seizure*, 2020, 81: 71-75.
- 17 Tao JX, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, *et al.* Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol*, 2007, 24(2): 96-100.

# 癫痫患儿丙戊酸钠使用致药物性肝功能变化的相关性研究



翁爱彬<sup>1</sup>, 鞏小愉<sup>2</sup>, 林清双<sup>1</sup>

1. 莆田学院附属医院 药剂科 (莆田 351100)

2. 莆田学院 药学与医学技术学院 (莆田 351100)

**【摘要】** 目的 研究莆田地区癫痫患儿在长期使用丙戊酸钠 (Sodium valproate, VPA) 治疗过程肝功能变化等的相关性, 探讨临床用药过程中进行个体化给药进而提升临床患儿用药依从性的方法及依据。方法 回顾性分析 350 例于 2018 年 6 月 1 日–2021 年 3 月 1 日期间在莆田学院附属医院单用丙戊酸钠治疗的 0~14 岁癫痫患儿的丙戊酸钠血药浓度及相关生化检测的数据, 按照 VPA 血药浓度结果分为低血药浓度组 (<50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、治疗血药浓度组 (50~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和高血药浓度组 (>100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。随机抽取 350 名同期在我院健康查体的 0~14 岁儿童的生化常规作为对照组。结果 ① VPA 治疗组与对照组肝功能指标均无统计学差异 ( $P>0.05$ ); ② 各 VPA 血药浓度范围组间肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷草转氨酶/谷丙转氨酶、总胆红素和直接胆红素存在统计学差异 ( $P<0.05$ ); ③ 高浓度血药浓度的肝功能指标异常发生率较低浓度、治疗浓度组高, 且存在差异 ( $P<0.05$ )。结论 肝功能异常在高血药浓度治疗组中较常见, 应及时调整患儿用药剂量以避免药导致的肝损伤。

**【关键词】** 丙戊酸钠; 肝功能异常; 血药浓度; 癫痫

## Correlative study on the changes in liver function caused by sodium valproate in children with epilepsy

WENG Aibin<sup>1</sup>, HUI Xiaoyu<sup>2</sup>, LIN Qingshuang<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Pharmacology, the Affiliated Hospital (Group) of Putian University, Putian 351100, China

2. Pharmaceutical and Medical Technology College of Putian University, Putian 351100, China

Corresponding author: LIN Qingshuang, Email: linqingshuang1989@126.com

**【Abstract】 Objective** To study the correlation of changes in liver function during long-term treatment with sodium valproate (VPA) in children with epilepsy in Putian, and to explore individualized administration to improve the compliance of children with medication. **Methods** The blood concentration of VPA and related biochemical test data of 350 children with epilepsy from June 1, 2018 to March 1, 2021 were collected in our hospital. According to the results of VPA blood concentration, they were classified as low Blood concentration group (<50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), therapeutic blood concentration group (50~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and high blood concentration group (>100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). **Results** ① There was no significant difference in liver function indexes between the VPA treatment group and the control group ( $P>0.05$ ). ② There were significant differences in liver function ALT, AST, AST/ALT, TBIL and DBIL among the groups of VPA blood concentration range ( $P<0.05$ ). ③ The abnormal incidence of liver function indexes of high blood drug concentration was lower in the concentration group and higher in the treatment concentration group, and there were differences ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Abnormal liver function in the high blood drug concentration treatment group is quite common, and the dose of the drug should be adjusted in time to avoid liver damage caused by the VPA.

**【Key words】** Valproic acid; Abnormal liver function; Blood drug concentration; Epilepsy

癫痫在各种神经系统疾病中很常见, 是一种脑疾病。它的具体症状包括突然昏迷、四肢无法控制

的抽搐、唾液腺液体分泌增加<sup>[1,2]</sup>。在各种癫痫的治疗中, 作为一线抗癫痫发作药物已使用了半个世纪之久的丙戊酸钠 (Sodium valproate, VPA), 被临床广泛使用<sup>[3]</sup>。临床利用 VPA 的血药浓度监测<sup>[4]</sup> (有效治疗浓度 50~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[5]</sup>) 与患儿的临床症状判

DOI: 10.7507/2096-0247.202111002

基金项目: 福建莆田市科技局资助项目 (2018S3F013)

通信作者: 林清双, Email: linqingshuang1989@126.com



断患儿的效果,而其不良反应肝功能异常,甚至在肝毒性严重时导致肝坏死阻碍了VAP的长期使用<sup>[6]</sup>。肝功能相关指标<sup>[7]</sup>是指导临床判断肝功能异常的直观数据,故本研究拟讨论各浓度范围与肝功能变化关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集2018年6月–2021年3月期间在莆田学院附属医院监测VPA血药浓度以及进行肝功能检查的0~14岁的癫痫患儿350例,其中男211例(60.3%),年龄均值为(6.7±3.6);女139例(39.7%),年龄均值为(5.8±3.4)岁。随机抽取350名同期在我院健康查体的0~14岁儿童的生化常规作为对照组,其中男207例(59.1%)、女143例(40.9%)。男女的构成比、年龄之间差异无统计学意义。该研究获得莆田学院附属医院医学伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①0~14岁诊断为癫痫且无其他并发症或疾病的患儿;②单用VPA治疗癫痫,丙戊酸血药浓度监测取血点为达稳态浓度时,同时监测肝功能检查,监测肝功能与VPA血药浓度时未联合其他药品。

**1.2.2 排除标准** ①有其他疾病、并发症需联合用药的癫痫患儿;②肝、肾功能异常患儿。

### 1.3 观察指标

观察符合纳入标准的癫痫患儿的稳态VPA浓度,癫痫患儿与健康查体儿童的肝功能相关指标:总蛋白(Total protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)、

球蛋白(Globulin, GLB)、白蛋白/球蛋白(Albumin/Globulin, A/G)、总胆红素(Total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(Alanine amino transferase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate amino transferase, AST)、谷草转氨酶/谷丙转氨酶(Aspartate aminotransferase/Alanine aminotransferase, AST/ALT)。

### 1.4 统计学分析

使用SPSS 26.0进行统计分析,方差齐性组别指标用 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用单因素 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验对相关数据进行分析,以 $P$ 值 $<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 VPA组与对照组肝功能指标的对比

VPA组患儿均按照说明书给予丙戊酸钠剂量给予10~40 mg/(kg·d)。对照组从在本院健康查体的0~14岁的儿童中随机抽取,查阅门诊首页,无后期相关疾病诊断。VPA组与对照组肝功能均无统计学差异( $P>0.05$ )。

### 2.2 不同VPA浓度范围肝功能指标的比较

各VPA浓度范围组ALT、AST和AST/ALT存在差异( $P<0.05$ ),通过两两比较发现高VPA浓度范围组( $>100 \mu\text{g/mL}$ )的ALT、AST明显较低VPA浓度范围组( $<50 \mu\text{g/mL}$ )与治疗VPA浓度范围组(50~100  $\mu\text{g/mL}$ )升高( $P<0.05$ )。排除其他可能的混杂因素影响,分析不同VPA范围组与肝功能的相关,结果显示不同VPA浓度范围组与ALT、AST、AST/ALT、TBIL和DBIL的相关性存在统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 各VPA浓度范围和肝功能指标的比较

Tab.1 Comparison of various VPA concentration ranges and liver function indexes

指标 Index	<50	50~100	>100	F	P
TP (g/L)	71.2±4.7	70.6±5.1	71.0±3.7	0.224	0.799
ALB (g/L)	44.8±3.0	44.3±2.9	45.2±1.0	0.497	0.609
GLB (g/L)	26.4±3.4	26.2±4.4	25.8±3.1	0.070	0.932
A/G (g/L)	1.7±0.3	1.8±0.4	1.8±0.3	0.092	0.913
TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	6.7±2.6 <sup>a</sup>	5.8±2.7 <sup>a</sup>	7.9±3.1 <sup>b</sup>	3.249	0.043
DBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	5.8±2.7 <sup>a</sup>	4.8±1.9 <sup>a</sup>	6.8±2.7 <sup>b</sup>	3.986	0.021
ALT (U/L)	15.4±10.1 <sup>a</sup>	14.7±14.6 <sup>a</sup>	29.3±7.2 <sup>b</sup>	3.577	0.031
AST (U/L)	30.9±20.1 <sup>a</sup>	28.9±12.2 <sup>a</sup>	53.7±8.7 <sup>b</sup>	5.348	0.006
AST/ALT	2.1±0.6 <sup>a</sup>	2.4±0.8 <sup>a</sup>	1.9±0.5 <sup>b</sup>	2.282	0.01

注: a与b之间存在统计学意义,  $P<0.05$ ; a与a之间无统计学意义,  $P>0.05$

Notes: There is statistical significance between a and b,  $P<0.05$ . There is no statistical significance between a and a,  $P>0.05$

表 2 VPA 浓度与肝功能异常关系

Tab.2 Relationship between VPA concentration and abnormal liver function

指标 Index	异常肝功能指标 (n) Abnormal liver function	正常肝功能指标 (n) Normal liver function index	异常肝功能发生率 (%) Incidence of abnormal liver function	$\chi^2$	P
性别Gender					
男Male	21	190	9.95		
女Female	17	122	12.23	0.499	0.503
VPA血药浓度 (μg/mL) VPA concentration					
<50	10 <sup>a</sup>	96	7.55		
50 ~ 100	18 <sup>a</sup>	186	8.33	9.36	0.009
>100	10	30	22.5		

注: a. 与血药浓度>100 μg/mL组比较, P<0.05

Note: a. compared with the blood drug concentration>100 μg/mL group, P<0.05

### 2.3 VPA 所致肝损伤和肝脏生化学检查异常发生情况

350 例患儿中有 1 例发生 VPA 所致肝损伤, 发生率为 0.29%; 38 例肝功能指标检查异常, 发生率为 10.88%。性别、年龄和 VPA 血药浓度进行  $\chi^2$  检验。其中, 肝脏生化学检查异常的女 17 例、男 21 例。低血药浓度组 10 例、治疗浓度组 18 例、高血药浓度组 10 例。不同性别、年龄、血药浓度所致肝脏生化学异常发生率结果见表 2, 可见不同性别导致异常的发生率无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 不同 VPA 血药浓度范围组引起肝功能生化异常的发生率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

在本次研究中可知男性和女性的 VPA 血药浓度之间的相关性无统计学意义。与部分国内外文献报道存在差异, 陈荣在 36 例男女童的研究中发现男童和女童的 VPA 清除率存在一定差异<sup>[8]</sup>。研究显示, 性别为男癫痫患儿的肾小球滤过率比女性患儿高, 葡萄糖醛酸较多, 可能导致血药浓度出现性别上的差异, 但本次研究中未体现这一规律。

本研究发现, VPA 血药浓度在正常范围内时是安全的, 按常规使用 VPA 仅发现 1 例患者发生了药物性肝损伤。但在研究中仍发现较多因服用 VPA 导致肝功能指标异常的情况, 从表 2 中可以看出, 在 38 例服用 VPA 引起的肝脏生化检查异常的病例中, 男性的发生率为 9.95%, 女性为 12.23%。VPA 血药浓度分组中服用 VPA 所致肝功能指标异常发生率为: 血药浓度<50 μg/mL 组为 7.55%; 50 ~ 100 μg/mL 组为 8.33%; >100 μg/mL 组为 22.5%。

高血药浓度组肝功能指标异常发生率明显较低血药浓度组、治疗血药浓度组高, 差异有统计学意义。这表明血液中 VPA 浓度高于 100 μg/mL 的患者有更大几率出现异常, 而作为反映肝功能异常的“前哨”指标 ALT 和 AST 可以更早地反映出肝损害<sup>[9,10]</sup>。在临床治疗过程中警惕血药浓度过高的情况, 及时调整 VPA 的给药剂量<sup>[11]</sup>, 降低引起不良反应的可能。癫痫的药物治疗要求临床对患者实行个体化治疗, 以减少因药物带来的机体损害<sup>[12]</sup>。

VPA 的血药浓度监测不仅是判断癫痫治疗效果的有效指标, 还应被重视作为避免因药物治疗导致各种不良反应的“风向标”<sup>[13]</sup>。高血药浓度组出现更多的肝功能指标异常虽未导致患儿出现肝损伤, 但应及时调整剂量以保护患儿各项机体功能。本研究中发现治疗浓度组出现的肝功指标异常发生率, 是否与患者个体何种代谢基因有关<sup>[14-16]</sup>, 仍待进一步研究。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 方圆, 陈文武. 脑出血与癫痫. 河南大学学报(医学版), 2016, 35(3): 153-156.
- 2 Suller MA, Mirsattar SM, Macdougall K, et al. Vagus nerve stimulation in patients with therapy-resistant generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107253.
- 3 Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurology*, 2016, (2): 210-218.
- 4 倪敏, 周莉. 丙戊酸钠血药浓度监测对治疗儿童癫痫的临床意义研究. *中国全科医学*, 2018, 21: 105-106.
- 5 Mei S, Feng W, Zhu L, et al. Genetic polymorphisms and valproic

- acid plasma concentration in children with epilepsy on valproic acid monotherapy. *Seizure*, 2017, 51: 22-26.
- 6 唐静, 杨迦雯, 齐晓涟. 丙戊酸对癫痫患者血浆纤维蛋白原水平的影响及相关因素分析. *中国药物应用与监测*, 2018, (5): 259-263.
  - 7 Shrestha A, Neupane HC, Tamraka KK, *et al.* Role of liver enzymes in patients with blunt abdominal trauma to diagnose liver injury. *Int J Emerg Med*, 2021, 14(1): 7.
  - 8 陈荣. CYP2C19基因多态性对癫痫儿童丙戊酸钠血药浓度的影响. 福建医科大学, 硕士学位论文, 2017: 1-42.
  - 9 Khatatbeh M, Momani W, Altaani Z, *et al.* Fast food consumption, liver functions, and change in body weight among university students: a cross-sectional study. *Int J Prev Med*, 2021, 12: 109.
  - 10 Kohsar M, Moradinazar M, Rahimi Z, *et al.* Liver enzymes and their association with some cardiometabolic diseases: evidence from a large Kurdish Cohort. *Biomed Res Int*, 2021, 2: 5584452.
  - 11 Liang CY, Chiang KL, Hsieh LP, *et al.* Prescription patterns and dosages of antiepileptic drugs in prevalent patients with epilepsy in Taiwan: a nationwide retrospective cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 2021, 126: 108450.
  - 12 Guk J, Lee SG, Chae D, *et al.* Optimal dosing regimen of Phenytoin for Korean epilepsy patients: from premature babies to the elderly. *J Pharm Sci*, 2019, 108(8): 2765-2773.
  - 13 吴作天, 王高华, 肖玲, 等. CYP2C19基因多态性在双相情感障碍患者丙戊酸盐使用所致肝功能变化中的作用. *武汉大学学报(医学版)*, 2021, 42(1): 119-122.
  - 14 Mei S, Feng W, Zhu L, *et al.* Effect of CYP2C19, UGT1A8, and UGT2B7 on valproic acid clearance in children with epilepsy: a population pharmacokinetic model. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(8): 1029-1036.
  - 15 谭喜莹, 张宇, 王淑云, 等. CYP2C9与CYP2C19基因多态性与癫痫患者丙戊酸血药浓度关系研究. *药学与临床研究*, 2011, 19(2): 123-126.
  - 16 Búdi, T, Tóth, K, Nagy A, *et al.* Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. *Epilepsia*, 2015, 56(6): 849-855.

# 环状 RNA 在癫痫患者外周血单个核细胞中的表达分析及生物信息学预测



毛骛<sup>1,2</sup>, 孙洪英<sup>2</sup>, 张舒雅<sup>1</sup>, 孟晨曦<sup>1</sup>

1. 内蒙古科技大学包头医学院 (包头 014040)

2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 神经内科 (包头 014010)

**【摘要】** 目的 研究 4 种环状 RNA (circular RNA, circRNA) 在癫痫患者外周血单个核细胞 (Peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中的表达及运用生物信息学进行功能预测, 为癫痫的发病机制探究提供依据。方法 选取 2020 年 5 月—2021 年 5 月于内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院神经内科诊治的癫痫患者 22 例, 其中男 13 例、女 8 例, 平均年龄 (36.41±8.39) 岁; 健康对照组 22 名, 男、女各 11 名, 平均年龄 (34.41±8.68) 岁。采用实时荧光定量 PCR 法检测 PBMC 中的 circRNA: EFCAB2、C14orf159、PARG、TMEM39 的表达水平并利用生物信息学对其功能进行预测。结果 相比如对照组, EFCAB2 和 C14orf159 两种 circRNA 在癫痫患者外周血 PBMC 中明显升高, EFCAB2 相对表达为 1.42±0.06 ( $t=29.41$ ), C14orf159 相对表达为 1.31±0.03 ( $t=25.27$ ), PARG、TMEM39 在外周血 PBMC 中未检测到。生物信息学分析显示 EFCAB2 得到的三个微小 RNA (micro RNA, miRNA): miR-6873-3p、miR-6739-3p、miR-7110-3p; C14orf159 得到的三个 miRNA: miR-1180-3p、miR-6501-3p、miR-3622b-5p。通过 TargetScan 数据库对癫痫相关的基因进行预测, EFCAB2: miR-6873-3p 符合条件的共有 11 个下游基因; miR-6739-3p 符合条件的共有 7 个下游基因; miR-7110-3p 符合条件的共有 14 个下游基因。C14orf159: miR-6501-3p 符合条件的共有 9 个下游基因; miR-3622b-5p 符合条件的共有 14 个下游基因; miR-1180-3p 符合条件的共有 1 个下游基因。结论 研究表明 EFCAB2 和 C14orf159 两种 circRNA 可能是癫痫的重要生物学标志物, 通过生物信息学分析, 这两种 circRNA 可能具备充当“分子海绵”调控癫痫。EFCAB2 具备充当 miR-6873-3p 和 miR-7110-3p “分子海绵”的潜能, 同时发现 miR-6873-3p 和 miR-7110-3 拥有共同的下游靶基因 MAP1B-通过调控电压门控钠通道在癫痫中发挥作用; C14orf159 可以充当 miR-6501-3p 的分子海绵从而调控 CCL3 的表达在癫痫中发挥作用。

**【关键词】** 环状 RNA; 癫痫; 分子海绵; 生物信息学

## Expression analysis and bioinformatics prediction of circrnas in peripheral blood mononuclear cells of epilepsy patients

MAO Jian<sup>1,2</sup>, SUN Hongying<sup>2</sup>, ZHANG Shuya<sup>1</sup>, MENG Chengxi<sup>1</sup>

1. Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014040, China

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014010, China

Corresponding author: SUN Hongying, Email: sunhongying2004@sina.com

**【Abstract】 Objective** To study the expression of 4 circular RNA (circRNA) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with epilepsy and to predict its function by bioinformatics, so as to provide basis for exploring the pathogenesis of epilepsy. **Methods** From May 2020 to May 2021, 22 epilepsy patients were treated in the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, and 22 control group were selected. There were 13 males and 8 females in the epilepsy group, with an average age of (36.41±8.39) years. There were 11 males and 11 females in the control group, with an average age of (34.41±8.68) years. The expression levels of circRNA EFCAB2, C14orf159, PARG and TMEM39 in PBMC were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and their functions were predicted by bioinformatics. **Results** Compared with the

DOI: 10.7507/2096-0247.202112009

基金项目: 内蒙古自然科学基金项目 (2020MS08073)

通信作者: 孙洪英, Email: sunhongying2004@sina.com

control group, the relative expression of EFCAB2 and C14orf159 in PBMC of epileptic patients was  $1.42 \pm 0.06$  ( $t=29.41$ ) and  $1.31 \pm 0.03$  ( $t=25.27$ ), PARG and TMEM39 were not detected in peripheral blood PBMC. Bioinformatics analysis showed that three mirnas obtained by EFCAB2 were miR-6873-3p, miR-6739-3p and miR-7110-3p. Three mirnas were obtained by C14orf159: miR-1180-3p, miR-6501-3p, and miR-3622b-5p. The seizure-related genes were predicted by TargetScan database. EFCAB2: miR-6873-3p met the requirements of 11 downstream genes. A total of 7 downstream genes of miR-6739-3p met the requirements. A total of 14 downstream genes were eligible for miR-7110-3p and a total of 9 downstream genes were eligible for miR-6501-3p. A total of 14 downstream genes were eligible for miR-3622B-5p. miR-1180-3p has a total of 1 downstream genes that meet the requirements. **Conclusions** Studies have shown that two circrnas, EFCAB2 and C14orf159, may be important biological markers of epilepsy. Through bioinformatics analysis, these two circrnas may act as "molecular sponges" to regulate epilepsy. EFCAB2 has the potential to act as a "molecular sponge" for miR-6873-3p and miR-7110-3p, and it was found that miR-6873-3p and miR-7110-3 share a common downstream target gene MAP1B-which plays a role in epilepsy by regulating voltage-gated sodium channels. C14orf159 can act as a molecular sponge for miR-6501-3p to regulate the expression of CCL3 and play a role in epilepsy.

**【Key words】** circular RNA; Epilepsy; Molecular sponge; Bioinformatic

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,其特征是脑神经元过度同步放电导致短暂性中枢神经系统功能障碍<sup>[1]</sup>。癫痫具有很高的发病率和死亡率,据估计全世界有超过 7 000 万人患有该疾病,其中约 1/3 为难治性癫痫,低收入和中等收入国家的癫痫患者占癫痫患者总数的 80%<sup>[2]</sup>。癫痫可由遗传异常或脑卒中、感染等大脑损伤引起<sup>[3]</sup>。据估计,超过半数的癫痫病例与遗传因素有关<sup>[4]</sup>。目前癫痫的发病机制尚不明确,这对癫痫的诊断和治疗提出了很大的挑战,鉴定新的致癫痫标志物已经受到了学者的广泛关注。

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类具有闭环结构的非编码 RNA,曾经被认为是基因表达的垃圾产物,随着不断对非编码 RNA 的研究表明环状 RNA 可以作为微小 RNA (micro RNA, miRNA) 海绵调节基因表达,吸附蛋白、调控其它基因转录、干扰其它基因剪接、翻译多肽、作为生物学标记物等多种功能<sup>[5]</sup>,但是对于 circRNA 在癫痫中发挥怎样的功能目前仍认识有限。有研究通过运用高通量测序技术在颞叶癫痫患者的海马组织中发现 circ\_EFCAB2、C14orf159、PARG、TMEM39B 的表达上调<sup>[6]</sup>。本研究将探究上述 4 种环状 RNA 在癫痫患者外周血单个核细胞 (Peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 的相对表达及进行生物信息学对其功能进行预测。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2020 年 5 月—2021 年 5 月内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院门诊及住院癫痫患者 22 例为试验组;选取同期健康体检者 22 名为对照

组。癫痫患者和对照组的年龄保持在 18 ~ 50 岁之间,对性别不做特殊要求。所有癫痫患者均符合国际抗癫痫联盟 2017 年提出的诊断标准<sup>[7]</sup>。排除因脑外伤、脑肿瘤、脑卒中、感染、免疫等继发性癫痫因素及明确为遗传性癫痫患者,均接受了头部核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 检查且结果无神经系统异常。所有癫痫患者和健康对照组无消化系统、血液系统、内分泌系统、免疫系统、泌尿生殖系统等疾病。该研究获得内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院医学伦理委员会审核批准,且所有参与者均签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂与仪器

TRIzol 试剂;反转录试剂盒;实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, qPCR) 试剂盒;qPCR 仪等。

### 1.3 癫痫患者外周血单个核细胞 circRNA 的检测

清晨抽取受试者空腹静脉血 5 mL 收集在 EDTA 管,与 5 mL 生理盐水混匀,加入淋巴细胞分离液 Ficoll 5 mL,水平离心 (2 000 r/min, 20 min, 22 °C) 后吸取中间层 PBMC。加 PBS 清洗 PBMC 液,混匀,离心 (2 000 r/min, 10 min) 后弃上清液,置于 1.5 mL EP 管中,加入 Trizol 试剂 1 mL 混匀,放置于 -80 °C 冰箱中备用。Trizol 法提取总 RNA,使用反转录试剂盒反转录合成 cDNA,以 GAPDH 为内参基因,采用 qRT-PCR 得到 CT 值,反应条件为:95 °C 10 s; 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s, 循环 40 次。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算各环状 RNA 的相对表达量,引物信息见表 1。

### 1.4 生物信息学分析

使用 circbank 数据库 (<http://www.circbank.cn/index.html>)、circInteractor 数据库 ([!\[\]\(67378833851bb8c01a135466069b9636\_img.jpg\) <http://www.journalep.com>](http://</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

circinteractome.nia.nih.gov) 和 circ-miR 生物信息学软件系统 (<http://www.bio-inf.cn>) 对 circRNA 进行生物信息学分析, 寻找可能结合的下流的 miRNA 靶点, 对结果取交集。使用 TargetScan ([http://www.targetscan.org/vert\\_72/](http://www.targetscan.org/vert_72/)) 将得到的 miRNA 与癫痫相关的基因进行预测, 得到结果以 CWCS (Cumulative weighted context++ score) 分数进行排名, 得到 circRNA 作为分子海绵参与的调节癫痫的内源性 RNA 通路, 使用 Cytoscape 软件构建网络图。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理。资料服从正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组资料间的比较采用独立样本 *t* 检验, 男女比例采用  $\chi^2$  检验, 以 *P* 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 受试者一般资料

癫痫患者及对照组在年龄、性别、体重指数比较无统计学差异, *P* > 0.05。见表 2。

### 2.2 受试者外周血单个核细胞中 circRNA 的表达

EFCAB2 和 C14orf159 在癫痫组 PBMC 中的表达显著高于对照组 (*P* < 0.05)。ircRNAPARG、circRNATMEM39B 在两组中均未检测到。详见表 3、图 1。

### 2.3 生物信息学分析

对结果有阳性意义的两个 circRNA: EFCAB2 和 C14orf159, 分别通过数据库进行预测, 对所得到的结果取交集。EFCAB2 得到 3 个 miRNA: miR-6873-3p、miR-6739-3p、miR-7110-3p; C14orf159 得到 3 个 miRNA: miR-1180-3p、miR-6501-3p、miR-3622b-5p。将 6 个 miRNA 通过 TargetScan 对癫痫相关的基因进行预测, 以 CWCS ≤ -0.1 为最低要

求, 按照评分排名:

EFCAB2: miR-6873-3p 符合条件的共有 11 个下游基因; miR-6739-3p 符合条件的共有 7 个下游

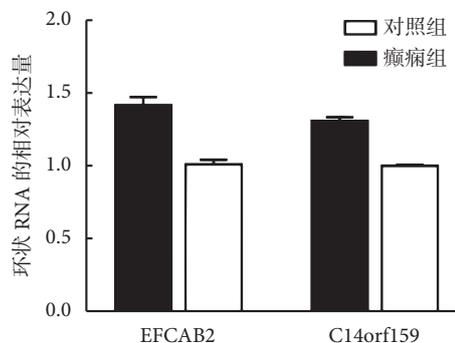


图 1 环状 RNA 的相对表达

Fig.1 Relative expression of circRNAs

表 2 癫痫组及对照组一般资料比较

Tab.2 Comparison between epilepsy group and control group about general information

特征/分组 Feature/group	癫痫组 Epilepsy group	对照组 Control group
例数 Number	22	22
年龄 Age ( $\bar{x} \pm s$ )	36.41 ± 8.39	34.41 ± 8.68
男/女 Male/Female	13/9	11/11
体重指数 BMI ( $\bar{x} \pm s$ )	21.72 ± 1.86	21.71 ± 2.23
癫痫发作类型 Seizure type		
全身强直阵挛发作 Generalized tonic-clonic seizure	4	
阵挛发作 Clonus attack	3	
复杂部分性发作 Complex partial attack	13	
单纯部分性发作 Simple partial attack	2	
既往史 Post medical history	无	无
家族史 Family history	无	无
高热惊厥史 History of febrile convulsions	无	无

表 3 癫痫组及对照组 PBMC 上环状 RNA 的相对表达

Tab.3 Relative expression about circRNAs in PBMC of epilepsy group and control group

分组 Group	样本数 Sample number	EFCAB2	C14orf159
癫痫组 Epilepsy group	22	1.42 ± 0.06	1.31 ± 0.03
对照组 Control group	22	1.01 ± 0.03	1.00 ± 0.01
<i>t</i>		29.41	25.27
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05

表 1 4 种 circRNA 和内参的引物序列

Tab.1 Primer sequence of four circRNAs and reference gene

名称 Name	引物信息 Primer sequence
GAPDH (内参)	F: 5'-TGACTTCAACAGCGACACCCA -3' R: 5'-CACCTGTGTCTGTAGCCAAA -3'
EFCAB2	F: 5'-GCATGATCTGATTGCAGAGAG -3' R: 5'-TCCTTCCGTAGGACAGCATCC -3'
C14orf159	F: 5'-CCGCAGACACCTAGATTTGACC -3' R: 5'-CAATCCCCCGTTCCAGTTG -3'
PARG	F: 5'-GGGGGTGATGCCAGTTAAAAGAA -3' R: 5'-TTACACCACCTCAACAAAACGA -3'
TMEM39B	F: 5'-TCCACTTCCGCTTCCATGTT -3', R: 5'-GCTGTCTTGTGTGCTGCTTCC -3';



表 4 EFCAB2 下游癫痫基因 CWCS 评分

Tab.4 CWCS of downstream epilepsy gene related to EFCAB2

环状RNA CircRNA	微小RNA MiRNA	癫痫基因 Epilepsy gene	CWCS分数 CWCS score	
EFCAB2	miR-6873-3p	MAP1B	-1.92	
		NAPB	-0.26	
		CACNB4	-0.26	
		CYP3A5	-0.22	
		NRG1	-0.21	
		CHD2	-0.19	
		KCTD7	-0.15	
		GOSR2	-0.15	
		MEF2C	-0.12	
		FMR1	-0.12	
		CX3CR1	-0.11	
		miR-6739-3p	CSNK2A1	-0.24
	SCN3A		-0.20	
	CX3CR1		-0.16	
	PAFAH1B1		-0.15	
	TSC1		-0.12	
	KCTD7		-0.12	
	SCN8A		-0.10	
	miR-7110-3p		MAP1B	-1.11
			CACNB4	-0.41
			NRG1	-0.38
			CHD2	-0.31
			GABRA1	-0.31
		DLG4	-0.23	
		GOSR2	-0.22	
		CCR2	-0.22	
		MEF2C	-0.20	
	FOXG1	-0.17		
	KCTD7	-0.15		
	PRICKLE2	-0.12		
	MAP2	-0.11		
	CHRNA2	-0.10		

经生物信息学分析, C14orf159 可能结合的 3 个的 miRNA, 其中 miR-1180-3p 据报道与肝癌、胃癌、肺腺癌、乳腺癌、抑郁症、皮肤黑素瘤有关。miR-3622b-5p 与卵巢癌、胃癌、乳腺癌有关, 而 miR-6501-3p 的作用还没有被报道。C14orf159 的下游靶基因 CCL3 是一种炎性介质产物, 已被多篇文章

表 5 C14orf159 下游癫痫基因 CWCS 评分

Tab.5 CWCS of downstream epilepsy gene related to C14orf159

环状RNA CircRNA	微小RNA MiRNA	下游基因 Epilepsy gene	CWCS评分 CWCS score	
C14orf159	miR-6501-3p	CCL3	-0.56	
		GOSR2	-0.23	
		RELN	-0.20	
		SCARB2	-0.17	
		CHRNA4	-0.16	
		CHRNA2	-0.12	
		NRG1	-0.10	
		FAR1	-0.10	
		ATP6V1A	-0.10	
		miR-3622b-5p	TSC1	-0.31
			NRG1	-0.29
			SCN3A	-0.20
	KCNC1		-0.19	
	ARFGEF2		-0.18	
	TBC1D24		-0.17	
	CSNK2A1		-0.17	
	CHRNA2		-0.14	
	PRICKLE2		-0.14	
	DCX	-0.13		
	ATP6V1A	-0.12		
	GRIN2A	-0.10		
CACNA1E	-0.10			
CHD2	-0.10			
miR-1180-3p	SLC32A1	-0.33		

所报道在癫痫中发挥重要作用。EFCAB2 可能结合的 3 个 miRNA, 其中 miR-6873-3p 已被报道在内皮细胞中存在与炎症、氧化应激和细胞凋亡等作用有关<sup>[13]</sup>。miR-6739-3p、miR-7110-3p 的作用尚未被报道。同时发现 miR-6873-3p 和 miR-7110-3 拥有共同的下游靶基因微管相关蛋白 (Microtubule associated protein 1B, MAP1B), MAP1B 通过调控电压门控钠通道, 参与癫痫发病<sup>[14]</sup>。

应用生物信息学预测在发现无注释 RNA 的非编码 RNA 功能或编码转录本的双重功能方面得到了广泛应用, 但是需要注意的是-应用生物信息预测时, 其用途可能是理解 circRNA-miRNA-mRNA 的集体网络, 而不是单个转录本来影响转录后调控<sup>[15]</sup>。虽然测序技术和各种生物信息学的发展为我们对

疾病中的 circRNA 等非编码 RNA 的探究提供了极大的方便, 癫痫及各种疾病中网络正在被科研人员相继挖掘, 但一个研究往往仅对某个 circRNA, 以及所结合的特定某个 miRNA、某个基因进行研究, 这样是单对单的“线”性, 而无法将“线”的关系延伸为“网”。本研究运用数据库, 对结果进行了生物信息学网络构建, 意外发现 EFCAB2 具备同时充当 miR-6873-3p 和 miR-7110-3p 的分子海绵, 最终对 MAP1B 的表达进行调控, 该结论也与从“网络化”的角度理解 circRNA 的功能相互对应。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Russo ME. The pathophysiology of epilepsy. *Cornell Vet*, 1981, 71: 221-247.
- 2 Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin*, 2016, 34(3): 837-847.
- 3 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.
- 4 Pal DK, Pong AW, Chung WK. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 6 (8): 445-453.
- 5 Li X, Yang L, Chen LL. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs. *Mol Cell*, 2018, 71(3): 428-442.
- 6 Li J, Lin H, Sun Z, *et al.* High-throughput data of circular RNA profiles in human temporal cortex tissue reveals novel insights into temporal lobe epilepsy. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 677-691.
- 7 Auvin S. A common language of seizures and epilepsies: International League Against Epilepsy 2017 classifications. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(4): 329.
- 8 Wang K, Liu Y, Shi Y, *et al.* Amomum tsaoko fruit extract exerts anticonvulsant effects through suppression of oxidative stress and neuroinflammation in a pentylenetetrazol kindling model of epilepsy in mice. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(8): 4247-4254.
- 9 Pitkanen A, Lukasiuk K, Dudek FE, *et al.* Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(10): a022822.
- 10 Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, *et al.* Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*, 2020, 72: 606-638.
- 11 You X, Vlatkovic I, Babic A, *et al.* Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 603-610.
- 12 Li Z, Huang C, Bao C, *et al.* Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264.
- 13 Li S, Hao M, Wu T, *et al.* Kaempferol alleviates human endothelial cell injury through circNOL12/miR-6873-3p/FRS2 axis. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111419.
- 14 Solé L, Wagnon JL, Akin EJ, *et al.* The MAP1B binding domain of Nav1. 6 Is required for stable expression at the axon initial segment. *J Neurosci*, 2019, 39(22): 4238-4251.
- 15 Thomson DW, Dinger ME. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(5): 272-283.

# 氯巴占在癫痫治疗中的研究进展

翟菲菲, 卢强

中国医学科学院·北京协和医院 神经内科 (北京 100730)



癫痫是常见的神经系统疾病之一,影响着全世界约 0.7% 的人口<sup>[1]</sup>,按伤残调整生命年测量也是造成患者疾病负担的重要神经系统疾病之一<sup>[2]</sup>。药物治疗是癫痫的基本治疗,控制癫痫发作是关键,但即使经过正规的药物治疗,仍有约 1/3 的癫痫患者发作不能完全控制,称为药物难治性癫痫<sup>[3]</sup>。由于癫痫有多种不同的类型,因此需要更多的药物可供选择,以控制不同类型的癫痫,对于药物难治性癫痫,往往需要多种药物联合使用。

氯巴占(Clobazam)早在 1966 年即合成,二十世纪七十年代作为抗焦虑药和抗癫痫发作药物在全球范围内开始应用<sup>[4]</sup>。2005 年加拿大将氯巴占用于癫痫全面性强直阵挛发作、肌阵挛发作及局灶起源知觉障碍发作的添加用药<sup>[5]</sup>。2011 年美国食品与药物管理局(Food and drug administration, FDA)批准氯巴占用于≥2 岁的 Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)患者癫痫发作的辅助治疗<sup>[6]</sup>。40 多年来,多个国家已经将氯巴占用于癫痫辅助治疗或单药治疗。虽然截止目前氯巴占在我国尚未上市,国内氯巴占相关报道较少<sup>[7]</sup>,但目前国内有相当数量的癫痫患者正在使用氯巴占。本文就氯巴占用于治疗癫痫的药理作用、药代动力学、临床应用、不良反应及药物相互作用等进行综述,以增加临床医生对氯巴占的认识,为氯巴占用于癫痫治疗时提供参考。

## 1 氯巴占的分子结构及作用机制

氯巴占的化学式是  $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ ,在第 1 和第 5 位上有氮原子,属于 1,5-苯二氮草类(Benzodiazepine, BZD)药物,其分子结构不同于地西洋、氯硝西洋等 1,4-BZD 药物(图 1)。

氯巴占与  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型( $\gamma$ -aminobutyric acid A, GABA<sub>A</sub>)受体上的 BZD 位点结合,增强 GABA 能神经元的抑制作用,发挥其抗癫痫和抗焦

虑的作用。GABA<sub>A</sub>受体是一个氯离子通道型受体,由 5 个亚基组成,最常见的组合是 2 个  $\alpha$  亚基,2 个  $\beta$  亚基和 1 个  $\gamma$  亚基。GABA 结合位点位于  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基之间,而 BZD 结合位点位于  $\alpha$  和  $\beta$  亚基之间。 $\alpha$  亚基有不同的亚型,其中  $\alpha 1$  介导镇静作用, $\alpha 2$  介导抗焦虑作用,这两种亚型均有抗癫痫的作用。1,4-BZD 药物主要与 GABA<sub>A</sub> 受体的  $\alpha 1$  亚基结合,因此在发挥其抗癫痫作用的同时较强的镇静副作用;而氯巴占对  $\alpha 2$  亚基具有高度选择性从而降低了其镇静的副作用<sup>[8]</sup>。与受体亲和力的差异可能是氯巴占较 1,4-BZD 药物中枢不良反应小且耐受性好的原因。详见图 2。

## 2 氯巴占的药物代谢动力学

氯巴占口服给药,吸收快速且完全,口服 0.5~4 h 后血药浓度达峰。在 5~160 mg/d 剂量范围内单剂量或多剂量给药,氯巴占的血浆峰浓度与剂量呈线性关系。氯巴占为脂溶性药物,吸收后很快分布至全身<sup>[4]</sup>。

氯巴占经过肝脏细胞内细胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP) 系统代谢,主要在 CYP3A4 的作用下先发生去甲基化,生成 N-去甲基氯巴占(N-desmethylclobazam/norclobazam, N-CLB)。N-CLB 是一种活性代谢产物,是体内的主要存在形式。在治疗剂量下,N-CLB 的血浆浓度是氯巴占的 3~5 倍,动物实验及体外实验表明 N-CLB 效能大约是氯巴占的 1/5~1 倍。N-CLB 在 CYP2C19 作用下再发生羟化反应,最终代谢产物经过尿液和粪排出体外。还有一小部分氯巴占在 CYP2A18 和 CYP2C19 作用下发生羟基化,生成无活性的 4-羟基氯巴占(图 1)。N-CLB 代谢速度受 CYP2C19 多态性影响,在 CYP2C19 弱代谢型患者中,N-CLB 血浆浓度比中-强代谢型患者分别高出 2~5 倍<sup>[9-10]</sup>。约 85% 的氯巴占、70% 的 N-CLB 与血液中的蛋白结合,药物游离浓度可能受到肝脏疾病或其他对血浆蛋白结合位点具有高亲和力的物质的影响。氯巴占和 N-CLB 的半衰期分别是 36~



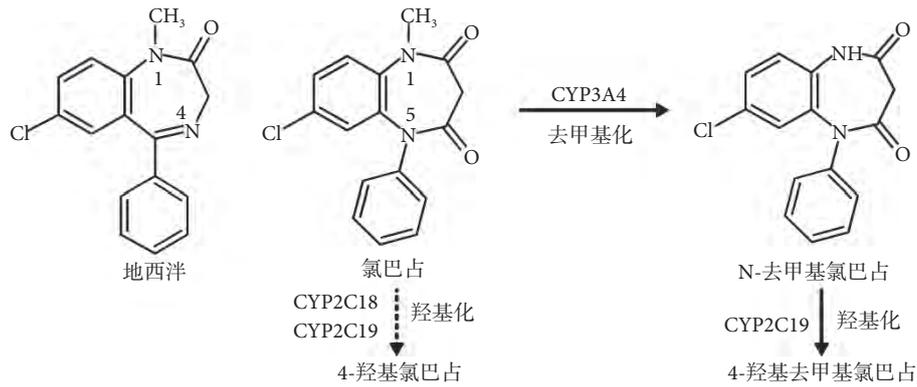


图1 地西洋和氯巴占的分子结构以及氯巴占的代谢

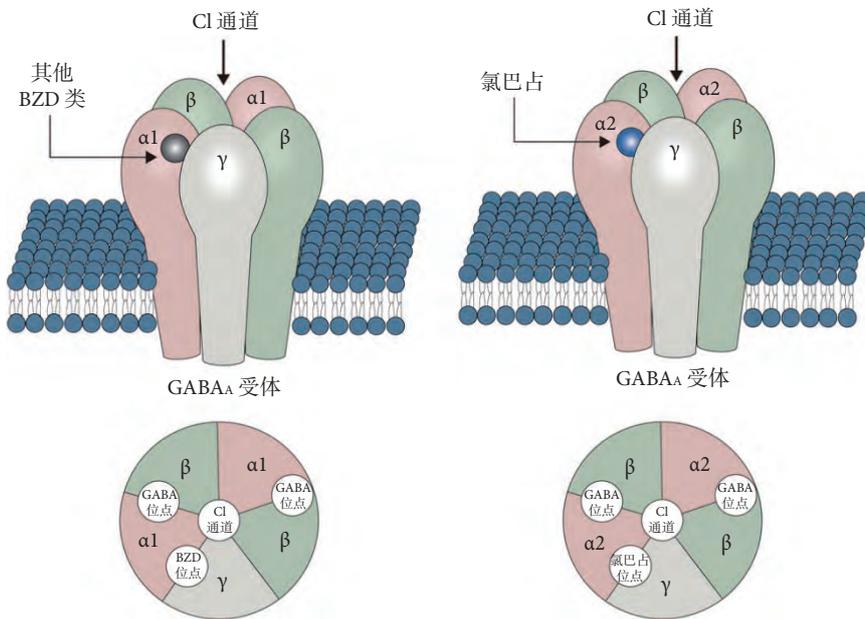


图2 GABA<sub>A</sub>受体结构以及苯二氮草类药物的作用位点

GABA, γ-氨基丁酸; BZD, 苯二氮草类

42 h 和 71 ~ 82 h。

### 3 氯巴占的临床应用

#### 3.1 氯巴占在 Lennox-Gastaut 综合征的疗效

氯巴占于 2011 年被美国 FAD 批准用于 ≥ 2 岁 LGS 患者癫痫发作的辅助治疗, 该项决策主要基于以下两项临床试验。2005-2006 年, 一项多中心 II 期临床试验 (OV-1002) 纳入了 69 例年龄 2 ~ 26 岁的 LGS 患者, 随机分配到氯巴占低剂量组 [0.25 mg/(kg·d), 每日剂量不超过 10 mg] 和高剂量组 [1 mg/(kg·d), 每日剂量不超过 40 mg]。研究发现, 接受氯巴占治疗的患者每周跌倒发作的次数均比基线时减少, 并且高剂量治疗组的效果更好<sup>[11]</sup>。2011 年发表了 III 期临床试验的结果 (OV-1012), 该研究共纳入 238 例 LGS 患者, 年龄 2 ~ 54 岁, 随机分到安慰剂组和氯巴占低剂量 [0.25 mg/(kg·d)]、

中剂量 [0.5 mg/(kg·d)] 和高剂量组 [1 mg/(kg·d)]。研究发现, 氯巴占所有剂量组每周跌倒发作的次数均明显少于安慰剂组, 并且氯巴占治疗作用呈剂量依赖性<sup>[12]</sup>。随后, 研究团队对纳入上述两项临床试验的患者进行了长程随访, 最长随访达 6 年。随访结果显示, 氯巴占作为添加治疗 LGS 患者癫痫有效且安全, 80% 患者用药 3 年癫痫发作明显改善, 大部分患者长期药物反应好, 无明显耐药性, 用药第 5 年氯巴占用量未增加<sup>[13-14]</sup>。

一项荟萃分析间接比较了氯巴占和其他 4 种抗癫痫发作药物对 LGS 患者跌倒发作的治疗效果, 研究结果发现高剂量 [1.0 mg/(kg·d)] 和中等剂量 [0.5 mg/(kg·d)] 氯巴占在减少跌倒发作上优于拉莫三嗪、托吡酯、卢菲酰胺和非氨脂<sup>[15]</sup>。近年来, 4 项随机、双盲、安慰剂对照临床试验发现, 大麻二酚 (Cannabidiol) 联合氯巴占治疗 LGS 和 Dravet 综

合征有效<sup>[16-17]</sup>。综上所述,氯巴占用于 LGS 患者辅助治疗是有效且安全的,其治疗作用有剂量依赖性。

### 3.2 氯巴占在其他难治性癫痫中的疗效

目前,美国 FDA 批准的氯巴占唯一适应症是 LGS,但氯巴占已经在多个国家用于其他类型的癫痫,尤其是难治性癫痫的治疗。加拿大氯巴占协作组开展了最大样本量的回顾性研究,共纳入 877 例成人及儿童难治性癫痫患者,添加氯巴占治疗后,约半数患者癫痫发作频率减少>50%,且氯巴占对所有类型的癫痫发作均有效<sup>[18]</sup>。美国一项单中心、回顾性研究(2010-2018 年)纳入了 417 例成人难治性癫痫患者,加用氯巴占后约半数患者癫痫发作频率减少>50%,17% 的患者随访 1 年以上未再出现癫痫发作;此外,该研究还发现氯巴占对局灶性癫痫、全面性癫痫、LGS 均有效<sup>[19]</sup>。印度一项研究纳入 88 例难治性癫痫患儿,结果显示氯巴占作为添加治疗对所有类型的癫痫均有效,60.2% 的患儿癫痫发作完全控制<sup>[20]</sup>。一篇 Cochrane 综述汇总分析了 4 项临床研究,纳入的人群大部分是局灶性难治性癫痫患者,分析发现氯巴占作为添加治疗可能对药物难治性局灶性癫痫有效<sup>[21]</sup>。此外,还有多项小样本临床研究表明,氯巴占对成人及儿童难治性癫痫作为添加治疗是有效的<sup>[22-25]</sup>。近年来,氯巴占也用于难治性癫痫持续状态,将氯巴占作为添加治疗后 76.5% (13/17) 患者的癫痫持续状态得到控制<sup>[26]</sup>。

氯巴占对于难治性癫痫作为添加治疗可能是有效的,但目前尚缺乏大规模、高质量的随机对照临床试验证据来支持。

### 3.3 氯巴占单药治疗

加拿大一项大型临床研究显示,对于部分性癫痫或全面性强直-阵挛发作的儿童患者,氯巴占单药治疗是有效的,氯巴占的治疗效果与苯妥英和卡马西平相当,而苯妥英和卡马西平的副作用(如皮疹等)较氯巴占多<sup>[27]</sup>。因此,加拿大儿童癫痫研究小组建议将氯巴占作为儿童局灶性癫痫和全面性强直阵挛发作的一线治疗<sup>[27]</sup>。目前氯巴占单药治疗的高质量随机对照临床试验较少,2018 年一项 Cochrane 综述汇总分析了 3 项临床研究,结果发现对于新发的局灶性或全面性癫痫,氯巴占单药治疗的效果可能与卡马西平和苯妥英相当<sup>[28]</sup>。Dulac 等<sup>[29]</sup>对 25 例儿童癫痫患者用氯巴占单药治疗 26 个月,75% 患者癫痫发作频率下降。氯巴占单药治疗成人癫痫的研究较少,但是小样本研究结果表明氯巴占对于成人癫痫也是有效的。Mehndiratta 等<sup>[30]</sup>纳入 26 例首次治疗的成人癫痫患者,氯巴占单药治

疗 24 周后 64% 患者癫痫无发作,84% 癫痫发作下降>50%。此外,还有近期完成的氯巴占临床研究,希望对氯巴占在癫痫治疗方面的治疗提供更多临床证据<sup>[31-32]</sup>。

## 4 氯巴占的用法及用量

氯巴占口服给药,不受进食影响,在不同性别和种族之间无差别。对于体重≤30 kg 的患者,起始剂量为 5 mg/d,根据耐受情况进行加量,逐渐增加至 20 mg/d。对于体重>30 kg 的患者,起始剂量为 10 mg/d,根据耐受情况逐渐增加至 40 mg/d (表 1)<sup>[33]</sup>。每日总剂量超过 5 mg 时分成两次口服。由于血清中氯巴占及其活性代谢产物需要 5~9 天才能达到稳态,药物加量时间间隔不应短于 1 周。停用氯巴占时每周减少 5~10 mg/d 逐渐减停,不能骤然停药。

特殊人群的用药注意事项:①老年人:药理学结果显示老年患者(65 岁以上)氯巴占清除率降低,老年人应从 5 mg/d 开始,用量为表 1 中的一半;②肝功能损害:轻中度肝功能损害患者(Child-Pugh 评分 5~9 分)从 5 mg/d 开始逐渐加量,剂量为表 1 中的一半,严重肝损患者的用药剂量目前尚无经验;③肾功能损害:轻-中度肾功能损害不需要调整用药剂量,在终末期肾病和透析患者中尚无相关研究数据;④CYP2C19 弱代谢性患者,N-CLB 活性代谢产物浓度高,从 5 mg/d 开始用药,根据体重逐渐加量,总剂量为表 1 中药物用量的一半;⑤妊娠及哺乳:一项初步研究发现氯巴占可能有致畸风险<sup>[34]</sup>,动物研究提示氯巴占可能有生殖毒性,目前属于 C 级药物;此外,氯巴占能够分泌到乳汁中,但对婴儿的影响尚不明确;⑥<2 岁儿童用药安全性和有效性尚不明确<sup>[33]</sup>。

## 5 氯巴占的不良反应

在临床试验中,患者服用有效剂量的氯巴占可能出现嗜睡、镇静等不良反应,大多出现在用药第 1 个月,继续用药症状可以减轻,服药期间应避免从事危险活动(操作机械、开车等)。氯巴占的其他不良反应包括昏睡(10%)、流涎(9%)、攻击

表 1 氯巴占每日用药剂量

	体重≤30 kg	体重>30 kg
开始剂量	5 mg	10 mg
第7天	10 mg	20 mg
第14天	20 mg	40 mg

(8%)和易怒(7%)、共济失调(5%)、失眠(5%)、疲劳(5%)等<sup>[11]</sup>。在药物上市后,在儿童和成人身上均有严重的皮肤反应的报道,包括 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症,大部分出现严重皮疹的患者常同时合并其他抗癫痫发作药物。在氯巴占用药前 8 周或是再次用药时应该密切关注患者皮肤症状,出现皮疹立即停药<sup>[35]</sup>。与其他 BZD 抗癫痫发作药物相比,氯巴占副作用比较轻微,通常认为是比较安全的。此外,与任何 BZD 药物一样,可能也存在药物依赖风险。

## 6 氯巴占与其他药物相互作用

氯巴占对其他药物代谢的影响:① 氯巴占对 CYP2D6 有抑制作用,因此,氯巴占与通过 CYP2D6 代谢的药物(如右美沙芬)同服,需要降低用药剂量;② 氯巴占对 CYP3A4 有轻微的诱导作用,一些激素类避孕药通过 CYP3A4 代谢,氯巴占可能会降低它们的作用,因此服用氯巴占期间建议选用非激素类避孕药。氯巴占对丙戊酸和拉莫三嗪代谢无影响。

其他药物对氯巴占代谢的影响:① CYP2C19 强抑制剂(如氟康唑、氟伏沙明、噻氯匹定)和 CYP2C19 中等抑制剂(如奥美拉唑)能使明显增加代谢产物 N-CLB 浓度,因此当氯巴占与 CYP2C19 强或中等抑制剂合用时需要降低给药剂量;② 常用抗癫痫发作药物对氯巴占代谢没有明显影响,包括 CYP3A4 诱导剂苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平, CYP2C9 诱导剂丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠和卡马西平, CYP2C9 抑制剂非氨酯和奥卡西平。

## 7 小结与展望

综上,尽管目前氯巴占仅被美国 FDA 批准用于 LGS 的辅助治疗,但其是一种广谱的抗癫痫发作药物,对多种癫痫发作类型均有效。而且,与其他 BZD 药物相比,氯巴占引起的镇静副作用更少,而其抗焦虑的作用可能让癫痫患者额外获益<sup>[36]</sup>。目前,氯巴占用于其他类型癫痫单药治疗的高质量临床试验证据较少,需要更多循证医学证据支持。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- 2 Feigin VL, Nichols E, Alam T, *et al.* Global, regional, and national

burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(5): 459-480.

- 3 Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, *et al.* The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2179-2193.
- 4 Ng Y, Collins S D. Clobazam. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(1): 138-144.
- 5 Humayun MJ, Samanta D, Carson RP. Clobazam. //StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- 6 FDA approves onfi for seizures associated with lennox-gastaut syndrome [EB/OL]. *Drugs.com*, [2022-01-02]. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-onfi-seizures-associated-lennox-gastaut-syndrome-2921.html>.
- 7 唐芯, 向上, 肖农. 氯巴占辅助治疗 Lennox-Gastaut 综合征的研究进展. *中华神经科杂志*, 2015, 47, (12): 1110-1112.
- 8 Sankar R. GABAA receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1, 5-benzodiazepine clobazam. *CNS Drugs*, 2012, 26(3): 229-244.
- 9 Hashi S, Yano I, Shibata M, *et al.* Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in Japanese patients with epilepsy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 71(1): 51-58.
- 10 Saruwatari J, Ogusu N, Shimomasuda M, *et al.* Effects of CYP2C19 and P450 oxidoreductase polymorphisms on the population pharmacokinetics of clobazam and n-desmethylclobazam in Japanese patients with epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2014, 36(3): 302-309.
- 11 Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, *et al.* Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1158-1166.
- 12 Ng Y T, Conry J A, Drummond R, *et al.* Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2011, 77(15): 1473-1481.
- 13 Conry JA, Ng Y, Kernitsky L, *et al.* Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop seizure and total seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 558-567.
- 14 Gidal BE, Wechsler RT, Sankar R, *et al.* Deconstructing tolerance with clobazam: Post hoc analyses from an open-label extension study. *Neurology*, 2016, 87(17): 1806-1812.
- 15 Cramer JA, Sapin C, François C. Indirect comparison of clobazam and other therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2013, 128(2): 91-99.
- 16 Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, *et al.* Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2021, 143(2): 154-163.
- 17 Lamb A, Dawoud D, Dent R, *et al.* Cannabidiol with clobazam for seizures associated with Dravet and Lennox-Gastaut syndromes. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(4): 290-291.
- 18 Canadian Clobazam Cooperative Group. Clobazam in treatment of refractory epilepsy: the Canadian experience. *Epilepsia*, 1991, 32(1): 11.
- 19 Jamil A, Levinson N, Gelfand M, *et al.* Efficacy and tolerability of clobazam in adults with drug-refractory epilepsy. *Neurology*, 2021, 11(5): e669-e676.
- 20 Kalra V, Seth R, Mishra D, *et al.* Clobazam in refractory childhood epilepsy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2010, 77(3): 263-266.

- 21 Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Williamson J, *et al.* Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 10(10): CD004154.
- 22 Montenegro MA, Cendes F, Noronha ALA, *et al.* Efficacy of Clobazam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(4): 539-542.
- 23 Buchanan N. Clobazam in the treatment of epilepsy: prospective follow-up to 8 years. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1993, 86(7): 378-380.
- 24 Koeppe D, Baruzzi A, Capozza M, *et al.* Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia*, 1987, 28(5): 495-506.
- 25 Keene DL, Whiting S, Humphreys P. Clobazam as an add-on drug in the treatment of refractory epilepsy of childhood. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1990, 17(3): 317-319.
- 26 Sivakumar S, Ibrahim M, Parker D, *et al.* Clobazam: an effective add-on therapy in refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(6): e83-e89.
- 27 Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(9): 952-959.
- 28 Arya R, Giridharan N, Anand V, *et al.* Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures. *Cochrane epilepsy group. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 2018(7).
- 29 Dulac O, Figueroa D, Rey E, *et al.* Monotherapy with clobazam in epilepsies in children. *Presse Medicale*, 1983, 12(17): 1067-1069.
- 30 Mehndiratta MM, Krishnamurthy M, Rajesh KN, *et al.* Clobazam monotherapy in drug naive adult patients with epilepsy. *Seizure*, 2003, 12(4): 226-228.
- 31 Clobazam adjunctive treatment of adults with refractory focal epilepsy[EB/OL]. [2022-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02726919>.
- 32 Clobazam use in epilepsy partialis continua—pilot study[EB/OL]. [2022-01-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134366>.
- 33 Clobazam Tablets—FDA prescribing information, side effects and uses[EB/OL]. *Drugs.com*, [2022-01-02]. <https://www.drugs.com/pro/clobazam-tablets.html>.
- 34 Thomas SV, Jose M, Divakaran S, *et al.* Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 274-281.
- 35 FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious skin reactions with the anti-seizure drug Onfi (clobazam) and has approved label changes[EB/OL]. FDA(2019-06-21)[2022-01-02]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-serious-skin-reactions-anti-seizure-drug-onfi-clobazam-and>.
- 36 Gauthier AC, Mattson RH. Clobazam: a safe, efficacious, and newly rediscovered therapeutic for epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2015, 21(7): 543-548.

## • 综述 •

# 穿透征 (Transmantle sign) 的磁共振成像及其特征



吴逊, 王薇薇

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

**【摘要】** Barkovich 等于 1997 年首先报道磁共振成像的穿透征, 在 T2 相 FLAIR 相为轻度高信号, T1 相为低信号的带状异常从异常脑沟伸延至侧脑室壁。最常见于局限性皮质发育障碍 II b 型。本文复习相关文献介绍其磁共振成像特点、定义、临床意义及组织病理学, 结合发生机制强调穿透征的必要条件为从皮质沟底伸向侧脑室壁的异常信号, 不能与同样常见于局限性皮质发育障碍 II 型的沟底现象混为一谈。

**【关键词】** 穿透征; 磁共振成像; 局限性皮质发育障碍

局限性皮质发育障碍 (Focal cortical dysplasia, FCD) 为皮质发育畸形的谱系之一, 常导致药物难治性癫痫<sup>[1]</sup>。Taylor 等<sup>[2]</sup>于 1971 年在 10 例难治性癫痫的外科切除的标本中发现 6 个标本皮质及皮质下白质中有“奇形怪状的细胞, 大概起源于胶质细胞”, 称之为 FCD。此后此词扩大至所有皮质分层不良的组病理学变化。Taylor 报道的类型曾称之为 Taylor 局限性皮质发育障碍, 即目前常用分型中的 FCD II 型<sup>[3,4]</sup>。

FCD 为儿童难治性癫痫最重要的原因之一。在成人外科治疗组证实的发生率为 20%, 儿童外科治疗组为 50%。FCD 在全部癫痫中的发生率尚不了解, 在儿童症状性癫痫中 FCD 占 25%<sup>[4]</sup>。

FCD 各型间在发生学、组织病理学方面具有多样性<sup>[4,5]</sup>。其中 FCD II 型在临床、磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)、组织病理学及外科治疗预后等方面均不同于 FCD I 型<sup>[5]</sup>。FCD II 型最重要的标志之一为 MRI 的穿透征<sup>[1]</sup>。对其确切的定义及临床意义国内尚无介绍, 应用中有误解。

## 1 FCD 的分型

1971 年首次报道以后, 从不同的角度有很多分类<sup>[6-10]</sup>。目前最常用的分类为 2011 年 ILAE 基于组织病理学结合临床及神经影像学的分类<sup>[6]</sup>, 分为 FCD I 型 (I a、I b), FCD II 型 (II a、II b), FCD III 型 (III a、III b、III c、III d)<sup>[10,11]</sup>。以及 Palmini

和 Lüders 根据组织病理学的分类: 微皮质发育畸形 (malformations of cortical development, mMCD) I 型, mMCD II 型, FCD I 型 (I a、I b) 以及 FCD II 型 (II a、II b)<sup>[12]</sup>。

Barkovich 等 (2012)<sup>[5]</sup> 在脑发育和遗传分类中将脑发育畸形分为: 组 I 继发于神经元增殖或凋亡异常, 其中包括 FCD II 型。并称沟底发育畸形 (bottom of sulcus dysplasia) 和局限性穿透发育畸形 (focal transmantle dysplasia) 为两个 FCD 的特殊类型; 组 II 由于神经元迁移异常导致的畸形; 组 III 继发于移行后异常发育的畸形, 包括 FCD I 型及 III 型。并详细介绍各型发育及遗传学特点, 表明 FCD II 型与 FCD I 型为不同的实体。

此外, 根据灰质异位的分型 mMCD 应属于神经元异位 (Neuronal heterotopia)<sup>[13]</sup>。

## 2 FCD II 型

FCD II 型致病性高, 常表现为药物难治性癫痫, 为颞叶外癫痫的主要病因<sup>[14,15]</sup>。MRI 异常为 T1 相及 T2 相皮质增厚, 灰白质交界模糊, T2 相及 T2FLAIR 相皮质下信号异常有穿透征<sup>[16]</sup>。FCD II 型有 30%~40% 在 3T MRI 未能发现。FCD II 型 40% 位于中央区<sup>[10]</sup>。完全切除可以治愈<sup>[17,18]</sup>。

## 3 穿透征

### 3.1 定义

Barkovich 等 (1997)<sup>[18]</sup> 首先报道 MRI 的穿透征 (transmantle sign), 在 T2 相和 FLAIR 相皮质下异常, 跨越大脑从脑室直达皮质表面, 在皮质下较粗并逐渐变细, 认为是 FCD 的一个独特的类型。最

常见于 FCD II 型<sup>[1]</sup>。亦有的学者定义为：沿异常脑沟轴垂直走向侧脑室壁<sup>[10]</sup>；或白质异常信号逐渐变细至脑室壁<sup>[18]</sup>；或灰质下白质有高信号带，呈漏斗状，尖端伸向脑室壁<sup>[3,19]</sup>。2019 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 在“癫痫中应用 MRI”的专家共识中定义为“漏斗状信号从脑室伸向新皮质的病变”<sup>[20]</sup>。

上述定义均强调从皮质病变伸展至脑室壁，或从脑室壁向外伸延至病变皮质，尤其是新皮质。应与 MRI 的沟底现象，即在脑沟底部异常信号呈漏斗状异常伸向白质未达到脑室壁，明确区分<sup>[21]</sup>。

### 3.2 MRI 诊断

**3.2.1 FCD 的 MRI** FCD 中 40% MRI 未发现异常或延迟诊断<sup>[1,15]</sup>。最常见的异常为：皮质增厚、灰白质交界模糊、皮质信号异常、皮质下白质信号异常、穿透征、脑回脑沟形态异常<sup>[15]</sup>。此外还有沟底现象<sup>[21]</sup>，显著钮扣征 (Power button sign, PBS) 即在中央沟和钩形上升枝之间多一个前中央沟段 (precentral sulcus segment)<sup>[10]</sup>，以及计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 可见灰白质交界处钙化<sup>[16]</sup>。FCD II 型至少应有 3 个异常：皮质增厚、灰白质交界模糊、穿透现象<sup>[15]</sup>。

**3.2.2 穿透征** 在 MRI T2 相及 FLAIR 相为轻度高信号，T1 相为低信号，从异常脑沟的沟底垂直伸延至脑室壁，其中宽度与皮质下信号异常的厚度成比例<sup>[15]</sup>。沟底现象与之相似但不伸延至脑室壁<sup>[21]</sup>。两者的发生机制也不相同<sup>[15]</sup>。穿透征亦可见于结节性硬化<sup>[5]</sup>，脑内静脉或动静脉畸形<sup>[15]</sup>。

**3.2.3 易于发现穿透征的 MRI 设置** 3T MRI 由于信噪比高、体素小，空间分辨率高于 1.5T，更易发现穿透征<sup>[14]</sup>。Melleris 等<sup>[14]</sup>报道 25 例穿透征，其中 2 例仅见于 3T MRI。但影像层面不与穿透征平面一致时很难发现穿透征<sup>[22,23]</sup>。高分辨率 MRI 薄层扫描多方向层面有助于发现及确定穿透征的范围<sup>[1]</sup>。FLAIR 快速回波 (fast spin echo) 序列层厚 2 ~ 3 mm<sup>[3]</sup> 及 1.5T 3D MRI 薄层各各向同性 (isotropic) FLAIR 相<sup>[22]</sup> 均易于发现穿透征。

Melleris 等<sup>[14]</sup>对 25 例穿透征做 4 点评分 (0 正常 ~ 3 显著)，1.5T MRI 评分为 0.56，3T MRI 为 1.72。

7T MRI 可能优于 3T MRI。Colon 等<sup>[23]</sup>报道 4 例穿透征，2 例 3T 与 7T 一致，2 例 7T 优于 3T。

**3.2.4 穿透征在 FCD 中的发生率** Urbach 等 (2002)<sup>[3]</sup>报道 22 例 FCD II 型共 24 个病变，18 例在 T2 相快速回波序列有穿透征。Kresk 等 (2008)<sup>[14]</sup>报道 154 例 FCD 术前高分辨率 MRI，38 例 (25%) 未见异常。穿透征在 FCD II a 型 ( $n=23$ ) 有 2 例 (8.7%)，

FCD II b ( $n=28$ ) 有 6 例 (21%)，mMCD 及 FCD I 型均无穿透征。穿透征仅见于 FCD II 型尤其是 II b 型。Mellerio 等 (2012)<sup>[15]</sup>报道 71 例组织病理学证实的 FCD，其中 42 例 (59%) MRI 异常，35 例 (83%) 有穿透征。Colombo 等 (2012)<sup>[16]</sup>报道 118 例 FCD 中 90 例为 FCD II 型，其中 76 例 (92%) 有穿透征：II a 16 例，9 例 (56%) 有穿透征，II b 型 74 例，67 例 (91%) 有穿透征 ( $P=0.003$ )。非 FCD II 型均无穿透征。Colon 等 (2016)<sup>[23]</sup>报道 8 例 FCD 4 例有穿透征。

Urbach 等 (2002)<sup>[3]</sup>报道 22 例 FCD II 型 24 个病变中：额 10 个、顶 6 个、枕 2 个、扣带回 1 个、颞 1 个、中央前及 (或) 后回 4 个。Mellero 等 (2014)<sup>[14]</sup>报道 25 例穿透征，22 例位于额 (包括中央区 9，岛叶 1)、2 例在顶叶，1 例在颞叶。Wang 等 (2013)<sup>[11]</sup>报道 14 例穿透征，额 9 例、顶 4 例、颞 1 例。Barkovich (1997)<sup>[18]</sup>最初报道的 18 例穿透征均在中央区。穿透征主要位于 FCD II 型，尤其是 II b 型。多位于额叶。

### 3.3 电生理

Barkovich 等 (1997)<sup>[18]</sup>报道 18 例穿透征，10 例 EEG 中 8 例在 MRI 异常区有限局性多棘波和棘波、2 例为弥散性异常。4 例视频脑电图 (VEEG) 中 3 例定位于 MRI 异常区、1 例不能定位。Wang 等 (2012)<sup>[11]</sup>报道 14 例中 11 例 VEEG 和皮层脑电图 (ECoG) 致痫区在 MRI 病变处，3 例弥散性异常超出 MRI 病变范围。Kokkinos 等 (2017)<sup>[22]</sup>报道 7 例有穿透征，6 例 (85.7%) 发作间期 EEG 异常与之相关、5 例 (71.4%) 发作时 EEG 异常与之相关。此 11 例中 10 例 (90.0%) 发作时及发作间期 EEG 异常均与穿透征相关。

Widjaja 等 (2008)<sup>[19]</sup>报道 27 例 FCD II 型 26 例做脑磁图棘波溯源 (MEGSS)，21 例 MRI 异常 11 例有穿透征：4 例 (36%) MEGSS 范围大于 MRI 所见，5 例 (45%) 两者一致，2 例 (18%) MEGSS 范围小于 MRI 所见。非 FCD II 型 10 例：MEGSS 范围大于 MRI 所见者 7 例 (70%)，两者一致 2 例 (20%)，MEGSS 范围小于 MRI 所见者 1 例 (10%)。

FCD II 型尤其是有穿透征者电生理异常与 MRI 病变的一致性高于非 FCD II 型者。

### 3.4 外科治疗

FCD 几乎均为药物难治癫痫<sup>[4,14-16,24]</sup>。完全切除 MRI 所见病变 70% 发作消失，未完全切除者仅 22% 发作消失<sup>[24]</sup>。白质内异常与发作起源无关不一定切除<sup>[3]</sup>。

Barkovich 等 (1997)<sup>[18]</sup> 报道 18 例中 6 例外科切除, 术后 4 例发作消失、1 例明显减少、1 例右侧偏瘫加重。Kresk 等 (2008)<sup>[4]</sup> 报道 192 例 FCD 146 例外科切除平均随访 6.56 年 (0.5~8 年) 术后发作消失者 mMCD 为 52%, FCD I a 型 49%、I b 型 45%, FCD II a 型 61%、II b 型 75%。Widjaja 等 (2008)<sup>[19]</sup> 报道 11 例 FCD II 型有穿透征者做外科切除: 8 例 (73%) 术后达 Engel I 级, 非 FCD II 型 14 例中 10 例 (71%) 术后达 Engel I 级, 两组无差异。Wang 等 (2012)<sup>[1]</sup> 报道 14 例有穿透征的 FCD, 术后 12 例 (85.7%) 发作消失 (ILAE 1 级)、1 例 (7.2%) 轻度减少 (ILAE 3 级)、1 例发作增多 (ILAE 6 级)。外科切除范围大于 MRI 异常者预后好<sup>[3]</sup>。

### 3.5 组织病理学

Urbach 等 (2002)<sup>[3]</sup> 报道 18 例有穿透征的 FCD, 组织病理学发现白质髓鞘化不良, 并有放射状分布的气球细胞。免疫组化: 气球细胞内有波形蛋白 (vimentin) 和巢蛋白 (nestin) 免疫反应。还有 CD34 免疫反应以及胶质纤维酸蛋白 (glial fibrillary acid protein) 反应。此外还有异位神经元的突触泡蛋白 (synaptophysin) 及神经丝蛋白 (neurofilament protein) 免疫反应。Wang 等 (2012)<sup>[1]</sup> 报道 14 例具有穿透征的 FCD, 13 例有病理标本仅 6 例有气球细胞、1 例仅为胶质增生、6 例有气球细胞者 1 例为 FCD I 的病理表现、2 例为 II a 型、3 例为 II b 型。

## 4 穿透征的发生机制

大脑皮质的神经元产生于脑室周围的原始神经上皮区, 继之分化、凋亡、移行及排列成为有功能的皮质各层, 其过程受多个基因调控<sup>[5]</sup>, 其中任何一步受到损害均可产生 FCD<sup>[1]</sup>。

穿透征的起源尚不清楚, 在发育过程中皮质祖本 (progenitor) 区的干细胞发育成为中间祖本细胞及未成熟的神经元沿放射状支架迁移至皮层表面。所以穿透征为皮质发生 (corticogenesis) 多个阶段受到损害, 包括祖本增殖 (细胞数异常)、细胞分化 (出现气球细胞) 及神经元移行 (皮质下有异位神经元及皮质分层不良)<sup>[1]</sup>。穿透征的路线与神经母细胞 (neuroblast) 迁移路线一致<sup>[10]</sup>。

Barkovich 等 (2012)<sup>[5]</sup> 根据遗传与组织病理学将皮质发育畸形分为 3 组: 组 I 继发于神经元增殖或凋亡的畸形。FCD II 型归于该组。有前体蛋白 (progenitor protein) 表达, 其细胞表型与结节性硬化复合体的结节相似, 两者均有前体蛋白的表

达; 组 II 神经迁移异常导致的畸形; 组 III 继发于移行后发育异常的畸形包括 FCD I 型及 III 型。

从已知的机制可见 FCD II 型和 I 型 (包括 III 型) 是不同的。

## 5 讨论

穿透征为一种特殊的皮质发育障碍, 最常见于 FCD II b 型。其发生机制为神经元从脑室旁沿放射状神经母细胞迁移路线达到皮质, 在此过程有增殖及凋亡的异常。从 Barkovich 首次报道的描述至其后所有定义均为在 MRI 可以见到从沟底至侧脑室壁的带状异常信号。不可将沟底现象的漏斗状异常信号与穿透征混为一谈。在 MRI 需要高分辨率, 特殊序列, 薄层扫描以及不同角度的层面才能更有效的发现穿透征。

从发生机制、临床表现、MRI 异常、治疗预后及组织病理学可以发现 FCD I 型和 II 型并非同一种病变, 应是不同的实体。目前将两者归为一类是否恰如其分, 有待今后深入研究。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Wang DD, Deans AE, Barkovich AJ, *et al.* Transmantle sign in focal cortical dysplasia: a unique radiological entity with excellent prognosis for seizure control. *J Neurosurg*, 2013, 118(2): 337-344.
- 2 Taylor DC, Falconer. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neuro Neurosurg Psychiatr*, 1971, 34(4): 369-387.
- 3 Urbach H, Scheffer B, Heinrichmeier T, *et al.* Focal cortical dysplasia of Taylor's batton cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*, 2002, 43(1): 33-40.
- 4 Kresk P, Maton B, Korman B, *et al.* Different features of histopathological subtype of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*, 2008, 63(6): 758-769.
- 5 Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, *et al.* A development and genetic classification for malformation of cortical development: update 2012. *Brain*, 2012, 135(Pt5): 1348-1369.
- 6 Colombo N, Citters A, Galli C, *et al.* Neuroimaging of focal cortical dysplasia: neuropathological correlation. *Epileptic Disord*, 2003, 5(suppl 2): S67-S72.
- 7 Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, *et al.* A development and genetic classification for malformation of cortical development. *Neurology*, 2005, 65(12): 1873-1887.
- 8 Palmini A, Najm I, Avanzini G, *et al.* Terminology and classification of the cortical dysplasia. *Neurology*, 2004, 62(6 Suppl 3): S2-S8.
- 9 Tassi L, Colombo N, Garbelli R, *et al.* Focal cortical dysplasia: Neuropathological subtype, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 2002, 125(Pt8): 1719-1732.
- 10 Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The clinicopathologic

- spectrum of focal cortical dysplasia: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.
- 11 邓馨, 王薇薇, 吴逊. 限局性皮质发育障碍分型、诊断和治疗. *癫痫杂志*, 2016, 2(3): 234-241.
  - 12 Palimini A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin North Am.* 2002, 13(1): 1-16.
  - 13 邓馨, 王薇薇, 吴逊. 灰质异位与癫痫发作. *癫痫杂志*, 2018, 4(6): 497-504.
  - 14 Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, *et al.* 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 117-122.
  - 15 Mellerio C, Labeyrie M-A, Daumas-Duport C, *et al.* Optimizing MRI imaging detection of type 2 focal cortical dysplasia: best criteria for clinical practice. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(10): 1932-1938.
  - 16 Colombo N, Tassi L, Deleo F, *et al.* Focal cortical dysplasia type II a and II b: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*, 2012, 54(10): 1065-1077.
  - 17 Mellerio C, Poca P, Chassoux F, *et al.* The power button sign: a newly described central sulcal pattern on surface rendering MR images of type2 focal cortical dysplasia. *Radiology*, 2015, 274(2): 500-507.
  - 18 Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Bollen AW, *et al.* Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development. *Neurology*, 1997, 49(4): 1148-1152.
  - 19 Widjaja E, Otsubo H, Rayboud C, *et al.* Characteristics of MEG and MRI between Taylor's focal cortical dysplasia(type II) and other cortical dysplasia: surgical outcome after complete resection of MEG spike source and MR lesion in pediatric cortical dysplasia. *Epilepsy Research*. 2008, 82: 147-155.
  - 20 Bernasconi A, Cendes F, Theodore W, *et al.* Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1054-1068.
  - 21 Mühlehner A, Coras R, Kobow K, *et al.* Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for MRI. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(2): 259-272.
  - 22 Kokkinos V, Kallifatidis A, Kapsalaki E, *et al.* Thin isotropic FLAIR MR images at 1.5T increase the yield of focal cortical dysplasia transmantle sign detection in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2017, 132(1): 1-7.
  - 23 Colon AJ, van Osch MJP, Buijs M, *et al.* Detection superiority of 7T MRI protocol in patients with epilepsy and suspected focal cortical dysplasia. *Ann Neurol Bleg*, 2016, 116(2): 259-269.
  - 24 Kresk P, Maton B, Jayakar P, *et al.* Incomplete resection of focal cortical dysplasia in the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*, 2009, 72(3): 217-223.

• 综述 •

# 轻度皮质发育畸形伴少突胶质细胞增生及癫痫 (MOGHE) —— 一个新的临床组织病理学实体



王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

**【摘要】** 2002年Burger等首先报道癫痫患者的大脑标本中有少突胶质细胞增生。2013年Coras等认为是一个新的临床病理学实体称之为增殖性少突胶质细胞伴癫痫 (Proliferative oligodendroglial hyperlasia in epilepsy, POGHE)。2017年Schurr等详细研究其病理学后确认为轻度皮质发育畸形伴少突胶质细胞增生及癫痫 (Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperlasia and epilepsy, MOGHE)。迄今国外文献报道92例,国内尚无报道及介绍,本文对92例进行分析并复习文献。均为儿童药物难治性部分发作,发作年龄 $\leq 15$ 岁者96.4%, $\leq 10$ 岁者83.1%。临床表现多种多样。电临床多定位于额叶(81.5%),少数在颞顶或颞枕区。磁共振成像异常类似于局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD),尤其是FCD II a。均为药物难治性癫痫,并做外科切除性治疗。组织病理学均有不同于FCD的特点,即灰白质交界处有簇状或层状少突胶质细胞增生及异位神经元。但皮质分层无异常。

**【关键词】** 癫痫; 磁共振成像; 少突胶质细胞; 异位神经元

儿童难治性癫痫中包括不同的组织病理学实体,最常见的有限局性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 和皮质发育畸形 (Malformations of cortical development, MCD),以及微皮质发育畸形 (mMCD)<sup>[1]</sup>。近几年新认识一个临床组织病理学实体,轻度皮质发育畸形伴少突胶质细胞增生及癫痫 (Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperlasia and epilepsy, MOGHE)<sup>[2]</sup>。

Burger等<sup>[3]</sup>于2002年首先报道癫痫患者大脑标本有少突胶质细胞增加。Hamilton等<sup>[4]</sup>于2009年报道一例额叶癫痫病理发现灰白质交界处少突胶质细胞增生。Coras等<sup>[5]</sup>于2013报道11例术前评估为FCD,术后病理证明为少突胶质细胞增殖,无FCD的特点,称之为增殖性少突胶质细胞增生伴癫痫 (Proliferative oligodendroglial hyperlasia in epilepsy, POGHE)。并首次描述磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 可以见到灰白质交界模糊。Woermann等<sup>[6]</sup>于2014年报道5例MRI有灰白质交界模糊,其中3例皮质增厚。Schurr等<sup>[7]</sup>于2017年详细报道22例的MRI及组织

病理学,确认为一个新的临床组织病理学实体,称之为MOGHE。

MOGHE国内尚无介绍及报道,本文复习文献并做进一步分析。

## 1 定义及简介

MOGHE (POGHE) 为很少见的临床组织病理学实体,其MRI与FCD II a相似,但组织病理学无FCD的特点<sup>[2,6]</sup>,在皮质深层及邻近白质有少突胶质细胞簇状增生,白质中有异位神经元<sup>[2]</sup>。

多发病于儿童,为严重癫痫,药物治疗无效,外科治疗效果也不理想<sup>[8]</sup>。大多数在额叶<sup>[7]</sup>,少数临床表现为颞叶附加癫痫 (Temporal plus epilepsy)<sup>[9]</sup>。MOGHE为一新的实体,其临床特点尚未确定<sup>[10]</sup>。

## 2 临床症状

### 2.1 起病年龄

文献中报道92例<sup>[1-10]</sup>,有起病年龄记录者77例<sup>[1-4,6,8-10]</sup>起病年龄中位值为2岁(范围3月龄~34岁)。其中 $\leq 2$ 岁者42例(54.5%), $\leq 5$ 岁者55例(71.4%), $\leq 10$ 岁者64例(83.1%), $\leq 15$ 岁者75例(96.4%)。Schurr等<sup>[7]</sup>报道22例,起病年龄中位值2岁(范围4月龄~13岁)。



## 2.2 病程

77 例有病程记录报道, 中位值 5.5 年(范围 5 个月 ~ 36 年)。Shurr 等<sup>[7]</sup>报道 22 例于发病后 1 ~ 36 年手术治疗(平均 11.8 年)。

## 2.3 症状

多为多种发作类型<sup>[2]</sup>。如 Bonduelle 等<sup>[1]</sup>报道 20 例, 婴儿痉挛 2 例, 婴儿痉挛及强直发作 3 例, 婴儿痉挛、强直发作及肌阵挛 5 例, 强直发作及肌阵挛发作 6 例, 强直发作 4 例。此外有部分性复杂性癫痫发作<sup>[4]</sup>。Garganis 等<sup>[9]</sup>报道 2 例, 例 1 为 18 岁女性, 14 岁开始发作, 先兆为胃气上升感及“不愉快”, 继之运动停止, 凝视, 无自动症。例 2 为 18 岁女性, 11 岁起病, 从不能与外界交流开始, 而后凝视, 右上肢自动症, 有时发展为头向左转, 左侧阵挛至双侧阵挛。有时有“转动感”先兆。Lin 等<sup>[11]</sup>报道 1 例 24 岁男性, 10 岁开始发作, 有三种类型: ① 先兆为怪异的感觉及头部震动感继之无反应及动作停止; ② 呆滞发作; ③ 强直阵挛发作。DiGiacomo 等<sup>[10]</sup>报道一例 46 岁男性, 15 岁起病, 有三种发作类型: ① 头向右转四肢短暂强直, 左侧著, 继之发声, 知觉受损; ② 简单听幻觉及(或)左上肢上抬, 继之头右转, 右手自动症, 伴有知觉障碍; ③ 自觉不能控制自身身体, 运动加快感。此四例均诊断为颞叶附加癫痫。

## 2.4 脑电图

文献报道对脑电图描述不多, 甚至无脑电图资料<sup>[5-8]</sup>。Coallo 等<sup>[2]</sup>报道 12 例仅有皮层脑电图(EECoG), 在 MRI 可疑病变处有持续或频繁癫痫样放电类似 FCD, 在颞叶 3 例、额叶 6 例、多脑叶 3 例(额颞叶 2 例、颞顶枕 1 例)。Garganis 等<sup>[9]</sup>的例 1 脑电图左颞发作间期尖波, 发作时左中后颞节律性或重复性尖波或正弦样  $\delta$  活动; 例 2 脑电图右中后颞尖波, 发作开始时中央中线及右中央区及颞为低波幅 14 ~ 16 Hz 节律。EECoG 发作间为多灶性棘波, 位于右颞极, 颞叶皮质外侧及底面, 顶下小叶外侧。发作起始于颞下回底面向前扩布至颞极。Lin 等<sup>[11]</sup>报道 1 例脑电图为广泛或左或右的尖波及多棘波, 以右额或双颞顶不同步尖波著。发作开始于右后颞顶尖样  $\alpha$  或  $\theta$  节律, 迅速扩布至双侧, 呈衰减或快活动。SEEG 在右颞枕底面棘波或快活动, 发作开始于右颞后及枕叶底面。DiGiacomo 等<sup>[10]</sup>报道 1 例脑电图为多灶性异常: ① 双额(仅 F3、F4 电极)单个双侧不同步的棘慢复合波; ② 双侧额及中央区不同步 2.5 Hz 棘慢复合波; ③ 睡眠中在双额、中央、中央中线及右颞低波幅快活动。

发作时右颞背景消失, 出现不完全持续性  $\delta$  (1 ~ 2 Hz) 活动其上重叠高波幅多棘波或低波幅快活动。EECoG 发作起始于右侧颞后及顶叶下部。

就上述的脑电图表现, 几乎均为广泛弥散性异常。据报道在 MRI 未见明显异常的患者 8.4% 的成人和 6.1% 的儿童 EEG 及 ECoG 异常<sup>[2]</sup>。

文献报道的 92 例中 11 例无脑电图资料<sup>[5]</sup>。根据症状及脑电图(包括颅内电极 15 例)诊断: 额叶癫痫 63 例, 颞叶癫痫 1 例, 一侧半球多灶性癫痫 9 例, 额中央区癫痫 2 例, 额颞叶癫痫 1 例, 颞枕叶癫痫 3 例, 颞顶叶癫痫 2 例。其中涉及额叶者 66 例(81.5%)。

## 3 影像学

### 3.1 MRI

文献报道的 92 例中, 12 例首次 MRI 报道正常<sup>[2,4,6,11]</sup>。其中 Hamilton 等<sup>[4]</sup>报道的 1 例, 1.5T MRI 未见异常, 3T MRI 发现右额灰白质交界模糊。Coello 等<sup>[2]</sup>报道 12 例中 8 例初次看 MRI 认为正常, 再次详细观察后认为是 FCD。Lin 等<sup>[11]</sup>报道 1 例 3 次 3T MRI 均未见异常, 7T MRI 及后处理 VBM(以像素为基础的形态学)发现右颞枕交界处灰白质交界不清楚。在 92 例中仅 2021 年 Bonduelle 等<sup>[1]</sup>报道的 20 例中 8 例 MRI 报道为 MOGHE。均曾报道为 FCD, mMCD 或描写现象。

MOGHE 的 MRI 表现与 FCD II a 相似<sup>[2]</sup>。MRI 异常包括: ① 灰白交界处模糊<sup>[1,2,4,6,8-11]</sup>; ② 皮质下 T2 及 FLAIR 高信号<sup>[2,8-10]</sup>; ③ V 形皮质窝(Cleft-dimple sign, 限局性皮质萎缩, 向内凹陷呈 V 形, V 形内有脑脊液, 对确定病变部位有重要意义)<sup>[12]</sup>; ④ 皮质及(或)皮质下 T2 及 FLAIR 高信号(这是确定病变位置的重要现象)<sup>[2,9,10]</sup>; ⑤ 沟回形态异常<sup>[2]</sup>; ⑥ 皮质增厚(轻度, 未超过正常皮质的两倍)<sup>[2,4]</sup>。Coello 等<sup>[2]</sup>认为 MOGHE 的 MRI 有四个标准: ① 沟回形态异常(在后处理的曲线重建最易看到); ② 皮质及皮质下白质高信号; ③ 灰白质交界模糊; ④ 皮质增厚。此外偶见到类似 FCD II b 的穿透现象(Transmantle sign)及轻度弥散性脑萎缩<sup>[2]</sup>。Hartlieb 等<sup>[8]</sup>将 MRI 分为两型, I 型: 在灰白交界处有层状 T2 及 FLAIR 高信号, 发生在 1.5 ~ 5.1 岁(中位值 2.6 岁), 类似生理性儿童(<4 岁)额颞叶髓鞘化延迟的表现; II 型: 灰白质交界模糊, 邻近白质信号高。发生在 3.4 ~ 20.7 岁(中位值 14.1 岁)。

### 3.2 PET

Coello 等<sup>[2]</sup>报道 12 例中 9 例行 PET, 4 例目测



无异常,自动定量分析9例均有低代谢,与MRI异常部位及手术切除部位一致。DiGiacomo等<sup>[10]</sup>认为FOG-PET发作间右侧颞顶枕交界处低代谢。

### 3.3 SPECT

Lin等<sup>[11]</sup>报道1例发作间PET无异常,发作时相减SPECT(SISCOM)与MRI融合发现右后下颞区高灌注,并扩布至双枕内下侧。

## 4 诊断

目前尚未确定MOGHE的诊断标准。综合文献报道下列特点可以作为怀疑MOGHE的标准<sup>[2,7,9]</sup>:①大多数为额叶发作,少数为颞叶附加发作;②绝大多数起病于儿童期( $\leq 5$ 岁者71.4%);③头皮脑电图异常多位于额叶,或范围广泛。可表现为多灶或双侧异常;④MRI的特点似FCD,表现为灰白质交界模糊,皮质下白质T2及FLAIR高信号,皮质轻度增厚,大脑沟回形态异常。无海马硬化。

由于MOGHE白质中异位神经元增多是否可归类于mMCD尚需做生物学及名词学研究<sup>[7]</sup>。

## 5 治疗

文献报道92例均为药物难治性癫痫,均做外科切除治疗<sup>[1-10]</sup>。其中39例未报道预后。18例为Engel I级<sup>[2]</sup>,3例II级<sup>[1,2]</sup>,8例发作明显减少<sup>[4,7]</sup>,共29例(31.5%)。3例术后分别于1.5、6、12个月无发作,以后又复发<sup>[6,9,10]</sup>。

## 6 组织病理学

病理学检查:皮质分层无异常,无异常神经元亦无气球细胞<sup>[2,8]</sup>。虽然影像学与FCD相似,但病理所见与FCD不符<sup>[13,14]</sup>。

MOGHE的主要病理表现为:灰白质交界不清楚,由于皮质深部及相邻的白质有少突胶质细胞成簇状或层状增生,以及异位神经元增多<sup>[2,5,8]</sup>。并有髓鞘密度下降<sup>[2]</sup>。在皮质与白质交界模糊处Olig2-免疫反应细胞增多,成簇状多灶性,与FCD I型、海马硬化、胚胎发育障碍性皮肤神经肿瘤(DNT)比有显著差异( $P < 0.001$ ),并有少突胶质细胞前体(PDGER- $\alpha 2$ )明显增殖与FCD及尸检对照有显著差异( $P < 0.001$ ),达到DNT的水平<sup>[7]</sup>。免疫过氧化酶染色无Ki-67染色,荧光原位杂交无1P及19q染色体缺失,无肿瘤的证据<sup>[4]</sup>。双免疫荧光实验证明少突胶质细胞家系增殖55%~100%<sup>[5]</sup>。

## 7 致病机制

MOGHE的致病机制尚不清楚<sup>[2,7,9]</sup>。SLC35A2基因突变可能是MOGHE的生物标记物<sup>[1,2]</sup>。SLC35A2基因镶嵌变异属于mTOR通路。也常见于FCD II。在20例儿童中9例有SLC35A2基因突变<sup>[1]</sup>。

胶质细胞缺乏动作电位<sup>[9]</sup>。所以致病性并非胶质细胞的直接作用,亦非源于白质本身,胶质细胞对网络形成有巨大影响,直接或间接影响神经元的兴奋性,星形细胞可以影响致病性调节因素的腺苷酸。而少突胶质细胞为多发性硬化及病毒感染的主要靶点,在癫痫中的作用尚待研究<sup>[7]</sup>。

mMCD及少突胶质细胞增生可直接影响皮质亚颗粒层形成网络异常<sup>[9]</sup>。反之,神经元的动作电位可通过腺苷酸促使少突胶质细胞前体分化,触发少突胶质细胞的发生<sup>[9]</sup>。

## 8 小结与展望

MOGHE是尚未被广泛认识的新的临床组织病理学实体。就目前有限的病例报道有以下特点:多见于儿童药物难治性癫痫,在电临床方面以额叶发作为主,也可见于颞及与颞叶相关的发作。MRI的异常与FCD相似。目前尚不能确定临床诊断标准,组织病理学可以见到皮质白质交界处少突胶质细胞和异位神经元增多,是这个实体最独特的表现。今后,癫痫学家应与组织病理学家共同合作收集大量病例深入分析,总结出本实体的诊断标准,使其成为限局性癫痫谱系中的新的综合征。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- Bonduelle T, Hartlieb T, Baldassari S, et al. Frequent SLC35A2 brain mosaicism in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy(MOGHE). *Acta Neuropathologica Communications*, 2021, 9(3): 1-13.
- Coello VC, Mortia-Sherman M, Yasuda C, et al. Magnetic resonance imaging findings and Clinical characteristics in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy in a predominantly adult cohort. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1429-1442.
- Burger PC, Scheithauer BW, Vaget FS. *Surgical pathology of the nervous system and its covering*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 2002.
- Hamilton BE, Neobit GM. MR imaging identification of oligodendroglial hyperplasia. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(7): 1412-1413.

- 5 Coras R, Schurr J, Pieper T, *et al.* Proliferative oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (POGHE): A novel diagnostic entity. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 3): 318.
- 6 Woermann FG, Bien CG, Schulz R. *et al.* MR features of proliferative oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (POGHE)—a novel diagnostic entity. *Epilepsia*, 2014, 55(suppl 2): 13.
- 7 Shurr J, Coras R, Rössler K, *et al.* Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in frontal lobe epilepsy: a new clinico-pathological entity. *Brain Pathology*, 2017, 27(1): 26-35.
- 8 Hartlieb T, Winkler P, Coras R, *et al.* Age-related MR characteristics in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy (MOGHE). *Epilepsy & Behavior*, 2019, 91(1): 68-74.
- 9 Garganis K, Kokkinos V, Zountsas B, *et al.* Temporal lobe “plus” epilepsy associated with oligodendroglial hyperplasia (MOGHE). *Acta Neural Scand*, 2019, 140(4): 296-300.
- 10 Di Giacomo R, Deleo F, Garbell R, *et al.* Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia(MOGHE): neurophysiological fingerprints of a new pathological entity. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(1): 154-156.
- 11 Lin Y, Xu X, Aung T, *et al.* Basal temporo-occipital mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia: a multimodal investigation turning non-lesion to lesion epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(12): 2826-2828.
- 12 Bronen RA, Spencer DD, Fulbright RK. Cerebrospinal fluid cleft with Cortical dimple: MR imaging marker for forcal Cortical dysgenesis. *Neuroradiology*, 2000, 214(3): 657-663.
- 13 邓馨, 王薇薇, 吴逊. 限局性皮质发育障碍分型、诊断和治疗. *癫痫杂志*, 2016, 2(3): 234-241.
- 14 Blümcke I, Thom M, Aronica E, *et al.* The Clinicopathologic spectrum of forcal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an and hoc Task Force of ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 158-174.

## • 综 述 •

# CACNA1H 基因变异与神经系统疾病



刘晓睿, 蒋莉

重庆医科大学附属儿童医院 神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室 (重庆 400014)

**【摘要】** T型钙离子通道是一种低电压依赖性介导钙离子跨膜转运的膜蛋白, 由于其特殊的电生理特性, 在调节神经元兴奋性中具有重要作用。目前研究发现 CACNA1H 突变所致 T型钙离子通道异常与多种神经系统疾病发生密切相关, 如特发性全面性癫痫, 孤独症谱系疾病, 肌萎缩侧索硬化等, 虽然其作为易感基因在疾病发生发展中的作用已得到一定证实, 但致病机制尚不明确, 本综述针对 T型钙通道在神经系统中的电生理学作用, 及 CACNA1H 突变与部分神经系统疾病之间关系进行探讨, 旨在为突变致病机制的研究提供思路, 并为后续精准治疗提供依据。

**【关键词】** CACNA1H; T型钙通道; 癫痫; 孤独症谱系障碍; 肌萎缩侧索硬化

电压门控性钙通道 (Voltage-gated calcium channels, VGCCs) 于 1953 年由 Fatt 等<sup>[1]</sup> 在肌肉细胞中首次发现, 随着研究进展, 现已证实 VGCCs 广泛存在于全身各兴奋性/非兴奋性组织细胞中, 是  $Ca^{2+}$  内流的主要途径, 参与细胞增殖、代谢、凋亡等多种生理学过程<sup>[2]</sup>。VGCCs 根据电生理学特性分为低电压依赖型 (Low-voltage-activated, LVA) 和高电压依赖型 (High-voltage-activated, HVA); 其中, T型钙通道即为 LVA 型钙通道, 由于其低电压激活的特殊电生理学特性以及在神经系统中的广泛分布, 在调节神经元兴奋性中具有重要作用, 又与神经结构发育、胞内信号传导及神经递质释放等多种生物学效应相关<sup>[3]</sup>。CACNA1H 编码 T型钙通道  $\alpha 1$  亚单位, 该基因突变所致 T型钙通道功能异常已被证实与多种复杂遗传性神经系统疾病相关, 如特发性全面性癫痫 (Idiopathic generalized epilepsies, IGEs), 孤独症谱系疾病 (Autism spectrum disorder, ASD), 肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等。本文综述 T型钙通道的结构特点及电生理学特性, 同时对 CACNA1H 突变在部分神经系统疾病中的致病模式进行探讨, 分析突变致病特点, 希望为致病机制的进一步研究提供思路, 并为后续精准治疗提供依据。

## 1 T型钙通道的结构特点

与 HVA 型钙通道的多亚基通道复合物不同,

T型钙通道仅由  $\alpha 1$  亚单位单体构成。 $\alpha 1$  亚单位是由 2 000 个氨基酸组成的多肽, 从原始钾通道进化而来, 且与电压门控钠通道有高度结构同源性, 对通道动力学及药理学特性起决定作用<sup>[4]</sup>。 $\alpha 1$  亚单位由 4 个同源结构域 (I - IV) 组成, 每个结构域包含 6 个跨膜  $\alpha$  螺旋肽段 (S1-S6)。其中 S4 内排列着带正电荷的氨基酸, 起着电压传感器的作用, S5-S6 胞外连接片段向膜内折返形成钙离子内流孔道, 其上含有高度保守的谷氨酸残基, 具有钙离子高度选择性<sup>[5]</sup>。而各结构域之间的连接肽链环 (Loop) 上包含有与多种蛋白相互作用的关键基序, 参与调节通道功能及多种生物学效应, 如 III - IV loop 中含有与内质网整合膜蛋白 Calnexin 相互作用基序, 调控钙通道的胞内转运及膜表达; II - III loop 中含有与 G 蛋白偶联受体<sup>[6]</sup> 及突触 SNARE 蛋白相互作用域, 参与耦合钙内流与囊泡的胞吐作用, 介导神经递质的释放<sup>[7]</sup>。

T型钙通道含有三种亚型, 根据编码  $\alpha 1$  亚单位同源序列的不同分为  $Ca_v3.1$ ,  $Ca_v3.2$  及  $Ca_v3.3$ , 分别由 CACNA1G、CACNA1H、CACNA1I 编码<sup>[5]</sup>, 加之差异性剪接方式的存在, 丰富了 T型钙通道在电生理学特性及阻滞剂敏感性等方面的多样性<sup>[8]</sup>。

## 2 T型钙通道的电生理学特性

T型钙通道为 LVA 型钙通道, 具有快激活, 快失活, 慢失活恢复, 单通道电容小, 以及低电压激活 (-60 mV) 特点<sup>[9]</sup>, 使其具有如下电生理学特性: ① 参与低阈值钙棘波 (Low threshold calcium spike, LTCS) 的形成。通常静息电位时大多数 T型



钙通道处于失活状态<sup>[10]</sup>，此时抑制性突触后电位 (Inhibitory post-synaptic potential, IPSP) 或钾通道激活引起的一过性膜超极化可加速钙通道从失活状态中恢复，进而介导钙离子内流，形成 LTCS，并在此基础上诱发钠依赖性动作电位的产生，同时在病理状态下参与棘慢波 (Spike-and-wave discharges, SWDs) 的形成<sup>[11, 12]</sup>；② 参与丘脑皮层神经元同步化震荡。T 型钙通道在丘脑中呈相对高表达，丘脑中继核中 T 型钙通道的自发性节律性电活动，在丘脑皮层网状回路中传递，引发神经元同步化震荡。生理情况下参与慢波睡眠中睡眠纺锤的形成，而异常的超同步化爆发放电与某些癫痫的发生密切相关<sup>[13]</sup>；③ 参与“窗口电流”的产生。静息电位下 T 型钙通道激活与失活曲线存在重叠，少部分通道处于开放状态，可产生持续性的内向钙电流<sup>[14]</sup>，对于维持细胞内钙离子浓度及其他胞内钙依赖性化学调控机制具有重要意义。在调节神经元兴奋性，介导神经递质及激素的低阈值释放等方面具有重要作用。

### 3 CACNA1H 突变与神经系统疾病

CACNA1H 基因位于染色体 16p13.3，含 35 个外显子，编码 T 型钙通道 Ca<sub>v</sub>3.2，在大脑、丘脑、杏仁核、基底节区、小脑浦肯野细胞中表达丰富<sup>[15]</sup>，是调控神经元兴奋性最主要的  $\alpha$ 1 功能亚型。大量研究发现，CACNA1H 作为易感基因参与多种复杂遗传性神经系统疾病的发生发展，如 IGEs、ASD、ALS。

#### 3.1 CACNA1H 与癫痫

**3.1.1 CACNA1H 突变致病性的动物模型研究** 研究发现，在 HVA 型钙通道基因突变及其他非钙通道基因突变导致的失神发作大鼠模型中，均可以观察到 T 型钙通道上调及 T 型钙电流增加，且该代偿机制早于癫痫的发生，故考虑 T 型钙通道可能参与某些癫痫的直接致病。在 Strasbourg 大鼠失神发作癫痫模型 (GARES) 中<sup>[16]</sup>，含 CACNA1H 错义突变 p.Arg1584Pro 的大鼠丘脑网状核神经元中，Ca<sub>v</sub>3.2 mRNA 较对照组增加 16%，T 型钙电流上调 55%，表现出失神发作伴 7~9 Hz SWDs 发放。在匹罗卡品致大鼠颞叶癫痫 (Temporal lobe epilepsy, TLE) 模型中，观察到海马 CA1 区锥体神经元 Ca<sub>v</sub>3.2 mRNA 和蛋白水平有短暂性升高，T 型电流增加，导致 TLE 神经元爆发性动作电位的产生<sup>[17]</sup>，而 Ca<sub>v</sub>3.2 基因敲除鼠则癫痫发作显著减少。故考虑 CACNA1H 突变可能通过介导 T 型钙通道上调及功能增强，提高神经元兴奋性，易化癫痫的发生。

**3.1.2 CACNA1H 突变与特发性全面性癫痫** 特发性全面性癫痫是一种具有遗传易感性，以全面性发作为主要发作类型的电临床综合征，多数 IGEs 为复杂遗传病，不遵循单一的孟德尔遗传模式，提示致病性有赖于多种易感基因及环境因素的共同作用，其中钙离子通道在多种亚临床综合征中的致病性已得到证实。

2003 年，Chen 等<sup>[18]</sup>首先发现了编码 T 型钙通道的 CACNA1H 可能是儿童失神癫痫 (Childhood absence epilepsy, CAE) 的易感基因。随着研究进展，CACNA1H 突变相关癫痫的表型谱不断扩大，包括热性惊厥、青少年肌阵挛性癫痫、青少年失神性癫痫、癫痫伴单纯全身强直-阵挛发作、全面性癫痫伴热性惊厥附加症等<sup>[19]</sup>。Heron 等<sup>[20]</sup>在 240 例 IGEs 患者中共发现 CACNA1H 的 100 多种不同变异。且不同突变基因型在 CAE 治疗药物反应性方面存在一定差异<sup>[21, 22]</sup>。

**3.1.3 CACNA1H 突变与其他类型癫痫** 在部分颞叶癫痫患儿中同样检测出存在 CACNA1H 突变<sup>[20]</sup>。研究发现，内侧内嗅皮层 (Medial entorhinal cortex, mEC) 第二层星状神经元在 TLE 中呈过度兴奋表现，对刺激表现出长时间的兴奋性突触反应，增加齿状回及海马 CA1 区的兴奋性传入，最终导致海马回路兴奋性增强<sup>[23]</sup>。而选择性 T 型钙通道阻滞剂 TTA-P2 可降低 mEC 第二层星状神经元的兴奋性，抑制 TLE 相关神经元的爆发式放电<sup>[23]</sup>，故考虑 T 型钙通道通过增强 mEC 第二层星状神经元的超兴奋性，易化 TLE 的产生。临床中观察到，CACNA1H 突变癫痫患儿除全面性发作外，部分还表现为局灶或多灶性癫痫样放电<sup>[24]</sup>，在丘脑皮层网络中呈现非同步化放电模式。突变的局灶性致病机制尚不清楚，考虑与基因的差异性表达及选择性剪接有关。此外，近期有该基因变异所致 Doose 综合征<sup>[25]</sup>及发育性癫痫性脑病<sup>[26]</sup>的报道，由于 T 型钙通道也在包括海马在内的热性癫痫相关的脑结构中广泛表达，CACNA1H 变异也可具有热敏感性。

**3.1.4 CACNA1H 突变致病机制** 基因检测发现，癫痫患者所检出的 CACNA1H 变异并未集中于特定位点，而是分散于整个通道序列中，且不同突变对通道功能的影响不尽相同，功能学分析显示绝大部分突变仅会对通道功能产生轻微影响，其中多数突变使通道活性增强 (Gain-of-function, GOF)，少数突变却倾向于使通道活性丧失 (Loss-of-function, LOF)，部分突变甚至未对通道功能产生影响，提示 CACNA1H 突变的致病机制是复杂多样的。



鉴于癫痫产生的本质是神经元兴奋性增强,故推测钙通道电生理学特性的如下改变可能会增强癫痫的易感性:① 激活电压向超极化方向移动;② 失活电压向去极化方向移动;③ 增加通道开放速率;④ 减慢通道失活速率;⑤ 加快通道失活状态恢复;⑥ 增加通道开放概率( $P_o$ );⑦ 增强单通道电导。而研究发现,部分突变确实会改变上述某些属性,提高神经元兴奋性,易化癫痫的发生<sup>[16, 27]</sup>。差异性剪接模式同样影响通道功能。在 GARES 模型中, p.Arg1584Pro 突变只有在含外显子 25 的特定剪接异构体下,才表现为通道活性的增加<sup>[28]</sup>。研究发现位于内含子与外显子连接处的突变可以通过干扰选择性剪接,改变不同剪接异构体占比,进而影响通道功能<sup>[29]</sup>。

此外, *CACNA1H* 突变可上调钙通道的细胞膜表达水平<sup>[27, 30]</sup>。研究发现,内质网整合膜蛋白 Calnexin 通过与  $Ca_v3.2$  III-IV 连接肽段相互作用,参与通道蛋白分选及向细胞膜表面的运输,而该部位的突变可以改变通道蛋白与 Calnexin 的相互作用,使通道膜表达增加, T 钙电流增强<sup>[31]</sup>。同时  $Ca_v3.2$  功能异常导致的钙离子过度内流,可引发钙超载,促使线粒体去极化及大量氧自由基生成,对神经元功能产生影响。而长期的钙内流可诱导钙离子通道受体及其他受体的 mRNA 异常表达<sup>[32]</sup>,加重神经元结构及功能损伤。

研究发现功能性  $Ca_v3.2$  介导突触 (~75%) 的低阈值局部钙内流。在 GARES 模型中,可观察到钙内流增加及 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA-R) 和  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPA-R) 上调<sup>[33]</sup>。故  $Ca_v3.2$  突变介导的钙内流增加,可增强突触 NMDA-R 与 AMPA-R 的表达,增强突触递质传递从而诱发癫痫。

### 3.2 *CACNA1H* 突变与孤独症谱系障碍

孤独症谱系障碍是以社交障碍、重复刻板行为和/或兴趣狭窄为主要表现的神经发育障碍性疾病。该病涉及多基因遗传、环境及代谢等方面的共同作用<sup>[34]</sup>, T 钙通道由于参与调控动作电位的产生及神经递质的释放,其功能异常被认为是 ASD 的易感因素<sup>[35]</sup>。

$Ca_v3.2$  在丘脑、海马和杏仁核等 ASD 相关脑区呈高表达,动物研究表明<sup>[36]</sup>,  $Ca_v3.2$  基因敲除鼠海马 CA1 区树突棘密度减少,出现焦虑及记忆学习能力受损等孤独症表现。T 型钙通道阻滞剂

Z944 除了可以控制 GAERS 大鼠癫痫发作外,对于其认知功能损害,尤其是视觉再记忆障碍也有一定的改善效果,但 Z944 却同时可加重非癫痫对照组的社交功能损害程度,提示癫痫与 ASD 在致病机制上存在联系。

临床上, CAE 患者常伴有认知,言语及社交功能损害,其中约 23% 的 CAE 患者会出现社交功能障碍,女性为著,即便在癫痫控制情况下,仍无社交功能的明显改善。2006 年, Splawski 等<sup>[37]</sup>首次在 ASD 患者中发现几种 *CACNA1H* 突变。功能研究显示,该突变均导致通道活性降低,且表型的严重程度与突变位点相关。*CACNA1H* 突变癫痫患儿共患 ASD 亦见报道<sup>[38]</sup>。

### 3.3 *CACNA1H* 突变与肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化是以进行性加重的骨骼肌无力和萎缩、肌束震颤、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现的神经系统退行性疾病。目前已检测出多种易感基因与散发型 ALS 发生发展相关<sup>[39]</sup>。Steinberg 等<sup>[40]</sup>对散发型 ALS 患者行全外显基因组测序时发现两种 *CACNA1H* 杂合错义突变,功能分析显示突变个体 T 型钙通道活性降低。同时有研究发现 ALS 患者 *CACNA1H* 的  $\Delta I153$  突变可使通道功能完全丧失,并通道蛋白表达水平下降,提示 *CACNA1H* 突变导致的 T 钙通道 LOF 可能是 ALS 的易感因素<sup>[41]</sup>。

脑功能成像显示 ALS 患者存在包括丘脑在内多脑区活动减弱伴 nRT 神经元放电减少<sup>[42]</sup>,推测突变可能通过影响丘脑皮层环路,最终影响神经传导对运动神经元的调控。虽有研究报道了 T 型钙通道在运动神经元中的表达,但其功能作用仍有待研究。目前已知 ALS 患者中存在神经元钠通道电导增加及轴突钾离子电流减弱<sup>[43]</sup>,考虑到 T 型钙通道参与钙激活钾离子通道开放的调控,推测突变间接导致的钾离子电流改变与疾病的发生相关。

近期对于国内 ALS 患者致病基因谱研究发现, *CACNA1H* 为常见突变基因之一<sup>[44]</sup>。此外, Carter 等<sup>[45]</sup>报道了一例严重的先天性肌萎缩患者携带两种 *CACNA1H* 遗传性杂合突变,功能分析显示 T 钙通道活性降低,尤其表现出窗口电流的减弱,进一步提示了 *CACNA1H* 与运动神经元相关疾病的关联,其易感致病谱有待进一步扩展。

## 4 *CACNA1H* 突变差异致病性

*CACNA1H* 变异虽可见于多种神经系统疾病患者中,但大部分变异作为单核苷酸多态性 (Single

nucleotide polymorphism, SNP) 在正常人群中普遍存在。其差异致病现象的可能原因: ① 不同变异的致病性不同。不同类型及位点的变异对通道功能的影响具有差异性, 部分位于编码区的 SNP (Coding SNP, cSNP) 虽提示致病性不明, 却可能存在轻微的生物学效应改变; ② 变异致病性的产生有赖于特定的剪接模式。在 GARES 模型中, p.Arg1584Pro 突变只有在含外显子 25 的剪接异构体中才表现为通道活性增强。此外在人体组织中研究发现, 同一变异在不同剪切异构体下 Cav3.2 通道特性改变不同<sup>[46]</sup>。而此种选择性剪接在不同脑结构中表达程度不同<sup>[47]</sup>, 同样可能是突变个体呈现出病灶时间及空间分布差异的原因; ③ 体外细胞功能学研究并不能完全诠释体内环境下通道的生物学效应, 因 T 型钙通道还涉及与多种调节蛋白及信号分子间的相互作用, 而培养的细胞通常会发生蛋白运输失衡及信号通路改变, 所以这种精准复杂的生物学效应只有在体内特定的环境下才得以显现, 故其致病机制可能更为复杂而有待研究; ④ 突变相关疾病多为复杂性遗传病, 单 CACNA1H 突变并不足以引起显著的临床表型变化<sup>[48]</sup>, 致病性还涉及多种基因与环境因素的共同作用, 因此在人群中呈现出致病差异性。

## 5 小结

CACNA1H 突变现已证实与多种神经系统疾病相关, 由于其差异性致病特点及多数功能学研究仅提示存在轻微的通道活性改变, 目前为止仅仅定义为多种疾病的易感基因。但其致病性不能单依靠体外通道功能研究来阐释, 还涉及通道本身与多种调节蛋白及信号分子的相互作用, 不同选择性剪接模式及其他易感基因和/或环境的共同参与, 仍需大量研究对其致病性进行进一步印证。Ca<sub>v</sub>3.2 除广泛存在于神经系统外, 在神经内分泌系统<sup>[49]</sup>和心血管系统<sup>[50]</sup>, 以及骨细胞及免疫细胞等中亦有丰富的表达, 临床中应注意识别其他共患病并进一步扩展临床表型谱。此外, 因 Ca<sub>v</sub>3.2 基因突变引起的通道功能改变可呈现出 GOF 及 LOF 两种截然相反的类型, 在不同疾病, 甚至同一疾病不同突变中, 盲目的使用钙通道阻滞剂可能会加重 LOF 型钙通道疾病的病情进展, 故突变致病性机制的研究以及通道功能的检测, 对于后续精准治疗的实施至关重要。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- Fatt P, Katz B. The electrical properties of crustacean muscle fibres. *J Physiol*, 1953, 120(1-2): 171-204.
- Andrade A, Brennecke A, Mallat S, *et al.* Genetic associations between voltage-gated calcium channels and psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3537.
- Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, *et al.* Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron*, 2000, 25(3): 533-535.
- Lory P, Nicole S, Monteil A. Neuronal Cav3 channelopathies: recent progress and perspectives. *Pflugers Arch*, 2020, 472(7): 831-844.
- Weiss N, Zamponi GW. Genetic T-type calcium channelopathies. *J Med Genet*, 2020, 57(1): 1-10.
- Wolfe JT, Wang H, Howard J, *et al.* T-type calcium channel regulation by specific G-protein betagamma subunits. *Nature*, 2003, 424(6945): 209-213.
- Mochida S, Westenbroek RE, Yokoyama CT, *et al.* Subtype-selective reconstitution of synaptic transmission in sympathetic ganglion neurons by expression of exogenous calcium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(5): 2813-2818.
- Perez-Reyes E, Lory P. Molecular biology of T-type calcium channels. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, 5(6): 605-609.
- Williams ME, Washburn MS, Hans M, *et al.* Structure and functional characterization of a novel human low-voltage activated calcium channel. *J Neurochem*, 1999, 72(2): 791-799.
- Iftinca MC. Neuronal T-type calcium channels: what's new? Iftinca: T-type channel regulation. *J Med Life*, 2011, 4(2): 126-138.
- Deleuze C, David F, Béhuret S, *et al.* T-type calcium channels consolidate tonic action potential output of thalamic neurons to neocortex. *J Neurosci*, 2012, 32(35): 12228-12236.
- Cain SM, Tyson JR, Choi HB, *et al.* Ca(V)<sub>3</sub> 2 drives sustained burst-firing, which is critical for absence seizure propagation in reticular thalamic neurons. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 778-791.
- Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E. Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch*, 2010, 460(2): 395-403.
- Coulon P, Herr D, Kanyshkova T, *et al.* Burst discharges in neurons of the thalamic reticular nucleus are shaped by calcium-induced calcium release. *Cell Calcium*, 2009, 46(5-6): 333-346.
- Tjaden J, Eickhoff A, Stahlke S, *et al.* Expression pattern of T-type Ca(2+) channels in cerebellar purkinje cells after VEGF treatment. *Cells*, 2021, 10(9): 2277.
- Cain SM, Snutch TP. Contributions of T-type calcium channel isoforms to neuronal firing. *Channels (Austin)*, 2010, 4(6): 475-482.
- Su H, Sochivko D, Becker A, *et al.* Upregulation of a T-type Ca<sup>2+</sup> channel causes a long-lasting modification of neuronal firing mode after status epilepticus. *J Neurosci*, 2002, 22(9): 3645-3655.
- Chen Y, Lu J, Pan H, *et al.* Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*, 2003, 54(2): 239-243.
- Becker F, Reid CA, Hallmann K, *et al.* Functional variants in HCN4 and CACNA1H may contribute to genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, 2017, 2(3): 334-342.
- Heron SE, Khosravani H, Varela D, *et al.* Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. *Ann Neurol*, 2007, 62(6): 560-568.
- Vitko I, Chen Y, Arias JM, *et al.* Functional characterization and neuronal modeling of the effects of childhood absence epilepsy

- variants of *CACNA1H*, a T-type calcium channel. *J Neurosci*, 2005, 25(19): 4844-4855.
- 22 Glauser TA, Holland K, O'Brien VP, *et al.* Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*, 2017, 81(3): 444-453.
  - 23 Nigam A, Hargus NJ, Barker BS, *et al.* Inhibition of T-type calcium channels in mEC layer II stellate neurons reduces neuronal hyperexcitability associated with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2019, 154: 132-138.
  - 24 Chourasia N, Ossó-Rivera H, Ghosh A, *et al.* Expanding the phenotypic spectrum of *CACNA1H* mutations. *Pediatr Neurol*, 2019, 93: 50-55.
  - 25 胡笑月 华颖, 王艳萍. *CACNA1H*基因变异致癫痫伴肌阵挛-失张力发作1例临床及遗传学特征分析. *临床儿科杂志*, 2020, 38(11): 821-823.
  - 26 Stringer RN, Jurkovicova-Tarabova B, Souza IA, *et al.* De novo *SCN8A* and inherited rare *CACNA1H* variants associated with severe developmental and epileptic encephalopathy. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 126.
  - 27 Eckle VS, Shcheglovitov A, Vitko I, *et al.* Mechanisms by which a *CACNA1H* mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility. *J Physiol*, 2014, 592(4): 795-809.
  - 28 Zamponi GW. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(1): 19-34.
  - 29 Zhong X, Liu JR, Kyle JW, *et al.* A profile of alternative RNA splicing and transcript variation of *CACNA1H*, a human T-channel gene candidate for idiopathic generalized epilepsies. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(9): 1497-1512.
  - 30 Becker AJ, Pitsch J, Sochivko D, *et al.* Transcriptional upregulation of Cav3. 2 mediates epileptogenesis in the pilocarpine model of epilepsy. *J Neurosci*, 2008, 28(49): 13341-13353.
  - 31 Proft J, Rzhetsky Y, Lazniewska J, *et al.* The *CACNA1H* mutation in the GAERS model of absence epilepsy enhances T-type Ca(2+) currents by altering calnexin-dependent trafficking of Ca(v)3. 2 channels. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11513.
  - 32 Kann O, Kovács R, Njunting M, *et al.* Metabolic dysfunction during neuronal activation in the ex vivo hippocampus from chronic epileptic rats and humans. *Brain*, 2005, 128(Pt 10): 2396-2407.
  - 33 Wang G, Bochorishvili G, Chen Y, *et al.* Cav3. 2 calcium channels control NMDA receptor-mediated transmission: a new mechanism for absence epilepsy. *Genes Dev*, 2015, 29(14): 1535-1551.
  - 34 De La Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, *et al.* Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med*, 2016, 22(4): 345-361.
  - 35 Liao X, Li Y. Genetic associations between voltage-gated calcium channels and autism spectrum disorder: a systematic review. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 96.
  - 36 Huang IY, Hsu YL, Chen CC, *et al.* Excavatolide-B enhances contextual memory retrieval via repressing the delayed rectifier potassium current in the hippocampus. *Mar Drugs*, 2018, 16(11): 405.
  - 37 Splawski I, Yoo DS, Stotz SC, *et al.* *CACNA1H* mutations in autism spectrum disorders. *J Biol Chem*, 2006, 281(31): 22085-22091.
  - 38 Long S, Zhou H, Li S, *et al.* The clinical and genetic features of co-occurring epilepsy and autism spectrum disorder in Chinese children. *Front Neurol*, 2019, 10: 505.
  - 39 Rzhetsky Y, Lazniewska J, Blesneac I, *et al.* *CACNA1H* missense mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis alter Cav3. 2 T-type calcium channel activity and reticular thalamic neuron firing. *Channels (Austin)*, 2016, 10(6): 466-477.
  - 40 Steinberg KM, Yu B, Koboldt DC, *et al.* Exome sequencing of case-unaffected-parents trios reveals recessive and de novo genetic variants in sporadic ALS. *Sci Rep*, 2015, 5: 9124.
  - 41 Stringer RN, Jurkovicova-Tarabova B, Huang S, *et al.* A rare *CACNA1H* variant associated with amyotrophic lateral sclerosis causes complete loss of Ca(v)3. 2 T-type channel activity. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 33.
  - 42 Sharma KR, Sheriff S, Maudsley A, *et al.* Diffusion tensor imaging of basal ganglia and thalamus in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimaging*, 2013, 23(3): 368-374.
  - 43 Park SB, Kiernan MC, Vucic S. Axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis: axonal excitability in ALS. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(1): 78-90.
  - 44 Liu Z, Yuan Y, Wang M, *et al.* Mutation spectrum of amyotrophic lateral sclerosis in Central South China. *Neurobiol Aging*, 2021, 107: 181-188.
  - 45 Carter MT, Mcmillan HJ, Tomin A, *et al.* Compound heterozygous *CACNA1H* mutations associated with severe congenital amyotrophy. *Channels (Austin)*, 2019, 13(1): 153-161.
  - 46 Souza IA, Gandini MA, Zamponi GW. Splice-variant specific effects of a *CACNA1H* mutation associated with writer's cramp. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 145.
  - 47 Powell KL, Cain SM, Ng C, *et al.* A Cav3. 2 T-type calcium channel point mutation has splice-variant-specific effects on function and segregates with seizure expression in a polygenic rat model of absence epilepsy. *J Neurosci*, 2009, 29(2): 371-380.
  - 48 Calhoun JD, Huffman AM, Bellinski I, *et al.* *CACNA1H* variants are not a cause of monogenic epilepsy. *Hum Mutat*, 2020, 41(6): 1138-1144.
  - 49 Itcho K, Oki K, Ohno H, *et al.* Update on genetics of primary aldosteronism. *Biomedicine*, 2021, 9(4): 409.
  - 50 Falcón D, González MR, Sánchez DDPE, *et al.* Dexamethasone-induced upregulation of Ca(V)3. 2 T-type Ca(2+) channels in rat cardiac myocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 178: 193-202.

# SCN8A 基因相关癫痫研究进展



张俊娇, 蒋莉

重庆医科大学附属儿童医院 神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室 (重庆 400014)

**【摘要】** SCN8A 基因编码电压门控钠离子通道亚基 Nav1.6, 该通道广泛分布于中枢神经系统, 是动作电位产生及传导的重要分子基础。SCN8A 基因突变与一系列由轻到重的疾病表型谱相关, 其中包括良性家族性婴儿惊厥、中间型癫痫、癫痫性脑病、智力障碍、孤独症谱系疾病、孤立性肌阵挛等。文章旨在提高医务人员对 SCN8A 基因相关疾病认识, 将围绕发病机制、临床特征、遗传学特点、治疗等方面进行阐述。

**【关键词】** 电压门控钠离子通道; SCN8A; 癫痫; 基因

SCN8A 基因编码电压门控钠离子通道亚基 Nav1.6, 该通道广泛分布于中枢神经系统, 尤其是轴突起始段及郎飞氏结处<sup>[1]</sup>, 是神经元动作电位产生、传播的重要基础。2012 年, Veeramah 等<sup>[2]</sup>首次报道 SCN8A 基因突变与癫痫性脑病相关。随着基因检测技术的发展及广泛使用, 已经发现了更多的 SCN8A 基因突变, 人们认识到 SCN8A 基因突变可表现为一系类轻重不同疾病表型谱, 包括良性家族性婴儿惊厥 (Benign familial infantile epilepsy, BFIE)<sup>[3]</sup>, 中间型癫痫 (Intermediate epilepsy, IE)<sup>[4]</sup>, 发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE)<sup>[5]</sup>, 智力障碍 (Intellectual disability, ID)<sup>[6]</sup>, 孤独症谱系疾病 (Autism spectrum disorder, ASD)<sup>[7]</sup>, 孤立性肌阵挛<sup>[8]</sup>等, 目前研究报道仍以 DEE 为主, SCN8A-DEE 约占全部癫痫性脑病 1%, 临床特征为药物难治性早发型癫痫、严重智力障碍、运动障碍, 以及较高死亡率<sup>[9,10]</sup>。

## 1 SCN8A 基因

电压门控钠离子通道 (Voltage gated sodium channel, VGSC) 由  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基共同构成, 是神经细胞动作电位产生和传导的重要分子基础, 还与神经系统发育有关。目前已确定 VGSC 的  $\alpha$  亚基有 9 种, 即 Nav1.1 ~ Nav1.9<sup>[11]</sup>。SCN8A 基因位于 12q13.13, 包含 28 个外显子, 编码长度为 1 980 个氨基酸的  $\alpha$  亚基 Nav1.6。Nav1.6 由 4 个同源的跨膜结构域 (D I ~ D IV)、胞质 N 端、胞质 C 端组成, 每个结构域包括 6 个跨膜片段 S1 ~ S6, 其中

S4 携带正电荷氨基酸残基, 可感受细胞膜电压改变, 是钠离子通道电压感受器, S5 与 S6 之间的连接片段成为孔袢, 分为胞质段及胞外段两部分, 与 S5 和 S6 跨膜螺旋片段共同构成钠离子通道的选择性孔道, S3 与 S4 共同构成通道失活门<sup>[12]</sup>。

截止目前, HGMD 数据库 (HGMD Professional 2021.2 total) 已纳入 SCN8A 基因突变 64 种, 以新生错义突变为主, 少数遗传自父母<sup>[13]</sup>。基因突变导致钠离子通道电生理改变, 包括功能缺失 (Loss of function, LOF)、功能获得 (Gain of function, GOF)、功能缺失-获得混合性改变 (Gain and loss of function, G-LOF) 等<sup>[12,14]</sup>。SCN8A 基因功能获得性突变常表现为较重的癫痫发作, 而功能缺失则与相对较轻的发育障碍、智力障碍、ASD、肌阵挛等疾病相关, 常无癫痫发作<sup>[6,8,15-17]</sup>, 但最近一项研究发现, 携带功能缺失性突变 32 例患者中, 21 例有癫痫发作, 其中包括 DEE 2 例<sup>[18]</sup>。SCN1A 基因相关癫痫与之不同, 临床表型较为严重的 Dravet 综合征大都由功能缺失性突变引起, 可能与 Nav1.6 主要分布于兴奋性神经元<sup>[19]</sup>, 而 Nav1.1 主要分布于抑制性  $\gamma$ -氨基丁酸能中间神经元相关<sup>[12,20]</sup>。

SCN8A 基因不同突变引起通道电生理改变不同, 例如功能获得性突变 *p.R18724L*、*p.V15924L* 和 *p.N17594S*, 前两者导致持续性电流增加, 而后者表现为复苏电流增加<sup>[21]</sup>。功能缺失性突变则通过通道功能完全丧失、动作电位阈值增加去极化阻滞等方式导致神经元放电减少<sup>[6,17]</sup>。

## 2 SCN8A 基因突变相关临床表型谱

### 2.1 良性家族性婴儿惊厥

BFIE 是一种常染色体显性遗传病, 特征为婴



儿期起病的局灶性发作或局灶继发全面性发作,预后良好,大部分病例携带 PRTT2 基因突变<sup>[22]</sup>。Gardella 等<sup>[3]</sup>首次报道了携带 SCN8A 基因突变 *c.4447G>A* (*p.E1483K*) 表现为 BFIE 的 16 例患者,平均起病年龄为 9.6 月龄,表现为非热敏感性局灶性发作或全身强直阵挛发作,94% (15/16) 精神运动发育正常,发作间期脑电图仅有 1 例异常,单药治疗有效,病程具有自限性。随后 Anand 等<sup>[23]</sup>和 Wang 等<sup>[24]</sup>也报道了 SCN8A 基因相关 BFIE 病例,分别携带突变 *c.5630A>G* (*p.N1877S*)<sup>[23, 24]</sup>、*c.2671G>A* (*p.V891M*)<sup>[24]</sup>,但 *c.5630A>G* (*p.N1877S*) 也见于难治性癫痫及中间型癫痫<sup>[4, 25]</sup>,提示相同基因突变可导致不同临床表型。Johannesen 等<sup>[18]</sup>研究报道 SCN8A-BFIE 中位起病年龄为 6 月龄(2 周~17 月龄),最常见发作形式为局灶性发作(46.2%),*c.4447G>A* (*p.E1483K*) 和 *c.5630A>G* (*p.N1877S*) 是最常见的基因突变形式。体外功能学研究显示,与野生型对比 *p.E1483K* 突变后,钠离子通道无明显电生理改变<sup>[17]</sup>,故此位点突变致病机制尚不明确。*p.N1877S* 可引起电压依赖性钠离子通道稳态失活曲线去极化偏移,并轻度延长快速失活时间窗,表现为明确的功能获得效应,神经元放电增加,从而引起癫痫发作<sup>[18]</sup>。

## 2.2 中间型癫痫

IE 定义为介于 DEE 及 BFIE 之间的癫痫,具体为发作间歇期延长,可伴有轻-中度智力障碍及轻度神经功能障碍<sup>[4, 5, 7, 18, 26]</sup>。有学者研究报道 IE 平均起病为 13.6 月龄(1.5 月龄~7 岁)<sup>[4]</sup>,起病中位年龄为 5 月龄(2 月龄到 7 岁)<sup>[18]</sup>。发作形式多样,最常见发作形式为局灶性发作(63.9%),其次为全面强直-阵挛发作(52.8%)以及强直发作(30.6%)<sup>[18]</sup>,病情不会进行性恶化<sup>[4, 16]</sup>。起病前大部分患者认知水平正常,起病后 55.6% 有轻度智力障碍,13.9% 有中度智力障碍,其他神经功能障碍包括语言发育迟缓(36.1%)、行为障碍(例 ADHD、ASD、攻击行为,19.4%)及共济失调(11.1%)<sup>[18]</sup>,很少伴有痉挛、截瘫、锥体外系或小脑症状等 DEE 患者常见的伴随症状<sup>[4]</sup>。研究发现 39%~50% 患者发作间期脑电图正常或在随访中恢复正常,异常脑电图表现为局灶或多灶性弥漫癫痫样放电,少数表现为与 DEE 类似的后头部弥散  $\beta$  样电活动,睡眠期出现或增强<sup>[4, 16, 26]</sup>。46.9% 患者达到癫痫无发作,其中 53.3% 接受钠离子通道阻滞剂(Sodium channel blockers, SCBs)治疗。与 IE 相关最常见的 SCN8A 基因突变形式为 *p.G1475R*、*p.N1877S* 和 *p.R1617Q*,这 3 种突

变也见于 DEE 患者<sup>[4]</sup>,Wagnon 等<sup>[27]</sup>研究发现,*p.R1617Q* 突变会导致  $\text{Na}^+$  通道不完全失活、持续性电流及峰电流增加、电压依赖的失活曲线去极化偏移及活化曲线超极化偏移。*p.N1877S* 和 *p.R1617Q* 均为功能获得性突变,突变后引起 Nav1.6 通道过于活跃而致病,但仍无法解释相同功能获得性突变具有不同临床表型原因,需进一步研究探索。

## 2.3 发育性癫痫性脑病

DEE 是指癫痫患者出现的脑病与病因及癫痫活动均相关,即使癫痫发作能够完成控制,脑病表现也不能完全恢复,甚至还可能继续加重,以频繁的、难以控制的癫痫发作和(或)脑电图大量放电和认知障碍或倒退为特征。SCN8A-DEE 患者中约 37%~73% 爆发起病<sup>[10, 28]</sup>,部分起病隐匿,早期发作不典型而被误诊。平均起病年龄为 4~5 月龄(1 天~36 月龄)<sup>[5, 10, 13, 18]</sup>,中位年龄为 3 月龄<sup>[18]</sup>,极少数患儿甚至在胎儿期即有类似癫痫发作的异常胎动<sup>[30]</sup>。病情常在幼儿期进展恶化,在学龄期趋于稳定,癫痫猝死也常发生于病情恶化期<sup>[9, 10]</sup>。癫痫发作形式多样,通常无明确诱因,为非热敏感性发作,个别患者癫痫发作为热敏感性<sup>[28]</sup>。有研究报道 SCN8A-DEE 最常见发作类型是局灶性发作<sup>[5, 10]</sup>,但有研究认为全面强直阵挛发作最常见<sup>[18]</sup>。有学者发现 SCN8A-DEE 的局灶性发作通常持续时间长,可长达 20 分钟,可伴有以下表现:①明显的运动减少和自主神经症状(颜面潮红、心动过缓或心动过速),通常伴有单侧眼球偏斜,眼睑、嘴角肌阵挛,缺氧及紫绀;②通常逐渐进展为单侧强直或强直抖动期,然后可经历长时间阵挛或偏身阵挛发作,最终可能发展为双侧强直阵挛发作<sup>[10]</sup>。Trivisano 等<sup>[30]</sup>提出伴有自主神经症状的全身强直发作是 SCN8A-DEE 的重要特征。但由于植物神经发作难以发现,尤其是夜间睡眠期发作常常被忽略,常被描述为全身强直发作、肌阵挛发作、强直-阵挛发作、惊厥持续状态,因此上述结论仍需进一步研究证实。

SCN8A-DEE 患者在随访中逐渐表现各种神经精神功能障碍或加重,表现为重度或极重度智力障碍、语言缺失、进行性锥体或锥体外系症状、进行性脑萎缩、轴向肌张力减低、肌张力障碍或运动障碍等<sup>[10, 28, 31, 32]</sup>,其余还有流涎、吞咽困难、饮水呛咳、胃食管反流等消化道症状,甚至出现自发性骨折<sup>[10, 33, 34]</sup>。有学者发现进行性视力受损为 SCN8A-DEE 典型特征,甚至可导致获得性皮质盲<sup>[10]</sup>。大部分患儿起病时脑电图正常或轻度异常,后逐渐演变为背景慢化,非同步的、以颞-顶-枕区域为主的多灶性癫痫

样活动<sup>[10]</sup>。癫痫样活动包括高幅尖波及一系列  $\delta$ - $\beta$  混合样活动,睡眠期活动显著增强<sup>[5, 10, 24, 28]</sup>。Gardella 等<sup>[10]</sup> 研究发现后头部  $\delta$ - $\beta$  混合活动的增加与视力损害程度相平行。Denis 等<sup>[28]</sup> 报道过 1 例 SCN8A 基因突变相关婴儿游走性局灶性癫痫的患儿,脑电图表现为从右侧中央区转移至左侧中央区的  $\theta$  节律。起病时头颅核磁共振成像 (MRI) 正常或轻度异常,随访中可出现脑萎缩、小脑萎缩、视神经弥散受限等表现<sup>[5, 10, 28]</sup>。

*p.R850Q/G* 和 *p.R1872W/Q/L* 是目前报道 SCN8A-DEE 最常见突变形式<sup>[5, 10, 28]</sup>, *p.R1872* 位于高度保守的 C 端结构域,有研究发现约 10%SCN8A 基因错义突变影响该结构域<sup>[20]</sup>。

## 2.4 癫痫猝死

研究报道 SCN8A 基因相关癫痫总体死亡率为 5.3%,死亡平均年龄为 2.4 岁,半数死因是呼吸道感染和严重呼吸窘迫,明确的癫痫猝死占 1.6%<sup>[9]</sup>。Gardella 等<sup>[16]</sup> 研究报道明确或可能的癫痫猝死占全部死亡人数的 2.1%。有研究报道 SCN8A 基因相关癫痫患儿癫痫猝死率约为每年 2.84/1 000<sup>[9]</sup>,较整体儿童癫痫猝死率每年 0.22 ~ 1.11/1 000 相比明显升高<sup>[35-37]</sup>,推测可能是由于 Nav1.6 也表达于心肌细胞,突变后心肌细胞动作电位阈值降低使心肌细胞过度兴奋、去极化延迟、异位收缩导致心动过缓或心脏停搏<sup>[38]</sup>。

## 3 SCN8A 基因突变相关非癫痫发作

SCN8A 基因突变除与癫痫相关外,还与轻-中智力障碍共患 ASD 或 ADHD<sup>[6, 17, 39]</sup>,以及共济失调、肌张力降低、肌阵挛和语言延迟、小头畸形等疾病相关<sup>[6, 8, 15, 17, 40]</sup>。Trudeau 等<sup>[39]</sup> 首先报道了 1 例携带 SCN8A 基因突变 (*P1719fsX1724*),表现为智力低下、共济失调、小脑萎缩的患者,该家系中其他 3 例患者表现为轻度认知及行为障碍(包括 ADHD)。Wagnon 等<sup>[8]</sup> 报道包含 5 例携带 SCN8A 基因突变 (*c.5156C>G*) 患者的家系,表现为儿童期起病的运动诱发的孤立性肌阵挛。Canafoglia 等<sup>[40]</sup> 报道过 1 例携带 SCN8A 基因剪切突变 (*c.2544+1G>A*) 表现为运动诱发的肌阵挛伴智力障碍。

## 4 SCN8A 基因突变相关癫痫治疗

研究发现,约半数 SCN8A 基因突变患者对 SCBs 治疗有效,尤其是超剂量苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平<sup>[5, 15, 20, 32, 41]</sup>。苯妥英钠能与钠通道孔中的受体结合,减少钠离子内流从而降低神经元的兴

奋性,卡马西平作用机制类似,但效能较苯妥英钠差。但是由于苯妥英钠副反应较大,临床应用较少,因此推荐选择不良反应较轻的卡马西平、奥卡西平等抗癫痫药物<sup>[42]</sup>。左乙拉西坦通常治疗效果不佳,甚至可能加重癫痫发作及发育倒退<sup>[33, 34]</sup>,少数患者使用拉莫三嗪、卡马西平后病情加重<sup>[28]</sup>。Gardella 等<sup>[10]</sup> 研究中约 55%DEE 患者对生酮治疗有效,类固醇激素在疾病急性期及缓解痉挛有效,大麻二醇治疗无效。然而 SCN8A-DEE 普遍预后不佳,未来研究重点仍是开发新型靶向治疗,Atkin 等<sup>[43]</sup> 发现阿米替林、卡维地洛、尼伐地平、卡马西平等药物具有浓度依赖性抑制钠离子内流的特点,为新型靶向治疗提供了候选药物,Lenk 等<sup>[44]</sup> 报道反义寡核苷酸 (Antisense oligonucleotide, ASO) 技术能降低携带 SCN8A 基因突变 (*p.R1872W*) 的癫痫脑病小鼠模型的 SCN8A 基因转录水平,从而延缓癫痫发作、延长存活时间。

## 5 小结

SCN8A 基因突变与一系列轻重不等疾病表型谱相关,建议对癫痫、精神运动发育迟缓的患儿进行基因筛查以协助诊治。探究基因突变分子机制、基因型与临床表型关系以及新型靶向药物的开发是未来研究重点,对精准化治疗、改善患儿预后具有重要意义。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- Gasser A, Ho T, Cheng X, et al. An ankyrinG-binding motif is necessary and sufficient for targeting Nav1.6 sodium channels to axon initial segments and nodes of Ranvier. *The Journal of neuroscience:the official journal of the Society for Neuroscience*, 2012, 32(21): 7232-7243.
- Veeramah K, O'brien J, Meisler M, et al. De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *American journal of human genetics*, 2012, 90(3): 502-510.
- Gardella E, Becker F, Møller R, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. *Annals of neurology*, 2016, 79(3): 428-436.
- Johannesen K, Gardella E, Encinas A, et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60(5): 830-844.
- Larsen J, Carvill G, Gardella E, et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, 2015, 84(5): 480-489.
- Wagnon J, Barker B, Ottolini M, et al. SCN8A Loss-of-function variants of in intellectual disability without seizures. *Neurology Genetics*, 2017, 3(4): e170.

- 7 Butler K, Da Silva C, Shafir Y, *et al.* De novo and inherited SCN8A epilepsy mutations detected by gene panel analysis. *Epilepsy research*, 2017, 129: 17-25.
- 8 Wagnon J, Mencacci N, Barker B, *et al.* Partial loss-of-function of sodium channel SCN8A in familial isolated myoclonus. *Human mutation*, 2018, 39(7): 965-969.
- 9 Johannesen K, Gardella E, Scheffer I, *et al.* Early mortality in SCN8A-related epilepsies. *Epilepsy research*, 2018, 143: 79-81.
- 10 Gardella E, Marini C, Trivisano M, *et al.* SCN8A The phenotype of developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*, 2018, 91(12): e1112-e1124.
- 11 Kruger L, Isom L. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels: not just for conduction. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2016, 8(6): a029264.
- 12 Brunklaus A, Lal D. Sodium channel epilepsies and neurodevelopmental disorders: from disease mechanisms to clinical application. *Developmental medicine and child neurology*, 2020, 62(7): 784-792.
- 13 Meisler M, Helman G, Hammer M, *et al.* SCN8A encephalopathy: Research progress and prospects. *Epilepsia*, 2016, 57(7): 1027-1035.
- 14 Ademuwagun I, Rotimi S, Syrbe S, *et al.* Voltage gated sodium channel genes in epilepsy: mutations, functional studies, and treatment dimensions. *Frontiers in neurology*, 2021, 12: 600050.
- 15 Blanchard M, Willemsen M, Walker J, *et al.* De novo gain- of-function and loss-of-function mutations of SCN8A in patients with intellectual disabilities and epilepsy. *Journal of medical genetics*, 2015, 52(5): 330-337.
- 16 Gardella E, Möller R. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes. *Epilepsia*, 2019: S77-S85.
- 17 Liu Y, Schubert J, Sonnenberg L, *et al.* Neuronal mechanisms of mutations in SCN8A causing epilepsy or intellectual disability. *Brain: a journal of neurology*, 2019, 142(2): 376-390.
- 18 Johannesen K, Liu Y, Koko M, *et al.* Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain : a journal of neurology*, 2021.
- 19 Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, *et al.* Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2007, 27(22): 5903-5914.
- 20 Wagnon J, Meisler M. Recurrent and Non-Recurrent Mutations of SCN8A in Epileptic Encephalopathy. *Frontiers in neurology*, 2015, 6: 104.
- 21 Tidball A, Lopez-Santiago L, Yuan Y, *et al.* Variant-specific changes in persistent or resurgent sodium current in SCN8A-related epilepsy patient-derived neurons. *Brain: a journal of neurology*, 2020, 143(10): 3025-3040.
- 22 Luo H, Xie L, Hong S, *et al.* The genotype and phenotype of proline-rich transmembrane protein 2 associated disorders in Chinese children. *Frontiers in pediatrics*, 2021, 9: 676616.
- 23 Anand G, Collett-White F, Orsini A, *et al.* Autosomal dominant SCN8A mutation with an unusually mild phenotype. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2016, 20(5): 761-765.
- 24 Wang J, Gao H, Bao X, *et al.* SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC medical genetics*, 2017, 18(1): 104.
- 25 Parrini E, Marini C, Mei D, *et al.* Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes. *Human mutation*, 2017, 38(2): 216-225.
- 26 Bagnasco I, Dassi P, Blé R, *et al.* A relatively mild phenotype associated with mutation of SCN8A. *Seizure*, 2018, 56: 47-49.
- 27 Wagnon J, Barker B, Hounshell J, *et al.* Pathogenic mechanism of recurrent mutations of SCN8A in epileptic encephalopathy. *Annals of clinical and translational neurology*, 2016, 3(2): 114-123.
- 28 Denis J, Villeneuve N, Cacciagli P, *et al.* Clinical study of 19 patients with SCN8A-related epilepsy: Two modes of onset regarding EEG and seizures. *Epilepsia*, 2019, 60(5): 845-856.
- 29 McNally M, Johnson J, Huisman T, *et al.* SCN8A epileptic encephalopathy: detection of fetal seizures guides multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Pediatric neurology*, 2016, 64: 87-91.
- 30 Trivisano M, Pavia G, Ferretti A, *et al.* Generalized tonic seizures with autonomic signs are the hallmark of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy & behavior: E& B*, 2019, 96: 219-223.
- 31 De Kovel C, Meisler M, Brilstra E, *et al.* Characterization of a de novo SCN8A mutation in a patient with epileptic encephalopathy. *Epilepsy research*, 2014, 108(9): 1511-1518.
- 32 Ohba C, Kato M, Takahashi S, *et al.* Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 994-1000.
- 33 姚春美, 赵荣江, 邓亚仙, 等. SCN8A基因突变相关癫痫性脑病 2 例报告并文献复习. *临床儿科杂志*, 2019, 37(6): 462-465.
- 34 Schreiber J, Tochen L, Brown M, *et al.* A multi-disciplinary clinic for SCN8A-related epilepsy. *Epilepsy research*, 2020, 159: 106261.
- 35 Nickels K, Grossardt B, Wirrell E. Epilepsy-related mortality is low in children: a 30-year population-based study in Olmsted County, MN. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 2164-2171.
- 36 Keller A, Whitney R, Li S, *et al.* Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. *Neurology*, 2018, 91(2): e107-e111.
- 37 Abdel-Mannan O, Taylor H, Donner E, *et al.* A systematic review of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in childhood. *Epilepsy & behavior: E& B*, 2019, 90: 99-106.
- 38 Frasier C, Wagnon J, Bao Y, *et al.* SCN8A Cardiac arrhythmia in a mouse model of sodium channel epileptic encephalopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(45): 12838-12843.
- 39 Trudeau M, Dalton J, Day J, *et al.* Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia, and mental retardation. *Journal of medical genetics*, 2006, 43(6): 527-530.
- 40 Canafoglia L, Franceschetti S, Granata T, *et al.* SCN8A splicing mutation causing skipping of the exon 15 associated with intellectual disability and cortical myoclonus. *Seizure*, 2020, 82: 56-58.
- 41 Boerma R, Braun K, Van Den Broek M, *et al.* Remarkable phenytoin sensitivity in 4 children with SCN8A-related epilepsy: a molecular neuropharmacological approach. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(1): 192-197.
- 42 Møller R, Johannesen K. Precision medicine: SCN8A encephalopathy treated with sodium channel blockers. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(1): 190-191.
- 43 Atkin T, Maher C, Gerlach A, *et al.* A comprehensive approach to identifying repurposed drugs to treat SCN8A epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 802-813.
- 44 Lenk G, Jafar-Nejad P, Hill S, *et al.* Scn8a antisense oligonucleotide is protective in mouse models of SCN8A encephalopathy and dravet syndrome. *Annals of neurology*, 2020, 87(3): 339-346.

# 癫痫中环状 RNA 的研究现状



张舒雅, 孙洪英

包头医学院(包头 014000)

**【摘要】** 癫痫是一种神经系统慢性疾病,给家庭和社会带来沉重的经济及照护负担,其发病机制复杂,且约 1/3 的癫痫患者对药物治疗不敏感,发现一种可以诊断及治疗的分子标志物势在必行。近年来人们对环状 RNA (circular RNA, circRNA) 的研究越来越多,其作为非编码 RNA 的重要成员,可作为调控工具、生物标志物、治疗靶点,分别为癫痫的病理生理研究、诊断、治疗提供新的指导和方向。本综述结合国内外相关报道,旨在阐述 circRNA 相关功能、特性及其与癫痫相关性,为进一步研究 circRNA 与癫痫提供理论依据。

**【关键词】** 环状 RNA; 微小 RNA; 癫痫

癫痫是颅内神经元高同步异常放电所致的大脑神经系统功能障碍性疾病,影响全球 7 000 多万人,且 80% 以上在中低收入国家<sup>[1]</sup>。其发病机制复杂,涉及神经递质学、异常网络、离子通道、遗传、免疫等学说。尽管越来越多的研究探索了癫痫的发病机制,但确定的癫痫致病因素和发病机制仍然缺乏<sup>[2]</sup>。

环状 RNA (Circular RNAs, circRNA) 是一种非编码 RNA,由线性转录本通过反向剪接产生,可作为蛋白样调控因子、转录因子和微小核糖核酸 (MicroRNAs, miRNAs) 海绵发挥作用<sup>[3]</sup>。随着高通量测序和生物信息学工具的发展,科学家发现 circRNA 是人类转录组的一个普遍特征,在许多其他动物中无处不在<sup>[4]</sup>。circRNA 的独特结构让其具有比线性核糖核酸更长的半衰期和更强的核糖核酸酶 (Ribonuclease, RNase) 抗性<sup>[5]</sup>,这使得它们有望成为诊断和治疗的生物标志物及靶点。大量研究揭示了它们独特的表达特征和在多种疾病中的重要生物学作用,如恶性肿瘤<sup>[6]</sup>、心血管疾病<sup>[7]</sup>、神经系统疾病<sup>[8]</sup> 和自身免疫性疾病<sup>[9]</sup>。

## 1 circRNA 概述

### 1.1 circRNA 结构

circRNA 是一种不同于线性 RNA 的新型非编码 RNA,起源于前体-mRNA 转录本的反向剪接,没有 3' 尾端 (poly A 结构) 和 5' 端帽子结构的,通过共价键连接形成闭环结构<sup>[10]</sup>。

### 1.2 circRNA 特点

circRNA 通常被认为是丰富、稳定、保守和特异性表达的分子,存在于真核生物中。

**1.2.1 丰富性** circRNA 的丰富性一直是人们关注的焦点。Salzman 等<sup>[11]</sup> 通过 RNA 测序在癌细胞和正常细胞中发现大量环形转录副本,10% 以上的人类基因可以转录产生 circRNA,该数据与典型的线性转录副本基本相当。Jeck 等<sup>[10]</sup> 利用高通量测序方法发现,在人类成纤维细胞中超过 25 000 种环状 RNA,比它们相关的线性 mRNA 高出 >10 倍。

**1.2.2 稳定性** 对于理想的生物标志物来说,稳定 5' 端帽子结构的共价环, circRNA 可以逃避去腺苷化和去帽化。此外, circRNA 对性是测试结果可靠性和可重复性的关键属性。作为一个缺乏 3' 多聚腺苷酸尾和核糖核酸外切酶 (Ribonuclease R, RNase R, 3'-5'核糖核酸外切酶) 具有高度抗性, RNaseR 是一种消化几乎所有的线性 RNA 的核酸外切酶。circRNAs 在细胞中的平均半衰期超过 48 h<sup>[10]</sup>,比 mRNAs 的平均 10 h 长得多<sup>[12]</sup>。

除了血液, circRNA 也可以在唾液和精浆等其他体液中检测到<sup>[13]</sup>。尽管唾液中的核酸外切酶活性很高, circRNA 可以通过掺入大分子或封装在唾液中的外泌体中防止降解<sup>[14]</sup>。研究发现,在室温下, circRNA 在采集 24 h 后的无细胞的精液内几乎不会降解<sup>[15]</sup>。这表明 circRNA 可以作为男性生殖疾病的良好生物标志物。综上,这些数据表明环状 RNA 极具稳定性,更有潜力作为生物标志物。

**1.2.3 保守性** 作为 RNA 家族的新成员, circRNA 的保守性仍有争议。一些研究声称 circRNAs 是进

DOI: 10.7507/2096-0247.202111014

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 (2020MS08073)

通信作者: 孙洪英, Email: sunhongying2004@sina.com



化上非常保守的分子<sup>[10]</sup>,而另一些研究认为它们是物种特异性<sup>[16]</sup>。我们总结了一些可能与它们的保守程度相关的因素: circRNA 的类型、表达水平、起源组织和物种间的进化距离。保守性的差异还来自许多其他混杂因素,包括检查的不同组织类型或使用的不同生物信息学方法。然而,不管在什么情况下,在人类和啮齿类动物中确实存在相当数量的精确位于同源位置的 circRNA<sup>[12]</sup>。对于这些 circRNA,啮齿动物可以作为实验研究的合适模式生物。此外,这些在漫长的进化过程中一直保持保守的 circRNA 可能具有重要的功能,因此具有更大的研究价值。

**1.2.4 特异性** circRNA 具有作为各种疾病特定的生物标志物参与特定细胞类型或特定病理条件下的生物过程的特异性。研究表明, circRNA 的类型和丰度在不同组织和细胞中及其不同发育阶段均有所不同<sup>[11]</sup>。经确定,人类成人中 11.9% 的 circRNA、人类胎儿中 10.4% 的 circRNA 和小鼠中 34.3% 的 circRNA 是组织特异性的<sup>[17]</sup>。

### 1.3 circRNA 功能

**1.3.1 miRNA 分子海绵** 一些 circRNA 包含 miRNA 响应元件,并可以与 miRNA 作为 miRNA 海绵相互作用<sup>[3]</sup>,阻止 miRNA 在 3'非翻译区与信使 RNA (Messenger RNA, mRNA) 相互作用。最近收集的证据表明, circRNA 参与了 miRNA 表达水平的微调。circRNAs 通过与 miRNAs 竞争结合,从而干扰了 miRNA 对靶 mRNA 的抑制功能,进而调控靶基因的表达<sup>[18]</sup>。此外, circRNAs-miRNAs 的相互作用是仅用于隔离 miRNAs 还是超出了这一功能,目前仍不清楚。

**1.3.2 调控蛋白结合** 部分 circRNA 可与蛋白质相互作用,参与基因的表达调控。如正常情况下,细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (Cyclin dependent kinase 2, CDK2) 与细胞周期蛋白结合推动细胞周期进程,而 circ-Foxo3 可与 CDK2、p21 结合形成 circ-Foxo3-p21-CDK2 三元复合物,阻碍 CDK2 的功能,从而阻滞了细胞周期运行<sup>[19]</sup>。Abdelmohsen 等<sup>[8]</sup>研究发现, circ PABPN1 可抑制 RNA 结合蛋白 HUR 与核内 poly(A) 结合蛋白 1 (PABPN1) mRNA 的结合,降低 PABPN1 mRNA 表达水平。

**1.3.3 调控基因转录** 虽然大多数 circRNA 可以在细胞质中找到,但这些物种的一部分被运输到细胞核中,在某些情况下, circRNA 在细胞核中通过增强其亲本基因的表达,发挥功能。已有研究表明,外显子-内含子型 circRNA 和内含子型 circRNA 的

成员与转录机制相互作用,并调节全范围的基因表达<sup>[20]</sup>。

**1.3.4 编码功能** 根据我们的传统观点, 5'端和 3'端是真核细胞翻译起始的基本要素。由于缺少 5'端和 3'端, circRNA 一度被认为是非编码核糖核酸。最近,越来越多的证据表明, circRNA 可以与多聚体相关联,其中一些包含起始密码子 AUG 和具有适当长度的公认的开放阅读框,这表明 circRNA 具有意想不到的蛋白质编码潜力<sup>[21]</sup>。

## 2 癫痫发病机制

癫痫发病机制复杂,癫痫的发生发展与神经递质学、异常网络、离子通道、遗传、免疫等关系密切,大致为以下三种学说。

### 2.1 神经递质学说

前期已有许多研究证明癫痫的发生与脑部抑制性和兴奋性神经递质的失衡有关。大量证据支持抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸和兴奋性神经递质谷氨酸信号异常在癫痫发病机制中起重要作用,同时也有乙酰胆碱、P 物质、一氧化氮、大麻素和腺苷等神经化学物质的参与<sup>[22]</sup>。

### 2.2 异常网络学说

有研究表明,癫痫是一种网络障碍疾病,研究者运用静息状态连接图理论分析颞叶癫痫神经网络的功能变化,证明癫痫患者组和健康对照组的网络差异是有区别的<sup>[23]</sup>。网络异常到底是癫痫的原因还是结果,或者存在其他关系有待进一步研究证明。

### 2.3 离子通道学说

离子通道是体内一切电活动的结构基础,癫痫是脑部神经元高同步异常放电所致,二者之间关系密切。选择性允许离子通过是离子通道最重要的功能,目前发现的与癫痫有关的离子通道有钾离子通道、钠离子通道、钙离子通道、氯离子通道等。癫痫的发生可能是一条离子通道作用,也可能是多条离子通道相互作用的结果,通过电解质分布和转运的异常最终导致离子通道功能紊乱,从而使神经元异常放电<sup>[24]</sup>。

## 3 circRNA 与癫痫

circRNA 是具有潜在调控特性的早期非编码 RNA。circRNA 在所有组织中都有表达,但在中枢神经系统中更为丰富,尤其在神经元突触处高度活跃, circRNA 在保持大脑健康和神经精神疾病发生发展中发挥着突出作用<sup>[25]</sup>。最近的研究表明, circRNA 是由几个神经元特异性基因产生的,表明它们可能

参与了大脑发育和突触可塑性<sup>[20]</sup>。circRNA 紊乱可能与急性中枢神经系统损伤后的神经退行性疾病和继发性脑损伤有关。

在神经系统疾病中, circRNA 与 miRNA 相互作用, 通过 circRNA-miRNA-mRNA 轴作为 miRNA 海绵调节基因表达。虽然大多数 circRNA 的表达水平通常很低, 但一些 circRNA 表现出细胞类型特异性和组织特异性的表达, 具有高拷贝数和转录数 (>10 倍)<sup>[26]</sup>。研究发现, circRNA 在脑组织中更丰富<sup>[26]</sup>, 尤其是突触部分, 包括神经磷脂和突触小体<sup>[27]</sup>。这些发现提示 circRNA 在神经元功能中发挥重要作用。组织学结果证实, 边缘结构的突触重组似乎逐步增强皮质的过度兴奋性, 并可能导致癫痫发作<sup>[28]</sup>。然而, circRNA 在癫痫中的作用在很大程度上仍不清楚。

文献中有一些例子说明了 circRNA 与癫痫的发生发展有意义: ① 如 circUBQLN1 通过充当 miR-155 的海绵诱导 SOX7 的表达来抑制癫痫的发生。circUBQLN1/miR-155/SOX7 信号网络有助于理解癫痫的病理机制。以 circUBQLN1 为治疗靶点可能会改善癫痫的治疗<sup>[29]</sup>; ② 也有研究监测到, 在 TLE 血清标本和无 Mg<sup>2+</sup> 诱导的人海马神经元中, circ\_0003170 和 CCL2 的表达增加, 而 miR-421 的表达降低。circ\_0003170 通过调控 miR-421/CCL2 轴, 触发神经元损伤, 包括细胞周期阻滞、凋亡和氧化应激<sup>[30]</sup>; ③ circ\_ANKMY2 通过 miR-106b-5p/FOXP1 轴调控 TLE 的进展, 为 circ\_ANKMY2 作为 TLE 治疗的靶点提供了证据<sup>[31]</sup>。

#### 4 小结

circRNA 在其生物合成和分子功能方面的研究得到了极大的发展。然而, 还有更多生物学功能有待进一步调查研究, 其与癫痫的发生及发展也有待更多的研究和探讨。靶基因、miRNA 和 circRNA 之间的三方相互作用如何协调以促进人类疾病的发展需要更全面的研究。circRNA 表达或降解在特定疾病背景下的调控是另一个需要进一步研究的重要问题。此外, circRNA 的类蛋白特性为调节分子间相互作用开辟了全新的途径。如何预测 circRNA 的三级结构及其潜在的相互作用则需要更系统的全基因组调查和分析。综上, circRNA 作为一种新型的调控分子将成为癫痫的预防、诊断及治疗的新靶点。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- 2 Chen F, Zheng H, Zhang W, *et al.* circ\_0003170 aggravates human hippocampal neuron injuries by regulating the miR-421/CCL2 axis in cells models of epilepsy. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(2): 115-126.
- 3 Hsiao KY, Sun HS, Tsai SJ. Circular RNA - New member of noncoding RNA with novel functions. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(11): 1136-1141.
- 4 Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 475-490.
- 5 Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5): 453-461.
- 6 Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, *et al.* The landscape of Circular RNA in cancer. *Cell*, 2019, 176(4): 869-881.
- 7 Aufiero S, Reckman YJ, Pinto YM, *et al.* Circular RNAs open a new chapter in cardiovascular biology. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8): 503-514.
- 8 Mehta SL, Dempsey RJ, Vemuganti R. Role of circular RNAs in brain development and CNS diseases. *Prog Neurobiol*, 2020, 186: 101746.
- 9 Zhou Z, Sun B, Huang S, *et al.* Roles of circular RNAs in immune regulation and autoimmune diseases. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 503-507.
- 10 Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, *et al.* Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157.
- 11 Salzman J, Chen RE, Olsen MN, Wang PL, Brown PO. Cell-type specific features of circular RNA expression. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003777.
- 12 Schwanhäusser B, Busse D, Li N, *et al.* Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*, 2011, 473(7347): 337-342.
- 13 Bahn JH, Zhang Q, Li F, *et al.* The landscape of microRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva. *Clin Chem*, 2015, 61(1): 221-230.
- 14 Park NJ, Li Y, Yu T, *et al.* Characterization of RNA in saliva. *Clin Chem*, 2006, 52(6): 988-94.
- 15 Dong WW, Li HM, Qing XR, *et al.* Identification and characterization of human testis derived circular RNAs and their existence in seminal plasma. *Sci Rep*, 2016 13(7), 6: 390-398.
- 16 Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, *et al.* The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-691.
- 17 Xia S, Feng J, Lei L, *et al.* Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes. *Brief Bioinform*, 2017, 1,18(6): 984-992.
- 18 Zhao Y, Alexandrov PN, Jaber V, *et al.* Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in Alzheimer's Disease (AD) is linked to deficits in a natural circular mirna-7 sponge (circRNA, ciRS-7). *Genes (Basel)*, 2016, 7(12): 116-121.
- 19 Du WW, Yang W, Liu E, *et al.* Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858.
- 20 Li Z, Huang C, Bao C, *et al.* Exon-intron circular RNAs regulate

- transcription in the nucleus. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264.
- 21 Granados-Riveron JT, Aquino-Jarquín G. The complexity of the translation ability of circRNAs. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(10): 1245-1251.
  - 22 Gu J, Tian X, Wang W, *et al.* Inhibition of Cgkii suppresses seizure activity and hippocampal excitation by regulating the postsynaptic delivery of glua1. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 160-177.
  - 23 Mazrooyisebdani M, Nair VA, Garcia-Ramos C, *et al.* Graph theory analysis of functional connectivity combined with machine learning approaches demonstrates widespread network differences and predicts clinical variables in temporal lobe epilepsy. *Brain Connect*, 2020, 10(1): 39-50.
  - 24 郎悦, 王小峰, 尹剑, 等. 离子通道与癫痫遗传学研究进展. *中华神经科杂志*, 2018, 51(8): 642-648.
  - 25 Zhang Y, Du L, Bai Y, *et al.* CircDYM ameliorates depressive-like behavior by targeting miR-9 to regulate microglial activation via HSP90 ubiquitination. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(6): 1175-1190.
  - 26 Zhou J, Xiong Q, Chen H, *et al.* Identification of the spinal expression profile of non-coding rnas involved in neuropathic pain following spared nerve injury by sequence analysis. *Front Mol Neurosci*, 2017, 3,10: 91.
  - 27 You X, Vlatkovic I, Babic A, *et al.* Neural circular RNAs are derived from synaptic genes and regulated by development and plasticity. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 603-610.
  - 28 Cavazos JE, Cross DJ. The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(3): 483-493.
  - 29 Zhu Z, Wang S, Cao Q, *et al.* CircUBQLN1 promotes proliferation but inhibits apoptosis and oxidative stress of hippocampal neurons in epilepsy via the miR-155-Mediated SOX7 upregulation. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1933-1943.
  - 30 Chen F, Zheng H, Zhang W, *et al.* circ\_0003170 aggravates human hippocampal neuron injuries by regulating the miR-421/CCL2 axis in cells models of epilepsy. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(2): 115-126.
  - 31 Lin Q, Chen J, Zheng X, *et al.* Circular RNA Circ\_ANKMY2 Regulates Temporal Lobe Epilepsy Progression via the miR-106b-5p/FOXP1 Axis. *Neurochem Res*, 2020, 45(12): 3034-3044.

# 认知行为疗法改善癫痫患者心理痛苦研究进展



袁占乔, 高飞

西安医学院第一附属医院 神经内科 (西安 710000)

**【摘要】** 癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 因其发作和治疗的不确定性、日常活动受限、社会误解及歧视、病耻感等, 癫痫患者承受着多重精神心理压力, 如抑郁、焦虑, 因而临床医疗工作者在关注癫痫疾病本身的同时需积极改善患者的身心健康情况。文献资料显示, 既往被广泛应用于精神类疾病治疗的认知行为疗法, 可通过改变癫痫患者的疾病认知模式有效缓解心理压力和痛苦。本文就国内外相关文献作一综述, 探讨目前癫痫患者心理痛苦的研究情况、介绍可作为辅助治疗的认知行为疗法及其相关疗效, 以进一步加强临床对认知行为治疗的重视, 从而有效的缓解癫痫患者的心理健康问题。

**【关键词】** 癫痫; 认知行为疗法; 心理痛苦; 研究进展

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 影响全世界约 5 000 万人, 是导致患者残疾、精神障碍、社会孤立和过早死亡的高风险疾病<sup>[1]</sup>。精神共患病是癫痫最常见的共患病, 最普遍的精神共患病是抑郁症 (23.1%) 和焦虑症 (20.2%), 而全球一般人群中上述疾病的比例为 4.4% 和 3.6%<sup>[2]</sup>。据估计, 5%~14.3% 的癫痫患者自杀或自杀未遂<sup>[2]</sup>, 至少是一般人群的三倍<sup>[3]</sup>, 且精神疾病是癫痫患者自杀的最强预测因素<sup>[4]</sup>。癫痫共病障碍会降低患者生活质量、增加医疗保健成本、降低治疗依从性并加剧抗癫痫药物的副作用。早期识别癫痫患者的精神疾病可以改善他们的管理和预后, 识别这种精神共病的能力被美国神经病学学会 (AAN) 和国际抗癫痫联盟 (ILAE) 认为是一项关键能力<sup>[5,6]</sup>。据研究指出, 认知行为疗法 (Cognitive behavior therapy, CBT) 具有改善癫痫患者抑郁和焦虑的实证成效。本综述汇整国内外相关文献, 探讨目前癫痫患者心理痛苦研究现状、介绍可作为辅助治疗的 CBT 及其相关疗效, 以进一步加强临床对认知行为治疗的重视, 从而有效的缓解癫痫患者的心理健康问题。

## 1 癫痫患者心理痛苦的研究现状

心理痛苦的概念目前尚未有统一定义, 美国精神病学协会的《精神障碍诊断和统计手册》第五版 (DSM-5) 认为“心理痛苦”是从抑郁症和一般

焦虑症状到人格特征、功能障碍和行为问题的非特异性症状组合。在临床研究工作中, “心理痛苦”大多被定义为一种具有抑郁 (如失去兴趣、悲伤、绝望) 和焦虑 (如不安、感觉紧张) 症状的情绪痛苦状态, 其可能影响个人社会功能和日常生活<sup>[7]</sup>。目前, 心理痛苦被认为是人类第六大生命体征, 其作为心理健康指标在公共卫生、人口调查、流行病学研究以及临床试验和干预研究中广泛应用。严重的心理痛苦 (Serious psychological distress, SPD) 是精神健康问题的一个指标, 包括严重到足以在日常活动中造成中到重度损害并需要治疗的精神健康问题。目前, “心理痛苦”已在国内外癌症及糖尿病等疾病中作为评估患者精神心理状况的指标得到了可靠的应用<sup>[8,9]</sup>。

心理痛苦是神经性疾病中常见的合并症, 在癫痫患者中更为常见。一项在埃塞俄比亚进行的研究表明, 癫痫患者心理痛苦的患病率为 38.3%, 这一结果与既往的研究一致, 表明癫痫患者心理痛苦患病率是世界卫生组织关于普通人群心理痛苦患病率 (14%) 的近三倍<sup>[10]</sup>。然而, 印度相关研究表明癫痫患者心理痛苦患病率为 50.5%, 这可能是因为不同的文化背景下, 癫痫患者心理痛苦患病率水平有着显著的差异<sup>[10]</sup>。

自 2019 年底以来, 世界一直在经历 SARS-CoV2 引起的新型冠状病毒病 (COVID-19) 的灾难性大流行<sup>[11]</sup>。COVID-19 疫情不但对人们的身体健康和生命造成了严重威胁, 同时还引发了各种各样的心理问题, 如恐慌症、焦虑症和抑郁症。研究表明, 与



普通人群相比,癫痫患者在疫情期间表现出更高的心理痛苦<sup>[4]</sup>。

癫痫患者心理痛苦的形成及发展受生理、心理、精神及社会等多种因素影响,其不但导致疾病控制不良、增加焦虑以及物质滥用,而且严重影响患者日常活动、社交生活、家人互动关系、自我照顾能力。目前影响癫痫患者心理痛苦的因素相关研究不断被报道,其表明,癫痫发作频率、癫痫病程、抗癫痫药物副作用、性别、受教育水平、婚姻状况、就业情况、宗教信仰、经济因素、疾病认知情况、家庭社会支持度等多种因素在癫痫患者心理痛苦的产生和发展中均发挥了不同程度的影响作用。

然而,虽然癫痫患者心理痛苦患病率较高,但部分患者可能未主动对医护人员提及,而医护人员也可能因为缺乏处理患者心理情绪问题的相关训练与技能,导致忽略或无法妥善处理癫痫患者的心理健康问题。

## 2 认知行为疗法简介

CBT 是 A.T.Beck 早在 60 年代发展出的一种具有结构性、短程性及认知取向性改变特点的心理疗法,主要针对由于精神障碍及认知不合理等原因导致的各种心理问题,如抑郁症、焦虑症等<sup>[12]</sup>。认知行为主义认为,思想影响着行为和生理。CBT 在这一基础上研究思想、情绪和特定事件之间的关系,目的是让患者学会识别不适应的思维模式,并用更健康的认知和行为反应取而代之。

与其他心理疗法相比, CBT 主要着眼于不合理的认知问题方面,通过语言或非语言的沟通方式来纠正患者的非理性认知甚至误解,从而改变患者的错误认知和不良心理状态、建立正确的认知、提高患者面对现实的勇气。CBT 是目前应用广泛的心理治疗方法之一,其三个基本主张是:① 认知活动影响行为;② 认知可以被监测和改变;③ 透过认知的改变可以期望行为被改变。其理论就建立在个人的认知会影响本身的情绪与行为,也就是当个体受到刺激(如生活事件或疾病等)时,个人对该刺激所产生的知觉和想法,就会影响着后续的情绪与行为。因此,人们如何看待疾病事件或状况,由此就形成了人们的感受和反应。如:视疾病为威胁则引起恐惧和焦虑;失落引起悲伤、悲痛以及忧郁;视为挑战则唤起希望。

英国国家健康与护理卓越研究所等机构支持患有慢性身体健康状况的患者使用简短的 CBT 治疗抑郁症(至少作为轻度至中度抑郁症的一线治

疗)<sup>[13]</sup>。既往研究表明 CBT 不仅在减少不同人群心理痛苦方面有着实证成效<sup>[14-16]</sup>,而且,多个国家的研究也证明了 CBT 在改善压力、焦虑、抑郁和心理痛苦等方面有着长期疗效<sup>[17-19]</sup>。目前, CBT 还被用于减轻多种群体的心理压力和痛苦,如比利时的护士、尼日利亚的已婚夫妇、囚犯<sup>[14,20,21]</sup>。

## 3 认知行为疗法在改善癫痫患者心理痛苦中的作用效果

CBT 已被发现对慢性疾病(如成人癫痫)的全面管理是有益的<sup>[22]</sup>。根据国际专家共识声明,推荐 CBT 用于癫痫患者中抑郁和焦虑的治疗<sup>[23]</sup>。Ramaratnam 等<sup>[24]</sup>一篇较早的综述报道了 CBT 改善癫痫患者生活质量、抑郁和焦虑的强有力的证据。Marco Mula 等<sup>[25]</sup>认为, CBT 应作为改善癫痫患者焦虑症的首选治疗方法。

Goldstein 等<sup>[26]</sup>表明在对癫痫患者进行 CBT 治疗后,患者由治疗前认为癫痫对其日常生活造成较大困扰,转变为认为其对自身日常功能影响较小,这说明 CBT 的改变了他们对癫痫的看法,有效的改善了癫痫患者心理状态。CBT 对于颞叶癫痫的青少年患者来说,可以减轻其抑郁、焦虑、日常忧虑,甚至有助于改善认知功能和临床症状<sup>[27]</sup>。多项研究也表明, CBT 对改善癫痫患者(包括难治性癫痫伴心理问题患者)的心理状态有一定疗效,包括抑郁、心境恶劣、心理社会功能和心理调节<sup>[28-30]</sup>。Cochrane 综述和一项荟萃分析得出心理疗法对治疗癫痫患者的痛苦是有效的<sup>[30,31]</sup>。不仅如此,接受 CBT 治疗后,癫痫患者的生活质量也有相当大的改善并且幸福感评分得到了提高<sup>[32,33]</sup>。

一项针对伴有重度抑郁癫痫患者的研究表明,在对研究对象分别进行 CBT 或舍曲林治疗后,超过 50% 的癫痫患者 4 个月内重度抑郁症得到缓解,并且对两组研究对象的缓解时间分析发现, CBT 治疗组和舍曲林治疗组之间的差异小于 3 天,这为临床医生选择适合患者自身情况的治疗策略提供了证据支持。例如,对中枢神经系统药物的不良反应高度敏感的患者更适合 CBT 治疗,或者那些有交通限制的人可能更倾向舍曲林治疗<sup>[34]</sup>。

Bennett 等<sup>[35]</sup>的一项研究表明,经 CBT 治疗后,儿童/青少年癫痫患者的心理健康症状和生活质量均得到改善,该项研究是目前针对癫痫儿童心理健康进行心理治疗的最大规模的研究之一,结果同时表明,缺乏心理治疗经验的医疗人员经过为期 6 个月的相关培训后可以向患有心理健康问题

的儿童/青少年癫痫患者提供有效的 CBT 治疗。

在患有轻度抑郁或焦虑的青少年癫痫患者中, CBT 等心理治疗被视为首选治疗方法<sup>[36]</sup>。ILAE 发现了中到高质量证据表示心理干预, 尤其是 CBT, 能够在临床上显著地改善癫痫患者的抑郁症, 包括自杀<sup>[36]</sup>。尽管目前没有大规模随机对照试验发现 CBT 是治疗青少年癫痫抑郁症的有效方法, 但既往进行的一项小的随机对照试验表明 CBT 可以预防抑郁症的出现<sup>[37]</sup>。

颞叶癫痫/颞叶内侧硬化合并心因性非癫痫发作是常见的癫痫综合征, 研究证明, 经 CBT 治疗 8 周后该类患者的生活质量、抑郁症状和癫痫发作频率均有显著改善<sup>[38]</sup>。此外, CBT 也被认为是改善伴有抑郁的癫痫患者生活质量的一种有效手段<sup>[39]</sup>。

然而, Noble 等<sup>[40]</sup>进行的一项系统分析表明 CBT 对癫痫患者抑郁症状的益处是有限的。在他的研究中只有约 30% 接受 CBT 的患者抑郁症状得到了明显的改善, 其余 70% 的参与者的抑郁症状基本保持不变, 与对照组相比, 干预组中取得明显改善的患者仅多 20%。但在使用相同的标准来评估 CBT 治疗癫痫以外的重度抑郁症、强迫症和广泛性焦虑症的疗效时, 可靠的改善率可达到 50% ~ 80%。因此, 在作者看来, 当仅有 30% 的癫痫患者心理痛苦得到改善时, CBT 并不能认为是改善癫痫患者心理痛苦的高效治疗方法。随后 Markus Reuber 对此发表了自己的看法, 他认为如果一种治疗方法使患者状况得到改善的人数是普通治疗方法的 3 倍, 那么大多临床医生会认为这种治疗方法是非常有效的, 尤其是这种治疗方法能够以相对较低的成本实现如此显著的改善率, 因此并无理由认为 CBT 是无效的。Markus Reuber 还表示 Adam J Noble 的系统分析中大多数研究 CBT 治疗强度都很低 (不到 8 小时), 一些研究只包括了 CBT 的某些元素, 并且尽管他们将大多数研究的质量评为“良好”, 但其本身对研究结果的讨论突显了证据基础的许多不足之处。总而言之, 在 Markus Reuber 认为 CBT 确实能有效改善癫痫患者的抑郁症<sup>[41]</sup>。

值得思考的是, 目前 CBT 应用于癫痫患者仍有许多不确定因素, 如理想的治疗持续时间、潜在改善的时间进程以及可能受益最大的患者类型。参与 CBT 治疗可能会因为需要接受相关培训或治疗而需往返于治疗地点受到一定限制, 不及服用药物简便。尽管如此, CBT 治疗还是有一定的优势, 比如治疗成本相对较低、无创、没有严重的副作用, 容易理解便于患者参与等。目前, 认知行为干

预被认为是对癫痫患者进行标准治疗的低风险辅助手段, 并且 CBT 已被证明不仅在心理层面有益, 而且在癫痫控制方面也是有益的<sup>[42]</sup>。

## 4 小结

从诊断到治疗的过程当中, 癫痫患者会出现明显的心理痛苦。CBT 作为非药物辅助疗法, 能有效协助癫痫患者改善其症状, 提高生活质量。然而, 神经科医生在相关方面的培训非常有限, 事实上, CBT 是精神科医师、心理师、护理师在照护患者时的主要治疗方式之一。临床医师可考虑, 借用精神科专业人员的相关专业知识与经验, 安排相关教育课程, 使其可以通过在职教育, 学习认知行为治疗的运用模式以减轻癫痫患者心理痛苦, 从而提高其生活质量。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191.
- 2 Organization WH. *Epilepsy: a public health imperative*. Geneva: WHO, 2019.
- 3 Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, *et al*. Suicide in people with epilepsy: How great is the risk? *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1933-1942.
- 4 Hao X, Zhou D, Li Z, *et al*. Severe psychological distress among patients with epilepsy during the covid-19 outbreak in southwest china. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1166-1173.
- 5 Blümcke I, Arzimanoglou A, Beniczky S, *et al*. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epileptology: Report of the epilepsy education task force of the international league against epilepsy. *Epileptic Disord*, 2019, 21(2): 129-140.
- 6 Patel AD, Baca C, Franklin G, *et al*. Quality improvement in neurology: epilepsy quality measurement set 2017 update. *Neurology*, 2018, 91(18): 829-836.
- 7 Horwitz AV. Selecting outcomes for the sociology of mental health: issues of measurement and dimensionality. *J Health Soc Behav*, 2002, 43(2): 130.
- 8 张红梅, 傅荣, 张宁. 青少年1型糖尿病患者糖尿病相关心理痛苦的研究进展. *中华现代护理杂志*, 2020, 26(8): 6.
- 9 Prapa P, Papathanasiou IV, Bakalis V, *et al*. Quality of life and psychological distress of lung cancer patients undergoing chemotherapy. *World J Oncol*, 2021, 12(2-3): 61.
- 10 Mekuriaw B, Mantefardo B, Molla A, *et al*. Magnitude, symptom presentation and correlates of psychological distress among people with epilepsy in southern ethiopia: A cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2143-2151.
- 11 Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (covid-19) outbreak. *J Autoimmun*, 2020, 109: 102433.
- 12 Beck JS, Beck A. *Cognitive behavior therapy*. New York: Basics and beyond Guilford Publication, 2011.

- 13 Haddad M. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. *Int J Nurs Stud*, 2009, 46(11): 1411-1414.
- 14 Ezegbe BN, Ede MO, Eseadi C, *et al.* Effect of music therapy combined with cognitive restructuring therapy on emotional distress in a sample of nigerian married couples. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(34): e11637.
- 15 Vaca KC, Tremmel JA, Edwards KS. Preliminary support for group cognitive behavioral therapy (cbt) to reduce psychological distress in patients with spontaneous coronary artery dissection (scad). *J Clin Psychol Med Settings*, 2021, 28(4): 826-832.
- 16 Neher M, Nygårdh A, Nilsen P, *et al.* Implementing internet-delivered cognitive behavioural therapy for patients with cardiovascular disease and psychological distress: A scoping review. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2019, 18(5): 346-357.
- 17 Lucini D, Riva S, Pizzinelli P, *et al.* Stress management at the worksite: Reversal of symptoms profile and cardiovascular dysregulation. *Hypertension*, 2007, 49(2): 291-297.
- 18 Hawkins KM, Reddy P, Bunker S. Evaluation of a stress management course in adult education centres in rural australia. *Aust J Rural Health*, 2007, 15(2): 107-113.
- 19 Brunero S, Cowan D, Fairbrother G. Reducing emotional distress in nurses using cognitive behavioral therapy: a preliminary program evaluation. *Jpn J Nurs Sci*, 2008, 5(2): 109-115.
- 20 Amoke CV, Ede MO, Nwokeoma BN, *et al.* Effects of group cognitive-behavioral therapy on psychological distress of awaiting-trial prison inmates. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(17): e18034.
- 21 Jibb LA, Birnie KA, Nathan PC, *et al.* Using the mediport humanoid robot to reduce procedural pain and distress in children with cancer: a pilot randomized controlled trial. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(9): e27242.
- 22 Leeman-Markowski BA, Schachter SC. Cognitive and behavioral interventions in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(5): 42.
- 23 Kerr MP, Mensah S, Besag F, *et al.* International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 2133-2138.
- 24 Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3): Cd002029.
- 25 Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 1): 13-18.
- 26 Goldstein LH, McAlpine M, Deale A, *et al.* Cognitive behaviour therapy with adults with intractable epilepsy and psychiatric comorbidity: preliminary observations on changes in psychological state and seizure frequency. *Behav Res Ther*, 2003, 41(4): 447-460.
- 27 Constantinou M. Cognitive behavioral therapy for temporal lobe epilepsy: a case report revealing improvement in cognition, quality of life, medical needs, and psychological functioning. *J Psychiatry Psychiatr Disord*, 2020, 4(3): 79-86.
- 28 Mclaughlin DP, Mcfarland K. A randomized trial of a group based cognitive behavior therapy program for older adults with epilepsy: the impact on seizure frequency, depression and psychosocial well-being. *J Behav Med*, 2011, 34(3): 201-207.
- 29 Elsas SM, Gregory WL, White G, *et al.* Aura interruption: the andrews/reiter behavioral intervention may reduce seizures and improve quality of life-a pilot trial. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(4): 765-772.
- 30 Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*, 2013, 54(10): 1725-1734.
- 31 Michaelis R, Tang V, Wagner JL, *et al.* Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10): Cd012081.
- 32 Crail-Meléndez D, Herrera-Melo A, Martínez-Juárez IE, *et al.* Cognitive-behavioral therapy for depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(1): 52-56.
- 33 Tan SY, Bruni J. Cognitive-behavior therapy with adult patients with epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia*, 1986, 27(3): 225-233.
- 34 Gilliam FG, Black KJ, Carter J, *et al.* A trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. *Ann Neurol*, 2019, 86(4): 552-560.
- 35 Bennett SD, Au C, Byford S, *et al.* Feasibility of telephone-delivered therapy for common mental health difficulties embedded in pediatric epilepsy clinics. *Epilepsy Behav*, 2021, 116: 107743.
- 36 Dagar A, Falcone T. Psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy. *Curr Psychiatry Rep*, 2020, 22(12): 77.
- 37 Martinović Z, Simonović P, Djokić R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(4): 619-624.
- 38 De Barros ACS, Furlan AER, Marques LHN, *et al.* Effects of a psychotherapeutic group intervention in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy and comorbid psychogenic nonepileptic seizures: A nonrandomized controlled study. *Seizure*, 2018, 58: 22-28.
- 39 Stankevičiūtė R, Kazlauskaitė K, Aukšelytė G. Detection and treatment of comorbid depression in people with epilepsy. *Medical sciences*, 2020, 8(16): 72-86.
- 40 Noble AJ, Reilly J, Temple J, *et al.* Cognitive-behavioural therapy does not meaningfully reduce depression in most people with epilepsy: a systematic review of clinically reliable improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(11): 1129-1137.
- 41 Reuber M. Cognitive-behavioural therapy does meaningfully reduce depression in people with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(11): 1127.
- 42 Corrigan FM, Broome H, Dorris L. A systematic review of psychosocial interventions for children and young people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 56: 99-112.

# “量体裁衣”式教学计划联合多模式教学在脑电图教学中的应用探讨



吴倩仪, 何娜

广州医科大学附属第二医院 神经内科 (广州 510260)

**【摘要】** 脑电图在神经系统疾病的诊断与鉴别诊断中应用比较广泛,但其理论抽象、波形变化多样,学习难度较大。为提高脑电图教学质量,培养脑电图人才,提高阅图和判图水平,根据不同层次人才培养的需求量身定制教学计划,联合开展多模式教学,以增强学员的学习兴趣和脑电图分析能力。

**【关键词】** 脑电图; “量体裁衣”式教学计划; 多模式教学

脑电图是通过放置适当的电极,经过放大器,将脑部神经元生物电活动放大数百万倍后,记录下来的脑电活动,是反映脑功能的一项重要检查,具有简便、客观、无创等优点。脑电图在神经系统疾病的诊断与鉴别诊断中应用非常广泛,例如:颅内感染、自身免疫性脑炎、代谢性脑病等<sup>[1-3]</sup>;尤其是在发作性神经系统疾病中作用更为突出,譬如癫痫,运动诱发的运动障碍等<sup>[4,5]</sup>,各自具有特殊的脑电图改变,包括波幅、频率、波形等等。脑电图在脑死亡的判断中亦尤为重<sup>[6]</sup>。因此,脑电图已成为神经系统疾病临床诊断、治疗和预后评估中不可缺少的检查手段之一。鉴于此,每个神经科医生都需要了解甚至掌握脑电图的判读方法。然而脑电图内容广泛且抽象,图形复杂,生涩难懂;而单纯掌握脑电图的阅图,不与临床实际结合,可能会误判脑电图的临床意义,也不利于脑电图在临床应用的广泛开展。针对这些问题,我们根据学员的实际情况和各层次人才培养的需求量身定制教学计划,并合理组织利用多种教学方法,让学员从浅入深、从理论到实践,一步步深化脑电图的学习。

## 1 分层次量身定制教学计划

来学习或进修脑电图的学员有电诊断技术人员、神经内科专科医生、以及神经病学研究生、神经内科住院医师规培生等。他们的学历、工作经历及工作经验不同,对脑电图学习的目的也因人而

异。例如:对于电诊断技术人员,其学习和培养的主要目的是规范和熟练掌握脑电图操作技术,以及学习如何书写最基本的脑电图报告;对于神经内科专科医生,他们进修目的除了懂得脑电图报告描述的意义,可能更想着重了解脑电图与临床疾病的关系,如何应用脑电图了解病情、判断疾病和指导调整治疗方案;而对于神经病学研究生或住院医师规培生,其培养目的是掌握脑电图基本操作技术、阅图技巧及其在常见疾病中的应用,为后续的内科专科医生、电诊断技术人员储备人才。但是,对于神经病学研究生或规培生而言,其在校期间没有专门的脑电图课程,前期临床经验缺乏、培训周期短,且入科时大多为零基础,如何让此类学员能在有限培训期内快速掌握脑电图相关知识,是脑电图教学中的难点之一。因此,需要根据学员的具体情况,量体裁衣,分层次制定合理的教学计划,以达到更好的教学效果。

## 2 采用一对一教学和示范教学提高操作技能

规范的技术操作是脑电图学习的基石。这些脑电图技术操作包括:规范电极安放(国际10-20系统<sup>[7]</sup>)、各种脑电诱发试验的规范操作、仪器的规范使用及维护等。对于技术规范操作,我们采取一对一的教学模式。针对规范的电极安放,由一名带教老师带领一名学员、手把手地教导安装,以国际10-20系统为标准,让学员明确每个记录电极贴的具体位置和大概记录脑区。脑电诱发试验是用各种生理或非生理的方式诱发出异常波或癫痫样波。常见的诱发试验常规包括了睁-闭眼试验、过度换气、间断闪光刺激等。在教导各种脑电诱发试验具体操作方式的同时,除了采用一对一教学

DOI: 10.7507/2096-0247.202111009

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515011048);中国抗癫痫协会癫痫科研基金UCB基金(2020006B)

通信作者:何娜, Email: henachilli@163.com



外,还应用示范教学,在临床实际应用中,以不同类型的患者为蓝本,示范各类型脑电诱发试验成功、失败或其他异常情况时的脑电图改变,从而普及各种诱发试验的目的、阳性表现及其临床意义。

### 3 充分利用多媒体教学扎实掌握脑电图基本理论知识

学员还需要学习脑电图基本理论,了解脑电图基本原理,以便更好理解脑电图。为了让学员更直观和更感性的认识脑电图,提前收集并分类好大量图例,其中包括正常清醒脑电图、睡眠各期脑电图、良性变异,各种慢波异常、癫痫样放电等典型图例。充分利用现代化多媒体教学手段,制作PPT电子教案、小短视频等,在典型的脑电图图例中,可插入或链接立体神经解剖、脑电图基本理论知识,使学员可以生动直观地理解、甚至掌握枯燥而乏味的理论知识,并易于与临床实际相结合。短小精悍的声频资料可以有效地激发学员的学习兴趣,提高教学效果,尤其是在枯燥的理论学习阶段。在前期的基本理论学习后,再合理组织“脑力激荡”阅图竞赛,以PPT闪放的方式,先让学员快速阅图、判别为正常或异常脑电图,随后由带教老师一一解读、并指出异常之处,可加深学员对典型脑电图图例的掌握。

另外,癫痫的临床发作类型多样,其放电起始部位不同、累及的癫痫网络不同,脑电图的图形亦完全不同、形式多样。因此,我们提前收集不同类型癫痫发作的典型脑电及视频录像,让学员观看癫痫发作视频录像,并阅读相应脑电改变,在带教老师的指导下,让学员观看视频后提炼出癫痫发作动作的先后顺序,结合脑电演变特点,总结出癫痫发作类型,推测出可能的发作期脑电的起始部位。通过这样的学习,让学员既掌握了癫痫发作的特征性表现,又可了解各种发作的特征性脑电改变。

### 4 开展PBL教学培养脑电图阅图的临床思维

PBL (Problem-based learning) 是基于问题的提问式教学模式,其以问题为导向,一步一步地渐进式学习,由浅入深地开掘学员的临床思维,调动学生的主动性和积极性<sup>[8]</sup>。伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(BECT)是癫痫专科中一类常见且具有典型脑电图改变的癫痫类型<sup>[9]</sup>,以此为例,首先,诱导学员们带着问题阅读脑电图:①脑电背景是否正常;②有无异常电活动;③异常活动出现部位;④异常活动出现时间,清醒?睡眠?各有无差

别?按照上述问题,诱导学员一步一步掌握阅图的基本要素,得出的结果是该患者背景脑电基本正常,清醒期及睡眠期可见单侧或双侧Rolandic区放电,睡眠期放电明显增多。仅仅得出了脑电图的基本解读是远远不够的,还需要与临床结合,清楚这些脑电图异常代表的临床含义。因此,在已得出脑电图的异常描述后,仍以PBL教学,学员们按以下问题对所提供的临床病例资料进行阅读及讨论:①患者发病年龄;②起病诱因是什么;③什么状态下发病;④临床表现,初步判断发作类型;⑤发作频率;⑥有无家族史;⑦相关辅助检查结果,如磁共振、PET-CT等<sup>[10]</sup>。根据以上问题,阅读临床病史资料后得出:患者学龄期起病,无明显诱因每次发作均在刚入睡之后,发作类型为CPS、GTCS或sGTCS,每年发作1~2次,否认家族中有类似癫痫患者,起病后头颅磁共振未经明显异常。因此,结合脑电图典型改变及临床资料,可明确诊断为BECT。通过以问题形式分析典型案例,可以让学员从繁琐的资料中抽丝剥茧,抽取精华,更容易分析出特征性脑电图,也可以更好联系临床,对后续的治疗更具有指导价值。此外,我们还可以设置情景,让学员们分析讨论另外一份有Rolandic区放电的脑电图,其可能的临床诊断是什么?最后结合患者真实病史验证最终答案,从而激发学员们学习积极性。

### 5 开展CBL教学培养脑电图诊断与鉴别诊断能力

脑电图的阅图,若只停留在只会分析仪器上显示的脑电波形,只会辨认脑电图形是不够的,要读懂一份脑电图需要与临床实际紧密结合,从而明确各种图形提示的临床意义。在此基础上,采用CBL (Case-based learning) 教学方式,以临床实际病例 case-by-case 地进行指导分析<sup>[11]</sup>。如一例10岁患儿,视频脑电图可见一侧Rolandic区典型的尖慢波放电,若单纯看脑电图结果,可能会被认为是癫痫患者。结合临床,这是一名因为眨眼、耸肩、伸颈等不自主抽动来就诊的患儿,临床诊断为抽动症。有报道抽动症脑电图异常率在12%~75%之间,表现为背景脑电变慢或 $\theta$ 波增多;也有报道抽动症癫痫样放电率为8.8%,常见于额或中央区阵发棘尖波,偶亦可见于Rolandic区棘波发放。因此,有Rolandic区典型尖慢波放电,并不意味着一定就是癫痫患者,还有可能是抽动症患儿<sup>[12]</sup>,需要与临床病史综合分析,方能得出脑电图最佳的临床意义。

再例如,每每谈及周期性三相波,很多人就会想到克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)<sup>[13]</sup>。因为周期性三相波对CJD诊断的特异性为67%,敏感性为86%<sup>[14]</sup>。但我们不能监测到三相波就考虑该患者为CJD,其实周期性三相波还可见于其他系统疾病引起的代谢性脑病患者,如肝性脑病、肾性脑病等,还可见于部分痴呆疾病患者<sup>[15]</sup>。从脑电图图形而言,区别点仅仅在于此类疾病的周期性复合波不如CJD相关的三相波规律和持续;而从临床意义而言,其疾病的发展、治疗及其预后都相差甚大。因此,看到一份周期性三相波的脑电图,必须紧密结合其临床,方能作出合理正确的脑电图临床意义的判断。

综上,在脑电图的教学当中,首先应清楚了解各层次人才培养的需求,有的放矢、量体裁衣地制定符合各层次人才培养的教学计划,再通过合理应用多种教学方法,以积极调动学员的学习兴趣、满足各层次人才培养的需求,努力提升教学质量,培养更多专业的脑电图医技人员。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Pranab KD, Arindam G. Atypical presentation of fulminating subacute sclerosing panencephalitis: a case series. *Neuropediatrics*, 2021, 52(1): 52-55.
- 2 Mitchell JW, Valdoleiros SR, Jefferson S, *et al.* Autoimmune encephalitis as an increasingly recognised cause of non-convulsive status epilepticus: A retrospective, multicentre evaluation of patient characteristics and electroencephalography (EEG) results. *Seizure*, 2020, 80: 153-156.
- 3 Pria A, Prter WK. Triphasic waves and encephalopathy in the setting of pregabalin toxicity. *J Clin Neurophysiol*, 2018, 35(6): 515-517.
- 4 Chen H, Koubeissi MZ. Electroencephalography in epilepsy evaluation. *Contin Lifelong Learn Neurol*, 2019, 25(2): 431-453.
- 5 Sun YS, Su JY. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia in a patient with a PRRT2 mutation and centrotemporal spike discharges on electroencephalogram: case report of a 10-year-old girl. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(Suppl 1): S157-S160.
- 6 Poothrikovil RP, Al Thihli K, Al Futaisi A. EEG pattern in neonatal maple syrup urine disease: description and clinical significance. *Neurodiagn J*, 2021, 61(3): 123-131.
- 7 Jeong HT, Youn YC, Sung HH. Power spectral changes of quantitative EEG in the subjective cognitive decline: comparison of community normal control groups. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 2783-2790.
- 8 Stentoft D. Problem-based projects in medical education: extending PBL practices and broadening learning perspectives. *Adv Heal Sci Educ*, 2019, 24(5): 959-969.
- 9 Dryżałowski P, Józwiak S, Franckiewicz M. Benign epilepsy with centrotemporal spikes - current concepts of diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52(6): 677-689.
- 10 Liu MJ, Su XJ, Shi XY, *et al.* Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in Chinese children. *Med (United States)*, 2017, 96(4): e5623.
- 11 Thistlethwaite JE, Davies D, Ekeocha S, *et al.* The effectiveness of case-based learning in health professional education. A BEME systematic review: BEME Guide No. 23. *Med Teach*, 2012, 34(6): e421-444.
- 12 唐宇晖, 李朝阳. 视频脑电图对儿童中央沟前后的运动感觉区放电的观察研究. *中国药物与临床*, 2014, 10: 1352-1354.
- 13 Steinhoff BJ, Kropp S, Riedemann C, *et al.* Electroencephalographic characteristics in Creutzfeldt-Jakob disease and their differential diagnosis. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*, 1998, 66(8): 357-365.
- 14 Marquetand J, Knake S, Strzelczyk A, *et al.* Periodic EEG patterns in sporadic Creutzfeldt-Jakob-Disease can be benzodiazepine-responsive and interpreted as non-convulsive status epilepticus. *Seizure*, 2017, 53: 47-50.
- 15 Lee H, Brekelmans GJF, Roks G. The EEG as a diagnostic tool in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(9): 1735-1739.

## • 病例分析 •

# SCN1A 基因突变新发位点导致 Dravet 综合征一例



郑明雪, 李秋波

济宁医学院附属医院 儿科 (济宁 272029)

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 又称婴儿严重肌阵挛性癫痫 (Severe myoclonic epilepsy, SMEI), DS 在 1978 年首次以明确的临床和电生理学定义为“癫痫综合征”, 2001 年, 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 将其正式更名为 DS, 是一种罕见的儿童早发顽固性癫痫性脑病, 平均发病率为 1: 20 000, 约占癫痫患儿的 1.4%<sup>[1]</sup>。与多形性发作活动、认知能力下降、运动和行为异常有关<sup>[2]</sup>。近年来, 研究显示 DS 主要由 SCN1A 基因杂合性功能缺失突变引起<sup>[3]</sup>, 该基因的多个位点均可导致 DS, 其发育异常、癫痫发作以及不明原因的突然死亡均可产生。现报道一例 SCN1A 基因突变新发位点导致 DS 的临床诊治及进展过程, 为 DS 的临床诊治及预后提供一定的参考价值。

**病例介绍** 患儿 女, 8 月龄 19 天。于 2020 年 5 月 23 日出现第 1 次抽搐, 为热时抽搐, 表现为呼之不应、双眼向右凝视、口唇青紫、口吐泡沫, 右侧上下肢僵直、抖动, 抽搐约 10min 缓解, 缓解后测体温 38.0℃, 并伴有呕吐, 就诊于济宁医学院附属医院“病毒性脑炎”给予抗感染、解痉、降颅压等治疗, 住院期间未再出现抽搐, 行脑电图 (EEG) 及头部磁共振成像 (MRI) 检查未见异常。10 月龄 7 天出现第 2 次抽搐, 为发热 13 h 后抽搐, 表现大致同前, 住院期间完善头部 MRI+癫痫特殊序列: ① 头部 MRI 平扫+癫痫特殊序列未见明显异常; ② 双侧额颞部脑外间隙及前纵裂池略增宽, 未加用抗癫痫药物治疗。11 月龄 19 天出现第 1 次无热抽搐, 完善癫痫基因检测, 诊断为“癫痫: Dravet 综合征”, 加用“奥卡西平、苯巴比妥”抗癫痫治疗, 目前口服“丙戊酸钠口服液、左乙拉西坦、托吡酯”联合抗癫痫治疗中, 有间断抽

搐, 抽搐多与发热相关, 及时退热可控制, 偶有无热抽搐。该报道已获得医院伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

**个人史:** 患儿系 G3P2, 胎龄 36 周早产儿, 剖宫产出生, 出生体重 3.1 kg, 出生史无异常。生后母乳喂养, 4 月龄会抬头, 6 月龄会坐, 11 月龄会叫“爸爸、妈妈、爷爷、奶奶”, 目前 1 岁 3 月龄, 会爬、可扶站, 不会走, 只会叫“奶奶、妈妈”。

**家族史:** 父母体健, 有 1 个哥哥 (20 岁、体健), 家族中均无类似发病史。

**体格检查:** 意识清, 精神反应可, 营养中等。呼吸平稳。面容及头颅无畸形, 无眼球震颤, 听力正常。瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。内科查体未见异常。四肢肌力、肌张力未见异常, 病理征均未引出。

**实验室检查:** 血常规、肝功、肾功、心肌酶、血糖、乳酸和血氨值均在正常范围。11 月龄 21 天济宁医学院附属医院行长程视频 EEG, 表现为清醒安静闭目时后头部 5~6 Hz 低中波幅 θ 节律, 夹杂较多低波幅快活动, 左右基本对称; 睡眠期可见顶尖波、纺锤波, 左右基本对称。

**基因检测:** 为进一步明确癫痫病因, 于 2020 年 8 月 26 日对患儿及其父母行癫痫相关基因筛查 (图 1), 结果回示: SCN1A 基因外显子区域发现一处杂合突变点: c.5081\_5082del 导致核苷酸改变 (新生变异, 致病, 变异尚未见文献报道)。患儿父母均未发现该变异。

**讨论** 广泛的临床数据表明, 惊厥发作是 DS 最常见的类型, 常在生后第一年开始出现全身性或单侧性肌阵挛发作, 通常由发热引起, 后来演变成频繁、长期的癫痫发作, 年龄常介于 1~4 岁之间<sup>[4]</sup>。在首次癫痫发作后, 行为障碍和认知能力往往呈进行性下降且持续时间较长。婴儿期持续性高热发作频繁, 数年后可能出现大量肌阵挛、失神、复杂性癫痫发作和全身性强直阵挛发作。肌阵

SCN1A (NM\_001202435)

染色体位置	核苷酸变化	氨基酸变化	外显子/内含子	变异类型	变异分类	ACMG 评级	父亲	母亲
chr2: 166848703	c.5081_5082del	p.Tyr1694CysfsTer2	Exon28	杂合	移码变异	致病	未发现变异	未发现变异

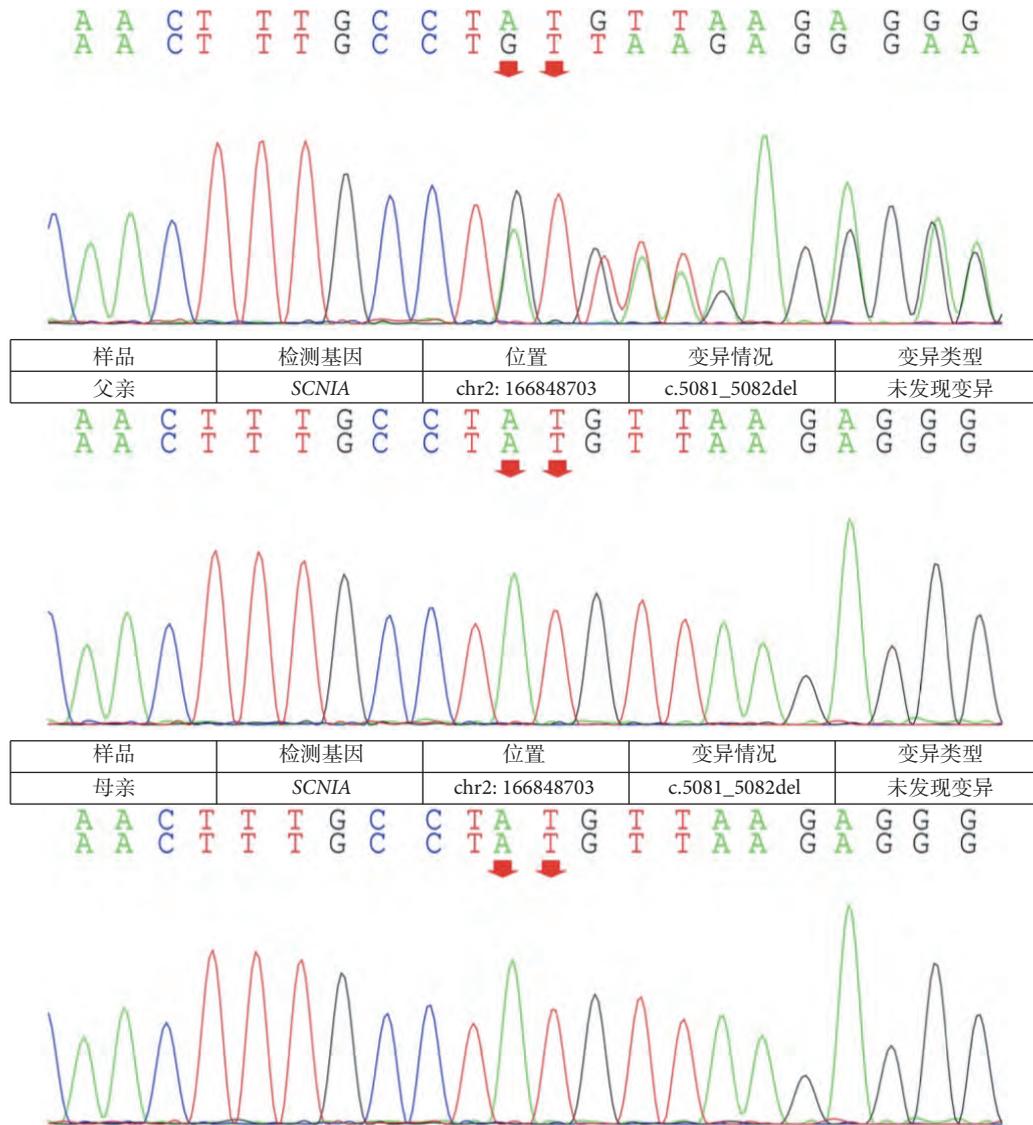


图1 患者的分子遗传学检验报告  
SCN1A 基因: c5081\_5082del (新生变异, 致病)

挛状态常发生在儿童期, 最严重的情况是伴有高热  
的癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 继发急性脑  
病, 缺血性病变和精神运动障碍, 主要发生在生后  
前五年内, 但生后一年进展为危及生命的 SE 发生  
频率可高达 80%, 往往预后不良<sup>[5]</sup>。成年后, 发作  
以睡眠为主的全身性强直阵挛性癫痫居多, 非癫痫  
表现随年龄增长而出现, 包括智力障碍、共济失调  
和蹲步等<sup>[6]</sup>。通常, 早期癫痫发作 EEG 记录显示为  
一般性和/或局灶性尖峰波异常, 发作期 EEG 的特  
征包括广泛性、局灶性和多灶性异常, 并在多达  
40% 的病例中表现出明显的光敏性, 发作间期

EEG 大多正常。且头部 MRI 在发作时一般是正常  
的<sup>[7]</sup>。

DS 引发的癫痫发作通常对标准抗癫痫药物具  
有抗药性, 需要进行多药治疗。尽管癫痫发作是  
DS 报告中最常见的症状, 但也会影响患者的认知  
和行为功能, 患者常出现精神运动迟缓, 行为障碍  
等。DS 患者在出生后的第 1 年发育往往是正常  
的, 但很快会达到停滞状态, 并且从第二年起出现  
认知、行为和运动障碍, 大多数患者最终都患有智  
力障碍。一些癫痫持续状态的发作甚至会危及生  
命, 并可能在癫痫发作中突然死亡<sup>[8]</sup>。在一项包含

9例3~12岁DS患儿的研究中,癫痫发作发生在6~12周内,伴有双侧强直阵挛性癫痫或痉挛,所有的孩子都有严重的发育障碍,表现为不能说话和行走,9例患儿中有7例需要做胃吻合术。所有患者在2~20月龄时出现多动性运动障碍,其特征为肌张力障碍和动作性运动障碍,并伴有明显的口腔运动障碍<sup>[9]</sup>。

除了癫痫发作和寿命缩短外,DS患者在注意力、情感和认知功能方面也表现出延迟。这些发育迟缓表现为类似自闭症的社交退缩和强迫行为。此外,还存在认知障碍,包括感觉、运动和记忆功能缺陷。DS癫痫发作大多为生后即发病,但在一项小鼠模型的研究,DS的特征行为表型表现在成年小鼠,且在青春期表现出各种行为障碍,如焦虑、恐惧表达、听觉惊吓反应迟钝、社会认知和空间记忆受损等。更接近于DS患者中观察到的注意力、情感和认知延迟发作<sup>[10]</sup>。

DS主要由编码1型神经元电压门控钠(Na<sup>+</sup>)通道亚基的SCN1A基因杂合性功能缺失突变引起<sup>[5]</sup>。其特征是正常的早期发育、婴幼儿期对温度敏感的癫痫发作,进展为难治性癫痫、发育迟缓、自闭症以及不明原因的突然死亡。Claes等<sup>[11]</sup>2001年首次报道了SCN1A基因突变导致DS的病例。Marini等<sup>[12]</sup>指出SCN1A突变约占所有DS病例的80%。引起DS的SCN1A突变范围非常广,已知包括错义突变,移码突变,剪接位点突变以及总体重排,其中90%的突变是从头出现的,而错义突变仅占5%~10%<sup>[13]</sup>。约20%~30%的SCN1A没有可识别的突变。

SCN1A编码钠通道的 $\alpha 1$ 亚基,位于染色体2q24上。 $\alpha$ -亚基包括4个同源区域,每个区域具有6个跨膜片段(S1-S6)。其中,S4为电压区,S5、S6和它们之间的环是门区域。SCN1A蛋白编码区,尤其是门区的突变会导致钠通道的通透性和电导率变化,从而导致细胞兴奋性增加和神经元放电,从而导致癫痫发作。

Dravet综合征大多数患者携带SCN1A基因突变,尽管大多数突变是从头开始的,但已发现某些突变是在家族病例中遗传的。SCN1A突变仅影响一个基因的复制,通常导致钠通道功能缺陷或丧失,引起致病性的大脑兴奋。Nav1.1通道数量减少会损害神经元的活动和功能。研究表明,SCN1A突变导致了Nav1.1动作电位期间的神经元膜的快速去极化。通过免疫组织化学分析已发现Nav1.1主要在抑制性中枢神经元中表达,表明该钠通道在神经元群体中具有重要功能。因此,皮质中枢神经元

中SCN1A的选择性失活足以引起神经系统缺陷<sup>[14]</sup>。因此“神经元间假说”是目前最被接受的DS的病理生理机制<sup>[15]</sup>。

此外,最近20年来的研究证实,致病性SCN1A突变的最初病理机制是Nav1.1的功能丧失,导致某些类型的 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的兴奋性降低,因此,GABA能损伤是DS的另一种致病机制<sup>[16]</sup>。既往研究已经揭示,在大脑皮层中Nav1.1主要表达在GABA能间神经元中,SCN1A突变导致间神经元功能障碍、突触抑制减少、超兴奋和癫痫。Nav1.1缺失优先影响GABA能抑制性间神经元功能,从而导致GABA能抑制性间神经元抑制,导致神经元过度兴奋。这解释了在皮层神经元中癫痫、小脑的共济失调,在基底神经节和运动神经元中的蹲伏步态,在下丘脑中的热失调和睡眠障碍,以及所有这些结构的功能障碍导致的精神运动延迟<sup>[17]</sup>。

此外,DS涉及的其它基因还包括PCDH19、GABRA1、STXBPI、CHD2、SCN1B、SCN2A,以及罕见的KCNA2、HCN1和GABRG2<sup>[8]</sup>。据报道,在某些情况下可能存在其他遗传易感性因素与SCN1A突变协同作用,导致DS患者的各种临床表型。已被证明的包括SCN2A、KCNQ2和SCN8A在内的基因修饰剂会对DS产生影响<sup>[18]</sup>。

尽管DS是研究癫痫遗传学的模型,并且SCN1A可以说是癫痫中研究最广泛的基因,但仍有许多尚不明确的问题。目前,仅在70%~80%的受检病例中发现了SCN1A的变异或缺失,绝大部分患者没有明确原因。此外,并非所有与SCN1A相关的癫痫都是DS,在家族性高热惊厥(FS),全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+),以及婴儿癫痫伴游走性局灶性发作(EIMFS)、家族性偏瘫型偏头痛(FHM)中也发现了该变体作为非癫痫性的表型<sup>[19]</sup>。

本病例患儿基因结果显示DS诊断明确,且为新发致病突变位点。在8月龄时首次以发热相关的癫痫发作起病,发作类型为全面性强直阵挛发作,无明显诱发因素,后发作类型逐渐增多,包括肌阵挛发作和部分性发作,无热惊厥和有热惊厥均存在,给予3种抗癫痫药物治疗仍有癫痫发作。目前患儿已表现出语言、运动发育落后,尚未表现出明显的情感、认知及行为障碍。目前,仍有新的致病变体不断报告。在最近的研究中表明,最严重的DS病例是由新生突变引起的。因此,对于DS新发突变位点的报道仍有意义。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, *et al.* Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics*, 2015, 136(5): e1310-e1315.
- 2 Anwar A, Saleem S, Patel UK, *et al.* Dravet syndrome: an overview. *Cureus*, 2019, 11(6): e5006.
- 3 Lopez-Santiago L, Isom LL. Dravet syndrome: a developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(1): 51-53.
- 4 Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in *SCN1A* gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res*, 2006, 70(Suppl 1): S223-S230.
- 5 Ricobaraza A, Mora-Jimenez L, Puerta E, *et al.* Epilepsy and neuropsychiatric comorbidities in mice carrying a recurrent Dravet syndrome *SCN1A* missense mutation. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14172.
- 6 Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*, 2017, 44: 58-64.
- 7 Scheffer I E, Nabbout R. *SCN1A*-related phenotypes: epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 3): S17-S24.
- 8 Steel D, Symonds J D, Zuberi S M, *et al.* Dravet syndrome and its mimics: Beyond *SCN1A*. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1807-1816.
- 9 Beck VC, Hull JM, Isom LL. Beyond Dravet syndrome: characterization of a novel, more severe *SCN1A*-linked epileptic encephalopathy. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(4): 266-268.
- 10 Bahceci D, Anderson LL, Ocelli HBC, *et al.* Adolescent behavioral abnormalities in a *SCN1A*(+/-) mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106842.
- 11 Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, *et al.* De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(6): 1327-1332.
- 12 Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, *et al.* The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 2): 24-29.
- 13 Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, *et al.* Genotype-phenotype associations in *SCN1A*-related epilepsies. *Neurology*, 2011, 76(7): 594-600.
- 14 Colasante G, Lignani G, Brusco S, *et al.* Cas9-based *SCN1A* gene activation restores inhibitory interneuron excitability and attenuates seizures in Dravet syndrome mice. *Mol Ther*, 2020, 28(1): 235-253.
- 15 Connolly MB. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(Suppl 3): S3-S8.
- 16 Mantegazza M, Broccoli V. *SCN1A*/Na(V) 1.1 channelopathies: Mechanisms in expression systems, animal models, and human iPSC models. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 3): S25-S38.
- 17 Ruffolo G, Cifelli P, Roseti C, *et al.* A novel GABAergic dysfunction in human Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2018, 59(11): 2106-2117.
- 18 Jiang T, Shen Y, Chen H, *et al.* Clinical and molecular analysis of epilepsy-related genes in patients with Dravet syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50): e13565.
- 19 Cetica V, Chiari S, Mei D, *et al.* Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with *SCN1A* mutations. *Neurology*, 2017, 88(11): 1037-1044.

## • 案例分析 •

# 同时存在 GNAS 基因杂合错义突变和 HIVEP2 基因新生突变的假性甲状旁腺功能减退症共患癫痫一例



王星辰<sup>1</sup>, 王婷<sup>2</sup>, 王新宇<sup>3</sup>, 李溪<sup>3</sup>, 刘灿<sup>3</sup>, 孔庆霞<sup>2</sup>

1. 山东大学齐鲁医学院(济南 250012)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科(济宁 272000)

3. 济宁医学院(济宁 272000)

假性甲状旁腺功能减退症(Pseudohypoparathyroidism, PHP)是甲状旁腺功能减退症的一种少见类型,是一种罕见的、遗传性疾病,由甲状旁腺激素(Hypoparathyroidism, PTH)抵抗引起,导致低钙血症、高磷血症和甲状旁腺激素水平升高<sup>[1]</sup>。不同形式的PHP是由编码G蛋白 $\alpha$ 亚基的GNAS基因发生突变引起的<sup>[2]</sup>。通常,PHP被分为1A(PHP1A)、1B(PHP1B)、1C(PHP1C)、PHP2和假性假甲状旁腺功能减退(Pseudopseudohypoparathyroidism, PPHP)。PHP1a型和1c型患者表现出Albright遗传性骨营养不良(Albright's hereditary osteodystrophy, AHO)特征及除甲状旁腺激素外的其他激素抵抗,由于Gs $\alpha$  mRNA和蛋白水平的降低,PHP1A患者在各种细胞类型(红细胞、成纤维细胞和血小板)的细胞膜中有部分Gs $\alpha$ 活性缺乏。这种缺陷在PHP1C患者中是不存在的,这使得区分这两种假甲状旁腺功能减退变异成为可能;1B型假甲状旁腺功能减退症,其特征是肾脏对甲状旁腺激素的抵抗,并无其他内分泌或身体异常<sup>[3]</sup>。PHP1B患者表现出PTH、TSH和降钙素抵抗,且大多在GNAS位点表现出表观遗传异常<sup>[4-5]</sup>,PHP2发病机制似乎与维生素D缺乏症有关,因为补充钙和维生素D可以使甲状旁腺素给药后的磷反应正常化<sup>[6-7]</sup>,但是该亚型真正的遗传缺陷尚不清楚。PPHP与PHP-1a密切相关,具有典型的AHO特征,并且无任何激素抵抗,一般是由遗传自父方的GNAS的外显子杂合失活突变引起<sup>[8]</sup>。

在此,报道一例伴有GNAS杂合错义基因突变与HIVEP2基因新生突变的甲状旁腺功能减退症共

患癫痫及智能减退患者的临床特征和基因突变特点分析,以期加深临床医生对该类疾病的认识,为临床诊疗提供一定参考。

**病例介绍** 患者 男,18岁。因“发作性四肢抽搐15年余”收入济宁医学院附属医院治疗。患者3岁开始发作性四肢抽搐、意识不清,咬牙,数分钟缓解,在外院诊治,规律服用丙戊酸钠缓释片250 mg,每日三次,10余天发作一次,常自言自语,智力逐渐减退。其父母体健,无阳性家族史,患者在母亲怀孕8个月时分娩,出生时体重极低(具体不详),出生时无明确缺氧病史,Apgar评分未知。

体格检查:T36.5℃,P105次/分,R20次/min,Bp133/78 mmHg。患者神志清,精神差,言语不清,智力减退。双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,双眼球各方向运动充分,双鼻唇沟对称,伸舌居中,吞水实验阴性。未查见Kernig征,Brudzinski征和Babinski征。四肢肌力5级、肌张力正常,腱反射正常。

影像学检查:17岁时,头部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)示:颅内多发对称性钙化灶、左侧脑回高密度影(图1)。18岁时,头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)平扫及弥散加权成像+癫痫特殊序列示:颅内多发缺血变性灶、左侧海马较对侧萎缩可考虑、双侧上颌窦及蝶窦炎透明间腔形成。正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)示:双侧额叶近中线处代谢减低,左侧显著;双侧颞叶代谢减低,左侧显著;左侧海马较对侧萎缩,无异常代谢减低;双侧丘脑、双侧基底节区、双侧皮髓质交界区多发对称性钙化灶以及透明间腔扩大(图2)。

视频脑电图:清醒脑电图有癫痫波:①全导

DOI: 10.7507/2096-0247.202112008

基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2019MH060)

通信作者:孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com



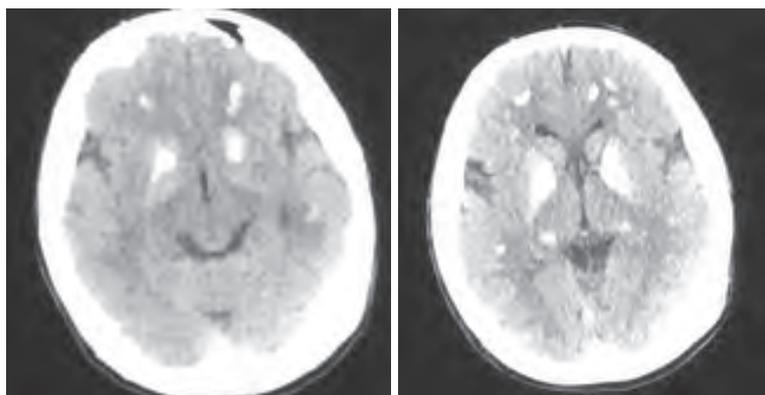


图1 患者 CT 平扫

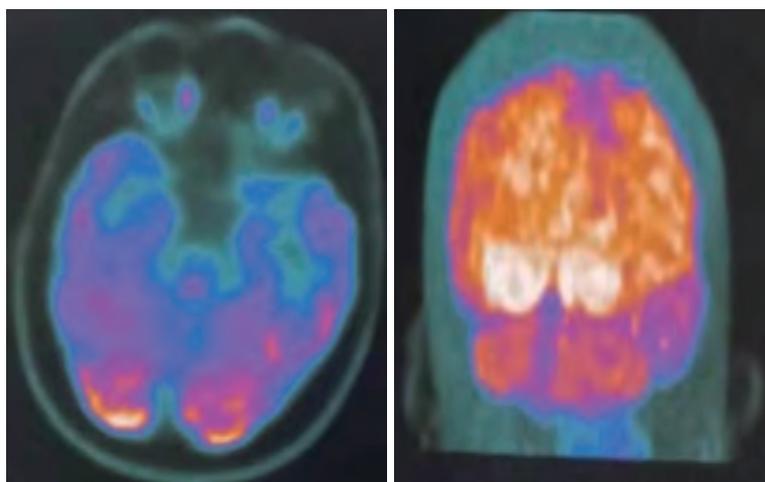


图2 患者 PET 成像

阵发同步发放少量中高幅棘慢波，多棘慢波；②双侧额极、额、中央区、前颞极、额中线、中央中线阵发同步或非同步出现较多中高幅棘慢波，多棘慢波，有时可波及到双侧中颞区，以双侧前头部导联为著。睡眠期脑电图有癫痫波，同清醒时期癫痫波描述。该结果支持癫痫的诊断(图3)。

实验室检查：血钙 2.01 mmol/L，血磷 1.85 mmol/L；血清总 25(OH)维生素 D 38.96 ng/mL。

韦氏成人智力测验报告：被试者言语智力中度缺损、操作智力重度缺损、总智力重度缺损。

基因筛查：GNAS 基因发生错义突变 c.166.167delinsAT (编码序列第 166 碱基到 167 碱基缺失 AT) 导致 56 号氨基酸由 Ala 变为 Met，并发现其母亲有相同的变异，父亲该基因正常。进一步进行蛋白质预测，发现其编码的 G 蛋白  $\alpha$  亚基三级结构发生改变(图 4)；同时，患者 HIVEP2 基因发生错义突变 c.2264C>T (编码区第 2264 位碱基由 C 变为 T) 导致 162 号氨基酸由 Thr 变为 Met(图 5)，进行蛋白质预测发现由其编码的转录因子并没有发生明显改变。

讨论 PHP 的共同特征是对甲状旁腺激素的抵抗，导致低钙血症和高磷血症<sup>[4]</sup>。不同形式的 PHP 是由编码  $\alpha$  亚基的 GNAS 外显子的突变引起的<sup>[2]</sup>。本患者存在 PTH 抵抗，生化指标显示低血钙、高血磷，同时，基因测序显示患者存在 GNAS 的基因突变，临床诊断符合 PHP。

GNAS 复合体位点编码刺激 G 蛋白(Gs $\alpha$ )  $\alpha$  亚基，Gs $\alpha$  是一种普遍存在的信号蛋白，通过第二信使环磷酸腺苷(cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)的生成，介导多种激素、神经递质和旁分泌/自分泌因子的作用。当甲状旁腺素与其受体结合时，Gs $\alpha$  激活腺苷酸环化酶(Adenylate cyclase, AC)，腺苷酸环化酶促进 cAMP 的生成，从而在靶组织中产生对甲状旁腺素的反应<sup>[5]</sup>。GNAS 的遗传或表观遗传突变，即编码鸟嘌呤核苷酸结合刺激蛋白(Gs)  $\alpha$  亚基(Gs $\alpha$ )的印迹基因及其剪接变异<sup>[7]</sup>，会导致 Gs $\alpha$  的表达减少和/或功能降低，这是假性甲状旁腺功能减退的主要原因。患者及其母亲的 GNAS 基因出现了一个错义突变，c.166.167delinsAT (编码序列第 166 碱基到 167 碱基缺失 AT) 导致

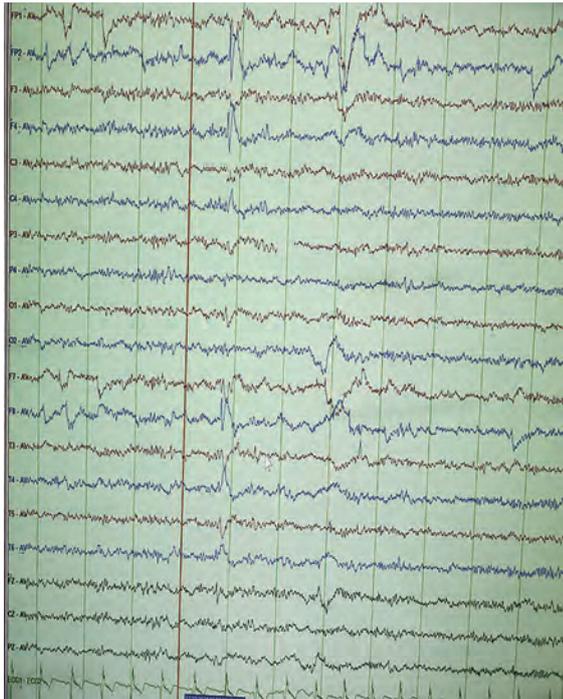


图3 患者视频脑电图

56号氨基酸由Ala变为Met,蛋白质预测发现,该基因突变导致其编码的G蛋白(Gsα)α亚基三级结构发生改变,可能导致了Gsα功能降低,最终导致信号转导失败,使靶组织无法对甲状旁腺激素做出反应<sup>[5]</sup>,导致患者出现假性甲状旁腺功能减退症。其母亲存在GNAS基因杂合突变,却无PHP的表现,推测其可能受到表观遗传学的影响。在该患者中发现的GNAS基因突变有助于扩大基因突变谱和表型谱,并为遗传咨询提供证据。

癫痫在PHP中很常见,患者癫痫发作的原因是多因素的。原因包括PHP的直接和间接影响,以及维生素D缺乏。大量研究表明,基底神经节(Basal ganglia, BG)在癫痫的传播和调制中起着重要的作用。有些人认为,BG是一种癫痫发作的传播途径,可以抑制脑电图特征和癫痫发作的行为表达,另一些人则认为,BG电路可以远程抑制癫痫发作<sup>[9]</sup>,BG钙化可能破坏抑制回路导致癫痫发作。甲状旁腺功能减退引起的钙代谢紊乱可导致基底节区钙化,从而导致癫痫发作。γ-氨基丁酸(γ-Aminobutyric acid, GABA)是一种重要的抑制性神经递质,可减少大脑中的神经元兴奋,受细胞外钙离子浓度的影响。钙离子浓度的降低使含有GABA的突触囊泡被释放的可能性降低,从而解除了突触后电位的抑制,神经元兴奋性增加,导致癫痫发作<sup>[10]</sup>。PHP导致G蛋白功能障碍,而G蛋白可以改变肾脏的钙吸收,使钙离子浓度降低,使

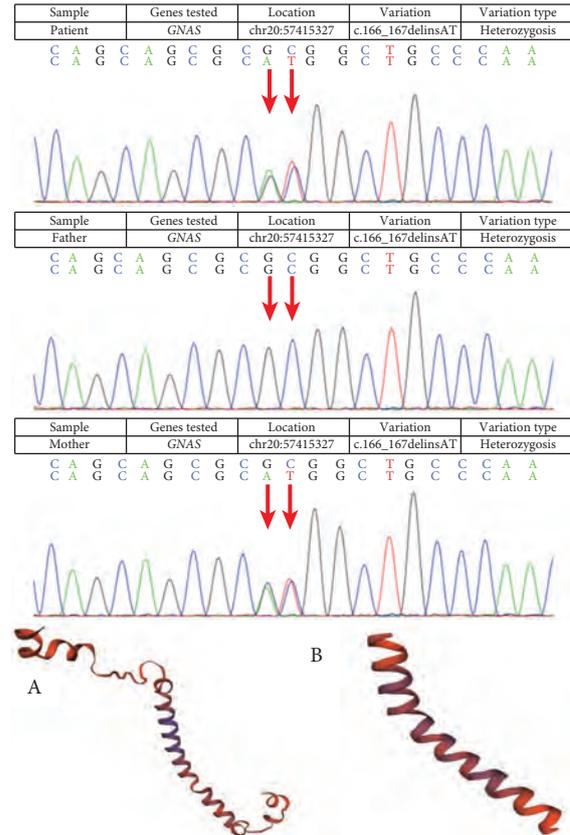


图4 患者GNAS基因发生错义突变

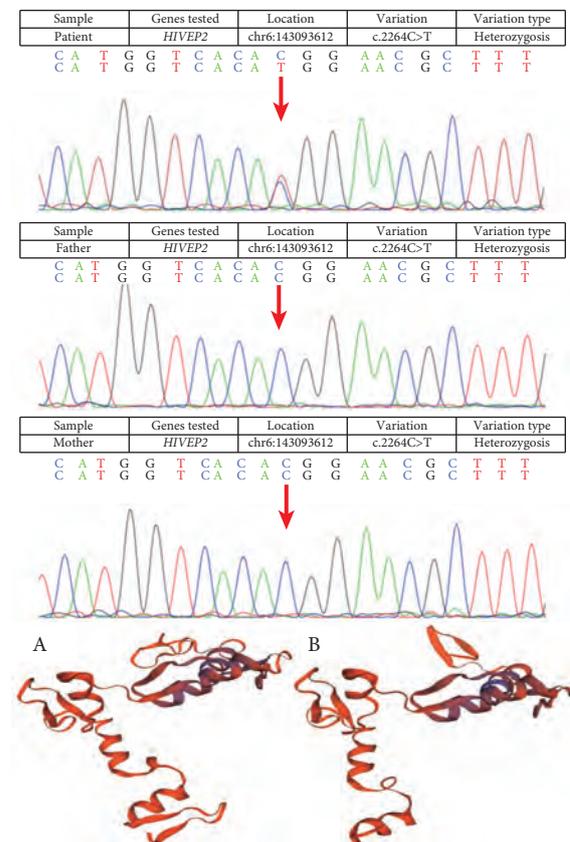


图5 患者HIVEP2基因发生错义突变

GABA 能抑制作用减弱, 导致癫痫发作。此外, 部分抗癫痫药物, 尤其是苯妥英、苯巴比妥和卡马西平, 会诱导肝微粒体酶将 25-羟维生素 D 转化为非活性代谢物, 导致维生素 D 水平降低<sup>[11]</sup>, 进一步加剧低钙血症, 导致癫痫。该患者生化指标示低血钙, 影像学示双侧基底节区钙化。这两个因素可致患者癫痫发作。

人类免疫缺陷病毒 I 型增强子结合蛋白 2 (Human immunodeficiency virus type i enhancer binding protein 2, HIVEP2), 也称为 MIBP1, ZAS2, ZNF40B、MBP-2 和 Schnurri-2 是一种与智力残疾和发育迟缓相关的基因, 该基因编码一个调节多种神经发育途径的大型转录因子, 且被推测通过参与生长抑素受体途径导致疾病, 而生长抑素受体途径与智力残疾相关<sup>[12-13]</sup>。该患者的 HIVEP2 基因存在一个错义突变, c2264C>T (编码区第 2 264 位碱基由 C 变为 T) 导致 162 号氨基酸由 Thr 变为 Met, 其父母的 HIVEP 基因不含上述突变, 因此本例患者观察到的变异被认为是 De Novo 突变。对其进行蛋白预测发现, 该突变并未导致其编码的转录因子结构发生明显改变, 因此该突变可能对患者病情影响不大。患者的智能减退可能是由于假性甲状旁腺功能减低使患者脑内对神经递质出现抵抗, 从而导致智力减退的发生。

癫痫在神经病学中并不少见, 但癫痫伴低钙血症和高磷血症及智能减退时应注意是否存在甲状旁腺功能减退症, 并进行基因筛查明确引起患者发病的真正原因。

综上, 本研究报道了一例 PHP 共患癫痫及智能减退患者的临床和遗传特征。患者出现的临床症状是由 GNAS 基因突变引起, 同时存在的 HIVEP2 基因突变可能对患者病情影响不大。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Castro SM, Pesqueira FP, Carmen GFM, *et al.* Pseudohypoparathyroidism: an example of multihormonal resistance. *Endocrinol Nutr*, 2009, 56(10): 461-462.
- 2 Bastepe M, Juppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res*, 2005, 63(2): 65-74.
- 3 Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and Gsalpha-cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(6): 347-356.
- 4 Mantovani G, Bastepe M, Monk D, *et al.* Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 476-500.
- 5 Mantovani G, Bondioni S, Linglart A, *et al.* Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3738-3742.
- 6 Rodriguez HJ, Villarreal HJ, Klahr S, *et al.* Pseudohypoparathyroidism type II: restoration of normal renal responsiveness to parathyroid hormone by calcium administration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974, 39(4): 693-701.
- 7 Rao DS, Parfitt AM, Kleerekoper M, *et al.* Dissociation between the effects of endogenous parathyroid hormone on adenosine 3', 5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61(2): 285-290.
- 8 Lu D, Dong A, Zhang J, *et al.* A novel GNAS mutation in pseudohypoparathyroidism type 1a in a Chinese man presented with recurrent seizure: a case report. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 12.
- 9 Kim Y S, Park J, Park Y, *et al.* Intracranial cortical calcifications in a focal epilepsy patient with pseudohypoparathyroidism. *J Epilepsy Res*, 2016, 6(1): 31-35.
- 10 Wang Y, Xu C, Xu Z, *et al.* Depolarized GABAergic signaling in subicular microcircuits mediates generalized seizure in temporal lobe epilepsy. *Neuron*, 2017, 95(1): 92-105.
- 11 Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab*, 1980, 9(1): 107-127.
- 12 Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum Mutat*, 2015, 36(1): 11-19.
- 13 Srivastava S, Engels H, Schanze I, *et al.* Loss-of-function variants in HIVEP2 are a cause of intellectual disability. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(4): 556-561.

• Epilepsia 专栏 •

# 论癫痫症状学

Aileen McGonigal, Fabrice Bartolomei, Patrick Chauvel, *et al*

姚晨 王圆庆 黎思娴 蔡晓东 译, 胡湘蜀 审

**【摘要】** 癫痫的主要症状负担即癫痫发作的临床表现。癫痫症状学产生的神经机制,尤其是复杂行为的神经机制,仍知之甚少。在将癫痫视为网络而非局灶性障碍的框架中,我们可以将症状学视为由一组相互关联的结构动态产生的,这些结构之间按一定规律相互作用,而不仅是简单的解剖定位,从而产生相应的临床表现。这需要我们从如何看待致痫区的范式转变,包括从术前评估的角度。症状学是一个关键的数据来源,尽管它在研究中的应用面临着重大的方法学挑战,包括观察者的偏倚和症状学归类的差异。更好地理解症状学分类和病理生理学相关性,与癫痫分类系统有关。神经机制以及不同症状学模式的解剖相关知识的进步有助于提高癫痫网络的知识,并可能有助于治疗创新。

**【关键词】** 行为; 癫痫; 神经网络; 癫痫分类; 症状学

法语单词“*sémiologie*”(源于希腊语 *semeion*, 意为符号)从18世纪起最初被用作医学中的一个通用术语,以表达与疾病有关的症状和体征,并在整个19世纪被欧洲其他地方的医学著作采用。这个词已经在国际上以英语形式使用,尤其是在癫痫的上下文中,意思是癫痫发作过程中产生的症状和体征的模式。

很显然,癫痫发作是通过有形的症状学表现出来的,癫痫的主要特征是:“疾病只由其产生的症状来揭示”,癫痫的内科和外科治疗的成败取决于其抑制癫痫临床表现的能力。癫痫发作症状学是古代癫痫研究的原始数据来源:早在公元前2000年就有对不同模式的描述,包括运动体征及其身体定位和侧向、意识改变、体感特征和自主神经改变,并试图假设这些现象的起源。从19世纪末到20世纪,在完善癫痫的脑基础知识的过程中,许多研究者理解了症状学分析的价值:著名的里程碑包括 John Hughlings-Jackson 的工作(癫痫症状学与包括尸检研究在内的神经解剖学发现的相关性), Wilder Penfield (术中皮层刺激触发的体征研究)、Henri Gastaut[症状学分类和与头皮脑电图的相关性(EEG)]和 Jean Bancaud, 与 Jean Talairach 合作[立体脑电图(SEEG)记录的癫痫发作的解剖-电临床相关性]。Henri Gastaut 的工作值得特别提及,除其他许多贡献外,他对症状学特征和临床相关性的详细观察和精确定义促成了1960年代中期

首次提出的癫痫分类。Gastaut 对特定症状亚型的强调一直是国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫分类的重要组成部分。

尽管癫痫发作症状学是癫痫的具体表现,是癫痫诊断、分类和定位的关键因素,但它似乎是理解癫痫发作组织的一个难以捉摸且具有挑战性的切入点,特别是在症状学和脑电图之间的相关性不明显的情况下。在癫痫发作中,临床症状的分组和演变可以观察到一致性:症状学的表达不是随意发生的,而是遵循一个与癫痫发作期脑电扩布对应脑区的序列,症状学元素的组织被比作“有意义的句子中的词”。我们也可以认为症状学代表了一种特定的行为结构,有其自身的时空动态特征。另一方面,尽管症状学元素与大脑癫痫样电活动有明显联系,但其如何准确地映射到大脑动力学,对于许多癫痫发作模式来说仍是一个谜。

本文试图概述我们目前对症状学作为癫痫发作数据源的理解,重点是局灶性癫痫,尤其是神经相关性。下面将从三个方面讨论症状学的意义:①术前评估的应用;②癫痫分类系统中的应用;③神经科学进展的应用。

## 1 症状学和癫痫分类系统

症状学是癫痫分类系统的核心特征。Henri Gastaut 提出的癫痫分类是随后 ILAE 分类方案的前身,基于现象学方法,包括“起源部位、过度神经元放电的扩散程度以及随后的临床症状学”。因此,从癫痫发作一开始,临床表现和 EEG 就被一起分析,并被认为是联系在一起的,实际上 Gastaut



认为是“不可分割的”，他有效地提出了一种多尺度框架，暗示了潜在的病理生理机制。他的分类强调了在预后和治疗方面对个别患者进行精确诊断的重要性，以及从临床研究角度比较国际数据的必要性。他强调了皮质和中线皮质下结构在解剖连接系统中可能的相互作用，包括癫痫发作的组织和症状产生。事实上，他更倾向使用“部分”而非“局灶性”癫痫这一术语，以强调参与的神经系统可能在整个三维脑空间的某个部分，而不是脑结构中某一个局限的点、甚至更小的范围。

另一方面，Luders 及其同事评论说，当术前评估需要阐明癫痫发作起始、扩散和临床表现时，由 Gastaut 工作直接发展而来的 ILAE 癫痫分类并不适用。术前评估流程的目的在于，在实际工作中确定和筛选出癫痫手术候选者，Luders 及其团队提议一套新的症状学分类，以探讨已被感知到的现有 ILAE 分类体系中的局限性。即使 ILAE 的发作分类系统至今仍在不断修订，但如何在同一个发作分类框架内完美表达症状学信息，在癫痫病学界仍有激烈的争论。

## 2 神经网络与致痫灶:与症状学分析的相关性

### 2.1 致痫网络的概念

在思考症状学及其与大脑组织的关系时，癫痫网络基础的概念完全不同于致痫灶模型。

临床医生已经逐渐接受有大量证据支持癫痫是一种网络性疾病；这一想法已有几十年历史，从 20 世纪 70 年代起，人们就开始使用数学模型和动物模型正式探索癫痫。在临床背景下，Susan Spencer 及其合作者根据 20 世纪 80 年代和 90 年代对深部电极记录和硬膜下网状电极的观察，强调了癫痫网络的概念，认为这是“一组功能和解剖学上相互联系、双侧半球表达的，皮质和皮质下大脑结构和区域，其中任一部分的活动都会影响其余部分的活动。”Spencer 将症状学输出与这个神经网络组织联系起来，指出“网络作为一个整体用于解释癫痫发作相关的临床和电生理现象”。

然而，在此之前的许多年，Jean Bancaud 已经开始研究癫痫网络组织的概念及其通过特定症状学模式的表达，他从 20 世纪 60 年代初开始与 Jean Talairach 及其同事进行观察，并使用 SEEG 进行术前癫痫评估。Bancaud 和 Talairach 观察到，癫痫发作活动可以在远隔（但连接的）结构中同时或几乎同时记录到，并且癫痫发作的起始区可能或多或少地与大脑病变分离（如果存在）。该框架源自 SEEG

观察，区分了病变区（发作间期慢活动）、刺激区（发作间期棘波）和致痫区（癫痫发作的起始结构），它们相互关联，并可能在不同程度上重叠。SEEG 方法的一个关键概念是“解剖-电-临床相关性”，该方法学比较症状学演变过程中不同解剖结构受累的信号特点，不仅包括发作起始区的癫痫样电活动，还包括早期扩散区的电活动。随着数字 EEG 的出现，允许对不同解剖结构不同时间中的 SEEG 信号进行数学量化分析。尤其是从 20 世纪 90 年代后期开始，SEEG 研究采用新颖的非线性信号分析，允许在癫痫发作的发生和传播中正式证明特定的神经网络。值得注意的是，在使用致病性脑生物标记物研究潜在的病理生理过程的基础上，提出了更加具体的“致痫网络”概念，而不是“癫痫网络”。不同发作类型和症状学模式的 SEEG 研究强调了癫痫发作组织的时间维度和空间维度同样重要，前者涉及到不同结构中信号之间的放电频率、滞后和同步性（参见原文链接表 1），后者为解剖学（参见原文链接表 2）。这些研究，尤其是其中利用信号分析方法进行癫痫发作临床演变相关的研究，提出了一些可能的症状学产生机制。

### 2.2 症状产生区的概念

与法国 SEEG 学派标志性的致痫网络观点相反，Luders 等以及其他研究团队随后使用不同的研究方法开发了将症状学与颅内 EEG 数据相关联的领域，使用硬膜下栅状电极和/或颞叶内侧深部电极。Luders 等阐述了一个“区域”系统，其中包括症状学表现与大脑致痫组织间联系的表述方式。然而，值得注意的是，“区域”模式的起源可追溯到 Bancaud 年代，他在几十年前就提出了这个新颖的框架。Luders 将症状产生区定义为“当被癫痫样放电激活时，产生发作症状的皮层区域”；将致痫区定义为“实际必须切除的最小皮层区域，以获得患者癫痫无发作”。这些结构受到直接皮层电刺激研究数据及其临床相关性，和癫痫手术后无发作病例研究的强烈影响。因此，这种方法倾向于采用癫痫的“局灶性”模型，尽管该模型能够识别癫痫发作起始的多变空间以及致痫区和症状产生区之间的解剖分离。在这个框架中，参与癫痫发作的结构和参与症状产生的结构之间的关系基本上被概念化为发生在空间内的线性和机械过程，除了推断局部功能解剖相关性外，症状产生区模型并未试图解决病理生理机制问题。

Luders 对致痫区的局灶性定义与 SEEG 学派提出的定义之间的根本区别在于，后者认为癫痫发作

起始结构处于一组复杂的相互连接的大脑结构之中，因而症状学产生涉及到更为复杂的机制，Luders 等也认可这一观点。局灶性癫痫与网络性癫痫模型中的这些差异，可直接归因于记录方法的选择和相应的致病区与症状学的解释。

### 2.3 用于研究症状学神经相关性的网络或致痫灶模型？

在临床实践中，致痫网络模型和致痫灶模型之间存在着某种矛盾和模糊的关系，两者可能代表现实的不同方面（可能类似于光的波和粒子理论的可共存）。尽管癫痫网络在概念上和科学上具有吸引力，“致痫灶”的概念似乎是合乎逻辑的、直观的，甚至是作为临床医生必要的工作模式。在许多情况下，局灶性癫痫模型似乎与所观察到的局灶性外科切除术的成功相吻合，19 世纪出现了最早的癫痫外科切除术，并随着颞叶内侧癫痫的高手术成功率而得到加强，癫痫外科得以广泛发展。事实上，有人评论说，在癫痫外科框架中，“考虑网络似乎不切实际，因为切除最终是局部的。”然而，如果要在理解和治疗癫痫方面取得进展，澄清这种模糊性就变得愈发重要。由于癫痫术前评估中遇到越来越多的复杂的颞叶外癫痫病例，并且有相当比例的“局灶性”药物难治性癫痫患者无法通过手术治愈，因此对致痫网络的认识亟待深入。

在思考如何分析癫痫症状学的神经相关性时，最佳的概念框架和方法论是什么？复杂症状学模式（例如，手势运动行为、意识改变、情绪特征等）的起源不能直接归因于局限于有限体积皮层的电改变：根据定义，这些症状学的出现需要激活致痫网络内更大范围的皮层，即使这样的过程仍然可能由有限体积的皮层内产生的放电触发。如果不考虑皮质-皮质下回路机制参与，似乎不可能通过“症状产生区”模型充分解释这种临床表现的神​​经相关性；因此，基于致痫网络的分析似乎更适用于研究这些疾病。

### 3 作为动态数据源的发作症状学

每次癫痫发作的症状学表达代表了大脑（放电）、身体（阵发性身体和/或精神症状和体征）和环境（发作期间特定时间、环境以及与人或/或物体的相互作用的影响）之间的一组复杂交互作用。这种多层次、动态的交互作用给症状学分析的方法学带来了巨大挑战，可能会唤起认知神经科学中提出的“化身”的概念。每次癫痫发作都是新发事件，容易受到患者状态和环境条件的影响，但随着发作的

不断重复，同一患者和不同患者之间的症状表达存在某种核心稳定性（后者是癫痫发作分类系统的基础）。这种可复制的“编舞”有助于现象学研究，表明神经回路的特定结构每次都会发挥作用，进而通过神经可塑性强化了癫痫发作的重复性，即使其可变性程度与系统的动态性质相关。症状学并非从一个孤立的结构中产生的，而是源自明确关联的系统，并受到系统的限制，经过癫痫反复发作，该系统中逐渐形成病理生理活动并具有可重复性。

癫痫被认为是一种脑网络障碍时，癫痫发作就被视为一个动态系统的表现，癫痫症状学反映了一个在不同尺度上运行的动态过程，以认知和行为领域内的空间和时间维度变化为特征（参见原文链接图 1）。因此，试图理解癫痫发作期大脑电活动和症状学之间的关系必须考虑多维度信息：即行为特征、癫痫放电的解剖分布和脑电活动随时间变化的特点（例如放电频率和结构之间的同步性）。理想情况下，对症状学的神经相关性进行科学研究需要一种方法，允许对记录的自发性癫痫症状学与伴随的神经活动时空评估进行有意义的比较，采用症状学特征的适当分类和对癫痫发作期放电的起始和扩散的最佳测量方法。在这种情况下，最大的挑战不仅包括大脑采样和网络分析问题，还包括如何最佳地观察、描述和量化症状学特征。

### 4 关于症状学的神经相关性，SEEG 能告诉我们什么？

立体定向脑电图（或 SEEG）为多脑区采样，包括大脑内侧和外侧结构，甚至包括皮层下结构，提供了症状学神经相关性的重要数据。这些数据是采用其他具备毫秒级时间分辨率的颅内记录技术无法实现的。在整个癫痫发作过程中，参照脑电信号的时间顺序变化对症状学进行逐一的详细分析（解剖电临床相关性），这一直是 SEEG 坚持的方法学基础，也是本文接下来讨论的 SEEG 数据基础。因此，这里特别强调局灶性癫痫发作过程中的症状学，因为 SEEG 数据主要来自难治性局灶性癫痫患者的术前评估。SEEG 植入和症状学分析之间存在双向关系：一方面，在患者个体层面，症状学既为植入策略提供重要信息，又是 SEEG 临床解释的重要组成部分；另一方面，随着 SEEG 病例数积累和时间推移，通过研究不同患者间可识别的相似电临床模式，我们将获得症状学的神经相关性知识。理想情况下，这两方面的认知是相互促进的，更好地识别症状学模式及其相关性有利于改进未来的

SEEG 植入策略。需要提醒的是,该方法学存在采样受限的局限性,可能会丢失未覆盖电极区域(包括皮质和皮质下)的重要信息。另一个重要问题是 SEEG 方法学高度依赖致痫区假设,错误的假设导致植入策略错误,若关键脑结构未覆盖电极将出现误判或无效结果。

随着知识和技术能力的发展,无论是在单个团队内还是在更广泛的癫痫学界,植入策略随着时间推移而不断调整以避免发生错误。举一个典型例子:目前已经证明岛叶在各种癫痫发作类型中的作用,电刺激的定位特征,并且最近更大系列的研究总结了岛叶癫痫不同亚区的电临床关系及其相关的结构联系。但在 SEEG 使用的最初几十年中,部分因为血管限制的原因,电极往往不覆盖岛叶,对岛叶知之甚少。随着不同岛叶亚区的电临床特征的揭示,血管成像技术的改进,植入策略发生了变化,因而关于岛叶癫痫新的电临床数据得以不断充实。随着探索适应症和技术进步,每个病例植入的平均电极数量普遍趋于增加。

应用 SEEG 研究症状学模式及其相关性,遵循以下两种主要方法:① 将具有相似症状学或共同症状学特征的患者分组,观察癫痫发作的大脑结构相关性,包括放电的时间特征(参见原文链接表 1);② 将具有相似解剖结构的致痫区(EZ)或特定大脑系统引起的癫痫发作的患者分组,并观察临床相关性(参见原文链接表 2)。对于特殊症状,个案报告也值得关注。

综上所述,这些研究有两个主要目标:提高解剖学相关知识(对未来患者有直接的临床意义);以及阐明症状产生背后可能的神经机制(这提高了对癫痫的神经科学理解)。后一个目标得益于信号分析研究(参见原文链接表 2),尤其是采用网络连通度来评估相连结构间信号的相互依赖性(参见参考文献 23)。本文主要关注自发性癫痫发作的数据,但从包括信号分析在内的 SEEG 刺激研究中也收集到关于症状学可能机制的有用信息。

#### 4.1 关于皮层定位的症状学层级

发作症状学表现初级症状者(如躯体感觉、视觉或听觉先兆或局灶性阵挛抽搐),致痫区通常具有高度的皮层特异性,即原始皮层。这种情况下,惯常发作的症状学通常也可通过局部直接皮层电刺激诱发重现,这也是早期癫痫手术选择的病例类型。在局灶性原始运动皮层癫痫发作中,原始运动发作类型取决于发作期放电频率和解剖部位。还有一些更复杂的来自非原始皮层的症状也具有高

度的解剖部位特异性(例如,似曾相识涉及颞叶内侧结构网络,尤其是内嗅皮层),亦可通过皮层电刺激再现。在额叶,刺激扣带回皮层的不同区域会产生复杂的运动行为和情绪信号(尤其是发笑)。

另一方面,大多数症状学模式更复杂,例如手势或过度运动、情绪变化和/或意识改变,致痫区往往涉及联合皮层,传播网络更为广泛,癫痫动力学更为复杂。并且皮层下机制在多种形式的局灶性癫痫发作的症状学中也发挥了作用。尽管皮层下结构的采样机会远低于皮层结构,但对其感兴趣度的不断增加,在临床工作中,来自丘脑、壳核和尾状核等皮层下结构的颅内脑电图数据也越来越多。例如,SEEG 对癫痫发作期同步性的研究证实了丘脑受累程度和意识改变程度之间的联系(参见原文链接表 1)。根据癫痫发作的皮层定位和皮层-皮层下连接,最近的研究强调了基底节在严格的拓扑结构框架内的潜在作用。

当前大脑功能的概念基于这样一个原则,即大脑的每个部分都有一组不同的功能,并且不同区域的功能取决于它的连接。原始皮层和单一模式皮层之间的连接稀疏,而多模式皮层和跨模式皮层之间的连接紧密,分布式信息得以区域绑定。根据单一模式皮层和多模式皮层之间的这种区别,可以假设症状学的空间层级结构与致痫区的皮层属性相关,其中越是原始的症状学,越是皮层定位特异性高,涉及单一模式皮层;而越是复杂的症状学,越是缺乏皮层定位特异性(例如,过度运动的行为),参与皮层更为广泛(例如,意识改变)并涉及更高层次、多模式或跨模式皮层及其皮层和皮层下连接的动态效应。

如何证明这些更复杂的症状学和其神经相关性的空间层级关系呢?这将需要足够数量的病例,在发作起始区和症状学出现时刻(早期扩散区)的脑区具备充分的电极覆盖和合理的症状学分类。事实上,这种方法总是受到临床因素限制,患者个体化 SEEG 植入的电极数量最少化是基于临床需要进行的,在同一患者和不同患者之间的空间采样也受到限制;此外,复杂的症状学是异质性的,获得足够的数据存在困难。然而,即使没有信号分析,SEEG 数据也显示了额叶癫痫中症状学分组和共同参与的大脑结构之间存在相关性,并发现症状学的行为特征,特别是运动行为,根据行为的复杂性,致痫区沿着头端向尾端过渡的规律分布,这与当前对额叶功能和解剖层次的认知一致。类似的研究观察证实了即使在症状学模式复杂且大脑采样有

限的情况下,仍然能够进行症状学分析,因为即使大范围的皮层和皮层下网络已经参与,症状学表达似乎与发作早期癫痫样电活动受累的皮层密切相关。另一方面,若单独分析发作起始区而不结合早期扩散涉及的解剖结构,那么致痫区与症状学亚组间就缺乏相关性,至少在额叶癫痫发作中是这样。

#### 4.2 症状产生的假定机制

癫痫发作期电活动如何与大脑网络相互作用以产生症状学呢?癫痫发作可能对相关脑区及其连接结构产生异常的抑制和激活效应。试图解开癫痫放电如何决定症状学的可能机制是困难的,尤其在于大脑复杂的生理功能的神经机制尚未完全理解,例如运动行为、情绪和意识。通过观察其他神经系统疾病,如运动障碍和异睡症,可能有助于阐明这个问题。例如,刻板动作(异常重复行为)在解剖学和神经生物学基础方面的特征逐渐澄清,涉及处理学习序列的皮质纹状体回路。许多癫痫发作出现重复运动(事实上,整个癫痫疾病和症状学都可被视为在长时间内通过不断重复得以加强),因此刻板动作模型可能成为研究癫痫相关机制的有趣模型。

**4.2.1** SEEG 分析是如何提供症状学产生机制的信息呢?主要通过线性分析,包括癫痫样电活动的时间特征和空间特征(结构结构)的信号处理。即能分析致痫网络的定位和如何致痫机制。

**4.2.2** 几种机制 除了起源于单一模式皮层的症状学最简单以外,多数症状学的产生机制是多种多样的,并且尚未阐明。但目前已经通过大量的病例分析,总结了一些常见的症状学模式(参见原文链接表1)。

① 整合机制是早期提出的症状学产生机制之一,即连接结构之间在特定(生理范围)频率下的功能耦合,激活下游特定的解剖功能网络,从而产生一组特定的症状学。关于梦境、发作期嗡嗡声和口部消化道自动症的神经相关性的 SEEG 研究提出了这种机制,这些症状学产生过程中共同参与的解剖结构,表现出发作期癫痫样电活动以特定频带共振的特点。

② 在意识改变的癫痫发作中,皮层与丘脑同步化强弱程度似乎与意识改变程度相关,不同脑叶的癫痫发作,过度同步化都与更加严重的意识障碍相关。

③ 在伴有情绪特征(恐惧/防御行为的爆发性起始)的过度运动行为发作中,临床症状出现时,前额叶皮层和杏仁核之间突然出现短暂的去耦联

现象。这种功能连接的中断可能会导致情绪调节的中断,从而导致行为改变的释放。

④ 最后,在节律性运动的发作中,频带之间的耦合可能是神经结构作为振荡器(节律模式发生器)的临时装置的反映。例如,分析前额叶癫痫发作时节律性身体摇摆阶段,发现致痫区和扩散区的  $\gamma$  频段癫痫样电活动与  $\delta$  频段的摇摆动作(使用视频分析量化)之间存在耦合滞后现象。

最后两种机制与 Tassinari 提出的“产生节律性运动并表达物种特有的先天情感”的中央模式发生器理论匹配并加以完善。通常认为这种中央模式发生器是皮层下的,可能是某些形式的癫痫和异睡症的常见机制。然而,SEEG 的数据表明,这并不是通过非特异性自上而下的抑制丧失效应发挥作用,而是取决于皮层活动和皮层下回路间以拓扑定位方式的相互作用。这意味着,即使症状学明显与特定皮层-皮层下网络的皮层下成分密切相关,同时也可能检测到皮层性的电生理活动,例如,发作期摇摆行为和情绪表达,以及防御行为和发作期攻击。

另外 SEEG 皮层电刺激研究也提供间接证据,即特定复杂运动伴或不伴情绪表达的症状学,主要在皮层下回路中编码。在成串电刺激后极短的潜伏期内触发了复杂的症状学。尤其在额叶发作中,电刺激诱发的惯常发作症状学发生在皮层放电出现之前,而与观察到的同一患者自发发作的时间过程相反。

## 5 研究症状学的方法学挑战

如果要在研究症状学的神经相关性方面取得进展,就必须考虑方法学问题(参见原文链接表3)。由于各种原因,症状学作为数据源很复杂且难以处理。当然,临床实践中的大多数症状学信息都以叙述形式出现,众所周知,与记录的癫痫发作相比,容易出现错误。当处理记录的癫痫发作时,对数据质量需考虑到多种因素,包括技术条件、充分的发作期检查、和观察者专家个体识别关键症状学成分或模式的能力,特别是涉及复杂运动行为的发作类型。

一个主要的方法学挑战涉及症状学特征的描述和解释,尤其是类别的选择。这对于准确描述和病例系列间的比较有重要意义。在某些情况下,诸如“过度运动”和“自动症”之类的术语可能很有用,但尽管已被正式定义,但由于其含义不够精确和一致,可能被证明是无用的甚至是误导性的。一个问题是将某个单一的症状学特征与整个癫痫

发作的描述混为一谈,例如术语“过度运动发作”:虽然当前 ILAE 分类中存在这类发作,但它与任何已知的定位、病因或病理生理学无相关性。理想情况下,一个有用的症状学类别应该在临床上有帮助,具有良好的观察者间和观察者内部的可靠性,并且应该指的是一个连贯的模式或一组体征,其发生机制可能具备病理生理学基础。随着知识进步,临床研究方法和未来分类体系需整合症状学特征。

## 6 未来研究方向

症状学及其神经相关性的进一步研究具有很大潜力。癫痫是研究大脑-行为关系的一种最佳模型,并提供了成熟的通过同步视频脑电图或 SEEG 记录大脑电活动的症状学分析方法;这不同于非痫性发作障碍和更普遍的精神障碍。电临床数据可与其他资源相互补充,包括发作期和/或发作间期的功能成像研究。使用功能成像的一个优点是它的全脑成像方法,它可以与其他数据互补使用,例如,更好地理解基底节和其他皮质下结构在癫痫以及可能在症状学产生中的作用。事实上,“发作间期症状学”(如精神病学和认知症状)可能是一个有趣的研究方向,其神经相关性可能被证明与致痫区甚至发作期症状学有关。使用颅内数据来研究认知和情绪的皮层相关性的定位方法也有助于深入了解大脑高级功能的神经相关性。

对于症状学分析的未来进展,利用视频分析量化症状学的技术进步值得期待,例如面部表情和身体/肢体运动。这些方法需要专家监督和/或特定的技术能力,尚未得到广泛应用,但如果证明有效,则可能会变得更加可用。改进当前癫痫发作期自主神经活动记录的使用(如心电图分析、呼吸、皮肤电反应),若使用可穿戴设备,也可提供信息。建模方法很有前景,因为它们有潜力克服空间采样问题;此类模型将受益纳入症状学数据,但目前的方法尚未包括这些数据,因为需要将复杂的行为数据充分简化和量化。

分析更大的病例系列对于证明不同症状学亚型及其大脑相关性之间的差异方面更有说服力,这点很重要,要记住,迄今为止 SEEG 文献中的大多数症状学系列报道了约 20~50 例受试者,通常更少。除了鼓励多中心临床研究外,未来的方向是使用更大规模的国际数据库以适用于多尺度方法。要做到这一点,需要解决各种实际问题,包括如何保护患者的隐私。此外,分析大量视频数据是一项

繁重的工作,若可靠性提升的话,最好采用一些自动化的方法进行补充。

## 7 不断发展的概念和治疗意义

当前症状学概念的演变是阐明症状学的神经相关机制取得进展的一个重要因素。如前所述,癫痫的网络模型似乎比局灶性模型更适理解致痫区的电活动与症状学间的关系。因为从网络理论的角度思考癫痫代表了一种范式转变,因此需要重新考虑如何使用当前的术语。例如,许多临床医生在术前评估中使用的术语“症状产生区”,即 Luders 及其合作者定义的“当被癫痫样放电激活时,产生发作期症状的皮层区域”,事实证明它与癫痫和症状学的网络模型不兼容。

从前面讨论的数据来看,这似乎不精确,因为发作期癫痫样放电的空间特征和时间特征都会影响症状学;皮层和皮层下结构均可能影响症状学。此外,对于某些症状学特征(如意识改变),其机制不是皮层网络被激活,而是受抑制或功能障碍。

症状学可以教给我们远多于目前所知的关于癫痫和大脑的知识。采用行为数据来推动研究,并提高对大脑-行为关系的理解可能对于更广泛地实现神经科学进步至关重要。更好地认识症状学本质的重要性可能有助于推进治疗策略,尤其是从神经外科的角度来看:将个体患者的癫痫发作理解为从功能失调的大脑网络中出现的事件,可以实现旨在“使癫痫发作网络离线”的多模式个性化治疗计划,例如,在具备指征情况下,通过切除术或激光治疗对网络中关键节点进行物理破坏。未来的治疗方法,在某些情况下甚至可能直接由症状学驱动,针对特定的致残症状,如意识改变。

## 参考文献

- 1 Martinet L, Quain J. Manual of pathology: Containing the symptoms, diagnosis, and morbid characters of diseases; Together with an exposition of the different methods of examination, applicable to affections of the head, chest, & abdomen. Philadelphia, USA: W. Simpkin & R. Marshall, 1829.
- 2 Mackenzie J. The theory of disturbed reflexes in the production of symptoms of disease. *BMJ*, 1921, 1(3135): 147-153.
- 3 Engel J. Update on surgical treatment of the epilepsies: summary of The Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology*, 1993, 43(8): 1612.
- 4 Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(1): 103-108.
- 5 Jackson JH. Selected writings of John Hughlings Jackson: on

- epilepsy and epileptiform convulsions. London: Hodder and Stoughton, 1931.
- 6 Penfield W, Gage L. Cerebral localization of epileptic manifestations. *Arch Neurol Psychiatr*, 1933, 30(4): 709-727.
  - 7 Gastaut H, Broughton RJ. *Epileptic Seizures: Clinical and Electrographic Features, Diagnosis and Treatment*. Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas Publisher, 1972.
  - 8 Bancaud J, Talairach J, Bonis A, *et al.* La Stéréo-électroencéphalographie Dans L'épilepsie (Bancaud J, editor). Paris: Masson, 1965: 113-146.
  - 9 Bancaud J, Talairach J. La stéréo-électroencéphalographie dans l'épilepsie: informations neurophysiopathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. Paris: Masson et Cie, 1965.
  - 10 Gastaut H. *Dictionary of epilepsy*, 1973.
  - 11 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
  - 12 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.
  - 13 Classification Co, Epilepsy TotILA. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22: 489-501.
  - 14 Chauvel P, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J. Presurgical intracranial investigations in epilepsy surgery. *Handb Clin Neurol*, 2019, 161: 45-71.
  - 15 Chauvel P. *Contributions of Jean Talairach and Jean Bancaud to Epilepsy Surgery Epilepsy Surgery*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 35-41.
  - 16 McGonigal A. Semiology and epileptic networks. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(3): 373-385.
  - 17 Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1970, 11(1): 102-112.
  - 18 Lüders HO, Burgess R, Noachtner S. Expanding the International Classification of seizures to provide localization information. *Neurology*, 1993, 43(9): 1650.
  - 19 Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, *et al.* Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998, 39(4): 1006-1013.
  - 20 Lüders H, Akamatsu N, Amina S, *et al.* Critique of the 2017 epileptic seizure and epilepsy classifications. *Epilepsia*, 2019, 60(4): 1032-1039.
  - 21 Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 2002, 43(3): 219-227.
  - 22 Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist*, 2012, 18(4): 360-372.
  - 23 Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, *et al.* Defining epileptogenic networks: contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1131-1147.
  - 24 Taylor JG. Neural networks and the brain. In: Conrad M, Güttinger W, Dal Cin M, editors. *Physics and Mathematics of the Nervous System*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1974: 230-253.
  - 25 McNamara JO. Kindling: an animal model of complex partial epilepsy. *Ann Neurol*, 1984, 16(S1): S72-76.
  - 26 Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chauvel P, *et al.* Anatomical origin of déjà vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy. *Brain*, 1994, 117(Pt 1): 71-90.
  - 27 Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001, 124: 1683-1700.
  - 28 Chauvel P. The epileptogenic zone: a critical reconstruction. In: Schuele SU, editor. *A Practical Approach to Stereo EEG*. New York, NY: Springer Publishing Company, 2020: 105-120.
  - 29 Munari C, Bancaud J. The role of stereo-electroencephalography (SEEG) in the evaluation of partial epileptic seizures. In: Porter RJ, Morselli PL, editors. *The Epilepsies London*. London: Butterworth, 1985: 267-306.
  - 30 Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, *et al.* Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(7): 1201-1218.
  - 31 Bartolomei F, Wendling F, Vignal J-P, Kochen S, Bellanger J-J, Badier J-M, *et al.* Seizures of temporal lobe epilepsy: identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110: 1741-54.
  - 32 Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 154.
  - 33 Bartolomei F, Wendling F, Chauvel P. The concept of an epileptogenic network in human partial epilepsies. *Neurochirurgie*, 2008, 54: 174-184.
  - 34 Schulz R, Lüders HO, Tuxhorn I, *et al.* Localization of epileptic auras induced on stimulation by subdural electrodes. *Epilepsia*, 1997, 38(12): 1321-1329.
  - 35 Wyllie E, Lüders H, Morris HH, *et al.* The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology*, 1986, 36(5): 606.
  - 36 Kotagal P, Lüders H, Morris HH, *et al.* Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology*, 1989, 39(2): 196.
  - 37 Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, *et al.* The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology*, 1995, 45(4): 780-787.
  - 38 Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extra hippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain*, 1997, 120(1): 183-192.
  - 39 Ficker DM, Cascino GD, Trenerry MR, *et al.* Lesional temporal lobe epilepsy: ictal semiology and operative outcome. *J Epilepsy*, 1997, 10(6): 298-302.
  - 40 Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, *et al.* Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia*, 2000, 41(9): 1139-1152.
  - 41 Lüders H. Symptomatogenic areas and electrical cortical stimulation. In: Lüders HO, Noachtner S, editors. *Epileptic seizures: Pathophysiology and clinical semiology*. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000: 131-140.
  - 42 Horsley V. Remarks on the surgery of the central nervous system. *BMJ*, 1890, 2(1562): 1286-1292.
  - 43 Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug resistant focal epilepsy. *JAMA*, 2015, 313(3): 285-293.
  - 44 Hebbink J, Meijer H, Huiskamp G, *et al.* Phenomenological network models: lessons for epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2017, 58(10): e147-151.
  - 45 Jehi L, Friedman D, Carlson C, *et al.* The evolution of epilepsy

- surgery between 1991 and 2011 in nine major epilepsy centers across the United States, Germany, and Australia. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1526-1533.
- 46 de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, *et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*, 2011, 378: 1388-1395.
- 47 Clark A. An embodied cognitive science? *Trends Cogn Sci*, 1999, 3: 345-351.
- 48 Wendling F, Badier JM, Chauvel P, *et al.* A method to quantify invariant information in depth-recorded epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 102(6): 472-485.
- 49 Jirsa VK, Proix T, Perdikis D, *et al.* The virtual epileptic patient: individualized wholebrain models of epilepsy spread. *NeuroImage*, 2017, 145: 377-388.
- 50 Chauvel P, McGonigal A. Emergence of semiology in epileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 2014, 38: 94-103.
- 51 Richardson MP. Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 1238-48.
- 52 Lytton WW, Arle J, Bobashev G, *et al.* Multiscale modeling in the clinic: diseases of the brain and nervous system. *Brain Inform*, 2017, 4(4): 219-330.
- 53 Isnard J, Guénot M, Sindou M, *et al.* Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2004, 45(4): 1079-1090.
- 54 Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, *et al.* Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41(2): 681-686.
- 55 Singh R, Principe A, Tadel F, *et al.* Mapping the insula with stereo-electroencephalography: the emergence of semiology in insula lobe seizures. *Ann Neurol*, 2020, 88: 477-488.
- 56 Peltola ME, Trébuchon A, Lagarde S, *et al.* Anatomoelectroclinical features of SEEG-confirmed pure insular-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2020, 105: 106964.
- 57 Wang H, McGonigal A, Zhang K, *et al.* Semiologic subgroups of insulo-opercular seizures based on connectional architecture atlas. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 984-994.
- 58 Cardinale F, Rizzi M, Vignati E, *et al.* Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre. *Brain*, 2019, 142: 2688-2704.
- 59 Bartolomei F, Barbeau EJ, Nguyen T, *et al.* Rhinal-hippocampal interactions during *deja vu*. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123: 489-495.
- 60 Perrone-Bertolotti M, Alexandre S, Jobb AS, *et al.* Probabilistic mapping of language networks from high frequency activity induced by direct electrical stimulation. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(14): 4113-4126.
- 61 Maillard L, Gavaret M, Régis J, *et al.* Fast epileptic discharges associated with ictal negative motor phenomena. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(12): 2344-2348.
- 62 Talairach J, Bancaud J, Geier S, *et al.* The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1973, 34(1): 45-52.
- 63 Caruana F, Gerbella M, Avanzini P, *et al.* Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex. *Brain*, 2018, 141(10): 3035-30551.
- 64 Engel J. Can we replace the terms “focal” and “generalized” ? Generalized seizures: from clinical phenomenology to understanding system and networks (Hirsch E, Andermann F, Chauvel P, Engel J, Lopes da Silva F, Luders H, editors). Montrouge, France: John Libbey Eurotext, 2006: 305-325.
- 65 Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2002, 3(3): 219-331.
- 66 Englot DJ, Yang LI, Hamid H, *et al.* Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity. *Brain*, 2010, 133(12): 3764-3777.
- 67 Guedj E, McGonigal A, Vaugier L, *et al.* Metabolic brain PET pattern underlying hyperkinetic seizures. *Epilepsy Res*, 2012, 101(3): 237-245.
- 68 Vercueil L, Hirsch E. Seizures and the basal ganglia: a review of the clinical data. *Epileptic Disord*, 2002, 4: 47-54.
- 69 Pizzo F, Roehri N, Giusiano B, *et al.* The ictal signature of thalamus and basal ganglia in focal epilepsy. *Neurology*, 2020, 96: e280-293.
- 70 Aupy J, Wendling F, Taylor K, *et al.* Cortico-striatal synchronization in human focal seizures. *Brain*, 2019, 142(5): 1282-1295.
- 71 Arthuis M, Valton L, Régis J, *et al.* Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain*, 2009, 132(8): 2091-2101.
- 72 Mesulam M. The evolving landscape of human cortical connectivity: facts and inferences. *NeuroImage*, 2012, 62(4): 2182-2189.
- 73 Fayerstein J, McGonigal A, Pizzo F, *et al.* Quantitative analysis of hyperkinetic seizures and correlation with seizure onset zone. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 1019-1026.
- 74 Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, *et al.* Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 264-277.
- 75 Badre D, D'Esposito M. Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 659-669.
- 76 Zalta A, Hou J-C, Thonnat M, *et al.* Neural correlates of rhythmic rocking in prefrontal seizures. *Neurophysiol Clin*, 2020, 50(5): 331-338.
- 77 Machado S, Bonini F, McGonigal A, *et al.* Prefrontal seizure classification based on stereo-EEG quantification and automatic clustering. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107436.
- 78 Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(7): 573-586.
- 79 Adolphs R, Anderson DJ. *The Neuroscience of Emotion: A New Synthesis*. Princeton, NJ, USA: Princeton University Press, 2018.
- 80 Koch C, Massimini M, Boly M, *et al.* Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(5): 307-321.
- 81 Gibbs SA, Proserpio P, Terzaghi M, *et al.* Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. *Sleep Med Rev*, 2016, 25: 4-20.
- 82 Graybiel AM. Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31(1): 359-387.
- 83 McGonigal A, Chauvel P. Prefrontal seizures manifesting as motor stereotypies. *Mov Disord*, 2014, 29(9): 1181-1185.
- 84 Bartolomei F, Guye M, Wendling F. Abnormal binding and disruption in large scale networks involved in human partial seizures. *EPJ Nonlinear Biomed Phys*, 2013, 1(1): 1-16.
- 85 Barbeau E, Wendling F, Régis J, *et al.* Recollection of vivid

- memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia*, 2005, 43(9): 1329-1337.
- 86 Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, *et al.* Neural networks underlying epileptic humming. *Epilepsia*, 2002, 43: 1001-1012.
- 87 Aupy J, Noviawaty I, Krishnan B, *et al.* Insulo-opercular cortex generates oroalimentary automatisms in temporal seizures. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 583-594.
- 88 Lambert I, Arthuis M, McGonigal A, *et al.* Alteration of global workspace during loss of consciousness: a study of parietal seizures. *Epilepsia*, 2012, 53(12): 2104-2110.
- 89 Bonini F, Lambert I, Wendling F, *et al.* Altered synchrony and loss of consciousness during frontal lobe seizures. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1170-1175.
- 90 Bartolomei F, Trébuchon A, Gavaret M, *et al.* Acute alteration of emotional behaviour in epileptic seizures is related to transient desynchrony in emotion-regulation networks. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(10): 2473-2479.
- 91 Hou JC, Thonnat M, Huys R, *et al.* Rhythmic rocking stereotypies in frontal lobe seizures: a quantified video study. *Neurophysiol Clin*, 2020, 50(2): 75-80.
- 92 Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, *et al.* Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci*, 2005, 26(S3): s225-232.
- 93 Gardella E, Rubboli G, Francione S, *et al.* Seizure-related automatic locomotion triggered by intracerebral electrical stimulation. *Epileptic Disord*, 2008, 10: 247-252.
- 94 Tassinari CA, Cantalupo G, Högl B, *et al.* Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: the same central pattern generators for the same behaviours. *Rev Neurol*, 2009, 165(10): 762-768.
- 95 Bartolomei F, Lagarde S, Lambert I, *et al.* Brain connectivity changes during ictal aggression (a strangulation attempt). *Epileptic Disord*, 2017, 19: 367-73.
- 96 McGonigal A, Lagarde S, Trébuchon-Dafonseca A, *et al.* Early onset motor semiology in seizures triggered by cortical stimulation during SEEG. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 262-267.
- 97 Rugg-Gunn F, Harrison N, Duncan J. Evaluation of the accuracy of seizure descriptions by the relatives of patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2001, 43(3): 193-199.
- 98 Beniczky S, Neufeld M, Diehl B, *et al.* Testing patients during seizures: A European consensus procedure developed by a joint taskforce of the ILAE – Commission on European Affairs and the European Epilepsy Monitoring Unit Association. *Epilepsia*, 2016, 57(9): 1363-1368.
- 99 Marashly A, Ewida A, Agarwal R, *et al.* Ictal motor sequences: lateralization and localization values. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 369-375.
- 100 Seneviratne U, Rajendran D, Brusco M, *et al.* How good are we at diagnosing seizures based on semiology? *Epilepsia*, 2012, 53: e63-66.
- 101 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.
- 102 Reuber M, Brown RJ. Understanding psychogenic nonepileptic seizures—phenomenology, semiology and the integrative cognitive model. *Seizure*, 2017, 44: 199-205.
- 103 Micoulaud-Franchi JA, Quiles C, Batail JM, *et al.* Making psychiatric semiology great again: a semiologic, not nosologic challenge. *L'Encéphale*, 2018, 44(4): 343-353.
- 104 Wong CH, Mohamed A, Larcos G, *et al.* Brain activation patterns of versive, hypermotor, and bilateral asymmetric tonic seizures. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2131-2139.
- 105 Kheder A, Thome U, Aung T, *et al.* Investigation of networks underlying hyperkinetic seizures utilizing ictal SPECT. *Neurology*, 2020, 95(6): e637-642.
- 106 Newton MR, Berkovic SF, Austin M, *et al.* Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology*, 1992, 42(2): 371.
- 107 Trebuchon A, Bartolomei F, McGonigal A, *et al.* Reversible antisocial behavior in ventromedial prefrontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 367-373.
- 108 Lothe A, Didelot A, Hammers A, *et al.* Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18 F] MPPF PET study. *Brain*, 2008, 131: 2765-2782.
- 109 Englot DJ, Gonzalez HFJ, Reynolds BB, *et al.* Relating structural and functional brainstem connectivity to disease measures in epilepsy. *Neurology*, 2018, 91(1): e67-77.
- 110 Drane DL, Pedersen NP, Sabsevitz DS, *et al.* Cognitive and emotional mapping with SEEG. *Front Neurol*, 2021, 12: 407.
- 111 Ahmedt-Aristizabal D, Fookes C, Dionisio S, *et al.* Automated analysis of seizure semiology and brain electrical activity in presurgery evaluation of epilepsy: a focused survey. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1817-1831.
- 112 Maurel P, McGonigal A, Keriven R, Chauvel P, editors. 3D model fitting for facial expression analysis under uncontrolled imaging conditions. In: 19th International Conference on Pattern Recognition, 2008.
- 113 Cunha JPS, Choupina HMP, Rocha AP, *et al.* NeuroKinect: a novel low-cost 3Dvideo-EEG system for epileptic seizure motion quantification. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145669.
- 114 Vieluf S, Reinsberger C, El Atrache R, *et al.* Autonomic nervous system changes detected with peripheral sensors in the setting of epileptic seizures. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-8.
- 115 Amunts K, Knoll AC, Lippert T, *et al.* The Human Brain Project—synergy between neuroscience, computing, informatics, and brain-inspired technologies. *PLoS Biol*, 2019, 17(7): e3000344.
- 116 Krakauer JW, Ghazanfar AA, Gomez-Marin A, *et al.* Neuroscience needs behavior: correcting a reductionist bias. *Neuron*, 2017, 93(3): 480-490.
- 117 Richardson RM. Decision making in epilepsy surgery. *Neurosurg Clin N Am*, 2020, 31(3): 471-479.
- 118 Olmi S, Petkoski S, Guye M, *et al.* Controlling seizure propagation in large-scale brain networks. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15(2): e1006805.
- 119 Kundishora AJ, Gummadavelli A, Ma C, *et al.* Restoring conscious arousal during focal limbic seizures with deep brain stimulation. *Cereb Cortex*, 2017, 27: 1964-1975.
- 120 Hagiwara K, Jung J, Bouet R, *et al.* How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128: 780-791.
- 121 Roux A, Lagarde S, McGonigal A, *et al.* Brain connectivity changes during ictal coughing. *Epileptic Disord*, 2019, 21: 353-

- 357.
- 122 Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, *et al.* Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 2004, 45(7): 1590-1599.
- 123 Bartolomei F, Gavaret M, Hewett R, *et al.* Neural networks underlying parietal lobe seizures: a quantified study from intracerebral recordings. *Epilepsy Res*, 2011, 93: 164-176.
- 124 Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*, 2008, 131: 1818-1830.
- 125 Marchi A, Bonini F, Lagarde S, *et al.* Occipital and occipital “plus” epilepsies: a study of involved epileptogenic networks through SEEG quantification. *Epilepsy Behav*, 2016, 62(1): 104-114.

译自: McGonigal A, Bartolomei F, Chauvel P. On seizure semiology. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 2019-2035.

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

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

· 消息 ·

# 山西省医学会癫痫和神经电生理专委会 发展简史

黄格格<sup>1</sup>, 杨建仲<sup>2</sup>, 程霞<sup>2</sup>, 薛国芳<sup>3</sup>

1. 山西医科大学(太原 030012)

2. 山西省人民医院 神经内科(太原 030012)

3. 山西医科大学第二医院 神经内科(太原 030001)

神经电生理技术包括脑电图、肌电图、诱发电位等,在神经系统及相关疾病的诊断、脑损伤(脑死亡)评估、术中监护、治疗和预后评估中具有重要价值,随着科技进步,精准医学理念发展,神经电生理发挥着不可替代的作用,在促进神经科学等不断向前发展中起到了重要的作用。国内已有研究生导师及研究生队伍,形成了完整的学科。目前已有电生理专业杂志如《癫痫与神经电生理学杂志》等,中华医学会、中国医师协会和中国研究型医院学会均有专业的学组和专业委员会。

## 一、山西省医学会癫痫和神经电生理专委会创建及发展

中华医学会山西省分会电生理专委会于1992年由山西省人民医院鞠富盛主任牵头成立。朵振顺主任为第二届主任委员,后任山西省神经病学学会主任委员。刘玉玺教授2007和2010年担任第三、四届山西省医学会神经电生理专委会主任委员,山西省医学会神经病学专委会副主任,2001年创建了我国高等院校第一所专门的癫痫科研机构——山西医科大学癫痫研究所。2019年12月在医学会领导下,为了更好地恢复、开展工作,更名为山西省医学会癫痫和神经电生理专委会,杨建仲主任担任第五届主任委员。经过历届主任委员和全体委员的努力,山西省癫痫和神经电生理得到了长足的发展,省城综合三甲医院都在学会成立之初购置了脑电图和肌电图,并开展了相应的临床工作及基础研究,举办了系列学术会议及医卫双优下基层工作,近年来随着电生理设备和人员资质的全面提升,全面推进了山西省的神经电生理工作。多位主任委员及副主任委员均为硕士研究生导师,孙美珍为博士生导师,年轻成员多为博士,有力地推动了神经电生理人才的培养和基础研究。多位主委在全国神经电生理相关学会任职,提升了山西本专业在全国的学术影响力,也有力的带动了新知识和新技术在山西省内的推广和普及,完成了山西省从事癫痫和脑电图、肌电图、诱发电位人员的发展现状调查研究。力争补短板,为下一步开展工作,打下良好基础。

## 二、开展的相关临床工作

山西省人民医院1975年开展了脑电图室和脑血流图检查。1984年开展了肌电图(EMG)、神经电图(ENG)和诱发电位(EP)检查工作。1987年开展视网膜电图(ERG)检查。1990年开展了毫针蝶骨电极脑电图描记检查,脑电地形图检查、视频脑电图监测、皮层脑电监测、定位并和神经外科合作开展癫痫的手术治疗,开展了立体定向脑电图检查和癫痫机器人手术治疗。运动神经元病肌电图检查、交感皮肤反应、面神经MCV测定、瞬目反射、寸移法、肛门括约肌肌电图,术中神经电生理监测等以及肉毒毒素注射治疗痉挛性斜颈运动障碍和脑卒中后遗症等的系列治疗。经颅磁刺激诱发电位检查和重复经颅磁刺激治疗癫痫、睡眠障碍、抑郁症等疾病。2014年开始脑损伤(脑死亡)评估的相关工作。

## 三、有关课题及获奖

### (一) 刘玉玺教授

- 1.《速效止癫痫气雾剂的基础与临床研究》1992年被国际抗癫痫联盟英国分部授予国际Gower奖。
- 2.2008年《病理性惊厥阈值和生理性惊厥阈值》一文获得亚太地区国际癫痫会议Tadokoro奖。

3. 共有独著与合著 5 部, 其中《癫痫病防治》及译著《癫痫诊断与治疗学》获省优秀著作二等奖。

## (二) 杨建仲教授

1. 《顽固性癫痫脑电变化与联合手术方式选择的研究》获山西省科技进步三等奖。

2. 卫计委科研课题重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者运动功能恢复的影响。

3. 完成山西省从事癫痫和脑电图, 肌电图, 诱发电位人员的发展现状调查研究。

4. 山西省人民医院神经内科 2008 年获得山西省自然科学基金和青年基金资助, 开展癫痫蛋白质组学与多药耐药蛋白的研究, 成果鉴定为国际先进水平。

## 三 孙美珍教授

主持 4 项省级及 1 项中国抗癫痫协会课题, 1 项获省科技厅科技进步二等奖; 1 项获省科技厅科技进步三等奖。

## 四 牛争平教授

1. 科研获省级二等奖 2 项,

2. 主编专著 1 本、副主编及参编著作 5 本。

## 五 郑辑英教授

2008 年高校科技进步奖《癫痫的免疫干预及中药治疗的研究—熄风口服液》和《IL-10 治疗癫痫的探讨》二等奖, 排名第一。

## 六 薛国芳教授

1. 中国抗癫痫协会科研基金——UCB 基金, 项目编号: 2017007, 利拉鲁肽对癫痫持续状态后脑内神经炎症反应的影响及作用机制研究, 2017.1–2017.12, 结题, 主持。

2. 山西省人社厅出国留学课题: 索马鲁肽对大鼠癫痫持续状态后海马神经元凋亡的影响及机制研究, 普通项目, 研究经费: 5 万, 主持, 2019 年。

## 四、协会举办的会议

1. 2001 年, 路顺义教授担任中华医学会山西分会神经内科专业委员会主任委员期间, 负责承办了第五届全国癫痫学术会议。

2. 电生理专委会曾与神经内科专委会、山西省抗癫痫协会共同召开了 7 次年会, 并参加了卫生部农村扶贫-“癫痫患者免费治疗”的工作, 参加了中国抗癫痫协会组织的流调工作, 这些均受到各级领导的表扬。电生理专委会曾被省医学会评为优秀专委会。

3. 2015 年 11 月杨建仲教授成立了山西省医师协会癫痫和神经电生理医师分会, 担任第一、二任会长, 每年举办学术会议, 并开展了山西省卫健委医卫双优下基层活动。

4. 2020 年 8 月第二届学术会议, 山西省医学会卫小春会长亲临会议, 进行指导。

5. 山西省人民医院举办了 20 多期神经内科、神经电生理、癫痫学习班, 培养了数百名各类专业人员。

## 五、成立的中心

1. 2015 年山西省人民医院癫痫中心成立, 开展了立体定向脑电图检查和癫痫机器人手术治疗。已经形成了癫痫专业的梯队, 团队成员包括杨建仲、马久红、张艳、张琴琴、程霞等, 年龄和知识结构合理。

2. 2017 年成立山西医科大学第一医院我省首家由神经内科、神经外科、精神卫生科及神经影像等多科室专家组成的癫痫中心。

3. 山西医科大学第二医院, 在刘玉玺教授的带领下, 开展癫痫的内科治疗和外科治疗, 为山西癫痫基础研究的先河。

4. 山西省儿童医院是我省最早开展癫痫门诊单位之一, 2020 年成立癫痫中心。

(未完待续)

## • 通 知 •

## 关于申请“CAAE-青峰患者管理基金”的通知

各位会员：

为了鼓励癫痫领域专业人员利用新媒体、互联网、人工智能以及大数据等创新方式，探索更加合理有效的患者管理新模式，加大科普宣传力度，提高癫痫诊疗水平，中国抗癫痫协会和江西青峰医药贸易有限公司联合发起并建立“CAAE-青峰患者管理基金”（以下简称“基金”）。

2022年基金的申请工作已经开始，现将具体事宜通知如下：

### 一、项目目标

积极响应“健康中国2030”规划要求，贯彻落实创新、协调、绿色、开放、共享的发展理念，动员和激励广大癫痫专业工作者参与科普作品创作，弘扬科学，激发科普创作活力。积极关注患者在日常生活中、诊疗及康复过程中遇到的实际问题，指导患者规范化诊疗和长程管理，消除公众对癫痫患者的歧视和误解，营造全社会理解与关爱癫痫患者的良好氛围。

### 二、资助内容和对象

本年基金资助项目内容：癫痫相关科普短视频创作

资助对象：中国抗癫痫协会注册会员

### 三、视频内容和制作要求

#### （一）视频内容

1、疾病及就医知识科普类；2、临床诊疗知识科普类；3、患者照护与管理知识科普类；4、患者故事、健康的生活方式科普类；5、其他癫痫相关知识科普类。

#### （二）制作要求

1、作品均以视频形式报送，时长3分钟以内，画面质量优，为MP4等格式高清影像，可供后续传播使用；2、公益广告、真人秀、微视频、动漫均可投稿；3、视频剪切合理，转场效果自然，合理使用特效和字幕工具，字幕和画面清晰，色彩无失真，原音或者配音，音效清晰，发音标准；4、鼓励内容创新和创作手段创新，鼓励团队创作；5、每人（或每个团队）可提交作品1~2件，均需原创。

### 四、作品提交

请将制作完成的癫痫科普视频发至中国抗癫痫协会邮箱，请标明“青峰基金申请”，同时附上制作方信息（医院名称、科室团队、姓名、手机号等）及短视频简介。

### 五、资助金额和程序

1、“CAAE-青峰患者管理基金”本年安排资助金额总计为40万元；

2、短视频征集时间为：2022年1月18日-3月31日；

3、协会将于4月份组织专家进行评审，从中择优评选出50个左右的优秀视频进行资助，资助到个人或团队；

4、优秀短视频将在协会官网、公众号及其他媒体等进行展播。

### 六、规则说明

提交的作品不退稿，所涉及的名誉权、肖像权、著作权等法律责任由作者本人负责。视频版权归作者所有，中国抗癫痫协会和青峰公司共同拥有视频的使用和推广权，不另付稿酬。

### 七、联系方式

中国抗癫痫协会秘书处：李杉杉、呼芸瑄

征稿邮箱：office@caae.org.cn

联系电话：010-68308546

中国抗癫痫协会  
2022年1月18日