

儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识（2022）



儿童癫痫持续状态协作组

执笔（排名不分先后）：

王艺（复旦大学附属儿科医院神经内科）、孙若鹏（山东大学齐鲁医院儿童医疗中心神经内科）、陆国平（复旦大学附属儿科医院重症医学科）、王佶（复旦大学附属儿科医院神经内科）、陈伟明（复旦大学附属儿科医院重症医学科）、王天祺（复旦大学附属儿科医院神经内科）

审校（排名不分先后）：

姜玉武（北京大学第一医院儿科）、秦炯（北京大学人民医院儿科）、黄绍平（西安交通大学第二附属医院儿科）、王学峰（重庆医科大学附属第一医院神经内科）

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 是以持续癫痫发作并可能造成神经系统甚至多脏器损伤为特征儿童神经系统危重症之一，年发病率为 17/10 万 ~ 23/10 万^[1]，中国儿童癫痫持续状态协作组进行的全国多中心儿童 SE 回顾性研究发现病死率为 3%，且遗留不同程度神经功能障碍^[2-5]。SE 的病因繁多，治疗的目标是迅速终止发作，及时规范的治疗可降低病死率并改善预后^[3]。因此，通过以“儿童/pediatric/children、癫痫持续状态/status epilepticus、诊断/diagnosis、治疗/treatment”为关键词，对国内外 SE 诊疗相关文献进行检索、评价及总结，基于国内外 SE 诊疗相关指南、临床研究新进展等证据，结合儿童癫痫持续状态协作组专家的临床诊疗经验及意见，撰写本共识以指导和规范儿童 SE 诊疗。

1 定义及分类

2015 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 将 SE 定义为持久的痫性发作且可能造成长期损伤的状态：① 强直阵挛发作超过 5 min；② 伴意识障碍的局灶性发作超过 10 min；③ 失神发作超过 15 min^[6]。

根据有无明显运动症状、意识受损程度及脑电图结果将 SE 分为惊厥性癫痫持续状态 (Convulsive status epilepticus, CSE) 和非惊厥性癫痫持续状态 (Non-convulsive status epilepticus, NCSE)^[6]。根据

SE 的持续时间及对抗惊厥药物的反应，将 SE 划分为非难治性癫痫持续状态 (Non-refractory status epilepticus, NRSE)、难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE) 和超级难治性癫痫持续状态 (Super-refractory status epilepticus, SRSE)。RSE 是经过足量规范的苯二氮卓类药物和二线抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 治疗后仍持续发作，需全身麻醉治疗，具有难治性且预后不良的 SE^[7-8]；SRSE 为全身麻醉治疗 24 h 后发作仍未终止，或发作已停止但在麻醉剂减停过程中复发的 SE^[6, 8-9]。

2 SE 诊断

2.1 SE 的发作分类

对 CSE (强直-阵挛、肌阵挛性、部分运动性、强直性、过度运动性 SE) 的诊断主要依据临床表现，NCSE 的诊断需结合临床表现和脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 综合判断^[6]。

2.2 病因诊断

病因是影响 SE 预后的主要因素，可分为已知病因 (热性惊厥、急性症状性、进展脑病性、慢性症状性) 及未知病因^[6-12] (表 1)，急性症状性病因的 SE 患儿更易发展为 SRSE，且预后更差^[10-11]。

2.3 SE 儿童诊断性评估建议

对 CSE 患儿的快速评估主要依据病史和体格检查。CSE 是危及生命的紧急情况，因此评估和治疗是同时进行的，需及时控制发作同时监测生命体征 (包括血压、心率和血氧饱和度)，发作治疗中和发作控制后，应及时进行病因评估并尽早开始对因治疗。

DOI: 10.7507/2096-0247.202207002

基金项目：上海科委重大项目 (2017SHZDZX01)；国家科技部重大研究专项 (2016YFC0904400)

通信作者：王艺, Email: yiwang@shmu.edu.cn



2.3.1 内环境稳态评估 检测血糖、电解质、肝肾功能等评估内环境,及时纠正内环境紊乱。

2.3.2 EEG 检查 所有新发 SE 发作的儿童均应行 EEG 检查,尤其是 CSE 发作的患儿。如果 SE 临床发作控制后意识状态能迅速恢复到正常,则可接受常规 EEG 检查,若不能恢复正常,则建议行长程 EEG/视频脑电图 (Video electroencephalogram, VEEG) 监测。对于怀疑 NCSE 的病例,可疑的 NCSE 临床症状或体征持续时间应不少于 10 min,需结合 EEG (建议 VEEG 监测 ≥ 24 h) 和临床资料诊断^[13-15]。

2.3.3 神经影像学检查 儿童期发病的 SE 需进行头颅影像学检查以辅助临床评估和癫痫发作定位^[16],常推荐患儿行头颅核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 检测,但对怀疑颅内出血的 SE 患儿推荐进行头颅计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 检查^[17-20]。

2.3.4 脑脊液检测 在有明确病因的 SE 患儿中,急性中枢神经系统感染最常见^[16],当临床怀疑为脑膜炎/脑炎或伴有发热时,尤其是在幼儿 (<2 岁) 中,应进行腰椎穿刺;对怀疑免疫性脑炎的 SE 患儿应行脑脊液/血清免疫学检查^[21-22]。对怀疑颅内感染,但常规检验无法明确病原体的患儿可行脑脊液宏基因组测序等检测协助病原学诊断。

2.3.5 遗传检测 在缺乏明确病因的 SE 患儿中,推荐行遗传学检测,特别是有家族史或伴有发育障碍者^[23]。

2.3.6 其他检测 根据患儿病史及临床表现酌情选择毒物检测、血尿串联质谱。重症患儿需采用多模态神经评估技术^[24]。

3 治疗

3.1 治疗原则

① 尽早治疗,早期快速终止临床惊厥发作和持续性脑电图痫样放电;

② 药物选择恰当,剂量要足、用法合适,疗程序贯连续;

③ 综合治疗,包括生命支持、抗惊厥治疗、病因治疗和合并症等;

④ 神经功能评估及康复治疗:尽早神经功能评估,及时开展康复治疗。

3.2 CSE 治疗

3.2.1 院前处理 SE 多数发生于院外,在缺乏静脉通路情况下,院前治疗通常选择黏膜或肌注给药:咪达唑仑 (肌注/鼻腔/颊黏膜) 或地西洋 (直肠)。

表 1 SE 病因分类^[6-12]

A: 已知/症状性病因

1、急性病因

- ① 热性惊厥
- ② 急性感染性 (病毒性脑炎、细菌性脑膜炎和其他急性 CNS 感染)
- ③ 急性代谢性 (中毒、代谢紊乱等)
- ④ 急性结构性 (急性颅脑损伤、脑缺氧缺血、脑卒中等)
- ⑤ 免疫性 (自身免疫性脑炎、急性播散性脑脊髓炎等)
- ⑥ 其他 (ASMs 停药/撤药等)

2、慢性病因

- ① 遗传性 (单基因遗传病、神经皮肤综合征/染色体病、线粒体病等)
- ② 结构性 (皮质发育畸形、产伤、血管畸形、既往头颅外伤等)
- ③ 慢性感染性 (慢性细菌感染、慢性真菌感染等)
- ④ 免疫性 (自身免疫相关癫痫等慢性 CNS 免疫性疾病)
- ⑤ 代谢性 (代谢性疾病如卟啉症、尿毒症、氨基酸/有机酸代谢异常等)
- 3、进展性病因 (肿瘤、中枢神经系统退行性疾病、进展性脑病等)

4、已知癫痫临床综合征*

B: 病因不明

注: *癫痫临床综合征是指具有共同癫痫发作特点和脑电图特征的一组癫痫疾病,它通常具有特定的起病和缓解年龄、诱发因素、昼夜变化特点以及相关的合并症 (如智力和精神障碍)^[13]。CNS: Central nervous system, 中枢神经系统; ASMs: Anti-seizure medications, 抗癫痫发作药物

也可用 10% 水合氯醛鼻饲或保留灌肠。

3.2.2 院内治疗 首选一线药物: 地西洋或咪达唑仑静脉输注。静脉输注首选药物治疗失败后,可后续二线药物。RSE 期治疗首选咪达唑仑或丙泊酚麻醉治疗。不管难治与否,SE 都要随时准备好二线及三线药物。

初始治疗剂量不足及治疗不及时是 SE 发展为 RSE 的常见、重要原因^[3,25],在 RSE 患者中存在麻醉药物治疗时间延误是影响治疗效果的重要因素^[26]。因此建立 SE 处理流程十分重要,本共识推荐 CSE 诊疗流程见图 1。

3.2.3 院间转运 缺乏进一步治疗 SE 患儿条件的基层医院,按照分级转诊模式转运 SE 患儿,转运前需充分评估 SE 患儿的生命体征、意识状态以及 SE 发作情况,根据病情配备急救人员、急救药品和抢救设备,转运期间注意维持呼吸及循环功能稳定,必要时给予机械通气等支持治疗,特别注意有无颅内高压的症状及体征,给予对症处理。按就近

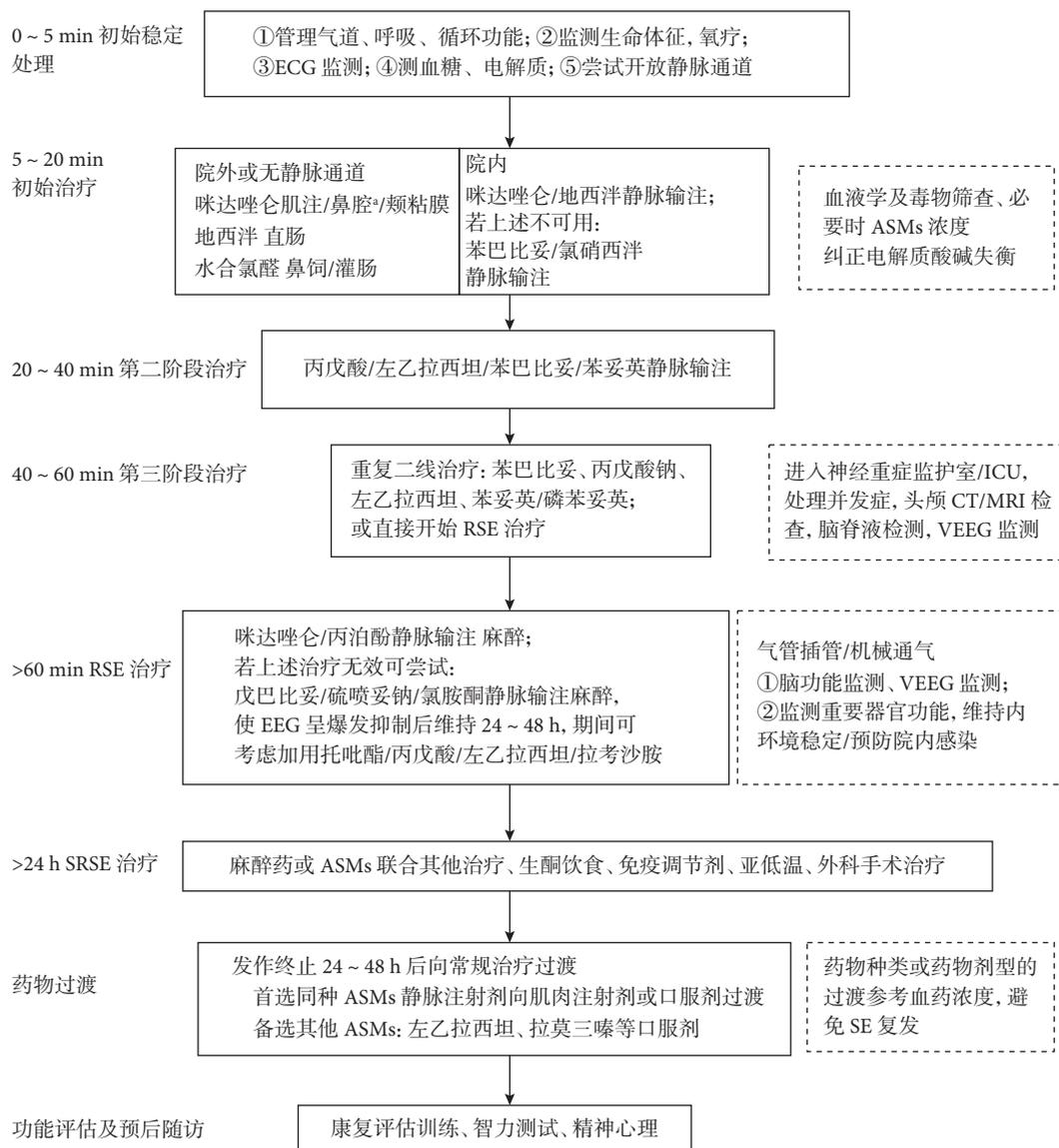


图 1 CSE 诊疗流程图

GS: Glucose solution, 葡萄糖溶液; EEG: 脑电图; ECG: Electrocardiogram, 心电图; RSE: 难治性癫痫持续状态; SRSE: 超级难治性癫痫持续状态; ASMs: 抗癫痫发作药物。目前国内尚无咪达唑仑鼻腔用药剂型

原则转运，缩短转运时间。

3.2.4 治疗药物选择 表 2 中列出了 CSE 治疗药物用法及注意事项^[27-48]。

3.2.5 SRSE 治疗 SRSE 可导致严重神经系统后遗症甚至死亡，但其治疗尚处于探索阶段。主要治疗为麻醉药物联合应用 ASMs，可根据患儿病情选择适当的非麻醉治疗手段^[49]（表 3），主要包括 NCSE 的治疗：

目前 NCSE 的治疗尚无统一流程，需根据患儿临床表现及 EEG 选择个体化治疗方案。

主要处理原则：① 积极寻找病因，进行病因治疗；② 对于有癫痫病因的 NCSE 患儿，可临时应用苯二氮卓类药物，并调整口服抗癫痫发作药物的

剂量或种类；③ 对于 CSE 后 NCSE 的危重患儿，治疗原则同 CSE，推荐使用麻醉药物（CSE 三线药物）在 EEG 监测下进行治疗；④ 对于缺氧后脑损伤 NCSE 患儿，尤其伴有低血压者，治疗可相对保守。持续 EEG 监测对于 NCSE 患者的治疗是必需的^[50-51]。

4 神经功能评估、康复治疗及预后随访

SE 发作控制后应尽早对患儿进行可量化的神经功能、精神心理及康复评估，可用改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS)、儿童智力测试量表等进行测量^[52]，以早期干预并改善患儿预后。

表 2 CSE 常用治疗药物用法及注意事项^[27-48]

药物	剂量及途径	注意事项
一线药物		
地西洋	0.15 ~ 0.2 mg/kg (最大20 mg), 静推; 0.25 ~ 0.5 mg/kg (最大20 mg), 直肠给药 ^[27]	大剂量会引起呼吸抑制、低血压
咪达唑仑	3 ~ 40 kg: 5 mg/剂, >40 kg: 10 mg/剂, 肌注; 0.2 mg/kg (最大10 mg), 静推/鼻内/颊粘膜给药 ^[27]	
劳拉西泮*	0.1 mg/kg (最大4 mg), 静脉输注, 可追加一次 ^[27]	
氯硝西泮#	0.015 ~ 0.1 mg/kg (最大2 mg), 静推; 速度<0.1 mg/min ^[29,30]	
水合氯醛#(院前)	0.5 ~ 0.8 ml/kg (最大15 ml), 鼻饲或加等量生理盐水保留灌肠	呼吸抑制和室性心律失常
二线药物		
左乙拉西坦	40 ~ 60 mg/kg (最大4 500 mg), 静脉输注 ^[27,33-35]	精神行为异常
丙戊酸钠	首剂40 mg/kg (最大3 000 mg), 1.5 ~ 6 mg/ (kg·min), 静脉输注, 1 mg/kg·h维持 ^[27,33,36]	高氨血症、出血性胰腺炎、肝毒性、血小板减少; 线粒体疾病及TBI慎用
磷苯妥英钠	15 ~ 20 mg/kg (最大1 500 mg), 5 ~ 10 min可追加5 ~ 10 mg/kg, 静脉输注 ^[27]	低血压、缓慢性心律失常
苯妥英钠	20 mg/kg, 静脉输注 ^[34,35]	组织坏死风险
苯巴比妥	15 ~ 20 mg/kg, 静脉输注, 可追加5 ~ 10 mg/kg ^[27]	低血压、呼吸抑制
三线药物		
咪达唑仑(麻醉)	0.2 ~ 0.4 mg/kg, 静推, 每5 min可追加1次至2 mg/kg, 1 ~ 33 µg/ (kg·min) 维持 ^[37-39]	低血压、呼吸抑制
丙泊酚(麻醉)	1 ~ 2 mg/kg, 静推, 每5 min可追加至EEG呈爆发抑制(最大 10 mg/kg); 后20 ~ 200 µg/ (kg·min) 维持(24 h最大1 800 mg) ^[40]	低血压、呼吸抑制、PRIS、降低颅内压; 儿童线粒体肌病、高甘油三酯相对禁忌
戊巴比妥	4 ~ 5 mg/kg静脉输注, 0.5 ~ 5 mg/ (kg·h) 输注维持 ^[41]	低血压、呼吸抑制、麻痹性肠梗阻、心功能抑制、加重卟啉病
硫喷妥钠	2 ~ 7 mg/kg静推, 0.5 ~ 5 mg/ (kg·h) 输注维持 ^[28,42]	低血压、呼吸抑制、心功能抑制
氯胺酮	0.5 ~ 3 mg/kg静推, 0.5 ~ 5 mg/ (kg·h) 输注维持 ^[43-44]	高血压、颅内高压禁用
托吡酯	5 ~ 10 mg/ (kg·d), 分两次口服或保留灌肠 ^[45]	代谢性酸中毒
拉考沙胺	2 ~ 4 mg/kg, 静脉输注 ^[46,47]	PR间期延长、房室传导阻滞及房颤患者慎用; 低血压
吡仑帕奈	2 ~ 16 mg, 口服 ^[48]	乳糖过敏者禁用

注: TBI: Traumatic brain injury, 创伤性脑损伤; GABA-A: γ -aminobutyric acid receptor type A, γ -氨基丁酸A型受体; NMDA: N-Methyl-D-aspartic acid, N-甲基-D-天冬氨酸; PE: Phenytoin equivalents, 苯妥英钠等量单位; PRIS: Propofol infusion syndrome, 丙泊酚输注综合征(应避免长时间、大剂量输注)。*国内尚无劳拉西泮制剂; #国际指南未推荐, 在中国仍作一线治疗药物; 上述药物选择、用法及用量等均需根据临床实际情况进行调整

表 3 SRSE 非麻醉治疗^[49]

治疗	推荐剂量	禁忌证
硫酸镁	静脉输注, 使血清水平增加到3.5 mmol/L	肾功能不全
吡哆醇(Vit B6)	15 ~ 30 mg/kg	过敏
亚低温	核心温度32°C ~ 35°C	凝血障碍, 注意免疫抑制
VNS	0.25 ~ 1.25 mA (电流强度)	颈迷走神经切断术
生酮饮食	1 : 1 ~ 4 : 1比例(脂肪 : 蛋白质+碳水)	丙酮酸羧化酶和 β -氧化缺陷, 异丙酚麻醉, 卟啉症
泼尼松	泼尼松龙40 mg/kg (最大1 g/d), 静脉应用3天, 后1 mg/ (kg·d)	感染, 严重高血压或糖尿病
免疫球蛋白	0.2 ~ 0.4 g/ (kg·d)	凝血障碍, 选择性IgA缺乏症
血浆置换	1.5 ~ 2倍血浆容量/次	颅内出血或脑疝、对血浆严重过敏
肌松剂(万可松)	0.1 mg/kg静脉注射, 0.04 ~ 0.1 mg/ (kg·h) 静脉维持	万可松或溴离子过敏史

注: VNS: Vagus nerve stimulation, 迷走神经电刺激术; 上述治疗选择、用法及用量等均需根据临床实际情况进行调整

5 小结

SE 是儿童常见的神经系统危重症,临床上应结合 SE 患儿的临床表现进行针对性评估,明确病因并指导临床诊疗。对 SE 的处理应争分夺秒,宁早勿晚,用药剂量要足,尽早控制。同时应早期开展神经功能评估及康复治疗,以期获得良好预后。本共识基于现有的 SE 诊疗证据,旨在规范儿童 SE 的诊疗决策,本共识不是强制性标准,且有许多需要完善和修订之处,如 SE 发作 40~60 min 阶段的治疗尚缺乏充足临床证据指导和规范,因此,临床医生在面对具体 SE 患儿时,应根据自己的专业知识、临床经验和可利用的医疗资源,选择合理的诊疗方案。

儿童癫痫持续状态协作组专家及相关领域专家(按姓氏笔画顺序排列):

王艺(复旦大学附属儿科医院);尹飞(中南大学湘雅医院);方方(首都医科大学附属北京儿童医院);王华(中国医科大学附属盛京医院);王佶(复旦大学附属儿科医院);王纪文(上海儿童医学中心);王莹(上海儿童医学中心);王怀立(郑州大学第一附属医院);王媛(郑州市儿童医院);尹兆青(云南省德宏州人民医院);王海玉(乌鲁木齐儿童医院);王春雨(哈尔滨市儿童医院);王学峰(重庆医科大学附属第一医院);王晓敏(天津市儿童医院);王惠萍(昆明市儿童医院);卢秀兰(湖南省儿童医院);刘政(山西省儿童医院);许峰(重庆医科大学附属儿童医院);刘心洁(山东大学齐鲁医院);孙若鹏(山东大学齐鲁医院);朱晓东(上海交通大学新华医院);成怡冰(郑州市儿童医院);刘春峰(中国医科大学附属盛京医院);乔莉娜(四川大学华西第二医院);孙素真(河北省儿童医院);汤春辉(云南省第一人民医院);阮毅燕(广西妇幼保健院);汪东(西安市儿童医院);李军(山东大学齐鲁儿童医院);李玲(上海交通大学新华医院);陈倩(首都儿科研究所附属儿童医院);陈艳(遵义医科大学附院/贵州省儿童医院);李莺(苏州大学附属儿童医院);陈育才(上海市儿童医院);杨卫国(深圳市儿童医院);张育才(上海市儿童医院);杨斌(安徽省儿童医院);陆国平(复旦大学附属儿科医院);陈伟明(复旦大学附属儿科医院);陈国兵(厦门大学附属第一医院);李晓华(内蒙古医科大学附属医院);肖群文(昆明医科大学第一附属医院);张玉琴(天津市儿童医院);杨理明(湖南省儿童医院);张芙蓉(华中科技大学同济武汉儿童医院);张晓英(上海交通大学医学院附属第九人民医院);陈曦(乌

木齐儿童医院);(李保敏山东大学齐鲁医院);张晨美(浙江大学医学院附属儿童医院);束晓梅(遵义医科大学附院/贵州省儿童医院);吴谨准(厦门大学附属第一医院);肖曙芳(昆明市儿童医院);阿布莱提·阿不都哈尔(新疆医科大学第一附属医院);周浩(贵州省人民医院/贵州省妇女儿童医院);郑帆(南京医科大学附属儿童医院);罗强(郑州大学第一附属医院);罗蓉(四川大学华西第二医院);周水珍(复旦大学附属儿科医院);林忠东(温州医科大学附属育英儿童医院);金丹群(安徽省儿童医院);钟建民(江西省儿童医院);姜玉武(北京大学第一医院);胡家胜(华中科技大学同济武汉儿童医院);秦炯(北京大学人民医院);高峰(浙江大学医学院附属儿童医院);高玉兴(山东省立医院);钱素云(首都医科大学附属北京儿童医院);郭予雄(广东省人民医院);黄莉(广州市妇女儿童医疗中心);黄绍平(西安交通大学第二附属医院);黄艳智(长春市儿童医院);韩红(山西省儿童医院);蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院);彭镜(中南大学湘雅医院);楚建平(西安市儿童医院);靳有鹏(山东省立医院);雷智贤(海南省妇幼保健院);缪红军(南京医科大学附属儿童医院);廖建湘(深圳市儿童医院);翟琼香(广东省人民医院);潘国权(温州医科大学附属育英儿童医院);霍习敏(河北省儿童医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Chin RF, Neville BG, Peckham C, *et al*. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *The Lancet*, 2006, 368(9531): 222-229.
- 2 Neligan A, Noyce A, Gosavi TD, *et al*. Change in mortality of generalized convulsive status epilepticus in high-income countries over time. *Jama Neurol*, 2019, 76(8): 897.
- 3 Gainza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, *et al*. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *Jama Neurol*, 2018, 75(4): 410.
- 4 Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, *et al*. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res*, 2011, 96(1-2): 89-95.
- 5 Wang T, Wang J, Dou Y, *et al*. Clinical characteristics and prognosis in a large paediatric cohort with status epilepticus. *Seizure*, 2020, 80: 5-11.
- 6 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al*. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- 7 Manno EM. Status Epilepticus. *The Neurohospitalist*, 2011, 1(1): 23-31.
- 8 Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia*, 2011, 52: 53-56.

- 9 Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*, 2012, 135(8): 2314-2328.
- 10 Lu W, Weng W, Wong L, *et al.* The etiology and prognosis of super-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsy Behav*, 2018, 86: 66-71.
- 11 Jafarpour S, Stredny CM, Piantino J, *et al.* Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 52-61.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, *et al.* Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 158-163.
- 15 廖建湘. 儿童非惊厥性癫痫持续状态的诊断与治疗. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(12): 893-897.
- 16 Singh RK, Stephens S, Berl MM, *et al.* Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*, 2010, 74(8): 636-642.
- 17 Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, *et al.* Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(9): 2147-2153.
- 18 Berg AT, Testa FM, Levy SR, *et al.* Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics*, 2000, 106(3): 527-532.
- 19 Nair P P, Kalita J, Misra U K. Role of cranial imaging in epileptic status. *Eur J Radiol*, 2009, 70(3): 475-480.
- 20 Guerriero RM, Gaillard WD. Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 46-51.
- 21 Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 745-752.
- 22 Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, *et al.* Status epilepticus of inflammatory etiology: a cohort study. *Neurology*, 2015, 85(5): 464-470.
- 23 Wang T, Wang J, Ma Y, *et al.* High genetic burden in 163 Chinese children with status epilepticus. *Seizure*, 2021, 84: 40-46.
- 24 Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, *et al.* Acute systemic complications of convulsive status epilepticus—a systematic review. *Crit Care Med*, 2018, 46(1): 138-145.
- 25 Sathe A G, Underwood E, Coles L D, *et al.* Patterns of benzodiazepine underdosing in the established status epilepticus treatment trial. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 795-806.
- 26 宿英英. 难治性癫痫持续状态治疗策略. *中华神经科杂志*, 2015, 48(03): 161-163.
- 27 Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al.* Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
- 28 Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. *CNS Drugs*, 2020, 34(1): 47-63.
- 29 Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, *et al.* Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: a multicenter comparison. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1275-1285.
- 30 Navarro V, Dagrón C, Elie C, *et al.* Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(1): 47-55.
- 31 Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, *et al.* Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure*, 2017, 47: 17-24.
- 32 Brophy GM, Bell R, Claassen J, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17(1): 3-23.
- 33 Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, *et al.* Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2020, 395(10231): 1217-1224.
- 34 Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2019, 393(10186): 2135-2145.
- 35 Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, *et al.* Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet*, 2019, 393(10186): 2125-2134.
- 36 Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, *et al.* Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *New Engl J Med*, 2019, 381(22): 2103-2113.
- 37 Ozdemir D, Gulez P, Uran N, *et al.* Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure*, 2005, 14(2): 129-132.
- 38 Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intens Care Med*, 2006, 32(12): 2070-2076.
- 39 Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, *et al.* High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology*, 2014, 82(4): 359-365.
- 40 Zhang Q, Yu Y, Lu Y, *et al.* Systematic review and meta-analysis of propofol versus barbiturates for controlling refractory status epilepticus. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 11-55.
- 41 Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, *et al.* Refractory status epilepticus in children. *Pediatr Crit Care Me*, 2016, 17(10): 968-975.
- 42 van Gestel JJP, Blussé Van Oud-Alblas HJ, Malingré M, *et al.* Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology*, 2005, 65(4): 591-592.
- 43 Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, *et al.* Efficacy of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: a protocol for a sequential design, multicentre, randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASER01). *BMJ Open*, 2016, 6(6): e11565.
- 44 Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for refractory status epilepticus: a systematic review. *Cns Drugs*, 2018, 32(11): 997-1009.
- 45 Akyıldız BN, Kumandaş S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate. *Child's Nervous System*, 2011, 27(9): 1425-1430.
- 46 Ortiz De La Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, *et al.* Efficacy of

- lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: a systematic review. *Seizure*, 2018, 56: 34-40.
- 47 Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, *et al.* Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 933-950.
- 48 Lim S, Wu T, Tseng WJ, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. *J Neurol*, 2021, 268(10): 3744-3757.
- 49 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011, 134(10): 2802-2818.
- 50 Lai A, Outin HD, Jabot J, *et al.* Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care*, 2015, 19(1).
- 51 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识. *中华神经科杂志*, 2013, 46(2): 133-137.
- 52 Macdonald-Laurs E, Koirala A, Britton PN, *et al.* CSF neopterin, a useful biomarker in children presenting with influenza associated encephalopathy? *Eur J Paediatr Neuro*, 2019, 23(1): 204-213.

• 专家解读 •

《癫痫综合征论文介绍》与《癫痫综合征分类和定义方法及综合征列表：ILAE 疾病分类和定义特别工作组的报告》的解读



刘婷红^{1*}, 吴洵昶^{2*}, 李文玲³, 王爽⁴, 韦志荣¹, 王佳琪¹, 李华⁵, 梁树立¹

1. 首都医科大学附属北京儿童医院 功能神经外科 (北京 100045)

2. 复旦大学附属华山医院 神经内科 (上海 200040)

3. 河北医科大学第二医院 神经外科 (石家庄 050011)

4. 浙江大学第二医院 神经内科 (杭州 310000)

5. 首都医科大学附属北京儿童医院 神经内科 (北京 100045)

2022年5月4日国际抗癫痫联盟(International league against epilepsy, ILAE)官方杂志《Epilepsia》在线发表了ILAE病因学和定义特别工作组关于癫痫综合征分类与定义的报告^[1-2],该报告共包括了6篇文章:《癫痫综合征论文介绍》、《癫痫综合征进行分类和定义的方法及综合征列表:ILAE疾病分类和定义特别工作组的报告》、《新生儿-婴儿期起病的癫痫综合征的ILAE分类与定义:ILAE疾病分类和定义特别工作组的立场声明》、《儿童期起病的癫痫综合征的ILAE分类与定义:ILAE疾病分类和定义特别工作组的立场文件》、《可出现在各年龄段的癫痫综合征的ILAE分类与定义:ILAE疾病分类和定义专门小组的立场声明》、《特发性全面性癫痫综合征的ILAE分类与定义:ILAE疾病分类和定义特别工作组的立场声明》。中国抗癫痫协会青年委员会组织相关人员进行了系列报告的翻译与解读。本文主要是针对《癫痫综合征论文介绍》和《癫痫综合征进行分类和定义的方法及综合征列表:ILAE疾病分类和定义特别工作组的报告》两部分的解读。

1 本报告的来源及其与《ILAE 癫痫与癫痫发作分类的立场文件》的关系

本报告的完成主体是成立于2017年的ILAE疾病分类和定义特别工作组(ILAE Task Force on Nosology and Definitions),这个特别工作组的主要

任务就是提供癫痫综合征的定义。本报告的主要内容、癫痫与癫痫发作的分类与术语等均与2017年《ILAE癫痫与癫痫发作分类的立场文件》相一致。详见表1。

2 癫痫综合征定义及其历史

1770年Tissot首次介绍了儿童失神癫痫(Childhood absence epilepsy, CAE),其中首次提到了癫痫综合征的名称,1841年W. J. West医生描述了婴儿痉挛的症状学。癫痫综合征就被认为是一种独特电-临床表型的疾病。1983年7月,在马赛 的圣保罗中心来自13个国家的30名国际癫痫专家参加(包括ILAE分类和术语委员会的成员)进行了研讨,并对癫痫综合征的定义首次达成了一致,这份被称为“蓝色指南”的会议记录由ILAE修订后于1984年出版。ILAE在1985年发表的《癫痫和癫痫综合征分类建议》将一个癫痫综合征定义为“具有一组通常同时存在的体征和症状特征的癫痫疾病”。这些体征和症状可能是临床表现或辅助检查结果。1989年出版的修订分类报告对癫痫综合征进行了类似的定义,并指出一些癫痫综合征可能从一种综合征演变为另一种综合征。2017年,ILAE分类和术语委员会将癫痫综合征被定义为“一组往往同时具有特定的发作类型、脑电图和影像学表型的癫痫疾病”。另外,综合征往往具有年龄依赖性、发作诱因和昼夜变化等特征,有时还有预后特征。但这些癫痫综合征的ILAE定义从未被正式接受。本次报告中将一种癫痫综合征定义为“一组具有特征性临床和脑电图表型,且通常具有特定病因(结构、遗传、代谢、免疫和感染)的癫痫

DOI: 10.7507/2096-0247.202206001

通信作者: 梁树立, Email: 301_1sjwk@sina.cn

#共同第一作者



疾病”。综合征的诊断通常对预后和治疗选择有提示意义。癫痫综合征常有年龄依赖性特点,并伴随特定的共患病。

3 本次报告关于癫痫综合征的基本分类框架

癫痫综合症的分类总体上以一般分类和特殊分类相结合。一般分类有两个维度,一是按照起病年龄分组,二是按照癫痫发作类型分类。按照起病年龄分组将癫痫综合征分为:新生儿和婴儿(0~2岁)起病的癫痫综合征、儿童期(2~16岁)起病的癫痫综合征、可出现在各年龄段的癫痫综合征三组;按照癫痫发作可以将癫痫综合征分为局灶性癫痫、全面性癫痫、全面伴局灶性癫痫三类。但并不是所有的可能类别中确实有相应的癫痫综合症,比如可各年龄段起病的癫痫综合征中没有全面性癫痫综合征。此外,还有一些特殊分类,首先是单独列出了伴发育性癫痫性脑病或伴有进展性神经功能损害的癫痫综合症,将依据起病年龄将其分别列入三个年龄组;第二将特发性全面性癫痫综合征单独列为第四组,未按起病年龄进行分类。因此,总体将癫痫综合征分为了四组和四类(实际分为了11个类别)。详见图1。

4 将伴 DEE 或伴有进展性神经功能损害的癫痫综合症合并进行分类

发育性癫痫性脑病(Development epileptic encephalopathy, DEE)是在2017年的癫痫分类中首次提出,表示与发育障碍相关的癫痫,其发育障碍可能是由于潜在病因,也可能是由于叠加的癫痫活动,或两者兼有。但青春期以后起病且起病前认知发育正常的患者,DEE不太适用,另外也有一些患者起病前存在轻微的发育问题,随着癫痫发作逐渐恶化,所以本报告将癫痫综合征与DEE和伴有进展性神经功能损害的癫痫综合症合并,以包括与伴有或不伴有其他神经功能损害的认知障碍相关的一组综合症,以便强调这种损伤可能是由于潜在的病因和/或癫痫性活动引起。

5 为什么特发性全面性癫痫单独列为一组综合症?

2017年癫痫分类中用更直接的语言取代了“特发性”、“隐源性”和“症状性”等术语,定义了六种病因类别:遗传、结构、代谢、免疫、感染和未知。2017年委员会保留了“特发性全面性癫痫(Idiopathic generalized epilepsies, IGEs)”这一

术语,包括四种癫痫综合征:CAE、青少年失神癫痫(Juvenile absence epilepsy, JAE)、青少年肌阵挛癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)和单纯强直-阵挛性癫痫(Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone, GTCA)。本次报告同意2017年的报告,IGEs被认为是一个特殊群体,原因如下:①它们是遗传性全面性癫痫中最常见的综合征;②通常有良好的癫痫控制预后;③不会发展成发育性和/或癫痫性脑病;④CAE、JAE和JME存在临床重叠,随着年龄的增长,一种综合征可能演变为另一种综合征(如CAE演变为JME);⑤相似的脑电图特征,包括正常的背景活动,带有2.5~6 Hz的全面性棘波和/或多棘波放电,可在过度通气或光刺激下激活。同时报告强调IGEs是遗传性全面性癫痫的亚群,且不是一个单独的综合症。此外,许多遗传性全面性癫痫患者可能具有特征性脑电特征、对药物治疗效果好,且不演变为DEE,但如果这些个体不符合IGE组四种症状之一的标准,则应归类为遗传性全面性癫痫。

6 癫痫综合征纳入和命名原则

本次纳入综合症的基础是2010年ILAE建立的癫痫诊断网,特别工作组按年龄组回顾了该网站列出的综合症,以确定其列出的综合是否符合本次提出的综合症定义,并考虑纳入新的综合症。另外,特别工作组成员提出的每个新的综合症在大型线下会议上进行了讨论,并以多数票通过了将其作为一种新综合症的决定。除Rasmussen综合症以外的自身免疫性癫痫、一些具有特定病因的癫痫以及一些源自或涉及特定脑区或网络且通常具有特定临床和脑电图特征癫痫、某些局灶性癫痫(如岛叶、前扣带、枕叶)等都可能符合癫痫综合症的定义,但这些癫痫的特征还需要进一步研究,未纳入本次报告。本报告中综合症的命名使用通俗的描述性名称,而不是用人名命名,仅保留“Dravet综合症(出于患者接受相关服务的需要)”、“Lennox-Gastaut综合症(患者接受相关服务需要,且无合适替代名称)”和“Rasmussen综合症(替代名称未达到共识)”。

7 每个癫痫综合症的定义

使用临床模板的方式来定义每个综合症,每个综合症的模板包括:概述、流行病学、临床特征、自然史、癫痫发作类型、脑电图、神经影像和遗传学检查结果、提供相关信息的其他实验室研究和鉴

表 1 具体立场文件中包含的癫痫综合征

立场文件分组	癫痫类型			
	全面性	局灶性	全面伴局灶性	伴DDE或伴进展性神经功能损害的综合征
新生儿和婴儿期起病癫痫综合征	● 婴儿肌阵挛癫痫 (MEI)	● 自限性(家族性)新生儿癫痫 (SeLNE) ● 自限性(家族性)婴儿癫痫 (GEFS+)(SeLIE) ● 自限性家族性新生儿-婴儿癫痫 (SeLNIE)	● 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症	● 早发性婴儿发育性癫痫性脑病 (EIDEE) ● 婴儿癫痫伴游走性局灶性发作 (EIMFS) ● 婴儿癫痫性痉挛综合征 (IESS) ● Dravet 综合征 (DS) ● 特定病因的癫痫性脑病 ● KCNQ2--发育性癫痫性脑病(KCNQ2-DEE) ● 5'磷酸吡哆醇缺陷性(PNPO)发育性癫痫性脑病 (P5P-DEE) ● CDKL5-发育性癫痫性脑病 (CDKL5-DEE) ● 原钙粘蛋白 19 簇集性癫痫 (PCDH19簇集性癫痫) ● 葡萄糖转运体 1 缺陷综合征 (GLUT1DS) ● 吡哆醇依赖性 (ALDH7A1) 发育性癫痫性脑病 (PD-DEE) ● Sturge-Weber 综合征 (SWS) ● 伴下丘脑错构瘤的痴笑发 (GS-HH)
儿童期起病的癫痫综合征	● 肌阵挛失神癫痫 (EMA) ● 眼睑肌阵挛癫痫 (EEM)	● 自限性局灶性癫痫 ● 伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (SeLECTS) ● 伴自主神经发作的自限性癫痫 (SeLEAS) ● 儿童枕叶视觉癫痫 (COVE) ● 光敏性枕叶癫痫 (POLE)	● 阅读诱发的癫痫 (EwRIS)	● 肌阵挛失张力癫痫 EMaTs Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) ● 发育性癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活 (DEE-SWAS) ● 癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活 (EE-SWAS) ● 热性感染相关性癫痫综合征 (FIRES) ● 偏侧惊厥-偏瘫癫痫综合征 (HHE)
可出现在各年龄段的癫痫综合征		● 伴海马硬化的内侧颞叶癫痫 (MTLE-HS) ● 家族性内侧颞叶癫痫 (FMTLE) ● 睡眠相关过度运动性癫痫 (SHE) ● 伴可变起源的家族性局灶性癫痫 (FFEV) ● 伴听觉特征的癫痫 (EAF)		● Rasmussen 综合征 (RS) ● 进行性肌阵挛癫痫 (PME)
特发性全面性癫痫	● 儿童失神癫痫(CAE) ● 青少年失神癫痫 (JAE) ● 青少年肌阵挛癫痫 (JME) ● 仅有全面性强直阵挛发作的癫痫 (GTCA)			

别诊断。使用上述模板，提出了每一种综合征的核心诊断标准，并细分为：必备性（诊断综合征时必须具备的标准）、排除性（诊断综合征时必须缺失的标准）和警示性（绝大多数该综合征患者缺乏，但少数患者可以出现的标准）。警告条目越多，对特定综合症的诊断就越不可靠。

8 确定报告中癫痫综合征临床模板的方案和流程

本报告中具体癫痫综合征的临床标准流程采

用改良的 Delphi 流程。总体可以分为以下 9 个流程：

① 第一特别工作组成员复习 2019 年 7 月前文献、参考 2019 年“婴儿期、儿童期和青春期癫痫综合征”和癫痫病诊断网站上列出的当前综合征的诊断标准，并结合来自初始工作组成员的专家意见，起草了每个综合征的标准，并经过线上线下多轮讨论，再补充文献修订，最终经过全体特别工作组审核确定。

② 建立第一个专家组：包括 ILAE 疾病分类学和定义工作组成员和 ILAE 的六个区域的知名儿科

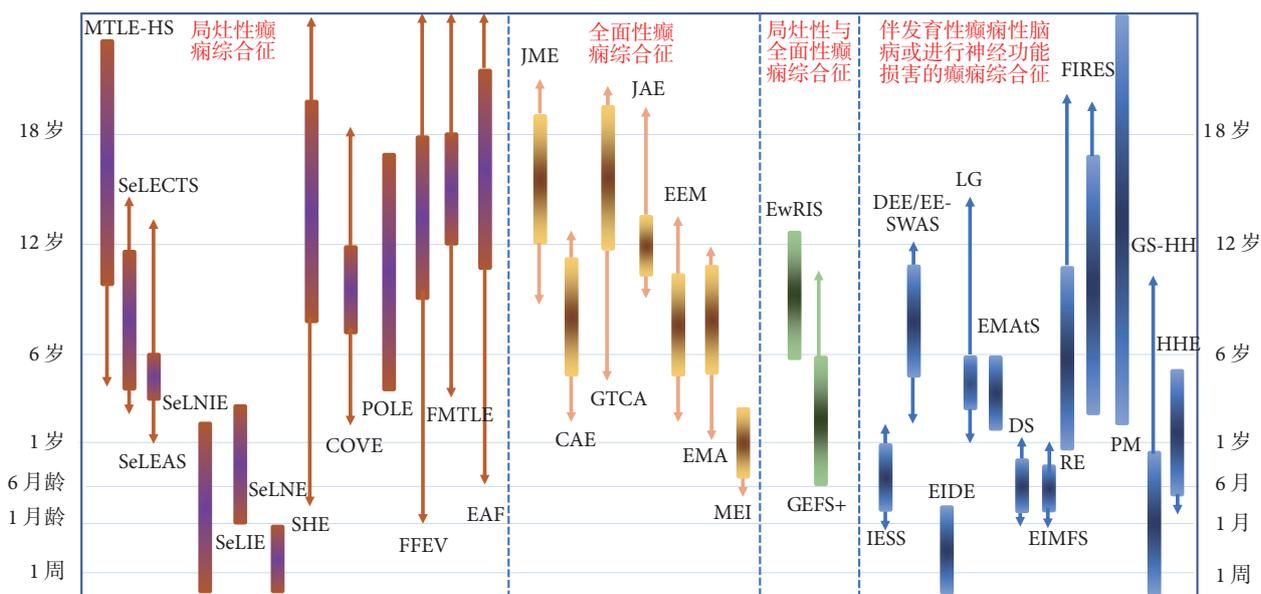


图1 癫痫综合征的分类，以起病年龄和癫痫类型为基础

方框为起病的典型年龄，箭头表示范围。局灶性癫痫综合征用棕色表示，全面性癫痫综合征用橙色表示，局灶性和全面性综合征用绿色表示，进展性和/或癫痫性脑病或进展性神经功能损害的综合征用蓝色表示（图中英文缩写参照表1）

癫痫专家和成人癫痫专家，共54名小组成员。

③ 第一轮 Delphi 调查：用线上调查法，反馈以匿名形式完成，专家组成员将所有提议的标准按照9分的Likert量表，对所有标准进行了必备性、排除性或警示性评级。小组成员可以进行评论，并补充参考文献，也可提出其他具体标准，这些标准列入了随后的一轮调查。

④ 修改调查表：调查回复被汇总，排除相对一致不同意的标准，纳入相对一致同意的标准，意见不统一或评价中等的标准由工作小组审查，根据需结合相关意见做出了修正，并将其列入第二轮 Delphi 调查。

⑤ 再次 Delphi 调查：调查方法同第一轮，但第二轮查中，向专家组提供了第一轮中每个项目的评价中位数、成员的意见汇总和工作小组在文字上做出任何改变的理由。然后请专家组成员根据专家的意见和相应专家对工作组答复的解释对该项目重新打分。

⑥ 核心小组裁决：第二轮之后 CAE、伴海马硬化的内侧颞叶癫痫和自限型家族性新生儿-婴儿癫痫三项标准没有达成共识，这些标准由疾病分类学和定义特别工作组联合主席和该综合征工作组的核心成员组成的核心小组裁决，经过讨论并审查了专家小组建议的其他文献之后，就这些项目达成了协商一致意见。

⑦ 投稿和征求意见：相关报告在 ILAE 网站公开征求意见，为期3个月，并投稿《Epilepsia》进

行同行评议。

⑧ 成立第二个特别工作组：ILAE 组织了第二个特别工作组，该工作组有19名成员，其中9名来自原特别工作组，另外10名外部审查员代表所有 ILAE 的6个地理区域。

⑨ 修改及第三轮 Delphi 调查：第二特别工作组对立场文件进行了修订，确保期刊审稿人和公众的意见适当地融入最终立场文件，然后对并向两个特别工作组的所有成员以及代表 ILAE 六个区域的其他非特别工作组成员发送了一份针对修订要点的最后 Delphi 调查。

9 几个新的术语：

① 发展中的癫痫综合征：一些综合征需要时间来发展，才能表现出诊断所需的必要性临床特征，并不符合相应的综合征诊断。这一术语应用于这些综合征的病程早期，例如，Rasmussen 综合征在病程早期，在影像学发现之前往往难以确诊。同时特别提醒，发展中的综合症并不适用于所有综合症。

② 未经实验室确认的癫痫综合征：该术语仅适用于资源有限的地区，有限或无法获得脑电图、先进的神经影像学或遗传学研究等在资源充足的地区被认为是必须的检查。然而，有些癫痫综合征单独应用临床标准就可以进行诊断，本报告明确了在资源有限地区综合症的最低诊断标准，并将这些称为“没有实验室证实的综合征”。同时提醒这

一术语应仅在资源有限的地区使用,并强烈鼓励应尽可能通过适当的研究来证实该综合征。

③ 病因特异性癫痫综合征:本报告首次应用这一术语,并将其定义“大多数这些特定病因受累个体具有明确、相对统一和独特的临床表型(临床表现、癫痫类型、共患病和自然史,有时对特定疗法的反应),以及一致的脑电图与神经影像学特征和/或遗传相关性的癫痫综合征”。其中包括遗传特异性癫痫综合征,例如 CDKL5- DEE、PCDH19 簇集性癫痫、葡萄糖转运体 1 缺乏综合征- DEE 和 KCNQ2- DEE。除了基因突变外,这些病因还可能是特异性结构损伤、明确的代谢紊乱、特异性神经元自身抗体或感染因子。报告将 2010 年分类中确定的一组电临床综合征[即颞叶内侧癫痫伴海马硬化、Rasmussen 综合征、下丘脑错构瘤伴弹性癫痫发作、偏侧惊厥-偏瘫-癫痫(HHE)综合征]纳入是病因特异性综合征。识别病因,对进行合理治疗和预后非常重要。报告也提到一些特定病因可导致各种不同的症状或癫痫类型(如结节性硬化症或 SCN1A 变异相关癫痫),因此不会被考虑纳入这组癫痫综合征。同时,基于病因的综合征是一项正在进行的工作,关于哪些类型应该纳入癫痫综合征及其具体定义需要后续特别工作组研究。

本次报告系统性论述了癫痫综合征概念的演

变,并且正式提出了癫痫综合征的概念和分类方案。同时利用 Delphi 调查法,基于 ILAE 癫痫诊断网、既往相关指南、发表的文献等,依托两个特别工作组和专家组、四个工作小组按对癫痫综合征的临床模板从 9 个方面进行了定义,并提出了核心的必要性、排除性和警示性标准,提高了临床的可操作性。同时,将癫痫综合征根据起病年龄和癫痫分类进行了分组,还特别将伴 DEE 和伴进行性神经功能退化的综合征、特发性全面性癫痫综合征进行了单独分类。特别是提出了发展中的癫痫综合征、未经实验室确认的癫痫综合征、病因特异性癫痫综合征等三个新的术语,更加切合临床实际。关于四组癫痫综合征具体的概念与临床标准将在随后四个解读中呈现。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, *et al.* Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1330-1332.
- 2 Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1333-1348.

《新生儿和婴儿期起病的癫痫综合症的 ILAE 分类与定义：ILAE 疾病分类和定义工作组的立场声明》的解读



季涛云^{1*}, 冯卫星^{2*}, 张凯³, 邓劫², 田小娟², 王佳琪⁴, 梁树立⁴

1. 北京大学第一医院 儿科/儿童癫痫中心 (北京 100034)
2. 首都医科大学附属北京儿童医院 神经内科 (北京 100045)
3. 首都医科大学附属北京天坛医院 癫痫外科 (北京 100050)
4. 首都医科大学附属北京儿童医院 功能神经外科 (北京 100045)

国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 是全球癫痫学术领域最权威的专业组织。ILAE 根据人们对癫痫的最新认识, 不定期对癫痫的国际分类和术语进行修订。其最早于 1960 年提出了国际癫痫分类; 1981 年确定了癫痫发作的分类; 1989 年确定了癫痫和癫痫综合症的分类; 2001 年再次进行修订, 提出了癫痫发作和癫痫诊断方案的建议; 2010 年 ILAE 对癫痫发作的起始、发作的分类及病因学均进行了重新定义或更新; 2014 年 ILAE 提出了癫痫临床实用性定义; 2017 年, ILAE 分类和术语委员会推出了关于癫痫分类的意见, 对既往经典的癫痫发作分类体系, 进行了大幅度修改, 融入了 30 多年来癫痫领域的新进展及新认识^[1]。

2022 年 5 月 4 日 ILAE 疾病分类和定义特别工作组在《Epilepsia》在线发布了癫痫综合征分类和定义的系列论文^[1-2], 随着新的癫痫分类提出, 必将对癫痫的发展产生深远的影响。中国抗癫痫协会青年委员会组织人员进行了全文翻译和分篇解读。其中本文是对《新生儿和婴儿期起病的癫痫综合症的 ILAE 分类与定义》^[2] 的解读, 以期引起同行的关注和讨论。

1 婴儿的年龄界限

我们通常将 1 岁以内的儿童称为婴儿, 而本文中婴儿是指 2 岁以内, 主要是基于 2 岁以内是癫痫的高发年龄段, 起病年龄小、症状多样、综合征复杂、病因多样、预后差别较大, 结合最新的研究, 很

多患者的起病年龄可能跨域 1 岁 [比如, 婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasms syndrome, IESS)], 在 0~2 岁之间^[1,2]。此外, 2 岁髓鞘化相对完成, 对相关脑电图和磁共振的判读也是一个相对的时间节点。

2 诊断癫痫综合征的三组标准 (以 Dravet 综合征为例)

此次分类和定义对每一个癫痫综合征的诊断给出了三组标准, 分别是必备性标准、警示性标准和排除性标准^[1,2]。必备性标准 (Mandatory): 诊断某综合征必须具备条件。如果缺乏, 则无法诊断该综合征。警示性标准 (Alerts): 是在一个综合征内的绝大多数病例中没有标准, 但是极少数患者亦可存在。如果当诊断某综合征时患者有此类标准的一条或数条, 虽然不能排除此综合征, 但是要提高警惕, 有可能诊断的有问题。符合警示性标准的条目越多, 其诊断的正确性越差。排除性标准 (Exclusionary): 为诊断综合征必须缺乏的标准。顾名思义, 一旦患者有一条符合排除性标准, 即可排除此诊断。每一综合征的三组标准都是在总结了大量的临床经验、研究后提出的, 可操作性强, 对我们具有重要的指导和警示意义。

结合文中的 Dravet 综合征进行说明, 此综合征 80%~85% 与 SCN1A 基因突变有关, 而 SCN1A 基因突变除可以表现为 Dravet 综合征, 也可以表现为起病更早、表型更重的 SCN1A-发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE), 还有部分可能仅仅表现为热性惊厥, 不同的表型预后差异很大。故一旦在具有热敏性的癫痫患儿中发现有此基因的突变, 不仅对患儿家长, 有

DOI: 10.7507/2096-0247.202206006

通信作者: 梁树立, Email: 301_1sjwk@sina.com

*共同第一作者



时候也会对临床医生产生困扰。本指南从起病年龄、发作特点、辅助检查(头颅影像学、脑电图、基因)及病程等多个方面,在必备性标准、警示性标准及排除性标准给予了精炼、准确、实用的总结。比如在必备性标准中从癫痫发作、起病年龄及病程等方面进行了总结,在病程中强调了药物难治性癫痫和智力障碍。有些患者起病年龄及发作形式均符合 Dravet 综合征的特点,但随访到学龄前期,其发育正常,不应该考虑 Dravet 综合征的诊断。在警示性标准中提出:无长时间癫痫发作史(>10 分钟),缺乏癫痫发作诱发的热敏感性;2 岁后脑电图未见癫痫样放电;起病时发育迟缓;应用卡马西平、奥卡西平等钠离子通道阻滞剂效果好。若患者中符合其中的一条或几条,Dravet 综合征的可能性会较小。在排除性标准中提到了癫痫性痉挛发作和早发性 SCN1A-DEE。一旦病程出现癫痫性痉挛发作可排除 Dravet 综合征。早发性 SCN1A-DEE 与 Dravet 综合征的区别在于起病更早(<3 月龄),癫痫起病前即存在发育落后或明显的运动障碍。并且研究发现一些早发性 SCN1A-EIDEE 病例与 SCN1A 功能获得性变异有关,对于此类变异,钠通道阻滞剂治疗有效,早期能明确诊断对于指导用药具有重要意义。充分认识诊断癫痫综合征的三条标准,对于正确识别不同的癫痫综合征具有重要意义,尤其是对于经验相对少的临床医生,其指导意义更大。

3 本文纳入的综合征

本文共纳入了 17 个癫痫综合征(图 1),其中 DEE 或伴有进展性神经功能损害的综合征 12 个(其中包含 8 个病因特异性综合征),自限性癫痫综合征 5 个,2 岁以内起病的自限癫痫综合征中癫痫发作通常药物治疗效果好,多数认知正常或轻微认知障碍,但不同的癫痫综合征之间在发病年龄、癫痫发作特点等存在定差异(表 1)。DEEs 的概念意味着在表现为严重早发性癫痫的婴儿中,神经发育共患病可能由潜在的病因和癫痫控制不良共同导致,本次分类没有将早期婴儿 DEEs 细分为新生儿起病和晚发情况。

4 婴儿癫痫性痉挛综合征

IESS 是 ILAE 提出了一个“新的”术语,虽然是一个“新的”名称,但是和既往我们常用的 West 综合征,婴儿痉挛症有很多相似的地方。为了避免混淆,笔者通过自己的理解对此综合征进行

解释。既往将具有癫痫性痉挛发作(Epileptic spasms, ES)的患儿根据起病的年龄、脑电图特点等分为 West 综合征、婴儿痉挛症、早发性癫痫性痉挛及晚发性癫痫性痉挛等。其中 West 综合征是诊断要求最为严格的,要符合以下 3 点:婴儿期起病的成串癫痫性痉挛发作、高度失律和发育停滞或倒退。在临床工作中,有很多患者有癫痫性痉挛发作,但不符合 West 综合征和婴儿痉挛症的诊断标准。提出 IESS 的主要目的是对于出现癫痫性痉挛发作的患者给予早期诊断和早期治疗,因为其预后与治疗的及时与否密切相关。这个术语的提出兼顾 West 综合征和出现癫痫性痉挛发作但不完全符合 West 综合征标准的患儿。IESS 诊断的必备性标准主要是出现了癫痫性痉挛发作,对起病年龄(1~24 月龄)、脑电图(高度失律、多灶或局灶性放电)及合并症(病程早期可无发育落后)的要求相对比较宽松。

此次新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征的 ILAE 分类和定义在针对 IESS 的治疗方面,更加强调整对病因的治疗,尤其是针对大脑结构性异常导致 IESS 的识别和治疗。此文中应用较大篇幅从症状学、脑电图及头颅影像学等多个方面描述了大脑结构性异常导致 IESS 的特点。文中提到部分患儿起病时可能为局灶性癫痫,其后演变为 IESS,然后随着年龄增长或治疗的反应,又转变为局灶性癫痫。当同时存在局灶性发作、不对称的癫痫性痉挛发作和脑电图与之相一致的局灶性特征时,需注意大脑结构性异常的可能。若脑电图显示持续的局灶性癫痫样放电或局灶性快活动提示潜在的结构异常。如怀疑有局灶性结构性病变或原因不明的难治性 IESS 患儿,应在 2 岁后髓鞘化完全后再次进行影像学检查。MRI 阴性时,氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描或动脉自旋标记等方法有助于检测局灶性结构异常。这样的患儿应当尽早转诊到外科进行癫痫手术评估。

我们对于癫痫性痉挛发作的认识是一个逐渐深入的过程。ES 最初被认为是一种全面性癫痫发作。1979 年 Branch 和 Dyken 对 1 例由脉络丛乳头状瘤导致的以癫痫性痉挛发作为主要表现的 7 月龄的婴儿实施手术,术后达到无发作^[3],之后多项研究证实 ES 可局灶起始^[4-5]。2017 年的 ILAE 分类中将 ES 归为运动性发作的一种既可以为局灶性发作,也可为全面性发作或者起始不明的发作,并且在文中举例说明一例左侧顶叶结构异常导致伴对称的成串癫痫性痉挛发作的婴儿痉挛症病例,脑电

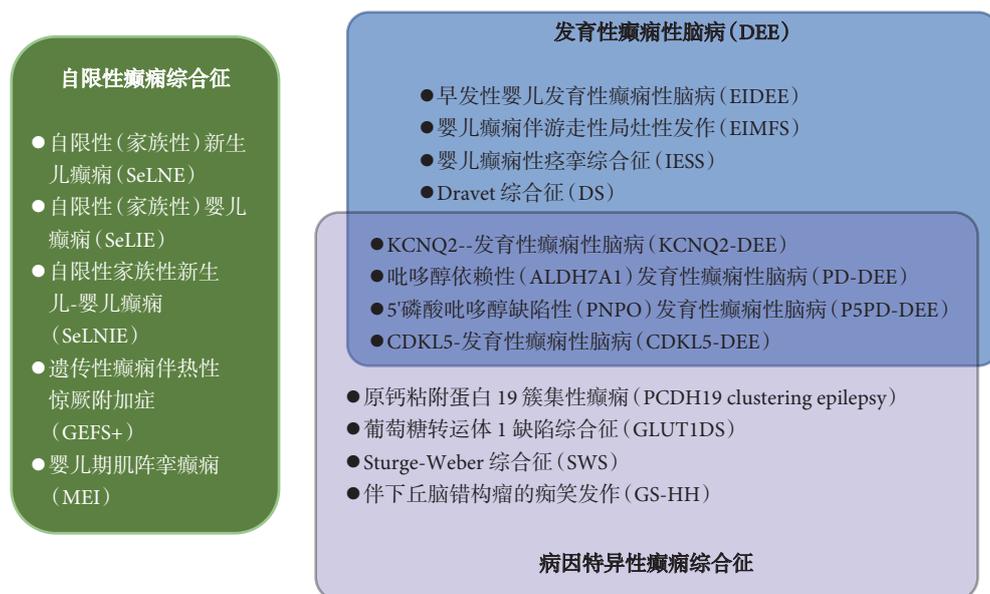


图 1 新生儿和婴儿癫痫综合征的组织架构

ALDH7A1: 乙醛脱氢酶 7 家族成员 A1; CDKL5: 细胞周期蛋白依赖素激酶 5; KCNQ2: 电压门控钾通道 Q 亚家族成员 2; PCDH19: 原钙粘蛋白 19; PNPO: 吡哆胺 5'-磷酸氧化酶

图显示不对称高度失律, 通过手术切除达到无发作的病例^[6]。国内外多个研究报道 ES 为主要发作形式的患者预后情况, 术后无发作率约 70%^[7-8]。故在临床工作中, 若发现患儿有刻板的不对称痉挛和/或有局灶性发作, 提示 ES 有局灶性起源的可能, 若符合药物难治性癫痫, 应尽早排查结构性病因, 实施手术治疗, 对于此类患儿的预后具有重要意义。

5 早发性婴儿发育性癫痫性脑病与婴儿癫痫伴游走性局灶性发作

早发性婴儿发育性癫痫性脑病 (Early-infantile DEE, EIDEE) 的发病率估计为 10/10 万, 婴儿早期 (0~3 月龄), 常有神经系统严重异常, 大多数患儿随着病程进展出现中度到重度发育障碍。主要的发作类型包括局灶性强直、全面性强直、肌阵挛、局灶性阵挛和癫痫性痉挛。发作间期脑电图, 可能包括爆发-抑制、弥漫性慢波或多灶性放电。可能有不同的潜在病因, 包括遗传、代谢和结构性, 神经影像、代谢和基因检测可对约 80% 的病例进行精准病因学诊断。除非确定代谢或遗传病因的精准治疗或适于手术的结构异常, 否则癫痫发作常常为药物难治性。EIDEE 包括以前被归类为新生儿和婴儿期的 Ohtahara 综合征 (主要是爆发-抑制脑电图模式和强直发作) 和早期肌阵挛脑病 (主要是肌阵挛发作和爆发-抑制或其他显著脑电图异常)。但这两个综合征的电-临床特征有相当大的重叠, 而且有相似的潜在病因, 既往文献中也常将

两种综合征用婴儿早期癫痫性脑病 (Early-infantile epileptic encephalopathy, EIEE)。本次特别工作组将其统一命名为 EIDEE。

婴儿癫痫伴游走性局灶性发作 (Epilepsy of infancy with migrating focal seizures, EIMFS) 通常起病于生后 6 个月 (平均 3 个月) 内, 个别病例起始于 6~12 个月内。EIMFS 是一种罕见的 DEE, 生后第一年以耐药性局灶性癫痫发作起病, 并伴有严重的脑病。局灶性癫痫发作可起源于双侧半球, 并在癫痫发作期中从一个皮质区域游走到另一个皮质区域。脑电图背景可正常, 但随着病程进展, 出现弥漫性慢波背景, 多灶性放电均随病程进展而出现。发作期脑电图与临床症状学相关, 在单次癫痫发作事件中序贯涉及多个独立的皮质区域。病因主要是遗传因素, 除了常见的 *KCNT1* 外, 还有 25 个以上的其他基因与这一综合征有关^[2, 9]。预后不良, 有严重的神经功能障碍和预期寿命缩短, 也有报告称少数儿童的症状进展不明显。不能出现肌阵挛发作和 MRI 上致痫病变。

6 病因特异性癫痫综合征

文中提出了针对某些遗传和结构等病因的病因特异性癫痫综合征的概念: 大多数该癫痫特定病因累及的个体具有明确、相对统一和独特的临床表型 (临床表现、发作类型、合并症、病程和/或对特定治疗的反应)。随着检查技术的进步尤其是基因检测手段的提高和普及, 越来越多的药物难治性

表 1 自限性癫痫的诊断要点

	自限性(家族性)新生儿癫痫 (SeLNE)	自限性家族性新生儿-婴儿癫痫 (SeLFNIE)	自限性(家族性)婴儿癫痫 (SeLIE)	遗传性癫痫伴热性惊厥附加症 (GEFS+)	婴儿期肌阵挛性癫痫 (MEI)
发病率	5.3/10万	不清楚	约为14.2/10万	不清楚	占3岁前发病癫痫患者的1.1%
发病年龄	2~7天, 一般不在孕期间发作, 不得有1月龄后发作	1天~23月龄(平均11周, 中位数13周)	3~20月龄不等, 高峰为6月龄	6月龄前	4~36月龄之间, 高峰年龄为6~18月龄
发作	癫痫发作的特征是发病时的局灶性强直特征, 不同发作中侧别交替发作, 并可演变为双侧强直性或阵挛性发作。不得出现癫痫性痉挛, 肌阵挛性发作, 全面性强直发作, 全面强直-阵挛发作	局灶性强直发作伴有头眼偏斜, 并伴有其它强直性和阵挛性特征, 有可能演变为双侧强直-阵挛性发作。不能有癫痫性痉挛或肌阵挛发作。	局灶性癫痫发作伴有行为停止、意识受损、自动症、头眼偏转和阵挛性运动(通常从一侧交替出现, 发展为半侧阵挛性或局灶性到双侧强直阵挛性发作)。不能出现癫痫性痉挛、肌阵挛、强直性发作或序贯性发作	最常见的表型是经典的热性惊厥, 其次是热性惊厥附加症	肌阵挛发作为首发症状, 可由突然噪声、惊吓或触摸诱发, 较少由闪光刺激诱发。癫痫起病时不能出现全面强直-阵挛发作或全面性阵挛发作
脑电图	背景正常 约2/3病例可看到间期局灶性癫痫样放电。发作为长达20秒的电压下降后反复的棘波发放(中颞区为主) 不得出现间期持续局灶性背景减慢, 爆发-抑制, 高度失律, 或发作期无相应异常改变	在癫痫发作频繁的时期, 可见以后头部为著的局灶性放电, 或广泛性慢波。	可出现局灶性慢波。不得出现发作间期持续局灶性背景减慢, 爆发-抑制。	偶见局灶性或广泛性棘波。发作期脑电图根据发作类型的不同而不同。	间期见广泛性棘慢波发放或偶尔出现的广泛性多棘慢波。肌阵挛发作时, 表现为短暂的广泛性棘慢波、多棘波和多棘慢波 不得出现高幅失律、广泛性慢棘慢波, 或发作期无异常改变
发病进展	通常在6月龄时缓解, 不能出现任何程度脑病	癫痫发作频率差异大, 发作在12~24月龄停止	癫痫发作在起病时较频繁, 通常起病后1年内缓解	FS+的患者通常青春期癫痫发作消失	发病后6月龄~5年内缓解。约10%患者在儿童后期或青春期出现其他癫痫发作
神经检查	正常, 围产期病史无特殊。婴儿的发育及头围正常				
MRI	正常, 不能有致病性病灶				
其他研究: 遗传学等	家系内呈常染色体显性遗传模式(有时不完全外显)。散发病例可能是由于KCNQ2和KCNQ3基因新生致病变异所致	常染色体显性遗传且具有高外显率, 主要与SCN2A的致病变异有关。偶尔可为KCNQ2	常染色体显性遗传且具有高外显率, 其它病例PRRT2是最常见的致病基因。少见基因包括SCN8A、SCN2A基因	常染色体显性遗传性家族性癫痫, 有不完全外显率。SCN1B、SCN1A、STX1B基因可能相关	约10%的患者有癫痫或热性惊厥家族史。尚未明确致病基因。不能出现脑脊液葡萄糖低或致病性SLC2A1变异(GLUT1DS)
ASMs	治疗效果好				
诊断该综合征需要MRI检查未发现结构性病变 诊断不需要发作期脑电图					发作间期睡眠中无全面性棘波时, 需要发作期脑电图
未经实验室证实的综合征: 在资源有限的地区, 有家族史患儿可以无需脑电图和MRI来诊断, 该患儿需要符合所有其他强制性和排除性的临床标准, 且没有警示标准。受影响的家庭成员的临床病史应与自限性新生儿癫痫的预期病程相一致, 并需要对患者进行仔细的随访, 以确保其病程也与此综合征相一致					需要睡眠脑电图显示广泛性棘波才能诊断

注: MRI, 磁共振; ASMs, 抗癫痫发作药物

癫痫发现了致病病因。本次分类和定义提出了以下病因学特异性综合征, 包括 *KCNQ2*、*CDKL5*、*PCDH19*、*SLC2A1* 相关 DEEs, 吡哆醇依赖性和 5'-磷酸吡哆醇缺陷性癫痫, Sturge-Weber 综合征及伴

有下丘脑错构瘤的痴笑发作。通过对不同病因学特异性综合征的发作特点、电生理特点进行分析, 可以提炼出不同综合征的特点, 期望达到通过癫痫发作类型和脑电图联合其他表型特征预测基因

型。病因特异性综合征的提出对于此类患儿开展精准治疗,改善患儿的预后具有重要意义。比如 KCNQ2-DEE, 此综合征起病早、症状重、发作症状多样(强直、肌阵挛或/和局灶性癫痫发作),对于此类患者既往多采用广谱的抗癫痫发作药物治疗。但通过明确病因后部分患儿钠通道阻滞剂可能对癫痫发作治疗有效(如卡马西平、奥卡西平等),有可能通过合理的治疗改善患儿的预后。病因学特异性综合征多数比较罕见,但是我国人口基数大,如果能通过分类总结进行相应的临床研究,对于明确发病机制、开展精准治疗、最终改善患儿预后具有重要意义。

ILAE 委员会的每次报告都会引发热烈的讨论,充分说明了癫痫疾病学和癫痫学术界充满了生机和活力。新分类和术语对临床医生和科研工作者的影响深远。本文对新生儿和婴儿期起病的癫痫综合征的 ILAE 分类和定义进行了解读。作者水平有限,不当的地方请大家批评指正。修订分类和术语的目的是更好的应用于临床及科学研究,能否在实践中得到很好应用还有待于进一步在实践中检验。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 WirrWirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1333-1348.
- 2 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 3 Branch CE, Dyken PR. Choroid plexus papilloma and infantile spasms. *Ann Neurol*, 1979, 5: 302-304.
- 4 Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, *et al.* Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain Dev*, 2012, 34: 731-738.
- 5 Kang JW, Rhie SK, Yu R, *et al.* Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia. *Brain Dev*, 2013, 35: 816-820.
- 6 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.
- 7 Chipaux M, Dorfmueller G, Fohlen M, *et al.* Refractory spasms of focal onset-A potentially curable disease that should lead to rapid surgical evaluation. *Seizure*, 2017, 51: 163-170.
- 8 季涛云, 王若凡, 刘庆祝, 等. 局灶起源的药物难治性癫痫性痉挛的手术预后及相关预后因素分析. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(17): 1333-1337.
- 9 Burgess R, Wang S, McTague A, *et al.* The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 821-831.

• 论 著 •

21 例 Rasmussen 脑炎的临床特征、治疗及预后



季涛云^{1,2}, 王若凡^{1,2}, 刘庆祝¹, 王爽^{1,2}, 于昊¹, 刘畅¹, 孙宇¹, 王文¹, 于国静¹, 王东明¹, 吴晔^{1,2}, 姜玉武^{1,2}, 刘晓燕^{1,2}, 蔡立新¹

1. 北京大学第一医院 儿童癫痫中心(北京 100034)

2. 北京大学第一医院 儿科(北京 100034)

【摘要】 目的 总结经手术治疗的 Rasmussen 脑炎(Rasmussen encephalitis, RE)的临床表型、电生理特点、影像学特点、治疗及预后,提高对此疾病的认识。**方法** 回顾性分析 2014 年 10 月—2019 年 10 月于北京大学第一医院儿童癫痫中心行半球离断术的 21 例 RE 患者资料。收集人口学数据、起病年龄、起病方式、癫痫发作形式、脑电图特点、头颅影像学特点、手术及预后。**结果** 共收集 21 例患者,其中男 8 例、女 13 例,起病年龄(5.0±2.0)岁,手术时年龄(6.9±2.7)岁,手术时病程(1.7±1.3)年。20 例(20/21, 95.2%)患者以局灶运动性发作起病,10 例(10/21, 47.6%)患者有 2~3 种表现形式的局灶运动性发作。15 例(15/21, 71.4%)患者有部分性癫痫持续状态(Epilepsia partialis continua, EPC),出现于病程(0.7±0.6)年。所有患者均有偏瘫,偏瘫出现于(0.9±0.6)年。脑电图显示所有患者受累半球节律减慢,其中有 4 例患者健侧半球随着病情的进展节律亦减慢。所有患者发作间期均有受累半球侧癫痫样放电,其中 6 例患者健侧亦有独立的癫痫样放电。21 例患者均行半球离断术。术后随访时间 2~7 年,所有患者均达到 Engel I 级。神经功能损害均较术前有不同程度恢复。**结论** RE 多发生于学龄期前后。局灶运动性发作是首发且最为常见的症状。随着病情的进展,发作形式呈现多样化,出现 EPC、偏瘫及认知功能下降。脑电图以患侧半球慢波及放电为主要表现,虽然部分患者亦可双侧受累,但明显不对称。通过手术治疗,患者在癫痫发作及发育方面均获得了良好的疗效。

【关键词】 Rasmussen 脑炎; 部分性癫痫持续状态; 半球离断术; 局灶运动性发作

Clinical features, treatment and prognosis of Rasmussen encephalitis in 21 children

Ji Taoyun^{1,2}, Wang Ruofan^{1,2}, Liu Qingzhu¹, Wang Shuang^{1,2}, Yu Hao¹, Liu Chang¹, Sun Yu¹, Wang Wen¹, Yu Guojing¹, Wang Dongming¹, Wu Ye^{1,2}, Jiang Yuwu^{1,2}, Liu Xiaoyan^{1,2}, Cai Lixin¹

1. Pediatric Epilepsy Center, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

2. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: CAI Lixin, Email: cailx1010@hotmail.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical phenotype, electrophysiological characteristics, imaging characteristics, surgical treatment and prognosis of Rasmussen encephalitis (RE), so as to deepen the understanding of the disease. **Methods** The clinical data of patients with RE who underwent surgical therapy from October 2014 to October 2019 at Children's Epilepsy Center in Peking University First Hospital were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, seizure forms, electroencephalogram (EEG), cranial nuclear magnetic resonance (MRI), operative methods as well as surgical outcomes evaluated by Engel classification during follow-up of the subjects were collected and analyzed. **Results** Totally 21 pediatric patients were enrolled, including 8 males and 13 females. The age at onset was (5.0±2.0) years old, the age at the time of surgery was (6.9±2.7) years old, and the disease duration at the time of surgery was (1.7±1.3) years. Twenty (20/21, 95.2%) patients had focal motor seizures, and 10 (10/21, 47.6%) patients had 2 or 3 forms of focal motor seizures. Fifteen patients (15/21, 71.4%) had epilepsy partialis continua (EPC), which occurred (0.7±0.6) years after the onset. All patients had hemiplegia, which appeared at (0.9±0.6) years after the onset. All patients showed a slow rhythm at their affected hemispheres during the EEG monitoring and 4 of them also showed slow rhythm at the

DOI: 10.7507/2096-0247.202205012

基金项目: 国家自然科学基金(12026606)

通信作者: 蔡立新, E-mail: cailx1010@hotmail.com



contralateral hemispheres as the disease progressed. All patients had epileptiform discharges at the involved hemisphere, and 6 patients also had independent epileptiform discharges on the contralateral side. All 21 patients underwent hemispheric disconnection. The duration of follow-up was 2 to 7 years, and all patients achieved Engel class I after the surgery. The neurological dysfunction recovered to varying degrees during the postoperative period. **Conclusion** RE mostly occurs around the school age. Focal motor seizures are the main manifestations and the most common onset symptoms. With the progress of the disease, the condition of patients worsened gradually. The EEG of patients was mainly characterized by broad slow wave and spike wave in the affected hemisphere. Some patients can also have bilateral involvement, which was obviously asymmetrical. Through surgical treatment, the patients all achieved good results in terms of seizures and development.

【Key words】 Rasmussen encephalitis; Epilepsia partialis continua; Hemispheric disconnection; Focal motor seizures

Rasmussen 脑炎 (Rasmussen encephalitis, RE) 是一种罕见的疾病, 其特征在于顽固性癫痫发作, 通常伴有部分性癫痫持续状态 (Epilepsia partialis continua, EPC) 和进行性半球功能障碍。导致 RE 确切的病因尚不清楚, 研究发现病毒感染、细胞免疫、体液免疫等可能都与之相关^[1-4]。抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 对癫痫发作的控制尤其是 EPC 的作用有限。糖皮质激素、免疫球蛋白、免疫抑制剂等免疫调节治疗具有一定效果, 但不能从根本上改变疾病的预后。在控制癫痫发作和阻止疾病进展方面, 患侧半球切除或离断术具有明确的效果。现对北京大学第一医院儿童癫痫中心 2014 年 10 月—2019 年 10 月 21 例 RE 病例的临床资料进行回顾性分析, 以期提高对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 10 月—2019 年 10 月在北京大学第一医院儿童癫痫中心行癫痫外科手术治疗的 RE 患者 21 例。该研究获得北京大学第一医院伦理委员会审核批准。

1.2 术前信息收集

1.2.1 一般信息 姓名、性别、出生日期。

1.2.2 癫痫发作症状学及癫痫相关资料 起病年龄、发作的形式、发作频率、是否有惊厥持续状态、是否有 EPC、药物治疗情况、发育情况、既往病史、家族史等。

1.2.3 视频脑电图 应用日本光电数字脑电监测系统对所有病例均行长程视频脑电图 (video-EEG, VEEG) 监测, 监测方法均按照国际 10~20 系统安防 19 导记录电极。同时进行肌电图 (Electromyogram, EMG) 监测。脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 监测方法为长程视频脑电图监测, 至少监测到三次

有效的惯常癫痫发作。

1.2.4 头颅磁共振成像 采用 Philips Achieva 3.0T TX 磁共振扫描仪及 32 通道头线圈进行扫描。序列包括: 轴位 3D T1WI: TR 7.8 ms, TE 3.7 ms, 体素 1×1×1 mm, 矩阵 160×197; 轴位 3D T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery): TR 4 800 ms, TE 281 ms, 体素 1.11×1.11×0.56 mm, 矩阵 220×176; 轴位 T2WI: TR 2 500 ms, TE 110 ms, 体素 0.45×0.56×5 mm, 矩阵 488×316; 轴位 DWI: TR 2 600 ms, TE 82 ms, 体素 1.6×1.98×4 mm, 矩阵 132×106; 矢位 T1WI 由 3D T1WI 重建获得; 冠状位 T2 FLAIR 由 3D T2 FLAIR 重建获得。

1.2.5 正电子发射计算机断层显像 采用 Philips Gemini GXL 正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography computer tomography, PET-CT) 扫描仪进行扫描。行衰减校正和叠代法重建得到轴位、冠状位、矢状位 CT 和 PET 图像, 及二者的融合图像。PET 采用彩色色阶双侧对比观察, 白色区域代谢最高, 代谢水平依次按红、橙、黄、绿、蓝、黑递减。

1.3 癫痫外科手术信息的收集

手术日期、手术方式及术后病理。

1.4 术后随访

21 例患者通过门诊就诊、再入院或电话随访获得资料, 术后 3、6 个月各随访一次, 之后每间隔一年随访一次, 末次随访为 2021 年 12 月。

(1) 癫痫预后根据末次随访结果采用 Engel 分级:

I 级: 无影响功能的癫痫发作, 包括晚期缓解 (术后出现癫痫复发, 除外术后急性期的癫痫发作, 末次随访时至少 ≥1 年未见癫痫发作称为晚期缓解);

II 级: 术后发作减少 >80%, 仅有稀少的影响功能的癫痫发作;



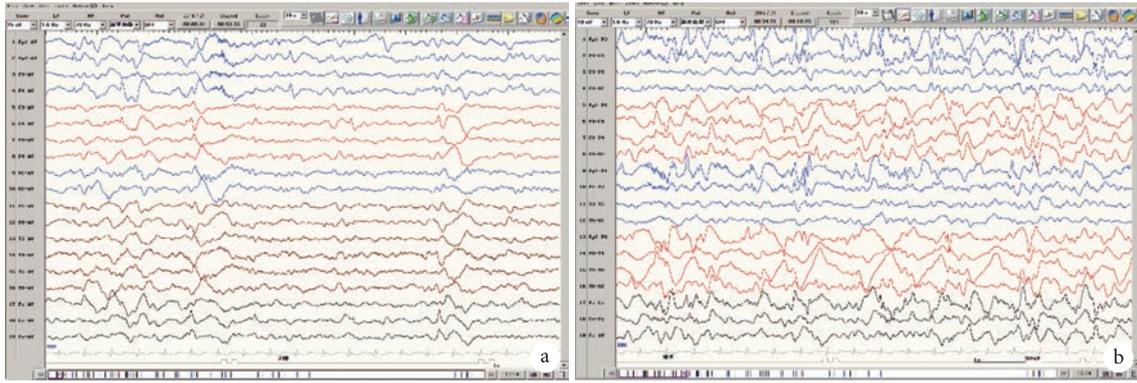


图 1 1例 5岁男性患儿（右侧半球受累）的脑电图表现

Fig.1 The EEG of a 5-year-old male patient whose right hemisphere was involved

脑电图示：右侧半球慢波混合棘波、尖波发放；左侧额极、前颞棘波、棘慢波发放。a. 清醒期；b. 睡眠期

The EEG shows slow wave mixed spike and sharp wave in right hemisphere; spike and spike-wave in left frontal pole and anterior temporal. a. EEG during wakefulness; b. EEG during sleep

Ⅲ级：术后发作减少 50% ~ 80%，癫痫发作得到相当的改善；

Ⅳ级：术后发作减少 < 50%，癫痫发作改善不明显。

(2) 运动功能及认知随访。

2 结果

2.1 一般资料

共收集患者 21 例，其中男 8 例、女 13 例。起病年龄 2.5 ~ 9.6 岁，平均 (5.0±2.0) 岁。手术时的病程 0.4 ~ 5.5 年，平均 (1.7±1.3) 年。男性患者的起病年龄 3 ~ 9.2 岁，平均 (5.6±2.1) 岁，手术时病程 0.8 ~ 5.0 (平均 1.8±1.4) 年；女性患者的起病年龄 2.5 ~ 9.6 岁，平均 (4.7±2.0) 岁，手术时病程 0.4 ~ 5.5 年，平均 (1.7±1.3) 年。病程中口服 ASMs 3 ~ 8 种，手术时口服 2 ~ 5 种 ASMs，平均 3.5 种。

2.2 癫痫发作形式

20 例患者以局灶运动性发作起病，14 例以盖部症状为主表现为眼睛及口角抽搐，6 例患者表现为肢体的抽搐。1 例以惊厥性持续状态起病。3 例患者在病程中只有一种发作形式，10 例患者有 2 ~ 3 种表现形式的局灶运动型性发作。15 例 (15/21, 71.4%) 患者在病程中出现 EPC，主要累及肢体远端及面部，出现时间为病程 0.1 ~ 2.0 年，平均 (0.7±0.6) 年，男性患者 5 例出现 EPC (5/8, 62.5%)，出现于病程 0.4 ~ 2.0 年，平均 (0.8±0.7) 年；女性患者 10 例出现 EPC (10/13, 76.9%) 年，出现于病程 0.1 ~ 2.0 年，平均 (0.7±0.6) 年。

2.3 偏瘫

所有患者均出现偏瘫，出现于病程

0.2 ~ 2.0 年，平均 (0.9±0.6) 年，男性患者出现于病程 0.4 ~ 2.0 年，平均 (1.1±0.7) 年，女性患者出现于病程 0.2 ~ 2.0 年，平均 (0.8±0.5) 年。

2.4 头皮脑电图结果

EEG 显示所有患者受累半球节律减慢，其中有 4 例患者健侧半球随着病情的进展节律亦减慢。所有患者发作间期均有受累半球侧癫痫样放电，其中有 6 例患者健侧半球有独立的癫痫样放电 (图 1)。

2.5 头颅磁共振成像

所有患者均行头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)，除 3 例患者行 2 次 MRI 外，其余患者均行 ≥ 3 次 MRI。所有患者头颅 MRI 显示单半球进行性萎缩 (100%)，18 例 (18/21, 85.7%) 患者有白质异常信号，可累及多个部位，以额叶、岛叶、颞叶最为常见 (图 2)。10 例 (10/21, 47.6%) 患者出现同侧尾状头萎缩。

2.6 正电子发射计算机断层显像

18 例患者行 PET-CT，均有患侧半球弥漫性低代谢，其中 6 例在患侧可见局部高代谢 (图 3)，5 例患者可见对侧小脑低代谢。

2.7 术后随访及癫痫发作相关因素

随访 2 ~ 7 年，无失访，所有患者均达到无发作，神经功能和认知功能损害均有不同程度好转。在末次随访时，已有 8 例减停 ASMs (38.1%，8/21)，其余 13 例口服 ASMs 1 ~ 3 种，平均 1.6 种，较手术时服用数量 (3.5 种) 明显减少。

3 讨论

RE 最早由加拿大蒙特利尔神经病学研究所的

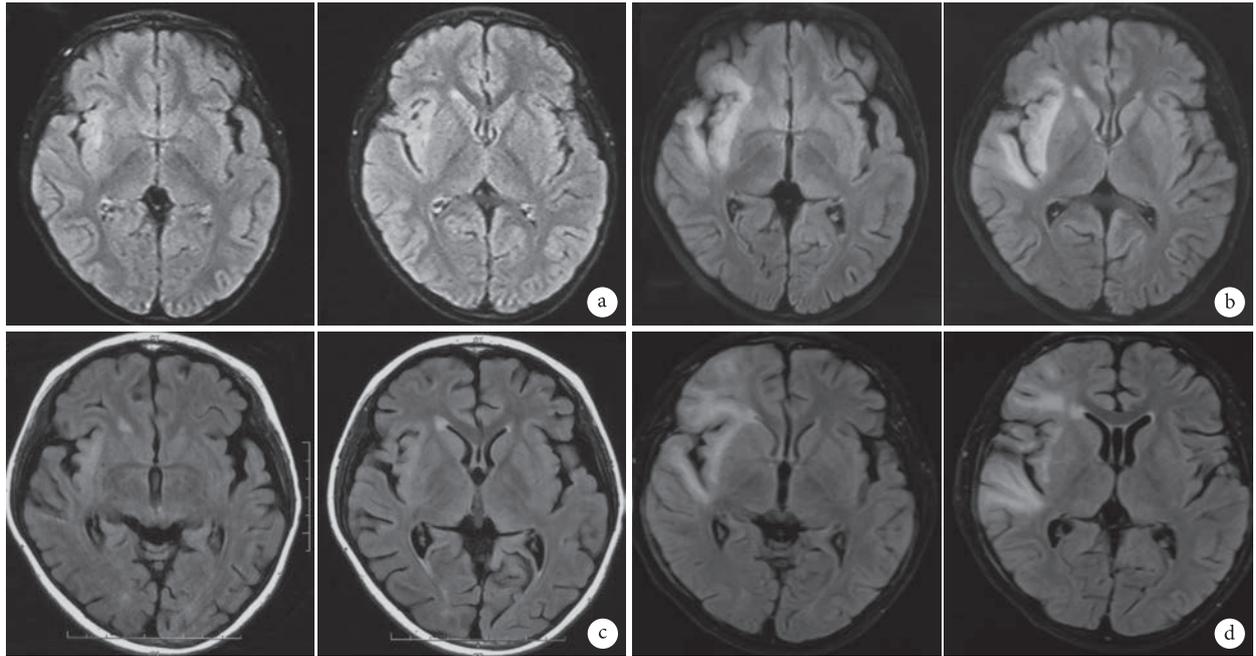


图2 1例5岁男性患儿发病后不同时间段的头颅MRI Flair像表现

Fig.2 MRI of a 5-year-old male patient at different time periods after onset

患儿磁共振表现为右侧外侧裂周围白质异常信号 (a, b), 给予丙种球蛋白治疗后好转 (c), 后再次加重 (d). a. 刚发病时; b. 发病后 2 个月; c. 发病后 6 个月 (丙种球蛋白治疗后); d. 发病后 14 个月

The MRI indicated abnormal signal in white matter around the right lateral fissure (a, b). The abnormal white matter signals were significantly improved after the intravenous immune globulin therapy (c); however, the range of white matter lesions expanded again several months later (d). a. the MRI at onset; b. the MRI at 2 months after the onset; c. the MRI at 6 months after onset; d. the MRI at 14 months after onset

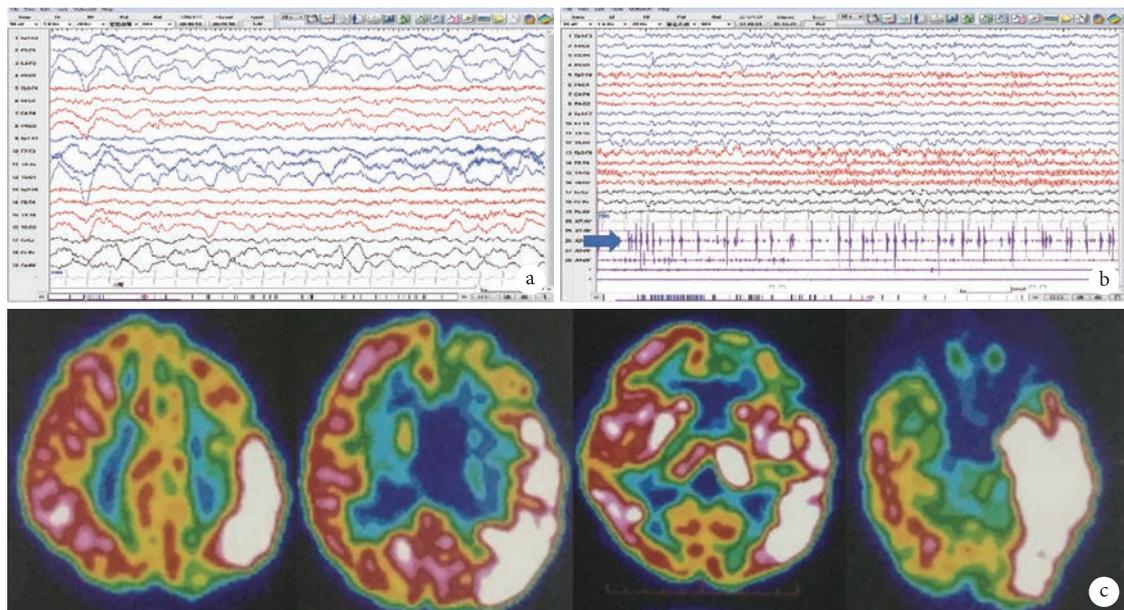


图3 1例2岁6月龄女性患儿 (左侧半球受累) 的脑电图及PET-CT表现

Fig.3 The EEG and PET-CT of a female patient aged 2 years and 6 months whose left hemisphere involved

a. 左侧中央、顶、枕及颞区中-高波幅 2~3Hz δ 波; b. 右手 EPC (箭头所指); c. PET-CT 显示左侧半球弥漫性低代谢, 左侧多部位皮层及丘脑高代谢

a. the EEG showed 2~3Hz middle-higher amplitude δ wave in left central, parietal, occipital, and temporal regions; b. EPC of right hand (arrow); c. PET-CT showed diffuse hypometabolism in the left hemisphere and hypermetabolism in multiple parts such as left cortex and thalamus

Rasmussen 医生于上世纪 50 年代报道。其特征是难以控制的局灶性癫痫发作以及由于一个半球功能障碍引起的神经和认知功能退化^[5]。主要好发于儿童,开始出现癫痫发作的中位年龄为 6 岁,也有关于青少年和成人起病的 RE 的报道^[6-8],根据来自蒙特利尔的数据,青少年和成人起病的 RE 估计约占所有 RE 病例的 10%,且相对进展比较缓慢^[9-10]。

RE 临床表现可分为 3 期^[5]: ① 前驱期: 非特异性表现,抽搐发作不频繁,轻度偏瘫。偏瘫持续时间平均 7.1 个月(数月~8.1 年)。有 1/3 的患者不经过前驱期直接进入急性期; ② 急性期: 特点是频繁的癫痫发作,常常发生 EPC,伴进行性的偏瘫、偏盲和认知功能障碍。急性期平均持续时间为 8 个月; ③ 后遗症期: 以进行性智能减退为特点,仍有持续性癫痫发作,随病情进展可有精神症状和智力减退,渐进性的精神神经心理损害,大脑半球进行性萎缩。本组 21 例患者有 2 例患者无前驱期,以频繁癫痫发作起病,其中一例以癫痫持续状态起病。其余 19 例患者先有前驱期后进入急性期,前驱期的持续时间 4~15 个月(平均 6 个月)。但是在临床工作中急性期和后遗症期很难截然分开,所有患者频繁的癫痫发作持续存在,神经功能进行性倒退。

RE 多以局灶性运动性癫痫发作起病,随着疾病的进展,癫痫发作形式根据累及部位的不同表现出多种不同形式的局灶运动性发作,本研究的 21 例患者中有 20 例以局灶运动性发作起病,10 例患者在病程中累计出现 2~3 种局灶运动性发作,产生的症状与累及的部位相关,3 例患者发作前有感觉先兆(2 例表现为肢体的麻木感,1 例表现为口腔感觉异常)。RE 另一常见的癫痫发作为 EPC, EPC 可出现在 RE 任何病程,不同文献报道差异较大,在起病后 3~5 年,发生比率为 37%~92%^[11,12]。本研究中 15 (15/21, 71.4%) 例患者出现 EPC, 出现 EPC 的时间为病程 0.1~2 年,平均(0.7±0.6)年,本研究发现女性患者出现 EPC 比例高于男性患者(76.9% vs. 62.5%),女性出现 EPC 的时间较男性患者早,时间分别为病程的(0.7±0.6)、(0.8±0.7)年,具体机制尚不清楚。

RE 患者的 EEG 具有一定特点和演变规律。EEG 随着时间的推移逐渐恶化。疾病初期 EEG 常见的异常为局部脑区的慢波增多,随病程进展慢波逐渐累及一侧半球或者双侧半球,即使累及双侧半球仍呈现出显著的不对称性^[12-13]。研究发现癫痫样放电在病程最初的 6 个月内仅出现在受累的单

球^[12-13],随着病程进展对侧独立的癫痫样放电出现比率逐渐升高,在病程的第 4 年发生率可达 63%^[12]。本研究中 4 例(4/21, 19.0%) 患者出现健侧背景节律减慢,6 例(6/21, 28.6%) 患者健侧出现独立的癫痫样放电,最早 1 例出现于病程的 5 个月。EEG 双侧受累并不少见,但在 RE 患者中双侧受累具有明显不对称性。双侧受累不能除外 RE,亦不能提示是双侧受累 RE。

头颅 MRI 是 RE 诊疗过程中最为重要和特异性的检查手段。RE 特征性的头颅 MRI 改变为一侧大脑半球进行性萎缩,以外侧裂周围的脑组织最为突出,后头部多在病程后期被累及,起病年龄越小,进展越快^[14]。在病初的 1~2 年萎缩变化最为明显,之后相对稳定^[14-15]。虽然一侧半球进行性萎缩是 RE 的典型改变,但研究发现 RE 患者的头颅 MRI 可表现为双侧大脑半球脑萎缩,双侧萎缩呈现非对称性,双侧大脑半球体积测量发现,患侧半球每年平均萎缩约 29.9 cm³,而健侧约每年 6.8 cm³^[16]。对侧半球异常的原因可能与长期频繁癫痫发作、药物、左右半球连合纤维的 Wallerian 变性有关。除一侧大脑半球进行性萎缩外,同侧尾状核头部萎缩是早期特征性的改变^[17]。本研究中所有患者均有单侧半球进行性萎缩,10 例患者出现同侧尾状核头萎缩。

RE 癫痫发作频繁,尤其是 EPC 严重影响患者的生活。且随着疾病进展,患者的神经功能缺损进行性加重。故 RE 的治疗主要目的控制癫痫发作及改善患者的神经功能障碍。目前 ASM 对控制 RE 的癫痫发作往往无效。RE 发生的机制考虑与炎症有关,寄希望使用免疫抑制和免疫调节剂控制癫痫发作、减缓或阻止疾病进展。但是目前研究发现糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换、硫唑嘌呤、利妥昔单抗、他克莫司、环磷酰胺、甲氨蝶呤、阿仑单抗,阿达木单抗等并未取得理想的效果^[18-24]。Kebir 等^[25] 构建了 RE 的动物模型,为进一步研究 RE 的药物性治疗提供了强有力的基础。本研究的 21 例患者在病程中均用过免疫治疗(丙种球蛋白、糖皮质激素、利妥昔单抗、环孢素 A 等),其中 13 例患者应用后癫痫发作频率的短暂降低,但之后病情均反复,且病情进行性加重。

目前外科手术仍是控制 RE 唯一有效治疗方法,手术主要包括功能性大脑半球离断术及解剖式大脑半球切除术。术后 70%~80% 患者能够达到癫痫发作消失^[26]。半球外科手术会导致偏瘫和偏盲,若是优势半球的手术可导致失语。术后通过康复

训练,患者往往能获得独立行走的能力,偏盲也会有好转,但手部的精细活动障碍多难以恢复。而认知和语言恢复情况受多方面的影响^[27]。文献报道早期实施手术认知恢复会相对较好,考虑与癫痫发作持续是时间短、年龄小代偿能力强有关^[28-31]。功能性大脑半球离断术及解剖式大脑半球切除术各有优缺点,本中心 21 例患者均实施功能性半球离断术,功能性大脑半球离断术具有创伤小,失血少,手术时间短的优点,但是若术者经验不丰富,可能存在离断不完全,岛叶皮质处理不完全,从而导致术后仍有癫痫发作。本中心已开展功能性半球离断术 200 余例,术者经验丰富,本组 21 例患者术后随访癫痫发作均达到完全控制,神经功能损害均较术前有不同程度恢复。

综上,RE 是一种罕见的导致一侧半球严重受损的进展性疾病。病因尚不明确,早期诊断困难。目前药物治疗疗效欠佳,大脑半球手术仍然是目前最有效的治疗手段。早发现、早治疗,对改善预后、提高患者的生活质量具有重要意义。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Bien CG, Widman G, Urbach H, *et al.* The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*, 2002, 125(Pt 8): 1751-1759.
- Pardo CA, Vining EPG, Guo L, *et al.* The pathology of Rasmussen's syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia*, 2004, 45(5): 516-526.
- 陈帅, 王一松, 关宇光, 等. Rasmussen 脑炎的病因及发病机制研究现状. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(10): 121-125.
- Xinghui He, Fan Chen, Yifan Zhang, *et al.* Upregulation of adenosine A2A receptor and downregulation of GLT1 is associated with neuronal cell death in Rasmussen's encephalitis. *Brain Pathol*, 2020, 30(2): 246-260.
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*, 2005, 128(Pt 3): 454-471.
- Bhatjwale MG, Polkey C, Cox TC, *et al.* Rasmussen's encephalitis: neuroimaging findings in 21 patients with a closer look at the basal ganglia. *Pediatr Neurosurg*, 1998, 29(3): 142-148.
- Leach JP, Chadwick DW, Miles JB, *et al.* Improvement in adult-onset Rasmussen's encephalitis with long-term immunomodulatory therapy. *Neurology*, 1999, 52(4): 738-742.
- Gray F, Serdaru M, Baron H, *et al.* Chronic localised encephalitis (Rasmussen's) in an adult with epilepsy partialis continua. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50(6): 747-751.
- Hart YM, Andermann F, Fish DR, *et al.* Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: a variant of Rasmussen's syndrome? *Neurology*, 1997, 48(2): 418-424.
- Cay-Martinez KC, Hickman RA, McKhann Ii GM, *et al.* Rasmussen encephalitis: an update. *Semin Neurol*, 2020, 40(2): 201-210.
- Ambrosino P, Freri E, Castellotti B, *et al.* Kv7. 3 compound heterozygous variants in early onset encephalopathy reveal additive contribution of C-terminal residues to PIP2-dependent Kt channel gating. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 7009-7024.
- Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, *et al.* Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1539-1545.
- Granata T, Gobbi G, Spreafico R, *et al.* Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology*, 2003, 60(03): 422-425.
- Wagner J, Schoene-Bake JC, Bien CG, *et al.* Automated 3D MRI volumetry reveals regional atrophy differences in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*, 2012, 53(04): 613-621.
- Chiapparini L, Granata T, Farina L, *et al.* Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*, 2003, 45(03): 171-183.
- S Larionov, R König, H Urbach, *et al.* MRI brain volumetry in Rasmussen encephalitis: the fate of affected and "unaffected" hemispheres. *Neurology*, 2005, 64(5): 885-887.
- D J Fiorella, J M Provenzale, R E Coleman, *et al.* (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and MR imaging findings in Rasmussen encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(7): 1291-1299.
- Hart YM, Cortez M, Andermann F, *et al.* Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology*, 1994, 44(6): 1030-1036.
- Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, *et al.* Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 1996, 46(1): 242-246.
- Antozzi C, Granata T, Aurisano N, *et al.* Long-term selective IgG immuno-adsorption improves Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 1998, 51(1): 302-305.
- Bien CG, Gleissner U, Sassen R, *et al.* An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology*, 2004, 62(11): 2106-2109.
- Liba Z, Sedlacek P, Sebronova V, *et al.* Alemtuzumab and intrathecal methotrexate failed in the therapy of Rasmussen encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(4): e354.
- Thilo B, Stingele R, Knudsen K, *et al.* A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(8): 458-462.
- Lagarde S, Villeneuve N, Trébuchon A, *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: an open pilot study. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 956-966.
- Kebir H, Carmant L, Fontaine F, *et al.* Humanized mouse model of Rasmussen's encephalitis supports the immune-mediated hypothesis. *J Clin Invest*, 2018, 128(5): 2000-2009.
- Bien CG, Schramm J. Treatment of rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res*, 2009, 86(2-3): 101-112.
- Skirrow C, Cross JH, Owens R, *et al.* Determinants of IQ outcome after focal epilepsy surgery in childhood: a longitudinal casecontrol neuroimaging study. *Epilepsia*, 2019, 60(5): 872-884.
- Jonas R, Nguyen S, Hu B, *et al.* Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology*, 2004, 62(10): 1712-1721.

- 29 Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, *et al.* Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications, and adaptive function. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 133-140.
- 30 Thomas SG, Daniel RT, Chacko AG, *et al.* Cognitive changes following surgery in intractable hemispheric and sub-hemispheric pediatric epilepsy. *Childs Nerv Syst*, 2010, 26(8): 1067-1073.
- 31 Granata T, Matricardi S, Ragona F, *et al.* Hemispherotomy in Rasmussen encephalitis: long-term outcome in an Italian series of 16 patients. *Epilepsy Res*, 2014, 108(06): 1106-1119.

CACNA1A 基因相关发育性癫痫性脑病 基因型与表型特点研究



牛雪阳, 程苗苗, 陈奕, 杨莹, 杨小玲, 杨志仙, 姜玉武, 张月华

北京大学第一医院儿科(北京 100034)

【摘要】 目的 分析 CACNA1A 基因相关癫痫患儿的基因型及临床表型特点。方法 回顾性收集 2013 年 9 月—2022 年 2 月在北京大学第一医院儿科就诊的 27 例 CACNA1A 变异的癫痫患儿, 总结其基因型、临床表型及头颅影像学特点。结果 27 例患儿中男 9 例、女 18 例, 年龄为 6 月龄~19 岁, 中位年龄为 4 岁 3 月龄。新生变异 25 例、遗传性变异 2 例。错义变异 22 例、无义变异 3 例、移码变异 2 例。癫痫起病年龄为生后 1 日龄~8 岁 6 月龄, 中位起病年龄为生后 14 月龄。癫痫发作类型多样, 其中局灶性发作 20 例、全面强直-阵挛发作 (Generalized tonic-clonic seizure, GTCS) 7 例、失神发作 5 例、肌阵挛发作 3 例、癫痫性痉挛 1 例、强直发作 1 例。16 例有癫痫持续状态, 其中局灶性发作癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 14 例、GTCS 持续状态 2 例、急性脑病 2 例。27 例均有不同程度的智力运动发育落后。脑电图可见广泛性放电 8 例、多灶性放电 4 例、局灶性放电 11 例。头颅磁共振可见 5 例患儿在局灶性发作 SE 后出现一侧大脑皮层萎缩、2 例发生急性脑病后出现双侧大脑皮层萎缩、2 例发生小脑萎缩。末次随访年龄为 1 岁~17 岁 3 月龄, 6 例发作缓解、21 例仍有间断发作。结论 CACNA1A 变异导致的癫痫多在婴幼儿期起病, 常见发作类型为局灶性发作、GTCS 和失神发作。易发生 SE, 以局灶性 SE 状态为主, 常有发育落后。发生局灶性发作 SE 后可出现一侧大脑皮层萎缩。CACNA1A 变异相关癫痫多为药物难治性癫痫。

【关键词】 CACNA1A 基因; 癫痫; 发育落后; 大脑皮层萎缩

The genotype and phenotype of CACNA1A variants related developmental and epileptic encephalopathy

NIU Xueyang, CHENG Miaomiao, CHEN Yi, YANG Ying, YANG Xiaoling, YANG Zhixian,
JIANG Yuwu, ZHANG Yuehua

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

Corresponding author: ZHANG Yuehua, Email: zhangyhdr@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the genotype and clinical features of children with epilepsy associated with CACNA1A variants. **Methods** The genotype, phenotype and neuroimaging features of 27 patients with CACNA1A variants in the pediatrics department of Peking University First Hospital from September 2013 to February 2022 were analyzed. **Results** There were 9 males and 18 females, whose age ranged from 6 months to 19 years old (medium: 4 years old and 3 months). There were 22 missense variants, three nonsense variants and two frameshift variants. 25 variants were de novo. Age at seizure onset ranged from 1 day to 8 years old and 6 months (medium: 14 months). Multiple seizure types were observed, including focal seizures in 20 patients, generalized tonic-clonic seizures (GTCS) in 7 patients, absence seizures in 5 patients, myoclonic seizures in 3 patients, epileptic spasms and tonic seizures in 1 patient respectively. 16 patients had status epilepticus, including focal motor status epilepticus in 14 patients and generalized motor status epilepticus occurred in two patients. Two patients had acute encephalopathy. All 27 patients showed developmental delay. Interictal electroencephalogram showed generalized discharges in 8 patients, multi-focal discharges in 4 patients and focal discharges in 11 patients. Unilateral cortical atrophy occurred in 5 patients after focal motor status epilepticus. Two patients had bilateral cerebral atrophy after acute encephalopathy. Cerebellar atrophy in

DOI: 10.7507/2096-0247.202204012

基金项目: 国家科技部重大研究专项 (2016YFC0904400、2016YFC0904401)

通信作者: 张月华, Email: zhangyhdr@126.com

2 patients. The age of last follow-up ranged from one year old to 17 years old and 3 months. Six patients were seizure-free, whereas 21 still had seizures. **Conclusion** The seizure onset age of patients with *CACNA1A* variants usually began in infancy. The common seizure types include focal seizures, GTCS and absence seizures. Seizures are prone to status epilepticus, mainly focal motor status epilepticus. Patients usually had developmental delay. Unilateral cortical atrophy may occur after focal motor status epilepticus. Epilepsy associated with *CACNA1A* variants is usually refractory.

【Key words】 *CACNA1A* Gene; Epilepsy; Developmental delay; Cerebral atrophy

CACNA1A 基因定位于染色体 19p13, 编码电压门控钙通道 $\alpha 1A$ 亚基蛋白, 该基因变异通过改变电压门控钙通道功能, 影响突触和神经递质的释放, 与神经系统的发作性疾病相关, 并参与神经系统发育^[1-2]。既往文献报道 *CACNA1A* 变异相关表型谱较广, 可导致家族性偏瘫性偏头痛 1 型 (Familial hemiplegic migraine 1, FHM1)、发作性共济失调 2 型 (Episodic ataxia, type2, EA2)、脊髓小脑共济失调 6 型 (Spinocerebellar ataxia 6, SCA6)、阵发性强直性上视、良性阵发性眩晕、智力障碍和神经精神障碍以及发育性癫痫性脑病 42 型 (Developmental and epileptic encephalopathy 42, DEE42) (OMIM: 617106)^[3]。目前国内尚缺乏 *CACNA1A* 变异相关 DEE 的大样本系统研究。本研究总结在北京大学第一医院儿科就诊的 27 例 *CACNA1A* 变异相关癫痫患儿临床特点及基因型与表型相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2013 年 9 月—2022 年 2 月在北京大学第一医院儿科就诊的 *CACNA1A* 变异相关癫痫患儿共 27 例。该研究得到北京大学第一医院伦理委员会的批准[批准文号 2012(453)]。每例患儿监护人均签署了知情同意书。纳入本研究的 *CACNA1A* 变异患儿癫痫诊断按照 2017 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 发布的癫痫分类标准^[4]。

1.2 方法

1.2.1 *CACNA1A* 变异检测方法 采用靶向捕获二代测序癫痫基因检测包或家系全外显子组测序的方法发现 27 例患儿携带 *CACNA1A* 变异, 进一步采用 Sanger 测序验证变异位点及明确变异来源, 并在家系中进行共分离分析。通过 SIFT (<https://sift.bii.aster.edu.sg>)、Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>) 和 Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>) 对蛋白质结构破坏和疾病诱发可能性进行分析。根据 ACMG 指南对变异的致病性进行评估。

1.2.2 收集临床资料 每例患儿均建立临床资料登记表, 包括姓名、性别、出生日期、起病年龄、临床表现、围产期情况、个人史、家族史、辅助检查结果[包括脑电图和头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)] 及治疗情况。

1.2.3 病例随访 对每例患儿进行门诊复诊或电话随访。

2 结果

2.1 27 例癫痫患儿 *CACNA1A* 变异检测结果

27 例 *CACNA1A* 变异患儿中, 其中错义变异 22 例、无义变异 3 例、移码变异 2 例。遗传性变异 2 例 (p.I759T 和 p.R1857X), 新生变异 25 例 (表 1)。27 例患儿共涉及 21 个变异位点, 其中 6 例携带相同变异位点 p.V1393M、2 例携带相同变异位点 p.A713T。5 个变异位点目前尚未见报道 (p.I346del, p.L1702P, p.R1857X, p.F1813L, p.F1506S), 其中变异位点 p.R1857X ACMG 指南评级为致病、其他 4 个变异位点 ACMG 指南评级为可能致病; 16 个变异位点已报道 (p.R55S、p.Y62C、p.W169X、p.N283S、p.G297R、p.Gln680ArgfsTer100、p.Q685X、p.A711T、p.A712T、p.A713T、p.I759T、p.G1323E、p.R1349Q、p.V1393M、p.S1469L、p.A1808T)。

2.2 *CACNA1A* 变异相关癫痫患儿临床表型特点

2.2.1 基本情况 27 例 *CACNA1A* 变异相关癫痫患儿中, 男 9 例、女 18 例 (表 1)。癫痫起病年龄为生后 1 日龄 ~ 8 岁 6 月龄, 中位起病年龄为 14 月龄。27 例患儿中 3 例有热性惊厥或癫痫家族史, 其中, 例 5 患儿哥哥有热性惊厥病史 (*CACNA1A* 相同位点一代验证为野生型); 例 13 变异位点 p.I759T 来源于父亲, 其父亲 2 岁出现癫痫发作, 具体发作形式不详, 未治疗, 12 岁后自行缓解; 例 27 变异位点 p.R1857X 来源于父亲, 其父亲 1 岁时出现抽搐, 具体不详, 随后自行缓解。

2.2.2 癫痫发作类型 27 例患儿中, 局灶性发作 20 例全面强直-阵挛发作 (Generalized tonic-clonic seizures, GTCS) 7 例、失神发作 5 例、肌阵挛发作

表 1 27 例 CACNA1A 变异患儿基因型与临床表型特点

Tab.1 Genotype and phenotype of 27 patients with CACNA1A variants

编号/ 性别	核苷酸改变 (氨基酸改变)	变异 来源	起病年龄/ 末次随访 年龄	发作 类型	癫痫持 续状态	发育 落后	其他表现	脑电图	头颅MRI	治疗
1/女	c.165A>C (p.R55S)	新生 变异	4月龄/5岁	Fs、To	是	是	无	弥漫性慢波, 右侧 大脑半球SW, PSW	正常	LTG、CLB、VPA、 LEV、TPM、CZP、 KD
2/女	c.185A>G (p.Y62C)	新生 变异	1岁20天/ 4岁3月龄	Fs	是	是	右侧面瘫	左侧前头部慢波, 局灶性放电	左侧大脑 半球萎缩	TPM、LEV、VPA、 LEV
3/男	c.506G>A (p.W169X)	新生 变异	7岁/ 12岁10月龄	Fs、ES、 Atypical A	否	是	EA	广泛性及多灶性 SW, SSW, PSW	正常	VPA、OXC、LEV、 TPM、CZP、PER
4/男	c.848A>G (p.N283S)	新生 变异	3岁11月龄/ 4岁8月龄	Fs	否	是	无	右侧额颞区SSW	正常	VPA、LEV、LTG
5/女	c.889G>A (p.G297R)	新生 变异	3岁7月龄/ 8岁3月龄	A	否	是	EA、 双手震颤	广泛性3 Hz SSW	正常	LTG、VPA、LEV、 KD
6/男	c.1036-1038del (p.I346del)	新生 变异	1.5月龄/6月龄	Fs	否	是		弥漫性慢波, 多灶 性SW, SSW	正常	TPM
7/女	c.2042-2043del (p. Gln681Argfs* 100)	新生 变异	8岁6月龄/ 17岁3月龄	A	否	是	EA	广泛性3 Hz SSW	正常	LTG、VPA、CZP、 CBZ
8/女	c.2053C>T (p.Q685X)	新生 变异	5月龄/ 2岁9月龄	Fs	是	是	EA	双侧额颞区SW	正常	LEV
9/女	c.2131G>A (p.A711T)	新生 变异	1天/ 8岁5月龄	GTCS、Fs、 MS	是	是	咀嚼无力、 吞咽功能差	弥漫性慢波, 广泛 性SW, SSW, PSW	右侧大脑半 球萎缩, 小 脑轻度萎缩	PB、CZP、VPA、 TPM、LEV
10/男	c.2134G>A (p.A712T)	新生 变异	1岁10月龄/ 2岁10月龄	GTCS	是	是	无	广泛性PSW, SW	正常	LEV
11/女	c.2137G>A (p.A713T)	新生 变异	2天/ 5岁6月龄	Fs、GTCS、 MS	是	是	无	广泛性SW, SSW, PSW	正常	VPA、LEV、CZP
12/男	c.2137G>A (p.A713T)	新生 变异	1岁4月龄/ 4岁11月龄	GTCS、MS	否	是	EA	背景节律慢, 广泛 性SW, PSW	正常	VPA、CZP、LTG
13/男	c.2276T>C (p.I759T)	父源	1岁6月龄/ 3岁10月龄	Fs	否	是	双眼震颤	多灶性SW, SSW	正常	LEV
14/女	c.3968G>A (p.G1323E)	新生 变异	3月龄/ 2岁	Fs	是	是	肌张力低	局灶性放电	左侧大脑半 球萎缩	VPA、TPM
15/女	c.4046G>A (p.R1349Q)	新生 变异	2岁3月龄/ 4岁3月龄	Fs	是	是	右侧偏瘫	左侧中央顶颞SW, SSW, PSW	双侧大脑半 球萎缩 小脑萎缩	VPA、OXC
16/女	c.4177G>A (p.V1393M)	新生 变异	1岁4月龄/ 3岁3月龄	Fs	是	是	无	左侧颞区θ波发放	右侧大脑半 球萎缩	TPM、OXC、LEV
17/女	c.4177G>A (p.V1393M)	新生 变异	7.5月龄/ 4岁	GTCS Fs	是	是	无	中央中线区尖波	正常	VPA、TPM、CZP、 LEV
18/男	c.4177G>A (p.V1393M)	新生 变异	5月龄/ 2岁5月龄	Fs	是	是	EA	各导持续低电压, 偶见低波幅慢波	双侧大脑半 球萎缩	LEV、VPA、TPM
19/男	c.4177G>A (p.V1393M)	新生 变异	1岁5月龄/ 3岁10月龄	Fs	是	是	无	左侧大脑半球慢波	左侧大脑半 球萎缩	LEV、OXC、VPA
20/女	c.4177G>A (p.V1393M)	新生 变异	8.5月龄/8岁	Fs、GTCS	是	是	EA、双手震 颤	正常	正常	PB、VPA、LEV、 OXC、CZP、LTG
21/女	c.4177G>A (p.V1393M)	新生 变异	1岁5月龄/ 3岁8月龄	Fs	是	是	EA	正常	正常	LEV、OXC

续表 1

编号/ 性别	核苷酸改变 (氨基酸改变)	变异 来源	起病年龄/ 末次随访 年龄	发作 类型	癫痫持 续状态	发育 落后	其他表现	脑电图	头颅MRI	治疗
22/女	c.4406C>T (p.S1469L)	新生 变异	1月龄/ 1岁	Fs	是	是	无	正常	正常	TPM
23/女	c.4517T>C (p.F1506S)	新生 变异	4月龄/ 4岁8月龄	Fs	是	是	EA、双眼内 斜视	多灶性SW, SSW	正常	无
24/女	c.5105T>C (p.L1702P)	新生 变异	5岁/12岁	A	否	是	EA, 双手震 颤	广泛性3 Hz SSW	正常	TPM, VPA, LTG
25/女	c.5422G>A (p.A1808T)	新生 变异	2岁3月龄/ 5岁2月龄	Fs	是	是	无	右侧枕后颞SSW	正常	LEV, VPA
26/男	c.5442T>G (p.F1813L)	新生 变异	1岁2月龄/ 2岁6月龄	Atypical A	否	是	无	广泛性2.6~3.2 Hz尖慢复合波	正常	VPA, TPM, LTG, CZP
27/女	c.5569C>T (p.R1857X)	父源	7月龄/ 3岁3月龄	GTCS Fs	否	是	无	正常	正常	VPA, LEV, PHT

注: A, 失神发作; CBZ, 卡马西平; CZP, 氯硝西洋; d, 天; EA, 阵发性共济失调; Fs, 局灶性发作; GTCS, 全面性强直-阵挛发作; KD, 生酮饮食; LEV, 左乙拉西坦; LTG, 拉莫三嗪; MS, 肌阵挛发作; OXC, 奥卡西平; PB, 苯巴比妥; PER, 吡仑帕奈; SW, 棘波; SSW, 棘慢波; TPM, 妥泰; VPA, 丙戊酸。下划线表示治疗有效的药物

3例、癫痫性痉挛1例、强直发作1例。其中7例患儿有多种发作类型。

2.2.3 癫痫持续状态 27例患儿中, 16例有癫痫持续状态(Status epilepticus, SE)病史, 局灶性发作SE 14例(例1、2、8、9、11、14、15、16、18、19、20、21、23、25)、GTCS SE 2例(例10、17)。其中13例患儿首次癫痫发作即表现为SE(例1、2、8、9、10、14、16、17、18、19、20、21、25)、11例在病程中多次出现SE(例1、2、8、10、16、17、18、19、20、21、25)、5例在病程中有发热诱发的SE(例2、11、16、18、21)。2例病程中出现发热诱发的SE导致急性脑病, 例15在2岁3月龄出现发热诱发的急性脑病, 癫痫持续状态1h左右进入昏迷状态, 持续一周, 清醒后出现右侧偏瘫, 持续1个月左右逐渐恢复, 病程中共出现两次SE导致的急性脑病。例18在1岁6月龄出现发热诱发的急性脑病, 癫痫发作持续2h后进入昏迷状态, 持续近1个月, 清醒后全面发育倒退、吞咽咀嚼功能差、不能独坐、认知落后、无语言表达。

2.2.4 发育情况及其他临床表现 27例均有不同程度的发育落后, 其中22例自幼发育落后(例1、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、23、24、25、26、27)、5例(例2、3、4、5、21)癫痫起病前智力运动发育无明显落后, 起病后发育倒退。其他临床表现包括阵发性共济失调10例(例3、5、7、8、12、18、20、21、23、24)、双手震颤3例(例5、20、24), 例2发生局灶性SE后出现右侧面瘫, 例15急性脑病后出现右侧偏瘫。

2.2.5 脑电图特点 27例均行至少4h视频脑电图监测(表1), 背景节律减慢6例。发作间期脑电图异常放电23例, 其中广泛性放电8例、多灶性放电4例、局灶性放电10例。例15在1岁6月龄前发作间期脑电图正常, 出现急性脑病后3个月复查脑电图显示各导联持续低电压, 睡眠波缺失。6例监测到临床发作, 其中监测到典型失神发作2例(例7、24)、不典型失神发作2例(例3、26)、局灶性发作2例(例2、26)、肌阵挛发作1例(例9)、癫痫性痉挛1例(例26)。4例发作间期脑电图正常。

2.2.6 头颅影像学表现 27例患儿均行头颅磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)检查。5例患儿在局灶性发作持续状态后出现一侧大脑半球萎缩。例2在1~2岁出现数次局灶性发作SE, 1岁时查头颅MRI显示左侧大脑半球萎缩。例9生后1天出现局灶性发作SE, 仅出现一次, 1岁查头颅MRI显示右侧大脑半球萎缩, 6岁查头颅MRI显示右侧大脑半球萎缩, 小脑轻度萎缩。例14生后3个月出现1次局灶性发作SE, 3个月头颅MRI显示左侧大脑半球萎缩。例16在1岁4月龄~3岁之间, 间隔0.5~2个月发生一次局灶性发作SE, 3岁查头颅MRI显示右侧大脑半球萎缩。例19在1岁5月龄出现局灶性发作SE, 1天后查头颅MRI显示正常, 3岁复查头颅MRI显示左侧大脑半球萎缩。2例(例15、18)发生急性脑病后查头颅MRI显示双侧大脑半球萎缩(图1), 其中例15出现2次急性脑病, 第1次急性脑病后查头颅MRI显示双侧大脑半球萎缩, 第2次急性脑病后

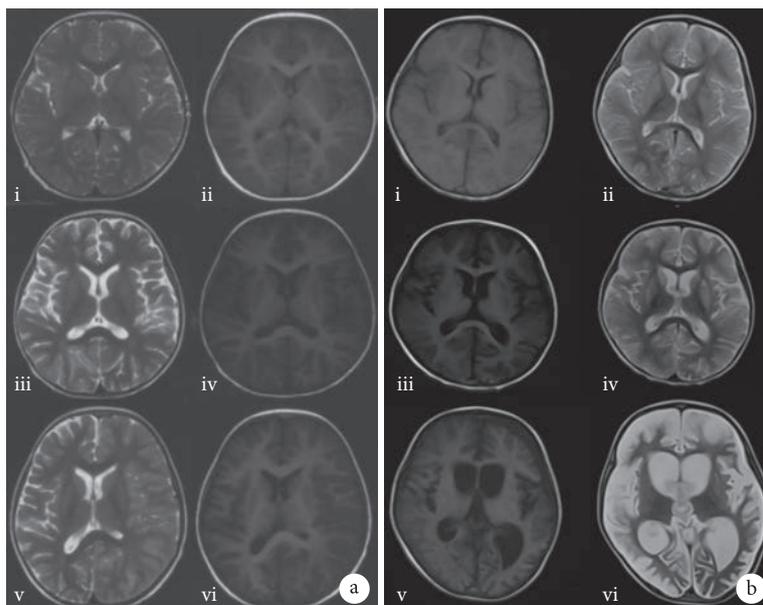


图 1 2例患儿急性脑病后头颅 MRI 表现

Fig.1 Brain MRI of two patients after acute encephalopathy

a, 例 15, (i , ii) 1 岁 7 月龄 (急性脑病发生前) 显示正常; (iii , iv) 2 岁 4 月龄, 第一次急性脑病后第 18 天 MRI 显示双侧大脑半球萎缩; (v , vi) 3 岁 1 月龄, 第二次急性脑病后第 2 天, MRI 示右侧大脑半球萎缩, 左侧大脑半球脑水肿; b, 例 18, (i , ii) 急性脑病第 14 天 MRI 显示双侧大脑半球广泛性脑水肿; (iii , iv) 急性脑病第 24 天 MRI 显示双侧大脑半球脑沟加深; (v , vi) 急性脑病后第 4 个月 26 天 MRI 显示双侧大脑半球脑萎缩, 较第 24 天显著

a, Patient 15, (i , ii) MRI was normal at one year old and seven months (before the onset of acute encephalopathy); (iii, iv) Bilateral cerebral atrophy was showed on the 18th day after the first acute encephalopathy at 4 months of age 2; (v , vi) Three years old and one month, right cerebral atrophy and the left cerebral edema was showed after two days of the second acute encephalopathy; b, Patient 18, (i , ii) cerebral edema was showed on the 14th day of acute encephalopathy. (iii, iv) on day 24 of acute encephalopathy, sulcus deepens in hemispheres. (v , vi) cerebral atrophy was showed after 4 months and 26 days of acute encephalopathy, and it was more significant than the 24th day

2 天头颅 MRI 显示右侧大脑半球萎缩, 左侧脑水肿。小脑萎缩 3 例 (例 9、15、18) (图 2)。20 例头颅 MRI 未见异常。

2.2.7 治疗及随访 27 例患儿中, 5 例用 1 种抗癫痫发作药物 (anti-seizure medication, ASM) 治疗, 21 例联合用两种及以上 ASM 治疗, 1 例未用 ASM。末次随访年龄为 6 月龄 ~ 17 岁 3 月龄, 6 例癫痫发作缓解, 例 7 表现为失神发作、EA 和发育落后, 联合应用拉莫三嗪、丙戊酸、氯硝西洋和卡马西平后失神发作缓解, 但 EA 和发育落后无明显改善; 例 8 单用左乙拉西坦控制 1 年 8 个月无发作; 例 14 联合丙戊酸和托吡酯后控制 1 年 8 个月无发作; 例 15 和例 18 分别在发生急性脑病后 1 年 7 个月和 1 年无发作, 其中例 15 联合应用丙戊酸和奥卡西平, 例 18 联合应用左乙拉西坦、丙戊酸和托吡酯; 例 23 病程中仅出现 1 次癫痫发作, 未服用抗癫痫药, 末次随访时 1 年 8 个月无发作。余 21 例患儿仍间断有癫痫发作。

2.3 CACNA1A 基因型与表型相关性

本研究 27 例 CACNA1A 变异患儿共涉及 21 个

变异位点, 散在分布在 CaV2.1 通道的 I、II、III、IV 四个结构域上 (图 3)。16 例有 SE 的患儿中, 13 例变异位点位于跨膜区域, 涉及 8 个变异位点 (p.A711T、p.A712T、p.A713T、p.G1323E、p.R1349Q、p.V1393M、p.F1506S、p.A1808T), 其中 6 例患儿变异位点均为 p.V1393M; 2 例变异位点位于胞内区域 (p.R55S、p.Y62C); 1 例变异位点位于胞外区域 (p.Q685X)。11 例无 SE 的患儿中, 3 例变异位点位于跨膜区域 (p.W169X、p.A713T、p.L1702P); 4 例变异位点位于胞外区域 (p.N283S、p.G297R、p.Gln681Argfs*100、p.S1469L); 4 例变异位点位于胞内区域 (p.I346del、p.I759T、p.F1813L、p.R1857X)。

3 讨论

1996 年 Ophoff 等^[5] 首先报道 CACNA1A 变异与家族性偏瘫性偏头痛和发作性共济失调 2 型相关。2001 年 Jouvenceau 等^[6] 报道 CACNA1A 变异相关的一个复杂表型的患儿, 包括癫痫、发作性共济失调和震颤, 患儿自幼发育迟缓, 3 岁时出现夜间

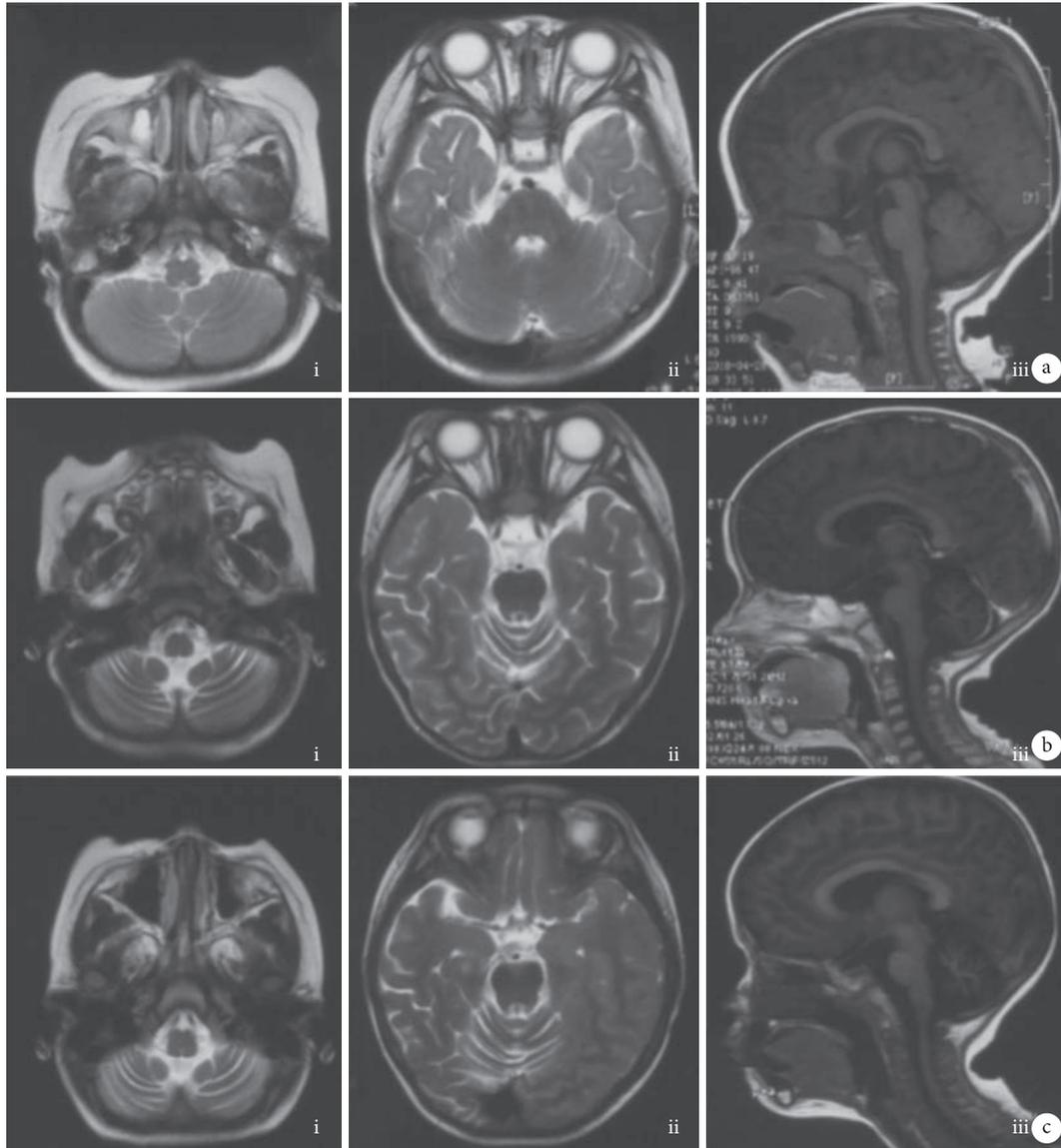


图2 例15 头颅MRI表现

Fig.2 Brain MRI of patient 15

a, 8月龄, 头颅MRI正常; b, 2岁3月龄, 小脑脑沟增宽、加深; c, 3岁, 小脑脑沟增宽、加深, 较前显著

a, 8 months, normal brain MRI; b, 2 years old and 3 months, cerebellar sulcus widened and deepened; c, at 3 years old, cerebellum sulcus widened and deepened significantly

全面性强直阵挛发作和日间失神发作; 8岁后全面强直阵挛发作停止, 仍有失神发作; 8岁开始出现步态不稳、构音障碍和复视, 头颅MRI正常, 发作间期脑电图显示广泛性多棘波。2013年Epi4K协作组报道CACNA1A变异与早发婴儿癫痫性脑病相关, 通过对245例诊断为婴儿痉挛症和Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)的癫痫性脑病患者进行全外显子测序, 发现一例CACNA1A错义变异, 先证者为19岁女孩, 生后不久出现肌阵挛发作, 逐渐发展为LGS, 严重的智力残疾, 其他特征包括交替性内斜视, 眼球震颤, 共济失调步态, 肌张力降低和自闭症特征^[7]。迄今,

国际上已报道90多例与癫痫相关的CACNA1A变异, CACNA1A变异类型主要为错义变异, 少数为移码变异、截短变异及大片段缺失变异^[8-9]。本研究报告的27例CACNA1A变异患儿中, 81.5%(22/27)为错义变异, 11.1%(3/27)为无义变异, 7.4%(2/27)为移码变异。92.6%(25/27)为新生变异, 仅两例患儿为遗传性变异(p.I759T、p.R1857X), 均来自父亲, 父亲表型轻, 仅幼时有抽搐史, 后自行缓解。文献报道, 同一家系表型轻重可有差别^[10]。

CACNA1A变异相关癫痫多在婴幼儿期起病, 癫痫发作类型多样, 易发生癫痫持续状态。本研究报告27例患儿起病年龄在生后1天~8岁6月龄,

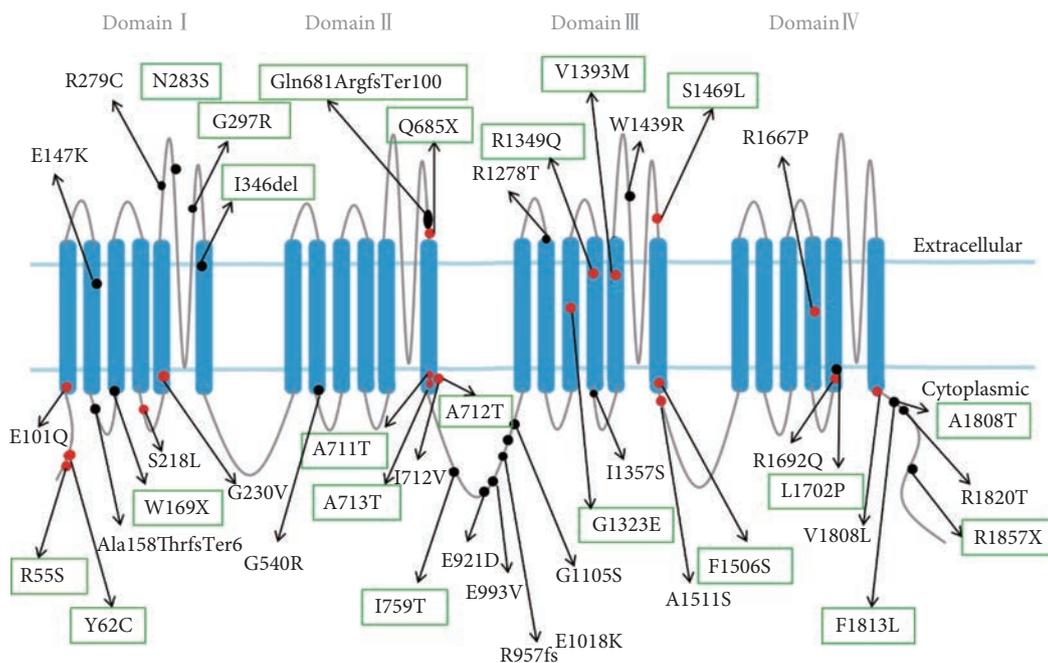


图3 CACNA1A 变异位点分布图

Fig.3 The variation sites of CACNA1A gene

绿色方框代表本研究患儿的变异位点, 红色圆圈代表病程中出现 SE 的变异位点, 黑色圆圈代表病程中没有出现 SE 的变异位点

The green box represents the variants of the patients in this study, The red circle represents the variant involved in the patient with epilepsy presenting with status epilepticus; the black circle represents the variant of the epilepsy patient presenting without status epilepticus

中位起病年龄为 14 月龄。Alehabib 等^[8]总结了既往文献报道的 90 例 CACNA1A 变异相关癫痫患儿临床表型特点, 发现 90% 患儿在婴幼儿、儿童及青少年期出现癫痫发作, 其中 50% 的患儿癫痫起病年龄在 4 岁以下。CACNA1A 变异相关癫痫发作类型多样。本研究 27 例患儿中, 74.1% 患儿有局灶性发作, 25.9% 患儿有 GTCS, 18.5% 患儿有失神发作, 11.1% 患儿有肌阵挛发作, 强直发作和癫痫性痉挛发作各 1 例。其中 59.3% (16/27) 的患儿在病程中出现 SE, 主要表现为局灶性发作 SE, 2 例患儿出现发热诱发的癫痫持续状态导致的急性脑病。2016 年 Epi4K 协作组报道 5 例 CACNA1A 变异相关 DEE 患儿, 4 例在生后 1 天内起病, 1 例生后 4 周起病; 发作类型有局灶性发作、强直发作、肌阵挛发作和 GTCS, 5 例患儿病程中均出现 SE^[11]。Alehabib 等^[8]总结既往文献报道的 90 例 CACNA1A 变异患儿, 42% 为全面性癫痫发作, 包括 GTCS、失神发作、肌阵挛发作; 31% 为局灶性发作。Gauquelin 等^[12]报道 1 例 CACNA1A 变异患儿自幼发育落后, 3 岁开始出现局灶性发作, 5 岁出现一次急性脑病, 伴发热、癫痫持续状态, 昏迷 10 天后死亡。结合文献报道及本研究结果发现, CACNA1A 变异常见癫痫发作类型包括局灶性发

作、GTCS、失神发作、肌阵挛发作, 病程中易发生癫痫持续状态, 少数可导致急性脑病, 甚至死亡。

本研究 27 例 CACNA1A 变异的患儿均有不同程度的发育落后, 其中 22 例自幼发育落后, 5 例初始发育正常, 癫痫发作后出现发育倒退。研究表明, 神经发育障碍在 CACNA1A 变异相关癫痫患者中较常见, 包括智力落后、发育迟缓和行为障碍, 智力落后轻重不一, 从轻度的学习障碍到重度智力落后^[8]。一项回顾性队列研究总结了 CACNA1A 神经精神表型, 发现早期发育迟缓在 FHM、EA2 和 SCA6 中较常见, 认为认知和行为特征与慢性小脑症状相关^[13]。既往研究表明, CACNA1A 的功能缺失 (Loss of function, LOF) 变异与 EA2 相关, 功能获得性变异 (Gain of function, GOF) 与 FHM1 相关^[14-15]。Jiang 等^[16]发现 LOF (G230V, I1357S) 和 GOF (A713T, V1396M) 变异都会导致严重的 DEE。

本研究中 16 例患儿病程中出现 SE, 其中 7 例出现脑萎缩。5 例患儿在局灶性发作 SE 后出现一侧大脑半球萎缩, 5 例患儿 SE 持续时间为 30 min ~ 3 h; 1 例患儿局灶性发作 SE 后出现急性脑病, 头颅 MRI 显示广泛性脑水肿, 随后出现脑萎缩; 1 例患儿在第一次急性脑病后出现双侧大脑半球萎缩, 间隔 9 个月发生第二次急性脑病, 初期复查头颅

MRI 显示左侧脑水肿, 右侧脑萎缩, 可能是因为第二次急性脑病发生局灶性发作 SE。Gauquelin 等^[12]报道 1 例 CACNA1A 变异患儿在 5 岁时出现急性脑病, 急性脑病第 2 天头颅 MRI 显示小脑蚓部萎缩, 第 10 天显示广泛性脑水肿, 入院第 10 天死亡, 随后脑组织活检及病理学检测发现大脑半球和小脑蚓部萎缩, 脑干内无其他局灶性病变, 浦肯野细胞完全丧失。SE 可造成永久性脑结构损害。既往报道 SE 患儿头颅 MRI 异常包括弥散加权像或 T2 加权像皮质高信号, 提示存在细胞毒性和血管源性水肿, 功能性 MRI 提示乳酸、胆碱和 N-乙酰-天冬氨酸有增加, 在后期随访中这些改变是可逆的^[17]。既往关于癫痫持续状态引起一侧大脑半球损害的报道较少, 机制不清, 可能由于长时间的癫痫样放电导致葡萄糖及氧耗竭, 从而导致神经元坏死, 同时应用麻醉剂加重神经元凋亡。Tian 等^[18]研究发现, Davet 综合征患儿发生局灶性 SE 常导致大脑或以半球为主的脑损伤, GTCS SE 可导致双侧脑损伤, 头颅 MRI 表现为急性脑病期脑水肿, 恢复期发展为不同程度大脑皮层萎缩, 部分在急性脑病期即出现脑萎缩的患儿均在急性脑病前有癫痫持续状态的病史。因此, CACNA1A 变异患儿出现脑萎缩可能与癫痫持续状态有关, 发生局灶性 SE 的患儿可能因大脑局部或半球的长时间异常放电, 从而导致以大脑半球为主的脑损伤。

本研究中常见的 CACNA1A 变异位点为 p.V1393M, 该变异位点位于跨膜区域, 本研究报道的 6 例该位点变异的患儿中, 癫痫起病年龄为 5 月龄~1 岁 5 月龄, 6 例均有局灶性发作, 病程中均有局灶性发作 SE, 其中 2 例出现一侧大脑半球萎缩; 1 例出现一次急性脑病, 随后出现双侧大脑半球萎缩; 3 例伴 EA。既往研究报道的两例 p.V1393M 位点变异的患儿在两岁前出现局灶性癫痫发作, 伴 EA 和震颤, 两例头颅 MRI 均正常^[19-20]。另一个常见的变异位点为 p.A713T, 该变异位点位于跨膜区域, 本研究报道 2 例该位点变异的患儿, 结合既往文献报道的 5 例^[11, 19, 21], 发现 85.7% (6/7) 患儿在新生儿期起病, 发作类型主要为 GTCS 和肌阵挛发作, 少数有局灶性发作, 7 例患儿均有全面性发育迟缓, 4 例病程中有 SE, 7 例患儿头颅 MRI 均正常。功能研究表明, CACNA1A 变异 A713T 为 GOF 变异, 与 CACNA1A 变异 (GOF V714A) 导致 FHM1 相比, A713T 扰乱电动力学, 激活向更多的超极化电位转移, 从而在延长电流的情况下对净电荷转移产生更大的影响, 这表明对 CaV2.1 电流

的功能影响的大小决定了临床表型^[16]。本研究中 81.3% (13/16) 有 SE 的患儿变异位点位于跨膜区域, 病程中没有 SE 的患儿中, 72.2% (8/11) 的患儿变异位点位于胞内或者胞外区域。既往文献报道病程中有 SE 的患儿变异位点 p.E101Q、p.G230V、p.A713T、p.R1667P 和 p.R1692Q 均位于跨膜区域^[11, 12, 19, 22-23]。因此, 变异位点位于跨膜区域的患儿容易发生 SE。

CACNA1A 变异常导致药物难治性癫痫。本研究 27 例患儿中, 6 例癫痫发作缓解 1 年以上, 其余 21 例患儿末次随访时仍有间断癫痫发作。Le Roux 等^[24]分析了 18 例 CACNA1A 变异患儿抗癫痫药物治疗, 发现托吡酯有效率达 89% (发作频率减少 $\geq 50\%$), 其中 1 例患儿使用托吡酯后发作完全控制; 50%~60% 患儿经左乙拉西坦、拉莫三嗪和丙戊酸治疗后病情有好转, 其中 2 例患儿使用左乙拉西坦后癫痫发作缓解、4 例患儿生酮饮食均无明显效果、3 例患儿行迷走神经刺激术无明显效果。

CACNA1A 变异相关的癫痫多在婴幼儿期起病, 常见发作类型为局灶性发作、GTCS、失神发作和肌阵挛发作。CACNA1A 变异患儿可发生 SE, 以局灶性发作持续状态为主, 少数患儿可出现急性脑病, 导致脑萎缩, 位于跨膜区域的患儿容易出现 SE。CACNA1A 变异患儿常有发育落后, 部分患儿伴有阵发性共济失调。CACNA1A 变异相关癫痫多为药物难治性癫痫。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Du X, Wei C, Hejazi Pastor DP, *et al.* $\alpha 1$ ACT is essential for survival and early cerebellar programming in a critical neonatal window. *Neuron*, 2019, 102(4): 770-785.
- 2 Pan R, Qi X, Wang F, *et al.* Correlations of calcium voltage-gated channel subunit alpha1 a (cacna1a) gene polymorphisms with benign paroxysmal positional vertigo. *Med Sci Monit*, 2019, 25(2): 946-951.
- 3 Hommersom MP, van Prooije TH, Pennings M, *et al.* The complexities of CACNA1A in clinical neurogenetics. *Journal of Neurology*, 2021, 269(6): 3094-3108.
- 4 Howell KB, Eggers S, Dalziel K, *et al.* A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1177-1187.
- 5 Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 1996, 87(3): 543-552.
- 6 Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, *et al.* Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel.

- Lancet, 2001, 358(9284): 801-807.
- 7 Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, *et al.* De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 2013, 501: 217-221.
 - 8 Alehabib E, Esmailzadeh Z, Ranji-Burachaloo S, *et al.* Clinical and molecular spectrum of P/Q type calcium channel Cav2.1 in epileptic patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021, 16(1): 461.
 - 9 Niu X, Yang Y, Chen Y, *et al.* Genotype-phenotype correlation of CACNA1A variants in children with epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2022, 64(1): 105-111.
 - 10 Angelini C, van Gils J, Bigourdan A, *et al.* Major intra-familial phenotypic heterogeneity and incomplete penetrance due to a CACNA1A pathogenic variant. *European Journal of Medical Genetics*, 2018, 62(6): 103530.
 - 11 Epi4K Consortium. De novo mutations in SLC1A2 and CACNA1A are important causes of epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2): 287-298.
 - 12 Gauquelin L, Hawkins C, Tam EWY, *et al.* Pearls & Oysters: fatal brain edema is a rare complication of severe CACNA1A-related disorder. *Neurology*, 2020, 94(14): 631-634.
 - 13 Indelicato E, Nachbauer W, Karner E, *et al.* The neuropsychiatric phenotype in CACNA1A mutations: a retrospective single center study and review of the literature. *European Journal of Neurology*, 2019, 26(1): e66-e67.
 - 14 Rajakulendran S, Graves TD, Labrum RW, *et al.* Genetic and functional characterisation of the P/Q calcium channel in episodic ataxia with epilepsy. *The Journal of Physiology*, 2009, 588: 1905-1913.
 - 15 Pietrobon D. Insights into migraine mechanisms and CaV2.1 calcium channel function from mouse models of familial hemiplegic migraine. *J Physiol*, 2010, 588(11): 1871-1878.
 - 16 Jiang X, Raju PK, D'Avanzo N, *et al.* Both gain-of-function and loss-of-function de novo CACNA1A mutations cause severe developmental epileptic encephalopathies in the spectrum of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2019, 60(9): 1881-1894.
 - 17 Cianfoni A, Caulo M, Cerase A, *et al.* Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol*, 2013, 82(11): 1964-1972.
 - 18 Tian X, Ye J, Zeng Q, *et al.* The clinical outcome and neuroimaging of acute encephalopathy after status epilepticus in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(6): 566-573.
 - 19 Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, *et al.* High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(5): 664-685.
 - 20 Travaglini L, Nardella M, Bellacchio E, *et al.* Missense mutations of CACNA1A are a frequent cause of autosomal dominant nonprogressive congenital ataxia. *Eur J Paediatr. Neurol*, 2017, 21(3): 450-456.
 - 21 Balck A, Tunc S, Schmitz J, *et al.* A novel frameshift CACNA1A mutation causing episodic ataxia type 2. *Cerebellum*, 2018, 17(4): 504-506.
 - 22 Reinson K, Öglane-Shlik E, Talvik I, *et al.* Biallelic CACNA1A mutations cause early onset epileptic encephalopathy with progressive cerebral, cerebellar, and optic nerve atrophy. *American Journal of Medical Genetics*, 2016, 170(8): 2173-2176.
 - 23 Gudenkauf FJ, Azamian MS, Hunter JV, *et al.* A novel CACNA1A variant in a child with early stroke and intractable epilepsy. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(10): e1383.
 - 24 Le Roux M, Barth M, Gueden S, *et al.* CACNA1A-associated epilepsy: electroclinical findings and treatment response on seizures in 18 patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2021, 33: 75-85.

• 论 著 •

水合氯醛对儿童睡眠脑电图的影响



张艳丽^{1,2}, 杨玥^{1,2}, 邓瑶^{1,2}, 罗蓉^{1,2}, 周洁兰^{1,2}, 张娅芹^{1,2}

1. 四川大学华西第二医院 儿科 (成都 610041)

2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室 (成都 610041)

【摘要】 目的 探索水合氯醛对儿童睡眠脑电图的影响。方法 研究纳入 2019 年 11 月 8 日–2021 年 9 月 1 日于四川大学华西第二医院进行脑电图检查的 5 岁以下儿童共计 250 例, 根据检查前是否服用水合氯醛分为服药组和未服药组, 其中服药组 167 例, 男女比例 113 : 54, 平均年龄 (30.78±17.43) 月龄; 未服药组 83 例, 男女比例 60 : 23, 平均年龄 (33.12±17.10) 月龄, 两组年龄、性别无统计学差异。采用定量脑电图方法分别对两组脑电图各种波形功率所占的百分比进行比较分析。结果 服药组脑电图 β 波占比 (2.76±4.03)%, 未服药组脑电图 β 波占比 (1.59±1.21)%, 两组间具有显著性差异, 服药组睡眠脑电图 β 波占比更大。结论 水合氯醛可能会引起睡眠脑电图 β 快波增多, 可能会影响脑电图的判读、影响疾病的诊断。

【关键词】 水合氯醛; 脑电图; 儿童; β 波

Effects of chloral hydrate on sleep electroencephalogram in children

ZHANG Yanli^{1,2}, YANG Yue^{1,2}, DENG Yao^{1,2}, LUO Rong^{1,2}, ZHOU Jielan^{1,2}, XIE Liping^{1,2}

1. Department of Pediatric Neurology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China

Corresponding author: DENG Yao, Email: 1265912216@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of chloral hydrate on sleep Electroencephalogram (EEG) in children. **Methods** A total of 250 children under the age of 5 underwent EEG examination in West China Second University Hospital from Nov.8, 2019 to Sep.1, 2021 were enrolled and divided into medication group or non-medication group according to whether they took chloral hydrate before the examination. Among them, 167 patients, the average age of whom was (33.12±17.10) months, were in the medication group, with a male to female ratio of 113:54. 83 cases were in the unmedicated group, the ratio of male to female was 60:23, and the average age was (33.12±17.10) months. There was no statistical difference in age and gender between the two groups. Quantitative EEG method was used to compare and analyze the percentages of the power of various EEG waveforms in the two groups. Results: The proportion of EEG beta waves in the medication group was (2.76±4.03)%, and the proportion of EEG beta waves in the non-medication group was (1.59±1.21)%. There was a significant difference between the two groups. The proportion of sleep EEG beta waves in the medication group is higher. **CONCLUSION:** Chloral hydrate may cause the increase of β fast waves in sleep EEG, which may affect the interpretation of EEG and the diagnosis of diseases.

【Key words】 Chloral hydrate; Electroencephalogram; Children; β waves

脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 是一项临床应用广泛的辅助检查工具, 它主要是通过记录和研究脑细胞功能状态, 对癫痫及神经系统疾病具有重要的诊断价值。睡眠时由于抑制了中脑网状结构上行激活系统, 使大脑皮层和边缘系统脱离了激

活系统控制, 可以造成一些隐匿性发作波得以释放, 成功的睡眠脑电记录可以增加检测到癫痫样放电的阳性率, 一定程度上可以协助疾病的诊断。由于常规脑电图的检查时间有限, 儿童尤其是婴幼儿检查的不合作, 清醒期的 EEG 检查常常达不到满意的效果, 因此, 大多数实验室都采用药物诱导睡眠后作 EEG 检查的方法。临床上常用的镇静催眠药包括苯二氮类、巴比妥类、醛类药物等, 此法虽省时省力, 但镇静催眠类药物可能会影响脑电波

DOI: 10.7507/2096-0247.202204013

基金项目: 四川大学横向课题 (20H0072); 四川省科技厅区域创新合作项目 (2020YFQ0021)

通信作者: 邓瑶, Email: 1265912216@qq.com



形,它可能具有抗惊厥作用,又可能出现药物快波或抑制异常波发放,影响对疾病的判断^[1]。其中,以水合氯醛(Chloral hydrate, CH)应用较广泛,目前普遍的观点认为CH对脑波背景的影响较小,但国内外的研究相对较少,因此,本研究进行了一项临床研究,旨在探讨CH对儿童睡眠EEG背景波的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 研究对象 纳入2019年11月8日–2021年9月1日就诊于四川大学华西第二医院EEG检查室的5岁以下儿童共计250例,男:女=173:77,平均年龄(31.56±17.32)月龄。根据检查前是否服用CH分为服药组和未服药组,其中服药组共计167例,男女比例113:54,平均年龄(30.78±17.43)月龄;未服药组共计83例,男女比例60:23,平均年龄(33.12±17.10)月龄,两组年龄、性别无统计学差异(表1)。本研究获得了四川大学华西第二医院研究伦理委员会批准(医学科研2022伦审批第005号),检查前均已获得患儿家长知情同意并签署相关知情同意书。

1.1.2 纳入标准 ①年龄5岁以下儿童;②患儿家长知情同意使用CH药物诱导睡眠;③排除其他可能影响脑电波形的药物或疾病因素;④无严重肝肾功能相关基础疾病。

1.1.3 排除标准 ①有其它癫痫样疾病或可能引起 β 波活动增强的基础疾病;②有使用其它镇静催眠药;③有药物使用禁忌;④不能配合检查或监护人不同意使用药物。所有患儿常规EEG检查描记时间为20~30 min。服药组患儿使用10%CH药物诱导睡眠,剂量为0.3~0.5 mg/kg,最大剂量一般不超过8 mL,未服药组患儿自然进入睡眠状态。

1.2 检查方法

研究按照国际10-20系统放置16个头皮盘状电极,参考电极置于双耳垂,FP1、FP2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、F8、T3、T4、T5、T6作为记录电极,均作单、双极导联描记,通过常规脑电图仪分析软件,得到被试者每个解剖部位记录电极采集的脑电波形,使用EEG定量分析检测工具计算出每种脑波功率所占该部位总功率的百分比并进行分析比较。

1.3 观察指标

观察两组患儿脑波形态并分别计算服药组及

未服药组患者各个脑波频段(δ 、 θ 、 α 、 β)的功率[图1(EEG参数定标:3 cm/s, 100 uv/cm)],分析每种脑波功率所占该部位总功率的百分比。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件。计量资料均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两组独立样本t检验;计数资料用例或率表示,采用 χ^2 检验。以P值<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

服药组EEG β 波占比(2.76±4.03)%,未服药组EEG β 波占比(1.59±1.21)%,结果具有显著性差异(P<0.01)(表1),服药组 β 波人数占比大于未服药组(图2)。

3 讨论

随着镇静催眠类药物在辅助儿童完成医学检查或手术中的应用日趋广泛,它可以有效的控制其过度活动、缓解患儿在检查过程中的不适感或焦虑感。由于脑波受药物影响可能较大,如苯二氮卓类和巴比妥类药物可能会改变脑电背景、抑制癫痫样放电、延长镇静效果,咪达唑仑可诱发头皮EEG信号广泛的 δ 振荡增强^[1],右美托咪定可诱发 θ 、 α 和 β 波脑波活动增强。临床在选择镇静催眠类药物时需充分衡量其有效性、安全性、起效和恢复时间、成本以及对EEG的影响,尽可能选择对EEG的背景活动和痫性放电无影响或影响很小的镇静催眠类药物^[2]。同时,对于EEG检查前是否对小年龄段儿童进行常规使用镇静催眠药仍存在争议。目前,研究人员正积极寻找在儿童进行EEG检查期间诱导睡眠的最佳药物。达到这一目标的理想药物应具有迅速起效、长效镇静作用、副作用少、对EEG背景影响小的特点^[3]。

CH作为一种非阿片类、非苯二氮卓类镇静催眠药物,是一种没有镇痛特性的催眠药物,它可经消化道迅速吸收,半衰期极短,仅数分钟,主要在肝脏代谢为活性的三氯乙醇,具有高度脂溶性,易通过血脑屏障,分布于全身组织,可以对中枢神经系统产生镇静和催眠作用,有助于快速进入大脑并缩短入睡时间。与其他镇静催眠类药物相比,临床经验表明CH对EEG的影响很小,作用持续时间短,在推荐剂量下被认为是相对安全的。CH目前多作为医院制剂,被广泛用于儿童眼科、牙科和放射科等检查或治疗前的镇静催眠。在2008年美国《临床政策:急诊科小儿患者镇静的关键问



表 1 服药组与未服药组年龄、性别、β 波占比比较 [n (%)]

Tab.1 The comparison of age, gender, the proportion of β wave in the medication group and the unmedication group [n (%)]

组别 Groups	例数 (n) Number of cases (n)	年龄 (月) Age (Month)	性别 (男 : 女) Gender (Male: Female)	β波占比 (%) the proportion of β wave (%)
服药组	167	30.78±17.43	113 : 54	2.76±4.03
未服药组	83	33.12±17.10	60 : 23	1.59±1.21
t 值/χ ²		1.011	0.556	3.47
P 值		0.314	0.456	<0.01

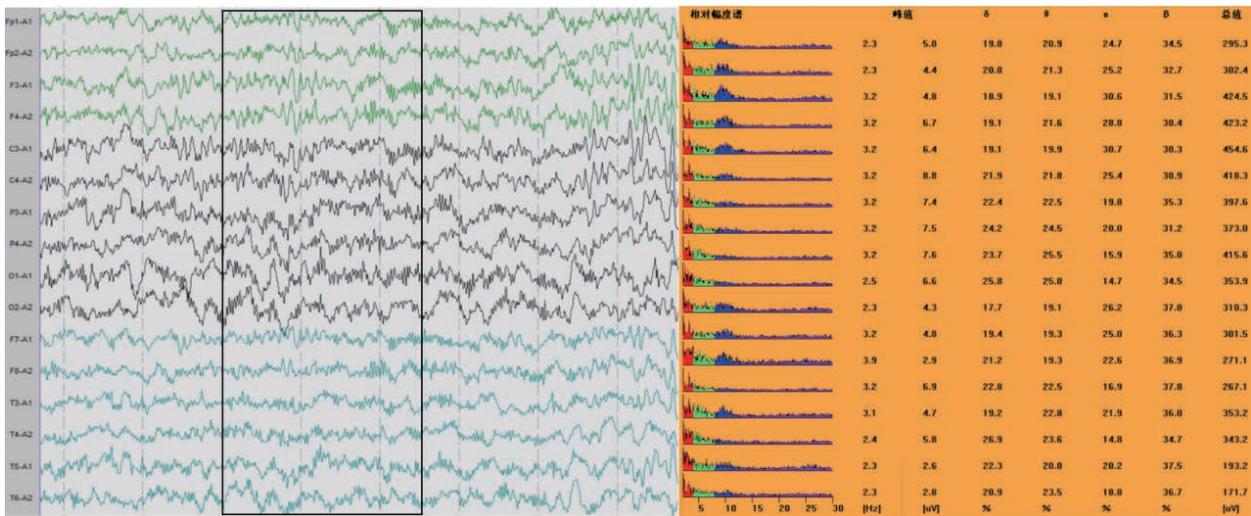


图 1 服药组患者各脑波频段 (δ、θ、α、β) 的功率示意图

Fig.1 The power of various EEG waveforms(δ、θ、α、β) in the medication group

题》和 2010 年英国国家卫生与保健研究所《19 岁以下镇静剂：将镇静剂用于诊断和治疗程序》两个指南中均证实了 CH 在应用于儿童镇静催眠的有效性，它经常用于 EEG 检查镇静，可以有效的减少肌肉和运动伪影，提高 EEG 质量^[4]。然而，几乎没有已发表的证据证实 CH 对 EEG 没有影响，一些研究人员发表的报告表明 CH 可能影响脑波阵发性活动。

人的大脑在思考时是由 δ、θ、α 和 β 波共同组成复杂的脑波，其中 β 波作为脑电的基本节律之一，其频率在 14 ~ 30 Hz，是研究脑功能的重要途径之一。β 波的活动与清醒时的认知功能相关，如：自上而下的处理，警觉性，记忆，以及自愿运动^[5-6]。β 波的出现通常提示大脑出现逻辑思维、分析及有意识的活动^[7]，当人脑在兴奋状态、积极思考时，左脑皮层具有处理逻辑运算、语言、时间、排列、书写等信息的抽象思维的功能，但同时 β 波功率的增高也可反映出人的精神紧张、情绪激动或者是焦虑倾向^[8]。睡眠时的 β 波功率则反映了睡眠时的唤醒水平，较高的 EEG 功率代表着更高的唤醒

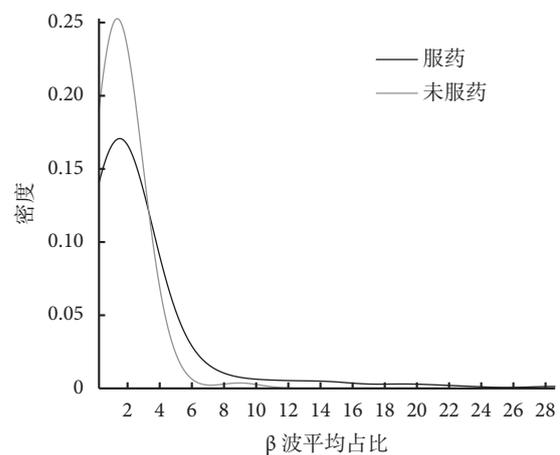


图 2 服药组与未服药组 β 波平均占比比较

Fig.2 The comparison of the proportion of β wave in the medication group and the unmedication group

水平^[9]。本研究着重探讨了 CH 对儿童睡眠 EEG 的影响，结果发现，较未服用 CH 的被试比较而言，服用 CH 的被试睡眠 EEG β 波占全程 EEG 的比例更大，这表示 CH 可能引起脑波背景快波频率增加，可能需要更高的唤醒水平，而由 CH 引起的

β 波消失的时间尚未有研究报道。此外,研究发现,使用CH镇静组检测到的癫痫样异常放电发生率明显高于使用咪达唑仑组^[10]。与右旋美托咪定相比,CH降低了EEG δ 和 θ 波功率,提高了 α 和 β 波功率^[11]。相较于羟嗪,CH对提高脑波背景活动或快波活动更为显著,与剂量无关^[12],与本研究结果类似,但需要注意的是,CH引起脑波背景活动改变是否会影响患者的思维、醒觉水平等尚未有研究。

药物诱导睡眠的深度常常不易控制,其引起的快波可影响对背景脑波的分析,CH还具有抗惊厥作用,可能会降低检查癫痫样放电的阳性率,掩盖对睡眠EEG的结果分析,影响诊断的诊断。另外,除了CH本身可能对脑波背景产生影响外,其安全性特别是呼吸抑制、心动过缓、低血压、氧饱和度降低等不良反应的风险需要得到格外重视,对于心肝肾功能严重障碍者应禁用^[13],其不良反应的发生多与高剂量和护理不当有关,因此,使用时务必严格药物管理并规范应用。

综上所述,CH应用于睡眠EEG检查时可能引起脑电 β 快波活动增强,可能会影响脑电的判读、影响疾病的诊断,在未来的研究中,仍需进一步探究CH对EEG的影响层面,并积极寻找更为有效、安全性更好且影响程度更小的镇静催眠类药物。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Nishida M, Sood S, Asano E. In-vivo animation of midazolam-induced electrocorticographic changes in humans. *J Neurol Sci*, 2009, 287(1-2): 151-158.
- Ashrafi MR, Mohebbi H, Mohamadi M, *et al.* Clonidine versus chloral hydrate for recording sleep EEG in children. *Iran J Child Neurol*, 2020, 14(1): 85.
- Hijazi OM, Ahmed A E, Anazi JA, *et al.* Chloral hydrate versus midazolam as sedative agents for diagnostic procedures in children. *Saudi Med J*, 2014, 35(2): 123-131.
- Britton JW, Kosa SC. The clinical value of chloral hydrate in the routine electroencephalogram. *Epilepsy Research*, 2010, 88(2-3): 215-220.
- Kaminski J, Brzezicka A, Gola M, *et al.* beta band oscillations engagement in human alertness process. *Int J Psychophysiol*, 2012, 85(1): 125-128.
- Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavallee CF, *et al.* Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *Int J Psychophysiol*, 2013, 87(3): 217-233.
- Roberts BW, Luo J, Briley DA, *et al.* A systematic review of personality trait change through intervention. *Psychol Bull*, 2017, 143(2): 117-141.
- Wood W. Habit in personality and social psychology. *Pers Soc Psychol Rev*, 2017, 21(4): 389-403.
- Perlis ML, Smith MT, Andrews PJ, *et al.* Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 2001, 24(1): 110-117.
- Ashrafi MR, Malamiri RA, Zamani GR, *et al.* Sleep inducing for EEG recording in children: a comparison between oral midazolam and chloral hydrate. *Iran J Child Neurol*, 2013, 7(1): 15.
- Fernandes ML, De Oliveira WM, Santos MDCV, *et al.* Sedation for electroencephalography with dexmedetomidine or chloral hydrate: a comparative study on the qualitative and quantitative electroencephalogram pattern. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2015, 27(1): 21-25.
- Bektas O, AriCa B, Teber S, *et al.* Chloral hydrate and/or hydroxyzine for sedation in pediatric EEG recording. *Brain & Development*, 2014, 36(2): 130-136.
- 陈哲, 林茂, 曾力楠, 等. 水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠安全性的系统评价. *中国药房*, 2020, 31(9): 1124-1131.

• 论 著 •

婴儿痉挛症的远期随访预后分析



段远辉, 曹洁

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

【摘要】 目的 通过对婴儿痉挛症患儿的远期随访以了解该疾病的预后情况。方法 回顾性分析 2010 年 1 月—2015 年 12 月在重庆医科大学附属儿童医院诊断并治疗的婴儿痉挛症患者。收集其临床资料, 并对其进行生存情况电话随访。**结果** 共收集到病例资料 169 份, 成功有效随访到 59 例, 其中可上学组 13 例、不可上学组 38 例、死亡 8 例。未上学组 38 例, 其中不可行走 17 例, 占未上学组 44.74%; 不能跑 27 例, 占未上学组 71.05%; 不能自行进食, 需家人照顾 33 例, 占未上学组 86.84%。不能说简单句子的患儿 36 例, 占 94.74%。此外, 在癫痫发作方面, 5 年以上无发作共 15 例, 占存活组人数 29.41%。**结论** 婴儿痉挛症的远期预后差占比大, 死亡率为 13.56%, 存活组中上学率为 25.5%, 未上学组自理生活能力均较差。而起病时的发育正常和癫痫早期控制无发作是该病预后的重要影响因素。

【关键词】 婴儿痉挛症; 远期随访; 预后

A long-term follow-up prognostic analysis of infantile spasm

DUAN Yuanhui, CAO Jie

Department of Medical General Ward, Children's Hospital of Chongqing Medical University; National Centre for Clinical Medicine Research on Child Health and Disease; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 40014, China

Corresponding author: CAO Jie, Email: caojie0220@163.com

【Abstract】 **Objective** To understand the prognosis of infantile spasm through long-term follow-up. **Methods** Children with infantile spasm diagnosed and treated in Children's Hospital from January 2010 to December 2015 were retrospectively analyzed. Clinical data were collected and telephone follow-up was conducted. **Results** A total of 174 cases were collected, 59 cases were successfully followed up, of which 13 were in the school attendance group. 38 students were not allowed to go to school, Eight people were dead. In the group that did not go to school, 17 of them could not walk, accounting for 44.74% of the group that did not go to school, 27 of them could not run, accounting for about 71.05% of the group that did not go to school. The number of people who could not feed themselves and needed family care was 33, accounting for 86.84% of the non-school group. There were 36 children who could not speak simple sentences, accounting for about 94.74%. In addition, in terms of seizures, there were 15 patients without seizures for more than 5 years, accounting for 29.41% of the survival group. **Conclusion** The proportion of people with poor long-term prognosis of infantile spasm is large, and they are often unable to take care of themselves and need family care. The main reasons for being unable to go to school and participate in social activities are language, intelligence, and self-care.

【Key words】 Infantile spasm; Long-term follow-up; Prognosis

婴儿痉挛症, 又称为 West 综合征, 是一种严重的癫痫综合征, 其最典型的特征主要有三点: 突然地成串样肌肉收缩或舒张如点头、手臂外展等; 大脑神经发育倒退或延迟; 脑电图呈高度失律

样。婴儿痉挛患儿通常的起病年龄在 3~12 月龄, 而高峰在 4~7 月龄, 文献报道发病率为 3/10 000~5/10 000^[1]。此外, 常见的两种及以上抗癫痫发作药物对其无效, 故也为难治性癫痫。该疾病首次描述在 1841 年, 由 West 医生写给柳叶刀杂志的一封信中, 描述了其儿子患病的特点, 目的是为了向世界权威机构寻求帮助^[2]。从此, 世界各地开始发现了

更多的婴儿痉挛患儿并开始对该疾病进行了探索。目前国内外对婴儿痉挛症的预后多关注于近期的结果,而对长期预后的结果研究较少。因此,本文主要是研究婴儿痉挛症的远期预后情况并进行简单分析其影响因素。

1 资料与方法

本研究采用回顾性病例资料收集及电话随访患儿的生存现状。该研究获得重庆医科大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准[批件号:(2021)年伦审(研)第(152)号]。所有患儿监护人知情同意。

1.1 临床资料

回顾性收集2010年1月—2015年12月儿童医院住院治疗的婴儿痉挛症患儿的病历资料。主要包括性别、起病年龄、孕周、出生方式、起病时发育情况、过去史、家族史、头颅磁共振、脑电图、初始治疗时间、初始用药、初次出院方式等。

1.2 纳入及排除标准

按照Lux等^[3]对婴儿痉挛症的定义,诊断标准:①发作类型为痉挛样发作;②脑电图为高度失律或变异性高度失律;③伴或不伴发育落后。纳入标准:满足1即可;排除标准:未行脑电图检查,未登记联系方式者。最终共收集169份病例资料。

1.3 随访方式

通过入院时登记的电话号码进行随访。随访内容按照自行制定的随访表进行现况调查;主要包括发作情况、是否用药、是否上学、是否可行走、是否可跑、是否需喂养进食、语言能力。随访时间为2021年2月—2021年7月进行电话随访。共完成有效随访59例,失访率为65.09%。造成失访的原因大多数为监护人的电话号码变更相关,其余少数患儿家长不愿透露患儿的情况。

1.4 统计学分析

应用Microsoft Excel 2010版本进行数据录入并整理。使用IBM SPSS statistics 25进行统计分析。临床特征及随访情况为计数资料,用例(%)表示。组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用二分类Logistic回归单因素分析患儿上学的影响因素。以 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

纳入169例,其中男99例,女70例,男女比为1.41:1。起病年龄5.05(3.48~6.74)月龄。足

月148例(87.57%)、早产16例(9.47%)、不详5例(2.96%);顺产76例(45%)、剖宫产84例(49.7%),不详9例(5.3%)。将有效随访的59例患儿资料进行汇总分析,其中男35例、女24例,男女之比为1.46:1。起病年龄5.00(3.33~6.06)月龄。足月患儿有54例(91.53%)、早产4例(6.8%)、不详1例(1.7%);顺产患儿有29例(49.2%)、剖宫产30例(50.8%)。随访数据基本符合大样本数据的特点。最终按照生存状况分为存活组51例(包括上学组13例和非上学组38例)、死亡组8例。存活组中现存年龄最小5岁,最大年龄11岁。详见表1。

2.2 早期临床特点

癫痫发作起病年龄最小生后1天,最大15月龄,平均5月龄。癫痫发作形式伴双眼凝视的患儿有28例(47.5%)。脑电图为高度失律或变异性高幅失律的患儿有42例(71.2%)。头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)表现:共有53例行头颅MRI检查,正常7例;1例可合并多种异常MRI表现;异常MRI的表现占比前三位的分别是脑白质髓鞘化延迟15例、脑外间隙增宽11例、胼胝体发育不良8例,其次脑白质软化5例、脑室丰满4例、异常信号4例、结节性硬化3例、脑萎缩3例、硬膜下积液2例、脑裂畸形、脑损伤、脂肪瘤、巨脑回、皮质发育不良、胶质增生各有1例,详见表2。起病时发育正常的患儿有28例(47.5%),初始药物加用激素的患儿有44例(74.6%)。出院方式为医嘱出院的患儿有40例(67.8%),余为签字自动出院。

2.3 现实生存状况

死亡8例(13.56%)、存活51例(86.44%),其中上学13例(25.5%)、未上学38例(74.5%)。未上学组38例中,不可行走17例,占44.74%;不能跑27例,占71.05%;不能自行进食,需家人照顾3例,占86.84%;不能说简单句子36例,占94.74%。服药情况:上学组中6例(46.15%)仍在服药、未上学组中22例(57.89%)仍在服药。发作情况:5年以上无发作15例,占存活组比例29.41%;半年以上无发作20例,占存活组比例39.22%;较前发作减少20例,占存活组比例39.22%;发作较前无改善8例,占存活组15.69%;发作较前有增加3例,占存活组比例5.88%。详见表3。

2.4 影响因素

通过 χ^2 检验进行组间比较,选取 $P<0.05$ 具有统计学意义的影响因素,再通过二元Logistic回归

表 1 59 例随访患儿的基本情况 & 现存状况 [n (%)]
 Tab.1 Basic information and existing status of 59 follow-up children [n (%)]

	存活组 ($n=51$) Survival group		P 值 P value	死亡组 ($n=8$) Death group
	上学组 School group	未上学组 Non-school group		
例数Cases	13 (25.5)	38 (74.50)		
性别Gender			0.673	
男Male	7 (53.85)	23 (60.53)		5 (62.5)
女Female	6 (46.15)	15 (39.47)		3 (37.5)
孕周Gestational weeks			1	
足月Full-term	11 (84.62)	35 (92.11)		8 (100)
早产Premature	1 (7.69)	3 (7.89)		0
不详Unknown	1 (7.69)	0		0
出生方式Birth way			0.064	
剖宫产 Cesarean section	4 (30.77)	23 (60.53)		5 (62.5)
顺产 Natural labour	9 (69.23)	15 (39.47)		3 (37.5)
癫痫发作形式Seizure type			0.2	
伴双眼凝视Stare	4 (30.77)	19 (50)		5 (62.5)
不伴双眼凝视Non-stare	9 (69.23)	18 (47.37)		3 (37.5)
不详Unkown		1 (2.63)		
脑电图EEG			0.281	
高幅失律或变异型高幅失律 Hypsarrhythmia or variant hypsarrhythmia	8 (61.54)	31 (81.58)		6 (75)
其他异常脑电图Others	5 (38.46)	6 (15.79)		2 (25)
不详Unkown		1(2.63)		
起病年龄 (月龄) Age of onset (month):			0.096	
0 ~ 3	0	8 (21.05)		
3 ~ 6	5 (38.46)	19 (50)		3 (37.5)
6 ~ 12	6 (46.15)	10 (26.32)		1 (12.5)
12 ~	2 (15.38)	1 (2.63)		0
起病后开始治疗时间 (天) Start-time of treatment (day)			0.082	
~ 30	12 (92.31)	25 (65.79)		7 (87.5)
30 ~ 90	0	7 (18.42)		1 (12.5)
90 ~ 240	1 (7.69)	6 (15.79)		0
起病时发育情况Development situation on onset			0.013	
起病时发育正常Normal before seizure	11 (84.62)	17 (44.74)		0
起病前发育落后Delay before seizure	2 (15.38)	21 (55.26)		8 (100)
初始用药 Initial drug use			0.248	
糖皮质激素Add glucocorticoid	12 (92.31)	27 (63.16)		5 (62.5)
仅抗癫痫药Antiepileptic drug only		10 (26.32)		3 (37.5)
不详Unkown	1 (7.69)	1 (2.63)		
出院方式The way of hospital discharge			0.141	

续表 1

	存活组 (n=51) Survival group		P 值 P value	死亡组 (n=8) Death group
	上学组 School group	未上学组 Non-school group		
医嘱出院 Doctor's advice	12 (93.21)	25 (65.79)		3 (37.5)
签字自动出院 Non-doctor's advice		12 (31.58)		5 (62.5)
不详 Unkown	1 (7.69)	1 (2.63)		
癫痫发作情况 Seizure condition			0.001	
5年及以上无发作 No seizures for more than five years	9 (69.23)	6 (15.79)		
半年至5年无发作 No-seizures for six months to five years	1 (7.69)	4 (10.53)		
较前减少 Reduced seizures	2 (15.38)	18 (47.37)		
较前差不多 Similar to past	0	8 (21.05)		
较前发作有增加 Seizures increased	1 (7.69)	2 (5.26)		
仍在用药情况 Still on medication			0.463	
有 Yes	6 (46.15)	22 (57.89)		
无 No	7 (53.85)	16 (42.11)		

表 2 59 例患儿的头颅 MRI 表现 [n (%)]
Tab.2 Brain MRI findings of 59 children [n (%)]

头颅MRI Brain magnetic resonance	上学组 School-group	未上学组 Non-school group	死亡组 Death group
未做 Unkown	2 (33.33)	4 (66.67)	0
正常 Normal	2 (28.57)	3 (42.86)	2 (28.57)
异常信号影 Abnormal signal shadow	1 (25)	3 (75)	0
结节性硬化 Tuberos sclerosis	0	3 (100)	0
脑白质髓鞘化延迟 Delayed myelination of white matter	2 (13.33)	10 (66.67)	3 (20)
胼胝体发育不良 Agenesis of corpus callosum	1 (12.5)	7 (87.5)	0
脑裂畸形 Schizencephaly	1 (100)	0	0
脑萎缩 Encephalatrophy	0	2 (66.67)	1 (33.33)
脑白质软化 Leucomalacia	2 (40)	2 (40)	1 (20)
脑外间隙增宽 Widening of the extracranial space	0	10 (90.91)	1 (9.09)
脑室丰满 The ventricle plump	2 (50)	1 (25)	1 (25)
脑损伤 Cerebral injury	0	1 (100)	0
脂肪瘤 Lipomyoma	0	1 (100)	0
巨脑回 Pachygyria	0	1 (100)	0
皮质发育不良 Cortical dysplasia	1 (100)	0	0
胶质增生 Gliosis	0	1 (100)	0
硬膜下积液 Subdural effusion	1 (50)	0	1 (50)

注：一个患儿可出现多种头颅MRI异常表现

进行单因素分析，并得出相关 OR 值及 95% 置信区间 (95%CI)，得出保护性因素。早期自身保护因素中：仅起病时发育正常具有统计学意义：P=0.013，

OR=6.79[95%CI (1.322, 34.91)]。后期干预后保护因素中：仅癫痫 5 年以上无发作具有统计学意义：P=0.001，OR=12[95%CI (2.772, 51.953)]。详见表 4。

表 3 未上学组 38 例患儿现存情况

Tab.3 The present situation of non-school group 38 people

生活现况 The current state of the life	n (%)
大运动 Gross motor	
可行走 Can walk	21 (55.26)
不可行走 Can not walk	17 (44.74)
大运动 Gross motor movements	
可跑 Can run	11 (28.95)
不可跑 Can not run	27 (71.05)
精细运动 Fine motor	
自行进食 Feeding by self	5 (13.16)
不可自行进食 Feeding depend on others	33 (86.84)
语言表达 Language expression	
可说简单词语或句子 Can Speak simple words or sentences	2 (5.26)
不可说词语 Can not speak simple words	36 (94.74)

表 4 保护因素汇总

Tab.4 Summary of protective factors

	早期自身保护因素 Early self protective factors	后期干预后保护因素 Protective factors after late intervent
	起病时发育正常 Normal before seizure	癫痫5年以上无发作 No seizures for more than five years
P 值 P value	0.013	0.001
OR (95%CI)	6.79 (1.322, 34.91)	12 (2.772, 51.953)

3 讨论

由于本研究中的婴儿痉挛症患者现况生存情况调查都是通过电话随访获得,因此,其仅能在一定程度上作为该疾病预后的参考。1971年 Jeavons 等^[4]对 150 例婴儿痉挛症患者进行预后分析发现可上正常学校的比例 16%、低级学校为 10%,死亡率为 22%。1996 年 Riikonen 等^[5]对 214 例婴儿痉挛症患者进行 20~5 年的远期随访,死亡率为 31%,上过普通学校及低级学校的有 36 例,占存活人数比 24%。通过对国内既往的婴儿痉挛症患者的远期随访汇总分析^[6-12],智力发育正常的比例约为 14%。邹丽萍等^[9]对 35 例患儿的随访研究发现 4 例死亡,死亡率为 11%。详见表 5。

由于国内既往文献很少对其婴儿痉挛症的现实状况进行描述,因此本文通过电话随访,简要描述该类患儿目前的生存现状情况以及死亡情况。并对有较好预后的因素进行简单的总结。

本研究中可上学人数为 13 例,约占存活组的 25.5%。该组患儿基本上能够正常融入学校,相比

其他两组患儿,该组患儿相对生活质量更高。其中仍在服药的患儿有 6 例,表明该组患儿虽预后较好,但该病长期用药的特征,增加家庭经济负担。

本研究中未上学组 38 例,约占存活组 74.5%。在大运动方面,不可行走的人数为 17 例,占该组比例约为 44.74%,而仅能下床行走,不具有跑的能力人数有 27 例,占比约 71.05%。在生活能力上,不能自行进食,需要家人照顾 33 例,占比约 86.84%。在语言表达方面,不能说简单句子 36 例,占比约 94.74%,表明该组患儿的全面性发育落后明显,相比大运动方面,精细运动和语言方面的受损程度更大。未上学组中仍在服药 22 例。就家庭而言,该疾病对家庭生活及经济产生了严重的负担。

本研究中死亡 8 例,约占总人数 13.56%,其中 1 例 5 岁时死亡、1 例 3 岁时死亡、1 例 1 岁时死亡,由于随访时死亡患儿家长不愿意说明更多情况,因此,死亡时间及原因尚未能进行探讨。但 8 例死亡患儿起病时的发育均落后,一定程度上可说明起病时患儿的发育状况对预后有着重要影响。Harini C 等^[13]对 150 例婴儿痉挛症患者进行平

表 5 中国既往关于婴儿痉挛症长期预后的研究汇总 [n (%)]

Tab.5 Summary of previous Chinese studies on long-term outcomes of infantile spasm [n (%)]

发表年份 Published year	随访时间(年) Follow-up time (Year)	人数 Number	智能发育正常(%) Intellectual normal (%)	智能发育低下 Intellectual disability
1987 ^[5]	3 ~ 10	57	6 (10.52)	51 (89.48)
1989 ^[6]	2 ~ 12	68	9 (13.24)	59 (86.76)
1992 ^[7]	1 ~ 12	56	11 (19.64)	45 (80.36)
1994 ^[8]	2 ~ 6	35	4 (11.43)	31 (88.57)
2004 ^[9]	5 ~ 17	38	7 (18.42)	31 (81.58)
2005 ^[10]	2 ~ 10	33	6 (18.18)	27 (81.82)
2006 ^[11]	3 ~ 4.5	127	17 (13.39)	110 (86.61)
汇总Total		414	60 (14.49)	354 (85.51)

均随访 12 年, 25 例死亡, 死亡率为 17%, 其中 5 岁前死亡主要与神经系统受损、呼吸衰竭相关, 而 5 岁后死亡主要与癫痫猝死症相关。

通过其基本资料, 仅比较分析存活组中上学组和未上学组。早期的保护性因素主要为起病时的生长发育正常, 后期的保护性因素在于早期控制癫痫。对于上学组患儿而言, 其中无发作半年以上占比 76.92%, 而无发作 5 年以上的患儿比例高达 69.23%。Raii Riikonen 等^[14]在既往关于长期预后的综述研究表明, 最重要的预后因素主要是潜在的病因和起病时的发育是否正常, 以及早期的癫痫控制对预后也产生重要影响。其余的影响因素如性别、生产方式、脑电图形式、起病年龄小于 3 月龄、起病后治疗间隔时间不超过 30 天、初始治疗使用激素等因素因无显著统计学差异, 故暂不讨论。但 O'Callaghan 等^[15]的研究表明, 及时诊断和治疗婴儿痉挛可能有助于防止随后的发育迟缓, 起病年龄越早越容易患癫痫性脑病。

而在头颅 MRI 表现上, 异常 MRI 的表现占比前三位的分别是脑白质髓鞘化延迟、脑外间隙增宽、胼胝体发育不良, 表明从单因素考虑, 存在这三类 MRI 表现的预后均较差。此外, 3 例结节性硬化的患儿, 其预后均较差。既往研究表明, 大脑结构的异常通常也与患儿的预后差相关^[16]。虽脑外间隙增宽亦可能是生理性因素所致^[17], 但本研究发现有该特点的患儿预后较差, 因此, 其意义仍需进一步探讨。

本研究中虽已浅谈关于预后结局的影响因素, 但由于本研究失访率过高及样本量较少, 可作为参考。后期将继续动态随访, 以期了解该疾病更长的预后结果。研究不足之处: 其一, 本研究使用自行制定的随访表, 未能提供可行性说明的量化评分。

其二, 失访率过高, 多与监护人电话号码变更相关。此外, 对于死亡患儿的随访未能详细描述, 在于患儿的死亡对家庭的打击较重, 更多的家长不愿提及。通过本研究, 我们认为在以后的研究中应尽可能做到降低失访率, 并做到失访原因的说明。以及对于预后差的儿童疾病, 思考如何建立相应的随访机制是一个需要解决的问题。

综上, 结合国内外研究表明, 婴儿痉挛症的预后差, 对家庭社会造成极大的精力和经济的负担。本研究死亡率为 13.56%, 存活组中上学率为 25.5%, 未上学组自理生活能力均较差。而起病时发育正常和癫痫早期控制无发作是该病预后的重要因素。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Kelley SA, Knupp KG. Infantile spasms-have we made progress? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(5): 27.
- 2 Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 5(6): CD001770.
- 3 Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*, 2004, 45(11): 1416-1428.
- 4 Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia*. 1973, 14(2): 153-164.
- 5 Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia*, 1996, 37(4): 367-372.
- 6 鲍克蓉, 汪梅先, 张志芳. 68例婴儿痉挛的随访观察. *临床儿科杂志*, 1987, 5(6): 350-353.
- 7 李鸿英, 乔聪玲, 陈大惠, 等. 68例婴儿痉挛症随访结果. *陕西医学杂志*, 1989, 4(10): 32-33.
- 8 赵新, 林庆. 婴儿痉挛症55例长期随访. *实用儿科临床杂志*, 1992, 9(6): 297-298.

- 9 邹丽萍, 吕中兰, 秦桂先, 等. 婴儿痉挛症的病因及预后探讨: 附35例报告. 临床儿科杂志, 1994, 12(4): 229-230.
- 10 何伋, 何任. 婴儿痉挛症的预后. 脑与神经疾病杂志, 2004, 10(1): 33-35.
- 11 陈国利, 张月华, 秦炯, 等. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛的随访研究. 中国实用儿科杂志, 2005, 12(9): 546-549.
- 12 王艺, 陈雯, 邱鹏玲, 等. 婴儿痉挛临床诊治与预后127例分析. 中国实用儿科杂志, 2006, 13(3): 191-193.
- 13 Harini C, Nagarajan E, Bergin AM, *et al.* Mortality in infantile spasms: A hospital-based study. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 702-713.
- 14 Riikonen R. Infantile spasms: outcome in clinical studies. *Pediatr Neurol*, 2020, 108: 54-64.
- 15 O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, *et.* The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*, 2011, 52(7): 1359-1364.
- 16 Pavone P, Polizzi A, Marino SD, *et al.* West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*, 2020, 41(12): 3547-3562.
- 17 王晓虎, 张雷, 黄欣, 等. 正常婴幼儿脑外间隙的随龄性变化规律. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(2): 190-193.

左乙拉西坦预防复杂性热性惊厥的临床研究



过湘云, 孙明霞, 张林

无锡市儿童医院 小儿内科(无锡 214023)

【摘要】 目的 探究左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)预防复杂性热性惊厥复发的临床效果。方法 纳入2017年1月–2020年1月在无锡市儿童医院就诊的100例复杂性热性惊厥患儿,随机分为观察组(50例,口服LEV治疗),其中男28例、女22例,平均年龄(1.57±0.42)岁;对照组(50例,口服地西洋治疗),其中男26例、女24例,平均年龄(1.58±0.39)岁。观察两组患儿治疗后的不良反应发生率、惊厥复发率、脑电图变化及神经发育情况。结果 治疗后,观察组不良反应发生率为4.00%,对照组为18.00%,观察组不良反应发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组复发率为2.00%,对照组复发率为14.00%,观察组复发率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后脑电图异常发生率均低于治疗前($P<0.05$),但两组间无统计学差异($P>0.05$);两组治疗前后神经发育评估结果均在正常范围,且无显著变化($P>0.05$)。结论 LEV治疗和预防复杂性热性惊厥复发方面效果显著,药物安全性高、不良反应少、促进预后改善。

【关键词】 复杂性热性惊厥;左乙拉西坦;不良反应;复发;预后

Clinical study on preventing complex febrile seizures with prophylactic levetiracetam therapy

GUO Xiangyun, SUN Mingxia, ZHANG lin

Department of Pediatrics, Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214023, China

Corresponding author: SUN Mingxia, Email: sdjnsmxscj@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of levetiracetam (LEV) in preventing recurrence of complex febrile seizures. **Methods** 100 children with complex febrile seizures who visited Wuxi Children's Hospital from January 2017 to January 2020 were randomly divided into two groups, observation group ($n=50$, treated with oral LEV), including 28 males and 22 females, with an average age of (1.57±0.42) years; control group ($n=50$, treated with oral diazepam), including 26 males and 24 females, with an average age of (1.58±0.39) years. The incidence of adverse reactions, the recurrence rate, EEG changes and neural development after the treatment in both groups were observed. **Results** After treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was 4.00%, which was significantly lower ($P<0.05$) than that in the control group (18%). The recurrence rate of the observation group was 2.00%, which was significantly lower ($P<0.05$) than that in the control group (14%). The incidence of abnormal EEG in the two groups after treatment was lower than that before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The results of neurodevelopmental assessment in both two groups were in the normal range before and after treatment, and there was no significant change ($P>0.05$). **Conclusions** LEV is effective in the treatment and prevention of complex febrile seizures recurrence, with high safety, less adverse reactions and improved prognosis.

【Key words】 Complex febrile seizures; Levetiracetam; Adverse reactions; Recurrence; Prognosis

热性惊厥极易在发热性疾病期间发病,多发生于6岁以下儿童,是一种儿童急诊及神经内科常见疾病^[1]。患儿临床症状多表现为意识障碍、高热、局限性或全身性肌肉群抽搐等^[2]。该疾病通过合理的

治疗后,预后良好。但惊厥时间较长或反复发作的热性惊厥可引起脑损伤,导致记忆力下降、认知受损,甚至转归为癫痫等^[3]。以往,临床上治疗儿童热性惊厥常用丙戊酸钠、地西洋、苯巴比妥等药物预防发作,治疗效果可^[4],但是药物不良反应较多,易造成依从性差。左乙拉西坦(Levetiracetam, LEV)是二代新型抗癫痫发作药物,可与大脑突触



囊泡蛋白 2A 相结合,对囊泡胞外分泌和突触前神经递质释放功能有调节作用,具有较高的生物利用度,可有效控制惊厥发作。基于此,本文选取无锡市儿童医院 100 例复杂性热性惊厥患儿作为研究对象,探讨 LEV 的治疗效果,以期对相关疾病的临床诊治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2017 年 1 月—2020 年 1 月于无锡市儿童医院就诊的 100 例复杂性热性惊厥患儿,随机分为 2 组各 50 例。观察组男 28 例、女 22 例,平均年龄(1.57±0.42)岁;对照组男 26 例、女 24 例,平均年龄(1.58±0.39)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患儿入组前均行血常规、尿常规、肝肾功能、水电解质、神经发育评估、视频脑电图(VEEG)检查及头颅影像学检查,必要时行脑脊液检查。该研究获得无锡市儿童医院医学伦理委员会审核批准,所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 入组患儿符合复杂性热性惊厥临床规范诊断标准^[5]: ① 年龄 1~3 岁; ② 局灶性发作; ③ 一次热性惊厥发作持续时间>15 min 以上; ④ 4h 内发作≥2 次。

1.1.2 排除标准 ① 存在脑外伤、出血、占位、脑发育畸形; ② 存在颅内感染; ③ 存在代谢功能异常; ④ 存在无热惊厥病史; ⑤ 神经发育评估异常。

1.2 方法

观察组给予 LEV(片剂 250 mg/片,口服液 150 mL/瓶)短期、间歇低剂量口服,方法:在每次发热初期(体温≥38℃)时,做好降温、治疗原发病措施同时开始予 LEV 20 mg/(kg·d),每 12 小时 1 次(治疗期),体温正常 72 h 后减半量续用 3 天后停药(减药期)。对照组为同时段就诊符合相同标准的患儿 50 例左右,使用地西洋间歇口服,方法:每次起热后的 24 h 内,0.3 mg/(kg·次),每 8 小时 1 次。治疗后每 3 个月随访 1 次,共随访 2 年。每半年复查视频脑电图 1 次(至少需在热退后 2 周再查),每 1 年行神经发育评估 1 次。

1.3 观察指标

记录两组患儿用药后的不良反应(兴奋、暴躁、头晕、乏力、皮疹、嗜睡、呕吐),随访期间的发热次数及惊厥复发例数,采用 EEG-1200C 脑电图仪(日本光电)监测治疗前、治疗后每隔半年的视频脑电图,采用 0~6 岁儿童发育行为评估量表进行治疗前、治疗后每隔 1 年的神经发育评估。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 分析本文数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 P 值<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗后不良反应发生及惊厥复发情况

观察组不良反应发生率及惊厥复发率明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、表 2。

2.2 观察治疗前后脑电图异常发生情况

两组患儿脑电图异常发生率均低于治疗前($P<0.05$),但两组间比较无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

2.3 治疗前后神经发育评估结果

两组患儿治疗前、治疗后 1 年及治疗后 2 年神经发育评估结果均在正常范围(发育商 85~114 分);与治疗前相比,治疗后神经发育评估结果无显著变化($P>0.05$),见图 1。

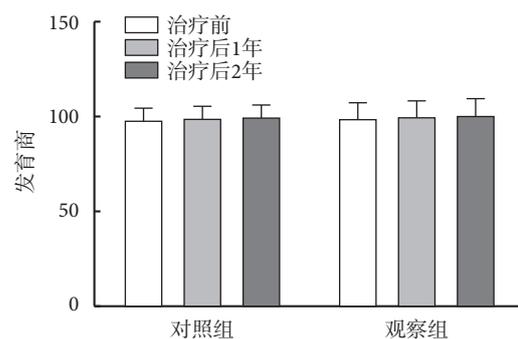


图 1 两组患儿治疗前后神经发育评估结果比较

Fig.1 Comparison of neurodevelopmental evaluation between the two groups before and after treatment

表 1 两组患儿不良反应发生情况比较 [n (%)]

Tab.1 Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

组别	例数	兴奋	暴躁	头晕	乏力	皮疹	嗜睡	呕吐	总发生
观察组	50	1 (2.00)	0	1 (2.00)	0	0	0	0	2 (4.00)
对照组	50	1 (2.00)	0	2 (4.00)	2 (4.00)	0	3 (6.00)	1 (2.00)	9 (18.00)

表 2 两组患儿治疗后发热次数及惊厥复发情况比较

Tab.2 Comparison of fever frequency and convulsion recurrence between the two groups

组别	例数	发热次数 ($\bar{x} \pm s$)	热性惊厥复发情况 [n (%)]
观察组	50	5.99±1.51	1 (2.00)
对照组	50	5.69±1.84	7 (14.00)

表 3 两组患儿治疗前后脑电图异常发生情况比较 [n (%)]

Tab.3 Comparison of EEG abnormalities between the two groups before and after treatment [n (%)]

组别	例数	治疗前	治疗后6个月	治疗后1年	治疗后18个月	治疗后2年
观察组	50	30 (60.00)	16 (32.00) ^a	12 (24.00) ^a	8 (16.00) ^a	4 (8.00) ^a
对照组	50	28 (56.00)	17 (34.00) ^a	12 (24.00) ^a	9 (18.00) ^a	6 (12.00) ^a

注：与治疗前比较 ^aP<0.05

3 讨论

复杂性热性惊厥的发生与儿童的中枢神经系统尚未完全发育有关系，受到外界的刺激易导致中枢神经系统出现障碍^[6]。同时脑组织内各种不稳定的生物化学物质受到外界刺激后引易起酸碱度及电解质的紊乱，导致免疫炎症反应的激活，并且与年龄、感染及遗传多种因素相关^[7-8]。发热是导致该疾病的主要诱因，是惊厥媒介，导致患儿神经系统高度兴奋，引起脑组织细胞耗氧量及血液灌注量发生障碍，刺激皮质神经元放电过度，最终引起惊厥^[9-10]。短期或单纯性热性惊厥不易引起患儿脑组织损伤，如果惊厥反复多次发作或惊厥持续状态，会导致脑组织耗氧量增加及血流灌注不足，导致脑组织缺氧、代谢障碍等，对中枢神经系统及脑组织造成不可逆的损伤如海马硬化、颞叶内侧硬化^[11]，引起患儿认知受损、精神运动发育落后、记忆力缺陷及癫痫等，对患者健康成长造成严重的负面影响^[12-13]。复杂性热性惊厥的患儿复发率高、发作次数多、发作持续时间长，为转归癫痫的危险因素之一^[14]。因此，针对复杂性热性惊厥，应积极进行预防和诊治，防止认知受损、癫痫等不良预后产生，减轻家长精神、经济双重负担。传统药物丙戊酸钠、苯巴比妥、地西洋可预防和治疗热性惊厥，但此类药物可能导致患儿皮疹、血液系统、肝肾功能、认知功能等损伤^[4]。因此，选择既疗效佳又安全性高的药物是临床研究的重点。

LEV作为一种二代抗癫痫发作药物，是吡咯烷酮衍生物，有较高的生物利用度。其主要成分是左旋乙基吡拉西坦，通过结合中枢神经的突触囊泡SV蛋白亚基，促使神经元细胞内的γ-氨基丁酸的浓度提高，抑制兴奋性神经元异常放电，从而发挥

抗癫痫作用^[15]。本研究中，观察组不良反应总发生率及热性惊厥复发率均低于对照组，差异具有统计学意义(P<0.05)。究其原因，LEV生物利用度较高，用药后达到峰值的时间较短，穿透血脑屏障，可快速在海马部位、前脑皮质细胞外液进行广泛分布，抑制异常放电，有效控制惊厥，达到治疗效果。且该药不经过肝脏代谢，主要通过乙酰胺水解酶代谢，无药理活性，经肾脏排出体外，对肝肾无明显影响。有研究表明其对认知并无明显不良影响，甚至可改善认知^[16]，因其良好的疗效及对神经发育结果无不良影响，国外学者甚至推荐新生儿都可将其作为一线抗癫痫发作药物^[17]，本研究也对患者进行了神经发育的随访评估，未发现认知受损、发育倒退的患者。有学者认为这可能和LEV能降低B淋巴细胞瘤-2蛋白水平，调节其靶向调控神经系统海马细胞凋亡过程的机制有关^[18]。另外通过监测治疗前后脑电图发现，经LEV治疗后的脑电图异常发生率也明显低于治疗前，提示其对于改善脑电图也有积极作用，已有学者研究证实LEV能减少痫样放电，使脑电图更快正常化^[19]。

由于本研究样本量有限，仅与一组药物进行了对比，且只考察了复发的例数，未对复发次数和每次复发时其他资料进行分析，可能导致数据分析不全面。另鉴于LEV的不良反应发生率低及药代动力学特点，更小的剂量是否能达到同样理想的效果以及是否能热退直接停药不必经过减药期，仍是可探索的方向。

综上，LEV短期间歇使用可有效控制复杂性热性惊厥复发，较传统药物不良反应少、安全性高，能改善预后，提高依从性，值得临床参考选择。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 丁盛, 王翠锦, 王纪文, 等. 热性惊厥复发及左乙拉西坦间歇短程预防的临床研究. 中国小儿急救医学, 2021, 28(5): 405-409.
- 2 张润春, 王玉珍, 张静. 左乙拉西坦联合地西洋对热性惊厥反复发作儿童损伤因子、炎性因子和免疫因子的影响. 药物评价研究, 2020, 43(10): 2026-2030.
- 3 汪华杰, 徐良全, 章静静. 左乙拉西坦与地西洋2日疗法间断预防热性惊厥复发的有效性及安全性的对比研究. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(13): 61-62.
- 4 Offringa M, Newton R, Nevitt SJ, *et al.* Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 6(6): CD003031.
- 5 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2017实用版). 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18): 1379-1382.
- 6 魏霆. 左乙拉西坦预防复杂性热性惊厥复发的效果及对预后的影响分析. 实用中西医结合临床, 2021, 21(20): 45-46.
- 7 杨林. 不同剂量左乙拉西坦预防小儿热性惊厥的临床疗效比较. 实用中西医结合临床, 2021, 21(20): 119-120.
- 8 林维生, 段云芳. 不同剂量左乙拉西坦短程治疗预防热性惊厥发作的疗效分析. 系统医学, 2021, 6(13): 62-64.
- 9 Li X, Lu L, Wang J, *et al.* Clinical characteristics and electroencephalogram analysis of levetiracetam in the treatment of children with febrile seizure recurrence. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(3): 2015-2020.
- 10 Hu L, Shi X, Li H, *et al.* Intermittent oral levetiracetam reduced recurrence of febrile seizure accompanied with epileptiform discharge: a pilot study. *Italian Journal of Pediatrics*, 2018, 44(1): 70.
- 11 黄金影. 内侧颞叶癫痫伴海马硬化的研究进展. 国际儿科学杂志, 2019, 46(10): 737-740.
- 12 丁鸿飞, 朱香兰, 章笑安, 等. 左乙拉西坦治疗小儿热性惊厥的效果及对血清神经元特异性烯醇化酶、S-100 β 蛋白表达的影响. 中国医药导报, 2019, 16(36): 119-122.
- 13 覃旭. 左乙拉西坦预防小儿热性惊厥复发的疗效和安全性. 系统医学, 2019, 4(21): 112-114.
- 14 Kılıç B. Clinical features and evaluation in terms of prophylaxis of patients with febrile seizures. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2019, 53(3): 276-283.
- 15 刘也平, 王双双. 左乙拉西坦在小儿热性惊厥治疗中的疗效及对脑神经因子和免疫功能的影响. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(14): 117+120.
- 16 左乙拉西坦对癫痫患者穹窿蛋白水平及认知功能的影响. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(1): 40-43.
- 17 Kanmaz S, Altun Köroğlu Ö, Terek D, *et al.* Efficacy of levetiracetam as first-line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(6): 1495-1503.
- 18 Li B, Wu Y, He Q, *et al.* The effect of complicated febrile convulsion on hippocampal function and its antiepileptic treatment significance. *Transl Pediatr*, 2021, 10(2): 394-405.
- 19 Fayyazi A, Ebrahimi MH, Roshanaei G, *et al.* Evaluation of the Levetiracetam treatment on reduction of epileptic discharges in electroencephalogram in children with epilepsy. *Iran J Child Neurol*, 2021, 15(4): 67-73.

阿戈美拉汀对癫痫共病偏头痛患者的治疗潜力



吴玉娇^{1,2}, 姜荆^{1,2}, 刘学伍^{1,2}

1. 山东大学齐鲁医院 神经内科(济南 250012)

2. 山东大学癫痫病学研究所(济南 250012)

【摘要】 与一般人群相比, 癫痫患者偏头痛的患病率通常高于正常水平, 反之亦然。偏头痛和癫痫也具有更高的焦虑和抑郁的患病率和发生率。神经网络的过度兴奋是偏头痛和癫痫的共同病理机制。睡眠障碍可以导致癫痫及头痛的发生。褪黑激素(Melatonin, MT)是松果体分泌的一种内源性激素, 具有昼夜节律特性, 在癫痫中具有重要作用。作为MT1和MT2受体激动剂以及5-羟色胺2C(5-Hydroxytryptamine 2C, 5-HT2C)受体拮抗剂, 阿戈美拉汀是一种新型抗抑郁药, 其具有改善昼夜节律、减少去极化导致的谷氨酸释放、强大的神经保护作用、抗炎及可能的抗氧化特性可能使其成为治疗癫痫共病偏头痛的潜在药物。

【关键词】 阿戈美拉汀; 癫痫; 偏头痛; 睡眠

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一, 发作性、短暂性、刻板性、重复性是其主要特征, 目前全世界约有7000万人深受其扰^[1]。偏头痛是一种广泛的神经系统疾病, 影响全球约10亿人。偏头痛与癫痫都是发作性神经系统疾病, 具有相似的临床特征和病理生理学机制。与一般人群相比, 偏头痛患者发生癫痫的风险几乎高出6倍。癫痫患者偏头痛的发生率几乎是其他无癫痫患者的2倍。根据流行病学研究的结果, 已发现癫痫和偏头痛是共病^[2]。神经网络的过度兴奋是偏头痛和癫痫的共同病理机制, 在许多实验模型中已经观察到^[3]。一些抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)也用于偏头痛, 如托吡酯。情感障碍可能是伴随偏头痛或癫痫发作的症状的一部分, 呈双向关系。与一般人群相比, 偏头痛和癫痫也具有更高的焦虑和抑郁的患病率和发生率。这些合并症会增加疾病负担, 可能使联合疾病的治疗复杂化。

褪黑激素(Melatonin, MT)已被广泛证实可以起到抗癫痫作用。一些临床和实验证据表明, MT系统在偏头痛的发病机制中起作用。阿戈美拉汀是一种新型抗抑郁药, 通过独特的机制发挥作用, 因为它是MT1和MT2受体激动剂以及5-羟色胺2C(5-Hydroxytryptamine 2C, 5-HT2C)受体拮抗剂。睡眠障碍与癫痫的是一个双向的关系。此

外, 睡眠障碍与偏头痛存在关联。偏头痛患者的睡眠质量比未患偏头痛的患者差, 并且偏头痛预防性治疗可显著改善睡眠质量。在大多数情况下, 睡眠可以缓解偏头痛发作^[3]。阿戈美拉汀作用于下丘脑视交叉上核, 改善昼夜节律异常, 延长睡眠时间, 减少睡眠中断和早醒。炎症在癫痫的发生中起到非常重要的作用^[4], 阿戈美拉汀已被证实具有抗炎作用^[5-6]。

综上, 推测阿戈美拉汀对治疗癫痫共病偏头痛患者具有有益效果。

1 阿戈美拉汀对癫痫的治疗潜力

MT是松果体分泌的一种内源性激素, 它的合成和分泌主要受下丘脑视交叉上核的控制, 通过视网膜神经节细胞传递的光信号进一步调节MT的合成和分泌。在夜间, 松果体分泌MT急剧增加, 而在白天几乎不分泌MT。MT、MT1与MT2受体被发现广泛存在于细胞和组织中^[7]。MT对大脑兴奋性产生抑制作用, 多数动物实验证明, MT在癫痫小鼠模型中起到抗惊厥作用^[8-12]。人体中辅助施用MT的小规模试验表明, MT可以降低癫痫发作的发生率^[13-14]。研究发现未经治疗的复杂部分性癫痫患者的MT产生增加, 因此得出的结论是, MT的过度产生可能是大脑试图下调癫痫样活动^[15]。还有证据表明, 高剂量的MT可能发挥促惊厥活性, 而低剂量的MT已被证明具有抗惊厥作用。这是因为低剂量的MT已被证明会增加下丘脑和皮质



γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 水平,但是高浓度的 MT 会降低这些部位的 GABA 水平^[16-18]。MT 通过减少谷氨酸能和增强 GABA 能神经传递来调节神经元的电活动^[19]。也有人提出 MT 的抗惊厥活性是通过激活 MT1 受体介导的^[20]。

海马中 5-HT_{2C} 基因表达和受体结合的增强作用已在毛果芸香碱诱导的癫痫动物模型中得到证实,并且拮抗其作用被认为可用于治疗癫痫^[21]。有研究显示,阻断 5-HT_{1A}、5-HT_{2C}、5-HT₄ 和 5-HT₇ 受体共同抑制了姜黄素的抗惊厥作用。分别阻断 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2C} 受体,观察到两者都有抑制姜黄素的抗惊厥作用^[22]。然而,尚有研究显示,5-HT_{2C} 受体的激活可能有益于治疗颞叶癫痫^[23]。阿戈美拉汀是一种 MT 合成类似物,它具有 MT_{1/2} 受体的激动剂和血清素 5HT_{2C} 受体的拮抗剂的作用。因此,它也可能具有与 MT 一样的抗惊厥潜力。阿戈美拉汀被报道对小鼠急性癫痫发作具有抗惊厥作用^[24-25]。Azim 等^[26]2017 年的一项研究报告了阿戈美拉汀在慢性癫痫模型中的抗惊厥作用。他们的研究发现,在戊四唑 (Pentylenetetrazol, PTZ) 诱导的小鼠癫痫模型中,阿戈美拉汀 (10 mg/kg, 口服) 有效地延缓了 PTZ 诱导的点燃的发展,降低了癫痫发作的严重程度,并降低了癫痫发作 (包括肌阵挛性抽搐、阵挛性全身性癫痫发作和强直性癫痫发作) 的发病率。他们还得出结论,阿戈美拉汀的抗惊厥作用可能是由于其对 MT_{1/2} 的激动作用 (而非 5HT_{2C} 受体的拮抗作用) 以及抗氧化作用。然而 Aguiar 等^[27] 认为阿戈美拉汀的抗惊厥作用可能是由于其对 MT_{1/2} 和 5HT_{2C} 受体的联合作用。此外,有报道称,阿戈美拉汀给药改善了慢性脑炎后肌阵挛患者的癫痫发作^[28]。

有研究表明,阿戈美拉汀的长期治疗减少了大鼠海马中去极化诱发的谷氨酸释放,但没有减少 GABA 的释放^[25,29],这说明谷氨酸释放的减少也可能是其抗惊厥作用的原因。

Tchekalarova 等^[30] 的研究证实阿戈美拉汀通过脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 信号传导减轻红藻氨酸诱导大鼠癫痫持续状态模型中的神经元丢失。此外,阿戈美拉汀在兴奋性毒性白质病变的新生小鼠模型中 (模拟人类脑室周围白质软化症) 显示出有效的神经保护作用^[31]。阿戈美拉汀的神经保护作用可以防止癫痫发作引起的脑损伤和癫痫发作的进一步发生。

众所周知,炎症在癫痫发作中起着非常重要的作用^[4]。临床前研究和临床证据表明,神经炎症和

氧化应激在致癫痫性损伤后发展并持续存在于耐药性癫痫中^[32-33]。MT 是一种强大的抗氧化剂,对氧化和亚硝化损伤有强大的抵抗作用^[34-35]。作为 MT 的类似物,阿戈美拉汀可能同样具有抗氧化潜力。有研究发现,对高脂饮食诱导的大鼠神经炎症,阿戈美拉汀可降低肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6) 和白细胞介素 1 β (Interleukin 1 beta, IL-1 β)、氧化应激标志物硫代巴比妥酸反应物质 (Thiobarbituric acid reactive substances, TABRS) 以及半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 3 (Cysteiny aspartate specific proteinase, caspase-3) 的活性^[36]。NLRP3 炎症小体已被证实在癫痫患者和小鼠中表达增加并可能导致 caspase-1 和 IL- β 的过表达。抑制 NLRP3 可以缓解癫痫发作并且可以通过下调 IL-1 β 表达来缓解局部脑损伤^[37]。在抑郁症患者和脑缺血模型中,已经证实阿戈美拉汀可以下调 NLRP3 和 IL-1 β ^[56]。由此猜测,阿戈美拉汀可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来发挥抗癫痫作用。阿戈美拉汀还恢复了 BDNF 水平和抗氧化酶: 过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性^[36]。阿戈美拉汀这种可能的抗氧化特性可以进一步防止与癫痫发作相关的细胞损伤和细胞死亡。

睡眠和癫痫发作之间的关系是一个特别恶性的循环。与没有癫痫发作的患者相比,癫痫发作的患者不仅总睡眠时间减少,而且快速眼动睡眠期 (Rapid eye movement, REM) 睡眠时间也减少。癫痫患者睡眠中断的众多原因之一是昼夜节律紊乱^[38]。夜间癫痫发作会中断睡眠,而许多因素,包括 ASMs 和导致睡眠碎片的睡眠障碍,会加重癫痫发作^[39]。此外,还显示抗抑郁药对 5-HT 能 5-HT₂ 受体的拮抗作用可改善睡眠连续性并促进慢波睡眠^[40]。阿戈美拉汀对 MT 受体的影响使扰乱的昼夜节律重新同步,对睡眠模式产生有益影响^[41]。2020 年的一项基础研究显示:阿戈美拉汀恢复了慢性持续光照条件下大鼠的昼夜节律、睡眠/觉醒周期紊乱和睡眠结构,这种效应伴随着 10:00 时海马区 MT₁ 受体和 BDNF 表达的增加^[42]。近期的多项临床实验显示,阿戈美拉汀可以显著改善抑郁症患者的睡眠问题,这可能与增加了纺锤体密度有关^[43-46]。因此,阿戈美拉汀对睡眠的改善作用可能有益于减轻癫痫发作。

2 阿戈美拉汀对偏头痛的治疗潜力

偏头痛的发病机制尚不清楚。目前主要讨论

两种发病机制:血管和神经元。功能性三叉神经血管系统理论已经发展起来,该系统在偏头痛发作期间被激活,导致许多神经肽从感觉末梢释放,如降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P物质(一种垂体腺苷酸环化酶激活多肽)、血管活性肠肽、神经激肽A和一氧化氮合酶。CGRP是感觉系统中常见的神经肽,通过I型受体致血管舒张发挥作用。释放的神经肽导致神经源性炎症(蛛网膜血管周围肿胀)、血管扩张和脑血流量增加。此外,血清素的代谢、多巴胺能系统、交感和副交感神经系统、一氧化氮的参与被考虑与偏头痛的发生有重要关系^[47]。此外,睡眠障碍始终与慢性头痛相关^[3]。

一些临床和实验证据表明,MT系统在偏头痛的发病机制中起作用。MT的作用机制与头痛的病理生理学有很多关系,包括其抗炎作用、清除有毒自由基、下调促炎细胞因子、一氧化氮合酶活性和抑制多巴胺释放、膜稳定、阿片类镇痛作用、类吗啡美辛镇痛作用、增强GABA作用、拮抗谷氨酸诱导的兴奋性毒性、抑制CGRP释放从而调节脑血流等^[48]。

血清素能拮抗作用通过增强蓝斑处的去甲肾上腺素能活性,促进腹侧被盖区、额叶皮质、下丘脑、海马、髓质和脑桥以及视网膜的多巴胺放电^[49-50]。阿戈美拉汀的治疗潜力可以通过其对MT和5-HT_{2C}受体的协同作用来解释。这种协同作用可能调节昼夜节律,因MT作用在夜间占主导地位,而血清素作用在白天占主导地位^[51]。与MT相比,阿戈美拉汀(也结合5-HT_{2C}受体)对视交叉上核和其他大脑区域中的MT1和MT2受体具有更高的亲和力^[52]。阿戈美拉汀的抗焦虑和抗抑郁特性也有助于缓解偏头痛患者的疼痛感。在伴有偏头痛的抑郁症患者中,阿戈美拉汀治疗使患者偏头痛发作频率和发作强度显著降低^[53]。2022年,Naguy等^[54]报道了一例注意力缺陷多动障碍合并偏头痛的青少年患者,阿戈美拉汀单药治疗显著减轻患者偏头痛。Guglielmo等^[55]报道了两例用阿戈美拉汀成功治疗的偏头痛患者;一例患者合并抑郁症,而另一例患者无合并症。Tabeeva等^[56]用25 mg/天阿戈美拉汀对总共20名偏头痛患者进行了3个月的治疗,观察到偏头痛发作减少以及发作的持续时间和强度减少。此外,他们还观察到治疗疗效指数增加、生活质量改善以及头痛导致的残疾持续时间延长。以上发现均支持阿戈美拉汀可用于偏头痛患者的观点。

3 小结与展望

阿戈美拉汀是一种临床上用于治疗重度抑郁症的新型抗抑郁药,具有许多其他药理作用。文献表明,它还具有治疗癫痫和癫痫合并症的潜力,例如抑郁、睡眠障碍和偏头痛。阿戈美拉汀对MT_{1/2}和5HT_{2C}受体的联合作用、昼夜再同步、谷氨酸释放减少、抗炎、抗氧化、神经保护作用有望于治疗癫痫共病偏头痛患者。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Zhu L, Chen L, Xu P, *et al.* Genetic and molecular basis of epilepsy-related cognitive dysfunction. *Epilepsy Behav*, 2020, 104(Pt A): 106848.
- 2 Gotra P, Bhardwaj N, Ludhiadch A, *et al.* Epilepsy and migraine shared genetic and molecular mechanisms: focus on therapeutic strategies. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(8): 3874-3883.
- 3 Mantegazza M, Cestele S. Pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy: similarities and differences. *Neurosci Lett*, 2018, 667: 92-102.
- 4 Terrone G, Balosso S, Pauletti A, *et al.* Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107742.
- 5 Chumboatong W, Khamchai S, Tocharu C, *et al.* Agomelatine exerts an anti-inflammatory effect by inhibiting microglial activation through TLR4/NLRP3 pathway in pMCAO rats. *Neurotox Res*, 2022, 40(1): 259-266.
- 6 Alcocer-Gomez E, Casas-Barquero N, Williams MR, *et al.* Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in major depressive disorder. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 114-121.
- 7 Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e14099.
- 8 Dehdashtian E, Hosseinzadeh A, Hemati K, *et al.* Anti-convulsive effect of thiamine and melatonin combination in mice: involvement of oxidative stress. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2021, 21(2): 125-129.
- 9 Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Jafari-Sabet M, *et al.* The effects of vitamin D3 and melatonin combination on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2022, [Epub ahead of print].
- 10 Rocha A, de Lima E, Amaral F, *et al.* Altered MT1 and MT2 melatonin receptors expression in the hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats. *Epilepsy Behav*, 2017, 71(Pt A): 23-34.
- 11 Akkaya R, Gumus E, Akkaya B, *et al.* Wi-Fi decreases melatonin protective effect and increases hippocampal neuronal damage in pentylenetetrazole induced model seizures in rats. *Pathophysiology*, 2019, 26(3-4): 375-379.
- 12 Wan L, Yang G, Sun Y, *et al.* Combined melatonin and adrenocorticotrophic hormone treatment attenuates N-methyl-D-aspartate-induced infantile spasms in a rat model by regulating

- activation of the HPA axis. *Neurosci Lett*, 2021, 748: 135713.
- 13 Peled N, Shorer Z, Peled E, *et al.* Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia*, 2001, 42(9): 1208-1210.
 - 14 Verma N, Maiti R, Mishra BR, *et al.* Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults: a randomized controlled trial. *J Neurosci Res*, 2021, 99(6): 1618-1631.
 - 15 Yalyn O, Arman F, Erdogan F, *et al.* A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(3): 542-526.
 - 16 Yahyavi-Firouz-Abadi N, Tahsili-Fahadan P, Riazi K, *et al.* Involvement of nitric oxide pathway in the acute anticonvulsant effect of melatonin in mice. *Epilepsy Res*, 2006, 68(2): 103-113.
 - 17 Albertson TE, Peterson SL, Stark LG, *et al.* The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology*, 1981, 20(1): 61-66.
 - 18 Moezi L, Shafaroodi H, Hojati A, *et al.* The interaction of melatonin and agmatine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(2): 200-206.
 - 19 Banach M, Gurdziel E, Jedrych M, *et al.* Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(1): 1-11.
 - 20 Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, *et al.* Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 351(2): 152-166.
 - 21 Krishnakumar A, Nandhu MS, Paulose CS. Upregulation of 5-HT_{2C} receptors in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: antagonism by Bacopa monnieri. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(2): 225-230.
 - 22 Sileniaks LB, Carroll NK, Van Niekerk A, *et al.* Evaluation of selective 5-HT_{2C} agonists in acute seizure models. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(7): 3284-3295.
 - 23 Victor Petersen A, Perrier JF. Serotonin prevents temporal lobe epilepsy by inhibiting bursting neurons from the subiculum. *Med Sci (Paris)*, 2017, 33(8-9): 727-729.
 - 24 Demirel EA, Erdogan MA, Cinar BP, *et al.* The reducing effect of agomelatine on pentylenetetrazol-induced convulsions. *Biol Futur*, 2019, 70(4): 336-340.
 - 25 Ethemoglu MS, Kutlu S, Seker FB, *et al.* Effects of agomelatine on electrocorticogram activity on penicillin-induced seizure model of rats. *Neurosci Lett*, 2019, 690: 120-125.
 - 26 Azim MS, Agarwal NB, Vohora D. Effects of agomelatine on pentylenetetrazole-induced kindling, kindling-associated oxidative stress, and behavioral despair in mice and modulation of its actions by luzindole and 1-(m-chlorophenyl) piperazine. *Epilepsy Behav*, 2017, 72: 140-144.
 - 27 Aguiar CC, Almeida AB, Araujo PV, *et al.* Anticonvulsant effects of agomelatine in mice. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(3): 324-328.
 - 28 Gonzalez de la Aleja J, Saiz-Diaz RA, De la Pena P. Relief of intractable posthypoxic myoclonus after administration of agomelatine. *Clin Neuropharmacol*, 2012, 35(5): 258-259.
 - 29 Macdonald RL, Barker JL. Pentylenetetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurones. *Nature*, 1977, 267(5613): 720-721.
 - 30 Tchekalarova J, Atanasova D, Kortenska L, *et al.* Agomelatine alleviates neuronal loss through BDNF signaling in the post-status epilepticus model induced by kainic acid in rat. *Brain Res Bull*, 2019, 147: 22-35.
 - 31 Gressens P, Schwendimann L, Husson I, *et al.* Agomelatine, a melatonin receptor agonist with 5-HT_{2C} receptor antagonist properties, protects the developing murine white matter against excitotoxicity. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588(1): 58-63.
 - 32 Klein P, Dingleline R, Aronica E, *et al.* Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: do they translate? *Epilepsia*, 2018, 59(1): 37-66.
 - 33 van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, *et al.* Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(1): 91-111.
 - 34 Banasr M, Soumier A, Hery M, *et al.* Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(11): 1087-1096.
 - 35 Cardinali DP, Pagano ES, Scacchi Bernasconi PA, *et al.* Melatonin and mitochondrial dysfunction in the central nervous system. *Horm Behav*, 2013, 63(2): 322-330.
 - 36 Rebai R, Jasmin L, Boudah A. Agomelatine effects on fat-enriched diet induced neuroinflammation and depression-like behavior in rats. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111246.
 - 37 Mohseni-Moghaddam P, Roghani M, Khaleghzadeh-Ahangar H, *et al.* A literature overview on epilepsy and inflammasome activation. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 229-235.
 - 38 Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Med*, 2010, 11(7): 674-685.
 - 39 Gibbon FM, McCormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child*, 2019, 104(2): 189-192.
 - 40 Wichniak A, Wierzbicka A. The effects of antidepressants on sleep in depressed patients with particular reference to trazodone in comparison to agomelatine, amitriptyline, doxepin, mianserine and mirtazapine. *Pol Merkuri Lekarski*, 2011, 31(181): 65-70.
 - 41 Norman TR, Olver JS. Agomelatine for depression: expanding the horizons? *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(6): 647-656.
 - 42 Tchekalarova J, Kortenska L, Ivanova N, *et al.* Agomelatine treatment corrects impaired sleep-wake cycle and sleep architecture and increases MT₁ receptor as well as BDNF expression in the hippocampus during the subjective light phase of rats exposed to chronic constant light. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(2): 503-518.
 - 43 Porteous M, Fogel S, Ray L, *et al.* Increased spindle density correlates with sleep continuity improvements following an eight-week course of a melatonin agonist in people with depression: a proof-of-concept study with agomelatine. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(3): 5112-5119.
 - 44 Yardimci A, Ozdede MR, Kelestimur H. Agomelatine, a potential multi-target treatment alternative for insomnia, depression, and osteoporosis in postmenopausal women: a hypothetical model. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 654616.
 - 45 Ballester P, Martinez MJ, Inda MD, *et al.* Evaluation of agomelatine for the treatment of sleep problems in adults with autism spectrum disorder and co-morbid intellectual disability. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(11): 1395-1406.
 - 46 Mi WF, Tabarak S, Wang L, *et al.* Effects of agomelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional

- connectivity analyses. *Sleep*, 2020, 43(11): 728-735.
- 47 Waliszewska-Prosol M, Nowakowska-Kotas M, Chojdak-Lukasiewicz J, *et al.* Migraine and sleep-an unexplained association? *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 621-628.
- 48 Peres MF, Masruha MR, Zukerman E, *et al.* Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15(4): 367-375.
- 49 Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, *et al.* A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol*, 2010, 8(3): 287-304.
- 50 Fornaro M, Bandini F, Cestari L, *et al.* Electroretinographic modifications induced by agomelatine: a novel avenue to the understanding of the claimed antidepressant effect of the drug? *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 907-914.
- 51 Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(2): 135-370.
- 52 Delagrang P, Boutin JA. Therapeutic potential of melatonin ligands. *Chronobiol Int*, 2006, 23(1-2): 413-418.
- 53 Plasencia-Garcia BO, Romero-Guillena SL, Quiros-Lopez A, *et al.* Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2015, 5(4): 243-245.
- 54 Naguy A, Alamiri B. Successful agomelatine monotherapy for an adolescent with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid migraine. *CNS Spectr*, 2022, 27(2): 134-135.
- 55 Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, *et al.* A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol*, 2013, 36(2): 65-67.
- 56 Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA. Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT2small es, Cyrillic receptor antagonist agomelatin (valdoxan). *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*, 2011, 111(9): 32-36.

• 综述 •

婴儿痉挛新型药物治疗的研究进展



刘力, 谭李红

湖南省儿童医院 神经内科(长沙 410007)

【摘要】 婴儿痉挛是婴儿最常见的癫痫性脑病之一, 早期诊断和治疗可以改善患儿神经发育的预后。促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及氨己烯酸是目前临床首选的一线治疗方案。此外还有一些具有动物实验或临床研究价值但尚未大范围用于临床治疗的新型药物, 如雷帕霉素、氟桂利嗪、非氨酯、褪黑素及大麻二酚等, 为这一难治性癫痫提供了新的治疗见解。本综述阐述了婴儿痉挛新型药物治疗的最新进展及实际应用。

【关键词】 婴儿痉挛; 新型药物治疗; 雷帕霉素; 氟桂利嗪; 大麻二酚

婴儿痉挛(Infantile spasms, IS), 又称 West 综合征, 是一种以鞠躬样、点头样或闪电样痉挛发作为特征, 合并脑电图高度失常和神经发育迟缓的难治性癫痫综合征^[1]。发病率为 2 ~ 5/10 000 名活产儿, 男性多发, 发病高峰期为 4 ~ 7 月龄^[2]。临床特点主要包括成簇点头样惊厥发作、四肢肌肉的短暂性僵硬、屈曲或伸展, 以及短暂的共轭凝视^[3], 常伴有心律失常。其病因多种多样, 已知超过 200 种, 研究报道, 最常见的是缺血缺氧性脑病(10%)、染色体畸变(8%)、发育畸形(8%)、卒中(8%)、结节性硬化症(7%)、脑室周围白质软化或出血(5%)等^[4]。目前已被证实与该病相关的基因包括 *ARX*、*CDKL5*、*FOXG*、*GRIN1*、*GRIN 2A*、*MAGI*、*MEF2C*、*SLC25A22*、*SPTANI*、*STXBP1* 和 *15q11q13* 等^[5]。同时该病有明显的特异性, 对常规抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)的敏感性有限。有证据表明, 早期识别和治疗 IS 可能改善神经发育和认知结果^[6]。目前国际公认治疗 IS 的一线药物是促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)和氨己烯酸^[7-8]。其他治疗方式如糖皮质激素、托吡酯、吡哆醇及生酮饮食等常用于一线治疗耐药或在初次治疗有效而后复发的患儿^[9], 但疗效仍欠佳。对于经上述药物治疗后无效的难治性 IS 患儿, 在最新的 IS 动物模型实验和临床研究指导下, 一些新型药物的应用获得了相应的疗效。本综述重点介绍了有关 IS 的新型药物治疗的最新进展。

1 临床一线药物

1.1 促肾上腺皮质激素

自上世纪 50 年代首次被报道对 IS 治疗有效后, 如今已成为该病公认的临床一线用药。据报道根据不同患儿的 ACTH 使用情况及机体耐受性, 痉挛控制率在 42% ~ 87%^[10-12]。相关作用机制的研究表明, 产前不良应激与 IS 有关。压力可能作用于发育中的大脑, 并导致下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA)轴的分泌失调和高水平的促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)^[13], 从而引起痉挛。ACTH 具有双重作用途径, 可通过短负反馈调节途径作用于下丘脑 CRH 神经元, 抑制 CRH 分泌和释放, 又可通过血液循环到达肾上腺皮质, 刺激肾上腺皮质分泌, 释放皮质类固醇, 进而负反馈调节下丘脑 CRH 神经元, 抑制 CRH 分泌和释放, 从而发挥控制痉挛的作用^[14]。ACTH 治疗 IS 的常用剂量为小剂量 10 ~ 40 IU/d、大剂量 150 ~ 180 IU/d^[15-16], 其常见不良反应有医源性库兴综合征、水钠潴留、低钾、胃肠道反应、骨质疏松、皮肤色素沉积、感染等^[17]。

1.2 氨己烯酸

氨己烯酸(Vigabatrin)是一种抑制性的神经递质 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)的结构类似物, 它可以通过不可逆地结合 GABA 转氨酶, 减少 GABA 与 GABA 转氨酶的结合, 从而提高脑内 GABA 水平, 从而起到抗惊厥的作用。在药物剂量的选择上, 研究表明大剂量氨己烯酸[100 ~ 150 mg/(kg·d)]比小剂量[18 ~ 36 mg/(kg·d)]的效果更好^[18]。同时该药已被国内外诸多指南及专家共



识认可对 IS 合并结节硬化型患儿疗效显著^[19-21]。临床采用氨己烯酸治疗结节性硬化症能够显著减小病变结节大小,改善皮肤症状,临床治疗效果显著^[22]。一项多中心研究显示,氨己烯酸与 ACTH 联合治疗 IS 的效果高于 ACTH 单药治疗^[12]。但氨己烯酸的不良反应也较显著,包括外周视野缺损和大脑核磁共振结构异常等^[23-25]。

2 新型治疗药物

2.1 雷帕霉素

雷帕霉素 (Rapamycin) 又称西罗莫司 (sirolimus), 是一种 TORC1 复合体的抑制剂, 可以抑制 mTOR 通路活化进而阻止癫痫的发生^[26]。mTOR 是一种重要的蛋白激酶, 其功能是整合多种细胞内外信号, 通过基因表达和蛋白翻译的改变等复杂途径调节细胞存活。正常状态下 mTOR 信号通路处于抑制状态, 而在 IS 合并结节硬化症中 *TSC1*、*TSC2* 基因发生突变^[27, 28], 其下游表达蛋白 mTORC1 可解除 mTOR 信号通路的抑制状态, 导致 mTOR 过度激活, 从而导致痉挛的发生。因此, 使用雷帕霉素治疗结节性硬化症的一个可能机制是通过下调 mTORC1 的表达来完成^[29]。此外, 雷帕霉素能够通过电压门控钠通道阻滞、谷氨酸受体拮抗作用以及与突触小泡蛋白结合减少中枢神经系统兴奋传递, 阻止 GABA 再摄取, 并抑制分解 GABA 的酶活性, 从而降低神经细胞兴奋性, 控制结节性硬化症发生、发展^[30]。Raffo 等^[31]对模拟 IS 的应激大鼠模型进行连续 3 天不同剂量 [1 ~ 6 mg/(kg·d)] 的雷帕霉素腹腔注射, 通过监测痉挛发作、异常行为和硬膜外脑电图反应, 观察到剂量依赖性的抑制痉挛作用及认知功能改善。Akman 等^[32]在对 ACTH 治疗无效的新生雄性应激大鼠模型上使用雷帕霉素脉冲治疗 3 天后发现, 大鼠痉挛发作频率较前减少了 20%, 但同时合并了减少大鼠慢波睡眠时间的不良反应。在所开展的临床试验中, Samueli 等^[33]的前瞻性研究显示, 将雷帕霉素作为对氨己烯酸耐药的患儿的替代治疗, 显示出良好的耐受性, 3/4 的 IS 发作和认知有所改善。综上所述, 雷帕霉素作为一种靶向治疗药物在将来有望为 IS 提供一种耐受性良好并能改善认知发育的新治疗方法。

2.2 氟桂利嗪

氟桂利嗪 (Flunarizine) 是一种钙通道阻滞剂, 被认为可以通过阻断谷氨酸受体和 L 型电压门控通道来预防或减轻神经毒性效应, 临床常用于偏头痛的预防性治疗。一项随机多中心研究显示, IS 患

儿在氨己烯酸联合氟桂利嗪治疗对比氨己烯酸联合安慰剂治疗 2 年后, 联合氟桂利嗪的疗效更好^[34]。另一项研究显示 10 例隐源性 IS 患儿在接受氟桂利嗪治疗前及治疗 24 个月后分别进行 Vineland 适应行为量表, 结果提示治疗后患儿的量表分级有所改善^[35]。同时暂无其他证据表明任何其他钙通道阻滞剂, 如硝苯地平或尼莫地平, 在治疗任何癫痫上是有效的^[36]。其使用剂量从 [0.1 ~ 0.3 mg/(kg·d)] 开始递增给药, 直至起效或达到 50 ~ 60 ng/mL 的稳态血药浓度。其相关的药物不良反应包括食欲加大、体重增加、嗜睡、精神系统障碍、便秘等。就目前的研究来看, 氟桂利嗪对神经系统作用较为广泛, 尤其是对脑血管扩张作用较好, 可以解除血管痉挛, 增加血流量, 改善脑部供血, 然而, 氟桂利嗪对心肌血管扩张作用较差, 可以作为 IS 的一种辅助治疗药物帮助改善认知功能^[37]。此外, 氟桂利嗪能够阻滞各种病理刺激下过量钙离子跨膜进入细胞而造成细胞损伤和死亡, 对内皮细胞、胶质细胞等细胞膜水平具有直接保护作用^[38]。

2.3 非氨酯

非氨酯 (Felbamate) 又名非尔氨酯、氨苯甲胺, 是一种新型的 ASMs, 其作用机制是通过阻断 NR1A 和 NR2B 亚基以及非 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 谷氨酸受体亚型来干扰 NMDA 受体。非氨酯还可以增强 c-氨基丁酸受体电流, 阻断电压门控钠通道, 抑制电压门控钙电流来影响癫痫发作^[39-40], 已被常用于治疗 Lennox-Gastaut 综合征, 其应答率在 40% ~ 69% 之间^[41-43]。Hurst-Rolan 等^[44]首次报道了在 4 例接受非氨酯治疗的 IS 患者中, 3 例患者在服用 15 mg/(kg·d) 后痉挛消失, 1 例在服用 30 mg/(kg·d) 后好转。Puyravel 等^[45]对 2008 ~ 2019 年期间接受非氨酯治疗的 29 例耐药性患者进行了大规模的回顾性研究, 结果显示有 8 例痉挛缓解, 为今后耐药性 IS 提供了新的治疗思路。非氨酯起始剂量为 5 ~ 15 mg/(kg·d) [平均 8.3 mg/(kg·d)], 每日给药 2 ~ 3 次, 最大剂量可至 45 mg/(kg·d)。常见的不良反应是失眠、食欲不振和中性粒细胞减少, 其严重毒性有不可逆贫血和肝损失, 鉴于其毒副作用较大, 不推荐使用^[44, 46]。

2.4 唑尼沙胺

唑尼沙胺 (Zonisamide) 是一种磺胺类 ASMs, 活性成分是 1,2-苯异唑 3-甲基磺酰胺, 具有生物利用度高和线性药代动力学特征。作用机制包括阻断电压依赖型钠离子通道和 T 型钙离子通道, 减少



神经元同步放电,抑制癫痫发作^[47]。自1989年以来一直在日本用于治疗局灶性癫痫和难治性IS。常用剂量从3~4 mg/(kg·d)开始,最大耐受量可达10~13 mg/(kg·d)。Suzuki等^[48]评估了唑尼沙胺单一疗法对54例对吡哆醇耐药患儿的短期疗效,结果显示20.3%的患儿(11/54)在两周内控制了症状,继续随访至2~3年后64%(7/11)的患儿痉挛发作控制无复发。一系列样本数较小的研究共同表明,唑尼沙胺可能在治疗IS方面有效^[48-50]。但近年来的研究推翻了上述结论。Rajsekar等^[51]的一项评价唑尼沙胺作为预防IS复发药物的疗效研究中,总纳入106例患儿,他们既往经不同治疗如ACTH、氨己烯酸、泼尼松或手术治疗,经过10个月的观察期,结果显示在难治性IS患儿中,尽管使用剂量超过10 mg/(kg·d),仍不能成功预防IS的复发。同样,在2020年Shaun等^[52]的一项大规模单中心队列研究中,回顾性的将87例接受唑尼沙胺治疗的IS患儿纳入研究,其中78例以前接受过激素治疗或氨己烯酸治疗,结果显示仅有5例患者表现出症状上的缓解。上述研究表明,唑尼沙胺在一线治疗无效的患者中疗效非常有限。有研究报道,唑尼沙胺疗效随着时间增加而递减,其原因可能为药物受体敏感性降低,导致药代动力学功能耐受,甚至出现药物功能完全丧失^[53]。此外,婴幼儿中枢神经系统发育尚未完善,唑尼沙胺药代动力学和疗效可能会受到影响,且该药对婴幼儿发育中颅脑可能造成潜在的损伤,临床应用是时应谨慎使用,其常见的不良反应如嗜睡、共济失调、胃肠道症状和肾结石等^[54],但耐受性较好。

2.5 褪黑素

褪黑素(Melatonin)又名松果体激素,它是一种吲哚胺,由松果体中的色氨酸合成,并以昼夜节律模式释放,在夜间达到峰值。癫痫与昼夜节律的关系及其密切,昼夜节律因子表达与痉挛发作的潜伏期呈正相关,而褪黑素与昼夜节律的关系早已被论证,可通过调节5-羟色胺,褪黑素、一氧化氮等影响昼夜节律的因子表达发挥作用^[55]。最近有初步报道表明,褪黑素可能具有抗癫痫活性,其可能的作用机制为:①通过清除自由基降低神经元的兴奋性;②增加大脑抑制性神经递质GABA浓度;③抑制钙离子内流至神经元细胞内,减少神经元中一氧化氮的产生,从而降低NMDA的兴奋作用^[56]。Nir Peled等^[57]的一项针对6例年龄在2~15岁的耐药性癫痫患儿的前瞻性研究中,采用前后对照的方式,给予所有患儿ASMs联合口服褪黑素,每次

3 mg,疗程3个月,结果发现所有受试者的癫痫发作频率得到了显著改善,尤其是在夜间。然而由于样本量少,且缺乏良好对照的研究,当时建议仅将褪黑素作为难治性癫痫的一种可选治疗参考。而在最新的一项以NMDA诱导的模拟IS新生大鼠模型的实验中,比较了ACTH联合褪黑素及单一褪黑素这两种治疗方案下的抗惊厥效果。结果显示,联合治疗可以通过恢复HPA轴的失调,减少NMDA大鼠的痉挛次数,延长潜伏期^[58]。动物实验发现,褪黑素的抗惊厥作用具有一定的时间依赖性,在17:00注射匹罗卡品时功效最大^[59]。褪黑素副作用主要包括体内毒素沉积、头晕、乏力等,相比于ACTH,褪黑素可能更安全。因此褪黑素极有望用于IS及儿童期难治性癫痫的治疗。

2.6 胰岛素样生长因子-1

胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)作为细胞因子的一员,可以刺激DNA合成、细胞生成、轴突生长,促进多种神经递质的分泌,并介导脑源性神经营养因子发挥作用,还可减少神经炎症反应水平^[60]。ACTH、糖皮质激素和生酮饮食可以有效治疗IS,它们都会影响IGF-1水平^[61]。在已知研究中,隐源性IS患儿与有特发性病因的患儿相比,脑脊液IGF-1浓度明显降低,且浓度降低水平与孕母产前应激的严重程度、皮质损伤、治疗反应差和认知不良相关^[62]。经治疗后IGF-1轴恢复正常可能有助于认知功能恢复及婴儿正常发育^[63]。癫痫患儿血清IGF-1水平与癫痫发作有关,IGF-1参与中枢神经系统发育和成熟,其水平降低可导致神经元变性,诱发癫痫发生,可通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号转导途径促进细胞生存^[64]。因此,在未来检测脑脊液内的IGF-1浓度可能将会作为疾病诊断及判断认知结果的重要生物标志物。提高IS患儿脑脊液中IGF-1的浓度可能会为今后的治疗提供新的方向。

2.7 大麻二酚

大麻二酚(Cannabidiol, CBD)作为大麻植物中的天然提取物,具有显著的抗癫痫效果,现已被证实难治性癫痫如Dravet综合征和Lennox-Gastaut综合征上治疗有效。其可能的作用机制:①通过改变癫痫相关Nav1.6突变钠通道表达,从而优先靶向抑制钠电流回升,降低神经元的兴奋性,发挥抗惊厥作用^[65];②与拮抗G蛋白偶联受体结合,从而增加GABA信号并减少兴奋性神经放电^[66];③调控重要信号通路PI3K/Akt/mTOR,激活关键基因过氧化物酶增殖体激活受体 γ 的转录

及降低神经炎症的发生^[67]。Hussain 等^[68]的一项小型研究, 9 例 IS 患儿在接受一线药物治疗失败后, 服用 CBD 治疗 2 周, 结果显示仅 1 例停止痉挛, 且在随访中很快复发。该研究团队的另一项大规模临床研究中, 使用 CBD 口服液作为氨己烯酸辅助治疗 IS, 结果显示该药作为辅助治疗药物具有较好的使用价值^[69]。

3 小结与展望

至今为止, ACTH 和氨己烯酸这两种药物仍然是治疗 IS 的首选; 耐药病例的替代药物包括丙戊酸钠、托吡酯和生酮饮食。大多数临床医生会根据患儿监护人的意愿, 机体耐受情况及文献结果作出用药决定。目前, 由于 IS 病情的显著性、难治性及较高的死亡率, 尚未找到一种能对所有病例均有效的药物, 许多经一线及二线治疗效果均欠佳或病情复发患儿, 只能在摸索中调整用药。本文通过介绍了一些新型治疗药物, 以期为难治性 IS 患儿及改善预后方面提供新的选择途径。同时建议在今后的药物研究及临床效用, 除了追求控制癫痫发作以外, 还应将患儿远期的预后及改善认知功能和生活治疗放在同等重要的位置上。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Go CY, Mackay MT, Weiss s K, *et al*. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2012, 78(24): 1974-1980.
- Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*, 1991, 6(4): 355-364.
- Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, *et al*. Infantile spasms: a U. S. consensus report. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2175-2189.
- Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, *et al*. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2168-2174.
- Paciorkowski AR, Thio LL, Dobywns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol*, 2011, 45(6): 355-367.
- Sumanasena SP, Wanigasinghe J, Arambepola C, *et al*. Developmental profile at initial presentation in children with infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(11): 1295-1301.
- Kelley SA, Knupp KG. Infantile spasms-have we made progress? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(5): 27.
- Riikonen R. Combination therapy for treatment of infantile spasms. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(1): 19-20.
- Mao L, Kessi M, Peng P, *et al*. The patterns of response of 11 regimens for infantile spasms. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11509.
- Lux A, Edwards S, Hancock E, *et al*. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 2004, 364(9447): 1773-1778.
- Lux AL, Edwards SW, Hancock E, *et al*. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*, 2005, 4(11): 712-717.
- O'Callaghan F, Edwards S, Alber F, *et al*. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(1): 33-42.
- Sasaki M, Takenouchi T, Sakaguchi Y, *et al*. Decisive evidence of direct effect of ACTH treatment in West syndrome: a case report. *Seizure*, 2021, 91: 49-51.
- 刘占利. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛症作用机制研究进展. *国际儿科学杂志*, 2010, 37(4): 413-415.
- Knupp k G, Coryell J, Nickels KC, *et al*. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol*, 2016, 79(3): 475-484.
- Knupp KG, Leister E, Coryell J, *et al*. Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort. *Epilepsia*, 2016, 57(11): 1834-1842.
- Hara K, Watanabe K, Miyazaki S, *et al*. Apparent brain atrophy and subdural hematoma following ACTH therapy. *Brain Dev*, 1981, 3(1): 45-49.
- Hussain SA. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia Open*, 2018, 3(Suppl Suppl 2): 143-154.
- Roach ES, Kwiatkowski DJ. Seizures in tuberous sclerosis complex: hitting the target. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2062-2064.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al*. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- Overwater IE, Bindelsde HK, Rietman AB, *et al*. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1239-1245.
- 张利利, 周浩, 路通, 等. 25例结节性硬化患儿氨己烯酸治疗效果分析. *癫痫杂志*, 2016, 2(2): 109-113.
- Riikonen R. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 807-809.
- Djuric M, Kravljanac R, Tadic B, *et al*. In response to: long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 809-810.
- Hussain SA, Tsao J, Li M, *et al*. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 701-709.
- Vignot S, Faivre S, Aguirre D, *et al*. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Annals of oncology*, 2005, 16(4): 525-537.
- Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ, *et al*. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20: 217-240.
- Blair J, Hockemeyer D, Bateup H. Genetically engineered human cortical spheroid models of tuberous sclerosis. *Nature medicine*, 2018, 24(10): 1568-1578.

- 29 Prentzell M, Rehbein U, Cadena SM, *et al.* G3BPs tether the TSC complex to lysosomes and suppress mTORC1 signaling. *Cell*, 2021, 184(3): 655-674.
- 30 王杨阳. mTOR抑制剂西罗莫司治疗儿童结节性硬化症相关癫痫的疗效及安全性评估. 中国人民解放军医学院, 博士学位论文, 2019: 14-68.
- 31 Raffo E, Coppola A, Ono T, *et al.* A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(2): 322-329.
- 32 Akman O, Briggs SW, Mowrey WB, *et al.* Antiepileptogenic effects of rapamycin in a model of infantile spasms due to structural lesions. *Epilepsia*, 2021, 62(8): 1985-1999.
- 33 Samuelli S, Dressler A, Gröppel G, *et al.* Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: first results from a single-center prospective observational study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): e142-e146.
- 34 Bitton J, Sauerwein H, Weiss S, *et al.* A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1570-1576.
- 35 Stafstrom CE, Arnason BG, Baram TZ, *et al.* Treatment of infantile spasms: emerging insights from clinical and basic science perspectives. *J Child Neurol*, 2011, 26(11): 1411-1421.
- 36 Hasan M, Pulman J, Marson A. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, 17(3): CD002750.
- 37 Bitton JY, Desnous B, Sauerwein HC, *et al.* Cognitive outcome in children with infantile spasms using a standardized treatment protocol: a five-year longitudinal study. *Seizure*, 2021, 89: 73-80.
- 38 王艳艳. 天麻素注射液联合卡马西平、氟桂利嗪治疗癫痫合并偏头痛患者的疗效评价. *首都食品与医药*, 2020, 27(11): 97.
- 39 Rho JM, Donevan SD, Rogawski MA. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acidA receptors. *Annals of neurology*, 1994, 35(2): 229-234.
- 40 Pellock JM, Faught E, Leppik IE, *et al.* Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res*, 2006, 71(2-3): 89-101.
- 41 John MP, Douglas RN, Raman S, *et al.* Pellock's pediatric epilepsy: diagnosis and therapy (Fourth edition). *Narnia*, 2017, 81(3): 21-65.
- 42 Cilio MR, Kartashov AI, Vigevano F. The long-term use of felbamate in children with severe refractory epilepsy. *Epilepsy Research*, 2001, 47(1): 65-72.
- 43 Zupanc ML, Roell WR, Schwabe MS, *et al.* Efficacy of felbamate in the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(6): 396-403.
- 44 Hurst DL. The use of felbamate to treat infantile spasms. *Journal of Child Neurology*, 1995, 10(2): 421-426.
- 45 Dozières PB, Nasser H, Bellavoine V, *et al.* Felbamate for infantile spasms syndrome resistant to first-line treatments. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2020, 62(5): 854-859.
- 46 Grosso S, Cordelli DM, Coppola G, *et al.* Efficacy and safety of felbamate in children under 4 years of age: a retrospective chart review. *Eur J Neurol*, 2008, 15(9): 940-946.
- 47 Victor B. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clinical neuropharmacology*, 2007, 30(4): 611-617.
- 48 Suzuki Y, Imai K, Toribe Y, *et al.* Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome. *Neurology*, 2002, 58(10): 1556-1559.
- 49 Yum MS, Ko TS. Zonisamide in West syndrome: an open label study. *Epileptic Disord*, 2009, 11(4): 339-344.
- 50 Angappan D, Sahu JK, Malhi P, *et al.* Safety, tolerability, and effectiveness of oral zonisamide therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotrophic hormone therapy in infants with West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(1): 136-142.
- 51 Rajaraman RR, Lay J, Alayari A, *et al.* Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1221-1226.
- 52 Hussain SA, Navarro M, Heesch J, *et al.* Limited efficacy of zonisamide in the treatment of refractory infantile spasms. *Epilepsia Open*, 2020, 5(1): 121-126.
- 53 毛振沙. 唑尼沙胺添加治疗儿童难治性癫痫的短期疗效及安全性分析. 重庆医科大学, 硕士学位论文, 2015: 7-24.
- 54 Shigeru Y, Hirokazu O, Keisuke Y, *et al.* Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain & development*, 2005, 27(4): 701-704.
- 55 万林. 婴儿痉挛症褪黑素及相关激素与昼夜节律因子表达水平的研究. 中国人民解放军医学院, 硕士学位论文, 2019: 7-45.
- 56 Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia*, 1998, 39(3): 625-629.
- 57 Peled N, Shorer Z, Peled E, *et al.* Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia*, 2001, 42(9): 1401-1406.
- 58 Lin W, Guang Y, Yulin S, *et al.* Combined melatonin and adrenocorticotrophic hormone treatment attenuates N-methyl-d-aspartate-induced infantile spasms in a rat model by regulating activation of the HPA axis. *Neuroscience letters*, 2021, 748(1): 68-73.
- 59 Costa-Lotufo LV, Fonteles MM, Lima IS, *et al.* Attenuating effects of melatonin on pilocarpine-induced seizures in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2002, 131(4): 521-529.
- 60 Corvin AP, Molinos I, Little G, *et al.* Insulin-like growth factor 1 (IGF1) and its active peptide (1-3)IGF1 enhance the expression of synaptic markers in neuronal circuits through different cellular mechanisms. *Neuroscience Letters*, 2012, 520(1): 91-96.
- 61 Riikonen RS, Jäskeläinen J, Turpeinen U. Insulin-like growth factor-1 is associated with cognitive outcome in infantile spasms. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1302-1308.
- 62 Szczesny E, Bastakaim A, Slusarczyk J, *et al.* The impact of prenatal stress on insulin-like growth factor-1 and pro-inflammatory cytokine expression in the brains of adult male rats: The possible role of suppressors of cytokine signaling proteins. *Journal of Neuroimmunology*, 2014, 276(1-2): 161-165.
- 63 Song Y, Pimentel C, Walters K, *et al.* Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 21-25.
- 64 郝伟红, 姜红, 马慧平. S100B蛋白、BDNF、IGF-1在癫痫婴儿血清中的水平及临床意义. *中国临床研究*, 2017, 30(9): 1186-1188+1191.
- 65 Patel R, Barbosa C, Brustovetsky T, *et al.* Aberrant epilepsy-associated mutant Nav1. 6 sodium channel activity can be targeted with cannabidiol. *Brain: a journal of neurology*, 2016, 139: 2164-2181.
- 66 Kaplan JS, Stella N, Catterall WA, *et al.* Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(42): 11229-11234.



- 67 林岷涛, 高慧, 慕洁. 大麻二酚在儿童和成人耐药性癫痫的长期安全性和治疗效果评价: 基于扩大受试试验的结果. 癫痫杂志, 2019, 5(6): 475-481.
- 68 Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, *et al.* Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 138-141.
- 69 Hussain SA, Dlugos DJ, Cilio MR, *et al.* Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: a multicenter phase-2 study. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106826.

• 综述 •

高迁移率族蛋白 1 在缺血性卒中急性期和癫痫急性发作中的研究进展



陶敏, 马勋泰

成都医学院第一附属医院 神经内科(成都 610500)

【摘要】 高迁移率族蛋白 1 (High mobility group protein box 1, HMGB1) 是在哺乳动物体内广泛表达的一种非组蛋白染色体结合蛋白, 在细胞外与糖基化终末产物受体 (Glycosylation receptor, RAGE)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) 等相互作用, 促进炎症因子分泌、神经元细胞生长发育及肿瘤细胞生长迁移等。HMGB1 在多种神经元疾病中均有影响, 尤其在急性缺血性卒中及癫痫疾病过程中起重要作用, 通过易位和释放, 结合下游受体、促进细胞兴奋性、损坏血脑屏障等方式促进缺血性脑卒中及癫痫的发生发展, 而目前尚未发现 HMGB1 在缺血性卒中后癫痫中所发挥的作用, 因此该篇综述通过总结归纳 HMGB1 在缺血性脑卒中和癫痫之间的研究机制, 为其在缺血性卒中后癫痫发生机制的相关性等提供新的研究思路。

【关键词】 HMGB1; 缺血性卒中; 癫痫; 缺血性卒中后癫痫

卒中是老年人癫痫发作的最常见原因^[1]。在每年发生脑卒中的 300~600 万人中, 约有 6% 最终会发生卒中后癫痫^[2]。卒中后癫痫 (Post-stroke epilepsy, PSE) 不仅影响患者卒中后的神经功能恢复, 而且会带来一定程度的社会后果。卒中后的癫痫发作分为急性期和晚期症状。急性期症状性癫痫发作 (也称为“早期”癫痫发作, Early seizure, ES) 在卒中后 7 天内发生^[3]。晚期症状性癫痫发作 (也称为“晚期”癫痫发作, Late seizure, LS) 是卒中后 1 周以上的自发性癫痫发作。尽管急性期症状性癫痫在缺血性卒中中发作率约为 1%~4%^[3], 复发风险也很低^[4], 目前并不将急性期症状性癫痫发作诊断为癫痫^[5]。但卒中后患者有明确存在颅脑组织损伤的病因, 并与癫痫发作存在一定的因果关系, 严重的缺血性脑卒中会导致更高的癫痫发作风险^[3], 因此 ES 具有一定的诊断、治疗及研究意义。ES 有如下特点: ① 高致死率 ES 的预后与 LS 的预后不同, 一项研究^[4] 发现, ES 30 天死亡率为 41.9%, 而 LS 30 天的死亡率为 5.0%, 卒中后早期癫痫发作死亡率高于卒中后晚期癫痫; ② 增加卒中后自发性癫痫发作风险脑卒中患者 ES 后自发性癫痫发作的风险约为 30%, 一项 Meta 分析表明, ES 是 PSE 自发性发作的重要危险因素 [OR=4.43,

95%CI (2.36, 8.32), $P<0.001$], 增加症状性癫痫发作风险^[6]; ③ 预后不良的事件增加 ES 是卒中患者 mRS 高分的独立预测因素, 同时也是增加卒中患者住院时间、死亡率及合并其他系统并发症的危险因素^[7]。

因此, 即使 ES 并不是真正意义上的癫痫, 但其高致死率、增加 PSE 自发风险及预后不良事件增加等特点, 根据国际抗癫痫联盟所给出的建议, 积极进行预防、识别及治疗 ES 等干预措施是有必要的^[8]。目前 PSE 的机制尚不清晰, 是否预防性给予抗癫痫发作药物的治疗也不明确, 积极寻找有效且准确预测 PSE 发生的“Biomaker”成为了一项重要的任务。高迁移率族蛋白 (High mobility group protein box 1, HMGB1) 作为真核生物细胞中存在的一种结构蛋白, 与多种中枢神经系统疾病发病机理密切相关, 有成为神经元疾病生物标志物的潜力。该综述将围绕 HMGB1 在缺血性卒中急性期和癫痫急性发作中的作用机制做归纳总结。我们希望通过回顾 HMGB1 在缺血性卒中及癫痫的急性期作用, 进而分析探索 HMGB1 在卒中后 ES 可能存在的作用机制。

1 高迁移率族蛋白 1

HMGB1 是一种普遍存在于真核生物细胞核内的结构蛋白, 进化上高度保守, 可以修饰、弯曲和改变 DNA 的结构^[9-10]。HMGB1 包括 N 端带正电结构域 (A box 和 B box) 和 C 端带负电残基的连续延



图1 HMGB-1结构示意图

HMGB-1 包含三个关键的半胱氨酸残基 (C23、C45 和 C106)，它们通过氧化还原信号修饰形成三个 HMGB-1 异构体 (全硫醇 HMGB-1、二硫化物 HMGB-1 和氧化的 HMGB-1) 三个半胱氨酸残基完全还原时，HMGB-1 被称为全硫醇 HMGB-1，趋化白细胞；两个半胱氨酸残基被氧化 (C23 和 C45)，其被称为二硫化物 HMGB-1，可与 TLR4 结合，有促炎功能；三个半胱氨酸残基完全被氧化，氧化的 HMGB-1 没有生物学功能

伸，见图 1。HMGB-1 的结构和氧化还原状态由 A box (抗炎域)、B box (促炎域) 和酸性尾部组成。HMGB-1 A box 通过与 HMGB-1 竞争来抑制炎症反应，HMGB-1B box 促进 HMGB-1 与其受体的亲和力，导致炎症。它的生物活性取决于其在细胞内的位置，既往研究表明^[11]，促炎细胞因子 HMGB1 以两种不同的形式存在：细胞内的 HMGB1 主要参与基因转录和调控，如作为 DNA 分子伴侣，参与 DNA 复制、转录、重组和修复；当细胞受到炎症或创伤等刺激时，易位到细胞外的 HMGB1 作为炎症因子，与其他因子组成复合物或其本身刺激免疫系统，调节固有免疫和获得性免疫及细胞外信号转导，与靶细胞相应表面受体结合后启动炎症信号转导通路，成为启动和维持炎症瀑式反应的中心分子，同时也参与促进肿瘤转移^[12-13]。

在中枢神经系统中，HMGB1 主要存在于神经元和星形胶质细胞内，在神经发育和神经系统发病机制中具有双重作用。一方面，HMGB1 促进神经发育，促进神经轴突的生长和细胞迁移，另一方面与多种中枢神经系统疾病发病机理密切相关，如癫痫发作、缺血性卒中、阿尔茨海默病、创伤性脑损伤、帕金森病、多发性硬化症等^[14-20]。在中枢神经疾病炎症性机制中，HMGB1 由神经胶质和神经元在炎症小体激活时释放，并激活靶细胞上的晚期糖基化终产物 (Glycosylation receptor, RAGE) 和 Toll 样受体 (Toll-like receptors 4, TLR4)。HMGB1/TLR4 轴是神经炎症的关键引发剂^[11]。在 HMGB1 多种受体中，RAGE 和 TLR4 是唯一被广泛研究和报道的受体^[2]。

2 高迁移率族蛋白 1 与急性期缺血性卒中

缺血性卒中是世界范围内导致死亡和残疾的主要原因之一，其结果取决于脑缺血区域缺氧相关神经元死亡的数量。作为内源性危险相关分子模式 (Damage associated molecular patterns, DAMPs) 蛋白，HMGB1 介导脑炎症发生和脑损伤发展，并参与缺血性中风的发病机制。在卒中早期，HMGB1

被动从神经细胞中或主动从巨噬细胞、单核细胞和树突细胞释放出来以加速炎症反应。卒中晚期，星形胶质细胞和小胶质细胞释放的 HMGB1 可能会影响神经和血管的再生，促进组织重塑^[22]。Kim 等^[23]发现 HMGB1 在发病后在第 1 天及第 6~7 天出现两个峰值，证明 HMGB1 上调对卒中的早期和晚期的发生发展有不可忽略的影响。

在缺血性卒中早期，因大量神经元经历持续缺氧和氧化毒性，神经元的细胞膜被破坏，HMGB1 被动释放到细胞质^[24]。随着 HMGB1 的释放，发出炎症反应的信号并与免疫系统呈正反馈方式放大。在小鼠局灶性脑缺血 (Middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型中，Kim 等^[23]报道，通过磷酸化和乙酰化，HMGB1 从细胞核易位到胞质，然后分泌到细胞外区域，从而可在血清和血浆中检测 HMGB1 的水平，反映 HMGB1 在中枢系统中的表达水平和脑损伤的程度。

HMGB1 释放到细胞外之后可与多种不同的分子结合，包括细胞表面的 RAGE、TLR 受体。Liesz 等^[24]报道了 HMGB1 分别在在小鼠脑缺血模型和患者的大脑急性缺血阶段被释放，HMGB1-RAGE 信号通路参与缺血性卒中的发生发展，被认为是大脑缺血与免疫相互作用机制的关键。Zhang 等^[25]发现抑制 HMGB1 与 TLR4 的结合会使白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17) 水平下调，从而抑制神经元凋亡，促进神经修复并减少梗塞面积，脑组织水肿的程度、梗死面积和卒中后神经损伤评分均得到明显下降。由此可见，RAGE 与 TLR4 通路在缺血性卒中急性期均有重要作用，抑制相关通路可减轻卒中所致的脑损伤及后续神经元反应。

HMGB1 的释放也会引起脑细胞兴奋性毒性损伤，HMGB1 通过谷氨酸/天冬氨酸转运蛋白增加谷氨酸及其 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA 受体) 的水平，导致 Ca²⁺ 内流，最终 Ca²⁺ 超载和胞内平衡失调致神经元细胞功能丧失。此外，研究表明 HMGB1 可能加重

血脑屏障 (Blood-brain barrier, BBB) 损坏, 在脑卒中实验模型中使用抗 HMGB1 单克隆抗体可显著降低血脑屏障的通透性^[26]。此外, 有研究发现 HMGB1 的释放也与卒中早期自噬的功能状态有关^[27], 具体作用机制还需进一步深入研究。

3 高迁移率族蛋白 1 与癫痫发作

HMGB1 作为一种重要的炎症因子, 在各种急性和慢性癫痫发作模型中已被证实信号通路的存在, 并有着与缺血性卒中相似的作用机制。HMGB1 的上调和激活的 HMGB1 从细胞核到细胞质的易位机制很常见, 其易位率可被做为癫痫易感性的潜在预测因子^[28]。HMGB1-TLR4 通路则被证明为更有价值的癫痫研究通路^[29], 见图 2。

在癫痫患者中, Zurolo 等^[30]首次报道了局灶性皮质发育不良 (Focal cortical dysplasia, FCD) 患者的病理脑组织中 HMGB1 及其下游受体 TLR2、TLR4 和 RAGE 的表达增加。随后研究者在 FCD II 型脑组织中亦发现细胞质中 HMGB1 易位及 TLR4 表达增加^[31]。有研究分别在自身免疫性脑炎患者的脑脊液及在耐药性癫痫患者的血清中都发现 HMGB1 和 TLR4 的表达增加^[32-35]。这些结果表明 HMGB1-TLR4 信号通路在各种癫痫患者的脑组织中被激活, 同时在体液中上调, 可能是大脑发育不良和自身免疫相关的癫痫发作的重要机制。

在动物实验模型中, 研究发现在红藻酸 (Kainic acid, KA) 诱导的急性癫痫发作小鼠中, 激活的 HMGB1 上调及其从细胞核到细胞质的易位增加^[13]。Maroso 等^[14]提出 HMGB1-TLR4 信号通路在癫痫发作后被激活, 并发现在 TLR4-/- (敲出) 小鼠中 KA 所致癫痫发作的频率下降更多, 而在 RAGE-/- 小鼠中发现癫痫发作频率没有明显减少^[29], HMGB1-TLR4 通道在致病方面比 RAGE 通道研究价值更大。

HMGB1 可以通过 TLR4 通道促进细胞兴奋性, 通过 TLR4/NF- κ B 信号通路^[36-37]发挥促痫作用。神经元中 IL-1RI/TLR4 轴的激活可以通过 NMDA 受体增强 Ca^{2+} 内流, 从而促进兴奋性毒性和癫痫发作^[38]。研究进一步发现, 阻断 IL-1RI/TLR4 通路对症状性癫痫发作^[39]模型有治疗作用。同时, 神经元的高兴奋性可对 HMGB1 信号通路进一步上调, DeSimoni 等^[40]发现, 癫痫持续状态大鼠在细胞高兴奋性作用下, HMGB1 相关的炎症细胞因子如 IL-1 β 的上调, 可能与 HMGB1 的上调作用有关。细胞兴奋性增高所致 HMGB1 上调与药

物难治性癫痫患者的癫痫发作频率和持续时间相关^[41-42], 在地西洋 (Diazepam, DZP) 难治性癫痫持续状态小鼠中, 研究者发现 HMGB1 上调并迅速降低急性癫痫持续状态的发病阈值的机制是由下游受体 TLR4 介导的^[34]。因此, HMGB1 在接受刺激后易位和释放到细胞质及细胞外, 通过作用于 IL-1RI/TLR4 和 RAGE 受体, 激活其下游的 IL-1 β 和 NF- κ B, 使 NMDA 受体表达增加, 通过 Ca^{2+} 内流提高细胞兴奋性和促进癫痫发展。细胞兴奋性又能刺激 HMGB1 在神经元、神经胶质细胞和免疫细胞中的表达和易位, 这种机制可能以一种正反馈的方式相互促进, 并为晚期卒中后自发性癫痫提供病理生理条件。

有研究提示抗 HMGB1 mAb 及甘草甜素具有抗癫痫能力, 研究者向癫痫小鼠注射不同剂量的抗 HMGB1 mAb, 发现随着剂量的提升, 可以更加有效提高癫痫发作的阈值, 减少全身性癫痫发作的持续时间, 以及癫痫发作的频率和严重程度^[43]。在 KA 诱导的急性癫痫发作模型中, 甘草甜素可抑制海马和血清中的 HMGB1 的增加从而减少小鼠海马中神经元细胞丢失^[44]。由此可见, 阻断 HMGB1 及其下游信号通路, 或者抑制神经胶质细胞的过度兴奋性可能是抗癫痫发作药物治疗的方向。

4 高迁移率族蛋白 1 与缺血性卒中后癫痫发作

缺血性 PSE 的机制目前尚不清楚。大多数现有研究认为细胞离子失衡和兴奋性神经递质是早期癫痫发作的主要原因, 而晚期癫痫发作与胶质瘢痕形成导致神经元兴奋性增加相关^[45]。卒中后早期癫痫发作的机制包括: ① 神经元缺血急性阶段, 谷氨酸增加, 去极化阈值降低^[46-47]; ② BBB 损伤和脑组织的缺血缺氧都会导致离子泵功能障碍。胞内钙离子、钠离子和细胞外钾离子浓度的升高会引起神经过度兴奋和减少癫痫发作阈值^[48-49]; ③ 缺血性损伤引起的星形胶质细胞和小胶质细胞活化, 产生的炎症介质增多, 从而加剧对 BBB 的损害, 这可能会促进癫痫发生^[50-51]; ④ 神经血管单元完整性的破坏也会诱导白蛋白外渗, 通过激活转化生长因子 (Transforming growth factor, TGF) 信号通路导致细胞外谷氨酸的大量积累^[52]。当兴奋性神经递质谷氨酸盐在细胞外液中大量积累时, 可以诱导或促进癫痫的发生^[53-54]。

但上述机制均未直接证明与 HMGB1 及其通路相关, 亦不能说明 HMGB1 是否参与了 PSE 疾病的

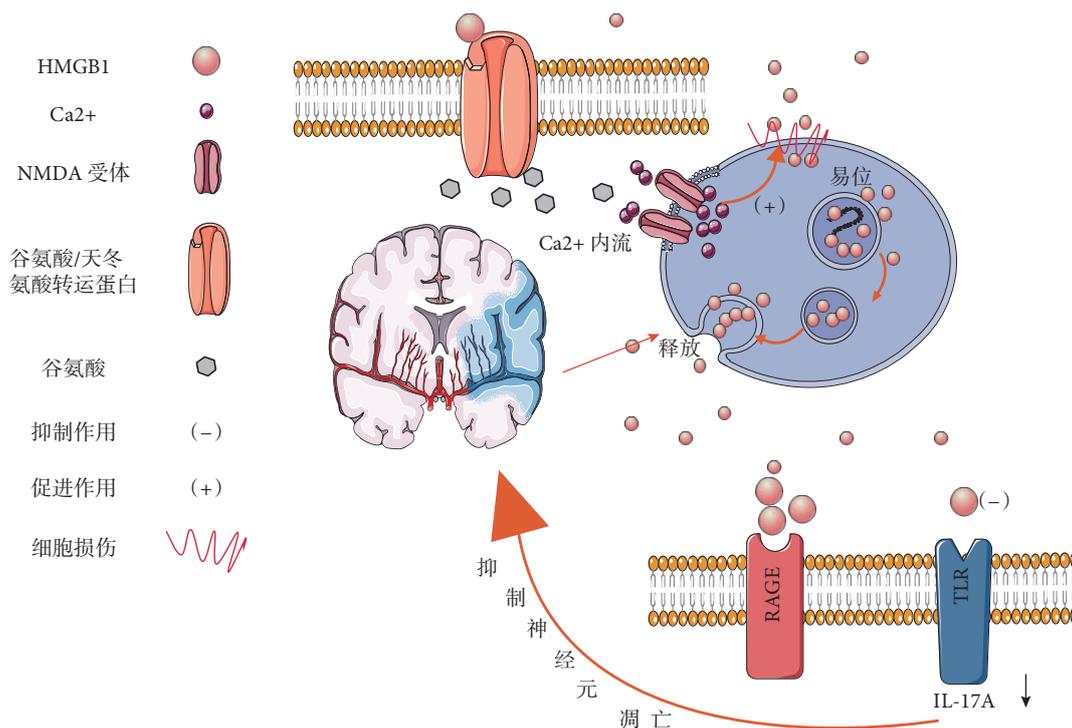


图2 高迁移率族蛋白1在癫痫发作中的机制通路

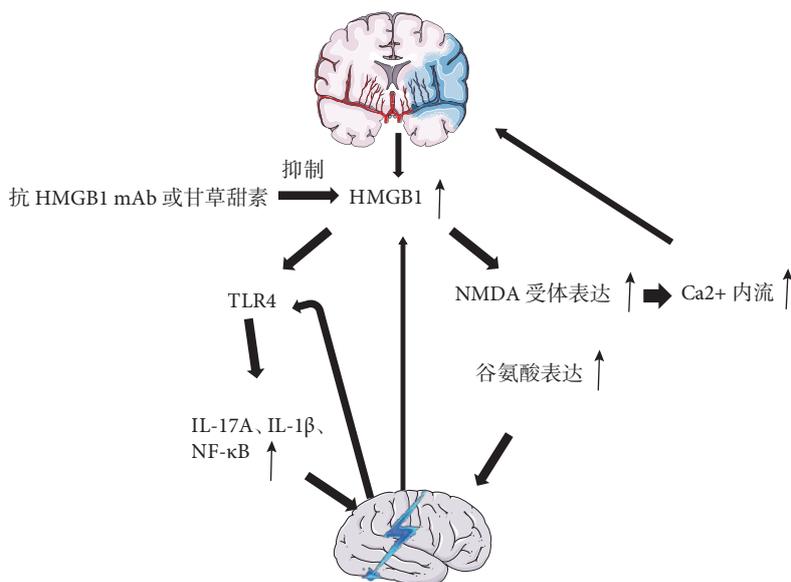


图3 高迁移率族蛋白1与缺血性卒中后癫痫发作的假设机制

发生过程。在 2021 年发表的综述中，作者详细罗列了诸多癫痫模型中 HMGB1 参与涉及的机制，尚未提到 PSE 模型与 HMGB1 的研究进展^[28]。既往研究证明在获得性癫痫的动物模型中，可以通过干扰多种急性损伤病因的过程来预防或中止癫痫，如通过使用酪氨酸激酶受体 B (Tyrosine kinase receptor B, TrkB) / 磷脂酶 C_γ1 (Phospholipase C_γ1, PLC_γ1) 抑制剂、异氟醚或 HMGB1 抗体和腺苷局部给药来减轻或终止癫痫发作^[55]。这些动物模型强调了哺乳

动物雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian Target of rapamycin1, mTOR1)、JAK 激酶 (Janus kinase)-转录因子 STAT 3 (Stransducer and activator of transcription)、白细胞介素-1 受体 (Interleukin 1 receptor, IL-1R)、TLR4 等信号通路和其他炎症通路在脑损伤后癫痫的发生或调节中的作用，这些研究间接说明 HMGB1 及其 IL-1R/TLR4 受体的减少与症状性癫痫病情程度减轻可能相关。

在临床上，研究者使用天麻素联合叶酸和维生素

素 B12 对 PSE 患者进行治疗,结果证明这三种药物联合使用可以明显改善 PSE 患者炎症反应症状,降低同型半胱氨酸基线水平,同时有效控制癫痫发作,临床疗效较好^[56]。近期研究亦表明丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗脑 PSE 能够降低血液中的炎症因子如 HMGB1 的表达水平^[57]。以上的临床研究中,症状性癫痫的改善与 HMGB1 炎症因子的降低有一定关联,但其中机制还需要进一步研究。

鉴于 HMGB1-TLR4 通路及 HMGB1 促进细胞兴奋性在缺血性卒中及癫痫急性期的重要作用,我们可以对 PSE 急性期的相关机制提出如下假设,见图 3。① HMGB1-TLR4 通路在大脑急性缺血缺氧后被激活, HMGB1 上调到一定浓度后,产生致病作用,下游相关炎症因子的出现导致 PSE 的发生发展,并进一步加重脑组织缺血性损伤,诱导癫痫发作;② HMGB1 在缺血性卒中发生后经释放和易位导致谷氨酸及其受体增加,大量 Ca^{2+} 的内流增加细胞毒性,加重脑组织损伤及降低癫痫发作阈值,从而促进癫痫发作,并同时加重颅脑组织缺血缺氧;③ 上述相关机制相辅相成,不能单一将某种机制作为主要作用。

5 小结与展望

本文就缺血性卒中急性期及癫痫发作早期中 HMGB1 相关通路的变化及其在神经元兴奋性的调控作用进行综述,并对 PSE 机制提出假设。大量研究揭示了 HMGB1 在神经元疾病中的确切作用,也展示了其作为生物标志物的潜力,但如何将 HMGB1 的重要作用具体化,运用到临床给患者带来福音,并对其如何干预,这些问题缺口仍然是一项关键任务。随着更多精确的神经科学技术的运用,这些问题在将来可能会逐一得到解决。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Lühdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia*, 1986, 27(4): 458-463.
- Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*, 2007, 6(12): 1106-1014.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, *et al.* Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 671-675.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, *et al.* Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1102-1108.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, *et al.* Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1205-1214.
- Ma A, Al A, Ea A, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of early seizures after mechanical thrombectomy. *Journal of the Neurological Sciences*, 2019, 396: 235-239.
- Galanopoulou AS, Löscher W, Lubbers L, *et al.* Antiepileptogenesis and disease modification: progress, challenges, and the path forward-Report of the Preclinical Working Group of the 2018 NINDS-sponsored antiepileptogenesis and disease modification workshop. *Epilepsia Open*, 2021, 6(2): 276-296.
- Stros M. HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(1-2): 101-113.
- Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(3): 189-201.
- Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(4): 195-202.
- Naglova H, Bucova M. HMGB1 and its physiological and pathological roles. *Bratisl Lek Listy*, 2012, 113(3): 163-171.
- Venereau E, De Leo F, Mezzapelle R, *et al.* HMGB1 as biomarker and drug target. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 534-544.
- Maroso M, Balosso S, Ravizza T, *et al.* Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat. Med*, 2010, 16(4): 413-419.
- Kim JB, Choi JS, Yu YM, *et al.* HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. *J Neurosci*, 2006, 26(24): 6413-6421.
- Wang J, Hu X, Xie J, *et al.* Beta-1-adrenergic receptors mediate Nrf2-HO-1-HMGB1 axis regulation to attenuate hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocytes injury in vitro. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(2): 767-777.
- Fujita K, Motoki K, Tagawa K, *et al.* HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2016, 6: 31895.
- Okuma Y, Liu K, Wake H, *et al.* Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. *Yakugaku Zasshi*, 2014, 134(6): 701-705.
- Sasaki T, Liu K, Agari T, *et al.* Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2016, 275(Pt 1): 220-231.
- Andersson Å, Covacu R, Sunnemark D, *et al.* Pivotal advance:HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. *Leukoc. Biol*, 2008, 84: 1248-1255.
- Andersson U, Yang H, Harris, H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(3): 263-277.
- Bianchi ME, Crippa MP, Manfredi AA, *et al.* High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity and tissue repair. *Immunol. Immunol Rev*, 2017, 280(1): 74-82.
- Kim JB, Lim CM, Yu YM, *et al.* Induction and subcellular

- localization of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the postischemic rat brain. *J Neurosci Res*, 2008, 86(5): 1125-1131.
- 24 Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, *et al.* DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci*, 2015, 35(2): 583-598.
 - 25 Zhang J, Wu Y, Weng Z, *et al.* Glycyrrhizin protects brain against ischemia-reperfusion injury in mice through HMGB1-TLR4-IL-17A signaling pathway. *Brain Res*, 2014, 1582: 176-186.
 - 26 Zhang J, Takahashi HK, Liu K, *et al.* Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats. *Stroke*, 2011, 42(5): 1420-1428.
 - 27 Wang J, Han D, Sun M, *et al.* A combination of remote ischemic preconditioning and cerebral ischemic postconditioning inhibits autophagy to attenuate plasma HMGB1 and induce neuroprotection against stroke in rat. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(4): 424-431.
 - 28 Dai S, Zheng Y, Wang Y, *et al.* HMGB1, neuronal excitability and epilepsy. *Acta Epileptologica*, 2021, 3(1): 9.
 - 29 Iori V, Maroso M, Rizzi M, *et al.* Receptor for advanced glycation Endproducts is upregulated in temporal lobe epilepsy and contributes to experimental seizures. *Neurobiol Dis*, 2013, 58: 102-114.
 - 30 Zurolo E, Iyer A, Maroso M, *et al.* Activation of toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signalling in malformations of cortical development. *Brain*, 2011, 134(Pt 4): 1015-1032.
 - 31 Zhang Z, Liu Q, Liu M, *et al.* Upregulation of HMGB1-TLR4 inflammatory pathway in focal cortical dysplasia type II. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 27.
 - 32 Han Y, Yang L, Liu X, *et al.* HMGB1/CXCL12-mediated immunity and Th17 cells might underlie highly suspected autoimmune epilepsy in elderly individuals. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1285-1293.
 - 33 Ai P, Zhang X, Xie Z, *et al.* The HMGB1 is increased in CSF of patients with an anti-NMDAR encephalitis. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(2): 277-282.
 - 34 Lauren W, Karen T, Emanuele R, *et al.* High mobility group box 1 in the inflammatory pathogenesis of epilepsy: profiling circulating levels after experimental and clinical seizures. *Lancet*, 2014, 383(Suppl 1): S105-S105.
 - 35 Kan M, Ong L, Zhang X, *et al.* Circulating high mobility group box-1 and toll-like receptor 4 expressions increase the risk and severity of epilepsy. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(7): 230-235.
 - 36 Liu AH, Wu YT, Wang YP. MicroRNA-129-5p inhibits the development of autoimmune encephalomyelitis-related epilepsy by targeting HMGB1 through the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Brain Res Bull*, 2017, 132: 139-149.
 - 37 Ravizza T, Terrone G, Salamone A, *et al.* High mobility group box 1 is a novel pathogenic factor and a mechanistic biomarker for epilepsy. *Brain Behav Immun*, 2018, 72: 14-21.
 - 38 Balosso S, Liu J, Bianchi ME, *et al.* Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(12): 1726-1740.
 - 39 Iori V, Iyer AM, Ravizza T, *et al.* Blockade of the IL-1R1/TLR4 pathway mediates disease-modification therapeutic effects in a model of acquired epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2017, 99: 12-23.
 - 40 De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, *et al.* Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(7): 2623-2633.
 - 41 Boer K, Spliet WG, van Rijen PC, *et al.* Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia. *J Neuroimmunol*, 2006, 173(1-2): 188-195.
 - 42 Ravizza T, Boer K, Redeker S, *et al.* The IL-1 β system in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(1): 128-143.
 - 43 Zhao J, Zheng Y, Liu K, *et al.* HMGB1 is a therapeutic target and biomarker in diazepam-refractory status epilepticus with wide time window. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 710-721.
 - 44 Luo L, Jin Y, Kim ID, *et al.* Glycyrrhizin attenuates kainic acid-induced neuronal cell death in the mouse hippocampus. *Exp Neurobiol*, 2013, 22(2): 107-115.
 - 45 Doria JW, Forgacs PB. Incidence, Implications, and Management of Seizures Following Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(7): 37.
 - 46 Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, *et al.* Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*, 2000, 57(11): 1617-1622.
 - 47 Lambrakis CC, Lancman ME. The phenomenology of seizures and epilepsy after stroke. *Epilepsy*, 1998, 11: 233-40.
 - 48 Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *European Journal of Neurology*, 2019, 26(1): 18-23.
 - 49 Kamp MA, Dibue M, Schneider T, *et al.* Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia. *Stroke Res Treat*, 2012, 2012: 382146.
 - 50 Feher G, Gurdan Z, Gombos K, *et al.* Early seizures after ischemic stroke: focus on thrombolysis. *CNS Spectr*, 2020, 25(1): 101-113.
 - 51 Kim SY, Buckwalter M, Soreq H, *et al.* Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl 6): 37-44.
 - 52 Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int*, 2017, 107: 219-228.
 - 53 Xie WJ, Dong M, Liu Q, *et al.* Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: changes in neurotransmitter levels. *Translational Neuroscience*, 2016, 7(1): 1-5.
 - 54 Sun DA, Sombati S, DeLorenzo R. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke*, 2001, 32(10): 2344-2350.
 - 55 Klein P, Dingleline R, Aronica E, *et al.* Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: do they translate. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 37-66.
 - 56 Zhou H, Wang N, Xu L, *et al.* The efficacy of gastrodin in combination with folate and vitamin B12 on patients with epilepsy after stroke and its effect on HMGB-1, IL-2 and IL-6 serum levels. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4801-4806.
 - 57 Tao S, Sun J, Hao F, *et al.* Effects of sodium valproate combined with lamotrigine on quality of life and serum inflammatory factors in patients with poststroke secondary epilepsy. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(5): 104644.

• 综 述 •

癫痫细胞模型的建立及应用

李硕¹, 薛国芳²

1. 山西医科大学第二临床医学院(太原 030000)

2. 山西医科大学第二医院 神经内科(太原 030000)

【摘要】 癫痫是神经系统的第二大疾病, 癫痫模型是癫痫相关研究的重要工具, 其中细胞模型具有造模简单、干扰因素少、结果直观等优点, 且从单细胞培养向多细胞共培养发展, 以在维持其上述优点的同时更大程度上地还原其在体环境, 也满足了不同的实验需求。在抗癫痫发作药物、癫痫病理生理学以及生物标志物等研究中有广泛的应用。癫痫细胞模型可初步筛选可能抗癫痫发作的药物, 而已被证实的抗癫痫发作药物也可进一步探索其作用机制。癫痫病理生理学机制复杂, 在细胞模型中可针对某种机制进行独立研究, 排除其他因素的干扰。生物标志物对于疾病临床有极大意义, 细胞模型可对癫痫的生物标志物进行初步筛选和验证。本文概述了常用癫痫细胞模型的细胞系、培养体系、诱导方法及应用, 可作为选择癫痫模型时的参考依据。

【关键词】 癫痫; 细胞模型; 神经胶质细胞; 神经元

癫痫是神经系统仅次于头痛的第二大疾病, 目前全球约有 7 000 万患者深受其扰, 并且给家庭、社会带来了沉重的负担^[1]。对其发病机制及病理生理的研究一直在进行并且依赖于癫痫模型。常用的癫痫模型有动物模型、脑片模型和细胞模型^[2]。动物模型可更好地模拟癫痫发作时体内复杂的病理生理活动, 脑片模型在排除体内干扰因素(如血脑屏障、激素水平等)的同时保留了细胞在体时的微环境, 与二者相比, 细胞模型成本相对较低、造模耗时短, 在一定程度上节约资源, 操作简单、结果更直观。尤其针对于药物和机制深层的分子研究, 更容易排除干扰因素的细胞模型显然更为准确。此外, 越来越多的实验结果证明, 神经元和神经胶质细胞参与了癫痫发生的不同阶段, 可能成为癫痫治疗的新靶点^[3-5]。因此, 癫痫细胞模型在癫痫的基础研究中可发挥重要作用, 本文对其建立方法及主要应用做一综述。

1 癫痫细胞模型的类型

癫痫研究中主要使用的细胞模型类型有: 单细胞培养模型(如 BV2 小胶质细胞、原代胶质细胞、CHME3 小胶质细胞、SVG 星形胶质细胞等), 共培养模型(如星形胶质细胞-小胶质细胞共培养炎症模型、神经元-星形胶质细胞共培养模型等), 三培养模型(小胶质细胞-神经元-脑内皮细胞三培

养模型^[6]等)。单细胞培养方式较为简单, 仅针对单一一种类细胞, 可直观地显示在外界因素刺激下该种细胞活力、增殖、形态变化、细胞因子分泌等反应情况, 直接证明在某种刺激下该细胞的病理生理变化; 但其完全脱离了体内细胞组织环境, 缺失了受到刺激时细胞之间相互应答的影响, 与在体条件具有较大的差异。细胞共培养可以很好地解决单细胞培养中缺失细胞间相互作用的缺点, 更真实地模拟细胞在体环境, 使细胞最大程度地维持其体内结构功能。根据多种细胞间是否直接接触可分为直接接触式共培养和非接触式共培养^[7]。直接接触式共培养适用于功能联系紧密或体内分布层次明显的几种细胞, 如小胶质细胞和星形胶质细胞之间联系密切且二者间具有明确的交互对话, 即可使用该种共培养方式^[8-9], 但研究物质分泌、细胞内结构时无法明确定位。非接触式共培养是通过培养液刺激、Banker 共培养、Transwell 小室共培养等方法进行细胞培养, 培养液刺激只适用于细胞单向作用和旁分泌, 后两者可进行细胞间双向作用的研究, 但三者无法研究需细胞接触才可发挥作用的结构功能(如突触等)。构建细胞模型所用的细胞主要分为两大类: 原代细胞和商业细胞系。原代培养细胞是指从体内分离的组织细胞立刻在体外接种培养的细胞, 与体内功能结构最为相近, 是研究药物最好的培养物。与商业细胞系相比, 原代细胞的存活能力较低, 培养环境要求较高, 培养难度较大, 传代次数很少。商业细胞系最大的优点是稳定, 具有原代细胞的各项功能特点且高度纯化, 广

DOI: 10.7507/2096-0247.202204007

基金项目: 山西人力资源和社会保障厅(晋财社[2019]91号)

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



泛应用于实验研究中。

2 癫痫细胞模型建立方法

Sombati 癫痫细胞模型是常用的模型之一,使用无镁或低镁细胞外液处理神经元^[10]、神经元-星形胶质细胞共培养物等细胞 3 小时,即可出现细胞惊厥放电,诱导自发反复性癫痫样放电的神经元模型^[11]。其主要原理是 Mg^{2+} 可拮抗兴奋性氨基酸,低镁细胞外液抵消了 Mg^{2+} 的拮抗作用,导致细胞兴奋性增加,容易出现异常放电;此外 Mg^{2+} 是 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体——离子型谷氨酸受体的一种亚型——的拮抗剂,低 Mg^{2+} 条件下 NMDA 离子通道开放时间延长, Ca^{2+} 内流增加。另一种常见的造模方式是使用红藻氨酸 (Kainic acid, KA) 诱导^[12], KA 是兴奋性神经递质谷氨酸的类似物,作用于 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体导致 Ca^{2+} 过量内流,引起细胞内 Ca^{2+} 超载,引起神经元损伤,从而产生致痫作用。除神经元外,KA 还可以作用于神经胶质细胞,诱导神经胶质细胞增殖活化,生成促炎细胞因子,导致神经炎症,有利于癫痫中神经炎症机制的研究。匹鲁卡品是动物颞叶癫痫模型的常用诱导药物,但也有研究用于建立癫痫的细胞模型^[13]。此外,也有研究提出了谷氨酸诱导的癫痫细胞模型,用于研究卒中后癫痫的相关机制^[14]。青霉素作为最常见的抗生素之一,早在 20 世纪中期就已经有学者发现其具有神经毒性,可能通过与抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 结合从而抑制其合成与转运而导致大脑兴奋性增高,因此可被用于实验中构建癫痫发作模型^[15]。

3 癫痫细胞模型的应用

3.1 抗癫痫发作药物

抗癫痫发作药物是目前治疗癫痫的主要方式,但仍有部分患者不能通过现有药物控制发作,因此亟需更有效的新型抗癫痫发作药物研发或非药物治疗策略。临床前对于抗癫痫发作药物的筛选及对其作用机制、靶点的研究依赖于癫痫模型。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian Target of rapamycin, mTOR) 信号通路已被证明与神经炎症有关并参与癫痫发生过程^[16]。雷帕霉素和依维莫司是两种 mTOR 抑制剂, Yang 等^[12] 使用脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 和 KA 处理 BV2 小胶质细胞建立神经炎症和癫痫细胞模型,对两种药物在神经炎症和癫痫中的作用进行了比较,证明了依维

莫司可减轻神经炎症,具有抗癫痫活性。此外,已被临床广泛用于治疗癫痫的抗癫痫发作药物仍有其未开发潜力。Kaur 等^[17] 使用 C6 神经胶质瘤细胞系作为模型,研究了几种抗癫痫发作药物在肿瘤相关癫痫中的疗效,结果显示托吡酯可诱导胶质瘤细胞分化而诱导细胞死亡,保持了正常细胞的生长环境,在其研究的三种药物 (加巴喷丁、丙戊酸和托吡酯) 中,可能是治疗肿瘤相关癫痫的有效药物。

左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 是一种成熟的抗癫痫发作药物,在世界范围内被批准用于治疗伴或不伴有继发性全身性发作的部分性发作^[18]。有关其作用机制的研究一直在进行。Haghikia 等^[19] 建立了星形胶质细胞-小胶质细胞共培养模型,使用白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和 LPS 处理细胞,证明了 LEV 增强共培养物中 Cx43 表达和星形胶质细胞的耦合强度。在该实验的基础上, Stienen 等^[20] 通过 IL-1 β 处理星形胶质细胞-小胶质细胞共培养模型来引发炎症反应,证明了 LEV 通过转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 发挥其抗炎作用。Itoh 等^[21] 的实验证明,左乙拉西坦抑制了小胶质细胞和海马星形胶质细胞活化所导致的促炎因子的上调。随后,他们使用 ATP、LPS 处理 BV2 小胶质细胞,证明左乙拉西坦抑制了小胶质细胞的吞噬作用和炎症反应,可能是其抑制癫痫发作的机制之一^[22]。在此基础上,他们进一步通过加帽端测序 (Cap analysis of gene expression and deep sequencing, CAGE-seq) 鉴定 BV2 小胶质细胞中 LEV 的可能靶点,使用 LPS 建立炎症模型,确定了 Fos 样抗原 1 (Fos-like antigen 1, FosL1) 是 LEV 抗炎作用的靶点,可能是其抗癫痫作用的机制之一^[23]。

3.2 癫痫病理生理学研究

癫痫可由多种因素引起,发病机制复杂且尚未完全厘清,深化有关癫痫发病机制的研究对于治疗癫痫有着极为重要的意义。在红藻氨酸诱导的癫痫细胞模型中,出现神经胶质细胞的活化,导致肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-12、IL-18 等炎症细胞因子水平升高^[12-24],证明癫痫发作导致神经炎症发生。同时,炎症细胞因子又能促进癫痫发作^[25]。由此可见,神经炎症和癫痫发生互为因果、相互促进。因此对神经炎症机制的研究,可为癫痫治疗提供新的思路,即抑制神经炎症的发生发展可能有利于癫痫的治疗与转归。在 LPS 诱导的细胞炎症模型中,许多证据表明通过靶向 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)、髓

样分化因子 (Myeloid differentiation factor88, MyD88)、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶 B/信号传导及转录激活蛋白 (Protein kinase B/signal transducer and activator of transcription, AKT/STAT) 等信号通路, 可抑制神经胶质细胞炎症发生^[26-28], 可能成为癫痫治疗的靶点。炎症小体是一种多聚蛋白复合物, 主要在机体免疫防御功能和无菌炎症过程中发挥作用, 可能是多种神经系统疾病的机制基础, 具有一定制定治疗策略的前景。Shen 等^[29] 通过无镁培养液培养 SH-SY5Y 细胞 (人神经母细胞瘤细胞系) 构建癫痫细胞模型, 增加了炎症小体的表达, 加入炎症小体抑制剂后神经元死亡减少, 证明在癫痫发作中炎症小体与神经元死亡相关。

癫痫是由大脑神经元异常放电所导致的大脑功能紊乱的疾病, 因此除神经炎症外, 负责细胞间信息传递功能的结构 (如缝隙连接、突触) 与细胞离子流动与癫痫发病和病理生理学密切相关。缝隙连接 (Gap junction, GJ) 是细胞膜表面相邻细胞间重要的离子通道, 使动作电位在原本电阻很大的细胞之间传播, 参与细胞间的信息传递, 使功能一致的同类型细胞快速发生同步化活动, 有利于生命活动的进行。电突触即是以缝隙连接为结构基础的。星形胶质细胞表面表达缝隙连接蛋白 43 (Connexin 43 protein, Cx43), 抗癫痫发作药物拉莫三嗪和托吡酯在小胶质细胞-星形胶质细胞炎症模型中诱导了 Cx43 表达增加, 同时减少了小胶质细胞的活化, 抑制了炎症反应, 小胶质细胞的活化可能影响了星形胶质细胞连接网络的通讯功能。Cx43 可能是拉莫三嗪和托吡酯抗癫痫作用的靶点之一, 但对其磷酸化及通讯功能产生了哪些影响尚不清楚^[9]。突触 (Synapse) 的主要生理功能是细胞间信息的传递, 还可以储存、释放、再摄取神经递质。其中, 存在突触结构而无突触功能的称为沉默突触。在无镁细胞外液诱导的海马神经元-星形胶质细胞共培养的癫痫细胞模型中, 癫痫发作导致细胞突触异常, 沉默突触比例增加, 有可能促进了癫痫的发展^[11]。神经元电信号的产生与传播离不开离子通道, 有学者建立了一种神经元-胶质细胞耦合模型, 模拟体内各种离子的流动, 研究了星形胶质细胞电压门控钙通道改变离子水平诱发癫痫的机制^[30]。

血脑屏障 (Blood brain barrier, BBB) 可以阻止某些物质进入脑组织, 是维持大脑正常生理环境的

重要结构, 因此与脑部疾病联系紧密。据报道, 癫痫可以加重 BBB 的损伤, BBB 损伤又会促进癫痫的发展, 其可能原因是 BBB 渗漏的促痫成分、水通道蛋白表达改变、GABA 能神经元抑制减少^[31]。利用 Transwell 小室或微流控芯片可以构建 BBB 的细胞模型^[32], 结合癫痫细胞模型的构建方法, 理论上可以构建癫痫状态下的 BBB 体外模型, 可能会成为研究癫痫中 BBB 分子机制的重要工具。

3.3 癫痫生物标志物

有效准确的生物标志物对于疾病的预防、诊断、严重程度判断、预后情况都有极大的指导意义。近年来癫痫的主要生物标志物有基因生物标志物、miRNA、炎性反应性生物标志物等^[33]。迄今为止, 大多数癫痫标志物的研究集中在 miRNA^[34]。Iye 等^[35]、van Scheppingen 等^[36]、Korotkov 等^[37]、Wan 等^[38] 先后用人星形胶质细胞 (来源于流产婴儿或颞叶癫痫患者脑组织) 培养物研究了不同 miRNA 在癫痫发生中的作用, 部分 miRNA 被证明在患者血液中含有升高, 有作为生物标志物可能。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 是一种高度保守的核蛋白, 在哺乳动物中广泛表达, 可通过 Toll 样受体促进炎症反应并在癫痫中发挥重要作用。Zaben 等^[39] 使用癫痫患者手术切除的皮质和海马组织, 进行显微手术解剖后进行细胞培养, 分别构建 3D 和 2D 细胞模型, 表明 HMGB1 作为炎症信号, 其抗神经性抑制了模型中海马神经元的发生。此外, 已有文献报道 HMGB1 在区分耐药患者时表现出高特异性和选择性, 可作为预测生物标志物^[40]。

4 小结与展望

目前对于癫痫的治疗以抗癫痫发作药物为主, 但仍有 1/3 的患者发作不能完全控制。因此, 需要深入了解癫痫发生机制, 开发癫痫治疗的新靶点或新型药物。而癫痫细胞模型在其中发挥非常重要的作用。如今细胞模型不断发展, 在二维细胞模型的基础上已经有三维共培养模型, 如组织型共培养和器官型共培养, 更大程度上还原在体环境, 同时又保留了细胞模型的优势。尽管如此, 细胞模型仍存在不能完美复刻人体内复杂生理环境的缺点, 因此可与动物模型联合使用, 在未来针对癫痫的发病机制和新型药物研究中发挥其最大价值。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Stern J M, Sankar R, Sperling M. Medication-resistant epilepsy: diagnosis and treatment. Cambridge University Press, 2020.
- 2 顾友余, 陈文杰, 秦炯. 癫痫研究中常用的体外模型及啮齿类动物模型. 生理科学进展, 2019, 50(5): 375-380.
- 3 Di Nunzio M, Di Sapia R, Sorrentino D, *et al.* Microglia proliferation plays distinct roles in acquired epilepsy depending on disease stages. *Epilepsia*, 2021, 62(8): 1931-1945.
- 4 Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, *et al.* Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 3): 27-38.
- 5 Robel S, Buckingham SC, Boni JL, *et al.* Reactive astrogliosis causes the development of spontaneous seizures. *The Journal of Neuroscience*, 2015, 35(8): 3330-3345.
- 6 Zheng YF, Zhou X, Chang D, *et al.* A novel tri-culture model for neuroinflammation. *Journal of neurochemistry*, 2021, 156(2): 249-261.
- 7 杨盛, 何然, 张飞燕, 等. 细胞共培养模型及其在中枢神经系统疾病研究中的应用. *药学报*, 2016, 51(3): 338-346.
- 8 郭雅静, 薛国芳. 小胶质细胞和星形胶质细胞及其相互作用对癫痫发生影响的研究进展. *癫痫杂志*, 2021, 7(3): 252-256.
- 9 Faustmann TJ, Corvace F, Faustmann PM, *et al.* Effects of lamotrigine and topiramate on glial properties in an astrocyte-microglia co-culture model of inflammation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2022, 25(3): 185-196.
- 10 Deshpande LS, Delorenzo RJ, Churn SB, *et al.* Neuronal-specific inhibition of endoplasmic reticulum $mg(2+)/ca(2+)$ atpase $ca(2+)$ uptake in a mixed primary hippocampal culture model of status epilepticus. *Brain Sciences*, 2020, 10(7): 438.
- 11 体外共培养癫痫细胞模型中沉默突触的转化及AMPA受体亚基的变化. 重庆医科大学, 硕士学位论文, 2014: 1-58.
- 12 Yang MT, Lin YC, Ho WH, *et al.* Everolimus is better than rapamycin in attenuating neuroinflammation in kainic acid-induced seizures. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 15.
- 13 高莱茵. 匹鲁卡品诱导神经细胞铁死亡的发生及其机制研究. 河北师范大学, 硕士学位论文, 2021: 1-69.
- 14 Delorenzo RJ, Sun DA, Blair RE, *et al.* An in vitro model of stroke-induced epilepsy: Elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis. *International Review of Neurobiology*, 2007, 81: 59-84.
- 15 Zhu X, Chen Y, Du Y, *et al.* Astragaloside iv attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the mapk signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1): 643-647.
- 16 Ostendorf AP, Wong M. Mtor inhibition in epilepsy: Rationale and clinical perspectives. *CNS Drugs*, 2015, 29(2): 91-99.
- 17 Kaur T, Manchanda S, Saini V, *et al.* Efficacy of anti-epileptic drugs in the treatment of tumor and its associated epilepsy: An in vitro perspective. *Annals of Neurosciences*, 2016, 23(1): 33-43.
- 18 Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*, 2011, 71(4): 489-514.
- 19 Haghikia A, Ladage K, Hinkerohe D, *et al.* Implications of antiinflammatory properties of the anticonvulsant drug levetiracetam in astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 2008, 86(8): 1781-1788.
- 20 Stienen MN, Haghikia A, Dambach H, *et al.* Anti-inflammatory effects of the anticonvulsant drug levetiracetam on electrophysiological properties of astroglia are mediated via $tgfb1$ regulation. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 162(2): 491-507.
- 21 Itoh K, Ishihara Y, Komori R, *et al.* Levetiracetam treatment influences blood-brain barrier failure associated with angiogenesis and inflammatory responses in the acute phase of epileptogenesis in post-status epilepticus mice. *Brain Research*, 2016, 1652: 1-13.
- 22 Itoh K, Taniguchi R, Matsuo T, *et al.* Suppressive effects of levetiracetam on neuroinflammation and phagocytic microglia: a comparative study of levetiracetam, valproate and carbamazepine. *Neuroscience Letters*, 2019, 708: 134363.
- 23 Niidome K, Taniguchi R, Yamazaki T, *et al.* Fosl1 is a novel target of levetiracetam for suppressing the microglial inflammatory reaction. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 2021.
- 24 Zhang XM, Zhu J. Kainic acid-induced neurotoxicity: targeting glial responses and glia-derived cytokines. *Current Neuropharmacology*, 2011, 9(2): 388-398.
- 25 Terrone G, Salamone A, Vezzani A. Inflammation and epilepsy: Preclinical findings and potential clinical translation. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23(37): 5569-5576.
- 26 Tylek K, Trojan E, Leskiewicz M, *et al.* Time-dependent protective and pro-resolving effects of fpr2 agonists on lipopolysaccharide-exposed microglia cells involve inhibition of nf-kb and mapks pathways. *Cells*, 2021, 10(9): 2373.
- 27 Liu Q, Zhang Y, Liu S, *et al.* Cathepsin c promotes microglia m1 polarization and aggravates neuroinflammation via activation of $ca(2+)$ -dependent $pkc/p38mapk/nf-kb$ pathway. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 10.
- 28 Ryu KY, Lee HJ, Woo H, *et al.* Dasatinib regulates lps-induced microglial and astrocytic neuroinflammatory responses by inhibiting akt/stat3 signaling. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 190.
- 29 Shen K, Mao Q, Yin X, *et al.* Nlrp3 inflammasome activation leads to epileptic neuronal apoptosis. *Current Neurovascular Research*, 2018, 15(4): 276-281.
- 30 独盟盟, 袁洽轩, 李佳佳, 等. 星形胶质细胞膜电位门控钙离子通道调控神经元癫痫放电. *动力学与控制学报*, 2020, 18(1): 49-55.
- 31 Baruah J, Vasudevan A, Köhling R. Vascular integrity and signaling determining brain development, network excitability, and epileptogenesis. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 1583.
- 32 张海妮, 张瑞丽, 王千秋. 体外血脑屏障模型的研究及其应用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(3): 303-306.
- 33 扶宇, 李经纶, 王本瀚, 等. 癫痫生物标志物的研究进展. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(05): 376-378.
- 34 Pitkänen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N, *et al.* Epilepsy biomarkers - toward etiology and pathology specificity. *Neurobiology of Disease*, 2019, 123: 42-58.
- 35 Iyer A, Zurolo E, Prabowo A, *et al.* Microrna-146a: a key regulator of astrocyte-mediated inflammatory response. *PloS One*, 2012, 7(9): e44789.
- 36 Van Scheppingen J, Mills JD, Zimmer TS, *et al.* Mir147b: a novel key regulator of interleukin 1 beta-mediated inflammation in human astrocytes. *Glia*, 2018, 66(5): 1082-1097.
- 37 Korotkov A, Broekaart DWM, Banhaewa L, *et al.* Microrna-132 is overexpressed in glia in temporal lobe epilepsy and reduces the expression of pro-epileptogenic factors in human cultured astrocytes. *Glia*, 2020, 68(1): 60-75.
- 38 Wan Y, Yang ZQ. Lncrna neat1 affects inflammatory response by

- targeting mir-129-5p and regulating notch signaling pathway in epilepsy. *Cell Cycle (Georgetown, Tex)*, 2020, 19(4): 419-431.
- 39 Zaben M, Haan N, Sharouf F, *et al.* Il-1 β and hmgb1 are anti-neurogenic to endogenous neural stem cells in the sclerotic epileptic human hippocampus. *Journal of Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 218.
- 40 Walker LE, Sills GJ, Jorgensen A, *et al.* High-mobility group box 1 as a predictive biomarker for drug-resistant epilepsy: a proof-of-concept study. *Epilepsia*, 2022, 63(1): e1-e6.

癫痫发作期相关生物标志物的研究进展



刘磊¹, 马维宁², 李少一³

1. 辽宁省凌源监狱管理分局中心医院 神经外科 (凌源 122500)

2. 中国医科大学附属盛京医院 神经外科 (沈阳 110000)

3. 中国医科大学附属盛京医院 神经外科 (沈阳 110000)

【摘要】 癫痫是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。临床上癫痫致病的原因及机制较为复杂,癫痫的诊断需要症状学及脑电图的支持。但是由于癫痫发作早期症状学较为隐匿且容易与其他发作性疾病相混淆,脑电图也可能表现为正常,因此,癫痫的早期诊断一般较为困难。回顾既往的研究报道,以癫痫发作期是否存在诊断性生物标志物为出发点,阐述与发作相关的血清学及脑脊液标记物,本综述主要关注癫痫发作期相关的蛋白、激素及炎症因子等方面,目的在于筛选出具有代表性的癫痫发作期相关生物标志物,为癫痫的早期诊断提供新的思路。

【关键词】 癫痫发作期; 生物标志物; 相关蛋白; 激素; 炎症因子

癫痫是人类神经系统常见的疾病,有多种不同的表现形式,严重影响患者的生活质量^[1]。癫痫影响着全球超过 7 000 万人^[2],中国约有 1 000 万癫痫患者且存在巨大的癫痫治疗缺口^[3]。

癫痫发作和癫痫是神经病学日常临床实践的一部分。诊断癫痫的最大障碍是癫痫发作是短暂的,突发的,发作频率不定,导致临床医生对于是否存在癫痫发作难以判断。癫痫的诊断主要基于患者的临床症状、脑电图及神经影像学的检查等,且需要排除具有相似症状的其他疾病,例如:精神性非癫痫发作、晕厥等^[4]。神经性疾病和精神性疾病共同存在于癫痫患者中很常见,他们可能与癫痫的发生有共同的发病机制^[5]。鉴于癫痫发作的瞬时性特点,且癫痫早期的患者,脑电图可能存在正常的现象,这就给我们的诊断带来很大困难。因此,是否有更简便、快捷的确认痫性发作的方法,即有效的对癫痫的诊断具有重要意义的生物标志物呢?近几年对癫痫发病机制的研究显著增多,癫痫反复发作会导致脑神经元损害,不仅有反应性胶质增生,而且炎症反应也参与其中^[6]。在癫痫发作后脑脊液以及血液循环中的部分生物化学物质含量均会产生一定特异性的变化。随着测序技术的进步,在获取人脑组织样本方面的困难促使研究人员在癫痫的背景下对血液、血清、血浆和脑脊液中的标本进行了研究^[7],并进一步寻找癫痫发作期相关

标志物。

通过总结既往文献,整理与癫痫发作期相关的生物标志物,通过以下三个方面进行概述:①癫痫发作期相关的神经系统特异性蛋白;②癫痫发作期相关的激素;③癫痫发作期相关的炎症因子。

1 癫痫发作期相关的蛋白

1.1 S100B 蛋白

S100B (Calcium binding protein B) 是一种钙结合蛋白,主要由中枢神经系统中的星形胶质细胞产生和分泌,参与多种细胞反应^[8]。在癫痫发作期内 6 h 即可被检测出,它能够在大脑活动过程中进行多种生物学功能调控,是脑损伤的重要血清学标志物。它在通常情况之下不能顺利从血脑屏障中通过,仅存在于脑脊液中,血清中含量极低。当神经胶质细胞遭到破坏后,导致细胞外液中被胶质细胞释放的 S100B 蛋白水平增高, S100B 蛋白进而穿透受损的血脑屏障而进入到血液中。它可以在脑脊液和血液中测量,并且在创伤性脑损伤、某些神经退行性疾病可以观察到血液中 S100B 水平的增加^[9]。在儿童难治性癫痫中,对血清 S100B 水平的分析十分有助于癫痫在儿童患者中的诊断,与对照组相比,局灶性癫痫患者的血清 S-100B 蛋白水平较高,这可以是局灶性顽固性癫痫患者中神经元损伤的可靠的外周生物标记^[10]。有试验研究癫痫发作 3 天内脑脊液和外周血中 S100B 的表达,结果表明,在癫痫发作后患者血清和脑脊液中 S100B 水平显著高于对照组^[11]。一项纳入 1 057 例受试者的固定效



应 Meta 分析表明,与对照组相比,癫痫患者的外周血 S100B 水平显著增加[Hedges $g=1.568$, 95%CI (1.431, 1.706), $P<0.001$]。大多数亚组分析,证明了外周血 S100B 水平和癫痫之间的统计学显著相关性。血清 S100B 是最有价值的癫痫生物标志物,有助于癫痫的临床诊断和预后^[12]。

1.2 泛素羧基末端水解酶 L1

泛素羧基末端水解酶 L1 (Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, UCH-L1) 是一种主要分布于脑内,同时对人类大脑具有高度特异性的球蛋白。UCH-L1 作为缺血性脑卒中、蛛网膜下腔出血、外伤性脑损伤等急性神经损伤后神经元损伤的可靠和潜在的生物标志物。有研究发现癫痫发作对脑脊液中 UCH-L1 水平有影响。用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测脑脊液 UCH-L1 水平。结果提示,患者癫痫发作后脑脊液中 UCH-L1 水平明显高于对照组。癫痫大发作组脑脊液 UCH-L1 水平显著高于部分性发作组和对照组。癫痫患者的脑脊液 UCH-L1 水平与癫痫发作的严重程度和癫痫发作的持续时间密切相关^[13]。癫痫发作后 6 h 内检验患者血清 UCH-L1 及 S100B 水平,结果显示癫痫组 UCH-L1 及 S100-B 水平显著高于精神源性非癫痫性发作组及健康人群组,精神源性非癫痫性发作组 S100B 水平显著高于健康对照组^[14]。

1.3 可溶性细胞间粘附分子 5

细胞间粘附分子 5 (Inter cellular adhesion molecule-5, ICAM5) 是一种中枢神经系统来源的抗炎蛋白,它是一种神经元糖蛋白,在脑中表达,也可存在于血液中,经由 T 细胞移动性和趋化作用的抑制而作为抗炎蛋白发挥功能。可溶性细胞间粘附分子 (soluble Inter cellular adhesion molecule-5, sICAM5) 可以作为帮助我们诊断癫痫的生物标志物。在癫痫患者血液中, sICAM-5 浓度降低,而促进炎症的白细胞介素 (Interleukin, IL) -1 β 、IL-2 和 IL-8 升高^[15]。详见表 1。

2 癫痫发作期相关的激素

2.1 催乳素

催乳素是一种主要由垂体前叶合成和分泌的肽类激素,催乳素受体在垂体、许多外周组织中有表达,催乳素在不同的脑区具有广泛的功能^[16]。癫痫发作后,血清催乳素水平会迅速上升,特别是发作 10~20 min 后,血清催乳素水平对于区别全面强直阵挛发作和精神性非癫痫发作有很大作用,可以用于癫痫发作的辅助诊断^[17]。

2.2 食欲素

食欲素是由下丘脑分泌的能促进食欲的一种神经肽。食欲素在许多与压力相关的精神疾病相关的表型中发挥着作用,如认知、睡眠-觉醒状态和食欲的变化^[18]。食欲素能提高神经元兴奋性,诱发癫痫活动^[19]。研究发现癫痫和食欲素系统有一定相关性。癫痫发作组与精神性非癫痫发作组和对照组的平均食欲素-A 水平均有显著性差异 ($P<0.001$),对照组与精神性非癫痫发作组间差异无显著性意义 ($P<0.001$)^[20]。

近年来,人们对食欲素受体拮抗剂作为一种新的抗癫痫发作药物的作用机制的研究越来越多。特定类型的食欲素能精细地调节睡眠-觉醒状态,并对癫痫阈值产生深远的后续影响^[21]。大约三分之一的癫痫患者会出现睡眠障碍,癫痫和睡眠障碍之间有一种相互依存的关系。食欲素与睡眠障碍症状相关^[22]。

癫痫持续状态对食欲素/下丘脑分泌素系统的影响还有待研究。检测全身性惊厥性癫痫持续状态患者脑脊液中食欲素-A/下丘脑泌素-1 的含量。对全身性惊厥性癫痫持续状态患者在癫痫停止后 3~10 天内受试者进行了诊断性腰椎穿刺。用放射免疫分析法测定脑脊液样品中食欲素-A 的水平。全身性惊厥性癫痫、缓解期和对照组患者脑脊液中位食欲素 A 浓度差异有显著性 ($P<0.001$)。结果表明脑脊液中的食欲素-A 水平可作为癫痫发作后神经元损伤增加的生物标志,在癫痫发作的发病机制中可能与食欲素系统有关^[23]。详见表 2。

3 癫痫发作期相关的炎症因子

癫痫通常与神经系统的既往病变史有关。损伤的神经元组织中炎症细胞和分子的活化和分解的调节受损是癫痫发展的关键因素。然而,尚不清楚炎症的不平衡调节是如何导致癫痫的。因此,癫痫研究的目标之一是确定和阐明系统性和神经系统疾病中可能进一步发展癫痫进展的相互关联的炎症通路。了解癫痫发生中炎症的神经生物学将有助于开发新的生物标志物,以更好地筛选具有癫痫风险的患者,以及预防和治疗癫痫的新治疗靶点^[24]。

炎症过程以几种方式参与癫痫发生,如影响成纤维细胞生长因子-2 和原肌球蛋白受体激酶 B 信号通路、有害的促炎通路[如 IL-1 β 、IL-1R1 系统]、雷帕霉素通路的哺乳动物靶标、小胶质细胞活性、神经胶质炎性蛋白(如巨噬细胞炎性蛋白、IL-6、C-C 基序配体 2 和 IL-1 β) 的释放、被认为在神经元和

表 1 癫痫发作期相关的蛋白

名称	采样距离发作时间	意义
S100B蛋白	3天内	癫痫发作后S100B蛋白水平增高
泛素羧基末端水解酶L1 (UCH-L1)	48 h内	癫痫发作后UCH-L1水平增高
可溶性细胞间粘附分子5 (sICAM5)	无特定时间	sICAM-5浓度降低

表 2 癫痫发作期相关的激素

名称	采样距离发作时间	意义
泌乳素	10 ~ 20 min达高峰	癫痫患者血清泌乳素水平升高
食欲素	4 h内	癫痫患者血清食欲素-A水平与对照组有显著升高

表 3 癫痫发作期相关的炎症因子

名称	采样距离发作时间	意义
肿瘤坏死因子α (TNFα)	无特定时间	在癫痫发作患者中升高
白介素-6(IL-6)	无特定时间	IL-6 具有在脑损伤过程中起到神经保护因子的功能

小胶质细胞之间的信号通路中起作用的粘附分子以及这些分子之间的连接。需要进一步的研究来评估在临床上有效用于治疗癫痫发生的药物^[25]。

脑损伤或促进癫痫发作事件可以刺激小胶质细胞和星形胶质细胞释放大量的炎症介质，从而在脑组织中启动一系列的炎症过程。促炎分子可通过旁分泌或自分泌作用改变神经兴奋性，影响胶质细胞的生理功能，从而扰乱神经胶质细胞的连接^[26]。癫痫反复发作与免疫介质水平升高有关，免疫介质在触发癫痫中起着关键作用。癫痫患者血清和脑组织中细胞因子水平升高。IL-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子-α (Tumor necrosis factor-α, TNF-α) 是与癫痫发病机制密切相关的促炎细胞因子^[27]。神经炎症和癫痫是相互关联的。神经炎症促进神经元兴奋性增高和癫痫发作，神经胶质细胞免疫功能失调是诱发或促进癫痫发作的常见因素。同时，癫痫急性发作增加了小胶质细胞和星形胶质细胞中促炎细胞因子的产生，触发了炎症介质的下游级联。因此，癫痫发作与炎症介质形成恶性循环^[28]。

在癫痫患者的脑组织中，星形胶质细胞的生理特性发生显著变化，包括炎症通路的激活。越来越多的实验证据表明，促炎分子可以改变胶质细胞-神经元通路，从而导致癫痫发作和癫痫发作相关的神经元损伤^[29]。

癫痫发作和复发的致病过程是临床研究的重点，血液中的炎症介质和神经炎症的分子可为癫痫提供诊断、预后和预测生物标志物。IL-1R、氧化应激和转化生长因子-β 信号与血脑屏障功能障碍的认识，这些是在人类抗药物性癫痫中激活的通路，在

动物模型中可以被调控，从而对癫痫发作和神经系统并发症产生治疗作用^[30]。早期损伤的神经兴奋性，如颅脑损伤、癫痫状态，神经胶质细胞和神经元细胞可分泌多种炎症因子，如 IL-1β、IL-2、IL-6、TNF-α 等。其与受体结合后可以导致中枢神经系统兴奋性发生改变，并参与癫痫的病理过程^[31]。详见表 3。

① IL-6 在中枢神经系统中发挥着极为重要的作用，不但影响神经元的分化、发育，还与神经系统兴奋性的产生和维持有着极为密切的关系。目前多数观点认为其具有抗癫痫脑损伤、保护神经和营养神经作用，有利于神经元修复。有研究表明 IL-6 的缺乏增加了癫痫发作的可能，提示 IL-6 具有在脑损伤过程中起到神经保护因子的功能。在癫痫发作后的 IL-6 水平在发作后 3 ~ 24 h 各时间点均较基线明显升高，差异有显著性 ($P < 0.05$)。强直性阵挛发作后 3 h 和 6 h，IL-6 浓度明显高于单纯部分性发作和复杂部分性发作^[32]。

② TNF-α 是一种有效的标志物，相对于健康患者，其在癫痫患者的血浆或血清中的分布存在差异，其在癫痫发作患者中升高，包括脑脊液和血清中的 TNF-α 水平升高。TNF-α 水平在具有颞叶癫痫的患者中显著升高，表明它是脑中炎症的广泛标志物，重度癫痫组 TNF-α 和 IL-1β 水平高于对照组和轻度癫痫组 ($P < 0.05$)，轻度癫痫组高于对照组 ($P < 0.05$)。研究表明，在药物难治性癫痫病例中，这些细胞因子的血清水平较高^[33]。

4 小结与展望

能够协助癫痫诊断的血清学和脑脊液生物

标志物对于癫痫的早期诊断, 以及癫痫的治疗至关重要。既往研究发现, 目前具有代表性的与癫痫发作期相关的生物标记物主要有 S100B、UCH-L1、ICAM5、泌乳素、食欲素、IL-6、IL-1、TNF- α 等。临床工作中需要进一步根据患者的发作时间检测相关标记物, 结合临床症状及影像学检查等相关辅助检查, 尽量早诊断、早治疗, 减少癫痫给患者及家庭带来的不便和损失, 并进一步详细研究相关标记物, 以期从中能够找出更具有代表性及准确率高的血清学及脑脊液相关标记物, 为癫痫相关疾病的诊断和治疗开辟新思路、新方法, 提高癫痫的早期诊断效率。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Bertran F. L'épilepsie aujourd'hui [Epilepsy today]. *Rev Infirm*, 2018, 67(243): 14-16.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al*. Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- Ding D, Zhou D, Sander JW, *et al*. Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- Hampel KG, Garcés-Sánchez M, Gómez-Ibanez A, *et al*. Desafíos diagnósticos en epilepsia [Diagnostic challenges in epilepsy]. *Rev Neurol*, 2019, 68(6): 255-263.
- Ravizza T, Onat FY, Brooks-Kayal AR, Depaulis A, *et al*. WONOEP appraisal: biomarkers of epilepsy-associated comorbidities. *Epilepsia*, 2017, 58(3): 331-342.
- Ravizza T, Vezzani A. Pharmacological targeting of brain inflammation in epilepsy: therapeutic perspectives from experimental and clinical studies. *Epilepsia Open*, 2018, 3(Suppl 2): 133-142.
- Whitlock JH, Soelter TM, Williams AS, *et al*. Liquid biopsies in epilepsy: biomarkers for etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutics. *Hum Cell*, 2022, 35(1): 15-22.
- da Rosa MI, Simon C, Grande AJ, *et al*. Serum S100B in manic bipolar disorder patients: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 2016, 206: 210-215.
- Astrand R, Undén J. Clinical use of the calcium-binding s100b protein, a biomarker for head injury. *Methods Mol Biol*, 2019, 1929: 679-690.
- Calik M, Abuhandan M, Kandemir H, *et al*. Interictal serum S-100B protein levels in intractable epilepsy: a case-control study. *Neurosci Lett*, 2014, 558(1): 58-61.
- 王晶, 殷亮, 吕涌涛, 冯肖亚. S100B在癫痫患者脑脊液和血清中的表达. *实用医学杂志*, 2016, 32(20): 3422-3424.
- Liang KG, Mu RZ, Liu Y, Jiang D, *et al*. Increased serum s100b levels in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis study. *Front Neurosci*, 2019, 16(5): 13: 456.
- Li Y, Wang Z, Zhang B, *et al*. Cerebrospinal fluid ubiquitin C-terminal hydrolase as a novel marker of neuronal damage after epileptic seizure. *Epilepsy Res*, 2013, 2, 103(2-3): 205-210.
- Asadollahi M, Simani L. The diagnostic value of serum UCHL-1 and S100-B levels in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. *Brain Res*, 2019, 1704: 11-15.
- Pollard JR, Eidelman O, Mueller GP, *et al*. The TARC/sICAM5 ratio in patient plasma is a candidate biomarker for drug resistant epilepsy. *Front Neurol*, 2013, 3(1): 181.
- Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, *et al*. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine*, 2017, 57(2): 199-213.
- Wang YQ, Wen Y, Wang MM, *et al*. Prolactin levels as a criterion to differentiate between psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures: a systematic review. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106508.
- Grafe LA, Bhatnagar S. Orexins and stress. *Front Neuroendocrinol*, 2018, 51: 132-145.
- Razavi BM, Farivar O, Etemad L, *et al*. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist, protected seizure through interaction with GABAA and glutamate receptors. *Iran J Pharm Res*, 2020, 19(2): 383-390.
- Çikrikler HI, Kotan D, Yücel M, Ceylan M, *et al*. The role of Orexin-A levels in epileptic seizure. *Neurosci Lett*, 2020, 24(8): 734: 135097.
- Ng MC. Orexin and epilepsy: potential role of rem sleep. *Sleep*, 2017, 1(3): 1-3.
- Roundtree HM, Simeone TA, Johnson C, *et al*. Orexin receptor antagonism improves sleep and reduces seizures in *kcna1*-null mice. *Sleep*, 2016, 39(2): 357-368.
- Samzadeh M, Papuč E, Furtak-Niczyporuk M, *et al*. Decreased cerebrospinal fluid orexin-a (hypocretin-1) concentrations in patients after generalized convulsive status epilepticus. *J Clin Med*, 2020, 19(10): 3354.
- Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144.
- Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr*, 2017, 29(1): 1-16.
- Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, *et al*. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol*, 2013, 244: 11-21.
- Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr*, 2014, 14(Suppl 1): 3-7.
- Sanz P, García-Gimeno MA. Reactive glia inflammatory signaling pathways and epilepsy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4096.
- Aronica E, Ravizza T, Zurolo E, *et al*. Astrocyte immune responses in epilepsy. *Glia*, 2012, 60(8): 1258-1268.
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 459-472.
- Vega-García A, Fera-Romero I, García-Juárez A, *et al*. Cannabinoids: a new perspective on epileptogenesis and seizure treatment in early life in basic and clinical studies. *Front Behav Neurosci*, 2021, 12(1): 14: 610484.
- Alapirtti T, Lehtimäki K, Nieminen R, *et al*. The production of IL-6 in acute epileptic seizure: a video-EEG study. *Neuroimmunol*, 2018, 316(15): 50-55.
- Kamaşak T, Dilber B, Yaman SÖ, *et al*. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF- α , and IL-1 β : novel epilepsy markers? *Epileptic Disord*, 2020, 22(2): 183-193.



在人类表型本体论中对癫痫发作进行建模 ——根据当代 ILAE 概念使大的表型数据 易于处理



David Lewis-Smith, Peter D Galer, Ganna Balagura, *et al*

黄格格 牛永利 译, 杨建仲 审

【摘要】 癫痫的临床特征决定了如何定义癫痫, 进而指导治疗。因此, 在对癫痫病因、轨迹和治疗反应的研究中, 考虑构成癫痫的基本临床实体至关重要。人类表型本体论 (Human phenotype ontology, HPO) 广泛应用于临床和遗传学研究中用于临床特征的简明交流和建模, 其允许使用逻辑推理来协调提取的数据。我们试图重新设计 HPO 癫痫亚本体, 以提高其与当前癫痫概念的一致性, 同时支持在高通量临床和基因组研究中应用大型临床数据集。根据 2017 年国际抗癫痫联盟对癫痫发作类型的分类, 我们创建了一个新的 HPO 癫痫亚本体, 并在不同细节层次上整合了癫痫持续状态、热性惊厥、反射性发作和新生儿癫痫的概念。我们比较了修订前后的 HPO 癫痫亚本体, 根据 3 个独立队列中 791 例患者的癫痫发作信息可以推断: 其中 2 个独立队列的信息先前已发表过, 还有 150 例患者是新招募的。每个队列的数据以不同的格式提供, 并通过两个版本的 HPO 进行协调。新的癫痫亚本体将癫痫发作的描述性概念数量增加了 5 倍。可标注到队列中的癫痫发作描述符号数量增加了 40%, 关于个体癫痫发作的信息总量增加了 38%。最重要的定性差异是局灶性进展为双侧强直-阵挛发作与全面起始和局灶起始发作的关系。我们已经生成了一个详细的当代概念图, 用于协调临床癫痫发作数据, 并在 2020-12-07 HPO 的官方版本中实施, 并在 hpo.jax.org 免费提供。这将有助于克服基因组学中的表型瓶颈, 促进有价值数据的再利用, 并最终提高对癫痫的诊断和精准治疗。

【关键词】 大数据; 分类; 癫痫; 遗传学

要点

- 人类表型本体论 (Human phenotype ontology, HPO) 对临床概念之间的关系进行正式建模, 以促进简洁的交流、协调和算法推理

- 新的 HPO 癫痫亚本体增加了可编码和可用于自动推理的信息量, 使临床数据在大数据集中易于处理

研究参与者的临床特征信息对于遗传发现的诊断解释和癫痫遗传学的发现研究至关重要。为了充分利用这些数据, 必须协调信息, 以便将个体与诊断标准或彼此之间进行可靠的比较。在癫痫中, 表型数据的解释具有挑战性, 特别是因为癫痫发作的主要临床特征是多样的、动态的, 并且可能以不同的组合、不同的发育阶段和合并症发生。至关重要的是, 同一次癫痫发作可以根据临床需要或考虑到信息的不完整在不同的细节层次上进行分类。

即使是单个个体的临床数据也可能需要在不同的正式分类之间进行协调, 这是因为每个医疗保健提供者偏好不一样、对于特定研究的数据的收集形式有特定的设计, 又或者是因为患者的病史可能跨越了几十年。例如, 不同来源的信息可能将同一癫痫发作描述为局灶性 (非运动性) 知觉性发作, 局灶性发作, 先兆、感觉性发作, 或单纯部分性发作。

传统上, 协调通常是在数据输入过程中手动进行, 这取决于贡献者填写特定诊断服务或研究表格的临床专业知识。数据的手动协调给临床医生带来了很大的负担, 并且有过度限制所提供的表型细节的深度和质量的风险, 甚至是病例的确定。此外, 为一项研究收集的临床数据的格式可能无法映射到另一项研究所需的变量上, 从而限制了重复使用的便利性和产量。随着越来越多地诊断服务和研究分析来自数万人的数据, 对大型多中心数据集快速和准确的自动化表型协调的需求变得越来越重要。

本体对特定专家领域中存在的概念和关系进行正式建模。人类表型本体论 (Human phenotype



ontology, HPO)是一种工具,已成为临床和研究遗传学家之间简明交流和协调临床特征的通用语(人类表型本体论网站)。HPO是破译发育障碍研究和美国国立卫生研究院研究生物资源10万基因组项目,以及即将推出的英国国家健康服务基因组医学服务临床基因组测序服务的数据采集中心。自2008年以来,随着各临床领域专家的贡献,HPO已经包括了15 247个描述不同临床表型概念的术语。每个术语都有一个名称、唯一标识符(例如,HP:0001250)和定义,且可能有同义词(可通过其进行搜索)、注释、来自其他数据库的交叉引用概念,例如OMIM(人类的在线孟德尔遗传,omim.org)或SNOMED-CT(医学系统化命名法-临床术语,snomed.org),和支持引用的PubMed标识符。目前的项目包括将HPO翻译成多种语言,以及改进对临床诊断和研究资源的交叉引用,例如Orphanet(<http://www.orphadata.org>)和模式生物表型本体论。

每例患者的每一个相关临床特征都被标注为最具概念性的HPO术语以充分描述它。为了将HPO术语与当前手稿中的正式癫痫发作类型或症状学描述区分开来,我们用大写名称和HPO标识符以斜体字表示HPO概念。例如,若一例患者有focal aware motor seizures,则应将其编码为*Focal aware motor seizure (HP:0020217)*。然后,自动推理算法可以从HPO中的“是”关系中推断出这个人有*Focal aware seizure (HP:0002349)*和*Focal motor seizure (HP:0011153)*,并从其中任何一个中推断出他们有*Focal-onset seizure (HP:0007359)*,并由此产生*Seizure (HP:0001250)*。因此,从单个输入数据中,一例患者的临床特征可以在适用的描述性术语的广度范围内自动描述,这些术语跨越了表型深度。因此,结合自然语言处理和同义词词典,这些算法可以将医疗记录和研究数据转换成相同的HPO格式,并将这些个体的临床特征相互比较以进行研究,或与数据库中特定遗传疾病或综合征相关的临床特征进行变异优先排序(图1)。与跨越分类的临床记录一样,编码为HPO术语的数据可能跨越多个版本,因为HPO会定期更新以纳入表型概念化的进展。独特的术语标识符映射到一致的概念,以便于从一个HPO版本到另一个版本的转换。

认识到HPO在基因组学中的重要性、癫痫发作类型与癫痫概念化的相关性以及最近对癫痫发作分类的修订(ILAE 2017),我们为HPO创建了一

个新的现代癫痫发作概念本体论。在本文中,我们使用HPO演示了3个队列的协调,并将我们新的癫痫亚本体(2020-12-07版)捕获的信息与之前迭代(2017-12-12版)捕获的信息进行比较。

1 方法

1.1 癫痫发作数据队列

本研究的当地癫痫队列包括从费城儿童医院为Epi25协作研究招募的150例癫痫患儿,其中包括遗传性全面性癫痫(GGE, 65例)、局灶性癫痫(53例)、发育性癫痫性脑病(DEE, 32例)。我们使用了Epi25格式的癫痫发作数据,但没有使用Epi25协作组织的原始数据。根据赫尔辛基宣言,这项研究需要获得参与者本人或(必要时)他们的父母的知情同意,该研究是依照协议并通过使用费城儿童医院机构审查委员会(IRB 15-12226)当地批准的非识别数据来完成的。来自另外两个关于发育性癫痫性脑病的独立队列的数据被重新使用,以证明不同数据集的一致性。Helbig等在2019年发表过包括306例患者的数据,Galer等在2000年发表一个包括335例患者的癫痫亚本体,这335人来自癫痫表型/基因组计划(EPGP)。我们只包括有任何形式癫痫发作记录的独特个体。

当地队列的数据以分类癫痫发作变量的形式存在,这些变量来自于三个Epi25协作数据收集表单,分别对应于遗传性全面性癫痫、局灶性癫痫、发育性癫痫性脑病(epi-25协作组织/Epi25格式)。Helbig等2019年的数据基于HPO 2017-12-12版本,而Galer等2020年的数据基于HPO 2018-11-08版本。

1.2 应用HPO协调数据

对于每个队列,我们创建了一个词典,将癫痫发作数据从原始格式转换为HPO的指定版本。一旦数据被翻译成HPO注释,HPO术语之间的“是”关系就被用来推断另一个概念上不太具体的HPO发作描述符,该描述符必须适用于个体,如上文所述的局灶性(运动性)知觉性发作。我们把这个过程称为传播,即捕捉适用于初始注释的所有术语,然后在不同的细节层次上全面描述表型特征。传播术语集既包括通过使用词典翻译注释的初始术语,也包括通过本体内的逻辑推断的术语。

1.3 统计程序

所有的统计测试和基于本体论的自动推断均使用R统计框架进行,包括tidyverse软件包集合和本体索引。

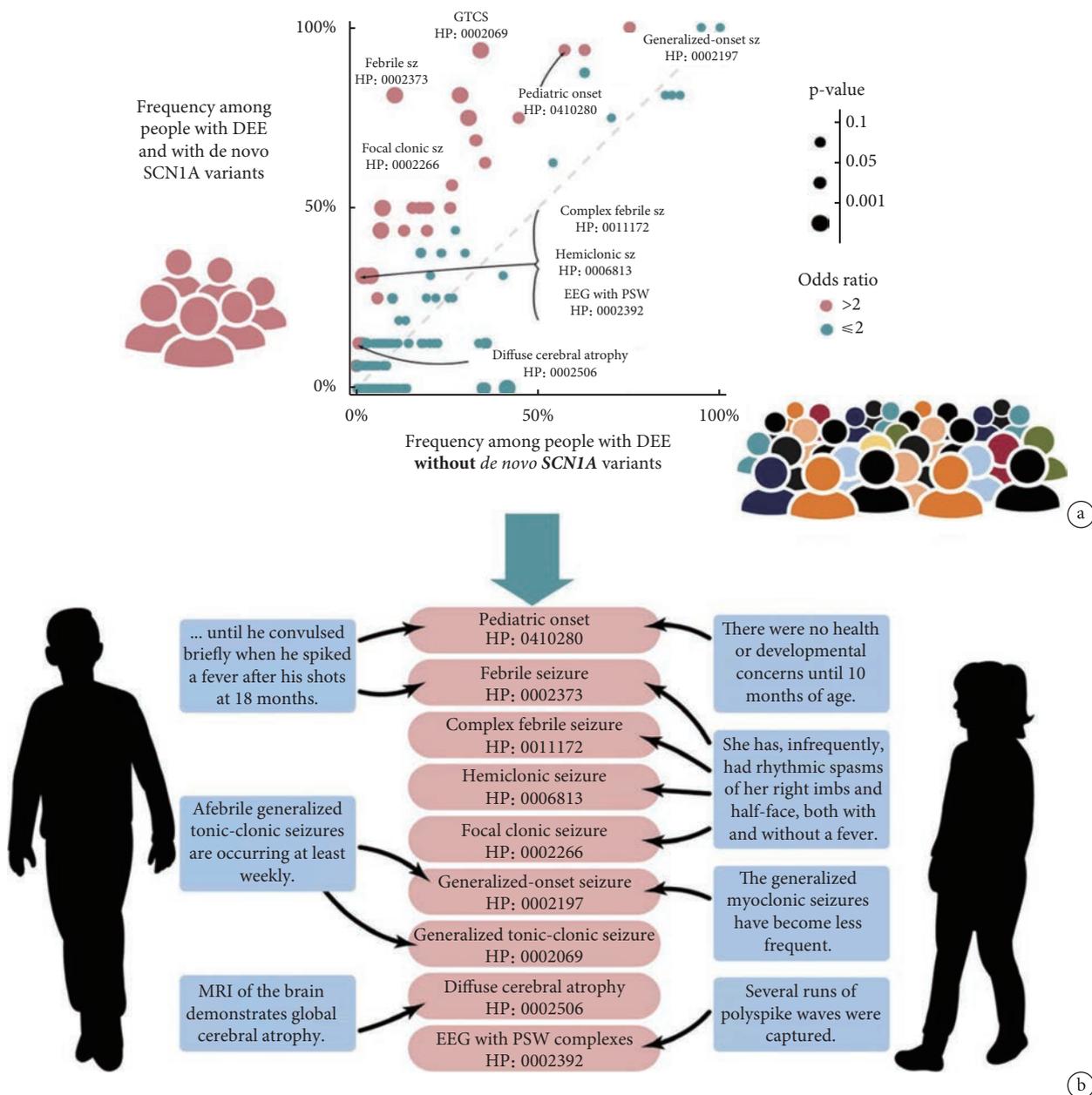


图1 a. 在 *SCN1A* 变异的情况下, 人类表型本体论 (HPO) 可以协调来自大队列的表型数据, 以识别与特定遗传 (或其他) 分类因素的表型关联。对 Galer 等 2020 年的队列研究的数据使用 Fisher 精确检验获得的 *P* 值和优势比; b. 一旦已知与这种形式的癫痫相关的 HPO 术语集, 患者的临床特征就可以转换为 HPO 术语, 以评估它们与表型的匹配程度。GTCS-全面性强直-阵挛发作; PSW-多棘波; sz-癫痫发作

1.4 HPO 癫痫亚本体的修正过程

2018年10月4日-10日, 在卢森堡举行的EMBO系统遗传学神经综合征表型研讨会上, 我们建立了一个国际合作项目-基于当代癫痫概念为HPO建立癫痫亚本体。在I.H.和R.K. (国际抗癫痫联盟遗传学委员会癫痫病工作组) 以及P.N.R. (HPO的创建者) 的监督下, 本研究团队每2周召开1次视频会议, 使用在线工具WebProtégé (网址为webprotege.stanford.edu) 协调本体设计。我们还考虑了HPO用户在HPO GitHub页面 (网址为

GitHub.com/obotype/human-optypeontology) 上提供的反馈和意见。

2 结果

2.1 基于人类表型本体论的推理在不同精度、症状学和分类水平上协调癫痫发作描述

我们将来自当地队列的150例患者的Epi25格式的癫痫分类数据和来自癫痫表型/基因组计划 (EPGP) 即 Galer2020 队列研究中的335例患者在HPO 2019-11-08 版本中的癫痫发作注释翻译为

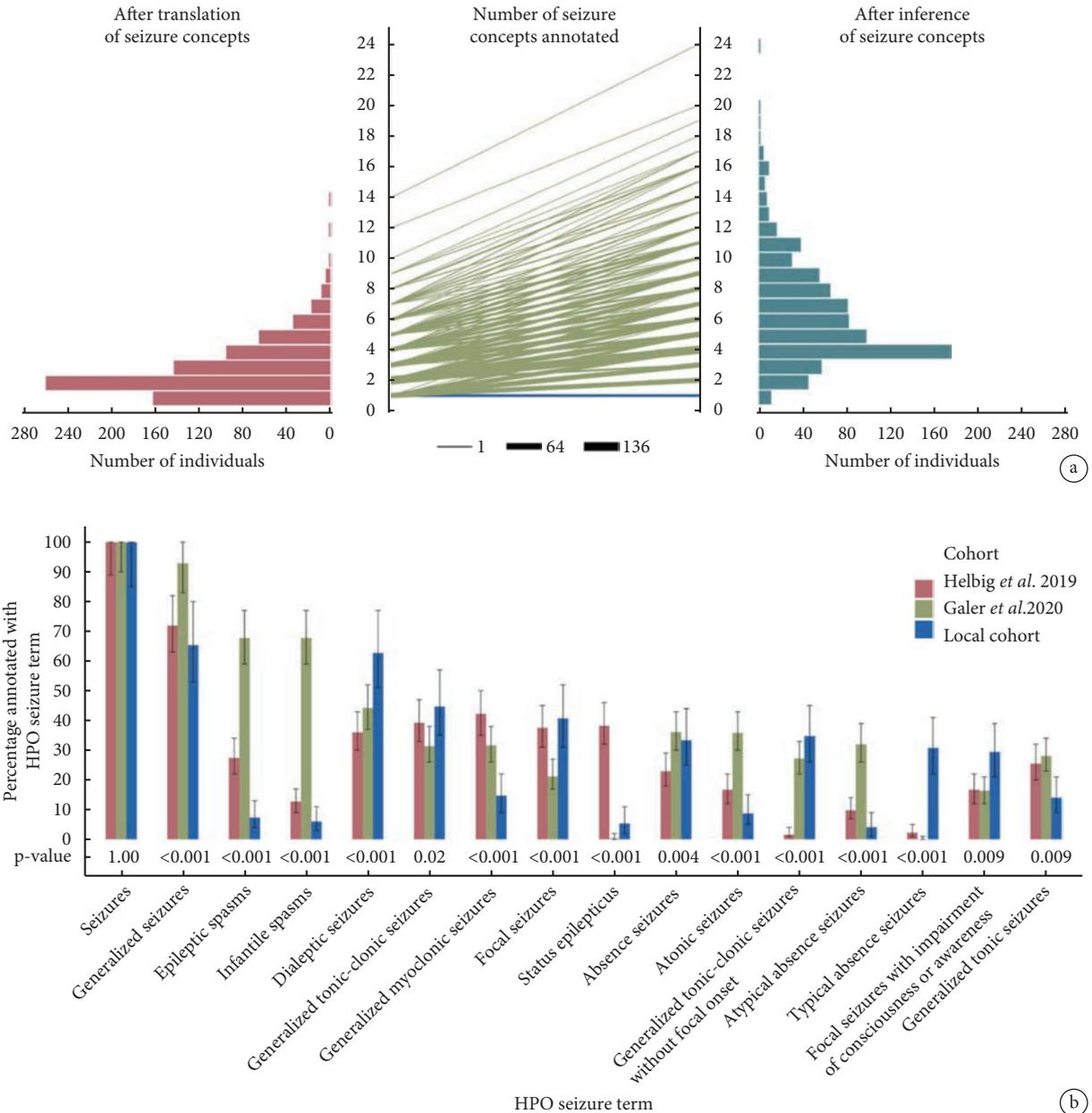


图 2 a. 通过使用人类类型本体论 HPO 2017-12-12 版本进行自动推断，可以描述从 791 例患者收集的癫痫概念数据数量的增加。绿线表示传播后通过推理注释的癫痫发作描述符数量的增加。蓝线表示 8 例从输入数据中传播出来的唯一 HPO 术语是癫痫发作 (HP: 0001250) 的患者，这不足以推断描述;b. 根据 16 例 HPO 癫痫发作术语注释的个体百分比对三个独立队列进行比较，每个队列中包括 10 个最常见的癫痫发作概念。值得注意的是，在这个 HPO 版本中，全面性强直-阵挛性发作 (HP: 0002069) 与发作起始无关。双侧 P 值是通过 Fisher 精确检验得出的，并采用 Holm-Bonferroni 调整进行了 16 次比较；95% 的置信区间由泊松分布计算出来

HPO 2017-12-12 版本 (HPO 2017) 术语。这使他们的数据和已根据 HPO 2017-12-12 版本编码的 306 例患者 (Helbig2019 队列) 的数据相一致。我们比较了使用该版本的 HPO 在传播之前和之后可注释到这 791 例患者中的每一例的癫痫发作描述符的数量 (图 2a)。我们发现由于传播的结果，描述每个患者的癫痫发作术语的中位数从 2 增加到 6，增长了 3 倍，Wilcoxon 符号秩检验双侧 $P < 0.001$ 。

由于将这 3 个独立队列的数据统一放在了同

一个概念模型上，我们能够通过注释有特定癫痫描述的个体比例对其进行比较 (图 2b)。每个队列中发作类型的相对丰度反映了每个研究的表型重点。在之前发表的 DEE 队列中，全面性肌阵挛发作 (HP:0002123) 和全面性强直发作 (HP:0010818) 的个体比例高于当地队列。在 Helbig 2019 队列中，癫痫持续状态负担较高 (HP:0002133)，局灶性发作的患病率 (HP:0007359) 与混合队列相似，但无局灶起始的全面性强直-阵挛发作的患病率较低

(HP:0025190)。在 Galer 2020 队列中, 痫性痉挛 (HP:0011097)、婴儿痉挛 (HP:0012469) 和非典型失神发作 (HP:0007270) 频繁被注释。相反, 混合队列中有更多个体出现意识障碍性发作 (HP:0011146), 包括典型失神发作 (HP:0011147) 和局灶性知觉损害性发作 (HP:0002384)。

2.2 为人类表型本体论创建当代癫痫概念的新亚本体

在 2017 年 ILAE 公布癫痫的可操作性分类时, HPO 的癫痫亚本体缺乏区分某些癫痫发作类型的词汇, 却包含了冗余术语和整合不良的概念。例如, 局灶起始的全面性强直-阵挛发作 (HP:0007334) (局灶性进展为双侧强直-阵挛发作) 被认为是一种全面起始发作而非局灶起始发作。认识到这些现有的差异, 我们生成了一个新的癫痫发作类型本体, 然后在可能的情况下跨同义概念映射已存在的 HPO 术语, 从而允许历史 HPO 数据映射到现代概念进行重用。

新本体论的核心基于 2017 年 ILAE 新公布的癫痫分类, 随后还纳入了其他分类和常用概念 (表 1)。我们为癫痫概念选择了首选名称, 这些概念简明地描述了它们的特征, 以便在本体浏览器 (如 hpo.jax.org) 中可视化。一般情况下, 我们通常倾向于使用 ILAE 分类中的术语, 在特殊情况下遵循优先顺序。然而, 与 2017 年相反, 我们更倾向于使用“全面起始的双侧性强直-阵挛发作”, 而不是“全面性强直-阵挛发作”, 以减少使用后者的不考虑发作起始的人的误解。HPO 术语可以通过首选名称、标识符或同义词进行搜索。我们在必要时提供 ILAE 和历史分类术语作为同义词。

虽然用明确的术语来表示诊断的不确定性在临床分类上非常重要, 例如未知起始的强直-阵挛发作, 但是这种明确的不确定性并不适用于癫痫发作本身 (强直-阵挛发作或是全面起始, 亦或是局灶起始), 而只是对临床医生根据现有证据对癫痫进行分类的能力: “未知起始这一术语只是一个占位符——并不是癫痫发作的特征, 而是无知。” HPO 术语代表的是表型本身的概念, 而不是在特定情况下分类的局限性。所以在 HPO 发作中被归类为未知起始的强直-阵挛发作应映射为 HPO 术语, 这意味着该发作或是全面起始的双侧性强直-阵挛发作 (HP:0025190), 或是局灶起始的双侧性强直-阵挛发作 (HP:0007334), 相应地在 2017 年 ILAE 中, 该发作或是全面性强直-阵挛发作, 或是局灶性进展为双侧强直-阵挛发作, 而不是第三种在本质上有

不同的发作类型, 比如失神发作。因此, 癫痫亚本体还包括额外的术语, 如未知起始的双侧性强直-阵挛发作 (HP:0002069)。该术语适用于 2017 年 ILAE 公布的未知起始的强直-阵挛发作、全面性强直-阵挛发作和局灶性进展为双侧强直-阵挛发作概念。起始明确的发作形式有它们各自的发作特异性术语对应全面起始 (运动性) 发作 (HP:0032677) 和局灶起始发作 (HP:0007359) 的“是”的关系, 此外, 还有第二种对应未知起始术语的“是”的关系。因此, 当出现未知起始的强直-阵挛发作时, 在没有发作特异性术语的情况下, 用未知起始术语进行标注。这种概念安排类似于 2017 年 ILAE 公布的局灶起始发作分类, 该分类允许局灶起始发作的特定实例通过知觉或运动来分类, 必要时可以对非运动发作进行独立分类, 不需要明确提及另一个, 而不是要求所有的局灶起始发作都按照这两个维度进行分类。此外, 它还允许对所提出的惊厥性癫痫持续状态的分类进行优化整合。

所谓的“双亲”也有助于减少使用基于 HPO 算法的诊断决策支持工具中的错误分类。在某些情况下, 区分非典型失神发作和局灶性知觉损害性发作很困难, 非专科医生经常将局灶性知觉损害性发作误诊为“失神”甚至是“小发作”。先前存在的 HPO 术语意识障碍性发作 (HP:0011146) 也认识到失神发作 (HP:0002121) 和局灶性知觉损害性发作 (HP:0002384) 之间的症状学相似性。如果在 HPO 电传播扩散发作中没有父项, 这两个概念似乎并不相似, 就像失神发作 (HP:0002121) 与局灶起始的双侧性强直-阵挛发作 (HP:0007334) 一样, 它们最具体的共同祖先是发作 (HP:0001250)。因此, 局灶性知觉损害性发作的患者是否会被错误地标注为失神发作呢 (HP:0002121)? 如果该患者被编码为其实际注释的父代: 意识障碍性发作 (HP:0011146), 那么将其与局灶性知觉损害性发作 (HP:0002384) 的参考进行比较的一种算法可以使用“模糊匹配”来识别正确 (但不精确) 的匹配。

我们把这种创建独立于脑电起病的双亲关系的策略扩展到临床范围之外用于减轻不确定性和错误分类, 从而处理可能发生在局灶或全面起始的症状学。为了研究共同的关联和机制, 研究人员可能对识别独立于脑电发作的症状学特征的癫痫发作的患者感兴趣。双亲关系允许本体论认识到局灶性强直发作类似于其他类型的局灶性运动发作, 但通过引入第二个父项—与起始无关的强直发作 (HP:0032792), 其更类似于全面性强直发作, 而不

表 1 HPO 2020-12-07 癫痫亚本体的分类和定义生成

名称	参考文献
癫痫发作的类型和症状学描述	Operational classification of seizure types by the ILAE: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Fisher et al. 2017 Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Fisher et al. 2017 EpilepsyDiagnosis.org Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Blume et al. 2001 Semiological seizure classification. Lüders et al. 1998 Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. Lüders et al. 2019
癫痫持续状态	A definition and classification of status epilepticus: Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Trinka et al. 2015 The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position Paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Pressler et al. 2021 Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. Nelson and Ellenberg 1976 Febrile seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics 2008
轻度胃肠炎伴热性惊厥	Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Scheffer and Berkovic 1997 Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. Uemura et al. 2002 Benign infantile seizures with mild gastroenteritis: Study of 22 patients. Caraballo et al. 2009 Clinical outcome of recurrent afebrile seizures in children with benign convulsions associated with mild gastroenteritis. Chen et al. 2018
反射性发作	A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Engel Jr 2001

是全面性肌阵挛发作。不希望使用这些或其他概念的用户，不必简单地在其数据词典和传播术语集中忽略它们。

在临床遗传诊断和研究中表型瓶颈的一个主要组成部分是数据输入。我们提供了非常具体的癫痫发作概念和关系，允许本体论通过提供最少数量的输入术语来推断出尽可能多的关于癫痫发作的信息。例如，在提供似曾相识的单一高度特异性术语局灶性知觉认知发作时 (HP:0032883)，一种推理算法可以使用本体论来推断其他 12 个本体论癫痫发作描述符的适用性，这些描述符捕捉其局灶起始、认知发作表现，以及在不同的组合和程度上意识的保持。

只有当先前存在的 HPO 术语无法映射到当前的癫痫发作概念或是多余时，它们才会失效 (参见原文链接表 S1)。否则，术语会被集成到新的本体中，需要时可以修改它们的定义或关系，或者作为新术语的同义词。

2.3 2020 年 HPO 癫痫亚本体版本比 2017 年版能捕捉到更多的癫痫信息

在将新的癫痫亚本体整合到 HPO 2020-12-07

版本 (HPO 2020) 中之后，我们根据描述癫痫发作的术语数量以及这些概念之间的关系 (表 2)，将其与修订开始前发布的 2017-12-12 版本 (HPO 2017) 进行了比较。HPO 2020 版包含的术语数量是原来的 5 倍，关系数量是原来的 7 倍。

应用这一点，我们将当地队列的分类数据和之前在 HPO 2017 版本中公布的 DEE 队列数据整合到 HPO 2020 版本亚本体中，然后按该 HPO 版本比较 791 例患者组合队列的注释性癫痫发作数据 (表 2)。有几个新术语描述了新颖的概念，因此 HPO 2017 版本没有收录。在 HPO 2020 版本中，局灶起始发作 (HP:0007359) 更常见，而全面起始发作 (HP:0002197) 不太常见。这是一个修正关系的结果，使局灶起始的双侧性强直-阵挛发作 (HP:0007334) 成为局灶起始发作 (HP:0007359) 的一种形式，而不是全面起始发作 (HP:0002197)。双侧性强直-阵挛发作 (HP:0002069) 频率的增加与发作起始无关，其原因是增加了一个特定的术语，即惊厥性癫痫持续状态 (HP:0032660)，它是双侧性强直-阵挛发作的延长形式。

表型深度可以被概念化为关于个体或群体表

表 2 癫痫发作亚本体 HPO 2017 版本和 HPO 2020 版本的描述, 791 例患者组合队列中 32 个最常见的癫痫发作概念的频率。频率为“NA”的术语没有被概念化

癫痫发作子本体的元数据	癫痫亚本体		
	2017版	2020版	
癫痫发作术语数量	71	347	
两个癫痫发作术语之间的是的关系数量	73	518	
癫痫发作和非癫痫发作之间的是的关系数量	3	4	
从791人的队列中捕获的不同癫痫发作概念的频率			
术语标识符	2020版中的癫痫发作描述符	频率 (2017)	频率 (2020)
HP:0001250	癫痫发作	1	1
HP:0020219	运动性发作	NA	0.8078
HP:0002197	全面起始发作	0.7952	0.7320
HP:0032677	全面性运动性发作	NA	0.4994
HP:0011146	意识障碍性发作	0.4450	0.4450
HP:0011097	痫性痉挛	0.4071	0.4071
HP:0002069	双侧强直-阵挛性发作	0.3692	0.3704
HP:0012469	婴儿痉挛	0.3477	0.3477
HP:0033259	非运动性发作	NA	0.3350
HP:0007359	局灶起始发作	0.3123	0.3211
HP:0032794	肌阵挛发作	NA	0.3148
HP:0002123	全面性肌阵挛发作	0.3249	0.3135
HP:0002121	全面非运动性(失神)发作	0.3047	0.3047
HP:0032792	强直发作	NA	0.2617
HP:0010818	全面性强直发作	0.2440	0.2440
HP:0010819	失张力发作	0.2326	0.2326
HP:0002384	局灶性认知损害性发作	0.1896	0.1896
HP:0025190	全面起始的双侧性强直-阵挛发作	0.1871	0.1871
HP:0007270	非典型失神发作	0.1808	0.1795
HP:0002133	癫痫持续状态	0.1593	0.1593
HP:0011153	局灶性运动性发作	0.1315	0.1315
HP:0032892	感染相关发作	NA	0.1302
HP:0032894	发热感染有关发作	NA	0.1302
HP:0002373	热性惊厥(3月~6岁)	0.1226	0.1226
HP:0020221	阵挛发作	NA	0.0872
HP:0007334	局灶起始的双侧性强直-阵挛发作	0.0670	0.0670
HP:0011147	典型失神发作	0.0670	0.0670
HP:0002266	局灶性阵挛发作	0.0632	0.0632
HP:0011170	全面性肌阵挛-失张力	0.0493	0.0493
HP:0032679	局灶性非运动发作	NA	0.0442
HP:0011175	局灶性运动性癫痫发作	0.0341	0.0341
HP:0002349	局灶性知觉发作	0.0152	0.0303

表 3 791 例癫痫发作患者的表型信息的数量在 HPO2017 年版和 HPO2020 年版的比较

比较	癫痫亚本体		变化(百分比/中位数, P值)
	2017版	2020版	
原数据注释数量			
总数	2 275	2 308	增加1.5%
中位数	2	2	0, $P<0.001$
传播推理后的注释数量			
总数	5 029	7 063	增加40%
中位数	6	8	3, $P<0.001$
总信息量(比特)			
总数	8 280	11 403	增加38%
中位数	7.9	11.43	3.15, $P<0.001$

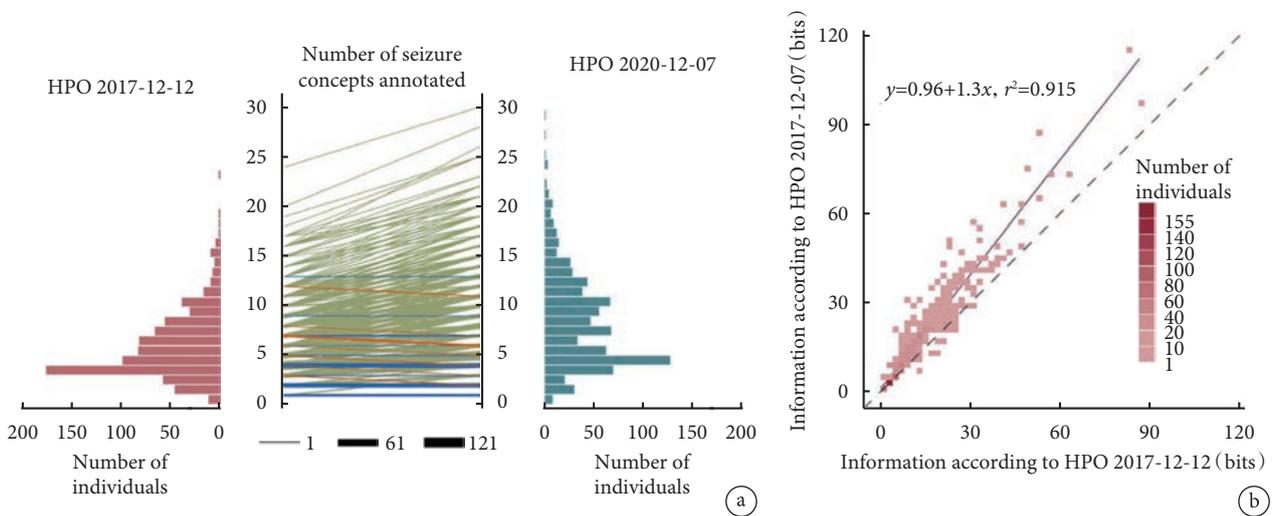


图 3 使用两个癫痫亚本体对来自 791 例患者的相同数据编码的表型信息的比较

a. 绿线表示传播后注释的癫痫发作描述符的数量增加, 红线表示减少, 蓝线表示没有变化; b. 根据每个人类表型本体论 (HPO) 癫痫发作亚本体, 编码每个个体的癫痫发作类型的信息总量。所示的个体数量对应于 2x2 以内的个体, 灰色虚线表示相关, 回归线用紫色表示

型所提供的信息量。我们比较了使用每个癫痫亚本体所编码的组合队列的表型信息深度(表 3)。翻译后标注给个体的癫痫发作术语数量是对原始数据中概念的一种度量, 本体论可以在不进行推理的情况下捕获这些概念。传播后标注的术语数量衡量了原始数据中的癫痫发作在推理后可由本体论描述或分类的潜在方式的总数。我们发现在翻译后, 对队列的注释有适度的可检测的增加: HPO 2020 版本增加了 46 例患者的注释数量, 减少了 13 例患者的注释数量。与 HPO 2017 版本相比, HPO 2020 版本将组合队列中传播的注释数量增加了 40%。每个个体传播术语数量的中位数增加了 50%(表 3、图 3a)。

然而, 注释的数量并不能区分癫痫发作的常见

和罕见特征。与常见癫痫发作类型相比, 更罕见的癫痫类型在区分个体与队列中其他人方面具有更大的直观价值。换句话说, 罕见发作类型的存在比普通发作类型的存在信息量更丰富。在信息论中, 这可以被量化为信息内容, 通常以比特为单位衡量, 并定义为队列中其频率的负对数 $[IC=-\log_2(f)]$ 。这就为罕见癫痫发作术语的注释提供了比常见癫痫类型更多的信息。由于注释是从概念上的狭义术语传播到更广泛的父术语, 所以从广义术语到更详细的术语, 信息内容往往会增加, 因此这是一个很好的特异性度量。

因此, 在传播后, 我们可以测量每个癫痫发作术语的真实频率, 并计算队列中注释的每个术语的信息内容。描述个体癫痫发作清单的本体所捕获

的信息总量可以计算为其每个癫痫发作注释的信息内容的总和。我们发现,当使用 HPO 2020 版本时,群体癫痫发作的信息总量增加了 38% (表 3、图 3b)。个体癫痫发作的信息在 686 例患者中是增加的,在 86 例患者中是减少的,这表明了一个较大的效应量 ($|z\sqrt{N}|=0.80$)。尽管 86 例患者的信息量略有减少,这可归因于前面描述的变化, HPO 2020 版本纠正了局灶起始的双侧性强直-阵挛性发作概念的关系 (HP:0007334),并将惊厥性癫痫持续状态 (HP:0032660) 作为双侧性强直-阵挛发作 (HP:0002069) 的一种。因此,尽管少数人的信息量有所减少,但 HPO 2020 版本捕获的信息质量更高。

3 讨论

本文描述了为与当代分类概念保持一致而对 HPO 中癫痫发作域的修订,以及由此对 791 例患者癫痫发作精确描述的影响。我们演示了如何用 HPO 术语对癫痫数据进行编码,并根据多个概念上更广泛的描述符自动对每个癫痫发作进行分类,以及如何协调不同格式的数据。与之前的迭代相比,我们发现新的亚本体增加了可以用 HPO 术语编码的有关个体癫痫发作的信息量,因此,基于癫痫发作概念的自动推断,可以促进与其他数据的组合或分析。我们新开发的癫痫亚本体已在 2020-12-07 发布的 HPO 官方版本中全面实施,并可在 hpo.jax.org 上免费获得。

新的亚本体从正式分类、共识声明和描述定义临床实体的特定发作类型的相关同行评审文献中获取证据,涵盖了临床实践中遇到的各种癫痫发作类型。它不是一种临床分类,但有不同的用途:促进临床癫痫发作数据的自动推断,以便进行协调分析或比较。虽然我们并没有修改癫痫发作分类概念本身,但我们使用本体论方法尽可能多地保留关于那些被不完全分类的癫痫发作的信息。这使得在没有明确脑电发作(例如“持续强直发作”)的病历中,癫痫发作的症状学描述可以被编码,而不需要获得脑电发作证据,也不会失去对该临床表现的所有描述。类似地,亚本体包括症状学术语,这些术语可以编码 80% 起始不明确的癫痫发作。例如,术语非运动性发作 (HP:0033259) 可能与癫痫患者有关,这些患者没有足够的主观经验明确是局灶性非运动性发作中的哪一种特定类型,并且无法获得足够的支持证据来区分局灶性发作和失神发作,所以,症状学描述包括 2017 年 ILAE 公布的未知起始的行动终止这一概念。仅根据患者或证人提供的

有限病史对癫痫发作进行信息编码的能力优化了来自于获得诸如视频脑电图等资源有限的卫生保健机构的数据的协调。

HPO 还包括一些癫痫学家认为有用的旧概念,如癫痫先兆 (HP:0033348) 和意识障碍性发作 (HP:0011146),我们已在可能的情况下将其与 2017 年 ILAE 公布的概念相整合。这最大限度地提高了历史数据信息的准确度,这些数据可以使用 HPO 与当前的 ILAE 概念相协调。

开发新的癫痫亚本体时的一个优先事项是尽可能有效地编码癫痫类型,以减少手动数据输入和词典设计的负担。单一输入术语允许在不同的细节层次上协调癫痫发作类型和描述符,也明确地将意识水平和特定癫痫发作的初始表现等特征结合在一起。一个例外是局灶性进展为双侧强直-阵挛发作的概念,2017 年 ILAE 公布的癫痫分类认为这是一种传播模式,而不是单一发作类型。同样,我们将这个概念表示为一个独立的术语,即局灶起始的双侧性强直-阵挛发作 (HP:0007334),这避免了亚本体中术语的数量变得难以控制。

与 2017 年 ILAE 公布的癫痫分类一致,新 HPO 亚本体的结构基于脑电发作和初始表现的优先顺序。一种基于本体论的临床诊断支持工具已经开发出来,它使用 2017 年 ILAE 公布的术语来提示综合征或基因诊断。尽管该本体中的癫痫概念列表已经公布,但具体概念之间的关系无法公开与我们的亚本体进行比较。

局灶性发作的症状学演变增加了粒度,这对于绘制其在大脑皮层的传播非常重要,并且可以使用 2017 年 ILAE 公布的癫痫分类、ILAE 词汇表或四维癫痫分类症状学分类中的一系列成分来记录。除了意识丧失和双侧传播外,同一单一局灶性发作类型的不同症状学演变在 HPO 中是难以区分的。这可能不足以进行详细的外科手术和网络分析。然而, HPO 主要是基因组学的一个工具,癫痫遗传学中的表型分析侧重于发作类型,而不是同一类型发作的进化差异。癫痫综合征发作本体论 (1.03 版, bioportal.bioontology.org/ontologies/ESSO)、癫痫和发作本体论 (1.0 版, bioportal.bioontology.org/ontologies/EPSO) 早于 2017 年 ILAE 公布的癫痫分类,他们对癫痫发作的多维表现(与四维癫痫分类一致)的描述可能更适合此类任务。2017 年 ILAE 公布癫痫分类之前的另一种症状学本体论方法表明,对症状学特征组合的分析可用于颞叶癫痫和颞叶外癫痫的分类。对局灶性发作的理解和分

类的进展可能有助于对 HPO 中症状学成分的重要序列进行有限排序。

目前, 与本研究一样, HPO 术语通常在查阅病历时手动注释, 或通过大量翻译来自研究或临床遗传学临床数据表中的结构化分类数据进行注释。然而, 随着带有集成 HPO 注释模块的电子病历系统的可用性的增加, 以及自然语言处理的进步, HPO 编码的负担将会减轻。

尽管这次 HPO 癫痫亚本体的协调修订改进了其术语的整合及其与当前 ILAE 公布的癫痫分类的一致性, 但仍有改进的余地, 包括整合来自其他分类的概念, 以最大限度地提高其对非 2017 年 ILAE 公布的数据 (如历史队列数据) 的协调价值。持续的专家参与 (我们鼓励通过 <https://github.com/obophenotype/human-phenotype-ontology/issues> 提出意见) 将利于与癫痫相关的 HPO 领域的逐步改进, 这将有利益于未来几年癫痫患者的临床诊断算法和研究。

利益冲突 H.K. 已获得 Biogen, Roche, Teva 的演讲酬金, 并由 Congenica 资助。R.H.T. 已获得 Arvelle, Eisai, GW Pharma, Sanofi, UCB Pharma, and Zogenix 的酬金, 以及 Bial, LivaNova, Novartis, and UCBPharma 的会议支持。I.H. 曾担任 Biogen 的付费顾问。D.L.-S., P.D.G., G.B., S.G., M.C., M.O., P.V., C.A.E., R.K. 和 P.N.R. 没有利益冲突需要披露。我们确认已经阅读了本杂志关于出版道德问题的立场, 并确认本文符合这些要求。

致谢 我们感谢为促进该项目做出贡献的在 2018 年 10 月 4 日至 10 日在卢森堡举行的 EMBO 系统遗传学表型神经综合征研讨会上为早期讨论做出贡献的与会者; 通过 GitHub 提供反馈的 HPO 用户; 和国际抗癫痫联盟的癫痫专案组。

这项研究全部或部分由 Wellcome Trust [203914/Z/16/Z] 资助。D.L.-S. 也得到了 BRAIN 担保人的支持。I.H. 由哈特韦尔基金会通过个人生物医学研究奖和国际抗癫痫联盟提供支持。这项工作还得到了美国国家神经疾病和中风研究所 (K02 NS112600) 的支持, 包括关于癫痫离子通道功能的无壁垒中心的支持 (“通道病相关研究中心”, U54 NS108874)、Eunice Kennedy Shriver National 儿童健康与人类发展研究所 (U54 HD086984) 通过费城儿童医院的智力和发育障碍研究中心 (IDDRC) 和宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院, 以及费城儿童医院的校内资金通过癫痫神经遗传学倡议 (ENGIN)。

本出版物中报告的研究还得到了美国国立卫生研究院国家转化科学促进中心的支持, 奖项编号为 UL1TR001878。

该项目还得到了宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院转化医学和治疗学研究所 (ITMAT) 转化医学和治疗学跨学科项目、德国 EuroEPINOMICS-Rare Epilepsy Syndrome (RES) 联盟的部分支持 欧洲科学基金会 EuroEPINOMICS 框架内的研究基金会 (HE5415/3-1 至 I.H.), 部分资助由德国研究基金会 (DFG; HE5415/-1, HE5415/6-1 至 I.H) 和 DFG/FNR INTER Research 提供 单位 FOR2715 (He5415/7-1 至 I.H, INTER/DFG/17/11 583 046 至 R.K.), 部分由爱尔兰科学基金会 (SFI) 资助, 资助号为 16/RC/3 948。并由欧洲区域发展基金、FutureNeuro 行业合作伙伴 Congenica 和欧盟委员会 (Solve-RD; 779 257) 提供共同资助。

参考文献

- 1 Helbig I, Riggs ER, Barry CA, *et al.* The ClinGen Epilepsy Gene Curation Expert Panel—Bridging the divide between clinical domain knowledge and formal gene curation criteria. *Hum Mutat*, 2018, 39(5): 1476-1484.
- 2 Greenberg DA, Subaran R. Blindness, phenotype, and fashionable genetic analysis: a critical examination of the current state of epilepsy genetic studies. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 1-9.
- 3 Lhatoo SD, Bernasconi N, Blumcke I, *et al.* Big data in epilepsy: clinical and research considerations. Report from the Epilepsy Big Data Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1869-1883.
- 4 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(2): 512-521.
- 5 Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 531-542.
- 6 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(2): 522-530.
- 7 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 475-482.
- 8 Lüders H, Vaca GFB, Akamatsu N, *et al.* Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disord*, 2019, 21(1): 1-29.
- 9 Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, Van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(4): 1212-1218.
- 10 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electro-encephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22(2): 489-501.
- 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(3): 676-685.
- 12 Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, *et al.* Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998, 39(4): 1006-1013.

- 13 Akawi N, McRae J, Ansari M, *et al.* Discovery of four recessive developmental disorders using probabilistic genotype and phenotype matching among 4, 125 families. *Nat Genet*, 2015, 47(5): 1363-1369.
- 14 Turro E, Astle WJ, Megy K, *et al.* Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. *Nature*, 2020, 583(1): 96-102.
- 15 Lindy AS, Stosser MB, Butler E, *et al.* Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 1062-1071.
- 16 Truty R, Patil N, Sankar R, *et al.* Possible precision medicine implications from genetic testing using combined detection of sequence and intragenic copy number variants in a large cohort with childhood epilepsy. *Epilepsia Open*, 2019, 4(2): 397-408.
- 17 International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide megaanalysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun*, 2018, 9: 5269.
- 18 Epi25 Collaborative. Ultra-rare genetic variation in the epilepsies: a whole-exome sequencing study of 17, 606 individuals. *Am J Hum Genet*, 2019, 105: 267-282.
- 19 NHS Health Education England. Requesting whole genome sequencing: information for clinicians. Available at: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/supporting-the-nhs-genomic-medicine-service/requesting-whole-genome-sequencing-information-for-clinicians/>. Accessed Dec 2020.
- 20 Gruber TR. A translation approach to portable ontology specifications. *Knowledge Acquisition*, 1993, 5: 199-220.
- 21 Kohler S, Gargano M, Matentzoglou N, *et al.* The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 1207-1217.
- 22 McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine JHUB, MD. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM*. Available at: <https://omim.org/>. Accessed 10 Dec 2020.
- 23 SNOMED International. SNOMED Clinical Terms. Available at: <https://www.snomed.org/snomedct/sct-worldwide>. Accessed 10 Dec 2020.
- 24 Helbig I, Lopez-Hernandez T, Shor O, *et al.* A recurrent missense variant in AP2M1 impairs clathrin-mediated endocytosis and causes developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet*, 2019, 104: 1060-1072.
- 25 Galer PD, Ganesan S, Lewis-Smith D, *et al.* Semantic similarity analysis reveals robust gene-disease relationships in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*, 2020, 107: 683-697.
- 26 Ganesan S, Galer PD, Helbig KL, *et al.* A longitudinal footprint of genetic epilepsies using automated electronic medical record interpretation. *Genet Med*, 2020, 22: 2060-2070.
- 27 Son JH, Xie G, Yuan C, *et al.* Deep phenotyping on electronic health records facilitates genetic diagnosis by clinical exomes. *Am J Hum Genet*, 2018, 103: 58-73.
- 28 Shen F, Wang L, Liu H. Phenotypic analysis of clinical narratives using human phenotype ontology. *Stud Health Technol Inform*, 2017, 245: 581-5. [PubMed: 29295162]
- 29 Kohler S, Schulz MH, Krawitz P, *et al.* Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am J Hum Genet*, 2009, 85: 457-464.
- 30 Zemojtel T, Kohler S, Mackenroth L, *et al.* Effective diagnosis of genetic disease by computational phenotype analysis of the disease-associated genome. *Sci Transl Med*, 2014, 6(252): 252ra123.
- 31 Girdea M, Dumitriu S, Fiume M, *et al.* PhenoTips: patient phenotyping software for clinical and research use. *Hum Mutat*, 2013, 34: 1057-1065.
- 32 Rosenow F, Akamatsu N, Bast T, Bauer S, Baumgartner C, Benbadis S, *et al.* Could the 2017 ILAE and the four-dimensional epilepsy classifications be merged to a new “Integrated Epilepsy Classification”? *Seizure*, 2020, 78(1): 31-37.
- 33 Schulz MH, Kohler S, Bauer S, *et al.* Exact score distribution computation for ontological similarity searches. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12: 441.
- 34 R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. 2017. Available at: <https://www.R-project.org>.
- 35 Wickham H, Averick M, Bryan J, *et al.* Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*, 2019, 4(43): 1686.
- 36 Greene D, Richardson S, Turro E. OntologyX: a suite of R packages for working with ontological data. *Bioinformatics*, 2017, 33: 1104-1106.
- 37 Tudorache T, Nyulas C, Noy NF, *et al.* WebProtégé: A collaborative ontology editor and knowledge acquisition tool for the web. *Semant Web*, 2013, 4: 89-99.
- 38 Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al.* A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(5): 1515-1523.
- 39 Chiang KL, Huang CY, Hsieh LP, *et al.* A propositional AI system for supporting epilepsy diagnosis based on the 2017 epilepsy classification: Illustrated by Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*, 2020, 106: 107021.
- 40 Sahoo SS, Lhatoo SD, Gupta DK, *et al.* Epilepsy and seizure ontology: towards an epilepsy informatics infrastructure for clinical research and patient care. *J Am Med Inform Assoc*, 2014, 21: 82-89.
- 41 Kassahun Y, Perrone R, De Momi E, *et al.* Automatic classification of epilepsy types using ontology-based and genetics-based machine learning. *Artif Intell Med*, 2014, 61: 79-88.
- 42 International League Against Epilepsy. EpilepsyDiagnosis. org. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org>. Accessed 10 Dec 2020.
- 43 Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, *et al.* The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 615-628.
- 44 Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*, 1976, 295: 1029-1033.
- 45 Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*, 2008, 121: 1281-1286.
- 46 Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 1997, 120(Pt 3): 479-490.
- 47 Uemura N, Okumura A, Negoro T, *et al.* Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev*, 2002, 24: 745-749.
- 48 Caraballo RH, Ganez L, Santos Cde L, *et al.* Benign infantile

- seizures with mild gastroenteritis: study of 22 patients. *Seizure*, 2009, 18: 686-689.
- 49 Chen B, Cheng M, Hong S, *et al.* Clinical outcome of recurrent afebrile seizures in children with benign convulsions associated with mild gastroenteritis. *Seizure*, 2018, 60(1): 110-114.
- 50 Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42(3): 796-803.

译自: David Lewis-Smith, Peter D Galer, Ganna Balagura, *et al.* Modeling seizures in the Human Phenotype Ontology according to contemporary ILAE concepts makes big phenotypic data tractable. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1293-1305.

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)。

高龄老年患者颅内巨大脑膜瘤术后出现部分性运动发作一例并文献复习



邓馨, 刘畅, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

1882年 Jackson 等首先认识到颅内肿瘤可合并癫痫^[1], 1935年 Groff 等首先报道脑膜瘤有癫痫发作^[2]。此后研究不多。上世纪80年代至2016年仅有4篇研究脑膜瘤合并癫痫的文献^[3]。

脑膜瘤占颅内肿瘤的1/3^[3-4]或20%^[5-7]或35%^[8-10], 最高为45%^[11-12]。大体病理学检查及影像学发现率为1.5%^[7]或2~3%^[13-14], 大多数无症状^[7,14]。患病率6/10万/年^[5]或10/10万/年^[10], 女性10.26/10万/年, 男性4.55/10万/年^[13]。脑膜瘤多为单发^[15], 80%或90%位于小脑幕上^[11,15], 大多数为良性WHO I型^[8-9,15]。成人多于儿童, 发病高峰期在60~80岁^[16]。儿童罕见为0.4%~4.6%^[15]。

脑膜瘤起于蛛网膜脑膜上皮细胞(meningothelial cell)^[4,15]。多发生于硬脑膜反折处如大脑镰、小脑幕、鞍结节旁以及沿静脉窦处^[15]。

脑膜瘤最常见的症状为癫痫样发作、头痛、感觉运动障碍^[16]。10%~50%的脑膜瘤癫痫样发作(以下称“发作”)为首发症状^[5,7,10,15], Zheng等^[17]报道97例幕上脑膜瘤74例(76.3%)发作为首发症状。12%~76%的脑膜瘤有发作^[2-3,11,17-18]。Fang等^[19]报道91例幕上脑膜瘤: 71例为全面性发作, 18例为部分性发作[简单部分性发作(Simple partial seizure, SPS)6例、复杂部分性发作(Complex partial epileptic seizure, CPS)9例、SPS继发CPS3例], 部分性发作继发全面发作2例。

本例为高龄男性, 切除右侧巨大脑膜瘤后第三天出现左侧面部及肢体抽搐。影像学发现切除部分有出血。抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)治疗未能控制发作。术后6个半月因重症肺炎合并心肺功能不全及电解质紊乱病故。

病例介绍 患者 男, 80岁。于2021年4月(79

岁)因“头痛伴记忆力减退”于当地医院诊断为颅内脑膜瘤, 核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)(2021-4-26)示: 右颞极岛盖占位病变, 中线左移位(图1)。4月30日行右额部占位病变切除术, 切除9×7×4 cm³肿物, 基底位于蝶骨嵴外侧, 病理诊断为过渡型脑膜瘤(WHO-I级), 手术持续3 h 40 min。术后第三天出现左口角、左上肢抽搐, 神志清楚, 每1~2天1次, 间隔发作, 每次发作持续2~3 min。5月6日复查电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)示: 右额部切除术后改变, 右侧额颞区出血(图2)。住院34天, 出院后服用丙戊酸钠1 000 mg/d、卡马西平300 mg/d, 因出现药物性皮炎停用ASMs后出现双上肢抽搐, 以左侧为著, 及左口角抽动, 同时出现左侧肢体力弱, 左上肢为主, 调整服用托吡酯50 mg/d、丙戊酸钠1 000 mg/d后无发作。8月16日再次出现左口角及左上肢抽, 调整药量托吡酯75 mg/d、丙戊酸钠1 000 mg/d, 服用后5 d无发作。5月24日来我院就诊, 脑电图显示广泛δ波, 右侧著, 右枕周期性三相波, 右前中颞节律性约1 Hz δ节律(图3)。调整服用托吡酯100 mg/d、丙戊酸钠1 000 mg/d, 症状控制不佳, 出现发作性糊涂及左面部抽搐, 有理解障碍、定向力障碍, 每日发作2~3次。调整药量左乙拉西坦1 000 mg/d、托吡酯150 mg/d、丙戊酸钠1 500 mg/d, 仍有左侧面部及眼睑抽搐发作。10月份开始出现嗜睡、食欲差、不思进食, 行走困难及答不切题等认知功能障碍, 仍有左侧面部抽搐, 来院复查CT(2021-11-1)示: 左侧额部前外侧硬膜下积液伴出血, 较前略增多(图4)。而后患者出现意识模糊, 极度消瘦, 处于昏睡状态, 11月4日收入神经内科治疗, 血压持续下降, 重症肺炎合并心功能不全, 病情危重, 8日转入重症监护室, 出现电解质紊乱, 第3天家属自动出院次日死亡。

讨论 脑膜瘤合并发作根据发作与手术切除



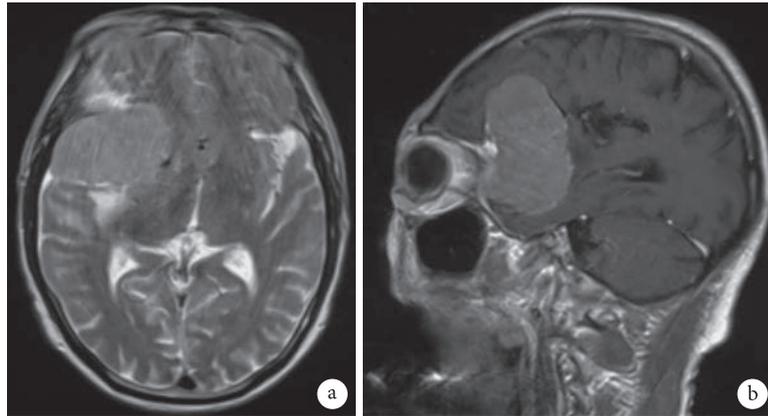


图1 患者头颅 MRI (2021-4-26)

a. MRI T1 FLAIR 矢状位 右额极额占位性病变, 周围有轻度水肿; b. MRI T2 轴位 右额极岛盖占位性病变, 中线左偏移

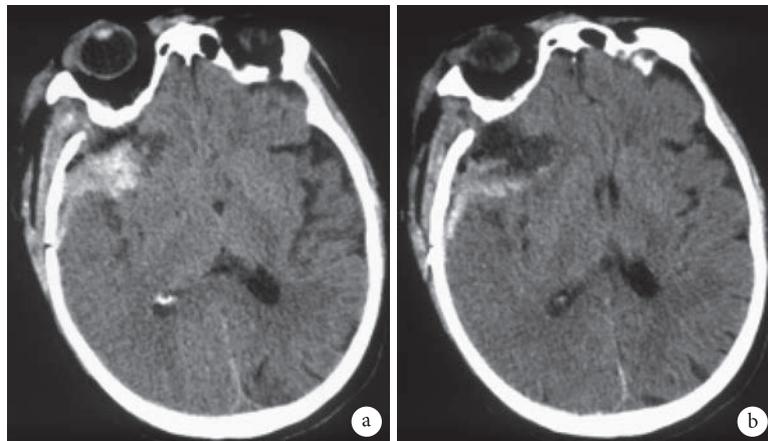


图2 患者头颅 CT (2021-5-6)

轴位示: 右额部占位性病变切除术后改变, 右侧额颞叶出血, 右侧额颞部硬膜下积血、积气, 中线结构轻度左偏

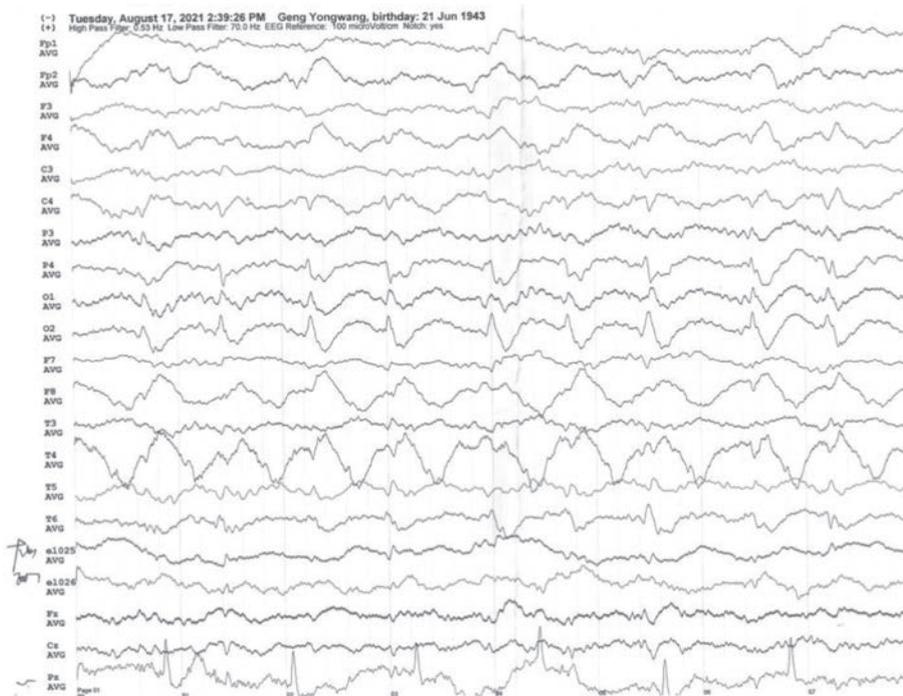


图3 患者脑电图 (2021-8-18)

全导可见高幅广泛δ波, 右侧著, 右枕周期性三相波, 右前中颞 1Hz 节律性δ波

的关系分为：术前发作，术后急性期发作及术后发作。

1 术前发作

1.1 发生率

Znglot 等^[3]的 Meta 分析发现 4 709 例脑膜瘤 29.2% 有术前发作。Baumgarten 等^[16]发现 8 250 例中 1 939 例 (23%) 有术前发作。Harward 等^[1]分析发现 5 742 例中术前发作率为 29%。

Chozick 等^[11]发现 158 例幕上脑膜瘤 63 例 (39.9%) 有术前发作。Zheng 等^[17]发现 97 例幕上脑膜瘤为 74 例 (76.3%)，Chaichana 等^[7]发现 626 例幕上脑膜瘤 (>18 岁, WHO I 级) 为 13% (84/626)。Wirsching 等^[13]发现 779 例脑膜瘤中 244 例 (31.2%) 有术前发作，Chen 等^[18]报道 1 033 例幕上脑膜瘤为 234 例 (22.7%)，而 Skardelly 等^[10]的研究显示仅为 15% (97/634, 均>18 岁)，Xue 等^[12]发现 113 例脑膜瘤 (>18 岁) 为 18.6% (21/113)。Lieu 等^[5]发现 222 例脑膜瘤，其中位于幕上者 188 例 30.3% (57/188) 有术前发作，位于幕下者 21 例仅为 9.5% (2/21, $p=0.03$)，Li 等^[9]发现为 12.9% (100/778)，Baumgarten 等^[4]研究结果显示为 20.7% (87/428)。不同报道间发生率有较大差异，既往研究报道儿童为 26%~79%，成人为 13%~51%^[1]，因各病例组间脑膜瘤的部位、大小、病理性质等不同^[2-3]。我们报道的病例无术前发作。

1.2 脑膜瘤部位与术前发作

Chen 等^[8]报道 1 033 例幕上脑膜瘤：位于大脑镰/矢状旁 37.6% 有术前发作，凸面 30.5%、中颅凹 28.9%、蝶骨翼 15.9%、嗅沟 15.0%、小脑幕上 11.1%、脑室内 6.7%、鞍结节 6.2%、幕上伸延至岩骨斜坡 3.7%。Li 等^[9]发现 778 例脑膜瘤：凸面 17.9%、蝶骨翼 16.3%、大脑镰/矢状旁 13.3%、小脑幕上 10%、鞍结节/蝶骨平面/鞍床 8.7%、前颅凹及内侧 7.9%、脑室内 5.6%、中颅凹 3.3%。本例位于蝶骨嵴向后、向上增长。

1.3 发作类型

Chozick 等^[11]报道 63 例术前发作：23 例 (36.5%) 为局限性发作，38 例 (60.3%) 全面强直阵挛发作 (GTCS)，5 例 (7.9%) 复杂部分性发作。3 例有 2 种发作。Zheng 等^[17]报道 97 例幕上脑膜瘤中 74 例术前发作：52 例 (53.6%) GTCS 或混合型发作 (53.6%)、41 例 (42.3%) SPS、4 例为 CPS。术前仅发作 1 次 48 例 (49.5%)， ≤ 1 月多次 51 例 (52.6%)， ≥ 1 年发作多次 18 例 (18.5%)。

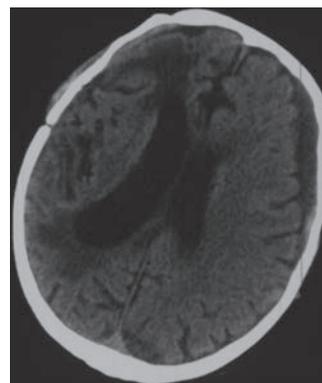


图 4 患者头颅 CT (2021-11-2)

轴位示：右侧额顶部术后改变，右测额颞叶低密度范围增大，左侧额部硬膜下积液伴出血增多

1.4 术前发作的危险因素

单变量分析发现：肿瘤周围水肿 ≥ 1 cm，肿瘤直径 ≥ 3.5 cm，年龄大，男性，无头痛，Kornofsky 表现评分 (Kornofsky performance score, KPS) < 80 ，非位于颅底，中线移位^[4-5,8-10,13,16]。多变量回归分析显示：手术时 ≥ 55 岁，当时有头痛 (亦有无头痛报道^[7])，肿瘤周围水肿 > 1.5 cm， $KPS \leq 80$ ^[9]。

2 手术切除后发作

分为术后早期发作：术后 7 日以内^[6,9-10] 或出院前^[8-9] 出现发作。又称术后急性症状性发作^[13] 术后晚期发作：术后 7 日以后或出院后发作^[8-9]。

2.1 术后发作

Harward 等^[1]分析发现 5 742 例中 1 085 例 (12.3%) 有术后发作，2010 年以后降至 5%。Wirsching 等^[13]报道 779 例术后 204 (26.3%) 术后有发作。Baumgarten 等^[16]发现 556 例 15% 有术后发作。据统计文献报道 5%~42% 有术后发作。差异大因各组间病例类型不同^[3]。

2.1.1 术前无发作术后出现发作 Englot 等^[3]通过 Meta 分析发现 1 085 例术前无发作者 12.3% 术后发作。此外有 8.4%^[11]、12%^[8]、15%^[18]、19.4%^[13] 的报道。Meta 分析表明，5%~42% 术后有新发作^[3]。

2.1.2 术前有发作术后仍有发作 Lieu 等^[5]发现在 52 例术前发作中 22 例 (37.3%) 术后仍有发作，66.7% 发作出现于术后 48h 内。

2.2 术后早期发作

2.2.1 发生率 Zheng 等^[17]报道 97 例幕上脑膜瘤 14 例 (14.4%) 有术后早期发作，Li 等^[9]报道为 5.3% [41 例，其中 15 例 (36.6%) 有术前发作，26 例 (63.4%) 无术前发作]。

Zhang 等^[20]报道 222 例脑膜瘤 51 例 (22.9%) 有

术后早期发作。Fang 等^[19]报道为 31.8% (29/91 例)。Chen 等^[8]报道为 5.9% (54/1033 例)。Xue 等^[12]报道为 9% (10/113 例, >18 岁)。

2.2.2 危险因素 单变量分析: 男性、术前发作, 术前发作频率高, 肿瘤位于凸面/矢状旁/大脑镰旁, 肿瘤非位于颅底, 肿瘤直径 ≥ 3.5 cm, 肿瘤体积 $>8\text{cm}^3$, 肿瘤周围有水肿, 术后一周内用 ASMs, 术后早期神经系统受损, 手术时间长, 术后合并症状 (肺炎、静脉性脑梗死、颅内出血、脑水肿、脑积水), 术后 KPS ≤ 70 , 颅骨受损。多变量分析: 肿瘤位于凸面/矢状旁/大脑镰旁, 肿瘤涉及运动区, 术前发作, 术后 KPS ≤ 70 ^[8-10,17,19]。

Zhang 等^[20]采用多变量逻辑回归分析 5 个变数: 术前发作, 运动障碍, 肿瘤部位, 肿瘤源起部位, 预防性治疗。此 5 个参数的敏感性 46.2%, 特异性 90.9%, 阳性预测值 66.65%, 阴性预测值 84.9%。

本文报道的病例为高龄男性脑膜瘤直径 > 3.5 cm, 体积 >8 cm², 肿瘤周围有轻度水肿, 无术前发作, 手术时间 3 h 40 min, 术后出现颅内出血及积气。有多个危险因素, 为术后出现早期局性发作。

2.3 术后晚期发作

2.3.1 发生率 Li 等^[9]报道幕上脑膜瘤 778 例, 随访 5 年, 91 例 (13.5%) 有术后晚期发作, 其中 586 例术前无发作者 60 例 [60/778 (7.7%)], 60/586 (10.2%)], 87 例术前有发作者 31 例 [31/778 (5.6%)], 31/87 (35.6%)]。

Zheng 等^[17]报道 97 例脑膜瘤 33 例有术后晚期发作 (34.8%), 28 例 (84.8%) 首次发作于术后 1 年。Fang 等^[19]报道 91 例中 29 例有早期发作, 其中 7 例 (24.14%) 有晚期发作, 62 例无早期发作中 10 例 (16.13%) 有晚期发作。Chen 等^[8]通过对 1033 例患者随访 1 年发现, 51 例 (13.7%) 有晚期发作, 其中 25 例 (8.6%) 术前无发作 (n=291), 26 例 (31.7%) 术前有发作 (n=82)。

2.3.2 危险因素 术后晚期发作危险因素^[9,13]与术后早期发作相同^[8-9,13,17,19]。

3 神经电生理

3.1 脑电图

限局性慢波或背景慢化, 并不预示有术前术后发作^[13]。术前有癫痫样发放术后仍有, 高度预示术后发作^[1]。Morsy 等^[18]研究发现 20 例术前无发作, 3 例 (15%) EEG 定位与肿瘤部位相符、17 例 (85%) 不符; 20 例术前有发作, 6 例 (30%) 相符、14 例

表 1 Wirshing(2016) 推荐简单评分指导用药

项目	评分
感觉运动障碍	1点
肿瘤进展	1点
<55岁	1点
手术合并症	2点
术前有发作	2点
术后EEG有癫痫样发放	2点
肿瘤周围水肿	1点

注: 预测因素OR: 1点<2, 2点>2, 2点为用药指标

(70%) 不符。本文报道的病例于出现术后早期发作后头皮脑电图表现为全导高波幅 δ 波, 右侧尤其是右颞著, 右枕呈周期性三相波 (图 3)。

3.2 皮质脑电图

Fang 等^[19]报道 91 例幕上脑膜瘤。将术后皮质脑电图分为三型: ① 癫痫样发放增加: 与术前比在同一部位频率增加 $>30\%$ 或波幅增加 $>50\%$ 。43 例 (47.25%); ② 癫痫样发放无变化, 在同一部位频率变化 $<30\%$ 或波幅变化 $<50\%$, 36 例 (39.56%); ③ 癫痫样发放减少, 频率减少 $>30\%$ 或波幅下降 $>50\%$, 12 例 (13.18%)。可能的原因是肿瘤与致痫区有的病例不在同一部位。

4 抗癫痫发作药物的应用

对脑瘤无术前发作者围手术期是否应用 ASMs 仍有不同意见^[16-17]。ASMs 预防用药尚无前瞻性随机研究^[16]。

4.1 建议用抗癫痫发作药物预防

美国神经病学会 2000 年建议: 颅内肿瘤患者具有发作高风险者可短期应用 ASMs^[21]。如脑膜瘤周围水肿的病例可在术后应用 ASMs 1 周^[1,20], 可减少术后早期发作^[20]。Chaichana 等^[7]报道 626 例幕上脑膜瘤, 术前全部用 ASMs。Chagick 等^[11]发现 158 例中 151 例 (91.6%) 术后用 ASMs 如无发作 6 个月后停用。Wirshing(2016) 推荐简单评分指导用药见表 1^[13]。

4.2 用于预防发作的抗癫痫发作药物

过去多用苯妥英钠和丙戊酸^[1]。现在多用拉莫三嗪、左乙拉西坦、拉考沙胺或唑尼沙胺。不建议用苯妥英钠、卡马西平及奥卡西平。因其可诱导肝脏 P450 酶的 CYP3A4, 可增加化疗药物及激素类药物的代谢。丙戊酸也有轻度诱导作用。

4.2.1 不建议使用抗癫痫发作药物预防 Komotar 等^[6]的 Meta 分析发现, 应用 ASMs 不影响发作频

率。Sughurue 等^[22]报道 180 例术前无发作的幕上凸面脑膜瘤。51 例术前行 ASM 者, 129 例未用。术后仅 1 例用 ASM 者出现发作。Zheng 等^[17]发现 80 例术后用 ASM 预防 9 例 (11.3%) 术后有发作、未用 ASM 者 17 例中 5 例 (29.4%) 术后有发作, 但未达到统计学差异。Wirsching 等^[13]报道 535 例 244 例围手术期用 ASM 预防、291 例未用 ASM 者, 术后两组发作发生率无差别。亦有用 ASM 者为早期术后发作危险因素的报告^[21]。

此外 ASM 预防常有严重不良反应^[9], 颅内肿瘤患者更易出现不良反应, 甚至中毒^[3]。

5 随访及预后

5.1 术前发作的预后

术前发作于肿瘤切除后 53% ~ 90% 发作消失^[11]。Chozick 等^[11]报道 158 例幕上脑膜瘤中 63 例有术前发作其中 40 例 (63.5%) 术后发作消失。Chaichana 等^[7]报道为 90%, Zheng 等^[17]报道为 63.9%, Xue 等^[12]报道为 38.1%。Li 等^[9]报道为 64.4%。

5.2 随访

Chaichana 等^[7]报道 626 例术后随访: Engel I 级: 术后 6 个月 90%、12 个月 92%、24 个月 87%、48 个月 90%。术后 6 个月 Engel II 级 2%、III 级 6%、IV 级 2%; 48 个月分别为 3%、0、7%。术前行控制发作者, 术后仍无发作在 6 个月为 95%、12 个月 89%、24 个月 84%、48 个月 94%。术前行未控制发作, 术后达 Engel I 级: 6 个月为 83%、12 个月 70%、24 个月 90%、48 个月 83%。最后随访 14 例 (17%) 发作恶化, 其中 4 例肿瘤复发。Fang 等^[19]报道按皮质脑电图癫痫样发放分组 (见 3.3.2), 组一 7 例 (58.33%) 有早期术后发作, 组二为 13 例 (36.11%), 组三为 9 例 (20.9%) ($P < 0.05$)。出现晚期术后发作者组一 2 例 (16.67%), 组二 7 例 (19.44%), 组三 8 例 (18.6%) ($P > 0.05$)。

Lieu 等^[5]对 52 例患者随访 1 ~ 12 年发现, 37 例 (71.2%) 用 ASM 预防至少 1 年无发作, 7 例仍有术后晚期发作, 8 例死亡。Chen 等^[8]对 9 篇幕上脑膜瘤文献进行综述时发现, 随访 5 年, 术前行无发作者 90% 术前行有发作者 60% 术后无发作。

Li 等^[9]报道 778 例随访中位值 69 个月, 21 例 (2.7%) 死亡。术前行有发作者发作消失在术后 1 个月为 92.6%、3 个月 91.1%、12 个月 88.9%、24 个月 88.2%、36 个月 88.0%、60 个月 87.0%; 术前行无发作者分别为 76.1%、67.0%、62.5%、59.1%、59.1%、59.1% ($P < 0.0001$)。778 例总计分别为

90.4%、88.0%、85.5%、84.4%、84.3% 及 83.4%, 术后发作消失。

6 脑膜瘤合并发作的机制

尚不完全了解^[3]。可能的机制如下:

① 脑膜瘤的生长和相关的发作可能共有分子通路, 所以仅切除脑膜瘤后发作可以消失^[6];

② 脑膜瘤生长缓慢通过机械和血管机制使部分皮质失传入 (deafferentation) 导致易于形成致痫区^[19]。脑膜周围皮质有形态学异常如神经元异位, 突触小泡形态改变, 缝隙连接表达增加使细胞间交流增强, 这些均为形成致痫区的因素^[15,19]。脑膜瘤增大压迫周围皮质及肿瘤细胞侵袭皮质以及损伤胶质细胞, 使神经元兴奋性增加^[5,15,19]。位于大脑凸面的脑膜瘤与新皮质接触较多导致发作发生率高^[1];

③ 脑膜瘤周围水肿或术后脑水肿。脑膜瘤周围水肿为血管受压的后果, 同时在局部有软膜血流供应增加。引起多种分子因素的改变 (如血管内皮生长因素表达, 基质金属蛋白 2 和 3) 使神经递质发生改变及血脑屏障破坏, 水肿区谷氨酸浓度增高导致神经元过度兴奋形成致痫区^[5,20]。术后 1 周为脑水肿高峰期, 导致术后早期发作^[20];

④ 脑膜瘤具有性别特征, 男性多为发育不良性 (anaplastic) 脑膜瘤更具侵袭性, 且多为高级别肿瘤, 手术严重合并症多^[8]。

综上, 本文报道一例高龄男性因头痛, MRI 发现颅内右侧有巨大脑膜瘤。手术切除后第 3 日出现发作性左侧抽搐。MRI 发现手术切除部位有出血。术后 6 个半月因合并症死亡。发作是颅内脑膜瘤常见症状之一。分为术前发作, 术后早期发作及术后晚期发作。手术完全切除脑膜瘤可使 53% ~ 90% 的术前发作消失。因手术期用 ASM 预防有不同意见, 大多数学者认为无预防作用, 仅在出现发作后使用 ASM 治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Harward SC, Rolston JD, Englot DJ. Seizures in meningioma. In McDermott MW (editor) Handbook of Clinical Neurology, 2020, 170: 187-200.
- Tomasello. Meningiomas and postoperative epilepsy: it is time for a randomized controlled clinical trial. World Neurosurgery, 2013, 79(3-4): 431-432.
- Englot DJ, Magill ST, Han SJ, et al. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurosurgery, 2016, 124(4): 1552-1561.

- 4 Baumgarten P, Sarlak M, Monden D, *et al.* Early and late postoperative seizures in meningioma patients and prediction by a recent scoring system. *Cancers*, 1996, 13(3): 450.
- 5 Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Research*, 1999, 38(1): 45-52.
- 6 Komotar RJ, Raper D, Starke RM, *et al.* Prophylactic antiepileptic drug therapy in patients undergoing supratentorial meningioma resection: a systematic analysis of efficacy. *Journal of Neurosurgery*, 2011, 115(3): 483-490.
- 7 Chaichana KL, Pendleton C, Zaidi H, *et al.* Seizure control for patients undergoing meningioma surgery. *World Neurosurgery*, 2013, 79(3-4): 515-524.
- 8 Chen WC, Magill ST, Englot DJ, *et al.* Factors associated with pre- and postoperative seizures in 1033 patients undergoing supratentorial meningioma resection. *Neurosurgery*, 2017, 81(2): 297-306.
- 9 Li X, Wang C, Lin Z, *et al.* Risk factors and control of seizures in 778 Chinese patients undergoing initial resection of supratentorial meningiomas. *Neurosurgical Review*, 2020, 43(2): 597-608.
- 10 Skardelly M, Rother C, Noell S, *et al.* Risk factors of preoperative and early postoperative seizures in patients with meningioma: a retrospective single-center cohort study. *World Neurosurgery*, 2016, 23: 538-546.
- 11 Chozick BS, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *Journal of Neurosurgery*, 1996, 84(3): 382-386.
- 12 Hai X, Sveinsson O, Bartek J, *et al.* Long-term control and predictors of seizures in intracranial meningioma surgery: a population-based study. *Acta Neurochirurgica*, 2018, 160(3): 589-596.
- 13 Wirsching HG, Morel C, Gmür C, *et al.* Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *Neuro Oncology*, 2016, 18(7): 1002-1010.
- 14 Porter KR, Mccarthy BJ, Freels S, *et al.* Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro-Oncology*, 2010, 12(6): 520-527.
- 15 Xue H, Sveinsson O, Tomson T, *et al.* Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature. *Acta Neurochirurgica*, 2015, 157(9): 1541-1548.
- 16 Baumgarten P, Sarlak M, Baumgarten G, *et al.* Focused review on seizures caused by meningiomas. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 88: 146-151.
- 17 Zhe Z, Chen P, Fu W, *et al.* Early and late postoperative seizure outcome in 97 patients with supratentorial meningioma and preoperative seizures: a retrospective study. *Journal of Neuro-oncology*, 2013, 114(1): 101-109.
- 18 Morsy M M, El-Saadany W F, Sallton AE, *et al.* Predictive factors for seizures accompanying intracranial meningiomas. *Asian Journal of Neurosurgery*, 2019, 14(2): 403-409.
- 19 Fang S, Zhan Y, Xie YF, *et al.* Predictive value of electrocorticography for postoperative epilepsy in patients with supratentorial meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2013, 20(1): 112-116.
- 20 Zhang B, Zhao G, Yang HF, *et al.* Assessment of risk factors for early seizures following surgery for meningiomas using logistic regression analysis. *The Journal of International Medical Research*, 2011, 39(5): 1728-1735.
- 21 Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, *et al.* Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000, 54(10): 1886-1893.
- 22 Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, *et al.* Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? *J Neurosurg*, 2011, 114(3): 705-709.

超难治癫痫持续状态患儿爆发抑制伴肌阵挛抽动与局灶性发作二例的临床脑电图分析



李沁晏

郴州市第一人民医院儿童 神经内科 (郴州 423000)

神经重症脑电监护中,严重脑卒中、心肺复苏或严重窒息、严重中毒及代谢性脑病、严重免疫感染性相关性脑病等发生超难治癫痫的持续状态 (Super refractory status epilepticus, SRSE),脑功能严重失调,多种抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 长时间无法控制,小部分患者出现爆发抑制现象,但癫痫发作仍未控制,同时还存在其他的电临床发作模式,其症状变得复杂多变,不易区分,给临床判断及治疗带来一定的难度,正确分析这些症状与脑电之间的关系,可以为临床提供重要的参考依据。现报道二例 SRSE 的患儿,在爆发抑制时,同时伴有肌阵挛抽动和局灶性发作,鉴于其脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 及癫痫发作模式的特殊性、复杂性及多样性。

临床资料 例1 女,2岁10月龄。因“发热3天,间断抽搐9小时”入院,在当地医院治疗3天抽搐无缓解转入我科。既往无癫痫病史及家族史等。入院后多次血常规检查、血气分析、血钠、血钾、C反应蛋白、血沉、白细胞介素各炎症因子等从异常至正常动态变化,其他新冠筛查、血生化、肝肾功能、心肌酶等及病原学、多次脑脊液、3次自身免疫性脑炎检查;血尿遗传代谢性筛查、副肿瘤相关抗体脑脊液高通量、甲功正常,基因学检查正常。头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 初期正常,第20天头颅 MRI 示:双侧丘脑、基底节异常信号、脑萎缩样改变;第53天再次复查头颅 MRI 示:DWI+ASL+灌注成像:左侧枕叶、双侧侧脑室旁白质脱髓鞘,双侧大脑半球血流灌注普遍减低。心电图、各系统及心脏彩超正常。EEG 监测示:入院第1~4天为弥漫性慢波背景,左右游走多灶起始局灶性发作持续状态(左右

颞区起始多见)。临床主要诊断:①热性感染相关性癫痫综合征;②超难治性癫痫持续状态;③呼吸衰竭等。

主要治疗经过及脑电图、症状学变化:在抗癫痫治疗方面采用渐进性贯序疗法。先以苯巴比妥、安定、左乙拉西坦抗惊厥治疗,无缓解后给予咪达唑仑静脉持续泵入[初始剂量 0.2 mg/(kg·h),继而持续输注 0.4 mg/(kg·h)^[1]],未见好转继续加用丙戊酸钠静脉泵入及水合氯醛口服,入院第8天增加生酮饮食,血酮维持:2~3.5 mmol/L,血糖:4.6~6.3 mmol/L,患儿仍每日发作40~50次;第11天 EEG 监测显示爆发抑制 (Burst suppression, BS),爆发抑制率 (Burst suppression ratio, BSR) 为80%,爆发段无肌阵挛抽动,但局灶性发作持续状态不缓解;第14天试图停用咪达唑仑也未缓解,再次咪达唑仑静泵并加用托吡酯治疗[负荷量 10 mg/(kg·d),后改维持量 5 mg/(kg·d)],第16天 EEG 开始出现持续周期性肌阵挛抽动伴局灶发作 (图 1a、1b、1c),局灶发作百余次/日。第22天患儿无意识睁眼,无追物,躁动不安,频繁眨眼、颜面、口角抽动,躯体扭动,或大喊,龇牙咧嘴,停用咪达唑仑,改用促肾上腺皮质激素冲击治疗10天后复查 EEG 示:爆发抑制图形及肌阵挛抽动发作消失,弥漫性慢波背景上,仍然多部位反复游走性局灶性发作(起始部位集中于额、颞、中央区)。14天冲击治疗后改口服强的松,其他抗癫痫治疗不变。第50天复查 EEG 示:双侧枕区为主持续游走性局灶发作,临床症状为双侧眼球偏向一侧,时左时右,或向上凝视伴颜面的轻微抖动,发作后伴或不伴肢体的剧烈阵挛抽动 (图 1d、1e)。显示患儿仍处于非惊厥持续状态,表现出微小发作持续状态 (Subtle status epilepticus, SSE)。63天后患儿癫痫发作次数减少至1~2次/日,转康复科继续神经康复治疗并保持随访,6个月后随诊患儿无法翻身及肢体运动、面部可有表情变化,对简单语言有理

DOI: 10.7507/2096-0247.202205007

基金项目:郴州市创新能力培育计划项目基金 (1cyl2021086);湖南省自然科学基金 (2017JJ3142)

通信作者:李沁晏, Email:lqy1378651@sohu.com



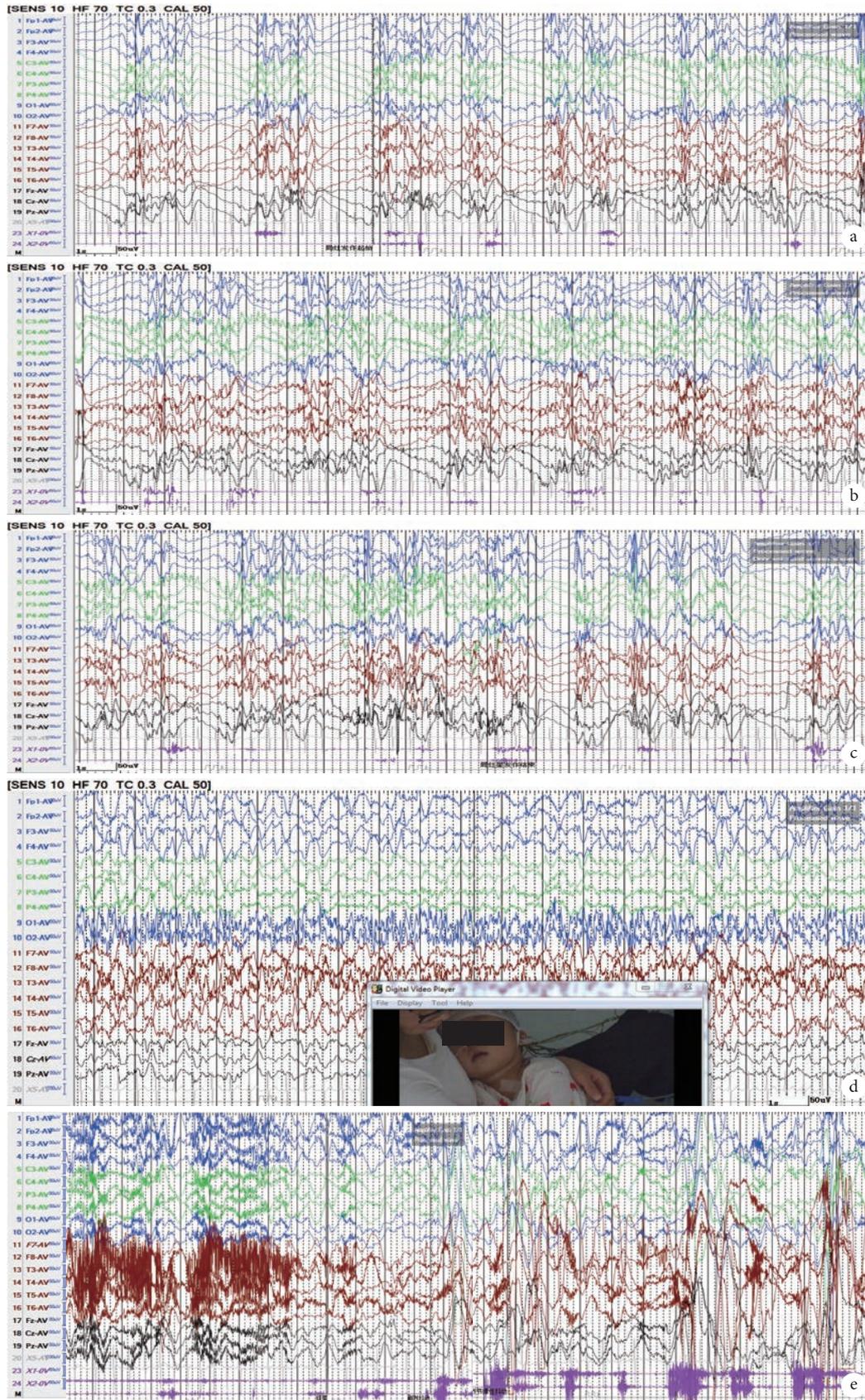


图 1 例 1 患儿脑电图

患儿 16 天后, 出现 a、b、c 连续发作图形 (20S/屏), 患儿爆发抑制伴频繁肢体周期性肌阵挛抽动, 同步左或右侧中央区起始局灶性发作, 发作时双眼眼球向右或左凝视、流涎口角抽动伴眨眼), 反复循环出现; d、e. 50 天后 EEG 呈现的是 SRSE 后期微小发作持续状态; d. 患儿表现为眼球向左、向右斜视或向上凝视, EEG 为枕区为著游走持续性放电; e. 患儿局灶发作结束后紧随阵挛发作的不连续发作图形, 表现为双眼凝视, 颜面抽动、呃嘴, EEG 发作结束后, 紧随身体、四肢的剧烈阵挛抽动

解,不能发音。

例2 男,3岁。因“昏迷伴抽搐12小时”急诊入院,既往无抽搐病史,其母家族病史不详。既往发育正常,营养欠佳,心肺、神经系统等检查正常。辅助检查:低钾、低钠、乳酸增高,心肌酶、肝功能、血脂、血气分析、免疫球蛋白呈异常动态变化,其他新冠筛查、病毒抗原检测、血培养、血尿串联质谱、脑脊液检查、自身免疫性脑炎等检查正常。头颅MRI示:双侧丘脑肿胀,DWI基底节信号增高,后期明显脑萎缩;B超、心电图未见异常,脑脊液穿刺检查无特殊。动态视频脑电图(VEEG)示:异常儿童脑电图,双侧前头及后头部为著广泛性1~1.5 Hz高-极高波幅棘慢波、多棘慢波、慢波持续发放,监测到患儿肌阵挛发作持续状态(进行性肌阵挛癫痫?图2a)。入院后胃管内回抽可见咖啡色液体,完善基因检查,35天后基因确诊为Leigh综合征,突变位点(T8993C),临床诊断为:① Leigh综合征;② 超难治癫痫持续状态;③ 应激性消化道出血等。

主要治疗经过及脑电图、症状学变化:在抗癫痫治疗方面采用鸡尾酒疗法:患儿持续出现身体、四肢抖动,予丙戊酸钠、左乙拉西坦、苯巴比妥、安定等常规剂量^[2]治疗仍不能缓解,立即给予咪达唑仑静脉持续泵入(治疗量同例1),患儿EEG由肌阵挛发作持续状态逐渐演变为左或右后颞区起始局灶性发作持续状态,140~200次/日,患儿表现双眼球向左或右凝视、伴口角、肢体抽动及眨眼或者眼球水平震颤;咪达唑仑静泵3天后,EEG示:除局灶发作所涉及脑区导联外,其他脑区呈现周期性BS图形(BSR为75%),爆发段患儿肌阵挛抽动一下或数下,时间0.5~1.5 s,抑制段抽动消失(图2b)。加用托吡酯后症状未见明显改善,第9天增加生酮饮食治疗,血酮维持波动2.2~4.0 mmol/L,血糖波动在3.9~5.2 mmol/L,咪达唑仑继续泵入;第16天后爆发抑制逐渐消失,频繁出现眼睑、颜面、嘴唇抖动,眼球水平震颤或者凝视或左右斜视现象(SSE,图2c),发作次数为30~50次/日,停用咪达唑仑,其他ASMs治疗不变;第37天后患儿出现四肢无规律轻微抖动一下,10~20次/天;VEEG示:背景前头部为主周期性 θ 慢波与 δ 慢波交替,持续性弥漫性棘慢波、慢波发放;监测到患儿数次局灶性肌阵挛发作(可对应或不对应肌电爆发)(图2d)。50天后患儿有自主眨眼,追光、追物反应,追声反应不佳,四肢抖动、眨眼现象消失,继续神经康复治疗随诊,6个月

随访可见的发作消失,可吞咽、眨眼,目盯手机图案,四肢无自主运动、言语不能。

讨论 一般说来,难治性癫痫持续状态往往需要使用包括咪达唑仑、丙泊酚、异丙酚、氯胺酮等麻醉剂在内的ASMs,以一定程度的低电压抑制或者BS及癫痫发作控制为电临床目标进行抗癫痫治疗^[3]。当麻醉治疗开始后24 h或停药后持续或复发的癫痫状态称为“SRSE”^[4]。从上资料可以看出,两例患儿分别使用咪达唑仑16、22天,癫痫持续状态不缓解逐步演化为SRSE,且其EEG特征具有高度一致性,相继出现了BS图形,也同时伴随周期性肌阵挛抽动与局灶性发作两种电临床模式:EEG则以一组平均1~1.5 s周期性或相似的间隔出现BS,表面肌电显示肌阵挛抽动与之同步或不同步。

1963年,Lance-Adams在心肺复苏昏迷患者中发现肌阵挛抽动,随着研究的不断深入,Dhakar等^[5]及Beuchet等^[6]报道,背景出现BS图形及肌阵挛癫痫持续状态(Myoclonic status epilepticus, MSE)的心跳骤停患者伴随的肌阵挛抽动,其预后均显示不良结局。Bröchner等^[7]对900例心脏骤停患者调查中发现,36例发生肌阵挛抽动及癫痫持续状态,仅2例患者生存1年,其他均未存活。目前有研究认为,这是缺血缺氧导致严重脑损伤的生理现象,属于缺氧后恶性肌阵挛抽动,预后极差,而慢性(或转为慢性)的Lance-Adams综合征患者则归属于良性者预后相对良好^[8]。本组两例病因不同也出现了类似电临床特点和症状,同时伴局灶性癫痫发作持续状态。

Shebak等^[9]认为,咪达唑仑容易产生肌肉颤搐副反应,可诱发肌阵挛抽动,这是因为它使用后通过 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA) A型受体的正向变构来调节抑制神经元的兴奋性。Naylor等^[10]认为,随着难治性癫痫的不断进展,GABA突触可转变为N甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体,与储存的谷氨酸受体一起不断募集到突触前膜,形成兴奋性补充受体导致兴奋性电活动增强,GABA受体减少可使咪达唑仑产生耐药;而且各类炎性因子、促惊厥神经肽表达、抑制性神经肽的分泌降低、以及未成熟的大脑也会因其神经元产生动作电位的阈值低、缺乏抑制功能的GABA神经元等原因^[11],不断强化其兴奋状态,患儿会表现出频繁肌阵挛抽动,甚至发生癫痫发作持续状态。

此两例SRSE患儿EEG的BS图形究竟是不是真正意义上的咪达唑仑的抗癫痫持续状态治疗所



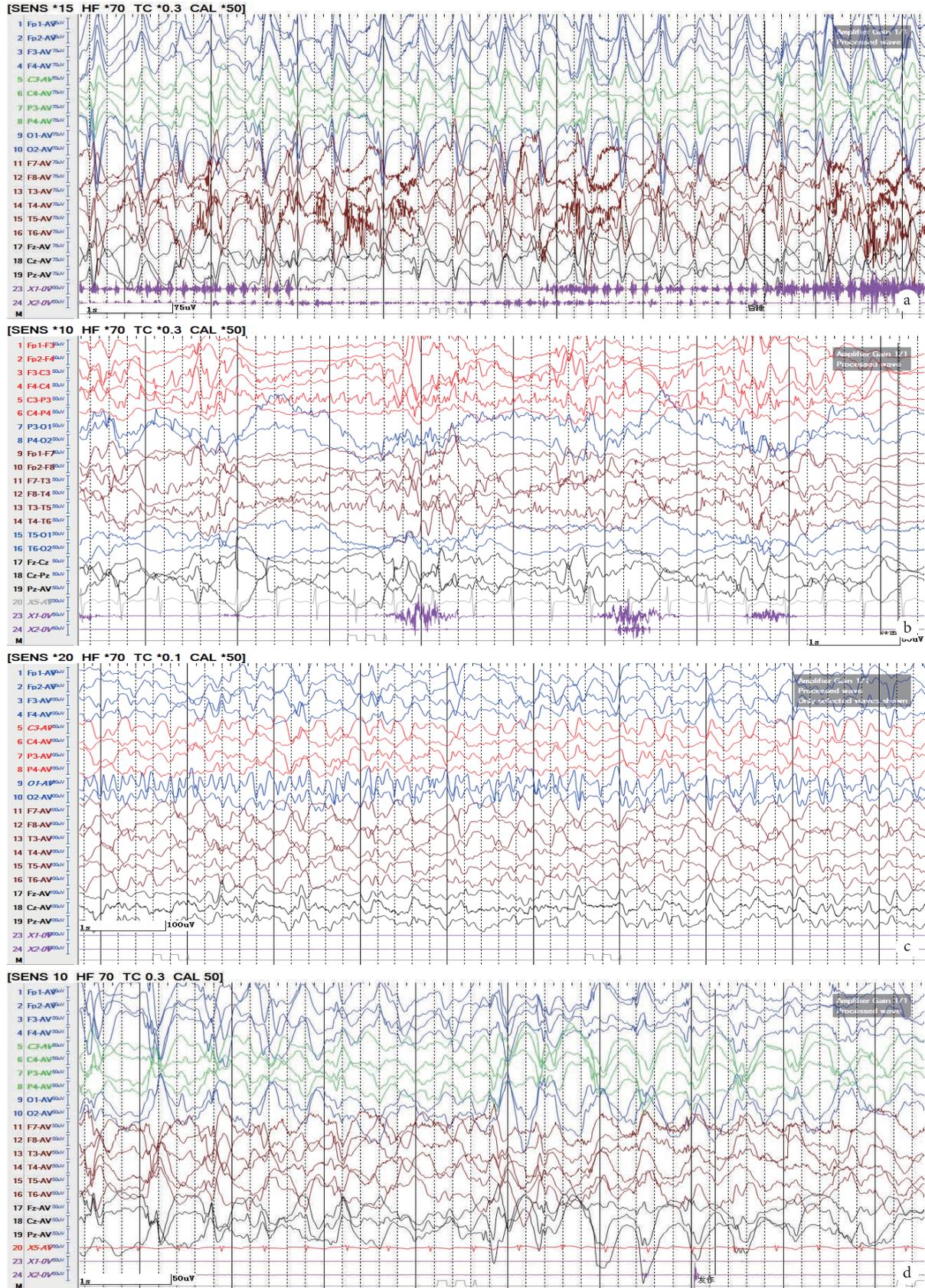


图2 例2患儿脑电图

a. 例2患儿入院时脑电图(10S/屏), 广泛性棘慢波、慢波背景下, 患儿出现肌阵挛持续抖动; b. 第3天患儿出现爆发抑制时, 伴持续周期性阵挛抽动及左侧或右侧半球持续局灶发作; c. 第16天患儿SSE发作图: 表现为双眼球向左或右凝视、伴口角、颜面抽动及眨眼或者眼球水平震颤运动; d. 37天后患儿脑电发作图: 广泛性棘慢波、慢波发放中伴肢体抖动, 伴或不伴肌电爆发, 为局灶性肌阵挛(来自皮层及皮质下)

要求的电临床目标呢?显然不是。它是神经元严重损伤后过度兴奋和同步化一种现象,导致刺激诱发的爆发段与脑干释放的抑制段间隔出现^[12],兴奋由感觉通路向运动通路传入,表现出的肌阵挛抽动症状,与严重缺氧后出现BS图形与肌阵挛抽动具有相似的神经病理生理基础^[5]。患儿局灶性发作与BS的肌阵挛抽动,这两种症状的产生来自于不同的癫痫网络,局灶性发作来源于大脑皮层的感觉运动皮层,在其发作过程中症状产生支配区的肌肉抖动或抽动现象属于癫痫性的;而伴随BS周期性的肌阵挛抽动(非痉挛发作)的癫痫网络则来源于皮质、皮质下及脑干,甚至小脑,这种肌阵挛发作不一定都属于癫痫性的,多数属于非癫痫性,它需要网状结构、脑干等结构的共同参与^[13],可以自发发生,也可以是刺激敏感,属于皮质下结构的过度电活动传入产生异常反应引起的,一般此时ASMs治疗无效^[13]。那既然无效,本文两例患儿使用咪达唑仑后会不会加重的肌阵挛抽动呢?治疗过程中两例患儿曾试图停用咪达唑仑,其BS图形及肌阵挛抽动并未得到缓解,因而其肌阵挛抽动与诱发咪达唑仑副作用是否存在一定的相关性,以及更多的病因引起类似的症状则有待更多的研究和发现。

另外,两例患儿影像学表明双侧丘脑均出现异常信号,基底节不同程度受损、脑萎缩等,容易产生锥体外系症状,如:共济失调、迟发型运动障碍、肌张力障碍、帕金森综合症等等,从而加重或延续患儿后期的震颤及抽动等症状。

在数天甚至数周ASMs治疗下,患儿癫痫持续发作无缓解,多种细胞因子基因和药物运载体表达增强,神经元死亡及神经元重组化过程相互作用,形成很多异常神经元突触及网络连接,神经胶质细胞也不断增生,产生多个癫痫病灶,影像学也随之发生相应改变,多种癫痫发作或非癫痫症状会相互融合交集,共同存在;随着病情进一步进展,逐渐演变为非惊厥持续状态,并出现SSE^[3]:患儿表现为颜面、指趾末端细微抽动、眨眼及眼球运动等,EEG伴或不伴电临床发作图形。这些增加了诊断及治疗的难度,容易导致严重的后遗症甚至死亡。资料显示心跳骤停后MSE患者的死亡率为90%~100%,而全麻后出现的肌阵挛抽动无癫痫则预后良好^[14]。Sandroni等^[15]纳入94项研究,共计30200例患者,发现EEG放电、全面抑制、BS模式预示不良结局(死亡、植物状态、严重残疾),假阳性率为0%。因此,当临床中发现具有BS的肌阵挛抽动伴局灶/多灶性发作这一特征EEG时,常常提示患儿

预后极为不佳,应受到高度重视,最好进行连续EEG监测,在ASMs治疗无效时,应寻求其他如生酮饮食等替代疗法。文献报道,早期生酮饮食可能有助于改善患儿SRSE^[16],还可以改善小鼠的心跳骤停缺氧BS后的肌阵挛抽动^[17]。

总之,对于SRSE的EEG,患儿容易受药物、原发疾病、机体的应急状态、免疫调控及持续放电带来的继发性脑损伤等多种因素的影响,变得愈发复杂难辨。因此,科学分析SRSE的EEG,加强SRSE症状的观察,对临床治疗、康复、预后的评估有着特别重要的意义。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Kirmani BF, Au K, Ayari L, *et al.* Super-refractory status epilepticus: prognosis and recent advances in management. *Aging Dis*, 2021, 12(4): 1097-1119.
- 2 Briassoulis G, Stefanogianni C, Zaganas I, *et al.* Specific characteristics and current diagnostic and treatment modalities performance of super refractory status epilepticus in children: A comparative study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2022, 37(3): 32-39.
- 3 惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识. *中华神经科杂志*, 2014, 47(9): 661-664.
- 4 Alolayan YS, McKinley K, Bhatia R, *et al.* Review and updates on the treatment of refractory and super refractory status epilepticus. *J Clin Med*, 2020, 10(14): 28.
- 5 Dhakar MB, Sivaraju A, Maciel CB, *et al.* Electro-clinical characteristics and prognostic significance of post anoxic myoclonus. *Resuscitation*, 2018, 131(10): 114-120.
- 6 Beuchat I, Sivaraju A, Amorim E, *et al.* MRI-EEG correlation for outcome prediction in postanoxic myoclonus: A multicenter study. *Neurology*, 2020, 95(4): e335-e341.
- 7 Brøchner AC, Lindholm P, Jensen MJ, *et al.* Post-hypoxic myoclonus status following out-of-hospital cardiac arrest-does it still predict a poor outcome? a retrospective study. *Healthcare (Basel)*, 2021, 10(1): 41.
- 8 Freund B, Kaplan PW. Post-hypoxic myoclonus: differentiating benign and malignant etiologies in diagnosis and prognosis. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017, 2: 98-102.
- 9 Shebak SS, Bader G. Midazolam and low magnesium associated with myoclonic jerks: a case report. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2015, 7(2): 10.
- 10 Naylor DE, Liu H, Niquet J, *et al.* Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2013, 54: 225-238.
- 11 梁锦平. 儿童难治性癫痫持续状态的病理生理学及诊治策略进展. *中华儿科杂志*, 2018, 56(3): 713-716.
- 12 Alolayan YS, McKinley K, Bhatia R, *et al.* Review and updates on the treatment of refractory and super refractory status epilepticus. *J Clin Med*, 2021, 10(14): 3028.
- 13 Kuszto AE, Coppler PJ, Salcido DD, *et al.* Neuro-anatomical localization of EEG identical bursts in patients with and without

- post-anoxic myoclonus. *Resuscitation*, 2021, 16(3): 314-319.
- 14 Ben HSO, Jamme M, Paul M, *et al.* Post-cardiac arrest myoclonus and in ICU mortality: insights from the Parisian Registry of Cardiac Arrest (PROCAT). *Neurol Sci.*, 2022, 3(1): 533-540.
 - 15 Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, *et al.* Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2020, 46(10): 1803-1851.
 - 16 Chomtho S, Uaariyapanichkul J, Chomtho K. Outcomes of parenteral vs enteral ketogenic diet in pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*, 202, 96(3): 79-85.
 - 17 Tai KK, Truong DD. Ketogenic diet prevents seizure and reduces myoclonic jerks in rats with cardiac arrest-induced cerebral hypoxia. *Neurosci Lett*, 2007, 425(1): 34-38.