

# 癫痫杂志

DIANXIAN ZAZHI

双月刊

2015年7月创刊

第9卷 第5期

2023年9月出版

## 主管

中华人民共和国教育部

## 主办

四川大学

## 编辑

癫痫杂志编辑委员会

## 编委会主任委员

洪震

## 主编

周东

## 编辑部主任

姜维嘉

## 出版

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141号附3号, 610041

电话(传真): (028) 85421227

E-mail: Journalofepilepsy@163.com

http://www.journalep.com

## 印刷

成都市富生实业有限公司

## 公开发行

四川省报刊发行局

## 订购

全国各地邮政局

邮发代号: 62-604

## 邮购

四川大学出版社

四川省成都市武侯区科华北路

141号附3号, 610041

电话(传真): (028) 85422060

## 定价

每期 25.00 元, 全年 150.00 元

## 中国标准连续出版物号

ISSN 2096-0247

CN 51-1762/R

2023 年版权归四川大学所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部的观点。如有印刷装帧质量问题, 请向编辑部调换。

## 目次

### 标准规范

#### 癫痫中心分级标准(2023版)

中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会 ..... 363

### 论著

#### 吡仑帕奈治疗成人癫痫的临床实践

张凯月, 郑昭时, 王涵, 刘松岩 ..... 369

#### 家庭正向行为支持对学龄前癫痫患儿情绪及行为问题的影响

秦凯芹, 朱立红 ..... 375

#### 吡仑帕奈添加治疗药物难治性癫痫的临床研究

韩翔宇, 陶德双, 吴丹, 侯正平, 王莉莉 ..... 382

#### 吡仑帕奈单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫疗效观察及安全性研究

岳璇, 刘晓鸣, 陈娇, 刘莉, 赵家强, 石娜, 郑诺 ..... 388

### 综述

#### 广谱药物的“广谱”作用: 论丙戊酸在癫痫及共患病中的应用

张恩慧, 张鹤声, 陈雨婕, 欧朱净, 周东, 吴欣桐 ..... 393

#### 脑内酸碱平衡改变对癫痫发生发展的影响

卢倩, 张洪, 王杨阳, 王秋红, 敦硕, 王嘉, 邹丽萍 ..... 400

#### 中链甘油三酯生酮饮食治疗难治性癫痫的研究进展

杜涛涛, 毕锦玉, 雒晨宇, 孙美珍 ..... 406

#### cenobamate 在癫痫治疗中的研究进展

景映忠, 刘亚青 ..... 411

#### 癫痫患者健康管理模式应用的研究进展

张芷菡, 贵新宇, 梁超, 刘家琪, 邹琴, 李其富 ..... 417

#### 脑磁图在癫痫手术前定位的重要意义

王薇薇, 吴逊 ..... 423

## 经验交流

### 基于山东省脑电图医疗质量控制体系的初步建设与实践

马倩倩, 陈叶红, 罗俊霞, 侯广舜, 王琳, 耿贵富, 陈凤干, 孙丽娜, 王广磊, 巩克波, 高在芬 ..... 433

## 病例分析

### DNM1 基因变异所致发育性癫痫性脑病一例

郭佳, 肖翔宇, 姚磊, 姜英楠, 谭新路, 王琳, 刘瑞寒, 李秋波, 孔庆霞 ..... 437

### 一例发生强直持续状态成年 Lennox-Gastaut 综合征患者的治疗体会

张淑静, 张培松, 柳琳, 陈研修 ..... 443

### 生酮饮食治疗 RHOBTB2 基因相关发育性癫痫性脑病一例并文献复习

张欢, 张童, 刘勇, 金瑞峰, 张洪伟 ..... 447

### 拉考沙胺添加治疗孕期频繁发作癫痫一例并文献回顾

韩天爱, 杜晓萍, 孙美珍 ..... 451

# JOURNAL OF EPILEPSY

Bimonthly

Established in July 2015

Volume 9, Number 5

September, 2023

## Responsible Institution

Administration of Education,  
People's Republic of  
China

## Sponsor

Sichuan University

## Editor

Editorial Board of Journal of Epilepsy

## Chairman, Editorial Board

Hong Zhen (洪震)

## Editor-in-Chief

Zhou Dong (周东)

## Managing Director

Jiang Weijia (姜维嘉)

## Publisher

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

## Printing

Chengdu Fusheng Industrial Co., Ltd.

## Domestic Distributor

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

## CSSN

ISSN 2096-0247  
CN 51-1762/R

Copyright© 2023 by the represent the  
Editorial Dpartment of Journal of Epilepsy  
All articles published represent the opinions  
of the authors, do not reflect the official policy  
of the editorial board, unless this is clearly  
specified

## CONTENTS IN BRIEF

### Articles

- Perampanel as therapy for adult epilepsy patients treated in clinical practice**  
ZHANG Kaiyue, ZHENG Zhaoshi, WANG Han, LIU Songyan ..... 369
- The effect of family positive behavioral support on emotional and behavioral problems in preschool children with epilepsy**  
QIN Kaiqin, ZHU Lihong ..... 375
- Clinical study of pirenpanet as add-on therapy for intractable epilepsy**  
HAN Xiangyu, TAO Deshuang, WU Dan, HOU Zhengping, WANG Juli ..... 382
- Efficacy and safety study of perampanel monotherapy in self-limited epilepsy with central temporal spikes**  
YUE Xuan, LIU Xiaoming, CHEN Jiao, LIU Li, ZHAO Jiaqiang, SHI Na, ZHENG Nuo ..... 388

### Review

- The application of valproic acid in epilepsy and comorbidities as a broad-spectrum anti-seizure medication**  
ZHANG Enhui, ZHANG Hesheng, CHEN Yujie, OU Zhuqing, ZHOU Dong, WU Xintong ..... 393
- Effects of acid-base balance in the brain in epileptogenesis**  
LU Qian, ZHANG Qi, WANG Yangyang, WANG Qiuqiang, DUN Shuo, WANG Jia, ZOU Liping ..... 400
- Advances in medium-chain triglyceride ketogenic diet for refractory epilepsy**  
DU Taotao, BI Jinyu, LUO Chenyu, SUN Meizhen ..... 406
- Research progress of cenobamate in the treatment of epilepsy**  
JING Yingzhong, LIU Yaqing ..... 411
- Research progress of health management model for epileptic patients in the application**  
ZHANG Zhihan, BEN Xinyu, LUAN Chao, LIU Jiaqi, ZOU Qin, LI Qifu ..... 417
- The role of magnetoencephalography in presurgical focus localization in epilepsy**  
WANG Weiwei, WU Xun ..... 423



# 癫痫中心分级标准（2023 版）



中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会

“癫痫中心”是适应现代癫痫诊疗模式的一种医疗组织结构，通过疾病诊疗的一站式和多学科协作模式，合理配置资源、优化诊疗流程，达到服务和疗效的最佳化目标。探索和建立科学合理的癫痫中心分级管理和评价体系，对均衡医疗资源、规范各级癫痫诊疗机构的行为具有重要意义。

癫痫中心的组成包括神经内科、神经外科、儿童神经内科、儿童神经外科、精神（心理）科等科室，也涉及神经电生理、（神经）影像、（神经）药理和（神经）病理等专业，可以是独立核算的机构设置，也可以是多学科协作的模式设置。因癫痫的临床诊疗对人员、设备、服务内容和规章制度等均有较高要求，故癫痫中心管理运行模式较一般的科室更为复杂。为更好地指导和促进我国各级癫痫中心规范化建设，中国抗癫痫协会组织国内癫痫领域的相关专家于 2017 年制定并发布了《癫痫中心分级标准（试行）》<sup>[1]</sup>。六年来，随着中国抗癫痫事业的蓬勃发展，专业人员队伍不断扩大，诊疗能力和水平显著提升，癫痫中心的规范化建设一直在稳步推进，我国的“三级癫痫中心分级诊疗体系”已经初步建成并在不断完善<sup>[2, 3]</sup>。基于我国癫痫诊疗的现状和未来事业的发展目标，结合近几年来癫痫中心建设的工作实践，我们对《癫痫中心分级标准（试行）》进行了合理调整和优化，特制定《癫痫中心分级标准（2023 版）》。

中国抗癫痫协会将我国的癫痫中心标准确定为三级，分别是综合癫痫中心（三级癫痫中心）、癫痫中心（二级癫痫中心）和癫痫专科门诊（一级癫痫中心）。各级中心的功能和定位不同，综合癫痫中心在提供全方位诊疗服务基础上，还应发挥示范和指导作用，承担起辐射、促进和帮助区域内诊疗工作规范化开展的任务。癫痫中心和癫痫专科门诊，在日常诊疗服务工作基础上，应把患者长程综合管理作为重要工作内容。各级中心要相互配合、良性互动，在三级癫痫中心网络体系内实现分级诊疗、

双向转诊。

## 1 综合癫痫中心（三级癫痫中心）

综合癫痫中心可设在三级综合医院或专科医院，可为癫痫患者提供全面的、高水平的癫痫诊疗服务；并且按照《临床技术操作规范·癫痫外科分册》，具备施行各种癫痫外科手术治疗的能力；同时，具备验证和实施诊疗新技术的能力。根据医院实际情况，中心可按独立科室建制，也可采用多科室协作模式，建立具体的规章制度以保证相关科室间密切合作，开展癫痫诊疗服务。

### 1.1 一般条件

- ① 独立设置癫痫专科门诊，至少设诊室 3 间；
- ② 神经电生理检查室用房充分，设有脑电图室、诱发电位/肌电图室等；
- ③ 设有独立的癫痫病房，设置癫痫专科床位 20 张（含）以上，其中视频脑电图监测床位 8 张（含）以上。

### 1.2 人员

- #### 1.2.1 一般要求
- ① 每床至少配备 0.3 名医师，其中至少 2 名正高级专业技术职称和至少 3 名副高级专业技术职称任职资格的医师（从事癫痫专业的神经内科、神经外科和儿科医师各至少 1 名），至少 4 名其他医师具备癫痫相关专业硕士/博士学位、经过癫痫专业进修培训（在国内三级甲等医院综合癫痫中心癫痫专业方向或国外癫痫中心接受癫痫专业培训至少 6 个月）并且经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专业医生能力建设项目”培训，且持有相应进修合格或资格证明文件，至少 1 人取得高级证书，至少 2 人取得中级证书；
  - ② 每床至少配备 0.5 名护士；
  - ③ 根据视频脑电图设备的数量配备电生理技师，每张监测床至少配备 0.4 名神经电生理技师；
  - ④ 中心人员应参加中国抗癫痫协会组织的“脑电图学专业培训”，且持有相应资格证明文件，至少 1 人取得高级证书，至少 2 人取得中级证书。

- #### 1.2.2 中心负责人
- 中心负责人应具备正高级专业技术职称和研究生导师资格，具有丰富的临床工作经历、相应的癫痫专业水平和学术影响力以及领导才能。



**1.2.3 学科带头人** 学科带头人应具备正高级专业技术职称和研究生导师资格,长期从事癫痫临床工作和人才培养的经验,癫痫相关的研究论文、课题与奖励等。

**1.2.4 神经内科医师** ①掌握癫痫发作的分类;②掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③掌握常见的癫痫综合征;④掌握发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤全面掌握癫痫病因学诊断;⑥掌握癫痫遗传学诊断与解读技术;⑦对与癫痫相关的常见疾病有较深入的了解;⑧正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑨掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑩掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑪可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务。

**1.2.5 儿科医师(神经专业)** ①掌握癫痫患儿的临床诊断、发作分类、癫痫综合征及儿童脑电图特点;②掌握儿童发作性疾病的诊断和鉴别诊断;③全面掌握癫痫病因学诊断;④掌握癫痫遗传学诊断与解读技术;⑤对与癫痫相关的常见疾病有较深入的了解;⑥正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑦掌握儿童癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑧正确开展生酮饮食治疗;⑨掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑩可为癫痫患儿的生活、学习等提供咨询服务。

**1.2.6 神经外科医师** ①熟悉癫痫发作的分类;②熟悉脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③熟悉常见的癫痫综合征;④熟悉抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑤掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑥能够独立完成癫痫外科各类手术,包括结构性病变相关的癫痫灶或脑叶切除术、无结构性病变的癫痫灶或脑叶切除术、胼胝体切开术、大脑半球切除术、多脑叶切除术、迷走神经刺激器植入术、脑深部刺激器植入术、立体定向脑电图电极置入术等;⑦能够处理围手术期的各种并发症;⑧掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑨可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务。

**1.2.7 神经电生理医师** ①有至少5年视频脑电图工作经验;②掌握各种脑电图监测的适应证,可正确进行长程视频脑电图监测,并能对监测结果作出确切解释,具备电-临床分析能力;③熟悉脑磁图(Magnetoencephalography, MEG)检查结果分

析,具备一定的解释能力;④掌握颅内电极脑电图监测结果的解释;⑤参与术前评估工作。

**1.2.8 精神(心理)科医师** ①具备精神(心理)专科的专业技能和经验,熟悉癫痫诊疗与癫痫(精神心理)共患病的知识,可为癫痫患者提供心理咨询、精神障碍的治疗;②掌握运用和解释认知功能、精神功能检查及生活质量评定的常用量表,如生活质量、IQ量表、抑郁焦虑量表等,能够为癫痫术前评估及手术预后评价提供支持。

**1.2.9 神经电生理技师** ①掌握脑电图的操作、分析,可开展长程视频脑电图的监测工作;②能够完成颅内电极脑电图的长程监测;③可开展癫痫患者诱发电位的检查、颅内电极诱发电位的脑功能区定位检查、经颅磁刺激检查、皮质电刺激检查、术中电生理监测等;④参与术前评估工作;⑤掌握常见脑电图仪器故障的识别和处理。

**1.2.10 (神经)影像医师** 能结合临床数据对计算机断层扫描(Computed tomography, CT)、磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)、功能磁共振(functional Magnetic resonance imaging, fMRI)、单光子发射计算机断层扫描(Single-photon emission computed tomography, SPECT)和正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)等检查结果进行解释并出具报告,掌握影像后处理技术。

**1.2.11 (神经)病理医师** 提供手术标本组织的病理诊断,有条件的可开展分子病理诊断。

**1.2.12 临床药师** ①掌握抗癫痫发作药物的作用机制、药物特点、临床适应证和不良反应;②正确进行抗癫痫发作药物浓度结果的分析 and 解释;③协助指导癫痫患者合理用药,提供患者咨询。

**1.2.13 康复医师** 负责运动功能、语言功能、认知能力训练等,指导癫痫患者的生活、学习和工作。

**1.2.14 营养科医师(非必备要求)** 开展生酮饮食治疗的中心,营养科医师指导患者合理饮食。

### 1.3 设备

必备:①常规诊疗设备、急救设备、信息化设备等,按医院规定配备;②癫痫专业诊疗设备:神经电生理检查设备包括常规脑电图仪、32导及以上(且应具备128导及以上)视频脑电图仪、电刺激器、经颅磁刺激器、诱发电位/肌电图仪等;神经影像设备包括CT、3.0T及以上场强的MRI、PET等,建议配备数字减影血管造影系统(Digital subtraction angiography, DSA)以进行Wada试验和脑血管造影等检查;抗癫痫发作药物的血浓度检

测设备；手术影像导航设备等(功能)神经外科手术室必需的设备；神经重症监护室必需的支撑条件；神经心理评估相关设备和量表；完善和全面的遗传学检测流程或渠道。

条件允许的可配置 MEG 和 SPECT 设备。

## 1.4 服务内容

**1.4.1 癫痫门诊和癫痫病房** ① 癫痫门诊量[癫痫专科门诊就诊的患者人次(下同),门诊量每年至少 8 000 人次]; ② 癫痫病房[以癫痫或癫痫持续状态为第一诊断的患者人次(下同),癫痫患者住院量每年至少 300 人次]。

**1.4.2 电生理和影像学检查** 能够完成①脑电图检查和长程视频脑电图检查[脑电图检查量为每年至少 4 000 人次;其中长程(至少 4 小时)视频脑电图检查量为每年至少 1 000 人次]; ② 颅内电极脑电图检查(检查量为每年至少 20 例次); ③ 颅内电极诱发电位检查、皮质电刺激术、术中皮质脑电图监测、经颅磁刺激检查治疗、Wada 试验等; ④ 神经放射学检查(CT、MRI、SPECT、PET、fMRI、DSA 等,必要时 MEG)。

**1.4.3 癫痫药物治疗** 具备至少 10 种常用抗癫痫发作药物(需包括至少 5 种新型药物)。能够完成抗癫痫发作药物的血浓度检测(至少 4 种)。

**1.4.4 癫痫外科治疗** 按照《临床技术操作规范·癫痫外科分册》,具备实施各类癫痫外科手术的能力和条件,包括结构性病变相关的癫痫灶或脑叶切除术、无结构性病变的癫痫灶或脑叶切除术、胼胝体切开术、大脑半球切除术、多脑叶切除术、迷走神经刺激器植入术、脑深部刺激器植入术、立体定向脑电图电极植入术等。癫痫外科手术量每年至少 100 人次。

**1.4.5 生酮饮食治疗** 规范化开展生酮饮食治疗,每年至少 10 例。

**1.4.6 开展心理评定(生活质量、IQ 量表、抑郁焦虑量表等)、心理咨询、精神障碍治疗、精神心理康复、运动功能和认知能力训练等**

**1.4.7 开展遗传学诊断与咨询**

**1.4.8 开展癫痫病理诊断,有条件的可开展分子病理诊断**

**1.4.9 验证和实施癫痫诊疗相关新技术**

**1.4.10 患教、义诊及科普** 每年定期开展患者教育及义诊活动。

## 1.5 科研、教学与学术交流

**1.5.1 科研** ① 具有癫痫方向专业的硕士、博士学位授予点,是住院医师规范化培训基地; ② 近 3 年

以第一作者或通信作者单位发表癫痫领域的学术论文(SCI 期刊、统计源期刊、《癫痫杂志》、*Acta Epilptologica* 等); ③ 主持癫痫领域的在研国家级课题; ④ 组织带领区域内各级癫痫中心开展多中心科研项目(在中国临床试验注册中心注册,至少 2 个中心参与)。

**1.5.2 教学** ① 接收进修人员,开展癫痫专业和电生理专业培训; ② 开展癫痫领域国家级继续教育项目。

**1.5.3 学术交流** ① 与区域内各级癫痫中心常态化紧密协作; ② 鼓励开展远程会诊与教学; ③ 积极参与国际学术交流。

## 1.6 规章制度

除遵照国家制定或行业认可的诊疗指南和临床、护理、外科技管理规范及操作规程等以外,需制定本中心具体的规章制度和人员岗位职责。建议应至少包括:术前评估入院后诊疗流程、术前评估病房护理流程、多学科会诊制度、手术并发症处理流程、癫痫频繁发作和癫痫持续状态诊疗流程、患者发作期检查评估流程、长程视频脑电图记录癫痫发作减药流程、颅内电极脑电图监测流程、皮质电刺激处理流程以及随访(包括术后)流程和制度等。

## 2 癫痫中心(二级癫痫中心)

癫痫中心可设在三级综合医院、专科医院以及二级综合医院,可为癫痫患者提供较高水平的癫痫内科、儿科专科诊疗服务及必要的癫痫外科咨询及分诊服务。具备按照《临床技术操作规范·癫痫外科分册》施行有关癫痫外科治疗条件者,也可开展相应的癫痫外科手术治疗。根据医院实际情况,中心可按独立科室建制,也可采用多科室协作模式,建立具体的规章制度以保证相关科室间密切合作,开展癫痫诊疗服务。

### 2.1 一般条件

① 独立设置癫痫专科门诊,至少设诊室 2 间; ② 神经电生理检查室用房面积充分,设有脑电图室、诱发电位/肌电图室等; ③ 设有独立的癫痫病房,设置癫痫专科床位 10 张(含)以上,其中视频脑电图监测床位 4 张(含)以上。

### 2.2 人员

**2.2.1 一般要求** ① 每床至少配备 0.3 名医师,其中至少 1 名正高级专业技术职称和至少 2 名副高级专业技术职称任职资格的医师(从事癫痫专业的神经内科、神经外科或儿科医师),至少 3 名其他医



师具备癫痫相关专业硕士/博士学位、经过癫痫专业进修培训(在国内三级甲等医院癫痫专业方向或国外癫痫中心接受癫痫专业培训至少6个月)并且经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专业医生能力建设项目”培训,且持有相应进修合格或资格证明文件,至少1人取得中级证书,至少2人取得初级证书;②每床至少配备0.5名护士;③根据视频脑电图设备的数量配备电生理技师,每张监测床至少配备0.3名神经电生理技师;④中心人员应参加中国抗癫痫协会组织的“脑电图学专业培训”,且持有相应资格证明文件,至少1人取得中级证书,至少2人取得初级证书。

**2.2.2 中心负责人** 中心负责人应具备正高级专业技术职称,具备相应的癫痫专业水平和领导才能。

**2.2.3 学科带头人** 学科带头人应具备副高级专业技术职称,长期从事癫痫临床工作和人才培养的经验,癫痫相关的研究论文、课题与奖励等。

**2.2.4 神经内科医师** ①掌握癫痫发作的分类;②掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③掌握常见的癫痫综合征;④掌握发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤全面掌握癫痫病因学诊断;⑥掌握癫痫遗传学诊断与解读技术;⑦对与癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑧正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑨初步掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑩掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑪可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务。

**2.2.5 儿科医师(神经专业)** ①掌握癫痫患儿的临床诊断、发作分类、癫痫综合征及儿童脑电图特点;②掌握儿童发作性疾病的诊断和鉴别诊断;③全面掌握癫痫病因学诊断;④掌握癫痫遗传学诊断与解读技术;⑤对与癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑥正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑦初步掌握儿童癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;⑧正确开展生酮饮食治疗;⑨掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑩可为癫痫患儿的生活、学习等提供咨询服务。

**2.2.6 神经电生理医师** ①有至少5年视频脑电图工作经验;②掌握各种脑电图监测的适应证,可正确进行长程视频脑电图监测,并能对监测结果作出确切解释,具备电-临床分析能力;③在开展癫痫外科手术的中心的,应能够完成颅内电极脑电图的长程监测,并对结果正确解释;④在开展癫痫

外科手术的中心的,参与术前评估工作。

**2.2.7 神经外科医师(非必备要求)** 开展癫痫外科手术的中心的,神经外科医师应:①初步掌握癫痫外科的适应证及癫痫灶定位原则;②能够独立完成结构性病变相关的癫痫灶切除术、无结构性病变的颞叶癫痫患者的颞叶切除术、迷走神经刺激器植入术、脑深部刺激器植入术等;③能够处理围手术期的各种并发症;④掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑤可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务。

**2.2.8 精神(心理)科医师(非必备要求)** 开展精神心理诊疗工作的中心的,精神(心理)科医师应:①具备精神(心理)专科的专业技能和经验,熟悉癫痫诊疗与癫痫(精神心理)共患病的知识,可为癫痫患者提供心理咨询、精神障碍的治疗;②掌握运用和解释认知功能、精神功能检查及生活质量评定的常用量表,如生活质量、IQ量表、抑郁焦虑量表等,在开展癫痫外科手术的中心的,能够为癫痫术前评估及手术预后评价提供支持。

**2.2.9 神经电生理技师** ①掌握脑电图的操作、分析,可开展长程视频脑电图的监测工作和诱发电位的检查;②在开展癫痫外科手术的中心的,应能够完成颅内电极脑电图的长程监测并参与术前评估工作;③掌握常见脑电图仪器故障的识别和处理。

**2.2.10 影像医师** 能结合临床数据对CT、MRI等检查结果进行解释并出具报告。

**2.2.11 病理医师(非必备要求)** 根据中心业务内容,病理医师可提供手术标本组织的病理诊断。

**2.2.12 临床药师(非必备要求)** 根据中心业务内容,临床药师应:①掌握抗癫痫发作药物的作用机制、药物特点、临床适应证和不良反应;②正确进行抗癫痫发作药物浓度结果的分析 and 解释;③协助指导癫痫患者合理用药,提供患者咨询。

**2.2.13 康复医师(非必备要求)** 根据中心业务内容,康复医师负责运动功能、语言功能、认知能力训练等,指导癫痫患者的生活、学习和工作。

**2.2.14 营养科医师(非必备要求)** 开展生酮饮食治疗的中心的,营养科医师指导患者合理饮食。

## 2.3 设备

必备:①常规诊疗设备、急救设备、信息化设备等,按医院规定配备;②癫痫专业诊疗设备:神经电生理检查设备包括常规脑电图仪、32导及以上视频脑电图仪(开展癫痫外科手术的中心的应



具备高导联脑电图仪)、诱发电位/肌电图仪等;神经影像设备包括CT及1.5T及以上场强的MRI;抗癫痫发作药物的血浓度检测设备;神经重症监护室必需的支撑条件;神经心理评估相关设备和量表;完善和全面的遗传学检测流程或渠道。

开展癫痫外科手术治疗的中心,应配置(功能)神经外科手术室必需的设备。

## 2.4 服务内容

**2.4.1 癫痫门诊和癫痫病房** ① 癫痫门诊量(门诊量每年至少4 000人次);② 癫痫病房(癫痫患者住院量每年至少100人次)。

**2.4.2 电生理和影像学检查** 能够完成:① 脑电图检查和长程视频脑电图检查[脑电图检查量为每年至少1 500人次;其中长程(至少4小时)视频脑电图检查量为每年至少500人次];② 神经放射学检查(CT、MRI)。

**2.4.3 癫痫药物治疗** 具备至少8种常用抗癫痫发作药物(需包括至少4种新型药物)。能够完成抗癫痫发作药物的血浓度检测(至少4种)。

**2.4.4 癫痫外科治疗(非必备要求)** 按照《临床技术操作规范·癫痫外科分册》,具备相应条件时可实施结构性病变相关的癫痫灶或脑叶切除术、无结构性病变的颞叶癫痫患者的颞叶切除术、迷走神经刺激器植入术、脑深部刺激器植入术等癫痫外科手术。

**2.4.5 生酮饮食治疗(非必备要求)** 根据中心业务内容,规范化开展生酮饮食治疗。

**2.4.6 患教、义诊及科普** 每年定期开展患者教育及义诊活动。

## 2.5 科研、教学与学术交流

**2.5.1 科研** ① 近3年以第一作者或通信作者单位发表癫痫领域的学术论文(SCI期刊、统计源期刊、《癫痫杂志》、*Acta Epilptologica*等);② 鼓励参与各类研究项目。

**2.5.2 教学** ① 能接收进修人员,开展癫痫专业和电生理专业培训;② 鼓励开展癫痫领域省部级继续教育项目。

**2.5.3 学术交流** ① 与区域内各级癫痫中心常态化紧密协作;② 派出人员到综合癫痫中心或国外癫痫中心进修;③ 鼓励开展和参与远程会诊与教学;④ 鼓励参与国内外学术交流。

## 2.6 规章制度

除遵照国家制定或行业认可的诊疗指南和临床、护理、外科技术管理规范及操作规程等以外,需制定本中心具体的规章制度和人员岗位职责。

建议应至少包括:多学科会诊制度、癫痫频繁发作和癫痫持续状态诊疗流程、患者发作期检查评估流程;若开展癫痫外科手术,还应包括术前评估入院后诊疗流程、术前评估病房护理流程、手术并发症处理流程、患者发作期检查评估流程、长程视频脑电图记录癫痫发作减药流程、颅内电极脑电图监测流程、皮质电刺激处理流程以及随访(包括术后)流程和制度等。

## 3 癫痫专科门诊(一级癫痫中心)

癫痫专科门诊为设在二级(含)以上医疗机构的门诊,可为癫痫患者提供诊断、咨询和治疗等医疗服务。根据医院实际情况,癫痫专科门诊可在内科、神经科或儿科内设立,也可独立建制。

### 3.1 一般条件

① 独立设置癫痫专科门诊,至少设诊室1间;② 至少设置1间专用神经电生理检查室,设有脑电图室。

### 3.2 人员

**3.2.1 一般要求** ① 至少2名从事癫痫专业的医师,其中至少1名具备副高级专业技术职称,经过癫痫专业进修培训(在国内三级甲等医院癫痫专业方向培训至少6个月)并且经过中国抗癫痫协会组织的“癫痫专业医生能力建设项目”培训,且持有相应进修合格或资格证明文件,至少1人取得中级证书,至少1人取得初级证书;② 至少2名护士;③ 至少1名神经电生理医师或技师;④ 中心人员应参加中国抗癫痫协会组织的“脑电图学专业培训”,且持有相应资格证明文件,至少1人取得中级证书,至少1人取得初级证书。

**3.2.2 中心负责人** 中心负责人应具备副高级或以上专业技术职称,具备一定的癫痫专业水平和领导才能。

**3.2.3 学科带头人** 学科带头人应该具备长期从事癫痫临床工作和人才培养的经验。

**3.2.4 神经内科医师** ① 掌握癫痫发作的分类;② 掌握脑电图尤其是癫痫的脑电图特点;③ 掌握常见的癫痫综合征;④ 掌握发作性疾病的诊断和鉴别诊断;⑤ 全面掌握癫痫病因学诊断;⑥ 了解癫痫遗传学诊断与分析技术;⑦ 对与癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑧ 正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑨ 掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑩ 可为癫痫患者的生活、学习、工作、婚姻、生育、驾驶机动车等提供咨询服务;⑪ 对药物难



治性癫痫的术前评估有一定了解,及时识别和建议患者到上级癫痫中心进行癫痫术前评估。

**3.2.5 儿科医师(神经专业)** ①掌握癫痫患儿的临床诊断、发作分类、癫痫综合征及儿童脑电图特点;②掌握儿童发作性疾病的诊断和鉴别诊断;③全面掌握癫痫病因学诊断;④了解癫痫遗传学诊断与分析技术;⑤对与癫痫相关的常见疾病有一定了解;⑥正确使用抗癫痫发作药物,避免和处理使用过程中发生的不良事件;⑦掌握癫痫急危重症(如各类癫痫持续状态)的诊疗;⑧可为癫痫患儿的生活、学习等提供咨询服务;⑨对药物难治性癫痫的术前评估有一定了解,及时识别和建议患儿到上级癫痫中心进行癫痫术前评估。

**3.2.6 神经电生理医师或技师** ①掌握脑电图的操作、分析,可开展长程视频脑电图的监测工作;②掌握常见脑电图仪器故障的识别和处理。

### 3.3 设备

必备:①常规诊疗设备、急救设备、信息化设备等,按医院规定配备;②癫痫专业诊疗设备:神经电生理检查设备包括常规脑电图仪、32导及以上视频脑电图仪;神经影像设备包括CT及1.5T及以上场强的MRI。

### 3.4 服务内容

**3.4.1 癫痫门诊** 癫痫门诊量(门诊量每年至少1000人次)。

**3.4.2 电生理和影像学检查** 能够完成①脑电图检查和长程视频脑电图检查[脑电图检查量为每年至少800人次;其中长程(至少4小时)视频脑电图检查量为每年至少100人次];②神经放射学检查(CT、MRI)。

**3.4.3 癫痫药物治疗** 具备至少6种常用抗癫痫发作药物(需包括至少3种新型药物)。能够完成抗癫痫发作药物的血浓度检测(至少2种)。

**3.4.4 患教、义诊及科普** 每年定期开展患者教育及义诊活动。

### 3.5 科研与学术交流

**3.5.1 科研** 鼓励参与各类研究项目,发表学术论文。

**3.5.2 学术交流** ①鼓励与区域内各级癫痫中心常态化紧密协作;②派出人员到癫痫中心或综合癫痫中心进修;③鼓励参与远程会诊与教学;④鼓励参与学术交流。

### 3.6 规章制度

除遵照国家制定或行业认可的诊疗指南和临床、护理规范及操作规程等以外,需制定本中心具体的规章制度和人员岗位职责。建议应至少包括:癫痫频繁发作和癫痫持续状态诊疗流程、转诊患者流程、患者长期随访流程和制度等。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

**致谢** 中国抗癫痫协会创会会长李世焯、中国抗癫痫协会会长洪震、中国抗癫痫协会常务理事會全体成员和中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设工作委员会全体成员对《癫痫中心分级标准(2023版)》进行了修改与完善。

**执笔(按作者姓氏拼音排序,排名不分前后):** 陈述花(首都医科大学附属北京儿童医院 神经内科);郭强(广东三九脑科医院 癫痫中心);金丽日(北京协和医院 神经内科);梁树立(首都医科大学附属北京儿童医院 功能神经外科);林一聪(首都医科大学宣武医院 神经内科);刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院 神经内科);慕洁(四川大学华西医院 神经内科);彭镜(中南大学湘雅医院 儿科);王梦阳(首都医科大学三博脑科医院 神经内科);王爽(浙江大学医学院附属第二医院 神经内科)

### 参考文献

- 1 中国抗癫痫协会常务理事及顾问. 癫痫中心分级标准(试行) 2017年5月修改. 癫痫杂志, 2017, 3(3): 243-247.
- 2 Lin YC, Hu SM, Hao XY, et al. Epilepsy centers in China: current status and ways forward. *Epilepsia*, 2021, 62(11): 2640-2650.
- 3 Li SC, Wang YP, Wang WZ, et al. The national comprehensive governance for epilepsy prevention and control in China. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 27-35.

# 吡仑帕奈治疗成人癫痫的临床实践



张凯月<sup>1,2</sup>, 郑昭时<sup>1</sup>, 王涵<sup>1</sup>, 刘松岩<sup>1</sup>

1. 吉林大学中日联谊医院 神经内科 (长春 130033)  
2. 胜利油田中心医院 神经内科 (东营 257000)

**【摘要】** 目的 评估吡仑帕奈治疗中国成人癫痫患者的临床疗效及安全耐受性。方法 回顾性分析2020年1月–2022年12月就诊于吉林大学中日联谊医院神经内科并使用吡仑帕奈治疗的成人癫痫患者的临床资料,包括患者人口学、临床特征以及吡仑帕奈治疗前后患者的癫痫发作变化和吡仑帕奈治疗过程中出现的不良事件等,评估吡仑帕奈用于中国成人癫痫患者的临床疗效与安全性。结果 共纳入69例具有完整随访资料的使用吡仑帕奈治疗的成人癫痫患者,吡仑帕奈治疗剂量范围为2~8 mg,总有效率为68.1%,癫痫无发作为17.4%。吡仑帕奈治疗过程中最常见的不良反应为情绪改变与头晕,不良反应发生率为52.2%,严重不良反应发生率为0.0%。疗效影响因素分析:单药治疗或联合治疗、合并抗癫痫发作药物类型及吡仑帕奈添加治疗时间均不会影响其疗效( $P>0.05$ ),而剂量为影响吡仑帕奈疗效的重要因素( $P<0.05$ ),且局灶性癫痫组与全面性癫痫组疗效无显著性差异( $P>0.05$ )。不良事件发生相关因素分析:不良反应发生与吡仑帕奈使用剂量相关( $P<0.05$ ),与是否单药治疗、吡仑帕奈添加时间及合并抗癫痫药类型无关( $P>0.05$ )。结论 吡仑帕奈在中国成人癫痫治疗中,有着良好的疗效与安全耐受性。无论单药治疗还是添加治疗都可以有效控制癫痫发作,且对不同发作类型癫痫均有着良好疗效。吡仑帕奈治疗过程中最常见的不良事件为情绪改变和头晕,但随着治疗时间延长大部分可减轻并耐受。

**【关键词】** 吡仑帕奈; 成人癫痫; 疗效; 安全性

## Perampanel as therapy for adult epilepsy patients treated in clinical practice

ZHANG Kaiyue<sup>1,2</sup>, ZHENG Zhaoshi<sup>1</sup>, WANG Han<sup>1</sup>, LIU Songyan<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China  
2. Department of Neurology, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying 257000, China

Corresponding author: LIU Songyan, Email: liu\_sy@jlu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety tolerance of perampanel in the treatment of Chinese adult epileptic patients. **Methods** Clinical data of adult epileptic patients treated with perampanel in Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University from January 2020 to December 2022 were analyzed retrospectively by self-control method, including demographic and clinical characteristics of patients, changes of epileptic seizures before and after perampanel treatment and adverse events during the treatment of perampanel. To evaluate the clinical efficacy and safety of perampanel in Chinese adult epileptic patients. **Results** A total of 69 adult epileptic patients with complete follow-up data were included. The dosage range of perampanel was 2 ~ 8 mg. The total effective rate was 68.1%, and the seizure-free rate was 17.4%. The most common adverse reactions were mood change and dizziness, the incidence of adverse reactions was 52.2%, and the incidence of serious adverse reactions was 0.0%. In terms of analysis of influencing factors of efficacy, the results showed that single drug therapy or combination therapy, type of combined antiepileptic drug and treatment time of perampanel did not affect the efficacy ( $P>0.05$ ), while dosage was an important factor affecting the efficacy of perampanel ( $P<0.05$ ), and there was no significant difference in efficacy between the focal epilepsy group and the general epilepsy group ( $P>0.05$ ). In terms of the analysis of factors related to the occurrence of adverse reactions, the results showed that the occurrence of adverse reactions was related to the dosage of perampanel ( $P<0.05$ ), and was independent of whether it was monotherapy, the addition time of perampanel and the type

DOI: 10.7507/2096-0247.202306008

基金项目: 吉林省发展改革委员会产业技术与开发项目(2021CO-6)

通信作者: 刘松岩, Email: liu\_sy@jlu.edu.cn



of combined antiepileptic agents ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Perampanel has good efficacy and safety tolerance in the treatment of epilepsy in Chinese adults. Both monotherapy and additive therapy can effectively control seizures, and has a good effect on different seizure types. The most common adverse events during treatment were mood changes and dizziness, which could be alleviated and tolerated by most patients with prolonged treatment.

**【Key words】** Perampanel; Adult epilepsy; Efficacy; Safety

吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 是一种新型第三代抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs), 是第一个选择性  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA) 受体拮抗剂, 也是第一个选择性抑制兴奋性突触后功能的 ASMs<sup>[1]</sup>, 其通过与突触后膜上的 AMPA 受体非竞争性结合, 从而阻断 AMPA 受体介导的兴奋性突触传递, 抑制发作扩散来发挥抗癫痫作用<sup>[2, 3]</sup>。PER 于 2019 年 9 月在中国正式获批上市, 可用于  $\geq 12$  岁局灶性癫痫 (伴或不伴继发全面性癫痫发作) 的添加治疗, 并于 2021 年 7 月获批用于  $\geq 4$  岁局灶性癫痫 (伴或不伴继发全面性癫痫发作) 的单药治疗<sup>[4]</sup>。由于 PER 相关试验多在欧洲或北美人群中进行, 这就可能存在因为种族、遗传及地区等因素不同而导致对 PER 的剂量及治疗反应的不同, 此外, PER 在中国上市时间较短, 长期观察的临床研究较少, 缺乏 PER 对中国癫痫患者有效性、安全耐受性数据, 需要进一步的临床实践资料及真实世界研究等证据来评估 PER 对中国癫痫患者的具体疗效与安全耐受性, 从而给出 PER 用于中国癫痫患者人群的使用建议及注意事项。本文回顾性分析应用 PER 治疗的中国成人癫痫患者临床资料, 评估癫痫发作改善情况、PER 应用剂量、耐受性, 旨在真实世界中分析总结 PER 治疗中国成人癫痫的临床实践经验。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2020 年 1 月—2022 年 12 月在吉林大学中日联谊医院神经内科接受治疗的癫痫患者资料, 根据纳入、排除标准纳入研究对象。本研究获得吉林大学中日联谊医院伦理委员会审核批准及患者知情同意。

**1.1.1 纳入标准** ① 符合国际抗癫痫联盟 2017 年癫痫分类诊断标准<sup>[5]</sup>, 明确诊断为癫痫的患者; ② 已使用 PER 治疗  $\geq 6$  个月, 并可长期随访; ③ 年龄  $\geq 16$  周岁。

**1.1.2 排除标准** ① 未接受 PER 治疗, 禁忌使用 PER 的癫痫患者; ② 妊娠期、哺乳期癫痫患者; ③

合并有严重躯体疾病, 严重肝肾功能不全的癫痫患者; ④ 患有临床显著精神疾病, 心理或行为问题, 可能会影响研究的癫痫患者。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 资料信息** 收集研究对象人口学及临床特征资料, 主要包括: ① 基本情况: 性别、年龄、癫痫病程、首发年龄、既往史、家族遗传史等; ② 临床表现: 癫痫发作类型、病因等; ③ 辅助检查: 头部影像学、脑电图及相关化验结果等; ④ ASMs 使用情况; ⑤ PER 治疗前后癫痫发作变化; ⑥ PER 治疗过程中出现的不良事件。

**1.2.2 疗效评估方法** PER 治疗  $\geq 6$  个月, 剂量达到最大耐受维持剂量后, 参照 Engel 分级<sup>[6]</sup>, 患者癫痫发作次数与接受 PER 治疗前的发作次数比进行疗效评定, 总有效率 = (I 级无发作 + II 级显效 + III 级有效) / 总数  $\times 100\%$ 。疗效等级评定 Engel 分级: I 级无发作: 无发作 (Seizure Free); II 级显效: 发作次数减少  $>75\%$  以上; III 级有效: 发作次数减少在  $50\% \sim 75\%$  之间; IV 级略微有效: 发作次数减少在  $25\% \sim 50\%$  之间; V 级无效: 发作次数没有减少或减少  $25\%$  以下; VI 级恶化: 发作次数增加。

**1.2.3 安全耐受性评估方法** PER 安全耐受性评估标准是 PER 治疗过程中发生的不良事件、不良事件发生率及因不良事件减量、停药的患者比例等。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。非正态分布的计量资料用中位数 (M) 和四分位间距 (IQR) 描述, 采用非参数检验。计数资料用频数、率、百分比 (%) 表示, 行  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口学及临床特征

**2.1.1 一般资料** 共纳入 69 例随访资料完整的成人癫痫患者, 其中男性 42 例 (60.9%), 女性 27 例 (39.1%)。入组患者平均年龄 ( $41.1 \pm 18.4$ ) 岁, 中位年龄为 36 岁, 癫痫病程平均时间 ( $12.8 \pm 12.6$ ) 年,

中位数为 8 年, 癫痫首发年龄平均年龄 (28.3±19.1) 岁, 中位数为 27 岁。入组患者中局灶性癫痫患者多见, 有 58 例 (84.1%) 为局灶性癫痫 (Focal onset seizures, FOS), 其中局灶性癫痫伴继发全面性癫痫发作 (Focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCs) 有 54 例, 有 11 例 (15.9%) 患者为全面性癫痫 (Generalized onset seizures, GOS)。另外, 在 ASMs 使用情况方面, PER 单药治疗组有 28 例 (40.6%), 联合治疗组有 41 例 (59.4%)。早期添加 PER 治疗的有 19 例 (27.5%), 晚期添加治疗的有 22 例 (31.9%)。另外在联合治疗组患者中, 有 19 例用药仅合并酶诱导型 ASMs, 有 10 例仅合并酶抑制型 ASMs。不同分组条件下各亚组患者的基线特征 (性别、年龄、癫痫病程) 无统计学差异 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

**2.1.2 吡仑帕奈剂量分析** 入组癫痫患者 PER 治疗剂量范围为 2 mg ~ 8 mg, 治疗剂量中位数为 4 mg。另外在 PER 剂量分组上, 低剂量 2 mg 组有 11 例 (15.9%), 中剂量 4 mg 组包含 35 例 (50.7%), 稍高剂量 5 ~ 8 mg 组有 23 例 (33.3%)。

**2.2 吡仑帕奈总体疗效评估与影响因素分析**

**2.2.1 吡仑帕奈对成人癫痫患者的总体疗效** 在 69 例患者中, 疗效为 Engel I 级 (无发作) 的有 12 例 (17.4%), II 级 21 例 (30.4%), III 级 14 例 (20.3%), IV 级 15 例 (21.7%), V 级 7 例 (10.1%)。PER 治疗总有效率为 68.1%, 癫痫无发作为 17.4%。

**2.2.2 吡仑帕奈疗效影响因素分析** 结果显示单药治疗或联合治疗、合并 ASMs 类型及 PER 添加治疗时间对 PER 疗效无显著影响 ( $P>0.05$ )。对不同发作类型的疗效分析结果显示局灶性癫痫组 (70.7%) 有效率明显高于全面性癫痫组 (54.5%), 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。另外, PER 中剂量 4mg 组有效率为 65.7%, 稍高剂量 5 ~ 8 mg 组有效率为 91.3%, 两组之间有效率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。详见表 2。

**2.3 吡仑帕奈不良事件发生概况与影响因素分析**

**2.3.1 吡仑帕奈不良事件发生概况** 入组患者中 36 例患者至少出现 1 种不良反应, 不良反应发生率为 52.2%。其中有 15 例出现情绪改变 (焦虑、急躁、易怒等), 11 例出现头晕, 9 例出现困倦嗜睡, 6 例出现共济失调、走路不稳, 3 例出现记忆力减退, 2 例出现体重增加, 2 例出现头痛, 1 例出现精神症状, 1 例出现肢体麻木, 1 例出现视物模糊, 1 例出现恶心不适、食欲减退。在入组癫痫患者中, 最常见的不良事件为情绪改变与头晕, 没有严

表 1 不同分组条件下各组癫痫患者基线特征比较

基线特征 (P)	PER 剂量	发作类型	PER 单药或联合治疗	PER 添加时间	合并 ASMs 类型
性别	0.828	0.139	0.631	0.233	0.114
年龄	0.859	0.184	0.226	0.381	0.818
癫痫病程	0.279	0.071	0.055	0.339	0.407

注: 不同分组条件: PER 剂量分为低剂量 2 mg 组、中剂量 4 mg 组和稍高剂量 5 ~ 8 mg 组。发作类型分为局灶性癫痫组和全面性癫痫组。PER 添加时间分为早期与晚期添加, 早期添加指添加 PER 治疗时仅一个先前 ASMs, 晚期添加指添加 PER 治疗时先前的 ASMs 数量  $\geq 2$ 。合并 ASMs 类型分为仅合并酶诱导型 ASMs 组与仅合并酶抑制型 ASMs 组, 酶诱导型 ASMs 主要指 CBZ、OXC、PB、PHT、TPM, 酶抑制型 ASMs 主要指 VPA

表 2 吡仑帕奈疗效影响因素分析 [n (%)]

项目	疗效		P
	有效	无效	
PER 剂量			0.026
中剂量 4 mg 组	23 (65.7%)	12 (34.3%)	
稍高剂量 5 ~ 8 mg 组	21 (91.3%)	2 (8.7%)	
发作类型			0.484
局灶性癫痫组	41 (70.7%)	17 (29.3%)	
全面性癫痫组	6 (54.5%)	5 (45.5%)	
是否 PER 单药治疗			0.124
PER 单药治疗	22 (78.6%)	6 (21.4%)	
PER 联合治疗	25 (61.0%)	16 (39.0%)	
合并 ASMs			0.449
仅酶诱导型 ASMs	10 (52.6%)	9 (47.4%)	
仅酶抑制型 ASMs	7 (70.0%)	3 (30.0%)	
PER 添加治疗时间			0.121
早期添加治疗	14 (73.7%)	5 (26.3%)	
晚期添加治疗	11 (50.0%)	11 (50.0%)	

重不良事件的发生, 但有 4 例 (5.8%) 因不良反应减量, 其中 3 例因不能耐受头晕, 1 例因共济失调, 有 5 例 (7.2%) 因不良反应而选择停药, 主要是情绪改变-过度焦虑、易怒。

**2.3.2 吡仑帕奈不良反应发生相关因素分析** 结果显示单药治疗和联合治疗、早期添加与晚期添加、合并酶诱导型 ASMs 与合并酶抑制型 ASMs 组间不良反应发生率无显著性差异 ( $P>0.05$ )。PER 不同剂量组间, 低剂量 2 mg 组不良反应发生率 18.2%, 中剂量 4 mg 组不良反应发生率 54.3%, 稍高剂量 5 ~ 8 mg 组不良反应发生率 65.2%, 不同剂量组间不良反应发生率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。详见表 3。

### 3 讨论

PER 作为一种新型第三代 ASMs, 由于其独特的作用靶点及新颖的治疗机制, 是一种潜在的广谱 ASMs, 尤其是对于难治性癫痫患者可能是一种新的治疗选择。但由于 PER 在中国上市时间较短, 相关临床试验研究也较少, 在真实世界临床应用中 PER 对中国癫痫患者的疗效、安全性和耐受性如何, 还需大量临床数据验证。

本研究在中国成人癫痫患者人群中, 采用回顾性研究方法, 共纳入 69 例连续使用 PER 治疗 6 月以上的成人癫痫患者, 分析其疗效和安全性, 结果显示 PER 治疗总有效率为 68.1%, 癫痫无发作率为 17.4%。共有 36 例至少出现 1 种不良反应, 不良反应发生率为 52.2%, 最常见的不良反应为情绪改变(易怒、急躁、焦虑)与头晕, 少数患者出现共济失调、体重增加、视物模糊、恶心不适等, 本研究中随着治疗时间延长, 大部分患者不适感减轻并可耐受, 只有 4 例因不良反应减量, 有 5 例因不良反应而选择停药。本研究结果显示了 PER 用于癫痫治疗的良好疗效与安全耐受性, 这与之前许多国外研究结果相一致<sup>[7-10]</sup>。

此外, 2015 年美国 FDA 及欧洲 EMA 批准 PER 可用于 12 岁及以上的原发性全面强直-阵挛性发作患者的添加治疗, 而我国 PER 适用范围尚未包括全面性癫痫患者的添加或单药治疗。在本研究中, 局灶性癫痫组 PER 有效率为 70.7%。全面性癫痫组有效率为 54.5%, 两组之间有效率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 这与 French 等<sup>[11]</sup>的研究结果相一致, 这表明在中国成人癫痫患者中无论是对于局灶性发作还是全面性发作, PER 疗效相当, 对多种发作类型均有着良好疗效, 可视为一种广谱 ASMs。

在 PER 用于单药治疗方面, 本研究中 PER 单药治疗组有效率为 78.6%, PER 联合治疗组有效率为 61.0%。PER 单药治疗组疗效优于联合治疗组, 两组之间有效率差异虽然无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但也表明 PER 单药治疗可有效控制癫痫发作, 另一方面, 单药治疗组多为首诊或首次治疗的癫痫患者, 提示早期应用 PER 可早期获益, 本研究结果与文献报道结果大致相同<sup>[12, 13]</sup>。

另外, 虽然通常选择 ASMs 单药治疗作为癫痫的首选一线治疗方案, 但许多癫痫患者仍需多种 ASMs 联合治疗才能有效控制癫痫发作, 多种 ASMs 联合治疗引起的药代动力学相互作用有可能

表 3 不良事件相关因素分析 [n (%)]

影响因素	不良事件		P
	有	无	
PER 剂量			0.035
低剂量 2 mg	2 (18.2%)	9 (81.8%)	
中剂量 4 mg	19 (54.3%)	16 (45.7%)	
稍高剂量 5 ~ 8 mg	15 (65.2%)	8 (34.8%)	
是否单药治疗			0.241
单药治疗	17 (60.7%)	11 (39.3%)	
联合治疗	19 (46.3%)	22 (53.7%)	
PER 添加治疗时间			0.613
早期添加	8 (42.1%)	11 (57.9%)	
晚期添加	11 (50.0)	11 (50.0%)	
合并 ASMs			0.450
仅酶诱导型 ASMs	11 (57.9%)	8 (42.1%)	
仅酶抑制型 ASMs	4 (40.0%)	6 (60.0%)	

使癫痫管理复杂化<sup>[14]</sup>。在 ASMs 联合用药中, 与酶诱导型 ASMs (Enzyme-induced anti-seizure medications, EIASMs) 的联合用药很普遍。先前有研究表明 EIASMs 可以影响各种同时服用的 ASMs 药物代谢, 导致同时服用的 ASMs 血清浓度降低<sup>[15]</sup>, 从而推论与 EIASMs 联合应用可能会降低 PER 暴露, 因此合并 EIASMs 的癫痫患者可能需要更高剂量的 PER, 以达到与未合并 EIASMs 癫痫患者相似的疗效<sup>[16]</sup>, 而本研究结果显示合并 EIASMs 与合并酶抑制型 ASMs, PER 有效率无显著性差异 ( $P>0.05$ )。因此需要进一步研究来证实伴随的 EIASMs 对 PER 剂量暴露、疗效与安全耐受性的影响。

在 PER 用于辅助添加治疗时, 本研究结果显示早期添加治疗组与晚期添加治疗组两组之间 PER 有效率无显著性差异 ( $P>0.05$ ), 但国外研究结果显示使用 PER 作为首次添加治疗的患者, 其 6 个月及 12 个月时的无癫痫发作率要明显高于晚期添加治疗患者<sup>[17]</sup>。Rodríguez 等<sup>[18]</sup>的回顾性研究结果表明当 PER 被用作第一次而不是第二次或更晚的辅助添加治疗时, 有效率及无癫痫发作率更好。本研究结果与文献报道不同, 还需扩大样本量继续观察。

关于 PER 疗效影响因素分析, 本研究结果显示 PER 剂量是影响 PER 疗效的重要因素 ( $P<0.05$ ), 这也与国外研究结果相一致<sup>[10]</sup>。另外关于 PER 治疗过程中不良反应发生率的影响因素分析, 本研究结果显示 PER 不良反应发生率也与 PER 剂量相关

( $P < 0.05$ )。由于本研究各个亚组样本量的有限性,在 PER 治疗前期药物滴定速度对 TEAE 发生有无影响方面未行进一步分析,但国外有研究表明 PER 治疗过程中精神行为类(攻击行为、自杀、易激惹等)TEAE 通常在治疗的前 6 周滴定期间以及服用较高剂量 PER 时有着较高的发生率<sup>[19]</sup>,以及 PER 可预测的副作用的发生率也在较高剂量下更常见<sup>[20]</sup>。因此,临床医生应在 PER 药物治疗的最初几周和服用较高剂量 PER 时注意监测患者有无 TEAE,及时调整 PER 的剂量方案。

此外,关于 PER 在老年人群中的使用,我们要注意当涉及到老年人的 ASMs 选择时,尤其是未接受过系统 ASMs 治疗的老年癫痫患者,其选择 ASMs 的首要决定性因素是安全性和耐受性,包括潜在的不良事件、药物相互作用和 ASMs 对合并症的影响<sup>[21]</sup>。本研究中 >65 岁年龄组中有 11.1% 的患者达到了完全无癫痫发作 (Seizure Free),有效率为 77.8%,不良反应发生率 33.3%,但由于本研究纳入的老年组患者较少,尚缺乏足够的证据支持。另外,需注意的是,本研究主要关注中国成人癫痫患者人群中 PER 的疗效与安全性,未纳入儿童癫痫患者,需进一步的相关研究来评估 PER 在儿童癫痫患者中的具体疗效与安全性。

由于纳入的研究对象较少,且在对患者的随访过程中,可能存在信息偏倚的影响,本研究存在一定的局限性,仍需要大样本量的进一步研究。另外,由于疫情等特殊原因,部分患者未能及时复诊、购药困难以及少数患者因不良反应减少了 PER 剂量,故研究对象中包含了 11 例低剂量 2 mg 患者,并且因样本量的限制以及服用高剂量 PER 的患者较少,所以剂量分组时将其分为了低、中、稍高剂量组。此外因 PER 2 mg 为起始治疗剂量,一般属于前期药物滴定阶段,故本研究在疗效分析时未对 2 mg 组行比较分析。本研究中,除 2 mg 治疗组外,其他剂量选择大部分患者是已达到较好疗效或不良反应较大无法耐受继续加量相关。

综上所述,PER 对中国成人癫痫患者治疗,是一种有效且安全耐受性良好的 ASMs,并且对多种癫痫发作类型有效,是一种广谱的 ASMs。同时本研究结果也表明 PER 治疗过程中应注意 PER 剂量对疗效与不良反应发生的影响,临床医生应根据每位癫痫患者特征给予患者“个性化”的 ASMs 方案。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9 (4): 449-458.
- 2 Barygin OI. Inhibition of calcium-permeable and calcium-impermeable AMPA receptors by perampanel in rat brain neurons. *Neurosci Lett*, 2016, 633: 146-151.
- 3 史卫忠,徐春敏,韩容. 新型口服抗癫痫药吡仑帕奈. 药品评价, 2012, 9 (29): 33-37.
- 4 Yu T, Teng Z, Liu X, *et al.* Effectiveness of perampanel in the treatment of pediatric patients with focal epilepsy and ESES: a single-center retrospective study. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1026836.
- 5 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.
- 6 乐格,莫亚雄. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的研究进展. 现代临床医学, 2017, 43 (4): 251-254.
- 7 French JA, Krauss GL, Biton V, *et al.* Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*, 2012, 79 (6): 589-596.
- 8 French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, *et al.* Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*, 2013, 54 (1): 117-125.
- 9 Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, *et al.* Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012, 78 (18): 1408-1415.
- 10 Nishida T, Lee SK, Inoue Y, *et al.* Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137 (4): 392-399.
- 11 French JA, Wechsler RT, Trinka E, *et al.* Long-term open-label perampanel: generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*, 2022, 7 (3): 393-405.
- 12 Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: The open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*, 2020, 5 (2): 274-284.
- 13 Toledano Delgado R, García-Morales I, Parejo-Carbonell B, *et al.* Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: experience from a national multicenter registry. *Epilepsia*, 2020, 61 (6): 1109-1119.
- 14 Gidal BE, Laurenza A, Hussein Z, *et al.* Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*, 2015, 84 (19): 1972-1980.
- 15 Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*, 2010, 8 (3): 254-267.
- 16 Steinhoff BJ, Patten A, Williams B, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive perampanel 4 mg/d for the treatment of focal seizures: a pooled post hoc analysis of four randomized, double-blind, phase III studies. *Epilepsia*, 2020, 61 (2): 278-286.
- 17 Takahashi S, Shimizu K, Inaji M, *et al.* Effectiveness of perampanel as a first add-on antiepileptic drug for the treatment of partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 100 (Pt A): 106492.
- 18 Rodríguez Osorio X, LemaFacal T, RubioNazábal E, *et al.*

Perampanel effectiveness and safety as early add-on treatment for focal-onset seizures: PEREAGAL study. *Epilepsy Res*, 2021, 172: 106570.

- 19 Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, *et al.* Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*, 2015, 56 (8) : 1252-1263.
- 20 RuggGunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia*, 2014, 55 Suppl 1: 13-15.
- 21 Huang C, Boonyapisit K, Gunadharmha S, *et al.* Optimal use of perampanel in elderly asian patients with epilepsy: expert opinion. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18: 825-832.



# 家庭正向行为支持对学龄前癫痫患儿情绪及行为问题的影响



秦凯芹<sup>1</sup>, 朱立红<sup>2</sup>

1. 江南大学附属无锡市儿童医院 神经内科(无锡 214001)

2. 江南大学附属无锡市儿童医院 院长办(无锡 214001)

**【摘要】** 目的 探讨家庭正向行为支持在学龄前癫痫患儿情绪及行为问题中的应用效果。方法 选取2022年10月–2023年2月我院神经内科收治的80例学龄前癫痫患儿及其父母为研究对象,采用随机数字表法分为试验组和对照组各40例。对照组采用神经内科常规护理,试验组在对照组基础上采用家庭正向行为支持干预。比较两组干预前后家庭亲密度与适应性量表得分、长处与困难问卷得分、癫痫患儿服药依从性及生存质量。结果 干预后试验组长处与困难问卷得分低于对照组( $P<0.05$ ),家庭亲密度与适应性量表、生存质量得分、服药依从性高于对照组(均 $P<0.05$ )。结论 应用家庭正向行为支持方案可减少学龄前癫痫患儿情绪行为问题的发生,改善家庭亲密度与适应性,提高服药依从性,改善其生活质量。

**【关键词】** 家庭生态系统理论; 正向行为支持; 癫痫; 学龄前儿童; 情绪行为问题

## The effect of family positive behavioral support on emotional and behavioral problems in preschool children with epilepsy

QIN Kaiqin<sup>1</sup>, ZHU Lihong<sup>2</sup>

1. Department of Pediatric Neurology, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214001, China

2. Director of Hospital Office, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214001, China

Corresponding author: ZHU Lihong, Email: zlhyfb@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of positive family behavior support on emotional and behavioral problems in preschool children with epilepsy. **Methods** A total of 80 preschool epileptic children and their parents who were admitted to the Department of Neurology of our hospital from October 2022 to February 2023 were selected as the research objects, and were divided into experimental group and control group with 40 cases each by random number table method. The control group received neurology routine nursing, and the experimental group received positive family behavior support intervention based on the control group. The scores of family intimacy and adaptability scale, strengths and difficulties questionnaire, medication compliance and quality of life of epilepsy children were compared before and after intervention between the two groups. **Results** After intervention, the scores of strength and difficulty questionnaire in experimental group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ), and the scores of family intimacy and adaptability scale, quality of life and medication compliance in experimental group were higher than those in control group (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The application of positive family behavior support program can reduce the occurrence of emotional behavior problems, improve family closeness and adaptability, improve medication compliance, and improve the quality of life of preschool children with epilepsy.

**【Key words】** Family ecosystem theory; Positive behavioral support; Epilepsy; Preschoolers; Emotional behavior problem

癫痫(Epilepsy, EP)是由多种原因引起大脑神经元异常放电的慢性脑部疾病,具有长期、反复、

累积等特征,是儿童时期最常见且危害最大的神经系统疾病之一<sup>[1]</sup>。2021年全球癫痫疾病负担评估报告显示癫痫是造成全球疾病负担的第二大神经系统疾病<sup>[2]</sup>。儿童是癫痫的高发时期,我国儿童癫痫患病率高达5%且呈逐年上升趋势,其中婴儿期发

DOI: 10.7507/2096-0247.202306001

基金项目: 无锡市卫健委青年项目(Q202258)

通信作者: 朱立红, Email: zlhyfb@126.com



病率最高,为 109/10 万<sup>[3-4]</sup>。尽管 70% 左右的癫痫患儿通过早期诊断、合理治疗和规范护理使病情得以控制,但调查显示因癫痫疾病本身及治疗所导致的情绪障碍及异常行为的癫痫患者数量占 46.3%<sup>[5]</sup>,主要包括焦虑、抑郁、注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍等<sup>[6]</sup>。研究表明由于癫痫病程长且反复发作,导致照护者负担重、家庭功能受损,直接影响家庭各成员的身心健康。因此,找到儿童心理行为问题产生的根源,通过改变家庭环境、改善家庭管理方式和亲子关系,并进行系统的健康护理干预非常重要。家庭生态系统是儿童青少年发展最为核心的系统,包含儿童子系统、父母子系统和家庭环境子系统,这些子系统相互作用并互相影响,在家庭系统总体功能的发挥中起主导作用<sup>[7]</sup>。正向行为支持(Positive behavior support, PBS)于 1990 年由美国学者提出,主要应用于学校特殊儿童教育,其目的是通过创造正向积极的学习环境,改变学生行为问题。20 世纪 90 年代中期,提出了“以家庭为中心的正向行为支持”(Family-centered positive behavior support, FPBS),即将正向行为支持计划运用到家庭情境中,通过家庭成员给予正向行为支持来创造有效的家庭环境,从而改变儿童情绪行为问题。家庭正向行为支持是以家庭为基础,要求专业人员与家庭合作,以家庭需求为导向,由家庭成员作为干预计划的主要决定者、实施者,有针对性地采取以正向情绪行为取代问题情绪行为的干预策略,从而获得可改变儿童负性情绪行为的干预策略<sup>[8]</sup>。我国关于正向行为支持的实证研究,大部分为学校情境下的特殊儿童的研究,对于患病儿童在家庭情境中的研究较少,本研究将家庭正向行为支持方案运用到学龄前癫痫患儿中,以期能改善癫痫患儿情绪行为问题,为临床医护人员对癫痫患儿家庭心理干预提供借鉴意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

方便抽样法选择 2022 年 10 月—2023 年 2 月在无锡市某三级甲等儿童医院神经内科住院的学龄前癫痫儿童家庭为调查对象,采用随机数字表法将其分为试验组和对照组各 40 例。

**1.1.1 患儿纳入标准** ① 年龄 3~7 岁;② 临床诊断符合 2017 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)关于癫痫的定义和分类标准;③ 发病时间三个月及以上者,使用 1 种及以上抗癫痫发作药物治疗。

**1.1.2 患儿排除标准** ① 既往有严重的心理或精神疾病;② 患儿存在生长发育迟缓及智力障碍;③ 患儿同时患其他慢性疾病如糖尿病、哮喘等。

**1.1.3 家长纳入标准** ① 被调查对象为癫痫患儿的父亲或者母亲;② 意识清楚,能正确阅读问卷内容并表达自己的意愿。

**1.1.4 家长排除标准** 患有严重精神类疾病或器质性疾病。

两组患儿的年龄、病情、发作频次、医保等方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 干预方法** 对照组采取神经内科常规护理措施,主要包括环境介绍、疾病照护(发作后急救、饮食、用药、休息及活动指导),出院前做好出院指导,按时电话或门诊随访。试验组在对照组基础上给予家庭正向行为支持干预。首先组建正向行为支持干预团队((指导老师 1 名、研究者 1 名、儿童神经内科副主任护师 1 名,主管护师 2 名、副主任医师 1 名、心理咨询师 1 名)。由研究者向团队成员统一培训家庭正向行为支持的概念、步骤、方法,使团队成员和患儿及家长之间建立良好的合作互动关系,患儿家属在课题组成员的指导下对患儿实施家庭正向行为支持干预,充分发挥各自的功能。具体干预内容综合评估、改善家庭环境、前事控制、行为训练及后果处理等,干预时间共 3 个月。具体内容及情绪行为干预构架图如图 1。

**1.2.1.1 综合评估阶段(住院后三天内)** (1) 家庭背景:了解患儿家庭功能,如家庭组成结构、家庭环境及夫妻、同胞关系是否融洽,家庭成员参与照护的积极程度等,从而评估家庭原因引发的情绪行为问题。(2) 个体背景:评估癫痫儿童气质特点、意志控制能力。(3) 行为功能:评估患儿问题行为发生的情境、行为表现和结果等信息。

**1.2.1.2 正式干预阶段** (1) 改进家庭生态环境,主要从四大子系统(亲子、同胞、父母、家庭环境子系统)着手。亲子子系统主要通过引导父母与患儿建立安全型亲子依恋关系,纠正父母错误认知,协助父母正确归因,由父母引导患儿进行恰当的自我表达,鼓励患儿正性行为(如患儿每天坚持服药集赞给予礼物奖励);夫妻子系统通过告知患儿父母减少家庭及夫妻矛盾,增加亲密度及适应性,维持夫妻双方积极的情绪情感并给予儿童理性引导和鼓励支持;同胞子系统:如患儿有同胞,帮助建立积极同胞关系,增加同胞间温暖感,减少同胞冲突;家庭环境子系统:营造宽容民主的家庭氛围,

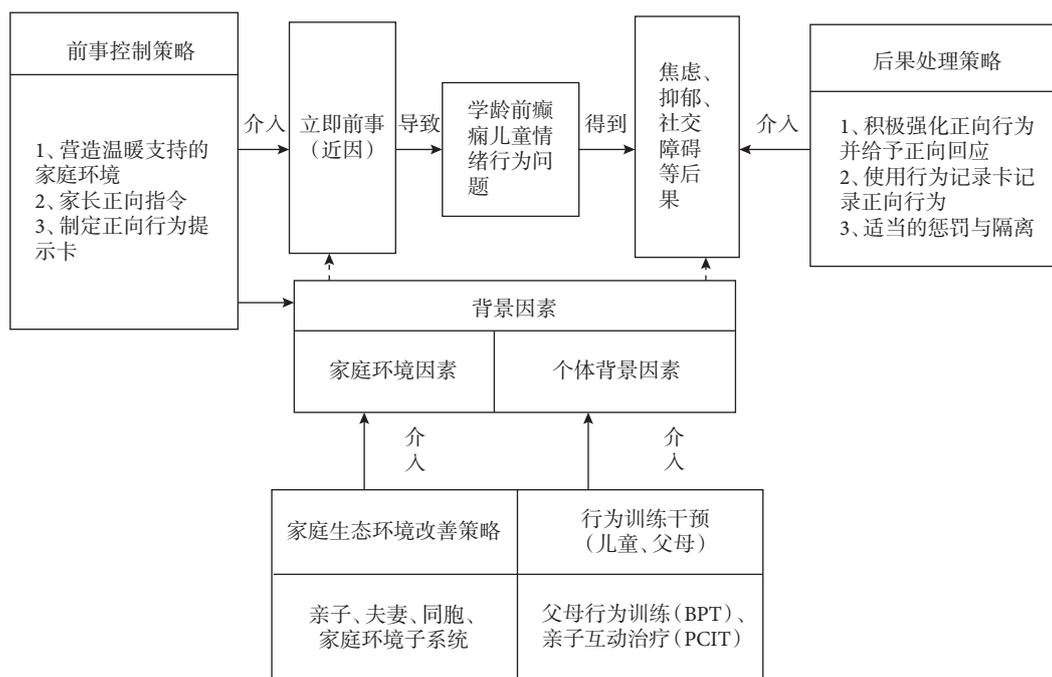


图1 癫痫儿童情绪行为干预构架图

使患儿不良情绪得以疏导，减少其不良情绪及行为。(2)前事控制：提前告知患儿住院期间相关治疗内容，协同患儿家属制定程序卡：何时行视频脑电图检查、血药浓度采集、抗癫痫药物服用、饮食注意、活动及入睡时间。同患儿拟定行为契约，如患儿能配合进行脑电图检查，抽血时不大吵大闹即可奖励一个最喜欢的玩具。(3)行为教导：根据综合评估结果，了解患儿情绪行为产生的根本原因进行行为训练，干预的第二周开始，每2周一次。①正念认知行为训练：对于癫痫合并注意缺陷多动障碍的患儿开展以心理咨询师及护士为主导的正念认知行为训练，分别带领患儿及家属进行行走冥想、3 min 呼吸空间训练，从而集中患儿的注意力，减轻焦虑、抑郁等情绪。②癫痫沟通相关训练：为了让癫痫患儿更好的表达自身的情感及需求，与父母进行更好的沟通，对患儿进行沟通功能训练，住院期间以护士为主导，父母协同参与，每天一次，每次训练时间为30 min，首先评估患儿实际需求及沟通能力，以兴趣为导向采用游戏法进行教学，通过游戏角色扮演引导患儿掌握沟通表达相关词汇，待患儿熟练掌握相关词汇后将进入下一个阶段沟通造句训练，引导患儿主动沟通表达。(4)后果处理：①如患儿能够配合进行输液、视频脑电图、头颅磁共振等检查、服用抗癫痫药、生酮饮食等治疗时给予正向鼓励，比如赞美、奖励礼物、拥抱鼓励等。②如患儿不配合治疗，出现剧烈哭闹等情况

时，及时将患儿单独安置于房间内予安抚并分散其注意力，待平静后耐心讲解，鼓励患儿遵守契约相关行为。具体干预方案见表1。

### 1.3 评价工具

**1.3.1 一般信息调查表** 采用自行设计的调查表，包括人口学资料、癫痫首次发作时间、类型、服用抗癫痫药物种类、家庭月收入、医保等内容。

**1.3.2 家庭功能** 家庭亲密度和适应性量表 (Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales, FACES II) 是一种常用的家庭评估工具，由美国学者 Olson 等于 1979 年首次提出，1991 年由我国学者费立鹏翻译并进行信效度检测<sup>[9-10]</sup>。该量表共 30 个条目，用于评估不同家庭类型的关系和动力学因素，每个条目采用 Likert 5 级评分法，从“不是”“偶尔”“有时”“经常”到“总是”依次赋 1、2、3、4、5 分，得分越高表明家庭亲密度和适应性越好，中文版 FACES II Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.680 ~ 0.850，能较好地描述家庭功能现状。

**1.3.3 情绪与行为问题** 长处与困难问卷 (Strengths and difficulties questionnaire, SDQ) 是用于评估儿童青少年行为和情绪的量表，由英国心理学家 Goodman R 于 1997 年编制，最初由我国杜亚松教授引进和修订，于 2005 年由我国学者寇建华进行信效度检测<sup>[11-12]</sup>。该问卷共有 25 个条目，主要包含情绪症状、品行问题、多动注意缺陷、同伴交往问题和社会行为 5 个因子，从而计算困难总分，

表 1 家庭正向行为支持干预方案

干预模块	干预形式	具体干预内容
综合评估	对问题行为功能评估	① 评估家庭背景, 家庭、学校、社会环境及癫痫引发的家庭问题; ② 评估癫痫儿童情绪行为问题③评估问题行为发生的情境、行为表现和结果等信息
家庭生态环境策略	亲子系统	亲子系统: ① 建立安全型亲子依恋关系; ② 引导儿童恰当地自我表达, 以建立良好的人际关系; ③ 纠正父母错误认知, 揭示癫痫儿童情绪行为问题的潜在原因, 协助父母正确归因; ④ 鼓励儿童的正性行为, 用正强化的方式来鼓励孩子情绪行为
	夫妻子系统	夫妻子系统: ① 减少家庭及夫妻矛盾, 增加亲密度及适应性; ② 维持夫妻双方积极的情绪情感并给予儿童理性引导和鼓励支持
	同胞子系统	同胞子系统: ① 建立积极的同胞关系, 减少同胞间冲突情境; ② 减少夫妻婚姻冲突, 增加同胞间温暖感, 从而减少同胞冲突
	家庭环境子系统	家庭环境子系统: 营造宽容民主的家庭氛围, 让孩子感觉被理解、尊重, 不良情绪能及时有效地得以疏导, 增加其移情能力而减少不良情绪及行为
认知行为干预	前事控制	前事控制: ① 营造温暖支持的家庭环境; ② 家长正向指令; ③ 制定正向行为提示卡; ④ 提供表现机会
	行为训练	行为训练: ① 情绪处理技能; ② 社交技巧训练; ③ 自我监督管理; ④ 正念训练; ⑤ 沟通技巧训练: 果断性训练、癫痫相关沟通训练
	后果处理	后果处理: ① 积极强化正向行为并给予正向回应: 如实施代币制(积分兑换奖励); ② 使用行为记录卡记录正向行为③适当的惩罚与隔离
成效评估	长处与困难问卷(SDQ)得分	撤销干预前的干预策略, 观察并记录患儿的负性情绪及行为问题

SDQ 是同类量表中最广泛使用的简要筛选工具之一。Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.796, 具有良好的信效度, 该量表被《儿童青少年情绪和行为治疗手册》推荐用于评估儿童青少年情绪行为问题<sup>[13]</sup>。

**1.3.4 生存质量** 儿童生存质量普适性核心量表(PedsQTM4.0)包括儿童自评和家长报告两种量表, 适用于测定儿童及青少年健康相关生存质量的共性部分, 共 23 个条目, 包括生理、情感、社会和学校功能 4 个维度, 适合于 2~18 岁儿童的生存质量测量。Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.86~0.9, 具有良好的信效度<sup>[14-15]</sup>。

**1.3.5 服药依从性** Morisky 服药依从性量表包含 4 个条目, 每个条目采用 1~4 分 4 级评分法, 15 分为界限, 当总分  $\geq 15$  分表示患儿服药依从性佳, 总分越高, 表明服药依从性越好。该量表 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.895<sup>[16]</sup>。

**1.4 资料收集**

根据纳入与排除标准选定研究对象后, 在干预前由研究者对癫痫患儿家属讲解本研究内容及目的, 并签署知情同意书, 同时收集患儿一般资料及相关量表, 在干预后第 12 周再次收集两组研究对象的相关数据。问卷填写时间 15~20 分钟左右, 填写完毕对问卷复核完整无误后进行整理, 问卷回收率为 100%。

**1.5 统计学方法**

统计学方法采用 SPSS 26.0 进行描述统计, 符

合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用独立样本的  $t$  检验, 双侧检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 干预前两组患儿的长处与困难问卷总分及各维度得分无统计学意义**

干预后试验组患儿的长处与困难问卷总分低于对照组, 其中亲社会行为得分高于对照组, 同伴交往、多动注意力不集中、情绪症状维度得分均低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.2 干预前两组患儿家庭亲密度与适应性得分无统计学意义**

干预后试验组患儿家庭亲密度与适应性得分高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.3 干预前两组患儿的服药依从性得分无统计学意义**

干预后试验组患儿的服药依从性得分高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.4 干预前两组患儿的生存质量普适性核心量表得分无统计学意义**

干预后试验组患儿生存质量普适性核心量表得分高于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 见表 5。

表 2 两组癫痫患儿干预前后情绪行为总分及 5 个维度得分比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	干预前					总分
	多动注意力不集中	同伴交往	情绪症状	品行问题	亲社会行为	
对照组 (n=40)	5.12±1.42	4.16±1.32	3.06±0.68	2.24±0.32	4.36±1.22	18.84±0.82
试验组 (n=40)	5.36±1.38	4.32±1.48	2.98±0.72	2.16±0.64	4.68±1.26	19.63±0.67
t 值	0.362	0.284	-0.032	-0.028	0.234	0.362
P 值	0.103	0.962	0.202	0.256	0.821	0.734

组别	干预后					总分
	多动注意力不集中	同伴交往	情绪症状	品行问题	亲社会行为	
对照组 (n=40)	4.91±1.03	3.91±1.23	2.88±0.83	1.68±0.63	6.11±1.03	16.36±0.68
试验组 (n=40)	3.12±0.96	1.96±1.67	1.96±0.92	1.02±0.42	8.33±0.86	10.34±0.52
t 值	4.456	2.334	-1.462	1.321	4.352	-1.236
P 值	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

《儿童癫痫长程管理专家共识》指出癫痫患儿的综合诊疗应兼顾癫痫发作, 重视并及时干预对患儿远期预后产生严重不良后果的认知行为和负面情绪。儿童心理行为发育的关键时期为学龄前期, 此期是情绪、运动、认知能力迅速发展的时期, 此时情绪行为问题可能会对青少年甚至成年后的心理行为产生影响。家庭是学龄前儿童最主要的生活环境, 对儿童的心理行为取向有深刻的影响。家庭生态系统理论指出<sup>[17]</sup>从完整的家庭系统中找到情绪行为问题产生的根源是改善儿童心理行为的关键, 通过改变家庭环境、加强家庭成员间的亲密关系及提升家庭管理方式, 可改善儿童的情绪行为问题。本研究对学龄期癫痫儿童采用家庭正向行为支持方案, 研究证实家庭正向行为支持方案可减少患儿情绪行为问题的发生, 提高患儿服药依从性及家庭亲密度与适应性, 改善患儿生活质量。

#### 3.1 应用家庭正向行为支持方案可减少患儿情绪行为问题的发生

癫痫是一种反复发作的慢性疾病, 癫痫儿童可伴随发育及心理障碍、认知行为改变。研究显示<sup>[18]</sup>癫痫儿童发生情绪障碍的概率是普通儿童的 5 倍, 行为问题异常率高达 25%~30%, 显著高于正常儿童和患其它慢性疾病的儿童。因此, 采取家庭正向行为支持来改善癫痫患儿情绪行为问题十分必要。本研究发现, 经家庭正向行为支持干预后, 试验组癫痫患儿长处与困难问卷得分均低于对照组,

表 3 两组患儿 FACES II 得分比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	干预前	干预后
对照组 (n=40)	87.96±5.36	89.32±6.32
试验组 (n=40)	88.32±6.26	96.28±7.26
t 值	2.32	6.34
P 值	0.981	0.002

注: FACES II 为家庭亲密度与适应性得分

表 4 两组患儿 PedsQTM4.0 得分比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	干预前	干预后
对照组 (n=40)	61.2±16.3	62.6±14.6
试验组 (n=40)	61.2±16.3	70.3±18.2
t 值	0.32	4.62
P 值	0.091	<0.001

注: PedsQTM4.0 为患儿生活质量得分

表 5 两组患儿服药依从性得分比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	干预前	干预后
对照组 (n=40)	14.23±2.3	14.36±1.8
试验组 (n=40)	14.11±1.2	15.12±0.6
t 值	0.21	0.46
P 值	0.863	<0.001

注: 对照组按照癫痫护理常规进行健康教育及出院指导, 试验组在对照组基础上采用正向行为支持的护理干预

差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。这说明家庭正向行为支持能够有效改善学龄前癫痫患儿情绪行为问题的发生, 与刘琳等<sup>[19]</sup>的研究结果一致。其主要原因是通过引导家属对患儿情绪行为产生的原因

进行综合评估,寻找情绪行为问题产生的根本原因,并通过改善家庭生态环境、同患儿拟定契约、给予正向鼓励等行为加强了亲子关系,从而减少患儿负性情绪及行为问题的产生。

### 3.2 应用家庭正向行为支持方案可提高患儿服药依从性

药物治疗是癫痫的最佳治疗方法,癫痫患者需长期服用抗癫痫发作药物,并且维持稳定的血药浓度<sup>[20]</sup>。调查显示<sup>[21]</sup>70%的癫痫患者通过规范治疗可以获得长期缓解,服药依从性好的患儿治疗效果好。本研究发现,经家庭正向行为支持干预后,试验组癫痫患儿服药依从性得分均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究结果与李彦卿<sup>[22]</sup>一致。这说明家庭正向行为支持能够提高患儿服药依从性。其主要原因是对于患儿家属加强癫痫用药相关知识宣教,使其明白抗癫痫药物对治疗及预后的重要性,家属给予患儿正向鼓励并在完成某一任务后给予一定的奖励,调动患儿服药积极性,从而提高患儿服药的依从性。

### 3.3 应用家庭正向行为支持方案可改善癫痫患儿家庭功能

癫痫反复发作会严重影响患儿的身心健康、学习能力、生活质量,给患儿带来较大的痛苦,患儿主要照护者亦是如此。本研究结果显示,干预后试验组患儿家庭亲密度与适应性较对照组有明显好转,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究通过对患儿及其家庭进行全面评估,寻找患儿情绪行为所产生的根本原因,制定个体化的家庭正向行为支持干预计划,通过改善亲子、夫妻、同胞及家庭环境子系统,使患儿与所有家庭成员建立良好的合作模式,强调儿童所出现的任何情绪行为问题均与其所在的家庭环境有关,引导父母建立良好的夫妻关系,创造良好、温馨的家庭环境,从而提高其家庭亲密度与适应性。

### 3.4 应用家庭正向行为支持方案可提高患儿生活质量

癫痫患儿由于住院时间有限,在漫长的疾病过程中,家庭是患儿疾病恢复的主要场所,家庭成员发挥着重要作用。调查显示<sup>[23]</sup>癫痫患儿在各维度的生活质量较低。患儿由于癫痫反复发作及服用抗癫痫药物,可造成严重的情绪、认知、行为功能损伤,导致患儿的生存质量低于其他慢性病患者和正常人。家庭正向行为支持干预由护理人员通过综合评估(家庭环境、个体特质、行为功能),采取前事控制、行为教导、后果处理来纠正癫痫患儿

和/或家长错误的健康行为,给予正确、正向的知识,一一给予指导和帮助,帮助患儿及家长做到正确照护。本研究通过给予家庭正向行为支持干预后发现癫痫患儿生活质量得分均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

综上所述,家庭正向行为支持方案可改善癫痫患儿的情绪行为问题,提高其服药依从性,并可改善患儿的家庭功能及生活质量。本研究只是将正向行为支持方案应用于学龄前癫痫患儿家庭的初步尝试,未来可继续尝试运用于不同年龄、不同特质的癫痫儿童中,以了解家庭 PBS 方案在其他年龄段癫痫患儿情绪行为的处理效果。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学. (第7版). 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1850-1863.
- 2 Hu Yin, Shan Yi, Du Qiang, *et al.* Gender and socioeconomic disparities in global burden of epilepsy: an analysis of time trends from 1990 to 2017. *Frontiers in neurology*, 2021, 12: 643450.
- 3 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童癫痫长程管理专家共识. *中华儿科杂志*, 2013, 51 (9): 699-703.
- 4 Symonds Joseph D, Elliott Katherine S, Shetty Jay, *et al.* Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*, 2021, 144 (9): 2879-2891.
- 5 Karanja Serah Wangari, Kiburi Sarah Kanana, Kang'ethe Rachael, *et al.* Emotional and behavioral problems in children with epilepsy attending the pediatric neurology clinic at a referral hospital in Kenya. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 114 (Pt A): 107477.
- 6 Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, *et al.* Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 80 (6): 590-599.
- 7 桑标, 席居哲. 家庭生态系统对儿童心理健康发展影响机制的研究. *心理发展与教育*, 2005, 22 (1): 80-86.
- 8 蒋盈, 林珮宇, 梁真今. 家庭正向行为支持方案对儿童攻击性行为的干预研究. *宁波大学学报(教育科学版)*, 2020, 42 (4): 124-132.
- 9 张赛, 路孝琴, 杜蕾, 等. 家庭功能评价工具家庭亲密度和适应性量表的发展及其应用研究. *中国全科医学*, 2010, 13 (7): 725-728.
- 10 费立鹏, 沈其杰, 郑延平, 等. "家庭亲密度和适应性量表"和"家庭环境量表"的初步评价-正常家庭与精神分裂症家庭成员对照研究. *中国心理卫生杂志*, 1991, (5): 198-202, 238.
- 11 Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1997, 38 (5): 581-586.
- 12 寇建华, 杜亚松, 夏黎明, 等. 儿童长处和困难问卷(父母版)上海常模的信度和效度. *上海精神医学*, 2005, 17 (1): 25-28.
- 13 上海市心理咨询中心 译. 儿童青少年情绪和行为治疗手册, 2012: 11.
- 14 卢奕云, 郝元涛, 静进. 儿童生存质量测定量表Peds QL~(TM)的结构及应用概况. *现代预防医学*, 2006, 20 (5): 732-734.
- 15 卢奕云, 田琪, 郝元涛, 等. 儿童生存质量测定量表PedsQL4.0中

- 文版的信度和效度分析. 中山大学学报(医学科学版), 2008, 10(3): 328-331.
- 16 席洁. 认知行为疗法对学龄期癫痫患儿负性情绪及服药依从性的影响. 南京医科大学, 硕士学位论文, 2019.
- 17 Shoji T, Abe T, Matsuo H, *et al.* Chronic kidney disease, dyslipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(4): 299 - 315.
- 18 余卫红, 潘月, 年士翠, 等. 癫痫儿童情绪行为问题现状及影响因素分析. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31(2): 210-214.
- 19 刘琳, 夏梦青. 家庭正向行为支持干预在肝豆状核变性患儿情绪及行为问题改善中的应用. *中国临床护理*, 2022, 14(11): 684-686+690.
- 20 Liu J, Liu Z, Ding H, *et al.* Adherence to treatment and influencing factors in a sample of Chinese epilepsy patients. *Epileptic Disord*, 2013, 15(3): 289-294.
- 21 Kuzmanova R, Stefanova I, Stambolieva K. Significance of noncompliance when treating patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*, 2018; 52(2): 215-221.
- 22 李彦卿, 王庆, 程成, 等. 以家庭为中心的系统化健康教育对活动性癫痫患儿服药依从性和躯体健康状况的影响. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(3): 396-398.
- 23 闫晨歌, 贾天明, 张晓莉, 等. 癫痫患儿生存现状及相关影响因素分析. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(4): 288-293.

• 论 著 •

# 吡仑帕奈添加治疗药物难治性癫痫的临床研究



韩翔宇, 陶德双, 吴丹, 侯正平, 王菊莉

佳木斯市中心医院 神经内科(佳木斯 154002)

**【摘要】** 目的 观察吡仑帕奈在添加治疗药物难治性癫痫患者中的疗效及不良反应。方法 纳入2021年1月-2021年12月在佳木斯市中心医院癫痫科明确诊断为药物难治性癫痫患者41例,其中男25例、女16例。添加吡仑帕奈治疗前后进行自身对照研究,观察期为1年,分别在6、12个月进行临床疗效观察,血小板、肝肾功能及脑电图放电指数。将用药后发作频率的改变分为以下3组:①有效控制:无发作;②有效:发作减少50%~99%;③无效:发作减少<50%或加重。结果 41例药物难治性癫痫添加吡仑帕奈治疗后,8例(8/41, 19.51%  $P < 0.05$ )无发作,17例(17/41, 41.46%  $P < 0.05$ )有效,总有效率达到(25/41, 60.98%),16例(16/41, 39.02%)无效。41例中儿童31例(31/41, 75.61%),其中治疗有效18例(18/31, 58.06%);存在智力运动发育落后16例(16/31, 51.61%),治疗有效8例(8/16, 50%);成人10例(10/41, 24.39%),有效患者7例(7/10, 70%)。1年治疗时间观察患者脑电图改变情况6例根据放电指数评估异常放电有所减少,2例无异常放电,余患者均无明显脑电图变化。结论 吡仑帕奈在添加治疗药物难治性癫痫上疗效好且安全性高。

**【关键词】** 吡仑帕奈; 难治性癫痫; 临床研究

## Clinical study of pirenpanet as add-on therapy for intractable epilepsy

HAN Xiangyu, TAO Deshuang, WU Dan, HOU Zhengping, WANG Juli

Department of Neurology, Jiamusi Center Hospital, Jiamusi 154002, China

Corresponding author: WANG Juli, Email: wjl198981@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy and adverse reactions of pirenpanet in patients with refractory epilepsy treated with add-on therapy. **Methods** Forty-one patients with medically refractory epilepsy were selected from January 2021 to December 2021 in the Department of Epilepsy of Jiamusi Central Hospital, among which 25 males and 16 females. The self-control study was conducted before and after the treatment with pirenpanet. The observation period was 1 year, and the clinical efficacy, platelet, liver and kidney function and EEG discharge index were observed at 6 months and 12 months respectively. Changes in seizure frequency after treatment were divided into the following 3 groups: effective control: no seizure; effective: seizures reduced by 50% ~ 99%; Ineffective: < 50% reduction in seizures or exacerbation. **Results** Among the 41 patients with drug-refractory epilepsy, 8 (8/41, 19.51%  $P < 0.05$ ) were seizure-free, 17 (17/41, 41.46%  $P < 0.05$ ) were effective, and the total effective rate was (25/41, 60.98%); Sixteen cases (16/41, 39.02%) were ineffective. There were 31 children in 41 cases (31/41, 75.61%), of which 18 cases (18/31, 58.06%) were effective, 16 cases (16/31, 51.61%) had mental and motor retardation, and 8 cases (8/16, 50%) were effective; There were 10 adults (10/41, 24.39%) and 7 effective patients (7/10, 70%). After one year's treatment, the EEG changes of the patients were observed, and the abnormal discharge of 6 patients was reduced according to the discharge index, 2 patients had no abnormal discharge, and the other patients had no obvious EEG changes. **Conclusion** Pirenpanet is effective and safe as an add-on therapy for medically refractory epilepsy.

**【Key words】** Pirenpanet; Refractory epilepsy; Clinical study

药物控制作为治疗癫痫的首选方案,成功的抗

癫痫发作药物必须在疗效和耐受性之间取得良好的平衡。患者生活质量与药物不良反应的严重程度直接相关,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,全球约有5000万癫痫

DOI: 10.7507/2096-0247.202303003

基金项目:黑龙江省卫生健康委科研课题(20210303070392)

通信作者:王菊莉, Email: wjl198981@163.com





患者。我国流行病学调查显示癫痫患病率为 3.6%~7.0%<sup>[1]</sup>。吡仑帕奈是新获批用于辅助治疗伴有或不伴有局灶性进展至双侧强直-阵挛发作的患者。吡仑帕奈最常见的药物不良反应是头晕、嗜睡、疲劳、易怒、恶心和跌倒。应该特别关注认知和精神方面的副作用。与服用安慰剂的患者相比,服用吡仑帕奈的患者更常出现抑郁和攻击性,尤其是在应用较高剂量时<sup>[2]</sup>。吡仑帕奈是一种新型抗癫痫发作药物,它是突触后膜神经元上  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isioxazolepropionic Acid, AMPA) 型谷氨酸受体的选择性非竞争性拮抗剂。在扩展研究中,吡仑帕奈的长期耐受性普遍良好,没有报告意外的不良事件。基于其整体临床特征和独特的作用机制,吡仑帕奈是局灶性药物难治性癫痫患者的一种有用的辅助治疗选择<sup>[3-4]</sup>,本研究旨在观察吡仑帕奈治疗药物难治性癫痫患者的疗效及不良反应。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2021 年 1 月-2021 年 12 月在佳木斯市中心医院癫痫科明确诊断药物难治性癫痫添加吡仑帕奈治疗的患者 41 例,其中男 25 例、女 16 例,最小年龄 2 岁,最大年龄 78 岁,≤18 岁 31 例、>18 岁 10 例,已向所有患者监护人告知详情,并签署知情同意书。进行为期 1 年的临床疗效及药物不良反应观察。研究通过了佳木斯市中心医院学术委员会及伦理委员会审核批准。

### 1.2 纳入及排除标准

诊断标准参照 2010 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 对药物难治性癫痫的定义<sup>[5]</sup>: 根据癫痫发作类型,合理选择并正确使用至少 2 种可以良好耐受抗发作药物,仍不能有效控制癫痫发作的患者;排除标准:① 患者用药不规律、依从性不好;② 患者抗发作药物剂量不足不符合药物难治性癫痫诊断的。癫痫发作类型的分类根据 2017 年 ILAE 对癫痫及癫痫综合征的分类标准进行诊断与分型<sup>[6]</sup>: 全面性发作 7 例、局灶性发作 32 例、局灶性兼全面性发作 2 例 (表 1、表 2)。添加吡仑帕奈治疗前所有患者均采用 2 种或 2 种以上抗发作药物,其中联合使用 2 种抗癫痫发作药物 18 例、联合使用 3 种药物 10 例、联合使用 4 种药物 11 例、联合使用 5 种药物 2 例。患者均加用吡仑帕奈 1 mg 或 2 mg 起始,每两周加量一次,每次加量 1~2 mg,对患者进行

为期一年的用药观察。

### 1.3 研究内容

详细记录性别、年龄、神经系统检查,家族史,实验室检查,观察记录患者的发作表现、频率及不良反应。在患者使用吡仑帕奈前及治疗 12 个月后均行 12 h 视频脑电图监测,由专业脑电图医师进行阅图,比较吡仑帕奈用药前后的脑电图棘波、棘慢波、多棘慢波、慢波等异常放电变化情况。对吡仑帕奈治疗前后的平均发作频率进行比较。将用药后发作频率的改变分为以下 3 组:① 有效控制:无发作;② 有效:发作减少 50%~99%;③ 无效:发作减少<50%或加重。总体有效率=(有效控制+有效)/总数 $\times$ 100%<sup>[7]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计学分析,添加吡仑帕奈前后发作频率及脑电图改变分别使用配对  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

41 例药物难治性癫痫患者添加吡仑帕奈治疗后,8 例 (8/41, 19.51%  $P<0.05$ ) 无发作,17 例 (17/41, 41.46%  $P<0.05$ ) 有效,总有效率达到 (25/41, 60.98%); 16 例 (16/41, 39.02%) 无效 (表 3)。41 例患者中儿童 31 例 (31/41, 75.61%), 其中治疗有效 18 例 (18/31, 58.06%); 存在智力运动发育落后 16 例 (16/31, 51.61%), 治疗有效 8 例 (8/16, 50%); 成人 10 例 (10/41, 24.39%), 有效患者 7 例 (7/10, 70%)。一年治疗时间观察患者脑电图改变情况 6 例根据放电指数评估异常放电有所减少,2 例无异常放电,余患者均无明显脑电图变化。

### 2.2 不良反应

在添加吡仑帕奈治疗过程中共有 11 例患者 (26.83%) 经历了至少 1 次不良事件,其中最常见的是困倦及嗜睡 (5/41, 12.2%), 其次是头晕及精神问题 (3/41, 7.3%) (图 1)。所有患者在治疗观察期间监测血常规及肝功能均未见异常,除 1 例患者出现严重幻听等症状导致停药。余患者均未出现严重不良事件。在所有患者出现的不良反应在停药或服药一段时间后均减轻或消失。

## 3 讨论

吡仑帕奈作为经过美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的第三代抗癫痫发作药物,也是首个作用于 AMPA 受体

表 1 患者基本信息临床表现及既往用药情况

序号	性别	年龄	发表现	既往用药	其他
1	女	2岁	痉挛发作	VPA、TPM	婴儿痉挛症
2	女	2岁	局灶继发双侧强直阵挛发作	OXC、VPA、PB、TPM	基因:SLC13A5突变
3	男	3岁	点头、目光呆滞	VPA、TPM	智力↓
4	女	4岁	一侧肢体抖动	OXC、VPA、TPM、CZP	智力↓
5	女	4岁	局灶性发作伴意识保留	RAPA、VGT、OXC、LEV	结节硬化
6	男	4岁	右手握拳、抖动/全面性发作	VPA、TPM、LEV、CZP	6p25.1拷贝数变异、智力↓
7	男	6岁	局灶继发双侧强直阵挛发作	VPA、TPM、LEV、CZP	Angelman综合征
8	女	6岁	局灶继发双侧强直阵挛发作	OXC、VPA	白质软化、智力↓
9	女	7岁	局灶继发双侧强直阵挛发作	VPA、LEV	
10	女	8岁	局灶性发作	VPA、LEV	
11	男	9岁	双眼上翻、肌张力减低	VPA、Laco、CZP	粘多糖、智力↓
12	男	10岁	局灶性发作	LTG、ZNS、LEV、Laco	注意力缺陷多动障碍
13	男	10岁	局灶性发作	LTG、LEV	结节硬化
14	男	10岁	失张力发作	VPA、TPM、ZNS、CZP	智力↓
15	女	11岁	局灶性发作	OXC、LEV、ZNS	
16	女	12岁	局灶性发作/全面性发作	OXC、LEV、VPA、CZP	下丘脑错构瘤、智力↓
17	男	12岁	痉挛发作	VPA、TPM、CZP、PED	婴儿痉挛症
18	女	12岁	局灶继发全面强直阵挛发作	VPA、LEV	注意力缺陷多动障碍
19	男	12岁	愣神、头偏转	OXC、VPA、LTG、TPM、LEV	智力↓、皮层发育不良
20	男	12岁	局灶继发全面强直阵挛发作	OXC、VPA、LEV、ZNS	智力↓
21	男	14岁	局灶继发全面强直阵挛发作	VPA、LTG、LEV	
22	女	14岁	局灶性发作	LTG、LEV、PHT	
23	男	14岁	局灶继发全面强直阵挛发作	OXC、LTG、LEV	
24	男	14岁	肌阵挛发作	VPA、LEV、PB	脑性瘫痪
25	女	16岁	局灶性发作	OXC、LTG	海马硬化、智力↓
26	男	16岁	局灶性发作	VPA、LTG、LEV	
27	男	16岁	局灶继发全面强直阵挛发作	OXC、LEV	智力↓
28	男	17岁	局灶性发作	OXC、LTG	智力↓
29	男	17岁	局灶继发全面强直阵挛发作	OXC、LEV、ZNS、Laco	
30	女	17岁	局灶性发作	VPA、LTG、TPM	
31	男	18岁	局灶性发作	VPA、LEV	
32	男	22岁	局灶继发全面强直阵挛发作	LEV、LTG	
33	女	38岁	全面强直阵挛发作	VPA、LEV	脑炎后遗症
34	男	38岁	局灶性发作	OXC、Laco、LEV	
35	男	21岁	局灶继发全面强直阵挛发作	VPA、LTG	
36	男	78岁	局灶性发作	Laco、LEV、CZP	脑出血后遗症
37	女	25岁	全面强直阵挛发作	OXC、VPA、LTG、LEV、CZP	
38	男	31岁	愣神、咂嘴	LTG、VPA	
39	女	37岁	局灶继发全面强直阵挛发作	PB、VPA	海马硬化、睡眠障碍
40	男	42岁	局灶继发全面强直阵挛发作	VPA、Laco	
41	男	21岁	局灶继发全面强直阵挛发作	OXC、VPA	海马硬化

注：丙戊酸，VPA；托吡酯，TPM；奥卡西平，OXC；苯巴比妥，PB；氯硝西泮，CZP；雷帕霉素，RAPA；拉考沙胺，Laco；拉莫三嗪，LTG；左乙拉西坦，LEV；唑尼沙胺，ZNS



表 2 患者脑电图用药前后变化

序号	加用吡仑帕奈前脑电图	加用吡仑帕奈后脑电图
1	高峰失律	无变化
2	左顶、左中央区尖慢波	无变化
3	广泛性棘慢波、多棘慢波	右颞区尖波、尖慢波
4	右枕、右顶、右后颞、左中后颞、左枕区尖波、尖慢波、慢波	无变化
5	右后颞区局限性尖波、尖慢波	多灶性棘慢波、多棘慢波
6	左中央、左顶、中央中线、中线顶区尖波、尖慢波	广泛性棘慢波、多棘慢波
7	广泛性慢波节律间断性发放, 夹杂左枕、左后颞区尖波	无变化
8	双中央、中央中线、双顶、中线顶区大量高波幅尖波、尖慢波	无变化
9	多灶性棘慢波	无变化
10	颞、中央、顶、右枕区见棘波、棘慢复合波	无变化
11	多灶性高波幅尖波、尖慢波	无变化
12	右颞区尖慢波	左颞区见尖慢波
13	多灶性棘慢波、多棘慢波	无变化
14	多灶性高-极高波幅棘波、尖慢波多棘慢波	无变化
15	双枕、双颞区尖慢波	左枕、左后颞棘波、棘慢波
16	多灶性尖慢波	广泛性棘慢波、多棘慢
17	广泛棘慢波、多棘慢波短阵暴发	无变化
18	双颞、右中央、右额区高波幅尖波、尖慢波	无变化
19	多灶性高-极高波幅尖波、尖慢波	间断高峰失律
20	双颞、右枕区尖波、尖慢波	左颞区尖波、尖慢波
21	多灶性棘慢波、多棘慢波	无变化
22	双颞、中线额区尖波	无变化
23	正常脑电	正常脑电
24	广泛性棘慢波、多棘慢波	正常脑电
25	颞区单发棘慢波	无变化
26	双枕、右额、右颞、左顶尖波、尖慢波	无变化
27	多灶性尖波、尖慢波	无变化
28	右中后颞尖慢波	无变化
29	多灶性棘慢波、多棘慢波	无变化
30	双颞区局限性尖慢波	无变化
31	右颞区棘慢波	右颞偶见单发棘慢波
32	右颞区局限性尖慢波	无变化
33	多灶性棘慢波、多棘慢波	无变化
34	正常脑电	正常脑电
35	右额、右中央、中线额、中央中线区棘波、棘慢波	无变化
36	左颞区尖慢波	无变化
37	广泛性棘慢波短-长程暴发	无变化
38	广泛性不规则慢波、尖波、尖慢波、多棘慢波	无变化
39	颞、额区可见棘慢复合波	无变化
40	广泛性尖波、尖慢波	额、中央中线区棘慢波
41	右颞区局限性棘慢波	正常脑电

表 3 添加吡仑帕奈治疗疗效

疗效	无发作	有效 50% ~ 99%	无效 <50%或加重	脑电图改善	根据放电指数异常放电减少 (包括2例恢复正常)
数量	8	17	16	数量	8
占比	19.51%	41.46%	39.02%	占比	19.51%
统计结果	$P \approx 0.023$	$P \approx 0.000089$		统计结果	$P \approx 0.023$

的药物, 目前在我国主要用于局灶性发作患者的单药或添加治疗。多项研究表明, 无论是局灶性癫痫发作, 还是全面性癫痫发作, 或者是一些癫痫综合征, 吡仑帕奈都具有较好的治疗效果<sup>[4, 8-11]</sup>。本项研究中, 婴儿痉挛症 2 例、结节硬化 2 例、海马硬化 3 例、粘多糖 1 例、Angleman 1 例、下丘脑错构瘤 1 例、SLC13A5 基因突变 1 例、6p25.1 拷贝数变异 1 例、脑炎后癫痫 1 例、脑出血继发癫痫 1 例、皮层发育不良 3 例。其中治疗有效患者 10 例 (10/17, 58.82%) 上诉情况证明吡仑帕奈在一些癫痫综合征中有较好的疗效。在研究过程中发现吡仑帕奈对一些既往服用多种抗癫痫药物治疗不理想的患者疗效似乎更有效, 但并不能完全终止发作, 根据临床观察患者往往可能有效减少发作频率或发作强度, 这种情况可能因为吡仑帕奈的作用机制与以往药物均有所不同, 通过选择性抑制突触后膜 AMPA 受体活性, 还可抑制 AMPA 受体诱导产生的细胞内钙离子水平升高, 使其兴奋性降低, 达到有效地抑制癫痫发生的作用<sup>[12]</sup>。吡仑帕奈在中国上市晚, 国内关于吡仑帕奈治疗难治性癫痫的研究相对较少。但近 1 年国内有多篇关于吡仑帕奈治疗难治性癫痫的研究, 其有效率根据不同用药剂量有所不同, 本研究中药物剂量因患者年龄差别, 体重差异较大, 因此剂量相差较大, 且有些患者在滴定过程中出现良好的治疗效果, 因此并未达到最终目标剂量。本研究中存在超说明书用药情况, 在难治性癫痫中往往患者前期应用多种药物均不能有效控制, 在超说明书用药前与患儿家属仔细沟通得到家属认可, 并在用药初期加量速度与起始剂量均进行了调整, 用更小的起始剂量, 更长的加量时间, 提高患儿耐受性, 结果证实出现副作用的均不是超说明书用药患者。本次研究还发现部分患者存在初始治疗效果明显, 用药一段时间后出现治疗效果反弹的情况, 但也有个别患者用药一段时间后逐步显示出疗效的情况, 其中具体原因尚不明确, 有待进一步深入研究。本研究中 2 例患者进行了外科干预, 术后发作控制良好但存在短暂的发作先兆感, 加用吡仑帕奈后症状消失, 下丘脑错构瘤、Angleman 综合征及 1 例海马硬化患者完全无效,

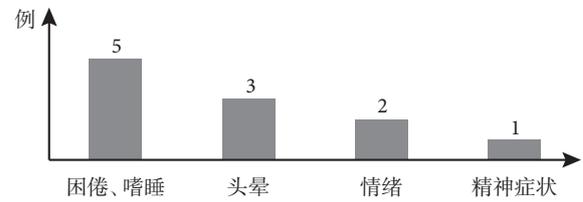


图 1 加用吡仑帕奈后不良反应发生情况

说明吡仑帕奈治疗难治性癫痫疗效存在个体差异, 在临床中应根据患者自身情况进行个体化治疗。因难治性癫痫患者个体差异较大, 相互之间比较难度较大, 本研究所关注重点在于每个差异化的个体自身的用药前后比较, 有些难治性癫痫患者用药后效果表现出乎意料。总之, 吡仑帕奈的不良反应发生率较低, 严重不良反应更为少见, 尤其是在过敏及肝肾功能影响上更小, 长期用药的安全性及耐受性良好。难治性癫痫患者个体差异较大, 针对不同情况选择适用的治疗方案可以取得更好的疗效。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51 (6): 1069-1077
- 2 Fergus Rugg-Gunn. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia*, 2014, 1: 13-15.
- 3 JA French, GL Krauss, V Biton, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*, 2012, 79 (6): 589-596.
- 4 郑敏, 白秋江, 赵军. 抗癫痫新药吡仑帕奈. *药物流行病学杂志*. 2013, 22 (7): 397-398.
- 5 周永, 刘民, 梁万年. 癫痫流行病学研究进展. *中华流行病学杂志*. 2007, 28 (1): 92-94.
- 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 (Suppl. 1): 522-530.
- 7 赵彩红, 刘友红, 丁金金, 等. 吡仑帕奈在 4 ~ 12 岁局灶性癫痫患儿中单药治疗的效果及安全性研究. *癫痫与神经电生理学杂志*. 2022, 31 (5): 289-293.
- 8 Krauss GL, Perucca E, Kwan P, et al. Final safety tolerability and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension

- of phase iii randomized trials: Study 307. *Epilepsia*, 2018, 59 (4): 866-876.
- 9 Pina-Garza JE, Rosenfeld W, Saeki K, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav*, 2020, 104 (Pt A): 106876.
  - 10 Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, *et al.* Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies. *Epilepsia*, 2020, 61 (7): 1491-1502.
  - 11 Fogarasi A, Flamini R, Milh M, *et al.* Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to < 12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 2020, 61 (1): 125-137.
  - 12 Chen T, Dai SH, Jiang ZQ, *et al.* The AMPAR Antagonist perampanel attenuates traumatic brain injury through antioxidative and anti-inflammatory activity. *Cell Mol Eurobiol*, 2017, 37 (1): 43-52.

• 论 著 •

# 吡仑帕奈单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫疗效观察及安全性研究



岳璇, 刘晓鸣, 陈娇, 刘莉, 赵家强, 石娜, 郑诺

徐州市儿童医院 神经内科(徐州 221006)

**【摘要】** 目的 探讨吡仑帕奈(Perampanel, PER)单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫(Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes SeLECTS)中疗效及安全性。方法 回顾性分析2021年12月首次在徐州医科大学附属徐州市儿童医院门诊及住院确诊SeLECTS且采用PER单药治疗的患儿临床资料,随访观察PER治疗12个月患儿癫痫发作情况,评估PER单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫疗效及其安全性,并观察对脑电图变化。结果 共纳入SeLECTS患儿45例,完整病例资料43例,其中男13例、女30例,年龄4~14岁,病程(1个月~1.5年)。45例患儿均为局灶性发作或局灶继发全面强直阵挛发作,其中43使用PER单独治疗12个月癫痫控制有效率分别为74.41%(32/43),无发作率分别为60.46%(26/43);7例(15.56%,7/45)患儿出现不良反应,表现为头晕、步态不稳、易怒等。结论 第三代抗癫痫发作药物PER单药治疗SeLECTS效果明确,2~4 mg PER即可良好控制癫痫发作,且对认知发育无明显影响。

**【关键词】** 吡仑帕奈; 伴中央颞区棘波的自限性癫痫; 儿童

## Efficacy and safety study of perampanel monotherapy in self-limited epilepsy with central temporal spikes

YUE Xuan, LIU Xiaoming, CHEN Jiao, LIU Li, ZHAO Jiaqiang, SHI Na, ZHENG Nuo

Department of Neurology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou 221006, China

Corresponding author: LIU Xiaoming, Email: xzrlxm@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of Perampanel (PER) monotherapy in the treatment of self limited epilepsy with central temporal spikes (SeLECTS). **Methods** The clinical data of the first confirmed SeLECTS in the outpatient and inpatient department of Xuzhou Children's Hospital affiliated to Xuzhou Medical University in December 2021 were collected, and the clinical data of PER monotherapy were retrospectively analyzed. The Seizure of 12 months old children were followed up to observe the efficacy and safety of PER monotherapy with spikes in the central temporal region, and the changes of Electroencephalography were observed. **Result** A total of 45 children with SeLECTS were included, of which 43 had complete medical records, including 13 males and 30 females, aged 4 ~ 14 years old, with a course of disease ranging from 1 month to 1.5 years. All 45 patients had focal seizures or focal secondary generalized tonic clonic seizures. Among them, 43 patients treated with PER alone for 12 months had epilepsy control efficacy rates of 74.41% (32/43) and no seizure rates of 60.46% (26/43), respectively. Seven children (15.56%, 7/45) experienced adverse reactions, characterized by dizziness, unstable gait, and irritability. **Conclusion** The third generation anti Seizure drug PER has a clear effect in the treatment of SeLECTS, 2 ~ 4 mg PER can control Seizure well, and has no significant impact on cognitive development.

**【Key words】** Perampanel; Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes; Children

吡仑帕奈(Perampanel, PER)是第三代新型抗癫痫发作药物,通过与突触后膜上的 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑啉丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-

methyl-4-isoxa-zolep-propionate acid, AMPA)受体非竞争性结合,抑制兴奋性递质谷氨酸的神经传递,限制癫痫电活动的产生和扩散,从而发挥抗癫痫发作作用<sup>[1-2]</sup>。2017年,PER获得美国食品药品监督管理局批准,作为单药治疗年龄 $\geq 12$ 岁患者的局灶性发作性,伴有或不伴有局灶性至双侧强直-阵



挛性癫痫。目前在约 48 个国家被批准用作局灶性癫痫的单药治疗(伴有或不伴继发全面性发作)<sup>[3-4]</sup>。2021 年 PER 在中国获批用于成人和 4 岁以上儿童局灶性癫痫发作(伴或不伴继发全面性发作)的单药及添加治疗。但目前国内 PER 在儿童用药研究中多用于癫痫局灶性发作的添加治疗,而作为单药在儿童局灶性癫痫中使用的报道较少,但也有研究报道了 PER 单药治疗的效果及安全性研究,结果给我们了极大的鼓励。而伴中央颞区棘波的自限性癫痫(Self-limited epilepsy with centrottemporal spikes, SeLECTS)作为儿童时期最常见的局灶性癫痫,约占儿童癫痫 15%~24%<sup>[1]</sup>,患者相对较多,PER 作为新型抗癫痫发作药物,半衰期长,每晚口服一次,作用于睡眠中发作的伴中央颞区棘波的自限性癫痫,易于口服,容易观察 PER 单药治疗效果,因此本研究在取得患者家属知情同意的基础上,针对首次诊断为 SeLECTS 的患儿,采用 PER 单药治疗,观察 12 个月癫痫控制情况以及脑电图变化,判断其疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入 2021 年 7 月就诊于徐州市儿童医院神经内科首次确诊 SeLECTS 并首选 PER 作为单药治疗的癫痫患儿 45 例。并随访观察 1 年。其中 43 例收集完整数据,包括:性别、年龄、起病年龄、病程时间、癫痫发作类型、发作频率、单药 PER 使用前前后癫痫发作情况、不良反应、智力测试等,并通过徐州市儿童医院医学伦理委员会批准(批准文号:2021-05-13H11)及患儿监护人知情同意。

**1.1.1 纳入标准** ① 年龄 4~14 岁;② 符合国际抗癫痫联盟制定的 SeLECTS 诊断标准<sup>[5]</sup>,即发作为与睡眠相关的局灶性发作;③ 脑电图为高波幅的中央颞区双相癫痫样异常;④ 头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查未发现致痫灶;⑤ WISC-IV 总分 $\geq 80$ ;⑥ 家属签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准** ① 合并局灶性发作或全面性惊厥持续癫痫状态;出现觉醒时全面强直阵挛发作、不典型失神、癫痫发作伴有味觉幻觉、恐惧和自主神经特征;② 合并精神运动发育迟滞, WISC-IV 总分 $< 80$ ;③ 头颅 MRI 检查发现致痫病灶。

### 1.2 治疗方法

PER 每晚口服,以 2 mg/d 作为起始剂量,若不

发作,维持最低剂量,若有发作逐渐加量,最大剂量为 8 mg/d。PER 加量治疗过程中出现严重不良反应者,立即停止用药。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 癫痫发作情况** 收集患儿使用 PER 单药治疗 SeLECTS 期间在徐州市儿童医院门诊或住院资料,记录患儿在 PER 用药前 3 个月的癫痫发作情况,作为癫痫发作基线频率,评估 PER 使用后第 12 个月癫痫发作情况,对比基线水平下降程度。

**1.3.2 临床疗效标准** 无发作:治疗后癫痫无发作;显效:治疗后发作频率减少 $\geq 75\%$ ;有效:治疗后发作频率减少 50~75%;无效:治疗后发作频率减少 $\leq 50\%$ 。治疗总有效率=[(无发作+显效+有效)/总例数] $\times 100.0\%$ 。

**1.3.3 不良反应发生情况** 在患儿使用 PER 单药治疗 SeLECTS 的过程中,通过电话及门诊随访记录患儿的不良反应,包括头晕,行走不稳,嗜睡等,评估 PER 单药治疗 SeLECTS 的安全性。

### 1.4 统计学方法

数据的处理采用 SPSS 25.0 统计软件,计数资料以例数(%)表示,数据比较行 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料及 PER 单药治疗疗效

共收集 45 例诊断为 SeLECTS 的 4~14 岁患儿,平均年龄( $6.62 \pm 2.03$ )岁,起病年龄 3.7~11.5 岁,病程 1 个月~1.5 年(表 1)。45 例患儿均为癫痫局灶性发作,其中 43 例患者随访 12 个月以上并有完整的发作记录数据。家长同意使用抗癫痫发作药物,所有患儿均接受 PER 作为首次抗发作药物治疗。

43 例患儿使用 PER 治疗随访 12 个月及以上,其中 74.41% (32/43) 的患儿癫痫发作频率较基线水平降低 $\geq 50\%$ , 60.46% (26/43) 的患儿癫痫无发作。其中无发作患者中有 65.38% (17/26) PER 使用 4 mg/d。

### 2.2 脑电图检查

43 例患儿确诊 SeLECTS 行脑电图检查,其中有 8 例患儿最初行脑电图检查中,部分非快速眼动睡眠期期放电指数即棘波指数达 50% 以上,使用 PER 治疗 12 个月复查脑电图,其总体脑电图前后无明显差异,但这 8 例伴有 ESES 现象的患儿,其中有 3 例患儿癫痫控制率达到无发作,并且 12 个月后复查脑电图棘波指数小于 50%, ESES 现象消失。



### 2.3 PER 治疗的安全性和耐受性

共有 7 例患者经历了 1 次不良事件, 其中头晕 4 例, 行走不稳 1 例, 皮疹 1 例, 精神烦躁 1 例。4 例患儿出现头晕, 但可耐受, 坚持 10 天后症状逐渐消失; 1 例患儿口服 PER 1 周后出现皮疹, 在当地医院就诊, 不考虑 PER 的副作用, 后又坚持服药, 皮疹消失, 行走不稳及精神烦躁的患儿, 因不能耐受, 早期直接停用, 所有患者 (16.27%, 7/45) 的不良反应均发生在治疗的开始阶段 (大部分患者服药超过 2 周后, 不良反应缓解或基本消失), 所有观察到的不良反应在停药或服药一段时间后消失。

## 3 讨论

2021 年 7 月 PER 批准适用于 4 岁及以上癫痫患者的部分性癫痫发作 (伴或不伴继发性全身性癫痫发作) 的单药及添加治疗。此前, PER 已有多个国家/地区被批准为局灶性癫痫的单药治疗 (伴有或不伴继发全面性发作) 的报道<sup>[6-8]</sup>。一项欧洲和俄罗斯的研究显示, PER 单药治疗 23 例患者的 3 个月和 6 个月保留率分别为 95% 和 74%, 55% 的患者在 PER 的初次或二次单药治疗期间至少 3 个月无癫痫发作<sup>[9]</sup>。另一项在日本和韩国进行的 PER 单臂、开放标签、III 期研究发现, 63% (46/73) 的患者在 4 mg/d PER 单药治疗下无癫痫发作, 74% (54/73) 的患者在最终评估剂量为 4 mg/d 或 8 mg/d<sup>[10]</sup>。这表明 PER 作为局灶性癫痫 (伴或不伴继发全面性发作) 的单药治疗具有重要意义。既往我国癫痫多中心研究中 PER 大多作为添加治疗, 观察评估其有效性及安全性。国内报道的 PER 研究较少, 研究发现 38 例 PER 添加治疗儿童局灶性癫痫发作 6 个月治疗有效率为 61%<sup>[11]</sup>, 但为添加治疗, 而国内关于 PER 单药治疗局灶性癫痫的报道更少, 有 2 篇文献报道了 PER 单药治疗局灶性癫痫的效果, 有报道 41 例吡仑帕奈单药治疗局灶性癫痫患者的疗效及安全性, 随访 1 年 PER 单药治疗局灶性癫痫的有效率及无发作率分别为 66% 和 58%。本研究从 2021 年 7 月开始尝试 PER 单药开始, 对 4 岁以上 SeLECTS 患儿 PER 单药治疗的有效性和耐受性进行了 12 个月的观察, 结果发现 PER 单药在 SeLECTS 患儿中应用效果良好, 癫痫控制有效率分别为 74.41%, 无发作率为 51.08%, 且我们一般首选 2 mg/d 作为初始剂量, 若有发作, 再加剂量, 若不发作维持原来剂量。其中使用 4 mg/d (17/26) 的患儿达到癫痫无发作占 65.38%, 试验结果通过使用较小的剂量就展现出强大的治疗效果,

表 1 患儿基本情况 (n=43)

项目	数值
男/女 (例)	13/30
年龄 (岁)	6.62±2.03
癫痫病程 (月)	2.7
平均发作频率 (次/月)	0.4
发作类型	局灶性发作
单药治疗	
无发作	26
2 mg	4
4 mg	17
不良反应	7

这无疑增加了 PER 作为首选药物治疗儿童自限性癫痫的临床依据。

本研究 12 个月后同时复查长程视频脑电图, 总体脑电图前后无明显差异, 考虑与 SeLECTS 有关, 大部分癫痫发作青春期缓解, 但脑电图放电现象青春后期才消失。而 8 例伴有睡眠中癫痫性电持续状态现象的患儿, 有 3 例癫痫达到无发作, 并且睡眠中癫痫性电持续状态现象消失, 可能提示 PER 可能对睡眠期脑区广泛性或局灶性持续放电具有良好的抑制效应

此外, PER 在治疗癫痫过程中, 不良事件的发生概率较低。本研究中, 有 7 例患儿出现不良反应, 主要是头晕、步态不稳, 皮疹及精神烦躁。1 例患儿出现皮疹, 后又坚持服用后皮疹消失, 考虑皮疹不是 PER 的副作用, 但我们仍然把他归为其副作用, 1 例行为异常及精神烦躁的患儿因不能耐受药物副作用, 直接停用, 其余 4 例患儿主要考虑与患儿初始剂量直接 2 mg/d, 后又减量至 1 mg/d, 2 周后再次加量至 2 mg/d, 不良反应症状在 10 天左右逐渐减轻至消失。未观察到其他严重不良反应。有研究表明 PER 剂量的增加与不良事件发生率的增加有关, 但也有研究认为不良事件发生率与 PER 剂量之间并无关系<sup>[12-15]</sup>。事实上, 本研究临床数据显示, 部分患儿加量速度过快与不良反应相关, 而减慢加量速度, 患儿因耐受适应性好, 其不良反应逐渐消失。在其他研究中<sup>[16-18]</sup>, 48% ~ 67% 的患者出现了不良事件, 其报告的 PER 的主要不良事件是易怒, 其次是皮疹、头晕、嗜睡、共济失调和焦虑。我们的患者中观察到 1 例患儿出现精神烦躁表现, 不能耐受, 直接停用, 其余患儿无明显不良反应, 可能与我们的 PER 使用剂量较低, 大多在



4~6 mg 有关。

PER 在 SeLECTS 中单独应用效果良好, 我们分析主要有以下原因:

① 年龄: 我们此次研究入组患儿年龄为 4 岁及以上, 既往 Biró 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 对 2~17 岁 (10.5 岁) 药物难治性癫痫患儿添加 PER 治疗, 整体有效率为 31.0% (18/58 例), 而 6~12 岁儿童有效率为 36.2% (17/47 例), 12 岁以上达 40.0% (10/25 例)。De Liso 等<sup>[20]</sup> 在疗效研究中纳入 6~18 岁药物难治性癫痫患儿 62 例, 平均年龄 14.2 岁, 其结果表明 PER 整体有效率为 50.0% (31/62 例), 12 岁以上青少年中有效率为 53.7% (29/54 例)。表明年龄是影响 PER 疗效的重要因素, PER 对年长患儿的疗效更佳。本研究纳入 SeLECTS 患儿 43 例, 年龄为 4 岁及以上, 6~14 岁患儿 37 例。以癫痫无发作 12 个月作为有效标准时, PER 治疗总体有效率为 74.41%, 6~14 岁患儿有效率为 78.37% (29/37), 较总体有效率更高。与国外研究相比, 本研究同样显示出年长患儿 PER 疗效更好的趋势。

② 癫痫发作类型: Steinhoff 等<sup>[21]</sup> 研究指出, PER 在复杂部分性发作中有效率为 48.0%, 在全面强直-阵挛发作中有效率为 57.0%。不同癫痫发作类型 PER 疗效可能存在较大差异。SeLECTS 患儿均为局灶性发作, 发作类型相对单一, 癫痫发作频率相对较低, 相对容易控制。

③ 癫痫综合征: SeLECTS 为自限性癫痫, 与年龄高度相关, 青春期发作趋于稳定, 因此对于此类性癫痫, 不单单只有抗发作药物的作用, 还可能与癫痫本身的自限相关, 这可能是我们选用 PER 单药治疗 SeLECTS 有效率高的原因。

本研究还存在一些不足, 首先做为新应用于儿科患者的抗癫痫发作药物, 样本量较小, 异质性较大, 可能在疗效的统计上易出现偏差。其次, 随访时间较短, 对于一些发作频率低的患者, PER 长期用药的有效性还有待确认。同时本研究也未能对患者的血清药物浓度, 以及治疗过程中脑电图的变化进行监测。尽管在初步的观察中, PER 体现出了效果, 但未来还需更大样本量临床资料的收集以及更长时间的临床观察, 以进一步评估其有效性、耐受性及安全性, 为临床合理规范应用 PER 提供更充分的数据支持。

#### 4 小结与展望

综上, 本研究针对 PER 单药在 SeLECTS 中应用

的临床研究, 其总体癫痫无发作率 60.86%, 总体有效率更高, 安全性及耐受性相对较好。可用于伴中央颞区棘波的自限性癫痫单药首选用药。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Potschka H, Trinka E. Perampanel: does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60 (Suppl 1): 22-36.
- 2 Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*, 2020, 168 (5): 107966.
- 3 刘晓燕. 临床脑电图学 (第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2017: 335.
- 4 Yamamoto T, Gil-Nagel A, Wheless JW, et al. Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: clinical trial and real-world evidence. *Epilepsy Behav*, 2022, 136: 108885.
- 5 梁锦平. 国际抗癫痫联盟2017年版癫痫分类特点及其解读. 中国实用儿科杂志, 2020, 35 (1): 47-54.
- 6 French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*, 2012, 79 (6): 589-596.
- 7 French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*, 2013, 54 (1): 117-125.
- 8 Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012, 8 (18): 1408-1415.
- 9 Gil-Nagel A, Burd S, Toledo M, et al. A retrospective, multicentre study of perampanel given as monotherapy in routine clinical care in people with epilepsy. *Seizure*, 2018, 54: 61-66.
- 10 Husni RE, Ngo LY, Senokuchi H, et al. Experience of perampanel monotherapy beyond initial titration to achieve seizure freedom in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed or currently untreated recurrent epilepsy: a post hoc analysis of the open-label study 342 (FREEDOM). *Epilepsia Open*, 2022, 7 (1): 59-66.
- 11 樊海珍, 王燕梅, 韩虹, 等. PER添加治疗儿童局灶性癫痫疗效与安全性观察. *中国药物与临床*, 2021, 21 (14): 2524-2526.
- 12 Brodie MJ, Stephen LJ. Prospective audit with adjunctive perampanel: preliminary observations in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 54: 100-103.
- 13 Garamendi-Ruiz I, García-García ME, Bertol-Alegre V, et al. One-year clinical experience of perampanel in Spain: a multicentre study of efficacy and tolerability. *Epileptic Disord*, 2016, 18: 173-180.
- 14 Maurousset A, Limousin N, Praline J, et al. Adjunctive perampanel in refractory epilepsy: experience at tertiary epilepsy care center in Tours. *Epilepsy Behav*, 2016, 61: 237-241.
- 15 Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: the FYDATA study. *Epilepsy Res*, 2016, 126: 201-210.
- 16 Heyman E, Lahat E, LeVin N, et al. Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59: 441-444.



- 17 Datta AN, Xu Q, Sachedina S, *et al.* Clinical experience with perampanel for refractory pediatric epilepsy in one Canadian center. *J Child Neurol*, 2017, 32: 834-839.
- 18 Swiderska N, Tan HJ, Rajai A, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: a UK national multicentre study. *Seizure*, 2017, 52: 63-70.
- 19 Biró A, Stephani U, Tarallo T, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*, 2015, 46: 110-115.
- 20 De Liso P, Vigeano F, Specchio N, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: an Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 93-100.
- 21 Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, *et al.* A multi-center survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*, 2014, 108 (5) : 986-988.

# 广谱药物的“广谱”作用：论丙戊酸在癫痫及共患病中的应用



张思慧, 张鹤声, 陈雨婕, 欧朱净, 周东, 吴欣桐

四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

**【摘要】** 丙戊酸可通过多种机制降低癫痫发作频率, 临床常规广泛应用于各种癫痫和癫痫综合征的单药和添加治疗。此外, 丙戊酸对于癫痫共患病如偏头痛、精神疾病等也具有显著疗效, 在终止癫痫持续状态中也可发挥作用, 是临床中常用的广谱类抗癫痫发作药物。但丙戊酸具有致畸、不孕、月经紊乱等副作用, 同时, 联合用药时要充分考虑药物间的相互作用, 因此, 在临床应用中需要严格把握其使用指征及用量用法。本文就丙戊酸在不同癫痫发作类型和癫痫综合征、癫痫共患病、颅脑外科术后、癫痫持续状态及特殊人群中的使用, 以及丙戊酸与其他药物的联合用药进行综述, 为丙戊酸的合理用药及癫痫患者的个体化药物治疗选择提供了依据。

**【关键词】** 丙戊酸; 癫痫; 共患病; 联合治疗; 不良反应

## The application of valproic acid in epilepsy and comorbidities as a broad-spectrum anti-seizure medication

ZHANG Enhui, ZHANG Hesheng, CHEN Yujie, OU Zhujing, ZHOU Dong, WU Xintong

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: WU Xintong, Email: 36853839@qq.com

**【Abstract】** Valproic acid can reduce the frequency of seizures through various mechanisms and is widely used in clinical practice as a monotherapy or adjunctive treatment for various types of epilepsy and epileptic syndromes. In addition, valproic acid has significant therapeutic effects on comorbidities associated with epilepsy, such as migraines and psychiatric disorders. It can also be effective in terminating status epilepticus and is commonly used as a broad-spectrum antiseizure medication in clinical settings. However, valproic acid has side effects such as teratogenicity, infertility, and menstrual disorders. Additionally, when used in combination with other drugs, the interactions between medications should be carefully considered. Therefore, in clinical practice, it is necessary to strictly adhere to the indications and dosage regimens for the use of valproic acid. This article provides a comprehensive review of the use of valproic acid in different types of seizures, epileptic syndromes, comorbidities associated with epilepsy, post-craniotomy cases, status epilepticus, and special populations. It also summarizes the combination therapy of valproic acid with other drugs, providing a basis for the rational use of valproic acid and individualized drug treatment selection for epilepsy patients.

**【Key words】** Valproic acid; Epilepsy; Comorbidities; Combination therapy; Adverse reactions

癫痫 (epilepsy) 是一组由于脑部神经元异常过度放电引起的反复性、发作性和短暂性的慢性脑部疾病, 病因基础不同, 临床表现各异。全球约有五千万癫痫患者, 我国癫痫的患病率为 4% ~ 7%<sup>[1]</sup>, 患病人口超过一千万。癫痫的诊治不仅仅涉及医疗领域, 也是重要的公共卫生和社会问题。尽管近

年来在癫痫的诊断技术和治疗选择方面取得了进步, 但在目前临床诊治中仍然存在一些挑战, 比如因误诊而延误治疗、发作形式多样增加了诊断的难度以及因罹患癫痫给患者带来巨大的社会心理负担等<sup>[2]</sup>。癫痫的第一大问题不是癫痫发作本身导致的脑损伤, 也不是抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 导致的脑损伤, 而是癫痫反复发作导致的意外伤害<sup>[3]</sup>。如果没有早诊早治, 反复或者长时间的癫痫发作会导致许多不可预见性的意外事件、脑组织损伤, 甚至其他方面的健康损

DOI: 10.7507/2096-0247.202306009

基金项目: 国家自然科学基金联合基金项目 (U21A20393); 四川省科技厅区域合作项目 (23QYCX0088)

通信作者: 吴欣桐, Email: 36853839@qq.com



害。正确选择、合理服用 ASMs 以后,可以控制癫痫发作,大幅度降低意外伤害的概率,有望使患者回归正常生活,故而在癫痫患者的管理中,控制发作是重中之重。数据显示,在我国癫痫患者中,有 40.6% 未治疗,35.4% 的患者治疗不正规<sup>[4]</sup>。临床研究表明,新诊断的癫痫患者,如果接受规范、合理的 ASMs 治疗,70%~80% 患者的发作可以得到有效控制。

目前癫痫治疗主要是以控制癫痫发作为首要目标。虽然癫痫的治疗方法有多个种类,但是 ASMs 的使用仍然是最重要、最基本的手段,也是大部分癫痫患者的首选治疗方式。根据发作类型和综合征分类选择 ASMs 是治疗癫痫的基本原则,同时还需要根据共患病、共用药、药物不良反应、患者的年龄、性别及患者或监护人的意愿等进行个体化选择。

在我国癫痫患者的诊疗仍面临许多问题,如治疗缺口大、城乡和地区间癫痫诊治技术不均衡、患者依从性差、癫痫专科医师不足等。并且,癫痫患者耐药性、共患病以及药物不良反应等,都会进一步加大患者管理的难度。丙戊酸(Valproate, VPA)作为一种广谱 ASMs,适用于各种癫痫发作类型,具神经保护和情绪稳定的作用,同时药物可及性高,患者经济负担低。VPA 的临床推广有助于改善中国癫痫诊疗的困境。

## 1 丙戊酸的简要介绍

VPA 于 1882 年作为有机溶剂被首次合成,此后于 1962 年以溶剂的角色用于测试其他化合物的抗惊厥作用,随后研究人员在实验中观察到所有被测试的化合物均具有抗发作活性。这一现象引起了研究者们对 VPA 的关注,后于 1964 年证实 VPA 具有控制癫痫发作的疗效。作为全球范围内应用最为广泛的广谱 ASMs 之一,VPA 对于失神发作、肌阵挛发作、全面性强直—阵挛发作以及局灶性发作等均具有显著疗效。一系列 VPA 相关的单药治疗试验的结果扭转了 ASMs 起始多药联合的局面,引领了 ASMs 单药治疗的认知,在癫痫发作的治疗中具有里程碑式的意义<sup>[5]</sup>。

VPA 可增加  $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)合成、抑制 GABA 降解;减少兴奋性氨基酸  $\beta$ -羟基丁酸的释放;抑制兴奋性递质 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)的作用;阻断电压门控的钠离子通道;阻断钙离子通道等,在多个环节减少癫痫发作。此外,近年来

的研究表明,VPA 在抗肿瘤、抗炎症、心脏保护以及神经保护等多个方面具有潜在的作用。

药代动力学特征是决定血液中和脑组织中药物浓度的关键环节。VPA 的生物利用度完全、稳定,可达 70~100%;蛋白结合率为 90~95%;半衰期 8~15 h;血浆达峰浓度时间 1~4 h;对肝药酶有抑制作用<sup>[6]</sup>。

临床常用的 VPA 制剂主要有片剂(普通片剂和缓释片剂)、口服溶液以及注射剂等。对于 VPA 片剂,推荐成人的起始剂量为 5~10 mg/(kg·d),逐渐增加至维持剂量 600~1 200 mg/d,最大剂量 1 800 mg/d,分 2~3 次口服。VPA 口服溶液与片剂的换算为 1 mL=40 mg,不能配合服用片剂的患者可选择口服溶液。用药过程中需监测血药浓度,VPA 的有效血药浓度参考值为 50~100 mg/L。

VPA 常见的不良反应有震颤、恶心、呕吐、体重增加、血小板减少。静脉注射几分钟后可能发生锥体外系障碍、昏迷、嗜睡、抽搐、记忆障碍、头痛、眼球震颤、头晕。严重不良反应有肝功能衰竭,出血和其他造血系统疾病;出生缺陷、智商降低、胰腺炎、高氨血症性脑病、体温过低、嗜酸性粒细胞增多和全身症状/多器官超敏反应的药物反应<sup>[7]</sup>。在明确的禁忌症中,VPA 不应用于患有肝病或肝功能不全的患者,禁止用于线粒体疾病的患者、已知对丙戊酸钠过敏的患者以及已知尿素循环异常的患者。

## 2 不同发作类型中丙戊酸的使用推荐

前期研究显示,新诊断癫痫患者中约有 60% 可通过单药治疗控制癫痫发作<sup>[8]</sup>,单药治疗的药物选择对癫痫发作的控制有重要作用。

### 2.1 全面性强直-阵挛发作

全面性强直-阵挛发作(Generalized tonic-clonic seizure, GTCS)以意识丧失、双侧对称强直,继而紧跟阵挛动作,并通常伴有自主神经受累表现为主要临床特征。推荐 VPA 作为新诊断的全面性强直-阵挛发作患者的一线药物。若 VPA 不适用,则推荐使用拉莫三嗪或左乙拉西坦<sup>[9]</sup>。

### 2.2 强直发作

强直发作(Tonic seizure)表现为身体中轴、双侧肢体近端或全身肌肉持续性的收缩、肌肉僵直。推荐 VPA 作为强直发作患者的一线药物。如果 VPA 无效或不能耐受,推荐拉莫三嗪或卢非酰胺作为添加药物。若添加药物仍然无效或不能耐受,可考虑使用托吡酯<sup>[9]</sup>。

### 2.3 肌阵挛发作

肌阵挛发作 (Myoclonic seizure) 表现为不自主、快速短暂、电击样肌肉抽动。VPA 是新诊断肌阵挛发作患者的一线药物。若 VPA 不适用或不耐受, 可考虑使用左乙拉西坦或托吡酯。

### 2.4 失张力发作

失张力发作 (Atonic seizure) 表现为头部、躯干或肢体肌肉张力突然丧失或减低。推荐 VPA 作为失张力发作患者的一线药物。若 VPA 无效或不能耐受, 推荐拉莫三嗪或卢非酰胺作为添加药物。

### 2.5 失神发作

典型失神发作 (Typical absence) 表现为动作突然中止或明显变慢, 意识障碍, 不伴或伴轻微的运动症状, 突发突止。推荐乙琥胺或 VPA 作为一线药物, 若出现全面性强直-阵挛发作的风险高, 如无禁忌症, 应优先考虑 VPA。当乙琥胺和 VPA 不适用、无效或不能耐受时, 可考虑拉莫三嗪。

### 2.6 局灶性发作

局灶性发作 (Focal seizures) 的发作期脑电图为局灶起始、有演变特征的痫性活动, 具体表现形式可因放电的起始部位、扩散速度和范围等因素的不同而各异。对于新诊断局灶性发作的患者, 推荐卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、左乙拉西坦作为一线用药。若上述药物不合适或不耐受, 可考虑 VPA、吡仑帕奈和拉考沙胺作为添加药物<sup>[10]</sup>。

部分由脑结构异常所致的局灶性发作往往属于药物难治性癫痫, 即应用正确选择且能耐受的两种 ASMs (单药或联合用药), 仍未能达到持续无发作。研究显示, 对于未经治疗新诊断的癫痫患者使用第一种单药治疗后有 47% 能达到无发作, 使用第二种药物可有 13% 达到无发作。因此, 对于药物难治性癫痫, 添加药物的选择非常关键。VPA 作为多重机制的药物, 在局灶性发作的应用中日益广泛, 推荐作为新诊断局灶性发作患者的添加药物。

## 3 不同癫痫综合征中丙戊酸的使用推荐

### 3.1 儿童失神癫痫

儿童失神癫痫 (Children absence epilepsy, CAE) 是儿童期常见的特发性全面性癫痫。推荐使用乙琥胺或 VPA 作为一线药物。如果患者有发生全面性强直-阵挛发作的风险, 应该首选 VPA, 除非存在不合适的因素, 同时应当警惕 VPA 的致畸风险。若乙琥胺和 VPA 均不适合选用、无效或不能耐受, 可以考虑选用拉莫三嗪。

### 3.2 青少年肌阵挛癫痫

青少年肌阵挛癫痫 (Juvenile myoclonic epilepsy, JME) 是青少年时期常见的全面性癫痫综合征。对于新诊断的 JME, 除部分不适合的患者外, 均考虑给予 VPA 作为首选治疗, 需警惕 VPA 的致畸性风险。如果 VPA 不适合或不耐受, 可考虑拉莫三嗪、左乙拉西坦或托吡酯进行治疗。

### 3.3 仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫

仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫属于起病年龄可变的全面性癫痫综合征, 推荐应用 VPA 或者拉莫三嗪作为一线治疗药物。若患者存在可疑的肌阵挛发作, 或者怀疑为 JME, 则首先推荐 VPA, 除非患者不适合应用 VPA, 应当警惕 VPA 的致畸性风险。

### 3.4 Lennox-Gastaut 综合征

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种临床常见的年龄相关性癫痫性脑病, 病因多种多样, 总体预后不良。对于考虑 LGS 诊断的患儿, 推荐 VPA、拉莫三嗪作为一线治疗药物。若一线药物无效或不能耐受, 可考虑应用托吡酯、卢非酰胺、氯巴占或大麻二酚作为添加治疗。

### 3.5 Dravet 综合征

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 属于发育性癫痫性脑病, 多数患儿对 ASDs 的疗效欠佳, 智力发育落后, 整体预后不良。推荐 VPA 或氯巴占作为一线药物, 若治疗无效或不能耐受, 可考虑应用司替戊醇、托吡酯、唑尼沙胺、氯硝西洋、左乙拉西坦或大麻二酚作为添加治疗。

### 3.6 癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波和 Landau-Kleffner 综合征

癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波 (Continuous spike and wave during slow wave sleep, CSWS) 和 Landau-Kleffner 综合征属于癫痫性脑病, 患儿一般有认知和行为障碍。推荐首选 VPA 作为一线药物, 若无效, 可予以左乙拉西坦、氯硝西洋或类固醇治疗。

### 3.7 肌阵挛-失张力癫痫

肌阵挛-失张力癫痫 (Epilepsy with myoclonic atonic seizures, EMAtS) 又称 Doose 综合征, 最新分类归为发育性癫痫性脑病, 发作不能及时控制者, 可伴随智力发育落后。推荐 VPA 作为一线药物, 若无效或不耐受, 可予以托吡酯或氯硝西洋治疗。上述药物无效时, 可添加左乙拉西坦、拉莫三嗪。另外, 在患儿可耐受的情况下, 推荐早期应用生酮

饮食治疗。

#### 4 癫痫共患病中丙戊酸的使用推荐

癫痫共患病的疾病负担很高。流行病学研究数据显示,在癫痫患者中如偏头痛、痴呆、抑郁障碍、焦虑障碍、心脏疾病、消化性溃疡及关节炎等疾病发病率是普通人群的8倍。活动性癫痫的成年患者中约50%至少患有的一种共患病,而在儿童患者中这个比例超过了70%<sup>[11]</sup>。共患病直接影响着癫痫患者的预后和生活质量,它的存在会使癫痫的治疗更加复杂化,使得患者常常需要额外的治疗和支持,也相应增加了患者的经济负担。对于临床医师而言,及时诊断癫痫共患病和优化药物治疗方案非常重要。

##### 4.1 癫痫共患偏头痛

癫痫共患偏头痛在成人患者中的比例为9.3%~34.7%,在儿童患者中的患病率为14.7%,明显高于一般儿童(2.7%~11%)。癫痫共患偏头痛的急性期治疗推荐以非甾体抗炎药为主,并注意与ASMs之间的相互作用。癫痫患者合并偏头痛持续状态时,可选择静脉给予VPA。日剂量范围300~1200 mg,以15 mg/kg剂量缓慢静推,然后以1 mg/(kg·h)的速度静滴,若患者已口服VPA应酌情减量。预防性治疗癫痫患者合并偏头痛时,临床常用VPA和托吡酯作为一线药物,疗效确切且具有良好的耐受性,建议优先选择这两种ASMs,VPA推荐使用剂量为500~1800 mg/d,托吡酯推荐使用剂量为25~100 mg/d,临床应用中可根据患者实际情况开展个性化治疗<sup>[12,13]</sup>。

##### 4.2 癫痫共患抑郁障碍

癫痫患者抑郁障碍的终身患病率高达30%,较普通人群高2倍左右,癫痫患者的自杀率也较普通人群高2~3倍<sup>[14]</sup>。癫痫共患抑郁不仅具有高自杀风险、影响癫痫预后,而且降低ASMs治疗的依从性,需重视对癫痫患者抑郁情绪的筛查识别,积极治疗干预,因此,对于此类患者,在服用ASMs的同时,还应积极采用抗抑郁药物。在选择ASMs时,推荐VPA、奥卡西平和拉莫三嗪,具有稳定情绪的作用,在不违背治疗原则的前提下首选这三种药物作为单药或添加治疗。对于有潜在加重抑郁风险的ASMs,如左乙拉西坦、苯巴比妥、托吡酯、唑尼沙胺和吡仑帕奈应谨慎使用<sup>[15]</sup>。

##### 4.3 癫痫共患焦虑障碍

成人癫痫患者伴焦虑的患病率为11%~39%,此类患者自杀率高、成为难治性癫痫风险更高、预

后较差,对生活影响更大,需要积极关注。癫痫共患焦虑障碍的治疗以积极控制癫痫发作治疗为主,合理干预焦虑,提高患者生活质量、预防复发。推荐首选具有稳定情绪作用的ASMs,如VPA、卡马西平、奥卡西平等,对于可能引发焦虑的ASMs药物,如左乙拉西坦、托吡酯、拉莫三嗪,应谨慎使用,必要情况下及时调整<sup>[16]</sup>。

##### 4.4 癫痫共患双相情感障碍

癫痫患者中双向情感障碍症状发生率显著增高,可达12.2%。对于癫痫共患双相情感障碍的患者,选择ASMs时,不仅需要结合患者癫痫病因和发作类型,同时需要结合患者的精神行为异常特征,推荐选择具有情感稳定作用的ASMs,如VPA、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪等<sup>[14]</sup>。

##### 4.5 癫痫共患注意缺陷多动障碍

注意缺陷多动障碍(Attention deficit-hyperactivity disorder, ADHD)是癫痫儿童最常见的共患病。癫痫患儿中ADHD共患率为13%~70%。癫痫和ADHD之间存在双向关联,癫痫儿童中ADHD发生率是正常儿童的2.5~5.5倍,而癫痫在ADHD儿童中发生率是非ADHD正常儿童的3.94倍<sup>[17,18]</sup>。

对于癫痫共患ADHD的患者,ASMs的选取仍应遵循癫痫药物治疗的一般原则,并关注ASMs对ADHD的作用。研究显示,VPA可能改善癫痫共患ADHD患儿的情绪即ADHD症状,卡马西平可以改善部分癫痫合并ADHD患者的注意力,拉莫三嗪具改善共患ADHD患者行为及认知功能的作用,拉考沙胺具有改善共患ADHD患者认知功能及情绪的作用,推荐以上四种ASMs作为首选<sup>[19]</sup>。

##### 4.6 癫痫共患孤独症谱系障碍

癫痫共患孤独症谱系障碍的治疗相对困难,首先需考虑ASMs对癫痫发作的控制疗效,可依据癫痫发作类型和癫痫综合征选择药物,此外兼顾情绪、行为和认知表现和药物不良反应<sup>[20]</sup>。研究发现,VPA、卡马西平和拉莫三嗪等ASMs在治疗癫痫的同时可能改善共患患儿的孤独症相关症状。

#### 5 颅脑外科术后丙戊酸的使用推荐

癫痫发作是颅脑疾病的常见症状,3%~50%的患者颅脑手术后可出现首次癫痫发作。颅脑外科围手术期,特别是术后即刻或早期癫痫发作,可引起颅内出血、脑缺氧、脑水肿等早期危害,晚期癫痫发作可引起病耻感、认知功能损害等远期损害,因此合理选择ASMs对于患者的术后恢复非常重要。

颅脑外科术后对于 ASMs 的使用, 首先需评估适应症, 然后选择合适的 ASMs。由于患者手术当日不能进食, 所以应选择 ASMs 的注射剂型。推荐选择对意识影响较小、不良反应少、起效较快、不需要缓慢加量的 ASMs, 包括 VPA、左乙拉西坦和拉考沙胺注射剂。对于术后需要接受化疗的恶性肿瘤患者, 避免选用有肝药酶诱导作用的 ASMs, 推荐应用与化疗药有协同作用的 VPA、左乙拉西坦和拉考沙胺。ASMs 注射剂应用 2~3d 后改为口服剂型, 原则上口服 ASMs 应与静脉用 ASMs 注射剂相同<sup>[21]</sup>。

## 6 特殊人群中丙戊酸的使用推荐

### 6.1 儿童癫痫患者

儿童期生长发育快, 在标准体重范围内应按公斤体重计算每日给药量。起始剂量: 15 mg/(kg·d), 逐渐增加至维持剂量: 20~30 mg/(kg·d), 对于无法配合服用片剂的患儿, 可选用 VPA 的口服溶液, 口服液与片剂的换算为 1 mL=40 mg。用药过程中需结合临床疗效和血药浓度调整给药剂量。对于年龄小于 2 岁或有遗传代谢病的患儿, 注意监测 VPA 的肝功能; 对于患有线粒体病和有机酸血症合并癫痫的患儿, VPA 有肝损害的风险, 尽量不选用; 对于诊断为 Alpers 综合征合并癫痫的患儿, VPA 有引起肝衰竭的风险, 应予以禁用。

### 6.2 女性癫痫患者

癫痫女性发生内分泌紊乱、多囊卵巢综合征的概率增加, 尤其在服用 VPA 时尤为明显, 进而可能导致体重增加、月经紊乱、不孕、性功能减退等问题。因此, 针对有生育需求的女性, 需谨慎权衡使用 VPA 的利弊。目前认为在满足如下条件时无需停药或替换 VPA: ① VPA 仅作为临时用药, 如自限性疾病、计划近期行治愈性手术、作为姑息治疗等; ② 癫痫病情控制良好, VPA 换药或停药会使患者面临全面强直阵挛发作或癫痫持续状态的中高风险。2016 年华西医院的一项病例系列分析数据显示, 在回顾分析 281 妊娠期癫痫患者后, 发现有 6 例患者在妊娠期发生了癫痫持续状态, 其中 4 例患者怀孕前或怀孕期间曾停用或减量了 VPA<sup>[22]</sup>; ③ 难治性癫痫患者, VPA 是唯一有效治疗方法的情况; ④ 合适替代药物被禁用的情况。

**6.2.1 女性儿童癫痫患者** 总体而言, 对于月经初潮之前的自限性癫痫综合征, VPA 可作为女性儿童的一线药物, 月经初潮后的患者, 原则上不推荐 VPA 作为首选。但在某些情况下可以尽早启用

VPA, 如 CAE、伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫或婴儿良性肌阵挛癫痫等。对于可能活跃至青春或成年期的儿童期起病癫痫综合征, 在定期评估 VPA 对患者的获益和风险以及向患者父母/法定监护人充分告知后, 可以继续使用 VPA 或缓慢调整药物方案, 不应以发作或发作加剧为代价强行撤除任何有效的 ASMs<sup>[23]</sup>。

**6.2.2 育龄期女性癫痫患者** 对于育龄期女性, VPA 仅可用于未妊娠且严格避孕的癫痫患者。VPA 应尽可能使用最低有效剂量, 即 600~800 mg/d 以内。同时, 使用 VPA 缓释剂型以控制峰值浓度。

**6.2.3 妊娠、产后和母乳喂养的女性癫痫患者** 对于有妊娠计划的女性, 建议提前 1 年作出安排, 且至少提前 1 个月进行 VPA 清除。在分娩过程中, 必要时可考虑静脉输入 VPA, 减少癫痫发作风险。如果存在全面性强直—阵挛发作的风险, 可考虑产后使用 VPA。无再次妊娠计划, 且 VPA 是唯一有效治疗方法时, 可重新使用 VPA。在母乳喂养过程中, VPA 治疗期间需权衡母乳喂养的获益和婴儿轻微不良影响的风险, 同时监测婴儿的不良反应, 如困倦、进食困难、呕吐和瘀斑等<sup>[19]</sup>。

### 6.3 老年癫痫患者

老年患者对 VPA 的清除能力下降, 在使用 VPA 时, 应尽可能缓慢加量、维持较低的有效治疗剂量, 加强必要的血药浓度监测。对于合并其他慢性病的老年癫痫患者, 需注意药物间的相互作用。此外, 长期使用有肝酶诱导作用的 ASMs 会导致骨密度降低和骨折风险增加, 而 VPA 不属于肝酶诱导剂, 不会影响老年患者的骨密度。

使用钠离子通道阻滞剂类 ASMs 的癫痫患者, 与较高的心源性猝死风险相关。其中, 卡马西平和加巴喷丁导致心脏骤停的风险更为显著<sup>[24]</sup>。在亚洲人群中, 芳香族 ASMs (卡马西平、苯妥英钠和拉莫三嗪) 常引起包括 Steven-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症等在内的致死性皮肤不良反应, 而在非芳香族 ASMs 中如使用 VPA 的患者群体, 没有发现相关的严重皮肤不良反应<sup>[25, 26]</sup>。

## 7 癫痫持续状态中丙戊酸的使用推荐

癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE), 即癫痫发作持续不缓解的一种临床状态, 是严重的神经科急症, 需采取有效手段迅速终止临床发作和脑电图的癫痫样放电。其中, 全面性惊厥性癫痫持续状态具有潜在致死性, 有必要尽早识别和用药。

在 SE 的治疗中, 初始苯二氮卓类药物治疗后



失败后,可选择 VPA 注射液 15~45 mg/kg [ $<6$  mg/(kg·min)] 静脉推注,后续 1~2 mg/(kg·h) 静脉泵注。使用 VPA 的过程中需注意肝功能损害、高氨血症、血小板减少等不良反应,如果怀疑遗传代谢病,则需谨慎,必要时需监测血药浓度<sup>[27]</sup>。

## 8 丙戊酸与其他药物合并使用时的注意事项

VPA 几乎全部在肝脏中代谢,大部分(30%~50%)经葡萄糖醛酸化形成葡萄糖醛酸共轭物,另外一部分(40%)通过线粒体的  $\beta$  氧化作用代谢,一部分(20%)经过细胞色素 P450 介导的氧化作用代谢,其余经羟基化、脱氢等作用形成相应的代谢产物。VPA 抑制 CYP2C9、葡萄糖醛酸转移酶和环氧化物水解酶,并且具有很高的蛋白结合力,因此,在与前述三种酶的底物或者自身蛋白结合力同样很高的药物合用时,需考虑药物之间的相互作用。

### 8.1 丙戊酸与其他抗癫痫发作药物

VPA 与苯二氮卓类药物联用时,后者的作用可被增强,例如,VPA 可抑制地西洋的代谢,使患者体内地西洋的血药浓度升高。VPA 和劳拉西洋均通过葡萄糖醛酸化从体内清除,二者同时服用时,VPA 可竞争性减少劳拉西洋的代谢,患者可能有昏迷的风险<sup>[28]</sup>。

VPA 可抑制肝脏对于苯巴比妥、苯妥英钠和卡马西平的分解,而苯巴比妥、苯妥英钠和卡马西平作为肝药酶诱导剂可加速 VPA 的代谢,因此 VPA 与这三种 ASM 联用时,VPA 浓度降低,苯巴比妥、苯妥英钠和卡马西平浓度升高,需根据临床反应和血药浓度调整剂量。

VPA 与拉莫三嗪联用时,VPA 可降低拉莫三嗪的代谢,并将其平均半衰期提高将近 2 倍。VPA 与托吡酯联合用药时则需监测血氨水平,警惕高氨血症的发生<sup>[29]</sup>。

### 8.2 丙戊酸与抗生素类药物

碳青霉烯类抗生素可抑制小肠对 VPA 的二次吸收、降低 VPA 的肠肝循环,导致 VPA 的血药浓度低于治疗水平,增加患者的癫痫发作风险,建议使用其他类型抗生素替代碳青霉烯类。大环内酯类抗生素中,红霉素和克拉霉素强烈抑制细胞色素 CYP450,减少 VPA 的代谢,升高 VPA 的血药浓度<sup>[30, 31]</sup>。

### 8.3 丙戊酸与凝血系统药物

VPA 与抗凝药华法林联用时,肝酶功能和蛋白质结合位点受影响,可能增加出血风险,需严密监测凝血功能。另有报道显示,VPA 与利伐沙班联用

后有形成深静脉血栓的风险。VPA 与阿司匹林联用时,丙戊酰辅酶 A 的形成受抑制,VPA 的  $\beta$  氧化作用减少,VPA 的浓度可能升高,需注意监测<sup>[32]</sup>。

另外,VPA 可以增强其他精神系统药物的作用,如神经阻滞剂、单胺氧化酶抑制剂、抗抑郁药。雌激素可诱导 VPA 的葡萄糖醛酸化,增加 VPA 的清除率,降低 VPA 的血药浓度。

## 9 结语

综上,中国癫痫诊疗面临诸多困境,选择疗效确切的 ASM 对癫痫治疗具有十分重要的意义。VPA 作为第一个以作用机制为研发基础的 ASM,开创了 ASM 的新纪元。VPA 不仅大大提高了抗癫痫发作的疗效,还显著减少了不良反应,现已成为最经典和使用最广泛的 ASM 之一,在诊疗能力有限的情况下丙戊酸的广谱特性依旧可以发挥其价值。在临床实践中,VPA 适合大部分类型的癫痫发作和癫痫综合征,不加重癫痫发作。对于共患精神疾病、偏头痛等的癫痫也具有显著疗效。VPA 有可能致畸的风险,女性患者需要在临床医师指导下合理使用。相信在未来的癫痫治疗中,VPA 会持续发挥临床作用。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 人民卫生出版社, 2023.
- 2 Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: many unmet needs. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 79-84.
- 3 Ma XP, Li YP, Yang R, *et al*. Challenges of patients with epilepsy and measures for improving epilepsy care in western China: a qualitative study. *Epilepsy Res*, 2021, 178: 106788.
- 4 Wang WZ, Wu JZ, Wang DS, *et al*. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*, 2003, 60 (9): 1544-1545.
- 5 Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther*, 2005, 30 (5): 417-421.
- 6 Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (2): 210-218.
- 7 Singh D, Gupta S, Verma I, *et al*. Hidden pharmacological activities of valproic acid: a new insight. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112021.
- 8 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000, 342 (5): 314-319.
- 9 Nickels K, Kossoff EH, Eschbach K, *et al*. Epilepsy with myoclonic-astonic seizures (Doose syndrome): clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort. *Epilepsia*, 2021, 62 (1): 120-127.



- 10 Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*, 2022, 327 (13): 1269-1281.
- 11 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (1): 106-115.
- 12 Stevenson SB. Epilepsy and migraine headache: is there a connection? *J Pediatr Health Care*, 2006, 20 (3): 167-171.
- 13 Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol*, 2006, 5 (2): 148-157.
- 14 Chen B, Choi H, Hirsch LJ, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 24-31.
- 15 Villanueva V, Artal J, Cabeza-Alvarez CI, *et al.* Proposed recommendations for the management of depression in adults with epilepsy: an expert consensus. *Neurol Ther*, 2023, 12 (2): 479-503.
- 16 Munger Clary HM. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14 (5): 445.
- 17 Kanemura H, Sano F, Tando T, *et al.* EEG improvements with antiepileptic drug treatment can show a high correlation with behavioral recovery in children with ADHD. *Epilepsy Behav*, 2013, 27 (3): 443-448.
- 18 Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2005, 32 (1): 1-10.
- 19 Han SA, Yang EJ, Song MK, *et al.* Effects of lamotrigine on attention-deficit hyperactivity disorder in pediatric epilepsy patients. *Korean J Pediatr*, 2017, 60 (6): 189-195.
- 20 Gul A, Mehreen S. Effectiveness of Lacosamide on everyday cognitive deficits, psychiatric symptoms and resilience in patients with epilepsy. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70 (9): 1611-1615.
- 21 Liang S, Fan X, Chen F, *et al.* Chinese guideline on the application of anti-seizure medications in the perioperative period of supratentorial craniocerebral surgery. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864221114357.
- 22 Wu M, Hao N, Yan B, *et al.* Status epilepticus in pregnant women with epilepsy after valproate adjustment: A case series. *Seizure*, 2016, 43: 39-41.
- 23 Tomson T, Marson A, Boon P, *et al.* Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, 2015, 56 (7): 1006-1019.
- 24 Bardai A, Blom MT, van Noord C, *et al.* Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*, 2015, 101 (1): 17-22.
- 25 Yang CY, Dao RL, Lee TJ, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology*, 2011, 77 (23): 2025-2033.
- 26 Shukla S, Rastogi S, Abdi SAH, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions in Asians: Trends observed in culprit anti-seizure medicines using VigiBase (R). *Seizure*, 2021, 91: 332-338.
- 27 Chen WB, Gao R, Su YY, *et al.* Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *Eur J Neurol*, 2011, 18 (12): 1391-1396.
- 28 Lee SA, Lee JK, Heo K. Coma probably induced by lorazepam-valproate interaction. *Seizure*, 2002, 11 (2): 124-125.
- 29 Morris RG, Black AB, Lam E, *et al.* Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage? *Ther Drug Monit*, 2000, 22 (6): 656-660.
- 30 Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations. *Hosp Pharm*, 2020, 55 (3): 181-187.
- 31 Albanji M, Alshehri S, Eljaaly K. The effect of erythromycin and clarithromycin versus azithromycin on serum valproate concentration. *Saudi Pharm J*, 2022, 30 (4): 337-339.
- 32 Zhou C, Sui Y, Zhao W, *et al.* The critical interaction between valproate sodium and warfarin: case report and review. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19 (1): 60.

## • 综 述 •

## 脑内酸碱平衡改变对癫痫发生发展的影响

卢倩<sup>1,2</sup>, 张淇<sup>1,2</sup>, 王杨阳<sup>2</sup>, 王秋红<sup>1,2</sup>, 敦硕<sup>1,2</sup>, 王嘉<sup>1,2</sup>, 邹丽萍<sup>1,2</sup>

1. 解放军医学院 (北京 100853)

2. 解放军总医院第一医学中心 儿内科 (北京 100853)

**【摘要】** 大脑微环境的酸碱平衡对正常发挥神经系统功能至关重要。维持脑中酸碱平衡稳态的机制十分复杂,由多种转运蛋白和酶共同调节。酸碱平衡的波动对整个大脑的活动产生影响,可以影响神经元的兴奋性,甚至会导致癫痫发作。癫痫是常见的神经系统疾病,其发病机制十分复杂,病因众多,药物治疗仍是主要方法,但是治疗效果有限,因此迫切需阐明癫痫的病理机制,探索新的治疗方向。本文概述了参与大脑酸碱平衡的调节的转运蛋白(酸敏感离子通道、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换体、 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ 共转运体、阴离子交换体、碳酸酐酶等)以及肺部对酸碱平衡的调节。从基础和临床两方面详细的介绍了这些转运蛋白如何参与大脑酸碱平衡稳定的维持,以及对癫痫发生发展的影响,为癫痫治疗和干预的提供新靶点。

**【关键词】** 癫痫; 酸碱平衡; 转运蛋白; 神经元

## Effects of acid-base balance in the brain in epileptogenesis

LU Qian<sup>1,2</sup>, ZHANG Qi<sup>1,2</sup>, WANG Yangyang<sup>2</sup>, WANG Qiuqiu<sup>1,2</sup>, DUN Shuo<sup>1,2</sup>, WANG Jia<sup>1,2</sup>, ZOU Liping<sup>1,2</sup>

1. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

2. Department of Pediatrics, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZOU Liping, Email: zouliping21@sina.com

**【Abstract】** The acid-base balance of the brain is critical to the functioning of the nervous system. The mechanisms that maintain acid-base homeostasis in the brain are complex and regulated by a variety of transporter proteins and enzymes. Slight changes in acid-base balance can affect neuronal excitability and even lead to epilepsy. Epilepsy is a common neurological disease with complex pathogenesis and numerous causes. Drug therapy is still the main method, but the treatment effect is limited. Therefore, it is urgent to clarify the pathological mechanism of epilepsy and explore new treatment directions. This study provides an overview of the transporter proteins (acid-sensing ion channel,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger,  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  cotransporters, anion exchangers, carbonic anhydrases) and the regulation of acid-base balance in the lungs. This study also introduces how these transporters participate in the stable maintenance of brain acid-base balance and their influence in epileptogenesis from both basic and clinical aspects in detail, providing new targets for epilepsy treatment and intervention.

**【Key words】** Epilepsy; Acid-base balance; Transporter proteins; Neuron

大脑微环境的酸碱平衡在维持中枢神经系统最佳生理功能方面发挥关键作用。许多代谢过程会产生氢离子,而氢离子又会影 响细胞代谢和存活,当血液 中游离氢离子浓度增加或减少  $0.1 \mu\text{M}$  都将是致命的<sup>[1]</sup>。大脑细胞酸化,氢离子浓度增加,可能与大脑中的酶或蛋白结合,影响其结构和功能;相反,大脑碱中毒的病理状态下也会出现神

经元的损伤<sup>[2]</sup>。正常生理状态下机体的 pH 值在 7.35 ~ 7.45 之间,酸碱波动可以通过 pH 敏感受体或通道对整个大脑活动产生影响,参与神经元兴奋性、突触传递、细胞间通讯等,在学习、记忆、神经退行性疾病,尤其癫痫中起着重要作用<sup>[3]</sup>。

癫痫是常见的中枢神经系统疾病,全球有超过 7 000 万的癫痫患者,以婴儿和老年人的发病率较高<sup>[4]</sup>。癫痫的发病机制复杂,病因众多,抗癫痫发作药物仍是癫痫治疗的主要方法,虽然目前已经有较多种类的抗癫痫发作药物,但仍有 1/3 的患者

DOI: 10.7507/2096-0247.202306005

基金项目:北京亦城合作发展基金会(YCXJ-JZ-2022-007)

通信作者:邹丽萍,Email:zouliping21@sina.com



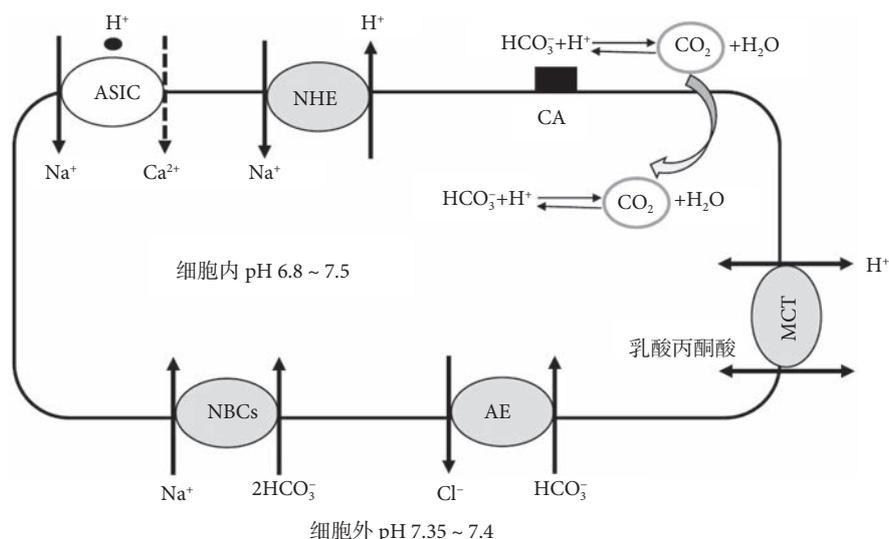


图 1 大脑酸碱平衡稳态调节的重要环节

多种转运蛋白参与细胞酸碱平衡调节, ASIC: 酸敏感离子通道, NHE:  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换体, NBCs:  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ 共转运体, AE: 阴离子转换体, CA: 碳酸酐酶, MCT: 单羧酸转运蛋白。该图参考文献绘制<sup>[7]</sup>

发作难以控制<sup>[4]</sup>。反复的癫痫发作不仅对患者身心造成严重的伤害, 还给家庭和社会带来沉重的负担。因此, 迫切需要阐明癫痫的病理机制, 来更好的治疗和预防癫痫的发生发展。

大脑酸碱平衡的调节对神经元兴奋性至关重要。在脑电图监测中采用的过度换气试验就是使脑中 pH 升高(碱性改变)增加神经元兴奋性这一原理, 当过度换气时因为大量的呼出  $\text{CO}_2$ , 引起呼吸性碱中毒, 可以诱发儿童失神癫痫的发作<sup>[5]</sup>; 而通过  $\text{CO}_2$  吸入, 降低大脑 pH(酸性改变), 可以抑制癫痫发作<sup>[6]</sup>。癫痫发作时会造成乳酸生成、 $\text{CO}_2$  积累, 进而改变大脑酸碱平衡。因此, 大脑酸碱平衡的改变与癫痫的相互关系引起研究者极大的兴趣。本文将对此进行综述, 重点关注: ① 大脑酸碱平衡的调节; ② 大脑酸碱平衡改变对癫痫发生发展影响的基础研究; ③ 大脑酸碱平衡改变对癫痫发生发展影响的临床研究。

## 1 大脑酸碱平衡稳态的调节重要环节

通常, 机体的酸碱平衡是由肺、肾脏以及多种转运蛋白共同调节维持的<sup>[7]</sup>。由于神经元频繁的电活动, 并且还可能存在谷氨酸、红藻氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、甘氨酸等递质会导致神经元和星形胶质细胞酸化, 因此大脑的 pH 调节更加复杂精细<sup>[8]</sup>。多种转运蛋白和酶将  $\text{H}^+$  移入或移出细胞, 进而维持细胞微环境的 pH 稳定, 参与大脑酸碱平衡调节(图 1)。

### 1.1 酸敏感离子通道

酸敏感离子通道 (Acid-sensing ion channel,

ASIC) 是一种对细胞外 pH 敏感的跨膜蛋白, 会快速响应细胞外酸化并打开。 $\text{H}^+$  可以激活 ASICs, 使其对  $\text{Na}^+$  通透, 因此 ASICs 是质子门控钠离子通道, 也属于钠离子通道/退化蛋白 (Epithelial sodium channel/degenerin, ENaC/DEG) 超家族的成员, 主要分布在脊椎动物中枢和外周神经系统<sup>[9]</sup>。自从 1997 年首次克隆出 ASICs 蛋白, 目前已经确定了七种亚基, 包括 ASIC1a、ASIC1b、ASIC1b2、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3 和 ASIC4, 均由两个跨膜结构域、一个较大的细胞外环以及位于细胞内的 C 末端、N 末端构成<sup>[9]</sup>。虽然结构大致看似相同, 但不同的 ASICs 对细胞外的酸敏感性不同, 其中 ASIC1a 和 ASIC3 对细胞外酸的变化最敏感。

ASIC1a 相关研究较多, 单个 ASIC1a 亚基由 500 多个氨基酸组成, 通过对鸡 ASIC1a 的结构 (ASIC1a 在鸡与人中相对保守, 同源性可达 90%) 研究, 发现其类似“拳头”样, 由跨膜 TM 结构域以及  $\beta$  球、拇指、指关节、手指、手掌、手腕结构域等共同组成<sup>[10]</sup>。ASIC1a 的晶体结构显示由三个亚基形成的同源三聚体或含有 ASIC1a 的异源三聚体组成的功能性离子通道, 类似“圣杯结构”, 其可以在毫秒的时间尺度上发挥功能, 主要是包括三种功能状态: 高 pH 关闭、低 pH 脱敏、低 pH 开放<sup>[10]</sup>。TM 结构域呈漏斗排列, 形成 ASIC1a 的离子通道特性, 对  $\text{Na}^+$  可通透, 其独特之处在于仍可以对  $\text{Ca}^{2+}$  可通透<sup>[9, 10]</sup>。在细胞外环由拇指、手指形成的结合配体的凹陷, 称为“酸性口袋”, 当与  $\text{H}^+$  结合时, ASIC1a 的跨膜结构域发生构象改变, 导致阳离

子内流<sup>[10]</sup>。抗利尿及阿米洛利及其类似物是 ASIC1a 的非特异性阻断剂,可以减轻由于酸介导细胞钙超载及细胞坏死; PcTX1 (Psalmotoxin1) 是第一个有效且特异性的 ASIC1a 蛋白抑制剂,其是一种从南美狼蛛的毒液中纯化而来的多肽,可以促进 ASIC1a 的脱敏状态<sup>[11]</sup>。

### 1.2 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换体

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换体 (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, NHE) 在神经系统中普遍表达, NHE 家族由 9 个成员 NHE1-NHE9, 其中 NHE1 是最广泛表达的<sup>[12]</sup>。NHE 的成员具有相似的膜拓扑结构, 都有 N 端跨膜结构域 (参与离子结合) 和一个大的 C 末端细胞质结构域 (参与细胞内信号传递), NHE1-NHE5 位于不同细胞类型的质膜中, 而 NHE6-NHE9 位于细胞内的细胞器<sup>[13]</sup>。NHE1 在海马和皮层的神经元中, 主要由细胞内 pH 降低激活, 当细胞内出现酸中毒时, NHE1 可以催化一个细胞外 Na<sup>+</sup> 与一个细胞内 H<sup>+</sup> 进行交换, 其功能依赖 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 驱动的 Na<sup>+</sup> 梯度, 最终维持细胞内 pH 的稳态, 防止细胞内酸化<sup>[12]</sup>。

### 1.3 Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>共转运体

Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>共转运体 (Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporters, NBCs) 是 *Slc4* 基因家族中的一部分, 在大脑的不同区域以及培养的神经元和星形胶质细胞中表达, 介导 Na<sup>+</sup> 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 共同转运体, 可以每个 Na<sup>+</sup> 转运两个或三个 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><sup>[14]</sup>。已知 NBCe1 有三个剪接突变 (A、B、C), 但只有 NBCe1-B 和 NBCe1-C 在大脑中表达。

### 1.4 阴离子转换体

除了 Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>共转运体, *Slc4* 基因家族中还包括阴离子转换体 (Anion exchangers, AEs)。AE 是跨膜蛋白, 通常挤出 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以换取 Cl<sup>-</sup> 流入, 为 Na<sup>+</sup> 非依赖性, 具有此电中性活性的 AE 有三个亚型 (AE1-AE3), 在大脑和视网膜中表达<sup>[8]</sup>, 在细胞质 N 末端包含 pH 感应域, 可以严格的调节 AE 活性已经 pH 变化。

### 1.5 碳酸酐酶

碳酸酐酶 (Carbonic anhydrases, CAs) 将 CO<sub>2</sub> 可逆性转为 H<sup>+</sup> 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 维持大脑 pH 稳定的缓冲机制之一。人类存在 16 种碳酸酐酶的亚型, 其分布在不同的组织和亚细胞中, 具有不同的催化活性, 据报道 CA II、CA VII、CAXIV 与癫痫相关, CA II、CA VII 具有类似的三维结构, CAXIV 与其他碳酸酐酶氨有 34-46% 的氨基酸序列相似<sup>[15]</sup>。CA II 主要在神经元、神经胶质细胞中表达, CA VII 主要在海马体和皮层中神经元中表达, CAXIV 存在于神经

元和轴突的细胞膜中<sup>[15]</sup>。星形胶质细胞中表达的碳酸酐酶, 可以将产生的 CO<sub>2</sub> 转化为 H<sup>+</sup> 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 通过单羧酸转运蛋白 (Monocarboxylate transporter, MCT) (H<sup>+</sup> 驱动的乳酸、丙酮酸转运) 排出胶质细胞; 在细胞外空间, 碳酸酐酶催化 H<sup>+</sup> 和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 反应回收 CO<sub>2</sub>, 维持细胞外 pH 稳定<sup>[8]</sup>。

### 1.6 肺部调节

肺部的呼吸作用可以快速的调节全身的 pH, 即血液流经肺部时, 肺部可以将血液中的 CO<sub>2</sub> 排出, 调节 CO<sub>2</sub> 分压和 pH。可以通过呼吸频率的改变, 调整机体的酸碱平衡, 呼吸频率降低时, CO<sub>2</sub> 排出减少, 机体 pH 降低; 而呼吸频率增加时, CO<sub>2</sub> 排出增加, 机体 pH 增加<sup>[16]</sup>。

## 2 大脑酸碱平衡改变对癫痫发生发展影响的基础研究

### 2.1 酸敏感离子通道与癫痫

ASIC1a 在神经系统中主要分布在大脑皮层、海马、小脑、松果体、杏仁核和脊髓中, 在亚细胞水平上, 神经元的胞体、树突以及神经胶质细胞中均发现 ASIC1a 的表达<sup>[11]</sup>。

癫痫发作会造成乳酸生成、CO<sub>2</sub> 积累, 进而降低大脑 pH 值, 可形成激活 ASICs 的酸性环境, 其中 ASIC1a 与癫痫的研究较多, 然而, 目前的研究仍存在较大的差异甚至矛盾之处。有研究认为抑制性神经元中的 ASIC1a 功能障碍或表达下调导致癫痫发生, 而激活抑制性中间神经元上的 ASIC1a 有助于癫痫终止<sup>[17]</sup>。而另外的研究发现应用阿米洛利抑制 ASIC1a 后, 可以抑制匹鲁卡品诱导的大鼠癫痫持续状态, 说明 ASIC1a 有助于癫痫发作<sup>[18]</sup>。对于 ASIC1a 对癫痫是促进还是抑制的确切作用尚有争议, 仍需要进一步的探究其在癫痫中的作用。

在低 Mg<sup>2+</sup> 溶液中 CA1 区海马神经元, 可见神经元出现癫痫样放电, 加入 ASIC1a 选择性抑制剂 5b 化合物后, 癫痫样放电的频率明显降低<sup>[19]</sup>。同样, 大鼠海马体注射红藻氨酸体内诱发癫痫发作, 应用 5b 化合物后癫痫放电明显降低, 说明阻断 ASIC1a 具有明显的抗癫痫作用<sup>[19]</sup>。匹鲁卡品诱导的大鼠癫痫模型中, ASIC1a 蛋白表达增高, 应用生酮饮食后, 不仅可以抑制癫痫大鼠海马 ASIC1a 蛋白的上调, 还能减轻线粒体损伤、减少细胞内钙超载, 对神经元发挥保护作用<sup>[20]</sup>。海马星形胶质细胞可表达 ASIC1a, 而在颞叶癫痫患者中的反应性星形胶质细胞中可见 ASIC1a 的大量表达<sup>[21]</sup>。抑制星

形胶质细胞 ASIC1a 的表达会减轻自发性癫痫发作, 而 ASIC1a 敲除小鼠中恢复星形胶质细胞 ASIC1a 表达将增加自发性癫痫发作, 说明星形胶质细胞中的 ASIC1a 有助癫痫发生、发展<sup>[21]</sup>。

其他研究发现 ASIC1a 可减轻和抑制癫痫发作。匹鲁卡品诱导癫痫持续状态的大鼠模型中, 观察到 CA1-2 区域的 ASIC1a 水平显著降低<sup>[22]</sup>。ASIC1a 敲除小鼠和野生型小鼠给予红藻氨酸及戊四唑诱发癫痫发作, ASIC1a 敲除小鼠出现更严重的癫痫发作。通过脑室内注射 PcTx1 急性抑制野生型小鼠的 ASIC1a, 结果显示 PcTx1 增加红藻氨酸注射后连续全身性强直阵挛发作的发生率; ASIC1a 过表达降低红藻氨酸注射后癫痫发作的严重程度并降低了戊四唑注射后全身性强直阵挛的发生率<sup>[23]</sup>。与野生型小鼠相比, ASIC1a 敲除小鼠脑电图显示更多的癫痫发作活动, 并减少发作后抑制作用, 因此 ASIC1a 敲除小鼠癫痫发作活动延长、发作更严重<sup>[23]</sup>。

## 2.2 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换体和癫痫

NHE1 功能改变显著影响神经元的兴奋性, 并在癫痫中发挥作用。研究表明 NHE1 突变的小鼠反复癫痫发作, 并且出现早死亡的现象。这些突变小鼠海马 CA1 区神经元的兴奋性和钠电流密度都明显增加, 海马和皮层钠通道密度上调, 特别是海马钠通道 I 亚型显著增加, 皮质钠通道 II 亚型增加。海马和皮质中钠通道上调导致的神经元过度兴奋形成了 NHE1 突变小鼠癫痫发作的基础<sup>[24]</sup>。癫痫易感性沙鼠在癫痫发作后 3 h, 发现海马的 NHE1 明显增高, 提示 NHE1 蛋白增高与癫痫发作密切相关<sup>[25]</sup>。同样, 对匹鲁卡品癫痫大鼠模型的海马组织以及颞叶癫痫患者脑组织进行检测, 均发现 NHE1 蛋白表达增高<sup>[26, 27]</sup>, 由于钠离子内流, 细胞内的钠离子浓度升高, 激活钠-钙交换体, 导致细胞内钙离子超载, 促进兴奋性谷氨酸释放及继发性神经元凋亡等。在缺血缺氧性脑损伤模型中, 海马的星形胶质细胞中 NHE1 蛋白的表达及活性增高, 谷氨酸及促炎细胞因子 (IL-6 和 TNF- $\alpha$ ) 释放增多<sup>[28]</sup>。NHE1 蛋白在小胶质细胞中表达并参与吞噬功能, 而小胶质细胞与神经元之间的相互作用, 使得神经网络的兴奋性改变, 最终影响癫痫<sup>[29]</sup>。

## 2.3 Slc4 基因家族与癫痫

Slc4 基因家族包括 Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>共转运体蛋白和阴离子交换体。SLC4A10 基因编码 Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>共转运体蛋白 NBCn2, NBCn2 主要在神经元表达。SLC4A10 基因敲除小鼠的脑室体积减小, 癫痫发作

阈值增加, 神经元兴奋性降低<sup>[30]</sup>。这一结果似乎与人类中该基因突变出现癫痫发作不一致, 仍需进一步研究来证明。

AE3 蛋白由 SLC4A3 基因编码, 主要在大脑和心脏中表达, 小鼠和人类相似度高达 96%<sup>[14]</sup>。Slc4a3 基因敲除小鼠不会自发癫痫发作, 但暴露在戊四唑或匹鲁卡品诱发后, Slc4a3 基因敲除小鼠的癫痫发作阈值降低、因癫痫发作出现的死亡率增加; 海马 CA3 区 AE3 表达较多, SLC4A3 基因敲除后破坏 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>和 Cl<sup>-</sup>交换, 有力的支持了 AE3 调节癫痫发作易感性的假说<sup>[31]</sup>。

## 2.4 碳酸酐酶

红藻氨酸诱发的大鼠癫痫模型中, 发现 CA II 和 CA VII 表达增高<sup>[32]</sup>。应用野生型小鼠和 CA VII 敲除小鼠, 在生后 13 ~ 14 天进行热诱发实验, 两组小鼠产生类似的呼吸性碱中毒, 在野生型小鼠中观察皮层癫痫发作活动, 但在 CA VII 敲除小鼠观察到无脑电发作的热性惊厥行为, 此实验中还发现 CA VII 通过影响 GABA 受体, 并可诱导神经元的放电, 加剧热性惊厥<sup>[33]</sup>。

乙酰唑胺、唑尼沙胺和托吡酯是碳酸酐酶抑制剂, 也是抗癫痫发作药物。乙酰唑胺可以抑制 CA II、CA VII 等多种碳酸酐酶, 在 4-氨基吡啶诱发的癫痫模型中, 乙酰唑胺通过抑制碳酸酐酶, 能够减少发作放电的持续时间和发作间隔, 减少发作间期放电的间隔, 减低癫痫样放电<sup>[34]</sup>。托吡酯广泛的用于治疗部分性癫痫以及原发性或继发性全面性癫痫发作, 其可以抑制所有的碳酸酐酶, 尤其是抑制 CA II、CA VII, 应用托吡酯后观察到 GABA 受体介导的去极化, 抑制 CO<sub>2</sub> 储留<sup>[15]</sup>, 该发现认为托吡酯抑制碳酸酐酶可以解释部分抗癫痫作用<sup>[15]</sup>。

## 2.5 CO<sub>2</sub> 与癫痫

在复杂热性惊厥的幼鼠 (生后 8-11 天) 模型中, 升高体温会导致呼吸频率加快, 引起呼吸性碱中毒, 脑中 pH 增加, 出现癫痫发作; 不改变体温的前提下, 应用 5% CO<sub>2</sub> 可在短时间内完全阻断海马和皮层的电活动; 腹腔注射碳酸氢盐引起 pH 改变, 同样也可诱发癫痫发作, 应用 5% CO<sub>2</sub> 也可阻断癫痫发作<sup>[16]</sup>。在肌阵挛癫痫大鼠模型中, 吸入 5% CO<sub>2</sub> 可以抑制大鼠的癫痫样放电和肌阵挛发作; 荷包牡丹碱诱发的猕猴癫痫模型中, 吸入 5% CO<sub>2</sub> 后, 同样阻断猕猴的皮层放电<sup>[35]</sup>。吸入 5% 的 CO<sub>2</sub> 可以降低皮质 pH 值, 减少谷氨酸的释放, 并增加 GABA 的释放, 从而减少红藻氨酸大鼠的癫痫发作<sup>[6]</sup>。

### 3 大脑酸碱平衡改变对癫痫发生发展影响的临床研究

#### 3.1 酸敏感离子通道与癫痫

通过在 560 例颞叶癫痫患者和 401 名健康对照组中比较 *ASIC1a* 基因的单核苷酸多态性, 发现 rs844347-A 等位基因频率在颞叶癫痫患者明显增高, 该项研究的结果首次证明 *ASIC1a* 多态性和中国汉族人群的颞叶癫痫相关<sup>[36]</sup>。对比癫痫患者的病灶组织与正常人脑组织的 *ASIC1a* 蛋白表达情况, 同样发现癫痫患者病灶组织的 *ASIC1a* 蛋白表达量明显降低; 在原发性颞叶癫痫脑片中, 通过降低脑片灌注液的 pH 值激活 *ASIC1a* 通道, 或加入 PcTx1 阻断 *ASIC1a* 通道, 结果显示 *ASIC1a* 可使中间神经元的敏感性、兴奋性和自发放电增加<sup>[17]</sup>。局灶性皮层发育不良是公认的难治性癫痫的原因。选择局灶性皮层发育不良手术标本以及同年龄的正常皮层进行研究, 结果发现局灶性皮层发育不良的标本中 *ASIC1a* mRNA 及蛋白表达均较正常皮层组织降低, 并且 *ASIC1a* 主要在反应性星形胶质细胞和少数畸形的细胞中观察到, *ASIC1a* 的下调以及细胞分布的改变表明其可能有助于局灶性皮层发育不良的癫痫发生<sup>[37]</sup>。

#### 3.2 CO<sub>2</sub> 与癫痫

在临床上, 过度换气可以诱发失神发作, 其可以快速、明确的诊断失神发作, 并在很大程度上避免需要长时间的脑电图记录来捕捉癫痫发作。研究发现, 吸入 5% CO<sub>2</sub> 可以减少失神发作以及棘波发放, 延长癫痫放电潜伏期, 缩短棘波发放持续时间; 而该研究中补充 100% O<sub>2</sub> 对失神发作及棘波发放并没有影响, 这也说明 CO<sub>2</sub> 具有抗癫痫作用<sup>[5]</sup>。在难治性癫痫患者吸入 5% CO<sub>2</sub>, 同样发现癫痫发作持续时间减少 50%<sup>[35]</sup>。

#### 3.3 参与 pH 调节的其他转运蛋白与癫痫

NEH6 蛋白 (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交换体) 的编码基因为 *SLC9A6*, 目前发现 *SLC9A6* 基因突变后导致 Christianson 综合征 (OMIM300231), 主要表现为发育落后、癫痫、共济失调、小头畸形、语言缺失等<sup>[38]</sup>。在 5 例基因片段缺失的孤独症女孩中, 发现 *SLC4A10* 基因 (编码 *NBCn2*) 的缺失, 其中 3 例患者伴有癫痫发作<sup>[14]</sup>。5 例难治性颞叶癫痫成人患者的颞中回切除组织进行切片制备, 治疗剂量的左乙拉西坦可以抑制碳酸氢盐改善神经元 pH, 调节神经元的兴奋性, 实验发现左乙拉西坦可以酸化具有碱性 pH 的神经元, 有助于抗惊厥作用; 左乙拉西

坦也可碱化具有酸性 pH 的神经元, 有助于促惊厥作用<sup>[7]</sup>。

### 4 小结和展望

从基础和临床研究结果可以看出, 大脑酸碱平衡受多方面调节, 大脑 pH 改变与神经兴奋性密切相关, 参与癫痫的发生发展。虽然相关的研究较多, 尤其是关于参与 pH 调节的转运蛋白, 但多数集中在临床前的基础研究, 并且靶向位点的新药研究较少, 还需要开展基础实验向临床转化的研究; 考虑到动物或细胞模型并不能完全模拟人体的微环境, 在将来仍需开展临床研究, 更好的诠释大脑酸碱变化与癫痫的相关性, 为癫痫治疗和干预的提供新靶点。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Richerson GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004, 5 (6): 449-461.
- Duarte CM, Jaremko L, Jaremko M. Hypothesis: potentially systemic impacts of elevated CO<sub>2</sub> on the human proteome and health. *Frontiers in Public Health*, 2020, 8: 543322.
- Choudhary A, Mu C, Barrett KT, et al. The link between brain acidosis, breathing and seizures: a novel mechanism of action for the ketogenic diet in a model of infantile spasms. *Brain Communications*, 2021, 3 (4): 189.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet (London, England)*, 2019, 393 (10172): 689-701.
- Yang XF, Shi XY, Ju J, et al. 5% CO<sub>2</sub> inhalation suppresses hyperventilation-induced absence seizures in children. *Epilepsy Research*, 2014, 108 (2): 345-348.
- Shi XY, Hu LY, Liu MJ, et al. Hypercapnia-induced brain acidosis: Effects and putative mechanisms on acute kainate induced seizures. *Life Sciences*, 2017, 176: 82-87.
- Bonnet U, Bingmann D, Speckmann EJ, et al. Levetiracetam mediates subtle pH-shifts in adult human neocortical pyramidal cells via an inhibition of the bicarbonate-driven neuronal pH-regulation - Implications for excitability and plasticity modulation. *Brain Research*, 2019, 1710: 146-156.
- Obara M, Szeliga M, Albrecht J. Regulation of pH in the mammalian central nervous system under normal and pathological conditions: facts and hypotheses. *Neurochemistry International*, 2008, 52 (6): 905-919.
- Zhou RP, Liang HY, Hu WR, et al. Modulators of *ASIC1a* and its potential as a therapeutic target for age-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 2023, 83: 101785.
- Yoder N, Yoshioka C, Gouaux E. Gating mechanisms of acid-sensing ion channels. *Nature*, 2018, 555 (7696): 397-401.
- Cheng Y, Zhang W, Li Y, et al. The role of *ASIC1a* in epilepsy: a potential therapeutic target. *Current Neuropharmacology*, 2021,

- 19 (11): 1855-64.
- 12 Fliegel L. Role of genetic mutations of the Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchanger isoform 1, in human disease and protein targeting and activity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2021, 476 (2): 1221-1232.
- 13 Zhao H, Carney KE, Falgout L, *et al.* Emerging roles of Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchangers in epilepsy and developmental brain disorders. *Progress in Neurobiology*, 2016, 138-140: 19-35.
- 14 Parker MD. Mouse models of SLC4-linked disorders of HCO<sub>3</sub><sup>(-)</sup>-transporter dysfunction. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2018, 314 (5): 569-588.
- 15 Ciccone L, Cerri C, Nencetti S, *et al.* Carbonic anhydrase inhibitors and epilepsy: state of the art and future perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2021, 26 (21): 263-265.
- 16 Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, *et al.* Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nature medicine*, 2006, 12 (7): 817-823.
- 17 周马丁. 中间神经元敏感离子通道1a在癫痫发生发展中的作用机制. 浙江大学, 2017, 硕士学位论文.
- 18 Liang JJ, Huang LF, Chen XM, *et al.* Amiloride suppresses pilocarpine-induced seizures via ASICs other than NHE in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8 (11): 14507-14513.
- 19 Ievglevskiy O, Isaev D, Netsyk O, *et al.* Acid-sensing ion channels regulate spontaneous inhibitory activity in the hippocampus: possible implications for epilepsy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016, 371 (1700): 15021.
- 20 Qiao Q, Qu Z, Tian S, *et al.* Ketogenic diet alleviates hippocampal neurodegeneration possibly via ASIC1a and the mitochondria-mediated apoptotic pathway in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2022, 18: 2181-2198.
- 21 Yang F, Sun X, Ding Y, *et al.* Astrocytic acid-sensing ion channel 1a contributes to the development of chronic epileptogenesis. *Scientific Reports*, 2016, 6: 31581.
- 22 Wu H, Wang C, Liu B, *et al.* Altered expression pattern of acid-sensing ion channel isoforms in piriform cortex after seizures. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53 (3): 1782-1793.
- 23 Ziemann AE, Schnizler MK, Albert GW, *et al.* Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nature Neuroscience*, 2008, 11 (7): 816-822.
- 24 Odunewu-Aderibigbe A, Fliegel L. Heat shock proteins and the Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchanger. *Channels (Austin, Tex)*, 2017, 11 (5): 380-382.
- 25 Kang TC, An SJ, Park SK, *et al.* Alterations in Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchanger and Na<sup>(+)</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>(-)</sup>-cotransporter immunoreactivities within the gerbil hippocampus following seizure. *Brain research Molecular brain research*, 2002, 109 (1-2): 226-232.
- 26 吴旭玲, 董棟, 彭爽, 等. 颞叶外侧癫痫患者脑组织NHE1及凋亡相关蛋白的表达. *中国临床解剖学杂志*, 2021, 39 (4): 6.
- 27 彭爽, 吴旭玲, 于云莉, 等. 钠氢交换体1在氯化锂-匹罗卡品点燃癫痫大鼠模型海马组织内的表达. *贵州医科大学学报*, 2021, 46 (1): 16-21.
- 28 Cengiz P, Kintner DB, Chanana V, *et al.* Sustained Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchanger activation promotes gliotransmitter release from reactive hippocampal astrocytes following oxygen-glucose deprivation. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e84294.
- 29 Shi Y, Kim D, Caldwell M, *et al.* The role of Na<sup>(+)</sup>/h<sup>(+)</sup> exchanger isoform 1 in inflammatory responses: maintaining H<sup>(+)</sup> homeostasis of immune cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2013, 961: 411-418.
- 30 Jacobs S, Ruusuvaari E, Sipilä ST, *et al.* Mice with targeted Slc4a10 gene disruption have small brain ventricles and show reduced neuronal excitability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (1): 311-316.
- 31 Hentschke M, Wiemann M, Hentschke S, *et al.* Mice with a targeted disruption of the Cl<sup>(-)</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>(-)</sup>-exchanger AE3 display a reduced seizure threshold. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, 26 (1): 182-191.
- 32 Halmi P, Parkkila S, Honkaniemi J. Expression of carbonic anhydrases II, IV, VII, VIII and XII in rat brain after kainic acid induced status epilepticus. *Neurochemistry International*, 2006, 48 (1): 24-30.
- 33 Ruusuvaari E, Huebner AK, Kirilkin I, *et al.* Neuronal carbonic anhydrase VII provides GABAergic excitatory drive to exacerbate febrile seizures. *The EMBO Journal*, 2013, 32 (16): 2275-2286.
- 34 Hamidi S, Avoli M. Carbonic anhydrase inhibition by acetazolamide reduces in vitro epileptiform synchronization. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 377-387.
- 35 Tolner EA, Hochman DW, Hassinen P, *et al.* Five percent CO<sub>2</sub> is a potent, fast-acting inhalation anticonvulsant. *Epilepsia*, 2011, 52 (1): 104-114.
- 36 Lv RJ, He JS, Fu YH, *et al.* ASIC1a polymorphism is associated with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2011, 96 (1-2): 74-80.
- 37 Guo W, Chen X, He JJ, *et al.* Down-regulated expression of acid-sensing ion channel 1a in cortical lesions of patients with focal cortical dysplasia. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 2014, 53 (2): 176-182.
- 38 Liu X, Xie L, Fang Z, *et al.* Case Report: Novel SLC9A6 Splicing Variant in a Chinese Boy With Christianson Syndrome With Electrical Status Epilepticus During Sleep. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 796283.

## • 综述 •

# 中链甘油三酯生酮饮食治疗难治性癫痫的研究进展



杜涛涛<sup>1</sup>, 毕锦玉<sup>2</sup>, 雒晨宇<sup>1,2</sup>, 孙美珍<sup>1,2</sup>

1. 山西医科大学(太原 030000)

2. 山西医科大学第一医院 神经内科(太原 030000)

**【摘要】** 生酮饮食(Ketogenic diet, KD)是治疗难治性癫痫(Refractory epilepsy, RE)有效的治疗方法之一,在抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)无效或疗效欠佳、无法手术或手术无效时,均推荐使用KD。生酮饮食中中链甘油三酯(Medium-chain triglyceride, MCT)生酮饮食的疗效与经典生酮饮食(Classic ketogenic diet, CKD)一样好,这已经在几项回顾性、前瞻性和随机研究中得到了证实,而且MCT比长链甘油三酯更能生酮,因此,中链甘油三酯饮食(Medium-chain triglyceride diet, MCTD)允许更多的碳水化合物和蛋白质食物,这使得MCTD比CKD更美味。现就MCTD治疗难治性癫痫的相关机制及临床疗效方面的研究进展进行综述。

**【关键词】** 中链甘油三酯; 生酮饮食; 难治性癫痫; 机制; 疗效

## Advances in medium-chain triglyceride ketogenic diet for refractory epilepsy

DU Taotao<sup>1</sup>, BI Jinyu<sup>2</sup>, LUO Chenyu<sup>1,2</sup>, SUN Meizhen<sup>1,2</sup>

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

2. Department of Neurology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: SUN Meizhen, Email: sunmeizhen213@126.com

**【Abstract】** Ketogenic diet (KD) is one of the effective treatments for refractory epilepsy (RE) and is recommended when anti-seizure medications (ASMs) are ineffective or less effective, inoperable or ineffective. The efficacy of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet is as good as the classical KD (CKD), which has been demonstrated in several retrospective, prospective, and randomized studies, and MCT is more ketogenic than long-chain triglycerides, so MCTD allows more carbohydrate and protein foods, which makes MCTD more palatable than CKD more palatable. Research advances in the mechanisms and clinical efficacy associated with MCTD in the treatment of refractory epilepsy are reviewed.

**【Key words】** Medium-chain triglyceride; Ketogenic diet; Refractory epilepsy; Mechanism; Effect

癫痫是神经系统第二大常见疾病,在普通人群中患病率为0.5%~2%,大部分患者使用抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)可得到很好控制,约有30%的患者对ASMs治疗无效,称其为难治性癫痫(Refractory epilepsy, RE)<sup>[1]</sup>。中链甘油三酯(Medium-chain triglycerides, MCT, C6-C12)是包含约60%辛酸和约40%癸酸来提供脂肪的甘油三酯。MCT比长链甘油三酯(Long-chain triglycerides, LCT)更容易生酮,故1971年哈滕洛彻<sup>[2]</sup>将中链甘油三酯饮食(Medium-chain

triglyceride diet, MCTD)引入的经典生酮饮食(Classic ketogenic diet, CKD)的改良方案。与CKD相比, MCTD与其疗效未见统计学差异,且只有大约45%的膳食能量由这些中链脂肪提供,因此允许更大的碳水化合物成分<sup>[3]</sup>。目前, MCTD在世界范围内用于治疗难治性癫痫,主要应用于儿童,但也适用于成人<sup>[4]</sup>。该综述的目的旨在描述我们对MCTD抗癫痫发作认识的最新进展。

### 1 MCT的代谢特征

中链甘油三酯是指饱和脂肪酸链长为6~12个碳的混合三酰基甘油,即己酸(C6:0)、辛酸(C8:0)和癸酸(C10:0),有时还包括十二烷酸(C12:0,俗



称月桂酸)<sup>[5]</sup>。甘油三酯在胃肠道中被脂肪酶分解,而脂肪酶优先水解中链酯,MCT被水解为中链脂肪酸(含有6~12个碳原子的脂肪酸)<sup>[6]</sup>,中链脂肪酸经肠道上皮细胞吸收后与蛋白质结合,不需要通过淋巴系统,直接通过门静脉转运到肝脏,转运到辅酶肝细胞的中链脂肪酸不需要依赖肉碱转移酶作用,直接进入线粒体内进行 $\beta$ -氧化<sup>[7]</sup>。通过 $\beta$ 氧化快速代谢,产生酮体: $\beta$ -羟基丁酸、乙酰乙酸和丙酮<sup>[5]</sup>。酮体被转化为乙酰辅酶A,经过柠檬酸循环中产生三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)<sup>[8]</sup>,可产生比葡萄糖更高的能量。而且,中链脂肪酸能够通过血脑屏障,脂肪酸脑浓度达到了血浆浓度的50%以上,为脑细胞(神经元和星形胶质细胞)提供了一种可替代的能量来源<sup>[9]</sup>。

## 2 MCTD的作用机制

### 2.1 中链脂肪酸

**2.1.1 癸酸** 癸酸可穿透血脑屏障,直接选择性地抑制动物模型中的 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体<sup>[10]</sup>。癸酸是一种广谱的AMPA受体抑制剂,但在特定的亚基组合上具有不同的效力。癸酸抑制不会被较高的谷氨酸浓度逆转,而是AMPA受体的非竞争性抑制剂<sup>[4]</sup>。癸酸对AMPA受体的抑制是电压依赖性的,并且在去极化电位下更有效。这种电压依赖性表明,癸酸降低AMPA受体电流的治疗作用在突触后激活和癫痫发作传播过程中增强<sup>[11]</sup>。癸酸是一种公认的过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )激动剂,通过刺激线粒体生物发生和增加线粒体复合物I的活性来增强线粒体功能<sup>[12]</sup>。此外,研究发现300  $\mu$ mol/L的癸酸可以阻断来源于离体大鼠海马体和结节性硬化症患者的星形胶质细胞中的雷帕霉素复合物1机制靶点的活性<sup>[13]</sup>。

**2.1.2 辛酸** 辛酸的支链衍生物提供了更有效的控制癫痫发作的能力<sup>[14]</sup>。新的支链辛酸衍生物,如5-甲基辛酸,可以提供体外和体内的癫痫发作控制和AMPA受体抑制。辛酸支链衍生物具有强大的神经保护作用<sup>[15]</sup>。辛酸在降低血糖浓度的情况下也以腺苷受体依赖的方式显著提高了癫痫发作阈值<sup>[4]</sup>。

**2.1.3 癸酸和辛酸** 二者通过促进星形胶质细胞中的谷氨酰胺合成来促进神经元中 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)合成。研究表明,星形

胶质细胞衍生的谷氨酰胺是神经元GABA合成的关键底物,谷氨酰胺合成不足可导致癫痫发作<sup>[16]</sup>。MCT可直接提供辛酸和癸酸通过血脑屏障,星形胶质细胞是大脑中代谢辛酸和癸酸的主要代谢区,二者在星形胶质细胞代谢促进合成谷氨酰胺,促进神经元合成GABA达到抑制癫痫发作,且由于中链酰基辅酶A脱氢酶对癸酸亲和力高于辛酸及癸酸比辛酸的膜通透性更大,使得癸酸代谢优于辛酸<sup>[17]</sup>。

### 2.2 酮体

**2.2.1 酮体** 酮体可直接或间接影响氨基酸代谢,导致GABA和谷氨酸浓度的变化。①酮体可抑制谷氨酸能突触传递:酮体可以直接抑制谷氨酸转运体,减少兴奋性递质——谷氨酸的释放,从而降低神经元兴奋性<sup>[18]</sup>。实验证明乙酰乙酸和 $\beta$ -羟基丁酸可以通过调节囊泡谷氨酸转运体(vesicular glutamate transporters, VGLUTS)抑制谷氨酸转运至囊泡,从而减少谷氨酸释放<sup>[19]</sup>,抑制癫痫发作;②酮体可以诱导GABA合成及抑制GABA降解:酮体可使谷氨酸脱羧酶上调,从而诱导GABA的合成;酮体可改变GABA转氨酶活性来抑制GABA降解<sup>[20]</sup>。

**2.2.2 酮体可激活线粒体ATP敏感的钾离子通道**:ATP敏感钾通道( $K_{ATP}$ )是受细胞内ATP浓度调节的内向整流钾通道。神经细胞的兴奋性取决于ATP浓度,当细胞内ATP处于低浓度时, $K_{ATP}$ 开放,钾离子外流,使神经细胞去极化甚至超级化,以此来降低细胞的兴奋性。酮体可以增加 $K_{ATP}$ 通道的活性,促进其开放<sup>[21]</sup>,抑制癫痫发作。

**2.2.3 酮体可激活双孔结构域的钾离子通道** 双孔结构域钾离子通道(Two-pore domain potassium channels, K2P)可能被酮体和某些脂肪酸激活,导致钾离子通过细胞膜持续流出,使神经元细胞膜超极化来降低神经元膜的兴奋性,抑制癫痫发作<sup>[20]</sup>。

### 2.3 腺苷

增加脑内腺苷水平、激活A受体。腺苷是具有抗惊厥作用的内源性神经调质,广泛分布于神经系统,在海马作用最强<sup>[22]</sup>。腺苷激酶(Adenosine-kinase, ADK)通过磷酸化腺苷使其转换为AMP来降低腺苷水平,调节中枢神经系统中腺苷的代谢。研究证实MCT可抑制腺苷激酶,从而增加腺苷水平,激活抑制性腺苷A1受体<sup>[23]</sup>,从而抑制癫痫发作。

### 2.4 肠道微生物

肠道微生物组的影响近些年在癫痫患者中不断得到重视,在MCTD抗癫痫发作功效中也得到了强调,Olson<sup>[24]</sup>等发现脂肪:蛋白质为6:1的KD在小鼠中选择性富集阿克曼氏菌和副拟杆菌,仅富



集这两种细菌就足以减少癫痫发作。Pilla<sup>[25]</sup>等在中链甘油三酯饮食对特发性癫痫犬粪便影响的研究中发现中链甘油三酯饮食增加了特发性癫痫犬肠道细菌丰富度,具有抗癫痫发作和行为调节作用。

## 2.5 线粒体功能

MCTD 可促进线粒体生物发生,激活保护性转录因子,如过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 2 (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2, PPAR- $\gamma$ 2),并具有抗氧化和抗炎作用,限制了癫痫发作的产生<sup>[26]</sup>。

## 3 MCTD 的疗效与安全性

多项研究发现,MCTD 疗效非常好,与 CKD 没有显著差异。Neal<sup>[27]</sup>等评估 MCTD 在 3、6 和 12 个月时的疗效,发现 MCTD 和 CKD 组中基线癫痫发作的平均百分比无统计学差异(3 个月:CKD 66.5%,MCTD 68.9%;6 个月:CKD 48.5%,MCTD 67.6%;12 个月:CKD 40.8%,MCTD 53.2%; $P$ 均 $>0.05$ )。Liu 等<sup>[28]</sup>总结了施瓦茨及 Liu 和 Sell 对 CKD 和 MCTD 疗效比较的研究发现,超过 50% 的儿童在癫痫发作降低了 $>50\%$ 。

MCTD 的生酮率约为 1.2 : 1,因此允许更大的分量和更多的水果和蔬菜,比 CKD 更美味,需要更少的微量营养素补充剂,肾结石、低血糖、酮症酸中毒、便秘、低骨密度和生长迟缓的发生率较少<sup>[29]</sup>。研究发现,与 CKD 相比,MCTD 的摄入降低总胆固醇,增加高密度脂蛋白的水平,使总胆固醇/高密度脂蛋白比值显著降低<sup>[30]</sup>。MCTD 可增加热量产生和减少脂肪沉积,这是因为,MCT 的氧化作用比 LCT 更大,从而减少了脂肪酸在脂肪组织中沉积的机会<sup>[31]</sup>。另外,由于 MCT 的消化和吸收的差异以及其对  $\beta$ -氧化的后续影响,MCT 饱腹感更强<sup>[32]</sup>。综上,MCT 生酮饮食可以降低血脂浓度,改善血脂谱,减少体脂,减轻体重。

K. Vita 是 MCTD 一种新的配方,含有 C10:C8 为 80:20 的甘油三酯,研究发现,这种配方使因不良反应退出研究的参与者下降,最常见的胃肠道症状过度胀气和便秘,但症状轻微,且胃肠道症状随着时间的推移而减少,并通过逐步引入得到缓解,这种配方酮症水平较低或没有酮症,但癫痫发作平均频率显著降低<sup>[33]</sup>。

## 4 操作方法

MCTD 可于住院患者开展,也可于门诊开展。MCTD 适合那些食欲大、挑食者和年龄超过 1 岁的

儿童、青少年、成年人,它们与 CKD 功效相同,而且营养更均衡。

### 4.1 启动前准备工作

① 对患者和家属进行全面评估和 MCTD 教育,指导如何准备饮食,购买小数量称、血糖仪、尿酮试纸,识别和治疗并发症;学习如何规划菜单。② 患者信息收集:临床诊断、癫痫发作类型、频率;药物和给药方法;家族史,生长、营养状况、生长数据(身高、体重);完整的饮食史;胃肠道问题、吞咽和咀嚼能力;以及饮食依从性的可能性。完善辅助检查:血尿常规、肝肾功能、血脂、血糖、血清氨基酸及肉碱分析、血电解质、微量元素(可包括硒元素);ASMs 血浓度检查(必要时);尿有机酸筛查;骨代谢、骨龄及骨密度检查;肾脏超声及心脏超声(必要时);脑电图及头颅核磁检查。

### 4.2 启动时

MCTD 可以禁食启动,亦可不禁食启动。① 禁食启动:禁食一般于住院患者开展。禁食需持续 12 ~ 24 h,最长不超过 48 h,禁食期间可以随意饮水,每隔 6 h 测量 1 次血糖、血酮值。当血酮  $\geq 2.5$  mmol/L 或尿酮达到+++后,停止禁食,计算出患者所需热量,第 1 日从 1/3 开始,次日 2/3,第 3 日增加至全量。禁食期间,密切关注患者病情变化,及时观察患者是否出现如低血糖和高血酮等不良反应,若出现上述情况可以给患者 30 ml 的橙汁或适量 10% 的葡萄糖水对症处理。禁食可以更快进入酮症状态,更有利于快速控制癫痫发作,对部分难治性癫痫持续状态的患者更有益。② 不禁食启动:可以直接在门诊开展,患者更容易接受和适应。患者直接从总热量的 1/3 开始,1 ~ 2 周内逐日增加至全量,期间出现体重减轻、低血糖和酮症酸中毒的情况较少<sup>[34]</sup>。

MCTD 分为三餐加入膳食推荐摄入量 (Dietary Recommended Intake, DRI),根据 DRI,添加多种维生素和矿物质。饮食比例为 50%MCT、21%LCT、19% 碳水化合物和 10% 蛋白质。食物可包含牛奶、淀粉、蔬菜、水果、蛋白质、脂肪和 MCT 油组,每日卡路里根据年龄/性别 $\times$ 活动/应激因子的基础代谢率 (BMR)  $\times$  (75% ~ 100%) 来计算。蛋白质用 DRI 计算,其含量至少为 0.8 ~ 1.2 g/kg。维生素和矿物质补充剂根据基线生化指标进行调整,以满足食物摄入量与 DRI 的差异,血清肉碱水平需满足 50 ~ 100 mg/kg。启动 MCTD 后,及时补充维生素或矿物质。若出现腹泻或呕吐,下一次饮食中的

MCT 油含量降低 10%，直到患者能够忍受该饮食。呕吐可用苯海拉明治疗。如果呕吐在 6 h 内复发，停止服用 MCT 油，并静脉滴注生理盐水进行水合；以低 10% 的 MCTD 剂量继续喂养。在建立耐受的情况下，重新引入 MCTD。

### 4.3 启动后

患者启动 MCTD 后，进行随访，观察患者癫痫发作类型、频率、尿酮水平、身高体重变化及生化指标，最初每月随访 1 次，连续 3 个月，然后每 3~6 个月随访 1 次。只要无副作用，尿酮含量低于 16 mmol/L，根据个体的耐受情况，逐渐增加 MCT 含量以控制癫痫发作。在进行综合评估后，我们继续通过根据个体需要改变饮食结构、肉碱、维生素和矿物质补充剂来动态观察患者状况。

### 4.4 停用工作

MCT 占比逐渐降低，约每 1~3 个月减少 10%，以防止癫痫复发，碳水化合物百分比逐渐增加，在 30% 的 MCT 饮食持续 6 个月后，引入不含 MCT 油的低浓度碳水化合物饮食。即使恢复正常饮食，仍要避免吃甜食和“垃圾食品”。MCTD 应至少平均使用 3 个月。对于癫痫发作减少 >50% 患者，通常在大约 2 年后停止；对于癫痫控制几乎完全（癫痫发作减少 >90%）和副作用低的儿童，据报道 MCTD 有效时长可达 6~12 年<sup>[35]</sup>。患有 GLUT-1 缺乏症、PDHD 或结节性硬化症的儿童可能比患有其他情况的儿童需要更长的 MCTD 持续时间<sup>[32]</sup>。

## 5 展望

MCT 因其在摄入、吸收和代谢方面的优越性越来越受欢迎，且随着用牛奶或粉状乳化、以油、粉末、饮料和营养棒等多种食用形式出现，MCT 可以更容易添加到膳食或肠内营养中，使得 MCTD 在过去两年中使用逐渐增长。然而，MCTD 仍未得到广泛和充分的应用。我们需要更多的研究来充分了解中链脂肪酸的抗惊厥作用和保护神经元作用机制。并且，根据现有的研究，目前尚不清楚哪种 MCT 配方是治疗及预防癫痫发作的理想配方，确定 MCT 的理想组成和剂量将会很重要，需要更多和更大规模的临床试验。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 陈玲, 黄浩. 难治性癫痫相关发病机制及研究进展. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23 (6): 670-672
- Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain

triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*, 1971, 21: 1097-1103.

- Neal E. "Alternative" ketogenic diets. In: Masino SA, ed. *Ketogenic diet and metabolic therapies*. New York: Oxford University Press, 2017: 5-15.
- Augustin K, Khabbush A, Williams S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (1): 84-93.
- Nimbkar S, Leena MM, Moses JA, et al. Medium chain triglycerides (MCT): State-of-the-art on chemistry, synthesis, health benefits and applications in food industry. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2022, 21 (2): 843-867.
- Schonfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res*, 2016, 57: 943-954.
- 张星弛, 韩培涛, 李晓莉, 等. 中链甘油三酯的研究进展. *食品研究与开发*, 2017, 38 (23): 220-224.
- Lei E, Vacy K, Boon WC. Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders. *Neurochemistry International*, 2016, 95: 75-84.
- Wlaz P, Socala K, Nieoczym D, et al. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 57: 110-116.
- Oldendorf WH. Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *Am J Physiol*, 1973, 224: 1450-1453.
- Chang P, Augustin K, Boddum K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain*, 2016, 139: 431-443.
- Simeone TA, Matthews SA, Samson KK, et al. Regulation of brain PPARgamma2 contributes to ketogenic diet anti-seizure efficacy. *Exp Neurol*, 2017, 287: 54-64.
- Warren EC, Dooves S, Lugarà E, et al. Decanoic acid inhibits mTORC1 activity independent of glucose and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 23617-23625.
- Chang P, Terbach N, Plant N, et al. Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids. *Neuropharmacology*, 69: 105-114.
- Chang P, Zuckermann AM, Williams S, et al. Seizure control by derivatives of medium chain fatty acids associated with the ketogenic diet show novel branching-point structure for enhanced potency. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352 (1): 43-52.
- Eid T, Ghosh A, Wang Y, et al. Recurrent seizures and brain pathology after inhibition of glutamine synthetase in the hippocampus in rats. *Brain*, 2008, 131: 2061-2070.
- Andersen JV, Westi EW, Jakobsen E, et al. Astrocyte metabolism of the medium-chain fatty acids octanoic acid and decanoic acid promotes GABA synthesis in neurons via elevated glutamine supply. *Mol Brain*, 2021, 14 (1): 132.
- Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends Neurosci*, 2013, 36: 32-40.
- Li J, O'Leary EI, Tanner GR. The ketogenic diet metabolite beta-hydroxybutyrate (beta-HB) reduces incidence of seizure-like activity (SLA) in a Katp-and GABA-dependent manner in a whole-animal *Drosophila melanogaster* model. *Epilepsy Res*, 2017, 133: 6-9.
- Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, et al. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*, 2021,

- 24 (4) : 307-316.
- 21 Tanner GR, Lutas A, Martinez-Francois JR, *et al.* Single KATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci*, 2011, 31: 8689-8696.
  - 22 Cunha RA. Neuroprotection by adenosine in the brain: From A (1) receptor activation to A (2A) receptor blockade. *Purinergic Signal*, 2005, 1: 111-134.
  - 23 Kim do Y, Simeone KA, Simeone TA, *et al.* Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Ann Neurol*, 2015, 78: 77-87.
  - 24 Olson CA, Vuong HE, Yano JM, *et al.* The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 2018, 173: 1728-1741.
  - 25 Pilla R, Law TH, Pan Y, *et al.* The Effects of a ketogenic medium-chain triglyceride diet on the feces in dogs with idiopathic epilepsy. *Front Vet Sci*, 2020, 22 (7) : 541-547.
  - 26 Han FY, Conboy-Schmidt L, Rybachuk G, *et al.* Dietary medium chain triglycerides for management of epilepsy: New data from human, dog, and rodent studies. *Epilepsia*, 2021, 62 (8) : 1790-1806.
  - 27 Neal EG, Hannah Chaffe, Ruby H. Schwartz, *et al.* A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 50 (5) : 1109-1117.
  - 28 Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J*, 2013, 36 (1) : 9-15.
  - 29 Liu YMC, Haw A, Campbell K, *et al.* A prospective 12 months study: growth and lipid status of children treated with the classic and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Epilepsia*, 2007, 47 (1) : 141- 142.
  - 30 Liu YMC, Williams S, Basualdo-Hammond C, *et al.* A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*, 2019, 103: 707-712.
  - 31 Baba N, Bracco EF, Hashim SA. Enhanced thermogenesis and diminished deposition of fat in response to overfeeding with diet containing medium chain triglyceride. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1982, 35 (4) : 678-682.
  - 32 Nur Izzati Zulkanain , Sharaniza Ab-Rahim , Siti Nazrina Camalxaman , *et al.* Medium-chain fatty acids in nutritional therapy: a review. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 2020, 16 (3) : 318-323.
  - 33 Schoeler NE, Orford M, Vivekananda U, *et al.* K. Vita: a feasibility study of a blend of medium chain triglycerides to manage drug-resistant epilepsy. *Brain Commun*, 2021, 3 (4) : 160.
  - 34 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. *中华儿科杂志*, 2019, 30 (11) : 820-825.
  - 35 Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48: 978-981.

# cenobamate 在癫痫治疗中的研究进展



景映忠<sup>1</sup>, 刘亚青<sup>2</sup>

1. 兰州大学第二医院西固医院 综合 ICU (兰州 730060)

2. 兰州大学第二医院 神经内科 (兰州 730030)

**【摘要】** cenobamate 是一种新型抗癫痫发作药物 (Antiseizure medication, ASMs), 用于治疗成人局灶性癫痫发作。cenobamate 有独特的药理学特征, 具有双重作用机制, 包括通过阻断持续的钠电流增强电压门控钠通道的灭活状态, 以及在非苯二氮卓结合位点对  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) A 受体的正性变构调节。研究显示, cenobamate 是局灶性癫痫的有效治疗方法, 表现在能显著降低癫痫发作频率、高应答率和较高的癫痫无发作率, 且耐受性和安全性好。本文就 cenobamate 作为一种新型 ASMs 的作用机制、药代动力学特征、临床疗效、安全性等方面进行综述。

**【关键词】** cenobamate; 癫痫; 局灶性发; 作用机制; 有效性

## Research progress of cenobamate in the treatment of epilepsy

JING Yingzhong<sup>1</sup>, LIU Yaqing<sup>2</sup>

1. Department of Comprehensive ICU, Xigu Hospital of Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730060, China

2. Department of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: LIU Yaqing, Email: liuyaqing\_2008@126.com

**【Abstract】** Cenobamate is one of the latest antiseizure medications (ASMs) developed for the treatment of focal onset seizures in adult patients. Cenobamate is characterized by a peculiar pharmacology. The mechanisms responsible for its anti-seizure activity include enhancement of the inactivated state of voltage-gated sodium channels with blockade of the persistent sodium current and positive allosteric modulation of GABA<sub>A</sub> receptors at a non-benzodiazepine binding site. Studies showed that cenobamate appears to be an effective treatment for focal epilepsy, showing reductions in seizure frequency, increased responder rates, and high rates of seizure freedom, and is well tolerated and safe. This article reviews the mechanism, pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy, and safety of cenobamate as a novel anti-seizure drug

**【Key words】** Cenobamate; Epilepsy; Focal seizures; Mechanism of action; Efficacy

癫痫是一种常见的神经系统慢性疾病, 也是导致全球神经系统疾病负担的第五大疾病<sup>[1]</sup>。全球约有癫痫患者 7 000 万, 药物是基本治疗方法, 但经过正规的药物治疗, 仍有约 1/3 的患者为药物难治性癫痫<sup>[2]</sup>。由于癫痫患者的病因组成复杂、发作类型多样, 癫痫及耐药性癫痫患病率高, 且存在过早死亡、致残和其他并发症的重大风险<sup>[3]</sup>, 已成为全球关注的重要卫生健康问题, 临床中迫切需要更多不同机制的药物可供选择或联合使用。

cenobamate 是一种新的抗癫痫发作药物 (Antiseizure medication, ASM), 于 2019 年 11 月由美国食品药品监督管理局 (Food and Drug

Administration, FDA) 批准用于治疗成人患者的局灶性癫痫发作, 并于 2021 年 3 月由欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于辅助治疗局灶性癫痫发作。截止目前 cenobamate 在国内仍处于临床实验观察阶段, 相关报道较少。本文就 cenobamate 用于癫痫治疗的作用机制、药代动力学特征、临床应用情况、安全性等方面进行综述, 为临床医生梳理 cenobamate 的相关认识。

### 1 cenobamate 的分子结构及作用机制

cenobamate 是一种新型的四唑烷基氨基甲酸酯衍生物, 其活性成分分子式为  $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$ , 相对分子质量为  $267.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 其化学结构式见图 1<sup>[4]</sup>。

cenobamate 在多种动物模型中研究表明对癫痫发作有效, 但是确切机制尚不完全清楚。目前研



究表明, cenobamate 抗癫痫活性的机制包括通过阻断持续钠电流来增强电压门控钠通道的失活状态, 以及在非苯二氮卓结合位点对 GABA<sub>A</sub> 受体进行正向变构调节<sup>[5, 6]</sup>。

cenobamate 对电压门控钠通道 (Voltage-gated sodium channels, VGSC) 抑制作用不同于卡马西平、拉莫三嗪等<sup>[5]</sup>, 以浓度依赖性的方式优先抑制持续性钠电流 (INaP), 导致膜电位的超极化, 对瞬态钠电流 (INaT) 的影响不大; 与静息态 VGSC 相比, cenobamate 对失活的 VGSC 亲和力更高, 通过调节 VGSC 的快速失活同时延迟复活, 减少去极化产生的动作电位数量, 显著地加速了 VGSC 失活动力学而降低了其恢复动力学, 从而发挥抗癫痫作用。神经元膜的超极化能够抑制 VGSC 的激活, 有助于抑制谷氨酸释放和兴奋毒性<sup>[7, 8]</sup>。此外, cenobamate 作为 GABA<sub>A</sub> 受体的高亲和力正变构调节剂<sup>[6]</sup>, 激活突触/突触外 GABA-A 受体非苯二氮卓类结合位点, 调节位相性抑制电流 (Phasic inhibition) 和紧张性抑制电流 (Tonic inhibition), 而对突触外 GABA<sub>A</sub> 受体介导的紧张抑制性电流发挥优先增强作用, 在大脑中增强抑制性神经传递效应, 从而减少癫痫发作。由于 GABA<sub>A</sub> 受体的变构调节发生在与苯二氮卓类结合无关的位点, 因此 cenobamate 诱导依赖、戒断症状和耐药性的风险低于苯二氮卓类药物<sup>[6]</sup>。

此外, cenobamate 可能是一种很有前途的神经保护剂<sup>[9]</sup>。基于 cenobamate 激活 GABA<sub>A</sub> 受体的能力, 通过激活 PI3K/Akt-CREB-BDNF 通路, 导致抗凋亡因子水平升高, 促凋亡因子水平降低, 从而诱导细胞凋亡受到抑制, 增加神经元存活<sup>[10]</sup>。

## 2 cenobamate 的药物代谢动力学

cenobamate 口服给药, 吸收相对较快, 1~4 h 后血药浓度达峰, 生物利用度 88%, 吸收不受食物摄入等影响<sup>[4]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>, 在 5~750 mg/d 范围内单次或多次给药, cenobamate 峰浓度 ( $C_{max}$ ) 均以剂量依赖的方式增加; 每日单次给药时, 血药浓度-时间曲线下面积 (Area under the curve, AUC) 以剂量依赖的方式增加, 但多次给药后, AUC 随剂量的增加而成比例地增加; 半衰期随剂量增加而延长, 从 30 h (10 mg) 增加到 76 h (750 mg), 但在治疗剂量范围内 (100~400 mg/d) 为 50~60 h, 每日一次给药, 约两周后达到稳态血药浓度<sup>[11]</sup>。cenobamate 的血浆蛋白结合率为 60%, 主要与白蛋白结合, 其表观分布体积约为 40~50 L<sup>[4]</sup>。

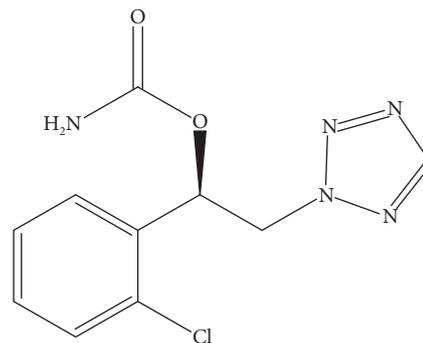


图 1 cenobamate 化学结构式

cenobamate 在肝脏中通过多种途径代谢<sup>[4]</sup>, 主要包括尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (Glucosyl transferase, UGT) 和细胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP) 系统, 其中主要的葡萄糖醛酸化酶是 UGT2B7, 主要的 CYP 酶代谢包括 CYP2E1、CYP2A6 和 CYP2B6。cenobamate 主要通过肾脏排泄<sup>[4]</sup>, 被放射性标记的产物经过尿液 (88%) 和粪 (5%) 排出体外。药代动力学不受年龄 (18~77 岁)、性别、种族、体重/体表面积、脂肪摄入等因素的影响。单剂量口服 cenobamate 200 mg, 在轻度 (Ccr 60~89 mL/min) 和轻度 (Ccr 30~59 mL/min) 肾功能损害患者中, 受试者 AUC 较健康对照组分别升高 1.4、1.5 倍; 严重肾功能损害 (Ccr < 30 mL/min) 受试者单剂量口服 cenobamate 100 mg 后, 血浆 AUC 与健康对照组相比无明显差异。在轻度 (Child-Pugh 5~6 分) 和轻度 (Child-Pugh 7~9 分) 肝功能不全患者中, cenobamate 200 mg 剂量组较健康对照组 AUC 分别高出 2.1 倍和 2.3 倍<sup>[4]</sup>。根据上述药代动力学改变, 轻中度、重度肾功能损害和轻度肝功能损害患者使用 cenobamate 应谨慎并减少剂量。

## 3 cenobamate 的临床应用

### 3.1 cenobamate 在局灶性癫痫中的应用

在两项针对成人癫痫患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床研究中 (C013 和 C017), 对使用 1~3 种 ASMs 发作仍未得到控制的局灶性癫痫患者添加 cenobamate, 结果证实 cenobamate 辅助治疗局灶性癫痫有效, 并且在最高日剂量 400 mg 下观察到最大疗效<sup>[12, 13]</sup>。在 12 周安慰剂对照的 C013 随机研究中, cenobamate 治疗组 (200 mg/d) 癫痫发作频率中位数降低了 55.6%, 而安慰剂组则降低了 21.5%。在为期 18 周的 C017 的研究中, 100~400 mg/d 的剂量范围被证明是有效

的,在 200 或 400 mg 治疗的患者癫痫发作频率减少 50% 的比例分别为 56% 与 64%,而安慰剂组减少了 24%。在维持期,C013 和 C017 研究中日剂量为 200~400 mg,分别高达 28.3% 和 21% 的患者实现了无发作。C013 研究和 C017 研究完成后分别有 149 例和 355 例受试者进入了开放标签的扩展研究,均发现长期随访中 cenobamate 的治疗获益是持续的,随着随访时间的延长,反应率明显增加<sup>[14,15]</sup>。

一项在 17 个国家 139 个中心进行的 cenobamate 开放标签扩展研究纳入 1347 例难治性成人局灶性癫痫患者,应用低剂量起始并缓慢滴定的给药方法研究 cenobamate 辅助治疗癫痫的临床收益<sup>[16]</sup>。该研究中,80% 以上的患者在基线期服用 2~3 种 ASMs, cenobamate 的初始剂量为 12.5 mg/d,在 10~12 周内缓慢滴定至 200 mg/d,进一步允许增加至 400 mg,平均用药时长为 9 个月,13% 的患者无癫痫发作,超过 70% 的患者癫痫发作频率降低了 50%,6 个月的保留率达 82.9%<sup>[16]</sup>。随后,研究团队继续进行长期随访研究,治疗 12 个月和 24 个月时 cenobamate 的保留率分别为 80% 和 73%,患者的高保留率证明了该药的长期有效性及耐受性<sup>[17]</sup>。有研究以开放标签扩展方式继续治疗的 49 例患者进行了长达 8 年的临床观察研究,其中 37 例(76%)患者继续治疗 3~8 年(中位数 5.6 年),45% 的患者癫痫发作减少了 75%,29% 的患者癫痫发作减少了 90%,16% 的患者无癫痫发作<sup>[18]</sup>。一项 3 期多中心开放标签扩展研究数据的事后分析发现,30% 癫痫手术或神经调控(VNS 或反应性神经刺激)后未控制的局灶性癫痫患者在 cenobamate 治疗后无癫痫发作<sup>[19]</sup>。

一项网络荟萃分析间接的比较了 cenobamate 和其他 4 种 ASMs 对成人局灶性癫痫发作的相对疗效和安全性,研究结果发现 cenobamate 在降低  $\geq 50%$  发作频率方面优于布瓦西坦、醋酸艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈,认为 cenobamate 有可能成为降低  $\geq 50%$  和 100% 癫痫发作频率的最佳选择<sup>[20]</sup>。

近期的一项关于 cenobamate 辅助治疗高度活跃的和超难治局灶性癫痫的“真实世界”研究<sup>[21]</sup>,定义高度活跃发作为基线时每月癫痫发作  $\geq 20$  次,将“超难治性”癫痫定义为在适当使用至少六种不同的抗癫痫治疗(包括耐受良好的 ASMs 治疗、癫痫手术和迷走神经刺激后未能控制癫痫发作。研究纳入 57 例患者,接受 cenobamate 治疗的中位持续时间 11 个月,中位剂量为 250 mg/d(范围 75~350 mg/d),3 例(5.3%)实现了无癫痫发作,发

作频率减少  $\geq 50%$  的患者占 70.2%,其中 42.1% 的患者发作频率减少了 75%~99%,有 55.6% 的患者服用 cenobamate 治疗后局灶进展为双侧强直阵挛发作得到控制。

综上所述, cenobamate 辅助治疗成人局灶性癫痫是有效的,特别是在癫痫手术或神经调控治疗后仍难治,发作高度活跃和超难治局灶性癫痫患者中也可能取得较好的疗效,尤其在减少 FBTCS 方面可能有显著优势。

### 3.2 在其他难治性癫痫中的应用

Makridis 等<sup>[22]</sup> 回顾性评估了来自多中心的 16 例“超适应症”使用 cenobamate 治疗的儿童难治性癫痫,平均年龄 15.38 岁,基础 ASMs 为 1~4 种, cenobamate 初始剂量大多为 12.5 mg/d(范围 6.25~25 mg/d),平均最大剂量为 3.1mg/(kg·d)[范围为 0.89~7 mg/(kg·d)],日剂量为 182.81 mg(范围为 50~400 mg),中位随访时间为 168.5 天,31.3% 的患者实现了癫痫无发作,37.5% 的患者癫痫发作减少 50% 以上,认为 cenobamate 是治疗小儿耐药癫痫的有效药物。美国一项单中心、回顾性研究纳入 21 例难治性局灶性儿童癫痫患者,添加 cenobamate 后 62.5% 的患儿发作频率减少  $>50%$ ,19% 的患者再无癫痫发作,认为 cenobamate 在难治性局灶性癫痫儿童人群中表现出与成人相似的有效性和安全性<sup>[23]</sup>。有学者报道了 4 例成人 Dravet 综合征, cenobamate 添加治疗后癫痫发作显著减少 80% 以上,随访时间长达 542 天,在这些患者中 cenobamate 是第一种能够长期显著减少癫痫发作的药物<sup>[24]</sup>。

## 4 cenobamate 的用法及用量

cenobamate 适用于成年人部分发作性癫痫的治疗。该药应整片吞服<sup>[4,16]</sup>,每日 1 次,不受进食影响,在不同性别和种族之间无差别。为了降低皮疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状等不良反应的发生率,建议从低剂量起始缓慢滴定,起始剂量为 12.5 mg/d,维持剂量为 200 mg/d,根据发作和耐受情况可增加至最大剂量 400 mg/d(表 1)<sup>[16]</sup>。对于轻度至中度肝损害的患者,最大剂量应为每天 200 mg,而对严重肝损害的患者不建议使用 cenobamate。对于轻度、中度或严重肾功能受损的患者应考虑减少剂量,欧盟处方信息建议这些患者不超过 300 mg/d,不建议用于正在进行血液透析的终末期肾病患者<sup>[4]</sup>。cenobamate 是家族性短 QT 综合征患者的禁忌药物,与其他已知能缩短 QT 间期的药物联合使用时



应谨慎<sup>[4, 25]</sup>。由于血清中 cenobamate 及其活性代谢产物需要 13 天左右才能达到稳态, 药物加量时间间隔应为 2 周。停用 cenobamate 时需逐渐减停, 不能骤然停药<sup>[26]</sup>。若发生严重不良反应, 需快速撤药, 但整个撤药时间不能少于 2 周。

## 5 cenobamate 的不良反应

在两项双盲随机对照试验中, 辅助 cenobamate 治疗组和安慰剂组发生与治疗相关的不良事件分别为 66% 和 44%, 其严重程度大多被评为轻度或中度<sup>[27]</sup>。cenobamate 与剂量相关最常见的不良反应是中枢神经系统相关症状, 包括嗜睡、头晕、疲劳、平衡障碍和复视。在同时使用钠通道阻滞剂治疗的患者中观察到不良事件的发生率略高<sup>[13]</sup>。在使用 cenobamate 的患者中, 报道有 4 例发生了过敏反应, 其中 3 例发生在治疗第 1、10、57 天, 主要表现为皮肤症状(手掌、脚底发红、耳朵痒; 瘙痒性皮炎和发热; 皮疹和面部肿胀), 严重程度为中度; 另外 1 例患者在治疗第 24 天出现严重的皮疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状, 系严重不良反应, 但所有病例均停用 cenobamate 后最终康复<sup>[27]</sup>。值得注意的是, 大型三期开放标签长期安全性研究中, 采用“低剂量起始-缓慢滴定”的方案, 1339 例暴露于 cenobamate 的患者中并没有报告皮疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状病例, 缓慢滴定的方法有望将免疫介导的特异反应风险降至最低<sup>[16, 28]</sup>。

cenobamate 可能使受试者的 QT 间期缩短, 且与剂量相关<sup>[4]</sup>。在剂量为 200mg 和 500mg 组中分别有 31% 和 66% 的个体被观察到 QT 间期缩短超过 20ms, 而在安慰剂组中这一比例为 6~17%。在治疗剂量或超治疗剂量下, cenobamate 对心率或心电图其他参数(如 PR、QRS 等)没有临床相关影响<sup>[25]</sup>。因此, 家族性短 QT 综合征患者应禁用 cenobamate。同时服用 cenobamate 和有缩短 QT 间期作用的药物(包括洋地黄、扑米酮、苯妥英等)时应谨慎, 因为可能会产生协同作用而增加 QT 间期缩短的风险。

## 6 cenobamate 与其他药物之间的相关作用

cenobamate 是一种 CYP2C19 抑制剂和 CYP3A4、CYP2B6 的诱导剂, 因此, 它可能引起多种药物-药物相互作用。

### 6.1 与其他 ASM 之间的相互作用:

在临床应用中, ASM 常常以不同的组合联合治疗癫痫, 药物-药物相互作用的潜在风险主要是由于诱导或抑制药物代谢酶所致<sup>[4, 16, 28]</sup>。

表 1 FDA 批准的 Cenobamate 用于局灶性发作的给药计划<sup>[16]</sup>

	剂量	周次
初始剂量	12.5 mg/d	1~2周
滴定剂量方案	25 mg/d	3~4周
	50 mg/d	5~6周
	100 mg/d	7~8周
	150 mg/d	9~10周
维持剂量	200 mg/d	≥11周
最大剂量	400 mg/d	剂量达到200 mg/d后, 根据需要每隔2周增加50 mg

cenobamate 对 CYP2C19 有抑制作用, 200 mg/d 合用使苯妥英和苯巴比妥的 AUC 分别增加了 84% 和 37%, 而卡马西平血浆浓度将下降约 24%; 而苯妥英和苯巴比妥将 cenobamate 的 AUC 分别降低了 28% 和 15%。因此, 在 cenobamate 滴定期间应监测苯妥英和苯巴比妥的血浆浓度并减少剂量<sup>[16]</sup>, 特别是苯妥英的剂量可能需要减少高达 50%。基于 cenobamate 在人群的 PK 分析, 100~400 mg/d 剂量合用能使拉莫三嗪血药浓度降低 21~52%。由此可见, 与 cenobamate 联用时拉莫三嗪和卡马西平的剂量需要适当增加以维持疗效。氯巴占与 cenobamate 合用, 可能会引起氯巴占的活性代谢产物血浆浓度增加, 应减少氯巴占的剂量以避免不良事件发生。cenobamate 对 CYP3A4 有诱导作用, 推断合用药时可能需要增加氯硝西泮、乙琥胺、非氨酯、米达唑仑、吡仑帕奈和唑尼沙胺的剂量。丙戊酸钠、奥卡西平、左乙拉西坦、拉考沙胺与 cenobamate 合用时, 其药代动力学没有明显变化。

### 6.2 与非 ASM 之间的相互作用

临床研究显示 cenobamate 联合使用其他药物, 使奥美拉唑的  $C_{max}$  和 AUC 分别增加 83% 和 107%, 而苯丙胺和咪达唑仑的  $C_{max}$  分别降低 23% 和 61%, AUC 降低 39% 和 72%; 与华法林合用时未报告显著的药代动力学差异<sup>[4, 29]</sup>。由于 cenobamate 对 CYP3A4 有诱导作用, 妇女应使用非口服避孕药的替代类型的避孕措施, 以避免药物避孕失败(使雌激素和孕激素 AUC 降低 50%)<sup>[4]</sup>。此外, cenobamate 可能有神经系统不良反应如增加镇静、嗜睡等, 在临床中应谨慎联用其他的中枢神经系统抑制剂或酒精等。

## 7 展望和小结

cenobamate 已被美国 FDA 和 EMA 批准用于



治疗局灶性癫痫发作。早期的临床研究证明, cenobamate 是局灶性癫痫的一种有效治疗方法, 能显著降低发作频率, 保留率高, 无发作率相对较高。在开放标签扩展试验和“真实世界”队列研究中也观察到了同样的结果, 并表明了 cenobamate 的长期有效性。cenobamate 也被证明具有良好的耐受性和安全性, 大多数不良反应与轻至中度的中枢神经系统症状有关。目前最关注的安全问题是 DRESS 的风险 (显然可以通过缓慢的滴定来避免) 和 QT 间期缩短 (cenobamate 禁用于家族性短 QT 综合征患者, 同时服用有缩短 QT 间期作用的药物应谨慎)。

综上, cenobamate 是一种很有前途的 ASM。但是, 还需要进一步的研究来确定 cenobamate 的临床作用是否能扩展到其他癫痫发作类型中, 并需要进一步评估其在特殊患者群体 (如婴儿、儿童、老年人和共患病患者) 中的疗效和安全性。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (5): 459-480.
- Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, *et al*. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59 (12): 2179-2193.
- Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, *et al*. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res*, 2004, 60 (1): 1-16.
- SK Life Science I. Drug approval package: XCOPRI [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212839Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212839Orig1s000TOC.cfm)].
- Nakamura M, Cho JH, Shin H, *et al*. Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 175-182.
- Sharma R, Nakamura M, Neupane C, *et al*. Positive allosteric modulation of GABA (A) receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173117.
- Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na<sup>+</sup>, Na<sup>(+)</sup>-K<sup>(+)</sup>-ATPase, the Na<sup>(+)</sup>-H<sup>+</sup> exchanger, and the Na<sup>(+)</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Neurosci*, 1996, 16 (2): 545-552.
- Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, *et al*. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37 (4): 571-585.
- Wiciński M, Puk O, Malinowski B. Cenobamate: neuroprotective potential of a new antiepileptic drug. *Neurochem Res*, 2021, 46 (3): 439-446.
- Çiçek SS. Structure-dependent activity of natural GABA (A) receptor modulators. *Molecules*, 2018, 23 (7): 1512.
- Vernillet L, Greene SA, Kamin M. Pharmacokinetics of cenobamate: results from single and multiple oral ascending-dose studies in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9 (4): 428-443.
- Chung SS, French JA, Kowalski J, *et al*. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*, 2020, 94 (22): e2311-e2322.
- Krauss GL, Klein P, Brandt C, *et al*. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*, 2020, 19 (1): 38-48.
- French JA, Chung SS, Krauss GL, *et al*. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*, 2021, 62 (9): 2142-2150.
- Klein P, Aboumatar S, Brandt C, *et al*. Long-term efficacy and safety from an open-label extension of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*, 2022, 99 (10): e989-e998.
- Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, *et al*. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*, 2020, 61 (6): 1099-1108.
- Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, *et al*. Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsia*, 2021, 62 (12): 3005-3015.
- Elizebath R, Zhang E, Coe P, *et al*. Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy Behav*. 2021;116: 107796.
- Abou-Khalil B, Aboumatar S, Klein P, *et al*. Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures in patients with previous epilepsy-related surgery: post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsy Res*, 2022, 184: 106952.
- Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, *et al*. Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*, 2022, 82 (2): 199-218.
- Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, *et al*. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: a "real-world" retrospective study. *Epilepsia*, 2023, 64 (5): 1225-1235.
- Makridis KL, Bast T, Prager C, *et al*. Real-world experience treating pediatric epilepsy patients with cenobamate. *Front Neurol*, 2022, 13: 950171.
- Varughese RT, Shah YD, Karkare S, *et al*. Adjunctive use of cenobamate for pediatric refractory focal-onset epilepsy: a single-center retrospective study. *Epilepsy Behav*, 2022, 130: 108679.
- Makridis KL, Friedo AL, Kellinghaus C, *et al*. Successful treatment of adult Dravet syndrome patients with cenobamate. *Epilepsia*, 2022, 63 (12): e164-e171.
- Darpo B, Sager PT, Xue H, *et al*. A phase 1 clinical study evaluating the effects of cenobamate on the QT interval. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11 (4): 523-534.
- Buckley CT, Waters OR, DeMaagd G. Cenobamate: a new adjunctive agent for drug-resistant focal onset epilepsy. *Ann Pharmacother*, 2021, 55 (3): 318-329.

- 27 Lattanzi S, Trinkka E, Zaccara G, *et al.* Adjunctive cenobamate for focal-onset seizures in adults: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 2020, 34 (11): 1105-1120.
- 28 Roberti R, De Caro C, Iannone LF, *et al.* Pharmacology of cenobamate: mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions and tolerability. *CNS Drugs*, 2021, 35 (6) : 609-618.
- 29 SK Life Science I. Assess the influence of cenobamate on the pk of cytochrome p450 (cyp) probe drugs as a means of predicting drug-drug interactions, Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03234699?view=results>.

# 癫痫患者健康管理模式应用的研究进展



张芷菡<sup>1,2</sup>, 贲新宇<sup>1</sup>, 栾超<sup>1,2</sup>, 刘家琪<sup>1,2</sup>, 邹琴<sup>3</sup>, 李其富<sup>1</sup>

1. 海南医学院第一附属医院 神经内科(海口 570102)
2. 海南医学院 公共卫生与全健康国际学院(海口 571199)
3. 海南医学院第一附属医院 心理科(海口 570102)

**【摘要】** 癫痫是一种能够长期反复发作的慢性中枢神经系统疾病之一。全世界约有 7 000 万癫痫患者。由于医疗保健服务不足及文化信仰引发的社会歧视,使得约 2/3 的癫痫患者无法得到合理的治疗。有效的健康管理模式可以降低患者的发病率与死亡率,提高患者的生活质量。本文将管理模式分为五种类别,即以医院为基础的健康管理模式、以社区为基础的健康管理模式、家庭健康管理模式、自我健康管理模式及基于网络技术的健康管理模式,通过查阅相关文献,对国内外癫痫健康管理模式的研究现状进行综述,为癫痫患者的健康管理和合理干预提供参考。

**【关键词】** 癫痫; 健康管理; 模式

## Research progress of health management model for epileptic patients in the application

ZHANG Zhihan<sup>1,2</sup>, BEN Xinyu<sup>1</sup>, LUAN Chao<sup>1,2</sup>, LIU Jiaqi<sup>1,2</sup>, ZOU Qin<sup>3</sup>, LI Qifu<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China
  2. International School of Public Health and Whole Health, Hainan Medical University, Haikou 571199, China
  3. Department of Medical Psychology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China
- Corresponding author: LI Qifu, Email: lee-chief@163.com

**【Abstract】** Epilepsy is one of the chronic central nervous system diseases that can occur repeatedly for a long time. About 70 million people worldwide suffer from epilepsy. Two thirds of epileptic patients do not receive proper treatment because of inadequate health care services and social discrimination based on cultural beliefs. Effective health management mode can reduce the morbidity and mortality of patients and improve the quality of life of patients. This article divides management modes into five types: Hospital-based health management model, community-based health management model, family health management model, self-health management model and health management model based on network technology. By referring to relevant literature, the research status of epilepsy health management model at home and abroad was summarized, which provides reference for the health management and reasonable intervention of patients with epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Health management; Model

癫痫是一种常见的神经系统慢性疾病,是由多种因素引起的脑部神经元高度同步异常放电的综合征,临床表现主要为阵发性、反复性、刻板性、一过性<sup>[1,2]</sup>。目前,癫痫影响全球约 7 000 万人,我国约有 1 000 万癫痫患者,其中约 2/3 的癫痫患者没有获得合适的治疗<sup>[3,4]</sup>。据全球疾病负担报告分析<sup>[5]</sup>,神经系统疾病是全球伤残调整寿命年(Disability

adjusted life years, DALYs)的主要原因和世界第二大死亡病因;其中,每年约有 1 300 万人是因癫痫而死亡。从 1990 年到 2016 年,全球癫痫相关死亡人数有所下降,其死亡下降程度与国家的社会人口指数呈正相关。针对于近年来全球死亡人数下降的原因, Singh 等<sup>[6]</sup>认为可能与癫痫患者得到了更好的护理和获得了更多的治疗机会有关。由此可见,制定合理的健康管理模式可以显著缩小治疗缺口,进而降低患者发病率、死亡率,减少癫痫引起的并发症,提高患者的生活质量,减轻社会经济负担。目前对癫痫患者健康管理模式的总结性研究较少,本文对健康管理模式在癫痫患者中的应用进

DOI: 10.7507/2096-0247.202307001

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81960249); 海南省科技计划项目(ZDYF2022SHFZ109、822RC832); 海南医学院癫痫研究创新团队(2022); 海南省临床医学中心(2021)和海南省优秀团队资助(NO.QRCBT202121)  
通信作者: 李其富, Email: lee-chief@163.com



行归纳总结,为探索具有中国特色的癫痫患者健康管理模式提供理论依据。

## 1 以医院为基础的健康管理模式

该模式是最常见的癫痫患者健康管理模式,充分发挥了医院的优势资源。越来越多的医院正在建立以医院为基础的专科姑息治疗,它的发展有助于更好地满足患者及其家人的需求,并有可能减少医院护理支出<sup>[7,8]</sup>。研究表明,一些以医院为基础管理的癫痫患者往往患有严重的癫痫<sup>[9]</sup>。当前,以医院为基础全面的、延续性的管理主要归纳为以下两种模式。

### 1.1 以医院为基础的多元互动式健康管理模式

以医院为基础的多元联动式健康管理模式包括医院-家庭,医院-社区二元联互动式健康管理模式、医院-社区-家庭、医院-学校-家庭三元联互动式健康管理模式等。多元互动式管理模式以医院为主导,垂直利用医疗资源,实现无缝分级管理<sup>[10]</sup>。该模式促使患者出院后在不同场合都能及时得到延续性的护理,严格要求每个单元分工明确,各司其职,共同参与并相互协作,在癫痫患儿中具有较好的疾病控制作用,可显著提高患儿家属对癫痫相关知识的了解,改善患儿心理状态,有效提高患儿的生活品质<sup>[11-13]</sup>。

Doran 等<sup>[14]</sup>研究表明,该模式可以更好的管理癫痫患者,尤其是针对无家可归的癫痫患者,他们通过 4 年时间致力于改善癫痫护理途径证实了医院结合社区护理模式的有效性。2015 年《国民卫生服务体系纲要》提出“大病在医院,小病在社区,康复回社区”的理念,强调要将护理领域扩大到家庭、社区和社会<sup>[15]</sup>。2022 年 Gao 等<sup>[16]</sup>研究指出,医院-社区-家庭三元联动的持续护理模式可以提高治疗依从性、患儿的适应力和生活质量;并且癫痫发作频率、家庭人均收入、护理模式是影响癫痫患儿生活质量的主要因素。通过借鉴国外经验,多元互动式管理模式在我国已逐步成熟,尤其是三元联动延伸护理模式广泛应用于多种慢性病的管理,例如癫痫、脑卒中、冠心病、糖尿病、高血压等<sup>[17-20]</sup>。而在偏远地区导致医疗资源分配不均或在医疗资源短缺的医院多元联动管理模式的优势尤为突出,越来越多学者表达了希望以医院-社区-家庭为试金石,探索中国延续护理模式未来的愿景。

### 1.2 以医院为基础的多学科团队干预管理模式

该模式是由癫痫专科医生、护士,药剂师、营养师及心理医生等各领域医生组成的一种多学科

协作管理模式,它主要从专业知识、能力、态度等多方面进行跨部门干预,从而适当地识别和沟通问题并调动患者及其家属的主观能动性,最终实现干预效果的最大化<sup>[21]</sup>。该模式可提高癫痫患者服药依从性并有效控制癫痫发作,一定程度上减轻了癫痫患者的负面情绪。

Zheng 等<sup>[22]</sup>研究了中国东部的 184 例癫痫患者,将干预组在标准抗癫痫药物基础上进行 12 个月的多学科计划干预,干预组患者中严重抑郁症和焦虑症的患者数量减少,依从性好的患者数量增加,而对照组和干预组均显示癫痫发作频率低的患者数量显著增加。2013 年 Li 等<sup>[23]</sup>在华西医院癫痫中心建立了多学科团队,将 1088 例药物治疗无效的癫痫患者进行术前多学科团队评估,结果显示 18 例患者被诊断为非癫痫性疾病,382 例患者适合切除手术;术后患者中,72.7% 获得了良好的结果,颞叶手术后无癫痫发作率为 78.6%,颞外手术后无癫痫发作率为 58.9%,这些结果优于以往的研究。多学科团队在癫痫的治疗过程中起到了较为积极的作用,不仅能够很好的控制癫痫的发作情况,而且还可以为癫痫患者减少医疗费用,减轻家庭经济负担<sup>[24]</sup>。因此,多学科团队管理模式是疾病管理的趋势,其推广应用依赖于一个国家的经济和医疗资源水平。近年来我国在经济发展及医疗资源上飞速发展,但关于癫痫多学科团队的数据鲜有报道。

## 2 以社区为基础的健康管理模式

以社区为基础的管理是将癫痫患者的管理任务从癫痫方面的专家转移到基层卫生工作者;建立以社区为基础的全面的、可持久的、低发病率的癫痫慢性管理模式。早在 1985 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)就提出了“癫痫社区控制”的方案<sup>[25]</sup>。WHO 推荐以社区为基础的癫痫护理,目前已有多个国家开展了以社区为基础的干预计划<sup>[26-28]</sup>。日本政府从 2003 年就指出需要建立“以社区为基础的综合护理系统”,以支持老年人在他们的社区中有安全感地生活<sup>[29]</sup>。

2010 年,WHO 的一项行动计划建议针对低收入和中等收入国家进行癫痫社区护理<sup>[30]</sup>。该管理模式将显著缩小治疗差距,提高癫痫患者的护理质量<sup>[31]</sup>。一些偏远地区或者落后地区的医疗资源相对有限,导致癫痫患者难以获得有效的医疗保健、癫痫患者预防及管理,而以社区为基础的管理模式是为癫痫的治疗、预防及管理提供了新的策略<sup>[32,33]</sup>。

但是以社区为基础的医疗保健受到患者收入、患者隐私、用药规范等多方面因素的影响<sup>[34]</sup>。基于澳大利亚癫痫患者的一项研究证明社区护士提供全面的、以人为本的管理也在癫痫中发挥着关键作用<sup>[35]</sup>。另外, Dusabimana<sup>[36]</sup>和 Jada<sup>[37]</sup>的研究证明建立以社区为基础的干预措施可以消除人们对癫痫的误解及癫痫对患者带来的耻辱感;因为在很多患有流行病的地区,人们对癫痫存在极大误解,他们认为癫痫具有传染性,可通过接触癫痫患者或者空气等传播而感染癫痫。

### 3 家庭干预的健康管理模式

国内外对家庭管理模式的研究有较多的报道,大多数是关于应用于慢性病的管理<sup>[38]</sup>。家庭健康管理模式是以家庭为中心的管理,家族成员对出院后的癫痫患者采取的一系列特殊的调整和管理行为,包含监测用药的依从性、促进健康的生活方式、提供有关癫痫发作和治疗副作用的准确信息,对患者来说是较为放松的管理方式<sup>[39]</sup>。

由于癫痫易反复发作、并发症多、用药时间较长,导致癫痫患儿自我管理能力受限,部分成年患者受癫痫影响同样无法自理。在这种疾病特征下父母处于儿童癫痫有效家庭管理的第一位<sup>[40]</sup>,如果患儿父母经常关注不准确或不完整的癫痫信息则有可能干扰父母对病情的管理和调整,从而影响患儿的健康生活质量<sup>[41]</sup>。先前的研究证明,家庭管理方式可以促进慢性病患儿的疾病康复,显著提高家庭的生活质量,提升家庭幸福感<sup>[42-44]</sup>。2021年一项研究通过为期6个月的试验性研究全面的证实了家庭管理模式可以提高父母对疾病的认知水平,提高患儿服药积极性,减少近6个月的癫痫发作次数并缩短了发作的持续时间<sup>[45]</sup>。

### 4 提高自我效能的自我健康管理模式

由于癫痫患者不良事件的存在,癫痫自我管理是非常必要的,它旨在让患者重视自己健康问题。自我管理是癫痫等长期病症持续管理的一种方法,是让患者通过他们的行为持续改善、保持健康并管理和监测他们疾病的症状,以减少其对他们的社会功能、情感和人际关系的影响<sup>[46]</sup>。一般自我管理的三项任务包括日常生活管理、疾病医疗管理和情绪认知管理<sup>[47]</sup>。

2020年计星星等<sup>[48]</sup>为观察自我效能干预对癫痫患儿生活质量的影响,将收治的60例癫痫患者随机分为对照组和观察组。对照组采用常规护理,

观察组在此基础上给予自我效能干预,干预周期为3个月;结果显示观察组采用自我效能干预后,其自我效能、生活质量、焦虑自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS)以及抑郁自评量表(Self-rating depression scale, SDS)评分均比采用常规护理的对照组患者改善更好,这与冯建华等<sup>[49]</sup>的研究结果一致。郭玉洁等<sup>[50]</sup>以自我效能理论为基础,将接受迷走神经刺激术的药物难治性癫痫患者由干预小组远程进行自我管理强化指导;分别在术前和随访终点(术后第12个月)应用癫痫患者生活质量评定量表(Quality of life in epilepsy-31, QOLIE-31)、自我管理量表(Epilepsy self-management scale, ESMS)及自我效能量表(General self-efficacy scale, GSES)进行评分,研究显示药物难治性癫痫患者迷走神经刺激术后的自我管理模式有助于提高患者及家属管理自身状况的知识,提升自我效能,改善其生活品质。

Lee等<sup>[51]</sup>研究发现,自我效能被认为是癫痫患者抑郁的重要心理决定因素,然而,年龄和癫痫发作状态明显影响一般自我效能对抑郁症状的调节作用。据报道,约37.5%的癫痫患者有至少中度至重度抑郁症状。在韩国,当前癫痫患者抑郁症患病率为21.5%~22.5%<sup>[52-54]</sup>,这比在整个韩国抑郁症患病率(8.7%)高出2~3倍<sup>[55]</sup>。这些研究证明,抑郁症状的程度是癫痫患者一般自我效能的显著相关因素,通过提高自我效能是减少癫痫抑郁症(特别是老年及控制差的癫痫患者)的有效手段。Engel等<sup>[56]</sup>研究中自我效能感与健康生活质量和幸福感呈正相关,自我效能对癫痫患者生活质量的积极影响因医疗风险水平而异,这与Amir等<sup>[57]</sup>的研究结论相符。

### 5 基于互联网技术的癫痫健康管理模式

#### 5.1 癫痫远程医疗

远程医疗(Telemedicine, TM)是指当临床医生和患者在不同地点时通过技术手段进行医学实践<sup>[58-60]</sup>,和传统医疗相比,在降低成本、改善健康结果和诊断准确性方面具有优势<sup>[61, 62]</sup>。癫痫远程医疗是在中国抗癫痫协会的指导下,以高技术专业水平的癫痫中心为核心,辐射到周边基层医疗机构,在三级医疗分诊构架的基础上建立集会诊、教学、质控为一体的癫痫与脑电专业远程会诊平台。癫痫远程医疗提高了基层医疗机构的诊治水平,对基层相关疑难病、罕见病的患者做到远程精准诊疗;提高了癫痫与脑电的诊疗效率及癫痫患儿的早诊率,

大力推动脑电人工智能的研发<sup>[63]</sup>。

唐彬密等<sup>[64]</sup> 研究中系统阐述癫痫患者出院后仍需要对疾病进行管理, 但是一些偏远地区或者基层医疗机构不能满足患者的管理需要, 移动健康的出现是解决这部分患者管理缺口的关键, 移动健康在管理患者中不仅可监测与警示异常脑电图和远程会诊, 还可对癫痫患者进行远程健康指导和心理干预。Todaro 等<sup>[65]</sup> 在 25 个彼此远离且远离城市的农村地区使用癫痫诊断辅助应用程序和通过数字平台进行简单的视频神经科会诊筛查全身强直-阵挛癫痫患者, 研究显示该方式在筛选癫痫患者中有较高的特异性和敏感性, 降低了假阳性率, 缩短了时间、费用以及距离, 改善更偏远农村地区获得护理的机会, 减少治疗差距, 促进癫痫治疗的管理。另外一项基于爱尔兰的研究显示<sup>[66]</sup>, 爱尔兰两家大型医院感染新冠病毒前后两个期间探索通过创建“虚拟诊所”和利用远程医疗管理慢性癫痫来提供护理。调查显示癫痫患者并没有因为新冠病毒而导致护理连续中断的情况, 由此可知远程医疗被视为提供慢性门诊护理的有效且令人满意的方法, 提供了很高的满意度和经济效益, 而不会影响患者的护理质量, 支持远程医疗在病毒流行期间及以后的可行性和潜力, 这一结论与 Moura、Kikuchi、Datta 及 Willems 等<sup>[67-70]</sup> 的研究结果一致。当前, 虽说远程医疗是一种非常适合癫痫护理的医疗保健方法, 但偏远地区互联网的落后及未经验证是远程医疗在癫痫应用方面的阻碍<sup>[71]</sup>。

## 5.2 基于互联网的长程管理模式

癫痫患者的治疗和管理是一个复杂而漫长的过程, 多数患者通常需要经过几年治疗症状方可缓解。长程管理模式作为一种新型的主动管理模式, 将管理理念应用于患者从入院至出院后长期恢复的全过程, 要求管理人员在制定管理方案初期就应考虑到病情本身、管理措施等因素对患者可能产生的长期影响, 可提高患者长期的生活质量<sup>[72]</sup>。

李玮玮等<sup>[73]</sup> 研究了基于互联网的长程管理模式, 组建癫痫患者研究小组团队, 并通过微信、QQ、微信公众号等多种互联网工具构建癫痫患者互联网服务平台, 然后再通过平台给予为期 1 年的各种管理; 结果显示, 饮食、用药、复查、情绪管理完全遵医率均高于对照组, 担心发作、经历、情绪及社会功能方面生活质量评分均高于非长程管理模式患者, 管理期间癫痫发作次数低于非长程管理模式患者。此外, 关于一项针对癫痫患儿家属的研究, 研究者建立长程管理微信平台, 患儿家属自行

填写就诊相关信息, 调查患者癫痫发作的控制情况, 结果基于微信平台下的儿童癫痫长程管理有效、可行、安全性好, 能被患儿家长较好地接受, 有助于患儿和家长获得对疾病的科学认识, 提高治疗依从性、有效性, 缓解患儿及家长的心理压力。此外, 还有助于节约儿童癫痫医疗资源, 为多科协作、提高基层医生癫痫诊疗水平、癫痫大数据研究平台的建立提供帮助, 可作为儿童癫痫长程管理的新手段<sup>[74]</sup>。

## 6 小结与展望

在全球, 癫痫的管理仍然是一个被忽视的主要公共卫生问题, 特别是在经济欠发达或者偏远的农村地区。目前的癫痫管理模式还未成熟, 缺乏完整的系统, 许多机构未能做出相应的职责, 医疗资源供应不足, 患者自身也缺乏自我管理的意识。癫痫需要的是全面且可持续的慢性病管理模式。因此, 需要政府及各医疗机构共同努力; 增加癫痫方面的公共卫生研究的资助, 特别是在医疗资源分配不均的地区, 平衡医疗资源和服务, 缩小治疗差距。开展多种形式且规范化的癫痫健康管理模式, 让癫痫患者得到更好的诊疗和护理机会, 以降低癫痫患者的复发率、死亡率。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 I Leppik, Birnbaum A-K, Harms SL, *et al.* Epilepsy co-morbidities in nursing homes: Focus on Alzheimer's. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 17 (4): 583-584.
- 2 Camfield P, Camfield C, Pohlmann-Eden B. Transition from pediatric to adult epilepsy care: a difficult process marked by medical and social crisis. *Epilepsy Curr*, 2012, 12 (Suppl 3): 13-21.
- 3 Loscher W, Potschka H, Sisodiya S-M, *et al.* Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*, 2020, 72 (3): 606-638.
- 4 Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, *et al.* Complementary and alternative medicine in epilepsy: a global survey of physicians' opinions. *Epilepsy Behav*, 2021, 117:107835.
- 5 Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (5): 459-480.
- 6 Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav*, 2020, 105: 106949.
- 7 Bajwah S, Oluyase AO, Yi D, *et al.* The effectiveness and cost-effectiveness of hospital-based specialist palliative care for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 9 (9): CD12780.

- 8 Cohen E , Jovcevska V, Kuo DZ, *et al.* Hospital-based comprehensive care programs for children with special health care needs: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011, 165 (6) : 554-561.
- 9 Fuller AT, Almojuela A, Kaddumukasa M-N, *et al.* Hospital-based epilepsy care in Uganda: a prospective study of three major public referral hospitals. *Epilepsy Behav*, 2021, 114 (Pt B) : 107301.
- 10 Guo X, Gu X, Jiang J, *et al.* A hospital-community-family-based telehealth program for patients with chronic heart failure: single-arm, prospective feasibility study. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2019, 7 (12) : e13229.
- 11 雷宏慧. 医院-社区-家庭三元联动护理模式对癫痫患儿QOLCE评分、疾病控制效果的影响. *医学理论与实践*, 2021, 34 (5) : 883-885.
- 12 王彦利, 徐艳, 高丽, 等. 互联网模式下的学校-医院-家庭健康管理模式在学龄期癫痫患儿中的应用. *全科护理*, 2023, 21 (6) : 859-862.
- 13 许燕, 王磊, 蔡盈, 等. 医院-家庭-学校联合照护模式在癫痫患儿护理中的应用研究. *循证护理*, 2022, 8 (20) : 2801-2804.
- 14 Doran E , Barron E, Healy L, *et al.* Improving access to epilepsy care for homeless patients in the Dublin Inner City: a collaborative quality improvement project joining hospital and community care. *BMJ Open Qual*, 2021, 10 (2) : e001367.
- 15 Akl C , Akik C, Ghattas H, *et al.* The cascade of care in managing hypertension in the Arab world: a systematic assessment of the evidence on awareness, treatment and control. *BMC Public Health*, 2020, 20 (1) : 835.
- 16 Gao Y , Tang X, Wen Y, *et al.* Effects of the hospital-community-family ternary linkage continuous nursing model on compliance, cognitive function, resilience, and quality of life for children with epilepsy: a retrospective study. *Transl Pediatr*, 2022, 11 (2) : 239-248.
- 17 Li WW, Li M, Guo XJ, *et al.* Application of a hospital-community-family trinity rehabilitation nursing model combined with motor imagery therapy in patients with cerebral infarction. *World J Clin Cases*, 2023, 11 (3) : 621-628.
- 18 Shi Z, Zhao Y, Jin L, *et al.* Application of hospital-community-family health education to family caregivers of nasal fed patients under the background of a regional medical association. *Am J Transl Res*, 2022, 14 (12) : 8751-8760.
- 19 Zhang W , Yang P, Wang H, *et al.* The effectiveness of a mHealth-based integrated hospital-community-home program for people with type 2 diabetes in transitional care: a protocol for a multicenter pragmatic randomized controlled trial. *BMC Prim Care*, 2022, 23 (1) : 196.
- 20 Yin X , Wu J, Zhou L, *et al.* The pattern of hospital-community-home (HCH) nursing in tracheostomy patients with severe traumatic brain injury: Is it feasible? *Int J Clin Pract*, 2021, 75 (4) : e13881.
- 21 Bhatia M , Adcock J-E, Mackillop L. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care. *Obstetrician & Gynaecologist*, 2017, 19 (4) : 279-288.
- 22 Zheng Y , Ding X, Guo Y, *et al.* Multidisciplinary management improves anxiety, depression, medication adherence, and quality of life among patients with epilepsy in eastern China: a prospective study. *Epilepsy Behav*, 2019, 100 (Pt A) : 106400.
- 23 Li W, Hao N, Liu W, *et al.* The experience of the multidisciplinary team in epilepsy management from a resource-limited country. *Epilepsia Open*, 2019, 4 (1) : 85-91.
- 24 Fujimoto A , Ichikawa N, Sato K, *et al.* Inclusion of general physicians in the multidisciplinary treatment team for epilepsy may lead to an economic benefit. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 56-60.
- 25 施建兵, 陈苏. 癫痫的社区控制. *中国初级卫生保健*, 1993, 12 (8) : 42-43.
- 26 Wang W , Wu J, Dai X, *et al.* Campaña mundial contra la epilepsia: evaluación de un proyecto piloto en la China rural. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86 (12) : 964-969.
- 27 Dua T , Wright A, Short B, *et al.* WHO information kit on epilepsy: what you can do. *World Health Organization*, 2015.
- 28 Farid Boumédiène, Chhour Channara, Chivorakoun Phetvonsinh, *et al.* Community-based management of epilepsy in Southeast Asia: Two intervention strategies in Lao PDR and Cambodia. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 2020, 4: 100042.
- 29 Morikawa M. Towards community-based integrated care: trends and issues in Japan's long-term care policy. *Int J Integr Care*, 2014, 14: e005.
- 30 Katchanov J , Birbeck GL. Epilepsy care guidelines for low- and middle- income countries: from WHO mental health GAP to national programs. *BMC Med*, 2012, 10: 107.
- 31 Keynejad RC, Dua T, Barbui C, *et al.* WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Intervention Guide: a systematic review of evidence from low and middle-income countries. *Evid Based Ment Health*, 2018, 21 (1) : 30-34.
- 32 Fodjo-JN Siewe, Dekker MCJ, Idro R, *et al.* Comprehensive management of epilepsy in onchocerciasis-endemic areas: lessons learnt from community-based surveys. *Infect Dis Poverty*, 2019, 8 (1) : 11.
- 33 E van Diessen, van der Maas F, Cabral V, *et al.* Community-based rehabilitation offers cost-effective epilepsy treatment in rural Guinea-Bissau. *Epilepsy Behav*, 2018, 79: 23-25.
- 34 Bounlu M , Auditeau E, Vorachit S, *et al.* Explanatory factors of adherence to community-based management of epilepsy in Lao PDR. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 74-80.
- 35 Hutchinson K , Ryder T, Coleman H, *et al.* Determining the role and responsibilities of the community epilepsy nurse in the management of epilepsy. *J Clin Nurs*, 2022, 00: 1-16.
- 36 Dusabimana A , Mandro MN, Siewe Fodjo JN, *et al.* Community perceptions and attitudes regarding epilepsy and disease cost after implementation of a community-based epilepsy treatment program in onchocerciasis-endemic communities in the Democratic Republic of Congo. *Epilepsy Behav*, 2021, 116: 107773.
- 37 Jada SR , Tionga MS, Siewe Fodjo JN, *et al.* Community perception of epilepsy and its treatment in onchocerciasis-endemic villages of Maridi county, western equatoria state, South Sudan. *Epilepsy Behav*, 2022, 127: 108537.
- 38 Knafel KA, Deatrick JA, Gallo AM, *et al.* Tracing the use of the family management framework and measure: a scoping review. *J Fam Nurs*, 2021, 27 (2) : 87-106.
- 39 Liu H , Song Q, Zhu L, *et al.* Family management style improves family quality of life in children with epilepsy: a randomized controlled trial. *J Neurosci Nurs*, 2020, 52 (2) : 84-90.
- 40 Mendes TP, Crespo CA, Austin JK. The psychological costs of comparisons: Parents' social comparison moderates the links between family management of epilepsy and children's outcomes. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 42-49.
- 41 Shore CP, Buelow JM, Austin JK, *et al.* Continuing psychosocial

- care needs in children with new-onset epilepsy and their parents. *J Neurosci Nurs*, 2009, 41 (5): 244-250.
- 42 Im Y , Cho Y, Kim D. Family management style as a mediator between parenting stress and quality of life of children with epilepsy. *J Pediatr Nurs*, 2019, 45: e73-e78.
- 43 Zhang LL , Jiang ZJ, Li YY, *et al.* Effectiveness of home care interventions in patients with moderate to severe craniocerebral injury combined with epilepsy. *Comput Math Methods Med*, 2022, 11: 3654181.
- 44 Rozensztrauch A, Koltuniuk A. The quality of life of children with epilepsy and the impact of the disease on the family functioning. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (4): 2277.
- 45 李晓宇. 家庭管理模式在癫痫患儿延续护理中的应用研究. 青岛大学, 2021, 硕士学位论文.
- 46 Li C , Bi Q, Hu B, *et al.* Effect of self-management interventions for adults with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (12): 12086-12094.
- 47 Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 2001, 24 (3): 561-587.
- 48 计星星, 薛培培, 吴佳. 自我效能干预对癫痫患儿生活质量的影响. *广东医科大学学报*, 2020, 38 (2): 245-247.
- 49 冯建华. 综合护理干预对癫痫患者自我效能感及生活质量的影响. *河南医学研究*, 2017, 26 (23): 2.
- 50 郭玉洁, 陈小利, 解紫晋, 等. 药物难治性癫痫患者迷走神经刺激术后自我管理模式的探讨. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2022, 31 (6): 341-346.
- 51 Lee SA , Im K, Jung M, *et al.* General self-efficacy differentially moderates depressive symptoms in adults with epilepsy depending on seizure severity. *Epilepsy Behav*, 2023, 138: 108990.
- 52 Ko PW, Hwang J, Lim H-W, *et al.* Reliability and validity of the Korean version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (K-NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 2012, 25 (4): 539-542.
- 53 Seo JG, Lee JJ, Cho YW, *et al.* Suicidality and its risk factors in Korean people with epilepsy: a MEPSY study. *J Clin Neurol*, 2015, 11 (1): 32-41.
- 54 Kim HJ , Jeon JY, Kim HW, *et al.* Comparison between the neurological disorders depression inventory for epilepsy and the patient health questionnaire-9 in patients with epilepsy according to antiepileptic drug load. *Seizure*, 2020, 74: 14-19.
- 55 Cho MJ, Nam JJ, Suh GH. Prevalence of symptoms of depression in a nationwide sample of Korean adults. *Psychiatry Res*, 1998, 81 (3): 341-352.
- 56 Engel ML , Barnes AJ, Henry TR, *et al.* Medical risk and resilience in adolescents and young adults with epilepsy: the role of self-management self-efficacy. *Journal of pediatric psychology*, 2019, 44 (10): 1224-1233.
- 57 Amir M , Roziner I, Knoll A, *et al.* Self-efficacy and social support as mediators in the relation between disease severity and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1999, 40 (2): 216-224.
- 58 Patterson V, Bingham E. Telemedicine for epilepsy: a useful contribution. *Epilepsia*, 2005, 46 (5): 614-615.
- 59 Patterson V . Telemedicine for epilepsy support in resource-poor settings. *Front Public Health*, 2014, 2: 120.
- 60 León-Salas B , González-Hernández Y, Infante-Ventura D, *et al.* Telemedicine for neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2023, 30 (1): 241-254.
- 61 Ahmed SN , Mann C, Sinclair DB, *et al.* Feasibility of epilepsy follow-up care through telemedicine: a pilot study on the patient's perspective. *Epilepsia*, 2008, 49 (4): 573-585.
- 62 Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER, *et al.* Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology*, 2020, 94 (1): 30-38.
- 63 马倩倩, 徐雷, 陈叶红, 等. 基于山东省癫痫与脑电图远程诊疗体系建设及应用现状分析. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40 (2): 190-192.
- 64 唐彬密, 刘碧容, 易琦峰, 等. 移动健康在癫痫患者延续性管理中的研究进展. *护理实践与研究*, 2022, 19 (9): 1303-1306.
- 65 Todaro V , Giuliano L, Cicero CE, *et al.* Prevalence of epilepsy in the rural area of the Bolivian Gran Chaco: usefulness of telemedicine and impact of awareness campaigns. *Epilepsia Open*, 2023, 8 (1): 125-133.
- 66 Banks J , Corrigan D, Grogan R, *et al.* LoVE in a time of CoVID: clinician and patient experience using telemedicine for chronic epilepsy management. *Epilepsy Behav*, 2021, 115: 107675.
- 67 Moura LMVR, Donahue MA, Smith JR, *et al.* Telemedicine can support measurable and high-quality epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Am J Med Qual*, 2021, 36 (1): 5-16.
- 68 Kikuchi K, Hamano S-I, Horiguchi A, *et al.* Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr Int*, 2022, 64 (1): e14972.
- 69 Datta P, Barrett W, Bentzinger M, *et al.* Ambulatory care for epilepsy via telemedicine during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav*, 2021, 116: 107740.
- 70 Willems LM, Balcik Y, Noda AH, *et al.* SARS-CoV-2-related rapid reorganization of an epilepsy outpatient clinic from personal appointments to telemedicine services: a German single-center experience. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107483.
- 71 Lavin B, Gray CL, Brodie M. Telemedicine and epilepsy care. *Neurol Clin*, 2022, 40 (4): 717-727.
- 72 姜楠楠, 向莉. 儿童严重过敏反应的预防和长程管理. *中华预防医学杂志*, 2021, 55 (5): 8.
- 73 李玮玮, 张丹丹, 刘晓鸣, 等. 探讨基于互联网技术的长程管理模式在难治性癫痫患儿中的应用研究. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31 (7): 781-784.
- 74 汤倩茜. 基于微信平台下儿童癫痫长程管理的研究. 福建医科大学, 2016, 硕士学位论文.



# 脑磁图在癫痫手术前定位的重要意义



王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科(北京 100034)

**【摘要】** 癫痫患者术前定位的“金标准”仍是颅内电极记录,尤其是立体脑电图(Stereoencephalography, SEEG),但其缺点是有创性及空间分辨力低。1982年脑磁图(Magnetoencephalography, MEG)开始用于癫痫病的临床。MEG不受颅骨和头皮的影响,时间和空间分辨力高,可用于确定癫痫源区(Epileptogenesis zone, EZ)和发作起始区(Seizure onset zone, SOZ)的部位。MEG和磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)融合后称为磁源成像(Magnetic source imaging, MSI),目前已成为术前定位的重要方法。近20年有很多MRI后处理方法更增加了MEG的应用价值。就定位的敏感性而言,MEG不如SEEG,但优于头皮VEEG、MRI、PET及SPECT。此外MEG尚可以帮助颅内电极的安置及改善手术前计划。MEG的缺点是价格昂贵,对辐射位电源不敏感,对大脑内侧深部起源的定位有一定困难。目前设备的更新及后处理算法的改进,有望逐步克服这些缺点。

**【关键词】** 脑磁图;脑电图;癫痫;癫痫源区;发作起始区

## The role of magnetoencephalography in presurgical focus localization in epilepsy

WANG Weiwei, WU Xun

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

Corresponding author: WU Xun, Email: bxtong@163.com

**【Abstract】** Intracranial electrographic recording, especially stereoencephalography (SEEG), remains the gold standard for preoperative localization in epilepsy patients. However, this method is invasive and has low spatial resolution. In 1982, magnetoencephalography (MEG) began to be used in epilepsy clinics. MEG is not affected by the skull and scalp, can provide signals with high temporal and spatial resolution, and can be used to determine the epileptogenesis zone (EZ) and the seizure onset zone (SOZ). Magnetic source imaging (MSI) is a method that superimposes the MEG data on a magnetic resonance image (MRI) and has become a major tool for presurgical localization. The applicability of MEG data has been largely improved by the development of many post-MRI processing methods in the last 20 years. In terms of the sensitivity of localization, MEG is superior to VEEG, MRI, PET and SPECT, despite inferiority to SEEG. MEG can also assist in the intracranial placement of electrodes and improve preoperative planning. Limitations of MEG include high cost, insensitivity to radiation source, and difficulty in locating deep EZ in the medial regions of the brain. These limitations could be overcome by new generations of equipment and improvement of algorithms.

**【Key words】** Magnetoencephalography; Stereoencephalography; Epilepsy; Epileptogenesis Zone; Seizure onset zone

药物难治性癫痫中30%至少用2~3种抗癫痫发作药物(Antiseizure medications, ASMs)仍有发作<sup>[1,2]</sup>,其中约30%磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)无异常或为无意义异常,这些病例常需癫痫外科术前讨论<sup>[1,2]</sup>。确定癫痫源区(Epileptogenesis zone, EZ)和发作起始区(Seizure onset zone, SOZ)为定位至关重要的目的<sup>[3]</sup>。颅内电极记录[主要是立体脑电图(Stereoencephalography,

SEEG)]为定位的“金标准”,缺点是有创性及空间分辨力低,因电极数少且覆盖区有限<sup>[1,3,4]</sup>。脑电图(Electroencephalography, EEG)受到颅骨、头皮的影响使电位衰减及分布范围变形。影像学如MRI、正电子断层扫描(Single-photon emission computed tomography, SPECT),脑电图-功能磁共振成像(EEG-fMRI)记录时间短,无法区分发作起始与扩展,难以确定EZ。脑磁图(Magnetoencephalography, MEG)有较高的时间和空间分辨力,脑磁信号不受头皮和颅骨的影响,可用于确定EZ和SOZ的部位<sup>[1]</sup>。并可指导精准的放置颅内电极<sup>[5,6]</sup>。



MEG 诞生于 70 年代, 1982 年开始用于癫痫病, 早期为 1 通道, 80 年中期扩展为多通道, 目前已达 200-300 通道。MEG 用于临床后很快与 MRI 融合为磁源成像 (Magnetic source imaging, MSI) 成为癫痫外科术前定位的重要方法<sup>[7, 8]</sup>。2005 年以后欧洲已广泛用于癫痫术前定位及确定脑功能分布范围。美国临床脑磁图学会 (American Society of clinical magnetoencephalography, ACMEGS) 2011 年发布临床应用指南。对 MEG 室的设备、装置以及滤波参数, 患者状态, 监测时间及判断方法均有详细说明。但 MEG 记录时间较短, 不如颅内电极可长时间记录<sup>[9]</sup>, 且价格昂贵, 尚难普及。

## 1 脑磁图

### 1.1 基本原理

在头颅外可测到的磁场及电位差, 均为突触后电位, 而非动作电位。在接近皮质表面的柱状树突产生叠加信号。根据 Biot-Bavat 法则磁场强度与电源的距离成反比。

测量头颅外磁场可以推断神经活动的基本信息, 包括信息来源的部位。因纯辐射位电源信号不产生可检测的磁场, 所以 MEG 仅能发现与颅骨表面呈切线位的磁场<sup>[10, 11]</sup>。

David Cohen 1968 年首先描述头皮外磁场。1 个锥体细胞到达脑磁仪传感器的距离为 4 cm, 磁场强度为 0.002 fT, 强度过低不能检测到。多个电流源非常靠近在 mm<sup>3</sup> 级内且方向一致时可产生一个等值的电流偶极子, 多于 5 万个神经元同时活动产生约 100 fT 磁场才可在头皮检测到<sup>[10]</sup>。

### 1.2 记录方法

在磁屏蔽室内, 感应线圈浸入于接近绝对零度的液氮中。可以检测到非常小的 ( $10^{-12}$ T) 磁场。在全头分布 200~300 个感应线圈<sup>[12, 13]</sup>。

MEG 和 EEG 从不同角度记录大脑活动<sup>[14]</sup>。MEG 记录的棘波更尖, 但无 EEG 棘波尖波的不对称现象, 即上升支斜率小于下降支斜率<sup>[15]</sup>。MEG 棘波的波峰与 EEG 棘波的上升支对应。MEG 的时间分辨力为 ms 级, 空间分辨为 mm 级, 并可提供全脑的信息<sup>[4, 16, 17]</sup>。

### 1.3 分析方法

**1.3.1 偶极子** 由等量但分离的电荷组成, 其周围有很多不同的等电位线/等电磁线构成的电(磁)场。常用等质球体模型反演算法说明偶极子 (Dipole) 定位的准确性。3~4 层的球体模型代表

脑、脑脊液、颅骨和头皮, 最理想的是用 MRI 构筑的真实人的三维模型, 从模型表面检测到的信号计算偶极子在模型中的位置。MEG 应用等电流偶极子 (Equivalent current dipole, ECD)<sup>[10]</sup>, 估计颅外电场在颅内的起源, 电流源的部位及方向。一个 ECD 在理论上是一个皮质区产生的单一电场。MEG 发现 ECD 的几率为 70%<sup>[12]</sup>。

**1.3.2 偶极子簇** 多个偶极子紧密在一起且方向一致叫偶极子簇 (Cluster of dipole)<sup>[18]</sup>。簇内偶极子数尚无统一标准, 至少在 5 个以上<sup>[6]</sup>, Anand 认为应在 14 个或以上, 或者 17 个<sup>[18]</sup>。在棘波上升支及多个时间点观察发作间期癫痫性发放 (Interictal epileptic discharge, IED) 的扩展, 产生一个偶极子簇<sup>[12]</sup>, 应观察偶极子簇的部位及方向。簇内  $\geq 6$  个偶极子, 相互距离  $\leq 1$  cm 外科切除预后好,  $< 6$  个散在或相距  $> 1$  cm 预后差<sup>[10]</sup>。

**1.3.3 磁源成像** 临床广泛应用的为单个 ECD 或偶极子簇融合于 MRI 制成三维分布图称为 MSI 有助于癫痫灶的定位<sup>[19]</sup>。电磁源成像 (Electromagnetic source imaging, EMSI) 亦可用于定位<sup>[20, 21]</sup>。

**1.3.4 大脑皮质功能定位** MEG 带通宽空间分辨力高, 可以做皮质功能定位。如躯体感觉诱发电位的磁场定位躯体感觉皮质, 运动诱发电位的磁场定位运动皮质, 视、听诱发电位的磁场确定视、听皮质以及不同语言刺激的语言皮质定位<sup>[10, 12]</sup>。

**1.3.5 脑磁图的敏感性** MEG 的敏感性与去极化皮质的范围、皮质与皮质之间的扩布、偶极子的深度及方向有关, 不受颅骨等介质的影响。在与颅内电极同时记录时, 大脑凸面激活区 3~4 cm<sup>2</sup>, 前颞叶 6~8 cm<sup>2</sup> MEG 即可记录到棘波。而 EEG 分别需 10 cm<sup>2</sup> 及 20~30 cm<sup>2</sup><sup>[10]</sup>。表明 MEG 的敏感性优于 EEG。但 MEG 不能发现纯粹的辐射位电源。MEG 发现棘波及有意义的 ECD 的敏感性为 70%~80%。MEG 将小尖棘波 (Small sharp spike, SSS)、门状棘波 (wicket spike), 轻睡中 6 Hz 和 14 Hz 正相棘波、节律性中颞 6 Hz 幻影棘慢复合波均显示为“棘波偶极子”, 在这方面不如 EEG, 需要结合同步脑电图信息判断<sup>[20]</sup>。同时记录 EEG 及 MEG 两者棘波的形态不同, 表现在持续时间及尖样化 (spiking) 方面, 反映容积电流通过不同传导性组织产生不同的变化。在 MEG 的基础上重新阅读 MRI 可以发现以前未发现的 MRI 异常, 可达首次阅读无异常的 50%<sup>[2]</sup>。

**1.3.6 脑磁图的精准性** ① 不因大脑皮质和传感器之间的介质传导性不同而衰减或分布变形; ②

易于密度采样,利用 ECD 或多偶极子时空模型对复杂癫痫灶进行定位。如以切除后无发作为标准,MEG 溯源定位可精准到 12 mm 范围,与颅内电极同时记录可以证明 MEG 的精准性<sup>[2]</sup>。

#### 1.4 脑磁图的新分析方法

近 20 年来为了提高 MEG 的敏感性和临床价值,发展了很多新算法。

**1.4.1 量子传感器或光学泵磁力计** 量子传感器 (Quantum sensors) 或光学泵磁力计 (Optical pumped magnetometers) 不需超导技术,通过偏振铷 (Rubidium) 原子蒸汽传送激光。可直接戴在头上 (距头皮 6 cm),患者可以在磁屏障室内自由活动。磁场强度比现有 MEG 大 4 倍<sup>[12]</sup>。

**1.4.2 波束成形** 波束成形 (Beamformer) 用空间滤波器 (Spatial filter) 扫描整个大脑,可确认被其他脑区抑制的具有最大信号的脑区,有效的评价一个电流源的时间序列及能量分布。可以发现癫痫性活动并提高精确性。最常用的非线性程序为合成孔径磁场定位法 (Synthetic aperture magnetometry, SAM) 和脑磁图峰度波束成形 [Kurtosis deforming of MEG, SAM (gz)]。可以发现不常见的事件如棘波,忽略频繁出现的事件,也可发现 SEEG 和 MEG 难以发现的 IED。国际上已用于大多数 ECD 溯源定位中<sup>[10, 12, 13, 22, 23]</sup>。

**1.4.3 多信号分类** 多信号分类 (Multiple signal classification, MUSIC) 分析起源复杂的多个偶极子<sup>[3]</sup>。

**1.4.4 最小正常化估计** 偏向于分析非常靠近传感器的表面电流。对最小正常化估计 (Minimum norm estimate, MNE) 的后处理为标准化低分辨率脑电磁图 (Standardized low resolution brain electromagnetic tomography, SLORETA),可以纠正偏差,并将 MEG 资料转变为功能影像图,计算电流密度向量场,减少错误<sup>[3, 12]</sup>。

Tenney 等<sup>[3]</sup>研究 32 例儿童癫痫,用 ICEEG 确定 SOZ,切除后发作消失。比较不同算法的精准性: ECD 73.5%、MUSIC 73.7%、MNE 75%、SLORETA 83%。

**1.4.5 其他** ① 电流密度模型 (Current density model) 计算皮质内大量小电流偶极子的位置,其强度为时间的函数<sup>[3]</sup>; ② 分布式源成像 (Distributed source model) 将大脑分为若干小区,计算每一小区内电荷数,可更好的测定磁场并改善溯源模型的精确性<sup>[10]</sup>; ③ 线性约束最小方差 (Linearly constrained minimum variance, LCMV) 波束成形,类似于单偶极子分析; ④ 磁力计收集线圈 (Magnetometer pick-

up coils) 对深部源敏感; ⑤ 独立成分分析 (Independent component analysis, ICA) 可区分不同网络不同脑区的信号,可以发现海马、杏仁核信号以及丘脑信号,并分析其时间顺序<sup>[24]</sup>。

**1.4.6 MEG/MSI 与其他影像学形成多模式神经导航分布图** 可直接用于立体定向神经导航<sup>[17]</sup>。

## 2 脑磁图与脑电图

MEG 和 EEG 信号均来自突触后电位引起的静息膜电位波动。对于头皮脑电图,为突触后电位波动导致电流在细胞内外流动,扩布至头皮,颅骨的传导性比其他组织小 80 倍,可使电位衰减和分布扭曲。而 MEG 将磁力计垂直置于头皮外 3~4 cm 处,测定源于细胞内外电流的磁场,不受颅骨的影响<sup>[21]</sup>。MEG 对切线方向电流敏感,约 4cm<sup>2</sup> 皮质的同步化活动即可被 MEG 发现。EEG 需 ≥ 10 cm<sup>2</sup>,且受颅骨的影响。MEG 和 EEG 均可记录棘波,但两者的溯源模型在方向、部位、时间过程及可信容积 (Confidence volume) 均不相同。两者在部位上相差数 mm 甚至数 cm,多个棘波在 MEG 可成簇,其可信容积小于 EEG。MEG 与 EEG 均记录到棘波可以增加溯源定位的精确性,MEG 棘波源在 EEG 之前表明 EEG 为扩散的结果,反之亦然<sup>[21]</sup>。MEG 比 EEG 空间分辨率高数毫米,时间分辨率高,可小于毫秒级<sup>[10]</sup>。

### 2.1 脑磁图和脑电图

Pataria 等<sup>[25]</sup>通过对 82 例药物难治性癫痫患者进行研究发现,MEG 可正确定位 EZ 并与切除部位重叠为 47 例 (57.3%),部分重叠 12 例 (14.6%),无意义 6 例 (7.3%)。头皮 VEEG 分别为 28 例 (34.1%),30 例 (36.6%) 及 24 例 (29.3%)。MEG 正确定位率为 72.3%,头皮 VEEG 为 40%。在 VEEG 不能定位中 58.8% MEG 可正确定位。两者一致率为 32.3%。

Iwasaki 等<sup>[14]</sup>在 43 例局限性癫痫患者中发现,30 例 MEG 及 EEG 均有棘波,分为两组: EEG 多于 (>70%) MEG 及 MEG 多于 (>70%) EEG。仅 EEG 有棘波为 16.0%,仅 MEG 有棘波为 34.5% (P=0.062)。两者定位相似,术后无发作比例亦无差异。Colon 等<sup>[26]</sup>发现 37 例癫痫 32% MEG 有发作间期癫痫性发放 (IEDs) 敏感性 71%,剥夺睡眠 EEG 为 26% (敏感性 62%)。

Duez 等<sup>[27]</sup>研究 22 例癫痫患者发现,MEG 结合 EEG 9 例有 IEDs 及慢波。随访 1 年,3 例 MEG 和 EEG 均异常,仅 EEG 异常 1 例,仅 MEG 异常



5例。MEG可增加18%的敏感性。Sagawa等(2021)<sup>[28]</sup> 28例儿童难治性癫痫68% MEG与发作时EEG一致。

MEG与EEG在定位方面相似<sup>[14]</sup>,为有用的附加检测技术<sup>[13]</sup>。

Plumer等<sup>[11]</sup>对13例癫痫患者采用高密度EEG(HDEEG)及MEG做术前定位。术前记录到1474个IEDs:626个(42%)仅见于HDEEG,230个(16%)仅见于MEG,616个(42%)可见于两者。在616次中HDEEG早于MEG者116次(19%)(中位值11~28ms),339次(55%)MEG早于HDEEG(中位值15~44ms),169次(28%)两者同时出现。切除手术后发作频率均有下降:发作减少98%~100%9例,减少88%~99%2例,减少69%~60%2例。

## 2.2 脑磁图与颅内电极

SEEG直接从脑实质记录大脑电活动,但电极不能覆盖全脑,MEG可在全头采样,两者可相互补充<sup>[29]</sup>。MSI在MRI阴性的新皮质癫痫为重要诊断工具,并可指导ICEEG电极的放置,如MSI定位与ICEEG一致术后无发作的可能性大,但MEG不能代替ICEEG<sup>[30]</sup>。

**2.2.1 脑磁图与硬膜下电极** Knowlton等<sup>[31]</sup>报道,61例部分性癫痫,其中49例比较MSI与ECoG的定位价值:32例MSI可以定位,ECoG为34例。不能定位分别为MSI7例,ECoG10例。10例MSI无异常,ECoG为5例。7例术后无发作,其中ECoG定位有误:4例定位错误,3例不能定位,而MSI4例定位正确,2例定位错误,1例为多灶。Rampp等<sup>[32]</sup>报道6例ECoG记录到高频震荡(High frequency oscillation, HFO),MEG可记录到与棘波同时或独立于棘波的HFO。

Schneider等<sup>[33]</sup>报道18例无病变新皮质癫痫,8例(44.4%)在脑叶内小范围定位ECoG和MSI完全一致,全部切除后7例(87.5%)发作消失,6例不完全一致,4例不一致,此10例切除后仅3例(30%)发作消失( $P=0.013$ )。Kharker等<sup>[34]</sup>报道173例各类型癫痫,83例(54%)ECoG和MEG均有棘波,12例(7%)仅见于ECoG,32例(18%)仅见于MEG,36例(21%)两者均无。总计32例(32/68,47%)MEG有棘波而ECoG无。

MEG与ECoG有很好的-一致性,但不如ECoG真实和敏感,术前定位颅内电极仍为金标准,MEG有助于完善颅内电极放置计划及外科计划<sup>[31,34]</sup>。

**2.2.2 脑磁图与SEEG** Wheless等<sup>[35]</sup>报道58例癫痫患者中53例(91%)MEG有发作间棘波,SEEG发作为70%。颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)分别为57%及62%,颞外癫痫(ETLE)分别为75%及81%。MEG定位与切除部位符合者23例(52%);VEEG发作间定位符合者为14例(32%),发作时19例(44%);SEEG分别为31例(69%)及21例(98%)。

Juárez-Martinez等<sup>[36]</sup>报道9例难治性癫痫患者采用波束成形重建MEG活动与SEEG比较定位均相符。Liu等<sup>[37]</sup>报道47例MRI无异常的癫痫,37例(79%)MEG偶极子簇与SEEG定位一致,术后19例发作消失。10例不一致仅3例发作消失( $P=0.026$ )。Gao等<sup>[38]</sup>报道19例MRI无异常的癫痫患者中10例有MEG偶极子簇,SEEG触点在簇内热凝毁损后60.0%有效。无偶极子簇9例为44.4%。Zhang等<sup>[4]</sup>报道42例癫痫患者根据偶极子簇放置电极,18例(42%)两者定位一致,15例(83%)术后发作消失;22例部分一致11例(50%)发作消失;2例完全不一致均无效。两者完全一致预后好( $P=0.046$ )。42例中2例在不同脑区有两个偶极子簇,SEEG证明一为SOZ,一为扩布区,切除前者发作消失。

MEG为非常有用的检测方法,可与SEEG互补。在有些病例可以缩短头皮VEEG监测时间,并可减少颅内电极的应用<sup>[30]</sup>。

**2.2.3 脑磁图与颅内电极同时记录** 仅有少数相关研究报道<sup>[12]</sup>。技术上有一定困难,如SEEG电极固定螺栓增加头颅体积,不易进入MEG感应器,EEG伪迹影响MEG溯源分析。应该用无磁性或磁性最小的导线。首先目测发现伪迹,其次估计全部数据的质量和完整性,第三应明确背景情况。此后才能进一步解释。多用于癫痫性棘波及癫痫性活动的定位,如发作开始为低波幅快活动MEG很难做溯源定位<sup>[22,39]</sup>。

Martine等<sup>[5]</sup>报道1例后头部癫痫同时记录头皮EEG、MEG和SEEG。SEEG有117次棘波,将三者棘波峰锁时叠加,MEG时间窗为100ms(在棘波峰前后各50ms),基于偶极子重建定位于顶枕颞交界。精准切除后发作消失。

Vivekanand等<sup>[9]</sup>报道24例癫痫同时记录MEG和SEEG。14例有发作时活动,其中7例位于皮质表面,7例位于深部。表面的发作间活动MEG与SEEG无区别( $P=0.135$ ),深部活动SEEG明显优于MEG( $P=0.002$ )。SEEG记录到平

均最高波幅棘波的电极与 MEG 偶极子相距  $20.7 \pm 4.4$  mm。1 例皮质表面 EZ 两者的定位及切除部位完全一致。7 例切除皮质表面偶极子 6 例发作消失。切除深部偶极子者 6 例, 5 例发作消失。

### 3 癫痫发作时脑磁图

因记录时间较短, MEG 检测中较少记录到发作。但仍有约 10% 的 MEG 可以记录到发作。发作起始时 MEG 检测对发现及确定 SOZ 范围非常重要, 但有时伪迹可掩盖脑磁图<sup>[11]</sup>。

Eliashiv 等<sup>[11]</sup> 记录到 7 例复杂部分性发作 (Complex partial seizure) 时的脑磁图。4 例发作起始区 (SOZ) 范围小于发作间棘波的激惹区 (irritative zone), 2 例两者一致, 1 例不能定位。5 例 MEG 的 SOZ 由颅内电极 EEG 证实, 1 例 ECoG 不能定位, 6 例发作时 MEG 棘波溯源定位于局灶性皮质发育不良 (FCD)。4 例切除 MEG 及 ECoG 两者确定的部位, 发作消失或显著减少。1 例仅切除 MEG 定位的 SOZ 前部, 无改善。1 例 ECoG 不能定位, 切除 MEG 的 SOZ 发作消失。MEG 在发作前即可记录到变化。发作时 MEG 对定位的贡献超过发作间期 MEG。

Alkawadri 等报道了<sup>[16]</sup>44 例癫痫患者, 其中 25 例患者 (57%) 在 MEG 检测中有 1 次发作, 6 例 (14%) 发作了 2 次, 7 例 (16%) 发作了 3 ~ 20 次, 5 例 (11%) >2 次, 1 例出现局灶性癫痫持续状态。与头皮 EEG 比 16 例 (36%) MEG 为限局性异常, EEG 为广泛异常, 6 例 (14%) EEG 不能定位, MEG 可以定位。4 例 (9%) 与 EEG 定位不一致。3 例 (7%) 先兆时 MEG 已有异常, EEG 无改变。6 例 (14%) 发作起始时 MEG 为阵发性快活动而 EEG 为不能定位的慢波节律。4 例 (9%) MEG 的发作起始早于 EEG, 1 例 (2%) EEG 早于 MEG。发作时 MEG 80% 偶极子溯源定位与发作间期一致, 77% 与其他方法定位一致。

Velmurugen 等<sup>[40]</sup> 报道 20 例患者 20 次发作时 MEG, 3 次无异常, 17 次发作前及发作中有与棘波共同出现的高频震荡 (HFO), 最大峰值在  $-2.27$  pT (负相) 至  $+1.93$  pT (正相) (pT 即 Pico Tasta,  $1\text{pT}=10^{-12}\text{T}$ )。各组间 HFOs 的频率无显著差异 ( $P>0.05$ )。20 例中 19 例 (95%) 成功溯源定位。Edmonds 等<sup>[28]</sup> 报道 28 例儿童难治性癫痫, 发作时 MEG 与 EEG 68% 一致。

发作时记录 MEG 在技术上虽有一定困难, 但在确定 SOZ 方面优于发作间 MEG 和头皮 EEG<sup>[11, 16]</sup>。

## 4 脑磁图与影像学定位

Wheless 等<sup>[35]</sup> 报道了 58 例 MEG 患者, MEG 定位与成功切除的部位一致为 23 例 (39.6%), 与 MRI 一致为 21 例 (36.2%)。Nair 等<sup>[41]</sup> 报道 22 例儿童难治性癫痫, 14 例 MRI 无异常, 8 例异常不明显。18 例偶极子簇在一侧, 3 例双侧。1 例散在。在颅内电极定位后, 17 例切除偶极子簇所在部位预后好, 其中 8 例发作消失。双侧偶极子簇及散在偶极子者术后仍有发作。完全切除偶极子簇者 62.5% (5/8) 发作消失, 不完全切除者 21.4% (3/11)。EI Tahy 等<sup>[42]</sup> 报道 46 例手术失败再手术患者, MEG 定位成功为 27 例 (58%), 发作时 SPECT 为 31 例 (67%)。再手术切除后发作消失与 MEG 的定位相关 ( $P=0.002$ ), 与 SPECT 在发作前 <20 秒注射相关 ( $P=0.03$ ), 与全部 SPECT (包括注射在发作前 >20 秒者) 无关 ( $P=0.46$ )。Edmonds<sup>[28]</sup> 报道 28 例儿童癫痫, 11 例 (46%) MEG 定位与发作时 SPECT 一致。Guo 等<sup>[43]</sup> 73 例患者的术前定位, MEG 定位与切除部位一致为 71.2%, PET 与 MRI 融合为 82.2%。两者共计为 94.5%。

MEG 定位与 PET 和 MRI 融合可相差  $4 \sim 7$  mm<sup>[6]</sup>。MSI 有助于发现不明显的影像学异常<sup>[19]</sup>。

## 5 脑磁图的定位价值

临床广泛应用的溯源定位方法是单个等电流偶极子 (Single equivalent current dipole, ECD) 融合于 MRI 形成三维分布图, 并可指导颅内电极的安置<sup>[6]</sup>, 及明确 EZ 和 MRI 可见病灶之间的精确关系<sup>[10, 23]</sup>。MEG 常用于确定激惹区 (Irritation zone, IZ), ECD 加颅内电极可确切定位 SOZ<sup>[3]</sup>。在一个偶极子簇中每增加 5 个偶极子可使发现发作活动的的能力增加 9%<sup>[18]</sup>。MEG 发现棘波及有意义的 ECD 的敏感性为 70% ~ 80%, 在头皮 VEEG 不能得出结论时 MEG 可增加定位价值 30% ~ 40%。2/3 MSI 可正确指出癫痫样活动的中心, 有很好的定位能力<sup>[7, 41]</sup>。当 MRI 无意义时, 完善 MEG 可以增加发现 SOZ 的可能及预估手术的预后。

### 5.1 脑磁图偶极子及棘波定位

Stefen 等<sup>[7]</sup> 报道的 455 例癫痫患者的 MEG, 其中 320 例 (70.3%) 有癫痫样波。颞叶癫痫的敏感性为 72%, 额叶癫痫为 70%, 其他脑叶 57%。其中接受了外科治疗的 131 例患者中, MSI 89% 的定位与切除部位一致。Nair 等<sup>[41]</sup> 报道了 22 例 MRI 阴性或无法定位的儿童癫痫患者。18 例偶极子簇在一

侧, 3例双侧, 1例为散在的偶极子。完全切除偶极子簇者 62.5% (5/8) 癫痫无发作, 不完全切除者 21.4% (3/14) 癫痫无发作 ( $P=0.06$ )。

Vadera 等<sup>[44]</sup>发现 65 例做了切除手术的癫痫患者, 平均每例 MEG 有 1.22 个簇 (中位值 1, 范围 1~2)。30 例 (46%) 完全切除偶极子簇, 7 例 (11%) 部分切除, 28 例 (43%) 完全在切除范围之外。术后 12 个月 74% 癫痫无发作, 与是否切除偶极子簇相关 ( $P=0.04$ )。

Murakami 等<sup>[6]</sup>在 50 例癫痫 MRI 阴性或不能定位的患者中发现, 9 例完全切除偶极子簇 8 例 (89%) 癫痫无发作, 16 例部分切除患者 4 例 (25%) 癫痫无发作 ( $P=0.007$ )。25 例未切除偶极子簇 10 例 (40%) 癫痫无发作。Ramp 等<sup>[22]</sup>总结了 1 000 例难治性癫痫, 1 231 次 MEG 记录中 883 次 (72%) 有 IEDs: 额叶 379 次, 颞叶 480 次, 顶叶 189 次, 枕叶 50 次, 岛叶 8 次。在 678 例中: 单一局灶性棘波 619 次 (70.7%), 多灶性棘波 185 次 (21%), 弥散性棘波 74 次 (8.4%)。完全切除 MEG 棘波灶后达 Engel I 的敏感性 66%, 特异性 83%, 阳性预测值 (Positive predictive value, PPV) 83%, 阴性预测值 (Negative predictive value, NPV) 65%。颞外癫痫优于颞叶癫痫, 敏感性分别为 84% 及 56%, 特异性 89% 及 77%, PPV 87% 及 82%, NPV 87% 及 50%。

Mohamed 等<sup>[19]</sup>在对无病变的限局性癫痫患者中进行的研究显示, 47 例记录到棘波。27 例 MSI 有定位价值: 22 例有 1 个偶极子簇, 5 例有偶极子簇以及分散偶极子。因 MSI 改变外科计划 32 例, 其中 26 例做切除手术 21 例预后好。6 例 MSI 提供更佳的定位, 9 例减少颅内电极数, 12 例为外科手术设计作贡献 (有助于发现不明显畸形或发现颅内电极未覆盖区如岛叶、眶额区、楔叶有异常)。

Anand 等<sup>[18]</sup>报道 40 例药物难治性癫痫, 49% 偶极子簇为发作时活动。偶极子数: 术后无发作者为平均 37.61 个, 仍有发作者为平均 14, 03 个 ( $P=0.004$ )。所有偶极子簇均为放置 SEEG 电极的根据。19 例完全切除与偶极子簇一致的 SEEG 异常区, 10 例达 Engel I, 6 例部分切除为 Engel II、III, 3 例切除不包括两者一致的偶极子簇: 1 例为 Engel I c, 2 例为 Engel IV。Zhang 等<sup>[4]</sup>报道 42 例药物难治性癫痫, 24 例有单一偶极子簇, 切除后 21 例达 Engel I, 18 例有多个簇仅 6 例达 Engel I ( $P=0.0014$ ); 17 例为紧密簇, 15 例 (88.25%) 达 Engel I, 25 例有多个松散簇 11 例

(44%) Engel I ( $P=0.008$ ); 24 例偶极子为固定同一方向 19 例 (79.17%) Engel I, 11 例为多方向 3 例 (27.27%) Engel I ( $P=0.0069$ )。

MEG 为单一偶极子簇且方向一致者手术预后好<sup>[4]</sup>。MRI 无异常者棘波溯源定位有两类: ①  $\geq 6$  个棘波紧密相邻, 互相距离  $\leq 1$  cm, 外科 (切除或热凝毁损) 预后好; ②  $< 6$  个棘波不紧密, 或不计数目互相间  $> 1$  cm 外科预后不好<sup>[10]</sup>。

## 5.2 手术治疗无效后再手术的 MEG 定位意义

再次手术前定位困难, 因颅骨缺损, 硬膜瘢痕, 手术腔内充满脑脊液, 脑组织变形, 对 EEG 记录有很大影响, 由于粘连放置硬膜下电极有一定困难。上述变化使电场扭曲, 出现缺口节律, 有时似癫痫样发放, 使 EEG 失真而 MEG 不受影响<sup>[10, 15, 45]</sup>。MSI 可提供 EZ 的信息<sup>[15]</sup>。此时 MEG 棘波溯源有三型: ① MEG 偶极子簇位于切除边缘邻近 2 个脑回; ② EZ 在切除范围外 3 cm 以内; ③ EZ 在 3 cm 以外。MEG 监测可有助于成功的再手术<sup>[10]</sup>。

Lee 等<sup>[15]</sup>报道 20 例手术后 12 例复发。MEG 及 EEG 有以下表现: ① 缺口节律为一过性正相尖波, 而癫痫样发放为负相; ② 有扩布电场的尖波不是缺口节律, 后者不会超过两个相邻脑回; ③ 清醒时出现  $\delta$  活动及棘波是 IED, 可见于 MEG 和 EEG。Kirchberger 等<sup>[46]</sup>报道 10 例术后复发患者, MSI 确定 EZ 在原手术边缘 3 cm 以内, 5 例再手术发作消失。Mohamed 等<sup>[45]</sup>报道 17 例儿童癫痫手术后 10 例 MEG 簇性棘波源位于原手术边缘附近 2 个脑回内, 3 例空间范围距切除边缘  $\leq 3$  cm, 6 例  $> 3$  cm (2 例两者均有)。7 例未做颅内电极, 13 例再手术, 术后 11 例 Engel I、II (8 例无发作)。

## 5.3 癫痫综合征的脑磁图

### 5.3.1 颞叶癫痫

海马在解剖上呈螺旋状, 产生的发放磁场相互抵消, 因此 MEG 难以检测到。颞叶外侧 MEG 比 EEG 敏感, 可以发现  $3 \sim 4$  cm<sup>2</sup> 的同步性癫痫活动, 而 EEG 为  $6 \sim 10$  m<sup>2</sup>。MEG 可以发现 ECoG 棘波的 50~90%。颞叶上部平面包括颞横回 MEG 可以发现 68%~100% 的棘波<sup>[34]</sup>。MEG 对颞叶内侧深部的定位仍有困难<sup>[43]</sup>。Guo 等<sup>[43]</sup>报道 73 例 TLE, MEG 48 例 (65.7%) 棘波溯源在切除侧颞叶, 4 例 (5.5%) 扩布至邻近脑叶, 12 例 (16.4%) 在双颞, 5 例 (6.8%) 在颞叶以外, 1 例 (1.4%) 不能定位, 3 例 (4.1%) 无异常。切除部位与 MEG 溯源定位一致者 94.2% (49/52) 预后好; 不一致者 71.4% (15/21) 预后好。在 Engel I 的 64 例中两者一致 49 例, 不一致 15 例 ( $P=0.022$ )。Wheless 等<sup>[35]</sup>报

道 28 例 TLE, MEG 定位与切除部位一致 16 例 (57%), 部分一致 6 例 (36%), 不一致 4 例 (21%), 失败 2 例 (18%)。颅内电极发作时 18 例 (62%) 定位与切除部位一致, 高于 MEG。16 例 (57%) 与 MRI 定位一致, 与 MEG 相似。头皮 EEG 发作间 14 例 (50%)、发作时 11 例 (39%)、颅内电极发作间 9 例 (32%) 与切除部位一致, 均低于 MEG。术后 MEG  $\gamma$  (65 ~ 90 Hz) 震荡为 TLE 术后复发的有价值的指标, 优于 EEG<sup>[47]</sup>。在静息状态下用加权位相延迟指数 (Weighted phase lag index) 推算神经震荡的多维度联系可以区别 TLE 和颞叶附加癫痫 (Temporal plus epilepsy)<sup>[48]</sup>。Agani 等<sup>[49]</sup>报道 83 例 TLE, 15 例 (18.1%) 有 SSS (小尖棘波), 49 例颞外癫痫仅 2 例 (4.1%) 有 SSS。15 例 TLE 的 MEG 中 5 例棘波合并 SSS, 而颞外癫痫无。SSS 在 TLE 为低波幅癫痫样发放。

**5.3.2 额叶癫痫 定位困难**<sup>[48,50]</sup>。MEG 为额叶癫痫 (Frontal lobe epilepsy, FLE) 定位及指导颅内电极安置的有效方法。Pellegrino 等<sup>[50]</sup>报道 17 例难治性 FLE, 颅内电极结合 dMSI (分布式磁源成像) 定位与记录到最高波幅发放电极的距离中位值小于 cm 级。

**5.3.3 后头部癫痫** 源于枕顶叶及颞叶后部或三者结合部癫痫临床及头皮 EEG 诊断困难。MRI 有很好的空间定位。但对内侧深部如扣带回的定位敏感性差<sup>[34]</sup>。MSI 定位 PPV 为 82% ~ 90%, 甚至可以代替颅内电极<sup>[23]</sup>。

Wilenius 等<sup>[23]</sup>报道 17 例顶叶癫痫 (Parietal lobe epilepsy, PLE), 14 例 MEG 有棘波 (2 ~ 34 个)。10 例局限性, 4 例为双侧。SAMepi 11 例有癫痫样活动, 4 例双侧棘波中 2 例为一侧局限性, 2 例仍为双侧。SAMepi 定位与 ECD 定位间距离中位值 20 mm (范围 6.8 ~ 90 mm)。SAMepi 7 例单一局限性距切除区边缘中位值 0 (0 ~ 3.7 cm), ECD 定位中位值为 1.0cm (范围 0 ~ 5.8 cm), BEM 中位值 0.5 cm (范围 0.5 ~ 5.8)。手术后 ECD 单一局限性的 10 例中 5 例 (50%)、SAMepi 9 例中 5 例 (56%) 发作消失。

**5.3.4 岛叶及岛盖癫痫** 岛叶联系广泛, 症状及头皮 EEG 诊断困难<sup>[51]</sup>。岛叶距 MEG 传感器远且有大量辐射位电流, 所以 MEG 定位敏感性差, 但仍优于头皮 EEG<sup>[34]</sup>。ECD 定位精确性差, 用分布式溯源成像 (Distributed source modeling) 可评价岛叶内网络分为: 前岛叶网络 (岛叶前部及额盖); 后岛叶网络 (岛叶后部及顶、颞盖)<sup>[10]</sup>。MRI 无病变的岛叶

癫痫, MEG 可以发现 SEEG 发现的棘波<sup>[52]</sup>。

Yin 等<sup>[39]</sup>报道 22 例岛叶癫痫, 18 例手术其中 15 例棘波偶极子簇证实 EZ 在岛叶, 14 例 HFO 出现在岛叶。完全切除 EZ 80% 无发作, 完全切除 HFO 为 87%。Chourasia 等<sup>[8]</sup>报道 24 例岛叶癫痫, 11 例 (46%) 称之为原发性岛叶偶极子簇 ( $\geq 5$  个棘波, 相距  $\leq 1$  cm); 13 例 (54%) 为继发偶极子簇 (棘波相距  $>1$  cm)。两者手术预后无差别, 分别为 80% 及 87% 无发作。Ahmed 等 (2018)<sup>[53]</sup>6 例儿童岛叶癫痫, 仅 MEG 发现岛叶岛盖有偶极子簇。术后 4 例 Engel I, 1 例 II, 1 例无改善。

Mohamed 等<sup>[51]</sup>报道 14 例岛叶岛盖癫痫。MEG 棘波溯源分三型: ① 前岛盖紧密偶极子簇 8 例; ② 后岛叶岛盖偶极子簇 2 例; ③ 散在偶极子 (岛叶、颞上回、颞、顶) 4 例。Kakisaka 等<sup>[54]</sup>报道 4 例额顶盖癫痫, 偶极子均在顶盖。3 例做颅内电极与之一致, 手术后 2 例发作消失。1 例因近语言区未手术。

**5.3.5 局灶性皮质发育不良 1/2 FCD 的 MEG 棘波范围大于 MRI 异常区**, 分散的 (相互  $>1$  cm) 偶极子区为激惹区, 紧密的 (相互  $<1$  cm) 为发作起始区<sup>[34]</sup>。沟底发育不良 MEG 很难发现其癫痫性活动, 用梯度磁场分布图 (Gradient magnetic field topography) 可以发现很小的棘波起始区。用现代动态统计参数分布 (Advanced dynamic statistical parameter mapping) 估计异常活动源优于 ECD, 80% 与颅内电极一致, ECD 仅为 40%<sup>[10]</sup>。

**5.3.6 结节性硬化** MEG 偶极子簇确定的活动性病变更优于发作时头皮 EEG<sup>[34]</sup>。MEG 发现 EZ 的敏感性 100%, 特异性 94%, 精确性 95%, 头皮 VEEG 为 56%, 80% 及 77%。MEG 的棘波源比 VEEG 更靠近结节<sup>[10]</sup>。

**5.3.7 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫** Kakisaka 等 (2011)<sup>[55]</sup>12 例临床诊断的伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫 (Benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECT)。6 例 ECD 位于围绕中央沟下方, 方向向前, 约在舌运动区。预后好。6 例 ECD 位于中央沟后壁, 唇面手足感觉区, 方向向后。起源于顶, 并非真 BECT。预后差。

**5.3.8 脑软化** He 等<sup>[56]</sup>报道 121 例脑软化合并难治性癫痫。73 例 (60.33%) MEG 溯源与 EZ 一致, 48 例 (39.67%) 不一致。术后随访 2 ~ 10 年。一致者 79.45% (58/73) 发作消失; 不一致者 62.5% (30/48) 发作消失。

## 6 脑磁图与癫痫脑网络

### 6.1 脑网络

癫痫为脑网络疾病<sup>[57]</sup>。大脑各区并非独立活动,生理功能的脑区在空间上可能有距离,在时间上是相关的,即功能联系。溯源分析方法的发展可洞察大脑神经磁信号的时间序列。图论(Graph theory)的参数如强度、重要脑区的联系或中央部位,即网络的重要结点(node),MEG在时间和空间的高分辨力可以了解大尺度的网络<sup>[10]</sup>。结点在网络中起中心作用的区域,对信号传递起至关重要的作用<sup>[58]</sup>。

MEG可以了解各脑区在致病性方面起不同的作用,在棘波前瞬间分析全脑的网络活动可显示棘波对网络的调控。癫痫网络的重要结点必须切除,否则很难达到发作消失<sup>[10,59]</sup>。局限性癫痫影响整个脑网络,而且目前的外科靶点仅为网络的某一局部称之为EZ。在术前做静息状态脑区间联系日益受到重视<sup>[60]</sup>。MEG网络分析可重建神经激活的时间顺序<sup>[36]</sup>。EZ和重要结点可能在同一部位,也可相隔一段距离<sup>[57,59]</sup>。局部图测定(Localgraphy measures)可以确定个别结点的性质及对网络的影响,改善外科预后<sup>[57]</sup>。

### 6.2 癫痫网络的临床应用

MEG网络分析对确定颅内电极位置有帮助,定侧的准确性为78%。术后网络整合性增加预后好,并可预测VNS的预后<sup>[10]</sup>。多个偶极子簇表明癫痫网络广泛或有多个网络<sup>[41]</sup>。

van Dellen等<sup>[59]</sup>报道20例有病变的癫痫,以术前静息态MEG为基础(T0)评价切除后3~7月(T1)和9~15月(T2)做网络分析,评价不同频率的功能联系。T0:低 $\alpha$ 带在发作间联系增加,尤其在病变区。网络呈碎片化(leaf fraction)在T0及T2最明显,仅见于发作消失者。发作频率与切除联系呈正相关。Nissen等<sup>[58]</sup>报道22例难治性癫痫,用波束成形的时间顺序重建90个解剖标记(皮质和皮质下)计算结点状态。14例结点在切除范围内均无发作(敏感性57%、特异性100%、精确性73%)。Ramaraju等<sup>[61]</sup>报道31例难治癫痫,在静息状态下对114个脑区用MEG分析其相互关系,分为高和低强度结点。切除高强度结点术后无发作( $P=0.01$ )。Aydin等<sup>[60]</sup>分析术后Engel II a(7例)及Engel III、IV(5例)病例。用子波最大熵值分析 $\theta\beta\alpha$ 频带的波幅包络相关性(Amplitude envelope correlation),估计其联系性。发作消失患者脑区间

联系弱,有单独的区域网络。Pourmatabbed等<sup>[51]</sup>在静息状态下用MEG的波束成形重建功能联系,比较健康人(22例)、左侧TLE(25例)及右侧TLE(16例)的半球间联系。三组均有不同的网络性质。这些研究表明仍有发作时脑网络联系增强,术后无发作者联系减弱。切除关键网络结点可以提高手术成功率<sup>[58]</sup>。

## 7 小结与展望

MEG应用于临床始于上世纪80年代。近20年来在癫痫外科术前定位中MEG的作用日益受到重视。因MEG为无创性颅外记录,传感器可多达200~300个,MEG磁场信号不受颅骨等的干扰。所以其定位价值优于头皮VEEG。但不如颅内电极。可以指导颅内电极的放置。如MEG定位与VEEG及MRI一致,甚至可以减少有创性颅内电极的应用。MEG的缺点是价格昂贵,对辐射位电流源不敏感,对深部起源的癫痫定位困难,但近来有很多新的后处理算法克服了一些缺点。我国MEG起步稍晚,随着我国脑磁图机器的逐渐安置与投入使用,今后有待更多国内的MEG研究,引进新科技成果更好地发挥MEG的临床应用效果。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Plumme C, Vagrim SJ, Woods WP, *et al.* Interictal and ictal source localization for epilepsy using high-density EEG with MEG: a prospective long-term study. *Brain*, 2019, 142 (4): 932-951.
- 2 Poghosyan V, Rampp S, Wang ZI. Magnetoencephalography (MEG) in epilepsy and neurosurgery. *Front Hum Neurosci*, 2022 14, 16: 873153.
- 3 Tenney JR, Fujiwara H, Horn PS, *et al.* Comparison of magnetic source estimation to intracranial EEG, resection area and seizure outcome. *Epilepsia*, 2014, 55 (11): 1854-1863.
- 4 Zhang C, Liu W, Zhang J, *et al.* Utility of magnetoencephalography combined with stereo-electroencephalography in resective epilepsy surgery: a 2-year follow-up. *Seizure*, 2022, 97: 94-101.
- 5 Marline G, Anne-Sophie D, Romain C, *et al.* Simultaneous SEEG-MEG-EEG recoding overcome the SEEG limited spatial sampling. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 68-72.
- 6 Murakami H, Wang ZI, Marashly A, *et al.* Correlating magnetoencephalography to Stereo-electroencephalography in patients under going epilepsy surgery. *Brain*, 2016, 139 (11): 2935-2947.
- 7 Stefan H, Hummel C, Scheler G, *et al.* Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. *Brain*, 2003, 126 (Pt 11): 2396-2405.
- 8 Chaurasia N, Qach M, Gavvala J. Insular magnetoencephalography dipole clusters in patient with refractory focal epilepsy. *J Clin Neurophysiology*, 2021, 38 (6): 542-546.





- 9 Vivekananda U, Cao C, Liu W, *et al.* The use of simultaneous stereo-electroencephalography and magnetoencephalography in localization the epileptogenic focus in refractory focal epilepsy. *Brain Commun*, 2021, 3 (2) : fcab072.
- 10 Otsubo H, Ogawa H, Pang E, *et al.* A review of magnetoencephalography use in pediatric epilepsy: an update on best practice. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2021, 21 (11) : 1225-1240.
- 11 Eliashiv DS, Elsas SM, Squires K, *et al.* Ictal magnetic source imaging as a localizing tool in partial epilepsy. *Neurology*, 2002, 59: (10) 1600-1610.
- 12 Vivechananda U. Redefining the role of magnetoencephalography in refractory epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 70-73.
- 13 Koster I, Ossenblok P, Brekelmans GJ, *et al.* Sensitivity of magnetoencephalography as a diagnostic tool for epilepsy: a prospective study. *Epileptic Disord*, 2022, 22 (3) : 264-272.
- 14 Iwasaki M, Pestana E, Burgess RC, *et al.* Detection of epileptiform activity by human interpreters: Blinded comparison between electroencephalography and magnetoencephalography. *Epilepsia*, 2005, 46 (1) : 59-68.
- 15 Lee JW, Tanaka N, Shiraishi H, *et al.* Evaluation of postoperative sharp wave forms through EEG and magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27 (1) : 7-11.
- 16 Alkawadri R, Burgess RC, Kakisaka Y, *et al.* Assessment of the utility of ictal magnetoencephalography in the localization of the epileptic seizure onset zone. *JAMA Neurology*, 2018, 75 (10) : 1264-1272.
- 17 Bagié A, Funke ME, Ebersole J, *et al.* American Clinical MEG society (ACMEGS) position statement: The value of magnetoencephalography MEG/Magnetic source imaging (MSI) in noninvasive presurgical evaluation of patient with medically intractable localization-related epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2009, 26 (4) : 290-293.
- 18 Anand A, Magnotti JF, Smith DN, *et al.* Predictive value of magnetoencephalography in guiding the intracranial implant strategy for intractable epilepsy. *J Neurosurg*, 2022, 18: 1-11.
- 19 Mohamed IS, Toffa DH, Rohert M, *et al.* Utility of magnetic source imaging in nonlesional focal epilepsy: a prospective study. *Neurosurg Focus*, 2020, 48 (4) : E16.
- 20 Duez L, Tonnisi M, Hanson PO, *et al.* Electromagnetic source imaging in presurgical workup of patients with epilepsy: A prospective study. *Neurology*, 2019, 92 (6) : e576-e586.
- 21 Ebersole JS, Ebersole SM. Combining MEG and EEG source modeling in epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27 (6) : 360-371.
- 22 Rampp S, Stefan H, Wu X, *et al.* Magnetoencephalography for epileptic foci localization in a series of 1000 cases. *Brain*, 2019, 142 (10) : 3059-3071.
- 23 Wilenius J, Lauronen L, Kirveskari E, *et al.* Interictal Magnetoencephalography in parietal lobe epilepsy—Comparison of equivalent current dipole and beamformer (SAMepi) . *Clin Neurophysiol Practice*, 2020, 5: 64-72.
- 24 Pizzo F, Roehri N, Villaton SM, *et al.* Deep brain activities can be detected with magnetoencephalography. *Nature Communication*, 2019, 10 (1) : 971-984.
- 25 Pataria E, Simos PG, Castillo EM, *et al.* Dose magnetoencephalography add to scalp vides-EEG as a diagnostic tool in epilepsy surgery? *Neurology*, 2004, 62: 943-948.
- 26 Colon JA, Ossenblok P, Nieuwenhuis L, *et al.* Use of routine MEG in the primary diagnostic process of epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2009, 26 (5) : 326-332.
- 27 Duez L, Berrizky S, Tankisi H, *et al.* Added diagnostic value of magnetoencephalography (MEG) in patient suspected for epilepsy, where previous extensive EEG work up was unrevealing. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127 (10) : 3301-3305.
- 28 Edmonds BD, Weich W, Sagawa Y, *et al.* The role of magnetoencephalography and single photon emission computed tomography in evaluation of children with drug resistant epilepsy. *J Child Neurology*, 2021, 36 (8) : 673-679.
- 29 Kakisaka Y, Kubota, Wang ZI, *et al.* Use of simultaneous depth and MEG recording may provide complementary information regarding the epileptogenic region. *Epileptic Disord*, 2012, 14 (3) : 298-303.
- 30 De Tiegé X, Carrtte E, Legras B, *et al.* Clinical added value of magnetic source imagings in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosury Psychiatry*, 2012, 84 (4) : 417-423.
- 31 Knowlton RC, Elgavish R, Howell J, *et al.* Magnetic source imaging in epilepsy surgery: A prospective study. *Ann Neurol*, 2006, 59 (5) : 835-842.
- 32 Rampp S, Kaltenhäuser M, Weigel D, *et al.* MEG correlates of epileptic high gamma oscillations in invasive EEG. *Epilepsia*, 2010, 51 (8) : 1638-1642.
- 33 Schneider F, Alexopoulos AV, Wang Z, *et al.* Magnetic source imaging in nonlesional neocortical epilepsy: Additional value and comparison with IC EEG. *Epilepsy & Behavior*, 2012, 24 (2) : 234-240.
- 34 Kharker S, Knowlton R. Magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 46: 19-26.
- 35 Wheless JW, Willmore LJ, Breier JI, *et al.* A comparison of magnetoencephalography, MRI, and V-EEG in patient evaluated for epilepsy surgery. *Epilepsia*, 1999, 40 (7) : 931-941.
- 36 Juárez-Martínez EL, Nissen IA, Idema S, *et al.* Virtual localization of the seizure onset zone: Using non-invasive MEG virtual electrodes at stereo-EEG electrode location in refractory epilepsy patients. *Neuro Image Clinical*, 2018, 19: 758-766.
- 37 Liu W, Tian S, Zhang J, *et al.* Utility of stereo-electroencephalography recording guided by magnetoencephalography in the surgical treatment of epilepsy patients with negative magnetic resonance imaging result. *International J Neurosience*, 2019, 129 (1) : 1045-1052.
- 38 Gao R, Yu T, Xu C, *et al.* The value of magnetoencephalography for stereo-EEG -guided radiofrequency thermocoagulation in MRI-negative epilepsy. *Epilepsy Research*, 2020, 163: 106322.
- 39 Yin C, Zhang X, Chen Z, *et al.* Detection and localization of interictal ripples with magnetoencephalography in the presurgical evaluation of drug-resistant insular epilepsy. *Brain Research*, 2019, 1, 1706: 147-156.
- 40 Velmurugan J, Nagarajin SS, Mariyappa N, *et al.* magnetoencephalographic imaging of ictal high-frequency oscillation (80-200 Hz) in pharmacologically resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59 (1) : 190-202.
- 41 Nair RR, Otsubo H, Shroff HH, *et al.* MEG predicts outcome following surgery for intractable epilepsy in children with normal or nonfocal MRI findings. *Epilepsia*, 2007, 48 (1) : 149-157.

- 42 EI Tahy R, Wang ZI, Thandar A, *et al.* Magnetoencephalography and ictal SPECT in patient with failed epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129 (8) : 1651-1657.
- 43 Guo K, Wan J, Cui B, *et al.* [<sup>18</sup>F]FDG/MRI and magnetoencephalography may improve presurgical localization of temporal lobe epilepsy. *European Radiology*, 2022, 32 (5) : 3024-3034.
- 44 Vadera S, Jehi L, Burgess RC, *et al.* Correlation between magnetoencephalography-based “cluslrectomy” and postoperative seizure freedom. *Neurosury Focus*, 2013, 34 (6) : E9.
- 45 Mohamed IS, Otsuho H, Ochi A, *et al.* Utility of magnetoencephalography in the evaluation of recurrent seizures after epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2007, 48 (11) : 2150-2159.
- 46 Kirchberger K, Hummel C, Stefan H. Postoperative multichannel magnetoencephalography in patients with recurrent seizure after epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand*, 1998, 89 (1) : 1-7.
- 47 Park CK, Hwang SJ, Jung NY, *et al.* Magnetoencephalography as a prognostic tool in patient with medically intractable temporal lobe epilepsy. *World Neurosurg.* 2019, 123: e753-e759.
- 48 Martire DJ, Wong S, Workewych A, *et al.* Temporal-plus epilepsy in children: A connectomic analysis in magnetoencephalography. *Epilepsia*, 2020, 61 (8) : 1691-1700.
- 49 Agari D, Jin K, Kakisaka Y, *et al.* Magnetoencephalography to confirm epileptiform discharge mimicking small sharp spike in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* , 2021, 132 (8) : 1785-1789.
- 50 Pellegrino G, Xu M, Alkuwait A, *et al.* Effects of independent component analsis on magnetoencephalography source localization in presurgical frontal lobe epilepsy patients. *Front Neurol*, 2020, 11: 479-490.
- 51 Mohamed IS, Gibbs SA, Robect M, *et al.* The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54 (11) : 1950-1959.
- 52 Kakisaka Y, Alkawadri R, Wang ZI, *et al.* Sensitivity of scalp 10-20 EEG and magnetoencephalography. *Epileptic Disord*, 2013, 15 (1) : 27-31.
- 53 Ahmed R, Otsubo H, Corter III S, *et al.* Diagnostic evaluation and surgical management of pediatric insular epilepsy utilizing magnetoencephalography and invasive EEG monitoring. *Epilepsy Research* , 2018, 140: 72-81.
- 54 Kakisaka Y, Iwasaki M, Alexopoulos AV, *et al.* Magnetoencephalography in fronto-parietal opercular epilepsy. *Epilepsy Research*, 2012, 102 (1-2) : 71-77.
- 55 Kakisaka Y, Iwasaki M, Haginoya K, *et al.* Somatotopic distribution of perirolandic spikes may predict prognosis in pediatric-onset epilepsy with sensorimotor seizure. *Clin Neurophysiology*, 2011, 122 (5) : 869-873.
- 56 He X, Zhou J, Teng P, *et al.* The impact of MEG results on surgical outcome in patients with drug-resistant epilepsy associated with focal encephalomalacia: a single-center experience. *J Neurology*, 2020, 267 (3) : 812-822.
- 57 Paurmotabbed H, Wheless JW, Babajanu-Feremi A. Lateralization of epilepsy using intrahemispheric brain networks based on resting-state MEG data. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41 (11) : 2964-2979.
- 58 Nissen IA, Stam CJ, Reijmeveled JC, *et al.* Identifying the epileptogenic zone in interictal resting-state MEG source-space networks. *Epilepsia*, 2017, 58 (1) : 134-148.
- 59 van Dellen E, Dauw L, Hillebrand A, *et al.* Epilepsy surgery outcome and functional network alteration in longitudinal MEG: a minimum spanning analysis. *Neuro Image*, 2014, 86: 354-363.
- 60 Aydin U, Pellegrino G, AlioBK, *et al.* Magnetoencephalography resting state connectivity patterns as indicatives of surgical outcome in epilepsy patient. *J Neural Eng*, 2020, 17 (3) : 035007.
- 61 Ramaraju S, Wang Y, Sinka N, *et al.* Removal of interictal MEG-derived network hubs is associated with postoperative seizure freedom. *Front Neurol*, 2020, 11: 563847.

# 基于山东省脑电图医疗质量控制体系的初步建设与实践



马倩倩<sup>1</sup>, 陈叶红<sup>1</sup>, 罗俊霞<sup>1</sup>, 侯广舜<sup>1</sup>, 王琳<sup>1</sup>, 耿贵富<sup>1</sup>, 陈凤干<sup>2</sup>, 孙丽娜<sup>3</sup>, 王广磊<sup>4</sup>, 巩克波<sup>5</sup>, 高在芬<sup>1</sup>

1. 山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)癫痫中心(济南 250022)

2. 滕州市妇幼保健院 儿科(滕州 277500)

3. 安丘市人民医院 神经电生理(安丘 262100)

4. 泰安市妇幼保健院 儿科(泰安 271000)

5. 山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)医院联盟部(济南 250022)

**【摘要】**近年来,随着神经电生理专业的飞速发展,脑电图监测技术在国内医疗机构的应用越来越普遍,但在脑电图专业突飞猛进的同时也暴露了部分脑电图监测单元脑电图像记录质量欠佳、诱发实验不规范、诊断术语不统一的现象时有发生,因此脑电图技术医疗质量控制体系的建设迫在眉睫。本文以山东大学附属儿童医院癫痫中心的质控管理工作为例,初步探讨山东省脑电图技术的质控体系建设与实践效果分析。

**【关键词】**脑电图;医疗质量控制体系;互联网;远程质控

医疗质量控制管理是医院持续高质量发展的核心,保障医疗质量安全也显得尤为重要。对于医疗机构而言,高质量学科发展依赖于两方面的管控,即提升专业技术水平与专业质量管理,没有质量保障的技术革新对医院发展是不利的<sup>[1]</sup>。因此医疗行业应该坚持以标准化、规范化、细节化的管理为抓手,以环节质控为措施,实现医疗工作动态性、有序性、可持续性的质量控制,保障医疗安全。

## 1 脑电图技术质控管理体系建设的背景与障碍

医疗质量管理涉及到医疗工作的每个学科专业和管理部门,而脑电图专业也不例外。近年来,脑电图监测技术作为神经系统疾病重要的临床辅助检查手段,被广泛应用于癫痫、脑炎、脑病、抽动障碍等神经系统疾病的鉴别和诊断、重症患者的脑功能评估及脑科学研究等领域。脑电图监测技术的记录质量和诊断水平也直接影响了临床诊疗决策。但国内各地区脑电图监测单元建设标准不统一、脑电图操作及诊断术语欠规范,限制了脑电图专业的同质化发展。因此脑电图监测技术的医疗质量控制工作亟待通过制定统一的质量控制管理

指南予以规范。但脑电图监测技术医疗质控数据量庞大、数据类型多样、数据结构不统一,造成了脑电图质控工作流程的复杂性,同时也制约了脑电图质控体系的快速建设和发展。因此如何制定严谨合理的脑电图质控工作流程是目前该专业发展的瓶颈之一。

结合国内脑电图监测技术的发展状况来看,脑电图质控工作的发展存在着很多阻碍:①国内目前尚未看到统一的脑电图质量指标,例如运用哪些指标可以客观地反映脑电图技术监测质量及诊断水平?这些指标是否可以量化?是否可以大范围推广?;②尚未建立统一地、常态化地脑电图质控体系及工作流程,仅仅在少部分癫痫中心中可见到质量管理的“专项行动”,且处于“一盘散沙”的状态,由此可见,仅仅依靠部分癫痫中心的质控工作无法统筹质控国内的脑电图监测技术,制约了脑电图专业的同质化发展;③国内目前还没有建立起高质量的信息系统来开展脑电图质量管理工作,无法将繁琐的质控流程及工作细节智能化,人工成本的支出同时限制了脑电图质控工作的落实<sup>[2]</sup>;④部分脑电图监测单元对于脑电图技术更新及指南规范统一的技术标准落实不认真、不到位<sup>[2]</sup>。

另外,随着互联网时代的崛起,“互联网+远程质控”也成为了各个专业质控管理的重要手段。而脑电图专业的医疗质量控制体系的建设完善也必然离不开互联网质控手段,但同样面临诸多



问题和障碍<sup>[3]</sup>：① 脑电图远程质控缺乏国家级指南等统一标准，无法统筹国内各级癫痫中心和脑电图监测单元的质控效果；② 目前国内尚未成立国家级脑电图质控中心，缺乏分级质控体系，无法保障互联网质控效果；③ 由于国内各医疗机构的脑电图监测设备不统一，部分监测仪性能差别大，在远程脑电图质控实施过程中可能影响质控效果；④ “互联网+远程质控”人才相对匮乏，也缺乏质控管理工作人员的考核标准，难以评判脑电图专业的远程质控效果。

因此摆脱脑电图专业技术质控管理的“散沙状态”，实现“全国上下一盘棋”的脑电图质控管理体系构建困难重重，质控工作任重而道远。

## 2 脑电图技术质控评价内容

目前国内尚无统一的质控工作流程，直接制约了脑电图质控管理工作在国内大范围的推行。如何使脑电图质控工作细节化、程序化、易操作化，是我们目前亟待解决的关键问题。

为加速脑电图质控工作的推行，山东大学附属儿童医院癫痫中心质控小组将美国著名的质量管理专家戴明提出的 PDCA 循环理念<sup>[4]</sup>融入到脑电图质量控制的日常工作中，并提出脑电图六大质控评价点理念，依据发现问题、提出问题、整改问题、持续改进的循环模式，达到脑电图技术记录质量持续改进的效果。

脑电图质控工作包括技术操作质控、脑电图诊断报告质控、远程会诊合作单位的脑电图质控、急危重症患者和危急值的质控、教学培训质控、科研质控等六个方面，见图 1。

### 2.1 技术操作质控

脑电图规范化操作可提高其记录质量，为临床医疗提供准确的脑电图诊断结论。每日均由专业的神经电生理医师从电极佩戴、诱发实验、导联设置、参数设置、肌电与特殊电极佩戴、巡视画面质量、患儿家长沟通注意事项等方面对每份脑电图操作技术进行质量控制，及时发现并纠正每例脑电图监测所存在的问题，并进行量化赋分，保障监测质量。

### 2.2 脑电图诊断报告质控

可推动脑电图诊断标准规范化，统一专业术语，以利于专业内的合作与交流，保障脑电图专业在国内的同质化发展。每日由中级职称及以上的专职神经电生理医师从病人基本信息填写、病史资料留存、面部特写、背景活动、发作间期放电描述、发作类型的正确识别和描述、特殊异常波形、异常

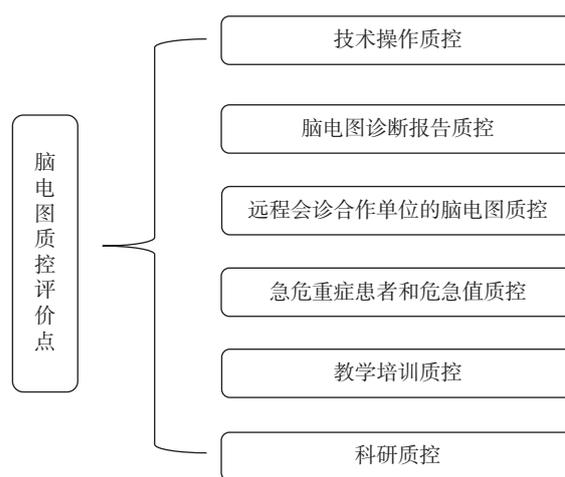


图 1 脑电图质控评价点

脑电图资料留存等方面对每份脑电图报告进行质量控制，并进行量化赋分。在脑电诊断报告出具之前完成质控管理，保障脑电图诊断的准确性。

### 2.3 远程会诊合作单位的脑电图质控

近年来，“互联网+”的医疗模式越来越受欢迎，脑电图远程会诊平台的建设应用也愈加广泛。本中心提出以我院脑电图远程会诊平台为载体，针对山东省内外远程会诊联盟单位传输的脑电图原始数据，由专业的神经电生理医师在线移动审查脑电图操作及诊断，质控内容主要包括会诊申请单位患者资料、脑电图操作、图像质量及诊断报告质控，最后形成电子版整改意见，回传被质控单位，减少人力、物力消耗，从而提高质控效率，保障基层医疗机构的脑电图监测工作可以规范化、标准化、高效化、精准化运行。

### 2.4 急危重症患者和危急值的质控

质控标准主要包括脑电图操作技术和诊断报告的质控、危急情况（如低电压、电静息、爆发-抑制、癫痫持续状态等）的正确识别及预警、实时反馈临床医师。保障急危重症患者脑电图监测质量和脑电诊断报告的准确性、时限性，提高临床医师对急危重症及癫痫发作患者的诊疗水平，降低不良事件的发生率。

### 2.5 教学培训质控

一方面，本质控中心定期进行脑电图相关的业务学习；另一方面，针对进修医师，保持因材施教、分层次教学、手把手教学特色，分批次进行进修医生阶段性考核工作，同时定期召开进修医生座谈会，反馈教学质量，做好进修医师的教学培训工作。基层人员的规范化培训，间接性地实现了国内脑电图专业的规范化发展。

## 2.6 科研质控

本质控中心成立科研小组，每年度制定科研计划和目标，实时推进科研工作计划。在保障医疗工作发挥带头作用的同时，重视科研发展，提高脑电图专业的学术影响力，推动脑电图专业在国内的高水平、高质量发展。

未来脑电图质控管理应摒弃传统的“被动管理、事后管理”<sup>[5]</sup>，并掌握现代化的脑电图质控理念，即由“终末、事后、单向”性质的质控管理模式转变为“全程、实时、互动”质控模式<sup>[6]</sup>，促进脑电图技术质量管理的持续改进，并注重“医教研”同步发展，进一步助力国内脑电图质控管理工作。

## 3 脑电图技术质量控制效果分析

山东大学附属儿童医院癫痫中心通过 PDCA 循环管理模式，每日常规对本中心和远程会诊联盟单位的脑电图监测和诊断报告，按上述质控评价点进行全方位的质控管理，更直观、准确地反映脑电图日常工作中暴露的问题，做到发现问题、提出问题、整改问题，实现脑电图技术质量控制常态化，持续改进脑电图监测质量和诊断报告质量。

### 3.1 脑电图记录质量的质控管理效果分析

针对本中心 2022 年 12 月-2023 年 1 月的脑电图监测质量每日由专业的神经电生理医师在日常巡视和阅图过程中，从电极佩戴位置、诱发实验、导联设置、参数设置、肌电与特殊电极佩戴、巡视画面质量、患儿家长沟通注意事项等方面对每份脑电图操作技术进行质量控制，并进行量化赋分。由图 2 可以看出在未进行脑电图记录质量质控管理之前，各位脑电图操作技师的量化赋分值偏低，均 <65%，暴露了诸多脑电图操作规范及记录质量的问题和不足。在纳入质控管理后，第 2 周脑电图记录质量即出现了明显改善，人均量化赋分值均 >65%，达到了质的改变。第 8 周脑电图记录质量持续改进，人均量化赋分值均 >75%，可见通过实时监督与纠正，可以不断持续改进脑电图监测技术，保障脑电图监测质量，从而进一步保障脑电图数据的正确解读及报告书写。

### 3.2 脑电图诊断水平的质控管理效果分析

针对本中心 2022 年 12 月-2023 年 1 月的脑电图诊断报告每日由中级职称及以上的神经电生理医师从病人基本信息填写、病史资料留存、面部特写、背景活动、良性变异性图形的正确识别、发作间期放电描述、发作类型的正确识别和描述、特殊异常波形的描述、异常脑电图资料留存等方面对每

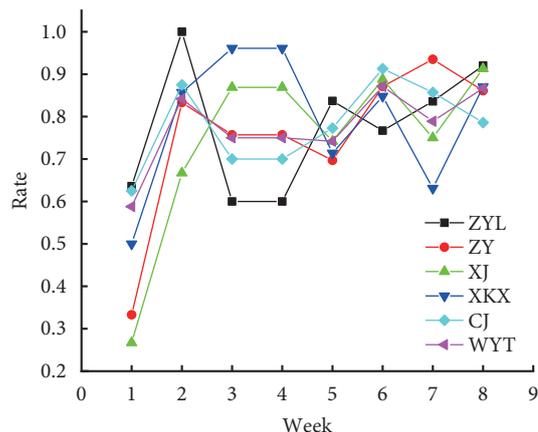


图 2 质控管理后的脑电图记录质量水平

份脑电图诊断报告进行质量控制，并进行量化赋分。由图 3 可以看出神经电生理医师起点水平参差不齐，跟工作经验成正相关性，质控工作第 1 周开始 90% 医师诊断报告准确率均有不同程度的提高，第 5 周报告质量出现明显转折，并接近线性升高趋势，第 8 周 90% 以上的人员可以达到近满分水平（满分率 90%~100%），之后高水平维持脑电图诊断报告准确率、规范率，为临床诊疗提供了可靠的客观依据，大大提高了本院神经系统疾病的诊疗水平。

### 3.3 远程会诊联盟单位-脑电图记录质量的质控管理效果分析

抽选 2022 年 1 月-2023 年 3 月期间山东省 3 家（其余 11 家联盟单位因数据量少，暂无统计意义）远程会诊联盟单位传输至我中心远程会诊平台的脑电图原始数据，由专业的神经电生理医师在线审查脑电图操作及诊断，进行质量控制管理。从图 4 可以看出初始 3 家单位的脑电图记录满分率均 <60%；在纳入质控管理后，第 3 季度其中 2 家脑电图记录质量出现了明显改善，脑电图记录满分率达到了 80% 以上；在第 4~5 季度的质控管理后，脑电图记录质量满分率均达到 70%~100%，可见经过 1.25 年的脑电图质控管理后，基层医疗机构的脑电图监测质量得到了很大程度的改善，但也暴露了远程质控的部分弊端。

借助脑电图远程会诊平台的质控系统，相较于现场质控管理而言，质控管理工作存在一定的滞后性，即“事后质控”<sup>[5]</sup>，无法在患者接受脑电图监测的过程中，得到有效的质控管理，针对基层单位操作不规范的问题，缺乏及时纠正的效果；同时从图 4 可以看出，远程质控的效果提升时间较现场质控时间长。但从长远来看，远程质控可以充分利用

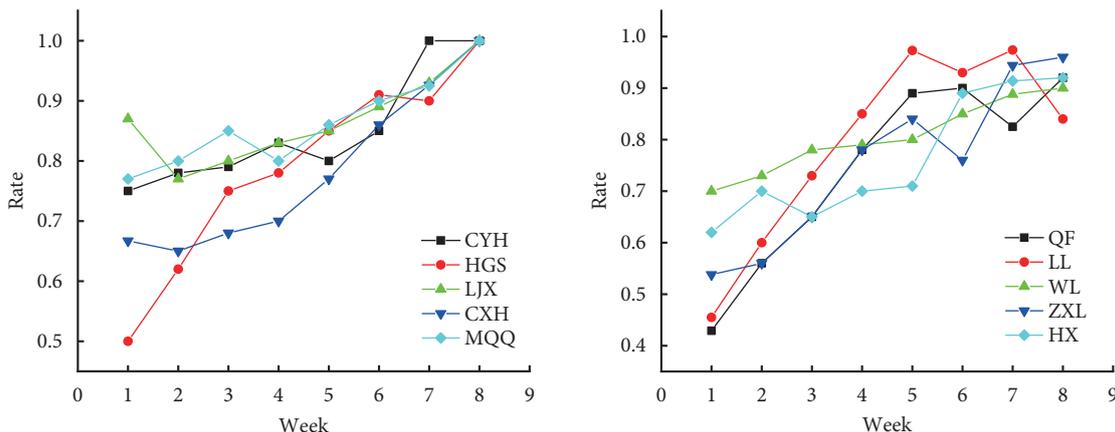


图3 质控管理后的脑电图诊断水平

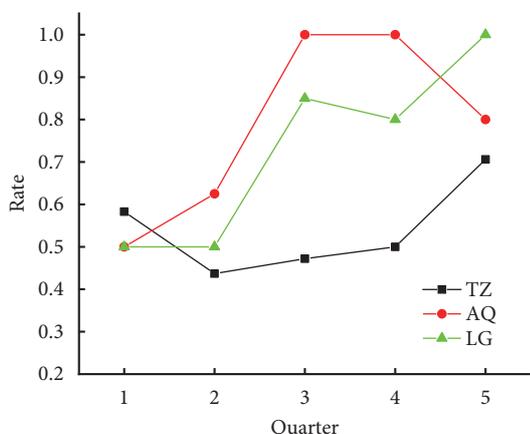


图4 质控管理后的远程会诊联盟单位-脑电图记录质量水平

远程会诊平台，减少人力、物力消耗，从而提高质控效率，经过长时间的远程质控管理，可以持续保障基层医疗机构的脑电图监测工作规范化运行，也不失为促进山东省内脑电图专业同质化发展的简易手段。

因此通过基于山东省内脑电图质控体系的建设与实践，在日常脑电图监测工作中，依据 PDCA 循环质控模式，不断发现问题、整改问题，可持续改进脑电图监测质量，并呈“螺旋式上升”。该质控体系可操作性强、质控管理效果显著，并助力我中心成功申请了“济南市儿童脑电图质量控制中心”。脑电图质控工作虽任重而道远，但借助此平台，可进一步保障山东省地区脑电图专业的规范化发展，进一步达到医疗安全的目的。

### 4 展望

目前国内尚无统一的脑电图技术质控管理标准，也无相关的质控管理组织，大部分癫痫中心缺乏脑电图质控理念，而率先发展脑电图质控的医疗

单位承担的工作繁重且复杂，虽达到了质控管理的效果，但相对互联网模式而言，缺乏质控效率性和预警性。因此，未来可将传统的人工管理模式转变成互联网智能模式<sup>[7]</sup>，制定统一的脑电图质控标准，构建脑电图质控云平台 and 质控评价体系，系统化管理质控工作，继而实现脑电图质控数据化、智能化、规范化。

随着数字化时代的发展，未来在互联网智能平台的协助下，实现智能化数据跟踪<sup>[8]</sup>，对脑电图质控标准和日常可能存在的质量管理风险进行智能分析和预警，有效提高质控管理水平，并实现脑电图质量的持续改进。

**致谢** 特别感谢中国抗癫痫协会刘晓燕副会长、张慧秘书长、段立嵘副秘书长对我院癫痫中心脑电图监测技术质控管理工作和此篇文章的大力指导和帮助！

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 严建军. 医疗质控管理对医院质量持续改进相关作用的探讨. 中国医院管理, 2018, 38 (6): 73-75.
- 2 费菲. “互联网+”时代, 医疗质量与安全在变和不变中的实践精髓. 中国医药科学, 2015, 5 (23): 4-8.
- 3 杨健峰, 阎俊, 申夏夏, 等. 走出“互联网+远程质控”的发展困境. 中国信息界, 2017 (2): 90-91.
- 4 杨祖群, 杨定萍. 运用PDCA循环提高儿童视频脑电图记录质量. 重庆医学, 2008 (2): 210.
- 5 王友俊, 胡磊. 医疗质量控制与医院信息化. 重庆医学, 2008 (21): 2413-2414.
- 6 陆敏, 傅雅丽. 信息化医疗质量控制模式的应用探讨. 中医药管理杂志, 2013, 21 (4): 343-344.
- 7 姚侃敏, 潘自来, 宋琦, 等. 影像云在放射诊断质控工作中的应用价值. 中国医学计算机成像杂志, 2018, 24 (5): 401-405.
- 8 余淑洁. “互联网+人工智能”的全新质控模式在放射诊断质控工作中的应用. 中医药管理杂志, 2021, 29 (7): 211-212.

# DNM1 基因变异所致发育性癫痫性脑病一例



郭佳<sup>1</sup>, 肖翔宇<sup>2</sup>, 姚磊<sup>1</sup>, 姜英楠<sup>1</sup>, 谭新璐<sup>1</sup>, 王琳<sup>4</sup>, 刘瑞寒<sup>3</sup>, 李秋波<sup>3</sup>, 孔庆霞<sup>4</sup>

1. 济宁医学院 临床医学院 (济宁 272000)
2. 山东大学齐鲁医学院 (济南 250100)
3. 济宁医学院附属医院 儿科 (济宁 272000)
4. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)

【关键词】 DNMI 基因; 发育性癫痫性脑病; 癫痫性痉挛发作; 生酮饮食; 氨乙酸钠

DNM1 基因位于染色体 9q34, 编码动力蛋白 1, 是动力蛋白家族蛋白的一种成员<sup>[1]</sup>。该蛋白是一种机械化学 GTP 酶, 主要参与网格蛋白介导的内吞和内吞囊泡分裂, 其仅在神经元中表达, 主要定位于突触前末端, 参与突触囊泡的内吞和神经递质释放后的膜循环<sup>[2]</sup>。DNM1 基因的变异可导致发育性癫痫性脑病 31 型 (Developmental epileptic encephalopathy 31, DEE31), DEE31 是一种严重的早期婴儿癫痫性脑病, 临床特征为早发型难治性癫痫、智力和语言发育障碍、运动障碍和肌张力低下, 癫痫性痉挛发作是最常见的发作形式, 脑电图常表现为多灶性放电、高幅失律<sup>[3-5]</sup>。本文报道一例女性患儿表现为多种形式的全面性 (痉挛发作、强直发作) 和局灶性运动发作, 服用多种抗癫痫发作药物仍发作频繁, 加用氨乙酸钠, 癫痫控制效果较好, 但出现了身体不自在扭动, 全外显子测序发现患者 DNMI 基因新生突变, 具体诊疗过程报道如下, 以期对相关疾病的临床诊疗提供一定参考。

**病例资料** 患儿女, 3 岁。因“发作性抽搐 2 年余”于入住我院小儿神经科。患儿 2 年余前 (2019-06-02, 约 3.5 月龄) 无明显诱因出现抽搐发作, 眼睑、面部及肢体抽搐, 持续数秒, 最长 1 min, 严重时 1 天内最多发作 8 次, 病初每日均有发作, 诊断“癫痫”。2019-11-08 (约 9 月龄) 时发作形式改变, 表现为点头、肢体上抬、成串或单发, 平均 2~3 串/日, 6~10 次/串, 先后服用“左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平、氯硝西洋、拉考沙胺、丙戊酸、小儿抗痫胶囊, 并行生酮饮食 (目前仍在生酮饮食)”, 痉挛发作控制欠佳。2022-01-04 住院

行促肾上腺皮质激素治疗 28 天, 症状改善不明显, 发作频率较前频繁, 2022-02-18 加用氨乙酸钠, 氨乙酸钠加量至 1 000 mg/日发作减少, 加量至 1 500 mg/日后无肉眼可见发作, 10 余天后出现身体不自在扭动, 将喜保宁减量, 上述症状消失, 但脑电图记录到挤眼、耸肩或肢体内收上抬, 单发。2022-05-23 在清华大学玉泉医院行迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS), 发作控制, 发作次数较前明显减少。既往史: 否认手术、外伤史, 否认食物过敏史。个人史: G2P2 (1 个哥哥体健), 足月剖宫产, 无围产期缺氧窒息, 智力运动发育迟缓, 3 月龄俯卧时可短暂抬头、手会抓握, 现不会竖头, 无追声、追视。无家族史。查体: 头围 46.0 cm, 神志清, 精神可, 无皮疹, 双肺呼吸音清, 心音有力, 腹平软, 肝脾不大, 颈软, 克氏征、布氏征、巴氏征阴性, 四肢肌张力低, 手脚偏小。患儿目前口服抗癫痫发作药物: 托吡酯: 25 mg 每 12 h 一次; 丙戊酸钠口服液: 6 ml 每 12 h 一次; 氨乙酸钠: 早 1 片、晚 1+1/4 片; 小儿抗痫胶囊: 早中晚各 4 粒; 氯巴占: 2.5 mg 每 12h 一次, 正在加药中 (2022-08-29, 因脑电异常放电重) 计划减停氨乙酸钠。调整 VNS 参数, 发作控制欠佳, 抽搐的幅度较前略小减轻, 但时间在延长, 1 min ~ 0.5 h 不等。

**辅助检查** 实验室检查: 肝肾功、电解质、血常规、凝血常规、心肌酶谱, 血、尿有机酸代谢正常。视频脑电图 (Videoelectroencephalography, VEEG): 2019-06-02 VEEG 示: 左右中后颞区少许放电。2019-06-07 VEEG 示: 双目左凝视、口唇发青、吞咽动作、肢体及眼眉抖动, 四肢不详, 多灶性发作, 2 次起源于右侧颞区的局灶性发作。2021-12-20 VEEG 示: 异常幼儿视频脑电图, 高峰失节律、痉挛发作。2022-03-01 背景活动: 全导弥漫性

DOI: 10.7507/2096-0247.202306006

基金项目: 济宁医学院贺林院士新医学科研基金 (JYHL2019FMS04);

济宁医学院贺林院士新医学科研基金 (JYHL2018FMS05)

通信作者: 孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com



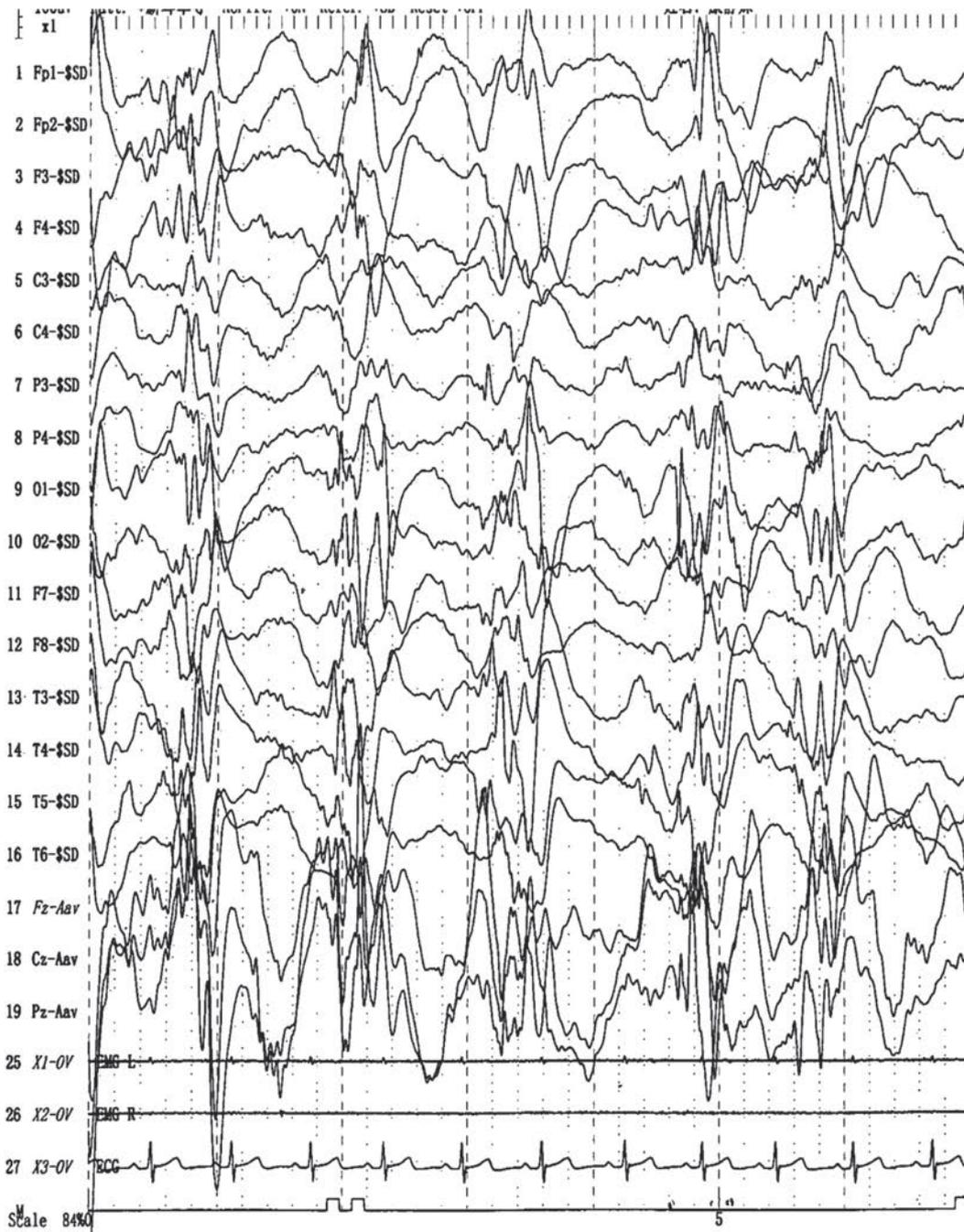


图1 醒睡各期背景活动杂乱无章，在全导弥漫性2~5 Hz左右不规则慢波的基础上，夹杂着大量的多灶性尖波、棘波、尖慢波、棘慢波、慢波、多棘波、多棘慢波、快波节律，左右不对称，前后不同步

2~7 Hz左右不规则慢波的基础上，夹杂着大量多灶性尖波、棘波、慢波、棘慢波、尖慢波、多棘波，左右不对称，前后不同步(图1)；睡眠期：大量放电，睡眠周期区分不明显；异常学龄前儿童视频脑电图，高峰失节律，痉挛发作；2022-08-10背景活动：清醒安静闭目时双侧后头部为4.4~7.1 Hz 45~75 uV  $\theta$  活动与节律，其上覆盖较多低波幅快波，睁眼可见波幅降低；睡眠期：偶尔可见纺锤波、睡眠期慢波，左右基本对称，无睡眠周期紊乱；异常波：醒睡各期可见大量右侧额区、左侧后

额区不同步性高-极高波幅尖波、尖慢波、多尖慢波散发、簇发或连续发放，睡眠增多，呈持续状态，向同侧临近导联扩散。睡醒各期可见多量右侧前额区、少许右侧枕区、右侧顶区和左侧顶区中-高波幅尖波、尖慢波、多尖慢波散发或簇发，向同侧临近导联扩散；异常学龄前儿童视频脑电图，大量多灶性放；全导2~3 Hz不规则慢波后跟随16~20 Hz低波幅快波节律0.5~1 s后电压下降1~2 s后恢复背景节律(图2)。头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)平扫：2019-06-02头颅



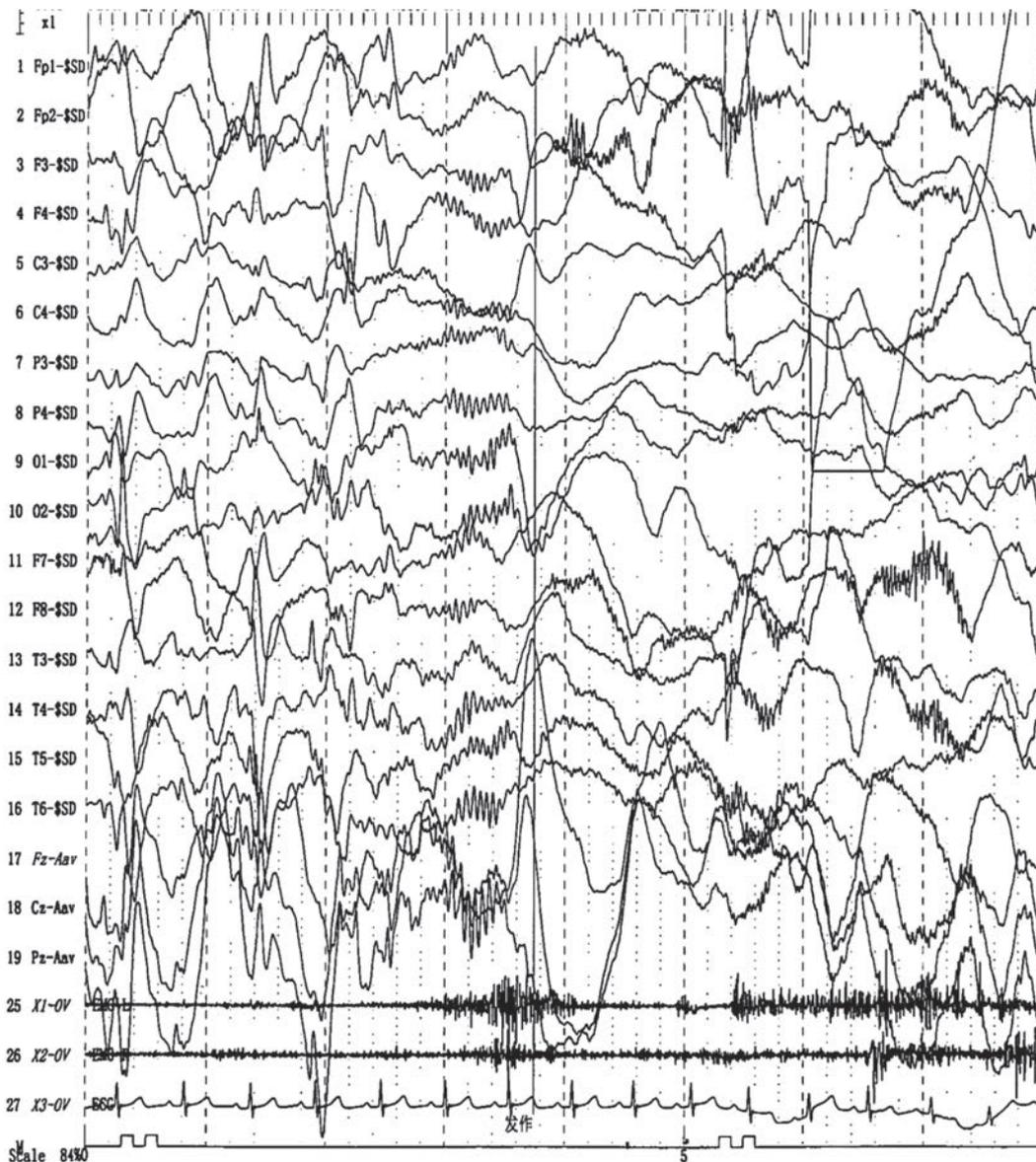


图2 全导 2~3 Hz 不规则慢波后跟随 16~20 Hz 低波幅快波节律 0.5~1 s 后电压下降 1~2 s 后恢复背景节律

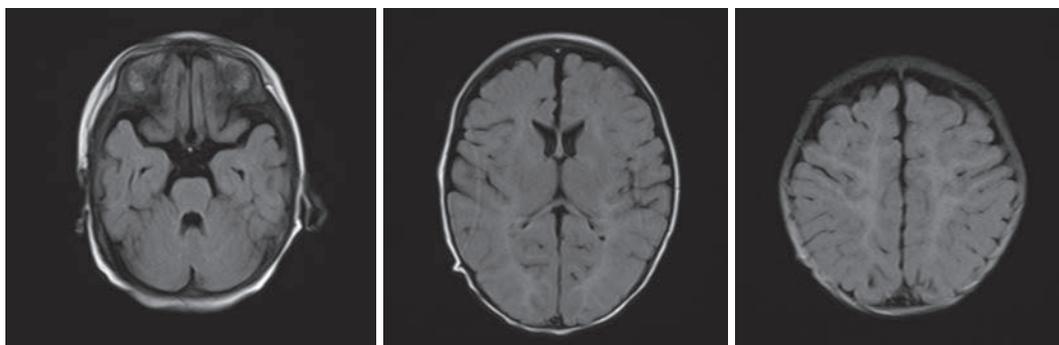


图3 2019-06-02 头颅 MRI 平扫: 未见明显异常

MRI 平扫见图 3；2019-10-10 头颅 MRI 平扫见图 4；2022-05 外院头颅 MRI 平扫示：额颞区蛛网膜下腔增宽，胼胝体细，双额叶脑沟稍宽，双侧脑室前角偏大，双侧丘脑、基底节区 DWI 不均匀增高

(未见影像学资料)；2022-08-10 头颅 MRI 平扫见图 5。基因检测：患者全外显子基因测序提示 *DNM1* 新生突变，cDNA 序列上第 443 号-469 号位点的碱基发生缺失，导致 148 号谷氨酰胺-156 号异

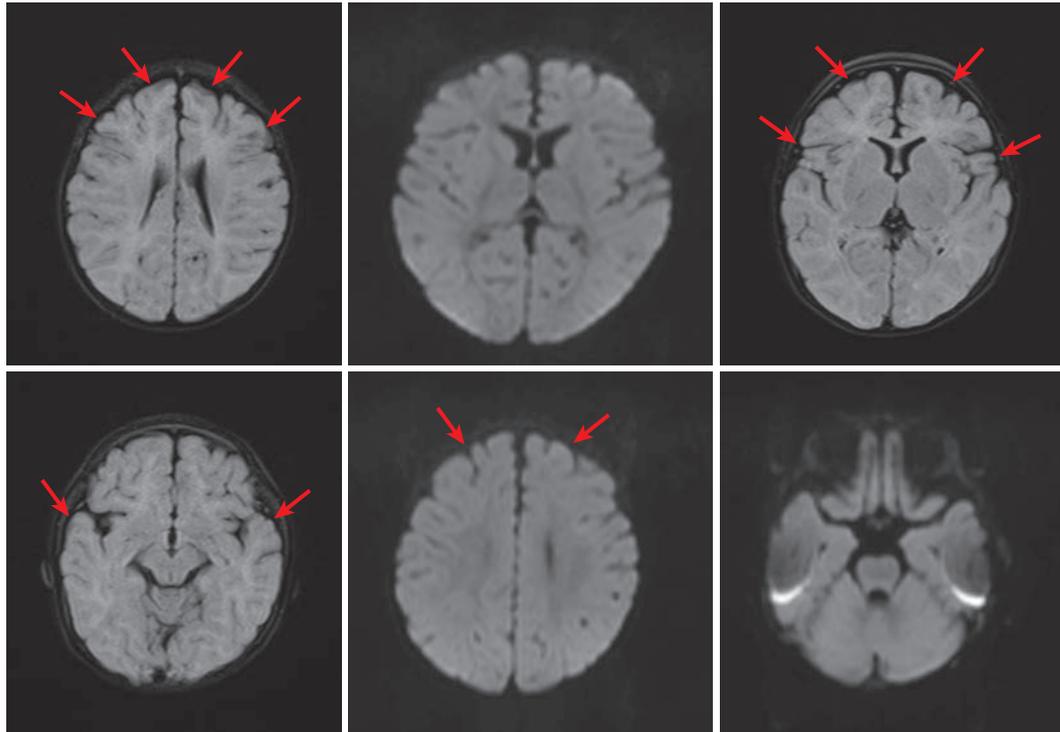


图 4 2019-10-10 头颅 MRI 平扫: 双侧额颞部脑外间隙稍增宽

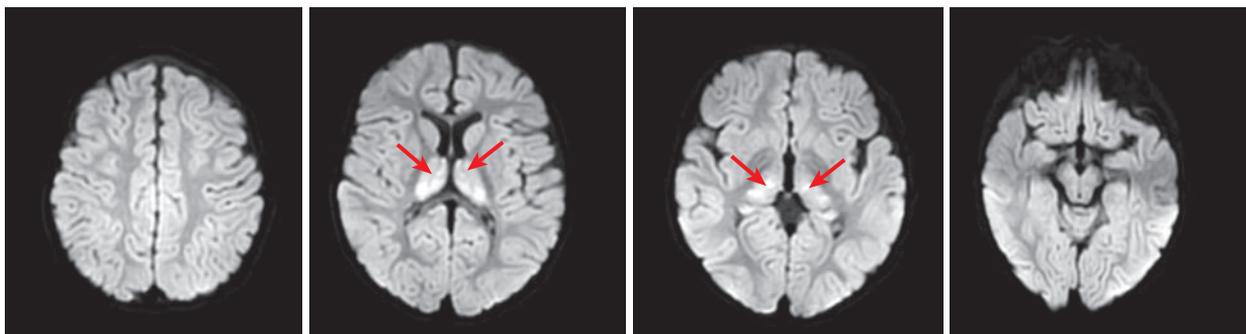


图 5 2022-08-10 头颅 MRI 平扫及弥散加权成像+癫痫特殊序列: 双侧丘脑信号异常

亮氨酸氨基酸缺失(图 6)。蛋白质的功能预测图: 蛋白质预测发现, 该基因突变导致其编码的 GTPase 酶结构域组三级结构发生改变, 可能导致了 GTPase 酶结构域组功能降低, 最终导致信号转导失败, GTPase 酶结构域变异存在严重或显著智力发育障碍(图 7)。

**讨论** 发育性和癫痫性脑病是一组以癫痫为特征的神发育障碍, 儿童期早期发作, 严重的精神运动发育迟缓或退化, 在某些情况下甚至早期死亡<sup>[6]</sup>。DEE 具有遗传异质性, 目前有 80 多种不同的亚型被纳入人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), 由潜在的遗传缺陷定义<sup>[7-8]</sup>。大多数病例是由常染色体显性从头变异引起的散发性事件, 但也观察到常染色体隐性和 X 连锁遗传模式<sup>[9]</sup>。2014 年, EuroEPINOMICS-RES 协作

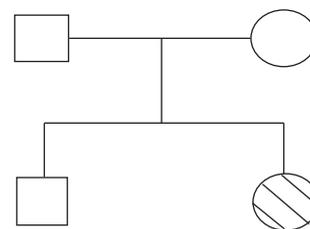


图 6 全基因组遗传疾病检测一代验证结果(2022-08-10)

患儿 DNMI 基因存在 1 个杂合变异: cDNA 序列上第 443 号-469 号位点的碱基发生缺失, 导致 148 号谷氨酰胺-156 号异亮氨酸氨基酸缺失, 受检者的父亲未见突变, 受检者的母亲未见突变

组报道了 DNMI 基因变异与 DEEs 相关的情况, 该研究报道了 5 例 DNMI 基因变异患儿, 其中 5 例为婴儿痉挛症, 4 例转型为 LGS, 其中 2 例癫痫发作前即有明显的发育落后<sup>[3]</sup>。随着二代测序技术的临

床应用,越来越多的报道证明了 *DNM1* 基因变异与 DEE 的相关性,但国内文献报道尚不多见。

据报道,在 DEE 患者中,已经发现了 20 多个纯错义变体和单个 2-氨基酸插入框,这些变异主要聚集在 GTP 酶结构域或 *DNM1* 的中央中间结构域中的一个区域,这些变异可能会影响到 *DNM1* 的功能,从而导致神经发育障碍和癫痫<sup>[3-5]</sup>。而本研究一例 *DNM1* 基因变异相关癫痫患儿,其全外显子基因测序提示 *DNM1* 新生突变,cDNA 序列上第 443~469 号位点的碱基发生缺失,导致 148 号谷氨酰胺-156 号异亮氨酸氨基酸缺失。此外,有研究表明杂合的动力-1 敲除小鼠是可行的,并且没有表现出任何明显的异常,这进一步证明单倍性不足不是人类 *DNM1* 相关 DEE 的潜在病理机制,与患者类似,纯合的动力-1 敲除小鼠在出生时表现正常,但是其运动协调性较差,对牛奶的摄入减少,并在出生后的前两周内因发育不良而死亡<sup>[10]</sup>。

*DNM1* 基因变异相关的癫痫多在 1 岁内起病,本研究的患儿癫痫发作起病年龄约 3.5 月龄。有研究发现,*DNM1* 中的纯合、功能丧失变异会导致 DEE,所有被鉴定为功能丧失变异的杂合子携带者的父母都是健康的,没有表现出任何临床症状,表明了 *DNM1* 的突变类型决定了其遗传模式<sup>[11]</sup>。本病例中其患儿为杂合子,而父亲、母亲为野生型。此外,有研究指出,多数患儿表现为痉挛发作,也有少数患儿表现为局灶性发作、不典型失神发作及强直发作<sup>[3-6]</sup>。*DNM1* 基因变异还可导致其他神经系统异常,包括肌张力减退和运动障碍<sup>[3-6]</sup>。本研究中患儿肌张力低。

*DNM1* 基因变异相关癫痫患儿脑电图背景活动减慢,发作间期脑电图多数可见多灶性放电,半数以上有高度失律,部分可见局灶性放电、阵发性快波节律<sup>[3-5]</sup>。本患儿与其相符。*DNM1* 基因变异可导致髓鞘发育不良或延迟、胼胝体发育不良,少数可有大脑皮质萎缩<sup>[3-6]</sup>。本患儿头颅 MRI 异常,但未见大脑皮质萎缩。

患儿发作频繁,多种抗癫痫药物联合、生酮饮食、VNS 应用,症状控制欠佳,目前来看,氨己烯酸控制该患儿癫痫发作较好,但所致颅脑丘脑异常信号,影响尚不明确。氨己烯酸片为  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -Aminobutyric acid, GABA) 的类似物,能特异性地与 GABA 氨基转移酶结合,且不可逆转,导致脑内 GABA 浓度增高,从而发挥抗癫痫作用,临床上喜保宁用于治疗其他抗癫痫药无效的癫痫,特别是部分性发作;喜保宁还可治疗婴儿痉挛症(韦斯特

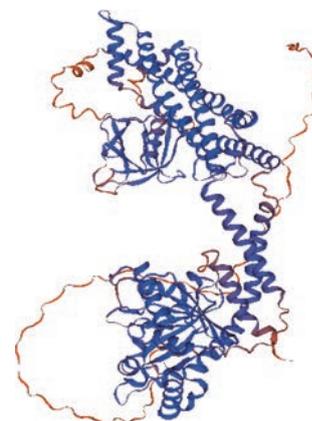


图7 蛋白质预测发现,基因突变的 GTPase 酶结构域组三级结构

综合征、West 综合征)<sup>[12]</sup>。氨己烯酸 (Vigabatrin, VGB) 最易受关注的不良反应是不可逆的视野缺损,此外还包括头晕、头痛、眩晕及氨己烯酸相关的 VABAM (VGB 相关头颅 MRI 异常)<sup>[13]</sup>。VGB 是剂量依赖性的,VGB 开始后 3~12 个月发现峰值<sup>[14-15]</sup>。停止 VGB 或减少 VGB 剂量时,其作用部分或完全相反<sup>[14-16]</sup>。大多数 VABAM 无症状<sup>[15]</sup>。VABAM 的最早观测时间为 30 天。相关危险因素的回归分析显示 VGB 的峰值剂量是 VABAM 的危险因素。比较不同 MRI 序列,DWI 比 T2WI 对 VABAM 的评价更敏感。即使使用常规剂量的 VGB [即, 50~150 mg/(kg·d)],也可能出现 VABAM。因此,即使使用常规剂量的 VGB,也应定期进行 MRI 检查<sup>[17]</sup>。

Reyes-Valenzuela G 等<sup>[18]</sup>研究表明,West 综合征婴儿 VGB 治疗后出现 MRI 异常,且表现为剂量依赖性。MRI 异常的常见部位包括苍白球和脑干,其次是丘脑和齿状核。VABAM 发生的危险因素可能包括年龄 <11 月龄和 VGB 较高剂量 [ $>165$  mg/(kg·d)]。在 MRI 上,VGB 相关的大脑异常通常在 VGB 停用后解决,可能需要 3 个月的时间。

Kim 等<sup>[19]</sup>对 55 例报道病例的系统回顾显示,GTPase 或中间结构域变异的患者比其他患者有更严重的智力残疾 ( $P<0.001$ ) 和更低的步行功能水平 ( $P=0.001$ ) 或语言和语言功能水平 ( $P<0.001$ )。而本文 *DNM1* 基因变异位于 GTPase,属于较常见的变异区域,确有严重的智力残疾。

综上,*DNM1* 基因变异的 DEEs 患儿多在婴儿期出现癫痫发作,癫痫发作类型主要为痉挛发作和局灶性发作,并伴有肌张力降低。少数患儿头颅 MRI 可见大脑皮质萎缩及胼胝体发育不良,多数患

儿为药物难治性癫痫。此外, *DNM1* 中的纯合、功能丧失变异会导致 DEE, 所有被鉴定为功能丧失变异的杂合子携带者的父母都是健康的。氯己烯酸是辅助治疗此类患儿的有效药物, 但在应用氯己烯酸治疗时, 出现身体不自主扭动、反应迟钝、肌阵挛等发作时, 应注意复查患儿头颅 MRI, 及时调整剂量, 以免 VABAM 的发生。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- M-Ferguson S, De-Camilli P. Dynamin, a membrane-remodelling GTPase. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13 (2): 75-88.
- M-Ferguson S, Brasnjo G, Hayashi M, *et al.* A selective activity-dependent requirement for dynamin 1 in synaptic vesicle endocytosis. *Science*. 2007, 316 (5824): 570-574.
- EuroEPINOMICS-RES Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including *DNM1* cause epileptic encephalopathies. *American journal of human genetics*, 2014, 95 (4): 360-70.
- M-Allen N, Conroy J, Shahwan A, *et al.* Unexplained early onset epileptic encephalopathy: exome screening and phenotype expansion. *Epilepsia*, 2016, 57 (1): e12-e17.
- Li H, Fang F, Xu M, *et al.* Clinical assessments and EEG analyses of encephalopathies associated with Dynamin-1 mutation. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1454.
- A-Steward C, Roovers J, Marthe-Suner M, *et al.* Re-annotation of 191 developmental and epileptic encephalopathy-associated genes unmasks de novo variants in *SCN1A*. *NPJ Genom Med*, 2019, 4: 31.
- Deprez L, Jansen A, De-Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology*, 2009, 72 (3): 273-281.
- He N, Jian-Lin Z, Wang J, *et al.* Evaluating the pathogenic potential of genes with de novo variants in epileptic encephalopathies. *Genet Med*, 2019, 21 (1): 17-27.
- C-Happ H, L-Carvill G. A 2020 view on the genetics of developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy Curr*, 2020, 20 (2): 90-96.
- M-Ferguson S, Brasnjo G, Hayashi M, *et al.* A selective activity-dependent requirement for dynamin 1 in synaptic vesicle endocytosis. *Science*, 2007, 316 (5824): 570-574.
- Yigit G, Sheffer R, Daana M, *et al.* Loss-of-function variants in *DNM1* cause a specific form of developmental and epileptic encephalopathy only in biallelic state. *J Med Genet*, 2022, 59 (6): 549-553.
- FDA 批准 Sabril 新的适应证. *药学研究*, 2013, 32 (12): 728.
- Eke T, F-Talbot J, C-Lawden M. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ*, 1997, 314 (7075): 180-181.
- L-Pearl P, G-Vezina L, P-Saneto R, *et al.* Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia*, 2009, 50 (1): 184-194.
- W-Wheless J, Carmant L, Bebin M, *et al.* Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50 (1): 195-205.
- Dracopoulos A, Widjaja E, Raybaud C, *et al.* Vigabatrin-associated reversible MRI signal changes in patients with infantile spasms. *Epilepsia*, 2010, 51 (4): 1297-1304.
- Xu Y, Wan L, He W, *et al.* Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI: a retrospective and controlled study. *Epilepsia*, 2022, 63 (1): 120-129.
- Reyes-Valenzuela G, Crespo A, Princich J, *et al.* Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and other neurological symptoms in patients with West syndrome. *Epilepsy Behav*, 2022, 129: 108606.
- Kim J, Yuen-Teng L, Shaker B, *et al.* Genotypes and phenotypes of *DNM1* encephalopathy. *J Med Genet*, 2023, Online ahead of print.

# 一例发生强直持续状态成年 Lennox-Gastaut 综合征患者的治疗体会



张淑静<sup>1</sup>, 张培松<sup>2</sup>, 柳琳<sup>1</sup>, 陈研修<sup>1</sup>

1. 聊城市人民医院脑科医院 癫痫中心 (聊城 252000)

2. 聊城市人民医院脑科医院 神经外科 (聊城 252000)

【关键词】 强直持续状态; 持续脑电监测; 爆发-抑制图形

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种儿童期发病的严重发育性癫痫性脑病<sup>[1]</sup>, 主要特征是多种发作类型: 包括强直发作、不典型失神发作、失张力发作、跌倒发作、非惊厥性癫痫持续状态 (Non-convulsive status epilepticus, NCSE) 等, 脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 示广泛性慢棘慢波, 和智力障碍/发育迟缓。睡眠中的强直发作是 LGS 最常见、最具特征性的发作类型, 常常难以控制, 无特殊治疗, 预后极差。多数患者治疗目标是减少发作 50%, 减少致残性癫痫发作类型频率。而成年 LGS 患者出现难以控制的强直持续状态, 在成人神经内科鲜少遇到, 其诊断和治疗存在难度, 是否需要进入超级难治性癫痫持续状态 (Super-refractory status epilepticus, SRSE) 流程处理?

SRSE 指全身麻醉药物治疗癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 超过 24 h 仍不能终止发作, 其中包括麻醉药物维持或减停过程中复发<sup>[2]</sup>。持续脑电图监测 (Continuous electroencephalogram monitoring, cEEG) 在难治性癫痫持续状态 (Refractory status epilepticus, RSE) 及 SRSE 患者中有着重要作用, 可识别临床微小发作 (Non-convulsive epilepsy, NCS) 和 NCSE、确立治疗目标、监测治疗疗效及减停静脉镇静药<sup>[3-4]</sup>。现报道一例发生强直持续状态成年 LGS 患者的诊疗经过及 cEEG 监测情况, 探讨此类患者应如何确立治疗目标及减停静脉镇静药。

**病例资料** 患者 男, 33 岁。2022 年 6 月 13 日因“神情恍惚、嗜睡、纳差 7 天”收治于聊城市人民医院脑科医院癫痫中心。患者出生史正常,

3 岁出现癫痫发作, 有 3 种发作形式: ① 点头或跌倒发作; ② 双侧强直阵挛发作 (Generalized tonic-clonic seizures, GTCS); ③ 睡眠中强直发作。智力运动发育落后于同龄儿, 患者 2016 年 2 月、2017 年 3 月先后两次以 SE 收治于本中心, 期间颅脑磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 示: 双侧小脑脑沟增宽, 影像诊断小脑萎缩; EEG 监测示: 背景节律稍慢, 清醒期稍多量弥漫性慢波阵发, 睡眠期广泛性 1~2.5 Hz 慢棘慢波发放, 监测到频繁轻微强直发作; 经积极治疗病情好转, 调整药物为丙戊酸钠缓释片 500 mg 每日两次, 奥卡西平 600 mg 每日两次, 苯妥英钠 50 mg 每晚一次, 发作次数减少。

患者近 7 天神情恍惚、嗜睡、言语不交流, 纳差, 时有干呕; 2 天前有 2 次 GTCS, 均超过 15 min, 入院当天 EEG 监测, 患者烦躁、不能入睡, 未记录到发作期图形。14 日夜间断出现强直持续状态, 表现为瞪眼, 双上肢上抬或屈曲发硬, 持续 5~10 s, 间隔 1~2 min, 序贯缓推地西洋 10 mg, 肌注苯巴比妥 100 mg, 静脉泵入丙戊酸钠 50 mg/h 症状稍好转, 15 日发作增多, 心电监护下静脉泵入咪达唑仑 5 mg/h 递增至 20 mg/h, 症状无缓解, 转入神经内科重症监护室 (Intensive care unit of Neurology, NICU)。加用丙泊酚 5 mg/h, 临床发作好转, 16 日 EEG 监测示弥漫性慢波背景下双侧枕、后颞区稍多量异常放电, 监测到数百次轻微强直发作, 表现为双眼球向上凝视, 丙泊酚递增至 15 mg/h, 未见临床发作。20 日拟 EEG 监测下减药, 结果示爆发-抑制图形 (图 1), 爆发段弥漫性慢波混合多灶性癫痫样异常波, 抑制段电压 <20 uV, 持续 1~7 s, 监测到数百次强直发作图形 (图 2), 出现 1 次 3 h 长间隔期 (1 次/h), 遂将丙泊酚调 20 mg/h。22 日 cEEG 监测下撤咪达唑仑以 5 mg/h 递减, 同



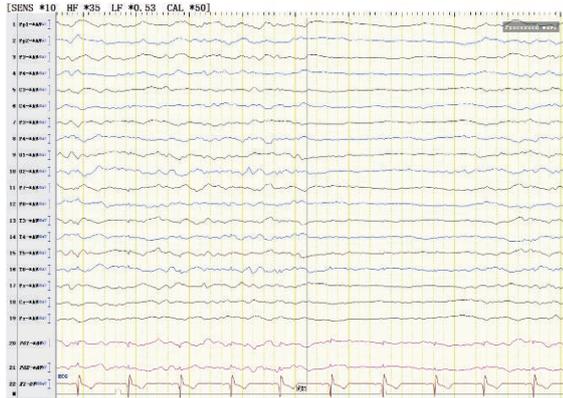


图1 患者2022年6月20日脑电图爆发-抑制图形

暴发段：弥漫性中-高波幅慢波活动发放，其中双侧前头部或双侧后头部稍多量尖波、尖慢波散发；抑制段：电压<20 uV，持续1~7s。同期咪达唑仑 20 mg/h 合用丙泊酚 20 mg/h

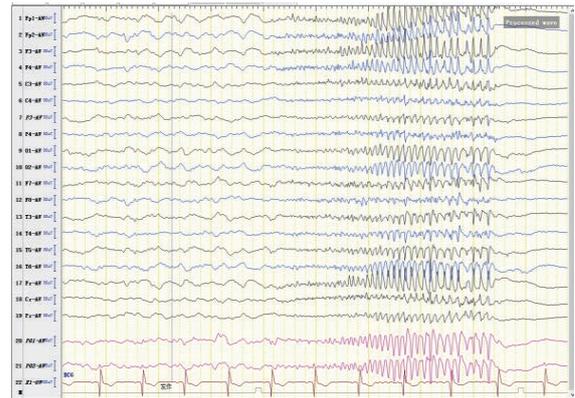


图2 患者2022年6月20日脑电图强直发作图形

广泛性低波幅快波节律→波幅渐高、频率渐慢为广泛性中-高波幅快波、棘波节律，额区著，持续5~12s；有时伴临床症状，表现为双眼向上凝视

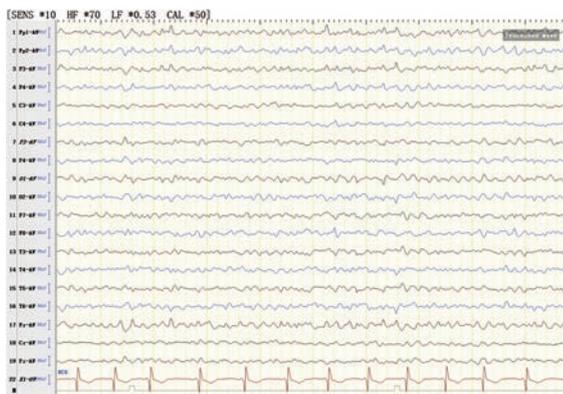


图3 患者2022年6月24日脑电图丙泊酚减量后连续图形

弥漫性中波幅慢波活动发放，其中左侧前头部中波幅尖波、尖慢波发放。同期丙泊酚 40 mg/h

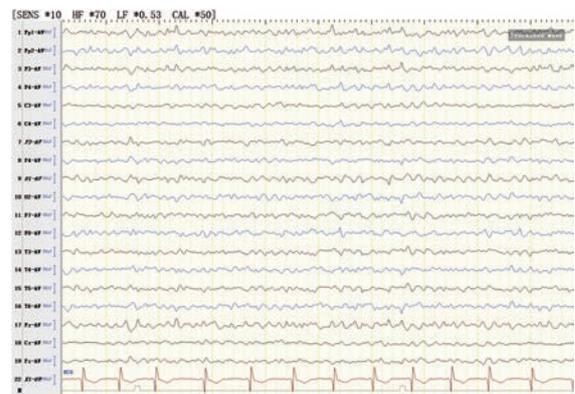


图4 患者2022年7月13日NCSE脑电图

表现为额中线区及双侧额极、额、前颞区中-高波幅尖波、尖慢波持续发放，左右不同步，有时空演变，可波及相邻导联。停用静脉麻醉药后

时丙泊酚递增至 60 mg/h，强直发作频次增加，各导波幅减低，抑制段电压<5 uV，最长持续 17 s；24 日丙泊酚以 10 mg/h 递减至 40 mg/h，EEG 明显好转，开始出现连续图形（图 3），发作图形减至 1~2 次/h，此时将丙泊酚加量，则会出现发作增多，继续减量则醒睡可分，生理性波形出现，间期放电增多，无发作。患者病情逐渐好转，能对答，间断有癫痫发作，表现为双眼向右凝视、双下肢屈曲并抽搐，持续 30 s~1 min。

7 月 4 日患者再次出现强直持续状态，每次持续 7~35s，1~2 次/min，静脉泵入咪达唑仑 5 mg/h 递增，发作未减少；5 日 cEEG 监测下更换为丙泊酚 8 mg/h，发作时长减为 5~20 s，频次减为 3~8 min 1 次；增至 15 mg/h，并以 10 mg/h 递增至 25 mg/h 出现爆发-抑制图形，发作时长减为 3~10 s，频次减为 5~30 min 次；增至 60 mg/h 全面抑制，发作图形递减为 4~40 min 1 次；7 日开始

出现连续图形，未出现发作期图形，8 日丙泊酚 5 mg/3 h 递减至 20 mg/h 维持，9 日发作图形增至 1~7 min 1 次，仍为强直持续状态。13 日丙泊酚以 5 mg/3 h 减停，当日出现 1 次 GTCS，持续 35 min，发作后全面抑制 4 h，此后 cEEG 为强直持续状态与 NCSE（图 4）交替出现，NCSE 表现为双侧额极、额、前颞区中-高波幅尖波、尖慢波持续发放，有时空演变。胃管入氯硝西泮 2 mg 每日两次，左乙拉西坦 1.5 g 每日两次，丙戊酸钠 0.4 g 每日两次，奥卡西平 600 mg 每日两次，托吡酯 25 mg 每日两次。患者病情好转后转出 NICU，7 月 30 日 EEG 示：双侧额极、额、中央、前中颞区稍多量尖慢波、δ 波发放，监测到百余次强直发作，表现为双眼上翻，伴头前倾或后仰。8 月 3 日复查头颅计算机断层扫描（Computer tomography, CT）示：脑实质未见异常密度灶，双侧小脑脑沟增大，枕大池扩大，提示小脑萎缩（图 5）。8 月 8 日出院时可对

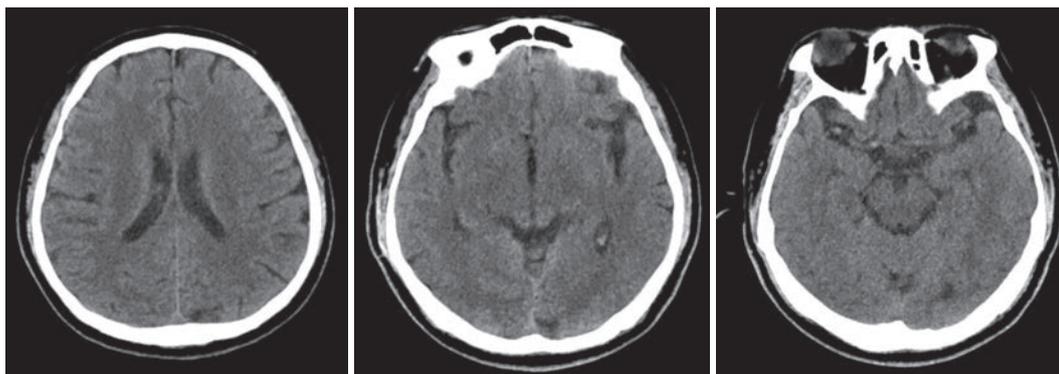


图5 患者2022年8月3日头颅CT

答,可行走,但步态不稳,仍有频繁轻微强直发作。

**讨论** 综合分析此患者儿童期起病,多种发作形式,EEG示广泛性慢棘慢波,睡眠期频繁强直发作,精神运动发育迟缓,考虑诊断为LGS<sup>[1,5]</sup>、发育性癫痫性脑病。此次住院期间全身麻醉药物治疗>24 h仍不能终止发作,且减停麻醉药物后SE复发,结合EEG发作期图形,考虑诊断SRSE<sup>[11-21]</sup>。SRSE是一种神经科急症,有较高发病率和死亡率,23~48%已确诊SE患者进展为RSE,22%RSE患者转变为SRSE,原因包括RSE治疗不充分、感染炎症、结构病变、依从性差等<sup>[6-7]</sup>。而此例成年LGS患者出现难以控制的强直持续状态,主要原因是其LGS癫痫性脑病本身及依从性差,可按SRSE流程处理,其治疗目标需结合癫痫性脑病特点制定。

抗癫痫发作药物加重发作的诊断标准之一:使用时出现发作频率明显增多,减量或停药后恢复基线,再重新用药则发作频率又增多;还可表现为发作频率增加、持续时间延长或出现新的发作类型,多见于难治性癫痫患者,减少抗癫痫发作药物剂量或不必要的联合用药可逆转<sup>[11,8]</sup>。且多药联合的镇静作用可增加强直发作频率<sup>[1,8]</sup>。

cEEG监测作用:①发现SE后的NCS或NCSE,并及时治疗;②确立治疗目标,包括抑制癫痫发作、不同程度的爆发-抑制图形、全面电压抑制,最佳EEG目标没有明确定义;③监测治疗疗效及减停静脉镇静药<sup>[4,9]</sup>。94%SRSE患者在第2个周期时癫痫发作终止,少数需要4个周期连续麻醉药治疗,达到治疗目标,极具挑战的患者可能需要忍受长达5~7天的药物昏迷<sup>[7,9-10]</sup>。本报道中此患者2次SRSE分别忍受长达10天和9天的药物昏迷,明显长于报道中药物昏迷时间。

该例患者第1次SRSE当咪达唑仑20 mg/h合用丙泊酚20 mg/h可达到爆发-抑制图形,且发作减少>50%,维持2个周期后撤咪达唑仑,同时将丙泊

酚增加至60 mg/h,EEG示全面抑制,爆发段<20 uV,抑制段<5 uV最长可达17 s,且发作次数更密集,未能进一步控制发作频率,反而增加了呼吸循环管理难度<sup>[4,9]</sup>;继续维持2个周期后丙泊酚减至40 mg/h,EEG明显好转,此时加量发作次数会增多,继续减量则EEG持续好转。进一步说明后期丙泊酚加量及延长使用加重了强直发作,符合抗癫痫发作药物加重发作的诊断标准<sup>[11,8]</sup>。因此,当咪达唑仑20 mg/h合用丙泊酚20 mg/h可达到爆发-抑制图形,且发作减少>50%,维持2个周期开始减停静脉麻醉药物,是理想时机;后续继续增加药量及延长药物昏迷时间,以期达到无发作,患者并未从中受益。

此患者第2次SRSE镇静麻醉药物更换为丙泊酚后,剂量25 mg/h可达到爆发-抑制图形,发作减少>50%,继续加量至60 mg/h,达到全面抑制,发作次数更少,第3个周期后未再出现强直图形,第4个周期开始5 mg/3 h递减至20 mg/h维持,强直发作逐渐增多,第5个周期发作次数1~7分钟1次,之后有持续增加,第9个周期减停丙泊酚,当日出现长达35 min GTCS,此后超过3天EEG为强直持续状态与NCSE交替出现,成为延迟患者苏醒的主要因素。因此,丙泊酚25 mg/h可达到爆发-抑制图形,发作减少>50%,维持1~2个周期开始减停静脉麻醉药物,是理想时机;后续继续增加药量及延长药物昏迷时间,以期达到无发作,患者并未从中受益。

综上所述,此例成年LGS患者出现2次难以控制的强直持续状态,cEEG监测下使用麻醉镇静药物,达到爆发-抑制图形,且发作减少>50%,维持1~2个周期,是理想的减停静脉麻醉药的时机;继续增加丙泊酚剂量,患者病情并未得到持续改善。继续追求更佳疗效,不是明智选择。极量丙泊酚的使用可能延缓了此患者的恢复,且一定程度上

增强了第2次SRSE频次及强度。因此,该患者cEEG监测下,确立目标应为发作减少50%、和/或出现爆发-抑制图形,维持适当周期(24~48h)<sup>[1, 3-4, 7, 9]</sup>,缓慢减药,可减少忍受药物昏迷的时间,减轻呼吸循环副作用,减轻其经济负担。此为单一病例报道存在局限性,希望对同类型患者诊疗情况有帮助。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 中国抗癫痫协会创新与转化专委会. Lennox-Gastaut综合征诊断治疗的中国专家共识. 癫痫杂志, 2022, 8(3): 187-195.
- 2 Trinká 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): 15-23.
- 3 Samhitha Rai, Frank W Drislane. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(6): 697-712.
- 4 Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*, 2012, 135(23): 14-28.
- 5 刘晓燕, 吴逊. 临床脑电图学, 人民卫生出版社, 2017: 321-324.
- 6 Delaj L, Novy J, Ryvlin P. Refractory and super-refractory status epilepticus in adult: a 9-year cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2017, 135(1): 92-97.
- 7 Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus. *Brain Dev*, 2019, 41(4): 359-366.
- 8 齐霜, 郑舒畅, 余建东, 等. 抗癫痫药物加重癫痫发作的现状及其机制研究进展. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(7): 745-749.
- 9 Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and super-refractory status epilepticus. *Indian Pediatrics*, 2020, 57(3): 239-253.
- 10 An J, Jonnalagadda D, Moura VJ, *et al.* Variability in pharmacologically-induced coma for treatment of refractory status epilepticus. *PLoS One*, 2018, 13(20): 83-89.



# 生酮饮食治疗 *RHOBTB2* 基因相关发育性癫痫性脑病一例并文献复习



张欢, 张童, 刘勇, 金瑞峰, 张洪伟

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)癫痫中心(济南 250022)

【关键词】 *RHOBTB2* 基因; 发育性癫痫性脑病 64 型; 生酮饮食

癫痫性脑病为癫痫活动本身导致严重认知和行为障碍的疾病, 而发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是指病因及癫痫活动共同作用对发育迟缓的影响<sup>[1]</sup>, 是一组严重威胁儿童身体健康的神经发育性疾病, 其主要临床特征是频繁的癫痫样活动、发育落后和进行性神经系统功能倒退的一组癫痫综合征, 治疗困难。现在已报道超过 100 多个基因与发育性癫痫性脑病相关<sup>[2]</sup>。2018 年, 首次报道 *RHOBTB2* 基因可导致发育性和癫痫性脑病<sup>[3]</sup>, 随后多例病例被报道, 但目前尚无生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 治疗的经验。本文回顾性分析 1 例 2022 年 1 月由山东大学附属儿童医院接诊的 *RHOBTB2* 基因相关发育性癫痫性脑病 64 型患儿的临床资料, 应用 KD 后随访 1 年观察疗效, 综合文献资料, 总结该病的临床表型、基因型及 KD 的治疗效果, 为临床医师提供参考。

**临床资料** 先证者 女, 4 月龄 4 天。因“反复惊厥 3 个月, 加重 20 天”于 2022 年 1 月入院。患儿自 1 月龄时出现反复惊厥, 表现为双眼斜视、四肢抖动, 持续时间 2 ~ 30 min 不等, 数天发作 1 次, 病初未治疗。20 天前发作较前频繁, 表现为双眼凝视, 口角抽动, 右手握拳, 四肢抖动, 持续约 1 小时缓解, 每日均有发作, 当地医院予“左乙拉西坦”静点及镇静治疗, 具体不详, 发作未控制转入我院儿童重症监护室。个人及生长发育史: 患儿系第 3 胎第 1 产, 足月剖宫产, 出生体重 3.3 kg, 生后面部青紫, 可疑窒息病史, Apgar 评分不详。母乳喂养, 4 月龄不会追视, 不会抬头及翻身。家族遗传史: 家族中无癫痫相关遗传病史, 非近亲结婚, 父亲有“白癜风”, 母亲“抑郁症”。

查体: 体重 6.4 kg, 头围 38 cm, 前囟 0.5 cm×0.5 cm; 精神反应差, 追视反应欠佳, 不能竖头; 皮肤未见异常, 肌张力正常, 四肢活动少, 余神经系统检查未见异常。心肺查体未见异常。

完善辅助检查: 血常规、血沉、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原无异常; 呼吸道相关病原体检测阴性; 血浆氨、血浆乳酸、血同型半胱氨酸、血遗传代谢病检测及尿有机酸检测正常; 心脏超声及全腹部超声未见异常; 头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 双侧额颞部脑外间隙增宽。视频脑电图监测 (Video EEG monitoring, VEEG): 发作间期放电: 双侧顶、枕、后颞区棘慢波/尖慢波 慢波 快波节律发放; 右侧额、中央区 低中波幅 尖波 尖形  $\theta$  节律 多量 散发。发作事件: 监测到 2 次右侧额、中央区起始的电发作, 持续 7 分钟。单人全外显子组测序示 *RHOBTB2* 基因有新发杂合错义突变 c.1448G>A (p.R483H), 见图 1, 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南<sup>[4]</sup>, 结合患儿表型, 该变异判定为与临床表现相关的致病性变异。

转入后出现心脏呼吸骤停, 予心肺复苏后气管插管呼吸机机械通气, 合并气胸, 予抗感染及对症治疗, 先后加用“托吡酯 5.1 mg/(kg·d)、丙戊酸钠口服液 25 mg/(kg·d)、氯硝西泮 0.03 mg/(kg·d)”口服控制癫痫发作, 效果欠佳, 后加用 KD, 发作逐渐减少出院。

门诊及电话随访 1 年, 末次随访至患儿 1 岁 4 月龄, KD 1 周后未再出现癫痫发作, 期间自行停用 KD, 病情反复, 继续应用 KD 后现已半年无癫痫发作。9 月龄时可翻身, 1 岁 4 月龄追视追听差, 竖头不稳, 翻身不利, 头围 40 cm, 生长发育改善不明显, 辅食添加困难, 流质饮食为主。11 月龄复查脑电图背景明显慢于同龄标准, 发作间期放电: 双

DOI: 10.7507/2096-0247.202306007

基金项目: 2022 年济南市卫生健康委员会科技计划项目 (2022-2-156)

通信作者: 张洪伟, Email: zhw850510@163.com



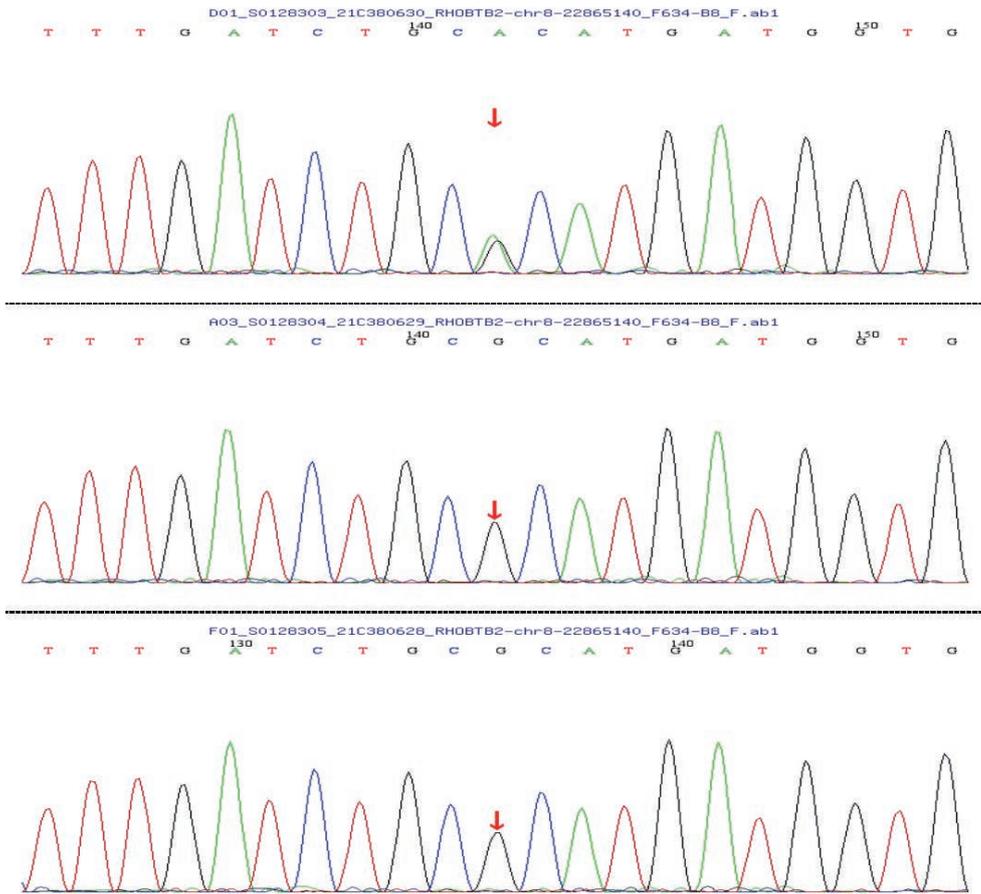


图1 *RHOBTB2* 基因变异患儿及其父母的 Sanger 测序图，发现 *RHOBTB2* 基因有 1 个杂合突变 c.1448G>A (p.R483H)，父亲该位点无变异，母亲该位点无变异

侧顶、枕、中后颞区多量棘慢波发放。

文献复习 截止 2023 年 1 月，以“*RHOBTB2* 基因”为检索词，检索万方数据库、中国知网数据库、中华医学期刊全文数据库，共检索到 3 篇相关的中文文献。以 (*RHOBTB2*) AND (epilepsy) 为搜索条件检索 Pubmed 数据库，共有 12 篇相关的英文文献<sup>[5-15]</sup>

结合本例患儿，共报道 36 例 *RHOBTB2* 基因变异患儿，其变异位点及临床体征总结如下：① 基因变异：已报告的变异位点共 12 个，分别为 c.1448G>A (p.Arg483His) 11 例、c.717G>C (p.Trp239Cys) 2 例、C.1532G>A (p.Arg511Gln) 8 例、c.1531C>T (p.Arg511Trp) 5 例、c.1528A>G (p.Asn510Asp) 2 例、C.1421C>G (p.Ala474Gly) 1 例、c.1519C>T (p.Arg507Cys) 2 例、c.1465C>T (p.Arg489Trp) 1 例、c.1531C>G (p.Arg511Gly) 1 例、c.722C>A (p.Ser241Tyr) 1 例、c.103G>A (p.Glu35Lys) 1 例、c.346C>T (p.Arg94Cys) 1 例，均为错义突变；② 起病年龄：有 2 例无相关信息，34 例中，最小起病年龄 4 天，最大起病年龄 13 岁

6 月，1 岁以内起病 24 例 (24/34, 70.5%)，6 月龄以内起病 22 例 (22/34, 64.7%)。而合并癫痫的患儿最大起病年龄为 3 岁，1 岁以内 23 例 (23/28, 82.1%)，6 月龄以内起病 21 例 (21/28, 75%)；③ 临床表现：根据现有资料，表现为癫痫 28 例 (28/35, 80%)，其中有 17 例 (17/28, 60.7%) 合并癫痫持续状态，以局灶性发作 (18/28, 64.2%) 为主要形式，亦可表现为全面性发作、强直-阵挛发作、强直发作、不典型失神发作、肌阵挛发作等多种形式；合并阵发性肌张力障碍 20 例 (20/34, 58.8%)，表现为舞蹈症、共济失调、手足徐动、阵发性偏瘫以及锥体外系表现等症状。体格检查 32 例有效数据，其中小头畸形 13 例 (13/32, 40.6%)，偏瘫 6 例 (6/32, 18.75%)，肌张力障碍 12 例 (12/32, 37.5%)，其中肌张力减低 9 例、肌张力升高 3 例；④ 辅助检查：脑电图有效数据 25 例，仅 3 例正常，主要表现为背景慢化，局灶性或多灶性尖波、慢波。头颅核磁共振有效数据 33 例，正常 12 例、5 例髓鞘化发育延迟、7 例急性期出现扩散受限或脑肿胀、6 例出现胼胝体薄、9 例出现脑萎缩，主要

表现为皮质萎缩, 3例小脑萎缩; ⑤预后: 末次随访年龄1~60岁, 癫痫控制情况有效数据23例, 其中14例控制、2例好转、7例为难治性癫痫; 绝大多数患儿无语言发育, 少数仅会说少许叠词, 仅1例语言发育轻度障碍; 运动发育有效数据31例, 会独立行走8例、竖头不稳4例; 运动障碍17例有效数据, 11例未缓解、3例减轻、3例缓解。

**讨论** *RHOBTB2* 基因定位于染色体8p21.3, 包含9个外显子, 为乳腺癌主要抑癌基因, 最早由Hamaguchi M描述<sup>[16]</sup>, 在其N端和C-端区分别含有一个GTPase结构域和两个BTB结构域, 与CUL3泛素连接酶复合体结合, 通过泛素化抑制乳腺癌肿瘤发生, 是一种多功能的肿瘤抑制蛋白<sup>[17]</sup>。随着基因检测技术的发展, *RHOBTB2* 基因与DEE的关系逐渐被认识。

Straub等发现所有已识别的变异都聚集在*RHOBTB2*的BTB域编码区, 与*RhoBTB*基因的低表达相比, *RhoBTB*基因的过表达导致更严重的癫痫易感性和显著的运动障碍, 并证明在黑腹果蝇神经系统中*RhoBTB*含量的改变会导致癫痫易感性、神经缺陷和树突发育紊乱, 支持了*RHOBTB2*基因数量增加可能导致人类DEE的观点, 确定了*RHOBTB2*中的新错义变体是DEE的原因。研究表明, *RHOBTB2*基因在神经元组织中的高表达, 可能与神经发育障碍有关<sup>[18]</sup>。并可显著影响细胞周期、细胞凋亡、细胞骨架和膜转运途径<sup>[19]</sup>。*RHOBTB2*基因突变导致癫痫于2016年首次提及, 表现为Rett综合征<sup>[14]</sup>。随后更多的报道显示, *RHOBTB2*基因突变可导致DEE, 其特征为癫痫发作、发育迟缓、小头畸形、非特异性面部畸形伴或不伴阵发性运动障碍, 几乎所有的病例均遗留严重的语言障碍及运动障碍, 以语言障碍更突出。在36例病例中, 16例为癫痫伴有阵发性运动障碍, 12例仅有癫痫发作, 4例仅有阵发性运动障碍, 表明DEE为*RHOBTB2*基因突变最常见的临床表型, 值得一提的是, 病例31为c.722C>A (p.Ser241Tyr)基因突变, 仅3岁时出现脑出血1次, 语言轻度障碍, 运动功能正常, 临床表现最轻, 提示*RHOBTB2*基因可能存在表型与基因型的相关性, 此突变可能对应更轻的表型。在11例c.1448G>A (p.Arg483His)基因变异患儿中, 8例合并癫痫, 3例没有癫痫发作, 8例C.1532G>A (p.Arg511Gln)基因变异患儿中, 1例无癫痫发作, 这表明, 即使在相同变异位点, *RHOBTB2*基因相关疾病也存在表型异质性, 目前尚未发现该基因表型与基因型的确切关系, 尚

需进一步积累病例。

*RHOBTB2*基因突变患儿癫痫发作形式以局灶性发作多见, 超过半数表现为癫痫持续状态, 约1/3患者为药物难治性癫痫, 目前尚未形成统一的治疗方案。36例患儿中, 癫痫发作单药控制5例, 分别为卡马西平2例、苯妥英钠1例、左乙拉西坦2例; 2种药物联合控制4例, 分别为左乙拉西坦+托吡酯、丙戊酸+卡马西平2例、丙戊酸+吡哆醇(对吡哆醇有效); 另有2例为应用3种抗癫痫发作药物无效, 加用卡马西平后癫痫控制, 提示卡马西平、左乙拉西坦可能对癫痫控制率更高。阵发性运动障碍治疗更为困难, 卡马西平在部分病例中对阵发性运动障碍控制效果好, 可考虑为首选治疗药物。

KD对DEE的治疗有效性及安全性已得到了广泛认可, 约2/3的药物难治性DEE使用KD有效<sup>[20]</sup>, 作为难治性癫痫的一种重要治疗选择, 在基因突变所致难治性癫痫中的应用也越来越普遍。目前的研究认为, 酮体是KD抗癫痫的关键性介质, 通过影响神经递质、脑能量代谢、氧化应激和离子通道等方面发挥抗癫痫作用<sup>[21]</sup>。有证据表明, <2岁的儿童可能是开始KD的理想年龄人群<sup>[22]</sup>。本例患儿为药物难治性癫痫, 应用多种抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)无效, 加用KD 1周后无发作, 提示KD可能对*RHOBTB2*相关DEE有效。已报道病例中2例加用KD, 结局未明, 需要更多病例来证实其有效性。

综上所述, *RHOBTB2*基因突变致癫痫主要表型为发育性癫痫性脑病64型, 起病年龄早, 以局灶性癫痫发作为主, 常表现为癫痫持续状态, 多合并智力、运动障碍, 临床表型轻重程度不一, 针对药物难治性癫痫, KD治疗可能有效。

**利益冲突说明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 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.
- 2 Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*, 2021, 144 (1): 32-43.
- 3 Straub J, Konrad EDH, Grüner J, et al. Missense variants in *RHOBTB2* cause a developmental and epileptic encephalopathy in humans, and altered levels cause neurological defects in *Drosophila*. *Am J Hum Genet*, 2018, 102: 44-57.
- 4 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the

- interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17 (5): 405-424.
- 5 向秋莲, 郭虎, 高修成, 等. RHOBTB2基因突变致癫痫性脑病1例病例报告并文献复习. *中国循证儿科杂志*, 2022, 17 (1): 75-78.
  - 6 李欣, 王磊, 马爱华. RHOBTB2基因突变致癫痫性脑病1例并文献复习. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37 (3): 224-226.
  - 7 刘明, 丁昌红, 陈春红, 等. 以癫痫脑病为主要表现的RHOBTB2基因相关疾病1例. *中华儿科杂志*, 2022, 60 (3): 242-243.
  - 8 Spagnoli C, Soliani L, Caraffi SG, *et al.* Paroxysmal movement disorder with response to carbamazepine in a patient with RHOBTB2 developmental and epileptic encephalopathy. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 76: 54-55.
  - 9 Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, *et al.* De novo variants in RHOBTB2, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. *Hum Mutat*. 2018, 39 (8): 1070-1075.
  - 10 Defo A, Verloes A, Elenga N. Developmental and epileptic encephalopathy related to a heterozygous variant of the RHOBTB2 gene: a case report from French Guiana. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10 (6): e1929.
  - 11 Necpál J, Zech M, Valachová A, *et al.* Severe paroxysmal dyskinesias without epilepsy in a RHOBTB2 mutation carrier. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 77: 87-88.
  - 12 Knijnenburg ACS, Nicolai J, Bok LA, *et al.* Acute encephalopathy after head trauma in a patient with a RHOBTB2 mutation. *Neurol Genet*, 2020, 6 (3): e418.
  - 13 Zagaglia S, Steel D, Krithika S, *et al.* RHOBTB2 mutations expand the phenotypic spectrum of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology*, 2021, 96 (11): e1539-e1550.
  - 14 Lopes F, Barbosa M, Ameer A, *et al.* Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *J Med Genet*, 2016, 53 (3): 190-199.
  - 15 Niu X, Sun Y, Yang Y, *et al.* RHOBTB2 gene associated epilepsy and paroxysmal movement disorder: two cases report and literature review. *Acta Epileptologica*, 2021, 3 (1).
  - 16 Hamaguchi M, Meth JL, von Klitzing C, *et al.* DBC2, a candidate for a tumor suppressor gene involved in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (21): 13647-13652.
  - 17 Choi YM, Kim KB, Lee JH, *et al.* DBC2/RhoBTB2 functions as a tumor suppressor protein via Musashi-2 ubiquitination in breast cancer. *Oncogene*, 2017, 36 (20): 2802-2812.
  - 18 Ramos S, Khademi F, Somesh BP, *et al.* Genomic organization and expression profile of the small GTPases of the RhoBTB family in human and mouse. *Gene*, 2002, 298 (2): 147-157.
  - 19 Siripurapu V, Meth J, Kobayashi N, *et al.* DBC2 significantly influences cell-cycle, apoptosis, cytoskeleton and membrane-trafficking pathways. *J Mol Biol*, 2005, 346 (1): 83-89.
  - 20 Thompson L, Fecske E, Salim M, *et al.* Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia*, 2017, 58 (2): e36-e39.
  - 21 刘先禹, 郑帼, 王晓雨, 等. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的研究进展. *国际儿科学杂志*, 2019, 46 (5): 348-351.
  - 22 Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, *et al.* Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2016, 57 (1): 51-58.

# 拉考沙胺添加治疗孕期频繁发作癫痫一例并文献回顾



韩天爱, 杜晓萍, 孙美珍

山西医科大学第一医院 神经内科(太原 030001)

【关键词】 癫痫; 丛集样发作; 妊娠; 拉考沙胺

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,已被世界卫生组织列为重点防治的五大神经精神疾病之一。据统计,全球约有7000万人患有癫痫,我国大约有1000万癫痫患者,其中近一半是女性患者。无论在哪个国家,女性癫痫患者都是一个特殊的社会群体,尤其是妊娠期、哺乳期癫痫女性的抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)使用可能直接影响到后代健康,因此,生育期癫痫女性的ASMs选择需要格外重视。

**临床资料** 患者女,30岁,因“发作性意识障碍伴四肢抽搐10年,加重6天”于2021年10月9日就诊于山西医科大学第一医院神经内科。患者于20岁时出现第一次发作性意识障碍伴四肢抽搐、双眼上翻、口吐白沫,持续2~3 min,未治疗。21岁时再次出现上述发作,发作频率约1次/月,常在经期前后睡眠中发作,后就诊于当地医院诊断为“癫痫”,给予口服左乙拉西坦片0.75 g每晚一次,发作次数减少,发作形式改变为:发作前自觉视物发亮伴头晕,随后出现头、眼向左偏,不伴意识障碍与四肢抽搐,每次持续时间10~20 s,经期前发作频繁,清醒与睡眠期均有发作。2021年9月底有受凉、劳累史,2021年10月初因与丈夫吵架致心情不佳,出现发作次数增多,10~20次/日,全天均有发作,为进一步诊治入住我科。

否认热性惊厥史、颅脑外伤史与颅内感染史。发病后曾口服ASMs:丙戊酸钠、拉莫三嗪、奥卡西平、苯妥英钠等均出现过敏。其姑姑有癫痫病史。

入院查体未见明显异常,为早孕(孕12周)状态。入院后行血常规、肝肾功能、甲状腺功能、电解质、凝血、风湿、传染病系列等各项检查及脑脊液常规、生化、自身免疫性脑炎抗体等检查均未发

现明显异常。2021年10月12日行脑电图示:清醒期双侧广泛低至中幅的棘波散发,F8、T4著(图1)。记录到8次局灶性发作:睁眼后头眼向左偏斜,意识清楚,呼之可应,8 s后眨眼,48 s后闭眼,发作结束,发作期同步脑电图见电压抑制,4 s后出现全导18 Hz的快活动,26 s后快活动波幅渐高、频率渐慢,22 s后以P4、O2为主的慢波结束,偶可扩散至T6、Fp2。2021年10月21日行胎儿颈项透明层厚度(Nuchal translucency, NT)超声示:宫内妊娠,单胎存活,胎儿颈项透明层厚度2.9 mm,估计孕龄约为13w2d。2022年6月20日行颅脑磁共振(平扫+DWI)未见异常。

**住院治疗情况:**患者在孕12周出现频繁发作,将左乙拉西坦由0.5 g/次,每日三次,增加至1 g/次,每日三次仍不能控制发作,有时继发全面强直阵挛发作,因为对多种ASMs过敏,遂给予添加拉考沙胺治疗,10月13日至10月15日拉考沙胺药物剂量由50 mg/次,每日两次,逐渐增加为100 mg/次,每日三次,10月16日晚患者癫痫发作得到控制,药物添加过程见表1。

出院后继续口服拉考沙胺100 mg/次,每日三次,联合左乙拉西坦1.5 g/次,每日两次治疗,2022年4月25日剖腹产下一胎健康男婴,体重3490 g,1 min Apgar评分10分,5 min Apgar评分10分,出生无缺氧,生后3、6和12个月时达到正常发育里程碑,未发现认知改变或发育迟缓。

**讨论** 拉考沙胺属于第三代ASMs,是一种新型的钠离子通道阻滞剂,主要通过选择性增强电压门控钠通道的缓慢失活终止神经元反复放电<sup>[1,2]</sup>。2018年拉考沙胺在欧盟和美国获批用于成人、青少年和4岁以上癫痫患者局灶性发作的单药治疗和辅助治疗<sup>[3]</sup>。有三项研究证实拉考沙胺对于难治性癫痫也有明确的疗效<sup>[4-6]</sup>,并且使用拉考沙胺的时间越长,对癫痫发作的控制可能越好<sup>[7]</sup>。拉考沙胺也



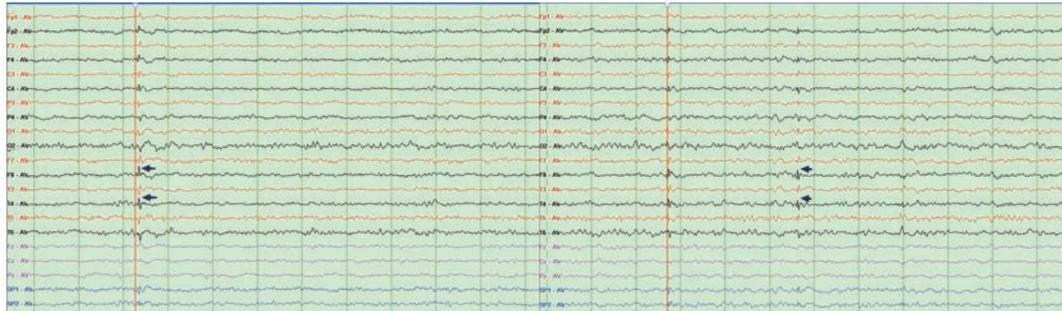


图1 发作间期脑电图（2021年10月12日）

清醒期双侧广泛低至中幅正相、负相、负正或正负双相的棘波散发，F8、T4著

表1 抗癫痫发作药物添加治疗表

	10.09-10.10	10.11	10.12	10.13上午	10.13下午-10.14	10.15-10.18	10.19-1.22
左乙拉西坦	0.5 g, 每日三次	0.75 g, 每日三次	1 g, 每日三次	1 g, 每日三次	1 g, 每日三次	1 g, 每日三次	1.5 g, 每日两次
拉考沙胺				50 mg, 每日两次	100 mg, 每日两次	100 mg, 每日三次	100 mg, 每日三次
咪达唑仑					3.5 ~ 7 mg/h		

可以减少患者负面情绪<sup>[8]</sup>，对认知功能和生活质量没有显著影响<sup>[9]</sup>。

近年来拉考沙胺在我国的使用也逐渐增多，但关于拉考沙胺在妊娠期使用的报道较少。

2017年，Lattanzi S等<sup>[10]</sup>报道了在妊娠期间应用拉考沙胺的3例患者：病例1，女性，25岁，有头颅外伤史，发作形式为局灶性发作，曾服用卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪和托吡酯疗效均差，初诊时服用丙戊酸钠 1 500 mg/d 和左乙拉西坦 2 000 mg/d，怀孕前将丙戊酸钠逐渐减量并替换为拉考沙胺 200 mg/次，每日两次，孕期无不良反应，无癫痫发作，超声检查未发现任何异常。孕39周顺产一胎健康男婴，体重 3 450 g，身高 49 cm，头围 35 cm，产后 1、5 min Apgar 评分分别为 9、10分，婴儿出生后母乳喂养至7个月，出生后24个月未见生长发育迟缓。病例2，女性，34岁，左侧额叶动静脉畸形，发作形式为局灶性发作，很少继发全面性发作，曾服用卡马西平、奥卡西平和托吡酯疗效差，孕前调整为拉考沙胺 300 mg/d 单药治疗，发作频率为每月 2 ~ 3次。怀孕后无不良反应，发作频率为每月 1 ~ 4次。孕40周顺产一胎健康女婴，体重 2 950 g，身高 46 cm，头围 34 cm，产后 1、5 min Apgar 评分分别为 9、10分，出生后奶粉混合母乳喂养至8个月，生后 6、12 和 18个月时达到正常发育里程碑。病例3，女性，22岁，病因未知，发作形式为局灶性发作，备孕时口服拉考沙胺 400 mg/d，联合苯巴比妥，无癫痫发作，后苯巴比妥逐渐减停，孕期服用拉考沙胺 400 mg/d，无

癫痫发作，孕39周顺产一胎健康女婴，体重 3 650 g，身高 51 cm，头围 34 cm，产后第 1、5 min Apgar 评分均为 10分，母亲母乳喂养婴儿至9个月，出生后36个月未发现认知改变或发育迟缓。

2019年 Liu等<sup>[11]</sup>报道了1例患者，女性，30岁，有局灶性感觉性发作和局灶性运动性发作两种发作形式，每日均发作数次，先后服用丙戊酸钠、卡马西平、氯硝西洋及中药，效果不佳。2018年备孕前替换丙戊酸钠及卡马西平为左乙拉西坦 1 g/d 和拉莫三嗪 200 mg/d，发作频率仍为每日数次，患者妊娠32周时发作频率较前明显增加，每次发作间隔十余分钟，添加拉考沙胺 200 mg/d 后发作频率降低，第二周后未再出现发作，孕38周剖腹产一胎健康男婴，体重 2 850 g，无缺氧史，未见生长发育异常。我们报道的病例与此相似，同样为拉考沙胺添加治疗后成功控制孕期频繁发作。

2022年 Kitamura等<sup>[12]</sup>报道了1例患者，女性，33岁，发作形式为局灶性发作，曾口服卡马西平、拉莫三嗪副作用较明显，左乙拉西坦疗效不佳，孕前一直口服拉考沙胺 400 mg/d，孕5 ~ 7周联合吡仑帕奈 2 mg/d 控制发作，孕7周2天时发现怀孕停止口服吡仑帕奈，孕期仍有轻度发作，未再添加药物治疗，超声检查未见异常，孕37周2天剖腹产一胎健康男婴，体重 3 025 g，1、5 min Apgar 评分分别为 8、9分，未母乳喂养，1月龄时检查未见生长发育异常。

2023年一项观察性研究对55例前瞻性和10例回顾性妊娠期暴露于拉考沙胺的妊娠结局进

行分析<sup>[13]</sup>, 55例前瞻性妊娠中拉考沙胺治疗剂量中位数为300 mg/d, 其中6例孕期接受单药治疗, 33例接受两种药物治疗, 16例接受三种及三种以上药物联合治疗(包括左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、吡仑帕奈、托吡酯等), 其中52例在怀孕前开始使用拉考沙胺。55例妊娠结局为3例自然流产, 1例死胎(18-三体综合征), 8例选择性终止妊娠, 43例活产, 其自然流产率在正常范围内, 与其他胚胎毒性研究结果相当。55例中有2例妊娠合并了出生缺陷: 其中1例整个孕期暴露于拉考沙胺和拉莫三嗪的新生儿发现有轻度主动脉缩窄和卵圆孔未闭, 另1例孕早期暴露于丙戊酸钠, 孕中期暴露于拉考沙胺的患者于孕21周因胎儿多发畸形终止妊娠。36例拉考沙胺暴露至分娩的新生儿中2例新生儿第3天开始出现心跳过缓, 2天内消退, 1例出现可能与早产有关的心动过缓, 1例新生儿发生了不明原因的心律失常。10例回顾性妊娠期暴露于拉考沙胺的病例中1例因先天性动静脉肝畸形、胎儿水肿于出生后1天行肝部分切除术后死亡, 1例患儿出现轻度肾积水、隐睾, 其母亲使用拉考沙胺、氯巴占、奥卡西平、左乙拉西坦联合治疗。1例服用拉考沙胺和左乙拉西坦的母亲连续2次妊娠, 其中1例新生儿在第4天出现Ⅱ型房间隔缺损和高钙血症伴神经过敏, 另1例新生儿在第3~5天出现心动过缓。由于拉考沙胺的胎盘转运率很高, 而且据报道新生儿与母体药物浓度水平处于同一范围<sup>[10]</sup>, 新生儿较低的肾脏率消除可能是出生后不久观察到心动过缓的原因。该研究得出结论目前尚无迹象表明拉考沙胺具有明显的胚胎毒性或致畸作用, 需要更多数据来支持这些发现, 并检查分娩前的拉考沙胺暴露与新生儿心动过缓之间的潜在联系。

在此我们所报道的这例妊娠期使用拉考沙胺添加治疗的癫痫患者成功控制了孕期频繁癫痫发作并生产一健康男婴, 随访未发现先天畸形, 心动过缓、发育不良等, 为正在考虑给患有活动性癫痫且有计划妊娠的女性使用抗癫痫发作药物的临床医生提供参考意见, 将拉考沙胺作为添加或替代药物, 特别是当推荐的拉莫三嗪、左乙拉西坦与奥卡西平疗效不佳或有过敏反应时。

为了确认拉考沙胺的安全性, 并评估其对子代的长期影响, 如以往对左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平等ASMs已有妊娠登记研究其对后代发育的安全性<sup>[14-17]</sup>, 今后仍应进行多中心孕妇应用拉考沙胺登记研究, 积累大量拉考沙胺治疗妊娠癫痫的病

例, 得出可靠结论指导妊娠期癫痫女性临床用药。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Mantegazza M, Curia G, Biagini G, *et al.* Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 413-424.
- Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, *et al.* Jasper's basic mechanisms of the epilepsies [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
- Hoy SM. Lacosamide: a review in focal-onset seizures in patients with epilepsy. *CNS Drugs*, 2018, 32(5): 473-484.
- Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, *et al.* Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308-1137.
- Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, *et al.* Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 443-453.
- Chung S, Sperling MR, Biton V, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 958-967.
- Villanueva V, López FJ, Serratos JM, *et al.* Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(2): 349-356.
- Nakhutina L, Kunnakkat SD, Coleman M, *et al.* Effects of adjunctive lacosamide on mood and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 90-94.
- Lancman ME, Fertig EJ, Trobliger RW, *et al.* The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 61: 27-33.
- Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, *et al.* Lacosamide during pregnancy and breastfeeding. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(3): 266-269.
- Liu Yong, Zhang Hua. Lacosamide combination successfully treated simple partial epilepsy with frequent seizures during pregnancy. *Chinese Anti-epilepsy Association. Proceedings of the 8th CAAE International Epilepsy Forum*, 2019: 320.
- Kitamura S, Nishimura A, Takekuma Y, *et al.* Case report on a woman with epilepsy who took lacosamide during pregnancy and gave birth to a healthy infant. *Yakugaku Zasshi*, 2022, 142(9): 1031-1035.
- Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, *et al.* Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: an observational study with special focus on lacosamide. *Seizure*, 2023, 107: 107-113.
- Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, *et al.* Levetiracetam pregnancy registry: final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Res*, 2019, 111(13): 872-887.
- Veroniki AA, Rios P, Cogo E, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review

- and network meta-analysis. *BMJ Open*, 2017, 20, 7 (7) : e017248.
- 16 Mari L, Placidi F, Romigi A, *et al.* Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy? *Neurol Sci*, 2022, 43 (3) : 1993-2001.
- 17 Athar F, Ehsan M, Farooq M, *et al.* Adverse fetal and neonatal outcomes following in-utero exposure to oxcarbazepine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88 (8) : 3600-3609.