

Dravet 综合征诊断与治疗的专家共识



中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会，中华医学会儿科学分会罕见病学组，中华医学会儿科学分会神经学组

执笔(排名不分先后)

姜玉武、张月华、吴晔(北京大第一医院), 方方、田小娟(首都医科大学附属北京儿童医院), 张建昭(首都儿科研究所附属儿童医院), 柳青(北京协和医院), 周东(四川大学华西医院), 王艺、周水珍(复旦大学附属儿科医院), 蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院), 廖卫平、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院), 操德智(深圳市儿童医院), 彭镜(中南大学湘雅医院), 王华(中国医科大学附属盛京医院), 孙丹(武汉儿童医院), 汪东(西安市儿童医院), 郑颀(南京医科大学附属儿童医院), 高峰(浙江大学医学院附属儿童医院), 梁建民(吉林大学第一医院), 贾天明(郑州大学第三附属医院), 刘晓鸣(徐州市儿童医院)

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) (OMIM: 607208) 为婴儿期起病的难治性癫痫综合征, 由法国医生 Charlotte Dravet 在 1978 年首次报道, 既往又称婴儿严重肌阵挛癫痫 (Severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)^[1]。DS 临床特点为 2~15 月龄起病, 开始常为热性惊厥, 随后逐渐出现多种发作类型的无热发作; 发作具有热敏感的特点; 病程中容易出现癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE); 抗癫痫发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 疗效欠佳; 有不同程度的发育迟缓/智力障碍; 严重影响患者及其家人的生活质量^[2]。DS 于 2018 年 5 月被纳入中国第一批罕见病目录 (编号: 105 号)^[3]。近 10 年来国外针对 DS 的诊断、治疗及管理的共识陆续发布^[4-10]。国内目前尚缺乏 DS 诊疗相关专家共识或指南^[11,12]。因此, 由中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会牵头, 联合中华医学会儿科学分会罕见病学组及神经学组, 共同组织相关专家组, 根据近年来国内外 DS 临床实践及相关文献, 共同制定本共识, 旨在提高中国 DS 的规范化诊疗水平。

1 共识制定方法

在共识形成过程中, 以“Dravet 综合征/Dravet syndrome/Severe myoclonic epilepsy in infancy/SMEI/DS”、“丙戊酸/valproic acid/valproate”、“托吡酯/topiramate”、“氯巴占/clobazam”、“司替戊醇/stiripentol”、“左乙拉西坦/levetiracetam”、“氯硝西洋/clonazepam”、“唑尼沙胺/

zonisamide”、“大麻二酚/cannabidiol”、“芬氟拉明/fenfluramine”、“吡仑帕奈/perampanel”、“迷走神经刺激术/vagal nerve stimulation/vagus nerve stimulation”、“生酮饮食/ketogenic diet/KD”为关键词, 检索 PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网、万方数据、维普数据库中相关中英文文献 (截至 2023 年 4 月 28 日)。同时参考国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE)、中国抗癫痫协会 (China Association Against Epilepsy, CAAE)、美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN)/美国癫痫协会 (American Epilepsy Society, AES)、英国国家卫生与临床优化研究所 (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰学院间指南网络 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 等国内外权威机构编著的癫痫指南的推荐意见以及临床实践。本共识参照 AAN/AES 癫痫指南的补充材料所述证据等级 (表 1) 和推荐意见类别 (表 2) 对研究证据和推荐意见进行分类^[13]。

2 概述

2.1 流行病学

中国目前尚缺乏针对 DS 流行病学的大规模调查研究。根据国外文献报道 DS 患病率为 1/40 900~1/15 700^[14-16]。

2.2 临床表现

2.2.1 临床特点 本病起病年龄在 2~15 月龄, 通常在 3~9 月龄起病, 高峰年龄为 6 月龄, 根据 DS 患者不同年龄临床特点可将其病程分为 3 个阶段^[17]: ① 第一阶段: 发病至 1 岁以内, 此阶段为热



表 1 证据等级

证据等级	描述
I 级	随机对照临床试验：① 在代表性人群中进行；② 采用盲法或客观结果评价干预措施。③ 基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整。符合以下要求： a. 隐蔽分配； b. 明确定义的主要终点； c. 明确定义的排除/纳入标准； d. 充分考虑脱落的情况（至少80%的入组受试者完成研究），具有足够低的交叉数量以减少可能的偏倚； e. 对于非劣效性或等效性试验需要证明一种或两种药物的有效性，则还需要以下内容*： 1. 作者通过定义等效性或非劣效性的阈值明确说明要排除的具有临床意义的差异； 2. 本研究标准治疗方法与之前确定标准治疗疗效的研究中使用的方法基本相似（例如，对于一种药物，给药方式、剂量和剂量调整与之前证明有效的方法相似）； 3. 入排标准以及终点与之前确定标准治疗疗效的研究终点相似； 4. 对研究结果的阐释基于方案分析，该分析需考虑脱落或交叉
II 级	随机对照临床试验：① 在代表性人群中进行；② 未满足上述a~e标准（见 I 级）之一的盲法或客观结果评估或前瞻性队列研究或符合上述的b~e标准（见 I 级）的代表性人群的客观结果评估。③ 基线特征在治疗组之间基本相同，或者对差异进行适当的统计调整
III 级	在代表性人群中进行的所有其他对照试验（包括明确定义的自然史对照或自身对照），其中结果是独立评估的，或通过客观结果测量独立得出的**
IV 级	I、II 或 III 类研究以外的研究，包括共识或专家意见

注：*表示在等效试验中，II 级证据需要 I 级中的1-3条。如果3条中任何1条不符合，则将自动降级为 III 级；**表示客观结果测量：不太可能受到观察者（患者、研究者、主治医师）期望或偏见（如管理结果数据、血液检测数据）影响的结果测量

表 2 推荐类别

推荐意见分类	描述
A	在特定人群中的给定条件下，明确为有效、无效或有害（或明确为有用/可预测或无用/可预测）；需要至少两项一致的I级研究*
B	在特定人群中的给定条件下，可能有效、无效或有害（或可能有用/可预测或无用/可预测）；需要至少一项 I 级研究或两项一致的 II 级研究
C	在特定人群中的给定条件下，也许有效、无效或有害（或也许有用/可预测或无用/可预测）；需要至少一项 II 级研究或两项一致的 III 级研究
U	数据不充分或有冲突；鉴于目前的知识，治疗（测试，预测）是未经证实的

注：*表示在特殊情况下，如果1)符合所有标准，2)影响程度大（相对改善率>5，置信区间下限>2），则一项令人信服的I级研究可能足以满足“A”类推荐

敏感期，绝大多数患儿发热或环境温度升高（如洗热水澡）后诱发全面强直阵挛发作或半侧阵挛发作，易出现长时间的发作或持续状态，发热期间易反复发作；② 第二阶段：1~5岁，为发作加重期，多数患儿在此阶段出现无热发作，发作类型多样，可有全面强直阵挛、半侧阵挛、局灶性、肌阵挛及不典型失神发作，强直发作及失张力发作少见。半侧阵挛发作可累及不同侧别的肢体，为 DS 较为特征性的发作表现。此阶段发作较频繁，易出现 SE，发作仍有热敏感特点，约 1/3 的患儿发作有光敏感特点；③ 第三阶段：5 岁以后，此阶段部分患儿发作可呈减少趋势，故又称之为“发作稳定期”，多数患儿发作类型以全面强直阵挛发作和局灶性发作为主。随着年龄增长，不典型失神及肌阵挛发作逐渐减少或消失，SE 次数减少，热敏感会逐渐下

降，光敏感也逐渐消失，部分患者以睡眠期发作为主，并有一定簇集性^[17-23]。

2.2.2 癫痫持续状态 DS 患儿在病程中易出现 SE，发热时更易诱发，发作类型主要为全面强直阵挛持续状态及半侧阵挛继发全面强直阵挛持续状态，少数可出现不典型失神持续状态及肌阵挛持续状态。在发生 SE 的患儿中，绝大多数患儿经及时止惊及对症治疗后恢复到发生 SE 前的发育状态，少数患儿可出现急性脑病（acute encephalopathy），常见于感染或 SE 后，此类患者死亡率高，存活者常遗留严重的神经系统后遗症^[24-26]。DS 患儿发生急性脑病的危险因素包括高热、临床表型较重、携带 SCN1A 基因致病变异。其中临床表型较重表现为起病年龄早、病程中出现肌阵挛发作、发作频繁、既往多次出现 SE。

2.2.3 共患病 DS患者发病前以及发病初期发育正常,后逐渐出现发育迟缓甚至倒退。多数患儿到青少年时期出现不同程度智力障碍、行为异常、睡眠障碍(75%,如入睡困难、呼吸暂停,夜惊和不宁腿综合征、嗜睡等)以及精神心理问题(如注意力缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍(22%~46%)和抑郁焦虑等)。少数成年患者还可出现错觉及幻觉。运动受累程度可轻可重,可出现共济失调(59%),锥体束征阳性(22%);部分年长儿及成年人可能会出现蹲伏步态(crouch gait),表现为膝关节屈曲内收,胫骨外旋,足外翻(图1)^[27],脊柱后凸/侧后凸,可导致扁平足等足部畸形;还可出现颈部肌张力障碍(antecollis),表现为头颈部弯曲,严重者下颌贴胸,年长者还可出现躯干前屈(camptocormia),姿势异常。少数患者还可出现震颤、行动迟缓、肌张力增高等帕金森病样的症状^[20,28-32]。DS整体预后不良,发作控制可相对稳定,但智力障碍等共患病可持续存在。

2.2.4 死亡率 DS患者死亡率可高达10%~15%,死亡高峰年龄为3~7岁。死因可为SE后多脏器功能衰竭、癫痫猝死(Sudden unexpected death of epilepsy, SUDEP)或意外死亡等^[24,33]。

2.3 辅助检查

2.3.1 脑电图 DS患者发病初期脑电图可完全正常,随着病情的进展逐渐出现背景活动减慢,发作间期可有局灶性、多灶性和/或广泛性痫样放电。发作间期放电与临床发作轻重无明显关系,疾病早期临床可有频繁发作,发作间期脑电图可正常。少数光敏感患儿闪光刺激可诱发异常放电和/或临床发作(15%~25%),极少数患儿看到特定图像后诱发临床发作^[22,34,35]。DS患者需定期复查脑电图,尤其当突然出现不明原因反应减低、行为迟缓、情绪异常等,或出现一些异常表现不易分辨是否为发作时,可复查长程视频脑电图协助诊断有无不典型失神发作、非惊厥持续状态或发作形式改变。

2.3.2 头颅影像学 DS患者早期头颅磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)正常,随年龄增长可出现脑萎缩,侧脑室增宽等非特异性改变,少数患者可出现海马硬化,在发作控制欠佳及反复SE患者中更为常见。半侧阵挛持续状态患儿恢复期可遗留半侧脑萎缩。在多数SE后发生急性脑病的患者中,急性期可出现广泛皮层肿胀,甚至脑疝可能^[24-26,36],后期出现脑萎缩。因为DS患者头颅影像学改变不特异,因此常规复诊时通常不需要复查头颅影像学。如发热时出现长时间的发作或反

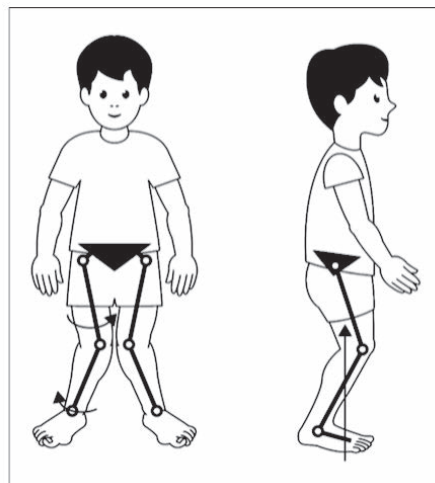


图1 DS患者蹲伏步态示意图^[27]

复发作,发作间期持续意识障碍需进一步完善头颅影像学检查(含DWI序列)协助诊断有无急性脑病等。

2.3.3 遗传学检查 DS为遗传性癫痫,主要致病基因为SCN1A基因(编码电压门控钠离子通道 $\alpha 1$ 亚单位),其变异检出率为80%~85%,少数患儿或其父母一方携带SCN1A嵌合变异。其中新生变异占90%~95%,遗传性变异(包括变异嵌合体遗传)占5%~10%,携带遗传性变异的父母一方表型可为热性惊厥(Febrile seizures, FS)、热性惊厥附加症(Febrile seizures plus, FS+)或正常;变异类型可为错义变异、无义变异、移码变异、剪切位点变异,大片段缺失或重复,未发现热点变异。文献报道2q24.3微缺失(包含SCN1A基因)可导致DS表型^[37]。其他少见的致病基因包括PCDH19、SCN2A、SCN8A、SCN1B、GABRA1、GABRG2、GABRB2、GABRB3、STXBPI、HCN1、KCNA2和CHD2等^[38-41]。建议对疑诊DS患者可进行SCN1A基因检测,未发现变异者进一步行全外显子组测序,必要时进行拷贝数变异(Copy number variant, CNV)测序。

另外在DS患者中,约10%通过外周血DNA检测为SCN1A“新生变异”者最终证实其父母一方为变异嵌合体(文献报道变异嵌合比例为1.7%~38.8%)^[40]。如果DS先证者被判定为携带SCN1A“新生变异”的家系中有其他同胞患癫痫并携带相同SCN1A变异,则高度怀疑父母一方为变异嵌合体,可对父母进一步行多组织样本SCN1A变异嵌合体定量检测。

DS基因型与表型相关性目前尚未完全清楚。

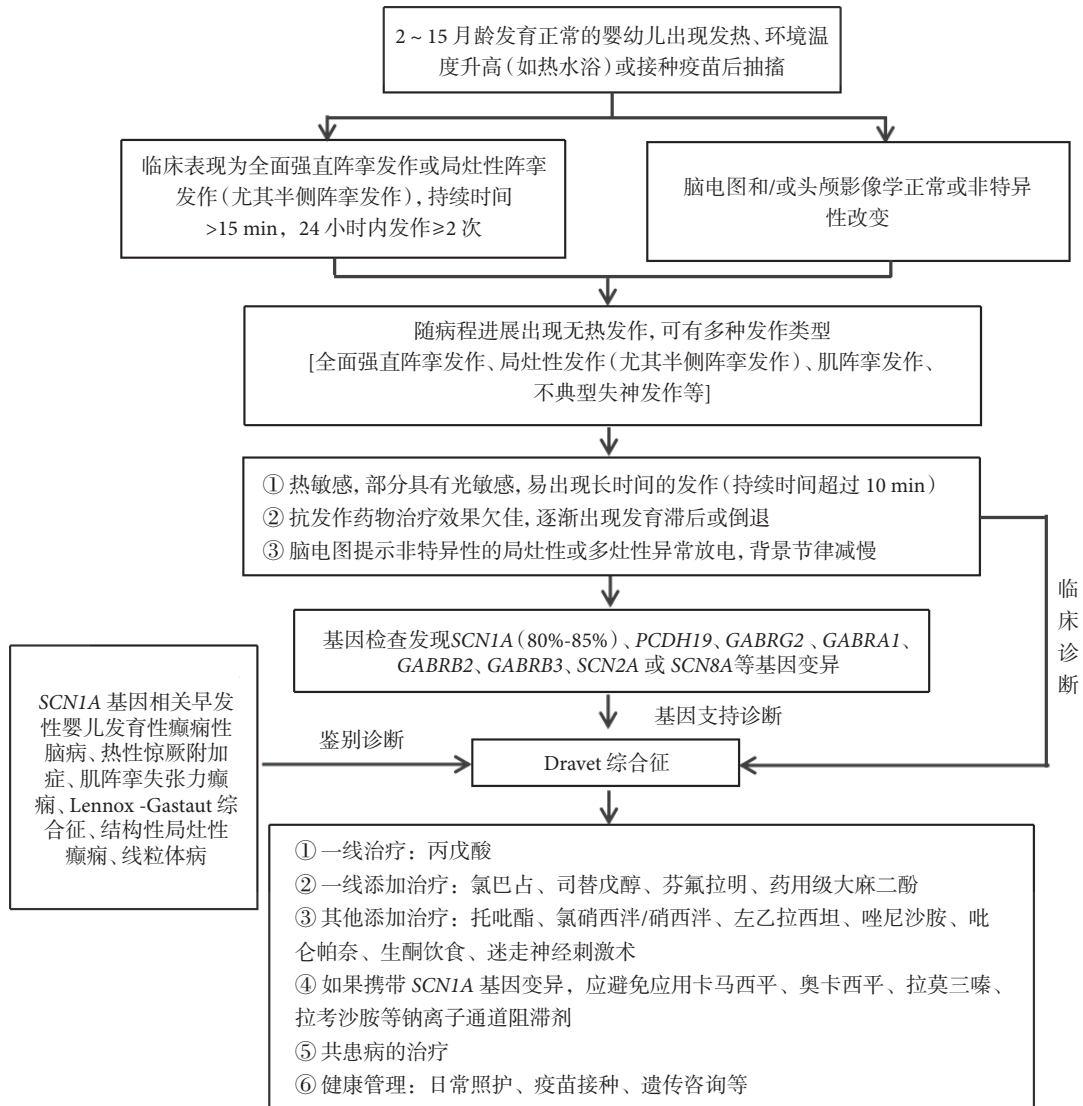


图2 Dravet综合征的诊治流程图

需要注意的是, *SCN1A* 基因变异存在显著的表型异质性, 从无症状携带者、热性惊厥、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、肌阵挛失张力癫痫到 DS 等。因此, 仅基因检出 *SCN1A* 变异不能确定是 DS, 需要根据临床表现, 包括起病年龄、发作类型、是否具有热敏感、癫痫持续状态、药物治疗效果、智力运动发育情况等综合判定 *SCN1A* 变异相关表型。

3 诊断

3.1 DS 的临床诊断要点

① 2~15 月龄起病(高峰年龄为生后 6 月龄), 表现为发热或环境温度升高(如热水浴等)诱发的全面强直阵挛发作或半侧阵挛发作; ② 病程中逐渐出现多种形式的无热发作, 包括全面强直阵挛发作、半侧阵挛发作、局灶性发作、肌阵挛发作和不典型失神等; ③ 发作具有热敏感的特点, 部分具有

光敏感性; ④ 病程中容易出现长时间(10 min 以上)的发作或癫痫持续状态; ⑤ 发病前智力运动发育正常, 发病后逐渐出现不同程度的智力运动发育落后或倒退, 可有共济失调和锥体束征; ⑥ 脑电图在病程早期多正常, 随病程进展可出现背景节律减慢, 全导棘慢波、多棘慢波或局灶性、多灶性痫样放电; ⑦ ASMs 通常疗效不佳, 钠离子通道阻滞剂可能会加重发作(图 2)^[1, 18, 20, 22]。

如发现 DS 相关致病基因变异可进一步支持诊断。如基因检测未发现致病基因亦不能排除 DS 诊断, 可根据 DS 相关临床诊断标准进一步确定是否诊断 DS。

3.2 DS 的早期识别要点

既往发育正常的 2~15 月龄婴幼儿, 出现发热(尤其低热)、环境温度升高(如热水浴等)或接种疫苗后抽搐, 具有以下 2 条特点以上时应警惕 DS,

尽早完善基因检查^[42]。①表现为局灶性阵挛发作(尤其半侧阵挛发作);②持续时间>15 min;③24 h内发作≥2次。

3.3 DS 诊断的排除性警示

如病程中无长时间的癫痫发作(发作持续时间>10 min),癫痫发作缺乏热敏感性,起病年龄在1~2月龄或15~20月龄,起病时即存在发育迟缓,或发现局灶性神经系统异常,2岁后脑电图没有发作间期异常放电,应用奥卡西平、卡马西平或拉莫三嗪等钠离子通道阻滞剂效果良好,应谨慎诊断DS^[22]。如发现局部致痫灶或出现痉挛发作,应排除DS。

如未在儿童早期明确诊断的DS患者,随年龄增长其临床特点发生演变可能更难识别,基因检测可协助鉴别诊断。进行癫痫术前评估的年长儿或成年难治性癫痫患者,如果临床上具有热敏感、局灶性发作、反复长时间发作、钠离子通道阻滞剂加重发作、起病年龄小等特点,应警惕DS,需进一步完善基因检查协诊。

4 鉴别诊断

DS需要与SCN1A基因变异相关的非DS癫痫表型进行鉴别,如早发性婴儿发育性癫痫性脑病(Early-infantile developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE),后者起病年龄早(3月龄以内),癫痫发作前即存在发育落后和/或运动障碍。一部分早发性SCN1A基因相关的EIDEE患者所携带变异位点,如Thr226Met,为功能获得性变异,因此钠离子通道阻滞剂治疗可能有效。可根据临床表现,包括起病年龄、发作类型、是否具有热敏感、癫痫持续状态、药物治疗效果、智力运动发育情况等综合判定SCN1A变异所致癫痫表型^[22]。

DS患儿在病程第一阶段即热敏感期要注意与热性惊厥附加症鉴别,多数DS患儿1岁前表现为复杂型热性惊厥的特点,即表现为半侧阵挛发作或局灶性发作、发作持续时间大于15分钟、24小时内出现2次以上发作。当同一患儿出现2条复杂型热性惊厥的特点时要高度警惕DS^[42]。DS患儿在病程第二阶段即发作加重期,出现多种形式的无热发作后,要注意与肌阵挛失张力癫痫(Epilepsy with myoclonic-atonic seizures, MAE,既往又称Doose综合征)和Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)鉴别^[18]。可根据发作起病年龄、是否有热敏感、发作类型、脑电图特点及药物治疗反应进行鉴别。DS还需要与结构性局灶性癫痫及线

粒体病鉴别,均可以发热诱发的长时间局灶性发作起病,DS的局灶性阵挛发作(半侧阵挛发作)通常交替累及双侧,结构性局灶性癫痫发作通常累及同侧或同一肢体,肌阵挛和不典型失神发作不常见,头颅MRI通常显示局灶性致痫性病灶。线粒体病通常有多系统受累,血乳酸升高,头颅影像学具有特异性改变等进行鉴别。

5 治疗

DS为难治性癫痫综合征,ASMs治疗效果欠佳,很难达到发作完全控制,治疗的主要目标是减少发作频率及减少SE的发生,并尽可能降低ASMs的不良反^[18],促进智力运动发育,提高生存质量。**推荐治疗目标:发热时无反复发作及长时间发作(持续时间超过10 min),无热发作不超过数月一次,发作程度轻,持续时间短(IV级证据,专家推荐)。**

5.1 药物治疗

2022年发布的DS诊断和管理国际共识中,丙戊酸作为一线药物,司替戊醇、芬氟拉明和氯巴占作为二线治疗,药用级大麻二酚、托吡酯作为可选择的治疗^[8]。根据国内ASMs的具体情况,2023年中国癫痫诊疗指南推荐丙戊酸、氯巴占、托吡酯为治疗DS的一线药物,司替戊醇、左乙拉西坦、唑尼沙胺、氯硝西洋和药用级大麻二酚为可以添加的药物^[12]。现将治疗DS的ASMs治疗总结如下。

5.1.1 丙戊酸(Valproic acid, VPA) 该药是一种广谱ASMs,通过增强GABA抑制神经元的功能,抑制神经元的T型钙离子通道等发挥作用。对全面强直阵挛发作、肌阵挛发作和失神发作等均有效。关于丙戊酸治疗DS的回顾性观察性研究显示其有效率(发作频率减少50%以上)为22.2%~52%^[43-46](IV级证据)。VPA已获得2023年中国癫痫诊疗指南^[12]、2022年NICE指南^[7]和2021年SIGN指南^[6]的一线推荐,多篇关于DS的治疗综述也一致认为,VPA应该是儿童DS的一线治疗选择^[4, 5, 8-10]。**专家推荐:VPA是DS的一线治疗药物。**

5.1.2 氯巴占(Clobazam, CLB) 该药为一种新型苯二氮草类药物,作用于GABA_A受体的氯离子通道,增加氯离子内流,引起神经元的超级化,终止异常放电。一项回顾性研究显示^[45],司替戊醇+丙戊酸+氯巴占组可降低62.5%DS患者的癫痫发作频率,其有效率高^[45]于司替戊醇+丙戊酸组(57.1%)和司替戊醇组(33.3%),提示CLB作为添加药物治疗DS是有效的(IV级证据)。CLB添加

治疗 DS 的相关回顾性观察性研究显示其有效率为 27.6% ~ 89%^[3, 43, 45] (IV 级证据)。CLB 在 2017 年北美关于优化 DS 诊治的共识^[4]、2021 年欧洲一项关于婴儿及成人 DS 的照护指南^[5]、2023 年中国癫痫诊疗指南^[12]、2022 年 NICE 指南^[7] 和 2021 年 SIGN 指南^[6] 中推荐作为 DS 的一线添加药物。**专家推荐: CLB 是 DS 的一线添加治疗药物。**

5.1.3 司替戊醇 (Stiripentol, STP) 该药又名二氧苯庚醇, 是 GABA_A 受体的变构调节剂, 该药作用机制复杂, 包括直接作用于 GABA_A 受体, 抑制细胞色素 P450 的活性, 提高其他 ASMs 的血药浓度, 并具有神经保护作用。对于惊厥性癫痫发作、伴意识障碍的局灶性发作、肌阵挛发作、不典型失神发作及长时间发作均有效^[46]。2022 年 7 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准司替戊醇用于 6 个月及以上、体质量 7 kg 及以上同时应用 CLB 的 DS 患者的添加治疗。在 ≥3 岁 DS 患者中开展的 2 项 III 期、双盲、安慰剂、随机对照试验显示, 与安慰剂+VPA+CLB 相比, 司替戊醇+VPA+CLB 治疗 2 个月后应答率显著提高 [STICLO-法国研究: 71% vs. 5% ($P < 0.0001$)], STICLO-意大利研究: 67% vs. 9% ($P = 0.0094$)], 癫痫无发作率也显著提高 [STICLO-法国研究: 43% vs. 0% ($P = 0.0013$)], 75% 在随访期间耐受性良好^[47-48]。(I 级证据)。其他相关观察性研究显示 STP 作为 VPA 和 CLB 的添加药物, 有效率在 61% ~ 89%^[43, 47-49]。STP 在 2023 年中国癫痫诊疗指南^[12]、2022 年 NICE 指南^[7] 和 2021 年 SIGN 指南^[6] 中推荐作为 DS 的一线添加药物。推荐起始剂量 15 ~ 20 mg/kg/d, 每 1 ~ 2 周增加 10 mg/kg/d, 目标剂量 30 ~ 50 mg/kg/d, 儿童最大剂量可用至 50 mg/kg/d, 成人建议剂量 20 ~ 30 mg/kg/d, 最大每日不超过 3 000 mg, 需要与食物同服, 每日 2 次或 3 次 (体重 10 kg 以内患者每天不超过 2 次)。最常见的不良反应包括嗜睡、食欲减退、烦躁不安、共济失调、体重减轻、肌张力低下、恶心、震颤、构音障碍和失眠。因该药明显抑制细胞色素 P450 活性, 可提高 CLB、VPA 和芬氟拉明等药物的血药浓度, 因此联合应用时应注意调整受影响药物的剂量。与 VPA 联用时部分患者可出现血氨升高或高血氨相关脑病, 可通过补充左旋肉碱治疗。**A 级推荐: STP 可作为 DS 的一线添加治疗。**

5.1.4 芬氟拉明 (Fenfluramine, FFA) 该药又名氟苯丙胺, 为 5-羟色胺拮抗剂和再摄取抑制剂, 可能调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-

aspartic acid receptor, NMDAR) 介导的兴奋作用, 两项随机、双盲、安慰剂对照研究表明 FFA 联合司替戊醇等 ASMs 可显著降低 DS 患儿及成年患者的惊厥性癫痫发生^[50-51] (I 级证据), 同时研究显示低剂量 FFA (0.2 mg/kg/天) 即可有效减少发作^[52], STP 作为添加治疗在 DS 中的有效率为 54% ~ 78%^[51-53], 未发现肺动脉高压及心脏瓣膜损伤, 说明该药在 DS 患者中治疗效果好, 耐受性可。2020 年美国 and 欧盟先后批准 FFA 作为 DS 治疗的添加药物。推荐起始剂量 0.2 mg/kg/d, 每周加量, 根据发作及耐受情况, 最大剂量 0.7 mg/kg/d (不与司替戊醇合用, 最大量 26 mg/d) 或 0.4 mg/kg/d (与司替戊醇合用, 最大量 17 mg/d), 每 6 个月监测心脏超声。不良反应包括心脏瓣膜病和肺动脉高压、乏力、昏睡、嗜睡、腹泻、食欲不振、发热和体重减轻。**A 级推荐: FFA 可作为 DS 的一线添加治疗。**

5.1.5 药用级大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 该药是一种来自大麻植物的非精神类成分, 不含四氢大麻酚, 因此无欣快等副作用。该药具体抗癫痫机制不明, 可能通过 G 蛋白偶联受体 55 和瞬时受体电位香草素 1 调节细胞内钙浓度, 并通过平衡型核昔转运体 1 抑制细胞腺昔摄取发挥作用。该药在美国和欧盟分别于 2018、2019 年获批作为 DS 的添加治疗。两项 III 期、双盲、安慰剂对照 RCT 研究 GWP-CARE1 [CBD 20 mg/kg/天] 和 GWPCARE2 [CBD 10 和 20 mg/kg/天] 评估了 CBD 在治疗 DS 方面的有效性和安全性。在高度难治性患者 (既往服用 ASMs 的中位数为 4, 联用的 ASMs 为 3) 中, 有效率显著高于安慰剂 (42.6% ~ 49.3% vs 26.2% ~ 27.1%), 在联用 CLB 的患者亚组中有效率更高 (47.5% ~ 62.5% vs. 23.7% ~ 36.6%)^[54-55] (I 级证据)。推荐作为 DS 的添加用药, 与 CLB 联用效果更佳, 同时注意监测不良反应。推荐起始剂量 5 mg/kg/d, 一周后可调整至目标剂量 10 mg/kg/d, 根据发作及耐受情况最大剂量为 20 ~ 25 mg/kg/d, 最常见的不良反应包括嗜睡、食欲减退、转氨酶升高、腹泻、乏力、不适、失眠。**A 级推荐: CBD 可作为 DS 的一线添加治疗。**

5.1.6 托吡酯 (Topiramate, TPM) 该药为广谱 ASMs, 通过阻断电压依赖的钠离子通道, 抑制谷氨酸 AMPA 受体, 增强 GABA 受体及碳酸酐酶抑制剂的作用等发挥作用。回顾性观察性研究显示, TPM 联合其他 ASMs 对 DS 的有效率为 35% ~ 78%^[45, 56-58] (IV 级证据), 2023 年中国癫痫诊疗指南^[12] 和 2021 年 SIGN 指南^[6] 推荐 TPM 作为 DS 的添加

治疗,其他治疗综述及共识推荐 TPM 作为 DS 的添加治疗 (IV级证据)。专家推荐: TPM 为 DS 的添加药物。

5.1.7 氯硝西泮 (Clonazepam, CZP) 或硝西泮 (Nitrazepam, NZP) CZP、NZP 为经典的苯二氮草类药物, CZP 及 NZP 治疗 DS 无相关临床研究仅在数篇文章中提及^[45, 59-60], 根据国内可获取 ASM 的特点, 2015 年中国癫痫诊疗指南^[61] 及 2023 年中国癫痫诊疗指南^[12] 推荐 CZP、NZP 为治疗 DS 的添加药物。专家推荐: CZP 或 NZP 可作为 DS 的添加治疗。

5.1.8 左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 该药为广谱 ASM, 是一种吡咯烷酮衍生物, 通过突触囊泡蛋白 (Synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 发挥作用, 协助囊泡的融合或释放。对全面性和局灶性癫痫均有效, 相关回顾性观察性研究显示 LEV 对 DS 患儿的有效率 30% ~ 75%^[45, 62] (IV级证据)。专家推荐: LEV 可作为 DS 的添加治疗。

5.1.9 唑尼沙胺 (Zonisamide, ZNS) 该药是一种新型磺胺类 ASM, 作用机制为抑制电压依赖性的钠离子通道, 抑制神经元的 T 型钙离子通道, 增强 GABA 神经元的功能以及有较弱的碳酸酐酶抑制作用。相关观察性研究显示 ZNS 对 DS 患儿的有效率为 13.5% ~ 45.5%^[43, 45, 50, 63] (IV级证据)。专家推荐: ZNS 可作为 DS 的添加治疗。

5.1.10 吡仑帕奈 (Perampanel, PER) 该药为选择性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic-acid, AMPA) 受体拮抗剂, 与突触后膜上的 AMPA 受体非竞争性结合, 降低兴奋性神经递质谷氨酸的活性, 避免神经元过度兴奋而发挥抗癫痫作用。对局灶性发作, 全面强直阵挛发作, 肌阵挛发作, 失神发作等多种发作类型均有一定疗效^[64-65]。目前吡仑帕奈用于 DS 治疗的样本量较少, 有效率为 50% ~ 80%^[66-72] (IV级证据)。专家推荐: PER 可作为 DS 的添加治疗。

5.1.11 避免使用的药物 卡马西平, 奥卡西平, 苯妥英, 拉莫三嗪, 拉考沙胺, 氨己烯酸, 普瑞巴林, 加巴喷丁, 噻加宾, 醋酸艾司利卡西平等药物, 可能加重 SCN1A 变异相关 DS 患者的癫痫发作^[46]。

5.2 生酮饮食 (Ketogenic diet, KD)

KD 是一种高脂肪、低碳水化合物、合理蛋白质和其他营养素的配方饮食, 改变体内代谢环境发挥作用。既往相关回顾性研究及前瞻性研究显示生酮饮食在 DS 患儿中有明确效果, 有效率在

38.4% ~ 85%^[73-76]。2020 年一项关于 KD 治疗 167 例 DS 患者的荟萃分析显示, KD 治疗 3、6、12 个月有效率分别为 63%、60% 和 43%。无发作率 (发作控制 1 年以上) 为 5% ~ 37.5%。5 篇文献提及认知及行为发育得到改善^[74] (IV级证据)。2023 年一项中国回顾性、多中心队列研究纳入 114 例 DS 患者, KD 治疗 1、3、6 和 12 个月有效率分别为 57.9%、76.3%、59.6% 和 43%, 副作用发生率低, 表明 KD 治疗 DS 安全有效, 耐受性较好^[76] (IV级证据)。若 DS 患者应用三种以上 ASM 发作仍控制欠佳, 可尝试应用生酮饮食。经典的生酮饮食要求严格控制饮食, 年长儿依从性较差, 对于婴幼儿 DS 患者, 结合家长意愿, 可尽早尝试生酮饮食治疗 (不用必须应用三种以上 ASM 后才考虑), 青少年和成人患者可采用改良的阿特金斯饮食。该方法的不良反应包括恶心、呕吐、便秘、高脂血症和肾结石等。专家推荐: KD 可作为 DS 的添加治疗。

5.3 外科治疗

迷走神经刺激术 (Vagus nerve stimulation, VNS) 是治疗药物难治性癫痫的神经调控方法之一, 在少部分 DS 患者中有效^[8, 45]。一项针对 13 项研究 (68 例 DS 患者) 的荟萃分析显示 VNS 对 52.9% 的患者有效, 但不同研究有效性差异较大^[77] (IV级证据)。一项针对 216 例遗传性药物难治性癫痫患者 (DS 患者 92 例) VNS 疗效的荟萃分析显示, VNS 可减少 DS 患者发作持续时间, 对整体发作频率改善有限^[78] (IV级证据)。因此在选择 VNS 治疗前应先尝试 ASM 和生酮饮食治疗, 如效果不佳可尝试应用 VNS。不推荐对 DS 患者进行胼胝体切开术及局部脑叶切除术等外科治疗。

5.4 癫痫发作及癫痫持续状态的治疗

惊厥性癫痫发作时建议尽早使用苯二氮草类药物终止发作, 有效的院前治疗可明显缩短 SE 的持续时间, 建议家庭备用发作急救药品 (咪达唑仑口颊粘膜溶液、地西洋鼻喷雾剂、地西洋直肠凝胶及水合氯醛灌肠剂等), 如全面强直阵挛发作持续 3 ~ 5 min 不缓解可启动院前急救, 应用家庭备用发作急救药品, 如近期有过长时间的惊厥性发作, 则发作一开始就应启用发作急救药品。5 min 后如发作仍不缓解需尽快就近医院就诊, 家庭急救时不建议交替应用不同种类急救药品, 到达医院后如发作仍不缓解尽快启动 SE 院内治疗流程 (无静脉通路可选择咪达唑仑肌肉注射或口颊粘膜给药, 水合氯醛灌肠剂灌肠等, 尽快建立静脉通路后应用苯二氮草类药物, 如苯二氮草类药物无效, 可选用静脉注



射 VPA 或 LEV 等)。尽管苯巴比妥/苯妥英为钠离子通道阻滞剂,不推荐用作 DS 的维持期治疗,但在 SE 下,使用苯巴比妥、苯妥英或磷苯妥英作为急救治疗并不是禁忌症^[8, 57]。注意监测生命体征,管理气道等,合并发热时应重视积极降温,尽量避免长时间的发作导致急性脑病的发生。

5.5 共患病的治疗

尽管 DS 患者的共患病对其生活质量有严重的负面影响,但临床医生对其的诊断和治疗可能都不足。调查发现监护人对共患病的反馈普遍比医生要高。因此需要神经内科、康复科、保健中心和/或精神心理科对 DS 患者进行长期随访,定期评估,并进行专业指导,改善 DS 患者的整体生活质量^[8]。针对认知障碍、语言障碍、孤独症谱系疾病及注意缺陷多动障碍,进行专业评估后早期进行认知、行为及语言干预,必要时添加药物治疗,生酮饮食治疗可在一定程度上改善认知和行为;针对运动障碍,可进行适当的运动干预训练、穿戴矫正鞋垫/鞋等延缓进展;针对帕金森样症状可尝试卡比多巴-左旋多巴治疗;如出现睡眠障碍可进行长程脑电图、睡眠监测等相关检查后酌情治疗,入睡困难者可尝试褪黑素治疗;如年长儿或成年患者出现抑郁焦虑等情绪障碍,需及时到精神心理科寻求专业帮助;可通过积极调整 ASMs 或其他治疗方法控制发作,增加夜间监测设备等方法预防 SUDEP 的发生。如果多种 ASMs 联合应用需注意除外药物副作用可能。

5.6 DS 患者发热期间的药物调整

DS 患者发作具有热敏感性,低热即容易诱发发作,并且在高热时容易出现癫痫持续状态,因此对体温的控制尤其重要,同时洗澡时要避免水温过热或在较闷热的环境中洗澡时间过长。目前根据临床经验建议 DS 患者在发热期间应积极口服或使用直肠退热剂控制体温,既往有 SE 者,若同时应用苯二氮草类药物者可进行适当加量,根据体温情况酌情恢复至原有剂量,如未添加苯二氮草类药物,可加用地西洋片进行预防,根据体温情况酌情停用^[4, 8]。

【治疗推荐意见】:丙戊酸是治疗 DS 的一线治疗药物(IV级证据,专家推荐)。氯巴占(IV级证据,专家推荐)、司替戊醇/芬氟拉明/药用级大麻二酚(I级证据,A级推荐)为一线添加药物。托吡酯/氯硝西洋/硝西洋/左乙拉西坦/唑尼沙胺/吡仑帕奈为二线添加药物(IV级证据,专家推荐)。ASMs 治疗效果不佳者,考虑应用生酮饮食治疗,婴幼儿

患者可尽早开展(IV级证据,专家推荐)。ASMs 和生酮饮食治疗效果不佳可应用迷走神经刺激术(VNS)。不建议进行胼胝体切开术及局部脑叶切除术等外科治疗(IV级证据,专家推荐)。针对 SCN1A 基因变异患者应避免使用奥卡西平、拉考沙胺、卡马西平和拉莫三嗪等钠离子通道阻滞剂(IV级证据,专家推荐)。

6 健康管理

6.1 日常管理

DS 患儿注意尽量避免诱发因素,有发热时及时退热,预防高热;尽量减少热水浴,天热时避免过度活动;光敏感者注意避免电子产品画面变化及室内外光线突然变化。备用家庭自救止惊药物(咪达唑仑口颊粘膜溶液、地西洋鼻喷雾剂、地西洋直肠凝胶及水合氯醛灌肠剂等),发作时及时止惊。部分患儿容易夜间睡眠期发作,因此监护人应注意可能存在夜间发作后呕吐窒息以及 SUDEP 的危险。学习 DS 相关知识及发作时的应对措施,规律用药,定期复诊。了解高热时癫痫持续状态可能会导致急性脑病相关知识。根据患儿情况酌情康复干预。提高对共患病的认识及诊治意识,同时注意患儿及监护人的心理辅导^[8, 79-80]。

6.2 疫苗接种

DS 为热敏感相关难治性癫痫,尽管疫苗接种后出现反应性发热可能会诱发发作,但不会改变病程和预后,目前无充分证据表明 DS 患儿应调整或停止疫苗接种。发作控制欠佳并非为疫苗接种的绝对禁忌(尤其是破伤风疫苗和狂犬病疫苗),文献报道表明疫苗接种后出现相应病原感染时急性脑病发生率较低,疫苗接种总体获益大于风险^[8, 81-83]。在家属知情理解情况下,建议 DS 患者接受所有常规疫苗接种,可在疾病相对稳定期且无其他疫苗接种禁忌(如感染状态、过敏等)时进行正常疫苗接种(如流感疫苗、新型冠状病毒疫苗等),通常在接种时或接种后 24h 预防性使用退热剂和苯二氮草类药物,但暂缺乏明确的证据支持其有效性。可到当地医院疫苗评估门诊进行规范化咨询。

6.3 成年后管理

成年期患者发作类型以全面强直阵挛发作和局灶性发作为主。SE 次数减少,热敏感程度降低,部分患者以睡眠期发作为主,夜间发作后呕吐窒息风险增加;成年患者日间发作时因缺少照护更容易发生危险,同时服药依从性降低;另外睡眠障碍及情绪障碍等共患病发生率增高。医护人员

及照护人员应针对成年患者特点进行重点关注及干预管理,青少年患儿应提前做好过渡准备,儿童神经内科医师应向成人神经内科医师详细交接患者病情及病历资料,做好转诊工作,帮助患者顺利过渡,同时教育家庭进行渐进式护理过渡^[10,21,84]。

6.4 遗传咨询

DS为遗传性癫痫,有再生育计划时应到有资质的专业机构进行遗传咨询。

7 总结与展望

DS为婴儿期起病的难治性癫痫综合征,通过调整ASMs和生酮饮食等治疗,尽量减少发作频率及SE的发生,提高生存质量。目前治疗证据充分的药物有司替戊醇、FFA、大麻二酚等,更多的新药如Soticlestat(TAK-935)正在临床试验阶段及研发中。包括反义寡核苷酸及腺相关病毒等相关的基因治疗方法也正在临床前或临床试验阶段。各诊疗单元应熟练掌握该病诊疗原则及SE治疗流程。神经内科、康复科、保健中心、精神心理科和患者组织等多部门协作,共同提高DS患者及其家庭的生活质量。

本共识结合了国内外最新诊治研究进展和相关指南共识,提出了具体推荐的规范化诊治方案,以期促进我国DS诊治水平的提升。

中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会(排名不分先后)

操德智、陈蕾、崔宁、翟瑄、丁晶、杜丽君、樊红彬、高峰、郭崇伦、郭强、郭燕舞、韩蕴丽、洪波、胡杰、贾天明、姜玉武、蒋莉、康德智、李海峰、李玲、李路明、李其富、李文玲、李云、林卫红、凌至培、刘仕勇、刘翔宇、刘晓鸣、刘智胜、龙莉莉、欧绍武、钱若兵、孙岩、汤春辉、田茂强、田梅、王慧芳、王菊莉、王群、王天成、王新军、王雄飞、郭巍、吴迪、谢涵、徐纪文、闫宇翔、杨光路、杨丽白、杨小枫、于晓莉、张建昭、张贻健、赵国光、赵婷婷、赵秀鹤、周文静、朱丹、朱遂强

中华医学会儿科学分会罕见病学组(排名不分先后)

王艺、张月华、蒋莉、邹朝春、金润铭、徐家丽、李联侨、朱海燕、邹丽萍、方昕、刘丽、陈淑丽、刘艳明、田执梁、程亚颖、张静、姚宝珍、应艳琴、黄艳智、陈颖、虞雄鹰、王华、于永慧、胡瑞梅、李晓华、张改秀、吴瑾、张锋、刘小红、汤继宏、姜丽红、单小鸥、刘晓梅、余永国、吴迪、邱正庆、王剑、张一宁、徐迎军、刘晓军、陈倩

中华医学会儿科学分会神经学组(排名不分先后)

姜玉武、方方、周水珍、彭镜、孙丹、卞广波、陈永前、

甘靖、高峰、高丽、郭静竹、韩虹、韩金芬、韩蕴丽、洪思琦、胡君、李保敏、李玲、梁建民、廖建湘、刘艳、孙岩、汤春辉、田茂强、王春雨、张俊梅、王纪文、王荣、王守磊、吴德、吴华平、杨光、杨光路、杨健、杨思达、张利亚、张玉琴、赵蓉、郑帼、周戩平、嵯志红

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Dravet C, Bureau M, Oguni H, *et al*. Severe myoclonic epilepsy in infancy: dravet syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*, 2005, 95: 71.
- Connolly MB. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course. *Canadian Journal of Neurological Sciences Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 2016, 43(S3): S3-S8.
- 中国罕见病联盟, 北京协和医院. 中国《罕见病诊疗指南》(2019年版): 667-673.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, *et al*. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a north American consensus panel. *Pediatr Neurol*, 2017, 68: 18-34.
- Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, *et al*. Dravet syndrome: treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 3): S39-S48.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management*. Edinburgh: SIGN; 2020. (SIGN publication no. 159). [May 2021]. Available from URL:<http://www.sign.ac.uk>.
- NICE guideline [NG217]: *Epilepsies in children, young people and adults*. P59-62. Published: 27 April 2022 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>).
- Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, *et al*. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1761-1777.
- Ziobro J, Eschbach K, Sullivan JE, *et al*. Current treatment strategies and future treatment options for dravet syndrome. *Curr Treat Options Neurol*, 2018, 20(12): 52.
- Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, *et al*. Guidance on dravet syndrome from infant to adult care: road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 11-26.
- 中华医学会儿科学分会神经学组. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识. *中华儿科杂志*, 2015, 53(10): 734-737.
- 中国抗癫痫协会. *临床诊疗指南: 癫痫病分册*. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 51-57.
- Kanner AM, Ashman E, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2018, 91(2): 82-90.
- Wu YW, Sullivan J, Mcdaniel S S, *et al*. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics*, 2015, 136(5): 1310-1315.
- Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1: 22, 000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*, 2015, 56(4): 36-39.

- 16 Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, San Antonio V, *et al.* Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for Dravet syndrome in Spain. *Rev Neurol*, 2019, 68(2): 75-81.
- 17 Samanta D. Changing landscape of Dravet syndrome management: an overview. *Neuropediatrics*, 2020, 51(2): 135-145.
- 18 张月华. Dravet综合征临床诊治策略. *中华儿科杂志*, 2023, 61(5): 478-480.
- 19 Lopez-Santiago L, Isom LL. Dravet syndrome: a developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(1): 51-53.
- 20 Li W, Schneider AL, Scheffer IE. Defining Dravet syndrome: an essential pre-requisite for precision medicine trials. *Epilepsia*, 2021, 62(9): 2205-2217.
- 21 Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, *et al.* A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*, 2021, 87: 39-45.
- 22 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 23 Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N, *et al.* Age-related "Sleep/nocturnal" tonic and tonic clonic seizure clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 74: 33-40.
- 24 Tian X, Ye J, Zeng Q, *et al.* The clinical outcome and neuroimaging of acute encephalopathy after status epilepticus in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(6): 566-573.
- 25 Myers KA, McMahon JM, Mandelstam SA, *et al.* Fatal cerebral edema with status epilepticus in children with Dravet syndrome: report of 5 cases. *Pediatrics*, 2017, 139(4): e20161933.
- 26 Dravet C. Acute encephalopathy after febrile status epilepticus: an underdiagnosed, misunderstood complication of Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(6): 534.
- 27 Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, *et al.* Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol*, 2012, 69(7): 873-878.
- 28 Dravet C, Bureau M, Dalla B B, *et al.* Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later. *Epilepsia*, 2011, 52(suppl): 1-2.
- 29 Black L, Gaebler-Spira D. Crouch gait in dravet syndrome. *Pediatr Neurol Briefs*, 2016, 30(11): 42.
- 30 Wyers L, Van de Walle P, Hoornweg A, *et al.* Gait deviations in patients with dravet syndrome: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(3): 357-367.
- 31 Selvarajah A, Gorodetsky C, Marques P, *et al.* Progressive worsening of gait and motor abnormalities in older adults with Dravet syndrome. *Neurology*, 2022, 98(22): e2204-e2210.
- 32 Fasano A, Borlot F, Lang A E, *et al.* Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology*, 2014, 82(24): 2250-2251.
- 33 Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, *et al.* Mortality in Dravet syndrome: a review. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 69-74.
- 34 邱建敏, 刘晓燕, 张月华, 等. Dravet综合征临床和脑电图特征及演变过程. *中华神经科杂志*, 2010, 43(10): 14.
- 35 Lee HF, Chi CS, Tsai CR, *et al.* Electroencephalographic features of patients with SCN1A-positive Dravet syndrome. *Brain & Development*, 2015, 37(6): 599-611.
- 36 Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2012, 16(Suppl 1): S5-S8.
- 37 赵娜, 程苗苗, 杨莹, 等. 染色体2q24.3微缺失相关癫痫遗传学与临床特点研究. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11): 1140-1146.
- 38 Lee J, Lee C, Park WY, *et al.* Genetic diagnosis of Dravet syndrome using next generation sequencing-based epilepsy gene panel testing. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(5): 625-637.
- 39 Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, *et al.* Dravet syndrome and its mimics: beyond SCN1A. *Epilepsia*, 2017, 58(11): 1807-1816.
- 40 Xu XJ, Yang XX, Wu QX, *et al.* Amplicon resequencing identified parental mosaicism for approximately 10% of "de novo" SCN1A mutations in children with Dravet syndrome. *Hum Mutat*, 2015, 36(9): 861-872.
- 41 Hernandez CC, Tian X, Hu N, *et al.* Dravet syndrome-associated mutations in GABRA1, GABRB2 and GABRG2 define the genetic landscape of defects of GABA receptors. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab033.
- 42 Xu X, Zhang Y, Sun H, *et al.* Early clinical features and diagnosis of Dravet syndrome in 138 Chinese patients with SCN1A mutations. *Brain Dev*, 2014, 36(8): 676-681.
- 43 Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, *et al.* Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50(11): 2362-2368.
- 44 Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, *et al.* Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev*, 2016, 38(1): 40-46.
- 45 Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, *et al.* Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*, 2015, 109: 81-89.
- 46 Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A practical guide to the treatment of Dravet syndrome with anti-seizure medication. *CNS Drugs*, 2022, 36(3): 217-237.
- 47 Chiron C, Marchand MC, Tran A, *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*, 2000, 356(9242): 1638-1642.
- 48 Guerrini R, Tonnelier S, d'Athis P, *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl 8): 155.
- 49 Wirrell EC, Laux L, Franz DN, *et al.* Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U. S. study. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1595-1604.
- 50 Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, *et al.* Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) - a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain & Development*, 2008, 30(10): 629-635.
- 51 Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, *et al.* Fenfuramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2019, 77: 300.
- 52 Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, *et al.* Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2): 309-314.
- 53 Lagae L, Sullivan J, Knupp K, *et al.* Fenfuramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020, 394(10216): 2243-2254.
- 54 Devinsky O, Cross JH, Laux L, *et al.* Trial of cannabidiol for drug-

- resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2011-2020.
- 55 Miller I, Schefer IE, Gunning B, *et al.* Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2020, 77(5): 613-621.
- 56 Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, *et al.* Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*, 2006, 37(6): 325-329.
- 57 Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, *et al.* Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res*, 2002, 9(1): 45-48.
- 58 Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, *et al.* Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure*, 2000, 9(8): 590-594.
- 59 shii A, Watkins JC, Chen D, *et al.* Clinical implications of SCN1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 282-290.
- 60 Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, *et al.* Epilepsy Genetic Study Group, Japan. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev*, 2016, 38(1): 40-46.
- 61 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 64-66.
- 62 Striano P, Coppola A, Pezzella M, *et al.* An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, 2007, 69(3): 250-254.
- 63 Lee Y J, Kang H J. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. *Brain & Development*, 2010, 32(3): 208-212.
- 64 吴晔, 操德智, 冯建华, 等. 儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议. *癫痫杂志*, 2022, 8(2): 95-98.
- 65 Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, *et al.* Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 866-874.
- 66 Lin KL, Lin JJ, Chou ML, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: the first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy Behav*, 2018, 85: 188-194.
- 67 Qu R, Dai Y, Qu X, *et al.* Use of perampanel in children with refractory epilepsy of genetic aetiology. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 687-695.
- 68 Turón-Viñas E, Díaz-Gómez A, Coca E, *et al.* Long-term efficacy of perampanel in a child with Dravet syndrome. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211050711.
- 69 Chang FM, Fan PC, Weng WC, *et al.* The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2020, 75: 82-86.
- 70 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Successful treatment of intractable life-threatening seizures with perampanel in the first case of early myoclonic encephalopathy with a novel de novo SCN1A mutation. *Seizure*, 2019, 71: 20-23.
- 71 Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res*, 2019, 154: 34-38.
- 72 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(2): 110-116.
- 73 中国医师协会神经内科医师分会儿童神经专业委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组. 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(12): 881-888.
- 74 Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, *et al.* Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: a meta-analysis. *Seizure*, 2020, 81: 36-42.
- 75 Tian X, Chen J, Zhang J, *et al.* The efficacy of ketogenic diet in 60 Chinese patients with Dravet syndrome. *Front Neurol*, 2019, 10: 625.
- 76 Yu M, Li H, Sun D, *et al.* China Association Against Epilepsy Ketogenic Diet Group. The ketogenic diet for Dravet syndrome: a multicenter retrospective study. *Nutrition*, 2023, 110: 111976.
- 77 Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, *et al.* Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: a meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 2017, 50: 147-152.
- 78 Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*, 2022, 18: 1-14.
- 79 Paprocka J, Lewandowska A, Zieliński P, *et al.* Dravet syndrome-the Polish family's perspective study. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1903.
- 80 Lagae L, Irwin J, Gibson E, *et al.* Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: a multinational cohort study. *Seizure*, 2019, 65: 72-79.
- 81 Nickels KC, Wirrell EC. Dravet Syndrome: don't hesitate, just vaccinate! *Neurology*, 2023, 100(4): 171-173.
- 82 Hood V, Berg AT, Knupp KG, *et al.* COVID-19 vaccine in patients with Dravet syndrome: observations and real-world experiences. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1778-1786.
- 83 Howell KB, Butcher S, Schneider AL, *et al.* Complications of influenza A or B virus infection in individuals with SCN1A-positive Dravet syndrome. *Neurology*, 2023, 100(4): e435-e442.
- 84 Andrade DM, Berg AT, Hood V, *et al.* Dravet syndrome: a quick transition guide for the adult neurologist. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106743.

• 论 著 •

生酮饮食对 *PIGA* 基因突变所致发育性癫痫性脑病疗效分析



张佩琪, 李花, 郭静, 王瑶, 彭凯

广东三九脑科医院 癫痫中心 (广州 510520)

【摘要】 目的 探讨生酮饮食对 *PIGA* 基因突变相关性发育性癫痫性脑病患者的疗效。方法 回顾性分析 2016 年 3 月–2020 年 6 月广东三九脑科医院收治的发育性癫痫性脑病患者, 筛选出 *PIGA* 基因突变阳性的患者, 分析其临床特征及治疗效果。结果 共收集 6 例 *PIGA* 基因突变阳性的癫痫患者, 均为男性, 5 例来源母亲杂合突变, 1 例为新发突变。6 例患者均伴有不同程度的精神运动发育迟滞, 多种癫痫发作类型, 脑电图表现为多灶性放电, 头颅磁共振成像检查提示不同程度的脑发育不全。6 例患者均符合药物难治性癫痫, 均建议采用生酮饮食治疗, 但三例患者早期则停用。其中病例 3 生酮饮食第五天出现高脂血症而停用, 病例 5 在第二天出现一过性低血糖而家属拒绝使用。病例 6 生酮饮食一周后家属自行停用。只有三例患者坚持长期生酮饮食, 坚持 2 年以上。病例 1 和 4 生酮饮食治疗后疗效非常显著, 达到无发作。病例 2 生酮饮食治疗后发作频率减少 50%。病例 4 在生酮饮食两年后出现高脂血症, 停用生酮饮食约 2 个月后血脂恢复正常。将生酮组患者与非生酮组患者进行对照发现, 生酮组治疗后疗效明确, 其中两例患者一年以上无发作, 发育较前明显进步, 生酮饮食治疗后两年复查脑电图示癫痫样放电较前明显减少或消失。结论 *PIGA* 基因突变导致的发育性癫痫性脑病患者, 起病年龄早, 癫痫发作类型多样, 伴不同程度精神运动发育迟滞, 部分伴有多种畸形。多为药物难治性癫痫, 大部分患者对生酮饮食治疗有效, 建议尽早启动。

【关键词】 生酮饮食; 癫痫; *PIGA* 基因; 发育性癫痫性脑病

Analysis of ketogenic diet on developmental and epileptic encephalopathy caused by *PIGA* gene mutation

ZHANG Peiqi, LI Hua, GUO Jing, WANG Yao, PENG kai

Department of Epilepsy, Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510520, China

Corresponding author: LI Hua, Email: lihua1051@163.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of ketogenic diet on developmental and epileptic encephalopathy caused by *PIGA* gene mutation. **Method** A retrospective analysis was conducted on patients with developmental and epileptic encephalopathy admitted to Guangdong Sanjiu Brain Hospital from March 2016 to June 2020. Patients with positive *PIGA* gene mutations were selected, and their clinical characteristics and treatment effects were analyzed. **Result** A total of 6 epilepsy patients with positive *PIGA* gene mutations were collected, all of whom were male. 5 cases were heterozygous mutations originating from the mother, and 1 case was a new mutation. All 6 patients were accompanied by varying degrees of psychomotor developmental delay, various types of epileptic seizures, multifocal discharge on EEG, and varying degrees of brain hypoplasia indicated by cranial MRI. All 6 patients met the criteria for drug-resistant epilepsy and were recommended to undergo ketogenic diet treatment, but three patients were discontinued in the early stages. Among them, Case 3 experienced hyperlipidemia on the fifth day of ketogenic diet and was discontinued, while Case 5 experienced transient hypoglycemia on the second day and the family refused to use it. Case 6: After one week of ketogenic diet, the family members voluntarily stopped using it. Only three patients adhered to a long-term ketogenic diet for more than 2 years. The efficacy of ketogenic diet treatment in cases 1 and 4 was very significant, reaching a seizure free state. Case 2 showed a 50% reduction in seizure frequency after ketogenic diet treatment. Case 4

DOI: 10.7507/2096-0247.202311015

基金项目: 广州市科技计划项目 (202102080427)

通信作者: 李花, Email: lihua1051@163.com



developed hyperlipidemia after two years of ketogenic diet, and after discontinuing the ketogenic diet for about two months, the blood lipids returned to normal. Comparing patients in the ketogenic group with those in the non ketogenic group, it was found that the ketogenic group had a clear therapeutic effect after treatment. Among them, two patients had no seizures for more than a year and showed significant progress in development compared to before. Two years after ketogenic diet treatment, the EEG showed a significant decrease or disappearance of epileptic discharge compared to before. **Conclusion** Patients with developmental latency caused by *PIGA* gene mutations have an early only age, diverse types of sizes, varying degrees of psychomotor developmental delay, and some are compatible by von as possible.

【Key words】 Ketogenic diet; Epilepsy; *PIGA* gene; Developmental and epileptic encephalopathy

发育性癫痫性脑病 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是由脑发育障碍和癫痫发作共同致病的进行性精神运动功能障碍的罕见疾病^[1]。具有早期癫痫发作、药物控制不佳、发育迟缓停滞等特点。它是一组癫痫疾患的总称,包括早发性肌阵挛脑病 (Early myoclonic epileptic encephalopathy, EMEE)、大田原综合征 (Ohtahara syndrome, OS)、婴儿恶性游走性部分性癫痫 (Malignant migrating partial seizures in infancy, MMPSI)、West 综合征及 Dravet 综合征等^[2]。随着基因检测技术的进步,部分基因突变所致的 DEE 已在临床中得到证实。广泛使用的二代基因测序技术,即全外显子测序和全基因组测序,很大程度上增加了 DEE 突变基因的检出率。X 连锁 *PIGA* 基因突变导致的 DEE 病例国外已有相关报道,而国内罕见相关报道。

生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食方案^[3],它将人体的能量供应从利用碳水化合物转化为利用脂肪,通过肝脏代谢产生酮体以达到治疗癫痫的目的,是治疗难治性癫痫公认有效的非药物疗法^[4]。生酮饮食已在多个国家应用于治疗儿童难治性癫痫,疗效确切^[5]。但目前生酮饮食对于 *PIGA* 基因突变所致 DEE 疗效相关报道较少,本文对广东三九脑科医院癫痫中心 2016 年 3 月-2020 年 6 月收治的 DEE 病患者,筛选出 *PIGA* 基因突变阳性的 6 例患者,其中使用生酮饮食治疗 2 年以上的 3 例难治性癫痫患儿的疗效差异进行了临床观察及分析,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究对象为 2016 年 3 月-2020 年 6 月在广东三九脑科医院收治的 DEE 患儿,DEE 的诊断根据国际抗癫痫联盟 2017 年标准。筛选出 *PIGA* 基因突变阳性的 6 例患儿,并除外已知与 DEE 发病相关的其他基因。6 例患者来源于不同家庭,均为男

性,起病年龄:3 月龄 2 例 (33%),4~6 月龄有 3 例 (50%),9 月龄起病 1 例 (17%),中位发病年龄 5.5 月龄。所有患儿起病后均完成视频脑电图及头颅磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI)、基因学等检查。本研究通过广东三九脑科医院医学伦理委员会批准,患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

6 例患者均符合药物难治性癫痫,均建议采用生酮饮食治疗,坚持 2 年以上的治疗的患者有 3 例 (病例 1、2、4),将生酮组与非生酮组进行对照观察。具体方法:①完善血、尿、粪常规、肝肾功能、电解质、血脂、血遗传代谢筛查、尿液有机酸代谢筛查等相关实验室检查及心电图、消化道和泌尿系统彩超、脑电图、头颅 MRI 等;②入院后在原治疗方案不变的情况下给予适当禁食或直接生酮饮食,监测生命体征及血酮、血糖 (1 次/6 h)。生酮饮食要给予较低的热量并限制水分摄取才能快速产生足够的酮体,一般热量仅提供 75%~80% 的建议量,水分约给予 80% 的需要量。患儿刚开始采用生酮饮食时,脂肪与 (蛋白+碳水化合物) 比例从 2~4:1,以后根据患者不同情况逐渐调整生酮饮食比例;第 1 天从 1/3 总热量开始,第 2 天给予 2/3 总热量,第 3 天后给予全量,适当补充枸橼酸钾及钙片。住院期间密切监测生命体征,并记录治疗日记 (血糖、血酮值,癫痫发作的形式和次数、不良反应)。通过门诊或电话联系等方式完善资料及随访,对这 6 例患儿的临床资料进行回顾性分析及临床随访。随访时间最长 5 年半,最短为 1 个月。

1.3 疗效评定标准

①癫痫发作评价:将患者每个随访时间点的癫痫发作频率与基线发作频率进行对比,评价发作减少百分比,从而判断癫痫发作缓解情况。参照 Engel 分级,Ⅰ级:发作完全缓解;Ⅱ级:仅有稀少的癫痫发作 (发作缓解 90%~100%);Ⅲ级:癫痫发得到相当的改善 (发作缓解 50%~<90%);



IV级：癫痫发作减少不明显（发作缓解 $<50\%$ ）。本次研究以癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 为有效。生酮饮食治疗第4、12、24、48周、2年分别随访及记录其发作频率及发作类型，确定疗效等级；②脑电图评价：将患者随访3个月、1年、2年脑电图检查与基线脑电图进行对比，评价脑电图（背景活动、慢波活动及癫痫样放电）改善情况；③发育评价：随访3个月、1年、2年的发育情况，通过电话咨询及门诊随访，至少询问两名患儿监护人，观察记录患儿生酮饮食治疗后知功能、语言、运动能力变化情况；④安全性评价：通过检验结果及家长描述患者的一般情况记录治疗过程中的不良反应。

2 结果

2.1 生酮饮食保留率

6例患者均有两种或两种以上发作类型，均符合药物难治性癫痫，均建议采用生酮饮食治疗，但病例3生酮饮食第五天出现高脂血症而停用，病例5在第2天出现一过性低血糖而家属拒绝使用。病例6生酮饮食一周后家属自行停用。仅3例患者坚持生酮饮食2年以上，保留率50%。详见表1。

2.2 癫痫发作频率

3例患者生酮饮食治疗后均有一定的疗效。病例1和4生酮饮食治疗后疗效非常显著，病例1生酮饮食后发作频率由原来每日10余次减少至每年1次，且未再出现癫痫持续状态，生酮饮食1年后达到无发作，Engel分级为I级。病例4生酮饮食起效快，第2天则发作逐步减少，生酮饮食后1个月则无发作，Engel分级为I级。病例2发作减少一半，Engel分级为III级。详见表2。

2.3 脑电图情况

坚持生酮饮食2年以上的3例患者生酮饮食后脑电图均有不同程度的改善，表现为背景活动改善，慢波及癫痫样放电减少。其中病例1生酮饮食治疗两年后复查脑电图可见癫痫放电消失，病例4放电明显减少。详见图1、2。

2.4 发育情况

6例患者均有不同程度的精神运动发育迟滞，生酮饮食组的病例1和4癫痫发作控制后发育有改善，病例1在四岁时能独站1分钟和少量发音，但无法言语理解。病例4在三岁半左右能行走1米的距离，但步态不稳，不能理解家人讲话，逗引有笑，能少量发音。生酮组的病例2虽发作频率减少50%，但发育未见明显改善。而非生酮组中病例

5和病例6在三岁时仍不能独坐，病例5发育有进行性倒退现象。详见表3。

2.5 安全性

病例3生酮饮食第五天出现高脂血症而停用，但停用生酮饮食后血脂仍不明原因进行性升高，在8月龄时伴有不明原因发热而死亡。病例5在第二天出现一过性低血糖而家属拒绝使用。病例4高脂血症发生在生酮饮食后两年，停用生酮饮食后血脂恢复正常。病例1和病例2生酮饮食期间未见不良反应。

3 讨论

*PIGA*突变为X连锁隐性遗传，该基因突变可导致发育落后、肌张力低下、癫痫和多种先天性发育异常^[6]。*PIGA*基因是位于Xp22.2上的162-Kb基因，是参与质膜中糖基磷脂酰肌醇（Glycosylphosphatidylinositol, GPI）锚定的生物合成第一步的蛋白^[7]。GPI锚在蛋白质附着到细胞膜上起着重要作用，这些GPI锚定的蛋白质具有多种功能。*PIGA*基因编码GPI-GlcNAc转移酶（GPI-GnT）复合物的催化亚基，用于合成第一个GPI前体GlcNAc-PI（N-乙酰氨基葡萄糖磷脂酰肌醇）。GPI参与许多分子途径，例如信号转导、补体调节和神经发生^[8]。

国外报道有受影响个体的GPI途径的主要16个基因中，*PIGA*、*PIGN*、*PIGT*、*PIGV*和*PGAP3*中的突变最多，迄今为止，仅发现巨结肠与*PIGV*、*PIGO*和*PGAP2*突变相关^[8]。而我们报道的病例3在新生儿期则发现患有先天性巨结肠，是*PIGA*基因突变阳性患儿中首次发现报道。

国外学者研究GPI缺陷导致病情的严重性与细胞上GPI-APs的表面表达降低相关^[9]。GPI-AP在缺乏GPI的JY5细胞中的表达提示强启动子*PIGA*能表达GPI-APs，而弱启动子*PIGA*则不能，进而提示*PIGA*突变表型不是一成不变的。

国外学者Kato^[6]和Tarailo-Graovac^[10]曾经提出：*PIGA*的突变表型可以分为两种类型，“severe（严重的）form”和“less severe（严重程度较轻的）form”，这与突变引起的GPI-APs下降程度有关。

“severe（严重的）form”表现包括肌阵挛和爆发抑制的EEG，多种畸形（面部畸形等），在特定区域髓鞘化延迟。“less severe（严重程度较轻的）form”表现为智力落后和癫痫而无面部畸形^[11]。国外文献报道，*PIGA*患者面部畸形包括：上唇呈帐篷状（三角口）、鼻梁凹陷、上颌高拱、颧骨扁平、前额突出或前额发际线高、扁平鼻、发育不良的低位耳朵、

表 1 6例 PIGA 基因突变相关发育性癫痫性脑病的临床资料

	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
性别	男	男	男	男	男	男
起病年龄	6月龄	6月龄	3月龄	5月龄	9月龄	3月龄
出生史	37周因宫内缺氧而选择剖腹产, 生后住保温箱10天	第一胎足月顺产	第一胎足月顺产	第一胎足月顺产	第三胎, 孕1个月余先兆流产, 孕3个月彩超 (NT数值偏高), 足月剖共产, 出生体重4.8kg (巨大胎), 生后9天有黄疸, 持续一个多月消退。	第五胎, 足月顺产
生长发育	重度落后	重度落后	重度落后	重度落后	重度落后	重度落后
追物	有	有	无	有	有	无
追声	有	有	无	有	无	无
家族史	患者哥哥4月龄时出现癫痫发作, 具体发作类型不详, 1岁左右去世; 姐姐正常	无	无	无	患者父亲幼年有一次发热时出现意识不清、口角歪向一侧, 无肢体抽搐	无
发作形式	①单侧TCS (左或者右)→GTCS; ②愣神→面色发绀; ③咽喉肌TCS	①意识不清、双眼凝视、面色发绀; ②一侧TCS→GTCS	①GTCS; ②双上肢强直; ③痉挛; ④咽喉肌TCS、口唇发绀	①愣神→口咽自动症→眼睑、咽喉肌TCS; ②自主神经性发作 (流涎、紫绀); ③四肢不自在动作; ④一侧TCS→GTCS	①双眼向左凝视或向上凝视, 口唇发绀; ②双侧非对称性强直 (右侧)→双侧强直-阵挛 (右著); ③咽喉肌TCS	①痉挛; ②强直; ③双侧非对称性强直 (右著); ④双眼向左凝视; ⑤右上肢舞蹈样动作; ⑥游走性部分性发作
发作频率	10余次/天	7~8次/月	频繁/天	频繁/天	频繁/天	10余次/天
非惊厥持续状态	有	无	有	有	有	无
惊厥持续状态	有	无	有	有	无	有
丛集性发作	是	是	是	是	是	是
肌张力	低下	低下	增高	低下	低下	低下
运动障碍	无	无	有	无	无	无
脑电图						
背景节律减弱	有	有	有	有	有	有
慢波增多	弥漫性	弥漫性	弥漫性	弥漫性	弥漫性	弥漫性
高幅失律	无	无	有	无	无	无
癫痫样放电	双后头部, 左后头部为著	①左半球②右半球③多脑区性	多脑区	双后头	双后头	多脑区
头颅MR	①大脑发育不良 (白质偏少、白质变性、胼胝体发育不良、弥漫性脑萎缩); ②透明隔间腔形成。	脑白质髓鞘成熟延迟; 双侧侧脑室扩大。	胼胝体可疑细小	白质髓鞘化延迟	①左侧额叶扣带回及邻近胼胝体信号异常; ②弥漫性脑沟明显增宽; ③右侧颞枕灰白质分界不清	①双侧颞叶内侧信号增高; ②胼胝体压部稍细小, 考虑发育不良可能; ③幕上脑实质欠饱满, 左侧颞极蛛网膜下腔稍增宽。
血脂增高	无	无	有	有	无	无
基因突变位点	PIGA, C.241C>T, p.Arg81Cys, 半合子 (男性X染色体), 母亲杂合。	PIGA, c.121C>T, p.Arg41Trp, 半合子, 新发突变	PIGA, exon2, c.212C>A, p.T71N, 来自于母亲	PIGA, c.166C>T (p.L56F), 母亲来源。	PIGA, Xp NM_002641.3 Exon2 c.145G>A P. (Va149Met) 半合子, 母亲杂合携带	PIGA, c.427A>G (p.K143E), 半合, 来源母亲杂合。
基因突变类型	错义突变	错义突变	错义突变	错义突变	错义突变	错义突变
有无畸形	无	无	巨结肠	无	鼻扁平, 鼻孔稍外翻, 双耳大, 隐匿性阴茎, 漏斗胸	无

续表 1

	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
曾用抗癫痫药物	德巴金、左乙拉西坦、苯巴比妥	德巴金、妥泰、左乙拉西坦、吡仑帕奈、奥卡西平	左乙拉西坦、妥泰、苯巴比妥、苯巴比妥	奥卡西平、(恩华)氯硝西洋片、丙戊酸钠口服液、左乙拉西坦口服液	奥卡西平、德巴金、苯巴比妥、奥卡西平	硝基安定、德巴金、左乙拉西坦片、妥泰、氯硝西洋
是否尝试生酮饮食	是	是	是	是	是	是
生酮饮食时间	超过4年	2年5个月	5天	2年2个月	1天	1周
是否有效	明显有效	有效	无法判断	明显有效	无法判断	无法判断
有无畸形	无	无	巨结肠	无	鼻扁平, 鼻孔稍外翻, 双耳大, 隐匿性阴茎, 漏斗胸	无

表 2 生酮饮食治疗前后发作频率变化

	病例1	病例2	病例4
生酮饮食	发病年龄	6月龄	6月龄
	启动年龄	1岁3月龄	3岁5月龄
	坚持时间	4年以上	2年3个月
生酮饮食前	发作频率	10余次/天	7~8次/月
	癫痫持续状态	多次/月	无
生酮饮食后发作频率 (Engel 分级)	1个月	1~2次/月 (Ⅲ级)	3~4次/月 (Ⅲ级)
	3个月	<1次/月 (Ⅱ级)	3~4次/月 (Ⅲ级)
	1年	1次/年 (Ⅱ级)	3~4次/月 (Ⅲ级)
	2年	无发作 (Ⅰ级)	3~4次/月 (Ⅲ级)
生酮饮食后	癫痫持续状态	无	无

厚耳垂、小下巴(或“小颌骨”)、人中长、枕部突出、掌和足底皱纹深等,可伴耳聋、皮质盲、肝硬化、肝肿大、小阴茎、膀胱输尿管返流等^[12]。我们报道6例患者,其中4例未合并发育畸形,考虑“less severe (严重程度较轻的) form”。而病例3有先天性巨结肠,病例5有面部畸形(鼻扁平,鼻孔稍外翻,双耳大)、小阴茎、漏斗胸,这两例患者考虑为“severe (严重的) form”,病例3在8月龄死亡,病例5至今三岁,抬头仍欠稳当,每月仍有一次以上丛集性癫痫发作。目前文献中未有漏斗胸表现的相关报道,但有文献报告部分患者有碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, AP)升高,故提出了AP升高与影响GPI生物合成早期步骤的缺陷的功能联系。在某种程度上,AP可能被认为是PIGA相关的疾病的生物标志物^[7],然而值得注意的是,并非所有患者都检测到AP的增加,本研究中的患者,AP值经过多次测试多为正常。

迄今为止已经报道的PIGA突变患者,所有病例的共同特征为癫痫起病早^[12],据报道从新生儿期到10月龄时首次癫痫发作,发作类型多样,多为局

灶性发作,部分表现为婴儿游走性部分性发作,多为药物难治性癫痫。不同类型的癫痫发作可能同时存在,并且电临床表型随着年龄的增长而演变。间歇期脑电图以局灶性或多灶性放电为主,在已经报道的PIGA突变的DEE中仅一例脑电图出现爆发-抑制^[13],本研究报道的6例患者起病年龄3~9月龄,均有两种及两种以上发作类型,发作类型有:局灶性强直-阵挛发作、自主神经性发作、自动症、痉挛发作。且全部患者均有丛集性发作、感染易诱发的特点,其中有5例患者出现多次惊厥性或非惊厥性癫痫持续状态。病例3在4月龄时脑电图为高幅失律,但6月龄时演变为多灶性放电。

国外文献总结PIGA突变患者的临床特点时,发现这些患者均伴有不同程度的精神、运动发育迟滞或倒退、肌张力低下,部分伴有皮质盲、听力丧失、运动障碍、肌张力障碍、舞蹈动作等,合并多器官损伤的报告有:脂肪肝、肾脏疾病、阻塞性呼吸暂停、肾积水、睡眠呼吸暂停、血色病、阵发性夜间血红蛋白尿症等^[14]。目前仅有国外学者^[10]报道的一例合并高脂血症的PIGA突变患者,突变位点:

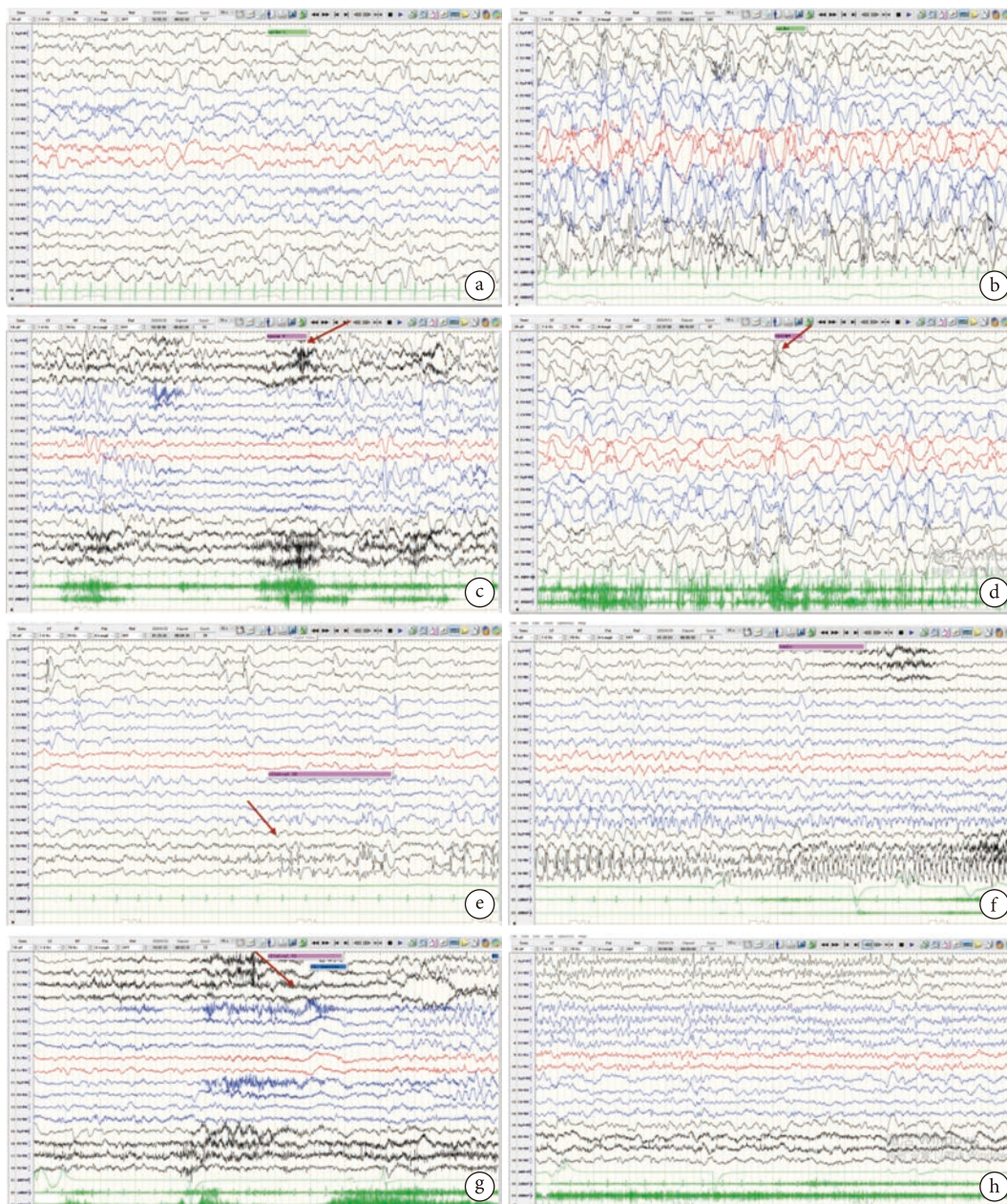


图1 患者部分脑电图

a. 病例1的9月龄脑电图,可见慢波增多; b. 病例3在6月龄时脑电图可见高幅失律; c, d. 病例3和6记录到的痉挛发作; e, f. 病例6记录的右侧起源的部分性发作; g, h. 病例6记录的为左侧起源的部分性发作

c.989G>A; p.(Ser330Asn)。我们报道的病例3, 该患者突变位点 c.212C>A, p.T71N, 在6月龄出现血脂进行性升高, 总胆固醇高达 9.8 mmol/L (正常 0~5.7 mmol/L), 甘油三酯 26.02 mmol/L (正常 0~1.7 mmol/L), 最终死于不明原因的发热。据报道, *PIGA* 基因突变患者大多数在 10 岁内去世, 死因通常涉及感染和呼吸衰竭, 尽管总体上报道的寿命从严重病例的 1 月龄到轻症病例的 21 岁不等。迄今为止, 无法观察到明确的基因型-表型相关性。

PIGA 基因突变患者在 MRI 上没有特异性改变, 目前报道合并多种神经系统异常, 常见的包

括: 胼体变薄、髓鞘形成延迟、小脑萎缩、小脑畸形、透明隔发育不全、大脑萎缩、海马硬化, 髓鞘形成迟缓等^[6, 7, 15]。Tarailo-Graovac 等人曾报道了脑干被盖、小脑上脚、丘脑下和腹侧纹状体的弥散受限表现^[10], 由此可见, *PIGA* 缺乏影像学改变也可能类似于代谢性疾病, MRI 可能显示脑干被盖或下丘脑和小脑脚的弥散受限。而我们报道的病例 5 所示的 MRI 左侧额叶扣带回及邻近胼胝体异常信号 (图 3), 并未出现在既往已报道的病例中。

PIGA 突变患者抗癫痫治疗目前仍具有挑战性, 至今尚未能确定一种明显有效的抗发作药, 并

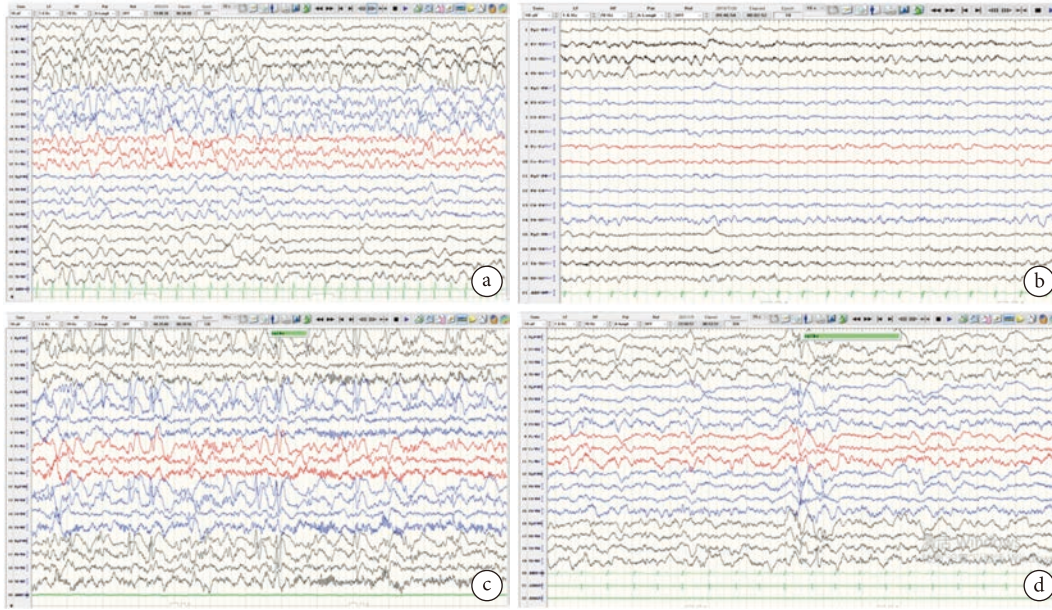


图2 病例1和病例4生酮饮食前后脑电图对比

a. 病例1生酮饮食前脑电图；b. 生酮饮食后两年复查，未见癫痫放电；c. 病例4生酮饮食前脑电图弥漫性放电；d. 生酮饮食两年后复查，放电明显减少

表3 6例患者治疗前后发作频率及发育情况

	生酮组			非生酮组		
	病例1	病例2	病例4	病例3	病例5	病例6
起病年龄	6月龄	6月龄	5月龄	3月龄	9月龄	3月龄
发作频率						
治疗前	10余次/天	7~8次/月	频繁/天	频繁/天	10余次/天	10余次/天
治疗后三个月	<1次/月	3~4次/月	无发作	死亡	3~4次/月	失联
治疗后一年	1次/年	3~4次/月	无发作	死亡	3~4次/月	失联
治疗后两年	无发作	3~4次/月	无发作	死亡	3~4次/月	失联
发育情况						
治疗前	3月龄能抬头，11月龄能90度翻身，1岁3月龄仍不能坐、不会发音	3岁5月龄仍不能独坐，不能言语	发育倒退，竖头不稳，不能翻身	竖头不稳，无明显追声、追光	8 ⁺ 月龄竖头，10 ⁺ 月龄会翻身，逗引有笑，有追物，无追声	4岁可以竖头、可以翻身，独坐不稳，不能言语
治疗后一年	2岁左右翻身	未见明显进步	1岁竖头稳当、能翻身，1岁半独坐	死亡	竖头不稳，逗引无反应	失联
治疗后两年	3岁半开始少量发音，4岁独坐，5岁独站1分钟	未见明显进步，6岁仍不能独坐	2岁半爬，3岁独立，3岁2月龄独走1米，发音明显增多	死亡	竖头不稳，逗引无反应	失联

且尚未确定治疗 *PIGA* 基因突变的 DEE 的最佳药物组合。Kato 曾报道 1 例患者 (c.230G>Tp.Arg77Lys) 在接受托吡酯治疗后在 3 岁时无癫痫发作^[6]。生酮饮食是一种广泛可用的治疗方法，可以改善各种癫痫病。Joshi 等^[16] 的个案报道生酮饮食对 *PIGA* 基因突变的癫痫患者有一定的疗效。而目前国内尚未有相关文献报道生酮饮食对 *PIGA* 基因突变的癫痫患者的疗效。我们的 6 例患者服用两种及两种以上抗癫痫发作药物，均无明显疗效，符合药物难

治性癫痫，均尝试生酮饮食治疗，但有三例患者早期则停用。坚持生酮饮食治疗 2 年以上的患者有 3 例 (病例 1、2、4)，其中病例 1 和病例 4 取得明显的效果，这两例患者生酮饮食前每日均有频繁发作，且频繁出现癫痫持续状态，使用生酮饮食后未在出现癫痫持续状态，达到无发作，Engel 分级为 I 级。在癫痫发作控制后，发育逐步改善，且复查脑电图明显改善，癫痫样放电明显减少或消失 (图 2)。病例 4 在 3 岁 2 月龄时能短距离行走，病例 1 在

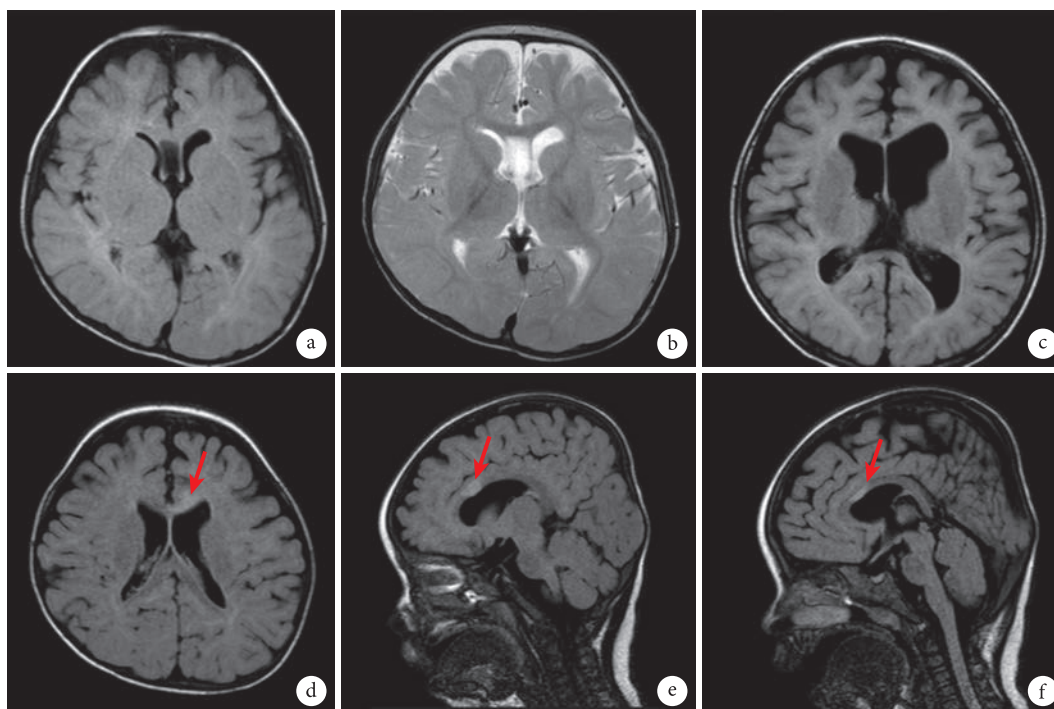


图3 患者部分MRI

a, b. 病例1在2岁时MR示白质偏少、胼胝体发育不良，透明隔间腔形成；c. 病例2在三岁半时MR示脑室扩大；d, e, f. 病例5在14月龄时MR示左侧扣带回累及胼胝体信号异常

3岁时能少量发音、5岁时能独站。生酮饮食组中病例4疗效最佳，该患者在起病2个月后则启动生酮饮食，病例1在起病6个月左右启动生酮饮食，而病例2在起病近3年才启动生酮饮食，由此可见，对于PIGA突变引起的癫痫性脑病患者，越早启动生酮饮食，可能疗效愈佳。生酮饮食治疗PIGA突变引起的癫痫发作机制未明，癫痫发作可能与细胞内γ-氨基丁酸(GABA)的损耗有关，而生酮饮食能使GABA的合成及释放加^[16]。由此可见，生酮饮食是PIGA基因突变的DEE的一种有希望的治疗选择。

综上所述，DEE临床表型及病因复杂，对于病因不明的患者应进行遗传检测，明确有无相关基因突变，有助于评估病情及明确病因。PIGA基因突变导致的DEE，婴儿期起病，多为早发性难治性癫痫，多种癫痫发作类型，伴随年龄变化发作类型可演变，大多数有癫痫持续状态或丛集性发作，感染易诱发，发育严重受损，伴肌张力减退，部分可伴有面部畸形、运动障碍及多器官的损害。脑电图多数为多灶性放电，少数可有高度失律、爆发-抑制。头颅MRI提示有不同程度的发育不全。基因突变多以X连锁PIGA基因突变，为错义突变，少数为新发突变。多为药物难治性癫痫，尽早启动生酮饮食可能使癫痫发作得到良好控制，从而对精神运动

发育有一定的促进作用。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Raga S, Specchio N, Rheims S, et al. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord*, 2021, 23(1): 40-52.
- 2 Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(4): 796-806.
- 3 Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, et al. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2510.
- 4 Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(10): 842-848.
- 5 Wells J, Swaminathan A, Paseka J, et al. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1809.
- 6 Kato M, Saitsu H, Murakami Y, et al. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*, 2014, 82(18): 1587-96.
- 7 Johnston JJ, Gropman AL, Sapp JC, et al. The phenotype of a germline mutation in PIGA: the gene somatically mutated in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(2): 295-300.
- 8 Knaus A, Pantel JT, Pendziwiat M, et al. Characterization of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects by clinical features, flow cytometry, and automated image analysis. *Genome Med*, 2018, 10(1): 3.
- 9 Kim YO, Yang JH, Park C, et al. A novel PIGA mutation in a family

- with X-linked, early-onset epileptic encephalopathy. *Brain Dev*, 2016, 38(8): 750-754.
- 10 Tarailo-Graovac M, Sinclair G, Stockler-Ipsiroglu S, *et al.* The genotypic and phenotypic spectrum of *PIGA* deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 23.
 - 11 Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in *PIGW* is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *J Med Genet*, 2014, 51(3): 203-207.
 - 12 Cabasson S, Van-Gils J, Villéga F, *et al.* Early-onset epileptic encephalopathy related to germline *PIGA* mutations: A series of 5 cases. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 28: 214-220.
 - 13 Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, *et al.* Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol*, 2017, 81(3): 419-429.
 - 14 Neuhofer CM, Funke R, Wilken B, *et al.* A novel mutation in *PIGA* associated with multiple congenital anomalies-hypotonia-seizure syndrome 2 (mcahs2) in a boy with a combination of severe epilepsy and gingival hyperplasia. *Mol Syndromol*, 2020, 11(1): 30-37.
 - 15 Swoboda KJ, Margraf RL, Carey JC, *et al.* A novel germline *PIGA* mutation in Ferro-Cerebro-Cutaneous syndrome: a neurodegenerative X-linked epileptic encephalopathy with systemic iron-overload. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A(1): 17-28.
 - 16 Joshi C, Kolbe DL, Mansilla MA, Mason S, Smith RJ, Campbell CA. Ketogenic diet - a novel treatment for early epileptic encephalopathy due to *PIGA* deficiency. *Brain Dev*, 2016, 38(9): 848-851.

弥散成像技术对氨己烯酸相关头颅MRI异常检测的优势



刘一鸥, 王思瑜, 孙朝晖, 史洁, 周文静

清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100049)

【摘要】 目的 探讨不同核磁序列对氨己烯酸引起相关头颅MRI异常(Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI, VABAM)的检出差异,从而进一步指导临床对VABAM的认识,完善适宜影像检查序列。方法 回顾性纳入2020年1月–2023年1月在清华大学玉泉医院癫痫中心门诊或住院诊治的婴儿痉挛及癫痫性痉挛患者353例。其中行头颅MRI检查,包括3D薄扫T1、T2、T2-液体衰减反转恢复序列(FLAIR)像,以及DWI、ADC序列患儿131例,其中服用氨己烯酸患者65例。评估不同影像序列检查对氨己烯酸继发核磁异常的检出情况。结果 在这65例患者中,检出VABAM 23例,检出率为35.4%。平均应用氨己烯酸剂量(100.73 ± 35.54 mg/(kg·d))。VABAM阳性检出率为:DWI序列95.7%,ADC序列26.1%,FLAIR序列21.3%,T2序列4.3%,T1序列0。DWI组检出率同其他序列均存在显著性差异,ADC序列同DWI序列及T1序列的检出率存在显著差异,同T2序列、FLAIR序列不存在差异。结论 DWI序列对于VABAM的检出率具有不可替代的优势,因此我们对于服用氨己烯酸的婴儿痉挛及癫痫性痉挛发作的患者,尽量完善DWI序列核磁扫描,提高VABAM阳性检出率,避免出现临床症状及进一步脑损伤。

【关键词】 婴儿痉挛; 癫痫性痉挛; 氨己烯酸; VABAM; 弥散加权像

The advantage of diffusion weighted imagin technique in the toxicity detection of vigabatrin

LIU Yi'ou, WANG Siyu, SUN Zhaohui, SHI Jie, ZHOU Wenjing

Epilepsy Center of Yuquan Hospital Tsinghua University, Beijing 100040, China

Corresponding author: ZHOU Wenjing, Email: closejeo@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the differences in the detection of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI by different MRI sequences, so as to further guide the clinical understanding of VABAM and improve the appropriate imaging sequences. **Methods** A total of 353 patients with infantile spasm or epileptic spasm who were admitted to the Epilepsy Center of Yuquan Hospital of Tsinghua University from January 2020 to January 2023 were retrospectively included. MRI was performed in 131 cases, including 3D T1, T2, T1- fluid-attenuated inversion recovery sequence (FLAIR) images, DWI and ADC sequences, of which 65 cases taking VGB. We aim to evaluate the detection of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI by different MRI sequences in these children. **Results** Among the 65 patients, VABAM was detected in 23 cases, the detection rate was 35.4%. The average dosage of vigabatrin was 100.73 ± 35.54 mg/(kg·d). The positive detection rates of VABAM were 95.7% in DWI sequence, 26.1% in ADC sequence, 21.3% in FLAIR sequence, 4.3% in T2 sequence and 0 in T1 sequence. The detection rate of ADC sequence was significantly different from DWI sequence and T1 sequence, but not from T2 sequence and FLAIR group. **Conclusion** DWI sequence has irreplaceable advantages in the detection rate of VABAM. Therefore, for patients with infantile spasm and epileptic spasm who take vigabatrin, we should try our best to add DWI sequence scanning to improve the positive detection rate and avoid clinical symptoms, so as to avoid further brain damage.

【Key words】 Infantile spasms; epileptic spasm; vigabatrin; Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI; Diffusion weighted imagine

DOI: 10.7507/2096-0247.202310011

基金项目: 科技部“常见病防治研究”重点专项(2022YFC2503803)

通信作者: 周文静, Email: closejeo@hotmail.com



婴儿痉挛是发生于婴儿期的一种难治性癫痫综合征,临床表现为脑电图高峰失律,成串痉挛发作以及精神运动发育迟滞。目前,婴儿痉挛的一线治疗为肾上腺皮质激素和氨己烯酸(Vigabatrin, VGB)^[1],2012年美国神经病学学会(AAN)和儿童神经病学学会(CNS)循证指南指出:尽早开始激素或VGB治疗可改善婴儿痉挛患儿远期的认知^[2]。目前氨己烯酸已经广泛应用于婴儿痉挛以及癫痫性痉挛发作的治疗。VGB主要的不良反应是视网膜病变引起的视野缺损,这一不良反应已经被大家广泛熟知并重视^[3]。另外,2009年国外首次报道了VGB治疗婴儿痉挛症后可出现头颅MRI异常^[4]。主要表现为丘脑、基底神经节、脑干被盖和小脑齿状核无症状性可逆的高T2加权信号和受限弥散,成之为VGB相关头颅MRI异常(Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI, VABAM)。据估计,婴儿出现无症状VABAM的风险约为20~30%。2017年,美国的学者发表了关于VABAM研究的文章^[5],入组了257例婴儿痉挛的病例,其中应用VGB治疗的为104例。研究指出:这种非症状性影像学异常通常是剂量依赖的,并且一定程度上和合用激素相关^[6]。如果服用VGB剂量超过175 mg/(kg·d),就要提起重视。

随着临床VGB的广泛应用,我们也发现越来越多的VABAM病例。但是由于临床医生的经验问题以及核磁扫描序列选择仍然有很多漏诊。既往文献显示,VABAM主要表现为双侧对称性丘脑、基底核区、脑干、小脑齿状核T2WI高信号、弥散加权像(Diffusion weighted image, DWI)高信号、T2 FLAIR高信号及表现弥散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC)低信号^[4],那么究竟哪个序列对检测VABAM更加敏感,国内外尚无相关报道。个别文献提出,DWI是一种对检测VABAM更有效、更敏感的方法,但是并未进行差异分析^[7]。既往文献也无关于其他核磁序列,包括T1、T2 FLAIR以及ADC等对VABAM检测的有效性分析。本研究通过完善对应用VGB的婴儿痉挛以及癫痫性痉挛发作病例的核磁扫描序列,旨在分析不同核磁序列对VABAM的检出差异,从而进一步指导临床对VABAM的认识,完善适宜影像检查,早期预防VABAM,避免出现临床症状及脑损伤。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2020年1月—2023年1月在清华

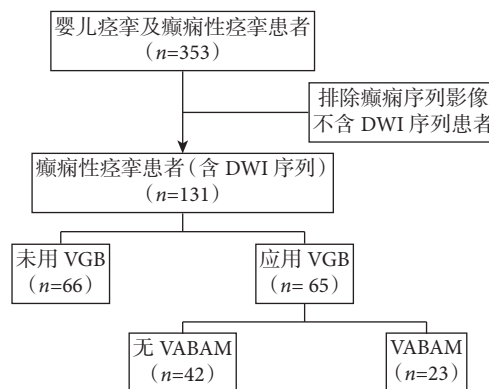


图1 病例筛选流程

大学玉泉医院癫痫中心门诊或住院诊治的婴儿痉挛及癫痫性痉挛患儿353例,这些患儿均经长程视频脑电图抓发作证实为痉挛发作。经影像学筛查,其中行头颅MRI检查,包括3D薄扫T1、T2、T2-液体衰减反转恢复序列(FLAIR)像,以及DWI、ADC序列患儿131例,其中服用VGB患者65例(图1)。

1.2 方法

评估不同影像序列检查对VGB继发核磁异常的检测情况。同时分析这些患者的用药年龄、病因、VGB用量、核磁异常部位进行分析。统计学采用SPSS软件24.0版进行统计学分析,不同影像序列VABAM阳性检出率的比较采用Pearson χ^2 检验(其中可疑检出率按照阴性检出率进行统计学分析),以P值 ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

门诊及住院的癫痫性痉挛患者共353例,排除影像序列不含DWI序列的患者222例,余131例均进行了含DWI序列的癫痫常规序列扫描(3D薄扫T1、T2、T2-FLAIR像,以及DWI、ADC序列),其中服用氨己烯酸患者65例,在这65例患者中,检出VABAM 23例,检出率为35.4%。

23例检出VABAM患者中,男性患者15例,女性患者8例。平均年龄(2.76 \pm 4.92)岁,平均体重(14.45 \pm 11.09)kg,平均应用氨己烯酸剂量(100.73 \pm 35.54)mg/(kg·d)。病因为结构性病灶的13例,病因不明10例(表1)。

2.2 不同核磁序列检出VABAM情况

VABAM阳性检出率由高到低依次为:DWI序列95.7%,ADC序列26.1%,FLAIR序列21.3%,T2序列4.3%,T1序列0;可疑VABAM检出率:DWI序列0,ADC序列4.3%,FLAIR序列30.4%,

表 1 VABAM 阳性患者基本资料

患者	年龄	病因	体重 (kg)	目前氨己烯酸剂量 (mg/天)	VCB (mg/kg/天)	T1	T2	FLAIR	DWI	ADC	信号异常部位
1	3	病因不明	13	1125	86.5	-	±	+	+	+	丘脑(多发)、脑干、苍白球
2	1.25	结构性	10.5	1000	95.2	-	-	-	+	-	丘脑(多发)
3	0.67	结构性	10.2	750	73.5	-	-	+	+	±	丘脑(多发)、脑干、苍白球、穹窿
4	1.42	病因不明	9	750	83.3	-	-	-	+	-	苍白球
5	2.83	结构性	15.5	1500	96.8	-	-	-	+	-	丘脑
6	1.08	结构性	9	1000	111.1	-	-	±	+	-	丘脑(多发)、苍白球、穹窿
7	1.08	病因不明	11.5	2500	217.4	-	-	±	+	-	丘脑、脑干、苍白球
8	2.42	结构性	16.8	1500	89.3	-	-	-	+	-	丘脑、脑干
9	0.92	结构性	12.5	1500	120	-	-	-	+	-	丘脑(多发)、苍白球、穹窿
10	0.92	结构性	11	1000	90.9	-	-	±	+	-	丘脑(多发)、苍白球、穹窿
11	1.08	结构性	12	1000	83.3	-	+	±	+	+	脑干、丘脑(多发)、苍白球、穹窿
12	0.92	结构性	9.5	1000	105.3	-	-	-	+	-	丘脑(多发)、苍白球、穹窿
13	2.17	病因不明	13	1000	76.9	-	-	±	+	-	丘脑
14	1	病因不明	12	1000	83.3	-	-	-	+	-	丘脑(多发)、苍白球、穹窿
15	2	结构性	10	1500	150	-	-	-	+	-	苍白球
16	1.58	病因不明	14	1250	89.3	-	-	±	+	-	苍白球
17	1.58	结构性	14.3	1500	104.9	-	-	±	+	+	丘脑
18	2.08	结构性	10	1500	150	-	-	+	+	-	丘脑(T2、Flair显影)
19	2.67	病因不明	12	1000	83.3	-	-	-	-	+	丘脑?
20	25	结构性	64	2250	35.2	-	-	-	+	+	苍白球(Flair显著)
21	2.33	病因不明	13.5	1000	74.1	-	-	+	+	+	苍白球(动态变化)
22	4	病因不明	19	1750	92.1	-	-	-	+	-	丘脑(多发)
23	1.5	病因不明	10	1250	125	-	-	+	+	-	丘脑

注：-：肉眼可见阴性；±：肉眼可见可疑；+：肉眼可见阳性

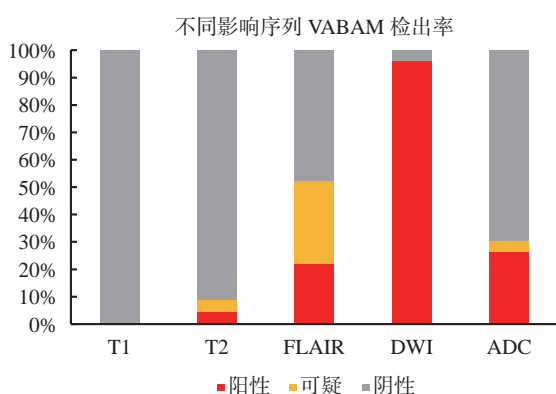


图 2 不同影像序列对 VABAM 检出率

T2 序列 4.3%，T1 序列 0 (图 2)。通过统计学分析，VABAM 检出情况：DWI 组检出率同其他序列均存在显著性差异；ADC 序列同 DWI 序列及 T1 序列的检出率存在显著差异，同 T2 序列、FLAIR

表 2 不同序列 VABAM 阳性检出率统计学差异

T1	T2	FLAIR	DWI	ADC像
$P < 0.001^*$	$P < 0.001^*$	$P < 0.001^*$		$P < 0.001^*$
$P = 0.029^\#$	$P = 0.101^\#$	$P = 1.000^\#$		

注：*：各序列和DWI序列检出率比较；#：各序列和ADC序列检出率比

组不存在差异 (表 2)。病例 5，男，2 岁 10 月龄，婴儿痉挛，发育性癫痫性脑病，目前口服 VGB 96.77 mg/(kg·d)，核磁 DWI 序列发现双侧丘脑对称性异常高信号，而在其它核磁扫描序列均未发现异常 (图 3)。

3 影像异常部位

VABAM 最常出现的部位依次为：丘脑 40%，苍白球 33%，穹窿 17%，脑干 10% (图 4)。

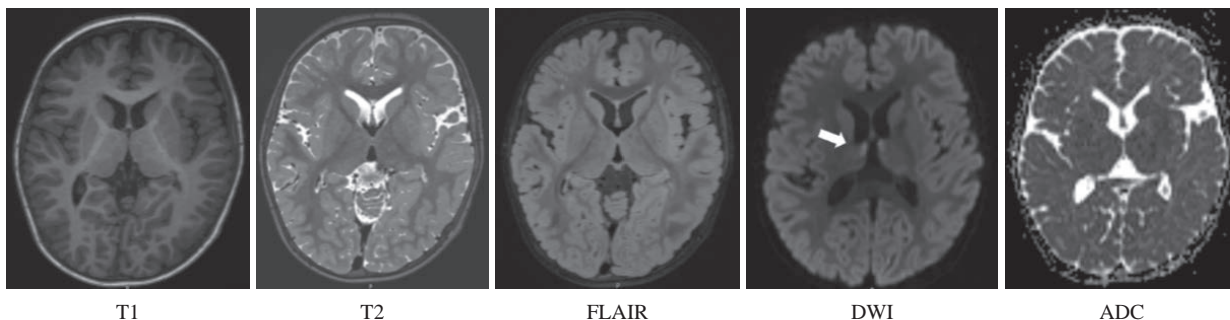


图3 病例5在DWI序列发现VABAM

4 讨论

既往研究显示，VABAM 的发生率大约为 22% ~ 32%，在最新的研究中，入组了 77 例婴儿痉挛并服用 VGB 的病例，其中 25 例 (32.5%) 出现 VABAM^[8-9]。随着大家对这一不良反应的认识，这一不良反应发生率还在不断上升。本研究中，入组的 65 例服用 VGB 患者中，核磁检出 VABAM 23 例，检出率为 35.4%。这一数据显示我们对之前这一罕见不良反应可能有些低估。有一例出现锥体外系的症状。Hussain 等^[5]指出，VABAM 与 VGB 的峰值剂量有关，并且发生 VABAM 的风险随着 VGB 剂量超过 175 mg/(kg·d) 而显著增加。然而这一结果也存在争议，既往也有研究显示这一剂量范围可以为 24.2 ~ 113 mg/(kg·d)^[10]。本研究中出现 VABAM 的平均应用氨己烯酸剂量为 (100.73±35.54) mg/(kg·d)，这也进一步说明了常规剂量的 VGB[即 (50 ~ 150) mg/(kg·d)]即可出现 VABAM。

本文主要研究影像不同序列对 VABAM 的检出率，既往 VABAM 均表现为对称性的双侧丘脑、基底节、脑干及小脑 T2WI 及 DWI 高信号，且其发生于低龄、VGB 高剂量、“隐性”病因以及联合应用激素相关。但是究竟 T2WI 和 DWI 哪个序列对 VABAM 的检出率更加敏感，特异性更强，以及其他核磁扫描序列对 VABAM 的检出是否有价值，临床该如何开具检查项目避免漏诊，既往文献没有相关的报道。最近一篇文献提出^[7]，DWI 序列可以更加清晰并全面的检测出 VABAM，相对于 T2WI 序列，DWI 序列具有更加高的敏感性之前的文献。本研究结果显示，DWI 检出率显著高于其他序列，DWI 组检出率同其他序列均存在显著性差异，DWI 序列对于 VABAM 的检出率具有不可替代的优势，而 T2WI 序列的检出率仅有 4.3%，FLAIR 序列及 ADC 序列相比 T2WI 序列反而检出

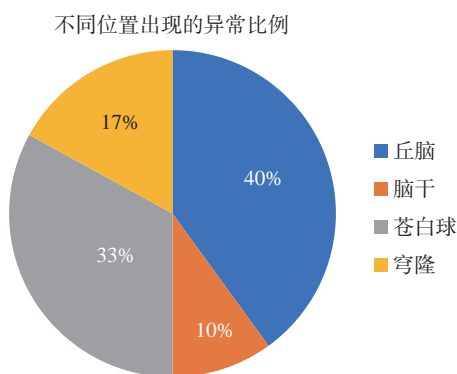


图4 VABAM 最常出现部位所占比例

率更高，这和传统的结果不尽一致。T1 检出率最低，同 DWI 及 ADC 序列检出率存在显著差异。因此我们对于服用 VGB 的婴儿痉挛及癫痫性痉挛发作的患者，尽量完善 DWI 序列核磁扫描，而对于很多基层医院甚至许多癫痫中心来讲，DWI 并非常规检查项目，在没有该项检查的情况下，也尽量完善 FLAIR 和 T2WI 序列的核磁薄扫，能够提高阳性检出率。本研究还显示，ADC 序列同 DWI 序列及 T1 序列的检出率存在显著差异，同 T2 序列、FLAIR 组不存在差异。VABAM 在 ADC 序列上显示为低信号，因此该序列经常被临床忽视，因此对于临床高度怀疑 VABAM 的病例，我们还是要对比 ADC 序列进行判定，可以进一步提高 VABAM 检出率，避免漏诊。

本研究结果还统计了 VABAM 最常出现的部位，依次为：丘脑 40%，苍白球 33%，穹隆 17%，脑干 10%。提示我们在临床阅图时重点关注这些部位的异常信号，避免出现漏诊的情况。如文中提到的病例，患儿仅在 DWI 序列检出了丘脑少量的异常信号，而在其他序列均未发现异常，可见丘脑是对 VGB 核磁异常损伤比较敏感的部位，也提示了 DWI 检测序列的敏感性和特异性。

VABAM 形成的病理机制还不十分明确，既往研究显示 VGB 可能通过直接毒性作用，或通过升

高脑内 α -氨基丁酸水平造成间接损伤^[11]。Bhalla 等^[6]最新研究结果显示 8 例患有癫痫的儿童服用 VGB 后出现暴发性 VGB 毒性反应,尸检结果提示整个白质束海绵状空泡性水肿和典型的 VABAM。而 DWI 又称为弥散加权成像,对水分子的运动很敏感, DWI 可显示急性期细胞毒性水肿,因此能敏感反应细胞毒性损伤,而 DWI 与 T2 FLAIR 成像方式相结合,可更好的区分急性、亚急性及慢性水肿。

本文还存在一定局限性,不同序列的 VABAM 检出率均为肉眼观察,存在一定主观性,缺乏定性及客观定量指标。入组的 VABAM 没有进行用药时间的分析,同时因为是回顾性病例,很多没有进行有效的预防性减药、影像学动态观察及随访,随着我们对这一药物不良反应的认识进一步加深以及服用氨己烯酸的患者加做 DWI 及 T2 核磁序列,下一步工作重点将放在 VABAM 相关临床表现以及临床处理上,避免相关不良反应的出现。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Nelson GR. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr*, 2015, 4(4): 260-270.
- 2 Go CY, Mackay MT, Weiss SK, *et al*. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2012, 78(24): 1974-1980.
- 3 Golec W, Sołowiej E, Strzelecka J, *et al*. new data on indications and safety in paediatric epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*, 2021, 55(5): 429-439.
- 4 Pearl PL, Vezina LG, Saneta RP, *et al*. (2009) Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 184-194.
- 5 Hussain SA, Tsao J, Li M, *et al*. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 674-682.
- 6 Bhalla S, Skjei K. Fulminant vigabatrin toxicity during combination therapy with adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: three cases and review of the literature. *Epilepsia*, 2020, 61(10): e159-e164.
- 7 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.
- 8 Desguerre I, Marti I, Valayannopoulos V, *et al*. Transient magnetic resonance diffusion abnormalities in West syndrome: the radiological expression of non-convulsive status epilepticus? *Dev Med Child Neurol*, 2008, 50: 112-116.
- 9 Liu SJ, Liu M, Zhang ZB, *et al*. Reversible abnormalities in brain magnetic resonance imaging of children with infantile spasms during treatments with Vigabatrin. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35: 894-898.
- 10 Biswas A, Yossofzai O, Vincent A, Go C, *et al*. Vigabatrin-related adverse events for the treatment of epileptic spasms: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20: 1315-1324.
- 11 Walters DC, Arning E, Bottiglieri T, *et al*. Metabolomic analyses of vigabatrin (VGB)-treated mice: GABA-transaminase inhibition significantly alters amino acid profiles in murine neural and non-neural tissues. *Neurochem Int*, 2019, 125: 151-162.

• 论 著 •

8 至 18 岁儿童癫痫家庭用药自我管理量表构建及信效度检验

杨春松^{1,2}, 杨亚亚^{1,2}, 俞丹³, 张伶俐^{1,2}

1. 四川大学华西第二医院 药学部/循证药学中心(成都 610041)

2. 四川大学出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室(成都 610041)

3. 四川大学华西第二医院 儿科(成都 610041)

【摘要】 目的 开发儿童癫痫家庭用药自我管理评估量表, 并对其进行信效度检验。方法 成立研究小组, 通过文献回顾和小组讨论及预调查对条目进行修订, 并纳入 280 例儿童癫痫患者, 开展调查, 进行量表信效度检验。结果 开发形成量表 4 个维度 28 个条目, 即疾病和用药知识和信念、用药和就诊依从性、用药自我效能和用药的障碍。验证性因子分析共提取了 4 个特征根大于 1 的公因子, 累计方差解释率为 65.639%。所有条目的因子载荷均>0.5。总体 α 系数为 0.880, 7 个测量维度内的 α 系数均大于 0.8。结论 儿童癫痫家庭用药自我管理评估量表信效度良好, 能为儿童癫痫疾病用药管理提供测量工具。

【关键词】 儿童癫痫; 用药自我管理; 量表开发; 信度; 效度

Construction and reliability and validity test of self-management scale for epilepsy medication in children

YANG Chunsong^{1,2}, YANG Yaya^{1,2}, YU Dan³, ZHANG Lingli^{1,2}

1. Department of Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

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

3. Department of pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHANG Lingli, Email: zhlingli@sina.com

【Abstract】 Objective We aimed to develop a self-management assessment scale for children with epilepsy and test its reliability and validity. **Methods** A research group was established, and the items were revised through literature review, group discussion and pre-investigation, and 280 patients with epilepsy in children were included, and the reliability and validity of the scale were tested. **Results** 28 items in 4 dimensions were developed to form the scale, namely, knowledge and belief of diseases and medication, compliance of medication and treatment, self-efficacy of medication and obstacles of medication. Confirmatory factor analysis extracted four common factors with characteristic roots greater than 1, and the cumulative variance explanation rate was 65.639%. The factor load of all items is > 0.5. The overall Cronbach's alpha is 0.880, and the coefficients in seven measurement dimensions are all greater than 0.8. **Conclusion** The self-management assessment scale for children's epilepsy drugs has good reliability and validity, and can provide a measuring tool for the drug management of children's epilepsy diseases.

【Key words】 Children epilepsy; Self-management of medication; Scale development; Reliability; Validity

癫痫 (Epilepsy) 是多种病因引起的慢性脑部疾病, 脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征^[1]。全球有约有

5 000 多万癫痫患者, 我国患者近千万, 每年新发 40 ~ 60 万。任何年龄段人群均可发生, 但多见于儿童和老年人^[1], 全球儿童癫痫患病率约 0.5% ~ 1.0%^[2], 我国 0.46% ~ 0.71% 的儿童受该病影响^[3]。癫痫患者自我管理广义上是指患者为了控制或减少癫痫发作而采取的自适应行为, 包括药物依从性, 疾病信息的获取及反馈, 发作、安全及个人生

DOI: 10.7507/2096-0247.202311011

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (72004151); 四川省自然科学基金 (2022NSFSC0644)

通信作者: 张伶俐, Email: zhlingli@sina.com



活方式的管理^[4]。家庭用药自我管理是儿童癫痫疾病管理的重要内容,但缺乏适宜的用药自我管理评估工具。

自我管理评价工具可用于评价患者的自我管理能力和,为后续制定个性化的自我管理计划及评价其实施效果奠定基础。自我管理工具根据其适用范围分为两类,一类是适用于一般慢性病患者的普适性评价工具,包括慢性病自我管理研究量表、青少年慢性疾病自我管理通用量表、健康协作量表、自我管理力量表等^[5-6],但上述普适性评价工具缺乏针对癫痫疾病特点的条目;另一类是适用于癫痫的特异性评价工具,如癫痫自我管理量表、成人癫痫自我管理量表、儿童癫痫用药自我管理调查问卷^[7],但上述大部分量表不同量表间适用范围、测量维度和侧重点存在差异,除 ESMS 已基于我国成人癫痫患者数据开发了汉化版外,其余工具尚存在因文化背景、语言使用习惯差异导致的适用性问题,且信效度检验不完善,尚未被验证是否适用于中国儿童癫痫患者,故有必要开发基于中国儿童癫痫患者的用药自我管理量表,为用药管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 量表初稿编制

1.1.1 成立研究小组 为更好地促进儿童癫痫家庭用药自我管理行为的评估工具的开发,本研究组建立了一个多学科的专家团队,包括儿童神经科医生 2 名、护士 2 名、药师 4 名、循证方法学专家 1 名,其中高级职称 4 人、中级职称 5 人。小组成员的主要职责包括拟定初始量表,筛选专家,发放和收集专家咨询表,并整理、汇总、修订和分析结果。该研究获得四川大学华西第二医院医学伦理委员会审核批准(医学科研 2019 伦理审批第 007 号)及患儿监护人知情同意。

1.1.2 设计量表维度,建立量表条目池 本研究通过检索 CNKI、VIP、CBM、万方全文数据库、PubMed、EmBase 等数据库,获取儿童慢病自我管理量表,通过文献回顾和小组讨论,结合儿童癫痫的临床特征和用药特点,结合自我管理的概念,形成量表的 4 个维度,即疾病和用药知识和信念、用药和就诊依从性、用药自我效能和用药的障碍。根据维度的不同涵义,参考儿童癫痫用药行为的特点,形成量表的 30 个初始条目,建立备选条目池,详见表 1^[8-19]。

1.2 量表预测试

采用便利抽样法,选取于四川大学华西第二医

院门诊就诊的儿童癫痫患者进行预测试。问卷填写的方式为父母报告。

纳入标准:① 年龄 8~18 岁;② 根据国际联盟诊断为癫痫;③ 已接受至少一种抗癫痫药物治疗。排除标准:① 智力发育迟缓;② 语言障碍;③ 生活不能自理的患者;④ 有认知功能障碍。患者一般资料:男 6 例、女 4 例;平均年龄(10.49±2.04)岁。收集问卷过程中,调整语言表达不清晰、内容可能出现偏差等方面问题,根据调查结果进行条目修改,条目 16 和 17 重复,条目 22 语义不明确,建议删除条目 16 和 24。预测试结果显示,儿童癫痫家庭用药自我管理填写量表平均时间 10 分钟。

1.3 量表信度和效度检验

1.3.1 研究对象和样本 纳入排除标准同预调查。根据文献报告,成人癫痫自我管理量表测量均分为 245.32±33.63^[20],本研究采用单纯随机抽样法,应用估计总体均数时的样本含量计算公式: $n = (\frac{t_{\alpha/2} S}{\delta})^2$,式中 $\alpha=0.05$, $t_{\alpha/2}=1.9773$,容许误差 $\delta=5$, $S=33.63$, $n=177$ 例,考虑 20% 脱落率,样本量为 213 例,考虑因子分析时样本量应为条目数量的 5~10 倍,本量表预计有 140~280 个条目,故最终样本量为 280 例。

1.3.2 收集资料 基于课题组建立儿童癫痫随访队列,纳入 8 岁以上儿童癫痫患者开展调查,收集基线数据,如患儿情况(性别、出生年月)、疾病类型(癫痫类型、患病时间、癫痫发作类型)、治疗情况(药物种类、剂量和服药次数、用药自我管理得分)。采用开发的工具评估用药自我管理能力和,根据 Likert 量表 5 级评分法,选项按照不同等级分别赋值 1~5 分,得分越高说明患者的自我管理行为越好。

1.3.3 统计分析 问卷信度检验采用克朗巴赫系数(Cronbach's α)评价问卷内部一致性,结构效度用探索性因子分析(Exploratory factor analysis, EFA)评价。

① Cronbach's α 系数法:计算总量表或各维度的 Cronbach's α 系数,比较去除某一条目后 α 系数的变化,如果去除该条目后, Cronbach's α 系数有较大上升,则考虑删除该条目。

② 探索性因子分析法:从样本量是否足够、各变量间具有相关性、KMO 检验三方面评价是否适合因子分析(判断标准为 KMO 值>0.7 且 Bartlett's 球形检验的卡方值达到显著性水平),结构效度用 EFA 评价,适合做因子分析的量表数据再以主成分分析法(Principal component analysis, PCA)提取



表 1 儿童癫痫家庭用药自我管理量表条目池

维度	条目	具体内容	参考依据
疾病和用药知识和信念 (8条)	条目1	对控制癫痫发作充满信心	Modi ^[8]
	条目2	充分了解癫痫的疾病知识	小组讨论、于桂玲 ^[9]
	条目3	充分了解药物治疗效果和副作用	小组讨论、Kathleen ^[10]
	条目4	了解停药风险	Modi ^[8]
	条目5	没有抗癫痫药,小孩的病情会非常严重	服药信念量表 ^[11]
	条目6	抗癫痫药可以防止小孩的癫痫发作加重	服药信念量表 ^[11]
	条目7	您能说出小孩服用抗癫痫药物的名字	Megan ^[12]
	条目8	您能及时记录小孩的发作情况	徐晶晶 ^[13]
用药和就诊依从性 (8条)	条目9	您的孩子是否按照正确的时间服药	Megan ^[12] 、Özçelik ^[14] Kathleen ^[10] 、Pierce ^[15] 徐晶晶 ^[13]
	条目10	您有时忘记给小孩服药	Morsiky量表 ^[16]
	条目11	当您觉得小孩病状加重或减轻,您会自行减少药量或停止服药	Morsiky量表 ^[16] 、于桂玲 ^[9]
	条目12	如果发现药物有不好的反应(咽部不适、声音嘶哑),您会及时联系医务人员	胡平 ^[17]
	条目13	您的小孩能坚持长期使用抗癫痫的药物	胡平 ^[17]
	条目14	按照指示接受治疗对小孩很重要。	Modi ^[8] 、杨春松 ^[18]
	条目15	带小孩就诊没有困难	Modi ^[8]
	条目16	家庭成员同意小孩的药物治疗计划(预调查删除)	Modi ^[8]
用药自我效能 (8条)	条目17	认同疾病诊断和用药方案	小组讨论、于桂玲 ^[9]
	条目18	与医务人员积极沟通用药方案	小组讨论、于桂玲 ^[9]
	条目19	能合理安排工作和患儿用药的关系	小组讨论、于桂玲 ^[9]
	条目20	对于我小孩的情况,药物治疗是必要的	Modi ^[8]
	条目21	选择的药物能控制癫痫发作	Modi ^[8]
	条目22	遵医嘱服药能控制发作症状和改善不舒服感觉	杨春松 ^[18]
	条目23	长期规律用药能改善预后和有效预防共患病	杨春松 ^[18]
	条目24	药物适合我们的日常安排(预调查删除)	Modi ^[8]
用药的障碍 (6条)	条目25	让小孩服药很困难	Modi ^[8] 、Brenda ^[19]
	条目26	预约很长时间才能接受医护人员的用药咨询	Brenda ^[19]
	条目27	小孩不喜欢药的味道	Modi ^[8]
	条目28	用完了药物很难买到	Modi ^[8]
	条目29	小孩在别人面前不好意思吃药	Modi ^[8]
	条目30	日常运动干扰服药	Modi ^[8]

公因子并进行最大正交旋转(Varimax),根据转轴后的因子载荷进行条目筛选,删除在单个公因子上载荷系数<0.5或在2个以上公因子上载荷系数>0.4的条目。

2 结果

2.1 基线情况

纳入 280 例儿童癫痫患者,平均年龄为

(10.49±2.04)岁,平均病程为(2.68±0.95)年。纳入患者中,54.6%(153/280)为男性,7.5%(21/280)伴有共患病,6.1%(17/280)有家族抽动症病史。发作类型如下:全面性发作(23.9%,67/280)、部分性/局灶性发作(56.1%,157/280)、兼有全面性及局灶性(15.7%,44/280)和其他(4.3%,12/280)。

2.2 问卷效度和信度评价

2.2.1 效度评价 本研究的样本量满足了因子分析

表 2 KMO 和球形检验结果

KMO检验值		0.921
Bartlett球形度检验	Approx.Chi-Square	4678.4
	Df	378
	Sig.	<0.0001

表 3 修正后的方差最大旋转后的方差解释结果

因子	旋转平方和载入		
	特征值	方差解释率%	累计方差解释率%
因子1	5.067	18.098	18.098
因子2	4.800	17.141	35.239
因子3	4.357	15.559	50.798
因子4	4.155	14.840	65.639

条件,具体指标详见表 2。共提取了 4 个特征根大于 1 的公因子,累计方差解释率为 65.639%。所有条目的因子载荷均>0.5,表明条目区别性和收敛性尚可,详见表 2、3、4。

2.2.2 信度评价 信度评价结果显示:总体 α 系数为 0.880,7 个测量维度内的 α 系数均大于 0.8 表示量表信度可以接受,详见表 5、6。

3 讨论

目前,儿童慢性疾病的用药管理成为国内外医疗机构合理用药重要的内容,对于癫痫患者,家庭用药自我管理可帮助其更好地识别和管理癫痫发作的触发因素,提高自我效能和用药依从性,减少发作频率,降低就诊次数和医疗成本^[21]。针对我国尚无儿童癫痫家庭用药自我管理量表的现状,将临床热点问题转化为科学问题,基于当前最佳证据,开发适合我国国情的中文版量表,并经信效度验证,这是国内探索儿童慢病用药管理的重要尝试。

本研究基于文献调研、小组讨论、预调查等多种研究方法,构建量表条目池构建,并咨询多名包括临床医学、护理、药学专家和循证方法学专家,均来源于国内知名三级甲等综合医院或高等院校知名教授,相关意见具有较好的代表性。本量表总体 Cronbach's α 系数为 0.929,表明量表内部一致性良好。通过探索性因子分析得到 4 个公因子,累积解释变量 67.687%,满足统计学接受范围。

儿童癫痫患者的治疗依从性仍不令人满意,据报道,服药依从率从 60% 到 70% 不等^[22]。药物治疗不依从可能是由于糟糕的自我管理和家庭管理导

表 4 修正后因子载荷量矩阵

维度	条目	因子1	因子2	因子3	因子4
疾病和用药知识和信念 (8条)	条目1	0.797			
	条目2	0.811			
	条目3	0.764			
	条目4	0.789			
	条目5	0.781			
	条目6	0.781			
	条目7	0.785			
	条目8	0.802			
用药和就诊依从性 (7条)	条目9			0.782	
	条目10			0.798	
	条目11			0.739	
	条目12			0.709	
	条目13			0.729	
	条目14			0.747	
	条目15			0.749	
用药自我效能 (7条)	条目17		0.792		
	条目18		0.740		
	条目19		0.780		
	条目20		0.833		
	条目21		0.816		
	条目22		0.776		
	条目23		0.813		
	条目24				
用药的障碍 (6条)	条目25				0.822
	条目26				0.844
	条目27				0.850
	条目28				0.786
	条目29				0.820
	条目30				0.833

注:提取方法:主成分分析法;旋转方法:方差最大正交旋转,只显示大于0.5的值

表 5 总表一致性信度结果

Cronbach's Alpha	平均值	标准差	项数
0.880	101.95	12.591	28

致的结果,无效的自我管理行为将导致不良的治疗结果,并增加不利健康结果的可能性。自我管理干预对于改善癫痫结局有效果,并减少医疗成本和疾病负担^[23, 24]。本研究开发的量表能为儿童癫痫药物治疗管理提供参考,合理的评估用药自我管理,及时发现问题,进行干预和用药教育,保证药物治疗

表 6 各测量维度内的内部一致性信度结果

潜变量	Cronbach's Alpha	测量题目	校正的项总计相关性	删除项后的 Cronbach's Alpha 值
疾病和用药知识 和信念 (8条)	0.916	条目1	0.737	0.903
		条目2	0.745	0.903
		条目3	0.697	0.907
		条目4	0.725	0.904
		条目5	0.714	0.905
		条目6	0.714	0.905
		条目7	0.709	0.906
		条目8	0.733	0.904
用药和就诊依 从性 (7条)	0.894	条目9	0.719	0.876
		条目10	0.733	0.874
		条目11	0.686	0.880
		条目12	0.663	0.883
		条目13	0.698	0.879
		条目14	0.685	0.880
		条目15	0.677	0.881
用药自我效能 (7条)	0.925	条目17	0.788	0.911
		条目18	0.731	0.916
		条目19	0.755	0.914
		条目20	0.789	0.910
		条目21	0.765	0.913
		条目22	0.744	0.915
		条目23	0.768	0.912
用药的障碍 (6条)	0.909	条目25	0.746	0.892
		条目26	0.765	0.890
		条目27	0.778	0.887
		条目28	0.707	0.898
		条目29	0.732	0.894
		条目30	0.751	0.892

效果、安全性和经济性。

本研究存在以下局限性：① 研究人群的样本仅来源于四川地区，样本代表性不佳，有待多中心大样本的人群进一步验证量表；② 小组讨论的专家群体也仅来自一家医疗机构，但在形成量表条目池时，充分考虑了目前量表和文献的现状，丰富了量表设计内容。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. 2019.
- Olusanya BO, Wright SM, Nair MKC, *et al.* Global Research on Developmental Disabilities Collaborators (GRDDC). Global burden of childhood epilepsy, intellectual disability, and sensory impairments. *Pediatrics*, 2020, 146(1): e20192623.
- Song P, Liu Y, Yu X, *et al.* Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020706.
- 肖小婧. 中文版成人癫痫患者自我管理量表(C-ESMS)信效度检验及应. 西南医科大学, 硕士学位论文, 2019.
- Tanya L Packer, America Fracini, Åsa Auduly, *et al.* What we know about the purpose, theoretical foundation, scope and dimensionality of existing self-management measurement tools: a scoping review. *Patient Educ Couns*, 2018, 101(4): 579-595.
- Émilie Hudon, Catherine Hudon, Mireille Lambert, *et al.* Generic self-reported questionnaires measuring self-management: a scoping review. *Clin Nurs Res*, 2021, 30(6): 855-865.
- Smith G, Modi AC, Johnson EK, *et al.* Measurement in pediatric epilepsy self-management: a critical review. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 509-522.
- Avani C Modi, Sally Monahan, Dee Daniels, *et al.* Development and validation of the pediatric epilepsy medication self-management questionnaire. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(1-2): 94-9.
- 于桂玲, 王爱敏, 李莎, 等. 应用Delphi法构建4~11岁哮喘儿童家庭自我管理评价指标体系. *中国护理管理*, 2013, 13(9): 39-42.
- Kathleen J Sawin, Amy Heffelfinger, Susan E Cashin, *et al.* The development of the Adolescent/Young Adult Self-Management and Independence Scale II: Psychometric data. *J Pediatr Rehabil Med*, 2018, 11(4): 311-322.
- 康洪彬, 李艳君. 中文版改良服药信念量表在临床中的应用价值探讨. *中国卫生统计*, 2021, 38(5): 766-768.
- Megan Loew, Justin L Williams, Kathryn Russell, *et al.* The adolescent and caregiver sickle cell disease self-management skills checklist: preliminary reliability and validity. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(1): 12-19.
- 徐晶晶, 顾榕, 朱敏, 等. 中文版青少年糖尿病行为评定量表的跨文化调试及信度、效度检验研究. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6): 463-469.
- Çağrı Çöven Özücelik, Eda Aktaş, Nesrin Şen Celasin, *et al.* The development and validation of a turkish insulin treatment self-management scale child form (ages 8-18) and parent form. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11(3): 278-286.
- Jessica S Pierce, Sara S Jordan, Randolph C Arnau. Development and validation of the pediatric diabetes routines questionnaire for adolescents. *J Clin Psychol Med Settings*, 2019, 26(1): 47-58.
- Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(3): 255-257.
- 胡平, 张际, 黄英, 等. 哮喘儿童自我管理量表的编制. *中国全科医学*, 2010, 13(31): 3513-3515.
- 杨春松, 张伶俐, 李佳圆, 等. 基于保护动机理论的儿童抽动障碍患者用药依从性研究. *中国药房*, 2021, 32(19): 2415-2420.
- B Bursch, L Schwankovsky, J Gilbert, *et al.* Construction and validation of four childhood asthma self-management scales: parent barriers, child and parent self-efficacy, and parent belief in treatment efficacy. *J Asthma*, 1999, 36(1): 115-128.

- 20 Escoffery C. Factor analyses of an adult epilepsy self-management measurement instrument (AESMMI). *Epilepsy Behav*, 2015, 50: 184-189.
- 21 Luedke MW, Blalock DV, Goldstein KM, *et al*. Self-management of epilepsy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019, 171(2): 117-126.
- 22 Yang C, Hao Z, Yu D, *et al*. The prevalence rates of medication adherence and factors influencing adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy: a systematic review and meta analysis. *Epilepsy Res*, 2018, 142: 88-99.
- 23 Jing Wen Tan, Teik Beng Khoo, Nurul Farhana Burharudin, *et al*. Medication self-management among parents of children with epilepsy at a tertiary care center in Malaysia. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107317.
- 24 张芷菡, 贲新宇, 栾超, 等. 癫痫患者健康管理模式应用的研究进展. *癫痫杂志*, 2023, 9(5): 417-422.

• 论 著 •

癫痫患者的病耻感现状及影响因素分析

汪亚男¹, 伍芷君²

1. 广州医科大学附属脑科医院 神经外科 (广州 510370)

2. 广州医科大学附属脑科医院 神经内科 (广州 510370)

【摘要】 目的 对癫痫病患者目前的病耻感状况及其影响因素进行分析。方法 回顾性分析 2023 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日在广州医科大学附属脑科医院住院治疗期间的 103 例癫痫患者的信息。使用自制的一般资料调查问卷、社会影响量表 (Social impact scale, SIS)、社交回避及苦恼量表、自我隐瞒量表及自尊量表对上述患者展开信息搜集。采用 Pearson 法分析癫痫患者社会影响量表得分与社交回避及苦恼量表得分、自我隐瞒量表得分、自尊量表得分的相关性; 利用多重线性回归模型对多个影响患者 SIS 得分的因素进行了分析。统计学中 $P < 0.05$ 被认为具有统计意义。结果 癫痫患者的 SIS 得分为 (58.40 ± 12.649) 分。根据统计学分析 Pearson 的结果显示, 发现癫痫患者的 SIS 得分与上述三个表的得分是呈正相关性的 (P 均 < 0.05)。多重线性回归分析结果显示, 家庭月收入、社交回避及苦恼量表、自我隐瞒量表及自尊量表得分均是癫痫患者 SIS 得分的影响因素 (P 均 < 0.05)。结论 对癫痫患者的心理变化, 临床工作者应该保持密切关注并认真做好心理方面护理, 从而改善患者生活质量。

【关键词】 癫痫; 病耻感; 影响因素; 社交回避与苦恼; 自我隐瞒; 自尊

Current status of stigma of disease in patients with epilepsy and its influencing factors

WANG Yanan¹, WU Zhijun²

1. Department of Neurosurgery, the Affiliated of Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

2. Department of Neurology, the Affiliated of Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

Corresponding author: WU Zhijun, Email: 739012708@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the current the sense of shame and its influencing factors in patients with epilepsy. **Methods** The research subjects selected information from 103 epilepsy patients who were hospitalized at the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University from January 1, 2023 to December 31, 2023. The self-made General Information Questionnaire, social impact scale (SIS), social avoidance and distress scale, self-concealment scale and self-esteem scale were used to collect information. Pearson method was used to analyze the correlation between the score of SIS and the scores of social avoidance and distress scale, self-concealment scale and self-esteem scale. Multiple linear regression model was used to analyze the factors affecting SIS score. Statistically, $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results** The score of SIS was (58.40 ± 12.649) . According to statistical analysis of Pearson's results, the SIS score of patients with epilepsy was found to be positively correlated with the scores in the three tables above (all $P < 0.05$). Multiple Regression analysis analysis showed that family income, social avoidance and distress scale, self-concealment scale and self-esteem scale were the influential factors of SIS score in epilepsy patients (all $P < 0.05$). **Conclusion** Clinical workers should pay close attention to the psychological changes of patients with epilepsy and do a good job in psychological nursing, so as to improve the quality of life of patients.

【Key words】 Epilepsy; Sense of shame; Influencing factors; Social avoidance and distress; Self-concealment; Self-esteem

癫痫 (epilepsy) 是由于大脑神经元突发性放电异常而引起的脑内暂时性的神经功能紊乱。这取

决于人体颅内异常放电神经元的位置。按照全球的数据源统计, 目前有至少不少于 7000 万的癫痫患者, 并且每年新确诊的病例数高达 240 万^[1]。在中国, 癫痫总发病率为 7‰, 活动性癫痫患者约有 600 万, 且逐年增加约 40 万人, 在我国地区是临床

DOI: 10.7507/2096-0247.202311013

基金项目: 广州市卫生健康科技项目 (20231A010035)

通信作者: 伍芷君, Email: 739012708@qq.com



上属于第二较常见的一种慢性神经系统疾病^[2],这类疾病除了给患者的家庭造成负面情绪影响之外,这对社会来说也是一个巨大的负担;从病理生理学的角度看癫痫疾病的本质,它属于神经元异常放电高度同步的临床症候群,具备爆发性、短暂性和反复性、定型性等多种特色^[3]。时间上有经过2年以上的正规治疗后,20%~30%的患者仍会发展成为复发性癫痫,并最终演变为难治性癫痫^[4]。现阶段对于癫痫患者的治疗需要依靠较长时间的治疗监测及遵循“早期、规律、全程”原则才能取得理想的治疗效果。这意味着这类患者对抗癫痫药物高度依赖,并同时不得不忍受抗癫痫发作药物带来的副作用及经济压力。这类患者在后期治疗过程中需要长时间、高频率服用药物治疗,但是仍有部分患者甚至必须终生服用抗癫痫发作药物^[5]。这对药物的高度依赖会造成患者身体和心理方面的双重负担,癫痫患者的自尊、自我认识、社会认同、心境和心理健康以及生活品质等多个范畴构成不良影响。对患者自身及家人造就身体双重损害,甚至是威胁患者人身安全^[6-7];同时,病耻感所引起的负面情绪,如焦虑、彷徨和抑郁,会降低患者及其照顾者主动寻求来自社会各方面去支持的积极主动性,进而加重患者的极端情绪,这一情况对患者身心的伤害甚至超过癫痫病情本身的发作和抗癫痫发作药物引起的不良反应^[8]。

癫痫的发作往往是突发的且带有不可控性、不美观性等。在社会中,人们常常对癫痫患者有着错误的认知和抵触的态度,这极易导致癫痫患者因感到自身被社会排斥和歧视而产生病耻感^[9]。根据相关研究数据表明,癫痫患者是往往较其他慢性神经系统疾病的患者更容易产生病耻感,这种病耻感主要源自患者的亲人、朋友、卫生保健服务者和教师对疾病的看法^[10]。据资料显示,在中国,居住在城市的癫痫患者的病耻感发生率与农村略有差异,居住在城市中的癫痫患者患病率占比是71%,而居住在农村癫痫患者占比高达89%^[11]。癫痫病耻感会导致患者产生负面情绪,降低了其寻求外界帮助的积极性,这对癫痫患者的预后康复及其生活质量都可能造成不利影响。

从理性情绪理论的角度来看,人们之所以会经常性地经历情绪和行为上的问题,绝大多数时候并不是因为事件本身,而是取决于他们本身对发生事件的意识以及态度^[12]。癫痫患者常因疾病发作,无法理性看待疾病事件,产生羞耻感,这才是导致癫痫患者回避与社会交往并产生负面情绪的主要原

因。许多慢性病患者身上都存在疾病病耻感,是一种因疾病而经历的羞耻感体验,主要体现在患者因患有疾病而被他人贴上标签,进而被歧视、被轻视甚至是被疏远、被回避,不被他人理解和接受^[13-14]。当前国内外研究均认为,病耻感主要源于两个方面:一种是患者自身经证实确实有来自于社会这一层面上所遭受到的歧视和不公平的待遇,另一种是因为因自身疾病而存在于内心的羞耻感和自卑感。疾病病耻感产生的原因主要有两个方面:一是患者在公共场合发病时自身形象较差,受到其他人的抵触和排斥;二是由于发病时自身形象较差患者内心产生的自卑感^[12]。患者由于羞耻感而自我封闭,减少了与其他人交流^[15]。

从压抑理论来看,癫痫患者会通过自我隐藏的手段去暂时性的压制内心的负面情绪和创伤,这属于自身的主动压抑,在这一过程中需要耗费巨大的心理能量,而长期的心理能量消耗会对自身造成严重不良的生理和心理结果^[16]。也就是说,个人主动向他人隐瞒一些信息,这对个人来说往往是痛苦的或负面的信息^[17]。癫痫患者对病情和病耻感的刻意隐藏,会进一步加剧患者自身负面情绪的迸发以及输入。Danielsen等认为^[18]癫痫患者的病耻感源于症状发生,他们害怕自身患病的真实情况被其他人发现,所以会选择限制户外活动、进行自我隔离,从而避免与他人产生交集,这种情况在一定程度上确实能很好的保护自身敏感的自尊心,但患者的自我隐藏更像是一种逃避手段,属于消极的应对措施,而且故意的回避会导致患者与社会的距离越来越远,从社会层面获得的帮助也就随之愈少。长期如此,必然会阻碍患者的健康恢复。

社会是一个由许多人群组成的圈子,在圈子里人会不可避免的与他人进行各方面对比,在对比的过程中,个人会在某一方面会产生比他人优秀的成就感,也会在某一方面产生一种比他人不足的失落感。在国外一名专家Tesser的自我评价维护模型中有相关资料指出,在某个重要的维度上,如果自身在与其他人的对比中获得了不快乐的感受,保护自身通常采取两种措施,一种是改变你的行为,另一种是让自己与他人保持距离^[19]。自尊是导致自身产生与他人对比心理的关键原因,这是对自身所具备能力的肯定,也是一种自爱、希望被他人尊重的心理体现。自尊是一种健康心理素质,良好的自尊是一定程度的自我肯定,过度的自尊则会使人自满并表现出傲慢态度,从而导致在与他人的交往时使人感到不适,因此,良好的自尊是维持与他人正

常交往的重要条件。根据自我评价维理论,由于是癫痫患者自身的疾病病耻感,且在与他人相比较的过程中容易缺乏自信并产生自卑感,使自我价值感能在某一定程度上必然降低^[20]。形成自我保护和自我封闭的心态^[21],进而刻意与他人保持距离。有研究表明^[22],高自尊水平的社会个体在日常生活的社交互动中更善于与他人的沟通和互动,而自尊心水平较低的个人,则更倾向于避免与他人接触。因此,提高癫痫患者的自尊水平是帮助患者维持正常的社会交往的有效手段。

本文旨在针对癫痫患者的病耻感现状进行调查,并对其影响因素进行分析。通过对患者的病耻感、社会回避与痛苦之间的通路关系进行研究,可为相关临床工作制定出科学且合理的护理措施去提供参考并能最终得到应用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

由本院医疗系统选取 2023 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日在广州医科大学附属脑科医院住院治疗期间癫痫患者的信息。纳入标准:① 诊断采用 2017 年国际抗癫痫联盟颁布的癫痫分类诊疗标准^[23];② 患者性别不受限,年龄大于 18 周岁;③ 患者病情趋向稳定,无严重的躯体合并症;④ 患者对研究者的沟通可以有正常的理解和语言表达能力,能顺利完成量表内容者;⑤ 符合伦理标准,患者知情并自愿参与研究。排除标准:① 患有严重的躯体疾病,如心脏、肝脏和肾脏;② 伴有其他人体系统疾病、意识存有障碍、精神有异常或近期经历重大事件;③ 有酗酒及物质依赖史;④ 拒绝参加此项研究的患者。该项研究已经过广州医科大学附属脑科医院医学伦理专业委员会审核同意并继续进行。所有的临床研究对象均得到研究者书面通知,并在本研究的知情同意书上签字确认相关研究内容进行操作。

1.2 调查工具

1.2.1 根据研究者自行设计患者一般情况调查问卷:社会人口学情况主要包括患者的年龄、性别、居住地、婚姻状况、文化程度、家庭月平均收入等。

1.2.2 社会影响量表(Social Impact Scale, SIS)利用 Fife 等开发的社会影响量表 M,再经由 Pan 等汉化后,对病人的病耻感进行评估。克朗巴赫系数为 0.876。该量表共包括 24 个条目四个维度,其分别为社会排斥、经济不安全、内心羞耻和社会隔离。量表包含条目采用李克特 4 级评分法进行评

分,根据所有条目所加之和来代表患者病耻感水平的严重程度。

1.2.3 社交回避与苦恼量表(Social Avoidance and Distress Scale, SADS)^[24]采用由 Watson 等编制、后由汪向东等修订的中文版社交回避与苦恼量表评估患者的社交回避与苦恼现状,该量表信度的克朗巴赫系数为 0.942。SADS 分为社会和社会困扰量表,各包含 14 项内容。根据患者对“是”或“否”的选择,每个项目得分为 1 或 0。SADS 得分在 0 分到 28 分之间不等,根据所有条目所加之和来代表患者社交回避和苦恼的严重程度,总得分为 0~10 分,表示轻度社交回避与苦恼,11~20 分表示中度社交回避与苦恼,>21 分表示重度社交回避与苦恼。

1.2.4 自我隐瞒量表(Self-Concealment Scale, SCS)^[12]译成中文版本量表用于评估癫痫患者的心理倾向,会主动向他人隐瞒痛苦或负面信息,由 10 个项目组成,采用 5 分制打分,共 5 个档次,从不符合到符合。量表所得分数越高的人,表示个体自我隐藏的程度就越高。

1.2.5 自尊量表(Self-Esteem Scale, SES)^[25]用于对癫痫患者自尊的评估。中文版计量表共有 10 项,其中正反向计分各 5 项,计分区间为 10 分制,采用 4 级评分。量表所得分数越高,说明个体其自尊程度越高。

1.3 质量控制

本研究调查人员均经过正式培训且考核全部合格,并且熟悉本次考察的方法。掌握研究中各项指标的含义,并注意填写问卷的注意事项等,用统一规范的语言引导患者理解问卷内容病填写调查问卷。研究对象完成本研究调查问卷约需 30 min。问卷当场发放当场收回,由两名调查人员交叉检查已答问卷的完成情况,如问卷内容有疑问漏洞之处可当场提出并及时纠正。本研究为保证量表所得分数质量,通过双人方式核对录入所调查问卷的数据,随后建立数据库,并进行逻辑校正及双重质量核查。本次总共调查及最终收回的有效问卷均 103 份,有效问卷回收率为 100%。

1.4 统计学分析

通过 SPSS26.0 进行统计软件分析。符合正态分布检验的计量资料均以均数±标准差来进行表示,并运用 *t* 检验或单因素方差分析进行组间比较;以例数(百分比)来用于计数资料的表示;采用 Pearson 分析癫痫患者 SIS 社会影响量表得分与社交回避及苦恼量表得分、自我隐瞒量表得分、自

尊量表得分的相关性；应用多元线性回归模型对癫痫患者的 SIS 评分的影响因素进行相关因素分析。以 P 值 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象的一般资料

在本次调查的 103 例癫痫患者中，男性患者 59 例，占比 57.30%，女性患者 44 例，占比 42.70%；平均年龄在 (37.85 ± 14.751) 岁；家庭所在地：居住在农村的占 49.5%，居住在城市占 50.5%；婚姻状况：无配偶的占 48.5%，有配偶的占 51.5%；文化程度：7.8% 的患者只有小学文化程度，中学学历的占 31.1%，高中、中专学历的占 29.1%，大专、本科及以上学历的占 32%；家庭月收入：月收入在 3 000 元以下的占 24.3%，月收入在 3 000 ~ 5 000 元的占 38.8%，月收入 $>5 000$ 元的占 36.9%；费用支付方式：患者自费的占 23.3%，有部分公费的占 72.8%，完全公费的占 3.9%；住院次数： <3 次的占 60.2%， ≥ 3 次的占 39.8%；发病次数：0 ~ 1 次的占 33.0%，发病 2 ~ 5 次的占 27.2%，发病 >5 次的占 39.8%；病程： <1 年的占 24.3%，1 ~ 3 年的占 19.4%， >3 年的占 14.6%， >5 年的占 41.7%。具体数据统计见表 1。

2.2 癫痫患者 SIS 得分、社交回避及苦恼量表得分、自我隐瞒量表得分、自尊量表得分情况

103 例癫痫患者 SIS 得分为 (58.40 ± 12.649) 分，社交回避及苦恼量表得分情况为 (14.18 ± 3.920) 分，自我隐瞒量表得分为 (29.41 ± 10.437) 分，自尊量表得分为 (27.02 ± 4.865) 分。

2.3 不同特征癫痫患者 SIS 得分的比较

不同年龄、医疗费用结算方式、家庭人均月收入等的癫痫患者 SIS 得分差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.4 癫痫患者 SIS 得分与社交回避及苦恼量表得分、自我隐瞒量表得分、自尊量表得分的相关性

癫痫患者 SIS 得分与社交回避与社交苦恼 SADS 得分呈正相关 ($r = 0.415, P < 0.001$)，与 SCS 自我隐瞒量表得分呈负相关 ($r = -0.417, P < 0.001$)、与自尊量表得分呈正相关 ($r = 0.546, P < 0.001$)。

2.5 影响癫痫患者 SIS 得分的多重线性回归分析

以癫痫患者 SIS 得分作为因变量 (连续型变量)，以单因素分析、Pearson 相关性分析中差异具有统计学意义的因素作为自变量，纳入多重线性回归模型，变量赋值见表 3。结果显示，家庭所在地、家庭月收入、费用支付方式、发病次数、社交回

表 1 癫痫患者的社会人口学资料及相关情况 ($n=103$)

项目	类别	例数 (n)	百分比 (%)
性别	男	59	57.30
	女	44	42.70
年龄	<30 岁	37	35.92
	31 ~ 50岁	44	42.71
	51 ~ 60岁	14	13.59
	>60 岁	8	0.07
家庭所在地	农村	51	49.50
	城市	52	50.50
婚姻状况	无配偶	50	48.50
	有配偶	53	51.50
文化程度	小学	8	7.80
	初中	32	31.10
	高中、中专	30	29.10
	大专、本科及以上学历	33	32.00
家庭月收入	$\leq 3 000$	25	24.30
	3 000 ~ 5 000	40	38.80
	$>5 000$	38	36.90
费用支付方式	自费	24	23.30
	部分公费	75	72.80
	完全公费	4	3.90
住院次数	<3	62	60.20
	≥ 3	41	39.80
发病次数	0 ~ 1	34	33.00
	2 ~ 5	28	27.20
	>5	41	39.80
病程	<1 年	25	24.30
	1 ~ 3年	20	19.40
	>3 年	15	14.60
	>5 年	43	41.70

避与社交苦恼得分、自我隐瞒得分及自尊量表得分均是癫痫患者 SIS 得分的影响因素 (P 均 < 0.05)。见表 4。

3 讨论

本次调查的 103 例癫痫患者 SIS 得分为 (58.40 ± 12.649) 分。其原因可能为：①建立在患者对癫痫病错误观念基础上的社会标签^[26-27]。由于数百年来人们对癫痫疾病错误的认知，导致人们习惯性地将其与精神疾病、认知障碍等关联在一起^[28]，

表 2 不同特征癫痫患者 SIS 得分的比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	类别	例数 (n)	SIS	t/F 值	P 值
性别	男	59	58.37±13.491	0.001	0.981
	女	44	58.43±11.577		
年龄	<30岁	37	59.92±12.731	1.909	0.133
	31~50岁	44	55.32±12.430		
	51~60岁	14	60.36±12.334		
	>60岁	8	64.88±12.334		
家庭所在地	农村	51	53.05±11.219	9.636	0.002
	城市	52	62.08±12.988		
婚姻状况	无配偶	50	58.18±12.449	0.029	0.866
	有配偶	53	58.60±11.970		
文化程度	小学	8	53.75±11.756	1.928	0.130
	初中	32	55.38±9.823		
	高中、中专	30	58.90±13.986		
	大专、本科及以上	33	62.00±13.447		
家庭月收入	≤3 000	25	52.72±9.253	7.306	0.001
	3 000~5 000	40	56.70±10.281		
	>5 000	38	63.92±14.760		
费用支付方式	自费	24	53.17±12.819	3.650	0.030
	部分公费	75	59.57±12.300		
	完全公费	4	67.75±8.808		
住院次数	<3	62	59.02±12.168	0.370	0.545
	≥5	41	57.46±13.443		
发病次数	0~1	34	63.03±12.772	3.578	0.032
	2~5	28	55.96±11.187		
	>5	41	56.22±12.715		
病程	<1年	25	61.16±12.037	1.358	0.260
	1~3年	20	57.25±12.333		
	>3年	15	62.00±14.904		
	>5年	43	56.07±12.147		

更有甚者, 社会中的部分人潜意识中认为癫痫疾病带有遗传性、传染性等多种特征^[29-30]。再加上对疾病本身的恐惧, 难以谈论自己的疾病, 他们害怕异样的眼光, 所以他们有社交恐惧和回避; ②虽然现有的医学条件对癫痫的治疗效果较好, 但仍有约占 20% 至 30% 的部分癫痫患者在经过正式治疗至少 2 年以上后病情出现反复, 并发展成为难治性癫痫^[4], 这类患者在后期治疗过程中需要长时间、高频率服用药物治疗, 有的患者甚至需要在往后生活中不间断的服用抗癫痫药物。对药物的高度依赖

表 3 自变量赋值表

自变量	赋值形式
家庭所在地	农村=0, 城市=1
家庭月收入	<3 000元=0, 3 000~5 000元=1, >5 000元=2
费用支付方式	自费=0, 部分公费=1, 完全公费=2
发病次数	0~1次=0, 2~5次=1, >5次=2
社交回避及社交苦恼得分	连续型变量
自我隐瞒量表得分	连续型变量
自尊量表得分	连续型变量

表 4 影响癫痫患者 SIS 评分的多重线性回归分析

变量	偏回归系数值	标准误	标准回归系数值	t 值	P 值
家庭所在地	3.152	1.864	0.125	1.691	0.094
家庭月收入	3.565	1.307	0.219	2.728	0.008
费用支付方式	-1.835	2.062	-0.071	-0.890	0.376
发病次数	-1.225	1.077	-0.083	-1.137	0.258
社交回避及社交苦恼得分	1.097	0.228	0.340	4.816	0.000
自我隐瞒得分	-0.354	0.096	-0.292	-3.687	0.000
自尊量表得分	0.847	0.214	0.326	3.949	0.000
常数	23.890	8.910		2.681	0.009

注: $R^2=0.555$, $F=16.917$, $P=0.000$ 。

会造成患者身体和心理方面的双重负担, 甚至危及生命^[6-7]。因此, 患者可能会出现自我价值感下降、自我贬低情绪增加, 从而导致自我封闭, 不愿甚至是害怕参与社交活动。

本研究结果显示, 癫痫患者病耻感水平的影响因素 (P 均 <0.05) 包括四个方面, 分别是家庭所在地、家庭月收入、费用支付方式及发病次数。吴春风等^[31]发现, 癫痫的病耻感较低与更好的家庭经济条件、更高水平的社会客观支持和更高的利用率有关。癫痫的产生以及治疗会给患者的家庭带来极大的经济负担, 特别对于经济相对紧凑一点的家庭。包括药物使用、康复治疗费用, 长期的护理负担会对家庭造成重大影响^[32]。秦艳等^[33]认为, 癫痫患者的病耻感得分越高, 代表其家庭经济水平越低下, 反之亦然。家庭经济能力的相对缺乏和社会支持的薄弱可能会导致癫痫患者的病耻感。 <60 岁的患者大多是家庭的顶梁柱, 肩负着繁重的家庭任务, 发挥着重要的社会作用, 需要参与更多的社会活动。他们自身的疾病不仅因为治疗导致经济压力大, 而且治疗后生理变化带来的痛苦进一步加重

了身心负担,社会困扰更加严重。而>60岁的患者在社会上任职方面大多已处于退休闲赋在家状态,相对社会功能活动已减少较多,且来自社会上压力较低,心态上已安于现状^[34]。因此污名化程度较低。因此,对年龄<60岁癫痫患者的心理护理应更加予以重视。经济是个人及家庭生活的物质保障。癫痫的特征除具有疾病反复发作性之外,而且具有短暂刻板性的特点,治疗周期较长且治疗费用昂贵,对患者个体及家庭的生活质量有直接影响,自然也在某种程度上加重了他们的心理负担。影响患者治疗的决心和信心,加剧了患者的病耻感。除了高昂的治疗费用外,患者的自卑、苦恼情绪加重,进而排斥社交或因社交产生苦恼、病耻感。因此,医生可以告知患者,随着医疗水平的不断进步及治疗药物的迭代创新,目前癫痫的治疗方案在临床上已然取得了良好效果,某种意义上来说是增加了患者疾病康复的信心。

此外,本研究结果还显示,社交回避与苦恼、自我隐瞒及自尊水平也是癫痫患者病耻感的影响因素(P 均<0.05)。病耻感是一种负性情绪,大多数癫痫患者在确诊后会产生“我和别人不一样”的想法,从而产生羞耻感、社会排斥、自我孤立等行为。病耻感越强,社会功能的恢复成效就越差。对重度病耻感病人,可适当开展以癫痫患者为主体的才艺展示等自我肯定干预活动。活动中给予鼓励,增加自信。自我隐藏程度较强的患者表明其在参与社会活动时较为被动,相对而言其社会回避和痛苦程度也就相对较轻,病耻感程度较强。癫痫患者自尊低下可能是由于反复治疗,出现自信心下降、消极对待生活、逃避社会活动等情况。当患者重新融入社会时,社会支持水平的高低将对其心理状态形成直接影响。社会支持水平越低,他们越容易在这个时候出现怀疑、自卑等心理,从而导致对社会活动的恐惧感及病耻感。此外,根据羞耻感的结构特征,自卑也是最重要的心理特征^[23],这些消极的心理情绪会导致癫痫患者产生病耻感。

因此,对临床工作者而言,应密切监测癫痫患者心理变化并及时做好心理安抚,帮助患者提高自我评价水平;对家属而言,应在实际行动和自身情绪上对患者表现出关心、安慰和鼓励,尽最大限度地患者的康复提供从旁支持;对医院而言,应通过社交媒体、专家讲座等手段多形式、多渠道开展癫痫及治疗知识宣传,引导市民对癫痫病保持正确认识。营造良好的社会氛围可有效减少患者的病耻感水平,提高康复治愈水平。

综上所述,患者的家庭所在地、家庭人均月收入情况、医疗费用支付方式、发病次数、社交回避与苦恼水平、自我隐瞒及自尊水平可影响癫痫患者的病耻感。临床工作应密切监测患者心理变化病及时做好心理护理;家属应在实际行动和情绪上多给予关注、安慰和鼓励;医院应多形式、多渠道开展癫痫及治疗知识宣传,引导公众正确认识、积极帮助,来进一步降低患者的病耻感水平,提高患者的康复效率。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Thijs R, Surges R, O'Brien T, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet* (London, England), 2019, 393(10172): 689-701.
- 2 Linda, Kalilani, Xuezheng, *et al.* The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2179-2193.
- 3 程欢,唐兴华,浦政,等.成年女性癫痫患者生活质量的影响因素分析. *中国临床神经科学*, 2019, 27(2): 155-161.
- 4 Sinha S, Siddiqui KA. Definition of intractable epilepsy. *Neurosciences*, 2011, 16(1): 3-9.
- 5 Benson A, O'Toole, Stephanie, Lambert V, *et al.* The stigma experiences and perceptions of families living with epilepsy: Implications for epilepsy-related communication within and external to the family unit. *Patient Education and Counseling*, 2016, 99(9): 1473-1481.
- 6 佐桂芳,孙磊,刘召英.护理干预对癫痫患者家属心理状态的影响. *齐鲁护理杂志*, 2012, 18: 118-119.
- 7 宋秀峰.癫痫患儿家长的抑郁水平与其癫痫知识知晓度的相关性分析. *中国实用护理杂志*, 2012, 28(15): 2.
- 8 Romon EDB, Denys S, Ali RS. Factors associated with increased felt stigma among individuals with epilepsy. *Seizure*, 2015, 30: 106-112.
- 9 Ak PD, Atakli D, Yuksel B, *et al.* Stigmatization and social impacts of epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav*, 2015(50): 50-54.
- 10 Wesley KM, Zhao M, Carroll Y, *et al.* Caregiver perspectives of stigma associated with sickle cell disease in adolescents. *Journal of Pediatric Nursing*, 2016, 31(1): 55-63.
- 11 Kleinman A, Wang WZ, Li SC, *et al.* The social course of epilepsy: chronic illness as social experience in interior China. *Soc Sci Med*, 1995, 40(10): 1319-1330.
- 12 王艳.结肠造口患者病耻感对社交回避和苦恼影响的路径研究.青岛大学,硕士学位论文,2018.
- 13 张芳,李晓萍,曾庆枝,等.病耻感量表现状. *医学综述*, 2015, 21(2): 286-288.
- 14 Stuber J, Meyer I, Link B. Stigma, prejudice, discrimination and health. *Soc Sci Med*, 2008, 3(67): 351-357.
- 15 Von C, Brener L, Horwitz R. Implicit and explicit internalized stigma relationship with risky. *Addict Behav*, 2017, 76: 305.
- 16 齐玲,王婧,杨梅,等.自我隐瞒与健康关系研究现状及发展趋势. *中国社会医学杂志*, 2015, 32(1): 45-47.
- 17 Larson DG, Chastain RL. Self-concealment: conceptualization, measurement, and health implications. *J Soc Clin Psychol*, 1990, 4(9): 439-455.

- 18 Danielsen A, Soerensen E, Burcharth K, *et al.* Impact of a temporary stoma on patients' everyday lives: feelings of uncertainty while waiting for closure of the stoma. *J Clin Nurs*, 2013, 9(22): 1343-1352.
- 19 雷丹. 自尊及社会比较方向对比较维度重要性评价的影响. 重庆: 西南大学, 硕士学位论文, 2010.
- 20 原静民, 张俊娥, 郑美春, 等. 结肠造口患者自尊的研究进展. *广东医学*, 2017, 38(19): 3045-3048.
- 21 李真. HIV/AIDS患者感知歧视现状调查及影响因素研究. 北京协和医学院中国医学科学院北京协和医学院中国医学科学院清华大学医学部, 硕士学位论文, 2015.
- 22 洪幼娟, 宋兴川. 自尊对自尊需要与社交焦虑的调节与中介作用. *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(2): 285-287.
- 23 柯晓生. 吡仑帕奈在2~12岁中国汉族儿童药物难治性癫痫添加治疗中的疗效和安全性研究. 福建医科大学, 硕士学位论文, 2021.
- 24 陈晓宇. 乳腺癌化疗患者社交回避与苦恼现状及其影响因素研究. 华北理工大学, 硕士学位论文, 2019.
- 25 朱玉博. 青少年依恋、恐惧怜悯与社交焦虑的关系及教育对策. 河南大学, 硕士学位论文, 2019.
- 26 陈秀萍, 李冬平, 邹飒枫. 癫痫疾病患者遭受社会歧视的现状及其原因与对策分析. *实用预防医学*, 2010, 17(12): 3-9.
- 27 Elafros MA, Bowles RP, Atadzhanov M, *et al.* Reexamining epilepsy-associated stigma: validation of the Stigma Scale of Epilepsy in Zambia. *Qual Life Res*, 2015, 24(6): 1483-1489.
- 28 Gzirishvili N, Kasradze S, Lomidze G, *et al.* Knowledge, attitudes, and stigma towards epilepsy in different walks of life: a study in Georgia. *Epilepsy Behav*, 2013, 27(2): 315-318.
- 29 Guo W, Wu J, Wang W, *et al.* The stigma of people with epilepsy is demonstrated at the internalized, interpersonal and institutional levels in a specific sociocultural context: findings from an ethnographic study in rural China. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(2): 282-288.
- 30 Bifftu BB, Dachew BA, Tiruneh BT. Perceived stigma and associated factors among people with epilepsy at Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. *Afr Health Sci*, 2015, 15(4): 1211-1219.
- 31 吴春风, 陈小燕, 郭巧静. 癫痫患儿羞耻感现状调查及其影响因素分析. *护理实践与研究*, 2019, 16(20): 121-123.
- 32 谢安娜, 张洪梅. 学龄期癫痫患儿羞耻感调查及相关因素分析. *护理实践与研究*, 2020, 17(10): 14-16.
- 33 秦艳, 代梦瑶, 周农. 成人癫痫患者病耻感的特点及其与生态学执行功能的相关性研究. *安徽医科大学学报*, 2021.
- 34 徐芳芳. 直肠癌永久性结肠造口患者病耻感与应对方式、造口适应、生活质量的相关性研究. 安徽医科大学, 硕士学位论文, 2016.

吡仑帕奈与奥卡西平单药治疗成人局灶性癫痫的有效性和安全性研究



张忠胜, 孔学健

广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)神经内科(清远 511518)

【摘要】 目的 比较吡仑帕奈(Perampanel, PER)和奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)单药治疗成人新诊断局灶性癫痫的有效性和安全性。方法 纳入清远市人民医院2021年8月–2022年10月新诊断的62例成人局灶性癫痫患者,年龄18~79岁,平均(40.53±16.69)岁,随机分为PER组和OXC组。两组均随访12个月,并分析第3、6、12个月的癫痫无发作率、有效率、药物保留率,以及两组的不良反应情况。结果 PER组32例,OXC组30例。3个月时PER组癫痫无发作率62.5%、有效率71.9%、药物保留率87.5%;OXC组癫痫无发作率70.0%、有效率86.7%、药物保留率93.3%。6个月时PER组癫痫无发作率53.1%、有效率65.6%、保留率75.0%;OXC组癫痫无发作率66.7%、有效率73.3%、保留率83.3%。12个月时PER组癫痫无发作率43.8%、有效率46.9%、保留率53.1%;OXC组癫痫无发作率66.7%、有效率66.7%、保留率70.0%。PER组与OXC组不良反应发生率分别为15.6%和16.7%,两组最常见的不良反应均为头晕和嗜睡,无严重不良事件。结论 PER和OXC在新诊断的成人局灶性癫痫中具有相似的疗效及安全性,两种药物均可作为成人局灶性癫痫的安全有效的治疗选择。

【关键词】 吡仑帕奈;奥卡西平;局灶性癫痫;单药治疗

A Study on the efficacy and safety of perampanel and oxcarbazepine as monotherapy in adults with focal epilepsy

ZHANG Zhongsheng, KONG Xuejian

Department of Neurology, The 6th Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, (Qingyuan People's Hospital), Qingyuan 511518, China

Corresponding author: ZHANG Zhongsheng, Email: zzsllokyy@sohu.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of perampanel (PER) and oxcarbazepine (OXC) monotherapy in the treatment of newly diagnosed focal epilepsy in adults. **Methods** A total of 62 adult patients with focal epilepsy, aged 18~79 years old, with an average age of (40.53±16.69) years, were enrolled from Qingyuan People's Hospital between August 2021 and October 2022 and randomly divided into PER group and OXC groups. Both groups were followed up for 12 months and assessed for seizure free rate, effective rate, drug retention rate, and adverse reactions at 3, 6, and 12th months. **Results** The results showed that the seizure free rate, effective rate, and drug retention rate in the PER group were 62.5%, 71.9% and 87.5% at 3 months, respectively, and 53.1%, 65.6% and 75.0% at 6 months respectively. In the OXC group, the seizure free rate, effective rate, and drug retention rate were 70.0%, 86.7%, and 93.3% at 3 months, respectively, and 66.7%, 73.3% and 83.3% at 6 months, respectively. At 12 months, the seizure free rate, effective rate and retention rate of the PER group were 43.8%, 46.9%, and 53.1%, respectively; The seizure free rate, effective rate, and retention rate of OXC group were 66.7%, 66.7%, and 70.0%, respectively. The incidence of adverse reactions in the PER group and OXC group was 15.6% and 16.7%, respectively. The most common adverse reactions in both groups were dizziness and drowsiness, with no serious adverse events. **Conclusion** PER and OXC monotherapy demonstrated similar efficacy and safety in the treatment of newly diagnosed adult focal epilepsy, and both drugs can be used as safe and effective treatment options.

【Key words】 Perampanel; Oxcarbazepine; Focal epilepsy; Monotherapy

DOI: 10.7507/2096-0247.202311014

基金项目: 广东省医学科研基金(B2021036)

通信作者: 张忠胜, Email: zzsllokyy@sohu.com



癫痫是一种常见的神经系统疾病,影响所有年龄、种族、社会阶层和地理区域的人群。抗癫痫发作药物(Anti seizure medications, ASMs)是癫痫治疗的支柱,旨在抑制癫痫发作而不发生不良事件,目前可用的 ASMs 对大约 2/3 的癫痫患者有效^[1]。长期以来,奥卡西平(Oxcarbazepine, OXC)被认为是局灶性癫痫的一线治疗药物^[2-3]。在美国,吡仑帕奈(Perampanel, PER)被批准用于治疗局灶性发作性癫痫(辅助和单药治疗),伴有或不伴有局灶性双侧强直-阵挛发作^[4]。2021年7月,PER在中国被批准用于成人和4岁以上儿童癫痫部分性发作患者(伴有或不伴有继发全面性发作)的单药及添加治疗^[5]。但PER和OXC单药治疗成人局灶性癫痫的有效性及安全性比较目前国内尚无报道。为此,本研究旨在比较PER和OXC单药治疗成人局灶性癫痫的有效性及安全性,以期为临床用药提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年8月-2022年10月清远市人民医院神经内科新诊断为成人局灶性癫痫患者62例,年龄18~79岁,平均(40.53±16.69)岁。PER组32例,平均年龄(39.04±18.25)岁,病程0.50~20.00个月,平均(5.14±5.02)个月;OXC组30例,平均年龄(42.12±16.06)岁,病程0.50~10.00个月,平均(4.38±3.52)个月。该研究获得清远市人民医院医学伦理委员会审核批准及所有患者知情同意。

1.1.1 纳入标准 ①新诊断癫痫患者,符合中国《临床诊疗指南癫痫病分册(2023版)》癫痫诊断标准,有至少2次间隔24h以上的非诱发性癫痫发作;②年龄在18岁以上;③局灶性癫痫符合国际抗癫痫联盟2017年的癫痫发作分类标准:包括知觉保留的局灶性发作、知觉障碍的局灶性发作以及局灶性进展为双侧强直-阵挛发作;④未服用过抗癫痫发作药物。

1.1.2 排除标准 ①妊娠期或哺乳期女性;②有严重肝、肾功能异常者;③有精神疾病者或精神运动发育迟滞者;④脑电图显示发作起始为全面性放电者;⑤有房室传导阻滞者;⑥对乳糖过敏者。

1.2 研究方法:

1.2.1 资料收集 收集患者就诊时年龄、性别、病程、发作类型、发作频率等临床信息。

1.2.2 药物及分组 吡仑帕奈片,规格4mg/片;奥卡西平片,规格:0.15g/片及0.3g/片。将符合标

准的62例患者随机分为PER组和OXC组,其中PER组32例(男20例、女12例),OXC组30例(男17例、女13例)。

1.2.3 给药方案 PER组:起始剂量为2mg/次,睡前口服,每日1次。根据患者癫痫控制情况及对药物耐受情况,每隔2周增加2mg/d,维持剂量为4~8mg/d。OXC组:起始剂量为150mg/次,早晚各给药1次,300mg/d。根据患者癫痫控制情况及对药物耐受情况,每周增加150mg/d,维持剂量为600~1200mg/d。如果患者在维持PER8mg/d或OXC1200mg/d时仍有癫痫发作,则PER和OXC继续加量(PER最大剂量12mg/d,OXC最大剂量1800mg/d,加量方法同前)。如果患者在调整剂量后癫痫发作减少但不能耐受药物副反应或癫痫发作较加量前无减少,则将药物剂量下调,同时添加或替换为其他ASMs,并退出研究组。

1.2.4 观察指标 所有患者在开始治疗时及治疗后第1、3、6、12个月化验血常规、肝功能、肾功能、电解质。记录癫痫发作频率及药物不良反应情况,定期门诊就诊随访,每1~2月随访1次,随访12个月。

1.2.5 有效性及安全性评价 以入组前3个月平均每月癫痫发作次数为基线,将入组后第3、6、12个月时发作次数与基线进行比较,计算癫痫无发作率、有效率、药物保留率、不良反应发生率。

(1)无发作率:治疗后第3、6、12个月癫痫无发作患者的比例。

(2)保留率:第3、6、12个月时保留PER或OXC单药治疗的患者比例

(3)不良反应发生率:随访期末不良反应患者例数所占比例。

(4)疗效判定:①有效:与基线相比,治疗后癫痫发作频率减少≥50%;②无效:与基线相比,治疗后癫痫发作频率减少<50%;③加重:与基线相比,治疗后癫痫发作频率增加≥25%。

1.2.6 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者基线资料见表1,入组患者年龄在18~79岁,男37例、女25例,入组前发作次数2~6次。PER组与OXC组在例数、性别、年龄、癫

痫病程及入组前发作次数等方面比较无明显差异 ($P>0.05$)。

2.2 PER组与OXC组无发作率的比较

PER组与OXC组在3、6、12个月时癫痫无发作率见表2。3个月时PER组无发作率62.5%，OXC组无发作率70.0%；6个月时PER组无发作率53.1%，OXC组无发作率66.7%。12个月时PER组无发作率43.8%，OXC组无发作率66.7%。在3、6、12月时，PER组和OXC组的无发作率均无明显差异 ($P>0.05$)。

2.3 PER组与OXC组有效率的比较

PER组与OXC组在3、6、12个月时癫痫有效率见表3。3个月时PER组有效率71.9%，OXC组癫痫有效率86.7%。6个月时PER组癫痫有效率65.6%，OXC组癫痫有效率73.3%。12个月时PER组癫痫有效率46.9%，OXC组癫痫有效率66.7%。在3、6、12月时，PER组和OXC组的有效率均无明显差异 ($P>0.05$)。

2.4 PER组与OXC组保留率的比较

PER组与OXC组在3、6、12个月时单药保留率见表4。3个月时PER组药物保留率87.5%，OXC组药物保留率93.3%；6个月时PER组保留率75.0%，OXC组保留率83.3%；12个月时PER组保留率53.1%，OXC组保留率70.0%。在3、6、12月时，PER组和OXC组的单药保留率均无明显差异 ($P>0.05$)。

2.5 PER组与OXC组不良反应情况的比较

PER组与OXC组不良反应情况见表5。PER组和OXC组均有5例发生不良反应，比例为15.6% (5/32) 和16.7% (5/30)，不良反应率无明显差异 ($\chi^2=0.24, P=0.62$)。

2.6 PER组与OXC组退出病例情况的比较

PER组与OXC组退出情况见表6。PER组共退出15例，包括疗效不佳7例、不良反应不耐受3例、经济原因4例和其他原因1例。OXC组共退出9例，包括疗效不佳5例和不良反应不耐受4例。

3 讨论

成人癫痫患者大多有明确的病因，局灶性癫痫发作是成人癫痫常见的癫痫发作类型，可以伴有或不伴有全面-强直阵挛性发作。PER是一种新型第三代ASMs，是选择性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙氨酸型谷氨酸受体的非竞争性拮抗剂，通过拮抗兴奋性神经递质谷氨酸发挥抗癫痫作用，是一种潜

表1 两组患者的临床基本情况

	PER组	OXC组	P值
例数	32	30	
男	20	17	$\chi^2=0.22$
女	12	13	0.64
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	39.04 \pm 18.25	42.12 \pm 15.06	0.52
癫痫病程(月)	5.14 \pm 5.02	4.38 \pm 3.52	0.54
入组前发作次数	3.23 \pm 1.14	3.20 \pm 1.22	0.93
部分性发作不伴FBTCS	12	9	$\chi^2=0.39$
部分性发作伴有FBTCS	20	21	0.53

表2 PER组与OXC组无发作率比较

组别	例数	3个月无发作率(例数)	6个月无发作率(例数)	12个月无发作率(例数)
PER组	32	62.5% (20/32)	53.1% (17/32)	43.8% (14/32)
OXC组	30	70.0% (21/30)	66.7% (20/30)	66.7% (20/30)
χ^2		0.39	1.18	3.28
P值		0.53	0.28	0.07

表3 PER组与OXC组有效率比较

组别	例数	3个月有效率(例数)	6个月有效率(例数)	12个月有效率(例数)
PER组	32	71.9% (23/32)	65.6% (21/32)	46.9% (15/32)
OXC组	30	86.7% (26/30)	73.3% (22/30)	66.7% (20/30)
χ^2		2.04	0.43	2.47
P值		0.15	0.51	0.12

表4 PER组与OXC组单药保留率比较

组别	例数	3个月保留率(例数)	6个月保留率(例数)	12个月保留率(例数)
PER组	32	87.5% (28/32)	75.0% (24/32)	53.1% (17/32)
OXC组	30	93.3% (28/30)	83.3% (25/30)	70.0% (21/30)
χ^2		0.60	0.65	1.86
P值		0.44	0.42	0.17

表5 PER组与OXC组不良反应情况比较

组别	头晕	嗜睡	厌食	激惹	皮疹	低钠
PER组	2	1	1	1	0	0
OXC组	2	1	0	0	1	1

表6 PER组与OXC组退出原因比较

组别	疗效不佳	不良反应	经济原因	其他原因	总计
PER组	21.9% (7)	9.4% (3)	12.5% (4)	3.1% (1)	46.9% (15/32)
OXC组	16.7% (5)	13.3% (4)	0	0	30.0% (9/30)



在的广谱 ASMs^[6]。吡仑帕奈于在 2019 年我国上市,目前用于成人和 4 岁以上儿童癫痫部分性发作的治疗^[7]。奥卡西平为治疗局灶性癫痫的经典 ASMs。在本研究中,通过对 PER 和 OXC 单药治疗成人新诊断局灶性癫痫患者的 1 年时间随访,比较两者的疗效及安全性。

抗癫痫疗效及药物保留率仍是评估 ASMs 的主要指标,通常采用癫痫无发作率、有效率来评估抗癫痫发作药物疗效,而药物保留率则是评价药物安全性、耐受性、疗效、患者经济承受能力及服药便利性的综合指标,在真实世界中也更能反应某种药物的实际作用^[8-10]。在本研究中,我们对第 3、6、12 个月时的癫痫无发作率、有效率及药物保留率对 PER 及 OXC 进行对比评价。

本研究表明,PER 组在 12 个月时的癫痫无发作率、有效率分别为 43.8%、46.9%,均低于 OXC 组,但差异不具有统计学意义,说明 PER 在新诊断成人局灶性癫痫中与 OXC 相比可能具有同等的有效性。本研究还发现,PER 组和 OXC 组的癫痫无发作率、有效率都有随用药时间延长而降低的趋势,我们考虑这可能与随着用药时间延长,药物逐渐出现耐受性有关。而 Yi 等^[11]的报道显示应用 PER 单药治疗的儿童及青少年局灶性癫痫患者在 12 个月时的无发作率较 3 个月时为高(82.9% vs. 77.1%),这可能与研究对象年龄差异、药物维持剂量不同有关。

长期的药物保留率能够较全面的反应药物的实际临床效果及患者的满意程度。本研究表明,PER 组在第 3、6、12 个月时的保留率均低于 OXC 组,但差异不具有统计学意义。随访 6 个月时 PER 组保留率为 75% (24/32),与 Basheikh 等^[12]的研究中吡仑帕奈 6 个月保留率 78.4% 相似,OXC 组保留率为 83.3% (25/30),随访 12 个月时 PER 组保留率为 53.1% (17/32),OXC 组保留率为 70.0% (21/30)。导致患者退原因包括药物疗效不佳、不可耐受的不良反应、经济原因,另有 1 例患者因取药不便退出。在两组中,因疗效不佳而退出者均排在首位,PER 组有 21.9% (7 例),OXC 组有 16.7% (5 例),说明患者最重视的仍是药物是否能有效减少癫痫发作。其次,因不良反应退出方面,PER 组有 9.4% (3 例),OXC 组有 13.3% (4 例),PER 组退出的 3 例中,2 例为头晕,1 例为嗜睡;OXC 组退出的 4 例中,2 例为头晕,1 例为嗜睡,1 例为皮疹。不能耐受的头晕及嗜睡影响到了患者的日常生活,是主要的退出原因之一,与 Li 等^[13]

和 Kharel 等^[14]报道的 PER 和 OXC 的主要不良反应一致。除此之外,本研究还发现,在 PER 组有 4 例 (12.5%) 患者因经济原因而退出,表明合适的药品价格也是患者考虑是否坚持用药的重要因素。

在药物安全性方面,PER 组和 OXC 组不良反应比例分别为 15.6% (5/32) 和 16.7% (5/30),无明显差异。两组最常见的不良反应均为头晕,各有 2 例 (6.25% vs. 6.67%)。两组各有 1 例发生嗜睡,均为年轻女性。此外,PER 组有 1 例发生厌食及 1 例易激惹,OXC 组有 1 例用药后 3 周后出现皮疹,另有 1 例老年患者出现低钠血症。本研究两组病例在治疗期间均未出现严重不良反应。国内裴紫娟等^[15]研究亦显示 PER 不良反应以头晕、嗜睡为主,但其在半年随访期内不良反应发生率为 55.8%,明显高于本研究的 15.6%,考虑可能与随访时间不同有关。多个研究显示,PER 的主要不良反应为头晕、嗜睡^[16-17],大多出现在用药的前 3 个月内,通过减慢加药速度及剂量,多数患者可以耐受,与本研究结果相似。

综上所述,本研究结果显示 PER 和 OXC 单药用于成人局灶性癫痫,均具有较好的疗效及安全性,两者在癫痫无发作率、有效率、保留率以及不良反应方面未显示出统计学差异。但本研究不足之处是单中心研究、样本量偏少,一年的观察期尚不够长,因此,根据本研究结果所推论的结论可靠性尚需进行多中心、大样本量、更长时间的随访研究来进一步验证。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, *et al.* Adult epilepsy. *Lancet*, 2023, 402(10399): 412-424.
- Zhu H, Deng X, Feng L, *et al.* Efficacy comparison of oxcarbazepine and levetiracetam monotherapy among patients with newly diagnosed focal epilepsy in China: a multicenter, open-label, randomized study. *CNS Neurosci Ther*, 2022(7): 1072-1080.
- Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- 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.
- 卫材(中国)药业有限公司. 吡仑帕奈药品说明书. 2021.
- Potschka H, Trinka E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 22-36.
- 张凯月, 郑昭时, 王涵等. 吡仑帕奈治疗成人癫痫的临床实践. *癫痫杂志*, 2023, 9(5): 369-374.
- Olaciregui-Dague K, Weinhold L, Hoppe C, *et al.* Anti-seizure efficacy and retention rate of carbamazepine is highly variable in

- randomized controlled trials: a meta-analysis. *Epilepsia Open*, 2022, 7(4): 556-569.
- 9 Depondt C, Van Paesschen W, van Rijckevorsel K, *et al.* Brivaracetam retention rate and seizure outcomes in patients with drug-resistant focal epilepsy included in the medical need program in Belgium: a real-world, multicenter, chart review. *Drugs Real World Outcomes*, 2021, 8(3): 407-415.
 - 10 叶敬花, 田小琴, 操德智, 等. 癫痫患儿复诊保留率真实世界数据分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2022, 31(1): 29-33.
 - 11 Yi JQ, Huang S, Wu MJ, *et al.* Comparison of the effectiveness and safety of perampanel and oxcarbazepine as monotherapy in children and adolescents with newly diagnosed focal epilepsy. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1189058.
 - 12 Basheikh M, Sadler RM. Retention rate and efficacy of perampanel with a slow titration schedule in adults. *Can J Neurol Sci*, 2021, 48(1): 105-111.
 - 13 Li D, Huang S, Wang X, *et al.* Efficacy and adverse reactions of perampanel in the treatment of epilepsy in children. *Front Neurol*, 2022, 13: 924057.
 - 14 Kharel S, Ojha R, Khanal S. Levetiracetam versus Oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*, 2022, 12(11): e2779.
 - 15 裴紫娟, 王博文, 笱玉兰. 吡仑帕奈单药治疗成人局灶性癫痫的临床疗效及安全性评价. *实用药物与临床*, 2023, 26(2): 132-135.
 - 16 陈李兰, 王健彪, 周逸能, 等. 吡仑帕奈单药治疗儿童局灶性癫痫的临床疗效研究. *癫痫杂志*, 2023, 9(3): 192-194.
 - 17 徐郑嫣然, 徐莎, 郑园园, 等. 吡仑帕奈单药治疗局灶性癫痫患者的疗效及安全性研究. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(3): 146-151.

• 专家述评 •

在常规表面电极脑电图检测中慎用 “表面蝶骨电极”



邓馨, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科(北京 100034)

脑电图在癫痫的诊断中具有非常重要的意义,可以回答是否是癫痫,是什么类型的癫痫,应用什么治疗方案,以及发作起源的部位^[1]。在临床常用的电极有三种;即表面电极(Surface electrode),半有创电极(Semiinvasive electrode)和颅内电极(Intracranial electrode)^[1,2]。

目前常用的表面电极为Jasper于1958年推荐的10-20系统21个电极^[3]。10-20系统有不足之处,不能覆盖半球内侧面及颞叶前外侧。为此设计一些附加电极如大脑底部电极,包括前颞电极(T1/T2),乳突电极(M1/M2),颧骨电极(Zygoma electrode),鼻咽电极,鼓膜电极^[1]。1991年美国脑电图学会推荐“解剖位置的电极(APEEGE)”增至73个电极^[4]。

半有创电极有蝶骨电极(SP1/Sp2),眶上裂电极(SO1/SO2),及鼻窦电极(NE1/NE2),均为了记录颞叶前内侧面及额叶前下面的电位^[1]。

颅内电极有硬膜外、硬膜下电极,深部电极及立体电极(SEEG),均用于癫痫外科治疗前或手术中监测^[5]。

颞叶内侧癫痫(Medial temporal lobe epilepsy, MTLE)为最常见的限局性癫痫,如定位准确外科切除性治疗后可达85%的病人发作消失^[6,7]。但表面电极脑电图对MTLE的定位有困难^[8]。因MTLE发作起源于颞叶前内侧^[9]。国外有学者于1960年推荐用蝶骨电极(Sphenoidal electrode)记录颞叶前端的发放^[10]。用长50mm,直径0.3~0.5mm不锈钢丝,顶端为一小的非绝缘球或前端带倒钩的银丝电极。通过套管针于颧骨弓和下颌骨乙状切迹之间略向前刺入4.5~5cm,使电极尖端靠在卵圆孔外侧。其敏感性高于头皮和鼻咽电极^[2,10,11]。但需要在手术室中局麻或全麻下操作,不能常规应用,只用

于术前监测^[11],此外Weisser等^[12]推荐用卵圆孔电极,将电极通过卵圆孔进入颅内颞叶前下方。

冯应琨教授于上世纪60年代用针灸毫针作为蝶骨电极,在不需麻醉的情况下操作简单,可用于常规脑电图检测^[13,14]。此后在国内广泛应用^[15,16]。大为提高了脑电图对MTLE的诊断价值^[17]。可用于6岁以上癫痫患者^[16]。

上世纪90年代有研究用表面盘状电极粘贴于蝶骨电极刺入点称之为“表面蝶骨电极(Surface Sphenoidal electrode)”^[18],甚至与正规蝶骨电极不加区别称为“蝶骨电极”。薛红等(2020)^[19]调研国内104家医院,其中61.4%(27/44)常规应用“表面蝶骨电极”,47.7%(21/44)使用毫针蝶骨电极。可见用表面电极代替正规蝶骨电极在国内应用非常广泛。这两者是否有相同的临床意义?应进一步探讨。

廖金池等(2013)^[20]对23例癫痫患者比较“表面蝶骨电极”、T1/T2电极及毫针蝶骨电极。在“表面蝶骨电极”与T1/T2电极同时记录时异常发放的检出率分别为89%及72%($P=0.01$),在毫针蝶骨电极与T1/Tz电极同时记录时为91%及56%($P<0.01$)。Chu(1992)^[18]比较17例复杂部分性发作患者的“表面蝶骨电极”及毫针颞骨电极对异常发放的检出率分别为84%及99%,平均波幅为113 μv 及137 μv 。王黎等(2023)^[21]在1356例24小时脑电图监测中发现73例“表面蝶骨电极”和T1/T2电极记录到异常发放共250次。“表面蝶骨电极”为246次(98.4%),T1/T2电极为220次(88.0%)($P<0.001$)。即有26次仅“表面蝶骨电极”有发放而T1/T2电极无。作者认为“表面蝶骨电极”可能检测出前颞以外的异常发放。

由上述文献复习可见“表面蝶骨电极”不能代替正规蝶骨电极,亦不同于T1/T2电极。首先“表面蝶骨电极”一词不符合脑电图命名原则。正规命名以电极触点在头颅表面相应的大脑解剖

部位命名如 Fp1/Fp2 为额极, O1/O2 为枕, T1/T2 为前颞外侧等^[3]。正规蝶骨电极触点在蝶骨翼下面卵圆孔旁。而“表面蝶骨电极”触点在颞弓下方, 距卵圆孔外侧 4~5 cm, 其间有咀嚼肌、血管丛皮下组织可使电位衰减, 而且触点至电源之间的距离平方成反比^[10], 文献中已有颞骨电极一词^[1], 无需再创新词。如将“表面颞骨电极”称之为“蝶骨电极”更不合理是错误的。

对颞骨电极记录到异常发放, 对其临床意义的判断也应结合临床发作时症状和影像学^[8], 更应结合 T1/T2 及 F7/F8 电极的所见。在无影像学异常的情况下, 可参考以下原则:

① 颞骨电极 (Z1/Z2)、T1/T2、F7/F8 均无异常。发作并非起源于前颞及额叶后面。

② 三者均有类似的异常。结合临床, 发作可能起源于前颞或额后。

③ Z1/Z2 及 T1/T2 有相似的异常。发作可能起源于前颞。

④ Z1/Z2、F7/F8 有相似的异常, 而 T1/T2 无异常。结合临床发作可能源于额后。

⑤ 仅有 Z1/Z2 异常, 此时应做蝶骨电极记录才可判断。

如作为癫痫外科术前评估, 上述情况如同时有影像学异常, 再结合临床发作时症状, 如三者部位相符, 在慎重讨论后可以不做颅内电极监测, 否则均应做颅内电极监测。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Wieser H. Stereoelectroencephalography and foramen ovale electrode. In: Niedermeyer E, Da Silva FL. *Electroencephalography. Basic principle, clinical applications, and related fields*. 4 edition, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 1999: 725-740.
- 2 刘晓燕. *临床脑电图学(第二版)*. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 40-42.
- 3 Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1958, 10: 371-373.

- 4 Reilly EL. EEG recording and operation of the apparatus. In: Niedermeyer E, DaSilva FL. *Electroencephalography. Basic principle, clinical applications, and related fields*. 4 edition. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 1999: 123-142.
- 5 邵晓秋, 张延国. 颅内电极脑电图监测. 谭启富, 李龄, 吴承远主编: *癫痫外科学(第二版)*. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 295-303.
- 6 王薇薇, 吴逊. 颞叶癫痫外科治疗的预后. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2013, 22(3): 183-186.
- 7 王薇薇, 吴逊. 双侧颞叶癫痫. *癫痫杂志*, 2020, 6(2): 117-125.
- 8 吴逊, 陈佳. 癫痫内科医生在癫痫术前评估中应具备的条件和应起的作用. *癫痫杂志*, 2021, 7(1): 39-43.
- 9 Hamer HM, Khane P, Luders HO. Non-invasive and invasive EEG in mesial temporal epilepsy. In: Rosenouf F, Ryvlin P, Luders H: *The mesial temporal lobe epilepsies*. John Libby, UK, 2011: 115-134.
- 10 Ebersole JS, Pedley TA 著. 中国抗癫痫协会专家组译. *现代临床脑电图学*. 人民卫生出版社. 北京, 2009: 44.
- 11 大熊辉雄 著. 周锦华 译. *临床脑电图学(第五版)*. 清华大学出版社. 北京, 2005, 14: 545.
- 12 Wieser HG, Elger CE, Stodieck SR. The “foramen ovale electrode”: a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 1985, 61(4): 314-322.
- 13 Feng YK. Innovation in electroencephalography. The use of acupuncture needles as sphenoidal electrodes. *Chin Med J*, 1965, 84: 63-67.
- 14 冯应琨. *临床脑电图学*. 人民卫生出版社, 北京, 1980: 12.
- 15 Feng YK, Xu JQ, Guo DH. The use of acupuncture needles as sphenoidal electrodes in electroencephalography. Observation of 2,000 cases. *Chinese Medical Journal*, 1983, 96(3): 211-218.
- 16 吴逊, 闫静, 郝晓玉. 癫痫的毫针蝶骨电极与常规电极脑电图 1065 例的对比研究. *中华神经精神科杂志*, 1986, 19(4): 247-249.
- 17 喻红军, 吴逊. 常规头皮电极加蝶骨电极的脑电图判断方法. *脑电图学与神经精神疾病杂志*, 1989, 5(1): 8-10.
- 18 Chu NS. Surface sphenoidal electrode for recording anterior temporal spike. *Clin Electroencephalogr*, 1992, 23(4): 190-195.
- 19 薛红, 遇涛, 王秀梅, 等. 视频脑电图检查中蝶骨电极在癫痫临床诊断中的使用现状调查分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2020, 29(3): 179-181.
- 20 廖金池, 王薇薇, 吴逊. 表面蝶骨电极、T1/T2 电极以及毫针蝶骨电极在癫痫患者部分剥夺睡眠脑电图中的应用. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2013, 22(5): 261-266.
- 21 王黎, 孙晓敏, 林一聪. 表面蝶骨电极对于发作间期颞区异常放电的检测价值. *中华神经科杂志*, 2023, 56(8): 881-885.

• 经验交流 •

长程视频脑电图监测期间不良事件及应对措施研究



吴文祺¹, 李银萍^{2,3}, 文楠^{2,3}, 陈佳妮²

1. 四川大学华西临床医学院(成都 610041)

2. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610041)

3. 华西护理学院(成都 610041)

【摘要】 长程视频脑电图(Video-electroencephalogram, VEEG)监测是用于癫痫诊断、癫痫分类和癫痫手术前评估的一种有价值的工具。患者在癫痫监测单元也存在着一些诸如跌伤、发作持续状态等不良事件的风险,但对监测过程中的不良事件及处理方法缺乏统一的标准。为了提高长程视频脑电图监测质量,减少患者在监测过程中可能受到的伤害,需要对监测过程中可能出现的不良事件及应对措施进行总结。

【关键词】 视频脑电图; 不良事件; 安全性; 应对措施

Study of adverse events and countermeasures during VEEG monitoring

WU Wenqi¹, LI Yinping^{2,3}, WEN Nan^{2,3}, CHEN Jiani²

1. West China School of Clinical Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

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

3. West China School of Nursing, Sichuan University/Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: CHEN Jiani, Email: 76381627@qq.com

【Abstract】 Video-electroencephalogram (VEEG) monitoring is a valuable tool for diagnosing recurrent partial epilepsy, classification of intractable epilepsy, and evaluation of epilepsy surgery. The role of video EEG in identifying and determining the type of epilepsy and determining the location of seizures has been widely demonstrated, but there is a lack of uniform standards for adverse events and management methods during monitoring. In order to improve the quality of long-range video EEG monitoring and reduce the possible impact on patients during monitoring, it is necessary to summarize the possible adverse reactions during monitoring.

【Key words】 video-electroencephalogram; adverse event; safety; countermeasure

视频脑电图(Video-electroencephalogram, VEEG)是在长程脑电图监测的基础上增加1~2个摄像镜头,在进行脑电图检查的同时拍摄患者临床情况^[1-2]。它可以通过录像观察发作时的临床表现,与同步脑电图记录对照分析,更准确地判断发作性质和发作类型,同时可以准确掌握患者各时间段的活动状态及相应的脑电图变化。部分VEEG监测要求监测到癫痫发作,需要一段时间的监测时间。有一项纳入了501例入院接受VEEG监测患者的回顾性研究发现,监测过程中首次发作事件发生的

中位时间为2天(60.9%),有6例(1.2%)患者事件发生的时间超过了7天^[3]。Lilach等^[4]的一项纳入129例患者研究认为5天是VEEG监测的最佳时长。在VEEG监测过程中通常会通过减少抗癫痫发作药物用量、过度通气或闪光刺激等诱发因素增加患者在监测过程中发作的频率,以达到减少监测时间的目的^[5],这在提高检出率的同时也增加了监测过程中出现不良事件的风险。然而,尽管VEEG监测时患者处于住院环境,对各类不良事件的发生有较好的预防措施,不良事件仍然时有发生。一项对524例患者的回顾性研究表明,不良事件与发病时的年龄较小、癫痫持续状态的历史和迷走神经刺激植入历史,以及入院进行术前评估有关^[6]。

DOI: 10.7507/2096-0247.202310010

基金项目: 四川大学华西护理学科发展专项基金(HXHL20004)

通信作者: 陈佳妮, Email: 76381627@qq.com



虽然不良事件的发生难以预测,但在监测期间可以通过采取适当的应对措施以保证较高的监测质量。Noe 等^[7]进行的一项纳入了 149 例患者的回顾性研究发现,有 14% 的患者在监测过程中发生了需要干预的不良事件,但除 4 例椎体骨折以外,无其他明显后遗症,其余事件并未对患者预后产生严重的不良影响或延长住院时间。

对 VEEG 监测过程中可能出现的不良事件进行总结将有利于针对不同事件及时采取预防措施或对患者进行优质的综合护理干预,以减少可能出现的伤害^[8]。

1 不良事件分类

对于 VEEG 监测过程中的各种不良事件,根据其产生的影响可以分为危及患者安全的不良事件和影响监测结果的不良事件。前者主要包括误吸、舌咬伤、跌倒、术后精神病、失禁、皮疹等;后者有电极移位、电极脱落等,这些事件虽然不会对患者造成实质性的伤害,但有可能导致脑电图质量的下降,影响监测结果,甚至导致监测失败。这些不良事件的发生率会随患者的状态而变化,而无论在睡眠还是清醒状态,电极移位都是发生率最高的事件^[7,9]。

2 危及患者安全的不良事件及预防措施

2.1 误吸

误吸是 VEEG 监测过程中可能出现的最危险的不良事件。当患者进食时发生癫痫极易继发吸入性事件,严重者还可能并发吸入性肺炎。2011 年在北京人民解放军军医总医院八一脑部医院进行的一项研究认为,为了避免误吸的发生,应该禁止患者在监测过程中食用口香糖这类不必要的食物,另外应指导患者家属提供简单的保护,如快速清洁口腔和令患者保持侧卧位等^[9]。同时,在进行脑电图检查的病房内也应常备吸氧、吸痰装置,以应对紧急情况的发生^[10]。

2.2 舌咬伤

患者癫痫发作时出现舌咬伤的情况并不少见,但其在大多数文章中都不被认为是一种对患者有害的事件。若是舌咬伤情况严重,则有可能要对患者进行紧急治疗,处理不及时还有可能会导致医疗纠纷,故应加强监测过程中对患者的关注,在出现舌咬伤情况时应及时评估并进行适当处理。

2.3 跌倒

在国内外对于 VEEG 监测安全性的研究中,跌

倒都是常见不良事件^[9,11]。跌倒的严重程度不一,轻者可能只有皮肤或肌肉损伤,而重者可能会出现椎体骨折。区别于 Shafer 等^[12]的研究表明跌倒是监测过程中最常见的不良事件,刘建明等^[9]的研究发现跌倒的发生率只有 1.2% (3/213),是严重程度最轻一项不良事件。国内外研究中在这一事件发生率及严重程度上的区别可能是对行 VEEG 监测的患者的管理措施不同造成的。为了减少跌倒的发生,减轻对患者的伤害,可采取适当限制患者的床外活动、限制浴室使用等管理措施,也可以在床上或地板上使用衬垫以减轻跌倒对患者的伤害。但另有研究表明,在监测良好的癫痫监测单元中,接受无创记录的个体,在没有严重跌倒风险的情况下可以不必严格限制行走^[13]。

2.4 发作后精神症状

在 VEEG 监测单元中有一些潜在的危险因素可能会引发精神症状,包括癫痫发作频率和成簇发作 (Seizure cluster, SC) 增加,全面性癫痫发作增加以及抗癫痫药物停药引起的精神不良反应。术后精神病在有精神并发症的癫痫患者中发生率远大于无并发症的患者,但研究发现监测过程中出现精神病症状的患者症状持续时间一般都在 2 min ~ 3 h 之间,且未经任何特殊治疗即可自行恢复,也不会延长患者的住院时间。在 Priscila 等^[14]进行的一项 VEEG 评估皮质-杏仁核海马切除术可行性的研究中,精神症状是唯一观察到的不良事件,被认为与患者一生中超过 100 次的强直性阵挛性发作及患者之前的精神病发作有关。术后精神病可能有发展为慢性精神病的风险,在 VEEG 监测期间,应做好治疗精神病、躁动和战斗性的准备,必要的干预措施可能包括简单的安慰、减少环境刺激、使用限制措施,或使用镇静剂或抗精神病药物。

2.5 尿失禁

尿失禁也是监测过程中常见的不良事件,可以通过预置导尿管进行有效的预防。尿失禁的发生并不会对患者造成严重的危害,且发生率不高。因为导尿管的放置作为有创操作可能对患者产生伤害,通常认为不必进行导尿管的常规置入。

2.6 皮肤刺激

VEEG 监测通常需要进行较长时间,在此过程中会在电极放置前用皮肤制备介质 (Skin preparation medium, SPM) 或使用电解质膏摩擦皮肤表面来降低皮肤阻抗,以获得最高的信号质量。这种处理方式会对患者的皮肤产生一定程度的刺激,由于患者个体对皮肤表面刺激的耐受程度差异性较大,在监

测过程中会出现部分患者的皮肤刺激症状,表现为局部红斑或出现伤口。Drees 等^[15]进行的一项研究发现中度或重度(出现伤口)的皮肤刺激,特别是电极相关放电出血发生率为 19.1% (23/121),同时这项研究还表明电极放置和监测的标准化可以显著地使皮肤刺激反应的发生率从 19.1% 降低到 7.1%,而其他处理措施,如洗脸、皮肤屏障、用绷带替换纱布等方法并未对结果产生显著影响。为了减少皮肤刺激的发生,应呼吁技术人员和护士积极参与对监测患者电极相关不适的评估,放置电极前使用单一 SPM 降低皮肤阻抗,当患者要求时及时取下或调整电极位置,通过标准化的流程来降低中重度皮肤刺激的发生。

2.7 惊厥性癫痫持续状态

在长期 VEEG 监测中,惊厥性癫痫持续状态(Convulsive status epilepticus, CSE)是一种罕见但重要的严重不良事件。Jitupam 等^[16]的研究发现有 72% 的 CSE 发生在 VEEG 期间的第一次或第二次事件中。既往的癫痫持续状态(Status epilepticus, SE)病史是 VEEG 期间 CSE 发生的重要预测因素,在对这类患者的临床决策过程中应当格外谨慎,继续进行长期监测。如果患者既往有每日癫痫发作史,且在 VEEG 监测过程中继续进行发作记录,若前两个事件未进展为 CSE,则在监测过程中 CSE 发生的可能性不高,监测过程中患者大概率是安全的。另外有观察性研究发现,全面性惊厥性癫痫发作后早期吸氧可以降低发作后全面性脑电抑制的可能性^[10]。同时,鼻内咪达唑仑也可作为抢救急性癫痫,鼻腔喷雾剂可以将针头从给药系统中移除,具有快速起效、随时随地、独立操作、快速终止癫痫的发作,成为预防癫痫持续状态发生的首选治疗方法^[13]。

3 对监测结果有影响的事件及应对措施

3.1 电极移位

电极移位是患者在进行 VEEG 监测过程中发生率最高的不良事件^[9],附着在患者耳朵和胸壁的电极最容易在患者癫痫发作的过程中出现移位。电极片位置的变化虽然不会造成患者生理上的创伤,但会对 VEEG 的结果产生不良影响。因此,在进行 VEEG 监测时应及时发现癫痫发作的情况并检查电极片位置,及时进行复位。

3.2 电极松脱

电极松脱是 VEEG 监测失败的常见原因之一,在儿童等配合度差的患者中发生率较高。为了减

少电极松脱的发生,提升监测成功率,应选择合适的电极佩戴方法,确保电极固定良好。常见的电极佩戴方法有剃发、3M 胶带固定法等,针对女性患者可采用李晓宁等^[17]的改良方法佩戴。选择患者可以接受的佩戴方法,才能取得患者配合,达到最好的固定效果。同时,有研究表明在小儿 VEEG 监测期间应用全程护理干预也可减少电极松脱的发生,有效增强监测成功率,使监测不良状况进一步减少^[18]。

4 综合护理措施

VEEG 监测过程中的不良事件多发生在患者癫痫发作期间,虽然表现多种多样,无法准确预测,但可以通过综合的护理干预措施来减少这些事件的发生。

4.1 品管圈护理干预

品管圈护理是指护理人员针对脑电图监测过程中可能出现的问题,主动整合团队力量,探讨解决方案,按规范化流程实施改进,提高护理的效率和质量的干预措施^[19]。四川大学华西医院进行的一项研究发现品管圈应用于继发性癫痫患者 VEEG 监测中可有效提高监测成功率,降低伪差率、干扰事件发生率和不良事件发生率,有利于提高 VEEG 监测质量^[20]。

4.2 集束化护理

集束化护理是医护人员提供一系列安全有效的护理干预集合,其在临床中被证明对患者有改善作用,护理措施中的项目一起实施的效果优于单个项目的执行效果。一项在小儿患者中进行的研究^[21]发现其一系列步骤都能有效保障电路传导通畅,增加患儿配合度,降低不良事件发生率。但其在成年患者中的效果有待进一步证明。

4.3 夜间监控

一项多中心的研究发现,癫痫猝死(Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)发生在夜间的可能性比发生在白天大得多^[22]。绝大多数日间突发心脏骤停的患者均能够在发作 3min 后得到有效的心肺复苏,但在夜间患者无法接受到日间一般的快速处理。这项研究表明住院癫痫监测病房需要加强夜间监控、常规配备基于血氧脉搏测定的警报系统以及明确的心肺复苏应急预案来应对夜间严重不良事件的发生,保证 VEEG 监测过程的安全性。

5 小结

VEEG 对癫痫的诊断、发作类型及部位的鉴别

有重要的意义^[1-2]。作为一种长时间的监测手段,且监测过程中会通过停药等操作诱发癫痫发作,其不良事件屡有报道。大部分不良事件对患者的影响不大,不会延长患者住院时间,但若不加以处理,会对监测中的患者造成伤害或影响监测结果的准确性。总的来说,了解 VEEG 监测过程中可能会出现不良事件的发生特点,可以帮助医护人员及时观察到患者的异常情况并采取相应处理措施,也有助于对患者家属进行教育,指导其为患者提供简单的保护^[23]。目前国内外对 VEEG 监测过程中不良事件的发生均有报道,但仍需要大型、多中心的研究进行进一步探讨,并促进标准化指南制订以提高患者在癫痫检测单元中的安全性。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Chen JH, Zhou XQ, Lu Q, *et al.* Video electroencephalogram combined with electromyography in the diagnosis of hyperkinetic movement disorders with an unknown cause. *Neurological Sciences*, 2021, 42(9): 3801-3811.
- 中国抗癫痫协会脑电图和神经电生理分会. 视频脑电图基本技术标准. *癫痫杂志*, 2022, 8(1): 17-18.
- Mohammad-Hijaz Adenan, Khalil Mohamed, Loh Kai-Sheng, *et al.* A retrospective study of the correlation between duration of monitoring in the epilepsy monitoring unit and diagnostic yield. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 136: 108919.
- Lilach Goldstein, Margiotta Megan, Guina Maria-Lourdes, *et al.* Long-term video-EEG monitoring and interictal epileptiform abnormalities. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 113: 107523.
- Farzad Moien-Afshari, Griebel Robert, Sadanand Venkat, *et al.* Safety and yield of early cessation of AEDs in video-EEG telemetry and outcomes. *Canadian journal of neurological sciences*, 2009, 36(5): 587.
- Firas Fahoum, Omer Nurit, Kipervasser Svetlana, *et al.* Safety in the epilepsy monitoring unit: a retrospective study of 524 consecutive admissions. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 61: 162-167.
- Noe KH, Drazkowski JF. Safety of long-term video-electroencephalographic monitoring for evaluation of epilepsy. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(6): 495-500.
- 华占艳, 吴明琴. 优质护理在难治性癫痫患者术前长程视频脑电监测中的应用. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(2): 35-36.
- Liu JM, Meng FX, Liu ZL. Seizure-related adverse events during video-electroencephalography monitoring. *Epileptic Disorders*, 2012, 14(1): 51-56.
- Rainer Surges, Strzelczyk Adam, Scott Catherine-A, *et al.* Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 21(3): 271-274.
- Patricia-A Quigley, Votruba Lisbeth, Kaminski Jill. Outcomes of Patient-Engaged Video Surveillance on Falls and Other Adverse Events. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2019, 35(2): 253-263.
- Shafer PO, Buelow J, Ficker DM, *et al.* Risk of adverse events on epilepsy monitoring units: A survey of epilepsy professionals. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 20(3): 502-505.
- Fieke Cox, Reus Elise, Widman Guido, *et al.* Epilepsy monitoring units can be safe places; a prospective study in a large cohort. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 102: 106718.
- Priscila-Oliveira Da Conceição, de Araujo Filho Gerardo-Maria, Mazetto Lenon, *et al.* Safety of video-EEG monitoring and surgical outcome in patients with mesial temporal sclerosis and psychosis of epilepsy. *Seizure*, 2012, 21(8): 583-587.
- Cornelia Drees, Makic Mary-Beth, Case Kristen, *et al.* Skin Irritation during Video-EEG Monitoring. *The Neurodiagnostic journal*, 2016, 56(3): 139-150.
- Jitupam Baishya, Menon Ramshekhar-N, Ravish Keni R, *et al.* Can occurrence of convulsive status epilepticus during video telemetry be predicted? Observations from an epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 123: 108252.
- 李晓宁, 杜军丽, 陈静, 等. 女性患者长程视频脑电图头皮电极固定方法探讨. *华西医学*, 2014, 29(04): 676-678.
- Daniel KA, Ng YT, Troester MM, *et al.* Utility and safety of prolonged video-EEG monitoring in a tertiary pediatric epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 27(2): 346-350.
- 王萌. 《品管圈护理实用手册》出版: 放品管圈活动联合集束化护理对放射科患者康复质量的提升. *介入放射学杂志*, 2022, 31(6): 后插 4.
- 李梦岚, 王一晰, 曾敏, 等. 品管圈提高继发性癫痫患者视频脑电图监测质量及护理满意度. *川北医学院学报*, 2022, 37(7): 959-962.
- 何芹香, 储冬梅, 刘文新. 集束化护理在儿童视频脑电图检查中的应用效果评价. *名医*, 2022(2): 146-147.
- P Ryvlin, Nashef L, Lhatoo S-D, *et al.* Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(10): 966-977.
- 朱燕珍, 朱许琼, 郑民纓. 长程视频脑电监测失败的原因分析及护理对策. *护士进修杂志*, 2009, 24(15): 1429-1430.

• 经验交流 •

基于时机理论的延续性护理在学龄期癫痫患儿中的应用研究



秦凯芹¹, 朱立红², 张琳惠³

1. 江南大学医学院(无锡 214122)

2. 江南大学附属无锡儿童医院 院长办(无锡 214001)

3. 江南大学附属无锡儿童医院 神经内科(无锡 214001)

【摘要】 目的 探讨基于时机理论的学龄期癫痫儿童延续性护理的应用效果。方法 采用随机抽样法,选取2022年10月–2023年3月无锡市儿童医院神经内科收治的80例学龄期癫痫患儿及其主要照护者为研究对象,将2022年10月–2022年12月住院的40例患儿作为对照组,2023年1月–2023年3月住院的40例患儿为干预组。对照组采用神经内科常规护理,试验组在对照组基础上实施基于时机理论的延续性护理。将疾病过程划分为诊断期、治疗期、准备期、康复期四个阶段,根据疾病不同阶段的需求分别从疾病认知、情感支持、正确照护、安全防护、心理调适、康复训练等方面进行干预,提高照护者对疾病的认知,减轻照护者负担,促进患儿的康复。采用癫痫疾病健康知识问卷、Zarit照护者负担量表、儿童生存质量普适性核心量表分别于入院时、出院前和出院后3个月比较两组癫痫患儿家属疾病相关知识的掌握情况、照护者负担、患儿生活质量。结果 试验组照护者负担显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);照护者对各阶段疾病相关知识的掌握程度、癫痫患儿生活质量显著提高,差异具有统计学意义($P<0.05$);干预组和对照组不同时间点的护理需求评估量表总分比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 对学龄期癫痫患儿实施基于时机理论的延续性护理可以有效降低照护者的照顾负担,提高照护者的疾病相关知识掌握水平,提高其照护能力,改善癫痫患儿的生活质量。

【关键词】 时机理论; 延续性护理; 癫痫; 学龄期儿童

Application of continuous nursing for school-age children with epilepsy based on timing theory

QIN Kaiqin¹, ZHU Lihong², ZHANG Linhui³

1. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

2. Dean's Office of hospital, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214122, China

3. Department of Pediatric Neurology, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214122, China

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

【Abstract】 **Objective** Based on "timing it right", the application effect of the continuous nursing program in school-age children with epilepsy. **Methods** A total of 80 epileptic children and primary caregiver who were admitted to the Department of Neurology of Wuxi a third class A children's hospital from October 2022 to March 2023 were selected as the research objects, and were divided into experimental group and control group with 40 cases each by convenience sampling. The control group was given routine care, and the intervention group was given a continuous nursing for school-age children with epilepsy based on timing theory. The continuous nursing process was divided into four stages: diagnosis stage, treatment stage, preparation stage, and convalescence stage. According to the needs of the different stages of the disease, in each stage, the intervention was carried out from disease cognition, emotional support, Correct care, psychological adjustment, rehabilitation training. TO Reduce the burden on caregivers and promote the recovery of patients. The results of Knowledge of the disease, burden of Caregiver and quality of life were compared between the two groups before intervention, before discharge and Three months after discharge through Epileptic disease health knowledge questionnaire, Zarit Care-giver Burden Interview, PedsQTM4.0. **Results** After intervention, The degree of seizures-

DOI: 10.7507/2096-0247.202312001

基金项目: 无锡市卫健委青年项目(Q202258)

通信作者: 朱立红, Email: zlhylb@126.com



related knowledge mastered by the main caregivers of children with epilepsy, the quality of life were significantly improved (all $P < 0.05$). **Conclusion** The implementation of the continuity nursing plan based on the timing theory can improve the knowledge level of the main caregivers of epilepsy children, improve their caring ability, and improve the quality of life of epilepsy children.

【Key words】 Timing it right; Continuous care; Epilepsy; School-age children

癫痫 (Epilepsy, EP) 是以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为特征, 伴有各种并发症的慢性脑部疾病^[1]。流行病学调查显示我国儿童癫痫患病率高达 5% 且呈逐年上升趋势, 儿童是癫痫的高发时期^[2]。尽管 65% ~ 70% 左右的癫痫患儿通过早期诊断、合理治疗和专业护理使病情得以控制, 但由于各地区医疗资源不均衡以及人们对癫痫认识的欠缺, 70% ~ 80% 的患儿缺少规范干预^[3]。由于癫痫病程长且反复发作, 因此需要家庭的长期治疗和管理。然而患儿住院时间有限, 连续、协同、个体化的家庭护理对改善预后、提高生活质量至关重要。癫痫患儿照顾者需掌握更多的知识和技能应对居家护理。目前, 国内针对癫痫患儿出院后延续性护理的研究较多, 但大多忽视了照顾者需求与体验的动态变化特点。在疾病不同周期照顾者对健康教育的需求及情感支持不尽相同, 常规的健康教育已无法满足照顾者在疾病不同阶段需求的变化^[4-5]。时机理论 (Time it right, TIR) 于 2007 年由国外学者 Cameron 等^[6] 提出并应用于脑卒中患者, 该理论将疾病过程分为诊断期、稳定期、准备期、实施期及适应期五个阶段, 强调照顾者的支持需求在疾病不同阶段是动态变化的, 医护人员应识别不同时期的变化并有针对性的给予健康教育及干预措施, 以满足照顾者的需求。本研究将基于时机理论的延续性护理运用于临床中, 以期能提高照顾者对疾病的认知及照护能力, 降低其照护负担, 从而提高癫痫儿童家庭生活生活质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用随机抽样法, 选择 2022 年 10 月—2023 年 3 月在无锡市儿童医院神经内科住院的癫痫患儿及其照顾者为调查对象。患儿纳入标准: ① 新诊断癫痫的患儿: 临床诊断符合 2022 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^[7]; ② 患儿年龄在 6 ~ 14 岁。照护者纳入标准: ① 照护者年龄 ≥ 20 岁; ② 带养患儿一年及以上, 每日照顾时间 ≥ 4 h, 每周至少 5 天的一名照顾者; ③ 照顾者能正常沟通交

流, 有一定的阅读能力和认知能力, 无精神病史, 近期无家庭变故史; ④ 知情同意, 自愿配合, 并签署相关知情同意书。排除标准: ① 合并其他严重并发症的患儿; ② 照顾者有明显躯体疾病、语言障碍、认知障碍及其他精神疾病; ③ 近 3 个月内家庭发生重大应激性事件。退出标准: ① 研究过程中患儿死亡或治疗中断; ② 拒绝参加出院后干预活动的照顾者。两组患儿的性别、年龄、发作频次、发作持续时间、口服抗癫痫药物种类、住院次数及主要照护者与患儿的的关系、居住地、工作情况、学历、家庭收入等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究以癫痫儿童照顾者照顾负担为结局指标, 使用两独立样本均值比较的公式计算样本量: 确定样本量计算公为 $n_1 = n_2 = 2 \times [(\mu_a + \mu_b) \sigma / \delta]^2$, 采用双侧检验, 若 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$, 则 $\mu_a = 1.96$, $\mu_b = 1.28$, δ 为两组总体均数差值, σ 为两组样本标准差, 查阅文献^[8] $\delta / \sigma = 0.84$, 得到 $n_1 = n_2 \approx 30$, 考虑到 20% 的样本流失, 最终确定样本量为干预组和对照组各 40 例, 总样本量 80 例。采用随机抽样法, 将 2023 年 1 月—2023 年 3 月收治的患儿及其照顾者作为试验组, 将 2022 年 10 月—2022 年 12 月收治的患儿及其照顾者作为对照组。对照组实施神经内科常规护理。试验组实施常规护理+基于时机理论的延续性护理干预方案。研究期间, 对照组在患儿出院后随访过程中失访 3 例: 其中 1 例出院回访电话无法接通失去联系, 2 例患儿出院后回农村老家, 照顾者年龄较大且无法普通话沟通; 试验组失访 1 例: 1 例患儿因反复发作在北京治疗中。最终有效样本量为 76 例, 其中对照组 37 例, 试验组 39 例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。本研究经江南大学附属无锡儿童医院伦理委员会审批同意 (伦理批号: WXCH2023-08-050)。所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 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, 随访过程中了解患儿近期有无癫痫发



表 1 两组癫痫患儿基本资料比较

项目	类别	对照组 (37)	试验组 (39)	Z/ χ^2	P
患儿一般资料					
性别	男	21 (56.8)	20 (51.3)	0.236	0.630
	女	16 (43.2)	19 (48.7)		
年龄	2~6	21 (56.8)	26 (66.7)	-1.214*	0.234
	6~12	9 (24.3)	8 (20.5)		
	>12	7 (18.9)	5 (12.8)		
发病持续时间 (min)	0.5~1	6 (16.2)	8 (20.5)	-0.327*	0.369
	1~3	17 (45.9)	19 (53.8)		
	3~5	8 (21.6)	9 (17.9)		
	>5	6 (13.5)	3 (7.7)		
近三个月内发作次数	0~6	24 (64.9)	26 (66.7)	-0.624*	0.486
	6~11	9 (24.3)	10 (25.6)		
	>11	4 (10.8)	3 (7.7)		
口服药种类	1	25 (67.6)	27 (69.2)	1.423	0.932
	2	11 (29.7)	10 (25.6)		
	≥3	3 (8.1)	2 (5.1)		
住院次数	1	28 (75.7)	24 (61.5)	1.523	0.421
	2	6 (16.2)	9 (25.6)		
	≥3	3 (8.1)	6 (12.8)		
照顾者一般资料					
与患儿关系	父亲	6 (16.2)	8 (20.5)	1.263	0.728
	母亲	21 (56.8)	20 (51.3)		
	爷爷/奶奶	4 (10.8)	5 (12.8)		
	外公/外婆	4 (10.8)	5 (12.8)		
	其他	2 (5.4)	1 (2.6)		
居住地	城镇	28 (75.7)	24 (61.5)	0.284	0.926
	农村	11 (29.7)	15 (38.5)		
家长学历	高中及以下	6 (16.2)	5 (12.8)	-0.729	0.638
	中专及大专	23 (62.2)	19 (51.3)		
	本科及以上	8 (21.6)	15 (35.9)		
工作情况	在职	32 (86.5)	29 (76.9)	0.042	0.822
	离职	5 (13.5)	10 (23.1)		
家庭月收入	5000~1万	14 (43.2)	13 (30.8)	-0.321	0.547
	1~3万	19 (51.3)	19 (53.8)		
	>3万	4 (10.8)	7 (15.4)		

*为秩和检验

作, 居家服药情况、是否能正常上学、是否能够正常融入社会生活等, 并给予相关健康指导, 共随访 3 次, 每次 10~15 min。试验组在对照组基础上给

表 2 疾病各阶段频次前三护理需求及占比

组别	重点护理需求	n=39	%
入院当天	我知道如何减少及预防复发	30	81.1
	我清楚所用药物的名称、剂量、方法、疗效及不良反应	22	59.5
	我了解疾病的预后	16	43.2
住院中期	我能掌握孩子发作时的处理方法	24	64.9
	我了解疾病的发病原因	24	64.9
	我能按时按量给孩子服药	16	43.2
出院当天	我能正向、从容地面对孩子疾病中出现的的问题	32	86.5
	我能胜任孩子出院后的日常照护	30	81.1
	我能正确指导孩子的日常锻炼以增强体质	28	75.7
出院后三个月	当社会、学校因疾病对孩子有不公平待遇时, 有处理及寻求帮助途径	26	70.3
	我了解家长保持良好心态对孩子治疗及生活质量的积极影响	22	59.5
	当遇到问题时我有向专业人员寻求正规、正确指导、帮助或建议的途径	20	54.1

予基于时机理论的延续性护理。

1.2.1 成立干预团队 首先组建 TIR 延续护理小组干预团队 (研究生 1 名、神经内科护士长 1 名、癫痫专科护士 1 名, 神经内科主管护师 2 名、副主任医师 1 名)。神经内科护士长及专科护士完成《癫痫患儿延续护理健康教育手册》的编制, 神经内科护士负责数据收集及干预措施的落实, 护士长督促干预措施的落实情况, 研究生负责查阅文献等方案构建相关内容及数据分析。《癫痫患儿延续护理健康教育手册》以中华医学会儿科学会神经学组发表的《儿童癫痫长程管理专家共识》^[9] 为指导, 采用癫痫患儿护理需求评估工具调查癫痫患儿照顾者在疾病各阶段护理过程中的照护需求, 根据调查结果, 以时机理论为框架并通过查阅文献, 从而为制定科学可行、全面多维度、个体化的干预措施提供参考依据。

1.2.2 构建癫痫儿童 TIR 延续性护理方案 本研究以时机理论为基础, 研究者根据癫痫照顾者护理需求评估工具对干预组癫痫患儿父母开展疾病各阶段护理需求调查 (疾病各阶段频次前三的护理需求占比见表 2), 根据调查结果结合文献, 初步形成癫痫儿童延续性护理方案初稿。建立“带电小天使”微信群, 出院后通过电话、康复护理专科门诊随访、带电小天使微信群沟通交流、神经内科公众号推送视频、文章、图片等。干预方案详见表 3。

表 3 基于时机理论的癫痫儿童延续性护理方案

阶段	需求内容	干预措施	干预工具
诊断期 (入院当天至确诊为 癫痫)	①疾病认知 ②情感支持 ③照护能力评估	①耐心倾听照顾者对疾病的疑虑和困惑并给予回应, 建立家属正确的认知和医患双方的信任 ②播放《儿童癫痫治疗与健康宣传片》, 使家属认识疾病的治疗方法、发病原因、如何减少/预防发作、疾病的不良影响及预后 ③帮助患儿家长掌握照顾癫痫患儿的细节与要点, 使患儿家属做好照顾角色的转变	健康教育视频、PPT、宣传资料、中国抗癫痫协会公众号
治疗期 (药物治疗至病情 稳定)	①正确照护 ②安全防护 ③心理健康	①给予家属用药指导、告知血药浓度监测方法及作用 ②指导家属发作前及发作后的处理方法, 防止发作时受伤, 指导家属填写癫痫日记, 记录发作时的情况 ③了解患儿家庭环境及家庭成员, 指导家庭成员间有效沟通, 营造良好的家庭氛围, 指导照顾者关注患儿的情绪和行为, 使其保持乐观情绪 ④开展家长课堂, 主题: 关爱癫痫儿童, 注重心理健康, 指导改善家庭环境及促进亲子关系改善患儿心理	健康教育手册、中国抗癫痫协会公众号、癫痫日记
准备期 (准备出院至完成 出院)	①角色转换 ②心理调适 ②康复训练	①评估照顾者对患儿的癫痫发作、日常照护、服药依从性等行为; 通过评估找出照顾者在照护方面的问题给予纠正其错误的健康行为, 输出正确、正向的知识 ②对癫痫患儿照顾者开展座谈会, 鼓励互相交流, 倾听内心感受, 一一给予指导和帮助, 指导正确照护 ③指导患儿居家、学校期间适当运动: 避免登山、游泳等剧烈活动及长时间使用电子产品等, 注意作息时间, 确保充分休息	家长课堂、癫痫患儿延续护理健康教育手册、“带电小天使”微信群
康复期 (出院后3个月)	①生活护理 ②促进健康 ③回归社会 ④提升生活质量	①日常护理, 饮食: 清淡易消化, 避免咖啡因、可乐等饮料的摄入; 活动: 避免剧烈运动, 可适当进行一些体育锻炼; 睡眠: 养成规律的生活习惯, 保证充足的睡眠时间; 学习: 减轻患儿学习压力, 不过度施压 ②指导家长与学校老师、社区医务人员一起鼓励帮助癫痫儿童, 减轻患儿病耻感, 实施家庭正向行为支持, 减少患儿负性情绪及行为问题, 促进其回归社会 ③给予患儿及其照顾者心理护理, 提高服药及病情管理依从性, 提升家庭复原力, 促进患儿生活质量。 ④每周星期六08:00定时发送癫痫患儿护理健康宣教知识, 指导家属居家护理并指导其做好癫痫日记	康复护理门诊、电话随访、门诊随访、“带电小天使”微信群

1.3 评价方法及工具

1.3.1 评价方法 由研究者分别在干预前、出院当天及干预后 3 个月收集两组数据。

1.3.2 评价工具

1.3.2.1 一般信息调查表 采用自行设计的调查表, 包括人口学资料、癫痫发作次数、发作持续时间、服用抗癫痫药物种类、住院次数等内容, 主要照顾者一般资料: 与患儿关系、居住地、家长工作情况、受教育程度、家庭经济收入。

1.3.2.2 癫痫患儿主要照顾者护理需求评估量表 采用采用孙文杰等^[10]编制的癫痫患儿护理需求评估量表, 该量表共分为 5 个维度: 疾病认知 (9 个条目)、日常照护 (5 个条目)、安全防护 (8 个条目)、心理支持 (4 个条目)、自我效能 (4 个条目), 共 30 个条目, 每个条目采用 1~5 分 5 级评分法, 从“不需要”到“非常需要”, 各条目值的分数相加除以 1.5 即为总分, 总分分值范围为 20~100 分。量表得分越高说明癫痫患儿主要照顾者的

自护能力越强, 护理需求越小; 得分越低说明癫痫患儿主要照顾者的自护能力越弱, 护理需求越强烈。该量表内容效度指数 CVI 为 0.95, Cronbach's α 系数为 0.985。

1.3.2.3 疾病知晓情况 采用自制的癫痫疾病健康知识问卷对两组患儿主要照顾者入院时、出院时及出院后 3 个月的疾病相关知识知晓情况进行评价, 问卷由在读研究生查阅文献后编制, 由护理部、神经内科护士长、专科护士及神经内科医生共同审核, 主要包括疾病相关知识、用药知识、安全防护以及生活护理等内容, 共计 40 个题目, 满分为 100 分, 得分越高, 说明照顾者对疾病的了解度越高。

1.3.2.4 Zarit 照顾者负担量表 Zarit 照顾者负担量表 (Zarit care-giver burden interview, ZBI) 是用于测量慢性病主要照顾者护理负担的有效工具, 由 Zairt 等^[11]在 20 世纪 80 年代设计编制, 于 2006 由我国学者王烈等^[12]汉化并进行信效度验证。该量表包括 2 个维度分别为个人负担和责任负担, 共

有 22 个条目, 每个条目采用 Likert 5 级计分法, 从“没有”到“总是”, 分别记 0~4 分, 总分分值范围为 0~88 分, 总分 <20 分为无或极轻度负担, 21~39 分为轻度负担, 40~59 分为中度负担, ≥60 分为重度负担, 分值越高表示照顾者负担越重。该量表 Cronbach's α 系数为 0.87, 具有良好的信效度。目前已被广泛应用于老年人慢性病、癌症以及慢性疾病等患者照顾者的负担^[13-15]。

1.3.2.5 儿童生存质量普适性核心量表 儿童生存质量普适性核心量表 (PedsQTM4.0) 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, 每个条目都回答最近 1 个月的事件发生频率, 包括“非常不同意”、“不同意”、“不确定”、“同意”、“非常同意”5 个等级, 依次赋予“100 分”、“75 分”、“50 分”、“25 分”、“0 分”。每个方面的得分是其条目总和的平均值。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 α 系数为 0.86~0.9, 具有良好的信效度^[16-17]。

1.4 统计学方法

统计学方法采用 SPSS 26.0 进行描述, 计数资料采用 χ^2 检验, 两组基线资料、出院时、出院后 3 个月患儿家属照顾能力、生活质量等计量资料比较采用重复测量方差分析、t 检验或 Mann-Whitney U 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 对两组患儿

照顾者在患儿入院当天、出院当天、出院后 3 个月的护理需求量表得分进行比较, 干预前两组癫痫患儿照顾者的护理需求评估得分无统计学意义, 干预后试验组各阶段照顾者的护理需求评分总分低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

2.2 干预前两组

癫痫患儿照顾者疾病知识掌握情况得分比较无统计学意义; 干预后试验组照顾者疾病知识掌握得分总分高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

2.3 干预前两组癫痫患儿

照顾者负担得分比较无统计学意义; 干预后试验组照顾者的 ZBI 评分总分低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 6。

2.4 干预前两组癫痫患儿的生存质量

普适性核心量表得分比较无统计学意义, 干预

表 4 两组患儿照顾者各阶段护理需求评估总分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	入院当天	出院时	出院后三个月
对照组	37	74.36±8.42	82.26±4.16	74.36±8.16
试验组	39	76.54±6.61	88.34±6.28	82.38±4.68
t 值		-2.236	0.386	2.854
P 值		0.468	<0.01	<0.01

表 5 两组患儿主要照顾者疾病知识掌握情况得分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	入院当天	出院时	出院后三个月
对照组	37	50.36±7.34	64.46±5.31	62.36±8.16
干预组	39	51.26±8.43	72.52±4.36	76.38±4.68
t 值		1.324	-4.326	2.854
P 值		0.568	<0.01	<0.01

表 6 两组患儿照顾者 ZBI 得分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	入院当天	出院时	出院后三个月
对照组	37	54.43±8.23	55.32±8.42	51.36±10.16
干预组	39	55.62±6.81	53.24±7.36	40.28±8.63
t 值		-0.836	0.346	-3.284
P 值		0.926	0.016	0.004

注: ZBI为癫痫患儿照顾者负担得分

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 7。

3 讨论

《儿童癫痫长程管理专家共识》指出控制癫痫发作的同时, 应给予全面细致的护理, 使患儿达到最佳的身心健康和生长发育^[9]。然而沉重的照顾任务给主要照顾者带来较大的挑战和身心负担。许多研究表明癫痫患儿家庭对疾病护理健康教育知识及出院后延续性护理服务有较大的需求^[18-19]。本研究将基于时机理论的延续性护理在临床进行干预研究, 研究证实该方案可降低照顾者照顾负担水平, 提高照顾者对疾病的认知水平及疾病管理能力, 促进全面康复, 改善患儿生活质量^[20-21]。

3.1 基于时机理论的延续性护理对患儿照顾者对疾病认知水平的影响

由于癫痫患儿照顾者对疾病相关知识获取来源受限, 面对突发且频繁的发作无所适从, 且照顾者对疾病相关知识的认知将直接影响患儿的疗效及预后。研究显示 80.5% 的癫痫患儿照顾者表示有强烈需求出院后获得各种专业咨询及指导, 因此给

表 7 两组患儿 PedsQTM4.0 得分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	社交			学校		
		入院时	出院时	出院后三个月	入院时	出院时	出院后三个月
对照组	37	46.32±6.14	52.23±14.21	54.18±8.26	52.36±6.24	58.24±12.36	66.32±6.38
干预组	39	44.18±6.38	56.18±15.32	76.32±12.16	53.18±6.86	60.23±8.24	76.43±8.36
t 值		1.23	0.28	6.83	0.38	5.28	8.32
P 值		0.69	0.098	0.026	0.86	<0.001	<0.001

组别	例数	生理			情感		
		入院时	出院时	出院后三个月	入院时	出院时	出院后三个月
对照组	37	36.23±4.32	54.23±8.21	62.32±6.28	36.16±4.36	54.24±12.36	55.32±4.68
干预组	39	34.6±6.12	68.18±3.32	76.22±8.36	34.68±6.32	60.23±16.24	70.54±6.62
t 值		1.26	0.28	3.26	2.12	5.28	6.32
P 值		0.632	0.563	0.026	0.834	<0.001	<0.001

注: PedsQTM4.0为患儿生活质量得分,包括生理、情感、社交、学校四个方面

予癫痫患儿主要照护者符合其疾病各阶段需求的多样化、多模式的健康教育知识十分有必要^[22]。本研究发现,基于时机理论的延续性护理方案可显著提升照护者的疾病认知水平,促进家庭正确面对疾病、树立战胜疾病的信心,差异均有统计学意义($P<0.05$),这与王彦丽等^[23]研究结果一致。研究结果说明基于时机理论的延续性护理关注疾病的每个阶段,并针对不同阶段给予合适的护理或教育干预,干预期间注重与家属深入沟通与交流,提高了照护者的疾病认知水平。

3.2 基于时机理论的延续性护理对癫痫患儿家庭照顾者负担水平的影响

由于癫痫影响患儿的认知能力及自我照护能力较差,日常照护主要依赖其照顾者,给照顾者造成严重的照顾负担及心理负担。余祖琳等^[24]研究显示癫痫儿童照顾者的照顾负担得分为(54.11±10.87)分,照顾负担处于中等水平,建议神经内科医务人员应聚焦癫痫儿童主要照护者,给予相应干预措施,降低其照护负担。本研究发现,经过干预后,试验组癫痫患儿照顾者负担得分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这说明基于时机理论的延续性护理方案能够有效改善癫痫儿童照顾者的心理负担,与温旭等^[25]的研究结果一致。分析其主要原因可能是研究者通过动态评估癫痫儿童主要照护者的照护需求,针对性地开展了疾病认知、情感支持、心理调适、生活护理等方面形式多样的健康宣教,协助照护者挖掘其照护能力,提升对疾病认知水平及控制能力,树立患儿及家属战

胜疾病的信心,从而降低了照顾负担。

3.3 基于时机理论的延续性护理对患儿生活质量的影响

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。调查显示癫痫患儿在各维度的生活质量较低。患儿由于疾病本身、家庭、社会、经济文化因素等原因可造成严重的情绪、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^[26]。基于时机理论的延续性护理强调要重视整个照护过程中照顾者的需求变化,以满足需求为导向,通过家长课堂、视频动画、创建“带电小天使”微信群等手段来纠正癫痫患儿和/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。本研究通过给予基于时机理论的延续性护理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($P<0.05$),与刘志敏等^[27]研究结果一致。

综上所述,基于时机理论的延续性护理打破了传统的护理模式,注重照护者的动态需求,给予个性化的照护方案,有效降低了照护者的照顾负担,提升了患儿的生活质量。但本研究为单中心、小样本研究,未长期追踪照顾者的居家护理,未来可尝试延长干预时间、运用于多中心的癫痫患儿中,以了解基于时机理论的延续性护理在癫痫患儿主要照顾者中的应用效果。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Ali A. Global health: epilepsy. *Seminars in Neurology*, 2018, 38(2): 191-199.
- 常琳, 王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(2): 161-164.
- 张雯, 王玉梅, 祝文斌. 医院-社区-家庭三元联动护理模式在癫痫患儿延续性护理中的应用. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(33): 4273-4276.
- Lavin B, Dormond C, Scantlebury MH, *et al.* Bridging the healthcare gap: building the case for epilepsy virtual clinics in the current healthcare environment. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107262.
- 西磊. 个体化延续性护理对癫痫患儿及家庭生活质量的临床研究. 内蒙古医科大学, 硕士学位论文, 2019.
- Cameron JI, Gignac MA. "Timing It Right": a conceptual framework for addressing the support needs of family caregivers to stroke survivors from the hospital to the home. *Patient Educ Couns*, 2008, 70(3): 305-314.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1398-1442.
- 余祖琳. 基于赋能理论的情绪与压力管理方案在癫痫患儿照顾者中的应用研究. 郑州大学, 硕士学位论文, 2021.
- 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.
- 孙文杰. 基于HBM和Orem自护理论的“四阶段五维”护理干预在癫痫患儿主要照顾者中的应用研究. 南昌大学医学部, 硕士学位论文, 2021.
- DiBartolo MC. Caregiver burden. Instruments, challenges, and nursing implications for individuals with Alzheimer's disease and their caregivers. *J Gerontol Nurs*, 2000, 26(6): 46-53.
- 王烈, 杨小湜, 侯哲, 等. 护理者负担量表中文版的应用与评价. *中国公共卫生*, 2006, 22(8): 970-972.
- 李茹, 陈玲玲, 段晓侠, 等. 老年慢性病照顾者负担与社会支持的关系. *中国老年学杂志*, 2019, 39(7): 1753-1755.
- 武晓红, 李红梅, 张俊, 等. 乳腺癌病人家庭照顾者心理适应现状及其影响因素分析. *护理研究*, 2022, 36(4): 645-649.
- 蒲晓玲, 杨眉. 慢性阻塞性肺疾病患者照顾者负担及影响因素分析. *预防医学*, 2019, 31(11): 1124-1127.
- 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, 29(3): 328-331.
- 卢奕云, 郝元涛, 静进, 等. 儿童生存质量测定量表PedsQLTM的结构及应用概况. *现代预防医学*, 2006, 33(5): 732-734.
- 张姗, 盛桂梅, 朱应红, 等. 儿童癫痫主要照顾者院外护理服务需求的质性研究. *齐鲁护理杂志*, 2020, 26(13): 13-16.
- 李双子, 张萍, 王婷, 等. 不同类型及年龄癫痫患儿家属延续护理需求调查及分析. *循证护理*, 2021, 7(7): 924-928.
- 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.
- 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, 硕士学位论文, 2021.
- 花倩, 周进芳. 癫痫患儿延续性护理服务需求研究进展. *中华现代护理杂志*, 2021, 27(28): 3908-3911.
- 王彦利, 徐艳, 孙娟, 等. 以奥马哈系统理论为指导的延续性护理在癫痫患儿管理中的效果观察. *护理实践与研究*, 2021, 18(15): 2289-2292.
- 余祖琳, 潘月璐, 余卫红, 等. 癫痫儿童主要照顾者的积极心理品质、益处发现与照顾负担的关系. *中国健康心理学杂志*, 2022, 30(8): 1128-1132.
- 温旭, 邓璐瑶, 曾珊, 等. 多站式延续性护理在学龄前癫痫患儿出院后主要照顾者中的应用. *齐鲁护理杂志*, 2021, 27(24): 37-39.
- 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.
- 刘志敏, 桑琳霞, 李文玲, 等. 延续护理对耐药性癫痫患儿术后生命质量和日常生活能力的影响. *护理研究*, 2022, 36(16): 3000-3002.

新型冠状病毒感染对癫痫发作的影响及机制研究进展



向淇^{1,2}, 刘学伍^{1,2}

1. 山东第一医科大学附属省立医院·山东省立医院 神经内科(济南 250021)
2. 山东大学癫痫病学研究所(济南 250021)

【摘要】 目前, 癫痫患者 (Patients with epilepsy, PWE) 与严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) 的研究稀少且多项研究结果不一致。SARS-CoV-2 可能通过多种机制导致新发癫痫发作, PWE 对 SARS-CoV-2 的易感性及死亡率尚存在争议。在 SARS-CoV-2 大流行期间, 癫痫患者普遍存在焦虑抑郁等各种心理问题, 临床医生提供远程医疗、电话聊天及视频通话等可以有效降低 PWE 患者发生心理障碍的风险。同时抗癫痫发作药物与各种抗病毒药物之间存在许多相互作用, 在使用时应谨慎考虑。考虑到研究结果较少且多项研究相互矛盾, PWE 与 SARS-CoV-2 值得在未来的研究中继续探索。

【关键词】 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2; 新型冠状病毒疾病; 癫痫; 癫痫发作

Research progress on the influence and mechanism of SARS-CoV-2 infection on seizure

XIANG Qi^{1,2}, LIU Xuewu^{1,2}

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial, Jinan 250021, China
2. Institute of Epilepsy, Shandong University, Jinan 250021, China
Corresponding author: LIU Xuewu, Email: snlxw1966@163.com

【Abstract】 At present, there are few studies on patients with epilepsy (PWE) and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), and the results of many studies are inconsistent. SARS-CoV-2 may cause new seizures through a variety of mechanisms, and the susceptibility and mortality of PWE to SARS-CoV-2 remains controversial. During the SARS-CoV-2 pandemic, anxiety, depression and other psychological problems were common among epileptic patients. Clinicians providing telemedicine, telephone chat and video call can effectively reduce the risk of psychological disorders in PWE patients. At the same time, there are many interactions between antiepileptic drugs and various antiviral drugs, which should be carefully considered when using. Considering that the research results are few and many studies contradict each other, PWE and SARS-CoV-2 deserve further exploration in future studies.

【Key words】 Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; Corona virus disease 2019; Epilepsy; Seizure

自 2019 年底以来, 新型冠状病毒疾病 (Corona virus disease 2019, COVID-19) 在世界范围内流行, 这是一种由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的以呼吸道症状为主的疾病^[1]。一项研究表明, 与无癫痫患者相比, 癫痫患者 (Patients with epilepsy, PWE) 的 COVID-19 累积发病率更高, PWE 患者的总病死率也高于无癫痫的患者^[2]。然而, 另一项研究驳斥了这些观察结果^[3]。因此, 关于 PWE 感染 SARS-CoV-2 的易感性及其严重程

度 (如果发生的话) 的证据是稀缺和相互矛盾的。另一方面, 感染和发热也通常会增加癫痫发作频率或严重程度^[4]。然而, 感染 SARS-CoV-2 后对癫痫患者病情的影响尚不明确。因此我们进行了这项综述, 旨在总结国内外各项关于 SARS-CoV-2 与癫痫的研究, 强调对癫痫患者进行个体化评估的重要性以及为帮助医生更好地管理癫痫患者在疫情期间的身心健康状况, 加强对患者具体状况了解的必要性, 并且为以后的研究提供新的思路。

1 癫痫常见病因及诱因

癫痫是最常见的脑部疾病之一, 全世界有



7 000 多万人患有癫痫^[5]。癫痫常见的病因包括中枢神经系统感染性病因、围产期损伤和头部损伤等^[6]。2017 年国际抗癫痫联盟将癫痫的病因分为六种,分别为结构性、遗传、感染、代谢、免疫以及未知病因的癫痫^[7]。癫痫发作常见的诱因包括情绪波动、发热、女性月经来潮、饮酒、睡眠不足及过度疲劳等。

2 SARS-CoV-2 与癫痫

2.1 SARS-CoV-2 引起癫痫发作的潜在机制

据美国疾病控制与预防中心介绍, SARS-CoV-2 可能诱发癫痫发作或加重癫痫患者的病情^[8]。SARS-CoV-2 感染可能通过以下五种机制引起癫痫发作。

2.1.1 中枢神经系统炎症 SARS-CoV-2 能够进入神经系统并引起神经症状,血管紧张素转换酶 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体为冠状病毒感染人类宿主细胞提供了进入途径。这些受体主要存在于脑中,负责调节心血管和呼吸功能, SARS-CoV-2 也可能直接通过嗅道进入大脑,而不需要 ACE2 受体^[9]。病毒进入中枢神经系统导致促炎细胞因子[肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin 1 beta, IL-1 β)、一氧化氮、前列腺素 E2 和自由基的释放,炎性细胞因子会加剧中枢神经系统的凋亡和神经元坏死,特别是在海马的不同部位,这些促炎性细胞因子在癫痫发病过程中起着关键作用^[10-11]。脑干感染 SARS-CoV-2 可能会影响呼吸和心血管调节中心,加剧呼吸衰竭,导致严重缺氧。缺氧与预先存在的神经炎症相结合,会对海马和大脑皮层造成严重损害,导致神经元癫痫活动^[12-13]。

2.1.2 血脑屏障破坏 SARS-CoV-2 感染会破坏血脑屏障的完整性,损害大脑内稳态,导致神经元凋亡和死亡。另一方面,血脑屏障的破坏会导致血细胞和蛋白质(如白蛋白)的迁移,从而破坏中枢神经系统的渗透平衡,导致癫痫发作^[14]。SARS-CoV-2 引起血脑屏障紊乱和癫痫发作的另一个原因是发烧和高热,极端高温下的脑损伤会增加神经胶质细胞的急性激活和血脑屏障的通透性,诱发大脑中炎症介质的释放^[15]。

2.1.3 凝血异常及脑卒中 COVID-19 患者持续的炎症状态是凝血级联的重要刺激因素,由病毒直接攻击引起的肺和外周动脉内皮损伤可能是增加血液凝固的一个同样重要的因素^[16-17]。当缺血性脑卒

中发生时,癫痫发作可能是由多种因素引起的,包括缺氧、代谢紊乱、血液灌注减少或增加。急性缺血还可能通过增加细胞外谷氨酸盐浓度、离子通道功能受损和血脑屏障损伤引起早期癫痫发作。涉及晚期癫痫发作的机制各不相同,包括胶质细胞增生、慢性炎症、血管生成、细胞凋亡和神经元死亡、神经发生、突触发生和突触可塑性丧失^[18-19]。在出血性脑卒中中,含铁血黄素沉积导致神经元过度兴奋和癫痫发作。由脑缺血引起的缺氧可能也在癫痫发作中发挥了重要作用。

2.1.4 线粒体功能障碍 在 SARS-CoV-2 感染期间,由于氧化应激和炎症之间存在相互作用,线粒体可能因为病毒的直接或间接的影响而功能受损^[20]。病毒感染可能导致细胞内的氧化应激增加,引发炎症反应,炎症细胞因子增加线粒体中活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 的产生,进而影响线粒体功能。线粒体功能障碍与癫痫之间存在相互的因果关系。在大多数类型的癫痫中,线粒体都有继发性损伤。线粒体功能障碍在癫痫的发生中起着重要作用。线粒体功能的任何干扰都可能导致神经元的异常电活动并产生癫痫^[21-22]。

2.1.5 电解质紊乱 SARS-CoV-2 感染与血清钠、钾、镁和钙浓度下降有关,可能导致低钠血症、低钾血症、低钙血症和低镁血症^[23]。癫痫发作是电解质紊乱最重要的临床症状,在低钠血症、低钙血症和低镁血症患者中更常见^[24]。

2.2 SARS-CoV-2 感染后的新发癫痫

尽管提到了各种可能导致癫痫发作的机制, SARS-CoV-2 感染后是否增加新发癫痫的风险尚有争议。瑞典一项纳入 12 221 801 例 SARS-CoV-2 感染者的研究显示,在整体人群水平上, SARS-CoV-2 感染与癫痫风险增加无关,病毒诱导的致病效应可能非常小^[25]。但仍有多项病例报告报道了 SARS-CoV-2 感染后患者出现了新发癫痫^[26-29]。埃及的一项研究显示 SARS-CoV-2 感染后新发癫痫的发病率为 4.3%^[30]。SARS-CoV-2 感染引起新发癫痫的概率及影响因素应在未来的研究中继续探索。

2.3 癫痫患者感染 SARS-CoV-2 情况

韩国的一项研究显示癫痫的存在与 SARS-CoV-2 感染易感性增加或与感染相关的死亡率无关。然而, PWE 发生 COVID-19 严重并发症的风险增加,因此对癫痫患者进行严密监测和强化管理是必要的^[31]。伊朗的一项研究同样表明 PWE 对 SARS-CoV-2 的易感性及死亡率无关,且 PWE 与其他住院的 COVID-19 患者的插管率、ICU 入院率和

死亡率没有差异^[32]。然而另一项关于活动性癫痫患者的研究显示活动性癫痫患者 COVID-19 累积发病率较高, PWE 患者的总病死率也高于无癫痫的患者^[21]。由于纳入标准不同, 如研究样本的大小、地理位置、患者的基础健康和癫痫的类型等因素, 这些都可能影响研究的结果。

2.4 癫痫患者在 SARS-CoV-2 大流行期间的精神状态

多项研究显示 SARS-CoV-2 大流行期间癫痫患者心理负担增加并因此导致癫痫发作频率增加。在波兰的一项研究中 SARS-CoV-2 大流行期间小儿癫痫病程稳定。睡眠障碍和儿童行为的改变可能与癫痫发作频率的增加有关, 远程医疗是监督癫痫儿童的有效工具^[33]。在 Mariana 等^[34] 研究中 SARS-CoV-2 大流行期间, 癫痫患者抑郁症状的患病率为 35.3% (NDDI-E 评分 > 15 分), 与抑郁相关的危险因素为女性性别, 癫痫发作频率增加, 获得医师咨询障碍和抗癫痫药物获得障碍。一项纳入 16 项研究的系统评价显示大流行期间 PWE 患者的心理障碍, 即压力、抑郁、焦虑和睡眠中断的患病率高于非癫痫的对照组。在 SARS-CoV-2 大流行期间和大流行后, 由该领域的专家提供的在线跟踪会议, 即远程医疗, 以及电话聊天和视频通话, 可以有效降低 PWE 患者发生心理障碍的风险^[35]。这些研究的差异可能于研究设计、纳入患者的群体特征以及评估心理状况的方法有关。例如, 不同年龄段的患者、不同类型的癫痫以及患者所在地区的疫情严重程度等因素, 都可能影响研究结果。

2.5 抗癫痫发作药物与抗病毒药物

在 COVID-19 疾病的药物治疗过程中, 应仔细评估第一代抗癫痫发作药物与抗病毒药物如阿扎那韦、瑞德西韦和药物组合物 (达芦那韦/科比司他、洛匹那韦/利托那韦) 同时使用, 以确定药物相互作用导致毒性或治疗失败。卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥和扑痫酮的使用可能会减少抗 SARS-CoV-2 药物的暴露。另一方面, 使用阿扎那韦和达芦那韦/科比司他可能会增加卡马西平暴露。此外, 使用达芦那韦/科比司他可潜在地减少苯巴比妥暴露。目前, 尚无证据表明法匹拉韦、干扰素 β 和奥司他韦与抗癫痫发作药物之间存在任何显著的药物相互作用^[36]。此外, 洛匹那韦/利托那韦降低拉莫三嗪 (可能还有苯妥英和丙戊酸) 的血药浓度; 利托那韦可能潜在地增加大麻二酚、卡马西平、苯巴比妥、氯硝西泮、乙琥胺、拉考沙胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺的血浆水平; 卡马西平、奥卡西

平、醋酸艾司利卡西平、苯巴那酯、苯巴比妥、苯妥英、托吡酯也可能降低洛匹那韦血清水平^[37]。因此当 PWE 感染 SARS-CoV-2 并需要接受治疗时, 治疗药物监测和密切监测患者的临床状态是必要的。

3 总结与展望

癫痫患者在 SARS-CoV-2 流行期间普遍存在焦虑、抑郁等各种心理问题, 进而导致癫痫发作频率增加, 形成恶性循环。同时 SARS-CoV-2 感染可能会导致新发癫痫的发生。癫痫患者与 SARS-CoV-2 感染易感性增加或与感染相关的死亡率尚存在争议。抗癫痫发作药物与抗病毒药物存在许多相互作用, 在使用时应谨慎考虑。目前关于 SARS-CoV-2 与癫痫的研究仍然较少且许多研究结果并不一致, 值得在未来继续深入研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Hussin A, Rothan, Siddappa N, Byrareddy. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 109: 102433.
- 2 Pablo Cabezudo-Garcia, Nicolas Lundahl Ciano-Petersen, Natalia Mena-Vazquez, et al. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology*, 2020, 95(10): e1417-e1425.
- 3 Tiziana Granata, Francesca Bisulli, Alexis Arzimanoglou, et al. Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy? *Epileptic Disorders*, 2020, 22(4): 439-442.
- 4 Divya Vohora, Shreshtha Jain, Manjari Tripathi, et al. COVID-19 and seizures: is there a link? *Epilepsia*, 2020, 61(9): 1840-1853.
- 5 Roland D Thijs, Rainer Surges, Terence J O'Brien, et al. Epilepsy in adults. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- 6 Amza Ali. Global health: epilepsy. *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, 2018, 38(2): 191-199.
- 7 Ingrid E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 8 Naoto Kuroda. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy and Behavior*, 2020, 108: 107122.
- 9 Luca Steardo, Luca Jr Steardo, Robert Zorec, et al. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*, 2020, 229(3): e13473.
- 10 Huang Chaolin, Wang Yeming, Li Xingwang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- 11 Abdurrahman Tufan, Aslihan Avanoğlu Guler, Marco Matucci-Cerinic. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020, 50(SI-1): 620-632.

- 12 Alberto Paniz-Mondolfi, Clare Bryce, Zachary Grimes, *et al.* Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(7): 699-702.
- 13 Li Yanchao, Bai Wanzhu, Tsutomu Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(6): 552-555.
- 14 EA van Vliet, da Costa Araujo S, S Redeker, *et al.* Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 521-534.
- 15 EA Kiyatkin, HS Sharma. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience*, 2009, 161(3): 926-939.
- 16 Tang Ning , Li Dengju, Wang Xiong, *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis And Haemostasis*, 2020, 18(4): 844-847.
- 17 Tang Ning, Bai Huan, Chen Xing, *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis And Haemostasis*, 2020, 18(5): 1094-1099.
- 18 Doodipala Samba Reddy, Aamir Bhimani, Ramkumar Kuruba, *et al.* Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, 95(4): 1000-1016.
- 19 Wang Xin , Xuan Wei, Zhu Ziyu , *et al.* The evolving role of neuro-immune interaction in brain repair after cerebral ischemic stroke. *Cns Neuroscience & Therapeutics*, 2018, 24(12): 1100-1114.
- 20 Livan Delgado-Roche, Fernando Mesta. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Archives Of Medical Research*, 2020, 51(5): 384-387.
- 21 Albert Lim, Rhys H Thomas. The mitochondrial epilepsies. *European journal of paediatric neurology*, 2020, 24: 47-52.
- 22 Oliver Kann, Richard Kovacs. Mitochondria and neuronal activity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2007, 292(2): C641-657.
- 23 Giuseppe Lippi, Andrew M South, Brandon Michael Henry. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, 2020, 57(3): 262-265.
- 24 Luis Castilla-Guerra, Maria del Carmen Fernandez-Moreno, Jose Manuel Lopez-Chozas, *et al.* Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*, 2006, 47(12): 1990-1998.
- 25 Gabriel Westman, Johan Zelano. Epilepsy diagnosis after Covid-19: a population-wide study. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 2022, 101: 11-14.
- 26 Elizabeth Carroll, Henry Neumann, Maria E. Agüero-Rosenfeld, *et al.* Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 2020, 61(10): E135-E139.
- 27 Bilal Athar Jalil, Mohsin Ijaz, Amir Maqbul Khan, *et al.* A young man presenting with encephalopathy and seizures secondary to SARS-CoV-2. *BMJ Case Reports*, 2021, 14(3): e240576.
- 28 Catello Vollono, Eleonora Rollo, Marina Romozzi, *et al.* Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 2020, 78: 109-112.
- 29 Sidhartha Chattopadhyay, Sagar Basu, Kamallesh Majumdar. Seizure after recovery from Covid-19. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2021, 10(7): 2713-2715.
- 30 Eman M. Khedr, Ahmed Shoyb, Mahmoud Mohammeden, *et al.* Acute symptomatic seizures and COVID-19: Hospital-based study. *Epilepsy Research*, 2021, 174: 106650.
- 31 Joonsang Yoo, Jee Hyun Kim, Jimin Jeon, *et al.* Risk of COVID-19 Infection and of severe complications among people with epilepsy: a nationwide cohort study. *Neurology*, 2022, 98(19): e1886-e1892.
- 32 Ali A Asadi-Pooya, Amir Emami, Ali AkbariA, *et al.* COVID-19 presentations and outcome in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2021, 143(6): 624-628.
- 33 Karolina Anuszkiewicz, Piotr Stogowski, Marta Zawadzka, *et al.* COVID-19 pandemic influence on epilepsy course in pediatric patients. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 129: 108581.
- 34 Mariana Dos Santos Lunardi, Rachel Marin de Carvalho, Raquel Alencastro Veiga Domingues Carneiro, *et al.* Patients with epilepsy during the COVID-19 pandemic: depressive symptoms and their association with healthcare access. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 122: 108178.
- 35 Mahsa Tashakori Miyanroudi, Aghdas Souresrafi, Paria Hashemi, *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and psychological distress in patients with epilepsy during COVID-19: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 125: 108410.
- 36 Marta Karazniewicz-Lada, Anna K Glowka, Aniceta A Mikulska, *et al.* Pharmacokinetic drug-drug interactions among antiepileptic drugs, including cbd, drugs used to treat COVID-19 and nutrients. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(17): 9582.
- 37 Ali A Asadi-Pooya, Armin Attar, Mohsen Moghadami, *et al.* Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurological Sciences*, 2020, 41(8): 2005-2011.

发笑性癫痫的研究进展



林媛¹, 谢凌辉¹, 邱建敏^{1,2}

1. 福建医科大学临床医学部 (福州 350001)
2. 福建省莆田市第一医院 神经内科 (莆田 351100)

【摘要】 发笑性癫痫 (Gelastic seizure, GS) 是一种不合时宜的以爆发性发笑为主要临床特点, 伴或不伴其他癫痫性发作事件的癫痫发作类型, 按症状出现时间、有无情绪改变及意识障碍情况分为单纯性和非单纯性发笑发作。笑的产生的神经通路主要分为情感和意志两大通路, 其神经网络涉及了额叶、岛叶、边缘叶、颞叶、脑干等相关神经结构。GS 最常见的病因为下丘脑错构瘤, 立体定向脑电图可以记录到病变本身的放电, 手术切除下丘脑错构瘤可以使大多数患者 GS 发作立即消失, 少数患者症状得到部分改善其头皮脑电图仍可监测到癫痫样放电, 尽早手术治疗可能改善预后。非下丘脑源性 GS, 影像学检查无明显异常者, 脑电图多为局灶性放电并且对抗癫痫发作药物治疗效果较好, 而影像学提示结构异常的患者多为多灶性放电且对药物治疗效果较差, 少数药物难治性非下丘脑源性的 GS 手术治疗可以有效控制症状。本文对 GS 这一个较为少见的癫痫发作类型的病因、涉及的神经网络、脑电特点、治疗选择进行综述, 以期提高对该病的认识。

【关键词】 癫痫; 发笑性癫痫; 脑电图; 病理性的笑; 笑的神经网络

The research advancements in gelastic epilepsy

LIN Yuan¹, XIE Linghui¹, QIU Jianmin^{1,2}

1. The School of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China
 2. Department of Neurology, the First Hospital of Putian City, Putian 351100, China
- Corresponding author: QIU Jianmin, Email: 15305943299@163.com

【Abstract】 Gelastic seizure (GS) is a type of epilepsy characterized primarily by inappropriate bursts of laughter, with or without other epileptic events. Based on the timing of symptoms, the presence of emotional changes, and disturbances of consciousness, GS is classified into simple and complex types. The generation of laughter involves two major neural pathways: the emotional pathway and the volitional pathway. The neural network involved in GS includes structures such as the frontal lobe, insula, cingulate gyrus, temporal lobe, and brainstem. The most common cause of GS is a hypothalamic hamartoma, and stereotactic electroencephalography can record discharges from the lesion itself. Surgical removal of the hypothalamic hamartoma can result in immediate cessation of GS in the majority of patients, while some may experience partial improvement with persistent epileptic-like discharges detectable on scalp electroencephalography (EEG). Early surgical intervention may improve prognosis. In cases of non-hypothalamic origin of GS with no apparent imaging abnormalities, focal discharges are often observed on EEG and these cases respond well to antiepileptic drugs. Conversely, patients with structural abnormalities suggested by imaging studies tend to have multifocal discharges and a poorer response to medication. In a small subset of medically refractory non-hypothalamic GS, surgical intervention can effectively control symptoms. This article provides a comprehensive review of the etiology, neural networks involved, EEG characteristics, and treatment options for GS, with the goal of improving understanding of this relatively rare type of epileptic seizure.

【Key words】 Epilepsy; Gelastic seizure; Electroencephalogram; Pathological laughter; Neural pathways in laughter

癫痫现已成为继卒中后神经系统常见疾病之一, 其具有患病率高、致残率高、病程长等特点, 反

复的癫痫发作也给患者及其家庭带来了沉重的疾病负担^[1]。由于人们对癫痫的认识不足及癫痫患者自我的病耻感, 很多患者没有得到及时有效的干预而对其身心产生更加严重的损害^[2]。神经元细胞不断放电严重影响着大脑的发育及功能, 对患者的工



作和生活产生极大的影响,如果能及早识别并进行干预,可以减轻部分患者脑部功能损伤程度。发笑性癫痫(Gelastic seizure, GS)作为一种罕见的癫痫发作形式,常常被大众甚至医护人员所忽略,这也导致患者不能够及时得到诊治而受到了更大的损害,故本文旨在对笑的神经网络、发笑性癫痫的病因及治疗等做一个系统全面的阐述,希望能加深对GS的认识,促进对GS的正确诊疗。

1 概况

GS这一概念于1877年由特鲁索首次提出,Gascon和Lombroso等最早描述了GS的定义标准:没有明显外界诱因而出现的反复发作的、刻板的大笑,伴或不伴其他癫痫性的发作事件,脑电图上出现发作期或发作间期癫痫样放电^[3,4]。它可以作为唯一的发作类型,也可以伴随着其他癫痫发作类。Stjepana等^[5]的研究报道指出发笑性癫痫的患病率占癫痫的0.8%,因此它被认为是一种罕见的癫痫发作形式。

2 笑的神经网络

笑作为情绪表达的一种方式,是我们进行日常生活和促进交流中必不可少的因素,许多神经病学、心理学专家对笑在人类大脑皮层中相关的情绪处理系统进行了深入研究^[6]。Lauterbach等^[7]发现在正常情况下,笑的产生的神经通路分为情感和意志两大通路。意志通路是由运动前皮质、辅助运动区、扣带回、初级运动皮质和初级感觉皮质发出神经冲动经过放射冠、内囊和大脑中脑脚底传至脑桥,最后到达负责执行哭笑表达的脑干神经核,支配相应的肌肉,产生笑的表情和声音。而情感通路则涉及前扣带回(Anterior cingulate cortex, ACC)、眶额回、岛叶前部、颞下回、梭状回、海马旁回、杏仁体、中脑导水管周围灰质(Periaqueductal grey, PAG)等多个结构。大脑通过意志通路对情感通路的抑制调节从而产生正常情绪性的笑。

国外有研究指出笑的产生是由扣带回特定区域、额叶岛盖和颞极的电刺激引起的,前扣带回膝前部(Pregenuar anterior cingulate cortex, pACC)在视觉刺激时被激活,参与笑声的产生^[8,9]。Heini Saarimäki^[10]通过功能磁共振成像研究也发现ACC参与了快乐的处理,而ACC膝下部(Subgenual anterior cingulate cortex, sACC)参与了悲伤的处理^[11]; Fausto等^[12]的研究也认为ACC同时存在运动成分与情感成分,在笑的产生中发挥重要的作用。

Caruana团队^[13]认为额叶岛盖部在笑的面部表情的自主控制中起着至关重要的作用,他们通过对四名癫痫患者进行高频电刺激研究发现刺激额叶岛盖部会引起笑的面部表情。另一些学者研究发现刺激额叶岛盖部引起的最常见的影响是与语言相关,它可能参与对话过程中因情感反应产生笑声,而Rolandic周围额盖区受刺激会产生口咽症状^[14]。Gert等^[15]发表的综述中提到PAG在笑的产生中可能也有重要的作用,PAG接收来自ACC、岛叶和眶额皮质区域的信号,并传入延髓背侧尾部,支配参与发声的运动神经元的细胞群,即支配软腭、咽、喉以及隔膜、肋间、腹部和盆底肌肉的运动神经元细胞群。Yukihiko等^[16]通过对两名颞叶癫痫患者进行高频电刺激发现欢笑的产生与语言功能区密切相关,他们认为完整的中颞结构参与欢笑的面部运动,并且这些情绪性面部运动具有对侧优势。Shimpei团队^[17]通过刺激大鼠大脑皮层发现挠痒激活躯体感觉皮层,并触发笑样发声,这些发声的自我触发与抑制是通过躯体感觉皮层来介导的,该实验提示躯体感觉皮层直接参与笑声的产生。

总之,笑的神经网络涉及了额叶、岛叶、边缘叶、颞叶、脑干等诸多神经通路,其确切的网络连接还需要做进一步的神经电生理的探索。

3 发笑性发作的病因

GS按症状出现时间、有无情绪改变及意识障碍情况分为单纯性和非单纯性发笑发作。单纯性发笑发作主要发生在5岁以下,患者除了发笑以外,无情绪变化和意识障碍,几乎不伴有其他癫痫症状,多有下丘脑错构瘤(Hypothalamic hamartoma, HH)。非单纯性发笑发作主要发生在5岁以上患者,常由下丘脑以外的病灶致病,多伴有其他癫痫症状及意识障碍。

3.1 下丘脑错构瘤性发笑性癫痫

通常情况下,GS与HH密切相关,HH是一种罕见的发生在下丘脑区域的非肿瘤性畸形,通常位于第三脑室底的基底,靠近灰结节和乳头体。HH患者除了有发笑发作,其他临床表现还包括性早熟、认知障碍、行为异常等。按照形态学分类,HH可以分为无柄型和有蒂型,这两种亚型有不同的临床表现。有蒂(下丘脑旁)型的患者通常在3月龄~9岁之间发生性早熟,没有性功能障碍、智力迟钝或其他神经系统症状;而在无柄(下丘脑内)型中,性早熟很少见,患者通常会发笑发作或其他类型的癫痫发作^[18]。

Laura 等^[19] 研究发现在 HH 患者中约 87.5% 的患者是以大笑或微笑作为首发症状甚至是唯一的临床表现。目前认为 HH 以下丘脑为核心与大脑皮质、丘脑、脑干等建立了传出和传入信号的网络链接,当肿瘤侵及间脑尤其是侵犯乳头体及毗邻结构,通过乳头体脑盖束和乳头体丘脑束,形成了促进癫痫传导的皮层下环路。Usami 等^[20] 对表现为发笑发作的 HH 患者发作时进行了电生理监测,发现扣带回有痫样放电,此种放电极有可能是通过皮层下环路播散到丘脑前核,途经内囊抵达海马及扣带回(Papez 环路)诱导癫痫的发作,此外异常的神经肽分泌亦可能诱发癫痫^[21]。HH 内在致病性的细胞和分子机制尚不完全清楚,目前认为 HH 由小 HH 神经元细胞和大 HH 神经元细胞组成,前者数量较多并具有自发性起搏样放电的内在特性,可能具有以 GABA 作为神经递质的中间神经元表型。后者数量较少,可能具有以谷氨酸作为神经递质的兴奋性投射型神经元表型。大量的小 HH 神经元自发性放电兴奋大 HH 神经元,达到癫痫网络所需的兴奋性,这些细胞异常放电也可能投射到正常的神经网络,导致 GS 发作^[22,23]。

Wu 等^[23] 对于目前 HH 致病性假说做了归类,主要有以下几类:① 邻近正常结构的局部刺激可能改变下丘脑网络的兴奋性,HH 患者的癫痫发作似乎与病变附着区域(乳头体区域的下丘脑后部)相关,而不是病变大小;② 激素的异常表达。HH 细胞表达异常神经肽导致癫痫发作;③ HH 本质上是致痫灶。立体脑电图(Stereoelectroencephalography, SEEG)可以识别因病变本身的癫痫发作,另外直接电刺激 HH 可引起典型的 GS。随着外科手术技术的进步,安全切除 HH 能够使大多数患者的 GS 发作立即消失,这也表明了下丘脑错构瘤具有内在致病性,但是针对 HH 癫痫的手术经验表明,只有 50% 的患者可以通过对 HH 行切除术而治愈,其他患者症状只得到部分改善,这类病人的电临床癫痫模式提示新皮质受累,其皮质发作放电总是在 HH 附着侧的同侧,可能是由于 HH 引起的继发性癫痫致痫区强化了皮质异常放电^[23]。Morrell 假设 HH 继发性癫痫具有 3 个阶段:第一阶段为适应阶段,原发致痫灶异常放电传至继发性癫痫病灶,当原发放电停止,继发性病灶也恢复正常;第二阶段为中间期,当原发病灶停止放电后继发性病灶异常放电仍存在一段时间,但最终会停止;第三阶段为独立阶段,当原发灶切除后,继发性致痫区的癫痫样活动仍持续存在^[24]。Scholly 等^[25] 的研究

也表明了存在继发性癫痫的第三阶段。以上研究说明及早发现 HH 并尽早手术治疗对其预后有着至关重要的作用。

3.2 非下丘脑错构瘤性的发笑性癫痫

除上述情况外,与 HH 无关的 GS 病变主要位于颞叶、额叶、顶叶和岛叶皮质。Joswig 等^[26] 报道了一例左侧颞叶皮层和颞中叶起源的 GS,术前行 SEEG,刺激前颞上回皮层引发典型的大笑发作,而刺激海马前电极引起胃气上升、恶心和言语停止,使患者感觉好像会大笑发作,行颞叶切除术后症状得到了明显控制。程卫国等^[27] 报道的 6 例非下丘脑错构瘤患者(4 例分别为脑炎后遗症、脑皮质发育不良、脑梗死、结节性硬化,2 例为隐源性)均以 GS 为首发症状,6 例患者分别伴有强直—阵挛性发作、轻度意识水平下降伴不自主运动、肌阵挛发作中的 1 种或 2 种,在经过规范的抗癫痫发作药物治疗后,伴随的其他发作形式均逐渐消失,2 例隐源性患者发笑发作得到了完全的控制,这表明了隐源性 GS 的预后可能比额颞叶病变者要好。Ashwin^[28] 报道的一例仅以 GS 为临床表现的三叉神经鞘瘤患者,口服拉莫三嗪后症状得到明显的控制,他们认为这可能是由于肿瘤压迫颞叶内侧所致,此前也有 12 例报道的三叉神经鞘瘤患者伴有 GS 发作。Sarigecili 等^[29] 报道了由右侧颞叶动静脉瘘引起的 GS,在经过血管内栓塞及左乙拉西坦治疗后 GS 无再发作,这可能是由于盗血导致的相关脑功能区缺血而出现 GS 发作。Hu 等^[30] 报道了额下回皮质发育不良引起的 GS,在手术切除及术后服用卡马西平后,患者的脑电图及癫痫发作得到了有效控制。有学者认为在皮质发育不良中,巨细胞神经元作为癫痫病的“起搏器”,可能导致癫痫的发生。

GS 也可见于后脑叶病变,Wang 等^[31] 报道了 1 例右枕叶神经胶质瘤引起的 GS 患者,在颅内脑电图(Intracranial electroencephalogram, IEEG)评估指导下的手术切除后,经过 3 年的随访未再发作,他们认为这有可能是由于右枕叶放电通过致痫网络传至颞叶底部引起的,术前 IEEG 也证实了他们的猜想。值得注意的是,并非所有下丘脑处病变均为 HH。Cai 等^[32] 报道了一例主要表现为 GS 的下丘脑胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(Dysembryoplastic Neuroepithelial tumor, DNET)的儿童病例,该病例的病灶位于下丘脑且临床表现为 GS,故而初次诊断为 HH,经药物治疗效果不佳后采取手术切除,术后病理证实该患者为 DNET 并且在随访期间未再发癫痫。

4 GS 脑电图特点及可能的致病网络

GS 的 EEG 表现没有特异性, 间期可表现为额区和(或)颞区为主的慢波或癫痫样波形, 也可没有明显异常所见, 发作期多有广泛性电压降低, 伴或不伴局部节律性演变, 有时发作期 EEG 也可无明显变化, 尤其是下丘脑错构瘤引起的 GS^[33]。Suzuki 等^[34]报道的一例烟雾病引起的 GS 患者, EEG 提示在 GS 发作时并未监测到癫痫样放电, 经过手术治疗后无再发作。Sarigecili 等^[29]报道的 1 例以发笑发作为临床表现的患者, EEG 提示右侧中颞区有尖波发放, 而后经颅脑磁共振及 DSA 证实右侧颞叶动静脉瘘, 采用手术治疗联合左乙拉西坦抗癫痫治疗后无再发癫痫。有研究通过对 30 例与 HH 无关的 GS 患儿长达 5 年以上的随访分析, 在影像学检查无异常组的患儿, EEG 提示放电主要集中在额叶、颞叶区, 为局灶性放电, 并且在抗癫痫发作药物的治疗下症状得到有效的控制, 而影像学检查异常组 EEG 提示多灶性放电, 以额颞区为著, 对抗癫痫发作药物的反应较差。国内王云鹏等^[35]对 GS 的定位定侧进行了研究, 他们通过对 10 例非下丘脑性的发笑性癫痫患者的研究发现, 当发作性发笑症状出现在疾病的早期或单独出现的时候病变很可能位于右侧大脑半球, 反之则位于左侧, 他们还指出若发笑性发作不伴有情感症状出现, 病灶多在额叶, 并以辅助运动区为常见, 伴有情感症状者则多定位于颞叶。

5 治疗

目前癫痫的治疗方法大致分为药物治疗、生酮饮食以及外科治疗。对于非下丘脑错构瘤性 GS 的药物治疗, 卡马西平可能是最佳的治疗方案^[36-37], 此外还可以选择奥卡西平、左乙拉西坦等。Giulia^[37]等通过对 30 例非 HH 源性的 GS 患者进行长达 5 年时间的随访, 发现在使用抗癫痫发作药物综合治疗后, 癫痫发作控制和脑电图正常化方面, 没有脑结构异常的患者的预后更好。对于一些药物难治性的非 HH 起源的发笑性癫痫患者及时采取手术治疗, 就能使发作得到明显的控制^[26]。Wang 等^[31]报道了一例经过奥卡西平、丙戊酸钠等抗癫痫发作药物治疗后效果不佳的难治性非下丘脑源性 GS 患者, 在经过手术切除相关脑叶后发作得到明显控制。

HH 所致的 GS 可能引起智能改变、性早熟^[38], 并且对抗癫痫发作药物及生酮饮食疗法反应较差, 几乎没有任何作用, 目前认为对其最有效的治疗方

法为手术切除及微创毁损(射频热凝和激光)^[25]。

6 总结与展望

笑作为一种正常的生理现象, 在社会生活、人际交往中起着重要的作用, 然而不合时宜的突然发笑常常给患者带来苦恼。GS 作为一种少见的癫痫发作类型也常常被大众或医护人员所忽视而不能及时得到治疗, 使患者的身心遭受极大的伤害。近年来对于笑产生的神经网络、GS 的临床-电生理研究以及 GS 的病例报道逐渐增多, 对该病的认识也在不断深入。随着科技的进步、医疗水平的不断提高, 各种病因导致的 GS 能够得到及时有效的控制, 甚至完全不再发作。然而 GS 的致病网络仍有许多未解之谜, 有些患者手术和药物治疗效果仍然欠佳, 需要我们进行不断的探索和研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Ding Ding, Dong Zhou, Josemir W Sander, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 316-326.
- 中国抗癫痫协会 编. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2023版). 北京: 人民卫生出版社, 2023: 171.
- 吴逊. Gelastie seizure 一词中文译名“痴笑发作”的高榘. *中华神经科杂志*, 2012, 45(4): 283.
- Gascon GG, Lombroso CT. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia*, 1971, 11(1): 63-76.
- Stjepana Kovac, Beate Diehl, Tim Wehner, *et al.* Gelastic seizures: incidence, clinical and EEG features in adult patients undergoing video-EEG telemetry. *Epilepsia*, 2015, 56(1): e1-e5.
- Satow T, Usui K, Matsuhashi M, *et al.* Mirth and laughter arising from human temporal cortex. *Neurosurgery & Psychiatry*, 2003, 74(7): 1004-1005.
- Edward C Lauterbach, Jeffrey L Cummings, Preetha Sharone Kuppuswamy. Toward a more precise, clinically-informed pathophysiology of pathological laughing and crying. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013, 37(8): 1893-1916.
- Francesca Sperli, Laurent Spinelli, Claudio Pollo, *et al.* Contralateral smile and laughter, but no mirth, induced by electrical stimulation of the cingulate cortex. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 440-443.
- Caruana Fausto. Laughter as a neurochemical mechanism aimed at reinforcing social bonds: integrating evidence from opioidergic activity and brain stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 2017, 37(36): 8581-8582.
- Brent A Vogt. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6(7): 533-544.
- Heini Saarimäki, Athanasios Gotsopoulos, Iiro P Jääskeläinen, *et al.* Discrete neural signatures of basic emotions. *Cerebral Cortex*, 2016, 26(6): 2563-2573.
- Fausto Caruana, Pietro Avanzini, Francesca Gozzo, *et al.* A mirror

- mechanism for smiling in the anterior cingulate cortex. *Emotion*, 2017, 17(2): 187-190.
- 13 Caruana F, Gozzo F, Pelliccia V, *et al.* Smile and laughter elicited by electrical stimulation of the frontal operculum. *Neuropsychologia*, 2016, 89: 364-370.
- 14 Fausto Caruana, Pietro Avanzini, Veronica Pelliccia, *et al.* Mirroring other's laughter. Cingulate, opercular and temporal contributions to laughter expression and observation. *Cortex*, 2020, 128: 35-48.
- 15 Gert Holstege, Hari H Subramanian. Two different motor systems are needed to generate human speech. *Journal of Comparative Neurology*, 2016, 524(8): 1558-1577.
- 16 Yukihiro Yamao, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, *et al.* Neural correlates of mirth and laughter: A direct electrical cortical stimulation study. *Cortex*, 2015, 66: 134-140.
- 17 Shimpei Ishiyama, Lena V Kaufmann, Michael Brecht. Behavioral and cortical correlates of self-suppression, anticipation, and ambivalence in rat tickling. *Current Biology*, 2019, 29(19): 3153-3164.
- 18 Wan Ahmad Firdaus Wan Chek, Yong Guang Teh, Dian Noriza Eddy Suryono, *et al.* MR imaging of hypothalamic hamartoma in a patient with gelastic seizures. *Radiology Case Reports*, 2021, 16(9): 2706-2709.
- 19 Laura Mirandola, Gaetano Cantalupo, Giuseppe d'Orsi, *et al.* Ictal semiology of gelastic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 2023: 140.
- 20 Kiyohide Usami, Riki Matsumoto, Nobukatsu Sawamoto, *et al.* Epileptic network of hypothalamic hamartoma: an EEG-fMRI study. *Epilepsy Research*, 2016, 125: 1-9.
- 21 齐洪武, 乔民, 刘岩松, 等. 下丘脑神经错构瘤临床研究进展. *陕西医学杂志*, 2019, 48(1): 135-136, 封 133.
- 22 John F Kerrigan, Angela Parsons, Candy Tsang, *et al.* Hypothalamic hamartoma: Neuropathology and epileptogenesis. *Epilepsia*, 2017, 58(S2): 22-31.
- 23 Wu J, Gao M, Shen JX, *et al.* Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2015, 21(2): 104-111.
- 24 Morrell F, deToledo-Morrell L. From mirror focus to secondary epileptogenesis in man: an historical review. *Adv Neurol*, 1999, 81: 11-23.
- 25 Julia Scholly, Fabrice Bartolomei. Gelastic seizures and the hypothalamic hamartoma syndrome: epileptogenesis beyond the lesion? *Neuropsychiatric Disorders*, 2021: 143-154.
- 26 Joswig H, Rejas-Pinelo P, Suller A, *et al.* Surgical treatment of extra-hypothalamic epilepsies presenting with gelastic seizures. *Epileptic Disord*, 2019, 21(3): 307-317.
- 27 程卫国, 李淑娟, 王荪蔚, 等. 成人痴笑性发作患者6例临床表现、治疗及相关文献复习. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(1): 32-33+35.
- 28 Ashwin Kumaria, Harshal A Ingale, Iain JA Robertson, *et al.* Trigeminal schwannoma presenting as a gelastic seizure: no laughing matter. *British Journal of Neurosurgery*, 2018, 36(1): 88-89.
- 29 Sarigecili E, Caglar E, Yildiz A, *et al.* A rare concurrence: gelastic seizures in a patient with right temporal nongalenic pial arteriovenous fistula. *Child's Nervous System*, 2019, 35(6): 1055-1058.
- 30 Hu WH, Zhang K, Shao XQ, *et al.* Surgical outcome of gelastic epilepsy of frontal lobe origin: a case report. *Seizure*, 2011, 20(4): 352-356.
- 31 Wang S, Hu LL, Ding F, *et al.* MRI-negative occipital lobe epilepsy presenting as gelastic seizures. *Neurology India*, 2021, 69(6): 251-256.
- 32 Cai YX, Wang YJ, Yang ZQ. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor presenting as a hypothalamic hamartoma in a child with gelastic seizures: case report. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2020, 26(1): 34-37.
- 33 刘晓燕主编, 临床脑电图学(第2版). 北京: 人民卫生出版社. 2017: 707.
- 34 Hime Suzuki, Takeshi Mikami, Rei Enatsu, *et al.* Gelastic attack in a child with moyamoya disease. *Neurology*, 2018, 91(3): 141-142.
- 35 王云鹏, 蔡立新, 张国君, 等. 非下丘脑性发笑性癫痫发作的定位定侧分析. *临床神经外科杂志*, 2013, 10(6): 332-333+336.
- 36 Salvatore Savasta, Mauro Budetta, Maria Valentina Spartà, *et al.* Gelastic epilepsy without hypothalamic hamartoma: Three additional cases. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 37: 87-90.
- 37 Giulia Iapadre, Luca Zagaroli, Nicola Cimini, *et al.* Gelastic seizures not associated with hypothalamic hamartoma: A long-term follow-up study. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 31: 103.
- 38 Josef Parvizi, Scheherazade Le, Brett L. Foster, *et al.* Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2960-2968.

• 综 述 •

脑网络理论在癫痫临床中的意义及应用



王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)

【摘要】 约 1/3 癫痫患者抗癫痫发作药物或外科治疗均不能控制发作,其原因尚不完全了解。目前外科治疗术前定位重点在确定癫痫源区及发作起始区。上世纪 90 年代网络理论引入神经病学,以全新的角度深入了解发作的发生、扩布和终止。限局性发作影响全脑网络功能,但与全面性发作脑网络的异常的模式不同。脑网络是数学概念,就癫痫而言与治疗有关的是网络的节点和中心。主要算法为图论和联系性。对癫痫网络的理论研究可以深入理解癫痫的机制,并有助于改进外科治疗的设计,同时切除癫痫源区,发作起始以及异常的中心节点,可以提高疗效。并可预测预后。甚至未来可研制新药修正异常的网络提高疗效。目前脑网络算法很多,临床医师与生物物理专家合作建立标准化,可以广泛应用的算法,是推广应用的必要条件。

【关键词】 癫痫; 脑网络; 节点; 中心; 图论; 联系性

Brain network theory, the significance and practice in clinical epileptology

WANG Weiwei, WU Xun

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

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

【Abstract】 Currently, about one-third of patients with anti-epilepsy drug or resective surgery continue to have seizure, the mechanism remain unknown. Up to date, the main target for presurgical evaluation is to determine the EZ and SOZ. Since the early nineties of the last century network theory was introduced into neurology, provide new insights into understanding the onset, propagation and termination. Focal seizure can impact the function of whole brain, but the abnormal pattern is different to generalized seizure. Brain network is a conception of mathematics. According to the epilepsy, network node and hub are related to the treatment. Graph theory and connectivity are main algorithms. Understanding the mechanism of epilepsy deeply, since study the theory of epilepsy network, can improve the planning of surgery, resection epileptogenesis zone, seizure onset zone and abnormal node of hub simultaneously, increase the effect of resective surgery and predict the surgery outcome. Eventually, develop new drugs for correct the abnormal network and increase the effect. Nowadays, there are many algorithms for the brain network. Cooperative study by the clinicians and biophysicists instituted standard and extensively applied algorithms is the precondition of widely used clinically.

【Key words】 Epilepsy; Brain network; Node; Hub; Graph theory; Connectivity

癫痫为常见病涉及 1% 的人口^[1]。世界卫生组织估计全球约有 5 千万癫痫患者^[2],其中 2/3 抗癫痫发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 可控制发作^[1,3],约 1/3 使用 ASMs 不能控制发作^[4]。外科治疗是药物难治性癫痫 (Drug resistant epilepsy, DRE) 的有效疗法^[3,5],可使 60% 发作消失^[3],仍有约 1/3 发作不能控制^[6-7]。外科治疗后无发作的患者术后 12 个月仅一半患者仍无发作^[5],其机制不明^[5]。外科治疗前应确定发作起源 (Ictogenesis) 区,目前

有两个理论,即癫痫源区 (Epileptogenic zone, EZ) 及癫痫网络^[8-9]。EZ 的定义“产生发作必不可少的脑区或该脑区对发作的开始是必需的及有意义的,切除或离断此区是发作消失的必要条件”。EZ 包含发作起始区 (Seizure onset zone, SOZ) 或位于 SOZ 内^[9]。但有些患者未能发现 EZ,因而不能做外科治疗^[5],一位患者可能有多个 EZ 独立存在,此外有时切除最初的 EZ 后产生新的 EZ^[9]。其机制亦不了解,所以术前难以预测手术的预后^[5]。

癫痫网络理论: EZ 及发作源区与其他脑区有广泛联系,发作可始于网络的任何部位,同一患者可能每次发作的起源均不同^[9]。网络理论可预测外



科治疗(切除或调控)的预后^[9]。这两个理论不互相排斥,可互相补偿^[9]。仅30%~50%的癫痫患者首次脑电图有发作间发放(Interictal discharges, IEDs),应发展更敏感的检测方法,网络理论可弥补这个缺点^[10]。

1 脑网络

大脑有 10^{10} 个神经元,每个神经元与 10^4 个神经元通过突触互相联系,少数经缝隙连接联系^[4,11]。Golei因发现大脑神经元或其团块相互联系,于1906年与Cajal同获诺贝尔生理和医学奖^[11]。上世纪90年代动物实验证明大脑各区间主要在Gamma(γ)频带呈同步化互相联系,此后在人类的脑电图(Electroencephalography, EEG),脑磁图(Mecnetoencephalography, MDG)及功能磁共振成像(Functional mecnetic resonens imaging, fMRI)证明大脑静息状态或多种功能状态时存在多层次及不同等级的结构和功能性网络联系^[11]。大脑各区不是独立活动,生理事件在空间及时间方面有相关性^[12]。脑网络具有可塑性^[11]。脑网络损伤是很多神经精神疾病的基本机制^[13]。

1.1 脑网络的基本构成

人类脑网络有两个基本成分,即数学概念的节点(Node)和边缘(Edge)^[5,14]。

1.1.1 节点 定义:单个神经元或一片段灰质^[4,13]。在网络中起中心作用,对网络的信号传递至关重要^[15]。

1.1.2 边缘 节点间的联系^[5,13]。长通道联系:节点间通过很多边缘联系,传递信息慢,可防止网络内神经活动同步化。短通道联系:节点间边缘少,可迅速传递信息^[5,16]。

1.1.3 中心(Hub) 高度联系的节点^[17],有整合和中继信息的作用,其聚类性(Cluster)高易受损伤称之为节点应激(Nodal stress)^[18]。中心可通过整合(Interation)和分离(Segregation)作用保持网络功能平衡^[17]。

1.1.4 边缘密度 网络中边缘的实际数量^[4]。

1.1.5 通道长度 网络中从一个节点到另一个节点最少数目的边缘^[4]。

1.1.6 同步化(Synchronization) 在同一时间内两个震荡的作用系统,有不同的表现方式:完全同步化和延迟同步化,指相互作用的系统在时间一致性方面的变化。位相同步化(Phase sychronization):两个系统在位相方面的变化。同步化在大脑正常功能及功能障碍时(如癫痫)均有重要作用^[1]。

1.2 脑网络的特点及分型

1.2.1 脑网络的特点 密度、通道长度及平均聚类系数(Average claustring cofficient)是脑网络的三要素^[4]。健康成人的脑网络特点:①高度聚类性,一个节点与临近灰质互相联系;②平均通道长度短,这是最佳的信息处理结构^[11]。节点间互相使膜电位发生改变并产生震荡,导致脑网络呈现复杂的活动构成行为^[19]。

全网络效能(Global network efficiency, gE):网络节点间互相联系的最短通道的平均长度,代表节点间信息交流的能力,低gE交流慢^[20]。

节点效能(Nodal efficiency):两个节点间最短通道的均值以及一个节点定量的传送及交流能力^[20]。

1.2.2 脑网络的功能联系 神经病学的新概念是功能联系,不同脑区时间系列的统计学相互依存性(即同步化)是大脑功能最理想状态,也可反映癫痫的动态过程^[10,17,21]。不同频带的功能联系水平不同,低频带主要为长距离同步化, β 和 γ 频带为短距离同步化。同步化与否相当复杂,行为和认知以及清醒与睡眠明显影响同步化^[11]。用EEG, IEEG(颅内电极),MEG(直接)及fMRI(间接)可评价功能联系^[13,22-23]。

1.2.3 结构脑网络 神经元或脑回间由轴突联系^[5,18],为节点间物理性联系^[4]。弥散加权相MRI可以评价结构联系^[13-14,22]。

1.2.4 连接组(Connectome) 上世纪90年代提出的新概念,用多种新技术研究神经元间的相互作用以及神经元簇间的相互作用,为大尺度复杂网络^[19-20,24]。已广泛用于癫痫及神经精神疾病^[3]。连接组由基因和后天经历共同塑造,今后如能在患癫痫等神经精神疾病后“重新赋权,重新连接,重新连线、重新生成”连接组,可使治疗大为改观^[24]。

1.2.5 脑网络的类型 ①规则网络 网络中每个节点与相邻节点的联系呈完整的三角形的环形连接。平均通道长度为3,平均聚类系数0.15^[4,20];②不规则网络 成对节点呈不规则联系的不规则的环形。平均通道长度2.2,平均聚类系数0.15^[4,20];③小世界网络 平均通道长度2.4,平均聚类系数0.4^[4,20]。人类大脑为小世界网络^[22-23]。小世界网络与癫痫发作的产生与扩布有关^[23]。

1.2.6 默认网络(Default mode network, DMN)为联系密集的中心,静息状态时活跃,为意识的重要中心,与智能高度相关。包括:颞、额叶内侧面皮质,前后扣带回、楔前叶、顶叶皮质^[11]。与癫痫密切相关^[16]。

2 癫痫脑网络

网络理论有助于从另一个全新的角度更深入理解癫痫^[11]。癫痫为网络疾病^[6,12,25]。可用数学方法测定癫痫有网络功能障碍^[13]。

癫痫最显著的特点为过度联系^[11,19]。在神经元水平为发作性去极化漂移及缝隙连接是过度联系的重要原因,表现为过度同步化^[11,13,23]。同步化始于局部中心区,向外扩布募集其他脑区形成活动的瀑布(Cascade of activity),使脑网络同步性增加^[4]。全面或限局性癫痫均有特定的皮质及皮质下癫痫网络^[1,23],其特点为规律性增加,脑区间联系增加,而调整能力下降^[19,23]。在癫痫发病早期网络的完整性已受到破坏^[17]。癫痫网络过度同步化为一个逐步的过程。从正常网络过度到过度兴奋的网络导致癫痫发病^[2]。癫痫患者的 DMN 比健康人更易在不同状态间传递信息^[7]。癫痫网络的结构与发作的产生和表型有关^[26]。连接组分析可发现易受损的癫痫网络的中心^[18]。儿童难治性癫痫比成人癫痫的丘脑皮质联系增加,可控性(Controllability)增强^[13]。

发作为过度同步化^[2,4,19],反映脑网络空间分布的一过性的强烈同步活动^[1-2,23]。发作频率与网络的功能联系呈正相关^[27]。首次发作后无创性网络分析(EEG、MEG、fMRI)可预测是否进展至癫痫病,其敏感性为 62%,特异性 76%^[4]。局部超同步化为癫痫源性皮质的标志^[28]。

3 脑网络的数学计算

脑网络为数学概念^[11]。本文仅介绍与癫痫有关的演算名称及意义,不涉及具体公式。计算素材来自 EEG、MEG、iEEG、DTI 及静息态下 fMRI^[2,11,13,19,29]。

3.1 图论

图论(Graph theory)是近代最常用的评价复杂网络及结构的方法^[29],为复杂网络的简单化状态,是大脑联系的矩阵^[20,30]。其主要内容为聚类系数(Clustering efficient, C),通道长度及平均连接数目^[28,30]。以图论为基础可对网络结构及大脑空间信息作定量分析^[19-20]:包括边缘密度(Edge density)、出度(Out degree, OD)、中介中心(Between centrality, BC)、拓扑指数复杂性(Graphy index complexity)^[10,20,31]。

图论可绘制个体异常脑区拓扑图,并可探查节点的活动及节点间的联系^[8-9]。并可发现癫痫源(Epileptogenesis)及发作源(Ictogenesis)的快涟波

(Fast ripple, FR)网络的不同,>350 Hz 的 FR 多在 SOZ 内^[9]。图论可发现不同脑区间多个中心的高度联系,了解癫痫网络发作活动的分布^[32],优化术前评价及更为限局的干预^[33]。术后发作消失者的 SOZ 及 EZ 的图论值最大^[31]。

3.1.1 聚类系数 网络的重要统计学特征,表示一对节点间的一个边缘与第三个节点联系的可能性^[23]。平均聚类系数为平均网络内所有节点,评价区域内聚类程度,提供局部聚类数据^[23]。可以定位 EZ 和 SOZ,发作时聚类系数增加^[31]。

3.1.2 平均最短通道长度 两个节点间最短的物理或功能距离。平均最短通道长度和聚类系数均高为有序网络,两者均为低值是无序网络,前者低后者高为小世界网络^[23]。

3.1.3 可控性(Contrallability) 评价大脑网络的动态过程。癫痫患者有明显变化^[13]。

3.1.4 密集中心性(Closeness centrality, CC) 预测发作开始时网络拓扑的变化^[31]。并可测定信息扩布所需时间,发作时比发作间的 CC 增加,可预测发作及发作开始时网络的变化^[13]。

3.1.5 出度(Out degree, OD)及中介中心性(Between centrality, BC) 代表信息传递中节点的重要性。可确定在癫痫发作开始时起重要作用的中心(Hub)^[31]。

3.2 功能及结构的网络联系

包括耦合计算,线性和非线性相互作用,子波相干性(Wavelet coherence),因果关系。如何从功能联系推断结构网络尚不了解^[4]。网络控制论(Network control theory)已用于研究结构网络如何维持和控制功能的动态过程以及网络对内在和外在影响的反应^[13]。清醒状态下尤其是儿童获得功能网络数据有一定困难,近年系统工程的进展可用结构网络模仿生理的动态型式,可以改善这个缺点^[13]。

3.2.1 最小生成树(Minimum spanning tree, MST) 提取全脑的联系性,可有效的表达网络特性^[10,33]。发现癫痫等疾病早期的网络变化^[17]。

3.2.2 时间系列分析 线性和非线性分析时间序列,以定量的方式确定相互作用的强度及方向^[1]。多变量分析可在静息状态下描述两个脑区的相关性特点,增强对正常和疾病大脑的理解^[2]。

3.2.3 同步化 功能联系的指标^[10]。

3.2.4 Grenger 因果关系(Grenger causality) 为常用的网络分析方法,提供脑区间信息进出的情况可准确发现 EEG 及 iEEG 电极的 SOZ 触点^[3]。

3.2.5 广义偏定向相干性(Generlized partial

directed coherence) 确定有效输入脑区间相互联系关系,在发作间期EZ的有效输入多于其他区^[3]。进一步发展了有向联系的联系检测,评价结构间传递方向。成功的用于研究局限性癫痫的发作活动的流动^[29]。

3.2.6 全频段自适应定向传递函数(Full-frequency adaptive function) 以发作开始后首个5秒的输出量为标准,可以确认SOZ^[29]。

3.2.7 位相传递熵(Phase transfer entropy) 信息输入和输出比为SOZ的标志^[3]。可以发现EEG的EZ^[31]。

3.2.8 有向性传递函数(Directed transfer function, DTF) 发作前后各2秒的联系性,可以评价发作时活动以及定位EZ^[31]。

3.2.9 加权部分有向相干性(Weight partial direct coherence, WPDC) 输出信息最高区与EZ一致^[3]。

3.2.10 动态功能联系(Dynamic functional connectivity, DFNC) 包括时间特点,显示功能的多样性及适用性,可了解多种神经精神疾病,包括癫痫的功能变化^[7]。

3.2.11 自适应多变量自回归(Adaptive multivariate autoregressive, AMVAR) 发现信息相互作用的动态变化及发作时和发作间棘波时间变化的联系性^[31]。结合OD可以确定EZ及SOZ,结合BC用于发作时及发作间期ECoG可以确定切除范围^[31]。

3.2.12 网络为基础的统计学(Network based statistics, NBS) 大尺度估计网络连接组及网络结构的变化^[26]。

3.2.13 全脑纤维追踪 重建全脑三维通道,显示全部皮质及皮质下纤维密度及完整性^[19]。

3.3 其他

3.3.1 混沌系统(Chaotic system) 用于了解脑网络的功能和可塑性^[11]。已用于颅内电极记录,发作前同步化增强^[3]。

3.3.2 脑电图卷积神经网络(Convolutional neural network, CNN) 检测癫痫发作准确率达88.8%。郭舒雯等用CNN分析脑电图:敏感性发作间期97.9%,发作前93.6%,发作时95.8%;特异性分别为99.2%、97.1%及99.1%^[34]。

4 脑网络的临床应用

4.1 癫痫发作过程的网络改变

4.1.1 发作间 同步化比健康人及发作前增高,低频带联系增强^[4],以 θ 频带为主^[11],还有 δ 频带功率异常及 δ 和 γ 频带联系异常^[4,8]。失神发作为过度同

步化^[11]。

4.1.2 发作前 同步化下降,反映其他脑区的抑制作用影响发作性释放^[4]。局限性发作前可有长达数小时的脑电图在时间和空间的前驱变化^[1]。动态理论分析长程脑电图:单变量分析发作前5~10 min,多变量分析于240 min前已有变化^[35]。

4.1.3 发作开始 常为低波幅高频快节奏, HFO(>100 Hz),为锥体细胞缝隙连接或抑制性中间神经元作用于锥体细胞。开始时已有脑区间耦合下降。深部电极记录的高频(80~100 Hz)发作发放的空间相关性消失,表明不同脑区间联系减少。低频带相关性增加,在 α 、 β 、 δ 频带耦合性增加。聚类系数及通道长度增加^[4]。

4.1.4 发作扩布 在空间尺度,从发作开始到扩布在脑区间有周期性的相关性线性下降,包括位相及波幅。同步化仍较高。聚类系数及通道长度增加,在发作后半期逐渐下降。扩布的网络机制尚不清楚^[4]。发作扩布从无序网络逐渐变为非常有序网络^[1,11]。

4.1.5 发作终止 大脑耦合增加,皮质和丘脑非线性相关系数增加。发作最后同步化达最大值。在ECoG及细胞内微电极记录电压有特殊表现:①节律变慢;②大脑区间电压终止。发作终止是神经元自身机制使神经元群体进入低兴奋状态^[1,31],在网络间诱发钾电流,克服超级化诱发发作的去极化电流,此时丘脑起重要作用^[4]。

4.2 不同类型的癫痫

4.2.1 全面性癫痫 为迅速扩布的双侧网络,无高度互相联系的节点,聚类指数及通道长度变小^[17]。全网络效应高,偏心性(Eccentricity)低^[2]。与健康人比较高频带(β 及 γ)增高,表明脑网络更容易传递信息,在发作时直接扩布至全脑^[2]。节点性质及节点间联系是决定是否全面性癫痫的重要机制^[19]。在特发性全面性发作皮质下中心(Hub)首先受累^[17-18],如青少年肌阵挛癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)丘脑皮质环路与癫痫的严重性相关^[26]。

4.2.2 局限性癫痫 有全脑网络改变,仅在局部偏心性下降^[2]。聚类指数及通道长度不变小^[10]在皮质特殊区起源的同步化为其特点^[2]。在EZ内联系性增强存在互相联系增高的节点及中心^[29]。无病变的局限性癫痫两半球结构性网络变化显著,其协调系数(Associativity coefficient)下降^[26]。丘脑在局限性癫痫的发作开始、扩布及调节起重要作用^[26]。

4.3 癫痫综合征

4.3.1 颞叶癫痫 TLE 涉及两侧广泛的脑网络^[36],

由于在功能上与内侧海马有关所以是 TLE 的核心网络。TLE 发作开始迅速影响 DMN 的自发活动^[16]。此外 TLE 易于向边缘网络扩布^[21]。在静息状态下无向性功能联系及与 DMN、觉醒网络、中央操作网络的联系下降^[7,37]，这与 TLE 的认知障碍有关^[37]。全频段自适应有向传递函数 (Full-frequency adaptive directed transfer function, ffADTF) 可观察 TLE 整个发作过程网络联系的变化^[31]。

图论证明左或右侧 TLE 网络性质不同^[36]。均有同侧海马丘脑通道受损。右侧 TLE 底节节点效能低，左侧则否^[20]。有神经元丢失及轴突损害的内侧颞叶癫痫 (Mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)，导致边缘系统结构间联系密度下降、节点效能和聚类系数异常，主要位于同侧岛叶，颞上区及丘脑^[19]。MTLE 同侧 EZ、杏仁核及海马与对侧前颞、前额腹内侧及默认网络的联系下降^[19]。定量影像学证明在内侧颞叶以外有异常的结构网络^[38]。

治疗后发作消失者 DMN 与背侧注意网络 (Dorsal attention network, DAN) 间联系增强，仍有发作者减弱^[7]。发作消失者有中心 (Hub) 再分布，通道变长局部网络效率下降^[16]。

TLE 无继发全面发作者进一步发展为广泛同步化^[21,26]，并且小世界明显增高，标准化聚类系数，全脑网络效率均增高^[20]。

颅内电极脑电图发作间期聚类系数增高，与临床确定的 EZ 的一致率为 76%^[25]，出度及聚类系数确定 EZ 及 SOZ 优于 CC 及 BC^[31]。

前颞切除术前确定异常节点数目，数目多且分布广泛者术后无发作者少^[38]。术后复发者术前颞叶与其他网络联系少于无发作者^[39]。术后有学习能力下降者海马长轴联系下降^[40]，术后认知受损者同侧半球可控性降低^[13]。定量各向异性 (Quantitative anisotropy, QA) 及连接组分析，发现术后 QA 变化与预后有关，术后无发作者 QA 下降^[41]。

4.3.2 额叶癫痫 静息状态下双侧额叶、中央区 β 频段增高，仅在额叶、中央区偏心性下降。表明脑网络比健康对照有非常密切的联系，额叶有高度空间中心化网络^[2]。

4.3.3 限局性皮质发育障碍 (Focal cortical dysplasia, FCD) FCD 结构网络局部效能明显低于健康人，平均聚类系数、全脑效能、转送能力均低，表明 FCD 影响全脑网络^[30]。

① FCD I 型 θ 频段功能联系高于健康人^[42]；
② FCD II 型主要表现为在静息状态下病变内 γ 频段活动过度同步化^[30,42]，与参与发作的其他脑区耦

合增加，达到一定范围发作开始^[30]。FCD II 型手术切除达到 Engel I、II 者术前发作间聚类系数、局部效率、节点出度及出强度 (Out-strength, OS) 均比 FCD 边缘区及正常区高为 EZ 的生物标志^[25]。

4.3.4 儿童癫痫 限局性、全面性，与健康对照脑电图各频带效能、平均簇性系数及平均通道长度均无不同。限局性癫痫的 δ 频段 MST 直径大于其他两组，而 MST 叶数下降。快 α 频段 MST 最大 BC 明显下降，全面性发作亦降低。表明儿童限局性癫痫早期网络完整性受损，分离性 (Seregation) 增加^[17]。

4.3.5 药物难治性癫痫 药物难治性癫痫 (Drug resistance epilepsy, DRE) DRE 病程均较长，其 MEG 网络联系随时间均值增加^[43]。全脑相互作用强度尤其是 δ 频段增强^[23]。限局性 DRE 用平均位相相干算法 (Mean phase coherence algorithm) 计算 ECoG 电极同步性，局部超同步化区为 EZ 的标志^[28]。

儿童 DRE 用弥散 MRI (Diffuse MRI) 研究平均加权重度 (Mean average degree)，单一 EZ 灶与多 EZ 灶比有不同级别的增加，表明有基本网络构筑差异。丘脑和后扣带回可控性下降^[13]。

5 抗癫痫发作药物对脑网络的影响

ASMs 使功能性短距离表达增强^[23]。全面性发作用丙戊酸及拉莫三嗪后 δ 及 θ 功率下降，苯二氮卓类使 β 功率下降^[2,26]。

6 癫痫外科中脑网络的意义

癫痫患者外科切除性治疗后 30% ~ 40% 仍有发作，术前难以预测。主要原因为未完全切除致病网络，未能改变网络间联系^[38]。网络的致病性为特殊节点的紊乱程度，称之为节点致病灶，可以描述为定量的数学模型，此模型可以改善外科计划并预测预后^[5]。

癫痫切除性手术后使全脑网络的动态活动发生变化^[13]。

6.1 术前定位

网络分析不仅可以确定 EZ 和 SOZ，也可确定癫痫网络的解剖分布及功能联系^[28]。在术前定位中静息状态的联系性分析日益受到重视^[44]。用位相延迟指数 (Phase log index) 估计宽频带通道联系，计算网络中心的节点状态，此节点与切除范围的重叠敏感性为 53%，特异性 100%，精准性 73%^[15]。颅内电极信息流分析可以确定哪个电极触点为发作的起始点^[19]。无创性网络分析 (EEG、MEG、fMRI) 可

以定位 SOZ^[4]。Beinabei 等^[8] 计算 60 例 DRE 的脑电图每个道 (Channel) 的标准化及谱能量相关性 iEEG 拓扑图, 用 Z-评分可以确定 SOZ。发作间 iEEG 定量分析与标准化人群对比可以确定发作产生区^[8,27]。

在 EZ 中聚类系数及局部效率高, 出度及出强度也增高, 与临近甚至远隔部位有较强而密切的联系^[25]。可控性异常的节点为 EZ 的标志^[13]。

聚类系数比紧密中心, 中介中心及局部效能更能准确定位 EZ、SOZ, 这两者与信息外流量高度相关^[25]。聚类系数高同时局部效率及出度和出强度均高, 更可准确定位 EZ^[25]。

6.2 以网络为基础的外科预后

明确证实产生发作的网络 (常包括 EZ) 为外科治疗成功的前提^[1,27]。切除高强度节点术后无发作的可能性大^[43]。基于 ECoG 的最小生成树证明有中心节点, 切除此节点预后好^[11]。

Weiss 等^[9] 报道 49 例外科治疗的癫痫。有效者 SOZ 内有较多的 FR ($P < 1 \times 10^{-5}$)。无效者 FR 节点广泛称之为去中心化网络 (Decentralized network) 并非单一 EZ。Chari 等^[13] 报道 79 例儿童 DRE, 切除后发作消失者, 切除区比对应侧对应区平均加权度及网络可控性高, 表明为难以访问 (Different-to-each) 状态, 即有发作倾向。Sun 等^[45] 报道 4 例新皮质癫痫外科切除后发作消失至少一年。在 SOZ 周围发作间期及发作开始时 14 ~ 30 Hz 及 30 ~ 80 Hz 有位相及波幅同步化聚类, 切除此区使发作消失。

7 小结及展望

网络为数学概念, 上世纪 90 年代证明大脑存在多层面及不同等级的结构和功能网络。很多神经精神疾病均与脑网络有关, 癫痫已公认为网络疾病。对癫痫网络的研究可以从全新的角度深入了解癫痫的机制, 能更为精准定位发作起源的皮质, 改进外科治疗的计划, 提高疗效。今后有可能根据网络理论研制新药, 提高疗效。

目前有多种数学方法用于癫痫, 预期同步化及网络理论的发展, 对癫痫的产生及终止有更进一步的了解, 可以指导新的诊断和治疗方向^[1]。应进一步发展双变量及多变量时间序列的分析方法及图论的分析方法^[23]。创建规范化计算方法, 形成标准, 才能广泛用于临床。

致谢 本文有关算法名称的中文译名及其意义得到首都医科大学北京宣武医院陈佳博士的指导, 谨致谢意!

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Lehnutz K, Bialoneki S, Horstmann M-T, *et al.* Synchronization phenomena in human brain network. *Neuroscience Methods*, 2009, 183: 42-48.
- Niso G, Carrasco S, Gudii M, *et al.* What graph theory actually tells us about resting state interictal MEG epileptic activity. *NeuroImage: Clinical*, 2015, 8: 503-515.
- Nahvi M, Ardeshir G, Ezoji M, *et al.* An application of dynamical directed connectivity of ictal intracranial EEG recording in seizure onset zone localization. *J Neuroscience Methods*, 2023, 386: 109775.
- Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist*, 2012, 18(4): 360-370.
- Goodfellow M, Rummel C, Abela E, *et al.* Estimation of brain network ictogenicity predicts outcome from epilepsy surgery. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 29215.
- Iandlo G, Chaurasi N, Ntolkeras G, *et al.* Children undergoing repeated epilepsy surgery: An EEG source connectivity study. *Diagnostics*, 2011, 11: 1234.
- Guo D, Feng L, Yang Z, *et al.* Altered temporal variations of functional connectivity associated with surgical outcomes in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*. 2022, 10: 840481.
- Bernabei JM, Sinha N, Arnold TC, *et al.* Normative intracranial EEG maps epileptogenic tissue in focal epilepsy. *Brain*, 2022, 145: 1949-1961.
- Weiss SA, Postore T, Orosz I, *et al.* Graph theoretical measures of fast ripples support the epileptic network hypothesis. *Brain Communication*, 2022, 20,4(3): fcac101.
- Douw L, de Graot M, von Dellen E, *et al.* "Functional connectivity" is a sensitive predictor of epilepsy diagnosis after the first seizure. *PLOS One*, 2010, 5(5): e10839.
- Stam CJ, von Struaten ECW. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123: 1067-1087.
- Otsubo H, Ogawa H, Pang E, *et al.* A pediatrics epilepsy: an update on best practice. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021, 21(11): 1225-1240.
- Chari A, Seumarine KK, He X, *et al.* Drug-resistant focal epilepsy in children is associated with increased mode controllability of the whole brain and epileptogenesis regions. *Communication Biology*, 2022, 5: 394.
- 徐翠萍, 杜薇, 李勇杰. 癫痫患者大脑网络研究进展. *临床神经外科杂志*, 2014, 11(1): 232-234.
- Nissen IA, Stam CJ, Reineveld JC, *et al.* Identifying the epileptogenic zone in interictal resting-state MEG source-space networks. *Epilepsia*, 2017, 58(1): 134-148.
- Ofer I, LeRose C, Mast H, *et al.* Association between seizure freedom and default mode network reorganization in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 90: 238-246.
- van Dissen E, Otte WH, Stam CJ, *et al.* Electroencephalography based functional networks in newly diagnosed childhood epilepsies. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127: 2325-2332.
- Lariviere S, Rodriguez-Cruces R, Royer J, *et al.* Network-based

- atrophy modeling in the common epilepsies: a worldwide ENIGMA study. *Science Adv*, 2020, 6: eabc6457.
- 19 Engel Jr J, Thompson PM, Stern JM, *et al.* Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2015, 26(2): 186-194.
 - 20 Nie L, Jiang Y, Lv Z, *et al.* A study of brain functional network and alternance changes in temporal lobe epilepsy with and without focal to bilateral tonic-clonic seizure. *BMC Neurology*, 2022, 22: 4.
 - 21 Vega Zeloya L, Pastor JE, de Sola RG, *et al.* Inhomogeneous cortical synchronization and partial epileptic seizure. *Frontiers in Neurology*, 2014, 10: 00187.
 - 22 van Dellen E, Hillebrand A, Douw L, *et al.* Local polymorphic delta activity in cortical lesions causes global decreases in functional connectivity. *NeuroImage*, 2013, 83: 524-532.
 - 23 Hontmann MT, Bialonskis, Noenning N, *et al.* State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analysis of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiology*, 2010, 121: 172-185.
 - 24 Seung 著, 孙天齐 译. 神奇连接组你的大脑可以改变. 人民邮电出版社, 北京, 2022, 25: 37-43, 230-231.
 - 25 Wang ZJ, Noh BH, Kim ES, *et al.* Brain network analysis of interictal epileptiform discharges from ECoG to identify epileptogenic zone in pediatric patients with epilepsy and focal cortical dysplasia type II: a retrospective study. *Frontiers in Neurology*, 2022, 33: 901633.
 - 26 Kreil kamp BAK, McKavanagh A, Alonazi B, *et al.* Altered structural connectome in nonlesional newly diagnosed focal epilepsy. Relation to pharmacoresistance. *NeuroImage*, 2021, 29: 102564.
 - 27 van Dellen E, Dauw L, Hillebrand A, *et al.* Epilepsy surgery outcome and functional network alteration in longitudinal MEG: a minimum spanning analysis. *NeuroImage*, 2014, 86: 354-363.
 - 28 Schevon C, Cappsell J, Emerson R, *et al.* Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *NeuroImage*, 2007, 35(1): 140-159.
 - 29 Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, *et al.* Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *NeuroImage*, 2012, 61: 591-598.
 - 30 Lee DA, Lee HJ, Kim HC, *et al.* Alterations of structural connectivity and structural co-variance network in focal cortical dysplasia. *BMC Neurology*, 2021, 2: 330.
 - 31 Ren Y, Cong F, Ristaniemi T, *et al.* Transient seizure onset network for localization of epileptogenic zone: effective connectivity and graph theory-based analysis of ECoG data in temporal lobe epilepsy. *J Neurology*, 2019, 266(4): 844-859.
 - 32 Wilke C, Worrell G, He B. Graph analysis of epileptogenic network in human partial epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 84-92.
 - 33 Ortega GJ, Sola RG, Pastor J. Complex network analysis of human ECoG data. *Neuroscience Letters*, 2008, 447: 129-133.
 - 34 郭舒雯, 郝锋丽, 喻良, 等. 基于EEG信号的卷积神经网络在癫痫检测中的应用价值研究. *卒中与神经疾病*, 2023, 30(2): 193-197.
 - 35 Mormann F, Kreuz T, Rieke C, *et al.* On the predictability of epileptic seizure. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116: 569-587.
 - 36 Pourmotabbed H, Wheless JW, Babajami-Feremi A. Lateralization of epilepsy using intrahemispheric brain networks based on resting-state MEG data. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41: 2964-2979.
 - 37 González HFJ, Narasimkan S, Gooddale SE, *et al.* Arousal and salience network connectivity alterations in surgical temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*, 2023, 138: 810-820.
 - 38 Sinha N, Wang Y, de Silva NM, *et al.* Structural brain network abnormalities and the probability of seizure recurrence after epilepsy surgery. *Neurology*, 2021, 96: e758-e771.
 - 39 Li W, Jiang Y, Qin Y, *et al.* Altered resting state networks before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain Topography*, 2022, 35: 692-701.
 - 40 Sala-Padro J, Gifreu-Faixino A, Miro J, *et al.* Verbral learning and longitudinal hippocampal network connectivity in temporal lobe epilepsy surgery. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 854313.
 - 41 de Silva NM, Forsyth R, McEvay A, *et al.* Network reorganization following temporal lobe resection and relation with post-surgery seizure relapse: a longitudinal study. *Neuro Image: Clinical*, 2020, 27: 102320.
 - 42 Jeong W, Jin S-H, Kim M, *et al.* Abnormal functional brain network in epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 2014, 108: 1618-1626.
 - 43 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.
 - 44 Aydin U, Pallegirimo G, Ali OBK, *et al.* Magnetoencephalography resting state connectivity patterns as indicators of surgical outcome in epilepsy patients. *J Neural Engineering*, 2020, 17(3): 035007.
 - 45 Sun Y, Song Y, Ren H, *et al.* Synchronization clusters located on epileptic onset zones in neocortical epilepsy. *Acta Epileptologica*, 2022, 5(4): 233-224.

儿童首次非诱发性癫痫发作后的检查治疗及管理：三十余年来的变化与挑战



胡春辉, 林滨榕, 周有峰

福建医科大学妇儿临床医学院·国家区域医疗中心·福建省儿童医院(上海儿童医学中心福建医院)神经内科(福州 350014)

【摘要】 癫痫和癫痫发作长期以来有着共同的污名化历史,在近 20 世纪,癫痫患者才与精神障碍和神经退行性疾病患者一起被常规治疗。30 余年前,学者们还一直认为绝大多数首次非诱发性癫痫发作的患者,除非接受治疗,否则会出现更多的癫痫发作。直到 Hauser 研究报道,才发生了里程碑式的变化。然而针对首次非诱发性癫痫发作后的检查治疗,依然争论不止,未达成共识。本文旨在对近 30 余年来,儿童首次非诱发性癫痫发作后的检查治疗及管理中的变化与挑战作一综述,旨在提供可用数据及规范化管理流程。

【关键词】 癫痫;首次非诱发性癫痫发作;检查;治疗;管理

Workup, treatment and management of a first unprovoked seizure in children: changes and challenges over the past 30 years

HU Chunhui, LIN Binrong, ZHOU Youfeng

Department of Neurology, Fujian Children's Hospital (Fujian Branch of Shanghai Children's Medical Center), National Regional Medical Center, College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China

Corresponding author: HU Chunhui, Email: huchunhui1989@126.com

【Abstract】 Epilepsy and epileptic seizures have a long history of stigmatization. In the 20th century, epilepsy patients were treated as usual as patients with mental disorders and neurodegenerative diseases. More than 30 years ago, scholars still believed that most patients with a first unprovoked seizure would have more seizures unless they were treated. It was not taken place until Hauser's research reported that landmark changed. However, there is still controversy about workup and treatment for a first unprovoked seizure. No consensus was reached. This article is to review the changes and challenges in the workup, treatment and management of a first unprovoked seizure in children in the past 30 years in order to provide available data and standardized management process.

【Key words】 Epilepsy; A first unprovoked seizure; Workup; Treatment; Management

癫痫和癫痫发作长期以来有着共同的污名化历史,在近 20 世纪,癫痫患者才与精神障碍和神经退行性疾病患者一起被常规治疗。时至今日,癫痫的诊断仍然充满了情感、经济和社会方面的影响。因此,无论是在成人还是在儿童癫痫诊断中,都应首先解决这一问题。约 10% 患者在一生中至少会经历一次非诱发性癫痫发作,约 4% 在后续的某个时间段会被确诊为癫痫,40%~50% 首次癫痫发作的患者,可以确诊为癫痫^[1,2]。对于那些真正表现出孤立性事件的患者来说,诊断和治疗的方法在过

去 30 余年内发生了巨大变化。

直到 30 余年前,学者们还一直认为绝大多数只出现一次癫痫发作的患者,除非接受治疗,否则会出现更多的癫痫发作。这一观点因 Hauser 等人的研究,发生了里程碑式的变化^[3]。Hauser 等^[3] 研究表明只有少数青少年和成人一次癫痫发作会出现后续癫痫发作。20 余年前,采用同样的研究方法,在儿童身上也获得了类似的结果^[4]。虽然首次发作后进行治疗可降低复发风险,但不会改变癫痫发展、长期缓解及患者生活质量,不会改变长期预后^[5]。本综述旨在对近 30 余年来,儿童首次非诱发性癫痫发作后的检查治疗及管理中的变化与挑战作一综述,旨在提供可用数据及规范化管理流程。



1 背景

癫痫定义分为概念性定义和实用性定义,概念性定义指癫痫是一种具有长期致病倾向的慢性脑功能障碍性疾病。在存在长期致病倾向的前提下,至少需要1次非诱发性癫痫发作才能诊断癫痫^[6]。癫痫发作是指大脑神经元异常同步化放电而出现的短暂症状^[6]。在癫痫新的实用性定义中,诊断癫痫有3种情况^[7]。第一种指至少2次间隔24 h以上的非诱发性癫痫发作;第2种指一次非诱发性癫痫发作,并且在未来10年内,再次发作风险与两次无诱因的发作后的再发风险相当时(至少60%),即可诊断癫痫;如有过远期严重脑炎病史、头颅影像学显示明确病灶、脑电图有明确异常放电、患脑卒中至少1个月后的首次癫痫发作,均可在首次发作后即诊断癫痫并开始治疗,因为再发风险较高。第3种指首次癫痫发作即诊断某种癫痫综合征,如伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫。符合以上3种情况中的任何1种,即可诊断癫痫。

2 生物学基础

正常人脑内神经元电活动是非同步的,在癫痫发作中,一组神经元以异常、过度及同步化的方式放电。癫痫发作的表现取决于功能异常的神经元位置。兴奋性神经元通常在去极化后的不应期内对放电产生更大的抵抗,是抑制性神经元、兴奋性神经元内的电流变化和抑制性离子趋化剂负效应共同作用的结果。癫痫患者中的不应期缩短。所涉及的病理生理变化尚未完全理解,但可能导致一个特定的区域,即癫痫发作焦点。因首次非诱发性癫痫发作临床症状学及病因等与多次癫痫发作并无区别,故认为首次非诱发性癫痫发作与多次癫痫发作的病理生理学并无不同。

3 临床表现

在首次非诱发性癫痫发作中,最常见的癫痫发作类型为全面性强直阵挛发作,其次为局灶性发作继发全面性癫痫发作。复杂局灶性发作和不典型失神发作少见。典型失神发作、肌阵挛发作和失张力发作几乎从未出现于首次非诱发性癫痫发作中^[8]。热性惊厥是儿童常见的一种发热诱发的首次癫痫发作类型,但被定义为急性症状性发作或诱发性发作的一种形式。新生儿癫痫,定义为出生后一个月发生的癫痫,很难归类为无诱因发作,需要广泛评估,采取不同的管理方式。首次非诱发性癫痫发作

时间较长,达到癫痫持续状态的诊断标准,对这类患者的诊断评估需更广泛。

4 预后及并发症

首次非诱发性癫痫发作的儿童长期预后良好,只有不到一半的患者会复发,绝大多数在诊断后5年内病情缓解^[9]。当癫痫再次发生,50%发生在6个月内,80%发生在2年内,晚期再发并不常见^[10]。

首次非诱发性癫痫发作在病因学上可分为远程症状(涉及结构或代谢异常)或不明原因,癫痫病因决定长期预后。癫痫再发的风险因素包括远期严重脑炎或脑外伤病史、头颅影像学显示明确病灶、脑电图有明确异常放电^[11]。起病年龄、癫痫发作形式、24小时内癫痫发作次数、癫痫家族史、癫痫发作持续时间和既往有热性惊厥史不是癫痫复发的重要危险因素。

首次发作后使用慢性抗癫痫发作药物治疗可将复发风险降低约一半,但对长期预后没有影响。与新诊断的癫痫患者相比,首次癫痫发作的认知共患病的发生率要低得多,而神经发育障碍和脑瘫共患病率,并无区别^[12, 13]。首次非诱发性癫痫发作中癫痫猝死(Sudden unexpected death, SUDEP)的风险不高, SUDEP多发生在3次以上癫痫发作患者中^[14]。

5 鉴别诊断

首次非诱发性癫痫发作的诊断主要集中于3个方面:①是不是癫痫发作;②如果是癫痫发作,是不是无诱因的癫痫发作;③是不是首次无诱因的癫痫发作?

常见容易误诊疾病如晕厥、心因性发作、屏气发作、睡眠障碍等,仔细的病史询问及脑电图监测有助于鉴别^[15]。如果是癫痫发作,需确定是否为无诱因的癫痫发作,关键在于排除远程病因,如脑外伤或脑卒中,急性损伤引起的急性症状性癫痫,如感染、出血、中毒等。短暂癫痫发作的患者,如果迅速完全恢复到基线水平,则不太可能出现急性症状性癫痫。如果不能在30 min内恢复到基线水平,应立即对可能的原因进行广泛和紧急评估,同时不应忽视持续癫痫活动的可能性,包括非惊厥性癫痫持续状态。必须认识到,癫痫发作后24 h内发热仍符合发热性癫痫发作的标准,这类事件不应归类为无诱因发作。如果无诱因首次癫痫发作,根据仔细的病史询问,有40%~50%患者可确诊癫痫^[2]。如果事件被目击,目击者对患者事件中的行为是否是癫痫发作的确定至关重要。

6 辅助检查

对于首次非诱发性癫痫发作患者的诊断评估包括两部分：紧急检查和随后的门诊评估。应首先确认患者生命体征是否正常，没有进一步的癫痫活动。随后进行仔细病史询问和体格检查，确定影像学 and 实验室检查策略。

区分急性检查和非紧急检查很重要，毒理学筛查适用于紧急情况。对于恢复到基线的患者，急性检查简短。对于恢复到基线水平且体检时无神经功能缺损的患者，通常不需要进行急诊头颅计算机断层扫描。其他实验室检查的结果，包括血细胞计数、血糖和电解质等，应被视为常规检查。腰椎穿刺只在临床怀疑有脑膜炎或脑炎时进行。对首次非诱发性癫痫发作患者的选择性评估，脑电图被认为是评估儿童首次发作的标准。在首次非诱发性癫痫发作后进行的脑电图检查，异常率约为 40%~60%^[5]。关于首次非诱发性癫痫发作后的脑电图检查时间，在发病后 16 h 内进行，诊断率最高^[15]。高频振荡是预测癫痫最有力的候选标志物^[16-18]。

首次非诱发性癫痫发作的儿童约有 10%~20% 出现影像学异常^[1]。这些异常，一旦发现，一般不需要急性干预，但确实改变了复发风险。神经影像学对于首次出现局灶性癫痫发作症状、神经系统检查局灶性异常的儿童和婴儿具有较高的阳性检出率。如果儿童既往无异常病史，体格检查正常，考虑为遗传性癫痫相一致癫痫发作，其阳性检出率大大降低，且头颅磁共振检查优于计算机断层扫描^[5]。目前进行多模态成像检测，如功能磁共振联合脑电图检测，对首次非诱发性发作后癫痫的诊断有预测价值^[19]。

7 治疗及管理

7.1 首次非诱发性癫痫发作后是否需要治疗

当面对首次非诱发性癫痫发作时，患者家属会考虑许多影响是否进行抗癫痫治疗的因素。有些家庭出于对下一次癫痫发作的恐惧或焦虑、生活质量、智力、学习等问题的考虑，愿意开始抗癫痫治疗。有些家庭则不愿意寻求抗癫痫发作药物治疗，因为一旦开始抗癫痫治疗，存在相关风险包括：认知功能影响、脏器功能影响、体重增加、心理耻辱感等。因此，在是否开始治疗时，应将患者作为一个整体考虑，权衡治疗的风险及益处。

应向患者家属提供足够的信息，以便作出治疗决定。在首次非诱发性癫痫发作后开始服用抗癫

痫发作药物可能存在的风险。在大型前瞻性系列研究中，共纳入 1 443 例首次非诱发性癫痫发作的患者，均不确定是否继续治疗，患者被随机分为立即接受治疗组或仅在临床医生和患者认为确实必要时才接受治疗组。与延迟治疗组相比，立即治疗组患者报告至少 1 例不良事件的可能性达 8%，大多数事件可能与抗癫痫发作药物治疗有关^[9]。另一方面，早期治疗可有效降低癫痫复发的风险，而在复发风险较高的患者中，多数为脑电图异常和脑损伤的患者。因此，预防随后的癫痫发作的治疗依然是有争议的。即使早期抗癫痫发作药物治疗能在短期内减少复发，也不会改变癫痫发展、长期缓解及患者生活质量。因此，目前，只有在减少第二次发作风险的益处大于药物副作用、心理和社会行为影响等风险的情况下，才考虑在首次非诱发性癫痫发作后使用抗癫痫发作药物治疗^[5]。

7.2 首次非诱发性癫痫发作后哪些患者需要治疗

根据 2 次非诱发性癫痫发作、1 次癫痫发作且再发风险大于 60%、明确诊断癫痫综合征的情况下，则可以适时开始治疗。特别是有局灶性癫痫发作、远期严重脑炎或脑外伤病史、头颅影像学显示明确病灶、脑电图有明确异常放电等危险因素的儿童，其癫痫再发的危险性大于 60%，则可以开始治疗^[5]。然而，早期治疗可有效降低癫痫复发的风险，也不会改变癫痫发展、长期缓解及患者生活质量。在临床医生在与患者和家属讨论风险和益处后，决定开始抗癫痫发作药物治疗时，抗癫痫发作药物的选择应根据癫痫发作类型、脑电图及影像学表现、年龄、性别及共患病等情况，药物选择与新诊断癫痫没有区别。

7.3 首次非诱发性癫痫发作患儿的管理决策流程

治疗决策和管理需要个体化，不仅要基于进一步癫痫发作的统计风险，还要基于另一次发作的潜在后果，需要与慢性抗癫痫发作药物治疗等风险进行权衡。在首次非诱发性癫痫发作后，只有少数患者开始了慢性抗癫痫发作药物治疗，多数家属选择等待。在等待过程中，家属会经常焦虑，故提供家庭管理患儿的决策流程（图 1）和医疗保健者管理患儿的决策流程建议（图 2）^[5]。

8 未来与展望

癫痫再发风险的评估，依然是未来巨大的挑战。尽管越来越多与癫痫发病相关的细胞和分子机制被发现，但现有的治疗方法中没有任何方法可以预测癫痫的发生发展。目前在癫痫的早期预警、

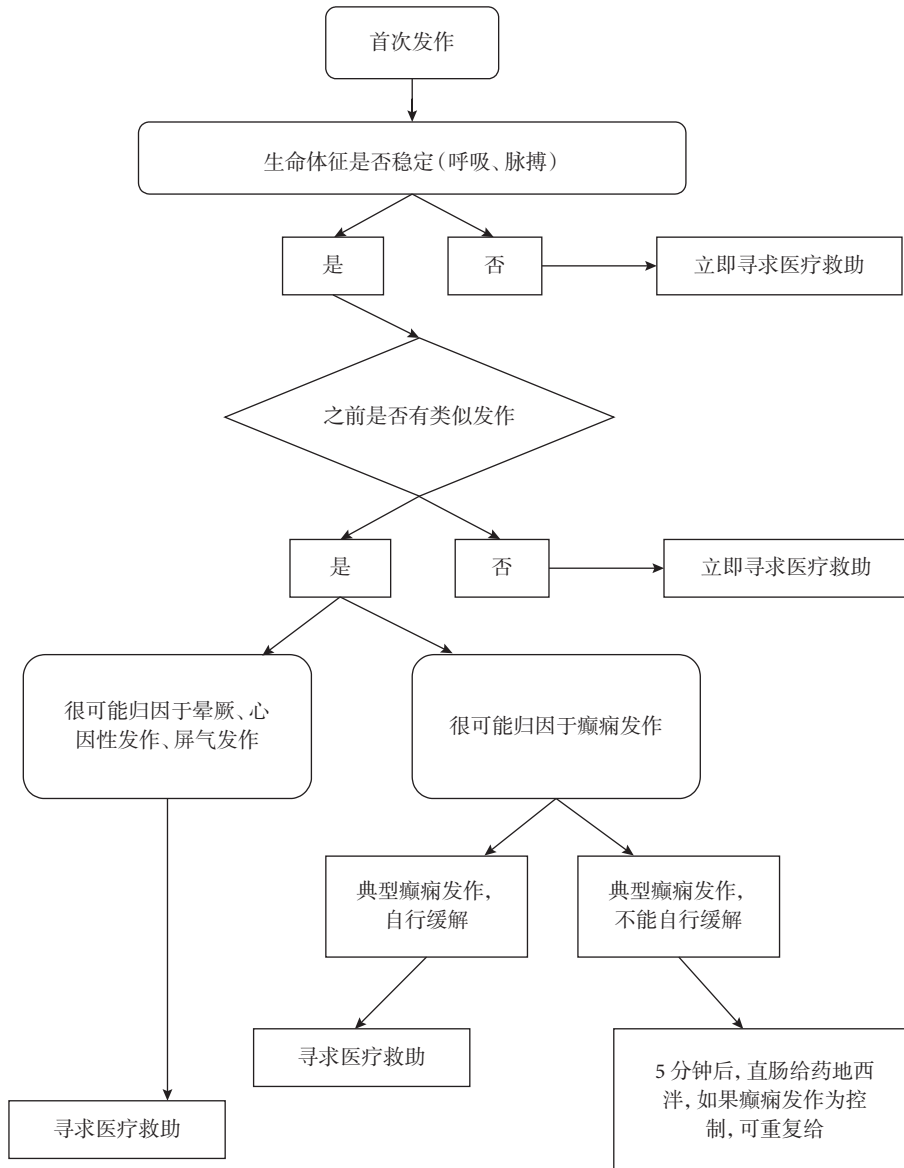


图 1 首次非诱发性癫痫发作后家庭管理患儿的建议决策流程

药物疗效评估以及癫痫预后评估等方面依然存在诸多难题。随着信息技术及检测手段的发展, 未来需聚集动物模型、多模式生物标志物面板、分析平台灵敏度、统计学方法和临床转化等多因素于一体, 发现更为明确的癫痫再发风险评估生物标志物, 精准评估癫痫发生发展的风险, 才能为患者提供最大利益。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, *et al.* Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2007, 69 (21): 1996-2007.

- 2 Falco-Walter J. Epilepsy—definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Seminars in Neurology*, 2020, 40 (06): 617-623.
- 3 Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, *et al.* Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med*, 1982, 307 (9): 522-8.
- 4 Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, *et al.* The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood an extended follow-up. *Pediatrics*, 1996, 98 (2 Pt 1): 216-25.
- 5 Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, *et al.* Diagnostic and therapeutic management of a first unprovoked seizure in children and adolescents with a focus on the revised diagnostic criteria for epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 2017, 32 (8): 774-788.
- 6 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46 (4): 470-2.
- 7 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55 (4): 475-482.

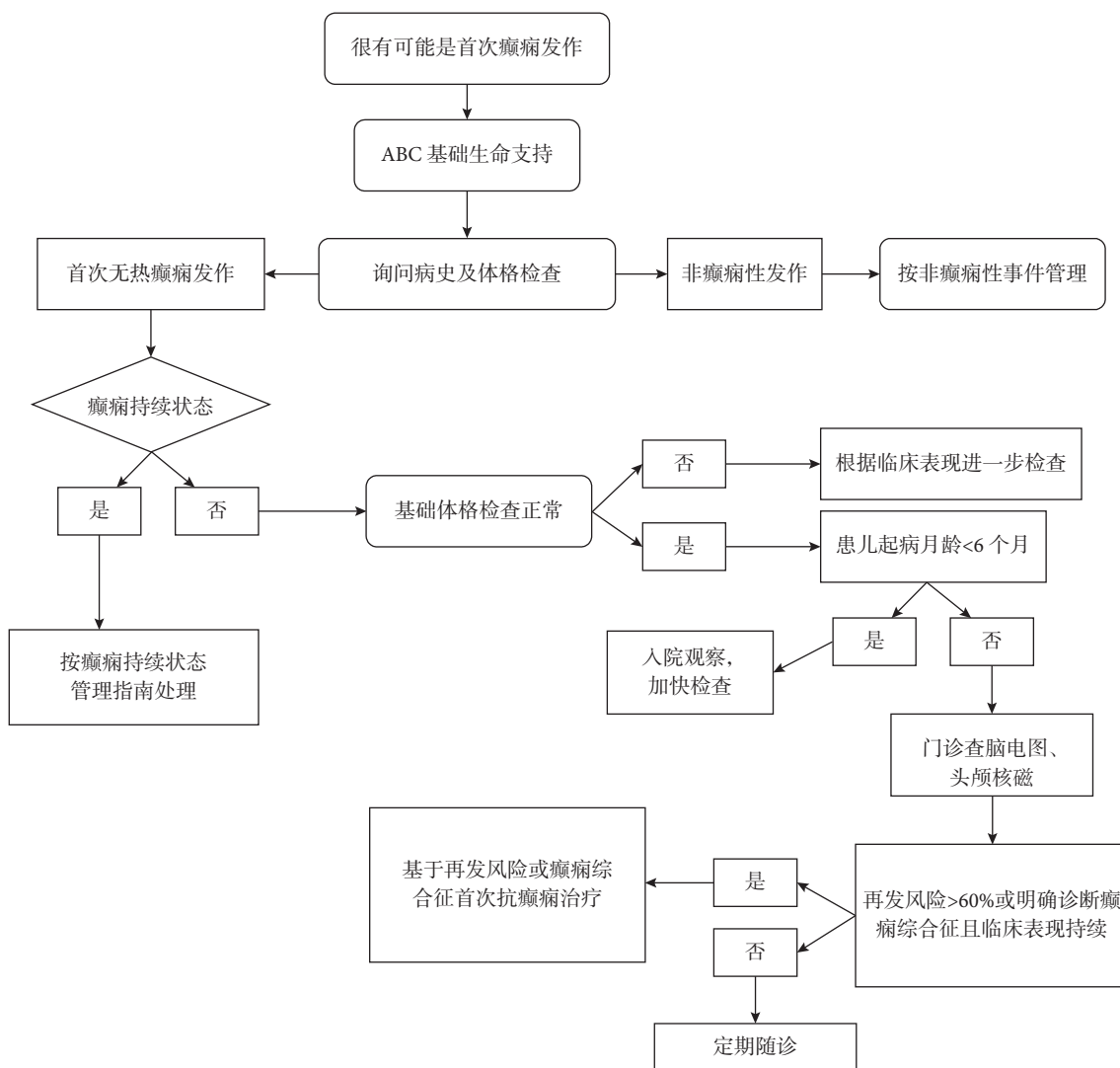


图 2 首次非诱发性癫痫发作后医疗保健者管理患儿的建议决策流程

8 Hirtz D, Ashwal S, Berg A, *et al.* Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*, 2000, 55 (5): 616-23.

9 Marson A, Jacoby A, Johnson A, *et al.* Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2005, 365 (9476): 2007-2013.

10 Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, *et al.* Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol*, 2000, 48 (2): 140-7.

11 Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, *et al.* Evidence-based guideline_ Management of an unprovoked first seizure in adults. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2015, 84 (16): 1705-13.

12 Sogawa Y, Masur D, O'Dell C, *et al.* Cognitive outcomes in children who present with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, 2010, 51 (12): 2432-2439.

13 Jason EÅ, Tomson T, Carlsson S, *et al.* Neurodevelopmental comorbidities and seizure control 24 months after a first unprovoked seizure in children. *Epilepsy Research*, 2018, 143: 33-40.

14 Sillanpää M, S. S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med*, 2010, 363 (26): 2522-9.

15 Llauroadó A, Santamarina E, Fonseca E, *et al.* How soon should urgent EEG be performed following a first epileptic seizure?. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 111: 107315.

16 Perucca P, Smith G, Santana-Gomez C, *et al.* Electrophysiological biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*, 2019, 123: 69-74.

17 Chen Z, Maturana MI, Burkitt AN, *et al.* High-Frequency Oscillations in Epilepsy: What Have We Learned and What Needs to be Addressed. *Neurology*, 2021, 96 (9): 439-448.

18 Ji Y, Zhang J, Lu H, *et al.* Correlation between scalp high-frequency oscillations and prognosis in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2023, 64 (3): 667-677.

19 Drenth GS, Jansen JFA, Gommer E, *et al.* Predictive value of functional MRI and EEG in epilepsy diagnosis after a first seizure. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 115: 107651.

• 综述 •

Rasmussen 脑炎免疫病理学研究进展



乔娇, 龚铭鲲, 唐重阳, 栾国明

首都医科大学三博脑科医院 癫痫中心 (北京 100093)

【摘要】 Rasmussen 脑炎 (Rasmussen encephalitis, RE) 是一种罕见的神经系统疾病 (患病率为 0.18/10 万), 主要影响儿童, 平均发作年龄为 6~7 岁, 临床表现为局灶性难治性癫痫、进行性的神经系统损害和认知功能下降。影像上主要是磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 体积和 T2/液体衰减反转恢复信号的序列增加, 之后进展为萎缩, 正电子发射断层扫描 (Positron emission tomography, PET) 显示一侧半球代谢从高转为低。病理学主要表现为神经元丢失, 血管淋巴袖套, 小胶质细胞结节, 其次 10% 的病例合并以皮质发育不良为主的双重病理。唯一的治疗方法是功能性半球切除术, 但会导致永久性的运动和认知功能缺陷, 免疫治疗只能暂且减缓, 目前对于 RE 病因和发病机制尚不清楚, 因此 RE 当前面临三大难题, 一是如何在出现半球萎缩和神经认知障碍之前进行早期诊断; 二是如何进行针对炎症的免疫治疗管理; 三是术后的康复治疗如何进行能使神经系统功能最大程度地恢复。最近几年越来越多的证据表明 RE 脑中免疫微环境的改变是促进疾病进展的主要原因。本文针对 RE 的免疫病理学研究阐释了 T 淋巴细胞, 小胶质细胞和星形胶质细胞在 RE 发生发展中的作用。

【关键词】 免疫病理学; Rasmussen 脑炎; 癫痫

Research advancement on immunopathology and characteristic double pathology of Rasmussen encephalitis

QIAO Jiao, GONG Mingkun, TANG Chongyang, LUAN Guoming

Epilepsy Center, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China

Corresponding author: LUAN Guoming, Email: luangm@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Rasmussen's encephalitis (RE) is a rare neurologic disorder, with an incidence of 0.18 per 100,000 population, primarily affecting children, with an average onset at 6-7 years of age. Clinical manifestations include focal refractory epilepsy, progressive neurological deterioration, and cognitive decline. In imaging, magnetic resonance imaging (MRI) typically shows an increase in volume and sequences with T2/fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) signal, followed by atrophy. Positron emission tomography (PET) demonstrates a decline in metabolism in one hemisphere. Pathologically, neuronal loss, perivascular lymphocytic cuffing, and small glial nodules are prominent, with 10% of cases exhibiting dual pathology, primarily cortical dysplasia. Functional hemispherectomy remains the only therapeutic option, albeit resulting in permanent motor and cognitive deficits. Immunomodulatory therapy provides only temporary relief. Currently, the etiology and pathogenesis of RE remain unclear, presenting three major challenges: early diagnosis before hemisphere atrophy and neurocognitive impairment, managing immune therapies targeting inflammation, and determining rehabilitation post-surgery to maximize neurological recovery. Emerging evidence suggests that alterations in the brain's immune microenvironment play a pivotal role in disease progression. This article focuses on the immunopathological aspects of RE, elucidating the roles of T lymphocytes, small glial cells, and astrocytes in the development of RE.

【Key words】 Immunopathology; Rasmussen's encephalitis; Epilepsy

Rasmussen 脑炎 (Rasmussen encephalitis, RE)

是一种罕见的、好发于儿童的单侧大脑半球萎缩性神经系统疾病。RE 临床表现为药物难治性癫痫、进行性神经功能损害和认知下降。随着病情进展, 约一半患者会出现持续性部分性癫痫 (Epilepsia partialis continua, EPC)。依据大脑半球萎缩程度

DOI: 10.7507/2096-0247.202312002

基金项目: 北京脑科学与类脑研究中心科研合作项目 (2020-NKX-XM-02)

通信作者: 栾国明, Email: luangm@ccmu.edu.cn



和临床表现差异, RE 可分为前驱期、急性期和后遗症期^[1]。由于 RE 对几乎所有的抗癫痫发作药物耐药, 大脑半球手术可能是控制 RE 患者癫痫发作、改善认知发育的唯一有效方法^[2]。

目前 RE 的发病机制仍不清楚, 一些 RE 患者曾被发现存在病毒感染的证据或自身免疫抗体, 学界据此提出了病毒感染学说和抗体介导的自身免疫学说^[3-6]。RE 患侧大脑半球的主要组织病理特点为血管周围淋巴细胞套袖样改变, 反应性星形胶质细胞出现, 小胶质细胞大量激活伴结节形成, 同时伴有神经元死亡和噬神经元现象^[1]。Prodo 等^[7]则根据 RE 组织病理特点提出了 RE 的病理分期标准: 0 期, 正常皮层; 1 期, 微小/局灶性炎症, 神经元、血管周围轻中度淋巴细胞浸润伴轻度小胶质细胞活化、星形胶质细胞增生; 2 期, 皮质全层炎性病灶, 淋巴细胞浸润增多伴血管周围淋巴袖套, 弥漫性星形胶质细胞增生、小胶质细胞激活, 中/重度神经元丢失; 3 期, 皮质显著萎缩, 局灶皮质海绵样变性, 淋巴细胞浸润减少, 重度神经元丢失, 全层弥漫性星形胶质细胞增生、不同程度小胶质细胞激活; 4 期, 广泛的皮质空泡和层状变性, 神经元完全丢失或者消失, 空泡间隔处星形胶质细胞增生。

近期有学者提出 RE 的发生发展可能系 T 细胞毒性反应及小胶质细胞和星形胶质细胞介导的先天免疫反应共同作用的结果^[8]。本文将分析这三类细胞在 RE 疾病进展中所扮演的重要角色(图 1)。

1 CD8⁺T 细胞的毒性作用

RE 病理分期研究和对手术采集的脑标本进行的定量分析都证实了 T 细胞的密度与疾病持续时间负相关, 即 RE 的炎症反应在疾病早期最为显著^[7,9]。相当一部分 RE 发病机制研究提出抗体驱动的主要组织相容性复合体 I (Major histocompatibility complex, MHC I) 限制性 CD8⁺T 细胞攻击受累半球中的神经元和星形胶质细胞导致疾病的发生^[10-14]。

Troscher 等^[13]对早期 RE 脑组织进行转录组分析, 提出 CD8⁺T 细胞的毒性作用是由小胶质细胞结节诱导的。疾病早期 3~7 个小胶质细胞形成原发性结节, 此时小胶质细胞已由 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR), 主要是 TLR3 与 TLR7, 激活并上调炎症基因, 产生促炎细胞因子和趋化因子。T 细胞浸润后与活化的小胶质细胞混合形成继发性结节。在这些继发性结节中, 神经元被细胞毒性 T 淋巴细胞 (Cytotoxic T lymphocyte, CTL) 攻击并死亡, 并被周围的小胶质细胞吞噬^[13,15]。同时

CD8⁺T 细胞分泌 IFN- γ 、IL-1 β 促进炎症反应, 激活神经元中信号传导与转录激活因子 1 (Signal transducers and activators of transcription 1, STAT1) 和下游的趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2), 从而驱动吞噬细胞清除突触^[13]。因此阻滞 STAT1/CCL2 信号传导可能是 RE 治疗的新方向^[16]。

对于 T 细胞是杀伤神经元的机制, Bien 等^[15]利用免疫组化发现 RE 组织中 CD8⁺T 细胞周围有颗粒酶 B 表达, 首次提出了 MHC I 类限制性 CD8⁺T 细胞识别抗原后释放穿孔素与颗粒酶诱导神经元死亡。

Takahashi 等^[17]在早期 RE 患者的脑脊液中检测到高水平的 IFN- γ 、IL-12。INF- γ 可使巨噬细胞分泌 IL-12 与 TNF- α , 而 IL-12 可促进辅助 T 细胞 (Helper T cell, Th1) 的增殖。2013 年 Owens 等^[18]有人名的角标放在等字后面, 没有人名的放在句尾通过定量聚合酶链式反应 (qPCR) 检测 mRNA 水平发现 IFN- γ 、CCL5、CCL22、CCL23、CXCL9、CXCL10、Fas 配体等在 RE 中相对较高, 且与 RE 患者的病程呈负相关, 由此确定了 Th1 细胞在 RE 早期就已涉及。2015 年同组研究者又利用流式细胞学分析对比脑组织和外周血中淋巴细胞 (Peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 的 CD3⁺T 细胞亚群, 发现 RE 脑组织中 $\gamma\delta$ -T 细胞所占的比例高于 PBMC, 超过 90% 的 $\gamma\delta$ -T 细胞属于 V δ 1 类^[19]。 $\gamma\delta$ -T 细胞可直接识别并结合抗原, 是响应促炎细胞因子而首批穿过血脑屏障的免疫细胞^[20]。由此可见, RE 疾病的发生发展实际上可能是多种 T 淋巴细胞共同作用的结果。

2 小胶质细胞的激活

小胶质细胞结节被认为是 RE 最具特征的病理标志之一^[21]。早期的一项研究利用与激活小胶质细胞结合的 11C (R)-PK11195 配体的 PET 扫描, 将 RE 患者大脑中的炎性改变可视化, 发现 11C-(R)-pk11195 配体在患侧半球的弥漫性增加^[22]。小胶质细胞激活究竟是癫痫发作的因还是果, 以及在癫痫发作过程中对神经网络的影响尚不明确^[23]。但小胶质细胞的重要性不言而喻, 因为其在 RE 早期驱动炎症反应与炎性小体释放中都发挥了关键作用^[13]。

Ramaswamy 等^[24]研究发现小胶质细胞在炎性激活剂的作用下, NLRP1、NLRP3、NLRP4 和 casp1 的 mRNA 转录物表达显著增加, 而星形胶质细胞和神经元则不会。RE 脑组织中也检测到了 IL-1 β 、Caspase-1 等炎性因子, 这意味着小胶质细胞的

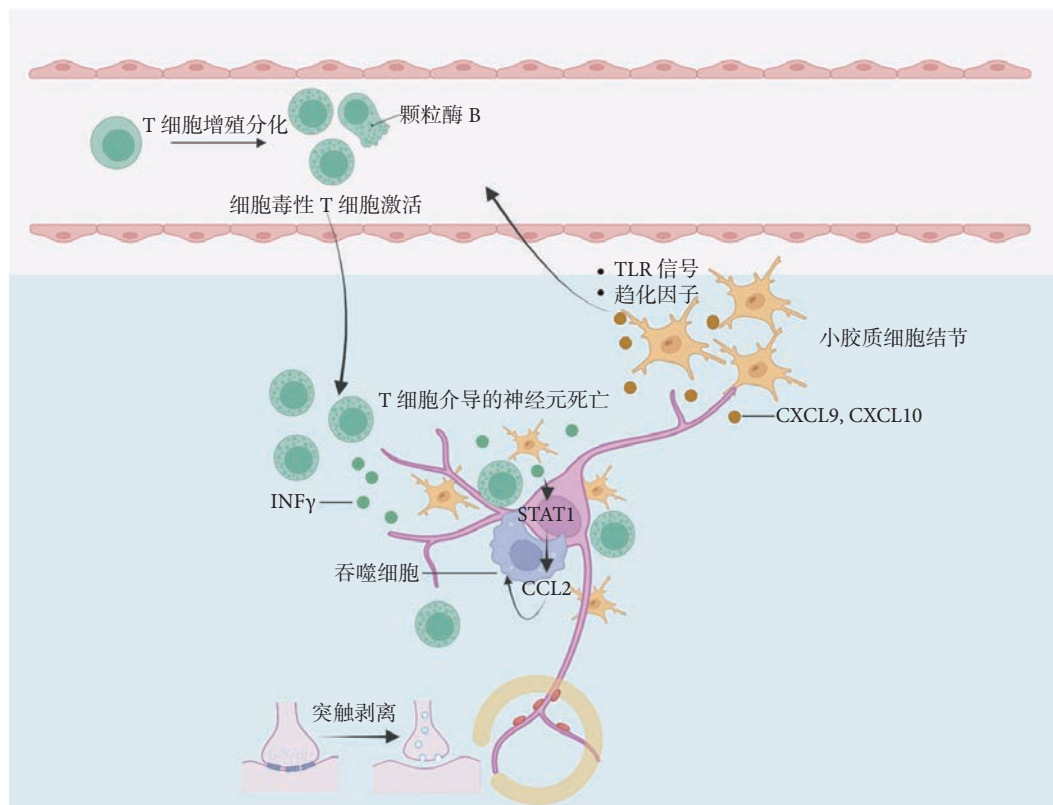


图1 小胶质细胞激活后，形成原发结节，胞内的 Toll 样受体系统启动，上调炎症基因，促进小胶质细胞分泌趋化因子，炎性小体等，这种环境促进 T 细胞增殖分化并迁移到脑实质中，掺入小胶质细胞结节中，形成继发结节。RE 脑实质中大多是 CD8⁺ 毒性 T 细胞，其分泌 INF- γ 进一步激活 STAT1-CCL2 信号传导通路，导致吞噬细胞剥离神经元上的突触。另一种方式是 CD8⁺ 毒性 T 细胞依赖颗粒酶 B 直接攻击神经元。

炎性激活作用与 RE 密切相关^[13,24-25]。Troscher 等^[13]的研究结果表明，病理 0 期小胶质细胞内 toll 样受体 (TLR7, TLR3) 的上调为病理 1 期 T 细胞浸润和攻击神经元提供了微环境，之后 T 细胞调节胶质细胞结节内的炎症环境并分泌干扰素 (Interferon, IFN)，使得炎性小体和趋化因子逐渐激活，炎症侵袭的范围从皮质局灶扩展到全层。Carlos 等^[26]通过膜片钳观察到 RE 患者锥体神经元过度兴奋，此现象可能与小胶质细胞激活相关的泛连接蛋白 (pannexin) 有关。近期 Westfall 等利用单核核糖核酸测序 (snRNA-seq) 评估两例 RE 的脑组织样本，结果与 Troscher 等人对早期的小胶质细胞结节的微阵列基因集富集分析一致^[13,27]。同年另有 Leitner 等^[28]在 RE 中发现了几个罕见的、可能致病的变异 (VUS; ANGPTL7/MTOR, SCN1A, FCGR3B, MTOR)，与非 RE 组织相比，RE 的测序样本结果显示树突状细胞和自然杀伤细胞之间串扰显著激活。

由此可见，RE 脑组织中小胶质细胞过度表达，并且参与了 MHC-I、II 型抗原呈递、细胞因子 (干扰素家族) 信号传导以及 T 细胞活化，细胞毒性的调控等。

3 星形胶质细胞激活与缺失

在 RE 皮质受损的各个阶段中，星形胶质细胞可能表现出显著的异常激活或缺失^[7]。研究证实 RE 中星形胶质细胞缺失不是癫痫发作或非特异性炎症反应的结果，而是 RE 特有表现，因为在局部皮质发育不良和海马硬化患者中均未发现星形胶质细胞大量丢失的区域。星形胶质细胞的缺失很可能与细胞毒性 T 细胞相关^[11]。另有研究通过钙离子荧光探针发现 RE 患者皮质的星形胶质细胞存在大量自发钙振荡，而在正常大鼠皮质星形胶质细胞则不具有类似的振荡，这强调了钙缓冲的变化与星形胶质细胞异常的联系^[29]。

其次，星形胶质细胞分泌的 γ -氨基丁酸和谷氨酸两种神经递质在癫痫过程中起关键作用，肥大的星形胶质细胞可以通过谷氨酸释放或通过上调腺苷的关键调节因子腺苷激酶来加重或诱导癫痫发作^[30]。腺苷激酶过度表达导致的腺苷缺乏可能是导致患者耐药性局灶性癫痫发作、炎症和认知恶化的重要因素^[31-32]。进一步研究发现 RE 脑炎患者的病灶组织中腺苷 A2A 受体上调和 GLT1 下调与神经

元细胞死亡相关^[33]。

皮质发育不良等其他病理因素可能累及双侧半球,当炎症与其他病理因素同时存在时,经典的半球切除术可能无法控制癫痫发作,因此未来针对 RE 双重病理特征的研究会在改善治疗方式和患者预后方面具有重要意义。

4 总结

自 1958 年 Rasmussen 教授首次报道这一特殊的脑炎病例以来,迄今已逾半个世纪^[34]。药物通常只能延缓疾病进展,罹患此病的儿童若不在疾病早期选择手术干预,持续的癫痫发作会导致不可逆的神经功能损伤。然而,手术干预也会可能导致难以避免的后遗症,如偏盲,偏瘫,失语等^[35]。因此,根据 RE 发病机制去寻找一种能阻止疾病进展的新型药物至关重要。

但 RE 发病率很低,全球各大中心所获得的临床样本量都很小,这成为了制约 RE 基础研究进展的关键因素。2011 年欧洲的几家医学院启动了一项国际组织转移计划并建立样本库,收集了约 30 例 RE 患者的组织供学者研究^[36]。希望未来国内外加强合作与交流,尽快拨开 RE 发病机制的迷雾。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, *et al.* Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet Neurology*, 2014, 13(2): 195-205.
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*, 2005, 128(Pt 3): 454-471.
- Jay V, Becker LE, Otsubo H, *et al.* Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis): detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Neurology*, 1995, 45(1): 108-117.
- Power C, Poland SD, Blume WT, *et al.* Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet*, 1990, 336(8726): 1282-1284.
- Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, *et al.* GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 2001, 57(8): 1511-1514.
- Atkins MR, Terrell W, Hulette CM. Rasmussen's syndrome: a study of potential viral etiology. *Clin Neuropathol*, 1995, 14(1): 7-12.
- Pardo CA, Vining EP, Guo L, *et al.* The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia*, 2004, 45(5): 516-26.
- Tang C, Yang W, Luan G. Progress in pathogenesis and therapy of Rasmussen's encephalitis. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 761-766.
- Bien CG, Urbach H, Deckert M, *et al.* Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology*, 2002, 58(2): 250-257.
- Schwab N, Bien CG, Waschbisch A, *et al.* CD8+ T-cell clones dominate brain infiltrates in Rasmussen encephalitis and persist in the periphery. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1236-1246.
- Bauer J, Eiger CE, Hans VH, *et al.* Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis. *Annals of Neurology*, 2007, 62(1): 67-80.
- Schneider-Hohendorf T, Mohan H, Bien CG, *et al.* CD8(+) T-cell pathogenicity in Rasmussen encephalitis elucidated by large-scale T-cell receptor sequencing. *Nature Communications*, 2016, 7: 145-152.
- Troscher AR, Wimmer I, Quemada-Garrido L, *et al.* Microglial nodules provide the environment for pathogenic T cells in human encephalitis. *Acta Neuropathologica*, 2019, 137(4): 619-635.
- Kebir H, Carmant L, Fontaine F, *et al.* Humanized mouse model of Rasmussen's encephalitis supports the immune-mediated hypothesis. *Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(5): 2000-2009.
- Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, *et al.* Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*, 2002, 51(3): 311-318.
- Di Liberto G, Pantelyushin S, Kreutzfeldt M, *et al.* Neurons under T Cell Attack Coordinate Phagocyte-Mediated Synaptic Stripping. *Cell*, 2018, 175(2): 458-471.
- Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, *et al.* A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNFalpha, and Granzyme B in CSF. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1419-1431.
- Owens GC, Huynh MN, Chang JW, *et al.* Differential expression of interferon-gamma and chemokine genes distinguishes Rasmussen encephalitis from cortical dysplasia and provides evidence for an early Th1 immune response. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 56.
- Owens GC, Erickson KL, Malone CC, *et al.* Evidence for the involvement of gamma delta T cells in the immune response in Rasmussen encephalitis. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 134.
- Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 51-76.
- Wirenfeldt M, Clare R, Tung S, *et al.* Increased activation of Iba1+ microglia in pediatric epilepsy patients with Rasmussen's encephalitis compared with cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis*, 2009, 34(3): 432-440.
- Banati RB, Goerres GW, Myers R, *et al.* [11C](R)-PK11195 positron emission tomography imaging of activated microglia in vivo in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*, 1999, 53(9): 2199-2199.
- Eyo UB, Murugan M, Wu LJ. Microglia-Neuron Communication in Epilepsy. *Glia*, 2017, 65(1): 5-18.
- Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, *et al.* Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 152.
- Tang C, Wang X, Deng J, *et al.* Increased inflammasome-activated pyroptosis mediated by caspase-1 in Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Res*, 2021, 179: 106843.
- Cepeda C, Chang JW, Owens G C, *et al.* In Rasmussen encephalitis, hemichannels associated with microglial activation are linked to cortical pyramidal neuron coupling: a possible mechanism for

- cellular hyperexcitability. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(2): 152-163.
- 27 Westfall JJ, Schwind WN, Sran S, *et al*. Molecular and spatial heterogeneity of microglia in Rasmussen encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 168.
- 28 Leitner DF, Lin Z, Sawaged Z, *et al*. Brain molecular mechanisms in Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*, 2023, 64(1): 218-230.
- 29 Manning T, Sontheimer HJG. Spontaneous intracellular calcium oscillations in cortical astrocytes from a patient with intractable childhood epilepsy (Rasmussen's encephalitis). *Glia*, 1997, 21(3): 332-337.
- 30 Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 7-35.
- 31 Luan G, Gao Q, Guan Y, *et al*. Upregulation of adenosine kinase in Rasmussen encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(11): 1000-1008.
- 32 Luan G, Wang X, Gao Q, *et al*. Upregulation of Neuronal Adenosine A1 Receptor in Human Rasmussen Encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(8): 720-731.
- 33 He X, Chen F, Zhang Y, *et al*. Upregulation of adenosine A2A receptor and downregulation of GLT1 is associated with neuronal cell death in Rasmussen's encephalitis. *Brain Pathol*, 2020, 30(2): 246-260.
- 34 Rasmussen T, Olszewski J, Lloydsmith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*, 1958, 8(6): 435-445.
- 35 Bien CG, Widman G, Urbach H, *et al*. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*, 2002, 125(Pt 8): 1751-1759.
- 36 Kruse CA, Pardo CA, Hartman AL, *et al*. Rasmussen encephalitis tissue transfer program. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 1005-1007.

癫痫持续状态导致大脑损伤机制及治疗靶点的研究进展



姜英楠¹, 郭佳¹, 孔庆霞², 黄书然³

1. 济宁医学院临床医学院 (济宁 272000)
2. 济宁医学院附属医院 神经内科 (济宁 272000)
3. 济宁医学院附属医院 重症医学科 (济宁 272000)

【摘要】 癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 则可造成中枢神经系统永久性神经元脑损伤, 但是其损伤机制尚未完全阐明, 解决这一问题将有助于寻找更多 SE 治疗靶点, 使数千万癫痫病人获益。SE 导致大脑神经元损伤的途径在神经炎症、细胞自噬、凋亡和焦亡、胶质细胞的增生和类别转化、大脑内神经递质的变化等方面有新进展, 这将有益于发现治疗 SE 的新靶点, 从而为研发新型抗癫痫发作药物奠定了基础。

【关键词】 癫痫持续状态; 大脑损伤; 治疗靶点; 神经炎症; 细胞自噬

Research progress on the mechanism and therapeutic targets of brain injury caused by status epilepticus

JIANG Yingnan¹, GUO Jia¹, KONG Qingxia², HUANG Shuran³

1. Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining 272000, China
2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China
3. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China

Corresponding author: HUANG Shuran, Email: isabeir@163.com

【Abstract】 Epilepsy is one of the most common neurological disorders, and status epilepticus (SE) can lead to permanent neuronal brain damage in the central nervous system, but the mechanism is not clear. Solving this problem will help to find more SE therapeutic targets, benefiting tens of millions of epilepsy patients. The pathway of SE leading to neuronal damage in the brain has made new progress in neuroinflammation, autophagy, apoptosis and pyroptosis, glial cell hyperplasia and category transformation, and changes in neurotransmitters in the brain, which will be beneficial to the discovery of new targets for the treatment of SE, thus laying a foundation for the development of new anti-epileptic drugs.

【Key words】 Status epilepticus; Brain damage; Therapeutic target; Neuroinflammation; Cell autophagy

癫痫是一种由于大脑神经元异常放电导致大脑功能障碍的一类疾病, 根据流行病学资料, 全球受癫痫影响的人口数量高达世界人口的 1%, 在我国癫痫是仅次于头痛的第二大神经系统疾病, 患者总数高达 900 万人, 每年还有 65 ~ 70 万新发癫痫, 新发癫痫人数预计会逐年增加。癫痫持续状态 (Status epilepticus, SE) 是一种神经系统急症, 其特征是持续癫痫活动或频繁发作, 未恢复基线, 年发病率为每 10 万人 10 ~ 41 例, 可导致中枢神经系统

永久性神经元脑损伤^[1], 产生急性或慢性后遗症。

SE 的管理必须包括三个支柱: 停止癫痫发作、稳定患者以避免继发性病变和治疗潜在的原因^[2]。抗癫痫发作药物依然是治疗癫痫的最基本治疗方法。近几十年, 多种新型抗癫痫发作药物的出现显著提高了药物的耐受性, 但仍有约 30% 的癫痫患者不能通过药物治疗控制病情, 给患者及其家庭带来了巨大的心理和经济负担, 因此进一步深入研究 SE 对大脑的损伤机制、寻找潜在的治疗位点, 从而改善癫痫患者的预后显得尤为重要。本文对近年来研究发现的 SE 导致大脑神经元损伤的途径以及潜在治疗靶点作一综述。

文献报道的 SE 导致大脑神经元损伤的途径有



神经炎症、细胞自噬、凋亡和焦亡、胶质细胞的增生和类别转化、大脑内神经递质的变化等，下文将对近几年产生的新进展做逐条论述，并且我们将对相关途径新发现的治疗靶点进行总结。

1 SE 与神经炎症

近几十年来，研究报道炎症在癫痫中起关键作用，减轻 SE 导致的神经炎症是重要的治疗目标。动物实验和长期临床观察均表明，神经炎症在癫痫发病时迅速发生并且持续存在，可导致 SE 的急性和长期后遗症。在 SE 动物模型中，使用抗炎药物进行干预可以控制癫痫，减轻癫痫的持续时间和严重程度^[3]。接下来介绍几种炎症因子在 SE 中的具体作用，以肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和高迁移率蛋白 B1 (High mobility group protein B1, HMGB1) 为例。

TNF- α 是一种促炎因子，促进癫痫发作和相关的病理变化，而 miR-155 是一种炎症相关的短链非编码 RNA，可在转录后水平调控炎症的表达。Tao-Ran Li 在研究颞叶癫痫的过程中，利用 qRT-PCR 测定模型动物和患者海马中的 miR-155 和 TNF- α 的水平，发现 miR-155 和 TNF- α 呈现平行表达模式，说明两者存在交互关系，miR-155/TNF- α 轴可能是 TLE 的一个新的治疗靶点^[4]。相关动物实验和临床实践证明了这一观点，例如有研究给予 SE 小鼠靶向 miRNA-155 拮抗剂可获得缓解^[5]。TNF 抑制剂的临床应用经验仅限于 Rasmussen 脑炎，11 例患者中显示出 45% 的缓解率，但是 TNF 抑制剂的神经系统不良反应如可能导致炎性脱髓鞘疾病限制了它的应用^[6]。

HMGB1 是神经免疫系统的关键调控因子，参与了神经系统疾病的进展^[7]。在癫痫发病过程中，HMGB1 是最具影响力的促炎细胞因子之一，通过多种受体影响炎症的发生发展，包括 toll 样受体 2、toll 样受体 4、toll 样受体 9 和晚期糖基化终末产物受体。甘草酸作为 HMGB1 抑制剂，应用于 SE 小鼠后，检测到小鼠血清和海马中的 HMGB1 表达量显著下降，显著减轻了小鼠海马和血脑屏障的损伤^[8]。动物实验发现，抗-HMGB1 单抗是治疗地西洋-难治性 SE 的安全有效的药物，治疗前高水平 HMGB1 浓度是治疗反应性好的预测因子，且抗-HMGB1 单抗和地西洋联合应用显示出协同治疗效果，然而，由于 HMGB1 在转录中的作用，其应用于临床的安全性尚待进一步评估^[9]。

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠能够减轻神经

系统疾病导致的颅脑损伤。在 SE 治疗中，有动物实验表明，神经节苷脂钠可能通过 TLR4-MyD88 信号通路发挥神经保护作用，SE 大鼠在应用神经节苷脂钠后炎症相关因子的表达下降，认知功能障碍也得到改善^[10]。

2 SE 与细胞自噬

细胞自噬是细胞利用双重膜结构的自噬小泡将细胞器和损坏的蛋白质送到溶酶体，再将降解产物循环利用的过程^[11]。相关实验发现，与自噬有关的 LC3、ATG5 及 Beclin-1 会在 SE 大鼠的海马组织中高表达，这表明自噬可能是 SE 后神经元损伤的一个环节。文献资料表明，上文提到的 HMGB1 在细胞自噬中扮演关键角色，可诱导自噬的发生。HMGB1 中和抗体可以改善癫痫小鼠异常脑电波形，减轻 CA1 区海马神经元损伤，表明 HMGB1 中和抗体对癫痫小鼠海马神经元具有保护作用^[12]，其保护机制可能通过抑制神经炎症和细胞自噬等多途径起作用。

近年来研究发现，一些药物如天麻素、黄芩苷的神经保护机制与细胞自噬有关：天麻素是天麻中最重要的生物活性成分，临床用于治疗头痛、头晕等疾病。有研究显示在双侧颈总动脉结扎诱导的血管性痴呆模型中，天麻素通过抑制自噬减轻海马神经元损伤。国内有动物实验发现，天麻素可降低 Beclin-1、LC3 表达，降低程度与天麻素剂量相关，提示天麻素可能对 SE 后脑损伤具有保护作用^[13]。黄芩苷是中药黄芩中主要的黄酮类化合物之一，药理作用多样，例如抗氧化剂、光保护剂、神经保护剂、抗菌剂、抗肝毒性和抗癌作用。有趣的是，还有动物实验发现黄芩苷可以上调癫痫大鼠海马神经元的自噬活性，进而挽救癫痫大鼠的海马神经细胞^[14]。可见，自噬的抑制和过度激活都可影响 SE 的进展。

3 SE 与细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡，凋亡过程中程序性细胞死亡因子 4 (Programmed cell death 4, PDCD4) 扮演了重要角色，参与了许多重要的生物过程如组织更新、胚胎发育等。相关研究表明 PDCD4 可以保护大脑神经元、减轻神经元的损伤，这种保护作用作为上游分子调控神经元的凋亡和自噬而产生的，这一发现对于理解中枢神经系统疾病的发生发展从而治疗疾病有非常重要的作用。相关动物实验分析了 SE 大鼠海马组织，发现

PDCD4 表达增多, 且其变化趋势与自噬和凋亡水平呈现正相关, 这为 PDCD4 参与大鼠 SE 后神经元的自噬和凋亡提供了证据^[15]。研究发现, PDCD4 对小鼠 SE 模型中的自噬起抑制作用, 过表达 PDCD4 延长了小鼠的癫痫发作潜伏期^[16]。

最近的研究发现 Rev-erbs 蛋白也与凋亡相关, Rev-erbs 是昼夜节律的关键调节因子并通过多种途径影响中枢神经系统疾病的易感性及损伤、恢复过程, Rev-erbs 在 SE 中表达减少加剧了神经损伤, 这种损伤可能是通过神经炎症和细胞凋亡介导的。早期激活 Rev-erbs 可能具有一定的治疗效果^[17-18]。

有研究证明重组人红细胞生成素在 SE 中通过抗凋亡、促存活发挥神经保护作用, 具体机制为其可以调控 XIAP 的表达水平进而介导线粒体凋亡途径, 这种调控可能是通过活化 PI3K/Akt 通路来实现的^[19]。

4 SE 与细胞焦亡

细胞焦亡以半胱天冬酶-1 的参与为特征, 伴随有炎症因子的表达增加, 是一种新的程序性细胞死亡方式。Lu Xia 等通过实验探究了焦亡与癫痫的关系, 使用生物信息学分析技术发现 Casp1、IL1b、Pycard、Gsdmd、Nlrp3、Casp4、Mefv、Aim2、Tlr2、Tlr3 和 Tlr4 等焦亡相关分子的表达在 SE 后显著增加, 这提示焦亡通路可能与癫痫密切相关。Gasdermin D 和 Gasdermin E 作为焦亡的关键执行分子, 将有助于了解癫痫的发病机制, 可能成为研制抗癫痫发作药物的新靶点^[20]。

5 SE 与胶质细胞的增生和类别转化

星形胶质间隙连接网络由连接蛋白通道组成, 在调节神经元活动和网络同步中起着核心作用。然而, 它在癫痫的发生和发展中的作用尚不清楚。有研究表明星形胶质细胞间 GJ 偶联的构成性丧失促进了神经元的高兴奋性, 并减弱了癫痫引起的组织病理学结果^[21]。

在大脑中, 作为固有免疫细胞的小胶质细胞, 在病理状态下可以被激活极化为经典活化型 (M1 型: 发挥促炎作用) 或选择活化型 (M2 型: 发挥抑炎作用), 在 SE 介导的神经炎症中小胶质细胞的表型转化也发挥了重要作用。在相关动物实验中, SE 小鼠海马内 miR-106b-5p 的表达变化与 M1 和 M2 型小胶质细胞表型标志物及相关细胞因子一致, 利用慢病毒抑制剂下调 miR-106b-5p 的表达, 可促进小胶质细胞向 M2 型转化, 减轻神经元损

伤, 并降低小鼠的癫痫易感性, 减少海马齿状回神经发生, 使 SE 后小鼠自主运动增加, 下调 miR-106b-5p 的上述作用可能是通过靶向 RGMa-Rac1-JNK/p38MAPK 轴来实现的^[22]。

此外, 研究表明长效胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂索马鲁肽在匹罗卡品诱导的大鼠 SE 后, 小胶质细胞向 M1 表型转化受到抑制, M1 表型的小胶质细胞向 M2 表型的小胶质细胞转化得以激活, 这种表型的转化可以减轻神经系统中的炎症反应^[23]。索马鲁肽等 GLP-1 受体激动剂对阿尔茨海默病、脑卒中、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症的神经保护作用已在临床研究中证实, 但是对癫痫的作用相关研究相对较少, 且仍停留在动物实验阶段, 尚待更加深入地研究^[24]。

6 SE 与长链非编码 RNA

长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNAs) 在不同水平上参与基因表达的调控。有研究表明, 在未成熟大鼠 SE 模型中, 一部分 lncRNA 通过调节 HIF-1、p53 和趋化因子信号通路以及炎症介质调节 TRP 通道参与细胞凋亡、炎症反应和血管生成, lncRNA 可能通过 lncRNA-miRNA-mRNA 网络参与 SE 的发病机制^[25]。此外, 实验表明, 通过干扰 lncRNA 锌指蛋白反义链 1 (Zinc finger antisense 1, ZFAS1) 的表达, 可以增加 miR-421, 从而激活磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路, 减弱 SE 海马神经元凋亡和自噬, 为了解 SE 发病机制提供了新的思路^[26]。

7 SE 与大脑内神经递质的变化

大脑中神经递质及其传递系统的改变可能参与了 SE 的发病和致病机制。国外有研究分别在小鼠 SE 后的第 1 天 (急性期)、第 3~7 天 (潜伏期) 和第 30~80 天 (慢性期) 展开研究, 通过记录小鼠海马 CA1 区在不同强度电流刺激下的场反应与对照组比较可以发现, 急性期脑切片兴奋性突触神经传递效率在模型各阶段均有所下降。在慢性期, 自发性兴奋性突触后电位的频率增加, 表明癫痫中谷氨酸能系统的背景活动增加。与对照动物相比, 颞叶癫痫大鼠在最大电击发作阈值测试中引起后肢伸展的阈电流也有所下降。这均提示谷氨酸能系统的一系列功能变化与 SE 发生有关, 或许可以成为研制抗癫痫发作药物的新靶点^[27]。此外, GluN2B 是一种 NMDAR 亚基, 在成熟海马中表达受限, 而

海马在颞叶癫痫中起主要作用。有研究表明, GluN2B 是复发性癫痫发作的发病因素之一, 并为临床研究艾芬地尔 (NMDAR_{GluN2B} 拮抗剂) 作为颞叶癫痫的新候选药物提供了依据^[28]。

犬尿氨酸由色氨酸代谢产生, 吲哚胺-2, 3-双加氧酶 1 (Indoleamine-2, 3-Dioxygenase 1, IDO1) 是此代谢过程的起始酶和限速酶, 作用非常关键。研究者在探究神经退行性疾病的发病机制的过程中发现 IDO1 依赖性神经毒性犬尿氨酸的代谢的重要作用。研究表明, IDO1 缺失通过减少 IDO1 依赖性神经毒性代谢物的产生来抑制癫痫发作、减轻神经元损伤, 最终抑制胶质细胞活化和促炎细胞因子的产生。这提示 IDO1 可能参与癫痫的发病机制, 并有可能成为癫痫的潜在治疗靶点^[29]。

8 小结与展望

癫痫是一种严重的神经系统疾病, SE 则可导致中枢神经系统永久性神经元脑损伤, 但是其损伤机制尚不清楚, 解决这一问题将有助于我们寻找到更多治疗 SE 的靶点, 改善 SE 患者的预后。基于近几年的文献, 我们阐明了 SE 导致大脑神经元损伤机制在神经炎症、细胞自噬、凋亡和焦亡、胶质细胞的增生和类别转化、大脑内神经递质的变化等方面的新进展, miR-155/TNF- α 轴、HMGB1、TLR4-MyD88、PDCD4、Rev-erbs、PI3K/Akt 通路、Gasdermin D 和 Gasdermin E、miR-106b-5p、RGMRac1-JNK/p38MAPK 轴、GluN2B、IDO1 等可能成为治疗 SE 的新靶点。

针对上述新靶点的药物如 TNF 抑制剂、抗-HMGB1 单抗、GLP-1 受体激动剂、艾芬地尔等多数仅停留在临床前研究阶段, 其有效性和安全性的研究尚不充分, 无法短期内应用于临床。但是如同 TNF 抑制剂对罕见难治性 Rasmussen 脑炎所致 SE 表现出疗效, 其他新药也具有不可小觑的潜力。天麻素、黄芩苷、甘草酸等具有抗 SE 作用的中药近年来也有发展, 例如有文献指出天麻素的抗 SE 作用是通过抗炎、抗凋亡、维持神经递质平衡、抑制突触重塑等多途径起效, 目前临床主要用于与西药联合治疗 SE^[30]。另外发现一些用于治疗其他疾病的临床常用药物表现出一定的抗 SE 疗效, 如索马鲁肽、重组人红细胞生成素、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠等, 相比于其他新药其安全性更好, 但其作用机制及其有效性仍待进一步研究。

目前针对抗 SE 药物的研究仍相对较少, 且大多仍处在动物试验阶段或仅作为治疗 SE 的辅助治

疗药物, 但是新的抗 SE 药物, 尤其是针对新靶点的药物, 其潜力仍然是可观的, 如果能够得到进一步研究将有望改善 SE 患者的预后, 成为癫痫患者群体的福音。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*, 2015, 14(6): 615-24.
- 2 Pinto LF, Oliveira JPS, Midon AM. Status epilepticus: review on diagnosis, monitoring and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2022, 80(5 Suppl 1): 193-203.
- 3 Terrone G, Frigerio F, Balosso S, *et al.* Inflammation and reactive oxygen species in status epilepticus: Biomarkers and implications for therapy. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(Pt B): 106275.
- 4 Li TR, Jia YJ, Wang Q, *et al.* Correlation between tumor necrosis factor alpha mRNA and microRNA-155 expression in rat models and patients with temporal lobe epilepsy. *Brain Res*, 2018, 1700: 56-65.
- 5 Cai Z, Li S, Li S, *et al.* Antagonist targeting microRNA-155 protects against lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice by activating brain-derived neurotrophic factor. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 129.
- 6 Costagliola G, Depietri G, Michev A, *et al.* Targeting inflammatory mediators in epilepsy: a systematic review of its molecular basis and clinical applications. *Front Neurol*, 2022, 13: 741244.
- 7 Yang QW, Wang JZ, Li JC, *et al.* High-mobility group protein box-1 and its relevance to cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(2): 243-254.
- 8 Li YJ, Wang L, Zhang B, *et al.* Glycyrrhizin, an HMGB1 inhibitor, exhibits neuroprotective effects in rats after lithium-pilocarpine-induced status epilepticus. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(3): 390-399.
- 9 Zhao J, Zheng Y, Liu K, *et al.* HMGB1 is a therapeutic target and biomarker in diazepam-refractory status epilepticus with wide time window. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 710-721.
- 10 欧治丹, 陈静, 高元杰. 注射用神经节苷脂钠对癫痫持续状态大鼠认知功能障碍及神经炎症的改善作用及机制. *广西医学*, 2021, 43(23): 2838-2844.
- 11 冯文之, 陈扬, 俞立. 细胞自噬分子机制的进展. *生命科学*, 2015, 27(7): 859-866.
- 12 崔莹. HMGB1在癫痫小鼠海马损伤中的作用及机制研究. 山东大学, 博士学位论文, 2020.
- 13 高晓宇. 天麻素对小鼠癫痫持续状态后海马组织自噬的作用及机制. 延安大学, 硕士学位论文, 2020.
- 14 杨滨. 黄芩苷通过PI3K/Akt/mTOR通路上调癫痫大鼠海马自噬活性及其神经保护作用的研究. 福建医科大学, 硕士学位论文, 2019.
- 15 郑雪姣. PDCD4/自噬信号通路及凋亡在大鼠癫痫持续状态中的变化. 延安大学, 硕士学位论文, 2020.
- 16 郝佳朵. PDCD4经自噬信号通路在小鼠癫痫持续状态中的作用及其机制研究. 延安大学, 硕士学位论文, 2022.
- 17 Yue J, He J, Wei Y, *et al.* Decreased expression of Rev-Erba in the epileptic foci of temporal lobe epilepsy and activation of Rev-Erba

- have anti-inflammatory and neuroprotective effects in the pilocarpine model. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 43.
- 18 Sheng M, Chen X, Yu Y, *et al.* Rev-erba agonist SR9009 protects against cerebral ischemic injury through mechanisms involving Nrf2 pathway. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1102567.
- 19 于江华, 史志勤, 苏旭东, 等. 重组人促红细胞生成素对大鼠癫痫持续状态X-连锁凋亡抑制蛋白的影响及作用机制的实验研究. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(6): 357-362.
- 20 Xia L, Liu L, Wang Q, *et al.* Relationship between the pyroptosis pathway and epilepsy: a bioinformatic analysis. *Front Neurol*, 2021, 12: 782739.
- 21 Deshpande T, Li T, Henning L, *et al.* Constitutive deletion of astrocytic connexins aggravates kainate-induced epilepsy. *Glia* 2020, 68(10): 2136-2147.
- 22 于涛. miRNA-106b-5p对癫痫持续状态小鼠海马小胶质细胞激活极化的影响及机制研究. 中国医科大学, 博士学位论文, 2022.
- 23 袁振宇. 长效GLP-1受体激动剂索马鲁肽对大鼠癫痫持续状态后海马小胶质细胞表型转化和神经炎症的影响及机制研究. 山西医科大学, 硕士学位论文, 2020.
- 24 Wen Y, Wu K, Xie Y, *et al.* Inhibitory effects of glucagon-like peptide-1 receptor on epilepsy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(1): 79-86.
- 25 Gan J, Huang L, Qu Y, *et al.* Expression and functional analysis of lncRNAs in the hippocampus of immature rats with status epilepticus. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 149-159.
- 26 Hu F, Shao L, Zhang J, *et al.* Knockdown of ZFAS1 inhibits hippocampal neurons apoptosis and autophagy by activating the PI3K/AKT pathway via up-regulating miR-421 in epilepsy. *Neurochem Res*, 2020, 45(10): 2433-2441.
- 27 Diespirov GP, Postnikova TY, Griflyuk AV, *et al.* Alterations in the properties of the rat hippocampus glutamatergic system in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Biochemistry (Mosc)*, 2023, 88(3): 353-363.
- 28 Gorlewicz A, Pijet B, Orlova K, *et al.* Epileptiform GluN2B-driven excitation in hippocampus as a therapeutic target against temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 2022, 354: 114087.
- 29 Deng N, Hu J, Hong Y, *et al.* Indoleamine-2, 3-Dioxygenase 1 deficiency suppresses seizures in epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 638854.
- 30 吴纪添, 张永全, 胡芷颖, 等. 天麻对癫痫的影响及潜在机制. *中国医学创新*, 2023, 20(2): 184-188.

• 案例分析 •

3-磷酸甘油酸脱氢酶缺乏相关发育性 癫痫性脑病 1 例



孙莹¹, 段丽芬¹, 王尚昆², 叶磊¹, 余伟¹, 张艺¹

1. 昆明市儿童医院 癫痫中心(昆明 650000)

2. 昆明市儿童医院 神经电生理中心(昆明 650000)

【关键词】 3-磷酸甘油酸脱氢酶缺乏症; 丝氨酸; 婴儿癫痫性痉挛综合征; 发育性癫痫性脑病; 小头畸形; *PHGDH* 基因

3-磷酸甘油酸脱氢酶(3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency, 3-PHGDH)缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由 Jaeken 等于 1996 年首次报道,由 *PHGDH* 基因变异所致,为常染色体隐性遗传性疾病^[1]。*PHGDH* 基因编码的 3-磷酸甘油酸脱氢酶是丝氨酸生物合成的关键酶,丝氨酸是蛋白质生物合成所必需的一种氨基酸,是半胱氨酸、磷脂、甘氨酸等许多重要代谢物的前体,也是亚甲基四氢叶酸盐的主要来源,在神经兴奋性、突触可塑性及中枢神经系统发育中发挥重要作用^[2],基因变异后可因丝氨酸缺乏而导致多种临床表现。几乎所有患者均存在严重发育落后、药物难治性癫痫、小头畸形,癫痫性痉挛发作是该病常见的癫痫发作类型,此外,白内障、眼球震颤、宫内发育迟缓、易激惹、肌张力增高、拇指内收等临床表现也很常见,也有罕见的如巨幼细胞贫血、血小板减少、性腺功能减退的报道^[3]。颅脑核磁共振可见髓鞘发育不良、脑白质体积减少、胼胝体发育不良等,典型生化表现为脑脊液中丝氨酸含量的显著降低。该病为可治疗的遗传代谢病,几乎所有患者通过口服补充丝氨酸即可迅速控制癫痫发作,并可见髓鞘发育进步及脑白质体积的增加,但对发育落后的改善不明显,早期治疗可显著改善预后^[3]。现报道 1 例以小头畸形、婴儿癫痫性痉挛综合征、全面发育落后为主要表现的 3-PHGDH 缺乏症,旨在提高对本病的认识,减少误诊和漏诊。

临床资料 患儿 女,1 岁,因“发现发育落

后 10 个月,发作性症状 8 个月”于 2021 年 10 月就诊于昆明市儿童医院癫痫中心。入院前 10 个月(2 月龄)时家长发现患儿不能追视、逗笑,喂养困难、时有烦哭,当地医院就诊后未特殊处理,8 个月前(4 月龄)患儿出现成串四肢上抬、头后仰动作,每天 2~3 串,每串 7~8 下,觉醒时明显,未重视,发作逐渐增加至每日 5~6 串,就诊当地医院后给予左乙拉西坦口服液 30 mg/(kg·d)治疗,发作未控制,目前患儿仍不能竖头,不会追物,吞咽差,为进一步诊治,就诊我院。该研究获得昆明市儿童医院医学伦理委员会审核批准及患儿监护人知情同意。

入院查体:体质量 6.5 kg,头围 34 cm,营养不良貌,竖头不稳,心率 138 次/分,呼吸 35 次/分,双肺呼吸音粗,未闻及罗音,心律不齐,心音有力,腹平软,肝脾未触及,肠鸣音正常,眼球震颤,四肢肌张力高,四肢自主活动好,肌力无法评估,腱反射对称引出,病理征阴性,脑膜刺激征阴性。

个人史、家族史、既往史:G2P2,足月剖宫产,出生体重 2.7 kg,无窒息抢救史,父母及姐姐身体健康,否认遗传病家族史,无其他疾病病史。

辅助检查 入院后完善三大常规,肝肾功、心肌标志物、电解质、血糖、甲状腺功能、血浆氨、乳酸、血气分析、巨细胞病毒等血检查未见异常;肝脾 B 超正常;心脏彩超示房间隔缺损 2.5 mm,卵圆孔未闭;颅脑 MRI 示双侧大脑半球体积小,脑回细小,脑沟加深,白质减少,胼胝体发育不良、双侧侧脑室扩大、髓鞘化延迟(图 1);脑电图示睡眠各期弥漫性 1.5~2 Hz 中-高波幅慢波背景上,夹杂大量多灶性棘波、多极慢波、尖波,不同步,后头部著,监测到数次孤立、4 次成串癫痫性痉挛发作,表现为眨眼或四肢上抬一下,同期 EEG 为:广泛性后头部为主低波幅快波节律阵发 1~2 s,间隔 4~8 s

DOI: 10.7507/2096-0247.202310006

基金项目:昆明市卫健委卫生科研课题(2022-06-01-011);云南省儿童健康与疾病临床医学研究中心对外开放研究基金(2022-ETYY-YJ-07)

通信作者:孙莹, Email: 9089686@qq.com



反复出现(图2);为进一步明确病因,经患儿父母签署同意后,采集患儿及其父母外周血样进行全外显子组测序,并对分析结果进行 Sanger 验证,发现 *PHGDH* 基因存在 c.1468G>A (p.Val490Met) 纯合错义变异,受检者父母该位点均为杂合子,美国医学遗传学与基因组学会(American Society for Medical Genetics and GenomicsACMG)评分为 PM3-Strong, PM2, PP3, 为致病性变异(图3)。

诊断 该患儿诊断为 3-PHGDH 缺乏相关发育性癫痫性脑病。患儿为婴儿,存在反复、刻板的癫痫性痉挛发作、伴全面性发育落后、脑电图监测到发作间期高度失律及发作期痉挛发作,符合婴儿癫痫性痉挛综合征诊断标准,按照 2022 年国际抗癫痫联盟癫痫综合征分类标准,属于发育性癫痫性脑病范畴。同时患儿存在小头畸形、吞咽困难、易激惹、眼球震颤等表现,基因检测可见 *PHGDH* 基因存在 c.1468G>A (p.Val490Met) 纯合错义变异,为致病性变异,表型及遗传方式均符合 3-磷酸甘油酸缺乏症表现,可诊断为 3-PHGDH 缺乏相关发育性癫痫性脑病。

治疗 基因结果未回归前,按照婴儿癫痫性痉挛综合征治疗方案给予促皮质素 2 u/(kg·d) 输注 2 周后,给予醋酸泼尼松 2 mg/(kg·d) 足量口服,继续予左乙拉西坦口服液 30 mg/(kg·d) 抗癫痫治疗,效果不佳,患儿仍有反复痉挛发作,基因结果回归后,查阅文献,发现该病罕见,国内尚无相关治疗的报道,查阅英文文献后,给予 L-丝氨酸 500 mg/(kg·d) 口服,口服 2 周后痉挛发作消失。随即逐渐减停泼尼松及左乙拉西坦。

治疗结果、随访及转归 服用 L-丝氨酸 2 周后痉挛发作消失,2 个月后复查脑电图高度节律消失(图2),逐渐减停泼尼松,随访半年(1 岁 6 月龄),无癫痫发作,逐渐减停左乙拉西坦后无复发。患儿激惹好转,但仍有显著发育落后,可逗笑,可短暂竖头,不能翻身、不会主动抓物,头围 35 cm (-3SD)。

讨论 *PHGDH* 基因定位于染色体 1p12 区,共有 12 个外显子,编码包含 533 个氨基酸的 3-磷酸甘油酸脱氢酶,该酶可催化 3-磷酸甘油酸转化为 3-磷酸羟基丙酮酸并继续参与体内丝氨酸合成的磷酸化,为丝氨酸生物合成的关键步骤,*PHGDH* 基因变异后可通过影响丝氨酸生物合成导致一系列功能障碍^[2]。Jaeken 等^[1]于 1996 年首次在患有先天性小头畸形、药物难治性癫痫、严重精神运动发育迟滞的两兄弟中发现了该病。该病罕见,到目前为

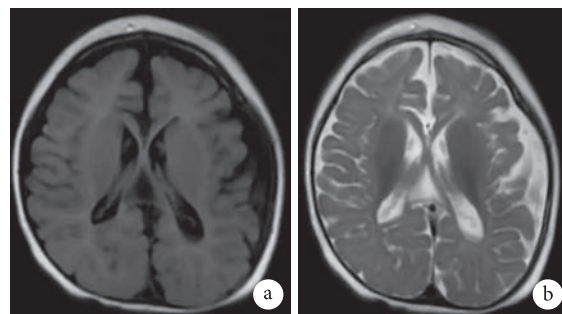


图1 患儿头颅核磁共振表现

a. TIWI; b. T2WI: 可见双侧大脑半球体积小,脑回细小,脑沟加深,白质减少,胼胝体发育不良,侧脑室扩大、髓鞘化延迟

止,共有 20 余篇文献报道了患者 43 例^[1, 4-25],目前国内仅有一篇相关眼底病的报道^[4]。

患者临床表现轻重不一,有学者按严重程度分为三种类型:先天性、婴儿型、少年型^[5]。先天型也称为 Neu-Laxova 综合征 1 型(OMIM #256520),是最严重的表型,胎儿 B 超就可发现宫内发育不良、小头畸形、畸形耳、鼻梁凹陷、小下颌、皮肤水肿、脊柱裂、四肢缩短、脚向内弯曲、中枢神经系统发育异常等,多数患儿在出生前或出生后不久死亡^[6]。少年型罕见,表型相对较轻,目前仅有 2 篇文献报道了 3 例少年型患者:Tabatabaie 等^[7]报道了 2 例患儿,轻度发育迟滞,平均智商 50,青少年期才出现不典型失神发作,服用抗癫痫药物后发作控制,无小头畸形及 MRI 异常;Méneré^[8]等报道了一例成年患者,以多发感觉运动神经病为主要表型。婴儿型最为常见及典型,如本例患儿所示,为本文主要探讨的表型。上述表型谱有部分重叠,其严重程度可能与酶的残余活性相关。

几乎所有婴儿型患者都有三大临床表现:先天性小头畸形、严重的精神运动发育迟滞、药物难治性癫痫。小头畸形在胎儿期即出现,出生时头围平均 -3SD ~ 4SD,并伴有严重的精神运动发育迟滞,癫痫发作在生后一年内出现,以癫痫性痉挛发作为主要发作形式,其余发作形式如强直阵挛、强直、阵挛或肌阵挛发作均可出现,多为药物难治性,患儿在婴儿期即可出现肌张力增高、易激惹、亢奋、进食困难等表现。白内障、眼球震颤等眼科问题也很常见,此外,还有宫内发育迟缓、拇指内收、皮肤鱼鳞病样皮损、贫血、血小板减少、性腺功能减退的报道。

3-PHGDH 缺乏症颅脑磁共振成像典型表现为髓鞘发育不良、白质体积减少、胼胝体发育不良、蛛网膜下腔和侧脑室增大^[9]。脑电图表现为多灶性放电或高度失律,与癫痫发作类型相关。

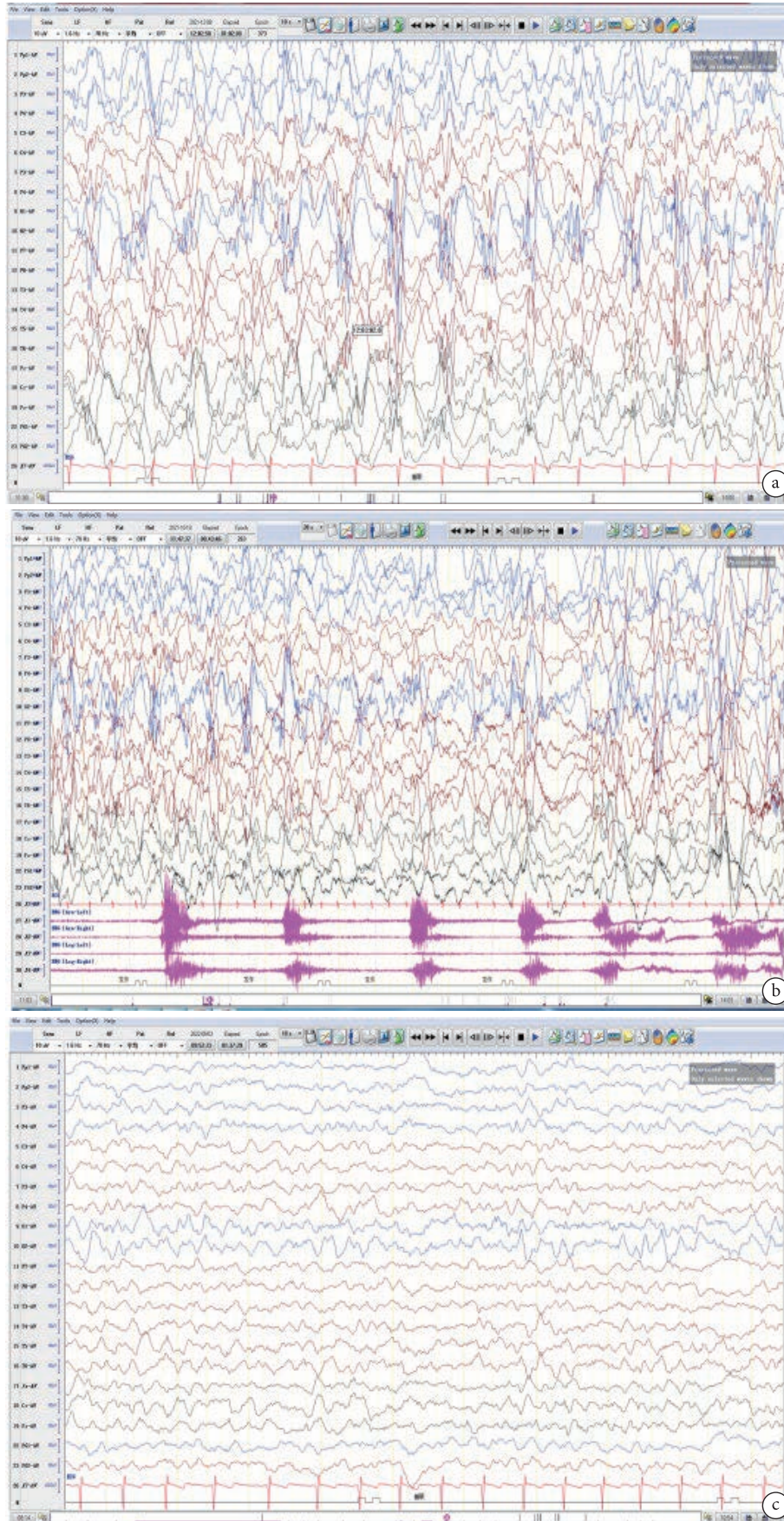


图 2 患儿脑电图表现

a. 治疗前发作间期脑电图：高度失律；b. 治疗前发作期脑电图：成串痉挛发作伴同步高波幅慢波复合快波及肌电爆发；c. L-丝氨酸治疗后脑电图：高度失律消失，未见明显放电

本病的生化标志是血浆和脑脊液中丝氨酸浓度下降，但血浆中的丝氨酸浓度可受饮食的影响，喂食正常蛋白质 2 小时后血丝氨酸浓度可正常，而尿中丝氨酸含量低，故临床常用的血尿代谢筛查对本病的判断有局限性，而脑脊液中丝氨酸含量下降比血更明显，且不受饮食的影响，故脑脊液中丝氨酸含量更有诊断价值^[1]。典型的 3-PGDH 缺乏症脑脊液丝氨酸浓度低于 10 μmol/L (<正常值 25%)^[10]，由于丝氨酸是甘氨酸的前体，还参与了甘氨酸及亚甲基四氢叶酸代谢，故脑脊液中还可检测到甘氨酸及 5-甲基四氢叶酸缺乏，需要和脑叶酸缺乏症鉴别。本例患儿诊断前未完善血、尿、脑脊液代谢筛查，为本病例不足之处，故对于有可疑症状的患儿，因早期优先进行血尿代谢筛查，尤其是脑脊液代谢筛查，有助于早期诊断，有条件的患者应该在治疗过程中对脑脊液的氨基酸变化进行动态监测。

该病为常染色体隐性遗传性疾病，变异来源于杂合子的父母，本例患儿 *PHGDH* 基因存在 c.1468G>A (p.Val490Met) 纯合错义变异，在以往文献报道中，共有 7 例患者有相同位点的变异^[11-12]，功能学研究表明，p.Val490Met 变异不会影响 *PHGDH* 的稳定性或活性，但是会影响酶的折叠和/或组装，导致蛋白的降解、降低其在细胞内的浓度。

该病为可治疗的遗传的代谢病，口服 L-丝氨酸单药或与甘氨酸合用可以控制发作，改善症状。但对于具体用量尚无统一标准。Tabatabaie^[7] 等对少年型患者给予 L-丝氨酸 100 ~ 150 mg/(kg·d) 可以改善癫痫发作，行为和学校表现。在常见的婴儿型患者，口服 L-丝氨酸 200 ~ 700 mg/(kg·d) 和甘氨酸 200 ~ 300 mg/(kg·d) 对控制癫痫发作、减轻激惹、改善白质体积和髓鞘形成方面有较好的效果，然而对认知运动发育的改善无明显效果^[10-14]。

D-klong 团队是目前对该病报道最多的团队^[3,7,11-16]，经过多例患者的治疗及随访，认为 L-丝氨酸 500 mg/(kg·d) 是最佳剂量，可有效控制癫痫发作，并增加脑脊液丝氨酸浓度。目前没有证据证明是丝氨酸单药治疗更好还是联合甘氨酸治疗更好。建议从 L-丝氨酸单药治疗开始，如果没有满意的临床和生化反应，再加用甘氨酸。目前认为，L-丝氨酸 500 ~ 600 mg/(kg·d) 与甘氨酸 200 ~ 300 mg/(kg·d) 对 3-PGDH 缺乏症是一种安全的治疗方法^[2]。本例患者使用 L-丝氨酸 500 mg/(kg·d) 即达到了癫痫完全控制，与文献报道相符合。

然而，并不是所有患者均能达到癫痫完全控制，有患者补充 L-丝氨酸 2 年后癫痫复发，但是发

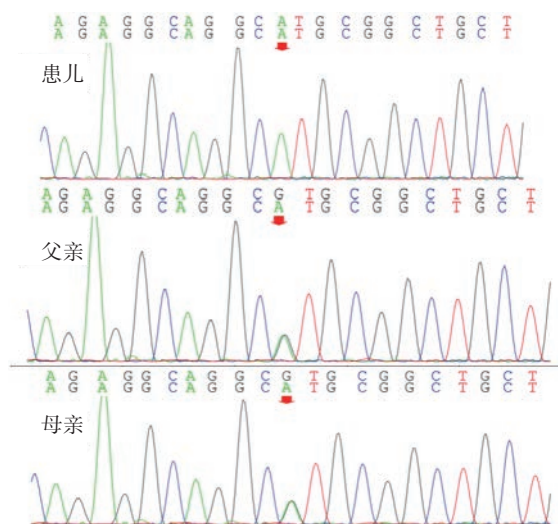


图 3 *PHGDH* 基因缺陷患儿及其父母的 Sanger 测序基因结果

患儿 *PHGDH* 基因存在 c.1468G>A (p.Val490Met) 纯合错义变异，受检者父母该位点均为杂合子(箭头所示为变异位点)

作频率较前明显减少^[11]。

补充治疗对癫痫发作，易激惹、肌张力高、白质体积和髓鞘形成有明显改善，但遗憾的是，对认知发育几乎无改善。文献报道了同一家族两姐妹，5 岁开始补充治疗的姐姐，8 岁时还不会坐，1 岁开始治疗的妹妹，4 岁才仅能走几步，认为丝氨酸缺乏在宫内就已经导致不可逆神经损伤^[110]。De Koning 等^[15] 对一例胎儿期就确诊的患儿，从母亲妊娠 27 周开始补充 L-丝氨酸，31 周时胎儿头围增大到第 76 个百分点，女孩出生时头围正常，继续补充 L-丝氨酸，随访到 5 岁，没有出现神经系统症状，可以正常上学。提示早期治疗可以改善结局。

确诊后的患者需要终生进行补充治疗。De Koning 等^[13] 对 5 例不同治疗方案的患者进行了 3 ~ 7.5 年的长期随访，发现所有接受 L-丝氨酸单药治疗或联合甘氨酸治疗的患者都观察到了癫痫发作频率的减少甚至完全控制。此外，也可观察到用药后磁共振提示白质体积的显著增加及髓鞘化进步^[14]，长期服用能耐受，无明显副作用。在治疗过程中，应定期检测脑脊液氨基酸的改变，由于 L-丝氨酸可以被转化转化为 D-丝氨酸，大量的 D-丝氨酸具有肾脏毒性，治疗期间应监测肾脏功能^[2]。

综上所述，*PHGDH* 基因变异导致的 3-磷酸甘油酸脱氢酶缺乏相关发育性癫痫性脑病是一种可治疗的先天性代谢疾病，以先天性小头畸形、发育迟滞、癫痫发作为主要表现，是导致婴儿癫痫性痉挛综合征的罕见病因，可以通过脑脊液丝氨酸含量分析及基因检测确诊，并且可以通过口服 L-丝氨酸

控制癫痫发作,因此,早期诊断非常重要,胎儿脐带血丝氨酸水平降低在孕期30周即可检测到,对于胎内或出生时即表现为小头畸形的患儿,应注意监测血及脑脊液丝氨酸水平,以筛查丝氨酸缺乏^[24],并及时的补充L-丝氨酸,可以减少误诊漏诊,给予患儿及时的治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Jaeken J, Detheux M, Van Maldergem L, *et al.* 3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: an inborn error of serine biosynthesis. *Arch Dis Child*, 1996, 74(6): 542-545.
- 2 Grant GA. D-3-Phosphoglycerate Dehydrogenase. *Front Mol Biosci*, 2018, 5: 110.
- 3 Van Der Crabben SN, Verhoeven-Duif NM, Brilstra EH, *et al.* An update on serine deficiency disorders. *Inherit Metab Dis*, 2013, 36(4): 613-619.
- 4 陶积言, 陆方. 一例罕见的3-磷酸甘油酸脱氢酶缺乏症患儿的临床表现及遗传学分析. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(2): 170-173.
- 5 El-Hattab AW, Shaheen R, Hertecant J, *et al.* On the phenotypic spectrum of serine biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis*, 2016, 39(3): 373-381.
- 6 Mattos EP, Silva AA, Magalhães JA, *et al.* Identification of a premature stop codon mutation in the PHGDH gene in severe Neu-Laxova syndrome-evidence for phenotypic variability. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(6): 1323-1329.
- 7 Tabatabaie L, Klomp LW, Rubio-Gozalbo ME, *et al.* Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34(1): 181-184.
- 8 Méneret A, Wiame E, Marelli C, *et al.* A serine synthesis defect presenting with a Charcot-Marie-Tooth-like polyneuropathy. *Arch Neurol*, 2012, 69(7): 908-911.
- 9 Tohyama J, Akasaka N, Osaka H, *et al.* Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter. *Brain Dev*, 2008, 30(5): 349-355.
- 10 Benke PJ, Hidalgo RJ, Braffman BH, *et al.* Infantile serine biosynthesis defect due to phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: variability in phenotype and treatment response, novel mutations, and diagnostic challenges. *J Child Neurol*, 2017, 32(6): 543-549.
- 11 De Koning TJ, Duran M, Dorland L, *et al.* Beneficial effects of L-serine and glycine in the management of seizures in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol*, 1998, 44(2): 261-265.
- 12 Klomp LW, de Koning TJ, Malingré HE, *et al.* Molecular characterization of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency--a neurometabolic disorder associated with reduced L-serine biosynthesis. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(6): 1389-1399.
- 13 De Koning TJ, Duran M, Van Maldergem L, *et al.* Congenital microcephaly and seizures due to 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: outcome of treatment with amino acids. *J Inherit Metab Dis*, 2002, 25(2): 119-125.
- 14 De Koning TJ, Jaeken J, Pineda M, *et al.* Hypomyelination and reversible white matter attenuation in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics*, 2000, 31(6): 287-292.
- 15 De Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC, *et al.* Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate-dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 2004, 364(9452): 2221-2222.
- 16 Coşkun T, Aydin HI, de Koning TJ *et al.* 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: a case report of a treatable cause of seizures. *Turk J Pediatr*, 2009, 51(6): 587-592.
- 17 Pineda M, Vilaseca MA, Artuch R, *et al.* 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency in a patient with West syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42(9): 629-633.
- 18 Ali A, Dhahouri NA, Almesmari FSA, *et al.* Characterization of ETFDH and PHGDH Mutations in a Patient with Mild Glutaric Aciduria Type II and Serine Deficiency. *Genes (Basel)*, 2021, 12(5): 703.
- 19 Kraoua I, Wiame E, Kraoua L, *et al.* 3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: description of two new cases in Tunisia and review of the literature. *Neuropediatrics*, 2013, 44(5): 281-285.
- 20 Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, *et al.* Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Lipid Res*, 2018, 59(12): 2413-2420.
- 21 Shaheen R, Rahbeeni Z, Alhashem A, *et al.* Neu-Laxova syndrome, an inborn error of serine metabolism, is caused by mutations in PHGDH. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(6): 898-904.
- 22 Zaki M, Thoenes M, Kawalia A, *et al.* Recurrent and prolonged infections in a child with a homozygous ifih1 nonsense mutation. *Front Genet*, 2017, 22(8): 130.
- 23 Acuna-Hidalgo R, Schanze D, Kariminejad A, *et al.* Neu-Laxova syndrome is a heterogeneous metabolic disorder caused by defects in enzymes of the L-serine biosynthesis pathway. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(3): 285-293.
- 24 Brassier A, Valayannopoulos V, Bahi-Buisson N, *et al.* Two new cases of serine deficiency disorders treated with l-serine. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(1): 53-60.
- 25 Poli A, Vial Y, Haye D, *et al.* Phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH) deficiency without epilepsy mimicking primary microcephaly. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(7): 1936-1942.

癫痫术后单纯疱疹病毒脑炎复发病例之诊治过程及脑电图变化并文献复习



丰倩, 张冰清, 史洁, 王海祥, 林久奎, 柏建军, 周文静

清华大学玉泉医院 癫痫中心(北京 100040)

【关键词】 单纯疱疹病毒; 宏基因组二代测序; 聚合酶链反应

病例资料 患者, 女, 18岁。既往5岁发热(38~39℃)、头痛, 无抽搐、昏迷, 当时诊断“病毒性脑炎”(未做病原学检测), 予甘露醇、“阿昔洛韦”治疗后体温正常, 头痛缓解, 共治疗5天。此后发育正常。7岁时出现癫痫发作, 表现为愣神、双上肢晃动, 持续7~8s缓解, 2~3次/d。家属觉出现癫痫发作后, 智力较同龄人稍落后, 脾气暴躁。先后口服丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪, 加氯硝西泮后8年无发作(期间服用丙戊酸钠+氯硝西泮)。后复发, 发作表现: 动作减少、头略向右偏, 每天均有发作, 2~6次/d, 间期脑电图为右侧额颞区中至高波幅棘慢波放电。15岁我科行立体定向脑电图(Stereoelectroencephalography, SEEG)电极置入术后, 并行热凝治疗, 术后1年多无发作, 后复发。18岁时我科行右前颞、杏仁核、海马、前岛叶切除术。因考虑患者既往可疑脑炎病史, 开颅手术术中给予阿昔洛韦0.25g静脉输液一次。术后2天有短暂发热(最高不超过38℃), 未治疗可降至正常。术后患者一般情况平稳, 精神可、进食可, 可自行活动。

术后第5天出现左侧面部、口角间断抽搐, 意识清楚, 术后第6天癫痫频繁发作, 后为癫痫持续状态, 当天发热, 体温38~39℃, 并出现低氧血症、昏迷。病情危重, 转入重症监护室治疗, 予以气管切开、呼吸机辅助呼吸, 冬眠、亚低温、脱水、抗惊厥治疗。因考虑患者既往可疑脑炎病史, 入ICU后给予阿昔洛韦(0.75g/次, 3次/d)抗病毒治疗, 同时行腰穿, 送病原微生物宏基因检测, 报告提示人类单纯疱疹病毒1型(Herpes simplex virus, HSV-1)检出序列数104167。并将开颅手术切除标

本行病原微生物宏基因组检测, 结果提示HSV-1检出序列数1。

此后继续予以抗病毒治疗, 共22天, 后分别在治疗第10、16天复查HSV-1 DNA定量PCR, 分别为36000 copies/mL及<1000 copies/mL。治疗期间, 患者意识状态逐渐好转, 并且动态复查视频脑电图。癫痫频繁发作、意识障碍当天, 脑电图左侧半球低至中波幅4~6 Hz θ 活动, 右侧半球电压减低(图1), 头部电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)见右侧颞区切除术后改变, 弥漫性脑水肿, 脑沟变浅(图2)。治疗第6天, 患者仍为昏迷状态, 刺激无反应, 脑电图左侧额颞区4~6 Hz θ 活动, 双侧后头部、中线区低波幅12~14 Hz β 活动, 余导联电压减低(图3), 头部CT见双侧半球脑水肿, 脑白质密度增高, 沿脑沟走行, 右侧半球著(图4)。治疗第14天, 可遵嘱闭眼, 脑电图左侧半球2~3 Hz混合活动, 前头部著, 双侧后头部、中线区低波幅12~14 Hz β 活动, 右侧半球电活动较左侧半球减弱(图5), 头部CT提示脑水肿较前减轻, 右侧半球白质密度沿脑沟走行增高(图6)。

出院后随访, 患者气管切开后, 自主呼吸, 醒状昏迷。出院后当地复查脑电图(起病37天), 各导联少量8~11 Hz α 活动, 混以4~6 Hz θ 波, 右侧半球电活动较对侧半球减弱。长期规律服用丙戊酸钠、氯硝西泮、吡仑帕奈、奥卡西平, 并行康复治疗。

讨论 单纯疱疹病毒性脑炎复发病例在临床上比较少见, 目前对于神经外科手术术后单纯疱疹病毒再激活的具体机制尚不清楚^[1], 但临床经验及既往文献报告均证实, 神经外科手术确实是单纯疱疹病毒脑炎复发的高危因素^[2-10]。既往文献提及单纯疱疹病毒的潜伏期可超过10天, 也有术后6~8天



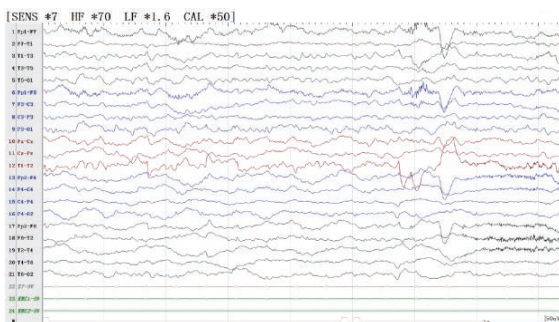


图 1 患者癫痫频繁发作、意识障碍当天脑电图

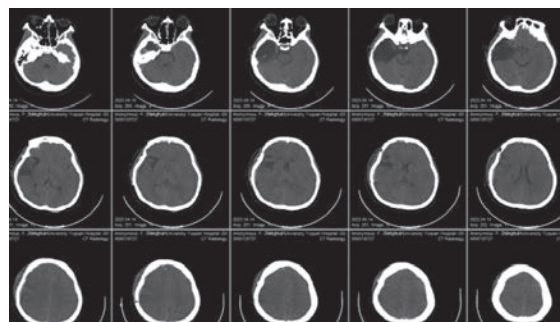


图 2 患者癫痫频繁发作、意识障碍当天头部 CT

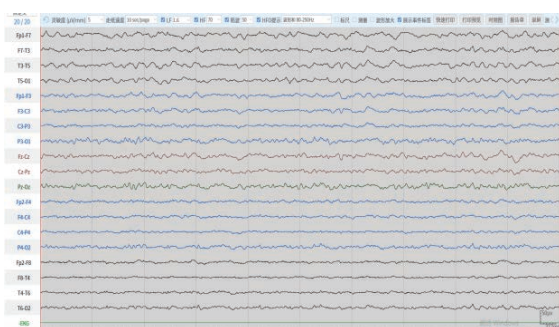


图 3 患者治疗第 6 天脑电图

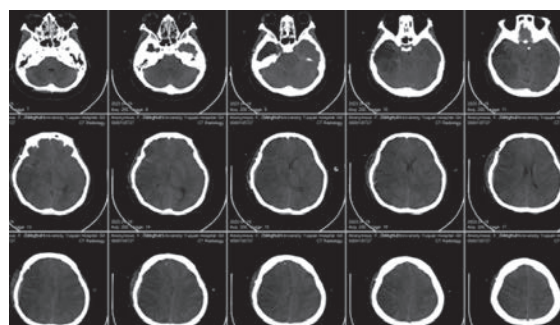


图 4 患者治疗第 6 天头部 CT

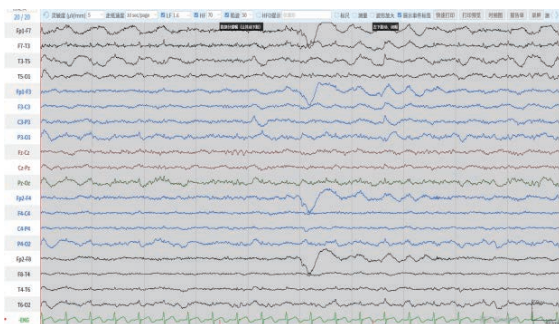


图 5 患者治疗第 14 天脑电图

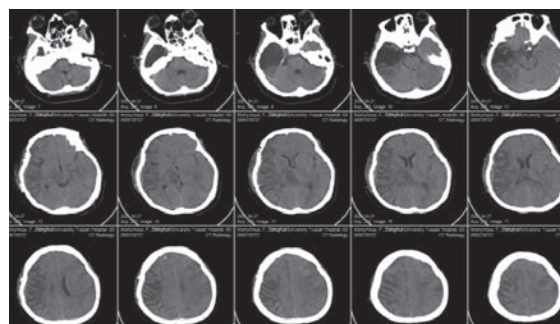


图 6 患者治疗第 14 天头部 CT

出现症状，该病例症状在出现在术后第 5 天，症状出现较早，起病即表现为频繁的癫痫发作、发热，很快出现低氧血症、昏迷，为重症脑炎表现，结合脑脊液病原学检测，考虑症状出现早、临床表型重，可能与该患者病毒载量高有关。

根据专家建议，在怀疑单纯疱疹病毒性脑炎时，尽快给予阿昔洛韦治疗可显著减低致死率^[11]。我们也在起病早期就给予阿昔洛韦治疗，患者的生命体征也逐渐稳定，发热、癫痫、低氧血症等症状逐渐缓解，动态复查病原学，病毒载量也在逐渐降低。但意识状态改善不理想，也反映了重症病毒性脑炎的高致死率。

指南建议，病原学 mNGS 检测到特异性病毒序列数 ≥ 3 条时具有诊断意义^[11]。患者开颅手术的脑组织病原学检测提示 HSV-1，但序列数为 1。该手

术标本 HSV 序列数较低，诊断意义较低。但这是否提示在未出现活动性脑炎时，患者的中枢神经系统内即有病毒存在，因为病毒载量低，没有出现临床症状。

结合该病例，建议对于既往存在或者怀疑单纯疱疹病毒性脑炎的患者，神经外科手术围手术期预防性给予阿昔洛韦抗病毒治疗，且在术后继续规律抗病毒治疗，可能有助于减少单纯疱疹病毒性脑炎复发，降低致残率、致死率。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 Karen AL, Liu YZ, Thomas T, *et al.* Activation of herpes simplex virus immediate-early promoters by neuronally expressed POU

- family transcription factors. *The Biochemical Journal*, 1995, 307: 581-584.
- 2 Melanie Lund. Herpes simplex virus reactivation and encephalitis after topectomy. *Journal of Pediatric Health Care*, 2011, 25: 323-327.
 - 3 Kwon JW, Cho BK, Kim EC, *et al.* Herpes simplex encephalitis after craniopharyngioma surgery: case report. *Journal of Neurosurgery-Pediatrics*, 2008, 2: 355-358.
 - 4 Markus Ploner, Bernd Turowski, Gabriele Wöbker. Herpes encephalitis after meningioma resection. *Neurology*, 2005, 65(10): 1674-1675.
 - 5 Roberto Filipo, Giuseppe Attanasio, Elio De Seta, *et al.* Post-operative Herpes simplex virus encephalitis after surgical resection of acoustic neuroma: a case report. *The Journal of Laryngology and Otology*, 2005, 119(7): 558-560.
 - 6 Sorin Aldea, Luc-Marie Joly, Thomas Roujeau, *et al.* Postoperative herpes simplex virus encephalitis after neurosurgery: case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36(7): e96-e99.
 - 7 Gerald JD Hengstman, Rob AR Gons, Thomas Menovsky, *et al.* Delayed cranial neuropathy after neurosurgery caused by herpes simplex virus reactivation: report of three cases. *Surgical Neurology*, 2005, 64(1): 67-69.
 - 8 Martine Fohlen, Delphine Taussig, Sarah Ferrand-Sorbets, *et al.* Management and results of epilepsy surgery associated with acyclovir prophylaxis in four pediatric patients with drug-resistant epilepsy due to herpetic encephalitis and review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2020, 29: 128-136.
 - 9 Vittorio Mantero, Massimo Cossu, Andrea Rigamonti, *et al.* HSV-1 encephalitis relapse after epilepsy surgery: a case report and review of the literature. *Journal of Neurovirology*, 2020, 26(1): 138-141.
 - 10 Diane C McLaughlin, Rebecca L Achey, Robert Geertman, *et al.* Herpes simplex reactivation following neurosurgery: case report and review of the literature. *Neurosurgical Focus*, 2019, 47(2): e9.
 - 11 关鸿志. 病毒性脑炎的诊治. *中华神经科杂志*, 2022, 55(7): 747-753.

• 作者 • 读者 • 编者 •

《癫痫杂志》2024 年度刊期报道计划

《癫痫杂志》是由教育部主管，四川大学主办，《癫痫杂志》编辑部编辑出版的医学专业类学术期刊，系中国抗癫痫协会会刊。本刊于 2015 年 7 月正式出刊，为双月刊，向国内、外公开发行。本刊办刊宗旨是及时、准确、全面地报道国内外癫痫科学领域工作者在防病治病、科学研究、教学等工作中取得的经验、科研成果、技术革新、学术动态以及国内外癫痫科学领域的重大研究成果和研究进展。本刊分为论著、综述、指南共识、专家述评、病例讨论等栏目，为了更好地为癫痫病学学者提供互相交流诊治经验、交换研究成果的平台，促进我国癫痫专业领域的科研进展，现将本刊 2024 年全年各期报道主题公布如下，欢迎各位专家老师踊跃投稿！

网上投稿系统：<http://www.journalep.com>

杂志邮箱：Journalofepilepsy@163.com

地 址：四川省成都市武侯区国学巷 37 号 华西医院《癫痫杂志》编辑部

联系电话：028-85421227

邮 编：610041

《癫痫杂志》编辑部

2024-01

期数	出刊日期	报道主题
第一期	2024.01.25	癫痫的内科治疗及临床诊治研究
第二期	2024.03.25	癫痫脑电图、神经电生理、影像学
第三期	2024.05.25	特殊人群的癫痫治疗、流行病学、癫痫共病及社会心理学问题
第四期	2024.07.25	癫痫基础研究、病理学及转化医学
第五期	2024.09.25	儿科癫痫综合征
第六期	2024.11.25	癫痫术前评估及外科治疗