

# 吡仑帕奈治疗儿童癫痫的中国专家共识



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神经学组

执笔(按单位拼音和姓氏笔画排列，排名不分先后)

季涛云、姜玉武(北京大学第一医院)，操德智(深圳市儿童医院)，陈旭勤(上海交通大学医学院附属儿童医院)，方方(首都医科大学附属北京儿童医院)，冯建华(浙江大学医学院附属第二医院)，高峰、缪静(浙江大学医学院附属儿童医院)，高丽(河南省人民医院)，黄绍平(西安交通大学第二附属医院)，蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院)，李霞(西安市儿童医院)，刘晓鸣(徐州市儿童医院)，刘雪雁(中国医科大学附属盛京医院)，刘占利(杭州市儿童医院)，罗蓉(四川大学华西第二医院)，梅道启(苏州大学附属儿童医院)，彭镜(中南大学湘雅医院)，孙丹(武汉儿童医院)，孙素真(河北省儿童医院)，王艺(复旦大学附属儿科医院)，吴春风(南京市儿童医院)，张洪伟(山东大学附属儿童医院)，张玉琴(天津市儿童医院)，嵇志红(郑州大学第一附属医院)

癫痫是儿童最常见的神经系统疾病之一，我国癫痫的整体患病率在 4%~7%，其中半数以上在儿童时期起病，给患者及其家庭以及社会造成巨大的负担<sup>[1]</sup>。目前，抗癫痫发作药物(anti-seizure medication, ASM)仍是治疗癫痫最重要、最基本的治疗手段，约 70% 癫痫患者可通过规范、合理的 ASM 治疗控制发作。

吡仑帕奈(perampanel, PER)是一种新型 ASM，属于非竞争性  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体拮抗剂，于 2019 年获准进入中国临床，用于 12 岁及以上癫痫患者局灶性发作(focal seizure, FS)(伴或不伴继发全面性发作)的添加治疗，后续获批用于 4 岁及以上患者 FS(伴或不伴继发全面性发作)的单药治疗，12 岁及以上患者原发性全面性强直-阵挛发作(primary generalized tonic-clonic seizure, PGTCs)的添加治疗。随着 PER 在儿童癫痫(尤其是<4 岁儿童癫痫)应用的中国数据不断涌现，国内临床应用经验在一定程度上得到积累。然而，由于儿童癫痫发作类型多样、综合征复杂，目前 PER 在不同发作类型、综合征中的应用仍缺少统一规范，导致临床用药方案不精准、疗效与安全性评估不一致等问题。为了更好地规范 PER 在儿童癫痫的应用，由儿童神经及药学共计 25 名专家组成的专家组在已有的相关共识/指南基础上，结合现有研究证据及临床实践经

验，制定了《吡仑帕奈治疗儿童癫痫的中国专家共识》(后简称“本共识”)，本共识针对 PER 的适应证、药物剂量、不良事件管理、血药浓度监测等相关临床问题给出意见，以期提高 PER 在治疗儿童癫痫过程中的合理应用。

## 1 共识制定的方法学

首先，组建共识专家组，经专家组讨论后，确定共识范围和 8 个临床问题，并于国际实践指南注册与透明化平台注册获取注册号：PREPARE-2025CN354。基于循证医学证据，专家组参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》<sup>[2]</sup>制定了如下撰写流程：① 本共识专家组起草撰写方案；② 学术秘书组，以检索词“癫痫/Epilepsy”、“吡仑帕奈/perampanel”(检索日期 20250112)从万方(124 篇)、知网(345 篇)、维普(121 篇)、中国生物医学文献服务系统(109 篇)、Pubmed(387 篇)及 Cochrane Library(1 篇)等 6 个数据库文献检索，去重后共计 719 篇依据临床问题进行筛选、文献质量评价和证据汇总；采用《牛津循证医学中心证据分级 2011 版》对纳入的研究进行证据质量评价和分级<sup>[3]</sup>；③ 编写组根据资料检索结果撰写共识初稿，经深入讨论、反复推敲对关键问题形成 18 条推荐意见，并依据英国牛津大学循证医学中心的证据分级以及 GRADE 评价系统<sup>[4,5]</sup>对推荐意见给予强推荐、推荐；④ 随后，编写组进行了线上德尔菲调查，将德尔菲问卷和证据综述发送给参与本共识编写及审核的专家组成员及中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会专家共计 45 名，专家结合文献证据及临床经验填写问卷。德尔菲问卷的每个问题结果分 5 级，包括完全同意、同意、不确

DOI: 10.7507/2096-0247.202506002

基金项目：中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院国内多中心临床研究专项)(2022CR60)；国家重点研发计划(2020YFA0804000)

通信作者：姜玉武，Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn



定、不同意及完全不同意,每个问题后专家均可填写补充意见。选择完全同意及同意的专家比例>70%表示就该条目达成共识;如存在未达成共识的条目,编写组将根据反馈意见修改相关推荐意见后再次进行调查,直至达成共识或删除。首轮调查于2025年5月18日进行,共收回有效问卷45份,专家组对所有推荐意见均达成共识,共识率为80%~100%,故未再次进行调查。本共识应用的临床相关医学名词来源于《临床诊疗指南·癫痫病分册(2023修订版)》<sup>[6]</sup>和2025年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)的意见文件《癫痫发作的更新分类》<sup>[7]</sup>。

## 2 吡仑帕奈在不同类型癫痫发作类型中的疗效

### 2.1 局灶性发作

在《临床诊疗指南·癫痫病分册(2023修订版)》中,PER被列为FS一线治疗药物<sup>[6]</sup>。来自多项研究证实,PER单药或添加治疗对FS、局灶性发作继发性双侧强直阵挛发作(focal to bilateral tonic-clonic seizure, FBTC)等发作类型控制良好<sup>[8,9]</sup>。如一项纳入3项随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)、包含372例12~17岁药物难治性癫痫(FS伴或不伴运动症状、FS伴继发全面性发作)患者的meta分析发现,与安慰剂相比,添加PER治疗更有效控制FS,且更易使继发全面性发作患者实现癫痫无发作<sup>[10]</sup>(Ⅰ级证据)。来自纳入136例4~12岁儿童癫痫患者(其中FS伴或不伴FBTC 116例)的全球多中心、开放标签、单臂研究(吡仑帕奈口服混悬液Ⅲ期研究)的长期随访数据显示,PER添加治疗降低FS、FBTC癫痫发作频率均可维持至52周,且不受年龄(4~7岁 vs. 7~12岁)、是否使用酶诱导类抗发作药物(enzyme-inducing antiseizure medication, EIASM)的影响<sup>[11]</sup>(Ⅲ级证据),证实吡仑帕奈长期治疗FS儿童的有效性。另一项纳入203例4~12岁新诊断FS儿童癫痫患者的中国多中心、前瞻性、真实世界观察性研究发现,PER单药治疗13~26周的总体癫痫无发作率达77.8%,大部分患者接受2~6 mg/d PER维持治疗,其中接受4 mg/d PER的107例患者癫痫无发作率最高(89.7%),且无发作率与患者的年龄(<7岁 vs. ≥7岁)、体重(≤30 kg vs. >30 kg)无显著相关性<sup>[12]</sup>(Ⅲ级证据)。

**【推荐意见1】**推荐吡仑帕奈用于儿童FS的单药或添加治疗(证据等级:Ⅰ~Ⅲ级;推荐强

度:强推荐;共识率:100%)。

### 2.2 全面性发作

在《临床诊疗指南·癫痫病分册(2023修订版)》中,PER被列为全面性强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizure, GTCS)的添加治疗药物,肌阵挛发作、失神发作的考虑治疗药物<sup>[6]</sup>。一项研究PER治疗全面性癫痫的系统评价,提取了包含359例GTCS、251例肌阵挛发作、112例失神发作、50例强直发作和32例癫痫性痉挛发作患者的数据,结果提示PER对于多种全面性发作(generalized seizure, GS)及全面性癫痫有效,且无证据表明PER治疗会加重特定癫痫发作(Ⅱ级证据)<sup>[13]</sup>。一项纳入34项真实世界研究的Meta分析,其中有14项的研究对象为2~18岁癫痫儿童,发作形式包含FS、FBTC、GTCS、肌阵挛发作、失神发作等多种发作类型,结果发现PER添加治疗,50%有效率从3个月的42%升至24个月的69%;12个月和24个月的无发作率分别为37%和24%,在24个月的随访期内,保留率为65%~77%;PER作为一线添加治疗失神发作达到无发作(75%)后转换为单药治疗,12个月无发作率为60%<sup>[14]</sup>(Ⅱ级证据)。来自纳入33例≥12岁GTCS患者的多中心、回顾性、观察性研究<sup>[15]</sup>(Ⅲ级证据)以及纳入156例11~59岁特发性全面性癫痫(idopathic generalized epilepsy, IGE)患者的回顾性观察研究<sup>[16]</sup>(Ⅲ级证据)证实PER替换单药治疗有效控制GTCS及肌阵挛发作。另一项纳入27项研究、包含260例肌阵挛发作患者(7~71岁)的系统评价发现,在启动PER时患者已接受了1~7(中位数量4)种ASM治疗,其中153例服用左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)或丙戊酸(valproic acid, VPA),在6~12个月随访时间内,PER添加治疗的50%有效率和无发作率分别为74.3%和57.4%,即使对LEV和VPA治疗无效的患者也可能有效<sup>[17]</sup>(Ⅱ级证据)。

**【推荐意见2】**一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于儿童GTCS、肌阵挛发作、失神发作的添加治疗(证据等级:Ⅱ~Ⅲ级;推荐强度:强推荐;共识率:97.78%)。

## 3 吡仑帕奈在4岁以下癫痫患者中的疗效

多项研究证实PER添加治疗可有效控制4岁以下患者的癫痫发作,且目前已报道的PER最小使用年龄为4个月。一项纳入240例平均年龄(8±4.5)岁(其中<4岁62例,最小年龄为7月龄)药物难治性癫痫儿童的多中心、前瞻性、观察性研

究, <4 岁儿童患者[既往 ASM 平均数量 (2.7±0.9)] 经 PER[平均日剂量 (3.5±1.1) mg, 维持剂量 ≤ 4 mg/d] 添加治疗, 6 个月后 50% 有效率为 64.5%, 无发作率为 16.1%<sup>[18]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 192 例药物难治性癫痫儿童 (其中 0~3 岁 27 例) 的回顾性分析中, 患者首次接受 PER 的平均年龄 (7.9±3.6) 岁 (最小年龄 6 月龄), 体重 (31.1±17.3) kg (最小体重 7 kg), 添加 PER 初始剂量 (1.3±0.9) mg, 维持剂量 (3.9±1.9) mg。0~3 岁儿童患者经 PER 添加治疗 12 周的 50% 有效率为 59.3%<sup>[19]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 96 例 2~14 岁 (其中 2~7 岁 44 例) 药物难治性癫痫儿童回顾性观察研究中, 2~7 岁儿童患者经 PER[最大日剂量 (4.1±0.96) mg] 添加治疗 6 个月 50% 有效率和无发作率分别为 34.1% 和 11.4%, 治疗 12 个月时分别为 38.5% 和 17.9%<sup>[20]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 38 例平均年龄 (4±1.6) 岁 (年龄范围 0~6 岁, 其中 <3 岁 11 例) 药物难治性癫痫儿童的中国台湾单中心回顾性研究, 启动 PER 时联用 ASM 平均数量为 (3.8±0.7) (范围 2~6) 种, 患者平均年龄 4 岁 (最小年龄 4 月龄), <3 岁儿童经 PER 添加治疗 6 个月的 50% 有效率和保留率分别为 40.0% (4/10) 和 70.0% (7/10)<sup>[21]</sup> (Ⅲ级证据)。另一项纳入 50 例药物难治性癫痫儿童的前瞻性队列研究, 患者接受添加 PER 时年龄为 64.5 月 (最小年龄 4 月龄), 加用 PER 治疗 2 个月 (1 周~6 个月) 后起效, 经平均随访 8 个月后, 46.0% 患者发作频率下降 ≥ 50%<sup>[22]</sup> (Ⅲ级证据)。

**【推荐意见 3】** 推荐吡仑帕奈用于 4 岁以下癫痫患者的添加治疗 (证据等级: Ⅲ级; 推荐强度: 强推荐; 共识率: 97.78%)。

## 4 吡仑帕奈在儿童癫痫综合症的疗效

癫痫综合症是由一组特定的临床表现和脑电图特点组成的癫痫疾患 (即脑电-临床综合症)。目前, PER 被推荐为多种癫痫综合症的治疗药物, 如 Dravet 综合症 (Dravet syndrome, DS)、Lennox-Gastaut 综合症 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS)、儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE)、青少年失神癫痫 (juvenile absence epilepsy, JAE) 及青少年肌阵挛癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME) 等癫痫综合症<sup>[6]</sup>。

### 4.1 Dravet 综合症

DS 为婴儿期起病的难治性癫痫综合症, 其主要致病基因为 *SCN1A*, 其他少见的致病基因包括 *SCN2A*、*SCN8A*、*SCN1B*、*PCDH19* 等<sup>[23]</sup>。DS 临床特

点为 2~15 月龄起病, 频繁和长时间的癫痫发作, 具有很高的死亡风险, 由于其难以治疗的性质以及相关的发育迟缓和认知障碍, 给患者及其家庭带来了巨大的负担。2024 年发布的《Dravet 综合症诊断与治疗的中国专家共识》推荐 PER 可作为 DS 添加治疗<sup>[24]</sup>。多项研究显示 PER 是 DS 有效的添加治疗药物。一项在欧洲、俄罗斯和以色列 25 个中心进行的回顾性研究, 17 例 DS 患者中有 11 例 (64.7%) 经 PER 治疗癫痫发作频率下降 >50%, 35.3% 患者癫痫发作下降 >90%<sup>[25]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 18 例 DS 患者的回顾性观察性研究, 患者平均 (7.67±3.85) 岁 (范围 1~13 岁) 启用 PER 治疗, 经平均最大剂量 (6.67±1.68) mg/d 治疗后, 38.9% 患者发作频率下降 ≥ 50%, 1 例实现癫痫无发作, 且 ≤ 8 岁患儿 50% 有效率 (49.17%) 高于年龄较大者 (19.17%)<sup>[26]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 10 例 DS 患者 (基线联用 ASM 中位数量为 3 种) 的日本回顾性观察性研究, PER 剂量从 (0.1±0.07) mg/(kg·d) 开始观察到患者的癫痫发作减少, 50% 有效率为 50%, 且 PER 治疗对 DS 的多种癫痫发作类型均可有效<sup>[27]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 66 例药物难治性癫痫儿童的回顾性观察性研究中含 5 例 DS 患者, 经 PER 添加治疗后 4 例 (80%) 癫痫发作频率减少 50%, 其中 2 例 (40.0%) 无发作<sup>[28]</sup> (Ⅲ级证据)。一项纳入 50 例遗传性难治性癫痫儿童的中国前瞻性观察性研究中, 15 例确诊为 DS 的患者, 经 PER 添加治疗后 6 个月、9 个月的 50% 有效率分别为 66.7% 和 60.0%<sup>[29]</sup> (Ⅲ级证据)。另一项纳入 124 例中位年龄为 5.0 (0.5~18) 岁儿童癫痫患者的中国回顾性研究显示, 11 例 DS 患者经 PER 添加治疗 12 个月的 50% 有效率为 63.6%<sup>[30]</sup> (Ⅲ级证据)。

**【推荐意见 4】** 一线治疗无效后, 推荐吡仑帕奈用于 Dravet 综合症的添加治疗 (证据等级: Ⅲ级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 95.56%)。

### 4.2 Lennox-Gastaut 综合症

LGS 多发生于 1~8 岁儿童, 具有多种发作形式 (如强直发作、不典型失神发作及失张力发作, 也可有肌阵挛发作、全面性强直-阵挛发作和局灶性发作等)<sup>[6]</sup>。LGS 多为药物难治性癫痫, 总体预后不良, 严重影响患者及其家人的生活质量<sup>[31]</sup>。2022 年《Lennox-Gastaut 综合症诊断治疗的中国专家共识》推荐 PER 为 LGS 治疗的考虑药物<sup>[31]</sup>。一项包含为 18 周双盲 RCT 核心期研究 (PER 组 34 例, 安慰剂组 36 例) 和 ≥ 52 周开放标签扩展期研究 (58 例) 的Ⅲ期研究 (338 研究) 显示, PER 添



加治疗 LGS 患者(中位年龄 12.5 岁,基线 ASM 数量 1~4 种)18 周后,对于可能导致跌倒的发作(如失张力发作、强直发作、强直-阵挛发作,46.9%)或所有运动性发作(45.5%)的 50% 有效率均明显高于安慰剂(20.6%)<sup>[32]</sup>(Ⅱ级证据)。一项法国前瞻性队列研究,PER 作为添加药物治疗 13 例 LGS 患者,初始剂量为 2 mg/d,平均剂量为 6 mg/d,平均随访时间为 10.8 个月,研究发现 69.2% 的患者发作减少 50% 以上<sup>[33]</sup>(Ⅲ级证据)。来自以 87 例 LGS 患者(<18 岁患者 35 例,占比 40%)为研究对象的意大利多中心真实世界研究<sup>[34]</sup>以及以 87 例 1~70 岁癫痫性脑病(其中 LGS 31 例,占比 35.6%)为研究对象的西班牙多中心真实世界研究<sup>[35]</sup>均证实了 PER 作为 LGS 患者添加治疗的有效性(Ⅲ级证据)。

**【推荐意见 5】**一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于 Lennox-Gastaut 综合征的添加治疗(证据等级:Ⅱ~Ⅲ级;推荐强度:强推荐;共识率:100%)。

#### 4.3 婴儿癫痫性痉挛综合征

婴儿癫痫性痉挛综合征(infantile epileptic spasm syndrome, IESS)治疗效果欠佳,预后不良<sup>[6]</sup>。研究证实了 PER 对 IESS 有一定疗效,如前述一项包含 32 例癫痫性痉挛发作患者的系统评价发现,PER 添加治疗降低了癫痫性痉挛发作的发作频率<sup>[13]</sup>。一项纳入 14 例 IESS 的病例系列研究,启动 PER 添加治疗中位年龄为 3.2 岁(1.5~10.3 岁),应用中位时间 2 个月(1~6 个月)部分患儿有效,在 PER 治疗 12 个月后,35.7% (5/14) 患者实现癫痫性痉挛发作无发作时间>3 个月,14.3% (2/14) 患者发作频率下降≥50%<sup>[36]</sup>(Ⅳ级证据)。一项回顾性研究,纳入的 6 例 NR2F1 相关 Bosch-Boonstra-Schaaf 视神经萎缩综合征(Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome, BBSOAS)患者[平均年龄(46.5±29.83)月龄]均观察到癫痫性痉挛发作,经 PER 治疗后均达到无发作<sup>[37]</sup>(Ⅳ级证据)。

**【推荐意见 6】**一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于 IESS 的添加治疗(证据等级:Ⅳ级;推荐强度:推荐;共识率:91.11%)。

#### 4.4 伴中央颞区棘波的自限性癫痫

伴中央颞区棘波的自限性癫痫(self-limited epilepsy with centrottemporal spikes, SeLECTS)是儿童时期最常见的癫痫综合征,多数患者 5~10 岁发病<sup>[6]</sup>,约占儿童癫痫 10%~20%<sup>[38]</sup>。一项纳入 86 例 6~13 岁 SeLECTS 患者的中国单中心回顾性研究显示,PER 小剂量(2 mg/d, n=70 或 4 mg/d, n=16)单药治疗 3 个月有 97.6% 患者实现癫痫无发作;

12 个月后患者癫痫无发作为 79.07%,50% 有效率 84.89%,保留率 98.83%,且 PER 对患者的认知发展没有明显影响<sup>[39]</sup>(Ⅲ级证据)。一项中国回顾性队列研究,给予 43 例 4~14 岁[平均年龄(6.62±2.03)岁]新诊断 SeLECTS 患者 PER 单药治疗(起始剂量 2 mg,最高剂量 8 mg),随访 12 个月及以上数据显示,50% 有效率为 74.41% (32/43),无发作为 60.46% (26/43),其中无发作患者中有 65.38% (17/26)使用 4 mg/d 剂量。43 例患者中有 8 例伴睡眠中癫痫性电持续状态(electrical status epilepticus during sleep, ESES)现象,其中 3 例实现癫痫无发作,并且 ESES 现象消失<sup>[40]</sup>(Ⅲ级证据)。一项纳入 35 例 4~12 岁癫痫伴 ESES 患者的单中心回顾性研究中,15 例 SeLECTS 伴 ESES 患者经 PER 单药或添加治疗 6 个月、12 个月后,50% 有效率分别达 80.0%、86.7%,同时分别有 80.0%、86.7% 患者棘慢波指数(slow waves index, SWI)减少≥50%<sup>[41]</sup>(Ⅲ级证据),以上研究提示 PER 可能对 ESES 具有较好的疗效。

**【推荐意见 7】**推荐吡仑帕奈用于 SeLECTS 及 SeLECTS 合并 ESES 患者的单药或添加治疗(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:强推荐;共识率:95.56%)。

#### 4.5 儿童失神癫痫和青少年失神癫痫

CAE 起病年龄 4~10 岁(范围 2~13 岁),约占学龄儿童癫痫的 18%。JAE 发病年龄多在 9~13 岁(范围 8~20 岁),占儿童和青少年新发癫痫的 2.4%~3.1%。两种综合征均以失神发作为主要临床特征,是常见的 IGE<sup>[42]</sup>。PER 对失神癫痫的疗效可从参与 332 研究(多中心、双盲 RCT 研究)双盲治疗期及开放标签扩展研究的 IGE 患者进行事后分析初步获知。332 研究事后分析显示,对于基线经历失神发作的 12 岁以上 IGE 患者,经 PER 添加治疗后,患者失神发作的 50% 有效率从双盲治疗期的 48.1% 增至开放标签扩展期第 92~104 周的 93.3%<sup>[43]</sup>(Ⅲ级证据)。前述一项系统评价,根据综合征分类含 378 例 IGE 患者、43 例失神癫痫患者,综述后得出结论,PER 治疗 IGE 患者的失神发作有效<sup>[13]</sup>(Ⅱ级证据)。一项包含 149 例 IGE 患者(≥12 岁)的西班牙多中心、回顾性观察性研究中,37 例失神癫痫(21 例 JAE,10 例 CAE 和 6 例成人失神癫痫)患者经 PER 添加治疗 12 个月后总体无发作为 51.4% (GTCS 无发作为 67.9%,失神发作无发作为 48.4%),保留率 83.8%<sup>[44]</sup>(Ⅲ级证据)。另一项以 20 例 8~10 岁 CAE 患者(已接受

首次 ASM 治疗且发作控制不完全)为研究对象的意大利单中心、回顾性、观察性研究中,有 75% (15/20) 患者经 PER 一线添加治疗后实现无发作<sup>[45]</sup> (Ⅲ级证据)。

【**推荐意见 8**】一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于儿童失神癫痫、青少年失神癫痫的添加治疗 (证据等级: Ⅱ ~ Ⅲ级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 91.11%)。

#### 4.6 青少年肌阵挛癫痫

JME 是常见 IGE 之一,起病于 10 ~ 24 (范围 8 ~ 40) 岁,约占所有癫痫患者的 9.3%,临床主要表现为觉醒后不久出现肌阵挛发作<sup>[42]</sup>。如前所述的 332 研究事后分析<sup>[43]</sup> (Ⅲ级证据)和 Trinka 等<sup>[13]</sup> 的系统评价 (Ⅱ级证据)亦发现,PER 添加治疗 IGE 患者的肌阵挛发作有效。前述包含 149 例 IGE 患者的西班牙多中心研究显示,60 例 JME 患者经 PER 添加治疗 12 个月后无发作率为 61.7%,保留率达 85%<sup>[44]</sup> (Ⅲ级证据)。另一项为期 1 年的回顾性研究中,纳入 52 例年龄 ≥ 12 岁的药物难治性全面性癫痫患者 (其中包含 21 例 JME)。PER 添加治疗 12 个月后,JME 患者中 81% 实现无发作,所有患者发作频率减少 ≥ 50%,同时显示出脑电图改善,如癫痫样放电总数较基线减少 53.8%,总持续时间缩短 61.1%,最大持续时间显著缩短<sup>[46]</sup> (Ⅲ级证据)。

【**推荐意见 9**】一线治疗无效后,推荐吡仑帕奈用于青少年肌阵挛癫痫的添加治疗 (证据等级: Ⅱ ~ Ⅲ级; 推荐强度: 强推荐; 共识率: 97.78%)。

#### 4.7 其他癫痫综合征

PER 在其他癫痫综合征也显示出一定疗效。美国一项以多种癫痫综合征儿童和成人为研究对象的回顾性研究发现,经 PER 添加治疗后,癫痫综合征患者的发作频率从 30 次/月显著降至 15 次/月,50% 有效率为 63%,且所有年龄 < 12 岁患者的发作频率均下降 ≥ 50%<sup>[47]</sup> (Ⅲ级证据)。中国一项纳入 84 例儿童癫痫的多中心前瞻性观察性研究中,有 28 例确诊为癫痫综合征的儿童 (4 ~ 18 岁) 接受 PER 一线添加治疗,治疗 6 个月后总有效率和无发作率分别为 75.1% 和 53.6%<sup>[48]</sup> (Ⅲ级证据)。中国一项单中心回顾性观察性研究,在明确癫痫综合征的 44 例患者中,PER 添加治疗 6 个月时发作减少 50% 的比率为 36.3%<sup>[49]</sup> (Ⅲ级证据)。研究数据显示,PER 添加治疗可使热性感染相关性癫痫综合征 (febrile Infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 50% 有效率为 67.7% ~ 75.0%<sup>[49, 50]</sup> (Ⅳ级证据)。

【**推荐意见 10**】推荐吡仑帕奈用于儿童癫痫综合征的添加治疗 (证据等级: Ⅲ ~ Ⅳ级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 93.33%)。

### 5 吡仑帕奈在遗传性病因所致的儿童癫痫的疗效

儿童癫痫的潜在病因具有异质性,其中遗传性或推测遗传性病因占儿童期起病癫痫的 30%<sup>[51]</sup>,占婴儿期起病癫痫 80%<sup>[52]</sup>。遗传性癫痫中,由  $\gamma$ -氨基丁酸能海马中间神经元的抑制丧失或兴奋性锥体神经元的过度激活引起谷氨酸兴奋性受体的显著激活,PER 具有独特的拮抗谷氨酸 AMPA 受体作用机制,有望成为治疗遗传性癫痫的有效靶向药物<sup>[25]</sup>。如前述国际多中心回顾性研究,137 例罕见遗传性癫痫 [平均年龄 (15.48 ± 9.9) 岁] 患者经 PER (平均剂量 (6.45 ± 2.47) mg, 治疗时间 (2 ± 1.78) 年 (1.5 个月 ~ 8 年) 单药或添加治疗后,有 98 例 (71%) 发作频率下降 ≥ 50%,尤其在 *SCN1A*、*GNAO1*、*PIGA*、*PCDH19*、*SYNGAP1*、*CDKL5*、*NEU1*、*POLG* 等基因相关癫痫患者中,PER 治疗表现出较高有效性<sup>[25]</sup> (Ⅲ级证据)。如前述中国回顾性研究显示,给予 124 例已知和可能为遗传性病因儿童癫痫患者 PER 添加治疗,6 个月的 50% 有效率和保留率分别 51.6% 和 71.3%,治疗 12 个月的 50% 有效率和保留率分别为 49.6% 和 64.7%,其中 13 例 *SCN1A* 基因变异携带者,与其他基因变异携带者相比,对 PER 具有更好疗效<sup>[30]</sup> (Ⅲ级证据)。

BBSOAS 是由 *NR2F1* 变异所致的一种罕见的神经退行性疾病<sup>[53]</sup>,临床症状包括视力障碍、癫痫发作、智力障碍 (intellectual disability, ID) / 发育迟缓 (developmental delay, DD)、孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 等<sup>[54]</sup>。在既往报道的病例中,临床上给予 ASM、糖皮质激素和生酮饮食治疗,仅 50% 病例的癫痫发作得到控制。一项关于中国 6 例 *NR2F1* 相关 BBSOAS 患者的回顾性研究,患者经常规方案治疗后癫痫发作未得到控制,经 PER 添加治疗后所有 (100%) 患者在 1 ~ 32 个月 (中位时间 14 个月) 中实现无发作,其中 PER 启用后平均 4.5 周显示疗效,7.3 个月实现发作控制。PER 应用的平均剂量为 (0.22 ± 0.17) mg/(kg·d)<sup>[37]</sup> (Ⅳ级证据)。

【**推荐意见 11**】推荐吡仑帕奈用于遗传性病因所致癫痫的添加治疗,尤其是 *SCN1A* 等基因变异所致的癫痫 (证据等级: Ⅲ级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 97.78%)。



【**推荐意见 12**】推荐吡仑帕奈单药治疗 *NR2F1* 基因变异所致的癫痫 (证据等级: IV 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 91.11%)。

## 6 吡仑帕奈在儿童癫痫持续状态中的应用

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 在 10 岁以下儿童 (14.3/10 万) 患病率高, 其中 1 岁以内儿童患病率最高<sup>[6]</sup>。中国儿童癫痫持续状态协作组进行的全国多中心儿童 SE 回顾性研究发现 14% 患者出院时有不同程度神经功能障碍, 总体死亡率为 3%<sup>[55]</sup>。鉴于 PER 添加治疗在儿童 SE 的疗效, 《儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识 (2022)》推荐 PER 作为 SE 三线治疗药物<sup>[56]</sup>。一项纳入 21 项研究 (7 项病例报道, 9 项病例系列, 5 项回顾性队列研究)、包含 368 例 SE 患者 (11 月龄 ~ 99 岁) 的系统评价中, 在给予 PER 前, SE 患者接受 1 ~ 13 种 ASM 和/或麻醉剂治疗, 在 SE 发作后 30 分钟至 59 天之间以 2 ~ 36 mg 的剂量启用 PER 治疗, 在治疗后 1 小时到 4 周 SE 终止, 119 例 (36.6%, 119/324) 经 PER 治疗有效<sup>[57]</sup> (II 级证据)。一项纳入 15 例 ES 和急性丛集性发作患者 (5 月龄 ~ 12 岁, 中位年龄 3 岁) 的前瞻性研究, 所有患者接受 PER 平均负荷剂量 0.24 mg/kg、维持剂量 0.12 mg/kg/d 治疗, 在给予负荷剂量后 48 小时, 15 例患者中有 8 例 (53.3%) 实现癫痫无发作, 1 例患者癫痫发作较基线减少 >75%, 3 例患者癫痫发作较基线减少 25 ~ 50%<sup>[58]</sup> (IV 级证据)。来自中国 4 例 SE (其中 2 例超难治性 SE) 的病例报道显示, 4 例患者使用 PER 1 mg 或 2 mg 起始剂量治疗, 2 mg 或 4 mg 维持剂量, 8 mg 最高剂量的治疗后, 无论惊厥性 SE 还是非惊厥性 SE 均得到很好的控制<sup>[59]</sup> (V 级证据)。

【**推荐意见 13**】推荐吡仑帕奈用于儿童癫痫持续状态的添加治疗 (证据等级: II ~ V 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 80%)。

## 7 吡仑帕奈对儿童癫痫共病的影响

### 7.1 睡眠障碍与睡眠相关癫痫

针对癫痫共患睡眠障碍的药物治疗, 应以控制癫痫发作兼顾改善睡眠质量为治疗目标<sup>[6]</sup>。2021 年《癫痫患者睡眠障碍管理的专家意见》提到 PER 增加慢波睡眠、减少入睡后觉醒, 同时可增加深度睡眠的持续时间, 从而具有改善失眠和不宁腿综合征情况优势<sup>[60]</sup>。一项纳入 67 例新诊断 FS 癫痫患者的中国单中心回顾性研究, <14 岁儿童患者 (占总人群 41.8%) 的睡眠相关癫痫比例 (71.4%) 显著高

于 >14 岁患者, 总体人群经 PER 单药治疗 12 个月后睡眠相关癫痫患者的无发作率 (73.5%) 显著高于非睡眠相关癫痫患者, 回归分析显示睡眠相关癫痫是无发作的唯一相关因素, 研究提示更高睡眠相关癫痫比例可能是儿童患者有更高无发作率趋势的原因<sup>[61]</sup> (III 级证据)。一项中国前瞻性、单中心为期 12 个月的观察性研究, 纳入 108 例 FS (伴或不伴 FBTC) 患者 (35 例 <18 岁), 在入组的所有 FBTC 患者 ( $n=86$ ) 中, PER 添加治疗睡眠相关癫痫患者的 50% 有效率为 61.1%<sup>[62]</sup> (III 级证据)。

【**推荐意见 14**】推荐吡仑帕奈用于共患睡眠障碍的儿童癫痫的单药或添加治疗, 尤其适用于伴夜间发作/睡眠相关癫痫患者 (证据等级: III 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 95.56%)。

### 7.2 孤独症谱系障碍

癫痫共患 ASD 者癫痫发病年龄多在 5 岁之前和 10 岁之后, 呈双峰分布, 起病高峰分别为 3.2 岁和 16.7 岁。癫痫表现为局灶性发作多见、难治性癫痫发生率高、精神发育迟滞、运动发育问题和行为症状多见, 有更多睡眠问题<sup>[6]</sup>。一项纳入 17 例 ASD 患者 (12 ~ 18 岁, 接受 2 种 ASM 治疗的难治性癫痫发作、存在神经心理障碍) 的日本观察性研究, 经 PER 添加治疗 12 个月后, 65.7% 患者的发作频率和发作间期癫痫样放电下降  $\geq 50\%$ , 41.2% 患者的日语版异常行为检查表 (the Japanese manuals for the Aberrant Behavior Checklist, ABC-J) 评分降低  $\geq 50\%$ , 平均 ABC-J 评分显著降低, 提示患者孤独症行为得到改善<sup>[63]</sup> (IV 级证据)。美国报道 1 例 SYNGAP1 发育性癫痫性脑病相关 ASD 女童, 在其 25 月龄时开始每晚服用 0.2 mg (0.02 mg/kg/d) 低剂量 PER (作为首个 ASM 治疗), 随后剂量增加至每晚 0.3 mg。经低剂量 PER 治疗 4 个月后, 患者大脑皮层功能障碍的脑电图特征改善, 同时患者的睡眠质量改善, 夜间觉醒次数减少, 认知、社交技能也得到持续改善<sup>[64]</sup> (V 级证据)。以上证据提示, PER 改善部分 ASD 患者的癫痫发作和脑电图。但需注意, PER 在应用中可能发生与易激惹和攻击等相关的不良事件 (adverse event, AE), 因此, 对于 ASD 患者, 建议在滴定期间密切观察精神行为症状的发生情况。

【**推荐意见 15**】推荐吡仑帕奈用于共患孤独症谱系障碍的儿童癫痫的单药或添加治疗 (证据等级: IV ~ V 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 80%)。

### 7.3 智力障碍/发育迟缓

ID/DD 在儿童癫痫患者中较为常见, 70% 以上

儿童患者有不同程度的 ID/DD, 主要与病因、癫痫综合征类型(如发育性癫痫性脑病)、ASM、癫痫发作频率和发作间期癫痫样放电有关<sup>[6]</sup>。既往研究提示 PER 对整体认知功能和行为没有显著损害。一项纳入 18 项研究、包含 3 563 例儿童和青少年癫痫患者的系统评价发现, PER 不会损害整体认知功能和视觉空间技能, 而语言记忆略有改善和注意力能力下降<sup>[65]</sup>(II 级证据)。另一项纳入 9 项研究、包含 241 例癫痫患者(46% 为儿童)的系统评价未发现 PER 治疗后患者出现系统性认知恶化或改善, 提示 PER 对认知影响为中性<sup>[66]</sup>(II 级证据)。一项纳入 62 例 3.2~66.8 岁(<18 岁占比 32.3%)癫痫合并 ID 患者的回顾性观察性研究, PER 添加治疗 3 个月和 6 个月患者保留率分别为 87.1% 和 67.7%, 且有趋势表明更严重 ID 患者的平均保留时间更长; 53.2% 患者发作频率降低<sup>[67]</sup>(III 级证据)。PER 对特殊类型癫痫患者的 ID/DD 可能具有改善作用。如前述 6 例 *NR2F1* 相关 BBSOAS 患者经 PER 添加治疗后 ID/DD 症状均得到改善(IV 级证据)<sup>[37]</sup>。一例具有癫痫发作、发育迟缓和生长迟缓特征的 *GRIA2* 变异的男孩, 在 27 月龄启用 1 mg/d PER 添加治疗, 在滴定期间密切观察嗜睡、易激惹、共济失调等 AE 情况下, 约 6 个月时安全滴定至最大剂量 12 mg/d。PER 添加治疗 7 个月后, 患者发作频率显著下降, 精细运动、视觉、沟通及易激惹等均得到改善<sup>[68]</sup>(V 级证据)。

**【推荐意见 16】**推荐吡仑帕奈用于共患 ID/DD 的儿童癫痫的单药或添加治疗(证据等级: II~IV 级; 推荐强度: 推荐; 共识率: 91.11%)。

## 8 吡仑帕奈在儿童癫痫患者的给药方案及安全性

PER 对于儿童癫痫患者应遵循个体化给药, 给药方案在不同研究报道中存在略微差别, 总体可依据药品说明书, 参照《儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议》<sup>[69]</sup>、《吡仑帕奈用于儿童癫痫的亚洲专家意见》<sup>[70]</sup> 进行。儿童癫痫患者使用 PER 的给药剂量推荐如下: 起始剂量, 对于 4~12 岁、体重  $\geq 30$  kg 的儿童, 起始剂量为 2 mg/d; 对于体重  $\geq 20$  但  $<30$  kg 的儿童, 起始剂量为 1 mg/d; 对于 4 岁以下或体重  $<20$  kg 的儿童, 起始剂量为 0.5 mg/d; 特殊状态(如 FIRES 或 SE)可考虑在所推荐起始剂量基础上上调。加量速度、上调剂量间期不少于 2 周, 每次加量增加 1 个起始剂量。推荐以最低有效剂量维持, 推荐剂量范围 1~8 mg/d。加量速度

和维持剂量应根据药物疗效和儿童癫痫患者对药物的耐受程度进行个体化调整。与卡马西平、奥卡西平等 EIASM 联用时, 考虑加快加量速度以调整给药方案。若在服药过程中单次漏服药物, 根据 PER 药代动力学, 由于 PER 半衰期长达 105 h, 患者可等待至预定时间服用下一次剂量。禁用于对 PER 的活性成份或乳糖过敏的儿童。

总体而言, PER 耐受性和安全性良好。前述一项纳入 3 项 RCT、包含 372 例青少年难治性癫痫患者的 Meta 分析发现, PER 最常见 AE 为头晕(24.0%)、嗜睡(15.9%)、头痛(11.2%), PER 组的 AE 发生率与安慰剂组之间无显著性差异<sup>[10]</sup>(I 级证据)。另一项纳入 8 项 RCT、包含 2764 例  $\geq 12$  岁癫痫患者的 Meta 分析中出现的最常见 AE<sup>[71]</sup>(I 级证据)与此研究类似。一项纳入 21 项研究、包含 1968 例儿童和青少年癫痫的 Meta 分析所示, PER 因 AE 停药的发生率为 9.2%<sup>[72]</sup>(II 级证据)。另一项纳入 7 种常见 ASM 共 28 项 RCT、包含 4282 例 IGE 患者的 Meta 分析显示, 在安全性方面, PER 最佳(通过任何治疗期间不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)衡量)<sup>[73]</sup>(I 级证据)。一项比较 12 岁以上和 12 岁以下癫痫患者的回顾性研究显示, 两组人群的 TEAE 发生率无显著性差异(22.7% vs. 22.5%)<sup>[74]</sup>(III 级证据)。

此外, 在 PER 治疗的儿童和青少年癫痫患者中观察到包括攻击、敌意、易激惹、愤怒等精神和行为症状 AE。如前述包含 2764 例  $\geq 12$  岁癫痫患者的 Meta 分析所示, 在  $<1\%$  的 PER 用药者中观察到攻击和易激惹<sup>[71]</sup>(I 级证据)。在前述包含 1968 例儿童和青少年癫痫的 Meta 分析中, PER 组易激惹发生率为 9.3%<sup>[72]</sup>(II 级证据)。另一项包含 1643 例(FS 1480 例, PGTCs 患者 163 例)  $\geq 12$  岁癫痫患者的 Meta 分析, 观察到服用 PER 患者中敌意和攻击相关 TEAE 发生率 11.6%~19.1%, 与敌意和攻击性相关的严重和重度 TEAE 少见(0.3%~0.6%), 并且无论是否同时使用 LEV 和/或托吡酯治疗, 发生率均相似<sup>[75]</sup>(I 级证据)。

研究显示 PER 的 AE 发生与剂量、滴定速度相关。一项纳入 5 项 RCT、包含 1678 例  $\geq 12$  岁局灶性癫痫的 Meta 分析显示, PER 4 mg 不增加 AE 风险; PER 8 mg 与头晕和嗜睡有统计学相关性, PER 12 mg 与头晕有统计学相关性<sup>[76]</sup>(I 级证据)。在纳入 56 项真实世界研究、包含 10688 例  $\geq 12$  岁癫痫患者的 meta 分析亚组数据显示, PER 快速滴定组的停药率(30%)高于慢速滴定组(12%)<sup>[77]</sup>(II 级证



据)。前述包含 3 563 例儿童和青少年癫痫患者的系统评价中,研究者探讨 PER 对儿童和青少年癫痫行为和精神状态的分析中发现,在患有难治性癫痫的青少年中,除高剂量和/或快速滴定 PER 外,潜在精神障碍也是发生或恶化精神行为结局(如愤怒、攻击性和易激惹)的危险因素(Ⅱ级证据)<sup>[65]</sup>。此外,近 50% 的患者常被诊断为神经精神疾病合并癫痫<sup>[78]</sup>。这些发现提示,在评估 PER 导致的 AE 时,必须考虑既往存在的精神和行为合并症<sup>[79]</sup>。

由于 PER 经肝代谢,需要关注肝脏损害患者的用药情况。已有研究显示,PER 肝毒性低,不会明显增加肝脏损害的风险。研究表明,在轻度肝功能不全和中度肝功能不全患者中总 PER 药时曲线下面积(area under curve, AUC)分别比肝功能正常患者增加了 0.5 和 2.55 倍,其中游离 PER 的 AUC 分别增加了 1.81 和 3.28 倍<sup>[80]</sup>(Ⅳ级证据),故说明书推荐对于轻中度肝损患者 PER 日剂量不超过 8 mg。一项纳入 194 例儿童癫痫患者的前瞻性观察性研究发现,患者的总胆红素水平与 PER 的体内清除率呈负相关关系<sup>[81]</sup>(Ⅲ级证据)。因此,当用于轻中度肝功能不全儿童癫痫治疗时,应考虑减少 PER 剂量以防止血药浓度过高相关 AE,避免用于重度肝损患者。

**【推荐意见 17】**吡仑帕奈总体耐受性和安全性良好,如出现不良事件,可通过剂量、滴定速度调整进行管理。当给予合并潜在精神障碍或轻中度肝功能不全患者时,应考虑适当减少吡仑帕奈剂量、降低滴定速度以降低不良事件风险,避免用于重度肝损患者(证据等级:Ⅰ~Ⅳ级;推荐强度:推荐;共识率:97.78%)。

## 9 对于儿童癫痫患者,应用吡仑帕奈是否需要监测血药浓度?

PER 符合一级药代动力学,血药浓度随给药剂量的增加而升高,通常无需开展血药浓度监测。相较于成人,儿童药代动力学有其特殊性,体内药物代谢的速度通常较成人更快。一项纳入 2~12 岁儿童癫痫患者的开放标签探索性研究评估了 PER 混悬液的药代动力学特征,并与既往 12 岁以上患者的研究数据进行比较,发现 PER 的药代动力学与年龄、体重无关,联用 EIASM 会增加 PER 清除率,但这一影响也与年龄无关<sup>[82]</sup>。中国一项纳入 135 例儿童癫痫患者回顾性研究显示,与 ≥12 岁年龄组相比,年龄较小组(<4 岁和 4~11 岁)给予了较高的体重调整剂量,浓度剂量比(concentration-

to-dose ratio, CDR) 仍较低,该研究同样发现联用 EIASM(卡马西平或奥卡西平)显著降低 PER 的 CDR<sup>[83]</sup>。提示对于 <12 岁儿童患者可能需要更高剂量的 PER,且需要考虑儿童患者是否联用 EIASM。一项纳入 80 例儿童癫痫的中国回顾性研究也发现,1~4 岁患者的谷浓度剂量比是 4~≤12 岁患者的一半<sup>[84]</sup>。此外,多项研究发现,代谢酶基因多态性影响中国儿童癫痫患者的 PER 血浆浓度。一项纳入 102 例癫痫患者的前瞻性研究发现,CYP3A4\*10 中 GC 基因型患者的 PER 血药浓度显著高于 CC 基因型患者<sup>[85]</sup>;CYP3A5\*3 中 GG 基因型患者的 PER 血药浓度显著高于 GA 基因型患者和 AA 基因型患者<sup>[86]</sup>。

不论是儿童还是成人患者,PER 治疗有效者的血药浓度差异均很大。在一项纳入 763 例儿童、青少年及成人癫痫患者的病例对照研究中,达到 50% 有效患者的 PER 中位血药浓度为 351 ng/mL(四分位范围为 191~603 ng/mL),该研究建议将 PER 目标浓度设置为 200~600 ng/mL<sup>[87]</sup>。而在纳入 12 岁以上癫痫患者的Ⅲ期临床试验及回顾性研究中,应答患者的血药浓度范围分别为 180~980 ng/mL<sup>[88]</sup>和 85~1 500 ng/mL<sup>[89]</sup>。一项纳入 6 月龄~16 岁儿童癫痫的回顾性研究结果显示应答者与非应答者间的血药浓度无显著差异<sup>[90]</sup>。另一项回顾性研究也表明应答者与非应答者间的 CDR 无显著差异<sup>[74]</sup>。此外,有研究发现 PER 血药浓度与 AE 的发生有相关性。前述纳入 763 例患者的病例对照研究显示,PER 血药浓度>600 ng/mL 患者的 AE 发生率是血药浓度<300 ng/mL 患者的 7.9 倍<sup>[87]</sup>。另一项回顾性研究发现 PER 血药浓度>400 ng/mL 的所有患者均出现嗜睡<sup>[90]</sup>。然而,在另一项纳入中国 80 例 1~12 岁儿童癫痫的回顾性研究发现,有 AE 和无 AE 患者之间 PER 浓度无显著差异<sup>[84]</sup>。对于中国儿童癫痫 PER 血药浓度与 AE 的相关性有待进一步研究探寻。

2008 年 ILAE 关于治疗药物监测的立场文件所示:当患者个体达到预期的临床疗效时,确定个体治疗浓度,该浓度可在随后的时间用于评估药物响应变化的潜在原因<sup>[91]</sup>。需要强调的是,临床决策绝不能仅根据药物浓度,而是综合考虑患者病史、合并用药、临床体征和症状的信息,以及任何相关的其他实验室信息等因素。此外,根据该立场文件,在有充足临床数据前提下,建议为患者建立个体参考值<sup>[91]</sup>,以实现更为精准安全的治疗管理。

**【推荐意见 18】**对于儿童癫痫患者,应用吡仑帕奈可不常规进行血药浓度监测。若存在 4 岁

以下、CYP3A5\*3、CYP3A4\*10 基因多态性、联用 EIASM、出现严重不良反应等因素时,可根据患者的个体化情况并结合医疗机构条件进行血药浓度监测(推荐强度:推荐;共识率:97.78%)。

## 10 总结

本共识以循证医学为依据,通过系统文献研究与专家论证方法,围绕吡仑帕奈在儿童癫痫各发作类型、4岁以下儿童、综合征治疗中的疗效,以及给药方案、安全性管理和血药浓度监测等临床关键问题,提出了较为全面且具针对性的指导建议。期待未来更多详实的研究数据与丰富的临床实践经验,能进一步优化吡仑帕奈在儿童癫痫治疗中的应用,推动儿童癫痫诊疗水平迈向新高度。

中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会(按作者姓氏拼音排序,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、张赟健、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神经学组(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

卞广波、陈永前、方方、甘靖、高峰、高丽、郭静竹、韩虹、韩金芬、韩蕴丽、洪思琦、胡君、季涛云、姜玉武、李保敏、李玲、梁建民、廖建湘、刘艳、刘智胜、罗蓉、彭镜、秦炯、孙丹、孙岩、汤春辉、田茂强、王春雨、张俊梅、王纪文、王家勤、王荣、王守磊、吴德、吴华平、杨光、杨光路、杨健、杨思达、杨志仙、张利亚、张玉琴、赵蓉、郑帼、周骞平、周水珍、嵯志红

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。本专家共识旨在通过制订策略、提供循证框架来帮助临床医生进行临床决策,不具法律效力。医生必须根据患者的个体情况选择最适合的治疗方案。遵守这些意见并不能确保患者在每种情况下均能获得满意的治疗效果。

## 参考文献

1 Yu PM, Ding D, Zhu GX, *et al.* International bureau for epilepsy survey of children, teenagers, and young people with epilepsy: data

in China. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(1): 99-104.

- 2 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版). *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703.
- 3 American Academy of Neurology. *Clinical practice guideline process manual*, 2011 Ed. St. Paul, 2011.
- 4 Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406.
- 5 Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, *et al.* GRADE guidelines: going from evidence to recommendation determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 726-735.
- 6 中国抗癫痫协会. *临床诊疗指南-癫痫病分册(2023修订版)*. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- 7 Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, *et al.* Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2025, 00: 1-20. Online ahead of print.
- 8 Potschka H, Trinka E. Perampanel: does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60(Suppl 1): 22-36.
- 9 Perversi F, Costa C, Labate A, *et al.* The broad-spectrum activity of perampanel: state of the art and future perspective of AMPA antagonism beyond epilepsy. *Front Neurol*, 2023, 14: 1182304.
- 10 Wang T, Li L, Sun F, *et al.* Efficacy and safety of perampanel for the treatment of epilepsy in adolescents: a meta-analysis. *Int J Neurosci*, 2023, 133(9): 1008-1016.
- 11 Flamini R, Fogarasi A, Omatsu H, *et al.* Long-term safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (ages 4 to <12 years) with inadequately controlled focal-onset seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1097-1109.
- 12 Ji TY, Ding YF, Zhang YQ, *et al.* Investigation of efficacy, safety and tolerability of perampanel monotherapy in children with newly-diagnosed epilepsy in routine clinical practice in China: a multicenter prospective observational study. *World J Pediatr*, 2025. Online ahead of print.
- 13 Trinka E, Lattanzi S, Carpenter K, *et al.* Exploring the evidence for broad-spectrum effectiveness of perampanel: a systematic review of clinical data in generalized seizures. *CNS Drugs*, 2021, 35(8): 821-837.
- 14 Fan PF, Zhuo C, Huang M. Efficacy and safety of perampanel for epilepsy: a systematic review and meta-analysis of real-world studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(13): 6027-6039.
- 15 Toledano Delgado R, García-Morales I, Parejo-Carbonell B, *et al.* Effectiveness and safety of perampanel monotherapy for focal and generalized tonic-clonic seizures: experience from a national multicenter registry. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1109-1119.
- 16 Fujimoto A, Enoki H, Hatano K, *et al.* Replacement of valproic acid with new anti-seizure medications in idiopathic generalized epilepsy. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4582.
- 17 Mir A, Alghamdi A, Alotaibi W, *et al.* A systematic review of the efficacy of perampanel as treatment for myoclonic seizures and symptomatic myoclonus. *Epileptic Disord*, 2022, 24(4): 633-646.
- 18 Wang XH, Ji TY, Liu MM, *et al.* Effectiveness and safety of perampanel for pediatric patients with epilepsy: a real-world study from China. *Pediatric Investigation*, 2025, 00: 1-9. Online ahead of print.
- 19 马湖萍, 任蓉, 侯梅, 等. 新型抗癫痫发作药物吡仑帕奈添加治疗0~18岁儿童难治性癫痫的临床观察研究. *中国全科医学*, 2025, 28(2): 250-256.
- 20 Qu R, Dai Y, Chen X, *et al.* Effectiveness and safety of perampanel

- in Chinese paediatric patients (2-14 years) with refractory epilepsy: a retrospective, observational study. *Epileptic Disord*, 2021, 23(6): 854-864.
- 21 Chang FM, Fan PC, Weng WC, *et al.* The efficacy of perampanel in young children with drugresistant epilepsy. *Seizure*, 2020, 75: 82-86.
  - 22 张捷, 谢涵, 邓洞, 等. 基于随访 6 个月疗效结局的加用吡仑帕奈治疗儿童药物难治性癫痫的单中心前瞻性队列研究. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(4): 269-274.
  - 23 Alyazidi AS, Muthaffar OY, Bamaga AK, *et al.* The therapeutic role of perampanel in treating pediatric patients with dravet syndrome: a scoping review. *Cureus*, 2024, 16(7): e65017.
  - 24 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. Dravet 综合征诊断与治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 1-11.
  - 25 Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, *et al.* Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 866-74.
  - 26 Muthaffar OY, Bamaga AK, Alyazidi AS, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Transl Pediatr*, 2024, 13(4): 584-595.
  - 27 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.
  - 28 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: 188-94.
  - 29 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.
  - 30 Miao P, Zhu X, Jin W, *et al.* Efficacy of perampanel in pediatric epilepsy with known and presumed genetic etiology. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(8): 1374-1382.
  - 31 中国抗癫痫协会创新与转化专委会. Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 187-195.
  - 32 Vossler DG, Porter BE, Kira R, *et al.* Efficacy and safety of perampanel in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized trial. *Epilepsia*, 2025, 66(2): 379-393.
  - 33 Auvin S, Dozieres B, Ilea A, *et al.* Use of perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Behav*, 2017, 74: 59-63.
  - 34 Matricardi S, Cesaroni E, Bonanni P, *et al.* Long-term effectiveness of add-on perampanel in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A multicenter retrospective study. *Epilepsia*, 2023, 64(6): e98-e104.
  - 35 Alonso-Singer P, Aguilar-Amat Prior MJ, Oliva-Navarro J, *et al.* Perampanel as adjuvant treatment in epileptic encephalopathies: a multicenter study in routine clinical practice. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108836.
  - 36 Matsuura R, Hamano SI, Ikemoto S, *et al.* Adjunctive perampanel therapy for patients with epileptic spasms. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e15364.
  - 37 Li X, Gao K, Li Y, *et al.* Effective treatment of NR2F1-related epilepsy with perampanel. *Acta Epileptologica*, 2024, 6(1): 3.
  - 38 Sanlidag B, Köken ÖY, Temel EÜ, *et al.* Benign epilepsy with centrottemporal spikes: is there a thalamocortical network dysfunction present? *Seizure*, 2020, 79: 44-48.
  - 39 Yue X, Liu XM, Chen J, *et al.* The efficacy and cognitive impact of perampanel monotherapy in patients with self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: a retrospective analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 1263-1271.
  - 40 岳璇, 刘晓鸣, 陈娇, 等. 吡仑帕奈单药治疗伴中央颞区棘波的自限性癫痫疗效观察及安全性研究. *癫痫杂志*, 2023, 9(5): 388-392.
  - 41 闫婷, 杜丽君, 李晓媛, 等. 吡仑帕奈单药和添加治疗儿童癫痫伴睡眠中癫痫性电持续状态的疗效及安全性研究. *实用药物与临床*, 2024, 27(9): 668-672.
  - 42 Hirsch E, French J, Scheffer IE, *et al.* ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1475-1499.
  - 43 Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, *et al.* Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 2020, 80: 115-123.
  - 44 Villanueva V, Montoya J, Castillo A, *et al.* Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: the 12-month GENERAL study. *Epilepsia*, 2018, 59(9): 1740-1752.
  - 45 Operto FF, Orsini A, Sica G, *et al.* Perampanel and childhood absence epilepsy: a real life experience. *Front Neurol*, 2022, 13: 952900.
  - 46 Montoya Gutiérrez FJ, Díaz Román M, Cerveró Albert D. Electro-clinical analysis of epilepsy patients with generalized seizures on adjunctive perampanel treatment. *Epilepsy Res*, 2020, 165: 106378.
  - 47 Singh K, Shah YD, Luciano D, *et al.* Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav*, 2016, 61: 41-45.
  - 48 Mai J, Li H, He Y, *et al.* Efficacy and safety of perampanel as the first add-on therapy for children with epilepsy: A real-world multicenter prospective observational study. *Seizure*, 2024, 117: 44-49.
  - 49 易珈沁, 孙丹. 吡仑帕奈添加治疗儿童癫痫疗效及安全性: 一项单中心回顾性观察性研究. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(10): 779-784.
  - 50 Lim GY, Chen CL, Chan Wei Shih D. Utility and safety of perampanel in pediatric FIRES and other drug-resistant epilepsies. *Child Neurol Open*, 2021, 8: 2329048X211055335.
  - 51 Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, *et al.* Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: a population-based study. *Epilepsia Open*, 2017, 2(1): 76-83.
  - 52 Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, *et al.* Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*, 2017, 89(9): 893-899.
  - 53 Bosch DG, Boonstra FN, Gonzaga-Jauregui C, *et al.* NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(2): 303-309.
  - 54 Chen CA, Bosch DG, Cho MT, *et al.* The expanding clinical phenotype of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: 20 new cases and possible genotype-phenotype correlations. *Genet Med*, 2016, 18(11): 1143-1150.
  - 55 Wang T, Wang J, Dou Y, *et al.* Clinical characteristics and prognosis in a large paediatric cohort with status epilepticus. *Seizure*, 2020, 80: 5-11.
  - 56 儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识 (2022). *癫痫杂志*, 2022, 8(5): 383-389.
  - 57 Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2022, 128: 108583.
  - 58 Wachiropathum P, Nabangchang C, Likasitthananon N, *et al.*



- Efficacy of oral perampanel in status epilepticus and acute repetitive seizures in children at a tertiary care hospital in Thailand. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107964.
- 59 关月, 张筱芳, 牟菲, 等. 新型抗癫痫药吡仑帕奈治疗儿童癫痫持续状态4例并文献复习. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(16): 1680-1682.
- 60 Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH, *et al*. Expert opinion: managing sleep disturbances in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108341.
- 61 Xu S, Xu ZY, Zheng Y, *et al*. Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures: A real-world experience in eastern China. *Seizure*, 2023, 110: 231-237.
- 62 Wang Q, Xu Y, Chen Y, *et al*. Effectiveness and safety of perampanel as adjunctive therapy among Chinese patients with focal-onset epilepsy: A real-world prospective observational study. *Epilepsy Behav*, 2022, 136: 108937.
- 63 Kanemura H, Sano F, Hoshino H, *et al*. Efficacy of perampanel in epilepsy patients with autism spectrum disorder. *Epilepsy Res*, 2021, 170: 106550.
- 64 Gupta S, Hwang Y, Ludwig N, *et al*. Case report: Off-label use of low-dose perampanel in a 25-month-old girl with a pathogenic SYNGAP1 variant. *Front Neurol*, 2023, 14: 1221161.
- 65 Scorrano G, Lattanzi S, Salpietro V, *et al*. The cognitive and behavioural effects of perampanel in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review. *J Clin Med*, 2024, 13(2): 372.
- 66 Witt JA, Helmstaedter C. The impact of perampanel on cognition: a systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure*, 2022, 94: 107-111.
- 67 Snoeijen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Tan IY, *et al*. Evaluation of perampanel in patients with intellectual disability and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 66: 64-67.
- 68 Coombs ID, Ziobro J, Krotov V, *et al*. A gain-of-function GRIA2 variant associated with neurodevelopmental delay and seizures: functional characterization and targeted treatment. *Epilepsia*, 2022, 63(12): e156-e163.
- 69 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): 95-4576.
- 70 Lee WT, Chan DWS, Gulati S, *et al*. Role of perampanel in the management of pediatric epilepsies in Asia: expert opinion. *Pediatr Neurol*, 2024, 151: 5-16.
- 71 Lavu A, Aboulatta L, Abou-Setta AM, *et al*. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Seizure*, 2022, 102: 54-60.
- 72 Sun S, Li X, Liu X. Efficacy, tolerability and safety of perampanel in children and adolescents with epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Brain Dev*, 2023, 45(5): 260-269.
- 73 Chu H, Zhang X, Shi J, *et al*. Antiseizure medications for idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*, 2023, 270(10): 4713-4728.
- 74 Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, *et al*. Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure*, 2019, 73: 75-78.
- 75 Chung S, Williams B, Dobrinsky C, *et al*. Perampanel with concomitant levetiracetam and topiramate: Post hoc analysis of adverse events related to hostility and aggression. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 79-85.
- 76 Hsu WW, Sing CW, He Y, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs*, 2013, 27(10): 817-827.
- 77 Hou LY, Yang JJ, Zhang X, *et al*. Efficacy and tolerability of perampanel in patients with seizures in real-world clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1139514.
- 78 Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(2): 106-116.
- 79 Kanemura H, Sano F, Aihara M. Usefulness of perampanel with concomitant levetiracetam for patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(1): 197-203.
- 80 Eisai Co., Ltd (per FDA). Perampanel label. 2023.
- 81 Li S, Yi J, Tuo Y, *et al*. Population pharmacokinetics and dosing optimization of perampanel in children with epilepsy: a real-world study. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1687-1697.
- 82 Renfroe JB, Mintz M, Davis R, *et al*. Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from  $\geq 2$  to  $<12$  years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. *J Child Neurol*, 2019, 34(5): 284-294.
- 83 Wang H, Wang J, Lin B, *et al*. Effect of Age, Comedications, and CYP3A4/5 polymorphisms on perampanel exposure in Chinese pediatric patients with epilepsy. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(6): 737-743.
- 84 Li Y, Dong N, Qin YX, *et al*. Therapeutic drug monitoring of perampanel in children diagnosed with epilepsy: Focus on influencing factors on the plasma concentration-to-dose ratio. *Epilepsia Open*, 2022, 7(4): 737-746.
- 85 Zhao T, Li HJ, Zhang HL, *et al*. Effects of CYP3A4 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and efficacy of perampanel in Chinese pediatric patients with epilepsy. *Seizure*, 2024, 120: 142-149.
- 86 Zhao T, Feng JR, Zhang HL, *et al*. Effects of CYP3A5\*3 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of perampanel in Chinese pediatric patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*, 2024, 34(6): 184-190.
- 87 Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, *et al*. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 181-186.
- 88 Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 12-27.
- 89 Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, *et al*. Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: influence of concomitant antiepileptic drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2017, 39(4): 446-449.
- 90 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al*. Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 82-86.
- 91 Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, *et al*. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008, 49(7): 1239-1276.

收稿日期: 2025-06-06 修回日期: 2025-06-13



## • 专家共识 •

# 经皮耳迷走神经刺激治疗成人癫痫及精神共患病的专家共识



中国抗癫痫协会共患病专业委员会

执笔

郭谊、徐郑嫣然(浙江大学医学院附属第二医院), 李劲梅(四川大学华西医院), 孙新宇(北京大学第六医院)

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,在中国至少有1 000万左右的癫痫患者<sup>[1]</sup>。大约50%的成人活动性癫痫患者至少伴随一种共患疾病<sup>[2]</sup>,这些共患病不仅导致癫痫控制效果欠佳,还与药物依从性下降、自杀风险较高以及生活质量下降等不良预后密切相关<sup>[3, 4]</sup>。近年来,经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)作为一种新兴的非侵入性神经调控技术,在治疗癫痫及其共患病方面展现了巨大的潜力<sup>[5, 6]</sup>。taVNS于2010年在欧洲被批准用于治疗癫痫和抑郁症<sup>[5]</sup>。与传统迷走神经刺激术相比,taVNS具有经济、无创性和较低的副作用的优势<sup>[7]</sup>,因此受到了越来越多的关注和研究。

为了更好地指导临床实践,确保患者能够合理有效地接受taVNS治疗,我们组织了来自神经内外科、精神科、癫痫基础研究等领域的多位专家学者,组成专家共识小组基于德尔菲法提出并验证一系列基于证据的推荐意见,以进一步推进taVNS治疗成人癫痫和精神共患病的个性化、规范化的治疗决策。

## 1 专家共识的形成方法与过程

### 1.1 专家共识制定组

本专家共识由中国抗癫痫协会共患病专业委员会和浙江省抗癫痫协会牵头组织,联合多学科领域专家共同制订。项目组由17名核心专家组成,包括13名神经内科医生、1名神经外科医生、2名精神科医生和1名癫痫基础研究专家。同时邀请共患病专业委员会全体77名专家参与德尔菲调查,共有66名专家参与了调查(响应率85.7%, 66/77),其中包括40名神经内科医生、15名儿童神

经内科医生、2名神经外科医生和9名精神科医生。

### 1.2 文献综述

基于当前taVNS治疗癫痫和精神共患病的临床研究现状,由核心专家组遴选诊疗实践中的关键临床问题,生成原始推荐意见并逐条进行文献检索。以“癫痫/epilepsy”、“抑郁/depression”、“焦虑/anxiety”、“睡眠障碍/sleep disorder”、“经皮耳迷走神经刺激/transcutaneous auricular vagus nerve stimulation”为关键词,检索国内外数据库(PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库)中截止至2025年4月25日的相关文献。

### 1.3 德尔菲法调查

经核心专家组讨论后,初步确定共识范围和10个临床问题。专家组参照证据推荐分级的评估、制定与评价工作组(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE)所述证据评级方法(表1),对研究证据进行评级<sup>[8]</sup>。基于上述评估结果,专家组构建了原始调查问卷,并发送给核心专家组成员,分别进行了2轮调查。首轮调查结果显示10条推荐意见中共8条达成共识(同意率>80%)、2条未通过。对于未达成共识的2条意见,专家组结合反馈意见进行修订,并新增1条关于“推荐taVNS用于慢性睡眠障碍患者的辅助治疗”的推荐意见。第二轮调查最终确定了7个临床问题及其分级推荐意见(同意率>80%),删除了3条。最后面向中国抗癫痫协会共患病专业委员会的77名专家开展德尔菲法调查。调查采用匿名投票方式,使用5点Likert量表(完全同意、同意、不确定、不同意和完全不同意)决定他们对每个推荐意见的同意程度,如果选择不同意和完全不同意,可匿名反馈不同意的原因。专家投票同意率>90%表示对该推荐意见达成共识。最终7条推荐意见均达成共识。

DOI: 10.7507/2096-0247.202505005

基金项目:浙江省重点研发计划(2022C03136)

通信作者:郭谊, Email: yiguo@zju.edu.cn; 李劲梅, Email: lijnmei@wchscu.cn



表 1 GRADE ( The Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation ) 系统<sup>[8]</sup>

证据等级	等级划分标准
A (高质量)	1. 进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度 2. 非常确信真实的效应值接近效应估计值
B (中等质量)	1. 进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度, 且可能改变该评估结论 2. 对效应估计值我们有中等程度的信心: 即真实值有可能接近估计值, 但仍存在二者很不相同的可能性
C (低质量)	1. 进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度, 且该评估结果很可能改变 2. 对效应估计值的确信程度有限: 指真实值可能与估计值大不相同
D (极低质量)	1. 任何疗效评估结果都很不确定 2. 我们对效应估计值几乎没有信心: 指真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度	具体描述
强推荐 (推荐级别1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐 (推荐级别2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

## 2 推荐意见及依据

### 2.1 taVNS 在难治性癫痫中的应用推荐

**【推荐意见 1】** taVNS 显著减少癫痫发作频率以及降低癫痫发作严重程度, 推荐 taVNS 用于成人难治性癫痫患者的辅助治疗 (证据等级: A; 强推荐) (共识率 98.48%, 65/66)。

多项国内外临床研究均证实 taVNS 可以降低成人难治性癫痫患者发作频率。2010 年 taVNS 在欧洲被批准用于治疗癫痫<sup>[5]</sup>。德国一项多中心、双盲、随机对照研究, 将患者随机分为 1 Hz 对照组 ( $n=37$ ) 与 25 Hz 治疗组 ( $n=39$ ), 结果显示治疗 20 周后, 与基线相比, 25 Hz 治疗组 ( $n=26$ ) 癫痫发作频率显著降低 (34.2%,  $P=0.034$ )<sup>[9]</sup> (证据等级: A)。在中国进行的一项多中心、双盲、随机对照试验中, 经过 8 周治疗, taVNS 组 ( $n=93$ ) 与假刺激组 ( $n=40$ ) 的平均发作频率分别减少 42.6% 和 11.5%, 两组间差异具有统计学意义。经过 24 周治疗后, taVNS 组 ( $n=93$ ) 患者的发作频率进一步减少至 47.7%, 而假刺激组 ( $n=40$ ) 在额外 16 周治疗后, 发作频率也减少到 47.5%<sup>[10]</sup> (证据等级: A)。另一项在中国进行的多中心、双盲、随机对照试验结果显示, 在 20 周治疗期结束时, 治疗组 ( $n=76$ ) 有效率明显高于对照组 ( $n=36$ ) (44.74% vs. 16.67%,  $P<0.05$ )<sup>[11]</sup> (证据等级: A)。此外, 北京的一项长达 12 个月的随机对照试验结果显示, 12 个月后, 与基线相比, 治疗组 ( $n=26$ ) 的癫痫发作频率低于对照组 (4 次/月 vs. 8 次/月,  $P=0.003$ ), 治疗组患者的癫痫严重程度改善 ( $P<0.001$ )。相比之下, 对照组 ( $n=21$ ) 的癫痫发作频率 ( $P=0.397$ ) 及癫痫发作严重程度 ( $P=0.042$ ) 与基线相比无显著变化<sup>[12]</sup> (证据等级: B)。

### 2.2 taVNS 在抑郁中的应用推荐

**【推荐意见 2】** 推荐 taVNS 可以用于抑郁症患者的辅助治疗 (证据等级: B; 强推荐) (共识率 93.94%, 62/66)。

多项国内外临床研究均证实 taVNS 治疗可以改善抑郁症状。2010 年 taVNS 在欧洲被批准用于治疗抑郁症<sup>[5]</sup>。Hein 等<sup>[13]</sup>进行了首个针对重度抑郁患者的 taVNS 临床试验。他们发现, 与假手术组 ( $n=18$ ) 相比, 经过 2 周的治疗 (每周 5 次), taVNS 组 ( $n=17$ ) 在贝克抑郁量表上有显著改善。然而, 两组在汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 上无显著差异 (证据等级: B)。在随后来自中国的一项包含 160 名重度抑郁症患者的非随机临床研究中, 患者被分为两组: 第一组 ( $n=91$ ) 接受 taVNS 治疗 12 周; 第二组 ( $n=69$ ) 首先接受 4 周的假 taVNS 治疗, 然后接受 8 周的真实 taVNS 治疗。结果发现第 4 周后, 相较于假 taVNS 组, taVNS 组患者的 24 项 HAMD 评分下降幅度更大, 并且临床改善持续到第 12 周<sup>[14]</sup> (证据等级: C)。2018 年中国发表了一项单盲临床研究, 在完成研究的 36 例患者中, 结果显示在治疗 4 周后, 与假刺激组相比, 接受 taVNS 的患者在 24 项 HAMD 评分上显著降低<sup>[15]</sup> (证据等级: B)。另一项来自巴西的包含 12 例重度抑郁症患者的单臂研究中发现, 治疗 2 周后, 17 项 HAMD 评分显著降低, 所有患者均表现出临床反应 (定义为 HAMD 评分降低至少 50%), 其中 5 例患者表现出临床缓解 (定义为 HAMD 低于 8 分)。随访 1 个月后, 这些临床反应仍保持稳定<sup>[16]</sup> (证据等级: C)。

### 2.3 taVNS 在睡眠障碍中的应用推荐

**【推荐意见 3】** 推荐 taVNS 用于慢性失眠患者的辅助治疗 (证据等级: A; 强推荐) (共识率

95.45%, 63/66)。

睡眠障碍是一类以睡眠的质、量、时序或节律异常为主要特征的临床综合征<sup>[17]</sup>。其中,失眠作为最常见的睡眠障碍亚型,其核心临床表现为入睡困难、睡眠维持障碍、早醒以及睡眠质量下降等<sup>[17]</sup>。长期失眠可能会诱发高血压病、糖尿病、冠心病、心脑血管疾病等<sup>[18]</sup>,还会造成注意力和记忆力下降<sup>[19]</sup>,诱发焦虑、抑郁等<sup>[20]</sup>。中国一项为期8周的随机对照研究发现,taVNS显著降低了失眠严重程度。与假刺激组( $n=36$ )相比,真刺激组( $n=36$ )的匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分下降更显著,且该疗效在20周的研究期内持续存在<sup>[21]</sup>(证据等级:A)。

#### 2.4 taVNS在癫痫共患病中的临床应用

癫痫患者常常伴随多种精神共患病,包括抑郁、焦虑等<sup>[2]</sup>。这些合并症在癫痫患者中的发生率是普通人群的8倍,并且会对患者的癫痫发作结果和生活质量产生负面影响<sup>[2]</sup>。

**【推荐意见4】**推荐taVNS可以用于癫痫合并抑郁症状患者的辅助治疗(证据等级:B;强推荐)(共识率96.97%, 64/66)。

抑郁是癫痫患者中最常见的共患病之一,它不仅会加重患者的痛苦,还可能导致治疗依从性降低,从而进一步恶化癫痫的控制情况<sup>[22]</sup>。一项来自北京的平行对照研究发现,治疗组( $n=26$ )患者的SDS评分在12个月后均较基线显著改善( $P=0.018$ )<sup>[12]</sup>(证据等级:B)。中国的一项自身前后对照研究结果显示,17例患者中有11例患者在接受taVNS治疗后SDS得分降低<sup>[23]</sup>(证据等级:C)。我们的一项单臂、前瞻性、多中心、前后对照研究发现,在改良意向性分析中,癫痫患者的HAMD评分从基线到第12周显著下降( $4.54\pm 7.44$ )( $P<0.001$ ),16例(26.2%)患者达到临床应答(定义为HAMD评分从基线到第12周改善 $\geq 50\%$ ),15例(24.6%)患者达到临床缓解(定义为第12周HAMD评分 $< 8$ )。在符合方案分析中,也观察到类似的改善。与基线相比,taVNS治疗12周后,HAMD评分显著下降( $5.32\pm 8.98$ )( $P<0.001$ ),32%的患者达到临床应答,24%的患者达到临床缓解<sup>[6]</sup>(证据等级:C)。

**【推荐意见5】**推荐taVNS可以用于癫痫合并焦虑症状患者的辅助治疗(证据等级:B;强推荐)(共识率96.97%, 64/66)。

焦虑也是癫痫患者中常见的共患病,它不仅会影响患者的日常生活,还可能加剧癫痫发作频率和严重程度<sup>[24]</sup>。一项来自北京的平行对照研究发现,

治疗组( $n=26$ )患者的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分在12个月后均较基线显著改善( $P=0.017$ )<sup>[12]</sup>(证据等级:B)。中国的一项自身前后对照研究结果显示,17例患者中有15例患者在接受taVNS治疗后SAS得分降低<sup>[23]</sup>(证据等级:C)。我们的一项单臂、前瞻性、多中心、前后对照研究发现,在改良意向性分析中,癫痫患者的HAMA评分从基线到第12周显著下降( $4.95\pm 6.78$ )( $P<0.001$ )。在符合方案分析中,也观察到类似的改善。与基线相比,taVNS治疗12周后,HAMA评分显著下降( $5.66\pm 7.54$ )( $P<0.001$ )(证据等级:C)。

#### 2.5 taVNS的安全性

**【推荐意见6】**头痛、刺激部位的局部皮肤反应是taVNS的常见不良反应。尽管治疗期间未出现严重不良事件,但仍需密切监测(证据等级A;强推荐)(共识率100%, 66/66)。

总体而言,taVNS是一种安全且耐受性良好的治疗方法。2021年的一项系统综述报道不到10%的患者在治疗过程中出现副作用,大多数为轻度至中度,无生命危险<sup>[7]</sup>。最常见的副作用是头痛(8.9%),其次是刺激部位的局部皮肤反应(7.1%)<sup>[7]</sup>。其他不良反应较少见,包括鼻咽炎(5.1%)、头晕(3.7%)、耳痛(4.6%)、眩晕(2.2%)、恶心(2.2%)、腹泻(1.4%)和嗜睡(0.9%)<sup>[7]</sup>。大部分不良反应可以通过调整刺激参数后消失,例如降低刺激强度、缩短每次刺激的时间或停止刺激(证据等级:B)。我们的一项单臂、前瞻性、多中心、前后对照研究发现,共发生10例不良事件,包括耳痛( $n=4$ )、耳鸣( $n=2$ )、头痛( $n=2$ )、头晕( $n=1$ )、听力下降( $n=1$ )。上述不良事件均未被列为严重不良事件,通常在降低刺激强度或停止刺激后症状自行消退(证据等级:C)。中国一项为期8周的随机对照研究发现,taVNS组有5例(13.9%)患者发生不良事件,假刺激组有4例(11.1%),两组不良事件发生率无显著差异。最常见的taVNS相关不良事件是治疗期间外耳轻微疼痛(taVNS组4例、假taVNS组3例),治疗后通过局部按压和揉捏可消失。taVNS组有1例(2.8%)出现牙龈出血,假taVNS组有1例(2.8%)出现眩晕,均在停止治疗2~3天后恢复正常,且试验中无患者发生严重不良事件(证据等级:A)。

#### 2.6 taVNS的参数设置

**【推荐意见7】**建议使用taVNS治疗癫痫及其共患病时的脉冲宽度为200~300  $\mu\text{s}$ ,频率采用

20 ~ 30 Hz, 初始治疗时, 建议从较低强度开始, 逐步增加至患者能够耐受的最大强度 (证据等级 A; 强推荐)。治疗癫痫刺激时间建议为单次 20 min ~ 1 h, 每日 3 ~ 4 次, 总治疗周期为 20 ~ 24 周 (证据等级 A; 强推荐)。治疗共患病建议单次刺激时间为 30 min, 刺激次数为每日两次, 每周五天, 总治疗周期为 2 ~ 12 周 (证据等级 B; 弱推荐) (共识率 98.48%, 65/66)。

在临床应用中, taVNS 装置的刺激参数设置对于治疗效果至关重要。临床研究显示, 常用脉冲宽度为 200 ~ 300  $\mu$ s, 刺激频率为 20 ~ 30 Hz, 推荐从较低强度开始, 逐步增加直至达到最佳疗效而不引起显著不适。对于癫痫患者, 单次刺激时间建议为 20 min ~ 1 h, 每日刺激 3 ~ 4 次, 总治疗周期 20 ~ 24 周。对于抑郁症患者, 单次刺激时间建议为 30 min, 每周刺激 5 天且每日两次, 总治疗周期为 2 ~ 12 周<sup>[9, 10, 12]</sup>。具体参数应根据患者的具体情况进行个性化调整。

### 3 共识的局限性及展望

本共识系统阐述了 taVNS 疗法在癫痫及其精神共患病治疗中的疗效、安全性和参数设置等关键问题, 为临床实践提供了详尽的指导建议。然而, 本共识存在一定局限性, 本共识主要关注了焦虑、抑郁、睡眠障碍等方面的常见共患病, 未涉及其他双相情感障碍、精神病性障碍等精神共患病。其次, 目前关于 taVNS 治疗癫痫精神共患病的高质量临床研究证据仍较为缺乏, 多数研究的样本量较小且研究设计有待完善。未来研究应着重开展大样本、多中心的随机对照试验, 进一步验证 taVNS 的长期疗效和安全性, 并探索个体化治疗方案, 以期为临床决策提供更可靠的循证医学证据。

#### 核心专家组成员 (姓名拼音排序)

陈子怡 (中山大学附属第一医院)、丁晶 (复旦大学附属中山医院)、丁美萍 (浙江大学医学院附属第二医院)、丁瑶 (浙江大学医学院附属第二医院)、郭谊 (浙江大学医学院附属第二医院)、李劲梅 (四川大学华西医院)、刘学伍 (山东大学齐鲁医院)、孙妍萍 (青岛大学附属医院)、王谨 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、王群 (首都医科大学附属北京天坛医院)、王爽 (浙江大学医学院附属第二医院)、汪仪 (浙江中医药大学)、吴洵映 (复旦大学附属华山医院)、徐惠琴 (温州医科大学附属第一医院)、孙新宇 (北京大学第六医院)、周新雨 (重庆医科大学附属第一医院)、朱君明 (浙江大学医学院附属第二医院)

#### 中国抗癫痫协会共患病专业委员会

主任委员: 2 名

孙新宇 北京大学第六医院

李劲梅 四川大学华西医院

顾问: 8 名

陈 霖 中国科学院

洪 震 复旦大学附属华山医院

于 欣 北京大学第六医院

周 东 四川大学华西医院

丁美萍 浙江大学医学院附属第二医院

宋 治 中南大学湘雅三医院

何燕玲 上海市精神卫生中心总院

孙红斌 四川省人民医院

副主任委员: 14 名

林卫红 吉林大学第一医院

周水珍 复旦大学附属儿科医院

李 岩 苏州大学附属儿童医院

张月华 北京大学第一医院

周新雨 重庆医科大学附属第一医院

王薇薇 北京大学第一医院

洪 武 上海市精神卫生中心

翟琼香 广东省人民医院

王小姗 南京脑科医院

连亚军 郑州大学第一附属医院

陈子怡 中山大学附属第一医院

郭 谊 浙江大学医学院附属第二医院

刘 洁 四川省人民医院

田书娟 河北医科大学第一医院

秘书: 2 名

袁俊亮 北京大学第六医院

刘文钰 四川大学华西医院

委员 (姓名拼音排序): 53 名

蔡丽伟 北京大学第六医院

陈 芳 河北省儿童医院

陈 葵 首都医科大学附属北京友谊医院

陈 倩 首都儿科研究所附属儿童医院

陈 涛 昆明医科大学第一附属医院

陈阳美 重庆医科大学附属第二医院

陈叶红 山东大学附属儿童医院

丁 晶 复旦大学附属中山医院

董再全 四川大学华西医院

霍小宁 兰州市第三人民医院

韩登峰 新疆医科大学第一附属医院

黄华品 福建医科大学附属协和医院

黄绍平 西安交通大学第二附属医院

黄 硕 哈尔滨医科大学附属第一医院  
 李 云 大理大学第一附属医院  
 李其富 海南医学院第一附属医院  
 李 霞 西安市儿童医院  
 李晓裔 贵州省人民医院  
 刘文钰 四川大学华西医院  
 刘永红 空军军医大学西京医院  
 乔 梁 首都医科大学宣武医院  
 司志华 山东第一医科大学第一附属医院  
 宋毅军 中国医学科学院血液病医院  
 孙函林 四川省绵阳市第三人民医院  
 孙美珍 山西医科大学第一医院  
 孙 丹 武汉儿童医院  
 孙达亮 天津市安定医院  
 王 群 首都医科大学附属北京天坛医院  
 王天成 兰州大学第二医院  
 王湘庆 中国人民解放军总医院第一医学中心  
 王长明 首都医科大学宣武医院  
 王 玉 安徽医科大学第一附属医院  
 王守磊 青海省妇女儿童医院  
 吴 原 广西医科大学第一附属医院  
 肖 农 重庆医科大学附属儿童医院  
 谢玲玲 重庆医科大学附属儿童医院  
 徐惠琴 温州医科大学附属第一医院  
 徐 馨 重庆医科大学附属第一医院  
 徐祖才 遵义医科大学附属医院  
 姚丽芬 哈尔滨医科大学附属第一医院  
 虞培敏 复旦大学附属华山医院  
 杨莹雪 首都医科大学宣武医院  
 袁俊亮 北京大学第六医院  
 张 明 南昌大学第二附属医院  
 张 庆 宁夏医科大学总医院  
 张 艳 山东省精神卫生中心  
 张 琳 贵州省第二人民医院  
 郑 文 中南大学湘雅三医院  
 钟笑梅 广州医科大学附属脑科医院  
 钟建民 江西省儿童医院  
 朱延梅 哈尔滨医科大学第二附属医院  
 嵯志红 郑州大学附属第一医院  
 朱 琼 四川省人民医院

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

1 Lin Y, Hu S, Hao X, *et al.* Epilepsy centers in China: current status and ways forward. *Epilepsia*, 2021, 62(11): 2640-2650.

- 2 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(1): 106-115.
- 3 Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
- 4 Kanner AM. Obstacles in the treatment of common psychiatric comorbidities in patients with epilepsy: What is wrong with this picture? *Epilepsy Behav*, 2019, 98: 291-292.
- 5 Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part II. Headache, 2016, 56(2): 259-266.
- 6 Xu ZYR, Fang JJ, Fan XQ, *et al.* Effectiveness and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2025, 163: 110226.
- 7 Lampros M, Vlachos N, Zigoris A, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) and epilepsy: a systematic review of the literature. *Seizure*, 2021, 91: 40-48.
- 8 施秀青, 李红艳, 周婕, 等. 中医/中西医结合临床实践指南与专家共识中证据质量评价与推荐意见的应用现状分析. *中医杂志*, 2023, 64(6): 581-586.
- 9 Bauer S, Baier H, Baumgartner C, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 356-363.
- 10 Rong P, Liu A, Zhang J, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 22: 15684.
- 11 Yang H, Shi W, Fan J, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (ta-VNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(3): 870-880.
- 12 Aihua L, Lu S, Liping L, *et al.* A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 39: 105-110.
- 13 Hein E, Nowak M, Kiess O, *et al.* Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120(5): 821-827.
- 14 Rong P, Liu J, Wang L, *et al.* Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: a nonrandomized controlled pilot study. *J Affect Disord*, 2016, 195: 172-179.
- 15 Tu Y, Fang J, Cao J, *et al.* A distinct biomarker of continuous transcutaneous vagus nerve stimulation treatment in major depressive disorder. *Brain Stimul*, 2018, 11(3): 501-508.
- 16 Trevizol AP, Shiozawa P, Taiar I, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (taVNS) for major depressive disorder: an open label proof-of-concept trial. *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 453-454.
- 17 Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition. *Chest*, 2014, 146(5): 1387-1394.
- 18 Miller MA, Howarth NE. Sleep and cardiovascular disease. *Emerging Topics in Life Sciences*, 2023, 7(5): 457-466.
- 19 Yang L, Xiao X, Yu L, *et al.* Neural mechanisms of working memory dysfunction in patients with chronic insomnia disorder. *Sleep Medicine*, 2023, 112: 151-158.
- 20 Riemann D, Dressle RJ, Benz F, *et al.* Chronic insomnia, REM sleep instability and emotional dysregulation: A pathway to anxiety and depression? *Journal of Sleep Research*, 2024, 34(2): e14252.

- 21 Zhang S, Zhao Y, Qin Z, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for chronic insomnia disorder. *JAMA Network Open*, 2024, 7(12): e2451217.
- 22 Guo Y, Ding XY, Lu RY, *et al.* Depression and anxiety are associated with reduced antiepileptic drug adherence in Chinese patients. *Epilepsy Behav*, 2015, 50: 91-95.
- 23 Liu A, Rong P, Gong L, *et al.* Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram, seizure frequency, and quality of life. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8439-8448.
- 24 Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, *et al.* The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 2019, 21(6): 40-53.

收稿日期: 2025-05-27 修回日期: 2025-06-10

· 论 著 ·

# 功率谱密度在婴儿癫痫性痉挛综合征 脑电图中的特征分析



程伟科, 牛悦, 徐兆, 杨志仙

北京大学人民医院 儿科 (北京 100044)

**【摘要】** 目的 采用功率谱密度 (power spectral density, PSD) 方法, 初步分析婴儿癫痫性痉挛综合征 (infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 和正常婴儿睡眠期脑电图的特征。方法 选取 5~9 月龄 IESS 患儿, 另纳入相应月龄及例数的健康婴儿作为对照组。使用日本光电脑电图仪 (EEG-1200C) 采集睡眠期脑电图信号, 分析  $\theta$  频段、 $\alpha$  频段、 $\sigma$  频段及  $\beta$  频段的能量分布、4~30 Hz 频段的 PSD 结果的形态和数值以及进一步的功率谱熵 (SpEn) 分析。结果 共纳入 10 例 IESS 患儿及 10 例正常婴儿。两组在性别和年龄上无统计学差异 ( $P=0.64$ 、 $P=0.88$ )。两组的 PSD 值均随频率增高呈线性下降趋势。病例组和正常组有明显形态、数值和能量分布差异, 表现为: 病例组较正常组缺乏  $\sigma$  频段尖峰; 病例组 PSD 各个导联较正常组更为分散; 病例组 PSD 值在  $\theta$  频段、 $\alpha$  频段、 $\sigma$  频段及  $\beta$  频段的能量分布和正常组显著不同; 病例组在 4~30 Hz 频段 PSD 值大于正常组 ( $P<0.0001$ )。病例组功率谱熵 (spectral entropy, SpEn) 在  $\sigma$  频段明显升高, 显示其  $\sigma$  频段缺乏主导频率, 复杂度高, 节律性差, 无序性增大; 正常组在  $\alpha$  频段全脑谱熵升高, 体现了  $\alpha$  频段在睡眠期主导节律显著减弱或消失, 无主导峰值。结论 IESS 患儿的脑电图 PSD 和 SpEn 的多方面特征显著不同于正常婴儿。PSD 和 SpEn 能够反映 IESS 脑电图的异常, 并提供传统视觉分析难以评估的信息, 有助于加深对 IESS 的认识, 为早期诊断和治疗效果监测提供新的视角。

**【关键词】** 婴儿癫痫性痉挛综合征; 功率谱密度; 高度失律; 脑功能; 功率谱熵

## Power spectral density characteristics in EEG of infantile epileptic spasms syndrome

CHENG Weike, NIU Yue, XU Zhao, YANG Zhixian

Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: YANG Zhixian, Email: zhixian.yang@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare and analyze the electroencephalographic (EEG) characteristics of infants with infantile epileptic spasms syndrome (IESS) and healthy infants during sleep using power spectral density (PSD) analysis. **Methods** Infants aged 5 to 9 months with IESS were included, along with an equal number of age-matched healthy controls. EEG signals during sleep were recorded using the Nihon Kohden EEG-1200C system. The energy distribution in the theta ( $\theta$ ), alpha ( $\alpha$ ), sigma ( $\sigma$ ), and beta ( $\beta$ ) frequency bands, as well as the morphology and values of PSD within the 4~30 Hz range, were analyzed. Additionally, spectral entropy (SpEn) was calculated to evaluate signal complexity. **Results** A total of 10 IESS patients and 10 healthy infants were included. There were no significant differences in gender or age between the two groups ( $P=0.64$ ,  $P=0.88$ ). In both groups, PSD values showed a linear decreasing trend with increasing frequency. However, the IESS group showed notable differences in PSD morphology, amplitude, and energy distribution compared to controls. These included the absence of a  $\sigma$ -band peak, greater PSD dispersion across electrodes, significant alterations in energy distribution across  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\sigma$ , and  $\beta$  bands, and significantly higher PSD values in the 4~30 Hz range ( $P<0.0001$ ). SpEn analysis revealed significantly elevated spectral entropy across the sigma band in the IESS group, indicating a lack of dominant frequencies, increased complexity, reduced rhythmicity, and enhanced disorder. In contrast, healthy controls exhibited elevated SpEn in the alpha band, reflecting the physiological reduction or

DOI: 10.7507/2096-0247.202505001

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82171436); 北京市自然科学基金资助项目 (7252146); 北京市健康促进研究基金项目 (2020-2-4077); 北京大学人民医院人才引进启动基金 (2023-T-02); 北京大学人民医院研发基金揭牌项目 (RDGS2023-10)  
通信作者: 杨志仙, Email: zhixian.yang@163.com



disappearance of dominant alpha rhythms during sleep. **Conclusion** Infants with IESS demonstrate distinct EEG characteristics in both PSD and SpEn analyses compared to healthy infants. These quantitative spectral features reflect the underlying abnormalities of EEG in IESS and provide objective insights that complement conventional visual assessment, offering a novel perspective for early diagnosis and therapeutic monitoring.

**【Key words】** Infantile epileptic spasms syndrome; Power spectral density; Hypsarrhythmia; Brain function; Spectral entropy

婴儿癫痫性痉挛综合征 (infantile epileptic spasms syndrome, IESS) 是一种严重的癫痫性脑病, 平均患病率为每 10 万人 20~30 例<sup>[1, 2]</sup>。IESS 的特征包括频繁的癫痫性痉挛、发育停滞或倒退, 以及发作间期脑电图 (electroencephalogram, EEG) 高度失律。尽管经过治疗和随着年龄增长, 部分患儿的癫痫发作能够得到控制或缓解, 但仍有 70%~90% 的患儿存在发育异常<sup>[3, 4]</sup>。国际抗癫痫联盟已确认 IESS 与认知功能障碍的高风险有关。因此, 早期识别 IESS 并探索与 IESS 患儿认知发育相关的特征和指标, 对于改善患者的整体预后具有重要意义。

功率谱密度 (power spectral density, PSD) 是 EEG 信号分析中的重要方法, 用于评估不同频率成分的能量分布。通过傅立叶变换或小波变换, 将时域 EEG 信号转换为频域信息, 以揭示大脑神经活动的不同模式。功率谱熵 (spectral entropy, SpEn) 利用归一化的 PSD 作为概率分布, 计算其香农熵, 从而衡量频谱的“无序程度”。是一种频域信息复杂度度量方法, 能有效揭示信号节律性的强弱与脑功能状态的变化, 是神经电生理分析中的关键特征指标之一。尽管临床对 IESS 的 EEG 特征已有大量描述<sup>[5-7]</sup>, 但是传统视觉分析对微弱或复杂 EEG 信号不敏感, 定量分析能力较弱, PSD 和 SpEn 可以自动化、量化和多维度分析弥补这些缺陷。本研究旨在深入比较 IESS 患儿与正常健康婴儿的 PSD 和 SpEn 之间差异, 以期发掘早期诊断 IESS 的潜在生物学标志物以及识别更多 IESS 的脑电特征, 为早期诊断和更多治疗干预手段探索理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2023 年 5 月—2024 年 5 月期间在北大人民医院儿科检查确诊的 IESS 患儿作为病例组。

**1.1.1 纳入标准** ① 年龄 5~9 月龄; ② 所有患儿均有癫痫性痉挛发作; ③ 伴有精神运动发育迟滞; ④ 发作间期 EEG 表现为典型的高度失律。

**1.1.2 排除标准** ① EEG 背景不是高度失律; ② 病

史资料不全的患者; ③ 有头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 结构性异常。

同时选取 5~9 月龄的健康婴儿作为正常对照组, 这些婴儿 EEG 正常且无神经系统疾病。本研究通过北京大学人民医院生物医学研究伦理委员会批准 (2023PHB245-001), 并与患儿监护人签署知情同意书。

本研究中脑电信号频段定义如下:  $\theta$  (4~8 Hz)、 $\alpha$  (8~13 Hz)、 $\sigma$  (12~16 Hz)、 $\beta$  (14~30 Hz)。为研究睡眠纺锤波相关活动,  $\sigma$  频段定义为 12~16 Hz, 虽与  $\alpha$  频段 (8~13 Hz) 和  $\beta$  频段 (14~30 Hz) 存在 1~2 Hz 左右的频率重叠, 但基于  $\sigma$  频段在睡眠期具有独立生理功能基础<sup>[8]</sup>, 故而单独定义。统计分析过程中, 所有频率的功率提取和频谱分析均在明确定义范围内独立进行, 未重复计入, 该频率分段用于脑区拓扑分布, 未进行各频段间统计比较, 以兼顾临床通用频率分段和睡眠期主要功能频率。研究两组 EEG 数据 4~30 Hz 频段的 PSD 形态和数值, 分析  $\theta$  频段 (4~7 Hz)、 $\alpha$  频段 (8~13 Hz)、 $\sigma$  频段 (12~16 Hz) 和  $\beta$  频段 (14~30 Hz) 的 PSD 能量分布特点。

### 1.2 数据采集

使用日本光电 EEG 仪 (Nihon Kohden EEG-1200C) 采集 EEG 信号, 电极按照国际 EEG 学会标准 10-20 导联安放。因婴儿清醒期 EEG 常混有大量持续且不规则的伪迹, 故而选择睡眠期 EEG。部分病例因为 EEG 为高度失律背景, 只能分为慢波睡眠期和快速眼动期。在婴儿入睡后截取 10min 的慢波睡眠期 EEG 片段进行研究。

### 1.3 数据处理

将采集到的数据导入 Matlab (Matlab2023b) 平台的 EEGLAB (v2023.1) 工具箱, 降采样率至 500 Hz; 设置低频滤波 1 Hz, 高频滤波 70 Hz, 陷波 49~51 Hz, 采用全脑平均参考。视觉辨识并手动去除短暂肌电、外部干扰等伪迹, 使用独立成分分析 (independent-component-analysis, ICA) 去除心电、眼动等伪迹。使用 Welch 平均周期图法 (hanning 窗, 窗长: 2 s, 重叠: 50%) 计算得到

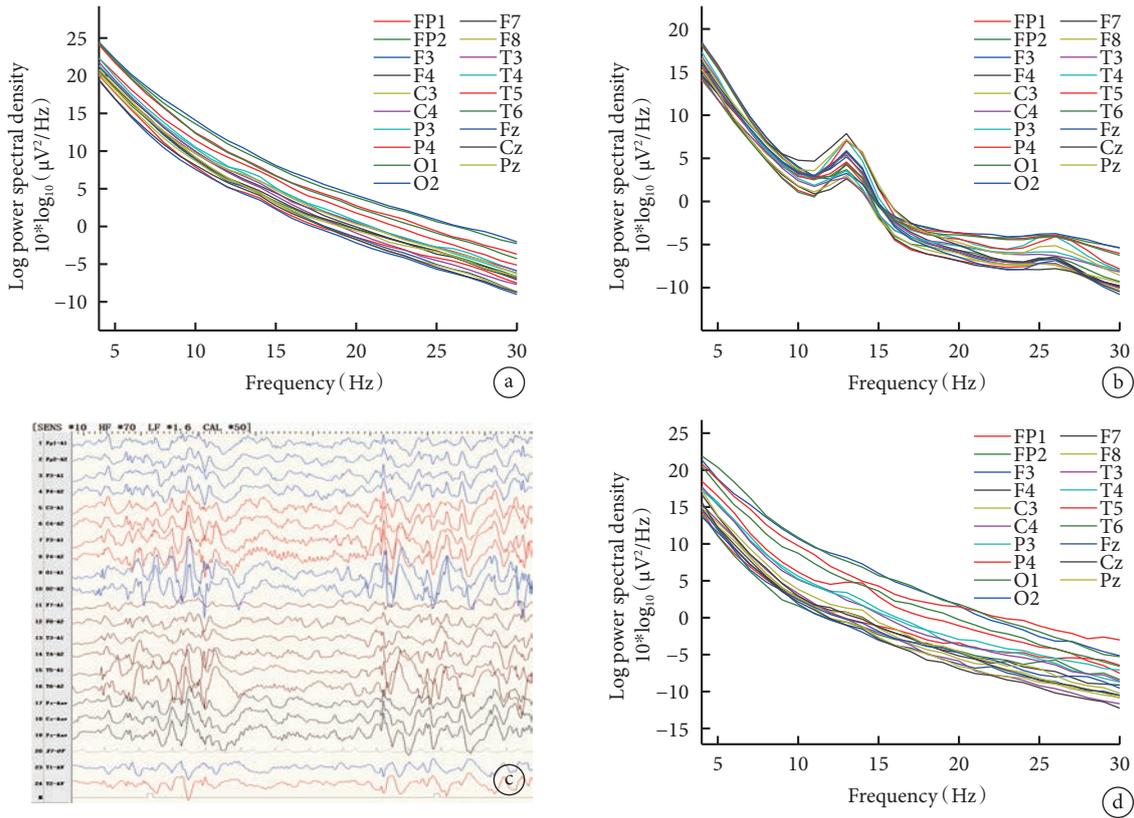


图 1 PSD 结果

a. 病例组 PSD 为基本平滑下降曲线, 且各导联较分散; b. 正常组 PSD 在  $\sigma$  频段有明显尖峰, 且各导联较集中; c. 病例组 EEG: 有明确睡眠纺锤波; d. 与之对应的 PSD  $\sigma$  频段尖峰不明显

PSD。对病例组和正常组, 使用 EEGLAB 演示其形态, 并提取所有 19 个电极在 4~30 Hz (27 个频段) 的 PSD 值。每组 10 例故在每个频率下获得 190 个 PSD 值。对病例组和正常组每个频段 PSD 值进行统计分析; 将数据按 4~7 Hz ( $\theta$  频段)、8~13 Hz ( $\alpha$  频段)、12~16 Hz ( $\sigma$  频段) 和 14~30 Hz ( $\beta$  频段) 分四组, 对比研究其能量分布和 SpEn。

### 1.4 统计分析

使用 matlab 内置统计函数进行数据验证、统计和画图。使用 Shapiro-Wilk 检验评估数据是否符合正态分布; 通过 Levene 检验判断组间方差是否齐性。若数据满足正态分布且方差齐性, 采用独立样本  $t$  检验; 若不满足正态分布或方差齐性, 采用 Mann-Whitney U 检验。针对多重比较问题, 对所有统计结果进行 FDR 矫正, 采用 Benjamini-Hochberg 方法, FDR 控制水平设定为  $q < 0.05$ 。校正后的  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

共 10 例 IESS 患儿及 10 例健康婴儿入组。病

例组男性 7 例、女性 3 例, 年龄 ( $7.59 \pm 1.33$ ) 月龄 ( $5.0 \sim 9.7$ ); 正常组男性 6 例、女性 4 例, 年龄 ( $7.67 \pm 1.19$ ) 月龄 ( $6.0 \sim 9.9$ )。两组在性别和年龄上无统计学差异 ( $P=0.64, P=0.88$ )。

### 2.2 PSD 和 SpEn 结果

两组 PSD 的值均表现为随频率增加而下降的基本趋势。相比正常组, 病例组在  $\sigma$  频段缺少明显的尖峰, 且各导联 PSD 分布更加分散 (图 1a、1b)。病例组 EEG 有时可见明确睡眠纺锤波, 但 PSD 仍缺乏  $\sigma$  频段尖峰 (图 1c、1d)。

在  $\theta$  频段、 $\alpha$  频段、 $\sigma$  频段和  $\beta$  频段分析上, 病例组 (图 2a) 与正常组 (图 2b) 的 PSD 能量分布存在明显不同。病例组在所有频段能量都表现为枕、后颞区 > 旁中线、颞区 > 中线区的分布模式。正常组在  $\theta$  频段表现为枕、颞区 > 中线区 > 旁中线、颞区,  $\alpha$  频段表现为中央中线区 (Cz) > 后头部 > 前头部,  $\sigma$  频段表现为以 Cz、顶区能量最高、颞区最低,  $\beta$  频段表现为后头部最高, 额、前颞区最低。

在 4~30 Hz 共 27 个频段里, 病例组所有频段 PSD 都显著高于正常组 ( $P < 0.0001$ )。  $t$  值范围在 6.78~25.03 之间。反映出病例组和正常组在 4~

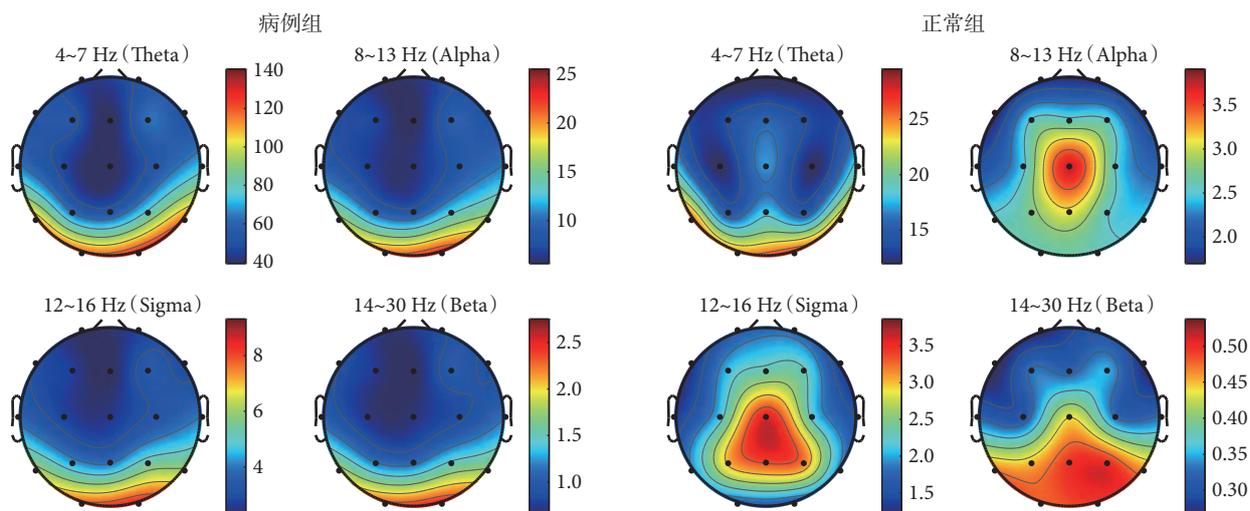


图2 病例组（左）和正常组（右）在各频段的 PSD 值分布模式

病例组四个频段能量分布模式相似，均表现为后头部>前头部>中线区；与正常组分布明显不同

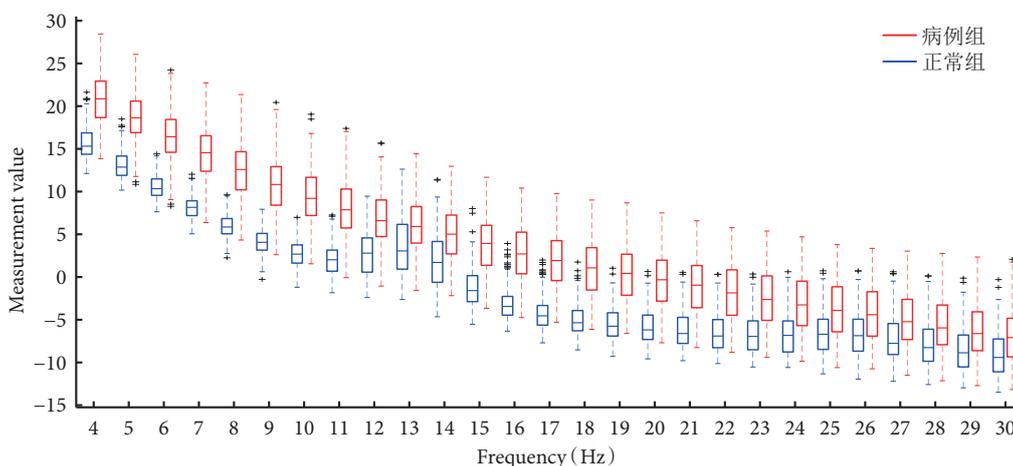


图3 病例组和正常组在 4 ~ 30 Hz 的 PSD 值数据分布

蓝色：正常组；红色：病例组

27 Hz 频段 PSD 的巨大差异。需要注意的是，在 12 ~ 15 Hz 频段， $t$  值相对邻近频段具有明显降低，但是考虑该频段在病例组和正常组之间有  $\sigma$  尖峰是否存在的差异，导致统计结果可能低估了实际生理差异(图 3、表 1)。

在  $\theta$  频段，病例组 SpEn 较正常组略有增高且缺乏分布特征，正常组在中线及附近脑区较高，其它区域较低；在  $\alpha$  频段，正常组 SpEn 在全部脑区略高于病例组，分布均表现为旁中线区较高；在  $\sigma$  频段，病例组 SpEn 全部脑区明显高于正常组；在  $\beta$  频段，病例组表现为双侧中央、颞区低的分布，正常组表现为中心区低，颞、枕区高的分布(图 4)。

### 3 讨论

IESS 是一种严重的婴儿期癫痫性脑病。婴幼

儿期是大脑发育的关键阶段，其癫痫发作和间期 EEG 异常是认知障碍的风险因素。这些障碍会随时间推移而进展，可能对神经系统发育造成不可逆的损害，形成终身的认知和社会能力障碍<sup>[9]</sup>。早期识别、早期治疗并尽快控制癫痫性痉挛发作对于 IESS 患者远期预后具有重要意义。EEG 是其确诊和评估治疗效果的主要检查，本研究通过对比分析 IESS 患者 PSD 信号特征，发现了 IESS 患者相较正常对照组在形态、能量分布有明显不同，数值上有显著差异。这些发现提示 PSD 可能为 IESS 提供一种特征性电生理标志物，加深对 IESS 患者脑功能状况的了解，可进一步评估患者病情，为精准治疗提供新的理论基础。

EEG 的不同频段的振荡反映了大脑皮层-皮层和皮层-丘脑网络的功能和状态<sup>[10]</sup>。这些振荡活动

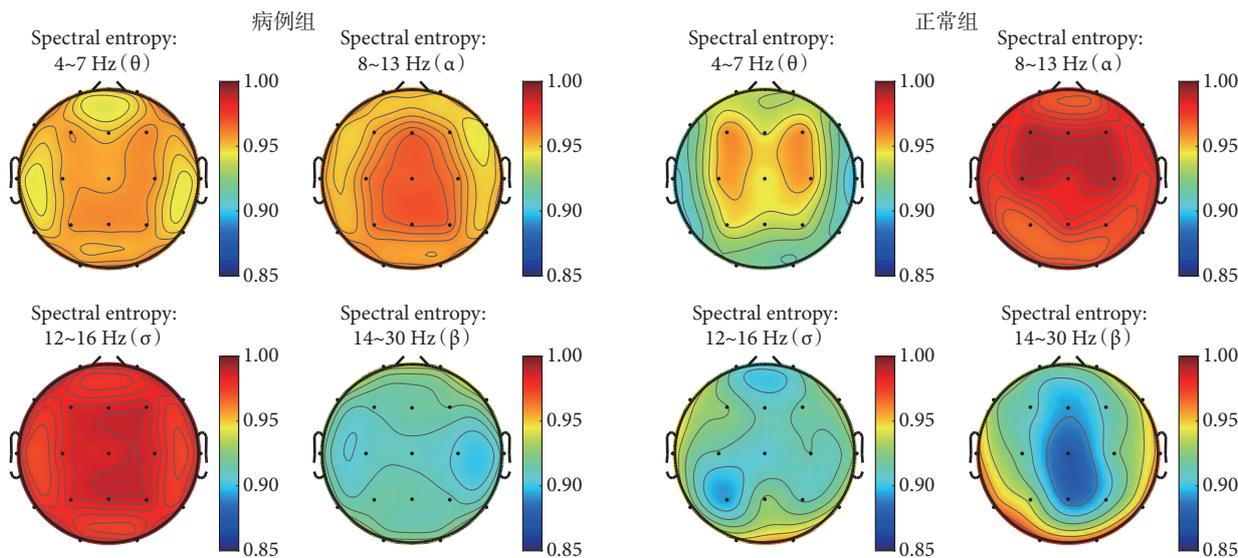


图4 病例组（左侧）和正常组（右侧）在各频段的 SpEn  
 $\sigma$  频段显示出最明显的组间差异，病例组高于正常组； $\alpha$  频段中，正常组略高于病例组

在多种认知功能中具有关键作用，包括感知、注意力、学习、记忆、运动控制以及高级目标导向行为<sup>[11-15]</sup>。例如， $\theta$  节律对注意力和记忆至关重要， $\alpha$  振荡反映了丘脑皮质交互和认知表现， $\beta$  节律与主动思维和问题解决相关， $\gamma$  振荡与高级认知功能相关，在应对感觉刺激和认知任务时表现出显著变化<sup>[16]</sup>。 $\sigma$  频段是睡眠期脑电活动的重要频段，尤其在非快速眼动睡眠阶段中表现显著。虽然其频率定义上与  $\alpha$  频段和  $\beta$  频段部分重叠，但是睡眠期  $\sigma$  频段反映丘脑-皮层功能网络，在睡眠相关 EEG 研究中通常作为独立研究频段，具有促进记忆巩固、抑制外界干扰、维持睡眠稳定性的功能<sup>[17-20]</sup>。该频段与睡眠纺锤波密切相关，而睡眠纺锤波是 NREM 睡眠的特征性电生理标志之一<sup>[21]</sup>。PSD 通过计算机分析将时域信号转换到频域，从而揭示大脑活动中各频段能量分布。虽然已有研究将 PSD 应用于 IESS 和正常对照的睡眠期 EEG 分析，但是仅提到睡眠期癫痫性痉挛患者的 PSD 全局高于正常对照组，未对病例组和正常对照组的 PSD 形态和能量分布进行对比研究<sup>[22]</sup>。

本研究中病例组和正常组在  $\sigma$  频段存在最为明显的形态差异，病例组缺乏  $\sigma$  频段尖峰。 $\sigma$  频段尖峰和睡眠纺锤波频段分布相同，已有研究证明，睡眠纺锤是  $\sigma$  频段的一个子集<sup>[23]</sup>。部分病例也观察到明确睡眠纺锤，但是  $\sigma$  频段尖峰缺失或不明显，说明睡眠背景中  $\sigma$  频段振荡减少，是  $\sigma$  频段尖峰缺失的主要原因。同时提示传统视觉分析可能低估背景活动中细微  $\sigma$  频段振荡缺失的特征。在空间

上，与睡眠纺锤波相关的神经元活动出现在从小型丘脑回路到功能性皮层区域的各种尺度上，并产生有利于皮层可塑性的皮层状态，同时限制皮层输出<sup>[24]</sup>，正常的  $\sigma$  频段振荡，被认为是丘脑皮质系统功能正常的表现<sup>[25]</sup>。IESS 患者  $\sigma$  频段能量缺失可能与丘脑皮质系统异常有关，提示 IESS 患者存在丘脑整合信息功能受损。各导联 PSD 值分散，也提示全脑整合能力下降。SpEn 结果显示，病例组和正常组在  $\sigma$  频段有明显差异，病例组 SpEn 大幅增高，说明病例组  $\sigma$  频段缺乏主导频率，同步性和节律性差，复杂度高，无序性高。基于以上研究发现，病例组  $\sigma$  频段 PSD 尖峰缺失和 SpEn 增大，可能和持续的认知损害有关。推测针对  $\sigma$  频段的神经调控（如丘脑深部电刺激、经颅磁刺激等）可能有助于改善 IESS 患儿的认知功能。

在  $\theta$  频段、 $\alpha$  频段、 $\sigma$  频段和  $\beta$  频段里，病例组 PSD 呈现出显著的后头部能量优势，前头部能量低，中线区最低。与之形成鲜明对比的是，正常组在不同频段呈现出不同的能量分布模式，且均和病例组明显不同。这种能量分布的明显区别，可能反映了 IESS 患儿神经振荡模式异常和脑网络功能重组现象。

因为婴儿更容易出汗导致慢波漂移，低频滤波设置在 1 Hz，可能导致 1 Hz 附近 PSD 不准确，在颅内 PSD 和头皮 PSD 对照研究中，发现头皮 PSD 较高频段的能量更容易被衰减，记录更多外源电活动<sup>[26]</sup>，故而将研究频段设置在 4~30 Hz。本研究对 4~30 Hz 每个频率段 PSD 进行了统计，结果病例

表 1 病例组和正常组 t 检验结果

频率	t 统计值	95%置信区间	P 值 (FDR校正后)
4	20.16	4.69, 5.70	<0.0001
5	22.05	4.95, 5.92	<0.0001
6	24.12	5.41, 6.37	<0.0001
7	24.97	5.79, 6.78	<0.0001
8	25.03	6.01, 7.04	<0.0001
9	24.89	6.14, 7.19	<0.0001
10	24.45	6.03, 7.09	<0.0001
11	21.44	5.37, 6.45	<0.0001
12	13.51	3.48, 4.67	<0.0001
13	7.07	1.71, 3.02	<0.0001
14	9.37	2.42, 3.70	<0.0001
15	16.65	4.35, 5.52	<0.0001
16	21.42	5.38, 6.47	<0.0001
17	22.25	5.60, 6.69	<0.0001
18	21.50	5.42, 6.51	<0.0001
19	20.51	5.15, 6.24	<0.0001
20	18.96	4.77, 5.87	<0.0001
21	17.56	4.46, 5.59	<0.0001
22	16.00	4.09, 5.24	<0.0001
23	14.54	3.69, 4.84	<0.0001
24	12.14	3.00, 4.17	<0.0001
25	9.12	2.19, 3.39	<0.0001
26	7.10	1.60, 2.82	<0.0001
27	6.86	1.51, 2.72	<0.0001
28	7.07	1.57, 2.77	<0.0001
29	6.96	1.53, 2.73	<0.0001
30	6.78	1.47, 2.67	<0.0001

组均显著高于正常组，与既往研究发现一致<sup>[22, 27]</sup>。但是，更多的研究也发现昏迷、抑郁、体温升高、神经痛等也具有 PSD 数值增高的特点，因此 PSD 增高是一种异常表现，但缺乏特异性，需要结合更多的指标进行神经发育异常疾病的早期识别<sup>[28-30]</sup>。

本研究通过 IESS 患儿与健康对照组患儿进行 PSD 分析，发现 IESS 睡眠期 EEG 的 PSD 核心特征，即  $\sigma$  频段尖峰缺失、全脑能量分布异常与 SpEn 明显增大，以及全频段能量增高。PSD 形态、能量分布模式和数值的异常，可能为神经调控的参数和调控部位提供有效信息。此外，PSD 的量化特性使其适用于疗效动态监测，为个体化治疗提供客观依据<sup>[31]</sup>。因此，PSD 分析有助于为 IESS 的早期诊断、

疗效评估及机制研究提供了新视角。本研究为一项初步探索性研究。尽管初步结果提示了 IESS 患儿在特定频段和能量分布上可能存在特征性改变，但受限于样本量较小，研究结论仍需谨慎解读。未来应在更大样本基础上，结合更多模态的神经功能数据、治疗反应及远期预后等多维度指标，进一步验证和拓展本研究结果，以明确其临床应用价值与生物学意义。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Jia JL, Chen S, Sivarajah V, et al. Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13: 1-17.
- Baba S, Okanishi T, Homma Y, et al. Efficacy of long-term adrenocorticotrophic hormone therapy for West syndrome: a retrospective multicenter case series. *Epilepsia Open*, 2021, 6(2): 402-412.
- Takeuchi H, Kikuchi K, Takeda R, et al. Effectiveness of vigabatrin for infantile epileptic spasm syndrome categorized by etiologies. *Seizure*, 2024, 122: 113-118.
- Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a US consensus report. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2175-2189.
- 孙于林, 陈健, 杨光. 脑电图评分在婴儿痉挛症的应用进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(10): 794-797.
- 阮卫云, 鄧艳华, 郭燕燕. 婴儿痉挛症的脑电图表现及与 ACTH 疗效的相关性. *江西医药*, 2023, 58(4): 444-445,448.
- 王江涛, 曲歌, 梁建民, 等. 150例婴儿痉挛发作期及发作间期动态脑电图分析. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 779-781.
- Fernandez LMJ, Lüthi A. Sleep spindles: mechanisms and functions. *Physiol Rev*, 2020, 100(2): 805-868.
- Auvin S. Paediatric epilepsy and cognition. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(12): 1444-1452.
- Cragg L, Kovacevic N, McIntosh AR, et al. Maturation of EEG power spectra in early adolescence: a longitudinal study. *Dev Sci*, 2011, 14(5): 935-943.
- Beste C, Münchau A, Frings C. Towards a systematization of brain oscillatory activity in actions. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 137.
- Tawhid MNA, Siuly S, Kabir E, et al. Exploring frequency band-based biomarkers of EEG signals for mild cognitive impairment detection. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2023, 32: 189-199.
- Ismail LE, Karwowski W. Applications of EEG indices for the quantification of human cognitive performance: a systematic review and bibliometric analysis. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0242857.
- Wojcik GM, Masiak J, Kawiak A, et al. Mapping the human brain in frequency band analysis of brain cortex electroencephalographic activity for selected psychiatric disorders. *Front Neuroinform*, 2018, 12: 73.
- Perez V, Duque A, Hidalgo V, et al. EEG frequency bands in subjective cognitive decline: a systematic review of resting state studies. *Biol Psychol*, 2024: 108823.
- Ünsal E, Duygun R, Yemenciler İ, et al. From infancy to

- childhood: a comprehensive review of event-and task-related brain oscillations. *Brain Sci*, 2024, 14(8): 837.
- 17 Purcell SM, Manoach D S, Demanuele C, *et al*. Characterizing sleep spindles in 11, 630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nature communications*, 2017, 8(1): 15930.
- 18 Uchida S, Maloney T, Feinberg I. Sigma (12-16 Hz) and beta (20-28 Hz) EEG discriminate NREM and REM sleep. *Brain Res*, 1994, 659(1-2): 243-248.
- 19 Nicolas J, King B R, Levesque D, *et al*. Sigma oscillations protect or reinstate motor memory depending on their temporal coordination with slow waves. *Elife*, 2022, 11: e73930.
- 20 Petzka M, Chatburn A, Charest I, *et al*. Sleep spindles track cortical learning patterns for memory consolidation. *Curr Biol*, 2022, 32(11): 2349-2356.
- 21 Satomaa AL, Mäkelä T, Saarenpää-Heikkilä O, *et al*. Slow-wave activity and sigma activities are associated with psychomotor development at 8 months of age. *Sleep*, 2020, 43(9): zsa061.
- 22 Smith RJ, Hu DK, Shrey DW, *et al*. Computational characteristics of interictal EEG as objective markers of epileptic spasms. *Epilepsy Res*, 2021, 176: 106704.
- 23 Dimitrov T, He M, Stickgold R, *et al*. Sleep spindles comprise a subset of a broader class of electroencephalogram events. *Sleep*, 2021, 44(9): zsa099.
- 24 Fernandez LMJ, Lüthi A. Sleep spindles: mechanisms and functions. *Physiol Rev*, 2020, 34: 00678.
- 25 De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 2003, 7(5): 423-440.
- 26 Petroff OA, Spencer DD, Goncharova II, *et al*. A comparison of the power spectral density of scalp EEG and subjacent electrocorticograms. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1108-1112.
- 27 Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, *et al*. EEG power spectra at early stages of depressive disorders. *J Clin Neurophysiol*, 2009, 26(6): 401-406.
- 28 Deboer T. Brain temperature dependent changes in the electroencephalogram power spectrum of humans and animals. *J Sleep Res*, 1998, 7(4): 254-262.
- 29 Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, *et al*. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain*, 2006, 129(1): 55-64.
- 30 Newson JJ, Thiagarajan TC. EEG frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies. *Front Hum Neurosci*, 2019, 12: 521.
- 31 Nair A, Ewusie J, Pentz R, *et al*. Mean global field power is reduced in infantile epileptic spasms syndrome after response to vigabatrin. *Front Neurol*, 2024, 15: 1476476.

收稿日期: 2025-05-08 修回日期: 2025-06-06

# 生酮饮食添加治疗难治性癫痫持续状态的安全性分析：一项小样本的前瞻性研究及系统评价



任艺舒, 陈卫碧

首都医科大学宣武医院 神经内科(北京 100053)

**【摘要】** 目的 生酮饮食(ketogenic diet, KD)近年来在超级难治性癫痫持续状态(super refractory status epilepticus, SRSE)治疗中显示出初步疗效,但其不良反应尚缺乏系统性评估。本研究旨在分析KD添加治疗SRSE的安全性特征并探讨潜在风险因素。方法 前瞻性收集首都医科大学宣武医院2020年7月–2024年12月接受KD添加治疗的SRSE单中心数据,对13例[3例为青少年、10例为成人、平均年龄为(34.6±18.4)岁]经过常规治疗仍无法控制发作的SRSE患者,在原有基础上添加KD治疗,观察其不良反应,并系统检索数据库相关文献(截至2025年3月)进行荟萃分析。结果 单中心SRSE患者13例,KD期间除胃肠道不耐受(53.8%)之外,常见各种血常规和代谢化验异常,包括血小板增高(84.6%)、高氨血症(76.9%)、血脂异常(69.2%)、低钙血症(69.2%)等;以及营养不良,包括低蛋白血症(61.5%)、贫血(53.8%)和暂时性体重下降(61.5%)。多数不良反应呈一过性,经KD配法调整可逆转。文献荟萃分析[25篇文献251例,平均年龄为(16.1±19.0)岁],主要不良事件谱包括胃肠道不耐受(26.7%)、低血糖(19.1%)、酸中毒(17.5%)、高脂血症(12.0%)。结论 KD添加治疗SRSE具有相对可控的安全性特征。各家报道的副作用不一,主要集中在胃肠道不耐受、代谢异常以及营养不良等,但也需要关注血小板增多、高氨血症等不良反应,需要积极处理。本研究为KD在SRSE中的临床应用提供了重要循证依据。

**【关键词】** 生酮饮食; 超级难治性癫痫持续状态; 监护室; 不良反应

## Safety analysis of ketogenic diet in refractory status epilepticus: a small-sample prospective study and systematic review

REN Yishu, CHEN Weibi

Department of Neurology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: CHEN Weibi, Email: chenweibi@126.com

**【Abstract】 Objective** Ketogenic diet (KD) has shown promising efficacy in the treatment of super-refractory status epilepticus (SRSE); however, its adverse effects have not been systematically evaluated. This study aimed to analyze the safety profile of adjunctive KD therapy for SRSE and explore potential risk factors. **Methods** Prospective data from 13 SRSE patients (3 adolescents, 10 adults; mean age 34.6±18.4 years) at Xuanwu Hospital, Capital Medical University (July 2020–December 2024) who received KD adjunctive therapy after failing conventional treatments were collected. Adverse reactions were observed, and a systematic literature review (up to March 2025) was conducted for meta-analysis. **Results** In the single-center cohort of 13 patients, common adverse events included gastrointestinal intolerance (53.8%), hematologic and metabolic abnormalities such as thrombocytosis (84.6%), hyperammonemia (76.9%), dyslipidemia (69.2%), and hypocalcemia (69.2%), as well as nutritional deficits including hypoalbuminemia (61.5%), anemia (53.8%), and transient weight loss (61.5%). Most adverse events were transient and reversible with timely adjustments to the KD regimen. The meta-analysis (25 studies, 251 cases; mean age 16.1±19.0 years) revealed a spectrum of major adverse events, including gastrointestinal intolerance (26.7%), hypoglycemia (19.1%), acidosis (17.5%), and hyperlipidemia (12.0%).

DOI: 10.7507/2096-0247.202504005

基金项目: 中国抗癫痫协会癫痫科研基金(CJ-B-2021-18); 北京市科学技术委员会研究基金(Z211100002921030)

通信作者: 陈卫碧, Email: chenweibi@126.com



**Conclusions** The ketogenic diet as adjunctive therapy for super-refractory status epilepticus demonstrates a manageable safety profile. Reported adverse events are primarily confined to gastrointestinal intolerance, metabolic derangements, and nutritional deficits, with notable occurrences of thrombocytosis and hyperammonemia requiring timely clinical management. This study provides critical evidence-based support for KD implementation in SRSE treatment protocols.

**【Key words】** Ketogenic diet; Super refractory status epilepticus; Intensive care unit; Adverse reactions

癫痫 (epilepsy) 是一种发作性脑功能障碍, 即脑部大量神经元阵发超同步放电而引起短暂神经功能紊乱的慢性综合症。如果痫性发作持续不缓解, 或反复发作而发作间期脑功能不能恢复, 称为癫痫持续状态 (status epilepticus, SE)。SE 是仅次于卒中的常见神经科急症, 约占急诊科就诊人次的 1%, 且具有较高的病死率和致残率<sup>[1]</sup>。目前, 药物治疗是终止 SE 的主要方式, 但约 31% ~ 42% SE 患者对常规抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 耐药, 部分患者即使在麻醉药物治疗 24 h 仍无法终止发作, 临床上分别将其称为难治性癫痫持续状态 (refractory status epilepticus, RSE) 和超级难治性癫痫持续状态 (super refractory status epilepticus, SRSE)<sup>[2,3]</sup>。RSE 和 SRSE 病死率高达 23% ~ 57%<sup>[4-7]</sup>。在药物治疗失败情况下, 临床迫切需要寻找有效的替代治疗方案。

生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪、低碳水化合物和适量蛋白质的特殊饮食方案, 通过将大脑的能量代谢从葡萄糖转变为酮体, 通过神经递质、离子通道、G 蛋白偶联受体、肠道菌群、线粒体、DNA 甲基化及炎症等多种抗癫痫的机制以控制癫痫发作。过去, KD 主要被推荐用于儿童慢性难治性癫痫的治疗<sup>[8-10]</sup>。一项更新到 2019 年的系统回顾纳入了 13 项关于 KD 添加治疗难治性癫痫的随机对照试验研究 (共 932 例, 其中儿童 711 例、成人 221 例), 结果显示 KD 对慢性难治性癫痫 (尤其儿童) 有效, 最常见的不良反应是呕吐、便秘和腹泻<sup>[11]</sup>。近年来, KD 在成人和儿童 SRSE 治疗中的有效性也得到了证实<sup>[12-14]</sup>。然而, 与能够自主进食的门诊癫痫患者不同, SRSE 患者通常处于昏迷状态, 在监护室 (intensive care unit, ICU) 接受持续麻醉药物泵注和机械通气, 部分患者还存在肠道等多器官功能受损, 这些因素使得 KD 的实施面临巨大挑战。此外, KD 的高脂饮食可能进一步加剧代谢紊乱和胃肠道功能障碍<sup>[15]</sup>。目前, 关于 KD 添加治疗成人 SRSE 患者的安全性数据仍然有限, 现有研究多为病例报告、回顾性研究或小样本前瞻性研究, 报道的不良反应也多局限在胃肠道不适、乏力、代谢异常以及肾结石等不良反应<sup>[16-18]</sup>。本研究

报道了 KD 在 13 例青少年和成人的 SRSE 中添加治疗中的疗效和副作用, 并通过文献检索来系统评价 KD 在 SRSE 中的应用。旨在通过系统性分析 KD 添加治疗 SRSE 的不良反应类型、发生率及转归, 为临床医生提供 KD 添加治疗 SRSE 的安全性数据, 优化 ICU 患者的营养支持方案, 并指导临床实践。

## 1 资料和方法

### 1.1 入组对象与资料收集

本研究前瞻性连续收集 2020 年 7 月—2024 年 12 月在首都医科大学宣武医院神经重症监护室接受 KD 添加治疗的 SRSE 患者的临床资料。本研究遵循赫尔辛基宣言, 获得首都医科大学宣武医院医学伦理委员会审核批准 [伦理批件号: 临研审 (2024) 104 号]。所有患者亲属均签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** ① 年龄 14 ~ 80 岁; ② 经传统抗 SE 治疗 (包括静脉注射苯二氮卓类药物、丙戊酸钠、左乙拉西坦或苯巴比妥等 ASMs) 以及麻醉药物 (如咪达唑仑或丙泊酚) 治疗 24 h 仍无法终止发作的 SRSE 患者。

**1.1.2 排除标准** ① 脂肪酸转运或氧化障碍、丙酮酸羧化酶缺乏症或血卟啉病; ② 无法耐受肠内喂养; ③ 24 h 内接受过丙泊酚输注; ④ 血流动力学或心肺功能不稳定; ⑤ 肝衰竭; ⑥ 胰腺炎; ⑦ 妊娠状态; ⑧ 代谢状态不稳定。所有纳入患者在 KD 添加治疗前均对至少两种 ASMs 及一种麻醉药物无反应。

在启动 KD 添加治疗前, 对 SRSE 患者进行全面临床评估, 并根据患者的具体情况实施 KD 流程<sup>[19]</sup>。收集的基线数据包括人口统计学信息 (如年龄、性别等)、临床信息 (如 SE 潜在病因、SE 类型和持续时间、机械通气/气管插管情况以及药物使用情况 (包括 ASMs、麻醉剂及其他治疗等))。此外, 还收集了相关实验室、影像学检查结果以及连续脑电图 (electroencephalography, EEG) 数据。为了评估 KD 添加治疗 SRSE 的疗效, 记录了 KD 添加治疗后终止发作所需的天数、停用麻醉剂以及静脉 ASMs 的情况。同时, 记录出院时和 KD 添加治

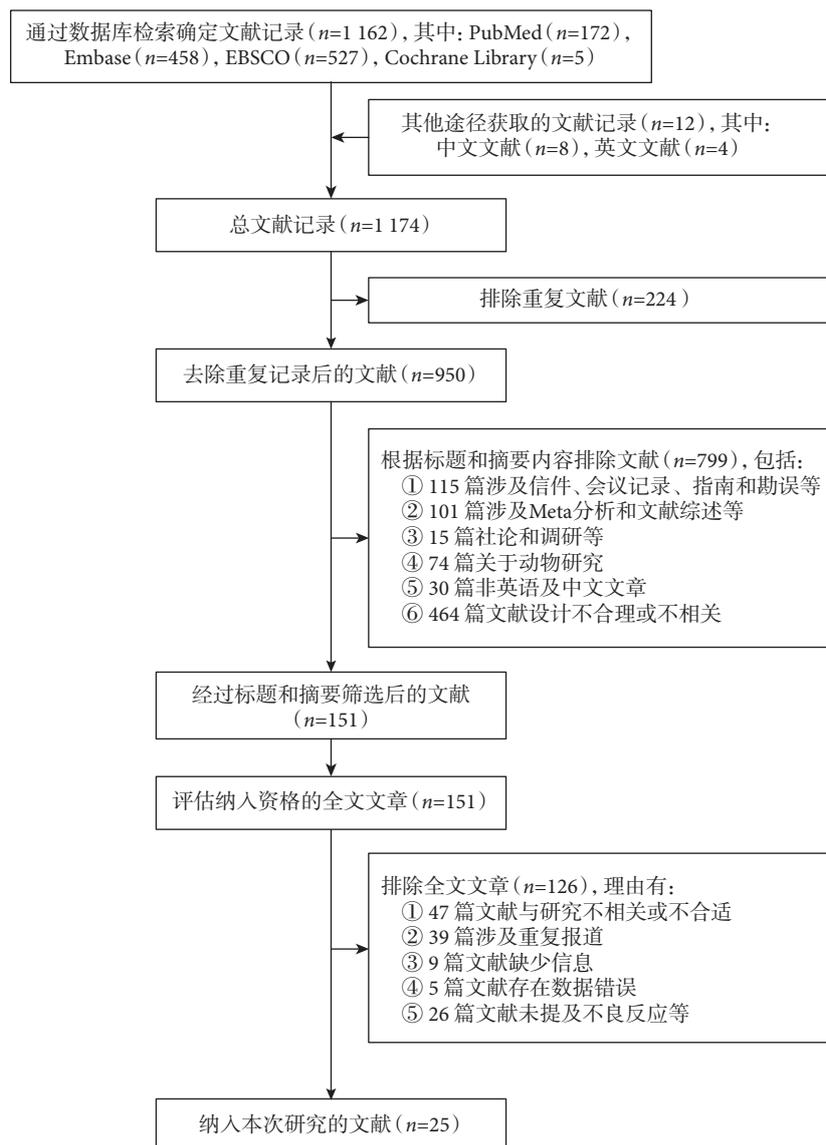


图1 文献检索策略和筛选流程

疗后3个月的预后情况。为了评估安全性,收集并分析KD添加治疗期间的所有不良反应、并发症及不良事件的结局。

### 1.2 文献综述与汇总数据分析

检索PubMed、Embase、EBSCO和Cochrane Library数据库(截至2025年3月29日),检索词组合如下:("diet, ketogenic" OR "keto diet" OR "ketogenic diet") AND ("super refractory status epilepticus" OR "refractory status epilepticus" OR "drug resistant status epilepticus" OR "pharmacoresistant status epilepticus" OR "pharmacorefractory status epilepticus")。同时,手动检索了纳入文献的参考文献列表并查找中文文献,以补充潜在符合条件的文献。在筛选过程中,首先排除了非相关研究、非英语及中文文献、动物

研究、信件、勘误、指南、社论、观点文章、会议记录及综述文章。随后对剩余文献进行全文筛选,以确定其是否符合系统综述的纳入标准。筛选流程以流程图(图1)呈现。检索方式结合主题词映射(subject heading mapping, SHM)和精确匹配(exact match, EH)完成,意见分歧时通过讨论达成共识。对纳入文献的数据进行汇总,包括基线特征(如年龄、性别、病因等)和疗效评估,并对不良反应事件进行分类汇总。

### 1.3 统计学分析

统计分析使用IBM公司(IBM corporation, Armonk, NY, USA)的SPSS 22.0软件进行。本研究将首都医科大学宣武医院收集的数据与文献报道的数据进行合并分析。分类变量以计数(百分比)表示,连续变量以中位数(四分位数)或均

表 1 本单位生酮饮食治疗超级难治性癫痫持续状态患者的临床特征分析

病例	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5	患者6	患者7	患者8	患者9	患者10	患者11	患者12	患者13
年龄/性别	16/男	59/女	25/女	37/女	17/男	56/女	18/女	17/男	33/女	69/女	50/女	34/女	19/女
病因	NORSE*	低血糖性脑病	NORSE*	病毒性脑炎 (HSV-1)	NORSE*	NORSE*	NORSE*	NORSE*	NORSE*	NORSE*	线粒体脑肌病可能	病毒性脑炎 (肠病毒)	NORSE*
SE类型	NCSE	NCSE	GCSE+NCS E	GCSE	GCSE	GCSE	GCSE	GCSE	GCSE	GCSE	GCSE+EPC	GCSE+	GCSE+
入院/FOUR/GCS评分	4/4	12/7	5/6	10/6	8/6	4/3	4/3	4/6	4/6	4/3	5/6	7/6	3/3
KD前SE天数	25	4	12	5	22	11	43	29	43	46	20	17	24
KD维持比例/初始途径	2 : 1/ 鼻空肠管	3 : 1/ 鼻胃管	2.6 : 1/ 鼻空肠管	2 : 1/ 鼻空肠管	4 : 1/ 鼻胃管	2.6 : 1/ 鼻空肠管	2.6 : 1/ 鼻空肠管	2 : 1/ 鼻空肠管	4 : 1/ 鼻空肠管	3 : 1/ 鼻空肠管	2.6 : 1/ 鼻空肠管	2 : 1/ 鼻空肠管	3.5 : 1/ 鼻空肠管
KD前静脉用ASMs	DZP, VPA, PHB	DZP, VPA, LEV	DZP, VPA, LEV, PHB	DZP, VPA, PHB	DZP, VPA, LEV, PHB	DZP, VPA, LEV, PHB	DZP, LEV, PHB	DZP, LEV, PHB	DZP, PHB, VPA, LEV, DZP, PHB	VPA, LEV, DZP, PHB	DZP, PHB	DZP, VPA, LEV, VPA, PHB	DZP, PHB, LCM
KD前口服ASMs	LEV, PHB, VPA, LEV, CLO, OXZ, TPM		LEV, PHB	VPA, LZV	LEV	VPA, LEV, LEV, PHB	LEV, PHB, PHB, CLO	OXZ, CLO, PER	CLO, OXZ, PER	PHB, CLO	OXZ	VPA, LEV, VPA, LEV, PHB, CLO	OXZ
KD前麻醉剂	MDZ, PFL	MDZ	MDZ, PFL	MDZ	MDZ, PFL	MDZ, PFL	MDZ, PFL	MDZ, PFL	MDZ, PFL	MDZ, PFL	MDZ, PFL	MDZ	MDZ, PFL
KD前其他治疗	IVIG, MP	IVIG	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP	IVIG, MP, TPE

注: \*病因未明。KD, ketogenic diet, 生酮饮食; SRSE, super refractory status epilepticus, 超级难治性癫痫持续状态; SE, status epilepticus, 癫痫持续状态; NORSE, new-onset refractory status epilepticus, 新发难治性癫痫持续状态; NCSE, nonconvulsive status epilepticus, 非惊厥性癫痫持续状态; GCSE, generalized tonic-clonic status epilepticus, 全面性强直阵挛性癫痫持续状态; MRI, magnetic resonance imaging, 磁共振成像; ASMs, antiepileptic medications, 抗癫痫发作药物; DZP, diazepam, 地西泮; VPA, valproic acid, 丙戊酸; PHB, phenobarbital, 苯巴比妥; LEV, levetiracetam, 左乙拉西坦; LCM, lacosamide, 拉考沙胺; CLO, clonazepam, 氯硝西泮; OXZ, oxcarbazepine, 奥卡西平; TPM, topiramate, 托吡酯; PER, piracetam, 吡仑帕奈; MDZ, midazolam, 咪达唑仑; PFL, propofol, 丙泊酚; IVIG, intravenous immunoglobulin, 静脉免疫球蛋白; MP, methylprednisolone, 甲泼尼龙; TPE, therapeutic plasma exchange, 血浆置换; NA, not applicable, 不适用

数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。

## 2 结果

### 2.1 单中心 SRSE 患者基线及临床疗效与不良反应分析

首都医科大学宣武医院 KD 添加治疗 SRSE 的单中心研究, 纳入 13 例 SRSE 患者, 平均发病年龄为 (34.6±18.4) 岁, 其中女性占多数 (76.9%)。SRSE 病因包括隐源性新发难治性癫痫持续状态 (New-onset refractory status epilepticus, NORSE, 8 例)、病毒性脑炎 (2 例)、免疫介导性脑炎 (1 例)、低血糖性脑病 (1 例) 及线粒体脑肌病可能 (1 例)。入院 KD 前 SE 的中位持续时间为 22 d (表 1), 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 中位值为 6 分, 12 例需要机械通气和气管插管。

10 例 (76.9%) 患者在 KD 添加治疗后 SE 得以终止, 中位干预时间为 3.5 d。10 例患者除患者 1 在药物减量后出现 SE 复发外, 其余 9 例患者均成功减停麻醉剂、静脉注射 ASMs 和顺利撤机。KD 添加治疗后恢复意识的中位时间为 13.5 d, 8 例患者实现独立行走, 中位时间为 46.5 d。在本研究

中, 除患者 11 (出院后 1 个月因败血症在外部医疗机构去世) 外, 所有受试者均接受了至少 3 个月的 KD 添加治疗。与 KD 相关的不良事件详见表 2。统计分析显示, 在 KD 添加治疗期间, 发生率较高的不良事件包括血小板增多 (84.6%), 其次是营养代谢相关的并发症, 如高脂血症 (69.2%)、低蛋白血症 (61.5%)、贫血 (53.8%)、暂时性体重下降 (61.5%) 等。胃肠道不耐受也较为常见, 7 例 (53.8%) 患者出现该类不良反应, 主要表现为便秘 (1 例)、胃潴留 (1 例) 和腹泻 (6 例)。值得注意的是, 一些在其他文献中常被报道的并发症在本研究中相对少见, 例如酸中毒 (23.1%) 和低血糖 (0%)。本研究中观察到的所有并发症大多为轻度或可逆性, 如血脂异常和暂时性营养不良。血小板增多的比例较高 (84.6%), 其中 1 例患者合并深静脉血栓形成。

### 2.2 文献数据汇总及分析

根据筛选和排除流程 (图 1), 最终纳入 25 篇文献进行分析, 其中包括 1 篇前瞻性研究和 24 篇回顾性病例系列研究, 共涉及 251 例患者。将上述 251 例患者数据与本研究的 13 例 SRSE 患者数据合

表 2 KD 添加治疗 SRSE 不良反应的单中心与文献荟萃分析

不良反应	宣武医院 (n=13)	文献综述 (n=251)	总计 (n=264)
胃肠道不耐受	7 (53.8%)	≥ 67 (26.7%) <sup>*</sup>	≥ 74 (28.0%)
营养不良	12 (92.3%)	16 (6.4%) <sup>§</sup>	28 (10.6%)
短暂性体重下降	8 (61.5%)	13/249 (5.2%) <sup>§</sup>	21/262 (8.0%)
低蛋白血症	8 (61.5%)	2 (0.8%)	10 (3.8%)
贫血	7 (53.8%)	0	7 (2.7%)
低血糖	0	48 (19.1%)	48 (18.2%)
酸中毒	3 (23.1%)	44 (17.5%)	47 (17.8%)
高脂血症	9 (69.2%)	30/249 (12.0%) <sup>#</sup>	39/262 (14.9%)
高氨血症	10 (76.9%)	0	10 (3.8%)
高尿酸血症	2 (15.4%)	0	2 (0.8%)
电解质异常			
低钠血症	6 (46.2%)	5 (2.0%)	11 (4.2%)
低钙血症	9 (69.2%)	0	9 (3.4%)
低磷血症	4 (30.8%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
低镁血症	2 (15.4%)	0	2 (0.8%)
低钾血症	1 (7.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
肝功能异常	2 (15.4%)	4 (1.6%)	6 (2.3%)
胰腺功能异常	4 (30.8%)	10 (4.0%) <sup>*</sup>	14 (5.3%)
凝血功能异常	2 (15.4%)	0	2 (0.8%)
血小板增多	11 (84.6%)	0	11 (4.2%)
血栓形成事件	1 (7.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
骨髓抑制(白细胞减少)	1 (7.7%)	0	1 (0.4%)
感染加重	2 (15.4%)	8 (3.2%) <sup>¥</sup>	10 (3.8%)
泌尿系结石	1 (7.7%)	3 (1.2%)	4 (1.5%)
脱水	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
死亡 <sup>‡</sup>	1 (7.7%)	39 (15.5%)	40 (15.2%)

注：\*胃肠道不耐受：文献<sup>[20]</sup>中，胃肠道不良反应包括呕吐1例、腹泻5例、便秘20例、胃食管反流6例，考虑到部分患者可能同时合并2种以上胃肠道不良反应，按≥20例计算。文献<sup>[21]</sup>中，胃肠道不良反应包括肠梗阻4例、消化道出血1例，考虑可能合并2种以上胃肠道不良反应，按≥4例计算，共计≥67例。<sup>§</sup>短暂性体重下降：文献<sup>[20]</sup>中，2例未测体重被排除，纳入体重数据的共计249例。<sup>‡</sup>营养不良：文献<sup>[22]</sup>中，1例营养不良未说明被排除，共计16例；<sup>#</sup>高脂血症：文献<sup>[20]</sup>中，2例未测血脂被排除，纳入血脂数据的共计249例。<sup>\*</sup>胰腺功能异常：分为胰腺炎6例和胰酶升高4例。<sup>¥</sup>感染加重：包括6例吸入性肺炎。<sup>‡</sup>死亡：本研究中病例11死于出院1月后院外败血症感染；文献<sup>[7, 20-43]</sup>中，39例患者死于院内或出院后，时间不一，原因各异

并，最终纳入 264 例病例进行汇总分析，详细临床特征和不良反应详见表 2、表 3。

基于文献汇总的 251 例 SRSE 患者数据，在 KD 添加治疗期间，超过 26.7% 的患者出现胃肠道不耐受，表现为腹泻、腹胀、胃潴留、麻痹性肠梗阻及胃肠道出血等。此外，低血糖 (19.1%)、酸中毒 (17.5%) 和高脂血症 (12.0%) 等不良反应的发生率也相对较高。约 5.2% 的患者在 KD 添加治疗期间出现一过性体重下降，但多数患者很快恢复正常。值得注意的是，既往文献较少报道一过性血小板升

高、血栓形成及电解质紊乱等不良反应。

本研究结合文献报道，对共计 264 例 RSE/SRSE 患者进行了 KD 添加治疗相关的不良反应汇总分析。结果显示，胃肠道不耐受 (≥28.0%) 较为常见，其次是低血糖 (18.2%)、酸中毒 (17.8%) 和高脂血症 (14.9%)。尽管部分不良反应 (如血小板升高) 在既往文献中报道较少，但在本中心研究中常见。

### 3 讨论

本研究对 KD 添加治疗 SRSE 的不良反进行

表 3 SRSE 患者临床特征及 KD 疗效的单中心和文献荟萃分析

基线数据及疗效	宣武医院 (n=13)	文献综述 (n=251)	总计 (n=264)
性别 <sup>*</sup> , 女性	10 (76.9%)	112 (48.1%)	122 (49.6%)
年龄 <sup>§</sup>	34.6±18.4	16.1±19.0	17.5±19.5
病因 <sup>†</sup>			
①感染性	2 (15.4%)	10 (5.1%)	12 (5.7%)
②免疫性	1 (7.7%)	23 (11.7%)	24 (11.4%)
③NORSE <sup>‡</sup>	8 (61.5%)	44 (22.3%)	52 (24.8%)
④中毒代谢性	1 (7.7%)	2 (1.0%)	3 (1.4%)
⑤遗传性	1 (7.7%)	20 (10.2%)	21 (10.0%)
⑥肿瘤性	0	5 (2.5%)	5 (2.4%)
⑦血管性	0	15 (7.6%)	15 (7.1%)
⑧外伤	0	9 (4.6%)	9 (4.3%)
⑨其他 <sup>¶</sup>	0	69 (35.0%)	69 (32.9%)
KD添加治疗有效 <sup>‡</sup>	10 (76.9%)	180 (71.7%)	190 (72.0%)

注：\*文献<sup>[7, 20-43]</sup>中记录性别的患者共计233例，纳入本次分析；<sup>§</sup>文献<sup>[7, 20-43]</sup>记录年龄的患者共计157例，纳入本次分析；<sup>†</sup>病因：文献<sup>[20, 23, 24]</sup>报道的54例，病因分类不清，未纳入本次分析。<sup>‡</sup>NORSE, new-onset refractory status epilepticus, 新发难治性癫痫持续状态。<sup>¶</sup>其它：包括抗癫痫药物使用不当、酒精戒断、神经系统结构发育异常、其他系统相关疾病及病因不详等。<sup>‡</sup>KD添加治疗有效：指添加KD后癫痫放电减少≥50% (包括脑电持续状态的终止)

了系统性分析。结果显示，在常规治疗基础上添加 KD 治疗，最终癫痫放电减少≥50% 的有效率为 72.0%。单中心研究发现，KD 期间常见不良反应除胃肠道不耐受 (53.8%) 之外，还可观察到各种血常规和代谢化验异常，包括血小板增高 (84.6%)、高氨血症 (76.9%)、血脂异常 (69.2%)、低钙血症 (69.2%)；以及营养不良，包括低蛋白血症 (61.5%)、贫血 (53.8%) 和暂时性体重下降 (61.5%)。大多数不良反应为轻微且一过性，通过调整 KD 方案可逆转，未报告严重或致死性不良反应。文献综述荟萃分析提示，KD 添加治疗 SRSE 的主要不良事件谱包括胃肠道不耐受、低血糖、酸中毒和高脂血症。由于本单位病例的年龄、性别及病因构成与既往文献报道的总体人群特征存在一定差异，因此不能完全排除基线特征差异对不良反应发生率的影响。

在本中心研究中，53.8% (7/13) 的患者出现胃肠道不良反应，主要表现为便秘 (1 例)、胃潴留 (1 例) 和腹泻 (6 例)，与既往文献中报道的数据相似。前期一项纳入 13 项研究共计 932 例 KD 添加治疗耐药性癫痫患者的荟萃分析<sup>[11]</sup>显示，58.3% 的患者存在胃肠道不耐受，主要表现为轻度便秘、胃潴留和腹泻，这可能与高脂饮食导致肠菌改变，以及不同食物诱发的消化道外分泌和内分泌激素分泌不同，改变了肠道细胞的营养供给 (肠粘膜细胞 70% 的营养供给来自肠腔内容物)，以及合并使用的麻醉剂和抗发作药以及可能的抗生素，从而影响了

了胃肠细胞的生长、消化吸收和蠕动能改变有关<sup>[44-48]</sup>。与耐药性癫痫患者不同，本研究中的 SRSE 患者病情更为严重，通常处于昏迷状态，并且需要长时间使用 ASM<sub>s</sub>、麻醉药和机械通气，这些因素显著增加了胃肠道并发症的发生风险，使其成为 ICU 中 SRSE 患者接受 KD 添加治疗的主要挑战之一<sup>[20, 22, 24, 26-28, 30, 31, 38]</sup>。一项针对 29 例 SRSE 和 (或) 癫痫性脑病患儿的单中心回顾性队列研究显示，68% 患儿在 KD 添加治疗中出现胃肠道不耐受，主要表现为便秘、腹泻、胃食管反流和呕吐<sup>[20]</sup>。然而，在本中心研究中，未观察到因呕吐误吸导致的吸入性肺炎。这一结果可能与以下措施密切相关：① 在 KD 启动前对胃肠道功能进行系统评估；② 针对大剂量麻醉药物使用后胃肠功能障碍患者预防性置入鼻空肠管，直接将营养物质输送到空肠，减少胃内滞留；③ 通过持续泵注匀速鼻饲喂养，减少胃内压力波动。这些措施显著降低了吸入性肺炎的发生风险，为 ICU 中 KD 添加治疗的安全性提供了重要保障。

营养成分的缺乏容易导致营养不良和电解质紊乱。在本中心研究中，12 例 (92.3%) SRSE 患者在急性期出现一过性体重下降、低蛋白血症和 (或) 轻中度贫血。这种情况可能与初期高比例 KD、蛋白质和造血原材料的摄入吸收不足以及 SRSE 患者急剧升高的应激消耗有关。此外，电解质紊乱的发生率较高，包括低钙血症 (69.2%)、低

钠血症(46.2%)、低磷血症(30.8%)、低镁血症(15.4%)和低钾血症(7.7%)。这提示危重 SRSE 患者需要在 KD 启动后及时增加蛋白质摄入、适当下调 KD 比例、充分补充电解质,以避免摄入不足导致的营养素缺乏。纳入的 25 篇文献中,营养不良和电解质的报告率明显低于本研究,这可能与病因、年龄、开始 KD 治疗的时间、合并的药物治疗方案不同以及众多临床实践的监测频率和实验室评估标准的不统一有关。

高氨血症在 KD 添加饮食治疗中也值得关注。本中心研究发现,76.9%SRSE 出现高氨血症,而既往文献报道中未见报道,这值得关注。高氨血症考虑可能是肝功能异常(尿素循环障碍、门体分流)与肠道菌群紊乱(产氨菌增殖、肠黏膜屏障破坏)协同作用所致,二者通过肝-肠轴交互加剧氨生成增多与代谢清除失衡,最终导致高氨血症<sup>[49-51]</sup>。

KD 是一种高脂肪比例的特殊饮食,血脂异常在 KD 添加治疗 SRSE 患者中较为常见。Li 等<sup>[52]</sup> 在小鼠模型中证实, KD 可影响糖脂代谢。本研究中, 13 例 SRSE 患者中有 9 例(69.2%)出现血脂异常; 在纳入的 251 例 RSE/SRSE 患者中, 30 例(12.0%)报告血脂异常。KD 相关的血脂异常的发生率差异也可能与研究人群特征及监测频率相关。由于多数为暂时性变化,需结合临床背景综合评估其临床意义。

低血糖是 KD 添加治疗需重点关注的不良反应之一。既往文献报道显示, KD 添加治疗 SRSE 时,低血糖的发生率较高。在某项纳入 251 例 SRSE 患者的荟萃分析中, 48 例(19.1%)报告了低血糖事件。然而,在本中心的临床实践中,未观察到 KD 相关低血糖的发生。这可能与以下因素相关: ① 本中心未采用禁食启动 KD, 避免了因长时间空腹导致的血糖骤降风险; ② 持续喂养策略: 通过持续泵注喂养,维持了稳定的能量及电解质供应; ③ 严密监测与干预: 治疗期间对胰腺及肝功能进行动态评估,并根据血糖波动及时调整 KD 配方; ④ 成人调控血糖能力较儿童可能更为强大,可以通过糖异生和及时分解肝糖原来维持血糖<sup>[51]</sup>。对于危重状态下的 SRSE 患者,持续泵注喂养较传统间断喂养更具代谢稳定性和耐受性优势。该策略通过减少血糖波动、降低代谢应激反应,显著降低了 KD 相关低血糖的发生风险。结合本研究结果,建议在 KD 添加治疗 SRSE 的临床实践中优先采用持续泵注喂养模式,并在多中心研究中进一步验证其疗效与安全性。

代谢性酸中毒是 ICU 患者的常见并发症。KD 可能因增加体内酮体生成导致酸性物质蓄积,从而引发初始阶段的代谢性酸中毒或慢性轻度酸中毒<sup>[53]</sup>。若酸中毒未得到及时干预,可能引发脱水、体重过度下降,以及慢性代谢性酸中毒相关并发症,如肾结石和骨质流失<sup>[54]</sup>。本研究荟萃分析显示,在 KD 添加治疗期间,17.8% 的患者出现酸中毒,这一数据主要基于既往文献报道。补充枸橼酸钾已被一项前瞻性对照试验证实可有效预防 KD 相关的代偿性酸中毒,且不影响生酮饮食疗效<sup>[55]</sup>。相较文献<sup>[20, 21]</sup> 中代谢性酸中毒的高发生率分别为 48.3% (14/29) 和 37.5% (12/32), 在本研究中,所有患者均接受枸橼酸钾补充,最终 3 例患者出现代谢性酸中毒,且有 1 例患者发生肾结石。鉴于本中心样本量较小,这一结果虽不能完全证明枸橼酸钾在 KD 相关的代偿性酸中毒预防有效性以及减少肾结石发生率,但仍有一定指导意义。在 KD 添加治疗期间,需密切监测血气酸碱平衡,常规预防性给予枸橼酸钾,以降低酸中毒和肾结石等相关并发症的风险。

值得注意的是,尽管纳入的 251 例患者中未报告血小板增多,但单中心研究中,84.6% (11/13) 的患者出现血小板增多。目前关于 KD 导致血小板升高的机制尚未完全明确,可能涉及代谢、炎症、营养及凝血系统的多因素交互作用<sup>[56]</sup>。其中 1 例患者合并下肢深静脉血栓。这一现象提示,在特定临床背景下,血小板增多可能与深静脉血栓风险相关,需密切监测血小板计数并评估血栓风险,必要时抗血小板治疗,以进一步优化临床管理策略。

本研究对 KD 在 SRSE 患者中的不良反应分析存在以下局限性: ① 纳入文献以回顾性研究和病例报道为主,各研究在 KD 启动时机、脂肪比例及不良反应定义上存在显著异质性,且缺乏标准化数据收集流程,可能导致混杂因素(如合并用药、并发症)遗漏或风险低估。血酮、电解质监测频率及实验室评估标准的不统一可能造成代谢紊乱的漏报。此外,回顾性研究固有的选择偏倚(如倾向纳入治疗有效病例)可能进一步影响结果; ② SRSE 患者通常伴有严重的基础疾病和复杂的治疗方案(如机械通气和多种药物联用),这使得某些不良反应难以明确归因于 KD 还是原发病的昏迷合并症。未来的研究需要通过多中心前瞻性随机对照研究来明确 KD 的疗效及相关不良事件的因果归因,为临床实践提供更可靠的循证依据。

## 4 结语

KD 添加治疗 SRSE 具有相对可控的安全性特征。各家报道的副作用不一，主要集中在胃肠道不耐受、代谢异常以及营养不良等，但也需要关注血小板增多、高氨血症等不良反应，需要积极处理。本研究为 KD 在 SRSE 中的临床应用提供了重要循证依据。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- Claassen J, Silbergleit R, Weingart SD, *et al.* Emergency neurological life support: status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17(Suppl 1): 73-78.
- Li Y, Tian L, Zeng T, *et al.* Clinical features and outcome of super-refractory status epilepticus: a retrospective analysis in West China. *Seizure*, 2014, 23(9): 722-727.
- Gofton TE, Gaspard N, Hocker SE, *et al.* New onset refractory status epilepticus research: What is on the horizon? *Neurology*, 2019, 92(17): 802-810.
- Shorvon S, Ferlisi M, *et al.* The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011, 134(10): 2802-2818.
- Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, *et al.* Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 131-134.
- Trinka E, Kälviäinen R, *et al.* 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*, 2017, 44: 65-73.
- Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, *et al.* Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology*, 2017, 88(10): 938-943.
- Masino SA, Rho JM. Mechanisms of ketogenic diet action. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, editors. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) Copyright © 2012, Michael A Rogawski, Antonio V Delgado-Escueta, Jeffrey L Noebels, Massimo Avoli and Richard W Olsen, 2012.
- Lindfeldt M, Eng A, Darban H, *et al.* The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2019, 5(1): 5.
- Dahlin M, Hjelte L, Nilsson S, *et al.* Plasma phospholipid fatty acids are influenced by a ketogenic diet enriched with n-3 fatty acids in children with epilepsy. *Epilepsy Res*, 2007, 73(2): 199-207.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, *et al.* Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 6(6): Cd001903.
- Abdallah DM, *et al.* Anticonvulsant potential of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist pioglitazone in pentylenetetrazole-induced acute seizures and kindling in mice. *Brain Res*, 2010, 1351: 246-253.
- Bromfield E, Dworetzky B, Hurwitz S, *et al.* A randomized trial of polyunsaturated fatty acids for refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(1): 187-190.
- Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, *et al.* Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168.
- Tagliabue A, Ferraris C, Uggeri F, *et al.* Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 deficiency syndrome: a 3-month prospective observational study. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 17: 33-37.
- Goswami JN, Sharma S, *et al.* Current perspectives on the role of the ketogenic diet in epilepsy management. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 3273-3285.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, *et al.* The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 500-506.
- Levy RG, Cooper PN, Giri P, *et al.* Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(3): Cd001903.
- Ren Y, Zhang M, Fu X, *et al.* Ketogenic diet treatment for super-refractory status epilepticus in the intensive care unit: feasibility, safety and effectiveness. *Front Neurol*, 2024, 15: 1517850.
- Worden LT, Abend NS, Bergqvist AGC, *et al.* Ketogenic diet treatment of children in the intensive care unit: Safety, tolerability, and effectiveness. *Seizure*, 2020, 80: 242-248.
- Koh S, Kim TJ, Shin HB, *et al.* Expanding indications for a ketogenic diet as an adjuvant therapy in adult refractory status epilepticus: an exploratory study using moderation analysis. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(5): 1526-1534.
- Breu M, Häfele C, Glatter S, *et al.* Ketogenic diet in the treatment of super-refractory status epilepticus at a pediatric intensive care unit: a single-center experience. *Front Neurol*, 2021, 12: 669296.
- Nam SH, Lee BL, Lee CG, *et al.* The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 181-184.
- Schoeler NE, Simpson Z, Zhou R, *et al.* Dietary management of children with super-refractory status epilepticus: a systematic review and experience in a single UK tertiary centre. *Front Neurol*, 2021, 12: 643105.
- Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, *et al.* Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*, 2014, 82(8): 665-670.
- Cobo NH, Sankar R, Murata KK, *et al.* The ketogenic diet as broad-spectrum treatment for super-refractory pediatric status epilepticus: challenges in implementation in the pediatric and neonatal intensive care units. *J Child Neurol*, 2015, 30(2): 259-266.
- Farias-Moeller R, Bartolini L, Pasupuleti A, *et al.* A practical approach to ketogenic diet in the pediatric intensive care unit for super-refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2017, 26(2): 267-272.
- Park EG, Lee J, Lee J, *et al.* The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev*, 2019, 41(5): 420-427.
- Li WJ, Xue CL, Zhang Y, *et al.* Ketogenic diet (KD) therapy in the acute phase of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a case report. *Transl Pediatr*, 2021, 10(9): 2392-2397.
- Camões J, Reis AH, Sousa L, *et al.* Super-refractory status epilepticus and ketogenic diet in intensive care: a series report. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2021, 33(4): 635-639.



- 31 Kaul N, Nation J, Laing J, *et al.* Modified low ratio ketogenic therapy in the treatment of adults with super-refractory status epilepticus. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022, 46(8): 1819-1827.
- 32 Nabbout R, Matricardi S, De Liso P, *et al.* Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: single tertiary center experience and literature data. *Front Neurol*, 2023, 14: 1134827.
- 33 Peng P, Peng J, Yin F, *et al.* Ketogenic diet as a treatment for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Front Neurol*, 2019, 10: 423.
- 34 Francis BA, Fillenworth J, Gorelick P, *et al.* The feasibility, safety and effectiveness of a ketogenic diet for refractory status epilepticus in adults in the intensive care unit. *Neurocrit Care*, 2019, 30(3): 652-657.
- 35 Appavu B, Vanatta L, Condie J, *et al.* Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*, 2016, 41: 62-65.
- 36 Caraballo RH, Flesler S, Armeno M, *et al.* Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2014, 108(10): 1912-1916.
- 37 Cervenka MC, Hartman AL, Venkatesan A, *et al.* The ketogenic diet for medically and surgically refractory status epilepticus in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care*, 2011, 15(3): 519-524.
- 38 Thompson L, Fecske E, Salim M, *et al.* Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 36-39.
- 39 Arya R, Peariso K, Gáinza-Lein M, *et al.* Efficacy and safety of ketogenic diet for treatment of pediatric convulsive refractory status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2018, 144: 1-6.
- 40 Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, *et al.* Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet: proof of concept in super-refractory status epilepticus. *Seizure*, 2013, 22(7): 581-583.
- 41 Martikainen MH, Päivärinta M, Jääskeläinen S, *et al.* Successful treatment of POLG-related mitochondrial epilepsy with antiepileptic drugs and low glycaemic index diet. *Epileptic Disord*, 2012, 14(4): 438-441.
- 42 邓瑶, 喻韬, 陈小璐, 等. 生酮饮食治疗热性感染相关性癫痫综合征 5 例并文献复习. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 281-287.
- 43 杨炯贤, 樊超男, 刘珺, 等. 生酮饮食治疗超难治性癫痫持续状态 PICU 患儿短期疗效探讨. *肠外与肠内营养*, 2023, 30(3): 129-134.
- 44 Paoli A, Mancin L, Bianco A, *et al.* Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes (Basel)*, 2019, 10(7): 534.
- 45 Ross FC, Patangia D, Grimaud G, *et al.* The interplay between diet and the gut microbiome: implications for health and disease. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22(11): 671-686.
- 46 Santangelo A, Corsello A, Spolidoro GCI, *et al.* The influence of ketogenic diet on gut microbiota: potential benefits, risks and indications. *Nutrients*, 2023, 15(17): 3680.
- 47 Olson CA, Vuong HE, Yano JM, *et al.* The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 2018, 173(7): 1728-1741.
- 48 Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, *et al.* Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 572912.
- 49 Bachmann C, *et al.* Mechanisms of hyperammonemia. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40(7): 653-662.
- 50 Zhu R, Liu L, Zhang G, *et al.* The pathogenesis of gut microbiota in hepatic encephalopathy by the gut-liver-brain axis. *Biosci Rep*, 2023, 43(6): BSR20222524.
- 51 Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, *et al.* Liver glucose metabolism in humans. *Biosci Rep*, 2016, 36(6): e00416.
- 52 Li Y, Yang X, Zhang J, *et al.* Ketogenic diets induced glucose intolerance and lipid accumulation in mice with alterations in gut microbiota and metabolites. *mBio*, 2021, 12(2): 03601-03620.
- 53 Yancy WS, Jr., Olsen MK, Dudley T, *et al.* Acid-base analysis of individuals following two weight loss diets. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(12): 1416-1422.
- 54 Carnauba RA, Baptistella AB, Paschoal V, *et al.* Diet-induced low-grade metabolic acidosis and clinical outcomes: a review. *Nutrients*, 2017, 9(6): 538.
- 55 Bjurulf B, Magnus P, Hallböök T, *et al.* Potassium citrate and metabolic acidosis in children with epilepsy on the ketogenic diet: a prospective controlled study. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(1): 57-61.
- 56 Kaser A, Brandacher G, Steurer W, *et al.* Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*, 2001, 98(9): 2720-2725.

收稿日期: 2025-04-12 修回日期: 2025-05-28



## • 共识解读 •

# 《癫痫发作分类标准更新：国际抗癫痫联盟立场声明》中国专家解读



高慧<sup>1\*</sup>, 乐治军<sup>1\*</sup>, 安东梅<sup>1</sup>, 陈佳妮<sup>1</sup>, 陈蕾<sup>1</sup>, 姜维嘉<sup>2</sup>, 李伟<sup>2</sup>, 朱遂强<sup>3</sup>, 汪昕<sup>4</sup>, 周列民<sup>5</sup>, 姜玉武<sup>6</sup>, 张建国<sup>7</sup>, 邓艳春<sup>8</sup>, 丁美萍<sup>9</sup>, 赵国光<sup>10</sup>, 林卫红<sup>11</sup>, 张国君<sup>12</sup>, 丁玎<sup>13</sup>, 王群<sup>14</sup>, 陈阳美<sup>15</sup>, 任连坤<sup>16</sup>, 王小姗<sup>17</sup>, 栾国明<sup>18</sup>, 秦炯<sup>19</sup>, 廖卫平<sup>20</sup>, 王学峰<sup>21</sup>, 肖波<sup>22</sup>, 王玉平<sup>16</sup>, 王艺<sup>23</sup>, 刘晓燕<sup>24</sup>, 周东<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610041)
2. 四川大学华西医院 华西期刊社 (成都 610041)
3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 神经内科 (武汉 430030)
4. 复旦大学附属中山医院 神经内科 (上海 200032)
5. 中山大学附属第一医院 神经内科 (广州 510080)
6. 北京大学第一医院 儿童医学中心 (北京 100034)
7. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科 (北京 100070)
8. 空军军医大学第一附属医院 神经内科 (西安 710032)
9. 浙江大学医学院附属第二医院 神经内科 (杭州 310009)
10. 首都医科大学宣武医院 神经外科 (北京 100053)
11. 吉林大学第一医院 神经内科 (长春 130021)
12. 首都医科大学附属北京儿童医院 功能神经外科 (北京 100045)
13. 复旦大学附属华山医院 神经内科 (上海 200040)
14. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经病学中心 (北京 100070)
15. 重庆医科大学附属第二医院 神经内科 (重庆 400010)
16. 首都医科大学宣武医院 神经内科 (北京 100053)
17. 南京医科大学附属脑科医院 神经内科 (南京 210029)
18. 首都医科大学三博脑科医院 神经外科 (北京 100093)
19. 北京大学人民医院 儿科 (北京 100044)
20. 广州医科大学附属第二医院 神经内科 (广州 510080)
21. 重庆医科大学附属第一医院 神经内科 (重庆 400010)
22. 中南大学湘雅医院 神经内科 (长沙 410013)
23. 复旦大学附属儿科医院 神经内科 (上海 200032)
24. 北京大学第一医院 儿科 (北京 100050)

**【摘要】** 基于 2017 版癫痫发作分类框架, 国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 完成了癫痫发作操作性分类标准的更新。本次修订由 ILAE 执行委员会任命的 37 人工作组共同完成: 通过改良 Delphi 法 (共识阈值设定为超过三分之二的多数) 公开征求意见后形成修订方案。该修订方案在 ILAE 官网公示征求意见后, 执委会任命 7 名专家组成修订小组对反馈意见进行整合, 最终更新的分类标准于 2025 年 4 月在 *Epilepsia* 上发表。更新后的分类标准延续四大主要发作类别: 局灶性、全面性、未知是否为局灶性或全面性和无法分类的发作, 共包含 4 个主要类别和 21 种具体发作类型, 并特别注重非英语语种的术语可译性, 旨在为从资源有限地区到高级专科癫痫中心的所有癫痫从业人员建立统一术语体系, 并为患者及照护者提供通俗易懂的表述。鉴于癫痫发作分类在癫痫诊断和治疗中的重要作用, 本文融合中国癫痫领域专家解读《癫痫发作分类标准更新: 国际抗癫痫联盟立场声明》并形成共识, 旨在推进该分类标准在我国癫痫领域临床和科研中的应用。

**【关键词】** 国际抗癫痫联盟; 癫痫发作分类; 临床解读; 癫痫

DOI: 10.7507/2096-0247.202505003

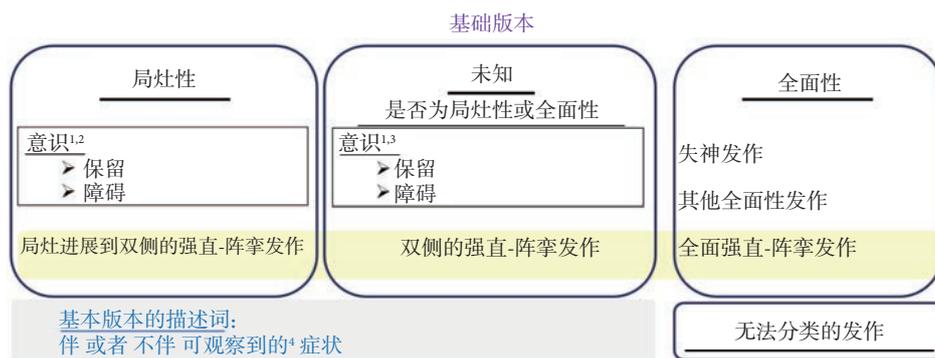
基金项目: 国家自然科学基金联合基金项目 (U21A20393); 国家自然科学基金项目 (82201608); 四川大学华西医院 135 项目 (ZYGD23032、ZYGD22003)

通信作者: 周东, Email: zhoudong66@yahoo.de

#共同第一作者

癫痫发作分类是临床评估癫痫发作表现的基石, 因此世界范围内的统一发作分类标准不仅为学界提供了一致的术语和表达方式, 更极大地促进了癫痫相关领域的发展和合作。癫痫发作分类经历了 1969 年 Gastaut 基于临床表现和脑电图特征提





1. 操作性定义为知觉和反应能力。
2. 当意识状态未知时, 直接分类为局灶性(不特别指出意识的亚分类)。
3. 当意识状态未知时, 直接分类为未知是否为局灶性或全面性(不特别指出意识的亚分类)。
4. 可观察到的症状为目击者很容易识别出现象。这些可能是运动性的、失语性的、自主神经性的或其他的(参考表2)。意识障碍也是一种可观察到的症状。  
分类信息(癫痫发作类型)以黑色显示, 而描述信息以蓝色显示。横向的黄色背景特别指出与死亡率最高度相关的-双侧的强直-阵挛发作可以出现在所有三种主要发作类型下。

图1 更新后的癫痫发作分类基础版本

出的癫痫发作现代分类框架<sup>[1]</sup>、1981年首个国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)官方癫痫发作分类<sup>[2]</sup>、2010年的ILAE更新提议<sup>[3]</sup>、2017年ILAE官方修订的癫痫发作分类操作性分类标准<sup>[4,5]</sup>等几个重要时间节点。目前2017版癫痫发作分类已得到了广泛的推广与应用。ILAE在发布2017版癫痫发作分类时即指出, 该分类体系经过数年实际应用后可能需要进行细微修订与更改。截至目前, 2017标准经过8年的实际应用, 其在指导癫痫诊断和治疗中的重要价值已得到了验证, 同时也发现了一些不足之处, 因此再次进行了修订。

具体地, 2023年ILAE执行委员会任命专项工作组, 在保持2017版分类核心框架的前提下, 评估该标准在真实临床环境中的应用情况并提出调整建议。工作组采用三步递进方法: 首先评估2017版分类的优势与不足; 其次提出调整更新方案; 最后通过Delphi法迭代流程达成广泛共识。更新版本在ILAE官网公示两个月征求意见, 经多轮修订后提交*Epilepsia*期刊评审。ILAE另设修订小组(由原工作组成员与新成员等比例组成)根据反馈意见完善方案, 最终版本由ILAE执行委员会批准通过, 并于2025年4月在*Epilepsia*发表《癫痫发作分类标准更新: 国际抗癫痫联盟立场声明》(下文简称为“声明”)。为推动该分类为中国癫痫临床实践提供指导, 特进行以下解读。

## 1 修订目的

本次修订是基于ILAE在2017年发布癫痫发作分类操作性分类标准时提出的展望, 评估该标准

在真实临床环境中的应用情况并提出调整建议。首要目标是建立满足临床实践需求的统一术语框架, 通过灵活设计兼顾资源受限地区与高级专科癫痫中心的不同需求, 同时为研究数据库和临床试验提供清晰的结构化标准, 增强分类体系的整体实用价值。

## 2 分类框架

本次发作分类体系包含4个主要类别和21种发作类型, 较2017版(含63种发作类型)显著简化。更新后的分类仍保留2017版的灵活性, 对个体发作的分类可根据信息的详细程度在层级树的任意层级终止, 且初始标记为未知类型或无法分类的发作, 在获得新信息后可进行重新分类。

本次修订后的主要发作类别包括: 局灶性、全面性、未知是否为局灶性或全面性和无法分类的发作。根据信息的详细程度, 分类框架分为基础版(图1)和扩展版(图2), 具体的层级结构见表1。基础版本中局灶性和未知是否为局灶性或全面性下可补充伴或者不伴可观察到的症状, 并根据表2中的术语进行备注。扩展版本要求更高, 局灶性和未知是否为局灶性或全面性下可补充以时间顺序罗列症状学描述信息: 以症状学(表2)+躯体定位性描述词(表2)的方式进行描述。

局灶性发作被定义为起源于单侧半球局限网络的发作<sup>[4,6]</sup>。其发作起始部位可以是明确局灶性的, 也可以是较广泛分布的; 既可起源于皮层结构, 也可源自皮层下结构。每种发作类型的起始部位在不同发作中保持恒定, 其优势传导模式可能累及对侧半球。不过在某些情况下, 可能存在多个网



图 2 更新后的癫痫发作分类扩展版本

络和多种发作类型, 但每种发作类型都有恒定的起始部位。局灶进展到双侧的强直-阵挛发作是指发作活动扩散至双侧大脑半球, 对应的临床表现为意识逐渐受损直至完全丧失, 伴随双侧强直性肌肉收缩, 随后因不应期逐渐延长中断肌肉强直运动, 过渡到收缩频率递减的阵挛期。

全面性发作被定义为起始于双侧分布的网络中某一点并快速累及全网络的发作, 这些网络可包含皮层和皮层下结构, 但不会累及整个皮层。需要注意的是, 全面性发作起始也可能呈现局灶性特征, 且发作表现可以不对称。

当现有临床信息能够描述发作的某些特征, 但不足以明确区分为局灶性或全面性时, 则归类为未知是否为局灶性或全面性发作。若缺乏足够信息描述发作特征, 但临床医生确信是癫痫发作, 则标记为无法分类的发作。随着后续更多信息的获取, 这些发作可被重新分类为局灶性或全面性发作。

局灶性发作和未知是否为局灶性或全面性发作需根据发作期意识状态(障碍或保留)进一步分类。若意识状态无法判定, 则不再细分意识状态的亚分类。意识的操作性定义要求综合评估知觉(回忆能力)和反应能力, 依据来自病史采集获取的信息或医务人员的行为测试。应向患者及照护者解释: 意识保留即发作期间保持正常记忆能力和恰当反应能力。建议直接询问患者及照护者关于发作事件的记忆(知觉)和发作时的反应能力, 而非笼统询问“意识状态”。反应迟钝或反应潜伏期

较发作间期(基线状态)显著延长即符合反应障碍标准。需提醒患者及照护者: 即使患者睁眼并试图交流, 仍可能存在意识障碍。实际临床中, 可能仅能获取其中一项特征(知觉或反应能力)的信息。只要任一方面受损, 即归类为意识障碍发作。需特别注意: 单独存在的癫痫性遗忘可能是发作期经历无法回忆的原因; 而发作期瘫痪或感受性失语可能导致反应能力缺失, 应尽可能予以排除。存在意识障碍的发作中, 意识障碍也是临床表现的一部分, 因此都被认为具有可观察到的症状。

分类信息用于界定发作类型, 这些类型被视为具有生物学意义的类别, 通过指导综合征诊断、治疗决策和预后评估直接影响患者管理。

描述发作症状学可用于进一步刻画发作特点。基础版采用二分法, 将发作描述为“伴或不伴可观察到的症状”。可观察到的症状指目击者易识别的非自主性症状, 包括运动性、失语性、自主神经性等表现(表 2)。扩展版则按时间顺序详细罗列发作期的症状学特征(表 2), 用箭头标示发作演变方向(例如: 上腹部先兆→右手自动症→反应能力障碍+知觉障碍)。发作演变过程具有重要价值: 既能协助识别特殊综合征(如婴儿癫痫伴游走性局灶性发作), 也有助于定位致病皮层区域。需注意: 源自症状学的习惯用语(如“过度运动性发作”、“局灶性癫痫性痉挛”、“局灶性肌阵挛发作”、“局灶性阵挛发作”和“局灶性强直发作”)均属于局灶性发作这一主要发作类型。

表 1 癫痫发作分类的层级结构

- 
1. 局灶性 (Focal, F)
    - 1.1 局灶性意识保留发作 (Focal preserved consciousness seizure, FPC)
    - 1.2 局灶性意识障碍发作 (Focal impaired consciousness seizure, FIC)
    - 1.3 局灶进展到双侧的强直-阵挛发作 (Focal-to-bilateral tonic-clonic seizure, FBTC)

描述词

    - 基本版本: 伴可观察到的症状  
不伴可观察到的症状
    - 扩展版本  
以时间顺序罗列症状学描述信息:  
症状学 (术语表\*) + 躯体定位性描述词
  2. 未知是否为局灶性或全面性 (Unknown whether focal or generalized, U)
    - 2.1 未知是否为局灶性或全面性-意识保留发作 (Unknown whether focal or generalized-preserved consciousness seizure, PC)
    - 2.2 未知是否为局灶性或全面性-意识障碍发作 (Unknown whether focal or generalized-impaired consciousness seizure, IC)
    - 2.3 未知是否为局灶性或全面性-双侧的强直-阵挛发作 (Unknown whether focal or generalized-bilateral tonic-clonic seizure, BTC)

描述词

    - 基本版本: 伴可观察到的症状  
不伴可观察到的症状
    - 扩展版本  
以时间顺序罗列症状学描述信息:  
症状学 (术语表\*) + 躯体定位性描述词
  3. 全面性 (Generalized, G)
    - 3.1 失神发作 (Absence seizure, AS)
      - 3.1.1 典型失神发作 (Typical absence seizure, TA)
      - 3.1.2 不典型失神发作 (Atypical absence seizure, AA)
      - 3.1.3 肌阵挛失神发作 (Myoclonic absence seizure, MA)
      - 3.1.4 眼睑肌阵挛伴/不伴失神发作 (Eyelid myoclonia with/without absence, EMA)
    - 3.2 全面性强直-阵挛发作 (Generalized tonic-clonic seizure, GTC)
      - 3.2.1 肌阵挛强直-阵挛发作
      - 3.2.2 失神进展到强直-阵挛发作
    - 3.3 其他全面性发作\*\*
      - 3.3.1 全面性肌阵挛发作 (Generalized myoclonic seizure, GM)
      - 3.3.2 全面性阵挛发作 (Generalized clonic seizure, GC)
      - 3.3.3 全面性负性肌阵挛发作 (Generalized negative myoclonic seizure, GNM)
      - 3.3.4 全面性癫痫性痉挛发作 (Generalized epileptic spasms, GES)
      - 3.3.5 全面性强直发作 (Generalized tonic seizure, GT)
      - 3.3.6 全面性失张力发作 (Generalized atonic seizure, GA)
      - 3.3.7 全面性肌阵挛-失张力发作 (Generalized myoclonic-atonic seizure, GMA)
  4. 无法分类的发作
- 

注: \*参考表2描述症状学特点。\*\*这是一个表述分组的术语,并非一个定义。

表 2 局灶性发作和未知是否为局灶性或全面性发作的描述信息

躯体定位性描述词	
侧别(左侧、右侧、双侧对称性、双侧不对称性)+身体部位	
症状学特征	
1 单纯运动现象 <sup>a</sup>	5 自主神经性现象 <sup>c</sup>
• 运动不能	• 心血管系统
• 站立不能	发作性心脏停搏
• 失张力	发作性心动过缓
• 阵挛	发作性心动过速
• 肌张力障碍	• 皮肤/体温调节
• 癫痫性眼震	潮红
• 癫痫性痉挛	竖毛
• 眨眼	出汗
• 眼球偏斜	• 上腹部不适
• 旋转	• 胃肠道
• 头部转向	肠鸣音亢进
• 发作性轻瘫	排气
• 肌阵挛	流涎
• 肌阵挛-失张力	恶心/呕吐
• 癫痫性负性肌阵挛	烦渴
• 强直(局灶性强直、宪兵帽征、击剑姿势)	唾液分泌增多
• 强直-阵挛(四字征)	吐唾沫
• 偏转	• 瞳孔
2 复杂运动现象 <sup>a</sup>	瞳孔缩小
• 自动症	瞳孔扩大
姿势性自动症-远端肢体	• 呼吸系统
姿势性自动症-生殖器区域	呼吸暂停
姿势性自动症-近端肢体	窒息
发作性抓握	过度换气
表情自动症(痴笑性、哭泣性)	通气不足
口咽自动症	• 泌尿系统
言语自动症	尿失禁
发声自动症	尿急
• 过度运动行为	6 情感性现象 <sup>c</sup>
3 感觉性现象 <sup>b</sup>	• 愤怒
• 听觉	• 焦虑
• 躯体感知错觉	• 狂喜/极乐
• 人格解体	• 恐惧
• 味觉	• 罪恶感
• 嗅觉	• 欢笑
• 躯体感觉	• 神秘体验
疼痛性	• 悲伤
非疼痛性	• 性感受
• 前庭性/眩晕	7 发作后现象
• 视觉	自主神经症状
4 认知和语言现象 <sup>c</sup>	失明(偏盲或黑朦)
• 失语	意识模糊
• 意识模糊/定向障碍	头痛
• 记忆障碍	语言功能障碍
失忆	擦鼻动作
似曾相识感/似曾经历感/陌生感/梦样状态/往事重现	听觉残留
• 强迫思维	轻瘫(Todd麻痹)
• 其他局灶性认知缺陷(如:病感失认、失用症、忽略症)	精神症状
	无反应状态

注:若发作期间出现上述未列出现象,应以自由文本形式补充记录。知觉与反应能力共同构成意识的定义要素,故作为分类信息。本表所有项目定义均参照国际抗癫痫联盟(ILAE)症状学术语表。a可观察到的症状;b不可观察到的症状;c可能可观察到的症状。

《声明》中特别提到,全面强直-阵挛发作可由肌阵挛或失神作为先兆,若未观察到这些特定特征(起始的肌阵挛或失神),则归入母类别“全面强直-阵挛发作”,不进行细分。全面性负性肌阵挛现被确认为独立发作类型,其他全面性发作类型则与2017版分类保持一致。

全面性强直发作之前或之后可能伴随痉挛(俗称“强直性痉挛”)、肌阵挛抽动(“肌阵挛-强直发作”)或过度运动性发作继发痉挛(“过度运动-强直-痉挛发作”)。虽有证据表明某些组合类型可能对综合征诊断具有提示意义(如CDKL5缺乏症中的过度运动-强直-痉挛发作),这些强直发作亚型的临床意义有待进一步研究证实,因此尚未被正式纳入发作分类。

癫痫性痉挛作为重要的发作现象(表2),其早期识别与准确分类对优化治疗至关重要。虽然痉挛可以是全面性、局灶性或未知类型,但对婴儿而言最关键的是及时识别这一特殊发作类型并启动痉挛针对性治疗,延误将导致不良的发育结局。区分痉挛的局灶性或全面性起源具有挑战性(图3),需要多模态的信息综合评估。在全面性发作类别中,癫痫性痉挛作为分类信息,常与婴儿癫痫性痉挛综合征(infantile epileptic spasms syndrome, IESS)相关;而在局灶性和未知类型中,它作为描述信息被归入症状学描述(如“局灶性癫痫性痉挛”)。结合临床数据(包括起病年龄)可导向IESS的综合征诊断,必须立即启动针对该综合征的药物治疗。对于局灶性癫痫痉挛(单侧或不对称症状学)或神经影像学等提示局灶起源的病例,若痉挛特异性治疗无效,应考虑早期手术治疗(图3)。癫痫性痉挛发生于IESS之外的更大年龄人群,此类患者的药物治疗方案与IESS不同(图3)。除癫痫性痉挛外,其他运动性发作现象(包括肌阵挛、阵挛和强直)既可出现在定义发作类型的全面性发作中,也可作为局灶性发作症状学的一部分,通常表现为单侧或不对称形式(图2)。

### 3 主要修订内容

#### 3.1 分类学规则

《声明》中将分类信息(classifiers)与描述信息(descriptors)明确区分:分类信息反映生物学类别(理论依据)并直接影响临床决策(实用依据),包括主要发作类别、发作类型和意识水平。描述信息体现发作关键特征,需结合其他临床数据间接辅助诊疗,主要指症状学表现。

#### 3.2 主要发作类别术语变更

在主要发作类别名称中删除“起源(onset)”表述。“局灶性起源发作”改为“局灶性发作”、“全面性起源发作”改为“全面性发作”、“未知起源发作”改为“未知是否为局灶性或全面性发作”。全面性发作的局灶起源现象已被证实,而2017年分类中“全面性起源发作”术语与此存在概念矛盾,大型调查研究和视频脑电监测记录的局灶起源证据更使全面起源这一表述的临床适用性受到质疑。

#### 3.3 意识水平分类标准

对于局灶性发作和未知是否为局灶性或全面性发作,工作组建议用“意识(保留/障碍)”取代“知觉(保留/障碍)”,其操作性定义基于知觉(通过能否回忆评估)和反应能力(通过语言及动作任务测试)两方面。强调“意识”是更通用且易翻译的医学术语,反应能力可通过病史采集评估,甚至适用于无法评估知觉情况的幼儿。2017版分类后,临床普遍将无反应患者描述为“知觉障碍”,这并不准确。使用“知觉”这一术语代替“意识”也使癫痫分类与更广泛的医学标准脱节,癫痫发作本就是短暂性意识障碍的重要鉴别诊断。有学者担忧认为“意识障碍”可能被患者和照护者误解为完全意识丧失。但实际上,医务人员应通过询问发作期的反应能力和回忆能力来自主判断意识状态,而非依赖患者或照护者的主观描述。可以向他们解释“意识”即“发作期间对语言指令和动作任务的反应能力及回忆能力”。

#### 3.4 描述信息体系

在基础版分类中,工作组将局灶性发作和未知是否为局灶性或全面性发作的“运动性/非运动性”亚分类改为“伴/不伴可观察到的症状”;在扩展版分类中,建议按时间顺序罗列发作症状学的演变过程。

#### 3.5 新增内容

癫痫性负性肌阵挛作为明确存在的发作现象,虽在ILAE症状学术语中有记载,但未纳入2017版分类。《声明》指出将癫痫性负性肌阵挛纳入发作分类,但需注意其与代谢性脑病所致扑翼样震颤的区别。

全面性发作中的失神发作不再标注“非运动性”。2017版将失神发作归类为非运动性发作存在误导,典型失神可伴自动症、头后仰等运动表现,不典型失神可能包含失张力现象。某些特殊失神类型(如眼睑肌阵挛伴失神)更以运动症状为特征。

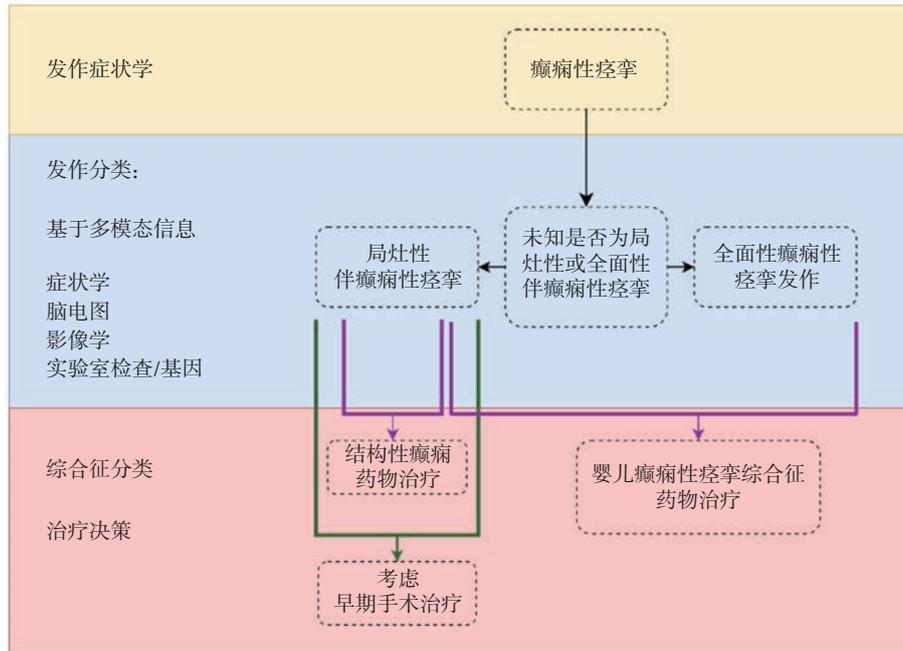


图3 癫痫性痉挛分类决策流程图及其对综合征诊断与治疗的意义

癫痫性痉挛作为症状学描述信息适用于局灶性发作和未定类型发作，同时保留为全面性发作的独立类型之一。

### 4 应用举例

案例 1：患者，男，20 岁，于睡眠状态下出现发作。虽未目睹起始情况，但可描述双侧强直后继发双侧“抖动”。脑电图 (EEG) 和磁共振成像 (MRI) 检查正常。该发作分类为：未知是否为局灶性或全面性-双侧的强直-阵挛发作 (BTC, 表 1-1.3)。

案例 2：同案例 1 中前述情况，但 EEG 显示的右侧顶叶慢波，MRI 见右侧顶叶皮质发育不良。此时发作分类为：局灶进展到双侧的强直-阵挛发作 (FBTC, 表 1-1.3)。

案例 3：患者，女，25 岁，描述发作起始为 30 秒“熟悉音乐在播放”的感觉，能听见但无法理解他人言语。目击者证实发作期对言语/触觉刺激无反应，发作后存在短暂定向障碍。分类为：局灶性意识障碍发作 (FIC, 表 1-1.2)，症状演变：听幻觉先兆→感觉性失语→反应能力丧失→发作后意识障碍。

案例 4：患者，男，22 岁，发作时保持完全清醒，表现为手臂竖毛伴面部潮红。分类为：局灶性意识保留发作 (FPC, 表 1-1.1)，可观察到的症状：竖毛+潮红。

案例 5：13 岁青少年肌阵挛癫痫患者，发作始自数次肌阵挛抽动，继发全面强直-阵挛。分类

为：全面性肌阵挛-强直-阵挛发作 (GTC, 表 1-3.2.1)。

案例 6：患儿，男，3 月龄，成串发作 (每日 3-15 次)，表现为颈髓屈曲伴肩外展 (≤2 秒/次)，发育停滞，多种抗发作药物 (包括 ACTH) 无效。视频脑电显示发作期 EEG 全面性电压抑制。分类为：全面性癫痫性痉挛发作 (GES, 表 1-3.3.4)。

案例 7：患儿，女，14 月龄，突发双上肢伸展伴躯干屈曲 (约 2 秒)，EEG 显示高度失律伴双侧尖波 (左侧顶叶显著)，MRI 见左侧顶叶皮质发育不良。分类为：局灶性发作 (F, 表 1-1) 伴癫痫性痉挛表现 (基础版：局灶性癫痫性痉挛)。

案例 8：患者，女，28 岁，视频脑电监测中出现胃气上升感，继发咀嚼动作及右手操作物体，患者能够回忆发作事件，并且发作期有正常反应能力。分类为：局灶性意识保留发作 (FPC, 表 1-1.1)，症状演变：上腹部先兆→口咽自动症+右手姿势性自动症+知觉与反应能力保留。

案例 9：患儿，男，8 岁，发作起始见左侧视野彩色点状/条纹幻视，后续情况患者本人无法回忆。目击者表示患者对言语及触觉刺激无反应能力，患者出现头向左侧偏转，全身僵硬并且四肢阵挛。分类为：局灶进展到双侧的强直-阵挛发作 (FBTC, 表 1-1.3)，症状演变：左侧视觉先兆→向左偏转+知觉与反应能力丧失→双侧强直-阵挛。

案例 10：患者，男，33 岁，右利手，婴儿期热性惊厥病史，15 岁起出现无诱因发作：腹部不适

→意识丧失,伴每月1次口咽自动症、右手摸索动作及偶发姿势异常。分类为:局灶性意识障碍发作(FIC,表1-1.2),症状演变:上腹部先兆→知觉受损→口咽自动症+姿势性自动症+右手肌张力障碍。

## 5 总结

修订后的发作分类沿用了2017版的基本框架,保留四大主要类别。除典型的局灶性和全面性发作类别外,基于实用考量仍保留两个特殊类别:“未知”(是否为局灶性或全面性)和“无法分类”(暂时性类别,用于发作信息不足时)。修订版分类共包含4个主要类别和21种发作类型,较2017版(含63种发作类型)显著简化,并去除了部分有歧义的表达、增加了关键的发作类型。应用者可根据临床信息的获取情况,补充可观察到的症状或对症状演变情况按时间顺序具体描述,为有更高需求的临床情景提供具体信息。总体而言,修订版分类充分保持了与2017版的延续性,并有一定的灵活性,临床适用性高、更加实用。

解读自: Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, *et al.* Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2025 Apr 23. doi:10.1111/epi.18338. Online

ahead of print.

**利益冲突声明** 作者姜维嘉、李伟为《癫痫杂志》编辑部成员,未参与该文审稿决策。全文所有作者无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1970, 11(1): 102-113.
- 2 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1981, 22(4): 489-501.
- 3 Berg A T, Millichap J J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn. )*, 2013, 19(3 Epilepsy): 571-597.
- 4 Fisher R S, Cross J H, French J A, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- 5 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 国际抗癫痫联盟痫性发作新分类中国专家解读. *中华神经科杂志*, 2019, 52(11): 977-980.
- 6 Berg A T, Berkovic S F, Brodie M J, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.

收稿日期: 2025-05-13 修回日期: 2025-06-03

• 综 述 •

# 基于立体定向脑电图的皮层电刺激 在癫痫术前评估中的应用



何心茹, 孙美珍

山西医科大学第一医院 神经内科(太原 030000)

**【摘要】** 癫痫是最常见的神经系统疾病之一,对于耐药局灶性癫痫,通常采用手术干预。脑皮层电刺激广泛应用于癫痫术前评估,通过电刺激探索致病网络和功能网络之间的解剖-临床电相关性,皮层电刺激映射的大脑功能图能在个体水平上描绘功能皮质的区域,更精准识别功能皮层,同时帮助建立癫痫网络,实现更精准的癫痫发作区定位,为手术切除提供更确切地定位。皮层电刺激已成为脑外科手术前评估大脑区域功能的标准技术。是术前评估不可或缺的一环。通过电刺激进行功能映射的主要类型包括立体脑电图(stereoencephalography, SEEG)和硬膜下电极(subdural electrode, SDE),相比于SDE,SEEG引导的皮层电刺激逐渐成为主流,作为一种癫痫术前评估的手段越来越体现其价值和重要性,因为避免了开颅手术,手术用时更少,相关并发症和感染更少,且能探索到深度病变,增加对人类功能神经解剖学的认识,实现更精准的癫痫发作区定位。本文综述了皮层电刺激技术的发展历史、内在机制,SEEG的应用价值,还将SEEG和SDE进行综合比较,尽管SEEG的优势是不可取代的,仍应重视立体脑电图未解决的临床和科学问题,建立基于共识的临床指南,因为这一技术在临床和科研工作中的应用将会更广泛。

**【关键词】** 皮层电刺激; 立体定向脑电图; 癫痫; 术前评估

## Stereotactic EEG-based cortical electrical stimulation in the preoperative evaluation of epilepsy

HE Xinru, SUN Meizhen

Department of Neurology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

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

**【Abstract】** Epilepsy is one of the most common neurological disorders, and surgical intervention is usually used for drug-resistant focal epilepsy. Cortical electrical stimulation is widely used in preoperative evaluation of epilepsy to explore the anatomical-clinical electrical correlations between epileptogenic and functional networks through electrical stimulation, and the functional brain maps produced by cortical electrical stimulation depict areas of the functional cortex at an individual level, identifying the functional cortex with greater precision, as well as helping to establish epilepsy network, enabling more precise localization of seizure zones and providing a more accurate localization for surgical resection. Electrical cortical stimulation has become a standard technique for the preoperative assessment of brain region function in brain surgery. It is an indispensable part of preoperative evaluation. The main types of functional mapping by electrical stimulation include stereoencephalography (SEEG) and subdural electrode (SDE), SEEG-guided cortical electrical stimulation is gradually becoming more mainstream compared to subdural electrodes, and is increasingly valuable and important as a preoperative evaluation of epilepsy. It is increasingly demonstrating its value and importance because it avoids craniotomy, takes less time for surgery, has fewer associated complications and infections, and can explore deep lesions, increasing the understanding of human functional neuroanatomy and enabling more precise localization of seizure zones. This article reviews the history of the development of cortical electrical stimulation technology, the intrinsic mechanisms, the value of the application of SEEG, and also provides a comprehensive comparison between SEEG and SDE, despite the irreplaceable advantages of SEEG, attention should be paid to the

DOI: 10.7507/2096-0247.202503009

基金项目: 山西省专利转化专项计划项目(202202063)

通信作者: 孙美珍, Email: sunmeizhen213@126.com



unresolved clinical and scientific issues of SEEG, and the establishment of a consensus-based clinical guideline, as the application of this technology will be more widely used in both clinical and scientific work.

**【Key words】** Electrical cortical stimulation; Stereotactic electroencephalography; Epilepsy; Preoperative evaluation

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,影响着全球约 5 000 万人<sup>[1]</sup>,其特征是反复自发作,表现为大脑神经元阵发性异常放电,导致短暂的脑功能障碍。尽管大多数癫痫患者的发作症状可以通过抗发作药物治疗,但无法改变长期预后,且仍有 30% 的患者用药物治疗不能控制发作,并逐步发展为难治性癫痫<sup>[2]</sup>。癫痫是患者生活质量、发病率和过早死亡风险的一个主要负担,尤其是对那些持续癫痫发作的患者来说。手术是减少耐药局灶性癫痫患者发作的最有效方法<sup>[3]</sup>。

近年来,立体定向脑电图 (stereoelectroencephalography, SEEG) 已成为耐药性癫痫患者术前评估的最优选择<sup>[4]</sup>。有充分的数据支持采用 SEEG 引导的皮层电刺激能够更精确地识别语言和运动功能皮层,确定癫痫发作区。避免手术损伤功能皮质区域对患者术后造成神经功能损害,如原始运动皮层、原始感觉皮层的切除可能会导致严重的短暂或永久性神经、功能或认知缺陷。

本文通过 PubMed 进行全面的癫痫、皮层电刺激、SEEG 等关键词检索,主要选择近 10 年相关文献以保证综述结果的全面性和时效性。通过引用国内外相关研究,从该技术的起源到当前临床应用的价值进行全面综述,同时提出该技术的改进发展方向。

## 1 皮层电刺激发展历史

1870 年 Fritsch 和 Hitzig 发现通过对狗的大脑皮层进行电刺激可以引发肢体活动,且随着刺激位点的改变产生不同的运动反应,证明了皮层具有兴奋性,于是他们首次提出阈值刺激的概念<sup>[5]</sup>,同时也为大脑皮层功能定位提供证据。1874 年 Bartholow 首次对有意识的患者进行皮层电刺激,推动电刺激在临床的实践应用。19 世纪末,基于 Fritsch 和 Hitzig 的研究发现, Jackson 提出局灶性癫痫是大脑兴奋性的表现,推测了皮层下结构的作用,而这一发现引领了新的电刺激探索方向。随后, Ferrier 验证了 Jackson 的推理,并表明诱导的兴奋可以从其刺激部位传播到运动皮层的其他部位,即使没有进一步的刺激仍能自发产生抽搐,更进一步提出几乎所有的癫痫都起源于大脑皮层。他的这一观点重新定义了癫痫的起源。直到脑电

图的出现表明某些癫痫的异常电活动来自于大脑深部。Ferrier 通过皮层电刺激技术绘制了第一个基于动物实验的人类皮层拓扑地形图<sup>[6]</sup>。同一时期, Horsley 首次在手术中癫痫患者进行脑皮层电刺激,他发现通过使用电刺激可以获得准确的致痫灶定位,并提出通过手术切除致痫灶<sup>[7]</sup>。

1909 年,库欣通过术中对局灶性感觉运动发作患者进行刺激,首次证明了中央后区域的感觉功能<sup>[8]</sup>,并绘制出详细的人类皮层拓扑地形图。Penfield 和 Jasper 首次在手术前对癫痫患者进行了连续颅内脑电图描记, Penfield 还在颅内记录时利用电刺激对皮层进行了广泛的功能映射,通过直接电刺激定位运动区和致痫灶。他记录了皮层电刺激引发的后放电现象,并使用高频电刺激来绘制完善的大脑地图包括语言和运动皮层,他将电刺激标测确立为功能皮层术前定位的金标准,为现代癫痫发展做出巨大的贡献,被许多人认为是现代癫痫学和脑功能定位之父。

在法国, Bancaud 和 Talairach 开发了立体定向脑电图,通过侵入性深度电极进行脑内电刺激,由此来确定耐药性癫痫患者的致痫区<sup>[9]</sup>。并提供了运动区生理解剖功能组织定位的新见解,这也是立体定向技术的开始。

## 2 皮层电刺激的可能机制

对于脑电刺激引发电生理活动的机制尚不清晰,有许多复杂影响因素参与这一过程。研究者未能得出统一观点。

1999 年 Rattay 发现在进行电刺激时,轴突始段最易兴奋<sup>[10]</sup>,现在研究学者统一认为脑内电刺激的主要靶点是(大的有髓鞘的)轴突,而不是细胞体。电刺激直接激活神经元最易激发的部位通常是轴突初始段和 Ranvier 节点,这些部位具有最低的刺激阈值<sup>[11]</sup>。轴突起始段是神经元轴突中启动动作电位的特殊膜区,具有高密度的电压门控通道,因此具有最独特的高水平兴奋性<sup>[12]</sup>,轴突始段电压门控通道的多样性在将突触输入转化为输出信号中发挥重要作用,且门控通道表达的可塑性已经被证明可以动态调节神经元的兴奋性<sup>[13]</sup>。动作电位在轴突的始段形成,整合输入的电刺激信号,随后输出信息沿着皮质脊髓束传播<sup>[13]</sup>。

皮层电刺激引起的电生理反应被认为主要由间接单突触或多突触细胞激活引起的突触后电位产生<sup>[14]</sup>。这一发现对皮层电刺激反应大脑功能性连接具有重要意义。此外,不能完全排除行进中纤维(轴突束)的激活,特别是当深部小细胞核受到强电流刺激时。局部微刺激除了局部影响外,还具有远程效应。这一点在功能成像中得到了证实<sup>[15]</sup>。部分研究学者提出,电刺激是一种非生理性刺激,可能激活与自然神经传播不同的途径<sup>[16]</sup>。研究发现电刺激在可引起受刺激区域正反动作电位的传播,这分别同时激活了受刺激区域的输入和输出结构。可能会导致反行性激活,但在猫新皮层的研究中很少观察到直接皮层刺激后的反向激活且皮层电刺激的大多数反应是从浅层传导到深层<sup>[17]</sup>。研究表明大脑网络中的节点可能是相互的,但网络作为一个整体不是,这加强了大脑网络本质上是一个定向网络的概念<sup>[18]</sup>。因此电刺激仍然在评价大脑功能和连接提供重要价值。

### 3 立体定向脑电图的应用价值

#### 3.1 建立潜在癫痫网络

癫痫发作涉及一个大规模的病理网络,该网络是癫痫发作区(seizure onset zone, SOZ)产生的癫痫样活动不断扩散传播到大脑其他区域演变成<sup>[19]</sup>。癫痫产生的病灶嵌入在大脑结构和功能连接的网络中影响正常大脑网络连接结构,导致病变周围功能区重组。癫痫发作通过短潜伏期和长潜伏期循环激活结构,癫痫发作灶的解剖连接决定了癫痫发作回路<sup>[20]</sup>。

SEEG 强调设计一种全面的植入策略来定义癫痫网络<sup>[21]</sup>,通过深部电极电刺激可以帮助我们识别致痫组织和网络<sup>[22]</sup>,了解癫痫灶是如何在大脑网络中连接的,以便采用最合适的手术策略。

#### 3.2 定位大脑皮层功能区

通过电刺激探索了致痫网络和功能网络之间的解剖-临床电相关性<sup>[23]</sup>。有研究提出,电刺激诱导的语言功能障碍更多地是大规模网络调节的结果,而不是单个皮层区域的作用,这解释了相似的症状可能在不同的皮层区域表现出来。这提示了基于 SEEG 引导的电刺激映射大脑网络功能完整性的可行性<sup>[24]</sup>。

电刺激的发展一个目标是为了更精确地识别对语言和运动功能至关重要的解剖和生理皮层结构。不同的患者功能皮层定位会有差异,皮层电刺激制作的大脑功能图能在个体水平上描绘功能皮

质的区域<sup>[25]</sup>,这具有巨大的临床价值。

基于神经解剖学,使用 SEEG 对感觉运动和言语/语言区域进行电刺激测绘(Electrical stimulation mapping, ESM)是可行的<sup>[25]</sup>。研究表明,SEEG 引导的电刺激可以有效地识别有语言功能的脑皮层,具有高特异性(0.87),尽管灵敏度有限无法检测到所有的语言位点(0.57)<sup>[26]</sup>。一项研究验证了在电刺激引起的感觉运动反应的定位,在 15 名儿童中,SEEG 进行 ESM 能够以高精度(0.80)和高特异性(0.86)定位解剖感觉运动区<sup>[4]</sup>。对于与初级感觉运动皮层相邻的癫痫发作区患者,可以在术中辅以立体脑电图 ESM,绘制个体感觉运动反应的详细地形图,以进一步确定切除边缘。

#### 3.3 定位 SOZ

SEEG 引导的皮层电刺激对癫痫灶的定义是,癫痫灶在整个致痫网络框架中相关联同步,刺激这些区域的任何一个点位都会触发病人的发作。而癫痫发作就表现为大片脑区的准同步“快速”活动,会影响比致痫灶更广泛的领域。SEEG 过程中皮层刺激的目的之一是再现患者自发性发作。这一发现可能有助于对局灶性癫痫进行更及时有效的颅内术前研究<sup>[27]</sup>。执行电刺激的基本原理是基于局部/区域放电后和癫痫发作网络之间的电生理学区别。定位致痫区的关键是将电刺激癫痫惯常发作与自发性癫痫发作比较,通过放电后阈值确定癫痫发作区域。

后放电(after discharge, AD)是脑电图对刺激的反应,发生在高达 89% 的 ESM 中,是 ESM 期间最常见的发现<sup>[28]</sup>。后放电的发生模拟了癫痫发作的发作扩散,因此其表现类似于自发性癫痫发作<sup>[29]</sup>。

自发癫痫发作的发作区与刺激诱发患者癫痫发作的部位之间存在高度相关性。放电后阈值通常在癫痫发作区域较低。刺激可以诱发患者习惯性先兆或习惯性癫痫发作的区域是更可靠的致痫标志。

### 4 SEEG 引导的皮层电刺激优势

SEEG 正迅速成为术前颅内监测的首选模式<sup>[30]</sup>,因为与硬脑膜下电极(subdural electrode, SDE)相比,它相对安全,并且避免了开颅手术,具有后者无法取代的优势。

#### 4.1 阈值电流

最佳 ESM 策略的一个重要考虑因素是比较产生功能响应所需的阈值电流和不产生 AD 的阈值电流。与硬膜下电极相比,SEEG 感觉运动阈值仍低

于 AD 阈值, 语言阈值低于立体脑电图的 AD 阈值<sup>[4]</sup>。因此, 由于功能阈值较低, 就 ESM 诱导的 AD 和癫痫发作的风险而言, 使用 SEEG 的 ESM 可能比使用 SDE 更安全。

大脑的几何结构决定了激发皮层兴奋需要多大的电流。而同样, 电极对神经元兴奋性的影响随着距离的增加而迅速下降<sup>[31]</sup>。这表明, 刺激电极与轴突初始段的距离决定了引发临床症状和刺激引起癫痫发作所需的电流密度。基于新皮层的结构, 神经元细胞呈放射状排列, 树突位于皮层顶部, 轴突初始段位于皮层深处, 立体定向深部电极穿透皮层, 可以用更低的电流密度激发细胞<sup>[32]</sup>, 避免高电流损伤细胞。立体脑电图相对较低的感觉运动阈值可能是由于电极的几何形状和它们接近锥体细胞群的差异。因此, 立体脑电图的 ESM 可能比硬膜下电极更安全。

#### 4.2 采样深度

立体脑电图可以研究硬膜下电极无法充分采样的深层皮质区域和白质的功能作用, 提供了更全面的沟和更深部位的样本<sup>[33]</sup>。在立体脑电图引导的电刺激中, 通过相对稀疏的表面采样提供了更宽的覆盖范围, 安置的电极几乎可以到达皮层的任何位置, 为岛叶和扣带回的功能作用提供了直接途径, 包括脑半球的脑沟、中内侧和基底表面的深度, 以及脑岛、腹侧和内侧皮质等深部结构, 而 SDE 在皮质表面提供了相对连续但密度较低的覆盖。这些结构是硬膜下电极无法到达的。SEEG 比 SDE 更有优势, 因为它更适合探索沟皮质区域和深部病变<sup>[34]</sup>。SEEG 还允许同时进行双侧采样, 允许描绘两个大脑半球在相关网络中的贡献。SDE 通常不会对研究结构功能意义的部位进行检测<sup>[34]</sup>, SEEG 有可能获得更精细的功能表征图, 具有高度特异的感觉或运动反应<sup>[4]</sup>。

使用 SEEG 电刺激确定了特定脑回内电极接触的功能意义之后, 有助于增加对人类功能神经解剖学的理解。

#### 4.3 评估 SOZ

在 SEEG 后进行神经外科干预取决于 SOZ 的精准的定位以及关于切除推定 SOZ 可能导致的风险。发现 SEEG 组的患者比接受单纯接受 SDE 监测的患者更有可能将 SOZ 定位 (OR 2.3), 并且不太可能进行后续切除 (OR 0.3) 或出现并发症 (OR 0.4)<sup>[35]</sup>。早期研究的证据表明, 分别在 SEEG 和 SDE 指导下进行癫痫手术后的癫痫发作结果具有可比性<sup>[36]</sup>。对于硬膜下网格评估 (SDE) 的初步侵入

性评估未能成功定位癫痫发作起源的患者, 可以通过立体脑电图 (SEEG) 进行成功的重新评估<sup>[33]</sup>。

一项 SEEG 研究专门研究了 FCD II 病变中致病性的空间分布, 发现即使在 MRI 阴性的情况下, 将每个深度电极的最浅接触视为放置在大脑表面的硬膜下电极的接触, 与那些更深的接触相比, 记录的发作间期癫痫放电或强直性发作更少<sup>[37]</sup>。相比之下, 脑回冠上的电极记录的发作间期痫样放电比深层接触少<sup>[38]</sup>, 从而证明了 SDE 在探索沟底发育不良方面的相对劣势。由于与癫痫皮层的距离, SDE 无法定位正确的癫痫发作部位。这是伴有沟底发育不良的 SDE 的固有缺点<sup>[33]</sup>。先进的成像和后处理技术的可用性可以改善细微病变的可视化, 从而更精确地规划 SEEG 轨迹, 以实现更精确的病变采样和 EZ 的三维定义。

#### 4.4 并发症

一些早期研究的结果证明分别采用 SEEG 和 SDE 进行术前评估的术后癫痫发作结果是相当的<sup>[36, 39]</sup>。在一项对 239 名接受 260 次连续颅内难治性癫痫评估的患者的比较分析发现 SEEG 在侵入性监测方法中并发症发生率最低, 明显优于 SDE。SDE 队列中发生了 7 例有症状的出血后遗症和 3 例感染, SEEG 队列中没有临床相关并发症, 并发症发生率存在显著差异 ( $P=0.003$ )<sup>[36]</sup>。在接受切除或消融的患者中, 相比于 108 例 SDE 病例中有 59 例 (54.6%), 75 例 SEEG 病例中有 57 例 (76.0%;  $P=0.003$ ) 在 1 年时观察到良好的癫痫治疗结果<sup>[36]</sup>。

使用硬膜下记录比深度记录更频繁地出现暂时性缺陷、感染, 尤其是颅内感染<sup>[40]</sup>。多项研究表明, SEEG 与并发症和感染的风险较低有关<sup>[35, 41]</sup>。

## 5 总结与展望

SEEG 作为一种癫痫术前评估的手段越来越体现其价值和重要性, 通过立体定向脑电图实施的皮层电刺激, 不仅可以精准识别功能皮层, 同时可以帮助建立癫痫网络, 实现更精准的癫痫发作区定位, 且在安全性和方面可能更具优势, 并发症更少, 手术时间更短。这些研究结果支持越来越多的癫痫手术采用 SEEG 作为首选方法<sup>[42]</sup>, SEEG 的优势是不可取代的, 最终, SEEG 技术的日益普及可能会增加对术中神经外科驱动的 ESM 的依赖。

在 SEEG 引导的皮层电刺激制图过程中, 由于癫痫人群的异质性, 标准化的 ESM 尚未建立, 了解电极接触和潜在的正常或异常大脑结构之间的空间关系, 这对于解释 ESM 结果至关重要。应开展

具有足够样本量的多中心研究,在手术前后使用有效和全面的适合年龄的评估,以确定 SEEG ESM 对神经结果的预测价值。

随着这项技术的应用的扩展,如何深入优化这项技术,要求我们开发更优化的刺激设备,更精准的刺激参数设置,更精确的刺激位点,并且以减少患者痛苦,提高有效性为基本原则,建立一种国际标准化的评估、分类和功能预测方法,为癫痫患者的预后提供一个共同的临床和研究框架。因为 SEEG 皮层电刺激的实践在国际上的临床医生之间差异很大<sup>[43]</sup>,这突出了建立基于共识的临床指南的必要性和重要性。因为这一技术在临床和科研工作的应用将会更广泛。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Beghi E. The Epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2020, 54(2): 185-191.
- Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in Neurology*, 2017, 8: 301.
- Thijs R D, Surges R, O'Brien T J, *et al.* Epilepsy in adults. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- Arya R, Ervin B, Holloway T, *et al.* Electrical stimulation sensorimotor mapping with stereo-EEG. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(8): 1691-1701.
- Isitan C, Yan Q, Spencer DD, *et al.* Brief history of electrical cortical stimulation: a journey in time from Volta to Penfield. *Epilepsy Research*, 2020, 166: 106363.
- Eadie M. Cortical epileptogenesis and David Ferrier. *Journal of the History of the Neurosciences*, 2018, 27(2): 107-116.
- Pearce JMS. Sir David Ferrier MD, FRS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2003, 74(6): 787.
- Feindel W, Leblanc R, De Almeida AN. Epilepsy surgery: historical highlights 1909–2009. *Epilepsia*, 2009, 50(s3): 131-151.
- Bancaud J, Talairach J, Morel P, *et al.* “Generalized” epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1974, 37(3): 275-282.
- Rattay F. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience*, 1999, 89(2): 335-346.
- Ranck JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research*, 1975, 98(3): 417-440.
- Nowak L G, Bullier J. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. *Experimental Brain Research*, 1998, 118(4): 477-488.
- Kole MHP, Stuart GJ. Signal processing in the axon initial segment. *Neuron*, 2012, 73(2): 235-247.
- Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. The mode of activation of pyramidal tract cells by intracortical stimuli. *The Journal of Physiology*, 1975, 249(3): 617-636.
- Canals S, Beyerlein M, Murayama Y, *et al.* Electric stimulation fMRI of the perforant pathway to the rat hippocampus. *Magnetic Resonance Imaging*, 2008, 26(7): 978-986.
- David O, Bastin J, Chabardès S, *et al.* Studying network mechanisms using intracranial stimulation in epileptic patients. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2010, 4: 15.
- Ezure K, Oshima T. Lateral spread of neuronal activity within the motor cortex investigated with intracellular responses to distant epicortical stimulation. *The Japanese Journal of Physiology*, 1985, 35(2): 223-249.
- Keller CJ, Honey CJ, Mégevand P, *et al.* Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2014, 369(1653): 20130528.
- Li L, Kriukova K, Engel J, *et al.* Seizure development in the acute intrahippocampal epileptic focus. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 1423.
- Brodovskaya A, Shiono S, Kapur J. Activation of the basal ganglia and indirect pathway neurons during frontal lobe seizures. *Brain*, 2021, 144(7): 2074-2091.
- Jehi L, Morita-Sherman M, Love TE, *et al.* Comparative effectiveness of stereotactic electroencephalography versus subdural grids in epilepsy surgery. *Annals of Neurology*, 2021, 90(6): 927-939.
- Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Neurology*, 2019, 15(10): 594-606.
- Trébouchon A, Chauvel P. Electrical stimulation for seizure induction and functional mapping in stereoelectroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2016, 33(6): 511-521.
- Perrone-Bertolotti M, Alexandre S, Jobb A, *et al.* Probabilistic mapping of language networks from high frequency activity induced by direct electrical stimulation. *Human Brain Mapping*, 2020, 41(14): 4113-4126.
- Cuisenier P, Testud B, Minotti L, *et al.* Relationship between direct cortical stimulation and induced high-frequency activity for language mapping during SEEG recording. *Journal of Neurosurgery*, 2021, 134(3): 1251-1261.
- Arya R, Ervin B, Dudley J, *et al.* Electrical stimulation mapping of language with stereo-EEG. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 99: 106395.
- Cuello Oderiz C, von Ellenrieder N, Dubeau F, *et al.* Association of cortical stimulation-induced seizure with surgical outcome in patients with focal drug-resistant epilepsy. *JAMA Neurology*, 2019, 76(9): 1070-1078.
- Sanchez-Larsen A, Principe A, Ley M, *et al.* Characterization of the insular role in cardiac function through intracranial electrical stimulation of the human insula. *Annals of Neurology*, 2021, 89(6): 1172-1180.
- Mariani V, Balestrini S, Gozzo F, *et al.* Intracerebral electrical stimulations of the temporal lobe: a stereoelectroencephalography study. *European Journal of Neuroscience*, 2021, 54(4): 5368-5383.
- Chassoux F, Navarro V, Catenioix H, *et al.* Planning and management of SEEG. *Clinical Neurophysiology*, 2018, 48(1): 25-37.
- Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, *et al.* Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1993, 86(3): 183-192.



- 32 Arya R. Electrical stimulation mapping of brain function: a comparison of subdural electrodes and stereo-EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2020, 14: 102.
- 33 Joshi S, Stephens E, Bleasel A, *et al.* Successful stereoelectroencephalography re-evaluation in epilepsy patients after failed initial subdural grid evaluation. *Epileptic Disorders*, 2023, 25(4): 534-544.
- 34 Taussig D, Chipaux M, Fohlen M, *et al.* Invasive evaluation in children (SEEG vs subdural grids). *Seizure*, 2020, 77: 43-51.
- 35 Jha R, Liu DD, Gerstl JVE, *et al.* Comparative effectiveness of stereotactic, subdural, or hybrid intracranial EEG monitoring in epilepsy surgery. *Journal of Neurosurgery*, 2024, 141(2): 372-380.
- 36 Tandon N, Tong BA, Friedman ER, *et al.* Analysis of morbidity and outcomes associated with use of subdural grids vs stereoelectroencephalography in patients with intractable epilepsy. *JAMA Neurology*, 2019, 76(6): 672-681.
- 37 Hu W H, Zhao B T, Zhang C, *et al.* Focal cortical dysplasia II-related seizures originate from the bottom of the dysplastic sulcus: a stereoelectroencephalography study. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(9): 1596-1603.
- 38 Macdonald-Laurs E, Maixner WJ, Bailey CA, *et al.* One-stage, limited-resection epilepsy surgery for bottom-of-sulcus dysplasia. *Neurology*, 2021, 97(2): e178-e190.
- 39 Young JJ, Coulehan K, Fields MC, *et al.* Language mapping using electrocorticography versus stereoelectroencephalography: a case series. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 84: 148-151.
- 40 Männlin J, San Antonio-Arce V, Reinacher PC, *et al.* Safety profile of subdural and depth electrode implantations in invasive EEG exploration of drug-resistant focal epilepsy. *Seizure*, 2023, 110: 21-27.
- 41 Talai A, Eschbach K, Stence NV, *et al.* Comparison of subdural grid and stereoelectroencephalography in a cohort of pediatric patients. *Epilepsy Research*, 2021, 177: 106758.
- 42 Gomes FC, Larcipretti ALL, Udoma-Udofa OC, *et al.* Stereoelectroencephalography versus subdural electrodes for invasive monitoring of drug-resistant epilepsy patients: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 2025, 129: 33-41.
- 43 Cockle E, Rayner G, Malpas C, *et al.* An international survey of SEEG cortical stimulation practices. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3): 1084-1095.

收稿日期: 2025-03-19 修回日期: 2025-05-29

## • 综述 •

# 神经炎症参与遗传性发育性癫痫性脑病发生发展的研究进展



胡春辉, 黄丹梅

福建省儿童医院 神经内科(福州 350014)

**【摘要】** 发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一组异质性癫痫疾病, 每 1000 名新生儿中, 其中 0.27 ~ 0.54 例患 DEE, 与遗传密切相关。遗传性 DEE 中已知的和绝大多数致病基因功能分为六大类: 离子通道、细胞器和细胞膜、生长和发育、突触、神经递质和受体、DNA 和 RNA、信号转导通路, 然而近期研究表明, 遗传性 DEE 可能存在炎症因子相关的一类调控基因和相关机制。星形胶质细胞和小胶质细胞激活参与了遗传性 DEE 中神经炎症的发生, 同时促炎细胞因子可影响神经胶质细胞与神经元交互, 导致并加重癫痫发作和癫痫病理相关的神经元损伤。靶向作用于遗传性 DEE 中神经炎症发生的源头机制, 如星形胶质细胞和小胶质细胞的激活, 从源头治疗干预, 有望作为遗传性 DEE 治疗新靶点。

**【关键词】** 发育性癫痫性脑病; 神经炎症; 星形胶质细胞激活

## Research progress on the involvement of neuroinflammation in the occurrence and development of genetic developmental and epileptic encephalopathy

HU Chunhui, HUANG Danmei

Department of Neurology, Fujian Children's Hospital, Fuzhou 350014, China

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

**【Abstract】** Developmental and epileptic encephalopathy (DEE) is a genetic neurological disease affecting 0.27–0.54 per 1 000 newborns, with a strong genetic association. Currently, the majority of known pathogenic genes in genetic DEE can be classified into six functional categories: ion channels, organelles and cell membranes, growth and development, synaptic function, neurotransmitters and receptors, DNA and RNA regulation, and signal transduction pathways. Emerging evidence suggests that inflammatory regulation may play a critical role in genetic DEE pathogenesis. Specifically, astrocyte and microglial activation contributes to neuroinflammation in genetic DEE, while pro-inflammatory cytokines disrupt neuron-glia interactions, exacerbating epileptic seizures and neuronal damage. Targeting the source mechanism of neuroinflammation in genetic DEE, such as the activation of astrocytes and microglia, and intervening from the source, is expected to be a new target for the treatment of genetic DEE.

**【Key words】** Developmental and epileptic encephalopathy; Neuroinflammation; Astrocyte activation

发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 是一组异质性癫痫疾病, 本身即可发育落后, 癫痫活动可干扰正常神经发育, 导致认知功能障碍、运动障碍和行为障碍, 发育落后也可独立于癫痫发作, 更强调遗传背景的影响<sup>[1]</sup>。DEE 在新生儿的患病率约为 0.27~0.54 例/1 000 人, 病死率高达 17% ~ 50%<sup>[2]</sup>。DEE 具有早期癫痫发

作, 药物控制不佳, 发育迟缓、停滞或倒退等特点。根据现有研究, DEE 的致病基因功能可分为六类, 分别是: 离子通道、细胞器和细胞膜、生长和发育、突触、神经递质和受体、DNA 和 RNA、信号转导通路<sup>[3]</sup>, 然而, 近期的研究表明, DEE 可能存在炎症因子相关的一类调控基因和相关机制<sup>[4]</sup>。癫痫患者血清和脑组织中细胞因子水平升高, 白细胞介素 (interleukin 1, IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 是与癫痫发病机制密切相关的促炎细胞因子, 通过释放激活母体内的炎症和免疫反应, 影响胎儿神经系统正常发育,

DOI: 10.7507/2096-0247.202504017

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2024J011114); 福建省卫生健康科技计划项目中青年骨干人才培养项目 (2024GGA066)

通信作者: 胡春辉, Email: huchunhui1989@126.com



而癫痫的发生则伴随神经炎症损伤和胶质细胞激活,与神经组织微环境中增加的强烈持续的炎症状态相关。因此,本文就神经炎症相关的遗传性发育性癫痫性脑病展开,针对其发生发展过程及机制研究进行综述,为临床诊治提供帮助。

## 1 癫痫发生发展的病理过程涉及神经炎症

癫痫发生发展的病理过程涉及神经元损伤、氧化应激增加、线粒体功能障碍、胶质细胞增生和功能障碍以及炎症变化等。神经炎症作为癫痫发病及癫痫病理过程的重要因素越来越受到重视,各种炎性因子、细胞因子、趋化因子,通过激活神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞等信号通路,引起突触传递及突触可塑性变化,参与癫痫的发生发展<sup>[5]</sup>。癫痫和炎症之间的关系从 50 年代后期开始建立,在 1958 年首次在 Rasmussen 脑炎伴癫痫的患者大脑中发现炎症的存在,随后在边缘叶脑炎中被报道<sup>[6]</sup>。传统观点认为,先天性免疫和大脑驻留细胞的激活在结构性癫痫中起着重要作用,而触发或维持炎症反应的适应性免疫则与癫痫发作或神经系统自身免疫性疾病有因果关系<sup>[6]</sup>。然而,免疫双臂产生的促炎和抗炎因子很可能参与神经炎症以驱动癫痫的发生。脑损伤、感染和自身免疫性疾病都可导致脑实质细胞和血脑屏障的激活。在初始损伤后,来自受损细胞的损伤信号或在全身感染期间遍布脑组织的损伤信号诱导炎症介质的转录上调,该炎症介质直接刺激神经元或神经胶质细胞信号通路激活或血脑屏障破坏,促使癫痫发生。危险相关分子模式诱导炎症介质的转录上调,导致脑内离子、谷氨酸稳态、神经递质释放和毒性介质产生功能障碍,促进神经元的异常同步化过度兴奋,导致癫痫的发生<sup>[6]</sup>。越来越多的证据表明神经炎症在人类癫痫中的作用,抑制炎症发生可改善并抑制癫痫发作<sup>[7-10]</sup>。

## 2 单基因变异相关遗传性 DEE 中神经炎症的发生

目前神经炎症的研究主要集中在获得性癫痫,如颅脑外伤、病毒性脑炎和其他损伤引起的继发性癫痫。近年来,遗传性癫痫及 DEE 中神经炎症的发生受到了关注,提示免疫系统和神经系统之间复杂关系,以及遗传、表观遗传和环境因素在神经发育中的重要相互作用,为遗传性癫痫、遗传性 DEE 的治疗观念打开了新窗口。

由激活的小胶质细胞和星形胶质细胞产生和

释放的促炎 IL-1 $\beta$  可通过靶向特定途径损害神经元可塑性,影响突触结构和功能,如白细胞介素-1 受体辅样蛋白 1 (interleukin-1 receptor accessory protein-like 1, IL1RAPL1)、2 型 K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> 共转运蛋白 (potassium-chloride cotransporter 2, KCC2) 和甲基 CpG 结合蛋白 2 (methyl-cpg-binding protein 2, MECP2), 提供了炎症和遗传突触之间的联系<sup>[11-13]</sup>。IL1RAPL1 是 IL-1 受体家族的一员,在大脑的兴奋性突触中选择性表达,编码 IL1RAPL1 的基因突变与智力障碍、自闭症谱系疾病和癫痫有关<sup>[12]</sup>。SLC12A5 编码的 KCC2 对氯离子稳态和神经元兴奋性很重要,其功能障碍会损害  $\gamma$ -氨基丁酸能抑制并导致神经元过度兴奋,导致婴儿游走性部分性癫痫发作<sup>[14]</sup>。MECP2 的致病变异与 Rett 综合征相关,研究表明与 MECP2 突变相关的免疫系统损伤可通过改变小胶质细胞、诱导外周持续性亚临床炎症状态以及过度氧化应激,促使疾病的进展<sup>[15, 16]</sup>。动物实验也表明孕期免疫系统激活可能影响神经元兴奋性和癫痫发作阈值。在小鼠中,孕 14 天母体,注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 可诱导后代血浆 IL-1 $\beta$  水平升高,癫痫发作明显。孕期免疫系统激活后癫痫发作易感性的增加与 KCC2 表达的延迟有关,导致细胞内高氯离子浓度持续存在,以及生理上“ $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 开关”从未成熟的去极化、兴奋性 GABA 反应延迟到成熟的抑制性超极化<sup>[17]</sup>。

在 PCDH19 基因突变相关女性癫痫伴丛集性发作,在其中 1 例患者中,使用大鼠海马切片的免疫组织化学分析也揭示了靶向神经元细胞质中未知表位的血清抗体,提示炎症参与了 PCDH19 基因突变相关女性癫痫伴丛集性发作的发病<sup>[18]</sup>。Trivisano 等认为 PCDH19 基因突变相关女性癫痫伴丛集性发作可能在外周类固醇生成缺陷<sup>[19]</sup>。Robin 等<sup>[20]</sup>报道 1 例 7 月龄女孩,在常规接种疫苗和随后炎症因子风暴之后出现新发难治性癫痫持续状态,基因检测诊断为 PCDH19 相关发育性癫痫性脑病,该患儿使用 5 种抗癫痫药物治疗,难以控制癫痫发作。在患儿外周血清中发现细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、IL-17、IL-1、IL-2 $\beta$  和 IL-8) 和脑脊液细胞因子 (IL-6 和 IL-13) 升高,使用生物制剂阿那白滞素 [5 mg/(kg·d) ~ 20 mg/(kg·d)] 治疗半个月,降低了细胞因子水平并减少了癫痫发作,至患儿 14 月龄时,维持服用 3 种抗癫痫发作药物和生酮饮食治疗癫痫发作控制,体现了遗传性难治性癫痫中神经炎症参与癫痫发病的新兴治疗方向,同时强调了治

表 1 单基因变异所致遗传性 DEE 相关神经炎症

基因	编码产物	功能
<i>IL-1<math>\beta</math></i>		
IL1RAPL1	IL1RAPL1	调节兴奋性突触的形成
SLC12A5	KCC2	维持神经元内低氯离子浓度, 确保抑制性信号传导
MECP2	MeCP2	参与调控神经发育、突触功能、神经递质调节
炎症因子风暴		
PCDH19	PCDH19	调控神经元迁移、突触形成及GABA信号传递
<i>TLR4</i>		
HCN1	HCN1	调控突触可塑性和信息整合, 增强抑制性突触传递
<i>TNF-<math>\alpha</math></i> 、 <i>IL-1<math>\beta</math></i> 、 <i>IL-6</i>		
GABRG2 (Q390X)	GABAAR $\gamma$ 亚基	抑制神经兴奋性
CDKL5	Ser/Thr 蛋白激酶	调控神经元迁移、突触可塑性及树突形态发生
COL4A2	COL4A2	构成IV型胶原网络的核心骨架, 赋予基底膜机械强度和滤过功能

疗时机的重要性<sup>[20]</sup>。

1型超极化激活的环腺苷酸门控通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1, HCN1)通道控制神经元兴奋性, 编码HCN1通道的基因突变与DEE有关<sup>[21, 22]</sup>。Frigerio等在大鼠侧脑室注射脂多糖触发了海马小胶质细胞中长期炎症反应, 进而显著降低了CA1锥体细胞中树突HCN1的活性, 发现神经炎症可能通过靶向特定的离子通道蛋白诱发获得性离子通道病<sup>[23]</sup>。

对GABRG2(Q390X)敲入小鼠和GABRG2敲除小鼠研究, 发现TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6等促炎细胞因子在GABRG2 Q390X敲入小鼠中升高, 而在GABRG2敲除小鼠中未升高, 且在癫痫发作前, 炎症因子已有升高。两种小鼠模型细胞因子表达差异的主要基础可能是慢性突变蛋白积累和内质网应激, 证明了遗传性癫痫的一种新的病理生理机制<sup>[24]</sup>。神经炎症的增加, 可作为离子通道基因突变相关的遗传性癫痫和获得性癫痫之间的联系, 将是遗传性癫痫的一个新的机制和治疗靶点。

在CDKL5基因突变相关的Rett综合征的患者血浆中存在亚临床慢性炎症状态<sup>[25, 26]</sup>。同时慢性木犀草素治疗可抑制神经炎症, 改善了CDKL5基因敲除小鼠的刻板运动、多动症状和记忆力<sup>[27]</sup>。此外, 星形胶质细胞中钙调神经磷酸酶缺乏的小鼠, 大约从5月龄开始出现自发癫痫发作, 并伴有脑内炎症特征<sup>[28]</sup>。

在结节性硬化病人手术切除的病变脑白质和灰质中发现补体C3表达显著上调, 补体因子与星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元共定位, 提示补

体通路的显著激活在结节性硬化发病中起着重要作用<sup>[29]</sup>。

在COL4A2基因变异相关婴儿癫痫性痉挛综合征患儿脑脊液中发现促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-6的升高, 并通过JAK/STAT通路激活促炎细胞因子的释放, 阻断JAK/STAT通路后, 促炎因子释放减少, 癫痫发作减轻<sup>[4]</sup>。总之, 以上研究均表明神经炎症在遗传性DEE发病中起重要作用, 减少炎症发生可能作为遗传性DEE治疗的新靶点。单基因变异所致DEE的促炎细胞因子编码产物及功能总结如表1。

### 3 遗传性 DEE 中神经胶质细胞激活与神经炎症相关, 可能作为源头治疗新靶点

脑内神经胶质细胞主要包括星形胶质细胞、小胶质细胞以及少突胶质细胞。脑内神经胶质细胞数量是神经元10倍, 总体积约占脑体积的一半, 没有轴突, 不产生动作电位, 终生具有分裂增殖能力。目前的抗癫痫药物主要通过抑制兴奋性神经传递或增强抑制性神经传递直接靶向作用于神经元, 可能会导致行为和精神方面等一些副作用, 而靶向作用于星形胶质细胞可能为控制癫痫发作提供一种新的治疗方法。

星形胶质细胞参与构成三方突触, 小胶质细胞参与构成四分突触, 参与调节突触信息传递、神经递质摄取储存、内环境稳态、神经炎症、血脑屏障通透性及能量代谢等。持续的星形胶质细胞激活, 称为星形胶质细胞增生症, 表现为胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达的上

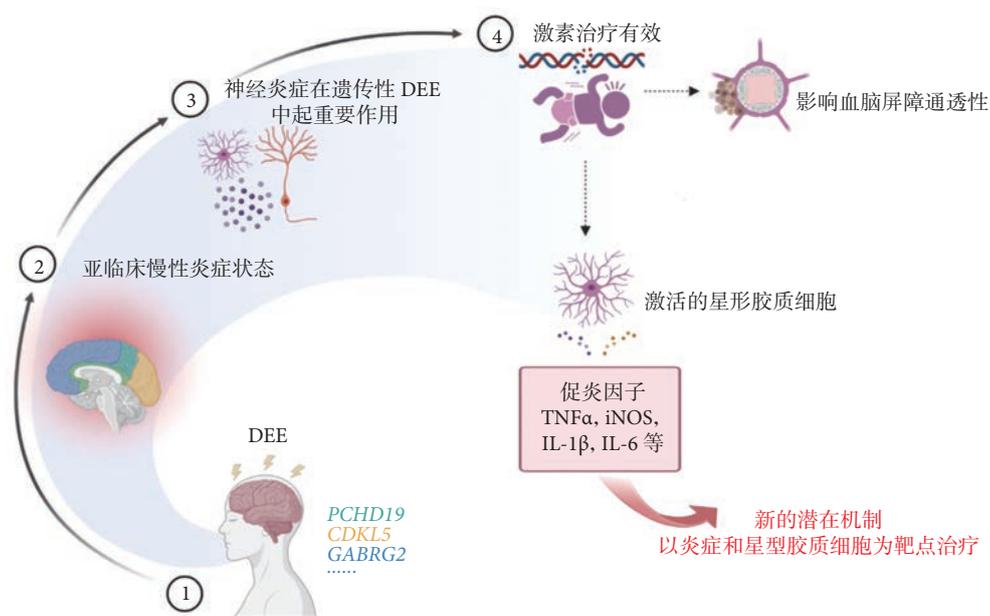


图 1 遗传性 DEE 靶向治疗新机制假说图

调,可以促进谷氨酸兴奋性毒性、缝隙连接改变和线粒体功能障碍,参与癫痫发病<sup>[30]</sup>。刺激星形胶质细胞导致神经元去极化延长和癫痫样放电<sup>[31]</sup>。星形胶质细胞可通过提高轴突起始段或郎飞氏节点附近腺苷浓度调节神经元的兴奋性,并可调控有髓轴突的传导速度,以全新的方式调控神经环路的功能<sup>[32]</sup>。星形胶质细胞中谷氨酰胺合成酶活性降低,会导致自发癫痫发作<sup>[33]</sup>。SCN8A N1768D 突变的 DEE 小鼠,自发性癫痫发作后,星形胶质细胞反应性增加,GFAP 表达增多,钾离子通道 Kir 4.1 敏感性降低,电流减少,削弱了缓冲钾离子的能力。同时谷氨酰胺合成酶的表达降低,导致谷氨酸不能被代谢,从而加重癫痫发作。这些改变仅在自发癫痫发作的 SCN8A N1768D 突变小鼠中观察到,而在癫痫发作之前未观察到。而 SCN8A N1768D 突变小鼠中小胶质细胞的形态在癫痫发作前后保持不变。表明星形胶质细胞处理钾离子和谷氨酸的能力缺陷可能加剧 SCN8A 相关 DEE 的发作<sup>[34]</sup>。在 SCN1A 突变导致的 Dravet 综合征小鼠中,在小鼠内嗅皮层和海马齿状回区域发现 GFAP 和 Iba1 表达增加,提示星形胶质细胞和小胶质细胞激活,进一步表明神经炎症参与了 Dravet 综合征的发病<sup>[35]</sup>。在癫痫大鼠中,过表达 COL4A2 突变体,发现该变异可导致癫痫发作加重,同时伴随星形胶质细胞激活和促炎细胞因子释放,通过阻断星形胶质细胞激活,发现促炎因子释放减少,癫痫发作减轻,提示星形胶质细胞激活可能作为遗传性 DEE 神经炎症

发生的源头治疗新靶点<sup>[4]</sup>。

使用腺病毒载体递送谷氨酸转运体-1 (glutamate transporter-1, GLT-1),靶向过表达 GLT1 可减少海人酸诱导的颞叶癫痫小鼠的癫痫发作,并减轻病理变化,体现了以星形胶质细胞为治疗靶点的谷氨酸摄取是一种很有前景的癫痫治疗策略<sup>[36]</sup>。在小鼠体内将反应性胶质细胞重编程为中间神经元可减少慢性癫痫发作<sup>[37]</sup>。研究表明,戊四氮 (pentylenetetrazol, PTZ) 点燃的大鼠癫痫模型反复癫痫发作降低了海马 CA1 区锥体神经元的突触可塑性,神经元的这种特性变化部分原因是由于神经胶质细胞的激活,而抑制神经胶质细胞对 PTZ 点燃的癫痫模型具有抗惊厥作用,可延缓突触可塑性的降低<sup>[38]</sup>。在成人颞叶内侧癫痫中,使用免疫荧光对手术切除颞叶内侧癫痫海马,结合神经干细胞培养和体外海马切片多电极记录,发现癫痫持续时间越长,神经元生成量急剧下降,星形胶质细胞生成的数量持续减少,同时颞叶内侧癫痫中未成熟神经元大多数不活跃,而每个颞叶内侧癫痫病例中均存在未成熟星形胶质细胞,其位置和活性取决于癫痫样活动,表明未成熟星形胶质细胞是持续调节成人神经元过度活动的潜在靶点<sup>[39]</sup>。总之,星形胶质细胞对 DEE 的发生发展、病理生理机制起重要作用,可能作为未来抗癫痫的靶点治疗基础<sup>[40]</sup>。通过上述文献总结,提出遗传性 DEE 靶向治疗新机制假说图 (图 1)。

基于我们自身前期研究结果,发现 COL4A2 变

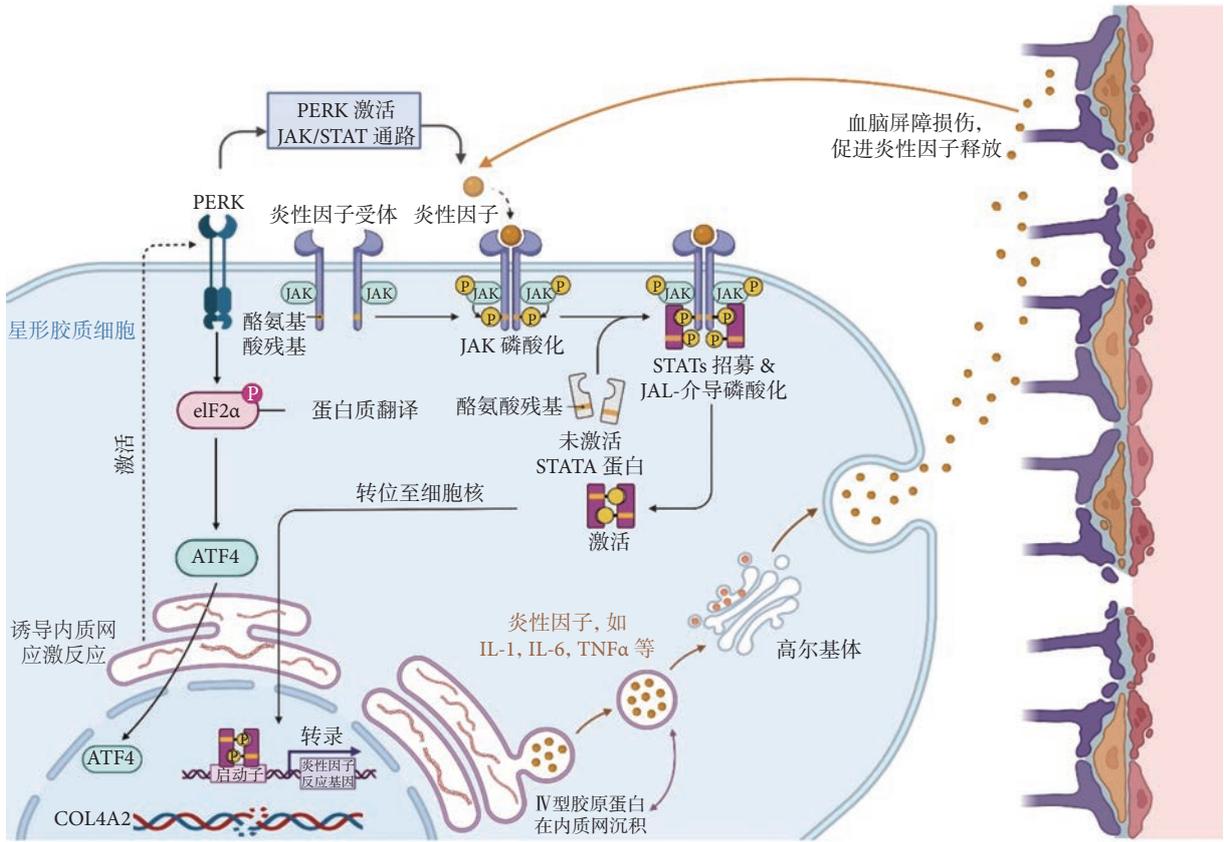


图2 遗传性 DEE 中星形胶质细胞激活与神经炎症相关机制假说图

异会导致 DEE 发病，并通过 JAK/STAT 通路促进星形胶质细胞激活和神经炎症发生，于是我们提出神经炎症作为遗传性 DEE 致病基因的第七大功能<sup>[4]</sup>，成为遗传性 DEE 的共性发病机制。但该类基因变异最初如何激活 JAK/STAT 通路介导神经炎症的发生，其源头机制尚不清楚。结合前期基础，我们提出 COL4A2 变异相关 DEE 炎症微环境假说（图 2），COL4A2 编码的 IV 型胶原蛋白，变异蛋白在内质网中沉积，会诱导高水平的内质网应激和 UPR 反应，促进炎症发生。在星形胶质细胞中，内质网应激可刺激 PERK 的激活和二聚化，使相互作用的 JAK 接近，进而使得 PERK 细胞质结构域磷酸化。之后，PERK/JAK 复合体通过 SH2 结构域依赖性相互作用招募 STAT，STAT 被 JAK 磷酸化，激活后驱动炎症基因（如 IL-6）表达，导致星形胶质细胞产生大量促炎细胞因子，之后促炎细胞因子的增多也会前馈影响内质网应激的星形胶质细胞，形成恶性循环。此外星形胶质细胞参与构成血脑屏障，星形胶质细胞活性的改变会导致血脑屏障功能的破坏，使得更多的促炎细胞因子释放。同时癫痫发作本身可诱导促炎细胞因子的产生，最终导致了 COL4A2 变异相关癫痫中炎症微环境的形成。

### 4 未来与展望

当下遗传性 DEE 中神经炎症相关机制研究的目标之一是系统性确定和阐明其发生发展中相互关联的炎症信号通路，明确 DEE 发生发展中神经炎症的神经生物学变化将有助于开发 DEE 新的生物标志物及干预治疗靶点。促炎细胞因子在改变神经胶质细胞神经元交互通路中起重要作用，可导致并加重癫痫发作和癫痫病理相关的神经元损伤。靶向作用于癫痫疾病修饰治疗过程涉及的神经炎症及免疫损伤治疗外，靶向癫痫中神经炎症的源头机制，如星形胶质细胞的激活，从源头控制加重癫痫发作和癫痫病理相关的神经元损伤等，更为重要。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

### 参考文献

- 1 Specchio N, Trivisano M, Aronica E, et al. The expanding field of genetic developmental and epileptic encephalopathies: current understanding and future perspectives. *Lancet Child Adolesc Health*, 2024, 8(11): 821-834.
- 2 Palmer EE, Howell K, Scheffer IE. Natural history studies and

- clinical trial readiness for genetic developmental and epileptic encephalopathies. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1432-1444.
- 3 Kaplan DI, Isom LL, Petrou S. Role of sodium channels in epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, 6(6): a022814.
  - 4 Hu C, Liu D, Wang H. Col4a2 mutations contribute to infantile epileptic spasm syndrome and neuroinflammation. *Int J Med Sci*, 2024, 21(9): 1756-1768.
  - 5 Terrone G, Balosso S, Pauletti A, *et al.* Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107742.
  - 6 Granata T, Fusco L, Matricardi S, *et al.* Inflammation in pediatric epilepsies: update on clinical features and treatment options. *Epilepsy Behav*, 2021, 17: 107959.
  - 7 McElroy PB, Liang LP, Day BJ, *et al.* Scavenging reactive oxygen species inhibits status epilepticus-induced neuroinflammation. *Exp Neurol*, 2017, 298(Pt A): 13-22.
  - 8 Barker-Haliski ML, Löscher W, White HS, *et al.* Neuroinflammation in epileptogenesis: insights and translational perspectives from new models of epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 3): 39-47.
  - 9 Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 459-472.
  - 10 Orsini A, Foadelli T, Costagliola G, *et al.* The role of inflammatory mediators in epilepsy Focus on developmental and epileptic encephalopathies and therapeutic implications. *Epilepsy Res*, 2021, 172: 106588.
  - 11 Tomasoni R, Morini R, Lopez-Atalaya JP, *et al.* Lack of IL-1R8 in neurons causes hyperactivation of IL-1 receptor pathway and induces MECP2-dependent synaptic defects. *Elife*, 2017, 6: e21735.
  - 12 Pozzi D, Menna E, Canzi A, *et al.* The communication between the immune and nervous systems: the role of IL-1 $\beta$  in synaptopathies. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 111.
  - 13 Yang CC, Lin CC, Jou MJ, *et al.* RTA 408 inhibits interleukin-1 $\beta$ -induced MMP-9 expression via suppressing protein kinase-dependent NF- $\kappa$ B and AP-1 activation in rat brain astrocytes. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2826.
  - 14 Kaila K, Price TJ, Payne JA, *et al.* Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(10): 637-654.
  - 15 Pecorelli A, Cordone V, Messano N, *et al.* Altered inflammasome machinery as a key player in the perpetuation of Rett syndrome oxinflammation. *Redox Biol*, 2020, 28: 101334.
  - 16 Pecorelli A, Cervellati C, Cordone V, *et al.* Compromised immune/inflammatory responses in Rett syndrome. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 100-106.
  - 17 Corradini I, Focchi E, Rasile M, *et al.* Maternal immune activation delays excitatory-to-inhibitory gamma-aminobutyric acid switch in offspring. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(8): 680-691.
  - 18 Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, *et al.* Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure*, 2015, 27: 1-5.
  - 19 Trivisano M, Lucchi C, Rustichelli C, *et al.* Reduced steroidogenesis in patients with PCDH19-female limited epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(6): e91-e95.
  - 20 Varughese RT, Karkare S, Poduri A, *et al.* Child neurology initial presentation of PCDH19-related epilepsy with new-onset refractory status epilepticus and treatment with anakinra. *Neurology*, 2022, 99(5): 208-211.
  - 21 Marini C, Porro A, Rastetter A, *et al.* HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond. *Brain*, 2018, 141(11): 3160-3178.
  - 22 Magri S, Taroni F, Costa C, *et al.* HCN ion channels and accessory proteins in epilepsy: genetic analysis of a large cohort of patients and review of the literature. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 49-58.
  - 23 Frigerio F, Flynn C, Han Y, *et al.* Neuroinflammation alters integrative properties of rat hippocampal pyramidal cells. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(9): 7500-7511.
  - 24 Shen W, Poliquin S, Macdonald RL, *et al.* Endoplasmic reticulum stress increases inflammatory cytokines in an epilepsy mouse model Gabrg2 +/Q390X knockin: a link between genetic and acquired epilepsy? *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2301-2312.
  - 25 Cortelazzo A, de Felice C, Leoncini S, *et al.* Inflammatory protein response in CDKL5-Rett syndrome: evidence of a subclinical smouldering inflammation. *Inflamm Res*, 2017, 66(3): 269-280.
  - 26 Galvani G, Mottotese N, Gennaccaro L, *et al.* Inhibition of microglia overactivation restores neuronal survival in a mouse model of CDKL5 deficiency disorder. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 155.
  - 27 Tassinari M, Mottotese N, Galvani G, *et al.* Luteolin treatment ameliorates brain development and behavioral performance in a mouse model of CDKL5 deficiency disorder. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8719.
  - 28 Tapella L, Dematteis G, Ruffinatti FA, *et al.* Deletion of calcineurin from astrocytes reproduces proteome signature of Alzheimer's disease and epilepsy and predisposes to seizures. *Cell Calcium*, 2021, 100: 102480.
  - 29 Gruber VE, Luinenburg MJ, Colleselli K, *et al.* Increased expression of complement components in tuberous sclerosis complex and focal cortical dysplasia type 2B brain lesions. *Epilepsia*, 2022, 63(2): 364-374.
  - 30 Kumamoto T, Tsurugizawa T. Potential of multiscale astrocyte imaging for revealing mechanisms underlying neurodevelopmental disorders. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 10312.
  - 31 Binder DK, Steinhäuser C. Astrocytes and epilepsy. *Neurochem Res*, 2021, 46(10): 2687-2695.
  - 32 Lezmy J, Arancibia-Cárcamo IL, Quintela-López T, *et al.* Astrocyte Ca(2+)-evoked ATP release regulates myelinated axon excitability and conduction speed. *Science*, 2021, 374(6565): eabh2858.
  - 33 Farina MG, Sandhu MRS, Parent M, *et al.* Small loci of astroglial glutamine synthetase deficiency in the postnatal brain cause epileptic seizures and impaired functional connectivity. *Epilepsia*, 2021, 62(11): 2858-2870.
  - 34 Thompson JA, Miralles RM, Wengert ER, *et al.* Astrocyte reactivity in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open*, 2022, 7(2): 280-292.
  - 35 Goisic RC, Chiavegato A, Gomez-Gonzalo M, *et al.* GABA tonic currents and glial cells are altered during epileptogenesis in a mouse model of Dravet syndrome. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 919493.
  - 36 Peterson AR, Garcia TA, Cullion K, *et al.* Targeted overexpression of glutamate transporter-1 reduces seizures and attenuates pathological changes in a mouse model of epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2021, 157: 105443.
  - 37 Lentini C, d'Orange M, Marichal N, *et al.* Reprogramming reactive glia into interneurons reduces chronic seizure activity in a mouse

- model of mesial temporal lobe epilepsy. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2104-2121. e10.
- 38 Tavassoli Z, Giahi M, Janahmadi M, *et al.* Glial cells inhibition affects the incidence of metaplasticity in the hippocampus of Pentylentetrazole-induced kindled rats. *Epilepsy Behav*, 2022, 135: 108907.
- 39 Ammothumkandy A, Ravina K, Wolseley V, *et al.* Altered adult neurogenesis and gliogenesis in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Neurosci*, 2022, 25(4): 493-503.
- 40 Vezzani A, Ravizza T, Bedner P, *et al.* Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(12): 707-722.

收稿日期: 2025-04-27 修回日期: 2025-05-29

# 地西洋鼻喷雾剂：临床应用与研究进展



王品淳, 马欣楠, 陆叶婷, 潘圣洁, 徐敏, 胡小伟

苏州大学附属第一医院 神经内科 (苏州 215006)

**【摘要】** 癫痫丛集性发作是一种需紧急干预的严重癫痫形式, 传统苯二氮卓类药物因给药方式限制难以满足院外急救需求。地西洋鼻喷雾剂作为一种新型鼻腔给药制剂, 通过鼻粘膜快速吸收, 避免首过代谢, 生物利用度与直肠凝胶相当, 且起效更快。地西洋鼻喷雾剂在治疗癫痫丛集性发作及长时程发作 ( $\geq 5$  min) 中均表现出高效性, 首剂控制率达 87.4%, 第二剂使用率低 (12.6%), 且未观察到心肺抑制等严重不良反应。地西洋鼻喷雾剂长期使用无耐受性, 癫痫发作间隔显著延长 (12.2 d 延长至 25.7 d), 患者生活质量提升, 非侵入鼻腔给药便捷安全, 适用不同性别/年龄 ( $\geq 6$  岁)/过敏史及合并用药人群。综上, 地西洋鼻喷雾剂为丛集性癫痫发作及长时程癫痫发作提供高效、安全且社会接受度高的院外急救方案, 未来有望成为癫痫急救标准化治疗的重要组成部分。

**【关键词】** 丛集性癫痫发作; 长时程发作; 地西洋鼻喷雾剂; 安全性; 有效性; 发作间隔时间

## Diazepam nasal spray: clinical applications and research advances

WANG Pinchun, MA Xinnan, LU Yeting, PAN Shengjie, XU Min, HU Xiaowei

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: HU Xiaowei, Email: huxiaowei@suda.edu.cn

**【Abstract】** Seizure clusters, a severe form of epilepsy requiring urgent intervention, are challenging to manage in out-of-hospital settings due to limitations of traditional benzodiazepine administration routes. Diazepam nasal spray (DZP-NS), a novel intranasal formulation, achieves rapid absorption through the nasal mucosa, bypassing first-pass metabolism, with bioavailability comparable to rectal gel and faster onset. Clinical studies demonstrate its high efficacy in treating seizure clusters and prolonged seizures ( $\geq 5$  minutes), with an initial control rate of 87.4% and low second-dose utilization (12.6%). No severe adverse reactions, such as cardiorespiratory depression, were observed. Long-term use (12 months) showed no tolerance development, significantly extending seizure intervals (SEIVAL) (from 12.2 to 25.7 days) and improving quality of life scores, particularly in "epilepsy-related concerns" and "social functioning" domains. The non-invasive delivery method was favored by over 80% of patients and healthcare providers for its convenience compared to rectal administration. Subgroup analyses confirmed consistent safety and efficacy across genders, ages, concomitant medications (including cannabidiol), and patients with allergy histories. In conclusion, DZP-NS provides an efficient, safe, and socially accepted out-of-hospital rescue therapy for seizure clusters, positioning it as a potential cornerstone in standardized epilepsy emergency care.

**【Key words】** Seizure clusters; Prolonged seizures; Diazepam nasal spray; Safety; Efficacy; Seizure intervals

癫痫丛集性发作 (seizure cluster, SC), 亦称急性重复性癫痫发作, 是一种临床较常见的癫痫发作形式。目前国际抗癫痫联盟尚未对 SC 给出正式定义, 但已提出多种可能的定义, 包括 24 h 内 3 次或以上癫痫发作且发作间期  $< 8$  h, 24 h 内 2 次或以上癫痫发作, 48 h 内 2 ~ 4 次癫痫发作, 或 4 h 内 2 次全面性癫痫发作或 3 次复杂部分性癫痫发作<sup>[1, 2]</sup>。

其国内定义为成人在 24 h 内 (儿童在 12 h 内) 出现 3 次或以上癫痫发作, 且发作间期  $\leq 8$  h, 发作间意识可恢复正常水平<sup>[3]</sup>。SC 与住院、癫痫持续状态等严重临床结局密切相关, 并对患者的独立性、情绪和日常生活造成负面影响<sup>[4, 5]</sup>。因此, 对 SC 的有效治疗显得尤为重要。

苯二氮卓类药物因其在 SC 治疗中的有效性, 而在全世界范围内被广泛接受<sup>[6]</sup>。然而, 这些药物通常需要在医院环境中由专业人员通过静脉注射 (如劳拉西泮和地西洋)、肌肉注射 (如咪达唑仑)



或直肠给药等方式进行。院外给药方式包括口服、含服苯二氮卓类药物或口腔粘膜给药等<sup>[7]</sup>。2020年,美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准地西洋鼻喷雾剂(diazepam nasal spray, DZP-NS)用于治疗 $\geq 6$ 岁癫痫患者的间歇性、刻板性癫痫频繁发作活动,为SC的治疗提供新的选择<sup>[8]</sup>。

近年来,多项临床试验研究显示,DZP-NS可以成为SC治疗中传统途径的有效替代方案<sup>[1, 9-12]</sup>。此外,DZP-NS在治疗其它不同类型的癫痫发作,如长时程癫痫发作和非SC的癫痫强直阵挛发作中也表现出了良好的有效性和安全性。本综述旨在通过系统地回顾相关文献,为DZP-NS在临床上的更好应用提供参考。

## 1 资料与方法

为对DZP-NS的最新文献进行叙述性综述,作者在Pubmed数据库中进行系统的文献检索。检索策略如下:("diazepam"[MeSH Terms] OR "diazepam"[All Fields] OR "diazepam s"[All Fields]) AND ("nasal sprays"[MeSH Terms] OR ("nasal"[All Fields] AND "sprays"[All Fields]) OR "nasal sprays"[All Fields] OR ("nasal"[All Fields] AND "spray"[All Fields]) OR "nasal spray"[All Fields]),检索时间限制为2000年至2025年,语言限制为英文文献,共检索得55篇文献。通过对标题和摘要的审查进行筛选,排除非DZP-NS的研究、非英文文献、实验设计及综述。

最终纳入24篇文献(表1)。作者重点对包括一期、二期、三期临床试验在内的论文进行评估,以确定药物的疗效、安全性、患者接受度等。通过这一系统的文献综述,我们旨在为DZP-NS在SC治疗中的应用提供科学依据和实践指导。

## 2 结果

### 2.1 地西洋鼻喷雾剂的药代动力学和药理学的机制

研究表明,鼻内给药可以通过细胞内运输(通过轴突转运直接转运至中枢神经系统)和细胞外运输(通过鼻腔血管)两种形式抵达大脑<sup>[13, 14]</sup>。动物实验研究中,通过对比静脉注射和鼻腔给药的方式,探讨地西洋在大鼠和兔子体内的药代动力学及大脑摄取情况。结果表明,无论是静脉注射还是鼻内给药,地西洋均能迅速被吸收进入全身循环,并均匀分布至脑组织的不同区域<sup>[15]</sup>。亲脂性地西洋分子

在鼻内给药后主要从血液通过血脑屏障到达大脑,没有明显的经嗅上皮细胞的直接鼻-脑转运。

为进一步评估DZP-NS的药代动力学,两项一期临床实验将其与已获准用于治疗SC的抢救疗法——地西洋直肠凝胶(DZP-RG)进行比较。一项由24例健康成人参加的一期开放标签交叉研究,通过连续采样测量血浆中DZP及其代谢物的浓度,来评估不同剂量的DZP-NS相对于直肠凝胶的生物利用度。结果显示,表明两种制剂的生物利用度相当<sup>[16]</sup>。另一项由48例健康成年参加的一期、开放标签、随机交叉研究显示,DZP-NS的吸收速度较快,变异性小,且生物利用度与DZP-RG相当,进一步证实DZP-NS在给药便捷性和药物吸收方面的优势<sup>[17]</sup>。另外,癫痫发作与否对DZP-NS的药代动力学影响不大,因此在发作期和非发作期均可使用<sup>[18]</sup>。药代动力学研究还揭示DZP-NS的吸收特性受食物摄入的显著影响。2023年的一项随机、开放标签、交叉研究强调在使用DZP-NS时,应尽可能在患者空腹情况下进行给药,以确保药物的有效吸收和快速起效<sup>[19]</sup>。

DZP-NS的药理学作用,主要通过变构调节中枢神经系统中的 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)受体,增加GABA与受体的结合及增加大脑中的GABA水平来抑制癫痫发作<sup>[7]</sup>。DZP-NS的配方包含苯甲醇、无水乙醇、维生素E和正十二烷基 $\beta$ -d-麦芽糖苷<sup>[20]</sup>。后者是一种非离子表面活性剂,作为吸收促进剂,促进地西洋的粘膜吸收,增大跨粘膜生物利用度;维生素E则用于促进地西洋的非水溶性,同时还有助于促进鼻粘膜损伤的愈合<sup>[7, 21]</sup>。

因此,与传统的DZP-RG等给药方式相比,DZP-NS具有多方面的优势。首先,鼻喷雾剂的起效快且具有良好的安全性,不良反应少。鼻粘膜丰富的血管网络使得药物能够迅速吸收,起效快,给药后4 min内即可观察到脑电图变化<sup>[22]</sup>。同时,鼻内给药途径方便快捷,易于在癫痫发作期间给药,不需要患者配合,相比口服和口腔粘膜给药途径,误吸、咬伤等风险较低;相比直肠途径更易被社会接受<sup>[23, 24]</sup>。由于许多癫痫发作在院外,例如在家中或公共场所,便捷的给药途径对治疗至关重要。最后,鼻内给药还避免首过肝脏代谢,提高药物的生物利用度<sup>[1, 25]</sup>。DZP-NS为紧急情况下的院外癫痫急救提供传统用药以外的替代方案。

### 2.2 地西洋鼻喷雾剂对SC的治疗

#### 2.2.1 对SC的治疗效果 DZP-NS作为一种新型

表 1 地西洋鼻喷雾剂的临床试验及其结果

作者	主题	年份	设计	受试者	结果	结论	参考文献
Henney HR 等	DZP-NS与直肠凝胶的药代动力学比较	2014	一期开放标签交叉研究	24例健康成人	两种制剂的血浆地西洋浓度曲线相似, 生物利用度接近	DZP-NS与直肠凝胶生物利用度相当, 速度更快	[16]
Hogan RE 等	DZP-NS与口服/直肠给药的安全性与生物利用度	2020	一期开放标签随机交叉研究	48例健康成人	DZP-NS与DZP-RG的T <sub>max</sub> 相似(均稍慢于口服)口服地西洋变异性最低, DZP-NS次之, DZP-RG最高	鼻内地西洋吸收速度快, 变异性低, 生物利用度与直肠凝胶相当, 适合急救使用。	[17]
Hogan RE 等	癫痫发作期与非发作期的DZP-NS药代动力学	2020	一期开放标签研究	49例癫痫患者	发作期C <sub>max</sub> =164 ng/mL, 非发作期C <sub>max</sub> =189 ng/mL; 发作期AUC <sub>0-4h</sub> =532 h·ng/mL, 非发作期AUC <sub>0-4h</sub> =615 h·ng/mL发作期与非发作期的C <sub>max</sub> 、T <sub>max</sub> 、AUC无显著差异	DZP-NS适用于发作期和非发作期	[18]
Rogawski MA 等	食物对DZP-NS药代动力学的影响	2023	随机开放标签交叉研究	20例健康成人	进食条件下C <sub>max</sub> 降低48% (196±58 ng/mL vs. 空腹378±106 ng/mL); AUC 0-4h减少57% (进食228±98 ng·h/mL vs. 空腹532±313 ng·h/mL) 峰值时间延迟	食物显著减少并延迟DZP-NS吸收, 推荐空腹给药以优化吸收	[19]
Penovich P 等	患者与照护者对DZP-NS的使用体验	2021	三期开放标签安全性研究亚组分析	163例患者	78.58%的患者使用地西洋鼻喷雾剂后非常愿意在家外进行活动, 59.4%患者在用药后1h内恢复日常活动	DZP-NS改善患者生活质量与自我管理能力	[25]
Miller I 等	DZP-NS长期安全性中期分析	2021	三期开放标签安全性研究(中期)	175例患者 (158例接受治疗)	16.5%的患者发生治疗相关TEAE, 第二次用药比例12.6%, 总体保留率82.9%	DZP-NS长期安全性良好	[26]
Wheless JW 等	DZP-NS三期安全性研究的最终结果	2021	三期开放标签长期安全性研究	163例患者	共4 390次给药, 53.4%患者每个月1~2次, 7.9%患者出现鼻腔刺激, 无严重TEAE	DZP-NS安全有效, 适用于长期使用	[27]
Misra SN 等	DZP-NS快速终止癫痫丛集的队列分析	2024	事后队列分析	3 225次癫痫事件	给药至发作终止的中位时间: 早期组2min, 延迟组10min; 总发作时间减少76%	支持DZP-NS作为急救首选	[29]
Misra SN 等	DZP-NS对癫痫发作间隔(SEIVAL)的长期影响	2022	事后分析	163例患者	SEIVAL从第1阶段12.2d增至第4阶段25.7d (P<0.01)	DZP-NS可能改善癫痫自然病程	[31]
Wheless JW 等	DZP-NS的性别差异分析	2024	事后亚组分析	163例患者(男74, 女89)	女性第二剂使用率14.7% vs. 男性9.4% (P>0.05), SEIVAL增长无性别差异	性别不影响DZP-NS的临床应用	[32]
Segal EB 等	DZP-NS在长期使用苯二氮卓类药物患者中的安全性	2021	亚组分析	119例合并苯二氮卓使用者	长期苯二氮卓组TEAE发生率80% vs. 未合并组61.5%, 第二剂使用率11.1% vs. 10.3%	合并用药不降低DZP-NS疗效	[33]
Tarquinio D 等	DZP-NS在儿童发育性癫痫性脑病中的安全性	2023	亚组分析	儿童患者(未明确病例数)	所有儿科发育性癫痫性脑病患者TEAE发生率为89.1%, 均为轻度中度	支持DZP-NS在儿童患者中的使用	[34]
Tarquinio D 等	DZP-NS在儿童与青少年中的安全性	2022	长期安全性研究子分析	儿童与青少年患者(未明确病例数)	6~11岁亚组(91.1%, 40.0%) 和12~17岁亚组(81.8%, 30.3%) 报告的TEAE和严重TEAE的比例相似	DZP-NS适用于儿科人群	[35]
Cascino GD 等	DZP-NS耐受性分析	2021	长期开放标签研究子分析	163例患者	12个月内无剂量递增需求 (P>0.05)	DZP-NS可重复使用	[36]

续表 1

作者	主题	年份	设计	受试者	结果	结论	参考文献
Cascino GD 等	DZP-NS第二剂 4h内给药的安全性	2022	人群药代动力学分析	4390次给药事件	第二剂预计最大血浆浓度 (C <sub>max</sub> ) 将增加约 65%, 与单次剂量相比, AUC预计增加约两倍	支持必要时快速重复给药	[37]
Sperling MR 等	DZP-NS第二剂 24h内使用的有效性	2022	事后分析	485次第二剂使用事件	48.7%的患者24h内使用第二剂, 12.6%的丛集性癫痫发作24h内使用第二剂	推荐第二剂作为急救补充	[38]
Cramer JA 等	DZP-NS对患者生活质量的影响	2022	生活质量评估子研究	163例患者	提供 ≥ 1 个时间点数据的患者的QOLIE-31-P平均总分增加了 5.2, 在所有时间点提供数据的患者的平均总分增加了 2.2, 社会功能子量表提升最显著	DZP-NS改善社会功能与发作担忧	[39]
Misra SN 等	DZP-NS自我施用的疗效	2024	队列分析	自行给药患者 (未明确病例数)	自我给药组SEIVAL延长与总人群相似	自我给药可行且有效	[40]
Fountain NB 等	癫痫丛集的昼夜节律模式	2024	事后分析	患者日记数据	局灶性丛集高峰在19:19, 全面性在04:46; 第二剂白天使用率 56.5%, 多于晚上 (P=0.004)	DZP-NS全天候适用	[41]
Liow K 等	DZP-NS不同时段给药的安全性	2024	事后分析	未明确	第二剂白天使用率56.5%, 多于晚上43.5% (P=0.004)	支持任何时间使用 DZP-NS	[42]
Vazquez B 等	季节性过敏对 DZP-NS疗效的影响	2021	亚组分析	62例过敏史患者	过敏组与非过敏组第二剂使用率分别为11.3% vs. 12.1% (P>0.05)	季节性过敏患者可安全使用	[43]
Peters JM 等	大麻二酚 (CBD) 对DZP-NS的影响	2023	亚组分析	23例高纯度 CBD使用者, 21例接受了另一种形式的 CBD	高纯度CBD组TEAE发生率 91.3% vs. 其他CBD组90.5% vs. 对照组79.0%	支持CBD与DZP-NS联用	[44]
Jarrar R 等	DZP-NS对长时程癫痫发作的疗效	2024	事后回顾性分析	发作 ≥ 5min 的患者	发作持续时间中位数15min, 第二剂使用率9.3%	DZP-NS对延迟治疗有效	[45]
Sperling MR 等	DZP-NS在全面性强直阵挛发作中的可行性	2014	开放标签研究	78例住院患者	65%患者12h内无再发作, 中位 T <sub>max</sub> 为45min	DZP-NS耐受性良好	[46]

治疗手段, 在治疗 SC 中, 展现出显著的效果。在下面的研究中, SC 被定义为包括初始发作后 24 h 内的任何另外一次癫痫发作。一项三期开放标签安全性研究 (NCT02721069) 的中期结果中, DZP-NS 展现出较高的疗效和安全性<sup>[26]</sup>。该研究招募年龄在 6 ~ 65 岁、需要苯二氮卓类药物抢救的 SC 患者, 并根据每月平均用药次数分为不同亚组。结果显示, 在 175 例入组患者中, 有 158 例接受至少一次 DZP-NS 治疗。安全性评估显示, 最常见的治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TEAE) 为鼻部不适, 未观察到明显的鼻腔刺激或嗅觉变化。在有效性方面, 有效性的替代指标第二次用药比例较低, 表明药物较高的有效性。药物的总体保留率为 82.9%, 与使用频率无显著相关。

该研究 (NCT02721069) 最终结果进一步证实

DZP-NS 的有效性和安全性<sup>[27]</sup>。共纳入 163 例患者, 其中 117 例完成为期 12 个月的治疗。81.6% 的患者用药时间 ≥ 12 个月, 共使用 4390 次 DZP-NS, 其中 53.4% 的患者每个月平均使用 1 ~ 2 次剂量, 41.7% 的患者每月平均使用 2 ~ 5 次剂量, 4.9% 的患者每月平均使用 5 次以上剂量。安全性评估显示, 未观察到与治疗相关的严重 TEAE, 最常见的可能的 TEAE 包括鼻部不适 (6.1%)、头痛 (2.5%) 等, 仅有 7.9% 的患者出现鼻腔刺激症状, 无相关嗅觉变化。有效性指标方面, 仅 12.6% 的 SC 使用第二次剂量, 表明药物在大多数情况下均能有效控制发作。

**2.2.2 早期使用对 SC 治疗的意义** 早期使用 DZP-NS 对 SC 的治疗具有重要意义<sup>[28]</sup>。对上述三期临床试验进行的进一步数据分析表明, 早期

DZP-NS 治疗有助于加速 SC 的缓解速度,这与早期使用苯二氮卓类药物治疗 SC 的重要性相一致。该分析采用从癫痫发作起始至地西洋给药的时间作为关键指标。结果显示,在 4 466 次观察中,有 3 225 次符合分析标准。总体来看,从癫痫发作开始至给药的中位时间为 2.0 min,从给药至癫痫发作终止的中位时间为 3.0 min,而癫痫发作的总持续时间中位数为 7.0 min。对于治疗持续时间小于 5.0 min 的 SC,从给药至发作终止的中位时间缩短至 2.0 min,总发作持续时间的中位数也减少至 4.0 min<sup>[29]</sup>。相比之下,治疗时间  $\geq 5.0$  min 的 SC,从给药至癫痫发作终止的中位时间延长至 10.0 min,癫痫发作总持续时间的中位数则增加至 23.0 min。

因此一旦发现 SC,应立即治疗。最近,一个专家工作组建议将癫痫丛集定义为“与个体患者通常的癫痫发作模式相比,癫痫发作频率异常增加”。这个拟议的定义不包括以前定义中具体的癫痫发作次数(例如  $\geq 2$  次)和时间区间(例如,24 h)<sup>[30]</sup>。目前 FDA 批准的用于 SC 患者的按需癫痫药物的处方信息中,并没有具体说明癫痫发作的次数或 SC 的时间限制,而是患者特定的“刻板表现”判断 SC 并用药。上述共识和使用说明支持 SC 的早期治疗。

**2.2.3 地西洋鼻喷雾剂对长期自然病程的影响** DZP-NS 在治疗 SC 中的长期影响,在一项对上述三期临床试验的事后分析中得到深入探讨。这项研究关注于癫痫发作间隔(seizure interval, SEIVAL),即 SC 之间的时间间隔,并评估其与 DZP-NS 紧急治疗之间的关联。研究对象为年龄在 6~65 岁之间的患者,在为期 12 个月的治疗期间(共分为 4 个阶段),根据患者的年龄和体重进行 DZP-NS 治疗,并进行随访。研究结果显示,在 163 例接受治疗的患者中,122 例患者在第一阶段和后续一个或多个阶段(第 2~4 阶段甚至更久)出现 SEIVAL。这些患者中,相比第 1 阶段,后续所有时间阶段中 SEIVAL 均有所增加( $P \leq 0.001$ )。在第 1~4 期(全程 360 d)的每个阶段都有一个或多个 SEIVAL 的研究队列( $n=76$ )中,平均 SEIVAL 从 12.2 d(第 1 期)显著增加( $P < 0.01$ )到 25.7 d(第 4 期)<sup>[31, 32]</sup>。这种 SEIVAL 模式的增加不受年龄组别、治疗时间长短以及同时用药变化的影响。此外,在成人癫痫患者中,生活质量评分随着 SEIVAL 的增加而保持稳定。这一发现具有重要意义,因为它表明在一项为期 12 个月的三期安全性研究中,使用 DZP-NS 治

疗 SC 的患者,其 SEIVAL 值普遍有所提高。SC 间隔时间的延长可能反映间歇性急救治疗之前未被认识到的有益结局。

**2.2.4 地西洋鼻喷雾剂治疗 SC 的安全性和不良反应** 关于 DZP-NS 的临床试验均证明其安全性。DZP-NS 和 DZP-RG 的安全性相似<sup>[27]</sup>。DZP-NS 主要不良反应包括嗜睡和鼻部不适等。在一项纳入 48 例受试者、将 DZP-NS 与 DZP-RG、口服地西洋进行比较的一期临床试验中<sup>[17, 18]</sup>,共发生 135 例突发 TEAE,其中 131 例 TEAEs 被认为是轻度的(42 例受试者,91.3%),4 例 TEAEs 被认为是中度的(4 例受试者,8.3%),没有 TEAEs 被认为是严重的。最常报告的 TEAE 是在地西洋鼻腔喷雾治疗中出现的嗜睡,占 56.5%(26/46),在 DZP-RG 治疗中出现的嗜睡占 89.1%(41/46),在地西洋口服治疗中出现的嗜睡占 82.6%(38/46)<sup>[33]</sup>。大多数受试者在用药后的任何时间点均未观察到鼻腔刺激症状,评分均未超过 2 分(“轻微出血,1 min 内停止”)。根据不良事件报告和嗜睡评分(程度和持续时间)判断,接受 DZP-NS 的受试者比接受 DZP-RG 或口服地西洋的受试者经历更少的嗜睡和镇静<sup>[17]</sup>。

DZP-NS 三期临床试验(NCT02721069)的最终结果进一步证实 DZP-NS 的安全性。共纳入 163 例患者,其中 117 例完成为期 12 个月的治疗,未观察到与治疗相关的严重 TEAE,最常见的可能与治疗有关的 TEAE 包括鼻部不适(6.1%)、头痛(2.5%)等,仅有 7.9% 的患者出现鼻腔刺激症状,无相关嗅觉变化<sup>[27]</sup>。同时,一项对三期临床试验结果的事后分析验证 DZP-NS 在发育性癫痫性脑病患者亚组的安全性和有效性<sup>[34]</sup>。类似地,另一项事后分析验证 DZP-NS 在青少年中首剂和第二剂使用的安全性<sup>[35]</sup>。

**2.2.5 地西洋鼻喷雾剂治疗 SC 患者的耐受性** 一项长期、第三阶段、开放标签的安全性研究及其探索性分析显示,长期使用 DZP-NS 并不会导致耐受性的产生。该研究对患者和医护人员进行培训,确保他们按照规定的剂量和时间间隔(5、10、15 或 20 mg,根据年龄和体重给药,必要时可在 4~12 h 后使用第二剂)正确使用药物。没有统计学证据表明长期使用 DZP-NS 会产生耐受性<sup>[36]</sup>。

**2.2.6 地西洋鼻喷雾剂短时间内第二剂使用的有效性和安全性** SC 常在 24 h 内出现 3 次及以上的发作。地西洋鼻喷雾剂(DZP-NS)作为一种用于急性治疗 SC 的药物,其第二剂使用时的有效性和安全性也成为临床关注的焦点。一项人群分析研究

DZP-NS 在首次给药后 0~4 h 内再给药的安全性和药代动力学特征。该分析比较  $\leq 4$  h 内接受  $\geq 1$  次第二次剂量与首次剂量后  $>4$  h 内接受所有第二次剂量的患者的治疗突发 TEAE、严重 TEAE 和治疗相关 TEAE 的发生率。结果显示,在首次给药后 4 h 内给药 DZP-NS 第二次剂量的安全性和药代动力学特征与首次给药的相关特征一致<sup>[37]</sup>。

一项长期、第三阶段、开放标签、重复剂量安全性研究的探索性分析也评估首次用药后 24 h 内第二次用药的使用情况以及可能减少癫痫发作次数的有效性。结果显示,使用第二剂是安全有效的<sup>[38]</sup>。这对于在首次治疗后 4 h 内复发的 SC 患者来说可能非常重要,他们可能会从立即再治疗中获益,以降低发展为癫痫持续状态的风险。同时,第二剂的使用也有助于优化医疗保健利用率,减少急诊室的使用和住院治疗。

**2.2.7 患者生活质量与患者体验** SC 是一种对患者生活质量产生显著影响的严重病症。DZP-NS 的三期安全性研究 (NCT02721069) 评估 DZP-NS 治疗 SC 成年患者的生活质量变化。研究纳入年龄在 6~65 岁之间的患者,并通过填写癫痫患者生活质量 (quality of life in epilepsy, QOLIE)-31-P 表来量化。经过 12 个月的治疗观察,患者的 QOLIE-31-P 平均得分在不同时间点上保持稳定或有所提高。“癫痫发作担忧”和“社会功能”两个子量表的平均值上升幅度最大,在减少癫痫发作担忧和提高社会功能方面取得显著进步。自行施用 DZP-NS 的患者的总体得分以及癫痫发作担忧和社会功能分量表得分较高,这表明自行使用可能会更好地控制癫痫发作<sup>[39]</sup>。

上述临床试验研究 (NCT02721069) 中 DZP-NS 的自我施用者的使用调查进一步显示,大多数患者在有 DZP-NS 的情况下在院外活动时感到自在,且有 59.4% 的患者在用药后 1h 内恢复正常生活<sup>[25, 39, 40]</sup>。在自我施用者中,平均 SEIVAL 随时间大约增长 1 倍,与总人群变化相当。DZP-NS 在 SC 的急性治疗中表现出良好的自我使用体验和满意度。

## 2.3 地西洋鼻喷雾剂对 SC 治疗的亚组分析

**2.3.1 地西洋鼻喷雾剂的效果与性别的关系** 既往研究表明,药物代谢动力学中的性别差异,包括参与苯并二氮卓的代谢的细胞色素 P450 酶的表达差异,可能影响药物的安全性和有效性。为评估 DZP-NS 的有效性和安全性,Wheless 等<sup>[32]</sup> 使用三期安全性研究的数据对性别差异进行事后分析。

研究中关注的指标主要包括 24 h 内第二次用药的比例 (即有效性的替代指标) 和 SC 的 SEIVAL。结果显示,在 163 例接受治疗的患者中,89 例为女性、74 例为男性;其中约有 16% 的男女患者自行服用研究药物,女性患者 (14.7%) 比男性患者 (9.4%) 接受第二剂治疗的比例略高。所有患者的 SEIVAL 在一年内均有显著大幅增加。男女患者的安全性基本相似。这些结果表明,苯二氮卓药代动力学中潜在的性别差异不会对 DZP-NS 的疗效产生重大影响。

### 2.3.2 地西洋鼻喷雾剂与用药时间 (昼夜) 的关系

神经系统的昼夜节律影响,包括睡眠/觉醒转换、激素变化和模式 (如进食和口服药物),可能会影响癫痫发作的模式。两项研究对 DZP-NS 三期安全性研究的患者日记数据进行事后分析。结果表明,SC 一般在早晨和傍晚发生率最高,在傍晚和半夜发生率最低;其中局灶性 SC 在傍晚 (高峰相 19:19) 达到峰值,而全面性在早晨 (高峰相 04:46) 达到峰值<sup>[41, 42]</sup>。按 12 h 为周期进行评估时,在第一次注射后 24 h 内注射的所有第二次剂量中 ( $n=485$ ),白天 (上午 8 点至晚上 8 点) 使用的剂量略多于夜间 (即 56.5% vs. 43.5%)。使用 McNemar 检验,白天和夜间之间的差异具有统计显著性 ( $P=0.004$ )。初始剂量后 4 h 内第二次剂量的使用情况在白天和夜间相似 (48.7% vs. 51.3%),且差异不显著 ( $P=0.75$ )<sup>[42]</sup>。不同时段下的安全性与 DZP-NS 以往研究的预期结果一致。这些结果表明,DZP-NS 可在一天中的任何时间有效使用。

**2.3.3 地西洋鼻喷雾剂在同时使用苯二氮卓类药物患者中的安全性和有效性** 一项中期分析评估该药物在同时使用和未同时使用苯二氮卓类药物患者中的安全性和有效性。这项长期、第三期、开放标签安全性研究,纳入在服用稳定的抗癫痫药物治疗方案后仍有癫痫发作的患者共计 175 例,其中 158 例接受 DZP-NS 治疗 (年龄在 6~65 岁之间;53.8% 为女性)。在这 158 例中,119 例 (75.3%) 同时服用苯二氮卓类药物 (60 例慢性,59 例间歇性),39 例 (24.7%) 未服用。研究分析中采用 SC 时使用第二次剂量作为有效性的替代指标。研究结果显示,长期同时服用苯二氮卓类药物的患者 [11.1% (144/1 299) 服用第二剂] 和未同时服用苯二氮卓类药物的患者 [10.3% (41/398) 服用第二剂] 使用第二剂的情况相似<sup>[33]</sup>。长期同时使用苯二氮卓类药物的患者中有 80.0% 出现 TEAE,未同时使用苯二氮卓类药物的患者中,该比例达 61.5%。研究中

没有心肺功能抑制的报告,也没有与治疗相关的严重 TEAE。研究的维持率很高:长期服用苯二氮卓类药物组为 83.3%,未服用苯二氮卓类药物组为 76.9%。在对服用或未服用氯巴占的患者(分别为 44 例和 75 例)进行的子分析中,结果与此相似。

这项长期研究对患者进行的分析表明,DZP-NS 对同时服用和未服用苯二氮卓类药物的患者具有相似的安全性,并且与地西洋的既有安全性相符。单剂量 DZP-NS 的使用和较高的保留率表明,DZP-NS 对长期每天使用苯二氮卓类药物的患者均有效。综上所述,这些结果支持 DZP-NS 对同时使用苯二氮卓类药物的患者的安全性和有效性。

**2.3.4 在有或无季节性过敏史的患者中表现出相似的安全性和耐受性** 季节性过敏有可能影响某些药物的鼻腔给药。一项三期开放标签研究的中期分析评估季节性过敏是否会改变 DZP-NS 对 SC 的控制效果,并将第二次给药作为替代疗效终点。在 158 例在接受稳定的抗癫痫治疗后仍有癫痫发作的患者中,有 62 例患者有季节性过敏或鼻炎病史。分析结果表明,有季节性过敏史和无季节性过敏史的患者组中,使用第二剂的癫痫发作率都很低,使用模式并无重大差异<sup>[43]</sup>。因此,DZP-NS 在有季节性过敏史和无季节性过敏史的患者中表现出相似的安全性和耐受性。

**2.3.5 大麻二酚不会影响地西洋鼻喷雾剂治疗 SC 的安全性和有效性** 大麻二酚(cannabidiol, CBD)是癫痫的辅助治疗药物,但可能与苯二氮卓等其他抗癫痫药物发生相互作用。一项研究探讨间歇性使用 DZP-NS 对同时接受 CBD 治疗的 SC 患者的安全性和有效性。这项研究纳入参加 DZP-NS 三期长期安全性研究的 6~65 岁患者数据。在为期 12 个月的治疗期间,研究者根据患者的年龄和体重进行 DZP-NS 的给药,并记录患者同时使用 CBD 的情况,同时收集治疗过程中出现的 TEAE。在接受治疗的 163 例患者中,119 例(73.0%)未服用 CBD,23 例(14.1%)服用 FDA 批准的高纯度 CBD,21 例(12.9%)服用其他形式的 CBD。研究结果显示,相较于接受其他 CBD 制剂或未接受 CBD 治疗的患者,接受高纯度 CBD 治疗的患者年龄更轻,且更有可能患有癫痫性脑病,如 Dravet 综合征或 Lennox-Gastaut 综合征。同时,未服用 CBD 的患者相比,服用任何一种 CBD 的患者发生 TEAEs 和严重 TEAEs 的比例更高<sup>[44]</sup>。然而,在接受高纯度 CBD 治疗的患者中,DZP-NS 引起的 TEAEs 发生率最低,同时接受氯巴占治疗的患者也

表现出类似的结果。此外,高度纯化的 CBD 组使用 DZP-NS 的第二剂量(代表疗效)最低。综上所述,结果表明 CBD 不会改变 DZP-NS 的安全性和有效性,并支持在适当的患者中同时使用。

#### 2.4 对其他不同类型癫痫发作的治疗

DZP-NS 对长时程癫痫发作的治疗。一项使用三期临床试验数据的事后回顾性分析显示,DZP-NS 在治疗长时程癫痫发作( $\geq 5$  min)时具有显著的有效性和安全性<sup>[45]</sup>。在癫痫发作开始 5~15 min 后接受治疗的 SC 中,给药时间中位数为发作开始后 6 min,而从给药到癫痫发作终止的时间中位数为 7 min,总体癫痫发作持续时间中位数为 15 min。在该研究中,鼻喷雾剂第二剂的使用数据被用作疗效的替代指标。结果显示,其中 9.3% 的发作使用第二剂,大多数第二剂在第一剂后 4 h 内使用。此外安全性结果显示,82.2% 的患者在平均 1.5 年的参与过程中发生过  $\geq 1$  次 TEAE,与治疗无关,最常见的是鼻咽炎和上呼吸道感染(各 12.3%)和发热(10.4%)。DZP-NS 在延迟治疗(发作后 5~15 min 给药)的情况下仍能保持对 SC 中长时间发作的疗效,且首剂疗效高,总体安全性可接受。

DZP-NS 在治疗非 SC,特别是癫痫全面强直阵挛发作方面也表现出良好的疗效。Sperling 等<sup>[46]</sup>在 2014 年在癫痫监测单元住院患者中开展一项包含 78 例患者的开放标签研究,评估 DZP-NS 在癫痫全面强直阵挛发作成年患者中的可行性和耐受性。研究发现,鼻腔给药的地西洋能够在短时间内达到治疗浓度,并有效控制癫痫发作。地西洋的中位 Tmax 为 45 min,其剂量归一化平均 Cmax 值和 AUC0-12 值在患者中具有可比性,且与给药时间无明显相关。在接受治疗的患者中,65% 的患者在 12 h 的观察期内没有癫痫再发作,35% 的患者在用药后再发。治疗的耐受性良好,没有意外的安全性发现:74% 的患者有轻度不良反应,25% 有中度不良反应,且相关鼻咽症状在用药后 12 h 内消失。

### 3 小结

综上,DZP-NS 因其快速、非侵入性和社会可接受的给药途径,已成为 SC 急救治疗的重要选择。其在治疗长时程癫痫发作和癫痫全面强直阵挛发作中也显示出良好的疗效和安全性。此外,DZP-NS 在长期使用中未观察到明显的耐受性问题,适用于不同患者群体。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。



## 参考文献

- 1 Cloyd J, Haut S, Carrazana E, *et al.* Overcoming the challenges of developing an intranasal diazepam rescue therapy for the treatment of seizure clusters. *Epilepsia*, 2021, 62(4): 846-856.
- 2 Jafarpour S, Hirsch LJ, Gaínza-Lein M, *et al.* Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*, 2019, 68: 9-15.
- 3 中华医学会. 临床诊疗指南癫痫病分册. 北京: 中国人民卫生出版社, 2022.
- 4 Penovich PE, Buelow J, Steinberg K, *et al.* Burden of seizure clusters on patients with epilepsy and caregivers: survey of patient, caregiver, and clinician perspectives. *Neurologist*, 2017, 22(6): 207-214.
- 5 Haut SR, Shinnar S, Moshé SL. Seizure clustering: risks and outcomes. *Epilepsia*, 2005, 46(1): 146-149.
- 6 Penovich PE, Rao VR, Long L, *et al.* Benzodiazepines for the Treatment of Seizure Clusters. *CNS Drugs*, 2024, 38(2): 125-140.
- 7 Gidal B, Detyniecki K. Rescue therapies for seizure clusters: Pharmacology and target of treatments. *Epilepsia*, 2022, 63 Suppl 1(Suppl 1): 34-44.
- 8 Neurelis I Valtocoò. Diazepam nasal spray. Full Prescribing Information. Neurelis, Inc., 2023.
- 9 Cornett EM, Amarasinghe SN, Angelette A, *et al.* VALTOCO® (diazepam nasal spray) for the acute treatment of intermittent stereotypic episodes of frequent seizure activity. *Neurol Int*, 2021, 13(1): 64-78.
- 10 Higdon LM, Sperling MR. A review of a diazepam nasal spray for the treatment of acute seizure clusters and prolonged seizures. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21(11): 1207-1212.
- 11 Santilli N, Dewar S, Guerra C, *et al.* Use of intranasal rescue therapy for seizure clusters in students with epilepsy: Nurses' knowledge, perceptions, and practice. *Epilepsy Behav Rep*, 2023, 22: 100604.
- 12 Chmielewska N, Szyndler J. Intranasal administration of antiseizure medications in chronic and emergency treatment: Hopes and challenges. *Seizure*, 2024, 115: 62-67.
- 13 Ghadiri M, Young PM, Traini D. Strategies to enhance drug absorption via nasal and pulmonary routes. *Pharmaceutics*, 2019, 11(3): 6470976.
- 14 Lee D, Minko T. Nanotherapeutics for nose-to-brain drug delivery: an approach to bypass the blood brain barrier. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 8704573.
- 15 Kaur P, Kim K. Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits. *Int J Pharm*, 2008, 364(1): 27-35.
- 16 Henney HR, Sperling MR, Rabinowicz AL, *et al.* Assessment of pharmacokinetics and tolerability of intranasal diazepam relative to rectal gel in healthy adults. *Epilepsy Res*, 2014, 108(7): 1204-1211.
- 17 Hogan RE, Gidal BE, Koplowitz B, *et al.* Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. *Epilepsia*, 2020, 61(3): 455-464.
- 18 Hogan RE, Tarquinio D, Sperling MR, *et al.* Pharmacokinetics and safety of VALTOCO (NRL-1, diazepam nasal spray) in patients with epilepsy during seizure (ictal/peri-ictal) and nonseizure (interictal) conditions: a phase I, open-label study. *Epilepsia*, 2020, 61(5): 935-943.
- 19 Rogawski MA, Slatko G. A randomized, open-label, two-treatment crossover study to evaluate the effect of food on the pharmacokinetics of diazepam nasal spray in healthy adults. *Epilepsia*, 2023, 64(2): 364-373.
- 20 Boddu SHS, Kumari S. A Short review on the intranasal delivery of diazepam for treating acute repetitive seizures. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12): 7761129.
- 21 Testa D, Marcuccio G, Panin G, *et al.* Nasal mucosa healing after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis of elderly patients: role of topic alpha-tocopherol acetate. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(Suppl 1): 191-195.
- 22 Privitera MD, Mendoza LC, Carrazana E, *et al.* Intracerebral electrographic activity following a single dose of diazepam nasal spray: a pilot study. *Epilepsia Open*, 2024, 9(1): 380-387.
- 23 Becker DA, Wheless JW, Sirven J, *et al.* Treatment of seizure clusters in epilepsy: a narrative review on rescue therapies. *Neurol Ther*, 2023, 12(5): 1439-1455.
- 24 O'Hara K, Dewar S, Bougher G, *et al.* Overcoming barriers to the management of seizure clusters: ease of use and time to administration of rescue medications. *Expert Rev Neurother*, 2023, 23(5): 425-432.
- 25 Penovich P, Wheless JW, Hogan RE, *et al.* Examining the patient and caregiver experience with diazepam nasal spray for seizure clusters: Results from an exit survey of a phase 3, open-label, repeat-dose safety study. *Epilepsy Behav*, 2021, 121(Pt A): 108013.
- 26 Miller I, Wheless JW, Hogan RE, *et al.* Consistent safety and tolerability of Valtoco® (diazepam nasal spray) in relationship to usage frequency in patients with seizure clusters: Interim results from a phase 3, long-term, open-label, repeat-dose safety study. *Epilepsia Open*, 2021, 6(3): 504-512.
- 27 Wheless JW, Miller I, Hogan RE, *et al.* Final results from a Phase 3, long-term, open-label, repeat-dose safety study of diazepam nasal spray for seizure clusters in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(10): 2485-2495.
- 28 Ramsay RE, Becker DA, Vazquez B, *et al.* Acute abortive therapies for seizure clusters in long-term care. *J Am Med Dir Assoc*, 2023, 24(8): 1225-1232.
- 29 Misra SN, Jarrar R, Stern JM, *et al.* Rapid rescue treatment with diazepam nasal spray leads to faster seizure cluster termination in epilepsy: an exploratory post hoc cohort analysis. *Neurol Ther*, 2024, 13(1): 221-231.
- 30 Pina-Garza JE, Chez M, Cloyd J, *et al.* Outpatient management of prolonged seizures and seizure clusters to prevent progression to a higher-level emergency: Consensus recommendations of an expert working group. *Epileptic Disord*, 2024, 26(4): 484-497.
- 31 Misra SN, Sperling MR, Rao VR, *et al.* Significant improvements in SEIZure interVAL (time between seizure clusters) across time in patients treated with diazepam nasal spray as intermittent rescue therapy for seizure clusters. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2684-2693.
- 32 Wheless JW, Hogan RE, Davis CS, *et al.* Safety and effectiveness of diazepam nasal spray in male and female patients: Post hoc analysis of data from a phase 3 safety study. *Epilepsia Open*, 2024, 9(2): 793-799.
- 33 Segal EB, Tarquinio D, Miller I, *et al.* Evaluation of diazepam nasal spray in patients with epilepsy concomitantly using maintenance benzodiazepines: an interim subgroup analysis from a phase 3, long-term, open-label safety study. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1442-1450.
- 34 Tarquinio D, Wheless JW, Segal EB, *et al.* Safety of diazepam nasal spray in pediatric patients with developmental epileptic

- encephalopathies: results from a long-term phase 3 safety study. *J Child Neurol*, 2023, 38(6-7): 389-393.
- 35 Tarquinio D, Dlugos D, Wheless JW, *et al.* Safety of diazepam nasal spray in children and adolescents with epilepsy: results from a long-term phase 3 safety study. *Pediatr Neurol*, 2022, 132: 50-55.
- 36 Cascino GD, Tarquinio D, Wheless JW, *et al.* Lack of observed tolerance to diazepam nasal spray (Valtoco®) after long-term rescue therapy in patients with epilepsy: Interim results from a phase 3, open-label, repeat-dose safety study. *Epilepsy Behav*, 2021, 120: 107983.
- 37 Cascino GD, Tarquinio D, Wheless JW, *et al.* Lack of clinically relevant differences in safety and pharmacokinetics after second-dose administration of intranasal diazepam within 4 h for acute treatment of seizure clusters: a population analysis. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1714-1723.
- 38 Sperling MR, Wheless JW, Hogan RE, *et al.* Use of second doses of Valtoco® (diazepam nasal spray) across 24 hours after the initial dose for out-of-hospital seizure clusters: Results from a phase 3, open-label, repeat-dose safety study. *Epilepsia*, 2022, 63(4): 836-843.
- 39 Cramer JA, Faught E, Davis C, *et al.* Quality-of-life results in adults with epilepsy using diazepam nasal spray for seizure clusters from a long-term, open-label safety study. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108811.
- 40 Misra SN, Sperling MR, Rao VR, *et al.* Analyses of patients who self-administered diazepam nasal spray for acute treatment of seizure clusters. *Epilepsy Behav Rep*, 2024, 25: 100644.
- 41 Fountain NB, Quigg M, Murchison CF, *et al.* Analysis of seizure-cluster circadian periodicity from a long-term, open-label safety study of diazepam nasal spray. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 920-928.
- 42 Liow K, Wheless JW, Cook DF, *et al.* Diazepam nasal spray administration is effective to control seizure clusters irrespective of time of day. *Front Neurol*, 2024, 15: 1335421.
- 43 Vazquez B, Wheless J, Desai J, *et al.* Lack of observed impact of history or concomitant treatment of seasonal allergies or rhinitis on repeated doses of diazepam nasal spray administered per seizure episode in a day, safety, and tolerability: Interim results from a phase 3, open-label, 12-month repeat-dose safety study. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107898.
- 44 Peters JM, Puri V, Segal E, *et al.* Concomitant cannabidiol does not impact safety and effectiveness of diazepam nasal spray for seizure clusters: Post hoc analysis of a phase 3 safety study. *Epilepsy Behav*, 2023, 144: 109248.
- 45 Jarrar R, Stern JM, Becker DA, *et al.* Treatment of prolonged seizure with diazepam nasal spray: An exploratory post hoc cohort analysis. *Epilepsy Behav*, 2024, 159: 109987.
- 46 Sperling MR, Haas KF, Krauss G, *et al.* Dosing feasibility and tolerability of intranasal diazepam in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1544-1550.

收稿日期: 2025-04-06 修回日期: 2025-04-14

• 述 评 •

# 国际抗癫痫联盟期刊 *Epilepsia* 文献 2024 年度报告

胡小伟<sup>1</sup>, 徐敏<sup>1</sup>, 程庆璋<sup>2</sup>, 汤继宏<sup>3</sup>, 邵国富<sup>4</sup>, 刘建农<sup>5</sup>, 李岩<sup>3</sup>

1. 苏州大学附属第一医院 神经内科 (苏州 215006)
2. 南京医科大学附属苏州医院 神经内科 (苏州 215006)
3. 苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215006)
4. 苏州大学附属第二医院 神经内科 (苏州 215006)
5. 苏州市广济医院 神经内科 (苏州 215006)

**【摘要】** *Epilepsia* 是国际抗癫痫联盟官方期刊。本文对 *Epilepsia* 在 2024 年度发表的文献进行报告和综述。2024 年 *Epilepsia* 期刊发表的文献共 348 篇, 社论 6 篇、批判性综述 41 篇 (系统评价和荟萃分析)、评论 11 篇、原著研究 223 篇、短篇报道 31 篇、其他 30 篇 (包括公告、通信和勘误) 及特别报道 6 篇。*Epilepsia* 是定位于临床神经病学中癫痫亚专科的期刊, 2024 年发表的文献仍然以临床研究为主, 尽管随机对照试验的研究数量很少。中国作者发表 10 项原著研究, 其中不乏开创性研究, 在癫痫临床和科研方面的贡献了中国智慧。2024 年期刊以社论的形式报道历史上首位来自非欧洲或美国的主编, 提倡加强与世界各地的癫痫组织和协会的合作, 推动 *Epilepsia* 不断发展与进步。

**【关键词】** *Epilepsia*; 期刊; 年度报告; 综述

## Annual report of publications in *Epilepsia* in 2024, the official journal of the International League Against Epilepsy

HU Xiaowei<sup>1</sup>, XU Min<sup>1</sup>, CHENG Qingzhang<sup>2</sup>, TANG Jihong<sup>3</sup>, SHAO Guofu<sup>4</sup>, LIU Jiannong<sup>5</sup>, LI Yan<sup>3</sup>

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
2. Department of Neurology, Suzhou Hospital, Nanjing Medical University, Suzhou 215006, China
3. Department of Neurology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
4. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China
5. Department of Neurology, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215006, China

**【Abstract】** *Epilepsia* is the official journal of the International League Against Epilepsy. This paper aimed to review and report the literatures published in 2024. A total of 348 articles were published in the journal *Epilepsia* in 2024, including 6 editorials, 41 critical reviews (systematic reviews and meta-analyses), 11 commentaries, 223 research articles, 31 brief communications, 30 others (including announcements, correspondences and corrections), and 6 special reports. *Epilepsia* is a journal focusing on epilepsy in clinical neurology, and the literatures published in 2024 are still dominated by clinical studies, although the number of randomized controlled trials is limited. Chinese authors have published 10 original studies, some of which are important studies, and have contributed Chinese wisdom to the clinical and scientific research of epilepsy. In 2024, the editorials of *Epilepsia* reported first editor-in-chief in history from outside the USA and Europe, who advocated for strengthening cooperation with epilepsy organizations and associations around the world, promoting the continuous development and progress of *Epilepsia*.

**【Key words】** *Epilepsia*; Journal; Annual report; Review

*Epilepsia* 作为国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 官方期刊之一 (ISSN

0013-9580), 期刊为月刊, 是癫痫领域的权威期刊, 在 Journal Citation Reports (JCR) 临床神经病学类别中位列前 10%。*Epilepsia* 涵盖癫痫各方面最新临床实践与研究成果, 还定期发布批判性综述、评论、共识及指南, 致力于推动该领域内临床创新与

DOI: 10.7507/2096-0247.202504006

通信作者: 李岩, Email: yan62bh@126.com

<http://www.journalep.com>

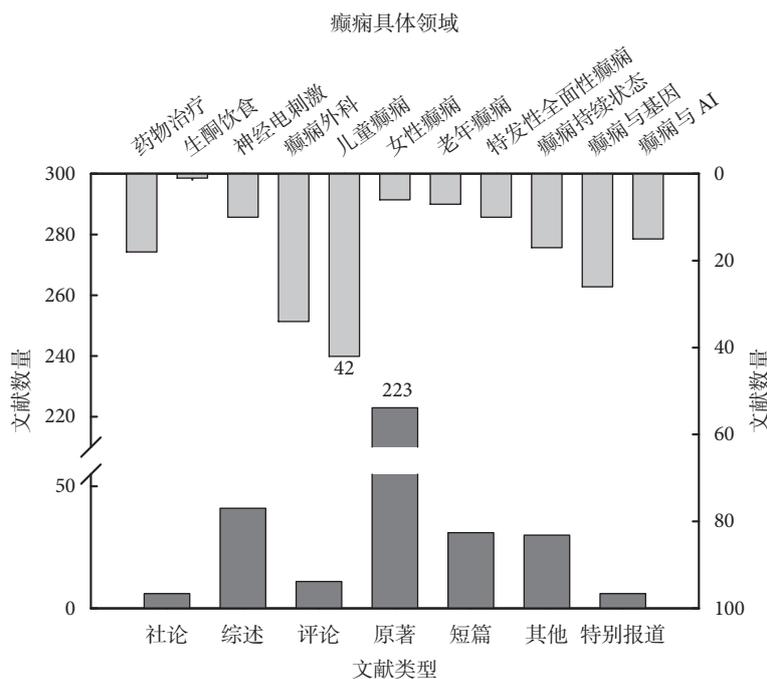


图 1 Epilepsia 期刊 2024 年发表的文献汇总

坐标轴左下部分为 2024 年所有文献 (下方横坐标对应左侧纵坐标); 坐标轴右上部分为癫痫具体领域的文献数量 (上方横坐标对应右侧纵坐标); AI: artificial intelligence, 人工智能

癫痫学科的发展<sup>[1]</sup>。前任主编 Michael Sperling 认为 *Epilepsia* 本质上是一项教育事业, 旨在服务于读者和履行 ILAE 的使命。读者阅读该期刊可以获取前沿的知识, 从而提高癫痫诊疗的水平。癫痫相关的研究人员也可以利用该期刊传播新的科学发现并了解他人最新的研究工作<sup>[2]</sup>。

### 1 文献的检索与分类

通过对 Wiley 和 Pubmed 数据库检索, 2024 年全年 *Epilepsia* 期刊发表的文献, 65 卷第 1 期至第 12 期, 共 348 篇, 其中不包括增刊。社论 6 篇 (Editorial)、批判性综述 41 篇 (Critical Review, 包括系统评价和荟萃分析)、评论 11 篇 (Commentary)、原著研究 223 篇 (Research Article)、短篇报道 31 篇 (Brief Communication)、其他 30 篇 (Gray Matter, 包括公告、通信和勘误) 以及特别报道 6 篇 (Special Report, 图 1, 左下)。本年度 *Epilepsia* 发表的文献也可以按照癫痫具体领域分类 (图 1, 右上): 包括癫痫的治疗, 药物治疗 ( $n=18$ , 第 3 代抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 共涉及 4 项研究,  $n=4$ ; 新药研究,  $n=14$ )、生酮饮食 ( $n=1$ )、神经电刺激 ( $n=10$ ) 和癫痫外科 ( $n=34$ ); 癫痫特殊人群, 即儿童癫痫 ( $n=42$ )、女性癫痫 ( $n=6$ ) 和老年癫痫 ( $n=7$ ); 其他包括特发性全面性癫痫 ( $n=10$ )、癫痫持续状态

( $n=17$ )、癫痫与基因 ( $n=26$ ) 和癫痫与人工智能 ( $n=15$ ), 以上数据包含所有文献类别 (例如原著和综述), 统计描述存在重复的可能 (例如同时统计在癫痫外科和儿童癫痫领域中)。

### 2 共识与年度获奖论文

其中来自 ILAE 相关工作组的共识仅 1 项, 即儿科精神病学问题工作组颁布的儿童和青少年癫痫焦虑和抑郁诊断和治疗的共识<sup>[3]</sup>。另外, 2024 年度基础研究论文获奖 (评选上一年度的论文) 被授予 Marwa Elamin, 题目为“钠通道动力学功能障碍作为 15q11-q13 染色体重复综合征中癫痫的一种新型机制”<sup>[4, 5]</sup>; 临床研究论文获奖被授予 Benjamin D Wissel, 题目为“基于机器学习的自动化提醒增加癫痫手术转诊: 一项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)”<sup>[6, 7]</sup>。后者凸显 *Epilepsia* 期刊对于 RCT 研究和人工智能的重视。

### 3 临床与基础研究

原著和短篇报道共 254 项研究中, 基础研究仅 33 项, 临床研究共 221 (221/254, 87.0%) 项。临床研究主要包括横断面研究<sup>[8]</sup>, 病例对照研究<sup>[9]</sup>, 真实世界研究<sup>[10]</sup>, 回顾性<sup>[11]</sup> 和前瞻性<sup>[12]</sup> 的队列研究, 少数为全国性人群队列研究<sup>[13, 14]</sup>。本年度仅有 1 项双盲、RCT 研究报道<sup>[15]</sup>, 评价维生素 D 缺乏的治疗对

耐药性癫痫的改善, 尽管在 3 个月的双盲期没有证实效果, 但开放标签研究表明, 长期补充维生素 D3 和最佳 25-羟基维生素 D 水平可能会降低癫痫发作频率和减少双侧强直阵挛发作, 对疲劳和生活质量有积极影响。因此, 国内外癫痫临床研究的质量有待进一步加强。限于篇幅未详细对上述所有文献进行阐述, 以下仅概述 ASMs 相关文献, 以及亚洲和中国作者开展的相关研究和贡献度。

## 4 ASMs 的相关报道

### 4.1 第 3 代抗癫痫发作药物

Perucca 等报道拉考沙胺的女性妊娠暴露, 在母亲暴露于拉考沙胺单药治疗的已知妊娠结局中, 先天性畸形率为 2.3% (1/44), 而多药治疗组为 6.9% (11/160)。意义: 初步数据并未引发对妊娠期间使用拉考沙胺的重大担忧。大多数暴露于拉考沙胺的妊娠女性都生育健康的子代, 并且没有发现新的安全问题。但是仍然应谨慎解读这些发现, 因为需要更多的数据来全面评估妊娠期拉考沙胺的安全性<sup>[16]</sup>。添加拉考沙胺治疗全面性强直阵挛性癫痫发作的长期安全性和有效性: 一项开放标签的扩展研究。结果支持在特发性全面性癫痫患者中添加拉考沙胺治疗全面性强直阵挛性癫痫。很少有患者出现失神发作或肌阵挛性发作的天数增加, 或出现新的失神或肌阵挛性癫痫发作。长期添加拉考沙胺有效且耐受性良好, 与拉考沙胺开始前使用的 ASMs 数量无关<sup>[17]</sup>。

### 4.2 新药临床研究

在新药 Cenobamate 方面, 一项前瞻性观察性发现研究低剂量 Cenobamate 的添加治疗在难治性局灶性癫痫中已经有效<sup>[18]</sup>。局灶性癫痫发作患者的添加 Cenobamate: 来自意大利扩展随访计划的结果; 添加 Cenobamate 与难治性局灶性癫痫成人癫痫发作频率和伴随 ASMs 负担的降低有关<sup>[19]</sup>。基于 100 000 多例患者的真实世界经验, 提供了 Cenobamate 的全球范围内临床应用的更新<sup>[20]</sup>。关于大麻二酚, 用于成年药物难治性癫痫患者的大麻二酚油, 前瞻性临床和电生理学研究发现其可以减少部分患者的癫痫发作, 但也可能会加重少数患者的癫痫发作; 并没有发现与大麻二酚油的有效相关的特定基线临床或电生理特征。然而, 对治疗有反应的任务态事件相关电位变化可能是一个有潜在希望的方向, 可以更好地识别从大麻二酚油治疗中受益的患者<sup>[21]</sup>。在芬氟拉明治疗 2 岁以下 Dravet 综合征研究中, 小样本患者使用芬氟拉明是

安全的, 有希望控制癫痫发作和改善神经发育结局<sup>[22]</sup>。

## 5 中国作者的研究

本年度报告特别统计中国作者独立发表的文献, 仅 10 篇, 所占比例较小 (10/348, 2.9%), 与 2009~2013 年间比较无明显增加<sup>[23]</sup>; 尽管如此, 这 10 篇均为原著研究, 其中不乏开创性研究, 在癫痫临床和科研方面的贡献了中国智慧。

### 5.1 癫痫临床研究

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院孙丹、刘智胜团队的一项吡仑帕奈在儿童癫痫中的群体药代动力学和剂量的优化真实世界研究中, 发现体重、总胆红素水平和联合使用奥卡西平对吡仑帕奈药代动力学有显著影响, 支持采用药理学方法, 在儿童特定人群中吡仑帕奈的个体化给药策略<sup>[24]</sup>。华西医院神经内科陈蕾团队报道妊娠早期停用 ASMs 对癫痫发作控制和后代结局的影响。在登记研究纳入的 695 例妊娠癫痫女性中, 14.2% 在妊娠早期停用 ASMs。在此期间, ASMs 停药与妊娠期间癫痫发作恶化的风险相关。校正叶酸剂量后, 与继续治疗的患者相比, 未观察到 ASMs 停药后对胎儿有保护作用的证据, 而妊娠期间癫痫发作恶化增加胎儿死亡的风险, 强调了妊娠期全程癫痫管理的重要性<sup>[25]</sup>。华西第二医院儿科罗蓉团队优化儿童癫痫的生酮饮食疗法: 确定癫痫发作控制和精神运动改善的关键因素。这是 *Epilepsia* 本年度唯一一项关于生酮饮食的研究。结果发现遗传性癫痫患儿表现出更明显的癫痫性脑病特征。早期生酮饮食干预对于离子通道病至关重要, 尤其是 *SCN1A* 变异。对于其他耐药性癫痫病例, 生酮饮食和不同的 ASMs 可能会改善癫痫发作控制和发育结果。然而, 从早期生酮饮食中获益最多的患者群体往往开始治疗的时间较晚, 这促使重新评估生酮饮食决策模式<sup>[26]</sup>。华西医院神经内科洪楨团队开展了一项多中心前瞻性队列研究, 探讨不同口服泼尼松逐渐减量方案治疗成人抗 NMDAR 脑炎的疗效和安全性。根据口服泼尼松龙逐渐减量的疗程对患者进行分组: ≤3 个月组、3~6 个月组和 >6 个月组。结果发现与较短的疗程相比, 成年抗 NMDAR 脑炎患者较长的口服泼尼松疗程在提高改良 Rankin 量表评分和自身免疫性脑炎临床评估量表评分、降低 2 年内脑炎复发风险或实现无癫痫发作方面没有显示出优越的效果。相反, 延长泼尼松疗程可能会导致更多的副作用——尤其是体重增加。该研究建议

在对患者进行全面评估后评估缩短口服泼尼松龙持续时间的可能性<sup>[12]</sup>。吉林大学第一医院神经内科林卫红团队探讨新治疗癫痫患者基线睡眠时长和睡眠质量与癫痫发作复发的相关性,研究提示基线睡眠持续时间和睡眠质量与新治疗的患者癫痫发作复发风险独立且共同相关,表明基线睡眠时间和睡眠质量在涉及癫痫发作风险方面具有重要的潜在作用<sup>[27]</sup>。浙江大学医学院附属第四医院神经内科方嘉佳团队通过眼动追踪在控制良好的自限性癫痫伴中央颞叶棘波儿童中检测到识别记忆缺陷。结果发现上述患儿在癫痫得到良好控制后仍然表现出持续的识别记忆障碍。控制癫痫发作的频率和减少长时间的癫痫样放电可以改善记忆、认知。因此,眼动追踪技术的应用可能为探索记忆认知以及与小儿癫痫相关的潜在发病机制提供新的方法<sup>[28]</sup>。中南大学湘雅医院杨治权和冯莉团队研究术前默认模式网络的结构-功能耦合预测颞叶癫痫的手结局。默认模式网络术前超结构-功能耦合与术后癫痫复发密切相关,尤其是引入一种基于结构-功能耦合的新型机器学习模型,以精确预测颞叶癫痫的外科手术治疗的结局<sup>[29]</sup>。最后,台湾学者分析癫痫患者驾驶机动车发生碰撞的特点和死亡风险。涉及 33 174 例癫痫患者和 663 480 例年龄和性别匹配的非癫痫患者(1:20)的机动车碰撞事故。机动车碰撞事故中癫痫患者与非癫痫患者相比,更可能具有较低的社会经济地位、合并症、没有合格驾照,或为小型摩托车司机、酒后驾驶以及单车事故。与非癫痫患者相比,患有癫痫的司机在机动车碰撞事故后 30 天内的死亡风险也更高,机动车碰撞事故后 3 天内入院的风险更高。由此可见癫痫司机的机动车碰撞事故特征与无癫痫患者的不同。在患有癫痫的驾驶人中观察到更高的死亡率和受伤率,当地进一步制定有关癫痫患者安全驾驶的政策时提供参考<sup>[30]</sup>。

## 5.2 癫痫基础研究

青岛大学医学院药学院张延如、卫宁宁团队鉴定一种新的氨基烯酸衍生物,具有更高的光稳定性,用于选择性激活神经元 Kv7 通道和抗癫痫活性。氨基烯酸(Redigabine, RTG)对神经元 Kv7 通道的药理学激活已被证明可有效治疗部分性癫痫。然而,RTG 由于其吩嗪二聚体代谢物导致周围皮肤色素沉着和视网膜异常病变而退出市场。为解决 RTG 的不良代谢特性并防止吩嗪二聚体的形成,我们对 RTG 进行化学修饰,产生一种新的 RTG 衍生物,1025c, N, N'-[4-(4-氟苄基)-(丙-2-

炔-1-基)氨基]-1, 2-苯基]双(3, 3-二甲基丁酰胺)。实验结果表明,1025c 表现出神经元 Kv7 通道的有效且选择性激活,而不会被代谢成吩嗪二聚体,具备抗癫痫治疗的开发潜力<sup>[31]</sup>。第四军医大学基础医学院神经生物学教研室王文挺团队研究海马投射细胞和小白蛋白中间神经元结构之间的不平衡增加甲基 CpG 结合蛋白 2 重复综合征小鼠模型的癫痫易感性。研究发现,甲基 CpG 结合蛋白 2 (MECP2) 重复综合征是一种罕见的 X 连锁基因组疾病,主要影响男性,通常表现为癫痫和孤独症谱系障碍共患病。转基因系 MeCP2 (Tg1) 用于模拟 MECP2 重复综合征,并显示自闭症-癫痫同时发生。研究的意义是 MeCP2 的过表达可能会破坏关键的信号通路,导致中间神经元的树突复杂性降低,投射神经元的树突棘密度增加。与 MeCP2 相关的兴奋性和抑制性神经元结构的这种相互调节意味着其作为癫痫发展中潜在靶点的重要性,并为理解自闭症和癫痫的共存提供新的视角<sup>[32]</sup>。

## 6 *Epilepsia* 主编的更替

*Epilepsia* 于 2024 年度特别重大的变化是主编的更替。分别有 3 篇社论进行相关报道。前任主编 Michael Sperling, 两度担任 *Epilepsia* 主编,共 8 年,这是 ILAE 章程允许的最长任期<sup>[2, 33]</sup>。对于投稿作者,他提供一些建议,这些建议可能有助于让稿件被 *Epilepsia* 和其他高级别期刊接受。在进行研究时,请尝试学习新知识,因为不断提高科学知识会使研究工作变得有趣,而非完成一项简单重复的工作。在研究开始之前,请咨询方法学家或统计学家,以确保项目设计正确。内容撰写清楚并利用许多大学提供的写作服务。编辑更有可能接受写得好的论文,而不是写得很糟糕的论文。最后不要因为拒稿而气馁,在失败中不断的汲取教训才有可能发表高质量的论文<sup>[2]</sup>。ILAE 执行委员会现任主席 Helen Cross 盛赞前任主编 Michael Sperling, 在出版界动荡不安的当下,众多开放获取期刊的不断涌现,Michael Sperling 稳稳地掌舵 *Epilepsia*, 保持并且提升了其作为癫痫头部期刊的卓越地位<sup>[33]</sup>。

新任主编 Cendes, Fernando 于 2024 年 9 月上任<sup>[34]</sup>,来自巴西圣保罗州 University of Campinas-UNICAMP, 是 *Epilepsia* 期刊第一位美国和欧洲以外的主编。新任主编表示, *Epilepsia* 作为癫痫领域的领先期刊,将进一步努力促进国际合作,加强与世界各地的癫痫组织和协会的合作,支持年轻的专业人员,并确保编委会的多样性<sup>[34]</sup>。新成立的编委

会中, 2名编委来自亚洲, 分别为日本东京医科齿科大学 Keiko Hara 教授和中国复旦大学华山医院丁玓教授<sup>[1]</sup>。

总之, *Epilepsia* 是定位于临床神经病学中癫痫亚专科的期刊, 2024年发表的文献仍然以临床研究为主, 但是 RCT 的研究数量很少。2024年期刊迎来历史上首位非欧美国家的主编, 期待 2025年 *Epilepsia* 新的主编和编委会能为读者提供更多精彩的内容。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Epilepsia [EB/OL]. [2025-01-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/15281167>.
- Sperling MR. Farewell from the editor-in-chief. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2183-2184.
- Valente KD, Reilly C, Carvalho RM, *et al.* Consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of anxiety and depression in children and adolescents with epilepsy: a report from the Psychiatric Pediatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(11): 3155-3185.
- Elamin M, Lemtiri-Chlieh F, Robinson TM, *et al.* Dysfunctional sodium channel kinetics as a novel epilepsy mechanism in chromosome 15q11-q13 duplication syndrome. *Epilepsia*, 2023, 64(9): 2515-2527.
- Sperling MR. An interview with Marwa Elamin, 2024 Epilepsia prize winner for basic science research. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2499-2500.
- Wissel BD, Greiner HM, Glauser TA, *et al.* Automated, machine learning-based alerts increase epilepsy surgery referrals: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2023, 64(7): 1791-1799.
- Sperling MR. An interview with Benjamin D. Wissel, 2024 Epilepsia Prize winner for clinical research. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2497-2498.
- Cerulli Irelli E, Borioni MS, Morano A, *et al.* Frailty as a comprehensive health measure beyond seizure control in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1658-1667.
- Bosque Varela P, Tabaei Damavandi P, Machegger L, *et al.* Magnetic resonance imaging fingerprints of status epilepticus: a case-control study. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1620-1630.
- Roberti R, Di Gennaro G, Anzellotti F, *et al.* A real-world comparison among third-generation antiseizure medications: results from the COMPARE study. *Epilepsia*, 2024, 65(2): 456-472.
- Singh R, Troelstrup D, Dahl N. Safety and tolerability of intravenous undiluted levetiracetam in pediatrics: a retrospective cohort study. *Epilepsia*, 2024, 65(12): e204-e208.
- Cai L, Li G, Abdulaziz AT, *et al.* Efficacy and safety of different oral prednisone tapering courses in adult anti-NMDAR encephalitis: a multicenter prospective cohort study. *Epilepsia*, 2024, 65(11): 3199-3215.
- Tantillo GB, Dongarwar D, Venkatasubba Rao CP, *et al.* Health care disparities in morbidity and mortality in adults with acute and remote status epilepticus: a national study. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1589-1604.
- Tantillo GB, Sullivan-Baca E, Rehman R, *et al.* Health care utilization of Hispanic/Latino veterans with epilepsy: a national population-based study. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1668-1678.
- Chassoux F, Navarro V, Quirins M, *et al.* Vitamin D deficiency and effect of treatment on seizure frequency and quality of life parameters in patients with drug-resistant epilepsy: a randomized clinical trial. *Epilepsia*, 2024, 65(9): 2612-2625.
- Perucca P, Bourikas D, Voinescu PE, *et al.* Lacosamide and pregnancy: data from spontaneous and solicited reports. *Epilepsia*, 2024, 65(5): 1275-1284.
- Vossler DG, Farkas MK, Poverennova I, *et al.* Long-term safety and efficacy of adjunctive lacosamide in the treatment of generalized onset tonic-clonic seizures: an open-label extension trial. *Epilepsia*, 2024, 65(12): 3488-3500.
- Novitskaya Y, Schutz E, Metternich B, *et al.* Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia*, 2024, 65(3): 630-640.
- Roberti R, Assenza G, Bisulli F, *et al.* Adjunctive cenobamate in people with focal onset seizures: insights from the Italian Expanded Access Program. *Epilepsia*, 2024, 65(10): 2909-2922.
- Ferrari L, Rosenfeld WE, Kamin M. A global update on cenobamate based on real-world experience in over 100 000 patients. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 1149-1150.
- Glatt S, Shohat S, Yam M, *et al.* Cannabidiol-enriched oil for adult patients with drug-resistant epilepsy: prospective clinical and electrophysiological study. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2270-2279.
- Pietrafusa N, Trivisano M, Casellato S, *et al.* Fenfluramine below the age of 2 years in Dravet syndrome: what about safety and efficacy? *Epilepsia*, 2024, 65(2): e7-e13.
- Hu X, Gao W, Xu M, *et al.* Publications from China in epilepsy. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1851.
- Li S, Yi J, Tuo Y, *et al.* Population pharmacokinetics and dosing optimization of perampanel in children with epilepsy: a real-world study. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1687-1697.
- Fu Y, Shi F, Sha L, *et al.* Effects of antiseizure medication withdrawal during the first trimester of pregnancy on seizure control and offspring outcomes. *Epilepsia*, 2024, 65(11): 3186-3198.
- Tong X, Wang Q, Yang J, *et al.* Optimizing ketogenic diet therapy for childhood epilepsy: identifying key factors for seizure control and psychomotor enhancement. *Epilepsia*, 2024, 65(10): 2959-2972.
- Zhong R, Li G, Zhao T, *et al.* Association of baseline sleep duration and sleep quality with seizure recurrence in newly treated patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(11): 3224-3233.
- Fu Y, Zhang J, Cao Y, *et al.* Recognition memory deficits detected through eye-tracking in well-controlled children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 1128-1140.
- Zhou C, Xie F, Wang D, *et al.* Preoperative structural-functional coupling at the default mode network predicts surgical outcomes of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 1115-1127.
- Sun Y, Ku MY, Liu CC, *et al.* Characteristics of motor vehicle crashes and fatality risk among drivers with epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(10): 2984-2994.
- Wang H, Qiao Z, Luan K, *et al.* Identification of a new retigabine



- derivative with improved photostability for selective activation of neuronal Kv7 channels and antiseizure activity. *Epilepsia*, 2024, 65(10): 2923-2934.
- 32 Ge J, Xie S, Duan J, *et al.* Imbalance between hippocampal projection cell and parvalbumin interneuron architecture increases epileptic susceptibility in mouse model of methyl CpG binding protein 2 duplication syndrome. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2483-2496.
- 33 Cross HJ. Thank you to the outgoing editor-in-chief of *Epilepsia*, Michael Sperling. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2185.
- 34 Cendes F. Introduction of the incoming editor-in-chief of *Epilepsia*. *Epilepsia*, 2024, 65(9): 2505-2505.

收稿日期: 2025-04-12 修回日期: 2025-06-23

## • 案例分析 •

# KCNB1 基因新生突变致患儿癫痫性脑病 26 型一例并文献复习



王正飞<sup>1,2</sup>, 孙冉<sup>2</sup>, 任思静<sup>3</sup>, 吴晓钰<sup>3</sup>, 包淑平<sup>1,2</sup>, 童心华<sup>1,2</sup>, 孔庆霞<sup>2</sup>

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. 山东中医药大学第二临床医学院 (济南 250301)

【关键词】 KCNB1 基因; 婴儿早期癫痫性脑病 26 型; 难治性癫痫

婴儿早期癫痫性脑病 (early infantile epileptic encephalopathy, EIEE), 一组以出生后第一年内癫痫发作为核心特征、伴随神经发育障碍的异质性疾病<sup>[1]</sup>。目前已知多种基因突变可导致 EIEE, 例如 *SCN2A*、*KCNB1*、*HCN1*、*GABRA1*、*STXBPI*、*CDKL5*、*SYNGAP1* 等基因<sup>[2]</sup>。其中, *KCNB1* 基因突变与婴儿早期癫痫性脑病 26 型 (early infantile epileptic encephalopathy 26, EIEE26) 密切相关<sup>[3]</sup>。*KCNB1* 通过调控神经元复极化抑制异常高频放电<sup>[2,4]</sup>, 并影响  $IKC_{KCNB1}$  的功能, 最终引发癫痫及其他临床表现。尽管既往研究报道了 *KCNB1* 突变与 EIEE26 的关联, 但不同突变位点的表型异质性及机制复杂性仍需进一步探索。在此报道一例 *KCNB1* 基因杂合变异 c.1248C>A (p.Phe416Leu) 的病例, 该位点变异导致了难治性癫痫和全面性发育迟缓。此前国外已有 3 例该基因位点的病例报道, 数据表明, 本例为我国首次报道该突变情况, 本研究将结合这 4 例病例的数据进行探讨其基因型-表型关联及潜在机制。本研究经济宁医学院附属医院伦理委员会批准 (2023-09-C031) 及患儿监护人知情同意。

**病例资料** 患儿女, 1 岁 6 月龄余, 因“独走不稳伴无意义言语”入院。患儿 7~8 月龄抬头, 11 月龄独坐, 现独站 10 s 余, 独走 3 m, 伴无意义语言, 行格塞尔发育量表 (Gesell developmental schedules, GDS): 发育商 47.3 (<70, 达发育迟缓诊断标准), 存在发育落后, 后规律进行康复训练。5 岁 2 月龄余, 突发意识丧失、双眼上翻、口唇发绀、牙关紧闭、四肢抖动、口吐泡沫, 伴大小便失

禁, 完善脑电图后确诊为“癫痫”, 给予“左乙拉西坦口服液 4 mL, 每日两次”, 控制欠佳, 发作形式同上, 2~3 次/月。5 岁 9 月龄余, 因全面强直-阵挛发作频次增加到 1~2 次/周, 加用“丙戊酸钠口服溶液 6 mL, 每日两次”, 未再出现全面强直-阵挛发作, 偶有不典型失神发作, 表现为双眼茫然、呼之不应、偶伴流涎、手指轻微缓慢抖动, 无跌倒, 每次持续约 10 min, 约 1~2 次/月。6 岁 4 月龄余, 不典型失神发作频繁, 3~4 次/周, 加用“托吡酯片 100 mg, 每日两次”。患儿系 G1P1, 足月剖宫产, 出生体重 3.1 kg, 无缺氧、窒息史, 母乳喂养, 生后“ABO 溶血”病史, 给予“免疫球蛋白 (5 g/支) 1 支, 每日一次”治疗 3 天, 3 岁 3 月龄余“无热抽搐”史 5~6 次, 表现为突发意识丧失、双眼凝视伴四肢强直, 每次持续 1~2 min, 自行缓解, 缓解后意识恢复, 未遗留神经功能缺损, 未行脑电图检查及系统诊治。父母健康, 非近亲婚配, 家族史无明显异常。孕期患“糖尿病”, 未予药物治疗。随访至 8 岁 8 月龄余, 不典型失神发作 3~4 次/月, 未再出现全面强直-阵挛发作, 生长发育较同龄人迟缓, 对数字、图文理解困难, 对简单指令遵循欠佳, 行走不稳, 握笔等精细动作完成困难, 目前正在康复治疗中。

患儿神智清, 精神尚可, 反应迟钝, 双侧瞳孔大小、圆度相等, 光反射敏感, 斜视, 颈软, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心脏腹部查体无异常, 四肢活动自如、肌张力低, 跟腱、膝腱反射可引出, 脑膜刺激征阴性, 巴氏征等病理征阴性。

**辅助检查** 颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI): 1 岁 6 月龄显示双侧额颞部脑外间隙及前纵裂池略增宽; 5 岁 2 月龄时显示双侧额部脑外间隙增宽, 较前相仿 (图 1)。脑电

DOI: 10.7507/2096-0247.202502013

基金项目: 济宁市科技局重点研发设计项目 (2023YXNS255)

通信作者: 孔庆霞, Email: kxdqy8@sohu.com



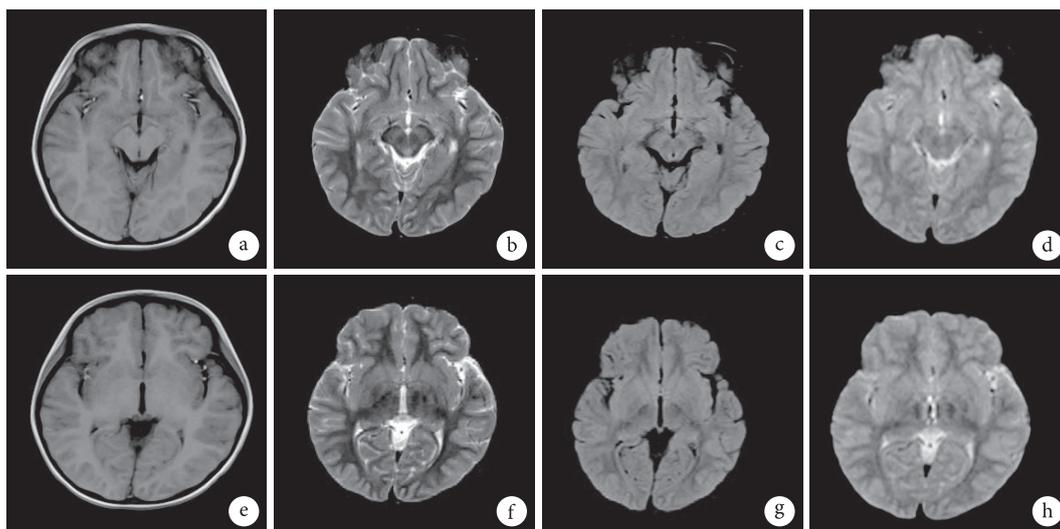


图1 患儿头部MRI

5岁2月龄余MRI显示双侧额部脑外间隙增宽。a, b. T1W1; c, d. T2W1; e, f. T2Flair; g, h. DWI

图 (electroencephalogram, EEG): 5岁2月龄脑电图: 异常学龄前儿童普通脑电图; 痫样放电, 背景节律慢; 5岁2月龄动态脑电图: 异常学龄前儿童动态脑电图; 痫样放电, 背景节律慢; 8岁7月龄视频脑电图: 异常学龄前儿童视频脑电图; 全导频繁 2.5~3 Hz 高-极高波幅棘慢波爆发持续 5~80 s; 多灶性放电, 睡眠期间断高度失节律 (非典型高度失律), 背景节律慢; 记录到 1 次不典型失神发作及短暂轴性强直发作 (图 2)。实验室检查: 血常规、电解质、肝功、肾功、粪尿常规、丙戊酸钠血药浓度等实验室检查均在正常范围内。基因检测: 取患者儿及父母的外周静脉血, 行全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES)。结果表明: 患儿 *KCNB1* 基因 c.1248C>A 杂合变异, 在其父母的 *KCNB1* 基因中未发现此类突变, 为新生变异, 这种变异导致 p.F416L (图 3), 与 EIEE26 相关, 根据 ACMG 指南, 该变异为疑似致病变异 (PS2\_M+PS4\_P+PM2\_P+PP2+PP3)。结合临床表现及辅助检查, 该患儿最终诊断为婴儿早期癫痫性脑病 26 型; 难治性癫痫 (全面性癫痫发作-强直阵挛型、不典型失神发作); 全面性发育迟缓。

讨论 EIEE26 作为常染色体显性遗传<sup>[5]</sup>, 其主要特征包括全面性发育迟缓、婴儿发作难治性癫痫发作、脑电图异常放电以及肌张力减退<sup>[6]</sup>。具体来看, 发育迟缓普遍存在于 EIEE26 患儿中<sup>[5]</sup>, 且多在中度或重度认知功能障碍<sup>[7]</sup>, 但认知能力可随年龄增长而有所改善, 有时还会伴有语言障碍、自闭症谱系障碍以及精神问题<sup>[5]</sup>。EEG 异常放电可包括多种类型: 局灶和多灶放电较为多见, 当出现广泛

性放电时, 以高振幅弥漫性尖波和慢波放电为主<sup>[6, 8]</sup>。有报道研究, 84% 的 *KCNB1* 变异患者存在癫痫发作, 其起病年龄中位数为 12 个月, 多数患儿呈现难治性癫痫发作, 并且部分患者的癫痫发作随着时间推移有减轻或完全停止的趋势, 发作形式包括: 全面强直-阵挛发作、局灶性发作, 强直性发作、肌阵挛发作和不典型失神发作等, 其中以全面强直-阵挛发作最常见<sup>[2, 4]</sup>, 目前尚未有研究表明, *KCNB1* 突变相关癫痫可在婴幼儿期以非典型发作形式起病。正如本例患者, 以发育迟缓起病, 3岁3月龄余出现无热抽搐, 结合后续脑电图及基因检测, 考虑 3岁3月龄无热抽搐为癫痫前期表现, 或与 *KCNB1* 突变导致的神经元兴奋性异常相关。5岁2月龄余出现全面强直-阵挛发作、不典型失神发作等, 较以往发病年龄稍晚, 加用三种药物后仍间断不典型失神发作, 符合难治性癫痫, 8岁7月龄余脑电图以高-极高波幅棘慢波放电为主, 睡眠期间断高度失节律 (非典型高度失律), 同步记录到短暂轴性强直发作 (躯干前屈伴双上肢伸展), 提示非典型痉挛发作, 结合肌张力下降等表现, 本例患儿的表型与 EIEE26 的特征基本吻合。

作为责任基因, *KCNB1* 编码钾离子通道, 位于染色体 20q13.3 上, 全长 11.879 kb, 包含两个外显子。其编码是一个 96 kDa 的核心蛋白, 由 858 个氨基酸组成, 是电压门控钾通道亚家族 2 (Kv2.1) 的  $\alpha$  亚基<sup>[4]</sup>。Kv2.1 的标志性结构包括外围的 S1-S4 电压感应域和形成中央孔域的 S5-S6 片段之间的结构域交换结构<sup>[7]</sup>。Kv2.1 主要表达于海马和皮质锥体神经元的体细胞、近端树突和轴突初始段的大

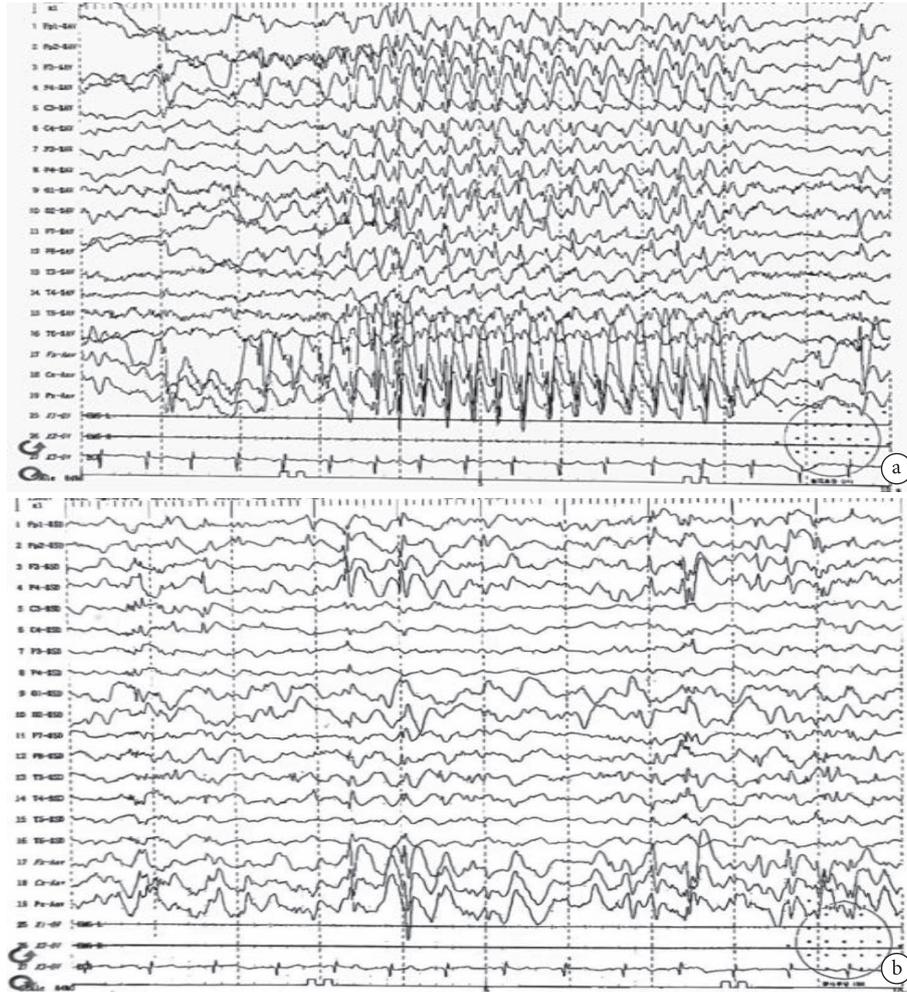


图2 异常学龄前儿童视频脑电图

全导频繁 2.5~3 Hz 高-极高波幅棘慢波爆发持续 5~80 s；多灶性放电，睡眠期间断高度失节律，背景节律慢；记录到 1 次不典型失神发作及短暂轴性强直发作

簇<sup>[9, 10]</sup>。Kv2.1 对调节神经元的内在兴奋性至关重要<sup>[11]</sup>：在其作用下，重复刺激后的细胞膜依旧保留复极化的功能，从而抑制高频放电<sup>[2]</sup>。Torkamani 等<sup>[2]</sup>发现，*KCNB1* 突变使得神经元细胞的离子选择性的丧失；电压依赖性激活的去极化位移，并在神经元细胞去极化时使得电流密度降低；向内去极化阳离子电导率的增加。这些功能获得 (gain-of-function, GOF) 和显性负功能缺陷会导致膜电位去极化和复极化受损，可能导致癫痫性脑病的发生。Saito 等<sup>[12]</sup>发现 *KCNB1* 突变后会破坏电压传感器的敏感性和协同性并产生显性负效应，二者均抑制神经元重复放电，致使神经元回路的发育和稳定性受损。Samanta 等<sup>[13]</sup>提出 Kv2.1 会使细胞内氯离子浓度升高，并逆转 GABA 能神经元对兴奋性信号的抑制性输入。然而 Specia 等<sup>[10]</sup>发现，*KCNB1* 的突变导致 Kv2.1 功能丧失 (loss-of-function, LOF)，或许也会导致癫痫发作风险适度增加。通过对比上述

研究，不难发现，LOF/GOF 模型不足以完全解释致病机制，需结合非离子功能综合分析<sup>[14]</sup>。例如，*KCNB1* 可与整合素形成大分子复合物—— $IKC_{KCNB1}$ 。当  $IKC_{KCNB1}$  的功能受阻，将出现神经元迁移缺陷，不成熟的树突棘数量增加，突触功能受损，最终导致癫痫发作<sup>[15]</sup>，这一机制或许有助于更好解释 *KCNB1* 突变所致癫痫的原理。

回顾 Bar 等<sup>[4]</sup>对 73 例 *KCNB1* 致病变异患者的研究发现，基因突变位置和表型以及疾病严重程度之间存在一定的关联。大多已鉴定的 *KCNB1* 致病变异是错义突变，少部分为位于 C 端的无义突变和移码突变<sup>[4, 16]</sup>。通常，错义突变所致表型较后两种突变严重，所表现出的癫痫发作更频繁且对多种药物不敏感，预后更差。在错义突变中，多数为 LOF 突变，且多为电压传感器 (S4) 和孔隙形成结构域 (S5 和 S6) 内携带变异，本病例突变氨基酸为氨基酸 416 位由 Phe 变为 Leu，发生在 S6 跨膜结构域<sup>[17]</sup>，

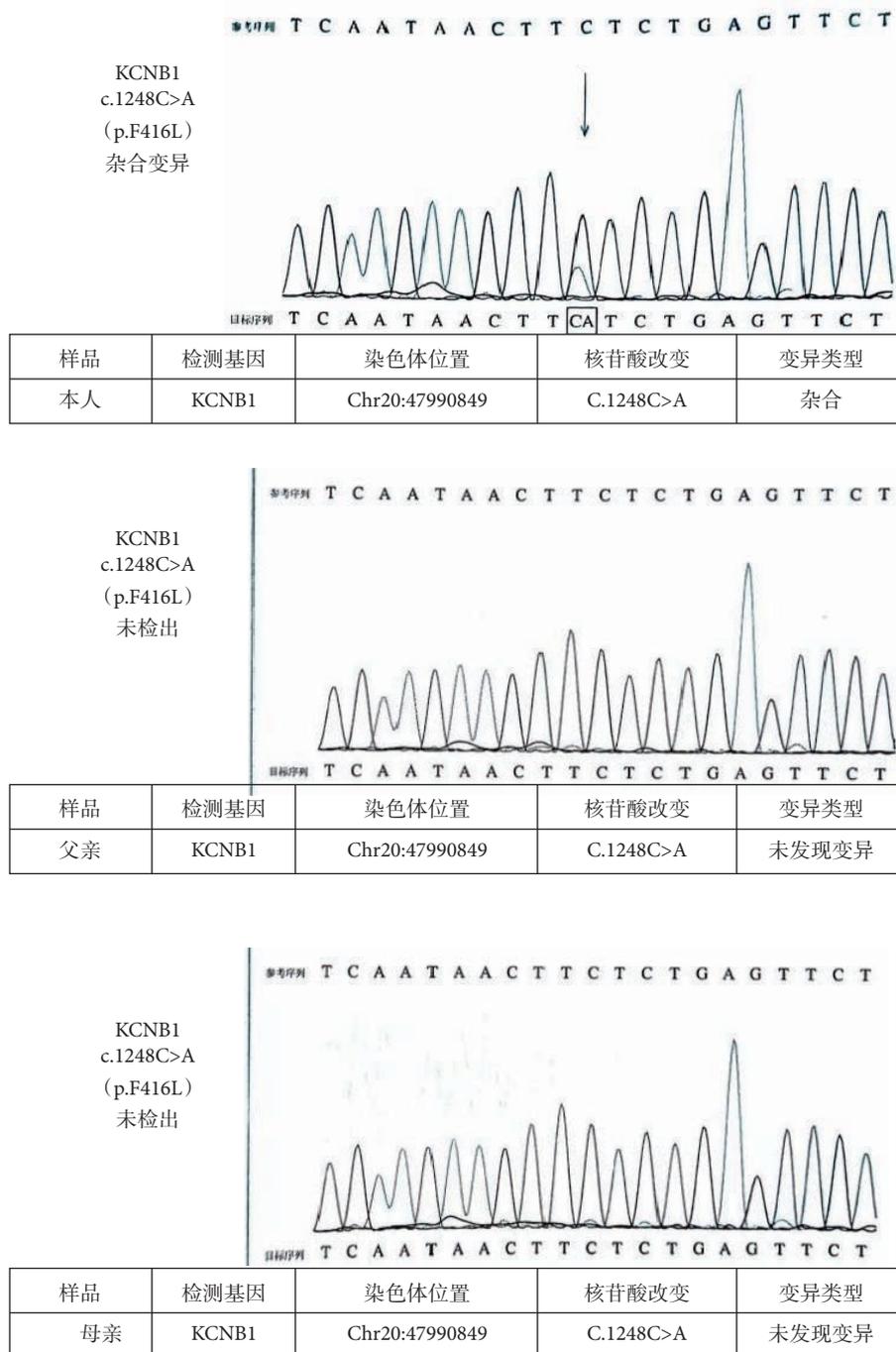


图3 基因检测结果

此时 Kv2.1 功能下降更加明显,故所导致的临床表型更加严重,预后更差<sup>[7, 18]</sup>。然而,有趣的是,Bar等<sup>[19]</sup>回顾性研究了26例KCNB1致病变异患者,发现在癫痫严重程度、语言习得或行为障碍等方面,基因突变位点与表型又无相关性联系<sup>[19]</sup>。这一矛盾可能与KCNB1相关疾病的表型异质性相关,或是环境等因素可能在发育过程中与基因的突变相互作用,形成或轻或重的表型。

数据表明,国外有三例患者与本例患儿的基因突变位点相同,故本研究将该病例与国外报道的

3例病例进行对比和综合分析,有助于进一步完善该突变位点与表型之间的关系(表1)。

通过对比这4例患者发现,相同之处包括:氨基酸的突变位点均为p.Phe416Leu,均为错义突变(S6跨膜结构域),且均来源新生突变,均有发育障碍。此外,该位点突变所致表型具有可变性,就癫痫发作来看,发作起始时间跨度较大且发作类型多样,以全面强直-阵挛发作及不典型失神发作为主,这点符合KCNB1其余位点突变所致癫痫发作的一般规律。约24%KCNB1基因变异患者头颅MRI存

表 1 既往 3 例和新发现 1 例 *KCNB1*c.1248C>G (A) (p.Phe416Leu) 位点突变患者的临床特征

病人编号	性别	年龄	核苷酸突变位点	氨基酸突变位点	错义突变	变异来源	是否癫痫/发病时间	发作类型	发育迟缓	MRI	EEG	其他异常
1 <sup>[5]</sup>	女	15岁	c.1248C>G	P.Phe416Leu	是	新生突变	是/14个月	全面强直-阵挛发作;跌倒发作	是	正常	多灶性癫痫样放电, 全身性癫痫样放电	共济失调, 脊柱侧凸
2 <sup>[5]</sup>	女	18岁	c.1248C>G	P.Phe416Leu	是	新生突变	是/42个月	强直性发作; 肌阵挛发作; 不典型失神发作	是	脑室周围白质异常	背景活动缓慢; 2~2.5 Hz尖-慢波	肌张力高, 需胃管喂养
3 <sup>[19]</sup>	女	14岁	c.1248C>A	P.Phe416Leu	是	新生突变	是/10天	未知	是	未知	未知	未知
4*	女	8岁	c.1248C>A	P.Phe416Leu	是	新生突变	是/62个月	全面强直-阵挛发作; 不典型失神发作	是	双侧额部脑外间隙增宽	背景节律慢全导频繁 2.5~3 Hz高-极高波幅棘慢波爆发持续5~80 s; 多灶性放电, 睡眠期间断高度非典型失律	肌张力低

注: \*为本病例

在异常, 其中大脑皮层和皮层下的非特异性表现和中度萎缩常见<sup>[4]</sup>, 结合 4 例患者 MRI 表现发现, 该位点的 MRI 异常差异较大, 患者 1 甚至无异常, 这也间接印证了该基因突变 MRI 异常率仅为 24% 这一数据。EEG 方面, 睡眠期间出现非典型高度失律, 同步记录到轴性强直发作, 余表现与 *KCNB1* 突变 EEG 大致符合。有趣的是, 基于该基因突变的性别数据, 男女突变率约为 5 : 4<sup>[4,8]</sup>, 但 p.Phe416Leu 突变位点的 4 例患者均为女性, 因此, 本研究考虑女性或许更容易出现该位点突变。

就治疗而言, 由于该基因突变所致疾病尚无针对性方案, 故主要以对症治疗为主。多数患者对多种抗癫痫药物具有高度耐药性, 常规药物治疗效果不佳<sup>[5]</sup>, 常常在加用 2 种或以上的药物时仍不能良好地控制发作, 但研究发现, 丙戊酸钠单药或合用其他抗癫痫药物时, 控制癫痫效果尚可, 这提示丙戊酸钠或许是 *KCNB1* 突变所致癫痫的首选药物<sup>[8]</sup>。此外, Bar 等<sup>[4]</sup> 发现, 7 例患有癫痫痉挛的患者中, 5 例对氨己烯酸有反应, 也有部分患者对促肾上腺皮质激素及生酮饮食有较好反应, 故对于耐药性癫痫患者上述方式不失为辅助治疗的好方法。de Kovel 等<sup>[5]</sup> 在文章中提到 1 例手术治疗的患儿, 但其癫痫症状并未得到实质性地控制, 这可能由于 EIEE26 患者的癫痫病灶往往较为广泛或位于重要功能区, 因此适合进行切除性手术的患者相对较少。就发育迟缓而言, 康复训练显得尤为重要, 包括但不限于增强肌肉训练对抗肌张力减低、关节被动运动预防功能缺失、口腔肌肉刺激促进语言发展、认知游戏和活动来锻炼患者的注意力、记忆力、思维能力等, 同时控制癫痫对于发育障碍显得尤为重要, 我国一队列研究发现, 当有发育障碍的患儿控制癫痫

后, 其认知障碍得到不同程度改善<sup>[8]</sup>。回看本例患儿治疗过程, 先后加用“托吡酯片 100 mg 每日两次、左乙拉西坦口服液 4 mL 每日两次、丙戊酸钠口服溶液 6 mL 每日两次”治疗, 现偶有失神发作, 自诊断发育障碍以来, 规律进行康复训练, 除上述提及方案外, 还进行了相关穴位针灸, 现智力等方面虽仍落后于同龄人, 但治疗较前显著改善, 尽管患儿年龄已超出典型婴儿痉挛症范围, 仍可考虑生酮饮食等治疗, 可能改善发作控制。

本病例中患者的临床表现及影像学特征与 EIEE26 的常见表现大致相同。依据文献及基因检测报告, 该患者可被诊断为由 *KCNB1* 基因突变导致的 EIEE26。文中描述了 *KCNB1* 基因中存在 1248C>G (A)、p.Phe416Leu 的新发突变, 这一突变导致了难治性癫痫发作和全面性发育迟缓。回顾此前 3 例具有相同突变位点的报道, 本研究发现该突变位点可造成表型的较大差异, 癫痫发作相对严重, 对药物治疗反应不敏感, 并且存在不同程度的发育迟缓, MRI 和 EEG 检查常显示有异常, 但多数并无特异性。最值得注意的是, 所有携带该突变的患者均为女性, 因此希望未来能有更多关于该位点的报道, 积累具有该突变的病例, 并对相关临床表现加以描述, 以构建准确的突变-表型关系, 为后续的遗传咨询、早期诊断、早期治疗以及针对性用药提供可靠依据。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突

**参考文献**

1 Nashabat M, Al Qahtani XS, Almakdob S, et al. The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. *Seizure*, 2019, 69: 154-172.

- 2 Torkamani A, Bersell K, Jorge BS, *et al.* De novo KCNB1 mutations in epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2014, 76(4): 529-540.
- 3 Fernández-Mariño AI, Tan XF, Bae C, *et al.* Inactivation of the Kv2. 1 channel through electromechanical coupling. *Nature*, 2023, 622(7982): 410-417.
- 4 Bar C, Kuchenbuch M, Barcia G, *et al.* Developmental and epilepsy spectrum of KCNB1 encephalopathy with long-term outcome. *Epilepsia*, 2020, 61(11): 2461-2473.
- 5 de Kovel CGF, Syrbe S, Brilstra EH, *et al.* Neurodevelopmental Disorders Caused by De Novo Variants in KCNB1 Genotypes and Phenotypes. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10): 1228-1236.
- 6 Kearney JA. When Inhibiting Repetitive Firing is Pro-Epileptic. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(2): 114-115.
- 7 Marini C, Romoli M, Parrini E, *et al.* Clinical features and outcome of 6 new patients carrying de novo KCNB1 gene mutations. *Neurol Genet*, 2017, 3(6): e206.
- 8 曾琦, 杨莹, 程苗苗, 等. KCNB1基因变异相关发育性癫痫性脑病的临床特点分析. *中华儿科杂志*, 2024, 62(11): 1064-1070.
- 9 King AN, Manning CF, Trimmer JS. A unique ion channel clustering domain on the axon initial segment of mammalian neurons. *J Comp Neurol*, 2014, 522(11): 2594-2608.
- 10 Specca DJ, Ogata G, Mandikian D, *et al.* Deletion of the Kv2.1 delayed rectifier potassium channel leads to neuronal and behavioral hyperexcitability. *Genes Brain Behav*, 2014, 13(4): 394-408.
- 11 Liu PW, Bean BP. Kv2 channel regulation of action potential repolarization and firing patterns in superior cervical ganglion neurons and hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci*, 2014, 34(14): 4991-5002.
- 12 Saitou H, Akita T, Tohyama J, *et al.* De novo KCNB1 mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Sci Rep*, 2015, 5: 15199.
- 13 Samanta D. Epileptic spasm and de novo KCNB1 mutation: if it is not one potassium channel, it is another!. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(2): 417-420.
- 14 Forzisi E, Sesti F. Non-conducting functions of ion channels: The case of integrin-ion channel complexes. *Channels (Austin)*, 2022, 16(1): 185-197.
- 15 Bortolami A, Sesti F. Ion channels in neurodevelopment: lessons from the Integrin-KCNB1 channel complex. *Neural Regen Res*, 2023, 18(11): 2365-2369.
- 16 Kang SK, Vanoye CG, Misra SN, *et al.* Spectrum of KV 2.1 Dysfunction in KCNB1-Associated Neurodevelopmental Disorders. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 899-912.
- 17 Yu W, Shin MR, Sesti F. Complexes formed with integrin- $\alpha 5$  and KCNB1 potassium channel wild type or epilepsy-susceptibility variants modulate cellular plasticity via Ras and Akt signaling. *FASEB J*, 2019, 33(12): 14680-14689.
- 18 Muir AM, Myers CT, Nguyen NT, *et al.* Genetic heterogeneity in infantile spasms. *Epilepsy Res*, 2019, 156: 106181.
- 19 Bar C, Barcia G, Jennesson M, *et al.* Expanding the genetic and phenotypic relevance of KCNB1 variants in developmental and epileptic encephalopathies: 27 new patients and overview of the literature. *Hum Mutat*, 2020, 41(1): 69-80.

收稿日期: 2025-02-28 修回日期: 2025-05-12

## • 案例分析 •

# 组蛋白 *H3F3A* 和 *H3F3B* 基因变异相关发育性癫痫性脑病二例并文献复习



徐瑶, 林珊, 范佛养, 张丽萍, 林滨榕, 周有峰, 胡春辉

福建医科大学妇儿临床医学院·福建省儿童医院 神经内科(福州 350014)

【关键词】 *H3F3A* 基因; *H3F3B* 基因; 组蛋白; 发育性癫痫性脑病

组蛋白是真核生物体细胞染色质与原核细胞中的碱性蛋白质, 和 DNA 共同组成核小体。每个核小体包括一个核心 8 聚体(由 4 种核心组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 的各 2 个单体组成), 和一个单体组蛋白 H1。许多核小体组成染色质, H2A、H2B、H3、H4 各 2 个分子构成的 8 聚体是核小体的核心部分, H1 的作用是与线性 DNA 结合以帮助后者形成高级结构。组蛋白是染色质的主要蛋白质组分, 作为 DNA 缠绕的线轴, 并在基因调控中发挥作用。组蛋白的基因高度保守, 已经报道了五类组蛋白基因(H1、H2A、H2B、H3、H4)。H3F3 基因编码组蛋白 H3.3, 是一种独立于 DNA 复制的组蛋白变体, 参与基因表达的调控, 在神经发育和功能中发挥重要作用。近年来, 研究发现 *H3F3* 基因变异与神经发育异常、神经退行性疾病及脑肿瘤等密切相关, 目前研究主要集中在 *H3F3A* 与 *H3F3B*, *H3F3C* 的研究较少。本文总结福建省儿童医院神经内科 2024 年 6 月收治的 1 例 *H3F3B* 变异及 1 例 *H3F3A* 变异相关发育性癫痫性脑病患儿的临床特点, 并进行文献复习, 提高临床认识。本研究经福建省儿童医院医学伦理委员会审核批准(2023ETKLR11006)及患儿监护人知情同意。

**病例资料** 患儿 1 女, 5 月龄, 系第 1 胎第 2 产, 双胎之小, 35 周+3 d 剖宫产娩出, 出生体质量 2 600 g, 母孕期间无异常, 父母体健, 无类似疾病家族史。生后患儿生长发育较同龄儿明显落后。生后开始反复无热抽搐, 表现为意识丧失、呼之不应、双眼右侧凝视, 四肢强直抖动, 右下肢抖动明显, 伴牙关紧闭及口唇发紫, 持续约 3 ~ 4 min

后缓解, 有丛集性发作, 日发作内高达 8 次。体格检查: 眼裂较小, 肌张力偏高。辅助检查: 颅脑核磁提示左侧侧脑室体部旁斑点影, 考虑髓鞘发育延迟, 双侧侧脑室稍增宽; 脑电图提示异常儿童脑电图, 睡眠期左侧顶区、中央区及双侧中后颞区异常放电, 监测到睡眠期 1 次局灶性发作; 血常规、血生化、甲状腺功能、血尿代谢筛查等检查均大致正常。入院后予咪达唑仑静脉抗惊厥, 同时予左乙拉西坦、拉考沙胺口服抗癫痫发作药物治疗, 仍有反复抽搐。后行基因全外显子组测序提示 *H3F3B* 基因新发杂合错义突变 c.365C>G, 氨基酸 p.Pro122Arg, 父母均为野生型, 根据美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics, ACMG)评级, 考虑为致病性变异(图 1)。后予加用托吡酯、丙戊酸钠口服抗癫痫发作治疗, 仍有间断发作, 于门诊随访治疗中。

患儿 2 男, 5 岁 7 月龄, 系第 1 胎第 1 产, 足月剖宫产娩出, 出生体质量 3 500 g, 出生史无异常, 母孕期间无异常, 父母体健, 无类似疾病家族史。出生后患儿生长发育较同龄儿明显落后。出生后 4 月龄时无诱因出现抽搐, 表现为尖叫一声, 之后双眼左侧斜视、面色青紫、口唇发绀, 四肢无强直抖动, 持续约 2 min 缓解, 缓解后如常。之后发作频率逐渐增多, 每周发作 1 ~ 3 次不等, 并出现新的发作形式, 表现为意识丧失, 双眼凝视, 四肢强直, 持续 3 ~ 6 min 不等, 时有癫痫持续状态。出生后 6 月龄时就诊, 体格检查: 面容无特殊、肌张力偏低。辅助检查: 头颅核磁共振成像提示脑室稍宽; 视频脑电图提示醒睡各期顶枕颞区多灶性放电; 血常规、血生化、甲状腺功能、凝血功能、血尿代谢筛查等检查均大致正常。先后予口服左乙拉西坦、托吡酯、丙戊酸钠、奥卡西平、氯硝西洋及生酮饮食等治疗, 仍有间断癫痫发作。后行

DOI: 10.7507/2096-0247.202504010

基金项目: 福建省儿童医院科技创新启动基金(儿童 YCXY202401); 福建医科大学启航基金项目(2023QH1219)

通信作者: 胡春辉, Email: huchunhui1989@126.com



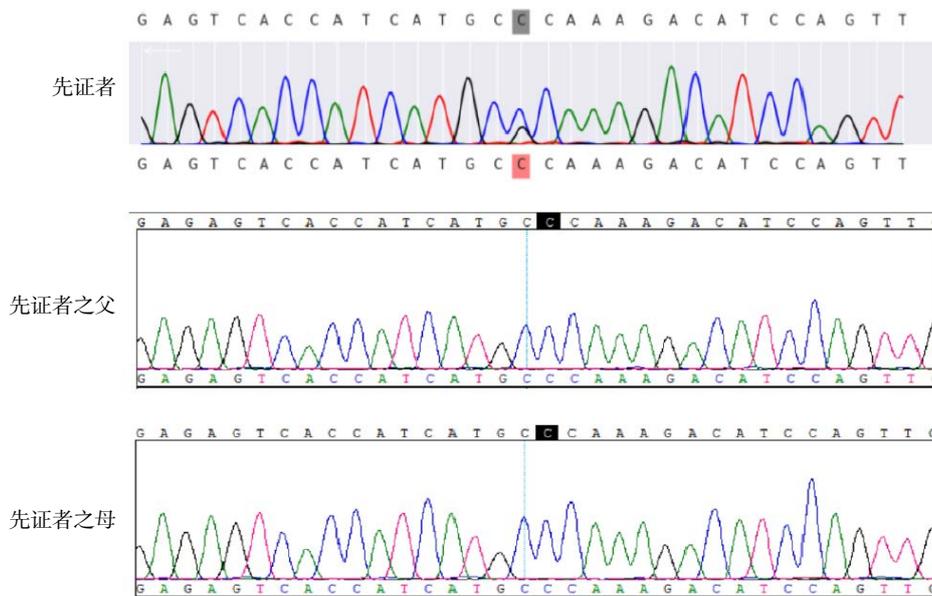


图1 H3F3B 基因杂合错义突变

H3F3B 基因杂合错义突变 c.365C>G, 氨基酸 p.Pro122Arg, 父母均为野生型

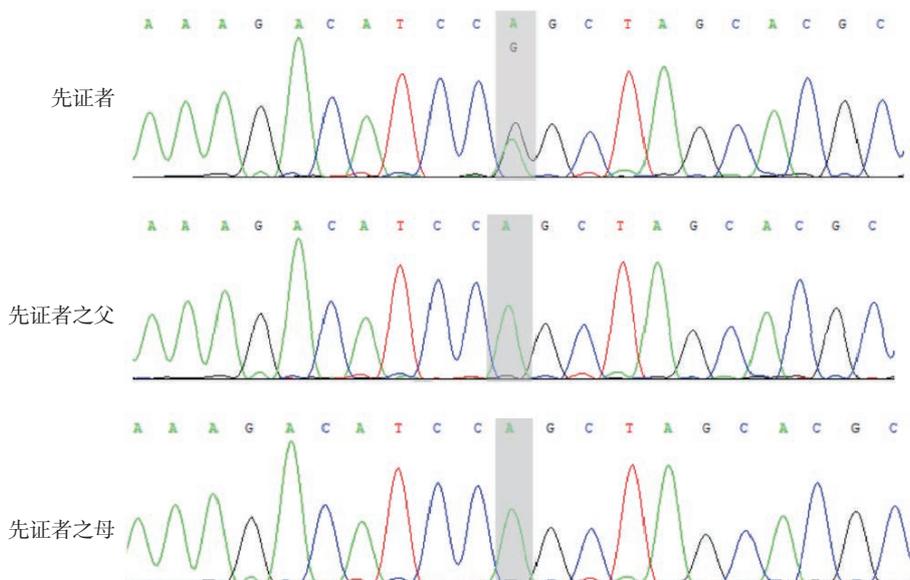


图2 H3F3A 基因杂合错义突变

H3F3A 基因杂合错义突变 c.377A>G, 氨基酸 p.Gln126Arg, 父母均为野生型

基因检测提示 *H3F3A* 基因新发杂合错义突变 c.377A>G, 氨基酸 p.Gln126Arg, 根据 ACMG 评级, 考虑为可能致病性变异(图2)。生酮饮食治疗6个月后效果欠佳停用, 之后建议行迷走神经刺激术, 家属拒绝。一直于门诊长期随诊, 后逐渐调整抗癫痫发作药物为丙戊酸钠联合氯巴占治疗, 抽搐次数较前有所减少, 平均每月发作1~3次。平均每半年至1年复查脑电图, 均提示多量多灶性放电。后一直服用丙戊酸钠联合氯巴占抗癫痫发作治疗, 间断行康复训练, 但精神运动发育仍明显落

后, 眼神交流及追声追物差、不会说话、不能独走。

文献复习 分别以“H3F3、Byant-Li-Bhoj 神经发育综合征、发育性癫痫性脑病、癫痫性脑病”为检索词检索 PubMed、中国知网、万方医学网等数据库(建库至2025年3月), 发现检索符合条件的中文文献1篇<sup>[1]</sup>、英文文献6篇<sup>[2-7]</sup>共100例(除外肿瘤表型) *H3F3* 基因突变患者, 其中 *H3F3A* 突变占(67/100, 67%), *H3F3B* 突变占(34/100, 34%)。100例患儿中, 发育迟缓占(100/100, 100%), 表现为体格、运动、语言等发育异常。癫痫发作占(44/100,

表 1 18 例 *H3F3A* 和 *H3F3B* 基因变异相关发育性癫痫性脑病患儿临床特征总结

病例	基因变异	随访时的年龄	性别	癫痫发作形式	颅脑影像学表现	生长发育
1	<i>H3F3A</i> c.25C>A; p.R9S	2岁9月龄	男	肌阵挛、强直发作	轻度脑室扩大伴胼胝体发育不全	严重落后, 竖头不稳
2	<i>H3F3A</i> c.25C>G; p.R9G	2月龄死亡(频繁癫痫发作、呼吸暂停发作需要氧气气囊, 在67天内死亡)	男	6周龄癫痫发作, 难治性癫痫	脑发育不全	严重落后
3	<i>H3F3A</i> c.47C>G; p.A16G	3岁	男	3岁出现复杂局灶性发作	胼胝体发育不全	严重落后
4	<i>H3F3A</i> c.137C>T; p.T46I	4.5岁	女	早期出现, 癫痫发作难以控制	小脑延髓池扩大、胼胝体发育不全	严重落后, 不能独坐、说话
5	<i>H3F3A</i> c.362T>A; p.M121K	2.5岁死亡(死亡原因未见报道))	女	West综合症	皮质萎缩	严重落后, 不能独坐、说话
6	<i>H3F3A</i> c.365C>G; p.P122R	8月龄	女	新生儿期局灶性癫痫, 6~7月龄出现婴儿痉挛症	脑室扩大	严重落后, 不能独坐
7	<i>H3F3A</i> c.377A>G; p.Q126R	10月龄	女	早期出现, 癫痫发作难以控制	双侧硬脑膜增厚、硬膜下积液	严重落后
8	<i>H3F3A</i> c.377A>G; p.Q126R	15岁	女	8月龄出现强直阵挛发作, 癫痫持续状态, 进展为难治性癫痫	髓鞘化低下, 皮质萎缩	严重落后, 不能独坐
9	<i>H3F3A</i> c.377A>G; p.Q126R	10月龄死亡(死亡原因未见报道)	男	4月龄大时起始的全面性癫痫	髓鞘化低下, 皮质萎缩	严重落后, 不能独坐
10	<i>H3F3B</i> c.88G>C; p.A30P	5岁	女	1岁11月龄全面性强直阵挛发作	髓鞘化低下, 皮质萎缩	严重落后, 6月龄独坐, 不能独走、说话
11	<i>H3F3B</i> c.146T>G; p.L49R	13岁	男	14月龄出现强直阵挛, 癫痫持续状态, 进展为难治性癫痫	髓鞘化低下, 皮质萎缩	严重落后, 2岁独坐, 不能独走、说话
12	<i>H3F3B</i> c.365C>G; p.P122R	9岁10月龄	男	8月龄癫痫发作, 6岁进展为肌阵挛性癫痫	髓鞘化低下, 皮质萎缩	严重落后, 1岁独坐, 不能独走、说话
13	<i>H3F3B</i> c.365C>G; p.P122R	18岁	男	5月龄开始难治性癫痫	髓鞘化低下、胼胝体薄、皮质萎缩	严重落后, 4岁独坐, 不能独走
14	<i>H3F3A</i> c.121C>T; p.R41C	8月龄	女	早期出现, 癫痫发作难以控制	正常	严重落后
15	<i>H3F3A</i> c.271G>C; p.G91R	21岁	女	局灶性发作, West综合征	未完成	严重落后
16	<i>H3F3A</i> c.377A>G; p.Q126R	12岁	女	婴儿期发作, 难治性癫痫	未完成	严重落后, 不会独走、说话
17	<i>H3F3B</i> c.52C>T; p.R18C	5岁11月龄	男	局灶性癫痫	左侧海马发育不良	严重落后, 不会独走、说话
18	<i>H3F3B</i> c.365C>G; p.P122R	21月龄	男	早期出现, 癫痫发作难以控制	全脑白质体积减少, 髓鞘发育延迟	严重落后, 不会独走、说话

44%)。头颅影像学异常占 (51/85, 60%), 最常见为后颅窝体积小, 其次为皮层发育畸形, 包括弥漫性脑回畸形、巨脑回。其他少见为胼胝体发育畸形、髓鞘形成低下或延迟、Chiari 畸形 I 型。经过筛选符合发育性癫痫性脑病诊断<sup>[8, 9]</sup>, 剔除病史资料缺失过多的病例, 共筛选出 18 例发育性癫痫性脑

病患者, 总结详见表 1。

讨论 *H3F3* 基因编码组蛋白 H3.3、*H3F3A* 和 *H3F3B* 编码相同的蛋白质产物 H3.3。组蛋白是与 DNA 结合的核蛋白, 有助于包装成浓缩的染色质。组蛋白被翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs) 动态修饰, PTMs 调节细胞发

育过程,如DNA修复、基因表达、有丝分裂和减数分裂。PTMs的失调会导致肿瘤、神经发育障碍以及精神类疾病<sup>[2,7]</sup>。*H3F3*突变如何影响其功能取决于具体突变的位点,例如K27M通过抑制PRC2表观遗传调控复合物的甲基转移酶活性,抑癌基因异常激活,从而促进胶质瘤的发生;G34R/V突变体抑制SETD2(一种关键的组蛋白甲基转移酶)对H3K36的甲基化,从而导致表观遗传失调,促进肿瘤发生<sup>[10]</sup>。

*H3F3*基因变异表型包括小儿和成人胶质母细胞瘤、弥漫性桥脑神经胶质瘤、骨巨细胞瘤、肺癌、进行性神经功能障碍伴先天性颅面部异常、严重发育迟缓、智力低下、小头畸形等<sup>[2]</sup>。近期研究表明,*H3F3*基因变异可造成Bryant-Li-Bhoj神经发育综合征,其表型多样,包括肌张力减退、癫痫、发育迟缓、步态/姿势异常、生长发育异常、颅缝早闭和眼部受累等。其他少见先天性异常,包括先天性心脏缺陷及泌尿生殖系统发育异常<sup>[6]</sup>。

结合文献复习,*H3F3A*和*H3F3B*基因变异相关疾病,其中癫痫发作超过40%,结合本研究中2例患儿,*H3F3A*和*H3F3B*基因变异相关发育性癫痫性脑病,发育落后严重,癫痫起病早,多种抗癫痫发作药物难以控制,部分患儿早期死亡。*H3F3*基因变异类型主要包括错义突变和无义突变。总结热点突变位点,我们发现c.365C>G、p.P122R及c.377A>G、p.Q126R为热点变异,占变异位点中首位。结合文献中c.365C>G、p.P122R共5例患儿,该5例患儿严重发育落后,头颅核磁共振成像提示髓鞘化延迟、皮质萎缩、脑室增宽等,癫痫发作均在新生儿及婴儿期起病,均为难治性癫痫,具体表型包括婴儿痉挛症、肌阵挛癫痫等,预后差。总结5例c.377A>G、p.Q126R热点变异患儿临床表现,严重发育落后,头颅核磁共振成像提示髓鞘化低下,癫痫发作均在婴儿期起病,均为难治性癫痫,可出现早期死亡。部分发作控制患儿,后期可进行综合康复治疗,包括运动功能、认知功能的训练和物理治疗等,尽可能减轻发育落后的程度,改善长期生活质量。基因编辑技术可用于修复*H3F3*基因变异,以及通过抑制变异基因表达或使用激酶抑制剂可能抑制其表达<sup>[11]</sup>,但目前仅限于基础阶段,其在临床应用方面仍需进一步研究。

基础实验表明,*H3F3A*(p.D123N)敲低斑马鱼模型会出现颅面异常,复制了在人类中观察到的显性遗传特征,进一步研究揭示了*foxd3*阳性神经嵴源性胶质细胞以及黑素细胞和黄细胞的缺陷,由于

神经胶质细胞是负责髓鞘形成的细胞类型,神经胶质细胞的丢失可能与髓鞘低下相关<sup>[2]</sup>。*H3F3*基因变异可导致组蛋白功能的异常,影响神经元的增殖分化与成熟<sup>[12]</sup>。神经胶质细胞的丢失,可能是临床上*H3F3A*和*H3F3B*基因变异相关发育性癫痫性脑病头颅髓鞘化低下的重要原因,而神经元的分化不成熟可能作为其癫痫发作的重要原因。但本文新增*H3F3*突变病例数量较少(仅2例),尚缺乏长期随访数据及体外细胞模型功能验证实验,存在一定局限性。

总之,*H3F3A*和*H3F3B*基因变异相关发育性癫痫性脑病,早期癫痫发作,伴随严重发育落后,多为难治性癫痫。头颅核磁共振成像提示髓鞘化低下、皮质萎缩等,c.365C>G、p.P122R及c.377A>G、p.Q126R为热点变异位点。总体治疗困难,预后差,部分患儿可早期死亡。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 周佳俊,朱敏,赵晓科,等. Bryant-Li-Bhoj神经发育综合征2型1例并文献复习. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(5): 380-382.
- Bryant L, Li D, Cox SG, et al. Histone H3. 3 beyond cancer: germline mutations in histone 3 family 3A and 3B cause a previously unidentified neurodegenerative disorder in 46 patients. *Sci Adv*, 2020, 6(49): eabc9207.
- Hojo M, Soma N, Yamada K, et al. Neonatal myoclonus in Bryant-Li-Bhoj syndrome associated with a novel H3F3A variant. *Human Genome Variation*, 2024, 11(1): 45.
- Maver A, Čuturilo G, Ruml SJ, et al. Clinical next generation sequencing reveals an H3F3A gene as a new potential gene candidate for microcephaly associated with severe developmental delay, intellectual disability and growth retardation. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 2019, 22: 65-68.
- Okur V, Chen Z, Vossaert L, et al. De novo variants in H3-3A and H3-3B are associated with neurodevelopmental delay, dysmorphic features, and structural brain abnormalities. *NPJ Genomic Medicine*, 2021, 6(1): 104.
- Layo-Carris DE, Lubin EE, Sangree AK, et al. Expanded phenotypic spectrum of neurodevelopmental and neurodegenerative disorder Bryant-Li-Bhoj syndrome with 38 additional individuals. *European Journal of Human Genetics*, 2024, 32: 928-937.
- Khazaei S, Chen CCL, Andrade AF, et al. Single substitution in H3. 3G34 alters DNMT3A recruitment to cause progressive neurodegeneration. *Cell*, 2023, 186: 1162-1178, e1120.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(2): 512-521.
- Specchio N, Trivisano M, Aronica E, et al. The expanding field of genetic developmental and epileptic encephalopathies: current understanding and future perspectives. *Lancet Child Adolesc*

- Health, 2024, 8: 821-834.
- 10 Lewis PW, Müller MM, Koletsy MS, *et al.* Inhibition of PRC2 Activity by a Gain-of-Function H3 Mutation Found in Pediatric Glioblastoma. *Science*, 2013, 340: 857-861.
- 11 Chen KY, Bush K, Klein RH, *et al.* Reciprocal H3. 3 gene editing identifies K27M and G34R mechanisms in pediatric glioma including NOTCH signaling. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 363.
- 12 Bryant L, Sangree A, Clark K, Bhoj E. Histone 3. 3-related chromatinopathy: missense variants throughout H3-3A and H3-3B cause a range of functional consequences across species. *Hum Genet*, 2024, 143(4): 497-510.

收稿日期: 2025-04-16 修回日期: 2025-04-24

# 癫痫女性孕期奥卡西平血药浓度的动态变化：个案报道



刘希宁<sup>1#</sup>, 胡湘蜀<sup>2#</sup>, 杨茜蒙<sup>3</sup>, 张阳<sup>1</sup>, 马云燕<sup>1</sup>, 陈令民<sup>1</sup>, 张勇<sup>1</sup>, 陈蕾<sup>3</sup>

1. 暨南大学附属广东省第二人民医院 神经外科 (510317)

2. 广州医科大学附属第二医院 神经内科 (524000)

3. 四川大学华西医院 神经内科 (610000)

【关键词】 癫痫女性；孕期；奥卡西平；血药浓度

癫痫是神经系统常见的慢性疾病，在妊娠期女性当中，癫痫的患病率大约是 0.3%~0.7%<sup>[1]</sup>。女性癫痫妊娠期常用抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 如拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 等，具有低致畸率，在怀孕期间广泛应用，目前对拉莫三嗪孕期血药浓度的变化研究较深入，OXC 的孕期血药浓度的研究也成为热点。研究表明，妊娠期使用 OXC 的患者药代动力学发生重大变化<sup>[2]</sup>，孕中期的清除率即出现显著变化，晚期药物浓度下降幅度最大<sup>[3]</sup>，并且服用 OXC 单药治疗的妊娠期患者通常会增加 ASMs 剂量来控制癫痫的发作<sup>[4]</sup>。此外，妊娠期癫痫发作控制的恶化与 OXC 代谢产物 10, 11-二氢-10-羟基卡马西平 (10, 11-dihydro-10-hydroxyl carbamazepine, MHD) 浓度降低存在着相关性趋势<sup>[5]</sup>。这些研究孕期检查指标多在孕早期、中期和晚期各取一次标本，可能无法及时发现 OXC 的浓度变化。此外，脐带血 OXC 浓度近年仅有少数研究，人体外周血与脐带血 OXC 浓度的关系尚不明确<sup>[6]</sup>。本研究提供了一例孕期密切监测外周血 OXC 药物浓度和分娩时脐带血药物浓度的病例，为临床提供使用 OXC 治疗的孕期管理信息。该研究已通过广东省第二人民医院伦理委员会审批 (2022-KY-KZ-184-01) 并获得患者本人知情同意。

**病例资料** 患者 女，30 岁。因“反复右侧肢体抽搐伴意识障碍 9 年”于 2021 年 10 月至广东省第二人民医院就诊。2012 年 11 月起病，表现为右侧肢体僵硬、口角向右侧歪斜、意识不清，随之出

现右侧肢体抽搐，1~2 min 停止，发作完后右手无力，数分钟恢复，语言表达欠佳，口齿不清，半分钟后恢复。开始进行抗癫痫治疗。2013 年 1 月行颅骨修补术，术后次日出现癫痫发作，表现同前。后约半年发作 1 次，2016 年发作频率增加为 4 次/年。2019 年患者出现新的发作形式：突然心慌，右手不受控制，右下肢无力，眩晕，身体向右倾斜，倒地。2021 年 10 月及 2022 年 5 月出现类似发作。具体发作情况、服药方案见表 1、图 1。既往史：患者 2012 年 7 月意外伤至头部，额颞顶叶损伤，并行手术治疗。2018 年 5 月行剖宫产手术生产第一胎，现体健。辅助检查：2016 年 11 月 12 日颅脑磁共振成像示：① 左侧额颞顶部颅骨修补术后改变；② 左侧额叶软化灶伴周围少许含铁血黄素沉着、周围胶质增生 (图 2a)。2016 年 6 月 7 日视频脑电图 (video-electroencephalography, VEEG) 示：① 慢波增多，左前头部著；② 左侧半球可见缺损节律。间歇期：左半球棘慢波，左前头部 (图 2b)。诊断：癫痫 (知觉障碍的局灶性发作)。

**孕期管理** 患者于 2021 年 10 月计划备孕二胎。我们开始进行管理，规律服用叶酸，根据发作情况适当调整 ASMs 药物剂量，孕前及孕早、中、晚期 ASMs 药物浓度监测，根据发作情况适当调整药物浓度检测次数。孕前及孕期服用 ASMs 剂量、药物浓度见图 3。同时检测激素水平变化 (表 2)。孕期我们还进行了两次 VEEG 监测 (表 1)。

患者计划备孕开始服用叶酸 5 mg，每日一次，ASMs 为：OXC 1 050 mg/d 及左乙拉西坦 250 mg/d。2022 年 10 月，无癫痫发作 5 个月，停用左乙拉西坦。2023 年 3 月 13 日停经 3 个月余，超声检查提示宫内妊娠，胚胎存活，约孕 9 周左右。孕期定期产检，产检结果未见明显异常。孕期共出

DOI: 10.7507/2096-0247.202502011

通信作者：张勇，Email: zhangyongsey@163.com；陈蕾，Email: leilei\_25@163.com

#共同第一作者



表 1 患者临床资料

时间	发作表现	频率	ASMs	VEEG
孕前2年	先兆(心慌,右手不受控制,右下肢无力,1次眩晕)→身体向右倾斜→跌倒。	1次	OXC 1 050 mg/d LEV 500 mg/d	背景:慢波增多,左前头部著;左侧半球可见缺损节律。间歇期:左半球棘慢波,左前头部
孕前1年	凝视→右手抽搐,持续1~2 min	1次	OXC 1 050 mg/d LEV 500 mg/d	背景:慢波增多,左前头部著;左侧半球可见缺损节律。间歇期:左半球棘慢波,左前头部
孕前半年	凝视→右手抽搐,持续1~2 min	1次	OXC 1 050 mg/d LEV 250 mg/d	
孕早期	无	0次	OXC 1 050 mg/d	背景:后头部活动明显减弱,调节调幅不良,连续性差。左半球可见缺损节律。间歇期:左前头部棘慢波(图2b)
孕中期	右手抽搐→头眼右歪(意识清楚),持续1 min	1次	OXC 1 050 mg/d	
孕晚期	口角歪斜→流涎→思维迟滞	2次	OXC 1 200 mg/d	背景:后头部活动明显减弱,调节调幅不良,连续性差。左半球可见缺损节律。间歇期:左侧额前区及前额大量尖棘慢波发放
产后	无	0次	OXC 1 050 mg/d	

现 3 次癫痫发作。2023 年 6 月 15 日发作 1 次,表现为右手抽搐,头眼右歪,意识清楚 1 min 停止。2023 年 7 月 21 日夜间断发作 1 次,表现为发作前视物模糊,后出现右手不受控制抽搐,几秒停止,发作后头痛。调整 ASMs 剂量。2023 年 9 月 4 日夜间断 23:55 发作 1 次,表现为口角左歪,流涎,大脑思维迟滞,表现为想在微信输入文字时,表达不出真实的意思或输出的字与想表达的意思相反,想不起来拼音。患者于 2023 年 9 月 26 日 10:29 分,经剖宫产以左枕前产位顺利产出 1 名健康男婴。

**产后随访** 患者产时未出现癫痫发作。产后随访患者 1、3、6 个月及 1 年未出现癫痫发作。婴儿情况:外观未见畸形。身长 52 cm,体重 3 600 g, Apgar 评分 1、5 min 评分均 10 分。在 3、6、8 月龄时经儿童发育专科评估生长发育均正常。

**药物浓度检测** 静脉血药物浓度:患者孕期服用 OXC 单药。采取患者下一次服药前半小时的静脉血并进行分离血清,后送至四川大学华西医院实验室,均采用均相酶免疫法检测。患者为围孕期共有 7 次检测,第 7 次产前半小时内采集静脉血样本。脐带血药物浓度:患者剖宫产前准备时采集外周血(EDTA 抗凝管 6 mL),胎儿娩出后,脐带两端结扎,用两把止血钳分别夹紧脐带根部,剪断脐带。选择较粗、较明显的脐静脉血管,碘伏消毒后从脐静脉母体端用 10 mL 注射器抽取 6 mL 脐静脉血,迅速注入 EDTA 抗凝管中。采集时间相差半小时。室温离心后送检。同时送检四川大学华西医院实验室及广州金域医学实验室。

**讨论** 孕期癫痫发作有以下影响因素:癫痫

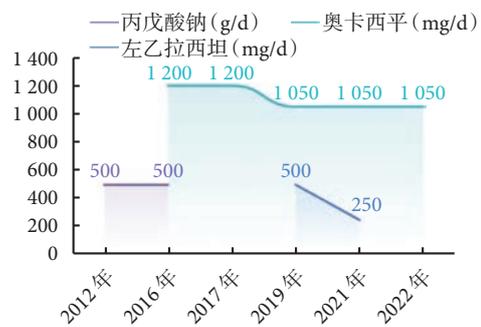


图 1 患者孕前抗癫痫药物治疗方案

患者孕前服用抗癫痫药物变化史,包括其种类、剂量以及更改时间

发作类型、癫痫病因、病程,孕前发作情况、孕期抗癫痫治疗方案、孕周 ASMs 浓度变化、激素水平变化等。本例患者外伤后出现局灶性癫痫发作,症状表现为右侧肢体局灶性运动性发作,病程 10 年。患者孕前 7 个月癫痫无发作,孕前 2 个月患者自行减药为单药 OXC 治疗,孕期连续 6 个月无发作,至孕 23 周+5 天出现首次孕期发作。经研究中心讨论,建议患者增加 OXC 用量 150 mg,患者自行维持原方案不变。孕 28 周+4 天再发,症状同孕前,发作当晚开始增加 OXC 用量到 1 200 mg/d (增加了 150 mg)。孕 35 周+2 患者出现了第 3 次发作,表现为流涎、愣神数秒,症状比前较轻。患者顺利分娩,分娩当天 OXC 减回原量(1 050 mg)。患者此后随访 17 个月无发作。孕期中患者的发作类型无变化,未继发全身强直阵挛发作。

孕期 OXC 的清除率随孕周数发生动态变化的。采用药物外周血浓度/药物剂量 (concentration/

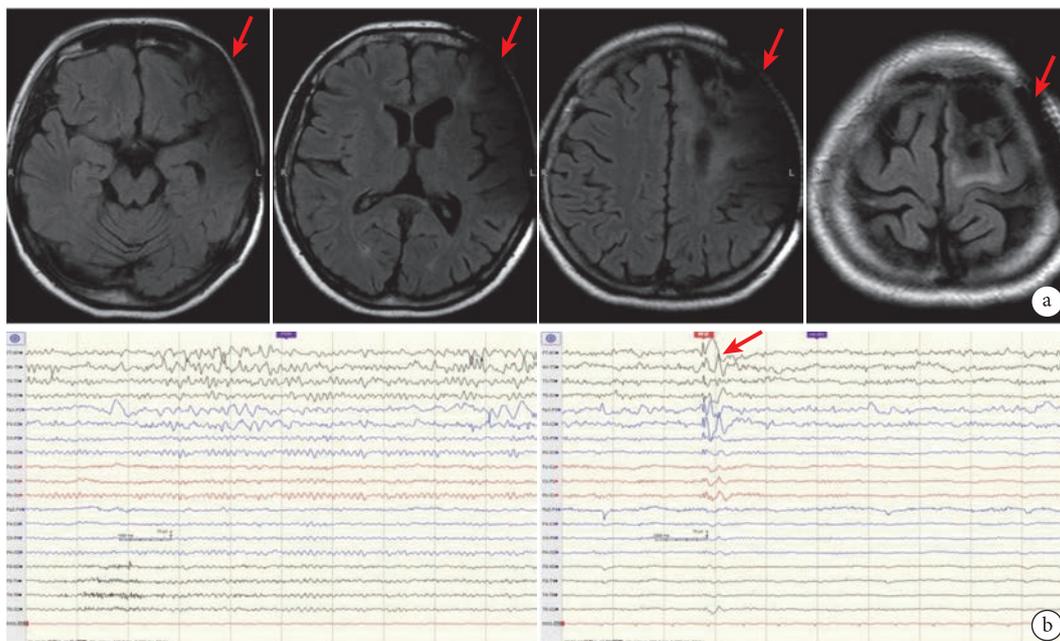


图2 患者辅助检查

a. 患者 2016-11-12 颅脑磁共振：左侧额颞顶部颅骨修补术后改变。左侧额叶片状异常信号影，FLAIR 序列呈低信号，周围脑组织示斑片状高信号影，邻近脑沟增宽，脑室系统稍扩大，其中左侧侧脑室扩大稍明显。枕大池增宽。箭头示病灶区；b. 患者孕早期视频脑电图监测结果：背景：后头部活动明显减弱，调节调幅不良，连续性差。左半球可见缺损节律。间歇期：左前头部棘慢波。箭头示棘慢波



图3 患者孕期抗癫痫药物使用方案及剂量

表格中的剂量为图示方便缩小 100 倍，奥卡西平实际剂量为 1 050 mg、1 200 mg；左乙拉西坦实际剂量为 250 mg，药物浓度单位为 ug/mL

dose ratio, C/D) 来分析妊娠期药物清除的变化。一项 16 例妊娠期服用 OXC 的研究发现，基于孕前的 OXC 浓度，孕期 C/D 比率在孕早期下降到 73.05%，孕中期降至 51.55%，孕晚期降至 62.18%<sup>[7]</sup>。一项回顾性分析 10 例接受 OXC 单药治疗的女性的 13 次怀孕的研究表明，与孕前水平相比，OXC

的 10-单羟基衍生物 (10-monohydroxy derivative, MHD) 血浆浓度与剂量的比率显著降低，在妊娠早期下降至 73.8%，在妊娠中期下降至 36.5%，在妊娠晚期下降 61.8%<sup>[5]</sup>。本研究中患者分别在孕前 6 个月、孕 1、4、6、7、9 个月以及分娩时 C/D 为 1.24%、1.20%、0.89%、1.24%、0.84%、0.77%、1.35%，

表 2 孕期激素检测结果

时间	2022/6/4	2023/2/6	2023/4/28	2023/6/12	2023/7/17	2023/9/4	2023/11/27	2024/3/5
孕周	前6个月	5周+2天	16周+5天	23周+2天	28周+2天	35周+2天	产后2个月	产后6个月
A-羟丁酸脱氢酶 (U/L)	91	111			153	154	134	133
硫酸去氢表雄酮 (ug/dL)	187.21	5	1.91	2.63	3.08	3.56	131	140.17
性激素结合球蛋白 (nmol/L)	51.57	74.54	246.36	239.14	>250.00	>250.00	54.75	59.64
孕酮 (nmol/L)	0.4	61.58	167.8	447.1	507.2	871.2	1.86	0.65
雌二醇 (pmol/L)	341	1901	>11 010.0	>11 010.0	>11 010.0	>11 010.0	<55.1	173.2
卵泡刺激素 (IU/L)	8.48	0.14	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	11.04	8.56
黄体生成素 (IU/L)	4.9	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	7.34	8.33
泌乳素 (ng/ML)	11.01	22.15	95.02	152.3	187	364.6	181.33	79.6
睾酮 (nmol/L)	1.14	1.91	1.38	2.15	3.02	3.34	0.74	0.6
B-人绒毛膜促性腺激素 (IU/L)	<1.20	2 131	21 768	12 819	9 342	21 250	0.6	0.6

基于孕前 6 个月的药物浓度, C/D 比率分别为早期 (96.92%)、中期 (71.62%、100.00%)、晚期 (68.00%、62.53%)、分娩 109.23%。我们发现本例患者 OXC 浓度在孕中期的变化特点, 与文献不同, 没有下降到最低点, 反而回升, 可能性与增加了检测时间点有关。另外研究发现 OXC 的目标浓度比值 (RTC-OXC) 阈值为 0.575, 可用于预测发作风险<sup>[7]</sup>。即当孕期 OXC 药物浓度低于基线期的 57.5% 时, 出现癫痫发作的风险增高。但是本例患者的孕期首次发作出现在孕 23 周+5 天, 3 天前的 OXC 浓度为基线的 100%。第二次发作在孕 28 周+6 天, 4 天前测得的浓度为基线的 68%, 第三次发作在孕 35 周+2 天, 当天测得的浓度为基线的 62.53%, 这些发作时的 RTC 皆高于基线期的 57.5%。孕期的发作与 OXC 药物浓度变化关系复杂, 不是单因素 OXC 的目标浓度比值能准确预测的。有研究表明, 有头部外伤史的患者妊娠期更易出现癫痫发作, 局灶性癫痫发作妊娠期发作的风险更高<sup>[8]</sup>, 孕前 9 个月无癫痫发作可降低孕期癫痫发作的风险<sup>[9]</sup>。本研究中的患者有头部外伤史、局灶性癫痫发作、未达孕前 9 个月无发作, 这些潜在影响患者孕期癫痫发作。

孕期的性激素水平可能也是影响发作的重要因素之一。性激素水平与癫痫之间存在复杂的相互作用<sup>[10]</sup>。雌激素可通过增强谷氨酸能神经传递 (激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体)、抑制  $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 能系统, 增加神经元兴奋性。妊娠早期雌激素水平快速升高 (可达非孕期的 100 倍), 可能诱发部分患者的癫痫发作频率增加。雌激素代谢产物 (如雌三醇) 可能具有

神经保护效应, 尤其在妊娠中后期可能缓解发作。孕激素及其代谢物别孕烷醇酮 (allopregnanolone) 是强效的 GABA 受体激动剂, 可抑制神经元过度放电。孕激素水平在妊娠中后期显著升高 (较非孕期增加 10 倍以上), 可能减少癫痫发作频率<sup>[10]</sup>。本例患者在妊娠雌激素和孕激素在早期均开始增长, 雌二醇孕 5 周+2 天增长为孕前 5 倍余, 孕 16 周+5 天起超过测量上限值 11 010.0 pmol/L, 直到分娩后下降, 产后 2 个月下降至低谷 < 55.1 pmol/L。孕酮孕 5 周+2 天增长为孕前的 150 倍, 孕 16 周+5 天增长 419.5 倍, 孕 23 周+2 天增长 1 117.75 倍, 孕 28 周+2 天增长 1 268 倍, 孕 35 周+2 天增长 2 178 倍, 分娩后下降。雌激素增长孕 23 周+2 天后, 无增长趋势提供, 血浆中雌激素含量远远高于孕激素, 但孕激素增幅较雌激素高。患者孕期三次发作, 处于中晚期, 早期血浆中雌孕激素含量均有上升, 并未出现发作, 中晚期血浆激素含量大幅增加, 且雌激素含量远远超过孕激素, 可能存在诱发癫痫发作, 孕激素的保护作用弱于雌激素的刺激作用。雄激素和睾酮的作用, 尽管与雌激素和孕激素相比, 它们的水平相对较低。这些激素作为癫痫发作易感性的双峰调节剂发挥作用, 同时表现出抗惊厥和促惊厥特性。一方面, 它们具有转化为雌激素的能力, 从而增加了癫痫发作易感性。另一方面, 它们可以转化为神经类固醇和丙二醇, 它们作为 GABA (A) 受体的正变构调节剂, 从而抑制癫痫发作<sup>[11]</sup>。本研究中睾酮含量也是逐渐增加的, 对孕期发作有一定的影响。

OXC 在肝脏中还原为 MHD, 50% 通过葡萄糖醛酸化, 27% 通过肾脏排泄, 少量细胞色素 P450 系

统 (cytochrome P450, CYP) 代谢<sup>[11]</sup>。CYP 进行 I 期氧化代谢, 有不同的 CYP 同工酶, 每一种都是具有特征底物特异性的特定基因产物, 其中 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 对 OXC 的代谢最为重要<sup>[12]</sup>。雌激素代谢通过 CYP 代谢, 且雌激素可诱导 CYP3A4, 这可能会加速 MHD 清除<sup>[13]</sup>。这也解释了孕中晚期 OXC 清除率的增高。孕激素代谢途径和雌激素类似, 但孕激素还有调节体内雌激素、雄激素等作用。从本研究中的激素检测结果可见, 血液中主要增加含量的为雌孕激素, 并呈持续性上升趋势直到生产, 雌孕激素会增加 OXC 的代谢, OXC 浓度总体应呈下降趋势, 但实际情况是在孕 23 周+2 天检测 OXC 浓度有回升, 存在这种波动情况, 类似现象未见文献报道。考虑雌激素在快速增加过程中对 CYP3A4 同工酶的高结合利用, 发生竞争性抑制<sup>[14]</sup>, 从而减少了 CYP3A4 对 OXC 代谢的作用。OXC 主要排泄途径为葡萄糖醛酸化, 研究发现拉莫三嗪的葡萄糖醛酸化主要受葡萄糖醛酸转移酶的调节<sup>[15]</sup>, 清除率可达 200%<sup>[14]</sup>, 但目前未发现 OXC 存在类似的情况。

另外, 目前对脐带血 OXC 浓度的研究多为动物实验和临床个案报告, 研究脐带血的人体样本较少。本例分娩时外周血及脐带血 OXC 代谢产物利卡西平的浓度结果分别母体 24.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 脐带血 14.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。胎盘透过率为 58.2%。既往研究表明, OXC 代谢产物利卡西平脐带血浓度基本与母体浓度相似。甚至一些病例中, 脐带血中 OXC 的浓度略高于母体血浆中的浓度<sup>[6]</sup>。胎盘透过率通常受药物分子量、脂溶性、蛋白结合率等因素影响。OXC 分子量较小 (约 252.3 Da), 具有亲脂性, 容易透过胎盘。OXC 的血浆蛋白结合率较低, 约 40%, 所以游离药物浓度较高, 可能更容易通过胎盘<sup>[11, 16]</sup>。在妊娠早期、中期、晚期, 胎盘的结构和功能会发生变化, 利卡西平的浓度可能在不同孕期的脐带血中浓度有差异, 目前尚无相关研究。本例患者样本同时送检另一家实验室, 但母体艾司利卡西平 14.29  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 脐带血 14.11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 胎盘透过率为 98.74%。实验室结果与现有文献结论相差较大, 另一家实验室结果相近, 考虑存在运送过程中损耗以及检测过程可能有不同, 需要谨慎解读。

综上所述, 科学的备孕规划、孕期管理及监测抗癫痫药物浓度对女性育龄期癫痫患者极其有意义, 可减少癫痫发作甚至于不发作, 保护母亲及胎儿安全。此外, 研究发现 OXC 在孕期药物浓度波

动变化较大, 增加孕期 OXC 的药物浓度检测次数, 了解 OXC 孕期依赖性清除率变化的模式有助于指导 OXC 剂量调整的时机和范围, 并有助于维持妊娠期间无发作状态。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 郝南亚, 吴梦倩, 周东, 等. 中国西部女性癫痫患者妊娠及用药数据库的建立与实施. 癫痫杂志, 2016, 2(2): 114-117.
- 2 Schoretsanitis G, Deligiannidis KM, Kasperk N, *et al*. The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antiseizure medications: a systematic review and meta-analysis of data from 674 pregnancies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 13: 111030.
- 3 Voinescu PE, Park S, Chen LQ, *et al*. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*, 2018, 91(13): e1228-e1236.
- 4 Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, *et al*. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1621-1627.
- 5 Petreanaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res*, 2009, 84(2-3): 245-249.
- 6 Myllynen P, Pienimäki P, Jouppila P, *et al*. Transplacental passage of oxcarbazepine and its metabolites in vivo. *Epilepsia*, 2001, 42(11): 1482-1485.
- 7 Wei LY, Xu ZY, Lai ZZ, *et al*. Association of oxcarbazepine concentration with seizure frequency in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav Rep*, 2023, 25: 100640.
- 8 Watila MM, Beida O, Kwari S, *et al*. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: one year prospective study. *Seizure*, 2015, 26: 7-11.
- 9 Thomas SV, Syam U, Devi JS, *et al*. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(5): e85-88.
- 10 Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure*, 2015, 28: 3-11.
- 11 Li Q, Zhang Z, Fang J. Hormonal changes in women with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 26(20): 373-388.
- 12 Adab N, Kini U, Vinten J, *et al*. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 1575-1583.
- 13 Wang D, Lu R, Rempala G, *et al*. Ligand-free estrogen receptor  $\alpha$  (ESR1) as master regulator for the expression of CYP3A4 and other cytochrome P450 enzymes in the human liver. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(4): 430-440.
- 14 Ding Y, Tan X, Li CY, *et al*. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy. *Brain Behav*, 2019, 9(7): e01315.
- 15 Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol*, 2008, 83: 227-240.
- 16 Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*, 2003, 61(6 Suppl 2): S35-42.

收稿日期: 2025-02-15 修回日期: 2025-04-07

## • 经验交流 •

# 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表的编制及信效度检验



伍跃婷<sup>1</sup>, 自文燕<sup>1</sup>, 习丽<sup>1</sup>, 高改<sup>2</sup>, 钟印芹<sup>3</sup>, 李文武<sup>1</sup>, 李苍<sup>1</sup>, 董子梅<sup>1</sup>

1. 楚雄彝族自治州人民医院 神经内一科 (楚雄 675000)

2. 武汉大学中南医院 神经康复科 (武汉 430000)

3. 广州中医药大学深圳医院 院长办公室 (深圳 518034)

**【摘要】** 目的 编制育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表并检验信效度。方法 依据计划行为理论, 通过文献回顾、焦点小组讨论初步拟定问卷条目池, 采用德尔菲专家函询法对 15 名专家进行两轮函询形成育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表测试版 (包括 27 个条目、5 个维度); 采用便利抽样法, 于 2024 年 2~5 月 (第 1 次) 和 6~10 月 (第 2 次) 对楚雄、深圳及武汉地区部分三甲医院的育龄期女性癫痫患者进行调查。结果 两轮问卷有效回收率分别为 95.5% 和 94.6%。最终量表包含 24 个条目、5 个维度, 具有良好信效度: 内容效度指数 (S-CVI) 为 0.934, Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.876, 折半信度 0.819, 重测信度 0.901; 探索性因子分析提取 5 个因子 (累计方差解释率 73.97%, 条目载荷 0.42~0.85), 验证性因子分析显示模型具有良好拟合 ( $\chi^2/df=1.849$ , RMSEA=0.075, CFI, GFI, AGFI, IFI, TLI 均>0.85)。结论 该量表信效度达标, 可用于评估育龄期女性癫痫患者的服药计划及行为。

**【关键词】** 女性癫痫; 计划行为理论; 评估量表; 信度; 效度

## Development and validation of behavioral Assessment scale of medication management plan for female epileptic patients of childbearing age

WU Yueting<sup>1</sup>, ZI Wenyan<sup>1</sup>, XI Li<sup>1</sup>, GAO Gai<sup>2</sup>, ZHONG Yinqin<sup>3</sup>, LI Wenwu<sup>1</sup>, LI Cang<sup>1</sup>, DONG Zimei<sup>1</sup>

1. Neurology Department, People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong 675000, China

2. Neurological Rehabilitation Department, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China

3. Dean's Office, Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518034, China

Corresponding author: Li Wenwu, Email: 1126112992@qq.com

**【Abstract】 Objective** To develop a behavioral assessment scale for medication management plans in women of childbearing age with epilepsy and to test its reliability and validity. **Methods** Based on the Theory of Planned Behavior, a pool of questionnaire items was initially drafted through literature review and focus group discussions. A two-round Delphi expert consultation was conducted with 15 experts to form a test version of the behavioral assessment scale for medication management plans in women of childbearing age with epilepsy (including 27 items and 5 dimensions). Convenience sampling was used to conduct surveys among women of childbearing age with epilepsy in some tertiary hospitals in Chuxiong, Shenzhen and Wuhan from February to May 2024 (the first time) and from June to October 2024 (the second time). **Results** The effective recovery rates of the two rounds of questionnaires were 95.5% and 94.6%, respectively. The final scale included 24 items and 5 dimensions, with good reliability and validity: the content validity index (S-CVI) was 0.934, Cronbach's  $\alpha$  coefficient was 0.876, split-half reliability was 0.819, and test-retest reliability was 0.901; exploratory factor analysis extracted 5 factors (cumulative variance explained rate 73.97%, item load 0.42~0.85), and confirmatory factor analysis showed that the model had good fit ( $\chi^2/df=1.849$ , RMSEA=0.075, CFI, GFI, AGFI, IFI, TLI all>0.85). **Conclusion** The scale meets the reliability and validity standards and can be used to assess the medication management plans and behaviors of women of childbearing age with epilepsy.

**【Key words】** Women with epilepsy; Theory of planned behavior; Assessment scale; Reliability; Validity

DOI: 10.7507/2096-0247.202504008

基金项目: 云南省教育厅科学研究项目 (2024Y933)

通信作者: 李文武, Email: 1126112992@qq.com



癫痫 (epilepsy, EP) 是一种常见的神经系统疾病, 由大脑神经元异常放电引起, 临床表现为反复发作性、短暂性的症状<sup>[1]</sup>。全球约有 5 000 ~ 7 000 万癫痫患者, 其中育龄期女性占 1 250 万左右<sup>[2]</sup>。这一特殊群体在疾病管理过程中面临多重挑战, 包括生育需求、激素水平周期性波动、妊娠期癫痫发作风险增加以及抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 对生育的潜在影响等<sup>[3]</sup>, 这些因素显著降低了患者的服药依从性。然而, AEDs 是目前癫痫治疗最有效的手段之一<sup>[4]</sup>, 依从性下降可能导致疾病控制不佳、预后不良, 甚至影响生育。因此, 如何改善育龄期女性癫痫患者的服药行为成为临床研究的重点。

现有研究中, 针对育龄期女性癫痫患者服药行为的评估工具较为匮乏。广泛使用的 Morisky 服药依从性量表虽具有普适性, 但其主要评估短期用药行为, 且未充分考虑育龄期女性的生理及社会心理特殊性, 难以深入解析用药行为的影响因素<sup>[5]</sup>。基于此, 本研究以计划行为理论为指导, 旨在开发专用于育龄期女性癫痫患者的服药管理计划行为评估量表, 为优化该群体的用药管理提供科学工具。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

**1.1.1 调查对象** 本研究经过两次量表调查, 第 1 次调查为 2024 年 2 月—5 月, 第 2 次调查为 2024 年 6 月—10 月。两次调查均采用便利抽样法, 选取楚雄地区、深圳地区及武汉地区的部分三甲医院门诊或住院的育龄期女性癫痫患者作为研究对象。纳入标准: ① 符合国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 中癫痫诊断标准者<sup>[6]</sup>; ② 符合世界卫生组织划分育龄期女性 18 ~ 49 岁者; ③ 确诊癫痫 3 个月以上且服用 ASMs 至少 3 个月者; ④ 可以进行有效沟通或自行使用智能手机进行问卷填写者; ⑤ 本人知情同意且自愿签署知情同意书者。排除标准: ① 患有器质性病变或严重慢性病者; ② 服用其他中枢神经抑制药者; ③ 有智力缺陷或有沟通障碍者; ④ 临床资料缺失者。

**1.1.2 专家函询对象** 采用目的抽样法, 于 2024 年 1—2 月选取广东省、云南省、湖北省的专家进行函询。专业资质要求: ① 从事癫痫相关医疗、护理、教育或科研工作; ② 具备 ≥ 5 年临床或研究经验, 本科及以上学历; ③ 中级及以上专业技术职称; ④ 充分了解研究目的和内容, 自愿参与研

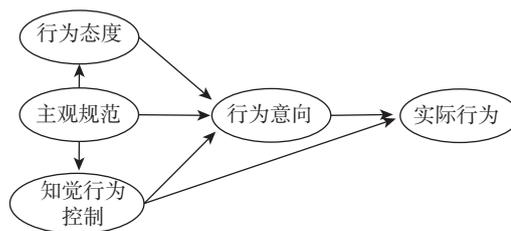


图 1 计划行为理论结构模型图

究全过程。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献研究** 课题组成员通过头脑风暴, 采用主题词与自由词相结合的检索方式对 PubMed 数据库、中国知网数据库进行检索。外文检索关键词为 “Women/Pregnant People, Epilepsy/Epilepsies/Seizure Disorder, Medication Therapy Management/Drug Therapy Management, Theory of Planned Behavior”。中文检索关键词为 “女性/孕妇、癫痫、药物治疗管理、计划行为理论” 等。通过对相关文献、指南筛选阅读并归纳提炼, 形成初始条目池。

**1.2.2 理论基础** 本研究通过文献研究及小组讨论, 确立计划行为理论 (Theory of Planned Behavior, TPB) 为量表的理论基础。计划行为理论是在理性行为理论的基础上衍生发展而来的<sup>[7]</sup>。行为态度、主观规范和知觉行为控制三个维度共同正向作用于个体的行为意向, 即行为意向越强烈, 知觉行为控制能力充足, 增加执行行为的可能性。详见图 1。

**1.2.3 专家焦点小组访谈** 邀请本院 4 名神经内科专家及 1 名神经系统临床药师进行小组访谈, 其中 1 名主任医师、2 名副主任医师、1 名主管护师、1 名主管药师。访谈内容主要围绕 “影响育龄期女性癫痫患者服药管理的因素” 进行。在进行访谈之前, 应与被采访者进行深入的交流, 并在获得他们的明确同意后, 对谈话细节进行实地记录或音频记录。在访谈结束后, 使用 Colaizzi 现象学的七步分析方法对收集到的访谈数据进行了编码和主题的精炼。

基于文献回顾、理论框架构建及专家访谈, 初步构建包含 5 个维度 28 个条目的评估体系: 行为态度维度 (7 条目)、主观规范维度 (6 条目)、知觉行为控制维度 (6 条目)、行为意向维度 (6 条目)、实际行为维度 (3 条目)。

**1.2.4 德尔菲专家函询** 以便利抽样法, 邀请 15 位相关领域专家参与两轮德尔菲专家咨询。两

轮咨询均通过电子邮件和微信平台实施。咨询问卷的内容包括：研究背景说明、专家基本信息采集、初步构建的条目池与研究主题的相关性（从“不相关”到“非常相关”分别赋值1~5分）、专家建议修改栏、专家打分的判断依据（Ca）（理论依据、实践经验、数据支持）、专家对问题的熟悉程度（Cs）（专业知识、研究经验、行业背景）等。结合专家的意见以条目重要性评分均值 $\geq 3.5$ 和变异系数 $\leq 0.35$ 为条目纳入标准<sup>[8]</sup>。删除未达标和专家建议删除的条目2条：“我觉得备孕期服用ASMs会影响胎儿健康”；“我有信心坚持长期按医嘱服用ASMs”与其他条目表达意思相近，故予以删除。新增条目1条（我认为加强社会对癫痫疾病的理解，减少患者自卑感很重要），修订4个条目的表述方式，最终形成的评估量表测试版包含5个理论维度（行为态度、主观规范、知觉行为控制、行为意向和实际行为），共计27个测量条目。

**1.2.5 预调查** 本研究采用便利抽样法开展预调查，选取云南省楚雄地区三甲医院门诊及住院的25例育龄期女性癫痫患者作为研究对象。调查采用电子问卷形式，通过问卷星平台实现，设置所有条目必填后方可提交的填写要求。预调查主要评估问卷条目的语言表达清晰度、内容理解的难易程度和问题设置的全面性，根据调查结果未对问卷条目做出修改，且患者在10 min内能够完成问卷填写。

**1.2.6 正式调查** 第一阶段调查数据用于项目分析与探索性因子分析，调查问卷包括患者一般资料（年龄、文化程度、癫痫病程等）和育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表初始条目。基于横断面研究设计要求，样本量为变量数的5~10倍<sup>[9]</sup>，考虑10%~20%无效问卷，经公式 $10 \times (5-10) \div [1 - (10\% - 20\%)]$ 计算，理论需55~120例。实际发放问卷110份，回收有效问卷105份（有效率95.5%）。第二阶段调查数据用于验证性因子分析与信度检验。参照既往研究建议<sup>[10]</sup>，验证性因子分析样本量需大于探索性分析，故发放130份，回收有效问卷123份（有效率94.6%）。问卷发放采用问卷星及现场纸质问卷填写，在问卷星编辑完问卷后，让门诊或住院的育龄期女性癫痫患者扫描二维码填写。另外，通过医院信息系统调取出院患者资料，电话随访邀请加入研究微信群或添加研究者微信后发送电子问卷链接。

### 1.3 统计学分析

本研究采用SPSS 26.0和AMOS 24.0软件进行

数据分析。通过临界比值法、相关性分析对量表条目进行项目分析；探索性因子分析、验证性因子分析检验量表各维度及条目的拟合效度。基于专家咨询结果，计算条目水平内容效度指数（I-CVI）和量表总体内容效度指数（S-CVI）。使用在第二轮调查中收集的123份问卷，计算量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数和折半信度。重测信度：完成第二轮正式调查后，从参加第二轮调查的患者中随机选取15例，两周后再次填写问卷，并比较两次调查之间的相关系数。

## 2 结果

### 2.1 专家函询结果

两轮专家函询用时30天，共咨询15名专家，其中男性4名，女性11名；年龄为32~56岁，中位年龄44岁；本科学历10名，硕士4名，博士1名；高级职称11名，中级职称4名；工作年限6~34年，中位年限24年；临床医生5名，临床护士9名，临床药师1名。两轮专家函询的有效问卷回收率为100%、93.33%；专家平均权威系数（Cr）为0.850和0.864；专家个人权威系数均 $\geq 0.7$ ；肯德尔和谐系数分别为0.587、0.676（均 $P < 0.05$ ）。

### 2.2 调查对象一般资料

第1次回收有效问卷105份，其中未婚47例（44.76%），已婚56例（53.33%），离异丧偶2例（1.91%）；年龄18~45岁，平均年龄（31.25 $\pm$ 8.24）岁；学历初中及以下47例（44.76%），高中/中专31例（29.52%），大专及以上学历27例（25.72%）；病程2~28年，平均（11.39 $\pm$ 8.38）；未妊娠/未生育67例（63.81%），已育有子女38例（36.19%）。第2次回收有效问卷123份，其中未婚58例（47.15%），已婚64例（52.03%），离异丧偶1例（0.82%）；年龄18~44岁，平均年龄（29.07 $\pm$ 7.54）岁；学历初中及以下64例（52.03%），高中/中专37例（30.08%），大专及以上学历22例（17.89%）；病程1.50~29.00年，平均（10.46 $\pm$ 8.34）；未妊娠/未生育79例（64.23%），已育有子女44例（35.77%）。

### 2.3 项目分析

本研究采用Pearson相关分析和临界比值法对量表条目进行项目分析。相关分析结果显示，各条目得分与总分均呈显著正相关（ $r=0.418 \sim 0.753$ ， $P < 0.05$ ），表明所有条目均能有效反映量表测量目标。进一步通过临界比值法检验，将受试者按总分为高分组（前27%）和低分组（后27%）进行比较，各条目 $t$ 值范围为4.215~13.776（ $P < 0.05$ ），具

表 1 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表探索性因子分析矩阵 (n=105)

维度	条目	载荷量				
		因子1	因子2	因子3	因子4	因子5
行为态度	1. 我觉得按医嘱服用ASMs很重要	0.685	0.319	0.214	0.199	0.245
	2. 我觉得定期复查、检测血药浓度/相关指标很重要	0.666	0.213	0.141	0.111	0.279
	3. 我觉得关注育龄期女性ASMs相关知识很重要	0.841	0.143	0.162	0.118	0.212
	4. 我觉得规律服用ASMs保证安全妊娠/分娩很重要	0.768	0.134	0.211	0.312	0.371
	5. 我觉得长期服用ASMs会影响女性生理健康	0.707	0.244	0.312	0.168	0.329
	6. 我觉得按时服用ASMs能减少发病次数	0.641	0.229	0.144	0.371	0.204
主观规范	7. 我认为家人的支持对规范服药很重要	0.146	0.578	0.268	0.329	0.170
	8. 我认为亲戚朋友的支持对规范服药很重要	0.157	0.494	0.133	0.204	0.125
	9. 我认为加强社会对癫痫疾病的理解, 减少女性患者自卑感很重要	0.132	0.501	0.197	0.313	0.326
	10. 我认为加强备孕期用药知识指导很重要	0.336	0.428	0.274	0.174	0.194
	11. 我认为医护人员定期随访, 提供必要心理支持很重要	0.120	0.533	0.314	0.170	0.264
知觉行为控制	12. 虽然担心药物会有副作用, 但我不会随意停药	0.170	0.392	0.542	0.125	0.178
	13. 虽然每天按时服药很麻烦, 但我能坚持做好	0.147	0.216	0.478	0.326	0.311
	14. 虽然有妊娠/母乳喂养的需求, 我会遵医嘱用药	0.194	0.281	0.669	0.184	0.175
	15. 虽然担心家庭经济负担, 我会坚持用药	0.253	0.167	0.850	0.377	0.261
	16. 我觉得坚持长期按医嘱服药是很容易的事	0.141	0.189	0.523	0.194	0.314
行为意向	17. 我愿意长期坚持按医嘱服用ASMs	0.146	0.241	0.130	0.484	0.397
	18. 我愿意在医生的指导下合理用药安全妊娠/分娩	0.194	0.196	0.112	0.557	0.249
	19. 我愿意定期检测血药浓度, 选择适合的ASMs	0.191	0.204	0.247	0.723	0.147
	20. 服用ASMs过程中出现不良反应, 我会及时咨询专科医护人员	0.117	0.154	0.213	0.767	0.289
	21. 我会通过医护人员、网络、宣传资料等多种形式积极了解育龄期女性ASMs相关知识	0.183	0.255	0.268	0.841	0.314
实际行为	22. 过去2周内, 我有1次或多次忘记服药	0.167	0.231	0.158	0.312	0.587
	23. 癫痫病情得到控制后, 我有停止过服药	0.211	0.175	0.192	0.274	0.613
	24. 因为备孕/妊娠/哺乳/身体不适, 我有停止过服药	0.305	0.179	0.242	0.198	0.505
累计方差贡献率(%)		13.21%	23.19%	31.47%	38.13%	44.75%

有显著的区分效度<sup>[11]</sup>。经课题组论证, 所有条目均符合测量学标准, 予以保留。

## 2.4 效度分析

**2.4.1 探索性因子分析** 本研究对包含 27 个条目的初始问卷进行探索性因子分析 (EFA)。结果显示: KMO 检验值为 0.798 (>0.7), Bartlett's 球形检验  $\chi^2=1847.33$  ( $P<0.05$ ), 表明数据适合进行因子分析<sup>[12]</sup>。基于计划行为理论框架, 预设提取 5 个公因子。分析发现 3 个条目 (药物不良反应早期识别重要性、家人服药期望、定时定量服药意愿) 的因子载荷 <0.40, 经课题组论证后予以删除。对保留的 24 个条目进行二次 EFA 分析, KMO 值提升至 0.813, Bartlett's 检验  $\chi^2=1998.64$  ( $P<0.05$ )。各条目

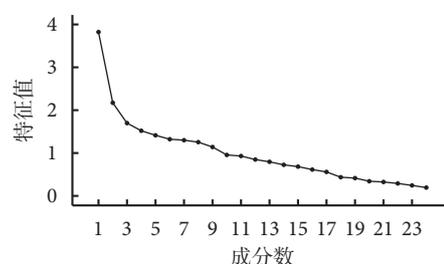


图 2 问卷因子分析碎石图

因子载荷均 >0.4, 5 个公因子累计解释变异量达 73.97%, 各因子解释率分别为 13.21%、23.19%、31.47%、38.13% 和 44.75%。碎石图分析显示在第 5 个因子后坡度趋于平缓, 证实因子结构合理。

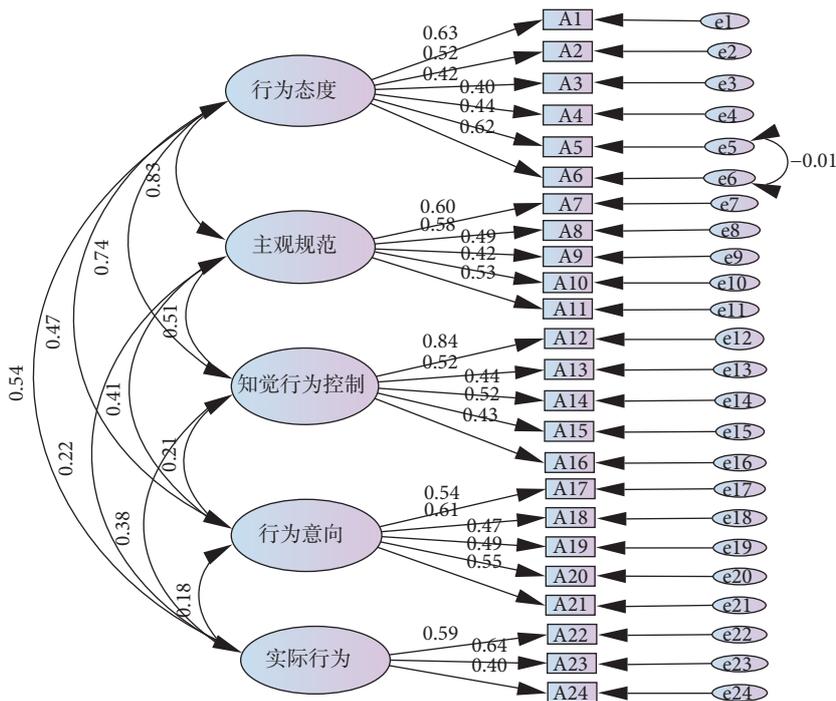


图3 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表模型拟合图

注：“A1~A24”代表“条目1~24”；e=残差

根据理论框架，将5个公因子进行命名：行为态度（条目1-6）、主观规范（条目7-11），知觉行为控制（条目12-16），行为意向（条目17-21），实际行为（条目22-24）。具体详见表1和图2。

**2.4.2 验证性因子分析** 采用AMOS 24.0软件构建模型，选取123例育龄期女性癫痫患者调查数据进行分析，以5个维度为潜变量，采用最大似然估计法对模型进行估计。第一轮分析结果显示模型拟合度欠佳。条目5和6之间的修正指数均>10，经理论论证后对模型进行相应调整。修正后结果显示： $\chi^2/df=1.849$ 、 $RMSEA=0.075$ 、 $RMR=0.046$ 、 $CFI=0.916$ 、 $GFI=0.910$ 、 $AGFI=0.854$ 、 $IFI=0.918$ 、 $TLI=0.900$ ，所有指标均达到推荐标准<sup>[13]</sup>，表明模型具有理想的拟合优度，详见图3。

**2.4.3 内容效度分析** 根据第2轮15位专家的咨询结果，我们计算了量表的总体内容效度指数(S-CVI)为0.934，而各个条目的内容效度指数(I-CVI)在0.877~1.00之间。

**2.5 信度分析**

**2.5.1 量表的内部一致性信度** 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表总Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.876、折半信度为0.819，5个维度Cronbach's  $\alpha$ 系数分别为0.791、0.766、0.815、0.771、0.801，详见表2。

表2 量表各维度及总信度系数 (n=123)

项目	条目数(个)	Cronbach's $\alpha$ 系数	折半信度
行为态度	6	0.791	0.619
主观规范	5	0.766	0.678
知觉行为控制	5	0.815	0.714
行为意向	5	0.771	0.693
实际行为	3	0.801	0.711
总量表	24	0.876	0.819

**2.5.2 量表的重测信度** 于2024年11月从参加完第二轮调查的患者中随机选取15人再次进行线上问卷星填写问卷，所选患者距离第二轮调查结束2周以上，比较两次调查之间的相关系数。Pearson相关分析结果示： $r=0.901$ ，量表重测信度良好。

**2.6 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表临床应用方法**

本研究最终确立的育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表由24个项目组成，涵盖5个理论维度。量表采用Likert 5级评分法，其中“5=完全同意”、“4=同意”、“3=不确定”、“2=不同意”、“1=完全不同意”。得分越高，表明被试者在行为态度、主观规范和知觉行为控制三个维度上表现越积极，其行为意向也越强烈，进而提示实际服药行为依从性可能越好。

### 3 讨论

本研究基于计划行为理论框架,通过系统的专家函询和信效度检验,最终开发了包含5个维度(行为态度、主观规范、知觉行为控制、行为意向和实际行为)、24个条目的育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表。为保证量表条目池的完整性和全面性,本研究查阅了相关文献,并参考了刘美丽等基于计划行为理论编制的癫痫患儿服药管理问卷<sup>[14]</sup>,以此提高量表的针对性和敏感性。

#### 3.1 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表具有良好的效度

本研究严格遵循Ajzen的计划行为理论问卷编制规范<sup>[14]</sup>,在系统梳理国内外相关文献的基础上,通过专家焦点小组讨论形成初始量表条目池。为确保量表的科学性和有效性,采用项目分析、结构效度和内容效度等多种方法进行综合验证。临界比值法显示各条目 $t$ 值介于4.215~13.776( $P<0.05$ ),Pearson相关分析表明所有条目相关系数 $r>0.4$ ( $P<0.05$ ),结果证实量表条目具有良好的区分度和代表性。结构效度通过探索性因子分析(EFA)和验证性因子分析(CFA)进行检验,以评估量表与理论框架的契合度<sup>[15]</sup>。探索性因子分析基于计划行为理论预设5个公因子,初始分析发现3个条目的因子载荷 $<0.40$ ,为提高量表结构稳定性,予以删除。对剩余24个条目重新分析,最终提取的5个因子累计解释变异量达44.75%,各条目因子载荷介于0.428~0.850之间,且跨因子载荷较低,表明量表具有良好的结构效度。尽管个别条目与理论构想略有差异,但整体结构符合预期。

验证性因子分析初始模型拟合度欠佳,根据修正指数(MI $>10$ )并结合理论依据,对条目5和6进行调整。修正后模型拟合指标均达到理想水平( $\chi^2/df \leq 3$ 、RMSEA=0.075、RMR=0.046,CFI、GFI、IFI、TFI $>0.85$ ),证实量表结构模型具有较好的适配性。内容效度共邀请15位专家评定结果显示:量表水平效度指数(S-CVI)0.934,条目水平效度指数(I-CVI)0.877~1.000。上述结果表明,本量表具有良好的内容效度,各效度指标均达到测量学标准,能够有效评估育龄期女性癫痫患者的服药管理行为。

#### 3.2 育龄期女性癫痫患者服药管理计划行为评估量表具有良好的信度

信度分析主要考察量表的测量稳定性和一致性,包括内部一致性和重测信度两个关键指标。关

于内部一致性的评估,本研究使用了Cronbach's  $\alpha$ 系数和折半信度作为评价标准。评估结果表明,该量表总体Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.876,折半信度为0.819;各维度的Cronbach's  $\alpha$ 系数介于0.766~0.815之间,折半信度在0.619~0.714之间。Cronbach's  $\alpha$ 系数均大于0.6,问卷内部一致性基本符合要求<sup>[16]</sup>。在重测信度方面,通过对15例受试者间隔2周的重复测量显示,Pearson相关系数为0.901,表明量表具有较好的时间稳定性。

### 4 研究局限性

本研究对象存在一定的样本选择偏倚,受限于样本量偏少及抽样范围较窄,量表的适用性仍需进一步验证。建议后续研究通过扩大样本规模、采用多中心抽样等方法,进一步验证自制问卷的测试能力。

### 5 结论

基于计划行为理论框架,本研究成功构建了包含5个维度24个条目的育龄期女性癫痫患者服药管理评估量表。量表具有良好的信效度,可用于临床评估育龄期女性癫痫患者服药计划行为。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 Ng AC, Chahine M, Scantlebury MH, et al. Channelopathies in epilepsy: an overview of clinical presentations, pathogenic mechanisms, and therapeutic insights. *J Neurol*, 2024, 271(6): 3063-3094.
- 2 李悦仪, 卢雪珍, 戴传英. 综合护理干预对生育期癫痫女性妊娠结局及生活质量的影响及依从性观察. *中国医药科学*, 2018, 8(10): 154-156.
- 3 La Neve A, Falcicchio G, Trojano M, et al. Seizure medication and planned pregnancy: balancing the risks and outcomes. *Expert Rev Neurother*, 2022, 22(7): 527-539.
- 4 李彦霖. 住院女性癫痫病例特点及危险因素分析. 山东大学, 2022, 硕士学位论文.
- 5 陈文静, 席从林, 宋静. 成人癫痫患者服药依从性个体化预测模型的建立与验证. *实用临床医药志*, 2023, 27(22): 118-122.
- 6 Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2025, Apr 23. Online ahead of print.
- 7 张灿, 史静华. 计划行为理论在慢性病管理中的应用研究进展. *护理研究*, 2023, 37(7): 1208-1212.
- 8 Hou S, Li B, Luo Y, et al. Creation and location-specific revision of a core nursing outcomes evaluation system based on nursing outcomes classification for stroke inpatients in China. *Int J Nurs Knowl*, 2019, 30(3): 154-161.
- 9 倪平, 陈京立, 刘娜. 护理研究中量性研究的样本量估计. *中华护*

- 理杂志, 2010, 45(4): 378-380.
- 10 Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine*, 2019, 86(4): 437-443.
- 11 张毅, 汪健健, 邓艳红, 等. 护士人文素养自评量表的研制及信效度检验. *中华护理杂志*, 2022, 57(9): 1120-1128.
- 12 王亚玲, 李惠玲. 安宁疗护护士共情力量表的编制及信效度检验. *中华护理杂志*, 2023, 58(13): 1565-1571.
- 13 吴明隆. 结构方程模型: AMOS的操作与应用(第2版). 重庆: 重庆大学出版社, 2010: 236-237.
- 14 Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 1991, 50(2): 179-211.
- 15 李峥, 刘宇. 护理学研究方法(第2版). 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- 16 Barbaranelli C, Lee CS, Vellone E, *et al.* The problem with Cronbach's Alpha: comment on Sijsma and van der Ark (2015). *Nurs Res*, 2015, 64(2): 140-145.

收稿日期: 2025-04-15 修回日期: 2025-05-27