

拉考沙胺治疗癫痫的中国专家共识



中国抗癫痫协会，中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

执笔(排名不分先后)

陈树达[中山大学附属第七医院(深圳)], 吕瑞娟(首都医科大学附属北京天坛医院), 徐馨(重庆医科大学附属第一医院)

癫痫是常见的中枢神经系统疾病，抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)是癫痫最重要，也是首选的治疗手段。近年来，随着第三代ASMs的使用，癫痫患者的无发作率有了一定程度的提高。拉考沙胺作为第三代ASMs，是目前临床上唯一通过选择性增强电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)慢失活发挥作用的药物，不影响钠离子通道的快失活；同时还能够抑制脑衰反应调节蛋白2介导的微管蛋白聚合及异常轴突出芽，发挥神经保护作用^[1]。

为进一步提升临床医生对拉考沙胺的认识，规范其在临床实践中的应用，优化癫痫患者的个体化治疗策略，中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会组织相关专家，基于近年来国内外公开发表的系统评价、临床研究结果等循证医学证据，结合临床实践经验制定本共识，旨在为临床医生提供科学、规范的用药指导，促进拉考沙胺在癫痫患者中的合理应用。

1 共识制定方法学

1.1 共识制定工作组

由80位中国抗癫痫协会专家组成，包括67位成人癫痫专家，10位儿童癫痫专家和3位药学专家，该工作组根据职责下设指导委员会、共识制定小组、秘书组、证据评价组和外审组。

1.2 共识注册与撰写

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台进行注册，共识注册编号：PREPARE-2025CN1380。

1.3 临床问题的遴选和确定

共识制定小组和证据评价组员通过系统查阅抗癫痫治疗领域已发表的指南共识和系统评价，

结合该领域的专家调研进行了临床问题的遴选和确定。

1.4 证据检索、评价与分级

使用“拉考沙胺/Lacosamide”、“癫痫/epilepsy”等检索词，系统检索了PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方全文数据库、中国生物医学文献服务系统等中英文数据库。检索时间自数据库建立至2025年11月，纳入的研究包括系统评价和Meta分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究等证据。使用2009版牛津大学循证医学中心制定的证据分级和推荐强度标准，对推荐意见的证据级别和推荐强度进行分级(表1)。

1.5 推荐意见的形成

共识制订小组基于证据质量，并考虑我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本与利弊等因素，拟定初步的推荐意见。共识专家组通过两轮面对面讨论修改后，结合德尔菲法，由80位中国抗癫痫协会专家对推荐意见进行网络匿名投票表决。最终对15条推荐意见达成共识(专家投票完全同意+同意比例>75%表示对该推荐意见达成共识)。

1.6 共识制定的目标和使用人群

旨在为我国各级医疗机构的成人和儿童神经内科、神经外科、癫痫专科、基层全科医务人员提供实践参考。

2 拉考沙胺作用机制

选择性增强VGSCs慢失活是拉考沙胺治疗癫痫最主要的作用机制。VGSCs存在两种失活模式：一种是快失活，由通道III-IV结构域间的细胞内肽环(“球-链”机制)介导，负责终止单次动作电位，传统钠离子通道阻滞剂(如卡马西平、苯妥英等)主要通过快失活机制发挥抗癫痫作用。另一种是慢失活，发生于秒至分钟级，由通道孔道内部结构重排介导，能够长期调节膜兴奋性，减少高频放电时的通道可用性。拉考沙胺通过选择性增强

DOI: 10.7507/2096-0247.202512006

基金项目：科技部“十四五”重大专项(2022YFC2503800)；国家自然科学基金面上项目(82371458)；国家自然科学基金面上项目(82271502)

通信作者：周列民，Email: lmzhou56@163.com；王学峰，Email: xfyp@163.com；王群，Email: wangq@ccmu.edu.cn；吴晔，Email: dryewu@263.net



VGSCs 慢失活发挥抗癫痫作用,也是目前临床上唯一以此机制的 ASMs^[1]。与其他快失活钠离子通道阻滞剂相比,拉考沙胺主要针对癫痫相关的持续去极化状态发挥作用,对正常静息状态下的钠离子通道影响极小,不影响快失活与正常神经功能,有助于减少不良反应发生风险^[2]。

3 拉考沙胺治疗癫痫的临床效果

3.1 局灶性癫痫发作和局灶进展为双侧强直-阵挛发作

3.1.1 单药治疗 拉考沙胺在局灶性癫痫单药治疗中的临床疗效,已在多项高质量临床研究中得到验证,拉考沙胺具有与传统 ASMs 相似的抗癫痫发作疗效,以及更好的耐受性和安全性。一项网络 Meta 分析,纳入 4 项 RCT 研究共 2 856 例 ≥16 岁新诊断局灶性癫痫患者,比较了拉考沙胺、左乙拉西坦、唑尼沙胺和醋酸艾司利卡西平相较于卡马西平控释剂 (controlled-release carbamazepine, CBZ-CR) 的有效性和耐受性,结果显示:拉考沙胺治疗组 6 个月、12 个月的癫痫无发作率分别为 73.6% 和 59.0%,与 CBZ-CR 无统计学差异^[3]。

一项 III 期非劣效多中心 RCT 研究,纳入来自欧洲、美国和亚太地区的 888 例 ≥16 岁新诊断癫痫患者 (其中 91% 为局灶性癫痫),按 1:1 比例随机分组,分别接受拉考沙胺或 CBZ-CR 单药治疗。结果显示:拉考沙胺治疗局灶性癫痫组 6 个月的癫痫无发作率为 89.5% (全分析集人群),非劣效于 CBZ-CR^[4]。该研究的长期随访结果显示:拉考沙胺单药长期治疗能够有效控制癫痫发作,首次给药后 12 个月和 24 个月癫痫无发作率分别为 50.8% 和 47.0%,并且拉考沙胺组患者治疗期间出现的不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAEs) 发生率和因 TEAEs 停药率低于 CBZ-CR^[5]。另一项 RCT 研究的事后分析,比较了拉考沙胺 ($n=134$) 与 CBZ-CR ($n=153$) 单药治疗新诊断颞叶癫痫患者的有效性和耐受性,结果显示:拉考沙胺治疗组 6 个月、12 个月的癫痫无发作率分别为 88.7% 和 78.3%,与 CBZ-CR 相当,且不良事件发生率和停药率更低^[6]。

对于其他 ASMs 治疗控制不佳的局灶性癫痫患者,有研究显示转换为拉考沙胺治疗单药治疗能带来更好的癫痫控制效果。一项历史对照多中心双盲研究,纳入既往接受 1~2 种 ASMs 治疗控制不佳 (2~40 次发作/28 天) 的局灶性癫痫患者 ($n=425$),采用拉考沙胺滴定方案,患者在 6 周内

表 1 牛津循证医学中心证据推荐等级和证据级别

推荐等级	证据等级	描述
A 级	1a	同质随机对照试验 (RCT) 的系统评价 (SR)
	1b	单个 RCT
	1c	“全或无”的病例系列研究
B 级	2a	同质队列研究的系统评价 (SR)
	2b	单个队列研究 (包括低质量 RCT, 如随访率 < 80%)
	2c	结果研究
	3a	同质病例-对照研究的系统评价
	3b	单个病例-对照研究
C 级	4	病例系列研究
D 级	5	基于经验未经严格论证的专家意见

停用原有 ASMs 并继续接受 10 周拉考沙胺单药治疗。结果显示:接受拉考沙胺 400 mg/天单药治疗的患者中,60.7% 的癫痫发作频率降低 ≥50%,14.9% 实现 10 周无发作^[7]。在另一项多中心回顾性研究中,32 例接受传统钠离子通道阻滞剂 (sodium channel blockers, SCBs) 治疗的成年癫痫患者 (包括 25 例局灶性癫痫),直接转换为拉考沙胺治疗 (其中 13 例为拉考沙胺单药治疗),在平均 14 个月的随访期间,拉考沙胺保留率为 93.8%,其中 66.7% 的患者无发作^[8]。

在儿童患者中,拉考沙胺具有与成人相似的抗癫痫发作治疗效果。一项前瞻性队列研究,纳入 120 例新诊断局灶性癫痫儿童 (年龄 ≥4 岁),分别接受拉考沙胺和吡仑帕奈治疗,每组各 60 例。治疗 3、6、12 个月后,两组保留率、应答率 (癫痫发作频率减少 ≥50%) 和癫痫无发作率均无显著差异。在第 12 个月时,拉考沙胺组治疗组的保留率为 90.4%,应答率为 71.2%,癫痫无发作率为 67.3%。安全性方面,两组总体不良事件发生率相似,但拉考沙胺治疗组易怒发生率显著低于吡仑帕奈,分别为 1.9% 和 13.5%^[9]。

推荐意见 1: 推荐拉考沙胺作为局灶性癫痫发作和局灶进展为双侧强直-阵挛发作患者的初始单药治疗药物 (推荐强度 A, 证据等级 1a)。

推荐意见 2: 对于其他 ASMs 单药控制不佳的局灶性癫痫患者,在添加拉考沙胺有效后可转换为拉考沙胺单药治疗 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。

3.1.2 添加治疗 拉考沙胺在局灶性癫痫添加治疗中的临床疗效,已在多项高质量临床研究中得到验证。8 项基于 RCT 研究的系统评价和 Meta 分析

显示：拉考沙胺添加治疗能够显著降低癫痫发作频率^[10-17]，并且更高剂量的拉考沙胺能够带来更好的癫痫控制效果^[16, 17]。另一项评估拉考沙胺添加治疗长期疗效的 Meta 分析显示：拉考沙胺添加治疗 1 年和 3 年，癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者比例分别为 52% 和 60%，癫痫无发作率分别为 23% 和 30%^[18]，提示长期拉考沙胺治疗能够带来更好的抗癫痫发作疗效。对于儿童难治性癫痫（2/3 以上为局灶性癫痫），Meta 分析显示拉考沙胺添加治疗的汇总癫痫无发作率为 22%^[19]；而在成人难治性局灶性癫痫患者中，Meta 分析显示拉考沙胺还能够预防继发全面性强直-阵挛发作（secondary generalized tonic-clonic seizures, SGTCS）^[10]。

拉考沙胺添加治疗减少癫痫发作疗效显著，在 6 项与安慰剂比较的 RCT 研究中得到一致验证^[20-25]。在 SP848 全球多中心研究的中期分析中，纳入中国 7 家医院 60 例 ≥ 2 种 ASMs 控制不佳的儿童局灶性癫痫患者，添加拉考沙胺口服溶液或片剂治疗 6 个月，结果显示：患儿癫痫发作频率下降 50% 和 75% 的比例分别为 40.0% 和 28.3%^[26]。另一项 RCT 研究比较了丙戊酸联合拉考沙胺（ $n=34$ ）与丙戊酸单药（ $n=34$ ）治疗儿童青少年局灶性癫痫的临床效果，结果显示：治疗 6 个月后联合拉考沙胺组与丙戊酸单药组患者癫痫无发作率分别为 52.94% 和 20.59%，癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者比例分别为 91.18% 和 70.59%，差异均具有统计学意义^[27]。以上研究结果表明，对于其他 ASMs 控制不佳的局灶性癫痫患者，拉考沙胺添加治疗均能带来更好的癫痫控制效果。

在真实世界研究中，拉考沙胺作为局灶性癫痫初始添加治疗药物的疗效和安全性得到验证。LACONORTE 研究纳入 73 例 ≥ 16 岁的局灶性癫痫患者，患者正在接受另一种 ASM 治疗并将拉考沙胺作为首次添加治疗药物。治疗 1 年后，91.8% 的患者实现癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ ，64.4% 的患者实现癫痫无发作；18 例患者转为拉考沙胺单药治疗，其中 83.3% 仍维持无癫痫发作^[28]。VITOBA 研究纳入了 571 例 ≥ 16 岁的局灶性癫痫患者，在仅接受一种 ASM 治疗的基础上添加拉考沙胺治疗 6 个月。结果显示：将拉考沙胺作为首次添加治疗组的癫痫无发作率为 60.5%，高于非首选添加治疗组（即入组前接受过 ≥ 2 种 ASMs 治疗），并且拉考沙胺添加治疗不受基线 ASMs 种类影响，联用 SCBs 或非 SCBs 类 ASMs 均安全有效^[29]。

推荐意见 3：推荐拉考沙胺可作为局灶性癫痫

患者的初始添加治疗药物，可与其他 SCBs 或非 SCBs 类 ASMs 联合使用（推荐强度 A，证据等级 1a）。

3.2 全面性强直-阵挛发作

一项 III 期 RCT 研究，纳入 242 例 4 岁及以上既往 ASMs 控制不佳的特发性全面性癫痫患者，其中 99.6% 为全面性强直阵挛发作（generalised tonic-clonic seizure, GTCS），38.8% 伴肌阵挛发作，37.2% 伴失神发作。结果显示：在 24 周治疗期间，拉考沙胺治疗组再次发生 GTCS 的风险较安慰剂组降低（Kaplan-Meier 生存估计 55.27%/33.37%，HR=0.540, $P<0.001$ ），治疗结束时拉考沙胺组与安慰剂组的 GTCS 无发作率分别为 31.3% 和 17.2%（ $P=0.011$ ），并且肌阵挛发作和失神发作频率均有所降低^[30]。另一项 III 期、多中心、开放标签扩展试验，对上述 RCT 研究人群进行了长期随访，结果显示拉考沙胺长期治疗 GTCS 具有良好的疗效和耐受性，治疗 1 年、3 年和 5 年保留率分别为 87%、72% 和 60%，与基线添加前相比，每 28 天 GTCS 的发作频率下降 88.6%^[31]。一项对两项开放标签长期随访试验的汇总分析，纳入 47 例儿童全面性癫痫发作患者，结果显示：拉考沙胺添加治疗组 ≥ 12 个月癫痫无发作率为 24.4%^[32]。

推荐意见 4：推荐拉考沙胺作为全面性强直-阵挛发作的一线添加治疗药物（推荐强度 A，证据等级 1b）。

3.3 癫痫综合征和特殊类型癫痫

3.3.1 伴中央颞区棘波的儿童自限性癫痫 伴中央颞区棘波的儿童自限性癫痫（self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS）是儿童期最常见的癫痫综合征。少数早期诊断为 SeLECTS 的患儿，在一定年龄阶段可演变为癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活，脑电图表现为睡眠中癫痫性电持续状态（electrical status epilepticus during sleep, ESES）^[33]。2021 年《SIGN 英国国家指南：儿童和青少年癫痫的调查和管理》、2024 年《抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识》推荐拉考沙胺可考虑作为 SeLECTS 的添加药物^[34, 35]。而对于伴有 ESES 的 SeLECTS，考虑到 SCBs 可能诱发或加重脑电图异常，且目前缺乏拉考沙胺治疗 ESES 的临床证据，此类患者应慎用或避免使用拉考沙胺。

一项回顾性研究，纳入 89 例新诊断的 SeLECTS 患儿，接受拉考沙胺单药治疗，随访 18 个月。结果显示：拉考沙胺治疗后癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的比例为 93.83%，累计癫痫无发作率为 85.19%，保

留率为 91.01%，脑电图棘慢波指数 (spike wave index, SWI) 降低 $\geq 25\%$ 的比例为 72.92%，治疗期间不良反应轻微且短暂^[36]。另一项纳入 18 例新诊断 SeLECTS 患儿的回顾性研究显示：拉考沙胺治疗后 0~3 个月、4~6 个月及 7~12 个月的癫痫无发作率分别为 39%、67% 和 72%，第 18 个月时 83% 的患儿实现癫痫无发作^[37]。在一项纳入 52 例中国 SeLECTS 患者的研究中，拉考沙胺治疗 12 个月的癫痫无发作率为 86.27%，保留率为 89.47%^[38]。一项平行对照研究，纳入 87 例新诊断 SeLECTS 患儿，分别接受奥卡西平 ($n=47$) 和拉考沙胺 ($n=40$) 单药治疗，随访 3 年。结果显示：拉考沙胺单药治疗 1 年、2 年、3 年的癫痫无发作率分别为 82.5%、75.0% 和 75.0%，疗效与奥卡西平相似。两组患者智商、认知功能均较治疗前明显提高。拉考沙胺治疗组具有更好的耐受性，药物相关不良事件发生率的显著低于奥卡西平 (分别为 17.50% 和 38.3%)。研究结果支持拉考沙胺作为 SeLECTS 患儿单药治疗的首选药物之一^[39]。

推荐意见 5：推荐拉考沙胺作为 SeLECTS 患儿的初始单药治疗药物，或其他 ASMs 控制不佳 SeLECTS 患儿的添加治疗药物 (推荐强度 B，证据等级 2b)。对于伴有 ESES 的 SeLECTS 患儿，建议慎用拉考沙胺 (专家意见)。

3.3.2 伴海马硬化的颞叶内侧癫痫 伴海马硬化的内侧颞叶癫痫 (medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS) 是一种以局灶性发作为主要表现的癫痫综合征，易进展为药物难治性癫痫^[33]。一项前瞻性多中心研究，纳入伴或不伴海马硬化的 86 例颞叶癫痫患者 (其中 60 例为 MTLE-HS)，接受拉考沙胺 200~400 mg/天添加或单药治疗，随访 6~48 个月。结果显示：整体上，52.3% 的患者实现治疗应答 (包括癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 和癫痫无发作)，具体为 38.4% 的患者发作频率减少 $\geq 50\%$ 以及 13.9% 的患者实现癫痫无发作。在 MTLE-HS 患者中，35.0% 的患者实现发作频率减少 $\geq 50\%$ ，11.7% 的患者实现癫痫无发作。根据联用方案的不同，联用非 SCBs 类药物与联用 SCBs 类药物的患者中，应答率分别为 48.27% 和 60.71%，癫痫无发作率分为 15.5% 和 10.7%，均无统计学差异。有 5 例至少 1 年癫痫无发作后转为拉考沙胺单药治疗的患者 (其中 1 例为 MTLE-HS)，在随访期间 5 例患者均保持癫痫无发作^[40]。

推荐意见 6：推荐拉考沙胺用于 MTLE-HS 患者的添加或单药治疗 (推荐强度 C，证据等级 4)。

3.3.3 睡眠相关过度运动性癫痫 睡眠相关过度运动性癫痫 (sleep-related hypermotor epilepsy, SHE)，又称为夜发额叶癫痫，是一种主要表现为非快速动眼期过度运动发作的癫痫综合征^[41]。一项病例回顾研究，纳入 8 例接受拉考沙胺添加治疗的难治性 SHE 患者，平均剂量为 400 mg/天，平均治疗 21.5 个月。结果显示：5 例 (62.5%) 患者发作频率减少 $\geq 50\%$ ，无患者出现癫痫进展，整体耐受性良好^[42]。另一项研究纳入 5 例伴有睡眠障碍的 SHE 患者，患者既往接受高剂量卡马西平 (1 200 mg/天) 或奥卡西平 (600 mg/天) 无效，逐渐停用卡马西平和奥卡西平，并接受拉考沙胺 200 mg/天治疗。结果显示：经过 12 个月的随访，所有患者均无癫痫发作，且无明显副作用，日间嗜睡消失^[43]。

推荐意见 7：推荐拉考沙胺作为 SHE 患者的单药治疗药物，或其他 ASMs 控制不佳的添加治疗药物 (推荐强度 C，证据等级 4)。

3.3.4 部分单基因突变所致遗传性癫痫 癫痫的主要致病基因为离子通道基因，其中以钠电压门控通道 α 亚基 1、2 及 8 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1/2/8, SCN1A/SCN2A/SCN8A) 等钠离子通道基因突变最为常见。根据突变位点功能改变情况，主要分为功能缺失型突变 (loss-of-function, LoF) 和功能获得型突变 (gain-of-function, GoF)^[44]。

多项研究报道了 SCBs 及拉考沙胺在部分单基因突变所致遗传性癫痫患者中的疗效。一项对 201 例 SCN2A 基因突变相关癫痫患者的回顾性队列研究显示：17 例无癫痫发作的早发型 (<3 个月) 患者中，58.8% (10/17) 通过 SCBs 治疗实现^[45]。另一项纳入 392 例 SCN8A 基因突变相关癫痫患者的多中心队列研究显示：对于 GoF 型癫痫，SCBs 疗效显著优于其他 ASMs，26 例实现无癫痫发作的患者中，61.5% (16/26) 通过 SCBs 治疗达成^[46]。另一项使用 SCBs 治疗中国 6 月龄以内婴儿局灶性癫痫的研究显示：对于 GoF 型钠离子通道相关基因突变的癫痫患者，SCBs 能够有效控制癫痫发作^[47]。

一例对多种 ASMs 耐药的 SCN2A 基因突变相关癫痫患儿，4 月龄时给予拉考沙胺添加治疗，治疗 480 天内维持癫痫无发作^[48]；另一例 SCN8A 基因突变相关癫痫患儿，拉考沙胺治疗后癫痫发作显著减少^[49]。一例钾电压门控通道亚家族 Q2 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2, KCNQ2) 基因突变相关新生儿癫痫患者，早期发作时多种 ASMs 添加拉考沙胺治疗后 24 小时内实现癫痫无发作，6 个月和 1 年后拉考沙胺单药治疗仍

能维持癫痫无发作^[50]。一项系统评价,纳入8项研究共52例突触蛋白1(synapsin 1, SYN1)基因突变相关癫痫患者,比较不同抗癫痫发作药物在该患者中的疗效。结果显示:拉考沙胺治疗组癫痫无发作的比例达50%,高于奥卡西平(44%)和卡马西平(38%)^[51]。在一项评估SCBs治疗自限性婴儿癫痫(benign infantile epilepsy, BIE)的研究中,5例接受拉考沙胺治疗的患者中1例存在脯氨酸丰富跨膜蛋白2(proline-rich transmembrane protein 2, PRRT2)基因突变,所有患者均实现癫痫无发作^[52]。

推荐意见 8: 对于 SCN1A、SCN2A 和 SCN8A 基因突变相关癫痫, GoF 型功能突变者可使用拉考沙胺治疗, LoF 型功能突变者应尽量避免使用。其他如 KCNQ2、SYN1 和 PRRT2 等基因突变相关癫痫患者可使用拉考沙胺治疗(推荐强度 C, 证据等级 4)。

3.4 多种病因继发性癫痫

3.4.1 脑肿瘤相关癫痫 肿瘤相关癫痫(epilepsy of patients with brain tumors, BTRE)是脑肿瘤常见的并发症,其发病率高度依赖于肿瘤类型及位置,从脑转移瘤的10%~15%到低级别胶质瘤的>80%不等, BTRE 的临床管理面临挑战, ASMs 的使用是 BTRE 管理的重要一环^[53]。2022 年神经肿瘤学会(Society for Neuro-Oncology, SNO)推荐拉考沙胺作为 BTRE 患者的一线治疗药物^[54]。

一项荟萃分析,纳入了18项临床研究共755例 BTRE 患者,评估拉考沙胺、吡仑帕奈、布立西坦、醋酸艾司利卡西平和氯巴占的有效性和安全性,其中9项研究使用了拉考沙胺。结果显示:接受拉考沙胺等 ASMs 治疗的患者中,72%的患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$, 34%达到癫痫无发作。结果表明,拉考沙胺等 ASMs 对 BTRE 具有显著控制效果^[55]。

一项回顾性队列研究评估了拉考沙胺单药治疗 BTRE 的有效性和耐受性。研究纳入132例 BTRE 患者,结果显示拉考沙胺单药治疗3个月、6个月的癫痫无发作率分别为64.4%和55.0%,并且拉考沙胺单药起始治疗的患者,癫痫控制效果优于使用两种及以上 ASMs 后转换为拉考沙胺单药治疗的患者。整体耐受性良好,停药率为1.5%,常见不良反应为头晕和嗜睡^[56]。另一项前瞻性观察性研究纳入93例 BTRE 患者,所有患者在研究期间均接受拉考沙胺添加治疗。治疗6个月76.7%的患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$, 34.9%实现癫痫无发作,保留率为86.0%^[57]。NEOPLASM 研究报道了类似的结果,105例 BTRE 患者接受拉考沙胺6个月的治

疗后,66.3%的患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$, 30.8%的患者实现癫痫无发作,而对于既往 ASMs 控制不佳的亚组患者,癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 和癫痫无发作的患者比例分别为66.7%和28.0%^[58]。

推荐意见 9: 推荐拉考沙胺作为 BTRE 患者的初始单药治疗药物或一线添加治疗药物(推荐强度 B, 证据等级 2a)

3.4.2 卒中后癫痫 卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)是急性脑血管事件后常见的并发症^[59]。一项对3项研究的探索性事后分析,包括一项拉考沙胺与CBZ-CR初始单药治疗的RCT单药研究、一项其他 ASMs 转为拉考沙胺单药治疗的双盲研究以及一项拉考沙胺添加治疗的观察性研究,研究对象均为脑血管病因癫痫(cerebrovascular epilepsy etiology, CVEE)患者。在初始单药治疗研究中,纳入61例 CVEE 患者,拉考沙胺治疗6个月和12个月癫痫无发作率分别为81.5%和66.7%,高于CBZ-CR组的58.8%和50.0%;在转为单药治疗的研究中,拉考沙胺单药治疗期间56.7%患者达到癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$, 20.0%实现癫痫无发作;在观察性研究中,80%拉考沙胺添加治疗的患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$, 56.0%实现癫痫无发作^[60]。另一项多中心观察性研究,纳入207例 PSE 患者,随访12个月,分析不同 ASMs 的单药治疗疗效。结果显示:拉考沙胺治疗组三个月的平均癫痫发作频次(0.7)显著低于左乙拉西坦(2.1)、拉莫三嗪(1.5)和丙戊酸(2.4);拉考沙胺治疗组6个月癫痫无发作率为44%,也显著高于其他 ASMs^[61]。对于 PSE 合并心房颤动的患者,拉考沙胺联合非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物,能够有效降低癫痫发作频率,且不会增加复发性缺血性或出血性事件风险^[62]。

推荐意见 10: 推荐拉考沙胺作为 PSE 患者的初始单药治疗药物,其他 ASMs 控制不佳时可转换为拉考沙胺单药治疗或使用拉考沙胺添加治疗(推荐强度 B, 证据等级 2b)

3.5 癫痫共患病

3.5.1 癫痫共病抑郁焦虑 一项 RCT 研究的事后分析,比较拉考沙胺($n=64$)与CBZ-CR($n=62$)单药治疗在共病精神疾病(抑郁38.1%,失眠27.8%,焦虑26.2%)的新诊断局灶性和全面性癫痫患者的有效性和安全性。结果显示:拉考沙胺组癫痫无发作率与CBZ-CR相似,但保留率更高,治疗12个月的保留率分别为88.2%和72.1%^[63]。一项 RCT 研究,评估了拉考沙胺($n=53$)与奥卡西平($n=63$)治疗新诊断局灶性癫痫共病抑郁的青少年患者的临



床疗效,结果显示:拉考沙胺治疗6个月和12个月后患者抑郁症状得到显著改善;治疗12个月后,拉考沙胺组癫痫发作频率减少 $\geq 75\%$ 的患者比例显著高于奥卡西平组,分别为89.13%和69.39%,且不良反应发生率(15.09%)显著低于奥卡西平组(26.98%),提示拉考沙胺具有更好的长期疗效和安全性^[64]。另一项前瞻性多中心研究,纳入49例接受拉考沙胺添加治疗的成人局灶性癫痫患者,结果显示:拉考沙胺治疗后,患者抑郁、焦虑症状均得到显著改善,生活质量显著提高。治疗6个月时,28.3%的患者实现癫痫无发作,67.4%癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。研究结果表明,拉考沙胺不仅可有效控制癫痫发作,对抑郁和焦虑等精神症状也具有积极的改善作用^[65]。

推荐意见 11: 推荐拉考沙胺作为癫痫共病精神疾病的一线 ASMs, 拉考沙胺对抑郁、焦虑等精神症状具有积极改善作用(推荐强度 A, 证据等级 1b)。

3.6 特殊人群

3.6.1 老年癫痫患者 老年人群是癫痫的高发人群,与年轻癫痫患者相比,老年患者常同时合并多种基础疾病,且同时使用多种药物,在选择 ASMs 时需充分考虑药物代谢特点、疗效、不良反应、相互作用和患者耐受性等因素。

一项网络 Meta 分析,纳入5项 ASMs 单药治疗老年新诊断癫痫患者的 RCT 研究,共1425例患者(≥ 60 岁),评估不同 ASMs 的相对疗效和安全性,并使用累积排序曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)进行排序,比较的药物包括卡马西平速释和控释剂、加巴喷丁、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、苯妥英和丙戊酸。结果显示:所有 ASMs 在6个月和12个月时的癫痫无发作率均无统计学差异;根据 SUCRA 排序结果,拉考沙胺治疗6个月及12个月实现癫痫无发作的可能性最高^[68]。在一项Ⅲ期多中心 RCT 研究的亚组分析中,119例老年(≥ 65 岁)新诊断癫痫患者随机分组并接受拉考沙胺($n=62$)或 CBZ-CR($n=57$)单药治疗,结果显示:两组抗癫痫疗效相似,其中拉考沙胺组治疗6个月和12个月的癫痫无发作率分别为72.6%和59.7%(全分析集),并且严重 TEAEs 发生率和因 TEAEs 停药率更低^[69]。一项回顾性队列研究显示,拉考沙胺与左乙拉西坦在老年局灶性癫痫患者中疗效和安全性相似,随访12个月时拉考沙胺治疗组癫痫无发作率为72.7%^[70]。一项纳入19例老年癫痫合并前驱期阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的回顾性

研究显示:13例使用 SCBs(其中3例使用拉考沙胺)的患者中,11例(84.6%)实现癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ^[71]。

推荐意见 12: 推荐拉考沙胺作为老年局灶性癫痫患者的一线 ASMs(推荐强度 A, 证据等级 1a)。

3.6.2 妊娠期女性癫痫患者 癫痫发作本身以及 ASMs 的使用,均可能对女性激素水平及妊娠过程产生影响。其中,部分 ASMs 可能增加流产及胎儿先天畸形的发生风险,进而导致不良妊娠结局;而妊娠期癫痫发作则易引发胎停、流产等严重不良事件。因此,妊娠期内应使用不增加先天畸形风险的 ASMs,尽可能实现癫痫无发作,对保障孕妇及胎儿健康具有重要意义^[72]。

一项研究收集了7311例在孕早期接受 ASMs 单药治疗的女性癫痫患者数据,其中88例接受拉考沙胺治疗。结果显示:拉莫三嗪治疗组的新生儿严重畸形发生率为2.1%,丙戊酸(9.2%)、苯巴比妥(6.0%)和托吡酯(5.1%)与新生儿严重畸形的风险增加有关,而拉考沙胺治疗组的新生儿严重畸形发生率为0%^[73]。另一项研究纳入了优时比药物警戒数据库中202例孕期使用拉考沙胺的报告,拉考沙胺单药治疗组($n=44$)的新生儿活产率为84.1%,新生儿畸形发生率为2.3%,与未服用 ASMs 癫痫患者的发生率(2%~4%)相似;158例与其他 ASMs 联用的患者中,新生儿活产率和新生儿畸形发生率分别为76.3%和6.9%,高于单药治疗组,可能与联用1种(57.0%)或 ≥ 2 种(41.8%) ASMs 以及联用增加致畸风险的丙戊酸(10.9%)或托吡酯(10.3%)有关^[74, 75]。

推荐意见 13: 当前研究数据未显示拉考沙胺治疗会增加新生儿流产或畸形发生风险,由于数据的局限性,建议经充分的评估和权衡利弊,在治疗获益大于潜在风险时考虑使用,并尽量单药治疗(推荐强度 B, 证据等级 2b)。

3.6.3 新生儿及低龄婴幼儿癫痫患者 FDA已于2021年10月将拉考沙胺的适应症扩展至1个月及以上局灶性癫痫发作患者,中国适应症覆盖4岁(片剂)和2岁(口服溶液)及以上癫痫患者。考虑到低龄婴幼儿患者的特殊性和 ASMs 覆盖年龄段的局限性,现整理拉考沙胺相关临床证据为临床用药提供参考。

一项自身对照的中国人研究,纳入105例接受拉考沙胺添加治疗的婴幼儿局灶性癫痫患者,年龄1个月~4岁,随访12个月。结果显示:在第3、6、9和12个月的随访中,癫痫发作频率减少 \geq

50%的比例分别为58.1%、61.0%、57.1%和56.2%，癫痫无发作率分别为27.6%、34.3%、32.4%和37.1%。首次添加拉考沙胺的癫痫控制效果显著优于第二次及后续添加治疗。随访12个月后，拉考沙胺的保留率为72.7%。随访期间13例(12.4%)患儿发生不良事件，具体包括嗜睡(6/13)、易怒(4/13)、胃肠道不适(4/13)、头晕(1/13)、共济失调(1/13)以及颈部湿疹伴瘙痒(1/13)^[76]。

一项中国前瞻性队列研究，纳入98例1个月~2岁婴幼儿癫痫患者，接受拉考沙胺单药治疗($n=68$)或添加治疗($n=30$)，中位随访20.7个月。结果显示：治疗第3、6和12个月后癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 的比例分别为66.3%、65.9%和76.6%，癫痫无发作率分别为38.0%、47.1%和50.6%，治疗12、24和36个月的保留率分别为86.2%、81.3%和81.3%。治疗12个月，TEAEs发生率为18.4%，具体包括嗜睡(11.2%)、癫痫发作加重(2.0%)、皮疹(2.0%)、恶心呕吐(1.0%)和易怒(1.0%)^[77]。

另一项纳入中国109例1个月~4岁癫痫患儿的真实世界研究，包括60例局灶性癫痫、44例全面性癫痫以及5例局灶性合并全面性癫痫患儿，接受拉考沙胺单药($n=59$)或添加($n=50$)治疗。治疗12个月后，拉考沙胺单药治疗组癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的比例以及癫痫无发作率分别为75%和56%，添加治疗组分别为51%和36%。15例(13.8%)患者报告了不良事件，其中嗜睡最为常见(7/15)^[78]。一项纳入24例难治性局灶性癫痫患儿(1.9~3.9岁)的研究显示：拉考沙胺添加治疗3个月后，癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 的比例为42%，17%的患儿实现癫痫无发作^[79]。一项研究纳入47例新生儿癫痫患者，癫痫病因主要为脑出血、败血症、缺氧缺血性脑病或脑膜炎，在重症监护室接受拉考沙胺口服或注射治疗，结果显示拉考沙胺治疗2天内29%的癫痫发作有所改善。按诊断类别分类的不良事件发生率 $[/(每1000人\cdot日)]$ ：心脏疾病为10.5，皮肤及皮下组织疾病为4.4，血液/淋巴系统疾病为2.8，神经系统疾病为2.8^[80]。

推荐意见 14：拉考沙胺可用于4岁以下(包括新生儿和低龄婴幼儿)癫痫患者局灶性发作的治疗，治疗前需要综合考量病因及癫痫综合征(推荐强度C，证据等级4)。目前国内说明书适应症年龄为4岁以上(口服液为2岁以上，FDA适应症年龄为1月龄以上)，因此对于婴幼儿及新生儿药物应用的安全性和有效性尚需进一步积累证据(专家建议)。

4 拉考沙胺临床安全性

4.1 整体不良反应

多项研究数据显示：拉考沙胺具有良好的安全性和耐受性。一项纳入83项研究共12268例受试者的Meta分析发现，拉考沙胺治疗组因不良事件导致的停药率为10.8%，最常见的不良事件为镇静(15.8%)、头晕(15.7%)、疲劳(9.4%)及恶心/呕吐(9.3%)。在儿童患者中，最常见的不良事件为头晕(8.6%)、恶心/呕吐(8.6%)和嗜睡(6.8%)^[81]。一项比较第三代ASMs(包括拉考沙胺、吡仑帕奈、布立西坦、西诺氨酯、醋酸艾司利卡西平)疗效和安全性的网络Meta分析显示：拉考沙胺是耐受性最佳的药物之一^[14]。另一项Meta分析显示：仅拉考沙胺治疗组因TEAEs停药率显著低于CBZ-CR，其他ASMs(左乙拉西坦、唑尼沙胺和醋酸艾司利卡西平)与CBZ-CR相似^[3]。一项对8项RCT研究进行的Meta分析显示：在较高的药物剂量下，拉考沙胺(400 mg/天)因TEAEs停药率显著低于奥卡西平(1200 mg/天)^[82]。另一项为期2年的长期随访结果显示：在322例使用拉考沙胺100~800 mg/天(中位剂量500 mg/天)治疗的癫痫患者中，23例(7.1%)因TEAEs停药^[83]。

4.2 皮疹

多项研究数据显示：拉考沙胺引起皮疹的发生率为0.9%~2.1%^[5, 81, 84]。一项Meta分析，纳入20项报告拉考沙胺皮疹相关数据的临床研究，涉及3158例癫痫患者。结果显示：拉考沙胺治疗组皮疹的总体发生率为1.8%，并且其皮疹发生风险与唑尼沙胺、托吡酯、左乙拉西坦和普瑞巴林相比，均无统计学差异^[81]。一项与CBZ-CR比较的RCT研究扩展分析显示，拉考沙胺治疗组因皮疹导致停药的患者比例为0.9%，同样低于CBZ-CR的1.6%^[5]。另一项与奥卡西平比较的RCT研究显示，治疗12个月期间拉考沙胺组未发生皮疹，奥卡西平组发生1例(1.59%)皮疹^[64]。上述研究结果表明，拉考沙胺治疗患者皮疹发生风险较低，且与多种临床常用ASMs相比，拉考沙胺治疗未增加皮疹发生风险。

4.3 低钠血症

与其他SCBs相比，拉考沙胺低钠血症发生率明显更低。一项对3项RCT研究的汇总分析显示，拉考沙胺添加治疗组($n=944$)患者低钠血症的发生率为0.6%，与安慰剂组($n=364$)发生率(0.3%)相似^[85]。目前缺乏直接比较拉考沙胺与其他

SCBs 治疗引起低钠血症发生率的研究, 一项回顾性研究显示, 1 370 例使用卡马西平或奥卡西平治疗的患者中, 410 例 (29.9%) 患者至少发生了 1 次低钠血症^[86]。另一项纳入 26 179 例癫痫患者的真实世界研究显示, 卡马西平、丙戊酸盐、苯妥英、苯巴比妥等 ASMs 是低钠血症的风险因素, 而拉考沙胺未增加低钠血症发生风险^[87]。另一项病例报告显示, 三例使用卡马西平治疗且存在低钠血症的癫痫患者, 换用拉考沙胺后癫痫发作频次无显著变化, 患者血钠水平均得到显著改善^[88]。

4.4 心脏不良反应

部分研究显示拉考沙胺可引起心动过缓、I 度房室传导阻滞等心脏不良反应^[60, 81, 89]。一项为期 12 个月的安全性研究显示: 拉考沙胺治疗组 ($n=511$) 有 4 例 (0.8%) 报告了心脏不良事件 (包括心动过缓和 I 度房室传导阻滞), 与其他 ASMs 治疗组 ($n=493$) 相当^[89]。另一项脑血管病因癫痫患者研究显示: 拉考沙胺治疗组 (3.7%) 心脏不良事件发生率低于 CBZ-CR (5.9%)^[60]。对三项 RCT 研究的汇总分析显示, 在拉考沙胺最高治疗剂量 (400 mg/天) 下出现了与剂量相关的小幅 PR 间期延长, 但无明显临床症状^[90]。拉考沙胺心脏不良反应的总体发生率较低, 但在临床应用中仍应监测心率和心电图变化, 尤其是伴有心脏基础疾病的患者^[81]。有潜在致心律失常风险的患者慎用拉考沙胺, II 度或 III 度房室传导阻滞者禁用拉考沙胺。

4.5 对认知的影响

部分研究显示拉考沙胺具有认知改善的获益。两项拉考沙胺添加治疗局灶性癫痫的研究显示, 拉考沙胺对患者信息处理速度无负面影响, 亦不影响患者认知^[91, 92]。另一项纳入中国 96 例局灶性癫痫的 RCT 研究显示, 拉考沙胺治疗后, 通过简易精神状态检查表 (mini-mental state examination, MMSE) 评估的认知功能改善显著优于安慰剂组^[93]。在一项评估拉考沙胺与吡仑帕奈对癫痫患者认知功能长期影响的真实世界研究中, 拉考沙胺治疗后患者执行功能和记忆功能评分显著改善, 且实现执行功能和记忆功能显著改善的患者比例更高^[94]。

4.6 对情绪和行为的影响

部分研究显示拉考沙胺具有情绪和行为改善的获益。一项对拉考沙胺治疗成年癫痫患者的系统评价显示: 拉考沙胺治疗未对情绪产生负面影响^[95]。另一项纳入 50 例 ≥ 17 岁局灶性癫痫患者的队列研究显示: 拉考沙胺治疗患者情绪困扰程度显著下降, 说明拉考沙胺对癫痫患者的情绪具有积

极改善作用^[96]。在一项前瞻性队列的研究中, 79 例 5~15 岁难治性局灶性癫痫患者添加拉考沙胺进行治疗, 使用康奈斯儿童行为量表 (conners comprehensive behaviour rating scale, CBRS) 评估患者行为问题。结果显示: 拉考沙胺治疗 3 个月后, CBRS 平均评分由基线时的 48.04 显著下降至 19.27, 表明患者行为问题得到显著改善^[97]。

4.7 对生长发育的影响

拉考沙胺对神经发育有一定改善作用。一项系统评价中, 纳入不同 ASMs 治疗儿童青少年癫痫患者的 RCT 研究和开放标签研究, 并对不同药物影响儿童食欲与体重的证据强度予以分级。结果显示: 托吡酯、唑尼沙胺可导致食欲下降、体重减轻, 丙戊酸、吡仑帕奈可导致食欲增加、体重增加; 拉考沙胺被归类为对体重和食欲影响最小的 ASMs, 未报告显著的体重变化或食欲相关不良事件^[98]。另一项纳入中国 105 例婴幼儿局灶性癫痫患者的研究显示: 拉考沙胺治疗 12 个月后, 患儿神经发育水平显著改善^[76]。

4.8 对血脂和激素的影响

一项 III 期多中心 RCT 研究的事后分析, 纳入 271 例新诊断局灶性癫痫患者, 分别给予拉考沙胺与 CBZ 治疗。治疗 12 个月的结果显示: CBZ 治疗组总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL-C) 水平等均显著升高, TC 水平异常的患者比例显著增加, 而拉考沙胺治疗组 TC、LDL-C 等水平无显著变化, 血脂水平异常的患者比例减少^[99]。另一项 IIIb 期多中心研究中, 纳入 11 例服用 CBZ 治疗的成年局灶性癫痫患者, 经过 4 周的交叉滴定期和 8 周维持期后评估换用拉考沙胺后的血清参数变化。结果显示: 换用拉考沙胺后, 基线时异常的孕酮、TC 及 LDL-C 均恢复至正常水平, 甲状腺激素相关指标显著改善^[100]。

推荐意见 15: 拉考沙胺整体耐受性和安全性良好, 常见不良反应包括嗜睡、头晕、恶心/呕吐等 (推荐强度 A, 证据等级 1a)。拉考沙胺皮疹和低钠血症发生率明显低于其他 SCBs (推荐强度 B, 证据等级 2b)。拉考沙胺心脏不良反应的总体发生率较低, 临床可以监测患者心率和心电图变化, 尤其对于伴有心脏基础疾病的患者 (推荐强度 B, 证据等级 2b)。拉考沙胺对癫痫患者认知、情绪和行为具有积极的改善作用 (推荐强度 B, 证据等级 2a)。拉考沙胺对癫痫患者生长发育及血脂和激素水平有积极的影响 (推荐强度 A, 证据等级 1b)。

表 2 拉考沙胺治疗癫痫的推荐意见

		推荐意见	推荐强度	证据等级	共识率
1	局灶性癫痫发作和局灶进展为双侧强直-阵挛发作	推荐拉考沙胺作为局灶性癫痫发作和局灶进展为双侧强直-阵挛发作患者的初始单药治疗药物	A	1a	97.30%
2		对于其他ASMs单药控制不佳的局灶性癫痫患者，在添加拉考沙胺有效后可转换为拉考沙胺单药治疗	B	2b	91.89%
3		推荐拉考沙胺可作为局灶性癫痫患者的初始添加治疗药物，可与其他SCBs或非SCBs类ASMs联合使用（推荐强度A，证据等级1a）	A	1a	93.24%
4	全面性癫痫发作	推荐拉考沙胺作为全面性强直-阵挛发作的一线添加治疗药物	A	1b	86.49%
5	伴中央颞区棘波的儿童自限性癫痫	推荐拉考沙胺作为SeLECTS患儿的初始单药治疗药物，或其他ASMs控制不佳SeLECTS患儿的添加治疗药物。对于伴有ESES的SeLECTS患儿，建议慎用拉考沙胺（专家意见）。	B	2b	85.14%
6	伴海马硬化的颞叶内侧癫痫	推荐拉考沙胺用于MTLE-HS患者的添加或单药治疗	C	4	97.30%
7	睡眠相关过度运动性癫痫	推荐拉考沙胺作为SHE患者的单药治疗药物，或其他ASMs控制不佳的添加治疗药物	C	4	94.59%
8	部分单基因突变所致遗传性癫痫	对于SCN1A、SCN2A和SCN8A基因突变相关癫痫，GoF型功能突变者可使用拉考沙胺治疗，LoF型功能突变者应尽量避免使用。其他如KCNQ2、SYN1和PRRT2等基因突变相关癫痫患者可使用拉考沙胺治疗	C	4	91.89%
9	脑肿瘤相关癫痫	推荐拉考沙胺作为BTRE患者的初始单药治疗药物或一线添加治疗药物	B	2a	94.59%
10	卒中后癫痫	推荐拉考沙胺作为PSE患者的初始单药治疗药物，其他ASMs控制不佳时可转换为拉考沙胺单药治疗或使用拉考沙胺添加治疗	B	2b	97.30%
11	癫痫共病抑郁焦虑	推荐拉考沙胺作为癫痫共病精神疾病的一线ASMs，拉考沙胺对抑郁、焦虑等精神症状具有积极改善作用	A	1b	85.14%
12	老年癫痫患者	推荐拉考沙胺作为老年局灶性癫痫患者的一线ASMs	A	1a	95.95%
13	妊娠期女性癫痫患者	当前研究数据未显示拉考沙胺治疗会增加新生儿流产或畸形发生风险，由于数据的局限性，建议经充分的评估和权衡利弊，在治疗获益大于潜在风险时考虑使用，并尽量单药治疗	B	2b	95.95%
14	新生儿及低龄婴幼儿癫痫患者	拉考沙胺可用于4岁以下（包括新生儿和低龄婴幼儿）癫痫患者局灶性发作的治疗，治疗前需要综合考量病因及癫痫综合征（推荐强度C，证据等级4）。目前国内说明书适应症年龄为4岁以上（口服液为2岁以上，FDA适应症年龄为1月龄以上），因此对于婴幼儿及新生儿药物应用的安全性和有效性尚需进一步积累证据（专家建议）。	C	4	94.59%
15	临床安全性	拉考沙胺整体耐受性和安全性良好，常见不良反应包括嗜睡、头晕、恶心/呕吐等（推荐强度A，证据等级1a）拉考沙胺皮疹和低钠血症发生率明显低于其他SCBs（推荐强度B，证据等级2b）。拉考沙胺心脏不良反应的总体发生率较低，临床上可以监测患者心率和心电图变化，尤其对于伴有心脏基础疾病的患者（推荐强度B，证据等级2b）。拉考沙胺对癫痫患者认知、情绪和行为具有积极的改善作用（推荐强度B，证据等级2a）。拉考沙胺对癫痫患者生长发育及血脂和激素水平有积极的影响（推荐强度A，证据等级1b）	A ~ B	1a ~ 2b	93.24%

4.9 癫痫共病睡眠障碍

多项研究显示：拉考沙胺治疗能够有效降低癫痫共病睡眠障碍患者的癫痫发作频率，同时还能够改善癫痫患者睡眠结构和睡眠质量。一项包含

35 例癫痫共病失眠的患者的 RCT 研究事后分析，结果显示拉考沙胺与 CBZ-CR 单药治疗具有相似的抗癫痫发作疗效和更高的保留率（详见 3.5.1 癫痫共病抑郁焦虑）^[63]。另一项研究评估了拉考沙胺



对睡眠结构的影响,纳入10例局灶性癫痫患者接受拉考沙胺单药治疗,随访6个月的结果显示:所有患者均实现无癫痫发作,患者睡眠效率显著提高,睡眠潜伏期和睡眠开始后的清醒时间显著缩短,睡眠结构得到改善^[66]。另外两项研究,分别评估了拉考沙胺对局灶性癫痫患者日间嗜睡,以及对夜发额叶癫痫(nocturnal frontal lobe epilepsy, NFLE)患者睡眠质量的影响,结果显示拉考沙胺治疗实现癫痫控制的同时,不增加日间嗜睡,改善睡眠质量^[43, 67]。

推荐拉考沙胺作为癫痫共病睡眠障碍的一线ASMs,拉考沙胺控制癫痫发作的同时,在一定程度上可以改善睡眠结构和睡眠质量(推荐强度A,证据等级1b)(该意见共识率71.62%,未形成推荐意见)。

5 总结

拉考沙胺作为第三代ASMs,主要通过选择性增强VGSCs慢失活抑制神经元异常放电发挥抗癫痫发作的作用。本共识系统回顾了拉考沙胺在多种类型癫痫患者的临床应用证据,围绕拉考沙胺抗癫痫发作的疗效、安全性及临床应用方案进行了系统的总结,并提出了15条有针对性的临床建议(表2),以期为拉考沙胺的规范化应用提供参考。未来,需要更多针对不同类型癫痫以及特殊人群的长期、大样本临床研究,以进一步验证拉考沙胺的疗效与安全性,从而为其在临床更广泛、更精准的应用提供更充分的证据支持。

共识顾问:周东(四川大学华西医院)、肖波(中南大学湘雅医院)

核心专家组:周列民[中山大学附属第七医院(深圳)]、王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、吴晔(北京大学第一医院)

药物治疗专业委员会成员(按姓名拼音顺序排列):陈树达[中山大学附属第七医院(深圳)]、陈文武(河南大学第一附属医院)、陈旭勤(上海交通大学医学院附属儿童医院)、陈阳美(重庆医科大学附属第二医院)、陈子怡(中山大学附属第一医院)、翟琼香(广东省人民医院)、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)、冯莉(中南大学湘雅医院)、郭谊(浙江大学医学院附属第二医院)、韩雄(河南省人民医院)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院)、洪桢(四川大学华西医院)、胡小伟[苏州大学附属第一医院(苏州市第一人民医院)十梓街院区]、黄华品(福建医科大学附属协和医院)、黄卓(北京

大学药学院)、江佩芳(浙江大学医学院附属儿童医院)、姜炎(郑州大学第一附属医院)、蒋国会(川北医学院附属医院)、景玮(山西白求恩医院)、孔庆霞(济宁医学院附属医院)、李玲(山东大学齐鲁医院(青岛))、李天富(首都医科大学三博脑科医院)、李秀娟(重庆医科大学附属儿童医院)、刘松岩(吉林大学中日联谊医院)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院)、刘晓艳(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘学伍(山东第一医科大学附属省立医院)、刘亚青(兰州大学第二医院)、刘永红(空军军医大学西京医院)、柳青(中国医学科学院北京协和医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、任惠(昆明医科大学第一附属医院)、任连坤(首都医科大学宣武医院)、尚伟(山东大学第二医院)、孙红斌(四川省人民医院)、孙美珍(山西医科大学第一医院)、孙伟(首都医科大学宣武医院)、田鑫(重庆医科大学附属第一医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、王薇薇(北京大学第一医院)、王晓飞(首都医科大学附属北京儿童医院)、王新施(温州医科大学附属第一医院)、王旭(首都医科大学附属北京儿童医院)、王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、王艺(复旦大学附属儿科医院)、王玉(安徽医科大学第一附属医院)、王中原(南京大学医学院附属鼓楼医院)、吴晔(北京大学第一医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、谢旭芳(南昌大学第一附属医院)、徐惠琴(温州医科大学附属第一医院)、徐建洋(淮安市第三人民医院)、徐祖才(遵义医科大学附属医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、颜因(重庆市第九人民医院)、杨莉(首都医科大学附属北京天坛医院)、易咏红(广州医科大学附属第二医院)、于云莉(贵州医科大学附属医院)、原丽英(中国医科大学附属第一医院)、张春波(南昌大学药学院)、张鸿(中国医科大学附属盛京医院)、张黎明(哈尔滨医科大学附属第一医院)、周东(四川大学华西医院)、周列民[中山大学附属第七医院(深圳)]、周珊珊(哈尔滨医科大学附属第一医院)、朱国行(复旦大学附属华山医院)、朱延梅(哈尔滨医科大学附属第二医院)、邹丽萍(中国人民解放军总医院第七医学中心)

特邀专家:吕瑞娟(首都医科大学附属北京天坛医院)、徐馨(重庆医科大学附属第一医院)、金丽日(北京协和医院东院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张锐(南京脑科医院)、李莉(重庆大学附属三峡医院)、王天成(兰州大学第二医院)、张庆(宁夏医科大学附属医院)、邓艳春(空军军医大学西京医院)

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Rogawski MA, Tofighty A, White HS, *et al.* Current understanding



- of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 189-205.
- 2 Holtkamp D, Opitz T, Niespodziany I, *et al.* Activity of the anticonvulsant lacosamide in experimental and human epilepsy via selective effects on slow Na(+) channel inactivation. *Epilepsia*, 2017, 58(1): 27-41.
- 3 Lattanzi S, Zaccara G, Giovannelli F, *et al.* Antiepileptic monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a network meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(1): 33-41.
- 4 Baulac M, Rosenow F, Toledo M, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 43-54.
- 5 Ben-Menachem E, Grebe HP, Terada K, *et al.* Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60(12): 2437-2447.
- 6 Terada K, Kubota Y, Dimova S, *et al.* Efficacy and tolerability of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed temporal lobe epilepsy: post hoc analysis of a randomized, double-blind trial. *Seizure*, 2023, 112: 62-67.
- 7 Wechsler RT, Li G, French J, *et al.* Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1088-1098.
- 8 Talha Özgün O, Kandemir Yılmaz M, Mert Atmaca M, *et al.* Efficacy and tolerability of immediate switch from sodium channel blockers to Lacosamide. *Epilepsy Behav*, 2023, 145: 109355.
- 9 Zhou R, Qu R, Liu M, *et al.* Perampanel and lacosamide monotherapy in pediatric patients with newly diagnosed focal epilepsy: a prospective study evaluating efficacy, tolerability, and behavior. *Epilepsy Behav*, 2023, 146: 109353.
- 10 Hemery C, Ryvlin P, Rheims S. Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, 2014, 55(11): 1789-1799.
- 11 Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, *et al.* Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ*, 2013, 1: e114.
- 12 苗婕, 樊丹阳, 孙美珍. 拉考酰胺添加治疗成人局灶性癫痫有效性与安全性的Meta分析. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(6): 826-841.
- 13 Liu H, Xu X. Influence of adjunctive lacosamide in patients with seizures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci*, 2018, 128(7): 670-676.
- 14 Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, *et al.* Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*, 2022, 82(2): 199-218.
- 15 Chen D, Lin Y, Chen T, *et al.* Dose effects of lacosamide as add-on therapy for partial-onset seizure in adult. *Neurol Sci*, 2016, 37(6): 907-20.
- 16 Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, *et al.* Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5: CD008841.
- 17 Weston J, Shukralla A, McKay AJ, *et al.* Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 12(6): CD008841.
- 18 罗道皇, 陈超阳, 周双, 等. 拉考沙胺作为添加治疗对局灶性癫痫的长期疗效和安全性: Meta分析. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(22): 2911-2914.
- 19 da Silva A, de Deus O, Han ML, *et al.* Efficacy of adjunctive lacosamide in children with drug-resistant epilepsy: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Seizure*, 2025, 132: 64-74.
- 20 Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, *et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019, 93(12): e1212-e1226.
- 21 Chung S, Sperling MR, Biton V, *et al.* Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 958-967.
- 22 Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, *et al.* Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2009, 50(3): 443-453.
- 23 Hong Z, Inoue Y, Liao W, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 267-275.
- 24 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, *et al.* Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308-1317.
- 25 Sperling MR, Rosenow F, Faught E, *et al.* Efficacy of lacosamide by focal seizure subtype. *Epilepsy Res*, 2014, 108(8): 1392-1398.
- 26 姜玉武, 王艺, 钟建民, 等. 拉考沙胺添加治疗在中国儿童局灶性癫痫发作中的安全性与有效性. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 42(11): 850-856.
- 27 郭敏, 周红亮, 徐莉. 丙戊酸联合拉考沙胺治疗部分性发作癫痫患儿的疗效观察. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(15): 1635-1639.
- 28 Muñoz-Lopetegui A, López-González FJ, Rodríguez-Orsorio X, *et al.* LACONORTE study: efficacy and security of lacosamide as first add-on therapy for focal-onset epilepsy in real-life setting. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 51-54.
- 29 Runge U, Arnold S, Brandt C, *et al.* A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: the VITOBA study. *Epilepsia*, 2015, 56(12): 1921-1930.
- 30 Vossler DG, Knake S, O'Brien TJ, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(10): 1067-1075.
- 31 Vossler DG, Farkas MK, Poverenno 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.
- 32 Farkas MK, Makedonska I, Beller C, *et al.* Long-term efficacy, safety, and tolerability, including behavior and executive functioning, during adjunctive lacosamide treatment in pediatric patients with uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2024, 159: 109989.
- 33 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2023修订版). 北京: 人民出版社, 2023.
- 34 SIGN. A national clinical guideline: Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management. 2021.
- 35 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. 抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识. 中华神经科杂志, 2024, 35(2): 108-117.
- 36 Feng J, Zhang L, Tang J, *et al.* Clinical analysis of lacosamide monotherapy in the treatment of self-limited epilepsy with centrottemporal spikes. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 20: 459-467.
 - 37 Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, *et al.* Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Brain Dev*, 2022, 44(6): 380-385.
 - 38 冯隽, 汤继宏, 张兵兵, 等. 拉考沙胺单药治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的临床分析. 癫痫杂志, 2021, 9(6): 477-480.
 - 39 仇莉, 汤继宏, 张兵兵, 等. 奥卡西平与拉考沙胺单药治疗伴中央颞区棘波的限制性癫痫的平行对照研究. 临床神经病学杂志, 2024, 37(6): 441-446.
 - 40 Borzi G, Di Gennaro G, Schmitt FC, *et al.* Lacosamide in patients with temporal lobe epilepsy: an observational multicentric open-label study. *Epilepsy Behav*, 2016, 58: 111-114.
 - 41 徐佳慧, 金搏, 张力三, 等. 睡眠相关过度运动性癫痫的研究进展. 浙江大学学报 (医学版), 2020, 21(4): 425-430.
 - 42 Samarasekera SR, Berkovic SF, Scheffer IE. A case series of lacosamide as adjunctive therapy in refractory sleep-related hypermotor epilepsy (previously nocturnal frontal lobe epilepsy). *J Sleep Res*, 2018, 27(5): e12669.
 - 43 Mangiardi M, Alfano G. A clinical efficacy experience of Lacosamide on sleep quality in patients with Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (NFLE). *Acta Biomed*, 2018, 89(3): 397-399.
 - 44 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. 中国遗传性癫痫的诊治和临床咨询专家共识. 中华神经科杂志, 2024, 57(9): 945-950.
 - 45 Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, *et al.* Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*, 2017, 140(5): 1316-1336.
 - 46 Johannesen KM, Liu Y, Koko M, *et al.* Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain*, 2022, 145(9): 2991-3009.
 - 47 马玉平, 邓劼, 傅征然, 等. 钠通道阻滞剂治疗6月龄以内婴儿局灶性癫痫的效果及其影响因素分析. 中华儿科杂志, 2023, 61(11): 983-988.
 - 48 Flor-Hirsch H, Heyman E, Livneh A, *et al.* Lacosamide for SCN2A-related intractable neonatal and infantile seizures. *Epileptic Disord*, 2018, 20(5): 440-446.
 - 49 Yokoyama A, Nakamura T, Ichinose F, *et al.* SCN8A encephalopathy with a significant long-term response to lacosamide. *Journal of Pediatric Neurology*, 2024, 22(6): 470-474.
 - 50 Schubert-Bast S, Hofstetter P, Fischer D, *et al.* Sodium channel blockers in KCNQ2-encephalopathy: lacosamide as a new treatment option. *Seizure*, 2017, 51: 171-173.
 - 51 Van Boxtael E, Vigneul E, Ferrao Santos S. Treating seizures in SYN1-related epilepsy: a systematic review. *Seizure*, 2025, 131: 105-112.
 - 52 Numoto S, Kurahashi H, Takagi M, *et al.* Sodium channel blockers are effective for benign infantile epilepsy. *Seizure*, 2021, 92: 207-210.
 - 53 Seidel S, Wehner T, Miller D, *et al.* Brain tumor related epilepsy: pathophysiological approaches and rational management of antiseizure medication. *Neurol Res Pract*, 2022, 4(1): 45.
 - 54 Avila EK, Tobochnik S, Inati SK, *et al.* Brain tumor-related epilepsy management: a Society for Neuro-oncology (SNO) consensus review on current management. *Neuro Oncol*, 2024, 26(1): 7-24.
 - 55 Zhai W, Yu Q, Wu H. The efficacy and safety of novel antiepileptic drugs in treatment of epilepsy of patients with brain tumors. *Front Neurol*, 2024, 15: 1344775.
 - 56 Mo F, Meletti S, Belcastro V, *et al.* Lacosamide in monotherapy in BTRE (brain tumor-related epilepsy): results from an Italian multicenter retrospective study. *J Neurooncol*, 2022, 157(3): 551-559.
 - 57 Rudà R, Houillier C, Maschio M, *et al.* Effectiveness and tolerability of lacosamide as add-on therapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Results from a prospective, noninterventional study in European clinical practice (VIBES). *Epilepsia*, 2020, 61(4): 647-656.
 - 58 Villanueva V, Saiz-Diaz R, Toledo M, *et al.* NEOPLASM study: real-life use of lacosamide in patients with brain tumor-related epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 65: 25-32.
 - 59 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 卒中后癫痫诊治的中国专家共识. 中华脑血管病杂志(电子版), 2022, 16(2): 80-83.
 - 60 Rosenow F, Brandt C, Bozorg A, *et al.* Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(6): 473-482.
 - 61 Winter Y, Uphaus T, Sandner K, *et al.* Efficacy and safety of antiseizure medication in post-stroke epilepsy. *Seizure*, 2022, 100: 109-114.
 - 62 Mangiardi M, Pezzella FR, Cruciani A, *et al.* Long-term safety and efficacy of lacosamide combined with noacs in post-stroke epilepsy and atrial fibrillation: a prospective longitudinal study. *J Pers Med*, 2024, 14(12): 15689.
 - 63 Schmitz B, Dimova S, Zhang Y, *et al.* Tolerability and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy and concomitant psychiatric conditions: post hoc analysis of a prospective, randomized, double-blind trial. *Epilepsy Res*, 2020, 159: 106220.
 - 64 Li R, Geng R, Xu X, *et al.* Clinical efficacy of lacosamide monotherapy in children with focal epilepsy and comorbid depression and its impact on peripheral blood interleukin-6 and serotonin expression. *Epilepsy Res*, 2025, 216: 107587.
 - 65 Rocamora R, Ley M, Molins A, *et al.* Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsy Behav*, 2018, 79: 87-92.
 - 66 Lupo C, Fernandes M, Spanetta M, *et al.* The effect of lacosamide monotherapy on sleep architecture in patients with epilepsy: a preliminary evidence. *J Neural Transm (Vienna)*, 2023, 130(2): 87-95.
 - 67 Foldvary-Schaefer N, Neme-Mercante S, Andrews N, *et al.* Wake up to sleep: the effects of lacosamide on daytime sleepiness in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 176-182.
 - 68 Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, *et al.* Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2245-2254.
 - 69 Rosenow F, Toledo M, Baulac M, *et al.* Efficacy and tolerability of lacosamide monotherapy in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of a non-inferiority trial versus controlled-release carbamazepine (P5. 232). *Neurology*, 2017, 88(s16): 232.
 - 70 Del Bianco C, Placidi F, Liguori C, *et al.* Long-term efficacy and safety of lacosamide and levetiracetam monotherapy in elderly patients with focal epilepsy: a retrospective study. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 178-182.
 - 71 Hauteclouque-Raysz G, Sellal F, Bousiges O, *et al.* Epileptic prodromal alzheimer's disease treated with antiseizure



- medications: medium-term outcome of seizures and cognition. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(3): 1057-1074.
- 72 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南. *中华神经科杂志*, 2021, 32(6): 6.
- 73 Hernandez-Diaz S, Quinn M, Conant S, *et al*. Use of Antiseizure Medications Early in Pregnancy and the Risk of Major Malformations in the Newborn. *Neurology*, 2025, 105(3): e213786.
- 74 Perucca P, Bourikas D, Voinescu PE, *et al*. Lacosamide and pregnancy: data from spontaneous and solicited reports. *Epilepsia*, 2024, 65(5): 1275-1284.
- 75 Madley-Dowd P, Ahlqvist VH, Forbes H, *et al*. Antiseizure medication use during pregnancy and children's neurodevelopmental outcomes. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9640.
- 76 Yang L, Liu Y, Deng Y, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive Lacosamide therapy for focal seizures in young children aged ≥ 1 month to ≤ 4 years: a real-world study. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(8): e14917.
- 77 Tailin L, Li X, Jing L, *et al*. The effectiveness and safety of lacosamide in infants with epilepsy aged under 2 years: a prospective study. *Epilepsy Res*, 2025, 219: 107696.
- 78 Xiong L, He H, Wang D, *et al*. Effectiveness and safety of Lacosamide in pediatric patients with epilepsy under four years: results from a prospective cohort study in China. *Seizure*, 2024, 118: 71-79.
- 79 Grosso S, Parisi P, Spalice A, *et al*. Efficacy and safety of lacosamide in infants and young children with refractory focal epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, 18(1): 55-59.
- 80 Kaur M, Utidjian L, Abend NS, *et al*. Retrospective multicenter cohort study on safety and electroencephalographic response to lacosamide for neonatal seizures. *Pediatr Neurol*, 2024, 155: 18-25.
- 81 Yang C, Peng Y, Zhang L, *et al*. Safety and tolerability of lacosamide in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 694381.
- 82 Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, *et al*. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbapazine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure*, 2013, 22(7): 528-536.
- 83 Vossler DG, Wechsler RT, Williams P, *et al*. Long-term exposure and safety of lacosamide monotherapy for the treatment of partial-onset (focal) seizures: Results from a multicenter, open-label trial. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1625-1633.
- 84 Guo Y, Liu Y, Li D, *et al*. Clinical observation and analysis of rash caused by lacosamide in children with epilepsy. *Seizure*, 2024, 117: 105-110.
- 85 Biton V, Gil-Nagel A, Isojarvi J, *et al*. Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 119-127.
- 86 Berghuis B, Hulst J, Sonsma A, *et al*. Symptomatology of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 778-784.
- 87 Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, *et al*. Incidence trends and risk factors for hyponatremia in epilepsy patients: a large-scale real-world data study. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18721.
- 88 Morimoto M, Suzaki I, Shimakawa S, *et al*. Three cases in which drug-induced hyponatremia was improved by replacing carbamazepine with lacosamide. *Clin Case Rep*, 2020, 8(7): 1166-1170.
- 89 Steinhoff BJ, Eckhardt K, Doty P, *et al*. A long-term noninterventional safety study of adjunctive lacosamide therapy in patients with epilepsy and uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsy Behav*, 2016, 58: 35-43.
- 90 Rudd GD, Haverkamp W, Mason JW, *et al*. Lacosamide cardiac safety: clinical trials in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(5): 355-363.
- 91 IJff DM, van Veenendaal TM, Majoie HJ, *et al*. Cognitive effects of lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(6): 347-354.
- 92 Lancman ME, Fertig EJ, Trobliger RW, *et al*. The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, 61: 27-33.
- 93 田文静, 孙祖真, 马倩倩, 等. 拉克酰胺治疗部分发作性癫痫的药理学及安全性评价. *疑难病杂志*, 2020, 24(4): 339-343.
- 94 Meschede C, Witt JA, Rademacher M, *et al*. Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*, 2018, 58: 141-146.
- 95 Toniolo S, Di Lorenzo F, Bozzali M, *et al*. The impact of lacosamide on mood disorders in adult patients with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107179.
- 96 Nakhutina L, Kunnakkat SD, Coleman M, *et al*. Effects of adjunctive lacosamide on mood and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 90-94.
- 97 Pasha I, Kamate M, Suresh DK. Safety of lacosamide in children with refractory partial epilepsy. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(5): 556-561.
- 98 Buraniqi E, Dabaja H, Wirrell EC. Impact of Antiseizure Medications on Appetite and Weight in Children. *Paediatr Drugs*, 2022, 24(4): 335-363.
- 99 Mintzer S, Dimova S, Zhang Y, *et al*. Effects of lacosamide and carbamazepine on lipids in a randomized trial. *Epilepsia*, 2020, 61(12): 2696-2704.
- 100 Elger CE, Rademacher M, Brandt C, *et al*. Changes in hormone and lipid levels in male patients with focal seizures when switched from carbamazepine to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam: a small phase IIb, prospective, multicenter, open-label trial. *Epilepsy Behav*, 2016, 62: 1-5.

收稿日期: 2025-12-19 修回日期: 2026-01-04

• 论 著 •

小剂量拉考沙胺单药治疗儿童原发性发作性运动诱发性运动障碍的疗效分析



赵敏, 师晓燕, 贾冰, 肖潇, 武银银, 周昕羽, 梅道启, 汤继宏

苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215025)

【摘要】 目的 分析并评估拉考沙胺单药治疗原发性发作性运动诱发性运动障碍的临床特征、疗效及耐受性。**方法** 分析 2021 年 7 月–2025 年 6 月在苏州大学附属儿童医院门诊及住院部仅接受拉考沙胺治疗的发作性运动诱发性运动障碍 (paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD) 患儿的临床资料, 并随访其疗效及耐受性。**结果** 研究期间接受拉考沙胺单药治疗的原发性 PKD 患儿共 7 例, 单纯型 PKD 者 4 例、复杂型 PKD 者 3 例; 家族性 PKD 者 2 例、散发性 PKD 者 5 例; 男 4 例、女 3 例。发病年龄为 11.0 (0.5 ~ 12.0) 岁, 发病形式肌张力障碍者 7 例, 其中 1 例合并手足徐动症表现, 发作频率为数天或数周 1 次 ~ 20 次/d, 持续时间在 3 ~ 60 s, 受累部位以双侧肢体受累者居多, 另有 2 例合并面部受累。辅助检查中, 脑电图异常者 3 例, 基因检测异常者 4 例, 其中 2 例为 *PRRT2* 基因变异、1 例为 *TMEM151A* 基因变异、1 例为 *CLCN1* 基因变异。拉考沙胺治疗中, 初始与长期维持剂量相近, 分别为 2.87 (0.50 ~ 4.44) mg/(kg·d)、2.67 (0.50 ~ 4.00) mg/(kg·d), 4 周及长期随访中 7 例患儿疗效及耐受性均良好。**结论** 拉考沙胺对于家族性与散发性、单纯型及复杂型的原发性 PKD 患儿疗效均较好, 且耐受性良好, 小剂量 2.67 (0.50 ~ 4.00) mg/(kg·d) 即可控制发作, 相较拉考沙胺治疗癫痫最低维持剂量 4 ~ 6 mg/(kg·d) 更低。

【关键词】 拉考沙胺; 原发性发作性运动诱发性运动障碍; 临床特征; 疗效; 儿童

Low-dose lacosamide for children with primary paroxysmal kinesigenic dyskinesia: efficacy analysis

ZHAO Min, SHI Xiaoyan, JIA Bing, XIAO Xiao, WU Yinyin, ZHOU Xinyu, MEI Daoqi, TANG Jihong

Department of Neurology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, Jiangsu, China

Corresponding author: TANG Jihong, Email: tjhzsh@126.com

【Abstract】 Objective To analyze and evaluate the clinical characteristics, efficacy, and tolerability of lacosamide monotherapy in the treatment of primary paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD). **Methods** The Clinical data of children with primary PKD who received lacosamide monotherapy between July 2021 and June 2025 in the Children's Hospital of Soochow University were analyzed, and their efficacy and tolerability were followed up. **Results** During the study period, a total of 7 children with primary PKD received lacosamide monotherapy. Among them, 4 had simple-type PKD and 3 had complex-type PKD; 2 had familial PKD and 5 had sporadic PKD; 4 were male and 3 were female. The age of onset was 11.0 (0.5 ~ 12.0) years. All 7 cases presented with dystonia as the form of onset, with 1 case also exhibiting athetosis. The attack frequency ranged from once every few days or weeks to 20 times per day, with a duration of 3 ~ 60 seconds. Bilateral limb involvement was most common, and 2 cases also had facial involvement. In auxiliary examinations, 3 cases showed abnormal EEG results, and 4 cases had abnormal genetic test results. Among genetic test results, 2 cases had *PRRT2* gene mutations, 1 had a *TMEM151A* gene mutation, and 1 had a *CLCN1* gene mutation. During lacosamide treatment, the initial and long-term maintenance doses were similar, at 2.87 (0.50 ~ 4.44) mg/(kg·d) and 2.67 (0.50 ~ 4.00) mg/(kg·d), respectively. At both the 4-week and long-term follow-ups, all 7 children showed good efficacy and tolerability. **Conclusion** Lacosamide is effective and well-tolerated in children with both familial and sporadic, simple-type and complex-type primary PKD. A low dose of 2.67 (0.50 ~ 4.00) mg/(kg·d) is sufficient to control attacks, which is

DOI: 10.7507/2096-0247.202511005

基金项目: 苏州市科技计划项目 (SKY2022007)

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzsh@126.com



lower than the minimum maintenance dose of 4 ~ 6 mg/(kg·d) used in the treatment of epilepsy with lacosamide.

【Key words】 Lacosamide; Primary paroxysmal kinesigenic dyskinesia; Clinical characteristics; Efficacy; Children

发作性运动诱发性运动障碍 (paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD) 以静止状态下突然运动并诱发出短暂不自主运动为特征, 包括舞蹈症、肌张力障碍、手足徐动症、投掷症等^[1]。其中, 以肌张力障碍最为常见^[2]。该病相对罕见, 发病率约为 1/15 万^[1], 常在儿童期起病, 青春期时发作频率最高, 尽管预后良好, 但严重影响儿童身心健康。该病根据病因可分为原发性 PKD 与继发性 PKD, 原发性 PKD 又进一步分为家族性与散发性 PKD; 此外, 根据有无合并其他神经系统症状或疾病 (如癫痫、惊厥发作、发育迟滞、孤独症谱系障碍等), 分为单纯型 PKD 与复杂型 PKD^[2]。

抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 对 PKD 有显著疗效, 尤其是卡马西平、奥卡西平等电压门控钠离子通道失活剂, 但发生过敏、皮肤不良反应、嗜睡、肝酶升高等风险相对较高^[3]。拉考沙胺 (lacosamide, LCM) 是新型 ASMs, 具有不良反应少、不经肝脏代谢等优点^[4, 5]。然而目前国内有关拉考沙胺治疗 PKD 的疗效评估研究少见, 仅极少数个案及小样本报道。本研究回顾性分析近 4 年来, 拉考沙胺单药治疗原发性 PKD 患儿的临床资料, 分析其疗效及耐受性, 以期为临床相关治疗提供参考及依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2021 年 7 月—2025 年 6 月在苏州大学附属儿童医院门诊及住院部明确诊断为原发性 PKD 患儿的临床资料。纳入标准: ①符合原发性 PKD 诊断标准^[1, 2]; ②仅接受拉考沙胺单药治疗。排除标准: 临床资料不完整。本研究获得医院医学伦理委员会批准 (2022CS187) 及所有患者或监护人知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 原发性 PKD 诊断标准^[1, 2] ①突然运动或改变体位诱发的不自主运动, 包括舞蹈症、肌张力障碍、手足徐动症等, 持续时间一般不超过 1 分钟, 发作时意识清晰, 发作间期神经系统体检正常 (I 级推荐, B 级证据); ②排除继发性因素, 如脑血管疾病、脱髓鞘疾病、代谢性疾病、脑外伤、心因性发作等; ③对小剂量电压门控钠通道阻滞剂, 特别是卡马西平或奥卡西平疗效显著 (I 级推荐,

B 级证据); ④基因检测结果确定患者携带 *PRRT2* 或 *TMEM151A* 基因致病变异 (I 级推荐, B 级证据)。符合 ①~③, 临床诊断 PKD; 符合 ①~④, 基因诊断 PKD。

1.2.2 临床资料收集 收集患儿发病年龄、发病时间、诱发因素、发作相关表现、辅助检查 (基因、视频脑电图及头颅 MRI 结果)、既往史、家族史、拉考沙胺初始及长期维持剂量、治疗效果、有无相关不良反应等, 并相应临床分析。

2 结果

2.1 临床特征

研究期间达到入排标准, 并接受拉考沙胺单药治疗的原发性 PKD 患儿共 7 例, 其中男 4 例、女 3 例, 发病年龄为 11.0 (0.5 ~ 12.0) 岁, 病程时间为 2.5 (1.0 ~ 7.0) 年。发病形式肌张力障碍者 7 例, 其中 1 例合并手足徐动症表现。诱发因素均可由突然运动改变诱发, 其中 2 例运动意图亦可诱发, 1 例情绪波动 (如压力大、紧张等) 可诱发, 并可在诱发因素下明显增加发作频率。发作持续时间在 3 ~ 60 s, 其中 <30 s 者 5 例, 30 ~ 60 s 者 2 例。发作频率为数天或数周 1 次, 严重者可 20 余次/d。受累部位以双侧肢体受累者为多, 共 4 例, 其中 1 例症状轻微时为单侧上肢或下肢受累, 重时双侧肢体均受累; 单侧肢体受累者 2 例, 均为左侧受累; 局灶受累者 1 例, 表现为单侧上肢或下肢受累, 部位不定; 另有 2 例合并面部受累, 表现为面部肌肉僵硬、抽搐。复杂型 PKD 者共 3 例, 其中合并癫痫者 1 例, 合并热性惊厥者 2 例。家族性 PKD 者 2 例, 均为父亲患有 PKD。具体见表 1。

2.2 辅助检查

7 例 PKD 患儿中, 1 例存在右侧颞叶内侧蛛网膜囊肿, 余头颅 MRI 未见异常。长程视频脑电图异常者 3 例 (42.86%, 3/7), 1 例为醒睡各期可见右侧 Rolandic 区中-高波幅尖慢波/棘慢波散发、阵发; 1 例在清醒期睁眼闪光刺激中见 1 次广泛性高-极高波幅棘慢波、慢波发放; 另 1 例为合并癫痫者, 脑电图示在清醒期睁眼闪光刺激中见 2 次双侧枕区为著的广泛性高波幅多棘波发放, 既往脑电图监测到癫痫临床发作, 表现为患儿双眼阵发性向左斜视, 同期脑电图可见右侧枕区起源的 9 ~ 25 Hz 尖波、棘波节律性发放, 渐扩散至右侧后颞

表 1 7例原发性 PKD 患儿临床特征及辅助检查

项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7
性别	男	女	女	男	女	男	男
发病年龄(岁)	0.5	9.0	12.0	10.0	11.0	11.5	12.0
病程时间(年)	6.0	1.0	6.0	7.0	1.5	2.0	2.5
发作形式	肌张力障碍、手足徐动症	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍	肌张力障碍
诱发因素	突然运动改变	突然运动改变、运动意图	突然运动改变、运动意图	突然运动改变	突然运动改变、情绪波动	突然运动改变	突然运动改变
持续时间(秒)	<15	<60	<15	<10	<30	<10	<60
发作频率(次数/天)	>20	数天或数周1次	>1	>5	>3	>2	>2
受累部位	双侧面部及肢体	双侧肢体	局灶肢体	左侧面部及肢体	局灶或双侧肢体	左侧肢体	双侧肢体
合并症	无	无	癫痫	无	无	无	无
既往史	无	热性惊厥	无	无	热性惊厥	无	无
家族史	父亲	父亲	无	无	无	无	无
头颅MRI	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	右侧颞叶内侧蛛网膜囊肿	阴性
视频脑电图	阴性	右侧中央-颞区(Rolandic区)	PPR、PCR	阴性	PPR	阴性	阴性
单病/全外显子测序	PRRT2	未做	阴性	TMEM151A	CLCN1	阴性	PRRT2

注: PPR (photoparoxysmal response): 光阵发性反应或光敏性反应, 为间断闪光刺激诱发出局部或广泛性癫痫样放电。PCR (photoconvulsive responses): 光惊厥反应或光搐搦反应, 为节律性闪光刺激诱发出癫痫样放电, 并伴有临床发作。未做: 未完善基因检测, 系1例家族性PKD患儿, 其父亲亦患有PKD, 并口服苯妥英钠治疗, 未见PKD发作, 因考虑经济因素及家长认为患儿必定是PKD而拒绝完善基因检测

及左侧枕区, 波幅渐高, 频率渐慢, 持续数十秒。完善基因检测者共6例, 异常者4例(66.67%, 4/6)。1例为家族性PKD, 为来源于父亲的PRRT2基因杂合变异, 遗传模式为常染色体显性遗传, 变异位点为c.649dupC (p.R217Pfs*8)。余3例为散发性PKD患儿, 1例为来源于母亲的TMEM151A基因杂合变异, 遗传模式为常染色体显性遗传, 变异位点为c.499C>T (p.Arg167Cys); 1例为来源于父母的CLCN1基因杂合变异, 遗传模式为常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传, 存在2个变异位点, 1个为来源于母亲的c.2595+8C>T, 1个为来源于父亲的c.2544C>T; 1例为来源于父亲的PRRT2基因杂合变异, 遗传模式为常染色体显性遗传, 变异位点为c.761C>T (p.P245L)。详见表1。

2.3 拉考沙胺疗效及耐受性

研究期间所有患儿仅服用拉考沙胺单药治疗, 按药物说明书予合适年龄、体重的剂量调整方案, 初始维持剂量为患儿开始服药后的稳定剂量, 长期维持剂量为患儿服药4周后的维持剂量。7例患儿初始治疗年龄为12.5 (6.0~15.0) 岁, 初始维持剂量

为2.87 (0.50~4.44) mg/(kg·d), 其中6例服药1~2天即无发作, 1例由于初始有漏服、治疗不规律, 出现多次PKD发作后规律服药, 后未见发作; 7例患儿稳定服药后4周随访均无发作。长期随访时间为12 (4~48) 个月, 长期维持剂量为2.67 (0.50~4.00) mg/(kg·d), 其中5例未再发作, 2例自行停药3~5天后再次出现发作, 正常规律服药后即未再发作。有既往用药史者2例, 1例为家族性PKD患儿, 6月龄左右于上海某三甲医院确诊PKD, 服用丙戊酸钠治疗, 因考虑丙戊酸钠副作用较大, 6岁龄至我院就诊, 后丙戊酸钠逐渐停药, 改为拉考沙胺单药治疗; 1例为散发性复杂型PKD患儿, 因癫痫疾病, 既往服用苯巴比妥抗癫痫治疗, 但在PKD发病前5年已停药, 后来PKD发作, 来我院诊疗, 予拉考沙胺单药治疗, 未见PKD发作。详见表2。

长期随访药物不良反应, 包括头晕、头痛、嗜睡、成绩下降、认知障碍、复视、恶心呕吐、消化不良、皮疹、过敏等神经系统、消化系统、免疫系统等情况及相关辅助检查(肝肾功能、心电图), 其中

表 2 7 例原发性 PKD 患儿拉考沙胺单药治疗疗效与耐受性

项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7
初始治疗年龄/体重 (y/kg)	6.0/21.0	9.0/25.0	14.0/45.0	15.0/43.5	12.5/30.0	12.0/47.0	13.0/48.5
初始剂量 (mg/(kg·d))	0.50	4.00	4.44	2.87	1.67	3.19	4.13
起效时间 (d)	1	1	7~10	1~2	1	1	1
4周疗效	无发作	无发作	无发作	无发作	无发作	无发作	无发作
维持剂量 (mg/(kg·d))	0.50	4.00	3.85	2.67	1.54	3.13	4.00
随访时间 (月)	4	5	48	24	8	18	12
长期疗效	无发作	无发作	无发作	无发作	无发作	特殊情况	特殊情况
不良反应	无	无	轻微头痛	无	无	无	无
肝肾功能检查	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
心电图检查	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
既往用药史	丙戊酸钠	无	苯巴比妥	无	无	无	无

1 例患儿出现偶尔轻微头痛症状,但不确定是否与药物相关,肝肾功能及心电图均未见异常。详见表 2。

3 讨论

本研究 7 例原发性 PKD 患儿中,男 4 例、女 3 例,家族性 2 例、散发性 5 例,复杂型 3 例、单纯型 4 例。发病年龄为 11.0 (0.5~12.0) 岁,值得注意的是,其中 1 例家族性 PKD 发病年龄相对较小,6 月龄发病,且该患儿除肌张力障碍外,还存在手足徐动症表现,此外发作频率也较高。发作持续时间较长者,即<60 s 者 2 例,1 例为家族性,1 例为散发性并携带 *PRRT2* 致病基因变异者。7 例患儿受累部位以双侧肢体受累者为多,共 4 例,其中 2 例家族性 PKD 患儿均为双侧受累,1 例散发性 PKD 患儿为携带 *PRRT2* 致病基因变异者;单侧肢体受累者 2 例;局灶受累者 1 例;其中 2 例合并面部受累。相关研究表明,该病男性发病率明显高于女性,比例为 2~4:1^[1],携带 *PRRT2* 致病基因变异者与发病年龄小、发作持续时间长、双侧受累、PKD 发作形式复杂显著相关^[6-8],但发作频率与遗传因素相关性不大^[7]。此外,有研究发现,24.1%~90.51% 患者存在面部受累^[7,9],主要表现为面部抽搐、构音障碍和面部肌肉僵硬感^[7]。本研究中男女差异不显著,可能与样本量少,且筛选病例仅接受拉考沙胺单药治疗等因素相关。

在基因检查中,2 例家族性 PKD 者中,1 例完善基因检测,发现为来源于父亲的 *PRRT2* 基因杂合变异,为 c.649dupC (p.R217Pfs*8) 移码突变,遗传模式为常染色体显性遗传,另 1 例因个人因素拒

绝基因检查。5 例散发性 PKD 患儿基因检测异常者 3 例,其中 2 例为明确的 PKD 相关致病基因变异携带者,1 例为 *PRRT2* 基因变异,1 例为 *TMEM151A* 基因变异,遗传模式均为常染色体显性遗传。相关研究显示,原发性家族性 PKD 主要为遗传性疾病,遗传模式大多为常染色体显性遗传,但外显率不完全,大约 60%~90%^[2],其中 *PRRT2* 为主要致病基因,约占家族性 PKD 的 69%~93%,该基因位于第 16 号染色体 (16 p11.2) 上,其中 c.649dupC 突变率占比高达 80%,为热点突变^[2,8]。在散发性 PKD 中,*PRRT2* 基因变异率约占的 21%~45%,其次是 *TMEM151A* 基因^[8]。在一项有关 *TMEM151A* 基因变异致病的大样本研究中发现,与 *PRRT2* 突变携带者相比,*TMEM151A* 相关 PKD 在单纯型的散发性 PKD 患者中更为常见,且发病年龄较 *PRRT2* 变异者晚、面部受累更显著^[10]。本研究中的 *TMEM151A* 基因变异者亦为单纯型散发性 PKD 患儿,发病年龄 10 岁,亦存在面部受累,表现为面部僵硬感。但此 2 例散发性 PKD 患儿无相关家族史,考虑父母为不完全外显率原因,可能与修饰基因、表观遗传修饰及环境因素等有关^[8]。此外,*KCNA1*、*SLC2A1*、*SCN8A*、*PNKD*、*CHRNA4*、*DEPDC5* 等基因亦与 PKD 发病相关^[8,11]。余散发性 PKD 患儿未发现 PKD 相关基因异常,表明可能尚有其他致病基因,同样相关研究显示,约 50% 散发性 PKD 患儿没有上述基因突变^[2]。另有 1 例散发性 PKD 患儿在基因检测中发现来源于父母的 *CLCN1* 基因杂合变异,突变位点为 c.2595+8C>T、c.2544C>T。该基因系先天性肌强直相关基因,但该患儿儿童期起病,有明显诱发因素,即突然运动



改变,同时紧张、压力等情绪波动亦可诱发,并可增加发作频率,发作持续时间<30 s,发作时意识清晰,家长诉患儿过红绿灯等情况下启动障碍明显,符合 PKD 典型临床表现,小剂量电压门控钠通道阻滞剂即可完全控制发作,虽存在僵硬等肌张力障碍表现,但患儿无肌肉萎缩或肥大等情况,神经系统查体也未见异常,肌酸激酶检测为 134.6 U/L,属正常范围,针肌电图亦未见肌强直放电,故考虑诊断 PKD。同时,有研究发现 *PRRT2* 基因致病突变阴性的散发性 PKD 患者基因研究中发现,4 例(4/28)患儿也存在 *CLCN1* 基因突变^[8, 12],所以该患儿虽携带 *CLCN1* 基因致病突变,但需考虑肌强直表型的不完全外显率因素。同时因 PKD 与先天性肌强直存在部分类似临床特征,如肌肉僵硬、无力,尤其是在运动时明显,故诊断时注意鉴别。相关报道显示,在 1 例同时存在 PKD 表现及肌强直表现患儿的基因检测中发现,该患儿同时存在 1 个 *PRRT2* 基因突变位点(c.649dupC)及 2 个 *CLCN1* 基因突变位点(c.1723C>T(p.P575S)和 c.2492A>G),腓肠肌叩诊可见叩击性肌强直,肌酸激酶检测指标稍高,为 236 U/L,针肌电图检查亦可见肌强直放电,且接受小剂量电压门控钠通道阻滞剂(卡马西平)治疗其症状仅部分缓解,增加剂量亦不能完全控制发作,仍存在肌肉僵硬、无力症状^[13]。故在 PKD 诊断中,尚需警惕相似共患病的存在,尤其怀疑肌强直疾病时,需完善肌电图、肌酸激酶等检查,神经系统体格检查也需谨慎。此外,对于高度怀疑 PKD 患儿,若全外显子测序未发现异常基因,可进一步进行内含子及染色体微缺失/微重复检测,如 16p11.2 微缺失^[14]。

在头颅 MRI 和视频脑电图检查中,1 例头颅 MRI 存在右侧颞叶内侧蛛网膜囊肿,系非特异改变,与 PKD 发病无明确相关性。在一项有关 16p11.2 微缺失与 PKD 相关临床特征研究中发现,50% (6/12) 的患者头颅 MRI 异常,其中 1 例头颅 MRI 提示蛛网膜囊肿,但位于小脑,同时其他患者头颅 MRI 异常主要位于后颅窝和或颅颈交界处。Kim 等^[15]在头颅结构及弥散张量 MRI 中发现,PKD 患者的双侧丘脑体积较小,且改变主要局限于丘脑的前部和内侧,结合功能 MRI 及 PET,可发现基底神经节-丘脑-皮质回路局部自发脑活动异常和半球间功能连接异常,而这可能与 PKD 的神经发病机制密切相关^[16]。视频脑电图异常者 3 例,1 例为 Rolandic 区癫痫样放电,1 例为睁眼闪光刺激中的广泛性癫痫样放电及慢波,另有 1 例合并癫

痫者,系枕叶癫痫,在脑电图检查可见枕区起源的癫痫临床发作,发作间期亦可见双侧枕区为著的广泛性癫痫样放电。与既往相关脑电图研究相似,大部分 PKD 患者发作期及间期脑电图是正常的,但部分发作间期脑电图显示异常,异常表现形式不尽相同,包括广泛性、局灶性慢波和或癫痫样放电,其中异常者大部分为单纯型 PKD,少部分为合并癫痫等的复杂型 PKD 患者^[7, 17, 18],其中亦有 1 例发作间期中央-颞区(Rolandic 区)的癫痫样放电患儿^[17],系非特异改变。相关研究均提示,PKD 患者脑电图异常率要高于正常人群,而低于癫痫患者。有研究发现,KCNA1、DEPDC5 等癫痫基因与 PKD 存在相关性,提示 PKD 可能是某些类型癫痫疾病中的一种表型^[11]。在 PKD 相关的高密度脑电图研究中发现,与健康者相比,PKD 患者约 50% 的大脑区域 θ 活动(5~7Hz)均广泛增加,尤其是在感觉运动相关脑区及额叶边缘系统增加显著;同时,与症状缓解者及健康者相比,非缓解者的高 γ 活动(60~90 Hz)减少,其涉及感觉及运动功能相关脑区更加广泛,提示与运动障碍相关的感觉运动功能整合存在异常^[19, 20]。

目前 PKD 患者的一线治疗药物为电压门控钠通道阻滞剂,如卡马西平、奥卡西平等^[1],约 97% 卡马西平或奥卡西平治疗的患者完全或部分缓解,且小剂量即可控制^[2],但因汉族人群 HLA-B*15:02 携带率相对较高,卡马西平在汉族人群中发生 Steven-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症风险相对较高^[3],且发生过敏、肝功能损害可能性大,故对于携带 HLA-B*15:02 或不能耐受卡马西平不良反应者,推荐使用其他电压门控钠通道阻滞剂^[2]。但由于奥卡西平与卡马西平有交叉过敏反应风险,故对卡马西平不能耐受者奥卡西平用药仍需谨慎^[1]。同时,卡马西平作为酶诱导性型抗癫痫发作药物,可能对认知功能、血脂产生不良影响,且卡马西平、奥卡西平发生低钠血症等风险较高^[4, 21]。此外,对于未携带 *PRRT2* 基因致病变异者则需要口服较高剂量卡马西平,且症状一般难以完全控制^[1]。拉考沙胺作为第三代新型 ASMs,亦为钠离子通道阻滞剂,但与卡马西平等传统钠离子通道阻滞剂类 ASMs 作用机制不同,可通过选择性增强电压门控钠通道的慢失活来稳定神经元细胞膜,同时钠通道的快失活不受影响,对正常生理功能影响更小,发生过敏不良反应、肝功能损害、低钠血症等风险较小,安全性更高^[3, 22]。

在本研究拉考沙胺治疗随访中,6 例(6/7)起

效较快, 1~2 天即无发作, 1 例 (1/7) 散发性 PKD 患儿由于初始有漏服、治疗不规律, 约 7~10 天规律服药后无发作, 4 周后随访疗效良好, 7 例 (7/7) 均无发作, 在长期随访中, 2 例 (2/7) 散发性 PKD 患儿自行停药 3~5 天后再次出现发作, 正常规律服药后即未再发作, 余 5 例 (5/7) 患儿均未发作。可见拉考沙胺不论短期还是长期疗效均可, 但需遵医嘱规律用药。在治疗剂量方面, 初始及长期维持剂量相近, 分别为 2.87 (0.50~4.44) mg/(kg·d)、2.67 (0.50~4.00) mg/(kg·d), 相较拉考沙胺治疗癫痫最低维持剂量 4~6 mg/(kg·d) 更低, 同卡马西平小剂量治疗 PKD 具有相似效果。值得注意的是 1 例存在 *PRRT2* 基因致病突变的家族性 PKD 患儿, 因其父亲自身服用极低剂量卡马西平治疗即可完全控制发作, 故未予患儿服用药物说明书剂量的拉考沙胺治疗, 初始及长期维持剂量仅 0.50 mg/(kg·d), 另 1 例合并热性惊厥的复杂型 PKD 患儿因服药 1.67 mg/(kg·d) 即可控制发作, 故未按医嘱进行剂量调整, 但此 2 例患儿 4 周及长期随访中均无发作。因此, 部分患儿可能极低剂量即可完全控制发作。在不良反应的长期随访中, 7 例 (7/7) 患儿均无肝肾功能及心电图检查的异常, 仅 1 例 (1/7) 出现偶尔轻微头痛症状, 但不能确定与药物是否相关。可见对于 *PRRT2* 基因致病突变阴性者及携带者、单纯型及复杂型 PKD 患儿拉考沙胺疗效均佳, 小剂量即可控制发作, 且耐受性良好, 但是个体化用药关键。既往有关拉考沙胺治疗 PKD 研究尚少, 仅极少数个案报道及小样本研究, 但均提示拉考沙胺对于治疗 *PRRT2* 基因致病突变阴性者及携带者疗效及耐受性均极佳^[23, 24], 其中 2 例患儿曾接受卡马西平治疗, 但因嗜睡、听觉障碍不能耐受停药改为拉考沙胺治疗, 1 例患儿曾接受奥卡西平、托吡酯治疗, 后因严重皮疹、记忆衰退停药改为拉考沙胺治疗, 均疗效及耐受性良好。

综上所述, PKD 临床特征明显, 但致病基因多样, 拉考沙胺对于家族性及散发性、单纯型及复杂型 PKD 患儿疗效均较好, 且耐受性良好, 但个体化用药关键, 部分患儿可能需要较低剂量即可完全控制发作。但由于本研究为单中心研究, 加之样本量的限制, 存在一定局限性。未来需更多的研究去完善和探索, 以增进有关拉考沙胺治疗 PKD 的认识, 从而更好地优化 PKD 患儿治疗。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会神经遗传学组, 中国医师协会神经内科医师分会神经遗传学组. 中国发作性运动诱发性运动障碍诊治指南. 中华神经科杂志, 2022, 55(1): 9-14.
- 2 Cao L, Huang X, Wang N, *et al.* Recommendations for the diagnosis and treatment of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: an expert consensus in China. *Transl Neurodegener*, 2021, 10(1): 7.
- 3 Huang XJ, Wang T, Wang JL, *et al.* Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: clinical and genetic analyses of 110 patients. *Neurology*, 2015, 85(18): 1546-1553.
- 4 郭夏青, 李郭飞, 孙玉华, 等. 拉考沙胺与卡马西平治疗成人新诊癫痫的有效性和安全性对比. 中国药房, 2024, 35(4): 464-467.
- 5 de Biase S, Valente M, Gigli GL, *et al.* Pharmacokinetic drug evaluation of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(9): 997-1005.
- 6 Li HF, Chen WJ, Ni W, *et al.* *PRRT2* mutation correlated with phenotype of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and drug response. *Neurology*, 2013, 80(16): 1534-1535.
- 7 Liu X, Ke H, Qian X, *et al.* Clinical and genetic analyses of 150 patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *J Neurol*, 2022, 269(9): 4717-4728.
- 8 Xu JJ, Li HF, Wu ZY. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: genetics and pathophysiological mechanisms. *Neurosci Bull*, 2024, 40(7): 952-962.
- 9 Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord*, 2014, 29(9): 1108-1116.
- 10 Tian WT, Zhan FX, Liu ZH, *et al.* *TMEM151A* variants cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a large-sample study. *Mov Disord*, 2022, 37(3): 545-552.
- 11 Tian WT, Huang XJ, Mao X, *et al.* Proline-rich transmembrane protein 2-negative paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 163 patients. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 459-467.
- 12 Wang HX, Li HF, Liu GL, *et al.* Mutation analysis of *MR-1*, *SLC2A1*, and *CLCN1* in 28 *PRRT2*-negative paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9): 1017-1021.
- 13 Li HF, Chen WJ, Ni W, *et al.* Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and myotonia congenita in the same family: coexistence of a *PRRT2* mutation and two *CLCN1* mutations. *Neurosci Bull*, 2014, 30(6): 1010-1016.
- 14 王诗雨, 唐蒙蒙, 刘辉, 等. *PRRT2* 基因突变相关疾病谱的临床特征及遗传学分析. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(01): 1-6.
- 15 Kim JH, Kim DW, Kim JB, *et al.* Thalamic involvement in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a combined structural and diffusion tensor MRI analysis. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(4): 1429-1441.
- 16 Liu W, Xiao Y, Zheng T, *et al.* Neural Mechanisms of Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia: Insights from Neuroimaging. *J Neuroimaging*, 2021, 31(2): 272-276.
- 17 旷小军, 宁泽淑, 杨理明, 等. 儿童发作性运动诱发性运动障碍视频脑电图特征. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(01): 60-64.
- 18 Huang XJ, Wang SG, Guo XN, *et al.* The phenotypic and genetic spectrum of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in China. *Mov Disord*, 2020, 35(8): 1428-1437.



- 19 Luo H, Huang X, Li Z, *et al.* An Electroencephalography profile of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(12): e2306321.
- 20 Zhao L, Zou R, Jin L. Deep learning recognition of paroxysmal kinesigenic dyskinesia based on EEG functional connectivity. *Int J Neural Syst*, 2025, 35(1): 2550001.
- 21 Moavero R, Santarone ME, Galasso C, *et al.* Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*, 2017, 39(6): 464-469.
- 22 Rogawski MA, Tofighty A, White HS, *et al.* Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 189-205.
- 23 Furukawa G, Negishi Y, Takeuchi T, *et al.* Lacosamide for children with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Brain Dev*, 2020, 42(8): 617-620.
- 24 张歆博, 潘远航, 陈泽, 等. 拉考沙胺治疗发作性运动诱发性运动障碍临床观察. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(4): 200-204.

收稿日期: 2025-11-23 修回日期: 2025-12-13

脑面血管瘤病并发症状性癫痫的 远期随访研究



王宇晴¹, 戴玉², 汤继宏¹, 肖潇¹, 师晓燕¹, 张兵兵¹

1. 苏州大学附属儿童医院 神经内科 (苏州 215025)

2. 西安市儿童医院 神经内科 (西安 710003)

【摘要】 目的 了解脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿的临床特点及远期预后。**方法** 选取 2011 年 1 月—2020 年 6 月在苏州大学附属儿童医院诊治的脑面血管瘤病并发症状性癫痫者 38 例为研究对象, 收集其临床资料, 进行远期随访研究。**结果** 脑面血管瘤病并发症状性癫痫临床表现多样, 以局灶性发作最常见 (86.84%); 38 例头颅计算机断层扫描及核磁共振成像均有异常, 主要累及顶叶、枕叶; 38 例脑电图检查中 31 例异常。异常脑电图中 28 例背景波不对称 (患侧波幅较低), 8 例呈不同程度的单侧放电, 1 例双侧高幅放电; 38 例中, 2 例未使用抗癫痫发作药物, 36 例使用抗癫痫发作药物治疗, 以奥卡西平、托吡酯、左乙拉西坦为主。本组病例中, 2 例因考虑药物难治性癫痫, 予手术治疗; 38 例中诊断为难治性癫痫 19 例 (50.00%), 癫痫发作年龄在 2 岁之前出现易发展为难治性癫痫 ($P<0.05$); 38 例均有不同程度的后遗症, 其中严重后遗症 25 例 (65.79%), 较轻后遗症 13 例 (34.21%), 且患儿出现癫痫发作年龄越早提示后期更有可能遗留严重后遗症 ($P=0.001$)。**结论** 脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿以局灶性发作为主, 约半数为难治性癫痫, 癫痫发作年龄越早越有可能发展为难治性癫痫。患儿的远期预后较差, 随访的 38 例均留有不同程度的后遗症。

【关键词】 脑面血管瘤病; 症状性癫痫; 随访; 预后

Long-term follow-up study of symptomatic epilepsy in patients with encephalofacial angiomatosis

WANG Yuqing¹, DAI Yu², TANG Jihong¹, XIAO Xiao¹, SHI Xiaoyan¹, ZHANG Bingbing¹

1. Department of Neurology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, Jiangsu, China

2. Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, Shanxi, China

Corresponding author: TANG Jihong, Email: tjhzsh@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and long-term prognosis of children with symptomatic epilepsy complicated by encephalofacial angiomatosis. **Methods** A total of 38 children with Sturge-Weber syndrome (SWS) complicated by symptomatic epilepsy who were diagnosed and treated in the Children's Hospital of Soochow University from January 2011 to June 2020 were selected as the research objects. Their clinical data were collected, and long-term follow-up studies were carried out. **Results** The clinical manifestations of SWS complicated by symptomatic epilepsy were diverse, with focal seizures being the most common (86.84%). Abnormalities were found in the cranial CT and MRI of all 38 children, mainly involving the parietal lobe and occipital lobe. Among the 38 children undergoing electroencephalogram (EEG) examinations, 31 had abnormal results. Among the abnormal EEGs, the background waves were asymmetrical on the left and right sides in 28 cases (the amplitude on the affected side was lower), 8 cases showed unilateral discharges to varying degrees, and 1 case showed bilateral high-amplitude discharges. Among the 38 cases, 2 did not use antiepileptic drugs, and 36 were treated with antiepileptic drugs, mainly with oxcarbazepine, topiramate, and levetiracetam. Eventually, 2 children were given surgical treatment due to drug-resistant epilepsy. Among the 38 cases, 19 (50.00%) were diagnosed with refractory epilepsy. Epilepsy occurring before the age of 2 are prone to develop into refractory epilepsy ($P<0.05$). All 38 children had sequelae to varying degrees, including 25 cases (65.79%) with severe

DOI: 10.7507/2096-0247.202512001

基金项目: 苏州市科技计划项目 (SKY2022007)

通信作者: 汤继宏, Email: tjhzsh@126.com



sequelae and 13 cases (34.21%) with milder sequelae. Moreover, the earlier the age of epilepsy onset in children, the more likely it was to leave severe sequelae in the later stage ($P=0.001$). **Conclusion** Children with Sturge-Weber syndrome complicated by symptomatic epilepsy mainly have focal seizures. About half of them suffer from refractory epilepsy. The earlier the age of epileptic seizures, the more likely it is to develop into refractory epilepsy. The long-term prognosis of such children is rather poor. Among the 38 cases followed up, all had sequelae of varying degrees.

【Key words】 Sturge-Weber syndrome; Symptomatic epilepsy; Follow-up; Prognosis

神经皮肤综合征 (neurocutaneous syndrome) 指起源于外胚层的组织和器官发育异常的疾病, 特别是神经、皮肤和眼睛的异常, 有时也波及中胚层或内胚层。脑面血管瘤病, 即 Sturge-Weber 综合征 (Sturge-Weber syndrome, SWS), 是第三常见的神经皮肤综合征, 发病率在活产儿中约为 1/20 000 ~ 1/50 000^[1], 其神经系统症状主要有癫痫发作、认知水平下降和精神行为问题, 其中癫痫发作最为常见, 通常发生在出生的前两年。脑面血管瘤病目前尚无根治性治疗方法, 主要为对症处理^[2]。目前国内关于脑面血管瘤病并发症状性癫痫的远期随访研究尚不多见。为此, 本研究对 9 年来我院神经内科的脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿进行随访, 了解其临床特点及远期预后情况, 以加深对该类疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 1 月—2020 年 6 月在苏州大学附属儿童医院诊断和治疗的脑面血管瘤病共 49 例, 其中并发症状性癫痫 38 例, 收集相关临床资料, 并进行远期随访。纳入病例均随访持续 4 年以上, 以便于观察患者的远期预后, 增加统计效能。本研究经苏州大学附属儿童医院伦理委员会批准实施 (2021CS041) 及所有患儿监护人知情同意。

脑面血管瘤病的临床诊断是依据其临床表现及神经影像学检查。目前应用较多的脑面血管瘤病分类方法分为三型^[3-7]: ① I 型 (经典型), 有面部葡萄酒色斑和软脑膜血管瘤, 伴或不伴有青光眼; ② II 型, 有面部葡萄酒色斑和青光眼, 无软脑膜血管瘤; ③ III 型, 有软脑膜血管瘤, 无面部葡萄酒色斑, 通常不伴有青光眼。

1.1.1 纳入标准 ① 结合临床表现及头颅计算机断层扫描 (computer tomography, CT)、头颅核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等, 符合上述脑面血管瘤病分型中任意一型, 明确诊断为脑面血管瘤病; ② 病程期间出现癫痫发作; ③ 从明确诊断到随访成功结束时间至少 4 年。

1.1.2 排除标准 ① 病程期间未出现癫痫发作的患儿; ② 导致癫痫发作的原发病不是脑面血管瘤病, 而是中枢神经系统感染、脑肿瘤、脑外伤或遗传代谢病等病因; ③ 患儿家属不配合完成随访或失访者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 收集患儿资料并通过门诊随访及电话随访两种方式对患儿进行随访: ① 一般情况, 如现病史、既往史、家族史、出生史、生长发育史; ② 临床表现, 如: 皮肤表现, 面部葡萄酒色斑 (左侧或右侧、大小、颜色、分布情况); 神经系统表现, 癫痫 (起病年龄、发作时间、发作类型、发作频率、持续时间)、头痛、肢体瘫痪等; ③ 辅助检查, 发病和随访时的头颅 CT、头颅 MRI、脑电图及眼科检查等结果; ④ 治疗方案、治疗药物、治疗效果及预后转归等情况。

1.2.2 难治性癫痫定义 按照 2010 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 工作组提出的概念, 难治性癫痫为正确选择且能耐受的两抗癫痫发作药物后, 患者仍然不能发作完全缓解或不能达到持续无发作 (seizure-free); 患者无发作持续时间未达到治疗前最长发作间隔的 3 倍或者 1 年 (选取两者更长者)

1.2.3 远期后遗症评估 对所有纳入研究的患儿均采用全球疾病负担重点控制项目分级 (Global Burden of Disease-Disease Control Priorities Project, GBD-DCPP 分级) 量表^[8,9] 进行后遗症评估, 分为严重后遗症级别和较轻后遗症级别。

1.3 统计分析

以 Microsoft Excel 软件建立数据库, 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以例数 (N) 或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 当四格表资料中出现 $n < 40$ 或 $T < 1$ 时, 需改用 Fisher 确切概率法; 对计量资料运用 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布的, 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的用中位数 (第 25 百分位, 第 75 百分位) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较用 Mann-Whitney U 检验。所有统计分析均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

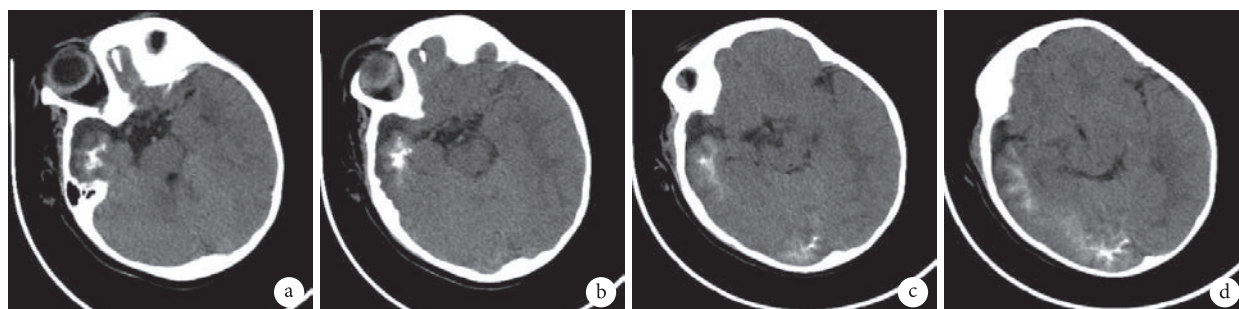


图1 患者1 脑面血管瘤病病例头颅 CT

右侧脑实质萎缩,同侧脑外间隙增宽,同侧脑沟增宽,同侧颞枕叶见迂曲条索样高密度影,右侧额骨及颞骨板障增厚

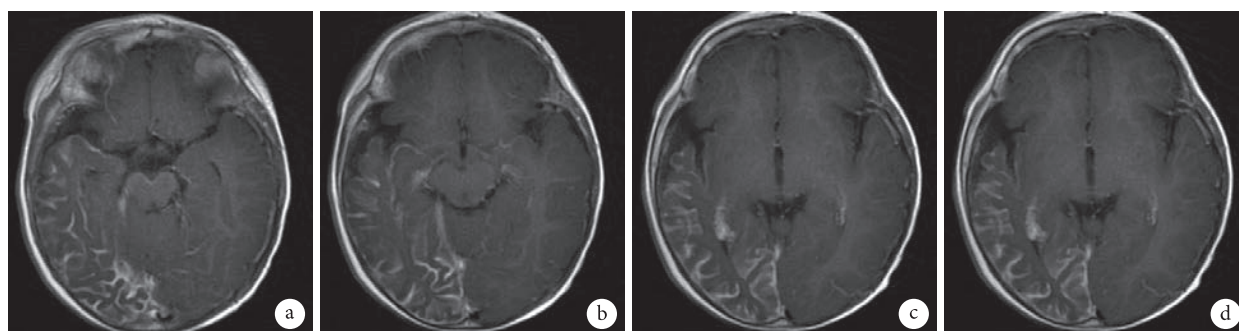


图2 患者2 头颅增强 MRI

右侧枕叶表面多发线样强化影,右侧脑室脉络丛增大并明显强化,右侧乙状窦、横窦较对侧明显强化,双侧海绵窦明显强化,右侧颞极脑外间隙增宽

2 结果

2.1 一般资料

2011 年 1 月—2020 年 6 月在我院诊疗的脑面血管瘤病并发症状性癫痫的研究对象共 38 例,其中脑面血管瘤病 I 型 35 例、III 型 3 例、II 型 0 例。此 38 例后期均随访成功。

2.2 年龄及性别特征

纳入研究的 38 例研究对象,男 20 例 (20/38, 52.63%)、女 18 例 (18/38, 47.37%),首次癫痫发作年龄为 1~70 月龄,≤12 月龄 29 例 (29/38, 76.32%)、>12~≤24 月龄 4 例 (4/38, 10.53%)、>24~≤60 月龄 3 例 (3/38, 7.89%)、>60 月龄 2 例 (2/38, 5.26%)。脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿以 1 岁内首次癫痫发作最常见。

2.3 癫痫发作表现形式

38 例并发症状性癫痫的脑面血管瘤病患者癫痫表现形式多样,仅出现 1 种发作类型者 23 例 (23/38, 60.53%)、出现 2 种及以上发作类型 15 例 (15/38, 39.47%)。局灶性发作最多见,有 33 例 (33/38, 86.84%)、全面性发作 19 例 (19/38, 50.00%)、局灶性继发全面性强直-阵挛发作 3 例 (3/38, 7.89%)。此外,12 例 (12/38, 31.58%) 出现

癫痫持续状态。在局灶性发作的 33 例中 5 例出现 Todd 麻痹,均在 24 小时内症状恢复。

2.4 辅助检查

2.4.1 神经影像学检查

2.4.1.1 头颅 CT 检查 38 例均行头颅 CT 检查,均符合脑面血管瘤病影像学表现。其中 9 例初次检查为阴性,随诊中复查可见不同程度的脑面血管瘤病样改变,如颅内多发性高密度影,见图 1。34 例 (34/38, 89.47%) 异常病灶为单侧、4 例 (4/38, 10.53%) 异常病灶为双侧。

2.4.1.2 头颅 MRI 检查 38 例均行头颅 MRI 平扫及增强检查。其中 1 例首诊时未见异常,随诊中可见脑面血管瘤病样改变。34 例 (34/38, 89.47%) 异常病灶为单侧,增强检查后可见颅内表面多发线样强化影,见图 2、3。4 例 (4/38, 10.53%) 异常病灶为双侧。检查中颅内病灶部位为:顶叶 28 例 (28/38, 73.68%)、枕叶 27 例 (27/38, 71.05%)、额叶 14 例 (14/38, 36.84%)、颞叶 13 例 (13/38, 34.21%),以顶叶、枕叶最多见。在随访过程中,共获得 17 例头颅 MRI 复查结果,其中 9 例较前相仿、8 例较前有所改变 (其中 5 例较前有不同程度恶化)。

2.4.2 脑电图检查 38 例均行脑电图检查,首次脑电图结果中,7 例 (7/38, 18.42%) 正常、31 例

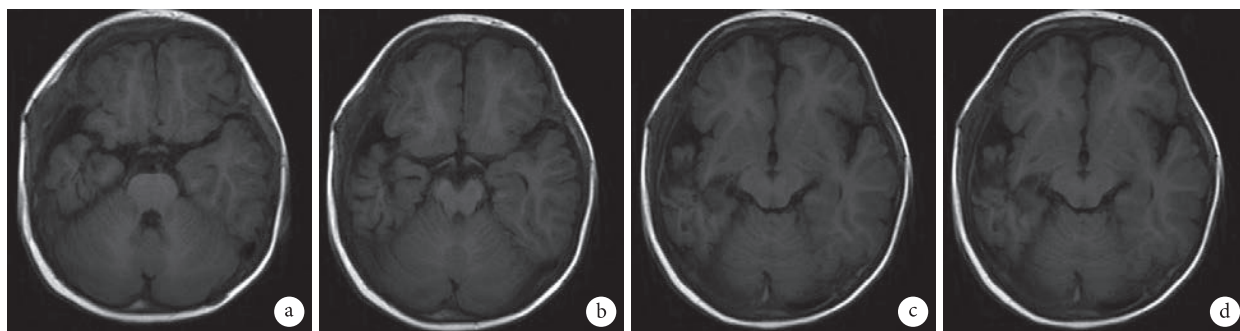


图3 患者2术后头颅MRI平扫

右侧顶骨及右侧颞顶枕叶呈术后改变，术区局部脑实质切除，由长T1长T2脑脊液信号填充，右侧颞枕叶脑回变小，相应脑沟、脑裂加深

(31/38, 81.58%)异常。异常结果中28例(28/31, 90.32%)背景波不对称(患侧波幅较低)、8例(8/31, 25.81%)呈不同程度的单侧放电(2例为病变侧、6例为病变对侧)、1例(1/31, 3.23%)双侧高幅放电。在随访过程中，共获得27例脑电图复查结果，其中2例首次检查正常的患儿，复查结果提示背景波不对称，余25例较首次检查未见明显改变。

2.5 脑面血管瘤病并发症状性癫痫的治疗方法

38例脑面血管瘤病并发症状性癫痫的患儿中，2例(2/38, 5.26%)未使用抗癫痫发作药物，余36例均使用药物治疗。未用药物治疗的2例：1例约间隔1~2年发作1次，1例首次就诊时抽搐两次后暂无发作，家长拒绝用药。药物治疗的36例药物使用情况：奥卡西平33例、托吡酯23例，左乙拉西坦15例、丙戊酸钠7例、硝西泮1例。在38例中，2例(2/38, 5.26%)未用药物治疗、10例(10/38, 26.32%)予单药治疗、12例(12/38, 31.58%)予二联用药治疗、11例(11/38, 28.95%)予三联用药治疗、3例(3/38, 7.89%)予四联用药治疗。最终有2例因口服抗癫痫发作药物疗效欠佳，考虑药物难治性癫痫，行手术治疗。

2.6 脑面血管瘤病并发症状性癫痫的癫痫治疗情况

本研究的38例中，36例使用抗癫痫发作药物治疗。到随访结束时，用药患儿疗效如下：10例(10/36, 27.78%)予单药治疗，均无癫痫发作。12例(12/36, 33.33%)予二联用药治疗，其中7例无发作、5例控制欠佳(1例行外科手术治疗，术后坚持服药，目前无发作；4例仍发作频繁)。11例(11/36, 30.56%)予三联用药治疗，其中9例控制无发作、2例控制欠佳(1例行外科手术治疗，术后坚持服药，目前无发作；1例控制欠佳)。3例(3/36,

表1 非难治性癫痫与难治性癫痫患儿的癫痫首发年龄特点

分组	例数(N)	年龄(月)	Z	P
非难治性癫痫组	19	11(8, 36)	-2.976	0.003
难治性癫痫组	19	5(4, 7)		

注：年龄不符合正态分布，用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，计数资料用例数表示， $P<0.05$ 有统计学差异

8.33%)予四联用药治疗，其中2例控制无发作、1例控制欠佳。

在38例中，19例诊断为难治性癫痫(19/38, 50.00%)。将研究对象分为难治性癫痫组及非难治性癫痫组，采用SPSS软件对两组患儿的癫痫首发年龄进行两独立样本Mann-Whitney U检验，两组在年龄上有统计学差异($Z=-2.976$, $P=0.003$) (表1)。诊断为非难治性癫痫患儿的年龄显著高于诊断为难治性癫痫患儿的年龄，故患儿出现癫痫发作年龄越早，提示更有可能发展为难治性癫痫。对两组患儿的性别进行Fisher确切概率法检验，提示男女性别比无明显统计学差异($P=0.746$)；对两组患儿癫痫首发年龄(≤ 24 月龄及 >24 月龄)进行Fisher确切概率法检验，提示首发年龄(≤ 24 月龄及 >24 月龄)有统计学差异($P=0.046$)，患儿在2岁之前出现癫痫发作更可能发展为难治性癫痫(表2)。

2.7 脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿远期后遗症分级

38例通过对症治疗，在随访过程中有不同程度好转，同时也留有不同程度的后遗症。根据全球疾病负担重点控制项目分级(GBD-DCPP分级)评价，随访的38例中均有不同程度的后遗症，其中严重后遗症25例(25/38, 65.79%)，较轻后遗症13例(13/38, 34.21%)。采用SPSS软件对较轻后遗症与严重后遗症两组患儿的癫痫首发年龄进行两独立样本Mann-Whitney U检验，两组在年龄上存在统

计学差异 ($Z=-3.306$, $P=0.001<0.05$) (表 3)。基于上述分析, 患儿远期后遗症分级级别在患儿癫痫首发年龄上存在显著差异, 较轻后遗症患儿的癫痫首发年龄显著高于严重后遗症患儿的年龄, 故患儿癫痫首发年龄越早提示远期更有可能遗留严重后遗症。

3 讨论

儿童症状性癫痫病因复杂, 脑面血管瘤病是其结构性病因之一, 其特征是面部葡萄酒色斑、软脑膜血管瘤病和青光眼, 神经并发症包括癫痫发作、认知障碍、反复头痛、卒中样发作等, 癫痫发作是其最常见的神经系统表现, 常发生在出生前两年。目前国内关于脑面血管瘤病患儿的病因、病理机制、预测因素、影像学改变等情况研究较多, 但关于脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿的临床远期随访研究尚不多见。本研究侧重点为脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿的临床特点和远期预后情况。

本研究随访统计了脑面血管瘤病并发症状性癫痫的患儿共 38 例, 首次癫痫发作年龄平均为 14 月龄 (范围: 1~70 月龄), 76.32% 在 1 岁前发病, 86.84% 在 2 岁前发病, 94.74% 在 5 岁前发病。Ville 等^[10]报道了 37 例脑面血管瘤病患者, 其中 85% 并发症状性癫痫, 首次癫痫发作时间平均为 8 月龄 (范围: 出生至 3 岁), 90% 在 1 岁前发病, 97% 在 2 岁前发病。与本研究结果较一致。

癫痫发作表现形式多样, 在本研究中, 60.53% 仅出现 1 种发作类型, 39.47% 出现 2 种及以上发作类型。86.84% 出现局灶性发作, 50.00% 出现全面性发作, 7.89% 出现局灶性继发全面性强直-阵挛发作。31.58% 表现为癫痫持续状态。在局灶性发作的 33 例中有 5 例出现 Todd 麻痹, 均在 24 小时内恢复。脑面血管瘤病患者癫痫发作类型较多, 最常见的发作类型为血管畸形对侧伴有或不伴有意识损害的局灶性运动性发作, 并可继发全面性强直-阵挛发作, 严重者甚至发生癫痫持续状态危及生命。此外, 痉挛、肌阵挛、失张力、失神发作等也有少数报道, 部分患者有短期成簇发作的倾向。部分患者癫痫发作前有发热、头痛的前驱症状, 部分严重者发作后可合并 Todd 麻痹^[2]。Jagtap 等^[11]报道了 30 例脑面血管瘤病患者, 100% 表现为局灶性发作 (其中 30% 为单纯性局灶性发作, 70% 为复杂性局灶性发作), 42.9% 表现为局灶性继发全面性强直-阵挛发作, 10% 患者出现癫痫持续状态。在 Ewen

表 2 难治性癫痫与非难治性癫痫患儿的性别与年龄分布特点

特征	难治性癫痫 (N)	非难治性癫痫 (N)	合计	P
性别				0.746
男	11	9	20	
女	8	10	18	
年龄 (月龄)				0.046
≤ 24	19	14	33	
>24	0	5	5	

注: Fisher确切概率法对比分析两组的男女性别比, $P=0.746$, 无明显统计学差异。Fisher确切概率法对比分析两组的癫痫首发年龄 (≤ 24 月龄及 >24 月龄), $P=0.046$, 存在统计学差异

表 3 较轻后遗症与严重后遗症患儿的癫痫首发年龄特点

分组	例数 (N)	年龄 (月)	Z	P
较轻后遗症组	13	11 (10, 37.5)	-3.306	0.001
严重后遗症组	25	6 (4, 10)		

注: 年龄不符合正态分布, 用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料用例数表示, $P<0.05$ 存在统计学差异

等^[12]研究中, 8 例最初的癫痫发作形式均为局灶性发作, 大约在 3~30 月龄后开始出现全面性发作及局灶性继发全面性强直-阵挛发作, 中后期可出现痉挛发作, 1 例出现了肌阵挛-失张力发作。本研究中大多数脑面血管瘤病患者最初的癫痫发作形式为局灶性发作, 随着病程发展, 可发展为全面性发作或局灶性继发全面性强直-阵挛发作, 部分患儿还可出现癫痫持续状态, 如果不能得到及时控制, 可能会影响预后, 甚至危及生命。

头颅 CT 是确定皮质和皮质下钙化程度的最佳方法, 头颅 MRI 是临床诊断脑面血管瘤病的标准方法。头颅 MRI 可以帮助脑面血管瘤病的诊断和评估颅内受累程度, 但目前对于最佳成像时机、MRI 敏感性等方面尚无共识。部分患儿的初始神经影像学检查呈阴性, 在随诊过程中逐渐出现阳性结果, 但目前对于 MRI 阴性可排除后期出现脑面血管瘤病颅内受累的年龄尚无定论。有研究认为, 早期影像学结果阴性不能排除脑面血管瘤病, 如果一个儿童在 2 岁时没有症状, 且头颅 MRI 呈阴性, 那么后期大概率不会出现颅内受累^[13, 14]。本研究中, 9 例初次头颅神经影像学检查呈阴性, 随诊中复查均可见不同程度的脑面血管瘤病样改变, 以顶叶、枕叶多见。脑电图检查可以帮助识别大脑受累情况, 脑电图背景异常表明患儿更有可能出现颅内病变; 节律和电压不对称也是脑面血管瘤病的一个重要的脑电图标志, 此现象比尖波或棘波放电等

异常更容易被捕获。也有部分脑面血管瘤病患者脑电图结果未见明显异常^[14]。Kossoff等^[15]分析了80例脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿的脑电图,结果示脑电图正常16例(20%),局灶性不对称40例(50%),散发单侧尖波15例(18%),频发棘波10例(12%)。脑面血管瘤病患者的脑电图多提示双侧非对称性,受累侧较健侧波幅减低,背景变慢。本研究中,38例的脑电图检查中18.42%正常,81.58%异常。异常脑电图结果中90.32%提示背景波不对称(患侧波幅较低),25.81%提示不同程度的单侧放电,3.23%呈双侧放电。脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿脑电图结果出现痫样放电较少,甚至病变对侧出现痫样放电,考虑与病变侧受累程度较重,脑细胞功能丧失,而对侧脑细胞功能异常活跃有关。随访过程中共获得27例脑电图复查结果,其中2例首次检查正常的患儿,复查结果提示背景波不对称,余25例较首次检查未见明显改变。

脑面血管瘤病患者最常见的并发症为癫痫,治疗上以对症处理为主。目前该病患者的癫痫控制仍以药物治疗为主,推荐的一线药物为卡马西平、丙戊酸钠等,效果不佳时加用或换用托吡酯、拉莫三嗪等^[2]。也可予手术治疗,手术方式以病灶切除为主。本研究中,2例(5.26%)未使用抗癫痫发作药物,36例使用抗癫痫发作药物治疗,奥卡西平最常见,其次为托吡酯、左乙拉西坦。在38例中,诊断为难治性癫痫19例(50.00%),癫痫的难治程度在癫痫首发年龄上存在显著差异($P=0.003$),提示患儿出现癫痫发作年龄越早越有可能发展为难治性癫痫,而性别比无明显统计学差异($P=0.746$)。癫痫首发年龄段(≤ 24 月及 >24 月)有统计学差异($P=0.046$),提示患儿在2岁之前出现癫痫发作更有可能发展为难治性癫痫。相关研究发现,起病早,尤其2岁之前起病的癫痫发作提示更有可能发展为难治性癫痫^[16]。

研究表明,脑面血管瘤病患者的神经系统并发症与癫痫首发年龄、癫痫严重程度及其耐药程度有关。因此,癫痫的早期发现和治疗可能会延缓患者神经功能损害的进展^[17]。本研究纳入的38例通过相应的对症治疗,如口服抗癫痫发作药物或手术治疗,适当的语言和运动康复训练等,在随访过程中有不同程度好转,同时也留有不同程度的后遗症。根据全球疾病负担重点控制项目分级(GBD-DCPP分级)评估患儿神经系统后遗症轻重程度,随访的38例均有不同程度的后遗症,其中严重后

遗症25例(65.79%),较轻后遗症13例(34.21%)。对留有轻度后遗症及重度后遗症的两组患儿癫痫首发年龄进行比较,发现较轻后遗症组患儿的年龄显著高于严重后遗症组患儿的年龄($P=0.001$),故患儿出现癫痫发作年龄越早提示更有可能遗留严重后遗症。因此,改善脑面血管瘤病并发症状性癫痫患儿预后的关键在于早识别、早诊治,使神经系统后遗症降至最低,对提高患儿的生活质量、减轻家庭负担具有重要意义。

本研究为回顾性真实世界研究,仅客观反映临床情况。此外,脑面血管瘤病并发症状性癫痫是一种少见疾病,本研究样本量尚不足,有待于进一步更大规模、多中心、前瞻性研究;同时更长时间的随访研究也有助于脑面血管瘤病并发症状性癫痫的预后判断,能够提供更有说服力的证据,以指导临床实践工作,更好地诊治该类患儿,促进患儿更好地生长发育和预后改善。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Gürsoy S, Erçal D. Genetic evaluation of common neurocutaneous syndromes. *Pediatric neurology*, 2018, 89: 3-10.
- 2 Sabeti S, Ball KL, Bhattacharya SK, *et al.* Consensus statement for the management and treatment of sturge-weber syndrome: neurology, neuroimaging, and ophthalmology recommendations. *Pediatric Neurology*, 2021, 121: 59-66.
- 3 Chiu MY, Iannotti I, Soldatelli MD, *et al.* Epilepsy surgery in Sturge-Weber syndrome with unilateral or bilateral asymmetric brain involvement: Boston Children's Hospital experience. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2198-2212.
- 4 Sánchez-Espino LF, Ivars M, Antoñanzas J, *et al.* Sturge-Weber syndrome: a review of pathophysiology, genetics, clinical features, and current management approaches. *Application of Clinical Genetics*, 2023, 24(16): 63-81.
- 5 Shah AD, Alexieff P, Tatachar P. Sturge-Weber syndrome: a narrative review of clinical presentation and updates on management. *Journal of Clinical Medicine*, 2025, 22(14)(7): 2182.
- 6 Poliner A, Fernandez Faith E, Blieden L, *et al.* Port-wine birthmarks: update on diagnosis, risk assessment for Sturge-Weber Syndrome, and management. *Pediatrics in Review*, 2022, 43(9): 507-516.
- 7 史洁, 王海祥, 柏建军, 等. Sturge-Weber综合征继发癫痫的临床特点及预后分析. *中华神经外科杂志*, 2024, 40(12): 1205-1211.
- 8 Edmond K, Clark A, Korczak VS, *et al.* Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(5): 317-328.
- 9 徐敏, 周文杰, 汤继宏, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病伴癫痫发作51例临床分析. *临床儿科杂志*, 2022, 40(2): 118-122.
- 10 Ville D, Enjolras O, Chiron C, *et al.* Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure*, 2002, 11(3): 145-150.

- 11 Jagtap S, Srinivas G, Harsha KJ, *et al.* Sturge-Weber Syndrome: clinical spectrum, disease course, and outcome of 30 patients. *Journal of Child Neurology*, 2013, 28(6): 725-731.
- 12 Ewen JB, Comi AM, Kossoff EH. Myoclonic-astatic epilepsy in a child with Sturge-Weber Syndrome. *Pediatric Neurology*, 2007, 36(2): 115-117.
- 13 Yeom S, Comi AM. Updates on Sturge-Weber syndrome. *Stroke*, 2022, 53(12): 3769-3779.
- 14 Zallmann M, Leventer RJ, Mackay T, *et al.* Screening for Sturge-Weber syndrome: a state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(1): 30-42.
- 15 Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, *et al.* EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Research*, 2014, 108(4): 816-819.
- 16 Gama SM, Tamanini JVG, Moraes MPM, *et al.* A diagnostic approach to neurocutaneous syndromes. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2025, 83(7): 1-14.
- 17 Mozaffari K, Krishnakumar A, Chen JS, *et al.* Seizure outcomes in children with Sturge-Weber syndrome undergoing epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *Seizure*, 2023, 107: 43-51.

收稿日期: 2025-12-01 修回日期: 2025-12-12

• 论 著 •

基于外显子测序探究家族聚集性癫痫的易感基因

顾子奕¹, 王若霄¹, 赵阳帆¹, 高敏²

1. 山东第一医科大学 (济南 250000)

2. 山东第一医科大学第二附属医院 神经内科 (泰安 271000)

【摘要】 目的 采用外显子测序和生物信息学技术从基因层面探讨家族聚集性癫痫的发病机制, 寻找家族聚集性癫痫可能的易感基因。**方法** 选取山东第一医科大学第二附属医院 20 例诊断为家族聚集性癫痫患者作为研究对象, 提取全基因组中所有潜在单核苷酸多态性位点和核苷酸的插入或缺失变异, 对突变位点的致病性进行评估, 对候选基因进行基因本体论通路分析。**结果** 20 个 DNA 样本的测序数据均质检合格。通过全外显子测序结合生物信息学分析筛选出 28 个候选基因。癫痫危险基因基因本体论生物学过程主要作用于神经活性配体-受体相互作用、胆碱能突触、离子通道。**结论** *TSC2*、*NRXN1*、*POLG*、*POLG2*、*WDR45*、*TBC1D24*、*CHRNA2*、*KANSL1*、*DEPDC5*、*CACNA1A*、*KCNA2*、*TCF4* 共 12 个基因可能是家族聚集性癫痫的易感基因。家族聚集性癫痫的危险基因可能参与神经活性配体-受体相互作用、胆碱能突触、离子通道等生物途径。

【关键词】 癫痫; 家族聚集; 外显子测序; 基因突变; 生物信息学分析

Susceptibility genes for familial clustered epilepsy were explored based on exon sequencing

GU Ziyi¹, WANG Ruoxiao¹, ZHAO Yangfan¹, GAO Min²

1. Shandong First Medical University, Taian 271000, China

2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Taian 271000, China

Corresponding author: GAO Min, Email: 1216086916@qq.com

【Abstract】 Objective Exon sequencing and bioinformatics techniques were used to explore the pathogenesis of familial cluster epilepsy at the gene level and search for possible susceptibility genes of familial cluster epilepsy. **Methods** We selected 20 patients diagnosed with familial cluster epilepsy from the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University as the research objects, and extracted all potential single nucleotide polymorphism sites and nucleotide insertion or deletion variation in the whole genome, to evaluate the pathogenicity of the mutation site and perform gene ontology pathway analysis of candidate genes. **Results** The sequencing data of 20 DNA samples were qualified. 28 candidate genes were selected by whole-exon sequencing combined with bioinformatics analysis. Gene ontology of epilepsy risk genes mainly acts on neuroactive ligand-receptor interactions, cholinergic synapses and ion channels. **Conclusion** A total of 10 genes, *TSC 2*, *NRXN 1*, *POLG*, *POLG 2*, *WDR 45*, *TBC1D24*, *CHRNA2*, *KANSL1*, *DEPDC5*, and *CACNA1A*, may be susceptibility genes for familial cluster epilepsy. Candidate genes for familial cluster epilepsy may be involved in biological pathways such as neuroactive ligand-receptor interactions, cholinergic synapses and ion channels.

【Key words】 Epilepsy; Familial aggregation; Exon sequencing; Gene mutation; Bioinformatics analysis

癫痫是一种由神经元异常同步放电引起的复

发性和短暂性脑功能障碍综合征^[1], 全球有 7000 多万癫痫患者, 患病率高达 0.7%, 中国约有 1000 万癫痫患者^[2]。尽管越来越多的抗癫痫发作药物被开发应用于临床, 但仍有大量患者经多种抗癫痫发作药物治疗无效。癫痫的发生发展受多种因素的影响, 其发病机制十分复杂, 目前尚未完全阐明。研

DOI: 10.7507/2096-0247.202510005

基金项目: 山东第一医科大学 2025 年本科生研究计划暨大学生创新创业训练计划项目; 2025 年山东第一医科大学第二附属医院本科教育改革研究项目 (2025YY09)

通信作者: 高敏, Email: 1216086916@qq.com



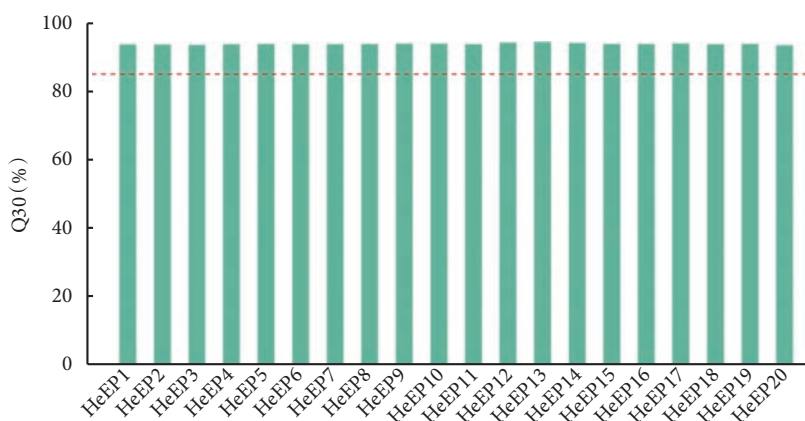


图1 所有样本 Clean Reads 的质量统计图

横坐标为样本名, 纵坐标为 Clean Data 中 Q30 碱基百分比, 红色线为质控合格线

究表明, 癫痫的发生具有一定的遗传倾向, 遗传因素是癫痫发生发展的重要高危因素^[3]。随着全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 的迅速发展, 目前已发现 143 个 1 级癫痫基因和 738 个 2 级癫痫基因^[4]。与 GWAS 相比, 全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 具有高通量、高精度、低成本等特点, 在临床诊疗工作中应用广泛。本研究旨在采用 WES 和生物信息学分析技术从基因层面探讨家族聚集性癫痫的发病机制, 寻找家族聚集性癫痫可能的易感基因, 为家族聚集性癫痫的发展防治提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月期间于山东第一医科大学第二附属医院神经内科就诊及住院的 20 例家族聚集性癫痫患者, 其中男 6 例、女 14 例; 年龄 2 ~ 56 [平均 (26.45±16.19)] 岁。该研究已获得医院伦理委员会批准 [伦研批第 (2021-003)] 及所有患者知情同意。

1.1.1 纳入标准 ① 有完整的病史资料; ② 癫痫病史, 目前服用抗癫痫药物; ③ 家族聚集性癫痫的诊断标准: 一级亲属中患有癫痫的患者数 ≥ 2 人 (包括先证者)。④ 本人同意进行全外显子测序检查, 并阅读及签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 脑血管病病史; ② 外伤性癫痫; ③ 近 1 个月有颅脑外伤史、手术史; ④ 自身免疫相关性疾病、血液系统疾病、肿瘤及严重肝肾疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 样本采集及 DNA 提取 患者清醒、空腹状态下, 采集静脉血 5 mL, 转移至超低温冰箱中储存。

1.2.2 全外显子测序 与北京安诺优达基因科技有限公司合作, 对 20 例家族聚集性癫痫患者样本进行 WES 检测。样本检测→文库制备→杂交与捕获→高通量测序, 得到原始测序数据 (raw reads)。

1.2.3 测序数据处理 原始数据过滤, 得到 Clean Reads→比对信息统计, 得到高准确性的比对结果→变异检测及过滤, 得到高质量变异数据集。

1.2.4 生物信息学分析 变异结果注释, 对突变基因及位点进行致病性分类→SNP 的保守性预测和致病性分析, 筛选出可能有害的突变位点→功能富集和通路分析, 对候选基因进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因及基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析。

2 结果

2.1 测序质控和比对统计

20 个 DNA 样本均质检合格, 平均每个样本获得 136 732 986 条 Clean Reads, 每个样品的 Clean Reads 的 Q30 均超过 92%, 见图 1。

2.2 变异检测统计

平均发现 105 430 个 SNP 变异位点, 约 49.43% 的 SNP 为同义突变, 47.62% 的 SNP 为非同义突变, 0.34% 的 SNP 终止密码子提前出现, 0.05% 的 SNP 终止密码子变成非终止密码子, 编码区碱基转换与碱基颠换的平均比率为 2.88。

2.3 癫痫危险基因

通过搜索数据库和查阅文献, 共获得 103 种癫痫危险基因: *ADSL*、*CHRNA2*、*CSTB*、*GABRA1*、*GRIN2B*、*KCNQ2*、*NHLRC1*、*PPT1*、*SCN9A*、*STX1B*、*WWOX*、*ALDH7A1*、*CHRNA4*、*CTSD*、*GABRB2*、*HCN1*、*KCNQ3*、*NR2F1*、*PRICKLE1*、*SIK1*、*STXBP1*、

ZEB2、ALG13、CHRNA7、DEPDC5、GABRB3、HNRNPU、KCNT1、NRXN1、PRICKLE2、SLC13A5、SYNGAP1、ARHGEF9、CHRNA2、DNAJC5、GABRG2、IQSEC2、KCTD7、PCDH19、PRRT2、SLC25A22、TBC1D24、ARX、CLN2、DNM1、GAMT、KANS1、LGI1、PIGA、QARS、SLC2A1、TCF4、ATP1A2、CLN3、DYRK1A、GATM、KCNA2、MAGI2、PIGO、SCARB2、SLC35A2、TPP1、ATP6AP2、CLN5、EEF1A2、GNAO1、KCNB1、MBD5、PIGV、SCN1A、SLC6A1、TSC1、CACNA1A、CLN6、EPM2A、GOSR2、KCNC1、MECP2、PNKP、SCN1B、SLC6A8、TSC2、CDKL5、CLN8、FOLR1、GRIN1、KCNJ10、MEF2C、PNPO、SCN2A、SLC9A6、UBE3A、CHD2、CNTNAP2、FOXG1、GRIN2A、KCNMA1、MFSD8、POLG、SCN8A、SPTAN1、WDR45、POLG2。

2.4 突变位点注释

通过外显子测序结合生物信息学分析筛选出候选基因 28 个, 分别为 TSC2、SLC2A11、WDR45、FOLR1、CACNA1A、PRRT2、SCN1B、MAGI2、DEPNC5、CNTNAP2、ALDH7A、SIK1、TBC1D24、ZEB2、CHRNA2、POLG、NRXN1、POLG2、MBD5、SLC2A12、DEPDC5、KCNQ2、KCNA2、ALG13、KANS1、EEF1A2、TCF4、PRICKLE1。经 ACMG 评级, TBC1D24.c.439G>A、KCNA2.c.785C>T、TCF4.c.548C>A 为可能致病的突变。见表 1。

2.5 重复突变基因

28 个基因中, 有 10 个基因出现次数 ≥ 2 次, 且不是在同一家系中出现, 为重复突变基因, 分别为: TSC2、NRXN1、POLG、POLG2、WDR45、TBC1D24、CHRNA2、KANS1、DEPDC5、CACNA1A。

2.6 危险基因富集分析

癫痫危险基因基因本体论生物学过程 (GO-BP) 主要富集于化学突触传递、离子跨膜转运、膜电位调节、兴奋性突触后电位的正向调节等过程; 危险基因基因本体论细胞组分 (GO-CC) 主要富集于突触后膜、轴突、郎飞结、突触前膜等结构; 危险基因基因本体论分子学功能 (GO-MF) 主要富集在细胞外配体门控离子通道活性、电压门控离子通道活性、神经递质受体活性等。见表 2。危险基因 KEGG 通路主要富集在神经活性配体-受体相互作用、胆碱能突触、离子通道等, 见表 3。

3 讨论

癫痫是常见病、多发病, 患病率逐年升高, 对个人、家庭、社会造成极大的危害和影响。部分癫痫

患者存在明显的家族聚集现象, 遗传因素被认为是导致多达 80% 的癫痫患者发病的主要危险因素^[5]。从临床实践的角度出发, 明确癫痫的相关基因至关重要。基因组技术的应用对发现癫痫的遗传基础产生重大影响^[4]。

本研究对 20 例家族聚集性癫痫患者进行 WES 测序, 通过 1 000 Genomes、gnomAD、EXAC 等人群突变数据库对突变频率进行过滤, 运用 SIFT、LRT、Mutation Taster 分析对蛋白质的危害性进行预测, 结合 ClinVar、OMIM 数据库和文献资料进行筛选, 共得到 TSC2、SLC2A11、WDR45、FOLR1、CACNA1A、PRRT2、SCN1B、MAGI2、DEPNC5、CNTNAP2、ALDH7A、SIK1、TBC1D24、ZEB2、CHRNA2、POLG、NRXN1、POLG2、MBD5、SLC2A12、DEPDC5、KCNQ2、KCNA2、ALG13、KANS1、EEF1A2、TCF4、PRICKLE1 28 个候选基因。经过 ACMG 评级及选取 20 个样本中突变次数 ≥ 2 的候选基因, 最终认为 TSC2、NRXN1、POLG、POLG2、WDR45、TBC1D24、CHRNA2、KANS1、DEPDC5、CACNA1A、KCNA2、TCF4 为家族聚集性癫痫的可疑易感基因。其中 TSC2、NRXN1、POLG、WDR45、CHRNA2、DEPDC5、KCNA2、TBC1D24、CACNA1A 为已报告的癫痫易感基因, POLG2、TCF4、KANS1 为新发现的家族聚集性易感基因。

对癫痫危险基因进行富集分析发现其主要参与神经活性配体-受体相互作用、胆碱能突触、离子通道等生物途径。家族聚集性癫痫的发病机制非常复杂, 主要与中枢神经系统的离子通道功能异常 (钠、钾和钙离子通道等)、神经递质异常 (即兴奋性神经递质过多或抑制性递质过少等) 及神经胶质细胞异常 (如神经元微环境的电解质平衡被破坏等) 相关^[6]。其中, 钾离子通道是目前已发现的种类最多、分布最广、作用和功能最复杂的离子通道, 主要参与细胞静息电位的形成及在复极化过程中调控动作电位的频率及幅度, 包括电压门控型、钙激活性型和内向整流型等亚型^[7]。

TSC2: TSC2 基因位于 16 号染色体 p13.3 上, 长度约 44 kb, 主要由 41 个编码外显子及 1 个无意义的引导外显子构成。结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种由 TSC1 或 TSC2 基因突变引起的哺乳动物雷帕霉素 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 靶蛋白通路过度激活导致的遗传性神经发育障碍^[8], TSC2 基因突变约占 90%。癫痫发作是 TSC 最常见的就诊原因, 其中 65% 为药物难治性癫痫, 约 1/3 的患者在 1 岁以内

表 1 突变基因及变异位点的具体信息

Sample	HeLAC		HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	HeLAC	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20	
临床表型	局灶发 作	失神	强直阵 挛	强直阵 挛	失神	热性惊 厥失神	肌阵挛	肌阵挛	局灶发 作	局灶发 作	强直阵 挛	强直阵 挛	强直阵 挛	肌阵挛	强直阵 挛	强直阵 挛	发育落 后强直 阵挛	发育迟 缓失神	无热惊 厥强直 阵挛	强直阵 挛	
基因变 异信息	基因名 称	TSC2	SLC2A	WDR4	FOLR1	SCN1A	PRRT2	TSC2	ZEB2	CHRN	CHRN	NRXN1	KCNA2	CNTN2	KANSL	EEF1A	WDR4	KANSL	CNTN	ALDH7	WDR4
1	染色体 位置	chr16:2 124210	chr22	chrX:4	chr11:7	Chr2:1	chr16:2	chr16:2	chr2:14	chr8:27	chr8:27	chr2:51	chr1:11	Chr1:2	chr17:4	chr20:6	chrX	chr17:4	Chr7:1	Chr5:1	chrX:4
	核苷酸 改变	c.1765 G>A杂 合突变	c.1067 C>G杂 合突变	c.721G >A	c.292C >T	c.5522 T>C杂 合突变	c.640G >C	c.2218 G>A杂 合突变	c.9G>C 杂合突 变	c.1073 G>T杂 合突变	c.479G >T杂 合突变	c.2611 G>A杂 合突变	c.785C >T杂 合突变	c.1293 A>G	c.496A >G杂 合突变	c.583G >A杂 合突变	c.511G >A杂 合突变	c.1738 G>A杂 合突变	c.338A >G杂 合突变	c.1442 G>C杂 合突变	c.838G >A杂 合突变
	氨基酸 改变	p.Val58 9Ile	p.Pro35 6Arg	p.Val24 1Met	p.Arg9 8Trp	p.Arg2 31Phe	p.Ala21 4Pro	p.Val74 0Ile	p.Gln3 His	p.Ser35 8Ile	p.Ser16 0Ile	p.Ala87 1Thr	p.Ala26 2Val	p.Pro11 7Phe	p.Thr1 66Ala	p.Gly19 5Ser	p.Val17 1Met	p.Val58 0Ile	p.Tyr11 3Cys	p.Arg4 81Thr	p.Val28 0Met
	突变类 型	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变
	RS编号	rs77786 4522	rs20132 5194	rs14950 9552	rs76191 655	rs98164 100	rs79568 162	rs14225 7684	rs14988 2004	rs74341 575	rs74341 575	rs20133 616	/	rs13909 5833	rs11741 2152	/	rs14950 9552	rs53777 3238	rs77920 8613	rs11729 5656	rs14950 9552
	ACMG 评级	VUS	VUS	LB	VUS	VUS	VUS	LB	LB	VUS	VUS	VUS	LP	VUS	VUS	/	LB	VUS	VUS	LB	LB
	基因变 异信息	基因名 称	CACN	NRXN1			SCN1B	TBC1D	MAG1	DEPD		KANSL	NRXN1					ALG13	PIGO	TSC2	
	2	染色体 位置	chr19:1 331976	chr2:50 318584				chr19:3	chr16:2	chr13	chr22:3		chr17:4	chr2:51				chrX:1	chr9:35	chr16:2	
		核苷酸 改变	c.2099 G>A	c.490G >A				c.560G >A	c.22T> C	c.338A >G	c.1922 C>T		c.496A >G	c.3595 G>A				c.1486 A>G	c.500G >A	c.2365 G>A	
		氨基酸 改变	p.Arg7 00Gln	p.Alala16 4Thr				p.Arg1 87His	p.Cys8 Arg	p.Asn1 13Ser	p.Alala64 1Val		p.Thr1 66Ala	p.Alala11 99Thr				p.Met4 96Val	p.Arg1 67His	p.Val78 9Ile	
		突变类 型	非同义 突变	非同义 突变				非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变		非同义 突变	非同义 突变				非同义 突变	非同义 突变	非同义 突变	
		RS编号	rs37319 2655	rs20133 616				rs72558 026	rs77585 883	/	rs74908 9911		rs77841 3024	rs20133 616				rs18993 1917	rs14450 7866	rs45505 895	
		ACMG 评级	VUS	VUS				LB	LB	VUS	VUS		VUS	VUS				VUS	VUS	LB	
基因变 异信息		基因名 称	DEPD	SLC2A				POLG2	TBC1D			SIK1	MBD5					TBC1D	CACN		
3		染色体 位置	chr22:3 221753	chr6:32 632601				chr17:6	chr16:2				chr21::	Chr2:1				chr16:2	chr19:1		
		核苷酸 改变	c.242C >T	c.659G >A				c.343T >A	c.22T> C				c.1934 G>A	c.460A >G				c.439G >A	c.2666 G>A		
		氨基酸 改变	p.Alala81 Val	p.Ser22 0Asn				p.Trp1 15Arg	p.Cys8 Arg				p.Arg6 45Gln	p.Ile15 4Val				p.Asp1 47Asn	p.Arg8 89Gln		
		突变类 型	非同义 突变	非同义 突变				非同义 突变	非同义 突变				非同义 突变	非同义 突变				非同义 突变	非同义 突变		
		RS编号	rs16989 528	/				/	rs26760 7103				rs34614 061	rs11594 0994				rs26760 7103	rs76198 3146		
		ACMG 评级	LB	VUS				VUS	LB				VUS	LB				LP	VUS		
	基因变 异信息	基因名 称	PRICK				TCF4					POLG									
	4	染色体 位置																			
		核苷酸 改变																			



续表 1

Sample	HeLAC																			
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
基因变	染色体	chr12:4						Chr18:				chr15:								
异信息	位置	285391						531283				898640								
4		3						12				88								
	核苷酸	c.2194						c.548C				c.2890								
	改变	G>A						>A				C>T								
	氨基酸	p.Gly73						p.Thr1				p.Arg9								
	改变	2Arg						83Asn				64Cys								
	突变类	非同义						非同义				非同义								
	型	突变						突变				突变								
	RS编号	rs15028						rs76093				rs20147								
		7042						4731				7273								
	ACMG	LB						LP				LB								
	评级																			
基因变	基因名	POLG						KCNQ												
异信息	称							2												
5	染色体	chr15:8						Chr20:												
	位置	986408						620382												
		8						77												
	核苷酸	c.2890						c.1253												
	改变	C>T						G>T												
	氨基酸	p.Arg9						p.Gly41												
	改变	64Cys						8Val												
	突变类	非同义						非同义												
	型	突变						突变												
	RS编号	rs20147						rs20175												
		7273						0561												
	ACMG	LB						LB												
	评级																			
基因变	基因名	TSC2						POLG2												
异信息	称																			
6	染色体	chr16:2						chr17:6												
	位置	108755						249274												
								4												
	核苷酸	c.2254						c.343T												
	改变	G>A						>A												
	氨基酸	p.Val75						p.Trp1												
	改变	2Ile						15Arg												
	突变类	非同义						非同义												
	型	突变						突变												
	RS编号	rs18007						/												
		48																		
	ACMG	LB						VUS												
	评级																			

注：c.1333C>T表示第133个碱基由C突变为T；p.Arg445Cys表示第445个氨基酸由Arg变成Cys；RS编号表示该变异位点在dbSNP数据库中的编号；ACMG评级表示《ACMG遗传变异分类标准与指南》对变异位点的评估结果；VUS：临床意义不明的突变；LP：可能致病的突变；LB：可能良性的突变；“/”：无RS编号

起病^[9]。其发病机制主要为 TSC1 和 TSC2 蛋白与互补的 TBC 结构域家族成员 7 形成复合物，抑制一个小的鸟苷三磷酸结合蛋白 Rheb，并负向调控 mTOR 信号级联，而 mTOR 级联反应在局灶性癫痫和皮质畸形的发病机制中起着关键作用，从全脑和半球异常到局灶性异常，如局灶性皮质发育不良

Ⅱ型，表现为耐药性癫痫^[10]。
NRXN1：人类有三个 NRXN 基因，其中，NRXN1 是哺乳动物基因组中最长的基因之一，在 2 号染色体上包含 24 个外显子，占整个人类基因组的 0.1%^[11]。遗传学研究表明，NRXN1 基因的外显子缺失、点突变是癫痫发作最重要的危险因素之

表 2 危险基因的 GO 分析结果

Term	FDR	PValue	Count	Class
GO:0007268~chemical synaptic transmission	2.96E-09	3.47E-12	16	BP
GO:0034765~regulation of ion transmembrane transport	2.96E-09	5.95E-12	13	BP
GO:0042391~regulation of membrane potential	3.18E-08	9.60E-11	11	BP
GO:0060079~excitatory postsynaptic potential	6.85E-07	2.76E-09	9	BP
GO:0035725~sodium ion transmembrane transport	1.21E-06	6.10E-09	10	BP
GO:0050877~neurological system process	1.72E-06	1.04E-08	8	BP
GO:2000463~positive regulation of excitatory postsynaptic potential	2.10E-06	1.48E-08	7	BP
GO:0008306~associative learning	3.58E-06	3.05E-08	7	BP
GO:0071805~potassium ion transmembrane transport	3.58E-06	3.53E-08	10	BP
GO:0019228~neuronal action potential	3.58E-06	3.61E-08	7	BP
GO:0045211~postsynaptic membrane	2.18E-14	1.08E-16	18	CC
GO:0030424~axon	2.63E-09	2.60E-11	17	CC
GO:0033268~node of Ranvier	6.46E-07	9.59E-09	6	CC
GO:0098978~glutamatergic synapse	7.98E-07	1.58E-08	15	CC
GO:0043005~neuron projection	9.75E-07	2.79E-08	14	CC
GO:0016021~integral component of membrane	2.90E-08	9.75E-07	53	CC
GO:0045202~synapse	1.31E-06	4.52E-08	16	CC
GO:0043194~axon initial segment	1.43E-06	5.65E-08	6	CC
GO:0005886~plasma membrane	1.98E-06	8.84E-08	52	CC
GO:0042734~presynaptic membrane	4.51E-06	2.23E-07	9	CC
GO:0005230~extracellular ligand-gated ion channel activity	3.77E-06	1.41E-08	7	MF
GO:0005248~voltage-gated sodium channel activity	1.84E-05	1.37E-07	6	MF
GO:0030594~neurotransmitter receptor activity	2.28E-05	2.56E-07	8	MF
GO:0005249~voltage-gated potassium channel activity	6.83E-05	1.02E-06	7	MF
GO:0008331~high voltage-gated calcium channel activity	3.67E-04	6.85E-06	5	MF
GO:0005251~delayed rectifier potassium channel activity	9.74E-04	2.54E-05	5	MF
GO:0015276~ligand-gated ion channel activity	9.74E-04	2.54E-05	5	MF
GO:0022851~GABA-gated chloride ion channel activity	0.001272367	3.80E-05	4	MF
GO:1904315~transmitter-gated ion channel activity involved in regulation of postsynaptic membrane potential	0.00160713	5.52E-05	5	MF
GO:0015464~acetylcholine receptor activity	0.00160713	6.00E-05	4	MF

注：FDR<0.05表明差异具有统计学意义

一。相比普通人群中儿童癫痫患病率<1%，NRXN1基因的外显子缺失所致癫痫的平均发病率为12%，青春期达26%。发病机制主要考虑为NRXN1缺失改变电压门控钠离子通道，表现为Na⁺内流增加，诱发动作电位振幅升高，动作电位上升时间缩短，去极化和复极化加快，从而增加神经元的兴奋性。另一方面，NRXN1缺失会改变电压门控钾通道活性和谷氨酸能突触，表现为转录组中离子通道和谷氨酸能突触基因显著上调，兴奋性增加^[12]。

POLG：POLG是一种编码DNA聚合酶，负责mtDNA复制和修复的酶。迄今为止，已经鉴定出190多种POLG基因的致病变异，其中约100种与癫痫相关^[13]。该基因的突变会导致一系列具有重叠表型的疾病，统称为POLG综合征，通常表现为癫痫，肌阵挛是最常见的癫痫发作类型，常发展为癫痫持续状态，预后较差。研究表明，在携带POLG突变的癫痫患者的血液和脑脊液中有血脑屏障破坏和自身抗体检测。因此，免疫功能障碍可能为发



表 3 危险基因的 KEGG 分析结果

Term	FDR	P Value	Count
hsa05033:Nicotine addiction	6.37E-11	5.05E-13	11
hsa04727:GABAergic synapse	5.30E-03	8.42E-05	7
hsa04725:Cholinergic synapse	1.32E-02	3.14E-04	7
hsa04142:Lysosome	1.83E-02	7.19E-04	7
hsa04080:Neuroactive ligand-receptor interaction	1.83E-02	7.68E-04	11
hsa05032:Morphine addiction	0.019188304220460552	8.72E-04	6

注：FDR<0.05表明差异具有统计学意义

病机制^[14]。

POLG2: DNA 聚合酶由 *POLG* 和 *POLG2* 编码。*POLG* 突变是导致核起源的线粒体肌病的常见原因。然而，目前只存在罕见的 *POLG2* 突变导致线粒体疾病的报道。人类 *POLG2* 于 2006 年被确定为线粒体疾病位点，目前至少有 11 个临床相关的 *POLG2* 错义突变^[14]。Lee 等^[15] 最近的一篇文章提出了纯合子 *POLG2* 变异，该患者仅表现为癫痫。

WDR45: *WDR45* 是唯一一种以 X 连锁方式遗传的基因，可导致螺旋桨蛋白相关神经退行性变、伴有成年神经退行性变的儿童静态脑病、West 综合征等。迄今为止已经报道了 109 种不同的 *WDR45* 致病变异。癫痫发作是 *WDR45* 相关发育性和癫痫性脑病的核心临床特征，其中，*WDR45* 突变的儿童患者主要表现为癫痫，因为皮层神经元特别是高代谢活跃的突触网络，具有年龄依赖性、选择性、脆弱性，易受神经元自噬和线粒体功能障碍的破坏^[16]。

TBC1D24: *TBC1D24* 基因突变为常染色体隐性遗传或复合杂合子遗传，在大脑皮层发育和突触前神经传递中发挥重要作用。*TBC1D24* 相关疾病在临床上具有异质性，包括良性肌阵挛性癫痫、发育性癫痫性脑病、惊厥性/非惊厥性癫痫持续状态。由 *TBC1D24* 基因突变引起的阵发性运动障碍多为新生儿期长期多肌阵挛患者的病因，主要表现为伴有意识保留的多肌阵挛，小脑萎缩和正常脑电图^[17]。

CHRNA2: *CHRNA2* 基因是继 *CHRNA4*、*CHRNA2* 后，第 3 个被证实的常染色体显性遗传夜间额叶癫痫致病基因，可通过钙内流介导乙酰胆碱、谷氨酸盐等多种神经递质的释放，改变离子通道的功能而导致癫痫发作。*CHRNA2* 基因突变主要发生在局灶性癫痫患者。Mirgul 等^[18] 利用全基因组测序技术来识别和评估哈萨克斯坦儿童人群中早发性癫痫的遗传变异和遗传结构，其中致病性

变异包括 *CHRNA2*。Dilek 等^[19] 对 110 例土耳其癫痫儿童进行 48 个基因的下一代测序面板，发现携带致病性突变的患者 *CHRNA2* 基因发生突变。

KANSL1: *KANSL1* 编码一种名为 KAT8 调节 NSL 复合物亚基 1 的核蛋白，该核蛋白参与染色质修饰，调节转录。*KANSL1* 基因的缺失突变最常引起库伦-德弗里斯综合征，主要变为发育迟缓、智力残疾、特征性面部特征、癫痫等。Felippe 等^[20] 应用多基因面板检测技术分析成年癫痫患者存在的致病变异，其中包括 *KANSL1* 基因。Farida 等^[21] 应用靶向下一代测序分析调查发育性和癫痫性脑病的遗传背景，发现存在 *KANSL1* 的致病变异。

DEPDC5: *DEPDC5* 相关癫痫由 *DEPDC5* 基因变异引起，是一种新发现的与 mTORC1 通路增强相关的局灶性癫痫，过度的 mTORC1 激活通过破坏神经回路形成和改变现有神经网络来促进癫痫的发生^[22]。*DEPDC5* 变异首次发现于变性家族性局灶性癫痫的大家族，随后在其他家族性局灶性癫痫中检测到，包括常染色体显性睡眠相关高运动癫痫、家族性颞叶癫痫、带有听觉特征的常染色体显性癫痫以及脑畸形的局灶性癫痫。*DEPDC5* 癫痫最常见的发作类型是过度运动或额叶癫痫发作。高达 30% 的患者可能出现婴儿期发作的局灶性癫痫或婴儿痉挛。

CACNA1A: *CACNA1A* 基因编码 P/Q 型电压门控钙通道 Cav2.1 的成孔亚基，该亚基参与神经递质的释放。该基因的致病性变异可导致三种“经典”表型：发作性共济失调 2 型、家族性偏瘫偏头痛 1 型和脊髓小脑共济失调 6 型。此外，*CACNA1A* 中的新生错义变异与先天性非进行性共济失调和癫痫性脑病相关。局灶性癫痫发作是最常见的癫痫发作类型，大多数患者出现癫痫持续状态，局灶性运动性癫痫持续状态后可发生单侧脑萎缩^[23]。

KCNA2: *KCNA2* 编码电压门控、钾选择性、KV1.2 通道亚基，调节神经元的兴奋性。*KCNA2* 突

变可以影响 KV1.2 功能表达, 包括电压依赖性的开启和失活, 以及细胞表面运输。KV1.2 功能的增加和丧失都会导致癫痫。当胚胎的兴奋性对神经系统的发育是必要的时, KCNA2 的变异体 P.H310Y 会抑制胚胎兴奋性, 建立发育迟缓和有利于癫痫发生的神经基质。KV1.2 通道的特性也与发育中的大脑中促癫痫病的兴奋性/抑制性失衡相兼容^[24]。首先, 延迟 KV1.2 通道闭合会延长相对不应期: 这可能会对慢尖峰兴奋性神经元影响有限, 但可能显著减少抑制性神经元的输出, 抑制性神经元通常具有较快的放电速率。第二, 它可能导致动作电位减弱: 这些可能在兴奋神经元中传播, 兴奋神经元往往有简单和有髓鞘的轴突; 相反, 抑制性神经元倾向于有更多的分支轴突, 髓鞘化更少, 而减弱的动作电位可能无法传播。

TCF4: 在 DNA 结合和蛋白质相互作用的 bHLH 结构域内, *TCF4* 基因的缺失变异或错义变异可导致皮特-霍普金斯综合征 (Pitt-Hopkins syndrome, PTHS), 这种神经发育障碍的特征是严重的智力残疾、癫痫、呼吸过度和典型的面部异常。其中, 癫痫的患病率达 37% ~ 50%^[25]。其发病机制主要为 *TCF4* 基因变异致 *TCF4* 蛋白被截短, 从而导致 *TCF4* 基因单倍剂量不足。*TCF4* 蛋白是皮质神经元定位所必需的, 它通过控制细胞黏附分子的表达来影响神经元迁移到皮质板。因此, 当缺陷的神经元迁移到皮质板时发生簇错位, 神经元功能被破坏从而影响神经网络。通常这些变异会影响外显子 7 ~ 19, 其中外显子 9 ~ 19 的变异可出现经典 PTHS 症状。

通过外显子测序结合生物信息学分析后, 筛选出 12 个可能与家族聚集性癫痫有关的易感基因。建议加强家族聚集性癫痫患者一级亲属相关基因检测, 科学选择和调整相关药物剂量, 为癫痫的精准防治提供研究思路。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Benton S Purnell, Mariana Alves, Detlev Boison, *et al.* Astrocyte-neuron circuits in epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2023, 179: 106058.
- Yao Wang, Zhihong Zhuo, Huaili Wang. Epilepsy, gut microbiota, and circadian rhythm. *Front Neurol*, 2023, 14: 1157358.
- David G. Garbuz, Artem A. Davletshin, *et al.* Rodent models of audiogenic epilepsy: genetic aspects, advantages, current problems and perspectives. *Biomedicine*, 2022, 10(11): 2934.
- Marie Macnee, Eduardo Pérez-Palma, Javier A López-Rivera, *et al.* Data-driven historical characterization of epilepsy-associated genes. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2023, 42: 82-87.
- Meng-Wen Zhang, Xiao-Yu Liang, Jie Wang, *et al.* Epilepsy-associated genes: an update. *Seizure*, 2023, 23: S1059-1065.
- Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, *et al.* Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies. *Neurology*, 2021, 97: 817-831.
- Tian F, Cao B, Xu H, *et al.* Epilepsy phenotype and response to KCNQ openers in mice harboring the Kcnq2 R207W voltage-sensor mutation. *Neurobiol Dis*, 2022, 174: 105860.
- Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol*, 2022, 21(9): 843-856.
- Sameer C, Dhamne, Meera E Modi, Audrey Gray, *et al.* Seizure reduction in TSC2-mutant mouse model by an mTOR catalytic inhibitor. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(10): 1790-1801.
- Hirofumi Kashii, Shinya Kasai, Atsushi Sato, *et al.* Tsc2 mutation rather than Tsc1 mutation dominantly causes a social deficit in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Genomics*, 2023, 17(1): 4.
- Bing Xu, Data curation, Formal analysis, *et al.*, Allelic contribution of Nrxn1a to autism-relevant behavioral phenotypes in mice. *PLoS Genet*, 2023, 19(2): e1010659.
- Avazzadeh S, Quinlan LR, Reilly J, *et al.* NRXN1a+/- is associated with increased excitability in ASD iPSC-derived neurons. *BMC Neurosci*, 2021, 22(1): 56.
- Piervito Lopriore, Fábio Gomes, Vincenzo Montano, *et al.* Mitochondrial epilepsy, a challenge for neurologists. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13216.
- Jessica L Wojtaszek, Kirsten E Hoff, Matthew J Longley, *et al.* Structure-specific roles for PolG2-DNA complexes in maintenance and replication of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(18): 9716-9732.
- Lee SJ, Kanwal S, Yoo DH, *et al.* A POLG2 homozygous mutation in an autosomal recessive epilepsy family without ophthalmoplegia. *J Clin Neurol*, 2019, 15: 418-420.
- Afshin Saffari, Julian Schröter, Sven F Garbade, *et al.* Quantitative retrospective natural history modeling of WDR45-related developmental and epileptic encephalopathy - a systematic cross-sectional analysis of 160 published cases. *Autophagy*, 2022, 18(7): 1715-1727.
- Esra Sarıgeçici, Özlem Anlas. A rare cause of paroxysmal movement disorder associated with TBC1D24 gene mutation in two siblings. *Ann Indian Acad Neurol*, 2023, 26(3): 290-293.
- Mirgul Bayanova, Aidos K. Bolatov, Assiya Bazenova, *et al.* Whole-genome sequencing among Kazakhstani children with early-onset epilepsy revealed new gene variants and phenotypic variability. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4324-4335.
- Dilek Gun-Bilgic, Muzaffer Polat. Analysis of the pathogenic variants of genes using a gene panel in Turkish epilepsy patients. *Clin Lab*, 2022, 68(6): 156-168.
- Felippe Borlot, Bruno Ivo de Almeida, Shari L Combe, *et al.* Clinical utility of multigene panel testing in adults with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1661-1669.
- Farida Essajee, Michael Urban, Liani Smit, *et al.* Utility of genetic testing in children with developmental and epileptic

- encephalopathy (DEE) at a tertiary hospital in South Africa: a prospective study. *Seizure*, 2022, 101: 197-204.
- 22 Christopher J Yuskaitis, Jinita B Modasia, Sandra Schrötter, *et al.* DEPDC5-dependent mTORC1 signaling mechanisms are critical for the anti-seizure effects of acute fasting. *Cell Rep*, 2022, 40(9): 111278.
- 23 Xueyang Niu, Ying Yang, Yi Chen, *et al.* Genotype-phenotype correlation of CACNA1A variants in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(1): 105-111.
- 24 Mínguez-Viñas T, Prakash V, Wang K, *et al.* Two epilepsy-associated variants in KCNA2 (KV1. 2) at position H310 oppositely affect channel functional expression. *J Physiol*, 2023, 601(23): 5367-5389.
- 25 Matricardi S, Bonanni P, Iapadre G, *et al.* Epilepsy, electroclinical features, and long-term outcomes in Pitt-Hopkins syndrome due to pathogenic variants in the TCF4 gene. *Eur J Neurol*, 2022, 29(1): 19-25.

收稿日期: 2025-10-24 修回日期: 2025-12-16

生酮饮食添加治疗以肌阵挛发作为主的难治性癫痫的疗效及安全性分析



王萌, 张洪伟, 胡万冬, 赵芬, 张童, 刘勇

山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)神经内科(济南 250022)

【摘要】 目的 探讨生酮饮食(ketogenic diet, KD)在以肌阵挛发作为主的难治性癫痫(refractory epilepsy, RE)的疗效及安全性。**方法** 连续招募2021年1月–2023年10月济南市儿童医院神经内科34例接受KD治疗的以肌阵挛发作为主的难治性癫痫患儿的临床数据,采用经典KD方案,观察治疗1、3、6个月后的癫痫发作频率及不良反应情况。**结果** 34例患儿中,通过意向治疗(intention-to-treat, ITT)检验可知,KD治疗1、3、6个月时,癫痫无发作率为11.8%、17.6%、14.7%,癫痫控制的应答率分别为41.2%、52.9%、38.2%,通过符合方案(per-protocol, PP)检验可知,KD治疗1、3、6个月时,癫痫无发作率为11.8%、25%、5%,癫痫控制有效率分别为41.2%、75%、86.7%。亚组分析:在34例患儿中,有16例癫痫综合征(epilepsy syndrome, ES)患儿、18例肌阵挛性癫痫(myoclonic epilepsies, MEs)患儿,通过比较有效率,在KD干预1个月时,ES组的有效率明显高于MEs组($P=0.045$),3、6个月时ES组和MEs组未见明显差异。患者出现不良反应,KD治疗过程中其中6例发生胃肠道不良,2例患儿出现嗜睡,泌尿系不良反应有2例。**结论** KD是治疗以肌阵挛为主的RE的有效方法,短期应用安全性较好,但需关注依从性问题。

【关键词】 生酮饮食;肌阵挛难治性癫痫;疗效;安全性

Analysis of efficacy and safety of ketogenic diet as an add-on therapy for refractory epilepsy with predominantly myoclonic seizures

WANG Meng, ZHANG Hongwei, HU Wandong, ZHAO Fen, ZHANG Tong, LIU Yong

Department of Neurology, Shandong University Affiliated Children's Hospital (Jinan Children's Hospital), Jinan 250022, China

Corresponding author: LIU Yong, Email: etyyluyong@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of the ketogenic diet (KD) treatment in refractory epilepsy (RE) with myoclonic seizures as the predominant seizure type. **Methods** Clinical data were collected from 34 pediatric patients with RE characterized by myoclonic seizures who underwent KD treatment at the Department of Neurology, Jinan Children's Hospital from January 2021 to October 2023. The classic KD protocol was applied, and seizure frequency and adverse reactions were monitored at 1, 3, and 6 months post-treatment. **Results** Among the 34 patients, intention-to-treat (ITT) analysis revealed seizure-free rates of 11.8%, 17.6%, and 14.7% at 1, 3, and 6 months KDT, respectively. Seizure control response rates were 41.2%, 52.9%, and 38.2%. Proximal protocol (PP) analysis showed the KDT treatment achieved seizure-free rates of 11.8%, 25%, and 5% at 1, 3, and 6 months, respectively, with seizure control efficacy rates of 41.2%, 75%, and 86.7%. Subgroup analysis: Among 34 patients, 16 had epilepsy syndrome (ES) and 18 had myoclonic epilepsies (MEs). Comparing efficacy rates, the ES group showed significantly higher efficacy than the MEs group at 1 month ($P=0.045$), with no significant differences observed at 3 or 6 months. Adverse reactions occurred in some patients: 6 developed gastrointestinal adverse events, 2 experienced somnolence, and 2 had urinary system adverse reactions during KD treatment. **Conclusion** KD treatment is an effective treatment for RE with predominant myoclonic seizures. Short-term application demonstrates good safety, but adherence issues require attention.

【Key words】 Ketogenic diet; Myoclonic refractory epilepsy; Efficacy; Safety



肌阵挛为一种不自主的、短暂的(电击样)运动,由肌肉收缩(正性肌阵挛)或抑制(负性肌阵挛或扑翼样震颤)引起^[1]。肌阵挛可以是生理性的(即入睡抽动、呃逆、焦虑或运动诱发的肌阵挛以及婴儿喂养时的良性肌阵挛)、特发性的(即非进展性,可为家族性或散发性)或病理性的,其中病理性肌阵挛的年发病率估计约为1.3/(10万·年)^[2]。鉴于其广泛的潜在病因,可分为不同类型。肌阵挛发作是多种癫痫综合征(epilepsy syndrome, ES)的关键特征,其次是大量癫痫患儿患者以肌阵挛发作为主要发作类型,但不符合任何综合征的诊断标准,这类患者通常被称为肌阵挛性癫痫(myoclonic epilepsies, MEs)。在以肌阵挛发作为主的癫痫中有一部分为难治性癫痫,生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食疗法,可用来控制难治性癫痫患儿的癫痫发作^[3-5],本研究我们总结了生酮饮食对以肌阵挛发作为主的难治性癫痫的疗效、依从性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究连续招募2021年1月—2023年10月于山东大学附属儿童医院癫痫中心门诊及病房就诊的接受KD治疗的以肌阵挛发作为主的难治性癫痫患儿。本研究在启动前已获得山东大学附属医院伦理委员会批准(SDFE-IRB/P-2-23061),所有患儿家属均同意参与本研究并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ①根据患儿脑电图结果,所有患儿均有肌阵挛发作,所有患者均曾服用2种及2种以上抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs),常规治疗后仍有频繁发作(1个月癫痫发作>4次);②年龄≤18岁;③既往未应用KD治疗的患儿;④生KD治疗时长≥1个月的患儿;⑤知情同意后进行生酮饮食的患儿。

1.1.2 排除标准 ①不适合KD或有KD治疗禁忌症,例如丙酮酸羧化酶、脂肪酸或酮体的运输或氧化缺陷,表现出线粒体疾病;②在KD治疗中退出由于各种原因患者或家属配合较差者。

1.2 生酮饮食方案

1.2.1 生酮饮食的启动 接受KD的患儿在山东省附属儿童医院癫痫中心进行KD的启动,在治疗开始前,我们进行了代谢筛查,包括血氨、乳酸、血清胆固醇、甘油三酯和尿有机酸水平等的检测,以排除KD的禁忌症。筛选后以非禁食渐进式KD起始方案,注册营养师根据年龄、体重、身高、日常活动

和饮食史等计算每位患者的能量需求。营养师根据 Johns Hopkins program 配制 KD,且仅实施KD治疗。从总热量的1/3开始逐渐过度到全量供给,生酮饮食比例自1:1的比例逐步过渡到3:1的比例给予,保证患儿的蛋白质摄入及生长发育要求需求,继续将饮食比例调整在2:1~4:1之间,维持患儿血酮在3~5 mmol/L、血糖在4~5 mmol/L,以癫痫控制情况及尽可能的最佳生活质量为目标制定最终的个性化KD治疗方案。启动时,维持原有抗发作药不变;住院期间每日监测血酮和血糖,血酮稳定且无严重不良反应者出院,稳定以后每周1次,院外继续KD并定期随访。治疗期间,按需补充多种矿物质、枸橼酸钾、维生素及多种微量元素等。

1.2.2 随访和结果评估指标 每日癫痫发作由监护人观察,在癫痫发作日记中记录癫痫发作频率。所有患者在纳入研究后,均通过门诊、电话进行随访,指导家长记录每日生酮日记,并第1、3、6个月至医院门诊随访评估,有不良反应者及时给予对症处理。

疗效指标:记录基线发作频率(次/天),随访生酮饮食治疗1、3、6个月后癫痫发作频率,参照Engel分级,I级:治疗后完全缓解(缓解100%);II级:仅发生影响功能发作的罕见癫痫(缓解90%~100%);III级:癫痫发作有改善(缓解50%~<90%);IV级:无明显改善(缓解<50%)。治疗后发作时间减少90%以上(包括完全控制)视为显著有效(含I级和II级);减少90%~50%为有效(III级);减少<50%则判定无效(IV级)^[6]。本研究中,癫痫发作减少≥50%即视为有效。

安全指标:通过计算KD开始后1、3、6个月的保留率进行评估KD治疗的依从性和安全性。

意向治疗(intention-to-treat, ITT)人群包括所有符合既定入选标准并被分配接受干预的患者。若患者在干预后1、3或6个月无法取得联系,则采用最近一次与患者接触的最后4周内记录的每日平均癫痫发作次数作为主要终点计算依据。符合方案(per-protocol, PP)人群被定义为完整接受分配治疗直至1、3或6个月的患者子集。

1.3 统计学方法

应用R(4.4.3)分析数据,正态分布数据以平均值±标准差表示,而偏态数据则使用中位数、最大值、最小值描述,计数资料用例数(*n*)及百分率(%)表示,采用 χ^2 检验比较KD治疗后癫痫发作的控制情况;组间比较符合正态分布的数据采用独

立样本均数 t 检验；不符合正态分布的用 Mann-Whitney U 检验判断。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，所得 P 值将以描述性方式进行解释，即不进行正式的假设检验。

2 结果

2.1 一般情况

KD 治疗患儿共 34 例，男 (21/34, 61.1%)、女 (13/34, 38.2%)，起病年龄 1.05 ~ 112.03 月龄，中位数年龄 20.140 月龄，年龄平均数：28.066 月龄，开始 KD 为 4.07 ~ 152.67 月龄，中位数年龄：44.895 月龄，平均月龄：48.82 月龄，KD 应用时的病程 0.56 ~ 122.02 个月，中位数：9.870 月，平均为 20.751 月。KDT 开始前，患儿开始 KD 治疗前服用的 2 ~ 5 种 ASMs，药物包括：丙戊酸钠、托吡酯、左乙拉西坦、吡仑帕奈、氯硝西泮、奥卡西平、唑尼沙胺、苯妥英钠，其中服用 5 种 ASMs 的患儿有 3 例 (8.8%)，4 种 ASMs 的患儿有 6 例 (17.6%)，3 种 ASMs 的患儿有 13 例 (38.2%)，2 种 ASMs 的患儿有 12 例 (35.2%)。在本次研究中，ES 患儿有 15 例 (44.1%)，而 MEs 患儿有 19 例 (55.8%)。详见表 1。

2.2 KDT 的有效性

在 34 例患儿中，通过 ITT 检验可知，KDT 治疗 1、3、6 个月时，癫痫无发作率为 11.8%、17.6%、14.7%，癫痫控制的应答率分别为 41.2%、52.9%、38.2%，见表 2。通过 PP 检验可知，KDT 治疗 1、3、6 个月时，癫痫无发作率为 11.8%、25%、5%，癫痫控制有效率分别为 41.2%、75%、86.7%，见表 3。

在 34 例患儿中，有 16 例 ES 患儿，18 例 MEs 患儿，通过比较有效率，在 KD 干预 1 个月时，ES 组的有效率明显高于 MEs 组 ($P = 0.045$)，但随着服用 KD 的时间延长，在 3、6 个月时 MEs 组的有效率明显增高，ES 组和 MEs 组未见明显差异。详见表 4、图 1。

2.3 依从率和耐受性

患儿招募和 KD 治疗依从率在整个 6 个月的 KD 治疗随访。34 例接受 KD 治疗的患者参加了这项研究。在随访 1 个月时患儿 KD 治疗的依从率为 100%，随访到 3 个月时，有 10 例患儿提前退出 KD 治疗计划，因此 KD 治疗的 3 个月依从率为 70.6% (24/34)，随访到 6 个月时，有 19 例患儿提前退出饮食计划，因此 KD 治疗的 6 个月依从率为 44% (15/34)。

KD 治疗过程中其中发生胃肠道不良反应有 6 例 (17.6%)，如呕吐 (2 例)、便秘 (4 例)，其中有

表 1 患儿基本资料 [n (%)]

类别	结果
性别	
男	21/34 (61.7)
女	13/34 (38.2)
起病年龄 (月)	
均值	28.066
中位数	20.140
最小值, 最大值	1.05, 112.03
KD 治疗应用年龄	
均值	48.82
中位数	44.895
最小值, 最大值	4.07 ~ 152.67
KD 治疗应用时的病程	
均值	20.751
中位数	9.870
最小值, 最大值	0.56, 122.02
KD 治疗前使用的 ASMs 种类	
5 种 ASMs	3/34 (8.8)
4 种 ASMs	6/34 (17.6)
3 种 ASMs	13/34 (38.2)
2 种 ASMs	12/34 (35.2)
肌阵挛分类	
ES	16/34 (44.1)
MEs	18/34 (55.8)

表 2 KD 治疗后各时间点癫痫发作控制情况 (ITT) [n (%)]

治疗时间	有效		ITT
	I 级	II - III 级	
1 个月	4/34 (11.8%)	14/34 (41.2%)	18/34 (41.2%)
3 个月	6/34 (17.6%)	12/34 (35.3%)	18/34 (52.9%)
6 个月	5/34 (14.7%)	8/34 (23.5%)	13/34 (38.2%)

2 例患儿出现嗜睡 (5.9%)，基本在添加生酮早期，其中 6 例经过调整饮食比例及药物治后好转继续 KD 治疗；泌尿系不良反应有 2 例 (5.8%)，1 例为高尿酸血症、1 例为泌尿系结石，在治疗过程中均终止治疗。2 例患儿在口服第 4 个月时出现明显体重降低和血脂异常 (5.8%)，其他副作用包体重减轻、代谢性酸中毒、低血糖和反复性肺炎等。

3 讨论

癫痫性肌阵挛或肌阵挛发作定义为非常短暂

的肌电图爆发或静息期（正性肌阵挛<50 ms，负性肌阵挛可达 500 ms），其前伴有脑电图（electroencephalogram, EEG）上的癫痫样放电^[7]。肌阵挛发作是癫痫发作的一种形式，可作为癫痫综合征的一种发作形式，如：Dravet 综合征（Dravet syndrome, DS）、癫痫伴肌阵挛-失张力发作（myoclonic-atonic epilepsy (EMAS)、Lennox-Gastaut 综合征（Lennox-Gastaut syndrome, LGS）、婴儿肌阵挛性癫痫（myoclonic epilepsy in infancy, MEI）、肌阵挛性失神癫痫（epilepsy with myoclonic absences, EMA）、慢波睡眠中持续尖波和波动的癫痫性脑病（epileptic encephalopathy with continuous spike and waves during slow wave sleep, CSWS）等，也可表现为 MEs^[8]。KD 治疗控制癫痫发作的历史可追溯到 20 世纪 20 年代，当时研究人员发现高脂饮食可以模拟禁食状态从而控制癫痫的发作。但在过去 20 年里，经过不断地临床的研究及基础实验证实 KD 治疗癫痫的效果^[9]，KD 治疗作为癫痫治疗手段已沿用多年，但其治疗机制仍不甚明确。其可能的机制包括糖酵解减少、酮体的直接作用、抑制谷氨酸能兴奋性突触传递、抑制雷帕霉素靶蛋白通路等。在最近的研究中显示生酮饮食治疗有肌阵挛发作的癫痫综合征有很好的效果。目前对 KD 治疗的禁忌症的研究目前还不完善，建议每次都对患者的健康状况进行评估，现有研究显示，KD 治疗在大多数患者的治疗中是相对安全的^[10-12]。随着时间的推移，KD 治疗是使用范围逐渐扩大了。本文着重分析了 KD 治疗难治性肌阵挛癫痫的有效性及其安全性。

如前所述，KD 治疗被广泛用于难治性癫痫，KD 治疗对 35%~85% 的耐药癫痫患者有效^[13-15]。在本研究为减少研究的误差，采用 ITT 及 PP 研究来描述生酮饮食治疗以肌阵挛为发作形式的难治性癫痫，研究显示通过 ITT 检验可知，KD 治疗 1、3、6 个月时，癫痫无发作率为 11.8%、17.6%、14.7%，癫痫控制的应答率分别为 41.2%、52.9%、38.2%。通过 PP 检验可知，KD 治疗 1、3、6 个月时，癫痫无发作率为 11.8%、25%、5%，癫痫控制有效率分别为 41.2%、75%、86.7%。通过亚组分析比较 KD 对 ES 的有效率，结果显示在 1 个月时 KDT 在 ES 组的有效率明显高于 MEs 组（ $P=0.045$ ），但随着服用 KD 治疗的时间延长，在 3、6 个月时 ES 组和 MEs 组未见明显差异。在 2024 年一项对 259 例 EMATs 患者中，KD 的应答率为 69%（应答者定义为癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患者）^[16]。另外在既往一项 KD 治

表 3 KD 治疗后各时间点癫痫发作控制情况（PP 检验）
[n(%)]

治疗时间	例(n)*	有效		PP
		I 级	II-III 级	
1个月	34	4/34 (11.8%)	14/34 (41.2%)	18/34 (41.2%)
3个月	24	6/24 (25%)	12/24 (50%)	18/24 (75%)
6个月	15	5/15 (33.3%)	8/15 (53.3%)	13/15 (86.7%)

注：*为治疗时间点仍坚持KD的人数，即保留例数

表 4 KD 治疗后 ES 及 MEs 各时间点癫痫发作控制情况
[n(%)]

	1个月	P值	3个月	P值	6个月	P值
ES (n=16)	75% (12/17)	0.045	69% (11/17)	0.185	44% (7/17)	0.484
MEs (n=18)	44% (8/18)		39% (7/18)		37% (6/16)	

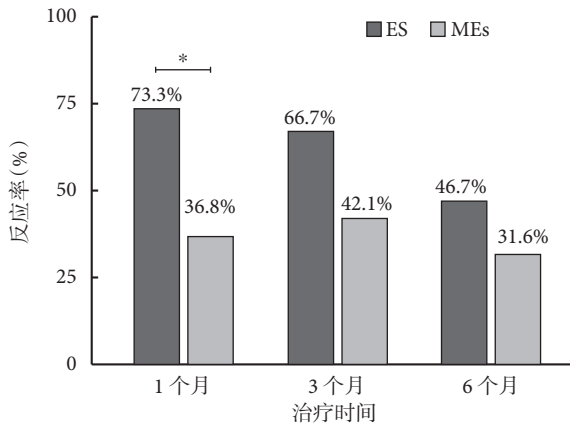


图 1 KD 治疗后 ES 及 MEs 各时间点癫痫发作控制情况

疗对 50 例难治性肌阵挛-失张力患儿的研究中显示。86% 患者在 2 个月内癫痫发作减少 $>70\%$ ，其中 26% 完全无发作；在 6 个月时 54% 患者实现临床缓解^[17]。

KD 在治疗难治性癫痫过程中，不可避免的可产生一定的不良反应，既往研究中显示最常见的副作用为胃肠问题，如呕吐、便秘，其他副作用包括嗜睡、体重减轻、血脂异常、代谢性酸中毒、肾结石、低血糖和反复性肺炎，便秘、嗜睡和厌食等副作用在饮食的最初几天更常见，并且不会导致饮食中断^[18, 19]。有些报道称儿童长期服用 KD 可导致生长发育迟缓，但目前存在一定的争议，应进一步进行研究。在本研究中，也存在一定的副作用，在治疗初期，由于突然改变饮食习惯，患儿会由于难以适应而导致拒绝饮食或减少饮食的情况，从而出现短期的低血糖、嗜睡及代谢性酸中的等，但一般可以早期预防不会引起终止 KD 治疗的情况^[20]。在本研

究中, KD 治疗过程中其中发生胃肠道不良反应有 6 例 (17.6%), 如呕吐 (2 例)、便秘 (4 例), 其中有 2 例患儿出现嗜睡 (5.9%), 基本在添加生酮早期, 其中 6 例经过调整饮食比例及药物治后好转继续 KD 治疗; 泌尿系不良反应有 2 例 (5.8%), 1 例为高尿酸血症、1 例为泌尿系结石, 在治疗过程中均终止治疗。2 例患儿在口服第 4 月时出现明显体重降低和血脂异常 (5.8%), 其他副作用包括体重减轻、代谢性酸中毒、低血糖和反复性肺炎等。既往研究报道, 约有 2.2%~6.7% 接受 KD 治疗的患者发生肾结石, 补充柠檬酸钾并增加液体摄入可减少结石大小, 极少数因此需要手术碎石, 轻度高脂血症一般不需处理, 严重的高脂血症也可通过降低生酮比例和/或饮食中饱和脂肪的含量得倒控制^[21]。但本研究中, 患儿均终止饮食治疗。1 例高尿酸血症患儿均在终止生酮治疗的 1 个月内恢复正常, 1 例泌尿系结石采用口服中药汤剂治疗后结石缩小并消失。

在本研究中, 对接受 KD 治疗的患儿, 随着时间的推移, 患儿的依从性下降, 患儿的失访率上升, 在随访 1 个月时患儿 KD 治疗的依从率为 100%, 随访到 3 个月时, 有 10 例患儿提前退出饮食计划, 因此 KD 治疗的 3 个月依从率为 70.6% (24/34), 随访到 6 个月时, 有 19 例患儿提前退出饮食计划, 因此 KD 治疗的 6 个月依从率为 44% (15/34)。失访率的增高可导致选择偏倚, 本研究通过 PP 和 ITT 综合来看患儿的治疗有效率, 从而减少因失访率导致的偏倚。本研究中 6 个月的依从率 (53.8%~55%) 与文献报道相比较低, 证实了长期依从性^[22]。在随访过程汇总分析患儿依从性低的原因主要有: ① 由于长期的喂养导致患儿家属的压力较大, 不能随时按照饮食方案进行; ② 随着患儿年龄的增大, 患儿拒食、食欲差等行为问题直接降低执行连贯性, 这是是家长报告的主要困难之一; ③ 由于配餐复杂性及经济成本 (特殊食材)、社交限制 (如外出就餐困难) 及医疗监测负担 (需定期检测血糖/酮体), 导致患儿依从性下降, 这些原因与之前研究基本相符^[23]。后续研究可以从三个方面进行优化: 纳入依从性预测因素的评估, 并通过分层随机化减少基线不平衡; 实施针对性干预措施, 例如为高危人群提供专业指导和个性化饮食调整; 继续采用双重分析。

4 结论

根据所获数据可以得出结论, KD 是治疗难治性肌阵挛癫痫的一种安全有效的选择。KD 治疗对

ES 和 MEs 的影响与时间有关, 在治疗 1 个月时, ES 的有效率高于 MEs 组, 但随着时间推移, 这种差异逐渐缩小, 最终无显著差异。不过, 我们的研究存在一些局限性, 如样本量小、单中心回顾性研究设计, 因此有必要开展更大样本量和多中心的前瞻性研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol*, 2004, 3(10): 598-607.
- 2 Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4(1): 47-62.
- 3 Matsuura TR, Puchalska P, Crawford PA, *et al*. Ketones and the Heart: Metabolic Principles and Therapeutic Implications. *Circres*, 2023, 132(7): 882-898.
- 4 Lima MC, Gabiatti MP, Moreira JD, *et al*. Ketogenic diet, epilepsy and cognition: what do we know so far? A systematic review. *Nutr Rev*, 2022, 80(10): 2064-2075.
- 5 Martin-mcgill KJ, Bresnahan R, Levy RG, *et al*. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020(6): CD001903.
- 6 Cramer JA. Seizure measurement in clinical trials. *J Epilepsy*, 1998, 11(5): 256-260.
- 7 Rubboli G, Tassinari CA. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management. *Neurophysiol Clin*, 2006, 36(5-6): 337-43.
- 8 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al*. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 9 Schoeler NE, Marston L, Lyons L, *et al*. Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1113-1124.
- 10 Watanabe M, Tozzi R, Risi R, *et al*. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of the literature. *Obes Rev*, 2020, 21(8).
- 11 Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, *et al*. Very low-calorie ketogenic diet: a safe and effective tool for weight loss in patients with obesity and mild kidney failure. *Nutrients*, 2020, 12(2): 333.
- 12 Van der louw EJTM, Williams TJ, Henry-barron BJ, *et al*. Ketogenic diet therapy for epilepsy during pregnancy: a case series. *Seizure*, 2017, 45: 198-201.
- 13 Wells J, Swaminathan A, Paseka J, *et al*. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy-a review. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1809.
- 14 王伟军, 杨旭红, 韩琪荣, 等. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的临床疗效 Meta 分析. *癫痫杂志*, 2021, 7(3): 214-227.
- 15 Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomed J*, 2022, 45(1): 19-26.
- 16 Reed L, Ciliberto M, Fong SL, *et al*. Efficacy of felbamate in a cohort of patients with epilepsy with myoclonic atonic seizures



- (EMAtS). *Epilepsy Res*, 2024, 201: 107314.
- 17 Stenger E, Schaeffer M, Cances C, *et al*. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: a French multicenter retrospective study. *Epilepsy Res*, 2017, 131: 64-69.
 - 18 Borowicz-reutt K, Krawczyk M, Czernia J. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Nutrients*, 2024, 16(9): 1258.
 - 19 Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, *et al*. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: a prospective cohort study. *Seizure*, 2018, 56: 20-25.
 - 20 Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic diet in refractory epilepsy: what we know and what still needs to be learned. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2616.
 - 21 Dou XJ, Jia SS, Wang ZJ, *et al*. A case-control evaluation of Spasm control and Tolerability of the Modified Atkins diet versus classic ketogenic diet in Chinese Children with infantile epileptic spasms syndrome. *Seizure*, 2023, 110: 238-243.
 - 22 Quiroga-padilla PJ, Briceño C, Mayor LC. Effect of the modified Atkins diet in adults with drug-resistant epilepsy: A controlled study. *Epilepsy Behav*, 2022, 136: 108936.
 - 23 Operto FF, Labate A, Aiello S, *et al*. The ketogenic diet in children with epilepsy: a focus on parental stress and family compliance. *Nutrients*, 2023, 15(4): 1058.

收稿日期: 2025-12-18 修回日期: 2026-01-05

脑磁图技术在儿童癫痫诊疗中的应用



杨晨¹, 吴光声², 袁哲锋³

1. 杭州师范大学 (杭州 310000)

2. 杭州师范大学附属医院 儿科 (杭州 310015)

3. 浙江大学医学院附属儿童医院 神经内科 (杭州 310052)

【摘要】 癫痫作为儿童期常见的神经系统疾病,其早期诊断与精准干预对改善疾病预后至关重要。尽管脑电图及功能磁共振等传统技术在儿童癫痫诊疗中取得了一定的进展,但在影像学阴性病例及深部病灶识别方面仍存在显著局限性。脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 作为一种兼具高时间分辨率与空间分辨率的无创神经电生理技术,近年来在儿童癫痫灶定位、功能连接分析以及脑功能区识别等方面展现出独特优势。特别是基于光泵磁力仪 (optically pumped magnetometer, OPM) 的新一代 MEG 系统,显著拓展了其在儿童群体中的应用前景。然而,OPM-MEG 在实际应用中仍面临诸多挑战,包括信号处理流程尚未标准化、可靠的电生理生物标志物尚缺乏共识,以及设备成本较高等问题。未来,随着多模态融合、可穿戴设备集成和人工智能辅助分析等技术的不断发展,MEG 有望在儿童癫痫诊疗中实现更广泛的应用。

【关键词】 脑磁图; 儿童癫痫; 致痫灶定位; 综述

Application of magnetoencephalography technology in the diagnosis and treatment of pediatric epilepsy

YANG Chen¹, WU GuangSheng², YUAN Zhefeng³

1. Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, China

2. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China

3. Department of Neurology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: YUAN Zhefeng, Email: chyzf@zju.edu.cn

【Abstract】 Epilepsy, as a common neurological disorder in childhood, requires early diagnosis and intervention that are crucial for improving disease prognosis. Although traditional techniques such as electroencephalography (EEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) have made progress in pediatric epilepsy diagnosis and treatment, significant limitations remain in imaging-negative cases and in identifying deep lesions. Magnetoencephalography (MEG), a non-invasive neurophysiological technique with both high temporal and spatial resolution, has recently demonstrated unique advantages in localizing epileptogenic zones, analyzing functional connectivity, and identifying brain functional areas in children with epilepsy. In particular, the next-generation MEG systems based on optically pumped magnetometers (OPMs) have significantly broadened its applicability in pediatric populations. Nonetheless, practical use of OPM-MEG remains hindered by challenges such as non-standardized signal processing workflows, lack of agreement on dependable electrophysiological biomarkers, and the relatively high cost of devices. In the future, with continuous advances in multimodal integration, wearable device incorporation, and AI-assisted analysis, MEG is expected to achieve broader application in pediatric epilepsy diagnosis and treatment.

【Key words】 Magnetoencephalography; Pediatric epilepsy; Epileptogenic focus localization; Review

癫痫是由大脑神经元病理性同步异常放电所引发的慢性神经系统疾病,其核心临床特征为反复

发作的短暂性神经功能障碍。该疾病在儿童群体中具有特殊的临床意义——除典型临床症状如意识障碍、运动失调及神经功能损伤外,其异常放电所导致的神经网络重构可能对儿童神经发育关键期的认知形成、情感调控及社会适应能力产生持续性损害^[1]。因此,儿童癫痫的早期识别与诊断对减轻

DOI: 10.7507/2096-0247.202509006

基金项目: 科技创新 2030 脑科学与类脑研究重大项目 (2021ZD0201700); 杭州市医药卫生科技项目 (A20210102); 杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项 (2021WJCY112)
通信作者: 袁哲锋, Email: chyzf@zju.edu.cn



神经发育损害、改善疾病预后具有重要意义。

现阶段,儿童癫痫的临床诊断以症状学评估为核心,并结合结构性磁共振成像、神经电生理学及神经功能影像学等技术进行综合判断^[2]。尽管 3.0T 高分辨率磁共振与视频脑电图 (video electroencephalogram, VEEG) 的应用显著提升了诊断的准确性及致痫灶检出率,但其在临床实践中仍面临多重挑战。发育期神经网络具有动态重构特性,其突触可塑性显著高于成人^[3],这使得传统诊断技术难以解析其毫秒级的神经活动,尤其对于影像学检查呈阴性的患儿,其致痫灶的识别高度依赖于高分辨率的神经电生理技术。

在此背景下,脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 作为新一代无创性神经电生理技术,为儿童癫痫的精准诊疗与机制研究提供了创新性工具。该技术通过检测神经元电活动所产生的飞特斯拉级 (fT) 微弱磁场,在神经电生理领域实现两大核心突破:① 毫秒级 (<5 ms) 时间分辨率,可动态捕捉癫痫样放电的瞬时活动;② 毫米级 (2~3 mm) 空间分辨率,可精确定位发作间期激惹区及可能的传播路径^[4]。凭借其卓越的时空分辨率,MEG 有望成为儿童癫痫诊疗中的关键技术。

1 MEG 技术的优势及发展

传统技术中,功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 因基于血氧水平依赖信号,导致其时间分辨率 (2~5 秒) 受到血流动力响应延迟的限制^[5];而正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET) 由于放射性示踪剂代谢动力学特性,时间分辨率进一步降低至 30~60 秒^[6]。脑电图 (electroencephalogram, EEG) 虽然具有较高的时间分辨率,但需注意到其空间定位的固有缺陷,即颅骨对电信号的衰减与弥散效应所导致的 10~20mm 的定位误差^[7],这一局限在需要精确定位致痫灶的术前评估中尤为突出。

相较之下,MEG 作为一种非侵入性、无辐射、低噪声的神经成像技术,在儿童癫痫的诊疗中展现出广阔的应用前景。研究表明,MEG 在抑制运动伪迹方面优于 EEG,对肌电等非脑源性干扰具有更强的鲁棒性,其信噪比 (signal-to-noise ratio, SNR) 可提升约 10 dB^[8],这一优势对于配合度有限的儿童受试者尤为重要。此外,癫痫的反复发作及脑发育过程本身可引起脑微血管结构及代谢的改变^[9],从而显著影响诸如 fMRI 等依赖神经血管耦合机制的成像技术的检测效能。MEG 则通过直接记录神经

元放电产生的磁场信号,其检测效果不易受到脑血管结构异常或发育相关代谢差异的显著干扰,因此在致痫灶定位与脑功能区识别方面具有更高的准确性。

当前主流的脑磁图技术仍以基于超导量子干涉仪 (superconducting quantum interference device, SQUID) 的低温脑磁图系统为代表。该系统通过将数百个 SQUID 传感器集成于通用检测头盔,在信号采集精度方面已取得显著成果。然而,该系统仍存在着许多局限性:① SQUID 需在极端低温环境 (约-269°C) 下才能维持超导特性,导致传感器阵列与头皮之间必须保留约 2 cm 的真空隔热层。依据 Biot-Savart 定律,磁场强度与距离平方成反比,这显著制约了信号质量,尤其对头围较小的受试者 (如儿童) 影响则更为突出。尽管已有研究团队开发了适配儿童头型的专用 SQUID 阵列^[10],但其适用性仍受限于狭窄的年龄区间;② 受试者头部的微小运动 (如癫痫发作引起的肌阵挛、自主眼动等) 会导致显著的运动伪影。尽管其对运动的耐受性高于 EEG,但在儿童被试中,运动伪影仍是影响信号质量的关键因素;③ 由于传感器阵列固定封装于大型杜瓦容器内,其布局无法根据扫描部位灵活调整。因此,SQUID-MEG 虽然对大脑皮层浅表区域的神经活动具有较高的检测灵敏度,但对深部核团 (如基底神经节、脑干及扣带回等区域) 的探测能力显著受限^[11];④ 建造及维护成本高昂,严重限制了其在医疗机构的推广普及。

近年来,随着量子传感技术的突破性发展,基于光泵磁力仪 (optically pumped magnetometer, OPM) 的头皮脑磁图技术为上述缺陷提供了解决方案。该技术利用铷/钾等碱金属原子在室温下的自旋极化特性,可实现对脑磁信号的室温检测^[12]。相较于传统 SQUID 系统,OPM-MEG 展现出巨大优势。OPM 传感器可直接贴附于头皮表面 (工作距离缩短至约 6 mm),从而获取更强的磁场信号。实验数据表明,OPM 传感器记录的信号强度通常是传统 SQUID 系统的 3~4 倍^[13, 14]。此外,OPM 系统在 SNR 方面也具有显著优势,研究显示其 SNR 可与传统的 306 通道 SQUID 系统相媲美,甚至在某些应用场景中更具优势^[15, 16]。这种高信号强度与高 SNR 的组合,极大地增强了 OPM 系统极微弱神经磁信号的能力,使得传统技术难以探测的深部脑区 (如海马体^[17]、杏仁核^[18]、丘脑底核^[19]) 成为可能。其次,传感器阵列可集成于定制头盔或弹性软帽内,除减少运动伪影外,研究人员还可根据实验需

求灵活配置检测位点, 现已拓展至脊髓^[20]、外周神经^[21]、肌肉^[22]及视网膜^[23]等多部位研究。

在癫痫诊疗中, OPM-MEG 相比 SQUID-MEG 展现出显著优势。大规模临床队列研究证实, OPM-MEG 在 IED 检测和源定位方面与 SQUID-MEG 具有高度一致性, IED 检测准确率达 91.3%, 源定位在亚叶水平高度吻合, 且两者定位的偶极子质心距离平均仅为 12.16 mm^[24]。与此同时, OPM-MEG 在信号质量上实现了重要突破, 模拟与实测均显示, 其信号功率比 SQUID-MEG 高 5~7 倍, 尤其在对致病网络分析至关重要的高频(如 γ 波段)神经活动检测上表现更为优异^[25]。尤其是近年来, 随着可穿戴 OPM-MEG 系统的出现, 儿童患者在自然状态下的信号质量与实验可行性得到了显著提升。该系统能够有效抑制头部运动引起的伪迹对信号的干扰。在一项针对学龄期癫痫儿童的穿戴式 OPM-MEG 研究中, SNR 提升达 27%~60%^[26]。对于 Dravet 综合征等严重癫痫类型的研究, 可穿戴 OPM-MEG 的价值尤为突出。研究表明, 该系统可耐受至少 10 cm 的头部运动^[27], 能够有效应对癫痫发作时的信号突变。

尽管 OPM-MEG 在神经科学研究和临床应用中展现出广阔前景, 其技术成熟度及大规模推广仍面临多重挑战, 包括传感器热管理、阵列校准以及通道串扰等技术难题。未来研究亟需围绕标准化头盔设计、阵列布局优化与信号处理算法改进等方面持续推进。

2 儿童癫痫中的应用

2.1 MEG 的手术应用

在癫痫治疗中, 约 30% 的患者在规范应用两种抗癫痫药物后仍无法有效控制发作, 临床上将其定义为药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE)^[28]。目前研究共识认为, 皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD) 和结节性硬化 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是儿童 DRE 最常见的结构性病因^[29]。然而上述统计常忽视隐匿性病灶的存在——约 30%~40% 的 DRE 患儿在头颅 MRI 中未见明确异常^[30]。对于 MRI 阴性患儿, 其隐性致病灶的准确识别及彻底切除与术后无发作率密切相关。其定位主要依赖颅内电极, 尤其是立体定向脑电图 (stereoelectroencephalography, SEEG) 进行进一步的定位。尽管 SEEG 作为临床“金标准”, 能够直接记录颅内癫痫放电活动并具有较高的定位精度, 但其为侵入性检查, 且植入电极数量及空间

筛查率有限。非侵入性检查, 如 PET-MRI、发作期 SPECT 等, 虽能提供重要的代谢与血流灌注信息以辅助定位, 但仍因空间或时间分辨率不足, 难以独立、精准地描绘致病灶的边界。

近年来, MEG 在癫痫术前评估中的应用潜力日益受到重视, 其核心价值在于能够对致病灶与关键脑功能区进行双重精准定位。一方面, MEG 可无创地记录癫痫样放电产生的磁场活动, 凭借其卓越的时间与空间分辨率, 实现致病灶及其相关神经网络的高精度定位, 为手术干预提供精准靶点依据; 另一方面, 通过任务范式诱发的磁响应, MEG 能够准确定位并绘制运动、感觉、语言等关键皮质功能区图谱, 为术中神经功能保护提供关键信息, 也为后续 SEEG 定位提供更多的术前依据。

在各类儿童癫痫中, MEG 均展现出卓越的致病灶定位价值。FCD 作为儿童药物难治性癫痫 DRE 最常见的结构性病因, 其 MRI 常呈隐匿性特征 (尤其 I 型 FCD), 约 40% 的病例 MRI 为阴性^[31]。研究证实, MEG 能够检测到 MRI 未能显示的小型或隐匿性 FCD 致病灶, 其定位结果与术后无癫痫发作率显著相关。尤其当手术完全切除 MEG 所识别的致病区后, 患者获得术后无发作的比例显著提高^[32]。在低龄 FCD 患儿中, MEG 棘波 (或尖波) 源的空间分布往往更为集中, 这种聚集性分布通常与更佳的手术预后相关。研究显示, FCD II 型 (尤其是 IIb 型) 患儿的 MEG 棘波源分布范围较小, 通常局限于 1~2 个脑回, 且棘波起始区与峰值区高度一致。完全切除这些区域后, 癫痫发作控制效果极佳, Engel I 级预后 (即术后无发作) 占比可达 90%^[33]。TSC 作为儿童 DRE 的另一重要病因, 虽然 MRI 能够清晰显示皮质结节的解剖位置, 但越来越多的研究发现, 致病活动不仅限于结节本身, 还涉及结节周围的异常皮质。SEEG 和多模态神经影像学研究显示, 结节及其周围皮质存在致病性梯度, 部分患者的癫痫放电和高频振荡 (High-Frequency Oscillations, HFOs) 主要起源于结节边缘或周围皮质, 而非结节中心^[34, 35]。一项针对 TSC 患儿的研究表明, MEG 定位致病灶的敏感性、特异性和准确性分别为 100%、94% 和 95%, 显著高于 VEEG 的 56%、80% 和 77%^[36]。此外, TSC 患者的 MEG 棘波源可呈集中或分散分布, 其中对分散型源区实施最大程度切除与术后良好的癫痫控制预后显著相关^[37]。在儿童额叶癫痫 (frontal lobe epilepsy, FLE) 中, MEG 同样展现出较高的定位价值。研究显示, MEG 能够在约 83% 的额叶癫痫病



例中检测到局灶性癫痫活动,并且其中近半数患者术后可实现 Engel I 级预后;对于单一病灶的患者,其预后更佳^[38]。在儿童肿瘤相关癫痫中,低级别癫痫相关神经上皮肿瘤(low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors, LEATs)是最主要的病因之一,通常具有药物难治性特点。尽管影像学检查常能明确显示肿瘤边界,但多项研究指出其异常电活动常可向病灶周围甚至远处扩展^[39, 40]。基于包含 MEG 在内的多模态定位技术开展的 LEATs 手术研究表明,手术预后与 MEG 定位结果高度一致,进一步支持 MEG 在 LEATs 定位中的准确性^[41]。深部致痫灶定位方面,MEG 在岛叶、内侧颞叶(包括杏仁核)等区域同样具有重要价值。计算模型模拟验证与临床研究均证实,MEG 可有效检测并定位深部癫痫样放电源,其灵敏度约为 50%~63%,而传统头皮 EEG 对这些区域的灵敏度通常仅为 15%~30%^[42, 43]。特别是在岛叶癫痫中,基于 MEG 定位致痫灶并进行手术切除的患者,术后无发作率可达 87%^[44]。

在临床实践中,选择适宜的生物标志物是影响致痫灶定位准确性的关键因素之一。目前,MEG 在致痫灶定位中主要基于 IED 的检测^[45]。尽管部分研究表明,发作期 MEG 信号在检测灵敏度与定位精度方面均优于发作间期信号^[46],但由于癫痫发作的不可预测性以及数据采集窗口的限制,发作期生物标志物在临床中的应用仍面临诸多挑战。因此,如何进一步挖掘发作间期信号在致痫灶定位中的潜力,仍是当前研究的重要方向之一。近年来,MEG 在检测发作间期 HFOs 的应用潜力逐渐受到关注。HFOs 是指频率在 80 Hz 以上的脑电活动,与致痫区密切相关,被认为是癫痫诊断和治疗的重要生物标志物之一^[47]。由于高频信号更易受到头皮和颅骨的衰减与干扰,常规 EEG 在精确记录 HFOs 方面存在显著局限,HFOs 的检测长期以来主要依赖于 SEEG 等侵入性手段。研究发现,在定位儿童癫痫发作间期 HFOs 方面,MEG 与 SEEG 具有高度空间一致性,可有效改善患儿预后。基于两者联合定位的手术至少实现了 Engel II 级预后(每年发作不超过 2 次)^[48]。两者定位区域高度一致的患者中,约 86% 的患儿可获得 Engel I 级预后,而一致性较差的患者中该比例也高达 90%,显示 HFO 对手术效果具有重要参考价值^[48]。此外,有研究利用束波成型技术(beamforming)和自动算法,实现了对儿童 HFOs 的自动识别,其结果与 SEEG 高度一致,有力提升了该生物标志物的临床实用性和便捷

性^[49]。需注意,健康个体的内侧颞叶和枕叶(尤其在睡眠期)亦可记录到 HFOs^[50],而癫痫患者相应脑区的 HFOs 活动则显著增多。此现象表明,HFOs 作为癫痫生物标志物的特异性可能劣于 IED,临床判读时需着重鉴别其生理性与病理性来源。因此,在解读 MEG 捕获的 HFOs 信号时,应综合分析其波形特征、功率谱表现及空间分布等多种特征,以提高诊断准确性。

癫痫致痫灶的完整切除是确保术后无癫痫发作率的关键因素,而对正常脑功能区的有效保护则直接决定了患儿的术后生活质量。大量研究已证实 MEG 在术前皮质功能区定位中的有效性,其针对运动、听觉、视觉及语言相关皮层已建立了标准化的刺激范式,如表 1 所示。通过同步采集肌电信号与头模数据,并分析诱发磁场的时域响应,MEG 能够准确定位病灶对侧初级运动皮层的空间位置^[51]。多项对比研究表明,MEG 与 fMRI 在运动区定位上具有较高的空间一致性,平均定位误差约为 8~15 mm^[52]。特别是新一代可穿戴 OPM-MEG 系统,无需固定头部即可实时高精度记录脑活动,显著提高了受试者的运动耐受性,便于在自然状态下捕捉运动相关信号。在视觉皮层定位方面,MEG 利用动态棋盘格刺激结合 P100m 成分追踪,可清晰描绘初级视觉皮层(V1)的功能激活区,并有助于确定癫痫灶与距状裂的三维空间关系^[53],提高术中功能边界识别的准确性。其空间分辨率在某些条件下可接近甚至超过 fMRI,能够分辨皮层上相距约 7 毫米甚至更小的信号,平均定位误差仅为 3~6 mm^[54]。在听觉功能区定位中,MEG 通过标准化听觉刺激(如纯音、短声或言语材料),能够记录并精确定位大脑皮层对声音信号产生的诱发响应。其中,刺激后约 100 毫秒出现的 N100 m 磁场是最为稳定和经典的响应成分^[55, 56],基于该成分的 MEG 定位误差约为 13~15 mm^[57]。在语言功能区识别中,研究表明,MEG 可借助多种分析方法(如波束形成、等效电流偶极子、beta 波去同步化等)精准定位 Broca 区、Wernicke 区及其他语言相关脑区,并能有效判断语言优势半球,其结果与 Wada 试验和 fMRI 等标准方法具有高度一致性,尤其在包含 Broca 区的额下回等区域表现优异,平均误差可小于 5 mm^[58]。

近年来,研究者尝试将 MEG 与 SEEG 联合应用于癫痫患儿的术前评估。有研究显示,MEG 能够有效识别 SEEG 电极无法覆盖的“盲区”,补充 SEEG 在空间采样上的不足,尤其在多病灶或

表 1 MEG 在功能区定位中的应用对比

功能区	刺激范式	MEG检测指标	定位精度 (与fMRI对比)
运动区	肢体运动	运动诱发磁场	平均误差8 ~ 15 mm
视觉区	棋盘格闪烁	P100m成分	平均误差3 ~ 6 mm
听觉区	标准化听觉刺激	N100m成分	平均误差13 ~ 15 mm
语言区	词汇生成/语义判断	Beta去同步化等	平均误差<5 mm

MRI 阴性的 DRE 患者中表现突出^[59]。此外,当首次 SEEG 因空间采样限制未能有效捕获癫痫发作期电活动时,基于 MEG 定位结果指导的二次电极植入可显著提高致痫区识别率,其校正准确率高于 85%^[60]。美国临床 MEG 协会 (American Clinical MEG Society, ACMEGS) 已支持使用 MEG 进行术前评估,以定位 DRE 患者的致痫区,特别是在标准术前诊断工具无法提供足够信息的患者中^[61]。

2.2 MEG 的非手术应用

MEG 在儿童癫痫的非手术治疗研究领域同样取得了持续进展。得益于其对神经元同步活动所产生微弱磁场变化的高灵敏度,MEG 在揭示癫痫发病机制、识别致痫网络特征以及指导个体化治疗决策方面均展现出独特的优势与广阔的应用前景。

癫痫通常被认为是一种脑网络障碍,其发作机制与多个脑区之间异常的神经元同步活动密切相关。通过分析大脑功能连接,MEG 能够揭示癫痫相关脑区之间的异常网络活动特征,深化了对癫痫发病机制的理解。传统观点认为,全面性癫痫表现为双侧大脑网络同步起病,而局灶性癫痫则局限于单侧半球。然而,研究发现,全面性癫痫也可能由皮层局灶性病灶触发,随后通过皮层-丘脑和皮层-皮层网络迅速扩散,最终导致双侧同步放电^[62],支持癫痫是一种网络性脑病而非单一病灶问题的观点。

作为典型案例,MEG 研究发现,儿童失神癫痫 (childhood absence epilepsy, CAE) 患儿存在涉及多频段的显著脑网络功能连接异常。与健康对照相比,CAE 患儿在间歇期表现出前额叶皮层内的功能连接增强以及前后通路的连接减弱,尤其在低频段 (1 ~ 4 Hz) 更为明显,且顶枕区/后扣带回的有效连接显著下降,提示这些区域在疾病发病机制中起关键作用^[63]。在发作期间,CAE 功能连接网络的关键枢纽分布于双侧楔前叶、丘脑及小脑前部,支持癫痫发作涉及广泛的皮层-丘脑-小脑网络^[64]。而在 CAE 发作终止时,前额叶相关的功能连接网络发生

显著变化,伴随网络拓扑特征在特定频段的改变,表明前额叶在发作终止中具有重要作用^[65]。此外,临床发作与亚临床放电相比,前者在发作前即表现出更高的同步性,尤其是内侧颞叶和默认模式网络区域,且发作期间 DMN 内的连接增强,可能与意识障碍和瞬时记忆丧失相关^[66, 67]。值得注意的是,有研究通过对 CAE 患儿在发作期 MEG 进行分析,发现治疗无效者在 α 频段表现出内侧前额叶皮层的异常脑源定位,并在高频段 (80 ~ 250 Hz) 呈现前额叶局部强连接与前-后脑区连接减弱的功能连接模式^[68],这些特征有望成为早期预测药物治疗反应性的重要神经生物标志。

伴中央颞区棘波的自限性癫痫 (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS) 作为另一类常见的儿童癫痫,其亦可进行类似的网络分析。分析 SeLECTS 患儿的静息态 MEG 发现,在无 IED 片段中, β 频段 (尤其 β_1) 在左侧及双侧颞顶区功能连接显著增强,而 θ 频段连接下降;而在有 IED 片段时, δ 频段在双侧额前-中心颞区的连接进一步增强;此外,新发组表现出更强烈的 β_1 连接增强,慢性组则伴随左中心颞区 β 连接增强及双侧 δ 连接下降,提示网络功能随病程演变,且 IEDs 频率越高,网络异常越严重^[69]。这类网络异常被认为与 SeLECTS 患儿的认知功能损伤相关。通过对比 SeLECTS 患儿与健康儿童,发现患儿在多个频段,尤其是 δ 波段和 α 波段中,涉及语言、运动、注意和执行功能的神经网络改变^[70]。有研究通过对比单侧棘波及双侧棘波组 SeLECTS 患儿的脑功能网络的拓扑参数 (如聚类系数、特征路径长度等) 在多个频段的结果,发现脑网络连接性越差,认知损伤越严重,尤其是双侧棘波组表现出更强的网络连接无序化^[71]。研究进一步发现,SeLECTS 患儿在核心认知网络 (显着性网络、默认模式网络和中央执行网络) 之间的功能连接断开,尤其是在 α 和 β 波段,且这些 MEG 特征结合临床信息可有效预测患儿认知的早期转归^[72]。同时,在 SeLECTS 患儿在语义处理任务中,发现左侧优势语言区 (包

括 Broca 区与 Wernicke 区)的功能连接降低,且连接强度与语言流畅性评分呈正相关^[73]。基于上述证据,针对癫痫患儿异常脑功能网络进行干预,被视为改善其认知功能的重要策略。例如,针对丘脑中央中核或最外囊白质节点的深部电刺激,可通过调节默认模式网络与注意网络的动态平衡,改善意识中断症状^[74]。这为未来开发更精准的、以改善认知为目标的神经调控疗法提供了理论基础。

在颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)中,有研究利用 MEG 结合格兰杰因果分析构建有向脑网络,发现颞叶癫痫患者相较于健康对照组,其脑网络连接方向性存在显著改变,且拓扑学指标显著增强^[75]。这些异常尤其集中于皮质-边缘-丘脑-皮质环路的关键枢纽区域(如海马、丘脑、扣带回等),揭示了该疾病病理机制中异常的信息传播路径和网络中心化特征^[75]。通过包括细胞学在内的多模态研究可进一步揭示 TLE 的结构-功能机制。有研究整合了 fMRI 与 MEG 数据,以及术中从侧中颞回(默认模式网络核心区域)获取的非病变皮层样本,开展单细胞形态学与电生理分析,发现该区域的功能网络整合能力与记忆表现显著正相关;更进一步,当该区域在宏观水平上的整合度越高,其微观神经元特性亦越具“整合性”——表现为树突总长度显著增加、动作电位上升速度加快,与网络整合能力之间形成显著相关^[76]。

需要特别指出的是,当前 MEG 功能网络研究在方法学层面仍存在显著异质性。在时间窗设置(静态 vs 动态滑动窗)、频段划分标准(如 θ 频段界定为 4~8 Hz 或 5~7 Hz)以及网络参数计算(二值化 vs 加权网络)等关键环节尚未形成共识,这直接影响了研究结果的可比性及临床转化潜力。未来研究需通过建立标准化分析流程,以推动癫痫网络机制研究向临床应用转化。

3 总结与展望

MEG 凭借其毫秒级的时间分辨率和毫米级的空间分辨率,在儿童癫痫的术前评估、功能定位及发病机制研究中展现出独特且不可替代的价值。尤其在 MRI 阴性病例、深部病灶定位以及功能区保护等复杂临床场景中,MEG 的优势日益凸显。展望未来,MEG 还有更多有待发展的方向:① 癫痫相关的 HFO 识别与参数设定方面需要进行更多的探索;② 构建多模态融合分析体系,实现 EEG/MEG/MRI 融合下的联合源定位与动态网络分析;③ 借助人工智能技术开发自动化分析平台,

通过深度学习模型提升电生理生物标志物识别的准确性与一致性;④ 优化 OPM-MEG 系统,系统开展其在真实临床场景中的有效性验证。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Chen H, Li M, Li T, *et al.* Multidimensional dataset for cognitive assessment, sMRI, and rsfMRI in common benign epileptic children. *Scientific Data*, 2025, 12(1): 207.
- 2 Wagstyl K, Kobow K, Casillas-Espinosa PM, *et al.* WONOEP 2022: Neurotechnology for the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*, 2024, 65(8): 2238-2247.
- 3 Baker AE, Galván A, Fuligni AJ. The connecting brain in context: How adolescent plasticity supports learning and development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2025, 71: 101486.
- 4 Burgess RC. MEG for Greater sensitivity and more precise localization in epilepsy. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2020, 30(2): 145-158.
- 5 Chen JE, Blazejewski AI, Fan J, *et al.* Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using cross-cortical depth delay pattern. *Imaging Neurosci (Camb)*, 202, 3: IMAG. a. 910.
- 6 Hahn A, Reed MB, Vraga C, *et al.* High-temporal resolution functional PET/MRI reveals coupling between human metabolic and hemodynamic brain response. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 51(5): 1310-1322.
- 7 Ikemoto S, Von Ellenrieder N, Gotman J. Electroencephalography-functional magnetic resonance imaging of epileptiform discharges: noninvasive investigation of the whole brain. *Epilepsia*, 2022, 63(11): 2725-2744.
- 8 Treacher AH, Garg P, Davenport E, *et al.* MEGnet: automatic ICA-based artifact removal for MEG using spatiotemporal convolutional neural networks. *NeuroImage*, 2021, 241: 118402.
- 9 van Lanen RH, Melchers S, Hoogland G, *et al.* Microvascular changes associated with epilepsy: a narrative review. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2021, 41(10): 2492-2509.
- 10 Okada Y, Hämäläinen M, Pratt K, *et al.* BabyMEG: a whole-head pediatric magnetoencephalography system for human brain development research. *Review of Scientific Instruments*, 2016, 87(9): 094301.
- 11 Hironaga N, Takei Y, Mitsudo T, *et al.* Prospects for future methodological development and application of magnetoencephalography devices in psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 11: 863.
- 12 Brookes MJ, Leggett J, Rea M, *et al.* Magnetoencephalography with optically pumped magnetometers (OPM-MEG): the next generation of functional neuroimaging. *Trends in Neurosciences*, 2022, 45(8): 621-634.
- 13 Oyama D, Zaatiti H. Phantom-based approach for comparing conventional and optically pumped magnetometer magnetoencephalography systems. *Sensors*, 2025, 25(7): 2063.
- 14 Bonnet M, Schwartz D, Gutteling T, *et al.* A fully integrated whole-head helium OPM MEG: a performance assessment compared to cryogenic MEG. *Frontiers in Medical Technology*, 2025, 7: 1548260.
- 15 Rhodes N, Rea M, Boto E, *et al.* Measurement of frontal midline

- theta oscillations using OPM-MEG. *NeuroImage*, 2023, 271: 120024.
- 16 Hill R M, Boto E, Rea M, *et al.* Multi-channel whole-head OPM-MEG: helmet design and a comparison with a conventional system. *NeuroImage*, 2020, 219: 116995.
- 17 López-Madróna VJ, Medina Villalón S, Badier J, *et al.* Magnetoencephalography can reveal deep brain network activities linked to memory processes. *Human Brain Mapping*, 2022, 43(15): 4733-4749.
- 18 Pizzo F, Roehri N, Medina Villalón S, *et al.* Deep brain activities can be detected with magnetoencephalography. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 971.
- 19 Rassoulou F, Steina A, Hartmann C J, *et al.* Exploring the electrophysiology of Parkinson's disease with magnetoencephalography and deep brain recordings. *Scientific Data*, 2024, 11(1): 889.
- 20 Spedden ME, O'Neill GC, Tierney TM, *et al.* Towards non-invasive imaging through spinal-cord generated magnetic fields. *Frontiers in Medical Technology*, 2024, 6: 1470970.
- 21 Bu Y, Prince J, Mojtahed H, *et al.* Peripheral nerve magnetoneurography with optically pumped magnetometers. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 798376.
- 22 Marquetand J, Middelmann T, Dax J, *et al.* Optically pumped magnetometers reveal fasciculations non-invasively. *Clinical Neurophysiology*, 2021, 132(10): 2681-2684.
- 23 Westner BU, Lubell JI, Jensen M, *et al.* Contactless measurements of retinal activity using optically pumped magnetometers. *NeuroImage*, 2021, 243: 118528.
- 24 Ren J, Ding M, Peng Y, *et al.* A comparative study on the detection and localization of interictal epileptiform discharges in magnetoencephalography using optically pumped magnetometers versus superconducting quantum interference devices. *NeuroImage*, 2025, 312: 121232.
- 25 Iivanainen J, Zetter R, Parkkonen L. Potential of on-scalp MEG: Robust detection of human visual gamma-band responses. *Human Brain Mapping*, 2020, 41(1): 150-161.
- 26 Feys O, Corvilain P, Aeby A, *et al.* On-scalp optically pumped magnetometers versus cryogenic magnetoencephalography for diagnostic evaluation of epilepsy in school-aged children. *Radiology*, 2022, 304(2): 429-434.
- 27 Boto E, Holmes N, Leggett J, *et al.* Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. *Nature*, 2018, 555(7698): 657-661.
- 28 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A T, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 29 张春青, 孙晓琴, 吴洵昶, 等. 癫痫外科手术技术专家共识——第二篇: 脑皮质发育不良相关癫痫. *癫痫杂志*, 2024, 10(3): 199-205.
- 30 Takahashi Y K, Baba S, Kawashima T, *et al.* Treatment odyssey to epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia: risk factors for delayed surgical intervention. *Seizure*, 2024, 120: 5-11.
- 31 Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, *et al.* Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *Journal of Neurosurgery*, 2020, 133(6): 1850-1862.
- 32 Kasper BS, Rössler K, Hamer HM, *et al.* Coregistrating magnetic source and magnetic resonance imaging for epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *NeuroImage: Clinical*, 2018, 19: 487-496.
- 33 Chikara RK, Jahromi S, Tamilia E, *et al.* Electromagnetic source imaging predicts surgical outcome in children with focal cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology*, 2023, 153: 88-101.
- 34 Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, *et al.* Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex: a stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 81-95.
- 35 Li W, Sha L, Zhu J, *et al.* Prediction of epileptogenicity in patients with tuberous sclerosis complex using multimodal cerebral MRI. *European Journal of Radiology*, 2024, 181: 111800.
- 36 Wu JY, Sutherling WW, Koh S, *et al.* Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 2006, 66(8): 1270-1272.
- 37 Okanishi T, Akiyama T, Mayo E, *et al.* Magnetoencephalography spike sources interrelate the extensive epileptogenic zone of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Research*, 2016, 127: 302-310.
- 38 Mu J, Rampp S, Carrette E, *et al.* Clinical relevance of source location in frontal lobe epilepsy and prediction of postoperative long-term outcome. *Seizure*, 2014, 23(7): 553-559.
- 39 Mittal S, Barkmeier D, Hua J, *et al.* Intracranial EEG analysis in tumor-related epilepsy: evidence of distant epileptic abnormalities. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(1): 238-244.
- 40 Zhang W, Guo Q, Chen J, *et al.* Surgical treatment of long-term epilepsy-associated tumors guided by stereoelectroencephalography. *European Journal of Medical Research*, 2024, 29(1): 512.
- 41 Xie M, Wang X, Qiao J, *et al.* The long-term surgical outcomes of low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors. *Epilepsia Open*, 2022, 7(4): 697-709.
- 42 Afnan J, Cai Z, Lina J, *et al.* EEG/MEG source imaging of deep brain activity within the maximum entropy on the mean framework: simulations and validation in epilepsy. *Human Brain Mapping*, 2024, 45(10): e26720.
- 43 Piastra MC, Nüßing A, Vorwerk J, *et al.* A comprehensive study on electroencephalography and magnetoencephalography sensitivity to cortical and subcortical sources. *Human Brain Mapping*, 2021, 42(4): 978-992.
- 44 Yin C, Zhang X, Chen Z, *et al.* Detection and localization of interictal ripples with magnetoencephalography in the presurgical evaluation of drug-resistant insular epilepsy. *Brain Research*, 2019, 1706: 147-156.
- 45 Westin K, Pfeiffer C, Andersen L M, *et al.* Detection of interictal epileptiform discharges: a comparison of on-scalp MEG and conventional MEG measurements. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(8): 1711-1720.
- 46 Stefan H, Rampp S. Interictal and Ictal MEG in presurgical evaluation for epilepsy surgery. *Acta Epileptologica*, 2020, 2(1): 11.
- 47 Wang Y, Zhou D, Yang X, *et al.* Expert consensus on clinical applications of high-frequency oscillations in epilepsy. *Acta Epileptologica*, 2020, 2(1): 8.
- 48 Vasilica AM, Litvak V, Cao C, *et al.* Detection of pathological high-frequency oscillations in refractory epilepsy patients undergoing simultaneous stereo-electroencephalography and magnetoencephalography. *Seizure*, 2023, 107: 81-90.
- 49 Foley E, Quitadamo LR, Walsh AR, *et al.* MEG detection of high frequency oscillations and intracranial-EEG validation in pediatric epilepsy surgery. *Clinical Neurophysiology*, 2021, 132(9): 2136-2145.

- 50 Zweiphenning WJEM, Von Ellenrieder N, Dubeau F, *et al.* Correcting for physiological ripples improves epileptic focus identification and outcome prediction. *Epilepsia*, 2022, 63(2): 483-496.
- 51 Sun T, Chi X, Peng Y, *et al.* A first-in-human application of OPM-MEG for localizing motor activity area: compared to functional MRI. *NeuroImage*, 2024, 304: 120953.
- 52 Zimmermann M, Rössler K, Kaltenhäuser M, *et al.* Comparative fMRI and MEG localization of cortical sensorimotor function: bimodal mapping supports motor area reorganization in glioma patients. *PLOS ONE*, 2019, 14(3): e0213371.
- 53 Zillgitt A, Barkley GL, Bowyer SM. Visual mapping with magnetoencephalography: an update on the current state of clinical research and practice with considerations for clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2020, 37(6): 585-591.
- 54 Nasiotis K, Clavagnier S, Baillet S, *et al.* High-resolution retinotopic maps estimated with magnetoencephalography. *NeuroImage*, 2017, 145: 107-117.
- 55 Zhang X, Chang Y, Wang H, *et al.* Measuring human auditory evoked fields with a flexible multi-channel OPM-based MEG system. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2024, 23(5): 93.
- 56 Yokosawa K, Pamilo S, Hirvenkari L, *et al.* Activation of auditory cortex by anticipating and hearing emotional sounds: an MEG study. *PLoS ONE*, 2013, 8(11): e80284.
- 57 Stippich C, Freitag P, Kassubek J, *et al.* Motor, somatosensory and auditory cortex localization by fMRI and MEG. *NeuroReport*, 1998, 9(9): 1953-1957.
- 58 Bowyer SM, Zillgitt A, Greenwald M, *et al.* Language mapping with magnetoencephalography: an update on the current state of clinical research and practice with considerations for clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2020, 37(6): 554-563.
- 59 Shu S, Luo S, Cao M, *et al.* Informed MEG/EEG source imaging reveals the locations of interictal spikes missed by SEEG. *NeuroImage*, 2022, 254: 119132.
- 60 Karimi-Rouzbahani H, Vogrin S, Cao M, *et al.* Multimodal and quantitative analysis of the epileptogenic zone network in the pre-surgical evaluation of drug-resistant focal epilepsy. *Neurophysiologie Clinique*, 2024, 54(6): 103021.
- 61 Bagic A, Funke ME, Ebersole J. American Clinical MEG Society (ACMEGS) position statement: the value of magnetoencephalography (MEG)/magnetic source imaging (MSI) in noninvasive presurgical evaluation of patients with medically intractable localization-related epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2009, 26(4): 290-293.
- 62 Aung T, Tenney J R, Bagic AI. Contributions of magnetoencephalography to understanding mechanisms of generalized epilepsies: blurring the boundary between focal and generalized epilepsies?. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 831546.
- 63 Wu C, Xiang J, Jiang W, *et al.* Altered effective connectivity network in childhood absence epilepsy: a multi-frequency MEG study. *Brain Topography*, 2017, 30(5): 673-684.
- 64 Tenney JR, Williamson BJ, Kadis DS. Cross-frequency coupling in childhood absence epilepsy. *Brain Connectivity*, 2022, 12(5): 489-496.
- 65 Sun J, Li Y, Zhang K, *et al.* Frequency-dependent dynamics of functional connectivity networks during seizure termination in childhood absence epilepsy: a magnetoencephalography study. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 744749.
- 66 Sun F, Wang Y, Li Y, *et al.* Variation in functional networks between clinical and subclinical discharges in childhood absence epilepsy: a multi-frequency MEG study. *Seizure*, 2023, 111: 109-121.
- 67 Wang Y, Li Y, Sun F, *et al.* Altered neuromagnetic activity in default mode network in childhood absence epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 1133064.
- 68 Zhang K, Sun J, Sun Y, *et al.* Pretreatment source location and functional connectivity network correlated with therapy response in childhood absence epilepsy: a magnetoencephalography Study. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 692126.
- 69 Garnica-Agudelo D, Smith SDW, Van De Velden D, *et al.* Increase in EEG functional connectivity and power during wakefulness in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. *Clinical Neurophysiology*, 2025, 171: 107-123.
- 70 Wang S, Wang Y, Li Y, *et al.* Alternations of neuromagnetic activity across neurocognitive core networks among benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a multi-frequency MEG study. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 1101127.
- 71 Wang P, Li Y, Sun Y, *et al.* Altered functional connectivity in newly diagnosed benign epilepsy with unilateral or bilateral centrotemporal spikes: a multi-frequency MEG study. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 124: 108276.
- 72 Lu J, Jiang P, Wang Y, *et al.* The relationship between neuromagnetic networks and cognitive impairment in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia Open*, 2025, 10(3): 842-854.
- 73 Xu F, Xu Y, Wang Y, *et al.* Language-related brain areas in childhood epilepsy with centrotemporal spikes studied with MEG. *Clinical Neurophysiology*, 2023, 152: 11-21.
- 74 Cheng Y, Wang D, Zhang X, *et al.* Structural network-specific effect of extreme capsule stimulation for drug-resistant focal epilepsy. *Brain*, 2025, 3: awaf097.
- 75 Zhang C, Hu W, Wu Y, *et al.* Altered directed-connectivity network in temporal lobe epilepsy: a MEG study. *Sensors*, 2025, 25(5): 1356.
- 76 Douw L, Nissen IA, Fitzsimmons SMDD, *et al.* Cellular substrates of functional network integration and memory in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, 2022, 32(11): 2424-2436.

收稿日期: 2025-09-14 修回日期: 2025-10-20

育龄期妇女癫痫的管理及治疗的研究进展



王文轻^{1,2}, 赵玉华²

1. 西藏大学医学院(拉萨 850000)

2. 西藏自治区人民医院 神经内科(拉萨 850000)

【摘要】 癫痫是一种由大脑神经元异常放电引起的慢性神经系统疾病。我国癫痫患者约1 000万,育龄期妇女占比近半。该疾病严重影响患者的生育能力、妊娠安全及分娩结局,因此需对其进行特殊的跨周期健康管理,且多数患者需在孕期持续接受抗癫痫治疗。拉莫三嗪、左乙拉西坦和奥卡西平因其较低致畸风险,成为妊娠期药物治疗的优先选择。本文围绕女性癫痫患者全程管理及抗癫痫发作药物的应用等方面进行综述,旨在为临床实践提供管理与治疗策略。

【关键词】 育龄期; 女性癫痫; 管理; 治疗; 妊娠

The research progress of the management and treatment of women with epilepsy

WANG Wenqing^{1,2}, ZHAO Yuhua²

1. College of Medicine, Xizang University, Lhasa 850000, China

2. Department of Neurology, Xizang Autonomous Region People's Hospital, Lhasa 850000, China

Corresponding author: ZHAO Yuhua, Email: drolyang@163.com

【Abstract】 Epilepsy is a chronic neurological disorder resulting from abnormal neuronal discharges in the brain. China has an estimated 10 million people with epilepsy, nearly half of whom are women of reproductive age. The disease significantly affects patients' fertility, pregnancy safety, and delivery outcomes, necessitating specialized cross-cycle health management, with most patients requiring continuous antiseizure medication during pregnancy. Lamotrigine (LTG), levetiracetam (LEV), and oxcarbazepine (OXC) are preferred pharmacological options during gestation due to their lower teratogenic risks. This review focuses on the holistic management of women with epilepsy (WWE) and the application of antiseizure medications (ASMs), aiming to provide evidence-based strategies for clinical practice.

【Key words】 Reproductive-aged; Female epilepsy; Management; Treatment; Pregnancy

癫痫是常见的慢性神经系统疾病之一,以反复发作作为特征,全球患者约5 000万,男女发病率均等^[1]。我国癫痫患者约1 000万,其中女性患病率约0.7%,约40%处于育龄期,其生育能力、妊娠安全及分娩结局均可能受到显著影响^[2]。因此,针对这一特殊群体,需实施贯穿孕前、妊娠期及产后的系统化管理。以抗癫痫发作药物(antiseizure medications, ASMs)为主的药物治疗在控制癫痫发作中仍占据主导地位。然而,对于育龄期女性癫痫患者,癫痫疾病本身及ASMs治疗构成了双重挑战,其不仅影响患者月经周期、激素水平、生育能力,并且显著提升流产、早产及胎儿先天性畸形的发生率^[3,4]。由于多数患者在孕期及产后仍需持续

接受ASMs治疗以预防发作,药物对母儿双方的长期安全性便构成了核心考量。在此背景下,探索并完善针对育龄期女性癫痫患者(women with epilepsy, WWE)的系统性、多学科协作管理及治疗策略,显得尤为迫切和重要。

1 育龄期妇女癫痫的管理

1.1 避孕

癫痫疾病本身及ASMs治疗对育龄期女性构成双重风险。一方面,癫痫发作及部分ASMs对胎儿有明确的致畸作用及远期认知功能影响;另一方面,妊娠期癫痫持续状态可对孕妇造成身体创伤、早产、胎盘早剥甚至流产等严重并发症^[5,6]。统计显示,育龄期WWE中非计划妊娠率高达50%,其中口服避孕药与ASMs相互作用导致的避孕失败是重要原因之一。因此,实施高效且安全的避孕措施,



表 1 不同避孕方式在女性癫痫患者使用酶诱导抗癫痫发作药物（EIAEDs）时的风险等级

避孕方式	风险等级	说明与依据
联合口服避孕药 (COCs)	禁忌	EIAEDs通过诱导CYP3A4降低雌激素和孕激素血清浓度，增加避孕失败风险。所有指南均指出风险常大于益处。
纯孕激素避孕药 (POPs)	禁忌	同COCs，系统暴露于EIAEDs可能导致激素浓度下降，避孕效果不可靠。
透皮贴剂	禁忌	激素经皮肤吸收后仍依赖CYP3A4代谢，易受EIAEDs影响，指南一致不推荐。
阴道环	禁忌	激素释放至全身循环，代谢途径与口服药相似，EIAEDs可能降低其有效性。
长效注射剂 (DMPA)	推荐	所有提及指南均认为无使用限制；AAFP建议将注射间隔从12周缩短至10周以维持有效浓度。
宫内节育系统 (IUDs)	推荐	左炔诺孕酮宫内系统局部作用，激素几乎不进入全身循环，不受EIAEDs影响，所有指南一致推荐。
植入剂 (如左炔诺孕酮植入)	谨慎使用	WHO、ACOG、CDC认为益处大于风险；AAFP建议避免使用。证据显示血清激素浓度可能低于有效阈值，存在避孕失败风险

是育龄期 WWE 健康管理的关键环节，直接关系到母婴安全与妊娠结局。选择避孕方式时，不仅要考虑其本身的避孕效果，还需重点关注 ASMs 与避孕方法之间可能存在的药代动力学相互作用。研究表明，ASMs 与激素避孕方法之间存在双向干扰：酶诱导 ASMs (enzyme-inducing antiepileptic drugs, EIAEDs) [如卡马西平 (carbamazepine, CBZ)、奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC)、苯妥英钠 (phenytoin, PHT) 等] 可加速激素避孕药的代谢，降低其血药浓度，从而导致避孕失败风险显著增加^[7]。另一方面，含雌激素的避孕药也可能影响某些 ASMs 的代谢，例如使用阴道环的女性，其剂量校正后的拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG) 血药浓度可下降 36% ~ 70%，提示此类避孕方式可能削弱 LTG 的疗效，增加癫痫发作风险^[8]。鉴于上述相互作用，临床应优先考虑不受代谢影响或非激素类的避孕方法。纯孕激素避孕药 (progestogen-only pills, POPs)、长效注射剂 [如长效醋酸甲孕酮 (depot medroxyprogesterone acetate, DMPA)]、宫内节育系统 (intrauterine systems, IUDs) 以及部分植入剂被视为更安全的选择。值得注意的是，非激素避孕 (non-hormonal contraception, NHC) 转为激素避孕 (hormonal contraception, HC) 后，患者的中位月癫痫发作频率 (median monthly seizure frequency, MMSF) 可增加 302.0%，进一步提示激素类避孕方式对癫痫控制的潜在干扰^[9]。此外，即便如托吡酯等弱酶诱导型 ASMs，也可能降低植入剂使用者的血清依托孕烯浓度，使其低于有效抑制排卵的阈值，存在避孕失败隐患^[10]。综合多项指南建议，对于服用 EIAEDs 的患者，一致推荐使用 IUDs 与长效注射剂 (如 DMPA)，而不推荐使用口服、透皮及阴道环避孕药；但在植入剂的使用建议上，各指南间尚存差

异^[11] (表 1)。表 1 系统梳理了不同避孕方式与 EIAEDs 联用的风险等级，为临床决策提供参考。总体而言，癫痫患者应避免使用口服、皮下植入或阴道环等避孕方式，以降低 ASMs 血药浓度波动所致癫痫发作风险。临床医生应主动与患者沟通，共同制定个体化避孕方案。此外，鼓励伴侣采用男性避孕方式 (如避孕套) 也是一种安全、有效的替代选择。表 2 进一步列出了非酶诱导 ASMs (non-enzyme-inducing antiepileptic drugs, non-EIAEDs) 治疗女性的避孕方式风险等级。

1.2 孕前管理

女性癫痫患者的生育健康管理是重要的公共卫生议题，其管理效果受到患者一般情况 (如妊娠年龄、居住地、受教育程度)、癫痫疾病特征 (如病程、发作类型) 以及治疗因素 (如 ASMs 的种类、数量及剂量) 等多维度因素的综合影响。鉴于妊娠期及产后是癫痫女性及其子代的高风险阶段，所有育龄期患者均应接受规范的孕前咨询，以降低妊娠相关风险、改善胎儿结局，并协助其做出基于证据的生育决策^[12]。根据 2025 年最新系统评价，规范的孕前管理需整合多项核心要素，尤其强调强化叶酸补充，建议所有育龄期女性癫痫患者每日至少补充 0.4 mg，对使用高致畸风险药物者则推荐将剂量提升至每日 4 ~ 5 mg。此外，管理策略还应包括基于癫痫登记册数据的个体化风险评估、贯穿妊娠全程的治疗药物监测，以及由神经内科与产科共同协作制定的分娩计划^[13]。孕前咨询的核心内容包括药物优化与遗传风险评估。在药物方面，应在维持发作控制的前提下优先将多药治疗转换为单药治疗，以降低致畸风险及药物相互作用；对于正在服用丙戊酸钠 (valproate, VPA)、苯妥英钠 (phenytoin, PHT) 等明确致畸风险较高药物的女性患者，建议

表 2 不同避孕方式在女性癫痫患者使用非酶诱导抗癫痫发作药物 (non-EIAEDs) 时的风险等级

避孕方式	风险等级	说明与依据
COCs、透皮贴剂、阴道环	通常无限制	non-EIAEDs (如左乙拉西坦、拉考沙胺等) 不显著诱导CYP450酶系, 因此与激素避孕药发生药代动力学相互作用风险极低。避孕效果通常不受影响。
POPs	通常无限制	同上
DMPA	推荐	不受肝酶代谢影响, 是高效且有效的避孕选择。
IUDs	推荐	首选方法之一。左炔诺孕酮宫内系统 (LNG-IUD) 和含铜IUD不受药物相互作用影响, 避孕效率高且对癫痫患者无额外风险。
植入剂	推荐	首选方法之一。依托孕烯植入剂等是高效、长效的避孕方法, 其效果不受non-EIAEDs影响。
紧急避孕	通常无限制	不受non-EIAEDs影响, 可作为备用方案。

在计划妊娠前至少 6 个月逐步替换为 LTG、LEV 等安全性更优的药物, 并密切监测发作情况。在遗传风险方面, 国际指南建议对特发性全面性癫痫、有明确癫痫家族史或存在子代特定癫痫综合征风险的夫妇提供专业遗传咨询, 以评估遗传风险并指导生育计划^[14]。值得注意的是, 患者对 ASMs 致畸性的认知不足或过度担忧常导致擅自停药、治疗中断或生育意愿降低, 因此临床中应加强医患沟通并推动神经内科与产科的多学科协作^[15]。研究显示, 接受孕前咨询与治疗优化的患者其孕期全面强直-阵挛发作率显著低于未干预组 (5.8% vs. 23.1%)^[16], 且流产、早产及主要先天性畸形发生率也明显下降^[17], 这体现了以孕前干预为基础的多学科管理模式在改善母婴结局中的关键作用。

1.3 妊娠期管理

1.3.1 妊娠期癫痫控制 妊娠期癫痫的管理核心在于实现最佳的发作控制与最小化 ASMs 的潜在致畸风险。研究显示, 妊娠期癫痫发作的相关危险因素包括既往发作控制不佳、联合使用多种 ASMs 以及孕期治疗中断或不规范^[18]。值得注意的是, 妊娠期间 ASMs 的血清浓度可出现不同程度下降, 因此治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 应于妊娠早期启动, 并根据药代动力学变化适时调整剂量^[19]。妊娠期进行规律的 TDM 是优化癫痫控制的核心措施。参照 NICE 指南建议, 应在每个孕程阶段进行 TDM, 并在临床需要时 (如发作频率变化、剂量调整期或孕晚期) 增加监测频次, 以及时调整剂量, 平衡母体发作控制与胎儿药物暴露风险^[19, 20]。根据药代动力学研究, 为维持有效血药浓度, 不同 ASMs 的剂量需动态调整, 例如 CBZ 在孕早、中、晚期可能需分别增至孕前剂量的 1.4 倍、1.8 倍和 2.1 倍; 而 LTG 在妊娠中晚期清除率显著增加, 剂量常需大幅上调, 且个体差异显著, 更需依赖 TDM 指导下的个体化给药^[21]。

1.3.2 定期产前检查 根据 NICE 指南建议, 对于父母一方患有特发性癫痫或有阳性家族史的孕妇, 应提供专业的遗传咨询, 并讨论其产前诊断的选项^[20, 22]。此外, 对于孕期有特定 ASMs (如 VPA) 暴露史的胎儿, 应通过详细的超声检查进行针对性的结构畸形筛查。规范的产前检查体系应包括孕早期联合筛查、孕中期系统超声检查及胎儿心脏超声检查, 必要时还需通过羊膜腔穿刺等介入性产前诊断技术进行染色体微阵列分析。这些系统的产前评估能够为癫痫孕妇提供个体化的妊娠管理策略, 显著提高对胎儿结构异常和染色体异常的检出率, 为临床决策提供重要依据, 最终改善围产期结局。

1.3.3 子痫的防治 子痫前期和子痫是妊娠期严重的并发症, 也是孕产妇死亡的重要原因之一。硫酸镁是预防及控制子痫发作的一线药物, 兼具神经保护与降压作用^[23]。值得注意的是, 在癫痫孕妇中使用硫酸镁时, 需警惕其与 ASMs 的潜在相互作用。临床观察表明, 硫酸镁可能加重某些 ASMs (如苯巴比妥、苯二氮草类) 的中枢神经系统抑制效应; 此外, 其在体内的代谢和排泄与肾功能密切相关, 而部分 ASMs 可能影响肾功能或电解质平衡, 合用时需密切监测血镁浓度、神经反射及呼吸功能, 以防范镁中毒风险^[23]。

1.4 产后管理

1.4.1 改变生活方式 根据国外一项指南显示, 母亲和孩子因癫痫发作而受到伤害的风险可以通过不同的生活改变因素来降低: 首先, 建议睡眠不足的母亲不要随意地抱着新生儿, 而是将其放在室内带轮子的床头婴儿床上。其次, 使用婴儿推车而不是在户外抱婴儿; 第三, 建议使用自动扶梯而不是楼梯。并且婴儿不需要每天洗澡。避免使用浴缸, 而是用面巾清洗可以降低溺水风险。浴缸应留给其他家庭成员使用。母乳喂养应该在卧室的大床上, 而不是椅子^[24]。结合国内日常生活场景, 在照



看婴儿时,若母亲意识清醒、状态稳定且有人看护的情况下,可谨慎使用符合安全标准的婴儿背带或腰凳;此举有助于解放双手,降低因突发癫痫失手摔落婴儿的风险。使用时务必确保:婴儿口鼻通畅、姿势正确;并绝对避免在母亲感到困倦、疲惫或出现任何发作先兆时使用。

1.4.2 母乳喂养 母乳喂养对母婴健康均有多重明确益处,不仅能为婴儿提供理想营养、增强免疫功能、降低感染与过敏风险,并促进神经认知发育^[25];同时也有助于母亲产后子宫复旧、减少出血、促进体重恢复,并降低远期乳腺癌、卵巢癌及2型糖尿病的发生风险^[26]。因此,从公共健康与临床实践角度,均应积极倡导并支持母乳喂养;对于WWE,母乳喂养同样受到广泛推荐^[27, 28]。然而,研究表明,癫痫女性的母乳喂养率普遍低于健康人群,其启动与持续受到多种临床因素影响^[27, 28]。围产期癫痫发作与较低的母乳喂养启动率和较短持续时间相关,而这一现象恰恰说明,通过规范治疗以控制癫痫发作,是保障WWE成功实施母乳喂养的关键前提,而非否定其哺乳的可行性^[29]。临床实践中,母乳喂养决策的核心在于评估ASMs经乳汁对婴儿的安全性。目前证据表明,绝大多数ASMs在母乳中的相对婴儿剂量较低,母乳喂养的整体获益显著高于潜在风险。一项大型前瞻性研究进一步证实,母乳喂养婴儿体内的ASMs血药浓度普遍远低于母亲,支持接受ASMs治疗的WWE进行母乳喂养^[27, 28]。具体而言,LEV虽在母乳中浓度较高,其完全母乳喂养婴儿的婴儿相对剂量(relative infant dose, RID)可能超过10%,但多数婴儿耐受良好,仅偶有嗜睡相关报告,总体安全性较好^[30]。拉考沙胺(lacosamide, LCM)、吡仑帕奈(perampanel, PER)和唑尼沙胺(zonisamide, ZNS)等新型ASMs的相关研究也显示,尽管在母体血清和母乳中可检测到药物浓度,但在婴儿血清中浓度均低于检测下限或处于极低水平,且未观察到与药物相关的临床不良反应,支持其在哺乳期使用^[31]。LTG亦积累较充分的哺乳期安全证据^[32]。综上,应在癫痫控制稳定、药物选择合理的前提下,积极鼓励WWE进行母乳喂养。临床推荐优先选用婴儿经乳汁暴露量低、安全性证据较充分的ASMs,必要时可监测婴儿血药浓度,并密切观察其是否出现持续嗜睡、喂养困难或体重增长不良等异常表现。如出现相关迹象,建议暂停哺乳并寻求儿科医师评估,待确认安全后再决定是否恢复母乳喂养。

1.4.3 预防产后并发症 与无常见神经系统合并症

的产妇相比,WWE在分娩时经历了严重的产科并发症和严重孕产妇发病率指标的风险更高^[33]。产后阶段的管理挑战不仅限于产科风险,还涉及药物动力学变化与心理健康问题。研究表明,WWE在孕期及产后的睡眠质量明显下降,这可能进一步加重其身心负担^[34]。在药物代谢方面,LTG等ASMs的清除率在产后会迅速恢复至基线水平,若未及时调整剂量,可能导致药物浓度过高,引发毒性反应,不仅损害母亲健康,也影响其照顾新生儿的能力^[35]。在心理健康方面,目前的产后筛查报告显示,WWE发生产后抑郁症的风险普遍高于健康产妇,这种风险增高不仅与孕期癫痫发作加重有关,也可能源于疾病长期带来的心理压力、社会歧视以及对药物影响和育儿能力的担忧^[36]。因此,建议对所有WWE,无论其孕期发作控制情况如何,均应常规进行产后抑郁筛查。对于在孕期出现发作加重或伴有明显情绪波动的患者,应作为重点筛查与管理对象^[36]。为全面降低产后并发症风险,建议在产前即由神经内科与产科医生共同对患者及家属进行宣教,使其了解可能面临的产后问题,并在产后阶段保持规律的门诊随访,构建包含心理支持在内的多学科管理模式。

2 育龄期妇女癫痫的药物治疗

在育龄期癫痫妇女的药物治疗选择中,药物的有效性与妊娠期安全性(即致畸风险)是决策的核心依据。目前LEV和LTG因拥有最充分证据支持其相对较低的致畸风险,被国际指南推荐为妊娠期优先选择。近年来大规模研究进一步证实,新一代ASMs(如LCM、ZNS)在妊娠早期的致畸风险也相对较低,为临床提供了更多选择^[37]。而VPA因确凿的高致畸风险,通常应避免使用。CBZ则作为酶诱导型ASMs的典型代表,其与避孕和妊娠期药物代谢的相互作用是管理重点。除上述药物外,其他ASMs亦需根据其现有安全性证据进行个体化考量(详见表3)。

2.1 左乙拉西坦

LEV是一种主要由肾脏排泄的ASMs,其较低的致畸风险使其成为育龄期女性癫痫患者(WWE),尤其是有妊娠计划者的重要治疗选择^[38, 39]。现有证据表明,LEV在多个关键安全性方面未显示出显著风险^[40]。多项研究及观察性数据证实,妊娠早期暴露于LEV并未显著增加严重出生缺陷或自然流产的风险^[40]。例如,一项基于英国和爱尔兰癫痫和妊娠登记的研究表明,LEV治疗与较低的先天性畸形

表 3 育龄期癫痫妇女常用抗癫痫发作药物妊娠期使用建议

药物类别	代表药物	妊娠期致畸风险(相对)	育龄期使用建议
首选/一线	左乙拉西坦、拉莫三嗪	低	优先选择, 尤其计划妊娠者
避免使用	丙戊酸钠	高	尽量避免, 尤其妊娠期
谨慎使用/中等风险	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、苯巴比妥	中等	如病情需要可使用; 强调高效非激素避孕, 计划妊娠时考虑换药
谨慎使用/剂量相关风险	托吡酯	中等(尤其高剂量)	使用最低有效剂量, 避免高剂量
证据尚不充分	拉考沙胺、吡仑帕奈、唑尼沙胺	未知(数据有限)	病情稳定者不强制换药, 但需充分告知风险不确定性

风险相关^[41]。此外, 现有证据并未建立较高剂量 LEV 与儿童神经发育不良结局之间的明确关联^[38, 39]。然而, 部分观察性研究提示, 经 LEV 单药治疗的孕妇所分娩的男性新生儿可能出现出生体重统计学上的降低, 尽管其临床意义尚待进一步明确^[42]。值得注意的是, 妊娠及产后阶段 LEV 的药代动力学参数变化显著, 尤其是肾脏清除率增加可能导致血药浓度下降, 因此进行 TDM 对于维持有效血药浓度、指导剂量调整及预防毒性反应至关重要, 是实现发作控制与用药安全平衡的关键临床手段^[43-45]。

2.2 拉莫三嗪

LTG 因其致畸风险较低, 已成为妊娠期女性癫痫患者使用最广泛的 ASMs 之一。然而, 妊娠会显著影响其药代动力学特征, 研究表明其代谢与清除率在孕期明显增加, 多数患者的清除率可较非妊娠期基线上升约 275%^[35, 46], 易导致血药浓度不足及发作控制不佳, 因而需在孕期密切监测药物浓度并积极调整剂量。在安全性方面, 尽管有研究提示产前暴露于 ASMs 的儿童中自闭症谱系障碍发生率可能高于普通人群^[47], 但 LTG 相关的绝对风险增幅较低, 且大规模分析未发现其具有明确致畸作用^[48]。一项系统评价进一步指出, 虽然 LTG 单药控制妊娠期发作的效果略弱于其他药物, 但其不良妊娠结局发生率相对较低^[49]。综上, LTG 仍是育龄期及妊娠期癫痫治疗中风险效益比较优的选择, 但其临床应用须结合 TDM, 实施个体化剂量方案, 以兼顾母婴安全与发作控制。

2.3 卡马西平

一项药代动力学模型研究显示, CBZ 在妊娠期的血药浓度呈阶段性下降, 其平均稳态谷浓度在孕早、中、晚期分别下降约 27%、43.1% 和 52%^[21]。为维持有效治疗浓度, 建议在上述三个阶段分别将剂量调整至孕前水平的至少 1.4 倍、1.8 倍和 2.1 倍。在远期安全性方面, 有研究发现孕期使用 CBZ 的癫痫母亲, 其子女在青春期可能表现出学业成绩偏

低, 尤其在语言和数学方面^[50]。但也有研究未发现其与儿童期及青春期行为或发育障碍存在明确关联, 仅不排除高剂量下的潜在风险^[51]。动物实验进一步提示, CBZ 可能对后代骨骼发育产生抑制效应^[52]。作为肝酶诱导剂, CBZ 还可能加速维生素 D 代谢, 长期使用或对儿童骨骼健康构成潜在影响。因此, 对曾暴露于 CBZ 的儿童, 建议在常规儿童保健中加强骨骼发育监测, 包括定期测量身高、体重, 评估有无骨痛或畸形, 必要时检测血钙、血磷与碱性磷酸酶水平, 对高风险儿童可考虑行骨密度检测。尽管 CBZ 的缓释制剂可改善用药依从性并减少部分不良反应, 但综合其在妊娠期间的药代动力学波动、对子代学习能力的潜在影响及骨骼发育安全性方面的顾虑, 与 LEV、LTG 等新型 ASMs 相比, 其在妊娠期癫痫女性中的适用性相对较低。一项临床研究也证实, 在妊娠期单药治疗中, LTG 与 LEV 在母婴安全性方面优于 CBZ, 进一步支持上述观点^[53]。

2.4 丙戊酸钠

VPA 是一种具有组蛋白脱乙酰酶抑制作用的 ASMs, 可能影响与细胞周期调控和分化相关基因的表达。研究显示, 产前暴露于 VPA 的子代儿童中, 自闭症谱系障碍的发生率高于普通人群^[47]。一项 meta 分析进一步指出, 妊娠早期使用 LTG、LEV 联合治疗的严重先天性畸形风险, 显著低于 VPA 单药治疗^[54]。目前, VPA 的致畸性已获充分证据支持, 尽管其对全身性癫痫发作控制效果显著, 但由于胎儿畸形风险高, 妊娠期间应严格避免使用。建议计划怀孕的女性在孕前至少 6 个月, 在医师指导下逐步替换为 LTG、LEV 等致畸风险较低的药物, 转换期间须密切监测癫痫发作情况。

2.5 奥卡西平

OXC 作为 CBZ 的酮类衍生物, 同属酶诱导型 ASMs (EIAEDs), 其在育龄期女性中的使用需综合评估致畸风险、药物相互作用及妊娠期管理。该药

的致畸风险被认为属于中等, 低于 VPA, 但可能高于 LEV 和 LTG^[37]。作为肝酶诱导剂, OXC 与激素类避孕药存在明确的药代动力学相互作用, 可能降低避孕效果, 故使用期间应采取非激素避孕或调整避孕方案^[55]。妊娠期 OXC 的血药浓度可能因生理变化而下降, 需依据 TDM 进行剂量调整。对于已使用 OXC 且发作控制稳定的育龄期女性, 若计划妊娠, 应在医生指导下共同决策, 权衡发作控制需求与换用致畸风险更低药物的必要性, 以实现个体化治疗。

2.6 第三代新型抗癫痫发作药物

随着癫痫治疗学的发展, LCM、PER 和 ZNS 等第三代 ASMs 在临床中的应用日益广泛, 其整体安全性和耐受性被认为优于早期药物^[56]。然而, 这些药物在育龄期女性、尤其是妊娠期的长期安全性证据仍显不足。现有小规模研究及病例报告未发现明确的重大致畸信号, 部分药物在哺乳期研究中也显示出婴儿血清浓度极低的特点, 提示其潜在风险可能较低^[37]。尽管如此, 鉴于安全性数据的局限性, 对于已使用此类药物且病情稳定的育龄期患者, 是否在孕前更换为 LEV、LTG 等证据更充分的药物, 仍需结合患者具体情况充分沟通、个体化权衡。在围产期使用过程中, 建议加强 TDM 与胎儿结构筛查, 以兼顾癫痫控制与母婴安全。

综上所述, 对育龄期癫痫女性的药物治疗应遵循“孕前评估、个体化选择、单药治疗与最低有效剂量”的核心原则。LEV 与 LTG 因具备最充分的低致畸风险证据, 被推荐为一线选择。对于必须使用 VPA 的患者, 应严格评估其适应证并采取高效避孕措施。OXC 及第三代新型药物为临床提供了更多选择, 但其在妊娠期的安全性仍需更多真实世界数据支持, 使用时须审慎权衡获益与风险, 并贯穿以 TDM 和多学科协作的全程化管理模式。

3 小结与展望

育龄期女性癫痫患者的健康管理是一项涉及多阶段、多学科的复杂临床议题。本文系统梳理了该群体从避孕、孕前、妊娠到产后的全程管理策略: (1) 避孕管理需重点关注 ASMs 与激素类避孕方式的相互作用, 优先推荐非激素或长效避孕措施; (2) 孕前咨询是优化妊娠结局的关键环节, 涵盖药物调整、叶酸补充及遗传风险评估; (3) 妊娠期管理核心在于平衡癫痫发作控制与药物致畸风险, 依赖规律的治疗药物监测与产前筛查; (4) 产后管理需关注药物代谢变化、母乳喂养安全及产后

抑郁等并发症; (5) 药物治疗方面, 左乙拉西坦与拉莫三嗪因其良好的安全性证据成为首选, 而丙戊酸等高风险药物应尽量避免使用。为进一步提升该群体的临床管理质量, 未来应在以下方向持续探索: 首先, 亟需开展针对第三代 ASMs 在妊娠期应用的多中心前瞻性研究, 明确其对子代神经发育的长期影响; 其次, 应建立整合全球数据的大规模前瞻性队列, 为妊娠期药物剂量调整提供高级别循证依据; 此外, 尤其需要关注医疗资源有限地区的管理挑战, 开发符合地区特色的远程医疗与分级诊疗模式; 最后, 应积极探索生酮饮食、神经调控等新兴疗法在育龄期患者中的适用性, 并通过标准化多学科协作模式, 真正实现从“疾病治疗”到“健康管理”的模式转变。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Qiu Z, Guo J, Chen B, *et al.* Psychosis of epilepsy: an update on clinical classification and mechanism. *Biomolecules*, 2025, 15(1): 56.
- 2 Wang KS, Xiao XH. Research progress on reproductive endocrine function changes and pregnancy outcome of female epilepsy patients. *Journal of Epileptology and Electroneurophysiology (CHINA)*, 2023, 32(5): 301-305.
- 3 Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2023, 382: e074630.
- 4 Błaszczyk B, Miziak B, Pluta R, *et al.* Epilepsy in pregnancy—management principles and focus on valproate. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1369.
- 5 Meador KJ. Effects of maternal use of antiseizure medications on child development. *Neurologic clinics*, 2022, 40(4): 755-768.
- 6 Khairani AF, Sejahtera DP, Rahmi E. P-EP002. Status epilepticus during pregnancy: A case report. *Clinical Neurophysiology*, 2021, 132(8): e80.
- 7 Gosset A, Denuelle M, Valton L, *et al.* Interactions between antiseizure medications and contraception: A study about the knowledge of patients and their specialist physicians. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 129: 108627.
- 8 King A, Bachman E, Macken MP, *et al.* Contraceptive vaginal ring reduces lamotrigine levels. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 111: 107162.
- 9 Herzog AG, Mandle HB, MacEachern DB. Differential risks of changes in seizure frequency with transitions between hormonal and non-hormonal contraception in women with epilepsy: a prospective cohort study. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 120: 108011.
- 10 Lazorwitz A, Pena M, Sheeder J, *et al.* Effect of topiramate on serum etonogestrel concentrations among contraceptive implant users. *Obstetrics & Gynecology*, 2022, 139(4): 579-587.
- 11 Muschett MR, Ewig C, Morris E, *et al.* A review of concordance and quality in clinical guidelines for hormonal contraceptives to mitigate drug-drug interactions in women with epilepsy. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*, 2024, 33(8): e5861.



- 12 Pegg EJ, Bromley R, Mirza F, *et al.* Preconception counselling in women with epilepsy. *Practical Neurology*, 2024, 24(6): 478-484.
- 13 Liu Z, Hong Q, Huang L, *et al.* Women with epilepsy during pregnancy: a systematic review of current guidelines. *Epilepsy & Behavior*, 2025, 171: 110658.
- 14 Gonzalez-Viana E, Sen A, Bonnon A, *et al.* Epilepsies in children, young people, and adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 2022, 378: o1446.
- 15 Liu SQ, Jia S, Huang SM, *et al.* Prepregnancy fertility guidance for women of childbearing age with epilepsy: a scoping review. *International Journal of Nursing Studies Advances*, 2024, 8: 100276.
- 16 Zhang YY, Song CG, Wang X, *et al.* Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: a retrospective study. *Seizure*, 2020, 79: 97-102.
- 17 Li Y, Meador KJ. Epilepsy and pregnancy. *CONTINUUM: Lifelong learning in neurology*, 2022, 28(1): 34-54.
- 18 Jiménez M, Grau-López L, Ciurans J, *et al.* Epilepsy and pregnancy: factors associated with epileptic seizures during pregnancy. *Neurologia (English Edition)*, 2023, 38(2): 106-113.
- 19 Pennell PB, Karanam A, Meador KJ, *et al.* Antiseizure medication concentrations during pregnancy: results from the maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs (MONEAD) study. *JAMA neurology*, 2022, 79(4): 370-379.
- 20 Bjørk MH, Cukiert C, Nucera B, *et al.* Management of reproductive risks in people with epilepsy. *The Lancet Neurology*, 2025, 24(7): 601-613.
- 21 Chen YY, Ke M, Fang WP, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict maternal pharmacokinetics and fetal carbamazepine exposure during pregnancy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2024, 194: 106707.
- 22 Wei SY, Yuan Y, Tu SH, *et al.* Karyotyping with amniotic fluid in 6, 572 pregnant women and pregnancy outcomes—A single-center retrospective study. *PloS one*, 2025, 20(5): e0324744.
- 23 Boakye DS, Amoah VMK, Amoah C, *et al.* Eclampsia or epilepsy? The intriguing experiences of pregnant women diagnosed with preeclampsia and eclampsia: a descriptive exploratory study. *SAGE Open Medicine*, 2024, 12: 20503121241271768.
- 24 Nucera B, Brigo F, Trinka E, *et al.* Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2022, 15: 17562864221101687.
- 25 Froń A, Orczyk-Pawłowicz M. Breastfeeding beyond six months: evidence of child health benefits. *Nutrients*, 2024, 16(22): 3891.
- 26 Iwuagwu C, Chen MJ, Hoyt-Austin AE, *et al.* Awareness of the maternal health benefits of lactation among US pregnant women [A30]. *Obstetrics & Gynecology*, 2022, 139: 9S.
- 27 Zhelyazkova D, Dzhogova M, Popova S, *et al.* Beyond infant nutrition: investigating the long-term neurodevelopmental impact of breastfeeding. *Nutrients*, 2025, 17(16): 2578.
- 28 Karceski S, Quinn H. Breastfeeding and mothers with epilepsy. *Neurology*, 2023, 101(22): e2341-e2344.
- 29 Gerard EE, Meador KJ, Robalino CP, *et al.* Initiation and duration of breastfeeding in the maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs study. *Neurology*, 2023, 101(22): e2266-e2276.
- 30 Dinavitsier N, Kohn E, Berlin M, *et al.* Levetiracetam in lactation: how much is excreted into human breast milk? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 88(1): 199-205.
- 31 Kacirova I, Urinovska R, Grundmann M. Therapeutic monitoring of Lacosamide, Perampanel, and zonisamide during Breastfeeding. *Epilepsy Research*, 2024, 199: 107264.
- 32 Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, *et al.* Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurology*, 2020, 77(4): 441-450.
- 33 Decker BM, Thibault D, Davis KA, *et al.* A nationwide analysis of maternal morbidity and acute postpartum readmissions in women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 117: 107874.
- 34 Toprani S, Meador KJ, Robalino CP, *et al.* Effect of epilepsy on sleep quality during pregnancy and postpartum. *Neurology*, 2022, 99(15): e1584-e1597.
- 35 Karanam A, Pennell PB, Meador KJ, *et al.* Characterization of lamotrigine disposition changes during and after pregnancy in women with epilepsy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2025, 45(1): 33-42.
- 36 Magdy R, Kishk NA, Tarek MA, *et al.* Postpartum depression and mother-infant bonding in women with epilepsy: a case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 2025, 163: 110213.
- 37 Hernandez-Diaz S, Quinn M, Conant S, *et al.* Use of antiseizure medications early in pregnancy and the risk of major malformations in the newborn. *Neurology*, 2025, 105(3): e213786.
- 38 Cervenka MC. Happy healthy parents and babies: levetiracetam, lacosamide and epilepsy pregnancy registries. *Epilepsy Currents*, 2024, 24(6): 417-419.
- 39 Fallik N, Trakhtenbroit I, Fahoum F, *et al.* Therapeutic drug monitoring in pregnancy: Levetiracetam. *Epilepsia*, 2024, 65(5): 1285-1293.
- 40 Hoeltzenbein M, Bartz I, Fietz AK, *et al.* Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: an observational study. *Epilepsia*, 2024, 65(1): 26-36.
- 41 Mawhinney E, Craig J, Morrow J, *et al.* Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 2013, 80(4): 400-405.
- 42 Hernandez MH, Cohen JM, Skåra KH, *et al.* Placental efflux transporters and antiseizure or antidepressant medication use impact birth weight in MoBa cohort. *iScience*, 2024, 27(3): 109285.
- 43 Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PG, *et al.* Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in women with epilepsy before, during, and after pregnancy. *Clinical pharmacokinetics*, 2020, 59(4): 427-445.
- 44 Tomson T, Palm R, Källén K, *et al.* Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*, 2007, 48(6): 1111-1116.
- 45 Shi M, Liu C, He L, *et al.* Therapeutic drug monitoring and the therapeutic reference range of levetiracetam for Chinese patients: Problems and issues. *Seizure*, 2023, 109: 26-33.
- 46 Pa B, G SS, Thomas G, *et al.* Dosage optimization of lamotrigine in pregnancy: a pharmacometric approach using modeling and simulation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 62(12): 1557-1565.
- 47 Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, *et al.* Risk of autism after prenatal topiramate, valproate, or lamotrigine exposure. *New England Journal of Medicine*, 2024, 390(12): 1069-1079.
- 48 Vajda FJ, Vajda SR, Eadie MJ. Is lamotrigine a teratogen? *Seizure*, 2025, 126: 1-5.

- 49 Wan X, Wu YH, Zou Q, *et al.* Seizure control and adverse outcomes of lamotrigine use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 157: 109924.
- 50 Ren T, Lee PMY, Li F, *et al.* Prenatal carbamazepine exposure and academic performance in adolescents: a population-based cohort study. *Neurology*, 2023, 100(7): e728-e738.
- 51 Dreier JW, Bjørk M-H, Alvestad S, *et al.* Prenatal exposure to antiseizure medication and incidence of childhood-and adolescence-onset psychiatric disorders. *JAMA Neurology*, 2023, 80(6): 568-577.
- 52 Güler H, Esen EE, Balcioğlu E, *et al.* Bone development in offspring of pregnant rats treated with carbamazepine: evaluation by three different methods. *Epilepsia*, 2022, 63(12): 3066-3077.
- 53 Mari L, Placidi F, Romigi A, *et al.* Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy? *Neurological Sciences*, 2022, 43(3): 1993-2001.
- 54 Cohen JM, Alvestad S, Suarez EA, *et al.* Comparative risk of major congenital malformations with antiseizure medication combinations vs valproate monotherapy in pregnancy. *Neurology*, 2024, 102(2): e207996.
- 55 Bansal R, Kharbanda P, Goyal M. Contraception in women with epilepsy: potential drug interactions between contraceptive hormones and enzyme inducing antiepileptic drugs. *Astrocyte*, 2016, 3(1): 30.
- 56 Tadtavaeva Z, Galustyan A, Gromova O, *et al.* Third generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics, interaction and use in childhood. *Epilepsy and paroxysmal conditions*, 2023, 15(2): 160-170.

收稿日期: 2025-07-08 修回日期: 2025-11-24

颞叶癫痫认知和语言障碍

王薇薇, 吴逊

北京大学第一医院 神经内科 (北京 100034)



【摘要】 颞叶癫痫是常见的药物难治性局灶性癫痫。除了众所周知的症状外还有认知及语言障碍。由于神经影像学的发展可以无创性研究功能和大脑结构之间的关系。皮质直接电刺激有助于研究不同脑区的功能。颞叶癫痫尤其是左侧颞叶癫痫, 可以有认知及语言功能异常如命名功能下降, 语言流畅性差, 语言记忆和视认知障碍等。但所有报道均为西方拼音文字 (表音文字) 研究的结果。尚无表意文字 (中文) 的研究, 应与表音文字在大脑中的处理过程不同。

【关键词】 颞叶癫痫; 命名; 著名人物命名; 颞底语言区

Cognitive and language obstruction with temporal lobe epilepsy

WANG Weiwei, WU Xun

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

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

【Abstract】 Temporal lobe epilepsy (TLE) is the common type of drug resistant focal epilepsy. TLE not only have well known symptoms, but also have cognitive and language obstruction. It is accompanying with the advancement of neuroimage, We can noninvasive study the relationship between the function and brain structure. Direct cortical electrical stimulation contribute to investigation for several brain regions. TLE, especially left TLE, have abnormal cognitive and language function, Such as: naming function decline, Speech low fluency, verbal memory and visual cognitive dysfunction. However, up to now, all of these literatures were studied alphabetic language, Chinse language are ideographic language, the processing system in the brain should be different from alphabetic language.

【Key words】 Temporal lobe epilepsy; Naming; Famous person naming; Basal temporal lobe language raea

颞叶癫痫是常见的药物难治癫痫^[1], 有多种多样的症状和认知症状不仅左侧颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 右侧 TLE 也有语言障碍, 据报道 3 个中心 82 例 TLE 中左侧 TLE 55%, 右侧 TLE 33% 语言功能受损^[2, 3], 明显影响患者的生活质量^[4]。

Penfield 等^[5, 6] 于 1949-1963 年用直接电刺激皮质证明左侧半球有三个语言中枢即 Broca 区、Wernicke 区及辅助运动区 (supplementary motor area, SMA) 前部, 对于 SMA 尚存在争论。Lüders 等^[7] 于 1986 年直接电刺激发现语言优势侧颞底有语言功能称之为颞底语言区 (basal temporal language area, BTLA)。以后又称命名中枢 (naming center) 或语言形成区 (language formulation area)^[5]。此后研究在左 TLE 语言障碍较多^[2]。但直接电刺激皮质

为非生理性研究, 有很多缺点^[5], 近年影像学的发展, 可以无创性研究功能和大脑结构之间的复杂关系^[8], 尤其是功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance inaging, fMRI) 用于语言功能的定位、定侧及网络联系^[9, 10]。但值得关注的是几乎所有研究都是表音文字的拼音文字, 中文语言为表意文字, 很少研究, 仅有吴逊等报道中文词义处理的事件相关电位明显不同于表音文字^[11]。

前颞切除是常见的外科治疗药物难治性 TLE 的方法, 可使 2/3 患者发作消失 1 年以上^[12]。但有认知缺欠的风险, 不仅限于记忆, 还可损伤视空间能力和语言, 尤其是左颞切除后有语言困难, 1/3 患者命名能力、发现词字及语言流畅性下降。虽然发作消失但妨碍交流影响生活质量^[10, 12-15]。

1 研究颞叶癫痫语言障碍的方法学

上世纪 90 年代以后研究颞叶癫痫外科治疗前



后语言障碍的文献逐渐增加,但不同的研究所用的方法学不同,因此结果不尽相同^[1, 16]。本文只介绍各种研究方法,不做详细说明。

1.1 临床研究

1.1.1 症状学 病变损害分布图 (lesion defect mapping)、以像素为基础的症状分布图 (voxel-based symptom mapping, VLSM)^[17, 18]、病变-症状分布图 (lesional-symptom mapping, LSM)^[16]、以及以像素为基础的形态学 (voxel-based morphometry)^[8] 及以像素为基础的相关性方法学 (voxel-based correlational methodology)^[16]。

1.1.2 语言 波士顿命名测试 (Boston Naming test, BNT)^[15, 19]、Wilcoxon 信号队列测试 (Wilcoxon signal ranks test)^[19]、McKenna 分级命名测试评分 (McKenna graded naming test score)^[15]、自然语言的统计学 (statistics of natural language)^[20]、多种语言失语测试 (multilingual aphasia examination)^[21, 22]、可控性口语词联想 (controlled oral word association)、语言符号测试 (token test)^[21]、多种语言失语测试的视觉命名各亚组 (visual naming subset, VNT)^[22]。

1.1.3 神经影像学 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)^[23]、磁共振弥散性 (magnetic resonance diffusion)、灌注成像 (perfusion imaging)^[23]、MRI 容积指数 (MRI volumetric index)^[8, 24]、定量 MRI^[8] 弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)^[25]、MR 束图 (MR tractography)^[8]、平均弥散性和分散的各向异性 [mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA)]^[26]。fMRI^[8]、fMRI 侧向性指数 (fMRI laterality index)^[27]。正电子分布图 (positron emission tomography, PET)、质子磁共振谱 (proton magnetic resonance spectroscopy)^[28]。

1.1.4 皮质电刺激 电刺激语言分布图^[18, 29]。

1.1.5 电生理学 皮质脑电图的广谱 gamma (60 ~ 120 Hz)^[18, 30]、事件相关电位 (event related potentials, ERP)^[31]。

1.1.6 其他 回声平面成像 (echoplanar imaging)^[17]、表面为基础的混合多水平分析 (surface-based mixed multilevel analysis)^[17]、多变量判断分析 (multivariate discriminant analysis)^[14]。

2 颞叶语言功能的解剖、生理

因研究方法及重点不同,以致结果不尽相同^[16]。

孕后三个月胎儿已出现颞平面 (planum temporale, 感受性次级听觉皮质) 和 Broca 区左侧大于右侧,左侧语言优势完成于 4 ~ 8 岁^[32]。

2.1 解剖及生理

2.1.1 颞底语言区 Lüders 于 1991 年经 SEEG 引导下用高频电刺激证明颞底于颞极后 10 ~ 90 mm 为语言处理区^[7]。主要结构为梭状回,还包括一小部分海马旁回以及颞下回^[18]。Burnstine 等^[33]报道 BTLA 在颞叶尖端后 11 ~ 35 mm,至 39 ~ 74 mm,前后长 6.3 cm。

BTLA 并非初级语言区,涉及语言过程的记忆重建^[33],为语言各功能区相互联系的节点^[2, 34],将原始视觉组合成为三维信息^[18]。

2.1.2 梭状回 又称枕颞回,为颞叶最大的脑回,位于枕颞叶底部,有关视觉处理尤其是面孔、信息的处理^[34]。与其他颞叶区有复杂的相互联系^[17]。

前部:右侧梭状回外侧前部处理面部形态^[34]。

中部:左侧与舌回和枕下回有密切联系,作用为整合颜色、形状结构形成整体^[34],并参与视听词义认知^[30]。梭状回中部确认词字和非词字的区别,为缀字至发音以前词汇词义的转换中心^[34, 35]。

枕颞沟内侧面梭状回皮质;处理词汇意义,区分词字或假词字、拼写和字母的方向、部位以及大小,也与字母的颜色与音色的合成有关^[34]。

2.1.3 海马 与高水平视觉处理有关^[36]。为直视命名网络中的重要成分^[28],尤其是优势侧海马^[4, 18, 20, 37, 38]。海马 (CA 区、齿状回、下托复合体) 并在陈述性记忆 (追忆往事),短期记忆及名字重现中起重要作用^[21, 39]。并涉及词字的产生^[13]。

2.1.4 海马旁回 为 BTLA 的一部分^[40]。经由舌回和梭状回与前颞、眶额区、后颞、纹状区、外侧枕叶联系与海马亦有联系。为记忆及高级视觉处理的基础^[41]。

2.1.5 颞极 为联合皮质整合多种感觉参数与高级认知功能^[42]。

2.1.6 颞前区 与颞底一起对视觉输入的质量敏感,并与 Wernicke 区整合对词语的理解及命名起重要作用^[13],其中 Brodmann (BA) 21、22、28 区有概念认证功能^[43]。

2.1.7 内嗅及嗅周皮质 与陈述性记忆 (追忆往事) 有关^[39]。

2.1.8 颞中回 中后部与语言流畅性和视认知有关,为命名的基础^[16]。左颞中回为词义系统关键部位之一^[4]。

2.1.9 颞下回 后部为 BTLA 的一部分^[33]。

2.1.10 颞叶内侧 BA 20、37、36 区有关言语记忆 (人、地名)^[44],在命名中的作用仍有争议^[43]。

2.1.11 颞叶下部 视区 BA 21、20、37 及枕叶与视

觉认知有关,如事物形状^[44]。

2.2 白质

颞叶白质为结构性连接(structural connectome)^[2]。左侧梭状回表浅白质由U型纤维组成,相互联系邻近皮质区。对TLE的病理变化敏感。以梭状回为中心的连接,如下额枕束、弓状束、钩束,及下纵束与命名有关^[23, 45]。

2.3 语言网络

涉及额颞(尤其是左颞底)顶叶^[1]。有两个词义网络:词义网络包括前颞、额下回、颞下回后部^[46]。广泛词义网络包括双侧前颞腹侧、额下回、颞叶后部皮质、顶下小叶、后部额叶皮质、额上回、角回、楔前叶由下纵束、弓状束、下额枕束互相联系^[12, 46]。言语流畅性有赖于语言网络的完整性^[20]。

3 颞叶癫痫的语言认知症状

3.1 语言症状

3.1.1 语言产生 从心理角度分析语言的过程:词汇的选择、词义句法的表达、音韵重现及编码、最后到发出声音^[16]。词汇重现(lexical retrieval)是从储存的词汇中提出特殊的词汇音韵,受损后产生有话说不出(tip of the tongue, ToT)。词典(lexicon)理论上的一个联系词义和语言的中心,包括音韵(phenology)和表音法(缀字法, orthography)^[17]。

早期起病的TLE或癫痫活动及脑损伤早期发生阻碍语言的正常发育^[10, 14, 47]。晚期起病者语言发育相对正常^[14]。

3.1.2 颞叶癫痫 50%有语言障碍主要是命名及流畅性受损^[2, 20]。左侧TLE有找词困难及ToT^[4],比右侧TLE有明显的词汇到口困难(lexical access difficult)以及发作后失语或错语^[13, 48]。颞极病变有语音错误性省略^[13]。左颞外侧病变有字词重现困难^[14]。

3.2 颞叶癫痫的语言症状

3.2.1 失语 Suzuki等(1992)^[49]报道1例20岁女性。16岁开始发作性失语数分钟,可以听到别人说话但不懂其意义。MRI发现左颞尖后颞底33 mm处有低信号异常,可以增强。硬膜下电极发作均源于梭状回靠近病灶处。切除该病灶,术后命名困难,2周后恢复。病理报道为钙化的血管畸形。

3.2.2 发作后失语 von Hanitius等(1999)^[48]报道65例药物难治性TLE(左侧35例,右侧30例)。左TLE中28例、右TLE中6例有发作后失语。7例有不典型语言区,wada试验:右侧语言优势

2例,双侧语言优势5例。

3.2.3 不典型语言优势 Janszky等(2003)^[32]报道100例有海马硬化(hippocampus sclerosis, HS)的颞叶内侧癫痫,其中左侧83例。左侧HS75%语言优势在左侧,右侧HS为100%($P<0.05$)。不典型语言优势(atypical language representation, ALR)仅见左侧颞叶内侧癫痫。Brázdil等(2003)^[47]报道44例右利手药物难治性TLE(左侧26例、右侧18例)。44例中ALR13.6%,左TLE23.1%、右TLE为0。

3.2.4 发作中及发作后语言障碍 Maillard等(2004)^[50]报道55例TLE(内侧型24例、外侧型13例、内外侧型18例)。SEEG记录到181次发作(每例平均3.4次)。发作时有言语自动症:内侧型4例(16.7%)、内外侧型7(38.9%)、外侧型0($P=0.0039$);发声分别为7(29.3%)、7(38.9%)、3(23.1%)($P=0.629$);发作后言语困难分别为12(50%)、11(61.1%)、3(25.1%)($P=0.01$)。发作早期发声分别为3(12.5%)、7(38.9%)、1(7.3%)($P=0.048$);发作早期言语自动症分别为0、5(27.8%)、0($P=0.028$)。发作晚期发声分别为5(20.8%)、0、2(15.4%)($P=0.12$);发作晚期言语自动症分别为3(12.5%)、2(11.1%)、0($P=0.40$);发作晚期言语障碍分别为6(25%)、3(16.7%)、0($P=0.14$)。总之发作中言语自动症及发声均以病变涉及颞叶内侧较多。

3.2.5 发作性语言障碍分型 Trebuchen等(2018)^[13]报道17例药物难治性TLE,均为右利手,SEEG记录到37次发作。发作性言语障碍均在优势侧TLE。分三型:一型发作早期出现口语理解及词字重复障碍,涉及颞叶后外侧;二型命名障碍及言语流畅性下降或言语停止,涉及海马、嗅皮质及颞极,第三型出现难懂性失语(Jargon aphasia),涉及梭状回。

3.2.6 发作不同时期的语言障碍 Hadidane等(2023)^[1]报道24例TLE,语言优势侧在左半球。早期(发作第一个30秒)言语理解障碍:左TLE为0、右TLE5例(18%)($P=0.053$);晚期(发作开始30秒后):左TLE15例(54%)、右3(11%)($P<0.001$);言语自动症:左TLE3例(11%)、右TLE15例(54%)($P=0.001$);自动发声:左TLE1例(4%)、右TLE7例(25%)($P=0.053$)。

3.3 颞叶癫痫的记忆力及认知症状

TLE有进行性认知功能下降,特别是记忆力,每年损害指数(impeiment index)增加0.5%^[37]。儿童智力正常者(IQ平均97)有内侧颞叶硬化事件记忆及词义记忆受损^[51]。视听词义认知在梭状回^[30]。

3.3.1 语言学习测试 Hamberger 等 (2010)^[36] 报道 45 例 TLE (左 25, 右 20)。做加里弗尼亚言语学习测试 (California verbal learning test, CVLT)。短时 CVLT 评分: 左 TLE 8.21 ± 3.99 , 右 TLE 10.71 ± 3.65 , 术后左 5.68 ± 2.47 , 右 10.36 ± 2.78 (左右比较 $P=0.040$)。延迟 CVLT 左 8.21 ± 3.88 , 右 10.84 ± 3.22 , 术后左 5.53 ± 2.79 , 右 10.18 ± 3.92 ($P=0.038$)。左 TLE 术后 CVLT 下降, 右侧则否。

3.3.2 颞叶癫痫记忆力下降 Bzezak 等 (2011)^[51] 将 19 例 TLE (左 5, 右 14) 与 28 例健康组进行对照, 详见表 1。

TLE 在记忆的各方面的评分均低于健康人。Bonelli 等 (2011)^[20] 报道 66 例有 HS 的 TLE (左 37, 右 29): 左 TLE 语言流畅性评分 $13.32 (5.57)$ 低于对照组 $18.41 (5.69)$ ($P<0.03$)。右侧 $15.00 (6.71)$ 与对照组无统计学差异。

3.3.3 颞叶癫痫手术前后记忆力对比 Helmstaeder 等^[15] (2013) 荟萃分析发现, 左 TLE 手术前: 言语记忆 ($n=732$) 左 TLE 69% (变化程度)、右 46% (变化程度) ($P<0.001$), 术后 1 年左 TLE 40% 下降、14% 改善 ($P<0.001$), 右分别为 27% 及 29%。图形记忆 ($n=716$) 左 TLE 49%、右 59% (均为变化程度) ($P<0.01$), 术后 1 年左 TLE 下降 31%、改善 27%, 右分别为 29% 及 23%。注意力 ($n=717$), TLE 39%, 右 32%, 术后 1 年左 TLE 下降 11%, 改善 36% ($P<0.001$), 右分别为 14% 及 32% ($P<0.001$)。总之, 术前言语记忆左 TLE 损害明显, 而右 TLE 图形记忆损害明显。术后言语记忆左 TLE 损害明显, 而右 TLE 图形记忆损害明显。术后言语记忆左 TLE 明显下降, 注意力两侧 TLE 均明显提高。

4 颞叶癫痫的命名障碍

命名是复杂的语言功能^[18, 40, 45, 52]。也是语言发育最早的里程碑^[37]。命名是在语言系统中三个子系统相互作用的结果即: 知觉、词汇、词义及音韵发声^[30, 37, 40, 49]。命名可区分为普通事物及特殊事物 (著名人物、特殊事物)^[52]。命名障碍不能叫出事物的名字, 但可以描述, 为词义下降, 概念性知识较低^[4]。

4.1 命名的有关解剖部位

左颞在命名中的作用非常重要^[16], 包括前颞叶皮质、腹侧颞叶皮质、海马、枕顶外侧皮质、额下回及角回, 其中腹侧颞叶即 BTLA 起关键作用^[11, 18, 40]。并涉及侧裂周围及额盖^[5]。命名中词义选择及音韵处理在颞下回, 词义编码在梭状回, 发声起始于辅助运动区继之为口部感觉运动区^[30]。

表 1 TLE 患者与健康组对照 [均值 (标准差)]

	患者	对照	P值
事件记忆评分			
图案记忆	30.37 (9.59)	38.54 (8.64)	0.000
故事记忆 I	20.42 (6.67)	29.81 (9.94)	0.004
故事记忆 II	16.56 (7.28)	25.18 (10.65)	0.016
言语学习	33.58 (6.38)	38.61 (10.06)	0.031
视觉学习	20.33 (11.36)	28.11 (9.30)	0.040
词义记忆词义记忆			
语言流畅	10.16 (3.25)	13.86 (4.66)	0.016
波士顿语言测试	40.13 (6.78)	46.20 (8.07)	0.046
词义记忆	13.78 (5.08)	20.32 (6.25)	0.002
发音	23.21 (6.21)	32.50 (7.94)	0.002

4.2 视觉命名

包括直视命名 (confrontation naming) 及图像命名, 关键部位在颞叶后外侧及腹侧 BTLA^[18]。其网络始于视皮质经腹侧颞叶通路到左颞下回、顶上小叶及额叶皮质。优势侧海马在命名中的作用尚有争论^[28]。

4.3 听觉命名

属于描述性命名主要位于前颞^[37]。

4.4 著名人物及特殊事物命名

对特殊人物名字重现困难为左 TLE 的特点, 但右 TLE 损害独特事物的认知, 两者均对独特事物的概念性知识回忆困难^[38, 52]。

4.5 颞叶癫痫的命名症状

4.5.1 命名测试 Schefft 等 (2003)^[22] 报道 80 例药物难治 TLE (左右各 40 例) BNT 测试评分左 TLE $43.15 (SD 7.22)$ 、右 TLE $49.87 (SD 7.01)$ ($P<0.01$)。左侧命名更差。

Bell 等 (2003)^[53] 报道 16 例 TLE, MRI 无异常, 与 11 例对照比较命名测试: 听命名速度 (毫秒): 对照组 $6\ 169 (SD\ 483)$ 、TLE $6\ 980 (SD\ 802)$ ($P<0.01$)。视命名速度分别为 $1\ 048 (SD\ 276)$ 、 $1\ 323 (SD\ 278)$ ($P<0.01$); 听命名精确度分别为 $0.92 (SD\ 0.01)$ 、 $0.82 (SD\ 0.09)$ ($P<0.01$); 视命名精确度分别为 $0.96 (SD\ 0.05)$ 、 $0.94 (SD\ 0.06)$; BNT 分别为 $55.9 (SD\ 4.3)$ 、 $50.7 (SD\ 3.5)$ ($P<0.01$)。TLE 听、视命名均较健康对照组差。

4.5.2 颞叶癫痫前后颞两组命名对比 Hamberger 等 (2009)^[54] 报道 34 例前颞 TLE, 14 例后颞 TLE: 前颞组: 听命名正确数 $-2.11 (SD\ 2.36)$, 视命名 $-2.9 (SD\ 1.26)$ ($P<0.001$); 反应时间分别为 1.78

(SD 2.08) 及 0.77 (SD 1.86) ($P=0.004$)。ToT 分别为 2.15 (SD 2.18) 及 0.83 (SD 1.76) ($P<0.001$)。视命名受损多于听命名。后颞组上述各参数无差异。听、视命名比较听命名比视命名差 ($\geq 1.5SD$): 前颞组 22 例、后颞组 3 例; 视命名比听命名差 ($\geq 1.5SD$) 前颞组 1、后颞组 7; 无差异 ($<1.5SD$): 前颞组 11 例、后颞组 4 例。2010 年该作者^[36]报道 45 例 TLE (左 25 例) 左前颞内侧切后 1 年后视命名及言语记忆下降, 听命名无变化, 右侧切除后均无变化。

4.5.3 有海马硬化的颞叶癫痫命名测试 Bonell 等 (2011)^[20]报道 66 例有 HS 的 TLE (左 37 例, 右侧 29 例)。命名测试评分: 对照组 22.59 (SD 3.45)、左 HS 组 15.09 (SD 0.94) ($P<0.001$)、右 HS 组 17.93 (SD 4.94) ($P<0.001$); 左右比 $P<0.01$ 。双侧 HS 的 TLE 命名均受损, 左侧更明显。该作者^[9] (2012) 报道 44 例 TLE (左侧 24 例), 前颞切除前后命名功能。左 TLE 术前命名评分 14.7 (SD 4.3) 与对照组比 $P=0.03$, 术后 11.3 (SD 5.90) $P=0.0001$, 右侧 TLE 术前 17.4 (SD 4.7) 术后 18.1 (SD 4.5)。术后命名功能变化左 TLE: 14 例命名下降、5 例无变化、5 例有改善; 右 TLE 分别为: 7 例、5 例、8 例。

4.5.4 发作不同时期命名障碍 Hadidane 等 (2023)^[1]报道 24 例 TLE 均为左侧语言优势, SEEG 记录到 56 次发作, 最大致痫指数均在颞底。发作时症状: 发作早期 (<30 秒) 命名障碍: 左 TLE 12 例 (43%)、右 TLE 5 例 (18%) ($P=0.013$); 发作晚期 (>30 秒) 命名障碍: 左 8 例 (29%)、右 3 例 (11%) ($P=0.075$); 共计左 20 (71%)、右 8 (29%) ($P<0.001$)。自动性语言左 3 (11%)、右 15 (54%) ($P=0.001$); 自动发声左 1 (4%)、右 7 (25%) ($P=0.053$)。

左 TLE 命名障碍, 多于右, 右 TLE 自动性语言多于左。

4.5.5 白质束 双侧下纵束、下额枕束完整及梭状回浅表白质各异向性 (FA) 高命名功能受损少^[45]。

5 颞叶癫痫的面孔识别障碍

面孔识别有四个相互作用的阶段: 1. 视觉系统识别编码, 2. 感受性面孔认知, 3. 词义证明人物, 4. 命名重现, 产生名字。因此不同阶段受损, 均可产生面孔识别障碍^[55]。面孔认知涉及不同的脑区: 梭状回, 颞中、下回及颞上沟, fMRI 发现在梭状回内有面孔区 (fusiform face area), 右侧最显著^[56]。识别面孔首先激活面孔认知区 (face recognition

unit, FRU) 而后激活人物确认中心 (person identity nodes, FIN)。叫不出面孔的名字, 但仍有熟悉感为 FRU 与 PIN 间阻滞^[55]。

右颞在证明人物信息及重现人名方面起重要作用^[55]。主要在右侧梭状回及额颞沟^[40]。

5.1 著名面孔识别障碍

为选择性面孔失认 (prosopagnosia), 非优势侧腹侧通路和著名面孔认知之间密切相关^[57]。右前颞病变损害以前已知的著名人物面孔以及区分和学习新的不熟悉的面孔^[38]。Drane 等 (2013)^[58]报道右 TLE 术前著名面孔识别已受损, 但命名未受损。左 TLE 术后著名面孔识别均受损。右前颞对词义信息起基础作用, 而左前颞将词义信息联系到语言系统产生特殊名字, 两者在著名面孔识别中的作用不同。Mehta 等 (2016)^[59]报道为左前颞腹侧损害产生著名面孔及非特殊事件命名受损。束图分析有钩束受损。Glasser 等 (2003)^[38]也在复习文献中称在左 TLE 及左前颞切除对识别著名面孔有缺欠, 即叫不出名字, 但尚能认识著名面孔的特点。TLE 尚可有幻想性错视 (Parietalopia) 在集中注意及受到不明确的刺激时患者收到的是熟悉的面孔^[41]。

5.2 不同时期著名人物面孔识别障碍

Seidenberg 等 (2002)^[55]报道 21 例 TLE (右 11、左 10) 及 10 例相匹配的对照。将著名人物面孔分 4 个阶段: 1970 年代、1980 年代、1990—1994 年、1995—1996 年。右 TLE 可识别全部的 72%, 左 TLE 为 83%, 对照为 84%。1970 年代及 1980 年代三组识别相似, 均少于 1990 年代。对 1995-1996 的著名人物右侧识别少于左侧 ($P<0.05$)。右 TLE 对正确认识著名面孔的有关信息量为 60% 少于左 TLE (80%) 及对照组 (86%) ($P<0.001$)。

在 4 个阶段自发性命名左 TLE 40%, 右 TLE 50%, 对照组 80% ($P<0.01$)。三组在提醒后均有改善分别为 67%、71%、92% ($P<0.005$)。三组在认知 1970 年代, 1980 年代著名人物面孔均高于 1990 年代 ($P<0.01$)。

左右 TLE 对认知及确认著名人物有不同的损害: 左 TLE 在认知及确认方面与对照组相似, 仅命名著名人物受损; 右 TLE 全面受损。

6 颞叶癫痫认知和命名障碍的电生理

6.1 皮质电图

广谱 gamma 频段 (60 ~ 120 Hz) 分辨力可达毫米及毫秒, 可时空分析颞叶认知及命名障碍的区域, 分析 49 例 TLE 视听命名在梭状回中部、顶间

沟及额下回^[30]。

6.2 皮质电刺激

研究颞叶命名尤其是 TLE 的命名缺欠皮质直接电刺激是金标准^[43]。但电刺激是非生理性的,短暂而有限的空间分部,并且因电流强度不同可影响其他脑区或因强度过低而遗漏有意义的脑区^[5]。

6.2.1 颞底电刺激 Lüders 等(1991)^[7]称高强度刺激颞底出现明显失读,书写不能(agraphia)失算,不能命名,不能将声音或形象(字母,词义,句子及数目)转换为语言。改变刺激强度明显改变异常的类型:低强度刺激可以读但速度慢,有字母错语(lexical paraphasia)可以拼单词但常有错误,有完全性命名不能。电刺激证明颞叶语言区在颞极后 10~90 mm,包括梭状回、颞下回和海马旁回^[10],刺激该区有自动语言及串行阅读^[33]。听命名在颞极后 2 cm,视命名在颞极后 1.5 cm^[14]。

6.2.2 BTLA 电刺激 刺激 BTLA 3/4 的部位出现直视命名、理解和阅读受损^[5, 40],及命名不能^[18]。

6.2.3 梭状回电刺激 刺激梭状回在 2×2 cm 范围内命名困难最常见^[33],包括直视命名、图画命名及听命名^[17]。但保留重复句子的功能^[30, 38],并有阅读中断^[39]。刺激颞极后 BTLA30~70 mm 言语停止^[30]。但因电极形状及电流强度不同结果不一致,刺激的 20%、70% 或 85% 言语中止^[6]。

6.2.4 颞上回电刺激 刺激颞上回至侧裂颞顶结合部视、听命名受损,保留重复句子功能^[30, 54]。

6.2.5 颞下回电刺激 视、听命名均受损^[30, 53],听命名受损大于视命名^[53]。

6.2.6 颞内侧电刺激 损害视、听命名两者^[43]。

6.2.7 海马旁回电刺激 均有语言停止^[6]。

6.2.8 通过 SEEG 电刺激颞叶皮质 Ulvin 等(2017)^[40]对 23 例药物难治性部分性发作,于腹侧颞叶放置 SEEG,共 290 个刺激点。在 21 例 83 个阳性命名点中 19 例 77 个点在左侧,2 例 6 个点在右侧。83 个点中 75 个点(90.4%)出现完全命名困难,8 个点(9.5%)错语。刺激左颞底(梭状回、海马旁回、枕颞沟、颞下回)命名困难,刺激右侧相似区也有类似结果。刺激左半球的阳性点:梭状回 47.5%、海马旁回 20.7%、枕颞沟 31.8%、颞下回 23.1%,总计 31.3%;右侧依次为 5.9%、17.6%、25%、16.7%,总计 13.6%。左侧多于右。8 例双侧刺激阳性命名障碍仅在一侧(左 7、右 1)。

Hamberger 等(2001)^[29]报道 20 例左 TLE 均为右利手电刺激左颞:颞叶外侧前 1/3(颞极后 ≤ 4 cm)听命名受损,后 2/3 视听命名均受损。双颞

下回后部仅视命名受损。

7 颞叶癫痫认知和命名障碍的影像学

神经影像学进展可无创的研究大脑功能和结构之间的复杂关系^[39]。

7.1 功能磁共振成像(fMRI)

可明确定位语言功能的脑区^[20]。

7.1.1 命名 Trimmel 等(2021)^[60]报道 72 例成人 TLE(左侧 41 例)及 36 例对照组。图形命名激活梭状回后部,听命名激活外侧颞叶皮质后部(颞上、中回)及额下回和运动前区。Bonell 等(2012)^[9]报道 44 例 TLE(左侧 24 例)命名时激活侧裂周围、左颞底、左海马。也有激活双侧颞底的报道^[17, 40],以及激活 BA38、44、45 区^[23]。Trimmel 等(2018)^[36]报道 59 例 TLE(左 35)及 32 例对照。听命名 TLE(左及右)均在颞下回后部激活,尚激活左丘脑、辅助运动区;视命名激活左梭状回,图画命名除梭状回外还激活双侧前及后颞、双侧前中央区下部及对侧枕叶。

7.1.2 词汇、词义 激活颞叶外侧^[10],或前颞^[46]。句子理解激活颞叶外侧皮质或内侧颞叶结构^[9]。词义处理过程还包括顶叶后下部。额叶背内侧及额下回^[27, 40, 61]。

7.1.3 梭状回 fMRI 证明梭状回功能:注意力、视听感觉、词汇、词义处理及发音^[10, 61]。

7.1.4 功能重组 fMRI 证明左前颞切除后比右前颞切除后和健康人有更多双侧语言,或语言功能再分配至经典语言区以外,4 个月后重组至对侧,重组至同侧海马后部对保留语言功能非常重要。右侧前颞切除则否^[9]。Gaillard 等(2007)^[62]102 例左半球致病区。用 fMRI 确定语言区。健康人左利者有 22%~24% 有不典型语言区,右利者仅为 4%~6%。102 例中 MRI 无异常者 23/72(31.9%)为左侧语言优势,13/30(43.3%)为右侧语言优势;MRI 有内侧颞叶硬化者分别为 23/72(31.9%)及 6/30(20%),有其他病变者分别为 24/72(33.3%)及 4/30(13.3%)。右利手者有不典型语言区者:MRI 无异常为 8/27(30%),内侧颞叶硬化 6/27(22%),其他病变 3/20(12%)。fMRI 可以评价语言功能重组。

7.2 正电子分布图(PET)

视听刺激激活腹侧颞叶皮质^[30]。左侧更明显^[43]。

7.3 弥散张量成像(DTI)

左 TLE 钩束弥散性增加与听记忆有关,右钩束

弥散性增加 FA 减少与视记忆有关。在 TLA 钩束、弓状束、海马旁白质束及下额枕束以及穹隆均与言语相关^[26]。

7.4 磁共振谱 (¹H-magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)

海马代谢与视命名相关,与听命名无关^[36]。

7.5 以像素为基础的病变症状分布图 (VBLSM)

可证明特殊脑区的认知过程^[10]。Reindl 等 (2023)^[10] 分析 121 例 VBLSM 发现左 TLE BNT 评分明显下降,5 岁以后起病者术后 6 个月 BNT 下降 10.8%~14.4%,梭状回手术者下降 12.1%~18.4%。

8 外科治疗颞叶癫痫认知及语言预后的预测因素

8.1 患者特点

8.1.1 起病年龄 起病年龄尤其是>5 岁,左侧前颞切除预后差^[10, 18, 27, 37, 49, 63, 64],或≥12 岁起病预后差^[65]。起病年龄早预后好^[66]。

8.1.2 获得 (学习) 词字年龄 为有力的预测因素^[37],获得词字年龄晚预后差^[65]。

8.1.3 语言优势侧 左侧语言优势做左前颞切除或离断预后差^[18, 49, 63]。

8.1.4 命名评分 术前命名语言评分高术后明显下降^[10, 18, 21, 27, 64]。

8.1.5 颞叶有否病理性异常 海马及颞叶内侧无硬化或其他病理性异常预后差^[18, 21, 37]。

8.1.6 外科治疗年龄 外科治疗时年龄大预后差^[10, 21, 27]。

8.1.7 外科切除部位 语言优势侧 (多为左侧) 前颞切除预后差^[18, 28]。颞叶大面积切除预后差^[21]。切除颞叶语言相关部位数目多预后差^[67]。

8.2 皮质电刺激分布图

可预测预后及术后保留命名功能^[21, 43],切除范围距电刺激证实的命名区>2 cm 或>1 cm,术后可无命名功能下降^[21]。

8.3 神经影像学

fMRI 可预测语言优势侧^[21],并为金标准^[2, 21]。其敏感性为 100%,阳性预测值 60%~81%^[21]。fMRI 可预测左 TLE 术后语言功能,如在右侧激活额中回语言功能预后好^[9]。fMRI 侧向性指数 (laterality index) 与语言预后密切相关,预测语言功能下降的敏感性为 100%、特异性 73%,阳性预测值 81%,高于 wada 试验的 92%、43% 及 67%^[27]。左 TLE 术前 IFoF 及 ILF FA 高,术后命名功能下降轻^[45]。

9 颞叶癫痫外科治疗认知和语言的预后

外科治疗 TLE 58% 可控制发作,药物仅 8%^[15]。前颞切除使药物难治性 TLE 80% 缓解一年,但要防止认知、命名、找词困难,尤其是左 TLE^[34]。

9.1 颞叶切除

大范围切除使认知功能受损^[67]。较少切除新皮质可保留命名,平均切除至颞极后 46,1 mm 命名下降^[14]。优势侧颞叶切除有语言、记忆、命名、找词和理解等多种障碍^[33]。

Binder 等 (2020)^[18] 59 例左颞切除,术后命名评分下降 15%。Mhanna 等 (2024)^[12] 49 例左 TLE,术后命名评分平均下降 6.04% (与术前比 $P=0.002$),37% 下降≥10%,14% 下降≥20%,12% 下降>30%。36 例右 TLE,64% 术后命名有改善。平均提高 4.26% ($P=0.015$)。

9.2 标准前颞切除

包括颞中下回、梭状回及内侧结构^[29],颞极后 4~4.5 cm^[21, 60]。

9.2.1 语言优势侧前颞切除 主要为命名功能下降^[21, 46, 63, 64],1/3^[10] 或 20%~60% 术后命名功能下降^[37, 45, 68]。Binder 等 (2020)^[18] 59 例左侧语言优势术后 7 个月命名评分平均下降 17%。无命名下降者与左侧残留后部海马功能有关^[62]。此外还有语言记忆力下降^[36, 38, 42],患者的 10%~16%^[24] 或 44%^[68];词字重现缺欠^[43],著名人物及特殊事物命名缺欠^[38] 及 11% 有认知功能下降^[10]。找词困难及直视命名障碍可持续数周至 6~12 个月^[62]。

9.2.2 非语言优势侧前颞切除 区分熟悉面孔及记住新面孔以及识别著名人物有困难^[38]。

Ives-Deliperi 等^[37] 总结 21 篇文献,术后随访 6~12 月,19 篇视命名下降,优势侧更明显,听命名无变化。仅 1 篇报道 24% 患者听命名下降。非优势侧有概念认证功能下降。

9.3 选择性海马杏仁核切除

视命名下降,听命名不受损^[4]。

9.4 BTLA 切除

切除颞极后<3 cm 无命名缺欠,越向后命名缺欠风险越大,>6 cm 命名缺欠明显增加且很难恢复^[17]。命名缺欠常为一过性,多在 1 个月内恢复,因 BTLA 相似于运动前区或辅助运动区,为非初级功能区^[5]。

9.5 激光切除

如 MRI 指导下立体定向激光杏仁核海马切除及激光热灼切除 (laser interstitial thermal ablation)

认知损害很少,特别是优势侧^[18, 30, 53]。

10 讨论

颞叶癫痫是最常见的限局性癫痫,其发作时和发作间的临床表现已广为人知。在国内多认为有记忆力障碍。上世纪90年代开始国外研究发现并非简单的记忆力障碍,而是认知、语言、命名、面孔认识等诸多方面的功能异常。所以研究均为西方表音文字(拼音文字)。全球唯一通用的表义文字为中文汉字,日本即有表义文字又有表音文字(即平假名和片假名)。这两种文字在大脑的处理过程应不相同,对此国内虽有少数研究^[11, 69]。但均未涉及临床状态下有何特点。本文详细介绍国外应用新的影像技术及统计学和心理学测试研究的结果。希望国内学者关注并深入研究中文表义文字在颞叶癫痫中的受损表现,应该有别于国外表音文字的结果。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Hadidane S, Lagarde S, Medina-Villalon S, *et al.* Basal temporal lobe epilepsy: SEEG electroclinical characteristics. *Epilepsy Research*, 2023, 191: 107090.
- Kaestner E, Balachandru AR, Bahrami N, *et al.* The white matter connectome as an individualized biomarker of language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neuro Image: Clinical* 2020, 25: 102125.
- Trimmel K, van Graan AL, Caciagli L, *et al.* Left temporal lobe language network connectivity in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2018, 141(8): 2406-2418.
- Hamberger MJ. Object naming in epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 46: 27-33.
- Kruss GL, Fisher R, Plate C, *et al.* Cognitive effect of resecting basal temporal language areas. *Epilepsia*, 1996, 37(5): 476-483.
- Schäffer L, Lüders HO, Marris III HH, *et al.* Anatomic distribution of cortical language sites in the basal temporal language area in patients with left temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1994, 35(3): 525-528.
- Lüders HO, Lesser RP, Hahn J, *et al.* Basal temporal language area. *Brain*, 1991, 114: 743-754.
- Powell HWR, Parker GJM, Alexander DC, *et al.* Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 2007, 36: 209-321.
- Bonell SB, Thompson PJ, Yogarajch M, *et al.* Imaging language network before and after anterior temporal lobe resection: results of a longitudinal fMRI study. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 639-650.
- Reindl C, Allgäuer AL, Kleiser BA, *et al.* Resection of dominant fusiform gyrus in associated with decline of naming function when temporal lobe epilepsy manifests after age of five: a voxel-based lesion-symptom mapping study. *NeuroImage: Clinical*, 2023, 35: 103129.
- Wu X, Wang WW, Latency of P3 in semantic categorization of Chinese characters. Preliminary report. *Clin EEG*, 1993, 24(3): 31-36.
- Mhanna A, Bruss J, Griffis C, *et al.* Lesion and lesion network localization of dysnomia after epilepsy surgery. *Brain*, 2025, 148(3): 776-787.
- Trebuchan A, Lambert I, Guisjano B, *et al.* The different pattern of seizure-induced in temporal lobe epilepsies. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 78: 256-264.
- Schwarz M, Pauli E, Stefan H. Model based prognosis of postoperative object naming in left temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2005, 14: 562-568.
- Helmstaeder C. Cognitive outcome of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*, 2011, 15(3): 221-239.
- Piai V, Eikelboom D. Brain areas critical for picture naming: a systematic review and meta-analysis of lesion-symptom mapping studies. *Neurobiology of Language*, 2023, 4(2): 280-296.
- Synder KM, Forseth KJ, Donos C, *et al.* Critical role of the ventral temporal lobe in naming. *Epilepsia*, 2023, 64(5): 1200-1213.
- Binder JR, Tong JQ, Pillay SB, *et al.* Temporal lobe regions essential for preserved picture naming after temporal epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2020, 61(9): 1919-1948.
- Drane DL, Ojemann GA, Aylward E, *et al.* Category-specific naming and recognition deficits in temporal lobe epilepsy surgical patients. *Neuropsychologia*, 2008, 46(5): 1243-1255.
- Bonell SB, Powell R, Thompson PJ, *et al.* Hippocampal activation correlate with visual confrontation naming: fMRI finding in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2011, 95: 246-254.
- Davies KG, Bell BD, Buch AJ, *et al.* Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia*, 1998, 39(4): 407-419.
- Schefft BK, Testa SM, Dulay MF, *et al.* Preoperative assessment of confrontation naming ability and interictal paraphasia production in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2003, 41: 161-168.
- Deleon J, Gottesman RE, Kleinman J, *et al.* Neurol regions essential for distinct cognitive processes underlying picture naming. *Brain*, 2007, 130: 1408-1422.
- Stroup E, Langfit J, Herg H, *et al.* Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology* 2003, 60: 1286-1273.
- Elimore TM, Beauchamp MS, Breler JL, *et al.* Temporal lobe white matter asymmetry and language laterality in epilepsy patients. *Neuroimage*, 2010, 49(3): 2031.
- McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler DJ, *et al.* Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2008, 71: 1869-1876.
- Gros WL, Helfond AI, Swanson SJ, *et al.* Prediction of naming outcome with fMRI language lateralization in left temporal epilepsy surgery. *Neurology*, 2022, 98: e2337-e2346.
- Sawrie SM, Martin RC, Gilliam FG, *et al.* Visual confrontation naming and hippocampal function, A neural network study using quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy. *Brain*, 2000, 123: 770-780.
- Hamberger MJ, Goodman RR, Perrine K, *et al.* Anatomic



- dissociation of auditory and visual naming in the lateral temporal cortex. *Neurology*, 2001, 56: 56-61.
- 30 Forseth KJ, Kadipasaoglu CM, Conner CR, *et al.* A lexical semantic hub for heteromodal naming in middle fusiform gyrus. *Brain*, 2018, 141: 2112-2126.
- 31 Nobre AC, Allison T, McCanthy G. Word recognition in the human inferior temporal lobe. *Nature*, 1994, 372(17): 260-263.
- 32 Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, *et al.* Epileptic activity influences the speech organization in medial activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2003, 126: 2043-2051.
- 33 Burnstine TH, Lasser RP, Harrnsthine TH, Lasser RP, Hart J, *et al.* Characterization of the basal temporal language area in patient with left temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1990, 40: 966-970.
- 34 Palejwala AM, O'conner KP, Milton CK, *et al.* Anatomy and white matter connections of the fusiform gyrus. *Scientific Report*, 2020, 10: 12489.
- 35 Woolnough O, Donos C, Rollo PS, *et al.* Spatio temporal dynamics of orthographic and lexical processing in the ventral visual pathway. *Nat Hum Behav*. 2021, 5(3): 389-398.
- 36 Hambager MJ, Siedel WT, McKhann GM, *et al.* Hippocampal removal affects visual but not auditory naming. *Neurology*, 2010, 74: 1488-1493.
- 37 Ives-Deliperi VE, Buttler JT. Naming outcome of anterior temporal lobectomy in epilepsy: A systematic review of literature. *Epilepsy & Behavior*, 2012, 24: 194-198.
- 38 Glosser G, Salvucci AE, Chiaravalloti ND, *et al.* Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2003, 61: 81-86.
- 39 Manns JR, Hopkins RO, Squire LR. Semantic memory and human hippocampus. *Neuron*, 2003, 38: 127-133.
- 40 Ulvin LB, Jonas J, Brissart H, *et al.* Intracerebral stimulation of left and right ventral temporal cortex during object naming. *Brain and Language*, 2017, 175: 71-76.
- 41 Powell HWR, Guye M, Parker GJM, *et al.* Noninvasive in vivo demonstration of the connection of the human parahippocampal gyrus. *NeuroImage*, 2004, 22: 740-747.
- 42 Fan L, Wang J, Zhang Y, *et al.* Connectivity-based parcellation of the human temporal pole using diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 2014, 24: 3365-3378.
- 43 Fonseca AFD, Guedj E, Alario FX, *et al.* Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2009, 132: 2772-2784.
- 44 Ovalioglu AO, Ovalioglu TC, Canaz G, *et al.* Morphologic variation of the collateral sulcus on the mediobasal region of the temporal lobe: an anatomical study. *World Neurosurg*, 2018, 06:156.
- 45 Kaestner E, Stasenko A, Ben Haim S, *et al.* The importance of basal-temporal white matter to pre- and post-surgical naming ability in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clinical*, 2012, 34: 10963.
- 46 Jung JY, Ralph MAL. Distinct but cooperating brain networks supporting semantic cognition. *Cerebral Cortex*, 2023, 33: 2021-2036.
- 47 Brázdil M, Zakočan J, Kuba R, *et al.* Atypical hemispheric language in left temporal lobe epilepsy as a result of the reorganization of language function. *Epilepsy & Behavior*, 2003, 4: 414-419.
- 48 von Manitz S, Paull E, Stefan H. Perictal speech as function of the age of cerebral damage. In: Stefan H, Andermann F, Chauvel P, *et al.* *Advance in Neurology. Plasticity in epilepsy: dynamic aspect of brain function*. 1999. P183-187.
- 49 Suzuki I, Shimizu H, Iahijima B, *et al.* Aphasia seizure caused by focal epilepsy in the left fusiform gyrus. *Neurology*, 1992, 42: 2207-2210.
- 50 Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, *et al.* Semiology and electrophysiologic correlation in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1590-1599.
- 51 Bzezak P, Guimarães C, Fuentes, *et al.* Episodic and semantic memory in children with mesial temporal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 21: 242-247.
- 52 Benke J, Kuen E, Schwarz M, *et al.* Proper name retrieval in temporal lobe epilepsy: naming of famous faces and landmark. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 27: 371-377.
- 53 Bell BD, Seidenberg M, Mermann BP, *et al.* Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 2003, 55: 29-37.
- 54 Hamberger MJ, Seidel WT. Localization of cortical dysfunction based on auditory and visual naming performance. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009, 15(4): 529-535.
- 55 Seidenberg M, Griffith R, Sabsevitz D, *et al.* Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 2002, 40: 446-456.
- 56 Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neuroscience*, 1997, 17(11): 4703-4311.
- 57 Drane DL, Laring DW, Vaels NL, *et al.* Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 101-113.
- 58 Drane DL, Ojemann JG, Phatak V, *et al.* Famous face identification in temporal lobe epilepsy for a multimodal integration model of semantic memory. *Cortex*, 2013, 49(3): 1648-1667.
- 59 Mehta S, Inoue K, Rudrouf D, *et al.* Segregation of anterior temporal region critical for retrieving names of unique and nonunique entities reflects underlying long-term connectivity. *Cortex*, 2016, 75: 1-19.
- 60 Trimmel K, Cacioglu L, Xias F, *et al.* Impaired naming performance in temporal lobe epilepsy: language fMRI responses are modulated by disease characteristics. *J Neurology*, 2021, 268: 147-160.
- 61 Binder JR, Dosai RH, Graves WW, *et al.* Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 2009, 19(12): 2767-2796.
- 62 Gaillard WD, Berl M, Moore EN. Atypical language in lesional and nonlesional complex partial epilepsy. *Neurology*, 2007, 69: 1761-1771.
- 63 Ruff IM, Swanson SJ, Hammeke TA, *et al.* Predictors of naming decline after dominant temporal lobectomy: age at onset of epilepsy and age of word acquisition. *Epilepsy & Behavior*, 2007, 10: 272-277.
- 64 Davies KG, Risse GL, Gates JR. Naming ability after tailored left temporal resection with extraoperative language mapping: increased risk of decline with later epilepsy onset age. *Epilepsy &*

- Behavior, 2005, 7: 273-278.
- 65 Bell B, Herman B, Seidenberg M, *et al.* Ipsilateral reorganization of language in early-onset left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2002, 3: 158-164.
- 66 Yucus CJ, Tranel D. Preserved proper naming following left anterior temporal lobectomy is associated with early age of seizure onset. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2241-2252.
- 67 Halmstaedter C. Cognitive outcome of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*, 2016, 15(3): 221-239.
- 68 Abdallah C, Brissart H, Colnat-Coulbois S, *et al.* Stereoelectroencephalographic language mapping of the basal temporal cortex predict postoperative naming. *J Neurosurg*, 2021, 135: 1466-1476.
- 69 Jing Q, Zhang H, Peng D. Information processing of Chinese Language. Beijing Normal University Publishing Co. Beijing, 1994.

收稿日期: 2025-11-04 修回日期: 2025-11-24

儿童至成人过渡期癫痫青少年参与健康照护影响因素的范围综述



张楠^{1,2,3,4}, 伍雷雷^{1,2,3,4}, 夏思洁^{1,2,3,4}, 崔瑾^{1,2,3,4}

1. 重庆医科大学附属儿童医院 护理部 (重庆 400014)
2. 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心 (重庆 400014)
3. 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 (重庆 400014)
4. 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室 (重庆 400014)

【摘要】 旨在对癫痫青少年参与过渡期照护研究现状及相关影响因素进行范围综述, 为未来研究和临床实践提供参考。以 JBI 范围综述指南的方法学为指导, 系统检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库中的相关研究, 检索时限为建库至 2025 年 7 月 20 日, 并对纳入文献进行汇总分析。最终纳入 13 篇文献, 梳理了 18 个影响癫痫青少年参与健康照护的相关因素, 影响因素可归纳为 5 个主题, 分别是内在个体因素、疾病相关因素、心理认知因素、家庭系统因素、社会支持因素。癫痫青少年参与过渡期照护影响因素多样。未来在相关影响因素的指导下, 需深入挖掘癫痫青少年参与过渡期照护的个体特征及需求, 为其提供个性化过渡期健康照护服务, 提升癫痫青少年参与过渡期照护与疾病管理能力。

【关键词】 癫痫; 参与健康照护; 儿童至成人过渡期; 影响因素; 范围综述

Factors influencing the participation of adolescents with epilepsy in health care transition from childhood to adulthood: a scoping review

ZHANG Nan^{1,2,3,4}, WU Leilei^{1,2,3,4}, XIA Sijie^{1,2,3,4}, CUI Cui^{1,2,3,4}

1. Department of Nursing, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China
2. National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Chongqing 400014, China
3. Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China
4. Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing 400014, China

Corresponding author: CUI Cui, Email: cuicui17@126.com

【Abstract】 To conduct a comprehensive review of the current research status and related influencing factors of adolescents with epilepsy participating in transitional care, providing references for future research and clinical practice. Guided by the methodology of the JBI scope review Guidelines, relevant studies in PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang Database, VIP Database, and Chinese Biomedical Literature Database were systematically retrieved. The search period was from the establishment of the database to July 20, 2025, and the included literature was summarized and analyzed. 13 literatures were included, and 18 related factors influencing the participation of adolescents with epilepsy in health care were sorted out. The influencing factors can be summarized into five themes, namely internal individual factors, disease-related factors, psychological and cognitive factors, family system factors, and social support factors. The influencing factors for adolescents with epilepsy to participate in transitional care are diverse. In the future, under the guidance of relevant influencing factors, it is necessary to deeply explore the individual characteristics and needs of adolescents with epilepsy participating in transitional care, provide them with personalized transitional health care services, and enhance their ability to participate in transitional care and disease management.

【Key words】 Epilepsy; Participation in health care; Transition from childhood to adulthood; Influencing factors; Scoping review

DOI: 10.7507/2096-0247.202512004

基金项目: 重庆市教委科学技术研究项目 (KJZD-M202400404)

通信作者: 崔瑾, Email: cuicui17@126.com



癫痫是全球青少年和年轻成年人最常见的慢性神经系统疾病,大约有 50% 的患者的治疗和发作伴随至其成年^[1]。1990~2019 年,中国 20 岁以下儿童青少年癫痫发病率从 24.59/10 万上升至 36.64/10 万,患病率从 181.14/10 万上升至 230.99/10 万^[2]。全球青少年癫痫患者超 1000 万,癫痫病因复杂、临床表现多样,易引发睡眠障碍、情绪障碍等共患病^[3]。世界卫生组织将青少年定义为进入青春期的儿童,年龄为 10~19 岁^[4],此期为儿童生理、心理、社会等向成人过渡的关键时期^[5]。据统计,全球约有 18 亿慢性病青少年,对家庭和社会造成了极大的经济负担^[6]。慢性病儿童至成人的医疗过渡过程不仅包括医疗系统的转移,更强调青少年承担更多的自我照护责任^[7]。参与健康照护指患者参与自身疾病诊疗的各种照护性活动的行为,包括一系列决策性行为、照护性行为和诉求性行为^[8,9]。癫痫青少年参与过渡期照护能力提升能促进其认知、行为水平的发展,是实现癫痫有效管理的重要环节,也是减少惊厥复发和合并症的重要原因^[10,11]。尽管癫痫青少年参与健康照护研究有所增加,但尚缺乏对儿童至成人过渡期癫痫青少年参与健康照护相关影响因素的系统梳理。因此,本研究以 JBI 范围综述指南^[12]为方法学框架,系统分析和整合国内外相关研究中影响癫痫青少年参与过渡期照护的因素,为未来相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 明确研究问题

根据 PCC 原则^[13]拟定研究问题:①癫痫青少年参与过渡期照护的研究现状如何?②癫痫青少年参与过渡期照护的影响因素有哪些?

1.2 文献检索策略

以主题词和自由词结合的方式,系统检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库。同时,对 Google Scholar、ProQuest Dissertations and Theses 进行检索,以补充灰色文献资源。检索时限为建库至 2025 年 7 月 20 日。英文检索词包括“child*/adolescen*/teen*/pediatric*/paediatric*/youth*”“epilep*/seizure*/convulsion*”“participation/patient participation/patient involvement/patient engagement”“health care/self-care/self-management/self-administration/self-monitoring/disease management”。中文检索词包括“儿童/青少年”“癫痫”“参与/患者参与/病人参与”“健

康照护/自我管理/自我护理/自我照护/自我保健/自我照顾”。中文数据库以中国知网为例,检索式为 SU=(‘儿童’+‘青少年’) AND SU=(‘癫痫’) AND SU=(‘参与’+‘患者参与’+‘病人参与’) AND SU=(‘健康照护’+‘自我管理’+‘自我护理’+‘自我照护’+‘自我保健’+‘自我照顾’)。英文数据库以 PubMed 为例,检索策略见表 1。

1.3 文献纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①研究对象为癫痫青少年(10~19 岁)或包含癫痫青少年;②研究内容涉及癫痫青少年参与过渡期照护及相关影响因素;③研究类型为原始研究,包括量性研究(干预性、横断面和纵向研究)、质性研究、混合性研究。④符合上述要求的灰色文献若能提供足够的方法学细节和研究结果,可纳入。

1.3.2 排除标准 ①重复发表的文献;②无法获取全文的文献;③非中英文文献;④综述、系统评价等二次研究。

1.4 文献筛选与资料提取

将文献导入 NoteExpress 文献管理软件,去除重复文献后,由 2 名经过循证医学培训的研究者根据纳入及排除标准独立筛选文献。研究者阅读文题和摘要初筛,判断文献是否符合纳入标准;研究者需要阅读全文复筛,确认文献的适用性。若遇到分歧,将由第 3 名研究者进行判定,以确保文献筛选的准确性与一致性。由 2 名研究者运用主题分析法独立提取资料,并进行交叉核对、汇总分析,构建影响因素的主题框架。如果存在分歧,则由第 3 名研究者进行判定。提取的内容涵盖作者、发表年份、国家、研究类型、样本量、研究对象年龄、影响因素、测量及评估维度。最后,以表格形式对提取的资料进行系统呈现,整合影响因素。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索到 1 664 篇文献,经过文献的初筛和复筛,最终纳入 13 篇文献^[14-26]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 13 篇文献中,英文文献有 10 篇^[14-17, 20, 22-26],中文文献有 3 篇^[18, 19, 21]。纳入的 13 篇文献的基本特征见表 2。

2.3 癫痫青少年参与过渡期照护的研究现状

癫痫青少年参与过渡期照护的相关研究主要关注癫痫青少年的自我效能^[14-17, 19, 26]、疾病认知与态度^[14, 16, 17, 22]、参与健康照护^[17-19, 22, 24]、过渡准备评

表 1 PubMed 检索策略

步骤	检索式
#1	“child*” [Title/Abstract] OR “adolescen*” [Title/Abstract] OR “teen*” [Title/Abstract] OR “pediatric*” [Title/Abstract] OR “paediatric*” [Title/Abstract] OR “youth*” [Title/Abstract] OR “Child” [MeSH Terms] OR “Adolescent” [MeSH Terms] OR “Pediatrics” [MeSH Terms]
#2	“epilep*” [Title/Abstract] OR “seizure*” [Title/Abstract] OR “convulsion*” [Title/Abstract] OR “Epilepsy” [MeSH Terms] OR “Seizures” [MeSH Terms]
#3	“participat*” [Title/Abstract] OR “patient participation” [Title/Abstract] OR “patient involvement” [Title/Abstract] OR “patient engagement” [Title/Abstract] OR “Patient Participation” [MeSH Terms]
#4	“self-care” [Title/Abstract] OR “self-management” [Title/Abstract] OR “self-monitoring” [Title/Abstract] OR “disease management” [Title/Abstract] OR “Self-Care” [MeSH Terms] OR “Self-Management” [MeSH Terms] OR “Disease Management” [MeSH Terms]
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

估^[23, 25, 26]等。从研究类型来看,横断面研究 7 篇^[15, 17, 19, 21, 22, 25, 26],质性研究 2 篇^[18, 20],随机对照试验 2 篇^[16, 24],混合性研究 1 篇^[23],干预性研究 1 篇^[14];从地区分布来看,中国 6 篇^[17-19, 21-23],美国 4 篇^[14, 15, 20, 26],土耳其 2 篇^[16, 24],加拿大 1 篇^[25];从研究对象的年龄分布来看,年龄跨度为 7~21 岁,主要集中于 12~18 岁^[17-19, 22-24]。现有研究局限主要包括研究样本量小,来源单一,限制研究结果的普遍性和可推广性^[14-16, 20, 21, 24, 26];研究多为横断面研究,仅在单一时间点收集数据,难以观察变量随时间的变化情况,无法确定因果关系,对影响因素的深入理解存在局限^[15, 17, 19, 22, 25, 26];研究使用的评估工具并非完全适用于癫痫青少年^[15, 23]等。陈文劲等^[19]调查了 428 例癫痫青少年参与健康照护的意向,研究发现癫痫青少年参与健康照护意向处于中等水平。陈迎新等^[21]调查了 210 例癫痫青少年参与治疗决策意愿的现状,研究发现有主动决策意愿的青少年只有 18.1%,被动决策意愿者 44.8%,共享决策意愿者 37.1%。

2.4 癫痫青少年参与过渡期照护的影响因素

2.4.1 内在个体因素

个体的特征、行为、态度、动机等对其表现产生影响的内部因素^[27]。①性别:1 篇文献^[17]指出女性患者的健康照护参与行为总评分显著高于男性,并且女性患者在信息交互(如主动提问、获取疾病知识)和医疗决策参与(如表达治疗偏好)等维度的得分更高。②年龄:5 篇文献^[17, 19, 23, 25, 26]指出年龄增长与参与健康照护能力呈显著正相关。其中,陈文劲等^[19]和 Lang 等^[26]研究发现年龄与癫痫青少年参与过渡期照护能力显著相关。Cui 等^[23]通过混合性研究发现 15~18 岁组癫痫青少年的自我管理得分高于 12~14 岁组,其定性研究结果显示高年龄段青少年更擅长信息整

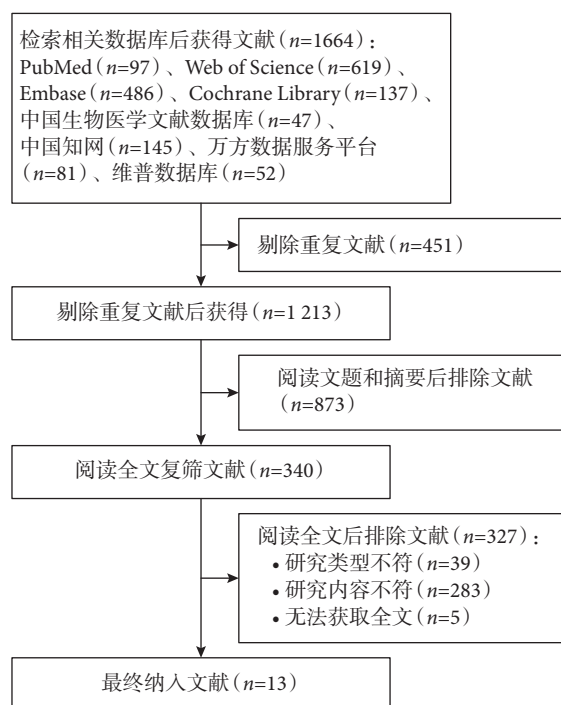


图 1 文献筛选流程图

合、主动与医生沟通。③既往经历:1 篇文献^[18]提示“逆境经历”作为个人因素显著影响癫痫青少年参与过渡期照护行为意向。

2.4.2 疾病相关因素

包括与疾病本身及治疗相关的各种因素,在癫痫青少年的健康照护参与行为中起着重要作用。①癫痫类型:2 篇文献^[19, 22]提示癫痫发作类型会影响癫痫青少年参与健康照护意向和行为。其中,陈文劲等^[19]发现混合性发作的青少年参与健康照护意向得分高于全面性发作的青少年。②癫痫疾病严重程度:3 篇文献^[14, 17, 26]指出癫痫疾病严重程度通过降低自我效能或增加照护者过度保护,间接抑制青少年健康照护的参与度。③癫痫病程:3 篇文献^[17, 19, 22]提示癫痫病程是青少

表 2 纳入文献的基本特征 (n=13)

纳入文献	发表年份	国家	研究类型	样本量	年龄	影响因素	测量及评估维度
Wagner等 ^[14]	2010	美国	干预性研究	9	10 ~ 15	③⑦⑫⑬	心理状态、自我效能、疾病认知与态度
Carbone等 ^[15]	2013	美国	横断面研究	88	12 ~ 17	④⑬⑭⑯⑰	药物自我管理、自我效能
Turan等 ^[16]	2018	土耳其	随机对照试验	92	7 ~ 18	⑫⑬⑭⑮⑯	疾病认知、自我效能、生活质量
Cui等 ^[17]	2020	中国	横断面研究	1238	12 ~ 18	①②④⑦⑧⑨⑫⑬⑭⑮	参与健康照护行为、自我效能、疾病应对
崔瑾等 ^[18]	2021	中国	质性研究	14	12 ~ 18	④⑩⑪⑫⑬⑮⑯⑰	参与健康照护意向及行为
陈文劲等 ^[19]	2021	中国	横断面研究	428	12 ~ 18	②④⑥⑧⑨⑫⑬⑭⑮⑯⑰	参与健康照护意向、自我效能、社会支持
Samanta等 ^[20]	2022	美国	质性研究	11	7 ~ 17	⑬⑭⑮⑯	疾病信息、治疗及生活方式管理
陈迎新等 ^[21]	2022	中国	横断面研究	210	13 ~ 19	⑤⑪⑫⑬⑮⑯⑰	参与治疗决策、社会支持
Cui等 ^[22]	2022	中国	横断面研究	1238	12 ~ 18	③⑤⑥⑧⑬⑮⑰	疾病应对、过渡期自我照顾、家庭弹性水平
Cui等 ^[23]	2023	中国	混合性研究	654/17	12 ~ 18	②④⑨⑬⑮⑰	过渡准备评估、社会支持、自我管理行为
Sezer等 ^[24]	2024	土耳其	随机对照试验	36	12 ~ 18	⑬⑭⑯	自我管理教育、过渡期照护
Healy等 ^[25]	2025	加拿大	横断面研究	231	14 ~ 18	②④⑮⑯⑰	心理状态、生活质量、过渡准备评估
Lang等 ^[26]	2025	美国	横断面研究	103	14 ~ 21	②⑦⑫⑬⑮	过渡准备评估、生活质量、心理状态、药物自我管理、自我效能

注：① 性别；② 年龄；③ 家庭居住地；④ 家庭结构；⑤ 家庭收入情况；⑥ 癫痫类型；⑦ 癫痫疾病严重程度；⑧ 癫痫病程；⑨ 共患病情况；⑩ 既往经历；⑪ 性格特征；⑫ 自我效能感；⑬ 家庭支持情况；⑭ 医患关系；⑮ 社会支持；⑯ 疾病相关知识水平；⑰ 疾病认知能力；⑱ 抗癫痫发作药物使用情况

年参与健康照护水平提升的独立促进因素，病程长的青少年健康照护参与意愿和能力高于短病程青少年。其中，Cui 等^[17]控制性别、年龄等变量后，发现病程>5 年的青少年参与健康照护行为得分高于病程<2 年者。陈文劲等^[19]发现病程≥5 年的青少年参与健康照护意向得分显著增加。④ 共患病情况：3 篇文献^[17, 19, 23]提示共患病数量影响青少年参与健康照护意向及行为。Cui 等^[17]发现共患病数量越多，青少年健康照护参与度越低，共患病数量≥3 种与总参与得分呈负相关。然而，陈文劲等^[19]发现共患病种类≥3 种者的参与健康照护意向更高，与 Cui 等^[17]结论相反。⑤ 抗癫痫发作药物使用情况：1 篇文献^[23]提示不同类型抗癫痫发作药物的使用可能影响癫痫青少年参与健康照护。

2.4.3 心理认知因素 心理认知因素对健康照护参与行为具有驱动与调节作用^[28]。① 性格特征：2 篇文献^[18, 21]提示性格特征是癫痫青少年是否愿意参与健康照护的独立预测因素，外向型性格通过增强社会支持、自我效能和信息获取能力，促进其参与健

康照护。② 自我效能感：7 篇文献^[14, 16-19, 21, 26]提示自我效能感对青少年参与健康照护起促进作用。Wagner^[14]和 Turan 等^[16]发现自我效能感通过提升青少年的疾病管理能力促进其参与健康照护。③ 疾病相关知识水平：8 篇文献^[15, 16, 18-21, 24, 25]提示癫痫青少年的疾病相关知识水平是其参与健康照护的驱动因素。Carbone 等^[15]发现疾病相关知识水平越高的青少年更可能主动参与用药管理。④ 疾病认知能力：6 篇文献^[15, 18, 19, 21, 22, 25]提示癫痫青少年认知水平越高，参与健康照护的意愿和能力越强。其中，崔瑾等^[18]发现疾病认知不足是阻碍癫痫青少年参与健康照护的核心障碍之一。

2.4.4 家庭系统因素 家庭系统因素是癫痫青少年参与健康照护的重要外部环境。① 家庭居住地：2 篇文献^[14, 22]提示居住地偏远可能影响癫痫青少年参与过渡期照护。② 家庭结构：5 篇文献^[15, 17-19, 23]提示家庭结构会影响青少年参与健康照护。Cui 等^[17]发现核心家庭（父母双方、孩子）的癫痫青少年的健康照护参与度显著高于主干家庭（外/祖父母、父

母、孩子)和流动家庭(长期由夫妻一方或祖父母、外祖父母代养孩子的家庭)的青少年。然而,陈文劲等^[19]发现流动家庭的癫痫青少年参与健康照护的意向反而更高。③家庭收入情况:2篇文献^[21, 22]指出高收入家庭的青少年参与健康照护意愿和能力优于低收入家庭。其中,陈迎新等^[21]发现高收入家庭的青少年更倾向主动决策。④家庭支持:10篇文献^[14-22, 24]提示家庭支持影响癫痫青少年参与健康照护的意愿及能力。崔瑾等^[18]发现照顾者对癫痫知识掌握不足会导致青少年无法获得有效的信息支持。陈文劲等^[19]研究者发现家庭支持与癫痫青少年的健康照护参与意愿呈正相关。

2.4.5 社会支持因素 社会支持因素是影响癫痫青少年参与过渡期照护的重要外部因素。①医患关系:9篇文献^[15-17, 19, 20, 23-26]提示医患关系、医患沟通质量会影响癫痫青少年参与健康照护的意愿。Samanta等^[20]研究提示部分癫痫青少年由于未能与医护人员建立信任感,间接阻碍其参与疾病管理。②社会支持:10篇文献^[16-23, 25, 26]提示社会支持影响癫痫青少年参与过渡期照护的意向及能力。Healy等^[25]研究提示同伴支持可减轻青少年的焦虑/抑郁症状,提升其治疗依从性。陈文劲等^[19]研究发现社会支持总分可以正向预测青少年参与健康照护的意向。Samanta等^[20]发现缺乏社会支持团体,可能阻碍癫痫青少年参与过渡期照护。

3 讨论

3.1 癫痫青少年参与过渡期照护部分影响因素存在争议,需进一步探究

Cui等^[17]指出共患病数量越多,癫痫青少年的健康照护参与度越低,这提示多种共患病的青少年可能面临更加复杂的健康问题和治疗方案,从而降低其健康照护参与度。此外,Cui等^[23]在混合性研究中进一步发现,特定的共患病类型,如神经发育障碍和精神障碍,与癫痫青少年的自我管理总分呈负相关。然而,陈文劲等^[19]发现共患病种类达到或超过3种的青少年参与健康照护意向反而更高。这一看似矛盾的发现可能提示癫痫青少年参与过渡期照护意向及行为受多种复杂及潜在因素的影响。例如,这些青少年可能因为自身复杂的健康状况而更加意识到参与健康照护的重要性,从而产生更高的参与意向,或他们在家庭和社会环境中得到了更多的支持和鼓励,增强了参与的意愿。此外,家庭结构对癫痫青少年参与健康照护的影响同样存在争议。Cui等^[17]的研究指出核心家庭的青少年

健康照护参与度显著高于主干家庭和流动家庭的青少年。可能与核心家庭具备更稳定的家庭关系和更充足的经济资源,能够为青少年提供更好的照顾和支持相关。陈文劲等^[19]研究却得出了相反的结论,即流动家庭青少年参与健康照护意向更高。这可能是流动家庭的青少年由于长期与父母分离,不得不提前承担起一定的自我管理责任,从而培养了更强的独立性和参与意识。然而,这种参与意向是否能够转化为实际的健康照护行为,以及能否保持长期稳定,还需要进一步的研究来验证。未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,纳入不同地区、不同家庭结构、不同病情严重程度的癫痫青少年,以提高研究结果的代表性和可靠性,从而更准确地评估共患病情况和家庭结构等因素对癫痫青少年健康照护参与的影响,深入探究这些影响因素的内在机制,为提高癫痫青少年的健康照护参与度和自我管理能力提供更有力的理论支持和实践指导。

3.2 重点关注家庭、医护及社会支持多元互动对癫痫青少年参与过渡期照护韧性支持网络构建的影响路径

本研究发现家庭支持情况、医患关系、社会支持是影响癫痫青少年参与过渡期照护的前三位因素。其中,家庭是癫痫青少年最直接、最持续的支持来源。崔瑾等^[29]指出成功过渡往往涉及个体与家庭之间的相互作用,如何平衡家庭支持和个人独立发展需求是护理人员进行过渡期家庭干预的重点。Eaton等^[30]发现家庭照护者疾病管理权力下放的多少与青少年自我管理能力水平呈正相关。此外,有研究发现良好的社会支持可预测青少年具备更高的自我管理行为水平^[17]。可见,医疗过渡服务的优化需要家庭、医疗机构和社会的多方协作,可以通过建立家庭支持、医疗指导和社会支持的多层级协作机制,为癫痫青少年提供全面、有效的社会支持系统。现有医疗过渡服务多以医护人员为中心,忽视癫痫青少年在信息获取、情感交流和决策参与中的核心角色,难以满足青少年的复杂需求。只有将家庭、医患和社会三方面的支持有机整合,形成以患者为中心的多维社会支持系统,才能真正赋能青少年主动参与过渡期照护。未来的医疗过渡,医护人员应该作为协调员加强与家庭照护者的沟通和指导,建立青少年—家庭—医护人员的健康照护参与模式,协调家庭照护者与青少年的关系,引导家庭照护者将日常健康管理责任逐步转交给青少年,鼓励青少年实现自我照护与疾病管理。此外,Healy等^[25]研究者发现同伴支持可减少癫痫青



少年的焦虑/抑郁症状。这提示未来需推动同伴教育,建立支持性社交网络,尤其是利用社交媒体和线下活动构建癫痫青少年的同伴支持系统。

3.3 重视癫痫青少年的认知功能与疾病认知能力,提升其参与过渡期照护的核心能力

本研究发现,癫痫青少年的认知功能及对疾病的认知能力,是影响其参与过渡期照护的内在关键因素。多项研究提示,癫痫青少年患者的疾病认知水平越高,参与健康照护的意愿和能力越强^[15, 16, 18-22, 24, 25]。值得注意的是,癫痫本身及其治疗可能对认知功能造成双重影响。一方面,反复发作、异常放电可能损害注意力、记忆与执行功能;另一方面,部分抗癫痫药物可引起认知方面的副作用,影响信息处理与学习效果,这提示在评估认知能力时需综合考量疾病与药物因素。胡玉兰等^[31]研究表明慢性病青少年良好的疾病认知是促进其顺利过渡的关键。此外,有研究^[17, 19, 22]提示病程长的癫痫青少年健康照护参与意愿和能力明显高于短病程青少年。这可能是随着病程延长,青少年的疾病认知能力逐渐成熟,疾病相关经验和知识积累增加,为理解、处理和执行复杂的健康照护任务提供了必要的认知支持。为确保癫痫青少年顺利过渡,需实施有计划、有序的健康教育与认知发展策略^[32]。医疗过渡准备应该循序渐进,充分考虑不同癫痫青少年在不同发展阶段的认知水平,关注其对提升参与自我照护能力的需求。未来,可通过多模态信息传递方式,如图文结合、视频教学等,提高不同认知水平青少年对疾病知识的接受度和理解力。尽管已有研究对癫痫青少年的认知功能和疾病知识水平进行了探讨,但目前对于抗癫痫发作药物使用的研究相对较少,仅提及使用拉莫三嗪或托吡酯的青少年的自我管理得分更优^[23]。抗癫痫发作药物的使用是癫痫治疗的核心环节,其正确使用对疾病的控制和患者的生活质量至关重要,未来研究应重点关注其对癫痫青少年参与过渡期照护的影响。

4 小结

本研究梳理了影响癫痫青少年参与过渡期照护的相关影响因素,主要包括内在个体因素、疾病相关因素、心理认知因素、家庭系统因素、社会支持因素。然而,现有研究多为横断面研究,尚缺乏相关干预性研究及临床验证研究。未来,可在现有研究基础上开展纵向研究、队列研究等,深入挖掘癫痫青少年参与过渡期照护的个体特征及需求,为

癫痫青少年提供个性化的医疗服务,提升其过渡期自我健康照护能力,更好应对过渡期主动健康管理任务。

利益冲突 所有作者无利益冲突

参考文献

- 1 Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, *et al.* Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics*, 2017, 139(5): e20163908.
- 2 阳文燕, 崔怡然, 马于岚, 等. 1990-2019年中国儿童及青少年癫痫疾病负担趋势研究. *中国卫生统计*, 2024, 41(2): 274-276+280.
- 3 Nakken EI, Grinde F, Vaaler A, *et al.* Epilepsy and other seizure disorders in acute psychiatric inpatients. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 626.
- 4 Sodergren SC, Husson O, Robinson J, *et al.* Systematic review of the health-related quality of life issues facing adolescents and young adults with cancer. *Qual Life Res*. 2017;26(7): 1659-1672.
- 5 Markoulakis R, Cader H, Chan S, *et al.* Transitions in mental health and addiction care for youth and their families: a scoping review of needs, barriers, and facilitators. *BMC Health Serv Res*, 2023, 23(1): 470.
- 6 Azzopardi PS, Hearps SJC, Francis KL, *et al.* Progress in adolescent health and wellbeing: tracking 12 headline indicators for 195 countries and territories, 1990-2016. *Lancet*. 2019, 393(10176): 1101-1118.
- 7 Schumacher KL, Meleis AI. Transitions: a central concept in nursing. *Image J Nurs Sch*, 1994, 26(2): 119-127.
- 8 叶旭春, 刘朝杰, 刘晓虹. 基于扎根理论的互动式患者参与患者安全理论框架构建的研究. *中华护理杂志*, 2014, 49(6): 645-649.
- 9 赵丽, 吴清, 叶旭春. 关节置换术患者参与健康照护的研究进展. *护理学杂志*, 2016, 31(18): 106-110.
- 10 Kelly MM. Children and adolescents with chronic kidney disease: a population at risk for more than just kidney disease. *Nephrol Nurs J*, 2016, 43(1): 67-71.
- 11 Lewinski AA, Shapiro A, Gierisch JM, *et al.* Barriers and facilitators to implementation of epilepsy self-management programs: a systematic review using qualitative evidence synthesis methods. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 92.
- 12 Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*, 2015, 13(3): 141-146.
- 13 Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, *et al.* Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evid Implement*, 2021, 19(1): 3-10.
- 14 Wagner JL, Smith G, Ferguson P, *et al.* Pilot study of an integrated cognitive-behavioral and self-management intervention for youth with epilepsy and caregivers: Coping Openly and Personally with Epilepsy (COPE). *Epilepsy Behav*, 2010, 18(3): 280-285.
- 15 Carbone L, Zebrack B, Plegue M, *et al.* Treatment adherence among adolescents with epilepsy: what really matters? *Epilepsy Behav*, 2013, 27(1): 59-63.
- 16 Turan Gürhopur FD, İşler Dalgıç A. The effect of a modular education program for children with epilepsy and their parents on disease management. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 210-218.
- 17 Cui C, Li SZ, Zheng XL, *et al.* Participation in healthcare behavior



- by adolescents with epilepsy and factors that influence it during the transition period: a cross-sectional study in China. *Epilepsy Behav*, 2020, 113: 107576.
- 18 崔瑾, 陈文劲, 李双子. 癫痫青少年参与健康照护行为意向影响因素的质性研究. *护士进修杂志*, 2021, 36(4): 317-322.
- 19 陈文劲, 崔瑾, 郑显兰, 等. 儿童至成人过渡期癫痫青少年参与健康照护意向及影响因素研究. *护理学杂志*, 2021, 36(5): 24-29.
- 20 Samanta D, Elumalai V, Leigh Hoyt M, *et al*. A qualitative study of epilepsy self-management barriers and facilitators in Black children and caregivers in Arkansas. *Epilepsy Behav*, 2022, 126: 108491.
- 21 陈迎新, 张霄, 吕仕杰, 等. 青少年癫痫患者参与治疗决策意愿现状及影响因素研究. *护士进修杂志*, 2022, 37(7): 660-663.
- 22 Cui C, Shuang-Zi L, Cheng WJ, *et al*. Mediating effects of coping styles on the relationship between family resilience and self-care status of adolescents with epilepsy transitioning to adult healthcare: a cross-sectional study in China. *J Pediatr Nurs*, 2022, 63: 143-150.
- 23 Cui C, Zhou H, Chen W, *et al*. Behavioral dilemmas and support requirements of self-management for Chinese adolescents with epilepsy during transition readiness: a mixed-methods study. *Patient Prefer Adherence*, 2023, 17: 2605-2619.
- 24 Sezer HK, Küçükoğlu S, Canbal A. The effectiveness of an individual and family self-management theory-based education program given for adolescents with epilepsy and parents: randomized controlled trial. *J Pediatr Nurs*, 2024, 79: 171-180.
- 25 Healy SA, Nabavi-Nouri M, Toro-Perez J, *et al*. Looking beyond epilepsy management: The impact of mental health, quality of life, and transition-readiness on transition-aged adolescents with epilepsy and varying cognitive abilities. *Epilepsy Behav*, 2025, 169: 110429.
- 26 Lang AC, Laguerre KE, Buschhaus S, *et al*. Preparing adolescents and young adults with epilepsy for transitioning health care (PATH) study: the important role of age and self-efficacy. *Epilepsy Behav*, 2025, 162: 110167.
- 27 Rogers L, De Brún A, McAuliffe E. Defining and assessing context in healthcare implementation studies: a systematic review. *BMC Health Serv Res*, 2020, 20(1): 591.
- 28 Dekker J, Sears SF, Åsenlöf P, Berry K. Psychologically informed health care. *Transl Behav Med*, 2023, 13(5): 289-296.
- 29 崔瑾, 李双子, 魏晓琼, 等. 癫痫青少年至成人过渡期准备中自我管理支持的证据总结. *中国护理管理*, 2024, 24(2): 244-250.
- 30 Eaton CK, Davis MF, Gutierrez-Colina AM, *et al*. Different demands, same goal: promoting transition readiness in adolescents and young adults with and without medical conditions. *J Adolesc Health*, 2017, 60(6): 727-733.
- 31 胡玉兰, 陈英, 田露, 等. 青少年慢性病患者过渡期护理研究进展. *护理学杂志*, 2023, 38(02): 112-116.
- 32 王芳萍, 叶敬花, 田小琴, 等. 青少年癫痫患者自我管理的最佳证据总结. *癫痫杂志*, 2024, 10(3): 234-239.

收稿日期: 2025-12-11 修回日期: 2025-12-24

• 经验交流 •

构建与应用基于个案管理的学龄前患儿癫痫照护方案的探索性研究



王双宇, 吴光英

复旦大学附属儿科医院 神经内科(上海 201102)

【摘要】 目的 构建一套科学、规范的基于个案管理的学龄前儿童癫痫照护方案,并初步评价其可行性及应用效果。方法 研究分为三个阶段:①采用横断面调查法,对全国22家医院进行学龄前儿童癫痫个案管理照护现状调查;②基于文献分析和德尔菲专家函询法(17名专家,两轮函询)构建照护方案;③采用非同期对照研究设计,将104例3~6岁癫痫患儿分为对照组($n=52$,接受常规护理)和干预组($n=52$,实施个案管理方案),比较两组患儿的服药依从性(MMAS-8量表)、癫痫发作次数及照护者疾病知识掌握情况。结果 现状调查显示,仅50%(11/22)的医院开展了癫痫个案管理,且存在信息系统建设率低(23%)、缺乏绩效考核(14%)等问题。德尔菲专家函询构建的方案包含6个一级条目和33个二级条目,专家权威系数为0.895。对照组基线数据显示,患儿服药依从性差者占26.9%,26.9%的患儿近3个月发作次数 >5 次,照护者在急救处理知识上存在明显短板(得分3.2/5分)。结论 国内学龄前儿童癫痫个案管理尚处于初步发展阶段,构建的方案具有较高的科学性和实用性。初步数据揭示了常规护理的不足,该方案为改善癫痫患儿照护质量提供了结构化、可操作的实践指南,其具体效果有待后续干预研究进一步验证。

【关键词】 个案管理; 癫痫; 学龄前儿童; 照护方案; 德尔菲技术; 护理管理

Exploration and application of a case management-based care program for preschool children with epilepsy

WANG Shuangyu, WU Guangying

Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: WANG Shuangyu, Email: huangtaihou@163.com

【Abstract】 Objective To develop and preliminarily evaluate a case management-based care program for preschool children with epilepsy. **Methods** The study consisted of three phases: a cross-sectional survey of 22 hospitals, development of the care program via Delphi method (17 experts), and a non-concurrent controlled trial involving 104 children (52 each in control and intervention groups). **Results** The developed program comprised 6 domains and 33 items. After one month of intervention, the intervention group showed significantly higher medication adherence ($P=0.012$) and caregiver knowledge scores ($P<0.001$) compared to the control group. **Conclusion** The case management-based care program is feasible and effective in improving medication adherence and caregiver knowledge in preschool children with epilepsy.

【Key words】 Case management; Epilepsy; Preschool children; Care program; Delphi technique; Nursing management

癫痫是儿童时期最常见的慢性神经系统疾病之一,我国学龄前儿童癫痫的患病率约为3%~6%^[1]。该疾病具有反复发作、病程长、需长期服药等特点,不仅严重影响患儿的生长发育、认知功能

及生活质量,也给家庭带来沉重的照护负担和经济压力。传统的片段化、单一化的医疗照护模式难以满足癫痫患儿及其家庭多元化、连续性的健康需求,导致患儿服药依从性低、疾病控制效果不佳、再入院率高等问题。

个案管理(case management)作为一种先进的照护模式,通过由个案管理师协调多学科团队,为患者提供全程化、个性化、整体性的照护服务,已

DOI: 10.7507/2096-0247.202509004

基金项目: 复旦大学-复星护理科研基金(FNF202318)

通信作者: 王双宇, Email: huangtaihou@163.com



在糖尿病、肿瘤等慢性病管理中展现出显著优势^[2]。将其应用于儿童癫痫管理,有望整合医疗资源,加强医患沟通,提升家庭自我管理能力和改善患儿预后。然而,目前国内缺乏针对学龄前癫痫患儿的标准化、结构化个案管理照护方案,其临床应用现状亦不清晰。因此,本研究旨在通过现状调查、方案构建及应用评价,探索建立一套基于个案管理的学龄前患儿癫痫照护方案,以规范临床实践,提升照护质量。

1 对象与方法

1.1 研究设计

本研究为一项混合性研究,依次包括:①横断面现状调查;②基于德尔菲专家函询的方案构建;③非同期对照研究进行效果评价。

1.2 研究对象与方法

1.2.1 现状调查 采用方便抽样法,于2023年10月至12月借助“国家儿童医学中心儿科护理联盟小儿神经内科学组”平台,向全国22家二级及以上医院发放问卷。纳入标准:从事儿童癫痫护理工作 ≥ 3 年、了解本院癫痫照护情况、知情同意。每家医院邀请1名符合条件的护士填写,最终回收有效问卷22份,有效回收率100%。样本代表性说明:本研究旨在初步了解国内医院癫痫个案管理开展的现状与问题,而非推断全国总体比例。所选22家医院覆盖全国多个省份,包括14家三级医院和8家二级医院,具备一定的区域与等级代表性,可作为探索性现状分析的依据。资料收集方法:采用自行设计的《学龄前儿童癫痫个案管理照护现状调查问卷》进行在线匿名调查,通过问卷星平台发放。问卷主要包括医院一般情况和个案管理开展现状两部分。质量控制:问卷设计经2名护理专家审定,内容效度指数(CVI)为0.92;问卷设逻辑检查项,漏填无法提交。

1.2.2 方案构建 首先进行文献研究,系统检索BMJ Best Practice、UpToDate、PubMed、中国知网等中英文数据库,纳入与癫痫儿童管理相关的指南和共识^[3-7]。最终纳入6部指南(中英文各3部),并由2名研究者独立使用AGREE II工具^[6]进行质量评价与内容提取,初步形成方案条目池。随后,采用德尔菲专家函询法进行方案修订。邀请17名来自神经内科临床、护理及教学领域的专家(平均工作年限21.71年,高级职称占比64.71%)进行两轮函询。专家就各条目的重要性进行Likert 5级评分,并提出修改意见。通过积极性系数、权威系数

(Cr)、协调系数(W)等指标评价函询结果的可靠性与科学性。

1.2.3 应用效果评价 采用非同期对照研究设计。根据两样本均数比较样本量计算公式,考虑20%失访率,共需纳入104例患儿,干预组与对照组各52例。研究对象:选取2024年5月至2025年4月于上海市某三级甲等儿童医院神经内科首诊的癫痫患儿及其主要照护者。患儿纳入标准:①符合2014年国际抗癫痫联盟诊断标准^[8];②年龄3~6岁。排除标准:①合并其他严重精神疾病;②处于癫痫持续状态。照护者纳入标准:①未受过癫痫专业培训;②知情同意。研究方法:2024年5月-10月入组患儿为对照组,接受常规癫痫护理(入院宣教、出院指导、定期电话随访)。2024年11月-2025年4月入组患儿为干预组,实施本研究构建的个案管理照护方案,由多学科团队(个案管理师、医生、营养师、心理咨询师等)提供评估、计划、实施、协调、监督与评价的全流程管理。评价工具与指标:①一般资料调查表;②中文版Morisky服药依从性量表(MMAS-8)^[9],该量表Cronbach's α 系数为0.81,具有良好的信效度;③照护者癫痫知识掌握情况调查表(19个条目),该问卷采用王英杰等人编制的量表,涵盖疾病相关知识、生活注意事项、急救处理、规律服药重要性及疾病结局与自我管理5个维度,内容效度指数(CVI)为0.92;④患儿癫痫发作次数记录。

1.3 质量控制

资料收集过程中由研究者向研究对象解释问卷内容,问卷当场收回,及时发现补充缺失内容。两人进行数据整理录入,确保数据准确性。伦理考虑:研究获得医院伦理委员会批准,所有参与者签署知情同意书。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计数资料采用频数、百分比描述,计量资料采用均数 \pm 标准差描述。组间比较采用卡方检验、 t 检验或非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 现状调查结果

共调查22家医院,其中三级医院14家(63.6%),二级医院8家(36.4%)。调查的22名护士中,95%为女性,平均年龄(35.2 \pm 4.6)岁。结果显示,81.8%(18/22)的护士知晓个案管理模式,但仅50%(11/22)的医院已开展学龄前儿童癫痫个案

表 1 基于个案管理的学龄前患儿癫痫照护方案终稿

一级指标	二级指标
A评估	<p>A1评估患儿的精神、营养及饮食情况、认知状况,生命体征(体温、脉搏、呼吸、血压),意识、瞳孔</p> <p>A2 评估患儿的癫痫发作次数、类型,频率,发作持续时间、症状、体征</p> <p>A3 患儿药物使用情况、药物疗效及副作用,药物储存情况,对药物注意事项的了解情况。</p> <p>A4 照护者的照顾能力、意愿、需求及疾病管理能力</p> <p>A5心理及社会状况,评估患者生活习惯、家属对疾病的了解认知程度,对治疗的信息和对患儿的关心程度</p> <p>A6 家庭经济情况及照顾者负担评估</p> <p>A7 评估脑电活动与辅助检查结果</p>
B计划	<p>B1根据评估结果,制定个体化护理计划</p> <p>B2了解癫痫知识、熟悉癫痫治疗方法、药物治疗的作用及不良反应</p> <p>B3正确认识癫痫,调整心态积极应对癫痫,学习癫痫发作监测设备的使用</p> <p>B4正确护理照顾患儿,减少癫痫发作提高生活质量,寻求社会支持</p>
C实施	<p>C1个案管理师或专科护士与主治医师沟通,根据患儿的发作类型、家庭状况、辅助检查结果、照顾者接受能力,同照护者共同商讨,制定患儿的给药方案</p> <p>C2向家属宣教药物的服用/使用方法,药物作用与不良反应,告知检查的目的、意义和检查时的注意事项,选择个体化药物治疗方案</p> <p>C3发放癫痫个案管理手册,讲解手册的使用方法,学会记录癫痫日记,数字技术应用</p> <p>C4 医护加强照顾者癫痫急性发作时的应对能力,组织癫痫发作情景演练,通过照顾者亲身体验,强化其处理能力</p> <p>C5癫痫发作时,保持患儿头偏向一侧或采取侧卧位(安全卧位),及时清理口腔分泌物,保持患儿呼吸道通畅,测量体温,有条件时其他家属可拍摄患儿发作时的视频,便于医生观察病情。如果抽搐时间较长,及时送医院抢救。</p> <p>C6癫痫发作>5分钟,如患儿有缺氧情况,给与氧气吸入,遵医嘱予以咪达唑仑或地西洋静推。</p> <p>C7治疗依从性影响癫痫治疗效果。专科护士向照顾者宣教按医嘱服药的重要性,及时与照顾者沟通,探讨诱发癫痫的危险,组织病友交流</p> <p>C8 2年无癫痫发作且脑电图正常时可遵医嘱考虑停用抗癫痫药物。医生及专科护士向照顾者讲解停药利弊以及癫痫复发的可能,充分尊重照顾者的选择。</p> <p>C9建立微信群,借助微信平台,推送癫痫相关知识,提供病友交流群,定期举办线下共一活动,帮助照顾者抒发情绪,缓解心理压力,在线答疑。</p> <p>C10临床营养师一对一进行膳食营养指导,保障患儿生理需求。</p> <p>C11医务社工、心理治疗师参与患儿及家属的心理干预与指导,协调亲子关系,增加治疗疾病自信心。</p> <p>C12康复治疗师参与患儿吞咽、语言、肢体活动等功能恢复的干预。</p>
D协调	<p>D1讲解癫痫的医疗保险政策,必要时提供康复机构和特殊学校帮助照顾者获得更多的社会支持。</p> <p>D2电话咨询、微信交流了解照顾者和患儿状态,计划实施情况,有时识别障碍因素,根据患儿和照顾者需求调整计划,保证计划的可行性,及时记录在案。</p> <p>D3发生病情变化的患儿及时转介医疗机构。</p>
E监督	E1 利用癫痫患儿的护理质量标准督查表对护理过程进行监督
F评价	F1评价患儿和照顾者的目标完成情况,如未完成,查找原因,解决问题

管理。已开展的医院中,照护服务内容主要包括疾病教育、用药指导、心理支持和家庭访视。个案管理信息系统建设率仅为 22.7% (5/22), 将其纳入护士绩效考核的医院仅占 13.6% (3/22)。平均每月管理个案数为 (5.6±2.1) 例, 平均干预周期为 3 个月。未开展的原因主要为缺乏标准方案、人力资源不足及制度支持欠缺。

2.2 方案构建结果

两轮德尔菲专家函询的问卷有效回收率均为 100%, 专家权威系数 $Cr=0.895$, 协调系数 W 分别为 0.110 和 0.100 (P 均 <0.01), 表明专家积极性、权威性和意见协调性高。经过两轮函询和修改, 最终形成的《基于个案管理的学龄前患儿癫痫照护方案》包含 6 个一级条目(评估、计划、实施、协调、



表 2 两组患儿及照护者临床资料比较

类别	项目/分层	对照组 (n=52)	干预组 (n=52)	统计量	P 值
年龄 (岁)	/	3.98±0.72	4.29±1.02	1.760	0.081
性别	男	28 (53.8%)	26 (50.0%)	0.156	0.693
	女	24 (46.2%)	26 (50.0%)		
病程	≤1 年	12 (23.1%)	9 (17.3%)	0.831	0.842
	1~3 年	18 (34.6%)	20 (38.5%)		
	3~5 年	14 (26.9%)	16 (30.8%)		
	>5 年	8 (15.4%)	7 (13.5%)		
癫痫发作类型	局灶性	30 (57.7%)	27 (51.9%)	0.350	0.554
	全面性	22 (42.3%)	25 (48.1%)		
既往发作次数	0~2 次	26 (50.0%)	23 (44.2%)	0.794	0.672
	3~5 次	18 (34.6%)	20 (38.5%)		
	>5 次	8 (15.4%)	9 (17.3%)		
服药情况	服药	38 (73.1%)	41 (78.8%)	0.463	0.496
	未服药	14 (26.9%)	11 (21.2%)		
医保	有	45 (86.5%)	40 (76.9%)	1.663	0.197
	无	7 (13.5%)	12 (23.1%)		
家族史	有	14 (26.9%)	19 (36.5%)	1.124	0.289
	无	38 (73.1%)	33 (63.5%)		
文化程度	初中及以下	22 (42.3%)	18 (34.6%)	0.884	0.642
	高中/高职	18 (34.6%)	20 (38.5%)		
	大专及以上	12 (23.1%)	14 (26.9%)		

监督、评价)和 33 个二级条目(表 1)。方案内容涵盖了从入院评估、多学科协作制定个性化计划、健康教育、急救演练、用药指导、心理社会支持、资源协调到质量监督与效果评价的全过程,充分整合了家庭照顾者的照护需求。

2.3 应用效果评价

2.3.1 两组患儿及照护者一般资料比较 本研究共纳入学龄前癫痫患儿及其照护者各 104 例,其中对照组 52 例、干预组 52 例。两组患儿在年龄、性别、病程、癫痫发作类型、既往癫痫发作次数、服药情况、医保情况及家族史等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组照护者在文化程度等一般资料方面比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。结果提示,两组研究对象的一般资料具有可比性。

2.3.2 两组患儿服药依从性比较 干预前,对照组与干预组患儿 MMAS-8 服药依从性得分分别为(5.85±1.75)分和(5.92±1.68)分,两组比较差异无统计学意义($t=-0.213$, $P=0.832$)。在干预 1 个月

表 3 两组患儿服药依从性比较

时间	对照组 (n=52)	干预组 (n=52)	统计量	P 值
干预前	5.85±1.75	5.92±1.68	-0.213	0.832
干预后1个月	6.13±2.40	6.86±1.06	-2.512	0.012
统计量	-0.732	-4.256		
P 值	0.464	<0.001		

后,对照组与干预组 MMAS-8 得分分别为(6.13±2.40)分和(6.86±1.06)分,干预组显著高于对照组,差异具有统计学意义($t=2.512$, $P=0.012$)。组内比较结果显示,对照组干预前后服药依从性得分差异无统计学意义($t=-0.732$, $P=0.464$),而干预组干预 1 个月后服药依从性得分较干预前显著提高,差异具有统计学意义($t=4.256$, $P<0.001$),详见表 3。

2.3.3 两组患儿癫痫发作次数比较 干预结束时,对照组与干预组患儿癫痫发作次数分布情况比较,差异无统计学意义($Z=-1.716$, $P=0.086$),详见表 4。

2.3.4 两组照护者癫痫知识掌握情况比较 干预



前,对照组与干预组照护者在癫痫相关知识各维度得分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预1个月后,干预组照护者在疾病相关知识、生活注意事项、癫痫发作时急救处理、规律服药的重要性以及疾病结局与自我管理等各维度得分均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.001$),详见表5。

3 讨论

本研究系统地构建了基于个案管理的学龄前患儿癫痫照护方案,并通过非同期对照研究初步验证了其应用效果。现状调查结果反映出我国癫痫儿童个案管理尚处于起步阶段,存在实施不规范、支持系统薄弱等问题,与国外成熟体系相比有较大差距^[2, 3]。这凸显了构建本土化、标准化照护方案的紧迫性和必要性。

本研究通过严谨的德尔菲专家函询,确保了方案的科学性和临床适用性。专家们不仅肯定了方案的核心内容,更在细节上提出了宝贵意见,如强化急救体位管理(改为“侧卧位或安全卧位”与NICE指南^[3]推荐一致)、增加脑电活动评估、补充药物储存教育、融入社工心理支持等,使方案内容更加全面、细致和人性化。最终构建的方案涵盖评估、计划、实施、协调、监督、评价六大环节,共33个具体条目,为临床护士提供了清晰、具体的实践框架。

应用效果评价结果显示,干预1个月后,干预组患儿服药依从性显著高于对照组,照护者癫痫相关知识掌握水平全面提升,表明该方案在短期内能有效改善患儿用药行为并提升家庭照护能力。这一发现与既往研究中关于系统化护理干预有助于提高慢性病患者服药依从性的结论一致^[10]。与传统以住院期健康教育为主的常规护理相比,个案管理强调连续性照护和照护者参与,有助于及时发现并纠正不规范用药行为,从而提升整体照护质量。

值得注意的是,干预组与对照组在癫痫发作次数上未呈现显著差异。癫痫发作的发生受多种因素共同影响,包括癫痫类型、病程长短、药物种类及剂量调整等,护理干预在其中更多起到间接促进作用。本研究干预时间相对较短(1个月),样本量有限,可能不足以观察到发作次数的显著变化。此外,发作次数本身具有较大的个体差异和波动性,这也可能影响统计结果。未来研究可在延长随访时间、扩大样本量的基础上进一步验证该方案对癫痫发作控制的长期效果。

表4 两组患儿癫痫发作次数(过去3个月)比较

发作次数	对照组(n=52)	干预组(n=52)	U值	Z值	P值
0~2次	20(38.5%)	22(42.3%)	1111	-1.716	0.086
3~5次	18(34.6%)	17(32.7%)			
>5次	14(26.9%)	13(25.0%)			

表5 两组照护者癫痫知识掌握情况比较

指标	时间	对照组(n=52)	干预组(n=52)	统计量	P值
疾病相关知识	干预前	45.38±21.74	51.92±21.36	1.542	0.126
	干预后1个月	55.38±16.29	85.38±15.84	9.324	<0.001
生活注意事项	干预前	47.44±25.63	53.21±24.18	1.186	0.238
	干预后1个月	58.97±17.85	87.18±16.42	8.427	<0.001
急救处理	干预前	42.31±27.85	48.72±26.34	1.214	0.220
	干预后1个月	52.56±19.37	89.74±14.28	11.254	<0.001
规律服药重要性	干预前	49.23±24.82	56.15±23.47	1.463	0.147
	干预后1个月	61.54±18.35	90.77±12.64	9.428	<0.001
疾病结局与自我管理	干预前	39.74±26.83	44.87±25.92	1.008	0.316
	干预后1个月	50.64±20.37	82.69±18.24	8.427	<0.001

4 结论

本研究成功构建了一套包含6个一级条目、33个二级条目的《基于个案管理的学龄前患儿癫痫照护方案》,该方案专家认可度高,内容全面系统。初步应用结果表明,该方案在短期内能有效提高患儿服药依从性及照护者疾病知识水平,具有较好的可行性与应用价值。该方案为临床护士提供了清晰、具体的实践框架,有望通过标准化、结构化的管理流程,改善患儿预后,减轻家庭负担,提升癫痫儿童的照护品质。未来将在扩大样本量、延长随访时间的基础上,进一步探讨该照护模式对癫痫发作控制及远期预后的影响,为其推广应用提供更充分的循证依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

1 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2015修订版). 北京: 人民卫生出版社, 2015.
2 陈尔, 余菲菲, 彭穗娟, 等. 个案健康管理师主导的分层院外健康管理对慢性病人健康行为能力的影响. 现代临床护理, 2025,

- 24(4): 22-29.
- 3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults: NICE guideline.
- 4 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.
- 5 Michaelis R, Tang V, Wagner JL, *et al.* Psychological treatments for people with epilepsy: Evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1282-1302.
- 6 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 2010, 182(18): E839-E842.
- 7 朱登纳, 牛国辉. 儿童癫痫的长程管理. 临床儿科杂志, 2023, 41(3): 235-240.
- 8 Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- 9 Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, *et al.* Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2008, 10(5): 348-354.
- 10 陈日旺. “以家庭为中心”的护理对0~6岁癫痫患儿健康教育的应用价值. 名医, 2021, 10(8): 137-138.

收稿日期: 2026-01-01 修回日期: 2026-01-01

• 案例分析 •

SLC7A7 基因复合杂合变异导致赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例



任瀛, 刘桂苓, 曹艳丽, 张洪伟

山东大学附属儿童医院·济南市儿童医院 神经内科(济南 250000)

【关键词】 赖氨酸尿性蛋白耐受不良; SLC7A7 基因; 氨基酸转运障碍性疾病

赖氨酸尿性蛋白耐受不良 (lysine protein intolerance, LPI) 是由 SLC7A7 基因变异导致的 γ -L 氨基酸转运体-1 蛋白 (γ -L amino acid transporter-1, γ -LAT-1) 功能异常引起的氨基酸转运障碍性疾病。LPI 通常在婴儿断奶后逐渐出现症状, 可表现为反复的呕吐、腹泻、高蛋白饮食后昏睡或昏迷、喂养困难、厌恶高蛋白食物、发育不良、肝脾大和肌张力低下等, 随着病情的进展, 逐渐出现生长迟缓、骨质疏松、肺部受累、肾脏损伤、血液学异常, 此外还可能出现高胆固醇血症、高甘油三酯血症和急性胰腺炎^[1]。该疾病于 1965 年被芬兰学者首次报道, 呈常染色体隐性遗传, 发病率约为 1/50 000, 全球范围内均有报道, 共计 200 余例患者^[2]。

在本研究中, 我们报告了一例由 SLC7A7 基因 c.625+1G>A 和 c.719C>T (p.Ser240Leu) 复合杂合变异导致的 LPI 患者。在该患儿婴儿期因可疑希特林蛋白缺乏症 (citrin deficiency, CD) 所以完善了基因检测, 但是并没有检测到与临床表现高度相关的基因变异。在完善基因检测 2 年后, 该患儿因进食大量蛋白质食物后出现高氨血症、频繁癫痫发作, 并且伴有发育迟缓、持续血常规异常指标等, 我们高度怀疑为遗传代谢疾病, 重新对其基因检测结果进行分析, 最终确诊为 LPI, 为患儿的后续治疗明确了方向。本研究经山东大学附属儿童医院伦理委员会批准 (SDFE-IRB/T-2025117), 并经患儿监护人知情同意。

病例资料 先证者, 男, 2 岁 9 月龄, 本次因“频繁癫痫发作伴高血氨 10 小时”就诊于我院, 起病前患儿进食大量羊肉烧烤。该患儿系 G2P1, 因“胎盘早剥”于 36 周经阴道分娩产出, 出生体

重 1.98 kg。生后因“胎粪吸入”于当地医院住院治疗, 住院后检查存在胆汁淤积, 经治疗病情好转后出院, 采用母乳喂养。5 月龄时曾因“肌张力异常”完善遗传代谢病检测提示丙氨酸、瓜氨酸、丝氨酸高于正常, 尿有机酸检测正常。6 月龄时当地医院医生考虑患儿存在 CD, 于是完善基因检测, 但是未能检测到与临床表型高度相关的变异。1 岁后至今, 曾数次监测血常规提示白细胞、血红蛋白、血小板低于正常值。平素喜食面食, 不喜高蛋白食物。发育里程碑略落后于正常同龄儿童。家族史: 父母非近亲婚配, 身体均健康, 无家族性遗传病及传染病史。

入院体格检查 体重 10.5 kg (<P3), 身高 98 cm (P75), 发育略迟缓, 营养不良, 反应差, 烦躁, 头发稀疏, 心肺腹查体无明显异常, 肌力检查不配合, 肌张力略低于正常, 颈项强直阴性, 病理征阴性。

辅助检查 血浆氨: 342.9 μ mol/L (正常参考值 18 ~ 72 μ mol/L); 白细胞计数: 2.01×10^9 /L (正常参考值 $4.9 \sim 12.7 \times 10^9$ /L), 红细胞计数: 3.74×10^{12} /L (正常参考值 $4.1 \sim 5.5 \times 10^{12}$ /L), 血红蛋白量: 101.0 g/L (正常参考值 115 ~ 150 g/L), 血小板计数: 108×10^9 /L (正常参考值 $187 \sim 475 \times 10^9$ /L), 肌酸激酶: 762 U/L (正常参考值 28.7 ~ 206.7 U/L), 乳酸脱氢酶: 1178 U/L (正常参考值 109 ~ 245 U/L), 天冬氨酸氨基转移酶: 71 U/L (正常参考值 14 ~ 44 U/L), 丙氨酸氨基转移酶: 53 U/L (正常参考值 7 ~ 30 U/L), 纤维蛋白原 1.12 g/L (正常参考值 2.0 ~ 4.0 g/L), 血沉、降钙素原、肾功、甘油三酯正常。尿广谱代谢筛查未见明显异常 (治疗后检查)。尿常规、粪便常规、常规心电图未见明显异常。肝胆胰脾及心脏彩超、颅脑磁共振均未见明显异常。Gesell 发育测试: 适应性、大运动、精细动作、语言、个人社

DOI: 10.7507/2096-0247.202509008

通信作者: 曹艳丽, Email: caoyanli1299@163.com; 张洪伟, Email: zhw850510@163.com



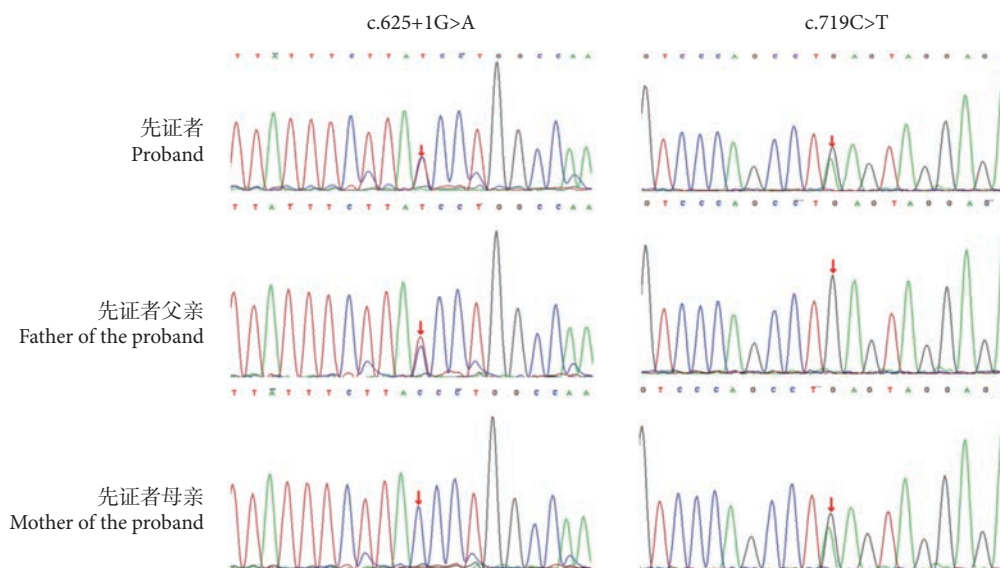


图1 患者及其父母的 *SLC7A7* 基因测序图

患儿 *SLC7A7* 基因存在 c.625+1G>A 和 c.719C>T 复合杂合变异, c.625+1G>A 变异来源于其父亲, c.719C>T 变异来源于其母亲

交均为轻度发育迟缓。

重新分析基因检测结果 利用 BWA 软件 [(<http://bio-bwa.sourceforge.net/>) w] 将 FASTQ 文件被映射到人类参考基因组 (hg19), 使用 Sentieon 软件 (<https://www.sentieon.com/>) 参数驱动程序检测 SNP 和 Indel 的变异。使用 ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/>) 对识别出的 SNP/Indel 变异进行注释, 关联 1000 genome, ESP6500, dbSNP, EXAC, HGMD, 并通过 REVEL、MutationTaster、SIFT、polyphen2、SPIDEX、dbSNV 进行有害性预测。根据美国医学遗传学和基因组学会指南 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)^[3] 评估变异的致病性。

全外显子基因检测结果显示患儿 *SLC7A7* 基因存在 c.625+1G>A 和 c.719C>T (p.Ser240Leu) 复合杂合变异, 随后进行其父母的 Sanger 测序验证, c.625+1G>A 变异来源于其父亲, c.719C>T (p.Ser240Leu) 变异来源于其母亲 (图 1)。c.625+1G>A 为剪接突变, 可能导致基因功能丧失, 符合非常强的致病证据; 文献数据库已有该位点隐性遗传的病例报道, 变异标签为致病突变, ClinVar 数据库对该位点的致病性分析为 Pathogenic, 在正常人群数据库中的频率为 0.000435, 均符合中等的致病证据; 根据 ACMG 指南^[3], 该变判定为致病性变异。c.719C>T (p.Ser240Leu) 在正常人群数据库中的频率为-, 在隐性遗传病中, 在反式位置检测到致病变异, 均符合中等的致病证据; 蛋白功能综合性预测软件

REVEL 预测结果为有害, SIFT、PolyPhen_2、MutationTaster、GERP+预测结果分别为有害、有害、有害、有害, 变异携带者的表型或者家族史高度符合某种单基因遗传病, 均符合支持的致病证据; 根据 ACMG 指南^[3], 该变判定为可能致病性变异。

治疗与随访 限制蛋白质摄入量为每天 1.0 ~ 1.5 g/kg, 住院期间因高血氨给予补充精氨酸等对症支持治疗, 复查血氨正常, 状态好转后出院。出院后口服瓜氨酸、左卡尼汀, 并补充维生素 D、钙剂等对症支持治疗。出院 2 周随访, 患儿病情平稳。

讨论 *SLC7A7* 基因位于染色体 14q11.2, 全长约 46.5 kb, 由 11 个外显子组成, 含有 511 个氨基酸。*SLC7A7* 基因编码的 y+LAT-1 与 *SLC3A2* 基因编码的 4F2 重链蛋白组装形成阳离子氨基酸 (cationic amino acids, CAA) 交换器^[4]。这种转运蛋白主要存在于小肠黏膜和肾小管上皮细胞等极化细胞的基底外侧膜中^[5], 主要催化精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸的转运。当 *SLC7A7* 基因变异导致 CAA 交换器功能障碍时, 精氨酸、鸟氨酸和赖氨酸的吸收、重吸收受损, 导致这些氨基酸血浆浓度降低和尿中排泄增加。赖氨酸是人体必须氨基酸, 其减少可能与蛋白质营养不良、生长发育落后、贫血等有关。大多数的病例会出现高氨血症, 在新生儿和婴儿中, 报告的数值分别 >120 μmol/L (200 μg/dL) 和 >60 μmol/L (100 μg/dL), 在某些情况下, 仅在餐后才能检测到一过性高血氨症^[6]。精氨酸和鸟氨酸是尿素循环中的重要氨基酸, 当摄入高蛋白食物引

发氮负荷时,由于血浆中精氨酸和鸟氨酸等尿素循环中间产物浓度偏低,导致尿素循环功能受损,从而引发高血氨症^[7]。高浓度的血氨通过干扰脑组织的能量代谢以及对神经递质的影响等,从而导致脑功能障碍甚至昏迷。本例患儿平素喜使面食,不喜高蛋白食物,首次进食大量羊肉烧烤后突然出现频繁癫痫发作,监测血氨明显高于正常,符合此疾病病程。既往有些关于 LPI 继发噬血细胞综合征、全血细胞减少的病例报道^[5],但是其发生机制目前仍不明确。细胞内精氨酸累积是 LPI 发病最可信的有害刺激因子。 γ -L 介导的精氨酸转运,除了 γ -LAT1,还有 SLC7A6 编码的 γ -LAT2^[2]。SLC7A6 在所有细胞中几乎同样表达,但 SLC7A7 在巨噬细胞、肠上皮细胞和人肾近端肾小管上皮细胞中特别丰富。因此 γ -LAT2 的存在可能能够补偿大多数组织中的 γ -LAT1 蛋白缺陷,而不能补偿巨噬细胞、肠上皮细胞和人肾近端肾小管上皮细胞中 γ -LAT1 蛋白的功能缺陷^[2, 8],这可能是 LPI 临床表现的病理生理因素。在淋巴细胞和巨噬细胞内,精氨酸增多可以导致 CD8+T 细胞活化、细胞因子过量产生和白细胞异位迁移,进而引起 LPI 患者出现肝脾大、噬血细胞综合征和自身免疫疾病^[2]。另外, γ -LAT1 蛋白在生理条件下除了运输精氨酸外,它可能还起到抑制炎症反应的作用^[9]。因此推测, LPI 相关的噬血细胞综合征可能与 SLC7A7 基因对巨噬细胞功能的干扰以及 γ -LAT1 直接参与细胞因子募集等有关^[10]。另外,阳离子氨基酸转运也在调节先天免疫反应中起着重要作用^[11]。文献中报道, LPI 合并噬血细胞综合征、系统性红斑狼疮、其他自身免疫疾病的比例约为 14%、3% 和 8%^[2],本例患儿尚未有以上疾病表现,随访时需密切关注。肾脏损害也是 LPI 患者中常见的临床表现,高达 75% 的患者出现肾脏受累^[12],甚至发展成终末期肾病。有研究证明, LPI 小鼠的造血缺陷不是由造血细胞中 SLC7A7 的内在缺失引起的,而是由肾脏中促红细胞生成素的产生受损引起的^[13],这与芬兰 LPI 患者的临床观察结果一致,这个患者通过肾移植改善了 LPI 症状,强调了肾功能在疾病进展中的关键作用^[10]。本例患者年龄较小, LPI 肾脏病变的表现通常到成年才会被关注,但是该患儿也存在红细胞减少、贫血等表现,提示 LPI 患者中的红细胞减少和贫血还有其他机制参与,这需要以后的研究去证实。文献中指出^[6]血清 LDH 常是升高的,通常能达到 600 ~ 1 000 IU/L;约 1/3 的患者存在一些血液学异常,如白细胞减少,在凝血性研究中,检测到原发性凝血

功能缺陷、纤维蛋白异常等;此外还可以观察到 B 细胞功能缺陷、高丙种球蛋白血症、白细胞吞噬功能降低、NK 细胞活性降低、低补体血症等; LPI 患者的肝功能检查结果一般显示血清转氨酶轻度增高,通常以天冬氨酸转氨酶增高为主。血、尿氨基酸分析可以表现为^[11, 6]赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的血浓度分布范围为正常值的 1/3 至正常范围的下限,血液中谷氨酰胺、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸和脯氨酸水平往往继发性升高;赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸在尿液中的浓度升高是 LPI 的生化标志,但在营养不良状态下,整体血液氨基酸水平偏低,尿液排泄量也可能减少,因此该表现可以被蛋白质营养不良掩盖。该患儿血清 LDH、转氨酶、白细胞数、纤维蛋白原的异常结果,均符合 LPI 的临床表现。本患儿治疗后检查尿广谱代谢筛查未见明显异常,可能是由于治疗后误差引起,日后还需动态复查。SLC7A7 基因缺陷导致的临床表型在动物模型中也得到证实,例如, SLC7A7 基因敲除小鼠能够复现包括生长障碍、肾脏疾病在内的 LPI 表型^[14, 15]。此外, SLC7A7 在癌症发生和发展中起关键作用^[16],其表达上调与肝癌、肺癌、食管鳞状细胞癌、结直肠癌的较差生存率及不良预后有关。关于 SLC7A7 基因的功能研究还需要更多及基础实验去证实。

LPI 的治疗包括控制高血氨、营养支持和防治并发症^[1, 2]:高血氨危象出现意识障碍、昏迷等症状时,需静脉输注精氨酸或苯基丁酸钠阻断氨的生成,如仍然无效可予血液净化治疗;口服瓜氨酸可有效预防高血氨症并改善蛋白质耐受性;低蛋白饮食对该类患儿至关重要,但是需要避免必需氨基酸的缺乏,可补充赖氨酸、维生素 D、钙等维持生长发育。经上述积极对症治疗,本例患儿血氨结果明显下降,并处于正常范围,末次检测时因患儿进食情况好转,父母喂养肉制品后导致数值略高于正常值(图 2)。

CD 也是一种常染色体隐性遗传病,起病最早的类型是新生儿肝内胆汁淤积症,常在 2 月内起病,可表现为黄疸延迟消退、胆汁淤积、肝功能异常、肝脾大、低出生体重、血氨基酸分析瓜氨酸等多种氨基酸增高^[17]。根据该患儿婴儿期的临床表现及检查结果,我们很可能将该患儿误诊为 CD。饮食疗法是 CD 与 LPI 治疗中至关重要的部分。但是 CD 与 LPI 的饮食选择却大相径庭。CD 的患者常常选择低糖、高脂、高蛋白的饮食,而 LPI 则应该低蛋白饮食。如果将两种疾病误诊,患儿进食不合适食物后可能会引起疾病症状加重,甚至对患

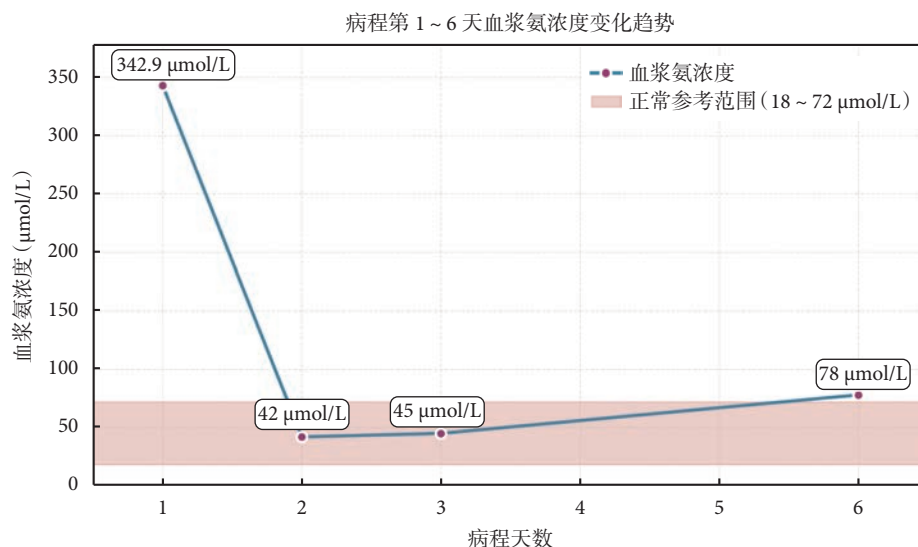


图 2 患儿血浆氨浓度测定结果

者身体造成损害。本例患儿 6 月龄时基因检测没有将 *SLC7A7* 基因认定为致病疾病主要是因为临床表型与 LPI 并不相符,从而将 c.719C>T 变异位点的致病性评估为不能明确意义。入我院后重新进行基因分析,将 c.719C>T 定义为可能致病性,因此将 *SLC7A7* 基因认定为致病基因。

综上所述,本研究通过分析 1 例癫痫伴高血氨患儿的临床资料及基因检测数据,结合文献报道,为该患儿明确了诊断。既往的多数研究,更多的聚焦于临床表现已经非常严重的 LPI 患者,但是我们的病例目前没有表现出噬血细胞综合征、系统性红斑狼疮、肾脏损害、呼吸系统受累等严重的并发症,不过该患儿年龄尚小,后续还需积极随访。这个病例提示我们,一方面对于临床表现较轻、可疑起病早期的遗传代谢病患者,我们也需要积极寻找致病因素,尽早基因检测可以提高诊断的准确性,更有助于早期干预及治疗。另一方面,人们对基因的研究日益深入,加之许多疾病早期临床表现可能不典型,我们在必要时应重新评估患儿的基因检测结果,以期实现明确诊断的目的。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Nunes V, Niinikoski H. Lysinuric Protein intolerance. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2006: 2.
- 张继燕, 段效军, 张瑾, 等. 赖氨酸尿性蛋白耐受不良的研究进展. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(7): 547-551.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet med*, 2015, 17(5): 405-424.
- Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, *et al.* Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan. *Pediatr int*, 2016, 58(10): 979-983.
- Lokuhegawa C, Pathiraja H, Madawala P, *et al.* Lysinuric protein intolerance presenting as pancytopenia and splenomegaly mimicking acute leukaemia: a case report. *BMC pediatr*, 2023, 23(1).
- Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance. *J hum genet*, 2019, 64(9): 849-858.
- Kurko J, Tringham M, Tanner L, *et al.* Imbalance of plasma amino acids, metabolites and lipids in patients with lysinuric protein intolerance (LPI). *Metab-clin exp*, 2016, 65(9): 1361-1375.
- Rotoli B, Barilli A, Visigalli R, *et al.* γ-LAT1 and γ-LAT2 contribution to arginine uptake in different human cell models: Implications in the pathophysiology of Lysinuric Protein Intolerance. *J cell mol med*, 2020, 24(1): 921-929.
- Rotoli BM, Barilli A, Visigalli R, *et al.* Downregulation of *SLC7A7* triggers an inflammatory phenotype in human macrophages and airway epithelial cells. *Front Immuno*, 2018, 9: 508.
- IJzermans T, van der Meijden W, Hoeks M, *et al.* Improving a rare metabolic disorder through kidney transplantation: a case report of a patient with lysinuric protein intolerance. *Am J kidney dis*, 2023, 81(4): 493-496.
- Kurko J, Vähä-Mäkilä M, Tringham M, *et al.* Dysfunction in macrophage toll-like receptor signaling caused by an inborn error of cationic amino acid transport. *Mol immunol*, 2015, 67(2): 416-425.
- Estève E, Krug P, Hummel A, *et al.* Renal involvement in Lysinuric protein intolerance: contribution of pathology to assessment of heterogeneity of renal lesions. *Hum pathol*, 2017, 62: 160-169.
- Giroud-Gerbetant J, Sotillo F, Hernández G, *et al.* Defective *Slc7a7* transport reduces erythropoietin compromising erythropoiesis. *Mol med*, 2025, 31(1): 29.

- 14 Stroup B, Li X, Ho S, *et al.* Delayed skeletal development and IGF-1 deficiency in a mouse model of lysinuric protein intolerance. *Dis model mech*, 2023, 16(8): dmm050118.
- 15 Stroup B, Marom R, Li X, *et al.* A global Slc7a7 knockout mouse model demonstrates characteristic phenotypes of human lysinuric protein intolerance. *Hum mol genet*, 2020, 29(13): 2171-2184.
- 16 Wang F, Zhang S, Chen Z, *et al.* N7-methyladenosine-induced SLC7A7 serves as a prognostic biomarker in pan-cancer and promotes CRC progression in colorectal cancer. *Sci rep*, 2024, 14(1): 30755.
- 17 刘文雯, 钟雪梅. 希特林蛋白缺乏症的研究进展. *中国医刊*, 2022, 57(9): 957-961.

收稿日期: 2025-09-16 修回日期: 2025-11-11

SLC6A1 基因新生突变致肌阵挛-失张力性癫痫两例并文献复习



刘涵¹, 薛峤¹, 包淑平¹, 王正飞¹, 孔庆霞²

1. 济宁医学院临床医学院(附属医院)(济宁 272000)

2. 济宁医学院附属医院 神经内科(济宁 272000)

【关键词】 肌阵挛-失张力性癫痫; SLC6A1 基因; 基因突变; 临床表型

肌阵挛-失张力性癫痫(myoclonic-atonic epilepsy, MAE)又称 Doose 综合征,是一种罕见的特发性全面性癫痫综合征,约占 1~10 岁儿童癫痫的 1%~2%^[1]。其核心特征为肌阵挛-失张力发作,表现为突发对称性快速肌肉收缩后随即出现肌张力丧失,常导致患儿点头、弯腰或跌倒^[2]。SLC6A1 基因定位于染色体 3p25.3,编码电压依赖性 γ-氨基丁酸(γ-Aminobutyric Acid, GABA)转运蛋白 GAT-1,该蛋白是中枢神经系统中负责突触间隙 GABA 重摄取的关键转运体^[3,4]。GAT-1 蛋白广泛表达于发育期及成熟大脑的 GABA 能神经元轴突、神经终端及星形胶质细胞,通过介导 GABA 的快速清除维持突触抑制性传递平衡^[5,6]。本研究纳入 2 例 SLC6A1 基因新生突变相关 MAE 患者,其中 1 例为 20 岁成年晚发病例,另 1 例为 3 岁典型起病病例,均表现出特征性癫痫发作及神经发育异常,且患者 2 基因突变位点尚未见文献报道。本文通过分析两例患者的临床表型、基因变异特征及治疗疗效,结合文献复习,探讨 SLC6A1 基因突变致 MAE 的临床异质性、致病机制及个体化治疗策略,为该类疾病的早期精准诊断与优化治疗提供参考依据。本研究经济宁医学院附属医院伦理委员会批准(2023-04-B002)及患者知情同意。

临床资料 患者 1,女,25 岁,于 2020 年 2 月无明显诱因出现发作性意识丧失、抽搐,发作频率为每 1~3 个月 1 次,有时表现为愣神、不自主眨眼,有时有肢体抖动,走路不稳,与父母单字交流,完善脑电图后诊断为“癫痫”,给予“拉莫三嗪 150 mg,每日两次”治疗,控制良好,未再发作。患者于 2025 年 7 月再次发作,加用“吡仑帕奈片

6 mg,每晚一次”,控制欠佳,于 2025 年 9 月发作一次,表现为头偏左转,双眼上翻,肢体抖动,持续数分钟好转,加用“左乙拉西坦 500 mg,每日两次”治疗。患者既往精神发育迟缓。父母健康,非近亲婚配,家族史无明显异常。

体格检查:患者神志清,精神差,查体不合作,双侧瞳孔大小、圆度相等,对光反射敏感,颈软,四肢肌力肌张力正常,感觉共济可,霍夫曼征、巴氏征均阴性。

辅助检查:脑电图:醒睡各期可见多灶性或广泛性的不规则棘、慢波发放,详见图 1。基因检测:取患者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:患者 SLC6A1 基因 c.1084G>A 杂合变异,在其父母的 SLC6A1 基因中未发现此类突变,为新生变异,这种变异导致 p.Gly362Arg,与 MAE 有关。根据 ACMG 指南,该变异为致病性变异(PS4_S+PS3+PP3_M+PP1+PM6+PM2_S+PM1),详见图 2。结合临床表现及辅助检查,该患者最终诊断为 MAE。

患者 2,男,7 岁,因“发现语言倒退”于 2021 年 9 月入院。当时患者只会部分叠字称呼语,1 岁半会走,1 岁多开始喊“妈妈”,不大与小朋友一起玩,无自言自语,无明显刻板行为。喜欢咬牙、使劲,无点头动作,患者清醒激动时出现双手握拳,屈曲抖动,持续约 1~3 s 自行缓解,缓解后无其他不适,走路不协调,与家长交流尚可。我院门诊查体时发现脑电图异常,复查长程脑电图诊断为“癫痫”。确诊后给予“丙戊酸钠口服液 6 mL,每日两次”治疗后,控制良好,于 2021 年 12 月复查,丙戊酸钠口服液减量至 4 mL,加用“左乙拉西坦口服液 2.5 mL”。患者于 2023 年 7 月来院复查脑电图,期间未再发作,有时清醒时出现傻笑,呼之可应,不会说话,与人有眼神交流,能听



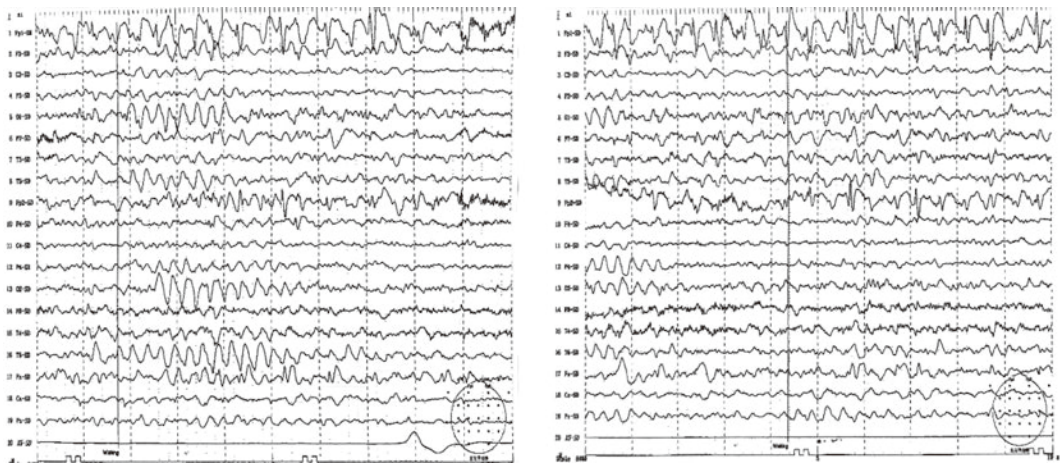


图1 患者1视频脑电图
结果显示醒睡各期广泛性不规则的棘、慢波发放

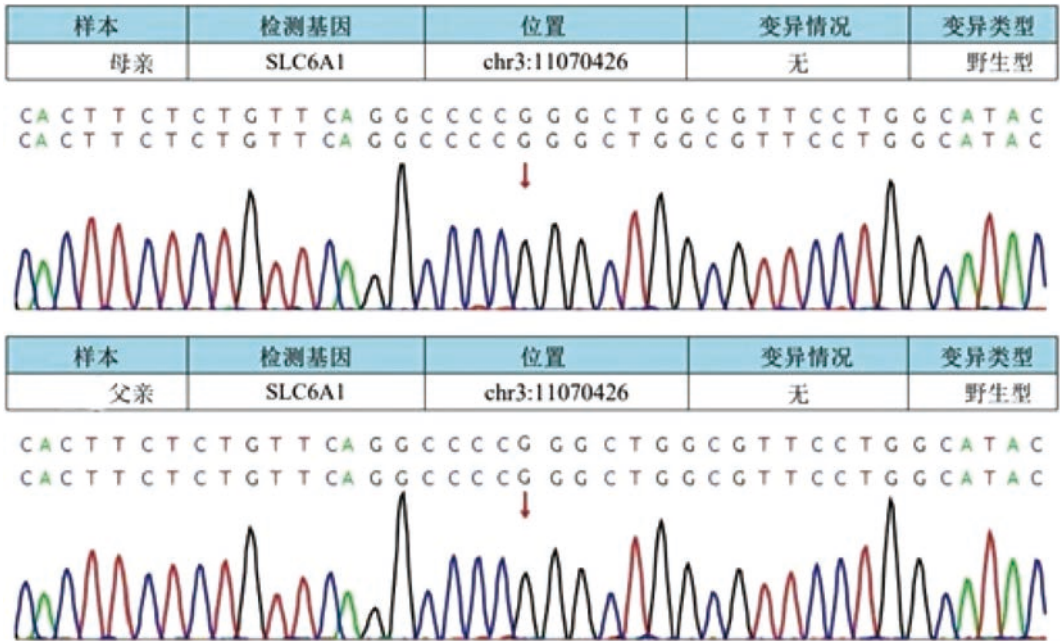


图2 患者1父母基因检测
结果显示患者父母均为野生型

懂，能执行指令，睡眠可。患者系学龄前期患者，母孕期产前窘迫，剖宫产，否认生后缺氧病史，否认头颅外伤史，否认家族遗传病史，精神智力发育较同龄迟缓，目前康复治疗中。

体格检查：神志清，精神尚可，呼吸平稳，面色正常。咽无充血 无疱疹。颈软，双肺呼吸音粗，未闻及干湿啰音。心脏腹部查体无明显异常。四肢活动自如，肌力肌张力正常，脑膜刺激征、巴氏征阴性。

辅助检查：脑电图：3岁10月龄脑电图：异常学龄前儿童普通脑电图：重度异常（高度失节律）；3岁10月龄脑电图：异常学龄前儿童视频脑

电图：醒睡各期可见多灶性放电，多为高度失节律。在全导弥漫性 2.0~7.0 Hz 左右规则慢波的基础上，夹杂着多灶性尖波、棘波、棘慢波、尖慢波，左右不对称，前后不同步左右不对称，左右额区、额极及左右前颞区明显，睡眠期明显。监测中见数次痉挛发作，表现为低头，双手握拳，持续 1 s 左右，同期脑电图未见异常；5岁8月龄脑电图：异常学龄前儿童视频脑电图：醒睡各期可见大量左右额极 2.0~3.5 Hz 中高波幅尖波、尖慢波连续发放，左侧额极明显，睡眠期明显。醒睡各期可见少许双侧后头部 3.0~5.0 Hz 中高波幅慢波节律发放 3~7 s。监测中见数次痉挛发作，表现为咬牙、用

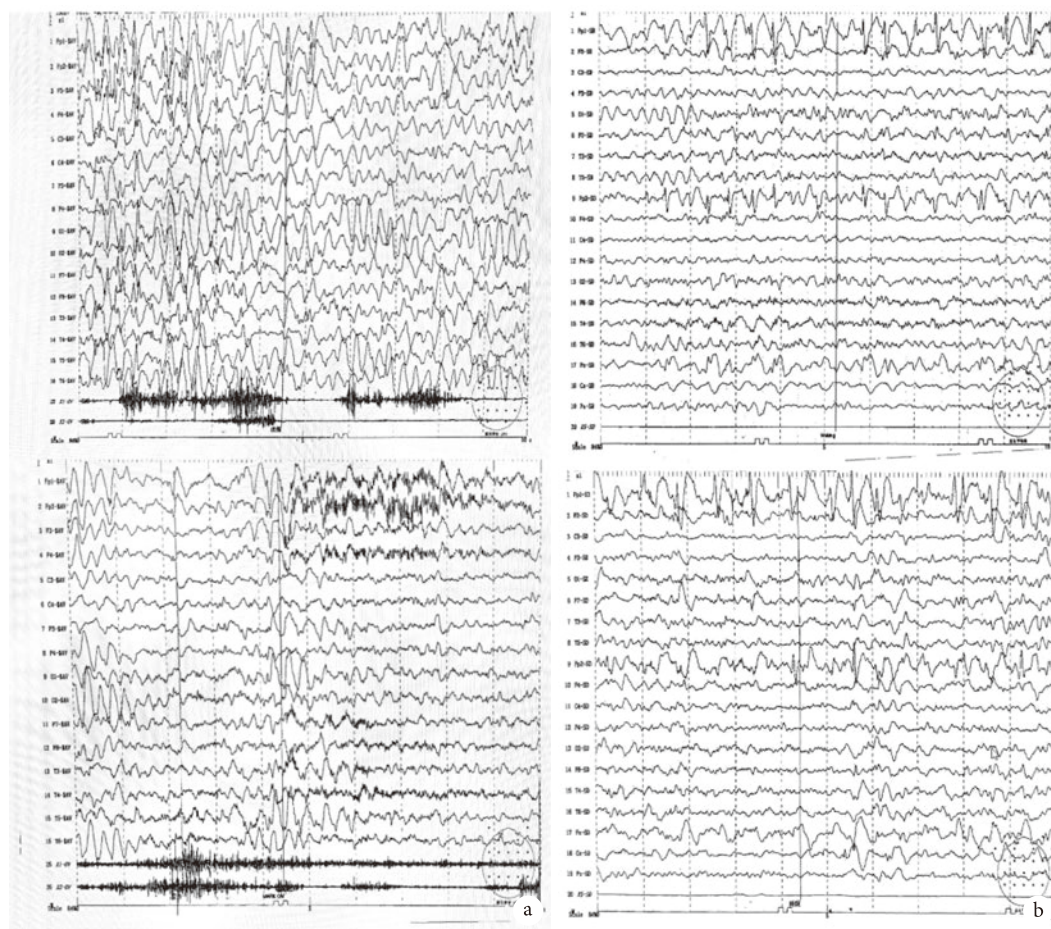


图3 患者2异常学龄前儿童视频脑电图

a. 3岁10月龄视频脑电图, 结果显示醒睡各期可见多灶性放电, 多为高度失节律; b. 5岁8月龄, 显示大量左右额极 2.0~3.5 Hz 中高波幅尖波、尖慢波连续发放

力、兴奋, 有时双手握拳, 持续 2 s, 同期脑电图未见异常。详见图 3。颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI): 脑实质未见明显异常。详见图 4。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均在正常范围内。基因检测: 取患者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: 患者 *SLC6A1* 基因 c.1304G>A 杂合变异, 在其父母的 *SLC6A1* 基因中未发现此类突变, 为新生变异, 这种变异导致 p.Gly435Asp, 与肌阵挛-失张力性癫痫有关, 详见图 5。根据 ACMG 指南, 该变异为致病性变异 (PS2+PM1+PM2+PP3_M+PP2)。结合临床表现及辅助检查, 该患者最终诊断为 MAE。

讨论 MAE 是一种常染色体显性遗传病, 患者多在 18~53 个月发病, 男性多见 (占 74%), 84% 病前智力、运动发育正常, 30%~40% 有热性惊厥或癫痫家族史^[1], 提示遗传因素在发病机制中具有重要作用。除特征性发作类型外, 还可伴随不典型

失神发作、失张力发作、全面性强直阵挛发作等多种发作形式, 部分患者合并智能障碍、共济失调等神经系统异常^[7]。*SLC6A1* 基因突变类型以点突变、缺失突变为主, 且多为新发突变^[4]。本研究中患者 1 的 c.1084G>A (p.Gly362Arg) 及患者 2 的 c.1304G>A (p.Gly435Asp) 错义突变, 均为未经父母遗传的致病性新生突变, 进一步丰富了 *SLC6A1* 基因的突变谱。

SLC6A1 基因突变通过导致 GAT-1 蛋白构象改变、稳定性下降, 功能异常的 GAT-1 无法有效清除突触间隙的 GABA, 导致胞外 GABA 浓度升高, 过度激活 GABA-A 受体, 增强丘脑-皮质环路的紧张性抑制, 引发棘慢波放电和癫痫发作^[5,8]。病例 2 脑电图显示多灶性尖波、棘慢波等异常放电, 印证了这一机制。此外, 在丘脑区域, GAT-1 主要表达于星形胶质细胞, 突变导致该区域 GABA 清除障碍, 直接增强丘脑神经元的抑制性输入, 参与失神发作和肌阵挛-失张力发作的发生^[6]。患者 1 的愣神、眨眼等失神发作表现及患者 2 的痉挛发作, 均与丘

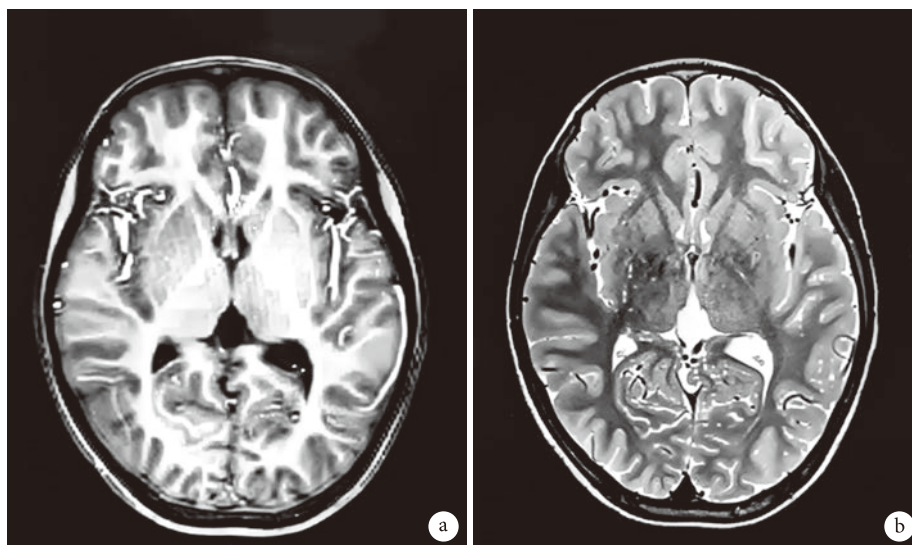


图4 患者2头部MRI

结果显示脑实质未见明显异常

脑-皮质环路异常密切相关。研究表明, *SLC6A1* 基因突变是 MAE 的重要遗传病因之一, 约 4% 的不明原因 MAE 患者可检出该基因突变^[4]。突变所致 MAE 属于 GABA 能神经传递障碍相关癫痫, 其发作类型的多样性与 GAT-1 在不同脑区(皮质、丘脑、小脑)的表达差异及对神经环路的广泛影响有关^[5, 6]。皮质损害可导致认知及精神发育迟缓(如患者 1); 语言中枢所在的额叶、颞叶皮质及相关神经通路异常, 直接导致语言发育落后(如患者 2); 小脑受累则可能叠加共济失调等运动发育问题, 进一步加重全面发育迟缓的表现。本研究中两例患者均检出 *SLC6A1* 基因新生突变, 且临床表型与 MAE 高度吻合, 进一步证实该基因与疾病的致病关联。研究证实, *SLC6A1* 基因突变小鼠可出现类似人类 MAE 的 5.0~7.0 Hz 棘慢波放电和失神发作^[6], 且携带该基因突变的 MAE 患者对针对 GABA 通路的治疗(如丙戊酸、生酮饮食)存在一定响应, 进一步验证了其致病作用。

就发病年龄来看, 患者 2(3 岁发病)符合典型发病年龄, 而患者 1 发病年龄达 20 岁, 属成年晚发特例, 提示 *SLC6A1* 基因突变相关 MAE 存在年龄异质性, 与文献^[9]中报道的表型谱扩展一致。就发作类型来看, MAE 以肌阵挛发作(约 80%)、失神发作(约 60%)和肌阵挛-失张力发作为主, 可合并失张力发作、全面强直阵挛发作, 少数出现非惊厥性癫痫持续状态^[3, 4]。患者 1 表现为意识丧失、抽搐、愣神、肢体抖动等多类型发作, 患者 2 以双手屈曲抖动、痉挛发作为主, 均符合突变相关发作谱特征。100% 患者存在精神运动发育迟缓, 以语言

发育落后最为突出, 可伴孤独症谱系障碍、注意力缺陷多动障碍等行为异常, 部分出现共济失调、震颤等小脑受累表现^[10]。患者 1 既往精神发育迟缓, 患者 2 存在语言倒退、智力发育迟缓, 且后者有社交互动减少表现, 符合神经发育异常特征; 患者 1、2 均存在走路不协调的表现, 提示可能存在小脑受累。部分患者在病程中可出现语言发育停滞或倒退^[11], 患者 2 从会喊“妈妈”到丧失语言能力, 典型体现此特征。脑电图在发作间期可见广泛性 2.5~3.5 Hz 棘慢波、多棘慢波发放, 背景活动可减慢, 部分伴局灶性或多灶性放电, 常呈额区优势分布^[3, 11, 12]。患者 2 脑电图显示多灶性尖波、棘慢波, 以额极区明显, 睡眠期加重, 与文献^[9]描述一致。就影像学表现来看, 多数患者头颅 MRI 无明显异常, 少数可见轻度小脑萎缩、髓鞘化不良等非特异性改变^[4, 10]。患者 2 颅脑 MRI 未见异常, 符合典型影像学特征。

值得注意的是, 尽管多数患者表现为 MAE, 但表型存在一定异质性。例如, Caputo 等^[12]报道的病例表现为单纯典型失神发作伴轻度智力障碍, 而 Johannesen 等^[4]和 Kassabian 等^[10]的研究中则显示同一变异可导致从轻度学习障碍到严重癫痫性脑病的广泛表型谱。本研究中患者 1 虽以 MAE 为主要表现, 但精神发育迟缓在癫痫发作前已存在, 提示 *SLC6A1* 变异可能直接导致神经发育异常, 而非癫痫的继发后果。

就治疗而言, 丙戊酸作为首选药物, 单药或联合治疗有效率可达 60%~80%, 其机制可能与提高 GABA 转运体活性、增强突触抑制有关^[3, 7]。患者

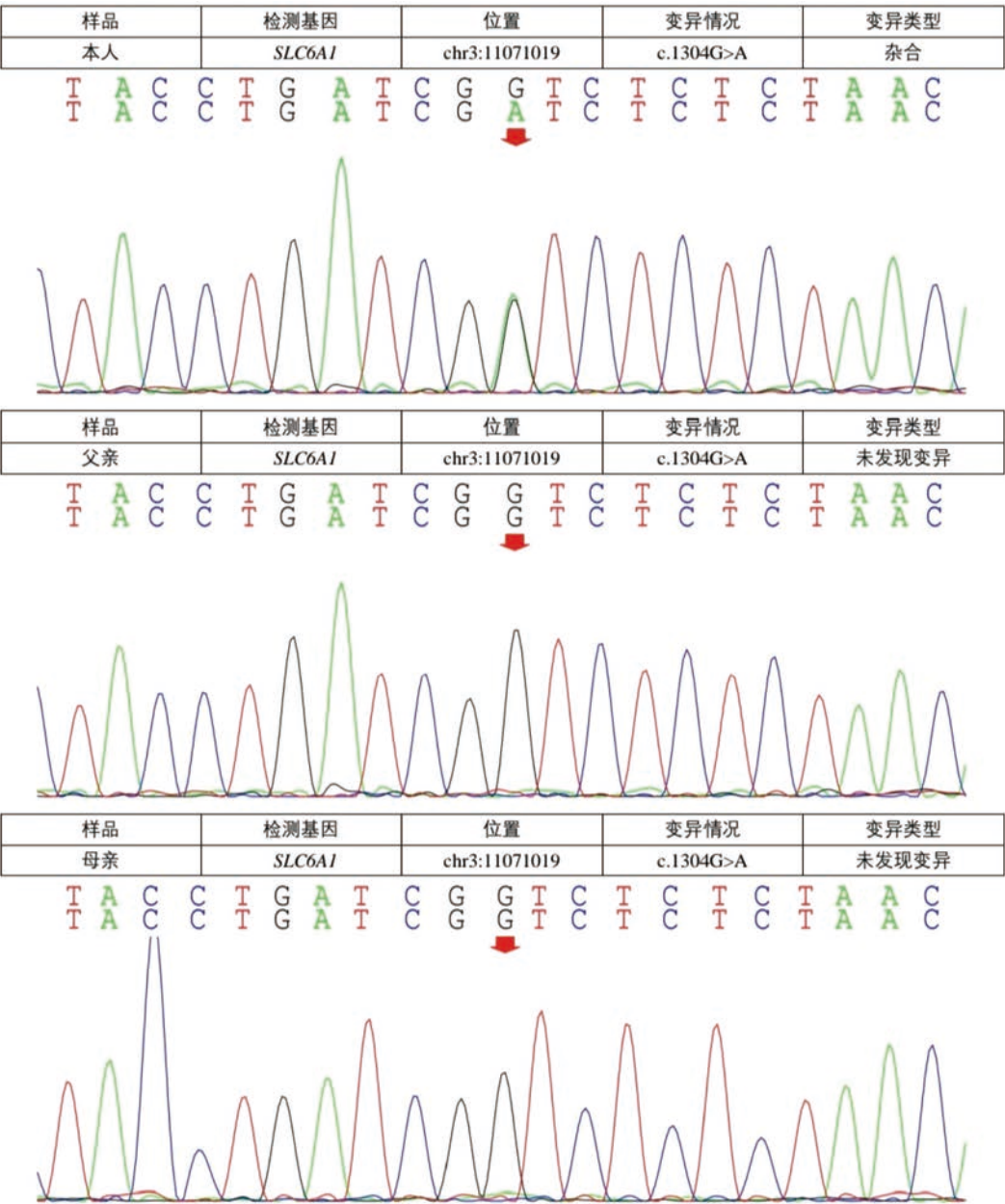


图5 患者2及其父母基因检测结果
结果显示患者为 c.1304G>A 杂合变异，其父母该位点无变异

2 初始予丙戊酸钠口服液治疗后发作得到控制，印证了其一线治疗价值。但部分患者可能因药物应答差异影响疗效，如个案中曾有患者对丙戊酸应答较差需换药^[4]，提示需结合个体情况调整方案。左乙拉西坦作为联合用药优选，其口服吸收迅速、药物相互作用少，对传统药物耐药的 MAE 患者仍可能有效^[1]。患者 1 在拉莫三嗪、吡仑帕奈控制欠佳时加用左乙拉西坦，患者 2 在丙戊酸减量后联合左乙拉西坦维持无发作，均体现其协同治疗作用。但需注意，少数患者可能存在药物应答较差情况，需要及时调整。拉莫三嗪可用于联合治疗，但存在增加发作风险的可能，需谨慎使用^[4]。患者 1 初始单

用拉莫三嗪控制良好，后期复发可能与病情进展或药物敏感性变化相关，提示需动态监测疗效。而卡马西平、奥卡西平可加重肌阵挛发作和失神发作，应避免使用。对于药物难治性病例或无法耐受药物的患者，生酮饮食显示出明确疗效。生酮饮食可通过促进谷氨酸脱羧生成 GABA、增强抑制性传递发挥作用^[6]，部分患者经治疗后发作频率降低 85%~90%，甚至实现肌阵挛发作完全控制^[11]。对于本研究中若出现药物耐药的患者，可考虑启动生酮饮食治疗。另外，促肾上腺皮质激素对少数难治性 MAE 可能有效，但目前相关数据有限^[7]，可作为药物及饮食治疗无效时的备选方案。



综上,本研究报道 2 例 *SLC6A1* 基因新生突变致 MAE 病例,分别检出 c.1084G>A 和 c.1304G>A 致病性变异,患者的临床表现及影像学特征与 MAE 的常见表现大致相同,均有癫痫发作及精神智力发育迟缓等表型,脑电图示多灶性异常放电。丙戊酸联合左乙拉西坦是有效治疗方案,生酮饮食可作为难治性病例补充选择。此外,本研究中患者 2 的 *SLC6A1* 基因存在的 c.1304G>A 突变为首次报道,丰富了该基因的突变谱,可能有助于 MAE 的筛选与诊断,未来仍需积累更多具有该突变的病例,以构建更完善的基因突变-表型关系,为疾病的早期诊断及优化治疗提供可靠依据。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 王慧芳,孙美珍. 肌阵挛失张力性癫痫致病基因与临床表型研究进展. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(1): 55-60.
- 2 邓劼,张月华. 肌阵挛-失张力癫痫研究进展. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(3): 227-230.
- 3 张赞健,丁一峰,王艺,等. *SLC6A1* 基因变异相关儿童癫痫 5 例病例系列报告. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(2): 139-143.
- 4 Johannesen K M, Gardella E, Linnankivi T, *et al.* Defining the phenotypic spectrum of *SLC6A1* mutations. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 389-402.
- 5 Stefanski A, Perez-Palma E, Brunger T, *et al.* *SLC6A1* variant pathogenicity, molecular function and phenotype: a genetic and clinical analysis. *Brain*, 2023, 146(12): 5198-5208.
- 6 Mermer F, Poliquin S, Zhou S, *et al.* Astrocytic GABA transporter 1 deficit in novel *SLC6A1* variants mediated epilepsy: connected from protein destabilization to seizures in mice and humans. *Neurobiol Dis*, 2022, 172: 105810.
- 7 邓劼,张月华,杨志仙,等. 肌阵挛失张力癫痫 48 例治疗及预后随访. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(1): 57-61.
- 8 张赞健,周水珍. *SLC6A1* 基因突变致儿童失神发作 1 例并文献复习. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(5): 368-372.
- 9 汪洁,谢鑫,朱俊辉,等. *SLC6A1* 基因突变致癫痫表型谱及其基因型-临床表型关系研究. 中华神经医学杂志, 2024, 23(11): 1129-1139.
- 10 Kassabian B, Fenger CD, Willems M, *et al.* Intrafamilial variability in *SLC6A1*-related neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1219262.
- 11 Palmer S, Towne MC, Pearl PL, *et al.* *SLC6A1* Mutation and ketogenic diet in epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 77-79.
- 12 Caputo D, Franceschetti S, Castellotti B, *et al.* Case report: *SLC6A1* mutations presenting with isolated absence seizures: description of 2 novel cases. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1219244.

收稿日期: 2025-11-01 修回日期: 2025-12-02