

癫痫共患病研究进展

杨雪 迟兆富

【摘要】 癫痫是多种原因导致的脑神经元高度同步化异常放电的临床综合征,某些疾病易与癫痫共存于同一个体中,不同疾病之间难分主次、相互影响,称为癫痫共患病。其中以偏头痛、焦虑、抑郁、精神分裂症、注意力缺陷多动障碍、睡眠障碍、认知损害、心理障碍、线粒体脑肌病等较为常见,癫痫患者年龄、性别、发病年龄、病程、家族史、抗癫痫药物数量、发作控制情况等与共患病种类、数量,以及严重程度密切相关。癫痫共患病在临床上较易误诊,可影响抗癫痫药物的治疗效果与患者预后,降低患者生活质量。因此,积极探讨癫痫与共患病的内在关系、充分认识癫痫共患病的临床特点,探索对癫痫与共患病协同治疗的适宜原则与措施,才能够最大程度地提高抗癫痫药物的治疗效果,改善预后,提高患者生活质量。

【关键词】 癫痫; 偏头痛; 精神分裂症; 睡眠障碍; 线粒体脑肌病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.003

Common comorbidity of epilepsy: a review of new progress

YANG Xue, CHI Zhao-fu

Department of Neurology, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong, China

Corresponding author: CHI Zhao-fu (Email: chizhaofu1948@yahoo.com.cn)

【Abstract】 A range of medical and neurologic disorders occurs more frequently in people with epilepsy than in the general population and constitutes somatic comorbidity. Common examples include migraine, depression, schizophrenia, attention - deficit hyperactivity disorder (ADHD), sleep disorder, cognitive damage, developmental abnormality and so on. There are more interesting clinical features in some special types of patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECT), temporal epilepsy and mitochondrial encephalomyopathy. The association between epilepsy and other conditions can be due to a variety of interacting genetic, biologic structural, functional, pharmacological and environmental factors. Co-existence of other disorders in a person with epilepsy can complicate diagnosis, induce adverse prognostic implications and attenuate health-related quality of life. Therefore, recognition and management of comorbidity of epilepsy may facilitate the treatment of epilepsy. In this article, we review recent pathophysiologic and clinical studies to elucidate the etiology, mechanisms, clinical characteristics, differential diagnosis and treatment of common comorbidity of epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Migraine; Schizophrenia; Sleep disorders; Mitochondrial encephalomyopathies; Review

Fund Project: National Natural Science Foundation of China (No. 81071041)

共患病 (comorbidity) 亦称共病、同病或合病,系指同一个体同时存在两种或多种且相互难分主次、缺乏必然因果关联关系的疾病^[1]。癫痫为一种复杂的临床综合征,尽管新型抗癫痫药物 (AEDs) 不断问世,仍有约 30% 的患者治疗后反复发作。癫痫并发或共患其他疾病可直接影响癫痫病情及其治疗效果,同时癫痫发作和抗癫痫药物亦可影响其共患病

的严重程度。癫痫可伴随认知行为改变、发育及心理障碍,这种情况在慢性病、儿童及老年患者中更为常见。共患病也可出现在癫痫发生前且在发作完全控制后仍不缓解,其中患者年龄、性别、发病年龄、病程、抗癫痫药物数量、发作控制情况等与共患病种类、数量及严重程度密切相关。

一、癫痫共患病的原因

癫痫与共患病有相同起源,例如非损伤性额叶癫痫患者认知、语言和记忆功能更易受损,因此多表现有注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 等临床症状,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81071041)

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院神经内科

通讯作者:迟兆富 (Email: chizhaofu1948@yahoo.com.cn)

此与额叶的生理解剖功能是一致的;惊厥或癫痫发作导致惊厥性脑损害而遗留后遗症;抗癫痫药物的不良反应,如托吡酯可导致癫痫患者认知功能下降,尤其对注意力、词语流畅性和词语记忆力的影响十分显著^[2];不良教养方式与环境的影响亦为共患病的原因;另外,有些患者癫痫与遗传和先天因素有关,约有 50% 癫痫合并抑郁症的患者其家族中有精神病病史,其中以心理障碍最为常见,提示癫痫合并抑郁症可能与遗传有一定关系^[3]。

二、常见癫痫共患病

1. 偏头痛 偏头痛和癫痫是神经内科临床最为常见的两大类疾病,其中普通人群偏头痛患病率约为 12% (女性 15% ~ 17%、男性 6%),明显高于癫痫人群的 0.50% ~ 1%^[4]。而偏头痛患者癫痫患病率为 1% ~ 17%,癫痫患者偏头痛患病率为 8.40% ~ 23%,比普通人群高 2 倍^[4]。约 4.70% 的癫痫患者有偏头痛家族史,20.60% 的癫痫患者存在癫痫家族史,与癫痫的遗传倾向相一致^[5]。其中两种儿童良性癫痫 [伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫 (BECT) 和枕叶癫痫] 与偏头痛发病密切相关。其他症状性疾病,例如颅内动-静脉畸形出血、颅脑创伤、线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作 (MELAS) 等疾病也常同时伴有偏头痛和癫痫发作这两种症状^[6]。偏头痛与癫痫的关系比较复杂,二者的临床表现和治疗原则部分重叠,诊断时容易混淆。例如,二者临床均可出现发作后昏睡状态、意识改变、视觉异常、躯体感觉异常、偏瘫、眩晕、失语等症状,以及脑电图异常改变,可能由体内激素水平变化、睡眠紊乱、特殊饮食、疲劳等因素所诱发。偏头痛和癫痫发作均可有视觉先兆,据认为,高度分化的视觉先兆包括颜色、动作和复杂的视觉现象,此为癫痫先兆期神经元环路激活的特征^[5]。而且许多传统抗癫痫药物对偏头痛治疗有效,提示二者之间可能存在共同的病理学机制^[7]。癫痫发作是大脑神经元阵发性异常超同步化电活动的临床表现,偏头痛则被认为是反复发作的自主神经功能失调所导致的脑血管舒缩功能障碍所引起,与皮质扩布性抑制 (CSD) 和三叉神经-血管激活系统有关,均属于神经元异常兴奋性疾病。二者共同的病理生理学机制为:(1) 皮质扩布性抑制既可激活调节疼痛的中枢路径三叉神经核,引起脑膜血管舒张 (尤其是枕部) 和炎症反应,从而诱发头痛;亦可导致大量皮质神经元快速而完全去极化,引起同步节律化尖波发放,从而促进癫痫发

作和传播。(2) 星形胶质细胞释放的谷氨酸可以通过 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体引起癫痫放电,也可引发皮质扩布性抑制超同步去极化而诱发偏头痛。(3) 癫痫是已知的典型的离子通道疾病,偏头痛与具有遗传倾向的偏头痛亚型——家族性偏瘫性偏头痛 (FHM) 相关基因多态性有关, FHM 基因突变可造成多通道功能异常^[7]。临床研究证实,一些抗癫痫药物如丙戊酸、托吡酯、加巴喷丁、拉莫三嗪、唑尼沙胺、左乙拉西坦对偏头痛发作具有预防作用^[5,7]。这些药物的作用靶点为离子通道,而且作用于偏头痛的先兆期 (作用于皮质扩布性抑制) 而非疼痛阶段^[7]。

2. 精神疾病 (1) 焦虑、抑郁:癫痫患者抑郁症患病率为 11% ~ 62%,而总体人群患病率为 3.70% ~ 6.70%^[8]。迟发型癫痫的成人抑郁症患病率是一般人群的 3.70 倍,而在成年新发癫痫患者中患病率约为一般人群的 7 倍,儿童新发癫痫患者患病率为一人群的 4 倍,而且抑郁症可能比首次癫痫发作更早发生^[8]。癫痫患者自杀率是普通人群的 5 倍,患有颞叶起源的复杂部分性发作 (CPS) 患者其自杀率是普通人群的 25 倍^[9]。在难治性癫痫患者中,抑郁症患病率高达 55%,而发作得到控制的癫痫患者,其抑郁症患病率可降至 9%^[10]。癫痫患者伴发的抑郁症状以易激惹、恐惧和 (或) 害怕、焦虑、无助无望感、缺乏兴趣和快乐为特点。尤其是癫痫发作间期伴发的抑郁症状表现多样,包括抑郁症状群、焦虑和 (或) 恐惧症状群、睡眠障碍症状群、认知功能障碍症状群、自卑感等^[11]。癫痫与焦虑、抑郁属于双向联系,癫痫合并焦虑、抑郁可能与多种因素有关,包括遗传性、神经性和医源性等多种因素,存在抑郁症家族史的癫痫患者合并抑郁症的发生率更高^[3]。

① 癫痫对抑郁症的影响。癫痫患者在发作间期常伴有抑郁症状,其病因学主要归纳为强制正常化现象,即随着精神异常状态的发生,癫痫患者脑电图会显示为正常或相比过去的记录更为正常。这种现象主要由癫痫发作自发性减少、颞叶切除以及抗癫痫药物引起;或抗癫痫药物所致,如苯巴比妥与行为改变和抑郁症有着密切关系,另外一些能够降低机体叶酸水平的抗癫痫药物亦可导致抑郁症的发生。现代偏侧化假说指出,左侧颞叶癫痫患者可导致额叶功能障碍和抑郁症,左侧颞叶切除后,发作症状得到完全控制的患者情绪有了较大改善,而

右侧颞叶癫痫患者则无变化^[12]。另外,社会心理因素影响,如对疾病的控制无力感、社会和经济压力等皆与抑郁症的发生有关^[13],负性社会心理因素如紧张、社会耻辱感、就业受限等,在癫痫伴发抑郁症的发病过程中均起重要作用^[14]。②抑郁症对癫痫的影响。某些抗抑郁药物可降低癫痫发作阈值,另外抑郁症能够通过剥夺患者睡眠而显著提高发作频率^[11]。发作性恐惧与颞叶起源的复杂部分性发作相关。由于癫痫反复发作,治疗时间长,严重影响患者生活质量,同时也给患者心理带来不同程度的影响,因此许多癫痫患者都存在明显的心理和行为障碍,而这些因素往往又是癫痫发作的诱发因素,直接影响治疗效果。心理治疗对焦虑、抑郁的疗效是肯定的,尤其是对认知功能障碍的心理治疗,药物或心理治疗均可作为轻或中度抑郁症的一线治疗,亦可二者联合应用。对癫痫伴发抑郁症的患者,临床医师可选择具有抗抑郁特性的抗癫痫药物,如卡马西平、丙戊酸和拉莫三嗪均可改善癫痫患者情绪,或者通过减少药物种类也可改善患者情绪。必要时可给予对症的抗抑郁药物,例如选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI),具有抗抑郁作用,有助于减少自杀风险,且安全有效^[15-16]。(2)精神分裂症:精神分裂症患者罹患癫痫的风险为一般人群的 6 倍,癫痫患者发生精神分裂症的风险为 7 倍^[3,17]。精神分裂症的患病率在全面性发作患者中约为 19.40%,颞叶癫痫患者为 15.20%^[9]。精神病和癫痫家族史是发生精神分裂症和分裂样精神病的重要危险因素,癫痫对有精神病家族史患者的影响明显大于无精神病家族史的患者。二者关系如此密切,可能与以下机制有关。①神经系统发育异常。颞叶癫痫共患精神分裂症的患者,常可伴发错构瘤、额叶发育异常和内侧颞叶海马硬化(HS)^[17]。共同的解剖功能学基础可以解释二者较高的共患率,例如部分患者在癫痫发作间期或发作后发生精神行为异常,可能与复杂部分性发作累及颞叶和边缘系统有关。②癫痫与精神分裂症可能有共同的基因基础。Cascella 等^[18]的研究显示,富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGII)与颞叶癫痫、热性惊厥关系密切;Strauss 等^[19]发现接触蛋白相关性类蛋白 2(CNTNAP2)基因能够影响髓鞘纤维的形成,干扰神经母细胞迁移,对神经系统的发生、分化具有重要作用,且与癫痫及精神分裂症显著相关^[20],为两病共患提供了有力的基因学依据^[3]。③脑大体结构改

变并非是连接癫痫和精神分裂症的重要因素,而可能是反复癫痫发作导致的某种功能障碍^[21]。Slater 等^[22]在 1963 年对 69 例癫痫患者的病史、神经病学和遗传学进行临床观察后将该组患者命名为慢性癫痫性类分裂样精神病(SLPE),他发现颞叶癫痫多发生慢性癫痫性类分裂样精神病,而且与优势侧颞叶病灶密切相关。慢性癫痫性类分裂样精神病与单纯精神分裂症存在显著差异,并具有以下临床特点,首次癫痫发作与出现精神障碍的间隔时间为 (11.40 ± 5.50) 年,精神症状出现的年龄为 (29.50 ± 6.40) 岁,与癫痫发作严重程度、频率及类型相关,与精神分裂症精神症状相比出现的年龄相对晚^[23];约 90%的患者是在癫痫发作停止或发作频率相对减少的情况下出现精神症状;慢性癫痫性类分裂样精神病患者精神分裂症的所有症状均可以出现,以幻觉-妄想为特点,缺乏阴性症状,形式思维障碍亦少见,病程呈良性,一般不会进展到衰退状态^[24];该类患者常表现为思维黏滞、病理性赘述及易激惹、病理性激情、冲动及攻击行为等脑器质损害性精神障碍,进一步证明慢性癫痫性类分裂样精神病以脑器质性损害为基础^[23]。综上所述,癫痫反复发作后可导致脑的某些功能发生异常改变,特异性诱发精神症状,此外生活事件对精神症状的出现也有关联。临床研究发现,作用于 γ -氨基丁酸(GABA)能传递的抗癫痫药物(如苯二氮草类、卡马西平、丙戊酸)和作用于谷氨酸系统的药物(如拉莫三嗪)与典型和(或)非典型抗精神病药物联合应用,对两病共患患者和难治性精神分裂症患者均具有较好的疗效^[25]。(3)注意力缺陷多动障碍:为临床常见的儿童精神行为障碍,发病于儿童早期,主要表现为注意力不集中和持续时间短暂,活动过多和冲动,大多伴有学习困难或品行障碍,临床分为注意力缺陷型(ADHD-I 型)、多动和(或)冲动型(ADHD-H I 型)和混合型(ADHD-C 型)三种类型^[26]。一般人群患病率为 3%~6%,12%~37.70%的癫痫患儿共患注意力缺陷多动障碍,这已成为学龄前及学龄期癫痫患儿最为常见的共患疾病之一,是造成患儿认知损害、学习困难、社会功能不良及生活质量低下的常见原因之一^[27]。据文献报道,癫痫儿童共患注意力缺陷多动障碍者以 ADHD-I 型为主,占患病人群的 68.80%~88.00%,而一般儿童人群中以 ADHD-C 型多见,占人群总数 55%~75%^[28]。Lennox-Gastaut 综合征(LGS)和全面性强直-阵挛发作(GTCS)的脑电

图提示多病灶起源的癫痫患儿注意力缺陷多动障碍共患率较高。癫痫共患注意力缺陷多动障碍的机制尚存在争议,传统观念认为二者共患是长期反复癫痫发作及抗癫痫药物对认知功能的损害所导致,其中发病年龄早、病程长、发作频率高的难治性癫痫患儿更易共患注意力缺陷多动障碍,其共患率超过 60%^[29]。但是晚近研究表明,新诊断的尚未治疗的癫痫患儿共患注意力缺陷多动障碍者占 31%,其中 60% 的患儿注意力缺陷多动障碍诊断早于首次惊厥发作,提示共患注意力缺陷多动障碍与抗癫痫药物无关^[30]。目前,关于癫痫患儿共患注意力缺陷多动障碍机制的假说主要包括,①潜在的脑发育障碍,即额叶、顶叶及丘脑等脑区所组成的注意力网络系统功能受损而导致注意力缺陷和(或)多动、冲动,前额叶受损则导致注意力缺陷、冲动、计划能力下降及多动行为,部分性发作患儿的致痫灶可能与局部皮质发育不良有关^[29]。②惊厥性慢性脑损伤。③注意力缺陷多动障碍是脑电图异常放电及癫痫发作的高危因素,此类患儿脑电图记录到的 Rolandic 区癫痫放电的发生率为 6%~30%,一般儿童人群仅为 1.50%~2.40%^[29]。④抗癫痫药物的不良反应,托吡酯可能与注意力缺陷和语言损害有关,多动被认为与癫痫和智力发育迟滞服用加巴喷丁治疗有关^[2]。值得关注的是,伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫是 5~10 岁儿童最为常见的良性癫痫综合征,占学龄期儿童癫痫的 15%~24%^[31]。有 92%~95% 的患儿至 12~15 岁时可终止发作,一般预后良好,但注意力缺陷多动障碍是其最为常见的共患病,约 25% 伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫患儿存在多动和注意力缺陷,脑电图癫痫放电引起的短暂性认知损害是癫痫患儿注意力损害和行为异常的重要原因^[32]。如不及时干预,对患儿将来因心理、行为问题所造成的不良影响比癫痫本身更为严重。注意力缺陷多动障碍的药物治,中枢兴奋药是目前公认且疗效肯定的一线药物,治疗有效率可达 80%,但中枢兴奋药能否降低神经元放电阈值仍有争议。目前的研究表明,伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫患儿在服用抗癫痫药物控制发作的同时,应在规范剂量范围内同时应用中枢兴奋药盐酸哌甲酯以改善患儿注意力及多动、冲动行为,该药安全有效,较少引起癫痫发作增加或新的发作形式,亦不会导致脑电图癫痫放电增加^[1,33]。

3. 睡眠障碍 癫痫患者睡眠障碍患病率为

28%~56%,较普通人群高 2 倍,而癫痫患者脑电图描记中睡眠期癫痫放电检出率比清醒期增加 15.60%^[34]。癫痫常与睡眠障碍共存并相互影响。癫痫发作可导致睡眠质量下降及睡眠结构紊乱,抗癫痫药物对睡眠也有一定影响。睡眠不足及睡眠剥夺又可诱发癫痫发作及癫痫放电,增加发作间期癫痫放电频率,睡眠期癫痫放电主要见于非快速眼动(NREM)睡眠期^[35-36]。其主要原因是快速眼动(REM)睡眠期丘脑皮质的同步化作用受到抑制,半球间冲动通过胼胝体的传播强度减弱,双侧同步性癫痫放电衰减,因此快速眼动睡眠期是睡眠周期中最有效的抗癫痫状态,而非快速眼动睡眠期的睡眠在生理上是以丘脑皮质传入冲动介导的大脑皮质扩散性同步化为特征,而神经元同步化和过度兴奋是将癫痫发作间期状态转化为发作状态的主要因素,因此非快速眼动睡眠期对已高度兴奋的皮质具有活化癫痫发作的倾向^[37]。从而解释了某些癫痫发作类型可能仅发生或主要发生在睡眠中,如局限性癫痫中的额叶癫痫最易在睡眠中发作(40.60%),其次为颞叶癫痫(33.30%)和伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫(38.70%)^[38]。睡眠中的类似异常行为既可能是癫痫发作的表现,亦可能是睡眠障碍。值得注意的是,大多数抗癫痫药物均具有延长快速眼动睡眠期潜伏期或减少非快速眼动睡眠期百分比的作用。新型抗癫痫药物加巴喷丁、拉莫三嗪等均具有稳定睡眠的作用。除了催眠镇静作用外,大多数抗癫痫药物长期应用可引起失眠。具有镇静作用的抗癫痫药物可加重呼吸暂停症状,尤其是氯硝西洋^[36]。经研究证实,癫痫发作频率及睡眠中发作与睡眠障碍呈正相关,提示随着癫痫发作增多,睡眠障碍发生的可能性增大,而睡眠中发作与睡眠障碍的相关性更高,表明睡眠中发作对睡眠的影响更明显^[38]。比较发作类型、发作频率、睡眠中发作与睡眠障碍的相关性,提示对睡眠影响最大的是睡眠中发作^[38]。癫痫患者的睡眠结构可发生显著改变,浅睡眠期明显延长、深睡眠期缩短,睡眠质量显著下降,此与浅睡眠期(非快速眼动睡眠期 I~II 期)癫痫放电易被活化、睡眠时相之间相互转换频繁有关。研究证实,癫痫发作更易出现在非快速眼动睡眠期,特别是 I、II 期,局限性发作较全面性发作更易出现在非快速眼动睡眠期,特别是 II 期^[39]。而且不同类型的癫痫对儿童睡眠结构的影响也不完全相同。全面性癫痫患儿浅睡眠期延长、快速眼动睡

眠期缩短,其中易在觉醒期发作的儿童以浅睡眠期延长为主;易在睡眠期发作的儿童以快速眼动睡眠期缩短、睡眠效率降低为主;局限性癫痫患儿睡眠效率降低,其中易在觉醒期发作的儿童睡眠结构无异常,易在睡眠期发作的儿童以浅睡眠期延长、睡眠效率降低为主^[38]。除此之外,癫痫患者可发生某些特殊睡眠障碍,约 10% 的癫痫患者、1/3 的难治性癫痫患者常伴有睡眠呼吸暂停,其他睡眠障碍还包括周期性肢体运动、发作性睡病、夜间癫痫、睡眠不足综合征等^[35]。

4. 认知功能障碍 有国外资料显示,癫痫患者认知功能障碍的发生率为 30% ~ 40%^[40]。国内研究表明,成年癫痫患者智商低于临界值者占 29.60%,其中智力受损者约占 19.70%;儿童患者智商低于临界值者占 33.70%,其中智力受损者占 25.30%,即约有 30% 的癫痫患者存在认知损害,20% ~ 25% 患者明显受损^[40]。而中枢神经系统退行性病变患者中约有 3.50% 可发生症状性癫痫,如阿尔茨海默病(AD)和其他类型痴呆患者并发癫痫的风险是一般人群的 5 ~ 10 倍^[41]。癫痫与认知功能障碍共患的机制可能为:无论致痫灶位于大脑的任一部位,癫痫放电都必须进入边缘系统才能得到进一步的扩散和增强,因此,不同发作类型的癫痫患者均在不同程度上出现与颞叶功能有关的认知损害^[42]。癫痫患者认知损害的特点是以记忆力、注意力和精神运动速度等损害为主,包括数字推理能力、抽象概括能力、计划判断能力、词汇表达能力的减退,以及言语记忆、情景记忆、视觉空间结构记忆、词语学习能力、注意力、抗干扰能力、精神运动速度及言语命名能力等损害。影响癫痫患者认知功能的因素主要有:(1)癫痫发作类型,一些特发性癫痫综合征如青少年肌阵挛癫痫(JME)患者认知损害不明显;而一些继发于遗传代谢性或神经变性疾病的癫痫患者常伴有严重的认知损害,如 West 综合征患者大多伴有精神发育迟滞、行为退化及孤僻症,Lennox-Gastaut 综合征患者存在快速、进展性认知损害。(2)初始发病年龄与病程,癫痫发病年龄越早,病程越长,对患者认知功能影响越大;痴呆发病年龄越早,患者越易罹患癫痫。(3)发作频率与严重程度,癫痫发作频率越高,发作持续时间越长,导致神经元代谢紊乱和结构改变、海马硬化和认知损害也越严重,对认知功能的影响也越大。(4)治疗因素,一方面癫痫的控制可以改善患者认知和行为损

害,但另一方面抗癫痫药物对控制思维和情绪的神经递质亦有影响^[14]。

5. 广泛性发育障碍 一组于婴幼儿期发病的全面性精神发育障碍主要表现为:(1)人际交往和沟通模式异常,如言语和非言语交流障碍。(2)兴趣、活动与行为内容局限、刻板、重复。(3)交流与情感障碍,包括孤独症、不伴其他特征的广泛性发育障碍、Asperger 综合征和 Rett 综合征等。有研究显示,孤独症患儿癫痫共患率约为 9.70%,癫痫患者伴发孤独症者约为 30%,而且早发癫痫患者共患孤独症的风险更高^[43]。另外,抗癫痫药物亦可加重或改善孤独症。外周血谷氨酸水平的异常升高可能是孤独症易发癫痫的一项生物学预测指标,谷氨酸水平异常可能是其病理学机制之一。

6. 行为及心理障碍 系指无能力按照社会认为适宜的方式行动,以致其行为后果对自身或社会不适应,包括烟瘾、酒瘾、暴食、易怒、内向、挑剔等。流行病学调查资料显示,原发性癫痫或继发性癫痫患儿,其行为异常患病率分别为 28.60% 和 58.30%,普通儿童行为异常患病率仅为 6.60%,未患中枢神经系统疾病而患有其他慢性疾病的儿童,行为异常患病率为 11.60%,且 37% 的癫痫患儿患有心理障碍,而对照组仅为 9%^[44-46]。

7. 肥胖 Daniels 等^[47]认为,肥胖是癫痫患儿的常见共患病,约 38.60% 的癫痫患儿存在超重或肥胖,是正常同龄儿童的 2 倍,而且症状性癫痫患儿的患病率(14.80%)低于隐源性(18.90%)和特发性(20.90%)癫痫患儿。随着对患者生活质量的关注,一些导致患者生活质量下降的药物不良反应也受到广泛关注。研究表明,服用丙戊酸后可导致癫痫患者肥胖,并有逐渐增多的趋势,一般发生在服药后 3 个月,伴随肥胖而来的是患者对抗癫痫药物依从性的下降,导致癫痫发作症状控制不良,影响患者的社会活动,同时亦增加罹患糖尿病和心血管疾病的风险^[48]。具体机制可能与丙戊酸直接或间接影响与瘦素结合的蛋白,影响瘦素向脑内的转移,从而产生瘦素抵抗现象有关^[49]。

8. 骨病 癫痫可以从多方面影响骨骼代谢,尤其在儿童及青少年期骨骼矿化的关键阶段。长期临床观察业已证实,服用苯妥英钠、苯巴比妥等抗癫痫药物与佝偻病相关,卡马西平、丙戊酸可导致患者骨代谢异常、骨密度下降、骨转换降低(以骨形成减少为主),主要机制为肝酶诱导作用的抗癫痫

药物引起维生素 D₃ 的代谢加速,继发代偿性甲状腺功能亢进,而钙摄入量不足及体质量指数(BMI)偏高则是加剧骨代谢异常的诱发因素^[50]。对一组 92 例卡马西平或丙戊酸单药治疗 2 年以上的癫痫患儿以及 35 名年龄相匹配的健康儿童的骨密度进行调查研究显示,癫痫患儿中低骨密度发生率约为 34.78%(32/92),明显高于正常对照组的 14%,而且服药时间与骨密度呈负相关^[51]。

9. 其他癫痫共患病 中枢神经系统疾病如颅脑创伤、颅内感染、肿瘤或多发性硬化等,以及其他系统疾病,包括冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病和肾功能障碍等。

三、癫痫共患病的特殊人群

1. 伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫 该发作类型是 5~10 岁儿童最常见的良性癫痫综合征,占学龄期儿童癫痫的 15%~25%,其中 92%~95% 的患儿至 12~15 岁时可终止发作,一般预后良好,但约有 25% 的患儿存在注意力缺陷多动障碍^[31,33]。以往研究认为,伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫预后良好,远期随访患儿智力基本不受影响,不存在明显的学习记忆能力障碍问题。但近年开展的一些研究显示,患该病的儿童与健康同龄儿童相比存在学习记忆能力下降问题,尤以语言表达、读写能力、视觉空间技巧和拼写计算力显著^[33]。其相关机制可能为:(1)癫痫发作时神经元异常放电,以及葡萄糖代谢异常使正在发育中的脑神经元受损。(2)癫痫放电可干扰大脑神经元对信息的获取、加工及存贮。(3)癫痫放电对记忆的巩固及回忆有损害作用。(4)反复癫痫放电降低了神经元对新信息适应反应的能力,从而影响患儿的智力发育,造成认知功能减退,而且发病年龄越小,脑发育受影响越严重^[32]。目前研究表明,伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫患者在使用抗癫痫药物控制发作的同时,于规范剂量范围内使用中枢兴奋药物盐酸哌甲酯可以改善患儿注意力及多动、冲动行为,该药安全有效,不引起癫痫发作频率增加或新发作形式,亦不会导致脑电图癫痫放电活动增加^[33]。伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫极易在睡眠中发生,这是引起共患睡眠障碍的最重要因素。患儿睡眠时的脑电图特征表现为一般睡眠结构正常,睡眠较清醒状态下异常放电明显增多,尤其是在非快速眼动睡眠 I、II 期。有研究显示,睡眠中癫痫放电持续状态的持续时间与智力障碍有关,患儿经抗癫痫药物治

疗后非快速眼动睡眠期棘波发放频率明显下降,患儿总体智商水平、言语智商和操作智商值明显提高,提示睡眠期棘波发放频率对患儿的认知损害较大^[52]。因此,伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫、注意力缺陷多动障碍、认知损害与睡眠障碍之间存在着千丝万缕的联系^[31]。另外,偏头痛与伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫之间的关系也极为密切。

2. 颞叶癫痫 其发作异常放电起源于颞叶,可表现为简单部分性发作、复杂部分性发作、继发性全面性强直-阵挛发作(SGTCS)。约有 70% 的精神运动性发作起源于颞叶,凡具有以下临床表现者都强烈提示颞叶癫痫。(1)先兆:有自主神经精神症状及某些特殊感觉如嗅觉、听觉现象(错觉),最常见的是上腹部有气往上冲的感觉。(2)复杂部分性发作:初始常有运动中断、消化道口部自动症、其他自动症,持续时间超过 1 min,发作后意识模糊,可有遗忘。海马和杏仁核是颞叶内侧的重要结构,其中海马与情绪反应、学习记忆、注意力相关,杏仁核与觉醒、情感和内分泌相关。上述解剖功能学特点决定了颞叶癫痫患者更易共患焦虑、抑郁症,患有颞叶起源的复杂部分性癫痫患者自杀率是普通人群的 25 倍;精神分裂症患病率在颞叶癫痫患者中为 15.20%,颞叶癫痫共患精神分裂症的患者错构瘤、额叶发育异常和内侧颞叶海马硬化较为常见^[8]。其共同的解剖学基础可以解释二者较高的共患率,例如部分患者在癫痫发作间期或发作后发生精神行为异常,可能与复杂部分性发作累及颞叶和边缘系统有关;睡眠障碍;认知功能障碍,其中记忆力障碍是其主要临床特征,癫痫发作及脑电图异常改变是影响患者认知功能的主要因素^[42]。

3. 线粒体脑肌病 线粒体肌病和线粒体脑肌病是由于线粒体 DNA(mtDNA)或核 DNA 缺陷导致线粒体结构和功能异常、能量来源不足而导致的多系统疾病。根据临床特征可分为多种类型,比较常见的线粒体脑肌病或线粒体肌病主要有以下几种类型:慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO)、Kearns-Sayr 综合征(KSS)、肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维(MERRF)、线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作、亚急性坏死性脑脊髓病(Leigh 病)、Leber 遗传性视神经病(LHON)、周围神经病、共济失调和色素沉着和色素性视网膜病(NARP 综合征)、家族性原发性进行性灰质萎缩症(Alpers 病)等。在成人最常见的两种类型线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作

及肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维中,癫痫发作是最常见的临床症状。(1)发病机制:线粒体 DNA 突变是线粒体肌病或线粒体脑肌病的主要病因,约有 80% 的线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作患者可发生 A3243G 基因突变,90% 的肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维患者存在 A8344G 基因突变,此外还有其他一些少见基因位点的突变^[53]。卒中样发作是线粒体脑肌病的一种重要临床表现,而关于卒中样发作的发生机制,Iizuka 等^[54]提出了神经-血管-细胞学说,即神经元、内皮细胞、神经胶质细胞线粒体功能异常使 ATP 合成不足,造成神经元兴奋性增高、易损性增加、毛细血管充血和通透性增加,此为线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作患者卒中样发作的主要病理特征,神经元兴奋性增加是其疾病发展的核心环节。由此可见,卒中样发作与癫痫、偏头痛等发作性疾病存在相似的电生理学过程,也可以说在线粒体脑肌病中,癫痫、偏头痛即是一种卒中样发作形式。(2)临床发作特点:癫痫是线粒体脑肌病的重要早期表现,发作形式多样,且可能是非典型性线粒体脑肌病最明显的临床表现,大部分患者表现为部分性发作或脑电图局灶性异常放电。Canafoglia 等^[55]针对 31 例线粒体脑肌病相关的反复性癫痫发作患者进行临床观察,发现 53% 的患者以癫痫发作为首发症状,且约半数成年患者和大多数儿童患者并无典型的线粒体脑肌病表型;其中 71% 的癫痫发作患者呈局限性运动性发作,脑电图可出现局灶性或多灶性癫痫波,全面性发作所占比例极小,主要集中在 A8344G 基因突变的典型肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维或线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作及肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维症状叠加的患者。山东大学齐鲁医院对 47 例线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作患者进行回顾分析显示,32 例(68.09%)出现不同类型的癫痫发作现象;20 例(62.50%)出现复杂部分性发作,其中 3 例表现为癫痫持续状态、6 例继发泛化或并发全面性强直-阵挛发作;18 例(56.25%)出现全面性强直-阵挛发作;其他为局限性运动性发作,占少数。其中 46 例影像学检查发现卒中样病灶,大多数为多个脑叶皮质受损,其中病灶位于枕叶皮质者 33 例(71.74%)、颞叶皮质 31 例(67.39%)、顶叶皮质 17 例(36.96%),仅 4 例为额叶、2 例为小脑受累。枕叶受累患者中 21 例(63.64%)出现癫痫发作,其中 14 例同时伴颞叶受累;颞叶受累者中 24 例(77.42%)伴有

癫痫发作,主要表现为癫痫和精神症状,尤其代谢亢进时如发热、头痛、低氧血症患者更易发生癫痫和癫痫持续状态。山东大学齐鲁医院同时还对 7 例肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维患者进行回顾分析,其结果显示 7 例均出现肌阵挛和全面性强直-阵挛发作;脑电图呈棘波或棘慢复合波,背景活动慢;影像学检查 1 例双侧基底节区钙化灶、2 例弥漫性脑萎缩、4 例无明显异常;肌肉组织活检显示蓬毛样红纤维。肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维还可引起罕见的进行性及阵挛性发作,主要表现为肌阵挛、癫痫发作和进行性神经系统损害。线粒体脑肌病和癫痫发病均与中枢神经系统线粒体功能障碍有关,其主要病因是线粒体 DNA 突变,在一些骨骼肌损害和其他脑损害不明显的线粒体脑肌病患者中,癫痫可能是其最明显的临床表现。了解线粒体脑肌病与癫痫的关系,可以明确诊断、减少误诊,有利于临床治疗^[56]。

四、癫痫共患病的治疗

由于发病机制和临床表现的复杂性,以及药物治疗或其他干预措施的影响,癫痫患者易同时伴随或继发出神经精神系统其他疾病,表现出复杂的临床特点。首先,对癫痫共患病的研究可阐明癫痫患儿共患病的表现特征及其本质,探讨其与主要疾病癫痫之间可能存在的内在联系,进而对研究发病机制有一定指导意义。其次,有助于探索对癫痫与共患病协同治疗的适宜原则和措施,既强调共患病可能需要同时治疗,也应充分注意对于严重癫痫发作或抗癫痫药物不良反应所引起的异常表现,例如精神行为障碍,重点在于控制癫痫发作或调整药物种类或剂量,而非单纯同时治疗共患病。第三,有助于改善癫痫患者的生活质量和总体预后。但是在药物治疗过程中应注意具有肝酶诱导作用的抗癫痫药物与其他药物之间的相互作用,以减少不良反应^[1]。癫痫共患病常在癫痫诊断与治疗时被忽视,及时充分治疗癫痫共患病,可以提高癫痫疗效和患者生活质量。因此了解癫痫与癫痫共患病并探讨其间的关系,研究正确的养育方式,尽早实施对共患病的早期干预和康复,对于优化癫痫患者的管理至关重要。

参 考 文 献

- [1] Qin J. Devote much attention to the study on comorbidity of epilepsy in children. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2007, 45:561-563.

- [1] 秦炯. 重视对儿童癫痫共患病的认识与研究. 中华儿科杂志, 2007, 45:561-563.]
- [2] Chen Y. Effect of common antiepileptic drugs on cognitive function. *Zhongguo Xian Dai Yao Wu Ying Yong*, 2011, 5:135-136.[陈瑛. 常用抗癫痫药对认知功能的影响. 中国现代药物应用, 2011, 5:135-136.]
- [3] Chang YT, Chen PC, Tsai IJ, et al. Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: a population - based retrospective cohort study. *Epilepsia*, 2011, 52:2036-2042.
- [4] De Simone R, Ranieri A, Marano E, et al. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci*, 2007, 28 Suppl 2:150-155.
- [5] Liu YH, Wang L, Huang YG. Migraine and epilepsy. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Ji Bing Yan Jiu Za Zhi*, 2009, 8:382-384.[刘永红, 王莲, 黄远桂. 偏头痛与癫痫. 中华神经外科疾病研究杂志, 2009, 8:382-384.]
- [6] Tonini MC, Giordano L, Atzeni L, et al. Primary headache and epilepsy: a multicenter cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 2012, 23:342-347.
- [7] Ying L, Liu ZG. Research progress in common mechanisms of migraine and epilepsy: a review. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2010, 17:127-130.[应黎, 刘振国. 偏头痛与癫痫共同发病机制相关研究进展. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17:127-130.]
- [8] Johnson MR, Shorvon SD. Heredity in epilepsy: neurodevelopment, comorbidity, and the neurological trait. *Epilepsy Behav*, 2011, 22:421-427.
- [9] Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a Meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 1997, 170:205-228.
- [10] Hong Z. The anxiety and depression conditions of patients with epilepsy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2008, 47:344-345.[洪震. 癫痫患者的焦虑和抑郁. 中华内科杂志, 2008, 47:344-345.]
- [11] Chen K, Wang DX, Pan YF, et al. The clinical characteristics of interictal dysphoric disorder in adults with epilepsy. *Beijing Yi Xue*, 2011, 33:796-798.[陈葵, 王得新, 潘映辐, 等. 成年癫痫患者伴发发作间期抑郁的临床特点. 北京医学, 2011, 33:796-798.]
- [12] Reuber M, Andersen B, Elger CE, et al. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*, 2004, 13:129-135.
- [13] Sun MY, Wang KY, Hong Z. Epilepsy and depression. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2007, 15:661-665.[孙明月, 王开颜, 洪震. 癫痫与抑郁. 中国临床神经科学, 2007, 15:661-665.]
- [14] Zhou WZ, Dong CB, Song F, et al. Clinical evaluation on the depression, anxiety and associated factors in adult epilepsy patients. *Yi Xue Yu Zhe Xue (Lin Chuang Jue Ce Lun Tan Ban)*, 2010, 31:56-58.[周文竹, 董春波, 宋凡, 等. 成年癫痫患者伴发抑郁焦虑情绪及相关因素研究. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2010, 31:56-58.]
- [15] Lan S. Analysis of epilepsy, anxiety and depression. *Zhongguo Dang Dai Yi Yao*, 2010, 17:171.[蓝崧. 癫痫与焦虑抑郁的研究分析. 中国当代医药, 2010, 17:171.]
- [16] Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf*, 2007, 30:123-142.
- [17] Wotton CJ, Goldacre MJ. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: record-linkage studies. *Epilepsia*, 2012, 53:E71-74.
- [18] Cascella NG, Schretlen DJ, Sawa A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility. *Neurosci Res*, 2009, 63:227-235.
- [19] Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ, et al. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin - associated protein-like 2. *N Engl J Med*, 2006, 354:1370-1377.
- [20] Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, et al. CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry*, 2008, 13:261-266.
- [21] Conlon P, Trimble MR, Rogers D. A study of epileptic psychosis using magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry*, 1990, 156:231-235.
- [22] Slater E, Beard AW, Glithero E. The schizophrenia like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry*, 1963, 109:95-150.
- [23] Yuan XP, Bai YH. Schizophrenia-like disorders due to epilepsy compare and observe with schizophrenia in clinical. *Zhongguo Min Kang Yi Xue Za Zhi*, 2004, 16:470-472.[袁小平, 白玉红. 精神分裂症与癫痫性精神分裂样精神障碍临床特征的对照观察. 中国民康医学杂志, 2004, 16:470-472.]
- [24] McKenna PJ, Kane JM, Parrish K. Psychotic syndromes in epilepsy. *Am J Psychiatry*, 1985, 142:895-904.
- [25] Zuo DY, Wu YL. Management of antiepileptic drugs in schizophrenia. *Shandong Jing Shen Yi Xue*, 2006, 19:62-65.[左代英, 吴英良. 抗癫痫药物在精神分裂症治疗中的应用. 山东精神医学, 2006, 19:62-65.]
- [26] Chen F, Zhou N. The effect of epilepsy on attention - deficit hyperactivity disorder occurred in children. *Anhui Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 45:525-528.[陈芳, 周农. 癫痫对儿童注意缺陷多动障碍发生的影响. 安徽医科大学学报, 2010, 45:525-528.]
- [27] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*, 2007, 164:942-948.
- [28] Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2003, 45:292-295.
- [29] Chen Q, Yan XX, Jiang LL, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with focal epilepsy and the impact on quality of life. *Zhongguo Shi Yong Er Ke Za Zhi*, 2011, 26:606-609.[陈倩, 闫秀贤, 蒋丽丽, 等. 局灶性发作癫痫共患注意缺陷多动障碍及其对生活质量影响的研究. 中国实用儿科杂志, 2011, 26:606-609.]
- [30] Hermann B, Jones J, Dabbs K, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*, 2007, 130(Pt 12):3135-3148.
- [31] Lin HS, Mai JN, Yang SY, et al. Analysis of children affected by both BECT and ADHD. *Lin Chuang Er Ke Za Zhi*, 2011, 29:1020-1023.[林海生, 麦坚凝, 杨思渊, 等. 伴中央-颞区棘波的良好性癫痫儿童共患注意缺陷多动障碍的分析. 临床儿科杂志, 2011, 29:1020-1023.]
- [32] Zhang LW, Zhang H. Study the association of cognitive impairment in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes and electroencephalography. *Yi Xue Zong Shu*, 2011, 17:577-579.[张丽文, 张晖. 伴中央颞部棘波良性儿童癫痫患儿认知损害与脑电图关系的研究进展. 医学综述, 2011, 17:577-579.]
- [33] Liang HC, Yang SY, Dai J, et al. Safety of methylphenidate hydrochloride in the treatment for childhood benign epilepsy with centrotemporal spikes combined with attention deficit hyperactivity disorder. *Zhongguo Shi Yong Er Ke Za Zhi*, 2010, 25:543-544.[梁惠慈, 杨思渊, 戴津, 等. 盐酸哌甲酯治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波合并注意缺陷多动障碍的安全性研究. 中国实用儿科杂志, 2010, 25:543-544.]
- [34] Wang HY, Xu GY, Wang BC, et al. The value of ambulatory electroencephalogram in patients with epilepsy. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2000, 8:368-369.[王华燕, 许国英, 王宝婵, 等. 动态脑电图监测对癫痫诊断的价值. 脑与神经疾病杂志, 2000, 8:368-369.]
- [35] Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep

- disorders. *Epilepsy Res*, 2010, 90:171-177.
- [36] Li GH, Xu JT. Progress of interaction between epilepsy and sleep disorder. *Yi Xue Zong Shu*, 2010, 16:1664-1666. [李桂花, 徐江涛. 癫痫与睡眠及睡眠障碍相互影响关系的进展. 医学综述, 2010, 16:1664-1666.]
- [37] Song WD. Sleep disorders of adult patients with epilepsy. *Anhui Yi Xue*, 2010, 31:631-632. [宋卫东. 成年癫痫患者的睡眠障碍. 安徽医学, 2010, 31:631-632.]
- [38] Jiang Z, Zhang J, Ning ZS, et al. Related analysis on the type of epilepsy and sleep disorders. *Zhongguo Er Tong Bao Jian Za Zhi*, 2011, 19:648-650. [江志, 张洁, 宁泽淑, 等. 癫痫发作类型与睡眠障碍的相关分析. 中国儿童保健杂志, 2011, 19:648-650.]
- [39] Zhou S, Liu QY. The pertinent study between epilepsy and sleep. *Zhongguo Xian Dai Yi Xue Za Zhi*, 2011, 21:111-114. [周升, 刘巧英. 癫痫与睡眠的相关性研究. 中国现代医学杂志, 2011, 21:111-114.]
- [40] Zhu GX. Mechanisms and influencing factors of cognitive dysfunction in patients with epilepsy. *Zhongguo She Qu Yi Shi*, 2011, 27:5. [朱国行. 癫痫患者认知功能障碍的发生机制与影响因素. 中国社区医师, 2011, 27:5.]
- [41] Gayral L, Gayral J. Epilepsy and hereditary spino-cerebellar degeneration. *J Genet Hum*, 1969, 17:127-136.
- [42] Li ZM, Ding CZ, Zhao YQ, et al. The study on cognitive function and relative factors in patients with temporal lobe epilepsy. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 17:405-408. [李志梅, 丁成赞, 赵永青, 等. 颞叶癫痫患者认知功能及其影响因素的研究. 脑与神经疾病杂志, 2009, 17:405-408.]
- [43] Tuchman R, Cuccaro M. Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11:428-434.
- [44] Feng SH, Chen AA. Psychoanalysis and nursing care of epileptic children. *Jilin Yi Xue*, 2011, 32:1016-1017. [冯淑惠, 陈安安. 癫痫患儿的心理障碍分析及护理. 吉林医学, 2011, 32:1016-1017.]
- [45] Ren X. Psychological behavior and intervene of epileptic children. *Zhongguo Wu Zhen Xue Za Zhi*, 2011, 11:2891-2892. [任霞. 癫痫对儿童心理行为的影响及干预措施探讨. 中国误诊学杂志, 2011, 11:2891-2892.]
- [46] Li EZ, Xu KM. Mental disorder of epileptic children. *Guo Wai Yi Xue Er Ke Xue Fen Ce*, 1998, 25:121-124. [李尔珍, 许克铭. 癫痫儿童的心理障碍. 国外医学·儿科学分册, 1998, 25:121-124.]
- [47] Daniels ZS, Nick TG, Liu C, et al. Obesity is a common comorbidity for pediatric patients with untreated, newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2009, 73:658-664.
- [48] Lin XY, Zhai QX, Yu YH, et al. The relationship of obesity and antiepileptic drugs in epileptic children. *Zhongguo Ji Ceng Yi Yao*, 2004, 11:440-441. [林晓源, 翟琼香, 余宇晖, 等. 应用不同抗癫痫药治疗儿童癫痫与肥胖的关系. 中国基层医药, 2004, 11:440-441.]
- [49] Wen ZC, Wang RM. Reason and countermeasure of obesity in epilepsy children caused by VPA. *Shandong Yi Yao*, 2005, 45:7-9. [温兆春, 王如明. 丙戊酸钠诱发癫痫患儿肥胖的原因及对策. 山东医药, 2005, 45:7-9.]
- [50] Wu DH, Li CY. Effect of antiepileptic drugs on bone metabolism in patients with epilepsy. *Wuhan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2004, 25:318-320. [吴丹红, 李承晏. 抗癫痫药对癫痫患者骨代谢的影响. 武汉大学学报(医学版), 2004, 25:318-320.]
- [51] Liu YG, Lin N, Huang RY. Preliminary study on the bone blood serum metabolism index and magnesium changes in the patients with epilepsy. *Youjiang Min Zu Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2000, 22:859-861. [刘运广, 林娜, 黄瑞雅. 癫痫患儿血清骨代谢指标和镁变化的初步研究. 右江民族医学院学报, 2000, 22:859-861.]
- [52] Ning JE. Clinical features and electroencephalogram of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Zhongguo Yi Yao Zhi Nan*, 2011, 9:329-331. [宁军娥. 伴有中央颞区棘波的儿童良性癫痫临床和脑电图. 中国医药指南, 2011, 9:329-331.]
- [53] Chi ZF. Mitochondrial encephalomyopathy and epilepsy. *Shen Jing Sun Shang Yu Gong Neng Chong Jian*, 2007, 2:257-261. [迟兆富. 线粒体脑肌病与癫痫. 神经损伤与功能重建, 2007, 2:257-261.]
- [54] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS: implication of neurovascular cellular mechanism. *J Neurol Sci*, 2007, 257(1/2):126-138.
- [55] Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology*, 2001, 56:1340-1346.
- [56] Zhang SY, Han J, Jiang XM. Progress of mitochondrial encephalomyopathy treatment. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 28:1139-1140. [张生燕, 韩洁, 江新梅. 线粒体脑肌病治疗进展. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28:1139-1140.]

(收稿日期:2012-09-10)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸
 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
 (AMPA)
 γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
 c-Jun 氨基末端激酶 c-Jun N-terminal kinase(JNK)
 奥卡西平 oxcarbazepine(OXC)
 标化死亡比 standardized mortality ratio(SMR)
 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
 宾斯旺格病 Binswanger's disease(BD)

丙氨酸氨基转移酶 alanine transaminase(ALT)
 丙型肝炎病毒 hepatitis C virus(HCV)
 Wilson 病 Wilson's disease(WD)
 EB 病毒 Epstein-Barr virus(EBV)
 EB 病毒核抗原 Epstein-Barr virus nuclear antigen(EBNA)
 层黏连蛋白 laminin(LN)
 磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)
 大脑胶质瘤病 gliomatosis cerebri(GC)