



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.001>

· 综述与讲座 ·

# 遗传相关结构性病变所致癫痫临床特点

王舒扬 丁晶 汪昕

**[摘要]** 遗传相关结构性病变多指由于遗传物质的改变而导致的脑发育畸形,如局灶性皮质发育不良、结节性硬化等。该类病变脑发育畸形尤其是皮质结构异常与癫痫尤其是难治性癫痫的发生密切相关。本综述总结已被阐明或高度疑似与遗传相关的皮质发育异常所致癫痫的遗传学、影像学、脑电生理等特点,以供临床诊疗参考。

**[关键词]** 皮质发育畸形; 癫痫; 局灶性皮质发育不良; 结节性硬化

**[中图分类号]** R742.1

**[文献标识码]** A

癫痫是由于大脑神经元异常同步化放电导致的慢性脑疾病。随着诊疗技术的进步,癫痫的病因学分类不断细化,由最初的原发性、继发性更新为 90 年代的特发性、症状性和隐源性<sup>[1-2]</sup>。2017 年国际抗癫痫联盟再次修订癫痫分类标准<sup>[3]</sup>,提出其最新 6 大病因学分类,分别为遗传性、结构性、代谢性、免疫性、感染性、病因不明性。值得注意的是,定义中明确指出 1 例癫痫患者可能存在多种病因,如结节性硬化、局灶性皮质发育不良(FCD)等,既可归为遗传性,也可归为结构性。

遗传相关结构性病变包括遗传相关离子通道病合并结构病变(如 SCN1A 突变与遗传性癫痫伴热性惊厥附加症)、遗传相关代谢性脑病合并结构病变(如 SLC35A2 突变相关先天性糖基化障碍合并脑皮质发育不良所致癫痫)和遗传相关的结构性病变[即因遗传性物质的改变导致大脑发育过程中皮质生成被干扰而致的皮质发育畸形(MCD)]<sup>[4]</sup>。癫痫是 MCD 最主要的临床表现,且大多数 MCD 相关癫痫患者为难治性癫痫,本文将着重探讨遗传相关结构性病变所致癫痫的临床特点,以建立更完善的临床诊疗方案。

## 一、遗传相关大脑 MCD 的基本特点

### 1. 皮质发育规律

人类大脑皮质发育主要是在妊娠 8 周~24 周完成,可大致分为 4 个关键的连续且部分重叠的时期:祖细胞分裂和神经发生、神经元迁移、神经突的形成(即

轴突和树突的延伸)及突触形成<sup>[5]</sup>。在此期间,位于皮质脑室带(VZ)的神经祖细胞经历多轮有丝分裂形成神经细胞谱系。在退出细胞周期后,成神经细胞沿着放射状胶质纤维分批、分期迁移,深层投射神经元首先迁移到位,浅层投射神经元而后迁移至皮质浅层,最终不同类型的兴奋性神经元以由内向外的方式形成分层清晰的大脑皮质。迁移到位的神经元的轴突和树突将继续发育,与周围神经元形成突触联系,形成回路。

### 2. MCD 病因及分类

涉及上述 4 个关键时期的大脑皮质发育过程受到多因素的调控,任何会影响到该过程的遗传或环境因素都会造成皮质发育异常甚至 MCD。

MCD 的概念最早在 1996 年提出<sup>[6]</sup>,随着遗传学和影像学技术的进步,对 MCD 发病机制的认识逐渐深入,MCD 的分类方案也不断更新。2012 年,Barakovich 等<sup>[4]</sup>根据皮质发育时期将 MCD 划分为 3 类,分别为神经元和胶质细胞增殖或凋亡异常引起的畸形(如半侧巨脑畸形、FCD II b 型等)、神经元移行异常引起的畸形[如灰质异位(GMH)、无脑回畸形等]和移行后发育异常引起的畸形(如多小脑回畸形、脑裂畸形等)。

一些外界因素,如常见的环境因素(包括宫内感染、宫内缺氧、辐射、孕期服用对胎儿神经发育有害药物等)均会导致胎儿 MCD。随着基因检测技术的进展,大多 MCD 被发现与遗传因素相关,因此本文将针对遗传因素导致的常见 MCD 进行讨论。

### 3. 基因突变的时机与 MCD 的联系

许多研究提出基因的异常与 MCD 密切相关。参与不同发育过程的基因发生突变也决定了 MCD 的特点。在祖细胞增殖和分裂的过程中,编码细胞有丝分裂的纺锤体基因[如 ASPM、CENPJ、WDR62]发生突

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2503802)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院神经内科

通讯作者:丁晶, E-mail: ding.jing@zs-hospital.sh.cn; 汪昕, E-mail:

wang.xin@zs-hospital.sh.cn



变,祖细胞分裂次数和神经发生减少,这不仅会导致神经元数量减少,还会引起子代神经元比例失调,在人类中表现为小头畸形<sup>[7]</sup>。此外,同样具有神经发生功能的中间前体细胞[如脱中胚蛋白(EOMES)/T 脑蛋白家族 2(TBR2)]发生突变,也可导致小头畸形<sup>[8]</sup>。而在神经元迁移过程中,编码微管和肌动蛋白细胞骨架相关蛋白的基因[如 FLNA、CEP85L 等]发生突变均可导致 GMH 或无脑回畸形<sup>[9-10]</sup>。神经元移行到位后,参与神经发育的基因[如 PIK3CA、MTOR 等]发生突变,可影响神经元生长及神经元突触连接,并导致 FCD<sup>[11]</sup>。

## 二、遗传相关结构性病变所致癫痫的临床特点

### 1. FCD II 型

(1)定义及新分类:FCD 是一种局限性的 MCD,其特征是皮质分层紊乱,伴或不伴异常细胞类型<sup>[12]</sup>。2021 年,FCD 的分类得到重要更新,在原有的分类基础上,Blümek 等<sup>[13]</sup>建议将“白质损害”和“非 FCD”纳入国际 FCD 分类方案。与 FCD II 型呈现出的大量遗传学证据相比,FCD I 型没有特定的遗传突变,SLC35A2、STXBP1 等非哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路基因突变可能与 FCD I 型有关<sup>[14-15]</sup>,因此本部分主要介绍 FCD II 型。

#### (2)FCD II 型的临床特点

现已证实,FCD II 型是因 mTOR 通路过度激活所致,因此 FCD II 型又被称为 mTOR 病。mTOR 蛋白由 MTOR(OMIM #601231)基因编码,是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,与其他蛋白结合形成两种形式的复合物,分别为 mTORC1 和 mTORC2,前者控制细胞的生长和分化,后者控制细胞的增殖和存活。其上游的 RELN、AKT1、AKT3、PIK3CA、PIK3R2、DEPDC5、TSC1、TSC2、NPRL2、NPRL3、PTEN、BRAF、MTOR 等基因发生胚系突变或体细胞突变均可引起 mTOR 通路异常激活,并导致 MCD<sup>[16-17]</sup>。

癫痫是 FCD II 型患者最主要的临床表现,病灶多位于额叶和顶叶。Isler 等<sup>[18]</sup>通过比较 26 例 FCD I 型和 54 例 FCD II 型患者的癫痫起病年龄,发现 FCD II 型患者癫痫起病年龄早于 I 型患者(6.1 岁比 8.1 岁)。FCD II a 型患者的组织病理学结果除紊乱的皮质分层外,还有畸形锥体神经元、巨大锥体神经元。FCD II b 型患者除上述特征外,另一个特异性病理特征为气球细胞,且在白质处更清晰<sup>[19]</sup>。

FCD II 型患者头颅 MRI 的特征为异常增厚的皮质、灰白质交界模糊。部分 II 型患者 T2 加权像上可见从畸形皮质表面向脑室周围区域延伸的放射状高信号

尾迹,形似漏斗,此影像学表现被称为 transmantle 征。Wang 等<sup>[20]</sup>通过比较 14 例出现 transmantle 征 FCD 患者和 114 例无 transmantle 征 FCD 患者的术后结果,发现出现 transmantle 征的难治性癫痫患者的术后癫痫发作控制更好。氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描(18 F-FDG-PET)在 FCD II 型中也呈现出识别病灶的高敏感性,且 Desarnaud 等<sup>[21]</sup>通过分析 103 例经组织学证实的 FCD II 型患者<sup>18</sup>F-FDG-PET 扫描结果,发现其对 FCD II 型的定位准确率高达 83%。因此<sup>18</sup>F-FDG-PET 的高病灶定位价值有利于帮助外科切除病灶定位,更加精准地控制病灶切除范围,改善手术效果。

与无特征性脑电图(EEG)的 FCD I 型相比,FCD II 型头皮 EEG 常表现出发作间期节律性痫样放电,且空间上与病灶的解剖学位置相吻合<sup>[22]</sup>。FCD II a 型可伴有特征性脑电活动,具有高振幅棘波和多棘波活动,夹杂着衰减和快速、低振幅活动;也有报道称局灶性病变可出现广泛脑电改变<sup>[23]</sup>。

### 2. 结节性硬化症(TSC)

(1)定义:TSC 由法国内科医生 Bourneville 于 1880 年首次使用,“结节性”是由中神经系统的经典病理表现结节(tuber)而得名<sup>[24]</sup>。TSC 是一种常染色体显性的神经皮肤疾病,是由于 TSC1 或 TSC2 失活突变引起的皮肤、脑、眼睛、心脏和肾脏等多个器官系统良性肿瘤和错构瘤的发生。而 TSC1 和 TSC2 也是 mTOR 通路的上游之一,因此 TSC 也被认为是 mTOR 病的一种。

(2)TSC 中枢神经系统受累的临床特点:TSC 临床表现多样,以中枢神经系统受累最为严重。在 2012 年国际 TSC 共识会议上<sup>[25]</sup>,TSC 的中枢神经系统相关疾病分为以下 3 大类:①大脑结构畸形,如皮质结节和肿瘤;②癫痫;③TSC 相关神经精神疾病(TAND)。癫痫是 TSC 最典型的神经系统疾病,Nabbout 等<sup>[26]</sup>通过收集 31 个国家 2 216 例 TSC 患者的前瞻性和回顾性数据,发现约 83.6% 患者出现癫痫发作。大多数 TSC 患者在出生后 2 年内出现癫痫发作,通常以轻度的局灶性癫痫发作起病,后出现婴儿痉挛。婴儿痉挛和(或)癫痫的早期发作通常与药物难治性癫痫有关<sup>[27]</sup>。在大多数情况下,癫痫发作起源的区域与大脑中结节的位置一致,人们普遍认为结节是致痫灶<sup>[28-29]</sup>。因此,难治性癫痫通常通过手术评估切除结节来治疗。除了癫痫,发育迟缓、自闭症谱系障碍和智力低下也是 TSC 常见的神经行为或神经精神障碍<sup>[30]</sup>。

TSC1 和 TSC2 作为 mTOR 的上游基因,分别编码 TSC1(又称为 hamartin)和 TSC2(又称为 tuberin),TSC1 和 TSC2 形成异二聚体的 TSC 复合体,后者通过



水解 Rheb-GTP 达到抑制 mTOR 活性的目的<sup>[31]</sup>。因此 TSC1 或 TSC2 中任一基因的失活突变,均会导致 mTOR 通路的过度激活。除遗传因素外,Knoblich 等<sup>[32]</sup>利用源于患者的 TSC 突变培养类器官确定 TSC 中大脑的结节为大脑发育阶段人类特有的尾侧晚期中神经元祖细胞 (CLIP) 过度增殖引起,揭示了 TSC 这种神经发育遗传性疾病,不仅是在遗传上,而且是在发育的过程中产生。

大脑皮质和(或)皮质下白质存在的皮质结节是 TSC 标志性组织病理学特征<sup>[31]</sup>,表现为皮质分层的紊乱,由大量星形细胞、发育不良的神经元和多核巨细胞组成。室管膜下结节 (SEN) 和室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (SEGAs) 是 TSC 另外 2 种典型的脑部损害。SEGAs 常被认为起源于 SEN,常位于脑室的室管膜下,通常含有星形细胞和神经细胞为特征的细胞,而无多核巨细胞。皮质结节在 FLAIR 像呈现局灶性增厚和扩大的脑回,皮质下可见“火焰状”高信号<sup>[33]</sup>。每例 TSC 患者皮质结节的数量不等,且并非每个皮质结节均具有致病性,每个患者的主要结节类型与疾病严重程度和致癫痫活动有关<sup>[34]</sup>。

TSC 所致癫痫的治疗方式分为内科治疗和外科治疗。鉴于 mTOR 通路的上游基因 TSC1 和(或)TSC2 的突变是 TSC 的主要致病机制,所以 mTORC1 抑制剂(如雷帕霉素或依维莫司)成为主要治疗药物,并在很多国家及地区获得批准使用<sup>[35]</sup>。对表现为婴儿痉挛症 (IS) 的 TSC 患儿的一线治疗药物是氨己烯酸,该药不仅可抑制  $\gamma$  氨基丁酸 (GABA) 氨基转移酶,从而抑制脑内 GABA 的分解和增强抑制性突触传递,而且还可能降低 mTOR 的激活,但也存在视网膜毒性等不良反应<sup>[25]</sup>,临床医生需谨慎用药。对于 TSC 引起的药物难治性癫痫,可使用手术治疗,生酮饮食疗法、迷走神经电刺激及 mTORC1 抑制剂则作为其辅助治疗方式。上文提到 TSC 有多种脑部结构异常,其中皮质结节和癫痫发作密切相关,必须经过严谨的术前评估,才可行致痫灶切除术。

### 3. 灰质异位

GMH 是一组因神经元迁移障碍引起的以神经元异位为特征的神经系统疾病<sup>[4]</sup>,其表现为在脑室周围异位的神经元簇,即脑室周围结节性异位症 (PNH) 和在皮质下白质中异位的神经元簇,即皮质下带状异位 (SBH)。GMH 的临床表现主要为癫痫发作, Hung 等<sup>[36]</sup>通过回顾性分析 36 例 GMH 患者的病例资料和 MRI 检查结果,发现 22 例患者出现癫痫发作,其中 12 例为难治性癫痫。除癫痫外,智力缺陷、发育迟缓也是 GMH 常见临床表现。

GMH 组织病理学表现为沿着脑室壁的异位神经元簇及位于深部白质的结节。其病灶大小不等,病变形态各异,可表现为圆形、不规则团块状、小结节状、珊瑚状或宝塔状。EEG 显示异常放电可能源于异位结节和其他皮质区域所构成的癫痫网络,而深部电极记录显示异位的结节可为无发作性放电。癫痫放电可同时从异位结节和皮质区域开始,或从异位结节开始,或从远离畸形位置的部位开始<sup>[37]</sup>。MRI 检查结果可见单发或多发的灰质结节位于室管膜下、深部白质或皮质下白质,异位的灰质病灶与正常的脑灰质密度或信号完全一致,其病灶周围一般无水肿及占位效应<sup>[37]</sup>。目前已发现 FLNA、ARFGEF2、C6orf70、FAT4、DCHS1 等基因突变与 PNH 相关,PTEN、LIS1、DCX 等基因突变与 SBH 相关<sup>[38]</sup>。

### 4. 其他

(1) DEPDC5 基因相关癫痫: DEPDC5 基因位于 22 号染色体长臂, DEPDC5 蛋白是 IML1 蛋白家族的一员,具有 GTP 酶激活蛋白活性,并参与组成 GATOR 复合体,介导氨基酸信号对 mTOR 通路的调控作用。目前已在多种遗传性局灶性癫痫中发现 DEPDC5 基因突变,包括多灶起源的家族性局灶性癫痫 (FFEVF)、常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫 (ADNFLE)、家族性额叶癫痫 (FTLE) 等。除此以外, DEPDC5 基因相关癫痫还包括脑结构病变的情况,最常见的为 FCD II 型。DEPDC5 基因突变均为功能缺失突变<sup>[39]</sup>,使得 Rag 的 GTP 酶激活蛋白活性复合物 (GATOR) 复合体对 mTOR 通路的负调控功能受损,进而引起 mTOR 通路的过度激活。此外,“二次打击”学说则认为胚胎已携带生殖系来源 DEPDC5 基因突变,在脑发育过程中局部脑组织 DEPDC5 基因再次突变,从而导致 FCD<sup>[40]</sup>。除 FCD, DEPDC5 基因突变相关脑结构性病变还有半侧巨脑畸形和巨脑回畸形的相关报道<sup>[17,41]</sup>。DEPDC5 基因相关癫痫的药物难治性癫痫比例较高,而 DEPDC5 基因功能缺失突变致 mTOR 通路过度激活是 DEPDC5 基因相关癫痫的致病机制,因此 mTOR 抑制剂(如雷帕霉素)及其类似物可能对该类疾病有治疗作用。同时,开发直接靶向 DEPDC5 基因的药物也是一种有望调控 mTOR 活性的潜在途径<sup>[42]</sup>。

(2) 无脑回畸形 (LIS): LIS 是由于神经母细胞迁移障碍导致的皮质增厚、脑回增宽的神经系统疾病,通常表现为发育迟缓和难治性癫痫。Saillour 等<sup>[43]</sup>通过回顾性分析 63 例 LIS 患者的临床特征,发现约 83% 出现早发性癫痫发作,通常是婴儿痉挛,且几乎所有患者最终都会出现癫痫发作,其中大多为难治性癫痫。LIS 患者常在出生后 1 年出现肌张力减退、喂养困难、整体



发育迟缓和癫痫发作的各种组合。MRI 是诊断 LIS 的有效可靠方法,根据 MRI 形态学的差异可将 LIS 分为 21 类<sup>[44]</sup>。LIS 发病机制至今尚不清楚,LIS1 是最早报道与 LIS 相关的基因<sup>[45]</sup>。此外,DCX、ACTB、ACTG1、ARX、CDK5、CRADD 等基因也被识别与 LIS 有关<sup>[46]</sup>。

### 三、总结与展望

遗传相关的致病性皮层发育畸形可发生于大脑发育的各个阶段,再加上丰富多样的遗传基础,MCD 的临床表现高度可变,癫痫的临床表现也各不相同,大多为难治性癫痫。随着新基因和已知基因新作用的报道,人们对 MCD 的遗传基础和致病机制的理解逐渐提高。研究 MCD 及其继发变化的机制、理解 MCD 的临床特点有利于更加合理、有针对性地制定治疗方案。

### 参 考 文 献

- [1] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- [2] Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1558-1568.
- [3] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [4] Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 [J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 5): 1348-1369.
- [5] Klingler E, Francis F, Jabaudon D, et al. Mapping the molecular and cellular complexity of cortical malformations [J]. *Science*, 2021, 371 (6527): eaba4517.
- [6] Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, et al. A classification scheme for malformations of cortical development [J]. *Neuropediatrics*, 1996, 27(2): 59-63.
- [7] Romero DM, Bahi-Buisson N, Francis F. Genetics and mechanisms leading to human cortical malformations [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 76: 33-75.
- [8] Baala L, Briault S, Etchevers HC, et al. Homozygous silencing of T-box transcription factor EOMES leads to microcephaly with polymicrogyria and corpus callosum agenesis [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(4): 454-456.
- [9] Zhang X, Chen MH, Wu X, et al. Cell-Type-Specific Alternative Splicing Governs Cell Fate in the Developing Cerebral Cortex [J]. *Cell*, 2016, 166(5): 1147-1162, e15.
- [10] Tsai MH, Muir AM, Wang WJ, et al. Pathogenic Variants in CEP85L Cause Sporadic and Familial Posterior Predominant Lissencephaly [J]. *Neuron*, 2020, 106(2): 237-245, e8.
- [11] Jansen LA, Mirzaa GM, Ishak GE, et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia [J]. *Brain*, 2015, 138 (Pt 6): 1613-1628.
- [12] Severino M, Geraldo AF, Utz N, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines [J]. *Brain*, 2020, 143(10): 2874-2894.
- [13] Blümcke I, Coras R, Busch RM, et al. Toward a better definition of focal cortical dysplasia: An iterative histopathological and genetic agreement trial [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1416-1428.
- [14] Blümcke I, Cendes F, Miyata H, et al. Toward a refined genotype-phenotype classification scheme for the international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia [J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(4): e12956.
- [15] Jesus-Ribeiro J, Pires LM, Melo JD, et al. Genomic and Epigenetic Advances in Focal Cortical Dysplasia Types I and II: A Scoping Review [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 580357.
- [16] Baldassari S, Ribierre T, Marsan E, et al. Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(6): 885-900.
- [17] D'gama AM, Geng Y, Couto JA, et al. Mammalian target of rapamycin pathway mutations cause hemimegalencephaly and focal cortical dysplasia [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(4): 720-725.
- [18] Isler C, Kucukyuruk B, Ozkara C, et al. Comparison of clinical features and surgical outcome in focal cortical dysplasia type 1 and type 2 [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 136: 130-136.
- [19] Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(1): 33-40.
- [20] Wang DD, Deans AE, Barkovich AJ, et al. Transmantle sign in focal cortical dysplasia: a unique radiological entity with excellent prognosis for seizure control [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(2): 337-344.
- [21] Desarnaud S, Mellerio C, Semah F, et al. (18) F-FDG PET in drug-resistant epilepsy due to focal cortical dysplasia type 2: additional value of electroclinical data and coregistration with MRI [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(8): 1449-1460.
- [22] Guerrini R, Barba C. Focal cortical dysplasia: an update on diagnosis and treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21(11): 1213-1224.
- [23] Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1669-1686.
- [24] Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254.
- [25] Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 255-265.
- [26] Nabout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study [J]. *Epilepsia Open*, 2019, 4(1): 73-84.
- [27] Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ, et al. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20: 217-240.
- [28] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(13): 1345-1356.
- [29] Liu S, Yu T, Guan Y, et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China [J]. *Brain*, 2020, 143(2): 570-581.
- [30] Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16035.
- [31] Lim JS, Gopalappa R, Kim SH, et al. Somatic Mutations in TSC1 and TSC2 Cause Focal Cortical Dysplasia [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(3): 454-472.
- [32] Eichmüller OL, Corsini NS, Vertesy A, et al. Amplification of human interneuron progenitors promotes brain tumors and neurological defects [J]. *Science*, 2022, 375 (6579): eabf5546.
- [33] Russo C, Nastro A, Cicala D, et al. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(10): 2497-2509.
- [34] Gallagher A, Grant EP, Madan N, et al. MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex [J]. *J Neurol*, 2010, 257(8): 1373-1381.
- [35] Theilmann W, Gericke B, Schildtitzki A, et al. Novel brain permeant mTORC1/2 inhibitors are as efficacious as rapamycin or everolimus in mouse models of acquired partial epilepsy and tuberous sclerosis complex [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 180: 108297.
- [36] Hung PC, Wang HS, Chou ML, et al. Clinical and neuroimaging findings in children with gray matter heterotopias: A single institution experience of 36 patients [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(5): 732-737.
- [37] Watrin F, Manent JB, Cardoso C, et al. Causes and consequences of gray matter heterotopia [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(2): 112-122.
- [38] Vriend I, Oegema R. Genetic causes underlying grey matter heterotopia [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 35: 82-92.
- [39] Baulac S. mTOR signaling pathway genes in focal epilepsies [J]. *Prog Brain Res*, 2016, 226: 61-79.
- [40] Anderson MP. DEPDC5 takes a second hit in familial focal epilepsy [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2194-2196.





[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.002

· 综述与讲座 ·

# 颞叶癫痫伴双侧海马硬化的临床研究进展

陶琪 邱晶晶 何晨敏 王爽

**[摘要]** 颞叶癫痫伴双侧海马硬化(TLE-bHS)在临床上并不少见,其中绝大部分会发展成为药物难治性癫痫,总体治疗效果很不满意。虽然目前临床医生对颞叶癫痫伴单侧海马硬化(TLE-uHS)非常熟悉,但对 TLE-bHS 的病因学、影像学 and 电生理特征认识尚不够深入,相关研究甚少。本文就近年来 TLE-bHS 方面的研究进展进行综述,旨在提高人们对其认识。

**[关键词]** 双侧海马硬化; 颞叶癫痫伴海马硬化; 颞叶癫痫

**[中图分类号]** R742.1

**[文献标识码]** A

颞叶癫痫是常见的局灶性癫痫,其发作起源于颞叶,根据起源的具体部位还可进一步分为颞叶内侧型、外侧型和混合型。颞叶癫痫发展为药物难治性癫痫的比例高达 71%,也是常见的耐药性癫痫<sup>[1]</sup>。颞叶癫痫伴海马硬化(TLE-HS)是常见的颞叶癫痫,也是经典的局灶性癫痫综合征之一,患者的癫痫发作一般起始于颞叶内侧或同时累及边缘系统结构,并伴随海马硬化。海马硬化具有鲜明的影像学特征(图 1),能被高分辨率 MRI 或图像后处理程序较敏感识别。

TLE-HS 还可分为颞叶癫痫伴单侧海马硬化(TLE-uHS)和颞叶癫痫伴双侧海马硬化(TLE-bHS)。一项国内研究发现,颞叶内侧癫痫患者中出现海马硬化的比例达 59%,显著高于健康对照组和非颞叶内侧起源的癫痫组,同时 TLE-uHS 约占颞叶内侧癫痫的 47%,而 TLE-bHS 约占 12%,表明 TLE-bHS 临床并不少见<sup>[2]</sup>。TLE-uHS 一般可作为颞叶癫痫的代表性类型,相关研究报道多见,通常为人们所熟知,而 TLE-bHS 相关文献很少,人们对其认识不足,这与其发病率

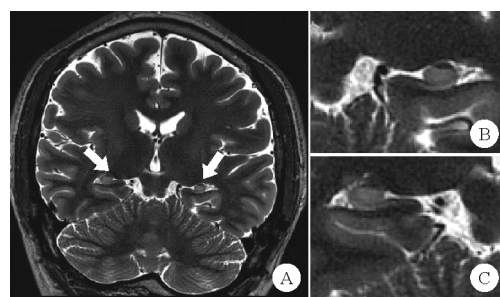


图 1 双侧海马硬化 MRI 表现(冠状位):A:T<sub>2</sub>序列见双侧海马体积缩小(如箭头所示),海马体信号增高,海马内部结构紊乱;B:左侧海马硬化;C:右侧海马硬化

并不相称。作为 TLE-HS 的亚型,TLE-bHS 不仅耐药性癫痫发生率高,且大部分患者并不适合切除性手术治疗,总体治疗效果很不理想。本文回顾近年来有关 TLE-bHS 的研究进展,为临床医生深入了解此类疾病提供帮助。

## 一、TLE-bHS 的病理学和影像学特征

海马硬化最早由德国精神病学家 Wilhelm Sommer 于 1880 年提出,其大体表现为海马体萎缩和组织硬化,病理特征为海马神经元丢失和反应性胶质增生。2013 年国际抗癫痫联盟基于神经元丢失和胶质增生的组织学模式将海马硬化分为典型(1 型)和非典型

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82171437)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院神经内科(陶琪、王爽),放射科(何晨敏);湖州市中心医院神经内科(邱晶晶)

通讯作者:王爽,E-mail:wangs77@zju.edu.cn

- [41] Cen Z, Guo Y, Lou Y, et al. De novo mutation in DEPDC5 associated with unilateral pachygyria and intractable epilepsy [J]. Seizure, 2017, 50:1-3.
- [42] Myers KA, Scheffer IE. DEPDC5 as a potential therapeutic target for epilepsy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(6):591-600.
- [43] Saillour Y, Carion N, Quelin C, et al. LIS1-related isolated lissencephaly: spectrum of mutations and relationships with malformation severity [J]. Arch Neurol, 2009, 66(8):1007-1015.
- [44] Di Donato N, Chiari S, Mirzaa GM, et al. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification [J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(6):1473-1488.

- [45] Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, et al. Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13 [J]. Jama, 1993, 270(23):2838-2842.
- [46] Fry AE, Cushion TD, Pilz DT. The genetics of lissencephaly [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2014, 166C(2):198-210.

(收稿日期:2022-10-05)

(本文编辑:高婷)