

中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南

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

通信作者:肖波,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410013,Email:xiaobo_xy@126.com;

周东,四川大学华西医院神经内科,成都 610041,Email:zhoudong66@yahoo.de

【摘要】 癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病之一,在成人癫痫患者中,绝大部分为局灶性癫痫。成人局灶性癫痫病因众多、病理机制复杂、症状表现差异较大,常给临床医师在制订诊疗策略时带来困惑。得益于现代医学技术的飞速发展,许多新的诊疗手段不断涌现并应用于局灶性癫痫,相关的循证医学证据也不断推陈出新。鉴于上述背景,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组织相关专家,参考国内外相关指南、专家共识及最新文献,结合当前国内医疗发展实际情况,讨论并撰写了该指南,旨在为我国成人局灶性癫痫患者提供更加实用、规范的诊疗方案。

【关键词】 局灶性癫痫; 诊断; 治疗; 指南; 成人

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305);湖南省重点研发项目(2021SK2027)

Chinese guidelines for standardized diagnosis and treatment of focal epilepsies in adults

Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy

Corresponding authors: Xiao Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China, Email: xiaobo_xy@126.com; Zhou Dong, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: zhoudong66@yahoo.de

【 Abstract 】 Epilepsy is a common chronic disease of central nervous system. In adult epilepsy patients, most of the seizure types are focal. Adult focal epilepsies may have a variety of causes, complex pathological mechanisms and different symptoms, which often confuses clinicians in the formulation of diagnosis and treatment strategies. Under the opportunity of rapid development of current medical technology, many new diagnosis and treatment methods are emerging and applied to focal epilepsies, and relevant evidence-based medical evidence is also constantly innovating. In view of the above background, the experts of Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy discussed and wrote this guideline based on other related clinical guidelines, expert consensus and the latest literature, meanwhile regarding the current domestic situation of medical implements. This guideline aimed to provide clinicians with practical, standardized diagnosis and treatment strategy of adult focal epilepsy patients in China.

【 Key words 】 Focal epilepsy; Diagnosis; Treatment; Guideline; Adult

Fund program: National Key R&D Plan (2021YFC1005305); Key R&D Project in Hunan Province (2021SK2027)

Conflicts of interest: None declared

癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病之一,流行病学调查显示其在人群中患病率约为 0.4%~1.0%,可于任何年龄发病,是最常见的一类癫痫。

其中在我国成人癫痫中,局灶性癫痫约占 61.7%,而国外文献报道该比例则高达 90%。鉴于临床对局灶性癫痫认识不足,我国的患病率可能被低

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289

收稿日期 2022-04-11 本文编辑 许倩

引用本文: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.中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南[J].中华神经科杂志,2022,55(12):1341-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220411-00289.



估^[1-2]。大量研究结果表明,癫痫为脑网络病,基于临床症状、脑电图及神经影像学检查提示局灶性癫痫致病网络异常放电起源于一侧大脑半球,并可沿神经网络向临近脑区或对侧大脑半球扩散。在成人局灶性癫痫中,很大一部分为症状性癫痫。2017 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)对癫痫的发作类型和病因分类提出新的指南建议^[3]。基于成人局灶性癫痫诊断与治疗的队列研究和荟萃分析等循证医学证据仍在不断增加。成人局灶性癫痫在定义、分类及诊断与治疗等方面均有较大进展,且成人局灶性癫痫病因众多、病理机制复杂、症状表现差异较大,因而当前国内对其临床诊断及治疗尚存在诸多挑战和困惑。鉴于此,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组织相关专家,参考 ILAE、美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)以及中国抗癫痫协会发布的最新癫痫临床诊疗指南及专家共识,并查阅具备循证医学证据的相关文献,再结合当前国内医疗发展实际情况,基于牛津循证医学临床证据水平分级和推荐级别,讨论并撰写了《中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南》,旨在为我国成人局灶性癫痫患者提供更加实用、规范的诊疗方案。

局灶性癫痫发作分类及综合征

一、局灶性癫痫发作的分类

对癫痫发作形式的分类有助于患者的治疗决策制订和预后评估,是癫痫疾病诊疗中的重要步骤。2017 年 ILAE 提出了新的癫痫发作类型和病因分类建议,是继 ILAE 于 1981 年提出的经典癫痫发作分类体系、1989 年癫痫综合征分类体系及 2001 年发作分类修订建议之后的再次全面革新,将癫痫发作分为局灶性起源、全面性起源、未知起源 3 大类。基于癫痫是一种脑网络病,新的分类法更关注癫痫发作的起源,局灶性发作致病网络的异常电活动起源固定于一侧大脑半球皮质或皮质下,可继发累及对侧大脑半球的癫痫发作。对于局灶性发作,首先应依据发作时患者意识(awareness)是否受损进行分类,依据新版指南建议,将既往的“简单部分性发作”更新为“意识保留的局灶性发作”,将“复杂部分性发作”更新为“意识受损的局灶性发作”,“部分继发全面发作”则更新为“局灶性进展为

双侧强直-阵挛发作”,并在局灶性发作中单独列出。其次,如果能获取详细的患者发作时的临床表现或主观感受,根据发作最初的症状,局灶性发作可进一步分为局灶起源运动发作(包括自动症、失张力发作、阵挛发作、癫痫性痉挛发作、过度运动发作、肌阵挛发作、强直发作)和局灶起源非运动发作(包括自主神经发作、行为终止发作、认知发作、情感发作、感觉发作),详见表 1^[3]。因此,既往临床工作中延续多年的“部分性癫痫”术语目前已不再使用,相应改为“局灶性癫痫”。值得注意的是,局灶性癫痫患者致病灶可包括单灶和多灶,或累及单侧大脑半球,因此虽然大多有惯常发作,但也可每次局灶性发作的临床表现不完全相同,即同一患者可以有多个致病网络和多种发作类型,但每种发作类型的异常电活动起源部位和初始临床症状应该一致^[4-5]。

表 1 局灶性癫痫发作的分类^[3]

Table 1 Classification of focal seizures^[3]

意识保留或者受损
运动发作
自动症、失张力发作、阵挛发作、癫痫性痉挛发作、过度运动发作、肌阵挛发作、强直发作
非运动发作
自主神经发作、行为终止发作、认知发作、情感发作、感觉发作、局灶性进展为双侧强直-阵挛发作

二、局灶性癫痫综合征的临床表现

依据成人局灶性癫痫发作起源进行解剖学定位,可出现特定的一组临床症状,即癫痫综合征。在成人局灶性癫痫中,临床最常见的癫痫综合征为颞叶癫痫和额叶癫痫。

(一)颞叶癫痫

颞叶癫痫发作起源于内侧颞叶的海马、杏仁核、海马旁回和颞叶外侧新皮质区域,是临床最常见的成人局灶性癫痫,以成人和青少年多见,患者年幼时可能有热性惊厥史,发作类型包括伴意识受损或保留的局灶性发作,或进展为双侧强直阵挛发作。其中绝大多数病例为颞叶内侧癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE),发作早期有上腹部不适感或胃气上升感等消化道不适症状,面色苍白、潮红、发绀、心率或心律改变、呕吐、尿急、竖毛或瞳孔改变等自主神经症状或者恐惧、焦虑、抑郁等情感症状,还可出现似曾相识感或陌生感、对过去经受过的事物快速回忆或遗忘等认知障碍症状。MTLE 发作时多合并意识受损,伴有呃嘴或吞咽和

上肢的不自主摸索动作等自动症,癫痫发作可持续 1~2 min,发作后无相关回忆^[6-7]。颞叶外侧癫痫(lateral temporal lobe epilepsy, LTLE)也称新皮质癫痫,意识受损出现较 MTLE 晚,发作早期易出现听觉、视觉、眩晕等感觉发作,自动症发生的比率低于 MTLE,癫痫发作持续时间较 MTLE 短,但更易继发双侧强直阵挛发作。颞叶癫痫附加症(temporal plus epilepsy, TPE)致病网络起源于颞叶和其比邻结构如额叶底面或眶额皮质,外侧裂周围包括岛叶、额盖或顶盖及后颞皮质。因此,TPE 可以出现颞叶及所累及其他脑区的相关症状组合。颞叶癫痫其他亚型包括颞极和颞叶内-外侧癫痫,发作表现与 MTLE 相似。颞叶癫痫解剖定位和发作症状特点见表 2。绝大部分颞叶癫痫为症状性癫痫,少部分病例有家族史可能为遗传相关特发性癫痫,即家族性颞叶癫痫。结构异常是颞叶癫痫最常见的病因^[8-9]。

表 2 颞叶癫痫临床发作症状特点

Table 2 Clinical symptoms of temporal lobe epilepsy

解剖定位	临床发作症状特点
颞叶内侧	胃气上升感、似曾相识感、恐惧感、愣神、口咽、上肢自动症,持续时间长,常大于 1 min,可进展为双侧强直-阵挛发作
颞叶外侧	视幻觉或错觉如闪光、视物变形,听幻觉如滴答声、吹口哨声、耳鸣、头晕、视物旋转,意识受损出现晚、持续时间短,容易进展为双侧强直-阵挛发作
颞叶内-外侧	与颞叶内侧相似,早期出现口咽、语言及发声自动症,持续时间长,常大于 1 min
颞极	与颞叶内侧症状相似,较早出现意识受损,较早出现自主神经症状如胃气上升感
颞叶附加(比邻额眶皮质、外侧裂、岛叶、颞-顶-枕交界区)	与颞叶外侧相似视幻觉或错觉、听幻觉及眩晕,较早出现意识受损,自主神经症状如竖毛,发作后易出现焦虑情绪异常

(二) 额叶癫痫

在成人局灶性癫痫中,额叶癫痫患病率仅次于颞叶癫痫,发作时可出现意识受损或保留。部分发作性症状可与颞叶癫痫重叠,仅从临床症状有时难以区分,如都可出现恐惧、焦虑等情感发作或咀嚼、吞咽等口咽部自动症。额叶癫痫每次发作时间短暂,刻板性突出,通常以过度运动症状或特殊躯体姿势为主要表现:如反复出现蹬踏、骨盆扭动和其他下肢复杂运动自动症;额叶辅助运动区起源的发作往往会引起不对称的肢体强直动作,如“击剑样姿势”,即头眼偏向致痫灶的对侧,伴对侧的手臂伸展,同侧的手臂屈曲,可伴随发声和语言顿挫;运动皮质区起源的发作可表现为异常放电沿运动区逐渐扩布的杰克逊发作^[10]。常染

染色体显性遗传夜发性额叶癫痫为一种特殊的额叶局灶性癫痫,通常表现为在非快速眼球运动睡眠期出现短暂、反复、刻板的不对称强直或肌张力障碍异常姿势或过度运动,以及呼喊、尖叫等症状,较易被误诊为睡眠障碍,部分病例与神经元烟碱型乙酰胆碱受体基因突变相关^[11]。额叶癫痫解剖定位和发作症状特点见表 3。成人额叶癫痫常见病因包括肿瘤、脑血管病、动静脉畸形、脑外伤、局灶性皮质发育不良等。

表 3 额叶癫痫临床发作症状特点

Table 3 Clinical symptoms of frontal lobe epilepsy

解剖定位	发作症状
中央前回	偏侧肢体阵挛抽动、头偏转和发作后偏瘫,杰克逊发作,言语停顿、发声或言语障碍(前 Rolando 区),下肢强直性运动(旁中央小叶)
辅助运动区	头眼偏向癫痫发作灶的对侧、伴对侧的手臂伸展、同侧的手臂屈曲、可伴随发声和言语顿挫(即击剑样姿势),重复发声、言语停顿
背外侧部	局灶性肢体强直或阵挛,头、眼向对侧偏转,发音困难、言语停顿
眶额区	运动发作伴意识受损、手势性自动症,嗅幻觉、嗅错觉,自主神经症状如心率/心律改变、呼吸节律改变、上腹部不适等
前额极区	强迫性思维重复动作、古怪姿势,头、眼向对侧转动,言语或动作停止
岛盖	恐惧感,咀嚼、流涎、吞咽、喉鸣、味幻觉,发音困难、言语停顿,面部痉挛,自主神经症状如心率/心律改变、呼吸节律改变、上腹部不适等
扣带回	愣神、重复发声、头眼偏转,恐惧感、痴笑,自主神经症状如心率/心律改变、呼吸节律改变、上腹部不适等

(三) 枕叶癫痫

枕叶癫痫主要表现为视觉障碍突出的局灶感觉发作,常见视幻觉和视错觉,如发作性盲点、偏盲、黑矇或者表现为火花、闪光、光幻觉。若致病网络累及颞、顶、枕连接区域可出现复杂的视觉感受,如视物的大小和远近的改变、物体倾斜或变形等。致病网络异常放电也可累及颞叶,出现颞叶癫痫的类似症状^[12]。

(四) 顶叶癫痫

顶叶癫痫主要表现为局灶感觉发作,通常意识保留,以躯体感觉异常为突出表现,可出现部分肢体感觉缺失、麻木、疼痛、灼烧或触电感、躯体失认、幻多肢症等异常表现,顶下小叶受累可产生严重眩晕与空间定向障碍^[12]。

(五) 岛叶癫痫

岛叶位于大脑外侧裂深部,与额叶、颞叶、顶叶以及杏仁核和基底核存在紧密的神经纤维联系,因此岛叶起源的癫痫发作异常电活动可沿致病网络

向临近脑区扩散,其发作表现复杂多变,可出现嗅觉、味觉、听觉、痛温觉等感觉异常,或出现局灶性运动症状及自主神经功能异常,症状学与颞叶癫痫、额叶癫痫、顶叶癫痫较难鉴别。Isnard 等^[13]及 Ryvlin 和 Nguyen^[14]对岛叶癫痫症状学的经典研究结果提示,局灶性癫痫发作如出现偏侧肢体的电流感或疼痛、口周不适感、呼吸困难或窒息感、呕吐感、咽喉部紧缩伴双手掐脖动作、发音困难或构音障碍等症状,则提示致病区可能位于岛叶(表4)^[13-14]。

表4 枕叶、顶叶及岛叶癫痫临床发作症状特点^[13-14]

Table 4 Clinical symptoms of occipital, parietal and insula lobe epilepsies^[13-14]

解剖定位	发作症状特点
枕叶	视幻觉和视错觉突出,发作性偏盲、黑矇、视物闪光,视物的大小和远近改变、物体倾斜或变形
顶叶	躯体感觉异常突出,部分肢体感觉缺失、麻木、疼痛、灼烧、触电感,躯体失认、幻多肢症
岛叶	偏侧肢体电流感或疼痛、口周不适感,呼吸困难或窒息感、呕吐感、咽喉部紧缩伴双手掐脖动作,发音困难或构音障碍

推荐意见:(1)依据 ILAE 癫痫发作分类建议进行术语更新,“部分性”更新为“局灶性”(Ⅱ级证据, B级推荐);(2)局灶性癫痫发作类型分为局灶起源运动发作、局灶起源非运动发作和局灶进展为双侧强直-阵挛发作3大类,意识可保留或受损,应依据临床症状尽可能再详细分类(Ⅱ级证据, B级推荐);(3)局灶性癫痫综合征的临床症状学有利于致病区定位(V级证据, D级推荐)。

局灶性癫痫诊断

对于临床工作而言,详细可靠的发作病史是癫痫发作分类和诊断局灶性癫痫的关键。依据 ILAE 对癫痫诊断的定义:间隔超过 24 h 的至少 2 次非诱发性癫痫发作;或单次发作但再发风险高(未来 10 年复发概率大于 60%,如既往脑损伤、脑电图结果明显异常、神经影像学异常、夜间发作);或被诊断为癫痫综合征;三者满足其一即可诊断为癫痫^[3-4]。在明确患者癫痫发作类型为局灶性发作的基础上,结合体格检查、脑电图、影像学、实验室检查等辅助检查结果,满足上述 ILAE 癫痫诊断标准时,可诊断为局灶性癫痫。并根据 ILAE 的推荐进一步明确属于何种癫痫综合征及相关病因。一些疾病如心源性晕厥、短暂性脑缺血发作、发作性运

动障碍、偏头痛、假性发作等可与意识受损的局灶性癫痫临床表现高度相似,需要鉴别,仅仅依靠病史询问不能满足临床诊断和治疗,除体格检查之外还有必要对该类患者进行合理的辅助检查。

一、体格检查

局灶性癫痫患者的神经系统体格检查可完全正常,也可能因颅内病变出现相应的神经功能缺损,或合并其他有特征性的非神经系统体征,如颅内肿瘤或脑血管病出现一侧肢体偏瘫、结节性硬化出现血管纤维瘤和色素脱失斑、线粒体病出现身材矮小和认知障碍、中枢神经系统感染出现颈项强直等,应结合患者病史和辅助检查结果有针对性地进行体格检查。

二、脑电图检查

脑电图(electroencephalogram)可描记大脑皮质的电活动,是癫痫诊断中重要的辅助检查,目前临床应用最多的是非侵袭性的头皮脑电图。头皮脑电图无创、可重复、操作相对容易,在确定发作性事件是否为癫痫发作、癫痫发作分类以及癫痫综合征诊断方面均有不可替代的作用。英国 NICE 癫痫诊疗指南推荐,对怀疑有癫痫发作的患者均建议进行头皮脑电图检查。发作间期头皮脑电图可见局灶性尖波、(多)棘波、尖-慢复合波、(多)棘-慢复合波等痫性放电;但头皮脑电图空间分辨率不高,若异常放电位于脑深部如岛叶、额叶底部或脑中线部位,发作间期头皮脑电图可能无法记录到明显的痫性放电。恒定的、局灶性的慢波或者波幅压低,则提示局部结构异常或者功能障碍。发作间期向发作期转变时脑电图可见局部脑电区域或一侧性相应导联阵发性节律改变,常表现为发作间期的脑电背景活动减弱或消失、电压降低,随后出现各种痫性波或者非痫性脑波(如 β 快波活动或 δ 慢波活动)节律性发放。应用过度换气、闪光刺激等方法可提高头皮脑电图痫性放电的检出率。对于常规脑电图无阳性发现的患者,建议行动态或长程视频脑电图,并附加蝶骨电极以提高检查阳性率。一部分局灶性癫痫患者发作期头皮脑电图各电极导联可能被肌电伪差遮盖而难以识别,发作间期可表现无异常,建议多次复查提高检查阳性率^[15-17]。

相对于头皮脑电图,颅内电极脑电图可以提供高空间分辨率、高时间分辨率的电生理信号。若诊断为耐药性癫痫,患者需行术前评估定位致病区,当临床症状、头皮脑电图以及影像学检查结果不一致,或病灶解剖结构位于脑深部如岛叶但头皮脑电

图、影像学检查无异常发现时,可考虑行颅内电极脑电图。临床最常用的为硬膜下电极脑电图(subdural electrodes electroencephalography, SDEG)和立体定向脑电图(stereoelectroencephalography, SEEG)。Mullin 等^[18]对 57 项与 SEEG 治疗风险相关的病例对照研究进行荟萃分析后,发现 SEEG 临床应用安全性良好,最常见的并发症为颅内出血和感染,但总体发生概率仅为 1% 和 0.8%。另一项全球多中心研究共纳入 1 025 例 SDEG 和 974 例 SEEG 监测下的癫痫外科手术患者,其术后结局的荟萃分析结果提示,进行 SEEG 监测的患者术后癫痫发作控制更好、生存质量更高^[19]。颅内电极的缺点为价格昂贵、有创且操作较为复杂,国内临床应用仍受到一定限制。

推荐意见:(1)对怀疑有局灶性癫痫发作的患者应进行头皮脑电图检查,常规脑电图无阳性发现,建议行动态或视频脑电图(I 级证据,A 级推荐);(2)SDEG 和 SEEG 临床应用安全,耐受性良好,可用于癫痫外科术前致痫区定位(III 级证据,B 级推荐)。

三、影像学检查

用于局灶性癫痫诊断的影像学检查主要分为结构性和功能性影像学检查。前者包括磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及电子计算机断层扫描(computed tomography, CT),后者主要包括正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)、磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)、单光子发射计算机断层摄影(single photon emission computed tomography, SPECT)、脑磁图(magnetoencephalography)等。

(一)结构影像学

头部影像学有利于对局灶性癫痫的致痫灶进行定位评估,约 20% 的新诊断癫痫患者头部 MRI 可发现异常,而耐药性局灶性癫痫患者头部 MRI 异常比例可达 50%。因此,推荐对局灶性癫痫患者常规进行场强 1.5 T 以上的头部 MRI 检查,并依据临床实际情况重点关注一些检查序列,如 T₂FLAIR 像能较好地显示局灶性皮质发育不良,冠状面扫描和海马体积测量能较好地评估是否存在颞叶内侧海马硬化,增强扫描可帮助鉴别颅内感染和肿瘤性病变^[20]。常规 MRI 检查阴性者,推荐完善 3.0 T 以上高分辨 MRI,更加有助于排查颅内结构病变。包含冠状位、矢状位及轴位高分辨(1 mm 层厚)的三维

T₁加权成像和 FLAIR 成像,冠状位、轴位高分辨(小于 1 mm 层厚)的二维平面 T₂加权成像和 FLAIR 成像的癫痫高分辨结构序列成像(harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences, HARNES)^[21]有助于检出颅内结构性异常病变。头部 CT 检查在显示钙化或出血性病变时较 MRI 有优势,必要时可将 MRI 与 CT 相结合。结构影像学上显示的颅内病变并不一定是致痫灶,需结合发作时患者的临床症状、脑电图检测结果以及必要时结合功能影像学检查结果综合考虑。

(二)功能影像学

若结构影像学检查无阳性发作,可进行功能影像学检查定位致痫灶,再结合发作时临床表现、颅内电极脑电图确定致痫区。反复癫痫发作可导致病灶区神经元丢失、胶质增生而发生局部脑代谢改变,发作间期致痫区域通常代谢减低,PET 通过识别发作间期氟代脱氧葡萄糖代谢减低的致痫灶,帮助实现局灶性癫痫患者的致痫区定位。一项全球多中心纳入 951 例耐药局灶性癫痫患者的队列研究结果提示,氟代脱氧葡萄糖 PET 对局灶性癫痫致痫灶的检出率达 62%,且 MRI 阴性但脑电图和 PET 致痫灶定位一致的患者与 MRI 阳性和脑电图致痫灶定位一致的患者术后 1 年癫痫发作无显著差异,证实 PET 是致痫区定位的有利检查手段^[22]。MRS 在局灶性癫痫患者检查中可表现为发作间期致痫灶 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)波峰信号下降,胆碱(choline)和肌酸(creatine)波峰信号增高,NAA/(胆碱+肌酸)比值下降,与致痫灶神经元丢失、胶质增生的病理改变相吻合,可作为辅助手段评估致痫区的定位^[23]。fMRI 以测量血氧水平依赖作为基础,可发现致痫灶存在血氧水平依赖信号改变,间接反映不同脑区的代谢功能情况,实现局灶性癫痫的定位及定侧。fMRI 联合脑电图对局灶性癫痫患者进行检测则可兼具高时间和高空间分辨率的优点,实现发作间期与癫痫活动相关的血氧水平依赖信号改变和脑电图异常放电信号联合分析^[24-25]。SPECT 通过放射性核素标志化合物检测局部脑血流量来反映各脑区域的代谢情况。发作间期致痫灶能量代谢低于正常脑组织,因此在 SPECT 显示为低血流灌注,反之发作期则为高血流灌注。将发作间期及发作期 SPECT 图像相减后与结构 MRI 影像融合,称为 SISCOM(subtraction ictal SPECT co-registered on MRI)技术。一项纳入 51 例耐药局灶性癫痫患者的病例对照研究中,应用

SISCOM 技术在 45 例(88.2%)患者中成功定位致痫区,其敏感度和特异度大于单纯发作间期和发作期的 SPECT 成像^[26-27]。脑磁图将大脑神经元电活动产生的磁信号在颅外采集处理后将磁信号源的空间位置融合对应于 MRI 图像相应的解剖部位,可直观地反映局部神经元的代谢活动情况,具有较高的时间和空间分辨率。Stefan 等^[28]在应用脑磁图对局灶性癫痫患者颅内海绵状血管瘤切除的术前评估中,证实脑磁图可以精确地描绘出病变边缘的致痫组织,有助于致痫区精确定位以及外科手术的决策和规划。近期基于 5 项共计 59 例患者的病例研究荟萃分析结果提示,脑磁图对耐药局灶性癫痫致痫区定位的敏感度和特异度分别为 77% 和 75%,且作为无创影像学检查可以与脑电图相结合。脑磁图临床应用前景广阔,但目前因费用及技术要求较高,在国内开展较少,尚缺乏大样本的临床研究数据^[29]。

另外,基于体素的形态学分析程序、基于脑表面的形态学结合机器学习法以及多模态影像学检测技术等现阶段主要用于研究,因缺乏循证医学证据未普遍应用于临床,故暂不做推荐。

推荐意见:(1)局灶性癫痫患者应进行头部 1.5 T 以上 MRI 检查,考虑钙化或出血性病变时结合头部 CT,无阳性发现建议行 HARNES 癫痫高分辨率结构序列成像(Ⅱ级证据,B级推荐);(2)若结构影像学结果为阴性,推荐头部氟代脱氧葡萄糖 PET 用于致痫区定位(Ⅱ级证据,B级推荐);(3)其他功能影像学检查 MRS、fMRI、SPECT 及脑磁图可作为辅助手段用于致痫区定位(Ⅳ级证据,C级推荐)。

四、实验室及其他辅助检查

局灶性癫痫患者的实验室检查主要包括血液、尿液、脑脊液检查,其可以提供诊断及鉴别诊断信息。此外,怀疑病因为遗传病时,可酌情进行针对性的基因检查。

血液检查包括血常规及血生化如肝肾功能、血糖、电解质、血氨、血乳酸等,定期进行血常规和肝肾功能检查还可用于监测抗癫痫发作药物的不良反应;怀疑局灶性癫痫病因与中毒相关时,可进行血液有机物或重金属毒物筛查;部分患者必要时可行抗癫痫发作药物血药浓度检测;血尿串联质谱分析可为查找代谢性疾病所致的局灶性癫痫提供依据。当考虑颅内感染、自身免疫脑炎、蛛网膜下腔出血等疾病时,可针对性地进行脑脊液病原学、自身免疫性抗体、脑脊液细胞学等检查进一步明确,

但不推荐对局灶性癫痫患者常规进行腰椎穿刺检查^[5, 30]。一些局灶性癫痫患者颅内病变与遗传性结构性病灶相关,如结节性硬化、家族性多发性海绵状血管瘤等;或与遗传代谢相关,如线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作、肝豆状核变性等;少部分局灶性癫痫为特发性,可能合并家族史:如家族性颞叶癫痫可能与 LGI1、CPA6、RELN、DEPDC5 基因突变相关,常染色体显性遗传夜发性额叶癫痫可能与神经元烟碱型乙酰胆碱受体 CHRNA4、CHRNA2、CHRNA2 基因突变相关,家族性局灶性癫痫伴可变灶可能与 NPRL2、NPRL3、DEPDC5 基因突变相关^[31]。对该类患者可针对性地进行基因检测。

复极延迟综合征、Brugada 综合征、卵圆孔未闭等所致发作性肢体抽搐、意识障碍等症状需与意识受损的局灶性癫痫相鉴别。英国 NICE 癫痫诊疗指南建议对拟诊癫痫患者至少行 12 导联心电图检查。除心电图外,心脏彩超及右心声学造影等可用于排除心源性发作疾病^[5, 15]。

推荐意见:(1)血常规、血尿生化、腰椎穿刺脑脊液检查有助于明确局灶性癫痫病因及监测抗癫痫发作药物的不良反应(Ⅳ级证据,C级推荐);(2)怀疑为遗传相关局灶性癫痫时,可针对性地进行靶向基因测序、全外显子测序等基因检查(Ⅴ级证据,D级推荐);(3)心电图、心脏彩超及右心声学造影可用于排除心源性发作疾病(Ⅴ级证据,D级推荐)。

五、局灶性癫痫病因分类

与全面性癫痫不同的是,成人局灶性癫痫很大一部分为症状性癫痫,少部分为特发性癫痫,可能与遗传因素相关。依据 2017 年 ILAE 提出的癫痫发作类型和病因分类建议,局灶性癫痫的病因可依次分为结构异常、感染、免疫、代谢、遗传和其他未知原因,部分病例可能存在多个上述病因,如结节性硬化患者癫痫病因包括颅内结构异常和遗传基因突变,自身免疫性脑炎患者也可能有结构和免疫异常两方面病因。在成人局灶性癫痫结构异常的病因中,最常见的为颞叶内侧海马硬化,约占所有病例的 1/3,其次为肿瘤、脑血管病、皮质发育畸形和脑外伤等。常见代谢性疾病有线粒体脑病、卟啉病、叶酸缺乏、尿毒症、慢性酒精中毒等。自身免疫性脑炎(如抗谷氨酸受体抗体脑炎、抗谷氨酸脱羧酶抗体脑炎等)、中枢神经系统脱髓鞘(如髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体病)、单纯疱疹病毒性脑炎、脑

寄生虫病等免疫相关或中枢神经系统感染性疾病也可导致局灶性癫痫。部分患者可能有家族史,如家族性颞叶癫痫、常染色体显性遗传夜发性额叶癫痫、家族性局灶性癫痫伴可变灶等,可能与基因突变相关。病因分类有助于个体化地针对病因治疗,部分患者全面评估后仍无法将其归类到上述病因,但随着时间推移患者病情可能进展,加之新的医疗技术问世,该类患者病因最终明确后可重新进行分类^[3-4]。

推荐意见:对局灶性癫痫病因应尽可能分类,其病因可分类为结构异常、感染、免疫、代谢、遗传和其他未知原因 6 大类(Ⅱ级证据,B级推荐)。

局灶性癫痫的治疗

一、药物治疗

目前局灶性癫痫的治疗,在针对病因治疗的基础上,给予抗癫痫发作药物治疗必不可少。若经过足量、足疗程、合理选用的 2 种或以上的抗癫痫发作药物治疗后,仍不能有效控制癫痫发作,则可能进展为耐药性癫痫。若局灶性癫痫的病因明确,则应积极针对病因治疗,必要时经过多学科联合评估是否手术治疗^[32]。

局灶性癫痫的药物治疗应遵循尽可能单药治疗的原则,若单药控制不佳,再选择不同作用机制的抗癫痫发作药物联合治疗(表 5),同时兼顾患者的年龄、性别、合并用药、共患病及患者意愿等因素综合考虑。目前国内可用于局灶性癫痫治疗的药物较多,第一代抗癫痫发作药物如苯妥英钠、苯巴比妥用于局灶性癫痫虽疗效确切,但因副作用众多,现有逐步淘汰的趋势,但其中卡马西平、丙戊酸目前国内临床广泛使用,疗效肯定、价格相对低廉。在国内常用于治疗局灶性癫痫的第二代药物包括拉莫三嗪、奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯、唑尼沙胺等,其优势在于药物不良反应和药物相互作用较少。第三代新型抗癫痫发作药物如吡仑帕奈、拉考沙胺、艾司利卡西平和布瓦西坦等,在作用机制及药代动力学上有进一步的改进,为局灶性癫痫治疗提供了更多的选择^[33]。与欧美等国家不同的是,加巴喷丁、普瑞巴林在国内主要用于神经病理性疼痛的治疗,考虑到人种和地域差异,目前上述两种药物用于中国人群局灶性癫痫的临床数据非常有限。另外苯妥英钠、苯巴比妥因副作用多、长期服用耐受性不佳,在临床上已有淘汰趋势,故不再

做推荐。

早在 2007 年,英国的 SANAD 研究即证实拉莫三嗪可作为局灶性癫痫患者的首选单药治疗,该药的耐受性优于卡马西平,长期疗效非劣效于卡马西平。2021 年的 SANAD II 研究结果同样表明,对于局灶性癫痫,拉莫三嗪单药治疗效果优于左乙拉西坦及唑尼沙胺^[34-35]。2016 年,一项在全球范围共纳入 65 项随机对照研究、16 025 例局灶性癫痫患者的荟萃分析结果提示,拉莫三嗪和卡马西平对癫痫控制疗效相当,但前者耐受程度更好、副作用更小、药代动力学更稳定,对于大于 65 岁的老年性局灶性癫痫患者更应优先考虑^[36-38]。2013 年,ILAE 在对成人新发癫痫初始单药治疗相关的循证医学证据文献回顾中,有两项分别纳入 579 例和 583 例新发局灶性癫痫患者的随机双盲对照研究结果提示,左乙拉西坦、唑尼沙胺单药治疗效果与卡马西平相当^[39]。2018 年,AAN 新发癫痫药物治疗实践指南同样推荐拉莫三嗪作为成人局灶性癫痫的首选用药,其次为左乙拉西坦和唑尼沙胺^[40]。2017 年,韩国的一项亚洲人群随机对照研究结果提示,左乙拉西坦和奥卡西平均可用于局灶性癫痫的单药治疗,在半年的随访时间内,对新发局灶性癫痫病例的控制率达到约 60%,对大部分病例治疗有效^[41]。丙戊酸作为传统的广谱抗癫痫药,对各种发作类型均有效,适用于局灶性癫痫的单药或添加治疗,但长期服用耐受性不如拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯等新型药物,且对于线粒体脑病或育龄期女性应避免使用^[15, 36, 42]。

2007 年瑞典纳入 418 例患者的多中心随机双盲对照研究结果证实,拉考沙胺用于耐药局灶性癫痫患者添加治疗可显著减少癫痫的发作频率,2021 年另一项在中国和日本人群中长达 3 年、纳入 473 例局灶性癫痫患者的随机双盲对照研究获得了相同结论,且拉考沙胺副作用轻微、耐受性良好^[43-44]。吡仑帕奈为目前首个且唯一上市的非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体拮抗剂,其作用机制独特,与其他抗癫痫发作药物不存在相互作用,目前已有多个全球范围内的大样本、多中心随机双盲对照研究证实其在联合用药方案中,对耐药性局灶性癫痫患者疗效显著。2014 年英国 NICE 癫痫诊疗指南的补充意见中,推荐每日 4~12 mg 的吡仑帕奈优先用于耐药局灶性癫痫患者的添加治疗。若患者正在服用酶诱导抗癫痫发作药物,如卡马西平、奥卡西平,需适当增加吡仑帕奈

剂量^[45-48]。托吡酯具有多重作用机制,包括作用于电压门控钠通道、 γ 氨基丁酸受体、羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸/红藻氨酸受体和碳酸酐酶等,所有这些作用机制共同发挥抗癫痫作用,其作为单药治疗在局灶性癫痫中治疗效果不及拉莫三嗪、卡马西平,推荐作为添加治疗用于耐药局灶性癫痫^[49]。两项分别纳入 351 例和 203 例耐药局灶性癫痫患者的多中心随机双盲研究分别以 18 周和 20 周作为最长观察周期,研究结果提示唑尼沙胺作为添加治疗能有效减少发作频率,且副作用轻微可耐受^[50-51]。艾司利卡西平和布瓦西坦在国内暂未上市,但国外已有较多研究证实两者可用于成人局灶性癫痫的单药或耐药局灶性癫痫添加治疗,未来可为国内患者提供更多选择(表 6)^[52-54]。

推荐意见:(1)拉莫三嗪、卡马西平、左乙拉西坦、唑尼沙胺可作为成人局灶性癫痫的首选单药治疗(I 级证据,A 级推荐);(2)针对大于 65 岁的老年局灶性癫痫患者,拉莫三嗪可作为首选单药治疗(I 级证据,A 级推荐);(3)奥卡西平、丙戊酸、艾司利卡西平、布瓦西坦可用于成人局灶性癫痫的单药治疗(III 级证据,B 级推荐);(4)吡仑帕奈(I 级证据,A 级推荐),拉考沙胺(II 级证据,B 级推荐),艾司利卡西平、布瓦西坦、唑尼沙胺和托吡酯(IV 级证据,C 级推荐)可用于成人耐药局灶性癫痫的添加药物治疗。

表 5 抗癫痫发作药物作用机制

Table 5 Mechanisms of action of antiseizure medications

抗癫痫发作药物	作用机制
卡马西平、奥卡西平、艾司利卡西平	电压门控钠通道阻滞剂
丙戊酸	电压门控钠通道阻滞剂、T 型钙通道阻滞剂、GABA 增强剂
托吡酯	电压门控钠通道阻滞剂、L 型钙通道阻滞剂、AMPA 亚型和红藻氨酸亚型谷氨酸受体拮抗剂、GABA _A 受体增强剂、碳酸酐酶抑制剂、钾通道激活剂
拉莫三嗪	电压门控钠通道阻滞剂、N/P 型钙通道阻滞剂
左乙拉西坦、布瓦西坦	Sv2a 突触囊泡蛋白调节剂
唑尼沙胺	电压门控钠通道阻滞剂、T 型钙通道阻滞剂、清除羟基和氮氧化物自由基
拉考沙胺	选择性增强电压门控钠通道的慢失活
吡仑帕奈	高选择性非竞争性 AMPA 亚型谷氨酸受体拮抗剂

注:GABA: γ 氨基丁酸;AMPA: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸;Sv2a:突触囊泡蛋白 2A

二、外科手术及神经调控治疗

局灶性癫痫外科手术是除药物以外最重要的治疗方式,术前需神经内科、神经外科、神经影像、

表 6 成人局灶性癫痫药物治疗推荐^[52-54]

Table 6 Recommendation of antiseizure medications for focal epilepsy in adults^[52-54]

项目	药物名称
首选药物	拉莫三嗪、卡马西平、左乙拉西坦、唑尼沙胺
可选择药物	奥卡西平、丙戊酸、醋酸艾司利卡西平、布瓦西坦
耐药癫痫添加药物	吡仑帕奈、拉考沙胺、艾司利卡西平、布瓦西坦、唑尼沙胺、托吡酯

神经康复、神经心理等多学科参与的综合评估团队全面评估患者的癫痫发作类型、临床症状学、脑电图及影像学检查结果、病因分类、术后预期效果、医疗经济成本等因素后制订个体化方案。对于短时间内可能导致神经功能迅速恶化的病变如脑肿瘤、脑脓肿、快速进展的 Rasmussen 脑炎等,可经评估后尽早实施手术,其余患者则遵循以下指征:(1)明确为耐药性癫痫,病程 2 年以上,使用 2 种或 2 种以上足量、足疗程合理选用的抗癫痫发作药物疗效不佳或无效;(2)经临床症状、脑电图及影像学等评估有明确致痫灶;(3)患者和家属有手术治疗意愿。法国 15 个医疗中心长达 5 年的队列研究结果提示,在纳入的 207 例(手术 119 例、药物 88 例)耐药局灶性癫痫患者中,选择外科手术切除相对于药物治疗在控制发作频率、生存质量以及长期医疗成本效益比方面均有显著优势^[55]。另 2 项共纳入 118 例耐药性颞叶癫痫患者手术与药物治疗对比的队列研究结果^[56-57]以及 Schmidt 和 Stavem^[58]对 20 项共计 2 734 例耐药性颞叶癫痫患者手术后随访研究的荟萃分析同样支持对于耐药局灶性癫痫手术治疗优于药物治疗的观点。

对于致痫灶位于重要功能区或定位困难、存在多灶、外科手术失败的耐药局灶性癫痫,可选择迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)、反应性神经电刺激(responsive neurostimulator, RNS)、脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)等神经调控技术。神经调控术通过植入性电极的电刺激作用,调节神经递质网络从而减少癫痫发作,其中以迷走神经刺激术在国内外开展较早,应用技术较为成熟。早在 1999 年, AAN 即发布了多个多中心的随机双盲研究,结果提示耐药局灶性癫痫患者经 VNS 治疗后,发作频率显著减少^[59]。在此基础上,2013 年 AAN 再次对 VNS 应用指南进行更新,提出随着电极植入时间的延长,VNS 能更加有效地控制癫痫发作,同时能减轻患者的抑郁状况^[60]。2015 年美国

的多中心随机双盲对照研究在平均 5.4 年的随访期内发现, RNS 能有效控制耐药局灶性癫痫发作, 1 年内发作频率减少 44%, 2 年内减少 53%, 在电极置入后 3~6 年的长期随访中, 癫痫发作频率减少 48%~66%^[61]。2020 年另一项长达 9 年的随访研究结果提示, 经 RNS 治疗后, 35% 的局灶性癫痫患者发作频率降低了 90%, 18.4% 的患者经历 1 年无发作, 62% 的患者末次随访无发作, 且 RNS 可提高患者的总体生活质量、降低癫痫猝死的发生率^[62]。DBS 通过立体定向技术准确定位患者的脑深部核团, 依据发作类型可选择不同的刺激靶点, 以丘脑前核、丘脑中央中核和海马最为常用。Fisher 等^[63]纳入 110 例耐药局灶性癫痫患者的随机双盲研究结果提示, 在 2 年的观察期内, 丘脑前核 DBS 使 54% 的患者癫痫发作减少了至少 50%, 其中 14 例患者至少 6 个月无癫痫发作。上述研究在后续 5 年的观察期内发现 68% 的患者发作减少至少 50%, 6 个月无癫痫发作的患者增加至 19 例, 提示 DBS 在局灶耐药癫痫患者中电极长期植入耐受良好、治疗效果显著。在 Salanova 等^[64-65]长达 10 年的病例随访研究中, DBS 除减少癫痫的发作频率外, 同样可降低癫痫的猝死风险。

近年来, 无创神经调控术如经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, TDCS)、经皮迷走神经刺激 (transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS) 等在耐药局灶性癫痫患者中的应用因耐受性良好、副反应较少而逐渐受到关注。一项纳入 7 项临床研究共计 164 例患者的荟萃分析结果提示, 对于致痫灶位于新皮质的癫痫患者, 低频 TMS 可减少癫痫发作^[66]。国内有学者通过一项纳入 60 例耐药局灶性癫痫患者的随机对照研究在 14 周的治疗及随访周期中发现, 低频高强度 TMS 能有效降低癫痫发作频率以及减少发作间期脑电图痫性波发放^[67]。Fregni 等^[68]在耐药局灶性癫痫伴局灶皮质发育异常的患者中观察到, 应用 TDCS 治疗后 30 d 内患者的平均癫痫发作频率减少了 44%。在 30、60 d 的随访观察期内, MTLE 伴海马硬化的患者应用 TDCS 同样能有效降低患者的癫痫发作频率^[69]。另一项随机双盲研究结果提示, 经 25 Hz 的 tVNS 治疗后, 各种发作类型的耐药性癫痫患者在 20 周的随访周期中癫痫发作频率有所降低^[70]。目前无创神经调控术应用于耐药局灶性癫痫患者的研究样本量较小, 且在纳入标准、观察指

标、随访时间上存在较大差异, 未来大样本、多中心的随机双盲对照研究可能会提供更多的临床应用依据。

推荐意见: (1) 对耐药局灶性癫痫患者, 建议多学科联合评估手术指征及治疗方案, 若致痫灶明确, 建议外科手术切除治疗 (II 级证据, B 级推荐); (2) 外科手术困难或失败的耐药局灶性癫痫患者, 可选择 VNS (III 级证据, B 级推荐)、RNS 或 DBS (IV 级证据, C 级推荐) 神经调控术减少癫痫发作; (3) RNS 和 DBS 可能减少患者癫痫的猝死风险 (IV 级证据, C 级推荐); (4) 无创神经调控术 TMS、TDCS 及 tVNS 可能减少该类患者的癫痫发作 (V 级证据, D 级推荐)。

执笔 周罗 (中南大学湘雅医院)、龙莉莉 (中南大学湘雅医院)、冯莉 (中南大学湘雅医院)

专家委员会成员 (按姓氏拼音排序) 陈晓红 (中山大学附属第三医院)、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)、迟兆富 (山东大学齐鲁医院)、邓学军 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、邓艳春 (第四军医大学西京医院)、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)、韩雁冰 (昆明医科大学第一附属医院)、洪楨 (四川大学华西医院)、洪震 (复旦大学附属华山医院)、黄华品 (福建医科大学附属协和医院)、江文 (第四军医大学西京医院)、金丽日 (中国医学科学院北京协和医院)、李嫚 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李其富 (海南医学院第一附属医院)、连亚军 (郑州大学第一附属医院)、廖卫平 (广州医科大学附属第二医院神经科学研究所)、林卫红 (吉林大学第一医院)、林一聪 (首都医科大学宣武医院)、刘洁 (四川省医学科学院四川省人民医院)、刘献增 (北京大学国际医院)、刘晓蓉 (广州医科大学附属第二医院)、刘学伍 (山东大学齐鲁医院)、刘旻 (北京大学第一医院)、刘振国 (上海交通大学医学院附属新华医院)、龙莉莉 (中南大学湘雅医院)、马磊 (空军军医大学第一附属医院)、孟红梅 (吉林大学第一医院)、牛争平 (山西医科大学第一医院)、任连坤 (首都医科大学宣武医院)、宋毅军 (天津医科大学总医院)、孙红斌 (四川省医学科学院四川省人民医院)、孙伟 (首都医科大学宣武医院)、孙妍萍 (青岛大学附属医院)、谭兰 (青岛市市立医院)、汪昕 (复旦大学附属中山医院)、王康 (浙江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)、王爽 (浙江大学医学院附属第二医院)、王薇薇 (北京大学第一医院)、王湘庆 (解放军总医院第一医学中心)、王小姗 [南京脑科医院 (南京医科大学附属脑科医院)]、王学峰 (重庆医科大学附属第一医院)、王玉 (安徽医科大学第四附属医院)、王中原 (南京大学医学院附属鼓楼医院)、吴立文 (中国医学科学院北京协和医院)、吴欣桐 (四川大学华西医院)、

吴逊(北京大学第一医院)、吴洵昶(复旦大学附属华山医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、伍国锋(贵阳医学院附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、肖争(重庆医科大学第一附属医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、余璐(广西医科大学第一附属医院)、虞培敏(复旦大学附属华山医院)、于云莉(贵州医科大学附属医院)、毓青(天津医科大学总医院)、张琳(第二军医大学附属长征医院)、张庆(宁夏医科大学总医院)、张颖冬(南京医科大学附属南京医院)、赵秀鹤(山东大学齐鲁医院)、赵永波(上海交通大学附属第一人民医院)、赵正卿(海军军医大学附属长征医院)、周东(四川大学华西医院)、周列民(中山大学附属第一医院)、朱国行(复旦大学附属华山医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱雨岚(哈尔滨医科大学附属第二医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yu P, Zhou D, Liao W, et al. An investigation of the characteristics of outpatients with epilepsy and antiepileptic drug utilization in a multicenter cross-sectional study in China[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 69: 126-132. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.09.021.
- [2] Cascino GD. When drugs and surgery don't work[J]. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 9: 79-84. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01930.x.
- [3] 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[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.
- [4] 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. DOI: 10.1111/epi.13709.
- [5] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
China Association Against Epilepsy. Clinical diagnosis and treatment guideline: epilepsy division[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [6] Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(1): 1-17. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.04.004.
- [7] Baker J, Savage S, Milton F, et al. The syndrome of transient epileptic amnesia: a combined series of 115 cases and literature review[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab038. DOI: 10.1093/braincomms/fcab038.
- [8] Barba C, Rheims S, Minotti L, et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 2): 444-451. DOI: 10.1093/brain/awv372.
- [9] Liu C, Qiao XZ, Wei ZH, et al. Molecular typing of familial temporal lobe epilepsy[J]. *World J Psychiatry*, 2022, 12(1): 98-107. DOI: 10.5498/wjp.v12.i1.98.
- [10] McGonigal A. Frontal lobe seizures: overview and update [J]. *J Neurol*, 2022, 269(6): 3363-3371. DOI: 10.1007/s00415-021-10949-0.
- [11] Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to sleep-related hypermotor epilepsy: a 35-year diagnostic challenge[J]. *Seizure*, 2017, 44: 87-92. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.023.
- [12] Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, et al. Localisation in focal epilepsy: a practical guide[J]. *Pract Neurol*, 2021, 21(6): 481-491. DOI: 10.1136/practneurol-2019-002341.
- [13] Isnard J, Guénot M, Sindou M, et al. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1079-1090. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.68903.x.
- [14] Ryvlin P, Nguyen DK. Insular seizures and epilepsies: ictal semiology and minimal invasive surgery[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 153-165. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000907.
- [15] Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, et al. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2012, 344: e281. DOI: 10.1136/bmj.e281.
- [16] Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(4): 425-444. DOI: 10.1586/14737175.2015.1025382.
- [17] Bouma HK, Labos C, Gore GC, et al. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 455-463. DOI: 10.1111/ene.12739.
- [18] Mullin JP, Shriver M, Alomar S, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 386-401. DOI: 10.1111/epi.13298.
- [19] Toth M, Papp KS, Gede N, et al. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Seizure*, 2019, 70: 12-19. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.06.022.
- [20] Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, et al. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1977-1987. DOI: 10.1111/epi.12375.
- [21] Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1054-1068. DOI: 10.1111/epi.15612.
- [22] Steinbrenner M, Duncan JS, Dickson J, et al. Utility of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in presurgical evaluation of patients with epilepsy: a multicenter study[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(5): 1238-1252. DOI: 10.1111/epi.17194.
- [23] Tan Z, Long X, Tian F, et al. Alterations in brain metabolites in patients with epilepsy with impaired consciousness: a case-control study of interictal multivoxel (1)H-MRS findings[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(2): 245-252. DOI: 10.3174/ajnr.A5944.
- [24] Zhang CH, Lu Y, Brinkmann B, et al. Lateralization and localization of epilepsy related hemodynamic foci using presurgical fMRI[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(1): 27-38. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.04.011.
- [25] Bagshaw AP, Kobayashi E, Dubeau F, et al. Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole

- localisation of interictal discharges in focal epilepsy[J]. *Neuroimage*, 2006, 30(2): 417-425. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.033.
- [26] O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus[J]. *Neurology*, 1998, 50(2): 445-454. DOI: 10.1212/wnl.50.2.445.
- [27] Kazemi NJ, Worrell GA, Stead SM, et al. Ictal SPECT statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy surgery[J]. *Neurology*, 2010, 74(1): 70-76. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c7da20.
- [28] Stefan H, Scheler G, Hummel C, et al. Magnetoencephalography (MEG) predicts focal epileptogenicity in cavernomas[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(9): 1309-1313. DOI: 10.1136/jnnp.2003.021972.
- [29] Brændholt M, Jensen M. Evidence from meta-analysis supports ictal magnetoencephalographic source imaging as an accurate method in presurgery evaluation of patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2020, 51(6): 403-411. DOI: 10.1177/1550059420921534.
- [30] Gavvala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: a review[J]. *JAMA*, 2016, 316(24): 2657-2668. DOI: 10.1001/jama.2016.18625.
- [31] Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 546-551. DOI: 10.1038/ng.2599.
- [32] Hill CE, Lin CC, Terman SW, et al. Definitions of drug-resistant epilepsy for administrative claims data research[J]. *Neurology*, 2021, 97(13): e1343-e1350. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012514.
- [33] Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 657-678. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03024.x.
- [34] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9566): 1000-1015. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60460-7.
- [35] Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1375-1386. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00246-4.
- [36] Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(12): 1255-1271. DOI: 10.1002/phar.1855.
- [37] Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(11): 1543-1551. DOI: 10.1517/14656566.2014.922544.
- [38] Ji L, Chen Y, Mao Z, et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in the treatment of focal epilepsy among children and adolescents: a meta-analysis[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(4): 807-818. DOI: 10.21037/tp-20-379.
- [39] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- [40] Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I : treatment of new-onset epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. *Neurology*, 2018, 91(2): 74-81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005755.
- [41] Kim JH, Lee SK, Loesch C, et al. Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: a long-term, randomized, open-label trial[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): e70-e74. DOI: 10.1111/epi.13707.
- [42] Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(10): 1138-1147. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300376.
- [43] Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(7): 1308-1317. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x.
- [44] Inoue Y, Liao W, Wang X, et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: a long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 176: 106705. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106705.
- [45] French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 117-125. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x.
- [46] French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304[J]. *Neurology*, 2012, 79(6): 589-596. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182635735.
- [47] Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures[J]. *Neurology*, 2012, 78(18): 1408-1415. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318254473a.
- [48] National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: evidence update february[M/OL]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014[2021-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552057/>.
- [49] Viteva E, Zahariev Z. Topiramate Effectiveness as add-on therapy in Bulgarian patients with drug-resistant epilepsy [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2020, 62(4): 712-722. DOI: 10.3897/folmed.62.e50175.
- [50] Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(1):

- 31-41. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.14704.x.
- [51] Faught E, Ayala R, Montouris GG, et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures[J]. *Neurology*, 2001, 57(10): 1774-1779. DOI: 10.1212/wnl.57.10.1774.
- [52] Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 479-491. DOI: 10.1111/epi.13993.
- [53] Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 244-253. DOI: 10.1111/epi.12894.
- [54] O'Brien TJ, Borghs S, He QJ, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life outcomes with adjunctive brivaracetam treatment at individualized doses in patients with epilepsy: an up to 11-year, open-label, follow-up trial[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 636-646. DOI: 10.1111/epi.16484.
- [55] Picot MC, Jausse A, Neveu D, et al. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: a 5-year follow-up study[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1669-1679. DOI: 10.1111/epi.13492.
- [56] Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(9): 922-930. DOI: 10.1001/jama.2012.220.
- [57] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(5): 311-318. DOI: 10.1056/NEJM200108023450501.
- [58] Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1301-1309. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01997.x.
- [59] Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 1999, 53(4): 666-669. DOI: 10.1212/wnl.53.4.666.
- [60] Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2013, 81(16): 1453-1459. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a393d1.
- [61] Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures[J]. *Neurology*, 2015, 84(8): 810-817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001280.
- [62] Nair DR, Laxer KD, Weber PB, et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy[J]. *Neurology*, 2020, 95(9): e1244-e1256. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010154.
- [63] Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 899-908. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.
- [64] Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy[J]. *Neurology*, 2015, 84(10): 1017-1025. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001334.
- [65] Salanova V, Sperling MR, Gross RE, et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(6): 1306-1317. DOI: 10.1111/epi.16895.
- [66] Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis[J]. *Epilepsy Res*, 2011, 96(3): 231-240. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.06.002.
- [67] Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1782-1789. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x.
- [68] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, et al. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 335-342. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00426.x.
- [69] San-Juan D, Espinoza López DA, Vázquez Gregorio R, et al. Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1): 28-35. DOI: 10.1016/j.brs.2016.08.013.
- [70] Bauer S, Baier H, Baumgartner C, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02) [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 356-363. DOI: 10.1016/j.brs.2015.11.003.