



中国医学临床百家

邹丽萍 / 著

婴儿期癫痫性痉挛

邹丽萍 2016 观点

INFANTILE EPILEPTIC SPASMS

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

中国医学临床百家

邹丽萍 / 著

婴儿期癫痫性痉挛

邹丽萍 2016 观点

INFANTILE EPILEPTIC SPASMS



科学技术文献出版社

Science and Technology Literature Publishing House

北京

图书在版编目(CIP)数据

婴儿期癫痫性痉挛邹丽萍2016观点 / 邹丽萍著. —北京: 科学技术文献出版社, 2017. 3

ISBN 978-7-5189-2274-1

I. ①婴… II. ①邹… III. ①小儿疾病—癫痫—诊疗 IV. ①R748

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 003962 号

婴儿期癫痫性痉挛邹丽萍2016观点

策划编辑: 巨娟梅 责任编辑: 巨娟梅 鲍冬旭 责任校对: 赵 瑗 责任出版: 张志平

出 版 者	科学技术文献出版社
地 址	北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部	(010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部	(010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部	(010) 58882873
官 方 网 址	www.stdp.com.cn
发 行 者	科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者	虎彩印艺股份有限公司
版 次	2017 年 3 月第 1 版 2017 年 3 月第 1 次印刷
开 本	880 × 1230 1/32
字 数	53 千
印 张	4.25 彩插6面
书 号	ISBN 978-7-5189-2274-1
定 价	68.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

序

Foreword

韩启德

欧洲文艺复兴后，以维萨利发表《人体构造》为标志，现代医学不断发展，特别是从 19 世纪末开始，随着科学技术成果大量应用于医学，现代医学发展日新月异，发生了根本性的变化。

在过去的一个世纪里，我国现代化进程加快，现代医学也急起直追。但由于启程晚，经济社会发展落后，在相当长的时期里，我国的现代医学远远落后于发达国家。记得 20 世纪 50 年代，我虽然生活在上海这个最发达的城市里，但是母亲做子宫切

除术还要到全市最高级的医院才能完成；我患猩红热继发严重风湿性心包炎，只在最严重昏迷时用过一点青霉素。20 世纪 60～70 年代，我从上海第一医学院毕业后到陕西农村基层工作，在很多时候还只能靠“一根针，一把草”治病。但是改革开放仅仅 30 多年，我国现代医学的发展水平已经接近发达国家。可以说，世界上所有先进的诊疗方法，中国的医生都能做，有的还做得更好。更为可喜的是，近年来我国医学界开始取得越来越多的原创性成果，在某些点上已经处于世界领先地位。中国医生已经不再盲从发达国家的疾病诊疗指南，而能根据我们自己的经验和发现，根据我国自己的实际情况制定临床标准和规范。我们越来越有自己的东西了。

要把我们“自己的东西”扩展开来，要获得越来越多“自己的东西”，就必须加强学术交流。我们一直非常重视与国外的学术交流，第一时间掌握国外学术动向，越来越多地参与国际学术会议，有了“自己的东西”也总是要在国外著名刊物去发表。

但与此同时，我们更需要重视国内的学术交流，第一时间把自己的创新成果和可贵的经验传播给国内同行，不仅为加强学术互动，促进学术发展，更为学术成果的推广和应用，推动我国医学事业发展。

我国医学发展很不平衡，经济发达地区与落后地区之间差别巨大，先进医疗技术往往只有在大城市、大医院才能开展。在这种情况下，更需要采取有效方式，把现代医学的最新进展以及我国自己的研究成果和先进经验广泛传播开去。

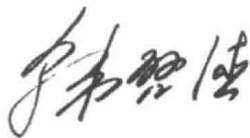
基于以上考虑，科学技术文献出版社精心策划出版《中国医学临床百家》丛书。每本书涵盖一种或一类疾病，由该疾病领域领军专家撰写，重点介绍学术发展历史和最新研究进展，并提供具体临床实践指导。临床疾病上千种，丛书拟以每年百种以上规模持续出版，高时效性地整体展示我国临床研究和实践的最高水平，不能不说是一个重大和艰难的任务。

我浏览了丛书中已经完稿的几本书，感觉都

写得很好，既全面阐述有关疾病的基本知识及其来龙去脉，又介绍疾病的最新进展，包括笔者本人及其团队创新性观点和临床经验，学风严谨，内容深入浅出。相信每一本都保持这样质量的书定会受到医学界的欢迎，成为我国又一项成功的优秀出版工程。

《中国医学临床百家》丛书出版工程的启动，是我国现代医学百年进步的标志，也必将对我国临床医学发展起到积极的推动作用。衷心希望《中国医学临床百家》丛书的出版取得圆满成功！

是为序。



2016 年 5 月

作者简介

Author introduction

邹丽萍，主任医师、教授、博士生导师（清华大学、南开大学、解放军医学院），享受国务院政府特殊津贴。1983年毕业于首都医科大学儿科系；1999年在瑞典皇家卡罗林斯卡医学院（评选诺贝尔医学奖获得者的机构）获得博士学位。2003年在美国华盛顿国家儿童中心学习。在北京儿童医院工作25年，离任前在北京儿童医院神经内科和康复中心担任主任职务。2008年因人才引进而就任于中国人民解放军总医院（301医院）小儿内科主任，中国人民解放军儿童医学中心主任。

从事儿科临床医疗、教学、科研工作 30 多年。

主要学术业绩：①早期癫痫性脑病方面的贡献：在流行病学调查的基础上，通过动物模型的验证，提出了产前应激假说（邹氏假说），将母孕期应激和 HPA 轴功能失调这个共同通路引入到婴儿痉挛症的发病机制中，更好地解释了为什么婴儿痉挛症不同病因导致了共同表型。通过对患者的基因型分析和功能的验证，首次在国际上利用双荧光报告基因系统评价与婴儿痉挛症相关的 MC2R 启动子区不同单体型对转录的活性，并结合大量的临床病例回答了 60 年来困扰医学界的一个难题——为什么婴儿痉挛症这个婴儿恶性癫痫的首选药物是促肾上腺皮质激素，而不是抗癫痫药物。系统阐明了早期癫痫性脑病的发病过程，充实了年龄依赖性癫痫性脑病的临床特征。纵向研究早期癫痫性脑病，得出了中国儿童年龄依赖性癫痫性脑病临床特征。收集了中国儿童年龄依赖性癫痫性脑病的基线资料，提出了系统的诊断学方法。提出婴儿痉挛症的预防和治疗策

略——阻断癫痫源和打断癫痫网络：在国际上首次提出并首创用硫酸镁+ACTH联合治疗婴儿痉挛症。提出阻断癫痫源和打断癫痫网络的概念，即通过硫酸镁（它是NMDA的拮抗药）阻断癫痫源，用促肾上腺皮质激素打断婴儿痉挛症癫痫网络。这一概念成为国际上补充镁离子可以减少癫痫发作假说的重要理论依据。②儿童格林-巴利综合征（Guillain-Barre Syndrome, GBS）方面的贡献：对GBS动物模型的免疫机制和发病机制的研究在国际上占有重要的地位。在国际上第一个用牛的周围神经髓鞘或它的肽段成功地引出了GBS小鼠模型，为GBS免疫机制和发病机制的研究打下了很好的基础。开展了人类白细胞抗原与GBS相关性研究，证明了用自身抗原经鼻腔所致的免疫耐受可以成功地预防和治疗GBS，降低儿童GBS的病死率。继承前辈的工作，与团队一起将儿童GBS的病死率从曾经的30.0%降至1.1%，达到国际先进水平。通过对比研究中国儿童GBS的AMAN型特点与预后，对国外学者进一步

认识和剔除“中国麻痹综合征”的概念有了很大的帮助。把国内研究儿童 GBS 成果写进儿科经典专著《诸福棠实用儿科学》。③中国儿童脑血管病临床与基础的贡献：通过十多年的临床研究取得了 535 例中国儿童脑血管病的完整临床资料。完成国际上最大病例数（94 例）的溶栓治疗，提出适于中国儿童缺血性卒中的溶栓治疗方案。开展中国儿童脑血管病流行病学与分子遗传学研究，首次在国际上证明了 HLA-DRB1*0802、DRA1*0401 和 TNF- α 启动子区 -863C/A 变异基因是儿童特发性缺血性卒中的遗传易感基因。进行实验研究探索儿童脑血管病发病机制和新型诊疗方法，揭示了脑缺血与再灌注损伤、血管修复与重塑等病理变化。制定了我国第一部《中国儿童缺血性卒中诊疗草案》，编写出版了首部专著《儿童脑血管病诊疗手册》。建立了与世界儿童卒中接轨的双语中国儿童脑血管病的数据库。扭转了长期以来儿童脑血管病多被诊断为“小儿急性偏瘫综合征”的概念。把中国儿童缺血性卒

中的现状编写到国家卫生和计划生育委员会《儿科研究生教材》。通过研究证明，维生素K缺乏仍是我国儿童出血性卒中的最常见类型，此研究结果已上报国家卫生和计划生育委员会妇幼司和中国疾病预防控制中心妇幼保健中心，促使政府进一步加强了出生后儿童及时给予维生素K₁的治疗措施。

学科发展与科室建设方面的贡献：①主持和参加多起在我国有较大影响的传染病疫情或者事件的处理工作（如2003年受胡锦涛主席和吴仪副总理的委托到广西桂平处理儿童不典型脑炎的暴发）；主持和参加多起国家/北京地区与预防接种相关的突发事件的处理和鉴定。推动全国残疾儿童的康复与保障工作，在北京儿童医院期间建立了全国第一家以儿童神经-康复-心理为一体的管理和救治模式。②作为教师参加教学与人才培养：注重学生的临床和科研的全面培养，至今已培养指导博士、硕士研究生70余名。已毕业的学生分别工作在北京协和医院、北京儿童医院、首都儿科研究所附属儿

童医院、北京友谊医院、北京宣武医院、北京天坛医院及全国各地的其他医院。2010 年带领的解放军总医院小儿内科成为北京市儿科住院医师培训基地，目前已接受北京友谊医院、北京宣武医院和清华大学附属第一医院儿科医生的培训工作。

发表论文 250 余篇，其中 SCI 论文 85 篇，任 15 家杂志社的编委等。承担国家科委国际合作项目、国家自然科学基金面上项目及北京自然科学基金重点等项目 24 项。分别以第一完成人获中华医学科技奖二等奖、宋庆龄儿科医学奖和获军队医疗成果二等奖、重庆科技成果一等奖（2014-2）。任国家自然科学基金医学科学部专家评审组成员、国家博士后基金评委、教育部优秀博士论文评委；全国卫生专业技术资格考试儿科学专业专家；北京神经科学协会副理事长；北京医学会儿科分会副组长；中国抗癫痫协会常务理事；中华预防医学会早产儿优化发展工程专家委员会常务委员；中国康复医学会儿科康复专业委员会常务委员。

前言

Preface

几次提笔想写前言，都不知道从哪里下笔，浮想联翩，心情难定。太多的人太多的情景，落在笔头，竟不知怎样去剥离，怎样去落笔。思绪太多，反而写不下去。想想看，如果说有一个疾病跨越了我三十多年的职业生涯，支持我从临床探索到基础科学研究，再到临床实践验证，三个国家自然科学基金项目，两个北京自然科学基金项目（其中一个重点项目）中都含有它的名字，那就是婴儿期癫痫性痉挛。从认识它，到一步步地接近，知道了其中的奥秘，也有了更多的困惑。

癫痫为神经科常见疾病，而婴儿期为癫痫发作的高峰年龄。婴儿期癫痫中痉挛发作最为常见，且病因复杂多样。随着遗传学研究的深入，医学同行们，也包括我们自己发现很多以往未明确病因的婴儿期癫痫性痉挛可能为遗传因素所致，不同的遗传背景提示不同的治疗方案和预后。临床中对于痉挛发作的认识更多地来源于 West 综合征，以往认为痉挛发作是全面性癫痫的发作类型，但目前发现局灶性癫痫儿童也会表现为痉挛发作，所以目前认为痉挛发作是一种年龄相关的癫痫发作类型，可见于不同部位的致痫灶。痉挛发作最常见于 3～12 个月的婴儿，但也有一些较大儿童的报道，很多儿童在 3～5 岁以后会逐渐出现其他发作类型。如颞叶病灶的儿童，早期表现为痉挛发作，但在 2.5 岁左右会逐渐出现伴自动症的局灶性发作。大量文献已报道，对于那些皮质起源的致痫灶，如果适应证选择合适，West 综合征患儿行切除性手术后有较高的无发作率。在药物选择上，临床医师一方面应考

考虑到病因的个体化差异；另一方面应关注治疗的及时有效性，从而控制发作，保证患儿精神运动的发育。

本文结合《2015 年国际抗癫痫联盟关于婴儿期癫痫管理推荐共识——ILAE 儿科委员会协作组报告》及我国的情况，通过回顾文献，总结婴儿期癫痫性痉挛的检查、诊断、干预原则及预后，希望能对临床医师的工作提供帮助，从而提高婴儿期癫痫的诊治水平，更好地改善其预后。

由于个人水平有限，书中必然有错误和差强人意之处，请读者不吝指教，以待来日纠正。



目 录

Contents

婴儿期癫痫性痉挛的流行病学和病因学 \001

1. 婴儿期癫痫性痉挛的发病率多年来居高不下 \001
2. 多种代谢异常与癫痫性痉挛有关 \002
3. 脑发育畸形及皮质发育不良均可导致婴儿期癫痫性痉挛 \003
4. 形态发育异常综合征与婴儿期癫痫性痉挛 \010
5. 婴儿期癫痫性痉挛与基因关系密切 \011
6. 疫苗接种与婴儿期癫痫性痉挛 \015
7. 隐源性婴儿期癫痫性痉挛所占比例越来越少 \016

婴儿期癫痫性痉挛的发病机制及假说 \017

8. 产前应激暴露假说（邹氏假说） \017
9. 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调 \020
10. 不同步性发育理论 \021
11. N-甲基-D-天冬氨酸假说 \022
12. 5-羟色胺假说是婴儿期癫痫性痉挛最早的假说 \022