

癫痫发病机制及治疗的研究进展

邱文娟 胡小伟 张正春

【摘要】 癫痫是一种常见的神经系统疾病。其发病原因繁杂,治疗方式从传统药物治疗逐渐拓展到手术治疗、基因疗法、细胞移植、神经刺激等多种治疗方式,但仍未找到特别理想的治疗方案。为进一步加深对癫痫的认识,促进新的抗癫痫治疗方式的发展,现就癫痫的病因、发病机制及治疗进行综述。

【关键词】 癫痫; 病因; 发病机制; 治疗

Research progress in the pathogenesis and treatment of epilepsy Qiu Wenjuan, Hu Xiaowei, Zhang Zhengchun. Department of Neurology, the First Hospital of Suzhou University, Suzhou 215000, China
Corresponding author: Zhang Zhengchun, Email: bw908@sina.com

【Abstract】 Epilepsy is a common neurological disease. Its aetiological agent is complex, the therapeutic methods of epilepsy from traditional medicine gradually expand into a variety of surgical treatment, gene therapy, cell transplantation, nerve stimulation. But there has not been an effective treatment yet. To further deepen the understanding of epilepsy and promote the development of new treatments, we provided a brief review summarizing on the epilepsy aetiological agent, pathogenesis and treatment.

【Key words】 Epilepsy; Aetiological agent; Pathogenesis; Treatment

癫痫是一种脑部疾患,其特点是持续存在能产生癫痫发作的脑部持久性改变,并出现相应的神经生物学、认知、心理学以及社会学等方面的后果。确诊为癫痫至少出现一次癫痫发作。全球约有7000万癫痫患者,其中90%以上的位于低、中等收入国家^[1],发病率仅次于偏头痛、脑卒中、老年痴呆,而且成为一种最常见的可影响各年龄段人群的慢性疾病,尤其在儿童期和青壮年期。据流行病学调查,癫痫的患病率逐年升高,对个人、家庭、社会造成极大的危害和影响,由于病因复杂,具体发病机制尚不明确,目前主要是从控制临床症状等方面治疗。

一、癫痫的病因

癫痫按病因分为原发性癫痫和继发性癫痫,原发性癫痫的病因至今不明,其与遗传有密切关系,据统计多达70%的癫痫患者都有遗传因素^[2]。而且,家族性癫痫发作的风险在广泛性癫痫和局灶性癫痫分别比正常人高2.5倍和2.6倍,其原因可能与其家族共有的基因有关^[3]。继发性癫痫的病因相对

比较复杂,且在不同年龄阶段也存在较大差异。

1. 儿童和青少年期:癫痫是儿童和青少年最常见的神经系统疾病之一,我国癫痫患者有60%起源于小儿时期,儿童的发病率约151/10万,大约为成人的10倍^[4]。主要病因包括遗传、代谢障碍、中枢神经系统感染、热性惊厥、脑外伤等。遗传因素在儿童中甚至更高^[5]。染色体病是一类遗传性疾病,在癫痫的研究中发现常染色体显性遗传占有一定比例,此外还存在着许多基因方面的原因(如单基因、多基因及线粒体病等)。营养代谢性疾病如苯丙酮尿症、脑脂质沉积症、甲状旁腺功能低下、维生素B6缺乏症等也可通过影响大脑皮层的发育而引起癫痫发作。中枢神经系统若受到细菌性、病毒性、寄生虫(脑囊虫等)等感染可导致癫痫。由于小儿的血脑屏障功能发育不完善,感染后更易继发癫痫。热性惊厥多发见于6个月到5岁的儿童,是儿童脑性癫痫最常见的类型,发热可导致海马中产生热原质、白细胞介素(IL)-1 β 等细胞因子,从而增加神经元的兴奋性而引发癫痫。据文献报道^[6],药物过量引起的高热或洗热水澡经常引发儿童癫痫发作,这表明增高大脑温度足以产生癫痫发作。创伤后癫痫是后天性癫痫最常见的形式,也是青少年人群发生癫痫最主要的原因,但概率相对较低。

2. 成年期: 成人癫痫主要与脑肿瘤、脑血管畸形、代谢异常或内分泌功能障碍、全身或系统性疾病有关。脑肿瘤是成年期癫痫的常见病因, 据文献报道^[7]脑肿瘤患者中约 40% 可病发癫痫。脑肿瘤的病理分级越低, 发生癫痫的可能性就越高^[8]。脑血管畸形以脑动静脉畸形多见, 癫痫发作为其常见临床表现, 约占 30%~40%^[9]。水钠代谢失常及酸碱平衡紊乱可引起大脑皮层或者神经细胞等代谢性变化, 导致癫痫发作。内分泌功能障碍引起的低血糖, 毒物、药物中毒, 缺氧, 高血压脑病, 多发性硬化, 重症肌无力, 系统性红斑狼疮以及各种血液系统疾病等导致的脑功能受损也可引发癫痫。

3. 老年期: 流行病学资料表明老年人癫痫的发病率高于任何其他年龄组。老年癫痫患者的病因具有复杂性与多样性特点, 且大部分继发于脑血管疾病、神经系统退行性疾病、脑外伤、脑肿瘤等。老年期癫痫病因复杂且大多数明确, 脑血管病、糖尿病和脑萎缩为老年人的常见病因^[10]。脑卒中和其他脑血管疾病是老年癫痫最重要的危险因素, 癫痫的发作风险在脑卒中后的 1 年内将增加 20 倍^[11]。糖尿病引起的低血糖、高血糖、糖尿病酮症酸中毒及脑血管并发症等都可引起癫痫发作。脑萎缩引起脑功能障碍也可能与癫痫发生有关^[12], 但机制还不清楚。

二、癫痫的发病机制

癫痫的发病机制复杂, 目前主要认为是由于中枢性神经系统的兴奋性与抑制性失衡所致, 而其与神经递质失衡、离子通道、神经胶质细胞、遗传及免疫的异常有密切关系。

1. 神经递质及受体: 目前已发现与癫痫发生有关的神经递质较多, 例如: 氨基酸类[γ -氨基丁酸(GABA)、甘氨酸、谷氨酸(Glu)、天冬氨酸、牛磺酸等], 单胺类(多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺), 酰胆碱等。其中, Glu 与 GABA 分别是中枢神经系统中最重要的兴奋性神经递质与抑制性神经递质, 并与癫痫发作密切关系。Glu 受体有离子型受体(AM2PA、KA 和 NMDA)和代谢型受体(mGluRs), 分别与离子通道和 G-蛋白通道偶联, 进而发挥作用。先前研究多数集中在离子型受体方面, 认为痫性发作时谷氨酸蓄积作用于离子型受体, 使突触过度兴奋, 从而诱发病性发作。姚君茹等^[13]研究认为癫痫发作可能是由于 Glu 早期胞内合成增加、后期胞外大量释放的结果。癫痫患者脑脊

液中 GABA 水平也有明显降低, 且脑脊液 GABA 水平与癫痫患者发作频率有一定的关系, 抗癫痫药物可使癫痫患者脑脊液 GABA 水平提高^[14]。GABA 受体可分为 GABA_A、GABA_B、GABA_C, 其中 GABA_A 受体与癫痫关系最密切, 属于配体门控的氯离子(Cl⁻)通道。激活后可产生早期抑制性突触后电位, 其兴奋或抑制能阻止或诱发癫痫发作。GABA_B 受体是 G 蛋白偶联的跨膜受体, 介导抑制性突触后电位。有文献^[15-16]报道 GABA_B 受体功能异常很可能是失神发作的主要原因, 可能机制是 GABA_B 受体的激活能产生长时间超极化, 引起丘脑皮环路中同步放电, 导致失神发作。并有可能成为治疗失神发作的方向。GABA_C 受体也是配体门控的 Cl⁻通道, 其具体作用缺乏相关研究。

2. 离子通道: 离子通道是调节神经元细胞兴奋性的重要物质, 与癫痫相关的离子通道主要包括钠、钾、钙离子通道。离子通道基因突变都有可能改变通道蛋白的正常功能, 可造成中枢神经系统电活动失衡, 最终诱发异常同步化放电, 引起痫性发作。因此也被称为“离子通道病”。离子通道选择性允许相应离子通过, 从而引起细胞膜电位变化, 进而导致神经元兴奋或抑制。因此, 相关推断认为离子交换的不平衡引起了通道病, 或者是阴或阳离子能诱导癫痫发作^[17]。近年来研究发现离子通道病中的被超极化活化的环核苷酸(HCN)门控通道可能与颞叶癫痫^[18]和失神发作^[19]有关。HCN 属于电压门控离子通道, HCN 被超极化激活后可引起神经元兴奋抑制。相关动物实验显示 HCN 通道的下调和通道蛋白表达缺失会引起离子流密度的下降, 最终导致神经元过度兴奋^[18,20]。因此, HCN 被认为在癫痫发生中发挥重要作用。

3. 神经胶质细胞: 星形胶质细胞是调节细胞外中枢神经系统神经递质的重要组件, 主要是谷氨酸和 GABA, 细胞外谷氨酸积累影响神经元的功能和生存, 星形胶质细胞可以在细胞外保持低浓度的谷氨酸。但在癫痫患者发作时, 细胞外水平的谷氨酸明显上升, 且在海马硬化癫痫患者中谷氨酸浓度也较高。慢性癫痫患者的脑组织中星形胶质细胞和小胶质细胞大量增生, 且呈谷氨酸样免疫组化反应阳性^[21], 星形胶质细胞增生可能导致神经细胞外 Na⁺/K⁺浓度平衡失调, 使神经细胞兴奋的阈值降低, 神经兴奋过度而引发癫痫。另有文献报道在光学显微镜下, 癫痫患者皮层星形胶质细胞内存在能被苏

木精和伊红染色的嗜酸性透明夹杂物,这些都表明神经胶质细胞在癫痫的发生中发挥了重要作用。癫痫发作时,星形胶质细胞通过增加谷氨酸的摄取及调节神经元对谷氨酸的摄取,减少细胞外谷氨酸的浓度^[22]。可见,星形胶质细胞摄取 GABA 的能力异常也与癫痫发作有关,若摄取过多可导致癫痫发作。Sitnikova 等^[23]研究还发现胶质细胞和胶质神经元的相互影响可能是失神性癫痫的发病机制。

4. 免疫及炎症因子:动物实验及临床研究显示中枢神经系统和外周产生的免疫介质共同参与癫痫的发生发展^[24]。强大的免疫反应可降低癫痫发作的阈值、增强神经兴奋性、促进突触重建、导致血脑屏障受损,进而引发癫痫^[25]。有统计表明^[26],癫痫患者的免疫系统功能紊乱远远多于其他人群。癫痫患者中淋巴细胞亚群 T3、T4 细胞含量下降, T8 细胞增加, T4/T8 比值下降。炎症细胞因子是人体免疫反应和炎症反应的重要调节者,细胞因子的失调和过度产生会导致神经元变性,可以诱导癫痫发作^[27],目前认为 IL-1、IL-2、IL-6、IL-21B、IL-210、肿瘤坏死因子 A (TNF- α)、干扰素 (IFN) 及血清可溶性白细胞介素 2 受体等细胞因子与癫痫有关,而且还与体液因子补体、IgG、IgA 及抗脑抗体等相关,特别是 IL-1 在发热性癫痫中有重要作用。此外,Febene 等^[28]研究发现,在脑血管中,血管内皮黏附分子的表达提高,而白细胞对血管内皮细胞的黏附作用也增强,由此认为炎症细胞的黏附作用也在癫痫发生发挥作用。

5. 分子遗传机制:大多数疾病都有遗传基因复杂性,癫痫病也无一例外也有其遗传特征,并与多基因变化有关^[29-30]。遗传学和分子生物学研究证实部分癫痫综合征是由于编码离子通道蛋白的基因突变导致神经元过度兴奋引起的^[31-32]。包括单或多基因突变、染色体异常、线粒体突变等。最近对 GABA_A 受体亚单位基因突变研究发现,已知的 GABA_A 受体突变主要与三种类型的特发性癫痫有关,包括儿童失神癫痫,常染色体显性遗传与发热性癫痫,常染色体显性遗传青少年肌阵挛癫痫。

三、癫痫的治疗

目前癫痫的治疗主要包括药物治疗、手术治疗、基因治疗、心理治疗、饮食治疗等。

1. 药物治疗:抗癫痫药主要包括传统型抗癫痫药(苯妥英钠、丙戊酸钠、卡马西平等)和新型抗癫痫药,两型药物疗效相当,但新型药物的不良反

应及药物间相互影响少。目前,临床上主要应用的新型抗癫痫药包括拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁、左乙拉西坦、奥卡西平等。掌握新型抗癫痫药的适应证对不同类型癫痫的药物选择极其重要。

托吡酯被广泛用于部分性发作、全面强直阵挛发作及 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 和婴儿痉挛症的治疗,是一种广谱抗癫痫药物^[33]。托吡酯亦可作为脑炎后癫痫患者的治疗首选药物^[34],并在难治性癫痫的辅助治疗中疗效确切。奥卡西平通常作为成人部分性癫痫的单药治疗,以及作为部分性癫痫或继发全身性发作的成人和 4~16 岁儿童添加治疗。拉莫三嗪目前较多应用于各型儿童癫痫,癫痫部分性发作、全面强直-阵挛发作、失神发作、肌阵挛发作及全面性强直阵挛发作、LGS 等癫痫综合征的治疗^[33]。加巴喷丁为人工合成的抗癫痫药,主要与中枢神经系统病性活动发生部位的脑位点结合。主要用于辅助治疗部分性发作、全面强直阵挛性发作 (GTCS) 等。左乙拉西坦是吡拉西坦的类似物,目前主要用于治疗部分性发作、GTCS 及肌阵挛发作。

尽管临床中抗癫痫药的不断应用,仍然大约有 30%~40% 的患者会发展为难治性癫痫^[35]。这迫使开发更新颖实用的抗癫痫药物以加强对难治性癫痫的管理。各种新型的抗癫痫药物包括卢非酰胺、拉科酰胺、氨己烯酸、吡伦帕奈及瑞替加滨已经在美国最新出台,并且正在进行大量相关的临床试验。拉科酰胺是一种新型 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体甘氨酸位点结合拮抗剂,用于辅助治疗 16 岁及以上有或无继发性癫痫大发作患者的癫痫部分发作。卢非酰胺用于 4 岁及以上儿童和成人的 LGS 相关癫痫发作的辅助治疗。醋酸艾司利卡西平自 2010 年以来用于辅助治疗 16 岁及以上癫痫患者的部分性发作,单药治疗新发癫痫的研究正在进行中。氨己烯酸单药治疗婴儿痉挛发作和作为难治性部分发作性癫痫辅助的治疗,但氨己烯酸可能加重肌阵挛性发作。吡伦帕奈在美国和欧盟已被批准作为难治性部分发作癫痫伴或不伴全身发作的辅助治疗。瑞替加滨自 2011 年以来用于辅助治疗难治性部分发作性癫痫。

2. 手术治疗:癫痫患者中 30% 左右药物治疗无效,而 50% 的这类患者可通过外科手术方法达到控制症状的目的^[36]。目前外科治疗的方式包括癫痫灶切除术、癫痫放电传播途径的切断功能性手术、毁

损及刺激手术。其中,神经刺激已经迅速发展成一种治疗难控制性癫痫发作的方式。迷走神经刺激,三叉神经刺激,脑深部的丘脑前核刺激以及对敏感性神经刺激等方式,都有相关实验证实可用于治疗难治性癫痫。

3. 基因和细胞移植治疗:基因治疗是指通过在特定靶细胞中表达该细胞本来不表达的基因,或采用特定方式关闭、抑制异常表达基因,从而达到治疗疾病的目的^[37]。初步研究显示,病毒载体的基因治疗或细胞移植能抑制痫性发作和癫痫的发生^[38]。新皮层癫痫是常见的耐药性癫痫,手术切除病灶在少数情况下仅是可行的,但仍有许多患者没有有效的治疗方法,基因治疗被证明可抑制啮齿动物模型的局部新皮层癫痫发作^[39]。基因研究的靶向包括神经肽甘丙肽(GAL)和神经肽Y(NPY)、神经元限制性沉默因子(NRSF)、成纤维细胞生长因子(FGF-2)、脑源性神经生长因子(BDNF)、Nrf2等,但目前缺乏动物及临床研究,需要进一步探索。颞叶癫痫可能与神经病理学有关,包括海马硬化、齿状回神经退化、广泛的海马电路重组,而动物实验研究发现胚胎的神经干细胞移植可防止海马及齿状回神经元变性。截至目前,认为细胞移植可能是治疗颞叶癫痫最好的方法。

4. 其他疗法:心理疗法:精神过度紧张或焦虑可诱发癫痫,通过心理咨询、安慰、精神放松等心理疗法可缓解紧张或焦虑情绪,从而减少癫痫的发作。生酮饮食(KD):是一种最有效的治疗耐药性癫痫的方法^[40],目前生酮饮食的类型包括经典KD、改良的阿特金斯饮食、中链脂肪酸饮食、低血糖指数饮食^[41]。生酮饮食可能通过中断谷氨酸能突触传递,抑制糖酵解,激活ATP敏感性钾通道等^[42-43]途径控制癫痫发作。免疫治疗:主要包括促肾上腺皮质激素、糖皮质激素、干扰素- α 、血浆置换和静脉注射免疫球蛋白。尽管免疫因素及炎症因子在癫痫中的关键性作用越来越受到关注以及对癫痫发生的理解不断加深,但是,靶向作用免疫途径的新的诊断措施及有效的治疗方法仍然欠缺。

四、展望

目前癫痫已成为困扰人类健康和社会发展的复杂性神经系统疾病,发病因素多样,甚至有不少患者难以确诊,在治疗上仅以控制临床症状为主。尽管治疗措施已取得很大进展,但是仍有相当多的患者无法从癫痫中解脱出来。癫痫的发病机制也相

当复杂,然而却是寻找治愈癫痫疗法的重要基础。新型药物不断产生,疗效值得肯定,但仍有潜在的副作用,在广泛应用临床之前,仍需要大量的临床统计分析;手术治疗癫痫是有创疗法,故需充分掌握手术适应证,排除可能带来风险;随着新一代基因测序技术的发展,基因治疗多受关注,但对基因研究的前景又是半信半疑,更是风险投资,因此这需要学术界和企业界的共同努力,这将进一步加深人类对癫痫的认识。随着分子生物学、基因遗传学、细胞移植及人工神经控制技术的发展,癫痫的整个发作机制将有望展现在我们面前,从而获取根治癫痫的疗法。

参 考 文 献

- [1] Ngugi AK, Bottomley C, Fegan G, et al. Premature mortality in active convulsive epilepsy in rural Kenya: Causes and associated factors[J]. *Neurology*, 2014, 82(7): 582-589.
- [2] Hildebrand MS, Dahl HH, Damiano JA, et al. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy[J]. *J Med Genet*, 2013, 50(5): 271-279.
- [3] Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 3): 795-805.
- [4] 蔡方成. 正确评判和应用脑电图诊断小儿癫痫[J]. *中华儿科杂志*, 2000, 11: 4-5.
- [5] 温兆春, 马禄兴. 儿童原发性癫痫的遗传研究进展[J]. *国外医学: 神经病学神经外科学分册*, 2001, 28(1): 41.
- [6] Fukuda M, Morimoto T. Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath[J]. *Brain Dev*, 1997, 19: 212-216.
- [7] Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: Epidemiology, mechanisms, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 421-430.
- [8] Burneo JG, Sirven JI, Kiesel LW, et al. Managing common complex symptomatic epilepsies: tumors and trauma: american epilepsy society-2012 annual course summary[J]. *Epilepsy Curr*, 2013, 13(5): 232-235.
- [9] 于新华, 吕耀娟, 陈宁. 脑血管畸形致癫痫患者的MRI表现[J]. *临床神经病学杂志*, 2000, 13(5): 301-302.
- [10] 孔静波, 潘守政. 低血糖致病性发作38例临床分析[J]. *临床内科杂志*, 2003, 20(12): 657-658.
- [11] So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction[J]. *Neurology*, 1996, 46: 350-355.
- [12] Mumoli L, Labate A, Vasta R, et al. Detection of hippocampal atrophy in patients with temporal lobe epilepsy: a 3-Tesla MRI shape[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(3): 489-493.
- [13] 姚君茹, 潘三强. 慢性癫痫模型大鼠脑谷氨酸神经元的变化[J]. *解剖科学进展*, 2004, 10(1): 26-29.
- [14] 肖波, 江利敏. 癫痫的发病机制[J]. *临床内科杂志*, 2004, 9: 577-580.
- [15] Chan KF, Burnham WM, Jia Z, et al. GABAB receptor antagonism abolishes the learning impairments in rats with chronic atypical

- absence seizures[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 541(1/2): 64-72.
- [16] Han HA, Cortez MA, Snead OC. GABAB Receptor and Absence Epilepsy[M]//Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. *SourceJasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*[Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
- [17] Hirose S, Okada M, Kaneko S, et al. Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels? A working hypothesis[J]. *Epilepsy Res*, 2000, 41: 191-204.
- [18] Richichi C, Brewster AL, Bender RA, et al. Mechanisms of seizure-induced 'transcriptional channelopathy' of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 29: 297-305.
- [19] Kuisle M, Wanaverbecq N, Brewster AL, et al. Functional stabilization of weakened thalamic pacemaker channel regulation in rat absence epilepsy[J]. *J Physiol*, 2006, 575: 83-100.
- [20] Jung S, Jones TD, Lugo JN, et al. Progressive dendritic HCN channelopathy during epileptogenesis in the rat pilocarpine model of epilepsy[J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 13012-13021.
- [21] 徐倩, 赵春玲. 癫痫发病机制的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2009, 9: 1373-1375.
- [22] Kimelberg HK, Norenberg MD. Astrocytes[J]. *Scientific American*, 1989, 260(4): 66-72, 74, 76.
- [23] Sitnikova E, Kulikova S, Birioukova L, et al. Cellular neuropathology of absence epilepsy in the neocortex: a population of glial cells rather than neurons is impaired in genetic rat model[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2011, 71(2): 263-268.
- [24] Vezzani A, French J, Bartfai T, et al. The role of inflammation in epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7: 31-40.
- [25] Xu D, Miller SD, Koh S. Immune mechanisms in epileptogenesis[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 195.
- [26] Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, et al. Cytokine dysregulation, inflammation and wellbeing[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2005, 12(5): 255.
- [27] Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system[J]. *Neuroscience*, 2006, 137(1): 301.
- [28] Fabene PF, Mora GN, Martinello M, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy[J]. *Nat Med*, 2008, 14: 1377-1383.
- [29] Rees MI. The genetics of epilepsy--the past, the present and future[J]. *Seizure*, 2010, 19: 680-683.
- [30] Steinlein OK. Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010, 382: 109-118.
- [31] Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: Intracellular trafficking abnormality of channel molecules[J]. *Epilepsy Res*, 2006, 70S: S206-S217.
- [32] Graves TD. Ion channels and epilepsy[J]. *Q J Med*, 2006, 201: 217.
- [33] 李皓, 辛世萌. 新型抗癫痫药物临床应用进展[J]. *临床荟萃*, 2013, 10: 1191-1193.
- [34] 丁松青. 托吡酯、丙戊酸钠、卡马西平治疗脑炎后癫痫的有效性和安全性比较[J]. *现代实用医学*, 2013, 25(1): 71-72.
- [35] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 314-319.
- [36] Haerian BS, Roslan H, Raymond AA, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: a systematic review and meta analysis[J]. *Seizure*, 2010, 19(6): 339-346.
- [37] Gao X, Kim KS, Liu D. Nonviral gene delivery: what we know and what is next[J]. *AAPS J*, 2007, 9: E92.
- [38] 马勋泰, 晏勇. 癫痫的基因治疗进展[J]. *重庆医学*, 2008, 3: 319-320.
- [39] Wykes RC, Heeroma JH, Mantoan L, et al. Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161): 161ra152.
- [40] Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets[J]. *Biomed J*, 2013, 36(1): 9-15.
- [41] Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy[J]. *Biomed J*, 2013, 36(1): 2-8.
- [42] Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(1): 32-40.
- [43] 韩涛, 刘学伍. 重视难治性癫痫的预判断及处理[J/CD]. *中华脑科疾病与康复杂志: 电子版*, 2013, 3(1): 56-58.

(收稿日期: 2014-03-11)

(本文编辑: 戚红丹)