

- [10] Kwan P, Baum L, Wong V, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese. *Epilepsy Behav*, 2007, 11 (1): 112-117.
- [11] Bournissien FG, Moretti ME, Juurlink DN, et al. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia*, 2009, 50 (4): 898-903.
- [12] King LF, Michael M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1794 (5): 860-871.
- [13] Sauna Z, Smith M, Müller M, et al. Evidence for the vectorial nature of drug (substrate)-stimulated ATP hydrolysis by human P-glycoprotein. *Biol Chem*, 2001, 276 (36): 33301-33304.
- [14] Gripar JJ, Ramachandra M, Hrycyna CA, et al. Functional characterization of glycosylation-deficient human P-glycoprotein using a vaccinia virus expression system. *Membr Biol*, 2000, 173 (3): 203-214.
- [15] Lee G, Dallas S, Hong M, et al. Drug transporters in the centralnervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. *Pharmacol Rev*, 2001, 53 (4): 569-596.
- [16] Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common cause of refractory epilepsy. *Brain*, 2002, 125 (1): 22-31.
- [17] Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, et al. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: proof-of-principle in a rat model of emporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2006, 24 (1): 202-211.
- [18] Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, et al. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics*, 2007, 7 (3): 154-179.
- [19] Lazarowski AJ, Garcia Rivello HJ, Vera Janavel GL, et al. Cardiomyocytes of chronically ischemic pig hearts express the MDR-1 gene-encoded P-glycoprotein. *Histochem Cytochem*, 2005, 53 (7): 845-850.
- [20] Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*, 2007, 315 (5811): 525-528.
- [21] Cucullo L, Hossain M, Rapp E, et al. Development of a humanized in vitro blood-brain of antiepileptic drug. *Epilepsia*, 2007, 48 (3): 505-516.

原发性全面性癫痫综合征与氯离子通道

唐于荔¹ 综述 王文敏², 俞志鹏³ 审校

1. 昆明医学院, 云南省昆明市 650031
2. 昆明医学院第一附属医院神经内科, 云南省昆明市 650032
3. 北京大学第三医院, 北京市 100191

摘 要:原发性全面性癫痫综合征(IGEs)与遗传因素关系密切,编码钾、钠、钙、氯等离子通道的基因突变可引起不同形式的痫性发作,而电压门控氯离子通道2编码基因(CLCN2)突变与原发性全面性癫痫综合征主要亚型(儿童失神性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫、青少年失神性癫痫、觉醒性癫痫大发作)相关。CLCN2定位于染色体3q26,2003年Haug在IGE家系发现了3类CLCN2基因的杂合突变,人们开始对此区域不断进行研究以探索原发性癫痫的发病机制。

关键词:原发性全面性癫痫综合征;遗传;氯离子通道;基因突变

癫痫是神经科常见疾病,具有反复性、发作性、刻板性。国际上癫痫患病率为2.2‰~

基金项目:云南省联合基金(2008CD017)

收稿日期:2011-01-06;修回日期:2011-05-05

作者简介:唐于荔(1973-),女,硕士研究生,主要从事癫痫分子遗传学研究工作。

通讯作者:王文敏,E-mail:wmm85@hotmail.com

41.0%^[1]。我国患病率为 3.58% ~ 8.51%，活动性癫痫患病率为 3.3% ~ 7.2%，而云南部分少数民族患病率、活动性癫痫患病率均较低^[2-5]。估计我国目前有 800 万患者，每年有约 65 ~ 70 万新发病例，且多在 20 岁前起病。

根据病因，癫痫分为原发性和继发性两类。约 40% 癫痫患者与遗传因素有关，儿童与青少年中尤为明显。其中 20% ~ 40% 的癫痫为原发性，因此原发性全面性癫痫综合征 (idiopathic generalized epilepsy syndrome, IGEs) 日渐成为研究重点，人们从神经电生理、离子及其通道、分子生物学、生化、免疫等多方面对其进行研究，提出不同的发病机制。本文就 IGEs 近年来在遗传学、分子生物学等方面，尤其在编码氯离子通道基因突变方面的研究进展作论述如下。

1 IGEs 与遗传

流行病学资料显示特发性癫痫病人的近亲患病率为 2% ~ 6%，为普通人群的 2 ~ 4 倍，其家族发病率也高于一般人群，单卵双生子癫痫发病一致率为 60.2%，远高于双卵双生子的 13.2%，表明遗传因素对特发性癫痫发病有重要影响。

遗传上癫痫分单基因遗传与多基因遗传两种形式，其中单基因遗传仅 5%。自 1995 年 Steinlein 等^[6]发现了与常染色体显性遗传癫痫相关的致病基因后，许多致病基因不断得以发现，却很少检测到癫痫多基因遗传的易感基因。目前认为癫痫是由许多微效基因与环境因素协同致病。同一基因突变有不同的临床表型，同一表型又可由多种基因突变引起，提示存在基因异质性的可能^[7]。

2 IGEs 与离子通道

2.1 癫痫与离子通道

癫痫发作是由于大量神经元同步化、过度放电以及离子电流 (如 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等) 的变化所致，而导致这种变化的基础是神经元离子通道异常，因此，IGEs 被认为是离子通道疾病，编码离子通道的基因突变是造成离子通道异常的原因^[8]。不同的离子通道对神经元兴奋作用不同，从而导致不同类型的癫痫发作，如钾通道基因突变 $KCNQ_2$ 、 $KCNQ_3$ 与良性家族性新生儿惊厥，钠通道 $SCN1A$ 基因错义突变与全身性癫痫伴热性惊厥综合征，电压依赖性钙通道 $CACNA1A$ 、 $CACNB4$ 和 $CACNA1H3$ 基因的突变与先天性原发性癫痫有关^[9]，氯离子通道基因突变主要与 IGEs 密切相关。

2.2 氯离子通道

氯离子通道广泛分布于细胞膜及细胞质膜上，通过调控 Cl^- 分布协助物质转运、调控细胞体积、酸化细胞器、缓冲 K^+ 、调节 pH 并影响神经、肌肉的兴奋性^[10]。根据生理功能氯通道通常分为氨基酸受体氯通道、电压门控氯通道、钙激活氯通道、最大氯通道、体积调节氯通道、囊性纤维膜电导调节体六类。前两类氯离子通道与 IGEs 癫痫发病关系较为密切。

2.2.1 GABA_A 受体氯通道 γ -氨基丁酸 (GABA) 为脑内最重要的抑制性神经递质，其与 A 型 GABA 受体结合可引起氯离子通道开放，增加 Cl^- 通透性，降低突触对兴奋信号的反应，从而维持细胞膜稳定性，对中枢神经系统产生广泛的抑制作用。

GABA_A 受体由 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ξ 、 π 、 θ 、 ρ 亚基不同组合形成功能各异的梅花型五聚体，其中心部位形成门控性氯离子通道，主要位于大脑神经细胞和神经胶质细胞。GABRA1 基因位于染色体 5q34，编码 GABA_A 受体 $\alpha 1$ 亚基，突变与青少年性肌阵挛、儿童失神性癫痫有关^[11]。GABRG₂ 基因编码 GABA_A 受体 $\gamma 2$ 亚基，其突变可引起全身性癫痫伴热性惊厥综合征 (GEFS+)、婴儿肌阵挛性癫痫。这两种 GABA_A 受体亚基基因突变减少了突触表达与受体聚集，削弱了受体介导的抑制性 Cl^- 内向电流或 GABA_A 受体敏感性明显下降，造成功能缺失^[12]，无法对抗兴奋性激动的传入，突触后膜去极化，形成动作电位，产生神经元同步化放电。

2.2.2 电压门控氯通道 电压门控氯通道 CLC-2 与原发性癫痫关系密切。CLC-2 可被负电位、细胞容积扩增、胞内 Cl^- 浓度升高等变化激活，在大脑与上皮细胞中呈高表达。电压门控氯通道编码基因突变被认为是多种类型原发性癫痫的直接原因。CLC-2 编码基因 CLCN2 位于 3q26，由 23 个内含子和 24 个外显子组成，长约 14.87 kb，N 末端调控区由外显子 1、2 编码，跨膜区由外显子 3 ~ 15 编码，C 末端调节区由外显子 16 ~ 24 编码，其中外显子 16、17 编码第 575 至第 677 氨基酸，包括 CBS1 调节区，外显子 22 ~ 24 编码 CBS2 区^[13]。CLC-2 通道为 Cl^- 外流途径，可通过钾 - 氯离子协同转运体 2 型 (KCC2) 调节^[14]，降低细胞内 Cl^- 浓度，与 GABA 能抑制性突触传递的 Cl^- 跨膜运动密切相关。研究发现在难治性癫痫病灶区神经元 CLC-2 表达明显减少，该通道的改变不仅与癫痫有关，还

和失明、不育症、脑白质病变等疾病相关^[10]。

3 IGEs 与 CLCN2 基因

3.1 IGEs 主要亚型特点

IGEs 是一大类具有显著家族性,多基因遗传倾向,可在任何年龄发病(以儿童、青少年为主),多种亚型组成的全面性癫痫综合症,主要临床亚型特点如下。

3.1.1 儿童失神性癫痫 常在 6~7 岁起病,表现为频繁的失神发作,可间歇或持续发作至成年期,每次发作时间短暂,常在 10 s 左右,每天可达 10~100 次。青春期常发展为全身强直-阵挛性发作。脑电图通常呈规律同步对称的 3 Hz 棘慢波,有时为 2~4 Hz 棘慢复合波。目前发现与染色体 5q34、3q26、16p13 的基因 GABRG2、GABRA1、CLCN2、CACNA1H 突变有关^[15]。

3.1.2 青少年肌阵挛性癫痫(JME) 始于青春期发作,以无热、双上肢为主的发作性肌阵挛抽搐为特征,无意识丧失,睡眠剥夺可诱发。JME 多为常染色体隐性遗传,可能位于 6p12-p11、15q14、6p21 与 5q12-q14,而其常染色体显性遗传与 5q34 相关,涉及 EFHC1、GABRA1、CACNB4、CLCN2、GABRD 等基因突变^[16]。

3.1.3 青少年失神性癫痫(JAE) 在青春前期后发病,失神发作次数较 CAE 少,但更容易发展成全身强直-阵挛性发作,与 CLCN2、EFHC1 基因改变有关。

3.1.4 觉醒时癫痫大发作(EGMA) 主要发生于觉醒或休息时,影响睡眠,以全身强直-阵挛性发作为特征,也可伴随其它的 IGE 亚型表现,由 CLCN2 突变引起。

3.2 CLCN2 基因在 IGEs 个体中的作用

IGE 易感基因位于染色体 3q26,人们对此区域不断进行研究,发现 IGEs 各亚型均与 CLCN2 突变有关。Haug 等^[17]在 IGEs 家系中发现了 3 类 CLCN2 基因突变:①597insG 单核苷酸插入,形成提前的终止密码子 M200fsX231,导致链终止突变。临床以 JME 为主,也可呈 EGMA。②IVS2-14del11,位于 intron 2 附近 11 个 bp 缺失,导致 44 个氨基酸丢失(del74-117)的非典型剪接变异。在试验中携带 IVS2-14del11 突变个体中 Cl^- 通道功能丧失超过 60%,而对比组中不到 10%。以 EGMA 为主要表型。上述两类突变探测不到 Cl^- 。当 Cl^- 外流减少,胞内 Cl^- 堆积增加,GABA 抑制作用

所需的跨膜 Cl^- 梯度下降,GABA 抑制作用减弱,癫痫发作。③G715E 错义突变,与前两类突变相反,可探测到 Cl^- ,该突变引起功能增强,去极化兴奋性增加,临床上以 JAE 为表现型^[17]。Bertelli 等^[13]认为 CLCN2 突变或亚型比例改变与癫痫有关。

Everett 等^[18]发现了 45 种突变,其中 rs2228292 与 IVs4 + 12G > A 具有统计学意义,且 rs2228292 可能引起功能改变,对 IGE(尤其是 CAE)有影响。

Saint-Martin 等^[19]在 3 个 IGE 家系中发现 2 种新的错义突变(p. Arg235Gln、p. Arg577Cln)。通过哺乳动物细胞异源性表达及全细胞膜片箝记录发现突变加速动力学失活,通道功能丧失,可造成胞内 Cl^- 蓄积,神经元兴奋。

CLCN2 基因的研究进一步支持了 GABA 抑制癫痫发作中 CLC-2 对 Cl^- 的重大驱动作用,强调 GABA 能神经元在原发性癫痫病理生理方面的抑制机制及重要性。

然而,也有一些研究与上述结论相异。

Niemeyer 等^[20]运用体外短暂转染 HEK-293 细胞对 CLC-2 进行功能研究,认为 CLC-2 突变与 IGE 的关系复杂,很难建立一种基因型-表型对应的关系。微基因方法体外研究没有证实 IV2-14del11 促进 exon 3 的选择性剪接作用;亦未发现 G715E 突变对 Cl^- 敏感及门控性质的改变。而 c 端 CBS 区可能具有重要意义,其天然配体是 ATP^[21],两者结合形成有效的细胞能量传感器,当 ATP 耗竭,G715E 突变严重影响了对 CLC-2 开放必须的 CBS 结合 ATP 的能力,引起过度兴奋致 IGE,而本质可能为非致病性^[22]。CBS 内部保守残基突变尚可造成许多遗传性疾病,如视网膜色素变性、先天性肌强直、高胱氨酸尿症、特发性全身性癫痫等^[23]。

Agostino 等^[24]对 CLCN2 基因检测发现了 18 种常见 SNPs 和 3 种新突变。在一名 JME 患者发现了 IVS17-3C > T 单核苷酸多态性,但半定量 RT-PCR 检测无统计学意义,而另外两种新突变 2154G > C(E718D)、2063G > A(R688G)为错义突变,可能影响 CLCN2 羧基端调节区的病理性突变,但脑白质病变也发现了这两类突变。

Stogman 等^[25]发现了 CLCN2 的 5 种突变,但没有统计学意义。他认为 CLCN2 突变为 IGE 少见病因,与检测技术不够精确有关,而 CLC-2 通道功能丧失的重要机制可能是单倍剂量不足。针对 Agostino 等^[24]与 Stogman 等^[25]的研究,谢怡等^[26]对特

发性癫痫患者与正常人群进行 CLCN2 相关性检测,未发现 SNP 位点,推断其 18 号外显子 SNP 与中国人群 IGE 无显著相关性。

4 结语

癫痫是一种慢性疾病,频繁发作可引起认知功能障碍、致伤、致残甚至危及生命^[27],严重影响患者健康和生存质量,因此对其发病机制的探讨显得尤为重要。过去十余年来,研究者从分子生物学、免疫、解剖等多方面进行了研究,认识到遗传因素对 IGEs 发病具有重要意义。随着膜片钳技术的建立,IGEs 相关的氯通道的研究取得突破,尤其在 GABA_A 受体氯通道与电压门控氯通道方面。但癫痫的遗传分类仍不清楚,而且电生理实验与体外研究结果存在分歧,明确的基因突变也极少检测到,难以建立遗传型与表现型相对应的关系。在治疗方面,作用于 CLC 药物研究极少。今后在研究中,需要扩大样本,进行 PCR 定量研究、高通量 SNP 检测、单体型分析,寻找新的可疑致病基因,对已发现的突变基因进行功能研究,以进一步了解脑部氯通道的功能,揭示疾病发生的分子机制,为新型抗癫痫药物的研发与基因治疗提供理论基础^[28]。

参 考 文 献

- [1] Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W, et al. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res*, 2009, 85(1): 31-45.
- [2] 王文志,吴建中,王德生,等. 中国五省农村人群癫痫流行病学抽样调查. *中华医学杂志*, 2002, 82(7): 449-452.
- [3] 黄茂盛,洪震,曾军,等. 上海金山区农村癫痫患病率调查. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(5): 345-346.
- [4] 陈桂元,戴秀英,孔繁元,等. WHO/IEM/ILAE 全球抗癫痫运动——宁夏农村癫痫流行病学调查. *中华神经医学杂志*, 2003, 2(11): 421-423.
- [5] 俞志鹏,唐艳湘,王文敏,等. 中国云南佤族人群癫痫流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(1): 95-96.
- [6] Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*, 1995, 11(2): 201-203.
- [7] Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, et al. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Human Mol Genet*, 2005, 14(2): 243-249.
- [8] Gutierrez-Delgado E, Serratosa JM. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*, 2004, 17(2): 147-153.
- [9] Khosravani H, Bladen C, Parker DB, et al. Effects of Cav3.2 channel mutations linked to idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol*, 2005, 57(5): 745-749.
- [10] Blanz J, Schweizer M, Auberson M, et al. Leukoencephalopathy upon Disruption of the Chloride Channel CLC-2. *J Neurosci*, 2007, 27(24): 6581-6589.
- [11] Galanopoulou AS. Mutations affecting GABAergic signaling in seizures and epilepsy. *Pflugers Arch*, 2010, 460(2): 505-523.
- [12] Benarroch EE. GABAA receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy. *Neurology*, 2007, 68(8): 612-614.
- [13] Bertelli M, Cecchin S, Lapucci C, et al. Quantification of chloride channels 2 (CLCN2) gene isoforms in normal versus lesion- and epilepsy-associated brain tissue. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(1): 15-20.
- [14] 颜建慧,任惠. 钾-氯离子协同转运体 2 与癫痫. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(4): 345-348.
- [15] Lu Y, Wang XF. Genes associated with idiopathic epilepsies: a current overview. *Neurol Res*, 2009, 31(2): 135-143.
- [16] Cossette P. Channelopathies and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51(Suppl 1): 30-32.
- [17] Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet*, 2003, 33(4): 527-532.
- [18] Everett K, Chioza B, Aicardi J, et al. Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2): 145-153.
- [19] Saint-Martin C, Gauvain G, Teodorescu G, et al. Two Novel CLCN2 Mutations Accelerating Chloride Channel Deactivation Are Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy. *Hum Mutat*, 2009, 30(3): 397-405.
- [20] Niemeyer MI, Yusef YR, Cornejo I, et al. 2004 Functional evaluation of human CLC-2 chloride channel mutations associated with idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Genomics*, 2004, 19(1): 74-83.
- [21] Scott JW, Hawley SA, Green KA, et al. CBS domains form energy-sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations. *J Clin Invest*, 2004, 113(2): 274-284.
- [22] Reid CA, Berkovic SF, Petrou S. Mechanisms of human inherited epilepsies. *Prog Neurobiol*, 2009, 87(1): 41-57.
- [23] Dhani SU, Kim Chiaw P, Huan LJ, et al. ATP Depletion Inhibits the Endocytosis of CLC-2. *J Cell Physiol*, 2008, 214(1): 273-280.
- [24] D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, et al. Mutations and

polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*, 2004, 63(8): 1500-1502.

- [25] Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics*, 2006, 7(4): 265-268.
- [26] 谢怡, 徐亚欧, 何进宇, 等. 中国特发性癫痫患者 CLCN2 基因第 18 号外显子 SNP 检测. 西南民族大学

学报, 2009, 3(3): 499-503.

- [27] Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl. 1): 13-20.
- [28] Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 173-186.

癫痫猝死研究进展

刁芳明, 伍新颜, 胡湘蜀, 李花 综述 朱丹 审校
广东三九脑科医院癫痫中心, 广东省广州市 510510

摘要:近年来的研究发现癫痫猝死(SUDEP)可能有以下危险因素:①癫痫发作控制不佳;②发作后脑电图全导电抑制和围发作期心电图改变;③合并某些遗传代谢性疾病或存在代谢障碍;④和长 QT 间期综合征相关的离子通道基因发生变异;⑤外部气温偏低及月相的变化。全面了解 SUDEP 的危险因素及发病机制可为临床癫痫患者的诊治提供强有力的指导和帮助。

关键词:癫痫猝死;危险因素;脑电图;癫痫, 预防

癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)是癫痫患者在有或无目击者情况下发生的、非外伤或溺水等引起的、突然的无法解释的死亡,可有或无癫痫发作的证据,并且需除外癫痫持续状态,尸检未发现致死性的毒理学及解剖学原因^[1]。现就 SUDEP 的几个方面的问题进行综述。

1 癫痫发作控制不佳

Terra 等^[2]发现几乎所有的 SUDEP 患者均有难治性痫性发作(每天均有发作的占 50%,每周 2~4 次发作的占 41.7%,每月发作 1 次占 8.3%)。Colugnati 等^[3]研究发现癫痫大鼠无论服用或不服用卡马西平心率均明显提高,而非癫痫组无论服用或不服用卡马西平离体心率无明显差异。以上研究提示服用卡马西平和 SUDEP 无明确关系,而癫痫发作本身和 SUDEP 相关。Szabo 等^[4]发现患癫痫的狒狒死亡年龄较不患癫痫的狒狒提前,几乎所有患癫痫的狒狒均查不到明确的死亡原因,除发现肺充血或水肿外却无外伤、全身性疾病及心脏疾病的证据,而不患癫痫的狒狒绝大多数能查到患全身性

疾病的证据。58%的患癫痫的狒狒死亡后经解剖可发现支气管有血性分泌物,而不患癫痫的狒狒仅 4%有,这提示未经治疗的癫痫似乎是狒狒预期寿命短的原因,癫痫猝死可能是狒狒死亡的常见原因。以上研究提醒我们积极控制癫痫发作是减少癫痫猝死的有效手段。

2 围发作期的心、脑电图改变

癫痫发作期和发作后心、脑电图改变可以在一定程度上预示 SUDEP 发生的风险。癫痫发作后脑电全导电抑制(postictal generalized electroencephalographic suppression, PGES)和呼吸暂停可能是癫痫猝死的原因之一。Lhatoo 等^[5]回顾性分析 10 例 SUDEP 成年人和对照组 30 例癫痫患者的脑电图,发现 10 例死亡患者脑电图监测过程中 30 次发作中 15 次(50%)有 PGES,对照组 92 次发作中 35 次(38%)有 PGES,且 SUDEP 组全身运动性发作的 PGES 时间明显延长。PGES 延长大于 50 秒和难治性癫痫病人的 SUDEP 有明确关系, SUDEP 的风险和 PGES 呈直线关系, PGES 时间越长, SUDEP 可能

收稿日期:2011-01-08;修回日期:2011-03-28

作者简介:刁芳明(1978-),女,主治医师,硕士,主要从事癫痫诊疗相关研究。

通讯作者:胡湘蜀(1975-),女,副主任医师,博士,主要从事癫痫诊疗相关研究。