

关于ILAE/AES联合报告“重新审视 耐药性癫痫概念”的解读

张涵瑜, 林卫红

摘要: 尽管新型抗癫痫药物(ASMs)不断涌现,目前已经发展到第三代,但仍有1/3癫痫患者可发展为耐药性癫痫(DRE)。早在2010年,国际抗癫痫联盟(ILAE)就提出了DRE概念并沿用至今,及早诊断DRE,有助于对ASMs无反应的个体进行术前评估,并从癫痫外科手术中受益。由于DRE的发病率仍然很高以及概念一直没有更新,故在2023年8月ILAE/美国癫痫协会(AES)联合工作组从协调临床前和临床研究角度出发,在整个生命周期和跨物种基础上讨论了DRE表现和机制的异质性、复杂性及动态变化。联合工作组建议有必要重新审视DRE的当前定义,以更好地服务DRE临床管理以及指引DRE未来研究方向,为患者筛选更有效、更精准的个体化治疗,以减少DRE发病率,提高患者生活质量。本文旨在就ILAE/AES此份报告做一简要介绍和解读。

关键词: 耐药性癫痫; 发病机制; 动物模型; 治疗

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Interpretation of the International League Against Epilepsy/American Epilepsy Society joint report on revisiting the concept of drug-resistant epilepsy ZHANG Hanyu, LIN Weihong. (Epilepsy Center, Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China)

Abstract: Despite the availability of novel anti-seizure medications (ASMs) in their third generation, one-third of the patients with epilepsy may progress to drug-resistant epilepsy (DRE). In 2010, the International League Against Epilepsy (ILAE) introduced the concept of DRE, which is still used today, and early diagnosis of DRE can facilitate timely preoperative evaluation for individuals with no response to ASMs, helping them to benefit from epilepsy surgery. Since the incidence rate of DRE remains high and there is a lack of update in related concepts, the ILAE/American Epilepsy Society (AES) Joint Translational Task Force discussed the heterogeneity, complexity, and dynamic changes of DRE manifestations and mechanisms throughout the lifespan and across various species from the perspective of coordinating preclinical and clinical studies. The Joint Translational Task Force advocates the necessity of revisiting the current definition of DRE to enhance the clinical management of DRE, steer future research efforts towards DRE, and provide patients with more effective and individualized treatment strategies, so as to reduce the incidence rate of DRE and improve the quality of life of patients. This article provides a concise overview and interpretation of the ILAE/AES report.

Key words: Drug-resistant epilepsy; Pathogenesis; Animal Model; Treatment

2010年,国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)提出耐药性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)定义共识,即至少2种适当的抗癫痫药物(anti-seizure medications, ASMs)正规治疗,药物已经用至最大耐受剂量,患者仍不能达到12个月或治疗前最长发作间隔的3倍时间内无癫痫发作^[1]。随着对癫痫疾病的不断认识和提高,此二元化概念在复杂的实际临床管理和临床前研究中有很大的局限性,该定义虽有助于及早对ASMs无反应的个体进行术前评估,但手术切除只能适用于一小部分耐药癫痫患者,更多的癫痫患者可能并未由此获益。因此国际抗癫痫联盟(ILAE)和美国癫痫协会(American Epilepsy Society, AES)联合工作组小组发起了一次关于重新审视DRE概念讨论,为解决DRE

的实际需求、机制研究和开发更有效的治疗方法提供新的方向^[2]。

1 DRE概念临床应用的局限性

1.1 重新定义DRE的原因

1.1.1 耐药性定义及其动态变化 耐药性定义已延伸到先兆的持续性,即在严重癫痫发作类型得到控制后,但先兆仍可继续存在^[1]。DRE不仅可以指治疗未能控制癫痫发作症状,也可以指未能改变的原发疾病,即对疾病改善效果的能力在临床和临床前试验中更难以评估^[3]。耐药性的两个最可靠

收稿日期:2024-04-20;修订日期:2024-05-27

作者单位:(吉林大学第一医院神经内科癫痫中心,吉林 长春 130021)

通信作者:林卫红, E-mail:linweihong321@126.com

的流行病学预测指标是既往使用过的 ASM 数量(与药物类别无关)和开始用药前癫痫发作的次数,但这两个指标更倾向疾病严重程度的衡量标准,而不是影响药物反应的指标^[4]。

癫痫患者对 ASM 的反应是随时间改变的,耐药性是一个时间动态过程,即使是非进展性病因^[5]。既往观察性研究发现,20%~38%的 DRE 患者可进入缓解期,每年有 4%~5% 的患者进入癫痫缓解期,但这些进入缓解期的患者中 16%~58% 会再复发^[6-8]。部分患者最初对药物反应良好,多年才出现晚期耐药,距离第一次发作的时间跨度可能超过 30 年^[9,10]。这种晚期耐药可能由于 ASM 治疗靶点仅在早期发育阶段,或早晚期癫痫发作类型发生变化,或是由于早期控制良好其实与 ASM 无关,只是一过性发育缓解。

这些变化可能是由于受体的改变,如脱敏、下调、内化、与信号转导解偶联或代谢酶诱导,从而降低药物疗效^[11,12]。ASM 的使用也可能导致表观遗传变化,从而对疾病的进程产生负面影响或促进兴奋性神经传递,导致疾病的内在严重程度和治疗失败,药代动力学或药效学耐受^[13,14]。对于发作年龄较小的 DRE 患者,随着发育年龄、区域和性别特异性结构和功能变化,可能表现为短暂的缓解期或耐药性,与药物的治疗潜力无关^[15-17]。有研究光遗传联合膜片钳发现 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)2A 亚基无义突变小鼠,小白蛋白(parvalbumin, PV)中间神经元电生理成熟延迟,描述了疾病相关的 GRIN 2A 缺失患者癫痫发作易感性的短暂性^[18]。发育成熟过程会改变影响药物生物利用度、代谢和清除的系统^[19]。大脑发育的不同阶段,可能出现不同的癫痫发作类型,进而有不同的药物敏感性。因此,癫痫的耐药性可能不是一个静态的、持久的特征,重新定义 DRE,了解控制它的复杂因素(发育性或其他)可能有助于优化癫痫治疗。

1.1.2 治疗失败与部分有效 现 DRE 定义是一个简单的二元化概念,仅根据治疗效果把癫痫患者分成了 ASM 治疗后无癫痫发作和有任何癫痫发作两类,其弊端一方面忽略了对控制癫痫发作仅部分有效的药物治疗,另一方面忽略了由于药物毒性、药代动力学/药效学、依从性差、疾病负担等导致其他原因的治疗失败。有研究统计英国 34 647 例开具 3 种及以上 ASM 药物癫痫患者中,DRE 患者在最贫困地区的比例更高,高达 21.1%,在 DRE 患者中观

察到相当大的疾病负担^[20]。治疗部分有效表现为减少发作频率、控制某些发作类型、减少长时间发作(如:癫痫持续状态)等,对提高患者生活质量和减少发作相关风险以及治疗目标的判定至关重要,也有助于选择更有效的联合治疗或开发优化的治疗方法^[21-24]。同时,有研究发现即使对 2~5 种不同的 ASM 没有反应,仍然有 17% 的机会对下一种 ASM 有反应^[7]。临床研究共对 323 例 DRE 患者进行了三药联合治疗,可有 14.9% 患者实现 1 年内无发作^[25]。

1.1.3 治疗量缺乏客观性 治疗量是指可能引发靶器官预期生物学效应的治疗量,目前的治疗量普遍采用以 50% 限定日剂量(defined daily doses, DDD)以上的剂量来判定药物的最低有效剂量,不能有效的进行个体化评估,另外大脑药物浓度通常不能在活体中测量,血药浓度可能并不总是反映产生癫痫发作的目标脑区域的治疗量,缺乏效果也可能是由于无法达到和改变目标器官或脑区域的功能。有研究设计一种普适性电响应型脑靶向纳米递药系统腹腔注射到急性、慢性、持续状态 3 种癫痫动物模型体内,明确提高药物穿透血脑屏障的效率,促进 ASM 在脑内富集,3 种不同发作类型皆具有良好抗发作疗效^[26]。

1.1.4 发育性癫痫性脑病早期调整治疗的必要性 以 KCTD7 相关的进行性肌阵挛性癫痫(progressive myoclonic epilepsy, PME)为例,它是一种罕见的常染色体隐性发育性癫痫性脑病(developmental epileptic encephalopathy, DEE),常见表现为早期发作的耐药癫痫、持续的神经退化和严重的神经后遗症,且青少年死亡率较高,等待 12 个月或治疗前最长发作间隔的 3 倍时间来判断两种“适当”的 ASM 的治疗失败,可能会导致宝贵的时间损失,降低临床成功的可能性^[27]。同时,发生在生命早期的癫痫会带来另一个问题,机体网络、通道和受体表达/功能随着时间的推移而成熟化,可能会呈现药理学上的“移动靶点”^[28]。此外,早期癫痫可能表现出不同的发作类型(痉挛、强直性或肌阵挛性),这在 DEE 中经常观察到,实现无发作将取决于药物对所有癫痫类型的疗效以及潜在的致病性癫痫机制^[29]。因此,迫切需要实现早期癫痫控制,以使 DEE 患者获得更好发育结果的机会,预后更好。

1.2 DRE 潜在机制复杂性和相互关联性

DRE 不仅是由一种机制引起的,多种机制都可能导致耐药性,现有研究提出了可能机制的假设如下。

1.2.1 内在严重程度假说 这一假设基于临床观察,认为DRE不一定是由药代动力学和药效学变化引起的,而是癫痫本身的严重程度不断进展所致,与产生难以控制的癫痫发作的癫痫网络有关,即越严重的癫痫越难以治疗^[30]。内在严重程度高不仅反映在高发作频率,也反映在其他临床因素上,包括精神并发症和神经病理改变,如海马硬化^[31,32]。

1.2.2 神经网络假说 该假设基于癫痫外科干预、神经病理学、结构成像、脑电图功能网络拓扑分析等研究,认为许多类型癫痫与其发作神经环路组成部分和其周围或相互连接的皮质和/或皮质下区域之间连接模式的改变有关^[33]。这种连接异常可以改变神经网络的生理特征及其对ASM_s的反应。即使都确诊为同一综合征的不同患者,如内侧颞叶癫痫,在病理和连接性方面也存在个体变异性,导致药物反应性不同^[34]。

在癫痫的自然病程中,经常观察到神经退行性变的现象,由此导致新的异常神经网络的形成,增加了DRE的风险^[35]。探索异常连接对参与DRE发生的区域和神经环路的影响,以及ASM_s为何对关键大脑区域的发作活动不起作用,可以加深我们对DRE机制的理解。

1.2.3 靶点假说 离子通道异构体和受体亚基的靶点表达以及相关的下游信号传递因子的变化,可以改变特定靶点的功能,进而影响对ASM_s的药理学反应,降低药效,这一假说可以解释许多具有特定作用机制的ASM_s缺乏疗效的原因^[36]。耐药颞叶癫痫患者脑组织电压门控钠通道改变对卡马西平的敏感性降低^[37]。将小鼠脑切片阻断5-HT_{1A}受体可显著消除大麻二酚抗癫痫发作^[38]。电生理研究显示DRE也与γ-氨基丁酸(GABA)能神经传递的变化有关,包括亚基结构、结合动力学、和GABA_A受体的信号传导。在慢性内侧颞叶癫痫(MTLE)小鼠模型中,向小鼠海马移植抑制性GABA能中间神经元可使大多数小鼠不再发作,与该研究成果相关的耐药MTLE的1/2期临床试验(NCT05135091)正在进行^[39,40]。

1.2.4 血脑屏障转运假说 临床前和临床数据证实了血脑屏障外排转运蛋白(如P糖蛋白)的过度表达,可降低选择性ASM_s脑穿透性,导致DRE^[41]。癫痫相关P糖蛋白表达上调与谷氨酸介导的花生四烯酸信号通路激活有关,该信号通路涉及NMDA受体、环氧合酶-2和EP1受体EP1受体(前列腺素E2受体亚型1,PGE2 receptor 1))^[42]。但防止转运蛋白上调有助于克服DRE的证据仅限于啮齿动

物研究。在离体和体外实验中,在血脑屏障上阻止转运体和酶的诱导还需要进一步的证据^[43]。

1.2.5 药代动力学假说 在全身水平上,肝脏、肠道和肾脏中代谢增加和ASM_s的过快消除可减少药物穿透脑实质到达癫痫组织的可能^[36]。有报道DRE患者手术治疗的病例显示P糖蛋白脑过表达,血浆中持续低水平的ASM_s与肝脏P糖蛋白底物(99mTc-MIBI)清除率增加相关^[44]。此外,血脑屏障代谢酶表达增加,增强药物代谢,也可以降低ASM_s脑内浓度^[45]。但实际上,临床上大多数患者,尽管ASM_s浓度在治疗范围内,但仍会发生DRE。

1.2.6 调节因素 DRE潜在机制受到多种因素的影响,包括遗传、表观遗传和其他内源性调节剂,如炎症介质或代谢因子,可以在不同的水平上进行调节。已有报道ASM_s药理学反应与基因变异(突变或多态性)可以影响ASM_s的药代动力学或药效学^[46]。不同表观遗传机制的变化与DRE相关,包括组蛋白修饰、DNA甲基化和调控RNAs^[47]。DRE患者和药物敏感性癫痫患者之间miRNAs(可以稳定存在血清和血浆中的)表达模式存在差异^[48,49]。小鼠癫痫模型研究发现促炎介质不仅可以导致内在的严重程度,还可以直接影响药代动力学和药效学,例如,影响转运蛋白表达或靶亚基组成^[50]。有研究发现DRE患者海马亚区中葡萄糖代谢水平的变化有所不同,并与记忆水平相关^[51]。

1.2.7 DRE是一个多因素现象 不同的假设涉及的机制最初被认为是独立的,但实际上可以在许多方面联系起来。例如,大脑放电时谷氨酸的过度释放,会导致神经元细胞损失和网络改变、神经炎症和诱导外排转运蛋白P糖蛋白表达,进一步促进DRE的发展^[52,53];癫痫发作区血管改变、神经胶质瘤和脑脊液动力学变化都可能导致ASM_s浓度降低,海马硬化与胶质瘤和异常血管形成有关,管腔减少或缺失,减少了颞叶癫痫患者癫痫区血流灌注^[54];癫痫相关的外排转运蛋白P糖蛋白的诱导不仅在血脑屏障,而且在与海马和皮质细胞膜去极化增加功能相关的神经元中也有报道,P糖蛋白调节可能不仅影响脑药代动力学,而且可能加重内在的严重程度^[55]。但相关性不一定意味着因果关系,尤其是没有功能研究中得出确定结论时,或没有实验证明有可能通过针对该机制来克服DRE。因此,迫切需要在不同的患者群体(包括儿科、老年人)临床前和临床研究中进一步研究其可能的机制和调控因子的功能相关性。

多因素的性质意味着不太可能通过针对一种特定的机制或因素来克服耐药性,不会有单一的生物标志物预测药物反应性。人工智能有助于更好地考虑药物反应的高度复杂性,有研究基于机器学习的多变量临床和遗传数据集成到多模态模型预测布瓦西坦的反应性^[56]。

2 DRE 临床前研究的困境

2.1 DRE 动物模型限制性 理想 DRE 动物模型应反映人类中发现的一种或多种不同的耐药机制,但现有模型和研究存在一定的局限性。动物模型更贴近青年患者的 DRE,将其研究结果应用到儿科和老年 DRE 人群可能是不合适的,不同年龄段应采用不同的动物模型(见表 1)。另一个限制是经常只选择雄性动物进行实验,进一步限制了研究结果的普遍性^[57]。啮齿动物急性发作模型用于早期疗效测试,以高通量筛选有希望的候选药物^[58]。这些急性模型的特点是 ASMs 反应性差,但不太可能反映 DRE 可能机制的复杂性。美国国家神经系统疾病和卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)癫痫治疗筛选项目(Epilepsy Therapy Screening Program, ETSP)提出,即使在急性模型中未能发挥抗癫痫作用的情况下,也要在慢性模型中给予候选药物另一次机会^[59]。

由于这些模型没有自发发作,理论不能被认为是真正的 DRE 的模型。此外,在暴露于一种 ASMs 反复诱导发作阶段,导致对 ASMs 反应性差的模型(例如,抗拉莫三嗪点燃的大鼠或小鼠),模拟的是偶然耐受性而不是耐药性^[60]。考虑到慢性模型中癫痫发作记录的耗时和复杂的性质,基于视频脑电图(video-electroencephalography, VEEG)的癫痫发作监

测的持续时间通常是有限的,没有长期追踪,因此,大多数研究没有提供有关反应性或耐药性的过程和模式的信息,尤其是没有频繁自发发作的模型^[61]。另一个限制可能来自于模型多是对全身性运动发作的监测,这可能导致无法评估所有发作类型的反应性^[62]。

具有相关药理学特征的慢性啮齿动物模型仍然很少,并且不能反映所有可能的病因和癫痫类型。在动物模型中的药物评估是针对每种药物独立进行的,而不是连续地让动物接触不同的适当药物,同时,按现有 DRE 定义验证 DRE 动物模型困难,动物模型和人类由于物种在发育过程的时间轨迹、药物作用、靶点上的差异而变得复杂,缺乏一个同时适用于临床前和临床研究的定义,阻碍了临床前发现向临床的转化的可能性。同时,在活体模式下追踪癫痫发生或发作机制的工具以及监测药物对靶标的修饰将是必要的。儿童 DRE 有独特的特点、需求和挑战,有必要构建年龄特异性模型以更好地研究年龄和某一性别对治疗靶点的表达、功能、治疗效果或年龄特异性癫痫发作或癫痫的药物敏感性的影响。但年龄特异性 DRE 动物模型受到短发育期(即数天)和大脑中发生的快速变化发育轨迹的限制。

2.2 DRE 药物筛选实验需要考虑的问题

2.2.1 耐受性 在具有自发性复发性癫痫发作的慢性模型研究的复杂性质的背景下,剂量滴定到最大耐受剂量在临床前研究中经常被省略,所以无法得到实际耐药性的结论。啮齿类动物 ASMs 的治疗指数 TI 为半数中毒剂量(TD50)/半数有效量(ED50)比值,该指标对潜在副作用的评估通常侧重于运动功能、健康或死亡率,而忽略了其他相关的耐受性问题。

表 1 DRE 急慢性动物模型

类型	成年	生命早期
急性	6 Hz 癫痫发作模型	低 Mg ²⁺ 完整皮质海马制备
	烯丙基甘氨酸诱发的癫痫发作	器官型海马切片培养物
	3-巯基丙酸诱发全身性癫痫发作	新生儿癫痫发作/癫痫持续状态
慢性	6 Hz 点燃模型	婴儿痉挛综合征模型
	创伤后癫痫	多重打击模型
	Dravet 综合征模型	ARX 敲入
	抗苯妥英杏仁核点燃模型	Dravet 综合征模型
	抗苯巴比妥杏仁核点燃模型	小鼠,斑马鱼
	抗拉莫三嗪(杏仁核)点燃模型	非典型失神模型
	海马内红藻酸盐(海人酸)模型	发育性癫痫性脑病的遗传模型
	皮质发育不良模型	与 DRE 相关的病理学的双重打击模型
	犬 DRE 模型	DRE 手术中切除的人类致病组织

2.2.2 药代动力学和药效学 在慢性模型中,必须确保长期、一致的给药以维持数周或数月的药物水平。由于动物倾向于更快地代谢药物,因此可能需要仔细考虑药代动力学中的物种、年龄和性别差异,以及特殊的给药方法,以达到稳定的药物水平。幼龄啮齿动物的研究面临着特殊的挑战,这与输送装置小型化的限制有关。还需要考虑物种差异以及年龄和模型相关的药效学变化。例如,靶点表达、功能或下游信号随时间的变化会显著影响药效学,尽管靶部位的药物水平稳定。

2.2.3 体外模型 体外和离体测试方法,使用来自手术标本或实验动物、细胞系或衍生的诱导多能干细胞(iPSC)和类器官,样本形式为切片、细胞或毛细血管^[63-65]。但作为筛选 ASM 和测试候选药物可能受选定的特定耐药机制影响,不能考虑潜在耐药机制和影响因素的多样性和复杂性。手术样本只来源于 DRE 患者,不允许在反应性差异的其他患者亚组之间进行比较,同一患者的不同切片对同一药物不同反应,突出了癫痫控制网络和耐药机制的复杂性。

3 展望

3.1 DRE 临床管理要点 总的来说,早诊断并动态调整个体化精准治疗方案。某些癫痫或病因从一开始就具有耐药性,或者没有可以实现无发作的治疗方法,目前的 DRE 定义不涉及这些疾病。治疗反应的临床评估不应是绝对的,要考虑不同阶段、个体、病因、癫痫类型及治疗、耐药机制和表达的异质性和动态变化,及时调整治疗方案。基于两种 ASM 治疗失败的 DRE 不排除对其他药物治疗有反应。对癫痫发作不完全有效的治疗可能仍然有助于改善生活质量或为联合治疗提供信息。在两种适当和耐受的药物治疗失败之前,尤其是 DEE,更早地诊断出对这种药物耐药性或 DRE,加速对易感人群进行诊断和干预,尽快转向更有效的治疗。小儿耐药性癫痫患者术前评估应常规进行基因检测,针对某些已知变异的癫痫机制,有特定干预措施,由此提供个性化医疗手段^[66],比如:生酮饮食治疗葡萄糖转运蛋白 1 缺乏综合征(GLUT1-DS)、依维莫司治疗结节性硬化症(TSC)癫痫^[67]。

3.2 DRE 未来研究方向 利用基于自然语言处理(NLP)的主题建模发现 DRE 既往研究前三名主题分别为“抗癫痫药物”“神经调节疗法”和“基因组学”,近十年来最热门的话题为“大麻二酚”“脑功能测绘”和“自身免疫性脑炎”^[68]。

基础研究方面,需要进一步研究 DRE 的多因素机制,以扩大现有的知识,包括药代动力学和药效学、运输和进入大脑靶点、对药物靶点、网络和非靶点的影响、遗传和表观遗传机制、其他共同发生的生物过程或医疗状况、外因或环境因素。现缺乏一个同时适用于临床前和临床研究的 DRE 定义,阻碍了临床前发现向临床的转化的可能性。积极开发针对耐药基础的治疗方法,且在某些的癫痫发生过程中也有效。

临床方面,目前的 DRE 定义治疗成功指标为无癫痫发作,这是一个延迟的终点,探讨确定和监测特定癫痫患者药物反应和耐药性的生物学基础和生物标志物,以便能够早期预测治疗反应,加速 DRE 的诊断。尽早确定 DRE 的模式和干预的关键窗口,以最大限度地提高治疗效果,有效减少整个生命周期中 DRE 的不良后果(认知、癫痫猝死等)的发生。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 张涵瑜负责查阅文献、撰写论文;林卫红负责论文设计并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [2] Auvin S, Galanopoulou AS, Moshé SL, et al. Revisiting the concept of drug-resistant epilepsy: a TASK1 report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(11): 2891-2908.
- [3] Galanopoulou AS, Löscher W, Lubbers L, et al. Antiepileptogenesis and disease modification: Progress, challenges, and the path forward-Report of the Preclinical Working Group of the 2018 NINDS-sponsored antiepileptogenesis and disease modification workshop[J]. *Epilepsia Open*, 2021, 6(2): 276-296.
- [4] Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history [J]. *Neurology*, 2008, 70(1): 54-65.
- [5] Geerts A, Brouwer O, Stroink H, et al. Onset of intractability and its course over time: the Dutch study of epilepsy in childhood[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 741-751.
- [6] Choi H, Heiman G, Pandis D, et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(8): 1440-1445.
- [7] Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 619-626.
- [8] Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy[J]. *Neurology*, 2012, 78(20):

- 1548-1554.
- [9] Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(1): 73-79.
- [10] Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, et al. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria [J]. *Seizure*, 2012, 21(4): 266-272.
- [11] Rocha L. Subchronic treatment with antiepileptic drugs modifies pentylenetetrazol-induced seizures in mice: Its correlation with benzodiazepine receptor binding [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(3): 619-625.
- [12] Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(8): 1253-1284.
- [13] Navarrete-Modesto V, Orozco-Suárez S, Fera-Romero IA, et al. The molecular hallmarks of epigenetic effects mediated by antiepileptic drugs [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 149: 53-65.
- [14] Bohosova J, Vajcner J, Jabandziev P, et al. MicroRNAs in the development of resistance to antiseizure drugs and their potential as biomarkers in pharmacoresistant epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(11): 2573-2588.
- [15] Giorgi FS, Galanopoulou AS, Moshé SL. Sex dimorphism in seizure-controlling networks [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 72 Pt B: 144-152.
- [16] Soares RV, Do TM, Mabondzo A, et al. Ontogeny of ABC and SLC transporters in the microvessels of developing rat brain [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30(2): 107-116.
- [17] Verscheijden LFM, van Hattem AC, Pertijs JCLM, et al. Developmental patterns in human blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier ABC drug transporter expression [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 154(3): 265-273.
- [18] Camp CR, Vlachos A, Klöckner C, et al. Loss of Grin2a causes a transient delay in the electrophysiological maturation of hippocampal parvalbumin interneurons [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 952.
- [19] Sinha J, Karatza E, Gonzalez D. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine and levetiracetam during adjunctive antiepileptic therapy in children and adolescents [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11(2): 225-239.
- [20] Shankar R, Marston XL, Danielson V, et al. Real-world evidence of epidemiology, patient characteristics, and mortality in people with drug-resistant epilepsy in the United Kingdom, 2011-2021 [J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2473-2483.
- [21] Gilioli I, Vignoli A, Visani E, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 733-740.
- [22] French JA. Refractory epilepsy: one size does not fit all [J]. *Epilepsy Curr*, 2006, 6(6): 177-180.
- [23] Alnaamani A, Ahmad F, Al-Saadoon M, et al. Assessment of quality of life in children with epilepsy in Oman [J]. *J Patient Rep Outcomes*, 2023, 7(1): 9.
- [24] Tayeb HO, Alsawwaf Y, Khoja AA, et al. Determinants of health-related quality of life of epilepsy patients in Jeddah, Saudi Arabia [J]. *Cureus*, 2022, 14(4): e24118.
- [25] Wu C, Wu H, Zhou Y, et al. Effectiveness analysis of three-drug combination therapies for refractory focal epilepsy [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(3): e00345.
- [26] Zhang Q, Yang L, Zheng Y, et al. Electro-responsive micelle-based universal drug delivery system for on-demand therapy in epilepsy [J]. *J Control Release*, 2023, 360: 759-771.
- [27] Yoganathan S, Whitney R, Thomas M, et al. KCTD7-related progressive myoclonic epilepsy: Report of 42 cases and review of literature [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(3): 709-724.
- [28] Galanopoulou AS, Moshé SL. In search of epilepsy biomarkers in the immature brain: goals, challenges and strategies [J]. *Biomark Med*, 2011, 5(5): 615-628.
- [29] Auvin S, Hartman AL, Desnos B, et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences [J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(11): 1695-1701.
- [30] 李志強, 張 鴻. 耐藥性癲癇的研究進展 [J]. *癲癇雜誌*, 2022, 8(4): 342-347.
- [31] Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl 2): 33-40.
- [32] Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness [J]. *Epilepsy Curr*, 2008, 8(5): 127-130.
- [33] Johnson GW, Doss DJ, Morgan VL, et al. The Interictal Suppression Hypothesis in focal epilepsy: network-level supporting evidence [J]. *Brain*, 2023, 146(7): 2828-2845.
- [34] Johnson GW, Doss DJ, Englot DJ. Network dysfunction in pre and postsurgical epilepsy: connectomics as a tool and not a destination [J]. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35(2): 196-201.
- [35] D'Onofrio G, Roberti R, Riva A, et al. Pharmacodynamic rationale for the choice of antiseizure medications in the paediatric population [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(3): e00344.
- [36] Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 301.
- [37] Jandová K, Päsler D, Antonio LL, et al. Carbamazepine-resistance in the epileptic dentate gyrus of human hippocampal slices [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3290-3306.
- [38] Javadzadeh Y, Santos A, Aquilino MS, et al. Cannabidiol exerts anticonvulsant effects alone and in combination with Δ^9 -THC through the 5-HT_{1A} receptor in the neocortex of mice [J]. *Cells*, 2024, 13(6): 466.
- [39] Chen J, Li Z, Wang Y, et al. GABAergic interneuron cell therapy for drug-resistant epilepsy [J]. *Neurosci Bull*, 2024, 40(5): 680-682.
- [40] Bershteyn M, Bröer S, Parekh M, et al. Human pallial MGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal epilepsy [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10): 1331-1350. e11.
- [41] Salvamoser JD, Avemary J, Luna-Munguia H, et al. Glutamate-mediated down-regulation of the multidrug-resistance protein

- BCRP/ABCG2 in porcine and human brain capillaries [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(6): 2049-2060.
- [42] Bauer B, Hartz AM, Pekcec A, et al. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(5): 1444-1453.
- [43] Avemary J, Salvamoser JD, Peraud A, et al. Dynamic regulation of P-glycoprotein in human brain capillaries [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(9): 3333-3341.
- [44] Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(S5): 140-149.
- [45] Williams S, Hossain M, Ferguson L, et al. Neurovascular drug biotransformation machinery in focal human epilepsies: brain CYP3A4 correlates with seizure frequency and antiepileptic drug therapy[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(12): 8392-8407.
- [46] Wolking S, Moreau C, Nies AT, et al. Testing association of rare genetic variants with resistance to three common antiseizure medications[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(4): 657-666.
- [47] van Loo KMJ, Carvill GL, Becker AJ, et al. Epigenetic genes and epilepsy - emerging mechanisms and clinical applications[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(9): 530-543.
- [48] Zahra MA, Kamha ES, Abdelaziz HK, et al. Aberrant expression of serum microRNA-153 and-199a in generalized epilepsy and its correlation with drug resistance[J]. *Ann Neurosci*, 2022, 29(4): 203-208.
- [49] De Benedittis S, Fortunato F, Cava C, et al. Circulating microRNA: the potential novel diagnostic biomarkers to predict drug resistance in temporal lobe epilepsy, a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 702.
- [50] Enrique AV, Di Ianni ME, Goicoechea S, et al. New anticonvulsant candidates prevent P-glycoprotein (P-gp) overexpression in a pharmacoresistant seizure model in mice [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 121(Pt B): 106451.
- [51] Lee TH, Shih YC, Lu YJ, et al. Glucose metabolism of hippocampal subfields in medial temporal lobe epilepsy[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(4): 294-300.
- [52] Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury [J]. *Neurochem Int*, 2006, 48(5): 394-403.
- [53] Bankstahl JP, Hoffmann K, Bethmann K, et al. Glutamate is critically involved in seizure-induced overexpression of P-glycoprotein in the brain[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(6): 1006-1016.
- [54] Alonso-Nanclares L, DeFelipe J. Alterations of the microvascular network in the sclerotic hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 38: 48-52.
- [55] Auzmendi J, Buchholz B, Salguero J, et al. Pilocarpine-induced status epilepticus is associated with P-glycoprotein induction in cardiomyocytes, electrocardiographic changes, and sudden death [J]. *Pharmaceuticals*, 2018, 11(1): 21.
- [56] de Jong J, Cutcutache I, Page M, et al. Towards realizing the vision of precision medicine: AI based prediction of clinical drug response[J]. *Brain*, 2021, 144(6): 1738-1750.
- [57] Pérez-Pérez D, Frías-Soria CL, Rocha L. Drug-resistant epilepsy: From multiple hypotheses to an integral explanation using preclinical resources[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 121(Pt B): 106430.
- [58] Gesche J, Beier CP. Drug resistance in idiopathic generalized epilepsies: Evidence and concepts [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(12): 3007-3019.
- [59] Kehne JH, Klein BD, Raeissi S, et al. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP) [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(7): 1894-1903.
- [60] Metcalf CS, Huff J, Thomson KE, et al. Evaluation of antiseizure drug efficacy and tolerability in the rat lamotrigine-resistant amygdala kindling model[J]. *Epilepsia Open*, 2019, 4(3): 452-463.
- [61] West PJ, Thomson K, Billingsley P, et al. Spontaneous recurrent seizures in an intra-amygdala kainate microinjection model of temporal lobe epilepsy are differentially sensitive to antiseizure drugs [J]. *Exp Neurol*, 2022, 349: 113954.
- [62] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
- [63] Sandow N, Kim S, Raue C, et al. Drug resistance in cortical and hippocampal slices from resected tissue of epilepsy patients: no significant impact of p-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 30.
- [64] Que Z, Olivero-Acosta MI, Zhang J, et al. Hyperexcitability and pharmacological responsiveness of cortical neurons derived from human iPSCs carrying epilepsy-associated sodium channel Nav1.2-L1342P genetic variant[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(49): 10194-10208.
- [65] Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, et al. Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 108: 103535.
- [66] Alsubhi S, Berrahmoune S, Dudley RWR, et al. Utility of genetic testing in the pre-surgical evaluation of children with drug-resistant epilepsy[J]. *J Neurol*, 2024, 271(5): 2503-2508.
- [67] Helbig I, Ellis CA. Personalized medicine in genetic epilepsies - possibilities, challenges, and new frontiers [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 172: 107970.
- [68] Karabacak M, Jagtiani P, Jain A, et al. Tracing topics and trends in drug-resistant epilepsy research using a natural language processing-based topic modeling approach [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 861-872.

引证本文:张涵瑜,林卫红. 关于 ILAE/AES 联合报告“重新审视耐药性癫痫概念”的解读[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(6): 486-492.



2024年第41卷第6期 VOL.41 NO.6 JUN. 2024



吴迅

WU XUN
北京大学第一医院

特邀撰稿专家

北京大学第一医院主任医师、教授，享受国务院特殊津贴。现任中国抗癫痫协会顾问，脑电图专业委员会名誉主任委员，中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组名誉组长，中华医学会神经外科分会功能神经外科神经电生理学组名誉组长，北京市医学会脑电图电生理分会名誉顾问。原北京市癫痫重点实验室学术委员会主任。

1956年毕业于北京医学院医疗系，上世纪70年代参加冯应琨教授的脑电图学习班，此后重点从事癫痫及脑电图工作。1992-1993年在美国 Johns Hopkins 大学医院神经科电生理室 Niedermeyer 教授指导下学习和工作。21世纪初开始参与癫痫外科的术前定位。目前仍参加门诊及几个癫痫中心的术前讨论。主编专著4部，科普读物4部，参加编写专著15部，发表论文200余篇，其中14篇在美国发表。

1993年被选为 New York Academy of Science 的 Active Member。1999年获中华医学会神经分会杰出贡献奖；2010年获国际抗癫痫联盟亚洲大洋洲杰出贡献奖；2019年获中国医师协会神经内科医师分会终身成就奖；2023年获“国之名医”及北京市癫痫及电生理终身贡献奖。

上世纪70年代编写脑电图词典及设计脑电图分析尺并广泛用于全国。80年代参与建立中华医学会脑电图学组及北京市抗癫痫协会，并在该协会内成立“癫痫之家”，定期做科普讲座及义诊。1982年经卫生部批准举办高级脑电图学习班共36届。80-90年代协助北京航空大学及北方交通大学培养信号处理博士及硕士5人。

上世纪80-90年代报告4147例健康成人神经系统检查（包括自主神经系统），为国际上例数最多、检查项目最全的报告，同时开展脑电图计算机分析（后处理）研究，提出 α 频段新划分方法。创立动态药物浓度脑电图（QP EEG），分析了大多数常用抗癫痫发作药的不同模式的线性和非线性分析。在冯应琨教授指导下

下报告北京地区2357例健康人脑电图分析报告，为国际上例数最多的报告。国际上首次报告百岁以上基本健康老年人的脑电图、长潜伏期诱发电位及听觉诱发电位；与青海医学院合作报告祖居高海拔地区健康人脑电图；与延边妇幼保健院合作报告健康初生当日婴儿脑电图；报告中文词意归类的事件相关电位，发现P500；与大理医学院合作报告海洛因成瘾者脑电图变化，已被一些国外机构用于药物成瘾的判断标准之一；与环境科学院合作报告环境变化对脑电图（及后处理）的影响，其中有关噪声部分已被国家采用。牵头或参与妥泰、氨己烯酸、唑尼沙胺、奥卡西平、左乙拉西坦等多种新型抗癫痫发作药物的上市前临床研究工作。

北京大学第一医院神经内科主任医师、教授。现任北京医学会脑电图及神经电生理专业委员会副主任委员，北京医学会神经病学分会癫痫学组委员，中国抗癫痫协会常务理事，北京抗癫痫协会理事。中国抗癫痫协会共病专业委员会副主任委员，中国医师协会神经内科医师分会癫痫疾病专业委员会委员，北京神经内科学会癫痫专业委员会常务委员，中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会委员。中华医学会预防接种异常反应鉴定专家指导委员会成员。多家杂志编委。一直从事神经病学临床、教学及科研工作。参与著书10余部，在国家核心期刊上发表论文100余篇。



王薇薇
WANG WEIWEI
北京大学第一医院

特邀撰稿专家



林卫红

LIN WEIHONG
吉林大学第一医院

特邀撰稿专家

吉林大学第一医院神经内科主任医师、教授、博士生导师，癫痫中心主任。现任中国抗癫痫协会副会长，吉林省抗癫痫协会会长，中国抗癫痫协会癫痫共患病专业委员会、结性硬化与罕见病专业委员会、中国城市社区癫痫工作委员会及病友工作委员会副主任委员，中国抗癫痫协会癫痫中心规范化建设委员会、创新与转化专业委员会、立体定向脑电图与脑定位学专业委员会委员，中国医师协会神经调控专业委员会常务委员，曾历任四届中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组委员，国家卫健委《中国农村癫痫防治管理项目》吉林省负责人及国家指导组专家，并获中国农村地区癫痫管理项目特殊贡献奖及组织管理一等奖，《中风与神经疾病杂志》《癫痫与电生理学杂志》副主编，《药物不良反应杂志》《癫痫杂志》《临床神经病学杂志》编委，发表论文260余篇（SCI论文90余篇），作为负责人承担包括国家自然科学基金、卫健委、吉林省科委等科研课题近20项，先后参编人民卫生出版社及高等教育出版社规划教材《神经病学》5部，作为负责人承担的科研项目获吉林省科技厅科研成果二等奖及三等奖各一项。