

分类号:
学 号: 20172114038

密 级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



新生儿不明原因惊厥的临床、遗传学 及预后特征研究

学 位 申 请 人	祁文静
指 导 教 师	李龙
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	儿科学
研 究 领 域	新生儿疾病
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2020年06月

分类号：
学 号：20172114038

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



新生儿不明原因惊厥的临床、遗传学 及预后特征研究

学 位 申 请 人	祁文静
指 导 教 师	李龙
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	儿科学
研 究 领 域	新生儿疾病
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2020年06月

**Clinical, genetic and prognostic characteristics of
Unexplained neonatal seizure**

A Dissertation Submitted To

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Wenjing Qi

(Medicine)

Dissertation Supervisor: **Prof. LongLi**

June, 2020

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：祁文静

时间：2020年6月6日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：祁文静

时间：2020年6月6日

导师签名：李斌

时间：2020年6月

摘要

目的: 新生儿惊厥是中枢神经系统功能异常的表现,多种病因可引起新生儿惊厥,早期及时的病因诊断可指导治疗并改善预后,但9%的新生儿惊厥病因不明,本研究的目的在于分析新生儿不明原因惊厥的临床特征,在分子水平揭示不明原因惊厥的病因,分析基因型与表型的关系,探讨影响远期神经预后的相关因素,为新生儿不明原因惊厥的诊断和治疗提供参考依据。

方法: 采用回顾性研究的方法,使用SPSS20.0进行统计分析,对新生儿不明原因惊厥的临床特征、脑电图、影像学检查、药物治疗效果进行分析,其中分类与等级资料采用频数、率进行描述性统计,分类资料两组或多组比较采用 χ^2 检验。对不明原因惊厥预后良好和预后不良组的预后相关影响因素进行对比,分类资料使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 有统计学差异,对有统计学差异的影响因素进一步行二元 Logistic 多因素回归分析确定影响远期神经预后的独立危险因素。

结果: 本研究一共纳入104例新生儿惊厥患儿,其中不明原因组42例(40.4%),病因明确组62例(59.6%)。

1) 临床发作特征:42例不明原因患儿中21例(50.0%)惊厥首次发作发生于生后3天内,28例(69%)发生于生后1周内,最常见的发作类型为微小型发作(40.1%),其次为强直型发作(31.0%)、阵挛型发作(16.7%),22例(52.4%)发作频率大于每天3次,22例(52.4%)发作停止于8-28天内,同病因明确者相比,惊厥首次发作时间、发作类型、发作频率、发作停止时间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2) 脑电图结果:42例不明原因患儿中振幅整合脑电图(aEEG)和视频脑电图(vEEG)的异常率分别为58.3%、60.0%,62例病因明确患儿中aEEG和vEEG异常率分别为52.3%、50.0%,该差异无统计学意义($P>0.05$);不明原因组患儿不同发作类型aEEG结果差异无统计学意义($P>0.05$),vEEG结果差异无统计学意义($P>0.05$);18例患儿同时完善了aEEG和vEEG,vEEG异常率(66.7%)高于aEEG(55.6%),2种方法联合监测时异常率为72.2%。

3) 头颅核磁(MRI)结果:42例不明原因患儿完善了头颅MRI,24例(57.1%)结果异常,2例考虑脑白质病变,2例考虑遗传代谢性疾病,20例存在不同部位异常信号。

4) 药物治疗:42例不明原因惊厥患儿使用了苯巴比妥治疗,其中32例(78.6%)单用苯巴比妥治疗有效,3例(7.1%)2联用药完全无效,1例(2.4%)3联用药完全无效,1例生酮饮食治疗有效。

5) 基因结果:42例不明原因惊厥患儿接受基因检测者15例(35.7%),检测阳性率46.7%。引起新生儿惊厥的基因中ALPL、MUT基因与遗传代谢性疾病相关,SCN2A、KCNT1、SCN8A基因与癫痫性脑病相关,KCNQ2基因与良性家族性新生儿惊厥相关,SCN9A基因与癫痫伴热性惊厥附加综合征相关。

6) 结局及预后影响因素:42例不明原因惊厥患儿分为预后良好组24例(57.1%),预后不良组18例(42.9%),其中死亡8例(19.0%),惊厥复发4例(9.5%),生长

发育落后 8 例（19.0%），癫痫 6 例（14.3%），两种或两种以上并发症 9 例（21.4%），惊厥复发合并生长发育落后 3 例，癫痫合并死亡 3 例，癫痫合并生长发育落后 3 例。通过对两组患儿预后相关影响因素进行单因素分析发现惊厥发作停止时间（ $\chi^2=18.069$ $P=0.000$ ）、vEEG（ $\chi^2=4.033$ $P=0.025$ ）、苯巴比妥疗效（ $\chi^2=4.123$ $P=0.026$ ）差异有统计学意义，进一步行 Logistic 回归分析发现异常 vEEG（ $P=0.024$ OR=7.857）、惊厥发作停止时间大于 28 天（ $P=0.001$ OR=7.466）是新生儿不明原因惊厥远期神经预后不良的独立危险因素。

结论：1）新生儿不明原因惊厥的临床特征同病因明确的新生儿惊厥相比，未发现明显不同之处，不能单纯依靠临床特征来明确诊断，临床中对新生儿不明原因惊厥应在生后 1 周内加强监测，通过及时完善 EEG、头颅 MRI、基因检测来提高病因诊断率，及时调整治疗，基因检测结果可以为遗传咨询提供依据。2）惊厥发作停止时间大于 28 天、异常视频脑电图是影响新生儿不明原因惊厥远期神经预后的独立危险因素，临床治疗过程中如出现上述 2 种情况，应引起临床医生重视，给予早期抗惊厥治疗及康复训练，并定期随访。

关键词：新生儿不明原因惊厥；临床特征；基因检测；预后

Abstract

Objective: Neonatal seizure is a manifestation of dysfunction of the central nervous system. Various etiologies can cause neonatal seizure. Early and timely etiological diagnosis can guide treatment and improve prognosis, but the etiology of 9% of neonatal seizure is still unknown. The purpose of this study is to summarize the clinical characteristics, reveal the etiology of unexplained neonatal seizure at the molecular level. Analyze the relationship between genotype and phenotype and to explore the relevant factors affecting the long-term neurological prognosis, so as to provide a reference basis for the diagnosis and treatment of unexplained neonatal seizure.

Methods: Using the method of retrospective study, SPSS20.0 was used for statistical analysis. The clinical characteristics of unexplained neonatal seizure and neonatal seizure with definite etiology, electroencephalogram, imaging examination and drug treatment effect of neonatal seizure with unknown etiology were analyzed. Classification and grade data were used for descriptive statistics by frequency and rate. Two or more groups of classified data were compared by chi-square test. The correlation factors between good prognosis and poor prognosis of the unexplained neonatal seizure were compared, chi-square test was used for classified data, $P < 0.05$ has statistical difference. The influential factors with statistical differences were further analyzed by binary Logistic multivariate regression analysis, determining the independent risk factors affecting the long-term neurological prognosis of unexplained neonatal seizure.

Results: 104 children were included in this study, including 42 cases (40.4%) of unexplained neonatal seizure and 62 cases (59.6%) of neonatal seizure with definite etiology.

1) Clinical characteristics of seizure: of the 42 newborns with unexplained seizure, 21 cases (50.0%) had their first seizure within 3 days after birth and 28 cases (69%) occurred within 1 week after birth. The most common seizure type is subtle seizure (40.1%), followed by tonic seizure (31.0%), clonic seizure (16.7%). 22 cases (52.4%) had more than 3 seizures per day. 22 cases (52.4%) stopped seizure within 8-28 days. Compared with neonatal seizure with definite etiology, the difference of seizure onset time, seizure type, seizure frequency and seizure stop time has no statistical significance ($P > 0.05$).

2) Electroencephalogram results: The abnormal rates of aEEG and vEEG were 58.3% and 60.0% respectively in 42 cases of unexplained seizure, and 52.3% and 50.0% respectively in 62 cases of neonatal convulsion with definite etiology and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The difference of aEEG results among different seizure types of the unexplained has no statistical significance ($P > 0.05$). The difference of EEG results was also not statistically significant ($P > 0.05$). The aEEG and vEEG examinations were completed in 18 children. The abnormal rate of vEEG (66.7%) was higher than that of aEEG (55.6%), and

the abnormal rate of combined diagnosis was 72.2%.

3) Head MRI results: 42 children with unexplained seizure underwent complete head MRI. 24 cases (57.1%) showed abnormal results. Two cases was considered leukoencephalopathy. 2 cases was considered hereditary metabolic diseases.

4) Drug treatment: 42 cases were treated with phenobarbital, of which 32 cases were treated with phenobarbital alone, the effective rate was 78.6%, 3 cases (7.1%) were completely ineffective with 2 combination drugs, 1 case (2.4%) was completely ineffective with 3 combination drugs, and 1 case was treated with ketogenic diet.

5) Genetic results: Among 42 cases with unexplained seizure, 15 cases (35.7%) received gene testing, with a positive rate of 46.7%. *ALPL* and *MUT* genes are related to genetic metabolic diseases which lead to neonatal seizure. *SCN2A*, *KCNT1*, *SCN8A* are associated with epileptic encephalopathy. *KCNQ2* is associated with Benign Familial Neonatal Seizure. *SCN9A* is associated with Genetic epilepsy with febrile seizures plus

6) Outcome and prognostic factors: 42 cases with unexplained neonatal seizure were divided into 24 cases (57.1%) with good prognosis and 18 cases (42.9%) with poor prognosis, of which 8 cases (19.0%) died, 4 cases (9.5%) relapsed from seizure, 8 cases (19.0%) suffered from growth retardation, 6 cases (14.3%) suffered from epilepsy, 9 cases (21.4%) suffered from two or more complications, 3 cases suffered from relapse combined with growth retardation, 3 cases suffered from epilepsy combined with death, and 3 cases suffered from epilepsy combined with growth retardation. Through single factor analysis of the prognostic factors of the two groups of children, it was found that the seizure stop time ($\chi^2=18.069$ $P=0.000$), VEEG ($\chi^2=4.033$ $P=0.025$) and phenobarbital curative effect ($\chi^2=4.123$ $P=0.026$) were statistically significant. Further Logistic regression analysis showed that abnormal vEEG ($P=0.024$ $OR=7.857$) and seizure stop time greater than 28 days ($P=0.001$, $OR=7.466$) were independent risk factors for poor long-term neurological prognosis of unexplained neonatal seizure.

Conclusion: 1) Compared with neonatal seizure with definite cause, the clinical characteristics of unexplained neonatal seizure have no obvious difference. The diagnosis cannot be determined solely by clinical features. In clinical practice, the monitoring of unexplained neonatal seizure should be strengthened within one week after birth. EEG, head MRI and gene test should be improved in time to improve the etiological diagnosis rate, and treatment should be adjusted in time. The results of gene detection can provide basis for genetic counseling. 2) The seizure stop time more than 28 days and abnormal video electroencephalogram is an independent risk factor affecting the long-term neurological prognosis of neonatal unexplained seizure. If the above two situations occur in the clinical treatment process, clinicians should pay attention to them, give early anticonvulsant treatment

and rehabilitation training, and follow up regularly.

Key words: Unexplained neonatal seizure; Clinical features ;Genetic test ;Prognosis

目录

摘要.....	I
Abstract.....	III
目录.....	VI
英文缩略词表.....	VII
前言.....	1
研究内容与方法.....	3
1.1 研究对象.....	3
1.2 研究方法.....	3
1.3 统计学方法.....	4
结果.....	5
2.1 基本资料.....	5
2.2 临床发作特征的比较.....	5
2.2.1 惊厥首次发作时间的比较.....	5
2.2.2 惊厥发作类型的比较.....	6
2.2.3 惊厥发作频率的比较.....	6
2.2.4 惊厥发作停止时间的比较.....	6
2.3 脑电生理检查.....	7
2.4 影像学检查.....	10
2.5 药物治疗.....	10
2.6 基因检测.....	11
2.7 新生儿不明原因惊厥的结局及影响预后的因素.....	14
2.7.1 一般情况.....	14
2.7.2 不同预后新生儿惊厥的疾病特点.....	14
2.7.3 不同预后新生儿惊厥的辅助检查.....	15
2.7.4 预后不良独立危险因素分析.....	15
讨论.....	17
结论.....	25
参考文献.....	26
文献综述.....	30
致谢.....	39
作者简介.....	40
导师评阅表.....	41

英文缩略词表

(Abbreviation)

英文缩写	英文全称	中文名
NS	Neonatal seizure	新生儿惊厥
HIE	Hypoxic ischemic encephalopathy	缺氧缺血性脑病
BFNS	Benign familial neonatal seizure	良性家族性新生儿惊厥
vEEG	Video electroencephalogram	视频脑电图
aEEG	Amplitude-intergrated electroencephalogram	振幅整合脑电图
MRI	Magnetic resonance imaging	磁共振
SWC	Sleep wake cycle	睡眠觉醒周期
FS	Febrile seizures	热性惊厥
DS	Dravet syndrome	Dravet 综合征
GEFS	Genetic epilepsy with febrile seizures plus	癫痫伴热性惊厥附加综合征
EIEE	Early infantile epileptic encephalopathy	早期婴儿型癫痫性脑病
ENFL	Epilepsy, nocturnal frontal lobe	夜间额叶癫痫

前言

(Introduction)

新生儿惊厥 (neonatal seizure) 是指足月儿生后 28 天内或早产儿矫正胎龄 44 周内出现的一种刻板的、阵发性发作的、引起神经功能 (行为、运动和/或自主神经功能) 改变的表现, 可伴有或不伴有异常同步大脑皮质放电的表现^[1]。新生儿期惊厥主要发生在生后 1 周内, 且明显高于生命中的其他时期^[2, 3]。文献报道足月新生儿惊厥的发病率为 2-3%, 而早产儿的发病率是足月儿的 10 倍^[4, 5]。此外新生儿惊厥会导致不良结局^[6, 7], 存活患儿中约 50% 出现不良结局, 包括癫痫发作、脑性瘫痪、认知功能障碍、发育迟缓, 部分患儿甚至可以出现死亡^[6, 8-10]。

新生儿惊厥的病因多种多样, 缺氧缺血性脑病 (Hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)、新生儿脑卒中、颅内出血是最常见的病因^[11], 其他病因包括短暂性代谢紊乱 (低血糖、低钙血症、高钠/低钠血症、低镁血症、胆红素脑病、高氨血症、高甘氨酸血症)、颅内感染、新生儿戒断综合征、良性家族性新生儿惊厥 (Benign familial neonatal seizure, BFNS) 等。大部分新生儿惊厥可明确病因, 但是仍有一部分新生儿惊厥在疾病早期, 通过病史、常规辅助检查不能明确病因, 称之为新生儿不明原因惊厥。一些罕见的综合征、癫痫性脑病或临床表现不典型的 BFNS 在早期未明确病因前也可以被认为是不明原因惊厥。Hannah 等研究表明新生儿不明原因惊厥占新生儿惊厥的 9%, 癫痫性脑病或基因相关性癫痫占 6%, 发育异常引起的惊厥占 4%, 良性家族性新生儿惊厥占 3%^[11]。

既往研究表明不同病因引起的新生儿惊厥具有不同的临床特征, 例如生后 24 小时内出现惊厥最常见的病因为 HIE, 72 小时内发作多见于脑卒中、脑畸形、早产儿脑室内出血、代谢紊乱综合征等, 而 BFNS 发作多发生于生后 1 周内^[12-14]。除发作时间不同外, 不同病因引起的发作类型也不同, 例如代谢紊乱多表现为肌阵挛性发作^[15, 16], 脑卒中、颅内出血和局灶性皮质发育不良引起局灶性阵挛性发作^[17, 18], 癫痫综合征表现为强直型发作, 由此可见不同的临床特征对病因诊断有临床指导意义, 但关于不明原因惊厥的临床研究较少。

新生儿惊厥的诊断复杂, 需要根据病史、体格检查、实验室检查、神经电生理检查和监测以及影像学检查来综合诊断^[5]。视频脑电图 (Video electroencephalogram, vEEG) 是诊断的金标准^[19], 能够明确惊厥发作, 量化发作次数, 指导治疗并评估预后, 具有重要的应用价值^[19], 但其检查时间久, 对检查技术及结果判读的要求高, 临床不易推广。近年来振幅整合脑电图 (Amplitude-integrated electroencephalogram, aEEG) 被广泛应用于新生儿重症监护病房, 用途广泛, 可以区别轻微或非惊厥性抽搐^[20]。推荐用于新生儿惊厥的影像学检查方法包括头颅超声、头颅核磁 (Magnetic resonance imaging, MRI) 以及头颅 CT, 头颅超声为首选无创检查, 可床边筛查早期病变, 如颅内出血、脑积水等; 头颅核磁检查是评估患儿脑损伤的金标准, 可进一步明确惊厥病因^[1], 因 CT 对患儿的辐射大、诊断能力有限, 故很少推荐使用。最新的检查方法增加了血尿氨基酸代谢

筛查以及基因检测等^[21]。

不明原因惊厥作为新生儿惊厥中的一部分,近年来随着基因诊断技术的提高,所占比例逐渐降低。Shellhaas 等研究^[22]表明新生儿癫痫中 43%的患儿具有可识别的遗传病因,癫痫性脑病中 83%可通过基因检测明确病因,发育畸形导致的新生儿惊厥中 30.4%可通过基因检测明确病因,BFNS 基因检测阳性率为 66.7%。综上所述,基因检测可协助明确新生儿惊厥病因。

既往新生儿不明原因惊厥的治疗以对症治疗为主,根据发作情况及脑电图结果调整药物治疗,基因突变引起的惊厥因病因不明,早期不能及时使用有效的抗癫痫药物,惊厥控制欠佳,严重影响了远期预后。比如癫痫性脑病常伴有严重的发育迟缓和行为异常^[23,24],部分患儿对抗惊厥药物的疗效欠佳,除使用抗癫痫药物外,可能需要皮质类固醇、生酮饮食及手术治疗。目前,针对难治性惊厥,生酮饮食为有效的治疗方法^[25],该疾病治疗时间距离起病时间越长,智力及运动发育落后就越严重,因此需要早期明确病因,有针对性的及时治疗就显得格外重要。基因诊断除指导治疗外,还可以预测预后,如 *KCNQ2* 基因突变引起的新生儿良性家族性惊厥远期预后良好,而 *KCNT1* 基因突变引起的早期癫痫性脑病可存在严重的生长发育迟缓及智能落后。

基因测序作为分子诊断学的一部分发挥了重要的作用,但由于个体差异,基因型和表型的联系非常复杂,且导致遗传相关性新生儿惊厥的相关基因数量达数百个,仅从临床表型诊断新生儿惊厥非常困难。随着二代测序技术的不断发展,对新生儿不明原因惊厥进行短时、高通量的全基因组筛查已经成为有效的遗传研究方法,对病因诊断和指导治疗具有一定的帮助。

大多数新生儿惊厥可以明确病因,给予及时有效的早期治疗,但仍有部分新生儿惊厥病因不明,给诊断和治疗带来了困难,影响远期预后,最新的基因诊断技术可进一步明确新生儿不明原因惊厥病因,同时指导治疗以及评估预后。因此,本研究期望达到以下研究目的:1)分析新生儿不明原因惊厥与病因明确惊厥临床特征的不同之处,总结新生儿不明原因惊厥脑电图、影像学表现以及药物治疗的特点,指导新生儿不明原因惊厥的诊断和治疗;2)结合基因检测发现新生儿不明原因惊厥的致病基因,分析基因型与表型的关系;3)探讨新生儿不明原因惊厥远期神经预后的影响因素,为临床早期评估预后、早期干预、改善远期神经预后提供相关理论依据。

研究内容与方法

(Contents & Methods)

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准

(1) 住院期间根据临床表现或脑电图诊断新生儿惊厥，临床表现符合微小型发作、阵挛型发作、强直型发作、肌阵挛发作^[1, 21]；或脑电图表现符合突发的、重复的、进行性的和刻板的异常 EEG 表现，EEG 振幅变化至少 $2\mu\text{V}$ ，最短持续 10s^[26]。

(2) 起病年龄：足月儿生后 28 天内，早产儿矫正胎龄 44 周内。

(3) 住院期间配合治疗和检查。

1.1.2 排除标准 住院期间家长不配合治疗和检查，要求自动出院者。

1.1.3 纳入对象

2013 年 1 月至 2019 年 9 月在新疆维吾尔自治区人民医院新生儿科住院治疗、诊断新生儿惊厥的患儿共 104 例。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料

(1) 一般情况：性别、胎龄、出生体重、Apgar 评分，出生时羊水、脐带、胎盘情况，有无产前宫内窘迫，母亲产前高危因素，家族史。

(2) 惊厥发作特征：首次发作时间、发作类型、发作频率、发作停止时间、使用的抗惊厥药物及疗效。

(3) 辅助检查结果：头颅超声、头颅 MRI、基因检测、aEEG、vEEG。

(4) 病因分类：病因明确（HIE、颅内出血、颅内感染、低血糖、低钙血症、高钠/低钠血症、低镁血症、胆红素脑病、大脑发育畸形、脑卒中）和不明原因。

1.2.2 脑电图检查方法

(1) aEEG：使用美国 Nicolet 公司生产的脑功能监护仪，用导电膏将盘状电极固定在头皮，根据美国神经电生理协会的标准，使用国际 10-20 系统中的 9 个记录电极，研究对象入院后 24 小时内完成监测，监测时间 2-4 小时，至少包括一个完整的睡眠周期。结果判读标准参考新生儿振幅整合脑电图临床应用专家共识^[27]。

(2) vEEG：使用美国 Nicolet 公司生产的数字视频脑电图仪，用导电膏将盘状电极固定在头皮，根据美国神经电生理协会的标准，按照国际 10-20 系统安放 16 导记录电极，双侧耳电极为参考电极，监测时间 8 小时。异常 vEEG 的判断标准参考第五版实用新生儿学^[28]。

1.2.3 基因检测方法

(1) 标本采集：父母签署基因检测知情同意书，采集患儿及父母双方全血各 2 mL，采用 EDTA 抗凝后 2~8°C 冷藏保存，进行高通量检测。

(2) 标本处理: 采用全血试剂盒及其标准 DNA 抽提方法提取基因组 DNA, 用紫外分光光度仪测定样本的浓度及定量。参照捕获试剂盒说明书, 基因组 DNA 经超声打断、末端修复、接头连接、杂交捕获。高通量测序采用 Illumina HiSeq 平台进行全外显子测序。测序实验使用安捷伦 (Agilent) Agilent Clear Seq Inherited Disease 试剂盒、Illumina Cluster 和 SBS 试剂盒。目标区域平均测序深度 180~200X, 其中目标序列的 98% 深度达 20X 以上。

(3) 变异注释和筛选流程: 变异采用 VEP 软件 (Variant Effect Predictor, Ensembl 73) 进行注释。使用 ClinVar 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)、人类在线孟德尔遗传数据库 (OMIM, <http://omim.org>)、人类基因突变数据库 (HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>) 进行已知或疑似致病突变筛选。依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 发布的序列变异解读标准和指南^[29]对每个变异进行分类。序列变异使用人类基因组变异学

(Human Genome Variation Society, HGVS) 制订的变异位点命名规则命名。最终纳入报告的变异位点包括致病变异、可能致病变异和意义未明变异, 不包括良性变异和可能良性变异。

(4) 检测结果解读: 基于患儿的临床表型, 按照复旦大学附属儿科医院高通量测序数据分析流程^[30, 31], 选用人类表型标准术语 (Human Phenotype Ontology, HPO) 和 (或) OMIM 术语筛选候选致病基因。按照变异与临床表型相关性将候选致病基因变异分为与临床表型相关变异、与部分临床表型相关变异及与临床表型无关变异。对检测报告中的基因变异位点及父母相关基因位点进行 Sanger 测序明确变异来源。

1.2.4 随访和预后分组

随访: 使用中华人民共和国国家卫生健康委员会 2017 年发布的“0 岁~6 岁儿童发育行为评估量表”对患儿进行发育行为水平的评估^[32]。发育商参考范围: > 130 为优秀; 110~129 为良好; 80~109 为中等; 70~79 为临界偏低; < 70 为智力发育障碍。

预后分组: 根据随访结果, 将患儿分为预后良好组 (发育商大于 70 且无惊厥复发、无癫痫), 预后不良组 (发育商 < 70 或者死亡或者存在脑瘫、癫痫等)。

1.3 统计学方法

使用 SPSS20.0 进行统计分析, 对新生儿病因明确和不明原因惊厥的临床特征进行分析, 对新生儿病因不明惊厥的脑电图、影像学检查、药物治疗效果进行分析, 其中分类与等级资料采用频数、率进行描述性统计; 分类资料两组或多组比较采用 χ^2 检验。对新生儿不明原因惊厥预后良好和预后不良组的预后相关影响因素进行对比, 分类资料使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学差异; 对有统计学差异的影响因素进一步行二元 Logistic 多因素回归分析确定影响新生儿不明原因惊厥远期神经预后的独立危险因素。

结果

2.1 基本资料

本研究一共纳入 104 例患儿，其中不明原因惊厥 42 例（40.4%），病因明确惊厥 62 例（59.6%），平均胎龄为 38.7±2.5 周，平均出生体重 3462.86±473.37g。两组患儿性别、族别、胎龄、出生体重、分娩方式、宫内窘迫、产前高危因素、近亲结婚、惊厥家族史、羊水污染差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表 1）。

表 1 人口统计学信息 [例(%)]

一般情况		不明原因 (n=42)	病因明确 (n=62)	χ^2	P
男性例数	男性	28(66.7)	37(59.7)	0.266	0.539
族别	维吾尔族	15(35.7)	36(58.1)	5.692	0.189
	汉族	21(50.0)	21(33.9)		
	哈萨克族	3(7.1)	2(3.2)		
	回族	2(4.8)	2(3.2)		
	蒙古族	1(2.4)	1(1.6)		
	胎龄	<37 周	2(4.8)		
	37-42 周	39(92.9)	52(83.9)		
	>42 周	1(2.4)	1(1.6)		
出生体重分类	<2500g	1(2.4)	7 (11.3)	2.275	0.271
	2500-4000g	38(90.5)	50(79.0)		
	≥4000g	3(7.1)	5(8.1)		
	剖宫产	24(57.1)	27(43.5)		
宫内窘迫	是	3(7.1)	7(11.3)	0.133	0.525
产前高危因素	是	6(14.3)	16(25.8)	1.993	0.222
近亲结婚	是	3(7.1)	1(1.6)	0.845	0.300
惊厥家族史	有	6(14.3)	2(3.2)	2.896	0.059
羊水污染	是	16(38.1)	31(50.0)	1.433	0.315

注：产前高危因素：母亲有妊娠期合并症，包括子痫前期、妊娠期高血压、胎膜早破、妊娠期糖尿病等

2.2 临床发作特征的比较

2.2.1 惊厥首次发作时间的比较

两组患儿惊厥首次发作时间主要集中在生后 3 天内，所占比例分别为 50.0%、62.9%，两组患儿惊厥首次发作时间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表 2）。

表 2 惊厥首次发作时间的比较 [例(%)]

发作时间	不明原因 (n=42)	病因明确 (n=62)	χ^2	<i>P</i>
<3d	21(50.0)	39(62.9)	1.708	0.227
4-7d	8(19.0)	11(17.7)	0.029	1.000
8-28d	13(31.0)	12(19.4)	1.844	0.242

2.2.2 惊厥发作类型的比较

两组患儿最常见的发作类型为微小型发作，所占比例分别为 40.1%,45.2%，不明原因惊厥中强直型发作（31.0%）较阵挛型发作（16.7%）多见，而病因明确惊厥中阵挛型发作（21.0%）较强直型发作（14.5%）多见。两组患儿惊厥发作类型差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表 3）。

表 3 发作类型的比较 [例(%)]

发作类型	不明原因(n=42)	病因明确(n=62)	χ^2	<i>P</i>
肌阵挛	1(2.4)	1(1.6)	0.078	1.000
强直型	13(31.0)	9(14.5)	4.055	0.053
微小型	17(40.1)	28(45.2)	0.224	0.690
阵挛型	7(16.7)	13(21.0)	0.298	0.623
2 种或 2 种以上	4(9.5)	11(17.7)	1.370	0.272

2.2.3 惊厥发作频率的比较

不明原因组 22 例（52.4%）每日发作次数大于 3 次，病因明确组 26 例（41.9%）每日发作次数大于 3 次。两组患儿惊厥发作频率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表 4）。

表 4 发作频率的比较 [例(%)]

发作频率	不明原因 (n=42)	病因明确(n=62)	χ^2	<i>P</i>
1-3 次/天	20(47.6)	36(58.1)	1.099	0.322
>3 次/天	22(52.4)	26(41.9)		

2.2.4 惊厥发作停止时间的比较

不明原因组 7 天内惊厥发作停止的占 38.1%，8-28 天内发作停止的占 52.4%，大于 28 天发作停止的占 9.5%。两组患儿惊厥发作停止时间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表 5）。

表 5 惊厥发作停止时间的比较 [例(%)]

发作停止时间	不明原因(n=42)	病因明确(n=62)	χ^2	<i>P</i>
<7d	16(38.1)	28(45.2)	0.264	0.564
8-28d	22(52.4)	28(45.2)	0.274	0.550
>28d	4(9.5)	6(9.7)	0.000	1.000

2.3 脑电生理检查

104 例患儿中完善 aEEG 和 vEEG 的检查结果统计见表 6.1，其中不明原因组 aEEG 和 vEEG 的异常率分别为 58.3%、60.0%，病因明确组 aEEG 和 vEEG 的异常率分别为 52.3%、50.0%，两组患儿 aEEG 结果差异无统计学意义 ($P>0.05$)，两组患儿 vEEG 结果差异无统计学意义 ($P>0.05$ ，见表 6.1)。

表 6.1 两组患儿脑电图结果 [例(%)]

分类		不明原因	病因明确	χ^2	<i>P</i>
aEEG	正常	10 (41.7)	10 (47.6)	0.161	0.769
	异常	14 (58.3)	11 (52.3)		
	合计	24	21		
vEEG	正常	12 (40.0)	4 (50.0)	0.259	0.698
	异常	18 (60.0)	4 (50.0)		
	合计	30	8		

不明原因惊厥患儿 aEEG 异常 14 例，其中背景活动异常 8 例，惊厥发作 3 例，睡眠觉醒周期异常 3 例。强直型发作中背景活动异常者最多见 (50.0%)，微小型发作中 aEEG 正常者最多 (55.5%)。不同发作类型 aEEG 差异无统计学意义 ($P>0.05$ ，见表 6.2)。典型的异常 aEEG 图形见图 1-图 4。

表 6.2 不明原因惊厥不同发作类型的 aEEG 特点 [例(%)]

发作类型	正常	背景活动异常	SWC 异常	惊厥发作	χ^2	<i>P</i>
肌阵挛 (n=1)	0	1	0	0	7.873	0.668
强直型(n=8)	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	0		
微小型(n=9)	5 (55.5)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)		
阵挛型(n=6)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)		

注：SWC(Sleep wake cycle):睡眠觉醒周期

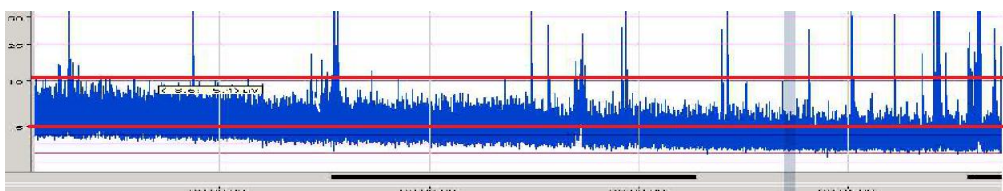


图 1

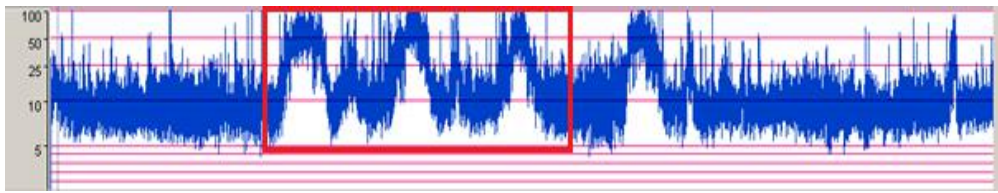


图 2

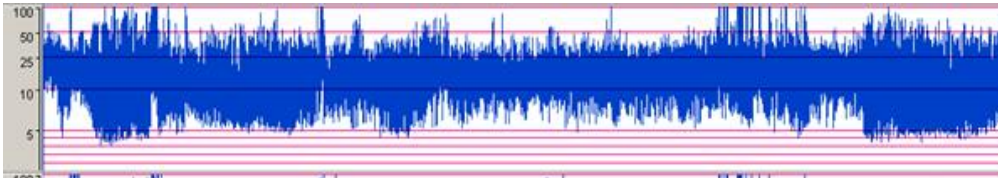


图 3

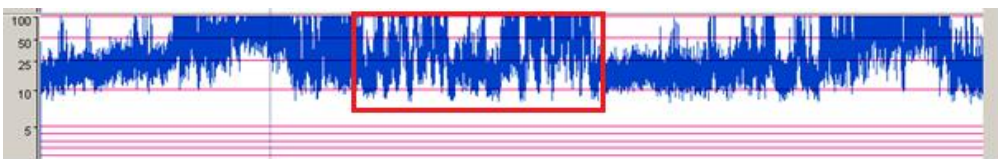


图 4

注：图 1：背景活动连续，上边界振幅小于 10 μ V，下边界振幅小于 5 μ V，提示脑电电压低；图 2：背景活动不连续，下边界振幅波动于 0-2 μ V，爆发时振幅超过 25 μ V，考虑爆发抑制；图 3：背景活动无典型的正弦样变化，提示睡眠周期不成熟；图 4：下边界和上边界振幅突然升高，随后出现短暂的电压抑制期，考虑异常放电；

不明原因惊厥患儿中 vEEG 异常者 18 例，其中 5 例背景活动异常，12 例阵发性异常，1 例复合异常。强直型发作、微小型发作、阵挛型发作中最常见的异常为阵发性异常，所占比例分别为 50.0%、41.7%、28.6%。不同发作类型 vEEG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$ ，见表 6.3)。

表 6.3 不明原因惊厥不同发作类型的 vEEG 特点 [例(%)]

发作类型	正常	背景活动异常	阵发性异常	复合异常	χ^2	P
肌阵挛 (n=1)	0	1	0	0	8.535	0.663
强直型 (n=10)	3 (33.3)	1 (10.0)	5 (50.0)	1 (10.0)		
微小型 (n=12)	5 (41.7)	2 (16.7)	5 (41.7)	0		
阵挛型 (n=7)	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)	0		

42 例不明原因惊厥中 18 例患儿先后完善了 aEEG 以及 vEEG，vEEG 结果异常 12 例 (66.7%)，aEEG 结果异常 10 例 (55.6%)，vEEG 异常率更高。两种 EEG 结果的对比见表 6.4，其中两种检查结果相符合者 12 例 (66.7%)，包括结果均正常 5 例，均可见异常放电者 7 例，3 例只存在 vEEG 异常，1 例只存在 aEEG 异常，1 例结果不一致，2 种检查结果联合诊断时异常率为 72.2%，较单一检查异常率高。

表 6.4 不明原因惊厥振幅整合脑电图和视频脑电图结果对比

编号	病因	发作类型	aEEG	vEEG	预后
04	不明	微小型	无睡眠周期，可见惊厥发作	低-中幅尖波、尖-慢波	正常
06	不明	局灶阵挛、微小型	双侧额部及前颞脑电波不对称	双侧额部及前颞部脑电波不对称	正常
08	不明	全身强直	原始脑电电压低，不连续图形	无睡眠周期，脑电电压低	正常
09	不明	全身强直	原始脑电电压低，无睡眠周期	尖波、尖-慢波明显增多	正常
21	不明	全身强直	正常	正常	正常
22	不明	全身强直	正常	少量中-高幅尖波及尖慢波	正常
23	不明	微小型	正常	中-高幅尖波、尖慢波	正常
24	<i>SCN8A</i>	局灶强直、局灶阵挛	原始脑电电压低	慢波以左侧半球为明显	癫痫，死亡
25	<i>KCNT1</i>	局灶阵挛	无睡眠周期，惊厥发作；	左中颞少量中等波幅尖波，	癫痫，生长发育落后
33	不明	微小型	正常	正常	正常
34	不明	局灶阵挛、微小型	阵发性痫样放电	正常	癫痫，死亡
35	不明	微小型	正常	正常	正常
36	不明	局灶性肌阵挛	爆发抑制	尖波、尖-慢波散发	正常
37	不明	微小型	原始脑电电压低	异常脑电图，全导电压低平	惊厥复发
38	<i>SCN2A</i>	局灶阵挛、微小型	正常	正常	癫痫，生长发育落后
40	<i>SCN9A</i>	微小型	正常	正常	死亡
41	<i>ALPL</i>	微小型	爆发抑制	发作间期尖波、尖慢波散发	死亡
42	不明	局灶强直	正常	正常	正常

注：以下所有患儿的编号根据入院时间统一编号

2.4 影像学检查

42 例不明原因惊厥中接受头颅超声检查者 27 例，II 度出血患儿中 2 例伴有双侧脑室增宽，1 例伴有左侧室管膜囊性灶脑水肿。

完善头颅 MRI 者 42 例，24 例（57.1%）结果异常，2 例考虑脑白质病变（基因结果均阴性，2 例患儿均死亡），2 例考虑为遗传代谢性疾病（其中 1 例基因结果阴性，有惊厥复发、生长发育落后；1 例生长发育正常），异常 MRI 表现见图 3-图 5。

其余 20 例存在不同部位的信号异常，MRI 信号异常部位统计如下：顶叶 2 例，额叶 10 例，侧脑室 4 例，基底节 4 例，蛛网膜下腔 1 例，颞叶 2 例，半卵圆中心 1 例，脑白质异常 4 例，胼胝体 1 例，丘脑 3 例，枕叶 1 例，小脑膜 1 例，其中遗传代谢性疾病病变部位位于丘脑和基底节，该研究中其余部位的异常信号不能解释惊厥的病因，最容易出现信号异常的部位为额叶。

表 7 不明原因惊厥核磁检查结果统计 [例(%)]

分类	正常	脑白质病变	遗传代谢病	其他异常信号	合计
例数 (n)	18	2	2	20	42
百分比 (%)	42.8	4.8	4.8	47.6	100%

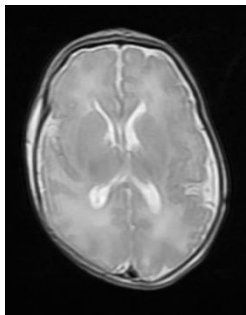


图 3a

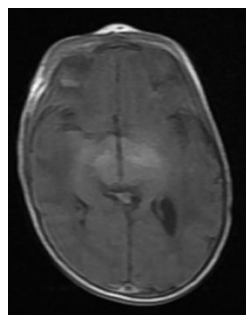


图 3b

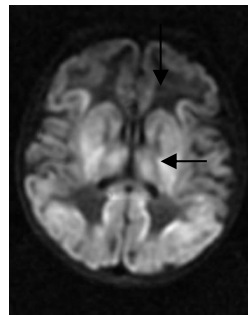


图 4

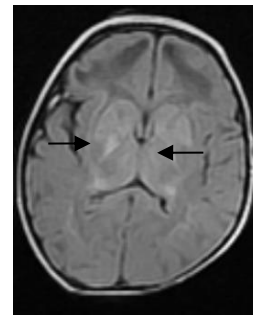


图 5

注：图 3a-3b（同一患者）：双侧大脑半球白质信号异常，在 TIWI 序列信号略低，在 T2WI 信号略增高，双侧基底节区及中脑见对称性斑片状短 T1 信号影。双侧侧脑室不对称，左侧略扩大，考虑脑白质病变；图 4：双侧额叶及侧脑室旁白质形态及信号异常，双侧大脑半球部分皮层区 DWI 信号增高，考虑脑白质病变并缺氧缺血性可能；图 5：双侧基底节及丘脑肿胀，TIWI 苍白球对称性高信号，胼胝体信号饱满，T2 高信号，考虑遗传代谢病可能。

2.5 药物治疗

42 例不明原因惊厥患儿全部使用了苯巴比妥抗惊厥治疗，单用苯巴比妥治疗有效者（包括完全有效和部分有效）33 例，苯巴比妥有效率 78.6%，完全无效者 9 例（21.4%）。2 联用药完全无效者 3 例（7.1%），3 联用药完全无效者 1 例（2.4%）。42 例患儿的用药情况见表 8.1。苯巴比妥治疗完全无效患儿的用药情况和预后见表 8.2。

表 8.1 不明原因惊厥的用药情况 [n,例]

用药情况	完全有效	部分有效	完全无效	合计
苯巴比妥	31 (73.8)	2 (4.8)	9 (21.4)	42
2 联用药	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (4.8)	6
3 联用药	0	2 (4.8)	1 (2.4)	3
生酮饮食	1 (2.4)	0	0	1
氨己烯酸	1 (2.4)	0	0	1

注：3 联用药：苯巴比妥+左乙拉西坦+托吡酯；苯巴比妥+左乙拉西坦+奥卡西平；苯巴比妥+咪达唑仑+左乙拉西坦

2 联用药：苯巴比妥+咪达唑仑；苯巴比妥+左乙拉西坦；苯巴比妥+托吡酯

完全有效：发作停止；部分有效：发作次数减少或发作时间缩短；完全无效：发作次数、发作时间无变化

表 8.2 不明原因惊厥苯巴比妥完全无效患儿的用药情况及预后

编号	病因	其他药物疗效	预后
01	不明原因*	苯巴比妥+托吡酯（无效） 苯巴比妥+左乙拉西坦（部分有效）	癫痫， 死亡
17	不明原因*	苯巴比妥+咪达唑仑（无效）； 苯巴比妥+左乙拉西坦（完全有效）	正常
24	SCN8A	苯巴比妥+左乙拉西坦+托吡酯（部分有效）	癫痫，死亡
25	KCNT1	苯巴比妥+左乙拉西坦（部分有效）； 生酮饮食（有效）	癫痫， 生长发育落后
30	不明原因*	苯巴比妥+咪达唑仑有效（完全有效）	正常
34	不明原因	苯巴比妥+左乙拉西坦（无效）	癫痫，死亡
38	SCN2A	左乙拉西坦+苯巴比妥+奥卡西平（部分有效）	癫痫，生长发育落后
39	MUT	苯巴比妥+咪达唑仑（完全有效），苯巴比妥+左 乙拉西坦（部分有效）；氨己烯酸（完全有效）	癫痫 生长发育落后
41	ALPL	苯巴比妥+咪达唑仑+左乙拉西坦（完全无效）	死亡

注：*未完善基因检测

2.6 基因检测

2017 年开始行基因检测，2017 年至 2019 年不明原因惊厥患儿中接受基因检测的占比分别为：46.1%、57.1%、62.5%，比例逐年升高。42 例患儿中接受基因检测者 15 例，结果阳性者 7 例（见表 9.1），阳性率（46.7%）。2017 年以前新生儿不明原因惊厥共 14 例，其中 1 例临床诊断为癫痫，具体病因不明。

表 9.1 不明原因惊厥阳性基因突变检测结果

编号	基因	位置	基因突变信息	HGMD 类型	合子类型	遗传模式	来源
24	<i>SCN8A</i>	Chr12	3:c.2627G>A (p.Gly876Asp)	·	Het	AD	De novo
25	<i>KCNT1</i>	Chr9	Exon24:c.2800G>A (p.A934T)	DM	Het	AD	De novo
32	<i>KCNQ2</i>	Chr20	Exon13:c.1420G>T (p.E474X)	DM	Het	AD	De novo
38	<i>SCN2A</i>	Chr2	Exon26:c.461>T (p.M1538I)	DM	Het	AD	De novo
39	<i>MUT</i>	Chr2	Exon2:c.91C>T (p.R31X) Exon6:c.1280G>A (p.G427D)	DM	Het	AR	Maternal Paternal
40	<i>SCN9A</i>	Chr2	Exon14:c.2285A>G (p.K762R)	·	Het	AD	Maternal
41	<i>ALPL</i>	Chr1	Exon5:c.406C>T (p.R136C) Exon6:c.617A>G (p.Y206C)	DM	Het	AR	Paternal Maternal

注: [Het] 杂合子 [AR] 常染色体隐性遗传 [AD] 常染色体显性遗传 [DM] 致病变异

Maternal 来源于母亲 Paternal 来源于父亲

7 例基因检测阳性的患儿中, 男性 5 例, 女性 3 例, 其中 *SCN2A*、*SCN8A*、*KCNT1* 基因突变与癫痫性脑病相关, *SCN2A* 和 *SCN8A* 基因突变导致的惊厥起病年龄 < 3 天, *KCNT1* 基因导致的惊厥起病年龄在生后 20 天, 发作频率均 > 3 次/天, 3 例患儿发作类型不同, EEG 可见尖波、尖慢波, 头颅 MRI 未见明显异常, 均使用 2 种或以上抗惊厥药物治疗, 存在预后不良。

MUT、*ALPL* 基因突变与遗传代谢性疾病相关, 惊厥发病时间小于生后 7 天, *MUT* 基因突变的患儿疾病早期存在反应差、嗜睡, 串联质谱结果提示甲基丙二酸血症, 而 *ALPL* 基因突变的患儿串联质谱结果正常。 *KCNQ2* 基因突变与 BFNS 相关, 该患儿无惊厥家族史。 *SCN9A* 与癫痫伴热性惊厥附加综合征相关, 该患儿有热性惊厥家族史。具体的基因型与表型的关系见表 9.2。

表 9.2 基因检测结果阳性患儿的基因型与表型的联系

项目/序列	24	25	32	38	39	40	41
基因型	<i>SCN8A</i>	<i>KCNT1</i>	<i>KCNQ2</i>	<i>SCN2A</i>	<i>MUT</i>	<i>SCN9A</i>	<i>ALPL</i>
性别	男	男	男	女	男	女	男
首发病年龄	≤1d	8-28d	2d	1-3d	4-7d	8-28d	≤1d
发作类型	微小型	微小型 局灶性发作	多灶性强直	局灶阵挛	全身强直	全身强直	全身强直
其他临床表现	反应差、嗜睡	/	/	/	代谢性酸中毒、 反应差	反应差、肌张力低下、 血浆乳酸升高	/
发作频次	>3 次/日	1-3 次/日	1-3 次/日	>3 次/日	1 次/日	1-3 次	>3 次/日
串联质谱	阴性	阴性	阴性	阴性	甲基丙二酸血症	阴性	阴性
aEEG	无睡眠周期 高波幅波群	正常	/	无睡眠周期 惊厥发作；	下边界低于 5 μ v,	电压低，不连续图形 下边界低于 5 μ v	下边界低于 5 μ V 未见睡眠周期
vEEG	尖波、尖-慢波 低电压	正常	正常	左中颞少量中 等波幅尖波	/	无睡眠周期 脑电电压低	尖波、尖-慢波 明显增多
核磁	未见异常	双侧颞极 蛛网膜下腔略宽	未见异常	未见异常	左侧额叶顶部皮层下 及右侧枕角旁 灶状出血	右侧枕角旁灶 状出血	未见异常
治疗	苯巴比妥 左乙拉西坦 托吡酯	苯巴比妥, 左乙拉西坦 生酮饮食	苯巴比妥	左乙拉西坦 苯巴比妥	苯巴比妥 咪达唑仑, 左乙拉西坦 氨己烯酸	苯巴比妥	苯巴比妥 咪达唑仑 左乙拉西坦
预后	癫痫 死亡	生长发育落后 癫痫	惊厥复发	生长发育落后 癫痫	生长发育落后 癫痫	死亡	死亡
家族史	是	无	无	无	无	无	无

2.7 新生儿不明原因惊厥的结局及影响预后的因素

2.7.1 一般情况

42例不明原因惊厥患儿中预后良好24例(57.1%)，预后不良18例(42.9%)，其中死亡8例(19.0%)，惊厥复发4例(49.5%)，生长发育落后8例(19.0%)，癫痫6例(14.3%)，9例(21.4%)有两种或两种以上并发症，惊厥复发合并生长发育落后3例，癫痫合并死亡3例，癫痫合并生长发育落后3例。两组患儿的性别、胎龄、体重、出生有无窒息、分娩方式、家族惊厥病史、近亲结婚、产次、妊娠合并症、羊水污染的差异均无统计学意义($P>0.05$ ，见表10)。

表10 不同预后新生儿惊厥的一般情况 [例(%)]

分类		预后良好 n=24	预后不良 n=18	χ^2	P
性别	男	15	13	0.438	0.742
胎龄	<37周	1	1	0.043	1.000
	≥37周	23	17		
体重	小于2500g	1	0	0.960	1.000
	≥2500, ≤4000	21	17		
	>4000	2	1		
有无窒息	无窒息	21	15	1.380	0.793
	轻度窒息	2	3		
	重度窒息	1	0		
分娩方式	剖宫产	16	8	2.074	0.211
	顺产	8	10		
惊厥家族史	有	1	4	1.707	0.191
近亲结婚	是	3	0	0.905	0.247
初产	是	9	7	0.000	1.000
妊娠合并症	是	3	3	0.000	1.000
羊水污染	是	11	5	0.759	0.384

2.7.2 不同预后新生儿惊厥的疾病特点

预后良好和预后不良组患儿首次惊厥发作时间、发作类型、发作频率差异无统计学意义($P>0.05$ ，见表12)，而惊厥发作停止时间($\chi^2=18.069 P=0.000$)、苯巴比妥疗效($\chi^2=4.123 P=0.026$)对不明原因惊厥预后评估有统计学意义(见表11)。

表 11 新生儿不明原因惊厥不同预后的疾病特点 [例(%)]

	分类	预后良好	预后不良	χ^2	<i>P</i>
首次发作时间	<3d	9	12	4.863	0.110
	4-7d	7	1		
	8-28d	8	5		
发作类型	肌阵挛	1	0	4.001	0.483
	强直型	6	6		
	微小型	12	5		
	阵挛型	3	5		
	2种或以上	2	2		
发作频率	1-3次/天	12	8	0.002	0.964
	>3次/天	12	10		
发作停止时间	0-7d	15	1	18.069	0.000*
	8-28d	7	6		
	>28天	2	11		
苯巴比妥疗效	无效	2	7	4.033	0.025*
	有效	22	11		

注：*表示差异有统计学意义

2.7.3 不同预后新生儿惊厥的辅助检查

两组患儿辅助检查结果的卡方比较结果见表 12，其中 aEEG、头颅超声、头颅核磁检查结果对预后评估无统计学意义 ($P>0.05$ ，见表 12)，vEEG 结果对预后评估有统计学意义 ($\chi^2=4.123 P=0.026$)。

表 12 新生儿不明原因惊厥不同预后的辅助检查

	分类	预后良好	预后不良	χ^2	<i>P</i>
aEEG (n=24)	正常	9 (37.5)	3 (12.5)	1.543	0.214
	异常	5 (20.8)	7 (29.2)		
vEEG(n=30)	正常	10 (33.3)	2 (6.7)	4.123	0.026*
	异常	7 (23.3)	11 (36.7)		
超声 (n=27)	正常	16 (59.3)	8 (29.6)	0.000	1.000
	异常	2 (7.4)	1 (3.7)		
头颅核磁 (n=42)	正常	11 (26.2)	7 (16.7)	0.203	0.757
	异常	13 (31.0)	11 (26.1)		

注：*表示差异有统计学意义

2.7.4 预后不良独立危险因素分析

如上所述，惊厥发作停止时间、苯巴比妥疗效、vEEG 结果对不明原因惊厥预后影

响的差异有统计学意义，使用进入法进行 Logistic 回归分析显示惊厥发作停止时间大于 28 天 ($P=0.001$ OR=7.466)、异常 vEEG ($P=0.024$ OR=7.857) 是影响不明原因新生儿惊厥预后的独立危险因素 (见表 13)。

表 13 新生儿不明原因惊厥预后影响因素 Logistic 回归分析结果

编号	B	SE	Wald	df	P	OR	95%置信区间	
							下限	上限
惊厥发作停止时间	2.010	0.620	10.513	1	0.001*	7.466	2.215	25.170
苯巴比妥	1.190	1.247	0.901	1	0.340	3.288	0.285	37.914
vEEG	2.061	0.913	5.097	1	0.024*	7.857	1.312	47.044

注：*表示有统计学意义

讨论

(Discussion)

新生儿不明原因惊厥作为新生儿惊厥的一部分，长期以来受检测手段、临床表现不典型、个体差异等原因的限制，临床对此部分患儿的诊疗以经验为主。本研究基于近几年逐渐成熟的二代测序技术，回顾性分析既往考虑不明原因惊厥患儿的临床表现、脑电生理、头颅 MRI、基因型、药物治疗的共性及差异性特征，期望本次研究能够为新生儿不明原因惊厥的诊断及治疗提供参考依据。

3.1 临床特征

本次研究对 104 例患儿进行了临床分析，其中不明原因者 42 例，病因明确者 62 例。除外病因明确的各项危险因素后，两组患儿的基线特征无明显差异。新生儿惊厥的发生时间主要集中在生后第 1 周，本研究不明原因惊厥患儿中 69% 的惊厥首次发作发生于生后 1 周内，本研究结果与其他文献报道的发作高峰一致^[2, 3]。既往研究表明不同病因新生儿惊厥发作时间不同，例如生后 24 小时内出现惊厥最多见的病因为 HIE，72 小时内发作多见于脑卒中、脑畸形、早产儿脑室内出血、代谢紊乱综合征等，而 BFNS 多见于生后 1 周内^[12-14]。本研究中不明原因惊厥首次发作时间同病因明确患儿相比无明显差异，不能除外样本量少的的影响，有必要扩大样本量进一步研究其不同之处，然而生后 1 周内仍然是不明原因惊厥发病高峰期，因此在生后第 1 周内应加强对高危新生儿的脑电监护。

新生儿惊厥临床发作类型包括微小型、阵挛型、强直型和肌阵挛型发作，其中微小型发作为最常见的发作形式^[21]，临床发作类型可以为病因诊断提供依据^[15, 16, 18, 33]，比如代谢紊乱多引起肌阵挛型发作，脑卒中、皮质发育不良引起阵挛型发作。而本研究中不明原因新生儿惊厥最常见的发作形式为微小型，其次是强直型发作，而肌阵挛发作较少见，部分患儿表现为 2 种或 2 种以上发作类型，大多是微小型发作合并其他发作类型，与病因明确惊厥患儿的发作类型相似。除了微小型发作外，病因明确惊厥中最常见的是阵挛型发作，而病因不明惊厥中强直型发作的概率更高，该差异无统计学意义。无论何种病因，最常见的发作形式仍然为微小型发作，需要警惕新生儿大脑发育不成熟，微小型发作局限而隐匿，难以与正常活动鉴别，需要 EEG 协助鉴别诊断。

新生儿惊厥的发作频率和发作停止时间与病因、治疗、疾病本身的特点相关，例如急性胆红素脑病导致的惊厥在生后 1-2 周会随着急性期症状的消失而停止，化脓性脑膜炎引起的惊厥在脑水肿控制后 1-2 天发作可停止，低钙、低钠、低镁等急性代谢紊乱导致的惊厥在病因纠正后发作停止，而 BFNS 常在 1 周内反复有发作，过了新生儿期症状消失，预后良好^[34]。本研究中不明原因新生儿惊厥发作频率中每天发作 3 次以上的患儿更多见，而病因明确患儿中每日发作 1-3 次者所占比例较高，考虑与病因相关，病因明确患儿病因大多为一些急性脑损伤，对症治疗疗效好，所以惊厥发作频率更低。本研究中两组患儿发作时间和发作频率的差异无统计学意义，考虑与病例数太少或与病因相关，

可考虑扩大样本量进一步研究。

3.2 脑电图检查

脑电图是发现和诊断新生儿惊厥的最佳手段，vEEG 是检测和量化新生儿惊厥发作的金标准^[19]，但需要安放的电极多、操作复杂、需要专业人员进行解读，因此在一些较大的新生儿监护中心才使用。aEEG 的出现解决了这一问题，其操作简单、可床边实时、连续监测脑电活动，结果相对于 vEEG 更容易判读，近年来 aEEG 越来越多的用于新生儿监护室。

Shellhaas 的研究表明 aEEG 可以检测到高达 90% 的新生儿惊厥，可床边实时诊断新生儿惊厥^[35]。本研究中无论是 aEEG 还是 vEEG，不明原因惊厥患儿 EEG 异常率均高于病因明确患儿，vEEG 诊断惊厥的阳性率更高。通过 aEEG 确诊的新生儿惊厥占 12.5%，明显低于其他人的研究，考虑与以下原因相关：首先本研究中大部分患儿通过临床诊断，aEEG 监测在惊厥发作之后，且新生儿惊厥存在临床脑电分离现象；其次 36 例（85.7%）患儿为外院转入病人，在完善 aEEG 前有使用抗惊厥药物治疗病史；最后本研究中所有患儿 aEEG 检测时间均为 2-4 小时，当患儿单次惊厥发作时间太短（小于 1 分钟）、监测时间过短以及监测时正好处于发作间期均会影响惊厥诊断。本研究中 aEEG 除了诊断惊厥发作外，还发现了睡眠觉醒周期以及脑电背景活动的异常，这些均可以对患儿的脑功能进行评价，因此建议对于存在惊厥高危因素的患儿以及临床诊断惊厥的患儿应尽快给予 EEG 检测，检测时间不少于 2-4 小时，对需要持续监测病情变化的患儿可监测更长时间，同时结果异常者需注意复查，存在脑损伤的患儿需每 24 小时复查一次，持续至 72 小时或直至 aEEG 正常，惊厥患儿需监测至惊厥控制^[27]。

vEEG 是诊断新生儿惊厥的金标准，EEG 阵发性放电与惊厥有很大的关系，本研究中 40.0% 的患儿 vEEG 阵发性异常，主要表现为阵发性放电，包括尖波、尖-慢波、棘波等，部分患儿同时存在脑电背景活动异常。EEG 评价新生儿惊厥发作预后的 3 个主要指标是背景活动、阵发性活动和电持续状态，其中背景活动是最好的指标，本研究中 vEEG 结果异常的患儿更容易出现预后不良。有研究显示 EEG 检测到阵发性异常的患儿更有可能存在结局不良^[8, 36]。因此 EEG 对于预后评估有较好的参考价值，可根据 EEG 变化评估治疗效果。联合使用 aEEG 和 vEEG 可提高诊断率，因此建议有条件的医院可以选择完善 aEEG 的同时完善 vEEG，可更好的发现患儿存在的问题。

Hallberg 等研究表明绝大部分微小型发作不伴有皮质异常放电，但当脑电图结果异常时常表现为背景波异常，如波幅低平和爆发抑制^[37]。而局灶性和多灶性肌阵挛型发作 EEG 常表现为高尖波，全身型肌阵挛可表现为爆发抑制，强直型发作表现为爆发抑制或广泛的电压抑制^[1]。本次研究对新生儿不明原因惊厥不同发作类型的 EEG 结果进行了统计分析，其中微小型发作 EEG 表现为爆发抑制和惊厥发作，强直型发作表现为脑电电压低，与上述研究结果一致。本研究中只有 1 例肌阵挛发作，表现为脑电背景活动异常，与上述研究不符，结果不具有代表性。综上所述不同发作形式有不同的 EEG 表现。但本研究表明无论 aEEG 还是 vEEG，不同发作类型之间的差异无统计学意义，可

能与病例数较少相关，也可能发作类型与脑电图特点之间本身关系不大，可考虑后续的研究以此为基础，继续进一步研究。

3.3 新生儿不明原因惊厥的影像学检查

影像学检查可以明确新生儿惊厥的病因，急性期完善头颅超声能发现严重的中心性病变以及头颅 MRI 无法识别的病变，如钙化灶等。HIE、脑卒中、中枢神经系统感染、颅内出血、脑室周围白质软化、脑发育不全、遗传性疾病在 MRI 上存在异常表现，MRI 可协助新生儿惊厥病因诊断^[38]及预后评估^[39]。本研究中头颅超声检查对不明原因惊厥诊断及预后评估的价值不高，但头颅超声推荐用于诊断新生儿惊厥的首选筛查方法，可以有效记录脑损伤的形态学表现^[40]。

42 例不明原因惊厥患儿均接受了头颅 MRI，24 例存在程度不等的异常信号，其中未发现可以明确解释新生儿惊厥病因的影像学表现，但 2 例患儿 MRI 提示可能为脑白质病变；2 例患儿考虑遗传代谢性疾病，MRI 提示基底节及丘脑信号异常，其中 1 例生长发育正常，另外 1 例存在生长发育迟缓，运动及智力明显落后于同龄儿童，婴儿期有无热惊厥病史，未再复查头颅 MRI 及 EEG。本研究中头颅 MRI 异常信号分布不均，最容易出现异常信号的部位在额部，遗传代谢性疾病基底节及丘脑部位容易出现异常信号。

本研究中头颅 MRI 未能明确惊厥具体病因，但既往研究表明头颅 MRI 可协助新生儿不明原因惊厥的病因诊断，如 Zellweger 综合征可出现多小脑回^[38]。KCNQ2 引起的 BFNS 或癫痫性脑病在早期可发现基底节和丘脑的高信号，在后期随访中，一部分患儿该异常信号可能会消失。磁共振波谱成像技术可协助诊断代谢紊乱引起的新生儿惊厥，Weeke 等的研究总结了新生儿惊厥各种病因的核磁异常表现^[38]，可参考该报告进行核磁检查和诊断指导。Weeke 等人随后的研究发现 37.9% 的患儿单独使用头颅超声就能明确病因诊断，该研究中几乎一半患儿头颅 MRI 所提供的额外信息有助于针对性的鉴别诊断、评估预后或适当的遗传咨询^[41]，建议对所有 aEEG 或 vEEG 确认的惊厥新生儿进行头颅 MRI 检查。

3.4 新生儿不明原因惊厥的药物治

苯巴比妥作为治疗新生儿惊厥的首选药物，可抑制脑干网状上行激活系统，减弱传入冲动对大脑皮质的影响并可以促进大脑皮质抑制过程，降低皮质兴奋性，有镇静、催眠、抗惊厥作用，其中抗惊厥作用时间长，作用时间 6-8 小时^[42]。也有研究表明苯巴比妥对大脑有保护作用。该研究中苯巴比妥治疗不明原因惊厥的有效率为 78.6%，同其他人研究中苯巴比妥的有效率一致（80%）^[11,43]，因此可以认为苯巴比妥同样是不明原因惊厥治疗的首选药物。在病因诊断的基础上给予特异性治疗比抗惊厥治疗更重要，该研究中对苯巴比妥完全无效的患儿通过基因检测最终明确病因者 5 例，3 例根据基因检测结果调整药物治疗，惊厥发作明显减少，基因结果及对应的治疗将在后文基因部分进一步详述；1 例遗传代谢性疾病引起的惊厥因无特效治疗药物最终死亡，1 例因未规律用药，合并其他并发症，在 8 个月大时死亡。

苯巴比妥治疗无效的患儿中 3 例病因不明且未完善基因检测,其中 1 例给予苯巴比妥联合左乙拉西坦治疗,惊厥最终停止发作且预后良好。1 例一直有惊厥发作,给予经验性调整药物,发作次数减少,6 岁时因癫痫、感染最终死亡,该患儿除惊厥发作外还存在生长发育迟缓。而苯巴比妥无效患儿中基因检测为 *SCN2A* 突变的患儿给予精准治疗后患儿惊厥发作明显减少。当一线药物治疗无效时,选择联用其他抗惊厥药物,本研究中 21.4% 使用了 2 种或 2 种以上的药物治疗,但仍有部分患儿治疗无效,最终结局不良,基因检测明确病因的一部分患儿在结果回报后及时调整治疗方案,其临床发作明显减少,因此,针对苯巴比妥无效的不明原因惊厥患儿建议完善基因检查,可根据结果指导进一步治疗。

3.5 新生儿不明原因惊厥的分子诊断学研究

随着分子诊断学技术的发展,全外显子测序可发现新的致病性突变,研究这些基因产物的功能以及理想情况下致病性突变的结果可能会发现新的治疗方法,本研究中从 2017 年开始行基因检测,接受基因检测的比例逐渐增高,不明原因惊厥患儿基因检测阳性率为 46.7%,提高了病因诊断率,部分患儿在结果回报后调整治疗,取得了较好的疗效。下面就本研究中发现的与新生儿惊厥相关的阳性基因结果进行讨论。

3.5.1 *KCNT1* 基因

KCNT1 是引起早期婴儿型癫痫性脑病 (Early infantile epileptic encephalopathy, EIEE) 及夜间额叶癫痫 (Epilepsy, nocturnal frontal lobe, ENFL) 的致病基因。EIEE 是一种常染色显性遗传病,本研究中 1 例患儿诊断为 *KCNT1* 基因突变 (c.2800G>A, p.A934T) 引起的 EIEE,该患儿为新发变异,父母未见该基因异常,该患儿新生儿期起病,早期发作形式表现为微小型发作,随后进展为局灶性发作,发作类型符合该疾病特点。EIEE 在新生儿或婴儿早期可出现癫痫发作,惊厥伴游走性局灶性发作是其主要发作形式,由于惊厥频繁发作、大量癫痫性放电及其遗传背景,严重影响婴幼儿的智力、运动发育,抗癫痫药物治疗效果欠佳^[44]。

大部分 EIEE 患儿发作期 EEG 表现为多灶性放电,在双侧半球之间游走,可累及多个部位,且临床发作和脑电图放电在部位上关系密切^[45],本研究中患儿疾病早期每日发作 2-3 次,患儿 EEG 未见明显异常,可能与 EEG 监测时正好处于发作间期相关。EIEE 对抗癫痫药物治疗效果欠佳,同样的突变位点对不同治疗的效果不同, p.A934T 是 *KCNT1* 基因突变中的热点突变,本研究中的患儿对生酮饮食疗效好,目前无明显惊厥发作。早期的研究表明奎尼丁对 *KCNT1* 引起的癫痫性脑病疗效更好^[46-49],但最新的一项研究表明奎尼丁对该类疾病的疗效有限,生酮饮食或氨己烯酸可用于该疾病的治疗,其中氨己烯酸尤其适用于有痉挛性的癫痫性脑病患者^[50],*KCNT1* 基因突变引起的惊厥发作,患儿可存在严重的精神运动发育迟缓,针对该疾病的治疗仍然需要大样本的临床研究。

3.5.2 *KCNQ2* 基因

KCNQ2 是导致 BFNS 或 *KCNQ2* 癫痫性脑病的致病基因。BFNS 是一种常染色体显

性遗传病，与钾通道基因 *KCNQ2* 或较少发生的 *KCNQ3* 的突变或缺失有关。该研究中 1 例患儿在生后第 2 天出现惊厥发作，表现为四肢及眼睑抽动，伴有口周发绀，氧饱和度下降，每次持续约 1 分钟，最短发作时间约 10 秒，给予苯巴比妥口服后未再出现惊厥发作，生后第 11 天出院，出院后停药，EEG 及头颅 MRI 见明显异常，基因检测结果为 *KCNQ2* 基因突变 (c.1420G>T, p.E474X)，为新发突变，诊断为 BFNS，5 个月时惊厥发作停止，符合 BFNS 的疾病特点。

既往研究认为苯巴比妥是 BFNS 的首选治疗药物，但最新的研究表明卡马西平是治疗 BFNS 的首选药物，苯巴比妥同样有效，但这些研究更倾向于使用卡马西平而不是苯巴比妥，因为卡马西平引起镇静和低血压的概率比较低，副作用较少^[51]，卡马西平可导致惊厥完全缓解^[52]。因此，对于 *KCNQ2* 引起的 BFNS，使用钠通道阻滞剂如卡马西平作为一线治疗可能是合理的^[53]，当无卡马西平时可考虑使用苯巴比妥。钠通道阻滞剂现在被推荐作为治疗 *KCNQ2* 基因突变引起的癫痫性疾病（BFNS 或癫痫性脑病）的精确药物^[54]。

3.5.3 *SCN2A*、*SCN8A*、*SCN9A* 基因

SCN2A、*SCN8A*、*SCN1A*、*SCN3A* 同属钠离子通道相关基因，其中 *SCN2A*、*SCN8A* 在中枢神经系统表达，本研究中 1 例患儿诊断 *SCN2A* 基因突变 (c.4614G>T, p.M1538I) 导致的癫痫性脑病，该患儿为新发突变，在生后第 2 天出现惊厥发作，表现局灶性阵挛型发作，每天发作 7-8 次，发作时间小于 1 分钟，aEEG 未见睡眠周期，可见惊厥发作，vEEG 左中颞少量中等波幅尖波，苯巴比妥联合左乙拉西坦治疗有效，基因结果回报后添加奥卡西平口服，苯巴比妥和左乙拉西坦逐渐停药，单用奥卡西平完全有效，11 个月时随访，存在生长发育落后。*SCN2A* 基因突变引起的表型除 BFNS 外，还包括一系列发育障碍，如发育和癫痫性脑病、发作性共济失调、精神分裂症、自闭谱系障碍和智力残疾，可伴有或不伴有惊厥发作^[55]。*SCN2A* 癫痫性脑病是 *SCN2A* 基因携带者中最常见的，主要表现为难治性癫痫、认知功能障碍、发作性共济失调，治疗方法包括钠通道阻滞剂，如苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平^[56]。本研究中 *SCN2A* 基因突变的患儿对奥卡西平治疗有效，存在运动发育迟缓。

SCN8A 突变与 BFNS^[57, 58]、发育性癫痫性脑病相关，也可引起运动障碍甚至早期死亡^[59]，惊厥发作可始于新生儿至 18 个月龄，发作类型多样，以局灶性发作或痉挛为主。EEG 表现为缓慢、杂乱的背景和癫痫样异常，以枕部占优势^[60]。本研究中 1 例患儿存在 *SCN8A* 基因突变 (c.2627G>A, p.Gly876Asp)，诊断癫痫性脑病，该患儿生后 1 小时左右出现惊厥发作，表现为微小型发作，发作频繁，每次发作时间小于 1 分钟，苯巴比妥、咪达唑仑、左乙拉西坦疗效欠佳，托吡酯联合苯巴比妥、左乙拉西坦三联用药发作次数较前减少后出院，出院后未遵医嘱服药，仍有惊厥发作，生后 8 个月时因肺部感染于外院住院治疗，仍有频繁惊厥发作，最终死亡。该患儿 vEEG 表现为弥漫性背景减低以及局灶性癫痫样放电，这些特征与最近报道的 *SCN8A* 发育性癫痫性脑病的脑电图表现一致^[61]。钠通道阻滞剂对大多数患者有效，生酮饮食通常无效^[60]。苯巴比妥为钠通

道阻滞剂，患儿对该药疗效欠佳，可考虑使用其他钠通道阻滞剂，但该患儿未规律随访，故未能及时调整用药并观察药物疗效。

SCN9A 基因突变可引起发热相关性惊厥或癫痫，包括热性惊厥（Febrile seizure, FS）、Dravet 综合征（Dravet syndrome, DS）和癫痫伴热性惊厥附加综合征（Genetic epilepsy with febrile seizures plus, GEFS）。本研究中 1 例患儿考虑 *SCN9A* 基因突变引起的 GEFS，该患儿有家族性热性惊厥病史，突变位点为 Exon14:c.2285A>G (p.K762R)，惊厥发生于生后第 10 天，表现为尖叫、发绀、全身强直、双拳紧握，发作后嗜睡等表现，对苯巴比妥治疗有效，生后 21 天惊厥停止发作，患儿同时有嗜睡，反应差，肌张力低下，疾病晚期血浆乳酸进行性升高，禁食后乳酸无明显下降，需要呼吸机辅助通气治疗，给予碳酸氢钠及腹膜透析，血浆乳酸下降不明显，生后 1 个月死亡。现有研究表明 GEFS 对许多抗癫痫药物无效或仅在特定阶段有效，而卡马西平和拉莫三嗪会加剧抽搐和肌阵挛发作^[62]，因此早期基因诊断对于改善预后和调整药物治疗十分重要。Brain DBJ 等的研究表明生酮饮食被用作治疗 *SCN1A*、*SCN2A*、*SCN9A* 和 *GABRG2* 基因缺陷引起的癫痫综合征，并对多动、注意力不集中、冲动和攻击性有积极作用^[16, 63]。

3.5.4 甲基丙二酸血症和婴儿型低磷酸酯酶症

本研究中 2 例患儿基因结果回报后提示遗传代谢疾病，分别为 *MUT* 基因突变引起的甲基丙二酸血症和 *ALPL* 基因突变引起的婴儿型低磷酸酯酶症。

MUT 基因是甲基丙二酸血症的致病基因，该病呈常染色体隐性遗传，可造成全身多系统的损伤，尤其是中枢神经系统的损伤^[64]。该研究中存在 *MUT* 基因突变的患儿惊厥首次发作发生于生后 1 周内，该病的临床表现缺乏特异性，本研究中的患儿表现为全身强直型发作，还存在吃奶差、反应差、代谢性酸中毒等，该病临床表现缺乏特异性，与郭斌等人的研究一致^[64]。疾病的严重程度和疾病的类型和酶缺陷的程度有关，EEG 可见异常，该患儿对苯巴比妥无效，对咪达唑仑、左乙拉西坦治疗部分有效，3 个月大时 vEEG 存在异常放电，可见点头样动作及四肢僵直发作，5 个月大时给予氨己烯酸（喜保宁）口服未见明显惊厥发作。需要注意的是血氨基酸代谢筛查可提示诊断，新生儿筛查、分子分析可协助诊断，头颅核磁脑功能成像技术可以全面评估甲基丙二酸血症患儿的脑发育及脑损伤的程度，进行定性诊断，也有助于判断预后^[65]。

另外 1 例患儿为 *ALPL* 基因的复合杂合变异。*ALPL* 基因突变可引起低磷酸酯酶症，该病为常染色体隐性遗传，本研究中的患儿考虑为婴儿型，婴儿型除了骨骼症状外可有神经系统表现，如惊厥、肌张力低下等^[66]。本研究中的患儿外观无异常，无颅骨狭窄，血钙正常，生后 24 小时内出现惊厥，逐渐加重，表现为脑性尖叫，双上肢屈曲、双拳紧握、头后仰、双下肢强直，aEEG 提示电压低，睡眠周期不成熟，vEEG 可见尖-慢波。苯巴比妥联合咪达唑仑、左乙拉西坦疗效欠佳，疾病后期出现嗜睡、昏迷，最终死亡。尚未发现治疗婴儿型低磷酸酯酶症的有效措施，临床以对症和支持治疗为主，超过 50% 的患儿婴儿期内死亡。有动物实验表明组织非特异性碱性磷酸酶替代治疗已取得成功，但目前仍在临床实验阶段，骨髓和间充质干细胞移植治疗该类疾病已有成功案例报道^[67]。

随着分子诊断学及分子生物学技术的发展,有望使用基因治疗方法治疗该类疾病,仍需进一步的研究。

小结:针对不明原因新生儿惊厥,建议完善基因检测,可协助诊断与治疗,*KCNT1*基因突变时,可使用奎尼丁、生酮饮食治疗;*KCNQ2*基因突变时首选卡马西平抗惊厥治疗,苯巴比妥治疗同样有效。如考虑遗传代谢病引起的惊厥发作,建议完善新生儿筛查、血氨基酸代谢筛查,必要时完善基因检测,进一步明确惊厥病因。*KCNQ2*、*KCNQ3*、*KCNT1*、*SCN1A*、*SCN8A*等是新生儿惊厥最常见的致病基因。查阅相关文献发现,不同种族中存在不同的突变位点。Bok等人估计*ALDH7A1*突变引起的维生素B6依赖性癫痫在荷兰人中约276000人中有1人^[68]。Bennett等人报道在白种人中也有类似发现^[18]。2012年Barcia G等人在乌克兰人、法国人、英国人、意大利家庭、以色列家庭中分别发现了*KCNT1*基因突变的不同亚组^[69],我们的研究因病例数较少,纳入的患儿中除了汉族外还包括维吾尔族以及哈萨克族的患者,但我们的研究并未发现基因突变的亚组,有必要进一步继续该研究,期望发现不同的突变位点。

3.6 新生儿不明原因惊厥的预后影响因素分析

Pembegul Yıldız E等人分别在2012年和2019年对同一批新生儿惊厥的患儿分别在23-44个月和学龄期进行了随访研究,结果显示23-44个月和学龄期患儿癫痫的发生率分别为35.7%、30.9%,脑瘫的发生率分别为27.6%、22.7%,表明新生儿惊厥的预后同随访时间不同有关^[70],但以上研究对象均为所有病因引起的新生儿惊厥患儿,本研究中不明原因新生儿惊厥患儿预后不良的发生率为42.9%(18/42),死亡率为19%(8/42),不明原因新生儿惊厥预后的不良发生率同所有病因新生儿惊厥的研究无明显差别。

新生儿惊厥的病因、Apgar评分、出生时有无窒息复苏、背景脑电图、惊厥持续状态、头颅影像学表现、抗惊厥治疗的类型、抗惊厥治疗的持续时间、对急性治疗的反应都是影响神经系统预后的重要因素^[70,71]。学龄期预后异常的危险因素包括5min Apgar评分<6分、严重EEG背景异常、惊厥持续状态病史、围产期窒息;该研究同时表明新生儿惊厥的预后与性别、胎龄、出生体重、惊厥首次发作时间之间的关系无统计学意义,同时足月儿和早产儿惊厥在学龄期预后的差别无统计意义。5min Apgar评分<6分是新生儿惊厥持续状态和癫痫的独立危险因素^[71]。经产妇、肌阵挛发作与近期预后不良的死亡率显著相关^[72]。产次、胎龄、新生儿性别和癫痫类型是短期解决的决定因素^[72](短期结局是指出院时的结局,即死亡和患儿的神经状态)。本研究中新生儿不明原因惊厥预后不同的两组患儿性别、胎龄、体重、出生时有无窒息、分娩方式、家族惊厥病史、近亲结婚、产次、妊娠合并症、羊水污染与预后差异无统计意义,可以认为不会影响不明原因新生儿惊厥预后。

本研究中发作类型与预后无关,与其他病因的惊厥有所不同,Brunquell等认为不同的发作类型预后不同,如全身强直型阵挛、微小型发作常导致预后不良^[73]。不同的病因可导致不同的发作类型,发作类型与病因有一定的相关性,本研究中发作类型与预后

无关考虑可能与病因相关，也可能与样本量较小相关，有必要继续进一步研究。新生儿惊厥发作停止的时间、对苯巴比妥的疗效、vEEG 结果是影响预后的因素，惊厥发作停止时间大于 28 天，对苯巴比妥治疗无效以及 vEEG 结果异常是影响不明原因新生儿惊厥预后的独立危险因素。

脑电图背景异常的严重程度对新生儿惊厥预后影响比较大，重度背景异常的预后通常不好，本研究中视频脑电图是影响不明原因新生儿惊厥预后的因素，但振幅整合脑电图的结果不影响患儿预后，这与既往的研究不符，考虑与 aEEG 检查时间短，未能捕捉到异常或者 EEG 检查时机有关，大部分患儿只做了一次 aEEG，没有及时复查，也可能是因为完善 EEG 检查的患儿较少，所以不存在统计学意义，如果对所有患儿完善 EEG 并及时复查，可能会有不一样的结果。不明原因惊厥的发作高峰是生后 1 周，应在该高峰时间内加强 EEG 监测，对抗惊厥疗效欠佳的新生儿应定期复查 EEG。头颅 MRI 的严重程度及异常信号的改变也是新生儿惊厥的高危因素，比如大脑发育畸形的患儿通过 MRI 可确诊，此类患儿预后较差，该研究中头颅 MRI 对不明原因惊厥预后的影响无统计学意义，考虑与不明原因惊厥患儿头颅 MRI 的异常信号不是惊厥的病因相关。

新生儿惊厥神经系统远期预后的评判标准对医生来说至关重要，可以帮助预测患儿预后，在神经系统发育完善之前针对影响预后的高危因素进行早期干预，可降低不良预后的发生率或尽可能降低对惊厥患儿所造成的影响。

结论

(Conclusion)

1.新生儿不明原因惊厥的临床特征同病因明确的新生儿惊厥相比，未发现明显的不同之处，不能单纯依靠临床特征来明确诊断，临床中对新生儿不明原因惊厥应在生后1周内加强监测，通过及时完善 EEG、头颅 MRI、基因检测来提高病因诊断率，及时调整治疗，基因检测的结果可以为遗传咨询提供依据。

2.惊厥发作停止时间大于 28 天、异常视频脑电图是影响新生儿不明原因惊厥远期神经预后的独立危险因素，临床治疗过程中如出现上述 2 种情况，应引起临床医生的重视，给予早期抗惊厥治疗及康复训练，并定期随访。

参考文献

(Reference)

- [1]马思敏, 杨琳, 周文浩.新生儿惊厥诊断和治疗进展[J].中国循证儿科杂志,2015,10(2):126-135.
- [2]Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, et al. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky[J]. *Neurology*,1995,45(4):724-732.
- [3]Glass HC, Pham TN, Danielsen B, et al. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002[J]. *J Pediatric*,2009,154(1):24-28.
- [4]Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures[J].*Semin Fetal Neonatal Med*,2013,18(4):185-191.
- [5]Shellhaas RA. Seizure classification, etiology, and management[J]. *Handbook of clinical neurology*,2019,162: 347-361.
- [6]Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013,18(4):224-332.
- [7]Katsarou AM, Galanopoulou AS, Moshe SL. Epileptogenesis in neonatal brain[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*,2018,23(3):159-167.
- [8]Glass HC, Grinspan ZM, Shellhaas RA. Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*,2018,23(3):218-222.
- [9]Pisani F, Facini C, Pavlidis E, et al. Epilepsy after neonatal seizures: literature review[J]. *Eur J Paediatr Neurol*,2015,19(1):6-14.
- [10]Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn[J].*Brain Dev*,2015,37(9):833-839.
- [11]Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study[J]. *J Pediatr*,2016,174:98-103.
- [12]Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome[J]. *Epilepsia*,2015,56(7):1071-1080.
- [13]Van Hove JL, Lohr NJ. Metabolic and monogenic causes of seizures in neonates and young infants[J]. *Mol Genet Metab*,2011,104(3):214-230.
- [14]GM R, TO R, M C, et al. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions[J]. *Neurology*,1993,43(7):1355-1360.
- [15]Nunes ML, Yozawitz EG, Zuberi S, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open*. 2019,4(1):10-29.
- [16]D T, G T, Brain DBJ, et al. Ketogenic diet as a successful early treatment modality for SCN2A mutation[J]. *Brain Dev*, 2019,41(4):389-391.
- [17]Anne TB, Samuel FB, Martin J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies:report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009[J]. *Epilepsia*, 2010,51(4):676-685.
- [18]Sven S, Peter W, Juerg L, et al. Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants[J]. *J Perinat Med*,2005,33(2),170-175.
- [19]Shellhaas RA. Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnosis[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*,2015,20(3):149-153.
- [20]Andriy T, William M, Geraldine B, et al. Neonatal EEG audification for seizure detection[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014,4451-4454.
- [21]熊晖,吴希如.新生儿惊厥诊治进展[J].中华围产医学杂志, 2014,17(5):298-301.
- [22]Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort[J]. *Neurology*,2017,89(9):893-899.

- [23]Rima N, Olivier D. Epileptic syndromes in infancy and childhood[J].*Curr Opin Neurol*, 2008,21(2):161-166.
- [24]Su-Kyeong H, Soonhak K. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes[J]. *Korean J Pediatr*, 2015,58(11):407-414.
- [25]Hitoshi Y, Akihisa O, Miho F. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period[J]. *Brain Dev*,2011,33(3):213-220.
- [26]Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus[J]. *J Clin Neurophysiol*,2012,29(5):441-418.
- [27]中华医学会儿科学分会围产专业委员会.新生儿振幅整合脑电图临床应用专家共识[J].*中华新生儿科杂志*. 2019,1(34):3-7.
- [28]邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学第五版, 北京:人民卫生出版社,2019,p252-256.
- [29]Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*,2015,17(5):405-424.
- [30]杨琳,董欣然,彭小敏等.复旦大学附属儿科医院高通量测序数据分析流程(第二版)对遗传疾病候选变异基因筛选用时和准确性分析[J].*中国循证儿科杂志*. 2018,13(2):118-123
- [31]黎籽秀,刘博,徐凌丽等.高通量测序数据分析和临床诊断流程的解读[J].*中国循证儿科杂志*,2015,10(1):19-24.
- [32]中华人民共和国卫生行业标准,WS/T 580-2017, <http://www.nhc.gov.cn/wjw/pqt/01710/8e070f8482144cae97088668f0dfe25a.shtml>, 2017.
- [33]Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, et al. Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures[J]. 2014,9(7):e100973.
- [34]Chernoff KA, Schaffer JV. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes[J]. *Clinics in dermatology*, 2016,34(2):183-204.
- [35]Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates[J]. *J Clin Neurophysiol*,2011,28(6):611-617.
- [36]Massey SL, Jensen FE, Abend NS. Electroencephalographic monitoring for seizure identification and prognosis in term neonates[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*,2018,23(3):168-174.
- [37]Hallberg B, Blennow M. Investigations for neonatal seizures[J].*Semin Fetal Neonatal, Med*,2013,18(4):196-201.
- [38]Weeke LC, Van Rooij LG, Toet MC, et al. Neuroimaging in neonatal seizures[J]. *Epileptic Disord*,2015,17(1):1-11.
- [39]Buerki SE, Connolly MB. The importance of cerebral magnetic resonance imaging in evaluation of neonatal seizures[J]. *Dev Med Child Neurol*,2015,57(3):210-211.
- [40]Nagaraj N, Berwal PK, Srinivas A, et al. A study of neurosonogram abnormalities, clinical correlation with neurosonogram findings, and immediate outcome of high-risk neonates in Neonatal Intensive Care Unit[J]. *Journal of pediatric neurosciences*,2016,11(3):200-205.
- [41]Weeke LC, Groenendaal F, Toet, MC, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging[J]. *Dev Med Child Neurol*,2015,57(3):248-256.
- [42]Andrade E, Shaikh Z, Chavez W, et al. Treatment of neonatal seizures[J]. *Medicina (B Aires)*,2018,78 Suppl (2)30-35.
- [43]Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*,2018,23(3):183-190.
- [44]Chen Y, Bao XH, Zhang QP, et al. Genetic and clinical analysis of children with early-onset epilepsy encephalopathy caused by KCNT1 gene mutation[J]. *Chinese journal of pediatrics*,2018,56(11):824-828.
- [45]Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology[J]. *Epilepsia*,2009,49-51.
- [46]Patil AA, Vinayan KP,Roy AG.Two South Indian Children with KCNT1-Related Malignant Migrating Focal

- Seizures of Infancy - Clinical Characteristics and Outcome of Targeted Treatment with Quinidine[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology* ,2019,22(3):311-315.
- [47]Madaan P, Jauhari P, Gupta A, et al. A quinidine non responsive novel KCNT1 mutation in an Indian infant with epilepsy of infancy with migrating focal seizures[J]. *Brain development*, 2018,40(3):229-232.
- [48]McTague A, Nair U, Malhotra S, et al. Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy[J]. *Neurology*,2018,90(1):55-66.
- [49]Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, et al. Does age affect response to quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature[J]. *Seizure*,2018,55:1-3.
- [50]Fitzgerald MP, Fiannacca M, Smith DM, et al. Treatment Responsiveness in KCNT1-Related Epilepsy[J]. *NeuroTherapeutics*, 2019,16(3):848-857.
- [51]Vilan A, Mendes Ribeiro J, Striano P, et al. A Distinctive Ictal Amplitude-Integrated Electroencephalography Pattern in Newborns with Neonatal Epilepsy Associated with KCNQ2 Mutations[J]. *Neonatology*,2017,112(4):387-393.
- [52]Sands TT, Balestri M, Bellini, G, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy[J]. *Epilepsia*,2016,57(12):2019-2030.
- [53]Kuersten M, Tacke M, Gerstl L, et al. Antiepileptic therapy approaches in KCNQ2 related epilepsy: A systematic review[J]. *European journal of medical genetics*,2019,103628.
- [54]Reif PS, Tsai MH, Helbig I, et al. Precision medicine in genetic epilepsies: break of dawn?[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017,17(4):381-392.
- [55]Reynolds C, King MD, Gorman KM. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy[J]. *European journal of paediatric neurology* 2020,24:117-122.
- [56]Wolff M, Johannesen KM, Hedrich, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders[J]. *Brain*, 2017,140(5):1316-1336.
- [57]Bagnasco I, Dassi P, Blé R, et al. A relatively mild phenotype associated with mutation of SCN8A[J]. *Seizure*,2018,56:47-49.
- [58]Gardella E, Becker F, Møller RS, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation[J]. *Annals of neurology*, 2016,79(3):428-436.
- [59]Johannesen KM, Gardella E, Scheffer I, et al. Early mortality in SCN8A-related epilepsies[J]. *Epilepsy research*, 2018,143:79-81.
- [60]Kim HJ, Yang D, Kim SH, et al. Genetic and clinical features of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Epilepsy Res*,2019,158,106222.
- [61]Gardella E, Marini C, Trivisano M, et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Neurology*,2018,91(12):e1112-e1124.
- [62]Doty CN. SCN9A: another sodium channel excited to play a role in human epilepsies[J]. *Clinical genetics*,2010,77(4):326-328.
- [63]Lee M. The use of ketogenic diet in special situations: expanding use in intractable epilepsy and other neurologic disorders [J]. *Korean journal of pediatrics*, 2012,55(9):316-321.
- [64]Han LS, Huang Z, Han F, et al. Clinical features and MUT gene mutation spectrum in Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia: identification of ten novel allelic variants[J]. *World journal of pediatrics*,2015,11(4):358-365.
- [65]郭斌. 甲基丙二酸血症的神经影像学进展[J]. *医学影像学杂志*,2019,9(29):1575-1577.
- [66]Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences* ,2010,1192:190-200.
- [67]Tadokoro M, Kanai R, Taketani T, et al. New bone formation by allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in a patient with perinatal hypophosphatasia[J]. *The Journal of pediatrics*, 2009, 154(6):

924-930.

- [68]Bok LA, Struys E, Willemsen MA, et al. Pyridoxine-dependent seizures in Dutch patients: diagnosis by elevated urinary alpha-aminoacidic semialdehyde levels[J]. Archives of disease in childhood, 2007, 92(8):687-689.
- [69]Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy[J]. Nat Genet,2012,44(11):1255-1259.
- [70]Yıldız EP, Tatlı B, Ekici B, et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions[J]. Pediatric neurology,2012,47(3):186-192.
- [71]Pembegul Yıldız E, Tatlı B, Ulak Ozkan M, et al. Evaluation of the prognostic factors in school age children who experienced neonatal seizures[J]. Epilepsy,2020,102:106673.
- [72]Amare HT, Amare AT. Etiology, Clinical Features, And Short-Term Outcome Of Seizures In Newborns Admitted To The University Of Gondar Hospital, Ethiopia[J]. 2019,10:107-113.
- [73]Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants[J]. The Journal of pediatrics,2002,140(6):707-712.

文献综述

遗传相关性新生儿惊厥基因诊断学的研究进展

[摘要] 新生儿惊厥是新生儿时期中枢神经系统功能失调的一种重要表现，与后期的癫痫、脑性瘫痪、认知功能障碍、发育迟缓等有密切关系，病因多种多样，随着分子诊断学技术的不断进步，遗传相关性新生儿惊厥成为了一个迅速发展的领域，与新生儿惊厥相关的遗传基因不断被发现，对诊断和治疗做出了重要的贡献。本文就遗传相关性新生儿惊厥的基因诊断学研究相关进展做一系统综述。

[关键词] 遗传相关性新生儿惊厥；诊断；基因检测

新生儿惊厥反应了中枢神经系统的功能障碍，研究表明 13% 的新生儿惊厥与遗传相关^[1]。通过临床表型与基因检测相结合，对新生儿惊厥进行短期和长期的管理指导，可改善远期预后^[2]，促进精准医学的进一步发展。新生儿期发病的遗传相关性惊厥致病基因可分为以下 5 类^[3]：皮质发育畸形、遗传代谢异常、遗传性血管畸形、遗传性综合症、遗传性细胞异常。常用的基因检测方法包括基因面板（Panel）、全外显子组测序（WES）、染色体微阵列分析（CMA）。下文总结了遗传相关性新生儿惊厥不同类型的关键词。

1. 与大脑皮质发育畸形相关的新生儿惊厥

大脑发育畸形在很大程度上与遗传相关，基因突变可能导致大脑皮质发育的中断，或使大脑易于受伤(如出血、中风)。*ARX* 和 *CASK* 是最常见的引起大脑皮质发育畸形的基因^[4]，*ARX* 基因突变引起的大脑皮质畸形在新生儿期可出现惊厥^[5]，临床表型还包括无脑畸形引起的智力低下，生殖器异常的 X 连锁性小脑畸形，严重脑积水和胼胝体发育不全，头颅核磁联合基因检测可明确诊断。*CASK* 基因的致病性突变与智力残疾和脑畸形有关，脑畸形包括小头畸形、小脑发育不全^[6]。

PIK3R2、*PIK3CA*、*DEPDC5* 和 *PTEN* 基因致病性种系突变以及 *AKT3*、*PIK3CA*、*CCND2*、*MTOR*、*TSC2* 和 *DEPDC5* 基因体细胞镶嵌突变可导致婴儿过度生长、新生儿惊厥，相关的皮质畸形包括半巨脑、巨脑、多小脑回畸形。I 型无脑回畸形有明确的遗传病因，包括 *LIS1*、*DCX*、*TUBA1A* 基因突变。2 型无脑回畸形与肌营养不良症有关，例如 Walkere-warburg 综合征，常在新生儿期出现惊厥发作。Romaniello 等的研究表明 *TUBA1A* 基因突变的患儿头颅核磁可表现为无脑回畸形、多小脑回、微脑回畸形和简化脑回畸形^[7]。脑回简单的小头畸形也可能与新生儿惊厥相关，通常是与细胞周期相关的基因突变导致神经元和胶质祖细胞缺乏，例如 *PNKP* 基因突变与 Ohtahara 综合征和小头畸形有关^[8]。

2. 与代谢相关的遗传性新生儿惊厥

2.1 葡萄糖转运蛋白 1 缺乏症

SLC2A1 基因突变可引起葡萄糖通过血脑屏障时出现障碍，患儿出现低血糖、药物难治性惊厥发作和发育迟缓^[9]，该病可通过检测脑脊液、血清葡萄糖水平诊断，基因检测是诊断的金标准，生酮饮食治疗疗效好。

2.2 吡哆醇依赖性癫痫（PDE）

PDE 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病，由 *ALDH7A1* 基因突变引起，惊厥发作可发生于子宫内或生后前几天，阵挛型发作多见，多伴有多灶性肌阵挛抽搐，大部分为癫痫持续状态^[10]，其他神经系统表现包括易怒、肌张力异常、睡眠障碍等^[11]。与 PDE 相关的脑畸形包括髓鞘形成延迟、蛛网膜囊肿、非特异性脑白质异常、脑积水、胼胝体发育不全，脑干和小脑发育不全^[11]。脑电图表现为广泛的尖波和慢波或者爆发抑制。吡哆醇可有效控制癫痫发作，但 75% 的 PDE 患者存在明显的发育迟缓和智力障碍，最近研究表明联合应用吡哆醇、精氨酸以及限制赖氨酸饮食可改善 PDE 患者的认知障碍^[12]。基因检测结果可鉴别 PDE 和吡哆醇 5-磷酸氧化酶缺乏症，这两种疾病临床表现和电生理表现类似，但治疗用药不同^[13]。

2.3 甘氨酸脑病

甘氨酸脑病（非酮症高氨酸血症）是一种常染色体隐性遗传性疾病，因甘氨酸裂解酶系统活性不足导致大量的甘氨酸积累在大脑和人体其余组织内。*GLDC* 和 *AMT* 基因编码不同的蛋白质，*GLDC* 和 *AMT* 基因突变是甘氨酸脑病的主要原因^[14]。甘氨酸脑病患者中超过 75% 的患儿在新生儿期出现惊厥，大部分在出生后几小时至几天内出现严重的进行性脑病，表现为呕吐、呃逆、拒乳、嗜睡、肌张力减低、反应低下，继而发生惊厥及昏迷，肌阵挛性发作和阵挛性发作多见，部分出现呼吸暂停，需要呼吸机支持^[15]。甘氨酸脑病脑电图在生后的前几个小时可以正常，但很快会演变成爆发抑制模式，这些异常放电在两个大脑半球上大多不同步，包括不规则的尖波和尖峰，这种模式通常在生后 1 个月时转变为高幅失律^[16]。

Hennermann 等的研究表明甘氨酸脑病患儿 MRI 可出现胼胝体发育不全、脑积水^[15]。Kanekar 的研究表明头颅核磁弥散成像（DWI）图像上内囊后肢、外侧丘脑、背桥、中脑、小脑白质和苍白球内对称的高信号可提示诊断^[17]。磁共振波谱分析(MRS)可测量脑甘氨酸水平，脑脊液和血清中甘氨酸水平的比值大于 0.08 时可以提示诊断，基因检测可明确诊断、明确疾病类型，表型减弱的患者早期及时治疗可改善预后^[18]。

2.4 亚硫酸盐氧化酶缺乏症

亚硫酸盐氧化酶缺乏症是 *SUOX* 基因突变引起的常染色体隐性遗传病，新生儿表现为难治性癫痫和脑病，惊厥出现在生后数小时至数天。早期表现为进食困难、音调异常，随后出现获得性小头畸形、伴有锥体束体征的痉挛性四肢瘫、异常运动以及严重智力残疾^[19]。MRI 显示灰白质界限不清，大脑皮层、皮质下白质和基底节区细胞毒性水肿；MRS 显示 N-乙酰天冬氨酸/总肌

酸比率降低，乳酸、谷氨酰胺和谷氨酸异常升高；脑损伤后期演变为多囊白质病变和严重的脑萎缩。该疾病目前无有效的治疗方法，患儿出现过早死亡或存在严重发育残疾^[19]。

2.5 钼辅助因子缺乏症

钼辅助因子缺乏症是一种罕见的常染色体隐性遗传病，2/3 由 *MOCSI* 基因突变所致，在出生后的最初几小时到几天内起病，表现为突然发生的脑病、脑水肿和难治性癫痫^[20]，新生儿惊厥和喂养困难可能是该病的首发临床症状^[21]，患者存在严重的神经系统发育结局，平均死亡年龄为 3 岁^[22]。早期的头颅 MRI 可出现急性改变，如全脑细胞水肿，在 DWI 上为高信号，表观弥散系数 (ADC) 为低信号，疾病早期 7-10 天 ADC 倾向于假阴性，随着疾病进展逐渐演变成皮质或皮质下囊性脑软化。Schwahn 等研究表明在癫痫和脑病发作之前使用环吡喃蝶呤单磷酸治疗，患儿发育可以正常^[23]，但当存在脑损害时再开始治疗，尽管代谢异常得到了纠正，但不会改善发育结局，因此有效治疗的时间窗很短。血清和尿液中的尿酸降低，亚硫酸盐、S-硫代黄嘌呤、黄嘌呤和次黄嘌呤升高是及时诊断和治疗的关键，早期诊断和遗传分析有助于遗传咨询^[21]。

2.6 *SLC13A5* 相关的癫痫性脑病

SLC13A5 基因突变是引起癫痫性脑病的原因之一，该疾病是一种常染色体隐性遗传疾病，*SLC13A5* 编码一种高亲和力的钠协同柠檬酸盐转运蛋白，*SLC13A5* 突变导致了柠檬酸转运障碍，出现脑能量衰竭，谷氨酸和 γ -氨基丁酸产生失衡，降低了对兴奋性谷氨酸受体的抑制^[24]。癫痫发作通常发生在出生后的前几天，表现为局灶性阵挛发作，可逐渐进展为难治性癫痫、癫痫持续状态，大部分在早期死亡。发育迟缓、癫痫以及癫痫持续状态的持续或复发在幸存者中比较常见^[24, 25]。发作间期 EEG 最初可以正常，也可表现为不连续脑电活动。脑部 MRI 早期表现为点状白质病变，6 个月大时消失，18 个月大时 MRI 上可见胶质瘢痕，基因检测可证实诊断^[25]。

3. 细胞信号异常的新生儿惊厥

3.1 离子通道病

(1) 良性家族性新生儿癫痫 (BFNE)

BFNE 多为常染色体显性遗传病，与钾通道基因 *KCNQ2* 或较少发生的 *KCNQ3* 的突变或缺失有关^[26]。最近的一项多中心研究表明 BFNE 占有新生儿惊厥发作的 3%^[27]。惊厥发生在生后前几天，多表现为强直性姿势，其特点是不对称的紧张性姿势，有时可演变为单侧或不同步的双侧阵挛性运动，在许多情况下伴有呼吸暂停和氧饱和度降低。癫痫发作持续 1-2 分钟，每天可发生 30 次，有时会导致癫痫持续状态。

发作间期 EEG 背景活动是连续的，不存在代表潜在病变的局灶性减慢或衰减，双侧独立的癫痫波主要发生在中央区^[26]。一种独特的 EEG 发作模式表现

为上下边界的突然上升和下降，接着是 aEEG 振幅明显下降^[28]。尽管有报道称高 25% 的患者在以后的生活中发展为癫痫，但该类疾病神经发育的结果一般是好的，其复发风险似乎与新生儿期癫痫发作负担相关^[29]。小剂量口服卡马西平或奥卡西平是安全和快速有效的治疗药物，并且与缩短住院时间有关^[26]。

(2) *KCNQ2* 相关性脑病

Weckhuysen 的研究表明，严重的癫痫性脑病中超过 10% 的是 *KCNQ2* 新发突变所引起的功能缺失^[30]。*KCNQ2* 脑病多见于生后的第一周，多为局灶性强直性发作，类似于 BFNE 的临床表现^[31]，该病与脑病相关的临床表现包括肌张力低，缺乏自发性运动，无注视，无反应性活动。脑电图背景为具有随机衰减或爆发抑制的多灶性癫痫样异常，发作期脑电图异常多见于一侧大脑半球上，一开始为快速活动的低电压，随后是局灶性棘波复合体，虽然癫痫发作的持续时间相当短，但发作期的典型特征是显著的和延长的弥漫性电压衰减。癫痫发作频率高，每天发作 10 次或更多，癫痫发作在儿童早期逐渐缓解，大多数儿童会存在严重的智力发育迟缓^[30]。同 BFNE 一样，钠通道阻滞剂如卡马西平和苯妥英钠被证明有效^[31-33]。

(3) *KCNT1* 相关性癫痫

KCNT1 编码电压依赖性钠离子通道，*KCNT1* 致病突变在 2012 年被认为与婴儿迁移性局灶性癫痫发作相关^[34]，表现为从身体的一侧交替到另一侧，伴有头部偏向一侧、斜视、四肢肌阵挛抽搐以及单侧或双侧肢体肌张力增高。50% 的患儿惊厥发作与自主神经症状相关，部分患儿仅有脑电图惊厥，无临床表现。疾病早期 EEG 背景活动正常或弥漫性减慢，可进展为无规律、频繁发作的偏侧性变化^[35]，EEG 显示大脑皮质放电涉及多个独立部位，可以从一个皮层区域到另一个区域连续发作，每次发作期脑电图模式相似。*KCNT1* 基因突变也可引起夜间额叶癫痫，具有表型异质性。相关研究表明奎尼丁对 *KCNT1* 引起的癫痫治疗效果好^[36-38]，奎尼丁的疗效具有年龄相关性，年龄小的患者疗效较好^[38]。

(4) *SCN2A* 相关性新生儿癫痫

SCN2A 编码电压门控钠通道，*SCN2A* 基因突变典型表现之一是良性家族性新生儿-婴儿癫痫(BFNIE)。在 BFNIE 患者中，癫痫发作通常在第 2 天到 3-6 个月之间。虽然一半的患者出现在新生儿期，但同一家庭中存在异质性，具有相同突变的不同成员可能具有不同的发病年龄。癫痫倾向于成群发生，主要是局灶性强直和局灶性阵挛。发作间期 EEG 正常或偶见灶性棘波。癫痫发作在 2 岁内逐渐减弱，复发风险低，神经发育结果良好^[39]。*SCN2A* 基因的头错义变异可能与难治性癫痫有关，新生儿期表现为局灶性强直性发作和呼吸暂停，发作期 EEG 可以正常，也可以为爆发抑制或多灶性棘波，在婴儿期表现为婴儿痉挛，存在严重的智力障碍、肌张力减低、小头畸形、有时可伴

有运动障碍^[39]。类似于 *KCNQ2* 的情况，有人建议使用钠通道阻滞剂治疗 *SCN2A* 突变引起的癫痫，如卡马西平和苯妥英钠对治疗有潜在益处^[40]。

3.2 细胞信号传导障碍性新生儿惊厥

(1) *CDKL5* 脑病

CDKL5 基因位于 X 染色体(Xp22)短臂上，在脑发育中起着至关重要的作用，该基因突变引起的 *CDKL5* 脑病主要影响女孩，具有相同突变位点的患儿疾病严重程度不同。*CDKL5* 脑病惊厥发作的时间约为生后 3-6 周，开始发作时发作时间短，但发作频繁且难以治疗，90%的惊厥发作不超过 3 个月，发作类型多样^[41]。疾病早期阶段发作间期 EEG 可以正常，几周或几个月后惊厥发作可以被控制，但随后会出现 EEG 背景严重异常，出现肌张力低下，头部活动不受控制，视觉跟踪差，部分表现为小头畸形，惊厥发作表现出独特的“运动亢进-强直-痉挛”模式^[42]。痉挛型发作可以伴有或不伴有脑电图高峰节律失常，可演变为多灶性和肌阵挛性惊厥^[43]。该基因所引起的癫痫是最常见的难治性癫痫，目前尚无针对性的治疗方法。

(2) *BRAT1* 相关致死性新生儿僵直与多灶性癫痫发作

BRAT1 基因突变与新生儿僵硬和多灶性癫痫综合征相关，该病电临床表型的报道较少，患儿表现为弥漫性肌张力增高、小头畸形、多灶性肌阵挛发作，以及导致早期死亡的多灶性难治性癫痫，通常在难治性呼吸暂停和心动过缓的情况下发生^[44]。最近，有报道指出 *BRAT1* 基因突变也可引起较轻的表现，如迟发性癫痫和智力残疾、运动障碍以及伴有或不伴有癫痫的小脑萎缩^[45]。有研究表明同一家族中存在表型差异，兄弟姐妹的严重程度各不相同^[46]。基因测试有助于避免不必要的检查和无效的治疗，这种常染色体隐性遗传病的家族性复发比较常见，因此遗传咨询是至关重要的。

(3) *GNAO1* 相关脑病

大约有 30 名患者被报道患有 *GNAO1* 相关脑病，其中 10 人表现为新生儿期发病的癫痫性脑病，在这些新生儿中，癫痫是局灶性的，EEG 背景异常，表现为爆发抑制或局灶性尖波，主要的神经影像学特征是脑萎缩，髓鞘延迟，胼胝体薄^[47]

3.3 突触传递障碍性新生儿惊厥

STXBPI 基因突变是导致新生儿期与癫痫相关的发育性脑病最常见的原因之一，最常表现为 Ohtahara 综合征^[48]。Ohtahara 综合征中被识别的 *STXBPI* 突变高达 1/3^[49]。*STXBPI* 调节突触结合小泡，表型谱已经扩大，包括早期肌阵挛性脑病、德拉韦综合征、不太严重的早期癫痫性脑病、智力残疾和无癫痫发作的共济失调^[48]。惊厥发作的中位时间为生后 6 周，痉挛性发作、强直性发作是最常见的发作类型^[19]，部分患儿在新生儿期即开始出现运动障碍，包括舞蹈病、张力障碍姿势以及震颤，该类疾病目前没有确定的靶向治疗。

4. 遗传性血管畸形导致的新生儿惊厥

新生儿血管畸形、出血性或缺血性脑卒中存在遗传相关性，家族史和血管畸形的类型有指导意义，*COL4A1* 基因编码 IV 型胶原的 $\alpha 1$ ，影响血管基底膜的形成，是一种常染色体显性遗传性疾病，通常是新发突变，表现为各种血管异常，包括胎儿或早期新生儿脑室和/或脑实质内出血，多孔脑或脑裂畸形^[50]。颅内血管畸形的患儿可能会存在眼科异常，如先天性白内障、青光眼等。该疾病惊厥的类型尚未明确，但早期颅内出血和或脑血管畸形增加了新生儿癫痫发作的风险。

5. 遗传性基因相关综合征

遗传性基因相关综合征引起的新生儿惊厥，其中一部分与儿童癫痫发作相关，这类综合征包括 Aicard-Goutiers 综合征(*TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C* 基因纯合或复合杂合突变)，Charge 综合征(*CHD7* 基因杂合突变)，DiGeorge 综合征(22q11.2 缺失综合征)，Wolf-Hirschhorn 综合征(4p 缺失综合征)，1p36 缺失综合征、13 三体综合征或 18 三体综合征、X 连锁脑积水(*LICAM* 基因半合子变异)、Millere Dieker 综合征(17p13.3 缺失)等。如果怀疑患儿存在基因相关综合症，可以考虑进行针对性的基因学检查或遗传学咨询。

神经皮肤综合征包括 Sturge-Weber 综合征、结节性硬化症(TSC)和色素性失禁(IP)，新生儿惊厥可以是这些疾病的首发症状，其中 Sturge-Weber 综合征和 TSC 惊厥发作通常在婴儿期，而 IP 的典型病例是新生儿。半侧巨脑综合征可能与遗传性神经皮肤病相关，包括伊藤黑色素沉着症、线状痣皮脂腺综合征或 PI3-K-AKT 信号转导通路障碍，并可能出现新生儿癫痫。

小结

所有治疗的第一步都是诊断，所有有效治疗都受益于早期诊断，新生儿惊厥遗传学研究所取得的进展为精准医学开辟了道路。许多患有遗传性惊厥的新生儿在疾病早期不能明确病因诊断，没有机会进行早期干预。如果我们在明确病因后采取有的放矢的治疗，对新生儿惊厥的远期预后有很好的帮助，因此，在临床诊疗过程中需要根据患儿的临床特点及时完善新生儿惊厥相关的基因检测。

参考文献

- [1]Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, et al. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort[J]. *Neurology*,2017,89(9):893-899.
- [2]Bearden D, Strong A, Ehnnot J, et al. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine[J]. *Annals of neurology*,2014,76(3):457-461.
- [3]Axeen EJT and Olson HE. Neonatal epilepsy genetics[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*,2018,23(3):197-203.

- [4]Romero DM, Bahi-Buisson N and Francis F. Genetics and mechanisms leading to human cortical malformations[J]. *Seminars in cell & developmental biology*,2018,76:33-75.
- [5]Shoubridge C, Fullston T and Gecz J. ARX spectrum disorders: making inroads into the molecular pathology[J]. *Human mutation*,2010,31(8):889-900.
- [6]Saitu H, Kato M, Osaka H, et al. CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia[J]. *Epilepsia*,2012,53(8):1441-1449.
- [7]Romaniello R, Arrigoni F, Fry AE, et al. Tubulin genes and malformations of cortical development[J]. *European journal of medical genetics*,2018,61(12):744-754.
- [8]Shen J, Gilmore EC, Marshall CA, et al. Mutations in PNKP cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair[J]. *Nature genetics*,2010,42(3):245-249.
- [9]Pearl PL. Amenable Treatable Severe Pediatric Epilepsies[J]. *Seminars in pediatric neurology*,2016,23(2):158-166.
- [10]Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Jr., et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Molecular genetics and metabolism*,2011,104(1-2):48-60.
- [11]van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum[J]. *Pediatric neurology*,2016,59:6-12.
- [12]Coughlin CR, 2nd, van Karnebeek CD, Al-Hertani W, et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome[J]. *Molecular genetics and metabolism*,2015,116(1-2):35-43.
- [13]Guerin A, Aziz AS, Mutch C, et al. Pyridox(am)ine-5-Phosphate Oxidase Deficiency Treatable Cause of Neonatal Epileptic Encephalopathy With Burst Suppression: Case Report and Review of the Literature[J]. *J Child Neurol*,2015,30(9):1218-1225.
- [14]Coughlin CR, 2nd, Swanson MA, Kronquist K, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT[J]. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*,2017,19(1):104-111.
- [15]Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, et al. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey[J]. *J Inher Metab Dis*,2012,35(2):253-261.
- [16]Dulac O. Epileptic encephalopathy with suppression-bursts and nonketotic hyperglycinemia[J]. *Handbook of clinical neurology*,2013,113:785-1797.
- [17]Kanekar S and Byler D. Characteristic MRI findings in neonatal nonketotic hyperglycinemia due to sequence changes in GLDC gene encoding the enzyme glycine decarboxylase[J]. *Metabolic brain disease*,2013,28(4):717-720.
- [18]Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR, 2nd, et al. Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia[J]. *J Pediatr*,2016,170:234-239.
- [19]Claerhout H, Witters P, Regal L, et al. Isolated sulfite oxidase deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*,2018,41(1):101-108.
- [20]Atwal PS, Scaglia F. Molybdenum cofactor deficiency[J]. *Molecular genetics and metabolism*,2016,117(1):1-4.
- [21]Arican P, Gencpinar P, Kirbiyik O, et al. The Clinical and Molecular Characteristics of Molybdenum Cofactor Deficiency Due to MOCS2 Mutations[J]. *Pediatric neurology*,2019,99:55-59
- [22]Durmaz MS and Ozbakir B. Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings[J]. *Radiology case reports*,2018,13(3):592-595.

- [23]Schwahn BC, Van Spronsen FJ, Belaidi AA, et al. Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study[J]. *Lancet (London, England)*,2015,386(10007):1955-1963.
- [24]Hardies K, de Kovel CG, Weckhuysen S, et al. Recessive mutations in SLC13A5 result in a loss of citrate transport and cause neonatal epilepsy, developmental delay and teeth hypoplasia[J]. *Brain : a journal of neurology*,2015,138(Pt 11):3238-3250.
- [25]Weeke LC, Brilstra E, Braun KP, et al. Punctate white matter lesions in full-term infants with neonatal seizures associated with SLC13A5 mutations[J]. *Eur J Paediatr Neurol*,2017,21(2):396-403.
- [26]Sands TT, Balestri M, Bellini G, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy[J]. *Epilepsia*,2016,57(12):2019-2030.
- [27]Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study[J]. *J Pediatr*,2016,174:98-103.
- [28]Vilan A, Mendes Ribeiro J, Striano P, et al. A Distinctive Ictal Amplitude-Integrated Electroencephalography Pattern in Newborns with Neonatal Epilepsy Associated with KCNQ2 Mutations[J]. *Neonatology*,2017,112(4):387-393.
- [29]Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome[J]. *Epilepsia*,2015,56(7):1071-1080.
- [30]Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients[J]. *Neurology*,2013,81(19):1697-1703.
- [31]Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response[J]. *Neurology*,2014,82(4):368-370.
- [32]Pisano T, Numis AL, Heavin SB, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy[J]. *Epilepsia*,2015,56(5):685-691.
- [33]PS R, MH T, I H, et al. Precision medicine in genetic epilepsies: break of dawn?[J]. 2017,17(4):381-392.
- [34]Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy[J]. *Nature genetics*,2012,44(11):1255-1259.
- [35]Coppola G, Plouin P, Chiron C, et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest[J]. *Epilepsia*,1995,36(10):1017-1024.
- [36]Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, et al. Does age affect response to quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature[J]. *Seizure*,2018,55:1-3.
- [37]Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, et al. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report[J]. *Brain Dev*,2017,39(1):80-83.
- [38]McTague A, Nair U, Malhotra S, et al. Clinical and molecular characterization of KCNT1-related severe early-onset epilepsy[J]. *Neurology*,2018,90(1):e55-e66.
- [39]Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders[J]. *Brain : a journal of neurology*,2017,140(5):1316-1336.
- [40]Dilena R, Striano P, Gennaro E, et al. Efficacy of sodium channel blockers in SCN2A early infantile epileptic encephalopathy[J]. *Brain Dev*,2017,39(4):345-348.
- [41]Fehr S, Wilson M, Downs J, et al. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy[J]. *European journal of human genetics : EJHG*,2013,21(3):266-273.
- [42]Klein KM, Yendle SC, Harvey AS, et al. A distinctive seizure type in patients with CDKL5 mutations: Hypermotor-tonic-spasms sequence[J]. *Neurology*,2011,76(16):1436-1438.
- [43]Melani F, Mei D, Pisano T, et al. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life[J]. *Dev Med Child Neurol*,2011,53(4):354-360.

- [44]Horn D, Weschke B, Knierim E, et al. BRAT1 mutations are associated with infantile epileptic encephalopathy, mitochondrial dysfunction, and survival into childhood[J]. American journal of medical genetics Part A,2016,170(9):2274-2281.
- [45]Srivastava S, Olson HE, Cohen JS, et al. BRAT1 mutations present with a spectrum of clinical severity[J]. American journal of medical genetics Part A,2016,170(9):2265-2273.
- [46]Smith NJ, Lipsett J, Dibbens LM, et al. BRAT1-associated neurodegeneration: Intra-familial phenotypic differences in siblings[J]. American journal of medical genetics Part A,2016,170(11):3033-3038.
- [47]Bruun TUJ, DesRoches CL, Wilson D, et al. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing[J]. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics,2018,20(5):486-494.
- [48]Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, et al. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy[J]. Neurology,2016,86(10):954-962.
- [49]Saito H, Kato M, Okada I, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern[J]. Epilepsia,2010,51(12):2397-2405.
- [50]John S, Jehi, L, Manno, E.M, et al. COL4A1 gene mutation--beyond a vascular syndrome[J]. Seizure ,2015,31(19-21).

致谢

研究生三年的学习生涯即将结束，毕业之际，在此向三年来给予我帮助的老师 and 同学们表示衷心的感谢！

首先，感谢我的导师李龙教授在三年期间给予的帮助和指导。在学术方面：从课题选题、课题执行、论文构思、撰写、修改等各个环节给予悉心指导，教我学会如何严谨的进行课题研究。在临床工作中：从具体的疾病出发，从疾病进展、诊断思路、治疗原则、最新研究进展等方面教我学会理论联系实际的临床思维，督促我不断学习与进步。在生活方面同样给予了我无私的关怀，让异乡求学的我感受到了温暖。李老师工作一丝不苟、爱岗敬业，和蔼可亲、真诚守信、积极向上、严格要求自己的精神使我受益终生，能够遇见这样一位良师益友，是我的幸运。

其次要感谢苏雅洁老师，每一次不厌其烦的耐心指导与悉心照顾，不仅指导我的学术研究，还教会了我如何更好的适应这个社会，她认真敬业，不断学习的精神永远是我学习的榜样。

感谢新疆维吾尔自治区人民医院的新生儿团队，感谢努尔亚老师、贺金峰老师、杨蛟老师、刘永巧老师、张慧老师以及新生儿科的每一位医护人员，谢谢你们在我工作的时候对我的指导与包容，谢谢这个大家庭所带给我的温暖与感动。

感谢我的师姐秦玉兰，同门黄杰聪，师妹肖雅倩、周竹萍、刘婉莹，谢谢你们在学习和生活中对我的照顾。

感谢石河子大学一附院儿科的武玉华、陈丽娜同学，谢谢你们对我的关心和帮助。衷心感谢我的父母、家人以及朋友、同学对我的支持和鼓励、理解与包容。

最后再次对硕士研究生期间给予过我帮助的人给予最诚挚的感谢，谢谢你们！

作者简介

祁文静，女，出生于 1993年4月12日，籍贯：甘肃省天水市。2016年7月毕业于潍坊医学院临床医学专业，获医学学士学位。2017年9月起在石河子大学医学院儿科学专业学习。

在校期间发表的文章

祁文静，苏雅洁，李龙，新生儿惊厥不同病因临床特征分析. 现代临床医学. 已录用

获奖情况

2017年获得三等奖学金

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	祁文静	学制	3年
专业	儿科学	研究方向	新生儿疾病


学术评语:

该研究选题来源于临床,有明确的现实研究背景,选题正确,课题设计严密,思路清晰,研究期间阅读了大量国内外文献,学习了相关专业知识,研究难度大,内容丰富,研究生期间全面收集与该研究相关的资料,有较深入的理论基础。

该研究分析了新生儿不明原因惊厥与病因明确惊厥临床特征的不同之处,总结新生儿不明原因惊厥脑电图、影像学表现以及药物治疗的特点,对新生儿不明原因惊厥的诊断和治疗提供了一定的参考依据;同时结合基因检测发现新生儿不明原因惊厥的致病基因,分析了不同的基因型与表型的关系;对预后影响因素的研究表明惊厥发作停止时间大于28天、异常视频脑电图是影响新生儿不明原因惊厥远期神经预后的独立危险因素,为今后新生儿不明原因惊厥的诊治提供一定的临床指导意义。

该研究结果客观,结论可靠,论文书写层次清楚,论点明确,论据充足,达到了硕士研究生毕业论文要求。

同意该生提交学位论文,并进行论文答辩!

指导教师签字: 

2020年6月6日