



癫痫诊断技术的研究进展

郭昆典, 洪 楨

(四川大学华西医院神经内科, 成都 610000)

【摘要】癫痫作为世界上最常见的神经系统疾病之一,对患者造成神经生物学、认知和社会心理等方面的不良影响。因此及时明确癫痫的诊断并予以相应的治疗对改善患者的预后具有重大意义。随着科学技术的不断进步,癫痫的诊断技术日渐完善。本文从神经影像学、神经电生理、遗传学、体液检查、神经心理学、免疫学和人工智能等方面入手,就近年来癫痫诊断技术的研究进展作一综述,并展望未来,力图阐释临床上癫痫诊断的现状和进展。

【关键词】癫痫;诊断;进展

【中图分类号】R749.15

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-02-27

Advances in diagnosis technology of epilepsy

Guo Kundian, Hong Zhen

(Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University)

【Abstract】As one of the most common neurological diseases in the world, epilepsy has numerous neurobiological, cognitive and psychosocial consequences. Timely diagnosis of epilepsy and appropriate treatment is of great significance to improve patient outcomes. As science and technology advances, diagnosis of epilepsy is being increasingly improved. This article will start with aspects of neuroimaging, nerve electrophysiology, genetics, body fluid examination, neuropsychology, immunology and artificial intelligence, review advances in the diagnosis of epilepsy and look forward to the future. We are trying to explain the status and progress of clinical diagnosis of epilepsy.

【Key words】epilepsy; diagnosis; advance

癫痫作为世界上最常见的神经系统疾病之一,影响全球约 7 000 万人,对患者造成神经生物学、认知和社会心理等

作者介绍:郭昆典, Email: 93502563@qq.com,

研究方向: 癫痫及自身免疫性脑炎。

通信作者:洪 楨, 博士, 博导, 教授, 华西医院神经内科副主任、华西医院上锦分院神经内科主任。留学美国华盛顿大学及克利夫兰医学中心。中国医师协会神经病学分会感染及脑脊液学组委员, 中国医师协会神经病学分会青年委员会委员, 中华医学会神经病学分会感染性疾病及脑脊液细胞学组委员, 四川省癫痫协会常务理事, 四川省医学会青年委员会副主任委员, 四川省康复医学会认知障碍学组组长。主持国家自然科学基金项目 3 项, 科技部重点项目子课题、博士后面上基金、四川省科技厅支撑项目等多项; 以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 30 余篇, 包括 *Brain*, *Neurology*, *Epilepsia* 等专业知名杂志, 单篇引用率 500 余次, 国内外论文共 50 余篇; 国家发明专利 1 项, 参与国家统编教材编写主编专著 1 部; 获 ESI 高被引论文、上海市优秀博士论文奖, 上海市明治乳业生命科学奖, 获华西医院杰出青年科学家称号、四川省学术和技术带头人后备人选, 获中国医师协会杰出神经病学青年医师奖、四川省医学会科技奖一等奖(排名第一)。研究方向: 癫痫及其相关疾病, 特别是神经感染性疾病、自身免疫性脑炎的诊疗。Email: 45713152@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210611.1140.004.html>

(2021-06-11)

方面的不良影响。因此,及时明确癫痫的诊断并予以相应的治疗显得尤为关键。尽管详尽的临床病史和痫性发作时可靠目击者的描述是诊断癫痫的基础,然而由于癫痫复杂且高度异质的病因,辅助检查在癫痫的诊断中仍具有重要地位,如脑电图(electroencephalography, EEG)和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[1]。近年来,随着科学技术不断进步,辅助检查方法逐渐丰富,越来越多的癫痫诊断生物标志物被不断发现。本文将从神经影像学、神经电生理、遗传学、体液检查、神经心理学、免疫学和人工智能等方面入手,就近年来癫痫诊断技术的研究进展作一综述。

1 神经影像学

1.1 MRI 高级功能序列

目前,随着 MRI 扫描技术的提高,高分辨率 3.0 T MRI 在临床的应用已经逐渐普及,许多大脑结构异常如海马硬化、局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)等所引起的癫痫得以明确。但是,仍有 25%~30%的致痫灶无法被肉眼识

别,这类癫痫被定义为 MRI 阴性癫痫^[2]。在此背景下,MRI 的高级功能序列应运而生,其中以弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy,MRS)在癫痫的诊断中应用最多。

DTI 对水分子的扩散敏感,是弥散加权成像向多个方向的扩展,可用于检查脑白质的微观结构,并直接反映白质纤维束的完整性,主要的量化指标包括平均扩散率(mean diffusivity,MD)和分数各向异性(fractional anisotropy,FA)^[3]。研究表明,难治性颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy,TLE)患者在海马硬化区表现出 MD 增加和 FA 下降,类似的发现也可出现在常规 MRI 未能识别的皮质畸形区。此外,1 项对 13 项研究的 Meta 分析显示双侧半球的 FA 在单侧海马硬化的 TLE 患者中低于健康对照,而 MD 值升高且在受影响侧颞叶相关的白质中更明显^[4]。这些研究均支持 DTI 在难治性癫痫患者的定位诊断中具有一定价值。

MRS 可对大脑中代谢物的浓度进行定量分析,并用于识别神经元的异常代谢。研究表明^[5],NAA/Cho 的比值是区分对照和病理性海马的最佳代谢物比,敏感度和特异度分别为 86%和 79%。另一项研究表明,与正常对照组相比,MRI 阴性的 TLE 患者痫性发作侧的海马中 NAA/Cr 和 NAA/(Cr+Cho)的比值明显降低,且对侧海马在 MRI 阴性的 TLE 患者和正常对照组之间无显著差异^[6]。因此,MRS 有助于致痫灶的定位和定侧。

1.2 功能影像

1.2.1 功能磁共振成像 功能磁共振成像(functional MRI,fMRI)利用血氧水平依赖性序列在受试者处于静息状态时对大脑的活动进行评估。Reyes A 等^[7]研究证实,利用静息态 fMRI 能有效区分有颞叶内侧硬化的颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis,TLE-MTS)和无颞叶内侧硬化的颞叶癫痫,为癫痫患者的术前评估提供额外的诊断信息。在 1 项研究中,利用静息态 fMRI 信号的潜伏期分析对局灶性癫痫进行定侧的敏感性达 77%~100%,特异性达 58%~79%^[8]。通过同步 EEG-fMRI 可实现难以定位的耐药性局灶性癫痫致痫灶的鉴定,并对患者术前准备和预后带来益处。

1.2.2 脑磁图 脑磁图(magnetoencephalography,MEG)是另一种记录癫痫活动的功能影像技术,相较于 EEG 而言具有更高的空间分辨率,临床上经常与 EEG 联合使用于难治性局灶性癫痫的诊断。1 项对 138 名患者的前瞻性研究中,常规 MEG 的敏感性和特异性分别为 31.6%和 78.4%,与常规 EEG 相比诊断价值提高 16.8%,并与 35.7%发现 MRI 病变患者的最终临床诊断一致^[9]。电磁源成像(electromagnetic source imaging,EMSI)是一种结合 EEG 和 MEG 的成像技术。研究表明,EMSI 较传统的 EEG 和 MEG 具有更大的优势,其对致痫

灶定位的准确度达 44%~57%,与 MRI 和 PET 无显著差异^[10]。

1.2.3 正电子发射计算机断层扫描 正电子发射计算机断层成像(positron emission computed tomography,PET)具有较高的灵敏度和特异性,是近几年最受国内外学者关注的功能性神经成像技术。该技术利用 PET 放射性示踪剂对病理性的代谢反应和神经炎症进行识别,从而实现疾病的诊断。¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)是最常用的一种示踪剂,¹⁸F-FDG-PET 显示代谢不足的区域常提示皮质功能障碍,可能与致痫灶相关^[11]。利用 ¹⁸F-FDG-PET 可以提高对头颅 MRI 阴性患者的诊断率,尤其是 TLE 患者。研究表明,在 MRI 阴性但 FDG-PET 证实颞叶局部低代谢与发作期 EEG 在同侧的患者中,术后无痫性发作率可达 75%~80%,与证实为海马硬化颞叶内侧癫痫(temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis,TLE-HS)的患者术后无痫性发作率相近^[12],这表明 FDG-PET 在癫痫病因诊断和术前评估的重要性。PET 与 MRI 融合技术能进一步提升 PET 的病灶定位性能。Ding Y 等^[13]的研究表明,PET/MRI 技术能明显改善对 MRI 阴性难治性颞叶外癫痫的识别,敏感度可达 94%。

1.2.4 单光子发射计算机断层扫描 单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography,SPECT)利用放射性同位素产生的 γ 射线生成 3D 图像,^{99m}Tc-六甲基丙胺胍(^{99m}Tc-HMPAO)是癫痫患者最常使用的示踪剂。分别在发作间期和发作后立即注射示踪剂,并比较发作期和发作间期 SPECT 图像,由此反映痫性发作引起的脑灌注增加的面积,从而明确致痫灶^[14]。研究表明,发作期 SPECT 有助于明确大部分 FCD 患儿的致痫灶,且完全切除 SPECT 高灌注区域的患儿术后无痫性发作率达 86%,预后优于 MRI/EEG 定位组^[14]。此外,SPECT 减影与 MRI 融合成像(SPECT coregistered to MRI,SISCOM)也被证实无病灶和颞叶外癫痫的致痫灶定位诊断中非常有价值^[15]。然而相较于 PET,许多研究均显示 SPECT 并不能为颞叶内侧癫痫患者的术前评估提供有效信息^[16]。

1.3 超高场磁共振成像

过去几年,超高场磁共振成像已应用于脑成像研究中,相较于传统场强(1.5~3 T)的 MRI,7 T MRI 具有更高的信噪比,从而可实现更高的空间分辨率。因此,7 T MRI 可以更好地显示常规 MRI 难以分辨的脑部结构,增加病变的检出率,从而提高诊断的可信度^[17]。De Ciatins A 等^[18]利用 7 T MRI 对 21 例在 1.5~3 T MRI 检查中未能发现病灶的局灶性癫痫患者进行扫描,结果显示有 6 例患者存在结构性病变,其中 4 名患者经手术病理组织学检查确认为 FCD。另一项研究中^[17],利用 7 T MRI 扫描结合皮质形态学分析程序(morphometric analysis program,MAP)进行后处理,可检出高达 43%的 3 T

MRI未能发现的耐药性癫痫患者的 FCD 病灶。

2 神经电生理

2.1 非侵入性 EEG

头皮 EEG 是癫痫诊断中最重要且最基本的检查,因其对癫痫的分类及定位侧具有重要意义,且不具有侵入性,故在临床应用广泛。常规 EEG 的最大限制在于记录时间短,往往难以捕捉到癫痫样放电。视频脑电图通过在延长记录时间的同时与患者的临床症状相结合,更有助于癫痫的诊断、分类和病灶的定位。此外,高密度 EEG 通过增加头皮电极的数目改善头皮 EEG 的空间分辨率,降低肌肉伪迹的干扰,提高癫痫的定位侧的准确性,尤其额叶癫痫^[19]。即便如此,部分癫痫患者会发生大脑深部区域的非惊厥性痫性发作,如颞叶内侧。这类痫性发作常因不产生常规的 EEG 信号而无法检测。因此,侵入性 EEG 检查依然在癫痫的术前评估中占据重要地位。

2.2 侵入性 EEG

2.2.1 蝶骨电极 蝶骨电极可以增加大脑深部区域异常放电的检出率,在临床上可作为补充以提高头皮脑电图对癫痫的诊断和定位。研究证实,使用蝶骨电极有助于提高 TLE 患者致痫灶的定位精度。尽管如此,其实用性仍存在争议,因此许多癫痫中心并未使用蝶骨电极^[20]。

2.2.2 硬膜下电极 硬膜下电极(subdural electrode, SDE)植入作为一种侵入性 EEG,是癫痫术前评估和癫痫致痫灶定位的重要手段之一。SDE 通过骨瓣开颅和颅骨钻孔在硬膜下分别放置栅格电极和条状电极,实现对广泛的皮质区域以最佳覆盖率进行采样,并进行长程的视频脑电监测^[21]。但是,SDE 不能覆盖脑沟中的灰质和许多深层结构,此时常应用深部电极作为补充实现对海马及岛叶等进行覆盖^[22]。然而,约 10% 的患者在电极放置过程中存在严重临床并发症风险,如脑脊液漏、出血、感染等^[21]。

2.2.3 立体定向 EEG 立体定向 EEG(stereoelectroencephalography, SEEG)是基于立体定向技术放置的穿透式电极,相比 SDE,SEEG 很容易实现电极的双侧对称性植入,更好地对癫痫网络进行采样,并对深部皮质区域进行采样,但因覆盖面积有限,SEEG 对表面积较大的皮质区域的采样受到限制。安置 SEEG 中的电极无须开颅手术,损伤小。研究表明,SEEG 的严重临床并发症发生率比 SDE 少 2/3^[21]。在 1 项对 SEEG 和 SDE 的侵入性 EEG 技术系统评价中,应用 SEEG 技术与更少的手术切除和更高的术后无痫性发作率相关,且发病率和死亡率更低^[23],这表明 SEEG 在致痫灶定位、定侧上具有更大优势。

2.3 高频振荡

高频振荡(high frequency oscillations, HFO)是指以至少 4 个连续高于基线的连续振荡为特征的 EEG 事件,其突出于背景,并且频率在 80~500 Hz 之间,并分为涟波(80~250 Hz)和快涟波(250~500 Hz)^[24]。近几年,越来越多的证据表明 HFO 是识别致痫灶的重要标志物,许多研究表明通过 HFO 对致痫灶进行定位较棘波更具特异性,其中以快涟波更为敏感,但也有学者提出质疑^[24-25]。HFO 多通过侵入性 EEG 记录,也有少数研究通过头皮 EEG 和 MEG 以无创的方式进行记录^[24]。因此,HFO 对于致痫灶的诊断意义仍存在争议,尤其是其作为非侵入性癫痫诊断技术的应用前景有待进一步探索。

3 遗传学

3.1 二代测序

遗传异常导致或影响超过 70% 的癫痫综合征,因此,基因检测已成为小儿癫痫检查不可或缺的一部分^[26]。目前,传统 Sanger 测序正逐渐被二代测序(next-generation sequencing, NGS)所取代。NGS 是一种基于微芯片的技术,可以以相对较低的成本,通过同时对数百个基因进行测序完成全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)。基于 NGS 的基因组测试已被证明对婴儿癫痫具有极高的诊断价值,诊断率为 20%~50%^[27]。癫痫相关基因面板可对常见的癫痫综合征如 WEST 综合征(KCNQ2、STXBP1 等)、大田原综合征(KCNQ2 等)、Dravet 综合征(SCN1A 等)、Lennox-Gastaut 综合征(SYNGSP1 等)等相关基因进行检测,诊断率约为 30%,然而每个面板有限的基因数量和需不断更新的基因成为其主要的局限性^[28]。WES 和全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)的出现克服了这些局限。随着基因面板检测、WES 和 WGS 的成本下降,基因检测很可能成为除影像检查外的首选检查。然而,尽管 WGS 非常强大,但大量数据的处理导致技术困难使其在临床实践中的应用仍然受到限制。此外,NGS 技术可能发现部分意义未知的突变,这些突变在当前的科学条件下可能难以阐明其性质,此时准确的遗传咨询和相关文献的定期审查将成为解释这些突变意义的重要手段^[27]。

3.2 表观遗传学

3.2.1 DNA 甲基化 表观遗传因素广泛,其中 DNA 甲基化、非编码 RNA 和组蛋白修饰在小儿癫痫中影响最大。DNA 甲基化是指甲基与 DNA 甲基转移酶介导的胞嘧啶残基(主要限于 CpG 位点)共价连接的过程,是目前研究最深入的表观遗传机制。异常 DNA 甲基化在潜在的癫痫发生和癫痫进展机制中的作用已引起大量学者关注。癫痫脑组织全基因组研究已经确定了与炎症、神经元发育等相关的基因中存在甲基

化差异^[29]。Xiao W 等^[29]通过筛选和验证后,鉴定出 8 种 DNA 甲基化标记作为诊断的生物标志物,在验证队列中对 TLE 进行检测的 ROC 曲线下面积为 0.81,这表明 DNA 甲基化具有作为 TLE 诊断的表观遗传生物标记潜力。Kobow K 等^[30]则首次证明利用 DNA 甲基化模式可以区分人类 FCD 亚型(FCD I a、II a 和 II b)。

3.2.2 MicroRNA MicroRNA(miRNA)是一类小非编码RNA,通过微调蛋白质的产生来调节转录后基因的表达。miRNA 可以在包括血清在内的多种体液中被检测到,具有低侵入性且便于获得等特点。先前的研究已经揭示了 miRNA 在癫痫中的重要作用,尤其是在 TLE 中^[31]。因此,miRNA 具有作为癫痫诊断的生物标志物潜力。但是,目前为止仅有 3 项研究对 miRNA 作为耐药性 TLE 诊断的潜在生物标记物提供较强的证据(microRNA-15 上调,microRNA-129-2-3p 及 microRNA-153 下调)^[31]。因此,将 miRNA 作为生物标记物应用于癫痫诊断的临床实践仍然面临巨大的挑战。

4 体液检查

4.1 生化检测

遗传代谢病是导致癫痫的一大病因,也称为代谢性癫痫,多数代谢性癫痫患者对单纯的抗癫痫药反应欠佳,但部分患者根据病因不同可通过相应物质的补充得到治疗。因此,早期的病因学诊断对于部分可治性的代谢性癫痫至关重要。生化检测是筛查和癫痫代谢性病因的最佳方法,例如在血液中,氨基酸谱对氨基酸代谢病如高甘氨酸血症、苯丙酮尿症等有诊断价值,酰基肉碱谱对有机酸代谢病如甲基丙二酸血症、丙酸血症、原发性肉碱缺乏症等有诊断价值;在尿液中,肌酸对脑肌酸缺乏症有诊断价值,尿 S-磺酰半胱氨酸对钼辅助因子缺乏症有诊断价值;在脑脊液中,吡哆醇磷酸对吡哆醇磷酸反应性癫痫有诊断价值,葡萄糖含量对葡萄糖转运体 1 缺乏综合征有诊断价值^[32]。

4.2 其他体液检查

除了代谢相关的体液检查外,大量研究表明体液中的炎症因子、酶、激素等分子也具有一定的癫痫诊断价值。

多种炎症因子在炎症、血脑屏障破坏、兴奋性增加和最终癫痫发生的级联中发挥作用。1 项关于炎症介质与癫痫的 Meta 分析显示,癫痫患者血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-17 和脑脊液 IL-1 β 、IL-10 水平升高^[33]。Alapirtti T 等^[34]的研究表明,痫性发作后 3~24 h 内,血清 IL-6 水平与基线相比显著升高,强直阵挛性发作后血清 IL-6 浓度明显高于局灶性痫性发作后,且与发作时间无关。此外,该研究还发现 TLE 发作后血清 IL-6 水平升高程度明显高于颞叶外癫痫。几

丁质酶 3 样蛋白 1(chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)是一种新发现的炎症因子,研究表明血清 CHI3L1 的水平有助于耐药性癫痫的诊断^[35]。

肌酸激酶(creatine kinase, CK)作为癫痫诊断的生物标志物显示出较高的希望。多项研究表明,与心因性非痫性发作(psychogenic non-epileptic seizures, PNES)患者相比,癫痫患者发作后的血清 CK 水平升高;此外,CK 还可以帮助区分痫性发作的类型^[24,36]。研究发现体液中神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平可在不同类型的痫性发作或高热惊厥后升高,而在 PNES 患者中不升高^[34]。近日,Shi LM 等^[37]研究表明,脑脊液中 NSE 水平的变化可能有助于临床上癫痫的识别和诊断。此外,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)在血清中的水平可以区分癫痫患者和健康对照间的差异^[38],而血清泛素羧基末端水解酶的水平可以区分癫痫患者与 PNES 患者,敏感度和特异度分别达到 72%和 59%^[39]。

催乳素(prolactin, PRL)是由垂体前叶分泌的激素,多项研究均表明 PRL 在鉴别痫性发作和 PNES 中具有较高的敏感性。研究表明,利用 PRL 区分痫性发作与 PNES 的敏感性和特异性分别达 69%和 93%;在另一项研究中痫性发作的阳性预测值为 100%^[23]。

尽管上述这些生物标志物在体液中的水平在一定程度上能为癫痫的诊断和鉴别诊断提供帮助,但由于缺乏特异性且易受其他混杂因素(如炎症、肿瘤等)影响,它们在临床上的应用受到较大的限制。

5 神经心理学

神经心理评估是致痫灶定位定侧诊断的重要一环,主要包括语言能力、记忆、智力、注意力测试及非语言认知功能测试,其中以语言能力测试和记忆测试对致痫灶的定位定侧意义较为突出。多种语言测试已被证明可用于评估优势半球的功能,因此定位具有功能受损侧的意义,如 Dichotic 听力测试、Boston 语言测试、听觉命名测试等^[40-42]。此外,多项研究表明记忆功能测试也可对致痫灶的定位定侧提供帮助,尤其在 TLE 中,包括 Rey 听觉词语学习测验、选择性提醒测试加延迟回忆、Brown 位置测试等^[41,43-44]。神经心理测评需由具有神经心理学背景的专业人员针对不同年龄段的神经发育情况,选择合适的心理评估工具,以达到最佳的诊断效果。

6 免疫学

2017 年国际抗癫痫联盟(international league of anti-

epilepsy, ILAE)正式将“免疫性”列为癫痫的六大病因之一,目前自身免疫相关性癫痫(autoimmune epilepsy, AE)的定义是:癫痫发生直接源于自身免疫功能障碍所致的脑部炎症改变,且以痫性发作为核心表现^[45]。AE 的诊断核心在于检出抗神经元抗体,包括抗神经元表面蛋白抗体和抗神经元胞内蛋白抗体 2 类。其中,抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体、抗富亮氨酸失活蛋白 1 抗体、抗 γ -氨基丁酸受体 A/B 抗体等常累及海马、颞叶等区域,与 AE 关系密切^[46]。目前,抗神经元表面蛋白抗体的检测主要采用间接免疫荧光法,根据抗原底物的不同分为基于组织底物的实验和基于细胞底物的实验,其中基于细胞底物的实验特异度和敏感度更高,而对于抗神经元胞内蛋白抗体,首选的检测方法为免疫印迹法^[47]。

7 人工智能

人工智能(artificial intelligence, AI)技术已经在许多癫痫诊断相关的研究中展示出巨大的潜力。利用机器学习与多种辅助检查手段如 EEG、MRI 等相结合,可以实现癫痫检测和诊断的自动化,极大程度节省了临床资源,且具有较高的准确性。此外,多种可穿戴设备的开发使得痫性发作的监测更为方便,为癫痫的诊断提供了极大的便利。在未来, AI 技术必将在癫痫的临床诊断中发挥重要作用。

综上所述,癫痫的诊断技术正随着科技水平的进步逐渐丰富,不同病因的癫痫可通过多种诊断技术相结合以提高诊断率,一些传统辅助检查方法未能明确诊断的癫痫将逐渐被攻克,部分前沿的诊断技术将随着时间的推进和成本的降低逐渐投入到临床实践中,为广大临床医师和患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. Lancet, 2019, 393(10172):689-701.
- [2] 何晨敏, 金搏, 汪珊, 等. 磁共振阴性局灶性癫痫的常用影像学后处理技术研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(6):469-474.
- [3] Chaudhary UJ, Duncan JS. Applications of blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in epilepsy[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2014, 24(4):671-694.
- [4] Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, et al. Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders[J]. J Clin Neurol, 2018, 14(2):129-140.
- [5] Eryurt B, Oner AY, Ucar M, et al. Presurgical evaluation of mesial temporal lobe epilepsy with multiple advanced MR techniques at 3 T[J]. J Neuroradiol, 2015, 42(5):283-290.
- [6] Xu MY, Ergene E, Zagardo M, et al. Proton MR spectroscopy in patients with structural MRI-negative temporal lobe epilepsy[J]. J Neuroimaging, 2015, 25(6):1030-1037.
- [7] Reyes A, Thesen T, Wang X, et al. Resting-state functional MRI distinguishes temporal lobe epilepsy subtypes[J]. Epilepsia, 2016, 57(9):1475-1484.
- [8] Shah MN, Nguyen RD, Pao LP, et al. Role of resting state MRI temporal latency in refractory pediatric extratemporal epilepsy lateralization[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(5):1347-1355.
- [9] Koster I, Ossenblok P, Brekelmans GJ, et al. Sensitivity of magnetoencephalography as a diagnostic tool for epilepsy: a prospective study[J]. Epileptic Disord, 2020, 22(3):264-272.
- [10] Duez L, Tankisi H, Hansen PO, et al. Electromagnetic source imaging in presurgical workup of patients with epilepsy: a prospective study[J]. Neurology, 2019, 92(6):e576-e586.
- [11] Zijlmans M, Zweiphenning W, Van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(10):594-606.
- [12] Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG, et al. MRI-negative temporal lobe epilepsy: what do we know?[J]. Epilepsia, 2017, 58(5):727-742.
- [13] Ding Y, Zhu Y, Jiang B, et al. ¹⁸F-FDG PET and high-resolution MRI co-registration for pre-surgical evaluation of patients with conventional MRI-negative refractory extra-temporal lobe epilepsy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(9):1567-1572.
- [14] Krsek P, Kudr M, Jahodova A, et al. Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia[J]. Epilepsia, 2013, 54(2):351-358.
- [15] Von Oertzen TJ, Mormann F, Urbach H, et al. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy[J]. Epilepsia, 2011, 52(12):2239-2248.
- [16] Jones AL, Cascino GD. Evidence on use of neuroimaging for surgical treatment of temporal lobe epilepsy: a systematic review[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(4):464-470.
- [17] Wang I, Oh S, Blumcke I, et al. Value of 7 T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3 T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation[J]. Epilepsia, 2020, 61(11):2509-2520.
- [18] De Ciantis A, Barba C, Tassi L, et al. 7 T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging[J]. Epilepsia, 2016, 57(3):445-454.
- [19] Feyissa AM, Britton JW, Van Gompel J, et al. High density scalp EEG in frontal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2017, 129:157-161.
- [20] Hamaneh MB, Limotai C, Luders HO. Sphenoidal electrodes significantly change the results of source localization of interictal spikes for a large percentage of patients with temporal lobe epilepsy[J]. J Clin Neurophysiol, 2011, 28(4):373-379.

- [21] Jobst BC, Bartolomei F, Diehl B, et al. Intracranial EEG in the 21st century[J]. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(7): 180–188.
- [22] Skoch J, Adelson PD, Bhatia S, et al. Subdural grid and depth electrode monitoring in pediatric patients[J]. *Epilepsia*, 2017, 58 S1: 56–65.
- [23] Yan H, Katz JS, Anderson M, et al. Method of invasive monitoring in epilepsy surgery and seizure freedom and morbidity: a systematic review[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(9): 1960–1972.
- [24] Sueri C, Gasparini S, Balestrini S, et al. Diagnostic biomarkers of epilepsy[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(6): 440–450.
- [25] Roehri N, Pizzo F, Lagarde S, et al. High-frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 84–97.
- [26] Sharma P, Hussain A, Greenwood R. Precision in pediatric epilepsy[J]. *F1000Res*, 2019, 2019; 8(F1000 Faculty Rev): 163.
- [27] Striano P, Minassian BA. From genetic testing to precision medicine in epilepsy[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 609–615.
- [28] Ko A, Youn SE, Kim SH, et al. Targeted gene panel and genotype–phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 141: 48–55.
- [29] Xiao W, Liu C, Zhong K, et al. CpG methylation signature defines human temporal lobe epilepsy and predicts drug-resistant[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(10): 1021–1030.
- [30] Kobow K, Ziemann M, Kaippananickal H, et al. Genomic DNA methylation distinguishes subtypes of human focal cortical dysplasia[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1091–1103.
- [31] Asadi-Pooya AA, Tajbakhsh A, Savardashtaki A. MicroRNAs in temporal lobe epilepsy: a systematic review[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(2): 571–578.
- [32] 莫若, 杨艳玲, 张尧. 常以癫痫形式发病的遗传代谢病[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(7): 506–510.
- [33] De Vries EE, Van Den Munckhof B, Braun KP, et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63: 177–190.
- [34] Alapirtti T, Lehtimäki K, Nieminen R, et al. The production of IL-6 in acute epileptic seizure: a video-EEG study[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 316: 50–55.
- [35] Zhang H, Tan JZ, Luo J, et al. Chitinase-3-like protein 1 may be a potential biomarker in patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Neurochem Int*, 2019, 124: 62–67.
- [36] Sundararajan T, Tesar GE, Jimenez XF. Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: a systematic review[J]. *Seizure*, 2016, 35: 11–22.
- [37] Shi LM, Chen RJ, Zhang H, et al. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures[J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(5): 805–811.
- [38] Wang R, Zeng GQ, Liu X, et al. Evaluation of serum matrix metalloproteinase-3 as a biomarker for diagnosis of epilepsy[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 367: 291–297.
- [39] Asadollahi M, Simani L. The diagnostic value of serum UCHL-1 and S100- β levels in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks[J]. *Brain Res*, 2019, 1704: 11–15.
- [40] Hamberger MJ, MacAllister WS, Seidel WT, et al. Noninvasive identification of seizure lateralization in children: name that thing[J]. *Neurology*, 2019, 92(1): e1–e8.
- [41] Umfleet LG, Janecek JK, Quasney E, et al. Sensitivity and specificity of memory and naming tests for identifying left temporal-lobe epilepsy[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2015, 22(3): 189–196.
- [42] Norrelgen F, Lilja A, Ingvar M, et al. Presurgical language lateralization assessment by fMRI and dichotic listening of pediatric patients with intractable epilepsy[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 230–239.
- [43] Brown FC, Hirsch LJ, Spencer DD. Spatial memory for asymmetrical dot locations predicts lateralization among patients with presurgical mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 52(Pt A): 19–24.
- [44] Soble JR, Eichstaedt KE, Waseem H, et al. Clinical utility of the Wechsler Memory Scale—Fourth Edition (WMS-IV) in predicting laterality of temporal lobe epilepsy among surgical candidates[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 232–237.
- [45] 李艾青, 周东, 洪楨. 解读 ILAE 关于“继发于自身免疫性脑炎的急性症状性痫性发作和自身免疫相关性癫痫”最新概念[J]. *癫痫杂志*, 2020, 6(6): 507–509.
- [46] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(2): 839–887.
- [47] 张莉莉, 朱洁. 神经系统自身免疫性疾病的抗体检测及临床意义[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(4): 396–402.

(责任编辑: 冉明会)