

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.06.017

· 临床研究 ·

青少年肌阵挛癫痫患者认知功能的研究

姚兴祺^{1,2}, 刘小云^{1,3}, 吴丹¹, 李哲¹, 杨彦枫¹, 张楠^{1,2}, 张珺¹, 孙伟¹

[摘要] 目的 对青少年肌阵挛癫痫(JME)患者的认知功能及心理精神状态进行评测,并探讨相关危险因素。方法 2011年9月至2014年2月21例JME患者作为患者组,同时选择18例年龄、性别及教育程度等与之相匹配的健康受试者作为对照组。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和中国成人韦氏智力量表(WAIS-RC)对认知功能进行评测;采用症状自评量表(SCL-90)对心理精神状态进行测试;采用Logistic回归分析其危险因素。结果 两组MoCA评分无显著性差异($t=-1.544$, $P=0.131$)。患者组的语言智商、操作智商及全量表智商均显著低于对照组($t>4.119$, $P<0.001$)。患者组SCL-90评分在人际关系敏感、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执及精神病性7项高于对照组($t>2.480$, $P<0.05$)。Logistic回归分析提示,服用丙戊酸的患者语言智商下降($B=-3.064$, $OR=0.047$, $95\%CI=0.002\sim0.920$, $P=0.044$)。结论 JME患者的语言智商、操作智商及全量表智商下降,在人际关系敏感、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执及精神病性症状方面存在不同程度的障碍。服用丙戊酸是JME患者认知功能下降的危险因素。

[关键词] 青少年肌阵挛癫痫;蒙特利尔认知评估量表;中国成人韦氏智力量表;症状自评量表;认知功能

Cognition of Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

YAO Xing-qi^{1,2}, LIU Xiao-yun^{1,3}, WU Dan¹, LI Zhe¹, YANG Yan-feng¹, ZHANG Nan^{1,2}, ZHANG Jun¹, SUN Wei¹

1. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Neurology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 3. Department of Neurology, Beijing Shunyi District Hospital, Beijing 101300, China

Correspondence to SUN Wei. E-mail: bmusunnyw@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the cognitive function and psychological mental state of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME), and the related risk factors. **Methods** From September, 2011 to February, 2014, 21 patients with JME and 18 healthy controls matched with age, sex and educational level were assessed with Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Revised Chinese Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-RC) and Symptom Checklist-90 (SCL-90). The risk factors were analyzed with Logistic regression analysis. **Results** There was no significant difference in the score of MoCA between two groups ($t=-1.544$, $P=0.131$). The scores of verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence quotient (PIQ) and full intelligence quotient (FIQ) in WAIS-RC were significantly lower in the patient group than in the control group ($t>4.119$, $P<0.001$). The scores of interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation and psychoticism in SCL-90 were significantly higher in the patient group than in the control group ($t>2.480$, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that VIQ significantly decreased in patients taking valproic acid ($B=-3.064$, $OR=0.047$, $95\%CI=0.002\sim0.920$, $P=0.044$). **Conclusion** VIQ, PIQ and FIQ decreased in patients with JME. Furthermore, different levels of dysfunction were found in interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation and psychoticism. Taking valproic acid was the risk factor of cognitive decline.

Key words: juvenile myoclonic epilepsy; Montreal Cognitive Assessment; Revised Chinese Wechsler Adult Intelligence Scale; Symptom Checklist-90; cognitive function

[中图分类号] R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2017)06-0701-04

[本文著录格式] 姚兴祺, 刘小云, 吴丹, 等. 青少年肌阵挛癫痫患者认知功能的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(6): 701-704.

CITED AS: Yao XQ, Liu XY, Wu D, et al. Cognition of patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2017, 23(6): 701-704.

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目(No.81571267; No.30800366); 2. 首都发展基金自主创新专项(No.2016-2-2013)。

作者单位: 1. 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京市 100053; 2. 首都医科大学附属北京潞河医院神经内科, 北京市 101149; 3. 北京顺义区医院神经内科, 北京市 101300。作者简介: 姚兴祺(1978-), 男, 满族, 北京市人, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向: 癫痫。通讯作者: 孙伟(1966-), 女, 汉族, 北京市人, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 癫痫及神经电生理。Email: bmusunnyw@163.com。

青少年肌阵挛癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)是特发性全面癫痫综合征(idiopathic generalized epilepsy, IGE)的常见类型, 约占 IGE 的 18%, 占有癫痫患者的 5%~10%^[1]。JME 于 1975 年由 Janz 首次提出, 直到 1989 年才被国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)确定是一种特殊的癫痫综合征^[2]。

JME 多于青春期起病, 小部分患者 20 岁左右起病, 女性患病率比男性略高^[1]。约 1/3 患者伴有失神发作, 大多数患者在起病数月或数年后才会出现全身强直阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCSs)。特征性表现为上肢为著的肌阵挛发作, 晨起易于出现。典型脑电图(electroencephalogram, EEG)表现是发作间期全导 3~6 Hz 棘慢波或多棘慢波, 以前头部为著^[3]。首选药物是丙戊酸钠, 药物反应性较好, 但撤药困难, 一项长期随访研究显示只有 13% 患者能够最终完全停药^[4]。

同局灶性癫痫相比, JME 是具有良性预后的癫痫综合征。JME 的头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查缺少结构异常的证据, 常规的智力量表评估通常是正常的^[5], 然而越来越多的证据表明 JME 患者出现认知行为受损的表现^[6-7]。同时, 国内外的研究发现, JME 患者出现精神行为的异常^[8]、执行能力的下降^[9-10], 以及社会适应能力的下降^[11]。

本文应用神经心理学量表对 JME 患者的认知功能及心理精神状态进行评价, 期望能够发现 JME 的潜在病理生理机制, 为提高 JME 的诊断和治疗提供更多的机会。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 9 月至 2014 年 2 月本科门诊 JME 患者 21 例作为患者组, 其中男性 14 例, 女性 7 例, 诊断符合 ILAE 对于 JME 的诊断标准^[2]; 无其他严重的躯体疾病; 无酗酒史; 患者或家属签署知情同意书。

同时选择 18 例年龄、性别及教育程度等与之相匹配的健康受试者作为对照组, 排除神经、精神及躯体疾患。

两组一般资料均无显著性差异($P>0.05$)。见表 1。患者组的临床特征见表 2。

1.2 方法

所有 JME 患者均接受头 MRI 和视频脑电图检查。采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive As-

essment, MoCA)、中国成人韦氏智力量表(Revised Chinese Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-RC)对受试者认知功能进行评测。采用症状自评量表(Symptom Checklist-90, SCL-90)中文版对所有受试者进行心理精神状态测试。

表1 两组一般资料

组别	n	性别(男/女, n)	年龄(年)	教育年限(年)
对照组	18	8/10	21.1±4.0	12.6±2.6
患者组	21	14/7	21.0±4.5	11.6±4.0
t/χ^2		1.947	-0.046	-0.944
P		0.163	0.964	0.352

表2 患者组临床特征(n=21)

项目	患者组
起病年龄(年)	14.4±2.2(7~20)
病程(年)	6.6±4.5(0.2~18)
发作类型(n)	
肌阵挛	21
失神	4
全面强直阵挛	17
发作频率	
肌阵挛(次/周)	11.9±24.5
失神(次/年)	1.9±4.2
全面强直阵挛(次/年)	9.7±15.1
MRI(n)	
蛛网膜囊肿	1
正常	20
视频脑电图(n)	
棘/尖慢波	15
正常	6
抗癫痫药(n)	
未用药	5
丙戊酸钠	10
其他	6

1.3 统计学分析

采用 SPSS 10.0 软件对数据进行处理。各组计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 连续性正态分布、方差齐的定量变量采用 t 检验, 非正态分布及/或方差不齐时行 Mann-Whitney 秩和检验。对分类变量行 χ^2 检验。用 Logistic 回归分析检验神经心理学检验结果与相关危险因素之间的联系(包括年龄、性别、教育程度、JME 发病年龄、病程、肌阵挛、全面强直阵挛、失神的发作频率、脑电图异常情况、是否应用丙戊酸)。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 MoCA 评分

两组 MoCA 评分无显著性差异($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组 MoCA 评分比较

组别	n	MoCA
对照组	18	26.72±1.74
患者组	21	25.38±3.31
<i>t</i>		-1.544
<i>P</i>		0.131

2.2 WAIS-RC 评分

与对照组相比,患者组的语言智商、操作智商及全量表智商均显著下降($P<0.001$)。见表 4。

表 4 两组 WAIS-RC 评分比较

组别	n	语言智商	操作智商	全量表智商
对照组	18	130.4±6.5	121.4±9.3	129.3±6.7
患者组	21	106.3±16.9	102.4±17.6	104.6±17.2
<i>t</i>		-5.914	-4.119	-5.890
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 SCL-90 评分

与对照组相比,患者组 SCL-90 评分在人际关系敏感、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执及精神病性 7 项均升高($P<0.05$);在躯体化、强迫及其他项目(包括睡眠障碍及饮食问题等)方面无显著性差异($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组 SCL-90 评分比较

项目	对照组(n=18)	患者组(n=21)	<i>t</i>	<i>P</i>
躯体化	1.27±0.28	1.45±0.46	1.406	0.168
强迫	1.64±0.39	1.85±0.61	1.219	0.231
人际关系敏感	1.32±0.24	1.72±0.53	3.207	0.005
抑郁	1.24±0.22	1.61±0.51	2.929	0.007
焦虑	1.27±0.25	1.58±0.40	2.731	0.010
敌对	1.28±0.26	1.73±0.68	2.676	0.013
恐怖	1.15±0.21	1.46±0.46	2.683	0.012
偏执	1.29±0.25	1.58±0.45	2.480	0.019
精神病性	1.20±0.25	1.60±0.59	2.592	0.014
其他	1.28±0.27	1.54±0.46	2.303	0.050

2.4 危险因素

Logistic 回归分析检验提示,本组癫痫患者的年龄、性别、教育程度、JME 发病年龄、病程、肌阵挛、全面强直阵挛、失神的发作频率、脑电图异常情况与 JME 患者的认知功能及情感损害不相关($P>0.05$)。是否服用丙戊酸与语言智商相关($P<0.05$),服用丙戊酸的患者语言智商下降明显($B=-3.064$, $OR=$

0.047, 95%CI=0.002~0.920, $P=0.044$)。

3 讨论

癫痫患者由于多种因素的共同作用造成认知功能障碍^[12-13],如癫痫的病因、起病年龄、发作类型、发作频度、病程、大脑的持续放电及抗癫痫药物等^[14]。Lesser 等^[15]认为癫痫患者由于长期发作,导致脑血液循环障碍或缺氧,造成海马等边缘系统和大脑皮质多部位神经细胞脱失、胶质增生、缺氧性坏死和萎缩。持续发放的电活动也可以干扰脑内儿茶酚胺、突触前后谷氨酸及 γ -氨基丁酸等神经递质,进一步影响认知功能^[16]。

MoCA 是一种对轻度认知功能障碍进行快速筛查的评定工具,是由纳斯尔丁(Nasreddine)等根据临床经验及简易精神状态检查的认知项目设置和评分标准制定的。MoCA 评定了许多不同的认知领域,包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力^[17]。本研究发现,患者组 MoCA 评分与对照组并无显著性差异。然而,患者组语言智商、操作智商及全量表智商均下降,与国外的一些研究相符^[18-19]。

WAIS-RC 的语言智商主要反映以言语活动为主的左侧大脑半球的功能,操作智商主要反映以空间知觉和操作活动为主的右侧大脑半球的功能。WAIS-RC 全面测试受试者的记忆能力,较侧重于短时记忆功能^[20]。本研究发现,患者组的语言智商、操作智商及全量表智商均显著下降。

Munger 等^[21]进行的一项研究显示,约 40% 的癫痫患者存在焦虑症状。这可能与患者反复发作、慢性病程、药物疗效差以及患者性别、社会教育背景等因素有关。SCL-90 是主要的心理健康测试量表之一,是当前使用最为广泛的精神障碍和心理疾病门诊检查量表^[22]。本组 JME 患者的 SCL-90 评分在人际关系敏感、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执及精神病性等 7 项结果中均较正常受试者出现差异,其中以人际关系敏感、抑郁、焦虑和敌对这 4 个因子为著。

Logistic 回归分析提示,本组癫痫患者的年龄、性别、教育程度、JME 发病年龄、病程、肌阵挛、全面强直阵挛、失神的发作频率、脑电图异常放电与 JME 患者的认知功能及情感损害不相关,而服用丙戊酸治疗的患者语言智商出现明显下降。理想的抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)不会对神经元的兴奋性和认知功能产生不利影响。但目前 AEDs 大多通过

神经元的兴奋性或增加抑制性神经递质起作用, 因此主要影响患者的注意力、警觉性、精神运动速度, 从而影响记忆力等认知功能。一般而言, 如果单药治疗, 血药浓度在标准的治疗范围内, AEDs 对大脑认知功能的影响较小^[23]。关于丙戊酸对认知功能的影响, 众说纷纭, 没有定论^[24-25]。本研究显示丙戊酸会加重患者的言语智商损害, 但因样本量相对较小, 还需进一步研究。

总之, JME 患者存在认知水平的下降; 同时在人际关系敏感、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执及精神病性症状方面存在不同程度的障碍。服用丙戊酸会导致 JME 患者语言智商的下降, 但需进一步扩大样本量进行研究。

[参考文献]

- [1] Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(Suppl 1): S15-S17.
- [2] Genton P, Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(Suppl 1): S2-S7.
- [3] Wight JE, Nguyen VH, Medina MT, et al. Chromosome loci vary by juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: linkage and haplotype analysis applied to epilepsy and EEG 3.5-6.0 Hz polyspike waves [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2016, 4(2): 197-210.
- [4] Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study [J]. *Neurology*, 2009, 73(13): 1041-1045.
- [5] Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 114: 2-12.
- [6] Piazzini A, Turner K, Vignoli A, et al. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 657-662.
- [7] Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, et al. Social cognition in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 61-67.
- [8] Schmitz B, Yacubian EM, Feucht M, et al. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(Suppl 1): S72-73.
- [9] Walsh J, Thomas RH, Church C, et al. Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 35: 72-77.
- [10] de Carvalho KC, Uchida CGP, Guaranha MSB, et al. Cognitive performance in juvenile myoclonic epilepsy patients with specific endophenotypes [J]. *Seizure*, 2016, 40: 33-41.
- [11] Moschetta S, Valente KD. Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(5): 866-870.
- [12] Sarkis RA, Pietras AC, Cheung A, et al. Neuropsychological and psychiatric outcomes in poorly controlled idiopathic generalized epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(3): 370-373.
- [13] Loughman A, Bowden SC, D'Souza WJ. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(3): 453-460.
- [14] Aldenkamp AP, Weber B, Overweg-Plandsoen WC, et al. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement [J]. *J Child Neurol*, 2005, 20(3): 175-180.
- [15] Lesser RP, Luders H, Wyllie E, et al. Mental deterioration in epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1986, 27(Suppl 2): S105-S123.
- [16] Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(Suppl 1): S30-S39.
- [17] Horton DK, Hynan LS, Lacritz LH, et al. An abbreviated Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for dementia screening [J]. *Clin Neuropsychol*, 2015, 29(4): 413-425.
- [18] Kalinin VV, Nazmetdinova DM, Basamygin AV. Handedness, cognitive processing and intelligence in patients with epilepsy [J]. *J Epileptology*, 2014, 22(1): 5-10.
- [19] Thomas RH, Walsh J, Church C, et al. A comprehensive neuropsychological description of cognition in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 36: 124-129.
- [20] Miragall M, Banos RM, Cebolla A, et al. Working alliance inventory applied to virtual and augmented reality (WAI-VAR): psychometrics and therapeutic outcomes [J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 1531.
- [21] Munger Clary HM. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(5): 445.
- [22] Ruis C, van den Berg E, van Stralen HE, et al. Symptom Checklist 90- Revised in neurological outpatients [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2014, 36(2): 170-177.
- [23] Javed A, Cohen B, Detyniecki K, et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up [J]. *Seizure*, 2015, 29: 34-40.
- [24] Ramirez-García T, Serrano-Castro PJ, Alonso-Morillejo E, et al. Cognitive profile of zonisamide and valproic acid in the treatment of idiopathic generalized epilepsy: a comparative observational study [J]. *Neurol Ther*, 2016, 5(1): 59-68.
- [25] Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal anti-epileptic drug exposure [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 114: 89-97.
- [26] Haghighi M, Bajoghli H, Bigdelou G, et al. Assessment of cognitive impairments and seizure characteristics in electroconvulsive therapy with and without sodium valproate in manic patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2013, 67(1): 14-24.

(收稿日期: 2017-03-06 修回日期: 2017-04-11)