

· 综述 ·

路易体痴呆中癫痫及亚临床癫痫活动研究进展

徐莹¹ 张贵丽¹ 王群²

¹首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100070; ²首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心 北京脑重大疾病研究院, 北京 100070

通信作者: 王群, Email: wangq@ccmu.edu.cn

【摘要】 路易体痴呆(DLB)是神经系统退行性疾病中第二大痴呆类型,最新的中国路易体痴呆诊断与治疗指南将脑电图异常定义为临床诊断的支持性生物标志物。DLB患者的癫痫发作和癫痫样放电逐渐引起大家的关注和研究,越来越多的研究证据表明DLB和癫痫之间存在相关性。但DLB患者癫痫发作的识别及诊断仍面临挑战,并且除临床癫痫发作外,亚临床癫痫活动也是DLB的重要研究内容。DLB癫痫发作潜在的病理机制仍不明确。本综述总结了目前癫痫与DLB之间的联系、潜在病理机制和今后可能的研究方向,提醒临床医师在诊疗过程中关注DLB患者的癫痫及亚临床癫痫活动,早期识别并及时干预。

【关键词】 癫痫; 发作; 脑电图描记术; 路易体痴呆; 亚临床发作

基金项目: 科技部“十四五”常见多发病重大专项(2022YFC2503800); 北京自然科学基金(7232045, Z200024); 国家自然科学基金(82371449); 首都卫生发展基金(2024-1-2041)

Clinical seizures and subclinical epileptiform activity in dementia with Lewy bodies

Xu Ying¹, Zhang Guili¹, Wang Qun²

¹Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China; ²Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100070, China

Corresponding author: Wang Qun, Email: wangq@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most prevalent type of dementia among neurodegenerative disorders. The latest guideline for diagnosis and treatment of DLB in China has defined electroencephalography abnormalities as one of the supportive biomarkers. Seizures and epileptiform discharges in patients with DLB are gradually attracting attention and research, and there is increasing evidence of the correlation between DLB and epilepsy. However, the identification and diagnosis of seizures in DLB patients are challenging. In addition to clinical seizures, subclinical epileptiform activity is also an important part in DLB research. The underlying pathological mechanism of DLB epileptic seizures is still unclear. The current connection, potential pathological mechanisms, and possible future research directions between epilepsy and DLB were summarized in this review. The current relationship between epilepsy and DLB, potential pathological mechanisms and possible future research directions were summarized in this review, reminding clinicians to pay attention to the epilepsy and subclinical epilepsy activity in the diagnosis and treatment process, early identification, and timely intervention of the DLB patients.

【Key words】 Epilepsy; Seizures; Electroencephalography; Dementia with Lewy

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241028-00699

收稿日期 2024-10-28 本文编辑 许倩

引用本文: 徐莹, 张贵丽, 王群. 路易体痴呆中癫痫及亚临床癫痫活动研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(1): 109-115. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241028-00699.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



bodies; Subclinical seizure

Fund program: National Key Program of China (2022YFC2503800); Beijing Natural Science Foundation (7232045, Z200024); National Natural Science Foundation of China (82371449); Capital Health Research and Development of Special Grant (2024-1-2041)

Conflicts of interest: None declared

癫痫是常见的神经系统疾病,以神经元放电为病理生理基础,疾病呈双峰分布,婴儿与老年人发病率最高^[1]。根据国际抗癫痫联盟对癫痫的官方定义,癫痫的特点是神经元过度活跃和大脑高度同步性地反复自发放电活动^[2]。《全球疾病负担》报告显示老年人(年龄≥65岁)癫痫患病率高达5.4%并且在不断增长^[3]。老年人新发癫痫潜在原因及病理机制复杂,痴呆、卒中及创伤性脑损伤等是老年人新发癫痫的常见病因^[4]。近年来,越来越多的人认识到老年人新发癫痫往往不是孤立的疾病,通常与其他神经退行性疾病有关,尤其是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)^[5-7]。

DLB是一种与 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)聚集相关、伴有认知障碍的神经退行性疾病,其核心临床特征为波动性认知障碍、帕金森样症状、反复生动的视幻觉和快速眼动睡眠行为障碍。目前,只有通过神经病理学检测证实脑组织中存在 α -syn聚集形成的路易小体才能作出明确的诊断,临床中很可能或可能的DLB诊断依赖于临床特征以及生物标志物的阳性表现。经过广泛研究,目前脑电图出现显著的后部慢波,在前 α/θ 波范围内有周期性波动作为DLB的支持性生物标志物在临床诊断中得到重视及应用^[8]。既往研究发现痴呆与癫痫高度相关,且存在许多共同的病理学基础^[9-10],但目前尚无确切研究结果证实DLB与癫痫之间的明确关系。

既往研究发现DLB患者相较于一般人群有更大概率出现癫痫发作^[11],DLB患者癫痫发作的临床表现多样并以非运动性发作为主。在临床诊疗过程中,由于DLB患者和护理人员通常很难正确识别癫痫发作,可靠病史的缺失导致识别并诊断DLB患者的癫痫发作面临严峻挑战^[12]。 α -syn异常沉积是DLB的病理基础,但在癫痫动物模型^[13-14]以及人体生物样本(血液/脑脊液/脑组织)^[15-18]中也可观察到 α -syn异常表达,这提示 α -syn异常沉积可能作为引起DLB患者癫痫发作的潜在机制。电生理监测结果提示,DLB患者合并发作间期癫痫样放电这类亚临床癫痫活动(subclinical epileptiform activity, SEA)^[19]。因此,除临床癫痫发作外,SEA也是DLB研究的重要内容之一,并且SEA与认知功能下降的关系也受到专家学者的关注。

我们就DLB患者的癫痫及SEA进行综述,并深入探讨癫痫与DLB之间的关系及其潜在机制,为DLB的临床研究提供新的视角和未来研究的可能方向,为进一步理解DLB的病理生理学机制、早期识别并干预疾病提供可靠的理论依据。

一、DLB与癫痫

DLB是一种与 α -syn聚集相关、伴有认知障碍的神经退

行性疾病。其患病率占痴呆的3.2%~7.1%,是仅次于AD的第2大神经变性病性痴呆^[20]。最近一项基于中国人口的横断面研究发现,我国60岁及以上老年人中痴呆患者约占总人口的6.0%,其中DLB的具体数量无明确统计^[21]。国家AD协调中心的一项种族差异研究结果显示男性患者多于女性^[22]。我国目前对DLB患病率、性别及种族差异、合并症、治疗及预后等都没有明确的统计数据,未来亟需开展更多的多中心规范化研究以填补该领域的空白。

依据目前国内外最新专家共识,DLB的明确诊断依靠患者尸检时的神经病理学表现^[8],其病理特征为神经元胞内 α -syn异常聚集形成的路易小体^[23],由于脑活组织检查穿刺操作风险高,临床诊疗中通常缺乏可靠的病理学标本。因此在临床诊疗过程中,DLB的临床诊断往往依靠患者的核心症状以及提示或支持性生物标志物阳性。很可能的DLB的诊断标准为:(1)存在2个及以上的核心临床特征,伴或不伴有指示性生物标志物阳性;(2)仅存在1项DLB核心临床特征,但伴有1项或1项以上的提示性生物标志物阳性。可能的DLB的诊断标准为:(1)仅出现1项DLB的核心临床特征,提示性生物标志物阳性;(2)出现1项或多项提示性生物标志物阳性,但缺乏核心的临床特征^[8]。由此可见,正确识别临床核心症状以及发现阳性提示性生物标志物在DLB的临床诊疗中至关重要。

癫痫是继卒中和痴呆之后老年人中(年龄>65岁)第三大最常见的神经系统疾病^[4]。流行病学研究结果显示,在痴呆人群中癫痫的患病率约为5%,在癫痫患者中痴呆的患病率为8.1%~17.5%^[24]。由此可见,癫痫与痴呆存在高度相关性。既往研究发现痴呆患者常合并癫痫发作^[25],癫痫也会引起并加重患者的认知功能下降^[26]。但是目前尚未明确癫痫和痴呆之间是否存在双向影响关系,还是仅仅具有相同的病理学基础。

Marawar等^[11]发现,与普通人群相比,DLB患者癫痫发作的发生率更高,在美国经病理学结果证实的DLB患者中,癫痫发作的发生率为3.8%。与此同时,Beagle等^[27]发现,在旧金山加利福尼亚大学记忆老化中心的人群中,DLB患者发生癫痫发作的累积概率为14.7%,新发癫痫发作的患病率为5.1%,并且DLB出现肌阵挛发作的概率显著高于其他类型痴呆。还有研究观察到意大利、美国和瑞典痴呆病例队列的癫痫发作率为2%~3%^[11-12, 28]

既往研究发现DLB的癫痫发作形式以短暂性全面遗忘等非运动性发作为主^[12],该发作类型与DLB的临床表现相似且无法及时被患者及其护理人员发现^[29]。波动性认知障碍作为DLB的核心症状之一,广泛存在于患者病程中,在疾



病早期通常表现为注意力与警觉性下降,患者常出现“呼之不应”的茫然状态^[30]。此外,DLB 患者合并有自主神经功能障碍,这些临床表现与癫痫发作类似,例如合并体位性低血压的 DLB 患者可能并发晕厥等表现^[31]。这些发作性症状使患者及家属无法通过临床症状准确识别 DLB 患者的癫痫发作并无法向医护人员正确报告患者的癫痫病史。临床医生需警惕类似现象,可以通过发作是否具有短暂性、复发性和刻板性来区分为是否为癫痫事件,并通过脑电图癫痫样放电进一步证实。

由于非特异性的临床表现,目前已报道的 DLB 癫痫发作可能只是冰山一角,未来需要提高医护团队及护理团队对 DLB 癫痫发作的认识,开展大样本、多中心的规范化研究以补充相应的临床及流行病学数据。

二、DLB 脑电图表现

(一)脑电图在 DLB 诊断中的应用

脑电图作为一种非侵入性、价格低廉的检查手段已被广泛应用于神经退行性疾病的临床诊疗中,并且作为良好的生物标志物辅助诊断痴呆^[32]。既往研究结果证实 DLB 具有特异脑电图表现,具体表现为枕区背景节律减慢,且频率处于前 α 波和 θ 波之间^[33-35]。此外也有研究观察到其他类型的脑电图异常,例如颞区短暂的慢波发放和额叶间歇性节律性 δ 活动(frontal intermittent rhythmic delta activity)^[36-37],额叶为优势的全面性节律性 δ 活动也是 DLB 的一种脑电图特征类型^[38]。此外,三相波和癫痫样放电等其他脑电图异常表现在 DLB 患者中也有报道^[31, 39]。近年来,脑电图异常在 DLB 临床诊断中得到重视并被应用,最新专家共识将脑电图出现显著的后部慢波,且在前 α/θ 波范围内有周期性波动作为 DLB 支持性生物标志物^[8, 40]。有学者发现脑电图表现与 DLB 不同核心症状之间也存在潜在联系,比如快速眼球运动睡眠行为障碍被认为与中央皮质区域较低的 α 活动相关,认知障碍与较高的 θ 和 α 活动相关,幻视与顶叶 δ 活动相关^[41],此类研究从电生理角度对 DLB 的核心症状进行分析,为探索 DLB 病因及发病机制提供了研究方向。

除了临床诊断,脑电图在 DLB 与其他类型痴呆的鉴别诊断中的价值也同样受人关注。不同类型痴呆以特定的蛋白质聚集作为病理学标志,但相关研究发现痴呆患者往往并非单一病理表现,痴呆患者常有混合病理改变^[42]。一项大型多中心队列研究结果显示,在大量 DLB 患者的脑脊液中发现淀粉样蛋白阳性等 AD 脑脊液生物标志物的异常改变^[43],并且该结果在另一项研究中得到了验证^[44]。混合病理使得临床诊疗过程中无法仅通过脑脊液生物标志物来鉴别 DLB 和 AD,因此进一步寻找可靠的生物标志物成为了研究热点。脑电图作为操作简便、价格低廉的辅助检查技术在鉴别 DLB 与 AD 中发挥重要作用,AD 患者脑电图的特征性异常表现为前头部脑电活动减慢伴有脑电频率同步性降低^[45],而 DLB 患者的脑电图异常表现为显著后头部慢波。欧洲多中心队列研究通过压缩谱阵技术对 DLB 与 AD 患者的定量脑电图进行分析,结果显示 DLB 与 AD 的脑电图主频

率以及主频率变异性有明显差异^[34]。另一项定量脑电图研究发现,DLB 患者 θ/β 波频率高于 AD 患者^[46]。由于 DLB 与帕金森叠加痴呆患者的症状及临床病理相似,二者在临床诊疗中常难以鉴别。有研究发现二者的脑电图表现存在差异,DLB 患者额叶主导的全面性节律性 δ 波活动更为频繁,并且差异具有统计学意义^[38]。上述研究结果说明 DLB 患者与其他类型痴呆患者的脑电图活动存在显著差异,肯定了脑电图在 DLB 临床诊疗中的鉴别诊断价值。

由此可见,脑电图在 DLB 临床诊疗中具有诊断及鉴别诊断价值,也给 DLB 病因及发病机制的研究带来了新的思考方向。

(二)DLB 中的 SEA

除临床癫痫发作外,SEA 在 DLB 患者中也可被观察到。某些未出现临床癫痫发作的患者脑电图会记录到癫痫样放电,这些被称为 SEA。专家学者们认为 SEA 是皮质过度兴奋的神经生理学表现,并定义临床未出现癫痫发作时脑电图出现阵发性尖波或锐波(持续时间为 20~200 ms,背景脑电图活动中断,随后出现慢波)为 SEA^[47]。目前关于 SEA 在痴呆中的研究主要集中在 AD 领域,研究结果表明 AD 患者出现癫痫发作与遗传相关^[48]。长程脑电图是发现 SEA 的主要手段,Vossel 等^[49]通过长程视频脑电监测发现,高达 42.4% 的 AD 患者存在临床下癫痫样放电。另外,研究者发现脑磁图具有高时间分辨率及高空间分辨率的特点,作为新型电生理监测工具监测癫痫样放电的敏感度更高。Vossel 等^[49]发现与脑电图相比,同步静息态脑磁图能记录到更多的癫痫样放电。Ranasinghe 等^[50]重建脑磁图源信号发现,与不伴有亚临床癫痫的 AD 患者相比,合并 SEA 的 AD 患者在脑磁图上可以观察到 α 波同步性显著减弱, δ - θ 波同步性增加。也有研究结果显示 SEA 可能加重 AD 患者的认知下降,Horvath 等^[51]通过随访发现伴有 SEA 的 AD 患者总体认知评分下降速度更快,比不伴有 SEA 的 AD 患者快 1.5 倍。

目前由于 SEA 检测手段的局限性以及临床工作者对 AD 患者合并 SEA 的关注度不足,仍有很大部分合并 SEA 的 AD 患者未被发现,在 DLB 领域的相关研究更为稀少,我们对目前发表的文献进行检索,仅发现 1 篇关于 DLB 患者 SEA 的研究。该研究对 10 例 DLB 患者与 15 名正常对照者进行便携入耳式脑电图记录,在 6 个月的时间内,有 10 例 DLB 患者接受了 3 次为期 2 d 的入耳式脑电图记录,15 名对照者仅接受了 1 次入耳式脑电图记录。该研究结果显示 DLB 患者的脑电图出现尖波频率显著高于正常对照组,并且大部分 SEA 出现在夜间^[19]。虽然入耳式脑电图便携且容易操作,便于记录长时间的脑电数据,但在记录过程中仍存在脑电数据脱落的情况,受到生活中活动伪迹的干扰,且缺乏同步视频,因此记录效果不及长程视频脑电图。且该研究样本量太小,缺乏普遍性。

但该研究结果提高了人们对 DLB 伴 SEA 的认识,提示 DLB 癫痫样放电的发生率可能远高于临床癫痫发作。但如



何早期识别癫痫发作和癫痫样放电并了解 DLB 真实癫痫的患病率,值得人们进一步关注。SEA 对 DLB 认知功能的影响、监测抗癫痫药物对 SEA 的影响是否开辟了 DLB 的治疗新视角等问题仍然有待更深入地研究。

三、DLB 癫痫发作的潜在病理机制

(一) α -syn 表达增加或功能障碍

既往研究结果提示,痴呆与癫痫存在许多共同的病理生理学改变,如血脑屏障改变^[52]、tau 蛋白或淀粉样蛋白病理学改变^[53]、细胞周期蛋白依赖性激酶 5 失调^[54]等。神经元胞内 α -syn 异常聚集被认为是 DLB 的病理学基础。近年来,有关 α -syn 的研究发现其在介导神经炎性、神经毒性以及病理传播方面发挥重要作用,并且发现其与癫痫发作具有潜在关联。在戊四唑点燃小鼠癫痫模型中发现,其海马 CA3 区域 α -syn 的表达增加,并且其表达量与慢性癫痫评分呈正相关^[13]。虽然该研究并未阐明 α -syn 引起癫痫发作的机制,但提示 α -syn 可能是对抗癫痫发作的潜在靶点。研究发现在毛果芸香碱诱导小鼠癫痫模型中, α -syn 表达增加,尤其在齿状回区域,提示癫痫发作伴随 α -syn 失调^[14]。在难治性癫痫患者的脑组织中可以观察到 α -syn 沉积,并且血清及脑脊液中 α -syn 水平显著高于正常对照与非难治性癫痫患者^[16]。Yang 等^[15]也观察到癫痫患者脑组织中 α -syn 水平上升,这些基础及临床研究结果共同说明了 α -syn 失调可能是癫痫发作的潜在机制。

有学者发现编码 α -syn 的 SNCA 基因突变会导致 DLB^[55],其中携带 SNCA 基因常染色体显性 Ala53Thr (A53T) 位点突变的 α -syn 小鼠可表现出类似 DLB 的临床表现^[56],伴有脑电图活动减慢并伴随癫痫发作。这些小鼠的海马中可见齿状回钙结合蛋白的消耗,表明小鼠神经网络兴奋性异常。Morris 等^[57]在 α -syn 小鼠与人脑组织中发现 α -syn 聚集会诱发异常网络兴奋性。这些研究结果提示 α -syn 功能障碍可能导致 DLB 患者的神经元过度活跃。

目前,关于 α -syn 功能障碍与癫痫发作的相关研究较少,仍不能说明 α -syn 功能障碍可以引起癫痫发作,需要进行更多的研究来确定 α -syn 失调是否为癫痫的潜在病理机制,抑制 α -syn 聚集对控制癫痫发作是否有益。

(二)胆碱能通路退化

乙酰胆碱作为与记忆和执行功能等认知功能有关的神经过递质之一,在神经调控中发挥至关重要的作用。在 DLB 患者中可观察到胆碱能活性的缺陷,这些缺陷表现为乙酰胆碱水平降低以及烟碱和毒蕈碱受体表达异常^[58]。对比 AD 患者,DLB 患者的胆碱能神经元损失更显著,脑电图活动减慢更明显^[59]。DLB 患者在使用常见的乙酰胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐)后临床症状有明显改善^[60]。动物模型研究表明,胆碱能张力的早期变化可能导致临床前阶段的癫痫。在表达人类淀粉样前体蛋白的 Tg2576 小鼠中,可在睡眠的快速眼球运动阶段观察到癫痫样放电,提示在 DLB 胆碱能神经元变性之前,可能存在 1 个胆碱能张力增加的阶段,导致神经元活动增加和癫痫发作^[61]。

(三)雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路过度激活

mTOR 是雷帕霉素的机制靶标,是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。能量、氧气、DNA 损伤和氨基酸等外部因素会激活 mTOR 复合物,与细胞存活、生长、代谢、蛋白质合成和信号传导等多种生理功能有关^[62]。在大脑中,mTOR 表达广泛,影响许多神经元和神经胶质细胞类型,在轴突发育、突触可塑性和神经元兴奋性中发挥重要作用^[63]。mTOR 信号传导的自噬作用被证明可以影响神经元的兴奋性并引起癫痫发作^[64]。在结节性硬化症小鼠模型中可观察到 mTOR 过度激活,表现为癫痫发作^[62],并且 mTOR 抑制剂雷帕霉素可以减轻小鼠癫痫发作的程度与频率^[65]。尸检结果显示 DLB 患者的 mTOR 激活增加,并与自噬缺陷相关^[66]。因此,mTOR 通路过度激活可能引起 DLB 的癫痫发作。更好地了解这些机制以及与 DLB 神经网络过度兴奋之间的联系可能会带来更具针对性的治疗方法,以减轻 mTOR 通路过度激活及其带来的影响。

总之,DLB 的神经网络过度兴奋是多种因素共同作用扰乱神经元兴奋性调节的结果。我们观察到 α -syn 的表达增加或功能障碍、遗传倾向、胆碱能活性升高、mTOR 过度激活等共同促进了 DLB 的神经网络过度兴奋。通过了解这些通路的特定功能障碍可能为平衡神经元兴奋性提供针对性的治疗策略。此类干预措施有可能减轻与这些神经退行性疾病相关的症状,为改善和提高 DLB 患者的生活质量带来希望。

四、总结与展望

痴呆与癫痫二者之间的关系一直是神经变性病领域的研究热点,但目前相关研究主要集中在 AD 领域。近年来发现 α -syn 失调可能是 DLB 癫痫发作的潜在发病机制,并且临床诊疗将脑电图异常作为 DLB 的支持性诊断生物标志物之一,但是 DLB 癫痫及 SEA 仍未得到人们的足够重视。目前有关 DLB 癫痫相关的临床研究均存在样本量小、混杂因素多等缺点,未来亟待国内外学者们通力合作,建立数据可靠的多中心规范化 DLB 队列进行研究。DLB 癫痫的临床表现与其核心临床症状、自主神经功能障碍相似,未来需要临床医生关注 DLB 的癫痫发作,仔细询问患者病史以便更早识别癫痫发作并及时干预,癫痫是否影响 DLB 患者的认知功能仍需进一步讨论。SEA 对 DLB 认知及预后的影响以及其在治疗方面的潜在价值值得大家进一步地研究及讨论。未来仍然需要对 DLB 癫痫及 SEA 进行深入研究和系统总结,以完善对 DLB 临床诊断、分子机制探索及干预措施的制订,使患者预后得到有效改善,生存质量得到显著提高,为患者及其家庭成员和社会减轻负担。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐莹:论文撰写;张贵丽、王群:论文修改及审阅



参 考 文 献

- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
- [2] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- [3] GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357-375. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X.
- [4] Sen A, Jette N, Husain M, et al. Epilepsy in older people[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 735-748. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33064-8.
- [5] Costa C, Romoli M, Liguori C, et al. Alzheimer's disease and late-onset epilepsy of unknown origin: two faces of beta amyloid pathology[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 73: 61-67. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.006.
- [6] Johnson EL, Krauss GL, Kucharska-Newton A, et al. Dementia in late-onset epilepsy: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Neurology*, 2020, 95(24): e3248-e3256. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011080.
- [7] Keret O, Hoang TD, Xia F, et al. Association of late-onset unprovoked seizures of unknown etiology with the risk of developing dementia in older veterans[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(6): 710-715. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0187.
- [8] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB consortium[J]. *Neurology*, 2017, 89(1): 88-100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- [9] Tsai ZR, Zhang HW, Tseng CH, et al. Late-onset epilepsy and subsequent increased risk of dementia[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 3573-3587. DOI: 10.18632/aging.202299.
- [10] Hwang K, Vaknalli RN, Addo-Osafo K, et al. Tauopathy and epilepsy comorbidities and underlying mechanisms[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 903973. DOI: 10.3389/fnagi.2022.903973.
- [11] Marawar R, Wakim N, Albin RL, et al. Seizure occurrence and related mortality in dementia with Lewy bodies[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107311. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107311.
- [12] Zelano J, Brigo F, Garcia-Patek S. Increased risk of epilepsy in patients registered in the Swedish Dementia Registry[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1): 129-135. DOI: 10.1111/ene.14043.
- [13] Hussein AM, Eldosoky M, El-Shafey M, et al. Effects of metformin on apoptosis and α -synuclein in a rat model of pentylenetetrazole-induced epilepsy[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(1): 37-46. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0266.
- [14] Li A, Choi YS, Dziema H, et al. Proteomic profiling of the epileptic dentate gyrus[J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(6): 1077-1089. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2010.00414.x.
- [15] Yang JW, Czech T, Felizardo M, et al. Aberrant expression of cytoskeleton proteins in hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Amino Acids*, 2006, 30(4): 477-493. DOI: 10.1007/s00726-005-0281-y.
- [16] Rong H, Jin L, Wei W, et al. Alpha-synuclein is a potential biomarker in the serum and CSF of patients with intractable epilepsy[J]. *Seizure*, 2015, 27: 6-9. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.007.
- [17] Choi J, Kim SY, Kim H, et al. Serum α -synuclein and IL-1 β are increased and correlated with measures of disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 85. DOI: 10.1186/s12883-020-01662-y.
- [18] AlRuwalli R, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. The possible role of brain-derived neurotrophic factor in epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(3): 533-547. DOI: 10.1007/s11064-023-04064-x.
- [19] Musaeus CS, Kjaer TW, Cacic Hribljan M, et al. Subclinical epileptiform activity in dementia with Lewy bodies[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(10): 1861-1870. DOI: 10.1002/mds.29531.
- [20] Hogan DB, Fiest KM, Roberts JL, et al. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43 Suppl 1: S83-S95. DOI: 10.1017/cjn.2016.2.
- [21] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [22] Kurasz AM, Smith GE, McFarland MG, et al. Ethnoracial differences in Lewy body diseases with cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(1): 165-174. DOI: 10.3233/JAD-200395.
- [23] Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies-current issues and future directions[J]. *J Neurochem*, 2019, 150(5): 467-474. DOI: 10.1111/jnc.14698.
- [24] Subota A, Pham T, Jetté N, et al. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 962-972. DOI: 10.1111/epi.13744.
- [25] de Assis TR, Bacellar A, Costa G, et al. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center-Salvador-Brazil[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(2): 83-89. DOI: 10.1590/0004-282X20140217.
- [26] Witt JA, Werhahn KJ, Krämer G, et al. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(3): 172-177. DOI: 10.1111/ane.12260.
- [27] Beagle AJ, Darwish SM, Ranasinghe KG, et al. Relative incidence of seizures and myoclonus in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 211-223. DOI: 10.3233/JAD-170031.
- [28] Arnaldi D, Donniaquio A, Mattioli P, et al. Epilepsy in neurodegenerative dementias: a clinical, epidemiological, and EEG study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74(3): 865-874. DOI: 10.3233/JAD-191315.
- [29] Ukai K, Fujishiro H, Watanabe M, et al. Similarity of symptoms between transient epileptic amnesia and Lewy body disease[J]. *Psychogeriatrics*, 2017, 17(2): 120-125.



- DOI: 10.1111/psyg.12199.
- [30] Matar E, Shine JM, Halliday GM, et al. Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: towards a pathophysiological framework[J]. *Brain*, 2020, 143(1): 31-46. DOI: 10.1093/brain/awz311.
 - [31] Sun L, Cao J, Chu FN, et al. Dementia with Lewy bodies versus nonconvulsive status epilepticus in the diagnosis of a patient with cognitive dysfunction, complex visual hallucinations and periodic abnormal waves in EEG: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 112. DOI: 10.1186/1471-2377-14-112.
 - [32] Ferreira D, Jelic V, Cavallin L, et al. Electroencephalography is a good complement to currently established dementia biomarkers[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2016, 42(1-2): 80-92. DOI: 10.1159/000448394.
 - [33] Caviness JN, Utianski RL, Hentz JG, et al. Differential spectral quantitative electroencephalography patterns between control and Parkinson's disease cohorts[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(2): 387-392. DOI: 10.1111/ene.12878.
 - [34] Bonanni L, Franciotti R, Nobili F, et al. EEG markers of dementia with Lewy bodies: a multicenter cohort study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(4): 1649-1657. DOI: 10.3233/JAD-160435.
 - [35] Briel RC, McKeith IG, Barker WA, et al. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(3): 401-403. DOI: 10.1136/jnnp.66.3.401.
 - [36] van der Zande JJ, Gouw AA, van Steenoven I, et al. EEG characteristics of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and mixed pathology[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 190. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00190.
 - [37] Roks G, Korf ES, van der Flier WM, et al. The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4): 377-380. DOI: 10.1136/jnnp.2007.125385.
 - [38] Zinno L, Negrotti A, Falzoi C, et al. Generalized rhythmic delta activity frontally predominant differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a conventional electroencephalography visual analysis[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2022, 53(5): 426-434. DOI: 10.1177/1550059421997147.
 - [39] Fernández-Torre JL, Figols J, Alonso I, et al. Detailed electroencephalographic long-term follow-up study in Lewy body dementia with periodic sharp wave complexes [J]. *J Neurol*, 2007, 254(3): 384-387. DOI: 10.1007/s00415-006-0367-9.
 - [40] 中国微循环学会神经变性病专业委员会. 中国路易体痴呆诊断与治疗指南[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(12): 1473-1484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.001. Chinese Society of Microcirculation Neurodegenerative Diseases Committee. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies in China[J]. *Chin J Geriatr*, 2021, 40(12): 1473-1484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.001.
 - [41] Pascarelli MT, Del Percio C, De Pandis MF, et al. Abnormalities of resting-state EEG in patients with prodromal and overt dementia with Lewy bodies: relation to clinical symptoms[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(11): 2716-2731. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.09.004.
 - [42] Sengupta U, Kayed R. Amyloid β , Tau, and α -Synuclein aggregates in the pathogenesis, prognosis, and therapeutics for neurodegenerative diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 214: 102270. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2022.102270.
 - [43] van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers across the spectrum of Lewy body diseases: results from a large multicenter cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(1): 287-295. DOI: 10.3233/JAD-160322.
 - [44] Gibson LL, Abdelnour C, Chong J, et al. Clinical trials in dementia with Lewy bodies: the evolving concept of co-pathologies, patient selection and biomarkers[J]. *Curr Opin Neurol*, 2023, 36(4): 264-275. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001173.
 - [45] Zheng X, Wang B, Liu H, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease via resting-state EEG: integration of spectrum, complexity, and synchronization signal features[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1288295. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1288295.
 - [46] Baik K, Jung JH, Jeong SH, et al. Implication of EEG theta/alpha and theta/beta ratio in Alzheimer's and Lewy body disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18706. DOI: 10.1038/s41598-022-21951-5.
 - [47] Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1): 22-33. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.02.035.
 - [48] Vöglein J, Noachtar S, McDade E, et al. Seizures as an early symptom of autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 76: 18-23. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.022.
 - [49] Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(6): 858-870. DOI: 10.1002/ana.24794.
 - [50] Ranasinghe KG, Kudo K, Hinkley L, et al. Neuronal synchrony abnormalities associated with subclinical epileptiform activity in early-onset Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2022, 145(2): 744-753. DOI: 10.1093/brain/awab442.
 - [51] Horvath AA, Papp A, Zsuffa J, et al. Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: a long-term EEG study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(8): 1982-1989. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.03.050.
 - [52] Hanby MF, Al-Bachari S, Makin F, et al. Structural and physiological MRI correlates of occult cerebrovascular disease in late-onset epilepsy[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 9: 128-133. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.07.016.
 - [53] Tai XY, Koeppe M, Duncan JS, et al. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 9): 2441-2455. DOI: 10.1093/brain/aww187.
 - [54] Sen A, Thom M, Martinian L, et al. Deregulation of cdk5 in hippocampal sclerosis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(1): 55-66. DOI: 10.1097/01.jnen.0000195940.48033.a2.
 - [55] Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(2): 164-173. DOI: 10.1002/ana.10795.



- [56] Teravskis PJ, Covelo A, Miller EC, et al. A53T mutant alpha-synuclein induces tau-dependent postsynaptic impairment independently of neurodegenerative changes [J]. J Neurosci, 2018, 38(45): 9754-9767. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0344-18.2018.
- [57] Morris M, Sanchez PE, Verret L, et al. Network dysfunction in α -synuclein transgenic mice and human Lewy body dementia[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(11): 1012-1028. DOI: 10.1002/acn3.257.
- [58] Duda JE. Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 17 Suppl 1: 3-14. DOI: 10.1159/000074677.
- [59] Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies[J]. Neurology, 2000, 54(2): 407-411. DOI: 10.1212/wnl.54.2.407.
- [60] Simard M, van Reekum R. The acetylcholinesterase inhibitors for treatment of cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2004, 16(4): 409-425. DOI: 10.1176/jnp.16.4.409.
- [61] Kam K, Duffy ÁM, Moretto J, et al. Interictal spikes during sleep are an early defect in the Tg2576 mouse model of β -amyloid neuropathology[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20119. DOI: 10.1038/srep20119.
- [62] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. Cell, 2017, 168(6): 960-976. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
- [63] Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies[J]. Physiol Rev, 2015, 95(4): 1157-1187. DOI: 10.1152/physrev.00038.2014.
- [64] Overhoff M, Tellkamp F, Hess S, et al. Autophagy regulates neuronal excitability by controlling cAMP/protein kinase A signaling at the synapse[J]. EMBO J, 2022, 41(22): e110963. DOI: 10.15252/embj.2022110963.
- [65] Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex [J]. Ann Neurol, 2008, 63(4): 444-453.
- [66] Crews L, Spencer B, Desplats P, et al. Selective molecular alterations in the autophagy pathway in patients with Lewy body disease and in models of alpha-synucleinopathy[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9313. DOI: 10.1371/journal.pone.0009313.

· 启事 ·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号:按照 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

2. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用百分数时,分母不宜 <20 ,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的

统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P \leq 0.05$ (或 $P \leq 0.01$)时,应描述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)、统计量和 P 的具体值(如: $t=3.452$, $\chi^2=4.683$, $F=6.795$ 等); P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时,给出 95% 置信区间。

中华神经科杂志编辑部

