

类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症 诊断与治疗的中国专家共识



中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会，中华医学会儿科学分会罕见病学组，中华医学会儿科学分会神经学组

执笔

季涛云、姜玉武（北京大学第一医院），蒋莉（重庆医科大学附属儿童医院），王艺、周水珍（复旦大学附属儿科医院），孙丹、刘智胜（华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院），梁建民（吉林大学第一医院），方方（首都医科大学附属北京儿童医院），高峰（浙江大学医学院附属儿童医院），杨光（中国人民解放军总医院），彭镜（中南大学湘雅医院）

类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase like 5, CDKL5, 亦称为细胞周期蛋白依赖性激酶样 5) 缺乏症 (CDKL5 deficiency disorder, CDD) 是一种婴儿期起病的罕见 X-连锁显性遗传病，表现为难以控制的癫痫发作、严重全面性发育迟缓以及视觉、睡眠、消化等多方面障碍^[1, 2]，严重影响患者及其家庭的生活质量。CDD 表型复杂多样，需结合临床表现和基因检测结果进行诊断，并与其他常见发育性癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE) 鉴别^[3]。目前尚无针对 CDD 病因的治疗方法，临床以综合管理及对症治疗为主^[4]。近年欧美地区专家先后发布《国际共识：CDKL5 缺乏症患者的评估和管理建议》^[1] 以及《为 CDKL5 缺乏症患者提供高质量照护：欧洲专家小组关于患者病程的意见》^[4]，为 CDD 的诊疗提供了初步参考，但目前仍缺乏符合我国国情的规范化指导。中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会、中华医学会儿科学分会神经学组及中华医学会儿科学分会罕见病学组共同组织领域内专家，结合权威共识推荐、现有研究证据及临床实践经验，制定了《类细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症诊断与治疗的中国专家共识》（后简称“本共识”），旨在为我国 CDD 的诊断及管理提供具体建议和指导。

1 共识制定方法

本共识编写组由我国儿童神经及罕见病领域

资深专家组成，具有广泛代表性。编写组首先就共识的目的、主题范围、框架达成一致，内容涉及 CDD 的疾病概述、筛查诊断与临床管理。检索数据库包括 MEDLINE (PubMed)、Embase、The Cochrane Library、中国知网数据库、万方知识数据服务平台等。纳入文章类型包括指南、共识、荟萃分析、随机对照临床试验、非随机对照临床试验、队列研究、病例报道等。检索词包括“CDKL5 缺乏症/CDKL5 deficiency disorder/CDD”，“流行病学/epidemiology”，“疾病机制/pathology”，“临床表现/clinical presentation”，“诊断/diagnosis”，“基因检测/genetic testing”，“抗癫痫发作药物/anti-seizure medications/ASMs”，“生酮饮食/ketogenic diet”，“癫痫外科手术/epilepsy surgery”等。检索语言限定为中文或英文，检索时间截至 2024 年 6 月 15 日，纳入标准为与 CDD 或儿童难治性癫痫治疗相关且可获取全文。由于罕见病领域文献有限，除科研数据库以外，编写组亦检索了权威机构平台，包括国际 CDKL5 研究基金会^[5]、CDKL5 UK^[6]、中国 CDKL5 互助联盟^[7]等。

因探讨 CDD 治疗的研究有限，制定抗癫痫发作治疗推荐意见时，除临床数据外，编写组亦借鉴了国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE)、中国抗癫痫协会 (China Association Against Epilepsy, CAAE)、中华医学会 (Chinese Medical Association, CMA)、美国神经病学学会 (American Academy of Neurology, AAN)、美国癫痫协会 (American Epilepsy Society, AES)、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 等权威机构就儿科的抗癫痫治疗作出的推荐意见，并参考了编写组专家治疗儿童癫痫的丰富临床经验。编写组

DOI: 10.7507/2096-0247.202408008

基金项目：中央高水平医院临床科研业务费资助（北京大学第一医院国内多中心临床研究专项）（2022CR60）；国家重点研发计划（2020YFA0804000）

通信作者：姜玉武，Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn



根据资料检索结果撰写共识初稿,经深入讨论、反复推敲对关键问题形成8条推荐意见,并依据英国牛津大学循证医学中心的证据分级和推荐标准(表1)^[8]对其进行分级。

随后,编写组进行了线上德尔菲调查,将德尔菲问卷和证据综述发送给支持《共识》编写的专家组成员,专家组成员结合文献证据及临床经验填写问卷。德尔菲问卷的每个问题结果分5级,包括完全同意、同意、不确定、不同意及完全不同意,每个问题后专家均可填写补充意见。选择强烈同意及同意的专家比例>75%表示就该条目达成共识;如存在未达成共识的条目,编写组将根据反馈意见修改相关推荐意见后再次进行调查。首轮调查于2024年7月12日进行,共收回有效问卷41份,专家组对所有推荐意见均达成共识,共识率为82.9%~100%,故未再次进行调查。

2 疾病概述

2.1 流行病学

CDD在新生儿中的发病率为1:60 000~1:40 000,在女性中更为常见,与男性发病率比值为4:1~12:1^[1]。尽管CDD相对罕见,但早发性DEE患者中伴*CDKL5*变异的比例达4.4%~37.5%^[9-13]。我国多项研究亦显示*CDKL5*是婴儿期起病DEE患者中常见的致病基因^[13-15]。

CDD严重影响患者的生活质量,虽然目前尚无高质量研究给出CDD患者的预期寿命^[16],但临床不乏在儿童或青少年时期死亡病例报道^[5, 16]。CDD致残率高,许多患者终身无法达到普通儿童早期发展的发育里程碑,如独坐、独站等^[3, 17]。CDD患者预后与其疾病严重程度、临床管理(尤其是癫痫发作控制)及照护条件等多种因素相关。研究显示,与独坐及独立行走相关的因素包括有利的基因型、癫痫发作起病较晚、1岁内接受相应治疗等^[18]。一项在婴儿癫痫性痉挛综合征(infantile epileptic spasms syndrome, IESS)患者中进行的试验显示,起病至开始给与治疗的间期短、对治疗的早期应答,与较好的发育及癫痫发作预后相关^[19]。同时,有研究显示,相较于其他病因所致的IESS患者,CDD患者自起病至首次接受治疗的间隔往往较长^[20]。因此,临床需及早诊断并治疗CDD,以期改善患者预后。

2.2 发病机制

*CDKL5*是1998年Montini等^[21]应用外显子捕获技术在Xp22区域克隆到的一个新基因,于

表1 2009年英国牛津大学循证医学中心证据分级及推荐标准^[8]

推荐强度	证据等级	具体描述
A	1a	基于RCT的系统性评价(有同质性)
	1b	单个RCT研究
	1c	“全或无”证据(有治疗以前所有患者都死亡,有治疗后有患者能存活,或者在有治疗前一些患者死亡,有治疗后无患者死亡)
B	2a	基于队列研究的系统评价(有同质性)
	2b	单个队列研究(包括低质量RCT)
	3a	基于病例对照研究的系统评价(有同质性)
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例报道(低质量队列研究)
D	5	专家意见或评论

注: RCT, 随机对照试验

2003年首次在伴智力障碍的女性IESS患者中发现该基因变异^[22-24]。*CDKL5*有多种经选择性剪接产生的异构体,有些广泛表达,有些则主要在大脑中表达^[16, 21, 25, 26]。在mRNA层面,*CDKL5*在大脑皮层、海马体、纹状体和嗅球等结构含量最高,在包括谷氨酸能神经元和γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能神经元在内的前脑神经元中含量尤其丰富^[16]。*CDKL5*水平在产前最低,在神经系统快速发育的围产期和产后水平最高(尤其是在大脑皮层和海马体),对神经元的形成和成熟极为重要^[27]。研究已证实,*CDKL5*参与神经元的迁移、形成和生长,突触的发育和正常功能的行使^[27],对维持正常的兴奋-抑制平衡和记忆至关重要^[28]。缺乏*CDKL5*会导致树突分支减少、神经元回路连接受损等多种问题,严重影响神经系统的发育及正常功能^[16]。研究发现敲除前脑谷氨酸能神经元中的*Cdkl5*基因可导致小鼠自发性癫痫发作^[29, 30]。这些研究将有助于构建CDD动物模型、深入了解其病理机制以及研发临床治疗药物。

2.3 临床表现

CDD是一种以癫痫发作为主要表现的多系统受累疾病,起病早,症状重,表型复杂多样,男性患者往往比女性患者病情更为严重^[31]。国外数据显示,CDD中位起病年龄为6周,90%的患者在3月龄内起病^[31]。我国病例报道中,CDD患者多于出生后1~12个月起病^[32-38],就诊年龄多在3月龄~3岁之间^[34, 38]。

2.3.1 癫痫发作 ILAE将CDD患者的癫痫综合征归为病因特异性发育性癫痫性脑病(CDKL5-

表 2 CDD 癫痫分期^[41]

分期	I 期 婴儿期起病的运动性发作 (部分对ASMs有应答)	II 期 伴有癫痫性痉挛发作的 癫痫性脑病	III 期 难治性癫痫
年龄	1 ~ 10周 (中位年龄: 4周 ~ 2月龄)	6 ~ 36月龄 (中位年龄: 11月龄)	2 ~ 11岁 (中位年龄: 7岁)
常见类型	全面性强直发作 全面性强直-阵挛发作 局灶运动性发作 癫痫性痉挛发作 序贯发作*	癫痫性痉挛发作 先前得到控制的发作类型可能再次出现 序贯发作*	癫痫性痉挛发作 全面性强直发作 全面性强直-阵挛发作 全面性肌阵挛发作 少见发作类型: 局灶性运动性、阵挛、失张力、失神、序贯发作*
发作间期	正常	高度失律 ^[3, 42]	高度失律 ^[3, 42]
脑电图	弥漫性慢波 局灶性癫痫样放电	弥漫性慢波伴多灶癫痫样放电	弥漫性慢波伴多灶癫痫样放电 假周期性癫痫样放电

注: *如过度运动→强直→痉挛发作。ASMs, 抗癫痫发作药物; CDD, CDKL5缺乏症

DEE)^[39], 其癫痫通常在婴儿期起病, 发作频繁(多数患者每日均有发作), 且难以控制^[3, 31]。癫痫发作类型随年龄增长而变化, 在约 25% 的个体中, 癫痫性痉挛发作是初始发作类型, 其他发作类型包括强直、局灶、肌阵挛、全面性强直-阵挛及序贯发作^[3]。根据癫痫发作类型及脑电图特点, 临床上将 CDD 相关癫痫分为 3 期, 包括婴儿期起病的运动性发作 (I 期, 1 ~ 10 周)、伴癫痫性痉挛发作的癫痫性脑病 (II 期, 6 ~ 36 月龄) 以及难治性癫痫 (III 期, 2 ~ 11 岁) (表 2)^[40-42]。不同分期癫痫发作间期的脑电图存在差异。I 期发作间期脑电图可能正常, 或表现出弥漫性慢波或局灶性癫痫样放电^[1, 3]。随着疾病发展, II、III 期患者在发作间期脑电图多表现为高度失律以及弥漫性慢波伴多灶癫痫样放电^[41]。

过度运动-强直-痉挛序贯发作是 CDD 特征性的癫痫发作类型, 见于多数病例。其第一阶段以过度运动起始, 伴有摇摆、蹬踢和发声, 持续 10 ~ 60 s。随后是强直期, 四肢伸展或是上肢伸直及下肢屈曲, 持续 20 ~ 45 s。继而演变为痉挛发作, 持续 1 ~ 15 min。另外, 部分 CDD 患者会经历无发作“蜜月期”, 即癫痫发作减少或消失一段时间, 通常发生在 2 月龄 ~ 11 岁 (中位年龄为 2 岁), 持续时间为 2.5 个月 ~ 6 年 (中位时间为 6 个月)^[41]。值得注意的是, 虽然难治性癫痫是 CDD 最常见的临床表现之一, 但临床上亦观察到极少数 (<1%) CDD 患者无癫痫发作^[43-45]。

2.3.2 严重全面性发育迟缓、脑性视觉损伤及其他共患病 尽管 CDD 患者达到同一发育里程碑的时间存在较大差异, 但所有患者均存在严重的全面性

发育迟缓, 包括运动、沟通 (言语和语言) 以及认知等多方面发育落后^[3, 31, 46], 约 60% 的患者能独坐, 20% 左右的患者可独行, 40% ~ 70% 的患者无法抓取及持有物体^[3]。许多患者存在异常动作, 包括刻板动作 (如将手反复放入口中、手臂拍动或挥动、交叉双腿等)、舞蹈症等^[3]。约 50% 的患者在 6 岁时可咿呀学语, 仅约 25% 的患者在 7 岁时可说出单个单词^[31]。

值得注意的是, 约 80% 的 CDD 患者存在脑性视觉损伤, 其表现为异常眼动, 包括内斜视、外斜视、水平性或旋转性眼震等, 以及对强光的异常注视和反应等, 常伴有视线接触不良和视觉追踪障碍^[3, 31, 42, 47-49]。此外, 约 90% 的 CDD 患者存在睡眠障碍, 主要体现为无法维持正常睡眠状态, 如连续几晚缺乏睡眠及后续的过度睡眠, 睡眠障碍通常终身存在^[3, 31]。约 70% 的患者存在胃肠道功能障碍, 常见便秘和胃食管反流^[3]。约 30% 的患者存在进食障碍, 部分患者需要胃造口管等方式喂养。CDD 患者可能存在的其他临床表现还包括行为问题 (如自闭症样表现)、肌肉骨骼异常、反复感染 (以呼吸道感染最为常见)、面容异常 (如眼距宽、鼻梁塌) 等^[1, 3, 4, 32, 35]。

2.4 基因型与表型的相关性

CDD 患者中存在多种 CDKL5 变异, 国际 CDD 数据库中 285 例 CDD 患者携带了 200 多种 CDKL5 变异, 分析每种基因型与表型的相关性非常困难^[2, 50]。根据这些变异在基因上的位置及对 CDKL5 功能可能产生的影响进行基因型-表型分析, 研究发现具有第 172 ~ 781 个氨基酸之间的截断变异的患者癫痫发作率最低, 在第 781 个氨基酸

表 3 ILAE 关于 CDD 的诊断标准^[52]

	必备性标准*	警示性标准*	排除性标准*
癫痫发作	强直、癫痫性痉挛、全面性强直-阵挛发作和/或局灶性发作 过度运动-强直-痉挛序贯发作是特征性表型,但不是所有患者均出现此类发作	1岁内无癫痫性痉挛发作	
脑电图		4月龄后,脑电图背景正常,无发作间期放电	
发病年龄		癫痫起病年龄>3月龄	
起病时发育情况		起病前发育正常	
神经系统检查		肌张力正常 无脑病表现	
基因等其他检查	CDKL5基因致病性变异		
病程	严重的全面性发育迟缓 药物难治性癫痫		
诊断是否需要MRI或发作期脑电图?			
诊断不需要MRI,但高度推荐进行MRI检查以排除其他病因			
不需要发作期脑电图			
未经实验室证实的综合征			
在资源有限的地区,如没有确定的基因检测结果,不能诊断			

注: *必备性标准 (mandatory): 诊断综合征时必须具备的标准。如果缺少必备性标准,则不能诊断该综合征; 警示性标准 (alerts): 绝大多数该综合征患者不会出现,但少数患者可能会具备的标准。警示性标准本身不能排除该综合征,但会提示临床医生重新考虑诊断,并进行进一步检查,以排除其他情况。警示性标准越多,对特定综合征的诊断就越不可靠; 排除性标准 (exclusionary): 诊断综合征时必须缺失的标准。如果存在排除标准,则不能诊断该综合征。CDD, CDKL5缺乏症; ILAE, 国际抗癫痫联盟; MRI, 磁共振成像

后存在截断变异的患者比存在其他变异的患者发育相对好,更早达到粗大运动、精细运动和沟通发育里程碑^[2, 43, 46, 51]。亦有研究发现变异似乎与癫痫发作类型、高度失律、无发作“蜜月期”和脑性视觉损伤无相关性^[42]。MacKay等^[50]发现存在p.Arg178Trp、p.Arg559*和p.Arg178Gln变异的患者较为严重,而p.Arg134*、p.Arg550*以及p.Glu55Argfs*20所致的CDD相对较轻。未来需要更多系统性研究进一步探索CDD患者中基因型与表型的相关性。

推荐意见 1: CDD起病早,症状重,表型复杂多样(证据级别2b)。临床应重视CDD的早期识别,及早诊断、及时干预,从而改善患者的预后(专家意见,共识率100%)。

3 CDD 的筛查与诊断

CDD 的诊断应该遵循 ILAE 的诊断标准(表 3)^[52]。尽管 CDD 临床表现具有一定的特异性,但需基因检测确诊,且需与其他常见 DEE 鉴别^[3, 31]。

3.1 筛查和辅助检查

若患者存在①早发、难治、过度运动-强直-痉挛序贯发作,②脑性视觉缺损,以及③严重的全面性发育迟缓,则考虑临床疑似 CDD。疑似 CDD 的

患者可通过辅助检查排查及辨别可能的病因。对血、尿和脑脊液进行相应的检查有助于排查代谢性疾病^[53]。癫痫发作间期的脑电图特征可帮助与其他 DEE 鉴别。CDD 患者的磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 缺乏特异性,可能正常或异常,可表现为大脑皮层萎缩、脑外间隙增宽等情况^[3, 33, 34, 38]。虽然血常规、生化、血氨、乳酸、血串联质谱分析、尿气相色谱-质谱分析、脑电图或者 MRI 结果并非确诊 CDD 的必要条件,但建议进行这些辅助检查,以排除其他病因。图 1 概括了 CDD 患者临床诊疗的步骤和基本原则。

推荐意见 2: 当患者出现①早发、难治、序贯性癫痫发作(过度运动-强直-痉挛发作),②脑性视觉缺损,以及③严重的全面性发育迟缓,考虑临床疑似 CDD(专家意见,共识率100%)。

3.2 确诊 CDD

基因检测阳性是确诊 CDD 的必要条件^[3, 52]。对于怀疑 CDD 或不明原因 DEE 者,建议行患者及其父母的三人核心家系全外显子组测序 (trio-based whole exome sequencing, Trio-WES) 或包括 CDKL5 基因的癫痫基因 panel 检测。

推荐意见 3: 当患者临床疑似 CDD,为明确 CDD 诊断,建议进行如下基因检测: ①三人核心

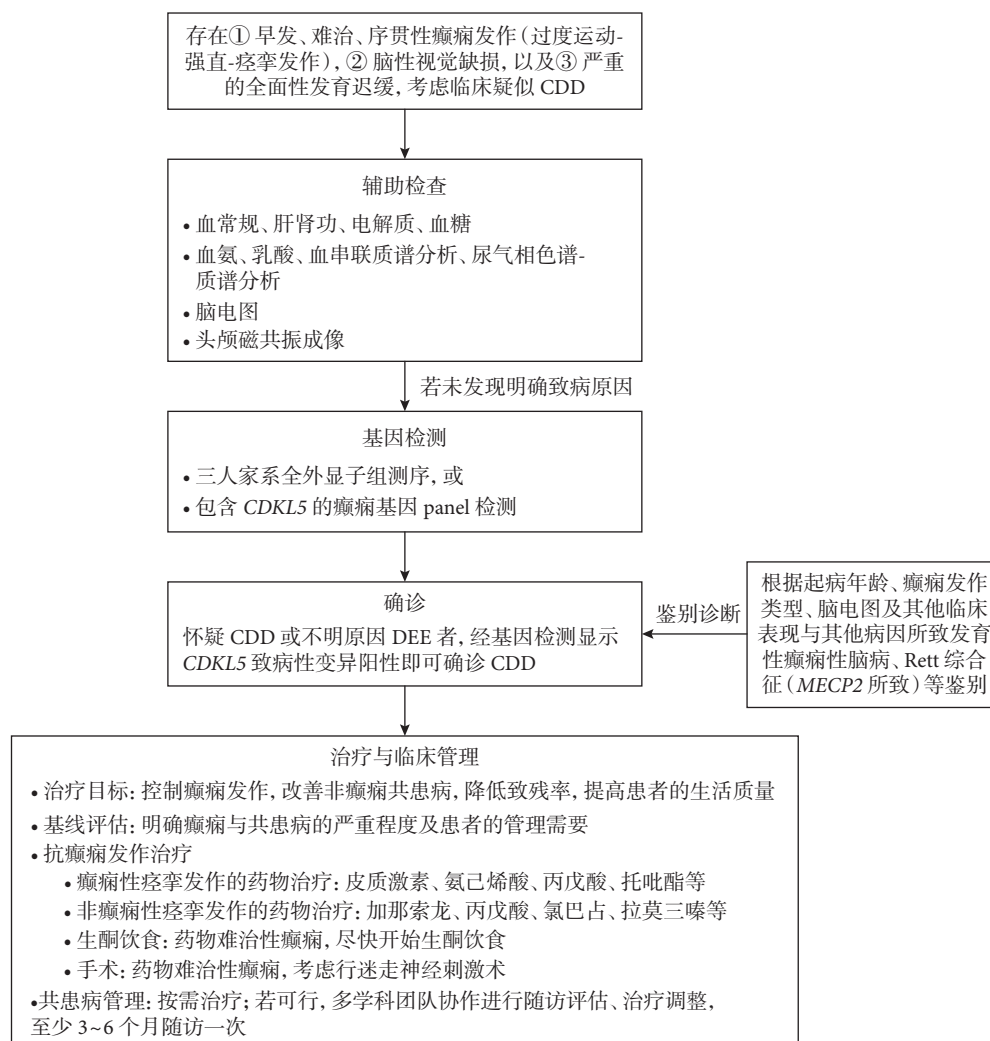


图 1 CDD 诊治流程图

家系全外显子组测序, 或 ② 包含 *CDKL5* 基因的癫痫基因 panel 检测 (专家意见, 共识率 100%)。

3.3 鉴别诊断

CDD 起病早、多种癫痫发作形式、发育迟缓及行为异常等特征, 需要与其他病因所致的 DEE, *MECP2* 相关的 Rett 综合征等相鉴别。

4 CDD 的治疗与临床管理

4.1 治疗目标与原则

CDD 的治疗目标为控制癫痫发作, 改善各种非癫痫共患病, 降低致残率, 提高患者的生活质量。CDD 的治疗原则包括: ① 首先采用抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs) 治疗癫痫发作, 根据患者具体情况个体化选择药物、调整剂量, 以期达到最佳的癫痫控制效果; ② 出现药物难治性癫痫的患者, 可尽快开始生酮饮食治疗; ③ 在一些药物难治性癫痫病例中, 可考虑神经调控手术治疗, 如迷走神经刺激术 (vagus nerve

stimulation, VNS); ④ 评估并治疗非癫痫共患病, 加强训练干预, 按需使用康复治疗, 以减少总体疾病负担; ⑤ 如果条件允许, 根据患者情况制定个体化的、多学科综合管理方案, 并定期随访评估, 以期最大程度提高患者的生活质量。

4.2 抗 CDD 相关癫痫发作的药物治疗

CDD 相关的癫痫多为药物难治性癫痫, 目前癫痫发作的药物治疗, 疗效有限, 且随着治疗时间的延长, 疗效逐渐降低^[54, 55], 并存在安全性挑战^[54-57]。加那索龙 (ganaxolone) 是全球首个获批用于 CDD 癫痫发作的药物治疗^[58-60], 目前国内尚无其他药物获批用于该患者人群的治疗, 临床亟需更多疗效明确、安全性良好的创新治疗方案, 持续控制癫痫发作, 提高患者的生活质量。

4.2.1 婴儿癫痫性痉挛综合征的药物治疗 癫痫性痉挛发作是 CDD 患者的初始癫痫发作类型。研究显示, 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 或口服大剂量泼尼松龙治疗

IESS 的效果, 优于包括氨己烯酸在内的 ASM^[61, 62]。ILAE 指南^[63] 和《中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022 版)》(以下简称“中国 DEE 激素治疗指南”)^[64] 均推荐优先使用激素治疗 IESS。激素的选择及使用方法可参照《中国 DEE 激素治疗指南》。

同时, 研究显示激素治疗 CDD 相关癫痫发作(包括癫痫性痉挛发作)时的初期应答率可能较高, 但随着治疗时间延长, 应答率逐渐下降^[20, 54, 55, 65]。如, Olson 等^[54] 2021 年的研究显示, ACTH、类固醇治疗 CDD 相关癫痫(包括 IESS)的 2 周治疗应答率(应答定义为 ≥ 1 种类型的癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$)分别为 42% (8/19)、33% (7/21), 而两者 3 个月的应答率均下降为 0。若激素治疗癫痫性痉挛发作无效或者患者不能耐受, 可考虑开始使用其他 ASM_s, 综合国内外指南推荐, 可考虑使用的 ASM_s 包括氨己烯酸、丙戊酸和托吡酯等^[63, 66]。

4.2.2 其他类型癫痫发作的药物治疗 研究显示近 3/4 的 CDD 患者同时服用 ≥ 2 种的 ASM_s^[41, 54], 然而, 随着服药时间的增加, 疗效逐渐降低^[54, 55]。基于明确报道应答率、评估方法以及样本量等标准, 下文概述 4 项探讨 ASM_s 治疗 CDD 相关癫痫发作疗效的研究。

这 4 项研究中, Olson 等^[54] 2021 年的北美研究纳入了 177 例 CDD 患者, 回顾患者的治疗记录, 确定了最常用的 ASM_s 并评估其在 14 天和 3 个月时的应答率。Muller 等^[55] 2016 年的研究, 通过欧洲和美国 21 个中心收集数据, 回顾性评估了 39 例 CDD 患者在使用 ASM_s 和生酮饮食时的长期疗效, 重点关注患者在 3、6 和 12 个月时的应答情况(应答定义为与基线前 4 周相比, 过去 4 周内癫痫发作频率降低 $>50\%$)。Kobayashi 等^[65] 2021 年的研究调查了 29 例日本 CDD 患者的 ASM_s 使用情况, 通过回顾病历评估药物的应答率和长期反应。Amin 等^[67] 2017 年的研究通过 CDKL5-UK 慈善机构数据库调查了 44 例来自美国、欧洲和英国的 CDD 患者, 使用在线问卷的方法收集家长或照护人员提供的患者信息, 评估 ASM_s、VNS 和生酮饮食的效果。

基于以上研究, CDD 患者最常使用的 ASM_s 包括左乙拉西坦、托吡酯、苯巴比妥、丙戊酸、氨己烯酸、氯巴占、拉莫三嗪等^[54, 55, 65, 67]; 基于 2 项有明确 ASM_s 应答率定义的纵向研究, 丙戊酸、氨己烯酸、氯巴占和拉莫三嗪为有效 ASM_s (使用者 ≥ 20 例, 3 个月应答率 $\geq 20\%$)^[54, 55]。Olson 等^[54] 研究

中, 有效 ASM_s (3 个月应答率)为氯巴占 (36%, 9/25)、氨己烯酸 (33%, 9/27) 和丙戊酸 (28%, 7/25)。Muller 等^[55] 研究中, 有效 ASM_s (3 个月应答率)为氨己烯酸 (32%, 8/25)、拉莫三嗪 (22%, 5/23) 和丙戊酸 (21%, 7/34)。另外, Muller 等^[55] 研究中氯巴占 3 个月应答率为 24% (4/17), Olson 等^[54] 研究中拉莫三嗪 3 个月应答率为 13% (2/15)。这四项研究均未根据癫痫发作类型区分疗效^[54, 55, 65, 67], 此外, 两项纵向研究均显示患者对 ASM_s 的应答率随着时间而降低^[54, 55]。Muller 等^[55] 研究中, 氨己烯酸、拉莫三嗪、丙戊酸和氯巴占在 12 个月时的应答率分别降至 4% (1/25)、9% (2/23)、9% (3/34)、和 0 (0/17)。吡仑帕奈作为一种新型 ASM, 只有个别研究报道了其在极少数 CDD 患者中的使用, 目前缺乏其直接用于治疗 CDD 相关癫痫的高质量循证医学依据^[68]。因此, 本共识未能对其治疗 CDD 相关癫痫提供推荐意见。

4.2.3 抗 CDD 相关癫痫发作新药进展 加那索龙是一种具有神经活性的类固醇, 可正向别构调节中枢神经系统 γ -氨基丁酸 A 型 (γ -aminobutyric acid type A, GABAA) 受体, 加那索龙与 GABAA 受体结合后, 放大 GABA 与 GABAA 受体结合后的氯离子通道的激活作用, 增强氯离子流, 从而抑制过度兴奋的神经活动。另外, 加那索龙同时作用于介导间歇性抑制的突触内 GABAA 受体以及持续性抑制的突触外的 GABAA 受体, 实现对于间歇性及持续性过度兴奋神经活动的抑制^[69]。

一项名为 MARIGOLD 的三期、随机、双盲、安慰剂对照试验, 入组了 101 例经基因检测确诊 CDKL5 变异、伴早发性且难以控制的癫痫发作和神经发育障碍的患者, 其中 2~11 岁患者占 82.2%, 青少年患者占 16.8%^[59, 70, 71]。试验证实加那索龙可有效、持续地改善 CDD 相关癫痫发作且耐受性良好^[70, 71]。在为期 17 周的双盲期, 加那索龙组主要运动性癫痫发作频率较基线下降百分比 (30.7%) 显著高于安慰剂组 (6.9%) ($P=0.036$)^[70], 在开放标签阶段中持续使用加那索龙 2 年的受试者中, 主要运动性癫痫发作相对于基线的降幅达到 48.2% (证据等级 1b)^[71]。在 MARIGOLD 研究中, 加那索龙最常见不良反应为嗜睡、发热、上呼吸道感染、镇静, 加那索龙组因不良反应导致停药的发生率低于安慰剂组, 2 年长期扩展研究未见新发不良反应, 显示了长期使用的安全性^[70, 71]。加那索龙是全球首个获批用于 CDD 相关癫痫治疗的药物, 已获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)

和欧洲药监局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗 CDD 相关的癫痫发作^[58, 59], 于 2024 年获得中国药品监督管理局批准用于在 ≥ 2 岁患者中治疗 CDD 相关的癫痫发作^[60]。

CDD 患者需要长期甚至终身用药, 因此 ASM 的安全性对患者至关重要。为有效管理 ASM 的不良反应, 临床上需采取定期监测、个性化调整剂量、患者/照护者教育等措施。管理 ASM 不良反应的更多措施, 可参考我国于 2023 年发布的《抗癫痫发作药物不良反应管理指南》^[56]。

推荐意见 4: 确诊 CDD 后, 优先使用皮质激素治疗 CDD 相关癫痫性痉挛发作 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 97.6%); 如皮质激素治疗无效或不耐受, 推荐开始使用其他 ASM (包括氨己烯酸、丙戊酸、托吡酯) 进行针对癫痫性痉挛发作的治疗 (专家意见, 共识率 100%)。

推荐意见 5: 在控制 CDD 相关的其他癫痫发作时, 建议选用加那索龙 (证据等级 1b, 推荐强度 A; 共识率 100%), 丙戊酸、氯巴占或拉莫三嗪 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 100%) 进行抗癫痫发作治疗。

4.3 抗癫痫发作的非药物治疗

4.3.1 生酮饮食 生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食方式, 有助于稳定神经元的兴奋性而减少癫痫发作^[72]。生酮饮食对部分难治性癫痫有显著疗效^[73, 74], 但也可能带来一些副作用, 如便秘、呕吐、肾结石、高脂血症、低血糖症、低蛋白血症等^[75]。超过半数的 CDD 患者曾采用过生酮饮食^[54, 76, 77]。现有研究对 CDD 患者能否从生酮饮食中获益结论不一, 较大型的研究支持 CDD 患者采用生酮饮食^[76, 78], 而较小型的研究则显示 CDD 患者不能从生酮饮食中获益^[41]。

尽管生酮饮食治疗 CDD 相关癫痫发作时疗效有限、持续时间短^[67, 76], 且有一定副作用, 鉴于 CDD 患者的治疗选择有限, 编写小组仍建议把生酮饮食作为治疗 CDD 相关癫痫发作的常规手段之一。生酮饮食治疗各环节需注意的事项, 可参考我国 2019 年发布的《生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南》^[75]。该指南推荐, 在排除不适合生酮饮食治疗的禁忌证或存在针对病因的其他更有效治疗措施后, 且通常在 ≥ 2 种 ASM 治疗失败后, 可考虑生酮饮食治疗^[75]。该指南同时建议, 对 CDD 可进行生酮饮食治疗^[75]。在癫痫患者中, 生酮饮食一般在启动后 1~2 周起效, 3 个月内效果稳定, 因此建议 CDD 患者启动生酮饮食后坚持至少 3 个

月^[79]。有效者坚持生酮饮食 2 年后, 若经医生评估后可终止, 逐渐过渡到普通饮食^[79]。

推荐意见 6: 针对 CDD 相关的药物难治性癫痫患者, 应尽快开始生酮饮食, 作为二线抗癫痫发作治疗的补充 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 100%); 如果生酮饮食持续治疗 3 个月无效, 考虑停用生酮饮食 (专家意见, 共识率 92.7%); 如果生酮饮食有效, 可持续治疗 2 年, 再酌情逐渐停用 (专家意见, 共识率 97.6%)。

4.3.2 手术治疗 根据我国专家于 2021 年制定的《迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》^[80], 如果药物治疗无法有效控制患者癫痫发作、且患者符合 ILAE 于 2010 年发布的药物难治性癫痫的诊断标准^[81], 可考虑对其进行 VNS 治疗。VNS 是一种可有效控制儿童癫痫发作的手段^[82, 83]。目前仅有数项小型回顾性研究探讨了 VNS 在 CDD 患者中的疗效^[65, 84-86]。一项国际回顾性研究显示, 69% (25/36) 的 CDD 患者在接受 VNS 治疗后癫痫发作控制得以改善, 其中 68% (17/25) 发作频率降低、72% (18/25) 发作时间缩短、60% (15/25) 发作强度减弱^[84]。这项研究提示, VNS 可作为 CDD 患者抗癫痫发作治疗的一个选择。VNS 治疗的适应证、禁忌证、注意事项可参照我国的专家共识, 其术前评估应由神经内科和/或儿科医师、癫痫外科医师及电生理医师共同参与^[80]。

鉴于胼胝体切开术治疗 CDD 的临床数据非常有限^[54, 65], 国内已很少应用且无相关指导意见^[87], 故编写小组不建议把胼胝体切开术作为治疗 CDD 的常规手段。

推荐意见 7: 针对 CDD 相关的药物难治性癫痫患者, 考虑迷走神经刺激术 (证据等级 2b, 推荐强度 B; 共识率 95.1%)。

4.4 共患病的多学科管理

CDD 患者, 除癫痫外, 常同时伴有多种共患病, 严重影响 CDD 患者的生活质量, 需接受多学科治疗^[1, 3, 4, 88]。尽管目前尚无研究直接比较 CDD、Rett 综合征、唐氏综合征对患者生活质量的影响, 但 CDD 患者的总生活质量得分似乎低于 Rett 综合征患者与唐氏综合征患者^[2, 89]。另外, 无论是与普通人群相比, 还是与 Rett 综合征或唐氏综合征患者的父母相比, CDD 患者父母的心理/情感健康均较差^[2]。可见, CDD 给患者及其家庭带了沉重的精神负担。因此, 有效的多学科照护对改善患者及其家庭的生活质量不可或缺^[1, 3, 4]。

确诊 CDD 后, 如可行, 建议由多学科团队协

作对患者进行全面评估,以明确癫痫与共患病的严重程度以及患者的管理需要。评估的内容除癫痫特征外,还需包括日常活动及睡眠情况、发育情况(包括体格、运动、认知等)、胃肠道功能及喂养情况、肌肉骨骼、视力、听力、呼吸、心脏、皮肤、泌尿、牙科等^[1, 3, 5]。根据评估结果,制定多学科管理策略,并对其进行长期随访、定期评估。患者的基线检测结果应妥善存档,以便后续评估随访。除医疗层面的评估及管理之外,还可包括解释CDD的遗传学原理,介绍相应的社区/线上资源等。

因CDD患者的运动障碍、认识障碍、沟通障碍突出。患者确诊后应给与综合评估,需评估运动障碍及其对粗大运动技能和精细运动技能的影响,进而考虑适应性设备以及物理治疗/康复治疗的需求,按需对CDD患者进行治疗^[1, 3]。按照运动障碍的具体情况,也可考虑使用巴氯芬、肉毒杆菌毒素或其他治疗运动障碍的药物^[3]。同时,对认知障碍和语言障碍进行专业评估,必要时考虑早期干预和支持,例如,考虑是否需要使用辅助沟通工具,如开关、触摸板或眼控辅助设备^[1]。

推荐意见 8: CDD是多系统受累疾病,如果条件允许,建议确诊后由多学科团队协作进行多学科随访评估、治疗调整,且至少3~6个月随访一次(专家意见,共识率100%)。

5 结论与展望

本共识结合国内外最新诊治研究进展、相关指南共识和编写专家的临床经验,从CDD的筛查诊断、抗癫痫发作治疗与共患病的管理三方面制定了推荐意见。CDD的临床表现具有一定的特异性,但基因检测阳性是确诊的必要条件。CDD相关癫痫为难治性癫痫,可通过调整ASM、采用生酮饮食、进行VNS手术等方式,尽量控制癫痫发作。CDD患者伴多种共患病,应根据患者具体情况采取个性化的多学科照护模式,以期尽量降低致残率,提高患者的生活质量。CDD对患者家庭造成的心理及生活负担不容忽视,因此除医学干预,社会支持系统的完善同样至关重要。在有条件的情况下,可为患者家庭提供包括心理辅导、经济援助和社会融入等多方面的支持,帮助改善其生活质量,减轻精神负担。

值得注意的是,ASM虽可减轻癫痫负担,但大多疗效短暂或仅能产生部分效果,并且有可能造成多方面的副作用^[54, 55]。在某些情况下,ASM产生的负面影响,甚至超过了控制癫痫发作带来的积

极影响^[77, 90]。因此,使用ASM时要谨慎权衡治疗获益和其对生活质量的影响。目前可用于治疗CDD相关癫痫的药物有限,除本共识推荐的药物外,大麻二酚和芬氟拉明对CDD相关癫痫也显示出一定疗效^[54, 91-93],但二者均未在我国获批。目前数种针对CDD的疗法正在研发中^[3, 41],这或将为CDD患者提供更多、更有效的治疗选择。另外,在现有基础上进一步探究CDD病理机制,也将有助于研发有效的CDD针对性疗法。

现有的CDD临床研究主要以回顾性研究、问卷调查和病例系列/报告为主,高质量的研究稀缺,来自中国的研究尤其少见。因此,本共识的局限性在于大多数推荐意见的证据级别较低。未来需要更多高质量的临床研究结果,为制定CDD的诊疗共识提供高级别证据。随着临床数据的增加和对该疾病了解的深入,本共识将持续更新,以期进一步促进我国CDD诊治水平的提升。

中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

操德智、陈蕾、崔宁、翟瑄、丁晶、杜丽君、樊红彬、高峰、郭崇伦、郭强、郭燕舞、韩蕴丽、洪波、胡杰、贾天明、姜玉武、蒋莉、康德智、李海峰、李玲、李路明、李其富、李文玲、李云、林卫红、凌至培、刘仕勇、刘翔宇、刘晓鸣、刘智胜、龙莉莉、欧绍武、钱若兵、孙岩、汤春辉、田茂强、田梅、王慧芳、王菊莉、王群、王天成、王新军、王雄飞、邬巍、吴迪、谢涵、徐纪文、闫宇翔、杨光路、杨丽白、杨小枫、于晓莉、张建昭、张赟健、赵国光、赵婷婷、赵秀鹤、周文静、朱丹、朱遂强

中华医学会儿科学分会罕见病学组(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

陈倩、陈淑丽、陈颖、程亚颖、方昕、胡瑞梅、黄艳智、姜丽红、金润铭、蒋莉、李联侨、李晓华、刘丽、刘小红、刘晓军、刘晓梅、刘艳明、邱正庆、单小鸥、田执梁、汤继宏、王华、王剑、王艺、吴迪、吴瑾、虞雄鹰、徐家丽、徐迎军、余永国、于永慧、姚宝珍、应艳琴、张改秀、张锋、张静、张月华、张一宁、朱海燕、邹朝春、邹丽萍

中华医学会儿科学分会神经学组(按作者姓氏拼音排序,排名不分先后)

卞广波、陈永前、方方、甘靖、高峰、高丽、郭静竹、韩虹、韩金芬、韩蕴丽、洪思琦、胡君、季涛云、姜玉武、李保敏、李玲、梁建民、廖建湘、刘艳、彭镜、孙丹、孙岩、汤春辉、田茂强、王春雨、王纪文、王荣、王守磊、吴德、吴华平、杨光、杨光路、杨健、杨思达、杨志仙、张俊梅、张利亚、张玉琴、赵蓉、郑帼、周戡平、周水珍、嵯志红

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。**参考文献**

- 1 Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, *et al.* International consensus recommendations for the assessment and management of individuals with CDKL5 deficiency disorder. *Front Neurol*, 2022, 13: 874695.
- 2 Leonard H, Downs J, Benke TA, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6): 563-576.
- 3 Benke TA, Angione K, Downs J, *et al.* CDKL5 deficiency disorder. *genereviews**[Internet], 2024.
- 4 Amin S, Möller RS, Aledo-Serrano A, *et al.* Providing quality care for people with CDKL5 deficiency disorder: a European expert panel opinion on the patient journey. *Epilepsia Open*, 2024, 9(3): 832-849.
- 5 International Foundation for CDKL5 Research. About CDKL5 [EB/OL] [June 18, 2024]. <https://www.cdkl5.com/about-cdkl5>.
- 6 CDKL5 UK. CDKL5 UK [EB/OL] [June 18, 2024]. <https://curecdkl5.org.uk/>.
- 7 中国CDKL5互助联盟. 认识CDKL综合征 [EB/OL] [June 19, 2024]. <https://mp.weixin.qq.com/s/euEblnx0MA44zLZf-22BHw>.
- 8 Center for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL] [28 June 2024]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- 9 廖赵妹, 蔡思铭, 陈剑标, 等. 早发性癫痫脑病患者SCN1A CDKL5 基因突变特点与临床特征. *河北医学*, 2022, 28(6): 950-955.
- 10 郭玮, 郁莉斐, 蒋丽军, 等. 基因变异所致早发癫痫脑病患者临床特点及相关基因表型的临床分析. *中国医药*, 2021, 16(7): 1033-1037.
- 11 章清萍, 赵滢, 包新华, 等. 早发性癫痫脑病患者的 CDKL5 基因突变特点与临床特征. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(3): 404-407.
- 12 刘晓军, 张培元, 雷梅芳, 等. 早期癫痫性脑病临床表型和基因突变特征及二代基因测序在病因诊断中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(6): 428-437.
- 13 陈娇阳, 杨莹, 牛雪阳, 等. 新生儿期起病的遗传性癫痫141例致病基因和表型特点. *中华儿科杂志*, 2021, 59(9): 767-771.
- 14 Peng P, Kessi M, Mao L, *et al.* Etiologic classification of 541 infantile spasms cases: a cohort study. *Front Pediatr*, 2022, 10: 774828.
- 15 Hu C, Liu D, Luo T, *et al.* Phenotypic spectrum and long-term outcome of children with genetic early-infantile-onset developmental and epileptic encephalopathy. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2): 343-352.
- 16 Van Bergen NJ, Massey S, Quigley A, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: molecular insights and mechanisms of pathogenicity to fast-track therapeutic development. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(4): 1207-1224.
- 17 中华人民共和国教育部. 0~6岁儿童发展的里程碑. 2011.
- 18 Wong K, Junaid M, Demarest S, *et al.* Factors influencing the attainment of major motor milestones in CDKL5 deficiency disorder. *Eur J Hum Genet*, 2023, 31(2): 169-178.
- 19 O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, *et al.* Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(10): 715-725.
- 20 Olson HE, Demarest S, Pestana-Knight E, *et al.* Epileptic spasms in CDKL5 deficiency disorder: Delayed treatment and poor response to first-line therapies. *Epilepsia*, 2023, 64(7): 1821-1832.
- 21 Montini E, Andolfi G, Caruso A, *et al.* Identification and characterization of a novel serine-threonine kinase gene from the Xp22 region. *Genomics*, 1998, 51(3): 427-433.
- 22 Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, *et al.* Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(6): 1401-1411.
- 23 Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, *et al.* Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 1079-1093.
- 24 Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, *et al.* Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 1149-1154.
- 25 Williamson SL, Giudici L, Kilstrup-Nielsen C, *et al.* A novel transcript of cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) has an alternative C-terminus and is the predominant transcript in brain. *Hum Genet*, 2012, 131(2): 187-200.
- 26 Fichou Y, Nectoux J, Bahi-Buisson N, *et al.* An isoform of the severe encephalopathy-related CDKL5 gene, including a novel exon with extremely high sequence conservation, is specifically expressed in brain. *J Hum Genet*, 2011, 56(1): 52-57.
- 27 Jakimiec M, Paprocka J, Śmigiel R. CDKL5 deficiency disorder-a complex epileptic encephalopathy. *Brain Sci*, 2020, 10(2): 107.
- 28 Hao S, Wang Q, Tang B, *et al.* CDKL5 deficiency augments inhibitory input into the dentate gyrus that can be reversed by deep brain stimulation. *J Neurosci*, 2021, 41(43): 9031-9046.
- 29 Wang HT, Zhu ZA, Li YY, *et al.* CDKL5 deficiency in forebrain glutamatergic neurons results in recurrent spontaneous seizures. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 517-528.
- 30 Zhu ZA, Li YY, Xu J, *et al.* CDKL5 deficiency in adult glutamatergic neurons alters synaptic activity and causes spontaneous seizures via TrkB signaling. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113202.
- 31 Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, *et al.* Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol*, 2019, 97: 18-25.
- 32 刘舒蕾, 甘思仪, 康庆云, 等. CDKL5缺乏症患儿的临床特征与遗传学分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2023, 32(6): 330-334.
- 33 李鹤婷, 罗小青, 江军. CDKL5 基因相关早发性癫痫性脑病临床及脑电图特点. *临床儿科杂志*, 2023, 41(4): 272-277.
- 34 梅道启, 陈国洪, 王媛, 等. CDKL5基因相关早发性癫痫性脑病临床特征及基因突变分析. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4): 320-328.
- 35 熊娟, 彭镜, 段浩林, 等. CDKL5 综合征 7 例病例报告. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(6): 442.
- 36 董玲, 谢云, 杨少青, 等. 2例婴儿CDKL5 基因新发突变致早发性癫痫脑病的临床特征与遗传学分析. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 50-60.
- 37 郭静, 李花, 董晓立, 等. CDKL5基因相关难治性癫痫的临床表型及基因特征分析. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(10): 600-607.

- 38 马融, 路岩莉, 张喜莲, 等. CDKL5 缺乏症相关癫痫临床表型分析 (附 20 例报告). 中国实用儿科杂志, 2022, 37(5): 357-365.
- 39 Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1333-1348.
- 40 Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, *et al.* The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 1027-1037.
- 41 Hong W, Haviland I, Pestana-Knight E, *et al.* CDKL5 deficiency disorder-related epilepsy: a review of current and emerging treatment. *CNS Drugs*, 2022, 36(6): 591-604.
- 42 Demarest ST, Olson HE, Moss A, *et al.* CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1733-1742.
- 43 Fehr S, Wong K, Chin R, *et al.* Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology*, 2016, 87(21): 2206-2213.
- 44 MacKay CI, Bick D, Prokop JW, *et al.* Expanding the phenotype of the CDKL5 deficiency disorder: are seizures mandatory?. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(5): 1217-1222.
- 45 Aznar-Lain G, Fernández-Mayoralas DM, Caicoya AG, *et al.* CDKL5 deficiency disorder without epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2023, 144: 84-89.
- 46 Fehr S, Leonard H, Ho G, *et al.* There is variability in the attainment of developmental milestones in the CDKL5 disorder. *J Neurodev Disord*, 2015, 7(1): 2.
- 47 Brock D, Fidell A, Thomas J, *et al.* Cerebral visual impairment in CDKL5 deficiency disorder correlates with developmental achievement. *J Child Neurol*, 2021, 36(11): 974-980.
- 48 Olson HE, Costantini JG, Swanson LC, *et al.* Cerebral visual impairment in CDKL5 deficiency disorder: vision as an outcome measure. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(11): 1308-1315.
- 49 Quintiliani M, Ricci D, Petrianni M, *et al.* Cortical visual impairment in CDKL5 deficiency disorder. *Front Neurol*, 2021, 12: 805745.
- 50 MacKay CI, Wong K, Demarest ST, *et al.* Exploring genotype-phenotype relationships in the CDKL5 deficiency disorder using an international dataset. *Clin Genet*, 2021, 99(1): 157-165.
- 51 Bertani I, Rusconi L, Bolognese F, *et al.* Functional consequences of mutations in CDKL5, an X-linked gene involved in infantile spasms and mental retardation. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 32048-32056.
- 52 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1349-1397.
- 53 Yozawitz E. Neonatal seizures. *N Engl J Med*, 2023, 388(18): 1692-1700.
- 54 Olson HE, Daniels CI, Haviland I, *et al.* Current neurologic treatment and emerging therapies in CDKL5 deficiency disorder. *J Neurodev Disord*, 2021, 13(1): 40.
- 55 Müller A, Helbig I, Jansen C, *et al.* Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(1): 147-151.
- 56 中国抗癫痫协会青年委员会. 抗癫痫发作药物不良反应管理指南 (2023). 中国当代儿科杂志, 2023, 25(9): 889-900.
- 57 Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012, 11(9): 792-802.
- 58 U. S. Food and Drug Administration. ZTALMY® (ganaxolone) PRESCRIBING INFORMATION [EB/OL] [2024-06-19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215904s003s004lbl.pdf.
- 59 European Medicines Agency. ZTALMY® (ganaxolone) - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [EB/OL] [2024-06-19]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ztalmy-epar-product-information_en.pdf.
- 60 国家药品监督管理局. 2024年07月16日药品批准证明文件送达信息 [EB/OL] [2024-07-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwf/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20240716153547164.html>.
- 61 Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, *et al.* Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 297-314.
- 62 Grinspan ZM, Knupp KG, Patel AD, *et al.* Comparative effectiveness of initial treatment for infantile spasms in a contemporary US cohort. *Neurology*, 2021, 97(12): e1217-e1228.
- 63 Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, *et al.* Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1185-1197.
- 64 中华医学会儿科学分会神经学组. 中国发育性癫痫性脑病激素治疗临床实践指南(2022版). 中华儿科杂志, 2022, 60(11): 1111-1117.
- 65 Kobayashi Y, Tohyama J, Takahashi Y, *et al.* Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants. *Brain Dev*, 2021, 43(4): 505-514.
- 66 中华医学会儿科学分会神经学组. 新诊断儿童癫痫的初始单药治疗专家共识. 中华儿科杂志, 2015, 53(10): 734-737.
- 67 Amin S, Majumdar A, Mallick AA, *et al.* Caregiver's perception of epilepsy treatment, quality of life and comorbidities in an international cohort of CDKL5 patients. *Hippokratia*, 2017, 21(3): 130-135.
- 68 Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, *et al.* Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*, 2023, 64(4): 866-874.
- 69 Reddy DS. Neurosteroids as novel anticonvulsants for refractory status epilepticus and medical countermeasures for nerve agents: a 15-year journey to bring ganaxolone from bench to clinic. *J Pharmacol Exp Ther*, 2024, 388(2): 273-300.
- 70 Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, *et al.* Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2022, 21(5): 417-427.
- 71 Olson HE, Amin S, Bahi-Buisson N, *et al.* Long-term treatment with ganaxolone for seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: two-year open-label extension follow-up. *Epilepsia*, 2024, 65(1): 37-45.
- 72 Borowicz-Reutt K, Krawczyk M, Czernia J. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Nutrients*, 2024, 16(9): 1258.
- 73 Ruan Y, Chen L, She D, *et al.* Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(9): 1234-1244.
- 74 Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, *et al.* Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(6): 1099-1109.

- 75 中国医师协会神经内科医师分会儿童神经专业委员会, 中华医学会儿科分会神经学组. 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(12): 881-888.
- 76 Lim Z, Wong K, Olson HE, *et al.* Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1415-1422.
- 77 Leonard H, Junaid M, Wong K, *et al.* Exploring quality of life in individuals with a severe developmental and epileptic encephalopathy, CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106521.
- 78 Zhang J, Ma J, Chang X, *et al.* Efficacy of ketogenic diet in CDKL5-related epilepsy: a single arm meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 385.
- 79 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 820-825.
- 80 中国抗癫痫协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会儿科分会神经生理学组. 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. 癫痫杂志, 2021, 7(3): 191-196.
- 81 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- 82 Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1248-1255.
- 83 Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr*, 2022, 29(6): 667-680.
- 84 Lim Z, Wong K, Downs J, *et al.* Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*, 2018, 146: 36-40.
- 85 Qin X, Lin S, Yuan Y, *et al.* Vagus nerve stimulation for pediatric patients with drug-resistant epilepsy caused by genetic mutations: Two cases. *Journal of Neurorestoratology*, 2020, 8(3): 138-148.
- 86 Baba S, Sugawara Y, Moriyama K, *et al.* Amelioration of intractable epilepsy by adjunct vagus nerve stimulation therapy in a girl with a CDKL5 mutation. *Brain Dev*, 2017, 39(4): 341-344.
- 87 中国抗癫痫协会青年委员会, 谭启富癫痫外科发展专项基金管理委员会, 北京神经科学学会脑功能疾病与认知发育专业委员会, 国家儿科及小儿外科专业医疗质量控制中心, 《癫痫杂志》编辑部. 癫痫外科手术技术专家共识—概述与编写方法. 癫痫杂志, 2024, 10(3): 189-191.
- 88 Alexander HB, Broshek DK, Quigg M. Quality of life in adults with epilepsy is associated with anticonvulsant polypharmacy independent of seizure status. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 96-99.
- 89 Williams K, Jacoby P, Whitehouse A, *et al.* Functioning, participation, and quality of life in children with intellectual disability: an observational study. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(1): 89-96.
- 90 Tangarorang J, Leonard H, Epstein A, *et al.* A framework for understanding quality of life domains in individuals with the CDKL5 deficiency disorder. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(2): 249-256.
- 91 Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, *et al.* Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*, 2018, 86: 131-137.
- 92 Dale T, Downs J, Wong K, *et al.* The perceived effects of cannabis products in the management of seizures in CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Behav*, 2021, 122: 108152.
- 93 Devinsky O, King L, Schwartz D, *et al.* Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. *Epilepsia*, 2021, 62(7): e98-e102.

收稿日期: 2024-08-21 修回日期: 2024-08-28