

## · 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0042

# 额叶癫痫共患注意缺陷多动障碍儿童的临床特征及认知损害

曾小路, 张静雯, 张慧琼, 桂娟, 任媛, 孙跃玉<sup>✉</sup>, 曾汉石  
(广东省人民医院/广东省医学科学院儿科, 广东 广州 510080)

**【摘要】** **目的** 探讨智商正常的额叶癫痫(FLE)共患注意缺陷多动障碍(ADHD)儿童的临床特征及认知损害情况。**方法** 选取2018年1月至2024年6月在广东省人民医院被诊断为FLE的167例6~14岁患儿, 筛查是否共患ADHD, 将其分为FLE组和FLE+ADHD组, 纳入同期确诊、同年龄的单纯ADHD患儿72例为ADHD组, 以在儿童保健门诊保健的同期、同年龄的74名健康儿童为健康对照组, 比较4组的韦氏儿童智力量表(WISC-IV)、威斯康星卡片分类测验(WCST)评估结果; 对比分析FLE组和FLE+ADHD组的临床特征。**结果** 167例FLE患儿中62例(37.1%)符合ADHD的诊断, 且以注意缺陷型为主(68.3%)。与健康对照组比较, FLE+ADHD组、FLE组、ADHD组言语理解指数(VCI)、知觉推理指数(PRI)、工作记忆指数(WMI)、加工速度指数(PSI)、总智商(FSIQ)分值降低, WCST分类数分值降低, 错误数、持续错误数、非持续错误数分值增加(均 $P < 0.05$ )。与FLE组比较, FLE+ADHD组VCI、PRI、WMI、PSI、FSIQ分值降低, WCST分类数分值降低, 错误数、持续错误数分值增加(均 $P < 0.05$ )。与ADHD组比较, FLE+ADHD组VCI、PRI、FSIQ分值降低, WCST错误数、非持续错误数增加(均 $P < 0.05$ )。起病年龄 $< 6$ 岁、发作未完全控制、多种抗癫痫药物联用、脑电图左侧或双侧放电与共患ADHD相关。**结论** FLE共患ADHD患儿与单纯FLE或单纯ADHD患儿比较, 其认知功能损害领域基本一致, 但某些领域的损害程度更为严重。

**【关键词】** 额叶癫痫; 儿童; 注意缺陷多动障碍; 认知损害

## Clinical features and cognitive impairments in children with frontal lobe epilepsy comorbid with attention deficit hyperactivity disorder

ZENG Xiaolu, ZHANG Jingwen, ZHANG Huiqiong, GUI Juan, REN Yuan, SUN Yueyu<sup>✉</sup>, ZENG Hanshi  
(Department of Pediatrics, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences,  
Guangzhou 510080, China)

Corresponding author: SUN Yueyu, E-mail: sunyueyu@gdph.org.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical characteristics and cognitive impairments in children with frontal lobe epilepsy (FLE) comorbid with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) who have normal intelligence. **Methods** A total of 167 children aged 6–14 years, diagnosed with FLE at Guangdong Provincial People's Hospital from January 2018 to June 2024, were screened for comorbid ADHD. They were divided into the FLE group and the FLE+ADHD group. Additionally, 72 children with ADHD alone and 74 healthy children of the same age from the child health clinic were included as the ADHD group and the healthy control group, respectively. The assessment results of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were compared among the four groups. Clinical characteristics were compared between the FLE group and the FLE+ADHD group. **Results** Among the 167 FLE children, 62 (37.1%) cases met the diagnostic criteria for ADHD, with the inattentive subtype being the most common (68.3%). Compared with the healthy control group, the FLE+ADHD group, the FLE group, and the ADHD group exhibited decreased scores in verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI), processing speed index (PSI) and full-scale intelligence quotient (FSIQ), alongside a lower score of WCST categories completed, and higher scores of WCST responses errors, perseverative responses errors, and non-perseverative

收稿日期: 2025-02-12

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82202058); 广东省自然科学基金面上项目(2019A1515011864)

作者简介: 曾小路, 副主任医师, 研究方向: 癫痫儿童共患病的相关机制, E-mail: zengxiaolu@gdph.org.cn; 孙跃玉, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 发育迟缓儿童的内分泌调控, E-mail: sunyueyu@gdph.org.cn

responses errors (all  $P < 0.05$ ). Compared with the FLE group, the FLE+ADHD group demonstrated significantly lower VCI, PRI, WMI, PSI, FSIQ scores, lower score of WCST categories completed, and higher scores of WCST responses errors and perseverative responses errors (all  $P < 0.05$ ). Compared with the ADHD group, the FLE+ADHD group had lower VCI, PRI, FSIQ scores, and higher scores of WCST responses errors and non-perseverative responses errors (all  $P < 0.05$ ). Early onset of epilepsy (<6 years), incomplete seizure control, use of multiple antiepileptic drugs, and interictal discharges on the left or bilateral sides on EEG were correlated with ADHD comorbidity. **Conclusions** Compared with children with FLE or ADHD alone, those with FLE and comorbid ADHD exhibit similar domains of cognitive impairment but show greater severity in some of these domains.

**【Key words】** Frontal lobe epilepsy; Children; Attention deficit hyperactivity disorder; Cognitive impairment

儿童额叶癫痫 (frontal lobe epilepsy, FLE) 是一种起源于大脑额叶的癫痫综合征, 占各类局灶性癫痫 20%~30%, 是第二大常见的儿童局灶性癫痫类型, 临床症状学表现多样, 常伴神经心理、认知、精神和行为改变。大量研究显示癫痫患儿中注意缺陷多动障碍 (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 的发病率高于普通学龄儿童<sup>[1,2]</sup>, 额叶癫痫患儿亦常表现出 ADHD 的行为。前额叶皮层结构与功能异常是 ADHD 的发病机制之一, 而额叶癫痫也可伴有额叶皮层功能的损害, 两者之间可能有密切联系, 其共患的机制尚不明确, 潜在的大脑发育障碍、慢性痉挛引起的脑损伤、异常放电的影响及药物不良反应均为可能原因, 对认知功能、学习能力、社交技能和生存质量造成影响。既往对于癫痫患者共患 ADHD 的研究多集中在自限性局灶性癫痫 (伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫) 及儿童失神癫痫, 额叶癫痫群体的相关研究较少。本研究通过评估分析总智商正常的额叶癫痫共患 ADHD 患儿的临床特征和认知损害情况, 并与单纯 FLE 及 ADHD 进行比较, 探讨其不同认知领域的损害情况, 以期对相关疾病的临床诊治提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2018 年 1 月至 2024 年 6 月于我院小儿神经专科就诊的 167 例单纯额叶癫痫 (frontal lobe epilepsy, FLE) 患儿为研究对象, 纳入标准: ①符合国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 2017 年提出的 FLE 诊断标准; ②诊断年龄 6~14 岁; ③总智商高于 80 分; ④右利手。对 FLE 患儿进行 ADHD 诊断: 经 ADHD 症状评定量表 (Swanson, Nolan and Pelham-IV Rating Scales, SNAP-IV) 父母版及教师版访谈, 符合《美国精

神障碍诊断与统计手册第 5 版》(diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-V) 中的诊断标准者被诊断为 ADHD。将仅符合 FLE 诊断标准者纳入 FLE 组, 同时符合 ADHD 诊断者纳入 FLE+ADHD 组。

纳入同期在我院儿童发育行为门诊的 72 例 ADHD 患儿为单纯 ADHD 组, 入组标准: ①符合前述 ADHD 诊断标准; ②年龄 6~14 岁; ③未接受药物治疗。纳入同期来我院儿童保健门诊健康体检的 74 名没有精神及神经系统疾病、哮喘、甲状腺功能亢进等慢性病史的同龄健康儿童为健康对照组。

各组均排除头颅影像学异常、孤独症谱系障碍、严重智力/视力/听力障碍、精神疾病及染色体异常的情况。研究经我院医学伦理委员会批准 (批件号: KY-2025-041-02), 所有儿童的监护人均签署知情同意书, 患儿监护人同意接受详细访谈及配合填写相关量表。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 一般资料采集

收集所有儿童的社会人口学资料、既往史和家族史, 脑电图特征: 额叶放电的侧别、双侧同步性、放电指数及其他异常节律。记录 FLE 患儿的癫痫情况, 通过监护人描述结合提供的视频观察, 记录发作开始年龄、病程、每次持续时间、发作类型、发作频率、癫痫控制情况 (近 6 个月无抽搐发作为表示癫痫控制, 否则为未控制), 药物治疗情况 (抗癫痫药物名称、剂量、种类)。

#### 1.2.2 注意缺陷多动障碍的评价

采用 SNAP-IV 量表父母版及教师版评估 ADHD 情况, 该量表包括注意缺陷和多动-冲动障碍 2 个维度共 18 项, 每项根据相关表现频率评 0~3 分, 总评分为各项评分相加后除以 18, 评分  $\geq 1.6$  分存在 ADHD。

### 1.2.3 认知功能评价

1) 韦氏儿童智力量表: 采用韦氏儿童智力量表第4版(Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition, WISC-IV)进行测评。言语理解部分包括类同、词汇、理解(常识), 反映个体语言理解能力、词汇知识、概念形成、抽象思维和分析概括能力; 知觉推理部分包括积木、图画概念、矩阵推理(填图), 反映非言语推理能力, 包括空间知觉、视觉组织、图形分析和逻辑推理能力; 工作记忆部分包括背数、字母-数字(算数), 反映在短时间内记住并处理信息的能力, 与注意力、短时记忆和信息加工能力密切相关; 加工速度部分包括译码、符号检索(划消), 反映注意力和书写能力。结果输入软件进行处理, 合成4个分数, 即言语理解指数(Verbal Comprehension Index, VCI)、知觉推理指数(Perceptual Reasoning Index, PRI)、工作记忆指数(Working Memory Index, WMI)、加工速度指数(Processing Speed Index, PSI), 再合成二阶因素指数, 最后得出总智商(Full Scale IQ, FSIQ), 分值越高表示整体智力水平越高、学习和适应能力越强, 反之分值低反应能力越差。

2) 威斯康星卡片分类测验: 采用威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)进行测评, 统一由一位经过心理学测评培训的主治医师实施, 该测验用于测量个体在面对复杂认知任务时的抽象推理、概念形成和认知灵活性。通过要求被试者根据多个变化不定的分类规则对卡片进行分类, 来评估被试者的前额叶功能, 共有4张刺激卡和128张反应卡, 分类顺序按数量、形状、颜色依次进行。评估的指标有: 分类数(categories completed, CC), 分值0~6, 反映被试者适应新规则的能力, 分值越高表示掌握分类概念的能力越好; 错误数(responses errors, RE), 即不符合要求的所有应答, 分值增高代表注意转移能力受损; 持续错误数(perseverative responses errors, RPE), 即连续多次按照错误的规则进行分类, 分值增高代表额叶功能损伤; 非持续错误数(non-perseverative responses errors, NRPE), 如偶尔的疏忽或误解, 分值增高代表注意力不集中或思维混乱。

WISC-IV和WCST分别由2位经过培训的专业人员执行, 每一位在研究期间只执行同一种测评, 不知道儿童分组情况, 测评在安静的诊室内与儿童一对一进行, 监护人不陪同, 测评人员严格按

照手册中规定的方法实施, 采用统一指导语。

### 1.3 统计学方法

使用G\*Power 3.1对本研究进行样本量估计, 设置 $F$ 为0.25,  $\alpha$ 为0.05,  $\text{power}(1-\beta)$ 为0.90, 此时需要总样本量为62, 因此本研究样本量足够。采用SPSS 20.0进行数据分析。WISC-IV和WCST结果为符合正态分布、方差齐性的计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2组间比较采用 $t$ 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用SNK- $q$ 检验。SNAP-IV结果为非正态分布计量资料, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验; 计数资料用频数和 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4组儿童一般资料比较

167例FLE患儿中, 62例(37.1%)符合ADHD诊断, 4组儿童性别、年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。见表1。

表1 4组儿童人口学信息比较  
Table 1 Comparison of demographic information of 4 groups

组别	男/女	年龄/岁
健康对照组 ( $n=74$ )	46/28	9.7 ± 1.6
ADHD组 ( $n=72$ )	48/24	9.6 ± 1.9
FLE组 ( $n=105$ )	68/37	9.5 ± 1.8
FLE+ADHD组 ( $n=62$ )	33/29	9.3 ± 1.7
$\chi^2/F$ 值	3.030	0.632
$P$ 值	0.387	0.595

### 2.2 FLE+ADHD组与单纯ADHD组临床特征比较

FLE+ADHD组注意缺陷型68.3%, 混合型19.5%, 多动冲动型12.2%。ADHD组混合型48.1%, 注意缺陷型33.4%, 多动冲动型18.5%, 亚型分布在2组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=5.123$ ,  $P=0.077$ )。2组间SNAP-IV量表2个维度分值差异无统计学意义, 注意维度1.85(1.41, 2.33)分 vs. 1.72(1.34, 2.14)分,  $P=0.308$ ; 多动冲动维度1.71(1.45, 2.09)分 vs. 1.70(1.40, 2.03)分,  $P=0.920$ 。

### 2.3 4组儿童韦氏儿童智力量表结果比较

健康对照组、FLE+ADHD组、FLE组、ADHD组4组间韦氏儿童智力量表的VCI、PRI、WMI、PSI、FSIQ分值差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两

两比较结果显示,与健康对照组比较,FLE+ADHD组、FLE组、ADHD组VCI、PRI、WMI、PSI、FSIQ分值降低(均 $P < 0.05$ );与ADHD组比较,FLE+ADHD组VCI、PRI、FSIQ分值降低(均 $P < 0.05$ );与FLE组比较,FLE+ADHD组VCI、PRI、WMI、PSI、FSIQ分值降低(均 $P < 0.05$ )。见表2。

#### 2.4 4组儿童威斯康星卡片分类测验结果比较

健康对照组、FLE+ADHD组、FLE组、ADHD

组4组间WCST的CC、RE、RPE及NRPE差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两两比较结果显示,与健康对照组比较,FLE+ADHD组、FLE组、ADHD组CC分值降低,RE、RPE、NRPE分值增加(均 $P < 0.05$ );与ADHD组比较,FLE+ADHD组CC、NRPE分值增加(均 $P < 0.05$ );与FLE组比较,FLE+ADHD组CC分值降低,RE、RPE分值增加(均 $P < 0.05$ )。见表3。

表2 4组间韦氏儿童智力量表结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

单位:分

Table 2 Comparisons of WISC-IV scores of 4 groups

组别	VCI	PRI	WMI	PSI	FSIQ
健康对照组( $n=74$ )	112.1 ± 15.4	108.1 ± 11.9	107.3 ± 7.9	109.6 ± 12.8	110.0 ± 11.5
ADHD组( $n=72$ )	116.9 ± 5.8 <sup>a</sup>	98.3 ± 6.1 <sup>a</sup>	90.9 ± 5.2 <sup>a</sup>	91.3 ± 5.0 <sup>a</sup>	103.1 ± 5.8 <sup>a</sup>
FLE组( $n=105$ )	103.6 ± 4.3 <sup>a</sup>	94.9 ± 5.6 <sup>a</sup>	93.7 ± 4.5 <sup>a</sup>	92.0 ± 5.6 <sup>a</sup>	95.0 ± 6.1 <sup>a</sup>
FLE+ADHD组( $n=62$ )	95.6 ± 4.9 <sup>abc</sup>	88.7 ± 6.3 <sup>abc</sup>	89.9 ± 4.8 <sup>ac</sup>	88.1 ± 5.2 <sup>ac</sup>	91.1 ± 5.0 <sup>abc</sup>
F值	3.453	4.126	5.675	6.348	4.569
P值	0.016	0.007	0.001	<0.001	0.004

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与ADHD组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与FLE组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表3 4组间威斯康星卡片分类测验结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

单位:分

Table 3 Comparisons of WCST of 4 groups

组别	CC	RE	RPE	NRPE
健康对照组( $n=74$ )	4.91 ± 1.21	13.28 ± 6.08	9.02 ± 2.92	9.01 ± 3.96
ADHD组( $n=72$ )	3.73 ± 1.46 <sup>a</sup>	17.13 ± 5.85 <sup>a</sup>	13.01 ± 7.39 <sup>a</sup>	10.91 ± 6.54 <sup>a</sup>
FLE组( $n=105$ )	3.90 ± 1.93 <sup>a</sup>	15.31 ± 6.85 <sup>a</sup>	11.02 ± 6.42 <sup>a</sup>	12.98 ± 6.56 <sup>a</sup>
FLE+ADHD组( $n=62$ )	3.13 ± 1.35 <sup>ac</sup>	18.26 ± 11.09 <sup>abc</sup>	13.72 ± 8.57 <sup>ac</sup>	13.97 ± 6.91 <sup>ab</sup>
F值	15.484	8.940	10.326	7.226
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与ADHD组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与FLE组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

#### 2.5 FLE组与FLE+ADHD组临床特征分析

FLE+ADHD组起病年龄<6岁、癫痫发作未完全控制、脑电图左侧或双侧癫痫样放电、使用多种抗癫痫药物治疗者较FLE+ADHD组多(均 $P < 0.05$ )。见表4。

#### 2.6 FLE+ADHD组不同药物种类韦氏儿童智力量表结果比较

FLE+ADHD组患儿中,多药治疗组(抗癫痫药物≥2种)较单药治疗组PRI、WMI、PSI分值低(均 $P < 0.05$ )。见表5。

### 3 讨论

癫痫是儿童时期常见的慢性神经系统疾病,约50%的患儿至少共患一种疾病,如认知障碍、

精神障碍、社会适应性行为障碍、ADHD等,给个人、家庭和社会带来沉重的心理、经济负担<sup>[3-4]</sup>。ADHD是以注意力不集中、活动过度、情绪冲动和学习困难为特征的神经发育障碍,在全球范围内的发病率为7.2%<sup>[5]</sup>。大量研究证实,与健康儿童相比,癫痫患儿共患ADHD的风险明显增加<sup>[6]</sup>,不同研究报道共患率为8%~77%<sup>[7]</sup>,两者可能存在共同或相关的生物学机制<sup>[8-9]</sup>。对于癫痫患儿中共患ADHD的危险因素,学者们常从癫痫的各相关因素进行研究,但所得结果有一定差异<sup>[10]</sup>。既往对癫痫共患ADHD的研究多集中在整个癫痫群体或自限性局灶性癫痫(伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫)<sup>[11-12]</sup>,对FLE与ADHD关系的研究较少。

本研究显示,FLE患儿中ADHD共患率为37.1%,且以注意缺陷型为主,虽然比较未达统

表4 共患ADHD与非共患ADHD的FLE患儿临床特征分析  
Table 4 Clinical characteristics of FLE in children with or without comorbid ADHD

项目	FLE组 (n=105)	FLE+ADHD组 (n=62)	$\chi^2$ 值	P 值
性别 /n (%)			2.173	0.141
男	68 (64.8)	33 (53.2)		
女	37 (35.2)	29 (46.8)		
癫痫起病年龄 /n (%)			10.392	0.001
< 6岁	39 (37.1)	39 (62.9)		
≥ 6岁	66 (62.9)	23 (37.1)		
药物种类 /n (%)			9.148	0.002
单药	66 (62.9)	24 (38.7)		
多药	39 (37.1)	38 (61.3)		
脑电图放电侧别 /n (%)			6.095	0.014
右侧	58 (55.2)	22 (35.5)		
左侧或双侧	47 (44.8)	40 (64.5)		
癫痫发作控制情况 /n (%)			14.017	<0.001
未完全控制	38 (36.2)	41 (66.1)		
完全控制	67 (63.8)	21 (33.9)		
癫痫家族史 /n (%)			0.001	0.982
有	32 (30.5)	19 (30.6)		
无	73 (69.5)	43 (69.4)		
癫痫发作形式 /n (%)			0.036	0.850
无继发全面性发作	49 (46.7)	28 (45.2)		
继发全面性发作	56 (53.3)	34 (54.8)		

表5 FLE共患ADHD患儿单药治疗组与多药治疗组韦氏儿童智力量表结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) 单位: 分  
Table 5 Comparisons of WISC-IV scores for children with FLE comorbid ADHD between monotherapy and polytherapy

组别	VCI	PRI	WMI	PSI	FSIQ
单药治疗组 (n=24)	88.2 ± 5.9	87.3 ± 5.7	88.9 ± 6.0	89.9 ± 5.6	89.6 ± 6.2
多药治疗组 (n=38)	87.3 ± 6.0	82.9 ± 4.1	80.6 ± 5.3	83.5 ± 5.2	86.8 ± 6.3
t 值	0.561	3.283	5.706	4.582	1.715
P 值	0.577	0.002	<0.001	<0.001	0.092

计学差异, 但FLE共患ADHD亚型的构成与单纯ADHD亚型构成(混合型多见)有所不同, 可能与普通群体中男孩ADHD发病率高、本研究中FLE+ADHD组男女性别比例接近, 而注意缺陷型在女童中多见有关, 与Mohammadi等<sup>[13]</sup>的研究结果一致, 但仍需进一步扩大样本量以阐明。高ADHD共患率不但会导致FLE患儿的学校功能受损, 而且可能降低长期服用抗癫痫药物的依从性, 对预后有负面影响。因此加强对FLE共患ADHD的重视度非常必要。

额叶作为视觉空间和执行功能的核心区域, 其结构与功能异常会干扰位于丘脑及其与皮层之间的纤维性联系, 导致同侧的额叶和扣带回皮层功能被抑制, 从而触发神经认知功能的损害<sup>[14]</sup>。不同的神经心理测验有各自侧重的认知领域, 本研究结合了WISC-IV及WCST以期更全面地评估

额叶功能, 结果显示, 与健康对照组儿童比较, 单纯FLE、单纯ADHD患儿VCI、PRI、WMI、PSI、FSIQ分值降低, 且WCST CC分值降低, RE、RPE、NRPE增加, 提示患儿在言语理解、信息加工、抽象思维、认知灵活性、注意力方面受损。既往研究显示, 额叶癫痫中最常受影响的认知领域包括语言、注意力、工作记忆、处理速度、执行功能和精细运动协调, 与本研究基本一致<sup>[15-19]</sup>。本研究还显示, 相对于单纯FLE患儿, FLE共患ADHD患儿WISC-IV各领域及总分值更低, 提示FLE共患ADHD患儿认知功能损害的领域与单纯FLE患儿基本一致, 但程度更严重。WCST的结果也表明, FLE共患ADHD患儿较单纯FLE患儿的抽象概括能力、认知转移能力更差。

ADHD是一种损害儿童学校功能、家庭功能和同伴关系的发育行为疾病, 既往研究显示ADHD

患儿 VCI、PRI、WMI、PSI 及 FSIQ 分值降低<sup>[20]</sup>，影像学研究显示 ADHD 患儿基底节、前额叶、胼胝体的体积、皮层厚度、表面积、灰白质密度与正常儿童有差异<sup>[21]</sup>，由此出现相应的认知问题。本研究显示，与单纯 ADHD 患儿比较，FLE 共患 ADHD 患儿在言语理解、知觉推理、认知策略、信息加工速度方面表现更差。推测可能的原因：一方面，共患 2 种疾病后神经递质的紊乱程度加重、脑电活动的异常更为复杂、ADHD 的核心症状（多动、冲动）可致患儿更易受刺激和诱发癫痫发作，从而形成恶性循环；另一方面，共患 2 种疾病可能影响患儿的心理健康，如焦虑、抑郁等情绪障碍的出现对认知功能产生抑制作用<sup>[22-24]</sup>，导致认知损害的叠加或加重。Dagar 等<sup>[25]</sup>发现，癫痫共患 ADHD 者服用抗癫痫药物的依从性及社交、行为、学习表现较单纯癫痫者更差，因此需提高神经专业医护人员和监护人的认识和加强培训。

目前，大部分研究显示癫痫控制不佳与 ADHD 症状有关<sup>[26]</sup>，而且认知功能损害与发病年龄关系的研究也表明，发病年龄与癫痫患儿的神经心理缺陷有关<sup>[27]</sup>。各种神经心理学研究结果显示，发病较早者比发病较晚者的表现更差<sup>[26]</sup>。本研究中，癫痫发病年龄 <6 岁、多药治疗、脑电图左侧或双侧放电、癫痫发作未完全控制与共患 ADHD 有关，与其他研究结果较为一致<sup>[28]</sup>，因此认为发作年龄越小、多种药物同时使用、发作未控制、癫痫放电涉及左侧半球可能更容易共患 ADHD。这可能由于解剖功能网络在儿童期发育，发病年龄早、癫痫放电与发作使大脑皮层神经元长时间处于兴奋状态而过早凋亡，突触形成、发育、可塑性及神经递质兴奋-抑制平衡被打破，从而导致 FLE 患儿额叶功能进一步受损，但其机制尚需深入研究。临床上对于发病年龄较早的患儿，需要及早筛查 ADHD 并对认知功能进行长期的随访和评估治疗，尽量减轻其认知损害。

在 FLE 药物治疗方面，发作如未完全控制意味着需要增加抗癫痫药物的剂量或种类，增加了药物间相互作用的风险，且某些抗癫痫药物会影响患儿注意力和冲动行为也已得到多项研究证实。目前，托吡酯、丙戊酸钠及其他新型的药物如 AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈等在临床普遍应用，Verrotti 等<sup>[29]</sup>的研究显示，苯巴比妥是最常出现 ADHD 相关表现的药物，托吡酯片（妥泰）与丙戊酸钠次之，丙戊酸钠等  $\gamma$ -氨基丁酸类药物会

影响警觉性及注意过程，进而表现为注意力难以集中。Glaser<sup>[30]</sup>的荟萃分析纳入多项开放性、双盲、单盲研究，结果显示，丙戊酸钠在治疗儿童癫痫过程中出现多动、攻击行为、易激惹等精神、神经行为事件；在妥泰的剂量滴定过程中，易怒、注意力缺陷、过度兴奋也较常见（4.5%~21%）。Glaser 等<sup>[31]</sup>对比了乙琥胺、拉莫三嗪和丙戊酸钠治疗失神癫痫患儿的不良事件，结果显示，丙戊酸钠引起注意缺陷更常见。Masur 等<sup>[32]</sup>发现，49% 使用丙戊酸钠和 27% 使用唑尼沙胺的患儿出现注意缺陷。Witt 等<sup>[33]</sup>发现，吡仑帕奈治疗可引起患儿注意力持续下降及攻击行为。关于左乙拉西坦的安全性研究存在不一致结果，虽然对认知功能影响较小，但其引起冲动、攻击行为等不良反应已受到关注。本研究对共患 ADHD 的患儿分单药治疗组与多药治疗组进行了比较，发现多药治疗组在知觉推理、工作记忆及加工速度等执行功能方面的损害程度加剧，与既往研究一致<sup>[29]</sup>。FLE 临床发作形式多样，部分患儿表现为难治性，如多种药物联合使用，可能过度抑制谷氨酸能系统或增强  $\gamma$ -氨基丁酸能信号，干扰前额叶-顶叶网络功能，尤其影响 WMI 和 PSI，随着认知不良反应的叠加，出现 ADHD 样行为问题的风险也越来越高。本研究的结果提示多药治疗与 ADHD 可能有关，但总的来说，抗癫痫药物与共患 ADHD 之间的关系仍没有充足的证据。

本研究显示，发作间期脑电图左侧或双侧半球放电与共患 ADHD 有关，考虑是由于发作间期癫痫放电进一步加重了组织结构紊乱，推测这种结构和功能网络的紊乱可能会干扰大脑发育的动力学和 / 或正常的成熟过程，本研究入组儿童均为右利手，左侧脑半球可能更多地参与计划、组织以及需要逻辑推理和序列加工的活动，受干扰后增加了共患 ADHD 的风险。有研究者对自限性局灶性癫痫共患 ADHD 患儿进行了研究，发现间期右侧脑半球放电与注意问题相关，与本研究结果中放电侧别的差异是否因癫痫类型不同而致，需更充分的研究<sup>[34-35]</sup>。但放电侧别与共患 ADHD 的关联较为复杂，受到间期放电频率、弥散部位及程度等变量影响，而且国际抗癫痫联盟认为尚没有充足的证据显示脑电图变量与共患 ADHD 风险之间的关联<sup>[36]</sup>，有必要进一步探讨间期放电的神经机制及其与共患 ADHD 的具体关系。

综上所述，FLE 患儿容易共患 ADHD，且以注

意缺陷型较为多见, 癫痫首发年龄 <6 岁、发作间期脑电左侧半球或双侧放电、多种抗癫痫药物联用、癫痫控制情况等均与共患 ADHD 有一定关联。FLE 无论是否共患 ADHD, 均存在一定的认知损害, 共患 ADHD 时可导致认知损害程度及额叶功能紊乱加重, 这些患儿虽然总的智商仍在正常范围内, 但是相比未共患的 FLE 患儿, 在加工速度、执行功能、问题解决和工作记忆等领域的功能更差。因此, 应早期诊断并积极治疗 FLE, 谨慎选择抗癫痫药物, 控制发作, 重视患儿的认知行为问题, 积极筛查共患 ADHD 情况和功能损害并采取干预手段, 以减少患儿的不良行为、改善学业, 使其能顺利过渡至成年期。本研究存在一定局限性: 为横断面设计, 样本量偏小, 可能会影响结果的解释, 且不能确定因果关系; 额叶解剖和功能复杂, FLE 发作形式多样、复杂多变, 且病因分类有遗传、结构、代谢、免疫、感染等因素; 不同的患儿使用的抗癫痫药物、剂量不尽相同, 未能逐一分层研究; 认知发展和社会文化环境密切相关, 未能将监护人文化程度及社会经济水平纳入分析。未来, 将进一步按药物机制分类, 明确特定药物、剂量对认知领域的差异化影响, 进行纵向研究、对比具体药物治疗前后及癫痫控制后对认知功能、ADHD 症状评分的影响。

**利益冲突声明:** 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] FAN H C, CHIANG K L, CHANG K H, et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: connection, chance, and challenges [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5270. DOI: 10.3390/ijms24065270.
- [2] PINHEIRO-MARTINS A P, BIANCHIN M M, VELASCO T R, et al. Independent predictors and a prognostic model for surgical outcome in refractory frontal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 99 (1/2): 55-63. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.10.008.
- [3] SCHEIN J, ADLER L A, CHILDRESS A, et al. Economic burden of attention-deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in the United States: a societal perspective [J]. *J Med Econ*, 2022, 25 (1): 193-205. DOI: 10.1080/13696998.2022.2032097.
- [4] OLUSANYA B O, WRIGHT S M, NAIR M K C, et al. Global burden of childhood epilepsy, intellectual disability, and sensory impairments [J]. *Pediatrics*, 2020, 146 (1): e20192623. DOI: 10.1542/peds.2019-2623.
- [5] DANIELSON M L, CLAUSSEN A H, BITSKO R H, et al. ADHD prevalence among U.S. children and adolescents in 2022: diagnosis, severity, co-occurring disorders, and treatment [J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2024, 53 (3): 343-360. DOI: 10.1080/15374416.2024.2335625.
- [6] ELHADY M, ELATTAR R S, ELAIDY A M A, et al. Role of inflammation in childhood epilepsy and ADHD comorbidity [J]. *Appl Neuropsychol Child*, 2022, 11 (3): 291-296. DOI: 10.1080/21622965.2020.1807982.
- [7] AYOUB D, AL-HAJJE A, SALAMEH P, et al. Beyond Seizures: Psychiatric comorbidities in children with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2025, 163: 110234. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110234.
- [8] WU Y, LI Y, ZHU J, et al. Shared genetics and causality underlying epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2022, 316: 114794. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114794.
- [9] POLIQUIN S, HUGHES I, SHEN W, et al. Genetic mosaicism, intrafamilial phenotypic heterogeneity, and molecular defects of a novel missense SLC6A1 mutation associated with epilepsy and ADHD [J]. *Exp Neurol*, 2021, 342: 113723. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113723.
- [10] AHMED G K, METWALY N A, ELBEH K, et al. Prevalence of school bullying and its relationship with attention deficit-hyperactivity disorder and conduct disorder: a cross-sectional study [J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2022, 58 (1): 60. DOI: 10.1186/s41983-022-00494-6.
- [11] 张珺, 孙伟. 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波患者的认知损害研究 [J]. *癫痫杂志*, 2020, 6 (2): 93-97. DOI: 10.7507/2096-0247.20200016.  
ZHANG J, SUN W. Cognitive impairments in children with Benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes [J]. *J Epilepsy*, 2020, 6 (2): 93-97. DOI: 10.7507/2096-0247.20200016.
- [12] HUANG C, HU W, TAN G, et al. Clinical and electroencephalographic features of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes comorbidity with attention-deficit hyperactivity disorder in Southwest China [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107240. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107240.
- [13] MOHAMMADI M R, ZARAFSHAN H, KHALECHI A, et al. Prevalence of ADHD and its comorbidities in a population-based sample [J]. *J Atten Disord*, 2021, 25 (8): 1058-1067. DOI: 10.1177/1087054719886372.
- [14] MOGUILNER S, BIRBA A, FINO D, et al. Structural and functional motor-network disruptions predict selective action-concept deficits: Evidence from frontal lobe epilepsy [J]. *Cortex*, 2021, 144: 43-55. DOI: 10.1016/j.cortex.2021.08.003.
- [15] MOGUILNER S, BIRBA A, FINO D, et al. Multimodal neurocognitive markers of frontal lobe epilepsy: Insights from ecological text processing [J]. *NeuroImage*, 2021, 235: 117998. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.117998.
- [16] VERCHE E, SAN LUIS C, HERNÁNDEZ S. Neuropsychology of frontal lobe epilepsy in children and adults: Systematic review

- and meta-analysis[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88 : 15-20. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.08.008.
- [17] VAN DEN BERG L, DE WEERD A, REUVEKAMP M, et al. Cognitive control deficits in pediatric frontal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102 : 106645. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106645.
- [18] ARROTTA K, REYES A, KAESTNER E, et al. Cognitive phenotypes in frontal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1671-1681. DOI: 10.1111/epi.17260.
- [19] FALAH A, WINSTON G P. Comparative analysis of processing speed impairments in TLE, FLE, and GGE: Theoretical insights and clinical Implications[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2024, 28 : 100722. DOI: 10.1016/j.ebr.2024.100722.
- [20] HALPERIN J M. Structural neuroimaging in children with ADHD[J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(3): 187-188. DOI: 10.1016/s2215-0366(22)00007-4.
- [21] FIROUZABADI F D, RAMEZANPOUR S, FIROUZABADI M D, et al. Neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: recent advances[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 218(2): 321-332. DOI: 10.2214/ajr.21.26316.
- [22] VRINDA M, ARUN S, SRIKUMAR B N, et al. Temporal lobe epilepsy-induced neurodegeneration and cognitive deficits: Implications for aging[J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 95 : 146-153. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2018.02.005.
- [23] LEE Y A, GOTO Y. The habenula in the link between ADHD and mood disorder[J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15 : 699691. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.699691.
- [24] 薛漪昀, 欧子欣, 洪丹萍, 等. 注意缺陷多动障碍症状对情绪行为问题的影响: 执行功能不同维度的平行中介作用[J]. *新医学*, 2024, 55(12): 1025-1034. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.12.009.
- XUE Y Y, OU Z X, HONG D P, et al. Influence of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder on emotional behavioral problems: parallel mediating effect of different dimensions of executive function[J]. *J New Med*, 2024, 55(12): 1025-1034. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.12.009.
- [25] DAGAR A, FALCONE T. Psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2020, 22(12): 77. DOI: 10.1007/s11920-020-01195-8.
- [26] LI Y, SUN Y, NIU K, et al. The relationship between neuromagnetic activity and cognitive function in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 112 : 107363. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107363.
- [27] BIKIC A, DALSGAARD S, PITTMAN B, et al. Cognitive training for children with ADHD: composite cognitive score outcome in a randomized controlled trial[J]. *Nord J Psychiatry*, 2024, 78(1): 87-91. DOI: 10.1080/08039488.2023.2270954.
- [28] ULIEL-SIBONY S, CHERNUHA V, TOKATLY LATZER I, et al. Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: an overview of etiology, prevalence, and treatment[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17 : 1021605. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1021605.
- [29] VERROTTI A, MOAVERO R, PANZARINO G, et al. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(1): 1-8. DOI: 10.1007/s40261-017-0585-1.
- [30] GLAUSER T A. Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients[J]. *J Child Neurol*, 2004, 19(Suppl 1): S25-S38. DOI: 10.1177/088307380401900104.
- [31] GLAUSER T A, CNAAN A, SHINNAR S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 790-799. DOI: 10.1056/nejmoa0902014.
- [32] MASUR D, SHINNAR S, CNAAN A, et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy[J]. *Neurology*, 2013, 81(18): 1572-1580. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182a9f3ca.
- [33] WITT J A, HELMSTAEDTER C. The impact of perampanel on cognition: a systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2022, 94 : 107-111. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.12.001.
- [34] MEADOR K J, YANG H, PIÑA-GARZA J E, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 243-251. DOI: 10.1111/epi.13279.
- [35] YASEMIN Ö, GÜNGÖR M, KUTLU M, et al. Clinical and electrophysiological predictors of behavioral disorders in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 121 : 108037. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108037.
- [36] AUVIN S, WIRRELL E, DONALD K A, et al. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy: consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(10): 1867-1880. DOI: 10.1111/epi.14549.

(责任编辑: 洪悦民)