

# 儿童癫痫共患注意力缺陷多动障碍的研究进展

康 萌<sup>1</sup>, 杨欣伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>空军军医大学第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月17日

## 摘 要

癫痫是一种极其多见的小儿慢性神经系统疾病, 与普通人群的儿童和其他未涉及中枢神经系统慢性病的儿童相比, 癫痫儿童出现行为和情绪问题的风险更高, 并且更易合并注意力缺陷多动障碍、孤独谱系障碍、情绪障碍等共患病, 其中以注意力缺陷多动障碍的共患最为多见。诱发注意力缺陷多动障碍共患的危险因素常是多方面的, 二者的共患对患儿的日常生活及心理健康造成严重的影响, 明确癫痫儿童共患注意力缺陷多动障碍的发病机制以及潜在危险因素至关重要。本文对癫痫儿童共患注意力缺陷多动障碍的发病机制、危险因素、行为与认知特点以及治疗方面的研究进展作一综述, 以为临床管理提供依据, 促进最大程度的改善患儿生活质量, 达到一个较好的远期预后。

## 关键词

癫痫, 注意力缺陷多动障碍, 发病机制, 危险因素, 治疗

# Research Progress of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children with Epilepsy

Meng Kang<sup>1</sup>, Xinwei Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 16<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 5<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Epilepsy is a common chronic neurological disease in children. Compared with children in the

\*通讯作者。

general population and other children who are not involved in chronic diseases of the central nervous system, children with epilepsy have a higher risk of behavioral and emotional problems. It is more likely to be associated with attention deficit hyperactivity disorder, loneliness spectrum disorder, mood disorder and other co-diseases, of which attention deficit hyperactivity disorder is the most common. And the risk factors of attention deficit hyperactivity disorder are often various, and attention deficit hyperactivity disorder has a serious impact on children's daily life and mental health. It is very important to clarify the pathogenesis and potential risk factors of attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. This article reviews the research progress on the pathogenesis, risk factors, behavioral and cognitive characteristics and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy, in order to provide basis for clinical management, promote the maximum improvement of children's quality of life, and achieve a better long-term prognosis.

## Keywords

Epilepsy, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Pathogenesis, Risk Factors, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

癫痫是最为多见的慢性神经系统疾病之一,全球儿童的患病率在 0.5%~0.9% [1]之间。癫痫常不单独存在,多会伴随一个或多个额外的问题,如孤独谱系障碍、焦虑症、抑郁症、注意力缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)等,其中以 ADHD 最为常见。正常学龄儿童 ADHD 的发病率为 3%~6% [2],在患有癫痫的儿童中 ADHD 的发病率较普通儿童显著增高,癫痫患儿共患 ADHD 的患病率在不同的文献中报道的差异非常大,4.5%~64.7% [3]不等,这主要取决于研究的不同人群和对于 ADHD 的不同诊断标准。有研究提出癫痫与 ADHD 之间的关系是双向的[4],ADHD 可能会使得癫痫发作的风险提升,甚至对癫痫儿童的远期预后产生负面影响,同时,癫痫儿童长期的反复异常放电也会加重 ADHD 的注意力控制不良,行为多动冲动等症状。因此,更深入的了解癫痫共患 ADHD 的发生发展与治疗,为临床管理提供依据,有利于对患儿疾病情况的及时控制与处理,减轻其家庭疾病负担的同时改善远期预后。

## 2. 癫痫共患 ADHD 的发病机制

癫痫共患 ADHD 的发病机制单独的因素难以解释,常由在多个因素共同影响下所造成,目前主要可能包括的相关机制有:大脑结构发育异常、遗传与基因缺陷、神经生化机制的影响等。

### 2.1. 大脑结构发育异常

大脑结构的方面,在癫痫发病的较早期阶段,多数都可以见到患者出现额叶、颞叶以及顶叶皮质双侧均出现弥漫性的变薄,脑干以及皮层下结构(双侧的尾状核、左侧丘脑、右侧海马)的体积也会出现减少,这提示有出现神经发育异常的可能[5],单纯患有 ADHD 儿童的额叶皮质、小脑和皮层下结构也有体积减小的现象存在[6]。最近有研究发现[7],患有伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes, BECT)和合并 ADHD 的 BECT 患儿在皮质和皮层下区域的磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)扫描中显示出厚度变化,此份关于 BECT 合并 ADHD 的儿童发现的皮质结构异

常(皮质变薄)的报告表明,这种皮质变薄也出现于没有 ADHD 的癫痫儿童中,但是共患 ADHD 的癫痫患儿与皮质区域变薄关联性更强。研究癫痫共患 ADHD 最常见的模型为快点燃大鼠模型,Sharma 等人[8]建立的符合 ADHD 表型的快点燃大鼠模型。MRI 分析提示了快点燃大鼠与慢点燃大鼠相比,大脑白质体积明显增大,分子层体积缩小,证实了大脑结构发育异常在癫痫共患 ADHD 的过程中有着重要作用。近年来,静息状态功能核磁共振成像技术对探索研究大脑的结构和功能方面的异常等改变提供了一种独特途径。有研究提出患有 ADHD 儿童的注意力缺陷、冲动多动问题以及执行功能问题与大脑功能连接性的异常如大脑连接性广泛受损相关,其中与基底节网络与默认模式网络(Default mode network, DMN)的异常相关性尤其显著[9] [10],癫痫异常放电活动与发作以及认知缺陷也与神经网络功能异常如各网络的连通性增强或降低之间存在着不可忽视的联系[11],这些研究均表示异常发育的大脑结构极有可能是癫痫同 ADHD 出现共患情况的基础。

## 2.2. 遗传与基因缺陷

ADHD 同癫痫之间的基因表型有着极高的关联性,这种相关性可由以母系一方为主的家族聚集性的影响以及个人特殊的环境因素所解释[12]。不少研究认为癫痫共患 ADHD 可能是由于二者之间存在共同的基因缺陷,其中癫痫的发生与进展与 IQSec2 基因、SLC6A1 基因、SLC9A9 基因的异常有关[13] [14] [15],小鼠在被敲除 IQSec2 基因后,在其神经元发育的过程中表现出了树突形态的紊乱, IQSec2 拷贝数重叠患者也出现了 ADHD 相关行为障碍。SLC9A9 的发生突变会对突触传递以及神经元的正常活动产生影响,从而导致癫痫与 ADHD 的发生。编码  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)转运蛋白 1 (GAT-1)的 SLC6A1 突变导致破坏了整体蛋白质构象的稳定性,并降低了转运蛋白在总表面和细胞表面的表达,突变转运蛋白位于 HEK293T 细胞和星形胶质细胞的内质网内,这可能直接导致患者癫痫发作, ADHD 可能主要由于突变导致蛋白质不稳定 GAT-1 部分功能丧失引起的。Dlg4 和 Vamp2 基因可能通过调节突触囊泡循环和神经传递途径在癫痫和 ADHD 的进展中发挥重要作用,也是癫痫和 ADHD 发病机制中常见的候选因子[16]。

## 2.3. 神经生化机制

目前中枢神经系统中多巴胺受体功能出现异常或是多巴胺分泌过度被认为是癫痫与 ADHD 共同发病的主要机制。多巴胺转运体(Dopamine transporter, DAT)转运多巴胺横跨突触前膜,并且对多巴胺产生作用的持续时间和重摄取的过程起着非常紧要的效用, DAT 功能的紊乱会使得脑内多巴胺调节失去平衡,从而致使癫痫等多种神经精神疾病出现[17] [18]。有研究表明[19],癫痫共患 ADHD 的儿童血清雌二醇(Estradiol, E2)水平和 DAT 基因表达降低,而睾酮(Testosterone, TSTO)水平和多巴胺 D2 受体(Receptors, Dopamine D2, DRD2)基因表达升高,进一步为癫痫共患 ADHD 与多巴胺分泌异常以及多巴胺受体功能异常的相关性提供了证据。关于血清脯氨酸氨肽酶(proline peptidase, PEPD)活性与癫痫之间的关系一直存在争议,有研究[20]通过检测原发性全身性癫痫成人患者血清 PEPD 活性,证实其与癫痫发作无关,但也有研究[21]通过评估血清 PEPD 活性、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平变化与癫痫患儿发生 ADHD 的关系,发现癫痫患儿血清 PEPD 活性、MDA 水平均高于健康对照组,血清 PEPD 活性和 MDA 水平升高是增加 ADHD 发病风险的独立危险因素,并且这两项指标变化均与机体的氧化应激指数(Oxidative stress index, OSI)有关,说明氧化应激可能是癫痫患儿共患 ADHD 的重要机制之一,不同研究之间的结果差异可能与其纳入的研究对象的标准如年龄范围及地域范围等不同以至于研究对象的基本身体状况以及机体代谢速率有差异有关。有关于分子机制方面的研究主要聚集于单胺能神经元通路,特别是去甲肾上腺素系统。目前已知促肾上腺皮质激素释放因子(Corticotropin releasing factor, CRF)同其受体在于前额叶皮质中有着至关重要的效用,CRF 拮抗剂可以用于对 ADHD 相关前额叶认知缺陷进行治疗[22],并且目前认为 CRF

亦是最有效的致病性神经肽[23]。有研究在对注意缺陷为主型 ADHD 的男孩进行的测试中[24], 非 ADHD 组尿液里的肾上腺素水平明显高于 ADHD 组, 也为证实 ADHD 患者的中枢去甲肾上腺素系统紊乱, 因而不能有效启动前额部皮质的执行注意功能供应了一定临床价值的证据。

### 3. 癫痫共患 ADHD 的危险因素

癫痫患儿在不同情况下的共患 ADHD 发作率不同, 其相关的危险因素也复杂多样, 长期以来的研究得出癫痫儿童共患 ADHD 可能的危险因素有发作类型、癫痫病程、脑电图明确癫痫样放电及放电部位、首发年龄、发作是否控制、联合口服多种抗癫痫药物、血清 PEPD 活性、MDA 水平等[21] [25] [26]。但部分危险因素目前仍旧存在争议, 王帆等人的研究[27]认为癫痫家族史、病程、癫痫发作的具体类型几个因素对于共患 ADHD 并无大的联系, 来自吴小慧、康世萍[25] [28]等多项研究显示, 全身强直一阵挛发作类型的癫痫患儿的 ADHD 共患率明显高于其它发作类型的患儿, 但其明确的原因尚不清楚。当前多数学者倾向于, 首次出现癫痫的年龄越愈小, 患儿共同出现 ADHD 的风险性愈大, 并且癫痫起病年龄越早, 其所需的治疗时间也越长[25] [26]。癫痫病程与 ADHD 检出率亦呈现正相关, 病程越长, ADHD 的发病率越高, EEG 放电频率越高, 脑区功能异常越严重, 患儿 ADHD 检出率越高, 而脑电图异常放电显示多灶性者, ADHD 发生率高于额区、颞区、枕区及中央区放电者[25]。睡眠中出现癫痫性电持续状态的癫痫患儿更易出现注意力不集中、多动冲动等表现, 有研究中[29] ADHD 样行为发生率在 BECT 患儿组的为 26.9%, 而 BECT 变异型患儿组中 ADHD 样行为的检出率明显高出单纯 BECT 患儿组别, 这提示在 Rolandic 区的持续异常放电亦可加剧 ADHD 样行为的情况, 进一步证实癫痫特殊异常放电部位也可能是更易共患 ADHD 的危险因素。关于抗痫药物对 ADHD 是否有影响, 目前绝大多数研究都认为多种抗癫痫药物联合使用为癫痫同 ADHD 共患的危险因素, 值得关注的两个新方向是, 近期有研究[30] [31]发现在母亲怀孕期间曾有使用过丙戊酸钠以及存在甲状腺功能障碍的小孩出现癫痫和 ADHD 的风险增加。

### 4. 癫痫共患 ADHD 的行为与认知特点

大量的癫痫异常放电活动的持续反复出现可能对正常儿童造成严重神经心理发育的损伤, 最明显的反映在于认知障碍、发育倒退及其它异常行为表现, 对原本就已经合并一定神经功能缺陷的儿童, 尤其会有更加严重的神经心理损伤[25]。认知方面, 近期一项国内研究表明[25], 健康对照组比较, BECT 合并 ADHD 组、单纯 BECT 组、单纯 ADHD 组的言语理解指数(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)、总智商(full scale IQ, FSIQ), 听觉反应控制商数(auditory response control quotient, ARCQ)、视觉反应控制商数(visual response control quotient, VRCQ)、综合反应控制商数(full response control quotient, FRCQ)、听觉注意力商数(auditory attention quotient, AAQ)、视觉注意力商数(visual attention quotient, VAQ)、综合注意力商数(full attention quotient, FAQ)分值均有降低( $P < 0.05$ )。BECT 共患 ADHD 患儿, 与单纯 BECT 或单纯 ADHD 患儿比较, 其认知功能损害领域基本一致, 但有些领域的损害程度更加严重。心理行为方面, 在癫痫共同患有 ADHD 的癫痫儿童中, 共患 ADHD-C 和 ADHD-I 型患儿的异常行为较为显著[32], Conners 儿童行为评分在癫痫合并 ADHD 患儿中存在普遍较高的现象[26], 我国台湾地区的学者曾经进行一项病例对照研究[33], 纳入研究的 60 例癫痫儿童中出现心理行为问题的比例高至 26%, 表现形式多为: 易激惹、抑郁或者焦虑、孤独、注意力缺陷。ESES 持续的癫痫性电活动与语言障碍、认知损伤、发育倒退、行为问题等表现有很大关系[34], 癫痫神经网络学说认为癫痫发作间期异常放电通过复杂的过程影响患儿神经心理发育可能比癫痫临床发作本身更复杂, 因而也应更多的关注癫痫患儿的神经心理发育情况。

## 5. 癫痫共患 ADHD 的治疗

目前, 癫痫共患 ADHD 的临床治疗方式以选择心理治疗、行为治疗和药物治疗为主流, 药物治疗为其中的首选[28] [35]。中枢兴奋性药物盐酸哌甲酯是当前治疗 ADHD 的一线药品, 对于 DAT 和 DRD2 功能失调机制的研究得出 DAT 的功能失衡会导致脑内多巴胺调节紊乱, 从而引起癫痫以及药物依赖等多种神经精神疾病[17], 共患 ADHD 癫痫儿童血清中 E2 水平与 DAT 基因表达减低, 而 TSTO 水平以及 DRD2 基因表达升高[36], 而使用盐酸哌甲酯片治疗后血清中的 E2 与 DAT 基因表达升高, TSTO 水平以及 DRD2 基因表达均降低。过去一直认为中枢性兴奋药物盐酸哌甲酯可能存有减低癫痫发作的阈值的危险性, 但近期有不少研究[37] [38]表示哌甲酯对共患癫痫的 ADHD 患儿治疗效果佳、耐受性较好, 亦未出现显著升高的不良反应发生率。但是中枢兴奋剂仍旧具有潜在成瘾风险, 长期使用易出现呆滞、意志力薄弱等问题, 因而如何安全有效的治疗癫痫共患 ADHD 成为关键, 未来的研究应当更深入地去研究这些方面。Santos 等人[39]研究首次提出使用低剂量[0.3~0.6 mg/(kg·d)]盐酸哌甲酯对难治性癫痫患者存在的 ADHD 症状有效用, 但当同丙戊酸钠联合使用后会致使盐酸哌甲酯浓度增高, 因此在临床用药时需要更加注意盐酸哌甲酯与抗癫痫药物相互之间产生的作用。在治疗的安全性提升方面, 近期国内有研究[19]提出静灵口服液与盐酸硫必利片以及盐酸哌甲酯片等西药治疗联合应用, 在增加疗效的同时还减低了 DAT、DRD2 mRNA 表达, 减少了药物的不良反应, 这可能同其药方中北五味子、怀庆地黄、香菖蒲等具有保肝利肾进的作用从而减低了药物的不良反应相关。去甲肾上腺素再摄取的抑制剂托莫西汀和  $\alpha$ 2-去甲肾上腺素能受体激动剂胍法辛是目前仅有被准许用于 ADHD 治疗的非精神刺激剂[40], 托莫西汀还可以特异性减少呼吸骤停的风险, 同时不使听觉刺激诱发的癫痫易感性产生改变, 对出现癫痫猝死有一定预防作用[41], 然而这些药物治疗关于癫痫各方面的具体效用暂无明确证据, 去甲肾上腺素能在二者共病的发病机制中的影响大小仍待确定。此外, 心理治疗、行为治疗或药物治疗联合生酮饮食、重复性经颅磁、体育锻炼[42] [43] [44]等安全性高且副作用少的辅助治疗方式也可以在不影响原本治疗作用的同时更好地提高疗效。

## 6. 小结

癫痫在儿童期的发病率极高, 患儿在不同情况下 ADHD 的共患率不同, 并且二者共患的发病机制尚未完全明确, 诱发的危险因素亦是复杂多样。癫痫共患 ADHD 对儿童神经心理方面发育的影响不容忽视, 因此在开始对确诊癫痫患儿使用抗癫痫药物治疗之前, 就应对其认知及行为等问题进行及时、有效、成本效益高的评估与筛查, 促进早预防、早诊断、早治疗。尽早干预患儿病情, 严格按照临床标准的同时选择最适宜患儿个体的治疗方案, 以期最大程度的改善患儿生活质量, 减轻疾病负担, 达到一个较好的远期预后。

## 参考文献

- [1] Park, K.J., Kim, M.J., Yum, M.S., et al. (2021) Clinical and Neuropsychological Characteristics of Children with Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Seizure*, **91**, 325-331. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.022>
- [2] Bechtel, N. and Weber, P. (2015) Attention Problems in Children with Epilepsy. How Is the Long-Term Outcome? *European Journal of Paediatric Neurology*, **19**, 383-385. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.020>
- [3] Zhao, Q., Wang, M., Kang, H., et al. (2018) Behavior Problems in Children with Epilepsy and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Central China. *Epilepsy & Behavior*, **89**, 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.001>
- [4] Wiggs, K.K., Chang, Z., Quinn, P.D., et al. (2018) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication and Seizures. *Neurology*, **90**, e1104-e1110. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005213>
- [5] SAUTE, R., Dabbs, K., Jones, J.E., et al. (2014) Brain Morphology in Children with Epilepsy and ADHD. *PLOS ONE*, **9**, e95269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095269>

- [6] Albajara, S.A., Villemonteix, T. and Massat, I. (2019) Structural and Functional Neuroimaging in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **61**, 399-405. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14050>
- [7] Karalok, Z.S., Ozturk, Z. and Gunes, A. (2019) Cortical Thinning in Benign Epilepsy with Centrottemporal Spikes (BECTS) with or without Attention-Deficit/Hyperactivity (ADHD). *Journal of Clinical Neuroscience*, **68**, 123-127. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.014>
- [8] Sharma, P., Dedeurwaerdere, S., Vandenberg, M.A., et al. (2016) Neuroanatomical Differences in FAST and SLOW Rat Strains with Differential Vulnerability to Kindling and Behavioral Comorbidities. *Epilepsy & Behavior*, **65**, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.022>
- [9] Hawkey, E.J., Tillman, R., Luby, J.L., et al. (2018) Preschool Executive Function Predicts Childhood Resting-State Functional Connectivity and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **3**, 927-936. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.011>
- [10] Yao, D., Guo, X., Zhao, Q., et al. (2018) Discriminating ADHD From Healthy Controls Using a Novel Feature Selection Method Based on Relative Importance and Ensemble Learning. 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Honolulu, 18-21 July 2018, 4632-4635. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8513155>
- [11] Li, R., Ji, G.J., Yu, Y., et al. (2017) Epileptic Discharge Related Functional Connectivity Within and between Networks in Benign Epilepsy with Centrottemporal Spikes. *International Journal of Neural Systems*, **27**, Article ID: 1750018. <https://doi.org/10.1142/S0129065717500186>
- [12] Brikell, I., Ghirardi, L., D'Onofrio, B.M., et al. (2018) Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biological Psychiatry*, **83**, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.006>
- [13] 汪晓翠, 杨斌, 沈丽伟, 等. 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫患者注意网络研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(5): 406-410.
- [14] Moey, C., Hinze, S.J., Brueton, L., et al. (2016) Xp11.2 Microduplications Including *IQSEC2*, *TSPYL2* and *KDM5C* Genes in Patients with Neurodevelopmental Disorders. *European Journal of Human Genetics*, **24**, 373-380. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.123>
- [15] Poliquin, S., Hughes, I., Shen, W., et al. (2021) Genetic Mosaicism, Intrafamilial Phenotypic Heterogeneity, and Molecular Defects of a Novel Missense *SLC6A1* Mutation Associated with Epilepsy and ADHD. *Experimental Neurology*, **342**, Article ID: 113723. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113723>
- [16] Xi, X.J., Tang, J.H., Zhang, B.B., et al. (2020) *Dlg4* and *Vamp2* Are Involved in Comorbid Epilepsy and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Microarray Data Study. *Epilepsy & Behavior*, **110**, Article ID: 107192. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107192>
- [17] 杨晨, 丁凯景, 刘瑞湘, 等. *DAT1* 和 *DRD4* 基因启动子区甲基化水平与注意缺陷多动障碍发病的关联研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(3): 210-214.
- [18] 王少华, 丁凯景, 刘瑞湘, 等. *DAT1* 和 *DRD4* 基因启动子区甲基化与注意缺陷多动障碍临床症状的关联研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(2): 93-97.
- [19] 郝伟红, 关小宁, 冯淑医, 等. 静灵口服液对癫痫共患儿童注意缺陷多动障碍患儿 *DAT*、*DRD2* 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(3): 507-510.
- [20] Ayas, Z.O., Kotan, D., Akdogan, M., et al. (2019) Serum Prolidase Enzyme Activity Level: Not a Predictive Biomarker for Epilepsy. *The Eurasian Journal of Medicine*, **51**, 27-30. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18183>
- [21] 刘锐, 林尧, 陈小建, 等. 癫痫患儿血清脯氨酸酶活性、丙二醛水平与注意缺陷多动障碍的关系研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(2): 192-197.
- [22] Hupaló, S. and Berridge, C.W. (2016) Working Memory Impairing Actions of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Neurotransmission in the Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, **41**, 2733-2740. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.85>
- [23] Kurada, L., Yang, C. and Lei, S. (2014) Corticotropin-Releasing Factor Facilitates Epileptiform Activity in the Entorhinal Cortex: Roles of CRF2 Receptors and PKA Pathway. *PLOS ONE*, **9**, Article ID: e88109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088109>
- [24] Anderson, G.M., Dover, M.A., Yang, B.P., et al. (2000) Adrenomedullary Function during Cognitive Testing in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **39**, 635-643. <https://doi.org/10.1097/00004583-200005000-00018>
- [25] 康世萍, 刘玉华, 雷磊. 影响癫痫共患注意缺陷多动障碍检出率的影响因素分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018,

- 40(S1): 190-192.
- [26] 王龙飞, 胡春辉, 王华. 儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍临床特征及相关因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(4): 276-280.
- [27] 王帆, 王莉, 刘凯宋. 儿童癫痫共患注意力缺陷多动障碍的患病情况及危险因素分析[J]. 中国医学工程, 2021, 29(8): 56-58.
- [28] 吴小慧, 黄新芳, 林学锋. 癫痫患儿共患注意缺陷多动障碍的临床特点分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(34): 7136-7139.
- [29] 张海菊, 姚宝珍, 张晓, 等. 睡眠中癫痫性电持续状态与注意力缺陷多动行为发病关系研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(3): 302-305.
- [30] Wiggs, K.K., Rickert, M.E., Sujan, A.C., *et al.* (2020) Antiseizure Medication Use during Pregnancy and Risk of ASD and ADHD in Children. *Neurology*, **95**, e3232-e3240. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010993>
- [31] Ge, G.M., Leung, M., Man, K., *et al.* (2020) Maternal Thyroid Dysfunction during Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 3821-3841. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa555>
- [32] 房海波, 王荣, 褚琳娜, 等. 伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫共患注意缺陷多动障碍患儿认知与脑电图关系分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(7): 1235-1239.
- [33] Tsai, F.J., Liu, S.T., Lee, C.M., *et al.* (2013) ADHD-Related Symptoms, Emotional/Behavioral Problems, and Physical Conditions in Taiwanese Children with Epilepsy. *Journal of the Formosan Medical Association*, **112**, 396-405. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.08.022>
- [34] Pera, M.C., Brazzo, D., Altieri, N., *et al.* (2013) Long-Term Evolution of Neuropsychological Competences in Encephalopathy with Status Epilepticus during Sleep: A Variable Prognosis. *Epilepsia*, **54**, 77-85. <https://doi.org/10.1111/epi.12313>
- [35] Vidaurre, J. and Tvanow, J. (2017) Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Cognitive Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, **24**, 282-291. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.10.009>
- [36] 郝伟红, 柳敏, 程颖. DAT、DRD2、性激素与儿童癫痫共患注意缺陷多动障碍的相关性研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(9): 94-97.
- [37] Brikell, I., Chen, Q., Kuja-Halkola, R., *et al.* (2019) Medication Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Risk of Acute Seizures in Individuals with Epilepsy. *Epilepsia*, **60**, 284-293. <https://doi.org/10.1111/epi.14640>
- [38] Auvin, S., Wirrell, E., Donald, K.A., *et al.* (2018) 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. *Epilepsia*, **59**, 1867-1880. <https://doi.org/10.1111/epi.14549>
- [39] Santos, K., Palmimi, A., Radziuk, A.L., *et al.* (2013) The Impact of Methylphenidate on Seizure Frequency and Severity in Children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder and Difficult-to-Treat Epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **55**, 654-660. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12121>
- [40] Del, C.N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., *et al.* (2011) THE Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, **69**, e145-e157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
- [41] Zhang, H., Zhao, H. and Feng, H.J. (2017) Atomoxetine, a Norepinephrine Reuptake Inhibitor, Reduces Seizure-Induced Respiratory Arrest. *Epilepsy & Behavior*, **73**, 6-9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.046>
- [42] Cao, P., Xing, J., Cao, Y., *et al.* (2018) Clinical Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **14**, 3231-3240. <https://doi.org/10.2147/NDT.S182527>
- [43] Xu, Q., Chau, V., Sanguanserm, C., *et al.* (2019) Pattern of Brain Injury Predicts Long-Term Epilepsy Following Neonatal Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*, **34**, 199-209. <https://doi.org/10.1177/0883073818822361>
- [44] de Lira, C., Andrade, M.S., de Mello, M.T., *et al.* (2017) Physical Exercise to Manage Sleep Problems in Pediatric Patients with Epilepsy and ADHD. *Epilepsy & Behavior*, **75**, 271-272. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.06.025>