·教学改革·

精准医学理念与 PBL 相结合开展癫痫教学的探讨

何娜　廖卫平　汤斌
广州医科大学附属第二医院神经内科和神经科学研究所，神经致病基因与离子通道病省部共建教育部重点实验室　510260
通信作者：汤斌，Email：supertkeb@126.com

【摘要】 癫痫是具有临床表型多效性和遗传异质性的疾病，相关临床教学存在不少困难。为提高癫痫教学质量，培养适应医学发展的高素质创新型医学人才，将精准医学理念引入癫痫教学。在此基础上，筛选典型的癫痫综合征病例，编写癫痫案例，设计具体情境，制定教学计划，开展癫痫内容的 PBL 教学；以增强学生的科研思维和临床综合分析能力。

【关键词】 精准医学；　癫痫；　以问题为基础的学习
【中图分类号】 R742.1
基金项目：国家自然科学基金项目(81571273)；广东省自然科学基金项目(2014A030313489)
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-1485.2019.02.004

Exploration of precision medicine combined with problem-based learning in the teaching of epilepsy

He Na, Liao Weiping, Tang Bin
Institute of Neuroscience and Department of Neurology of the Second Affiliated Hospital Guangzhou Medical University, Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou 510260, China
Corresponding author: Tang Bin, Email: supertkeb@126.com

【Abstract】 Epilepsies are disorders with highly phenotypic pleiotropy and genetic heterogeneity, and many problems and difficulties still exist in clinical teaching. In order to improve the quality of epilepsy teaching and train high-quality medical talents with innovative thinking, the concept of precision medicine is introduced into epilepsy teaching. Typical cases with epilepsy syndromes were collected and modified to form ideal epilepsy teaching cases. Based on the cases, specific situations and teaching plan were designed, in which the problem-based learning were applied to medical students in epilepsy teaching, in order to raise their ability of academic thinking and comprehensive analysis in the clinical practice of epilepsy.

【Key words】 Precision medicine;　Epilepsy;　Problem-based learning
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571273); Guangdong Natural Science Foundation (2014A030313489)
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-1485.2019.02.004

癫痫是大脑神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征，为神经系统第二大疾病。其年发病率为(50~70)/100 000，患病率约为 5‰。癫痫的病因错综复杂，可分为 6 类，即结构损害性因素、遗传性因素、代谢性因素、感染性因素、免疫因素和未知因素[1]。无论是结构损害，还是代谢、感染和免疫等因素导致的癫痫，均可能有遗传因素参与；如结节性硬化导致的癫痫，75%~90%是由 TSC1 和 TSC2 这两个基因突变所致[2-3]。因此，遗传性因素在癫痫的成因中占据着非常重要的位置。近年来，随着二代测序等分

子生物学技术的快速发展与广泛应用,已检测出与癫痫相关的易患基因多达 977 个,涉及多种功能通路和发病机制,如离子通道、酶代谢、膜转运、信号传导、DNA 修复等[4];所累及的癫痫种类众多,表型各异,给癫痫教学造成不便,特别是遗传性癫痫分类及其治疗等内容。针对这样的问题,尝试在精准医学模式下结合案例式 PBL,对神经病学医学研究生从不同层次、不同侧重点开展临床和科研教学,以培养高层次创新型医学人才。

1　癫痫的精准医学

癫痫的精准医学是基于癫痫的个体化医疗,以癫痫患者的基因组数据为前提,构建集遗传信息、生物学信息和医学信息为一体的数据库,实现精准的癫痫分类与诊断,并制定个性化的疾病预防与治疗方案。精准医学模式实现了临床与科研的相互转化,为了解各类癫痫的共同原因和特殊原因提供了有效而快捷的途径,有利于癫痫的分子分型与针对特定突变基因或基因型的靶向药物治疗与研发。

2　案例式 PBL 教学

案例式 PBL 是一种开放的以学生为中心的教学方式,以问题为导向,以案例讲学为手段,可充分调动学生的主动性和积极性。其运用在临床医学中,可以病例为先导,培养学生在案例分析过程中主动发现、研究并解决问题的能力。在癫痫的临床科研教学工作中,以案例式 PBL 为基础并引入精准医学理念,有助于神经病学医学研究生科研能力与临床实践能力并重培养、科研与临床融会贯通。

2.1　癫痫案例的编写

以国际抗癫痫联盟指定的癫痫发作和癫痫综合征分类(1981,1989 及 2010 版)为基础,选择临床常见的癫痫综合征作为案例讨论内容。在临床收集各种癫痫综合征的典型真实病例,经过适当的修改和补充后,撰写成完整的癫痫案例。案例分成上下幕,上幕主要包括患者的主诉、查体、辅助检查及初步诊断等,下幕主要包括患者的诊疗计划、预后转归、遗传咨询等。上幕旨在培养医学研究生的临床诊断和鉴别诊断思维,下幕旨在培养学生灵活运用精准医学理念开展个体化治疗,并进一步培养其相关的临床科研思维。由于各癫痫综合征的特殊性,每个案例的编写侧重点可有不同,有的侧重于临床诊断、基因诊断,有的侧重于诊疗过程,上下幕的内容可根据实际案例情况调整。

2.2　教学活动安排

针对神经病学医学研究生,开展小班教学,将每届学生分成 4~6 组、每组 4~5 人。每个案例的教学时间为 4 学时(160 min),分上下幕进行。上幕授课分为脑力激荡(10 min),问题列举(25 min),讨论(25 min),提取学习目标(10 min),总结反馈(10 min)。下幕授课包括分析讨论上幕学习目标(40 min),脑力激荡(5 min),讨论与问题列举(20 min),总结学习目标(5 min),回馈(10 min)。在教学活动开展前一周,将案例的上幕或下幕内容告知学生,引导学生充分预习教材、查阅文献并进行组内讨论。

3　侧重于培养临床诊断能力的 PBL 教学

癫痫的临床诊断既包括疾病本身的诊断,亦包括病因的诊断。针对病因的诊断,可采用影像学技术、生化检测、代谢检测、基因检测等。随着二代基因检测及生物技术的快速发展,基于个人基因组学信息的基因诊断已成为可能。

临床上大约 40%的癫痫患者为特发性癫痫,即无明确的癫痫病灶[5]。基因异常是该类患者的主要致病因素,可涉及多种遗传方式,如常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁的显性/隐性遗传、线粒体遗传等。已知与人类癫痫相关的基因多达 977 个[4],可大致分为四类:癫痫基因(epilepsy genes)84 个,神经发育相关的癫痫基因(neurodevelopment-associated epilepsy genes)73 个,癫痫关联基因(epilepsy-related genes)536 个,可能的癫痫相关基因(potential epilepsy-associated genes)284 个。

因此,在癫痫的临床诊断教学中,如果单纯以讲授为主,必将是空泛而枯燥的。故应充分利用案例式 PBL,结合临床实践中的真实病例,引导学生围绕案例深入分析和探讨,强化学生对癫痫遗传学的理解,进而提高学生分析问题、解决问题的能力。

例如:8 岁患儿,男孩(图 1 中Ⅱ-7),于 2 岁开始出现癫痫发作,明确诊断为“癫痫性脑病;中重度智能发育迟滞”。询问家族史,发现该患儿的兄弟均患相似疾病表型(图 1 中Ⅱ-1、6、8),而姐姐及父母均正常。上幕设计情景,重点讨论患者的临床诊断、鉴别诊断、基因诊断和发病机制等。

针对这样的癫痫患者,医学生首先应想到的问题是,该患者“适不适合行基因检测”“选择什么样的检测方式和哪些基因进行检测,能快速经济地找到

潜在致病基因”。目前应用广泛的全基因组测序和全外显子测序涵盖 2 万多个基因[6],序列分析数据庞大,序列变异的致病性解读存在很大困难。而采用特定基因盒或基因检测包进行靶向测序(targeted next generation sequencing)可针对性地检测与疾病表型相关的潜在基因,节省大量人力和物力。其次,当大量序列变异被筛选出来时,如何解读这些序列变异和精准定位到致病基因,又是医学生科研过程中面临的一大难题。可建议学生采用抽丝剥茧似的分析,一步一步完成以下问题的解答:①遗传方式是什么?②所检测出的基因属于哪一类?③有无在脑内表达?④蛋白功能是什么?⑤既往有无相应突变的报道,涉及什么样的疾病类型? ⑥该突变是否有害,是否可造成功能改变? ⑦该突变预测造成的功能改变是否可解释患者的临床症状? ⑧是否存在基因型-临床表型或基因型-功能型-临床表型相关性? 进行精准的分子分型,建立相应的疾病谱,便于指导同类癫痫患者的基因检测。

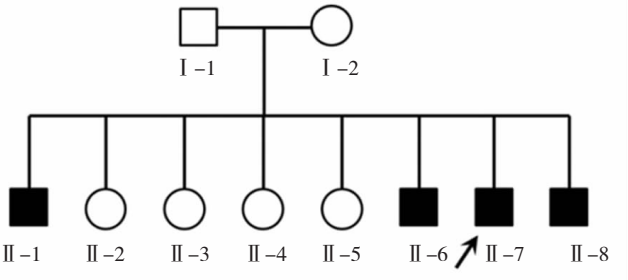


图 1　一例癫痫性脑病家系

该教学病例经过全外显子测序,重点筛查与癫痫性脑病和智力障碍均相关的基因,发现患者兄弟四人均存在 ARHGEF9 基因的错义突变 c.868C>T (p.Arg290Cys)。那么该错义突变是否就是致病因素呢? 指导学生检索文献、查阅相关资料,并进行生物信息学分析,针对上述 8 个问题进行解答:①ARHGEF9 基因位于 X 染色体上, 为 X 连锁的显性遗传,具有外显不全。②为明确的癫痫基因。③在脑内表达。④其编码蛋白参与抑制性神经元 GABAA 受体的定位,故与癫痫和智力发育均有关。⑤既往报道突变与智力障碍、癫痫有关。⑥该突变位点用软件评估为有害突变。⑦该突变可以解释患者及其兄弟的临床症状。⑧存在基因型-表型相关性。由此确定该家系的癫痫性脑病即由 ARHGEF9 基因突变所致。

在下幕教学活动中,设计情景重点讨论患者的治疗方案和遗传咨询等;即该患者的父母若再生小孩,那么小孩的患病概率如何等。

在以问题为导向的案例分析过程中,可以把抽象问题具体化,紧密结合临床实际。有助于学生了解癫痫遗传相关知识和理论具有的特定含义与意义,从而激发学生主动积极学习、培养其科学的临床诊断能力。

4　侧重于培养学生精确制定临床治疗方案能力的 PBL 教学

临床上控制癫痫发作仍以药物治疗为主,但由于患者个体差异,抗癫痫药物的疗效和毒副作用也存在着个体差异。基于精准医学的个体化治疗,可有效避免此种情况的发生。为了便于学生理解,结合临床实际,设计案例情景,以具体的案例教学加深学生对癫痫精准治疗的认知,提升学生的知识应用能力。

如临床治疗过程中发现一例诊断为 Dravet 综合征的癫痫患者,在应用拉莫三嗪和卡马西平后其发作次数明显增多(图 2),停用该两种药物后发作得到明显控制。针对这种抗癫痫药物存在反常效应的病例,在教学案例撰写过程中应突出如下问题:①患者是否存在基因突变?②何种基因突变?③涉及何种致痫机制或通路? ④针对该致痫机制是否存在特异性药物? ⑤是个体差异,还是该综合征患者的共性? ⑥可否指导类似癫痫患者的治疗? 引导学生讨论、查阅文献并结合部分实验后发现,Dravet 综合征 80%以上是由钠通道基因 SCN1A 突变所致,可导致钠离子通道功能丧失[7]。而临床上常用的卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪等为钠离子通道阻滞剂类抗癫痫药物,如若应用在具有 SCN1A 基因突变的 Dravet 综合征患者身上,将加重该类患者的癫痫发作[8-9]。

再例如,部分儿童失神癫痫患者可由钙通道基因 CACNA1H 突变所致[10],该基因突变可导致 T-型钙通道功能增强,应用钙通道阻滞剂乙琥胺能有效控制癫痫发作。这就能解释为什么儿童失神癫痫患者首选乙琥胺进行治疗。

故在临床教学中,需加强学生的精准医学理念;让学生懂得,根据癫痫患者个人的基因突变情况,选择有效靶向治疗药物或避免使用加重药物,对患者进行个体化治疗可明显改善患者的预后。

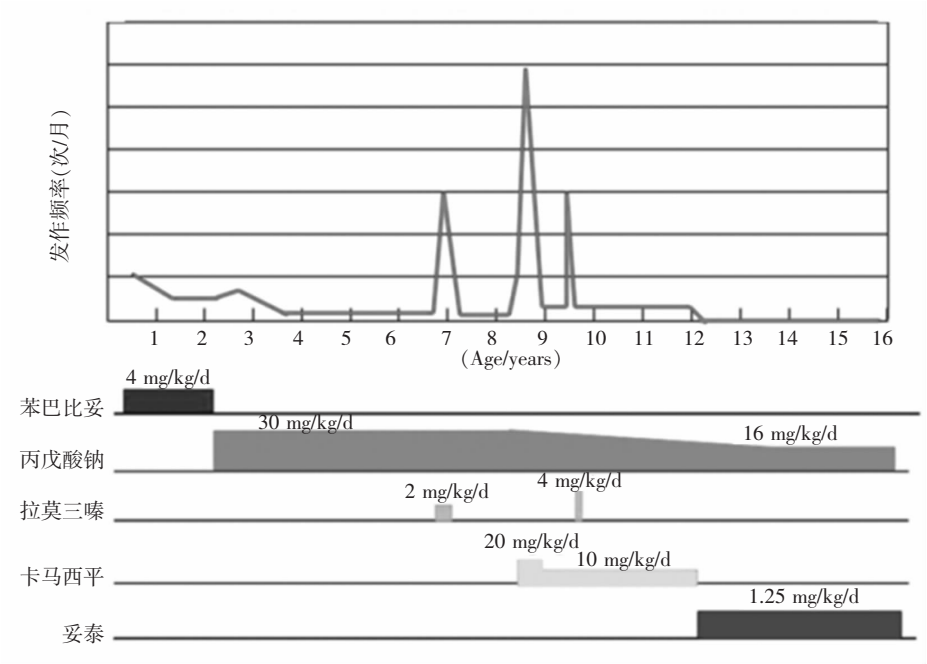


图 2　一例 Dravet 综合征患者的抗癫痫药物疗效示意

综上所述,作为一种新型的医学概念与医学模式,精准医学将带来医疗领域的新突破。在精准医学模式的大背景下,结合 PBL 和 CBL,将空泛、复杂而又枯燥的癫痫教学以具体生动的案例形式展现给学生,可以极大激发学生的学习兴趣,培养学生科学和精准的临床诊疗思维, 提升其综合分析问题的能力。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明　何娜:文章撰写和案例编写;廖卫平:病例收集和案例撰写指导;汤斌:提出文章论据和观点,负责审阅与修改

参考文献

[1] 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.

[2] Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy [J]. Int J Urol, 2017, 24(9): 681-691. DOI: 10.1111/iju.13390.

[3] Caban C, Khan N, Hasbani DM, et al. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice [J]. Appl Clin Genet, 2017, 10: 1-8. DOI: 10.2147/tacg.s90262.

[4] Wang J, Lin ZJ, Liu L, et al. Epilepsy-associated genes [J]. Seizure, 2017, 44: 11-20. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.030.

[5] 廖卫平, 何娜. 癫痫基因检测的临床应用及其展望[J]. 中华神经科杂志, 2011(10): 659-662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.10.003.
Liao WP, He N. Clinical application and expectation of genetic testing in epilepsies [J]. Chinese Journal of Neurology, 2011(10): 659-662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.10.003.

[6] Reading R. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability [J]. N Engl J Med, 2013, 39(2): 301. DOI: 10.1111/cch.12034.

[7] Meng H, Xu HQ, Yu L, et al. The SCN1A mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype [J]. Hum Mutat, 2015, 36(6): 573-580. DOI: 10.1002/humu.22782.

[8] Liao WP, Shi YW, Long YS, et al. Partial epilepsy with antecedent febrile seizures and seizure aggravation by antiepileptic drugs: associated with loss of function of Na(v) 1.1 [J]. Epilepsia, 2010, 51(9): 1669-1678. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02645.x.

[9] 余璐, 何娜, 刘晓蓉, 等. 热性惊厥相关癫痫患者抗癫痫药物治疗疗效及与电压依赖性钠通道 α1 亚基基因突变的关系 [J]. 中华神经科杂志, 2014(8): 516-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.08.002.
Yu L, He N, Liu XR, et al. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with epilepsy with febrile seizures plus and the relation with voltage-gated sodium channel α1-subunit gene mutations [J]. Chinese Journal of Neurology, 2014(8): 516-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.08.002.

[10] Wei F, Yan LM, Su T, et al. Ion channel genes and epilepsy: functional alteration, pathogenic potential, and mechanism of epilepsy [J]. Neurosci Bull, 2017, 33(4): 455-477. DOI: 10.1007/s12264-017-0134-1.

(收稿日期:2018-10-16)
(本文编辑:蔡骏翔)