

- of a collagen biomatrix (TissuDura) for dura repair; a long-term neuroradiological and neuropathological evaluation. *Acta Neurochir*, 2011, 153 (1): 142-147.
- [18] Sherman JH, Pouratian N, Okonkwo DO, et al. Reconstruction of the sellar dura in transsphenoidal surgery using an expanded polytetrafluoroethylene dural substitute. *Surg Neurol*, 2008, 69 (1): 73-76.
- [19] Attenello FJ, McGirt MJ, Garcés-Ambrossi GL, et al. Suboccipital decompression for Chiari I malformation: outcome comparison of duraplasty with expanded polytetrafluoroethylene dural substitute versus pericranial autograft. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25 (2): 183-190.
- [20] Islam S, Ogane K, Ohkuma H, et al. Usefulness of a cellular dermal graft as a dural substitute in experimental model. *Surg Neurol*, 2004, 61 (3): 297-302.
- [21] Xie JW, Matthew R. MacEwan, Ray, et al. Radially ligned, electrospun nanofibers as dural substitutes for wound closure and tissue regeneration applications American Chemical Society, 2010, 4 (9): 5027-5036.
- [22] Kurpinski K, Patel S. Dura mater regeneration with a novel synthetic, bilayered nanofibrous dural substitute; an experimental study. *Nanomedicine (Lond)*, 2011, 6 (2): 325-337.
- [23] Keshk S. Physical properties of bacterial cellulose sheets produced in presence of lignosulfonate. *Enzyme and Microbial Technology*, 2006: 40: 9-12.
- [24] Chen SW, Ma X, Wang RM. Application of bacterial cellulose as the wound dressing in rats. *Journal of Biotechnology*, 2008, 136 (s): 419.
- [25] Nurata H, Cemil B, Kurt G, et al. The role of fibroblast growth factor-2 healing the dura mater after inducing cerebrospinal fluid leakage in rats. *Clin Neurosci*, 2009, 16 (4): 542-544.
- [26] Sanchez e Oliveira Rde C, Valente PR, Abou-Jamra RC, et al. Biosynthetic cellulose induces the formation of a neodura-mater following pre-natal correction of meningomyelocele in fetal sheep. *Acta Cir Bras*, 2007, 22 (3): 174-181.

创伤后癫痫的研究进展

陈皓 彭里磊 综述 陈礼刚 审校

泸州医学院附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

摘要: 创伤后癫痫是外伤性脑损伤引起的一种癫痫形式,是指患者在脑外伤一周之后仍反复出现癫痫发作。创伤后癫痫的发病率较高,但是发病机制不明。癫痫发作是诊断创伤后癫痫最重要的指征,包括了局灶性发作和全身性发作。目前尚没有特殊的方法预防创伤后癫痫,常用的治疗方法有药物,手术及迷走神经刺激术等,预后比病因未明的癫痫患者要差。创伤后癫痫的发病机制,动物模型以及抗癫痫药物的研究可能帮助研究者找到新的治疗方法。

关键词: 癫痫; 外伤性脑损伤; 癫痫发作

创伤后癫痫 (Post-traumatic epilepsy, PTE) 是外伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 引起的一种癫痫形式,是指患者在脑外伤一周之后仍反复出现创伤后癫痫发作 (post-traumatic seizures, PTS)。其发病机制复杂,以神经元损伤为主,免疫、代谢和内分泌因素参与其中,共同对神经元、神经胶质进行干扰,改变脑神经元的生物电活动^[1]。

1 流行病学

在 TBI 患者中 PTE 的发病率为 1.9% 到 30%, 发病率的不同是因为脑外伤的严重程度不同以及随访的时间不同导致的^[2,3]。和普通人群相比,轻型颅脑损伤患者的癫痫发生率是其 2 倍,重型颅脑损伤患者的癫痫发生率是其 7 倍,颅骨骨折患者的癫痫发生率是其两倍^[4]。脑外伤是癫痫发生的最重要的易感因子之一,特别是对于青年人^[5]。青年人发生脑外伤的几率是最高的,这也导致了青年人

收稿日期: 2011-03-02; 修回日期: 2011-06-01

作者简介: 陈皓 (1982-), 男, 在读研究生, 主要从事功能神经外科方面的研究。

通讯作者: 陈礼刚 (1968-), 男, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事后颅窝肿瘤及功能神经外科方面的研究。

群中 PTE 的高发生率^[6],目前脑外伤导致的癫痫是青年人群发生癫痫最主要的原因。儿童发生 PTE 的几率相对较低,有研究表明程度相同的重型颅脑损伤患者中,仅有 10% 的儿童发生了 PTE,而有 16%~20% 的成年人发生了 PTE^[5]。年龄大于 65 岁也是 PTE 发生的一个重要易感因子^[7]。有研究表明在 TBI 患者中,男性患者的癫痫发生率大于女性。

2 分类

创伤后癫痫的发作被称为创伤后癫痫发作 (PTS),并不是每一个 PTS 患者都会成为创伤后癫痫 (PTE) 患者,因为 PTE 是一个慢性疾病。不过在医学文献中 PTS 和 PTE 概念两个经常互用^[8]。PTE 患者的癫痫发作和非 PTE 患者的癫痫发作是不同的,两者的主要区别在于发作的原因和发作的时间,PTE 患者是晚期癫痫发作(受伤 1 周之后)。晚期癫痫发作被认为是非刺激性的,而早期癫痫发作(受伤 1 周以内)被认为是由损伤的直接效应引起的。刺激性的癫痫发作是由偶然的原因引起的,比如外伤的直接作用,而不是脑组织的功能缺失,它不是 PTE 的表现^[9]。因此对于 PTE 的诊断,癫痫的发作必须是非刺激性的。

以前的观点认为只要有一次非刺激性癫痫发作就应该考虑诊断 PTE,但是现在认为至少要两次或者两次以上的非刺激性癫痫发作才能考虑为 PTE,当然这并不包括第一次癫痫发作后就立即进行药物治疗的患者^[8]。

PTE 患者的癫痫发作同样包括了局灶性发作和全身性发作。大约有三分之一的 PTE 患者为局灶性发作,局灶性发作又分为了单纯性发作和复杂性发作。单纯性发作的患者没有意识的改变,而复杂性发作的患者有意识障碍^[9]。

3 发病机制

脑外伤引起癫痫的机制目前尚不清楚,但是有许多不同的假设。

脑外伤后血液在脑部的积聚可能会导致 PTE 的发生,这是因为血红蛋白破坏后的产物对脑组织是有毒的^[6]。“铁离子理论”认为铁离子催化的氧自由基对脑组织的损伤导致了 PTE^[10]。实验研究表明,将铁离子注射到兔子的脑部可以引起癫痫发作,这是因为铁离子可以通过 Haber-Weiss 反应催化羟基自由基^[6],而羟基自由基可以通过破坏细胞膜上的过氧化脂来破坏脑细胞。同时,来自血液的铁离子可以降低一氧化氮合酶的活性,这也是导致

PTE 的一个原因^[10]。

脑外伤后神经递质释放的异常也是导致 PTE 的一个重要因素。脑外伤可能会导致脑组织大量释放谷氨酸和其它兴奋性神经递质,这些神经递质可以导致兴奋性中毒,过度兴奋神经递质受体从而破坏脑细胞。例如谷氨酸受体兴奋后可以促进自由基的形成从而破坏脑细胞。所以兴奋性中毒可能也是 PTE 产生的一个原因,它可能会导致慢性癫痫灶的形成^[6]。

mTOR (Mammalian target of rapamycin) 是一种 290-KDa 的蛋白激酶,参与调节可能与癫痫发生有关的多种细胞功能,包括蛋白质合成、细胞生长、生存、代谢、增生以及突触可塑性等。目前有研究报道在颞叶癫痫模型中 mTOR 信号传导通路异常活跃^[11,12]。现在的理论认为 mTOR 信号传导通路可以被各种脑组织损伤激活并且触发下游的多种致病机制^[13]。抑制 mTOR 可以阻止神经细胞的死亡,影响神经递质和离子通道的表达,突触的可塑性以及神经再生等,从而发挥抗癫痫的作用^[12]。

脑细胞除了可以出现化学改变以外,脑细胞的结构也可以改变从而导致 PTE 的发生^[14]。创伤后癫痫的短期发作可以重组神经网络,从而导致较长时间之后癫痫的反复发作。“点燃理论”认为脑组织中形成的新的神经网络结构增加了细胞的兴奋性^[10],在反复的癫痫发作之后脑组织对刺激的反应性增强,其方式如同小火柴点燃大火一样。外伤后神经元处于兴奋状态,这可能使脑组织产生癫痫灶从而导致癫痫发作。此外,神经元兴奋性的增加可能也会伴随着抑制性神经元的减少,这可能也是导致 PTE 的一个原因。

4 诊断

诊断 PTE 的前提条件是头部受到过外伤,而且受伤之前没有癫痫发作。癫痫发作是诊断 PTE 最重要的指征。EEG 常用于诊断癫痫,但是有大量的 PTE 患者没有出现异常的脑电波。在一项研究中,脑外伤后 3 个月 EEG 仍正常的患者中有大约五分之一的患者后来发展成为了 PTE 患者^[6]。虽然 EEG 不能用于预测患者是否会出现 PTE,但是 EEG 可以定位癫痫灶,判断癫痫的严重程度以及预测患者停药抗癫痫药物后是否会出现更多的癫痫发作^[6]。在癫痫的诊断过程中,MRI 是常用的检查方法,在 MRI 不能良好显示病变的时候,CT 可以作为 MRI 的补充检查。但是常规的神经营影像学技术不

太可能定位癫痫灶。目前 EEG, fMRI, MRS, SPECT, PET 及 MEG 等多种检查方式的综合运用, 可以使癫痫灶的定位更为准确^[15]。

癫痫样发作的原因有很多, 脑外伤之后的癫痫样发作并不一定是由癫痫本身或者脑外伤引起的^[8]。脑外伤患者的癫痫样发作可能是由其它原因导致的, 例如水电解质失衡, 脑缺血或者酒精的戒断等引起的。所以在诊断 PTE 前一定要排除这些可能的原因。

5 预防

对于脑外伤的患者目前尚没有特殊的方法预防其出现癫痫^[14]。过去曾预防性使用抗癫痫药, 虽然抗癫痫药物能防止早期 PTS, 但是临床试验显示其并不能降低 PTE 的发病率^[6, 14, 16]。近来的一个临床实验使用 CB-1 (cannabinoid type-1) 受体阻滞剂利莫那班预防创伤后癫痫的发生。研究表明受伤后两分钟内注射利莫那班可以有效降低创伤后癫痫的发生率。虽然这在临床使用上还有难度, 但是这表明创伤后癫痫的预防是有可能的^[17]。

mTOR 抑制剂雷帕霉素可能也是预防创伤后癫痫的一种潜在药物, 但是其具体的抗癫痫作用还需要临床研究的证明, 而且在动物实验和临床试验中其药效随着停药而消失^[12, 18, 19]。mTOR 抑制剂的长期甚至终生使用也是有问题的, 其存在着副作用 (例如继发于免疫抑制的二次感染^[18]), 也可能不利于 TBI 患者认知和行为功能的恢复, 以及儿童的生长发育和学习。近来报道姜黄素是一种潜在的 mTOR 抑制剂^[20], 它可以减少外伤后蛋白质的氧化性损伤。但是, 姜黄素的疾病模型和抗癫痫作用需要进一步的研究。

海马内部及海马与其它相邻结构的兴奋、抑制环路在癫痫发作、学习、记忆活动中始终处于中心地位, 改善海马神经元代谢、阻止其变性、硬化的神经保护治疗, 为癫痫预防带来希望^[21]。

6 治疗

抗癫痫药物可以使 35% 的 PTE 患者不再出现癫痫发作^[5], 但只有在服用药物的时候才能防止癫痫发作, 一旦停止服用药物就有可能再次出现癫痫发作。目前认为两年内癫痫未发作的患者可以停用药物观察。用药物治疗 PTE 患者是比较困难的^[14, 22], 而且抗癫痫药物有比较大的副作用。目前使用的最广泛的抗癫痫药物是卡马西平和丙戊酸钠, 苯妥英钠也在使用, 但是其在认知功能方面的

副作用比较大, 比如可以使患者出现思维障碍。对于药物治疗无效的 PTE 患者可以采用手术治疗切除癫痫灶。相对于其它原因导致的癫痫, PTE 患者的手术难度更大, 效果也较差^[6]。当药物治疗无效而患者有多发的癫痫灶或者癫痫灶难于定位时, 迷走神经刺激术是治疗 PTE 患者的又一选择。迷走神经刺激是目前比较有效的治疗难治性癫痫的方法, 已经在很多医疗机构使用。只是对于刺激使用的频率、刺激时间、脉冲宽度及强度仍存在争议。PTE 患者需要定期随访, 应结合临床特点、脑电图、神经影像学资料等综合评价其危险因素, 从而及时进行临床干预^[23]。相对于其它原因导致的癫痫, PTE 患者应当减少容易造成癫痫发作的剧烈活动。

7 预后

PTE 患者的预后要比病因未明的癫痫患者的预后要差。一般认为 PTE 患者的预期寿命要比脑外伤后无癫痫发作的患者要短。对于脑损伤严重程度相似的患者来说, 出现 PTE 的患者要比未出现 PTE 的患者的恢复慢, 有更多的认知功能和运动功能障碍, 日常活动更困难, 这个发现提示 PTE 可能是脑外伤严重程度的一个指标而不是脑外伤的并发症。PTE 患者的社会功能和生理功能较差, 但是这并不妨碍 PTE 患者恢复和参加工作^[6]。

从头部受伤到出现 PTE 的时间对于不同的患者有所不同, 而且受伤后一段时期内不出现癫痫发作的情况也是比较常见的^[7]。脑外伤后未出现癫痫发作的时间越久, 成为癫痫患者的几率就越小。至少有 80% -90% 的 PTE 患者首次出现癫痫发作的时间是在受伤后两年以内^[6], 受伤后三年内未出现癫痫发作的患者成为 PTE 患者的可能性只有 5%^[24]。但是有研究表明随着时间的推移, 脑外伤患者发展成为 PTE 患者的风险在增高^[2]。这是因为脑外伤是很常见的, 而且 PTE 可以在受伤很长一段时期后才出现, 从而很难判断癫痫是否是由外伤导致的。相对于普通人群, PTE 患者癫痫发作的高风险期有多长目前还有争论^[2]。有大约 50% 的 PTE 患者会逐渐缓解, 但是发展为 PTE 越晚的患者的缓解率越低。提高癫痫患者的生活质量, 最根本的还是控制癫痫发作, 同时需进行心理干预和认知—行为治疗等措施^[25]。

8 展望

创伤后癫痫的发病机制尚未明确, 如果能明确其发病机制, 则可以找出对应的方法预防癫痫的发

生,或者减轻癫痫的严重程度,或者使得癫痫的治疗更容易^[5]。研究者们希望能找出提示癫痫发生的生物标志物或者生化指标,这就意味着可以找到针对癫痫发生通路的药物^[7],例如干扰继发性脑损伤发生的药物和封闭自由基破坏脑组织通路的药物。对创伤后癫痫的年龄差异的进一步研究有助于研究者找到提示癫痫发生的生物标志物^[7]。新的抗癫痫药物的研发仍有意义,一些新的抗癫痫药物如托吡酯,加巴喷丁和拉莫三嗪等已经研制成功并已经取得了较好的效果^[6]。研究者正在力图找到与人类癫痫发生的特征相似的动物模型^[5,7],这种动物模型可以帮助研究者找到新的治疗方法和癫痫发生的通路^[2]。

参 考 文 献

- [1] 丁瑛雪. 癫痫的脑损伤研究进展. 国际儿科学杂志, 2007,34(1):17.
- [2] D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. Current Opinion in Neurology, 2004,17(6):731-735.
- [3] Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, et al. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. Epilepsia, 2010, 51(5):891-898.
- [4] Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, et al. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. Lancet, 2009, 373:1105-1110.
- [5] Pitkanen A, McIntosh TK. Animal models of post-traumatic epilepsy. J Neurotrauma, 2006, 23(2):241-261.
- [6] Agrawal A, Timothy J, Pandit L, et al. Post-traumatic epilepsy: An overview. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2006, 108(5):433-439.
- [7] Herman ST. Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis. Neurology, 2002, 59(9 Supplement 5):S21-S26.
- [8] Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review. Epilepsia, 2003, 44(Supplement 10):11-17.
- [9] Ayd FJ. Lexicon of Psychiatry, Neurology, and the Neurosciences. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins, 2000,888-890.
- [10] Iudice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. Drugs, 2000,59(5):1091-1019.
- [11] Zeng LH, Rensing NR, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. J Neurosci, 2009, 29:6964-6972.
- [12] Buckmaster PS, Ingram EA, Wen X. Inhibition of the mammalian target of rapamycin signaling pathway suppresses dentate granule cell axon sprouting in a rodent model of temporal lobe epilepsy. J Neurosci, 2009, 29:8259-8269.
- [13] Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: from tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. Epilepsia, 2010, 51:27-36.
- [14] Garga N, Lowenstein DH. Posttraumatic epilepsy: A major problem in desperate need of major advances. Epilepsy Currents, 2005,6(1):1-5.
- [15] 张苓,陈礼刚. 难治性癫痫的外科治疗策略. 泸州医学院学报,2009,32(2):189-194.
- [16] Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. Cochrane Database Systematic Reviews, 2001(Unchanged in 2008), (4): CD000173.
- [17] Echegoyen J, Armstrong C, Morgan RJ, et al. Single application of a CB1 receptor antagonist rapidly following head injury prevents long-term hyperexcitability in a rat model. Epilepsy Res, 2009, 85:123-127.
- [18] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angio- myolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med, 2008,358:140-151.
- [19] Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong, et al. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. Ann Neurol, 2008, 63:444-453.
- [20] Beevers CS, Chen L, Liu L, et al. Curcumin disrupts the mammalian target of rapamycin-raptor complex. Cancer Res, 2009,69:1000-1008.
- [21] 郑乃智,王敏,刘玉霞. 癫痫预防研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志,2009,36(4):348-351.
- [22] Aroniadou-Ander jaska V, Fritsch B, Qashu F, et al. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. Epilepsy Res, 2008,78(2-3):102-116.
- [23] 张苓,陈礼刚,官明等. 168 例儿童外伤性癫痫的临床分析. 泸州医学院学报,2009,32(6):610-612.
- [24] Swash M. Outcomes in Neurological and Neurosurgical Disorders. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1998, 172-173.
- [25] 岳丽,红震. 癫痫患者的生活质量及其影响因素的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志,2008,35(1):65-68.