



电子、语音版

·论著·

以血糖异常为病因的32例癫痫患者临床分析

郭亚培¹, 李怡庄¹, 李雪元², 王琰¹, 刘田田², 石磊¹, 吴艳芝¹, 张敏¹, 刘恒方¹

1. 郑州大学第五附属医院, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

摘要:目的 探讨以血糖异常为病因的癫痫病例的临床表现、生化检查结果、影像学特点、脑电图表现、治疗和预后,以提高对该疾病的认识。方法 回顾性分析2020年1月至2023年12月在郑州大学第五附属医院及郑州大学第一附属医院就诊的癫痫患者资料,明确病因与血糖相关的患者资料并进行随访。结果 获得32例患者资料。其中,男性15例,女性17例;中位年龄为67岁。血清同型半胱氨酸检测值为9.1~76.4 μmol/L,中位数为17.9 μmol/L。糖化血红蛋白4.2%~11.4%,中位数为6.3%。脑电图结果显示,单侧及双侧蝶骨、颞部较多尖波、尖慢波(15例),清醒期双侧额、中央、颞部较多为θ波(30例),清醒期各导1.5~2.5 Hz的δ波短-中程同步或非同步发放(5例)。磁共振成像显示,双侧海马T2液体抑制反转恢复序列高信号、单侧或双侧脑室颞角稍大(13例),脑萎缩(20例),脑白质脱髓鞘(28例),未见特异性异常(4例)。随访6个月,除2例患者注射胰岛素依从性差外,其余30例患者癫痫症状均得到控制,预后良好(13例临床无发作,17例发作频率较前减少≥50%,2例发作频率较前减少<50%)。结论 找到病因,针对病因进行治疗后,此类患者癫痫症状大多可以得到控制,预后良好。脑电图示单侧及双侧蝶骨、颞部较多尖波、尖慢波,磁共振成像显示双侧海马T2液体抑制反转恢复序列高信号,可作为血糖异常病因的识别标志。

关键词:癫痫;血糖;同型半胱氨酸;脑电图;磁共振成像

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.01.008

Clinical features of epilepsy patients with blood glucose abnormalities as the etiology: An analysis of 32 cases

GUO Yapei¹, LI Yizhuang¹, LI Xueyuan², WANG Yan¹, LIU Tiantian², SHI Lei¹, WU Yanzhi¹, ZHANG Min¹, LIU Hengfang¹

1. The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

Corresponding author: GUO Yapei, Email: guoyapei83@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations, laboratory test results, imaging features, electroencephalogram (EEG) findings, treatment, and prognosis of epilepsy patients with the etiology of blood glucose abnormalities, and to improve the understanding of this disease. **Methods** A retrospective analysis was performed for the data of the patients with epilepsy who attended The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University and The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to December 2023. The patients with the etiology associated with blood glucose were identified and followed up. **Results** The clinical data were collected from 32 patients, among whom there were 15 male patients and 17 female patients, with a median age of 67 years. The level of blood homocysteine ranged from 9.1 to 76.4 μmol/L, with a median of 17.9 μmol/L, and glycosylated hemoglobin ranged from 4.2% to 11.4%, with a median of 6.3%. EEG findings showed more sharp and slow waves in the unilateral and bilateral sphenoid bones and temporal regions in 15 patients; during wakefulness, 30 patients had more θ waves in the bilateral frontal, central, and temporal regions,

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190413);国家自然科学基金(81901326)。

收稿日期:2024-04-08;修回日期:2024-11-13

通信作者:郭亚培(1983—),博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事癫痫、头痛、神经电生理的研究。Email:guoyapei83@163.com。

while short- and medium-range synchronous or asynchronous distribution of 1.5-2.5 Hz δ wave was observed in 5 patients. Magnetic resonance imaging (MRI) showed that 13 patients had high signal intensity in bilateral hippocampal T2 FLAIR sequences and slightly larger temporal angles in the unilateral or bilateral ventricles, and there were 20 patients with brain atrophy, 28 with demyelination of white matter, and 4 without specific abnormalities. During the 6-month follow-up, except for 2 patients with poor compliance to insulin injection, the other 30 patients achieved the control of epilepsy symptoms and had a good prognosis, among whom 13 patients had no clinical seizures, 17 patients had a reduction in seizure frequency by $\geq 50\%$, and 2 patients had a reduction in seizure frequency by $< 50\%$. **Conclusions** Most patients with epilepsy can achieve the control of epilepsy symptoms and a good prognosis after identification of etiology and treatment targeting such etiology. Multiple sharp and slow waves in the unilateral or bilateral sphenoid bones and temporal regions on EEG and high signal intensity in the T2 FLAIR sequence of the bilateral hippocampus on MRI can be used to identify the etiology of blood glucose abnormalities.

Keywords: epilepsy; blood glucose; homocysteine; electroencephalogram; magnetic resonance imaging

癫痫是一种严重的中枢神经系统疾病,因神经元超同步化放电导致癫痫反复发作,给患者带来巨大的困扰^[1]。在癫痫人群中20%~30%的患者癫痫药物治疗效果差,经过两种可耐受且应用得当的抗癫痫药物治疗(无论是作为单一疗法还是联合疗法),无法实现癫痫控制,而成为难治性癫痫(refractory epilepsy, RE)^[2-3]。癫痫诊治以查找病因,对因治疗尤为重要^[4]。2017年国际抗癫痫联盟公布的癫痫病因分为6类,分别为结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和病因不明^[5]。其中,血糖异常作为代谢性病因的一种^[6],易被忽略。

本研究分析了32例以血糖异常为病因的癫痫患者的病例资料,包括临床表现、生化检查结果、影像学特点、脑电图表现等。希望给癫痫病因寻找及诊治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年12月在郑州大学第五附属医院及郑州大学第一附属医院以癫痫为主要诊断而收治的患者。回顾性分析32例入院诊断为RE,最终查明主要病因为血糖异常的患者的临床资料。

纳入标准:服用2种以上抗癫痫药物,效果欠佳,临床症状主要表现为癫痫发作。

排除标准:存在脑出血、脑外伤、脑梗死、脑肿瘤、中枢神经系统感染等可能导致癫痫发作的颅内结构性异常;严重肝肾功能异常。

1.2 资料收集

收集患者一般情况、临床症状、辅助检查结果、治疗经过及预后。

1.3 辅助检查

包括视频脑电图、抗癫痫药物血药浓度、常规生化检查、餐前餐后血糖、糖化血红蛋白、甲状腺功能、感染标志物、免疫及肿瘤相关标志物、头颅磁共振成像(magnetic

resonance imaging, MRI)或磁共振血管成像、腹部彩超或腹部计算机体层成像(computed tomography, CT)等。

1.4 试剂和仪器

血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)检测采用奥林巴斯生化分析仪及台塑生医的试剂盒。糖化血红蛋白检测采用Bio-Rad Variant II高效液相色谱糖化血红蛋白检测仪(美国伯乐公司),所用试剂也购自美国伯乐公司。

1.5 脑电监测

使用美国尼高力公司生产的视频脑电监测设备进行脑电监测。方法如下,采用标准电极安放法将盘状电极与导电膏固定在头皮和耳垂上面,脑电图医师指令患者做睁闭眼动作,过度换气3 min,闪光刺激,脑电图仪高频滤波为75 Hz,时间常数为0.3 s,根据国际通用的10~20标准安放电极。脑电监测时间为16 h以上。监测期间尽量维持患者安静,并减少外界干扰。

1.6 影像学检查

MRI检查采用飞利浦Achieva 3.0 T MR成像仪,包括T1加权成像(weighted imaging, WI)、T2WI、液体抑制反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)序列,由两名经验丰富的影像科医师(副主任医师或主任医师)分别判读并协商诊断结果一致。

CT检查应用飞利浦公司的Light speed 16排CT扫描仪,扫描条件:FOV为24 cm,矩阵512×512,层厚为0.6 mm,螺距1.375,120 kV,300 mA,延迟时间为16~20 s。

2 结果

2.1 临床特点

共收集到32例患者的临床资料。其中,男性15例,女性17例;年龄16~87岁,中位年龄为67岁。

常见的症状有癫痫发作(32例),发作形式和临床表现为强直-阵挛性发作,局灶扩布至双侧强直-阵挛发

作,愣神,出汗,意识模糊,记忆力、计算力下降。

入院前未发现血糖异常9例;2型糖尿病20例,其中规律服用降糖药物18例,应用胰岛素控制血糖4例;1型糖尿病3例。

2.2 脑电图检查结果

所有患者的脑电图检查描记包含至少1个觉醒-睡眠周期。

脑电图结果分析和报告均由2名专业脑电图技师分别完成,再由有经验的脑电图医师对检查结果的准确性和可靠性进行复核。

监测结果为单侧及双侧蝶骨、颞部较多尖波、尖慢波(15例);清醒期双侧额、中央、颞部较多 θ 波(30例);清醒期各导1.5~2.5 Hz的 δ 波短-中程同步或非同步发放(5例)。

2.3 生化检查结果

血清Hcy 9.1~76.4 $\mu\text{mol/L}$,中位数17.9 $\mu\text{mol/L}$ 。糖化血红蛋白4.2%~11.4%,中位数6.3%。肿瘤标志物、甲状腺功能、传染病检查、风湿和类风湿检查皆为阴性。

2.4 影像学检查结果

32例患者均进行了头颅MRI检查,结果显示,双侧海马T2 FLAIR序列高信号,单侧或双侧脑室颞角稍大13例,脑萎缩20例,脑白质脱髓鞘28例,未见特异性异常4例。

32例患者腹部CT结果显示,胰腺占位4例,肾上腺占位3例。

2.5 诊疗过程及转归

患者入院后,积极查找癫痫的病因,排除了结构性、遗传性、感染性、免疫性因素,查明血糖异常为癫痫的原因。使用胰岛素控制血糖,病情稳定后部分患者调整为口服降糖药物,除2例患者注射胰岛素依从性差外,其余30例患者癫痫症状均得以控制。

随访6个月预后良好,13例患者临床无发作,17例患者发作频率较前减少 $\geq 50\%$,仅2例患者发作频率较前减少 $< 50\%$ 。

3 讨论

平稳的血糖是大脑代谢的基础^[7],脑组织对血糖异常所致的能量代谢障碍非常敏感。

一旦出现反复低血糖的情况,大脑神经系统会因缺少能量受到损害,且低血糖程度越重,脑部得到的能量越少,神经系统损伤越严重^[8-9]。低血糖脑病是内科危急症,是多种原因导致的血糖降低($< 2.8 \text{ mmol/L}$)所导致的中枢神经系统受损的综合征。患者常表现为行为异常、认知障碍、癫痫发作、精神异常、意识改变等^[10]。

血糖高可引发脑内无氧代谢,乳酸堆积,进而导致三磷酸腺苷合成减少,脑内兴奋性神经递质增加,抑制性神经递质减少,神经兴奋和抑制失调,从而诱发癫痫发

作^[11]。因此,血糖偏高患者单纯给予抗癫痫药物治疗效果欠佳,需要进一步控制饮食,适当锻炼,合理应用降糖药物和胰岛素,才能从根本上控制高血糖诱发的癫痫发作。

本研究中,患者因入院前血糖控制差,使血糖水平不平稳,表现为癫痫反复发作,抗癫痫药物效果差。给予控制血糖治疗,使血糖平稳后,患者病情改善,癫痫未再次发作或发作明显减少。

神经细胞主要依赖葡萄糖进行有氧氧化以获得能量,因此脑组织对低血糖所致的能量代谢障碍非常敏感,低血糖脑病最先受抑制和损伤的部位为代谢最旺盛的大脑皮质,其他敏感部位包括基底核团、网状系统、边缘系统等^[12]。有研究指出,低血糖引起的脑损伤最常见的部位为大脑皮质,尤其以大脑后部的枕叶多见,而极少累及幕下的小脑及脑桥^[13]。低血糖脑病患者颅脑MRI检查显示海马、基底节、胼胝体、大脑皮质、尾状核部、内囊后肢以及脑白质等可出现异常信号^[14]。经治疗,患者头颅MRI检查恢复正常提示预后好,而出现有不可逆病灶或弥漫性受损提示预后差^[15]。本研究显示,患者双侧海马磁共振T2 FLAIR序列高信号,为癫痫发作的影像学基础,可作为血糖异常病因的识别标志。

慢性血糖控制不良,可导致弥漫性脑损伤^[16-17]。非酮症性高血糖可出现舞蹈症,颅脑CT基底节区可出现高密度灶,MRI平扫表现为患侧基底节区T1高信号和T2低信号,也有1/3的病例表现为T2等信号,DWI呈稍高或等信号,增强未见明显异常强化。病灶边界清楚,无明显水肿及占位效应^[18-19]。MRI基底节区T1高信号,这可能与高血糖期间无氧代谢成为基底节区能量来源有关,进而促进了基底节区的病变,在基底节、壳核的受累最多见,其次为尾状核,少数病例累及苍白球^[20]。本研究的病例的影像学检查未见非酮症性高血糖舞蹈症的基底节区改变,考虑与本研究选取的对象为反复癫痫而非舞蹈症患者有关,且患者入院时未监测到血糖异常高情况。

Hcy作为一种兴奋性神经递质可增加内皮细胞通透性,刺激脑内皮细胞神经传导,在癫痫发作中起推动作用^[21-22]。动物实验表明,给予小鼠注射Hcy,可导致癫痫发作,并增加癫痫发作的程度和次数^[23]。严重的高Hcy血症可引起癫痫发作,增加癫痫发作次数和程度,减弱患者对抗癫痫药物的反应性,增加抗癫痫治疗的难度,增加难治性癫痫的发生风险^[24]。本研究中,患者血清Hcy较高,考虑与长期服用抗癫痫药物以及反复癫痫发作有关,且增高的血清Hcy水平会提高中枢神经兴奋性,增加癫痫发作的风险。

糖化血红蛋白检测用于反映过去2~3个月的平均血糖水平,糖化血红蛋白越高,提示血糖的控制越差^[25]。有文献建议,将糖化血红蛋白作为评估血糖控制和糖尿病

并发症的标志物^[26]。本研究发现,患者的糖化血红蛋白水平异常。

本研究在影像学检查时间上存在一定的局限性。患者出现血糖异常时,且在癫痫发作前,若及时进行颅脑MRI、正电子发射断层摄影等影像学检查,估计会有更多阳性发现,这是我们进一步研究的方向。

综上所述,血糖异常作为一种常见代谢性疾病是癫痫发作的原因之一,而寻找血糖异常的原因,针对血糖异常进行治疗后,此类患者的癫痫症状可以得到控制,大多预后较好。

参 考 文 献

- [1] MILLIGAN TA. Epilepsy: a clinical overview[J]. *Am J Med*, 2021, 134(7): 840-847.
- [2] KWAN P, ARZIMANOGLU 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[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [3] BIGELOW MD, KOUZANI AZ. Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1): 126.
- [4] THIJS RD, SURGES R, O'BRIEN TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [5] 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.
- [6] KEGLER A, PASCOTINI ET, CAPRARA ALF, et al. Relationship between seizure type, metabolic profile, and inflammatory markers in blood samples of patients with epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(1): 74-84.
- [7] HAMMER D, POHL C, JACOBS PJ, et al. Innovations and challenges of implementing a glucose gel toolkit for neonatal hypoglycemia[J]. *Adv Neonatal Care*, 2018, 18(5): 378-385.
- [8] SHAH P, RAHMAN SA, DEMIRBILEK H, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9): 729-742.
- [9] HAMED SA. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(4): 409-428.
- [10] 庄斌,林新祝. 新生儿低血糖脑病研究进展[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2019, 34(5): 398-400.
- [11] 陈成. 癫痫与糖尿病的相关性研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 343-349.
- [12] SANGARE A, MAROIS C, PERLBARG V, et al. Description and outcome of severe hypoglycemic encephalopathy in the intensive care unit[J]. *Neurocrit Care*, 2023, 38(2): 365-377.
- [13] 张宝明,孙多成,汪建华,等. 小儿低血糖脑损伤的CT、MR诊断[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(4): 19-21.
- [14] HASEBE M, SHIBUE K, HONJO S, et al. Hypoglycemic encephalopathy[J]. *QJM*, 2022, 115(7): 478-479.
- [15] 沈晋斌,轩昂,高永举,等. 常规MRI阴性癫痫影像学相关研究进展[J]. *影像研究与医学应用*, 2023, 7(6): 4-7.
- [16] 刘春林,郭志勇. 磁共振弥散张量成像在2型糖尿病患者脑白质损伤中的应用研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(6): 586-590.
- [17] STARICHA K, MEYERS N, GARVIN J, et al. Effect of high glucose condition on glucose metabolism in primary astrocytes[J]. *Brain Res*, 2020, 1732: 146702.
- [18] 刘冰芳,欧阳红,樊凤仙,等. 非酮症高血糖性偏侧舞蹈症的临床及影像学特征[J]. *磁共振成像*, 2020, 11(9): 790-792.
- [19] ZHANG YH, PARIKH A. Clinical and neuroimaging features in a patient with non-ketotic hyperglycemia[J]. *Neurol Int*, 2020, 12(3): 130-135.
- [20] ZHENG W, CHEN L, CHEN JH, et al. Hemichorea associated with non - ketotic hyperglycemia: a case report and literature review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 96.
- [21] CHANDRASEKARAN S, PATIL S, SUTHAR R, et al. Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: a cross - sectional observational study[J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(4): 346-351.
- [22] TAO H, GONG YJ, YU Q, et al. Elevated serum matrix metalloproteinase - 9, interleukin - 6, hypersensitive C - reactive protein, and homocysteine levels in patients with epilepsy[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(3): 152-158.
- [23] 郭亚培,刘恒方,张敏,等. 血清同型半胱氨酸和血浆C反应蛋白、D-二聚体在癫痫患者中的表达水平及与服药种类的关系[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(5): 747-750.
- [24] 邹蓉,赵合庆,徐兴顺. 伴有同型半胱氨酸增高的老年癫痫患者维生素B补充治疗的临床价值[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(4): 250-254.
- [25] CERIELLO A, RIZVI AA, RIZZO M. Glycemic variability, glycated hemoglobin, and cardiovascular complications: still a dilemma in clinical practice[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 1-4.
- [26] American Diabetes Association. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes - 2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (Suppl 1): S73-S84.

责任编辑:龚学民