

. 综 述 .

难治性癫痫持续状态的治疗进展

孟 玮 综述 周洪语 审核

【关键词】 难治性癫痫持续状态; 药物治疗; 手术治疗; 神经调控

【文章编号】 1009-153X(2015)02-0119-03 【文献标志码】 B 【中国图书资料分类号】 R 742.1; R 651.1⁺

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)的发病率为 10~61/10 万,是神经科仅次于急性脑血管病的危急重症。即使给予足够、及时、恰当的抗癫痫药物以及病因治疗等综合处理,仍有约三分之一的患者发作难以控制,进展为难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus, RSE),其死亡率达 16%~39%^[1]。RSE 尚无统一定义,目前比较得到公认,在文献报道中应用较广泛的定义是:给予足够剂量的 2~3 种一线或二线抗癫痫药物(地西洋、氯硝西洋、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸钠等)治疗后 SE 的发作没有停止,且发作时间超过 1 h 以上。本文就 RSE 的治疗进行综述。

1 RSE 的发病机制

近几十年来对于 SE 和 RSE 的病理机制的研究多是来自于动物实验,推测 RSE 的发病机制可能与下列因素有关:①GABA_A受体数量的减少。动物模型提示长时间的 SE 使 GABA_A型受体内化增加^[2],神经元表面 GABA_A受体减少,从而对苯二氮卓类和巴比妥类药物发生耐药。②NMDA 类兴奋性受体的活性增加。最近使用动物模型评价持续癫痫活动对大脑细胞活动的影响中发现,反复的癫痫发作可使 NMDA 受体从神经元胞内移至细胞表面,且活性增加,有可能是 SE 进展为 RSE 的一个重要的病理基础^[3]。③炎症反应和免疫反应。边缘系统脑炎和抗 NMDA 受体脑炎常常伴有 RSE,这些病人体内均发现有针对神经元的抗体,而且通过免疫抑制疗法往往可使这些病人的 RSE 中止,提示炎症免疫异常可能与 RSE 的发生有关^[4]。④神经肽表达异常。SE 时

海马主要抑制性神经肽如强啡肽、甘丙肽、生长抑素及神经肽 Y 等发生耗减,而兴奋性神经肽如速激肽、P 物质、神经激肽 B 等表达增加,这种改变可能在 SE 的维持上起作用。

2 RSE 的综合治疗

2.1 一般处理原则 同 SE 的处理。保持呼吸道通畅,必要时建立人工呼吸,血氧饱和度及血流动力学监护,持续脑电图监测,开放静脉通道,维持内环境稳定,防治并发症,积极寻找病因。

2.2 一旦明确诊断,尽快尽早地控制发作 控制的目标应包括控制临床发作和控制临床下脑电图的发作。有相当多的临床和动物实验证实随着发作时间的延长,发作会变得越来越难以控制。癫痫发作如持续 20 min,大脑皮质氧分压将降低,脑细胞受损伤;持续状态若超过 1 h,海马、杏仁核、丘脑及大脑皮质中间层将发生永久性细胞损害。有研究者观察到全面惊厥性 SE 病人在发作的最初 30 min 内约 80% 处理有效,而发作一旦持续 2 h 或更久,超过 40% 的病人对治疗无反应。有研究数据显示伴有意识障碍的非惊厥性 SE 或一些轻微不明显的 SE 病人因发作时间较长,能被一线抗癫痫药物的有效控制者不到 15%,而全面惊厥性 SE 病人由于症状典型、诊断及时以及及时用药,约有 55% 能被有效控制^[5]。同时,研究发现对一线抗癫痫药物耐药者对二线、三线抗癫痫药物有效者低于 10%。此外,RSE 患者特别是全面性惊厥发作类型随着时间延长可引起各种系统并发症,比如脑水肿、心律失常、电解质紊乱、酸碱失衡、横纹肌溶解症、肺水肿等,这些并发症可能成为新的继发性癫痫的原因或诱因,形成 SE 的病理循环,同时也是导致患者死亡的重要因素。

2.3 常用全身麻醉药物 患者一旦进入 RSE 即意味着对经典抗癫痫药物的治疗无效,大多数需要立即使用静脉麻醉药物诱导昏迷以尽快控制发作。目前

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.02.021

作者单位:200001 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科(孟 玮、周洪语)

通讯作者:周洪语,E-mail:iarmrains@hotmail.com

常用的麻醉药物为丙泊酚、咪达唑仑和硫喷妥钠,除硫喷妥钠对 NMDA 受体亦有作用外,三种麻醉药物均通过增强 GABA 受体结合反应抑制神经元兴奋性而起作用。丙泊酚和咪达唑仑起效快、半衰期短,药物耐受性较好;但丙泊酚用量过多可发生丙泊酚输注综合征^[6],需密切监测血液代谢物,且慎用于儿童患者。咪达唑仑长时间应用可致半衰期延长,但极少产生脑及心肺功能严重抑制,并且有解毒剂氟马西尼,常与丙泊酚合用。硫喷妥钠短期疗效好,但有严重心肺抑制及药物蓄积倾向,常用于以上两种麻醉剂无效的患者。多个临床研究综合比较了使用丙泊酚、咪达唑仑、硫喷妥钠等治疗 RSE,病人最终发作控制的疗效、死亡率、遗留的功能缺失在不同的麻醉药物使用组之间类似,不同的是并发症^[7],如使用硫喷妥钠治疗的病人需要机械辅助呼吸的时间较其他药物治疗者更长,低血压的发生更多见^[8]。因此具体使用哪一种麻醉药物目前国内外尚无统一的规范指南,可以根据药物的药理作用机制和副反应,结合病人的具体情况加以选择。

2.4 其它药物 氯胺酮是一种有 NMDA 受体拮抗作用的静脉麻醉药物,血液动力学良好,动物实验结果证实其对后期 RSE 有效,但治疗 RSE 的临床效果报道不一致^[9],仍需进一步的临床研究。新型抗癫痫药物如托吡酯、普瑞巴林、左乙拉西坦和拉科酰胺等有各自不同作用机制和潜在药物协同作用,通过静脉或口服(鼻饲)给药,作为辅助治疗可更好地控制 RSE。近年来亦有生酮饮食治疗 RSE 成功的病例报道,主要为儿童患者^[10]。随着 RSE 中炎症和免疫因素发现,如抗 NMDA 受体脑炎、Rasmussen 脑炎等,免疫抑制疗法被逐渐用于 RSE 的治疗,已有报道使用大剂量甲基强的松龙及静脉丙种球蛋白治疗抢救 RSE 成功的报道^[11]。

2.4 手术治疗

2.4.1 机制与意义 手术治疗 RSE 的机制是通过手术切除致痫灶或切断致痫灶与周围皮质的联系从而达到中止 RSE 或减轻 RSE 发作的目的。术前多采用 CT、MRI、正电子发射计算机断层成像等各种影像学检查和脑电图检测明确致痫灶位置,术中多采用皮层脑电检测进一步定位致痫灶。目前采用外科手术治疗 RSE 临床应用并不广泛,相关的文献仅限于病例报道及小样本的临床回顾性分析^[12],能否应用于急诊方面还缺乏共识。但在缺少其它有效治疗的情况下,对于有明确的影像学和(或)电生理学提示局部病灶的 RSE 患者早期手术治疗可能是一种有效救

命手段^[13],应早期行手术抢救,以改善预后。

2.4.2 手术适应症与术式 目前绝大多数接受手术治疗的 RSE 患者往往病情重,大多具有影像学和电生理学可明确证实的致痫灶,多为局限性或是半球的皮质发育不良。发作形式最常见的是部分性癫痫,伴或不伴有意识障碍。对于此类病人,多采用局灶切除或脑叶切除术治疗。如果病灶位于功能区或较广泛不能完全切除,则采用多处软膜下横切术或胼胝体切除术。目前仅见一篇文献报道称对 1 例无明显病灶且痫性放电弥漫的患者行胼胝体切开成功中止了 RSE^[14]。另外,对于患有 Rasmussen 脑炎的儿童 RSE 病人行半球切除术,往往能有较好预后。对患有抗 NMDA 受体脑炎的 RSE 病人努力寻找原发病灶如多囊卵巢囊肿,并予以手术切除多可取得理想结果。

2.4.3 手术时机 关于手术治疗 RSE 的时机目前尚无统一意见。文献报道手术时间为 8 d 至 2 个月。有学者建议 RSE 2 周后即应考虑行手术治疗,但考虑到 RSE 危害重,且发作时间越长,并发症越多,预后越差,对于有确切病灶的病人应尽早手术治疗,而对于病灶定位不明确病人可综合利弊后再决定是否行手术治疗。SE 时病人脑部放电弥漫使致痫灶定位不准确影响急诊手术效果,但 RSE 死亡率极高,抢救病人生命应放到第一位。

2.4.4 预后 文献[12]总结 20 余例接受手术治疗的 RSE 病人,仅 1 例 RSE 未中止,术后随访时间为 4 个月至 5 年,约 70% 癫痫发作消失,少部分发作减轻,均无发作加重,但例数较少且不能排除报道偏移的影响。手术治疗 RSE 的确切疗效还需更多的病例积累以及临床对照研究证实。

2.5 神经调控治疗 迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)是治疗难治性癫痫的一种成熟有效的神经调控方法,其抗癫痫作用以迷走神经传入纤维为基础,通过“迷走神经-孤束核-延髓网状结构-丘脑网状核-丘脑中继神经元-大脑皮质”通路发挥抗癫痫作用。而 VNS 治疗 RSE 是否有效目前尚无足够依据。文献[15]报道 10 例 RSE 患者急诊行 VNS 并开机刺激,所有患者 RSE 均得到中止,术后随访 1~5 年,有 4 例癫痫发作消失,5 例发作减少 50%,1 例失访。提示 VNS 对于 RSE 的治疗有潜在应用价值,但需进一步实验与临床研究证实。VNS 手术创伤小且电极可取出,因此对于多种治疗无效的病人可试行 VNS 术,以求中止或降低发作程度,改善预后。其它神经调控方法如脑深部刺激、经颅磁刺激

和电休克等也有中止 RSE 的成功报道^[16-18], 虽然病例数较少, 但随着 RSE 机制的阐明及神经调控研究的深入, 这些神经调控方法有可能会在 RSE 治疗上发挥重要作用。

RSE 是一种危急重症, 死亡率高, 目前尚无特效治疗方法, 以全身麻醉药物为基础, 联合使用多种方法, 以尽早控制癫痫发作, 是降低 RSE 患者致残率和死亡率的重要策略。近年来在 RSE 的发病机制研究、药物治疗、手术治疗、神经调控治疗等方面取得了一定进展, 如炎症免疫因素与 RSE 的关系, 新型药物的研发, 高分辨率 MRI 的出现使皮质发育不良检出率提高, VNS 等神经调控技术在 RSE 中的应用等。但仍有众多问题迫切需要解决: ① RSE 发病机制尚未阐明。RSE 与 SE 病理机制有什么不同, 在 SE 向 RSE 转变时发生了哪些变化, 免疫因素在 RSE 中起到了什么样的作用等。② 药物治疗。加强对 RSE 患者的综合管理, 建立多中心大样本临床试验比较各药物间或联合用药的疗效、安全性及对预后的影响等。③ 手术治疗。改进检查手段, 提高病灶早期检出率等。④ 神经调控治疗。在动物模型中探讨 VNS 对 RSE 的疗效及其机制等。

【参考文献】

- [1] Singhal A, Tripathi M. Refractory status epilepticus [J]. *Neurology Asia*, 2013, 18: 67-71.
- [2] Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABAA receptors [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(23): 5511-5520.
- [3] Naylor DE, Liu H, Niquet J, *et al.* Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 8(13): 54: 225-238.
- [4] Vezzani A, Rüegg S. Immunity and inflammation in epilepsy: mechanistic insights and therapeutic perspectives [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 3): 1-53.
- [5] Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, *et al.* A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(12): 792-798.
- [6] Power KN, Flaatten H, Gilhus NE, *et al.* Propofol treatment in adult refractory status epilepticus: mortality risk and outcome [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 94(1): 53-60.
- [7] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, *et al.* Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(2): 146-153.
- [8] Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, *et al.* A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14(1): 4-10.
- [9] Hsieh CY, Sung PS, Tsai JJ, *et al.* Terminating prolonged refractory status epilepticus using ketamine [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(3): 165-167.
- [10] Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, *et al.* Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2033-2037.
- [11] Granata T, Fusco L, Gobbi G, *et al.* Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis [J]. *Neurology*, 2003, 61(12): 1807-1810.
- [12] Lhatoo SD, Alexopoulos AV. The surgical treatment of status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(s8): 61-65.
- [13] 吴学群, 彭付学, 王 威, 等. 颅脑损伤后癫痫持续状态的救治体会[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2008, 13(7): 423-424.
- [14] Ma X, Liporace J, O'Connor MJ, *et al.* Neurosurgical treatment of medically intractable status epilepticus [J]. *Epilepsy Res*, 2001, 46(1): 33-38.
- [15] 刘强强, 徐纪文, 田 鑫, 等. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫持续状态一例并文献复习[J]. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(11): 1111-1112.
- [16] Franzini A, Messina G, Marras C, *et al.* Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non-resectable epilepsy [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2008, 86(6): 373-381.
- [17] Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua [J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1): 253-257.
- [18] Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, *et al.* Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy [J]. *Seizure*, 2012, 21(9): 661-664.

(2013-07-31 收稿, 2013-11-24 修回)