

polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*, 2004, 63(8): 1500-1502.

- [25] Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics*, 2006, 7(4): 265-268.
- [26] 谢怡, 徐亚欧, 何进宇, 等. 中国特发性癫痫患者 CLCN2 基因第 18 号外显子 SNP 检测. 西南民族大学

学报, 2009, 3(3): 499-503.

- [27] Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl. 1): 13-20.
- [28] Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 173-186.

## 癫痫猝死研究进展

刁芳明, 伍新颜, 胡湘蜀, 李花 综述 朱丹 审校  
广东三九脑科医院癫痫中心, 广东省广州市 510510

**摘要:**近年来的研究发现癫痫猝死(SUDEP)可能有以下危险因素:①癫痫发作控制不佳;②发作后脑电图全导电抑制和围发作期心电图改变;③合并某些遗传代谢性疾病或存在代谢障碍;④和长 QT 间期综合征相关的离子通道基因发生变异;⑤外部气温偏低及月相的变化。全面了解 SUDEP 的危险因素及发病机制可为临床癫痫患者的诊治提供强有力的指导和帮助。

**关键词:**癫痫猝死;危险因素;脑电图;癫痫, 预防

癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)是癫痫患者在有或无目击者情况下发生的、非外伤或溺水等引起的、突然的无法解释的死亡,可有或无癫痫发作的证据,并且需除外癫痫持续状态,尸检未发现致死性的毒理学及解剖学原因<sup>[1]</sup>。现就 SUDEP 的几个方面的问题进行综述。

### 1 癫痫发作控制不佳

Terra 等<sup>[2]</sup>发现几乎所有的 SUDEP 患者均有难治性痫性发作(每天均有发作的占 50%,每周 2~4 次发作的占 41.7%,每月发作 1 次占 8.3%)。Colugnati 等<sup>[3]</sup>研究发现癫痫大鼠无论服用或不服用卡马西平心率均明显提高,而非癫痫组无论服用或不服用卡马西平离体心率无明显差异。以上研究提示服用卡马西平和 SUDEP 无明确关系,而癫痫发作本身和 SUDEP 相关。Szabo 等<sup>[4]</sup>发现患癫痫的狒狒死亡年龄较不患癫痫的狒狒提前,几乎所有患癫痫的狒狒均查不到明确的死亡原因,除发现肺充血或水肿外却无外伤、全身性疾病及心脏疾病的证据,而不患癫痫的狒狒绝大多数能查到患全身性

疾病的证据。58%的患癫痫的狒狒死亡后经解剖可发现支气管有血性分泌物,而不患癫痫的狒狒仅 4%有,这提示未经治疗的癫痫似乎是狒狒预期寿命短的原因,癫痫猝死可能是狒狒死亡的常见原因。以上研究提醒我们积极控制癫痫发作是减少癫痫猝死的有效手段。

### 2 围发作期的心、脑电图改变

癫痫发作期和发作后心、脑电图改变可以在一定程度上预示 SUDEP 发生的风险。癫痫发作后脑电全导电抑制(postictal generalized electroencephalographic suppression, PGES)和呼吸暂停可能是癫痫猝死的原因之一。Lhatoo 等<sup>[5]</sup>回顾性分析 10 例 SUDEP 成年人和对照组 30 例癫痫患者的脑电图,发现 10 例死亡患者脑电图监测过程中 30 次发作中 15 次(50%)有 PGES,对照组 92 次发作中 35 次(38%)有 PGES,且 SUDEP 组全身运动性发作的 PGES 时间明显延长。PGES 延长大于 50 秒和难治性癫痫病人的 SUDEP 有明确关系, SUDEP 的风险和 PGES 呈直线关系, PGES 时间越长, SUDEP 可能

收稿日期:2011-01-08;修回日期:2011-03-28

作者简介:刁芳明(1978-),女,主治医师,硕士,主要从事癫痫诊疗相关研究。

通讯作者:胡湘蜀(1975-),女,副主任医师,博士,主要从事癫痫诊疗相关研究。

性越大。颅内电极记录难治性颞叶癫痫患者脑电图发现异常放电扩布到对侧的癫痫患者比局限在一侧的患者更容易出现 SUDEP<sup>[6]</sup>。出生后 21 ~ 30 d 每天癫痫发作 3 ~ 7 次的 DBA/1 小鼠呼吸暂停的发生率提高至 90% ~ 100%, 98% 的呼吸暂停可通过心肺复苏可逆, 呼吸暂停之后记录 4 ~ 6 min 的心电活动, 发现呼吸暂停后心律有异常变化<sup>[7]</sup>。药物难治性颞叶癫痫患者部分继发全身强直阵挛发作期可出现心动过速、发作后持续性心动过速及发作后心律稳定性降低, 且更容易出现发作后早期异常的 QT 间期缩短<sup>[8]</sup>。详细分析癫痫患者每次发作围发作期的心脑电图改变可为预测 SUDEP 风险提供有力的证据。

### 3 相关遗传代谢疾病

DBA/2 小鼠在全身强直阵挛发作之后出现呼吸暂停, 是研究 SUDEP 的很有价值的模型。有研究认为 DBA/2 小鼠发作后易于呼吸暂停, 可能和 5-HT 受体表达发生变化有关<sup>[9]</sup>。腺苷受体的过度激活可以解释 SUDEP 的 2 个假设原因: 心脏暂停和呼吸抑制。SUDEP 大鼠癫痫发作开始立即给予腺苷受体拮抗剂咖啡因, 可显著提高生存时间, 长时间癫痫发作肌苷清除率下降导致肌苷堆积可能是 SUDEP 发生的又一危险因素<sup>[10]</sup>。个别案例报道提示潜在的代谢性疾病可能是癫痫病人猝死的危险因素之一<sup>[11]</sup>。SUDEP 是一个表象, 犹如冰山一角, 其背后隐藏着复杂的遗传代谢方面疾病越来越多地引起人们的注意。

### 4 离子通道基因

癫痫是离子通道相关疾病, 而 SUDEP 的发生也和离子通道基因有着千丝万缕的联系, 对 68 例 SUDEP 死者尸检标本进行基因分析发现 6 例 (13%) 存在 KCNH2 (2 例) 和 SCN5A (4 例) 基因变异<sup>[12]</sup>。一例患 Dravet 综合征的 SUDEP 小患者, DNA 测序分析发现了 SCN1A 突变<sup>[13]</sup>。Aurlen 等<sup>[14]</sup>报道了 1 例 SCN5A 基因突变的 25 岁 SUDEP 特发性癫痫患者。离子通道基因突变可以导致癫痫的发生, 和 SUDEP 发生风险也一定相关性。

### 5 外部环境因素及其他因素

有研究分析了 409 例英格兰和威尔士 1999 年 9 月到 2000 年 8 月期间可能死于 SUDEP 的病例, 发现最低温度时死亡病例稍增多, 而月份、季节、平均外部温度及月相等因素和死亡病例数目则无明确相关<sup>[15]</sup>。类似的研究发现低温环境下癫痫大

鼠的心率增快<sup>[16]</sup>。低温暴露是 SUDEP 危险因素之一, 可因心血管异常导致癫痫病人心源性猝死。个别研究发现月满及饮酒和 SUDEP 都有有一定关系<sup>[17, 18]</sup>。以上研究提示气温偏低、月满及饮酒均是 SUDEP 的可能危险因素, 此类研究进行的较少, 多来自巴西, 有待于进一步总结。

SUDEP 可能由癫痫发作之后的呼吸暂停和围发作期的心律变化所致, 背后隐藏着遗传代谢性疾病、基因相关疾病, 临床工作中认真观察围发作期心脑电图的异常变化, 可为预防 SUDEP 的发生提供一定的线索, 最关键的是运用药物或手术手段积极控制癫痫发作。SUDEP 相关的其他诸多危险因素有待进一步研究和总结, 以利于更好的指导临床工作。

### 参 考 文 献

- [1] Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL. Minimally invasive PCNL in patients with pelvic and calyceal stones. *Eur Urol*, 2001, 40(6): 619-624.
- [2] Terra VC, Scorza FA, Sakamoto AC, et al. Does sudden unexpected death in children with epilepsy occur more frequently in those with high seizure frequency? *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(4): 1001-1002.
- [3] Colugnati DB, Arida RM, Cysneiros RM, et al. Carbamazepine does not alter the intrinsic cardiac function in rats with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(4): 573-578.
- [4] Szabo CA, Knape KD, Leland MM, et al. Mortality in captive baboons with seizures: a new model for SUDEP? *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1995-1998.
- [5] Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, et al. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 787-796.
- [6] Seyal M, Bateman LM. Ictal apnea linked to contralateral spread of temporal lobe seizures: Intracranial EEG recordings in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50(12): 2557-2562.
- [7] Faingold CL, Randall M, Tupal S. DBA/1 mice exhibit chronic susceptibility to audiogenic seizures followed by sudden death associated with respiratory arrest. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(4): 436-440.
- [8] Scorza FA, Cysneiros RM, Arida RM, et al. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology*, 2010, 75(4): 376-377.
- [9] Uteshev VV, Tupal S, Mhaskar Y, et al. Abnormal serotonin receptor expression in DBA/2 mice associated with susceptibility to sudden death due to respiratory arrest. *Epilepsy Res*, 2010, 88(2-3): 183-188.

- [10] Shen HY, Li T, Boison D. A novel mouse model for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): role of impaired adenosine clearance. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 465-468.
- [11] Knerr I, Gibson KM, Murdoch G, et al. Neuropathology in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(4): 255-258.
- [12] Tu E, Bagnall RD, Duflo J, et al. Post-Mortem Review and Genetic Analysis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) Cases. *Brain Pathol*, 2010.
- [13] Le Gal F, Korff CM, Monso-Hinard C, et al. A case of SUDEP in a patient with Dravet syndrome with SCN1A mutation. *Epilepsia*, 2010, 51(9): 1915-1918.
- [14] Aurlen D, Leren TP, Tauboll E, et al. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure*, 2009, 18(2): 158-160.
- [15] Bell GS, Peacock JL, Sander JW. Seasonality as a risk factor for sudden unexpected death in epilepsy: A study in a large cohort. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 773-776.
- [16] Sonoda EY, Colugnati DB, Scorza CA, et al. Is cold the new hot in sudden unexpected death in epilepsy? Effect of low temperature on heart rate of rats with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(4): 848-852.
- [17] Terra-Bustamante VC, Scorza CA, de Albuquerque M, et al. Does the lunar phase have an effect on sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Behav*, 2009, 14(2): 404-406.
- [18] Scorza CA, Cysneiros RM, Arida RM, et al. Alcohol consumption and sudden unexpected death in epilepsy: experimental approach. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(4): 1003-1006.

## 抗癫痫药物对癫痫患者睡眠结构的影响

黎西<sup>1</sup> 综述 周农<sup>2</sup> 审校

1. 安徽医科大学,安徽省合肥市 230032

2. 安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

**摘要:**抗癫痫药物都会在一定程度上影响癫痫患者的睡眠,目前研究趋向于新型抗癫痫药物对患者睡眠的影响更小。

本文按照临床应用的时间顺序简要综述了常用的抗癫痫药物对癫痫患者睡眠结构的影响。

**关键词:**癫痫;睡眠;药物;睡眠结构

研究发现,大多数癫痫患者存在睡眠障碍,同时伴生活质量下降<sup>[1]</sup>。癫痫患者的睡眠障碍可归因于抗癫痫药物(AEDs)的应用、癫痫发作和不规律的睡眠等因素。合理选择抗癫痫药物不仅可以有效控制癫痫发作,而且可以减轻甚至完全改善患者的睡眠障碍,因此明确抗癫痫药物本身对睡眠的影响尤为重要。

### 1 睡眠生理

睡眠脑电图是一种可靠的应用于睡眠监测的实验室检查方法<sup>[2]</sup>,正常睡眠脑电图由非快动眼(NREM)睡眠和快动眼(REM)睡眠两个不同的睡眠时相构成。NREM睡眠分为1、2、3、4期,其中3

期和4期合称为慢波睡眠(SWS)。在整个睡眠过程中,NREM与REM睡眠交替出现。正常成人每昼夜总睡眠时间中,NREM睡眠时间约占75%~80%,而REM睡眠会出现4~6次。

### 2 抗癫痫药物对睡眠结构的影响

研究抗癫痫药物对睡眠结构的影响,基于有效的血药浓度、稳定的剂量和规律的作息方式,并排除其他因素的干扰。不同的抗癫痫药物对睡眠结构的影响不同,而且同一种抗癫痫药物对不同患者的影响也不尽相同。

#### 2.1 卡马西平

卡马西平(carbamazepine, CBZ)作为传统的抗

收稿日期:2010-12-28;修回日期:2011-03-16

作者简介:黎西(1982-),男,硕士研究生,主要从事于癫痫的相关研究。

通讯作者:周农(1961-),男,主任医师,硕士研究生导师,主要从事癫痫的临床和认知方面的研究。E-mail:zhouhong@hotmail.com。