

- [19] Kale R. The treatment gap. *Epilepsia*, 2002, 43(6): 31-33.
- [20] Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. *Epilepsia*, 2002, 43(6): 9-11.
- [21] 黄茂盛, 洪震, 曾军, 等. 社区人群癫痫患者抗癫痫治疗现状及效果分析. *临床神经电生理学杂志*, 2002, 11(3): 137-138.
- [22] 张黎丽. 癫痫的病因分析. *山西医药杂志*, 2008, 37(4): 346-347.
- [23] 佟晓燕, 王玉平. 成年癫痫患者抑郁、焦虑状况及生活质量调查. *脑与神经疾病杂志*, 2009, 17(2): 123-126.
- [24] 洪震, 汪孝岩, 黄茂盛, 等. 浙江省天台县农村癫痫流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2000, 21(2): 127-127.
- [25] 詹成, 张汝林, 吴明新, 等. 攀枝花市农村癫痫流行病学调查. *四川医学*, 1999, 20(4): 410-411.

偏头痛和癫痫

郁飞宇 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科, 山东省济南市 250021

摘要: 偏头痛和癫痫在临床表现、发病机制和治疗上均存在联系, 两者在临床上不易鉴别。本文评价了国际头痛协会发布的国际分类中的定义及诊断标准, 并对三种分类, 即偏头痛引起的癫痫发作、偏头痛型癫痫和癫痫后头痛分别进行简述, 同时比较了偏头痛和头痛型癫痫二者之间的脑电图差异及关系, 并建议尽快重新修订分类标准, 明确这几种疾病的定义。

关键词: 偏头痛; 癫痫; 鉴别诊断; 头痛型癫痫; 癫痫后头痛

偏头痛和癫痫都是神经内科常见的慢性疾病, 早在 100 多年前, 两者无论是学术上还是临床上都被认为存在联系, 但这种联系至今仍缺乏一个明确合理的解释。本文将对两者的概念、相似点及差异进行比较, 为后续的研究提供思路。

1 分类

头痛和癫痫均有国际公认的分类标准。国际头痛协会 (IHS) 发布的头痛疾患的国际分类第二版 (the International Classification of Headache Disorders 2nd Edition, ICHD-II)^[1] 中与偏头痛和癫痫有关的分类共 3 种: ①偏头痛引起的癫痫发作 (migraine-triggered seizure or migralespy, 编码 1.5.5); ②偏头痛型癫痫 (hemicrania epileptica, 编码 7.6.1); ③癫痫后头痛 (post-ictal headache, 编码 7.6.2)。而国际癫痫联盟 (the International League Against Epilepsy, ILAE) 提供的癫痫的分类中, 并没有提出明确的与偏头痛相关的癫痫的定义^[2]。

2 流行病学

癫痫在美国及其他发达国家中的整体发病率约为 0.025% ~ 0.05%^[3], 偏头痛因不同年龄阶段和是否有先兆发病率有所不同, 一般成人患病率在 5% 以上^[4]。两者伴发出现, 是在 100 多年前被 William Gowers 发现, 他认为偏头痛是癫痫的一个并发症。1933 年, Peter Bassoe 发现在他诊治的 200 多名癫痫病人中大约有 28% 的病人有偏头痛的相关症状。Ottman 等^[5] 利用哥伦比亚大学癫痫家系资料分析了癫痫和偏头痛与遗传因素的关系, 发现癫痫患者偏头痛的发病率是非癫痫患者的 2.4 倍。韩国 Heo 等^[6] 对 597 名癫痫患者进行癫痫诱发偏头痛的研究, 有 169 名 (28.3%) 患者出现偏头痛。总体来说, 癫痫人口中偏头痛的发病率为 8.4% ~ 23%, 而偏头痛人口中癫痫的发病率为 1% ~ 18%^[7], 其中先兆偏头痛患者及月经相关性癫痫患者两种疾病伴发的可能性更高^[4, 8, 9]。偏头

收稿日期: 2011-11-14; 修回日期: 2012-03-12

作者简介: 郁飞宇 (1987-), 女, 山东大学在读七年制硕士, 主要从事偏头痛、脑血管病的研究。

通讯作者: 陈春富 (1963-), 男, 博士后, 主任医师, 博士生导师, 主要从事偏头痛、脑血管病、癫痫的研究。

痛与癫痫也因此被认为是一种共生疾病 (comorbidities)^[10]。

3 偏头痛与癫痫的相互关系

3.1 偏头痛引起的癫痫发作

ICHD-II 将偏头痛引起的癫痫发作 (migralepsy) 定义为“在先兆偏头痛发作期间或发生后 1 h 内诱发的癫痫发作”。其诊断标准为:①偏头痛应符合有先兆型偏头痛标准的 1、2;②癫痫应符合偏头痛先兆出现时或出现后 1 h 内的某种类型癫痫发作的诊断标准。

migralepsy 一词是由 Lennox 将 migraine (偏头痛) 和 epilepsy (癫痫) 两个单词合并起来的,用于描述“伴随癫痫综合征出现的、有视觉症状的、可能合并有恶心、呕吐症状的偏头痛。”即 migralepsy 以癫痫发作性头痛 (ictal epileptic headache, IEH) 开始,出现偏头痛的视觉症状,暗点、闪光、黑蒙,可能伴恶心、呕吐,然后出现感觉运动的局部或全身发作^[11, 12]。

尽管 ICHD-II 把 migralepsy 列为偏头痛的一种并发症,但在 ILAE 的癫痫分类中或 ILAE 发布的最新指南中都未出现此定义^[2],migralepsy 在实际诊断中也很少用到^[13]。文献中被报道的 50 例 migralepsy 病例,只有 2 例完全符合 ICHD-II 1.5.5 的诊断标准,其中大部分的癫痫视觉症状被解释为偏头痛的视觉症状^[1, 14]。Sances 等^[13]认为,偏头痛和枕叶癫痫在视觉症状,尤其是持续时间上的区别是诊断病人是否为 migralepsy 的重要因素。

Verrotti 等^[15]认为,目前评价国际头痛疾病分类的报道很少,ICHD-II 中对于 migralepsy 和偏头痛型癫痫的诊断标准都比较混乱,且这两个定义都不在 ILAE 分类中。为防止进一步的混乱,Verrotti 等^[15]回顾了文献中的“migralepsy”案例及 16 个多中心的研究,建议 migraine-triggered seizure 或 migralepsy 从分类中删除,直到有明确的证据证明它的确存在,并建议将 IEH 列入 ILAE 的分类。

3.2 偏头痛型癫痫

ICHD-II 将偏头痛型癫痫 (hemicrania epileptic) 定义为一种在癫痫发作时出现的具有偏头痛特征的同侧头痛发作。其诊断标准为:A. 头痛持续数秒到数分钟,具偏头痛特征,且符合 C、D 标准;B. 病人曾有局部或全身性的癫痫发作;C. 头痛与癫痫同步发生,且是同侧的发作性头痛;D. 头痛在癫痫发作结束后立刻缓解。实际上完全符合诊断的

情况也非常少见,因为在癫痫发作前或发作时出现的头痛极易被癫痫症状掩盖而忽视掉。

Isler 等^[16]发现在偏头痛型癫痫发作时,癫痫与头痛伴发可持续几秒到几分钟,少数会持续数小时,这种情况增加了诊断的困难。1988 年 ICDH-I 出版后,Verrotti 等^[15]对文献中报道的潜在的符合标准的 5 位患者进行系统回顾,评价了其诊断标准的可信性,认为在这些患者中,偏头痛持续时间要长于标准中的数分钟,且没有一名患者达到目前的诊断标准。另有研究显示,4 位患者脑电图 (EEG) 显示为双侧持续性的棘慢波,可诊断为枕叶部分性癫痫持续状态^[11, 12, 17],但不能确诊为偏头痛型癫痫。

而在许多其他文献中,未严格按照诊断标准的偏头痛症状在癫痫发作中时有见到^[18]。这种发作性头痛的表现呈多样化,比如双侧额部的紧迫感,眼窝尖锐的刺痛或感到不同强度的电流穿过大脑,这些症状一般在癫痫发作前或发作时出现,出现部位往往与癫痫发作部位一致。有时头痛是癫痫发作的唯一症状^[19, 20],并且即使在同一个人身上,每次发作时头痛的症状都可能不一样^[11, 12, 17],这种情况下,癫痫与偏头痛不太可能被混淆。

3.3 癫痫后头痛

癫痫后头痛 (postictal headache, PIH) 虽然在癫痫患者中有 34% ~ 59% 的发病率,但因癫痫发作时复杂多样的临床表现也容易被忽略。其诊断标准为:A. 头痛具有紧张型头痛的特征,或具偏头痛特征,且符合 C 及 D 的标准;B. 病人曾有局部或全身性的癫痫发作;C. 头痛在癫痫发作 3 h 内发生;D. 头痛在癫痫发作后 72 h 内缓解。

Schön 等^[21]报道的 100 名癫痫患者中,有 51 名出现了 PIH,且 PIH 与全身强直-阵挛发作的关系比枕叶癫痫更为密切。其中 9% 的患者还出现了独立的偏头痛发作,性质为双侧或单侧的搏动性头痛,伴畏光、视幻觉、恶心、呕吐,历时 6 ~ 72 h,这些症状被认为与癫痫发作密切相关,并非一般的偏头痛发作。最近在南非进行了一项针对全身性发作的癫痫病人 PIH 发作的研究^[22],200 名受试者被分为试验组 (有 PIH) 和对照组 (无 PIH),共有 104 名患者在每次癫痫发作后出现了 PIH,43% 疼痛持续时间为 4 ~ 24 h。试验组有 64% 出现了 PIH,对照组只有 5% 的出现率,这项研究证明癫痫和 PIH 存在联系。PIH 一般是发生在全身性发作后 3 ~

15 min发生,大部分为偏头痛,有一半的患者在枕叶癫痫发作后出现头痛。如此高的枕叶癫痫后发生 PIH 的概率提示,枕叶部位与偏头痛发作的机制有关^[14]。但是 PIH 仍缺乏明确的定义和治疗方法,有待进一步研究。

4 偏头痛和癫痫的鉴别诊断

偏头痛与某些癫痫类型有许多相似之处,但二者在病理生理及发病机制中截然不同,应加以区别。偏头痛和癫痫的鉴别^[23],见表1。

除了以上临床症状的鉴别,偏头痛、头痛性癫痫、发作后头痛等的 EEG 改变也有所不同。一般认为偏头痛患者发作期 EEG 是非特异性的,多数为正常或界限性异常,少数有轻中度异常,主要为过度同步化的慢波爆发,青少年患者异常率较高。

表1 偏头痛和癫痫的鉴别

症状	偏头痛	偏头痛型癫痫
性别	女性高于男性	男女相似
意识	完整,清醒	可伴有意识障碍或意识丧失
先兆	视觉为主,偏盲、闪光、暗点、视幻觉等	多样,复杂,可出现不常见的症状,如腹部不适感
持续时间	5~60 min	不足1 min
视觉先兆	几何图形,闪光,无色	有颜色的圆形图案
头痛发作	逐渐加重,持续时间长	起病快,头痛迅速到达高峰
头痛部位	单侧侧或双侧颞部多见	颞叶、额叶较多,双侧多
家族史	常有偏头痛家族史	部分有癫痫家族史
诱发因素	应激、食物、疲劳等	睡眠剥夺,过度换气等
试验性治疗	可以间断治疗	必须连续治疗

24 h 视频 EEG 能通过动态的记录,更为准确地提供鉴别诊断的依据。Marks 等^[26]运用多功能 24 h 视频 EEG 在 2 例偏头痛型癫痫患者中捕捉到从偏头痛到癫痫发作的整个 EEG 序列。偏头痛先兆阶段,EEG 的棘波活动类似于癫痫发作 EEG 的特点。Piccioli 等^[17]用 IPS 诱发 12 例癫痫患者发作,并对出现头痛的患者进行 24 h 视频 EEG 记录,发现其 EEG 记录中,有类似痫样放电的波存在,但其波形并非癫痫发作时常见典型的节律性、重复的痫样放电,在频率和振幅上也有所不同。头痛型癫痫患者发作时 EEG 可见 6~14 次/s 棘波、尖波,或不规则的棘慢波综合暴发,常两侧对称同步出现^[27, 28]。虽然不同的癫痫发作可能有不同形式的 EEG,且不是所有形式的发作都能检测到异常波^[26],但仍有文献认为,偏头痛患者在发作期均应行 EEG 检查,以排除合并癫痫^[20],尤其是发作间期时行 IPS 诱发发作时的 EEG 比单纯发作期异常的 EEG 更有价值^[29]。其中突发头痛的、持续时间很

美国神经病学质量标准分会认为 EEG 在头痛患者的常规检查中没有价值,但在癫痫发作有关的头痛患者检查可能有一定作用^[24]。Parisi 等^[25]报道了一个有枕叶光敏性癫痫的 14 岁小女孩,偏头痛作为唯一症状持续 3 d,其偏头痛发作期间,EEG 显示为枕叶癫痫持续状态,给予静脉注射地西洋后,EEG 显示痫样放电被抑制。治疗后使用间歇性光刺激(intermittent photic stimulation, IPS)诱发视觉先兆,出现偏头痛,同时记录 EEG,发现为枕叶癫痫发作时的棘波。因此,值得注意的一点是,在偏头痛是癫痫发作的唯一症状时,误诊率往往较高,即使这种情况发生的很少。EEG 及 IPS 则有助于鉴别两者为共患疾病还是独立疾病^[20]。

短(几分钟)的或类似于偏头痛发作(而不是紧张型头痛发作)表现的患者,做 EEG 的意义更大。

头痛型癫痫 EEG 的尖波和棘波是区别偏头痛的重要指标,但其特异性有一定限度,因此鉴别诊断时要结合临床表现、病史等综合考虑。

5 小结

虽然存在定义不严格及现有研究样本量较少的局限,但仍有大量证据支持偏头痛和癫痫之间有紧密的联系。目前文献认为 migralespy 不存在,并建议删除这个定义,直到有明确证据证明它的存在^[15, 30]。另外,癫痫引起的偏头痛(epilepsy-migraine sequence)比偏头痛引起的癫痫(migraine-epilepsy sequence)有更多证据支持^[31]。IEH 的定义应被用于头痛是唯一临床表现的癫痫发作^[12, 31]。Hemicrania epileptic 这个定义宜被保留,可以和 IEH 一起用于形容和癫痫同时发作的头痛或者其他的发作性感觉运动症状^[31]。ICHHD 诊断应重新修订相关分类标准及定义,严格明确的定义可避免在临床

上扩大诊断或误诊的发生,有助于鉴别偏头痛和癫痫这两种容易混淆的疾病。

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd Edition. Cephalalgia, 2004, 24 (suppl 1): 1-160.
- [2] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia, 2010, 51 (4): 676-685.
- [3] Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. Seizure, 2001, 10 (4): 306-316.
- [4] Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology and impact of migraine. Curr Neurol Neurosci Rep, 2004, 4 (2): 98-104.
- [5] Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? Neurology, 1996, 47 (4): 918-924.
- [6] Heo K. Multi-center study on migraine and seizure-related headache in patients with epilepsy. Yonsei Med J, 2010, 51 (2): 219-224.
- [7] Lipton R, Bigal M, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology, 2007, 68 (5): 343-349.
- [8] Herzog AG, Harden CL, Liporace J, et al. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. Ann Neurol, 2004, 56 (3): 431-434.
- [9] MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. Neurology, 2004, 63 (2): 351-353.
- [10] Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. Neurol Clin, 2009, 27 (2): 321-334.
- [11] Parisi P, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, Piccioli M, et al. A case with atypical childhood occipital epilepsy " Gastaut type": an ictal migraine manifestation with a good response to intravenous, diazepam. Epilepsia, 2007, 48 (1): 2181-2186.
- [12] Parisi P. Who's still afraid of the link between headache and epilepsy? Some reactions to and reflections on the article by Marte Helene Bjork and co-workers. J Headache Pain, 2009, 10 (5): 327-329.
- [13] Sances G, Guaschino E, Perucca P, et al. Migralepsy: a call for a revision of the definition. Epilepsia, 2009, 50 (11): 2487-2496.
- [14] Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. Epileptic Disord, 1999, 1 (4): 205-216.
- [15] Verrotti A, Coppola G, Di Fonzo A. Should "migralepsy" be considered an obsolete concept? A multicenter retrospective clinical/EEG study and review of the literature. Epilepsy Behav, 2011, 21 (1): 52-59.
- [16] Isler H, Wieser HG. Headache as an epileptic symptom. Schweiz Rundsch Med Prax, 1983, 72 (24): 844-848.
- [17] Piccioli M, Parisi P, Tisei P, et al. Ictal headache and visual sensitivity. Cephalalgia, 2009, 29 (2): 194-203.
- [18] Davies PT, Panayiotopoulos CP. Migraine triggered seizures and epilepsy triggered headache and migraine attacks: a need for re-assessment. J Headache Pain, 2011, 12 (3): 287-288.
- [19] Ghofrani M, Mahvelati F, Tonekaboni H. Headache as a sole manifestation in nonconvulsive status epilepticus. J Child Neurol, 2007, 22 (5): 660-662.
- [20] Parisi P. Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? Seizure, 2009, 18 (5): 309-312.
- [21] Schon F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987, 50 (9): 1148-1152.
- [22] Botha SS, Schutte CM. Postictal headache in South African adult patients with generalised epilepsy in a tertiary care setting: a cross-sectional study. Cephalalgia, 2010, 30 (12): 1495-1501.
- [23] Bigal ME, Lipton RB, Cojen J. Epilepsy and migraine. Epilepsy Behav, 2003, 4 (Suppl 2): S13-24.
- [24] Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 1995, 45 (7): 1411-1413.
- [25] Parisi P, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, Piccioli M, et al. A case with atypical childhood occipital epilepsy " Gastaut type": an ictal migraine manifestation with a good response to intra-venous diazepam. Epilepsia, 2007, 48 (11): 2181-2186.
- [26] Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. Neurology, 1993, 43 (12): 2476-2483.
- [27] Perucca P, Terzaghi M, Manni R. Status epilepticus migrainosus: clinical, electrophysiologic, and imaging characteristics. Neurology, 2010, 75 (4): 373-374.
- [28] Belcastro V, Striano P, Pierguidi L, et al. Ictal Epileptic Headache Mimicking Status Migrainosus: EEG and DWI-MRI Findings. Headache, 2011, 51 (1): 160-162.

- [29] Kasteleijn-Nolst Trenate DG, Zinnie CD, Harding GF. Photic stimulation: standardization of screening methods. *Epilepsia*, 1999, 40 (Suppl 4): 75-79.
- [30] Fernández-de-Las-Peñas, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain*, 2010, 11 (2): 97-104.
- [31] Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, et al. Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain*, 2011, 12 (3): 289-294.

mTOR 信号通路与癫痫

林堃 综述 林元相,康德智 审校

福建医科大学附属第一医院神经外科,福建省福州市 350005

摘要:越来越多的证据表明哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路在癫痫的发病机制中扮演了重要角色。本文通过综述 mTOR 信号通路参与蛋白质合成、细胞凋亡、自噬、胶质增生、炎症、突触可塑性等病理生理过程,阐述 mTOR 信号通路致病的可能分子机制。从遗传性疾病如 TSC、PMSE,散发性疾病 FCD、GG 到获得性癫痫 mTOR 信号通路均异常激活,从另一个方面提示 mTOR 信号通路参与了癫痫的发病。然而,mTOR 信号通路与癫痫的研究还处在初步阶段,有待于进一步的探讨。

关键词:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;癫痫;雷帕霉素;结节性硬化症;皮质发育畸形;PMSE

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycins, mTORs)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。mTOR 有多种激活途经,其中最主要的途经是由生长因子及其超家族诱导的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,激活的 AKT 通过抑制 TSC1/TSC2 复合物活性解除其对 mTOR 的抑制作用导致 mTOR 激活^[1,2]。细胞能量缺乏时,5'-AMP 激活性蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)被上游的 LKB1/STRADA/MO25 复合物激活,抑制 mTOR 的活性^[1,2]。此外缺氧、氨基酸水平、DNA 损伤等多种生理、病理因素都可激活或抑制 mTOR^[1,2]。mTOR 通过形成 mTORC1 与 mTORC2 两种功能性复合物产生复杂的生物学效应。下面我们对可能与致病有关的 mTOR 下游生物学效应进行综述。对 mTOR 信号通路异常激活的癫痫疾病谱亦进行了总结。

1 mTOR 信号通路致病的分子机制

1.1 蛋白质合成与 mTOR 信号通路

mTORC1 通过磷酸化真核生物翻译起始因子 4E 结合蛋白-1 (eukaryotic translation initiation factor-4E-binding protein-1s, eIF4EBP1s) 和 p70 核糖体蛋白 s6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinases, p70S6Ks) 促进蛋白质的合成。磷酸化后 4EBP1 与真核生物翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor-4Es, eIF4Es) 的亲和力下降, eIF4E 被释放并与其它起始因子形成复合物从而促进蛋白质翻译的起始。mTORC1 有助于 mRNA 5' 端非翻译区的具有广泛二级结构或者是缺乏内源性核糖体进入位点 mRNA 的翻译^[3], 如原癌基因 (c-Myc)、细胞周期蛋白 D1 和鸟氨酸脱羧酶。mTORC1 也增加许多 5' 端非翻译区具有相对短的、富含嘧啶的 mRNA 的翻译, 这类 mRNA 所翻译出来的蛋白大部分与翻译机制有关。mTORC1 亦通过磷酸化 p70S6K, 进而磷酸化 SKAR (S6K1

基金项目:福建省自然科学基金(2011J01164、C1110099);福建省高校新世纪优秀人才支持计划(NCETFJ-0702)

收稿日期:2011-08-02; **修回日期:**2011-11-22

作者简介:林堃(1984-),男,医师,在读硕士,主要从事癫痫外科的临床基础研究。

通讯作者:林元相(1967-),男,副教授,医学博士,主要从事脑血管病、功能性神经外科的临床基础研究。E-mail:lyx99070@163.com。