

- Inflammatory Mediators by Monocytes in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Intern Med, 2009, 48(15): 1255-1262.
- [10] 杭燕萍,肖永龙,张德平,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 YKL40 变化及其临床意义.临床肺科杂志,2011,16(6):857-859.
- [11] 黄华兴,陈飞鹏,陈晓军. sCD40L 与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并发冠心病的研究.现代医药卫生,2011,27(8):1127-1129.
- [12] Edwards KM, Tomfohr LM, Mills PJ, et al. Macrophage migratory inhibitory factor (MIF) may be a key factor in inflammation in obstructive sleep apnea. Sleep, 2011, 34(2): 161-163.
- [13] Arnaud C, Poulain L, Lévy P, et al. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. Atherosclerosis, 2011, 219(2): 425-431.
- [14] Wang L, Li J, Xie Y, et al. Association between serum homocysteine and oxidative stress in elderly patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Biomed Environ Sci, 2010, 23(1): 42-47.
- [15] 李爱松,李婧,任长虹,等.动脉粥样硬化相关基因与缺血性卒中的相关性研究进展.国际神经病学神经外科学杂志,2011,38(5):477-481.
- [16] Hira HS, Shukla A, Kaur A, et al. Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea syndrome: which is a better marker of hypoxemia? Ann Saudi Med, 2012, 32(1): 37-42.
- [17] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 2003, 42(6): 1206-1252.
- [18] 任筱璐,任寿安.血小板源性生长因子在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的变化及意义.中国医疗前沿,2010,5(22):4-5.
- [19] Yao XG, Yan ZT, Li NF, et al. Serum neuropeptide Y level in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2010, 38(6): 510-513.
- [20] Kim J, Lee CH, Park CS, et al. Plasma Levels of MCP-1 and Adiponectin in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 136(9): 896-899.
- [21] Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(5): 703-715.

癫痫发作后状态的研究进展

潘楠楠,王敏,沈红卫 综述 郑乃智 审校

中国海洋大学附属医院神经科,山东省青岛市 266011

摘要:癫痫发作后状态或者称之为癫痫发作严重程度是癫痫发作结束后患者综合临床表现。癫痫发作后状态涉及癫痫终止及脑可塑性改变并影响患者生活质量。探讨癫痫发作后状态机制的意义在于寻找启动及终止癫痫发作的因素,从而防止癫痫或其关键过程。本文对癫痫发作后状态的定义、机制、临床评价进行综述。

关键词:癫痫;发作后状态;机制

癫痫(epilepsy, EP)发病机制复杂,治疗较为困难。40%以上患者丧失劳动能力。因而其防治研究是神经科重点。治愈癫痫就是消除痫性活动的发生和维持持续的终止状态。癫痫临床研究中,发作的启动和发作过程通常比发作终止以及发作

后状态(postictal state, PIS)得到了更多关注^[1]。PIS涉及癫痫的终止及脑的可塑性改变。在过去,尽管有发作频率和每次发作持续时间等指标的观察,但癫痫PIS或者称之为癫痫发作严重程度缺乏系统研究。国内也没见到相关研究报道。

基金项目:青岛市卫生局(2011-WSZD046)

收稿日期:2012-06-01; **修回日期:**2012-09-22

作者简介:潘楠楠(1983-),女,在读硕士研究生,主要从事难治性癫痫发病机制的研究。

通讯作者:郑乃智(1963-),男,副主任医师,博士,主要从事癫痫发病机制及治疗方面的研究。E-mail:zhengnaizhi2007@126.com。

1 癫痫发作后状态概念

PIS 或癫痫发作严重程度是指癫痫发作后患者自身状况的综合反应,是癫痫活动停止到患者恢复到基线前的不正常状态。实际操作中,PIS 的定义可能有一定困难,特别对于复杂部分性癫痫患者,此时,患者的认知和感觉运动功能尚未完全恢复,界定癫痫发作或 PIS,需要借助脑电图尤其动态或视频脑电图^[1]。

2 癫痫发作后状态意义

癫痫临床研究发现,多数癫痫为自限性,发作终止或 PIS 的维持可能是激活了内源性抗痫性发作的启动机制,明确这种机制有助于研发更有效的控制发作的药物。另外,痫性发作后 24 h 之内兴奋性降低,其机制为探索如何较长时间维持低水平的兴奋性提供研究思路,是阻止发作启动或治愈癫痫的一种策略^[2]。除此之外,PIS 有时比发作事件本身对患者的健康和生活造成影响更大。缩短或者减轻 PIS 可能使患者生活获得改善。最后,寻找发作终止或 PIS 相关因素的更多的价值在于能够发现影响癫痫启动的机制,从而防止癫痫或中止其关键过程^[1]。

不同抗癫痫药物治疗后,在发作频率和持续时间相近的情况下,PIS 影响患者药物选择及治疗依从性。抗癫痫药物治疗效果可能涉及其不同的 PIS 机制的改变^[3]。PIS 机制的研究对抗癫痫药物的开发和选择并最终改善癫痫治疗具有重要意义。

现有的抗癫痫药物没有达到完全阻止癫痫启动的目的,因此研究新的抗癫痫药物作用靶点显得尤为重要。实际上,发作终止的机制可能比发作起始的机制相对更为复杂,但这对于研发一种新型控制发作的药物必定具有非常大的价值,未来的新型药物很可能通过影响 PIS 的终止起到抗癫痫作用,并提高癫痫患者生活质量^[4]。

3 癫痫发作后状态临床表现

PIS 特征性的临床表现包括意识模糊、嗜睡或躁狂,恶心,高血压,头痛或偏头痛和定向力障碍。除此之外,健忘或记忆力缺失也很常见。脑电图尤其视频脑电图是 PIS 有力的研究工具,通过连续观察脑电图恢复情况,可以帮助确定癫痫发作或 PIS 的开始和终止。老年和儿童患者可能有相对延长的 PIS。发作后失语,强烈提示优势半球颞叶受累。Todd 瘫痪与致痫灶有关,而且是典型 PIS 的表现。尽管对 Todd 瘫痪机制还缺乏足够了解,但

很多相关事件的研究对癫痫发作后状态与癫痫治疗具有重要意义^[5]。在睡眠期癫痫,PIS 是唯一可被患者感知的临床表现,但其与癫痫发作的鉴别有时较为困难。脑电图尤其是动态脑电图,可以帮助区分发作时状态和发作后状态,但局灶性慢活动在发作间期和发作期都可以见到。并且癫痫样脑电活动并不总是和行为改变相对应,尤其是头皮脑电图^[1]。

4 癫痫发作后状态机制

PIS 涉及癫痫的终止及脑的可塑性改变,其机制尚不十分明确。有证据表明腺苷和癫痫的启动与终止过程有关,因而对 PIS 可能有一定的影响。Hammers 等^[6]研究发现,阿片类神经调质在边缘系统癫痫发作后状态的机制中可能发挥了重要作用。PIS 机制还包括年龄相关性脑血流和脑代谢变化^[7]。神经递质功能改变以及不同年龄段大脑对癫痫活动反应状态不同也参与 PIS^[7]。人脑皮质电刺激引发的后放电(after discharge)现象能够为同一区域重复短暂刺激所消除,这些短暂刺激可在瞬间使诱导发作的阈值增加,因而,后放电机理在癫痫 PIS 形成机制中可能具有一定的作用^[8]。

5 癫痫发作后状态治疗

抗癫痫药物影响癫痫发作的频率和发作持续时间,对癫痫 PIS 有肯定的治疗作用。这也是造成许多患者在前两者相同的情况下,对药物的选择和保留率不同的原因。除此之外,电刺激大脑某些区域和周围神经(三叉神经、迷走神经)可以终止或者消除癫痫发作,并影响 PIS。当然,深部电刺激治疗癫痫及 PIS 的研究成果最终转化成临床应用还需要进一步的研究。针对 PIS,目前唯一批准的治疗手段是对左侧迷走神经间断的电刺激(迷走神经刺激术,VNS)。VNS 除显著的抗癫痫作用外,其良好的神经营养作用影响癫痫 PIS 已引起重视。后者对改善 PIS 神经精神症状具有一定的意义。另一些有前景的刺激位点包括丘脑前核、基底节和海马皮质等^[9]。尽管对于人类癫痫的脑部刺激有大量的研究数据,但关于治疗参数,业内并未达成共识。由于癫痫发作常为间断性,与发作监测匹配电刺激可能优于那些不与发作锁定的间断刺激。近来几项小样本研究的疗效结果并未清晰的表明发作程度减轻。内侧颞叶刺激可减轻发作间期痫性放电,但其是否影响 PIS 仍不明确。这些研究的结果表明深部电刺激对于发作后事件潜在影响的评估仍需要进一步调整^[9]。

6 癫痫发作后状态评价

PIS 具有重要的临床意义,因此,需要一种敏感、重复性好、客观的评估手段。此外还需要一种分析方法将抗癫痫药对 PIS 的特定效果(与抗癫痫药对发作过程严重程度的影响无关)同由于发作严重程度减轻带来的间接作用区分开来。在抗癫痫药影响 PIS 的多数研究中,常对患者父母、监护人或神经科医生进行结构性访谈,并以其报告的 PIS 过程中感受到的变化对患者进行评估。

PIS 评估通常使用几个量表分项目进行。其中利物浦痫性发作严重程度量表(Liverpool Seizure Severity Scale, LSSS)和痫性发作严重程度量表(Seizure Severity Questionnaire, SSQ)评价 PIS 得到较多的重视和研究^[10]。

6.1 利物浦痫性发作严重程度量表与癫痫发作后状态

LSSS 根据患者对于发作和发作后现象频次总体情况的感受来确定。包括癫痫如何发生以及对发作和发作后现象频次总体情况的感受。量表由患者根据意识状态、恢复情况(认知、跌倒、尿失禁、咬舌、睡意)以及恢复时间等自评完成。LSSS 基于发作严重程度由两部分组成,一部分为癫痫从感觉发作到发作控制(感受分量表,12 项);另一部分为发作和发作后现象严重程度(发作分量表,6 项)^[10]。

LSSS 发作后分量表包括数个变量,要求患者告知他们对每个项目感觉的结果。应当注意到,LSSS 仅在距该次访谈 4 周内至少有一次癫痫发作的患者中进行。最近,修正后 LSSS 包含以下内容,即最严重的发作之后的发作后事件:意识模糊的程度和持续时间,发作后头痛以及发作后睡意。

临床应用中,该量表尚存在方法学问题,即许多患者在访谈前 4 周可能没有癫痫发作,而 LSSS 评估则需要至少有一次发作。后续的研究表明,癫痫严重程度包括许多发作后参数与生活质量有关,但这种关联和癫痫发作频次关系可能不大,从而使该量表的适用范围进一步扩大,不必要求评估前 4 周癫痫发作。

6.2 国立医院发作严重程度分级(NHS-3)与癫痫发作后状态

与 LSSS 相似,NHS-3(Chalfont 量表)也是结构性访谈量表。临床医生根据癫痫对患者功能的困扰程度进行分级,并评定相应分数。相关信息尽可能通过患者和证人收集。共询问 8 个问题,包括强

直-阵挛运动、跌倒、损伤、尿便失禁、意识变化、发作后损伤、破坏性自动症等。NHS-3 还包括一项有关癫痫发作后恢复时间问题,即从癫痫发作停止后到患者感觉完全恢复功能前一段时间^[10]。

NHS-3 适用于癫痫外科多中心试验中。在严格限制的耐药患者群体中,NHS-3 与健康相关的生活质量分数(HRQOL)相关性不强。但是分析表明,量表示项即发作恢复时间与癫痫 HRQOL 大致相关($r = -0.16 \sim -0.30$)。该报告强调了评价发作后恢复时间的重要性。

6.3 痫性发作严重程度量表与癫痫发作后状态

由 Cramer 等开发的 SSQ,共 22 项。根据患者及他人(常为家庭成员)的访谈将癫痫分为先兆、发作和 PIS。SSQ 包含伴随治疗效果变化的项目,故适用于评价临床试验中相应变化。患者报告的癫痫评价包括:①根据痫性发作是否为最近发生进行分类(1 周之内、1~3 周前、1~3 个月前)或者相对很久(4~12 月以前、1~2 年以前、超过 2 年)。②根据患者的自评 SSQ 结果将发作分为 3 个阶段:警告(先兆)、发作活动期、发作后恢复期。恢复期被进一步细分成 3 个组成部分:认知、情感以及体力方面的恢复,分别根据发作频度、严重程度以及困扰程度进行评分。

SSQ 量表使用“癫痫恢复得分(Seizure Recovery Score)”,作为描述患者最主要的发作类型的主要变量。这些分析中使用的其它 SSQ 分量表得分,包含个体的认知、情绪和体力恢复等的评分中,每项均包括发作频度、严重程度以及困扰程度。癫痫恢复得分是指认知、情绪和体力恢复的均值。总体频率(Overall Frequency)、总体严重程度(Overall Severity)、总体困扰程度(Overall Bother)是发作后认知、情感、体力方面恢复评分的平均值。总体严重程度(Global Severity)和总体困扰程度(Global Bother)被平均后称为总体影响得分(Global Impact Score)。

由于患者及家庭认为恢复过程是癫痫发作最困难阶段,故 SSQ 增加了有关发作对认知、情感和体力影响的访谈。通过这种方法可以确定合并抑郁对何种评分的影响最大。回归分析结果表明癫痫发作情绪后遗症的严重程度和困扰是导致抑郁的重要原因(总体 25%)^[11]。而且伴发抑郁的癫痫患者比同种类型无抑郁发作的癫痫患者报告发作严重程度和困扰程度更明显。抑郁症状对于癫痫发作影响表明了癫痫患者应进行抑郁症的筛查,

同时也强调了评估和治疗癫痫患者抑郁症状的重要性。除此之外,抑郁对 SSQ 的作用也对其在临床试验中应用有一定影响。为了将抗癫痫药物控制发作疗效与其对情绪的影响清楚地分开,解释发作后 SSQ 结果时需要考虑抑郁等混淆因素的影响^[11]。

6.4 癫痫发作严重程度的全面评估与癫痫发作后状态

为了评价儿童癫痫患者发作的总体严重程度,神经学家设计了总分为 7 分的癫痫发作严重程度的全面评估 (Global Assessment of Severity of Epilepsy Scale, GASE),并经过了有效性和可靠性测试。其中 7 项评分项目之一为发作后状态的严重程度。量表中癫痫发作严重程度中位值为 3,为中度严重。在接受访谈的 134 例患者中,36 例患者 (26.9%) 评分 1 (根本不严重),7 例患者 (5.2%) 评分 7 (特别严重)^[12]。最初测试中发现的有效性证据也支持了 GASE 分数与神经科医生对于癫痫 7 项临床评分的关联。但 GASE 并没有对抗癫痫药物治疗过程或者治疗手段之间的差别进行评价,所以不能用于评价 AEDs 对 PIS 影响的研究。

6.5 目前评价癫痫发作后状态的定量手段

Cramer 等^[13]评估了发作严重程度的定量手段,报告的三个量表均有其优缺点。多数的评估量表内容包括发作后事件和持续时间。目前量表的缺陷在于应答的患者比例有限、变化的敏感性不足以及评估工具适用范围不清。有些量表缺乏有效数据,准确的适应症,以及对量表的使用指导,某些评分系统也缺乏科学解释。Cramer 等^[14]建议量表应从多个渠道收集信息,如不能仅用患者经验解释发作后事件的所有层面,也不能由观察者提供只有患者才能感知的信息和经历。根据监护者对儿童发作严重程度的感知结果,也受最后一次发作严重程度影响。如果患者最后一次发作的恢复时间较长或者发作持续时间较长,监护人对发作严重程度的评估将偏重,这些因素在评估时,都应该给予考虑。

PIS 严重程度虽然被建议作为疗效评价的研究终点,但目前研究表明,这些评价方法作为临床试验中评价发作 (包括发作后状态) 严重程度的可靠方法,还需进一步完善。开发可靠、有效并且敏感的 PIS 严重程度量表还有大量的工作要做。最近的一项研究报告,使用视频/EEG 监测手段,通过

EEG 恢复情况对癫痫 PIS 进行评估,具有较好的客观性。但该研究并未将 EEG 发现和患者的主观感觉得分联系到一起,这使得该研究很难评估主观感觉到发作严重程度的临床意义。

综上所述,尽管敏感、稳定的 PIS 评价量表尚需完善,但癫痫发作后状态涉及癫痫终止及脑可塑性改变并影响患者生活质量,是未来癫痫发病机制及治疗药物的开发研究的方向。准确评价 PIS、研究其机制及相关影响因素的价值在于发现影响癫痫启动及终止的机制,从而防止癫痫或其关键过程。

参 考 文 献

- [1] Fisher RS, Engel JJ. Definition of the postictal state: when does it start and end? *Epilepsy Behav*, 2010, 19 (2): 100-104.
- [2] Schmidt D. Effect of antiepileptic drugs on the postictal state. A critical overview. *Epilepsy Behav*, 2010, 19 (2): 176-181.
- [3] Schmidt D, Noachtar S. Outlook: the postictal state—future directions for research. *Epilepsy Behav*, 2010, 19 (2): 191-192.
- [4] Schmidt D, Rogawski MA. New strategies for the identification of drugs to prevent the development or progression of epilepsy. *Epilepsy Res*, 2002, 50 (1-2): 71-78.
- [5] Saillet S, Langlois M, Feeddersen B, et al. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord*, 2009, 11 (2): 100-112.
- [6] Hammers A, Asselin MC, Hinz R, et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*, 2007, 130 (4): 1009-1016.
- [7] Hosokawa C, Ochi P, Borwein J, et al. Regional cerebral blood flow and glucose utilization in spontaneously epileptic EL mice. *J Nucl Med*, 1997, 38 (4): 613-616.
- [8] Badawy R, Macdonell R, Jackson G, et al. The periictal state: cortical: excitability changes within 24 hour seizure. *Brain*, 2009, 132 (2): 1013-1021.
- [9] Tellez-zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2006, 66 (6): 1571-1573.
- [10] Tilz C, Stefan H, Hopfengaertner R, et al. Influence of levetiracetam on ictal and postictal EEG in patients with partial seizures. *Eur J Neurol*, 2006, 13 (12): 1352-1358.
- [11] Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 2001, 357 (1): 216-222.

- [12] Speechley KN, Sang X, Levin S, et al. Assessing severity of epilepsy in children: preliminary evidence of validity and reliability of a single-item scale. *Epilepsy Behav*, 2008, 13 (5): 337-342.
- [13] Cramer JA, Baker GA, Jacoby A. Development of a new sei-

zure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. *Epilepsy Res*, 2002, 48 (9): 187-197.

- [14] Cramer JA, French J. Quantitative assessment of seizure severity for clinical trials: a review of approaches to seizure components. *Epilepsia*, 2001, 42 (1): 119-129.

癫痫发作后认知功能与 Bcl-2 关系的研究进展

徐学于¹ 综述 张晓琴² 审校

1. 武汉大学第二临床学院,湖北省武汉市 430071

2. 武汉大学中南医院,湖北省武汉市 430071

摘 要: 癫痫发作后脑部易感区域神经元的死亡,从而导致患者的认知功能出现损害,有实验研究证明 Bcl-2 基因家族蛋白在癫痫发作后神经元死亡的信号分子通路中发挥着重要的作用,并且癫痫发作后认知功能的损害可能与 Bcl-2 基因家族蛋白的水平相关,因此监测颅内或外周组织中 Bcl-2 基因家族蛋白水平的变化情况可以反映出癫痫发作后认知功能损害的程度,以便临床能够早期进行适当的干预,从而减轻患者认知功能损害的程度。

关键词: 癫痫; 认知功能; Bcl-2 基因家族蛋白; 神经元死亡

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电的临床综合征,是神经系统常见疾病,流行病学资料显示癫痫的患病率为 5‰,我国约有 600 万以上的癫痫患者^[1]。颞叶癫痫是最常见癫痫类型,约有 70% 为耐药性癫痫^[2],虽然不断有新的抗癫痫药物出现和手术治疗成功率的增加,但是仍有很多的患者既没有控制癫痫发作还要忍受药物和手术带来的不良反应^[3]。癫痫发作导致海马等易感区域神经元的死亡和脑部形态学的改变,特别是与癫痫发作的持续时间相关^[4]。实验已经证明癫痫持续状态可以导致脑部易感区域选择性的神经元死亡和认知功能损害^[5,6]。随着分子生物学技术的不断发展,在癫痫发作后神经元死亡的动物试验模型中已经证实很多关于细胞凋亡的信号和分子途径^[7,8]。癫痫发作后主要是内在线粒体和外在死亡感受器两个分子信号途径被激活,两个调节细胞凋亡的主要的信号分子通路分别是: B 细胞淋巴瘤/白血病基因-2 (Bcl-2) 基因家族和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspases), Bcl-2 基因家族主要由抗细胞凋亡蛋白 (包括 Bcl-2、Bcl-xl 和 Bcl-w 等)、

促进细胞凋亡蛋白 (包括 Bax、Bak 等) 和 BH3-only 蛋白 (Bcl-2 homology domain 3-only, 包括 Bid、Bad、Bak、Bim 和 Puma 等) 组成, Bcl-2 基因家族蛋白主要调节线粒体外细胞膜的通透性从而主要参与内在细胞凋亡途径^[9,10]。Caspases 是半胱氨酸蛋白水解酶类的家族,发挥着重要的外在细胞凋亡途径, Caspase-3 是细胞凋亡的主要执行者,对许多的关键蛋白都有溶蛋白性的裂解作用^[11]。以下主要介绍 Bcl-2 基因家族蛋白在癫痫发作后神经元死亡中的作用,即癫痫发作后神经元死亡的内在线粒体凋亡途径。

1 抗细胞凋亡蛋白 (anti-apoptotic protein)

1.1 Bcl-2

Díaz-Prieto 等^[12]的研究表明 Bcl-2 蛋白主要是与在癫痫疾病中发挥重要作用的钙离子信号通道^[13]联系而产生抗细胞凋亡的作用。Bcl-2 能够间接的导致 L 型钙通道的向下调节, L 型钙通道可以导致钾离子的降低引起细胞质和线粒体钙离子浓度的增加,从而阻止线粒体钙离子的超载,使神经元细胞对各种细胞凋亡刺激有抵抗力。

收稿日期: 2012-08-10; 修回日期: 2012-10-04

作者简介: 徐学于 (1987-), 男, 硕士研究生在读, 主要从事癫痫诊断和治疗的研究。