



电子、语音版

·综述·

癫痫猝死的生物学标志物及危险因素研究进展

胡梓骐¹, 吕茜², 张晨², 田发发², 谭哲人³

1. 华北理工大学, 河北 唐山 063210
2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008
3. 中南大学湘雅医院重症医学科, 湖南 长沙 410008

摘要: 癫痫是一种常见的神经系统疾病, 患者常表现出不可预测的自发性癫痫发作, 尽管现已存在数十种治疗癫痫发作的药物和干预手段, 但仍有约30%的癫痫转为难治性癫痫。癫痫猝死(SUDEP)是难治性癫痫患者死亡的主要原因, 然而其确切发病机制尚不清楚。已有的研究表明, 呼吸、心脏和自主神经功能障碍、大脑觉醒抑制等机制参与了SUDEP的发生。现基于SUDEP的发病机制, 对SUDEP生物学标志物及危险因素的研究进展做一综述。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 102-106.]

关键词: 癫痫; 癫痫猝死; 发病机制; 生物学标志物; 危险因素

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.020

Research advances in the biomarkers and risk factors for sudden unexpected death in epilepsy

HU Zi-Qi¹, LV Hui², ZHANG Chen², TIAN Fa-Fa², TAN Zhe-Ren³

1. North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China
2. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China
3. Intensive Care Unit, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: TAN Zhe-Ren, Email: 409685656@qq.com

Abstract: Epilepsy is a common nervous system disease, and patients often present with spontaneous unpredictable spontaneous seizures. Although there are dozens of drugs and intervention methods for seizures, about 30% of seizures may become intractable epilepsy. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the main cause of death in patients with intractable epilepsy, but its exact pathogenesis remains unclear. Studies have shown that respiration, cardiac and autonomic dysfunction, and inhibition of brain arousal are involved in the development of SUDEP. Based on the pathogenesis of SUDEP, this article reviews the research advances in the biomarkers and risk factors for SUDEP.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 102-106.]

Keywords: epilepsy; sudden unexpected death in epilepsy; pathogenesis; biomarkers; risk factors

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 癫痫患者的自发性癫痫发作具有发作性、短暂性、重复性、刻板性的特点^[1]。尽管目前已有抗癫痫药物、癫痫手术、神经调控、生酮饮食等多种治疗手段, 但仍然有约30%的患者癫痫发作无法得到控制^[2], 成为难治性癫痫。癫痫猝死(sud-

den unexpected death in epilepsy, SUDEP)指癫痫患者突发意料之外、伴或不伴目击的、非创伤及非溺水的、有无癫痫发作证据的、尸检未显示明显结构性或毒理学死因的原因不明性死亡。难治性癫痫患者出现SUDEP的风险最大, 是癫痫患者死亡的主要原因, 已成为一个重大的公

收稿日期: 2022-04-11; 修回日期: 2022-05-05

通信作者: 谭哲人, Email: 409685656@qq.com。

共卫生问题。因而,探索发病机制,寻找SUDEP发生相关的生物学标志物及危险因素,减少或避免SUDEP发生,是SUDEP研究领域亟待解决的问题。

SUDEP的确切发病机制尚不清楚,目前研究认为,呼吸、心脏和自主神经功能障碍、大脑觉醒抑制等机制参与了SUDEP的发生,年龄、癫痫发作类型、不合理的抗癫痫药物治疗方案、遗传背景等是SUDEP发生的危险因素^[3]。

1 与呼吸功能障碍相关的SUDEP生物学标志物及危险因素

1.1 中枢性呼吸障碍

临床及动物实验研究均表明,癫痫发作期间呼吸功能障碍是SUDEP发生的重要机制之一。MORTEMUS研究证实^[4],SUDEP的临床表现具有高度一致性,首先是全面性强直阵挛性癫痫发作(generalized tonic-clonic seizure, GTCS),然后是短时间内的呼吸频率加快和心动过速,继而出现呼吸暂停,最终导致心搏骤停。呼吸暂停总是出现在心搏骤停之前,提示呼吸功能障碍是驱动自主神经功能紊乱的主要因素。DBA/1和DBA/2小鼠在听源性癫痫发作后出现呼吸停止和死亡^[5],电刺激小鼠通常会在癫痫发作末期出现呼吸暂停,尔后继以心脏停搏。在这2种SUDEP动物模型中,当小鼠癫痫发作出现呼吸暂停时,及时给予机械通气可以使死亡率明显下降。进一步的研究认为,当异常放电扩散至杏仁核时,导致中枢性呼吸暂停和血氧饱和度降低,这和局部刺激杏仁核时产生的效果类似,表明杏仁核与髓质呼吸网络之间存在功能性联系,异常放电扩散到杏仁核时可导致自主呼吸抑制从而诱导SUDEP。此外,癫痫发作诱导负责发起呼吸运动信号的脑干区域功能障碍,可能是癫痫发作后呼吸功能障碍的另一种机制。当出现呼吸抑制时,不仅发生低氧血症,SUDEP发生风险增加,还可观察到腹外侧延髓中生长抑素、甘丙肽、色氨酸羟化酶和神经激肽1受体的表达显著下降^[6],延髓5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经元放电减少,中缝核中的5-HT转运体表达减少以及5-HT血液浓度显著升高。

中枢性呼吸障碍的发生与癫痫及癫痫发作的类型相关,对312例局灶性癫痫患者及其148次GTCS的回顾性研究发现,36.5%的患者出现了发作性中枢性呼吸暂停(ictal central apnea, ICA),颞叶癫痫患者的ICA发生率明显偏高^[7],40.4%的GTCS在发作初始阶段就可以观察到ICA,而在22.1%的发作中ICA发生在GTCS之后。视频脑电图监测期间的SpO₂数据表明,86%的GTCS过程中会出现低氧血症(SpO₂<90%)^[8]。

脑干5-HT在癫痫发作中也起到关键作用,与中枢性呼吸障碍的发生存在关联。一般情况下,延髓中PCO₂敏感性5-HT神经元通过投射至延髓呼吸控制中枢调节呼吸。癫痫发作时皮质异常放电可传播至脑干中枢,抑制

延髓5-HT神经元放电,造成中枢性呼吸暂停进而引发或加剧心功能不全,最终发生心脏停搏,导致SUDEP。最新研究表明,使用抗惊厥药物芬氟拉明(fenfluramine)可提高中枢5-HT浓度,预防DBA/1小鼠模型中癫痫诱发性呼吸骤停而导致的SUDEP^[9]。

因此,脑干5-HT含量、5-HT转运体数量、以及生长抑素、甘丙肽、色氨酸羟化酶和神经激肽1受体的表达水平等均可作为SUDEP的生物学标志物,由于5-HT不能透过血脑屏障,我们对5-HT血液浓度显著升高的意义需持谨慎态度。癫痫发作时血氧饱和度下降的程度及持续时间、癫痫及癫痫发作的类型是SUDEP的危险因素。

1.2 周围性呼吸障碍

除中枢性呼吸暂停外,气道阻塞可能是SUDEP的另一危险因素。癫痫发作期间喉返神经放电增加以及胃食管反流后胃酸刺激导致的喉痉挛可能部分或完全阻塞气道^[10],发作后的俯卧位可能会加剧呼吸窘迫,这些因素相互影响,导致癫痫发作后因呼吸窘迫而尝试进行体位调整变得困难,并进一步使其加剧。

癫痫发作后的脑损伤导致肺功能下降的具体机制尚不清楚,可能与神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE)、炎症的发展、神经递质的损害有关。癫痫发作后的低氧血症,通过引起外周和肺部血管收缩,以及影响肺泡上皮细胞Na⁺-K⁺-ATP泵的主动转运过程参与NPE形成^[11],癫痫发作后的俯卧位与NPE也是SUDEP的危险因素。

然而,导致SUDEP发作后出现呼吸障碍的主要原因是中枢性还是阻塞性,目前仍不明确。

1.3 遗传因素相关的呼吸障碍

在SCN1A基因突变导致的Dravet综合征的患者中,可观察到严重的围发作期呼吸功能障碍,包括呼吸节律异常和长时间的低通气状态^[12]。在SCN1A基因突变引起的Dravet综合征小鼠模型中,小鼠表现出呼吸功能和状态异常,包括换气不足、呼吸暂停、高碳酸血症和通气反应减弱等^[13]。KCNA1基因缺失小鼠,表现为自发性癫痫发作以及随着动物年龄增长而恶化的进行性呼吸功能障碍^[14]。基于动物模型研究的发现与MORTEMUS研究中观察到的SUDEP病例类似^[4],呼吸功能障碍先于心脏功能障碍出现^[15]。

对8名死于SUDEP的患者生前手术切除的致病脑组织进行全外显子测序发现,这些患者表现出类阿片类、γ-氨基丁酸和谷氨酸神经传递基因以及与心律失常相关基因的变异^[16],提示SUDEP中可能涉及中枢递质传递及心脏节律两方面的基因变异,递质传递异常可能通过影响延髓呼吸控制中枢造成呼吸暂停,引发或加剧心律失常最终发生SUDEP。但该研究无法得出任何一个独立基因变异与SUDEP风险关系的明确结论,未来需要进一步大

样本多中心研究且设计更精确的预测方案。

2 与心脏和自主神经功能障碍相关的SUDEP生物学标志物及危险因素

心脏功能障碍常被认为是SUDEP发生的重要机制之一。癫痫发作时的血氧饱和度下降至90%以下会导致心电图上的QT间期改变,提示在SUDEP病例中发现的心脏功能障碍可能因呼吸抑制所致。Dravet综合征中,钠离子通道基因SCN1A的突变提示,SUDEP可能起源于心脏。但也有研究表明Dravet综合征出现SUDEP与呼吸功能障碍有关。SUDEP的关键启动机制是呼吸功能异常还是心脏功能异常,或是二者兼而有之,目前仍有争议。

自主神经功能障碍和心脏功能障碍,二者在SUDEP发生中的作用互相渗透,难以拆分。每次癫痫发作能使交感和副交感神经活动增强约10倍,癫痫发作不仅引起心动过速、心房颤动、室上性心动过速和房室传导阻滞等心律失常,还引起心率变异性(heart rate variability, HRV)降低。另一方面,自主神经功能失调影响心输出量,导致脑血流量下降,有益于癫痫发作的终止,故癫痫发作时引起的心律失常可能由于癫痫发作的自行终止而不至于危及生命^[17]。

HRV降低以及早期复极化是心脏病患者猝死的重要预测因子。Myers等^[18]观察到钠离子通道突变的SUDEP患者清醒时HRV较低。另有研究也证实了癫痫患者的确存在HRV降低的情况,尤其是颞叶癫痫或耐药性癫痫患者,但其与SUDEP-7量表评分无明显相关性^[19]。HRV可反映自主神经功能,但目前我们仍然缺乏证据表明该生物学标志物可预测SUDEP发生风险。1项对354例癫痫患者的早期复极化研究表明,癫痫患者出现ST段下移及下臂导联J波振幅异常的概率明显更高^[20]。HRV及早期复极化可能是判断SUDEP发生风险的潜在生物学标志物。

在SUDEP患者中常观察到心肌细胞肥大和心肌纤维化,因而心脏病理变化也被认为是SUDEP的潜在生物学标志物。有研究对比了无心血管病史的颞叶癫痫患者与普通人群的心脏猝死风险相关性心脏超声生物学标志物,发现无心血管病史的颞叶癫痫患者表现出显著增高的左心室压力、左心房容积以及超声心动图生物学标志物水平^[21]。然而,另1项研究通过比较25例SUDEP患者、285例因心律失常猝死的非癫痫患者和104例创伤性死亡患者的心脏病理学特征,得出相反的结论,认为SUDEP患者的心脏病理改变与创伤性死亡患者相似,且严重程度明显低于心律失常猝死的非癫痫患者^[22]。心脏病理变化是否为SUDEP的潜在生物学标志物,需要更多的临床研究证实。

尽管SUDEP发作期心律失常似乎为一种自我终止事件,但尚不清楚患者SUDEP围发作期的心搏骤停、心动过

缓或非持续性室性心动过速是否会增加SUDEP风险。与围发作期未出现心律失常的癫痫患者相比,这些可能引发心律失常的癫痫发作与长时间持续的低氧血症之间存在相关性^[23]。癫痫发作时血压的异常调节也可能增加SUDEP的发生风险。最近关于癫痫患者压力反射敏感性(baroreflex sensitivity, BRS)的研究认为,局灶性癫痫发作患者的BRS增加或没有相应变化,GTCS患者的BRS及发作后BRS均显著降低^[24]。提示癫痫发作引起心血管稳态的短暂变化,特定的癫痫发作类型或特定皮质的异常放电可能导致血压异常波动,从而引起心源性猝死的发生。因此,SUDEP围发作期的心律失常以及癫痫发作的BRS变化可能为SUDEP发生的危险因素。

3 与觉醒功能障碍相关的SUDEP生物学标志物及危险因素

癫痫发作后的觉醒功能障碍参与了SUDEP发生。正常情况下,机体感受血清CO₂浓度上升后的唤醒行为被认为是机体重要的保护性机制。癫痫发生时,位于脑干的上行唤醒系统可被自身传导的癫痫发作和癫痫发作引起的全身反应抑制,从而导致意识丧失,相应保护反馈机制中断,造成心肺系统和自主神经系统失调。全身强直阵挛发作后的全面性脑电抑制(postictal generalized electroencephalography suppression, PGES)与严重低氧血症和心律失常也密切相关。尽管SUDEP和PGES的联系存有争议,但仍有研究发现,所有SUDEP患者均出现癫痫发作后PGES,且在呼吸暂停后均出现心律失常,几乎所有患者在PGES期间均无自主活动或对外界刺激无反应,不利于觉醒和体位的改变,当GTCS发生在睡眠中或未早期及时给氧时,PGES的风险显著增加。这些研究结果均提示PGES是SUDEP的潜在危险因素。

4 其他SUDEP生物学标志物及危险因素

1项影像学研究分析了18例局灶性癫痫患者的脑干体积和HRV,结果发现导水管周围灰质以及延髓自主神经核团体积的过度减少与HRV之间存在相关性^[25],提示癫痫相关脑干体积变化与心脏自主神经控制之间存在直接联系。脑干体积变化可能是SUDEP的危险因素。另一项MRI研究比较了伴或不伴癫痫发作后广泛脑电图抑制患者的皮质厚度,与无PGES的患者相比,PGES患者右侧中央旁小叶、顶下小叶、缘上回和颞中回的皮质厚度减少^[26]。采用静息态功能性MRI比较SUDEP低危风险和高危风险的颞叶癫痫患者的功能连通性,高危组显示丘脑、脑干、前扣带回、壳核和杏仁核之间的连接显著减少,低危组显示内侧/眶额叶皮质、岛叶、海马、杏仁核、胼胝体下皮质、脑干、丘脑、尾状核和壳核之间的连接慢性增加^[27]。因此,磁共振影像提示的脑干体积变化、区域大脑皮质变薄和功能连接减少可能是SUDEP的危险因素。

另外,已有的研究表明,SUDEP的危险因素还包括癫

痫起病年龄小、癫痫病程长、全身强直阵挛发作、夜间癫痫发作、难治性癫痫及不合理的抗癫痫药物治疗方案等。

5 SUDEP危险因素的预防

控制癫痫发作是有效预防SUDEP的核心,积极避免癫痫发作诱因、制定个性化抗癫痫药物治疗方案和提高患者治疗依从性是重要内容。对于部分药物难治性癫痫患者,可选择手术切除方案。癫痫患者手术治疗后,SUDEP发生率从6.3~9.3千人/年降低至1.8~4.0千人/年^[28],术后死亡率与术后癫痫是否得到良好控制关系密切。对于不宜手术治疗的药物难治性癫痫,可选用姑息治疗方式,如迷走神经刺激器(vagal nerve stimulators, VNS)、脑深部刺激器(deep brain stimulators, DBS)和响应性神经刺激(responsive neurostimulation, RNS)等方法。同时,对癫痫患者进行夜间监测/监听,及时识别患者癫痫发作状态,改变患者体位、防止气道阻塞、予以心肺复苏等措施对抢救患者生命具有重要意义。

6 小结

SUDEP是癫痫死亡的主要原因,具体机制尚不完全明确,患者死亡主要发生于GTCS发作后,可能与癫痫发生时呼吸、心脏、自主神经系统、觉醒系统障碍有关。SUDEP是多种因素共同作用的结果,开展流行病学研究和大样本多中心临床试验有助于探寻其危险因素,指导患者积极规避危险因素,从而控制癫痫发生。探索SUDEP发病机制并依据其寻找生物学标志物、指导药物治疗方案及制定避免SUDEP发生的预案,有益于改善癫痫患者生活质量,预防和减少SUDEP发生。

参 考 文 献

- [1] PANELLI RJ. SUDEP: a global perspective[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt B): 106417.
- [2] CHEN ZB, BRODIE MJ, LIEW D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- [3] BHASIN H, SHARMA S, RAMACHANDRANNAIR R. Can we prevent sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)?[J]. *Can J Neurol Sci*, 2021, 48(4): 464-468.
- [4] RYVLIN P, NASHEF L, LHATOO SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(10): 966-977.
- [5] CROTTS MS, KIM Y, BRAVO E, et al. A ketogenic diet protects DBA/1 and Scn1a^{R1407X/+} mice against seizure-induced respiratory arrest independent of ketosis[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108334.
- [6] PATODIA S, SOMANI A, O'HARE M, et al. The ventrolateral medulla and medullary raphe in sudden unexpected death in epilepsy[J]. *Brain*, 2018, 141(6): 1719-1733.
- [7] LACUEY N, ZONJY B, HAMPSON JP, et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 573-582.
- [8] RHEIMS S, ALVAREZ BM, ALEXANDRE V, et al. Hypoxemia following generalized convulsive seizures: risk factors and effect of oxygen therapy[J]. *Neurology*, 2019, 92(3): e183-e193.
- [9] TUPAL S, FAINGOLD CL. Serotonin 5-HT₄ receptors play a critical role in the action of fenfluramine to block seizure-induced sudden death in a mouse model of SUDEP[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 177: 106777.
- [10] NAKASE K, KOLLMAR R, LAZAR J, et al. Laryngospasm, central and obstructive apnea during seizures: defining pathophysiology for sudden death in a rat model[J]. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 126-139.
- [11] SUHAIL NAJIM M, MOHAMMED HAMMAMY RALI, SASI S. Neurogenic pulmonary edema following a seizure: a case report and literature review[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2019, 2019: 6867042.
- [12] KIM Y, BRAVO E, THIRNBECK CK, et al. Severe peri-ictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3): 1141-1153.
- [13] KUO J, ZHAO WJ, LI CS, et al. Postictal immobility and generalized EEG suppression are associated with the severity of respiratory dysfunction[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(3): 412-417.
- [14] SIMEONE KA, HALLGREN J, BOCKMAN CS, et al. Respiratory dysfunction progresses with age in Kcna1-null mice, a model of sudden unexpected death in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(2): 345-357.
- [15] DHAIBAR H, GAUTIER NM, CHERNYSHEV OY, et al. Cardiorespiratory profiling reveals primary breathing dysfunction in Kcna1-null mice: implications for sudden unexpected death in epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 127: 502-511.
- [16] FRIEDMAN D, KANNAN K, FAUSTIN A, et al. Cardiac arrhythmia and neuroexcitability gene variants in resected brain tissue from patients with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)[J]. *NPJ Genom Med*, 2018, 3: 9.
- [17] TUPAL S, FAINGOLD CL. Fenfluramine, a serotonin-releasing drug, prevents seizure-induced respiratory arrest and is anticonvulsant in the DBA/1 mouse model of SUDEP[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(3): 485-494.
- [18] MYERS KA, SIVATHAMBOO S, PERUCCA P. Heart rate variability measurement in epilepsy: how can we move from research to clinical practice?[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2169-2178.
- [19] BAYSAL-KIRAC L, SERBEST NG, ŞAHİN E, et al. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 71(Pt A): 60-64.
- [20] HAYASHI K, KOHNO R, AKAMATSU N, et al. Abnormal repolarization: a common electrocardiographic finding in patients with epilepsy[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(1): 109

- 115.
- [21] FIALHO GL, PAGANI AG, WOLF P, et al. Echocardiographic risk markers of sudden death in patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 140: 192-197.
- [22] DEVINSKY O, KIM A, FRIEDMAN D, et al. Incidence of cardiac fibrosis in SUDEP and control cases[J]. *Neurology*, 2018, 91(1): e55-e61.
- [23] PARK KJ, SHARMA G, KENNEDY JD, et al. Potentially high-risk cardiac arrhythmias with focal to bilateral tonic-clonic seizures and generalized tonic-clonic seizures are associated with the duration of periictal hypoxemia[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2164-2171.
- [24] HAMPEL KG, ELGER CE, SURGES R. Impaired baroreflex sensitivity after bilateral convulsive seizures in patients with focal epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 210.
- [25] MUELLER SG, NEI M, BATEMAN LM, et al. Brainstem network disruption: a pathway to sudden unexplained death in epilepsy?[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(12): 4820-4830.
- [26] TANG Y, AN D, XIAO Y, et al. Cortical thinning in epilepsy patients with postictal generalized electroencephalography suppression[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1): 191-197.
- [27] ALLEN LA, HARPER RM, KUMAR R, et al. Dysfunctional brain networking among autonomic regulatory structures in temporal lobe epilepsy patients at high risk of sudden unexpected death in epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 544.
- [28] DEGIORGIO CM, CURTIS A, HERTLING D, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors, biomarkers, and prevention[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(3): 220-230.

责任编辑:龚学民