

动脉瘤性蛛网膜下腔出血继发癫痫相关因素的研究进展

刘倩,陈茂君

摘要 动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)是一种高致残率和高致死率的疾病,癫痫是aSAH后的常见并发症,是患者预后不良的重要预测因子。本文对患者体质、疾病因素、伴随疾病、并发症、手术方式等因素进行梳理总结,为评估和降低aSAH继发癫痫的风险提供参考。

关键词 蛛网膜下腔出血;动脉瘤;癫痫;相关因素

中图分类号 R741;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.04.007

刘倩,陈茂君.动脉瘤性蛛网膜下腔出血继发癫痫相关因素的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2019,14(4):185-187.

作者单位

四川大学华西医院
神经外科

成都 610041

收稿日期

2018-12-26

通讯作者

陈茂君

sjwkh1@163.com

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是一种致残性和致死性较高的疾病,占有自发性蛛网膜下腔出血的85%左右^[1]。癫痫是aSAH患者的一种常见并发症,平均发病率约为6%~18%^[2],与其大脑疾患、手术损伤及动脉瘤出血等原因有关。有研究显示继发癫痫为aSAH患者不良预后的危险因素,还可能会增加aSAH患者某些并发症发生和死亡的风险^[3,4]。不同人群aSAH后继发癫痫的风险不同,因此明确aSAH患者继发癫痫的相关因素,对评估和预防癫痫的发生有重要意义。本文对aSAH患者继发癫痫的多个相关因素进行综述,为临床决策提供参考。

1 患者体质

1.1 年龄

多项研究表明aSAH继发癫痫的风险与患者年龄相关。年轻aSAH患者出现早发癫痫的风险更高,美国Choi等^[5]的研究回顾性分析了547例aSAH患者,结果表明在蛛网膜下腔出血发生后12 h内40岁以下患者更容易出现痫性发作。另一项芬兰的研究^[6]结论也与上述观点相符合,该研究对876例患者的癫痫发生情况进行了分析,结果显示年龄较小的患者在蛛网膜下腔出血发生后1周内出现痫性发作的风险更大。还有研究显示,年轻的aSAH患者发生迟发性癫痫的风险也更高,美国Chang等^[7]的一项对1134例aSAH患者的前瞻性研究结果表明,年龄<40岁是aSAH后迟发癫痫的独立预测因子。由此可见,年龄较轻的患者无论是早发癫痫还是迟发癫痫风险都更高。Choi等^[8]认为这可能与年轻患者出血更严重有关。

1.2 性别

有研究显示男性患者比女性患者继发癫痫风险更高^[3,7]。有2项样本量分别为472例和431例的回顾性研究声称并没有发现性别与aSAH继发癫痫的相关性^[8,9],但这可能与这2项研究的样本量还不

够大有关。加拿大学者Rush等^[9]利用来源于2006~2011年美国全国住院患者样本(National Inpatient Samples, NIS)的12647例aSAH患者的大样本回顾性研究中,显示了8666例女性患者继发癫痫概率为9.9%,3981例男性患者继发癫痫概率为12.0%,统计分析结果显示具有统计学意义,说明男性aSAH患者继发癫痫危险性较女性更高。

2 疾病因素

2.1 责任动脉瘤位置

国际动脉瘤性蛛网膜下腔出血试验(International subarachnoid aneurysm trial, ISAT)是一项大型多中心随机对照研究^[10],该研究探讨了责任动脉瘤的位置与aSAH患者继发癫痫风险之间的关系,其结果显示责任动脉瘤位于大脑中动脉是aSAH患者继发癫痫的独立危险因素(HR 1.23, 95% CI 1.57 - 3.17)。另一些来自美国、芬兰和波兰等地的文献也表明责任动脉瘤位于大脑中动脉是aSAH患者继发癫痫的一项重要预测因子^[5,11-13]。因此,可以认为大脑中动脉瘤破裂所致aSAH比其它位置颅内动脉瘤破裂所致aSAH继发癫痫的风险更高。这可能是由于大脑中动脉瘤位置特殊,对其进行外科手术操作易造成大脑皮质功能紊乱;这也可能与大脑中动脉瘤出血对邻近脑组织造成的撕裂伤有关。

2.2 多发动脉瘤

颅内动脉瘤包括单发动脉瘤和多发动脉瘤,有研究显示多发动脉瘤患者发生预后不良的几率是单发动脉瘤患者的13倍^[14]。但一项台湾地区针对270例患者的研究分析了多发动脉瘤与首发癫痫和晚发癫痫的关系,结果显示癫痫的发生与多发动脉瘤不具有相关性^[15]。美国学者Classeen等^[9]的一项对247例患者的前瞻性研究也没有发现aSAH继发癫痫的风险与动脉瘤的数量有关。因此,目前尚不能认为多发动脉瘤导致的aSAH比单发动脉瘤导致的aSAH有更高继发癫痫的风险。

2.3 神经功能分级

有研究显示神经功能分级差是aSAH患者继发癫痫的危险因素。美国学者Chang等^[5]的研究通过多因素分析结果表明: Hunt-Hess分级IV级和V级是aSAH患者是否继发癫痫的独立预测因子。Buczacki等^[8]的研究结果表明WFNS分级与aSAH后继发癫痫的发病率有相关性,不同WFNS级别与对应继发癫痫发病率分别为:1级1.4%、2级3.8%、3级9.6%、4级12.5%。从上述研究结果可以看出神经功能分级差的aSAH患者更容易继发癫痫。究其原因可能是,越高级别的Hunt-Hess分级或越高级别的WFNS分级都对应着患者可能有更大的出血量和更严重的脑组织损伤。

3 伴随疾病

3.1 高血压

中山大学Wang等^[19]的一项研究中,24 h内无痫性发作aSAH患者163例,其中高血压患者62例(38.0%);24 h内出现痫性发作aSAH患者14例,其中高血压患者12位(85.7%),OR为9.774(95%CI 2.117-45.138)。另一项来自芬兰的研究^[2]中,85例高血压患者中有17例发生了癫痫(20%),而222例非高血压患者中只有12例继发癫痫(5.4%)。这些数据都肯定了高血压与aSAH继发癫痫风险的相关性,但是一般认为高血压并不是直接导致癫痫的发生,而是通过引发血管痉挛或迟发性脑缺血等并发症间接导致癫痫发生。

3.2 癫痫

有癫痫病史的aSAH患者可能更容易继发癫痫。英国学者Byrne等^[16]的一项研究表明有癫痫发作史的aSAH患者更倾向于发生晚发癫痫,该研究纳入的243例患者中有3例有癫痫病史,而这3例患者全部都出现了晚发癫痫。甚至有大量的研究^[4,7,17,18]在探讨aSAH继发癫痫的危险因素时,为了排除癫痫病史对结果的影响,在选择研究对象时就排除了有癫痫病史的患者。尽管这些信息都表明有癫痫病史是aSAH患者继发癫痫的危险因素这一观点,但是目前还是需要高级别的证据来支撑这个观点。

4 并发症

4.1 颅内血肿、脑积水和缺血性脑梗死

颅内血肿、脑积水和缺血性脑梗死都是aSAH患者可能发生的并发症,这些并发症的共同特点是会导致患者颅内压升高,继而造成大脑皮质神经元损伤,从而增加癫痫的发生风险。芬兰学者Karanen等^[19]的一项回顾性研究发现有较大颅内血肿和需要分流的脑积水的aSAH患者继发癫痫的风险更高,该研究中所有患者的癫痫发病率为14.1%,而合并颅内血肿和需要分流的脑积水患者癫痫的发生分别为31.2%和58.8%。美国一项前瞻性研究^[9]结果表明硬膜下血肿和脑梗死是aSAH患者继发癫痫的独立预测因子,硬膜下血肿组患者继发癫痫概率为43%,而非硬膜下血肿组为6%(OR 9.9, 95% CI 1.9-52.8),脑梗死组患者继发癫痫概率为14%而非脑梗死组为4%(OR 3.9, 95% CI

1.4-11.3)。国内Wang等^[15]的研究结果也显示脑积水是aSAH患者继发癫痫的独立危险因素(OR9.35, 95%CI 2.86-30.60)。以上研究数据皆表明合并颅内血肿、脑积水和缺血性脑梗死等并发症是aSAH继发癫痫的危险因素。

4.2 动脉瘤再出血

动脉瘤再出血是aSAH常见的并发症之一,通常发生在最初的2~12 h内,与aSAH后继发癫痫的发病密切相关,有研究发现aSAH并发动脉瘤再出血可能会增加aSAH继发癫痫的风险。在韩国的一项对547例aSAH患者的回顾性研究中有14例患者发生了动脉瘤再出血,其中的8例再出血患者在首次动脉瘤破裂出血后12 h内出现了痫性发作,单因素分析结果表明动脉瘤破裂再出血与aSAH患者继发超早期痫性发作有关^[6]。此外,赵立娟等^[20]的研究发现动脉瘤破裂再出的aSAH患者出现迟发性癫痫的风险也更高。尤其是大脑中动脉分叉处动脉瘤破裂容易导致邻近颞叶脑组织出血和损伤,从而增加癫痫发生的风险^[21]。从以上研究我们可以看出,并发动脉瘤再出血是aSAH继发癫痫的危险因素。这可能与动脉瘤再出血对局部脑组织造成的损伤和再出血造成的颅内压升高有关系。

4.3 神经功能后遗症

神经功能后遗症表现为偏瘫、失语及视觉功能障碍等,通常出现在手术之前或在血管痉挛的影响下发展为迟发性缺血性损伤。持续存在的神经功能后遗症是aSAH患者继发癫痫的重要预测因素。Keranen等^[19]的一项研究数据显示无神经功能后遗症的患者动脉瘤手术治疗后发生癫痫的比例为7.3%,而有神经功能后遗症的患者动脉瘤手术治疗后发生癫痫的比例为29.1%。ISAT的结果^[8]表明由血管痉挛导致的迟发性缺血性神经功能缺失的患者继发癫痫的风险更高(HR2.10, 95% CI 1.49-2.94)。

5 手术方式

对aSAH进行手术治疗的手段主要有血管内治疗和外科夹闭2种,既往研究表明采用不同方法进行手术治疗后,继发癫痫的发生率有差异^[10,13,22]。总体而言,外科夹闭术后继发癫痫的风险高于血管内治疗,在十九世纪六七十年代采用外科夹闭动脉瘤后继发癫痫的发生率甚至高达15%~27.5%^[19,23,24]。随着近年来医疗水平的提高,外科夹闭动脉瘤后继发癫痫的发生率虽然有所下降,但仍然明显高于血管内治疗患者的发生率。ISAT将2143例颅内动脉瘤破裂的患者随机分为外科夹闭组和血管内治疗组,外科夹闭组1070例继发癫痫146例(13.6%),血管内治疗组1073例继发癫痫89例(8.3%),该研究的多因素分析结果还显示,外科夹闭相对与血管内治疗的风险比是1.64(95% CI 1.19-2.26),该试验数据表明外科夹闭治疗动脉瘤比血管内治疗术后继发癫痫的危险性更高^[8]。然而,手术方式可能并不是aSAH术后继发癫痫的独立危险因素。大脑中动脉分叉处动脉瘤破裂经常导致邻近颞叶脑内出血,这类患者更容易继发癫痫^[4],而恰巧这类患者的手术治疗方式又主要是外科夹闭术,因此很多研究观察到采用外科夹闭治疗动脉瘤的患者更容易发生

动脉瘤。

6 小结

综上所述,继发癫痫是aSAH患者预后不良的重要预测因子,aSAH患者继发癫痫的风险与患者体质、疾病因素、伴随疾病、并发症、手术方式等因素相关。对于aSAH后是否应使用药物预防癫痫以及发生癫痫后药物的使用期限尚无可靠的依据,我们还需谨慎权衡预防性抗癫痫药物的获益和不良风险。另一方面,对aSAH患者继发癫痫相关因素的研究多数为回顾性研究,较少有前瞻性研究。因此,我们依然需要更多前瞻性、多中心的研究来进一步探索。

参考文献

- [1] 黄清海, 杨鹏飞. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13: 384-392.
- [2] 王庆祝, 李宇, 司有伟, 等. 83例脑卒中后癫痫临床分析[J]. 安徽医药, 2013, 17: 88-89.
- [3] Rush B, Wiskar K, Fruhstorfer C, et al. Association Between Seizures and Mortality in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Nationwide Retrospective Cohort Analysis[J]. Seizure, 2016, 41: 66-69.
- [4] Huttunen J, Lindgren A, Kurki MI, et al. Epilepsy-associated Long-term Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. Neurology, 2017, 89: 263-268.
- [5] Chang TR, Kowalski RG, Carhuapoma JR, et al. Cocaine Use as an Independent Predictor of Seizures After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2016, 124: 730-735.
- [6] Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, et al. Seizures and Epilepsy Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Risk Factors[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2009, 46: 93-98.
- [7] Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, et al. Anticonvulsant Prophylaxis and Timing of Seizures After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. Neurology, 2000, 55: 258-265.
- [8] Buczacki SJ, Kirkpatrick PJ, Seeley HM, et al. Late Epilepsy Following Open Surgery for Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75: 1620-1622.
- [9] Claassen J, Peery S, Kreiter KT, et al. Predictors and Clinical Impact of Epilepsy After Subarachnoid Hemorrhage[J]. Neurology, 2003, 60: 208-214.
- [10] Hart Y, Sneade M, Birks J, et al. Epilepsy After Subarachnoid Hemorrhage: the Frequency of Seizures After Clip Occlusion Or Coil Embolization of a Ruptured Cerebral Aneurysm: Results From the International Subarachnoid Aneurysm Trial[J]. J Neurosurg, 2011, 115: 1159-1168.
- [11] Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, et al. Characterization of Perioperative Seizures and Epilepsy Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2003, 99: 978-985.
- [12] Zweifel C, Sacho RH, Tymianski R, et al. Safety, Efficacy, and Cost of Surgery for Patients with Unruptured Aneurysms Deemed Unsuitable for Endovascular Therapy[J]. Acta Neurochir (wien), 2015, 157: 2061-2070.
- [13] Papanicolaou A, Tisdall MM, Chong WK, et al. Col4a1 Mutations Should Not Be a Contraindication for Epilepsy Surgery[J]. Childs Nerv Syst, 2014, 30: 1467-1469.
- [14] Ohman J. Hypertension as a Risk Factor for Epilepsy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Surgery[J]. Neurosurgery, 1990, 27: 578-581.
- [15] Wang H, Ning X, Luo J, et al. Influential Factors of Epilepsy Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9: 6795-6800.
- [16] Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, et al. Seizures After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated with Coil Embolization[J]. Neurosurgery, 2003, 52: 545-552.
- [17] 徐迪荣. 自发性蛛网膜下腔出血继发癫痫发作的相关因素调查分析[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17: 353-355.
- [18] Bruun E, Virta LJ, Kälviäinen R, et al. Co-morbidity and Clinically Significant Interactions Between Antiepileptic Drugs and Other Drugs in Elderly Patients with Newly Diagnosed Epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2017, 73: 71-76.
- [19] Keränen T, Tapaninaho A, Hernesniemi J, et al. Late Epilepsy After Aneurysm Operations[J]. Neurosurgery, 1985, 17: 897-900.
- [20] 赵立娟. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血继发癫痫的危险因素分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4: 193-194.
- [21] 徐跃峤, 王宁, 胡锦, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2015)[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12: 215-224.
- [22] 张令, 程远. 大脑中动脉分叉处动脉瘤的显微外科手术[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40: 95-98.
- [23] Feng R, Mascitelli J, Chartrain AG, et al. Anti-epileptic Drug (aed) Use in Subarachnoid Hemorrhage (sah) and Intracranial Hemorrhage (ich) [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23: 6446-6453.
- [24] Maciel CB, Gilmore EJ. Seizures and Epileptiform Patterns in Sah and Their Relation to Outcomes[J]. J Clin Neurophysiol, 2016, 33: 183-195.

(本文编辑:唐颖馨)