

·临床研究·

脑卒中后癫痫的危险因素长期随访

林斯革, 欧小凡

作者单位
海南省安宁医院
神经内科
海南 安宁 570206
收稿日期
2019-08-21
通讯作者
欧小凡
oxf777@126.com

摘要 目的:长期随访脑卒中后癫痫(PSE)的发生及分析其危险因素。方法:选择缺血性脑卒中患者476例,随访4~5年后PSE发生的情况,同时筛选PSE的独立危险因素。结果:278例患者完成研究,平均随访时间48个月。其中16例(5.76%)患者确诊PSE,大部分PSE病例均出现在发病后24个月内,36个月后无新发病例。继发性全面强直阵挛发作是最常见的PSE类型;PSE组改良爱丁堡-斯堪的那维亚神经功能缺损评分量表(MESSS)评分低于非PSE组,入院时MESSS评分<30分的患者比例高于非PSE组($P<0.05$);Logistic回归分析结果表明入院时MESSS、入院时MESSS<30分是PSE的独立危险因素。结论:缺血性脑卒中患者PSE发病率较高,入院时MESSS、入院时MESSS<30分是PSE的独立危险因素。

关键词 脑卒中;癫痫;危险因素;长期随访

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.04.013

林斯革, 欧小凡. 脑卒中后癫痫的危险因素长期随访[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(4): 224-226.

卒中后癫痫(poststroke epilepsy, PSE)是老年人群癫痫发作最常见的病因,初始发病年龄>60岁的癫痫患者中约45%由脑卒中引起^[1]。多因素回归分析认为性别、年龄、脑卒中程度、出血性脑卒中、皮质卒中等是PES的危险因素^[2],但不同的研究结果差异较大。国外早期的研究对550例脑卒中患者(包括出血性和缺血性)进行1年的随访,结果PSE发生率为2.5%。作者认为入院时改良爱丁堡-斯堪的那维亚神经功能缺损评分量表(modified Edinburgh-Scandinavian stroke scale, MESSS)评分是PSE的独立危险因素^[3]。但1年随访期可能偏短,且国内较少使用MESSS,确切的预测价值尚不明确。本研究选择缺血性脑卒中患者进行长期随访,进一步评价MESSS和其他指标对PSE的预测意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2010年1月至2012年12月在我院就诊的缺血性脑卒中患者476例。入组标准:年龄60~80岁,性别不限;影像学检查确诊缺血性脑卒中,入院至发病时间<24 h;发病后生存时间>3个月;了解研究内容,愿意配合随访并签署知情同意书。排除标准:出血性脑卒中或脑卒中后出血;既往有癫痫、脑炎、脑膜炎病史或脑外伤、手术史;合并心、肝、肾、血液等系统原发性疾病;进展性脑卒中或大面积脑梗死。

1.2 方法

记录患者年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、既往史、用药史、影像学、心电图、神经功能缺损和治疗方法等临床资料。分别于入院时、入院后第2、14天和第7个月采用MESSS量表进行神经功能评价。

根据国际抗癫痫联盟的PSE诊断标准:缺血性脑卒中发病1周后发生2次或以上的自发性发

作。每6个月由患者及其家属报告癫痫的发作情况,随访4~5年。随访方式包括电话访视、门诊就诊和住院治疗,对于可疑PSE患者由高年资癫痫科医师进行确诊并给予相应治疗。根据患者是否发生PSE分为PSE组和非PSE组,进行临床资料的比较及危险因素分析。

1.3 统计学处理

采用SPSS18.0统计学软件处理数据,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,危险因素筛选采用Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果

198例患者未完成研究,其中死亡86例,失访或拒绝随访65例,47例再发脑卒中。278例患者完成研究,平均随访时间48个月(34~60个月),其中16例(5.76%)患者确诊PSE,PSE病例发展的具体时间见图1,可见大部分PSE病例均出现在发病后24个月内,36个月后无新发病例。PSE类型以继发性全面强直阵挛发作最常见(11例),复杂部分性强直阵挛发作3例,单纯部分性发作2例;所有患者根据病情给予苯妥英钠、苯巴比妥或左乙拉西坦治疗,其中6例患者治疗后未再发作。

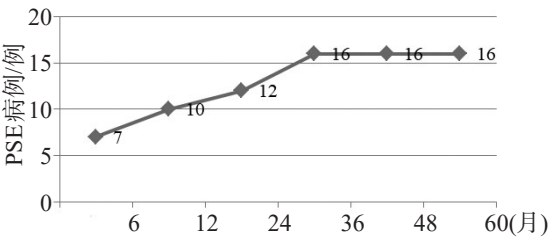


图1 PSE在不同时点的发生情况

2.2 2组临床资料比较

根据患者是否发生PSE分为PSE组16例和非PSE组262例。2组年龄、性别、病情、基础疾病和合并用药组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但PSE组MESSS评分低于非PSE组,入院时MESSS评分 <30 分患者比例高于非PSE组($P<0.05$),见表1。

2.3 危险因素分析

以PSE为因变量,年龄、男性、入院时MESSS、入院时MESSS <30 分患者比例、发病后昏迷、皮质梗死、卒中单元治疗为自变量进行Logistic回归分析,结果表明入院时MESSS、入院时MESSS <30 分是PSE的独立危险因素,见表2。

3 讨论

国内外流行病学调查表明PSE发病率为2.3%~43%,数据的差异主要由研究人群、PSE诊断标准、研究设计、调查方法和随访时间不同引起。国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)以脑卒中发病后1周为时间分界点,将PSE分为早期癫痫发作(early-onset seizures, ES)和晚期癫痫发作(late-onset seizures, LS),普遍认为只有LS才属于真正PSE^[4]。本研究采用ILAE标准以减少“急性、早期癫痫”的影响,因为ES可能与非脑实质损伤有关(如酸碱代谢失衡、电解质紊乱、高血糖症、低血糖症),而LS的发病机制主要与逐渐进展的神经细胞变性和胶质增生有关,病灶后期疤痕形成、粘连、萎缩、移位,最后囊腔和小血管缠绕形成癫痫灶^[5],而且癫痫病灶难以消除,所以迟发型癫痫一般需要长期抗癫痫治疗,目前普遍认为该部分

患者需要医学干预,才具有确切的临床观察价值。

早期研究采用的诊断标准为卒中后所有的癫痫,不区分急性期、早期和晚期,因此发病率通常偏高,有报道为7.5%~12.8%^[6-8]。本研究采用近年来公认的诊断标准,结果PSE发病率为5.76%,稍低于既往研究^[9],发病率更可靠。对发病时间趋势的深入研究发现,大部分出现在卒中后24个月内,这与脑梗死灶附近神经胶质细胞纤维化的时间有关^[10]。值得注意的是24个月后仍有部分新发病例,确切原因尚不清楚,相关报道随访时间通常 <12 个月,因此难以准确评价PSE发病率和危险因素^[11]。

卒中单元是PSE的保护因素^[12],但本研究评价卒中单元结果表明卒中单元与普通病房的治疗对PSE的影响无明显差异。脑梗死面积是PSE最重要的预测因子^[13],笔者认为卒中单元无法降低梗死面积,因此不能影响PSE的发生。Wood等^[14]认为年龄是PSE的危险因素,但本研究中2组年龄无明显差异,可能由于本研究入组患者的年龄偏大,而高龄患者脑梗死面积通常大于中年人群^[7]。由于卒中后病灶及周围脑组织常出现严重水肿和代谢障碍可导致癫痫的发生,既往研究中病灶累及皮质是PSE的独立危险因素,但本研究中皮质梗死与PSE不相关,笔者认为与既往的调查均未区分梗死区域有关。Arntz等^[15]发现功能区梗死灶诱发PSE的概率较低,可能与患者后期更注重功能区康复锻炼有关。本研究发现,随着卒中严重程度增加,痫性发作频率亦增加。Bentes等^[3]也发现MESSS评分与1年内PSE发生率呈负相关,本研究中MESSS <30 分是PSE独立危险因素,可能由于MESSS评分与脑梗死面积密切相关,因此临床上减少

表1 2组临床资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女	卒中单元治疗/[例(%)]	皮质梗死/[例(%)]	入院MESSS评分/(分, $\bar{x}\pm s$)
非PSE组	262	76.58 $\pm$ 7.91	152/110	186(70.99)	17(6.49)	38.65 $\pm$ 16.09
PSE组	16	73.92 $\pm$ 8.83	9/7	9(56.25)	2(12.50)	27.24 $\pm$ 12.94
t/χ^2 值		1.103	0.019	1.565	0.856	6.943
P值		0.664	0.890	0.211	0.355	0.001

组别	入院MESSS评分 <30 分/[例(%)]	发病后昏迷/[例(%)]	合并疾病/[例(%)]		
			糖尿病	高血压	冠心病
非PSE组	87(33.21)	14(5.34)	124(47.33)	191(72.90)	118(45.04)
PSE组	14(87.50)	1(6.25)	5(31.25)	3(18.75)	5(31.25)
t/χ^2 值	19.217	0.024	1.567	2.794	2.867
P值	<0.001	0.876	0.210	0.095	0.090

表2 PSE独立危险因素logistic回归分析

项目	回归系数	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	-0.06	12.731	0.614	1.943	1.106~2.978
男性	0.57	2.135	0.420	1.465	0.621~3.130
入院时MESSS评分	0.43	11.516	<0.001	0.541	0.106~0.902
入院时MESSS <30 分	0.63	4.412	0.021	3.089	2.199~5.512
发病后昏迷	1.34	1.489	0.746	1.843	0.629~4.033
皮质梗死	0.31	2.042	0.314	1.748	0.134~3.006
卒中单元治疗	1.06	2.279	0.089	0.782	0.225~3.623

脑梗死面积是降低PSE最重要的方法。

本研究的不足之处如下:①虽然本研究排除肿瘤、脑外伤、代谢紊乱等其他原因引起的癫痫,但考虑到患者年龄偏大,完全排除的可能性较小;②由于随访时间较长,较大一部分患者因失访或死亡而未能完成研究,对数据的完成者构成较大影响;③年龄>75岁高龄人群惊厥性癫痫发作的频率较低,且由于其发作特征不典型极易造成误诊,后期可选择低年龄层患者进行随访以进一步明确发病率。

综上所述,缺血性脑卒中患者PSE发病率较高,入院时MESSS、入院时MESSS<30分是PSE的独立危险因素。

参考文献

[1] Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9: 424-435.
[2] Hansen J, Åsberg S, Kumlien E, et al. Cause of death in patients with poststroke epilepsy: Results from a nationwide cohort study[J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0174659.
[3] Bentes C, Martins H, Peralta AR, et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy[J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3: 203-212.
[4] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55: 475-482.
[5] Hsu CJ, Weng WC, Peng SS, et al. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45: 1161-1163.
[6] Song GF, Wang HY, Wu CJ, et al. A retrospective study of

transcutaneous vagus nerve stimulation for poststroke epilepsy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e11625.
[7] Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangas J, et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2017, 88: 2169-2175.
[8] Chou CC, Yen DJ, Lin YY, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Poststroke Epilepsy: A Population-Based Nationwide Study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92: 193-199.
[9] Zelano J, Lundberg RG, Baars L, et al. Clinical course of poststroke epilepsy: a retrospective nested case-control study[J]. *Brain Behav*, 2015, 5: e00366.
[10] Naylor J, Churilov L, Johnstone B, et al. The Association Between Atrial Fibrillation and Poststroke Seizures is Influenced by Ethnicity and Environmental Factors[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 2755-2760.
[11] Thevathasan A, Naylor J, Churilov L, et al. Association between hemorrhagic transformation after endovascular therapy and poststroke seizures[J]. *Epilepsia*, 2018, 59: 403-409.
[12] Lee CC, Lin JJ, Lin KL, et al. Clinical Manifestations, Outcomes, and Etiologies of Perinatal Stroke in Taiwan: Comparisons between Ischemic, and Hemorrhagic Stroke Based on 10-year Experience in A Single Institute [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58: 270-277.
[13] Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures[J]. *Neurology*, 2015, 85: 701-707.
[14] Wood H. Epilepsy: New insights into the treatment and consequences of poststroke epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11: 425.
[15] Arntz RM, Rutten-Jacobs LC, et al. Poststroke Epilepsy Is Associated With a High Mortality After a Stroke at Young Age: Follow-Up of Transient Ischemic Attack and Stroke Patients and Unelucidated Risk Factor Evaluation Study[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2309-2011.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第220页)

[38] Skehel PA, Fabian-Fine R, Kandel ER. Mouse VAP33 is associated with the endoplasmic reticulum and microtubules[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 1101-1106.
[39] Sanhueza M, Zechini L, Gillespie T, et al. Gain-of-function mutations in the ALS8 causative gene VAPB have detrimental effects on neurons and muscles[J]. *Biol Open*, 2014, 3: 59-71.
[40] Morotz GM, De Vos KJ, Vagnoni A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-associated mutant VAPBP56S perturbs calcium homeostasis to disrupt axonal transport of mitochondria[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21: 1979-1988.
[41] Gros-Louis F, Kriz J, Kabashi E, et al. Als2 mRNA splicing variants detected in KO mice rescue severe motor dysfunction phenotype in Als2 knock-down zebrafish[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17: 2691-2702.
[42] Devon RS, Orban PC, Gerrow K, et al. Als2-deficient mice exhibit disturbances in endosome trafficking associated with motor behavioral abnormalities[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 9595-9600.
[43] Brockington A, Wharton SB, Fernando M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the central nervous system in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65: 26-36.
[44] Brockington A, Heath PR, Holden H, et al. Downregulation of genes with a function in axon outgrowth and synapse formation in motor neurones of the VEGFdelta/delta mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *BMC Genomics*, 2010, 11: 203.
[45] Wang Y, Duan W, Wang W, et al. scAAV9-VEGF prolongs the survival of transgenic ALS mice by promoting activation of M2 microglia and the PI3K/Akt pathway[J]. *Brain Res*, 2016, 1648: 1-10.
[46] Rademakers R, van Blitterswijk M. Excess of rare damaging TUBA4A variants suggests cytoskeletal defects in ALS[J]. *Neuron*, 2014,

84: 241-243.
[47] Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, et al. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS[J]. *Neuron*, 2014, 84: 324-331.
[48] Tremolizzo L, Sala G, Conti E, et al. Valproate Treatment in an ALS Patient Carrying a c.194G>A Spastin Mutation and SMN2 Homozygous Deletion[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2014, 2014: 216094.
[49] Moszczynski AJ, Hintermayer MA, Strong MJ. Phosphorylation of Threonine 175 Tau in the Induction of Tau Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Spectrum Disorder (ALS-FTSD). A Review[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 259.
[50] Jiang YM, Yamamoto M, Kobayashi Y, et al. Gene expression profile of spinal motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57: 236-251.
[51] Spiller KJ, Cheung CJ, Restrepo CR, et al. Selective Motor Neuron Resistance and Recovery in a New Inducible Mouse Model of TDP-43 Proteinopathy[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 7707-7717.
[52] Park JY, Jang SY, Shin YK, et al. Mitochondrial swelling and microtubule depolymerization are associated with energy depletion in axon degeneration[J]. *Neuroscience*, 2013, 238: 258-269.
[53] Barmada SJ, Serio A, Arjun A, et al. Autophagy induction enhances TDP43 turnover and survival in neuronal ALS models[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10: 677-685.
[54] Ikenaka K, Kawai K, Katsuno M, et al. dnc-1/dynactin 1 knockdown disrupts transport of autophagosomes and induces motor neuron degeneration[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e54511.
[55] Perlson E, Maday S, Fu MM, et al. Retrograde axonal transport: pathways to cell death?[J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33: 335-344.

(本文编辑:唐颖馨)