

卒中后癫痫诊治的中国专家共识

中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组

卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)是指卒中后一定时间内出现的癫痫发作,且卒中前无癫痫病史,并排除脑部及全身系统性疾病,脑电监测到痫性放电与卒中病变部位一致。PSE是急性脑血管事件后常见的并发症,也是老年癫痫患者的常见病因。卒中引起的可逆或不可逆性脑损伤导致的卒中相关性癫痫,将延长脑血管病患者的住院时间,增加死亡率^[1],长期影响患者的预后和生存质量。

多中心Meta分析显示102 008例卒中患者PSE发生率约为6.93%,亚洲、北美洲和欧洲之间发病率差异无统计学意义,男性和女性发病率相当^[2]。卒中1周内出现痫性发作的患者再次出现癫痫发作的风险为33%,而卒中1周后出现痫性发作的患者再次癫痫发作的风险为75%^[3]。另有研究表明卒中1年内出现PSE累积发生率为6.1%,5年累积发生率为9.5%,10年累积发生率为11.5%^[4],其中25%的PSE为耐药性癫痫^[5]。PSE复发率高,50%的PSE患者4年内会复发,其中大多数发生在卒中后1年内^[6-7]。反复多次卒中患者的PSE发病率明显增高。

卒中引起脑组织损害是PSE发生的主要原因。急性脑卒中中将引起局部脑组织低氧、脑代谢异常、全脑低/高灌注、谷氨酸兴奋毒性、离子通道功能障碍以及血脑屏障破坏,是PSE早期发作的主要原因。而卒中后继发的胶质瘢痕、慢性炎症、血管新生、神经变性、神经发生、选择性神经元缺失以及突触可塑性等,则与PSE晚期发作密切相关^[8-9]。PSE发生对卒中也会产生负面影响。PSE将引起颅内血流下降和颅压升高,加重神经功能继发性损害,合并PSE的脑卒中患者预后更差,同时再发卒中的风险亦随之升高^[10-11]。

近年来关于PSE的定义、发病机制、临床诊断及治疗的研究有了长足进展,为了进一步提高临床医师对PSE的早期识别和规范诊治,尤其是兼顾脑卒中与癫痫两者的评估和处理,中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组讨论并制定了PSE诊断与治疗的专家共识,旨在对PSE的临床规范化处理起到一定的指导作用。

一、PSE的分类及相关概念

(一) PSE的分类

1. 早期发作:卒中后1周内发生的痫性发作称为早期

发作,也称为“急性症状性癫痫”。

2. 晚期发作:卒中1周后发生的痫性发作称为晚期发作,一般出现的高峰多在卒中后6~12个月,晚期发作导致卒中复发风险增高^[12],也可称为“卒中相关性癫痫”。

(二) 其他相关概念

1. 痫性发作:痫性发作是指脑神经元异常过度、同步化放电活动所造成的一过性功能失常的症状和体征^[13]。

2. 癫痫:以反复多次痫性发作为特征的慢性神经系统疾病。癫痫不是单一的疾病实体,而是一种有着不同病因基础、临床表现各异但以反复痫性发作为共同特征的慢性脑部疾病状态^[13]。

3. 诱发性发作:常见于中枢神经系统疾病(感染、卒中等)或全身系统性疾病(血糖异常、电解质紊乱、中毒、发热等)的急性期,是一种急性症状性发作。这种发作仅为疾病急性期的一种症状,不代表之后一定会癫痫反复发作^[13]。

4. 非诱发性发作:找不到明确的急性诱因,与系统性功能紊乱或获得性脑部损害之间无紧密关系而出现的痫性发作。例如,病毒性脑炎急性期出现的癫痫发作是诱发性发作,而脑炎数年后出现的癫痫发作则为非诱发性发作。PSE非诱发性发作一般发生在至少卒中7 d以后^[13]。

二、PSE的危险因素

发生PSE的危险因素主要包括卒中类型、卒中病灶大小及部位、卒中严重程度等(表1)。积极识别PSE危险因素,实现卒中患者PSE风险的早期评估,并进行个体化宣教和抗癫痫药物(anti-epilepsy drug, AED)精准治疗,切实改善PSE患者的远期预后。

(一) 卒中类型

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是PSE发生的最常见卒中类型,与蛛网膜下腔内的血液刺激大脑皮层有关。严重SAH、再出血、SAH继发迟发性脑缺血等均可促进痫性发作的发生^[14]。其次是高血压性脑出血,其可能机制是含铁血黄素沉积在大脑皮质诱发神经元异常放电^[15-16]。而在缺血性脑卒中中,大脑中动脉供血区梗死引起PSE风险最高^[2, 17],其次为大脑前动脉梗死,而后循环梗死和腔隙性梗死引起PSE风险相对较低。脑梗死患者发生梗死区域出血转化是PSE发生的独立高危因素^[18]。脑动静脉畸形、海绵状血管瘤、皮质静脉性梗死也是导致PSE发生的常见病因。

(二) 卒中病灶大小及部位

卒中病灶大小与PSE发生率密切相关。头颅CT平扫显

DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2022.02.003

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305);湖南省重点研发项目(2021SK2027)

通信作者:肖波, Email: xiaobo_xy@126.com; 周东, Email: zhoudong66@yahoo.de

表1 卒中后癫痫的危险因素

项目	高危因素	低危因素
卒中类型	出血性卒中 梗死后出血转化 蛛网膜下腔出血	短暂性脑缺血发作
病灶部位	累及皮层 幕上病变 前循环 大脑中动脉供血区	幕下病变
卒中严重程度	NIHSS \geq 8分 斯基的纳维亚卒中量表SSS评分 $<$ 30分 改良Rankin评分 \geq 3分	
年龄	\leq 65岁	
中枢神经系统 并发症	早期痫性发作 痴呆 脑小血管病	
非中枢神经系统 并发症	高血压 外周感染	
基因	Rs671位点(线粒体乙醛脱氢酶2) CD40-1 C/T位点CD40基因,肿瘤坏死因子受体超家族成员5)	

注: NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表; SSS为斯基的纳维亚卒中量表

示病灶直径超过10 mm,卒中后7年内PSE发生率增加16%^[19]。卒中部位表浅尤其是皮层或近皮层区域的出血或梗死如额叶皮层卒中中更易发生PSE。另外,多个脑叶受累时PSE发生率相应增高^[20-22]。皮层下微梗死以及脑白质病变也可引起PSE^[23]。

(三) 卒中严重程度

卒中越早期神经功能缺损越重,NIHSS评分越高,PSE发生风险越高^[24]。

(四) 其他

癫痫家族史与PSE发生具有很强的相关性^[5]。一些已明确的癫痫易感基因也是PSE的易感因素。但尚无确切证据显示基因多态性能够促进PSE发生。

年龄也是PSE发生的危险因素之一。58%儿童卒中患者在发病24 h内即可出现痫性发作,发生率是成人的18倍^[25]。年龄 $<$ 74岁的老年卒中患者PSE发生率和癫痫发作频率明显高于 \geq 75岁人群^[6, 26]。

三、临床表现和辅助检查

(一) 临床表现

PSE最常见的发作类型是局灶性发作或局灶进展到双侧的强直阵挛发作^[8]。全面性惊厥性癫痫持续状态在PSE中非常罕见^[8],但有4%~19%的急性脑卒中患者可出现非惊厥性癫痫持续状态(nonconvulsive status epilepticus, NCSE)^[27]。局灶性癫痫持续状态偶有出现^[28]。部分时候痫性发作可能是急性脑卒中的首要或唯一表现,需要及时

识别和积极处理^[29]。

(二) 辅助检查

脑电图是诊断癫痫最重要的辅助检查方法。不伴有PSE的卒中患者超半数脑电图正常,而伴有PSE的卒中患者仅8.5%脑电图正常^[5]。脑电图在PSE诊断、药物选择、预后评估中均起到非常重要的作用^[5]。脑电图检查亦可帮助临床鉴别痫性发作和急性脑血管事件,如PSE的Todd麻痹可持续4 d,易误诊为卒中再发。脑电图可协助诊断临床较难识别的NCSE^[16, 30]。

1. 短程视频脑电监测:急性脑卒中最常见脑电图表现为梗死或出血侧局灶性慢波和弥漫性慢波^[31-32]。若出现局灶性棘波、尖波或单侧周期性癫痫样放电,则提示PSE风险增加^[30]。卒中患者首次短程视频脑电监测发现背景脑电活动不对称以及发作间期痫样放电,则提示卒中后1年内发生PSE风险明显增高^[32]。短程视频脑电监测在鉴别痫性发作和谵妄、肢体抖动型短暂性脑缺血发作等较常规脑电图检查方面优势明显^[5]。

2. 长程视频脑电监测:提倡卒中单元或神经内科重症监护病房对重症脑血管病患者完善长程视频脑电监测^[5],尽早识别非典型的癫痫发作和不能解释的意识障碍,及时发现NCSE,并提高发作间期癫痫样放电的检出率。

四、诊断、治疗和预后

(一) 诊断

依据前述的PSE概念、分类、临床表现和脑电图特点进行诊断。PSE需要与谵妄、肢体抖动型短暂性脑缺血发作、舞蹈症、肌张力障碍进行鉴别。

(二) 治疗

PSE主要依靠药物治疗。不推荐对未发生过癫痫或痫样发作的卒中患者预防性使用AED,对于早期发作即卒中后7 d内出现痫性发作的患者亦不推荐立即予以AED治疗^[33-34]。出现以下情况,如多次早期发作、脑出血或出血转化后出现的单个早期发作、单次晚期发作、自发性非诱发发作后,可考虑进行AED规范性治疗^[33]。PSE一线治疗推荐单药治疗。需要多药联合治疗时,尽量选取作用机制不同的药物。选择合适AED策略建议依据患者癫痫发作类型,同时兼顾患者的年龄、性别、药物不良反应、合并用药、并发症、共患病、患者意愿等综合考虑。经典AED可能增加年龄相关的脑卒中事件和认知功能障碍的发生风险^[35-36],且非AED与AED的相互作用以及多种AED联合应用的药物相互作用增多。不推荐卡马西平、苯巴比妥和苯妥英钠等强效酶诱导剂与华法林以及新型抗凝药物如阿哌沙班、达比加群等联合使用。卡马西平也能降低他汀类药物的作用,增加血脂水平。而新型AED药物(如加巴喷丁、左乙拉西坦、拉莫三嗪等)不良反应发生率低,与抗凝药或抗血小板药物之间无显著相互作用,对血脂影响小,推荐作为PSE首选用药^[23]。最新有研究显示静脉使用拉考沙胺在控制NCSE时显示出良好的安全性和有效性,推荐作为PSE患者NCSE的一线用药。老年患者使用AED时应

尽可能缓慢加量,维持较低的有效治疗剂量,必要时进行血药浓度监测。绝经后的女性患者容易出现骨质疏松,建议尽可能避免使用具有肝酶诱导作用的AED,推荐补充维生素D和钙剂。孤立一次痫性发作或急性期痫性发作控制后,不建议长期使用AED。卒中后2~3个月再发的晚期发作PSE,建议按癫痫进行长期药物治疗。PSE持续状态建议按癫痫持续状态治疗原则处理^[37]。

对于难治性PSE,外科治疗亦是一种有意义的尝试。但必须经过严格的多学科术前评估,推荐选用多模态影像(正电子发射计算机断层显像、单光子发射计算机断层成像、3T磁共振成像)联合颅内脑电图监测提高致痫灶定位准确率和保障手术效果。可尝试辅助癫痫灶切除术、致痫灶激光消融术、迷走神经刺激术治疗药物难治性PSE,提高患者生活质量。

(三) 预后

PSE可导致脑卒中患者致残率和病死率明显增加,伴有PSE的青年卒中患者肢体功能恢复较差^[38]。但与其他症状性癫痫相比,PSE药物难治率相对较低,总体预后较好。

执笔: 冯莉、龙莉莉

编写组成员 (按姓氏汉字拼音排序)

陈晓红 (中山大学附属第三医院)
陈阳美 (重庆医科大学附属第二医院)
陈子怡 (中山大学附属第一医院)
邓学军 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)
邓艳春 (空军军医大学西京医院)
丁晶 (复旦大学附属中山医院)
丁美萍 (浙江大学医学院附属第二医院)
冯莉 (中南大学湘雅医院)
韩雁冰 (昆明医科大学第一附属医院)
洪楨 (四川大学华西医院)
黄华品 (福建医科大学附属协和医院)
江文 (空军军医大学西京医院)
金丽日 (北京协和医院)
李嫒 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)
李其富 (海南医学院第一附属医院)
连亚军 (郑州大学第一附属医院)
廖卫平 (广州医科大学附属第二医院)
林卫红 (吉林大学第一医院)
林一聪 (首都医科大学宣武医院)
刘洁 (四川省医学科学院·四川省人民医院)
刘献增 (北京大学国际医院)
刘晓蓉 (广州医科大学附属第二医院)
刘学伍 (山东大学齐鲁医院)
刘旻 (北京大学第一医院)
刘振国 (上海交通大学医学院附属新华医院)
龙莉莉 (中南大学湘雅医院)
马磊 (空军军医大学西京医院)

孟红梅 (吉林大学第一医院)
牛争平 (山西医科大学第一医院)
任连坤 (首都医科大学宣武医院)
宋毅军 (天津医科大学总医院)
孙红斌 (四川省医学科学院·四川省人民医院)
孙伟 (首都医科大学宣武医院)
孙妍萍 (青岛大学附属医院)
谭兰 (青岛市市立医院)
王康 (浙江大学医学院附属第一医院)
王群 (首都医科大学附属北京天坛医院)
王爽 (浙江大学医学院附属第二医院)
王薇薇 (北京大学第一医院)
汪昕 (复旦大学附属中山医院)
王湘庆 (中国人民解放军总医院第一医学中心)
王小姍 (南京脑科医院)
王学峰 (重庆医科大学附属第一医院)
王玉 (安徽医科大学第四附属医院)
王中原 (南京大学医学院附属鼓楼医院)
吴欣桐 (四川大学华西医院)
吴洵映 (复旦大学附属华山医院)
吴原 (广西医科大学第一附属医院)
伍国锋 (贵州医科大学附属医院)
肖波 (中南大学湘雅医院)
肖争 (重庆医科大学附属第一医院)
许贤瑞 (宁夏医科大学总医院)
于云莉 (贵州医科大学附属医院)
余璐 (广西医科大学第一附属医院)
虞培敏 (复旦大学附属华山医院)
毓青 (天津医科大学总医院)
张琳 (海军军医大学附属长征医院)
张庆 (宁夏医科大学总医院)
张颖冬 (南京医科大学附属南京医院)
赵秀鹤 (山东大学齐鲁医院)
赵永波 (上海交大附属第一人民医院)
赵正卿 (海军军医大学附属长征医院)
周东 (四川大学华西医院)
周列民 (中山大学附属第一医院)
朱国行 (复旦大学附属华山医院)
朱遂强 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)
朱雨岚 (哈尔滨医科大学附属第二医院)
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- 1 Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke [J]. *Neurology*, 2001, 57(2): 200-206.
- 2 Zou S, Wu X, Zhu B, et al. The pooled incidence of post-stroke

- seizure in 102 008 patients [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2015, 22(6): 460-467.
- 3 Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1102-1108.
- 4 Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J, et al. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(9): 1247-1255.
- 5 Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1): 13-18.
- 6 Tanaka T, Yamagami H, Ihara M, et al. Seizure outcomes and predictors of recurrent post-stroke seizure: a retrospective observational cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e136200.
- 7 Olsen TS. Post-stroke epilepsy [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2001, 3(4): 340-344.
- 8 Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy [J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82(971): 568-572.
- 9 Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R, et al. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(4): 1000-1016.
- 10 Stefanidou M, Das RR, Beiser AS, et al. Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: the Framingham Heart Study [J]. *Seizure*, 2017, 47: 105-110.
- 11 Huang CW, Saposnik G, Fang J, et al. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study [J]. *Neurology*, 2014, 82(9): 768-776.
- 12 Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy [J]. *Neurochem Int*, 2017, 107: 219-228.
- 13 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- 14 Raper DM, Starke RM, Komotar RJ, et al. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes [J]. *World Neurosurg*, 2013, 79(5-6): 682-690.
- 15 Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55498.
- 16 Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures [J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(2): 195-201.
- 17 Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction [J]. *Acta Neurol Scand*, 1999, 99(5): 265-268.
- 18 Mohamed C, Kissani N. Early seizures in acute stroke [J]. *Pan Afr Med J*, 2015, 20: 136.
- 19 Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2005, 14(5): 210-214.
- 20 Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke [J]. *Neurology*, 2011, 77(20): 1785-1793.
- 21 Li B, Wang L, Sun Z, et al. The anticonvulsant effects of SR 57227 on pentylenetetrazole-induced seizure in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93158.
- 22 Cheung CM, Tsoi TH, Au-Yeung M, et al. Epileptic seizure after stroke in Chinese patients [J]. *J Neurol*, 2003, 250(7): 839-843.
- 23 Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1205-1214.
- 24 Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, et al. Seizures after cerebrovascular events: risk factors and clinical features [J]. *Seizure*, 2013, 22(4): 275-282.
- 25 Chadehumbe MA, Khatri P, Khoury JC, et al. Seizures are common in the acute setting of childhood stroke: a population-based study [J]. *J Child Neurol*, 2009, 24(1): 9-12.
- 26 Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, et al. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study [J]. *Seizure*, 2011, 20(4): 305-311.
- 27 Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study [J]. *J Neurol*, 2014, 261(11): 2136-2142.
- 28 Bentes C, Franco AC, Peralta AR, et al. Epilepsia partialis continua after an anterior circulation ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(7): 929-934.
- 29 Brigo F, Tezzon F, Nardone R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 9-12.
- 30 Bentes C, Martins H, Peralta AR, et al. Post-stroke seizures are clinically underestimated [J]. *J Neurol*, 2017, 264(9): 1978-1985.
- 31 De Reuck J, Goethals M, Claeys I, et al. EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures [J]. *Eur Neurol*, 2006, 55(4): 209-213.
- 32 Bentes C, Martins H, Peralta AR, et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 203-212.
- 33 Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy [J]. *Eur Stroke J*, 2017, 2(2): 103-115.
- 34 Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2016, 47(6): e98-e169.
- 35 Jin J, Chen R, Xiao Z. Post-epilepsy stroke: a review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(3): 341-349.
- 36 Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(5): 424-435.
- 37 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- 38 Arntz RM, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE study [J]. *Neurology*, 2013, 81(22): 1907-1913.

(收稿日期: 2021-05-21)

(本文编辑: 裴月红 唐璐)