

颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识

中华医学会神经外科学分会神经创伤专业组

中华医学会创伤学分会颅脑创伤专业组

颅脑创伤后癫痫 (post-traumatic epilepsy, PTE) 是颅脑创伤的严重并发症, 会加重继发性脑损害, 严重影响患者的生存质量, 应该引起临床医生的高度重视^[1]。颅脑创伤后早期癫痫样发作 (early post-traumatic seizure) 对药物预防可能有效, 而颅脑创伤后晚期癫痫 (late post-traumatic epilepsy) 药物预防则无效^[2]。即使颅脑创伤患者经过早期癫痫预防, 仍有 4% ~ 53% 的患者发生晚期癫痫^[3]。癫痫持续状态 (status epilepticus) 是 PTE 发作的急危重症和最严重状态, 病死率高达 3% ~ 33%^[4]。

一、PTE 的定义

根据 PTE 的发作时间分为早期发作 (≤ 1 周)、晚期发作 (> 1 周)^[5]。颅脑创伤后早期癫痫样发作是颅脑创伤所引起, 为脑部神经元异常的高度同步化放电所造成的临床现象, 其特征是突然的一过性症状, 由于异常放电的神经元在大脑中的部位不同而有多种多样的表现, 可以是运动、感觉、意识、行为、精神或自主神经的障碍, 伴有或不伴有意识程度的变化; 晚期癫痫是反复癫痫样发作的神经系统疾病^[6]。早期癫痫样发作与晚期癫痫的关联性争议较大, 部分学者认为早期癫痫样发作增加了晚期癫痫的发生率^[6]; 另有研究报道早期癫痫样发作对晚期癫痫无决定性作用^[7-8]。目前认为, 早期癫痫样发作是晚期癫痫的危险因素, 但早期癫痫样发作未必一定发展为晚期癫痫^[7]。

二、PTE 的发生率

颅脑创伤患者 PTE 的整体发生率约为 1.9% ~ 30.0%^[8]。国内研究显示, 伤后 3 年内 PTE 的累计发病率为 5.0% ~ 9.8%^[9]。颅脑创伤严重程度与发生 PTE 的风险密切相关。轻型颅脑创伤患者的癫痫发生率是普通人群的 2 倍, 而重型颅脑创伤的癫痫发生率则是 7 倍, 颅骨骨折患者的癫痫发生率

也是正常人的 2 倍^[10]。PTE 发作也具备一定的时间特点, 在颅脑创伤发生后 1 年内, PTE 的发生风险最高, 1 年以后风险显著下降, 但是持续至伤后 30 年内仍不能排除发作的风险^[10]。另外, 晚期癫痫的发生率高于早期癫痫样发作。大脑各个部位皮质的损伤均有可能引起 PTE, 但也呈现一定的规律性, 大约 57% 的患者表现为颞叶癫痫, 35% 为额叶癫痫, 顶、枕叶癫痫各占 3%^[11]。

三、PTE 发生的危险因素

PTE 的相关危险因素包括: 致伤机制、脑损伤部位、严重程度及是否伴有局限性神经功能缺失等^[12]。早期癫痫样发作的危险因素包括: 格拉斯哥昏迷评分 (GCS) ≤ 10 分、PTE 即刻发作、创伤后失忆 ≥ 30 min、颅骨凹陷性骨折、贯通性脑外伤、硬膜下和硬膜外或脑内血肿、脑挫裂伤、年龄 ≤ 65 岁和慢性酒精中毒。晚期癫痫的危险因素包括: 重型颅脑创伤、早期 PTE、急性脑内血肿或脑挫裂伤、创伤后失忆 ≥ 24 h、颅骨 (线性或凹陷性) 骨折和年龄 > 65 岁等。

四、PTE 的发病机制

目前, PTE 的确切发病机制仍无定论, 主要机制包括: (1) 颅脑损伤机械性机制: 与受伤机制、原发性损伤的程度和脑损伤的部位等有关^[13-14]; (2) 脂质过氧化物反应机制: 颅脑创伤后脂质过氧化物、反应性氧自由基和氮氧自由基及铁盐离子等作用^[15]; (3) 颅脑损伤的细胞学机制^[16]: 兴奋性氨基酸在细胞外堆积、细胞内钙离子超载、细胞外钾离子增多使细胞膜去极化, 降低了神经细胞的兴奋阈值; (4) 基因调节: γ -氨基丁酸 (GABA) 信号传导通路与 PTE 的关系密切, GABA 活性降低和谷氨酸含量增加的变化可能与 micro-RNA 的调节作用有关^[17]; (5) 神经炎症反应: 神经炎症反应通过 Toll-样受体导致海马中间神经元结构的丢失是发生 PTE 的重要机制^[18]。

五、PTE 的预防和治疗

颅脑创伤后是否采用预防性抗癫痫药物治疗仍然存在较大争议^[19-22]。首先, 在潜在的继发性损伤

形成的最高风险时,预防性使用抗癫痫药物可能阻止早期癫痫样发作,如颅内压增高诱导癫痫发作。同时,避免早期癫痫样发作进一步加重颅内压继续增高的风险;其次,阻止癫痫发作可避免失业、丧失驾驶权利或意外损伤;第三,预防性使用抗癫痫药物可能具有改变和阻止癫痫形成的作用。因此“癫痫的预防”在重型颅脑损伤的治疗中越来越被重视。一项随机双盲前瞻性临床研究发现,苯妥英钠与安慰剂相比,可显著降低颅脑创伤后早期癫痫样发作($P < 0.001$)^[22]。但是,对于晚期癫痫的发生率无作用^[21-23]。多个临床前瞻性随机对照研究得出相同的结论,预防性使用抗癫痫药物能有效降低成年重症颅脑创伤患者早期癫痫样发作的风险。但是,对于晚期癫痫的发生率无任何预防作用^[21-23]。由于抗癫痫药物存在一定的不良反应以及对意识和认知障碍等影响,因此,不建议常规采用抗癫痫药物预防晚期癫痫。

临床医生通过患者颅脑创伤的病史、临床典型癫痫发作、脑电图检查完全能够确诊 PTE。对于确诊为 PTE 的患者,包括非惊厥性癫痫(non convulsive epilepsy),应该采用规范化的药物治疗。临床常用的药物主要包括:苯妥英钠、丙戊酸钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯、卡马西平等。根据癫痫发作的次数和性质,选择单一药物治疗,或两种、或多种药物联合治疗。应该通过定期监测患者血清抗癫痫药物的浓度调整抗癫痫药物的使用种类和剂量。同时,应该重视抗癫痫药物的不良反应。对于部分难治性癫痫(病程 2 年以上、经过两种抗癫痫药物正规治疗无效、每月 1 次以上发作),经多学科专家评估确认后,可考虑外科手术治疗^[24-25]。

六、中国专家推荐

1. 关于 PTE 的预防:由于抗癫痫药物能降低颅脑创伤后早期癫痫的发作,无法预防晚期癫痫。所以,对于 PTE 高危患者,推荐使用 7 d 抗癫痫药物预防早期癫痫样发作。

2. 关于 PTE 的治疗:对于确诊 PTE,建议采取及时有效的规范化抗癫痫药物治疗或其他治疗。同时,建议定期监测患者的抗癫痫药物浓度和脑电图,减少不良反应。

七、说明

1. 《颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识》是我国神经外科行业内指导性文件,仅供神经外科及相关专业医生参考,不具备法律功效。

2. 随着 PTE 诊治临床应用研究的不断进步,以及相关循证医学证据的不断增加,《颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识》将随之修改和完善。

3. 《颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识》适用于成人颅脑创伤患者。

共同执笔 李敏、李立宏、江基尧

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

包义君(中国医科大学第一附属医院)、包金锁(内蒙古民族大学附属医院)、陈建良(深圳市福田区人民医院)、陈礼刚(西南医科大学附属医院)、陈文劲(首都医科大学宣武医院)、董斌(大连医科大学第一附属医院)、樊拥军(连云港市第二人民医院)、费智敏(上海中医药大学附属曙光医院)、费舟(第四军医大学西京医院)、冯东福(上海交通大学医学院附属第三人民医院)、冯华(第三军医大学西南医院)、付双林(吉林大学第一医院)、傅西安(苏州市立医院)、高亮(同济大学附属第十人民医院)、高国一(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭智霖(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、侯立军(第二军医大学长征医院)、胡锦(复旦大学附属华山医院)、胡晓华(浙江武警总医院)、关俊文(四川大学华西医院)、黄齐兵(山东大学齐鲁医院)、黄贤键(深圳市第二人民医院)、江基尧(上海交通大学医学院附属仁济医院)、江荣才(天津医科大学总医院)、江涌(西南医科大学附属医院)、李立宏(第四军医大学唐都医院)、李敏(第四军医大学唐都医院)、李力仙(哈尔滨医科大学第一附属医院)、李维平(深圳市第二人民医院)、李志强(上海奉贤区中心医院)、刘伟明(首都医科大学附属北京天坛医院)、刘劲芳(中南大学湘雅医院)、刘亮(西南医科大学附属医院)、刘鹏(赣南医学院第一附属医院)、龙连圣(湖州解放军第九八医院)、马越(青海省人民医院)、牟朝晖(浙江台州第一人民医院)、钱锁开(解放军第九四医院)、秦华平(江苏常州市第一人民医院)、邱炳辉(南方医科大学南方医院)、任力(复旦大学附属浦东医院)、石小锋(深圳市龙岗中心医院)、孙晓川(重庆医科大学附属第一医院)、孙昭胜(河北衡水哈励逊国际和平医院)、孙洪涛(天津武警后勤学院脑科医院)、田恒力(上海交通大学医学院第六人民医院)、童武松(上海浦东新区人民医院)、涂悦(天津武警后勤学院脑科医院)、魏俊吉(北京协和医院)、王国良(广州军区广州总医院)、王茂德(西安交通大学第一附属医院)、王鹏程(海南省人民医院)、王胜(华中科技大学医学院)

附属同济医院)、王玉海(解放军第一〇一医院)、王晓峰(宝鸡解放军第三医院)、汪永新(新疆医科大学第一附属医院)、许益民(汕头大学医学院第一附属医院)、许文辉(江苏宜兴市人民医院)、吴惺(复旦大学附属华山医院)、徐蔚(昆明医科大学第二附属医院)、杨小锋(浙江大学第一附属医院)、杨朝华(四川大学华西医院)、杨理坤(解放军第一〇一医院)、杨华堂(河北邯郸市中心医院)、姚洁民(广西医科大学第三附属医院)、尤永平(江苏省人民医院)、于如同(徐州医科大学附属医院)、于明琨(第二军医大学长征医院)、张浚(深圳市龙岗中心医院)、张弩(温州医学院第二附属医院)、张赛(天津武警后勤学院脑科医院)、张荣伟(山东大学附属千佛山医院)、张永明(解放军第一〇五医院)、赵建华(上海市公利医院)、曾涛(同济大学附属第十人民医院)、钟兴明(浙江湖州市第一人民医院)、朱晓江(上海市第一人民医院)

参 考 文 献

- [1] Salinsky M, Storzach D, Goy E, et al. Traumatic brain injury and psychogenic seizures in veterans [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2015, 30 (1): E65-70. DOI: 10. 1097/HTR. 0000000000000057.
- [2] Schmitt S, Dichter MA. Electrophysiologic recordings in traumatic brain injury[J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 127:319-339. DOI: 10. 1016/B978-0-444-52892-6. 00021-0.
- [3] Gabriel WM, Rowe AS. Long-term comparison of GOS-E scores in patients treated with phenytoin or levetiracetam for posttraumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48 (11): 1440-1444. DOI: 10. 1177/1060028014549013.
- [4] Caballero GC, Hughes DW, Maxwell PR, et al. Retrospective analysis of levetiracetam compared to phenytoin for seizure prophylaxis in adults with traumatic brain injury [J]. *Hosp Pharm*, 2013, 48(9):757-761. DOI: 10. 1310/hpj4809-757.
- [5] Maganti R, Gerber P, Drees C, et al. Nonconvulsive status epilepticus[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(4):572-586. DOI: 10. 1016/j. yebch. 2007. 12. 002.
- [6] Qian C, Löppönen P, Tetri S, et al. Immediate, early and late seizures after primary intracerebral hemorrhage [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108 (4): 732-739. DOI: 10. 1016/j. eplepsyres. 2014. 02. 020.
- [7] Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (1): 20-24. DOI: 10. 1056/NEJM199801013380104.
- [8] Wang HC, Chang WN, Chang HW, et al. Factors predictive of outcome in posttraumatic seizures[J]. *J Trauma*, 2008, 64(4): 883-888. DOI: 10. 1097/TA. 0b013e31804a7fa4.
- [9] Christensen J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy[J].

- Semin Neurol, 2015, 35 (3): 218-222. DOI: 10. 1055/s-0035-1552923.
- [10] Wang H, Xin T, Sun X, et al. Post-traumatic seizures--a prospective, multicenter, large case study after head injury in China [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 107 (3): 272-278. DOI: 10. 1016/j. eplepsyres. 2013. 10. 006.
- [11] Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, et al. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9669): 1105-1110. DOI: 10. 1016/S0140-6736(09)60214-2.
- [12] Gupta PK, Sayed N, Ding K, et al. Subtypes of post-traumatic epilepsy: clinical, electrophysiological, and imaging features [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31 (16): 1439-1443. DOI: 10. 1089/neu. 2013. 3221.
- [13] Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury [J]. *Seizure*, 2000, 9(7):453-457. DOI: 10. 1053/seiz. 2000. 0458.
- [14] Glushakov AV, Glushakova OY, Doré S, et al. Animal Models of Posttraumatic Seizures and Epilepsy [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1462:481-519. DOI: 10. 1007/978-1-4939-3816-2_27.
- [15] Sutula TP. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development [J]. *Epilepsy Res*, 2004, 60(2-3):161-171. DOI: 10. 1016/j. eplepsyres. 2004. 07. 001.
- [16] Prince DA, Parada I, Scalise K, et al. Epilepsy following cortical injury: cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis [J]. *Epilepsia*, 2009, 50 Suppl 2:30-40. DOI: 10. 1111/j. 1528-1167. 2008. 02008. x.
- [17] Henshall DC, Hamer HM, Pasterkamp RJ, et al. MicroRNAs in epilepsy: pathophysiology and clinical utility [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (13): 1368-1376. DOI: 10. 1016/S1474-4422 (16) 30246-0.
- [18] Huusko N, Römer C, Ndode-Ekane XE, et al. Loss of hippocampal interneurons and epileptogenesis: a comparison of two animal models of acquired epilepsy [J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(1):153-191. DOI: 10. 1007/s00429-013-0644-1.
- [19] 江基尧. 现代颅脑损伤学 [M]. 3 版. 上海:第二军医大学出版社, 2010:451-471.
- [20] 江基尧. 颅脑创伤临床救治指南 [M]. 4 版. 上海:第二军医大学出版社, 2015:182-195.
- [21] Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeon, Congress of Neurological Surgery. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24 Suppl 1:S1-S106. DOI:10. 1089/neu. 2007. 9999.
- [22] Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323 (8): 497-502. DOI: 10. 1056/NEJM199008233230801.
- [23] Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2003, 60(1):10-16.
- [24] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (5): 311-318. DOI: 10. 1056/NEJM200108023450501.
- [25] 谭启富. 癫痫外科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006.

(收稿:2017-05-02 修回:2017-05-10)

(本文编辑:刘岩红)