

卒中后癫痫发病机制的研究进展

厉晨辉¹, 王兰桂²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月21日

摘 要

脑卒中是癫痫发生的常见原因之一, 脑卒中的发生率随着预期寿命的延长而增加, 脑卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)的患病率也在上升。脑卒中后的癫痫发作类型多样, 癫痫的发生与脑卒中的类型和部位密切相关。而且脑卒中后癫痫的临床治疗困难, 增加了患者致残和死亡的风险, 影响患者的预后和生活质量。目前脑卒中后癫痫和癫痫越来越受到医学界的重视, 已经有越来越多的研究者致力于癫痫和PSE的临床和基础研究, 并希望得到科学统一的指导意见, 给予及时有效的治疗, 但确切的病理生理机制尚未形成统一的结论。因此, 本文针对近年来对脑卒中后癫痫发生机制的研究进展作一综述, 以期临床医生认识该病提供依据, 为今后的探索提供思路。

关键词

脑卒中, 癫痫, 研究进展

The Research Progress of Epileptic Seizures after Stroke and Its Mechanisms

Chenhui Li¹, Langui Wang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 9th, 2023; published: Jun. 21st, 2023

Abstract

Stroke is one of the common causes of epilepsy, and the incidence of stroke increases with life expectancy, as does the prevalence of post-stroke epilepsy (PSE). There are various types of epilepsy after stroke, and the occurrence of epilepsy is closely related to the type and site of stroke. More-

over, the clinical treatment of post-stroke epilepsy is difficult, which increases the risk of disability and death, and affects the prognosis and quality of life of patients. At present, post-stroke epilepsy and epilepsy have received more and more attention from the medical community. More and more researchers have been committed to clinical and basic research on epilepsy and PSE, hoping to obtain unified scientific guidance and timely and effective treatment, but the exact pathophysiological mechanism has not yet reached a unified conclusion. Therefore, this paper reviews the research progress on the pathogenesis of epilepsy after stroke in recent years, in order to provide a basis for clinicians to understand the disease and provide ideas for future exploration.

Keywords

Stroke, Epilepsy, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

癫痫是最常见的神经系统疾病,也是一种由多种原因引起的慢性脑部疾病,它的特点是由大脑神经元过度放电引起的复发性、阵发性和短暂性中枢神经系统(CNS)功能障碍。脑血管疾病、颅脑外伤、颅内感染、代谢异常是成人癫痫发作的常见原因[1]。在老年人中,癫痫最常见的病因是卒中。随着预期寿命的延长,脑卒中的发病率逐年增加,脑卒中后癫痫(PSE)患者的数量也在增加。PSE是指既往无癫痫病史的出血性或缺血性中风后发生的癫痫,不伴有脑结构异常或其他原因的代谢紊乱。国际抗癫痫联盟将PSE分为早发型癫痫发作和晚发型癫痫发作。早期癫痫发作是指卒中后1周内[2]发生的癫痫发作,以24 h内为主。早期癫痫发作患者没有形成稳定的癫痫网络,大脑具有自我修复能力,只能诊断为癫痫发作。晚期癫痫发作在卒中后1周以上,卒中后6~12个月发病率最高。晚发型癫痫发作的患者有明确的致痫灶,形成稳定的癫痫网络,易复发,故诊断为癫痫。

卒中后患者可能会出现言语、意识、运动等自主功能表达功能障碍,且癫痫发作时症状多数由目击者描述发作情况,临床症状不一,少数发作不典型,并且患者卒中后癫痫除了各自的临床症状,还有患者出现高热、肢体抽搐、呼吸困难、舌咬伤、电解质紊乱、意识丧失甚至死亡等其他症状。全面了解PSE发病机制,对本病的治疗和预防具有重要意义。本文将对脑卒中后癫痫发病机制的研究进展进行综述。

2. 早发型癫痫发作的发病机制

2.1. 电生理不稳定

急性脑血流动力学改变破坏局部微环境,降低神经细胞膜的稳定性,并引起局部神经元电解质紊乱。缺血和缺氧损伤被证明会导致钠泵失效,从而导致细胞内 Na^+ 增加和细胞去极化。当 Na^+ 在细胞内积累到一定程度时,钙通道会被激活,导致 Ca^{2+} 突然快速涌入可引起神经元异常放电[3],导致胞内 Ca^{2+} 浓度升高,引起神经元过度兴奋、局部抑制细胞功能的丧失、超同步性放电的扩散,导致癫痫的发生。海马体内的神经元,被认为在癫痫发生中起着至关重要的作用,也容易受到突发性缺血损伤,并可能成为一个致痫灶[4]。由于血供中断和缺氧,周围半暗带内的神经元也会引起癫痫样放电[5]。脑卒中急性期再通引起的再灌注损伤会增加癫痫发作[6]的易感性。在出血性脑卒中中,局部或弥漫性血管痉挛也可引起缺血

或缺氧引起癫痫发作。上述各种急性脑损伤均可引起脑卒中相关神经元的电解质紊乱[7], 从而增加神经元的兴奋性, 导致癫痫样放电。

2.2. 神经递质失衡

早发型癫痫发作也可引起神经递质的动态平衡被破坏, 谷氨酸和 γ -氨基丁酸(γ -GABA)是中枢神经系统重要的神经递质[8], 维持稳定的神经网络, 其中 γ -GABA 可由谷氨酸脱羧酶转化为 GABA, GABA 可由 GABA 转氨酶转化为 α -酮琥珀酸, 当这两种神经递质不平衡时, 就会诱发癫痫。研究表明, 缺血缺氧后大量谷氨酸等兴奋性神经递质增加、突触后谷氨酸受体过度激活, 可引起局部代谢紊乱, 增加膜的兴奋性[9], 同时 γ -GABA 等抑制性神经递质发生变性, 抑制作用减弱, 癫痫发作阈值降低[10]。中枢钙调素的合成受大脑中生物胺水平的调节, 卒中后的应激反应使多巴胺转化为肾上腺素的速度加快, 打破了原有的神经递质平衡。高水平的肾上腺素和低水平的多巴胺会反过来影响钙调素, 并进一步影响钙的水平, 导致癫痫发作[11]。此外, 脑卒中会引起 GABA 受体 $\alpha 1$ 亚基的 mRNA 和蛋白水平降低, 或引起 GABA 的转运细胞膜受体减少, 使 GABA 受体依赖的突触后电位抑制减弱, 癫痫阈值降低, 癫痫易诱发[10]。其他研究表明, 在缺血性卒中的早期, GABA 的水平和 GABA 神经元的活动降低, 导致离子型谷氨酸 n-甲基 - 天冬氨酸受体(NMDAR)介导的一氧化氮(NO)增多, m 型 K^+ 通道是神经元兴奋性的重要调节因子, 它可以稳定静息膜电位、影响阈值, 降低细胞膜的兴奋性。NO 增加可阻断 m 型 K^+ 通道增加中枢神经系统的兴奋性, 引起癫痫发作[12][13]。早期癫痫发作可能与住院死亡率增加和预后差有关。有必要进行进一步的研究, 为早期癫痫的预防和治疗提供更多的证据。

3. 晚期癫痫发作机制

3.1. 遗传因素

已经确定约 30%的癫痫综合征是遗传的, 在人类[14]中有 500 多个位点与癫痫有关, 但是只有少数研究评估了遗传对脑卒中癫痫患者损伤反应。有研究讨论了遗传与 PSE 的关系, 发现编码线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2)的 rs671 等位基因多态性与脑卒中后晚期癫痫有关[15], rs671 等位基因多态性的患者具有较高水平的 4-羟基壬烯醛(4-HNE), 这是氧化应激的特异性标志物。在脑卒中大鼠、大脑中动脉闭塞试验大鼠以及脑卒中后癫痫患者中 4-HNE 水平显著升高, ALDH2 基因 RS671 多态性可能会部分阻断血浆 4-HNE 介导的丙二醛(MDA)和氧自由基的升高, 从而引起神经元的凋亡, 降低脑卒中后癫痫的发生率[16]。越来越多研究表明, 活性氧或氮增加引起的氧化应激与癫痫[17]的发生发展有关。在一项关于 CD40 功能多态性与脑卒中后癫痫易感性的研究中, 外周血单个核细胞中 CD40 mRNA 和蛋白的表达在 PSE 患者中明显高于正常对照组缺血性脑卒中患者。此外, 在脑卒中后晚期癫痫患者中, t 等位基因携带者血浆 sCD40L 水平和 CD40 mRNA 表达升高, 本研究报道 CD40-1C/T 多态性可能与脑卒中后癫痫易感性相关[18]。最近研究表明, 在一项关于 TRPM6 (rs2274924)功能多态性是否与缺血性脑卒中后癫痫易感性相关研究中, 通过 DNA 测序鉴定了 TRPM6 的三种基因型: TT、CT 和 CC, 其在 PSE 患者中的频率明显高于非癫痫的对照组, 且 rs2274924C 等位基因在 PSE 患者中的分布更广。rs2274924C 等位基因与血清 Mg^{2+} 水平降低有关, 增加细胞内 Na^+ , 促进钠/钙交换, 增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 增加神经元兴奋性, 诱发癫痫。由此推测, TRPM6 多态性与血清 Mg^{2+} 水平低是脑卒中[19]后癫痫的潜在预测因子。卒中后癫痫与表观遗传因素之间的关系目前还不清楚, 仍需进一步研究。然而, 这些发现为卒中后癫痫的治疗和预防提供了新的潜在靶点。

3.2. 血脑屏障破坏

血脑屏障(BBB)是指脑毛细血管壁和神经胶质细胞形成的血浆和脑细胞之间的屏障, 是脉络丛形成

的血浆和脑脊液之间的屏障。其可阻止某些物质从血液进入大脑。在缺血性脑卒中期间, 血脑屏障被破坏, 血液成分渗入脑组织, 神经元功能受损, 也可引起血管源性脑水肿[20], 血脑屏障损伤会导致大量血源性液体流入血管外间隙[21], 白蛋白是血液中最丰富的蛋白质之一, 在伴有海马周围皮质梗死区的卒中小鼠模型中, 周围皮质、海马和一些孤立的皮质区检测到白蛋白外渗。细胞外白蛋白与星形胶质细胞上的转化生长因子 β (TGF β)受体结合, 星形胶质细胞中的 TGF β 信号通路被激活, 改变星形胶质细胞的基因表达, 使星形胶质细胞内钾通道和水通道部分关闭, 降低了星形胶质细胞对 K^+ 和谷氨酸的摄取, 神经元的兴奋性毒性增加, 诱发癫痫发作[22]。Semenikhina 等人[23]发现卒中后血脑屏障完整性受损, 通透性增加, 血液中的丝氨酸蛋白酶流入脑组织, 激活蛋白激酶受体(PAR), 引起 NMDARs 的激活, 数量增加, 导致谷氨酸介导的兴奋性毒性, 诱发癫痫的发生。最近研究表明, BBB 的破坏是癫痫发作的原因, 已成为癫痫灶或致病灶形成[24]的重要因素。

3.3. 局部血流改变

局部脑血流动力学的改变也可诱发癫痫。Gonzalez 等人[25]研究发现 78.9%的 PSE 患者在发病时出现局部皮质高灌注, 病变和未病变皮质区域的局部脑血流量(rCBF)值显著升高。随访 90 天的脑灌注 CT 显示, 9 例患者中有 8 例高灌注区强度和 rCBF 值降低, 表明部分癫痫发作可能是局部脑灌注改变引起的。另有研究显示, 溶栓后癫痫发作的发生率为 4%~15%, 早期癫痫发作的发生率为 2.5%~5%, 晚期癫痫发作的发生率为 1.5%~11.3%, 高于未溶栓的 PSE 发病率, 再灌注成功的标志可能是溶栓期间或之后的癫痫发作[26]。此外, 高龄卒中患者也可导致癫痫的发作, 这与大脑组织老化致皮层兴奋性降低有关[27], 可见卒中后癫痫与脑组织的灌注和老化有一定关联。

3.4. 神经网络的混乱

癫痫发作被定义为涉及神经网络的神经系统疾病, 而不是单一的病理过程[28]。这一定义也适用于卒中后癫痫发作。神经网络由神经回路、神经纤维和突触组成。研究表明, 缺血缺氧会导致大量神经元丢失和损伤, 但大脑仍具有一定的内源性再生能力, 产生新的神经元, 整合至原始神经元通路中[29]。新生的神经网络异常放电会导致癫痫发作。以脑卒中后获得性癫痫为体外模型, 用不同浓度的谷氨酸盐对海马神经元进行不同时间的培养, 谷氨酸导致神经元亚群死亡或卒中样损伤, 一些神经元死于兴奋性毒性, 更多神经元在损伤中存活, 类似于缺血半暗带。幸存的神经元在神经网络[30]中表现出自发性、复发性、癫痫性放电。此外, 在以凝血酶为中心的动物模型中, PAR 通路被认为是调节网络结构的中心枢纽, 激活蛋白 c, 干扰突触稳态, 影响突触可塑性, 从而调节神经网络, 引起癫痫[31]。关于脑卒中后癫痫功能网络变化的研究相对较少。需要进一步的研究来阐明神经网络和 PSE 之间的关系。

4. 展望

卒中是获得性癫痫最常见的病因。脑卒中后癫痫的发病机制已经得到了深入的研究, 一些机制已被证实, 而另一些则是有待证实的新假说。目前, 人们普遍认为脑卒中后癫痫的发生是由于中枢神经系统兴奋性和抑制性传递的不平衡。一些机制也被提出, 包括代谢异常、突触重组、星形胶质细胞增殖、血脑屏障破坏、遗传易感性和脑网络结构的改变。特别是脑卒中后癫痫患者的脑网络结构变化受到越来越多的关注, 需要进一步的研究来确定独立的预测因子, 对脑卒中后癫痫发作及不同类型的癫痫发作进行分析, 以指导临床预测脑卒中患者可能发展为某种类型的癫痫。研究脑卒中后癫痫患者新的脑网络结构, 以确定是否存在新的固定致病网络是很重要的。将为具有特定脑网络结构的患者提供靶向药物干预策略, 以预防癫痫发作, 改善脑卒中患者的残疾恶化。

参考文献

- [1] Beghi, E. (2020) The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, **54**, 185-191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- [2] Hassani, M., Cooray, G., Sveinsson, O. and Cooray, C. (2020) Post-Stroke Epilepsy in an Ischemic Stroke Cohort—Incidence and Diagnosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, **141**, 141-147. <https://doi.org/10.1111/ane.13174>
- [3] Yang, H., Rajah, G., Guo, A., Wang, Y. and Wang, Q. (2018) Pathogenesis of Epileptic Seizures and Epilepsy after Stroke. *Neurological Research*, **40**, 426-432. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1455014>
- [4] Vera, J. and Lippmann, K. (2021) Post-Stroke Epileptogenesis Is Associated with Altered Intrinsic Properties of Hippocampal Pyramidal Neurons Leading to Increased Theta Resonance. *Neurobiology of Disease*, **156**, Article ID: 105425. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105425>
- [5] 周罗, 解媛媛, 肖波. 全面认识卒中后癫痫[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(6): 426-432.
- [6] Yang, H., Rajah, G., Guo, A., Wang, Y. and Wang, Q. (2018) Pathogenesis of Epileptic Seizures and Epilepsy after Stroke. *Neurological Research*, **40**, 426-432. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1455014>
- [7] Battaglia, D., Pasca, M.G., Cesarini, L., et al. (2005) Epilepsy in Shunted Posthemorrhagic Infantile Hydrocephalus Owing to Pre- or Perinatal Intra- or Periventricular Hemorrhage. *Journal of Child Neurology*, **20**, 219-225. <https://doi.org/10.1177/08830738050200030901>
- [8] Hao, Y. and Plested, A.J.R. (2022) Seeing Glutamate at Central Synapses. *Journal of Neuroscience Methods*, **375**, Article ID: 109531. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2022.109531>
- [9] Nicolo, J.P., O'Brien, T.J. and Kwan, P. (2019) Role of Cerebral Glutamate in Post-Stroke Epileptogenesis. *NeuroImage: Clinical*, **24**, Article ID: 102069. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102069>
- [10] Kharlamov, E.A., Downey, K.L., Jukkola, P.I., Grayson, D.R. and Kelly, K.M. (2008) Expression of GABA_A Receptor $\alpha 1$ Subunit mRNA and Protein in Rat Neocortex Following Photothrombotic Infarction. *Brain Research*, **1210**, 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.070>
- [11] Bameri, B., Shaki, F., Ahangar, N., Ataee, R., Samadi, M. and Mohammadi, H. (2018) Evidence for the Involvement of the Dopaminergic System in Seizure and Oxidative Damage Induced by Tramadol. *International Journal of Toxicology*, **37**, 164-170. <https://doi.org/10.1177/1091581817753607>
- [12] Bierbower, S.M., Choveau, F.S., Lechleiter, J.D. and Shapiro, M.S. (2015) Augmentation of M-Type (KCNQ) Potassium Channels as a Novel Strategy to Reduce Stroke-Induced Brain Injury. *Journal of Neuroscience*, **35**, 2101-2111. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3805-14.2015>
- [13] Hosinian, M., Qujeq, D. and Ahmadi, A.A. (2016) The Relation between GABA and L-Arginine Levels with Some Stroke Risk Factors in Acute Ischemic Stroke Patients. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, **5**, 100-105.
- [14] Pitkänen, A., Roivainen, R. and Lukasiuk, K. (2016) Development of Epilepsy after Ischaemic Stroke. *The Lancet Neurology*, **15**, 185-197. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00248-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00248-3)
- [15] 曾晓晴, 庄伟端, 陈丽芬. 卒中后癫痫发作发病机制的研究进展[J]. 临床荟萃, 2022, 37(2): 174-177.
- [16] Yang, H., Song, Z., Yang, G.-P., et al. (2014) The ALDH2 rs671 Polymorphism Affects Post-Stroke Epilepsy Susceptibility and Plasma 4-HNE Levels. *PLOS ONE*, **9**, e109634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109634>
- [17] Folbergrova, J., Otahal, J. and Druga, R. (2012) Brain Superoxide Anion Formation in Immature Rats during Seizures: Protection by Selected Compounds. *Experimental Neurology*, **233**, 421-429. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.11.009>
- [18] Zhang, B., Chen, M., Yang, H., et al. (2014) Evidence for Involvement of the CD40/CD40L System in Post-Stroke Epilepsy. *Neuroscience Letters*, **567**, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.003>
- [19] Fu, C.-Y., Chen, S.-J., Cai, N.-H., Liu, Z.-H., Zhang, M., Wang, P.-C., et al. (2019) Increased Risk of Post-Stroke Epilepsy in Chinese Patients with a TRPM6 Polymorphism. *Neurological Research*, **41**, 378-383. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1568755>
- [20] Jiang, X., Andjelkovic, A.V., Zhu, L., et al. (2018) Blood-Brain Barrier Dysfunction and Recovery after Ischemic Stroke. *Progress in Neurobiology*, **163**, 144-171. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.001>
- [21] Yang, C., Hawkins, K.E., Doré S. and Candelario-Jalil, E. (2019) Neuroinflammatory Mechanisms of Blood-Brain Barrier Damage in Ischemic Stroke. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **316**, C135-C153. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
- [22] van Vliet, E.A., Aronica, E. and Gorter, J.A. (2015) Blood-Brain Barrier Dysfunction, Seizures and Epilepsy. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **38**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.10.003>
- [23] Semenikhina, M., Bogovyk, R., Fedoriuk, M., Nikolaienko, O., Al Kury, L.T., Savotchenko, A., et al. (2019) Inhibition

- of Protease-Activated Receptor 1 Ameliorates Behavioral Deficits and Restores Hippocampal Synaptic Plasticity in a Rat Model of Status Epilepticus. *Neuroscience Letters*, **692**, 64-68. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.058>
- [24] Tanaka, T. and Ihara, M. (2017) Post-Stroke Epilepsy. *Neurochemistry International*, **107**, 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>
- [25] Gonzalez-Cuevas, M., Coscojuela, P., Santamarina, E., Pareto, D., Quintana, M., Sueiras, M., *et al.* (2019) Usefulness of Brain Perfusion CT in Focal-Onset Status Epilepticus. *Epilepsia*, **60**, 1317-1324. <https://doi.org/10.1111/epi.16063>
- [26] Brondani, R., de Almeida, A.G., Cherubini, P.A., Secchi, T.L., de Oliveira, M.A., Martins, S.C.O., *et al.* (2019) Risk Factors for Epilepsy after Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Cohort Study. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 1256. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01256>
- [27] Sarecka-Hujar, B. and Kopyta, I. (2018) Poststroke Epilepsy: Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **2018**, 95-103. <https://doi.org/10.2147/NDT.S169579>
- [28] Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., *et al.* (2017) ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**, 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [29] Kadam, S.D., Mulholland, J.D., McDonald, J.W. and Comi, A.M. (2008) Neurogenesis and Neuronal Commitment Following Ischemia in a New Mouse Model for Neonatal Stroke. *Brain Research*, **1208**, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.037>
- [30] DeLorenzo, R.J., Sun, D.A., Blair, R.E. and Sombati, S. (2007) An *in Vitro* Model of Stroke-Induced Epilepsy: Elucidation of the Roles of Glutamate and Calcium in the Induction and Maintenance of Stroke-Induced Epileptogenesis. *International Review of Neurobiology*, **81**, 59-84. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)81005-6](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)81005-6)
- [31] De Luca, C., Virtuoso, A., Maggio, N. and Papa, M. (2017) Neuro-Coagulopathy: Blood Coagulation Factors in Central Nervous System Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 2128. <https://doi.org/10.3390/ijms18102128>