神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000675

预防性抗癫痫药物治疗研究进展

杨　樟，徐祖才

（遵义医学院附属医院神经内科，遵义　563003）

【摘　要】癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病，属全球性公共卫生问题。癫痫对患者的认知和行为、性格和情绪以及睡眠等多方面产生负面影响，并导致患者死亡率升高。根据病因不同，癫痫可分为 3 种，即特发性癫痫、症状性癫痫和隐源性癫痫。近年来，有关预防性抗癫痫药物治疗得到了广泛的研究。本文针对癫痫常见病因的预防性抗癫痫药物治疗，综述了国内外的最新研究进展，为进一步研究预防性抗癫痫药物治疗方法提供参考。

【关键词】癫痫；预防性抗癫痫；药物治疗

【中图分类号】R742.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-01-11

Research progress of preventive antiepileptic drug treatment

Yang Zhang, Xu Zucai

(*Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College*)

【Abstract】Epilepsy is a kind of common chronic nervous system disease, which belongs to a global public health problem. Epileptic disease has negative impact on cognition and behavior, personality and mood, as well as condition of sleep of the patients, leading to increased mortality. According to causes of the disease, epilepsy can be divided to 3 types: idiopathic, symptomatic and cryptogenic epilepsy. In recent years, there has been a wide range of studies on the preventive antiepileptic drug treatment. In this paper, the preventive antiepileptic drugs treatment for common epilepsy disease were reviewed in order to provide references for further research on the preventive antiepileptic drug treatment.

【Key words】epilepsy; preventive antiepilepsy; drug therapy

1　引　言

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病，属全球性公共卫生问题。据统计癫痫占全球疾病负担的 0.7%，全球约有 7 000 万癫痫患者，癫痫对患者的认知和行为、性格和情绪以及睡眠等多方面产生负面影响，并导致患者死亡率升高。根据病因不同，癫痫可分为 3 种，即特发性癫痫、症状性癫痫和隐源性癫痫。近年来，有关预防性抗癫痫药物治疗得到了广泛的研究。本文针对癫痫常见病因的预防性抗癫痫药物治疗，综述了国内外的最新研究进展，为进一步研究预防性抗癫痫药物治疗方法提供参考。

作者介绍：杨　樟，Email：yangzhang625@sina.com，研究方向：癫痫的基础与临床。

通信作者：徐祖才，Email：docxzc@126.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81260201）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150708.2248.002.html（2015-07-08）

2　创伤性脑损伤后抗癫痫药物的预防性使用

创伤性脑损伤（traumatic brain injury，TBI）后癫痫是脑外伤后常见并发症，其发生时间不定，根据发作时间，可分为 3 类：（1）早期癫痫（伤后 24 h 内），约占 30%；（2）中期癫痫（伤后 24 h 至 4 周），约占 13%；（3）晚期癫痫（伤后 4 周以上）约占 84%[1]。TBI 后细胞外谷氨酸过多，导致兴奋性毒性及细胞死亡和创伤后癫痫发作[2]。临床上急性 TBI 患者的治疗需要注意早期癫痫和创伤后癫痫（post-traumatic seizures，PTS）的发病率和患病率以及癫痫发作和抗惊厥治疗相关并发症[3]。

美国神经病学学会建议使用苯妥英钠（phenytoin，PHT）或卡马西平（carbamazepine，CBZ），以减少早期 PTS 发作的风险，且建议给予重症 TBI 者受伤后连续使用 PHT 7 d 的预防性治疗[4-5]。在 1 项 1 008 例 TBI 患者回顾性研究中，通过用 CT 扫描指导 PHT 预防早期 PTS，发现癫痫发作率低且副作用少。这表明早期 PHT 使用管理妥当可以进一步防止早期 PTS 发作，换言之，TBI 早期癫痫预防可以使用 PHT[4]。除 PHT

外，左乙拉西坦(levetiracetam，LEV)在临床上也在使用[3]。通过脑电图检查结果的比较，发现 LEV 和 PHT 预防早期 PTS 发作效果相当[5]。又有报道称，对 TBI 患者使用 LEV 55 mg/(kg·d)，可以明显降低 PTS 的发生，结果表明 LEV 对 PTS 有预防作用[6]。此外，在 1 项 TBI 患者的临床研究中，使用丙戊酸钠(sodium valproate，VPA)进行预防性抗癫痫治疗，研究结果表明，VPA 能有效地降低早期严重 PTS 发病率[7]。然而在开颅术后抗癫痫药物的预防性使用中效果却不全相同，2012 年 Cochrane 数据库显示，目前没有证据证明预防性使用抗癫痫药物降低开颅术后癫痫发病率，需进一步研究来评估抗癫痫药物的预防性使用是否能降低开颅术后癫痫发病率[8]。

有研究表明，头孢曲松钠具有治疗 PTS 的作用，在大鼠模型中使用头孢曲松钠能调控谷氨酸的量，减少区域神经胶质过多症，降低大鼠 PTS 发作[2]。在另一项动物模型研究中发现，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin1，mTORC1)通路被异常激活后，雷帕霉素通过减弱 TBI 后神经元死亡和苔藓纤维出芽，控制皮质损伤对小鼠产生影响；此外，雷帕霉素还可降低 PTS 的发病率和发展速度，从而表明，雷帕霉素对 TBI 动物模型有预防性抗癫痫作用[9]。近来有报道称，哺乳动物癫痫模型中 mTOR 信号传导是细胞变化的重要调节器，而 mTOR 抑制剂可以作为潜在的抗癫痫药物[10]。另有报道称，在用外侧液压损伤的大鼠模型中，经过咖啡因处理后，癫痫的发生减少，这表明咖啡因对 PTS 的发展具有一定的预防作用[11]。

3　颅内感染后抗癫痫药物的预防性使用

颅内感染后诱发癫痫，因炎症介质表达水平增加，影响神经调控，从而导致异常兴奋神经网络形成[12]。众所周知，脑内的细胞因子和前列腺素是常见的炎症介质，其生物合成增强，可诱发癫痫发作，癫痫和脑部炎症之间呈正反馈恶性循环，癫痫发作增加炎症介质释放，这又导致对脑部的继发性损害，提高了癫痫反复发作频率[13]。他汀类药物可降低脑部病变的炎症和氧化应激反应，有研究报道，在毛果芸香碱诱发的大鼠癫痫模型的潜伏期和慢性阶段中，通过免疫组化和实时聚合酶链反应，证实了洛伐他汀可明显干预海马的促炎细胞因子(白介素 1β、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6)和抗炎细胞因子(白细胞介素-10)在 mRNA 水平的表达，此外，洛伐他汀在癫痫发作过程中，通过增加白细胞介素-10 的合成和减少海马中的促炎细胞因子分泌，可以减少毛果芸香碱所诱发的神经元兴奋性[14]。

颅内感染是癫痫形成的一个关键因素，因颅内感染不仅使得神经元兴奋性增加，还能降低癫痫发作阈值；通过动物模型的药理学试验，表明抗癫痫效应能通过破坏特定的促炎症途径，像头孢曲松钠可用于预防癫痫的发作，并能在癫痫发作过程中，抑制癫痫发作及其进展[15]。癫痫发作是病毒性脑炎的临床表现之一，患者可在急性期或恢复期时出现癫痫发作，2014 年 Cochrane 数据库显示，没有临床试验可以提供有力证据，证明使用抗癫痫药物比安慰剂更有效的预防病毒性脑炎后癫痫发作并改善预后，所以评估抗癫痫药物的有效性和安全性的初级和二级预防发作，有待进一步研究[16]。

4　蛛网膜下腔出血后抗癫痫药物的预防性使用

据报道，患者蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage，SAH)后癫痫发作率达到了 25%，其原因是 SAH 引起神经细胞损伤、疤痕组织形成、出血周围细胞水肿，而癫痫的反复发作，将导致死亡率升高，并影响神经功能恢复，降低生活质量[17]。对 SAH 入院者，可预防性使用抗癫痫药物，但 SAH 后预防癫痫发作最佳治疗方案仍不明确，特别是在治疗时间上的选择，以及药物的选择上需要进一步的研究[18-19]。

在 1 项 SAH 住院病人研究中，针对 SAH 后癫痫发作的预防性用药，可减少癫痫的发作率，此外，短期预防性使用 LEV 与长期使用 LEV 相比，晚期癫痫的发病率前者比后者更高[19]。也有相关 SAH 研究结果表明，PHT 治疗后 3 d，可以防止 SAH 病人癫痫发作[20]。然而在 1 项 3 552 例 SAH 患者进行随机、双盲、安慰剂对照试验研究中，发现抗癫痫药物并没有降低 SAH 患者早期或晚期癫痫的发病率或影响死亡率，同时研究表明动脉瘤性 SAH 抗癫痫药物的预防性使用增加患者并发症和不良预后[18]。2013 年 Cochrane 数据库显示，目前没有足够的证据，可以使用抗癫痫药物对 SAH 后癫痫发作有一级和二级预防作用，也没有随机对照试验比较 SAH 后抗癫痫药物和安慰剂的使用情况。通过双盲随机对照试验比较抗癫痫药物与安慰剂将有助于证明这个重要的问题[17]。

5　其他病因

卒中后的癫痫发作是一个重要的临床问题，目前还不清楚抗癫痫药物是否能有效地预防卒中后的癫痫发作，2009 年 Cochrane 数据库显示，目前没有找到任何有力的临床试验，评估抗癫痫药物比安慰剂能更有效地预防卒中后的癫痫发作。因此，迄今为止还没有足够的证据支持常规使用的抗癫痫药物可以防止卒中后癫痫发作[21]。2013 年 Cochrane 数据库显示，目前没有足够的证据支持常规使用抗癫痫药物对卒中后癫痫发作的一级或二级预防作用。因此，要阐明这一重要的临床问题需要进一步的研究[22]。

颅内肿瘤患者中，约 60%会出现癫痫发作，癫痫的发作率与它的肿瘤类型和在大脑中的位置相关，大部分医生认为抗癫痫药物使用能预防脑肿瘤癫痫发作是有效的、必须的。2007 年 Cochrane 数据库显示，结果是中立的，既不赞同也不反对抗癫痫药物在预防脑肿瘤癫痫发作中的使用[23]。

最近有研究表明血管损伤后可激活白蛋白介导的转化生长因子 β（transforming growth factor β，TGF-β），随后产生局部炎症反应和癫痫发作。在脑组织中，血管紧张素Ⅱ是Ⅰ型受体拮抗剂，氯沙坦能阻滞外周的 TGF-β 信号传导，有效地遏制白蛋白诱导的 TGF-β 的激活，表明氯沙坦能通过抑制 TGF-β 信号预防继发性癫痫[24]。又有研究称，在戊四唑诱发癫痫的大鼠模型中，发现使用适量的硫酸镁，对预防癫痫发作非常有效[25]。

6 展望

未来通过抗癫痫药物的治疗，可以高效预防癫痫高危患者癫痫的发生与发展[9]。然而，在药物的选择和用药时机上，还没有明确的循证医学依据，目前的研究重点是预防癫痫的发生，并寻求使用抗癫痫药物治疗的证据支持[25]。近年来也有了一定的研究成果，但是离临床预防癫痫尚远，还需要积极深入探讨癫痫发病机制，以提供更多更好的策略。

参 考 文 献

[1] 王忠诚，王忠诚.神经外科学[M].武汉：湖北科学技术出版社，2005：475- 477.

[2] Goodrich GS，Kabakov AY，Hameed MQ，et al.Ceftriaxone treatment after traumatic brain injury restores expression of the glutamate transporter，GLT-1，reducesregional gliosis，and reduces post-traumatic seizures in the rat[J].J Neurotrauma，2013，30(16)：1434-1441.

[3] Szaflarski JP，Nazzal Y，Dreer LE.Post-traumatic epilepsy：current and emerging treatment options[J].J Neuropsychiatr Dis Treat，2014(10)：1469-1477.

[4] Debenham S，Sabit B，Saluja RS，et al.A critical look at phenytoin use for early post-traumatic seizure prophylaxis[J].Can J Neurol Sci，2011，38(6)：896-901.

[5] Jones KE，Puccio AM，Harshman KJ，et al.Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury[J].Neurosurg Focus，2008，25(4)：E3.

[6] Klein P，Herr D，Pearl PL，et al.Results of phase 2 safety and feasibilitystudy of treatment with levetiracetam for prevention of posttraumatic epilepsy[J].Arch Neurol，2012，69(10)：1290-1295.

[7] Ma CY，Xue YJ，Li M，et al.Sodiumvalproate for prevention of early posttraumatic seizures[J].Chin J Traumatol，2010，13(5)：293-296.

[8] Pulman J，Greenhalgh J，Marson AG.Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures[J].Cochrane Database Syst Rev，2013(2)：CD007286.

[9] Guo D，Zeng L，Brody DL，et al.Rapamycin attenuates the development of posttraumatic epilepsy in a mouse model of traumatic brain injury[J].PLoS One，2013，8(5)：e64078.

[10] McDaniel SS，Wong M.Therapeutic role of mammalian target of rapamycin(mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis[J].Neurosci Lett，2011，497(3)：231-239.

[11] Lusardi TA，Lytle NK，Szybala C，et al.Caffeine prevents acute mortality after TBI in rats without increased morbidity[J].ExpNeurol，2012，234(1)：161-168.

[12] Wilcox KS，Vezzani A.Does brain inflammation mediate pathological outcomes in epilepsy[J].Adv Exp Med Biol，2014(813)：169-183.

[13] Shimada T，Takemiya T，Sugiura H，et al.Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Epilepsy[J].Mediators Inflamm，2014(2014)：901902.

[14] Gouveia TL，Scorza FA，Iha HA，et al.Lovastatin decreases the synthesis of inflammatory mediators during epileptogenesis in the hippocampus of ratssubmitted to pilocarpine-induced epilepsy[J].Epilepsy Behav，2014(36)：68-73.

[15] Ravizza T，Balosso S，Vezzani A.Inflammation and prevention of epileptogenesis[J].Neurosci Lett，2011，497(3)：223-230.

[16] Pandey S，Rathore C，Michael BD.Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis[J].Cochrane Database Syst Rev，2014(10)：CD010247.

[17] Marigold R，Tiwari D，Kwan J，et al.Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage[J].Cochrane Database Syst Rev，2013(6)：CD008710.

[18] Rosengart AJ，Huo JD，Tolentino J，et al.Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs[J].J Neurosurg，2007，107(2)：253-260.

[19] Murphy-Human T，Welch E，Zipfel G，et al.Comparison of short-duration levetiracetam with extended-course phenytoin for seizure prophylaxis aftersubarachnoid hemorrhage[J].World Neurosurg，2011，75(2)：269-274.

[20] Chumnanvej S，Dunn IF，Kim DH.Three-day phenytoin prophylaxis is adequate after subarachnoid hemorrhage[J].Neurosurgery，2007，60(1)：99-103.

[21] Kwan J，Wood E.Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke[J].Cochrane Database Syst Rev，2010(1)：CD005398.

[22] Sykes L，Wood E，Kwan J.Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke[J].Cochrane Database Syst Rev，2014(1)：CD005398.

[23] Bar-Klein G，Cacheaux LP，Kamintsky L，et al.Losartan prevents acquired epilepsy via TGF-β signaling suppression[J].Ann Neurol，2014，75(6)：864-875.

[24] Oliveira LD，Oliveira RW，Futuro Neto Hde A，et al.The role of magnesium sulfate in prevention of seizures induced by pentylenetetrazole in rats[J].Arq Neuropsiquiatr，2011，69(2B)：349-355.

[25] Klimek M，Dammers R.Antiepileptic drug therapy in the perioperative course of neurosurgical patients[J].Curr Opin Anaesthesiol，2010，23(5)：564-567.

（责任编辑：冉明会）