

新生儿难治性惊厥的研究进展

刘黎黎 综述 周丛乐 侯新琳 审校

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)01-0077-05

惊厥是神经元过度去极化及同步异常放电引起的运动、行为和自主神经系统功能的异常^[1]。新生儿期的惊厥发作是由于神经递质发育的特殊性及不成熟的脑组织对损伤的易感性所致,很多原因都会使新生儿期的惊厥表现为反复、持久发作的特点。而现有的抗惊厥药物对这类惊厥的治疗又常缺乏有效性,患儿频繁的惊厥发作常遗留严重的神经系统后遗症。如何能有效地控制这类难治性惊厥的发作,成为临床医师工作中的棘手的问题。本文重点讨论这类新生儿难治性惊厥的病理生理基础、临床表现、病因、诊断和治疗方面的研究进展。

1 新生儿难治性惊厥的概念

儿童难治性癫痫的定义是:患儿惊厥发作的平均次数至少每月1次,两次惊厥发作的间歇期不超过3个月,病程持续超过18个月,最大剂量的两种以上的抗癫痫药物的应用仍难以控制抽搐发作^[2]。对于新生儿期难治性惊厥,目前尚无统一定义。国外文献将新生儿难治性惊厥定义为应用3种以上的抗惊厥药物惊厥仍持续发作,并且常遗留严重的神经系统的发育异常,如癫痫、脑瘫等^[3,4]。Garcias等^[5]对影响新生儿惊厥发展为癫痫的因素进行了队列研究,结果显示,需要持续的抗惊厥药物维持治疗的患儿,其日后发生癫痫的比例为38%,较对照组(对抗惊厥药物治疗敏感,不需长期维持治疗的新生儿)11%的癫痫发生率有明显的增加。故可以认为将3种以上的止惊药物抽搐发作仍不能控制,需要持续的抗惊厥药物维持治疗的一类新生儿惊厥归类为难治性惊厥。难治性惊厥在新生儿期后常发展为癫痫或者遗留其他的严重的神经系统发育异常。

2 新生儿难治性惊厥的发病机制

新生儿容易发生惊厥,有时不易控制,与早期的脑发育特点有关。首先是中枢神经系统神经递质发育的特殊性。与惊厥发作有关的中枢神经系统的神经递质主要分为两大类:兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸。兴奋性氨基酸包括谷氨酸和天门冬氨酸;抑制性氨基酸包括γ-氨基丁酸(GABA)和甘氨酸。这两类氨基酸通过与突触后膜上相应的受体结合并产生各自的生理效应。谷氨酸的受体主要包括N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)和α-氨基羟甲基恶唑丙酸(AMPA),GABA的受体主要包括GABAA和GABAB。研究表明,人类兴奋性氨基酸的受体NMDA表达高峰在生后第1周,AMPA表达高峰在生后10d左右,生后4周降至成人水平^[6];而抑制性氨基酸的受体GABAB在生后3周才缓慢表达,此时的兴奋活动已经具备较完善的功能性^[7],这种只在新生儿期存在的兴奋性神经递质和抑制性神经递质发育的不平衡,使得新生儿,特别是早产儿表现为兴奋性高,较任何年龄段的小儿都更容易发生惊厥,在有明确病因诱发的惊厥发作则更加难以控制。

神经递质活动的特殊性也对新生儿惊厥的发生起到了重要的作用。兴奋性神经递质的特殊性主要是兴奋性氨基酸受体亚单位发育的特殊性。NMDA有两个重要的亚单位,2B(NMDA receptor 2B, NR2B)和2A(NR2A),新生儿期脑组织与成熟的脑组织相比, NR2B所占的比例比NR2A要多,可能与延长兴奋性突触后电位持续的时间有关^[7];AMPA的亚单位GluR2能抑制钙离子的通透,而新生儿期的GluR2的缺乏增加了神经元细胞膜对钙离子的通透性^[8],增加钙离子内流,易于去极化的发生。

[收稿日期]2010-03-26;[修回日期]2010-06-08
[作者简介]刘黎黎,女,硕士研究生。

抑制性神经递质活动的特殊性主要与新生儿神经细胞膜上调节氯离子浓度的离子泵有关,主要包括钠-钾-氯联合转运子(NKCC1,促进氯离子内流)和钾-氯联合转运子(KCC2,负责氯离子外流)。在成人,GABA与GABAA结合,直接开放神经元细胞膜上的氯离子通道,促进氯离子内流,发生超极化,降低神经元的兴奋性,产生抑制作用。而新生儿期KCC2发育不成熟,只有促进氯离子内流的NKCC1在工作,使静息状态下细胞内氯离子浓度较成人明显增加,当GABA与GABAA结合,氯离子通道开放,会引起氯离子外流而不是内流,发生去极化,这时本来为抑制性氨基酸的GABA的激活反而会增加神经元的兴奋性,触发动作电位^[1,7]。

另外,其他的一些离子通道,如在不成熟的未髓鞘化的轴突分布广泛的KCNQ基因编码的钾离子通道,通过神经元细胞膜两侧的钾离子的浓度的变化,调节新生儿脑的兴奋性^[9];还有一些细胞外基质,如在新生儿期发育不成熟的,负责调节细胞外离子和谷氨酸浓度的星形胶质细胞和新生儿期大量存在的缝隙连接,使得发作期后的不应期和超极化期时间缩短,便于去极化放电的传导^[7]。

传统观点认为,神经细胞的增殖只存在到出生后早期,但近年研究发现,新生儿期严重的脑损伤后仍有神经细胞增殖现象,会增加患儿对惊厥的易感性,引起难治性惊厥的发作。在对脑损伤后发生颞叶癫痫的患儿的研究中显示,神经细胞明显增殖表现出反复的爆发的动作电位,并建立兴奋回路;而且在细胞增殖部位的突触后膜受体的组成上,谷氨酸的受体多于GABA受体,使得神经元的兴奋性增加,但也有报道认为这些改变是惊厥之后才发生的^[10]。

3 新生儿难治性惊厥与脑损伤

惊厥频繁发作时通常伴有低通气或者呼吸暂停,造成脑内和整个机体缺氧的状态。这种缺氧状态会引起多个代谢环节的严重异常,如缺氧造成细胞内能源物质三磷酸腺苷生成的减少会使糖酵解增加,使脑内糖浓度减低,同时引起乳酸生成增加,发生酸中毒,是引起脑损伤的重要因素;而且,当脑内糖浓度降低,能量持续的供应不足时,能量依赖的兴奋性神经递质的重吸收减少,兴奋性神经递质堆积,加重了突触后轴突和轴浆的损伤。对于惊厥发作后细胞学改变的研究表明,应用谷氨酸受体拮抗剂后虽然惊厥未被控制,但是惊厥引起的神经元损伤的减少可以从侧面证实兴奋性神经递质的堆积对

神经元死亡起到了一定的直接的促进作用^[1]。另外,当机体缺氧时,会代偿性地增加脑血流,保证脑内的能量供应。但在新生儿期,脑血管的自主调节功能不成熟,这种代偿性的脑血流的增加可能会损伤血管床,引起颅内出血或出血性脑梗死,是惊厥性脑损害的结局^[11-12]。故新生儿期的难治性惊厥是通过上述多种途径使得脑内能量供应衰竭,引起神经元死亡,导致脑损伤的发生。

有报道认为,反复的惊厥发作会引起神经元的发育异常,这可能是难治性惊厥遗留神经系统后遗症的一个重要的机制^[1]。对新生鼠的动物实验发现,反复的惊厥发作的小鼠较之对惊厥进行有效控制的小鼠,脑内的DNA、RNA、蛋白质和胆固醇的含量明显减少,头围发育小,死亡率高^[13-14]。反复的惊厥发作使新生鼠海马的颗粒细胞轴突生长紊乱,植入齿状回的分子层和锥体细胞层,造成齿状回颗粒细胞的神经发生的减少,推动突触重组,改变突触发生,而这种组织病理学改变并未在偶发的惊厥鼠或对惊厥进行有效控制的小鼠脑组织中发生,说明反复惊厥发作引起的齿状回颗粒细胞神经发生的减少对脑组织的发育落后起到了一定作用^[13-14]。

4 新生儿难治性惊厥的临床诊治

4.1 临床诊断

新生儿难治性惊厥的病因主要包括各种严重的脑损伤、先天性的代谢异常^[15]和脑发育畸形等。临床表现为微小发作、阵挛发作、强直发作、肌阵挛发作4个基本类型独立存在,或者几种类型混合存在的反复的、持续的抽搐发作。其中微小发作是新生儿期最常见的发作形式,症状轻微,易被临床忽略。患儿常表现为吸吮、咀嚼、流涎,有的患儿出现眼球运动和呼吸暂停。其神经解剖学的基础在于,相对于大脑皮质发育的不成熟,新生儿期的边缘系统及其与间脑、脑干的连接的发育是相对成熟的,故会出现皮层下中枢支配为主的表现^[1]。

有两类的难治性惊厥表现出共同的临床特征,称为新生儿癫痫综合征。即大田原综合征和婴儿痉挛症。大田原综合征多由脑发育畸形或是严重的脑损伤引起,主要表现为强直阵挛发作,抗惊厥药物治疗效果欠佳,多发展为癫痫。婴儿痉挛症常表现为频繁的痉挛发作,多可找到病因,如神经皮肤综合征、染色体异常、脑发育畸形、遗传代谢病等,常合并严重的智力和运动发育落后。

总结既往文献报道,部分作者对难治性惊厥比

较常见的具体病因及其与发作形式的相关性也进行过描述。

1) 脑损伤: Pisani 等^[16]的研究显示重度缺氧缺血性脑病较之轻度缺氧缺血性脑病引起的惊厥,更易发展为癫痫。Volpe^[1]报道缺氧缺血性脑病引起的惊厥发作最常表现为微小发作,其次为阵挛发作;低血糖脑病引起的惊厥可发展为枕叶癫痫,早期常表现为阵挛发作^[17]。

2) 先天性代谢异常: 报道最多的是氨基酸和酶学的代谢异常,如非酮症性高甘氨酸血症和吡哆醇5'-磷酸氧化酶缺乏症,可表现为肌阵挛发作^[18-19],其他报道如儿茶酚胺和五羟色胺的合成障碍, GABA代谢的异常,磷酸丝氨酸氨基转移酶缺乏,腺苷酸琥珀酸裂解酶缺乏,钼辅助因子缺乏等^[20-23],抽搐发作的表现也是多种多样。一些先天异常的综合征如色素失禁症、Aicardi 综合征等也以难治性惊厥为临床表现的特征,前者可表现为微小发作,而后者通常以强直发作为特点^[24-25]。

3) 脑发育畸形: 主要是脑回发育异常,如巨脑回、无脑回等,惊厥发作可表现为强直、阵挛或肌阵挛等多种发作形式,也有未见临床发作的个案报道。另外一些颅内的肿瘤,如下丘脑错构瘤、星形细胞瘤^[26-29]等也会引起难治性惊厥发作。

4.2 电生理诊断

脑电图是新生儿惊厥诊断的金标准。美国神经电生理协会推荐使用9或16导记录电极,如此广的电极分布覆盖新生儿不同的脑部区域,能准确定位癫痫灶,并且不容易遗漏局部异常的电活动^[30]。

Schmitt 等^[31]报道的难治性惊厥的脑电图特点可以表现为背景高度失律或者爆发抑制,也可表现为背景不连续。在不连续的背景下,发作间期常伴多灶尖波或多灶棘慢波,而发作期可以表现为慢的 δ 波,渐发展为节律性尖波。脑电图背景的异常对预测预后也有重要的作用。Caravale 等^[32]发现脑电图背景的异常程度与预后呈正相关,重度的脑电图背景异常的患儿均死亡或遗留严重的神经系统的发育异常。

但新生儿脑电图检查也有其特殊性,因为新生儿皮层发育不完善,惊厥主要来自皮层下深部放电,脑电图位于体表的电极不容易记录到,故电-临床不符合的特点比较明显,即很多新生儿临床发作并不伴有皮层脑电图的改变,而另一方面是半数以上的电发作不伴临床发作,这与新生儿脑发育不成熟有关^[33],这就是新生儿惊厥较成人惊厥发作诊断困难的原因。另外新生儿头围小,传统脑电图放置的电极

较多,操作不方便,对结果的阅读也比较复杂,对读图者专业水平要求高,在新生儿临床应用有受限之处。

近年来,振幅整合脑电图(aEEG)已越来越多地应用于新生儿惊厥的初步筛查、持续监测及治疗效果和预后的评估。aEEG 是通过其放置的电极部位(通常是C3C4-左中央、右中央或P3P4-左顶部、右顶部)形成的原始脑电图的振幅整合压缩而来,反映监测对象脑活动的背景电压、振幅、睡眠周期,同时结合该部位的原始脑电图来检测异常放电和评估预后。由于其只放置两个电极,对结果的阅读相对简单,较之传统脑电图有着使用方便、易掌握的优势。在多组对于 aEEG 与传统 EEG 监测惊厥的对照研究中,aEEG 均具有较理想的敏感性和特异度^[34-36]。新生儿期难治性的惊厥在 aEEG 可表现为:反复的高波幅的放电,即在原始脑电图上表现为30 min 内超过3次的高出背景的异常放电;或者癫痫持续状态^[37]。Toet 等^[37]的研究表明,脑电图表现为爆发期长于30 s 的患儿100%可发展为神经系统的异常,包括脑瘫、智力发育障碍、癫痫等。

aEEG 的使用也有很多局限性。由于 aEEG 的形成是通过原始脑电图的振幅整合压缩而来,故通常时长越短,异常放电的波幅越低,发作频率越少的惊厥越不容易被检测到;且放置部位局限,就容易漏掉一些远离探头部位的病灶,如额叶、枕叶引起的发作;另外,不同的痫样放电的波形特点、心电监护或者护理操作的干扰及检测者的经验积累和读图水平都会对其结果产生一定影响,抗癫痫药物的使用也可能会掩盖异常放电,影响结果的判断。通常监测时间及惊厥发作持续的时间越长、异常放电的波幅越高、有经验的结果判读者的读图等会增加该检测方法的敏感性和特异度^[34-36, 38-41]。

4.3 治疗

综上所述,反复惊厥发作会引起严重的脑损伤,而脑损伤又会加重患儿对惊厥的易感性,形成恶性循环。故目前对于新生儿惊厥的治疗都是非常积极的。

首选一线抗惊厥药物是 GABA 激动剂苯巴比妥,首次负荷剂量 20 mg/kg 静脉注射,若仍抽搐,每 10~15 min 可再追加 5 mg/kg 至惊厥停止,总量不超过 40 mg/kg。但该药物应用于难治性惊厥的患儿常难以控制其抽搐发作^[42]。Painter 等^[43]的随机对照研究结果显示,苯巴比妥作为一线抗惊厥药物,仅对不到一半的惊厥发作能有效控制,这与前述新生儿期抑制性氨基酸 GABA 出现时间晚有关。

目前对于苯巴比妥难以控制的,反复、持续发作的难治性惊厥的二线药物的选择和应用剂量上各有

不同^[44]。利多卡因和咪唑安定是最常选用的药物。但 Boylan 等^[42]对于苯巴比妥加至 40 mg/kg 仍抽搐发作的惊厥患儿随机应用利多卡因或咪唑安定的治疗,未取得明显效果。Yamamoto 等^[45]的研究则显示应用利多卡因,平均治疗剂量每小时 1.88 mg/kg 或咪唑安定,平均治疗剂量每小时 0.247 mg/kg,可以对惊厥持续状态起到一定的控制作用,另外这两种药物对于缺血缺氧性脑病所致的难治性惊厥也是有效的^[46]。

在成人和儿童中广泛应用的抗癫痫药物近年来也已被越来越多的应用于难治性惊厥的三线药物治疗。其中左乙拉西坦的作用机制尚不明确,但因其口服给药方便、吸收快、代谢快、无肝功能损伤、且与其他的抗癫痫药物无相互作用,逐渐加入到新生儿难治性惊厥的联合治疗。Hmaimess 等^[47]对于应用苯巴比妥、劳拉西坦和拉莫三嗪后抽搐仍无法控制的难治性惊厥的患儿加用左乙拉西坦的治疗,初始剂量为 10 mg/kg,逐渐加至 30 mg/kg,患儿的抽搐次数由每日 167 次减少至 1 次;有研究报道^[47-49]在苯巴比妥、苯妥因、咪唑安定的基础上加用该药,也得到了比较好的效果。托吡酯是一种广谱的抗惊厥药物,因其在缺氧缺血性脑损伤的动物模型中表现出的神经保护作用,使其成为新生儿惊厥治疗的研究热点。在治疗新生儿难治性惊厥时该药的推荐剂量为 10 mg/kg,但其有引起代谢性酸中毒、高氨血症、易激惹及喂养困难等副作用的报道^[48-49]。丙戊酸钠也是临床医师考虑选用的对于难治性惊厥的治疗药物之一,但其有比较严重的肝功能损伤的副作用,需要密切监测肝功能^[3]。

近年来针对新生儿期的生理特性开发的一些新药对治疗难治性惊厥也有很大的前景。如针对 KCNQ 基因编码的钾离子通道异常的机制,Raol 等^[9]的动物实验表明,开放钾通道的药物 flupirtine 相比于苯巴比妥和苯妥英钠来说,能更好地控制惊厥的电发作和临床发作,而且不会造成呼吸抑制;针对新生儿期 NKCC1 相对活跃的问题,Kahle 等^[50]的动物实验证实 NKCC1 抑制剂布美他尼明显降低了惊厥持续的时间和频率,且未见临床副作用。

另外,随着麻醉水平和手术技术的提高,并发症(如心律失常、脑水肿等)越来越少的一些外科手术,如大脑半球切除术、胼胝体切开术等对难治性惊厥的控制也使其成为内科治疗无效的难治性惊厥的治疗方法^[51]。

综上所述,新生儿期难治性惊厥,为持续、反复的惊厥发作,因新生儿期神经递质发育的特殊性,及

独有的病理特点而表现为对抗惊厥药物的不敏感并易于造成脑损伤,常遗留严重的神经系统后遗症。其病因常为先天的代谢异常、脑发育畸形和各种原因造成的严重的脑损伤。脑电图是诊断和预后判断的较可靠的指标,但操作相对复杂,故由其衍生而来的 aEEG 现在越来越多地被应用在新生儿惊厥的诊疗过程中。难治性惊厥表现出的抗药性对治疗是个挑战,在儿童和成人中广泛应用的抗癫痫药物需要在新生儿中进一步的临床试验,而研究中的新药和外科治疗的发展也拥有广泛的前景。

[参 考 文 献]

- [1] Volpe JJ. Neonatal Seizures[M] // Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: 203-237.
- [2] Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood[J]. Seizure, 2009, 18(6): 412-416.
- [3] Bassan H, Ental Y, Shany E, Berger I, Froom P, Levi L, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management[J]. Pediatr Neurol, 2008, 38(6): 415-421.
- [4] Mastrangelo M, Van Lierde A, Bray M, Pastorino G, Marini A, Mosca F. Epileptic seizures, epilepsy and epileptic syndromes in newborns: a nosological approach to 94 new cases by the 2001 proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy[J]. Seizure, 2005, 14(5): 304-311.
- [5] Garcias Da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures[J]. Pediatr Neurol, 2004, 30(4): 271-277.
- [6] Sanchez RM, Jensen FE. Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain[J]. Epilepsia, 2001, 42(5): 577-585.
- [7] Thibeault-Eybalin MP, Lortie A, Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? [J]. Pediatr Neurol, 2009, 40(3): 175-180.
- [8] Friedman LK, Avallone JM, Magrys B. Maturation effects of single and multiple early-life seizures on AMPA receptors in prepubescent hippocampus[J]. Dev Neurosci, 2007, 29(6): 427-437.
- [9] Raol YH, Lapidés DA, Keating JG, Brooks-Kayal AR, Cooper EC. A KCNQ channel opener for experimental neonatal seizures and status epilepticus[J]. Ann Neurol, 2009, 65(3): 326-336.
- [10] Scharfman HE, McCloskey DP. Postnatal neurogenesis as a therapeutic target in temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2009, 85(2): 150-161.
- [11] Yager JY, Armstrong EA, Miyashita H, Wirrell EC. Prolonged neonatal seizures exacerbate hypoxic-ischemic brain damage: correlation with cerebral energy metabolism and excitatory amino acid release[J]. Dev Neurosci, 2002, 24(5): 367-381.
- [12] Wasterlain CG, Niquet J, Thompson KW, Baldwin R, Liu H, Sankar R, et al. Seizure-induced neuronal death in the immature brain[J]. Prog Brain Res, 2002, 135(11): 335-353.
- [13] De Rogalski LI, Minokoshi M, Silveira DC, Cha BH, Holmes GL. Recurrent neonatal seizures: relationship of pathology to the electroencephalogram and cognition[J]. Brain Res Dev Brain Res, 2001, 129(1): 27-38.
- [14] McCabe BK, Silveira DC, Cilio MR, Cha BH, Liu X, Sogawa Y, et al. Reduced neurogenesis after neonatal seizures[J]. J Neurosci, 2001, 21(6): 2094-2103.
- [15] Campistol J. Inborn errors of metabolism with neurological manifesta-