

· 论著 ·

急性幕上脑出血患者不同时期痫性发作与预后的关系研究

■ 刘茅茅, 王丹丹, 李子孝, 赵性泉

基金项目

脑出血损伤机制与干预
评价研究

(2018YFC1312200)

北京市医院管理局“登
峰”人才培养计划

(DFL20150501)

神经系统重大疾病创新
药物临床评价技术平台
建设 (2017ZX09304018)

作者单位

100070 北京

首都医科大学附属北京
天坛医院神经病学中心

通信作者

赵性泉

zxq@vip.163.com

【摘要】

目的 分析脑出血后住院期间不同时期痫性发作患者临床特点, 评价不同时间段卒中后痫性发作与预后的关系。

方法 本研究为回顾性研究, 入组人群选自中国卒中登记中既往无癫痫病史的2382例的自发性幕上脑出血患者。根据患者住院期间脑出血后伴发病性发作的时间将患者分为无痫性发作组, 脑出血发病同时 (发病24 h内) 出现的痫性发作 (seizures at onset, SAO) 组与发病后住院期间出现的痫性发作 (seizures during hospitalization, SDH) 组。收集入组患者性别、年龄、既往病史、入院时GCS评分和出血部位等临床特点及1年后是否死亡的随访信息, 对不同时间段发生卒中后痫性发作与1年死亡率的关系进行分析。

结果 入组患者中无痫性发作患者共2271例, SAO组61例, SDH组50例。SAO组 (55.7%) 及SDH组 (44%) 患者入院时低GCS评分 (3~8分) 患者比例高于无痫性发作患者组 (21.1%), SAO及SDH组患者出血部位多数集中在单纯脑叶或脑叶合并深部白质, 而无痫性发作组患者出血部位多位于底节区或丘脑的深部位置, 差异有统计学差异 ($P<0.0001$)。无痫性发作患者组1年死亡率最低 (25.1%), SDH组死亡率最高 (56.0%), 差异有统计学差异 ($P<0.0001$)。多因素Logistic分析发现, 与无痫性发作患者相比, SDH是患者一年后死亡的独立危险因素 ($OR\ 2.145, 95\%CI\ 1.084\sim4.245, P=0.029$)。

结论 与脑出血后无痫性发作患者相比, 发病后住院期间出现的痫性发作是影响患者1年死亡的独立危险因素。

【关键词】 脑出血; 痫性发作; 死亡率

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.07.006

Impact of Post-hemorrhage Seizures on 1-year Outcome in Patients with Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage

LIU Mao-Mao, WANG Dan-Dan, LI Zi-Xiao, ZHAO Xing-Quan. Department of Neurology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding Author: ZHAO Xing-Quan, E-mail: zxq@vip.163.com

【Abstract】

Objective To investigate the clinical features of epileptic seizures in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SICH), and the relation of early and delayed-onset seizures during hospitalization to the 1-year outcome.

Methods Patients with acute spontaneous SICH and without epilepsy history from the China National Stroke Registry (CNSR) data from September 2007 to August 2008 were included. According to the onset time of epileptic seizure, the subjects were divided into the no-seizure group, the seizures at hemorrhage onset (SAO) group and seizures during hospitalization (SDH) group. Baseline data and the 1-year follow-up results were collected. The relation of early and delayed-onset seizure after hemorrhage to the 1-year mortality were analyzed.

Results Of all the enrolled patients, 2271 patients having no seizures, 61 patients in SAO and 50 patients in SDH group. Compared to no-seizure group (21.1%), SAO (55.7%) and SDH (44%) groups had lower GCS (3-8), and the hemorrhagic foci in both the seizure groups mostly lied in the lobes and deep white matter, the difference had statistical significance ($P<0.0001$). While hemorrhage in the no-seizure group mostly lied in basal ganglia and deep thalamus. 1-year mortality

was lowest in no-seizure group, and highest in SDH group ($P<0.0001$). Logistic regression analysis showed that SDH was an independent risk factor for 1-year mortality ($OR\ 2.145$, $95\%CI\ 1.084-4.245$, $P=0.029$).

Conclusions Epileptic seizures after hemorrhage during hospitalization was an independent risk factor for 1-year mortality in patients with acute spontaneous ICH.

【Key Words】 Intracerebral hemorrhage; Seizure; Mortality

卒中是成人痫性发作常见病因之一,我国18.8%~47.6%的痫性发作是由出血性卒中引起的,其比例是西方国家的2倍^[1-3]。同时,痫性发作也是脑出血常见的并发症之一,发病率为2.7%~17%,如果将脑电图出现癫痫样放电也计算在内的话,其发病率甚至高达42%。较不伴痫性发作的脑出血患者而言,出现痫性发作的患者死亡和致残风险均有不同程度地提高。脑出血急性期伴发病性发作的患者大多在脑出血起病同时或两周内出现症状,国内外研究表明,在脑出血发病24 h内出现的痫性发作(seizures at onset, SAO)与发病24 h后住院期间出现的痫性发作(seizures during hospitalization, SDH)可能在发病机制、临床表现、危险因素与预后等方面均有不同^[4-11]。本研究旨在评估中国急性自发性幕上脑出血人群中无痫性发作、SAO与SDH患者一般临床资料及预后之间的差异,为脑出血后痫性发作患者的二级预防提供依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 本研究对象来自中国卒中登记(China National Stroke Registry, CNSR)人群,CNSR是中国最大的卒中登记之一,于2007年9月-2008年8月期间收集全国27个省及4个直辖市的132家医院急性脑血管病患者一般临床资料并进行为期一年的随访,是基于住院患者的多中心和前瞻性研究^[12]。本研究从CNSR中筛选出既往无癫痫病史的2382例自发性幕上脑出血患者纳入研究。该登记研究获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准。

入组标准:①符合世界卫生组织关于自发性脑出血的诊断标准,并均经CT证实;②脑出

血位于幕上;③发病距入院时间在14 d内;④住院时间<4周;⑤完成1年随访且病例资料完整。

排除标准:①既往有癫痫病史或服用抗癫痫药物病史;②外伤导致脑出血;③原发性脑室内出血;④脑出血病因与肿瘤相关;⑤失访。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 收集入组患者的临床资料,包括年龄、性别等人口学资料;卒中、糖尿病、高血压、高血脂等既往病史;住院时GCS评分。

1.2.2 影像分析 所有患者接受非增强头颅CT扫描,参数为幕上层厚9 mm,幕下4.5 mm。采用ABC/2方法测量发病后第一次头颅CT上出血的体积,同时记录出血是否破入脑室。幕上出血的位置分类如下:①仅累及底节区或丘脑;②仅累及脑叶;③同时累及深部及脑叶。所有头颅CT评价由各分中心的一名经过培训的神经放射科医师盲法独立完成。

1.2.3 痫性发作定义 本研究痫性发作的诊断是基于临床急性症状性发作。根据2010年国际抗癫痫联盟定义:急性症状性发作为急性中枢神经系统损害相关的临床发作,表现为发作性的中枢神经系统症状,可有运动功能受累表现,伴或不伴继发意识改变^[13]。

脑出血后痫性发作指脑出血前无癫痫发作病史,在出现急性脑出血事件后一定时间内由于脑组织受损、并排除脑部其他及代谢性病变等诱因而出现的痫性发作^[14-16]。

患者入院时主管医师询问患者和家属痫性发作症状情况,同时记录住院期间所有痫性发作症状发生的情况。将研究对象根据是否合并发病性发作及痫性发作的时间分为无痫性发作组、SAO组及SDH组。

1.5 统计学分析 计数资料用百分数表示,单因素比较采用Fisher精确检验;采用Logistic回归模型分析脑出血急性期不同时间段痫性发作患者与终点事件(1年死亡)之间的关系,在多因素Logistic回归模型中,纳入分析因素包括:高龄(年龄 ≥ 60 岁)、性别、卒中病史、糖尿病病史、高血压病史、高血脂病史、入院GCS评分、血肿位置及血肿是否破入脑室。统计分析采用SAS软件,版本号为9.3(SAS Institute, Cary, NC),所有分析均为双侧检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及比较结果 本研究共入组2382例患者,其中60岁以下者1005例(42.2%),60岁及以上者1377例(57.8%)。男性1440例(60.5%),女性942例(39.5%)。无痫性发作患者2271例,其中男性1376例,女性895例;SAO组61例,其中男性34例,女性27例;SDH组50例,其中男性30例,女性20例。

比较3组患者一般临床资料、既往病史及GCS评分、出血位置特点,发现SAO及SDH组患者GCS评分低(3~8分)者比例高于无痫性发作组,且SAO及SDH组患者出血部位多集中在单纯脑叶或脑叶合并深部,而无痫性发作组患者出血部位则多位于基底节区或丘脑的深部位置,差异有统计学意义。3组中性别、是否高龄(年龄 ≥ 60 岁)、血肿是否破入脑室及既往卒中、高血压、糖尿病和高血脂病史比例差异无统计学意义(表1)。

无痫性发作组中1年死亡率最低(25.1%),而SDH组中死亡率最高(56.0%),3组间差异具有统计学意义(表1)。

2.2 患者1年死亡率的多因素分析结果 在多因素Logistic分析中,同无痫性发作患者相比,SDH是患者1年死亡的独立危险因素,同时高龄、GCS评分低、既往卒中病史、既往糖尿病病史、出血位于脑叶或脑叶+深部及出血破入脑室都是一年后死亡的独立危险因素;既往高血脂病史则是一年后死亡的保护性因素(表2)。

表1 脑出血患者一般临床资料及1年死亡率比较

	无痫性发作	SAO	SDH	P值
<i>n</i>	2271	61	50	
年龄 ≥ 60 岁, <i>n</i> (%)	1313 (57.8)	33 (54.1)	31 (62.0)	0.703
男性, <i>n</i> (%)	1376 (60.6)	34 (55.7)	30 (60.0)	0.745
GCS, <i>n</i> (%)				<0.001
≥ 13	1454 (64.0)	17 (34.0)	25 (41.0)	
9~12	338 (14.9)	11 (22.0)	2 (3.3)	
3~8	479 (21.1)	34 (55.7)	22 (44.0)	
卒中病史, <i>n</i> (%)	583 (25.7)	17 (27.9)	20 (40.0)	0.070
糖尿病史, <i>n</i> (%)	197 (8.7)	8 (13.1)	7 (14.0)	0.214
高血压病史, <i>n</i> (%)	1516 (66.8)	35 (57.4)	34 (68.0)	0.302
高血脂症病史, <i>n</i> (%)	150 (6.6)	2 (3.3)	4 (8.0)	0.535
出血位置, <i>n</i> (%)				<0.001
基底节区或丘脑	1752 (77.1)	29 (47.5)	14 (28.0)	
深部+脑叶	135 (5.9)	8 (13.1)	5 (10.0)	
脑叶	384 (16.9)	24 (39.3)	31 (62.0)	
出血破入脑室, <i>n</i> (%)	665 (29.3)	23 (37.7)	15 (30.0)	0.362
1年后死亡, <i>n</i> (%)	571 (25.1)	29 (47.5)	28 (56.0)	<0.001

注: SAO: 脑出血发病24 h内出现的痫性发作; SDH: 发病后住院期间(24 h后)出现的痫性发作

表2 脑出血患者1年死亡危险因素分析

	OR	95%CI	P值
痫性发作类型			
SAO	1.333	0.697~2.549	0.385
SDH	2.145	1.084~4.245	0.029
年龄 ≥ 60 岁	2.055	1.618~2.610	<0.001
男性	0.359	0.711~1.132	0.897
GCS评分			
≥ 13	1.000	—	—
9~12	4.144	3.086~5.564	<0.001
3~8	13.198	10.122~17.208	<0.001
卒中病史	1.630	1.266~2.099	<0.001
糖尿病史	1.491	1.010~2.202	0.045
高血压病史	1.003	0.784~1.285	0.978
高血脂症病史	0.368	0.208~0.650	0.001
出血位置			
基底节区或丘脑	1.000	—	—
深部+脑叶	2.178	1.396~3.398	0.001
脑叶	1.598	1.191~2.145	0.002
出血破入脑室	2.896	2.285~3.672	<0.001

注: SAO: 脑出血发病24 h内出现的痫性发作; SDH: 发病后住院期间(24 h后)出现的痫性发作

3 讨论

根据国际抗癫痫联盟的诊断标准,按照卒中后痫性发作时间是否在14 d内分为早发型卒中后痫性发作和晚发型卒中后痫性发作^[14]。本研究针对住院期间不同时间段痫性发作的脑出血患者的一般临床资料、既往史、GCS、血肿部位及1年死亡率进行研究,结果显示脑出血急性期痫性发作会增加患者1年死亡风险,脑出血24 h后且住院期间出现痫性发作与1年死亡独立相关,提示脑出血急性期应密切关注患者痫性发作可能,减少相关危险因素的出现,降低其发生率,可有助于减少患者的1年死亡率。

CNSR数据显示,我国急性脑血管病住院患者中,脑出血患者占23.4%,有46%的患者在发病1年内出现死亡或遗留严重残疾^[17]。在本研究中,脑出血急性期伴痫性发作患者1年内死亡的比例约为51%,较整体脑出血患者的死亡比例明显升高。本研究数据显示,脑出血患者发病时GCS评分、血肿的位置与痫性发作可能有关,出现痫性发作的患者脑出血部位更多的累及脑叶,这与国内外其他报道是一致的^[18-20]。有研究者认为脑叶病变较深部组织病变更容易出现痫性发作的发病机理类似于在灰白质交界处进行了皮质的外科分离手术,导致脑皮质周期性放电,引起痫性发作^[21]。

早期卒中后痫性发作多发生于卒中发病后1~2 d内,有研究显示43%实施早发型痫性发作在卒中发病最初24 h内出现^[5];还有研究显示多数脑出血合并痫性发作的患者也是在24 h内出现痫性症状^[18]。本研究与上述结论的结果是一致的。在脑出血后早期,细胞内钙离子和钠离子积聚,导致跨膜电位的去极化和其他钙离子调控作用发生改变,引起脑叶电位差发生改变从而降低了痫性发作的阈值,继而引起痫性发作。此外,受损脑组织局部的代谢水平异常、局部组织低灌注导致缺血缺氧性脑病、血液代谢性产物如含铁血黄素在脑组织的沉积等也可能是痫性发作的原因^[18]。

在本研究中,与住院期间无痫性发作的患者相比,SAO和SDH患者1年死亡的风险均有提高,且SDH是1年死亡的一项独立危险因素。分析其发病机制,考虑SAO可能多是发病数小时内血肿及损伤组织细胞发生的可逆的改变引起,SDH较SAO而言,血肿周围组织出现不可逆性缺血缺氧性改变,以及含铁血黄素沉积的程度更大,因此其对患者远期预后的影响更明显一些。

本研究来自中国最大的卒中登记数据库,覆盖全国132家医院,研究的样本量超过2000例,具有较好的代表性,研究的结果对于幕上自发性脑内出血合并住院期间痫性发作有一定的临床参考价值。但本研究也存在一定的局限性:首先,本研究中痫性发作的诊断只是基于临床急性症状性发作,症状的描述来自患者和家属及主治医师的病例记录,缺少脑电图辅助检查证实,可能存在一定的漏报或错报;其次,本研究仅记录住院期间是否发生痫性发作,未记录具体发作与脑出血发病的间隔时间,因此无法完全界定痫性发作是否为早发型卒中后痫性发作;出院随访过程中没有记录是否有痫性发作,因此没有纳入部分晚发型痫性发作的患者;另外,本研究没有关注抗癫痫药物使用对患者预后的影响也是一项不足之处。

参考文献

- [1] ANNEGERS J F, HAUSER W A, LEE J R, et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984[J]. *Epilepsia*, 1995, 36 (4) : 327-333.
- [2] TSAI C F, THOMAS B, SUDLOW C L. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs White populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81 (3) : 264-272.
- [3] LI U M, WU B, WANG W Z, et al. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (5) : 456-464.
- [4] YANG T M, LIN W C, CHANG W N, et al. Predictors and outcome of seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2009, 111 (1) : 87-93.

- [5] BLADIN C F, ALEXANDROV A V, BELLAVANCE A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57 (11) : 1617-1622.
- [6] SRINIVASAN S, SHIN H, CHOU S H, et al. Seizures and antiepileptic drugs in patients with spontaneous intracerebral hemorrhages[J]. *Seizure*, 2013, 22 (7) : 512-516.
- [7] DE HERDT V, DUMONT F, HENON H, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome[J]. *Neurology*, 2011, 77 (20) : 1794-1800.
- [8] HAMIDOU B, ABOA-BOULE C, DURIER J, et al. Prognostic value of early epileptic seizures on mortality and functional disability in acute stroke: the dijon stroke registry (1985-2010) [J]. *J Neurol*, 2013, 260 (4) : 1043-1051.
- [9] GARRETT M C, KOMOTAR R J, STARKE R M, et al. Predictors of seizure onset after intracerebral hemorrhage and the role of long-term antiepileptic therapy[J]. *J Crit Care*, 2009, 24 (3) : 335-339.
- [10] TANAKA T, IHARA M. Post-stroke epilepsy[J/OL]. *Neurochem Int*, 2017, 107: 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>.
- [11] CLAASSEN J, JETTE N, CHUM F, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2007, 69 (18) : 1356-1365.
- [12] WANG Y, CUI L, JI X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6 (4) : 355-361.
- [13] BEGHI E, CARPIO A, FORSGREN L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure[J]. *Epilepsia*, 2010, 51 (4) : 671-675.
- [14] FISHER R S, VAN EMDE BOAS W, BLUME W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy and the International Bureau for Epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (4) : 470-472.
- [15] HUANG C W, SAPOSNIK G, FANG J, et al. Influence of seizures on stroke outcomes: a large multicenter study[J]. *Neurology*, 2014, 82 (9) : 768-776.
- [16] YANG H, RAJAH G, GUO A, et al. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke[J]. *Neurol Res*, 2018, 40 (6) : 426-432.
- [17] WANG W J, LU J J, WANG Y J, et al. Clinical characteristics, management, and functional outcomes in Chinese patients within the first year after intracerebral hemorrhage: analysis from China National Stroke Registry[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18 (9) : 773-780.
- [18] SILVERMAN I E, RESTREPO L, MATHEWS G C. Poststroke seizures[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59 (2) : 195-201.
- [19] ZELANO J. Poststroke epilepsy: update and future directions[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9 (5) : 424-435.
- [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] WOO K M, YANG S Y, CHO K T. Seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2012, 52 (4) : 312-319.

(收稿日期: 2018-11-24)



【点睛】 本研究利用中国卒中登记数据库, 对较大样本量的脑出血患者住院期间痫性发作的相关因素进行了分析, 结果显示发病24 h后住院期间出现的痫性发作是幕上性脑出血患者1年死亡的独立预测因素。