

癫痫患者动态脑血流自动调节功能研究

■ 吕珊¹, 郭珍妮², 靳航¹, 孙欣¹, 贾美岩¹, 马虹印¹, 吕玉丹¹, 邱全利³, 刘嘉³, 杨弋¹

【摘要】

目的 探究癫痫患者的dCA功能。

方法 研究纳入100例癫痫患者和100例年龄、性别相匹配的健康志愿者作为对照组, 分别测定其dCA功能。采用TCD联合无创指尖血压监测法分别连续采集受试者双侧MCA脑血流速度 (cerebral blood flow velocity, CBFV) 和动脉血压 (arterial blood pressure, ABP) 信号。将采集的CBFV和ABP信号经过传递函数法 (transfer function analysis, TFA) 分析, 得出dCA参数 (相位差和增益)。

结果 癫痫患者的总体相位差显著低于正常对照组 ($P=0.046$), 提示其dCA功能受损。此外, 合并发作间期慢波的患者其相位差更低 ($P=0.012$), dCA功能受损更明显。EEG表现为局灶性放电的患者与表现为多灶性放电的患者的相位差无显著性差异。同样, 在EEG表现为单侧放电的患者中, 其放电侧大脑半球与放电对侧大脑半球的相位差也无显著性差异。通过单因素和多因素回归模型分析临床因素与dCA参数的关系, 发现发作间期慢波与相位差受损独立相关 ($P=0.016$)。

结论 癫痫患者的dCA功能受损, 而痫样放电合并发作间期慢波患者dCA受损更明显。dCA功能与癫痫患者的放电类型、放电部位无关。发作间期慢波是癫痫患者dCA功能受损的独立预测因素。

临床研究注册号 NCT02775682

【关键词】 癫痫; 脑血流自动调节; 传递函数; 经颅多普勒

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.03.007

基金项目

国家重点研发计划重点专项 (2016YFC1301600, 2016YFC1301603)
国家自然科学基金 (81571123)

作者单位

¹130021 长春
吉林大学第一医院神经内科
²吉林大学第一医院脑血管病临床试验与临床研究中心

³中国科学院深圳先进技术研究院

通信作者

刘嘉
jia.liu@siat.ac.cn
杨弋
doctoryangyi@163.com

Compromised Dynamic Cerebral Autoregulation in Patients with Epilepsy

LYU Shan¹, GUO Zhen-Ni², JIN Hang¹, SUN Xin¹, JIA Mei-Yan¹, MA Hong-Yin¹, LYU Yu-Dan¹, QIU Quan-Li³, LIU Jia³, YANG Yi¹. ¹Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; ²Clinical Trial and Research Center for Stroke, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; ³Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Science, Shenzhen 518055, China

Corresponding Author: LIU Jia, E-mail: jia.liu@siat.ac.cn

YANG Yi, E-mail: doctoryangyi@163.com

【Abstract】

Objective The aim of this study is to analyze dCA in patients with epilepsy.

Methods One hundred patients with epilepsy and 100 age- and sex-matched healthy controls were recruited. Noninvasive continuous cerebral blood flow velocity of the bilateral middle artery and arterial blood pressure were recorded. Transfer function analyses were used to analyze the autoregulatory parameters (phase difference and gain).

Results The overall phase difference of patients with epilepsy was significantly lower than that of the healthy control group ($P=0.046$). Furthermore, patients with interictal slow wave had significant lower phase difference than the slow-wave-free patients ($P=0.012$). There was no difference in overall phase between focal discharges and multifocal discharges in patients with epilepsy. Simultaneously, there was no difference in mean phase between the affected and unaffected hemispheres in patients with unilateral discharges. In particular, interictal slow wave was an independent factor that influenced phase difference in patients with epilepsy ($P=0.016$).

Conclusions Our study documented that dCA is impaired in patients with epilepsy, especially

in those with interictal slow wave. The impairment of dCA occurs irrespective of the discharge location and type. Interictal slow wave is an independent factor to predict impaired dCA in patients with epilepsy.

Clinical Trial Identifier This trial is registered with NCT02775682.

[Key Words] Epilepsy; Cerebral autoregulation; Transfer function; Transcranial Doppler

癫痫和卒中具有极其密切又复杂的关系, 癫痫不仅是卒中的常见后遗症之一, 在一定程度上也可预测卒中的发生^[1-2]。1982年, 卒中之前发生癫痫的现象被首次报道, 从此, 癫痫后卒中开始受到人们的关注^[3], 陆续有一系列研究证实了癫痫患者具有卒中高发的特点^[4-6]。癫痫后卒中的机制尚未明确。有研究表明, 痫样放电发生后, 脑组织对血流的需求增加, 而神经血管偶联功能受损^[7-8]。这些血流动力学的异常可能是导致癫痫后卒中的重要机制。

CA指在脑灌注压发生变化时脑小血管通过收缩和舒张来维持脑血流量相对稳定的过程, 是反映脑血流动力学和脑血管功能的参数之一, 在卒中的发生、发展及预后中均发挥着重要的作用^[9-10]。由于癫痫发作后脑血流动力学存在异常, CA功能对于维持癫痫发作后脑血流量的稳定至关重要。已有动物实验证实, 癫痫发作期和发作后期CA能力受损, 受损的CA很可能参与了后续的缺血性或出血性脑损伤过程^[11-12]。

本研究假设癫痫患者的dCA功能受损, 而dCA的损伤可能参与癫痫后卒中的发生。为验证上述假设, 我们使用传递函数法检测dCA功能^[13]。该方法是基于脑血流速度和动脉血压的自发波动分析二者之间的关系, 从而对dCA功能进行定量评价。若该假设成立, dCA功能可能为癫痫后卒中的预防提供新的思路和潜在的治疗靶点。

1 研究对象和方法

本研究为前瞻性观察研究, 研究设计获得吉林大学第一医院伦理委员会的批准。所有受试者均签署了知情同意书。本研究在

ClinicalTrials.gov网站进行了注册, 注册号为NCT02775682。

1.1 研究对象 本研究连续纳入2016年4月-2017年5月于吉林大学第一医院神经内科癫痫专病门诊就诊, 经临床病史和EEG检查确诊为癫痫的患者。每位患者均由2名经验丰富的神经专科医师独立诊断, 诊断标准参照国际抗癫痫协会2014年发布的临床诊断标准^[14]。所有患者在首次确诊癫痫时均进行了CT/MRI检查。患者的性别、年龄不限。排除标准包括: ①癫痫持续状态; ②由TCD (MultiDop X2, DWL, Sippligen, Germany) 和颈动脉彩色超声 (IU22, Phillips, Andover, Massachusetts, USA) 诊断为颅内/外大动脉狭窄或闭塞[诊断标准参照2015年黄家星 (WONG K S) 等人提出的标准^[15]]; ③既往有症状性脑血管病病史; ④有脑外伤、颅内肿瘤、脑炎等其他神经系统疾病病史; ⑤有高血压、心血管系统疾病、糖尿病、高脂血症等脑血管病危险因素病史, 有频发心律失常、严重贫血、甲状腺功能亢进/减低等影响脑血流动力学状态疾病的患者; ⑥颞窗穿透不良者; ⑦不能耐受或不能配合检查者。同时, 纳入性别、年龄相匹配的健康志愿者作为对照组, 排除标准同上。

1.2 动态脑血流自动调节监测方法 dCA监测流程按照国际脑血流调节协会2016年发布的脑血流自动调节白皮书的监测标准进行^[16]。采用TCD (MultiDop X2, DWL, Sippligen, Germany), 将TCD探头 (2 Hz) 置于受试者双侧前颞窗, 在45~60 mm深度下监测双侧MCA血流速度 (cerebral blood flow velocity, CBFV) 连续的频谱曲线。同时, 将手指血压监测仪 (Finometer PRO, Netherlands) 的指套

固定于受试者的右手中指或食指,保持手与心脏同高,得到连续的动脉血压(arterial blood pressure, ABP)频谱曲线。将ABP的模拟输出信号导入TCD设备中,实现双侧CBFV和ABP的同步监测。为确保受试者在监测时为平静呼吸,我们采用CO₂分析仪(MultiDop X2, DWL, Sipplingen, Germany)监测受试者的呼气末CO₂(end-tidal CO₂, EtCO₂)。

癫痫患者在EEG检查完成后进行dCA监测。为减少CA在不同时点的节律变化对研究结果可能的影响,所有检查均在上午8~11时完成。所有受试者在检查前至少12 h避免摄入酒精及进行剧烈运动,至少4 h避免饱餐及摄入含咖啡因的饮料。检查安排在安静、温度适宜(22~24℃)的专用检查室进行,并尽可能减小声音及光线刺激对受试者的干扰。首先,嘱受试者取仰卧位,平静休息15 min,测量并记录其基线肱动脉血压和心率(自动血压监测仪, Omron 711)。随后,同步记录CBFV和ABP信号10 min。所有受试者的dCA监测均由同一名专业的技术人员操作。

1.3 数据分析 应用MATLAB软件对所得的数据进行分析(Math Works, Natick, MA, USA)。CBFV信号和ABP信号的原始波形采样频率为100 Hz。运用互相关函数去除二者之间的延时,通过3阶多项式样条计算每个心动周期内ABP信号和CBFV信号的平均值,以10 Hz的均匀采样率得到二者随心率的逐拍信号,再将信号降采至1 Hz。为防止降采导致信号畸变,降采前先使用3阶巴特沃斯低通滤波器(截止频率为0.5 Hz)对信号进行滤波。dCA参数由传递函数法(transfer function analysis, TFA)计算^[16-17]。使用快速傅里叶变换将时域的CBFV和ABP信号转换为频域信号,通过计算在一定频域范围内(0.06~0.12 Hz)二者之间互相关谱和自相关谱的商(在此频域内得出的自动调节参数与自动调节的脑血流动力学相关性最强^[18]),即得出频率依赖的传递函数参

数:相位差和增益。相关函数用于评价在频域内CBFV和ABP信号线性关系的可信度。本研究仅将相关函数>0.5的数据纳入后续的统计学分析^[19]。

1.4 统计学分析 符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的变量以中位数(四分位数间距)表示,计数资料以绝对值和百分比表示。组间比较采用 t 检验。总体相位差与增益以双侧大脑半球相位差与增益的平均值表示。采用单因素回归模型和多因素回归模型分析dCA参数与临床特征的关系,包括性别、年龄、病程、放电类型、发作间期慢波、是否服用抗癫痫药物。所有数据均使用SPSS 23.0统计软件(SPSS, IBM, West Grove, PA, USA)进行统计学分析。 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共筛选107例癫痫患者和105例健康对照者,最终,有100例癫痫患者和100例健康对照者完成了dCA检查。通过分析所有癫痫患者的EEG特征得到,44例患者为局灶性放电(放电起源于一个脑区),56例为多灶性放电(放电起源于多个不同的脑区或起源于双侧大脑半球的同一脑区,但不同步出现)。患者癫痫病程的中位数为6.6年,14例患者为新发癫痫。16例患者EEG上可见发作间期慢波。颞叶癫痫患者共66例,其中,31例(47%)EEG为单侧放电,35例(53%)为双侧放电。在dCA监测过程中,没有患者处于癫痫临床发作状态。所有患者的神经系统体格检查均未见异常。癫痫患者与对照组之间的年龄、性别、平均动脉压、心率、EtCO₂等参数均无统计学差异(表1)。

2.2 癫痫患者和健康对照组的自动调节参数比较 癫痫患者的总体相位差显著低于健康对照组[(50.20±16.28)° vs (54.23±11.84)°, 95%CI -8.01~-0.07, $P=0.046$],提示癫痫患者的dCA能力受损(图1A和图1B)。癫痫患者与正常对照组之间的总体增益无显

著性差异 $[(0.87 \pm 0.30) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ vs $(0.84 \pm 0.25) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$, 95%CI $-0.05 \sim 0.11$, $P=0.415]$ 。

值得一提的是, EEG表现为痫样放电伴有发作间期慢波的患者($n=16$), 其总体相位差明显低于不伴发作间期慢波的患者($n=84$) $[(41.11 \pm 14.23)^\circ$ vs $(51.93 \pm 16.14)^\circ$, $P=0.012$, 95%CI $-19.03 \sim 2.60$, $P=0.012]$ (图1C和图1D)。两组间的总体增益无显著性差异 $[(0.92 \pm 0.34) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ vs $(0.86 \pm 0.29) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$, 95%CI $-0.13 \sim 0.24$, $P=0.534]$ 。

2.3 不同亚组癫痫患者自动调节参数的比较

根据EEG特点将癫痫患者分为局灶性放电组($n=44$)和多灶性放电组($n=56$), 两组之间的总

体相位差 $[(48.16 \pm 18.52)^\circ$ vs $(51.80 \pm 14.25)^\circ$, 95%CI $-10.36 \sim 3.10$, $P=0.286]$ 和总体增益 $[(0.86 \pm 0.30) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ vs $(0.88 \pm 0.30) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$, 95%CI $-0.14 \sim 0.10$, $P=0.757]$ 均无显著性差异(图2A)。

在66例颞叶癫痫患者中, 仅存在单侧颞区放电患者($n=31$)与双侧颞区均放电患者($n=35$)的总体相位差 $[(48.98 \pm 18.10)^\circ$ vs $(50.36 \pm 16.42)^\circ$, 95%CI $-7.11 \sim 9.86$, $P=0.749]$ 和总体增益 $[(0.90 \pm 0.28) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$ vs $(0.87 \pm 0.38) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}$, 95%CI $-0.19 \sim 0.14$, $P=0.753]$ 均无显著差异(图2B)。为明确一侧痫样放电是否会影响对侧大脑半球的血流调节能力, 比较了36例EEG表现为单侧放电的患者放电侧和放电对侧大脑半球的dCA

表1 癫痫患者与健康对照组的基线资料比较

	癫痫组	对照组	P值
<i>n</i>	100	100	
年龄(岁)	32.7±11.8	32.1±10.3	0.703
性别(男/女)	40/60	40/60	1
吸烟	17 (17.0%)	10 (10.0%)	0.092
平均动脉压(mm Hg)	87.3±8.5	86.4±7.5	0.399
平均MCA流速(cm/s)	67.69±12.34	64.82±12.41	0.102
心率(次/分)	70.7±8.1	70.4±7.6	0.773
呼气末CO ₂ (mm Hg)	37.6±1.7	37.1±1.8	0.527
痫样放电类型			
局灶性放电	44		
多灶性放电	56		
痫样放电部位			
颞区	66		
额区	13		
多部位	21		
痫样放电时期			
清醒期	62		
睡眠期	38		
痫样放电波形			
尖波	40		
尖慢符合波	73		
棘波	12		
棘慢符合波	20		
慢波	16		
服用抗癫痫药物	48		

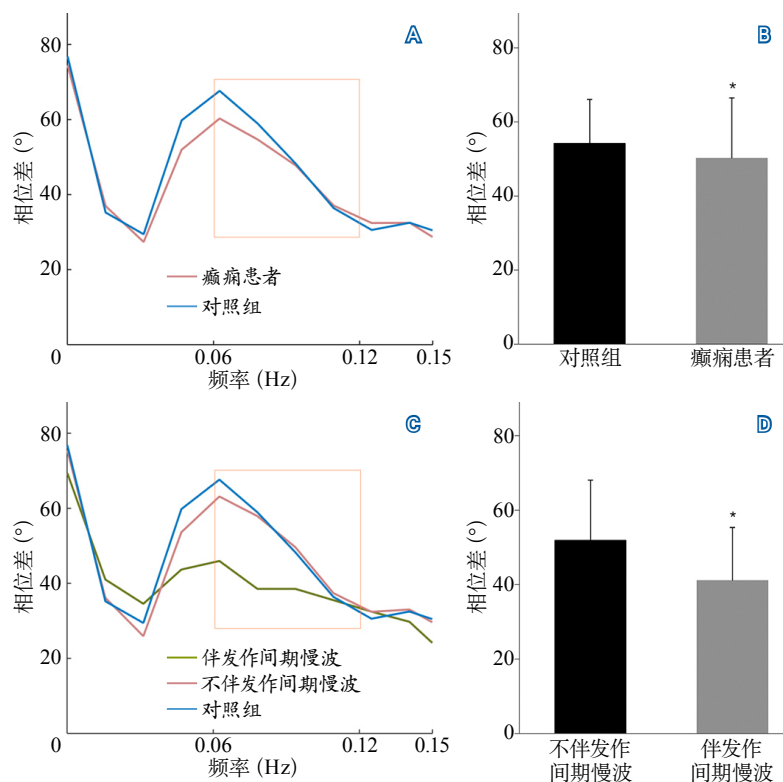


图1 癫痫患者和对照组, 以及伴/不伴发作间期慢波患者的脑血流自动调节参数比较
注: A: 癫痫患者与健康对照组相位差的频域图; B: 癫痫患者与健康对照组相位差的统计图; C: 伴/不伴发作间期慢波患者相位差的频域图; D: 伴/不伴发作间期慢波患者相位差的统计图。在A和C中, 橘色方框代表特定频域(0.06~0.12 Hz); *: 表示具有统计学意义($P<0.05$)。16例患者伴有发作间期慢波, 84例患者不伴发作间期慢波

参数,发现其放电侧与放电对侧半球的平均相位差 $[(49.62 \pm 18.21)^\circ \text{ vs } (47.88 \pm 18.43)^\circ]$, 95%CI $-4.63 \sim 8.10$, $P=0.584$]和平均增益 $[(0.89 \pm 0.27) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1} \text{ vs } (0.88 \pm 0.31) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm Hg}^{-1}]$, 95%CI $-0.09 \sim 0.09$, $P=0.995$]均无显著性差异(图2C)。

2.4 脑血流自动调节参数与临床因素的单因素与多因素回归分析 在单因素模型中,发作间期慢波与较低的相位差有关($P=0.016$)。我们将性别、年龄与发作间期慢波纳入多因素回归分析模型,得出发作间期慢波是低相位差的独立危险因素(表2)。

3 讨论

本研究发现,癫痫患者的脑血流自动调节功能受损。EEG表现为局灶性放电和多灶性放电患者的自动调节参数无明显差异,放电侧和放电对侧大脑半球的自动调节参数也无明显差异。发作间期慢波是脑血流自动调节参数——相位差受损的独立危险因素。上述发现可以增加对癫痫患者具有较高卒中风险这一现象机制的理解,并为癫痫患者的卒中预防提供了潜在的干预靶点。

癫痫后卒中这一现象于1982年被最先描述^[3]。几年之后,R A Shinton等^[1]通过一项回顾性的病例对照研究发现,卒中患者中具有癫痫病史的概率明显高于正常人群,从而认为癫痫或可预测卒中的发生风险。随后进行的较大样本量的研究发现迟发性癫痫是卒中的危险因素^[4],进一步证实了上述结论。最近,Matti Sillanpää等^[20]公布了一项前瞻性研究的结果,经过50年的随访得出,儿童期发病的癫痫患者无论日后其癫痫发作是否得到了控制,均具有较高的MRI异常的概率(缺血灶、脑白质疏松等),这可能是卒中的预测因素。然而,癫痫后卒中的机制尚未完全明确。目前认为可能的机制除了抗癫痫药物的使用和癫痫患者不健康的生活方式(吸烟、缺乏运动、饮食因素)之

外,癫痫放电本身也是一个重要的因素^[21]。在R A Shinton的研究中,部分性发作患者的梗死灶位于癫痫放电同侧,这是最早提示癫痫放电可能是直接引起卒中因素的证据^[1]。Jonas Bjerring Olesen等^[22]的研究发现,未服用抗癫痫药物的患者,卒中的发病率仍然高于一般人群。还有研究表明,无任何已知脑血管病危险因素(高血压、心房颤动、糖尿病、高脂血症等)

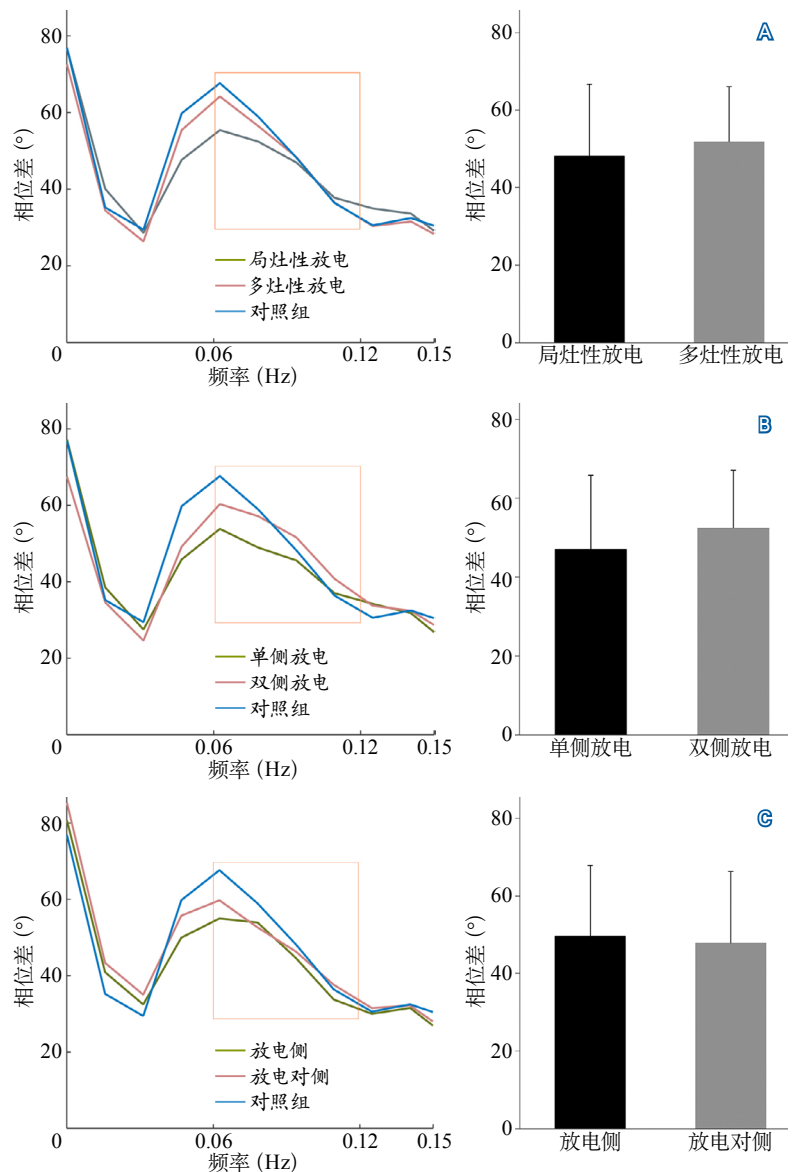


图2 癫痫患者各亚组之间的自动调节参数比较

注:A:左侧为局灶性放电和多灶性放电患者总体相位差的频域图,右侧为统计图;B:左侧为颞叶癫痫患者中单侧放电和双侧放电患者总体相位差的频域图,右侧为统计图;C:左侧为单侧放电患者放电侧和放电对侧总体相位差的频域图,右侧为统计图。图中橘色方框代表特定频域(0.06~0.12 Hz);*:表示具有统计学意义($P<0.05$)

表2 脑血流自动调节参数和临床因素的单因素与多因素回归分析

	单因素分析				多因素分析			
	相位差		增益		相位差		增益	
	β	P值	β	P值	β	P值	β	P值
性别	0.004	0.971	0.037	0.713	0.042	0.681	0.078	0.491
年龄	-0.030	0.768	-0.137	0.175	-0.010	0.917	-0.196	0.065
吸烟	-0.108	0.291	-0.101	0.324				
痫样放电部位	-0.056	0.624	-0.054	0.596				
发作间期慢波	-0.241	0.016 ^{ab}	0.069	0.496	-0.249	0.016 ^{bc}		
病程	0.167	0.108	-0.154	0.139				
痫样放电类型	0.101	0.318	0.034	0.736				
痫样放电时期	0.006	0.953	-0.011	0.914				
抗癫痫药物	-0.017	0.875	0.127	0.231				

注: a表示单因素回归模型中 $P < 0.1$ 的数据, 纳入多因素回归模型; b表示 $P < 0.05$; c表示多因素回归模型中 $P < 0.05$, 即该项为相位差的独立影响因素

的患者的卒中风险仍然高于正常人群^[5]。本研究排除了已知有脑血管病危险因素的患者, 并且未发现临床因素对脑血流调节的影响, 包括吸烟和抗癫痫药物。由于癫痫患者在发作期和发作间期均存在血流动力学异常和低灌注, 因此考虑癫痫放电引起的脑血流动力学紊乱可能参与了后续的卒中发生^[7]。

目前, 普遍认为癫痫发作时由于神经元兴奋性增高, 脑的能量代谢加速, 而引起脑血流量的增加, 基于MRI和SPECT的影像学研究都证实了这一点^[23-24]。不过, 也有研究发现了截然不同的现象^[25-26]。例如, 有研究观察到颞叶癫痫患者存在额叶低灌注的现象^[27-28]。CA作为脑维持血流灌注的内在机制, 通过小动脉的舒张作用来增加癫痫发作期和发作后期的脑血流量^[7]。脑灌注的改变提示着脑血流自动调节功能的耗竭^[25]。早在几十年前, J. M. Hascoet等^[12]通过动物实验得出, 癫痫发作期和发作后期的一段时间内CA能力均有下降, 并且认为持续的CA受损参与到了癫痫后脑出血或卒中的发生过程中。不过, 该研究所指的发作后期仅限于癫痫发作后的20~90 min内, 而一次癫痫发作后CA受损持续的确切时间尚属未知。并且, 目前的研究重点关注了发作期和发作后期, 而关于临床下发作和发作间期CA的研究较为缺

乏。本研究着眼于癫痫发作间期, 提示临床下痫样放电同样可能影响CA功能。CA功能受损的癫痫患者更易在痫样发作事件之中或者之后发生脑缺血事件。此外, 在本研究中, 无论是局灶性放电与多灶性放电的患者相比, 还是单侧放电患者放电侧大脑半球与对侧大脑半球相比, 其CA受损的程度均无显著性差异。换句话说, CA受损的程度与癫痫放电类型和部位无关, 提示长期慢性痫样放电可影响全脑的血流调节功能。类似地, Matthias Dütsch等^[29]的研究发现, 颞叶癫痫患者术后双侧大脑半球的CA功能均有改善。作者认为术后发作间期放电的减少下调了交感神经对脑血管的调节作用, 从而提高了CA功能。

癫痫影响CA的潜在机制尚不明确。在本研究中, 所有的患者在dCA监测前和监测时都未发生癫痫临床发作, 因此, 推测反复的癫痫发作间期放电可以通过一系列神经内分泌因素影响脑血管功能, 从而影响血流调节过程。该推测具有一定的理论依据。首先, 可以确定的是, 多种类型的癫痫放电都可引起脑血流动力学的改变^[23, 27-28]。其次, 有研究证实, 癫痫发作可以损伤大脑调节脑血流的另一内在机制——神经血管偶联功能^[7]。这充分说明了癫痫不仅可以引起脑血流动力学改变, 还可以导致脑血管功能的损害。Marta Gómez-Gonzalo等^[30]发现, 癫痫发作期出现 Ca^{2+} 增加和星形胶质细胞的激活, 这二者均与神经血管偶联相关, 参与癫痫发作时的神经血管偶联和血管应答反应。同时, 在癫痫发作间期放电时也观察到了同样的现象, 但其强度较弱, 不足以引起脑血管应答^[30]。不过, 既然癫痫发作间期放电可以引起 Ca^{2+} 增加和星形胶质细胞的激活, 那么长期反复的发作间期放电加上不定期的癫痫发作, 其累加效应极有可能造成脑血管功能的持续损伤。B. Rosengarten等^[31]提出, 神经血管偶联与CA可能具有相似的机制, 进一步支持了上述解释。此外, 癫痫患者存在自主神经功能障碍, 而自主

神经功能又可影响CA^[32-35]。癫痫患者的自主神经功能障碍随着癫痫病程进展而加重,并与癫痫发作的控制程度相关^[36]。Matthias Dütsch等^[29]认为自主神经功能的提高可以解释颞叶癫痫患者术后CA功能的改善。

本研究的另一重要发现为发作间期慢波是影响癫痫患者dCA功能的独立因素。在正常人中,慢波(主要为 δ 波)通常出现于快速动眼睡眠期^[37]。大脑皮质和皮质下髓质的病变皆可以在清醒状态下产生慢波,通常提示脑的结构损伤或功能失调^[38-40]。目前对慢波的机制了解甚少。Corey J. Keller等^[41]的研究表明,癫痫发作时神经元高度兴奋,而慢波发作间期神经元兴奋性减低,说明慢波意味着脑功能的抑制。同时他们也发现,慢波发放部位不仅仅局限于痫样放电中心^[41]。也有学者认为慢波可代表癫痫的进程,因为其研究发现发作间期局灶性慢波的部位与癫痫放电部位高度一致^[40]。此外,还有一些研究表明发作间期慢波的存在与局部区域神经元活动性的减低相关^[41-42]。本研究发现,伴有发作间期慢波的患者dCA功能受损更明显,并且可作为预测dCA功能的独立因素。由此考虑,发作间期慢波可以通过一系列复杂的机制对dCA功能发挥重要的影响。但这一假设尚需大样本的流行病学研究进一步证实。

本研究存在一定的局限性。首先,dCA功能监测和EEG检查是分别进行的,不能保证所有患者在dCA监测时没有临床下脑电发作。临床下发作可影响血流动力学,从而造成研究结果的偏差。其次,癫痫的病因多种多样,包括一些少见原因的癫痫,如青少年肌阵挛性癫痫、近中叶颞叶硬化等,而本研究没有对癫痫的病因做出具体的分型。此外,癫痫患者常可见到认知功能改变,而认知功能障碍也可以对血流调节功能造成影响^[43]。本研究的局限之处在于未对患者进行认知功能评价,从而难以排除认知因素对结果的影响。

本研究也带来了一些新的问题:dCA功能

的损伤仅仅是长期慢性癫痫放电的结果,抑或其也可反过来导致或加重癫痫放电?还需要更深入的探索来解决这个问题。此外,发作间期慢波和dCA的因果关系也需要进一步的研究。

4 结论

本研究发现,癫痫患者的CA能力受损。其中,伴发作间期慢波的患者血流调节功能受损更显著。CA功能受损与癫痫发作类型及癫痫放电部位无关,提示癫痫引起的CA障碍不仅仅局限于癫痫放电中心。发作间期慢波是癫痫患者CA功能的独立影响因素。

参考文献

- [1] SHINTON R A, GILL J S, ZEZULKA A V, et al. The frequency of epilepsy preceding stroke. Case-control study in 230 patients[J]. *Lancet*, 1987, 1 (8523) : 11-13.
- [2] SILVERMAN I E, RESTREPO L, MATHEWS G C. Poststroke seizures[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59 (2) : 195-201.
- [3] BAROLIN G S. The cerebrovascular epilepsies[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1982, 35: 287-295.
- [4] CLEARY P, SHORVON S, TALLIS R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke[J]. *Lancet*, 2004, 363 (9416) : 1184-1186.
- [5] TELLEZ-ZENTENO J F, MATIJEVIC S, WIEBE S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada[J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (12) : 1955-1962.
- [6] BRIGO F, TEZZON F, NARDONE R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review[J/OL]. *Epilepsy behav*, 2014, 31: 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.11.003>.
- [7] SCHWARTZ T H. Neurovascular coupling and epilepsy: hemodynamic markers for localizing and predicting seizure onset[J]. *Epilepsy Curr*, 2007, 7 (4) : 91-94.
- [8] HARRIS S, BOORMAN L, BRUYNS-HAYLETT M, et al. Contralateral dissociation between neural activity and cerebral blood volume during recurrent acute focal neocortical seizures[J]. *Epilepsia*, 2014, 55 (9) : 1423-1430.
- [9] REINHARD M, GERDS T A, GRABIAK D, et al. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic

- events in occlusive carotid artery disease[J]. *J Neuro*, 2008, 255 (8) : 1182-1189.
- [10] REINHARD M, RUTSCH S, LAMBECK J, et al. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125 (3) : 156-162.
- [11] CLOZEL M, DAVAL J L, MONIN P, et al. Regional cerebral blood flow during bicuculline-induced seizures in the newborn piglet; effect of phenobarbital[J]. *Dev Pharmacol Ther*, 1985, 8 (3) : 189-199.
- [12] HASCOET J M, MONIN P, VERT P. Persistence of impaired autoregulation of cerebral blood flow in the postictal period in piglets[J]. *Epilepsia*, 1988, 29 (6) : 743-747.
- [13] MEEL-VAN DEN ABEELLEN A S, VAN BEEK A H, SLUMP C H, et al. Transfer function analysis for the assessment of cerebral autoregulation using spontaneous oscillations in blood pressure and cerebral blood flow[J]. *Med Eng Phys*, 2014, 36 (5) : 563-575.
- [14] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLU A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55 (4) : 475-482.
- [15] WONG K S, LI H, CHAN Y L, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease[J]. *Stroke*, 2000, 31 (11) : 2641-2647.
- [16] CLAASSEN J A, MEEL-VAN DEN ABEELLEN A S, SIMPSON D M, et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: a white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36 (4) : 665-680.
- [17] GILLER C A. The frequency-dependent behavior of cerebral autoregulation[J]. *Neurosurgery*, 1990, 27 (3) : 362-368.
- [18] VAN BEEK A H, CLAASSEN J A, RIKKERT M G, et al. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28 (6) : 1071-1085.
- [19] KUO T B, CHERN C M, SHENG W Y, et al. Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial blood pressure[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998, 18 (3) : 311-318.
- [20] SILLANPAA M, ANTTINEN A, RINNE J O, et al. Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study[J]. *Epilepsia*, 2015, 56 (11) : 1774-1783.
- [21] JIN J, CHEN R, XIAO Z. Post-epilepsy stroke: A review[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16 (3) : 341-349.
- [22] OLESEN J B, ABILDSTROM S Z, ERDAL J, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: a nationwide cohort study[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20 (9) : 964-971.
- [23] ZHAO M, SUH M, MA H, et al. Focal increases in perfusion and decreases in hemoglobin oxygenation precede seizure onset in spontaneous human epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (11) : 2059-2067.
- [24] ANDERSEN A R, WALDEMAR G, DAM M, et al. SPECT in the presurgical evaluation of patients with temporal lobe epilepsy--a preliminary report[J/OL]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1990, 50: 80-83. <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1151355>.
- [25] SZIRMAI I, MOLNAR M, CZOPF J, et al. Spreading epileptiform discharges and cortical regional blood flow in rabbits[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1977, 42 (2) : 238-247.
- [26] ZHAO M, NGUYEN J, MA H, et al. Preictal and ictal neurovascular and metabolic coupling surrounding a seizure focus[J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (37) : 13 292-13 300.
- [27] VAN PAESSCHEN W, DUPONT P, VAN DRIEL G, et al. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis[J]. *Brain*, 2003, 126 (Pt 5) : 1103-1111.
- [28] RABINOWICZ A L, SALAS E, BESERRA F, et al. Changes in regional cerebral blood flow beyond the temporal lobe in unilateral temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1997, 38 (9) : 1011-1014.
- [29] DUTSCH M, DEVINSKY O, DOYLE W, et al. Cerebral autoregulation improves in epilepsy patients after temporal lobe surgery[J]. *J Neurosci*, 2004, 251 (10) : 1190-1197.
- [30] GOMEZ-GONZALO M, LOSI G, BRONDI M, et al. Ictal but not interictal epileptic discharges activate astrocyte endfeet and elicit cerebral arteriole responses[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2011, 5: 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2011.00008>.
- [31] ROSENGARTEN B, HUWENDIEK O, KAPS M. Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2001, 27 (2) : 189-193.
- [32] DRUSCHKY A, HILZ M J, HOPP P, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123) I]

- metaiodobenzylguanidine-SPECT[J]. *Brain*, 2001, 124 (Pt 12) : 2372-2382.
- [33] DIEHL B, DIEHL R R, STODIECK S R, et al. Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocities in middle cerebral arteries in control subjects and patients with epilepsy[J]. *Stroke*, 1997, 28 (12) : 2457-2459.
- [34] BLABER A P, BONDAR R L, STEIN F, et al. Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients[J]. *Stroke*, 1997, 28 (9) : 1686-1692.
- [35] CASTRO P M, SANTOS R, FREITAS J, et al. Autonomic dysfunction affects dynamic cerebral autoregulation during Valsalva maneuver: comparison between healthy and autonomic dysfunction subjects[J]. *J Appl Physiol* (1985) . , 2014, 117 (3) : 205-213.
- [36] PERSSON H, ERICSON M, TOMSON T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy[J]. *Seizure*, 2007, 16 (6) : 504-508.
- [37] CSERCSA R, DOMBOVARI B, FABO D, et al. Laminar analysis of slow wave activity in humans[J]. *Brain*, 2010, 133 (9) : 2814-2829.
- [38] PELLEGRINO G, TOMBINI M, CURCIO G, et al. Slow Activity in Focal Epilepsy During Sleep and Wakefulness[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2016, 48 (3) : 200-208.
- [39] GLOOR P, BALL G, SCHAUL N. Brain lesions that produce delta waves in the EEG[J]. *Neurology*, 1977, 27 (4) : 326-333.
- [40] GAMBARDELLA A, GOTMAN J, CENDES F, et al. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus[J]. *Epilepsia*, 1995, 36 (2) : 122-129.
- [41] KELLER C J, TRUCCOLO W, GALE J T, et al. Heterogeneous neuronal firing patterns during interictal epileptiform discharges in the human cortex[J]. *Brain*, 2010, 133 (Pt 6) : 1668-1681.
- [42] ALTAFULLAH I, HALGREN E, STAPLETON J M, et al. Interictal spike-wave complexes in the human medial temporal lobe: typical topography and comparisons with cognitive potentials[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986, 63 (6) : 503-516.
- [43] TOTH P, TARANTINI S, CSISZAR A, et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging[J/OL]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312 (1) : H1-H20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>.

(收稿日期: 2018-11-15)