

认识癫痫漫长路 征服顽症再攻关

韩璞

【摘要】 人类不断认识进而征服癫痫的努力已有 3000 多年历史。史前期和古代文明早期,认为其病因是“鬼魂附体”和“神的诅咒”,直至 Hippocrates 时代才认识到其为脑部疾病。经过多年的病例观察和人体解剖知识的丰富,虽对癫痫的发病机制有了一些认识,但仍处在早期阶段。自 Avicenna 在 1000 年前定名“Epilepsy”后,对其专题研究日渐活跃、深入,在分类、症状与体征、病理和治疗诸方面均不断取得进展。1881 年首部专著出版,此后,药物治疗、外科手术也相继有了进步。近 100 年,自国际抗癫痫联盟成立、*Epilepsia* 创刊和脑电图应用于临床以来,在更大范围的规划和医学相关多学科知识的推动下,癫痫的基础和临床研究飞速发展。我国由 3000 多年前的相关记载到中医著作对病症的阐述,悠久的历史丰富了癫痫的中医学诊断与治疗方法,新中国开启了癫痫学研究的新纪元。近 30 年来,癫痫研究的学术水平明显提高,专业队伍空前壮大,极大地推动了我国在该领域向着更高水平前进的步伐。

【关键词】 癫痫; 医学史; 综述

Reviewing the history of epilepsy for defeating this chronic and stubborn disease

HAN Pu

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

(Email: Z15602018120@163.com)

【Abstract】 Human beings have been recognizing and treating epilepsy for more than 3000 years. The cause of this disease was understood as demons in ancient times. A theory of brain disease was firstly proposed by Hippocrates. Although there were many years of case observation and development of anatomy, epilepsy had not been better recognized. Before 1000 years, the word "epilepsy" was firstly called by Avicenna. Afterward scholars of many countries had made elementary progress in classification, signs and symptoms, pathology and treatment of epilepsy. The first monograph of epilepsy was published in 1881 by Gower. Then drug treatment and surgical treatment had been applied and developed. In recent 100 years, due to the establishment of International League Against Epilepsy (ILAE), publishing of *Epilepsia* and clinical employment of EEG, rapid progress has been made in basic and clinical study of epilepsy under the help of many other relative scientific knowledge. As early as over 3000 years before, there was already treatment of traditional Chinese medicine for epilepsy recorded in China. During the past 30 years, obvious advancement of learning and growing number of specialized personnel have been pushing epilepsy research forward in China.

【Key words】 Epilepsy; History of medicine; Review

癫痫的历史远比人类久远,因为它不仅限于人类,动物亦可发病。人类在不断认识进而征服它的努力中,已走过 3000 多年的漫长历程。

一、史前期和古代研究

早在史前期(新石器时期)即已存在癫痫。人类当时似曾努力寻找过治疗该病的方法,欲通过颅骨

钻孔赶出造成头痛或癫痫发作的“魔鬼”,从该时期洞穴中发掘出的钻孔颅骨即是无言的证据。古代文明早期,古希伯来文献仅卫生法律条款有相关记载,其中不乏各种有趣的迷信传说,癫痫在当时被认为是“上帝”和“神”对人类灵魂的惩罚^[1]。

Hippocrates[公元前 460-377 年,相当于我国战国时期(公元前 475-221 年)]首次指出将癫痫归罪于“神的诅咒”的看法是愚蠢的。在他所著的 *On the sacred disease*(《神圣的疾病》)一书中不仅批判了当时对癫痫的庸俗看法,同时提出了“癫痫是脑部

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.003

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科,

Email:Z15602018120@163.com

疾病,具有自然而非超自然的原因”,并有特发性与症状性之分,发作前可出现各种先兆,患者年龄、气质、月经周期对发病均有一定影响,而且还讨论了季节、天气与癫痫发病之间的关系。最初的动物病理学实验也是由此时开始的,通过对山羊癫痫发病过程的观察,推断人脑可能是被黏液腐蚀,并在脑表面泛滥而导致频繁发病。这一结论成为了中古时期的医学教育内容:“患者若于青春期前发病,其病情有可能缓解,若 25 岁以后发病则常遭致死亡”(可能说明当时已有脑肿瘤的发生);“发热并发于惊厥者远胜于惊厥并发于发热者”;“惊厥并发于创伤者其病情则多危重”(可能对头部外伤或破伤风而言)、“惊厥或呃逆并发于大量出血者则预后不良”。在 Hippocrates 的著作 *Injuries of the head* 中,有关头部外伤的论述是:左侧颞叶钻孔可致右侧肢体偏瘫,反之亦然;左侧外伤可致右侧抽搐。这一“功能定位”概念虽被阿拉伯医学界所接受并流传,但在当时的欧洲却未受到重视。

Galen(130-200 年)对癫痫的概念并无新的认识,仍是当时所认为的“癫痫是抽搐和意识中断,其原因是脑室被黏液堵塞”。Galen 的老师 Pelops 被誉为最早描述癫痫发作“先兆”之人,虽然 Hippocrates 曾有论述:有些癫痫患者在发病之前即能预知其发生,从人群中跑出或奔向室内或无人之处,将自己隐藏起来。但是 100 年后的 Pelops 最早使用了“先兆”这一名词,其原义是“气息(breath)”,据其报告:癫痫发作之初的某种感觉起自手指或足底,继而上升至头部,推测是一种冷郁之气顺血管上冲,故被视为空气传导。

Avicenna(980-1037 年)正式将癫痫定名为“Epilepsy”(此为后人所定的英文),但也有始于 Bible 的说法,希腊语原意是“猝倒”。然而,癫痫的传统希腊语名称如 Hercule 病、神秘病、议会病(古罗马上议院开会时,不论何人发生抽搐立即散会)仍沿用了数个世纪。

而在中世纪,癫痫和顽固性癔症患者均会被圣徒阶层“监护”,当时癫痫被列为 8 种传染病之一;直到 1486 年,在罗马 Valenfine 修道院仍存在癫痫患者隔离室。

至文艺复兴初期,Vesalius 的解剖学、Ambroise Pare 的外科学相继问世,唤起 Jean-Fernal 等研究癫痫的兴趣,逐渐建立较为系统的理论基础并进一步对癫痫进行分类。后来,Paracelsus(1493-1541 年)

动摇了 Galen 的传统观点,否定了其将手术中所见黏液视为癫痫病因的看法。

1561 年,Terome Gabucinus 名为《议会病》的著作在威尼斯出版。其后有多种小册子相继问世,从而活跃了癫痫研究的学术交流。

1586 年,Josat 赋予了癫痫新的定义,Paracelsus 将这一新的定义描述为:癫痫乃人体这一小宇宙之地震。

1607 年,Erastus 指出,发作“先兆”是疾病的开始,而非病因。这一观点直到 19 世纪才得到公认。

1621-1675 年,Thomas Willis 批判了 Nathaniel Highmore 支持的癫痫发作内脏机制,同时肯定了“癫痫发作之根源在中枢神经系统”的理论,其观点在 1681 年获得 Sydenham 的支持。

二、近代研究

随着时代的进步,到了近代,对癫痫的专题研究更加活跃、深入,关注的内容包括癫痫分类、症状与体征、病理变化及治疗原则等。与此同时,1881 年首部癫痫学专著应运出版。

1827 年,Bravais 在当时的法国巴黎医科大学博士学位论文中提出了癫痫新概念,但仍局限于临床观察,缺乏对问题实质的生理学逻辑的探讨。Flourens 的动物实验是脑生理学研究之先驱,其中低等动物(如鸽子)的实验结果占据了近半个世纪的认识空间。

1841 年,West 医生由于其子频繁发作的症状,经多位专家诊断与治疗无改善,而向 *Lancet* 主编写信求助,他在信中详细地描述了其子发作时的症状与体征,以及所采取的治疗措施。当时的权威性医学专家也仅是朦胧地考虑为:某些躯体问题可能“激惹”了神经系统而诱发症状而已。此即为后人所称的“West 综合征”^[2]。

1850 年,Hall 提出了癫痫系反射性兴奋学说,并得到了 Brown-Sequard 的支持。他曾开展多项动物实验,如损伤蛙或荷兰猪的脊髓或周围神经等,由此认为,癫痫发作可能是某些神经受到轻微激惹而诱发的抽搐症状。

至 19 世纪中叶,Solly 提出血运学说(1847 年),即心功能亢进所致动脉充血或动脉“外衣”瘫痪。1859 年,德国海德堡大学的 Kussmaul 和 Tenner 开始批判血运学说,包括当时在英国十分流行的“吸血鬼”之说。他们认为,癫痫发作与中枢神经系统密切相关,而与脊髓无关联性,导致发病的中枢部位应

位于大脑中央结构如视丘后方,应在此区域探索易诱发兴奋的脑区。

1857 年,溴化物治疗癫痫的论文问世,Locock 以溴化物治疗 15 例患者有效的报道,推动了该药在临床的广泛应用。

1861 年, Jackson 发表论文指出,癫痫源自大脑灰质的过度放电,并将癫痫的发作类型分为两类:(1)抽搐同时累及双侧肢体,发作时或无先兆或受累范围广泛,如上腹部或头部某种无法描述的感觉,这一类型统称为特发性或真性癫痫。(2)抽搐起源于单侧肢体,并缓慢扩展。

1870 年 Fritsch 和 Hitzig, 以及 1873 年 Ferrier 通过电刺激动物实验提出了偏侧抽搐系由大脑对侧某一脑回兴奋引起的结论。此前 10 余年间发表的许多著作,大多是科学家们重复的一些意义相同的实验,认为机体中大多数器官和脑组织中的许多结构均可能与癫痫有关。

1881 年, Gower 所著《癫痫学》第 1 版问世,自此开始了专注于大脑与癫痫的研究。

1886 年 5 月 26 日,英国 Horsley 医生(图 1)采用外科手术切除 1 例 13 天发作上千次的癫痫患者的致痫灶,而且经他手术治疗的 10 例患者中 9 例获得成功^[3]。其后 10 年间, Andriezen 和 Jacksonien 共完成约 100 例癫痫病例的外科手术,由此开创了癫痫外科治疗的新纪元。

三、现代研究

1900 年后,医学领域各项专业理论日臻完善、丰富并推动了癫痫学的基础与临床研究,相关物理和化学知识均发挥了促进作用,尤其是生物电、免疫学、遗传学等理论的提出,大大推动了从本质上深入认识癫痫的进程。

1909 年 8 月 30 日,国际抗癫痫联盟(ILAE)诞生,发起人为 Marie(法国)、Van Deventer(荷兰)、Donath(奥地利)和 Musken(荷兰)。

1912 年,巴比妥开始在临床应用。

1929 年,德国 Berger 医生(图 2)报告首例人类脑电图描记结果,由此提供了新的癫痫诊断工具。同年,加拿大 Penfield 医生(图 3)成功地为 1 例颞叶癫痫患者实施了颞叶横纤维切断术,并于 10 年后(1939 年)实施并倡导在解剖和脑电图联合定位下实施外科手术^[4]。

1933 年 Berger、1935 年美国的 Gibbs(图 4)分别报告了失神发作的脑电图特征。

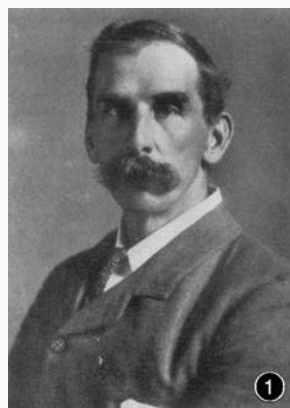


图 1 英国 Horsley 教授
图 2 德国 Berger 教授

Figure 1 Prof. Horsley (UK)
Figure 2 Prof. Berger (Germany)

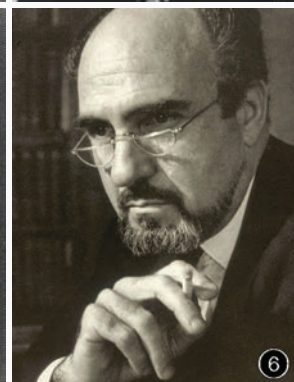
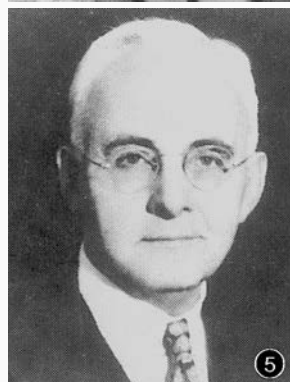


图 3 加拿大 Penfield 教授 图 4 美国 Gibbs 教授 图 5 美国 Lennox 教授 图 6 法国 Gastaut 教授

Figure 3 Prof. Panfield (Canada) Figure 4 Prof. Gibbs (USA) Figure 5 Prof. Lennox (USA) Figure 6 Prof. Gastaut (France)

1938 年 Gibbs、1941 年 Jasper 将脑电图推崇到既可区别癫痫发作类型又能定位病灶之高度。此后,美国的 Lennox(图 5)、法国的 Gastaut(图 6)、Penfield 和 Jasper 相继发表有关失神发作的学术报告,认为这一特征性脑电图改变的实质是皮质-丘脑环路功能异常的结果,并提出了“中央脑性癫痫”的概念。

1935-1939、1939-1946 和 1946-1949 年共 3 届国际抗癫痫联盟均由 Lennox(美国)任主席,其后分

别由 Macdonald(英国)、Walker(美国)、McNaughton(加拿大)、Merlis(美国)、Gastaut(法国)、Daly(美国)、Penry(美国)、Dam(德国)、Dreifuss(美国)、Meinadi(荷兰)、Reynolds(英国)和 Engel(美国)担任主席,直至 20 世纪末。

1938 年,由 Putnam 和 Merritt 共同研制的苯妥英钠问世。此后,在国际抗癫痫联盟的关注下,1946–1950 年三甲双酮、三甲基苯妥英、对甲双酮、苯噻妥英钠等新药相继研制成功并在临床应用。

1950 年, Morris 首次对癫痫患者施行海马切除术,可见此时人们已经开始关注海马在癫痫发生中的特殊地位。

1951 年, Gibbs 夫妇将婴儿痉挛症的脑电图常见异常形式命名为高度失律(hypsarrhythmia)^[5]。

1954 年, Penfield 依据脑电图异常表现的不同提出了癫痫之病原学分类,并由 Ward 在 1955 年明确其分类标准。

1957 年,第四届国际脑电图和临床神经电生理学会议规范了脑电记录电极的放置方式,以此统一了 1941 年 Jasper 和 Gibbs,以及 1945 年 Ogilvie 提出的不同导联方法^[6]。

1960 年前后,国际癫痫病友会(IBE)成立, *Epilepsia* 创刊并于 1969 年首次发表了有关癫痫分类意见。

1951–1974 年,抗癫痫药物苯乙酰脲(1951 年)、甲巴比妥(1952 年)、苄氯丙酰胺(1952 年)、苯琥胺(1953 年)、扑米酮(1954 年)、甲琥胺(1957 年)、乙琥胺(1960 年)、丙戊酸钠(1967 年)、地西洋(1968 年)、卡马西平(1974 年)等先后问世^[7-8]。

1970 年, Gastaut 在其国际抗癫痫联盟主席任期内提出了新的分类意见,此后 1981、1985、1989、2001–2005 年多次修订癫痫及其综合征之分类标准。这反映了人类对癫痫研究和认识的进展,由器官水平(1580–1600 年)到组织水平(1850–1870 年)、再由细胞水平(1956 年后)到分子水平,直至在分子生物学、免疫学、遗传学和神经电生理学的推动下进一步加深了认识。在此基础上,抗癫痫药物治疗经历了 40 余年的努力也取得了明显进步;与此同时,外科手术治疗水平亦自 1886 年以来,在定位技术,特别是脑电图诊断技术扩展和丰富的帮助下有了极大的提高。自 1905 年 Tracy 发表 X 射线治疗癫痫的报告以来,直至近年逐渐成熟的立体定向放射外科和神经调控技术的临床应用,极大地丰富了癫

痫的治疗方法。

四、我国癫痫学研究的发展

由 3000 多年前的相关记载到中医著作的阐述,我国悠久的医学史不断丰富了中国辨证施治方法。新中国的建立更开启了癫痫研究工作的新纪元,特别是 1979 年以来多次癫痫专题学术会议展示了学术水平的不断提高,也壮大了专业研究队伍。

3000 多年前,夏朝即已有癫痫的记载,《黄帝内经》中有“癲”、“狂”、“癩”字(《素问·奇病论》)等,对该病的鉴别有相关描述,《诗经》中即有“瘖”字。

南北朝时期(420–589 年),陶宏景《名医别录》中根据癫痫发作时有六畜之声,列有羊癩、马癩、猪癩、犬癩、鸡癩和牛癩不同类型^[1]。

隋朝(581–618 年)《诸病源候论》曰:10 岁以上为癲、10 岁以下为“癩”。

唐朝(618–907 年)《千金要方》中也有论及“癲”、“癩”。

清朝(1644–1911 年)《医学心语》对“癲”、“狂”、“癩”的描述已有症状分类。

在诸多中医名著中如《伤寒杂病论》、《金匱要略》、《丹溪心法》、《景岳全书》等均对癫痫有所论述。而且,中医对病因的认识已分先天、后天,强调七情,指出是肝、肾、脾虚为“本”,渐次细分为阳癩、阴癩、脱症、癩疾、癩阻等。

1949 年后,我国相继开展并扩大了癫痫专业的工作规模,首先是张香桐(图 7)、周孝达(图 8)和冯应琨(图 9)等在基础和临床研究上多有开拓,并培养了大批专业力量。1955 年,北京继南京之后将脑电图检查应用于临床,也多次举办电生理学和脑电图培训班,推动了各大城市和医学院校癫痫临床和脑电图技术的发展^[9]。

继 1979 年中华医学会首次召开有关癫痫的学术研讨会后,1985 年全国首届癫痫学术会议召开,此前已发表了我国较大样本的流行病学调查结果。

1986 年,中华医学会神经精神病学分会癫痫脑电图学组成立,多所癫痫相关治疗中心相继初具规模。至今,每年均有全国性学术会议或神经电生理学和癫痫专题研讨会召开,并有多部专著出版,张香桐、冯应琨、周树舜、吴逊、沈鼎烈、林庆、瞿治平、刘秀琴、黄远桂等著名专家均有著作出版,其中陈世峻教授所著《婴儿痉挛症基础与前沿》为当时世界范围内的第 3 本专著。

1990 年,全国癫痫外科协作组成立,该项工作



图7 张香桐教授

图8 周孝达教授

图9 冯应琨教授

Figure 7 Prof. Xiangtong Zhang

Figure 8 Prof. Xiaoda Zhou

Figure 9 Prof. Yingkun Feng

在 20 世纪 60 年代已在全国相继开展。

1996 年,谭启富《癫痫外科学》出版。近年来,癫痫的神经内外科治疗日臻成熟,规模日渐扩大,水平明显提高,多种外科治疗方法在临床的推广应用也日渐广泛。

2005 年,中国抗癫痫协会(CAAE)成立,至此除中华医学会神经病学分会这一专业组织外,又一全国规模的学术交流平台建立,更加推动了我国癫痫学研究工作和专业队伍的人才培养。近年在许多国际规模的学术会议和专业课题中,我国学者的工作成果已多见展示。可以预期,努力攻关、攀登高峰,我国征服癫痫的事业一定会有美好的前景。

参 考 文 献

[1] Wu X. Epilepsy and paroxysmal diseases//Wang XD. Neurology. Beijing: People's Military Medical Press, 2001: 2-4. [吴逊. 癫痫和发作性疾病//王新德. 神经病学. 北京: 人民军医出版社, 2001: 2-4.]

[2] Chen SJ. West syndrome foundations and frontier. Tianjin: Tianjin Science & Technology Translation & Publishing Corp, 2000: 1-2. [陈世峻. 婴儿痉挛症基础与前沿. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2000: 1-2.]

[3] Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson WE. The treatment of epilepsy. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science, 2004: 579-582.

[4] Shen DL. Clinical epileptology. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1994: 296. [沈鼎烈. 临床癫痫学. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 296.]

[5] Feng YK. Clinical electroencephalography. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980: 119-122. [冯应琨. 临床脑电图学. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 119-122.]

[6] Feng YK. Clinical electroencephalography. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980: 13-14. [冯应琨. 临床脑电图学. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 13-14.]

[7] Smith DF, Appleton RE, MacKenzie JM, Chadwick DW. An atlas of epilepsy. New York: The Parthenon Publishing, 1998: 133.

[8] Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1972: 1-4.

[9] Feng YK. Clinical electroencephalography. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980: 1. [冯应琨. 临床脑电图学. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 1.]

(收稿日期: 2014-10-10)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
 促肾上腺皮质激素释放激素
 corticotropin releasing hormone(CRH)
 代谢型谷氨酸受体
 metabotropic glutamate receptor(mGluR)
 单纯部分性癫痫持续状态
 simple partial status epilepticus(SPSE)
 单纯部分性发作 simple partial seizures(SPS)
 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
 蛋白激酶B protein kinase B(PKB)
 [丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(AKT)]

Citrin 蛋白缺陷引起的生长发育迟缓和血脂异常
 failure to thrive and dyslipidemia caused by Citrin deficiency(FTTDCD)
 低频振幅 amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF)
 癫痫持续状态 status epilepticus(SE)
 癫痫猝死 sudden unexpected death in epilepsy(SUDEP)
 癫痫研究基金会 Epilepsy Research Foundation(ERF)
 电压门控性钙离子通道
 voltage-gated calcium channel(VGCC)
 电压门控性钾离子通道
 voltage-gated potassium channel(VGKC)