

开放性颅脑创伤早期癫痫发作危险因素分析

张磊 于明琨 卢亦成 吴小军 陈怀瑞

【摘要】 目的 探讨开放性颅脑创伤后早期癫痫发作危险因素,并提出初步预防措施。**方法** 对 2006 年 9 月-2009 年 9 月诊断与治疗的 91 例开放性颅脑创伤患者的临床资料进行单因素及多因素 Logistic 逐步回归分析,筛选颅脑创伤后早期癫痫发作之危险因素。**结果** 单因素分析显示,年龄($\chi^2 = 5.131, P = 0.023$)、颅脑创伤分型($\chi^2 = 6.302, P = 0.043$)、损伤部位($\chi^2 = 12.800, P = 0.046$),以及伴发脑挫裂伤($\chi^2 = 7.187, P = 0.007$)、外伤性蛛网膜下隙出血($\chi^2 = 11.092, P = 0.001$)、颅内血肿($\chi^2 = 6.555, P = 0.010$)和凹陷性骨折($\chi^2 = 8.463, P = 0.043$)等项因素与开放性颅脑创伤后早期癫痫发作显著相关。进一步 Logistic 逐步回归分析,仅年龄($OR = 7.719, 95\%CI = 1.129 \sim 52.777; P = 0.037$)、脑挫裂伤($OR = 28.590, 95\%CI = 2.241 \sim 364.734; P = 0.010$)、外伤性蛛网膜下隙出血($OR = 8.244, 95\%CI = 1.259 \sim 53.706; P = 0.028$)和颅内血肿($OR = 24.344, 95\%CI = 2.415 \sim 345.395; P = 0.007$)为危险因素,且以脑挫裂伤危险度相对较高;而与颅脑创伤分型、损伤部位及凹陷性骨折无关。**结论** 开放性颅脑创伤后早期癫痫发作应及时治疗,对合并危险因素的患者应早期给予预防性抗癫痫药物治疗。

【关键词】 脑损伤; 癫痫,创伤后; 危险因素; 回归分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2011.03.015

Analysis of risk factors related to early post-traumatic seizure in opening traumatic brain injury
ZHANG Lei, YU Mingkun, LU Yicheng, WU Xiaojun, CHEN Huairui. Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai Institute of Neurosurgery, Shanghai 200003, China

Corresponding author: YU Mingkun (Email: yumingkun01@163.com)

【Abstract】 Objective To explore the risk factors for early post-traumatic seizure (EPTS) in opening traumatic brain injury (TBI), and to propose prophylaxis of the seizures. **Methods** Ninety-one patients were identified in Shanghai Institute of Neurosurgery from September 2006 to September 2009. Information were obtained on opening TBI and early post-traumatic seizure from these patients. The clinical data were analysed retrospectively. **Results** Chi-square test showed that age ($\chi^2 = 5.131, P = 0.023$), severity of injury ($\chi^2 = 6.302, P = 0.043$), site of lesion ($\chi^2 = 12.800, P = 0.046$), contusion ($\chi^2 = 7.187, P = 0.007$), traumatic subarachnoid hemorrhage ($\chi^2 = 11.092, P = 0.001$), intracerebral hematoma ($\chi^2 = 6.555, P = 0.010$) and depressed fracture ($\chi^2 = 8.463, P = 0.043$) were all significantly correlated with early post-traumatic seizure in opening TBI. Logistic regression analysis revealed that risk factors for early post-traumatic seizure were age ($OR = 7.719, 95\%CI = 1.129-52.777; P = 0.037$), contusion ($OR = 28.590, 95\%CI = 2.241-364.734; P = 0.010$), traumatic subarachnoid hemorrhage ($OR = 8.244, 95\%CI = 1.129-53.706; P = 0.028$) and intracerebral hematoma ($OR = 24.344, 95\%CI = 2.415-345.395; P = 0.007$). **Conclusion** Early post-traumatic seizure should be controlled promptly in patients with opening TBI, and anti-epileptic drugs should be used prophylactically on the patients with high risk factors.

【Key words】 Brain injuries; Epilepsy, post-traumatic; Risk factors; Regression analysis

颅脑创伤后癫痫是继发于颅脑创伤的癫痫发作,在颅脑创伤的不同类型中,开放性颅脑创伤由于病情复杂,引起继发性癫痫发作的因素较多,其

发生率远高于闭合性颅脑创伤^[1-2]。因此,开放性颅脑创伤可以作为临床防治颅脑创伤后癫痫发作的重点之一。以伤后 1 周发病与否为标准,颅脑创伤后癫痫发作可以分为早期癫痫发作和晚期癫痫发作^[3-4],颅脑创伤后早期癫痫发作(EPTS)多发生于住院期间,故对病情进展有较大影响,同时也增加了晚期癫痫发作的风险^[5]。鉴于此,笔者对 2006 年

基金项目:全军医药卫生科技基金项目(项目编号:06G54)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经外科,上海市神经外科研究所

通信作者:于明琨(Email:yumingkun01@163.com)

9 月-2009 年 9 月第二军医大学附属长征医院神经外科收治的 91 例开放性颅脑创伤患者的临床治疗过程进行回顾分析,初步探讨引起开放性颅脑创伤后早期癫痫发作的相关危险因素,并提出相应的预防措施。

资料与方法

一、一般资料

91 例开放性颅脑创伤患者,男 70 例,女 21 例;年龄 13 ~ 77 岁,平均 (37.84 ± 14.09) 岁。根据 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分,分别为重型(3~8 分)10 例、中型(9~12 分)14 例、轻型(13~15 分)67 例。患者伤后均行头部 CT 检查,其中脑损伤(包括脑挫裂伤及血肿压迫)部位位于额叶 31 例、颞叶 26 例、顶叶 13 例、枕叶 10 例、额颞叶 9 例、颞顶叶及颞顶枕叶各 1 例;合并脑挫裂伤 39 例、外伤性蛛网膜下隙出血 18 例、颅内血肿 23 例、凹陷性骨折 12 例、硬膜外和(或)硬膜下血肿 26 例。所有患者均未接受过预防性抗癫痫药物治疗。凡符合以下标准者即诊断为开放性颅脑创伤后早期癫痫发作:(1)有明确头部外伤史。(2)经临床检查及头部 CT 扫描证实为开放性颅脑创伤。(3)伤后 1 周内出现癫痫发作。(4)排除癫痫病史、家族史及其他器质性疾病所致癫痫。共 13 例患者符合条件。

二、分析方法及变量定义

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,单因素分析采用 Pearson χ^2 检验;多因素分析行二分类 Logistic 回归分析。采用以下变量进行分析:年龄为连续变量,分为 < 38 岁组和 ≥ 38 岁组;有序多分类变量为颅脑创伤分型,分为轻、中、重型组;二分类变量包括性别(男/女)、脑挫裂伤(是/否)、外伤性蛛网膜下隙出血(是/否)、颅内血肿(是/否)、凹陷性骨折(是/否)、硬膜外和(或)硬膜下血肿(是/否);脑损伤部位为多分类变量,分为额叶、颞叶、顶叶、枕叶、额颞叶、颞顶叶及颞顶枕叶共 7 组。Logistic 回归分析采用逐步法进行分析,选入和剔除自变量的 α 值分别是 0.05 和 0.10。

结 果

颅脑创伤后早期癫痫发作患者,男性 11 例(11/70, 15.71%),女性 2 例(2/21, 9.52%);年龄 < 38 岁者

9 例(9/37, 24.32%), ≥ 38 岁者 4 例(4/54, 7.41%);轻型颅脑创伤 6 例(6/67, 8.96%),中型 3 例(3/14, 21.43%),重型 4 例(4/10, 40.00%);损伤部位分别为额叶 3 例(3/31, 9.68%)、颞叶 2 例(2/26, 7.69%)、顶叶 6 例(6/13)、枕叶 1 例(1/10)、额颞叶 1 例(1/9),颞顶叶和颞顶枕叶损伤者无一例发生早期癫痫发作;脑挫裂伤 10 例(10/39, 25.64%),无脑挫裂伤 3 例(3/52, 5.77%);外伤性蛛网膜下隙出血 7 例(7/18),无外伤性蛛网膜下隙出血 6 例(6/73, 8.22%);颅内血肿 7 例(7/23, 30.43%),无颅内血肿 6 例(6/68, 8.82%);硬膜外和(或)硬膜下血肿 4 例(4/26, 15.38%),无硬膜外和(或)硬膜下血肿 9 例(9/65, 13.85%);凹陷性骨折 4 例(4/12),无凹陷性骨折 9 例(9/79, 11.39%)。本组患者性别、年龄、颅脑创伤分型、损伤部位,以及是否伴发脑挫裂伤、蛛网膜下隙出血、颅内血肿、硬膜外和(或)硬膜下血肿及凹陷性骨折等临床资料的统计分析,详见表 1。

Logistic 逐步回归分析显示,当选入和剔除自变量的 α 值分别为 0.05 和 0.10 时,年龄、脑挫裂伤、外伤性蛛网膜下隙出血、颅内血肿进入方程,其 OR 值分别为 7.719、28.590、8.244 和 24.344。提示:开放性颅脑创伤后早期癫痫发作的危险因素包括年龄、脑挫裂伤、外伤性蛛网膜下隙出血及颅内血肿,详见表 2。

13 例颅脑创伤后早期癫痫发作患者中 4 例行手术治疗,2 例行凹陷性骨折复位术,1 例行硬膜外血肿清除术,1 例行去骨瓣减压血肿清除术;其余均行内科保守治疗。所有患者首次癫痫发作后均即刻予以地西泮(安定)10 mg 静脉注射,然后以丙戊酸钠(德巴金)800 mg/d 静脉滴注维持,连续治疗 3 d,改为丙戊酸钠静脉与口服联合治疗,1 周后改为单纯口服药物,症状完全控制 2 年后可逐渐停药。所有患者共随访 6~26 个月,除 1 例因病情严重入院时即因脑疝形成而死亡,其余均于住院期间癫痫发作控制良好,且出院后未再发作。

讨 论

根据文献报道,颅脑创伤后早期癫痫发作之发病率为 4%~25%^[6],本组患者约为 14.29%(13/91),与文献报道基本一致。目前针对开放性颅脑创伤后早期癫痫发作的研究较少,本研究单因素分析发现,开放性颅脑创伤后早期癫痫发作多发生于年

表 1 91 例患者一般资料的比较 例(%)

观察项目	例数	早期癫痫发作	χ^2 值	P 值
性别			0.506	0.477
男	70	11(15.71)		
女	21	2(9.52)		
年龄			5.131	0.023
< 38 岁	37	9(24.32)		
\geq 38 岁	54	4(7.41)		
颅脑创伤分型			6.302	0.043
轻型	67	6(8.96)		
中型	14	3(21.43)		
重型	10	4(40.00)		
损伤部位			12.800	0.046
额叶	31	3(9.68)		
颞叶	26	2(7.69)		
顶叶	13	6(46.15)		
枕叶	10	1(10.00)		
额颞叶	9	1(11.11)		
颞顶叶	1	0(0.00)		
颞顶枕叶	1	0(0.00)		
并发脑挫裂伤			7.187	0.007
有	39	10(25.64)		
无	52	3(5.77)		
并发外伤性蛛网膜下隙出血			11.192	0.001
有	18	7(38.89)		
无	73	6(8.22)		
并发颅内血肿			6.555	0.010
有	23	7(30.43)		
无	68	6(8.82)		
并发硬膜外/硬膜下血肿			0.036	0.850
有	26	4(15.38)		
无	65	9(13.85)		
并发凹陷性骨折			4.096	0.043
有	12	4(33.33)		
无	79	9(11.39)		

表 2 开放性颅脑创伤后早期癫痫发作危险因素的 Logistic 逐步回归分析

观察项目	B	SE	Wald χ^2 值	df	P 值	OR 值	95%CI
年龄	2.044	0.981	4.341	1	0.037	7.719	1.129 ~ 52.777
脑挫裂伤	3.353	1.299	6.662	1	0.010	28.590	2.241 ~ 364.734
外伤性蛛网膜下隙出血	2.107	0.957	4.844	1	0.028	8.244	1.259 ~ 53.706
颅内血肿	3.192	1.179	7.733	1	0.007	24.344	2.415 ~ 345.395
常数项	-15.674	4.411	12.626	1	0.000	0.000	—

轻、病情严重,以及合并脑挫裂伤、蛛网膜下隙出血、颅内血肿和凹陷性骨折,且损伤部位位于顶叶

的患者,与大多数文献报道的颅脑创伤后早期癫痫发作影响因素一致^[7-10]。考虑到早期癫痫发作相关因素之间存在相互影响,故我们采用多因素 Logistic 逐步回归分析进行危险因素筛选,结果显示,年龄、脑挫裂伤、外伤后蛛网膜下隙出血及颅内血肿等项目因素为开放性颅脑创伤后早期癫痫发作的危险因素,且以脑挫裂伤危险度相对较高,这可能与外伤后早期癫痫发作的形成机制有关。与晚期癫痫发作患者伤后瘢痕愈合形成的致痫灶及局部异常神经元闭合回路所致癫痫发作不同,颅脑创伤后早期癫痫发作的主要形成机制是外伤后脑出血,红细胞外渗并溶解,导致含铁血黄素沉积于神经元及神经纤维网络引起癫痫;此外,损伤还可导致神经元内环境紊乱,脑组织多种生化物质异常改变,使神经元兴奋性增加、异常放电,诱发癫痫;同时血肿直接压迫刺激也可诱发癫痫^[11]。而儿童和青少年由于抑制性神经反射结构发育不完整,大脑皮质兴奋性相对较高,因此外伤后易引起神经元异常放电和传播从而导致癫痫发作^[12-13]。

由于颅脑创伤后早期癫痫发作可致颅内压升高及神经介质过度释放,进一步加重脑组织损伤,故应早期诊断并及时处理^[14]。对于颅脑创伤后癫痫发作,预防性应用抗癫痫药物并不能减少其晚期癫痫发作,长期应用抗癫痫药物则存在中性粒细胞减少、肝功能损害和免疫系统受损等一系列不良反应,因此临床上不推荐常规预防性应用抗癫痫药物治疗^[15]。但亦有研究发现,苯妥英钠及卡马西平等抗癫痫药物可以减少颅脑创伤后早期癫痫发作的风险,尤其以伤后 24 ~ 48 h 应用效果最为明显,并且于伤后第 1 周内应用抗癫痫药物其不良反应较小,伤后 1 周病情较轻且危险因素较少的患者即可以停药^[16]。根据对本组病例的观察,我们认为:对于开放性颅脑创伤患者,为了减少早期癫痫发作,在常规处理原发病灶的同时,可早期予以抗癫痫药物,而对于其中病情严重,特别是年龄小、伴发脑挫裂伤、外伤性蛛网膜下隙出血、颅内血肿和(或)凹陷性骨折者,可连续治疗 3 ~ 6 个月,6 个月后无癫痫发作可逐渐停药;而对于颅脑创伤后早期癫痫发作者,建议连续服药,至少完全控制 2 年以上方可逐渐停药。在服药期间应定期检测血药浓度、肝功能和血常规等实验室指标,若出现过敏或中毒症状,应及时更换治疗方案。考虑到开放性颅脑创伤后癫痫发作多发生于伤后 4 年之内,而本研究由于

样本量较小且属于回顾性研究,随访时间相对较短,因此对如何进一步防治开放性颅脑创伤后早期癫痫发作,从而有效控制癫痫发作频率、降低晚期癫痫发作风险,以及减少抗癫痫药物带来的不良反应,还需要大规模多中心前瞻性随机双盲对照临床试验加以明确。

参 考 文 献

- [1] Englander J, Bushnik T, Duong TT, et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84:365-373.
- [2] 只达石, 张国斌, 闫华. 颅脑创伤基础与临床研究十年回顾. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:83-91.
- [3] 周良辅. *现代神经外科学*. 上海: 复旦大学出版社, 2001: 275.
- [4] Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure*, 2000, 9:453-457.
- [5] Pagni CA, Zenga F. Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention. *Acta Neurochir Suppl*, 2005, 93:27-34.
- [6] Agrawal A, Timothy J, Pandit L, et al. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108:433-439.
- [7] Wang HC, Chang WN, Chang HW, et al. Factors predictive of outcome in posttraumatic seizures. *J Trauma*, 2008, 64:883-888.
- [8] Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, et al. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet*, 2009, 373:1105-1110.
- [9] Sharma V, Babu PP, Singh A, et al. Iron-induced experimental cortical seizures: electroencephalographic mapping of seizure spread in the subcortical brain areas. *Seizure*, 2007, 16:680-690.
- [10] 田春雷, 王和平, 舒凯, 等. 颅脑损伤后早期癫痫发作危险因素的 Logistic 回归分析. *中国临床神经外科杂志*, 2009, 14:516-519.
- [11] Chiaretti A, De Benedictis R, Polidor G, et al. Early post-traumatic seizures in children with head injury. *Childs Nerv Syst*, 2000, 16:862-866.
- [12] Statler KD, Swank S, Abildskov T, et al. Traumatic brain injury during development reduces minimal clonic seizure thresholds at maturity. *Epilepsy Res*, 2008, 80 (2/3):163-170.
- [13] Mandal K, West CH. The management of immediate post-traumatic seizures in children following minor head injury: time for a multicentre study. *Childs Nerv Syst*, 2001, 17:670-673.
- [14] Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*, 2009, 50 Suppl 2:4-9.
- [15] 江基尧, 张浚, 李维平, 等. 抗癫痫药预防外伤性癫痫的多中心临床研究. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2004, 3:301-303.
- [16] Chadwick D. Seizures and epilepsy after traumatic brain injury. *Lancet*, 2000, 355:334-336.

(收稿日期:2011-03-01)

2011' 第七届海河之滨心脏病学术会议暨第九届全国心力衰竭学术会议征文通知

由天津心脏病学研究所主办,天津市医学会、中国高血压联盟、中国老年心血管病专家委员会、中国心力衰竭协会、中国心电信学会、中华心血管病杂志、中华心律失常学杂志、国际心血管病杂志、临床心电学杂志、中国心血管杂志、中国实用内科杂志、医学综述杂志、心电学杂志、实用心电学杂志、中国现代神经疾病杂志、北京高血压联盟研究所、天津医科大学第二医院等单位共同主办,天津医科大学总医院等十余所医院共同协办的 2011' 第七届海河之滨心脏病学术会议定于 2011 年 7 月 7-10 日在天津市梅江会展中心召开,同时召开第九届全国心力衰竭学术会议。

在我国著名心血管病学专家、老前辈石毓澍教授的倡导下,海河之滨心脏病学术会议已成功召开 6 届,均取得了圆满成功,受到国内外专家和同仁的广泛好评,是国内具有较大影响的学术盛会。本届大会与第九届全国心力衰竭学术会议将是一次规模更大、参会人数更多的学术盛会。届时将邀请国内老中青知名专家就心血管病(临床、心电图、影像、介入、药理),特别是相关呼吸科、内分泌科、肾脏科、神经科、消化科、心脏外科以及社区疾病防治等领域作精彩学术报告;强化与多学科相关专业的预防医学和急症诊断处理;对急性和慢性心力衰竭临床与基础、诊疗规范及其与相关疾病关系和转化医学进行深入交流和探讨。会议将延续原有特色,注重先进性和实用性,特举办专场介绍国际和国内的最新进展。采用大会报告、介入手术交流、热点辩论、病例讨论、优秀论文交流及卫星会等形式,提供学术交流平台,与国际和国内高水平学术活动全面接轨。诚挚邀请心血管病和相关专业同仁积极参会、踊跃投稿,与会者将授予国家级继续医学教育学分 10 分。心力衰竭稿件作为“第九届全国心力衰竭学术会议论文”专题列入两会汇编;优秀论文将被推荐到相关杂志发表,并予以奖励。

1. 会议内容 心血管病临床诊治基本问题;心血管病诊治规范与进展;起搏与电生理及基础研究;专家专题讲座(心脏病与相关疾病、心电生理与介入治疗);冠心病及相关疾病;心电信息学与心律失常;高血压、肺循环疾病;介入和射频消融治疗;病例分析与辩论;临床药理讲座;论文报告;第九届全国心力衰竭学术会议专场。

2. 投稿要求 尚未在国内外公开发表的论文全文和中、英文摘要各 1 份。全文 4000 字以内、中文摘要 800 字以内,书写格式按照《中华心血管病杂志》投稿要求撰写。仅接受 Email 投稿。稿件请发送至大会组委会,Email 地址: tjcardio126@126.com。被选为会议发言者将于 2011 年 6 月 20 日前以 Email 形式通知作者。

3. 联系方式 天津市河西区平江道 23 号天津医科大学第二医院心脏科,天津心脏病学研究所。邮政编码:300211。联系人:李秀英。联系电话:(022)88328631。传真:(022)28261158。详情请登录 www.tjcardio.com.cn。