

非酮症高血糖伴癫痫发作一例

高雨田 刘文娟 王克健 黄作义

【关键词】 高血糖症； 癫痫，部分性； 病例报告

【Key words】 Hyperglycemia; Epilepsies, partial; Case reports

Nonketotic hyperglycemia with epileptic seizure: one case report

GAO Yu-tian, LIU Wen-juan, WANG Ke-jian, HUANG Zuo-yi

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China

Corresponding author: HUANG Zuo-yi (Email: 342196990@qq.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 58 岁。因抽搐发作 7 年, 加重 3 月余, 于 2021 年 8 月 20 日入院。患者 7 年前乘坐电动自行车时突发肢体抽搐, 自车上摔下, 无意识障碍和严重外伤, 急诊至外院诊断为癫痫, 予奥卡西平 0.30 g/次、2 次/d 和左乙拉西坦 0.50 g/次、2 次/d 口服抗癫痫治疗, 发作控制欠佳, 每月发作 3~4 次。3 个月前癫痫发作频繁, 表现为身体后倾, 右上肢不自主上举, 左下肢屈曲, 口角向左侧偏斜, 持续 3~5 秒后自行缓解, 每日发作 20 余次, 发作过程中无意识障碍和大小便失禁, 于 2021 年 8 月 13 日至我院门诊就诊, 增加药物剂量为奥卡西平 0.60 g/次、2 次/d 和左乙拉西坦 1 g/次、2 次/d, 癫痫发作未见明显改善, 发作频繁且影响日常生活, 门诊收入院。患者既往有 2 型糖尿病病史 8 年, 随餐服用阿卡波糖 100 mg/次、3 次/d, 睡前皮下注射地特胰岛素 8 U, 血糖控制欠佳, 其母及其妹罹患 2 型糖尿病, 否认癫痫家族史, 余既往史、个人史及家族史无特殊。入院后体格检查: 体温 36.5 °C, 心率 68 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 124/74 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心、肺、腹部查体未见明显异常; 神经系统查体神志清楚, 语言流利, 脑神经检查未见异常, 四肢肌力、肌张力正常, 共济运动和感觉系统未见明显异常, 生理反射对称引出, 病理反射未引出, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 入院时随机血糖 9.70 mmol/L、入院第 2 天

早餐前空腹血糖为 5.66 mmol/L (< 6.10 mmol/L)、入院第 4 天早餐前空腹血糖 10.81 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 7.20% (4%~6%), 尿糖阳性、尿酮体可疑阳性; 入院第 4 天腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、透明, 压力 120 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80~180 mm H₂O), 葡萄糖为 4.78 mmol/L (2.50~4.40 mmol/L); 血清和脑脊液抗自身免疫性脑炎抗体谱抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 抗体、抗接触蛋白相关蛋白-2 受体 (CASPR2R) 抗体、抗 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 1 和 2 受体 (AMPA1R 和 AMPA2R) 抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活基因 1 受体 (LGI1R) 抗体、抗 γ-氨基丁酸 B 型受体 (GABA_BR) 抗体、抗谷氨酸脱羧酶 65 受体 (GAD65R) 抗体均呈阴性, 脑脊液抗神经元抗体抗水通道蛋白 4 (AQP4)-IgG 抗体呈阴性。入院即行长程视频脑电图 (LT-VEEG) 监测, 记录到 3 天共 50 余次痫样发作, 表现为右上肢向上抬起, 左上肢屈曲, 头部向左侧偏转, 痛苦样表情, 无意识障碍; 同期脑电图显示发作前 1 秒左侧中央区、顶区、中央中线最先出现棘波节律 (图 1), 以及发作开始后大量肌电和动作伪迹, 持续约 20 秒。入院第 5 天 (8 月 24 日) 头部 MRI 检查显示, 右侧基底节区腔隙性梗死灶 (图 2)。入院第 7 天 (8 月 26 日) 头部 ¹⁸F-脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) PET 显示, 右侧顶叶可疑葡萄糖代谢略有减低, 右侧基底节区软化灶 (图 3)。入院后连续监测 3 天血糖 (7 次/d), 空腹血糖 8.10~11.10 mmol/L、餐后血糖 11.80~13.90 mmol/L (< 7.80 mmol/L), 经内分泌科会诊 (入院第 4 天) 后调整治疗方案, 在阿

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.12.015

作者单位: 154002 佳木斯大学附属第一医院神经内科

通讯作者: 黄作义, Email: 342196990@qq.com

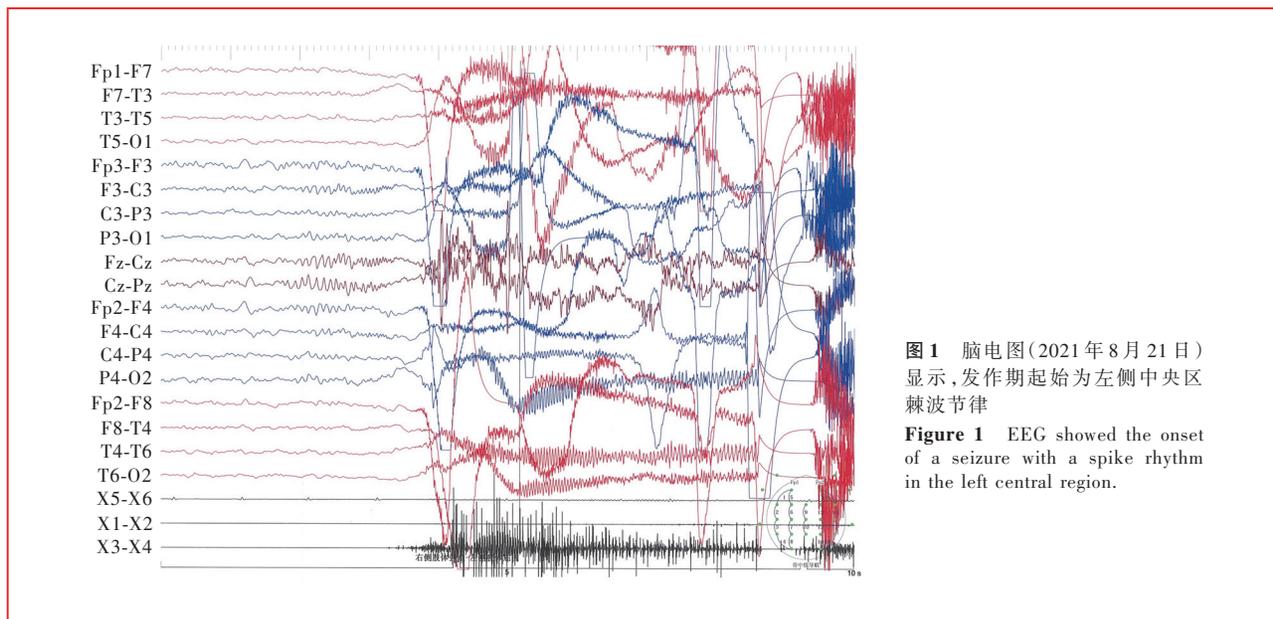


图 1 脑电图(2021年8月21日)显示,发作期起始为左侧中央区棘波节律

Figure 1 EEG showed the onset of a seizure with a spike rhythm in the left central region.

卡波糖 100 mg/次、3 次/d 随餐口服基础上,增加格列齐特 60 mg/早口服,血糖仍控制欠佳,同时予奥卡西平 0.60 g/次、2 次/d 和左乙拉西坦 1 g/次、2 次/d,癫痫发作仍频繁,每日发作 20 余次;再次请内分泌科会诊(入院后第 7 天),将治疗方案调整为胰岛素皮下注射,三餐前 6 U、睡前 8 U,继续监测 4 天血糖(7 次/d),空腹血糖为 4.90~7.30 mmol/L、餐后血糖 8.20~12.20 mmol/L,抗癫痫治疗方案不变,癫痫发作频率明显减少(4 次/d),持续时间缩短(1~2 s/次),症状明显减轻,右侧肢体无肌强直样伸直动作。患者共住院 15 天,出院后遵医嘱规律皮下注射胰岛素(三餐前 6 U、睡前 8 U),同时监测血糖,并根据血糖水平门诊复诊以调整胰岛素剂量;继续服用奥卡西平 0.60 g/次、2 次/d 和左乙拉西坦 1 g/次、2 次/d,癫痫发作好转之后,门诊复诊以逐步减停抗癫痫药物。出院后 2 个月随访时,患者癫痫发作频率明显减少(约 2 次/月),仍采取上述抗癫痫治疗方案。目前仍在随访中。

讨 论

癫痫系多种病因如遗传性、结构性、代谢性、免疫性、感染性和不明病因性所引起的慢性脑部疾病,是内在遗传因素和外界环境因素互相作用的结果^[1]。非酮症高血糖伴癫痫发作系指单纯高血糖引起的癫痫发作^[2-3],具有发病急骤、病情严重、临床表现复杂等特点。由于难以较快明确病因,治疗方法尚缺乏一致性,因此,早期诊断可以有效降低酮症

高血糖昏迷等并发症的发生率。糖尿病引起的机体持续性高血糖可以导致严重的并发症,部分患者以其并发症之一——癫痫发作为主诉就诊于神经内科,而并未重视其糖尿病病史;亦有相当一部分患者早期症状不明显^[4],也未确诊为糖尿病,因此,糖尿病伴发癫痫发作临床易误诊或漏诊。

1965 年, Maccario 等^[5]首次报告高血糖状态下并发部分性发作,同时具有血糖升高、酮体阴性、意识保留和部分性发作这 4 个特点。目前,非酮症高血糖伴癫痫发作的发生机制尚不明确,单一因素不足以明确解释这种复杂疾病,分析其原因可能为:(1)高血糖状态使神经元产生渗透压梯度,使膜电位去极化^[6],蓄积电位引起癫痫发作。(2)高血糖引起颅内动脉硬化和功能损害,形成的局部缺血性病灶使脑血流量减少,引起脑组织局部代谢状态改变,导致局灶性发作^[7]。本文患者¹⁸F-FDG PET 显像结果亦证实这一机制。(3)高血糖导致 γ -氨基丁酸(GABA)代谢升高,增加大脑能量消耗^[8],导致癫痫发作阈值降低。而在糖尿病酮症患者中,细胞内酸中毒使 GABA 含量增加,使细胞膜电位处于稳定静息电位水平,防止癫痫发作。从这一角度可以考虑为酮症的抗惊厥作用。(4)免疫相关异常, Peltola 等^[9]发现,难治性癫痫患者抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)呈阳性,与 1 型糖尿病患者效价相似,说明二者存在某种联系,提示免疫功能异常很可能参与非酮症高血糖伴癫痫发作的发生。(5)近年研究显示,血-脑屏障破坏也是非酮症高血糖伴癫痫发作的

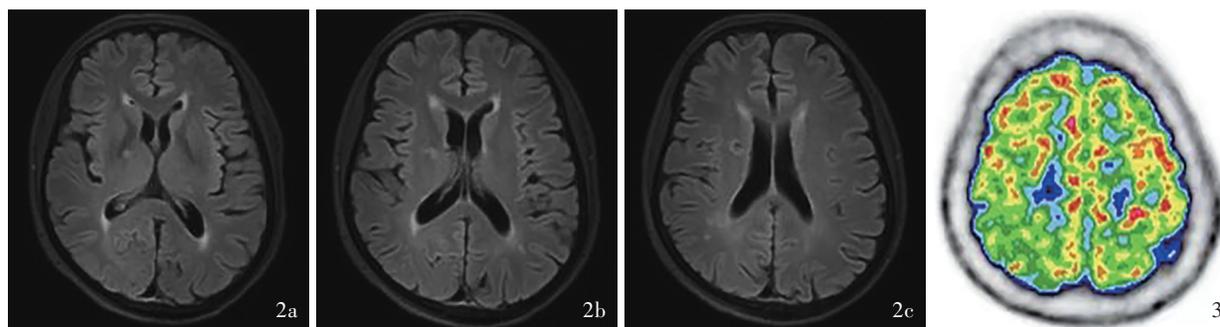


图2 头部横断面 FLAIR 成像(2021 年 8 月 24 日)显示,右侧基底节区腔隙性梗死灶 2a,2b 基底节区层面 2c 放射冠层面 图3 ^{18}F -FDG PET 显示,右侧顶叶葡萄糖代谢略减低(右侧绿色区域所示)

Figure 2 Brain axial FLAIR showed the lacunar focus in the right basal ganglia region Basal ganglia level (Panel 2a, 2b). Radial coronal level (Panel 2c). Figure 3 ^{18}F -FDG PET showed the metabolism of the right parietal lobe decreased slightly (green areas in the right indicate).

重要机制^[10],且与其他高血糖相关神经系统症状相关,如肌张力障碍、认知功能障碍等^[11-12]。(6)非酮症高血糖伴部分性发作可能是由于长期高血糖引起局部血管异常、缺血,或不同部位神经细胞对高血糖、高渗透压的敏感性和耐受性不同^[13]。

本例患者根据其发病年龄、病程、发作特点和频率,结合既往史和相关辅助检查等明确诊断为非酮症高血糖伴癫痫发作。该例患者中年发病,表现为单纯部分性发作且发作频繁,入院后 LT-VEEG 监测到反复刻板发作,发作期脑电起始节律支持局灶性发作,由于发作迅速且短暂,痫样放电快速传导至对侧引起脑电图改变,完善影像学检查无结构性病变和脑血管病相关病灶, ^{18}F -FDG PET 显示右侧顶叶葡萄糖代谢略减低,考虑为频繁发作致左侧代谢略高所致,实验室脑脊液检查未提示中枢神经系统感染、免疫性脑炎和神经变性病相关线索,结合首次发作时间和既往史,考虑为血糖相关癫痫发作。入院后血糖控制过程也体现出癫痫发作与血糖的相关性。

非酮症高血糖伴癫痫发作的临床特点为高血糖、非酮症、抗癫痫药物治疗无效、控制血糖可有效控制癫痫发作^[14]。发作形式多为单纯部分性发作,主要为运动性发作,表现为局部性口角和面肌抽动、单侧肢体抽动,发作频繁,持续时间短暂,发作可自行缓解,意识保留^[15-16];少数发展为单纯部分性发作持续状态(SPSE)或继发全面性强直-阵挛发作(GTCS),复杂部分性发作和全面性强直-阵挛发作相对少见。

治疗方面,基本治疗原则主要为尽早采取有效

方法控制血糖^[17]和补液等,同时密切监测血糖,纠正水电解质紊乱^[18-19]。然而,抗癫痫药物对此类发作疗效较差,即使应用足量仍无法控制发作,且有些药物如苯妥英钠、地西洋等,通过诱导胰岛素抵抗和影响离子通道等机制还可加重癫痫症状,故选择药物时应考虑此种情况。此外,还应对确诊为糖尿病的患者加强健康宣教,指导其坚持服用降糖药、清淡饮食、保持积极心态,避免因血糖波动过大导致癫痫发作^[20],提高治疗效果。血糖控制后无需长期抗癫痫治疗。

综上所述,本文报告 1 例非酮症高血糖致单纯部分性发作患者,严重影响日常生活、降低生活质量,应早期识别这一临床综合征,及时予以有效降糖治疗,避免不必要的病因检查,对患者预后至关重要。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Huang CW, Tsai JJ, Ou HY, Wang ST, Cheng JT, Wu SN, Huang CC. Diabetic hyperglycemia is associated with the severity of epileptic seizures in adults[J]. *Epilepsy Res*, 2008, 79:71-77.
- [2] Abe Y, Yamamoto T, Soeda T, Kumagai T, Tanno Y, Kubo J, Ishihara T, Katayama S. Diabetic striatal disease: clinical presentation, neuroimaging, and pathology [J]. *Intern Med*, 2009, 48:1135-1141.
- [3] Shobha N, Sinha S, Taly AB, Pal PK, Chandrasekhar HS. Diabetic nonketotic hyperosmolar state: interesting imaging observations in 2 patients with involuntary movements and seizures[J]. *Neural India*, 2006, 54:440-442.
- [4] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138:271-281.

- [5] Maccario M, Messis CP, Vastola EF. Focal seizures as a manifestation of hyperglycemia without ketoacidosis. A report of seven cases with review of the literature [J]. *Neurology*, 1965, 15:195-206.
- [6] Singh BM, Gupta DR, Strobos RJ. Nonketotic hyperglycemia and epilepsy partialis continua[J]. *Arch Neurol*, 1973, 29:187-190.
- [7] Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. Limb - shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study[J]. *Brain*, 2010, 133:915-922.
- [8] Cokar O, Aydin B, Ozer F. Non - ketotic hyperglycaemia presenting as epilepsy partialis continua[J]. *Seizure*, 2004, 13: 264-269.
- [9] Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K, Knip M, Keränen T, Graus F. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy - resistant epilepsy[J]. *Neurology*, 2000, 55:46-50.
- [10] Kim DW, Moon Y, Gee Noh H, Choi JW, Oh J. Blood-brain barrier disruption is involved in seizure and hemianopsia in nonketotic hyperglycemia[J]. *Neurologist*, 2011, 17:164-166.
- [11] Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1788:842-857.
- [12] Wang X, Yu H, Cai Z, Wang Z, Ma B, Zhang Y. Nonketotic hyperglycemia - related epileptic seizures [J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2013, 1:77-78.
- [13] Raghavendra S, Ashalatha R, Thomas SV, Kesavadas C. Focal neuronal loss, reversible subcortical focal T2 hypointensity in seizures with a nonketotic hyperglycaemia hyperosmolar state [J]. *Neuroradiology*, 2007, 49:299-305.
- [14] Omar HR, El - Khabiry E, Vaughan S. Seizure as the first presentation of diabetes mellitus [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2012, 3:175-177.
- [15] Madu AE, Oliver L. Non-ketotic hyperglycemia: case report and review of medical literature [J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26:537-539.
- [16] Hennis A, Corbin D, Fraser H. Focal seizures and non-ketotic hyperglycaemia[J]. *Neuro Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:195-197.
- [17] Hawkins BT, Lundeen TF, Norwood KM, Brooks HL, Egleton RD. Increased blood-brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia and matrix metalloproteinases [J]. *Diabetologia*, 2007, 50:202-211.
- [18] Misra UK, Kalita J, Bhoi SK, Dubey D. Spectrum of hyperosmolar hyperglycemic state in neurology practice [J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146(Supplement):1-7.
- [19] Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historical review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37:3124-3131.
- [20] Belezá P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review[J]. *Neurologist*, 2012, 18:109-119.

(收稿日期:2021-11-19)

(本文编辑:柏钰)

《中国现代神经疾病杂志》2022 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)和2020年版(即第9版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和RCCSE中国核心学术期刊,并已被EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ/EBSCO-CINAHL等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座2楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。