第一篇

癫痫药物治疗的基础研究

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第一章　概述

癫痫是一种十分常见的中枢神经系统疾病，治疗过程十分漫长。虽然近年来开展了外科手术治疗、γ 刀治疗、迷走神经刺激疗法、慢性小脑刺激疗法等非药物治疗，但是，对于绝大多数癫痫患者来说，药物治疗仍是最基本的治疗办法。而且，那些接受了非药物治疗的患者中的绝大多数仍需药物治疗。

近年来，人们对于癫痫发病机制尤其是对中枢神经递质与癫痫发作关系的研究越来越深入。在此基础上，人们对传统抗癫痫药物作用机制的认识越来越深刻，且不断研制出广谱、高效、低毒的新型抗癫痫药。

第一节　癫痫发作和癫痫的定义

癫痫发作是指大脑神经元的一次阵发性放电，引起临床上患者和(或)观察者能觉察到的各种表现。

关于癫痫的定义，1973 年世界卫生组织出版的《癫痫辞典》中指出“：癫痫是由各种不同原因引起的脑的慢性疾病，其特征是由于大脑神经元过度放电引起的具有种种临床和实验室表现的反复发作。单次的或偶尔痫性发作以及在急性病期间出现的发作，均不在癫痫之列。”

目前多数学者认为，癫痫是一种临床综合征，其特征为反复发作的大脑神经元异常放电所致的大脑功能失调。根据放电的部位和扩散的程度不同，临床表现为运动、感觉、意识、精神、自主神经等功能障碍，或兼而有之。这个定义既概括了癫痫的本质，又较完

整地说明了癫痫含义。

第二节　癫痫的发病率和患病率

一、发病率

癫痫发病率按每年每 10 万人口发生癫痫的例数计算。根据 1983 年在长沙、成都等 6 个城市 940 372 人群中调查的结果，我国的癫痫发病率为每年 25/10 万，调整发病率为每年 35/10 万。在此之前，原四川医学院于 1981 年在川南地区调查的结果为每年 35/10 万。国外文献报道为每年 17/10 万 ~70/10 万，大多数在每年 25/10 万 ~50/10 万（表 1-1-1）。

癫痫的累计发病率，Kurtzt 等在英国对全国人口（包括刚出生 1 周的新生儿）所做的随访，其累计发病率到 11 岁时为 4.1‰，到 16 岁时为 6‰，23 岁时为 10‰。

Hauser 及 Kuriand（1975 年）将孤立发作和癫痫的发病率结合计算，社区人口的 59‰，在其一生中可能至少有 1 次非热性发作的经历。明尼苏达的经验，一生中患癫痫的累计发病率是 32‰，丹麦报道为 24.4‰。我国流行病学调查中尚无累计发病率的资料。

二、患病率

患病率是指调查时存在病例（包括新发病例和原有病例未愈者，不包括已死亡的）与暴露人口之比。我国 6 个城市调查的患病率为 4.57‰。国外曾用的标准是，在最近 2 年内出现 1 次任何类型的痫性发作的人都包括在内。按此标准，癫痫的患病率为 3‰~6‰。因调查的方法不同、诊断标准不同以及研究的人群不同，各家报道的患病率相差甚远，其结果无法进行比较（表 1-1-2）。

表 1-1-1 癫痫的发病率

国家和地区	作者	病例确定的方法	10 万人口年发病率	说明
中国	四川医学院(1981 年)	普查 426 789 人	35	包括只发 1 次的“癫痫”病人,未包括 Fs
	李世绰等(1986 年)	普查 940 372 人	35	2 次以上非 Fs,与急性代谢障碍疾病、酒精或麻醉药无关
	黄列松等(1987 年)	普查 1 212 692 人	7.4	未说明标准
	刘兴华等(1990 年)	普查 160 263 人	7.6	标准同李世绰
丹麦	Junl-Jensen & Ipsen (1976 年)	ER	30	包括“癫痫待观察”
英国	Crombie 等(1960 年)	GPs	63	包括 Ss 及 Fs
	Pond 等(1960 年)	RMR GPs Itv	70	首次诊断癫痫
	Brewis 等(1966 年)	RMR Itv ME SP	30	包括症状性、Ss 及 Fs

需要全本请访问 www.ertongbook.com

续表 1－1－1

国家和地区	作者	病例确定的方法	10 万人口年发病率	说明
关岛	Stanhope 等(1972 年)	RMR + SP	23	只包括反复非热性发作
冰岛	Gudmundsson(1966 年)	RMR + ME + SP	26	只包括反复非热性发作
意大利	Granieri 等(1983 年)	RMR + Itv + ME + SP	31	只包括反复非热性发作
日本	Stao 等(1964 年)	RMR	17	不包括"症状"性发作
挪威	De Graaf(1974 年)	RMR	33	
波兰	Grudzinski(1974 年)	RMR + ME + SP	22	只包括反复非热性发作
	Zielinski(1974 年)	RMR	20	只包括反复非热性发作
美国	Kurland(1959 年)	RMR + ER	30	只包括反复非热性发作
	Hauser	RMR + ER	54	
	Kurland(1975 年)	RMR + ER	46	
		RMR + ER	49	

RMR:研究地区医疗回顾;ER:癫痫登记;SP:一般人群或在其中得到的样本的研究;Itv:人群或其样本家访;ME:癫痫或疑为癫痫患者的医疗检查或随访;GPs:开业医生;Ss:单次,非热性病例;Fs:仅为热性发作病例

表 1－1－2　癫痫的患病率

国家和地区		作者	调查方法	患病率(‰)	说明
中国	四川省	四川医学院(1981 年)	普查 426 789 人	4.8	包括 Ss,未包括 Fs
	哈尔滨、银川、广州、长沙、成都、上海	李世绰等(1986 年)	普查 940 372 人	4 57	2 次以上非 Fs,与急性代谢障碍疾病、酒精或麻醉药无关
	山东	张新庆(1986 年)	普查 600 000 人	3.5	
	揭阳县	黄列松等(1987 年)	普查 1 212 692 人	1.23	未说明标准
	银川市	孔繁元等(1989 年)	普查 10 415 人	3.94	
	陕西省	刘兴华等(1990 年)	普查 160 263 人	0.91	2 次以上非 Fs,除外代谢疾病、酒精中毒、停药综合征等

续表 1-1-2

国家和地区	作者	调查方法	患病率(‰)	说明
丹麦	Aarhus Juul - Jensen & Ipsen(1976 年)	ER	6.9	包括“癫痫待观察”
	Juul - Jensen & Foklspang (1983 年)	ER	4.4	据 Zilinsk 计算其患病率,累计发病率 =12.7‰
英国				
英格兰	Logan & Cushion(1958 年)	106 个诊所的 GPs	3.3	由 GPs 诊断的癫痫
威尔士	Crombie 等(1960 年)	67 个诊所的 GPs	4.2	由 GPs 诊断的癫痫。“非活动性”癫痫未包括在内
英格兰	Pond 等(1960 年)	14 个诊所的 RMR + itv	6.2	包括 Ss,由 GPs 诊断的癫痫

续表 1－1－2

国家和地区	作者	调查方法	患病率(‰)	说明
Carlisle	Brewis 等(1966 年)	RMR	5.5	“终身”、未包括 Ss
		SP + Itv + ME	6.0	及症状性癫痫
Tonbridge	Goodridge & shorvon	城市诊所 6 000 人次的 RMR	总 16.7	包括 Ss、子痫、禁
			男 10.7,女 2.2	酒、卒中等
			“活动性”5.3	癫痫由专家诊断
			男 5.0,女 5.7	
英格兰 爱尔兰 威尔士	Ross 等(1980 年)	Itv 出生人群随访到 11 岁	41	随访 15 496 例儿童
Wigbt	Rutter 等(1970 年)	ME 5～14 岁儿童人群	7.2	“非并发”的癫痫为 5.4
	Pless & Graham	ME 10～12 岁	8.9	“非并发”的癫痫为 6.4

续表 1－1－2

国家和地区	作者	调查方法	患病率(‰)	说明
冰岛	Scheisner(1849 年)	1847 年的 RMR	5.8	来自 Gudmundsson(1966 年)
	Gudmundsson(1996 年)	RMR + ME	3.4～"活动性" 5.2～"终身"	不包括 Fs 及 Ss
意大利	Granieri 等(1983 年)	SP + RMR + Itv + ME	0.62～"活动性"	不包括 Fs 及 Ss
以色列 耶路撒冷	Leibowitz 及 Alter(1968 年)	RMR	0.41	不包括 Fs 及 Ss，仅为"特发性"者
日本(Niigata 城)	Sato(1964 年)	RMR	0.15	仅为"特发性"者
马里亚纳群岛	Lessel, Torres 及 Kurland(1962 年)	SP + Itv + ME	0.37	包括 Ss
	Mathai 等(1968 年)	SP + Itv + ME	0.23～"活动性" 0.44～总数	不包括 Fs 及 Ss
	Stanbope 等(1972 年)	SP Itv + ME + RMR	0.53～"活动性"	不包括 Fs 及 Ss

续表 1-1-2

国家和地区	作者	调查方法	患病率(‰)	说明
墨西哥				
墨西哥城	Olivares(1972 年)	RMR	0.35	
荷兰				
Zeeland	Bongres 等(1976 年)	GPs	0.29	由 GPs 诊断,患病率范围 1.0‰~7.0‰
尼日利亚				
拉各斯	Dada(1968 年)	SP + Itv + ME	0.31	Dada(1976 年)引用
挪威(北)	De Graaf(1974 年)	RMR	0.35	近北极区
波兰				
Pruszkow	Zielinski(1966 年)	RMR + ME	0.43	城区,不包括 Fs、Ss、人群年龄 16 岁以上

需要全本请访问 www.ertongbook.com

续表 1－1－2

国家和地区	作者	调查方法	患病率(‰)	说明
Kielce	Nowak(1972 年)	RMR + ME + 农村的 Itv	城市 0.49 农村 0.29	不包括 Fs、Ss，人群年龄 16 岁以上
Pruszkow	Kuran(1975 年)	RMR + ME	0.67	学校儿童,年龄 7～14 岁
Zebrze	Grudzinska(1974 年)	RMR + ME	0.34	不包括 Fs、Ss 及工业城市
Warsaw	Zielinski(1974 年)	RMR + ME SP + Itv + ME	0.43	不包括 Fs、Ss
美国				
Michigan	Andeson(1936 年)	SP + RMR + ME	0.21	无诊断标准
Rochester	Kurland(1959 年)	RMR(Mayo Clinic)	0.36	不包括 Fs、Ss
Minn	Hauser Kueland	RMR(Mayo Clinic)	1950 年 0.53	
	(1975 年)		1960 年 0.62	
			1965 年 0.57	

续表 1－1－2

国家和地区	作者	调查方法	患病率(‰)	说明
Washington 州	Rose 等(1973 年)	SP + Itv + ME	1.86	在校儿童 8 ~ 9 岁,包括有 EEG 异常及癫痫家史的 Fs 及 Ss
Multnomah 州	Ore Meighan 等(1976 年)	SP + Itv + ME	0.97	在校儿童 8 ~ 9 岁,包括有 EEG 异常及癫痫家史的 Fs 及 Ss
Maryland	Hirtz 等(1984 年)	出生人群随访到 7 岁	0.58	54 000 个妊娠妇女,52 360 个活产,39 270 个随访到 7 岁

第三节　癫痫的死亡率

Singer(1996年)报道,癫痫患者死亡率比对照组高 2～3 倍。Hauser 和 Kuland(1975 年）在估计死亡率时通过存活率来分析。他们比较了诊断长达 23 年之久的 516 例癫痫,以明尼苏达同年龄和性别者作对照，诊断后 5 年半癫痫患者存活者是对照组的 95%,10 年为 90%,15 年为 89%。而继发性癫痫患者存活率要低得多,与对照组相比,存活率在 5 年、10 年及 15 年时分别是 69%,58% 和53%.

引起癫痫死亡的常见原因有 癫痫持续状态,由发作所致之意外、自杀、突然死亡等。

总之,癫痫是一种常见病、多发病,多在儿童及青少年期发病，部分病例或因未得到及时正确的治疗，或因其本身难治而迁延终身或造成不同程度的残疾。癫痫发作严重地影响患者的学习、工作和生活，给家庭和社会造成很大的负担。

第四节　癫痫的病理生理机制

在癫痫的发病机制中，脑电活动是根本问题。脑电图与微电极技术结合的研究证明：癫痫发作的病理生理的本质是神经元过度同步放电的结果。

一、大脑神经元放电的特点

大脑皮层的锥体细胞与皮层表面呈垂直方向排列，其胞体位于皮层深部,长的树突伸至皮层表面,并有分支互相联系。皮层中间的神经元与锥体细胞之间有紧密的连接，与树突接触的是兴奋性突触，是产生兴奋性突触后电位(EPSP)的部位。每一个细胞的

突触数目可达 50～100 个，每个树突接受的突触可达数个。另外，通过皮层‘U’形纤维、半球白质中的联合纤维、胼胝体、前联合等结构以及皮层与皮层下联系，将整个中枢神经系统构成一个复杂的联系网，这些就是电生理活动的解剖基础。

正常神经细胞具有自发性、节律性放电的特点，这种放电一般不超过 1～20 次/s，但癫痫发作时神经细胞放电频率可以高达每秒几百次，甚至上千次。生理情况下神经细胞膜对钠离子和钾离子有不同的通透性，即排钠储钾的能力，使细胞内钾离子浓度高于钠离子浓度(30∶1)，使细胞内膜带负电，膜外带正电，维持正常的膜电位(约 -70 mV)，使细胞膜处于稳定的极化状态。当其他神经元兴奋通过突触产生兴奋性突触后电位，降低膜电位差达 -60 mV时，即可使神经元放电。当来自其他神经元的抑制性冲动产生抑制性突触后电位，使膜电位升高达 -80 mV 时，便形成超极化状态。抑制过程之后，细胞膜又很快恢复原来的极化状态。这种膜电位的变化过程，产生神经元的自发性、节律性放电。

二、痫性放电的产生

用微电极描记脑细胞内的电活动，可以发现各种癫痫灶的神经元在发作间歇期可出现一种特殊的电现象，即阵发性去极化漂移(paroxysmal depolarizing shift，PDS)。PDS 是病灶内神经元产生反复去极化，引起持续时间较长、高波幅、高频率的棘波放电(每秒可达 500 次)。PDS 的产生主要是由于巨大的兴奋性突触后电位。癫痫灶内出现巨大的 PDS 的原因可能是由于突触功能异常，如 EPSP 的增强、IPSP 抑制性突触后电位)的减弱、突触前抑制的减弱等。

当大脑皮层某一点由 PDS 而产生癫痫样放电时，其临近区域的神经元也产生同步化癫痫样放电。“同步化”一词指的是在神经元群体里，单个神经元的自发放电本来是散在的、不同时的、各

有其节律的,但在某些病理因素影响下,群体中的大多数神经元倾向于形成一种共同节律的同步化放电，才使异常电位表现出来。

当去极化波发展到一定高度（约 25 mV)时,便可形成棘波癫痫病灶的棘慢综合波的棘波和慢波都呈负性，棘波相当于树突的 EPSP(去极化),慢波相当于皮层深处神经元细胞体的 IPSP(超极化)

三、癫痫性放电的扩散

癫痫灶的特点是大量神经元过度放电，以及通过过度同步化，将异常放电向周围扩散。由于癫痫性放电的起始部位不同和扩散程度不同,临床可有各种表现

在部分性癫痫发作中,癫痫性放电有 3 种传播方式 ①放电局限在大脑局部区域，脑电图可记录到局限性棘波、棘慢波等异常放电的同时可产生各种临床上的局限性发作。影响运动区皮质时,可出现对侧躯体相应部位的肌肉抽搐 影响感觉区皮质时,可出现对侧躯体相应部位的异常感觉(如麻木、刺痛、蚁走感等)影响到视、听、嗅、味、前庭等感觉中枢时,则出现相应的特殊幻觉 影响到颞叶时,可出现精神症状或自动症 影响到丘脑下部自主神经中枢时，则出现自主神经性发作、②放电由局部扩散到同侧皮质的邻近区域,尚未波及对侧半球,脑电图可见异常放电由一个区域逐渐扩散的情况。临床上表现为 Jackson 癫痫,抽动常由一侧面部开始,再依次扩散到同侧的上肢、下肢。③放电由一侧扩散至对侧半球,脑电图可显示由一侧局部开始,然后扩散到双侧半球的异常放电。临床上表现为由局部开始的全身性大发作。

关于全身性癫痫发作（原发性全身性强直 - 阵挛发作、失神发作）的异常放电起始部位目前尚未定论。动物实验对丘脑特别是隔区的电刺激或化学刺激,可引起脑电图上双侧同步、对称的每秒 3 次的棘慢综合波,伴有类似失神发作的临床表现,较强的刺激

可引起大发作。结合临床上大发作和失神发作双侧症状十分对称的特征，Penfield 等提出“中央脑性发作”的学说，认为中央脑（指丘脑和上脑干）通过弥散投射系统与大脑两半球都有联系。所以这种异常放电由中央脑起始，同时向大脑两半球广泛区域投射引起发作，临床表现为失神发作或原发性全身性强直－阵挛发作。如果异常放电扩散到上行网状结构即行终止，则临床可表现为以短暂意识障碍为主的失神发作。若影响到双侧皮层，皮层又转而释放网状脊髓束的活动，则引起强直－阵挛发作（大发作）。

四、癫痫性放电的终止

正常情况下，兴奋性突触后电位和抑制性突触后电位共同起作用，维持神经细胞一定频率的放电。在癫痫发作时，癫痫灶的巨大传出冲动可通过负反馈机制而激活抑制系统，产生长时间的细胞膜超极化。这种超极化可能由 IPSP 产生，抑制过程的扩散，减少癫痫灶的传入性冲动，促使发作性放电终止。

第五节　中枢神经递质与癫痫发作

多种中枢神经递质与癫痫发作有关，其中以 γ－氨基丁酸与癫痫发作关系最为密切。

一、γ－氨基丁酸

γ－氨基丁酸（gama－amino butyric acid，GABA）属于中枢神经系统（CNS）中氨基酸神经递质。因为 GABA 在中枢神经系统中发挥抑制作用，因此属于抑制性氨基酸递质。

GABA 早在 1883 年就已被人工合成，1950 年 Robert 和 Awapara 分别发现其存在于脑中，从而引起人们的注意。1953 年，Flory 从牛脑中提取出一种能阻断神经传导的物质，称为“抑制因

需要全本请访问 www.ertongbook.com