

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.023

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.023

脑卒中后癫痫发作对患者认知损害 及其血清神经元特异性烯醇化酶的动态变化

董凤¹, 孔朝红², 江健², 吕梦娜²

(1. 武汉市红十字会医院神经内科, 武汉 430015; 2. 武汉大学人民医院&湖北省人民医院神经内科, 武汉 430060)

[摘要] 目的: 探讨脑卒中后癫痫(post stroke epilepsy, PSE)发作对患者认知损害及其血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)的动态变化。方法: 回顾性分析武汉市红十字医院和武汉大学人民医院2014年5月至2017年10月收治的156例脑卒中患者的临床资料, 设80例脑卒中后无癫痫发作患者为对照组, 76例PSE发作患者为观察组, 比较两组认知功能损害。根据癫痫发作特点将观察组分为抽搐组(45例)和非抽搐组(31例)、频发组(42例)和非频发组(44例), 比较组间血清NSE的动态变化差异。结果: 观察组出现瑞文标准推理测验(Raven's Standard Progressive Matrices, SPM)良好、中等以及缺陷的比例明显高于对照组($\chi^2=29.661$, $P<0.01$; $\chi^2=11.304$, $P<0.001$; $\chi^2=9.175$, $P<0.002$); 观察组P300波幅值明显低于对照组($t=5.899$, $P<0.01$), 而波潜伏期显著高于对照组($t=3.937$, $P<0.01$)。观察组病发1 d后, 其血清NSE水平达到峰值, 之后逐渐下降, 12 d时, 基本恢复对照组水平; 抽搐组发病后1和12 d的血清NSE水平明显高于非抽搐组($P<0.05$), 而频发组发病后1和12 d的血清NSE水平明显高于非频发组($P<0.01$)。结论: PSE发作可严重损害患者的认知功能, 血清NSE变化可特异性反映PSE的严重程度, 可作为PSE的早期临床诊断和严重程度评估指标之一。

[关键词] 脑卒中; 癫痫; 认知功能; 神经元特异性烯醇化酶

Cognitive impairment and changes in serum neuron specific enolase in patients with cerebral apoplexy after stroke

DONG Feng¹, KONG Zhaohong², JIANG Jian², LÜ Mengna²

(1. Department of Neurology, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan 430015; 2. Department of Neurology, Renming Hospital of Wuhan University & Hubei General Hospital, Wuhan 430060, China)

Abstract **Objective:** To investigate the cognitive impairment in patients with post-stroke epilepsy and the changes of serum neuron-specific enolase (NSE). **Methods:** The clinical data of 156 stroke patients in Wuhan Red Cross Hospital and Renming Hospital of Wuhan University from May 2014 to October 2017 were retrospectively analyzed. There were 80 patients without seizures after stroke as a control group, and 76 patients with seizures after stroke were served as an observation group. Cognitive impairment was compared between the 2 groups.

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-28

通信作者 (Corresponding author): 孔朝红, Email: kongzhaohong@163.com

The patients in observation group were allocated into a convulsion group ($n=45$) and a non-convulsion group ($n=31$), a frequency group ($n=42$) and a non-frequency group ($n=44$) according to the characteristics of seizure. The differences in the dynamic changes of serum neuron-specific enolase in the patients were compared.

Results: The proportion of patients with Raven's Standard Progressive Matrices (SPM) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2=29.661, P<0.01$; $\chi^2=11.304, P<0.001$; $\chi^2=9.175, P<0.002$). The amplitude of P300 in the observation group was significantly lower than that in the control group ($t=5.899, P<0.01$), while the latency of wave in the observation group was significantly higher than that in the control group ($t=3.937, P<0.01$). In the observation group and all subgroups, the level of serum NSE peaked at 1 day after the onset of disease, and then gradually decreased. On the 12th day, the level of NSE in the observation group was basically recovered. The levels of serum NSE in the seizure group were significantly higher than those in the non-seizure group ($P<0.05$). Serum NSE levels in patients with frequent episodes were significantly higher than those in non-frequent episodes ($P<0.01$). **Conclusion:** Epileptic seizures after stroke can seriously impair the cognitive function of patients. The changes in serum enolase can reflect the severity of epilepsy after stroke, provide a reference for the early clinical diagnosis, and can be an indicator of severity of epilepsy after stroke.

Keywords stroke; epilepsy; cognitive function; neuron-specific enolase

脑卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)是指没有癫痫病史的一部分患者,其在排除代谢以及其他相关脑部疾病的影响的前提下,在患脑卒中之后出现癫痫发作病症^[1]。美国卒中相关机构调查研究^[2]显示:目前临床上PSE的发病率约9.2%,而其中大部分患者具有不同程度的认知功能缺陷,认知障碍严重者约54%,另外PSE病发后,除影响患者认知功能外,还会一定程度增加脑卒中患者的病死率和致残率,严重影响患者的生活质量以及二级预防,对个人、家庭以及社会造成较为沉重的负担。临床造成患者并发认知功能缺陷的影响因素有多种,其中最为常见的病症是脑卒中,阻碍患者情感、心理以及躯体等诸多方面的功能恢复^[3]。另外认知缺陷的特点有一定的特异性,其中部分患者可以经过治疗恢复正常或者保持轻度的认知缺陷状态,同时也会有部分患者病情恶化,演变为痴呆等病症^[4]。故PSE患者引起脑损伤,造成认知功能障碍,这一问题逐渐引起医学研究者的关注。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是一种存在于神经内分泌细胞和神经元胞浆中的蛋白质,具有一定的神经系统特异性。当患者由于不同原因造成神经细胞损伤时,会促使NSE通过血脑屏障而进入外周血液以及脑脊液中,因此血清NSE含量可以特异性地反映患者神经元坏死以及损伤的程度^[5]。本研究旨在探讨PSE发作对患者认知损害及其血清NSE的动态变化,为PSE患者的临床评估以及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析武汉市红十字会医院和武汉大学人民医院2014年5月至2017年10月收治的156例脑卒中患者的临床资料,设80例脑卒中后无癫痫发作患者为对照组,76例PSE发作患者为观察组,两组年龄、性别、病程以及病史等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。根据癫痫发作特点再将观察组分为抽搐组(45例)和非抽搐组(31例),其中抽搐组有部分性全身强直阵挛性发作27例,全身强直阵挛性发作18例,非抽搐组有部分复杂性无抽搐发作19例,典型的失神性发作7例,部分感觉性发作5例;频发组(发作次数 ≤ 2 次;42例)和非频发组(发作次数 >2 次,44例)。

诊断标准:1)患者均符合中华医学会神经病学分会制定的脑卒中诊断标准,并经过MRI和CT证实;2)病发前无癫痫病史;3)脑电波检查显示尖波异常、棘慢波以及棘波等异常脑电波;4)典型的癫痫先兆症状。纳入标准:1)符合上述PSE诊断标准者;2)年龄20~70岁;3)患者及家属同意并积极配合本次研究,签署知情同意书。排除标准:1)有癫痫病史者;2)精神病,阿尔兹海默病者;3)合并有恶性肿瘤者;4)心肝肾功能不全者;5)合并有格林-巴利综合征、多发性硬化以及中枢神经系统感染者;6)合并有心源性脑缺氧缺血病、血液系统疾病者;7)依从性差,中途退出者。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of the baseline data between the 2 groups

组别	<i>n</i>	年龄/岁	性别 (男/女)	病程/月	高热惊 厥史/ [例(%)]	先天发育不 良/[例(%)]	脑膜脑炎史 /[例(%)]	脑外伤 史/[例 (%)]	脑肿瘤 切除史/ [例(%)]
对照组	80	23~70 (46.7 ± 9.5)	48/32	1~9 (4.2 ± 1.5)	6 (7.50)	2 (2.50)	5 (6.25)	8 (10.00)	2 (2.50)
观察组	76	21~70 (45.9 ± 10.1)	46/30	1~10 (4.3 ± 1.4)	5 (6.58)	3 (3.95)	6 (7.89)	7 (9.21)	3 (3.95)
<i>t/χ²</i>		0.510	0.005	0.430	0.050	0.003	0.161	0.028	0.003
<i>P</i>		0.315	0.946	0.334	0.822	0.954	0.688	0.867	0.954

1.2 方法

1) 分别测定两组病发后的瑞文标准推理测验 (Raven's Standard Progressive Matrices, SPM) 分级以及P300波幅值、波潜伏期。2) 于患者病发后1, 2, 3, 6, 12 d, 在清晨, 由专业的医护人员抽取其5 mL的空腹静脉血, 3 000 r/min离心10 min, 取其上清液, 标记并于-20 °C的条件下保存, 待测。

1.3 观察指标

1) SPM分级标准^[6]: 根据患者SPM得分共将其分为5个等级。V级: 认知功能障碍, SPM得分低于同龄正常人得分的5%。IV级: 智力中下水平, SPM得分为同龄正常人得分的5%~25%。III级: 智力中等水平, SPM得分为同龄正常人得分的25%~75%。II级: 良好的智力水平, SPM得分为同龄正常人得分的75%~95%。I级: 高智力水平, SPM得分不低于同龄正常人得分的95%。其中III级和IV级定为中等。2) P300检测: 采用AEM20肌电诱发电位仪(广州安迪电子科技有限公司)进行相关检测, 其中采用国际10-20系统电极连接法进行电极连接, 在A1和A2上安放参考电极, 在Pz, Cz以及Fz位置安放记录电极, 同时皮肤和电极之间的阻抗不能超过5 kΩ。医护人员帮助待测患者戴上耳机, 并平躺于试验床上, 给予患者两种刺激: 20%触发率, 靶刺激为高频纯音(2 000 Hz); 80%触发率, 非靶刺激为低频纯音(1 000 Hz)。患者要能够在两种不同刺激下做出相应的判断和反应, 分析指标为P300的波幅和波潜伏期。3) 血清NSE测定^[7]: 采用酶联免疫吸附对上述血清NSE含量进行测定, 酶标仪购于深圳雷杜生命科学股份有限公司, 试剂盒购于瑞典康乃格生物工程有限公司, 操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 行*t*检验, 计数资料采用例(%)表示, 行卡方检验。*P* < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组 SPM 分级情况比较

观察组出现SPM良好、中等以及缺陷的比例明显高于对照组, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05, 表2)。

2.2 观察组与对照组 P300 波幅和波潜伏期情况比较

观察组P300波幅值明显低于对照组, 而波潜伏期显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05, 表3)。

2.3 观察组与对照组血清 NSE 水平比较

观察组病发1 d后, 其血清NSE水平达到峰值, 之后逐渐下降, 12 d后血清NSE水平恢复至对照组水平(表4)。

2.4 抽搐组和非抽搐组患者血清 NSE 水平比较

两组病发1 d后, 其血清NSE水平达到峰值, 之后逐渐下降, 而抽搐组血清NSE水平明显高于非抽搐组(*P* < 0.05, 表5)。

2.5 频发组和非频发组血清 NSE 水平比较

两组病发1 d后, 其血清NSE水平达到峰值, 之后逐渐下降, 而频发组血清NSE水平明显高于非频发组(*P* < 0.05, 表6)。

表2 两组SPM分级情况比较

Table 2 Comparison of SPM classification between the 2 groups

组别	<i>n</i>	缺陷/[例(%)]	中等/[例(%)]	良好/[例(%)]	高水平/[例(%)]
对照组	80	23 (28.75)	36 (45.00)	21 (26.25)	0 (0.00)
观察组	76	55 (72.37)	15 (19.74)	6 (7.89)	0 (0.00)
χ^2		29.661	11.304	9.175	
<i>P</i>		<0.01	0.001	0.002	

表3 两组P300波幅和波潜伏期情况比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of P300 and wave latency between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	波幅值/UV	波潜伏期/ms
对照组	80	6.69 ± 2.31	335.14 ± 24.57
观察组	76	4.53 ± 2.26	352.81 ± 31.25
<i>t</i>		5.899	3.937
<i>P</i>		<0.01	<0.01

表4 两组血清NSE水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum NSE levels between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清NSE水平/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)				
		1 d	2 d	3 d	6 d	12 d
对照组	80	8.7 ± 3.2	8.7 ± 3.2	8.7 ± 3.2	8.7 ± 3.2	8.7 ± 3.2
观察组	76	17.6 ± 5.3	17.4 ± 5.0	16.1 ± 4.5	13.2 ± 3.8	9.1 ± 3.3
<i>t</i>		12.769	13.010	11.883	8.015	0.769
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.222

表5 抽搐组和非抽搐组患者血清NSE水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of serum NSE levels between the convulsive and non-convulsive group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清NSE水平/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)				
		1 d	6 d	12 d	24 d	48 d
抽搐组	45	19.2 ± 5.3	18.3 ± 4.7	17.2 ± 4.5	14.3 ± 3.9	9.3 ± 4.1
非抽搐组	31	14.9 ± 5.4	13.1 ± 5.2	12.5 ± 4.9	12.1 ± 4.8	9.1 ± 3.9
<i>t</i>		3.449	4.538	4.314	2.198	0.213
<i>P</i>		<0.001	<0.01	<0.01	0.016	0.416

表6 频发组和非频发组血清NSE水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of serum NSE levels between the frequent and the non-frequent groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清NSE水平/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)				
		1 d	6 d	12 d	24 d	48 d
抽搐组	45	19.1 \pm 6.2	18.5 \pm 5.1	16.9 \pm 4.6	15.4 \pm 4.0	10.3 \pm 3.8
非抽搐组	31	14.6 \pm 6.2	14.2 \pm 3.7	13.7 \pm 3.3	9.8 \pm 3.2	7.1 \pm 2.9
t		3.146	4.115	3.407	6.623	4.046
P		0.001	<0.01	0.001	<0.01	<0.01

3 讨论

近几年, 随着我国人口老龄化的加重以及人们生活水平的提高, 各种疾病的发病率逐渐升高。脑卒中是目前临床上最常见的一种心脑血管疾病, PSE是其常见的并发症, 临床上根据患者病发后发生癫痫时间的差异, 将其分为迟发型EAS和早发型EAS两种, 其中诸如脑梗死等缺血性脑卒中患者常并发迟发型EAS, 而诸如脑出血、蛛网膜下腔出血等出血性脑卒中患者常并发早发型EAS^[8]。目前单纯性部分发作是临床上较为常见的PSE, 然而随着病情的逐渐恶化, 可以进展为持续性癫痫以及全身强直性阵挛, 严重影响患者的生活质量以及预后^[9]。EAS的发病机制为: EAS患者存在较大的畸形血管, 由于各种因素影响, 其会产生盗血现象, 从而刺激部分脑部神经元, 或者造成周边相关的脑组织器官缺血缺氧, 进而EAS发作; 脑卒中患者脑部组织出现的血肿会强烈刺激大脑皮层的运动区, 造成其局部缺血缺氧, 脑脊液循环出现障碍, 从而升高患者颅内压, 受损组织周边缺血情况加重, 进一步引起代谢紊乱、低钙、低糖, 刺激神经元进行大量放电, 诱发EAS^[10]; 脑卒中患者由于受损的脑组织缺血缺氧, 钠泵受到损伤而发生衰竭, 促使细胞外的钠离子发生大量内流, 造成患者相关脑组织神经细胞膜的稳定性降低, 除极化过度, 进而在脑组织细胞中出现癫痫性放电, 引发EAS^[11]。另外EAS患者一般会并发有兴奋性神经递质过度释放、高碳血症、癫痫样放电以及低氧血症等, 均可以协同性地对相关神经元造成严重损害, 降低患者脑部颞叶皮质的代谢率, 进而形成一定程度的认知功能障碍^[12]。

在本研究中, 与对照组相比, 脑卒中并发癫痫患者检测结果显示: SPM良好、中等以及缺陷的比例较高, P300波幅和波潜伏期情况较差, 认知功能受损较为严重。这可能是由于SPM是一种可以

不受患者语言交流障碍影响, 适用范围较广的测验方法, 可信度高, 依从性好, 可以较好地评估EAS患者的判断、综合分析、抽象概括以及记忆等认知功能突出障碍环节; 而P300波潜伏期可以有效反映患者对于相应刺激所做出决定的快慢以及辨认速度, 波幅值映射激活上述功能的程度。另外, 观察组病发1 d后, 其血清NSE水平达到峰值, 之后逐渐下降, 12 d后血清NSE水平恢复至对照组水平。分析可能之原因在于急性期脑部缺血缺氧受损后, 神经元受损, 因而会出现NSE水平增高, 而经过一段时间后, 到达慢性期, 脑功能逐渐修复, NSE水平逐渐下降, 但是仍然高于正常水平。进一步的分析研究发现: 两组病发1 d后, 其血清NSE水平达到峰值, 之后逐渐下降, 而抽搐组血清NSE水平明显高于非抽搐组, 而抽搐组内部频发组患者血清NSE水平明显高于非频发组。可见, NSE可以作为癫痫严重程度评估标准之一。

EAS病发以后会有大量的兴奋性氨基酸被释放, 其通过与相应的受体相结合, 使胞外大量的 Ca^{2+} 透过细胞膜进入细胞内, 形成 Ca^{2+} 超载, 进而使核酸内切酶、磷脂酶以及蛋白水解酶被激活, 进一步诱导大量的自由基生成, 导致相关的神经细胞变性死亡^[13]。而NSE是一种存在于脑组织神经细胞胞质中的同工酶, 具有一定的特异性, 是糖降解的有效催化酶^[14]。当患者神经元受损时, 其周边的血脑屏障通透性增强, 胞内的NSE可通过血脑屏障漏出至血清以及脑脊液中, 故血清中NSE含量可以特异性的反映EAS患者的脑损伤程度, 也可以侧面反映其认知功能缺陷程度^[15]。对EAS患者亚组血清NSE含量的分析显示: 非抽搐性EAS患者也会损伤脑组织神经元, 而抽搐性EAS损伤更为严重; EAS患者癫痫发作越频繁对脑组织神经元损害越大。

综上所述, PSE发作可严重损害患者的认知功能, 血清烯醇化酶变化可特异性反映PSE的严重程度, 可为PSE的早期临床诊断提供参考。

参考文献

1. Huang YH, Chi NF, Kuan YC, et al. Efficacy of phenytoin, valproic acid, carbamazepine and new antiepileptic drugs on control of late-onset post-stroke epilepsy in Taiwan[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(11): 1459-1468.
2. Kopyta I, Sarecka-Hujar B, Skrzypek M. Post-stroke epilepsy in Polish paediatric patients[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(8): 780-785.
3. Xie WJ, Dong M, Liu Q, et al. Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: changes in neurotransmitter levels[J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1): 1-5.
4. Schaapsmeeders P, Tuladhar AM, Arntz RM, et al. Remote lower white matter integrity increases the risk of long-term cognitive impairment after ischemic stroke in young adults[J]. *Stroke*, 2016, 47(10): 2517-2525.
5. 严明科, 姚敏学, 贡伟一. 围术期应用依达拉奉对重型颅脑外伤患者临床疗效及血清NSE、MBP、GFAP水平的影响[J]. *贵州医药*, 2017, 41(8): 826-828.
YAN Mingke, YAO Minxue, GONG Weiyi. Effects of edaravon on the clinical efficacy and serum NSE, MBP, GFAP level in patients with severe craniocerebral trauma [J]. *Guizhou Medical Journal*, 2017, 41(8): 826-828.
6. 王庆松, 龚文革, 周新祥, 等. 急性脑卒中后听觉词语学习、记忆和保留能力4年随访研究[J]. *浙江医学*, 2015, 37(9): 775-777.
WANG Qingsong, GONG Wenping, ZHOU Xinxiang, et al. Four years of follow-up study on learning, memory and retention of auditory words after acute stroke[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2015, 37(9): 775-777.
7. Shen Y, Gao HM. Serum somatostatin and neuron-specific enolase might be biochemical markers of vascular dementia in the early stage[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 19471-19475.
8. Chang CS, Liao CH, Lin CC, et al. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study[J]. *Seizure*, 2014, 23(5): 377-381.
9. Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(2): 185-197.
10. Gourie-Devi M. Epidemiology of neurological disorders in India: review of background, prevalence and incidence of epilepsy, stroke, Parkinson's disease and tremors[J]. *Neurol India*, 2014, 62(6): 588-598.
11. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, et al. Are early seizures predictive of epilepsy after a stroke? Results of a population-based study[J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45(1): 50-58.
12. 符泽娟. 脑卒中后癫痫发作的临床特点和视频脑电图分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(7): 714-716.
FU Zejuan. Study on the clinical characteristics of epilepsy after stroke and video EEG analysis[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2016, 15(7): 714-716.
13. Arntz RM, Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, et al. Poststroke epilepsy is associated with a high mortality after a stroke at young age: follow-up of transient ischemic attack and stroke patients and unelucidated risk factor evaluation study[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2309-2311.
14. 梁允强, 陈石伙, 陈东燃. 疏血通注射液治疗脑梗塞的效果及对CSS和BI评分的影响[J]. *白求恩医学杂志*, 2016, 14(1): 55-56.
LIANG Yunqiang, CHEN Shihuo, CHEN Dongran. Effects of dextrin injection on cerebral infarction and its effects on CSS and BI scores[J]. *Journal of Bethune Military Medical College*, 2016, 14(1): 55-56.
15. Smith SE, Vargas G, Cucchiara AJ, et al. Hemiparesis and epilepsy are associated with worse reported health status following unilateral stroke in children[J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52(4): 428-434.

本文引用: 董凤, 孔朝红, 江健, 吕梦娜. 脑卒中后癫痫发作对患者认知损害及其血清神经元特异性烯醇化酶的动态变化[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1508-1513. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.023

Cite this article as: DONG Feng, KONG Zhaohong, JIANG Jian, LÜ Mengna. Cognitive impairment and changes in serum neuron specific enolase in patients with cerebral apoplexy after stroke[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(7): 1508-1513. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.023