

氟马西尼诱发试验对于癫痫灶的定位研究

王作伟 姜宏志 王大明 栾国明* 王惠*

【摘要】目的 研究氟马西尼(FMZ)诱发试验在癫痫灶定位诊断中的价值。方法 选择 78 例癫痫患者,其中 29 例以前用过安定类药物,进行视频脑电图检查时,静脉注射 FMZ,评价患者注射 FMZ 前后的脑电图、临床表现等。结果 使用 FMZ 后,以前没用过安定的患者没有引出癫痫波;用过安定的 29 例患者中,有 22 例在 30 min 内引出癫痫波,其中 6 例患者发作了癫痫。脑电图证明这种癫痫波与没有用 FMZ 时是一致的。根据这种定位进行手术,取得了很好的治疗效果。结论 FMZ 诱发试验对于癫痫灶的术前定位是很有价值的。

【关键词】 氟马西尼; 诱发; 癫痫; 癫痫灶; 脑电图; 苯二氮卓受体拮抗剂; 手术

【文章编号】 1009-153X(2007)11-0657-03

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 742.1

Locating Epileptogenic Focus by Intravenous Flumazenil Test

WANG Zuo-wei, JIANG Hong-zhi, WANG Da-ming, et al. Department of Neurosurgery, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To study the value of intravenous flumazenil (FMZ) test to locating the epileptogenic foci in the patients with intractable epilepsy. Methods The present study was performed in 78 patients with intractable epilepsy, of whom, 46 were male and 32 female. Twenty-nine patients were pretreated with benzodiazepine (BDZ) and 49 were not. And all the patients received video electroencephalogram (VEG) monitoring during intravenous injection of FMZ. EEG activity, and the clinical manifestation were analyzed before and after injection of FMZ. Results During VEG monitoring, epileptiform activities were elicited by FMZ in 22 of 29 patients who recently took BDZ orally. Six of 22 patients with the epileptiform activities elicited by FMZ developed epileptic seizures within 30 min after the injection of FMZ. EEG showed that the epileptiform waves after FMZ were identical with epileptic waves recorded during seizures without FMZ. The effects of the operations which were performed according to epileptogenic foci located by the epileptiform waves on controlling epilepsy were good. The epileptiform activities were recorded after the injection of FMZ only in 6 of 49 patients who did not take BDZ recently. Conclusions In the patients who recently took BDZ, the epileptiform activity closely related to epileptogenic foci can be induced by FMZ.

【Key Words】 Flumazenil; Epilepsy; Epileptogenic focus; EEG; Benzodiazepine receptor antagonist; Surgery

癫痫灶的定位对于癫痫手术非常重要,常常决定手术的成败。很多方法被用来手术前定位癫痫灶,其中最基本的方法是脑电图记录,但是常规脑电图经常不能在短时间记录到癫痫波,所以就需要用一些方法来诱发癫痫波,比如过度换气,睡眠剥夺,以及药物诱发等^[1]。

氟马西尼(flumazenil, FMZ)是一种内在低活性的选择竞争性苯二氮卓(benzodiazepines, BDZ)受体拮抗剂。它亲和力强,特异性高,副作用小,可以剂量依赖地拮抗 BDZ 受体,减轻安定类药物抗震颤作用^[2]。因为安定是一种有效的抗振颤药物,它的受体拮抗剂应该有导致震颤的作用。根据这种假设,FMZ 被报告可以减弱安定的抗震颤作用,甚至在动物模型中可以引发癫痫的发作^[3]。

我们选择了 78 例准备手术治疗的癫痫患者,在

术前脑电图监测时使用 FMZ 进行了诱发试验,以确定癫痫灶。部分患者根据这种癫痫灶的定位进行手术治疗,取得了良好的效果。

1 对象和方法

1.1 一般资料 癫痫患者 78 例,所有的患者都发病一年以上,从准备手术的患者中选出。其中男 46 例,女 32 例;年龄 9~43 岁,平均 29.9 岁。所有病人均为药物难治型癫痫,发作形式为复杂部分性发作 28 例,简单部分性发作 14 例,全身阵挛发作 36 例。

其中检查前两月内未服用过 BDZ 类药物者 49 人;服用过 BDZ 类药物者 29 人,其中 18 人服用过

作者单位:卫生部北京医院神经外科(北京,100730)

* 北京复兴三博医院神经外科(北京,100038)

氯硝安定, 5 人服用过硝基安定, 3 人服用过罗拉, 3 人服用过阿普唑仑。

在 78 例患者中, 46 例患者接受了手术治疗。其中, 未服用过 BDZ 药物者 27 例; 服用过 BDZ 者 19 例; 共对 38 例患者癫痫灶组织进行了病理检查。

1.2 FMZ 诱发试验方法 我们向患者说明了本检查的目的以及方法, 所有的患者均知情并同意。所用药物 FMZ 0.5 mg/支, 杭州赛诺非制药厂生产。患者在进行脑电图前一天停用抗癫痫药物。在患者进行视频脑电图检查时注射 FMZ。FMZ 分两个阶段静脉推注, 首先注射 0.5 mg, 如果没有副作用被观察到, 3 min 后再注射 0.5 mg。完整地记录注射前后脑电图的变化。

我们评估了患者注射 FMZ 前后 30 min 的脑电图频率、形态、癫痫波的分布。尖波和棘波被认定是癫痫波。

2 结果

在 29 例近期服用过安定类药物的患者中, 有 22 例患者在注射 FMZ 后 30 min(2~26 min) 内出现了癫痫波。这种癫痫波和未用 FMZ 时癫痫波的位置相同。在这 22 例诱发出癫痫波的患者中, 有 6 例患者注射 FMZ 后 30 min 内发作了癫痫。

有 1 例患者用 FMZ 后, 癫痫波没有明确的定位。用 FMZ 引出癫痫波的患者服用安定剂量是: 氯硝安定平均 6mg、硝基安定平均 15 mg、罗拉 3 mg、阿普唑仑 1.6 mg。没有用 FMZ 引出癫痫的患者安定剂量是氯硝安定平均 5 mg、硝基安定平均 15 mg、罗拉 2 mg、阿普唑仑 1.6 mg, 两者没有明显差异。用 FMZ 引出癫痫波的患者在用 FMZ 前的服安定时间是 68.6 d(7~230 d), 没有引出是 62.6 d(16~290 d), 两者没有明显差异。

49 例近期末服用过 BDZ 药物的患者中, 只有 6 例患者在注射 FMZ 后 30 min 内出现了癫痫波。49 例患者均没有诱发癫痫。

共有 46 例患者接受了手术治疗。其中 38 例患者术中取癫痫灶组织进行了病理检查。其中 3 例癫痫灶病理为蛛网膜囊肿, 4 例为胶质瘤, 其他患者癫痫灶组织学检查均符合海马硬化。

术后有 34 例患者随访 3 月到 4 年, 其中未再发作过癫痫和癫痫明显减少的患者占到 85.3%(29/34)。术前是否服用过安定对手术效果没有影响。

注射 FMZ 后, 有 1 例患者出现了头晕症状, 1 例出现了胸闷、不安的症状。这些症状没有伴随脑电图

的改变。其他患者并没有出现不适症状。

3 讨论

在癫痫的外科治疗中, 癫痫灶的定位非常重要, 而癫痫灶定位常依赖脑电图, 但是脑电图在癫痫发作间期常不能记录到异常放电。因此一些方法曾用于癫痫的诱发, 如在常规脑电图时过度换气、闪光刺激和剥夺睡眠。一些诱发药物在癫痫患者术前评估时应用, 如美解眠、美索比妥、异戊巴比妥等^[4]。我们应用 FMZ 进行了诱发试验的研究, 希望能寻找一种新的药物用于癫痫患者术前癫痫灶的定位。

FMZ 是一种 BDZ 药物的特异性拮抗剂, 通过与中枢 BDZ 受体结合, 逆转其中枢作用。BDZ 与中枢 - 氨基丁酸 (gamma aminobutyric acid, GABA) 受体氯离子通道形成蛋白复合物, FMZ 可竞争性地从特异性结合位点置换受体上的 BDZ 而发挥拮抗作用, 但不影响 GABA 的传递^[5]。因此, 本品的拮抗作用是特异的, 即只拮抗与 BDZ 受体有亲和力的药物, 如安定、氯硝安定等。在 BDZ 不存在的条件下, 本品既不产生 BDZ 的激动效应, 也不产生抑制效应。FMZ 在胃肠道中吸收良好, 但是生物利用度仅约为 16%。口服 200 mg 后达到的血药浓度与单剂量静注 40 mg 相当^[6]。对健康志愿者, 静注后分布半衰期约 5 min, 一般 1~2 min 即生效^[7], 5~8 min 脑内达最大浓度, 以大脑皮质为最高。FMZ 临床上已应用于终止由 BDZ 诱导及维持的全身麻醉, BDZ 中毒的诊断与治疗; 对危重病人长期应用 BDZ 的拮抗, 治疗肝性脑病; 其它, 比如用于快速诊断和治疗时的镇静等。

利用 FMZ 的特点, 以前有研究^[8,9]对癫痫患者在进行视频脑电图时注射 FMZ, 发现以前服用过安定类药物的患者可以诱发癫痫, 诱发的癫痫形式是习惯发作形式。以前没有服用过 BDZ 类的患者应用 FMZ 后, 癫痫灶在脑电图上没有特别的异常波形。我们在 78 例患者进行视频脑电图检查时注射了 FMZ, 结果 29 例近期服用过 BDZ 类的患者中有 22 例患者在 30 min 内诱发出了癫痫波, 部位和癫痫发作时癫痫波的起源是同一位置, 并且有 6 例患者诱发了癫痫。而 49 例近期末服用过 BDZ 类的患者中, 只有 6 例患者在注射药物后 10 min 内脑电图出现了癫痫波。我们根据脑电图的定位, 对 46 例进行了手术, 术后 34 例患者随访 3 月到 4 年, 取得了很好的效果。

动物实验表明, 安定的戒断症状与服用安定的时间与剂量有关^[10]。按照这种观点, FMZ 的效果应该与服用安定的时间与剂量有关。于是, 我们调查了患

者用 FMZ 之前安定的使用时间以及剂量,发现服用安定的长短、剂量与是否诱发出癫痫波并无联系。有的患者使用安定时间较短,剂量也较小,但是也诱发了癫痫。它们的相关性也需要进一步研究。

FMZ 无明显毒性作用。一般认为,静注给药有部分患者可引起轻微和短暂的恶心、呕吐,无明显的心肺后遗症^[11]。我们对 78 例患者注射 FMZ 后,只有有 1 例患者出现了头晕症状,1 例患者出现了胸闷、不安的症状,其他患者并没有不适症状。这说明 FMZ 是一种副作用小、安全的药物。

尽管 FMZ 药物很安全,但是使用药物诱发癫痫仍应该取得患者的同意,并且在常规方法无法检测到癫痫波时才使用 FMZ 以及患者以前应该服用过安定类药物。

有人^[12]认为,FMZ 自身具有抗震颤的作用,这和我们的结果有所不同。而且,我们还不知道 FMZ 怎样作用于癫痫灶,FMZ 的剂量和安定的剂量、使用时间有何联系。这都需要我们做更多的研究。

总之,对于服用过安定类的癫痫患者,我们可以利用 FMZ 诱发出癫痫波,从而确定癫痫灶的位置。

参考文献

- Hufnagel A, Poersch M, Elger CE, et al . The clinical and prognostic relevance of the postictal slow focus in the electrocorticogram [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, 94: 12-18.
- Haefely W. The preclinical pharmacology of flumazenil [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 1988, 2: 25-26.
- Torchin CD, Kapetanovic HJ. A system for testing the development and reversal of anticonvulsant tolerance to ben-

- zodiazepine in mice [J]. *Epilepsy Res*, 1993, 16: 27-35.
- Hufnagel A, Elger CE, böker DK, et al . Activation of the epileptic focus during intracarotid amobarbital test: electrocorticographic registration via subdural electrodes [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 75: 453-463.
- Meldrum B. Classification of GABA benzodiazepine receptors [J]. *J Psychopharmacol*, 1987, 1: 1-5.
- Roncari G, Ziegler WH, Quentert TW. Pharmacokinetics of the new benzodiazepine antagonist Ro15-1788 in man following intravenous and oral administration [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1986, 22(4): 421-428.
- Klotz U, Kanto J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro15-1788) [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 14(1):1-12.
- Sharief MK, Sander JW, Shorvon SD. The effect of oral flumazenil on interictal epileptic activity: results of a double blind, placebo-controlled study [J]. *Epilepsy Res*, 1993, 15: 53-60.
- Schulze-bonhage A, Elger CE. Induction of partial epileptic seizures by flumazenil [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(1): 86-92.
- Lukas SE, Griggiths RR. Precipitated diazepam withdrawal in baboon: effects of diazepam exposure [J]. *Eur J Pharmacol*, 1984, 100: 163-171.
- Wolff J, Carl P, Clausen TG, et al . Ro 15-1788 for postoperative recovery. A randomised clinical trial in patients undergoing minor surgical procedures under midazolam anaesthesia [J]. *Anaesthesia*, 1986, 41(10): 1001-1006.
- Robertson HA, Riives ML. A benzodiazepine antagonist is an anticonvulsant in an animal model for limbic epilepsy [J]. *Brain Res*, 1983, 2: 1-19.

(2007-06-04 收稿, 2007-08-02 修回)

(上接第 656 页)

参考文献

- 高宜录, 顾志凯, 陈建, 等. 颅内脑膜瘤大小分型的建议及其意义[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2004, 9(3): 170-172.
- Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases [J]. *J Neurosurg*, 1984, 60: 52-60.
- Coel A, Muzumdar D, Desai K, et al . Tuberculum sellae

meningioma: a report of management of the basis of a surgical experience with 70 patients [J]. *J Neurosurg*, 2002, 96(6): 1351-1357.

- Bendszus M, Rao G, Burger R, et al . Is there a benefit of preoperative meningioma embolization [J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(6): 1306-1312.
- 凌华威, 丁蓓, 张欢, 等. CT 灌注成像对脑膜瘤诊断分型的临床价值[J]. *临床放射学杂志*, 2006, 25(3): 209-211.
- 朱文珍, 广金凤. 脑膜瘤 MRI 与病理对照研究[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2000, 5(3): 159-160.

(2007-07-06 收稿, 2007-09-30 修回)