

卒中后癫痫的疾病修饰治疗

李心蔚¹, 王君敏², 王建², 王群^{1,3,4}

摘要: 卒中后癫痫是卒中常见并发症之一,也是成人继发性癫痫的主要病因。其发生具有明确时序,经历卒中诱发、潜伏期重塑、癫痫形成三个阶段。根据发作时间,PSE可分为早发型和迟发型,前者与急性损伤相关,后者则涉及神经网络的慢性重构。潜伏期内,脑组织呈现突触可塑性紊乱、炎症激活、氧化应激积累和血脑屏障破坏等变化,构成关键干预窗口。然而,传统抗癫痫药仅抑制神经元异常放电,难以逆转病理演化,预防效果有限。在此背景下,疾病修饰治疗概念逐渐确立,强调机制性、靶向性和早期干预,聚焦炎症、突触重构、铁死亡和miRNA调控等核心环节。PSE因其可预测性与建模优势,成为DMT研究的重要平台,相关策略涵盖小分子药物、干细胞移植、表观遗传干预及神经调控等,部分在动物模型中已显示良好前景。本文系统综述PSE的致病机制与DMT研究进展,为临床干预提供理论支持与实践参考。

关键词: 卒中后癫痫发作; 卒中后癫痫; 机制研究; 疾病修饰治疗

中图分类号:R742.1

文献标识码:A

Disease-modifying treatment for post-stroke epilepsy LI Xinwei, WANG Junmin, WANG Jian, et al. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Post-stroke epilepsy (PSE) is one of the most common complications of stroke and represents a leading cause of secondary epilepsy in adults. Its development follows a well-defined temporal sequence, progressing through stroke onset, latent phase remodeling, and eventual seizure manifestation. PSE is classified into early- and late-onset types based on the timing of seizures. The former is associated with acute injury, while the latter involves chronic reorganization of neural networks. During the latent phase, the brain exhibits pathological changes such as disrupted synaptic plasticity, inflammatory activation, oxidative stress accumulation, and blood-brain barrier disruption, offering a critical window for therapeutic intervention. However, conventional antiseizure medications, which primarily inhibit abnormal neuronal discharges, are insufficient to reverse the underlying pathogenesis and show limited preventive efficacy. Against this backdrop, the concept of disease-modifying treatment (DMT) has gained traction. DMT underscores mechanistic, targeted, and early-stage interventions that prioritize core processes such as inflammation, synaptic remodeling, ferroptosis, and miRNA regulation. Due to its predictability and ease of modeling, PSE serves as an ideal platform for DMT research. Emerging strategies encompass small-molecule drugs, stem cell transplantation, epigenetic modulation, and neuromodulation, some of which have shown promising results in animal models. This review systematically summarizes the pathogenesis of PSE and recent advances in DMT approaches, providing a theoretical foundation and practical guidance for clinical interventions.

Key words: Post-stroke seizure; Post-stroke epilepsy; Mechanism research; Disease-modifying treatment

卒中是全球范围内致死与致残率最高的神经系统疾病之一。随着人口老龄化和卒中救治水平的提高,卒中后并发症逐渐受到关注,其中卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)尤为重要。PSE是指卒中后发生的自发性癫痫发作,通常分为早发性癫痫发作(early-onset seizure, EOS)与迟发性癫痫发作(late-onset seizure, LOS),两者在病理机制上存在显著差异。流行病学资料显示,5%~15%的卒中患者最终可能发展为癫痫,尤其在出血性卒中或皮质广泛受累患者中风险更高^[1]。因此,卒中被视为成人继发性癫痫(secondary epilepsy, SE)最常见的病因之一,也是构成研究癫痫发生机制的重要模型。

PSE的独特性在于其链式演变过程:以卒中为起点,经一段潜伏期后形成癫痫灶。这一“损伤-潜伏期-癫痫”的模式为识别病理演化过程与干预靶点

提供了清晰路径。潜伏期内,脑组织经历广泛重塑,如突触可塑性异常、炎症激活、活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏等^[2]。这为早期干预提供理论基础:如能在潜伏期有效阻断病理链条,或可实现对癫痫进展的根源性干预。

收稿日期:2025-07-20;修订日期:2025-08-11

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2503800);国家自然科学基金(U24A20695, 82371449);北京自然科学基金(7232045)

作者单位:(1. 郑州大学第一附属医院神经内科,河南 郑州 450000; 2. 郑州大学基础医学院,河南 郑州 450001; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京 100070; 4. 国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070)

通信作者:王 群, E-mail: wangqun@zzu.edu.cn

但目前临床使用的抗癫痫药物(anti-seizure medication, ASM)主要作用于神经元放电本身,如钠通道阻断剂或 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)增强剂,其机制多为对症治疗。在多项研究中,ASM对PSE的预防作用并不显著,难以延缓病理进程,且可能带来认知副作用或影响功能恢复^[3,4]。这反映出有ASM在PSE预防上的“治疗天花板”,也凸显出机制性干预的必要性。

为弥补这一缺口,疾病修饰治疗(disease-modifying treatment, DMT)理念应运而生。DMT的核心目标不仅是控制癫痫发作,而是通过调控神经炎症、氧化应激、突触重塑、铁死亡与微小RNA(miRNA, miRNA)调控等核心环节,从根本上延缓或阻断癫痫的发生。其强调“早期、机制性、靶向性”干预策略,旨在从发作控制转向病因阻断,从对症治疗迈向疾病预防。

PSE作为具有明确起点、可预测进展与干预时间窗的继发性癫痫类型,被广泛认为是DMT研究和实践最具可行性的场景。当前DMT研究已涵盖小分子药物、干细胞移植、胶质细胞转分化、表观遗传调控、天然产物联合干预及神经调控等领域,部分策略已在动物模型中取得初步成果,逐步迈向临床转化。

综上,PSE不仅是继发性癫痫防治的重要领域,更是验证与发展DMT策略的理想平台。本文将围绕PSE的发病机制、DMT作用靶点、代表性策略及其基础与转化研究进展进行系统综述,旨在为精准防控提供理论支持与研究方向。

1 卒中后癫痫的发病机制进展

PSE是神经系统SE中最具代表性的亚型之一。其发生机制复杂且时程上可大致分为“急性期”和“潜伏期”两个阶段,分别对应EOS(卒中后7d内)与LOS(卒中后7d后)^[1]。在不同阶段中,神经系统经历了从短暂生化紊乱到长期结构重塑的动态演变,参与机制包括神经递质失衡、氧化应激、炎症激活、BBB破坏、神经网络异常重构及神经干细胞(neural stem cells, NSCs)功能紊乱等,为DMT的靶向干预提供理论依据。

1.1 急性期机制:EOS的启动因素

EOS多发生于卒中后数小时至数天内,常与急性脑损伤所致的代谢紊乱和神经元异常放电直接相关。此阶段的病理过程以离子稳态失衡、谷氨酸过度释放、BBB破坏及急性炎症反应为主要特征,迅速触发皮质和皮下网络的高兴奋状态,并为后续癫痫化进程奠定基础。以下为该阶段的核心机制:

1.1.1 谷氨酸毒性与兴奋-抑制失衡 卒中后神经元膜电位稳定性受到剧烈扰动,谷氨酸大量外

泄,激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体,造成钙离子过度内流,诱发“兴奋毒性”。这一过程中,抑制性神经递质GABA的合成与释放被显著抑制,使兴奋-抑制平衡严重偏向兴奋侧,从而触发早期异常同步放电^[5-7]。动物实验表明,梗死灶周围皮质的兴奋性突触后电流显著增强,而GABA能突触活动明显减弱,提示早期神经网络已出现高度易激状态^[6]。

1.1.2 氧化应激与线粒体功能障碍 脑卒中诱发的缺血再灌注反应会造成大量ROS生成,损伤脂质膜结构和蛋白质功能,线粒体膜电位迅速下降,ATP合成障碍加剧细胞死亡进程^[8]。ROS的蓄积不仅促使谷氨酸再摄取机制失效,还进一步放大钙超载与线粒体崩解,从而构建细胞内稳态破坏的恶性循环^[9]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)家族(尤其是NOX2/NOX4)在卒中模型中表达上调,被认为是卒中后ROS暴增的重要来源之一^[10]。

1.1.3 炎症激活与免疫反应 卒中后数小时内,脑内免疫细胞迅速响应损伤信号。小胶质细胞和星形胶质细胞活化,释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症介质,不仅破坏BBB完整性,还通过调节神经递质代谢和受体表达加剧神经毒性^[11,12]。BBB通透性增加使外周免疫细胞(如单核细胞、T细胞)进一步渗入脑组织,形成“神经炎症-BBB破坏-免疫激活”的正反馈环路,成为急性期癫痫发生的重要驱动因素^[13]。

1.2 潜伏期机制:LOS的构建过程

LOS通常在卒中后数周至数月内出现,发作前往往没有明显神经症状,因此被称为“静默潜伏期(silent latent period, SLP)”。然而此阶段脑组织内部病理重构已悄然发生,并决定了是否转化为癫痫状态。以下为该阶段的核心机制:

1.2.1 神经网络重塑与突触可塑性异常 卒中后的结构重构是LOS形成的物质基础。研究发现,海马齿状回中苔藓纤维(即颗粒细胞轴突)再生并异常投射至内粒层,形成回路自激的“回返路径”^[14]。此外,局部神经元轴突芽生、兴奋性突触增多、抑制性突触减少,使局部网络变得高度兴奋^[15]。突触后蛋白如突触后致密物蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD-95)、谷氨酸受体亚单位A1(glutamate receptor subunit 1, GluA1)在卒中周围区表达显著上调,提示突触结构与功能的深层次重塑正推动癫痫灶形成^[16]。

1.2.2 慢性炎症激活与BBB持续破坏 与急性期炎症不同,潜伏期表现为持续、低水平的胶质细胞活化与炎症介质释放。IL-1 β 和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)等信号分子可通过Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)持续激活下游炎症级联反应^[12]。这些炎症反应在持续破坏BBB结构完整性的同时,也会促进神经元表达过度兴奋性离子通道(如Nav1.6),进一步增强癫痫易感性^[11]。此外,星形胶质细胞的功能失衡表现为钾通道表达下降(如Kir4.1)、兴奋性氨基酸转运体1/2(excitatory amino acid transporter 1/2, EAAT1/2)表达减少,均可能加剧局部网络的过度兴奋^[13]。

1.2.3 慢性氧化应激与铁死亡路径激活 卒中后的慢性ROS负荷除造成线粒体持续损伤外,还与铁代谢异常相关。研究表明,NOX2与NOX4表达持续升高,谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性下降,导致脂质过氧化累积并诱导铁死亡^[10]。铁死亡不仅损伤神经元,还可激活邻近胶质细胞释放更多促炎因子,构成损伤扩展机制^[9]。铁螯合剂和GPX4激动剂在动物模型中均显示出延缓癫痫发生的潜力^[8]。

1.2.4 神经干细胞与神经发生异常 卒中后,NSCs虽然在旁中央区和海马内侧被活化,但其迁移、分化方向以及整合精度均受到影响^[1]。部分新生神经元可能以异常方式接入兴奋性回路,甚至形成异位突触,从而成为潜在癫痫发生源。干细胞表达的Notch同源蛋白1(Notch1)与SRY-相关HMG框蛋白2(SRY-box transcription factor 2, Sox2)等分子信号路径异常调控可能是其整合失败的机制基础。此外,NSCs可能被局部炎症或氧化应激干扰而提前凋亡,削弱了内源修复能力。

综上,PSE的发病机制呈现出明显的阶段性特点。急性期以神经递质失衡、氧化应激和炎症启动为主,构成癫痫易感的“点火机制”;而潜伏期则通过网络重塑、持续炎症、铁死亡及神经发生异常等机制完成“建构过程”。这些机制环环相扣,为疾病修饰治疗提供了多个时间窗口与靶点。当前的研究正试图识别哪些机制是可逆的、可干预的,从而为实现真正的PSE预防与疾病修饰治疗奠定基础。

2 卒中后癫痫疾病修饰治疗靶点与治疗策略

传统抗癫痫治疗多聚焦于控制癫痫发作频率和强度,但并未从根本上阻断癫痫的发生过程。这一策略对于原发性癫痫尚属“症状控制”的必要手段,但对于诸如PSE等具有明确病因与时间进程的继发性癫痫而言,则显得不够充分。因此,DMT作为一种以阻断或延缓癫痫链条进展为目标的干预理念日益受到关注。DMT的核心不在于直接压制癫痫发作本

身,而在于识别并干预癫痫形成过程中关键病理机制,从而从源头上削弱甚至消除癫痫的发生基础^[17]。

与特发性或遗传性癫痫不同,PSE具有数个天然优势,使其成为DMT研究与应用的理想靶点。卒中作为PSE的“初始事件”,提供了明确的起点;同时,PSE常具有较长的“潜伏期”,即卒中后数天至数月的癫痫链条建立阶段,在此期间尚未出现临床发作,却已有多个可靶向的分子与细胞过程活跃进行,如炎症、氧化应激、突触重构等^[18]。这一SLP不仅为机制研究提供了良好时间框架,也为干预策略的部署提供了可操作的时空基础。此外,卒中后的病理过程具有高度可塑性,不同于遗传性癫痫中较难逆转的神经发育异常。因此,PSE从理论到实践都具备实现“疾病修饰”的可行性。

2.1 卒中后癫痫DMT核心干预靶点

2.1.1 抑制突触可塑性异常 卒中后,神经网络结构发生显著重塑,尤其在海马和皮质区域,苔藓纤维的异常再生与轴突发芽导致兴奋性突触数量与密度上升,形成“回返环路”,显著增强了神经元同步放电能力,是癫痫灶形成的基础之一^[15]。DMT可通过调节脑源性神经营养因子-原肌球蛋白受体激酶B(brain-derived neurotrophic factor-tropomyosin receptor kinase B, BDNF-TrkB)通路、干预PSD-95等突触后致密结构蛋白表达、阻断GluA1插入过程等方式,缓解突触结构和功能异常重塑^[16]。

2.1.2 缓解神经炎症,抑制胶质细胞激活 神经炎症反应在卒中后迅速启动,并在潜伏期持续存在,是癫痫形成的重要驱动因素。小胶质细胞与星形胶质细胞在卒中后由静息态向活化态转化,产生IL-1 β 、TNF- α 等多种促炎因子,不仅造成神经元毒性,还通过破坏BBB增强外源性炎症输入^[11]。DMT策略可通过抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路、降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达或促进炎症因子的清除,调节胶质细胞状态,有效中断炎症级联反应^[12,13]。

2.1.3 抗氧化与铁死亡干预 卒中后ROS大量释放,导致脂质过氧化、DNA损伤与线粒体功能障碍,尤其在NOX2与NOX4高表达的背景下,持续氧化应激成为慢性损伤来源之一^[8]。此外,GPX4功能缺陷可导致脂质过氧化物积聚与铁死亡启动,是一种近年来新识别的癫痫促进机制^[10]。DMT策略中,抗氧化剂(如姜黄素、维生素E)与GPX4激动剂显示出抑制癫痫进展的潜力,验证了抗氧化与线粒体保护在DMT中的核心地位^[9]。

2.1.4 调节兴奋性神经递质系统 谷氨酸过度释放与受体激活(尤其是NMDA与AMPA受体)是

卒中后兴奋毒性的直接原因之一,而GABA合成与转运机制亦在卒中后被抑制,导致兴奋-抑制比例失衡。DMT通过使用谷氨酸释放抑制剂、NMDA受体拮抗剂或提升GABA功能[如通过GABA转运体1(GABA transporter 1, GAT-1)上调]可重建神经网络稳定性,抑制病理同步放电的形成^[7]。

2.1.5 调节星形胶质细胞表型转化:A1向A2型转变 星形胶质细胞根据其免疫与代谢特性可分为A1型(致炎性)与A2型(保护性)表型。卒中后星形胶质细胞多表现为A1型,参与促进炎症、毒性递质释放与BBB破坏。诱导其向A2型转化被认为是近年DMT研究的热点方向之一。调控Janus激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、IL-6/IL-10等通路可实现该表型重构,有望在不抑制其基本功能的前提下提升其神经保护能力^[17]。

2.1.6 靶向信号通路 雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)、Nrf2、NF- κ B多个信号通路在癫痫链条中交织调控,哺乳动物mTOR在神经元代谢、蛋白合成与轴突发芽中发挥核心作用,其激活与苔藓纤维再生高度相关。雷帕霉素(rapamycin, RAPA)等mTOR抑制剂已被证实可延缓癫痫形成^[19]。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为抗氧化转录因子,其激活可提高GSH水平、提升抗氧化防御能力,是氧化应激干预的重要支点^[10]。而NF- κ B则是炎症调控主轴,几乎所有促炎因子表达均依赖其激活状态,成为DMT抑炎策略的重要靶点^[20]。

综上所述,DMT在PSE应用的理论构建与实验验证中已逐步形成系统机制框架,其核心在于通过干预突触结构重构、炎症持续激活、氧化毒性累积与网络功能异常等癫痫链条中的关键环节,从而达到阻断或延缓疾病进展的目的。卒中提供了时间明确、机制可循的病理背景,使得卒中后癫痫成为最具代表性可与干预性的DMT应用场景之一。未来DMT策略的优化,应聚焦于多靶点组合、窗口期精准干预以及对胶质细胞功能重构的调控,从而推动其从实验阶段走向临床应用。

2.2 卒中后癫痫DMT策略

2.2.1 抗炎类药物策略 卒中后炎症反应是癫痫链条形成的核心驱动环节之一。急性期内,由小胶质细胞和星形胶质细胞介导的免疫激活释放IL-1 β 、TNF- α 、HMGB1等炎症因子,可引起BBB破坏,诱导神经元损伤与异常兴奋。而在潜伏期,慢性低水平炎症持续存在,加剧神经网络重塑并诱发LOS。因此,针对炎症通路的药物被认为是DMT的重要策略。

1400W是一种选择性诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)抑制剂,可有效阻断一氧化氮(nitric oxide, NO)的过度生成。在动物实验中,1400W不仅减少了癫痫发作次数,还显著改善了认知行为学表现,提示其在急性期干预炎症链条具有明确的DMT潜力^[21]。米诺环素作为广谱四环素类抗生素,具备显著的小胶质细胞抑制活性。其在卒中模型和癫痫模型中均被证实能够延缓病程进展、改善认知损伤,并减少癫痫灶内炎症因子表达^[22]。此外,针对IL-1 β 通路的靶向策略也取得积极进展。卡那单抗作为IL-1 β 单克隆抗体,在卒中后癫痫模型中有效降低IL-1 β 水平,减轻神经炎症负担,并改善癫痫后焦虑样行为,表现出良好的神经保护作用。咪康唑则通过联合抑制NF- κ B和iNOS通路,双向抑制炎症因子生成和自由基蓄积,从而实现对癫痫链条的中断^[23]。这些结果共同提示:靶向胶质介导炎症反应的药物,有望作为DMT的第一线干预策略。

2.2.2 抗氧化类与铁死亡调控 卒中诱发的氧化应激反应不仅是神经元凋亡的重要机制,也通过激活NOX2/NOX4等氧化酶加剧铁死亡过程,导致慢性期癫痫易感性的维持与加深。抗氧化治疗策略因此成为DMT研究的重要方向之一。

在天然产物干预方面,姜黄素是天然多酚类抗氧化剂,具有清除ROS、抑制NF- κ B和激活Nrf2等多重作用。在卒中和癫痫动物模型中,姜黄素可显著减少发作次数、改善海马结构完整性,并恢复认知功能,表明其具备良好的神经保护与DMT潜力^[9]。番茄红素作为类胡萝卜素抗氧化剂,通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/endothelial nitric oxide synthase, PI3K/Akt/eNOS)和NO通路调节氧化应激,同时改善脑组织微循环,显示出双重抗癫痫和抗卒中效应^[24]。

在药物与组合策略方面, α -细辛脑在卒中后癫痫模型中可显著降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平、增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,并通过调节自噬水平和星形胶质细胞活性,缓解卒中诱导的神经网络过度兴奋状态^[25]。组合用药手段中,维生素E联合N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)在颞叶癫痫模型中表现出协同作用,显著降低癫痫发生率与发作严重程度^[26]。此外,Nrf2信号通路的激活已被证实可增强抗氧化防御机制、调控铁代谢蛋白表达,是调节铁死亡与ROS应激之间重要桥梁,因此成为抗氧化类DMT的关键靶点^[10]。

2.2.3 代谢调控与信号通路靶向 卒中后癫痫发生过程中,多个关键信号通路异常激活与代谢失衡被证实参与癫痫链条的维持,尤其是mTOR、JAK/STAT、Src家族酪氨酸激酶(Src family tyrosine kinase, Src-Fyn)、Nrf2等信号通路的持续上调,成为疾病修饰干预的重要靶点。

mTOR通路在神经元蛋白合成、突触可塑性和细胞自噬调控中发挥关键作用。卒中后mTOR过度活化会诱导苔藓纤维再生和异常突触形成,构建癫痫灶网络。RAPA是经典的mTOR通路抑制剂,已被证实可有效延迟癫痫形成、减少发作频率并改善认知功能。其DMT作用机制不仅体现在急性期调节代谢紊乱,更在潜伏期抑制神经网络病理性重塑^[19]。

JAK/STAT通路是炎症信号网络中的核心枢纽。托法替尼(tofacitinib, TOFA)作为JAK抑制剂,在卒中模型中有效抑制IL-6介导的胶质细胞活化,减轻BBB破坏,并延缓癫痫进展^[27]。同样地,富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)通过激活Nrf2信号通路、抑制氧化应激与神经炎症反应,在卒中后癫痫模型中表现出良好的疾病修饰作用^[9]。

塞卡替尼是一种Src家族酪氨酸激酶抑制剂,可通过抑制Fyn激酶调控NMDA受体亚基磷酸化水平,从而降低兴奋性突触活性,防止癫痫链条持续建立^[28]。这类代谢与信号通路靶向干预在精准定位病理靶点的同时,也为机制层面的DMT研究提供了丰富的工具与路径。

2.2.4 miRNA及表观遗传干预 近年来,miRNA(miRNA)与其他表观遗传因子在卒中后癫痫中的功能逐渐被揭示,为DMT提供了更具特异性和调控深度的新方向。miRNA在调节神经元兴奋性、炎症因子释放、突触重塑等环节中发挥核心作用。

miR-134是目前研究最为深入的miRNA之一,其在卒中后癫痫动物模型中显著上调,并与突触蛋白LIM结构域激酶1(LIM domain kinase 1, Limk1)调控密切相关。抗miR-134反义分子(anti-miR-134 antagomir)通过阻断miR-134功能,可在癫痫链条早期有效减少突触密度、降低癫痫发作率和改善行为功能^[29]。在多种脑损伤模型中,该干预策略均表现出长期神经保护作用,具备良好的DMT潜力。

miR-146a在调控小胶质细胞免疫表型方面发挥重要作用,其抑制剂可下调炎症通路相关基因表达,缓解卒中后神经炎症反应与胶质细胞病理激活,有助于维持神经微环境稳定^[30]。这些表观遗传干预策略为卒中后癫痫提供了高度靶向、调控灵活的干预途径,尤其适用于早期预测与机制性预防。

2.2.5 神经干细胞与胶质细胞转分化 在卒中后癫痫的潜伏期和慢性期阶段,神经元丧失、NSCs功能紊乱以及兴奋性神经网络重塑被认为是癫痫持续进展的重要因素。因此,基于细胞替代与网络修复的策略被提出作为一种结构性DMT干预路径。

内侧神经节发育区(medial ganglionic eminence, MGE)来源的前体细胞可在移植后存活并向GABA能中间神经元方向分化,显著增强抑制性输入,从而在海马区建立新的抑制性环路。在卒中后癫痫动物模型中,MGE移植可明显减少自发性癫痫放电次数,改善认知和行为障碍,显示出结构重建层面的DMT效果^[31]。

除细胞移植外,神经转分化技术也成为近年来研究热点。利用转录因子成神经基本螺旋-环-螺旋1(achaete-scute family bHLH transcription factor 1, ASCL1)和Distal-less同源框基因2(distal-less homeobox 2, Dlx2)联合表达,可诱导星形胶质细胞在体内直接转分化为功能性GABA能神经元。这一过程可在卒中病灶区精准重塑抑制性网络,逆转兴奋-抑制失衡状态,并有效抑制癫痫链条的建立。相较于传统药物治疗,转分化策略更贴近病因链条的根源,具备显著的疾病修饰优势与转化潜力。

2.2.6 神经调控技术辅助干预 神经调控技术作为非药物干预方式,近年来在癫痫领域尤其是难治性癫痫治疗中逐渐被应用,并在卒中后癫痫的DMT中展现潜力。其特点为干预精确、可控性强,可与分子机制研究协同推动机制性验证与个体化治疗。

迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)可通过激活蓝斑-去甲肾上腺素系统、抑制脑内炎症反应、增强突触可塑性,从而降低癫痫易感性并延缓疾病进展。在卒中后癫痫模型中,VNS可显著改善认知障碍和减少放电频率,提示其在潜伏期即开始干预或将成为有效DMT手段^[32]。

闭环光遗传刺激(closed-loop optogenetics, CLO)则在机制层面提供了更高时空精度的干预可能。通过特异性调节兴奋性或抑制性神经元活动,在癫痫发作临界点进行实时反馈抑制,阻断放电同步化进程,是最具潜力的机制性DMT研究工具之一^[33]。尽管该技术尚处于临床前阶段,但未来其与药物治疗协同可能推动卒中后癫痫向个体化、多模式DMT方向发展。

卒中后癫痫的DMT策略正在从单一靶点向多层次、多机制的综合干预转变。当前的研究进展不仅涵盖炎症、氧化应激、信号通路与代谢调控等经典机制,也拓展至miRNA调控、细胞替代疗法与神经

调控技术等前沿领域。无论是分子水平的靶向抑制,还是结构重建与网络修复的策略,都体现了DMT核心理念:在病理链条早期阻断癫痫的发生与进展。

值得注意的是,多靶点天然产物、miRNA干预与转分化策略因其长期安全性、广谱调控能力与靶向性强等优势,正在成为PSE领域中备受关注的研究热点。同时,辅助神经调控手段如VNS和CLO也为机制研究与个体化干预提供了新路径。

未来,DMT策略的转化关键在于:(1)精准识别PSE的高风险患者与关键干预窗口;(2)建立更具预测力与敏感性的行为-脑电图-影像联合评估体系;(3)推动组合策略的临床前验证与多中心临床试验落地。通过多策略协同,DMT有望为卒中后癫痫的根本性预防与干预开辟新前景。

3 临床与转化研究进展

随着PSE发病机制研究的深入,越来越多的DMT策略从基础研究中被提出并进入临床前探索阶段。然而,将这些策略应用于真实临床仍面临诸多挑战,既包括候选药物与干预手段的临床验证问题,也涉及机制异质性、预测标志物缺乏及疗效评估体系不成熟等转化瓶颈。本节将从两方面总结目前PSE领域的DMT临床研究进展与转化难点。

3.1 潜在候选药物与初步验证

在众多DMT候选策略中,部分天然产物及小分子药物已在动物模型中显示出良好的疗效,并开始尝试临床前或早期临床研究验证。

3.1.1 大麻二酚与类似物 大麻二酚(cannabidiol, CBD)是目前在癫痫DMT研究中最具代表性和前景的天然小分子之一。CBD通过调节内源性大麻素系统、抑制神经炎症、降低谷氨酸兴奋性传递、稳定突触网络等多机制方式实现神经保护与抗癫痫效应^[34]。卒中后癫痫模型研究发现,CBD可显著降低癫痫样放电频率,延缓癫痫发作出现时间,并改善认知障碍^[35]。其作为一种多靶点天然产物,既具有DMT潜力,也具备良好的耐受性,已在多个难治性癫痫临床试验中表现出明确疗效,为其在PSE人群的拓展应用奠定基础。

此外,CBD类似物(如大麻二酚丙基类似物、四氢大麻酚丙基类似物)也逐渐被纳入机制性研究,它们在卒中模型中表现出抗炎、抗氧化和神经可塑性调控等综合效应,虽尚未进入PSE专属临床研究,但为未来多模式干预提供了结构基础。

3.1.2 他汀类药物 他汀类药物传统用于调控血脂,近年来逐渐显现出神经保护和抗炎特性。在卒中后癫痫动物模型中,他汀联合阿司匹林可显著延缓癫痫发生时间,减少慢性期发作频率,并改善卒中相关认知功能障碍^[36]。这可能与其通过抑制

NF- κ B通路、稳定BBB和减轻小胶质细胞活化等机制有关。尤其是阿托伐他汀在卒中后12 h内给予,可有效下调炎症因子表达,提示其在PSE潜伏期内具有理想的机制性干预窗口。

他汀类药物的优势还在于已有广泛的临床使用经验、安全性明确、成本低廉,具备较强的再定位应用前景。但目前尚缺乏特异性针对PSE的随机对照临床试验,后续研究需进一步明确最佳干预时间点与剂量方案。

3.1.3 天然抗炎抗氧化剂 天然产物因其低毒性、长期服用安全、作用靶点多样等特点,成为DMT策略中的重要来源。在卒中后癫痫模型中,番茄红素、绿原酸(chlorogenic acid, CGA)、槲皮素(quercetin, QUE)等展现出良好的抗氧化与神经保护作用^[25,37-40]。

番茄红素通过清除ROS、稳定线粒体膜电位,显著减少卒中后的LOS频率,并提升动物模型的空间记忆能力^[24]。绿原酸则通过激活Nrf2通路、抑制NOX2表达,阻断铁死亡链条,是氧化应激-铁死亡轴上重要的DMT干预剂^[37]。槲皮素具有显著的抗炎、抗胶质细胞激活和BBB保护作用,在颞叶癫痫与PSE模型中均表现出减少放电、降低突触可塑性异常的效果^[38]。

虽然这些天然药物已在多种动物模型中得到验证,但其在人体中的生物利用度、稳定性与代谢路径仍需进一步研究与优化。

3.2 转化难点与挑战

尽管基础研究取得大量进展,但DMT策略从实验室走向临床应用仍面临诸多实际难题,主要集中在以下4个方面:

3.2.1 卒中特异性癫痫预测标志物缺乏 目前尚无明确的生物标志物能够在卒中发生后准确预测癫痫发生风险或发展趋势,使得高风险人群的早期筛选与DMT干预时机的把握缺乏科学依据。尽管EEG、MRI、炎症因子、miRNA等被提议作为候选标志物,但其灵敏度与特异性仍不理想,且尚未形成系统化筛查标准^[41]。缺乏标志物直接限制了DMT的靶向实施与疗效监测。

3.2.2 干预时机与患者异质性大 PSE的发展呈现出高度异质性:发作时间跨度从数日到数年不等,涉及的发病机制也因卒中类型、部位、体质差异而显著不同。这一临床表现的多样性使得统一的干预时间点难以确定,增加了DMT策略在真实人群中的不确定性^[28]。过早干预可能浪费资源,过晚干预则错过最佳修饰窗口。

3.2.3 DMT疗效评价体系不成熟 传统抗癫痫药物多以发作频率减少为主要终点指标,但DMT

的核心目标是预防癫痫的发生与阻断病理进展,需更敏感的评估方式。目前尚缺乏针对PSE的DMT统一疗效评估体系,理想的评估应整合行为评分、脑电图(electroencephalography, EEG)慢波频谱变化、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等多维指标,且需在多时点动态追踪^[28]。

3.2.4 临床证据缺乏,尚处早期验证阶段 多数具有潜力的DMT药物与技术仍停留在动物模型或初步机制探索阶段,尚无大规模、多中心、随机对照试验验证其在PSE人群中的疗效与安全性。例如CBD尽管在原发性癫痫中已有临床试验支持,但其在卒中后人群中的应用研究极少。转分化技术、miRNA干预等也因缺乏长期数据与伦理挑战,在临床转化道路上步履维艰。

4 总结与展望

PSE作为SE的重要亚型,因其具备明确的初始致病事件和可识别的潜伏期,天然契合DMT的研究与实践框架。与原发癫痫不同,PSE的发生并非偶发,而是在卒中后的一段潜伏期中逐渐积累病理性神经网络重构与生化异常。因此,其发病过程具有可预测性和可干预性,为DMT策略提供了“机制靶向+时间可控”的独特机会窗口。

当前大量动物实验和初步临床前研究已证实,多种抗炎、抗氧化、调控突触可塑性及miRNA的干预手段具有阻断癫痫发生链条的潜力。尽管如此,真正将这些策略转化为临床可用的DMT手段仍面临多重挑战。为实现从机制研究向精准干预的真正转变,未来研究应重点聚焦以下几个方向:

4.1 明确“可修饰窗口期”与适配策略

卒中至癫痫形成之间的潜伏期并非恒定时间,而是一个复杂的病理进展过程。研究需聚焦于识别不同卒中类型、脑区及患者个体中潜伏期的生物标志物与表型特征,明确DMT的最佳介入时间窗。例如,急性期适合抗炎与抗氧化干预,而潜伏期可能更适合miRNA调控或网络重塑抑制。分阶段干预将有助于提高DMT效率并减少不必要的药物负担。

4.2 建立标准化的PSE模型与多维评价体系

当前卒中与癫痫模型多为各自独立构建,缺乏“卒中后癫痫连续谱”模拟的标准化动物模型,限制了机制研究的可比性与策略验证的可重复性。未来应建立既能还原卒中病理、又能稳定诱发癫痫的复合模型,并结合EEG、MRI、行为学评分等多维指标进行评估,从而准确捕捉疾病进展轨迹与DMT效果。

4.3 鼓励复合干预策略研究

卒中后癫痫的形成涉及多靶点、多通路协同作用,单一药物或干预往往难以全面阻断癫痫链条。应鼓励将不同策略有机组合,例如miRNA与小分子

药物联合、干细胞移植配合天然产物干预、信号通路抑制与神经调控同步施用等,从机制、时序与空间层面形成“多点制导”的协同调控模式,以期获得更强的修饰效应。

4.4 加强机制验证与早期临床转化试验

DMT概念虽已提出多年,但在PSE领域的真正临床应用仍较匮乏。未来应以高质量临床前数据为基础,逐步推进I期/II期小样本验证性研究,并在研究设计中嵌入生物标志物、影像评估与电生理指标,以建立早期疗效判断体系。同时,应注重患者亚型分层,优先选取高风险人群进行靶向干预,提高干预成本效益比。

4.5 构建卒中-癫痫连续谱个体化干预路径,实现精准DMT

卒中后癫痫并非独立事件,而是卒中损伤链条中的一个迟发表达。未来应跳出“癫痫单病种”视角,从卒中起始便规划个体化风险评估、动态跟踪机制指标与时间窗预测,建立“卒中-潜伏期-癫痫”三阶段连续谱干预体系。在这一框架下,DMT将不再是固定疗法,而是一种与疾病进展同步调整的动态干预路径。

综上,PSE的DMT研究正在从概念验证走向机制分化与策略精细化阶段。随着机制认识的深化与技术手段的进步,未来有望实现从动物实验到人群临床的有效转化,真正推动“从控制发作到阻断疾病”的癫痫治疗新范式建立。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李心蔚负责文献收集、论文撰写、论文修改;王君敏负责论文撰写、论文修改;王建负责论文设计、指导论文撰写;王群负责论文设计、指导论文撰写并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Danzer SC. Adult neurogenesis in the development of epilepsy[J]. *Epilepsy Curr*, 2019, 19(5): 316-320.
- [2] Sciacaluga M, Ruffolo G, Palma E, et al. Traditional and innovative anti-seizure medications targeting key physiopathological mechanisms: Focus on neurodevelopment and neurodegeneration[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(8): 1736-1754.
- [3] Gambardella A, Labate A, Cifelli P, et al. Pharmacological modulation in mesial temporal lobe epilepsy: Current status and future perspectives[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113: 421-425.
- [4] Terrone G, Pauletti A, Pascente R, et al. Preventing epileptogenesis: A realistic goal?[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 110: 96-100.
- [5] Sun T, Wang K, Li L, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine in post-stroke epilepsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1286093.
- [6] Shi Z, Lei Z, Wu F, et al. Increased Sestrin3 contributes to post-ischemic seizures in the diabetic condition[J]. *Front Neurosci*,

- 2021, 14: 591207.
- [7] Brandt C, Nozadze M, Heuchert N, et al. Disease-modifying effects of phenobarbital and the NKCC1 inhibitor bumetanide in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(25): 8602-8612.
 - [8] Chang RS, Leung WC, Vassallo M, et al. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 2(2): CD005398.
 - [9] Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: The mTOR pathway as an antiepileptogenic target[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1119-1130.
 - [10] Xing J, Han D, Xu D, et al. CREB protects against temporal lobe epilepsy associated with cognitive impairment by controlling oxidative neuronal damage[J]. *Neurodegener Dis*, 2019, 19(5-6): 225-237.
 - [11] Dreier JP, Major S, Pannek HW, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 1): 259-275.
 - [12] Bershteyn M, Bröer S, Parekh M, et al. Human pallial GGE-type GABAergic interneuron cell therapy for chronic focal epilepsy[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10): 1331-1350. e11.
 - [13] Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: Experimental approaches and translational research[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(4): 668-700.
 - [14] Gilad R. Management of seizures following a stroke: What are the options?[J]. *Drugs Aging*, 2012, 29(7): 533-538.
 - [15] Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1205-1214.
 - [16] Vasanthi SS, Rao NS, Samidurai M, et al. Disease-modifying effects of a glial-targeted inducible nitric oxide synthase inhibitor (1400W) in mixed-sex cohorts of a rat soman (GD) model of epilepsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20: 163.
 - [17] Yoshimura H, Tanaka T, Fukuma K, et al. Impact of seizure recurrence on 1-year functional outcome and mortality in patients with poststroke epilepsy[J]. *Neurology*, 2022, 99(4): e376-e384.
 - [18] Ravizza T, Scheper M, Di Sapia R, et al. mTOR and neuroinflammation in epilepsy: Implications for disease progression and treatment[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2024, 25(5): 334-350.
 - [19] Wong ZW, Engel T. More than a drug target: Purinergic signaling as a source for diagnostic tools in epilepsy[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 222: 109303.
 - [20] Mazzuferi M, Kumar G, van Eyll J, et al. Nrf2 defense pathway: Experimental evidence for its protective role in epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(4): 560-568.
 - [21] Lentini C, d'Orange M, Marichal N, et al. Reprogramming reactive glia into interneurons reduces chronic seizure activity in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2104-2121. e10.
 - [22] Shultz SR, O'Brien TJ, Stefanidou M, et al. Neuroimaging the epileptogenic process[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(2): 347-357.
 - [23] Löscher W, Klein P. New approaches for developing multi-targeted drug combinations for disease modification of complex brain disorders. Does epilepsy prevention become a realistic goal?[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107934.
 - [24] Guennoun R. Progesterone in the brain: Hormone, neurosteroid and neuroprotectant[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5271.
 - [25] Dhir A. Natural polyphenols in preclinical models of epilepsy[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6): 1268-1281.
 - [26] Shekh-Ahmad T, Lieb A, Kovac S, et al. Combination antioxidant therapy prevents epileptogenesis and modifies chronic epilepsy[J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101278.
 - [27] Casillas-Espinosa PM, Shultz SR, Braine EL, et al. Disease-modifying effects of a novel T-type calcium channel antagonist, Z944, in a model of temporal lobe epilepsy[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 182: 101677.
 - [28] Ma L, Wang L, Yang F, et al. Disease-modifying effects of RHC80267 and JZL184 in a pilocarpine mouse model of temporal lobe epilepsy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(10): 905-915.
 - [29] Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 69: 16-24.
 - [30] Reschke CR, Silva LFA, Norwood BA, et al. Potent anti-seizure effects of locked nucleic acid antagomirs targeting miR-134 in multiple mouse and rat models of epilepsy[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 6: 45-56.
 - [31] Agoston DV, Kamnaksh A. Protein biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 123: 59-68.
 - [32] Abe S, Tanaka T, Fukuma K, et al. Interictal epileptiform discharges as a predictive biomarker for recurrence of poststroke epilepsy[J]. *Brain Commun*, 2022, 4(6): feac312.
 - [33] Mishra A, Mishra PS, Bandopadhyay R, et al. Neuroprotective potential of chrysin; Mechanistic insights and therapeutic potential for neurological disorders[J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6456.
 - [34] Gaston TE, Martin RC, Szaflarski JP. Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108316.
 - [35] Golub V, Samba Reddy D. Cannabidiol therapy for refractory epilepsy and seizure disorders[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1264: 93-110.
 - [36] 徐莹, 齐婧, 王群. 脑卒中后癫痫药物修饰治疗进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(3): 167-172.
 - [37] Biagini G, Baldelli E, Longo D, et al. Endogenous neurosteroids modulate epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2006, 201(2): 519-524.
 - [38] Santini E, Turner KL, Ramaraj AB, et al. Mitochondrial superoxide contributes to hippocampal synaptic dysfunction and memory deficits in angelman syndrome model mice[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(49): 16213-16220.
 - [39] Zhang K, Liu Q, Luo L, et al. Neuroprotective effect of alpha-asarone on the rats model of cerebral ischemia-reperfusion stroke via ameliorating glial activation and autophagy[J]. *Neuroscience*, 2021, 473: 130-141.
 - [40] Li H, Liu Y, Tian D, et al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 192: 112163.
 - [41] Löscher W, Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: From bromide salts to cenobamate and beyond[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(9): 935-963.

引证本文:李心蔚,王君敏,王建,等. 卒中后癫痫的疾病修饰治疗[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(8): 685-692.