

# 癫痫发病机制研究与思路

李论

**【摘要】** 癫痫是一种脑神经元异常同步放电引起的脑功能障碍综合征,发病机制迄今尚未完全阐明。近年越来越多的基础研究和临床研究提示,癫痫是在多重因素共同作用下的病理过程,双向论证、多重论证、多学科交叉论证的学术局面正在形成。

**【关键词】** 癫痫; 综述

## Research and idea about pathogenesis of epilepsy

LI Lun

Department of Neurology, Jinzhou Second Hospital, Jinzhou 121000, Liaoning, China

(Email: 13214160171@163.com)

**【Abstract】** Epilepsy is a brain dysfunction syndrome caused by abnormal synchronous discharge of neurons. Until now, the pathogenesis has not yet been fully elucidated. In recent years, a growing number of experimental and clinical studies have shown that epilepsy is a pathological process under the action of multiple factors. The academic situations including two-way reasoning, multiple arguments and crosswise multidisciplinary demonstration are emerging.

**【Key words】** Epilepsy; Review

癫痫的发病机制迄今尚未完全阐明,2005年国际抗癫痫联盟(ILAE)将其定义为一种脑部疾病,特点是持续存在的可诱发癫痫发作的易感性,并出现相应神经生物学、认知、心理和社会等方面的不良后果。癫痫发作系指大脑神经元异常和过度超同步化放电所引起的临床现象,明确诊断至少需要出现一次发作。

### 一、神经递质及其受体与癫痫

$\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是谷氨酸(Glu)经谷氨酸脱羧酶脱羧而成,与相应离子型谷氨酸受体(iGluR)结合后增加细胞膜内外氯离子的流动性,从而诱发去极化或超极化。桥尾蛋白 gephyrin 作为  $\gamma$ -氨基丁酸受体的骨架蛋白,影响其转运功能和表达,与颞叶癫痫的发生关系密切<sup>[1]</sup>。突触外  $\gamma$ -氨基丁酸受体有别于传统受体,其中含有多种亚基的突触外  $\gamma$ -氨基丁酸受体与岛叶癫痫具有密切关系<sup>[2,3]</sup>。

谷氨酸是一种产生突触后电位的兴奋性神经递质,蓄积时可致大量钙离子和钠离子内流、钾离

子外流,去极化而诱发癫痫发作<sup>[4]</sup>。已知谷氨酸受体有 iGluR 和代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 两种类型。谷氨酸经突触前膜释放至突触间隙后作用于谷氨酸受体而发挥功能,若被位于神经胶质细胞和神经元胞膜上的兴奋性氨基酸转运蛋白(EAAT)摄取,则可终止谷氨酸的作用并参与其再循环。有研究表明,谷氨酸转运蛋白(GLT)表达异常与癫痫关系密切<sup>[5]</sup>。常染色体显性遗传性夜发性额叶癫痫(ADNFLE)的发病与烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)  $\alpha 4$ 、 $\beta 2$  和  $\alpha 2$  亚单位编码基因(*CHRNA4*、*CHRN2*、*CHRNA2*)跨膜区第1~3位基因突变相关<sup>[6-7]</sup>。我国有两个研究小组分别对若干常染色体显性遗传性夜发性额叶癫痫家系进行研究,均未发现 *CHRN2* 和 *CHRNA2* 基因突变,提示可能该病具有明显的遗传异质性<sup>[8-9]</sup>。5-羟色胺(5-HT)作为一种神经递质参与人体感觉和运动等生理过程,其中5-HT1A<sup>[10]</sup>、5-HT2C和5-HT7代谢异常与癫痫发病有关。腺苷是广泛存在于脑组织中的神经递质,突触中腺苷表达水平主要受以星形胶质细胞为基础的腺苷循环的调节<sup>[11]</sup>;而且腺苷代谢或信号转导异常均与癫痫发病相关,腺苷缺乏可以诱发癫痫发作<sup>[12]</sup>。最近我国学者从免疫炎症角度进一步证实,腺苷和腺苷酸

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.11.004

作者单位:121000 辽宁省锦州市第二医院神经内科,

Email:13214160171@163.com

激酶与癫痫的发生与发展关系密切<sup>[13]</sup>。

## 二、电解质和神经胶质细胞与癫痫

神经元内外电解质的分布可以影响细胞膜的稳定性,血液中电解质的表达变化可以影响神经元的兴奋性。有研究显示,癫痫发作前或发作中细胞外离子浓度变化最明显的是钙离子水平降低、钾离子水平升高<sup>[14]</sup>;此外锌、铜、锰、锂等微量元素在癫痫发作过程中也起一定作用。杨丹等<sup>[15]</sup>发现,反复发作的自发性癫痫模型大鼠海马神经元,尤其是突触后神经元内可能存在锌离子水平升高。星形胶质细胞具有支持和固定神经元之功能,经活化的星形胶质细胞不仅参与细胞间的电解质交换,而且对神经递质,如谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、腺苷等细胞因子和细胞间缝隙连接(GH)均有影响<sup>[16]</sup>。

## 三、基因疾病与癫痫

众多癫痫发作类型均呈现复杂的多基因遗传现象<sup>[17]</sup>,如青少年肌阵挛癫痫(JME)。近期国内有学者率先报告在黄种人中发现的 15q11.2、15q13.3 微缺失与儿童失神癫痫(CAE)有关<sup>[18]</sup>。染色体异常主要表现为染色体三体和染色体缺失、易位、倒位、重组等,均可能导致癫痫。2010 年,Mefford 等<sup>[19]</sup>对 399 例特发性全面性癫痫(IGE)患者研究发现,15q11.2、15q13.3 和 16p13.11 微缺失发生率分别为 1%、1.20% 和 1%;其中 15q13.3 微缺失是特发性全面性癫痫之常见类型之一<sup>[20]</sup>。线粒体突变多为线粒体基因点突变,一般为母系遗传,患者可表现为癫痫发作,如线粒体脑肌病。其中,线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)主要由线粒体 DNA A3243G 点突变所致<sup>[21]</sup>,亦可能与多重线粒体 DNA 缺失有关;肌阵挛性癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维(MERRF)则以线粒体 DNA A8344G 点突变为主<sup>[22]</sup>。

## 四、离子通道与癫痫

各种水溶性物质借助离子通道进出细胞的能力<sup>[23]</sup>,也是细胞兴奋性调节的基础之一。如果受累神经元钠离子通道异常开放,钠离子内流导致兴奋性突触后电位增强,形成巨大而持续性去极化电位,而去极化偏移被认为是癫痫发作的电生理学基础之一。在癫痫的发生过程中,钙离子主要通过钙离子通道完成过度内流。钙离子通道主要分为电压门控性钙离子通道(VGCC)和化学门控性钙离子通道两种类型,前者<sup>[14]</sup>和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)是钙离子信号转导通路中的重要环节和靶点,然而其与癫痫发作之间的关系迄今尚不

甚明了。

## 五、离子通道病与癫痫

某些遗传性疾病可引起编码基因突变,造成离子通道功能异常,即离子通道病。Wallace 等<sup>[24]</sup>研究发现,染色体 19q13.1 位点上的 *SCN1B* 基因[编码电压门控性钠离子通道(VGSC)B1 调节亚基]点突变可以导致全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)。此后,又有涉及钠离子通道亚单位 *SCN1A* 和 *SCN2A* 的文献报道<sup>[25]</sup>。M 型通道是一种电压门控性钾离子通道(VGKC),主要调节神经元阈下兴奋性,*KCNQ2* 和 *KCNQ3* 基因突变可以导致 M 型通道抑制,引起细胞兴奋性增加并且诱发癫痫发作<sup>[26]</sup>。此后,有学者发现,良性家族性新生儿惊厥(BFNC)即是由染色体 20q13.3 位点上的 *KCNQ2* 基因或 8q24 位点上的 *KCNQ3* 基因突变所致<sup>[27]</sup>。Haug 等<sup>[28]</sup>首次报告由氯离子通道基因突变所致癫痫家系,难治性癫痫病灶中 *CIC-2* 通道表达下降、*CIC-3* 通道表达升高可能与难治性癫痫频繁发作且难以控制有关<sup>[29]</sup>。

## 六、其他相关机制

1. 苔藓纤维出芽与癫痫 1911 年 Ramon y Cajal 在电子显微镜下观察到海马神经纤维轴突突触前终端肿胀,犹如苔藓,故命名为“苔藓纤维”<sup>[30]</sup>。Nadler<sup>[31]</sup>于 2003 年提出,苔藓纤维出芽(MFS)可能是癫痫发病机制之一。近年来,有学者试图借助增强 MRI 技术观察苔藓纤维出芽以研究癫痫<sup>[32]</sup>。

2. 免疫学与癫痫 20 世纪 50 年代末即有学者用免疫学思维审视癫痫<sup>[33]</sup>,2002 年瑞士日内瓦自身免疫性疾病国际研讨会首次提出“自身免疫性癫痫”的概念。随着研究的深入,逐渐发现白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子(炎症介质)在癫痫的发病机制中发挥作用<sup>[34]</sup>;国内学者甚至推测,TNF- $\alpha$  可能参与了所有癫痫类型的发生与发展<sup>[35]</sup>。新近有学者对癫痫的免疫学机制进行了较为系统的论述,并对近年来该领域的研究成果进行了总结<sup>[36]</sup>。

3. 血-脑屏障与癫痫 有研究显示,癫痫发作时血-脑屏障可发生结构性改变,如基膜增厚、内皮细胞吞饮小泡增多、线粒体减少<sup>[37]</sup>;而且血-脑屏障破坏后白蛋白渗出在癫痫发病机制中起重要作用<sup>[38]</sup>。

4. 缝隙连接与癫痫 目前认为,缝隙连接是电突触的结构基础,而缝隙连接蛋白(Cx)则是缝隙的结构基础。Collignon 等<sup>[39]</sup>对 47 例癫痫患者的海马组

织进行病理学研究,连续抽样结果表明,海马 Cx43 蛋白表达水平升高,有别于 Cx32 和 Cx36 的表达变化。国内学者则认为,癫痫患者海马组织中 Cx32 和 Cx43 均呈明显高表达<sup>[40]</sup>。

5. 内分泌学与癫痫 动物模型和临床研究显示,癫痫发作前后体内激素水平发生不同程度的改变;此外,女性月经期前后随着激素水平的波动,癫痫发作风险可能增加<sup>[41]</sup>。据此推测癫痫的发生可能与内分泌激素水平的改变相关。

6. 氧自由基与癫痫 有研究发现,癫痫发作时氧自由基(OFR)过量聚积,其具体致病机制十分复杂<sup>[42]</sup>。最近国内有学者通过增加铜锌超氧化物歧化酶(Gu-ZnSOD)表达水平以减少钠离子通道 SCN2A 基因的表达,此法用于治疗颞叶癫痫显示有效<sup>[25]</sup>。似乎既验证了氧自由基在癫痫患者脑组织中大量存在,又证实了钠离子通道与癫痫发作间的关系,以及微量元素在癫痫发病机制中的作用。

迄今为止,以电解质为核心导致的电变化仍是癫痫发作的本质,通过不断的探求,促进了相关学科的发展与学科间的渗透,近年来,分子生物学的兴起无疑又给癫痫发病机制的研究打开了一扇天窗。应该指出,各种发病机制因素之间即便是细节也往往并非彼此孤立,而是相互交叉联系。需要注意的是,实验研究虽是开卷有益,但过于盲从并无裨益;在浩瀚的文献中,大多是以动物模型为出发点的单向研究,得出的结论是因是果、是现象还是本质,耐人寻味。电生理学本质被认为是癫痫发生的本质,围绕痫样放电的发作、传播和终止等环节,开展与之密切相关的神经生化学、神经生理学、神经生物学、遗传学、细胞生物学,分子生物学和免疫学等多学科的综合研究是目前的基本思路和方法。双向论证、多重论证、多学科交叉论证的学术局面正在形成;期待具有开宗明义,继往开来的新思维,新理念的出現。

#### 参 考 文 献

- [1] González MI. The possible role of GABAA receptors and gephyrin in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:113.
- [2] Wang EJ, Wang F, Song ZM, Xu J, Miao L, Zhang XF, Sun T. Expression of  $\delta$  subunit of  $\gamma$ -aminobutyric acid A in hippocampus induced by insular-kindled rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92:1215-1218. [王恩杰, 王峰, 宋子木, 徐进, 苗露, 张雪峰, 孙涛. 大鼠岛叶电点燃模型海马中 $\delta$ 亚基的突触外 GABAA 受体表达. *中华医学杂志*, 2012, 92:1215-1218.]
- [3] Shen FZ, Wang F, Yang GM, Miao L, Wang EJ, Xu J, Xu YL, Sun T. The effects of low-frequency electric stimulus on hippocampal of  $\alpha 5$  subunit of extrasynapse GABAA receptor in kainic acid-induced epilepsy rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:550-553. [申法政, 王峰, 杨光明, 苗林, 王恩杰, 徐进, 徐永龙, 孙涛. 低频电刺激海马对海人酸致癫痫大鼠突触外 GABAA 受体 $\alpha 5$ 亚基的影响. *中华医学杂志*, 2013, 93:550-553.]
- [4] Cho CH. New mechanism for glutamate hypothesis in epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:127.
- [5] Yang J, Yang W. Progress about the relationship between glutamate transporter and epilepsy. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 29:377-379. [杨娟, 杨薇. 谷氨酸转运体与癫痫关系的研究进展. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29:377-379.]
- [6] Xu J, Cohen BN, Zhu YL, Dzieczapolski G, Panda S, Lester HA, Heinemann SF, Contractor A. Altered activity-rest patterns in mice with a human autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy mutation in the  $\beta 2$  nicotinic receptor. *Mol Psychiatry*, 2011, 16:1048-1061.
- [7] O'Neill HC, Laverty DC, Patzlaff NE, Cohen BN, Fonck C, McKinney S, McIntosh JM, Lindstrom JM, Lester HA, Grady SR, Marks MJ. Mice expressing the ADNFLE valine 287 leucine mutation of the B2 nicotinic acetylcholine receptor subunit display increased sensitivity to acute nicotine administration and altered presynaptic nicotinic receptor function. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 103:603-621.
- [8] Chen Y, Wu LW, Fang Y, Wang MY, Xu Q, Shen Y. Clinical and genetic studies in three families with nocturnal frontal lobe epilepsy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2009, 42:386-389. [陈晏, 吴立文, 房岳, 王梦阳, 许琪, 沈岩. 夜发性额叶癫痫三家系临床和遗传学特征. *中华神经科杂志*, 2009, 42:386-389.]
- [9] Chen ZH, Zhai QX, Gui J, Zhang YX, Guo YX, Ding J, Hao Y. Mutational analysis of CHRN2 and CHRNA2 genes in Southern Chinese population with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2011, 28:14-18. [陈志红, 翟琼香, 桂娟, 张宇昕, 郭予雄, 丁健, 郝英. 常染色体显性遗传夜发性额叶癫痫人群的 CHRN2 及 CHRNA2 基因突变筛查. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28:14-18.]
- [10] Martinez A, Finegersh A, Cannon DM, Dustin I, Nugent A, Herscovitch P, Theodore WH. The 5-HT1A receptor and 5-HT transporter in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2013, 80:1465-1471.
- [11] Boison D, Chen JF, Fredholm BB. Adenosine signalling and function in glial cells. *Cell Death Differ*, 2010, 17:1071-1082.
- [12] Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia*, 2012, 60:1234-1243.
- [13] Luan G, Gao Q, Guan Y, Zhai F, Zhou J, Liu C, Chen Y, Yao K, Qi X, Li T. Upregulation of adenosine kinase in Rasmussen encephalitis. *Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72:1000-1008.
- [14] Zamponi GW, Lory P, Perez-Reyes E. Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflugers Arch*, 2010, 460:395-403.
- [15] Yang D, Wang QH, Gao HL, Sun F, Wang ZY, Wang Y, Cai JQ. Expression of two zinc transporters in the hippocampus of spontaneously epileptic rats. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2009, 8:802-805. [杨丹, 王清华, 高慧玲, 孙凤, 王占友, 王玥, 蔡际群. 自发性癫痫大鼠海马两种锌转运体表达的研究. *中华神经医学杂志*, 2009, 8:802-805.]
- [16] de Lanerolle NC, Lee TS, Spencer DD. Astrocytes and epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2010, 7:424-438.
- [17] Steinlein OK. Genetics and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10:29-38.
- [18] Zhang PP, Zhang YH, Sang T, Zhang F, Ji TY, Huang QH, Xie H, Zhao HJ, Cai B, Wang JM, Wu Y, Wu HS, Xu KM, Liu XY,

- Chen B, Jiang YW. Association of microdeletions in 15q11.2 and 15q13.3 with childhood absence epilepsy in Chinese patients. *Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2012, 27:522-525. [张平平, 张月华, 桑田, 张锋, 季涛云, 黄琼辉, 谢涵, 赵海娟, 蔡斌, 王静敏, 吴晔, 吴沪生, 许克铭, 刘晓燕, 陈彪, 姜玉武. 染色体 15q11.2 和 15q13.3 区域的微缺失与中国儿童失神癫痫的相关性. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27:522-525.]
- [19] Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, von Spiczak S, Buysse K, Baker C, Franke A, Malafosse A, Genton P, Thomas P, Gurnett CA, Schreiber S, Bassuk AG, Guipponi M, Stephani U, Helbig I, Eichler EE. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 2010, 6:E1000962.
- [20] Sheffer IE, Berkovic SF. Copy number variants: an unexpected risk factor for the idiopathic generalized epilepsies. *Brain*, 2010, 133(Pt 1):7-8.
- [21] Lax NZ, Pienaar IS, Reeve AK, Hepplewhite PD, Jaros E, Taylor RW, Kalara RN, Turnbull DM. Microangiopathy in the cerebellum of patients with mitochondrial DNA disease. *Brain*, 2012, 135:1736-1750.
- [22] Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain*, 2011, 134:3326-3332.
- [23] Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels J, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *J Physiol*, 2013, 591(Pt 4):753-764.
- [24] Wallace BH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup> channel beta subunit gene SCN1B. *Nat Genet*, 1998, 19:366-370.
- [25] Xiang J, Jiang Y. Regulation of Cu-Zn superoxide dismutase on SCN2A in SH-SY5Y cells as a potential therapy for temporal lobe epilepsy. *Mol Med Rep*, 2014, 9:16-22.
- [26] Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, Dixon JE, McKinnon D. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M<sub>1</sub> channel. *Science*, 1998, 28:1890-1893.
- [27] Tomlinson SE, Bostock H, Grinton B, Hanna MG, Kullmann DM, Kiernan MC, Scheffer IE, Berkovic SF, Burke D. In vivo loss of slow potassium channel activity in individuals with benign familial neonatal epilepsy in remission. *Brain*, 2012, 135: 3144-3152.
- [28] Haug K, Wamstedt M, Alekov AK, Hallmann K, Dullinger JS, Rau B, Haverkamp F, Beyenburg S, Schulz H, Janz D, Giese B, Müller-Newen G, Propping P, Elger CE, Fahlke C, Lerche H, Heils A. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet*, 2003, 33:527-532.
- [29] Feng YB, Yao H, Man X, Du YF, Chen CF, Shang W, Guo H, Chi ZF. Expressional changes of chloride channel in human temporal foci with intractable epilepsy. *Zhonghua Xing Wei Yi Xue Yu Nao Ke Xue Za Zhi*, 2009, 18:1004-1006. [冯亚波, 姚红, 满晓, 杜怡峰, 陈春富, 尚伟, 郭华, 迟兆富. 氯通道在难治性颞叶癫痫病灶内的表达变化. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18:1004-1006.]
- [30] Scharfman HE, Myers CE. Hilar mossy cells of the dentate gyrus: a historical perspective. *Front Neural Circuits*, 2012, 6: 106.
- [31] Nadler JV. The recurrent mossy fiber pathway of the epileptic brain. *Neurochem Res*, 2003, 28:1649-1658.
- [32] Malheiros JM, Polli RS, Paiva FF, Longo BM, Mello LE, Silva AC, Tannús A, Covolan L. Manganese - enhanced magnetic resonance imaging detects mossy fiber sprouting in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53:1225-1232.
- [33] Millichap JG. Studies in febrile seizures. I: height of body temperature as a measure of the febrile - seizure threshold. *Pediatrics*, 1959, 23(1 Part 1):76-85.
- [34] Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, Knake S, Oertel WH, Hamer HM. Cytokine and epilepsy. *Seizure*, 2011, 20:249-256.
- [35] Lin YX, Ye ZX, Kang DZ, Lin K, Wang F. Expression and clinical significance of tumor necrosis factor - alpha and its receptors in non - specific chronic encephalitis and non - encephalitis relative intractable epilepsy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:3122-3124. [林元相, 叶忠兴, 康德智, 林塍, 王丰. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及其受体在非特异性慢性脑炎及非脑炎相关难治性癫痫中的表达及其意义. *中华医学杂志*, 2013, 93: 3122-3124.]
- [36] Xu D, Miller SD, Koh S. Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:195.
- [37] Friedman A, Kaufer D, Heinemann U. Blood - brain barrier breakdown - inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy. *Epilepsy Res*, 2009, 85(2/3):142-149.
- [38] Ilbay G, Dalcik C, Yardimoglu M, Dalcik H, Ubeyli ED. The blood brain barrier and epilepsy. *Epilepsy*, 2012, 2:31-46.
- [39] Collignon F, Wetjen NM, Cohen-Gadol AA, Cascino GD, Parisi J, Meyer FB, Marsh WR, Roche P, Weigand SD. Altered expression of connexin subtypes in mesial temporal lobe epilepsy in humans. *J Neurosurg*, 2006, 105:77-87.
- [40] Yao LF, Wang ZK, Wang ZG, Sui D, Zhang LM. Expression and function of Cx32 and Cx43 junctions in medically intractable temporal lobe epilepsy in human. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89:3058-3060. [姚丽芬, 王真奎, 王真刚, 隋丹, 张黎明. 缝隙连接蛋白 Cx32、Cx43 在难治性颞叶癫痫患者脑中表达的研究. *中华医学杂志*, 2009, 89:3058-3060.]
- [41] Velíšková J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav*, 2013, 63:267-277.
- [42] Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, Hong JS, Yoneda Y, Kim HC. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int*, 2011, 59:122-137.

(收稿日期:2014-09-10)

**下期内容预告** 本刊 2014 年第 12 期报道专题为癫痫基础与临床研究, 重点内容包括: 癫痫治疗药物选择新动向; 颞叶癫痫诊断与治疗: 从金标准到临床实践; 难治性癫痫相关病理学最新研究进展; 难治性癫痫基因靶向治疗研究进展; Pumilio2 在中枢神经系统的作用; 丙戊酸单药治疗与癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平间关系的 Meta 分析; 孕激素治疗月经期癫痫的临床证据评价; 癫痫持续状态大鼠内质网应激适应对海马神经元保护作用的实验研究; 热性惊厥史与青少年癫痫病因关系临床分析; Menkes 病继发癫痫: 五例报告并文献复习; 儿童结节性硬化症合并癫痫临床特点分析; 刷牙诱导癫痫: 二例报告并文献复习