

癫痫药物治疗及发病机制研究:十年进展及展望

王学峰 王琳媛 彭希

【关键词】 癫痫; 药物治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.007

癫痫是神经系统常见疾病,过去 10 年中, PubMed 共收录 59 550 篇有关癫痫的学术论文,其中以报道癫痫药物治疗和发病机制研究的论文最多,前者指导着目前抗癫痫药物的临床实践,后者则预示着未来的治疗方向。

一、癫痫药物治疗进展

2001 年,国际抗癫痫联盟(ILAE)组织的专业委员会在对过去 20 年癫痫病学取得的进步进行全面回顾后指出:既要保持以前有关癫痫知识的框架,又要反映最近 20 年科学技术的进步是不可能的,主张重建癫痫知识新框架。这一倡议得到广泛赞同,10 年来,国际抗癫痫联盟一直致力于这一战略目标的实现,而癫痫治疗学框架的重建则成为最受关注的领域。10 年来, PubMed 收录有关癫痫治疗的学术论文共 23 376 篇,其中最引起人注目的变化集中在以下几个方面。

1. 药物治疗的保留率 抗癫痫药物疗效的传统评价多数来源于为药物上市进行的临床研究,此类研究存在下列问题:(1)研究方法不符合临床实际。药物上市前的临床研究要求三统一,即统一剂量、统一疗程、统一服药方法。而临床医师在诊断与治疗疾病的过程中多采用个体化治疗原则,小剂量有效,绝不加大剂量;大剂量未达到预期目的时,临床医师往往根据患者的病情需要增加剂量,从而形成与药物上市前临床试验不相同的结果。(2)研究时间不能满足临床需要。癫痫为慢性疾病,需要长时间服药,而传统的药物临床研究时间较短,多数情况下仅观察 4~6 周。尽管国际抗癫痫联盟在 2006 年提出的抗癫痫药物临床研究指南中,建议将

评价药物临床疗效的时间延长至 6~12 个月,但与患者漫长的治疗时程相比仍显不足。在长期服药过程中患者可因耐药、慢性不良反应、药品价格、药品来源、临床医师用药习惯、药品被临床医师接受程度等原因而停药或减量,导致治疗失败。因此,2006 年以后,学者们逐渐提出对抗癫痫药物疗效的判定应以治疗结束时药物的保留率为标准的假说。2007 年,Marson 等^[1,2]首次以治疗失败时间、出现有临床意义不良反应的时间、药物有效率、保留率、严重不良反应率等多项综合指标来判定抗癫痫药物的疗效和安全性。尽管论文发表后受到广泛质疑,并引发大范围的争论,但以疾病治疗结束时药物的保留率来代替以前发作减少的百分率作为疗效判定指标的主张,仍然受到了广泛的认同。随后的数年中,学者们采用一种新的指标几乎对所有上市的新、老抗癫痫药物进行了重新评价,使保留率成为药物疗效评价的时尚^[3-5]。

2. 规范化治疗 癫痫治疗是人类改善患者预后,实现治疗目标最为直接的手段。几乎每一位临床医师在日常的医疗活动中都在解读着对癫痫治疗的认识,但由于临床实践的局限性和研究方法的差异,一直未能制订出一项统一的治疗标准和方案。为了结束这种不规范现象,2003 年,英国国家临床评价机构(NICE)发表了关于《儿童和成人癫痫药物治疗指南》,2006 年又发表了对药物治疗指南的评价;随后美国神经病学学会(AAN)发表了美国抗癫痫药物治疗指南;2006 年,国际抗癫痫联盟发表了基于临床疗效的抗癫痫药物治疗指南;同年,中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组发表了关于“成人癫痫诊断和药物治疗规范”^[6],使抗癫痫药物逐渐走上了规范化的道路。纵观这些药物治疗规范或指南,其最为重要的特点是:(1)药物选择更加趋向于循证医学的证据。美国神经病学

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科(王学峰,彭希);美国威斯康辛大学麦迪逊分校神经科学中心(王琳媛)

通信作者:王学峰(Email:XFYP@163.com)

学会发布的抗癫痫药物治疗指南及国际抗癫痫联盟公布的药物治疗选择几乎均来自于循证医学的研究。(2)表达方式更多的是以专家共识或指南的形式而不是以前常见的专家个人经验。(3)药物疗效评价的科学性更趋于长时间、多中心的临床研究,以 6 个月或 12 个月的观察周期替代了以前常见的 1 个月或 2 个月研究周期的结果,“治疗指南”或“专家共识”的结论也多源于多中心临床研究。所有这些均表明,抗癫痫药物的临床应用越来越趋于理性,减少了盲目性。

3. 改善生活质量 抗癫痫药物治疗的传统目标是完全控制癫痫发作。为了达到这一目标,临床医师常在药物小剂量无效时通过增加剂量来达到完全控制癫痫发作的目的,在改善癫痫发作的同时也因大剂量带来的不良反应而影响了患者的生活质量。2006 年,国内学者采用国际抗癫痫联盟认同的癫痫 31 项问卷量表对中国 106 例成人癫痫患者进行生活质量调查,通过比较,发现癫痫患者的生活质量明显降低,表现为惧怕发作、对日常生活不满意、情绪低落、认知功能减退,长期服用抗癫痫药物者顾虑社交、工作受限等,而服药和发作频率对生活质量的影響更为明显。笔者也曾对 400 例难治性癫痫患者进行调查,发现其中有 23.00% 患者因病而未完成 9 年义务制教育,323 例婚龄患者中 125 例(38.70%)未婚,74 例(22.91%)结婚后离婚,317 例次出现抗癫痫药物的不良反应,132 例(33%)出现抑郁症状,124 例(31%)出现癫痫后精神障碍或谵妄,67 例(16.75%)有交替性精神病,48 例(12%)并发癫痫样精神分裂症,242 例(60.50%)在经济上依靠社会或家庭支持,提示癫痫患者的生活质量已经明显受到疾病的影响^[7]。10 年来,国际社会越来越关注癫痫患者生活质量的提高,明确提出“抗癫痫治疗的目标应该是完全控制惊厥,无或仅有轻微不良反应,保持正常的生活方式”。新公布的抗癫痫药物治疗指南也重申在发作完全控制的前提下,需更加强调整改善患者生活质量,指出:有疗效但同时有明显不良反应的药物,其疗效并不优于虽无疗效但也无明显不良反应的药物,使药物治疗的安全性受到更多的重视^[6-8]。2001 年,在国际抗癫痫联盟发表的癫痫诊断新方案中,首次将对患者生活质量的评价作为癫痫诊断所必须的内容^[8]。

4. 药物选择的个体化原则向病因转变 抗癫痫

药物治疗的个体化原则,在传统上主要考虑到不同患者的代谢特征不同,主张从小剂量开始逐渐增加剂量,以达到既能控制癫痫发作又不出现明显不良反应为宜。10 年来,在个体化原则的指导下,药物治疗的个体化有向病因和发作类型转变的趋势。例如:全身强直-阵挛性发作,因糖尿病所致者,不宜用苯妥英;由艾滋病所致者应用丙戊酸会加重发作;遗传性共济失调中的全身强直-阵挛性发作者若予以丙戊酸也会显著增加病死率。这种治疗选择的多样性在癫痫持续状态中更加明显。美国神经病学学会最近公布的《肝移植中神经系统并发症诊治指南》中,有关癫痫持续状态处理时推荐以苯妥英钠为首选,而不是传统的地西洋;缺血缺氧性脑病中的癫痫持续状态,首选药物为丙戊酸和咪达唑仑;而 Lennox-Gastaut 综合征中的癫痫持续状态则应以丙戊酸和氯硝西泮最佳。2004 年,国际抗癫痫联盟在其网站上发布了儿童肌阵挛站立不能性发作伴癫痫持续状态的治疗原则,明确提出不宜应用地西洋;2006 年,欧洲神经病学联盟(EFNS)公布了癫痫持续状态治疗指南,并于 2007 年进行了重新审视,主张对于无明确原因的癫痫持续状态患者在发作的最初 60 min 内首选劳拉西泮,而 60 min 后则选用咪达唑仑,使一种药物治疗一种发作类型的观点受到了来自临床实践的挑战^[9]。

5. 联合用药新观点 自 1981 年提出抗癫痫药物治疗的单药原则以来,经过 20 年的临床实践已被广泛接受,并已融入到抗癫痫药物治疗的实践中。2001 年,随着国际抗癫痫联盟重建癫痫知识新框架活动的开展,开始重新思考联合用药的合理性,这种合理性表现为:(1)单药治疗仅能缓解 50% 患者的临床发作,其他的患者仍需考虑联合用药。(2)几乎每一种新药上市均是作为添加剂,联合用于单药治疗无效的患者,而这种联合用药已被临床实践证明有益。(3)业已发现,药物疗效与药物总剂量有关而与药物种类无关,药物不良反应则与剂量有关。这些发现让我们思考:是否可以利用小剂量联合用药来维持疗效,从而减少药物不良反应。(4)临床实践表明,小剂量联合用药并不增加药物不良反应的发生率,而新上市的抗癫痫药均有良好的药物代谢动力学特征,与其他药物之间的相互作用较少,从而对联合用药中有关药物相互作用的关注程度有所减弱。2005 年, Karceski^[10]对 10 个国家的学者进

行调查,发现有 7 个国家中的 31%~67% 医师在首次单药治疗失败后,选择联合用药而非选用第 2 种单药。然而,何为合理的联合用药,目前,除了已知拉莫三嗪与丙戊酸联合应用可获得显效外,大多数联合用药方法和剂量仍需要临床实践加以证实。

二、癫痫发病机制的研究

癫痫的临床发作和脑电图痫样放电是癫痫的重要特征。痫样放电是局部神经元高度同步化异常活动,经兴奋性环路增益后在脑电图上的表现,是神经元群兴奋性增加的结果,在此基础上如有抑制功能的降低即会出现临床发作。目前,虽然尚未完全明确癫痫的发病机制,但已经认识到,神经元高度同步化异常放电是癫痫产生的根本原因,而这种异常放电与离子通道异常开放所导致的离子异常跨膜运动有关;神经递质与调质是调控离子通道开关的主要物质,而此类物质的新陈代谢通常是以 DNA 为模板,上述物质之间的关系表现为:病因→基因异常→神经递质或调质异常→离子通路异常开放→离子异常跨膜运动→神经元异常放电→突触扩布→癫痫发作。进入 21 世纪以来,围绕上述有关癫痫的假说,进行了更为广泛的研究。

1. 受体及递质机制 兴奋性增加和抑制功能降低是癫痫发生的主要原因,而神经递质与受体功能异常则是癫痫发病机制中最为重要的学说。近年来,有关癫痫发病机制的研究,仍然集中在离子跨膜运动、神经递质及其受体功能异常方面。(1) γ -氨基丁酸(GABA)A 受体功能异常:GABA 为哺乳类动物脑内重要的抑制性神经递质。GABA 能神经元功能下降可引起兴奋性神经环路过度活动,此为癫痫发作的重要原因;而 GABA 能系统的快速抑制活动是由 GABAA 受体介导的。GABAA 受体由 5 个亚单位组成,每一亚单位在脑组织中的分布有明显的区域性、细胞性和亚细胞特征。由不同亚单位组成的 GABAA 受体亚型内含有大量信息,展示独特的药理学和电生理学特性^[11]。2005 年,Nishimura 等^[12]对电点燃模型进行研究发现,GABAA 受体亚单位构成发生明显异常改变。在齿状回颗粒细胞层中可以看到,癫痫发作中,GABAA 受体 δ 亚单位的表达水平迅速且持续降低,导致颗粒细胞中由包含突触外受体的 δ 亚单位调节的紧张性抑制功能降低,而 GABAA 受体 α_1 亚单位 mRNA 表达水平和蛋白质水平明显升高,与此同时,颗粒细胞中 a_4 mRNA 水平亦

持续升高,并随着 GABA α_5 亚单位表达水平而逐渐降低;癫痫和癫痫持续状态动物模型脑组织中 GABAA 受体 β 亚单位(特别是 β_2 和 β_3)表达水平则呈上升趋势。 β 亚单位携带有 GABAA 受体识别位点,其表达水平上调可能与 GABA 能递质增加有关。Goodkin 等^[13]发现,癫痫发作时 GABA γ_2 亚单位表达水平降低可使齿状回颗粒细胞中的突触抑制功能降低;当离体海马组织培养液中的氯化钾浓度增加时加入兴奋性天冬氨酸,GABA γ_2 亚单位表型表达水平随之显著降低。(2)N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA):谷氨酸通过介导钙离子内流和兴奋突触后电位而促进癫痫发作。谷氨酸受体分为离子型和代谢两种类型,离子型受体包括 NMDA 受体和非 NMDA 受体亚型。在联合应用蛙卵母细胞表达系统的电生理学技术成功克隆并鉴定编码大鼠 NMDA 的 cDNA 后,该受体在癫痫发病机制中的作用受到广泛关注。谷氨酸受体 2(mGlu II)是海马神经元兴奋和突触可塑性的微调节器。近年发现,颞叶癫痫患者 mGlu II 表达异常。对匹罗卡品诱导的癫痫持续状态动物进行基因差异性分析也显示,mGlu II mRNA 表达水平在癫痫持续状态后 24 h 下调,而 mGlu III mRNA 则接近正常值水平^[14]。mGlu II 调控受体钙离子内流,表达水平降低,一方面可使钙离子持续内流致细胞内钙离子浓度增加,线粒体肿胀、细胞代谢障碍,钙依赖蛋白酶、磷脂酶被激活,使维持细胞正常功能所必需的蛋白质、磷脂酰胆碱等物质分解,导致神经元坏死,产生瘢痕、形成致痫灶;另一方面可直接诱发癫痫发作。(3)生长抑素受体:作为神经递质或调质,生长抑素代谢紊乱和在突触间隙的聚集可引起神经元兴奋性增加,从而参与癫痫及癫痫持续状态的发病。将生长抑素注入大鼠侧脑室可诱发癫痫样发作,而点燃模型则海马组织内含生长抑素的神经元即被广泛激活,提示生长抑素参与了癫痫发病。Kwak 等^[15]对毛果芸香碱诱导的癫痫动物进行研究发现,癫痫持续发作 1 周后海马生长抑素受体 1 和 4 免疫反应性增加,海马 CA2 和 CA3 区锥体细胞生长抑素受体 2A 和 2B 免疫反应性亦随之增加。由于癫痫大鼠神经元丢失,海马 CA1 区锥体细胞中的生长抑素受体 3 和 4,以及 CA2 区锥体细胞、中间神经元生长抑素受体 5 的免疫反应性降低,但癫痫持续状态动物小胶质细胞中的生长抑素受体 2B 和 4 的免疫反应性呈升高趋

势。表明,毛果芸香碱诱导的颞叶癫痫动物模型海马组织内的生长抑素受体表达水平上调,可能与齿状回抑制增强、反应性神经胶质增生调节有关。

2. 癫痫的基因机制 自 1998 年 *Science* 报道良性家族性婴儿惊厥患者钾离子通道基因异常以来,已有 9 种全身性癫痫致病基因被克隆,1000 种以上基因突变被发现与癫痫发作的易感性有关;这些表达异常的基因主要分布于脑发育、神经元变性、神经环路重组等多个环节,从分子、细胞、神经元可塑性等方面影响癫痫的发生与发展,从而构成了癫痫的基因学机制。但长期以来的研究并未发现一种遗传模式能够清楚地解释癫痫的遗传学规律。因此,近年来,对癫痫基因学机制的研究逐渐转至表观遗传学领域。1987 年, Holliday^[16]对表观遗传学进行了较为准确地描述:“在 DNA 序列未发生改变的情况下,基因功能发生了可遗传的信息变化,并最终导致表型改变”。DNA 甲基化是最常见的表观遗传学现象,系指 DNA 以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,在 DNA 甲基转移酶(DNMT)的作用下,将甲基转移到 DNA 分子的碱基上。甲基化可以改变 DNA 的分子空间构象,影响基因表达,同时基因启动子区域高甲基化状态可直接阻碍转录因子与启动子的结合,CpG 岛高甲基化后可通过特异性甲基化 CpG 结合蛋白 2(MeCP2)与组蛋白去乙酰化酶(HDACs)协同作用,增强后者去乙酰化的活性,导致基因转录失活。组蛋白的乙酰化是表观遗传学的另一重要部分。组蛋白 N 末端可通过共价修饰作用发生乙酰化、甲基化、泛素化及磷酸化等翻译后的修饰,这些经过修饰后的信息构成了丰富的组蛋白密码。组蛋白赖氨酸残端的乙酰化可改变组蛋白与 DNA 的结合状态,允许转录因子接近并启动基因转录,因此,组蛋白乙酰化被认为是活性基因的标志,而去乙酰化则与基因沉默有关。癫痫发作中的表观修饰作用是通过丙戊酸发现的。丙戊酸是一种有效的抗癫痫药物,同时也是组蛋白去乙酰化酶抑制剂,治疗剂量的丙戊酸在增加 GABA 释放的同时也能抑制组蛋白去乙酰化酶之活性、阻止基因转录起到控制癫痫发作的作用。海人酸为癫痫动物模型最常用的诱导剂,在其诱导的癫痫动物模型中发现,海人酸可快速、短暂地诱导齿状回神经元组蛋白 H₃ 发生磷酸化,维持海马神经元 H₄ 乙酰化^[17,18],诱导发作 3 h 后脑源性神经营养因子(BDNF)启动

子 H₄ 出现高乙酰化,mRNA 表达水平升高,从而促进海马苔藓纤维出芽和突触重塑。另外,mGlu II 启动子 H₃ 和 H₄ 发生快速去乙酰化,表达水平下调。mGlu II 表达水平下调可导致大量钙离子内流,神经元内钙超载,诱发癫痫及神经元坏死^[15]。脑源性神经营养因子和 mGlu II 的表观修饰在电点燃模型中也得到了证实,所不同的是,在电点燃模型中还发现 DNA-连接反应调节因子启动子组蛋白 H₃ 和 H₄ 的乙酰化^[19,20]。Reelin 为一由 Cajal-Retzius 细胞合成分泌的蛋白质,对维持海马发育和结构发挥重要作用。Kobow 等^[21]对 DNA 甲基化的研究发现,颞叶内侧癫痫患者手术后海马组织中 reelin 启动子甲基化程度的增加与颗粒细胞分散的病理机制相关,这种表观修饰参与了颞叶内侧癫痫的发病机制。

3. 癫痫的网络理论 匹罗卡品可引起动物癫痫发作,点燃后即使停止注射药物,发作仍然继续。电刺激动物杏仁核也可得出同样的结果。提示:在外界不良因素的影响下动物体内形成一种特殊且能导致癫痫反复发作,并自身维持的病理生理体系。(1)细胞网络:20 世纪 30 年代脑电图的问世,使人类首次能在无临床发作的情况下研究癫痫。研究发现,随着脑电图去极化飘移(DS)活动的是钾离子大量外流和钙离子内流,并有钠、氯离子异常转运,细胞外钾离子增加或钙离子减少均可点燃癫痫,使人类首次注意到决定离子跨膜运动的离子通道功能在癫痫发病机制中的作用。1998 年, Bernard 等在 *Science* 上发表论文提出,当钾离子通道电流减少 25% 时可诱发癫痫,其后,也有许多科学家报道了钙离子、氯离子、钠离子通道在癫痫发病中的作用,这些研究结果曾使科学家相信癫痫是一种离子通道疾病^[22-24]。但是,这一理论近来受到同行的质疑。2002 年, Köhling^[23]在 *Science* 上撰文指出,由 GABA 介导的、在离子通道学说中起抑制作用的氯离子内流在细胞层面的研究中表现为对细胞的兴奋性,由此拉开了质疑离子通道学说的序幕。随后的研究逐渐认识到,同一种离子的不同亚基对离子跨膜运动的影响是不同的,同一细胞的功能是由细胞膜上数十种不同离子通道瞬时功能状态共同决定的,而单个细胞的最终作用决定于这个系统中不同细胞的功能状态,由此提出了癫痫细胞网络机制的新观点。(2)组织网络理论:电刺激带有不同颜色荧光的转基因鼠杏仁核,通过倒置荧光显

显微镜可见随着每一次发作,带有黄色荧光标记的神经突触末端都向下位或邻近神经元突延,并与其形成新的突触联系,随着癫痫的反复发作,初期可逆性突触异常连接逐渐成为固定的新连接,病理学研究表明这些伴随真核细胞死亡的神经元间新连接的主要成分是苔藓纤维“芽生”^[25]。用电生理学方法在癫痫患者手术后的海马切片中可以记录到这些新连接网络内有异常电流,表明癫痫患者脑组织内存在癫痫反复发作的神经异常网络,支持细胞网络机制的新概念。(3)沉默突触的激活:神经异常网络形成需要借助突触连接来进行信号传递。Thompson等^[26]发现,癫痫细胞突触后膜上存在非生理性离子通道的开放,提出了癫痫的突触机制。以NMDA受体存在与否,将神经元突触分为功能突触和沉默突触两类。生理条件下,大部分突触为沉默突触^[27],沉默突触具有突触结构而不具备突触功能,但在一定条件下,可以转换为功能突触。Rouach等^[28]发现,癫痫发作过程中持续高表达的NMDA受体可诱导长时程增强效应,证实沉默突触的活化可能是癫痫发作的重要环节之一。细胞网络、沉默突触的激活,以及组织网络的形成是癫痫网络理论的核心。

4. 癫痫与棘波起源的研究 脑电图-功能磁共振(EEG-fMRI)为一项新的高时空分辨技术,其优势就是将空间分辨力高的fMRI与时间分辨力可达亚毫秒级的脑电图技术结合在一起,是目前探索癫痫发病机制最为先进的技术之一。(1)棘波起源研究:Aghakhani等^[29]采用EEG-fMRI研究棘波爆发时及爆发间期脑血流信号的变化。在进行脑电图扫描时有棘波放电的15例特发性癫痫患者中14例(93.33%)fMRI可见由棘波导致的影像学改变,这些变化对称性出现在两侧大脑。但不同受试者表现不完全相同,其中12例(80%)丘脑区激活(血流信号增强)相对于失活(血流信号减弱)占优势,而脑皮质则以失活占优势。该项研究首次在临床试验中证实丘脑参与了棘波的发放,提出了棘波发生的新观点。随后,Aghakhani等^[30]将样本例数扩大至64例,其中40例于EEG-fMRI检查过程中出现棘波,根据棘波出现侧别将此40例患者分为两组,即单侧或双侧独立棘波(29例)和双侧同步棘波(11例),对每一棘波进行单独分析。结果发现,皮质神经元激活与棘波定位相关,双侧棘波与单侧相比,皮质失

活明显。提示:丘脑更重要的角色是抑制继发性双侧同步棘波的产生。Salek-Haddadi等^[31]应用EEG-fMRI对一例频繁失神发作的特发性癫痫患者进行监测,以分析频繁失神发作患者广泛棘波放电时的脑血流信号的改变,发现棘波放电与fMRI显示双侧额部、颞顶叶皮质,以及楔前叶失活和枕部皮质激活相关,认为广泛棘波发放时由于大脑失活而导致当时的临床表现,如失神发作,而且这些失活变化比痫样放电能更直接地反映与血流动力学相关联及广泛性棘波发放对静息状态下脑生理活动的影响^[32]。Hamandi等^[33]运用同步EEG-fMRI监测原发性和继发性全身性癫痫患者棘波活动,对46例检出棘波电活动患者中的30例原发性癫痫和16例继发性癫痫患者进一步分析,25例显示棘波相关性血流信号改变,其中丘脑(60%)和对称性额叶皮质(92%)、顶叶皮质(76%)及后扣带回皮质-楔前叶(80%)都有改变。丘脑血流信号改变主要表现为激活的正信号,皮质改变呈负信号。(2)致痫灶起源的研究:神经元高频放电是癫痫发作的基础,检测异常放电产生部位血氧含量的改变可明确癫痫灶的起源。音源性癫痫是临床上最为常见的发作类型,动物实验结果显示,阻断点燃动物中脑与大脑半球之间的联系发作仍然继续,提示音源性癫痫起源于脑干。用三维fMRI观察特殊音乐区域对音源性癫痫患者的触发机制,发现当音乐刺激诱发癫痫发作时左侧前颞叶激活。提示:左侧前颞叶电活动可能是主要区域,而右侧脑回区起次要作用,与发作期脑电图和断层CT所显示的致痫灶一致^[34]。让一例音源性癫痫患者听“中性”和“感情丰富”的音乐,以fMRI监测其各脑区变化,结果显示,听中性音乐时患者右侧听觉区激活,而当听到情绪激昂的旋律时广泛的右侧额-颞-枕叶在癫痫发作前均被激活^[35]。Schacher等^[36]对17例癫痫患者和17例对照者进行fMRI检测,可见对照者杏仁核呈双侧激活,但颞叶内侧癫痫患者杏仁核激活呈明显偏侧性,其中3例颞叶内侧癫痫患者杏仁核和海马区激活分离。Leal等^[37]对3例兼有两种发作类型的特发性枕叶癫痫患者的脑电来源进行分析,并采用同步EEG-fMRI测量血流信号改变与峰值之间的关系,结果显示,2例迟发型特发性枕叶癫痫患者电信号源于顶叶皮质和内侧枕区,脑血流信号激活位于内侧顶-枕叶皮质。Manganotti等^[38]为了解同步EEG-fMRI能否定

位癫痫灶,以获得癫痫来源的可靠信息,对 8 例常规脑电图检测显示存在尖慢波的局部性癫痫患者进行电生理学研究,结果发现,当脑电图显示一侧出现尖慢波放电时,功能磁共振成像相应脑区血流信号明显增强,这些研究为国际抗癫痫联盟关于癫痫起源于大脑半球、丘脑皮质系统及脑干的理论,提供了影像学依据。

综上所述,目前对癫痫的发病机制虽然尚未阐明,但一些重要的环节正逐渐被我们所认识。离子通道学说、基因机制、网络理论是近 10 年来有关癫痫发病机制研究最为集中的领域,以功能磁共振为代表的影像学检查技术的进步则为人类在活体中研究癫痫的发病机制提供了重要的诊断工具,并正在取得结果。

参 考 文 献

- [1] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 1000-1015.
- [2] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:1016-1026.
- [3] Cho YJ, Heo K, Kim WJ, et al. Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study. *Epilepsia*, 2009, 50:1910-1919.
- [4] Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, et al. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2009, 18:327-331.
- [5] Simister RJ, Sander JW, Koepp MJ. Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. *Epilepsy Behav*, 2007, 10:336-339.
- [6] 中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组. 成人癫痫诊断和药物治疗规范. *中华内科杂志*, 2006, 45:875-877.
- [7] 王学峰. 重建癫痫知识新框架:理论与实践. *中华医学杂志*, 2007, 87:2017-2020.
- [8] Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizure and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42:496-803.
- [9] Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*, 2006, 13:445-450.
- [10] Karceski. What Proportion of Physicians Switch to AED Combinations when First Monotherapy Fails? *Epilepsy Behav*, 2005, 7 (Suppl 1):S1-64.
- [11] Sieghart W, Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2:795-816.
- [12] Nishimura T, Schwarzer C, Gasser E, et al. Altered expression of GABA(A) and GABA(B) receptor subunit mRNAs in the hippocampus after kindling and electrically induced status epilepticus. *Neuroscience*, 2005, 134:691-704.
- [13] Goodkin HP, Joshi S, Mchedlishvili Z, et al. Subunit-specific trafficking of GABA(A) receptors during status epilepticus. *J Neurosci*, 2008, 28:2527-2538.
- [14] Ermolinsky B, Pacheco Otorola LF, Arshadmansab MF, et al. Differential changes in mGlu2 and mGlu3 gene expression following pilocarpine-induced status epilepticus: a comparative real-time PCR analysis. *Brain Res*, 2008, 1226:173-180.
- [15] Kwak SE, Kim JE, Choi HC, et al. The expression of somatostatin receptors in the hippocampus of pilocarpine-induced rat epilepsy model. *Neuropeptides*, 2008, 42(5/6):569-583.
- [16] Holliday R. DNA methylation and epigenetic defects in carcinogenesis. *Mutat Res*, 1987, 181:215-217.
- [17] Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem*, 2001, 276:36734-36741.
- [18] Sng JC, Taniura H, Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci*, 2006, 23:1269-1282.
- [19] Huang Y, Doherty JJ, Dingleline R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus. *J Neurosci*, 2002, 22:8422-8428.
- [20] Tsankova NM, Kumar A, Nestler EJ. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci*, 2004, 24:5603-5610.
- [21] Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, et al. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68:356-364.
- [22] Bernard C, Anderson A, Becker A, et al. Acquired dendritic channelopathy in temporal lobe epilepsy. *Science*, 2004, 305: 532-535.
- [23] Köhling R. Neuroscience: GABA becomes exciting. *Science*, 2002, 298:1418-1421.
- [24] Johnston D, Brown TH. Giant synaptic potential hypothesis for epileptiform activity. *Science*, 1981, 211:294-297.
- [25] Grutzendler J, Kasthuri N, Gan WB. Long-term dendritic spine stability in the adult cortex. *Nature*, 2002, 420:751-752.
- [26] Thompson RJ, Jackson MF, Olah ME, et al. Activation of pannexin-1 hemichannels augments aberrant bursting in the hippocampus. *Science*, 2008, 322:1555-1559.
- [27] Nicoll RA, Malenka RC. Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1995, 377: 115-118.
- [28] Rouach N, Koulakoff A, Abudara V, et al. Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science*, 2008, 322:1551-1555.
- [29] Aghakhani Y, Bagshaw AP, Bénar CG, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 2004, 127(Pt 5):1127-1244.
- [30] Aghakhani Y, Kobayashi E, Bagshaw AP, et al. Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117:177-191.
- [31] Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, et al. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol*, 2003, 53:663-667.
- [32] Laufs H, Lengler U, Hamandi K, et al. Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia*, 2006, 47:444-448.
- [33] Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H, et al. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage*,

2006, 31:1700-1710.

[34] M6rocz IA, Karni A, Haut S, et al. fMRI of triggerable auras in musicogenic epilepsy. *Neurology*, 2003, 60:705-709.

[35] Pittau F, Tinuper P, Bisulli F, et al. Videopolygraphic and functional MRI study of musicogenic epilepsy: a case report and literature review. *Epilepsy Behav*, 2008, 13:685-692.

[36] Schacher M, Haemmerle B, Woermann FG, et al. Amygdala fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2006, 66:81-87.

[37] Leal A, Dias A, Vieira JP, et al. The BOLD effect of interictal spike activity in childhood occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47:1536-1542.

[38] Manganotti P, Formaggio E, Gasparini A, et al. Continuous EEG-fMRI in patients with partial epilepsy and focal interictal slow-wave discharges on EEG. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26:1089-1100.

(收稿日期:2009-12-19)

· 专题小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

国家临床评价机构
National Institute for Clinical Excellence(NICE)

过氧化氢酶 catalase(CAT)

核内包涵体 intranuclear inclusions(INIs)

核因子-κB nuclear factor-κB(NF-κB)

黑质网状部 substantia nigra reticulata(SNr)

红细胞生成素 erythropoietin(EPO)

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
nicotinamide adenine dinucleotide-reduced(NADH)

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-reduced(NADPH)

环氧合酶 cyclooxygenase(COX)

环氧合酶-1 cyclooxygenase-1(COX-1)

环氧合酶-2 cyclooxygenase-2(COX-2)

缓激肽 bradykinin(BK)

黄素蛋白 flavoprotein(Fp)

回波容积成像 echo volume imaging(EVI)

活化蛋白1 activator protein 1(AP-1)

机器人辅助手术 robot-assisted surgery(RAS)

肌营养不良 muscular dystrophy(MD)

基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)

基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)

基质细胞衍生因子-1 stromal cell-derived factor-1(SDF-1)

急性脑出血降压治疗
Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage(ATACH)

急性脑出血强化降压试验
Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial(INTERACT)

急性炎症脱髓鞘性多发性神经病
acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy(AIDP)

急性运动轴索型神经病
acute motor axonal neuropathy(AMAN)

疾病修饰药物 disease modifying agents(DMA)

继发-进展型多发性硬化
secondary progressive multiple sclerosis(SPMS)

家族性偏瘫型偏头痛
familial hemiplegic migraine(FHM)

1-甲基-4-苯基吡啶离子 1-methyl-4-phenylpyridine(MPP⁺)

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶
1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)

甲基化 CpG 结合蛋白2
methyl-CpG binding protein 2(MeCP2)

O⁶-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶
O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)

N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)

DNA 甲基转移酶 DNA methyltransferase(DNMT)

简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)

碱性纤维母细胞生长因子
basic fibroblast growth factor(bFGF)

降钙素基因相关肽 calcitonin gene-related peptide(CGRP)

胶质细胞源性神经营养因子
glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)

紧密连结 tight junctions(TJ)

紧张型头痛 tension-type headache(TTH)

进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)

近红外光谱 near infrared spectroscopy(NIRS)

经颅多普勒 transcranial Doppler(TCD)

经颅多普勒超声用于评价重组组织型纤溶酶原
激活物溶栓治疗脑缺血
Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic tPA(CLOTBUST)

经腔内血管成形术
percutaneous transluminal angioplasty(PTA)

经腔球囊血管成形术
transluminal balloon angioplasty(TBA)

经食管超声 transesophageal ultrasonography(TEE)

精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 Arg-Gly-Asp(RGD)

颈动脉残端压力 carotid stump pressure(CSP)

颈动脉海绵窦瘘 carotid cavernous fistula(CCF)

颈动脉内膜切除术 carotid endarterectomy(CEA)

颈动脉支架成形术 carotid artery stenting(CAS)

颈静脉血氧饱和度 jugular venous oxygen saturation(SjvO₂)