

癫痫发病机制研究中的几个问题

王学峰

【关键词】 癫痫; 综述

【Key words】 Epilepsy; Review

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.001

Several problems in the research of epileptic pathogenesis

WANG Xue-feng

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

(Email: xfyp@163.com)

人类认识癫痫已有四千余年,自发现其存在以来,不同时代的研究者都希望揭示这一神秘疾病发生与发展的原因,以帮助人类征服这一严重影响人类生活质量的痼疾。四千余年过去了,尽管临床与基础研究人员已在多种癫痫动物模型及患者的脑组织中进行了广泛的探索,从组织病理学、细胞分子学、神经电生理学等多方面寻找癫痫形成的原因,但是,每一次令人兴奋的发现都会被之后的研究结果所粉碎,迄今为止,除神经元高度同步化异常放电是癫痫发作的重要原因外,仍未能阐明癫痫发生与发展的机制,亦无法根据其发作的中心环节研制出新型抗癫痫药物和寻找新的治疗途径,因此,研究癫痫发病机制业已成为改善目前癫痫治疗被动局面的重要环节。

一、抗癫痫形成与抗癫痫发作

据认为,癫痫是一种离子疾病。离子异常跨膜运动被认为是癫痫发生与发展的重要原因,围绕着离子的跨膜运动,人类先后研制出 19 种抗癫痫药物(AEDs),并使得大多数患者的癫痫发作得到有效控制。然而,在 2011 年国际抗癫痫联盟(ILAE)成立 100 周年时,Loscher 和 Schmidt^[1]分析了 100 多年来人类对抗癫痫药物的研究历史,在总结近 40 年来抗癫痫药物研制中存在的问题时发现,在过去的 40 年中,不断问世的新型抗癫痫药物并未改善癫痫治疗效果欠佳的临床现状,癫痫发生率和病死率也未出现根本性降低,故而认为对癫痫的研究需要新思

想、新方法,而总结人类在癫痫研究方面存在的问题,是构建这种新思想、新方法的动力之一。

颅脑创伤、脑血管疾病、缺血缺氧性脑病、中枢神经系统感染均可能导致慢性癫痫已是不争的事实,而应用各种能够抗癫痫发作的药物都不能阻止这种情况的发生,则提示抗癫痫发作与抗癫痫形成可能不属于同一种机制^[2]。癫痫患者脑组织中存在着能够导致癫痫反复发作的易感性,是癫痫持续存在的重要原因之一。癫痫脑的形成分为三个阶段:致病因素引起脑损伤、癫痫形成潜伏期、反复自发性发作或癫痫形成。其间涉及到许多分子、细胞及神经网络的一系列改变^[3-5]。而癫痫发作是神经元重组形成异常网络的结果,这些发现可能为新型抗癫痫药物的研究提供新的潜在的作用靶点。研究癫痫形成的病理生理学变化,阻止其向自发性癫痫的转化是当前癫痫研究最重要的课题之一,同时也是当前癫痫临床和实验研究的最大困境^[2-4]。

二、基础研究与临床实践之间的差距

基础研究与临床实践之间存在思维和方法学上的差异。现代医学将人体分为器官、组织、细胞、细胞器、分子等组成部分分别进行研究,这种研究方法曾帮助人类取得了丰硕的成果,征服了许多临床常见病和多发病,并奠基了现代医学研究的基础。然而,这种研究方法对癫痫这类复杂疾病几乎难以获得成功,其根本原因是人体的功能活动与现代研究所描述结果之间存在的较大差距。一个细胞在组成人体后即成为人体的一个功能单位,其每一刻都在接受着无数的生理、化学或疾病的信息,而细胞的活动则是这些信息综合的结果。这与实

实验室中的单细胞表现不完全相同,氯离子内流因能加强神经元的抑制功能而成为抗癫痫药物能够有效控制癫痫的依据是人类熟知的内容,但是美国的科学家发现:氯离子内流也可产生兴奋作用,而其兴奋或抑制作用决定于当时无数离子通道功能最终活动的结果。因此,临床实践很难接受基础研究者利用乏镁细胞建立癫痫模型的研究结果。

临床研究者认识疾病的方法与基础研究者亦有所不同,后者几乎总是先找到原因、然后再讨论结果,而临床研究者则大多数情况下是在实践中先看到结果,然后才究其原因。例如,先发现梅毒,数十年后才获知梅毒螺旋体(TP)。基于这种思维方式,临床研究者在思考癫痫的研究中总是要求任何一种发现或假说的提出都必须首先达到完全终止癫痫发作的终极目标,而癫痫发作次数的减少、发作强度的降低仅仅是对疾病的修饰而非疾病发生与发展的根本原因,目前基础研究的成果尚未达到终止癫痫发作的水平,因而不能解释癫痫的发生与发展机制。削平基础研究与临床实践之间的差距,是目前转换医学最为重要的任务之一^[5]。

三、癫痫机制研究中的热点

大脑神经元高度同步化异常放电是癫痫发作的重要条件。单个神经元功能异常并不引起癫痫的发生,唯有成千上万个神经元高度同步化异常放电才能引起癫痫发作,而相对狭小的局部神经元异常放电如何引起成千上万个神经元高度同步化异常放电一直是癫痫研究的热点。

单个神经元的电活动引起成千上万个神经元同时高度同步化异常放电,首先需要将信息传递至成千上万的神经元。这种神经元之间的信号传递主要依靠突触来进行,但突触传递信号的能力十分

有限,大多数突触都不能达到 100 次/s 的传递频率,而脑电图检测发现,癫痫患者病灶内的神经元的放电频率可超过 1000 次/s,这些高频信号是如何形成的,目前人类并不清楚^[6-7]。

采用机械的方法阻断点燃大鼠模型大脑与中脑间的联系,癫痫发作也将停止;应用外科手术的方法切除部分脑组织,癫痫发作亦可消失,这些现象表明癫痫发作需要一个完整的神经网络,通过外科手术或药物破坏这种网络的完整性即有可能成为新的抗癫痫治疗的靶点,从而为人类开辟一条新的研究路径^[1,8]。

参 考 文 献

- [1] Loscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 2011, 52:657-678.
- [2] Pitkanen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*, 2011, 10:173-186.
- [3] Zeng LH, Rensing NR, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2009, 29: 6964-6972.
- [4] Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5:380-391.
- [5] Chen ZN. The development and future in the study of translational medicine. *Zhuan Hua Yi Xue Yan Jiu*, 2011, 1:1-6. [陈志南. 转化医学的发展与未来. *转化医学研究*, 2011, 1:1-6.]
- [6] Kobayashi K, Agari T, Oka M, et al. Detection of seizure-associated high-frequency oscillations above 500 Hz. *Epilepsy Res*, 2010, 88(2/3):139-144.
- [7] Kohling R, Staley K. Network mechanisms for fast ripple activity in epileptic tissue. *Epilepsy Res*, 2011, 97:318-323.
- [8] Wang XF, Wang LY, Peng X. Ten-year advance in the study on pathologic mechanism and treatment of epilepsy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:64-70. [王学峰, 王琳媛, 彭希. 癫痫药物治疗及发病机制研究:十年进展及展望. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:64-70.]

(收稿日期:2012-09-24)

欢迎订阅 2013 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生部主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,72 页,双月刊,逢双月 16 日出版。每期定价 15 元,全年 6 册 90 元。2013 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。