

镁剂的抗癫痫作用:一种新的医学假说

杜超 王学峰

【摘要】 镁离子是一种重要的内源性离子和辅酶因子,参与体内诸如氧化磷酸化、糖酵解、基因转录、蛋白质合成等多种重要的生命活动,并在临床医疗实践中应用广泛。近年来,随着人类对镁离子与癫痫之间关系研究的不断深入,发现镁离子可以用于癫痫的预防与治疗,甚至有学者提出可以作为难治性癫痫的辅助治疗药物。本文对近年最新研究进展进行回顾,从细胞外低镁与癫痫的关系、癫痫患者血清镁离子异常、镁的抗癫痫作用及可能机制等几个方面进行综述。

【关键词】 镁; 抗惊厥药; 癫痫; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.005

Antiepileptic effect of magnesium: a new medical hypothesis

DU Chao, WANG Xue-feng

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

Corresponding author: WANG Xue-feng (Email: xfyp@163.com)

【Abstract】 Magnesium is an important endogenous ion and coenzyme factor involved in many physiological processes, such as oxidative phosphorylation, glycolysis, gene transcription, protein synthesis, and is widely used in clinical practice. During recent years, continuous studies in magnesium ions with epilepsy suggest that magnesium can be used for the prevention and treatment of epilepsy, even for the supplemental treatment of refractory epilepsy. This article reviews the recent research progress from several aspects, such as relation between the low extracellular magnesium and epilepsy, abnormal magnesium concentration in the blood of epileptic patients, the antiepileptic effect of magnesium and possible mechanisms.

【Key words】 Magnesium; Anticonvulsants; Epilepsy; Review

镁离子是一种内源性离子,同时也是重要的辅酶因子,参与体内 300 余种酶系统的代谢活动,氧化磷酸化、糖酵解、基因转录和蛋白质合成等细胞内外的重要功能活动均需有镁离子的参与,因而镁离子在临床医疗实践中被广泛应用。近一个世纪以来,人类已将镁离子用于癫痫和子痫的预防与治疗,并取得了显著的效果。近年来,随着人类对镁离子与癫痫之间关系研究的进展,许多学者认为镁离子可以作为治疗耐药性癫痫的新的辅助治疗方法,这一观点已引起广泛关注。鉴于此,英国的 Yuen 和 Sander^[1]在癫痫专业杂志 *Epilepsy Research* 上撰文,提出以镁离子作为治疗癫痫添加药物的医学假说。

一、细胞外低镁环境可诱发癫痫发作

低镁可以通过改变谷氨酸受体的功能在许多脑区引起癫痫发作,这种低镁灌注海马脑片产生的自发性癫痫放电模型目前已广泛用于癫痫的病理生理学研究。最近, Igelström 等^[2]为了观察细胞外低镁环境是否亦具有引起啮齿目动物嗅球癫痫样放电作用,应用人工脑脊液(主要成分为 5 mmol/L 氯化钾和 0.50 mmol/L 硫酸镁)制备细胞外低镁环境,研究癫痫发作与镁离子之间的关系,结果发现低镁溶剂也可引起啮齿目动物嗅球脑片出现两种不同的癫痫样放电,一种类似嗅觉引起的 δ 频率,另一种则是由伴有阵发性去极化的负相电流组成的癫痫样电活动,因此其结论认为可采用低镁溶剂制备啮齿目动物嗅球脑片模型。Messer 和 Levine^[3]对大麻的抗癫痫机制进行实验研究,他们成功地利用细胞外低镁离子的方法制备出癫痫发作细胞模型,

证实大麻的抗癫痫作用与 γ -氨基丁酸(GABA)B型受体功能有关,在不含镁离子的培养基中,分别于海马、齿状回、外侧杏仁核和内嗅皮质脑片中记录到癫痫样异常电活动^[2,4-6]。另外,在应用无镁人工脑脊液灌注制备的难治性癫痫患者脑片中亦可记录到相同的癫痫样电活动^[7-8],此结果也支持细胞外低镁环境可诱发癫痫发作的观点。尽管低镁溶剂灌注可引起大脑皮质脑片的癫痫样放电,并广泛用于癫痫的病理生理学研究,但低镁溶剂用于人工脑脊液时的温度变化可能是导致其不稳定的因素^[9]。

二、癫痫患者血清镁离子异常

有许多临床试验业已证实,癫痫患者血清中镁离子水平低于正常人群。Benga等^[10]对癫痫患儿和正常儿童血清及脑脊液中的镁离子水平进行比较,发现低镁血症与癫痫发作的严重程度呈正比关系,癫痫发作程度越严重,血清中的镁离子含量越低,而脑脊液镁离子含量却显著升高;Oladipo等^[11-12]共检测45例成年癫痫患者的血清镁离子水平,发现血清镁离子水平约为0.98 mmol/L,显著低于正常对照组的1.15 mmol/L($P < 0.001$),这一差异即使在癫痫发作的间歇期仍然存在。Gupta等^[13]对55例原发性癫痫患者的血清镁离子水平进行观察,其结果显示,在发作第1和4天时原发性癫痫患者血清镁离子水平显著下降,且低于正常对照者,其中以癫痫持续状态和病情严重患者下降幅度最显著。

三、镁离子的抗癫痫作用

1. 镁剂的辅助抗癫痫作用 Zou等^[14]对促肾上腺皮质激素联合硫酸镁或促肾上腺皮质激素单药治疗婴儿痉挛症的疗效和耐受性进行比较,其结果显示,38例患儿经过24周的治疗,联合硫酸镁治疗的患者其癫痫发作缓解率和神经系统发育评分均明显高于对照组。Abdelmalik等^[15]对22例难治性癫痫患者口服镁剂的疗效进行回顾分析,发现辅助应用镁剂后,在随访期的前3~6个月中耐药患者的癫痫发作频率由治疗前的(15.30 \pm 13.20) d/月降至治疗后的(10.20 \pm 12.60) d/月,治疗前后比较差异有统计学意义($P = 0.021$);治疗后6~12个月第二次随访时,发作频率进一步降低至(7.80 \pm 10.00) d/月,差异亦有统计学意义($P = 0.004$),36%患者发作频率减少超过75%,其中2例发作停止。研究结论为:这些研究结果支持以镁剂作为治疗难治性癫痫添加治疗的医学假说。Visser等^[16]报告2例Alpers综合征[线粒体DNA聚合酶 γ (POLG1)突变]患者进展

为难治性癫痫持续状态,经静脉予以镁剂后临床表现和神经电生理学检测结果得到极大的改善。Pandey等^[17]也报告,应用硫酸镁成功地治疗了一例MRI表现正常的难治性癫痫持续状态病例。

2. 含镁膳食的抗癫痫作用 有研究表明,传统的西餐膳食中的镁离子含量不一定能够满足人体的生理需要。一项对美国人群饮食习惯的调查结果表明,约有75%的美国人经食物摄入的镁离子的含量未达到国家推荐的膳食标准;另一项对英国食物中的矿物质含量调查显示,蔬菜、水果、米饭、奶酪中的镁离子含量均有不同程度下降^[18]。动物实验证实,当食物中缺乏镁离子时可增加动物对癫痫的易感性。Spasov等^[19]通过大鼠实验了解氧化镁和天冬氨酸镁对低镁膳食大鼠癫痫发作的影响,结果发现当大鼠膳食中镁离子缺乏时可使其癫痫发作阈值降低,出现第一次阵挛性发作的潜伏期缩短,而经口服补充镁盐连续治疗3周后大鼠癫痫发作阈值显著提高且潜伏期延长。低镁膳食尚可导致羊惊厥发作^[20]。目前除了药物、外科手术,也可采用生酮饮食(KD)为主的膳食治疗(dietary treatment)。该疗法最早由Wider在1921年提出,通过摄入高脂、低糖膳食在体内转化成酮体达到控制癫痫发作的作用。经过近百年的研究,已对生酮膳食的抗癫痫作用有了较为深入的了解,并曾将其运用于儿童难治性癫痫的治疗。然而,由于临床疗效不十分显著,加之所伴发的并发症如酸中毒、高胆固醇血症、肾结石、胃食管反流病等,以及各种新型抗癫痫药物的问世,使得这种膳食疗法逐渐淡出视野^[21-22]。笔者推测,是否可以通过在日常膳食中补充镁离子作为抗癫痫发作的一种新的膳食疗法,作为辅助抗癫痫药物而对癫痫起到控制作用。

四、镁与丙戊酸

尽管镁离子的抗癫痫作用已经动物实验所证实,但Mikati等^[23]对海人酸(KA)制备的癫痫持续状态模型的观察显示,硫酸镁不仅不能改善点燃鼠急性期癫痫发作频率,而且对模型动物的长期行为学表现亦无明显影响。为了解镁离子、丙戊酸与癫痫发作之间的关系,Safar等^[24]分别观察了镁离子、丙戊酸及镁剂联合丙戊酸对戊四氮大鼠点燃模型的影响,结果表明,镁离子联合丙戊酸治疗大鼠癫痫模型疗效明显优于单纯镁剂或丙戊酸,与对照组大鼠相比,镁剂联合丙戊酸可延长癫痫模型异常放电潜伏期,其机制可能与增加大鼠体内氮平衡,以及

这两种药物参与了脑内某种氨基酸的调控有关。该研究结论认为,镁离子需与丙戊酸联合应用才能够产生明显的抗癫痫作用。Gobbi 和 Janiri^[25]的动物实验结果显示,丙戊酸镁和丙戊酸钠对实验动物的内侧前额叶皮质谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能突触具有调节作用,能够减少锥体细胞 60% 的自发性放电,阻断海人酸兴奋性反应,在给药浓度和流量一致的情况下,丙戊酸镁阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)兴奋性反应的药理作用强于丙戊酸钠。

五、镁离子的抗癫痫机制

1. 阻断 N-甲基-D-天冬氨酸受体 镁离子具有阻断 NMDA 受体、抑制兴奋性钙离子内流的作用。Cotton 等^[26]分别于 NMDA 诱发惊厥大鼠模型外周血和颅内注射硫酸镁溶液,发现其潜伏期(注射 NMDA 至出现第一次癫痫发作)显著延长,发作持续时间缩短。Decollogne 等^[27]的研究结果显示,小鼠口服单剂量镁盐后所产生的剂量相关抗 NMDA 诱导的惊厥作用与 NMDA 受体阻断药 MK-801 相似。Coan 和 Collingridge^[28]于无镁灌注的大鼠海马脑片中加入 NMDA 拮抗药,脑片中多项峰值电位也称群峰电位(PS)均显著下降。除此之外,镁离子还可抑制抗惊厥药物的耐受性。Ghasemi 等^[29]对惊厥型癫痫患者的观察结果显示,氯化镁能够对抗吗啡反复给药引起的阿片类药物耐受性,推测可能与其具有调节 NMDA 受体功能的作用有关。

2. 抑制谷氨酸再摄取 大量实验数据证实,细胞外谷氨酸水平的变化在癫痫发生发展过程中起着至关重要的作用。而再摄取是兴奋性神经递质谷氨酸的重要代谢途径之一,抑制谷氨酸转运体可明显增加细胞外液中谷氨酸水平、激活神经元癫痫放电。Nyitrai 等^[30]在低镁诱导的大鼠海马脑片中加入 3 种不同的谷氨酸再摄取抑制药,发现神经元癫痫样电活动的潜伏期明显缩短、放电频率增加,然而,异常电活动波幅的增减与不同的抑制药相关,同步进行的场电位和全细胞电压测定结果显示,异常电活动与海马 CA3 区锥体细胞失活引起的去极化有关。该项研究从另一侧面支持了镁离子抗癫痫作用与谷氨酸再摄取有关的学说。

3. 增加 γ -氨基丁酸 B 型受体作用 抑制性神经递质 γ -氨基丁酸可通过相应受体发挥生理作用,其中代谢型 γ -氨基丁酸 B 型受体介导慢抑制性效应。Messer 和 Levine^[3]发现,大麻素激动药虽不能减少体液中乏镁环境诱发的癫痫放电,但大麻素减少抑

制性神经递质释放的作用可以部分通过阻断 γ -氨基丁酸 B 型受体而得到相应抑制,这表明镁离子可以通过 γ -氨基丁酸 B 型受体发挥抗癫痫作用。

4. 其他抗癫痫机制 编码离子通道的基因已被证明是原发性癫痫的重要易感基因^[31]。Jiang 等^[32]在研究中首次发现位于 15q11.2 上的 *NIPA2* 是儿童期失神癫痫(CAE)的易感基因,编码选择性镁离子转运蛋白。他们从儿童期失神癫痫患者中检出 3 例杂合状态 *NIPA2* 基因存在点突变或插入缺失,而 700 例正常对照受试者中则不存在这些突变形式。

综上所述,大量实验研究及一些临床试验均已证实镁离子与癫痫有着密切的关系。镁离子可以作为抗癫痫药物的添加治疗或膳食补充发挥其抗癫痫作用,若要进一步证实这一假设并在临床医疗中得到实际应用,还需要更多的客观试验数据的支持,并设计更多的随机双盲安慰剂对照临床试验以支持这一假设。

参 考 文 献

- [1] Yuen AW, Sander JW. Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy: a hypothesis. *Epilepsy Res*, 2012, 100:152-156.
- [2] Igelström KM, Shirley CH, Heyward PM. Low - magnesium medium induces epileptiform activity in mouse olfactory bulb slices. *J Neurophysiol*, 2011, 106:2593-2605.
- [3] Messer RD, Levine ES. Epileptiform activity in the CA1 region of the hippocampus becomes refractory to attenuation by cannabinoids in part because of endogenous γ - aminobutyric acid type B receptor activity. *J Neurosci Res*, 2012, 90:1454-1463.
- [4] Walther H, Lambert JD, Jones RS, et al. Epileptiform activity in combined slices of the hippocampus, subiculum and entorhinal cortex during perfusion with low magnesium medium. *Neurosci Lett*, 1986, 69:156-161.
- [5] Mody I, Lambert JD, Heinemann U. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol*, 1987, 57: 869-888.
- [6] Gean PW, Shinnick - Gallagher P. Characterization of the epileptiform activity induced by magnesium-free solution in rat amygdala slices: an intracellular study. *Exp Neurol*, 1988, 101: 248-255.
- [7] Avoli M, Drapeau C, Louvel J, et al. Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. *Ann Neurol*, 1991, 30:589-596.
- [8] Musshoff U, Köhling R, Lücke A, et al. Vigabatrin reduces epileptiform activity in brain slices from pharmacoresistant epilepsy patients. *Eur J Pharmacol*, 2000, 401:167-172.
- [9] Voss LJ, Sleigh JW. Stability of brain neocortical slice seizure-like activity during low-magnesium exposure: measurement and effect of artificial cerebrospinal fluid temperature. *J Neurosci Methods*, 2010, 192:214-218.
- [10] Benga I, Baltescu V, Tilinca R, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of magnesium in epileptic children. *J*

- Neurol Sci, 1985, 67:29-34.
- [11] Oladipo OO, Ajala MO, Okubadejo N, et al. Plasma magnesium in adult Nigerian patients with epilepsy. Niger Postgrad Med J, 2003, 10:234-237.
- [12] Oladipo OO, Lesi FE, Ezeaka VC. Plasma magnesium and calcium levels in children with epilepsy in lagos. Niger Postgrad Med J, 2007, 14:26-29.
- [13] Gupta SK, Manhas AS, Gupta VK, et al. Serum magnesium levels in idiopathic epilepsy. J Assoc Physicians India, 1994, 42:456-457.
- [14] Zou LP, Wang X, Dong CH, et al. Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. Clin Ther, 2010, 32:692-700.
- [15] Abdelmalik PA, Politzer N, Carlen PL. Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures. Can J Neurol Sci, 2012, 39:323-327.
- [16] Visser NA, Braun KP, Leijten FS, et al. Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations. J Neurol, 2011, 258:218-222.
- [17] Pandey M, Gupta A, Baduni N, et al. Refractory status epilepticus: magnesium as rescue therapy. Anaesth Intensive Care, 2010, 38:962.
- [18] Thomas D. The mineral depletion of foods available to us as a nation (1940-2002): a review of the 6th Edition of McCance and Widdowson. Nutr Health, 2007, 19(1/2):21-55.
- [19] Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, et al. Effect of magnesium chloride and magnesium L-aspartate on seizure threshold in rats under conditions of dietary magnesium deficiency. Bull Exp Biol Med, 2007, 144:214-216.
- [20] Leaver DD, Parkinson GB, Schneider KM. Neurological consequences of magnesium deficiency: correlations with epilepsy. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1987, 14:361-370.
- [21] Józwiak S, Kossoff EH, Kotulska-Józwiak K. Dietary treatment of epilepsy: rebirth of an ancient treatment. Neurol Neurochir Pol, 2011, 45:370-378.
- [22] Auvin S. Fatty acid oxidation and epilepsy. Epilepsy Res, 2012, 100:224-228.
- [23] Mikati MA, Injibar H, Kurdi RM, et al. Effects of magnesium sulfate in kainic acid-induced status epilepticus. J Med Liban, 2006, 54:200-204.
- [24] Safar MM, Abdallah DM, Arafa NM, et al. Magnesium supplementation enhances the anticonvulsant potential of valproate in pentylenetetrazol-treated rats. Brain Res, 2010, 1334:58-64.
- [25] Gobbi G, Janiri L. Sodium- and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. Psychopharmacology (Berl), 2006, 185:255-262.
- [26] Cotton DB, Hallak M, Janusz C, et al. Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. Am J Obstet Gynecol, 1993, 168(3 Pt 1):974-978.
- [27] Decollogne S, Tomas A, Lecerf C, et al. NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801. Pharmacol Biochem Behav, 1997, 58:261-268.
- [28] Coan EJ, Collingridge GL. Magnesium ions block an N-methyl-D-aspartate receptor-mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus. Neurosci Lett, 1985, 53:21-26.
- [29] Ghasemi A, Saberi M, Ghasemi M, et al. Administration of lithium and magnesium chloride inhibited tolerance to the anticonvulsant effect of morphine on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. Epilepsy Behav, 2010, 19:568-574.
- [30] Nyitrai G, Lasztóczy B, Kardos J. Glutamate uptake shapes low-[Mg²⁺] induced epileptiform activity in juvenile rat hippocampal slices. Brain Res, 2010, 1309:172-178.
- [31] 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.]
- [32] Jiang Y, Zhang Y, Zhang P, et al. NIPA2 located in 15q11.2 is mutated in patients with childhood absence epilepsy. Hum Genet, 2012, 131:1217-1224.

(收稿日期:2012-08-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)
 经颅彩色双功能超声
 transcranial color-coded duplex sonography(TCCS)
 经颅多普勒超声 transcranial Doppler ultrasound(TCD)
 经颅脑实质超声 transcranial sonography(TCS)
 抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)
 克-雅病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
 快速眼动 rapid eye movement(REM)
 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)
 拉莫三嗪 lamotrigine(LTG)
 淋巴瘤样肉芽肿 lymphomatoid granulomatosis(LG)
 磷酸盐缓冲液 phosphate-buffered saline(PBS)
 磷脂酶 C β phospholipase C β (PLC β)
 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸

phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate(PIP₂)
 磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI₃K)
 慢性癫痫性类分裂样精神病
 schizophrenia-like psychosis of epilepsy(SLPE)
 慢性进行性眼外肌麻痹
 chronic progressive external ophthalmoplegia(CPEO)
 慢性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病
 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
 (CIDP)
 梅毒螺旋体 Treponema pallidum(TP)
 酶联免疫吸附试验
 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
 美国神经病学学会 American Academy of Neurology(AAN)
 美国食品与药品管理局
 Food and Drug Administration(FDA)