

· 综 述 ·

小儿难治性癫痫病理机制及相关研究

马 倩 综述,任榕娜 审校

〔摘要〕 小儿难治性癫痫的发病机制目前仍未完全阐明,研究其病理学特点,探讨可能的发病机制,是迫切需要解决的问题。本文就近几年国内外对小儿难治性癫痫病理与发病机制的研究以及与临床特征的关系进行综述,提示围生期脑损伤,先天性脑损害是小儿难治性癫痫的发病原因。

〔关键词〕 难治性癫痫;病理学;发病机制

〔中图分类号〕 R742.1 〔文献标志码〕 A 〔文章编号〕 1672-271X(2012)04-0342-03

癫痫是多种病因参与的一种慢性脑部神经系统疾患。国外流行病学调查显示患病率为 1.4‰~4‰^[1],国内为 3.6‰~7.0‰^[2],其中 60% 起源于小儿时期。约 20%~30% 的患者因对抗癫痫药物耐药或其他原因难以控制癫痫发作而成为难治性癫痫^[3]。有资料^[4]显示癫痫终生患病率为 7.0‰,儿童时期的发病率为成人的 10~15 倍,75%~80% 的癫痫患者起病在 18 岁以前,其发病率在 4 岁最高。发病机制仍是目前研究的热点,研究难治性癫痫病理及其发病机制有重要的指导意义。

1 小儿癫痫脑组织病理改变

1.1 光镜病理

1.1.1 皮质发育不良 (1)皮质结构异常:①皮质结构紊乱,皮质无明确的 6 层结构,各层之间的界限不清或者层数减少;②柱状结构紊乱,细胞密度增高,呈明显柱状排列,白质层或分子层内神经元数目增多等。(2)细胞结构异常:①巨大神经元,细胞呈锥体形;②不成熟神经元;③形态异常神经元,其大小不一,形态怪异,极向紊乱;④气球样细胞存在,气球样细胞为巨大的球形细胞,胞核偏心,胞质嗜酸性,主要位于皮质的深层细胞层和皮质下白质,预示皮质结构严重异常。

1.1.2 神经元的脱失 神经元的数量减少,部分变性和固缩坏死,变性的神经元肿胀变形,体积增大,胞核偏位。坏死的神经元胞浆浓缩,深染,核碎裂,甚至消失,部分血管轻度扩张,灶性出血。

1.1.3 胶质细胞增生 ①灶性细胞浸润及血管套

形成;②神经组织炎性坏死,并有少数形成镂空网状软化灶;③胶质细胞组织内的小血管增生,因炎性改变而致管壁增厚、管腔狭窄,细小动脉管壁有玻璃样变,小血管呈丛状增生等异常改变;④脑组织内有多少不等的钙盐沉着和钙化。

1.1.4 苔藓纤维出芽 苔藓纤维(mossy fiber)即海马齿状回颗粒细胞的轴突,穿过多形细胞层,投射至海马门的中间神经元和 CA3 区锥体细胞的顶树突近段。苔藓纤维出芽现象,指苔藓纤维一直延伸到齿状回的内分子层,海马齿状回、CA3 区和颞叶皮层内神经元产生退行性损伤和胶质细胞反应性增生等病理学特征。

1.2 电镜病理 ①神经元及胶质细胞的变性、老化和凋亡现象,表现为部分核膜模糊,核周间隙扩大染色质浓集边聚,部分与核膜融合。胞浆浓缩,胞浆内细胞器减少或消失。不少神经元细胞内见脂褐素颗粒。②细胞器结构异常,表现为线粒体模糊肿胀,线粒体嵴模糊不清或部分脱失,内质网扩张。③有髓纤维排列紧密紊乱,纵横扭曲,粗细大小不一,部分髓鞘板层结构模糊不清,髓鞘崩解退变广泛存在,见有髓纤维发芽状态及髓鞘样小体。上述神经变性颞叶重于额叶,但额叶以纤维增生紊乱为主,颞叶的无髓纤维间见多量纵横交错的纤维样结构^[5]。④致痫灶周围神经元普遍固缩、减少,反应性胶质细胞增生,难治性癫痫患者致痫灶周围存在细胞凋亡现象。不少神经元内见尼氏体丢失和脂褐素沉积^[6]。毛细血管充血,少数毛细血管周围见胶原纤维。

2 病理与发病机制的研究

由于小儿脑发育呈动态发展过程,脑组织病理结构的改变与成人不同,以及引起小儿难治性癫痫的特殊原因,如围生期脑损伤,先天性脑损害,出生

作者简介:马 倩(1986-),女,陕西咸阳人,硕士研究生,从事小儿难治性癫痫病理学和发病机制的关系研究
作者单位:350025 福建福州,福建医科大学南京军区福州总医院临床医学院(南京军区福州总医院)儿科
通讯作者:任榕娜,E-mail:renrn@sina.com

时胎位异常^[7]等,因此研究小儿难治性癫痫的病理与临床的关系,探讨可能的致病机制,是迫切需要解决的问题。

2.1 局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD) 是一种主要累及大脑新皮层的局灶性脑皮质结构异常疾病,是皮质发育异常(malformations of cortical development, MCD)的一种^[8],与胚胎发育早期神经元的增殖、迁移、分化等过程密切相关。任何一个阶段受到异常因素的影响都会导致皮质发育异常^[9]。许多基因和蛋白参与了 FCD 异常并诱发癫痫^[10]。在小儿难治性癫痫中,皮质发育不良是一种重要的病理改变。其发病机制可能与大脑皮质解剖学结构的不完整和异位神经元中各种受体的表达差异有关。研究最多的是 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的两个亚基 NR1 和 NR2A、NR2B^[11]。正常人群的皮层神经元仅表达 NR1,不表达 NR2。但发育不良神经元中, NR1、NR2A、NR2B 是全部或部分表达增高,这可能导致神经元兴奋性增高,从而引发癫痫^[12]。此外还与淀粉/类淀粉样蛋白前体的表达^[13],抑制性受体氨基丁酸活性下降等有关^[14]。对于皮质发育不良与受体表达的确切关系还有待进一步研究。

2.2 胶质细胞增生与癫痫发作的关系 主要涉及胶质细胞形态学、免疫表型、细胞因子及其受体的表达及生化改变。其中任一种改变都可能诱发癫痫^[15],目前对于胶质细胞与癫痫的关系尚无统一的说法^[16-17]。总之胶质细胞自始至终都伴随着神经元的成长、衰老和死亡,对神经元形态功能的完整性和维持神经系统微环境的稳定性等都起着重要作用。探索新生胶质细胞如何影响海马结构神经网络功能对癫痫的治疗极有帮助。

2.3 神经元丢失与癫痫的关系 神经元丢失或减少是颞叶癫痫病理特征海马硬化中的主要病理表现,这一结论已经被国内外许多学者接受,病理学研究已予以证实^[18-19]。癫痫的反复发作会对神经细胞产生永久性不可逆损害,并且随着时间的进展,抽搐时间越长,神经元的损害越重,以神经元为基础形成的神经网络,必然受到影响。神经网络的传导有赖于其自身结构和功能的完整性,异常神经网络的形成,必然使神经传导的有序性被打乱,使网络的兴奋性增高。在某种因素的诱导下,网络内异常兴奋传导达到一定的阈值,即导致癫痫的发作,网络的异常与差异似乎决定癫痫的发作形式,异常的神经网络可能是难治性癫痫的病理基础。

2.4 苔藓纤维出芽与癫痫 大量研究表明,苔藓纤

维出芽和异常突触重构是癫痫保持长久兴奋性的基础^[20]。由于癫痫脑神经髓鞘的广泛破坏,纤维间的绝缘性受影响,再加上神经纤维具有双向传导性及相对不疲劳性,导致某一兴奋在神经网络内不停的异常传导。电生理学研究也证实苔藓纤维与颗粒细胞树突间形成了突触联系,产生巨大的突触兴奋性,使得神经递质的传导增强,增加了兴奋信息进入海马的几率,因而增加了癫痫被点燃发作的可能。但迄今为止,苔藓纤维出芽是对癫痫起抑制作用还是促进作用仍有争议^[21],有待进一步研究。

2.5 超微病理与癫痫发病机制的研究 主要体现在神经元及胶质细胞的变性、老化和凋亡等现象,细胞器结构的改变,有髓纤维排列紧密与紊乱及不少神经元内见尼氏体丢失和脂褐素沉积等微观的表现,这些超微结构的改变可能是痫样放电的根源^[22],并认为神经细胞发生变性坏死的原因可能是患者在长期、频繁、持续的癫痫发作过程中,神经细胞内的各种酶、神经递质和氨基酸等化学物质迅速代谢,导致神经元缺氧、水肿而发生神经细胞变性坏死。有学者^[23]研究发现不同部位超微病理变化具有类似性,该学者提示这些部位神经纤维及突触的病变可能是痫性活动的直接形态依据,而这种具有病变神经纤维及突触的神经元在痫性活动中则可能起着“起搏细胞”的作用,痫性活动的产生亦与兴奋性及抑制性递质的平衡失调有关。

目前国内外对儿童难治性癫痫的电生理的研究、分子生化免疫的研究较多,而病理研究较少,超微病理研究则更少报道。对超微病理与癫痫发病机制及临床特征的联系,国内外仍然缺乏系统的研究,是儿科医生及专家学者迫切需要解决的问题。如能将这一系列病变进行系统观察和研究,不仅可以提高对难治性癫痫的诊断能力,也有助于提高对难治性癫痫的诊疗水平。

【参考文献】

- [1] Yuen AW, Thompson PJ, Flugel D, et al. Mortality and morbidity rates are increased in people with epilepsy: Is stress part of the equation? [J] *Epilepsy Behav*, 2007, 10(1): 1-7.
- [2] 周勇, 刘民, 梁万年. 癫痫流行病学研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(1): 92-94.
- [3] Zaknun JJ, Bal C, Maes A, et al. Comparative analysis of MR imaging, ictal SPECT and EEG in temporal lobe epilepsy: a prospective IAEA multi-center study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 107-115.
- [4] 史炳利, 李海宁, 杨贵灵, 等. 癫痫病灶的病理学研究 [J]. *中华神经外科疾病杂志*, 2005, 4(4): 371-372.
- [5] Rickert CH. Cortical dysplasia: neuropathological aspects [J]. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(8): 821-826.

- [6] 丁成云,徐群渊,栾国明. 难治性癫痫的病理学与多药耐药基因表达的研究[J]. 首都医科大学学报,2005,26(6):714-718.
- [7] 孙凤琳,胡美霞,周丽英,等. 手转胎头术配合体位改变纠正持续性枕横位的临床效果观察[J]. 东南国防医药,2011,13(6):541,566.
- [8] Montenegro MA. Focal cortical dysplasia[J]. Arch Neurol,2003,60:634-636.
- [9] 周汝明,孙吉. 局灶性皮质发育不良的临床表现及 MRI 影像诊断[J]. 河北医药,2011,33(19):2964-2965.
- [10] 梁晋川,周晓平. 局部脑皮层发育不良与癫痫的关系[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志,2009,22(1):52-54.
- [11] 郑杰,李文玲. 局灶性皮质发育不良皮质中 NMDA 受体亚基表达情况[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2011,16(6):269-272.
- [12] Ying Z, Babb TL, Mikuni N. Selective coexpression of NMDAR2A/B and NMDAR1 subunit proteins in dysplastic neurons of human epileptic cortex[J]. Exp Neurol,1999,159(2):409-418.
- [13] Herms J, Anliker B, Heber S, et al. Cortical dysplasia resembling human type2 lissencephaly in mice lacking all three APP family members[J]. EMBO J,2004,23(20):4106-4115.
- [14] Bragina L, Marehionni I, Omrani A, et al. GAT-1 regulates both tonic and phasic GABA (A) receptor-mediated inhibition in the cerebral cortex[J]. J Neurochem,2008,105(5):1781-1793.
- [15] 赖娅莉,孙红斌. 星形胶质细胞在癫痫发病机制中的作用研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2011,8(4):202-205.
- [16] 赵样,孙素真. 小胶质细胞和癫痫[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2008,15(1):57-58.
- [17] Takeuchi H, Mizuno T, Zhang G, et al. Neuritic beading induced by activated microglia is an early feature of neuronal dysfunction toward neuronal death by inhibition of mitochondrial respiration and axonal transport[J]. Biol Chem,2005,280(11):1044-1060.
- [18] 王焕明,王建一,胡飞. 伴海马硬化的颞叶癫痫患者的临床特点及手术治疗[J]. 中国临床神经外科杂志,2010,15(5):261-263.
- [19] Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex[J]. Epileptic Disord,2003,5(2):9-26.
- [20] 王尧,徐如祥. 海马苔藓纤维发芽与颞叶癫痫的研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2006,5(11):1186-1188.
- [21] Kang TC, Kim DS, Kwak SE, et al. Epileptogenic roles of astroglial death and regeneration in the dentate gyrus of experimental temporal lobe epilepsy[J]. Glia,2006,54(4):258-271.
- [22] 谭从容. 小儿难治性癫痫脑组织超微病理与机制的研究[J]. 甘肃医药杂志,2009,28(4):300-301.
- [23] 高旭,张华,井晓荣,等. 难治性癫痫患者致痫灶细胞凋亡现象研究[J]. 立体定向和功能性外科杂志,2005,18(5):260-263.

(收稿日期:2012-02-15;修回日期:2012-04-26)

(本文编辑:张仲书)

(上接第 332 页)

更好地落实抗菌药物分级管理规定。充分地利用医院信息系统能提高处方点评工作的效率。总之数字化卫勤是时代进步的产物,是卫生信息化的高级阶段,也是现代卫勤的发展方向^[6]。

3.3 良好的干预改进措施是手段 发现问题后进行积极干预和改进,就能进一步提高合理用药水平。通过对不合理用药进行点评,并按照相关规定和制度进行公示和处罚,使处方不合格率持续下降。

3.4 主动的事前管理和同期管理是最佳途径 目前实施的处方点评是事后评价处方适宜性,是对已经发生的问题进行汇总整理、评价分析。如果能把被动的事后管理变为主动的事前管理和同期管理,就能更好的保护患者的利益。

医院实行处方点评制度,能规范和发挥医师、药师在促进合理用药方面的作用,提升药物治疗水平,充分、合理使用有限的医药卫生资源^[7],对于提高医疗机构合理用药水平意义重大,是药学服务的重要方面^[8]。医务人员要以严谨的职业态度、精益求精的工作精神完成医疗行为,以高度重视合理用药的正确思想指导患者用药^[9]。而及时监测与评价医院门诊合理用药的现状,可为医院持续改进、合理用药工作提供参考信息^[10-13]。在健全的处方质量管理体系基础上,充分利用医院信息系统,通过一定的干预与持续改进,就能促进合理用药,保障医疗安全。

【参考文献】

- [1] 李洋,颜虹. 处方信息的分析和利用[J]. 中国医院统计,2005,12(1):79-82.
- [2] 朱文玉. 我院门诊处方点评制度改进后促进合理用药的效果分析[J]. 中国药房,2011,22(13):1242-1243.
- [3] 魏建英,虞璧丹,杨悦. 合理用药国际指标的调查[J]. 医药导报,2009,28(3):372-373.
- [4] 王瑾,苟静玲. WHO 推荐方法对我院门诊患者用药情况的分析[J]. 解放军药学报,2004,20(5):394-397.
- [5] 古今,蔡乐. 利用医院信息系统加强处方点评工作[J]. 中国药业,2012,21(2):58-59.
- [6] 吴志成. 医院卫生经济管理工作需把握的问题[J]. 东南国防医药,2011,13(1):3-4.
- [7] 张圣雨,姜玲,魏伟,等. 某三甲医院门诊处方干预前后对比分析研究[J]. 安徽医药,2011,15(12):1599-1602.
- [8] 何振伟,张冬梅,朱美红等. 南通地区 12 家二级医院 2007 年 6~12 月门诊处方评价[J]. 中国药房,2008,19(29):2251-2254.
- [9] 王菁平,丁蓉蓉. 试论医务人员合理用药[J]. 东南国防医药,2009,11(4):353-355.
- [10] 王健,王莉,谭子方,等. 门诊处方合理用药调查分析[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(21):1869-1870.
- [11] 李华,庆格乐,李亚梅. 我院门诊处方评价分析[J]. 药物流行病学杂志,2010,19(12):686-688.
- [12] 梁佩红. 我院门诊处方评价分析[J]. 中国药业,2010,19(6):40-41.
- [13] 周根芝,沈才宏. 我院门诊处方评价分析[J]. 海峡药学,2011,23(11):203-204.

(收稿日期:2012-03-03;修回日期:2012-05-03)

(本文编辑:张仲书;英文编辑:王建东)