新进展综述

外伤性癫痫发病机制的研究进展

徐其岭， 闫 莉(综述)， 谭 毅(审校)

作者单位：450000 河南，郑州人民医院神经外科

作者简介：徐其岭(1981－)，男，医学硕士，主治医师，研究方向：外伤性癫痫的临床研究。E-mail：xiaoqie0371@163.com

[摘要] 外伤性癫痫是脑外伤最严重的并发症之一，其基础研究日益受到重视，但目前其发生机制尚不清楚。该文主要介绍外伤性癫痫可能的发生机制：癫痫灶超微结构的变化包括神经元、神经胶质细胞和血脑屏障的变化，载脂蛋白E等位基因ε4(APoE-ε4)，铁和自由基损伤，兴奋性氨基酸(EAAs)的过量释放，脑海马区突触重建等。

[关键词] 外伤性癫痫； 超微结构； 铁离子； 自由基； 海马

[中图分类号] R 74 [文献标识码] A [文章编号] 1674－3806(2013)09－0913－04

doi:10.3969/j.issn.1674－3806.2013.09.30

Research progress on the pathogenesis of post- traumatic epilepsy *XU Qi-ling, YAN Li, TAN Yi. Department of Neurosurgery, Zhengzhou People's Hospital, Henan 450000, China*

[**Abstract**] Post-traumatic epilepsy is one of the most serious complications of traumatic brain injury, and its basic research is becoming more and more attention, but the pathogenesis is unclear. This paper describes the possible pathogenesis of post-traumatic epilepsy: the epileptic focus ultrastructural changes including changes in neurons, glial cells and the blood-brain barrier, apolipoprotein E allele ε4 (APoE-ε4), iron and free radical damage, excessive release of excitatory amino acids (EAAs), hippocampus synaptic reconstruction and so on.

[**Key words**] Post-traumatic epilepsy; Ultrastructure; Iron ions; Free radicals; Hippocampus

癫痫(epilepsy)是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电的临床综合征，具有发作性、短暂性、重复性和刻板性。外伤性癫痫(post-traumatic epilepsy，PTE)指继发于颅脑损伤后的局限或全身性痉挛，是脑对急性损伤的一种反应，是颅脑损伤后常见而严重的并发症。Rinaldi[1]研究显示平时颅脑损伤患者伤后癫痫发生率为1%～10%，战时颅脑损伤患者癫痫的发生率高达34%，这是一个巨大的医学和社会问题。绝大部分患者容易发展为难治性癫痫，但目前对PTE缺乏有效的治疗方法，主要原因是对PTE的发病详细机制尚未清楚。近年来，许多学者对PTE的发病机制进行了研究，取得巨大进展。本文就PTE的发病机制进行综述。

1 癫痫灶超微结构的变化

PTE的病灶皮层在电镜下观察，可以发现许多异常之处。宋颖等[2]认为癫痫灶的变化主要是神经元和胶质细胞的异常。超微结构的异常是癫痫发生的病因，也可能是由癫痫反复发作而形成的继发性病理变化。PTE癫痫灶超微结构有许多不同之处，包括神经元、神经胶质细胞、血脑屏障等方面的变化。虽然神经生理变化是多方面的，但总体上病变形式是一致的。

1.1 神经元的变化 细胞在受到各种损害时可出现神经元的各种病理变化。林元相等[3]在PTE患者病理切片上观察到神经元数量减少，神经元水肿，体积增大，粗面内质网脱颗粒，细胞微绒毛、突起和表面皱褶消失，线粒体增大、嵴增多、线粒体空泡化。以上病理变化引起神经细胞突触电活动异常，导致癫痫发生。一是在损害的早期，由于脑细胞直接受到创伤，致使膜功能严重受损，跨膜离子转运功能丧失，细胞肿胀，血糖和有氧代谢发生变化，脑血流量下降，能量缺乏，线粒体呼吸功能破坏，兴奋性氨基酸、钾离子、乳酸等神经递质改变，致神经细胞膜上离子通道密度和分布上的变化，诱发癫痫[4]。二是在损害的晚期或慢性损害时，出现细胞凋亡。特别是颅脑损伤后脑神经出现缺氧和缺血，神经递质慢

性释放，失去基质附着等因素使内源性凋亡相关基因激活，从而发生凋亡。研究表明颞叶海马神经元中存在癫痫发作受体表达以及凋亡调节蛋白，触发一系列的凋亡过程[5]。神经细胞凋亡虽然减少了异常放电及进一步扩散，但大量的神经元凋亡及过度胶质细胞增生，可进一步扩大病灶。

1.2 神经胶质细胞和血脑屏障的变化　颅脑损伤后神经胶质细胞同样出现异常变化。如细胞水肿，细胞膜被破坏，线粒体空泡形成，细胞轴突和树突水肿，这些高度水肿的突触或包绕毛细血管，或分布于神经毡内，使神经毡的超微结构呈疏松的网眼状。星型胶质细胞主要功能之一就是组成血脑屏障，它伸出的足突包绕着血脑屏障的毛细血管。它在维持血脑屏障方面发挥重要的作用。从血脑屏障的发生学来看，血脑屏障的发生和发展是随着周围血管内皮细胞向脑组织内植入而逐渐形成的，随着血管植入神经细胞过程的推移，内皮细胞随之出现血脑屏障的所有特征。而癫痫灶周围缺乏毛细血管并可见新生神经细胞，这种现象是产生癫痫的重要因素。外伤后血脑屏障遭到破坏，主要表现为内皮细胞水肿，基底膜增厚并弯曲。正常情况下血脑屏障神经元与胶质之间可作为一种离子缓冲系统，以保持神经细胞膜内外离子动态平衡。外伤后因破坏了之中正常缓冲区，引起严重的持续性膜电位失衡，进一步泛化后产生癫痫。癫痫性抽搐的时间与血脑屏障功能损害有密切关系，Tomkins 等[6]已经证实与抽搐有关的脑组织血流量增多，继而使该区域血脑屏障内皮细胞的吞噬活性激活。虽然对血脑屏障的损害大部分是暂时的，但当受到其他相关因素影响时则会加重 PTE 对大脑的继发性损害。

2 载脂蛋白 E 等位基因 ε4（APoE-ε4）在 PTE 中的作用

大规模的回顾性研究证实，年轻、病情重、脑皮层挫裂伤、脑出血、颅骨骨折、硬膜破裂等因素是颅脑 PTE 发作的危险因素。虽然 PTE 的发病率较高，但并不是每个颅脑损伤的患者都会发展成为 PTE。Dibbens 等[7]的研究认为大约 40% 的癫痫是由许多未知的易感基因作用下的多基因遗传，近年来多数学者认为多基因遗传在癫痫的发生中起主要作用。含有 ApoE-ε4 等位基因的患者可能具有较高的 PTE 风险[8]。APoE 是体内比较重要的一种血浆脂蛋白，其表型是由三种等位基因决定的，最主要的功能就是帮助脂溶性物质转运。丁宗烽等[9]回顾性分析了 106 例中重度颅脑损伤患者的 APoE-ε4，发现携带有 APoE-ε4 基因的患者癫痫发病率高达 20%，远高于非携带者。并且发现 APoE-ε4 在早期癫痫发作中意义不大，主要是增加晚期癫痫发作的风险。目前认为 APoE-ε4 使生物具有遗传易感性，在此基础上颅脑损伤所引起的一系列病理生理变化造成生物电活动频繁，致使神经元异常放电导致癫痫发作。而痫性放电通过易化作用和突触联系，可以使周围神经元同步密集放电出现癫痫大发作[10]。

3 铁离子在 PTE 中的作用

近年来对铁离子在癫痫形成中的作用机制的研究已经取得较大的进步。研究发现，颅脑损伤或出血性皮质梗死导致出血、红细胞分解产物和含铁血黄素沉积于神经组织内，是癫痫发生的主要原因，是颅脑损伤后的显著病理变化。这种致痫作用与其氧化还原特性有关[11]；最新研究发现血色素分解产生的铁离子和血红素本身产生的反应性氧自由基（ROS）和反应性氮自由基（RNS）之间有密切联系。在铁离子诱发大鼠癫痫的发病机制中 ROS 和 RNS 被证明起作用。动物实验也显示，铁离子有致癫痫作用，这种作用与其氧化还原特性有联系。Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 并产生一种氢氧络合物，它通过在体液中的自氧化反应引起一系列的单个点子转移反应而形成中间态的自由基，这种铁盐及不饱和脂肪酸或亚细胞器结构的亚铁血黄素可导致自由基氧化剂的形成。自由基与邻近的二价键不饱和脂肪酸及膜上的亚甲基成分反应，引起氢的释放和过氧化反应的传递。这种非酶促的脂质过氧化反应的启动、传递引起细胞膜破裂、脱氧核糖和氨基酸的降解，导致细胞功能的损害及微环境的改变，导致癫痫发作。

4 自由基与脂质过氧化的作用

许多研究显示自由基和脂质过氧化参与了 PTE 的发生。颅脑损伤早期就有 ROS 形成，产生自由基的机制包括源于细胞内 Ca^{2+} 超载以及细胞膜的花生四烯酸级联反应的激活，Ca^{2+} 超载使线粒体功能受损，细胞色素氧化酶被抑制，这致使氧经单电子还原成 ROS 增多。研究发现自由基清除剂或抗氧化剂能对 PTE 产生预防和抑制效应[12]。ROS 如超氧化物、羟基和 RNS 如一氧化氮（NO）、过氧化亚硝基阴离子（$ONOO^-$）是自由基的主要表现形式。ROS，尤其是羟自由基（·OH），可引起神经元膜的损伤而导致去极化。而且 ROS 会加速脑内内源性致痫物质的产生，如神经毒性胍类化合物，结果导致兴奋性和抑制性神经递质的改变，尤其是兴奋性氨基酸的释放增加和抑制性氨基酸的释放减少，这些递质

有直接的致痫性。Marklund 等[13]通过微透析技术发现大量的 ROS 存在于受损的脑组织周围。颅脑损伤后有许多因素促使 ROS 形成,比如细胞内 Ca^{2+} 升高激活了 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶,并使黄嘌呤脱氢酶(XD)转变成黄嘌呤氧化酶(XO),使自由基合酶活性增加。谷氨酸的大量释放也能使 ROS 增加。其次,外伤性脑损伤(TBI)后线粒体功能受损,由于线粒体呼吸链上的酶活性降低,使 ROS 大量漏出。此外脑组织中的过渡金属通过金属调节的 Haber-Weiss 反应,形成大量的毒性自由基释放[14]。在自由基损伤过程中 ROS 起主要的作用。由于脑组织的细胞膜结构中富含胆固醇和多种不饱和脂肪酸,故成为脂质过氧化的重要作用部位,很容易使肌醇磷脂的细胞信号传导功能失去作用,从而使自由基对邻近的分子造成破坏。ROS 诱导的氧化损伤的主要生物学靶点是脑组织中丰富的多不饱和脂肪酸,脂质的过氧化将导致细胞膜受体失活、离子通道变构、酶活性改变等,导致溶酶体破裂,对细胞膜和髓鞘造成损害,同时伴发活性产物的释放。ROS 还可通过对酶活性的破坏使蛋白质失活,也可以通过使酶、受体及离子通道产生功能障碍而造成损伤。ROS 通过诱导 DNA 的氧化损伤,进而改变基因及其产物。也有研究[15]显示在急性动物模型中发现 ROS 清除剂能减轻脑水肿,有助于改善血脑屏障的通透性。RNS 如 NO 在癫痫发生中亦起到重要的作用。N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)的兴奋性氨基酸(EAAs)受体受的刺激可以合成 NO,过量的 NO 可以引起抽搐,当然 NO 在脑中的作用是复杂的,有待进一步研究。

5 兴奋性氨基酸(excitatory amino acids,EAAs)的过量释放

中枢神经系统的神经毒性主要由谷氨酸、门冬氨酸等 EAAs 引起。Annegers 等[16]在大鼠大脑液压冲击模型中发现,侧脑室注射 EAAs 抑制剂可对受损神经元起保护和营养作用,并推测可能与其降低 EAAs 损害有关;在对大鼠脑组织缺血缺氧模型研究发现,各种损伤因素都可激活谷氨酸和天冬氨酸等多种 EAAs 过度释放。谷氨酸大量释放后,可以启动在急性发作中兴奋毒性 NMDA 受体,可以直接产生癫痫灶,并且激发一系列较复杂的细胞损伤过程,最终导致神经元死亡。其次,在损伤因素的作用下神经细胞膜上的 Na^{+} 通道大量开放,并将电活动及递质传递到胞内触发谷氨酸的释放,同时由于胞浆内 Ca^{2+} 浓度增高,三磷酸腺苷(ATP)生成减少,继而启动谷氨酸的出胞作用,出现吸收障碍,导致细胞外液 EAAs 增高,离子平衡受到严重破坏,并且影响周围正常神经细胞,导致异常放电,产生癫痫[17]。有研究表明,谷氨酸和 NMDA 受体激活也可导致膜的去极化,同样会对细胞造成损害。脑片神经电生理实验已证实由兴奋性和抑制性氨基酸分别产生的兴奋性突触后电流和抑制性突触后电流在癫痫发生时的作用[18]。谷氨酸和 NMDA 的 EAAs 受体活性伴随 ROS 的产生而激活。特别是 · OH,在氧化膜脂层结构时伴随这些神经元的去极化。同时,ROS 加速脑内源性致癫痫物质——神经毒性胍类化合物的产生,导致抑制性氨基酸如 γ-氨基丁酸(γ-GABA)的释放减少,使 EAAs 与抑制性氨基酸失衡,继而通过血小板激活因子的介导使谷氨酸和 NMDA 受体产生毒性作用,形成癫痫灶的病理改变。

6 脑海马区突触重建

研究表明颅脑外伤后神经细胞具有可塑性。突触重建是指各种因素损伤神经细胞后经过一段时间,突触连接在形态上和功能上得到修饰,形成新的神经递质传递通道。突触重建主要发生在海马区域。由于突触重建,继而使癫痫发作敏感性易点燃,易出现癫痫反复发作[19]。大量研究证实,海马苔藓纤维发芽(mossy fiber sprouting,MFS)异常和突触结构和功能变化,是颞叶癫痫保持长期反复发作的病理基础。主要病理变化表现为典型性海马硬化和完全性海马硬化[20],非主要细胞的结构改变也可能出现。脑外伤不仅能诱导尾叶神经元缺失,而且能诱导异位神经元与覆盖其上的皮质之间的异常连接。MFS 与脑外伤后癫痫样活动的敏感性增加有关,MFS 通过颗粒细胞间形成反复性兴奋环路,而且会伴随皮层、齿状回和其他边缘区的兴奋性增加[21]。苔藓纤维主要传导谷氨酸,是 EAAs 能神经纤维。Shojo 等[22]学者认为 TBI 后大脑受伤区皮质突触素随时间和打击程度进行性增加。突触素是一种钙结合糖蛋白,主要作用就是参与谷氨酸的释放和再循环,与突触的结构和功能密切相关。姚源蓉等[23]利用铁离子注射制作成年鼠癫痫模型,并利用免疫组化染色技术观察到突触素(synaptophysin,p38)和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidicprotein,GFAP)表达,发现注射铁离子侧海马区锥体细胞大量凋亡,双侧海马区均有胶质细胞增生,齿状回 MFS 出芽,研究结果提示,海马区星形胶质细胞过度增生、突触重建和神经元凋亡是 PTE 发生的病理基础。杨延平等[24]研究表明在 PTE 后观察海马 CA3 区 Nestin

表达逐渐增多，神经元及胶质细胞核因子-κB（NF-κB）表达高峰出现早。由于氧化应激反应，诱导神经胶质细胞自身增殖和海马区神经前体细胞分化，可能在晚期 PTE 的发病机制中起作用。

7 展望

综上所述，TBI 后神经细胞和血脑屏障都发生了变化，主要致痫发病机制包括基因易感性、铁离子、自由基生成和脂质过氧化、EAAs 的大量释放及 Ca^{2+} 通道开放和海马区异常突触重建。这些机制存在非常复杂的网络，互为因果关系，共同或先后参与 PTE 的发生。有些神经保护药物在动物实验中取得了令人满意的效果，如清除自由基的抗氧化剂具有阻止癫痫发生作用，但在临床研究中却效果不佳，因此，最终解决问题的关键还是要阐明 PTE 发病的具体机制，相信随着研究的不断深入，将对 PTE 早期诊断、早期治疗提供有力的理论支持。

参考文献

1 Rinaldi A, Conti L. Posttraumatic epilepsy[J]. Neurol Sc, 2003, 24(4): 229 - 230.

2 宋　颖，孙异临，乔　慧，等. 难治性颞叶癫痫患者棘波灶及海马突触损伤的电镜观察[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(1): 26 - 28.

3 林元相，康德智，陈振斌. 癫痫灶的超微结构观察及与癫痫发生机制的关系探讨[J]. 中华神经医学杂志, 2008, 7(4): 272 - 274.

4 臧颖卓，范亚林，李　虹，等. 癫痫发病机制的研究现状[J]. 脑与神经疾病杂志, 2009, 17(1): 278 - 280.

5 Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 24(2): 133 - 150.

6 Tomkins O, Shelef I, Kaizerman I, et al. Blood-brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy[J]. J Neurol Neurosurg Pasychiatry, 2008, 79(7): 774 - 777.

7 Dibbens LM, Heron SE, Mulley JC, et al. A polygenic heterogeneity model for common epilepsies with complex genetics[J]. Genes Brain Behav, 2009, 6(7): 593 - 597.

8 Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, et al. Long term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population based cohort study[J]. Lancet, 2009, 373(9669): 1105 - 1110.

9 丁宗烽，唐运林，姜富学. 外伤性癫痫灶组织的基因表达谱分析[J]. 中国法医学杂志, 2010, 25(5): 315 - 318.

10 Willmore U, Ueda Y. Posttraumatic epilepsy: hemorrhage, free radicals and the molecular regulation of glutamate[J]. Neurochem Res, 2009, 34(4): 688 - 697.

11 陈敏若，石全红，谢延风. 表皮生长因子对铁离子致痫大鼠脑的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(12): 1203 - 1205.

12 Frederico DL, Mauren AS, Ana FF, et al. Na^+, K^+-2AT2Pase activity impairment after experimental traumatic brain injury: Relationship to spatial learning deficits and oxidative stress[J]. Behav Brain Res, 2008, 193(2): 306 - 310.

13 Marklund N, Clausen F, Lewander T, et al. Monitoring of reactive oxygen species-production after traumatic brain injury in rats with microdialysis and the 4-hydroxybenzoic acid trapping method[J]. J Neurotrauma, 2001, 18(11): 1217 - 1227.

14 Mori A, Yokoi I, Noda Y, et al. Natural antioxidants may prevent posttraumatic epilepsy: a proposal based on experimental animal studies[J]. Acta Med Okayama, 2004, 58(3): 111 - 118.

15 Hunt RF, Scheff SW, Smith BN. Posttraumatic epilepsy after controlled cortical impact injury in mice[J]. Exp Neurol, 2009, 215(2): 243 - 252.

16 Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury[J]. Seizure, 2010, 9(7): 453 - 457.

17 Moreira JD, de-Siqueira LV, Lague VM, et al. Short-term alterations in hippocampal glutamate transport system caused by one-single neonatal seizure episode: implications on behavioral performance in adulthood[J]. Neurochem Int, 2011, 59(2): 217 - 223.

18 Okazaki M, Ito M, Kato M. Effects of polydipsia-hypona-tremia on seizures in patients with epilepsy[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2007, 61(3): 330 - 332.

19 Post RM, Weiss SR. Convergences in course of illness and treatments of the epilepsies and recurrent affective disorders[J]. Clin EEG Neurosci, 2010, 35(1): 14 - 24.

20 Li T, Ren G, Lusardi T, et al. Adenosine kinase is a target for the prediction and prevention of epileptogenesis in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 571 - 582.

21 Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy[J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(4): 485 - 500.

22 Shojo H, Kibayashi K. Changes in localization of synaptophysin following fluid percussioninjury in the rat brain[J]. Brain Res, 2008, 1078(1): 198 - 211.

23 姚源蓉，孙圣刚，童萼塘. 铁离子诱发癫痫鼠脑海马胶质增生和突触重建的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2004, 21(1): 49 - 54.

24 杨延平，孟　辉，刘建新. 癫痫小鼠颅脑损伤后海马与顶叶皮质中 C-FOS 蛋白的表达[J]. 西北农林科技大学学报（自然科学版）, 2012, 40(7): 44 - 49.

［收稿日期　2013 - 04 - 09］［本文编辑　谭　毅　蓝斯琪］