

# 癫痫的发病机制研究进展

杨华俊<sup>1,2,3</sup>, 郭安臣<sup>1,2,3</sup>, 王群<sup>1,2,3</sup>

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心, 北京 100050
2. 北京脑重大疾病研究院, 北京 100069
3. 首都医科大学附属北京天坛医院国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100050

**摘要** 癫痫是神经系统的常见疾病之一,其发病机制十分复杂,目前尚未完全阐明。近年来,关于癫痫发病机制的研究表明,癫痫的发生与离子通道、神经递质、突触连接、神经血管单元、神经胶质细胞等均存在密切联系。为深入理解癫痫发病机制,为诊断、预防与治疗癫痫提供必要的理论依据,本文从离子通道、神经突触传递与连接、神经血管单元完整性、神经胶质细胞4个方面对癫痫发生机制的研究进展做一综述。

**关键词** 癫痫;发病机制;离子通道;神经递质;突触连接

在公元前2000年,已有关于癫痫的记载,在不同人类文明的发作史中也均有癫痫的记载。但直到18—19世纪,癫痫的研究才摆脱宗教和神学等的束缚,具有了现代科学意义上的科学研究。18世纪早期,人们已经认识到癫痫是脑部疾病所致的特异性疾病,精确的描述了不同发作类型的表现,奠定了现代癫痫病学的基础,此后关于癫痫发病机制的探究也从未停止。作为神经系统疾病中的常见病之一,癫痫在神经系统疾病中发病率仅次于脑血管疾病。全球约有7000万癫痫患者,其中90%以上的患者位于低、中等收入国家<sup>[1]</sup>。癫痫疾病的发生不仅会引起健康问题,使患者整体健康状况低下、智能及身体机能受损、发生意外及受伤的风险较高,而且伴随癫痫产生的情绪、家庭、职业等一系列社会心理问题,对患者的整体生活质量造成巨大影响。此外,癫痫直接医疗费用以及因生活质量和生产工作能力丧失而导致的间接费用巨大,造成了较为沉重的财政负担。因此,深入了解癫痫的发病机制、探寻最佳的治疗及控制癫痫的手段对患者及社会均具有重大意义。癫痫的发病机制十分复杂,目前还未完全阐明,而普遍接受的学说是中枢神经系统兴奋与抑制的失衡。近年来,关于癫痫发病机制的研究表明,这种兴奋与抑制的不平衡主要与离子通道、神经突触传递与连接、神经血管单元及神经胶质细胞的改变有关,另外一些免疫及内分泌因素也参与其中。以下将分别从4个主要方面对癫痫发病机制的研究进展作详细介绍。

## 1 离子通道

离子通道作为体内可兴奋性组织的兴奋性调节的结构基础,与癫痫的发生关系密切,目前的观点认为,很多的特发性癫痫是一种“离子通道病”。当编码离子通道蛋白的基因发生突变时,可对离子通道的功能产生影响,从而引起神经组织兴奋性异常改变,导致癫痫的发生。而其中钠、钾、钙离子通道与癫痫的相关性较为明确。

### 1.1 钠离子通道

电压门控钠通道是一类镶嵌在膜内的糖蛋白,无论在细胞动作电位的产生还是传播过程中都起着非常重要的作用。钠离子通道通常是由 $\alpha$ 、 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 这3个亚基构成。 $\alpha$ 亚基是钠离子通道的功能性亚单位,由4个高度相似的同源结构域组成1个中心孔道,其中结构域I和II的细胞内连接环,含有多个蛋白激酶的磷酸化位点,对通道的调节起重要作用,而结构域III和IV的细胞内连接环则充当通道失活门控襟,可以电压依赖性地进入钠通道的内口,从而使通道失活(图1)<sup>[2-3]</sup>。 $\alpha$ 亚基是由同一家族的9个基因编码,其中*Nav1.1*(*SCN1A*)、*Nav1.2*(*SCN2A*)、*Nav1.3*(*SCN3A*)和*Nav1.6*(*SCN8A*)主要在中枢神经系统表达<sup>[4]</sup>。 $\beta$ 亚基通常被认为是 $\alpha$ 亚基的辅助性单位,具有调节 $\alpha$ 亚基表达及功能的特性。 $\beta$ 亚基可以通过改变电压敏感性、调节失活过程及细胞膜上的定位,进而调控 $\alpha$ 亚基的功能。现已发现4种亚型( $\beta_1$ ~ $\beta_4$ ),相应的编码基因分别为*SCN1B*、*SCN2B*、*SCN3B*和*SCN4B*;成人中枢

收稿日期:2016-12-28;修回日期:2017-02-13

基金项目:国家自然科学基金项目(81271312);首都卫生发展科研专项(首发2016-1-2011);北京市医院管理局临床新技术创新项目(XMLX201401)

作者简介:杨华俊,博士研究生,研究方向为癫痫基础与临床,电子信箱:doctor\_yanghuajun@126.com;王群(通信作者),主任医师,研究方向为癫痫基础与临床、脑血管病基础,电子信箱:wangq@cmmu.edu.cn

引用格式:杨华俊,郭安臣,王群.癫痫的发病机制研究进展[J].科技导报,2017,35(4):54-59;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.04.009

神经系统中 $\alpha$ 亚基一般连有 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 这2个 $\beta$ 亚基<sup>[5]</sup>。伴热性惊厥的全身性癫痫(GEFS+)是一种常染色体显性遗传的原发性全身性癫痫。1998年,Wallace等<sup>[6]</sup>在一个大的家系研究中发现,GEFS+是由基因 $SCN1B$ 的点突变所致。 $SCN1B$ 基因的点突变导致钠通道 $\beta$ 亚基细胞外免疫球蛋白折叠结构域中的半胱氨酸残基被色氨酸残基取代,从而影响了 $\beta$ 亚基对 $\alpha$ 亚基的调节功能,导致钠通道反复开放,引起神经元的持久过

度兴奋。而近年来研究显示, $SCN1A$ 基因的突变也可引起GEFS+,GEFS+相关的 $SCN1A$ 突变为错义突变,钠通道跨膜蛋白的部分氨基酸被替换,以致钠通道的失活或复活异常,最终导致中枢神经系统兴奋性的异常改变<sup>[7]</sup>。此外,关于 $SCN2A$ 、 $SCN3A$ 、 $SCN5A$ 、 $SCN8A$ 等基因的研究显示它们与不同表型的癫痫存在相关性<sup>[8]</sup>。

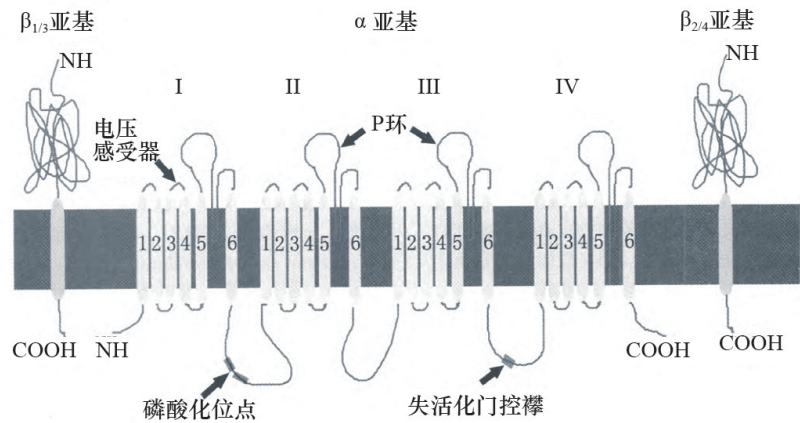


图1 电压门控钠离子通道结构示意图

Fig. 1 Schematic structure of voltage-gated sodium channels

## 1.2 钾离子通道

钾离子通道是分布最广、类型最多的一类离子通道,它存在于所有的真核细胞,主要参与细胞膜静息电位和动作电位复极化过程的调节,决定着动作电位的发放频率和幅度。电压门控性钾通道是由2个 $\alpha$ 亚基和2个 $\beta$ 亚基组成的四聚体, $\alpha$ 亚基构成通道孔,而 $\beta$ 亚基则对钾通道准确的细胞膜定位以及维持钾通道正常的生物物理学特性起着非常重要的作用。目前已明确编码电压门控性钾通道的基因主要包括 $KCNQ1$ 、 $KCNQ2$ 、 $KCNQ3$ 和 $KCNQ4$ ; $\alpha$ 亚基至少有6种基因编码( $KCNA1-6$ ), $\beta$ 亚基至少有3个基因编码( $KCNAB1-3$ )。钾通道编码基因的突变与癫痫的发生存在着密切的联系。良性家族性新生儿惊厥(BFNC)是另一少见的呈常染色体显性遗传的原发性全身性癫痫,主要表现为出生后2~3天出现阵挛性或窒息性发作,在数周至数月后症状消失。1989年,Leppert等<sup>[9]</sup>首先报道BFNC是由染色体20q13.3位点上的电压门控钾通道基因 $KCNQ2$ 或8q24位点上的 $KCNQ3$ 突变所致<sup>[9]</sup>。研究发现BFNC是由 $KCNQ2$ 和 $KCNQ3$ 两基因中任意一个突变造成的,二者表达产物装配所形成的二聚体可能就是M通道。M通道是一种慢激活/失活的电压门控性钾通道,在调节神经元的兴奋性上起重要作用。M通道主要调节神经元阈下的电兴奋性,由于其缓慢的动力学性质,可导致细胞在接受兴奋性冲动后只产生一个延迟性动作电位,若阻断M通道则可使神经元轻度去极化,并在接受兴奋性冲动后产生多个动作电位。 $KCNQ2$ 或 $KCNQ3$ 基因的突变都可导致M电

流减弱或消失,从而导致神经元兴奋性异常增高。另外,有研究发现编码 $\beta$ 亚基的 $KCNAB2$ 基因缺失可增加癫痫的易感性和严重程度,其原因可能是 $\beta$ 亚基的减少会直接导致细胞膜表面功能性通道的减少,引起动作电位延长,钙离子内流和神经递质释放的增加,引起神经元过度兴奋,因此 $KCNAB2$ 基因也被视为引起癫痫的候选基因之一<sup>[10]</sup>。

## 1.3 钙离子通道

钙通道广泛存在于机体的不同类型组织细胞中,参与神经、肌肉、内分泌和生殖等系统的生理过程。钙离子的内流与阵发性去极化漂移、神经元同步放电及抑制性突触后电位形成有关。有研究用钙离子成像的方法观察了神经元参与癫痫发作的情况,证实钙离子的快速内流和细胞去极化有关,当去极化达到一定程度时可触发钠离子内流,从而爆发一系列迅速的去极化过程<sup>[11]</sup>。钙离子通道主要包括两类:电压门控性钙通道和配体门控性钙通道。1)电压门控性钙离子通道。电压依赖性钙通道(voltage-gated calcium channels, VGCCs)是 $Ca^{2+}$ 内流的主要途径,参与钙离子的细胞内兴奋作用及多种钙离子依赖的过程,在癫痫的发生机制中占有重要地位。VGCCs分为高电压依赖性(high-voltage-activated, HVA)和低电压依赖性(low-voltage-activated, LVA)钙通道。HVA钙通道由 $\alpha_1$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha_2\delta$ 这4个亚基构成,其中 $\alpha_1$ 为功能亚基, $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha_2\delta$ 为辅助亚基。LVA钙通道仅由 $\alpha_1$ 亚单位组成。钙离子通道的改变促使丘脑皮质及边缘系统的钙电流增加,使神经细胞兴奋性改变,增加癫痫易感性<sup>[12]</sup>。目前在小鼠中

已发现4种表现为失神癫痫的自发性突变是由编码电压门控钙离子通道不同亚基的基因突变引起的。但在人群中T型钙离子通道基因变异的研究还很局限,新发现的突变位点不多,而且还需在不同的人群中大样本验证。2)配体门控性钙离子通道。配体门控性钙离子通道是由不同的神经递质(如乙酰胆碱、甘氨酸和谷氨酸等)激活的钙离子通道,有开放、关闭和失活3种状态。例如神经烟碱乙酰胆碱(nACh)受体是由2个 $\alpha$ 亚基和3个 $\beta$ 亚基组成的五聚体,目前已发现8种 $\alpha$ 亚基亚型和3种 $\beta$ 亚基亚型,而各种亚型在脑中的分布和含量不同。研究表明常染色体显性遗传夜间发作性额叶癫痫(ADNFLE)与分别编码 $\alpha_4$ 和 $\beta_2$ 亚基的 $CHRN\alpha_4$ 和 $CHRN\beta_2$ 基因的突变相关。在对一个6代出现27名受累个体的澳大利亚ADNFLE家系的连锁分析也显示该疾病性状与上述基因所在的染色体20q13.2相连锁<sup>[5]</sup>。

总之,无论是由何种原因引起的癫痫,其发病机制中的最后通路都是电解质分布和转运的异常改变。膜电位取决于细胞内外的离子分布,神经元活动过度、能量代谢受抑制、膜的通透性增加、阳离子泵受抑制、兴奋性递质过多或抑制性递质过少等情况下引起离子泵或离子通道的功能紊乱,均可能使神经元兴奋性增高,发生长时间去极化和阵发性放电,进而引起痫性发作。

## 2 神经突触传递与连接

### 2.1 神经递质

#### 1) 氨基酸类。

目前已与癫痫关系密切的氨基酸有谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、甘氨酸、天冬氨酸、牛磺酸等,其中谷氨酸、天冬氨酸、牛磺酸等对癫痫发作起促进作用,而GABA、甘氨酸等对癫痫发作起抑制作用,而在其中作用最为重要的是谷氨酸与GABA。(1)谷氨酸及其受体。谷氨酸是脑内最重要的兴奋性递质,一直被认为与癫痫发生密切相关。其受体分为离子型和代谢型两类。前者又包括N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、海人藻酸受体(KAR)和氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA),由于与离子通道偶联,因此它们与神经元异常放电直接相关。在戊四唑(PTZ)点燃癫痫模型的研究中发现,随着点燃级别的进展,谷氨酸的表达呈先增加后降低的趋势,提示谷氨酸引起癫痫发作可能是由于谷氨酸早期胞内合成增加,而后期胞外大量释放造成的<sup>[13]</sup>。而NMDAR拮抗剂则在多个颞叶癫痫动物模型中均有抗癫痫作用,可以抑制癫痫的发生,减少癫痫持续状态引起的神经元凋亡<sup>[14]</sup>。AMPA的激活则是新生儿脑缺氧所致癫痫中的一个关键因素,AMPA拮抗剂能有效抑制围产期缺氧所致啮齿类动物的癫痫发作<sup>[15]</sup>。另一类代谢型受体(mGluRs)与G蛋白偶联,调节细胞膜上离子通道和酶的活性。传统上将其分为3组,第1组包括mGluR1、mGluR5,第2组包括mGluR2、mGluR3,第3组包括mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8。有学者认为第1组参与癫痫的发生,而第2和第3组则对癫痫有

抑制作用<sup>[5]</sup>。(2)GABA及其受体。在神经递质与癫痫关系的研究中,以GABA的研究开展最早,多年的研究证实GABA是中枢神经系统内最重要的抑制性递质。迄今为止,已发现3种不同GABA受体,GABAA受体、GABAB受体及GABAC受体。GABAA受体是脑内最普遍的抑制性递质受体,与癫痫的关系最为密切。有观点认为,在早期中枢神经系统发育过程中,GABA作用于突触后神经元的GABAA受体,使细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度增加,突触后神经元去极化,增加了神经元的兴奋性。随着中枢神经系统的发育成熟,GABA的作用转为抑制性<sup>[16]</sup>。而这一点也得到了研究的证实,在大鼠早期发育过程中,海马各区域谷氨酸脱羧酶神经元及小清蛋白神经元的表达呈进行性增加趋势,并且在生后2周存在一个发育高峰;而发育早期脑缺氧后海马神经元内钙离子的过度内流导致细胞内钙超载,使海马神经元的兴奋性增加<sup>[17]</sup>。GABAB受体是G蛋白偶联的跨膜受体,介导晚抑制性突触后电位,近来认为GABAB受体功能异常很可能是导致失神发作的主要原因之一,这可能与GABAB受体的激活能产生长时间超极化有关,引起丘脑皮层环路中同步放电,导致失神发作。GABAC受体是近年来新发现的GABA受体,也是一种配体门控的Cl<sup>-</sup>通道,功能目前尚不明确。

#### 2) 单胺类递质及乙酰胆碱。

目前已有研究证实单胺类递质(多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺)对癫痫起抑制作用,而乙酰胆碱则对癫痫起促进作用。而近年来,一些遗传学方面的研究为这些递质在癫痫发生中的作用提供了更为直接的证据。比如在夜间额叶癫痫患者中发现编码烟碱乙酰胆碱受体 $\beta_2$ 亚基的 $CHRN\beta_2$ 基因中发生了插入突变和错义突变。而对癫痫小鼠、基因重组和基因敲除小鼠进行的功能研究也发现烟碱乙酰胆碱受体的 $\alpha_4$ 亚基与癫痫易感性相关<sup>[18]</sup>。

### 2.2 突触的可塑性

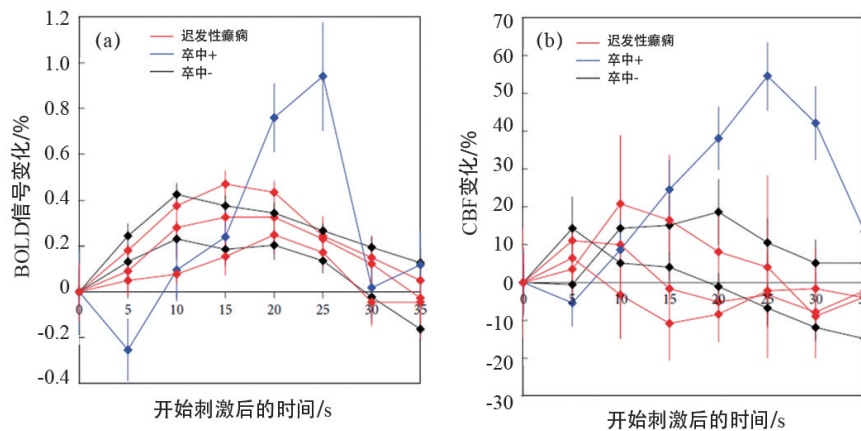
突触的可塑性是指突触按一定规律或模式建立神经连接的形式,具有一定的特异性。目前研究认为癫痫患者在癫痫的形成过程中,脑内神经元之间形成异常的突触联系,从而形成病理性神经环路,进而导致大脑兴奋性增强。有研究认为海马苔藓纤维出芽是继发性癫痫发生部位的一个标志,这种假说认为致病性损害导致齿状回门区神经元死亡后,苔藓纤维芽生侧枝回返性支配颗粒细胞,形成兴奋性回路以致颗粒细胞兴奋性增高。而苔藓纤维出芽的分子生物学基础目前尚不完全清楚,有学者认为,在癫痫灶形成过程中,早期反应基因(IEG)及其编码的基因启动蛋白(AP)扮演第三信使的作用,诱导的迟发反应基因(LRG)表达的神经递质、神经营养因子、神经调节因子、受体和突触结合蛋白等产物使神经网络的兴奋性和神经元固有成分发生改变。而针对卒中后癫痫的研究发现新生大鼠卒中后6个月,病变侧及病变对侧海马区域的Arc蛋白呈一种特定的网络形式被诱导,新生神经元整合进入海马的功能环路,而该研究同时发现病变对侧的神经发生与痫性发作具有显著的正相关性<sup>[19]</sup>。国内也有研

究发现,新生神经元异常整合到原有的神经环路是卒中后癫痫反复发作的细胞基础,阻断该异常突触连接可以降低大脑中动脉闭塞小鼠癫痫发生的频率和强度。

### 3 神经血管单元完整性

中枢神经系统在结构和功能上的完整性取决于神经活动和脑血流(CBF)之间的偶联及血脑屏障(BBB)物质转运的调控。而这2个重要过程均依赖于神经血管单元的协调活动。血管神经单元主要由紧邻的小血管内皮、神经元和胶质细胞构成。目前已有研究显示在脑血管疾病,尤其是脑小血管病中,神经血管单元完整性的破坏与癫痫的发生存在相关性。其机制主要包括以下2个方面,1) 区域性脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)的变化。通过血流动力学的变化定位并预测癫痫的发生可通过一些先进的影像学检查技术实现,如磁共振血压水平依赖成像(blood oxygen level dependent MRI, BOLD-MRI)。近期研究发现在脑电图癫痫样棘波前观察到BOLD信号的改变,推测这种BOLD信号的改变可能是由于出现了与癫痫样放电相关的血流动力学改变(图2<sup>[20]</sup>)。但具体是由于低灌注、高灌注还是两者之间的过渡状态目前尚不完全清楚。一项对40名具有复杂部分性发作患者的研究发现可疑癫痫灶位于非病灶侧,并发现了rCBF的显著升高。而另一项研究则发现癫痫持续状态患者在发作期rCBF增高而在发作后呈局部低灌注状态<sup>[21]</sup>。在关于急性缺血性卒中后癫痫发作的研究中发现早期痫性发作与卒中严重程度有关,而在溶栓治疗后晚期痫性发作的发生率有所下降,其原因可能是缺血区域再灌注的改善<sup>[22]</sup>。然而,

溶栓治疗过程中出现癫痫发作常预示着神经功能恢复良好,也是由于局部脑组织的再灌注或高灌注。Sun等应用卒中诱导癫痫发作的大鼠模型研究rCBF降低引起晚期痫性发作的机制,研究提示缺血半暗带存活神经细胞产生反复癫痫样放电,可能是由于细胞内Ca<sup>2+</sup>水平的上升,但该研究的对象为2 d龄的小鼠,并不能准确反映成人卒中后晚期痫性发作的机理<sup>[23]</sup>。因此,需进一步对成年卒中后癫痫动物模型进行研究以探究成人卒中后晚发性发作及癫痫的发病机制。2) 血脑屏障(BBB)完整性的破坏。在针对脑小血管病(cSVD)的研究中,发现小血管发生平滑肌细胞丧失、血管壁增厚、管腔狭窄及血管硬度增加等变化,而这些改变可造成血管运动活性的降低并继而导致神经血管偶联受损及血脑屏障的破坏。Seiffert等通过向成年大鼠血清中注入一部分成年大鼠的躯体感觉皮质建立了一个BBB破坏诱发癫痫的模型,与对照组相比其中77%出现了兴奋性增高现象<sup>[24]</sup>。由于仅在处理后4 d出现明显诱发率的改变,因此推测BBB破坏渗漏导致细胞外白蛋白累积是癫痫发作的原因。近期研究还发现BBB的破坏可引起星形胶质细胞内的基因表达的改变,从而使星形胶质细胞摄取K<sup>+</sup>的能力下降<sup>[25]</sup>,而细胞外K<sup>+</sup>浓度的升高可引起神经元过度放电而导致癫痫发作。BBB的破坏既可以作为引起癫痫发作的因素,同时也是癫痫发作产生的结果。BBB的破坏可应用动态增强MRI进行直观观察,而应用新MRI技术配合功能MRI可从代谢、神经血管反应及BBB完整性等方面对神经血管单位的功能进行深入了解。这些技术手段对于研究卒中后晚期痫性发作的发病机制具有重要价值。



CBF单位为 $\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 100\text{g})^{-1}$ 。时间以秒为单位,为运动任务开始后的时间,运动任务是指视觉引导的握拳动作,持续20 s后休息20 s

图2 受试者视皮层区域BOLD(a)和CBF(b)的反应性变化

Fig. 2 BOLD(a) and CBF(b) responses in participants' visual cortices

### 4 神经胶质细胞

以往研究认为,神经胶质细胞只对神经元起支持作用,而近年来在对癫痫手术切除的病灶标本观察中发现,慢性癫痫患者脑组织中大量星形胶质细胞和小胶质细胞增生,且呈

谷氨酸样免疫组化反应阳性,这提示神经胶质细胞在癫痫的发生中发挥着重要作用。神经元微环境中的电解质平衡是维持神经元正常兴奋性的基础。星形胶质细胞依靠细胞膜上多种具有调节电解质代谢功能的酶参与细胞间离子的交

换,维持了细胞内微环境电解质的平衡。正常星形胶质细胞能够主动摄取 $K^+$ 离子并合成抑制性递质GABA,而神经胶质细胞发生异常增生后形态和功能均出现异常,称为反应性星形胶质细胞,而反应性星形胶质细胞摄取 $K^+$ 离子的能力下降,使神经元容易去极化,发生过度放电,同时摄取谷氨酸及合成GABA的功能下降,神经元的兴奋性升高,使痫性发作的阈值降低。此外,神经胶质细胞尤其是小胶质细胞可分泌产生多种细胞因子,而细胞因子是神经-免疫-内分泌网络信息交流的关键载体。细胞因子在癫痫发生中的作用并非是孤立的,而是与脑组织环境的变化、神经胶质细胞生理的改变、白细胞与内皮细胞的相互作用、异常血管增生及血流动力学改变等病理途径共同发生作用。关于细胞因子在癫痫发生中作用的研究显示,中枢神经系统尤其海马区存在IL-6的免疫活性物质及其相关受体,主要集中在Cal-CA3区,而IL-6过量表达可促进小鼠海马和小脑星形胶质细胞显著增生,参与癫痫的发生。而INF-1可使体外培养的海马CA3锥体细胞痫性放电增加,减少突触前抑制,降低GABA的合成或锥体细胞对GABA的敏感性。TNF- $\alpha$ 可抑制星形胶质细胞谷氨酰胺合成酶及谷氨酸的摄取,增加神经细胞的兴奋性<sup>[26]</sup>。

## 5 展望

总之,上述各种机制引起神经元内在性质、突触传递及神经元生存环境的改变,导致兴奋与抑制的不平衡,从而产生神经元异常放电,进而导致癫痫的发生。但是癫痫的发病机制极其复杂,且大多数的研究主要来自动物实验或者人体离体组织的体外研究,与人体内环境仍存在很大的不同,故难以精确模拟人类癫痫的发生机制,因此迄今对于癫痫发病机制的认识仍有很多不足。例如对于细胞因子改变、苔藓纤维出芽等诸多因素对癫痫的发生发展起促进作用还是保护作用目前仍存在较大争论,此外研究人员还发现了一些与兴奋和抑制平衡无直接关系的机制,如蛋白溶解系统缺陷等。对于癫痫发病机制的探究是寻找治疗癫痫方法的重要基础,因此随着对癫痫发病机制认识的不断深入以及新理论与新技术的出现,癫痫的完整发生机制将有望展现出来,并带来新的抗癫痫方法。

### 参考文献(References)

- [1] Ngugi A K, Bottomley C, Fegan G, et al. Premature mortality in active convulsive epilepsy in rural Kenya: Causes and associated factors[J]. *Neurology*, 2014, 82(7): 582-589.
- [2] Catterall W A. From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels[J]. *Neuron*, 2000, 26(1): 13-25.
- [3] 吴江红, 任栓成, 杨秀明, 等. 电压门控钠离子通道与癫痫[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33(3): 240-245.
- [4] 赵霞, 操德智, 周列民. 离子通道基因与特发性癫痫[J]. *国际遗传学*, 2003, 26(4): 232-235.
- [5] 肖波, 江利敏. 癫痫的发病机制[J]. *临床内科杂志*, 2004(9): 577-580.
- [6] Wallace R H, Scheffer I E, Parasivam G, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: Mutation of the sodium channel subunit SCN1B[J]. *Neurology*, 2002, 58(9): 1426-1429.
- [7] Baulac S, Gourfinkel A I, Picard F, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1999, 65(4): 1078-1085.
- [8] Hartmann H A, Colom L V, Sutherland M L, et al. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain [J]. *Nature Neuroscience*, 1999, 2(7): 593-595.
- [9] Singh N A, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns[J]. *Nature Genetics*, 1998, 18(1): 25-29.
- [10] Heilstedt H A, Burgess D L, Anderson A E, et al. Loss of the potassium channel beta-subunit gene, *KCNAB2*, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(9): 1103-1111.
- [11] Berdyeva T K, Frady E P, Nassi J J, et al. Direct imaging of hippocampal epileptiform calcium motifs following kainic acid administration in freely behaving mice[J]. *Front Neurosci*, 2016(10): 53.
- [12] Deleuze C, David F, Béhuret S, et al. T-type calcium channels consolidate tonic action potential output of thalamic neurons to neocortex[J]. *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(35): 12228-12236.
- [13] 姚君茹, 潘三强, 吕来清, 等. 慢性癫痫模型大鼠脑谷氨酸神经元的变化[J]. *解剖科学进展*, 2004(1): 26-29.
- [14] Chen Q, He S, Hu X L, et al. Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in activity-dependent brain-derived neurotrophic factor gene regulation and limbic epileptogenesis[J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(3): 542-552.
- [15] Auja P K, Fetell M R, Jensen F E. Talampanel suppresses the acute and chronic effects of seizures in a rodent neonatal seizure model[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(4): 694-701.
- [16] 邱君娟, 胡小伟, 张正春. 癫痫发病机制及治疗的研究进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014(10): 1920-1924.
- [17] Wang Y, Zhan L, Zeng W, et al. Downregulation of hippocampal GABA after hypoxia-induced seizures in neonatal rats[J]. *Neurochemical Research*, 2011, 36(12): 2409-2416.
- [18] Xu W, Orr-Urtreger A, Nigro F, et al. Multiorgan autonomic dysfunction in mice lacking the beta2 and the beta4 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19(21): 9298-9305.
- [19] Kadam S D, Smith-Hicks C L, Smith D R, et al. Functional integration of new neurons into hippocampal networks and poststroke comorbidities following neonatal stroke in mice[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2010, 18(4): 344-357.
- [20] Hawco C S, Bagshaw A P, Lu Y, et al. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG[J]. *Neuroimage*, 2007, 35(4): 1450-1458.
- [21] Wiest R, Von B F, Schindler K, et al. Detection of regional blood perfusion changes in epileptic seizures with dynamic brain perfusion CT—A pilot study[J]. *Epilepsy Research*, 2006, 72(2-3): 102-110.
- [22] De Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2010, 112(4): 328-331.
- [23] Sun D A, Sombati S, Delorenzo R J. Glutamate injury-induced epilep-

- togenesis in hippocampal neurons: An *in vitro* model of stroke-induced "epilepsy" [J]. *Stroke*, 2001, 32(10): 2344-2350.
- [24] Seiffert E, Dreier J P, Ivens S, et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex[J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(36): 7829-7836.
- [25] David Y, Cacheaux L P, Ivens S, et al. Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: Consequence of altered potassium and glutamate homeostasis?[J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(34): 10588-10599.
- [26] Vezzani A, A. Friedman R J, Dingledine. The role of inflammation in epileptogenesis[J]. *Neuropharmacology*, 2013(69): 16-24.

## Advances in pathogenesis of epilepsy

YANG Huajun<sup>1,2,3</sup>, GUO Anchen<sup>1,2,3</sup>, WANG Qun<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
2. Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China
3. China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

**Abstract** The epilepsy is one of the most common diseases of the nervous system, and its pathogenesis is very complex. In recent years, studies of the pathogenesis of the epilepsy have shown that the occurrence of the epilepsy is closely related to the ion channels, the neurotransmitters, the synaptic connections, the neurovascular units and the glial cells. This review focuses on the pathogenesis of the epilepsy and the theoretical basis for the diagnosis, the prevention and the treatment of the epilepsy.

**Keywords** epilepsy; pathogenesis; ion channel; neurotransmitter; synaptic connection

(责任编辑 傅雪)