

点燃效应癫痫动物模型研究状况及评价

刘智良 袁如祥 袁新伟 洪第一 第一军医大学珠江医院神经外科 袁广东 广州 510282 袁

摘要 癫痫是神经系统常见病和难题之一 通过复制动物模型 探讨癫痫的发生机制 为临床癫痫的治疗提供理论依据 遥

本文着重综述点燃效应癫痫动物模型研究状况 遥

关键词 点燃效应 癫痫 动物模型

中图分类号 袁749.1;Q95-33 文献标识码 袁 文章编号 院000-2588(2001)08-0621-03

癫痫是一种常见的疾病和神经症状 袁发病率约为 5% 遥临床表现为突然短暂发作的脑功能异常 遥经正规服用抗癫痫药物 袁0%耀0% 病人癫痫发作可得到完全控制 或显著减少 遥但仍有 20%耀0% 病人癫痫难以控制 遥20 世纪 80 年代以来 袁癫痫的外科治疗取得了突破性的进展 袁一定程度上归功于点燃效应的癫痫动物模型的建立和发展 遥

1 概述

目前已经公认点燃效应 渊indling effect) 模型是研究脑兴奋性 尧可塑性 (Plasticity) 及长时程增强 (Long term potentiation, LTP) 最实用的模型 它与人类癫痫发生与形成具有高度相似性 遥传统的电性点燃约需 1 耀 周 遥20 世纪 80 年代中后期 袁研究者 遥通过改变电参数 尧缩短刺激间隔时间 袁分别在成熟大鼠的海马和幼鼠的杏仁核获得快速点燃 渊只需数小时) 袁癫痫点燃的动物模型是具有诱导致痫和自发性发作模型两者优点的致病模型 遥

2 点燃的定义

点燃是通过重复不变的亚抽搐剂量电刺激 袁癫痫活性强度逐渐增加 袁最终出现全身性癫痫 遥用电刺激鼠杏仁核点燃 袁一般经历以下过程 院 面部抽搐 袁点头 袁前肢阵挛 袁站立 袁站立和摔倒 遥 Wada 遥将此过程分为六个阶段 院 同侧面面部抽搐 曰 两侧面部抽搐 曰 点头 曰 对侧前肢出现阵挛 袁并且头向对侧旋转 曰 站立时出现阵挛性跳跃 曰 摔倒 袁全身抽搐 渊强直 - 阵挛发作) 遥此外 袁用化学和药物周期性的亚抽搐剂量稳定刺激也能逐渐诱发出癫痫 袁并且癫痫的程度逐渐加重 袁这个过程也称之为点燃 遥

对癫痫发作的程度进行评价的分级应用标准 袁1978 年 Racine 遥将其分为 院 无抽搐 曰 面部抽搐和孤立的肌阵挛 曰 全身性阵挛抽搐 曰 全身性阵挛抽搐伴站立 曰 全身性强直阵挛抽搐伴站立和跌倒 曰

袁反复抽搐或抽搐致死 遥

3 点燃的方法

3.1 电刺激是出现点燃的一种重要因素

电刺激标准条件为电流波长 1ms 尧频率 60Hz 尧持续 1s 遥其中频率为 25 尧0 尧50Hz 的点燃作用相同 遥低于 10Hz 的电刺激不易引出点燃现象 袁也有报道用 0.875 Hz 的频率引出点燃现象 遥刺激的持续时间 2耀0s 袁点燃的发生率相近 遥刺激的间隔时间是关键 袁波宽 1ms 尧0Hz 尧刺激时间 1s 的条件下 袁5 min~7d 都能引出点燃 遥每次刺激的间隔在 15耀0min 袁需要更多次的刺激才能点燃 遥持续应用波宽 1ms 尧60Hz 的电刺激几小时却不能诱导点燃 遥

3.2 建立电刺激点燃模型的动物

鼠 尧兔 尧猴 尧猫 尧恒河猴和狒狒等都可以建立电刺激点燃模型 遥电刺激脑许多部位可引起点燃 遥最经典和常用的是在海马和杏仁核 袁而以杏仁核对电刺激最敏感 遥如在 SD 大鼠杏仁核部位埋置电极 袁以双相方波电流定时刺激直至引出完全点燃 遥停止电刺激 4 周后再行电测试 袁结果仍处在最高等级惊厥状态 遥

3.3 化学药物也能够引出点燃现象

青霉素 尧羧甲酰胆碱可卡因 尧利多卡因 尧戊四氮 尧海人酸和 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸 尧印防己毒素 渊irotoxin) 袁在脑内局部和全身性应用能产生点燃作用 遥其中 袁青霉素是一种经典的致病剂 袁将青霉素用于 Wistar 大鼠复制的癫痫模型与人类失神发作最为接近 袁所以青霉素癫痫模型适合失常性癫痫和局限性癫痫模型复制及发病机制的研究 袁而用戊四氮和美解眠能引起动物抽搐迅速发生 袁短时间内达到高峰 袁持续较短时间后自动停止 遥因此 袁目的用于复制急性或全身性发生癫痫模型及筛选抗癫痫药物时 袁戊四氮和美解眠致病模型较好 遥近年来 袁有用马桑内酯肌内注射造成化学点燃效应癫痫动物模型模拟人类长期反复全身强直 - 阵挛发作 袁然后进行海马区脑组织的光镜 尧电镜和免疫组化观察分析 遥结果表明 袁长期反复抽搐动物的海马区星形胶质细胞发生明显的变性坏死 袁提示马桑内酯对星形胶质细胞和大脑皮质细胞有损

收稿日期 院000-09-29

作者简介 院刘智良 (1970-) 袁湖南衡东人 袁1994 年毕业于第四军医大学 袁主治医师 袁硕士生 袁电话 院20-85143631 袁 e-mail: Liu_zhl@263.net

伤性作用,这种损伤可能在诱导痫性发作中起一定作用^[10]。

随着现代分子生物学的发展,研究者已在分子水平上研究和阐明癫痫动物模型。点燃能增强神经生长因子和脑源性神经营养因子在海马回和大脑皮质中受体的 mRNA 表达。脑室内注射神经生长因子能增强点燃效应。反之,降低神经生长因子活性则延缓杏仁核的点燃作用。脑源性神经营养因子的急性注射能提高神经兴奋性和导致癫痫发作。而慢性注射则延缓海马回点燃作用。这种作用长期存在^[11]。不同浓度的 NMDA 受体效应物 - 艾芬地尔(ifenprodil)和蛙碱(arcaïne)已被用来评估复杂性部分性癫痫发作时杏仁核的电刺激点燃效应^[12]。

4 点燃与人类复杂部分性癫痫发作的关系

点燃的发作的几个特征符合其作为人类癫痫发作模型的要求。第一,点燃的癫痫发作行为类似于人类复杂部分性癫痫发作伴继发全身性强直阵挛发作。第二,在点燃癫痫发作期间的脑电图异常类似于人类复杂部分性癫痫发作期间杏仁核和海马结构电极描记的结果。在发作间期都存在特征性的棘波。第三,苯妥英钠外,目前用于人类的其他抗癫痫药物能够有效阻止点燃。

人类产生癫痫与点燃引起癫痫发作的机制也极其相似。临床观察人类癫痫,一侧颞叶病灶的复杂部分性癫痫患者,多次发作可逐渐出现两侧颞叶都能单独触发复杂部分性癫痫发作。在发作间期,两侧颞叶癫痫活性常单独存在,且在明显局限于一侧颞叶。肿瘤的患者,临床癫痫发作可来源于两侧颞叶。此外,外伤性癫痫的潜伏期,类似于点燃的过程。脑外伤后产生自发性癫痫发作,一般需几周或几年的静止期,可能是脑外伤后导致新的神经元联系的形成,逐渐出现异常的神经元兴奋,反复的神经元放电,最终出现癫痫。这个过程类似于点燃过程。

大多数难治性癫痫患者,组织学检查经常有 Ammons 氏角硬化。有研究 Ammon 角硬化动物的海马回切片,证明颗粒细胞存在对单个顺向兴奋性突触的兴奋,有反复放电的反应。这种重复的放电可能点燃靶结构,在方式上类似于点燃动物的方式。在单剂量毛果云香碱,ilocarpine,引起癫痫持续状态后,幸存的大鼠几个月后出现自发性癫痫。这些大鼠的 Ammon 氏角存在硬化,出现自发性癫痫的过程支持这个观点^[13]。

5 点燃的电生理机制

Racaine 提出构成点燃的电生理机制,与增强作

用和爆发棘波反应有关^[14]。目前尚无争议。在电刺激角束,渊入到海马结构的主要外源性兴奋通路。点燃的动物,在海马可描记到波幅明显增大的癫痫样棘波。而在未点燃的动物,电刺激角束,在海马则不能描记到癫痫样棘波。这种现象在点燃的动物长期存在,称为长期增效作用。这是一个正反馈过程。随着刺激次数的增加,动物中枢神经系统逐步改变癫痫性活动的可塑性,表现为脑内癫痫性放电和癫痫性行为的逐渐强化。最后出现大发作。而点燃动物一旦被点燃,致癫痫效应持久保留^[15]。

癫痫样暴发棘波反应在海马实验中获得。在实验中,各种原因引起的诱发反应幅度增加,且有多次反应。即暴发棘波反应。这些暴发棘波反应存在与否,是通过树突膜高电压依赖性 Ca^{2+} 内流产生的。暴发棘波反应之后,有一超长的超级化,是由于 Ca^{2+} 依赖性 K^{+} 外流所引起。癫痫发作时改变了电压依赖性钙离子通道,点燃诱发了其在 N-VDCC 表达,增长了 21% 耀 0%^[16]。

许多生化研究已逐渐阐明了点燃的分子生物学基础。这些分子生物学研究分成两大类。一类是神经递质与受体相互作用触发的一系列反应参与的分子机制。另一类为与神经递质直接有关的分子。合成和降解已知的神经递质,神经递质的稳态水平,神经递质膜受体。大多数研究关注后者。已知的神经递质包括: 氨基丁酸, 渊 ABA, 渊和苯二氮卓, 渊谷氨酸, 渊 lu, 渊去甲肾上腺素, 渊多巴胺, 渊羟色胺, 渊乙酰胆碱, 渊 NO 以及亮氨酸, 渊 eu, 渊和蛋氨酸, 渊 Met, 渊。其中, 渊的氨基酸丁酸和苯二氮卓抑制点燃的发生。渊谷氨酸促进点燃的发生。渊去甲肾上腺素抑制点燃。渊乙酰胆碱是点燃所必需。渊抑制乙酰胆碱, 渊可抑制点燃。渊肽类如 Leu 和 Met 促进点燃的发生。渊 NO 在点燃中有促进和抑制点燃的两方面作用。渊其具体作用机制尚需进一步研究。渊其中最主要的神经递质是兴奋性氨基酸, 渊 lu 等, 渊抑制性氨基酸, 渊 ABA 等, 渊。渊对于递质与受体相互作用触发的反应链中参与的分子, 渊可能与环核苷酸, 渊 AMP 和 cGMP, 渊钙结合蛋白(calmodulin), 渊磷酸化作用蛋白有关^[17]。

6 点燃的形态学改变

在点燃刺激和未刺激对照动物电极植入点之间, 渊用 Nissl 染色, 渊 Golgi 染色和超微结构分析, 渊形态学上无差异^[18]。其原因可能是这些实验技术固有的缺陷, 渊混淆了阳性发现。渊但已有实验证实, 渊有超微结构改变。渊通过生物素标记的 Tim 染色, 渊在电子显微镜下, 渊性杏仁核点燃, 渊发现有苔藓纤维发芽, 渊而常规杏仁核点燃却没有^[19]。

