

· 综 述 ·

# 海马的可塑性变化与颞叶癫痫

赵婷婷<sup>1</sup>, 赵世刚<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院 神经内科)

**摘要:** 癫痫是脑神经元群异常放电而引起的肢体抽搐或非抽搐性发作的神经系统疾病<sup>[1]</sup>, 且颞叶癫痫在成人的癫痫发作类型中最常见, 常表现为脑内局灶起源并伴有意识障碍的精神运动性发作。目前, 许多学者认为颞叶癫痫的致痫灶在海马, 因为多数患者在切除海马后可使癫痫发作频率减少或消失<sup>[2]</sup>。大量研究表明, 海马的可塑性与颞叶癫痫有关, 因此, 多年来海马在颞叶癫痫发病机理研究中一直是最受重视也是研究最多的结构。现将海马结构的解剖和功能联系以及海马可塑性变化与颞叶癫痫的关系综述如下。

**关键词:** Castleman 病; 病理分型; 临床分型; 治疗

**中图分类号:** R741.02

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2095-512X(2020)06-0658-04

## PLASTIC CHANGES OF HIPPOCAMPUS AND TEMPORAL LOBE EPILEPSY

ZHAO Ting-ting, ZHAO Shi-gang

( Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010059 China)

**Abstract:** Epilepsy is a neurological disease caused by abnormal discharge of brain neuron groups, which is manifested as limb convulsions or non-convulsive seizures<sup>[1]</sup>. Temporal lobe epilepsy is the most common type of seizures in adults, often manifested as psychomotor episodes of focal brain origin with disturbance of consciousness. At present, many scholars believe that the epileptogenic foci of temporal lobe epilepsy are in the hippocampus, because most patients can reduce or disappear the frequency of seizures after resection of the hippocampus<sup>[2]</sup>. A large number of studies have shown that the plasticity of the hippocampus is related to temporal lobe epilepsy. Therefore, the hippocampus has been the most valued and most studied structure in the study of the pathogenesis in temporal lobe epilepsy for many years. The anatomical and functional connections of hippocampal structure and the relationship between hippocampal plasticity changes and temporal lobe epilepsy are summarized below.

**Key words:** temporal lobe epilepsy; hippocampal plasticity changes

癫痫是一种常见的神经系统疾病, 全球约有 5 千万癫痫病人<sup>[3]</sup>。据报道, 我国癫痫病病人发病率约 25/10 万<sup>[4-5]</sup>。癫痫病人除表现为肢体的抽搐或非抽搐性发作, 也可表现为学习以及人格行为的异常<sup>[6]</sup>。目前癫痫的发病机理尚不清楚, 但最基本的发病机制为脑神经元的异常放电<sup>[7]</sup>。大量研究表明, 颞叶癫痫病人的海马中都表现有明显的神经病理异常改变, 且与海马的可塑性变化有关。另外,

海马对于缺血、缺氧等损害因素极为敏感, 在出生期前后以及婴幼儿期的一些脑缺血、缺氧性状态极易使海马受到损伤, 部分甚至是极严重的永久性损害<sup>[8]</sup>, 而在颞叶癫痫病人中, 有许多都在其生命早期曾有过脑缺血、缺氧以及高热惊厥、脑炎等损伤因素, 而且有过这些早期损伤因素者, 其海马的病理损害程度要重于无这些损伤因素者。

收稿日期: 2020-06-09; 修回日期: 2020-10-12

作者简介: 赵婷婷(1990-), 女, 内蒙古医科大学 2017 级在读硕士研究生。

通讯作者: 赵世刚, 主任医师, E-mail: shigang zhao@126.com 内蒙古医科大学附属医院神经内科, 010050

## 1 海马的结构和功能联系

颞叶内测为齿状回区、Ammon's角和下托构成的海马<sup>[9]</sup>,其外由海马旁回所覆盖。在哺乳类动物,海马由两个呈“c”形的互相反扣着的齿状回颗粒细胞层和Ammon's角的锥体细胞层组成<sup>[10]</sup>。齿状回区由齿状回(分子层和颗粒细胞层(主体神经元))和齿状回门组成。颗粒细胞的树突由其胞体的顶端发出后呈辐射状进入分子层。颗粒细胞树突的外2/3部分接受由内嗅区皮层来的大量的传入纤维(即穿通通路),而其内1/3部分则接受由同侧和对侧齿状回门区来的大量的投射纤维。这种双侧的门—齿状回投射是已知的从门区仅有的传出性投射。颗粒细胞的轴突是门区最大的传入性投射纤维,即苔藓状纤维(MF)。颗粒细胞从其基底端发出单枝的轴突向下行进入门区,在此其侧枝形成一个浓密的神经丛,其纤维末梢与门区的几类中间神经元形成突触联系,同时与CA3区的锥体细胞树突建立突触。

Ammon's角含有一层排列紧密的锥体细胞,其顶端和基底树突主要以与细胞层垂直的方向向外辐射穿越其它层。Lorente de No将锥体细胞层分为四个亚区,即CA1—CA4区。CA1区是Ammon's角紧邻下托的那部分,由小锥体细胞构成;CA3区与齿状回区相毗邻,由大锥体细胞构成。CA2区是介于CA1和CA3之间的移行区,它是由大型和小型锥体细胞共同构成,最近研究发现,这些锥体细胞与MF之间也有突触联系<sup>[11]</sup>。Ammon's角的主要传入系统就是MF,MF是Ammon's角透明带的基本组成成分。MF在CA3区锥体细胞的顶端和基底树突的近端部分形成突触<sup>[12]</sup>,对锥体细胞起兴奋作用。从对侧和同侧CA3区锥体细胞发出的纤维对CA1区<sup>[13]</sup>的小锥体细胞起兴奋作用。另外CA3区锥体细胞也发出纤维向隔区、扣带回皮层和部分海马后区以及对侧海马投射,还发出纵向走行的固有侧枝到CA3区内更为广泛的隔侧或颞侧区域,而CA1区的锥体细胞纤维传入隔区、下托和旁嗅区<sup>[14]</sup>。海马最主要的兴奋性传入系统就是穿通通路纤维,即内嗅区皮层—颗粒细胞—CA3锥体细胞—CA1锥体细胞—下托、隔等处的兴奋性传导通路,在这些兴奋性传导通路中,所有的神经递质都是谷氨酸和天冬氨酸<sup>[15]</sup>。

在海马内除了兴奋性的主体细胞外,另外还有一大类具有重要功能的、绝大多数位于门区内的中间神经元,其功能是控制兴奋性主体细胞的活动,

其中的篮状细胞、苔藓样细胞、卵形细胞和多极细胞被认为与MF形成突触联系,而MF与篮状细胞和苔藓样细胞之间的突触联系尤其重要,篮状细胞位于门区内紧邻颗粒细胞层下方处。篮状细胞的树突与MF末梢形成突触联系<sup>[16]</sup>,而篮状细胞的轴突与颗粒细胞之间构成突触的递质是抑制性GABA。研究已表明,MF的递质是具有兴奋作用的谷氨酸,因此它对篮状细胞具有兴奋作用,这样就在颗粒细胞和篮状细胞之间形成了抑制性的反馈回路。这些发现提示颗粒细胞—篮状细胞回路的功能障碍可能导致过度兴奋和癫痫发作<sup>[17]</sup>。除了门区的中间神经元外,在Ammon's角内还有一种锥体篮状细胞,其胞体位于锥体细胞层内或紧邻此层的下方并与其构成突触连接,它的树突接受由对侧锥体细胞投射来的连合纤维,这些连合纤维是兴奋性的天冬氨酸能纤维。与齿状回篮状细胞一样,锥体篮状细胞也是GABA能抑制性神经元。因此通过篮状细胞的作用,锥体细胞的兴奋最后导致回返性抑制的结果<sup>[18]</sup>。由此可见,齿状回对于海马和与其相关皮层区的兴奋性控制极为重要。

## 2 海马可塑性变化与颞叶癫痫的相关性研究

了解了海马的正常解剖结构及功能之后,不难理解海马发生可塑性变化时与癫痫的关系。可塑性是一个很广泛的概念,它包括成熟脑内发生的所有形式的重组过程,包括神经网络、神经元或突触的变化。这些变化可以是生理功能方面的(如神经元或神经元群体获得了新的功能特性),形态学方面的(如神经元和胶质的形态学和超微结构)或生化代谢方面的(如基因表达变化等)。在哺乳类动物中枢神经系统内,海马是可塑性最强的结构之一,尤其在癫痫发生的过程中。而在癫痫时细胞可塑性最为突出的表现之一就是发生于各种不同的颞叶癫痫模型的海马MF侧枝发芽,即齿状回颗粒细胞轴突侧枝对新的靶神经元(包括颗粒细胞)进行神经支配<sup>[19]</sup>,即发生了MF突触重组<sup>[20]</sup>。中颞硬化,也是颞叶癫痫的典型特征,其病理改变是海马内神经元丢失、胶质细胞增生和MF发芽<sup>[21]</sup>。下面就海马的可塑性变化与颞叶癫痫的发生机制总结如下。

### 2.1 颞叶癫痫的海马内MF突触重组的表现

海马内MF发芽的轴突侧枝末梢在齿状回内分子层内形成一个神经纤维丛。Jose等在大鼠点燃模型的海马内,用Timm's染色法可以发现,发芽的纤

维穿越过齿状回颗粒细胞层进入分子层<sup>[22]</sup>,在此层的内1/3部分形成一个清晰的异常Timm染色带,发芽的MF与颗粒细胞的树突形成回返性突触,Paul等表明这些变化除了与海马细胞的抑制性调节减弱有关外,还可能与癫痫的长期维持有关<sup>[23]</sup>。

## 2.2 颞叶癫痫的海马内MF突触重组所伴随的受体变化及其意义

N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)对脑的发育非常关键<sup>[24]</sup>,Sutula等在成人大脑中发现,对边缘通路的重复点燃刺激增加了齿状回颗粒细胞中突触传递的NMDA依赖成分,并诱导颗粒细胞苔藓纤维轴突的发芽,重组齿状回颗粒细胞中的突触连接,NMDA受体是影响点燃和苔藓纤维发芽的分子通路的组成部分<sup>[25]</sup>。另有研究发现,AMPA受体(谷氨酸受体)蛋白在齿状回内分子层中明显增多,这与MF末梢增多密切相关,但在外分子层此受体蛋白也明显增加,这些结果似乎支持这样一个观点,受损海马的突触重组导致异常的MF单突触兴奋性反馈或前馈性环路形成,此环路对于癫痫的易感性有一定的促进作用。

## 2.3 颞叶癫痫中海马硬化的病理改变

癫痫病人硬化海马的GAD(GABA合成的限速酶)免疫细胞化学的研究发现,在内分子层中有浓密的GABA能末梢,另外在整个Ammon's角也有异常的不规则的GABA能末梢,终止于锥体细胞体和其树突上,这些GABA能突触重组进一步说明,在癫痫病灶内损伤后幸存的神经元和其轴突将发出轴突侧枝对失神经支配的突触区进行重新支配。在海马硬化病人标本和癫痫动物模型中观察到神经元特异性K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>协同转运体2(KCC2)活性缺失,使神经元超极化受损,导致GABA能抑制受损,并发展为自发性、复发性全身癫痫。研究表明,星形胶质细胞源性突触形成分子血小板反应蛋白1(TSP-1)在脑损伤和颞叶癫痫发作后表达增强,而TSP-1具有诱导兴奋性突触的能力。Philipp等研究表明,海马硬化中存活的齿状回颗粒细胞在苔藓纤维发芽的过程中分散并建立反复的突触连接,这与齿状回颗粒细胞活性相关细胞骨架蛋白(Arc)基因表达上调有关,同时发现Arc降低了AMPA型谷氨酸受体密度,Arc可能是癫痫发作活动和突触可塑性之间的中介。Nicole等发现海马硬化病人癫痫发作可能与ANO3基因的下调有关。

## 2.4 颞叶癫痫的海马内生化代谢的改变

研究表明,癫痫大鼠海马神经元的蛋白质二级

结构和脂类在胞内的分布出现改变,表现为反应蛋白质二级结构的酰胺I和脂质在癫痫大鼠神经元胞体内呈低浓度分布,但在神经元胞体周围分布相对较高,表明癫痫大鼠高兴奋癫痫放电活动会改变神经元生物化学成分的结构和分布,从而导致神经元损伤,并且这些生化分子的改变早于细胞形态的改变。另有研究表明,细胞内Ca<sup>2+</sup>失衡是癫痫发生的触发因素,Ca<sup>2+</sup>通过电压依赖性钙通道(VDCCs)进入胞内,癫痫动物模型中t型VDCCs的表达和功能异常与癫痫等的一系列神经系统疾病有关。

## 3 总结

综上所述,癫痫的长期性是很明显的,通过对海马结构的解剖和功能联系的了解,不难理解海马的可塑性变化与颞叶癫痫长期维持的机制,由于海马有如此复杂的可塑性变化,因此很难对此现象提出一个简单的解释。齿状回是海马兴奋性传导通路的一个很关键的区域,且与其相关皮层区的兴奋性控制极为重要。在颞叶癫痫病人或动物模型中,首先,海马苔藓状纤维的突出重组对颞叶癫痫的长期维持起关键性作用,研究最多的是MF发芽进入到齿状回内分子层,由此可见,颞叶癫痫伴随有MF与颗粒细胞树突近端之间回返性环路的形成,并且还可能伴有整个Ammon's角由MF形成的异常神经支配。其次,MF突触重组所伴随的新形成的有功能的受体有可能对邻近的轴突提供一种刺激,从而导致神经突起生长,这些新受体可能含有对于异常突触的长期维持起关键性的神经营养因子作用。最后,在对经历长期的反复惊厥发作的颞叶癫痫病人脑活检组织的病理研究中,人们发现中颞硬化是本病的一个典型特征,故颞叶癫痫的长期性一种可能的解释是,抑制性机制使一大群神经元的膜电位都同步化,从而使MF回返性兴奋能够在几乎没有非同步性细胞的区域内引起惊厥发作。

## 参考文献

- [1] 杨雷,赵世刚,刘罡,等.Nogo-A及其受体与癫痫大鼠海马苔藓纤维发芽的关系[J].中风与神经疾病杂志,2010;27(02):160-163
- [2] 汪恩焕.MRS、VEEG联合ECOG综合定位颞叶癫痫致痫灶及手术疗效评价[A].中国抗癫痫协会.第八届CAAE国际癫痫论坛论文汇编[C].中国抗癫痫协会:中国抗癫痫协会,2019:1

- [3] Jallon P. Epilepsy in developing countries[J]. *Epilepsia*, 1997; 38(10): 1143-1151
- [4] Theodore WH, Spencer SS, Wiebe S, et al. Epilepsy in north america: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the international league against epilepsy and the world health organization[J]. *Epilepsia*, 2006; 47(10): 1700-1722
- [5] 黄颖,杜华斌,杨申,等.宁夏青铜峡地区人群癫痫流行病学及药物治疗的调查研究[J].*陕西医学杂志*,2008;37(9): 1068-1070
- [6] Kouri FM, Ritner C, Stegh AH. miRNA-182 and the regulation of the glioblastoma phenotype-toward miRNA-based precision therapeutics[J]. *Cell Cycle*, 2015;14( 24): 3794-800
- [7] 冯冠青,赵世刚,刘罡.AMPA受体与癫痫的关系[J].*医学综述*,2007(03):180-182
- [8] 郑东琳,王学峰.缺氧缺血性脑病中的癫痫发作临床表现、脑电图、治疗及预后[J].*中风与神经疾病杂志*,2010;27(04):374-376
- [9] 李月峰.海马体积、形态及其与抑郁症关系的MRI研究[D].江苏大学,2009
- [10] 陈雯.哮喘大鼠血清褪黑素及海马褪黑素受体1的变化[D].安徽医科大学,2014
- [11] Dudek SM, Alexander GM, Farris S. Rediscovering area CA2: unique properties and functions[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016;17(2):89-102
- [12] 朱柳帅. Sigma-1受体对成瘾动物海马CA1突触可塑性影响的研究[D].苏州大学,2018
- [13] 丁冬雪.戊四氮点燃模型大鼠海马ATF3的表达变化与苔藓纤维出芽的关系[D].中南大学,2014
- [14] 高晓艳.纳米二氧化钛和量子点对海马突触可塑性及空间记忆的影响[D].中国科学技术大学,2011
- [15] van Veenendaal TM, Backes WH, Tse DHY, et al. High field imaging of large-scale neurotransmitter networks: Proof of concept and initial application to epilepsy[J]. *Neuroimage Clin*, 2018; 19: 47-55
- [16] 张学乾,杜蕊,杨慈清,等.猪与小鼠海马成体神经发生以及海马结构特征的对比分析[J].*动物医学进展*,2012;33(09):37-43
- [17] Wei Z, Paul S Buckmaster. Dysfunction of the dentate basket Cell circuit in a rat model of temporal lobe epilepsy[J].*J Neurosci*, 2009;29(24): 7846-7856
- [18] Caroline F, Jill R, Katarzyna P, et al. Regulation of the hippocampal network by VGLUT3-Positive CCK- GABAergic basket Cells [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017;11:140-142
- [19] 赵世刚,姜玉武,罗强,等.反复惊厥对P77PMC大鼠海马结构及其惊厥行为的影响[J].*中华儿科杂志*,2003(01): 25-28+86
- [20] Andrew L E, Elizabeth S W, Joseph A B, et al. FosB decreases excitability of dorsal hippocampal CA1 neurons [J]. *eNeuro*, 2018;5(4):14-16
- [21] 赵世刚,罗强,吴希如.遗传性癫痫易感大鼠P77PMC海马苔藓状纤维发芽的研究[J].*北京大学学报(医学版)*,2001(02):101-104
- [22] Jose E, Cavazos, Susan M, et al. Sprouting and synaptic reorganization in the subiculum and CA1 region of the hippocampus in acute and chronic models of partial-onset epilepsy[J].*Neuroscience*, 2004;126(3): 677-688
- [23] Paul S, Buckmaster, Emily A, et al. Seizure frequency correlates with loss of dentate gyrus GABAergic neurons in a mouse model of temporal lobe epilepsy [J]. *J Comp Neurol*, 2017; 525(11): 2592-2610
- [24] 陈志斌,杨天德.氯胺酮对SD幼鼠海马神经元细胞凋亡和突触素表达的影响[J].*第三军医大学学报*,2005(20): 2042-2044
- [25] Sutula T, Koch J, Golarai G, et al. NMDA receptor dependence of kindling and mossy fiber sprouting: evidence that the NMDA receptor regulates patterning of hippocampal circuits in the adult brain[J]. *J Neurosci*, 1996;16(22): 7398-7406

-----  
(上接第654页)

- [8] 李明明.阴道分娩与剖宫产对孕产妇产后压力性尿失禁的影响及早期康复锻炼效果[J].*中国妇幼保健*,2018;33(20): 4614-4616
- [9] 蔡建军,张操,丁青.影响女性压力性尿失禁近远期疗效及性生活质量的相关因素分析[J].*中国性科学*,2019;28(1): 96-101
- [10] 林丽萍,吴东辉,王蔚红,等.不同分娩方式对产后盆底功能及康复治疗效果的影响[J].*中国妇幼保健*,2019;34(7): 1517-1518
- [11] 王萍平,孙文清,马唯,等.顺产与选择性剖宫产对产后前盆腔功能近期影响的超声观察[J].*中华医学超声杂志(电子版)*,2017;14(4):307-309
- [12] 陈龙毅,杨秀玮,王英.生物刺激反馈治疗联合盆底肌肉锻炼治疗女性盆底功能障碍性疾病的疗效评价[J].*中国妇幼保健*,2018;33(24):349-351
- [13] Lucot J P, Cosson M, Bader G, et al. Safety of Vaginal Mesh Surgery Versus Laparoscopic Mesh Sacropexy for Cystocele Repair: Results of the Prosthetic Pelvic Floor Repair Randomized Controlled Trial[J]. *European Urology*, 2018;74(2):167-176
- [14] 阎蓓,欧阳俊.顺产、侧切产及剖宫产对初产妇产后阴道收缩力及性生活质量的影响[J].*中国性科学*,2019;28(02):80-83
- [15] 梁承蓉,熊焰,焦顺,等.临床不同分娩方式对女性产后性生活质量及盆底结构功能影响分析[J].*中国性科学*,2018; 27(6):84-87