

特发性全身性癫痫的临床与磁共振波谱研究进展

王 怡 黎海涛

(第三军医大学西南医院放射科 重庆 400038)

摘要:特发性全身性癫痫(idiopathic generalized epilepsy, IGE)是一组症状复杂的临床症候群,易漏诊、误诊,且发病机制尚未完全阐明。以往的研究仅限于动物实验的方法检测其脑内的代谢变化,现在随着磁共振波谱(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)的应用,无创地从生化代谢水平上研究活体已成为现实,为这类疾病的研究打开了新的局面。文章综述了IGE的分类、亚型、临床特点及近几年来MRS在这领域中的研究成果。

关键词:磁共振波谱;临床;综述;特发性全身性癫痫

中图分类号:R742.1 文献标识码:A

Advances on Idiopathic Generalized Epilepsy and Magnetic Resonance Spectrum Researches

WANG Yi, LI Hai-tao

(Southwest Hospital, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT: Idiopathic generalized epilepsy (IGE) is a complicated clinical syndrome. It is easy to be misdiagnosed, and its pathogenesis is still not elucidated literally. Early researches have been limited to animal experiment of detecting metabolism of brain. With the development of magnetic resonance spectrum(MRS), studying in vivo has come true on the biochemistry metabolism's level, which makes a new breakthrough for us to continue research of IGE afterward. This article reviews the types, clinical features and research achievements of IGE for the past few years.

Key words: MRS; Clinical; Review; IGE

特发性全身性癫痫(idiopathic generalized epilepsy, IGE)是指无脑部器质性或代谢性疾病表现,致病原因尚未明了,而与遗传因素密切相关并以全面性发作为发作类型的一组癫痫综合征,约占各类癫痫总数的20%–30%。IGE通常在儿童或青少年时期发病,但是有些在成年阶段才诊断出来,对少部分患者而言,此病具有年龄的自限性,但通常会终身伴随。IGE诊断相对简单,但容易误诊、漏诊,发作易于控制,预后一般良好。

1 分类及发病特点

根据1989年国际抗癫痫联盟和名词委员会推荐的癫痫发作的临床及脑电图分类^[1],特发性全身性癫痫及综合征(与年龄有关)包括良性家族性新生儿惊厥;良性新生儿惊厥;良性婴儿肌阵挛癫痫;儿童失神癫痫;青少年失神癫痫;青少年肌阵挛癫痫;具有大发作的癫痫;醒觉时具有大发作的癫痫;其他全身性特发性癫痫;以特殊状态诱发发作的癫痫。从发作特点而言,失神癫痫发作(Absence seizures),肌阵挛癫痫发作(Myoclonic seizures),全面强直阵挛性癫痫发作(Generalized tonic-clonic seizures)三种发作类型常合并IGE出现。依据发病年龄、发作类型、EEG的表现,IGE主要有三种亚型:儿童失神性癫痫(Childhood absence epilepsy, CAE),青年型肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME),全面强直阵挛性癫痫(generalized tonic clonic epilepsy, GTCS)。

1.1 儿童失神性癫痫(Childhood absence epilepsy, CAE)

多出现在儿童时期,表现为突然短暂的意识丧失,一般持续3–15s,根据发作时间的长短,可出现短暂的神经恍惚,眼睑扑动等。患者不能回忆发作时的情况,发作后无嗜睡或精神恍惚等。发作时,EEG表现为多棘慢复合波。同突然发作一致的是,失神发作的结束在临床表现上也是突然的。约50%的病人同时合并全身强直阵挛性发作。

1.2 青年型肌阵挛性癫痫(Juvenile myoclonic epilepsy, JME)

青春期起病,表现为突然、短暂的肌肉不自主、快速非节律性收缩,常以上肢为重,发作期和间歇期的EEG呈现弥漫、快速、多为不规则的棘慢波与多棘慢波,常合并全面强直阵挛发作,少部分患者(13.3%)合并失神发作。

1.3 全面强直阵挛性癫痫(generalized tonic clonic epilepsy, GTCS)

是IGE最常见、研究最多的一种发作类型,发病年龄为9–24岁,男性略多于女性,临床主要表现为波及全身的强直、阵挛发作,可持续1–2min。发作间期50%EEG可见双侧同步对称的棘慢复合波,临床完全控制率60%–70%,仅有30%左右的患者不能完全控制发作。

2 MRS研究应用进展:

在IGE患者中,常规的颅脑CT和MRI检查通常没有可见的结构变化,随着功能影像学的日新月异,从代谢或血流动力变化的角度反映脑功能信息,使常规影像学无异常发现的病变诊断成为了现实。近几年来,MRS在IGE领域的研究十分活跃,因为MRS具有很高的敏感性,与手术病理有良好的符合,是探测局部神经元病变的最好工具。

作者简介:王怡,(1983–),重庆第三军医大学西南医院放射科

硕士生,主要从事关于癫痫的磁共振波谱研究,

联系电话:13228683134, 023–65398057 E-mail: yun0208@tom.com

(收稿日期:2006–04–03 接受日期:2006–04–28)

2.1 研究基础

癫痫的组织病理学改变为神经元损伤和神经胶质细胞增生。因而用 IHMRS 对乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌酸(creatine, Cr)以及 NAA/Cr、NAA/(Cho+Cr) 比值的分析来诊断癫痫:NAA 主要存在于神经元内,是神经元功能的标志物,其含量下降常提示神经元功能受损或丧失。Cho 和 Cr 在神经元和神经胶质内均被发现,但胶质细胞内 Cho 和 Cr 含量明显高于神经元,故 Cho 和 Cr 增加提示有神经胶质增生^[2]。另外,通过测定谷氨酸(glutamate, Glu)、谷氨酰胺(glutamine, Gln)、 γ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)等三种氨基酸神经递质来判断癫痫活动:GABA(γ -氨基丁酸)是中枢神经系统的一种主要抑制性神经递质,具有抗伤害作用。Glu(谷氨酸)和 Gln(谷氨酰胺)是兴奋毒性作用的神经递质。GABA 减少或 Glu 和 Gln 增加都提示局部兴奋性增高而异常放电。

2.2 研究现状

IGE 的病因尚不清楚,根据动物实验,额叶、枕叶、丘脑等区域出现了解剖学或生理学上的异常,故在人体的质子磁共振波谱(IHMRS)研究中,主要集中在这三个区域为兴趣区,探测其内的代谢变化。

2.2.1 额叶:自 1999 年 Woemann 等^[3]发现 IGE 中下额叶的灰质成分增加后,2000 年 Savic 等^[4]通过 MRS 对 JME 额叶的测定发现 NAA 减少,Simister 等^[5]研究了 IGE 患者额叶区域的功能代谢状况,除了发现 NAA 减少外,同时也探测到 Glx (Glu+Gln) 增加,均提示额叶的神经元损伤和兴奋性增高。Savic 等^[6]以 20 个 GTCS,26 个 JME 为研究对象,检测其右侧的小脑、丘脑、前额、枕叶皮质的 NAA, Cho, Cr,发现 JME 额叶的 NAA 减少,而 GTCS 并无此改变,由此推测,IGE 的不同发作类型所引起的解剖学上的病理生理学改变是不一致的。

2.2.2 枕叶:Robert 等^[7]对 15 例 IGE 和 15 例枕叶癫痫枕叶区域研究,发现 Glx (Glu+Gln) 增加, GABA 并无减少。而 Petroff 等^[8]对部分癫痫和 JME 做了对比研究,得出后者枕叶 GABA 减少的结论,提示 JME 除了额叶的改变外,枕叶的兴奋性也有所增高。

2.2.3 丘脑:自 1978 年 Gloor^[9]从电生理学资料上推断丘脑皮层的机能障碍是 IGE 主要发病机制后,学者们对这一区域也在孜孜不倦的研究。Savic 等^[6]的研究除了探测到额叶区域的代谢异常外,同时也发现 JME 和 GTCS 丘脑的 NAA, Cho 明显减少,而小脑、枕叶皮质无明显代谢物浓度的改变,提示 JME 和 GTCS 和丘脑功能异常密切相关。2003 年 Bernasconi 等^[10]对 20 位 IGE 患者研究发现其丘脑的 NAA/Cr 减少,而在岛叶、后颞叶、胼胝体等区域无此改变。Susana 等^[11]对 10 位 JME 丘脑区域的研究,得到同样的结果,这与^[150]-H₂OPE^[12]检测到典型失神发作患者丘脑内的脑血流量局灶性增加的结果一致,提示 IGE 的丘脑的病理生理学机能异常。

2.2.4 IGE 代谢产物与病情相关性:IGE 主要表现为全身广泛性的发作特点,在其发作过程中,发作的次数及发作持续的时间与脑损伤程度是否存在相关性,对这一问题,学者们也做了大量的研究工作。Robert 等^[7]的研究表明 IGE 癫痫发作频率和持续时间与枕叶的 GABA+ 的浓度无相关性。而 Bernasconi

等^[10]的研究则显示丘脑区域的 NAA/Cr 浓度与癫痫发作的持续时间呈负相关,发作控制良好的与控制不良的 NAA/Cr 并无统计学上的差异,因为 NAA/Cr 是神经元损伤的标志,故此研究表明 IGE 发作持续的时间越长,脑损伤越严重,这一研究提示临床上应及时控制 IGE 发作的时间。

3 存在问题

目前的研究有时存在一些矛盾,因为 MRS 本身还存在一些问题:1、区域定位选择方法不确定,周围灰白质成分常影响代谢物浓度,故测定的精确度尚有待改进;2、还不能有效地区别出代谢产物与神经递质混和物中的各种组分。相信未来软件、硬件的进步,以上的问题将一一解决,MRS 在 IGE 的研究中的优越性将淋漓尽致地得以发挥。

综上所述,MRS 作为一种新的无创性研究手段,在 IGE 的代谢变化研究中有其独特的应用价值,并已取得了初步的成果,给我们提供了一个广阔的前景,但在技术上有些方面并不十分成熟,除此之外,IGE 脑内其他区域的研究不尽完善,代谢变化尚未完全阐明,所以还有一系列的工作值得我们进一步深入研究。

参考文献

- [1] Anonymous. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes[J]. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399
- [2] Ranjeva JP, Confort GS, Le FY, et al. Magnetic resonance spectroscopy of brain in epilepsy[J]. *Childs Nerv Syst*. 2000, 16(4): 235-241
- [3] Woemann FG; Free SL. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI[J]. *Brain*. 1999, 122(11): 2101-2108
- [4] Savic I, Lekvall A, Greitz D, et al. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsia*. 2000, 41(3): 290-296
- [5] Simister RJ, Mclean MA, Barker GJ, et al. A proton magnetic resonance spectroscopy study of metabolites in the occipital lobes in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2003, 44(4): 550-558
- [6] Savic I, Seitz R. J., Pauli S, et al. Brain distortions in patients with primarily generalized tonic-clonic seizures[J]. *Epilepsia*, 1998, 39(4): 364-370
- [7] Robert J, Simister A. Proton magnetic resonance spectroscopy study of metabolites in the occipital lobes in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2003, 44(4): 550-558
- [8] Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, et al. Homocarnosine and seizure control in juvenile myoclonic epilepsy and complex partial seizures[J]. *Neurology*, 2001, 56(6): 709-715
- [9] Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1978, (34): 245-249
- [10] Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, et al. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy[J]. *Brain*, 2003, 126(11): 2447-2454

(下转第 72 页)

提取茶多酚仍然有一定的技术障碍。主要表现在提取率较低,可能与茶多酚在临界二氧化碳中的溶解度有关(茶多酚在临界二氧化碳中的溶解度为10~6重量分率数量级,加入乙醇作为夹带剂后也只有10~5重量分率数量级),同时还与其他的因素有关,如萃取时间、流体的流速等等。但是,超临界二氧化碳萃取过程中茶多酚不被氧化,所得产品纯度很高,粗品只要经过简单精制即可得到95%以上的茶多酚,这是其他方法所达不到的。

2.6 超声波浸提法^[16]

超声波浸提法是利用超声波的机械破碎和空化作用,加速茶多酚浸提物从茶叶中向溶剂扩散的速度,缩短浸提时间。具有节时、节能、提取率高的优点。南京医药大学的尹莲^[7]用频率为20KHz的超声波提取茶多酚,结果得出:用超声波提取10min,比水提取30min的得率高40%以上。但也有资料报道用超声波提取茶多酚,其得率并未有很大的提高。

2.7 微波浸提法

微波浸提法是最近几年发展的一种新方法,其原理是利用物质在微波场中分子发生变频运动,扩散速率增大,大大减少了茶多酚长时间处在高温下的氧化,提高产品品质与得率。经研究表明,微波短时处理茶叶对茶多酚的化学结构无影响,但对其组分有一定影响,表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)和儿茶素没食子酸酯(EGC)含量各有下降,下降率分别为3.5%和3.4%,并出现了GCG,增加量达5.2%,但与沸水提取相比,儿茶素组分变化是较小的。周志^[18 19]等人以水为介质,对绿茶进行微波处理,结果得出茶多酚浸出率达90%以上。与传统水煮法及溶剂法相比,此法提取率高,节约了溶剂,大大提高了提取效率。

3 结语

从已有报道看,大多数工艺的茶多酚提取率都不到15%,而茶叶含有的茶多酚大约在20~30%^[15],因此,目前的各种提取工艺还需要进一步改进。而且许多新方法如超临界流体萃取技术等,在茶多酚提取工艺中的应用还处于起步阶段,许多技术条件还不成熟,还不适宜大规模生产。但就其方法本身而言,比现有方法具有更大的优越性。因此,广大科研工作者应当继续深入研究茶多酚的提取生产技术。

参考文献

- [1] 刘焕云. Ca^{2+} 沉淀法提取茶多酚的方法研究[J]. 广州食品工业科技, 2004, 3: 26-28
- [2] 李新生. 从莲花绿茶中提取茶多酚[J]. 化学世界, 1997, (5): 255-258
- [3] 杨贤强. 茶多酚保健功效研究的新进展[J]. 茶叶, 1992, 18(3): 42-45
- [4] 刘学铭, 梁世中. 茶多酚的保健和药理作用及应用前景[J]. 食品与发酵工业, 1998, 24(5): 47-51
- [5] 杨世军, 张会香. 茶多酚的提取工艺研究[J]. 食品工业, 2004, 6: 34-35
- [6] 林建平等. Se^{4+} 沉淀法提取茶多酚及制备工艺比较[J]. 三明高等专科学校学报, 2004, 12: 62-65
- [7] 余兆祥, 王筱平. 复合型沉淀剂提取茶多酚的研究[J]. 食品工业科技, 2001, 22(3): 32-34
- [8] 葛宜掌, 金红. 茶多酚的离子沉淀提取法[J]. 应用化学, 1995, 4: 107-109
- [9] 徐向群. 茶叶科学, 1995, 15(2): 137-140
- [10] 汪小刚, 萧伟祥. 吸附树脂层析在茶多酚分离制备中的应用[J]. 茶业通报, 1997, 19(2): 27-29
- [11] 徐磊杰, 庄新民, 吴燕翔. 茶多酚三种提取工艺的比较[J]. 福建化工, 2004, 1: 4-6
- [12] Chiehming J. Chang. Separation of catechins from green tea using carbon dioxide extraction[J]. Food Chemistry, 2000: 109-113
- [13] Antero. Laitinen, J uha. Kaunisto[J]. Separation Science and Technology, 1999, 34(9): 1859-1892
- [14] A. Laakinen and J. Kaunisto, Ind. Eng. Chem. 1998, Res, 27(6): 2529-2534
- [15] 王小梅, 黄少烈. 茶多酚的提取工艺研究[J]. 广州化工, 2001, 29(4): 27-29
- [16] Pan Xuejun, Niu Guoguang, Liu Huizhou. Microwave-assisted extraction of tea polyphenols and tea caffeine from green tea leaves[J]. Chemical Engineering and Processing, 2003, (2): 129-133
- [17] 尹莲. 超声法提取茶多酚的实验研究[J]. 食品工业, 1999, (3): 10-11
- [18] 周志, 汪兴平, 张家年, 等. 微波在茶多酚提取技术上的应用研究[J]. 湖北民族学学报, 2001, 5(2): 8-10
- [19] 洪兴平, 周志. 微波对茶多酚结构及其儿茶素组成的影响[J]. 食品科学, 2002, 23(1): 37-39

(上接第66页)

- [11] Susana B, Mory Li. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study[J]. Epilepsia, 2003, 44(11): 1402-1405
- [12] Prevett MC, Duncan JS, Jones T, et al. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H2(15)O and PET[J]. Neurology, 1995; 45(7): 1396-1402
- [13] Mattson RH. Overview: Idiopathic generalized epilepsies[J]. Epilepsia, 2003, 44(2): 2-6
- [14] Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G, et al. Generalized epileptic disorders: an update[J]. Epilepsia, 2001, 42(4): 445-457
- [15] Chrysostomos P. Panayiotopoulos MD. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach[J]. Epilepsia, 2005, 46(9): 1-6
- [16] Hajek M, Dezortova M, Komarek V, et al. 1H MR spectroscopy in patients with mesial temporal epilepsy[J]. MAGMA. 1998, 7(2): 95-114
- [17] Pan JW, Behn EM, Chu WJ, et al. Ketosis and epilepsy: 31P spectroscopic imaging at 4.1 T[J]. Epilepsia. 1999; 40(6): 703-707
- [18] Rothman DL, Petroff OA, Behar KL, et al. Localized 1H NMR measurements of gamma-aminobutyric acid in human brain in vivo[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1993, 90(12): 5662-5666
- [19] Duncan JS. Magnetic resonance spectroscopy[J]. Epilepsia, 1996, 37(7): 598-605
- [20] Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types[J]. J. Neurosci, 1993, 13(3): 981-989