

儿童难治性癫痫致痫灶的病理改变

冯丽梅¹ 夏桂枝¹ 任榕娜¹ 杨朋范² 周琳琪³ 梅珍²

(1. 南京军区福州总医院儿科; 2. 南京军区福州总医院神经外科癫痫中心;
3. 福建医科大学基础医学院电镜室, 福建 福州 350025)

[摘要] 目的 研究儿童难治性癫痫致痫灶的病理改变及其临床意义。方法 儿童难治性癫痫患者30例, 手术切除致痫灶, 在光镜和电镜下观察其病理学改变。结果 致痫灶病理组织学检查发现皮质发育不良14例(47%), 海马硬化11例(37%), 胚胎发育不良性神经上皮瘤1例(3%), 节细胞胶质瘤1例(3%), 脑软化3例(10%)。电镜下可见海马及海马外皮层突触数量及结构改变, 神经元减少及核固缩, 星形胶质细胞肿胀、退变, 线粒体结构改变。结论 海马及海马外皮层病理结构改变, 特别是突触重塑, 可能是难治性癫痫反复自发性发作的形态学基础, 该病理变化与痫样活动的产生及神经系统的兴奋抑制平衡失调有关。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(5):335-339]

[关键词] 难治性癫痫; 超微结构; 神经元变性; 突触重塑; 儿童

Pathological changes in the epileptogenic foci of children with intractable epilepsy

FENG Li-Mei, XIA Gui-Zhi, REN Rong-Na, YANG Peng-Fan, ZHOU Lin-Ying, MEI Zhen. Department of Pediatrics, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China (Xia G-Z, Email: gzx0691@163.com)

Abstract: Objective To investigate pathological changes in the epileptogenic foci of children with intractable epilepsy and their clinical significance. **Methods** Thirty children with intractable epilepsy were included in the study. The epileptogenic foci were surgically resected and pathological changes in the obtained specimens were observed under a light microscope (LM) and a transmission electron microscope (TEM). **Results** Under the LM, cortical dysplasia was found in 14 cases (47%), hippocampal sclerosis in 11 cases (37%), dysembryoplastic neuroepithelial tumor in 1 case (3%), ganglioglioma in 1 case (3%), and encephalomalacia in 3 cases (10%). The TEM observation revealed pathological changes in the ultrastructure of the hippocampus and extra-hippocampal cortex, such as changes in the number of synapses and synaptic structure, decrease in neurons and karyopyknosis, swelling and degeneration of astrocytes, and changes in mitochondrial structures. **Conclusions** Pathological changes in the hippocampus and extra-hippocampal cortex, especially synaptic remodeling, may be the morphological basis for spontaneous recurrent seizures in children with intractable epilepsy. The pathological changes and epileptiform activity are related to an imbalance between excitatory and inhibitory neurotransmission. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(5):335-339]

Key words: Intractable epilepsy; Ultrastructure; Neuronal degeneration; Synaptic remodeling; Child

癫痫的发病机制极其复杂, 当前的研究热点之一就是神经可塑性的重建。神经元突触可塑性的改变包括神经元之间异常的突触联系、病理性神经环路的建立、神经元的兴奋性增强和突触间联系的重构。神经网络及环路的重组是难治性癫痫形成的重要原因。在难治性颞叶癫痫患者标本和癫痫动物模型中苔藓纤维出芽普遍存在^[1-6], 而苔藓纤维出芽是癫痫突触重塑的主要形式。目前国内外对难治性癫痫发病机制的研究主要侧重于成人颞叶癫痫, 而儿

童的大脑正处于发育阶段, 其生理解剖、生化等方面都有自己独特的特点, 癫痫的发作类型与成人有所不同, 颞叶外癫痫的发病率较颞叶癫痫高。在儿童难治性癫痫致痫灶的超微结构中, 苔藓纤维出芽及突触重塑是否为其病理基础尚不明确, 本研究通过手术切除难治性颞叶及颞叶外癫痫患儿的致痫灶, 观察其超微结构变化, 研究苔藓纤维出芽及突触重塑与临床的关系, 探讨可能的致病机制, 为科学的指导临床治疗提供理论及实践依据。

[收稿日期]2012-10-26; [修回日期]2012-12-05
[作者简介]冯丽梅, 女, 硕士研究生。
[通信作者]夏桂枝, 副主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2011年5月至2012年5月南京军区福州总医院神经外科癫痫中心手术治疗的30例儿童难治性癫痫患者。纳入标准:(1)年龄1~18岁;(2)根据1981年国际抗癫痫联盟(international league against epilepsy, ILAE)癫痫发作的分类方案、1989年癫痫和癫痫综合征及ILAE分类和术语委员会对发作和癫痫分类框架术语及概念修订(2005~2009)^[7]确诊为癫痫;(3)2种正确选择、可耐受的抗癫痫药物经足够疗程及剂量的单药或联合用药仍未能控制发作者,符合难治性癫痫诊断^[8]。癫痫无发作指无癫痫发作期(包括各种形式的癫痫发作)至少3倍于治疗前最长发作间隔期或者12个月无发作,以时间相对长者为准。排除标准:(1)诊断错误、发作分型不明确、选药不当、用量不足、病人依从性差等原因所致的医源性“难治性”癫痫;(2)具有手术禁忌证者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 记录符合以上条件的30例癫痫患者年龄、性别、起病年龄、病程、发作症候学、诱发或促发因素、发作频率、发作与睡眠的关系、用药情况、个人史、既往史、家族史、神经系统体征。

1.2.2 神经心理测试 根据患者不同的年龄段,采用首都儿科研究所0~4岁小儿精神心理发育检查表、学龄前儿童50项智能筛查量表(4~7岁),或联合型瑞文智力测验(7~18岁),测试人员经过严格培训,均由同一人测试。测试结果以智商表示。术后测试至少在手术6个月后。若患者无法采用相应的年龄量表进行测试,则采用更小年龄段的量表。

1.2.3 术前定位致痫灶 所有患者均进行长程视频脑电图监测(国际10-20导联定位系统),高分辨率头颅磁共振(1.5T或3.0T),正电子发射断层扫描/计算机断层成像(18 F-FDG PET/CT)等检查。若不能定侧或一侧广泛异常放电需要确定范围,或致痫灶与功能区关系密切,需术前确定功能区设计精确切除方案时,行颅内电极埋置术,术后持续监测动态脑电图,并行电刺激确定功能区范围。

1.2.4 手术方式 根据发作症候学、影像学及脑电图检查判定致痫灶位置及范围,决定手术方式,行致痫灶切除术和/或切断优势神经传导途径。术中切取痫样放电起源的脑组织,送病理检查。

1.2.5 光镜标本的制作 术中迅速切除标本组

织块放入20%磷酸福尔马林固定液中固定,选取需做石蜡切片的脑组织切片放入70%乙醇中脱水24h,取出放入脱脂液脱脂24h,放入自动脱水机中,以设定的程序进行脱水、透明、浸蜡,再进行石蜡包埋,切片,苏木精-伊红染色,封片。先在低倍镜下定位($\times 100$),然后在高倍镜下随机选取5个不连续视野进行计数($\times 400$),并观察神经元、胶质细胞形态。

1.2.6 透射电镜标本的制作 标本组织块先经3%戊二醛-1.5%多聚甲醛4℃固定数天,再经1%锇酸-1.5%亚铁氰化钾固定1.5h,PBS漂洗。70%酒精饱和醋酸铀染液块染,酒精-丙酮梯度脱水,环氧树脂618包埋剂包埋。超薄切片80nm,醋酸铀、柠檬酸铅各染色5min,在飞利浦EM208型透射电镜下观察、摄影。

1.2.7 术后疗效评估 术后通过门诊或电话对患者进行随访,随访内容包括发作和用药情况及神经心理测试。随访至少6个月以上,按ILAE提出的Engel标准对术后效果分级进行评估。I级:术后癫痫发作消失;II级:仅有稀少的癫痫发作;III级:癫痫发作得到明显改善;IV级:癫痫发作改善不明显^[9]。

1.3 统计学分析

运用SPSS 20统计软件进行统计学处理,计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,手术前后比较采用配对 t 检验,率的比较采用Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

符合纳入条件的30例癫痫患者中,男21例(70%),女9例(30%)。年龄1岁11个月至18岁,中位年龄12.9岁。起病年龄3个月至15岁,中位起病年龄为5.4岁,其中1年内起病的有4例,12岁内起病的有25例,12岁以上起病的1例。病程7个月至18年,中位病程为4.5年。12例患者发作前有先兆(视嗅幻觉、恐惧或陌生感、肢体麻木感)。20例表现为全身强直阵挛性发作,7例表现为愣神、自动症,3例表现为双上肢挥舞样动作。9例有窒息、颅内出血、脑炎或脑膜炎病史。4例有癫痫手术史,1例为额叶动静脉畸形经伽马刀手术治疗后。16例既往史无特殊。

2.2 术前定位诊断

所有患者术前头皮脑电图均提示痫样放电明

显,其中5例未能提示放电起源。8例患者头颅磁共振无异常发现,余22例中11例为颞叶体积缩小或冠状位 Flair 相信号增高,5例为皮质发育不良(2例为巨脑回畸形),4例为癫痫术后改变,1例为伽马刀手术后改变,1例为软化灶(有脑出血病史),1例示胚胎发育不良性神经上皮瘤可能。26例患者发作间期 PET/CT 提示以某一区域或脑叶代谢减低为著,4例提示全脑代谢减低。17例患者无创性检查不能精确定位或致痫灶与功能区毗邻,行颅内电极埋置术,术后持续动态脑电图监测,至少监测到一次惯常发作,明确放电起源。1例患者因年龄太小,无法承受二次手术,根据 PET/CT 特征切除主要致痫灶。1例枕叶癫痫患者因经济因素,直接切除枕叶致痫灶。

2.3 手术方式

19例(63%)行单致痫灶切除术,包括前颞叶海马杏仁核切除术,额叶致痫灶切除术、枕叶致痫灶切除术。11例(37%)致痫灶多发,行多致痫灶切除术,其中5例联合白质纤维切断术。

2.4 病理表现

2.4.1 光镜 30例均可见神经元数量减少,胶质细胞增多。皮质发育不良14例(47%),其特点是皮质结构紊乱,有未成熟神经元,异型神经元,气球样细胞。海马硬化11例(37%),其特点是神经

元变性,神经元数量减少更明显,胶质细胞增多,噬神经现象。胚胎发育不良性神经上皮瘤(DNT)1例(3%),胶质细胞增多,成熟神经细胞中可有不同程度的细胞学异常表现。节细胞胶质瘤1例(3%),含有节细胞样不典型神经元。脑软化3例(10%),见神经元坏死。

2.4.2 透射电镜 本研究观察到不同类型的致痫灶在超微结构下存在一定程度的差异。所有病例均可见神经元数量不同程度减少,以海马CA1区明显,伴神经元水肿变性或退变,体积增大,基质变浅,神经元核皱缩,核膜不规则内陷,异染色质增多及边缘化,核周隙扩张。部分病例出现核溶解、碎裂等坏死现象。间质水肿明显。神经毡突触水肿明显,尤其是突触前轴突终末高度水肿,细胞器少见。所有病例均可见部分突触前后膜和突触间隙模糊不清。轴突变性,海马CA1区锥体细胞层,间质水肿,颗粒层芽生的轴突侧枝延伸返回至分子层,出现苔藓纤维出芽。线粒体水肿多见,内外膜崩解,嵴排列紊乱或断裂,有的空泡化。粗面内质网扩张、脱颗粒。胞质内脂褐素增加。星形胶质细胞胞质水肿,细胞器减少甚至消失,突起肿胀。13例(海马硬化、胚胎发育不良性神经上皮瘤及节细胞胶质瘤)电镜下见胶质细胞增生较突出,小胶质细胞吞噬坏死神经元,髓鞘膜结构疏松,板层结构模糊或消失。见图1。

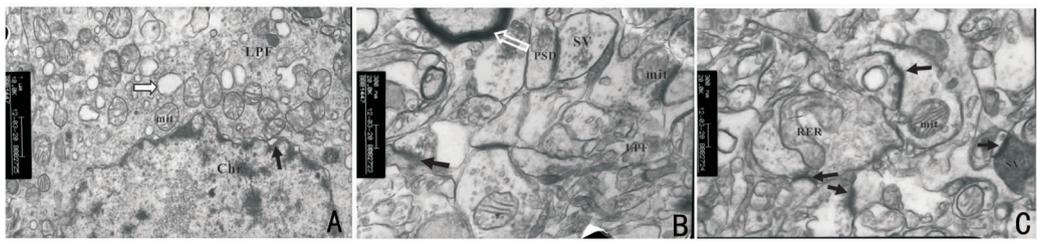


图1 透射电镜结果 A($\times 10000$):右侧颞叶癫痫患儿,神经元水肿变性,可见核周间隙增宽(实心箭头),异染色质(Chr)增多,胞质中线粒体(mit)嵴断裂、崩解,甚至空泡化(空心箭头)。B($\times 20000$):左侧颞叶癫痫患儿,苔藓纤维出芽,可见非对称性突触增多,轴突终末肿胀明显,部分突触间隙(实心箭头)模糊不清,狭窄不一,突触后膜电子致密物(PSD)沉积,线粒体(mit)嵴断裂。胞质中脂褐素(LPF)增多,轴突排列紊乱。髓鞘(空心箭头)板层结构松散。C($\times 20000$):右侧颞叶癫痫患儿,突触形态改变,可见粗面内质网(RER)扩张,脱颗粒,突触前膜突触小泡(SV)异常增多,神经毡中突触(实心箭头)联系错乱,突触终末水肿,间质水肿。

2.5 智力测试

6例患者采用0~4岁小儿精神心理发育检查表(其中1例16岁的患者智力重度低下,无法完成相应年龄段的量表),1例采用学龄前儿童50项智能筛查量表,23例采用联合型瑞文智力测验,结果以智商表示。术后6个月后复查。术前智商为 73 ± 25 ,术后智商为 76 ± 20 ,手术前后智商差异无统计学意义($t = 1.689, P = 0.102$)。

2.6 术后疗效

2例枕叶致痫灶切除术后出现轻度同向性偏盲,余28例患儿均未遗留重大的或不能耐受的神经功能障碍。术后遵医嘱规律口服抗癫痫药1~3种,22例(73%)术后发作明显改善,18例(60%)达Engel I级,4例(13%)Engel II级。8例(27%)改善不显著,7例(24%)为Engel III级,1例(3%)术后发作程度明显减轻,但频率无明显减少,为Engel

Ⅳ级。前颞叶海马杏仁核切除术中73% (8/11)无发作,Engel I级,而颞叶外癫痫手术或多致痫灶性切除术53% (10/19)无发作。因例数较少将Engel I、Ⅱ合并,Engel Ⅲ、Ⅳ合并。采用Fisher确切概率法比较单致痫灶和多致痫灶切除术两种手术方式与术后疗效的差异性,结果显示差异无统计学意义($P=0.833$)。

3 讨论

脑神经网络由存在结构和功能连接的脑区组成,某个脑区的活动能够影响网络中的其他脑区。癫痫的脑神经网络由参与癫痫起源、传播及维持癫痫发作的脑结构组成^[10],神经元变性、胶质细胞增生、突触重塑、兴奋性与抑制性回路重组等病理改变可引起癫痫的发生和继发的自发发作。

神经元变性包括神经元丢失和功能异常,其在癫痫中的作用和机制尚不明确。以海马神经元变性缺失和胶质细胞增生为表现的海马硬化是颞叶癫痫的标志性病理改变^[11]。本研究中11例患儿行前颞叶海马杏仁核切除术,海马组织在光镜(苏木精-伊红染色)及透射电镜下可见CA1区和CA3区锥体细胞缺失,门区神经元减少及齿状回颗粒细胞减少,伴胶质增生。杨忠旭等^[12]认为海马硬化的病理改变可能是癫痫发作的原因,也可能是癫痫反复发作的结果。海马结构的易损性造成神经元变性缺失,后者刺激了剩余神经元的生长和异常突触的重组,使兴奋性突触环路和抑制性突触环路失衡,引起癫痫发作自发形成。此外,本研究中光镜及电镜下发现30例均有不同程度神经元变性现象,提示神经元变性不是内侧颞叶癫痫特征性表现,还可出现在颞叶外的致痫灶中。年龄较小、病程较短、皮质发育不良的病例中,病理改变主要表现在神经元形态异常上,而神经元数量减少不显著。神经元丢失是反复发作的进展性结果^[13]。细胞死亡可触发苔藓纤维出芽及突触重塑。也有学者认为神经细胞死亡并不是癫痫发作的必要条件,尤其是儿童期发病的癫痫^[14]。尽管患者的临床表现、发作类型有所不同,但神经元丢失、核固缩、水肿变性及异常神经元等病理改变是难治性癫痫致痫灶的共同特点。

随着对癫痫发病机制研究的不断深入,星形胶质细胞在癫痫发病中的作用逐渐被证实。长期慢性癫痫发作引起星形细胞增生参与海马硬化将会影响大脑的正常生理调节功能,从而促进癫痫发作的作用。本研究通过光镜苏木精-伊红染色检查,观察

到1例节细胞胶质瘤和1例胚胎发育不良性神经上皮瘤(胶质细胞原发性增多),另28例胶质细胞反应性增多,1例患儿既往有癫痫手术病史,再次手术后病理发现,部分胶质细胞增生明显,并形成瘢痕组织。电镜下亦发现星形胶质细胞数量增多及形态学变化,如肿胀、胞质水肿、细胞器减少等。长期以来,人们普遍认为在癫痫患者和动物模型的脑组织中,胶质细胞增生是一种标准化发现^[6]。但是胶质细胞增生在癫痫发生中的作用尚未明确。多项研究发现致痫灶中胶质纤维酸性蛋白增多,后者是一种与星形胶质细胞肥大和增生有关的分子^[3]。一项研究发现,癫痫持续状态激活小胶质细胞和星形胶质细胞,引起白细胞介素-1 β 升高^[6]。此外,多项研究发现星形胶质细胞大量慢性的变化导致白细胞介素-1 β 持续性升高,腺苷酸激酶活性上调,巨噬细胞集落刺激因子、粒系巨噬细胞集落刺激因子、血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子上调。胶质细胞增生也与谷氨酸过度释放有关^[6, 15-16]。有学者认为惊厥后早期星形胶质细胞的增生反应,可能通过活化的星形胶质细胞分泌脑源性神经生长因子对神经元有一定保护作用^[17]。而惊厥后期,过度的星形胶质细胞增生,可导致神经细胞外的 Na^+/K^+ 浓度平衡失调,使神经细胞的兴奋阈值降低,促使惊厥的发生。因此,胶质细胞原发性增生或癫痫反复发作过程中反应性增生,生长因子、细胞因子和星形胶质细胞及小胶质细胞分泌的黏附蛋白等营养因子的释放,导致神经元内环境改变,引起轴突发芽,突触形成和过度兴奋。

神经生理学研究发现起步神经元的异常活动主要是通过神经元间的突触来实现的。在大脑发育、学习过程以及癫痫等疾病中,中枢神经系统的突触通过内在重塑能力快速改变其结构来适应新环境^[18]。突触重塑,即突触的可塑性变化,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^[19]。在癫痫的形成过程中,大脑内神经元之间形成异常的突触联系,建立起病理性神经环路,导致大脑兴奋性增加。本研究观察到,电镜下颞叶外致痫灶中见大脑皮层内的树突扭曲变形,突触前膜内突触小泡聚集,部分突触前后膜不连续,水肿明显,突触后膜大量电子致密物,即非对称性突触增多,均为突触重塑的病理改变。而颞叶致痫灶中,苔藓纤维出芽是癫痫突触重塑的主要形式。此外,本研究在颅内出血、脑外伤、皮质发育不良、神经元移行障碍等病理改变中,皮层结构紊乱及细胞结构紊乱(不成熟神经元、异形神经元),引起突触联系异

常,突触重塑,兴奋性与抑制性平衡失调,导致神经元异常放电,引起癫痫发作。后者又进一步促进苔藓纤维出芽、突触重塑,两者互为因果。

本研究对30例患儿严格手术评估,精确定位致痫灶,行相应的致痫灶切除术,术后30例患儿颞叶切除术中73%无发作,颞叶外切除术和/或多灶性切除术中53%无发作,本研究的无发作率与成人癫痫术后长期随访的报道相似^[20],这也证实了癫痫切除性手术是目前治疗医学难治性癫痫、改善生活质量及降低死亡率的有效手段^[21]。在神经心理发育上,儿童的神经系统具有很大的可塑性,且经历癫痫手术的成人难治性癫痫往往是年幼时起病,早期手术治疗能够减少多年来癫痫所致的不必要的损失,如神经心理功能损害、失业、死亡等^[22],故目前越来越提倡早期手术治疗儿童期难治性癫痫。

总之,在儿童难治性癫痫的致痫灶中,尽管临床表现与致痫灶部位不同,但神经元变性及胶质细胞增生是其共同的特征。海马及海马外皮层超微结构的改变,特别是突触重塑,可能是难治性癫痫反复自发性发作的形态学基础,该病理变化与痫样活动的产生及神经系统的兴奋抑制平衡失调有关。精确定位致痫灶,在保证患者重要脑功能的基础上,最大范围切除痫样放电起源的组织,有望控制癫痫发作,改善患儿远期的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E, Lopes da Silva FH. Progression of spontaneous seizures after status epilepticus is associated with mossy fibre sprouting and extensive bilateral loss of hilar parvalbumin and somatostatin-immunoreactive neurons [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 13(4): 657-669.
- [2] Jankowsky JL, Patterson PH. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae [J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(2): 125-149.
- [3] Pitkanen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy [J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1(3): 173-181.
- [4] Sharma AK, Reams RY, Jordan WH, Miller MA, Thacker HL, Snyder PW. Mesial temporal lobe epilepsy: pathogenesis, induced rodent models and lesions [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(7): 984-999.
- [5] Bae EK, Jung KH, Chu K, Lee ST, Kim JH, Park KI, et al. Neuropathologic and clinical features of human medial temporal lobe epilepsy [J]. *Clin Neurol*, 2010, 6(2): 73-80.
- [6] Yang T, Zhou D, Stefan H. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression? [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 296(1-2): 1-6.
- [7] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- [8] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on therapeutic strategies [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [9] Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surgical Treatment of the Epilepsies* [M]. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993: 609-623.
- [10] Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(3): 219-227.
- [11] Hogan RE, Buchholz RD, Joshi S. Hippocampal deformation based shape analysis in epilepsy and unilateral mesial temporal sclerosis [J]. *Epilepsia*, 2003, 44(6): 800-806.
- [12] 杨忠旭, 梁国明, 闫丽, 张颖. 大鼠模型的建立及长期癫痫敏感性的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(2): 152-155.
- [13] Ben-Ari Y, Dudek FE. Primary and secondary mechanisms of epileptogenesis in the temporal lobe: there is a before and an after [J]. *Epilepsy Curr*, 2010, 10(5): 118-125.
- [14] Baram TZ, Jensen FE. Does Acquired Epileptogenesis in the Immature Brain Require Neuronal Death? [J]. *Epilepsy Currents*, 2011, 11(1): 21-26.
- [15] Tian GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, et al. An astrocytic basis of epilepsy [J]. *Nat Med*, 2005, 11(9): 973-981.
- [16] Takahashi DK, Vargas JR, Wilcox KS. Increased coupling and altered glutamate transport currents in astrocytes following kainic acid-induced status epilepticus [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(3): 573-585.
- [17] 文香, 蒋莉, 陈恒胜. 无镁诱导神经元放电后细胞共培养微环境中脑源性神经营养因子的变化 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(5): 375-379.
- [18] Leite JP, Neder L, Arisi GM, Carlotti Jr CG, Assirati JA, Moreira JE. Plasticity, synaptic strength, and epilepsy: what can we learn from ultrastructural data? [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (Suppl 5): 134-141.
- [19] 陶树新, 陈阳美. MicroRNA 与癫痫突触重组 [J]. *中华神经医学杂志*, 2009, 8(12): 1276-1278.
- [20] de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study [J]. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1388-1395.
- [21] Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 525-537.
- [22] Dunkley C, Kung J, Scott RC, Nicolaides P, Neville B, Aylett SE, et al. Epilepsy surgery in children under 3 years [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 93(2-3): 96-106.

(本文编辑:钟乐)