

综述

癫痫发作生物节律的研究进展

杨雯棋 综述 李宏 审校

(南方医科大学珠江医院儿科中心, 广东 广州 510282)

[摘要] 随着对癫痫研究的不断深入, 癫痫发作的时相性越来越受到关注。癫痫发作存在生物节律, 同一类型的癫痫在不同时间段、不同状态(睡眠/觉醒、昼夜更替)发作频率不同。癫痫生物节律的分子机制、内分泌机制相当复杂, 目前存在多种假说。明确癫痫发作的生物节律, 根据其发作节律予以预防及治疗, 既可以有效控制癫痫发作, 也可以减少药物不良反应。癫痫发作生物节律的研究将为癫痫治疗提供新的思路。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(1): 126-129]

[关键词] 癫痫发作; 昼夜节律; 分子机制; 内分泌机制

Research advances in circadian rhythm of epileptic seizures

YANG Wen-Qi, LI Hong. Pediatric Center, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China
(Email: 876151371@qq.com)

Abstract: The time phase of epileptic seizures has attracted more and more attention. Epileptic seizures have their own circadian rhythm. The same type of epilepsy has different seizure frequencies in different time periods and states (such as sleeping/awakening state and natural day/night cycle). The circadian rhythm of epileptic seizures has complex molecular and endocrine mechanisms, and currently there are several hypotheses. Clarification of the circadian rhythm of epileptic seizures and prevention and administration according to such circadian rhythm can effectively control seizures and reduce the adverse effects of drugs. The research on the circadian rhythm of epileptic seizures provides a new idea for the treatment of epilepsy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(1): 126-129]

Key words: Epileptic seizure; Circadian rhythm; Molecular mechanism; Endocrine mechanism

生物节律是自然界进化过程中赋予生命体的一种基本特征, 不同的细胞、组织或器官都存在独立的生物节律。生物节律与人类许多疾病息息相关^[1]。癫痫是一个古老而常见的神经系统疾病, 既往对癫痫发作的研究大多集中在空间分布方面, 对于癫痫发作的时相性即生物节律的研究极少。但临床上许多患儿的癫痫发作具有明显的时间分布特点, 存在特定的生物节律。近年来, 人们对于癫痫发作生物节律的研究越来越多, 甚至出现了一个新的学科: 癫痫时间生物学 (chronoepileptology)^[2]。关于癫痫发作生物节律的内在机制, 有作者提出了分子机制及内分泌机制等假说^[3-4], 但均未有定论。对癫痫生物节律的研究不仅有助

于癫痫发作机制的探索, 也可对癫痫发作控制及治疗提供新的思路。

1 癫痫发作生物节律现象

早在 2000 多年前, 古巴比伦人已经开始关注癫痫发作的昼夜节律, 并将公元前 718 年至公元前 612 年收集到的癫痫发作资料, 根据白天不同时段、夜间不同时段及睡眠剥夺等进行归纳, 汇编成一份包括四十片楔形文字的珍集, 称为“Sakkiku”^[5]。一个世纪前 (1885 年), Gowers 等学者根据癫痫发作时间将癫痫发作分为日间型、夜发型和散发型 (白天和黑夜均有发作)^[6]。

[收稿日期] 2016-08-17; **[接受日期]** 2016-10-10

[作者简介] 杨雯棋, 女, 硕士研究生, 住院医师。

随着对癫痫发作生物节律的重视和视频长程脑电图的普及,人们对于癫痫生物节律的研究越来越深入。其中,研究最多的是睡眠/觉醒状态和昼夜更替对癫痫发作的影响。根据目前的研究,很难确定睡眠/清醒状态及昼夜更替对于癫痫发作的影响,但是发现它们之间的相关性存在一定规律^[7];并且不同起源、不同类型的癫痫发作存在各自特有的生物节律^[8]。

起源于不同大脑区域的癫痫,其发作的昼夜模式亦不尽相同。Loddenkemper等^[9]研究发现,额叶癫痫多发生于上午12:00到次日上午6:00,顶叶癫痫多发于上午6:00~9:00,颞叶癫痫多发于下午9:00至次日上午9:00,枕叶癫痫则多发生于早上9:00~12:00和下午3:00~6:00。但是也有作者提出不同观点:额叶癫痫高发于下午11:00至凌晨5:00,顶叶癫痫高发于下午5:00至下午11:00,颞叶癫痫高发于上午11:00至下午5:00,额叶癫痫高发于下午11:00至凌晨5:00^[10]。

不同发作类型的癫痫,其发作的昼夜模式也存不同,并受睡眠结构影响^[11]。Zarowski等^[12]提出,全面发作的大部分类型见于觉醒状态,只有强直、强直-阵挛发作多见于睡眠状态。Ramgopal等^[13]研究发现:全面强直-阵挛多发生于凌晨3:00至上午12:00。Zarowski等^[12]还提出,阵挛发作高发于上午6:00至9:00,以及中午至下午3:00;肌阵挛发作高发于早上6:00至中午;痉挛发作高发于早上6:00~9:00及下午3:00~6:00;失神发作高发于早上9:00至中午和下午至午夜;失张力发作高发于中午到下午6:00。

2 癫痫发作生物节律分子机制

人体生物节律的内在机制复杂,有作者认为,其主要受下丘脑的视交叉上核和外部振荡器共同调控,视交叉上核通过外界环境(即“振荡器”)的影响形成生物体近乎24h的周期性节律^[14]。但癫痫发作生物节律的具体分子机制并不明确,主要有下述两个假说。

2.1 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号分子过度活跃

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种调节细胞新陈代谢的蛋白激酶,参与细胞的生长、增殖、凋亡和自噬,

mTOR信号分子通路在基因转录和蛋白翻译过程中至关重要^[15]。并且mTOR信号分子通路是后天获得性癫痫及部分基因突变所致癫痫的重要信号通路^[16]。其中,参与mTOR通路的几个重要上游和下游分子都与癫痫综合征密切相关^[17]。mTOR信号分子高节律性活动可导致控制癫痫发作的相关基因转录和蛋白翻译发生改变,出现节律性神经元兴奋性增加,兴奋性增加一旦超过发作阈值,就出现癫痫发作^[4]。mTOR信号分子通路中部分关键分子存在以24h为周期的节律,即“近日节律”,从而导致癫痫活动的生物节律^[18-19]。

2.2 视交叉上核神经元兴奋性改变

视交叉上核是生物周期节律的中枢和起搏器,与全大脑多个靶点建立联系(包括松果体、丘脑及大脑边缘系统)^[20]。松果体、丘脑和大脑边缘系统是癫痫网络中的重要结构相连^[20]。整个生物节律系统信息传递和反馈包括输入部分、处理中枢和输出部分^[21]。目前,对于输入系统的部分通路已经明确,但是输出系统的具体通路和机制尚未清楚^[22]。有作者提出,在输入系统里,海马回与视交叉上核之间存在联系,并通过 γ -氨基丁酸能系统的远程控制产生同步^[23]。Kalsbeek等^[24]发现,由视交叉上核传递到海马回的信号强弱存在节律性。视交叉上核神经元的兴奋性信号输入增强或者抑制性信号输入减弱,都会导致视交叉上核神经元兴奋性改变,出现相应部位神经元细胞电位超过癫痫发作阈值,引起癫痫发作^[4]。

3 癫痫生物节律内分泌机制

3.1 皮质醇

皮质醇分泌存在24小时周期节律^[25]。通常皮质醇水平高峰在上午6:00~8:00,而上午8:00~12:00的皮质醇水平会下降,之后全天都持续一个缓慢的下降趋势,最低点在凌晨^[26]。癫痫发作的日周期规律(清晨发作大幅上升,随后逐渐下降)显示了与皮质醇昼夜节律的相似之处。特别是起源于顶叶的全身性癫痫发作和局部发作癫痫,存在与皮质醇分泌明显一致的昼夜节律^[27]。

3.2 褪黑素

褪黑素的分泌白天少、夜晚多,主要调控下丘脑视上核交叉的冲动发放,从而调整睡眠/觉醒

节律^[28]。Dabak 等^[29]发现,癫痫及热性惊厥患儿的血清褪黑素水平在非癫痫发作期间较健康儿童低,发作时急剧升高;表明褪黑素与癫痫发作有密切联系,并提出褪黑素可能发挥内源性抗癫痫作用的假设。Jenwitheesuk 等通过褪黑素对神经元调节的研究证实:褪黑素确实具有抗癫痫作用^[30]。褪黑素抗癫痫的内在机制可能与抑制多巴胺产生有关^[31]。

3.3 5-羟色胺

5-羟色胺是褪黑素的前体,与睡眠-觉醒模式调节相关。研究发现,5-羟色胺水平可能改变癫痫易感性,对各类型的癫痫发作有抑制作用^[32]。5-羟色胺衰减可能诱导或增加癫痫发作,特别是对于海马硬化引起的难治性颞叶癫痫发作^[36],增加5-羟色胺具有抗惊厥作用^[33]。

3.4 腺苷

腺苷在神经兴奋性的 α 氨基丁酸调节中发挥重要作用,腺苷拮抗剂可以维持清醒状态和减少慢波睡眠活动^[34]。腺苷也是一个内源性抗惊厥物质,有助于平衡神经兴奋与神经抑制^[35]。研究发现,腺苷水平的增高可以中止癫痫发作^[36]。

4 癫痫发作生物节律对癫痫诊治的指导意义

癫痫发作的生物节律可能提示癫痫病灶部位,对于癫痫诊断和治疗有一定的意义。致痫灶切除术前定位时,根据癫痫发作生物节律特点,结合脑电图、影像结果及临床表现,有助于颞叶致痫灶的准确定位^[37]。

掌握不同脑叶起源和不同癫痫类型的生物节律有助于抗癫痫药物的个体化。Guilhoto 等提出在发作高峰前加强用药可以使发作高峰时血药浓度达最佳;而适当减少发作低谷期的用药可以减轻药物的毒副作用^[38]。根据癫痫发作的生物节律,还可为改良癫痫给药装置提供思路,Ohdo 提出设计定时药物释放装置以适应癫痫的生物节律^[39]。

癫痫生物节律与内分泌机制相关的特点可为非抗癫痫药物控制癫痫发作提供新的选择。有研究报道,在患者褪黑素水平低的时段或有预兆癫痫发作前,预防性补给褪黑素,可以控制癫痫发作^[40]。同时,激动褪黑素受体也可作为癫痫治疗的选择^[30]。Boison 提出增加腺苷可以作为预防癫

痫发作的选择,特别是传统抗癫痫药物耐药患儿用药的新选择^[41]。

mTOR 通路可以作为一个新的癫痫治疗靶点^[42]。Nguyen 等通过实验证实,实验小鼠接受 mTOR 抑制剂雷帕霉素注射后,视频脑电图监测发现痫性活动减少,脑电活动背景改善^[43]。初步临床实验表明,抑制 mTOR 分子信号通路,有助于减少复杂结缔性硬化症引起的难治性癫痫发作^[44]。

5 总结和展望

不同起源部位及不同发作类型的癫痫发作存在各自的生物节律。随着对癫痫发作生物节律研究的深入,将为揭示癫痫发作的发病机理及癫痫治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] 王春燕,廖萍,刘晓黎,等.生物钟紊乱与相关疾病关系的研究进展[J].临床与病理杂志,2015,35(4):676-680.
- [2] Loddenkemper T. Chrono-epileptology: time to reconsider seizure timing[J]. Seizure, 2012, 21(6): 411.
- [3] Loddenkemper T, Lockley SW, Kaleyias J, et al. Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology[J]. J Clin Neurophysiol, 2011, 28(2): 146-153.
- [4] Cho CH. Molecular mechanism of circadian rhythmicity of seizures in temporal lobe epilepsy[J]. Front Cell Neurosci, 2012, 6: 55.
- [5] Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy[J]. Med Hist, 1990, 34(2): 185-198.
- [6] Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, et al. Circadian patterns of pediatric seizures[J]. Neurology, 2011, 76(2): 145-153.
- [7] Hofstra WA, Spetgens WP, Leijten FS, et al. Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: an observational study[J]. Epilepsy Behav, 2009, 14(4): 617-621.
- [8] Oostveen HV, Weerd AWD. Seizures, epilepsy, and circadian rhythms[J]. Sleep Medicine Clinics, 2012, 7(1): 99-104.
- [9] Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, et al. Circadian patterns of pediatric seizures[J]. Neurology, 2011, 76(2): 145-153.
- [10] Hofstra WA, Spetgens WP, Leijten FS, et al. Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: an observational study[J]. Epilepsy Behav, 2009, 14(4): 617-621.
- [11] Unterberger I, Gabelia D, Prieschl M, et al. Sleep disorders and circadian rhythm in epilepsy revisited: a prospective controlled study[J]. Sleep Med, 2015, 16(2): 237-242.

- [12] Zarowski M, Loddenkemper T, Vendrame M, et al. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1076-1083.
- [13] Ramgopal S, Vendrame M, Shah A, et al. Circadian patterns of generalized tonic-clonic evolutions in pediatric epilepsy patients[J]. *Seizure*, 2012, 21(7): 535-539.
- [14] Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(7): 544-556.
- [15] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [16] Cho CH. Frontier of epilepsy research - mTOR signaling pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(5): 231-274.
- [17] Ostendorf AP, Wong M. mTOR inhibition in epilepsy: rationale and clinical perspectives[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(2): 91-99.
- [18] 郭金虎, 徐璿, 张二荃, 等. 生物钟研究进展及重要前沿科学问题[J]. *中国科学基金*, 2014, 28(3): 179-186.
- [19] Zhang EE, Liu AC, Hirota T, et al. A genome-wide RNAi screen for modifiers of the circadian clock in human cells[J]. *Cell*, 2009, 139(1): 199-210.
- [20] Morin LP. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system[J]. *Exp Neurol*, 2013, 243(5): 4-20.
- [21] Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of circadian rhythm regulation[J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(4): 403-412.
- [22] Krout KE, Kawano J, Mettenleiter TC, et al. CNS inputs to the suprachiasmatic nucleus of the rat[J]. *Neuroscience*, 2002, 110(1): 73-92.
- [23] Jinno S, Klausberger T, Marton LF, et al. Neuronal diversity in GABAergic long-range projections from the hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(33): 8790-8804.
- [24] Kalsbeek A, Foppen E, Scholij I, et al. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and glutamate[J]. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3194.
- [25] Sarabdjitsingh RA, Jezequel J, Pasricha N, et al. Ultradian corticosterone pulses balance glutamatergic transmission and synaptic plasticity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(39): 14265-14270.
- [26] 王勤华, 张光磊, 刘红南, 等. 肾上腺糖皮质激素节律性分泌及主要受控因素[J]. *动物营养学报*, 2016, 28(2): 379-384.
- [27] van Campen JS, Valentijn FA, Jansen FE, et al. Seizure occurrence and the circadian rhythm of cortisol: a systematic review[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 132-137.
- [28] Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(2): 122-133.
- [29] Dabak O, Altun D, Arslan M, et al. Evaluation of plasma melatonin levels in children with afebrile and febrile seizures[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 57: 51-55.
- [30] Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, et al. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(9): 16848-16884.
- [31] Mosińska P, Socala K, Nieoczym D, et al. Anticonvulsant activity of melatonin, but not melatonin receptor agonists Neu-P11 and Neu-P67, in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 307: 199-207.
- [32] Esmail EH, Labib DM, Rabie WA. Association of serotonin transporter gene (5HTT) polymorphism and juvenile myoclonic epilepsy: a case-control study[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(3): 247-251.
- [33] da Fonseca NC, Joaquim HPG, Talib LL, et al. Hippocampal serotonin depletion is related to the presence of generalized tonic-clonic seizures, but not to psychiatric disorders in patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 111: 18-25.
- [34] Landolt HP. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75 (11): 2070-2079.
- [35] Masino SA, Jr Kawamura M, Ruskin DN. Adenosine receptors and epilepsy: current evidence and future potential[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2014, 119: 233-255.
- [36] Doná F, Conceição IM, Ulrich H, et al. Variations of ATP and its metabolites in the hippocampus of rats subjected to pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy[J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(2): 295-302.
- [37] Nzwallo H, Menezes Cordeiro I, Santos AC, et al. 24-hour rhythmicity of seizures in refractory focal epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 55: 75-78.
- [38] Guilhoto LM, Loddenkemper T, Vendrame M, et al. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 334-337.
- [39] Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(9-10): 859-875.
- [40] Brigo F, Igwe SC. Melatonin as add-on treatment for epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD006967.
- [41] Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy[J]. *Glia*, 2012, 60(8): 1234-1243.
- [42] Citraro R, Leo A, Constanti A, et al. mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 333-343.
- [43] Nguyen LH, Brewster AL, Clark ME, et al. mTOR inhibition suppresses established epilepsy in a mouse model of cortical dysplasia[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(4): 636-646.
- [44] Wong M. Critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials[J]. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13(6): 657-669.

(本文编辑: 俞燕)