3　讨论

大脑发育是十分复杂而又严格有序的过程。在大脑的整个发育期间内如受到内、外环境中有害因素如药物、射线、毒素、感染、外伤等因素的损伤，会直接干扰大脑发育各时期主要基因的有序、正确表达，从而影响神经元的正常增殖、分化、移行和组织构建等，导致神经元移行障碍（如各种神经元异位）或增殖分化异常（小头畸形，多微脑回、无脑回、巨脑回畸形等），形成 DCDs[4]。DCDs 包括局灶性皮质发育不良、脑周或皮质下结节状灰质异位，双皮质综合征，多微脑回、弥漫性巨脑回、无脑回畸形，脑裂畸形等类型。DCDs 是癫痫主要病因之一，且多为难治性癫痫。

妊娠 15～17 d 是胚胎鼠神经元移行的关键时期，极易受到外界有害因素的干扰。卡莫司汀又名 1，3-二氯乙烯-亚硝基脲（1-3-bis-chloroethyl-nitrosourea，BCNU），为抗肿瘤亚硝脲类 DNA 烷化剂，具有致畸作用[5]。本研究于孕 17 d SD 大鼠腹腔注射卡莫司汀 15 mg/kg，其子代鼠生后出现发育迟缓，体重及脑组织重量均较对照组显著下降，精神发育不全和智能障碍，其癫痫发作的易感性显著增加；病理检查显示大脑皮质变薄，层状结构紊乱，局灶性神经元发育不良、丢失，特征性表现为皮质、海马（尤其 CA1 区）神经元成团状异位等异常，与 Benardete 等[2]的结果一致。因此，本模型成功模拟了人类 DCDs 中弥散性皮质发育不良和海马神经元结节状异位等畸形类型。

模型组没有观察到自发性癫痫发作，这与国外药物和射线损伤模型观察结果一致。国外已有研究显示 DCDs 病灶区脑组织因兴奋－抑制机制失衡具有高兴奋性，而易诱发癫痫。国外学者通常运用红藻氨酸、匹罗卡品、热水浴等诱发实验检测其癫痫易感性，我们采用简单的腹腔注射红藻氨酸诱发实验显示模型组比对照组癫痫发作阈值降低、诱发的癫痫发作持续时间延长，说明模型组具有更低的癫痫发作阈值而容易发生癫痫。

在制作 BCNU 模型中，国外学者一般采用孕 15 d 大鼠以 20 mg/kg 剂量进行腹腔注射[2]。但是我们在预实验中发现此方法导致仔鼠死亡率极高，因此我们改用孕 17 d 孕鼠以 15 mg/kg 剂量进行腹腔注射，仔鼠的存活率相对较高，行为学、学习记忆、病理学改变均很典型，红藻氨酸易诱发癫痫发作。本模型是研究皮质发育障碍成因及致痫机制的可靠动物模型，且药品价廉容易购买、制作方法简便易行，值得推广应用。

关键词：皮质发育障碍；卡莫司汀；动物模型；癫痫

中图法分类号：R-332；R742.8　　文献标识码：B

参考文献：

[1] Sisodiya S M. Surgery for focal cortical dysplasia[J]. Brain, 2004, 127(Pt 11): 2383－2384.

[2] Benardete E A, Kriegstein A R. Increased excitability and decreased sensitivity to GABA in an animal model of dysplastic cortex[J]. Epilepsia, 2002, 43(9): 970－982.

[3] Gupta R C, Dettbarn W D. Prevention of kainic acid seizures-induced changes in levels of nitric oxide and high-energy phosphates by 7-nitroindazole in rat brain regions[J]. Brain Res, 2003, 981(1－2): 184－192.

[4] Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development[J]. Exp Brain Res, 2006, 173(2): 322－333.

[5] Ueda-Kawamitsu H, Lawson T A, Gwilt P R. *In vitro* pharmacokinetics and pharmacodynamics of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)[J]. Biochem Pharmacol, 2002, 63(7): 1209－1218.

（编辑　汪勤俭）

文献标识码的标识方法

为了便于文献的统计和期刊评价，确定文献的检索范围，提高检索结果的适用性，每篇文章或资料应标识 1 个文献标识码。一般设置以下 5 种标准：

A：理论与应用研究学术论文（包括综述报告）

B：实用性技术成果报告（科技）、理论学习与社会实践总结（社科）

C：业务指导与技术管理性文章（包括领导讲话、特约评论等）

D：一般动态性信息（通讯、报道、会议活动、专访等）

E：文件、资料（包括历史资料、统计资料、机构、人物、书刊、知识介绍等）

不属于上述各类的文章以及文摘、零讯、补白、广告、启事等不加文献标识码。

本刊编辑部