维普资讯 http://www.cqvip.com

10.Huikuri HV, Valkama JO, Juhani Airaksinen KE, et al. Circulation 1993;87:1220
11.Huikuri HV, Niemela MT, Ojala S, et al. Circulation 1994;90(1):121
12.Meloni C, Carandente o, Bonetti F, et al. Cardiologia 1992;37(1):35
13.Yoshio H, Shimizu M, Sugihara N, et al. Am Heart J 1993;125:324
14.Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, et al. Br Heart J 1994;71:329
15.Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Am Heart J 1992;123:1521
16.Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T, et al. Am J Cardiol 1992;70:610
17.Bigger JT, La Rovere MT, Steinman RC, et al. J Am Coll cardiol 1989;14:1511
18.Mcareavey D, Neilson JMM, Ewing DJ, et al. Br Heart J 1989;62:165
19.张存泰, 陆再英, 姚晓宙, 等. 心脏起搏与心电生理杂志 1994;8(2):65
20.Airaksinen KE, Ikaneimo MJ, Huikuri HV, et al. Am J Cardiol 1993;72(14):1026
21.Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Circulation 1990;81:939
22.Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al. Circulation 1988;78:969
23.Schwartz PJ, Zaza A, Pala M, et al. Circulation 1984;70(4):874
24.Pedretti RF, Colombo E, Sarzi Braga S, et al. J Am Coll Cardiol 1994;23(1):19
25.Valkama JO, Huikuri HV, Airaksinen KE, et al. Int J Cardiol 1993;38(2):177
26.Bobrov VA, Simorot VN, Stepanenko AP, et al. Kardiologiia, 1993;33(1):11

(收稿日期 1997-05-06)

癫痫，海马，γ-氨基丁酸

213-216

海马中γ-氨基丁酸与癫痫的关系

(39)

R742.102

基础医学院病理学教研室 李 昱* 综述 吕长虹 审校

中图分类号 R742.1

一个多世纪来，癫痫病理和发病相理之间的关系仍不太明确。大量研究表明：海马 (Hippocampus)作为边缘系统(Limbic system)的一个重要组成部分，与癫痫发病有着十分密切的联系[1]。研究还表明：癫痫的发生与中枢神经系统中某些抑制性氨基酸的代射异常有关[2]。本文就海马中主要抑制性神经递质γ-氨基丁酸 (γ-Aminobutyric acid, GABA)与癫痫的关系综述如下。

1 海马的构筑与分区[3]

海马位于侧脑室下角底及内侧壁，左右对称。从腹内侧到脑室面，海马皮质分为三个基本层：分子层、锥体细胞层和多形层。分子层又分为切线纤维层、腔隙层和辐射层。其中分子层内含锥体细胞顶树突的很多终末分支；锥体细胞层由大、小锥体细胞组成，形成界限较明显的双层，多形层含有比较小且多种形状的神经元，其中有些神经元的轴突经辐射层绕返，形成致密筐篮包围锥体细胞，称为篮细胞(Basket cell)。该层内的小细胞显示为抑制性中间神经元，接受传入至海马的纤维以及由海马发出的轴突侧支的终末，形成轴一体突触与轴一树突触。

依据细胞形态、不同皮质区发育的差异以及各种纤维通路的不同，Lorentede Do′ (1934)将海马分为CA1、CA2、CA3、CA4四个扇形区：CA1区是临近下托的部分，由小锥体细胞组成；CA2区是

作者：女，1973-04出生，硕士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

移形区，由大、小锥体细胞组成;CA3区由大锥体细胞组成;CA4区位于齿门内，含有最大的锥体细胞。

2 海马GABA的含量与分布

GABA是中枢神经系统中最具代表性的抑制性神经递质。Okada等测定了大鼠14个脑区GABA的含量。其中，海马内GABA含量为3.58微克分子/克，仅次于黑质[4]。

Wolman最早应用荧光组化技术显示GABA，观察到海马处有荧光物质围绕锥体细胞，齿状回外2/3荧光很强[5]。同年Hokfelt和Ljungdahl等应用[^{3}H]GABA放射自显影技术观察到标记物聚集在海马锥体细胞周围、分子层及齿状回[6]。

Gramrani H.应用PAP免疫组化技术对大鼠海马中GABA免疫反应性 (GABA－immunoreactivity，GABA－IR)神经元进行观察[7]，研究表明：从CA1到CA3各层到处可见形状、大小各异的GABA－IR神经元(海马槽除外)，它们主要分布于阿蒙氏角的锥体细胞层、始层的线部以及辐射层的深部。很多大的GABA－IR细胞状似锥体细胞，少数小的GABA－IR细胞分布在未标记的锥体细胞之间。辐射层深部和腔隙层可见小而圆和大的梭形细胞。高密度的GABA－IR曲张体(估计是含GABA的末梢)分布于海马各层。最有特征性的是排列在锥体细胞周围的GABA－IR曲张体勾出了锥体细胞和顶树突的轮廓。

他又用免疫电镜观察了GABA－IR神经元的超微结构改变。GABA免疫反应产物可见于胞体、树突和轴突，在胞体内弥漫分布于胞浆和胞核，囊泡内亦有聚集。树突内免疫反应产物沿着微管聚集，且标记的树突与未标记的轴突末梢形成大量非对称突触，同时与GABA－IR曲张体形成联系。GABA－IR曲张体与未标记神经元的胞浆和树突形成对称的轴－体、轴－树突触。这种突触在锥体细胞和颗粒细胞尤其多见，其中GABA－IR末梢常见与锥体细胞近段树突形成联系[7]。

3 GABA与癫痫发病的关系

1972年Van Gelder等[8]首次报道癫痫病人癫痫灶及周围组织中GABA和TAU两种抑制性氨基酸含量降低。以后学者们陆续在顽固性癫痫病人的病灶中及不同发作类型的成人和儿童癫痫患者脑脊中发现GABA含量降低。1984年Lloyd等发现经立体脑电图定位并手术切除的致痫灶内GAD活性下降，GABA受体减少[9]。癫痫的动物模型研究表明：在钴盐所致局限性癫痫模型病灶中，于诱发癫痫后24－48小时内GABA浓度均较低[10]。此外，在青霉素所致急性简单部分性癫痫模型中，病灶中GABA浓度明显下降[11]。又如给猴脑新皮层注入4%AL(OH)3 诱发的慢性简单部分性癫痫模型中，癫痫灶内GAD免疫反应阳性神经末梢数目明显减少[12]。Kamphuis也报道海马快速电点燃模型中海马内GABA免疫反应性细胞数减少[13]。

以上结果表明：中枢神经系统中GABA能神经系统的功能状态与癫痫密切相关。很久以来，GABA含量降低或GABA能神经元数量减少所致的抑制功能减弱被认为是癫痫发作的首要因素[14]。然而最近研究还表明：脑内GABA增加并不一定代表GABA系统突触传递加强，必须在具备丰富GABA能神经末梢的特定区域或回路处才能起抑制痫样放电的作用;而且脑内GABA能神经传递加强并非总是抑制增强，在某些脑区可产生脱抑制而使兴奋加强[15];加之脑内GABA系统与其它神经递质、神经调质间关系密切，相互影响，因此不能孤立、绝对地评价其抑制功能。

4 癫痫中海马GABA能神经元的变化特点及其与癫痫发病的关系

近年来对癫痫海马中GABA能神经元的研究较多，但就其变化与癫痫发病的关系上仍有分歧，现从神经元的数量、形态变化及其与癫痫的关系方面阐述如下。

4.1 数量方面

Kamphuis最先运用PAP法研究了大鼠癫痫电点燃模型中海马GABA－IR神经元的数量变化。研究表明：癫痫海马CA1区GABA能神经元的数目有显著减少，且其减少仅限于刺激侧，而对侧不明显[13]。Kamphuis认为GABA介导的抑制功能减弱在点燃所致发作易感性增加上起重要作用。但Sloviter发现实验性癫痫中海马齿状回的中间神

维普资讯 http://www.cqvip.com

经元呈选择性脱失，即生长抑素(Somatostatin,SS)能神经元和苔藓细胞(Mossy cell)丢失，而抑制性的GABA能神经元则存活下来[16,17]。Babb也做了癫痫病人海马GAD免疫组织化学研究，观察到锥体细胞大量减少，但GAD阳性的中间神经元不减少。因此他认为癫痫海马内的抑制功能是正常或相对正常的，这会促使神经元同步化放电[18]。

然而，Peterson运用GAD免疫组化定位对发作敏感性沙土鼠海马齿状回GABA能神经元的分析结果表明:GAD阳性胞体和末梢数目是增加的，增加的量与记录到的发作强度呈正相关。但Peterson认为齿状回GABA能神经元数目的增加并不是实际发作活动的结果，而是由遗传性决定的[19]。

由此可见，在GABA能神经元数量变化问题上看法颇有分歧。Patrick认为这可能与测定过程和所分析的动物及脑区不同有关[20]。

4.2 形态方面

多年来尽管对海马内GABA能神经元有不少研究，但重点在电生理、生化方面，着重机能研究，对癫痫海马内GABA能神经元的形态学研究甚少。Babb观察到癫痫病人海马GAD阳性的中间神经元数目不减少、形态无异常，且与剩余锥体细胞接触的GAD阳性末梢变化不大[16]。朱长庚研究结果也表明:马桑内酯诱发的癫痫动物海马内GABA－IR神经元的形态在光镜下和正常情况下的形态相似[21]。此外，Sloviter也指出:在发生抑制性丢失的海马组织内绝大多数GABA神经元仍然存在，至少形态上相对正常[17]。

对电镜下癫痫海马内GABA能神经元的形态学改变少有报道。朱长庚等免疫电镜研究表明:GABA能神经元胞体内可见线粒体肿胀或数目显著减少;细胞器崩解形成空白区;轴突末梢也有不同程度的变性，变性的末梢内充满大量拥挤的清亮小囊泡，末梢内线粒体内容物崩解，基质空淡，但线粒体膜上仍有疫反应产物沉着;GABA能轴突末梢可与非GABA能树突构成对称性轴一树突触，也可与非GABA能轴突形成非对称性轴一轴突触。此外，在模型动物海马内可见GABA免疫反应产物位于星形胶质细胞浆内及毛细血管内皮细胞浆内[21]。由于其癫痫模型由马桑内酯诱发，属化学药物点燃，已有人报道该药对脑神经细胞有损害作用[22]，故很难确定GABA能神经元的超微结构损伤究竟是痫性活动所致还是马桑内酯的直接神经毒作用所致。

4.3 GABA能神经元的变化与癫痫发病的关系

关于癫痫海马中GABA能神经元变化与癫痫发病的关系问题，长期以来学者们众说纷纭，目前为止仍没有统一的认识。现重点介绍有代表性的两个假说:脱抑制的GABA功能不全假说和"休眠的篮细胞"假说。

4.3.1 癫痫脱抑制的GABA功能不全假说

GABA能抑制功能减弱导致癫痫的推测来源于几十年来的观察结果，即几种阻滞GABA抑制功能的药物产生了急性癫痫发作，而运用GABA增强剂则保护了海马的结构和功能[23]。因而Meldrum 和Roberts认为:GABA介导的抑制功能减弱是决定癫痫状态的异常反馈性神经元活动的基础[24,25]。此外，Ribak等曾报道猴子的铝氧土凝胶致痫模型中GAD－IR神经元和末梢减少[26]，Kamphuis等在大鼠癫痫点燃模型的海马中也观察到了GABA能神经元的数目有显著减少[18]。Ribak把癫痫发作归因于由GABA能神经元死亡所致的抑制功能减弱，从而使GABA的主要靶细胞(锥体细胞和颗粒细胞)脱抑制，使癫痫活动在整个海马中传播。

但如前所述，Peterson发现发作敏感性沙土鼠中海马GABA能神经元和末梢密度增加，且增加的量与记录的发作强度呈正相关[19]。由此，Ribak提出GABA能神经元过多或过少均可引起脱抑制而致痫。GABA能神经元变性所致GABA功能不全是脱抑制的原因[27]。

4.3.2 "休眠的篮细胞"假说

1987年，Sloviter研究发现在刺激海马的传入通路－穿通通路致痫模型中，中间神经元的脱失是选择性的，即SS神经元和苔藓细胞脱失，而海马齿状回GABA能篮细胞则存活下来。Frank等也报道了红藻氨酸(Kainate,KA)所致癫痫其过度兴奋伴随着抑制性突触后电位的脱失，但GA－DIR神经元数目并无减少，且存活的中间神经元在生理上

维普资讯 http://www.cqvip.com

是有功能的[28]。尽管最初Ribak等认为GABA能神经元是选择易损的[14]，但目前已基本明确：GABA能神经元对各种实验性损伤相对具有抵抗力[16,29,30]。对明显致痫病人硬化海马的免疫细胞化学研究表明：在这块最重要的组织内，尽管主要细胞发生了严重丢失，但GAD和GABA－IR神经元却相对完好[31]。

总之，以上结果表明：在过度兴奋的海马内，GABA能神经元的存活是一个共同特征。

由此，Sloviter通过研究GABA抑制的生理机制，并结合形态学，在多次实验的基础上提出了"休眠的篮细胞"假说，指出：在海马中通过将GABA释放到主要细胞而发挥抑制功能的GABA能篮细胞处于"休眠状态"，而不是机能障碍。由于苔藓纤维正常情况下兴奋含GABA的篮细胞，从而介导颗粒细胞的前馈和反馈抑制。篮细胞激活系统的丢失使篮细胞的主要兴奋性输入丧失，抑制性篮细胞变得不太活跃或休眠了，不再能有效降低锥体细胞和颗粒细胞的兴奋性，从而引起它们脱抑制、过度兴奋而致痫[17]。

5 问题与展望

一个世纪以来，癫痫始终是神经科学重点研究的课题之一。在其发病机制及病理与发病机制间的关系问题上，一直存在不同的看法。本文结合形态与功能，重点阐述了边缘系统中海马的GABA能神经元与癫痫的密切关系。自1986年相继克隆出猫GAD67及大鼠GAD65多肽cDNAs后，近年来又分离并序列鉴定了编码人脑GAD65及GAD67的cDNAs，明确其染色体定位，从而大大促进了癫痫与GABA关系的分子生物学研究[89]。由于癫痫的发生不仅与氨基酸类神经递质关系密切，神经肽、离子转运、膜蛋白、脂类基质等对癫痫的产生都有重要作用[11]。随着癫痫的神经生理、生化、病理、分子生物学及分子遗传学等方面研究的不断深入，人类对癫痫的认识将更加深刻。

参考文献

1.Philip A.and Schwartzkroin. Hippocampus 1994;4(3):239
2.Meldrum BS. Brain Res. 1986;383(1):129
3.许绍芬，等.神经生物学 上海医科大学出版社 1992;p:262
4.Okada Y.et al.Exp.Brain Res.1971;13:514
5.Wolman M. Histochem. 1971;28:118
6.Hokfelt T.and Ljungdahl A. Progressin Brain Res 1971;34:87
7.Gramrani H. et al.Brain Res.1986;364:30
8.Van Gelder NM.et al.Brain Res. 1972;40:385
9.Lloyd KG.et al. NY:Raven Press.1984;P285
10.薛启冥，等.神经系统的生理和病理化学 科学出版社 1992;P:246
11.朱及欣，吴希如.神经科学纲要 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社 1992;P854
12.Morselli PL. Lloyd KG.The Epilepsies. London:Butterworths.1986:40
13.Kamphius W.et al.Exp Brain Res.1986:64:491
14.Ribak CE.etal.Epilepsy Res.1989:4:126
15.Gale K.Epilepsia.1992;33(supple.5):S3
16.Sloviter RS.Science 1987;235(1):73
17.Sloviter RS. Hippocampus 1991;1(1):41
18.Babb TL.Adv.Exp Med Biol 1986;203:15
19.Peterson GM.et al.Brain Res.1985;340:384
20.Patrick M.and Callahan. BrainRes1991;555:335
21.朱长庚，等.解剖学报 1994;25(4):345
22.唐玉红，等.华西医科大学学报 1991;22(1):39
23.Aarne MA.and Ylinen.Proc.Natl.Acad.Sci.USA.1991;88:7650
24.Meldrum BS.Int.Rev.Neurobiol.1975;17:1
25.Roberts E.Raver Press.New York.NY 1980;P:667
26.Ribak CE.et al. Science 1979;205:211
27.Ribak CE. Churchill Livingstone. Edinburgh UK. 1986.
28.Franck JE.et al.J.Neurosci.1988;8:1991
29.Tecoma ES.and Choi DW.Neurology 1989;39:676
30.Francis A.and Pulsinelli W. Brain Res.1982;243:271
31.de Lanerolle.et al.Brain Res.1989;495:387
32.吴希如.基础医学与临床 1993;13(5):1

(收稿日期 1997－05－06)