

综述

难治性内侧颞叶癫痫的分子影像学及相关分子遗传学研究进展

1. 厦门大学附属东方医院

(福建 福州 350025)

2. 南京军区福州总医院

(福建 福州 350025)

陆靖靖¹ 陈自谦²

【中图分类号】R81

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.10.046

通讯作者: 陈自谦

癫痫(epilepsy)是反复发作的以中枢神经系统功能失常为特征的神经内科疾病,约五分之一为药物难治性癫痫,颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是最常见的难治性癫痫^[1],内侧颞叶癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)的致痫灶是源于海马、海马旁回及杏仁核等内侧颞叶结构。海马硬化(hippocampal sclerosis, HS)是MTLE重要的病理基础,内侧颞叶癫痫合并海马硬化(MTLEHS)患者经抗癫痫药物治疗后,部分仍存在反复发作性震颤,脑部过度重复放电导致突发或暂时性的脑功能紊乱,使患者出现短暂的意识障碍、感觉丧失、肢体抽搐及植物神经功能异常等。神经外科手术是目前治疗MTLEHS最主要的手段之一,约50%的患者海马切除术后完全治愈^[2],但部分术后仍有惊厥反复发作,提示HS不是引起抽搐的根本原因,其发病机制至今仍不清楚^[3],为探寻最优治疗方案,早期发现并诊断潜在的MTLEHS,并对高风险人群实施合适的神经保护策略是一项有重大意义的课题。本文对MTLE的分子影像学及相关分子遗传学研究的进展做一综述。

1 分子影像学研究

1.1 PET-CT 在癫痫术前定位的无创性检查方法中,PET-CT是非常重要的功能神经影像检查技术,通过运用不同示踪剂反应脑细胞的神经受体分布、氧及糖代谢、脑血流灌注和相关生化物质的改变对致痫灶行定位定量分析,进而深入探究其发病机制。研究表明发作期神经元放电频繁使局部组织血流量增多,耗能增加,糖代谢增高,¹⁸F标记的葡萄糖(¹⁸F-FDG)摄取增多,PET-CT呈局部高代谢;发作间期,病灶神经元丧失且活性减低、血流灌注下降,¹⁸F-FDG摄取减低,PET-CT呈低代谢。研究发现采用¹⁸F-FDG作为示踪剂定位TLE致痫的准确性约80%,异常代谢区的检出率100%^[4],提示其在术前定位中的重要意义。

研究^[5]发现对于MTLEHS,常规MR敏感性较高,但非HS患者MRI特异性明显低于PET-CT;虽然¹⁸F-FDG作为示踪剂存在一定的假阴性与假阳性,但其对致痫灶的检出优于MRI和24h VEEG,并可根据受体选择相应示踪剂,进行致痫灶显像和定量分析,为诊疗提供新思路。

1.2 MRS 磁共振波谱成像(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)是一种从分子水平显示病灶内代谢物质的异常从而反应组织功能改变的成像技术。人体内¹H含量最多,磁敏感度最高,故常用质子磁共振波谱(Proton MRS, ¹H-MRS)检测人体代谢产物。不同疾病代谢产物的改变及病变组织不同生长方式所引起的生化改变能够被敏感检测出,提供定量诊断依据^[6]。MRS通过MR化学位移作用,脑内各种代谢产物的变化,早于形态学改变而反映癫痫活动所致神经功能受损情况^[7],在癫痫的定位、定侧及预后评估中有重要作用^[7-8]。

其测量指标主要是肌酐(Cr)、氮乙酰天门冬氨酸(NAA)和胆碱(Cho)。Cr是神经细胞膜与髓鞘的构成成分,其升高表示能量代谢的减退;NAA主要存在于神经元和轴突中,反映神经元的数量及功能;Cho主要存在于星形胶质细胞和少突胶质细胞前体内,其升高反映胶质细胞增生。正常神经元坏死后被胶质细胞吞噬导致胶质增生。海马硬化区的NAA峰值降低、Cho及Cr峰值升高,NAA/(Cho+Cr)与癫痫病程呈负相关^[9],峰值变化与致痫灶的病理变化一致。因此,通过测量脑内多种代谢产物的含量及比值,可为致痫灶的早期发现及定侧定位诊断提供信

息^[10-11]。

由于受机器型号及磁场等因素的影响, 仅用NAA、Cr、Cho值作为判断标准, 重复性差, 敏感性 & 特异性相差较大, 且Cr和Cho的峰值相邻很近, 常无法完全分开, 难以测量, 目前在癫痫灶的定侧、定位中, NAA/(Cho+Cr) 比值与NAA/Cho比值具有同等价值^[12], 而NAA/(Cr+Cho) 比值重复性好、反映代谢异常敏感性、特异性均较高; 其比值的降低反应所测区域内正常神经元丢失及胶质细胞增生, 因此慢性癫痫患者NAA/(Cr±Cho) 值常常降低^[13]。MRS对TLE致痫灶定位的敏感度为80%-100%, 阳性预测值达100%, 阴性预测值78%, 定侧的准确率为83%^[7]。MRS可在分子与功能水平敏感地探测海马早期或轻度病变^[14-15], 其准确率及敏感性均较常规MRI高。

1.3 SPECT 单光子发射计算机断层(single photon emission computed tomography, SPECT)脑血流灌注显像是临床辅助癫痫灶定位的经典方法^[2], 反映神经细胞功能和脑血流灌注量, 放射性分布与局部脑血流量成正比。发作期癫痫灶局部神经元频繁异常放电, 脑血流灌注增加, SPECT图像呈放射性浓聚, 发作间期由于正常神经元丧失, 血流灌注量减低, 呈局部放射性分布稀疏, 此二者区域在SPECT图像上一致, 提高了诊断致痫灶的准确性^[3], SPECT显像对TLE定位的准确率在发作间期约为50%, 而发作期高达97%^[16], 虽发作期显像更具诊断价值, 但因其无法预测, 且影像诊断采用的是短半衰期核素, 难以实现发作期显像, 故临床选择发作间期脑血流灌注显像, 但其空间分辨率较低, 难准确定位, 有学者提出采用发作期SPECT剪影MRI融合技术, 弥补SPECT空间分

辨率低的缺陷, 提高对致痫灶定位的灵敏度^[17]。

2 相关分子遗传学

MTLE的发病机制复杂, 受众多因素影响。大量研究表明基因多态性在TLE易感性中扮演重要角色, 已发现多个候选基因, 主要分两类, 一类与发病机制有关, 一类与其耐药性有关, 在此选取部分概述。

基因突变和MTLEHS的相关性在不同研究中存在不一致性可能由于TLE相关的遗传变异存在种族、家族特异性, 虽有研究对少数的单基因型TLE家族进行报道, 但大多数TLE为散发, 仅在单一种族群体或部分家族性MTLE中被报导的SNP很难作为筛选散发型MTLEHS的标准。

2.1 发病机制相关基因

2.1.1 SCN1A: 一项多中心研究揭示在全基因组内, MTLEHS与MTLEHS+FS的发生和染色体2q24.3上钠离子通道基因簇的变异显著相关, 而有发生过FS且没有发展为TLE的和对照组的人群中, 没有发现SCN1A基因特定SNP与热性惊厥的相关性^[18], 证明SCN1A单基因对SNP对MTLEHS易感性的贡献, 尽管其他编码钠离子通道亚基的基因多态性也可能参与了由FS向MTLEHS的发展或加强了发病的风险性。SCN1A基因突变可改变编码的钠通道的电生理功能, 进而不仅可引发MTLE, 影响靶点的药物敏感性, 还可导致全面性癫痫伴热性惊厥附加症^[3]。SCN1A基因SNP被认为是FS和TLE共同的遗传易感因素, 并且MTLEHS和儿童时期的FS有关, 复杂FS发作时脑组织缺氧造成正常海马结构损伤^[19]。

2.1.2 单核苷酸多态性及APOE基因: TLE遗传

差异多表现为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。研究表明载脂蛋白E基因可能是MTLE的易感基因, 其编码载脂蛋白E在中枢神经系统脂质转运、修复受损细胞膜、轴索生长及突触形成中起重要作用^[7]。

APOE基因的三个等位基因(ϵ 2、 ϵ 3和 ϵ 4)与一些疾病的发病年龄、药物难治性及发作后意识障碍存在一定相关性。ApoE ϵ 4等位基因可能致使脑外伤史患者发生MTLE。人钙稳态调节蛋白1基因可调节钙离子稳态、增加脑内 β -淀粉样蛋白的产生, 而此二者均与MTLE的发生关系密切。APOE ϵ 4等位基因可促进脑实质和脑血管内 β -淀粉样蛋白沉积, 携带APOE等位基因的患者大脑修复损伤的能力下降。通过对手术患者颞叶组织标本的研究证实脑内A β 的沉积与TLE有关, APOE等位基因还与TLE发病年龄早及海马萎缩有一定相关性^[20]。

2.2 多耐药基因

2.2.1 ABCB1: ATP结合盒B亚家族成员1转运蛋白基因(ATP-binding cassette subfamily B member 1 transporter gene, ABCB1)表达产物为依赖ATP的药物输出泵, 将药物泵出细胞外, 交叉抵抗部分结构和功能不相关的亲脂类药物, 降低细胞内药物浓度, 产生耐药性。存在该基因突变体的人群癫痫抗药性的几率可能比正常人高。随着ABCB1基因50多处SNP陆续被发现, 其中与癫痫耐药相关性研究较多的有C1236T、G2677T/A和C3435T位点, 被认为是人群中最常见的突变^[21]。

2.2.2 GABRG2: GABA(B)受体亚型1(GABABR1)基因多态性和MTLEHS的高患病概率相关^[22]。对汉族人的研究表明, 部分MTLE患

者存在GABRG2基因245G-A变异,导致多肽链第43位残基精氨酸转变为谷氨酰胺,引起GABRG2受体与地西洋等药物结合能力下降,导致患者对常用抗癫痫药耐药。

已发现的与MTELHS相关基因突变在其发病过程中的作用、其患者真实脑功能和代谢异常的反映、携带与未携带易感基因的患者在脑功能和代谢活动上的差异以及在哪些脑区存在差异,这些问题均需要结合影像学进行补充和证实。同时,MTELHS病理学表现的多样性和群体的异质性导致单纯的影像学指标还无法完全解释其发病机理,也难以对潜在的癫痫患者提供诊断依据。总之,影像学和基因诊断各自存在一定的缺陷而无法全面地揭示癫痫的发病机理。因此,前沿的分子遗传技术和先进的神经影像学技术的结合为基因相关的神经系统疾病提供了独特的研究途径和全新的思路。

然而,目前针对携带易感基因的神经系统疾病患者的脑结构和功能研究较少。近年来,遗传影像学在老年痴呆及帕金森病等神经退行性疾病中已逐渐展开,然而,对于癫痫的遗传影像学研究目前在国内外还是空白。

遗传影像学在分子遗传学和神经系统疾病的症状学之间形成桥梁,直观反映疾病发生发展过程中脑结构、功能以及代谢的改变,遗传影像学可在典型症状出现前检测出易感基因携带者,即发现处于疾病代偿期或者早期的患者大脑结构和功能的改变,这些改变提示了易感基因在疾病发病过程中的作用,为疾病发病机制的研究找寻客观存在的影像学标记,为实现临床早期诊断和干预提供依据,真正实现精准医疗。

参考文献

- [1] 乔鹏飞,牛广明,韩晓东.利用脑局部一致性算法对原发性复杂部分性发作癫痫的磁共振研究[J].中国CT和MRI杂志,2011,9(5):32-35.
- [2] DeTisi J, Bell GS, Peacock JL, 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.
- [3] O'Dell CM, Das A, Wallace G, et al. Understanding the basic mechanisms underlying seizures in mesial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: a review[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(5): 913-924.
- [4] 陈自谦,赵春雷,刘耀等.18F-FDG PET/CT显像与EEG用于颞叶癫痫灶术前定位[J].中华核医学与分子影像杂志,2012,32(3):166-169.
- [5] 林耀云,林志国,李勇.18F-FDG PET/CT显像对颞叶癫痫灶定位的价值[J].中国临床神经外科杂志,2013,18(2):65-67.
- [6] 赵春雷,陈自谦,王志敏,等.正电子发射计算机断层成像与静息态功能MRI在颞叶癫痫定侧中的价值[J].中华放射学杂志,2013,47(3):211-215.
- [7] Hajek M, Krsek P, Dezortova M, et al. 1H MR spectroscopy in histopathological subgroups of mesial temporal lobe epilepsy[J]. Eur Radiol, 2009, 19(2): 400-408.
- [8] 曾文兵,杨染,高才良,等.1H-MRS在颞叶癫痫中的应用进展[J].磁共振成像,2014,5(3):218-221.
- [9] 张玉珍,高煜,张忠阳,等.儿童原发性颞叶癫痫海马体积的MRI研究[J].放射学实践,2013,28(1):83-87.
- [10] 赵春雷,陈自谦,钱根年,等.MRI在难治性颞叶癫痫定侧诊断中的价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2016,14(3):32-34.
- [11] Campos BA, Yasuda CL, Castellano G, et al. Proton MRS may predict AED response in patients with TLE[J]. Epilepsia, 2010, 51(5): 783-788.
- [12] 李玉梅,宋琼,丁忠祥,等.3.0T磁共振波谱对颞叶癫痫的定侧诊断价值,全科医学临床与教育,2014,1(12):16-22.
- [13] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. Impaired perceptual networks in temporal lobe epilepsy revealed by resting fMRI[J]. J Neurol, 2009, 256(10): 170-173.
- [14] 刘耀,赵春雷,钟群,等.磁共振波谱和正电子发射计算机断层扫描对颞叶致痫灶定位价值的比较[J].功能与分子医学影像学,2012,10(1),264-269.
- [15] 张海琴,李坤成,张人玲,等.难治性颞叶癫痫定位诊断的SPECT与质子MR波谱对照研究[J].医学影像学杂志,2012,6(6):785-788.
- [16] la-Fougere C, Rominger A, Forster S, et al. PET and SPECT in epilepsy: a critical review[J]. Epilepsy Behav, 2011, 22: 835.
- [17] Atman Desai, Kimon Bekelis, Vijay M, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: Sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54(2): 341.
- [18] Kasperaviciute D, Catarino C B., Matarin M, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A[J]. BRAIN, 2013; 136(10): 3140-3150.
- [19] Basic S, Hajnsek S, Bozina N, et al. The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across blood brain barrier in patients with generalized epilepsy[J]. Seizure, 2008, 17(6): 524-530.
- [20] ApoE. CALHM1基因多态性与颞叶癫痫的关联研究中文版儿童癫痫影响量表的信度与效度分析吕瑞娟-《中国协和医科大学博士论文》-2010-04-01.
- [21] Loscher W, Klotz U, Zimprich F, et al. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy[J]. Epilepsia, 2009, 50(1): 1-23.
- [22] Kauffman MA, Moron DG, Consalvo D, et al. Association study between interleukin 1 beta gene and epileptic disorders: a HuGe review and meta-analysis[J]. Genet Med, 2008, 10(2): 83-88.

(本文编辑:唐润辉)

【收稿日期】2017-08-29