

文章编号: 1006-446X (2016) 10-0001-06

微量元素与癫痫 (4)

秦俊法

(中国科学院上海应用物理研究所, 上海 201800)

摘要: 癫痫是神经系统疾病中仅次于脑血管病的第二大病症。我国目前约有 850 万癫痫患者, 每年新发 40 万人, 给个人、家庭和社会带来了严重的负面影响。从癫痫流行病学、危险因素、微量元素失衡、微量元素再分布及微量元素脑影像学五个方面阐述了微量元素与癫痫的关系。

关键词: 癫痫; 流行病学; 危险因素; 微量元素; 中国

中图分类号: R 742.1 文献标识码: A

DOI:10.16755/j.cnki.issn.1006-446x.2016.10.001

Trace Elements and Epilepsy (4)

QIN Junfa

(Chinese Academy of Sciences, Shanghai Institute of Applied Physics, Shanghai 201800, China)

Abstract: Epilepsy is second to the cerebrovascular disease in nervous system diseases. There are about 8.5 million people with epilepsy in our country, the new 400 000 people a year, to an individual, family and society brings serious negative effects. From epilepsy epidemiology, risk factors, trace elements imbalance and trace elements distribution again and trace elements of brain imaging, five aspects elaborated the trace elements with epilepsy.

Key words: epilepsy; epidemiology; risk factors; trace elements; China

3 癫痫患者的体内微量元素失衡

至今的研究表明, 癫痫患者体内存在微量元素含量异常; 癫痫的发生、发展与微量元素失衡有关。

3.1 体液和头发中显著变化的元素

与正常人或非癫痫病人对照组相比较, 已发现癫痫病人组全血中至少有 8 种元素、血清中至少有 8 种元素、头发中至少有 11 种元素的含量发生了显著变化(表 19)。

收稿日期: 2015 -12 -20

表 19 癫痫患者体内发生显著变化的元素

样品类型	含量有显著变化的元素
全血	Ca、Mg、Mn、Fe、Cu、Zn、Pb、Cd
血清	Ca、Mg、Mn、Fe、Cu、Zn、Pb、Cr
头发	Ca、Mg、Mn、Fe、Cu、Zn、Pb、Cd、Cr、Se、Li
指甲	Mn

癫痫患者常伴有脑电图异常。有研究发现,脑电图异常与血液中 Zn、Cu 含量异常有关,而且随着异常程度的加重,Zn、Cu 含量的变化亦加剧:脑电图高度异常者,血中 Zn 含量最低,Cu 含量最高(表 20)。

表 20 癫痫患者血液中的元素与脑电图关系

报告者(年)	样品/元素	重度异常	中度异常	轻度异常
吴志英(1988) ^[23]	血清/($\mu\text{g}\%$)			
	Zn	99.82***	100.38	123.77
	Cu	195.72	130.11	103.23
润袁敏(2014) ^[24]	全血/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			
	Zn	66.2*	72.4	74.6
	Cu	24.5*	23.4	19.6

注:与轻度异常者比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

3.2 锌与癫痫

癫痫患者外周组织中的 Zn 含量变化,不同作者得到了不同结果(表 21),不外乎出现 3 种趋势,亦即显著降低、显著升高和无显著变化。

脑内的 Zn 含量数据较少,根据动物模型资料(后面将详述),遗传性癫痫易感大鼠脑 Zn 含量显著低于遗传性癫痫抵抗大鼠,但在癫痫易感者中,发作的大鼠脑 Zn 含量却显著高于未发作大鼠。

表 21 癫痫患者体内发生显著变化的元素

样品	报告者(年)	Zn	Cu	Fe	Se	Mn
全血	TANAKA(1978)					↓
	PARAVASILION(1979)					↓
	CARL(1986)					↓
	黄长抗(1995)	↓		↑		
	刘宗根(2000)	↓		↓		
	黄彩芝(2008)	↓				

表 21(续)

样 品	报告者(年)	Zn	Cu	Fe	Se	Mn
全血	润袁敏(2014)	↓	↑			
血清	和光祖(1984)	↓				
	洪一飞(1985)	↓				
	吴志英(1988)	↓	↑			
	黄一镗(1988)		↑			
	芦惠民(1991)	↑		↑		
	陶庆玲(1991)	↓	↑		↑	
	周末芝(1994)	↓	↓			↓
	刘桂成(1995)	↓	↑			
	季生花(2006)	↓				↑
	陈永林(2010)	↓		↓		
	BRUNIA(1972)		↑			
	BARBEAU(1974)	↓				
	MORA(1977)			↓		
	PALM(1982)	↓				
	GHOSE(1983)	↑				
	CARL(1986)					↑
	WORTHER(1986)	↑				
	DASTUR(1987)				↓	
	DAVIDSON(1988)	↑				
	KUZUYA(1993)	↑				
KUREKCI(1995)	↑					
KOMAKI(1999)						↑
LLHAN(2004)			↑			
PRASAD(2014)	↓					
头发	陈秀娜(1987)	↑				↑
	来华安(1990)	↓	↑			↓
	唐盛孟(1991)	↓	↓			
	周清潮(1994)	↓	↑	↑	↑	
	吴丹(1996)					↑
	李花(2000)	↓	↓			
指甲	LLHAN(2004)					↑

注: ↑ — 与对照组比较显著升高, ↓ — 与对照组比较显著降低。

锌是脑中的一种应激物质^[25]。在脑内, 锌有两种主要的存在形式(即有两个锌池), 一种是与其他蛋白形成复合物, 另一种是小泡内的游离锌(亦称可螯合锌)。脑内大约有 80% 的锌与金属蛋白结合, 20% 左右的锌存在于突触小泡中。脑内锌能神经元集中分布在整个大脑皮层以及海马、杏仁核和嗅球等边缘系统中, 突触锌则与 γ -氨基丁酸、甘氨酸和谷氨酸能神经元共定位。

锌在癫痫生理病理学中的主要作用包括: ① 锌是一种抗氧化和抗炎症物质, 可通过多种机制下调 ROS(活性氧家族); ② 锌在细胞内外各种各样神经信号传导机制中发挥着多种作用, 参与神经胶质细胞以及神经胶质细胞与神经元相互作用的诸多生理病理功能; ③ 锌影响着多种神经递质系统, 突触锌与皮层的高级调节功能密切相关, 是影响皮层可塑性的一种关键因素; ④ 锌在氧化诱导的神经元和胶质细胞死亡中起着关键作用, 胞内锌离子释放可导致星形胶质细胞自噬和使摄取谷氨酸的能力受损。

大量关于脑先天性发育异常和癫痫敏感性增强的研究都强调了突触锌的重要性, 这种脑先天性发育异常和癫痫敏感性增强都与营养性锌缺乏以及锌的螯合密切相关。另一方面, 应用缺血和癫痫发作模型的研究结果又表明, 突触后神经元的锌增多可以诱导神经元死亡。这些事实说明, 锌在癫痫的发生和发展中具有复杂的作用^[25]。

迄今的大多数动物实验研究显示, 突触小泡锌具有预防惊厥或抗惊厥的作用, 在一些人类试验中也证实了突触锌的抗惊厥作用(表 22)。然而也有研究显示, 锌离子螯合可减少杏仁核强电刺激诱发的癫痫活动。

表 22 锌与癫痫关系的若干研究结果

报道者(年)	结果或结论
GOLDBERG(1982)	神经性癫痫与锌缺乏相关
FUKAHORI(1990)	小鼠饮食锌缺乏增强海人酸诱导癫痫发作的敏感性
FELLER(1991)	在酒精戒断基因模型中, 突触锌缺乏增加癫痫发作敏感性
ERICKSON(1997)	MT-III 转基因小鼠能抵抗癫痫和突触后神经元损伤
COLE(2000)	ZnT3 基因敲除小鼠对海人酸诱导癫痫发作的敏感性增强
LEE(2003)	ZnT3 基因敲除小鼠海马神经元广泛死亡
TAKEDA(2003)	膳食锌缺乏增强海人酸诱导癫痫发作的敏感性
BLASCO(2004)	高亲和力螯合剂螯合大鼠锌离子可诱导海马苔藓细胞过度兴奋
FORESTI(2008)	锌离子螯合减少杏仁核强电刺激诱导的癫痫活动
LSMAIL(2008)	注射低亲和力螯合剂的大鼠和小鼠癫痫发作的敏感性增强
ELAAS(2009)	脑内直接注射锌离子延缓癫痫点燃模型动物的放电
QIAN(2011)	ZIP1 和 ZIP3 双基因敲除降低红藻氨酸诱导癫痫小鼠海马 CA1 区神经元变性死亡
FISHER(1993)	锌的螯合与人类急性癫痫发作相关
FERRIER(1987)	锌的螯合延缓人类颞叶部分性癫痫发作
CARAZOS(1991)	癫痫发作后苔藓纤维出芽(富含小泡锌)导致癫痫发生和反复发作
MOLNAR(2001)	(同上结果)
TIMOFEEVA(2006)	癫痫发作后再生纤维中锌离子诱导癫痫反应

注: ① 资料来源: 文献[25]、[26]。② ZnT 为 SLC30A 基因家族编码表达的锌转运体, ZIP 为 SLC39A 基因家族编码的锌转运体, MT 为金属硫蛋白家族。

3.3 铜与癫痫

癫痫患者外周组织中的铜含量变化,不同作者也得出了不同的结果,但大多数研究者报告,癫痫患者的血铜含量是升高的(见表 21)。根据动物组织研究结果,遗传性癫痫易感者脑铜含量显著低于癫痫抵抗者,但发作的癫痫易感者脑铜显著高于非发作者。

铜被证实是一种能在生理浓度条件下(10~100 μM)快速起作用的神经毒素(HORNING 等, 2000)。铜在癫痫中的病理生理学作用可归纳为以下几个方面^[27]: ① 高浓度铜妨碍神经元 L 型钙通道,破坏钙的稳态平衡。L 型钙离子通道是星形胶质细胞中钙离子内流的主要通道; ② 铜离子对某些氨基酸(例如组氨酸)有高度的相溶性,铜可与蛋白质结合并改变它们的结构和功能; ③ 铜能通过产生自由基并最终导致脂质过氧化,间接增强神经毒性。活性氧族(ROS)被认为是某些神经退行性疾病的病理学基础。

3.4 锰与癫痫

癫痫患者的头发、血液锰含量变化也呈矛盾的结果(见表 21)。根据动物组织研究结果,癫痫易感者脑锰含量是降低的,无论是发作的易感者或非发作的易感者,其脑锰平均值均低于癫痫抵抗者,但发作者高于非发作者。癫痫病人的指甲锰含量显著高于对照组($P < 0.008$)^[27]。

锰在癫痫中的病理生理学作用还不十分清楚。从日益增多的急性和慢性神经性疾病研究结果看,癫痫的发病无疑与 ROS 有关。上世纪 90 年代国外的研究提示,合成的超氧化物歧化酶/过氧化氢酶模拟物对各种神经性疾病的治疗具有潜在的作用。例如,锰卟啉 Mn TBAP 具有超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性;大环锰络合物(macrocylic Mn complexes)具有超氧化物歧化酶活性;Salen-Mn 络合物可以用来防止海人酸诱导的神经性疾病。另一种超氧化物歧化酶/过氧化氢酶模拟物 EUK-143 被发现可降低 MPP⁺(1-甲基-4-苯基-吡啶)和 6-OHDA(6-羟基多巴胺)产生的氧化应激和神经毒性。国内魏瑞等^[28]用丙戊酸镁和锰剂治疗 81 例癫痫患者(治疗组)的近期控制率和有效率均显著高于单独用丙戊酸镁治疗的对照组(75 例),前者分别为 67% 和 96%,后者仅分别为 11% 和 73%。

3.5 硒与癫痫

癫痫患者外周组织的硒含量变化,不同作者也得出不同结果。SAGHAZADEH 等^[29]进行的 Meta 分析显示,由 10 项研究 15 组数据得到的癫痫病人组(治疗和未治疗, $n = 503$)与对照组($n = 544$)的血清硒含量标准平均差(SMD)为 $-0.294 \mu\text{g}/\text{dL}$,两者存在显著差异(表 23)。138 例未治疗癫痫病人与 182 例对照人群的平均差(SMD = $-0.247 \mu\text{g}/\text{dL}$)也表明,癫痫病人的血硒水平是显著降低的($P = 0.038$)。Meta 分析也显示,热性惊厥病人($n = 171$)的血清硒水平也显著低于对照组($n = 164$): SMD = $-0.977 \mu\text{g}/\text{dL}$, $P = 0.012$ 。

硒是许多功能性抗氧化硒蛋白的组分,硒缺乏会导致谷氨酸诱发的毒性和某些病毒性感染,并损伤 B 细胞介导的免疫功能、促进脂质过氧化作用和改变某些神经递质的代谢率。许多研究表明,硒缺乏是阿尔兹海默病、帕金森病、老年人认知功能降低、协调障碍、运动障碍、心境障碍等病症的重要病理学因素,在癫痫的发生、发展中也起着重要作用,口服补充硒可降低难治性癫痫病人的发作次数^[29]。我国王禹等^[30]用昆明种小鼠做的实验研究也证明,补充硒可提高脑组织中的 GPx 活性和降低 MDA 含量,延迟发作时间,降低发作级别。

表 23 癫痫病人与对照人群的血清硒标准平均差

单位: $\mu\text{g}/\text{dL}$

病例对照研究	SMD	95% CI	权重因子
1	-1.08	-1.41, -0.74	8.26
2	-0.70	-1.08, -0.31	7.85
3	-0.73	-1.19, -0.28	7.30
4	-0.42	-1.08, 0.21	5.87
5	0.45	-0.29, 1.18	5.15
6	0.34	-0.25, 0.93	6.21
7	-0.42	-1.04, 0.19	6.04
8	-0.47	-1.06, 0.13	6.14
9	-0.15	-0.67, 0.38	6.72
10	0.19	-0.34, 0.71	6.72
11	-0.78	-1.11, -0.40	8.07
12	-0.08	-0.60, 0.44	6.78
13	-0.04	-0.65, 0.57	6.07
14	-0.04	-0.56, 0.48	6.78
15	0.10	-0.51, 0.71	6.07
平均	-0.29	-0.54, -0.05	100.00

注: ① 癫痫病人(包括治疗和未治疗) 503 例, 对照人群 544 人, $\text{SMD} = -0.294 \mu\text{g}/\text{dL}$, $P = 0.018$; ② 权重因子由随机效应分析得到。

参考文献:

- [23] 吴志英, 刘吉林. 癫痫患者与微量元素 Zn、Cu 及其与脑电图的关系探讨 [J]. 西北国防医学杂志, 1988, 9 (2): 15-17.
- [24] 润袁敏, 饶绘. 微量元素 Zn、Cu 异常与小儿癫痫临床症状的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (3): 282-283.
- [25] RINK L. 锌与人体健康 [M]. 王福佛, 王占友译. 北京: 科学出版社, 2013: 326-352.
- [26] 郑玮, 王占友. 脑锌代谢与阿尔兹海默病 [J]. 生命科学, 2012, 24 (8): 833-846.
- [27] ILHAN A, OZEROL E, GULEC H, et al. The comparison of nail and serum trace elements in patients with epilepsy and health subjects [J]. Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2004, 28: 99-104.
- [28] 魏瑞, 魏佳琪. 微量元素锰治疗 156 例癫痫临床观察 [J]. 中国现代临床医学杂志, 2004, 3 (5): 76.
- [29] SAGHAZAGEH A, MAHMOUDI M, MEYSAMIE A, et al. Possible role of trace elements in epilepsy and tebrile seizures: A meta analysis [J]. Nutrition Reviews, 2015, 73 (11): 760-779.
- [30] 王禹, 那猛, 朱建, 等. 硒元素对急性癫痫小鼠脑组织氧化损伤的影响 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18 (2): 79-81.

(待续)