

- [4] 吴苏冬, 聂青, 杨平, 等. 2 型糖尿病与结直肠癌关系的回顾性分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(2): 108-110.
- [5] 张旭慧, 王强, 盛萍, 等. 糖尿病与结直肠癌关系的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(4): 888-889.
- [6] 曾春平, 陈幼萍, 杨清水, 等. 糖尿病与结直肠癌及其生物学行为的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(3): 196-198.
- [7] 梁君林, 万德森, 潘志忠, 等. T1 和 T2 期直肠癌术后复发转移分析[J]. 结直肠肛门外科, 2008, 14(2): 75-77.
- [8] 孔令亨, 万德森, 潘志忠, 等. 2 型糖尿病与结直肠癌的关系[J]. 结直肠肛门外科, 2007, 13(1): 4-7.
- [9] 于键春. 血糖控制在术后病人应用的循证评价[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(11): 947-950.
- [10] 陈增蓉, 戴红霞. 腹腔镜低位直肠癌全直肠系膜切除保肛根治术的护理[J]. 中华护理杂志, 2002, 37(12): 897-899.
- [11] 徐霞, 万珊珊. 直肠癌合并糖尿病患者围手术期的护理干预[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(23): 66-67.
- [12] 胡水清, 汤哲, 张玫. 结直肠癌患病的糖尿病相关因素研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(3): 253-255.
- [13] 李莉, 黄海浪, 张熙赞, 等. 代谢综合征与结直肠癌的相关性研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(12): 33-34.
- [14] 姚业祥. 糖尿病与结直肠癌关系的 Meta 分析[J]. 卫生研究, 2011, 40(4): 529-530.
- [15] 王鹤, 乔永林. 老年恶性肿瘤流行病学、病因及预防[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 4(3): 170-172.
- [16] 张鹏东, 徐卫国. 糖尿病与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 临床肿瘤杂志, 2008, 13(9): 856-859.
- [17] 卢瑜, 方勇, 王青青, 等. 糖尿病与恶性肿瘤关系的回顾性临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(3): 183-187.
- [18] 张华, 吴晓葵, 李冰, 等. 恶性肿瘤与糖尿病的相互影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 11(30): 3187-3188.
- [19] 王爱平, 刘超, 蒋克春, 等. 关于 2 型糖尿病患者合并伴发恶性肿瘤临床特点的调查[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(1): 102-105.

(收稿日期: 2013-01-21 修回日期: 2013-04-11)

West 综合征动物模型建立的研究进展

谭明贤, 胡海艳 综述, 李波[△] 审校(重庆三峡中心医院儿童分院 404000)

【关键词】 West 综合征; 动物模型; 癫痫

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.21.053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)21-2877-02

West 综合征是发生在婴儿时期的一种年龄依赖性难治性癫痫性脑病, 往往能发展成 Lennox-Gastaut 综合征, 与患儿相伴的将是终身癫痫与不同程度的智力低下。目前, 对于 West 综合征的治疗, 大部分抗癫痫药物无效, 仅硝西泮、氯硝西泮、丙戊酸、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及个别新型抗癫痫药物能一定程度地控制癫痫发作。因此, 寻找合适的 West 综合征模型, 并在此基础上研究 West 综合征病因、发病机制以及测试药物对 West 综合征的疗效已成为国内外研究的热点。本文就建立 West 综合征动物模型的研究进展及有待完善解决的问题和前景展望作一综述。

1 West 综合征动物模型建立的意义

West 综合征, 由 West 于 1841 年首先报道, 其病因多种多样, 除症状型、特发型外, 越来越多的基因突变, 连续的基因缺失被认为是早期癫痫综合征发病的根本原因^[1]。West 综合征的发病机制尚未完全清楚。目前可归纳为三个理论: Dulac 等提出的痉挛的脑干起源是由于胆碱能和血清系统改变的理论; Lado 等提出了免疫系统功能障碍理论; Frost 等提出的皮层-皮层下互动异常理论。

West 综合征治疗的主要目标是痉挛发作减少和脑电图相对正常化, 最终改善疾病预后^[2]。由于 West 综合征的治疗结果主要取决于潜在的病因, 因此, 许多情况下, 即使治疗成功, 癫痫发作被控制、异常脑电图得到改善亦不能保证疾病的发展结局。因此, 寻找到一个或多个合适的模型, 并在此基础上探究 West 综合征病因、发病机制以及进一步测试药物对 West 综合征的疗效, 显得尤为迫切^[3]。

2 West 综合征动物模型的鉴定

一个合格的模型, 最基本的目标即能模拟人类发病时的一些特征, 阐明疾病的病理生理过程, 解释为何不同的病因能导

致一组相同或相似临床症状, 从本质上证明或反驳发病的理论^[4]。West 综合征的临床特征为屈曲性婴儿痉挛发作、精神运动发育停滞、脑电图节律失调^[5]。

屈曲性婴儿痉挛发作表现为短促的强直性痉挛, 以屈肌较显著, 常呈突然的屈颈、弯腰动作, 也可涉及四肢。发作时, 颈、躯干及肢体双侧对称的肌肉突然收缩, 因伸肌和屈肌受累的数目、分布和程度不同而分为三型: 屈曲型最具特征性, 约占 34%, 表现为头、躯干特别是腹肌收缩、腿屈曲内收、臂屈曲内收或外展; 伸展型约占 23%, 表现为颈与躯干突然伸展, 上臂伸直外展; 混合型约占 42%, 表现为颈、躯干及臂屈曲, 腿伸直, 有时为腿伸直而臂屈曲。一次发作, 痉挛常成簇出现, 痉挛成簇发作是本病的特征之一^[6]。

70%~90% 的患儿在痉挛发作出现前即有发育障碍和神经系统体征, 原来发育正常的患儿在患病后精神运动发育变得迟缓甚至倒退。表现为对周围环境的反应减弱、主动的抓握能力消失、易激惹、情感淡漠、肌张力低下等^[7]。

脑电图示弥漫高电位不规则慢活动, 杂有棘波的尖波, 痉挛时则出现短促低平电位。这种发作在 2~3 岁时消失, 但症状性者和治疗无效的特发性者渐有明显智能障碍, 半数以上转化为不典型失神发作、GTCS 或精神运动性发作^[8]。

有文献^[9]报道, West 综合征动物模型至少应该满足三个基本条件: 开始在产后时期的自发性痉挛发作或肌阵挛性发作、异常脑电图和认知功能障碍。国外亦有文献^[10]分得更为细致, 提出 West 综合征动物模型应满足七个标准: (1) 在生长发育的特定时期自发性的癫痫发作; (2) 痉挛性的癫痫发作 (屈曲型、伸展型、混合型); (3) 弥漫非特异性的发作间期脑电图改变; (4) 正常脑功能发育受到重大损害; (5) 常见的抗癫痫药难以治愈; (6) 对皮质醇、促肾上腺皮质激素、丙戊酸钠、维生素

[△] 通讯作者, E-mail: rambler2@sina.com。

B6、 γ -氨基丁酸类药物及一些新药非氨酯有些效果；(7)在正常或受损伤的脑均可诱发这种模型。

3 目前国际上典型的动物模型及各模型的优缺点

基于上述理论,目前,国内外尚未发现完全符合标准的动物模型,仅有五款模型部分符合上述理论标准。

3.1 LPS West 综合征动物模型 Scantlebury 等^[11]使用药物脂多糖(LPS)、阿霉素、对氯苯(PCPA),模拟因围产期缺氧缺血,脑室出血或围产期感染导致弥漫性皮质损害的婴儿,建立了 LPS West 综合征动物模型。LPS 和阿霉素在 SD 大鼠日龄 3 d 时注入脑内皮质,日龄 5 d 时腹腔内注射 PCPA。这个模型诱导出了围生期动物广泛的大脑皮层损害,且大鼠在日龄 4~13 d 时发生了自发性痉挛。此模型的成功之处在于有症状的病因,还模拟出痉挛在适当的年龄发生。一旦更多的实验数据发表出来还可以进一步评价该模型。

3.2 腹腔注射 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)模型 Velisek 等^[12]在孕鼠妊娠的第 15 天给其注射 2 种剂量的倍地米松,乳鼠出生后 15 d 腹腔注射 NMDA,然后测定在特定年龄屈曲痉挛发作时促肾上腺皮质激素治疗的效果,并记录脑电图的相关改变。用 C-fos 基因免疫组化与 2-脱氧葡萄糖成像法研究发生屈曲性痉挛的乳鼠的大脑结构。此模型的主要用途是可以测试药物是否能阻止急性痉挛;主要受限之处是药物注射停止癫痫发作停止。这种注射诱导而不能自发的痉挛发作反映出此种模型动物的发病机制是不同于 West 综合征的患者。

3.3 皮质内河豚毒素(TTX)模型 Hrachovy 等将 TTX 注入出生后 14 d 的 Wistar 鼠皮质内或海马区,10 d 后,约 30% 的鼠出现了屈肌或伸肌癫痫发作和相关脑电图改变。此模型满足了理论标准模型中自发性癫痫发作、异常脑电图等基本条件,不足之处为大鼠发生癫痫是在一个月大小的晚青春期中,随着时间的推移,癫痫何时发生及脑电图较之正常脑电图的不同之处不明显^[13]。此外,Hrachovy 等对认知问题及治疗的影响未见报告。

3.4 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂模型 Cortez 等^[14]利用不同年龄段的 Ts65Dn 唐氏综合征小鼠模型,给其注射不同的 GABA 激动剂,造成其短暂的屈肌痉挛与异常脑电图。此模型的问题在于部分唐氏综合征的患儿会患 West 综合征,但此模型不能模拟。

3.5 有条件的 Arx 基因敲除模型 Marsh 等^[15]试图建立 1 个有条件地敲除来自于神经节隆起衍生包括皮层中间神经元的 Arx 基因小鼠模型。观察到模型小鼠出现异常脑电图及在成年鼠中出现由惊厥发展而来的痉挛。模型的成功之处:其模拟出了癫痫发生演变,痉挛,异常脑电图,测试了中间神经元功能障碍的假设。不足之处:痉挛发生年龄较晚,认知功能障碍未能体现,目前 Arx 基因突变仅在部分 West 综合征患者体内被发现。所有这些模型均有可能揭示 West 综合征的病理生理基础,并能够让研究人员进行新型疗法的设计和测试。而 LPS、TTX 和 Arx 基因模型因其能够模拟出由大脑急性损伤或遗传基础诱导的自发性痉挛发作而成为当前所有模型中最具潜力的模型,具有更为广阔的应用前景。

建立合适的 West 综合征动物模型是研究 West 综合征的病因、发病机制与药物治疗的关键。虽然现有的模型存在许多不足之处有待进一步完善与突破,但目前亦取得了一定的成绩。一旦这些模型中的一个或更多开始证明它们在揭示 West 综合征病理生理方面的效用,理想的模型框架将形成并能用于所有其他早期癫痫脑病的模型设计。进一步可以预料到,探究 West 综合征的病因、发病机制及其治疗研究随之将

迎来一个较大的飞跃。

参考文献

- [1] Marsh ED, Golden JA. Developing an animal model for infantile spasms: pathogenesis, problems and progress[J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2(7-8): 329-335.
- [2] Marshall CR, Young EJ, Pani AM, et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11. 23-q21. 11[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 83(1): 106-111.
- [3] Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, et al. De novo mutations in the gene encoding STXPB1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 782-788.
- [4] Raffo E, Coppola A, Ono T, et al. A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(2): 322-329.
- [5] Riikonen R. A European perspective-comments on Infantile spasms; a U. S. consensus report[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(10): 2215-2216.
- [6] Peltzer B, Alonso WD, Porter BE. Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms[J]. *J Child Neurol*, 2009, 24(4): 400-405.
- [7] Tsuji T, Okumura A, Ozawa H, et al. Current treatment of West syndrome in Japan[J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(5): 560-564.
- [8] Wray CD, Benke TA. Effect of price increase of adrenocorticotrophic hormone on treatment practices of infantile spasms[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 43(3): 163-166.
- [9] Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1570-1576.
- [10] Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(8): 1403-1407.
- [11] Scantlebury MH, Galanopoulou AS, Chudomelova L, et al. A model of symptomatic infantile spasms syndrome[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(3): 604-612.
- [12] Velisek L, Jehle K, Asche S, et al. Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(2): 109-119.
- [13] Lee CL, Frost JD Jr, Swann JW, et al. A new animal model of infantile spasms with unprovoked persistent seizures[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(2): 298-307.
- [14] Cortez MA, Shen L, Wu Y, et al. Infantile spasms and Down syndrome: a new animal model[J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(5): 499-503.
- [15] Marsh E, Fulp C, Gomez E, et al. Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females[J]. *Brain*, 2009, 132(6): 1563-1576.