
帮助耐药性癫痫患者走出治疗困境

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23541.html>

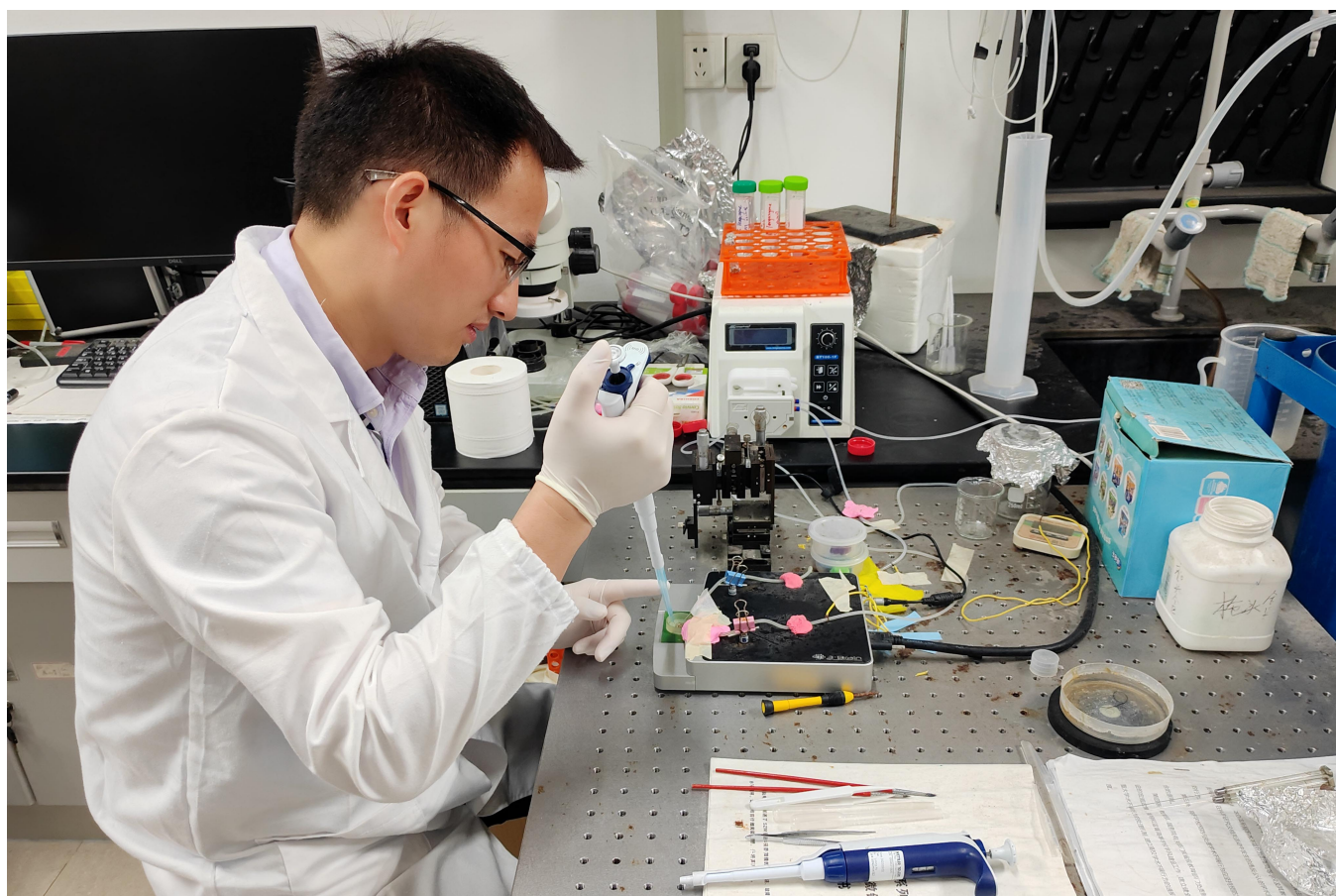
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

帮助耐药性癫痫患者走出治疗困境。

6月28日将迎来第17个国际癫痫关爱日，今年的主题是癫痫的规范化诊疗：从院内到院外。

不久前，南京大学生命科学学院联合南京鼓楼医院的研究团队研究首次揭示了颞叶性癫痫(TLE)患者的大脑中存在脂质堆积的反应性星形胶质细胞(LARA)，并指出了这类细胞在促进癫痫发展过程中的作用，有望为耐药性癫痫提供了新的治疗方案。相关研究成果发表于《自然-神经科学》(Nature Neuroscience)。

论文一作、南京大学特聘助理研究员陈张朋在近日接受《中国科学报》采访时表示：我们团队从2018年开始研究颞叶性癫痫，希望从神经药理学入手，帮助癫痫患者走出耐药性的困境。



做离体癫痫脑片模型药物筛选和验证。受访者供图

为什么研究颞叶性癫痫

已有的研究显示，癫痫是以抽搐和意识丧失为主要临床特征的神经系统性疾病之一，发病率接近1%。根据临床数据，三分之二的癫痫患者可以临床治愈，即在2~3年的正规抗癫痫药物治疗后，可以实现缓慢的减停药物。

颞叶性癫痫是最常见的局灶性癫痫类型，其中约30%颞叶性癫痫患者会逐渐发展为药物难治性癫痫，此部分患者除手术外，治疗方法十分有限。陈张朋告诉《中国科学报》，手术需要开颅，费用贵、创伤大、术后并发症多，一般家庭承受不了。我们研究的初衷希望从传统药理学入手，寻找治疗癫痫的靶点和新药，控制成本的同时，减轻患者的痛苦。

美国癫痫学会在2014年学术年会上带来的一项研究显示，大麻中的一种成分——大麻二酚对于目前治疗无效的儿童性癫痫患者的临床症状起到一定作用，患者癫痫发作率降低了32%。

为了进一步了解大麻二酚和癫痫之间的关系，南京大学教授闫超课题组从2018年开始研究癫痫，希望通过前期整理的病例，找到大麻二酚治疗癫痫的靶标。当年，博士毕业的陈张朋加入该课题组参与相关研究。

研究发现，药物难治性癫痫患者致病区的两大主要病理学特征是神经元死亡和胶质瘢痕的产生，胶质瘢痕的主要组成细胞之一是反应性星形胶质细胞。这里的反应性星形胶质细胞在老年痴呆症

、多发性硬化症等多种神经系统性疾病中被发现，与疾病进展密切相关。

然而，在颞叶性癫痫中，反应性星形胶质细胞功能作用及其分子特征仍不清楚。

发现此前未报道的亚型

陈张朋介绍，这项研究首先分析了耐药性颞叶性癫痫(TLE)患者的磁共振成像波谱数据，发现同一患者的致病侧与健侧相比，存在明显的脂质信号增强，表明脂质在致病侧的异常堆积。

为了探究异常的脂堆积是否会导致脂代谢相关基因的表达变化，研究人员收集了4例耐药性TLE患者和4例与之年龄匹配的正常脑组织样本进行了单细胞核RNA测序分析，结果发现TLE患者的神经元、星形胶质细胞都存在脂代谢和转运的信号通路异常激活，其中星形胶质细胞尤为显著，并且载脂蛋白E(APOE)在星形胶质细胞中显著高表达。

对此，研究人员提出假说：在慢性癫痫条件下，脂质首先在神经元中堆积，星形胶质细胞来源的APOE将脂质转运进星形胶质细胞内，造成了星形胶质细胞的脂堆积。进一步的实验对这一假说进行了验证。

这群高表达APOE并且脂异常堆积的星形胶质细胞有什么过人之处呢？研究人员将星形胶质细胞集群分为6个亚群，其中有一个亚群中脂质代谢和转运相关的基因显著高表达，并表现出最高的APOE表达水平。

该亚群的转录组特征与之前已报道过的反应性星形胶质细胞亚型的转录特征都不一样，是一个全新的亚型，因此，我们定义这个亚群为脂堆积的反应性星形胶质细胞，并命名为LARA。陈张朋告诉《中国科学报》。

接下来，他们对LARA在颞叶性癫痫中的功能表型进行了系统研究，发现LARA具有促癫痫的作用，且主要通过腺苷A2AR来发挥促癫痫发作的功能。

不论是使用抑制剂抑制腺苷A2AR，还是使用病毒特异性敲低星胶上的腺苷A2AR，都能够改善颞叶性癫痫小鼠的癫痫发作次数和持续时间。陈张朋说，研究脂代谢如何调控癫痫发生机制，为我们治疗癫痫提供了一个很好治疗的策略和靶点。

研究中遇到的一些困难

在研究中，我们需要采集临床病人样本，检测其脑电特征。陈张朋向《中国科学报》讲述了基础研究和临床研究结合过程中遇到的困难，从临床获取新鲜样本后，从医院到实验室期间需要保证高活性，但往往因为各种原因很难得到保证。

从手术室到实验室的样本流程，要花费很长时间，为了维系样本的高活性，陈张朋等人翻阅了很多资料，借鉴了国外的相关文献，试图建立一个能维持样本高电生理活性的药物筛选平台。我们这个平台也是国内第一家建立的平台，可以做到很好地保证样本活性满足实验的需求。

另外，陈张朋还发现在临床获取样本时只有50%的成功率，他解释道：样本的获取跟手术位置、操作手法有很大关系，一半的失败是可以接受的，未来我们还会尽量优化。

做研究都会遇到各种各样的困难，实验平台层面的还算好，有时候还会遇到一个节点不知道怎么往下走，幸运的是我们都顺利解决了。陈张朋希望自己走过的弯路同行和学生可以避免。

我们在研究中发现，如果利用传统方式来建模，海人藻酸(kainic acid, KA)这个模型不太稳定，结果差异性较大。陈张朋表示，在进行颞叶性癫痫建模时，KA诱导的颞叶性癫痫小鼠在症状比较严重的时候，病理表现比较明显，但这时候小鼠容易死亡，因此建模需要小心。

在采访的最后，陈张朋告诉记者，这项研究曾尝试投稿影响因子更高的期刊，因为种种原因被拒绝，不排除跟研究领域比较小众有关系。在投稿《自然-神经科学》时，有多位审稿人提出了很苛刻的要求，建议我们将所有的二维多重荧光标记改成三维多重荧光标记，这项工作任务量巨大，且我们之前没有做过三维重构，带来了不小的挑战。

最终发表的论文得到匿名评审专家较高的评价：星形胶质细胞在癫痫中的作用还没有得到充分的研究，该研究提供了令人信服的证据。(来源：中国科学报 沈春蕾)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41593-023-01288-6>

作者：陈张朋等 来源：《自然—神经科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发