

# 脑外伤大鼠癫痫易感性的研究

邓亚仙,高宝勤,杨伟力

**[摘要]** 目的 研究外伤后癫痫易感性的变化。方法 采用自由落体法建立大鼠急性脑外伤模型,描记脑电图,采用戊四氮腹腔注射制备癫痫模型,记录戊四氮最小致病量。结果 大鼠脑外伤后脑电图  $\delta$ 、 $\theta$  波段较健康大鼠增加, $\alpha$  波减少, $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$  波相对功率值比较有显著性差异( $P<0.05$ );大鼠脑损伤组致病所需最小戊四氮量值小于健康大鼠对照组( $P<0.05$ )。结论 脑外伤后大鼠癫痫易感性增高。

**[关键词]** 脑外伤;癫痫;脑电图;戊四氮;易感性

**Susceptibility of Epilepsy in Rat with Cerebral Trauma** DENG Ya-xian, GAO Bao-qin, YANG Wei-li. Department of Pediatrics, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

**Abstract:** **Objective** To explore the susceptibility of epilepsy in rat with cerebral trauma. **Methods** An impact-acceleration head injury model was established with rats. After trauma, the electroencephalograph was recorded. Epileptic model was established by injecting pentylenetetrazol (PTZ) intraperitoneally and the dosage of PTZ was recorded. **Results** The wave of delta and theta increased after trauma, alpha and beta decreased and there was significant difference among the power of delta, theta and alpha ( $P<0.05$ ). The dosage of rats with cerebral trauma was less than that in normal rats ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The susceptibility of epilepsy in rat with cerebral trauma increases.

**Key words:** traumatic brain injury; epilepsy; electroencephalograph (EEG); pentylenetetrazol (PTZ); susceptibility

**[中图分类号]** R651.1, R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2009)03-0231-02

**[本文著录格式]** 邓亚仙,高宝勤,杨伟力.脑外伤大鼠癫痫易感性的研究[J].中国康复理论与实践,2009,15(3):231—232.

颅脑损伤是一种常见的外伤,外伤性癫痫是颅脑损伤后最严重的并发症之一,其发生率为 4%~10%,同时也是加重继发性脑损害的重要因素。然而目前对外伤后是否应予预防癫痫治疗看法不一。本文通过脑外伤大鼠模型脑电图研究及外伤后戊四氮(PTZ)致病剂量的研究,说明外伤后大鼠癫痫易感性增高,为外伤后预防应用抗癫痫药物提供电生理学基础。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 成年健康雄性 Wistar 大鼠 24 只,鼠龄 2~3 月,体重 160~220 g,由首都医科大学动物中心提供。

**1.2 主要仪器及试剂** PTZ:美国 Sigma 公司;NT9200 数字脑电图仪、NT9200 分析软件:北京新拓;立体定位仪:西安化学仪器厂;高速牙钻:宁波医疗器械厂;有机玻璃管、自由落体玻璃管架:北京仪器厂。

**1.3 脑外伤大鼠模型的制备** 参照 Feeney 等的方法<sup>[1]</sup>。大鼠用 10%水合氯醛麻醉,固定于立体定位仪

上,于左侧顶骨用牙钻钻一  $3\times 3$  mm 的骨窗,注意不要损伤硬脑膜。当大鼠稍微清醒时,用 20 g 钢珠从 1 m 高有机玻璃管内自由落下,打击骨窗内脑组织。打击后,动物立即从立体定位仪上取下,缝合伤口。对照组大鼠麻醉、钻孔后缝合。

**1.4 外伤后大鼠急性点燃模型的制备及分组** 取对照组、外伤组大鼠各 12 只进行 PTZ 腹腔注射。首次注射 1% PTZ 20 mg/kg,以后每 10 min 注射 10 mg/kg,观察大鼠行为变化,直至出现 I~II 级抽搐发作<sup>[2]</sup>。记录所需 PTZ 最小致病量。癫痫行为的严重程度参照 Racine 6 级(0~V)评定标准<sup>[2]</sup>:0 级:无任何发作迹象;I 级:凝视、咀嚼和须动;II 级:点头或湿狗样抖动(wet-dog-shaking, WDS)、搔抓;III 级:前肢局限性阵挛;IV 级:伴有后肢站立的全身强直性发作;V 级:伴有站立并摔倒的全身强直-阵挛性发作。连续出现 2 次前肢阵挛为潜伏期,反复出现 III 级发作并伴有 IV 级或 V 级发作者被认为达到点燃模型的标准。

**1.5 脑电图描记** 脑外伤模型制备后第 2 天应用头皮导联分别描记各外伤组与对照组双侧额叶、枕叶脑电图 30 min,观察脑电图形态并计算各波段相对功率谱值及各部位  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  和  $\theta$  波的分布情况。

作者单位:首都医科大学附属北京天坛医院儿科,北京市 100050。  
作者简介:邓亚仙(1977-),女,山西平遥县人,硕士,主治医师,主要研究方向:小儿神经内科。

1.6 统计学方法 所有数据以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,脑电图各波相对功率值的差异采用配对计量资料  $t$  检验,戊四氮致痫剂量采用独立样本  $t$  检验。显著性水平  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 脑电图 外伤组大鼠左右额出现持续性 5~7 Hz、30~40  $\mu V$  的  $\theta$  节律,背景脑电图基线大致平稳,形状改变为在每个  $\theta$  波顶部复合单个低电压  $\beta$  波出现;左右枕出现散在中至短程 8~10 Hz、20~60  $\mu V$  的  $\alpha$  活动,间有较多低电压  $\beta$  波,混有单个  $\theta$  波。以上脑电图形态的变化左右侧大致相同。与对照组比较,外伤组  $\alpha$  频段相对功率值明显降低( $P<0.01$ ), $\delta$ 、 $\theta$  频段相对功率增高( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 各组相对功率谱值比较(%)

组别	$\alpha$	$\beta$	$\delta$	$\theta$
对照组	30.87 $\pm$ 10.87	25.75 $\pm$ 8.02	7.86 $\pm$ 6.52	33.27 $\pm$ 11.45
外伤组	9.53 $\pm$ 13.35	16.30 $\pm$ 7.74	14.20 $\pm$ 10.72	61.09 $\pm$ 25.31
$P$	<0.01	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 戊四氮致痫量 对照组大鼠平均于注射 PTZ 5~7 次后出现 I~II 级惊厥发作,追加注射 PTZ 10 mg/kg 1 次后出现 III~V 级惊厥发作,继而出现反复 III~V 级癫痫发作,每次发作约持续 1~2 min,间隔约 3~5 min;1 只大鼠出现 30 min 的持续发作后 3 h 内死亡。外伤组大鼠平均于注射 PTZ 3~5 次后出现 I~II 级惊厥发作,追加注射 PTZ 10 mg/kg 1 次后出现反复 III~V 级惊厥发作,每次发作持续 1~3 min,间隔约 3~5 min,有 2 只出现 30 min 的持续发作后 3 h 内死亡。外伤组成功制备癫痫模型所需戊四氮剂量平均(57.48 $\pm$ 4.80) mg,显著低于对照组(74.38 $\pm$ 3.92) mg( $P=0.000$ )。

3 讨论

Hughes 大样本癫痫及脑电图研究显示,抗癫痫治疗后脑电图上棘波消失,癫痫发作减少或消失;但以慢波为背景者,其临床癫痫发作消失较非慢波背景脑电图者为难<sup>[3]</sup>。国外有关研究业已证实,慢波睡眠期惊厥阈值降低,某些抑制慢波睡眠的药物具有抗惊厥的作用,而促进慢波睡眠的药物具有激发惊厥作用<sup>[4]</sup>。Vanrumstes 认为,慢波背景脑电图甚至具有预测痫性放电活动的可能<sup>[5]</sup>。而任何原因所致脑组织损伤,如脑外伤、局部炎症、脑肿瘤等均脑电图均可表现为局灶

或广泛的慢波。国外有关研究业已证实,在成年人脑电图慢波性异常者较正常人群癫痫发病率明显升高,而在儿童,年龄越小越容易产生惊厥,脑电图慢波越多,其惊厥阈值越低。从另一个方面说明慢波与痫性放电的关系。所以,脑电图慢波定量和惊厥阈值或痫性放电之间必有某种内在联系。

本实验显示,脑外伤大鼠慢波明显高于对照组,可能与外伤后血糖、血氧发生改变,使局部脑组织缺血缺氧有关。

戊四氮是目前较常用的致大鼠全身性急性癫痫发作的致痫剂。我们先以阈下致痫剂量腹腔注射,逐步增加剂量,发现脑外伤大鼠致痫剂量较低,提示脑外伤后慢波增多是癫痫的一个重要危险因素。

外伤后是否应用抗癫痫药物一直存在争议:有人建议不论外伤程度如何,一律应用小剂量抗癫痫药物预防;有人认为无效;甚至有人认为药物的副作用超过预防作用。本研究显示,外伤后大鼠慢波明显增多,惊厥阈值降低,故我们建议,在外伤后背景慢波明显增多的患者可予抗癫痫药物预防,待复查其背景波基本正常后可停用。预防性抗癫痫药物的疗效如何?预防性应用抗癫痫药物的时间为多长?这将是我们进一步研究的内容。

[参考文献]

[1]Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat[J]. Brain Res,1981,211(1):67-77.

[2]Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation: Motor seizure[J]. Electroencephal Clin Neurophysiol, 1972, 32:281-294.

[3]Hughes JR, Fino JJ. EEG in seizure prognosis: association of slow wave activity and other factors in patients with apparent misleading epileptiform findings[J]. Clin EEG Neurosci, 2004, 35(4): 181-184.

[4]Jaseja H. Purpose of REM sleep: endogenous anti-epileptogenesis in man—a hypothesis[J]. Med Hypotheses, 2004,62(4):546-548.

[5]Vanrumste B, Jones RD, Bones PJ, et al. Slow-wave activity arising from the same area as epileptiform activity in the EEG of paediatric patients with focal epilepsy[J]. Clin Neurophysiol, 2005,116(1):9-17.

(收稿日期:2008-12-03)