

T 型钙离子通道在癫痫发生中的作用机制研究进展

于楚璇

(中国医科大学 辽宁 沈阳 110000)

【摘要】为明确癫痫发病机制,促进科学治疗,本文针对癫痫发作中 T 型钙离子通道的作用进行研究,说明癫痫的危害性,癫痫与 T 型钙通道的相关性,总结电压依赖性钙通道主要类型,分析 T 型钙通道生物学特性,癫痫发作中 Cav3.1、Cav3.2、Cav3.2 的影响,探讨未来研究前景。

【关键词】癫痫; T 型钙离子通道; 儿童失神癫痫; 电压依赖性钙通道

Research Progress on the Mechanism of T-type Calcium Ion Channels in the Occurrence of Epilepsy

Chuxuan Yu

(China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110000)

[Abstract] In order to clarify the pathogenesis of epilepsy and promote scientific treatment, this article focuses on the role of T-type calcium channels in epilepsy, explains the harm of epilepsy, the correlation between epilepsy and T-type calcium channels, summarizes the main types of voltage dependent calcium channels, analyzes the biological characteristics of T-type calcium channels, and explores the impact of Cav3.1, Cav3.2, and Cav3.2 on epilepsy, and explores future research prospects.

[Key words] Epilepsy; T-type calcium ion channel; Childhood absence epilepsy; Voltage dependent calcium channel

1 癫痫的主要危害性

癫痫是高发性脑病,病情反复发作,急性发作时较易受伤,影响患者工作、生活。癫痫患者通常无需长期用药。明确发病机制,有利于防控癫痫,促进患者预后。癫痫属于神经系统疾病,可发病于任何年龄,患者因脑部神经元放电异常而出现癫痫症状。癫痫诱因复杂,机体内环境变化、年龄因素和遗传因素均可能诱发癫痫。发病时患者表现多样,通常表现为意识、行为或者感觉异常,严重影响日常生活。

2 癫痫发作与 T 型钙通道的联系

神经元异常放电是导致发病的电生理基础。癫痫具体发病机制复杂,医学界尚未形成统一结论,目前主要包括离子通道学说、异常网络学说、脑电图痫性放电发作等。部分学者认为,癫痫患者单侧脑网络内痫样放电,患者因此出现局灶性癫痫表现,当此种痫样放电分布于双侧脑网络时,患者则表现为全面性癫痫。离子通道学说认为,癫痫病变是离子异常跨膜运动诱发的以神经元同步异常放电为基础的症状,离子通道结构、功能紊乱是导致离子跨膜运动异常的主要原因。

3 电压依赖性钙通道分类

3.1 基于电压依赖性分类

T 型钙通道属于膜蛋白,主要组成部分是 $\alpha 1$ 亚

单位,含有电压感受器、离子通道各一个。 β 亚单位作用于通道调节过程, $\alpha 2\delta$ 可能是稳定和定位通道的辅助亚基。T 型钙通道启闭参与细胞膜电位变化过程,通过此种方式流入或者流出细胞钙离子,维持细胞正常功能,进而激活神经元兴奋或者抑制神经元兴奋。

电压依赖性钙通道简称 VGCCs, Ca^{2+} 通过 VGCCs 完成内流。VGCCs 诱发细胞内钙离子兴奋和钙离子依赖,参与癫痫作用机制。根据电压依赖性分类, VGCCs 钙通道分为两类,分别为低电压依赖性(简称 LVA)与高电压依赖性(简称 HVA),其中 $\alpha 1$ 亚单位是 LVA 钙通道的唯一构成亚基。HVA 钙通道主要构成包括功能亚基 $\alpha 1$,与辅助亚基 β 、 $\alpha 2\delta$ 与 γ 。

3.2 根据 $\alpha 1$ 亚基类型分类

按照 $\alpha 1$ 亚基类型对 VGCCs 进行分类,主要包括三种类型,即 Cav1、Cav2、Cav3。Cav3 可分为三种 T 型钙通道,主要包括: Cav3.1 钙通道,由 CACNA1G 基因编码; Cav3.2 钙通道,基因编码为 CACNA1H; Cav3.3 钙通道,基因编码方法为 CACNA1I。

3.3 根据生理学特性分类

VGCCs 基于生理学特性分类,其中低电压依赖性钙通道为 T-型钙通道,高电压依赖性钙通道包括 L-型钙通道、N-型钙通道、P-型钙通道、Q-型钙通道、

R-型钙通道。

4 T型钙通道的生物学特性

静息电位较易诱发T型钙通道活性紊乱。静息电位引起T型钙通道失活后，后者需要较长时间恢复活性。在此过程中T型钙通道兴奋状态和失活状态可能交替发生，也可能同时发生。状态更迭可导致神经元兴奋性改变。

产生低域值钙棘波过程中，T型钙离子通道发挥重要作用，NMDA受体引起轻度去极化，进而引起瀑布效应。上述反应过程激活T型钙通道，低域值钙棘波因此产生，并且释放棘慢波。

机体处于睡眠状态时，丘脑一皮层神经元同步化振荡活动以及丘脑一皮层神经元同步化震荡反应过程，T型钙通道产生重要作用，儿童失神癫痫和超同步化放电紊乱关联性较高。

T型钙通道在状态更替过程中，即兴奋曲线重叠失活曲线时，导致窗口电流产生，生物学作用显著。该电生理过程的主要作用是促进稳态细胞内钙离子激活。在生物学活动中，T型钙通道具有重要作用，可对膜电位进行调控，细胞内外钙离子活性也取决于T型钙通道。

5 癫痫发作中Cav3.1的主要影响

5.1 癫痫动物模型分析

丘脑中T型钙通道分为 $\alpha 1G$ 、 $\alpha 1H$ 、 $\alpha 1I$ 三种类型，丘脑中继核是 $\alpha 1G$ 集中区域，丘脑网状核主要表达 $\alpha 1H$ 、 $\alpha 1I$ 。相关实验研究中，自发癫痫动物模型可用于痫性发作活动促放电分析，或者通过人工诱导构建基因缺陷大鼠模型观察上述过程。丘脑网状核、中继核中促放电同步率较高，针对该类大脑进行脑电图检查，可见棘慢波。HVA缺陷大鼠模型可见发作失神癫痫，同时丘脑皮层中继神经元中钙电流激活，而Cav3.1是上述活动的核心介导因子。脑电图检查可见3 HzSWDs检出。此种脑电图表现接近人类失神癫痫期间脑电图。GABA受体激动剂作用于野生小鼠时，可导致双侧（3~4）HzSWDs，然而GABA受体激动剂少见引起CACNA1G基因敲除小鼠失神癫痫发病，由此可知，丘脑CACNA1G不足时，对GABA受体介导SWDs激活具有特异性抵抗作用。钠离子通道变异诱发癫痫病程中，大鼠CACNA1G基因剪切突变体对病情严重性具有直接影响。

5.2 T型钙电流强度与失神癫痫相关性

在小鼠试验中，将野生型小鼠作为对照组，T型钙电流为“ $\alpha 1A^{+/+} \alpha 1G^{+/+}$ ”；设三组观察组。采用样本一（ $\alpha 1A^{-/-}$ ）、样本二（ $\alpha 1G^{-/-}$ ）杂交和

基因筛选，观察组A（ $\alpha 1A^{-/-} \alpha 1G^{-/-}$ ）、观察组B（ $\alpha 1A^{-/-} \alpha 1G^{+/+}$ ）、观察组C（ $\alpha 1A^{-/-} \alpha 1G^{-/+}$ ）。与对照组相比，观察组A样本丘脑中继核钙电流升高60%，观察组B样本中T型钙电流强度低于对照组，观察组B强度=对照组强度 $\times 75\%$ 。观察组C无显著T型钙电流。

经过研究认为， $\alpha 1A$ 基因缺失、 $\alpha 1G$ 基因可能导致T型钙电流强度提升。针对样本进行脑电图监测，观察组C（即T型钙电流减少样本）可见SWDs显著，观察组C与观察组B强度相近，观察组A无SWDs检出。基于上述信息可知，在SWDs生成过程中丘脑T型钙电流是重要的参与因子。

$\alpha 1G$ -Tg1低拷贝BAC转基因小鼠、 $\alpha 1G$ -Tg2高拷贝BAC转基因小鼠可见 $\alpha 1G$ 钙通道激活，同时可见SWDs规律信号。BAC鼠CACNA1G mRNA、蛋白激活，丘脑中继核神经元T型电流不断提高密度，和非转基因小鼠差异显著，此外，与非转基因小鼠相比，高拷贝BAC鼠mRNA、蛋白活性高于低拷贝BAC鼠。 $\alpha 1G$ 钙通道扩增可诱发棘波振荡，导致失神癫痫。

WAG/Rij癫痫鼠模型研究显示，针对样本进行选择T型钙通道阻滞剂用药，在控制癫痫中应用效果较好。活体样本中进行T型钙通道阻断和乙琥胺用药，通过用药缓解丘脑皮质环路振荡。钙通道拮抗剂Z941、钙通道拮抗剂Z944可与T型钙离子结合，具有高选择性特点，对失神癫痫可产生良好抑制作用。相关实验显示，缺失Cav3.1基因并非癫痫发病的诱因。在癫痫临床治疗中，采用Cav3.1基因敲除方法具有一定疗效。诱发失神癫痫的核心因素之一是Cav3.1激活，Cav3.1激活是小鼠失神发病的独立危险因素，然而无T型钙电流激活表现时也可能发生失神癫痫。

5.3 癫痫患者Cav3.1表现

目前针对汉族人群开展的CEA与CACNA1G变体的研究均显示二者无显著相关性。针对西班牙、日本特发性癫痫人群与健康人群对照研究显示，患者中可见氨基酸替换等类型突变体。青少年肌阵挛性癫痫、CEA早期发病人群可见c.1709C>T（Ala570Val）不规则出现，健康人群中未见相应变体。青少年肌阵挛性癫痫家系中可见c.3265G>T（Ala1089Ser），健康人群中可见相应变体。部分健康对照者与青少年肌阵挛性癫痫者均可见c.2968G>A。CACNA1G是潜在易感基因，可能诱发特发性癫痫。

6 癫痫与Cav3.2相关性

6.1 癫痫动物模型中Cav3.2的作用机制

Cav3.2的基因编码是T型钙通道CAC-NA1H。

Strasbourg 大鼠研究显示,健康大鼠 T 型电流、mRNA 较低,癫痫失神发作模型显著升高,二者 T 型电流差异为 55 %,二者 mRNA 差异为 16 %。针对大鼠使用匹罗卡品构建长期癫痫发作模型,海马 CA1 锥体细胞区域显示 T 型钙电流、Cav3.2 激活。针对该类模型进行丘脑中线核内 T 型钙通道观察,可见持续癫痫时 T 型钙离子通道无显著基因表达,发作 ($10 \sim 31$) 天显示 Cav3.2 mRNA 激活。

深入研究显示,痫性反复发作后,Cav3.2 基因敲除模型 T 型钙电流、促放电无显著激活,CA1、CA3 自发癫痫大鼠神经细胞损伤较重,基因敲除模型较轻。钙电流激活诱发边缘系统同步化放电诱因尚未明确。其可能机制是:T 型钙电流激活引起促放电活动,边缘系统同步化震荡加剧,导致边缘叶癫痫发病。

自发性复发癫痫期间,T 型钙通道电流激活。丘脑神经元突然放电,引起全细胞电流激活,由此可知持续癫痫将重建丘脑中线核神经元离子通道,基于此种机制,反复发作自发性癫痫发病期间,出现特异性神经元异常兴奋。

6.2 儿童失神癫痫与 Cav3.2

CAE 患儿 CACNA1H 基因核苷酸多态中,可检出 29 个位点为 CAE 患儿特有,39 个为非特有。29 个特有位点中新错义突变 3 个和常规错义突变 12 个,分别为 H515Y、P314S、P492S、A748V、C456S、D1463N、F161L、G773D、G784S、G499S、P648L、R788C、R744Q、V831M。部分 G773D 患者同一等位基因可检出 R788C。CACNA1H 基因变异后,CAE 患儿神经元异常兴奋,激活呈超极化发展,同时逐渐反超极失活,提高单通道电导、通道开放速率,同时降低通道失活速率,失活通道恢复效率降低。上述表现表明,CACNA1H 基因较易诱发 CAE。另有研究显示,遗传因素、青少年肌阵挛癫痫、孤独症、颞叶癫痫等均与 CACNA1H 突变体密切相关。

6.3 癫痫与 Cav3.2 I-II loop

部分特发性癫痫患者可检出 Cav3.2 变体,Cav3.2 I、II 结构域连接环异常,促使细胞膜 Cav3.2 激活。Cav3.2 I-II loop 含有两个差异显著的功能区,IS6、IIS1 跨膜片段邻近基序进行门控调节,Cav3.2 通道受到中间基序调节影响。缺少该区域可能引起 Cav3.2 表达激活。IS6 后 62 个氨基酸一方面可调节门控,另一方面促进通道激活、失活过程。CAE 发生改变编码 III loop 基因序列,Cav3.2 激活,失神癫痫因此发生。显微镜检查显示,细胞膜系统钙离子通道 Cav3.2 变体激活,细胞内钙离子含量升高,并且作用

于转录、翻译过程。

颞叶癫痫患者海马 CA1 区显示 T 型电流增强。匹罗卡品致病大鼠模型显示,CA1 区神经元自发放电风险升高。构建 Cav3.2 (-/-) 小鼠模型,探讨癫痫过程中 Cav3.2 产生的影响,颞叶癫痫模型观察显示传入 CA1 区神经元突触活性异常,通过海马连接,嗅皮层大量突触传入,电点燃海马区 T 型电流激活。现代研究显示,远端树突兴奋性突触后强电位主要诱因是海马 CA1 区 Cav3.2 激活。神经元 T 型电流增强是颞叶癫痫的相关性因素。

7 未来研究前景

特发性癫痫属于多基因遗传病,点突变是当前研究焦点。综合多元技术研究有利于明确癫痫发病机制中钙离子通道的作用。在未来研究中,应进行基因拷贝数变异技术、外显子测序技术、基因组杂交技术、表观遗传修饰技术等新测序技术,通过综合研究和新技术应用加强癫痫与 T 型钙离子通道相关性研究。

T 型钙通道生理功能研究对癫痫防治具有积极意义。长时程钙离子通过钙通道内流,影响钙通道阈值,激活钠通道,导致膜快速复极化。T 型钙通道是低阈值钙通道,根据 T 型钙通道特性研究敏感性、特异性较高的阻滞剂,指导抗癫痫药物研发,修复离子通道异常,纠正钙离子通道活动紊乱。通过科学治疗,重构癫痫患者钙离子通道结构,调节钙离子通道功能,缓解特发性癫痫。

8 结论

综上所述,T 型钙离子通道基因 CACNA1G、CACNA1H 改变是癫痫患者和癫痫动物模型共同特征,钙离子通道改变引起丘脑皮质、边缘系统增强钙电流,神经细胞兴奋性异常,导致癫痫发病风险升高。目前 T 型钙离子通道基因变异研究和新突变位点较少,针对不同人群进行位点研究时,位点性质结论可能不一致。

参考文献:

[1] 曹建伟,肖慧媚,曾向东等.丙戊酸钠治疗小儿癫痫的效果及血药浓度的影响因素分析[J].儿科药理学杂志,2019,25(01):20-23.

[2] 高梅.奥卡西平联合苯妥英钠用于癫痫治疗的临床疗效[J].中国医药指南,2018,16(29):98-99.

作者简介:

于楚璇(2001.12—),女,汉族,黑龙江哈尔滨人,中国医科大学大学中英联合学院,20 级在读本科生,专业:生物技术。