

recovery from disorders of consciousness. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 594-602.

[26] Balconi M, Arangio R. The relationship between coma near co-

ma, disability ratings, and event-related potentials in patients with disorders of consciousness: a semantic association task. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2015, 40(4): 327-337.

炎性因子在癫痫发生发展中的作用

韩志斌 综述 林志国 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。脑内的慢性炎症及其引发的血脑屏障破坏可引起神经毒性和神经元的过度兴奋。炎症反应可以促进癫痫发生发展, 阻断脑内的异常炎症信号可能会为癫痫治疗提供新的方向。本文就参与癫痫炎症反应的主要炎性因子环氧合酶-2 (COX-2)、白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6 (IL-6)、转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 进行综述。

关键词: 癫痫; 炎症; 炎性因子

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.019

癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。据 WHO 统计全球目前有超过 5000 万的癫痫患者。癫痫形成的原因复杂, 近些年许多证据表明癫痫与中枢神经系统的炎症有关。中枢神经系统的炎症反应常伴随着小胶质细胞、星形胶质细胞以及血脑屏障内皮细胞的活化, 这样可使血浆蛋白、免疫细胞和血液中的细胞因子通过血脑屏障进入脑内参与炎症反应。参与炎症反应起始阶段的细胞主要为中性粒细胞, 一天内开始出现单核细胞, 数天后便是淋巴细胞。与此同时伴有一系列炎性因子及抗炎因子的失调, 其中包括促进炎症反应的各种酶、细胞因子和生长因子^[1]。研究发现癫痫患者及癫痫动物模型的脑组织中这些分子发生了改变^[2]。此外, 癫痫发作也可以通过增加血脑屏障的通透性使白细胞和炎症分子由血管渗透入脑实质。最初的长时间发作可以触发脑内的急性免疫炎症反应, 而随后的反复自发作则维持了脑内的慢性炎症反应^[3]。因此, 炎症可能是癫痫发生发展的机制之一。

1 炎症反应参与癫痫形成

研究发现^[4] 中枢神经系统的炎症反应影响癫痫发作的严重程度, 与癫痫的反复发作密切相关。

自身免疫疾病伴有持续脑内炎症的患者和脑炎患者往往有高频癫痫发作。病毒、细菌、寄生虫引起的中枢神经系统感染是癫痫发生的主要危险因素。发达国家约有 6.8% ~ 8.3% 的中枢系统感染的幸存患者在炎症恢复后有自发性癫痫发作, 在发展中国家这个比例更高^[5]。以上研究表明免疫和炎症在癫痫形成中扮演了重要角色, 炎性反应过程中的一些炎症因子如环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、白介素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素 6 (Interleukin 6, IL-6)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), 在癫痫的形成过程中起到了重要作用^[6]。Dubé 等^[7] 发现炎性细胞因子 (如 IL-1 β) 在小儿高热惊厥引起的癫痫中起着至关重要的作用。此外, 在啮齿类动物中脂多糖可以改变癫痫的发作阈值^[8] 并促进癫痫形成^[9], 该过程与细胞因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和 COX-2 的激活有关。因此, 中枢神经系统的炎性反应可能引起或促进癫痫发作。

2 炎症相关分子在癫痫中的作用

2.1 COX-2

COX 是前列腺素的限速酶, 其包含两种亚型: COX-1 和 COX-2。COX-1 是一种固有的管家酶, 可

收稿日期: 2016-08-15; 修回日期: 2016-11-24

作者简介: 韩志斌 (1992-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事癫痫的研究。

通讯作者: 林志国 (1963-), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士, 主要从事立体定向功能神经外科的研究。Email: linzhiguo@hotmail.com。

维持机体许多正常的生理功能;COX-2 是一种诱导酶,在组织损伤和炎症等情况下表达增强,被认为是一个重要的炎症介质。研究发现,癫痫患者和癫痫动物模型的癫痫发作可以迅速产生 COX-2,COX-2 的持续上调也加重了炎症反应^[10]。高表达 COX-2 加重了海人酸诱导的癫痫小鼠的惊厥,增加了癫痫小鼠的死亡率。在另一种癫痫模型匹罗卡品小鼠模型中,敲除 COX-2 减少了神经系统炎症反应和癫痫引起的继发性神经退行性疾病,改善了小鼠的记忆能力^[9, 11]。

2.2 IL-1 β

正常情况下炎症因子 IL-1 β 在脑内表达水平较低,但当发生急性脑损伤时,表达量迅速升高。Ravizza 等^[12] 研究发现,药物难治性癫痫患者致痫灶的神经元和胶质细胞的 IL-1 β /IL-1R1 以及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (caspase-1)/白细胞介素转化酶 (ICE) 的表达水平均有增高,在癫痫动物模型中也如此。在动物模型的药理和遗传干预的研究中发现^[13-16],IL-1 β 主要通过四种方式影响癫痫的病理生理:①通过阻断星形胶质细胞介导的谷氨酸再摄取来增加神经元兴奋性;②通过 Src 酪氨酸激酶的活化和 NR2A/B 亚基磷酸化增强 NMDA 受体的活性;③改变 GABA 神经递质的传递;④调节电压门控的离子通道。

在海人酸或荷包牡丹碱注射引发的癫痫小鼠模型和电刺激癫痫小鼠模型中,海马内注射 IL-1 受体拮抗剂或使其在星形胶质细胞中过度表达可以抑制癫痫行为和异常脑内放电现象^[17]。此外,静脉注射 IL-1 受体拮抗剂也能减轻匹罗卡品大鼠模型的癫痫发作以及血脑屏障的破坏,与此同时也减少了脂多糖对癫痫发作的不良作用^[18]。以上研究均表明阻断 IL-1 β 信号可能减少癫痫发作,对癫痫发作起到一定的治疗作用。

2.3 TGF- β

TGF- β 是一种多功能的细胞因子,它在细胞增殖、分化、细胞凋亡胚胎发生和炎症反应中起重要作用^[19]。TGF- β 是一个二聚体分子,它首先激活 II 型受体 (T β RII),T β RII 使其 I 型受体 (T β RI) 或激活样激酶 5 (ALK5) 磷酸化。磷酸化的 ALK5 通过激活细胞内 SMAD 蛋白复合体和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 来调节下游的信号通路^[20]。另外,研究发现 ALK5 依赖的 TGF- β 信号通路可以调节成年人海马神经形成的后期阶段^[21],提示其与

衰老和疾病中的神经改变相关。最近的研究表明,TGF- β 信号通路与脑损伤伴血脑屏障破坏后的癫痫形成有关^[22-23]。血脑屏障破坏后白蛋白进入大脑细胞外空间,可诱导星形胶质细胞的 TGF- β 信号通路激活。伴随着星形胶质细胞激活,谷氨酸代谢受损、炎症细胞因子表达上调,最终导致神经元兴奋性增加和自发性癫痫发作。侧脑室注入白蛋白可以激活星形胶质细胞 TGF- β /ALK5 通路,诱导兴奋性突触形成,从而加速自发性癫痫的形成。而应用 ALK5 拮抗剂可以阻断白蛋白诱导的 TGF- β 信号通路激活和 SMAD2/3 磷酸化,抑制了其加速作用。另外,Bar-Klein 等^[24] 证实 FDA 批准的 AT1 受体拮抗剂 (氯沙坦) 可以阻断 TGF- β 信号通路,有效抑制白蛋白诱导的脑内的 TGF- β 激活,减少了自发性癫痫发作。

2.4 IL-6

IL-6 通过它的受体 IL-6R 或 CD126 参与免疫炎症反应。IL-6 可通过激活 NF- κ B 来诱导 COX-2 合成前列腺素 E2 (PGE2)^[25]。在癫痫患者致痫灶以及癫痫动物模型中的炎症反应均有 IL-6 参与^[26]。来自临床和实验模型的研究表明 IL-6 在癫痫发生和发展过程中起促进作用^[27],但具体机制尚需进一步研究。

3 小结

总之,越来越多的研究发现对于传统治疗方法难以解决的癫痫形式,针对炎症信号通路来控制癫痫发作是目前抗癫痫药物治疗的一种补充方法。对于脑内炎症的治疗可以提高癫痫发作放电的阈值,减少反复自发发作的可能性,这样不仅使症状减轻,还可以对癫痫的预防起到一定作用^[9]。然而,将抗炎策略转化为临床应用是具有挑战性的。另外,需要注意的是由于炎症网络的复杂性,每个成分同时受一系列组件和信号的调节,炎症调节是一个巨大的网络,针对多个关键的促炎分子的综合疗法可以全面的抑制炎症网络,这将给癫痫患者带来除了药物和手术治疗之外的全新而有效的治疗方法^[28-30]。

参 考 文 献

- [1] Wilcox KS, Vezzani A. Does brain inflammation mediate pathological outcomes in epilepsy? *Adv Expl Med Biol*, 2014, 813 (813): 169-183.
- [2] Vezzani A, French J, Bartfai T, et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7 (1): 31-40.

- [3] Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci*, 2014, 37(2): 55-65.
- [4] Bien CG, Urbach H, Schramm J, et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2007, 69(12): 1236-1244.
- [5] Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2): 211-234.
- [6] Iori V, Frigerio F, Vezzani A. Modulation of neuronal excitability by immune mediators in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 26: 118-123.
- [7] Dubé C, Vezzani A, Behrens M, et al. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol*, 2005, 57(1): 152-155.
- [8] Kovács Z, Kékesi KA, Szilágyi N, et al. Facilitation of spike-wave discharge activity by lipopolysaccharides in Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. *Neuroscience*, 2006, 140(2): 731-742.
- [9] Serrano GE, Lelutiu N, Rojas A, et al. Ablation of cyclooxygenase-2 in forebrain neurons is neuroprotective and dampens brain inflammation after status epilepticus. *J Neurosci*, 2011, 31(42): 14850-14860.
- [10] Jiang J, Yang MS, Quan Y, et al. Therapeutic window for cyclooxygenase-2 related anti-inflammatory therapy after status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2015, 76: 126-136.
- [11] Levin JR, Serrano G, Dingledine R. Reduction in delayed mortality and subtle improvement in retrograde memory performance in pilocarpine-treated mice with conditional neuronal deletion of cyclooxygenase-2 gene. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1411-1420.
- [12] Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(1): 142-160.
- [13] Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, et al. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation*, 2000, 7(7): 153-159.
- [14] Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, et al. Interleukin-1 β Enhances NMDA Receptor-Mediated Intracellular Calcium Increase through Activation of the Src Family of Kinases. *J Neurosci*, 2003, 23(25): 8692-8700.
- [15] Roseti C, Vliet EAV, Cifelli P, et al. GABA A₁ currents are decreased by IL-1 β in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 311-320.
- [16] Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*, 2015, 96(Pt A): 70-82.
- [17] Vezzani A, Moneta D, Conti M, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Nat Acad Sci*, 2000, 97(21): 11534-11539.
- [18] Auvin S, Shin D, Mazarati A, et al. Inflammation induced by LPS enhances epileptogenesis in immature rat and may be partially reversed by IL1RA. *Epilepsia*, 2010, 51(Supplement s3): 34-38.
- [19] Yingling JM, Blanchard KL, Sawyer JS. Development of TGF-beta signalling inhibitors for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 1011-1022.
- [20] Yu L, Hébert MC, Zhang YE. TGF-beta receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF-beta responses. *Embo J*, 2002, 21(14): 3749-3759.
- [21] He Y, Zhang H, Yung A, et al. ALK5-dependent TGF- β signaling is a major determinant of late-stage adult neurogenesis. *Nat Neurosci*, 2014, 17(7): 943-952.
- [22] Cacheaux LP, Ivens SY. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 8927-8935.
- [23] Heinemann U, Kaufer D, Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, TGF β signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy. *Glia*, 2012, 60(8): 1251-1257.
- [24] Bar-Klein G, Cacheaux LP, Kamintsky L, et al. Losartan Prevents Acquired Epilepsy via TGF-beta Signaling Suppression. *Ann Neurol*, 2014, 75(6): 864-875.
- [25] Medeiros R, Figueiredo CP, Pandolfo P, et al. The role of TNF-alpha signaling pathway on COX-2 upregulation and cognitive decline induced by beta-amyloid peptide. *Behav Brain Res*, 2010, 209(1): 165-173.
- [26] Li G, Bauer S, Nowak M, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure*, 2011, 20(3): 249-256.
- [27] Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(10): 757-776.
- [28] Minutoli L, Marini H, Rinaldi M, et al. A Dual Inhibitor of Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Protects Against Kainic Acid-Induced Brain Injury. *Neuromolecular Med*, 2015, 17(2): 1-10.
- [29] Payandemehr B, Khoshneviszadeh M, Varastehmoradi B, et al. A COX/5-LOX Inhibitor Licofelone Revealed Anticonvulsant Properties Through iNOS Diminution in Mice. *Neurochem Res*, 2015, 40(9): 1819-1828.
- [30] Noe FM, Polascheck N, Frigerio F, et al. Pharmacological blockade of IL-1 β /IL-1 receptor type 1 axis during epileptogenesis provides neuroprotection in two rat models of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2013, 59: 183-193.