

- reduce cataplexy in orexin knock-out mice. *J Neurosci*, 2013, 33(23): 9734-9742.
- [15] Burgess CR, Peever JH. A noradrenergic mechanism functions to couple motor behavior with arousal state. *Curr Biology*, 2013, 23(18): 1719-1725.
- [16] Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, et al. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 604-616.
- [17] Garcia-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 2013, 136(Pt 7): 2120-2129.
- [18] Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 443-453.
- [19] Grace KP, Liu H, Horner RL. 5-HT<sub>1A</sub> receptor-responsive pedunculopontine tegmental neurons suppress REM sleep and respiratory motor activity. *J Neurosci*, 2012, 32(5): 1622-1633.
- [20] Kotagal V, Albin RL, Muller ML, et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2012, 71(4): 560-568.
- [21] Tiriac A, del Rio-Bermudez C, Blumberg MS. Self-generated movements with "unexpected" sensory consequences. *Curr Biol*, 2014, 24(18): 2136-2141.
- [22] Tiriac A, Uttermarkt BD, Fanning AS, et al. Rapid whisker movements in sleeping newborn rats. *Curr Biology*, 2012, 22(21): 2075-2080.
- [23] Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, et al. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 2012, 135(Pt 6): 1860-1870.
- [24] Koblinger K, Fuaest T, Ejdrygiewicz J, et al. Characterization of A11 neurons projecting to the spinal cord of mice. *PloS one*, 2014, 9(10): e109636.
- [25] Sharples SA, Koblinger K, Humphreys JM, et al. Dopamine: a parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Front Neural Circuits*, 2014, 8: 55.

## 植物雌激素防治多发性硬化、阿尔茨海默病和帕金森病的研究进展

王利贤 综述 洪铭范 审校

广东药科大学附属第一医院神经内科,广东省广州市 510080

**摘要:**植物雌激素是植物中一类结构与功效类似于动物雌激素的非甾体类化合物,近年研究发现,植物雌激素对多发性硬化(MS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等疾病有较好防治作用,其机制是通过抑制神经免疫炎症、抗氧化应激、抗细胞凋亡、保护线粒体及促进神经营养因子分泌等,从而减缓MS、AD和PD神经细胞损伤并改善相应的临床症状。植物雌激素作为雌激素的替代药物应用于临床日益受到重视。

**关键词:**植物雌激素;神经系统疾病;神经保护

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.021

植物雌激素(phytoestrogen)是一类具有拟雌激素样或抗雌激素作用的天然杂环多酚类化合物,能与体内雌激素受体(estrogen receptor, ER)选择性结合,产生雌激素样作用,并具有抗癌、抗骨质疏松、防治心血管疾病、改善认知、治疗妇女更年期综合

症、防治代谢综合征等多方面作用。研究显示植物雌激素对多种神经系统疾病具有显著保护作用,本文以神经系统三种常见病为对象,综述了植物雌激素在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkin-

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81173418)

**收稿日期:**2016-09-07; **修回日期:**2016-12-03

**作者简介:**王利贤(1990-),男,在读硕士研究生,主要从事多发性硬化的研究。

**通讯作者:**洪铭范(1963-),男,硕士生导师,教授,主任医师。主要从事神经免疫性疾病,肝豆状核变性等的研究。E-mail:hmi9001@163.com。

son's disease, PD) 疾病进展及治疗中的作用, 为植物雌激素的进一步研发和应用提供新思路。

## 1 植物雌激素的分类及生物学特性

植物雌激素与内源性雌二醇结构类似, 含有杂环酚羟基, 依据其分子结构的不同主要分为4类: ①黄酮类: 包括黄酮、异黄酮、二氢黄酮、黄酮醇等, 其中以异黄酮类为主, 包括染料木黄酮、大豆苷元、淫羊藿苷、鹰嘴豆芽素A、葛根素、槲皮黄酮等。②二苯乙烯类: 包括白藜芦醇等。③木脂素类。④香豆素类。此外, 尚有醌类、甾醇类、三萜类以及真菌雌激素类等。

植物雌激素多以糖苷的形式存在于植物中, 无生物活性, 可在动物肠道内经细菌糖苷酶水解为有活性的苷元, 后者在特异性肠道微生物的作用下进一步代谢, 异黄酮可转化为对乙酰酚及更高生物活性的雌马酚(equol)和氧去甲基安哥拉紫檀素(O-demethylangolesin, ODMA), 木脂素转化为肠内脂(enterolactone)和肠二醇(enterodiol), 它们均与雌二醇(17 $\beta$ -estradiol)具有相似结构<sup>[1]</sup>。

## 2 植物雌激素与MS、AD和PD的关系

神经系统疾病发病机制复杂, 但常伴随有许多共同的病理过程。近年来, 对植物雌激素与神经系统疾病的相关研究日益增多, 特别是植物雌激素防治MS、AD和PD的研究日渐深入, 有研究发现, 植物雌激素能调节神经免疫炎症以抑制中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎性因子的产生, 并通过抗氧化应激、抗细胞凋亡、促进神经营养因子分泌等一系列机制来调控神经再生、细胞修复等功能以达到神经保护的作用, 从而逆转或减缓MS、AD和PD的病程进展<sup>[2]</sup>。

### 2.1 植物雌激素与MS

MS是一种CNS慢性炎症性脱髓鞘疾病, 其病理过程主要伴随着白质多发髓鞘损害和神经元的丢失。研究表明, 植物雌激素对MS的动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的发病具有神经保护作用<sup>[3]</sup>, 能够减缓疾病进展, 并通过抗炎、抗凋亡、减轻脱髓鞘等降低EAE的临床评分。

目前普遍认为, MS中的靶向T细胞主要通过破坏血脑屏障进入CNS髓鞘部位, 针对髓磷脂产生免疫攻击, 引起慢性炎症反应, 最终导致白质髓鞘的脱失。大豆苷元、染料木黄酮是大豆中含量丰富的两种植物雌激素。有研究发现, 通过管饲大豆苷元,

EAE小鼠在低剂量(20 mg/kg)时临床症状未见明显改善, 但在高剂量(300 mg/kg)时可以阻止病情的进一步恶化, 免疫炎症改变主要表现在IFN- $\gamma$ 、IL-12的减少和IL-10的增多以及CD4<sup>+</sup>记忆T细胞增殖受抑制<sup>[4]</sup>。染料木黄酮具有减少白细胞游走、黏附的作用, Jahromi等<sup>[5]</sup>实验还揭示, EAE小鼠发病早期管饲染料木黄酮能抑制IFN- $\gamma$ 、IL-12、TNF- $\alpha$ 的产生、提高IL-10的分泌, 并通过抑制T细胞的增殖和降低神经细胞毒性来减轻脱髓鞘, 而在发病晚期给予染料木黄酮并不能有效控制临床症状的进一步发展, 作者考虑是因为处于进展期的EAE小鼠中, 炎症和脱髓鞘病变持续恶化, 染料木黄酮无法逆转已成定局的细胞毒性代谢产物的生成。因此, 实验建议在MS发病早期即给予药物干预阻止病情的进展。

神经保护在MS中的作用是不容忽视的。白藜芦醇是近年来研究较多的二苯乙烯类植物雌激素, 它是沉默信息调控因子1(silent information regulator 1, SIRT1)的天然激活剂, SIRT1作为一种高度保守的NAD<sup>+</sup>依赖的组蛋白去乙酰化酶在动物脑神经细胞中高表达, 在神经损伤修复调节和神经保护中起着重要作用<sup>[6]</sup>。Nimmagadda等<sup>[7]</sup>用白藜芦醇治疗EAE小鼠, 结果证明SIRT1在神经细胞的超表达能减轻脊髓的炎症反应、提高脑源性神经营养因子和辅酶I(NAD<sup>+</sup>)水平, 并能减少EAE小鼠的神经元丢失。SRT501是以白藜芦醇为基础合成的高生物利用度实验性药物, 是SIRT1的合成激活剂。Fonseca-Kelly等<sup>[8]</sup>给EAE小鼠喂食SRT501, 结果发现SIRT1的激活可以减少复发-缓解型EAE小鼠的轴突变性及神经元丢失, 并且对免疫功能无明显抑制作用。体外实验还发现, 染料木黄酮能减少大鼠脊髓前角运动神经元瘤细胞暴露于细胞因子中引起的细胞凋亡以及线粒体膜改变, 这种作用主要是通过提高ER $\beta$ 的表达来实现的, ER拮抗剂可减弱这种作用, 因此这种通过受体调节通路来实现神经保护的治疗方式对MS具有潜在的应用前景, 其相关机制仍需进一步研究<sup>[9]</sup>。

### 2.2 植物雌激素与AD

AD是常见于老年人的起病隐匿进行性发展的神经退行性疾病, 其主要病理特征是神经元外以 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )为主要成分的老年斑(SP)和神经元内由异常磷酸化tau蛋白构成的神经原纤维缠结(NFTs)。植物雌激素通过抗炎、

抗氧化及加速病理性蛋白的清除等来达到神经保护以及提高认知的目的。

在 AD 患者脑内发现成簇激活的小胶质细胞环绕在老年斑周围,考虑可能是大量沉积的  $A\beta$  对小胶质细胞具有趋化作用,并将其激活后产生大量神经免疫炎症因子及神经毒性因子,进而导致神经元损害,这可能是 AD 的一种潜在的发病机制。染料木黄酮能减轻  $A\beta_{25-35}$  作用于小胶质细胞引起的炎症反应及细胞毒性,同时伴有 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 表达的明显降低,推测该病理过程可能由 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路所调控<sup>[10]</sup>;白藜芦醇可抑制低聚体  $A\beta$  诱导的小胶质细胞增殖及其促炎因子 NO、TNF  $\alpha$ 、IL 1 $\beta$  和 ROS 的释放来实现抗炎、抗氧化作用,过程中伴有 NADPH 氧化酶亚单位 gp91phox 和 p47phox 的 mRNA 及蛋白质表达的抑制,推测该病理过程可能是通过抑制 NADPH 氧化酶产生细胞外超氧阴离子实现的<sup>[11]</sup>。植物雌激素可能通过不同调控机制抑制小胶质细胞病理产物的产生,以起到调节神经免疫炎症和提高认知的作用。

随着 AD 的病程进展,其认知功能持续恶化,植物雌激素能通过激活胆碱能系统、减轻氧化应激、抑制  $A\beta$  沉积和 tau 蛋白过度磷酸化等方式控制病情进展,实现神经保护和提高认知水平的作用。胆碱能系统阻滞会引起学习、记忆功能的减退,鹰嘴豆芽素 A 通过减少胆碱酯酶的激活提高乙酰胆碱的数量,从而减少神经元的固缩变性并提高不同年龄段 AD 小鼠的记忆力、改善因认知功能下降引起的精神行为异常,延缓动物的自然老化及神经退行性变<sup>[12]</sup>。GSK-3 $\beta$  是 AD 发生发展过程中一种重要的 tau 蛋白激酶,淫羊藿苷作为草本植物淫羊藿的活性单体,具有雌激素样活性,可以介导 PI3K/Akt 通路抑制该酶的激活来逆转 tau 蛋白 Ser396、Ser404 和 Thr205 三个位点的过度磷酸化,降低 AD 大鼠的神经细胞凋亡比率<sup>[13]</sup>。白藜芦醇可以通过增加 NMDA 受体亚基 NR2A、NR2B 的表达减轻氧化应激、调控胆碱能受体的表达改善胆碱能通路,从而减轻鹅膏蕈氨酸 (IBO) 致痴呆大鼠模型的神经毒性并提高大鼠的空间学习记忆能力<sup>[14]</sup>。进一步研究表明,通过激活 SIRT1 白藜芦醇可逆转 AD 大鼠模型海马中细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 的增高,从而抑制海马神经元 tau 蛋白过度磷酸化<sup>[15]</sup>。染料木黄酮可通过减轻 AD 小鼠炎症、加快病理性  $A\beta$  的清除改善认知。然而,

近期有研究报道,口服 6 个月的大豆异黄酮 (100 mg/d) 治疗 60 岁以上 AD 老年患者,与服用安慰剂的功效相当。该实验还揭示了部分能将异黄酮有效代谢的个体其认知功能改善较明显,特别是血浆异黄酮代谢产物雌马酚升高的患者其说话的灵巧性及流畅性均得到提高,提示血浆雌马酚水平可能与认知功能的改善相关<sup>[16]</sup>。

### 2.3 植物雌激素与 PD

PD 是一种中老年人多见的神经退行性疾病,主要的病理改变是中脑黑质多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元的变性死亡,由此引起纹状体 DA 的显著减少。植物雌激素可以通过抑制神经免疫炎症、抗氧化及提高受损或退化神经元的神经营养因子水平来增强神经细胞功能,减少神经元的丢失。

脂多糖 (LPS) 可诱导小胶质细胞的激活,促进 PD 模型炎症反应,导致多巴胺神经元变性、凋亡,槲皮黄酮、白藜芦醇均可逆转这种病理过程<sup>[17]</sup>,实验提示白藜芦醇通过减少 NADPH 氧化酶的生成减轻炎症、恢复线粒体抗氧化功能来保护多巴胺神经元。研究还证实,白藜芦醇上调 SIRT1 可以抑制 LPS 诱导引起的促炎因子释放,并阻断 p53-caspase-3 独立的细胞凋亡通路来保护多巴胺神经元,而 SIRT1 抑制剂可以逆转这种作用,这对未来进一步的动物实验及 PD 的治疗提供了重要线索<sup>[18]</sup>。

植物雌激素可通过清除活性氧、脂质氧化终产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 或者提高抗氧化活性物质的产生减轻神经元的损害。研究显示,鹰嘴豆芽素 A 能抑制 PD 大鼠脑 NADPH 氧化酶的活化和 MDA 的生成并提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的水平,减轻神经细胞毒性和减少多巴胺神经元的丢失<sup>[19]</sup>。葛根素对雌激素受体的亲和力较弱,表现出弱雌激素样作用,其可以通过调节神经胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 的表达和减少 ROS 的生成实现神经保护作用<sup>[20]</sup>;另外, Li 等<sup>[21]</sup> 的研究揭示,葛根素以激活 Nrf2/ARE 通路、调节脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达为主要机制有效保护黑质神经元的氧化变性。在 PD 动物实验中,白藜芦醇可减少脂质过氧化终产物 MDA 并提高超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 和还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等抗氧化物水平<sup>[22]</sup>;体外细胞实验也揭示,白藜芦醇可激活 AMPK、SIRT1 并提高 PGC-1 $\alpha$  的 mRNA 表达,增

强早期 PD 患者纤维母细胞中线粒体的抗氧化功能并增强其自噬能力,进一步检测提示白藜芦醇是通过 AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  轴上调线粒体关键酶以改善 PD 临床症状的<sup>[23]</sup>。因此,植物雌激素能通过激活不同信号通路参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等多种重要的生物学过程,并介导神经营养因子 mRNA 或蛋白质的表达来调节神经元存活、促进神经细胞再生和修复。

### 3 结语与展望

植物雌激素是一种潜在的有可能替代雌激素的物质,其具有雌激素样活性,但不良反应少。多数研究认为植物雌激素可通过抑制神经免疫炎症、抗氧化应激、抗细胞凋亡、保护线粒体及促进神经营养因子分泌等机制,对神经系统常见疾病 MS、AD 和 PD 具有不同程度的防治作用。但是,植物雌激素在不同给药剂量、发病阶段的不同给药时期、代谢途径的个体差异等方面显现出不同的治疗效果,考虑与机体的内源性雌激素状态、对 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  的亲合力不同、病情进展时炎性因子和毒性产物的无法逆转以及个体的差异等有关。因此,植物雌激素对 MS、AD 和 PD 治疗的临床应用尚有不少问题,仍需进一步的研究。

### 参 考 文 献

[1] Wiseman H, Salter A, Wiseman H, et al. Phytoestrogens// Phytonutrients. Wiley-Blackwell, 2012, 203-253.

[2] Marotta F, Mao GS, Liu T, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effect of a phytoestrogen compound on rat microglia. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1089: 276-281.

[3] Azita Parvaneh T, Amrollah A, Majid G, et al. An Iranian herbal-marine medicine, MS14, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis. *Phytother Res*, 2008, 22(8): 1083-1086.

[4] Soodeh RJ, Seyed Rafi A, Amir G, et al. Alleviation of experimental allergic encephalomyelitis in C57BL/6 mice by soy daidzein. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(4): 256-264.

[5] Jahromi SR, Arreghosseini SR, Ghaemi A, et al. Effect of oral genistein administration in early and late phases of allergic encephalomyelitis. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(7): 509-515.

[6] Ramadori G, Lee CE, Bookout AL, et al. Brain SIRT1: anatomical distribution and regulation by energy availability. *J Neurosci*, 2008, 28: 9989-9996.

[7] Nimmagadda VK, Bever CT, Vattikunta NR, et al. Overexpression of SIRT1 protein in neurons protects against experi-

mental autoimmune encephalomyelitis through activation of multiple SIRT1 targets. *J Immunol*, 2013, 190(9): 4595-4607.

[8] Fonseca-Kelly Z, Nassrallah M, Uribe J, et al. Resveratrol neuroprotection in a chronic mouse model of multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2012, 3: 84.

[9] McDowell ML, Arabinda D, Smith J A, et al. Neuroprotective effects of genistein in VSC4.1 motoneurons exposed to activated microglial cytokines. *Neurochem Int*, 2011, 59(2): 175-184.

[10] Zhou X, Yuan L, Zhao X, et al. Genistein antagonizes inflammatory damage induced by  $\beta$ -amyloid peptide in microglia through TLR4 and NF- $\kappa$ B. *Nutrition*, 2014, 30(1): 90-95.

[11] Yao Y, Li J, Niu Y, et al. Resveratrol inhibits oligomeric A $\beta$ -induced microglial activation via NADPH oxidase. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6133-6139.

[12] Biradar SM, Joshi H, Chheda TK. Biochanin-A ameliorates behavioural and neurochemical derangements in cognitive-deficit mice for the betterment of Alzheimer's disease. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(4): 369-382.

[13] Zeng KW, Ko H, Yang HO, et al. Icaritin attenuates  $\beta$ -amyloid-induced neurotoxicity by inhibition of tau protein hyperphosphorylation in PC12 cells. *Neuropharmacology*, 2010, 59(6): 542-550.

[14] Chennakesavan K, Sabapathy P, Jayachandran KS, et al. Intrahippocampal Administration of Ibotenic Acid Induced Cholinergic Dysfunction via NR2A/NR2B Expression: Implications of Resveratrol against Alzheimer Disease Pathophysiology: *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2016, 9.

[15] Du LL, Xie JZ, Cheng XS, et al. Activation of sirtuin 1 attenuates cerebral ventricular streptozotocin-induced tau hyperphosphorylation and cognitive injuries in rat hippocampi. *Age (Dordr)*, 2014, 36(2): 613-623.

[16] Gleason CE, Fischer BL, Dowling NM, et al. Cognitive Effects of Soy Isoflavones in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(4): 1009-1019.

[17] Zhang F, Shi JS, Zhou H, et al. Resveratrol protects dopamine neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity through its anti-inflammatory actions. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(3): 466-477.

[18] Ye J, Liu Z, Wei J, et al. Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial-derived factors induced by LPS to PC12 cells via the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway. *Neurosci Lett*, 2013, 553(8): 72-77.

[19] Wang J, He C, Wu WY, et al. Biochanin A protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced damage and oxidative stress in a rat model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 138: 96-103.

- [20] Zhu G, Wang X, Wu S, et al. Neuroprotective effects of puerarin on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine induced Parkinson's disease model in mice. *Phytother Res*, 2014, 28(2): 179-186.
- [21] Li R, Liang T, Xu L, et al. Puerarin attenuates neuronal degeneration in the substantia nigra of 6-OHDA-lesioned rats through regulating BDNF expression and activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Brain Res*, 2013, 1523(31): 1-9.
- [22] Rudra P, Shrestha S, Gulam M, et al. Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson's disease by reducing oxidative stress. *Nanotechnology*, 2014, 25(48): 485102.
- [23] Anna F, Antonio G, Paola T, et al. Effect of resveratrol on mitochondrial function: implications in parkin-associated familiar Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(7): 902-915.

## 炎症与癫痫

张菲菲<sup>1,2</sup>, 程艳伟<sup>1</sup> 综述 石向群<sup>1</sup> 审校

1. 兰州军区总医院神经内科, 甘肃省兰州市 730050

2. 兰州大学第二医院, 甘肃省兰州市 730030

**摘要:** 癫痫是一种以反复发作性大脑神经元异常放电致短暂性大脑功能异常为特征的慢性疾病。由癫痫发作引起的脑组织炎症反应是癫痫发作后脑组织病理改变的主要原因。目前, 越来越多证据表明炎症反应和癫痫发作之间存在相互促进作用。本文就近几年来证实的参与癫痫发作的多种炎症因子(如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、COX-2、TGF- $\beta$  等)和相关受体(如 TLR、IL-1R 等)进行概述, 并探讨不同炎症因子及受体在癫痫发作中的作用机制, 进一步说明炎症反应与癫痫发作的关系。

**关键词:** 癫痫; 炎症因子; 受体

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.022

目前多数实验和临床证据表明脑组织炎症是不同病因所致耐药性癫痫脑组织过度兴奋性病变的固有特性。在慢性癫痫脑组织, 一些特异性炎症介质及同源受体表达增加, 这种现象称为“神经炎症”, 通过药物干预相关炎症信号通路可抑制实验性痫性发作, 结合干扰炎症通路的转基因大鼠对痫性发作敏感性发生改变的证据, 推测其产生过量或组织暴露其中时间过长则会产生病态改变, 如神经变性和癫痫发生<sup>[1]</sup>。本文将重点概述炎症因子及其相关受体在癫痫发生发展中的作用及相关机制。

### 1 白细胞介素-1

白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 细胞因子家族由 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 组成。IL-1 系统的激活主要依赖于兴奋性/拮抗性配体 (IL-1 $\beta$ /IL-1ra) 之间的平衡。

### 1.1 IL-1 $\beta$

许多研究证实 IL-1 $\beta$  具有促癫痫作用。已知 caspase-1/ICE 是一种蛋白水解酶, 可使 31 kDa 无活性 IL-1 $\beta$  前体转变成 17 kDa 生物活性 IL-1 $\beta$ 。应用选择性 ICE 抑制剂可降低 IL-1 $\beta$  水平、延迟痫性发作及缩短发作持续时间<sup>[2]</sup>。给啮齿类 KA 癫痫模型海马内注射 IL-1 $\beta$  可加剧和延长痫性活动<sup>[3]</sup>。药理学实验也证实脑组织 IL-1 $\beta$  水平升高可降低痫性发作阈值。

然而, 有研究报道 IL-1 $\beta$  在癫痫发作之前就已升高, 并持续到癫痫活动终止<sup>[4]</sup>, 提示 IL-1 $\beta$  可能通过增加神经元敏感性而促进癫痫发生<sup>[5]</sup>。另外, 研究发现 IL-1 $\beta$  促癫痫作用间接证据有: 超表达内源性 IL-1 $\beta$  拮抗剂 (IL-1ra) 的转基因小鼠痫性发作敏感性显著下降<sup>[6]</sup>; 小鼠皮质应用 LPS 诱导神经元过度兴奋, 而 IL-1ra 可阻止这种效应。

收稿日期: 2016-07-22; 修回日期: 2016-10-14

作者简介: 张菲菲 (1990-), 女, 在读研究生, 主要从事癫痫和发作性疾病的机制研究和临床研究。

通讯作者: 石向群 (1966-), 男, 主任医师, 教授, 博士后, 主要从事脑血管疾病及血管介入研究。E-mail: shixq\_2003@163.com。