

小胶质细胞在癫痫中作用的研究进展

杨峰彪 综述 张祎年 审校

【关键词】 癫痫;小胶质细胞;氧化应激;神经炎症
【文章编号】 1009-153X(2021)09-0729-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 742.1

癫痫是神经元突发、异常、过度、同步放电引发的一种发作性脑功能障碍。癫痫发病机制十分复杂。研究发现神经炎症、氧化应激、免疫失调、神经元凋亡、自噬等因素,在癫痫发病过程中发挥重要作用。小胶质细胞是中枢神经系统的免疫效应细胞,参与将神经炎症、氧化应激、神经元凋亡、免疫调节等。本文就小胶质细胞在癫痫中的作用进行综述。

1 小胶质细胞的概述

1.1 小胶质细胞的类型与功能 小胶质细胞外形和蛋白表达存在差异,不同条件激活的类型和功能状态也有差异^[1]。小胶质细胞处于静息状态时体积较小,呈梭状,有树枝状分支;激活后,细胞体积变大,突起及分支消失,趋于圆形,呈阿米巴或巨噬细胞样,有利于移动和穿梭^[2]。小胶质细胞可以呈现两种激活状态:经典活化状态 M1 型和选择活化状态 M2 型^[3]。M1 型高表达白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-6、主要组织相容性复合物 II (major histocompatibility complex II, MHC II)、CD86、CD80、CD11b、CD16、CD32、谷氨酸和一氧化氮(nitric oxide, NO)等细胞因子^[4],促进炎症。M2 型高表达血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10、糖皮质激素等,抑制炎症^[5]。小胶质细胞激活后,细胞因子和趋化因子分泌增加,为进一步激活其它小胶质细胞和将小胶质细胞向病变部

位募集释放信号。两种不同活化类型的小胶质细胞,可以相互转化。IL-13、IL-10、TGF- β 等细胞因子可以促进 M1 型向 M2 型转化,将促炎作用向抗炎方向转化,促进组织再生和功能恢复^[6]。
1.2 小胶质细胞与氧化应激 氧化应激是癫痫发病机制之一。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是一种活性氧生成酶,主要由中性粒细胞表达。有研究证实小胶质细胞也表达 MPO,但静息状态几乎不表达^[7]。神经系统退行性疾病发病过程中,MPO 可使小胶质细胞产生活性氧族(reactive oxygen species, ROS),上调 TNF- α 的基因表达,诱发炎症反应和氧化应激^[8]。Zhang 等^[9]小鼠癫痫模型研究发现,脑组织 MPO 活性及表达水平明显升高,小胶质细胞活化增加,同时小胶质细胞能够表达 MPO。

2 癫痫发生后小胶质细胞的反应

研究发现,在异常脑电活动区的神经元出现明显损伤之前,就出现了小胶质细胞的激活^[10]。M1 型激活为主时,促炎因子增加,神经营养因子减少,炎症反应加重,并促进神经元凋亡和坏死;M2 型激活为主时,神经生长因子及抗炎因子增加,减轻神经损伤和促进神经修复作用^[11]。癫痫动物明显及癫痫病人的标本均发现小胶质细胞明显增加,同时检测到大量促炎性因子,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等,以及趋化因子、ROS、蛋白酶、NO 和兴奋性氨基酸等^[10]。这些细胞因子通过多种信号通路作用于星形胶质细胞等,参与形成胶质瘢痕;作用于神经元,使其损伤加重甚至凋亡;作用于血脑屏障,使其功能受损,引起更大范围的神经系统损伤。

3 小胶质细胞分泌的细胞因子在癫痫中的作用

3.1 促炎因子 IL-1 β 在癫痫动物模型的脑组织和血浆中水平显著升高,可能通过促进炎症反应、破坏血脑屏障等促进癫痫发生^[12]。IL-1 β 大量释放可导致

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.09.027
基金项目:国家自然科学基金(81771297);中央高校基本科研业务费专项资金(lzujbky-2018-60);兰州大学第二医院“萃英学子科研培育”计划(CYXZ-6)
作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院/第二临床医学院神经外科(杨峰彪、张祎年)
通讯作者:张祎年,E-mail:ery_zhangyinian@lzu.edu.cn

内皮细胞产生粘附分子,增加白细胞浸润,进而产生更多的炎性介质,形成恶性循环^[12,13]。有研究证实血清 IL-1 β 水平与异常脑电图有明显的相关性,可作为一项脑功能损伤的诊断指标^[14]。

TNF- α 过度表达会引起癫痫症状^[15]。癫痫模型脑组织 TNF- α 表达明显增加,与脑组织损伤相关^[16]。TNF- α 介导的小胶质细胞与神经元相互作用,可识别凋亡细胞,从而参与神经网络的调节^[17,18]。

3.2 抗炎因子 IL-10 是一种重要的抗炎因子,通过调节 JAK1 激酶和酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, Tyk2),可激活免疫调节及抗炎功能^[19]。它能减少小胶质细胞产生的促炎性细胞因子^[20]。有研究显示,IL-10 可以通过抑制 caspase-3、增强 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达,抑制神经元凋亡^[21]。IL-10 能抑制 TNF- α /TNF 炎症通路,抑制炎症反应^[22]。

TGF- β 通过一系列信号转导途径调控细胞的生理功能,发挥神经保护作用。Weissberg 等^[23]研究发现 TGF- β 通路的激活和外伤后癫痫相关,抑制 TGF- β 通路活性,可降低癫痫的发生率。激活 TGF- β 1 可进一步激活 TGF- β /Smad 靶向基因的转录,释放炎性细胞因子,触发或维持癫痫发作^[24]。TGF- β 还可抑制小胶质细胞活化,减少炎症细胞因子,减少对海马神经元的损害^[25]。癫痫持续状态可导致海马等结构的神经元凋亡,促进癫痫的形成和进展^[26]。TGF- β 可以抑制神经元的凋亡^[27]。

总之,癫痫病因复杂,免疫机制与氧化应激都参与癫痫的发病。小胶质细胞既具有免疫调节功能又与氧化应激关系密切。因此,进一步明确小胶质细胞在癫痫发病中的作用机制,有可能为癫痫的治疗提供新的思路。

【参考文献】

[1] 徐 阳,刘宝辉,袁凡恩,等.小胶质细胞在缺血性脑卒中中作用机制的研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2018,23(7):503-505.

[2] 宋维强,林志国.小胶质细胞与癫痫的关系研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2019,24(5):63-65.

[3] Liu R, Liao XY, Pan MX, *et al.* Glycine exhibits neuroprotective effects in ischemic stroke in rats through the inhibition of m1 microglial polarization via the nf- κ b p65/hif-1 α signaling pathway [J]. J Immunol, 2019, 202: 1704-1714.

[4] 李忠秋,焦建伟.小胶质细胞的发育及在中枢神经系统的功能研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2017,31

(11):1050-1055.

[5] Mazzon C, Zanotti L, Wang L, *et al.* CCRL2 regulates M1/M2 polarization during EAE recovery phase [J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(6): 1027-1033.

[6] Guglielmetti C, Le BD, Santermans E, *et al.* Interleukin-13 immune gene therapy prevents CNS inflammation and demyelination via alternative activation of microglia and macrophages [J]. Glia, 2016, 64(12): 2181-2200.

[7] Chen YX, Wang TD, Rogers KA, *et al.* Close association of myeloperoxidase-producing activated microglia with amyloid plaques in hypercholesterolemic rabbits [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67: 1221-1234.

[8] Ray RS, Katyal A. Myeloperoxidase: bridging the gap in neurodegeneration [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 68: 611-620.

[9] Zhang Y, Seeburg DP, Pulli B, *et al.* Myeloperoxidase nuclear imaging for epileptogenesis [J]. Radiology, 2016, 278 (3): 822-830.

[10] 李琦军,吴永波,常军英.小胶质细胞在癫痫中的作用[J].现代中西医结合杂志,2015,24(24):2731-2733.

[11] Papageorgiou IE, Lewen A, Galow LV, *et al.* TLR4-activated microglia require IFN- γ to induce severe neuronal dysfunction and death in situ [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(7): 212-217.

[12] Kostic D, Carlson R, Henke D, *et al.* Evaluation of IL-1 β levels in epilepsy and traumatic brain injury in dogs [J]. BMC Neurosci, 2019, 20: 29.

[13] Lan X, Han X, Li Q, *et al.* Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage [J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13: 420-433.

[14] 胡瑞红,江荣雷,买吾拉江·阿木提,等.癫痫患者发作不同时间血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平与脑电图异常的相关性研究[J].现代医学,2018,46(7):796-799.

[15] Hanak TJ, Libbey JE, Doty DJ, *et al.* Positive modulation of mGluR5 attenuates seizures and reduces TNF- α macrophages and microglia in the brain in a murine model of virus-induced temporal lobe epilepsy [J]. Exp Neurol, 2019, 311: 194-204.

[16] Kaur H, Patro I, Tikoo K, *et al.* Curcumin attenuates inflammatory response and cognitive deficits in experimental model of chronic epilepsy [J]. Neurochem Int, 2015, 89: 40-50.

[17] PM BBS. Microglia function during brain development: new insights from animal models [J]. Brain Res, 2015, 1617: 7-

17.

[18] Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function [J]. Brain Res, 2015, 1617: 18–27.

[19] Fickensche H, Hör S, Küpers H, *et al.* The interleukin–10 family of cytokines [J]. Trends Immunol, 2002, 23(2): 89–96.

[20] Sun Y, Ma JJ, Li DF, *et al.* Interleukin–10 inhibits interleukin–1 β production and inflammasome activation of microglia in epileptic seizures [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16: 66.

[21] Diogo LS, Carriche GM, Castro AG, *et al.* Balancing the immune response in the brain: IL–10 and its regulation [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 297.

[22] Bhattacharyya S, Sen P, Wallet M, *et al.* Immunoregulation of dendritic cells by IL–10 is mediated through suppression of the PI3K/Akt pathway and of IkappaB kinase activity [J]. Blood, 2018, 104(4): 1100–1109.

[23] Weissberg I, Wood L, Kamintsky L, *et al.* Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF– β /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood–brain barrier dysfunction [J]. Neurobiol Dis, 2015, 78: 115–125.

[24] Zhang WB, Du YS, Zou Y, *et al.* Smad anchor for receptor activation and phospho–smad3 were upregulated in patients with temporal lobe epilepsy [J]. J Mol Neurosci, 2019, 68: 91–98.

[25] 方小霞,周易,孙高林,等. TGF– β 1 对 A β _{1–42} 诱导海马神经元–小胶质细胞共培养体系中细胞因子表达和分泌的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(5): 385–388.

[26] Li M, Cui LX, Feng XM, *et al.* Losmapimod protected epileptic rats from hippocampal neuron damage through inhibition of the MAPK pathway [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 62501–62513.

[27] Yuan Z, Ahlemeyer B, Bauerbach E, *et al.* TGF– β 1 inhibits caspase–3 activation and neuronal apoptosis in rat hippocampal cultures [J]. Neurochem Int, 2001, 38: 227–235.

(2019–08–20 收稿, 2020–05–01 修回)



(上接第 728 页)

[19] 叶新运,洪涛. EDHF 在兔蛛网膜下腔出血模型中对血管内皮依赖性舒张作用的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(11): 973–976.

[20] 王栋,白雪蕾,吴环立,等. 出血性脑卒中病人血浆和脑脊液 β –内啡肽、GnRH、NO、CGRP 的变化及意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(11): 669–671, 674.

[21] Mai TH, Wu J, Diedrich A, *et al.* Calcitonin gene–related peptide (CGRP) in autonomic cardiovascular regulation and vascular structure [J]. J Am Soc Hypert, 2014, 8(5): 286–296.

[22] Edvinsson L, Juul R, Jansen I. Perivascular neuropeptides (NPY, VIP, CGRP and SP) in human brain vessels after subarachnoid haemorrhage [J]. Acta Neurol Scand, 1994, 90(5): 324–330.

[23] 李晖,戴孝森,卓开全. 尼莫地平与前列地尔联合治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血伴脑血管痉挛患者炎症因子和 ET–1、CGRP、VEGF 水平的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(7): 438–442.

[24] 薛俊刚,宋锦宁,安吉洋,等. 神经肽 Y 对蛛网膜下腔出血后脑血管平滑肌细胞增殖及 α –actin 表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(6): 744–748.

[25] 钟长扬. 蛛网膜下腔出血模型大鼠血浆和脑脊液神经肽 Y 变化及其与脑血管痉挛的相关性[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(3): 213–215.

[26] Schebesch KM, Brawanski A, Kagerbauer SM, *et al.* The possible role of neuropeptide Y after spontaneous subarachnoid hemorrhage [J]. Acta Neurochir (Wien), 2011, 153(8): 1663–1668.

[27] 李强,冯华,喻安永,等. DETA/NO 降低大鼠蛛网膜下腔出血后微血管痉挛及早期脑损伤作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(3): 352–356, 360.

[28] 余德源,唐跃,黄钦,等. 脑皮层扩散性抑制对大鼠蛛网膜下腔出血后皮层微循环的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(6): 352–355.

[29] 万丽丹,林雪群. 内毒素血症所致脑血管痉挛与体液及神经内皮素–1 表达的关系[J]. 中国临床解剖学杂志, 2010, 28(5): 562–565.

[30] 沈唯薇,谢宗义,程远. 蛛网膜下腔出血后脑微循环障碍在缺血性脑损伤中的作用[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(3): 204–209.

[31] 吴鹏,张德辉,姚永平. 颅内动脉瘤夹闭术后发生脑血管痉挛的危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(2): 136–139.

(2021–06–02 收稿, 2021–08–16 修回)