

癫痫与血脑屏障及胶质神经元的关系

乔治东, 杨光路

内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古 呼和浩特
Email: 1573450130@qq.com

收稿日期: 2021年7月18日; 录用日期: 2021年8月16日; 发布日期: 2021年8月23日

摘要

癫痫严重损害人类的健康, 然而近年来随着人群对抗癫痫药物耐药的不断报道, 临床上急需新型抗癫痫药物来控制癫痫发作。而目前的抗癫痫药物大多与离子通道的开放或关闭相关, 因此, 探究癫痫与血脑屏障及神经组织炎症对发现新的抗癫痫药物有重要作用。

关键词

癫痫, 血脑屏障, 炎症

Relationship among Epilepsy, Blood Brain Barrier and Glial Neurons

Zhidong Qiao, Guanglu Yang

Department of Pediatric, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia
Email: 1573450130@qq.com

Received: Jul. 18th, 2021; accepted: Aug. 16th, 2021; published: Aug. 23rd, 2021

Abstract

Epilepsy seriously damages human health. However, with the continuous reports of antiepileptic drug resistance in recent years, new antiepileptic drugs are urgently needed to control seizures. However, most of the current antiepileptic drugs are related to the opening or closing of ion channels. Therefore, it is important to explore the relationship among epilepsy, blood-brain barrier and inflammation of nerve tissue for the discovery of new antiepileptic drugs.

Keywords

Epilepsy, Blood Brain Barrier, Inflammation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

根据世界卫生组织报道:全球约有五千万人患有癫痫病,是全球最常见的神经系统疾病之一。国际抗癫痫联盟在2014年定义癫痫是多种原因造成的慢性脑功能障碍,导致神经元过度同步放电,引起反复的、自发的、不可预测的癫痫发作,同时对躯体、认知、精神心理和社会功能等多方面产生不良影响[1]。癫痫发作是结构和功能变化的过程,该过程将大脑中的正常细胞转变为可以产生异常神经元活动从而导致癫痫发作的细胞[2]。这些变化包括神经退行性变,神经发生,神经胶质增生,轴突损伤或发芽,树突可塑性,血脑屏障损伤,炎性细胞进入脑组织募集,细胞外基质重组以及单个神经元细胞的分子结构重组[3]。

发表在《Science Translational Medicine》上的一项新研究通过基于脑电图的指标确定了阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者亚临床癫痫活动,并暗示了AD相关癫痫中血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障碍的作用[4]。此外,血脑屏障还与脑缺血、神经组织炎症相关性疾病、多发性硬化等疾病相关。

本文就癫痫与血脑屏障及神经组织炎症的相关机制展开综述,期望对发现新的抗癫痫药物提供思路。

2. 癫痫与血脑屏障的关系

在癫痫中,癫痫发作期间发生的急性高血压可能导致血脑屏障打开。研究表明,在动物模型中,BBB渗漏发生在癫痫持续状态后的几分钟内,持续数小时或数天。而在人体中,BBB渗透性的升高可持续数周,数月甚至数年,这可能是导致兴奋性的增强[3]。BBB渗漏参与癫痫发生的机制之一是白蛋白从循环中渗入大脑神经纤维,导致星形胶质细胞转化和功能障碍。据估计,脑组织中存在的白蛋白可能与神经元,星形胶质细胞和小胶质细胞结合,特别是在发生脑外伤后和癫痫持续状态后[5]。

3. 癫痫与胶质神经的关系

神经炎症是中枢神经系统对损伤、正常衰老过程、痴呆、中风、高血压、抑郁症、糖尿病、肿瘤、感染、毒素、药物、急性创伤或神经退行性疾病的反应,其中涉及炎症细胞的协调作用以及发生的生化反应,其中包括星形胶质细胞和小胶质细胞的活化,少突胶质细胞和其他神经系统细胞的参与,细胞因子和趋化因子的释放,前列腺素水平的升高,细胞从血流中的渗透以及活性氧和氮素的产生[6]。

神经系统疾病的共同病理特征是突触变性。突触E/I失衡[7]是突触数量和功能异常的基础。突触的数量和功能均由包括小胶质细胞和星形胶质细胞在内的胶质细胞调控[8][9]。小胶质细胞是脑内的免疫细胞,它们在大脑中巡逻,通过修剪突触或促进突触的形成来控制突触数量[10]。另一方面,星形胶质细胞是神经胶质细胞中数量最多的细胞群,它通过摄取突触外空间[11]中的神经递质来控制突触活动。

有文献表明,小胶质细胞异常的突触修剪导致突触E/I失衡,导致癫痫的发生和加重。此外,一些导致小胶质细胞抑制性突触特异性吞噬的突变,如粒细胞前体突变,也可能导致癫痫的发生。同样,该文献提到了这样一种可能性,即在癫痫状态下,当抑制性神经元过度活跃时,不仅兴奋性神经元释放ATP,

而且抑制性神经元也释放 ATP, 这是一种小胶质细胞突触形成的“寻找我”信号。如果激活的抑制性突触被小胶质细胞清除, 突触的 E/I 平衡将导致兴奋性优势状态, 导致癫痫症状的加重。然而, 在癫痫发生过程中, 抑制性突触是否/如何被小胶质细胞特异性吞噬尚不清楚。为了回答这个问题, 必须阐明细胞(神经元和小胶质细胞)激活与介导突触吞噬的分子表达之间的时空关[12]。

在生理条件下, 星形胶质细胞表达两种高亲和力谷氨酸转运蛋白 Glt-1 和 Glast, 通过钠和钾离子浓度梯度的驱动去除细胞外多余的谷氨酸。在神经系统疾病或脑损伤的情况下, 星形胶质细胞会发生反应, 导致细胞外谷氨酸和钾的浓度升高, 导致神经元的兴奋性增加和癫痫的发生[13]。

4. 小结

癫痫是多种原因造成的慢性脑功能障碍的一种综合征。近年来, 人们发现癫痫与血脑屏障破坏, 导致脑脊液渗漏有相关性。同时, 癫痫与神经组织炎症, 颅内的小胶质细胞和星形胶质细胞炎性反应具有一定的相关性。但是, 具体的发作机制仍需要探索, 而希望以此来发现新的抗癫痫药物仍有很长的一段路需要走。

参考文献

- [1] Ono, S.E., de Carvalho Neto, A., Joaquim, M.J.M., *et al.* (2019) Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Revisiting the Relation of Hippocampal Volumetry with Memory Deficits. *Epilepsy & Behavior*, **100**, Article ID: 106516. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106516>
- [2] Beamer, E., Fischer, W. and Engel, T. (2017) The ATP-Gated P2X7 Receptor as a Target for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, **11**, 21. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00021>
- [3] Zamay, T.N., Zamay, G.S. and Shnayder, N.A. (2019) Nucleic Acid Aptamers for Molecular Therapy of Epilepsy and Blood-Brain Barrier Damages. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **19**, 157-167. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.10.042>
- [4] Wood, H. (2019) Blood-Brain Barrier Pathology Linked to Epilepsy in Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, **16**, 66. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0304-z>
- [5] van Vliet, E.A., Aronica, E. and Gorter, J.A. (2015) Blood-Brain Barrier Dysfunction, Seizures and Epilepsy. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **38**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.10.003>
- [6] Medina-Ceja, L., Salazar-Sanchez, J.C., Ortega-Ibarra, J., *et al.* (2019) Connexins-Based Hemichannels/Channels and Their Relationship with Inflammation, Seizures and Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 5976. <https://doi.org/10.3390/ijms20235976>
- [7] Lee, E., Lee, J. and Kim, E. (2017) Excitation/Inhibition Imbalance in Animal Models of Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, **81**, 838-847. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.011>
- [8] Wu, Y., Dissing-Olesen, L., MacVicar, B.A., *et al.* (2015) Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity. *Trends in Immunology*, **36**, 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.008>
- [9] Stogsdill, J.A. and Eroglu, C. (2017) The Interplay between Neurons and Glia in Synapse Development and Plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, **42**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.09.016>
- [10] Miyamoto, A., Wake, H., Ishikawa, A.W., *et al.* (2016) Microglia Contact Induces Synapse Formation in Developing Somatosensory Cortex. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12540. <https://doi.org/10.1038/ncomms12540>
- [11] Allen, N.J. and Eroglu, C. (2017) Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. *Neuron*, **96**, 697-708. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.056>
- [12] Andoh, M., Ikegaya, Y. and Koyama, R. (2019) Synaptic Pruning by Microglia in Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 2170. <https://doi.org/10.3390/jcm8122170>
- [13] Campbell, S.C., Munoz-Ballester, C., Chaunsali, L., *et al.* (2020) Potassium and Glutamate Transport Is Impaired in Scar-Forming Tumor-Associated Astrocytes. *Neurochemistry International*, **133**, Article ID: 104628. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104628>