

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.012
文章编号: 1005-8982(2020)08-0067-03

神经胶质细胞在癫痫发病机制中的作用研究进展

黄熠, 王晓明

(川北医学院附属医院 神经内科, 四川 南充 637000)

摘要: 癫痫的发病机制较为复杂, 过去许多研究集中在神经元细胞在癫痫发病中的作用。近些年研究发现, 神经胶质细胞与癫痫的发病关系密切, 故神经胶质细胞在癫痫发病中的作用成为研究热点。该文将神经胶质细胞在癫痫发病中的作用研究进行综述。

关键词: 癫痫; 神经胶质; 队列研究; 综述

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Research progress of glial cells in the pathogenesis of epilepsy

Yi Huang, Xiao-ming Wang

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,
Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: The pathogenesis of epilepsy is complex. In the past, many studies have focused on the role of neurons in the pathogenesis of epilepsy. In recent years, it has been found that glial cells are closely related to the onset of epilepsy. Therefore, the role of glial cells in the pathogenesis of epilepsy has become a research hotspot. This article reviews the role of glial cells in the pathogenesis of epilepsy.

Keywords: epilepsy; neuroglia; cohort studies; review

癫痫是一种较为常见的疾病, 其发病率高达 2.88/10 000, 是神经内科中仅次于头痛的疾病^[1]。在我国, 随着饮食习惯的改变及人口老龄化的步入, 脑血管疾病的发病率逐年上升, 癫痫患病率也随之逐年增加^[2]。由于癫痫的反复性及持续性, 所以癫痫的治疗也较为棘手。大量专家学者就癫痫的发病机制进行深入地研究, 希望从中获得治疗方案, 为癫痫患者带来希望。近些年的研究发现, 癫痫发病不仅与神经元细胞相关, 与神经胶质细胞关系也较为密切^[3]。

1 癫痫的发病机制

癫痫的发病机制有许多不同的学说, 其中中枢神经系统兴奋与抑制功能失调是较为普遍的学说。过去大量研究集中在神经元细胞的功能结构异常引起中枢

神经系统兴奋与抑制功能失调而诱发癫痫。目前许多研究发现, 神经胶质细胞功能异常也将出现中枢神经系统兴奋与抑制功能失调而诱发癫痫^[3]。神经胶质细胞通过改变神经元细胞微环境最终诱发癫痫。神经胶质细胞可以改变神经递质、调控离子通道的开关、促进炎症因子的释放以及改变神经髓鞘而改变微环境诱发癫痫。神经递质是参与中枢神经系统兴奋与抑制功能的主要因素, 当兴奋性神经递质谷氨酸与抑制性神经递质 r- 氨基丁酸水平失衡时, 中枢神经兴奋性升高, 而诱发癫痫^[4]。大量研究也显示, 谷氨酸在癫痫患者脑内较非癫痫患者含量增多^[5]。离子通道功能异常将引起神经元细胞兴奋性异常变化而诱发癫痫。在癫痫中研究较多的是 K⁺ 通道和水通道蛋白: K⁺ 是调节神经元细胞兴奋性改变的关键离子, K⁺ 通道受阻导

收稿日期: 2019-10-16

[通信作者] 王晓明, E-mail: wangxm238@163.com

致细胞外 K^+ 浓度升高, 最终使神经元兴奋性升高而诱发癫痫^[6]; 水通道蛋白功能受损也会导致水分布失调, 局部区域渗透压的改变而使神经元兴奋性升高^[7]。炎症因子又是促进癫痫发作的关键因素^[8], 当神经元细胞周围产生大量炎症因子时, 神经组织便会大量凋亡、坏死, 甚至血管增生或组织重建, 导致神经兴奋性改变而诱发癫痫; 此外, 神经髓鞘是参与中枢神经系统中动作电位形成的必须结构。当髓鞘病变时神经的传导功能异常, 信息不能正常传递而出现局部神经异常放电导致癫痫。

2 星形胶质细胞与癫痫

星形胶质细胞大量分布与神经元细胞周围并对其起支持和营养的作用。星形胶质细胞与紧密接触神经元细胞, 故其可以通过神经递质的转运、调控离子通道而维持神经元的兴奋性; 同时, 其可以合成和释放多种免疫因子参与免疫应答^[9]。星形胶质细胞通过转运神经递质的转运、调控离子通道及参与免疫应答而诱发癫痫是目前研究的热点^[10-11]。星形胶质细胞表面的膜蛋白可以快速吸收谷氨酸, 避免细胞外谷氨酸积累导致的神经功能紊乱。当星形胶质细胞表面的膜蛋白功能受损时, 大量谷氨酸积累导致神经元兴奋性异常而诱发癫痫^[12]。另有研究发现, 癫痫患者脑内出现大量异常激活、功能紊乱的星形胶质细胞^[13]。异常激活的星形胶质细胞使谷氨酸大量积累, 导致神经元兴奋性增强而出现癫痫; 另外, 星形胶质细胞也是调节 K^+ 和水通道蛋白的主要细胞^[14]。细胞外 K^+ 浓度升高是诱发癫痫的重要因素, 当任何原因引起星形胶质细胞功能异常导致摄取 K^+ 功能损害而诱发癫痫。星形胶质细胞病变还会引起功能异常, 导致细胞内和细胞外渗透压的变化, 以及导致癫痫的离子浓度的变化。癫痫发作后又将造成大量星形胶质细胞激活, 激活的星形胶质细胞释放大量的炎症因子进一步加重癫痫的发作^[15]。

3 小胶质细胞与癫痫

小胶质细胞是神经组织内的一类常驻免疫细胞。小胶质细胞数量可占神经胶质细胞总数的 1/5, 生理情况下可以吞噬清除细胞碎片。小胶质细胞可以促进神经发生、突触发育、调节人体行为^[16], 还可以促进血管生产和分泌许多抗炎因子^[17]。小胶质细胞在发挥抗炎作用的同时使组织得以修复^[18]。越来越多的研究

也发现, 小胶质细胞与癫痫的发病密切相关^[19]。生理情况下小胶质细胞可以稳定大脑内环境, 并参与形成血脑屏障。在应激情况或者病理状态下, 少量小胶质细胞反应性增生释放少量炎症因子, 可以发挥免疫功能、促进神经元恢复。但小胶质细胞反应性增生明显时, 细胞因子分泌增加, 神经出现免疫性损伤, 兴奋性增加并异常传导出现癫痫^[20]。活化的小胶质细胞分泌大量细胞免疫因子, 不仅可以导致大量神经元凋亡, 还可以血脑屏障破坏诱发癫痫; 此外, 大量小神经胶质细胞在癫痫反复发时聚集并增生形成神经胶质结节, 并且还导致癫痫病变中的大量瘢痕形成, 加重并引起神经元反复异常放电。由此形成恶性循环, 致使癫痫治疗较为困难。小胶质细胞在活化时也会释放大量的活性氧^[21], 使神经元细胞出现氧化损伤甚至死亡出现癫痫, 癫痫模型的研究中也得出同样结论^[22]。傅希玥等^[23]在癫痫模型中也发现, 癫痫大鼠脑内氧自由基增多, 线粒体功能障碍。

4 少突胶质细胞与癫痫

少突胶质细胞是形成神经髓鞘的唯一细胞, 髓鞘是神经元细胞发挥传导功能的必须结构^[24]。大量研究表明, 中枢神经内髓鞘发育不全或者出现脱髓鞘改变是诱癫痫的致病因素^[25]。NAVE 等^[26]研究也发现, 神经髓鞘的改变可造成癫痫的发病。近些年的癫痫模型研究中也发现, 癫痫小鼠大脑内的出现大量脱髓鞘改变^[27]。WILKINS 等^[28]的研究发现, 少突胶质细胞可以分泌维持神经功能的神经营养因子。癫痫早期大量少突胶质细胞激活产生营养因子减少兴奋性氨基酸对神经元的损伤, 从而避免癫痫的发展^[29]。但是慢性癫痫或癫痫持续状态少突胶质细胞蛋白发生改变, 神经营养因子大量减少将会导致癫痫加重^[24]。少突胶质细胞还可以产生抑制性蛋白控制神经轴突的过度生长, 从而抑制癫痫的发生。有研究发现, 轻度癫痫患者脑内, 少突胶质细胞抑制性蛋白表达上调^[30]。当少突胶质细胞死亡时, 神经传导功能异常, 导致脑局部或者整体异常放电诱发癫痫。

5 小结

虽然癫痫发病机制较为复杂, 许多研究也表明, 神经胶质细胞与癫痫发病关系密切。但目前的研究仍较为局限, 希望通过后续大量研究得出更为深刻的结论; 也为临床癫痫的治疗提供更为确切的依据, 为更

多的患者带来福音。

参 考 文 献:

- [1] 刘琳, 付荣, 李丽娜. 左乙拉西坦联合胸腺肽治疗儿童难治性癫痫临床疗效及对患儿血清 T 细胞亚群免疫球蛋白水平的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2019, 25(1): 14-16,27.
- [2] 朱海桃. 脑卒中后继发性癫痫 60 例临床分析 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(1): 91-94.
- [3] 王鹏, 刘维海, 杨军. 多能干细胞向星形胶质细胞体外诱导分化的研究进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(1): 104-106.
- [4] OHARA P T, VIT J P, BHARGAVA A, et al. Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad[J]. *Neuroscientist A Review Journal Bringing Neurobiology Neurology Psychiatry*, 2009, 15(5): 450-463.
- [5] 凌鹏, 李月月, 钱恒, 连晓媛. 星形胶质细胞对兴奋性氨基酸神经递质的调控及与癫痫的关系 [J]. 神经药理学报, 2015, 5(2): 46-53.
- [6] DMYTRENKO L, CICANIC M, ANDEROVA M, et al. The impact of alpha-syntrophin deletion on the changes in tissue structure and extracellular diffusion associated with cell swelling under physiological and pathological conditions[J]. *PLoS One*, 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.0068044.
- [7] NAGELHUS E A, OTTERSEN O P. Physiological roles of aquaporin-4 in brain[J]. *Physiological Reviews*, 2013, 93(4): 1543-1562.
- [8] LEGIDO A, KATSETOS C D. Experimental studies in epilepsy: immunologic and inflammatory mechanisms[J]. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2014, 21(3): 197-206.
- [9] 陈忠, 孙红柳. 星形胶质细胞在癫痫发病中的作用 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2013, 42(3): 245-252.
- [10] STEINHÄUSER C, GRUNNET M, CARMIGNOTO G. Crucial role of astrocytes in temporal lobe epilepsy.[J]. *Neuroscience*, 2016, 323: 157-169.
- [11] ALLEN N J, BARRES B A. Neuroscience: glia - more than just brain glue[J]. *Nature*, 2009, 457(7230): 675-677.
- [12] BINDER D K, STEINHÄUSER C. Role of astrocytes in epilepsy[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015, 5(3): a022434.
- [13] ROBEL S, BERNINGER B, GÄTZ M. The stem cell potential of glia: lessons from reactive gliosis[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 12(2): 88-104.
- [14] 徐仟, 孙振荣, 李桂林, 等. 人颞叶内侧癫痫海马组织星形胶质细胞水通道蛋白 4 和内向整流性钾离子通道 4.1 的再分布 [J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(3): 215-218.
- [15] ARONICA E, CRINO P B. Inflammation in epilepsy: clinical observations[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(s3): 26-32.
- [16] CHAN W Y, KOHSAKA S, REZAI P. The origin and cell lineage of microglia: new concepts[J]. *Brain Research Reviews*, 2007, 53(2): 344-354.
- [17] MIRON V E, BOYD A, ZHAO J W, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination[J]. *Nature Neuroscience*, 2013, 16(9): 1211-1275.
- [18] WYNN T A, BARRON L, THOMPSON R W, et al. Quantitative assessment of macrophage functions in repair and fibrosis[J]. *Curr Protoc Immunol*, 2011, DOI: 10.1002/0471142735.im1422s93.
- [19] 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.
- [20] 吴琼, 孙晶晶. 小胶质细胞在癫痫中特性和功能的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(6): 426-430.
- [21] 刘子酉, 潘峙宇, 王惠惠, 等. 氟致小鼠小胶质细胞的活化及氧化损伤的研究 [J]. 环境与健康杂志, 2010, 27(8): 679-681.
- [22] VANDRESEN-FILHO S, MARTINS W C, BERTOLDO D B, et al. Cerebral cortex, hippocampus, striatum and cerebellum show differential susceptibility to quinolinic acid-induced oxidative stress[J]. *Neurological Sciences*, 2015, 36(8): 1449-1456.
- [23] 傅希玥, 陆地, 边立功, 周莉. 小胶质细胞的激活与癫痫的关系 [J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(2): 127-130.
- [24] 袁平, 胡晓, 王建怡. 少突胶质细胞在癫痫中的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(6): 646-648.
- [25] 夏君慧, 翁益云, 李佳, 等. 重组人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白的表达、纯化及免疫原性 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(6): 1245-1248.
- [26] NAVE K A. *Neuroglia*[M]. New York: Oxford University Press, 1995: 57.
- [27] HOFFMANN K, LINDNER M, GRÖTICKE I, et al. Epileptic seizures and hippocampal damage after cuprizone-induced demyelination in C57BL/6 mice[J]. *Experimental Neurology*, 2008, 210(2): 308-321.
- [28] WILKINS A, MAJED H, LAYFIELD R, et al. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2003, 23(12): 4967-4974.
- [29] UBHI K, ROCKENSTEIN E, MANTE M, et al. Neurodegeneration in a transgenic mouse model of multiple system atrophy is associated with altered expression of oligodendroglial-derived neurotrophic factors.[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2010, 30(18): 6236-6246.
- [30] MEIER S, BRÄUER A U, HEIMRICH B, et al. Molecular analysis of Nogo expression in the hippocampus during development and following lesion and seizure[J]. *FASEB Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2003, 17(9): 1153.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 黄熠, 王晓明. 神经胶质细胞在癫痫发病机制中的作用研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 67-69.