

# 癫痫相关性抑郁的炎症机制研究进展\*

蔡伦<sup>1</sup>综述,秦明芳<sup>2</sup>审校

(1. 广西中医药大学第一附属医院神经内科一区 530023; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院手术室 530023)

[关键词] 癫痫; 抑郁症; 炎症; 综述

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)33-4716-03

癫痫与抑郁是神经精神科学中的两大主要疾病,二者关系密切,癫痫相关性抑郁是目前的研究热点。研究发现,成人和儿童的癫痫患者抑郁的发病率高于普通人群,研究使用《精神疾病诊断与统计手册》和《疾病分类的国际分级》对已经出版的数据进行分析表明,癫痫患者的终生流行病学资料显示精神疾病的发生率为 44%~63%,而重度抑郁障碍的发生率为 8%~48%,且均值为 29%,中位数为 32%<sup>[1]</sup>。最近的一项 Meta 分析也表明癫痫患者伴发抑郁的发生率较高,大量数据表明在 2.2%~23.1%之间,一项对 185 000 户居民患癫痫、糖尿病、哮喘人群中抑郁的发病率进行调查,在 2 900 例癫痫患者中,有 29% 的患者至少发生过 1 次重度抑郁,而健康调查者发生率为 8.6%<sup>[2]</sup>。癫痫合并的精神障碍,尤其是抑郁症,是影响患者生活质量的重要因素。有抑郁症病史的癫痫患者发生耐药性或难治性癫痫的风险较无抑郁症病史者高 2.2 倍,前者手术治疗失败的概率也更高。癫痫患者的自杀率明显高于普通人群。导致癫痫患者自杀风险增加的危险因素可能为合并精神障碍(如抑郁症、焦虑症、两种以上精神疾病)<sup>[3]</sup>。因此了解癫痫相关性抑郁的发病机制,对防治癫痫相关性抑郁具有重要意义。

## 1 癫痫的反复发作导致外周和中枢的炎症

已经在动物模型和临床患者的外周血发现促炎细胞因子升高,包括发现慢性幼鼠癫痫模型海马和内侧颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)儿童海马的白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )表达上调<sup>[4]</sup>。LTE 患者外周血白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)升高。局灶性癫痫患者血浆 IL-1 $\beta$ 、IL-6 升高<sup>[5]</sup>。药物抵抗性癫痫患者 IL-1 $\beta$ 、IL-2 升高。促炎细胞因子的出现一方面导致血脑屏障的破坏,另一方面导致下述继发性改变,导致了癫痫相关性抑郁的发生。癫痫反复发作导致外周和中枢的炎症可能包括以下机制。

**1.1 癫痫的反复发作是一种慢性应激,导致外周和中枢细胞介导的免疫激活** 研究表明在未接受治疗或治疗效果不佳的情况下,癫痫的反复发作是一种慢性应激事件,这符合癫痫相关性抑郁的因素-应激学说<sup>[6]</sup>。不可预知的癫痫发作事件可能让患者因慢性应激而出现外周和中枢细胞介导的免疫激活。其表现之一即外周和中枢促炎介质的升高<sup>[7]</sup>。

**1.2 癫痫发作本身是一个炎症产生过程** 超同步化神经元放电导致的急性大海马、杏仁核炎症性的改变可能在点燃后 6~72 h 内达到高峰,在静止期内可能会恢复到正常水平,但是研究证实慢性癫痫模型即使未出现发作,仍然显示有神经元

放电<sup>[8]</sup>,频繁的放电使得中枢的炎性反应慢性化。

## 2 外周炎症进入中枢及其引起的中枢炎症级联反应

除了中枢本身的炎性反应,癫痫反复发作后慢性应激诱导的外周炎症介质也会进入中枢,进一步加重了中枢的炎性反应过程,最主要的成分之一是促炎细胞因子,它进入中枢会引起一系列的改变。外周炎症进入中枢可能的机制包括:(1)导致血脑屏障的破坏,血脑屏障通透性增加,使外周的炎症介质容易引起中枢相一致的炎性反应;(2)通过激活血脑屏障脑血管的内皮细胞和在里面产生促炎介质;(3)外周的炎症介质激活血脑屏障周围的胶质细胞,促进胶质细胞释放促炎介质<sup>[9]</sup>。中枢的炎症介质通过中枢炎症信号级联,激活神经元和非神经元,出现与外周一致的炎性反应<sup>[10]</sup>。

## 3 癫痫反复发作介导的炎症导致抑郁发生的机制

从目前的研究发现来看,癫痫相关性炎症导致抑郁的发生至少被证实有几个方面的机制:下丘脑-垂体-肾上腺轴亢进,色氨酸代谢通路的改变,氧化/硝化应激通路的激活,这些机制之间相互影响,导致癫痫相关性抑郁。

### 3.1 癫痫发作和癫痫相关性炎症过程导致丘脑-垂体-肾上腺

(hypothalamo-pituitary-adrenocortical, HPA)轴失调 生理情况下,促皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)神经元释放 CRH 至垂体门脉系统使垂体释放肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),而 ACTH 与肾上腺皮质受体结合促进皮质醇(主要成分包括糖皮质激素)的释放。而糖皮质激素通过负反馈耦联机制对 HPA 轴活动有抑制作用。促炎细胞因子以及慢性应激可通过神经内分泌系统诱导 HPA 轴亢进,进而诱导了糖皮质激素的持续分泌,后者持续高浓度分泌,使得海马糖皮质激素受体下调,对 HPA 轴的负反馈抑制作用丧失<sup>[11]</sup>。(1)HPA 轴失调可能影响中缝-海马通路 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能系统和去甲肾上腺素递质系统,有研究认为慢性应激通过减少 5-HT 转运体和降低 5-HT<sub>1</sub> 受体的敏感性而导致抑郁<sup>[12]</sup>,而去甲肾上腺素系统也是参与心境的重要神经递质<sup>[13]</sup>;(2)高维持量的糖皮质激素本身会影响海马神经元增殖和导致神经元变性,而海马是参与心境调节的重要部位,这些都会导致抑郁的发生。研究已经证实慢性颞叶癫痫与抑郁共病的大鼠存在血浆皮质醇水平升高和 HPA 轴的功能紊乱<sup>[14]</sup>。

**3.2 癫痫相关性炎症过程导致吲哚激活** 2,3 双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和色氨酸 2,3 双加氧酶(tryptophan 2,3 dioxygenase, TDO)导致色氨酸(tryptophan,

\* 基金项目:广西自然科学基金资助项目(2015GXNSFB139172)。 作者简介:蔡伦(1982-),博士,主治医师,主要从事癫痫与抑郁疾病机制的研究。

TRY)代谢通路发生改变,进而导致抑郁。

IDO 和 TDO 是 TRY 代谢通路中的限速酶<sup>[15]</sup>。TDO 主要存在于肝脏中,循环中糖皮质激素增加可以激活它<sup>[16]</sup>,IDO 广泛存在于外周和中枢,促炎细胞因子可以激活它<sup>[15]</sup>。TRY 代谢有 2 条主要途径,其中第一条是合成 5-HT,第二条是合成犬尿素(kynurenine,KYN),而犬尿素代谢产物有 3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine,3-HK)、3-羟基-2-氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid,3-HAA)和喹啉酸(quinolinic acid,QUIN)。正常情况这两种代谢的产生均会受到限制,炎症过程中外周高水平的循环糖皮质激素(见前述)激活 TDO,外周和中枢的促炎细胞因子激活 IDO,导致 TRY 代谢偏向于第二条代谢途径。这样一方面使得 5-HT 生成减少,另一方面使得 KYN 的代谢产物 3-HK、3-HAA 和 QUIN 增加,KYN、3-HK、3-HAA 和 QUIN 均具有神经毒性,能导致神经元变性<sup>[17]</sup>,而其中的 QUIN 尤其具有较强的神经毒性,主要表现为一下几个方面:(1)QUIN 导致氧化应激通路的激活,加重炎症反应,促进抑郁相关的神经元变性;(2)QUIN 导致抑郁相关的神经营养物质(例如神经营养因子)的减少<sup>[18]</sup>;(3)QUIN 导致癫痫和抑郁发生相关的  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid,GABA)的减少<sup>[19]</sup>;(4)QUIN 为谷氨酸盐(glutamate, GLU)三大受体之一,QUIN 的增多导致神经元兴奋性毒性<sup>[19]</sup>。综上所述,IDO 和 TDO 激活,导致 TRY 代谢通路改变,5-HT 减少和抑郁相关的神经元变性,最终导致抑郁。

**3.3 癫痫相关性炎症过程导致氧化应激和硝化应激通路的激活** 癫痫反复发作导致的炎症和细胞介导的免疫激活同时,氧化应激通路和硝化应激通路也被激活,后者被激活后的主要表现有自由基(radical oxygen spieces,ROS)和氮自由基(radical nitrogen spieces,RNS)的增加<sup>[20]</sup>,这些有毒的产物(1)损害细胞的线粒体 DNA、细胞膜脂肪酸和功能蛋白的结构和功能,导致与抑郁发生相关的神经元变性;(2)直接损害 5-HT 受体,影响 5-HT 转运;(3)影响神经元的生成和突触的可塑性<sup>[21]</sup>;(4)导致循环中锌减少和肝脏锌代谢增加。而锌是参与信号传导和基因表达的关键物质。突触上的锌离子能够调节 5-HT<sub>1A</sub> 受体,抑制在炎症环境下和癫痫生成过程中具有兴奋毒样作用的物质——GLU 的受体活性;(5)导致 5-HT 抗体增加,增加了抑郁发生的可能性<sup>[22]</sup>。这些作用共同导致了抑郁的发生。

#### 4 炎症的恶性循环

实际上,炎症通路的维持除了癫痫反复发作之外,体内的炎症通路已经形成恶性循环。(1)应激和直接的炎症介导细胞免疫的激活,细胞免疫的激活导致氧化应激和硝化应激的激活,后者被激活后,抗氧化应激因子的作用底物被消耗,炎症进一步维持和加剧;(2)IDO 和 TDO 激活后的有毒色氨酸代谢产物既损伤与抑郁直接相关的神经元,也会加剧炎症反应和氧化应激、硝化应激反应;(3)HPA 轴被激活后,通常情况下升高的糖皮质激素应发挥负反馈作用来抑制 HPA 轴的活化和炎症反应,随着机体对高糖皮质激素的耐受,机体免疫系统发生改变,高糖皮质激素的抗炎作用消失,炎症维持一种恶性循环状态<sup>[23]</sup>。这些提示医务工作者阻断其中一环将会使炎症得到抑制而有利于防治癫痫相关性抑郁<sup>[22,24]</sup>。

#### 5 阻断炎症性通路治疗癫痫相关性抑郁

实验研究证实使用促炎细胞因子抑制剂——米诺环素和

IDO 抑制剂 1-甲基色氨酸均能够抑制慢性颞叶癫痫大鼠发展为癫痫相关性抑郁<sup>[25]</sup>。而在临床上,一些抗抑郁药物通过抑制促炎细胞因子来抑制氧化应激与硝化应激反应,起到抗抑郁作用。除此之外,一些心境稳定剂,包括部分抗癫痫药物(例如丙戊酸、拉莫三嗪)也同样具有抗炎作用,并因此发挥抗抑郁作用。这些研究也反证了炎症在癫痫相关性抑郁过程中的作用。迷走神经刺激法(vagus nerve stimulation,VNS)被用于治疗难治性癫痫和药物抵抗性抑郁,有多种抗炎机制假说,有一些存在争议,其中机制之一是通过刺激迷走神经的传入神经,作用于 HPA 轴,促使肾上腺释放皮质激素,抑制炎症反应,这一机制在长期应激介导的免疫激活情况下是存在争议的,因为机体对皮质激素的耐受,也有可能是 VNS 打破了这种耐受;还有一种机制是胆碱能抗炎通路,通过迷走神经传出神经元与肠神经上的突触相联系,释放乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)至与突触相连接的巨噬细胞,与巨噬细胞上受体结合,抑制肿瘤坏死因子的释放;最后一条通路是脾交感神经抗炎通路,迷走神经刺激脾交感神经,在其终末释放去甲肾上腺素,去甲肾上腺素可能通过激活淋巴细胞释放乙酰胆碱至巨噬细胞,抑制肿瘤坏死因子的释放。VNS 通过综合机制发挥抗炎机制<sup>[26]</sup>。

#### 6 结 语

综上所述,炎症在癫痫相关性抑郁中的具有重要作用,癫痫反复发作本身以及发作导致的应激,导致中枢和外周的炎症,在破坏血脑屏障的同时,外周的炎症反应在中枢出现,炎症导致 HPA 轴亢进;IDO 激活后色氨酸代谢通路有毒代谢产物增加;氧化/硝化应激通路激活后 ROS 和 RNS 增加,这些机制相互作用,维持炎症的循环。阻断这些机制中的一环,均有可能阻止癫痫相关性抑郁的发展。

#### 参考文献

- [1] Biffittu BB, Dachew BA, Tiruneh BT. Depression among people with epilepsy in Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study[J]. Afr Health Sci, 2015, 15 (4): 1211-1219.
- [2] Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2013, 80(6): 590-599.
- [3] Alsaadi T, El Hammami K, Shahrour TM, et al. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: A cross-sectional study[J]. Epilepsy Behav, 2015, 52(Pt A): 194-199.
- [4] Omran A, Peng J, Zhang C, et al. Interleukin-1beta and microRNA-146a in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2012, 53 (7): 1215-1224.
- [5] Lehtimaki KA, Keranen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy[J]. Acta Neurol Scand, 2007, 116(4): 226-230.
- [6] Mehndiratta P, Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review[J]. Epilepsy Behav, 2013, 28(1): 36-40.
- [7] Dey A, Kang X, Qiu J, et al. Anti-inflammatory small mol-

- ecules to treat seizures and epilepsy: from bench to bedside[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(6): 463-484.
- [8] Mazarati AM, Pineda E, Shin D, et al. Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin-1beta[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(2): 461-467.
- [9] Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation[J]. Trends Neurosci, 2013, 36(3): 174-184.
- [10] Dupuis N, Auvin S. Inflammation and epilepsy in the developing brain: clinical and experimental evidence[J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(2): 141-151.
- [11] Zajkowska ZE, Englund A, Zunszain PA. Towards a personalized treatment in depression: endocannabinoids, inflammation and stress response[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(5): 687-698.
- [12] Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 38(2): 173-192.
- [13] Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders [J]. Front Physiol, 2015(6): 230.
- [14] Ngoupaye GT, Bum EN, Daniels WM. Antidepressant-like effects of the aqueous macerate of the bulb of *Gladiolus dalenii* Van Geel (Iridaceae) in a rat model of epilepsy-associated depression [J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13(1): 1-8.
- [15] Liu YN, Peng YL, Liu L, et al. TNFalpha mediates stress-induced depression by upregulating indoleamine 2,3-dioxygenase in a mouse model of unpredictable chronic mild stress[J]. Eur Cytokine Netw, 2015, 26(1): 15-25.
- [16] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48(1433): 102-111.
- [17] Zoga M, Oulis P, Chatzipanagiotou S, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and immune changes under antidepressive treatment in major depression in females [J]. In Vi-  
• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.33.037
- vo, 2014, 28(4): 633-638.
- [18] Walker AK, Budac DP, Bisulco S, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(9): 1609-1616.
- [19] Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48(1433): 304-313.
- [20] Morris G, Anderson G, Dean O, et al. The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders [J]. Mol Neurobiol, 2014, 50(3): 1059-1084.
- [21] Maguire J, Salpekar JA. Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2013, 26(3): 352-362.
- [22] Maes M, Ringel K, Kubera M, et al. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression [J]. J Affect Disord, 2012, 136(3): 386-392.
- [23] Kanner AM. Depression and epilepsy: do glucocorticoids and glutamate explain their relationship? [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9(4): 307-312.
- [24] Maes M, Leonard BE, Myint AM, et al. The new 5-HT hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(3): 702-721.
- [25] Xie W, Cai L, Yu Y, et al. Activation of brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to epilepsy-associated depressive-like behavior in rats with chronic temporal lobe epilepsy [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11(1): 1-10.
- [26] Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part III [J]. Headache, 2016, 56(3): 479-490.

(收稿日期: 2016-04-30 修回日期: 2016-06-18)

## 热休克蛋白 70 基因多态性与疾病易感性的研究进展

付林尧, 熊清综述, 杜衍捷, 易宣孜, 金醒昉<sup>△</sup>审校  
(昆明医科大学附属延安医院老年病科, 昆明 650000)

[关键词] 热休克蛋白 70; 基因多态性; 易感性; 综述

[中图分类号] R394

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)33-4718-04

原核和真核生物在受到理化因素如缺氧缺血、高温、毒物、及某些重金属刺激后, 产生热应激蛋白基因的启动, 诱导合成

一组有保护作用的蛋白质, 能使细胞或生物从各种应激中恢复以及保护它们免遭应激因素损害, 称此类蛋白为热休克蛋白