

# 癫痫伴发认知障碍发病机制的研究进展

闫霞霞<sup>1</sup>, 郑辑英<sup>1</sup>, 李 满<sup>1</sup>, 雷 颖<sup>2</sup>



**摘要:** 癫痫是一种严重的复杂神经科临床疾病, 认知功能障碍是明显影响癫痫病人身心健康的最常见并发症, 以记忆力、注意力、对事物的感知判断力等方面的损害为主要特点。近年来, 随着科学技术的不断发展, 癫痫病人的认知损害引起了人们的广泛关注, 但癫痫有关认知障碍的发病机制在很大程度上仍未被详细探索。从氧化应激及其诱导的线粒体功能障碍、脂质过氧化、谷氨酸兴奋毒性、炎症反应、MAPK38 信号通路介导的凋亡机制 5 个方面综述癫痫伴发认知障碍的病理生理机制, 使临床医生对降低癫痫相关的认知损害有充分重视以提高临床疗效。

**关键词:** 癫痫; 认知障碍; 机制; 综述

**中图分类号:** R742.1 R259 **文献标识码:** A **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.24.027

癫痫是影响全球超过 5 000 万人且以反复发作作为特征的慢性疾病, 每年新增 10 万以上新病例的最普遍的神疾病之一<sup>[1]</sup>。研究显示, 70%~80% 的癫痫病人出现认知缺陷, 认知障碍以及情绪和行为异常是癫痫最常见的精神疾病合并症<sup>[2]</sup>, 明显影响着癫痫病人的正常情感和机体功能。随着癫痫的发生, 病人的智力、注意力和记忆力、抽象概括和额叶执行功能会出现不同程度的降低。本研究对可能引起癫痫继发认知功能障碍的发病机制进行探讨并综述如下。

## 1 氧化应激及线粒体功能障碍

氧化应激发生在癫痫相关认知障碍的整个发展过程中, 可以极大地降低线粒体功能、诱导神经元死亡, 并被广泛认为是癫痫发作导致认知障碍的促成因素<sup>[3]</sup>。人体大脑是对低氧条件具有低耐受性的器官, 对线粒体中的活性氧物质/氮物质 (ROS/RNS) 变化特别敏感。在正常的生理条件下, ROS 和/或 RNS 水平可以很好地调节自噬、化学信号传导、细胞分裂和有丝分裂原活化蛋白激酶信号传导及细胞凋亡等重要功能<sup>[4]</sup>。但是, 由于细胞内 ROS 和/或 RNS 是高度不稳定的活性物质, 它们的过量产生会造成以下方面的损伤: ①会使神经元易于退化, 且在神经元丢失之前, 神经元细胞大分子的氧化增加, 导致细胞功能障碍甚至细胞凋亡; ②会导致线粒体膜电位的改变、还原型辅酶 II (NADPH) 水平增加, 乌头酸酶水平的失活和电子传递链功能下降, 这些均是神经元死亡的关键因素<sup>[5]</sup>; ③会导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 离子浓度升高, 紧密连接蛋白的下调和基质金属蛋白酶的激活增加血脑屏障通透性, 导

致炎症细胞和神经毒素进入, 从而促进氧化应激及介导线粒体障碍的进一步损伤。

此外, 不同脑区的氧化应激及线粒体功能障碍会导致细胞蛋白质、膜脂质和遗传结构的异常改变<sup>[6-7]</sup>, 神经递质突触水平的改变, 抗氧化防御机制的枯竭及关键转运蛋白和酶的异常表达, 进而导致自由基积聚引起神经元损伤<sup>[8]</sup>、增加了神经元兴奋性和突触传递的调节<sup>[9-10]</sup>, 这些均是癫痫及其认知障碍发生的潜在机制<sup>[11]</sup>。因此, 抑制氧化应激以及清除 ROS 可减轻线粒体功能障碍和海马神经元损失, 进而改善癫痫相关认知障碍的发生。临床上开发新的抗氧化剂和线粒体生物能量学等药物破坏这种恶性循环是防止癫痫及其认知障碍发生的关键。

## 2 脂质过氧化

大脑是高氧需求的器官, 且由多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 组成, 故特别容易受到氧化损伤, 尤其是脂质过氧化, 而癫痫相关认知障碍病人中表现为海马组织脂质过氧化增加。花生四烯酸是一种高度富集在脑中的 PUFA, 在氧化应激条件下, 组织酯化的花生四烯酸对自由基诱导的过氧化作用特别敏感, 形成 F2-异前列腺素 (F2-isoprostanes, F2-IsoPs)<sup>[12]</sup> 和  $\gamma$ -酮醛 ( $\gamma$ -ketoaldehydes,  $\gamma$ -Ks)。  $\gamma$ -Ks 作为脂质过氧化反应最活跃的介质, 其具有高度细胞毒性, 与蛋白质赖氨酸残基合并诱导蛋白质-蛋白质交联。  $\gamma$ -Ks 蛋白化合物也会改变线粒体呼吸作用、钙稳态、离子通道功能、抑制蛋白酶体功能并诱导细胞死亡<sup>[13]</sup>。

因此,  $\gamma$ -Ks 是一种以前未被认识到的介导线粒体功能障碍的类脂质过氧化副产物, 通过促进线粒体钙失调且在病理生理条件下进入细胞死亡级联, 其可能是另一个潜在的癫痫药物靶点。并且, 能够清除反应性物质即超氧化物自由基、过氧化氢、脂质过氧化物和过氧亚硝酸盐的广谱催化抗氧化剂, 可以改善癫痫模

**作者单位** 1.山西医科大学第二医院(太原 030001); 2.山西医科大学第一医院

**通讯作者** 郑辑英, E-mail: sjnk5204@163.com

**引用信息** 闫霞霞, 郑辑英, 李满, 等. 癫痫伴发认知障碍发病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(24): 3967-3969.

型中认知障碍。

### 3 谷氨酸兴奋毒性

谷氨酸以及谷氨酸能系统过度活跃介导的兴奋毒性在癫痫发作过程中起关键作用<sup>[14]</sup>,且大鼠脑谷氨酸浓度增高与认知障碍之间存在相关性<sup>[15]</sup>。谷氨酸通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDA)受体会引起一氧化氮(NO)合成增加。诱导型 NO 合酶或神经元型 NO 合酶的释放在大鼠癫痫发作及其认知障碍中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。在神经系统中,神经元 NO 合成酶的作用尤为明显<sup>[17]</sup>,其主要产生 NO,而诱导型 NO 合酶参与引起脑内大量 NO 产生的病理过程,其活性是通过短暂性局灶性脑缺血后大鼠大脑皮质中谷氨酸释放和 NMDA 受体活化而诱导的,诱导型 NO 合酶/NO 途径增加了大鼠低氧/缺血后对癫痫相关认知障碍过度发作的敏感性<sup>[18]</sup>。

由此可见,脑内谷氨酸水平的提高,随之而来的 NO 过量产生以及脑诱导型 NO 合酶表达增加在癫痫相关认知障碍的发生中发挥重要作用。适当使用 NMDAR 活性抑制剂,进而保护神经元细胞功能,是防治癫痫病人认知功能障碍的一种新的保护策略。但关于 NMDAR 抑制剂的应用时机、剂量、方法及使用时间的长短等问题仍待进一步的深入研究。

### 4 炎症反应

慢性炎症反应持续存在于癫痫相关认知障碍的脑损伤中,其表现为活性依赖性细胞因子和趋化因子的大量释放,并且小胶质细胞在脑组织中被广泛激活<sup>[19]</sup>,活化的小胶质细胞通过以下机制介导炎症反应:①增加细胞因子水平[包括白介素-1 $\beta$ (including interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )],并且癫痫相关认知障碍的程度随着 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的水平升高而增加,IL-1 $\beta$  通过减少  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)介导的抑制作用并增强谷氨酸介导的兴奋性毒性,以及过度激活 P38-促分裂原活化蛋白(MAPK)途径来降低 NMDA 诱导的外向电流,该途径是导致神经元兴奋性增加的关键机制;②激活的核转录因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是调节免疫和炎症反应的转录因子,以无活性且和抑制因子(inhibitor of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B)结合的复合物存在于细胞质中,其活性受其亚细胞定位的调节,依赖 I $\kappa$ B 激酶(IKK)对 I $\kappa$ B/ NF- $\kappa$ B 复合物的解离而激活。研究表明,癫痫相关认知障碍大鼠模型的神经元中小胶质细胞过度活化,引起 NF- $\kappa$ B 表达增加,从而激活 NF- $\kappa$ B,增加 NF- $\kappa$ B 易位至细胞核的水平,并且从胞质溶胶 NF- $\kappa$ B 解离时,抑制性蛋白 I $\kappa$ B- $\alpha$  和 IKK- $\beta$  激酶降解增加,导致磷酸化的 I $\kappa$ B- $\alpha$  和 IKK 减

少,触发了一系列下游炎症事件<sup>[20]</sup>。

因此,降低小胶质细胞的活化,可进一步降低细胞因子水平,阻断炎症信号通路,从而减弱小胶质细胞介导的神经炎症,发挥脑细胞保护作用。但炎症反应促进癫痫伴发认知障碍发生的具体机制仍需进一步探讨。

### 5 MAPK38 信号通路介导的凋亡

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是癫痫大鼠中模型记忆障碍的关键因素<sup>[21]</sup>。MAPK 通常形成多层途径,主要分为 ERK、P38、应激活化蛋白激酶(JNK)和 ERK5 四个亚家族。P38 是 MAPK 途径中的关键因子,MAPK38 途径通过器官缺血<sup>[22]</sup>、脑灌注不足<sup>[23]</sup>、减少细胞因子产生<sup>[24]</sup>等多种机制介导细胞分化、凋亡和自噬<sup>[25]</sup>而参与了癫痫相关认知障碍的发生过程。SB203580 是经典和稳定的抑制剂,会引起对 P38 的 ATP-结合域中残基的竞争性抑制<sup>[26]</sup>,使癫痫相关认知障碍模型中具有高水平的 P38,且其表达随认知障碍的程度而增加。

细胞及神经元凋亡也是癫痫相关认知障碍发生的关键因素<sup>[27]</sup>。MAPK38 作用于半胱天冬酶的上游,且二者之间的调节是双向的,P38 激活半胱天冬酶介导凋亡,相反,激活的半胱天冬酶导致 JNK 和 P38 磷酸化,进而介导海马中的细胞及神经元凋亡,促进癫痫相关认知障碍的发生。因此,MAPK38 机制可能是癫痫相关认知障碍潜在的作用靶点,未来开发新型 MAPK38 拮抗剂不仅可以改善细胞凋亡,而且可以抑制神经元凋亡。但是,MAPK38 途径介导细胞和神经元凋亡的具体机制尚不明确,且该途径是否有可能引起癫痫相关认知障碍中其他方面的病理损伤等问题仍需进一步的研究证实。

### 6 小结

随着各项对癫痫伴发认知功能障碍的病理生理机制的研究不断进展,对其发病机制有了深入的认识,癫痫伴发认知功能障碍是多方面多因素共同作用的结果,其中氧化应激及其诱导的线粒体功能障碍、脂质过氧化、谷氨酸兴奋毒性、炎症反应、MAPK38 信号通路介导的凋亡机制均与癫痫相关认知障碍的发生发展有着密切的关系,探究这些机制与癫痫病人认知障碍之间的具体规律,不仅可以控制痫性发作,而且可明显改善认知损害,进而使癫痫及其认知功能障碍的预防与治疗得到实质性的突破。

#### 参考文献:

- [1] BANERJEE J, CHANDRA S P, KURWALE N, et al. Epileptogenic networks and drug-resistant epilepsy: present and future per-

- spectives of epilepsy research—utility for the epileptologist and the epilepsy surgeon[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2014,17(Suppl1):S134-S140.
- [2] DEVINSKY O, SPRUILL T, THURMAN D, *et al*. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: a call for action[J]. *Neurology*, 2016,86(8):779-786.
- [3] PEARSON J N, ROWLEY S, LIANG L P, *et al*. Reactive oxygen species mediate cognitive deficits in experimental temporal lobe epilepsy[J]. *Neurobiology of Disease*, 2015,82:289-297.
- [4] MAO L. Hormesis in aging and neurodegeneration—a prodigy awaiting dissection[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(7):13109-13128.
- [5] ROWLEY S, PATEL M. Mitochondrial involvement and oxidative stress in temporal lobe epilepsy[J]. *Free Radical Biology Medicine*, 2013,62:121-131.
- [6] SONI N, Koushal P, REDDY B V, *et al*. Effect of GLT-1 modulator and P2X7 antagonists alone and in combination in the kindling model of epilepsy in rats[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2015,48:4-14.
- [7] ZHU X, DONG J, SHEN K, *et al*. NMDA receptor NR2B subunits contribute to PTZ-kindling-induced hippocampal astrogliosis and oxidative stress[J]. *Brain Research Bulletin*, 2015,114:70-78.
- [8] FOLBERGROVÁ J, JEŠINA P, KUBOVÁ H, *et al*. Status epilepticus in immature rats is associated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2016,10:136.
- [9] SHARMA S, CARLSON S, PUTTACHARY S, *et al*. Role of the Fyn-PKC $\delta$  signaling in SE-induced neuroinflammation and epileptogenesis in experimental models of temporal lobe epilepsy [J]. *Neurobiology of Disease*, 2017,110:102-121.
- [10] DINIZ T C, SILVA J C, DE LIMA-SARAIVA S R, *et al*. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy[J]. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*, 2015,2015:171-176.
- [11] PEARSON J N, ROWLEY S, LIANG L P, *et al*. Reactive oxygen species mediate cognitive deficits in experimental temporal lobe epilepsy[J]. *Neurobiology of Disease*, 2015,82:289-297.
- [12] ALEXANDRE V, IVACHTCHENKO A V. AVN-101: a multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2016,53(2):583-620.
- [13] STAVROVSKAYA I G, BARANOV S V, GUO X, *et al*. Reactive gamma-ketoaldehydes formed via the isoprostane pathway disrupt mitochondrial respiration and calcium homeostasis[J]. *Free Radical Biology Medicine*, 2010,49(4):567-579.
- [14] GAO F, GAO Y, MENG F, *et al*. The sphingosine 1-phosphate analogue FTY720 alleviates seizure-induced overexpression of P-glycoprotein in rat hippocampus [J]. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*, 2018,123(1):14-20.
- [15] KUMAR A, LALITHA S, MISHRA J. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against pentylentetrazole (PTZ)-induced kindling and associated cognitive dysfunction in mice[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2013,29(1):103-111.
- [16] SHAFAROODI H, OVEISI S, HOSEINI M, *et al*. The effect of acute aripiprazole treatment on chemically and electrically induced seizures in mice: the role of nitric oxide [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2015,48:35-40.
- [17] PAYANDEMEHR B, RAHIMIYAN R, GOOSHE M, *et al*. Nitric oxide mediates the anticonvulsant effects of thalidomide on pentylentetrazole-induced clonic seizures in mice[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2014,34:99-104.
- [18] GOOSHE M, ABDOLGHAFFARI A H, ALEYASIN A R, *et al*. Hypoxia/ischemia a key player in early post stroke seizures: modulation by opioidergic and nitroergic systems[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015,746:6-13.
- [19] JANG Y, MOON J, LEE S T, *et al*. Dysregulated long non-coding RNAs in the temporal lobe epilepsy mouse model[J]. *Seizure*, 2018,58:110-119.
- [20] TEOCCHI M A, FERREIRA A É, DA LUZ DE OLIVEIRA E P, *et al*. Hippocampal gene expression dysregulation of Klotho, nuclear factor kappa B and tumor necrosis factor in temporal lobe epilepsy patients[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2013,10(1):53.
- [21] LIU X X, WU Y, HUANG Q, *et al*. Grouping pentylentetrazole-induced epileptic rats according to memory impairment and microRNA expression profiles in the hippocampus[J]. *PLoS One*, 2015,10(5):e0126123.
- [22] CHEN Z, ZHANG X, LIU Y, *et al*. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury via inhibiting JNK/P38 MAPK and mitochondrial permeability transition pores signaling pathways [J]. *Cellular Physiology Biochemistry*, 2016,39(1):61-70.
- [23] LI Y W, LI Q Y, WANG J H, *et al*. Contribution of P38 MAPK to the ameliorating effect of enriched environment on the cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Cellular Physiology Biochemistry*, 2016,40(3/4):549-557.
- [24] ALAM J J. Selective brain-targeted antagonism of P38 MAPK $\alpha$  reduces hippocampal IL-1 $\beta$  levels and improves morris water maze performance in aged rats[J]. *Journal of Alzheimers's Disease*, 2015,48(1):219-227.
- [25] FRADE J M, OVEJERO-BENITO M C. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances[J]. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 2015,14(5):712-720.
- [26] SHAO Y, WANG C, HONG Z, *et al*. Inhibition of P38 mitogen-activated protein kinase signaling reduces multidrug transporter activity and anti-epileptic drug resistance in refractory epileptic rats [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016,136(5):1096-1105.
- [27] JAFARIAN M, KARIMZADEH F, ALIPOUR F, *et al*. Cognitive impairments and neuronal injury in different brain regions of a genetic rat model of absence epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2015,298:161-170.

(收稿日期: 2018-12-07)

(本文编辑 贾林山)