doi:10.11659/jjssx.05E020177

·综 述·

小胶质细胞在脑缺血再灌注损伤中的治疗作用和进展

熊 莉,彭丽佳,邵建林 (昆明医科大学第一附属医院麻醉科,云南 昆明 650500)

[摘 要] 小胶质细胞的表象变化取决于发育阶段、功能状态和解剖学位置,其具有明显的吞噬作用,并在神经病理学中起重要作用。脑缺血会导致脑血流量减少、神经元细胞损伤、神经认知损伤、神经功能缺陷和脑死亡等。为了恢复大脑的血液供应需要立即再灌注,但再灌注可能会对大脑造成伤害。有研究表明脑缺血再灌注(I/R)损伤后小胶质细胞活性增加,然而其激活机制尚不清楚;还有一些研究显示小胶质细胞参与了神经变性和氧化应激的产生,并以一种时间依赖性的方式于 I/R 损伤后在特定的大脑区域被激活。本综述总结并讨论了有关大脑整体和局灶的 I/R 损伤对小胶质细胞活化的影响及其治疗作用和进展。

[关键词] 大脑;I/R 损伤;小胶质细胞;氧化应激;脑缺血

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-05-31

Therapeutic effect and progress of microglia on cerebral ischemia-reperfusion injury

XIONG Li, PENG Li-jia, SHAO Jian-lin (Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

Abstract: The appearance change of microglia depends on the developmental stage, functional state and anatomical location, which has obvious phagocytosis and plays an important role in neuropathology. Cerebral ischemia can lead to the decrease of cerebral blood flow, neuronal cell damage, neurocognitive impairment, neurological deficit and brain death. Immediate reperfusion is required in order to restore blood supply to the brain, but reperfusion may cause damage to the brain. Some studies have shown that microglia activity increases after cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury, but the activation mechanism is still unclear. Some studies have shown that microglia participate in the generation of neurodegeneration and oxidative stress, and are activated in specific brain regions in a time-dependent manner after I/R injury. This review summarizes and discusses the effects of whole and focal I/R injury on microglia activation and its therapeutic effect and progress.

Keywords: brain; I/R injury; microglia; oxidative stress; cerebral ischemia

小胶质细胞通过吞噬垂死的神经元和激活程序性细胞死亡来调节神经发生,是中枢神经系统(central nervous system,CNS)的常驻免疫细胞,负责维护脑内稳态[1]。小胶质细胞在大脑发育、突触重塑和认知改善过程中起着重要的作用,此外,小胶质细胞还对感染与脑损伤作出应答[2]。一项研究证实,脑缺血再灌注(ischemia reperfusion,I/R)会导致神经功能缺损、认知功能丧失和严重的脑损伤[3]。脑 I/R 损伤后,小胶质细胞发生活化,由于小胶质细胞同时涉及神经退行性变以及神经形成,其活化的优点和缺点难以判断,所以多年来,小胶质细胞在脑缺血中的确切作用一直是争论的焦点,其激活机制尚不完全清楚[4]。因此,加深对脑 I/R 损伤后小胶质细胞活动的认识将有助于保护神经功能。目前,已证实有几种干预措施在脑 I/R 损伤期间能通过降低小胶质细胞的活性达到神经保护作用[5]。另外,脑I/R损伤后高氧复苏和热疗加重脑损伤与小胶质细胞活性增加有关[6]。因此,本文就脑 I/R 损伤后小胶质细胞活化的机制和意义及脑 I/R 损伤后不同治疗方法对小胶质细胞活性的影响进行综述。

1 小胶质细胞的特点

小胶质细胞起源于早期胚胎发生期间卵黄囊中的红血球样祖细胞,红血球样祖细胞分化为微胶质祖细胞后存在于中枢神经系统[7]。在各种刺激作用下,维持中枢神经系统稳态的小胶质细胞可以获得活化的表型,并促进病理过程的发展。有研究认为小胶质细胞与巨噬细胞一样,既具有促炎性(M1 型),也具有抗炎性(M2 型)[8]。然而,在一项研究中发现,活化的小胶质细胞可能同时产生神经保护因子和神经毒性因子[9]。此外,小胶质细胞可以在体外产生促炎细胞因子和抗炎细胞因子,如 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-12、IL-10 等。小胶质细胞的形状具有高度可塑性,其表象变化与其活化状态和生物学功能密切相关,包括分枝状、血管周、阿米巴样、静止型和活化亚型,这取决于其发育阶段、功能状态和解剖学位置[10]。小胶质细胞具有明显的吞噬作用,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81760248、81960250);云南省应用基础研究计划重点资助项目(2018FA042)

[通信作者] 邵建林,E-mail:cmushaojl@aliyun.com

并在内分泌、免疫学过程、中枢神经系统发育和神经重塑等几种功能中起着重要作用。脑缺血可诱导小胶质细胞活化,并且可对其活性进行精确调节[11]。

2 脑缺血后小胶质细胞的活化及其机制

脑缺血后的反应包括氧化应激、炎症和神经毒性等,在寻找有效的脑缺血治疗策略中,因为激活的小胶质细胞是引起神经炎症的关键,其被认为是潜在的治疗靶点[12]。小胶质细胞具有神经保护作用和/或神经毒性作用,其通过持续监测微环境,吞噬坏死细胞,分泌营养因子,去除轴突和修剪多余的突触来影响神经元连接[13];另一方面,过度活化的小胶质细胞可能会损害脑氧化代谢,并产生过多的促炎症介质,加剧脑损伤[14]。鉴于此,抑制小胶质细胞活化已被认为是减轻脑缺血中基于小胶质细胞的神经炎症的治疗策略[15]。小胶质细胞激活的时间模式与其对脑细胞的影响方面存在矛盾的数据[16]。短暂性全脑缺血或脑内局灶性缺血触发静息的小胶质细胞/巨噬细胞极化为 M2 型,这主要在脑中发挥抗炎和保护作用;但缺血时间延长则会促进小胶质细胞分化为 M1 型,在恢复的后期阶段,最初极化成 M2 型的小胶质细胞可以转变成 M1 型[17]。所以在受影响的区域中存在两种表型的细胞,但是这两种细胞的相对量随时间而变化,并且还可能取决于其与缺血核心的接近程度。几种 M1 型特异性细胞因子对星形胶质细胞具有保护作用,这可能对缺血后发生的反应性神经胶质增生具有重要作用[18]。因此,脑缺血后抑制小胶质细胞的活性对神经系统结局是否有益仍然不清楚。

小胶质细胞能够合成许多和膜结合的可溶性生物分子,已知有些具有神经保护作用,有些具有神经毒性,而另一些则具有较低的生物活性,因此,小胶质细胞激活这些生物分子的机制已成为脑缺血研究中的重要领域[19]。在小胶质细胞分泌的生物分子的调控下,补体蛋白、趋化因子、促炎性细胞因子、神经营养因子、激素和蛋白酶以及几个重要的信使分子发挥了重要作用,在缺血性损伤期间对细胞外信号作出反应[20]。因此,调节小胶质细胞上受体或蛋白分子的表达,抑制小胶质细胞的过度活化和促炎性细胞因子的产生,促进神经保护性物质的释放,可能有利于脑缺血的治疗[21]。

3 全脑 I/R 与小胶质细胞活性

类似于心脏 I/R 损伤,完全脑血流丧失后再灌注最终导致脑损伤。有研究用双侧颈总动脉闭塞(bilateral common carotid artery occlusion,BCCAO)的动物模型来演示全脑缺血的特征,造成全脑 I/R[22]。关于 I/R后的小胶质细胞活性的数据,有研究发现缺血期间小胶质细胞活性降低,小胶质细胞减少且伸缩率减弱,但是脑 I/R 后的小胶质细胞活性升高,这些数据表明大脑血流是维持小胶质细胞活性的必要条件,脑 I/R 促进了小胶质细胞形态和活性的改变[23]。一项研究调查了脑 I/R 后年龄和缺血持续时间对小胶质细胞活性的影响,在短暂的大脑缺血期(5 min 闭塞)后,成年蒙古沙土鼠的小胶质细胞活化时间(再灌注后 4 d)要短于幼年蒙古沙土鼠(再灌注后 7 d);相反,在更长的缺血时间(15 min 闭塞)后,幼年蒙古沙土鼠的小胶质细胞活化时间(再灌注后 3 d)比成年蒙古沙土鼠(再灌注后 4 d)更短[24]。这些研究数据表明脑 I/R 时年龄和缺血持续时间均是小胶质细胞活性的影响因素。

海马是认知的重要区域,海马 CA1 区和海马 CA2/3 区的小胶质细胞活性比较结果显示,相较于 CA2/3 区,小胶质细胞的激活更多集中在 CA1 区,提示海马 CA1 区是 I/R 后最易受损的区域[25]。再灌注 5 d 后,小胶质细胞的激活与神经元氧化应激增加和抗氧化水平降低相关,随着抗氧化剂的减少,小胶质细胞活性和氧化应激增加,导致更多的神经元变性和神经元细胞死亡[26]。此外,Wei 等[27]使用抗胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)免疫组化染色测定海马中星形胶质细胞的活性,发现星形胶质细胞的作用包括促进神经元存活、髓鞘形成、突触形成和神经形成及调节血脑屏障。尽管 I/R 期间胶质纤维酸性蛋白阳性(GFAP +)细胞数增加,但形态学改变提示全脑 I/R 后星形胶质细胞的功能受损[27]。所有这些数据都表明全脑 I/R 后小胶质细胞活性增加,星形胶质细胞活性降低,以上都取决于缺血持续时间、受试者年龄和缺血区域。

4 局灶性脑 I/R 与小胶质细胞活性

脑血管缺血可发生于特定的血管如大脑中动脉(middle cerebral artery,MCA),导致特定大脑区域损伤。在动物模型研究中,使用闭塞 MCA 和右颈内动脉后再灌注 24 ~ 48 h 可诱导局灶性脑缺血[28]。I/R 后,随着小胶质细胞的形态转化,有学者采用增强Iba-1、ED-1、IB-4 阳性免疫染色观察到同侧大脑半球的小胶质细胞活性相比对侧大脑半球增加[29]。此外,坏死核心区和梗死周围区的小胶质细胞活性更强,这与氧化应激和 Caspase3 活性增加有关[30]。因此,脑 I/R 期间小胶质细胞可能通过调节同侧大脑细胞的凋亡而发挥作用。

小胶质细胞活性对局部炎症的反应:在大脑局灶性 I/R 模型中,可观察到多种浸润的炎症细胞和炎症细胞因子,如单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、$CD4^+$T 细胞、TNF-α、IL-1β 和 TGF-β,局部和浸润性炎症标记物的增加提示局灶性脑 I/R 会引起大脑炎症[31]。关于局灶性脑 I/R 对星形胶质细胞功能的影响,有研究报道局灶性脑 I/R 能增加 GFAP + 细胞数,但是,在这个模型中没有测量星形胶质细胞的形态[32]。这些数据表明局灶性脑 I/R 也会引起氧化应激,小胶质细胞过度活跃,大脑炎症以及神经元凋亡,最后导致神经功能缺损。

5 心脏 I/R 后关于小胶质细胞活性的治疗方法

心脏 I/R 后对于小胶质细胞活性调节的研究有限。可溶性环氧化物水解酶抑制剂被用来研究其在心脏 I/R 期间对小胶质细胞活性调节的作用。再灌注 30 min 后给予可溶性环氧化物水解酶抑制剂,可降低小胶质细胞活性,但并不能改善神经功能,因为在心脏 I/R 损伤后采用可溶性环氧化物水解酶抑制剂治疗的小鼠和接受赋形剂治疗的小鼠的神经功能缺损评分并无不同[33]。另一项研究表明再灌注 30 min 后电针百会、足三里穴位可以降低小胶质细胞活性,减少细胞凋亡,同时完整保存神经元,提示电针能降低小胶质细胞的活性和凋亡率,提高心脏I/R后留存神经元的生存率[34]。因此,可溶性环氧化物水解酶抑制剂和电针均可降低小胶质细胞的活性,但只有电针对心脏 I/R 损伤后的神经细胞有保护作用。尽管两项研究都显示了干预措施的有益效果,但只确定在再灌注期具有治疗效果,在缺血前、缺血期间或再灌注开始时进行治疗干预,对小胶质细胞活性的影响效果尚不清楚[35]。

6 全脑 I/R 后关于小胶质细胞活性的治疗方法

平衡活化小胶质细胞的神经保护和神经毒性作用仍然是一个具有挑战性的问题。有研究显示,全脑I/R 后使用卢非酰胺、度洛西汀和泛素可降低小胶质细胞活性,保护神经元功能[36]。另一方面,全脑 I/R 后高温和高氧复苏可增强小胶质细胞的活性,使脑功能进一步恶化[37]。在动物模型中,探索关于药物干预对小胶质细胞活性的有益效果,使用预处理剂量为 100 mg/kg的卢非酰胺(抗癫痫药物)和预处理剂量为 40 mg/kg 的度洛西汀(抗抑郁药)可降低小胶质细胞的活性[38]。这与神经元细胞存活增加、神经元细胞死亡减少、星形胶质细胞数量减少相关。此外,许多传统中草药已用于脑缺血的临床治疗。中草药提取物灯盏花素不仅可以抑制小胶质细胞的活化,改善神经炎症,还可以增强星形胶质细胞反应[39]。此外,黄芪苷可通过上调神经营养因子的表达来增强星形细胞反应,从而起到神经保护作用[40]。

以上研究提示,药物干预可降低小胶质细胞的活性,从而减少神经元细胞死亡,提高全脑 I/R 后神经元细胞生存率。相反,热疗和高氧复苏治疗全脑 I/R 会增强小胶质细胞的活性并提高神经元细胞死亡率。此外,高温也会降低抗氧化酶的水平和活性,高氧复苏并不会改变星形胶质细胞的功能。

7 展望

全身及局灶性脑缺血引起的大脑 I/R 损伤是一种破坏性的过程。小胶质细胞在再灌注后被激活,与氧化应激、炎症和细胞凋亡有关,这将导致神经功能缺损和脑死亡。活化的小胶质细胞在清除组织碎片、保护和支持剩余的脑细胞以及在信号传导中起着关键作用。但是,激活小胶质细胞,触发 M1 型和 M2 型之间转变的确切机制,激活的时间模式以及激活的小胶质细胞衍生的细胞因子和趋化因子对其他细胞的作用,这些仍不完全清楚。了解小胶质细胞的激活特征和确保适当的治疗措施,有助于防止永久性脑损伤,减少大脑损伤。几种药理学干预可降低/减少小胶质细胞活性、氧化压力和炎症,从而减轻大脑损伤,改善神经功能。然而,所有这些治疗都是在单一时间点进行。因此,未来在脑 I/R 过程中于不同时间点进行不同方案治疗,在缺血期和/或再灌注期采取积极治疗干预,可以更深入广泛地了解小胶质细胞的功能,更好地保护大脑及神经功能,改善脑缺血预后。

[参考文献]

[1] Suzumura A. The role of microglia in neuroinflammation[J]. Brain Nerve,2017,69(9):975 - 984. doi:10.11477/mf.1416200857.

[2] Tang Y,Le WD. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases[J]. Mol Neurobiol,2016,53(2):1181 - 1194. doi:10.1007/s12035 - 014 - 9070 - 5.

[3] Thurgur H,Pinteaux E. Microglia in the neurovascular unit:blood-brain barrier-microglia interactions after central nervous system disorders[J]. Neuroscience,2019,405(2):55 - 67. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.06.046.

[4] Vutskits L,Sall JW. Targeting microglia:a new avenue for anesthesia neuroprotection after brain injury?[J]. Anesthesiology,2018,129(2):232 - 238. doi:10.1097/ALN.0000000000002272.

[5] Gehrmann J,Banati RB,Wiessner C,et al. Reactive microglia in cerebral ischemia:an early mediator of tissue damage?[J]. Neuropathol Appl Neurobiol,2010,21(4):277 - 289. doi:10.1111/j.1365 - 2990.1995.tb01062.x.

[6] You H,Baluszek S,Kaminska B. Immune microenvironment of brain me-

tastases-are microglia and other brain macrophages little helpers? [J]. Front Immunol, 2019, 10(1): 1941 - 1953. doi: 10.3389/fimmu.2019.01941.

[7] Glyavina MM, Loginov PA, Dudenkova VV, et al. Morphological analysis of microglia in early postischemic period in the mouse local cerebral ischemia[J]. Euro Phys J, 2018, 195(2): 104. doi: 10.1051/epjconf/201819510004.

[8] Sneeboer MAM, Snijders GJLJ, Berdowski WM, et al. Microglia in postmortem brain tissue of patients with bipolar disorder are not immune activated[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 153 - 162. doi: 10.1038/s41398 - 019 - 0490 - x.

[9] Yang XX, Ren HL, Wood K, et al. Depletion of microglia augments the dopaminergic neurotoxicity of MPTP[J]. Faseb J, 2018, 32(6): 3336 - 3345. doi: 10.1096/fj.201700833RR.

[10] Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atretkhany KS. The role of microglia in the homeostasis of the central nervous system and neuroinflammation [J]. Mol Biol (Mosk), 2019, 53(5): 696 - 703. doi: 10.1134/S0026893319050054.

[11] Chen ZZ, Zhong D, Li G. The role of microglia in viral encephalitis: a review[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 76 - 87. doi: 10.1186/s12974 - 019 - 1443 - 2.

[12] Birnbaum R, Weinberger DR. A genetics perspective on the role of the (neuro) immune system in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2019, 56(2): 329 - 341. doi: 10.1016/j.schres.2019.02.005.

[13] Todd L, Palazzo I, Suarez L, et al. Reactive microglia and IL1β/IL-1R1-signaling mediate neuroprotection in excitotoxin-damaged mouse retina[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 118. doi: 10.1186/s12974 - 019 - 1505 - 5.

[14] Schfer MK, Schwaeble WJ. Microglia in response to transient global cerebral[J]. J Immunol, 2013, 164(10): 15 - 22. doi: 10.1084/jem.191.10.1807.

[15] Pósfai B, Cserép C, Orsolits B, et al. New insights into microglia-neuron interactions: a neuron's perspective[J]. Neuroscience, 2019, 405(2): 103 - 117. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.04.046.

[16] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease [J]. J Cell Biol, 2018, 217(2): 459 - 473. doi: 10.1083/jcb.201709069.

[17] Mi Y, Wu Q, Yuan WR, et al. Role of microglia M1/M2 polarisation in the paraventricular nucleus: new insight into the development of stress-induced hypertension in rats[J]. Auton Neurosci, 2018, 213(1): 71 - 80. doi: 10.1016/j.autneu.2018.06.003.

[18] Fan H, Zhang K, Shan L, et al. Reactive astrocytes undergo M1 microglia/macrohpages-induced necroptosis in spinal cord injury[J]. Mol Neurodegener, 2016, 11(1): 14 - 20. doi: 10.1186/s13024 - 016 - 0081 - 8.

[19] Michelucci A, Mittelbronn M, Gomez-Nicola D. Microglia in health and disease: a unique immune cell population[J]. Front Immunol, 2018, 9(1): 1779 - 1880. doi: 10.3389/fimmu.2018.01779.

[20] Cao Z, Harvey S, Chiang T, et al. Abstract TP115: cellular and molecular characterization of microglia in secondary thalamic injury after ischemic stroke[J]. Stroke, 2019, 50(Suppl 1): 247 - 272. doi: 10.1161/str.50.suppl_1.TP115.

[21] Veremeyko T, Yung AWY, Dukhinova M, et al. The role of neuronal factors in the epigenetic reprogramming of microglia in the normal and diseased central nervous system [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13(4): 124 - 135. doi: 10.3389/fncel.2019.00453.

[22] Perez-Alvarez MJ, Mario VG, Irene BC, et al. Role of mTORC1 controlling proteostasis after brain ischemia [J]. Front Neurosci, 2018, 12(1): 60 - 70. doi: 10.3389/fnins.2018.00060.

[23] Kabba JA, Xu Y, Christian H, et al. Microglia: housekeeper of the central nervous system[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(1): 53 - 71. doi: 10.1007/s10571 - 017 - 0504 - 2.

[24] Trias E, Beilby PR, Kovacs M, et al. Emergence of microglia bearing senescence markers during paralysis progression in a rat model of inherited ALS[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11(1): 124 - 130. doi: 10.3389/fnagi.2019.00042.

[25] Bulduk EB, Kurt G, Barun S, et al. The effects of minocycline on the hippocampus in lithium-pilocarpine induced status epilepticus in rat: relations with microglial/astrocytic activation and serum S100B level [J]. Turk Neurosurg, 2019, 29(1): 232 - 240. doi: 10.5137/1019 - 5149.JTN.22744 - 18.1.

[26] Liu Z, Yao X, Jiang W, et al. Advanced oxidation protein products induce microglia-mediated neuroinflammation via MAPKs-NF-κB signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury[J]. J Neuroinf, 2020, 17(1): 36 - 42. doi: 10.1186/s12974 - 020 - 01751 - 2.

[27] Wei Z, Kale S, El Fatimy R, et al. Co-cultures of Glioma stem cells and primary neurons, astrocytes, microglia, and endothelial cells for investigation of intercellular communication in the brain[J]. Front Neurosci, 2019, 13(1): 110 - 119. doi: 10.3389/fnins.2019.00361.

[28] Consoli A, Zhu F, Bourcier R, et al. Effect of the phenotype of the M1-middle cerebral artery occlusion on the recanalization rates in the ASTER trial[J]. J Neurointerv Surg, 2019, 15(1): 90 - 98. doi: 10.1136/neurintsurg - 2019 - 015002

[29] Eyo UB, Peng J, Murugan M, et al. Regulation of physical microglia-neuron interactions by fractalkine signaling after status epilepticus[J]. eNeuro, 2016, 3(6): 209 - 216. doi: 10.1523/ENEURO.0209 - 16.2016.

[30] Yu T, Yu H, Zhang B, et al. Promising neuroprotective function for M2 microglia in kainic acid-induced neurotoxicity via the down-regulation of NF-κB and Caspase 3 signaling pathways[J]. Neuroscience, 2019, 406(1): 86 - 96. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.002

[31] Rawji KS, Mishra MK, Michaels NJ, et al. Immunosenescence of microglia and macrophages: impact on the ageing central nervous system [J]. Brain, 2016, 3(1): 123 - 132. doi: 10.1093/brain/awv395.

[32] Ajmone MA, Onori A, Toselli C, et al. Increased FUS levels in astrocytes leads to astrocyte and microglia activation and neuronal death [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 98 - 120. doi: 10.1038/s41598 - 019 - 41040 - 4.

[33] Nakaya MA, Shi N, Tagu CHI, et al. Single administration of soluble epoxide hydrolase inhibitor suppresses neuroinflammation and improves neuronal damage after cardiac arrest in mice[J]. Neurosci Res, 2016, 111(1): 56 - 63. doi: 10.1016/j.neures.2016.05.002.

[34] Jiang T, Wu M, Zhang Z, et al. Electroacupuncture attenuated cerebral ischemic injury and neuroinflammation through α7nAChR-mediated inhibition of NLRP3 inflammasome in stroke rats[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 102 - 109. doi: 10.1186/s10020 - 019 - 0091 - 4.

[35] Andoh M, Ikegaya Y, Koyama R. Microglia as possible therapeutic targets for autism spectrum disorders[J]. Prog Mol Bio Trans Sci, 2019, 167(2): 22 - 29. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.012.

doi:10.11659/jjssx.04E020049

·综 述·

丘脑核团电刺激治疗病毒性脑炎后遗癫痫的研究进展

苟亚军[1],侯 智[2] (1.沙坪坝区人民医院神经外科,重庆 400030;2.陆军军医大学第二附属医院神经外科,重庆 400037)

[摘 要] 癫痫是严重威胁人类健康的重大疾病,其中病毒性脑炎后遗癫痫耐药率高、外科切除性手术疗效均不理想,目前尚缺乏令人满意的治疗方案。近年来,丘脑核团电刺激术因其在神经系统疾病中的有效性和相对安全性,正逐步应用于难治性癫痫的治疗。已知丘脑核团是神经网络的重要中转站,在整合边缘系统神经网络兴奋和抑制功能方面发挥关键作用;而病毒性脑炎所致脑损害也常累及边缘系统。近期研究发现丘脑核团电刺激对于病毒性脑炎后遗癫痫有显著且持久的疗效。因此,本文就丘脑核团电刺激治疗癫痫时核团的选择、刺激参数及并发症的研究进展进行综述,以期为其临床应用提供有益的参考。

[关键词] 脑深部电刺激;丘脑核团;病毒性脑炎后遗癫痫

[中图分类号] R742.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-04-10

Research progress of thalamic nucleus stimulation in the treatment of post viral encephalitis epilepsy

GOU Ya-jun[1], HOU Zhi[2] (1. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Shapingba District, Chongqing 400030, China; 2. Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Amry Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Epilepsy is a fatal disease that seriously threatens human health. The drug resistance rate of the post viral encephalitis epilepsy is high, and the efficacy of surgical resection is not satisfactory. At present, there is no satisfactory treatment plan. In recent years, thalamic nucleus stimulation is gradually being applied to the treatment of refractory epilepsy due to its effectiveness and relative safety in neurological diseases. It is well known that the thalamic nucleus is an important transfer station for neural network, and plays a key role in integrating the excitatory and inhibitory functions of the limbic system neural network. And the brain damage caused by viral encephalitis also often involves the limbic system. Recent studies have found that thalamic nucleus stimulation has a significant and lasting effect on post viral encephalitis epilepsy. Therefore, this paper reviews the research progress of nucleus selection, stimulation parameters and complications in the treatment of epilepsy by thalamic nucleus stimulation, in order to provide a useful reference for its clinical application.

Keywords: deep brain stimulation; thalamic nucleus; post viral encephalitis epilepsy

癫痫是一种严重威胁人类健康的神经系统疾病,世界卫生组织统计全球约有 5 000 万癫痫患者,在中国的患病率为 7‰,1 年内有发作的活动性癫痫患病率为 4.6‰,每年新发癫痫患者 40 万[1]。临床数据表明,新诊断的癫痫患者在接受合理、正规的抗癫痫药物治疗后,仍有约 30% 的患者控制不佳,成为药物难治性癫痫,需要外科手段治疗[2]。目前通过以症状学 + 电生理学 + 影像学为核心的癫痫灶综合定位手段,部分患者可经过手术切除致痫灶,取得满意的疗效。然而,41% ~53.3% 的患者即使进行了癫痫术前评估,也因痫性放电多灶性起源、癫痫灶位于重要功能区等情况无法进行切除性手术治疗,成为药物 + 手术双重难治性癫痫[3]。病毒性脑炎是一种引起脑实质损伤的

[基金项目] 重庆市自然科学基金(cstc2019jcyj-msxmX0369)

[通信作者] 侯 智,E-mail:891430778@qq.com

[36] Chan WP, Lee TK, Cho JH, et al. Rufinamide pretreatment attenuates ischemia-reperfusion injury in the gerbil hippocampus[J]. Neurol Res, 2017, 39(11): 1 - 12. doi: 10.1080/01616412.2017.1362189.

[37] Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, et al. Association between early hyperoxia exposure after resuscitation from cardiac arrest and neurological disability: a prospective multi-center protocol-directed cohort study[J]. Circulation, 2018, 137(20): 2114 - 2124. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032054.

[38] Chen W, Bei M, Zhou D. Effect of Duloxetine on expression of astrocytes and microglia in spinal dorsal horn in a rat model of diabetic neuropathic pain[J]. Medical Forum, 2015, 22(1): 43 - 50. doi: 10.1093/pm/pnx125.

[39] Zhao J, Zhi YJ, Zhao H, et al. Efficacy and safety of Breviscapine Injection in treatment of diabetic nephropathy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(4): 833 - 844. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20181128.007.

[40] Liu HS, Shi HL, Huang F, et al. Astragaloside IV inhibits microglia activation via glucocorticoid receptor mediated signaling pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 128 - 137. doi: 10.1038/srep19137.

(编辑:贺绍梅)