

高原海马区神经发生与癫痫的研究进展

朱新远综述, 樊青俐审校

摘要: 癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征。研究表明,在人类癫痫患者和癫痫动物模型中都观察到异常海马神经发生,异常神经发生会改变海马区正常神经环路和促进海马硬化发展,最终导致癫痫发生和进展。高原特有的低压缺氧环境通过调节缺氧诱导因子、Wnt信号通路、Notch信号通路和EPO影响海马区神经发生,进而影响癫痫的易感性和发生发展。本文通过综述高原缺氧环境下海马区神经发生与癫痫的相互作用机制,为治疗癫痫提供潜在的策略和靶点。

关键词: 神经发生; 海马; 癫痫; 高海拔; 缺氧诱导因子

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Research advances in hippocampal neurogenesis and epilepsy in high-altitude area ZHU Xinyuan, FAN Qingli.
(Graduate School of Qinghai University, Xining 810000, China)

Abstract: Epilepsy is a clinical syndrome caused by highly synchronized abnormal discharges of brain neurons due to various causes. Studies have shown that abnormal hippocampal neurogenesis is observed in both human epilepsy patients and animal models of epilepsy, and abnormal neurogenesis can alter normal neural circuits in the hippocampus and promote the development of hippocampal sclerosis, ultimately leading to the development and progression of epilepsy. The low-pressure hypoxic environment unique to the plateau affects hippocampal neurogenesis by regulating hypoxia-inducible factors, the Wnt signaling pathway, the Notch signaling pathway, and EPO, thereby affecting the susceptibility to epilepsy and the development and progression of epilepsy. This article reviews the mechanism of interaction between hippocampal neurogenesis and epilepsy in high-altitude hypoxic environments, in order to provide potential strategies and targets for the treatment of epilepsy.

Key words: Neurogenesis; Hippocampus; Epilepsy; High altitude; Hypoxia-inducible factor

癫痫是一种由于神经元反复异常出现高兴奋性电活动而导致痫性发作的神经系统疾病,影响着全球7 000多万人^[1]。癫痫的发病机制非常复杂,近年来研究表明异常神经发生、海马硬化、突触结构和功能的改变和神经炎症对癫痫的发生发展起着重要作用^[2,3]。高原慢性缺氧通过上调神经炎症、抑制神经发生,减少脑血流量诱导神经元兴奋毒性,从而增强癫痫发作的易感性^[4]。近来研究表明高原间歇性缺氧通过上调缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)信号通路、Wnt信号通路、Notch信号通路和EPO促进海马区神经发生,抑制癫痫发作并缓解癫痫诱导的脑损伤。表明间歇性高原缺氧促进海马区神经发生可能是治疗癫痫的新靶点。本文总结了关于高原缺氧与海马区神经发生在癫痫中相互作用的研究进展。

1 海马区神经发生与癫痫

海马体是大脑边缘系统的一部分,主要负责学习、记忆、定向、情绪调节等功能。海马DG区的颗粒下层SVZ区存在神经源性生态位,SVZ区中的神经

干细胞(neural stem cells, NSCs)分化为神经元,然后新生的神经元通过迁移和靶向突触连接其他神经元进而整合进入神经环路,完成神经发生^[5]。新生神经干细胞分化为成熟神经元需要28 d,并且此过程在整个生命过程中持续发生^[6]。正常的神经发生在功能上有助于维持海马相关的学习和记忆功能。当出现神经干细胞向神经元和胶质细胞分化的比例异常改变时,这种异常的神经发生会促使海马发生硬化,例如癫痫发作会上调表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达,EGFR诱导海马DG区神经干细胞转化为胶质反应性神经干细胞,增加神经干细胞向胶质细胞分化的数量,导致胶质细胞异常增生并减少正常神经发生^[2]。另外,癫痫发作会导致海马区发生神经元丢失、神经炎症、颗粒细胞异常分散和异常苔藓纤维发

收稿日期:2024-09-30;修订日期:2024-10-25

基金项目:青海省科技计划项目(2022-ZJ-761)

作者单位:(青海大学研究生院,青海 西宁 810016)

通信作者:樊青俐,E-mail:1628018509@qq.com

芽等病理改变^[7]。上述癫痫诱导海马发生的异常改变不仅促进癫痫的发生发展而且加重癫痫导致的认知功能损伤。

2 低氧环境下海马区神经发生与癫痫

高原慢性低压缺氧环境通过抑制神经发生、增加神经炎症和诱导神经元兴奋毒性对海马区造成损伤,进而增加癫痫发作的易感性。研究表明,暴露于高原低压缺氧的大鼠随着暴露时间的增加,会上调 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应,进而抑制海马区神经发生和损伤海马区相关的认知功能^[8]。另外慢性暴露于高海拔(4 300 m)缺氧条件下的大鼠,大鼠额叶皮质区 NMDA 受体的表达升高,增加了兴奋性神经递质谷氨酸与 NMDA 受体的结合,诱导神经元过度兴奋和导致海马区神经元凋亡,进而增加癫痫易感性和导致海马相关的认知功能缺陷^[9]。

然而近来研究表明,慢性间歇性暴露于高原低压缺氧环境下对大脑有一定的脑保护作用。经过慢性间歇性缺氧(5 000 m 海拔)预处理,缺氧组大鼠癫痫发作后海马区中 DG 区和 CA₁ 区的神经元数量明显高于常氧组,缺氧组诱导大鼠癫痫发作的阈值也高于常氧组。表明慢性低压缺氧环境能提高癫痫大鼠海马区神经元存活的数量,从而对癫痫发作产生抑制作用^[10]。

2.1 低氧环境下海马区神经发生、Wnt 信号通路、Notch 信号通路与癫痫 高原慢性间歇性缺氧能通过促进海马 DG 区神经干细胞向神经元分化,增加海马区存活神经元的数量,进而抑制癫痫发作和缓解癫痫诱导的认知功能损伤。Wnt/ β -catenin 信号通路在神经元增殖、突触可塑性及突触发育中起重要作用, β -catenin 在神经元结构形成和维持以及突触可塑性中起着重要作用。特别是神经元通过依赖 β -catenin 机制增加树突树枝化,例如在海马神经元中,去极化诱导 β -catenin 从树突轴驱动到树突棘,在树突棘的 β -catenin 通过细胞间黏附复合物和对应突触位点连接进而增加了突触连接的数量^[11,12]。Wnt/ β -catenin 信号通路在慢性缺氧环境下会被激活表达。大鼠癫痫发作后,大鼠海马区出现明显的神经元损伤、减少神经发生和突触可塑性受损。经过慢性间歇性缺氧(3 000 m 海拔)干预后,慢性间歇性缺氧通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路能够明显增强大

鼠 CA₁ 和 DG 区树突棘密度,部分缓解癫痫发作导致的大鼠海马区神经元之间受损的树突结构和突触可塑性;也能促进大鼠海马区神经干细胞分化为神经元,增强神经发生。进而缓解癫痫诱导的认知功能损伤^[13]。长时程增强(long-term potentiation, LTP)在细胞水平方面是情境学习和记忆的基础机制,用于评估功能性突触可塑性^[14]。LTP 缺陷与癫痫的认知功能缺陷密切相关。间歇性缺氧和 Wnt/ β -catenin 信号通路通过促进神经发生有效地保护了癫痫诱导的 LTP 缺陷,同时改善了空间和非空间记忆能力^[13]。

Notch 信号通路是促进神经干细胞增殖和分化为星形胶质细胞的关键信号通路,而且在维持神经元树突形态方面起着重要作用。Notch 受体是一种跨膜蛋白,Notch 蛋白胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)通过与配体结合再释放后被转运到细胞核,然后 NICD 通过与转录因子 CSL 复合体结合启动下游基因转录翻译,激活 Notch 经典途径的信号传导^[15]。Notch 信号通路在癫痫发作时上调,研究表明,癫痫发作后的大鼠经过慢性间歇性缺氧(3 000 m 海拔)干预后,慢性间歇性缺氧不仅促进海马 DG 区 NSCs 增殖并诱导 NSCs 分化为神经元,而且上调大鼠海马区 I 型 Notch 蛋白和神经营养因子(BDNF)的表达调节海马区 NSCs 增殖,总之慢性间歇性缺氧和 Notch 信号通路共同通过促进海马神经发生缓解癫痫诱导的认知障碍^[6]。

2.2 低氧环境下海马区神经发生、HIF 与癫痫 在脊椎动物中,HIF 是维持氧稳态和细胞氧感应机制中的主要调节因子,该信号通路的分子几乎在身体的所有细胞中都有表达。其中 HIF 蛋白复合物是应对大脑内氧气浓度波动的重要转录因子,主要包含 HIF-1 α 、HIF-2 α 和组成型 HIF-1 β (也称 ARNT, 芳基羟受体核转位子)^[16]。其中 HIF-1 α , HIF-2 α 含有氧依赖性降解结构域(oxygen-dependent degradation, ODD), ODD 是感应氧气浓度变化的关键结构域。在常氧下,脯氨酰 4-羟化酶(prolyl 4-hydroxylases, PHD)家族的酶羟基化 ODD,诱导 HIF 蛋白进行多泛素化和蛋白酶体降解,另外天冬酰胺羟化酶 HIF1AN(FIH-1)的天冬酰胺羟基化 HIF-1 α 并抑制 HIF 的转录活性。然而在缺氧条件下,PHD 和 FIH-1 酶的活性逐渐降低,促使非羟基化的 HIF- α

蛋白稳定存在细胞质中并进行核转位^[17]。在细胞核中 HIF-1 α 、HIF-2 α 与 HIF-1 β 二聚形成功能性转录因子,它们与缺氧反应元件(hypoxia-responsive element, HRE)的保守 DNA 序列基序结合并启动转录翻译,参与调节 EPO、神经发生和血管生成等多种过程^[17-19]。成年大鼠大脑中,脑室和海马 DG 区的氧气水平是最高的。在慢性间歇性缺氧(2 000~3 000 m 海拔)诱导的全身缺氧条件下,尽管呼吸和心率有生理补偿;红细胞生成和脑血流量增加。但大鼠大脑中海马 DG 区的氧气压力仍有明显下降,缺氧通过上调 HIF-1 α 和 VEGF 表达促进 DG 区 NSCs 的增殖^[20]。基因敲除 HIF-1 α 小鼠的海马 DG 区新生神经元数量明显减少,这种异常减少的神经发生损伤了小鼠海马依赖性的学习能力和认知功能^[21]。同时癫痫发作期间神经元的高频放电也会导致脑缺氧状态,在癫痫发作后,大鼠海马区的神经元发生和 HIF-1 α 表达量明显上调,并且 HIF-1 α 表达量与海马区神经元死亡、凋亡数量呈正相关;HIF-1 α 表达量伴随着癫痫发作频率的升高而升高^[15]。因此 HIF 诱导海马区神经发生是高海拔缺氧与癫痫的偶联因子,缺氧通过上调 HIF 促进海马 DG 区神经发生,进而缓解癫痫导致海马结构与功能的损伤。

研究表明 HIF 信号通路分别与 Wnt 信号通路、Notch 信号通路和 EPO 互相作用进而调节神经发生, HIF-1 α 通过 HRE 直接与 Wnt 通路相关转录因子 Lef-1 和 Tcf-1 的启动子区域结合。进而导致 LEF/TCF 复合物水平升高,增强了 Wnt 通路并刺激下游的 β -catenin 核转位,诱导 Wnt/ β -catenin 蛋白靶基因转录。基因敲除 HIF-1 α 降低了 β -catenin 核转位,减少了细胞增殖^[22,23]。另外神经元 HIF-1 α 特异性缺失导致大脑 Wnt 通路活性降低,神经祖细胞增殖、成人神经发生和神经元发出投射纤维减少,激活 Wnt 通路可以缓解这些表现。因此, HIF-1 α 通路对神经发生的影响部分是由其增强 Wnt 信号传导的能力介导的^[23]。HIF-1 α 通过与 Notch 蛋白的 NICD 结构域相互作用激活了 Notch 信号传导。HIF-1 α /Notch 信号传导增强了急性癫痫发作后的神经发生,促进海马 DG 区神经干细胞向神经元和星形胶质细胞分化,通过改变 NICD 构象而阻断 Notch 信号通路,癫痫发生后的神经发生就会明显减少^[15]。促红细胞生成素

(erythropoietin, EPO)是一种糖蛋白激素,会增强骨髓中红细胞的形成,以提高血液的携氧能力^[24]。缺氧环境下 HIF 复合物激活 EPO 的表达。在大脑中, EPO 调节神经呼吸区(中枢和外周),增加低氧通气反应,从而增加组织氧合^[25]。EPO 还可以增加新血管的形成、神经发生(新神经元的形成)、新突触生长^[26-28]。另外脑内 EPO 能够调节成人海马神经分化和小胶质细胞之间的平衡,缺氧诱导脑内 EPO 增加, EPO 通过干扰 CSF1R 抑制小胶质细胞增殖、促进其凋亡、降低活性进而减少小胶质细胞的数量,并加速未成熟的神经元的分化,增加海马 CA₁ 区锥体神经元的数量^[29]。EPO 也能增加 TLE 患者大脑皮质 GABA_A 电流,以平衡癫痫导致的 GABA 能神经元功能障碍,抑制癫痫发作^[30]。

总之,高原缺氧和癫痫都会上调 HIF 的表达, HIF 通过与 Wnt 信号通路、Notch 信号通路和 EPO 相互调节促进海马区神经发生,进而缓解癫痫诱导的认知功能损伤和延缓癫痫的发生发展。

3 展 望

综上所述,长期暴露于高原缺氧通过抑制神经发生、增加神经炎症和诱导神经元兴奋毒性损伤海马结构与功能。然而间歇性缺氧环境对大脑有保护作用,缺氧诱导 HIF 信号通路激活, HIF 信号通路通过与 Wnt 信号通路、Notch 信号通路、EPO 相互调节共同促进神经干细胞增殖、神经元分化,并促进新生神经元树突形成、突触连接和上调 LTP 相关的突触可塑性,进而保护海马区组织结构和功能,因此慢性间歇性缺氧诱导大鼠海马区神经发生是大脑及神经细胞调节氧稳态产生的自我保护性机制,目前需要更多的研究来阐明和完善高原海马区神经发生在癫痫中详细的调控机制,为靶向促进海马区神经发生成为治疗癫痫或高海拔地区癫痫患者新策略提供更多研究基础。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:朱新远负责查阅文献、起草论文;樊青俐负责拟定写作思路、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Pong AW, Xu KJ, Klein P. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy[J]. Curr Opin Neurol, 2023, 36(2): 77-85.

- [2] Pastor-Alonso O, Durá I, Bernardo-Castro S, et al. HB-EGF activates EGFR to induce reactive neural stem cells in the mouse hippocampus after seizures[J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(9): e202201840.
- [3] Alvi AM, Al Kury LT, Alattar A, et al. Carveol attenuates seizure severity and neuroinflammation in pentylenetetrazole-kindled epileptic rats by regulating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9966663.
- [4] Xu Y, Fan Q. Relationship between chronic hypoxia and seizure susceptibility[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1689-1705.
- [5] Pilz GA, Bottes S, Betzeau M, et al. Live imaging of neurogenesis in the adult mouse hippocampus[J]. *Science*, 2018, 359(6376): 658-662.
- [6] Sun C, Fu J, Qu Z, et al. Chronic mild hypoxia promotes hippocampal neurogenesis involving Notch1 signaling in epileptic rats[J]. *Brain Res*, 2019, 1714: 88-98.
- [7] Neumann AM, Britsch S. Molecular genetics of acquired temporal lobe epilepsy[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 669.
- [8] Chauhan G, Kumar G, Roy K, et al. Hypobaric hypoxia induces deficits in adult neurogenesis and social interaction via cyclooxygenase-1/EP1 receptor pathway activating NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4): 2497-2519.
- [9] Ji W, Zhang Y, Ge RL, et al. NMDA receptor-mediated excitotoxicity is involved in neuronal apoptosis and cognitive impairment induced by chronic hypobaric hypoxia exposure at high altitude[J]. *High Alt Med Biol*, 2021, 22(1): 45-57.
- [10] Xie Y, Qin S, Zhang R, et al. The effects of high-altitude environment on brain function in a seizure model of young-aged rats[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 561.
- [11] Patil S, Chalkiadaki K, Mergiya TF, et al. eIF4E phosphorylation recruits β -catenin to mRNA cap and promotes Wnt pathway translation in dentate gyrus LTP maintenance[J]. *iScience*, 2023, 26(5): 106649.
- [12] Anand AA, Khan M, Monica V, et al. The molecular basis of Wnt/ β -catenin signaling pathways in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Cell Biol*, 2023, 2023: 9296092.
- [13] Sun C, Fu J, Qu Z, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia restores hippocampus function and rescues cognitive impairments in chronic epileptic rats via Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 617143.
- [14] Hayashi Y. Molecular mechanism of hippocampal long-term potentiation-towards multiscale understanding of learning and memory[J]. *Neurosci Res*, 2022, 175: 3-15.
- [15] Li Y, Wu L, Yu M, et al. HIF-1 α is critical for the activation of Notch signaling in neurogenesis during acute epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2018, 394: 206-219.
- [16] Watts D, Jaykar MT, Bechmann N, et al. Hypoxia signaling pathway: a central mediator in endocrine tumors[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1103075.
- [17] Fiorini G, Schofield CJ. Biochemistry of the hypoxia-inducible factor hydroxylases[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2024, 79: 102428.
- [18] Franke K, Kalucka J, Mamlouk S, et al. HIF-1 α is a protective factor in conditional PHD2-deficient mice suffering from severe HIF-2 α -induced excessive erythropoiesis[J]. *Blood*, 2013, 121(8): 1436-1445.
- [19] Rodriguez D, Watts D, Gaete D, et al. Hypoxia pathway proteins and their impact on the blood vasculature[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9191.
- [20] Zhang K, Zhou Y, Zhao T, et al. Reduced cerebral oxygen content in the DG and SVZ in situ promotes neurogenesis in the adult rat brain in vivo[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140035.
- [21] Snyder B, Wu HK, Tillman B, et al. Aged mouse hippocampus exhibits signs of chronic hypoxia and an impaired HIF-controlled response to acute hypoxic exposures[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 423.
- [22] Qi C, Zhang J, Chen X, et al. Hypoxia stimulates neural stem cell proliferation by increasing HIF-1 α expression and activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Cell Mol Biol*, 2017, 63(7): 12-19.
- [23] Mazumdar J, O'Brien WT, Johnson RS, et al. O₂ regulates stem cells through Wnt/ β -catenin signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10): 1007-1013.
- [24] Wakhloo D, Scharowski F, Curto Y, et al. Functional hypoxia drives neuroplasticity and neurogenesis *via* brain erythropoietin[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1313.
- [25] Bautista NM, Herrera ND, Shadowitz E, et al. Local adaptation, plasticity, and evolved resistance to hypoxic cold stress in high-altitude Deer mice[J]. *BioRxiv*, 2024: 2024.06.21.600120.
- [26] Khalid K, Frei J, Aboouf MA, et al. Erythropoietin stimulates GABAergic maturation in the mouse hippocampus[J]. *eNeuro*, 2021, 8(1): ENEURO.0006-ENEURO.0021.2021.
- [27] Koester-Hegmann C, Bengoetxea H, Kosenkov D, et al. High-altitude cognitive impairment is prevented by enriched environment including exercise *via* VEGF signaling[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 532.
- [28] Zhu L, Yuan Q, Jing C, et al. Angiogenic responses are enhanced by recombinant human erythropoietin in a model of periventricular white matter damage of neonatal rats through EPOR-ERK1 signaling[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2024, 83(3): 161-167.
- [29] Fernandez Garcia-Agudo L, Steixner-Kumar AA, Curto Y, et al. Brain erythropoietin fine-tunes a counterbalance between neurodifferentiation and microglia in the adult hippocampus[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(8): 109548.
- [30] Roseti C, Cifelli P, Ruffolo G, et al. Erythropoietin increases GABA_A currents in human cortex from TLE patients[J]. *Neuroscience*, 2020, 439: 153-162.

引证本文:朱新远,樊青俐. 高原海马区神经发生与癫痫的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(12): 1102-1105.