

- sy. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 787-796.
- [40] Surges R, Strzelczyk A, Scott CA, et al. Postictal generalized electroencephalo-graphic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(3): 271-274.
- [41] Semmelroch M, Elwes RD, Lozsadi DA, et al. Retrospective audit of postictal generalized EEG suppression in telemetry. *Epilepsia*, 2012, 53(2): e21-e24.
- [42] Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 961-968.
- [43] Bell GS, Sinha S, Tisi J, et al. Premature mortality in refractory partial epilepsy: does surgical treatment make a difference. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(7): 716-718.
- [44] Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, et al. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 2009, 50(4): 928-932.
- [45] Surges R, Adjei P, Kallis C, et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmacore-sistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 233-242.
- [46] Brodie MJ, Holmes GL. Should all patients be told about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) Pros and Cons. *Epilepsia*, 2008, 49(9): 99-101.
- [47] Gayatri NA, Morrall MC, Jain V, et al. Parental and physician beliefs regarding the provision and content of written sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 777-782.

抗炎性药物在癫痫治疗中的潜在作用

邹雪梅 综述 洪楨,周东 审校

四川大学华西医院第一附属医院神经内科,四川省成都市 610041

摘要:目前,虽然已有大量的抗癫痫药上市,但仍有大约30%的癫痫患者对目前的抗癫痫药耐药。近年来的研究表明,炎症过程可能在痫性发作的发生及维持方面均发挥着复杂而重要的作用。因此,对炎症因子的调控及特异性炎症反应途径的干扰可能成为抗癫痫药作用的新的渠道。本文主要从临床和实验研究的证据探讨癫痫与炎症的关系,阐述炎症反应在癫痫发生和进展中的复杂机制,对抗炎性药物对癫痫治疗作用的研究进展进行简要综述。

关键词:癫痫;炎症;抗炎性药物;细胞因子;环氧化酶-2抑制剂;癫痫治疗;难治性癫痫

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一,是一种以持续性的痫性发作倾向伴情绪和认知障碍为特征的脑部疾病^[1]。虽然已有大量的抗癫痫药上市,但现有的抗癫痫药主要作用是控制症状,而不能影响其潜在的发病机制或疾病的进展过程。另外,仍有大约30%的癫痫患者对目前的抗癫痫药物耐药^[2],这就使得开发新的治疗措施更为必要,以更好的控制癫痫发作甚至预防癫痫的发生。

脑内炎症被认为是急性和慢性神经退行性疾病(包括缺血性卒中和老年性痴呆等)发生的关键诱因,并参与了这些疾病的进展。近年来的研究表明,炎症反应与痫性发作密切相关^[3,48]。已有很多

确切的证据提示,白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)^[4]、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PG E2)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)等炎症介质在痫性发作起始和进展过程中起了重要作用^[2]。如果炎症确实参与了痫性发作的发生、进展及其维持等过程,那么抗炎治疗对于某些类型的癫痫治疗可能有效。

1 癫痫中的炎症现象

最初使炎症在癫痫中得到关注,是由于在临床上发现类固醇激素等抗炎性治疗对一些耐药性癫痫患者具有一定的抗癫痫作用^[5,6]。而在难治性癫

收稿日期:2012-08-28;修回日期:2012-11-15

作者简介:邹雪梅(1988-),女,硕士研究生在读,主要从事癫痫的发病机制及临床方面研究。

通讯作者:周东(1962-),男,教授,医学博士,主要从事难治性癫痫和癫痫的耐药机制产生及遗传学、基因治疗。

痫(包括 Rasmussen 脑炎^[7])患者的脑组织中发现癫痫发作启动和(或)其泛化的脑区域以及在癫痫持续状态后的啮齿类动物的脑组织中发现多种细胞家族和促炎性因子增加,星形胶质细胞^[8]和小胶质细胞^[9]形态和功能的改变^[10-12]等炎症反应很可能参与了癫痫的发生发展和(或)癫痫发作使脑组织内促炎性因子的合成增加。

而参与脑内炎症反应的炎性介质,可由星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元细胞、血脑屏障的血管内皮细胞以及渗入脑实质的外周免疫细胞产生。如 IL-1 β 主要由活化的星形胶质细胞和小胶质细胞产生,而其相应的受体,即白介素-1 受体 1 型(interleukin 1 receptor type I, IL-1R1)由神经元细胞和星形胶质细胞产生。同时还有基因方面的研究提示癫痫发作会使脑内炎性介质的合成增加^[13]。

2 炎症在癫痫发生机制方面的作用

现有的研究提示,神经元兴奋性的增高以及痫性发作相关的神经病变的加重与其脑内炎症反应有关^[14]。神经元细胞和胶质细胞上存在多种细胞因子的受体,因此可通过与相应的细胞因子结合而引起细胞内信号传递,从而改变神经细胞的功能,增加或降低神经元细胞兴奋性,改变痫性发作阈值。尽管很多炎性介质的作用还没有被阐明,但目前已经有一些比较明确的机制,被认为可能介导了炎性介质在神经元兴奋性增加和痫性发作或癫痫形成过程中的作用^[15]。IL-1 β 和高迁移率组蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 主要通过使 N-甲基-D-天冬氨酸 2B (N-methyl-D-aspartate, NMDA2B) 受体磷酸化而发挥促痫性作用。在机体受到促痫性刺激后, HMGB1 作为内源性配体与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合并激活 TLR4^[16]。而 IL-1R1/TLR4 轴的激活可进一步诱发酪氨酸激酶 Src 依赖的 NMDA2B 受体磷酸化^[17, 18], 最终导致神经元 NMDA 依赖的钙离子内流^[19], 从而直接提高神经元的兴奋性和降低痫性发作的阈值。

另外, IL-1 β 和 HMGB1 分别与 IL-1R1 和 TLR4 结合还可激活信号级联反应, 通过转录因子核因子 KB (nuclear factor kappa B, NFKB) 调节趋化因子、细胞因子、酶(如 COX-2) 和受体(如 TLRs、IL-1R1 等)的合成^[20]。而这一转录通路调控与神经发生、细胞死亡和存活以及突触分子的重构、重塑相关联的基因的表达^[2, 21]。这些基因表达的调控与癫痫形成过程是同时发生的, 提示该信号级联反应的激

活对癫痫形成很可能具有促进作用^[22]。

由细胞因子介导的星形胶质细胞谷氨酸的释放、胶质细胞谷氨酸再摄取的抑制以及谷氨酸受体亚单位表达的改变, 最终将导致脑内谷氨酸能神经递质的增加^[23], 从而也使神经元细胞处于高兴奋性, 使痫性发作阈值降低。

脑内炎症还能增加血脑屏障中血管内皮细胞对血浆白蛋白的通透性, 进而导致血管周围神经元的兴奋性增加。另外, 白蛋白又可通过介导 TGF- β 1 受体信号通路的活化而导致星形胶质细胞的功能障碍和脑内持续存在炎症反应^[24]。

然而, 也有研究提示, 中枢神经系统损伤时脑内炎症有可能发挥神经保护作用^[25]。

3 抗炎性药物对癫痫的作用

目前, 在临床上已有多种抗炎性药物在治疗中枢神经系统异常中得到应用和发展。同时, 抗炎性药物包括非甾体类抗炎药、抗细胞因子及免疫调节剂等对于癫痫的作用也得到了进一步的研究探索^[22, 26-29]

3.1 非甾体类抗炎药 COX-2 抑制剂

环氧化酶(COX)包括 COX-1 和 COX-2, 其中, COX-2 是炎症反应过程中的一个关键酶, 且在癫痫持续状态后以及在慢性癫痫发作阶段会被显著上调^[30]。神经元细胞过度表达 COX-2 的转基因小鼠, 在经过海人酸(kainic acid, KA)干预后出现致死性的癫痫发作, 提示神经元细胞 COX-2 的过度表达很可能使其产生了神经兴奋性毒性^[31], 加重癫痫发作。

大多数的研究结果显示选择性 COX-2 抑制剂有助于癫痫的治疗。Jung 等^[32]通过在大鼠癫痫持续状态 24 h 后开始, 使其每天服用塞来昔布, 连续 42 d 后发现, 大鼠发作的次数和频率减少了, 并且检测到海马齿回门区和 CA1 区的神经元细胞的脱失和小胶质细胞的活化被选择性阻断了。还有实验通过每天给小鼠腹腔注射惊厥阈下剂量的戊四氮, 并在注射前 45 min 使其口服尼美舒利, 连续 15 d 后发现其癫痫点燃评分值被显著降低了, 并且其脑内生物化学参数也被控制在一定范围内^[33]。另外, Gobbo 等^[34]通过动物模型研究发现, 塞来昔布还可以显著减少癫痫发作所致的学习能力缺失, 并减轻其多动性。而通过将塞来昔布与苯妥英联合治疗电休克诱导的惊厥后发现, 塞来昔布还有助于提高抗癫痫药的神经保护作用^[35]。

尽管很多研究表明选择性 COX-2 抑制剂有一

定神经保护作用,但是也有研究显示其对痫性发作没有影响^[36]。Polascheck 等^[37]的研究显示,在匹鲁卡品诱导癫痫持续状态 90 min 后,开始连续 18 d 给予小鼠帕瑞昔布(10 mg/kg,每天 2 次)处理后发现,除齿状门区之外的 CA1、CA3 和梨状区皮质的神经元细胞的脱失均有减少,但是其癫痫发作的启动、发作频率、发作持续时间并没有受到影响,且对行为学和认知方面,也只是稍微减轻了其学习能力的缺失及在一定程度上减少了运动多动性。同样的,Holtman 等^[38]研究发现,虽然选择性 COX-2 抑制剂 SC58236 有效地减少了 PGE2 的产生,但是并没有影响癫痫发作的发生或进展。这些现象提示 COX-2 抑制剂治疗不具有阻断癫痫发生或控制癫痫发作的作用。

另一方面,还有少部分研究显示选择性 COX-2 抑制剂会加剧神经退行性变,加重癫痫发作。Baik 等^[39]发现 COX-2 抑制剂促进了痫性发作。

关于耐药性癫痫治疗的研究,目前很多研究证据表明,癫痫耐药性的产生与发作诱导的血脑屏障中血管内皮 P 糖蛋白的表达上调有关^[40,41]。而塞来昔布具有阻止由发作诱导的 P 糖蛋白表达增加的作用^[42]以及使耐药性颞叶癫痫大鼠重新对苯巴比妥的敏感。这些研究提示了选择性 COX-2 抑制剂可以提高某些抗癫痫药物对耐药性癫痫的治疗效果,而该作用有可能是通过阻止了反复发作诱导的 P 糖蛋白上调介导的。

3.2 抗细胞因子

特异性 ICE/caspase-1 蛋白酶抑制剂 VX-765 已经在临床上用于治疗炎症和自身免疫性疾病^[43]。事实上,已有很多动物模型研究显示 VX-765 具有控制癫痫发作的作用。如通过反复给小鼠全身性注射 VX-765 可减少其癫痫急性发作的频率和延迟初始发作的时间以及明显减少慢性癫痫活动^[44]。同时在海马硬化性颞叶癫痫鼠模型研究中也发现 VX-765 可减少小鼠急性发作,并使其海马组织中 IL-1 β 水平减少 50%^[45],提示 VX-765 可能是通过抑制 IL-1 β 的合成而起作用的。

另外,特异性阻断 TLR4 也观察到小鼠的急性和慢性痫性发作均被抑制的现象^[18]。

因此,对 IL-1R/TLR 信号通路进行干预有可能作为难治性癫痫治疗的新的渠道。近年来有一些通过阻断 IL- β 而发挥治疗作用的药物已经进入临床试验。一项关于 IL-1 β 合成抑制剂对难治性癫

痫的临床试验研究已于 2010 年启动,如果该研究能够获得满意的结果,那么,将有助于阐明相应类型的与炎症有密切关系的癫痫发病机制^[2],从而获得更好的治疗效果,甚至预防癫痫的发生。

3.3 免疫调节剂

一些免疫调节剂,如促肾上腺皮质激素、皮质激素以及血浆置换和静脉注射免疫球蛋白等,已经在临床上被用于治疗儿童癫痫和(或)痫性发作,包括婴儿痉挛症、Rasmussen 脑炎、Lennox-Gastaut 综合征等的治疗^[46]。还有研究指出,如果能及早、积极的对自身免疫性边缘叶脑炎伴发癫痫发作的患者进行相关免疫调节治疗,可能会获得一定的成效^[47]。但是,患者能否确实从这些治疗中获得确切的疗效仍然需要进一步研究。

4 结论

目前已有的临床和实验研究证据表明炎症与癫痫密切相关,对炎症因子的调控及特异性炎症反应途径的干扰可能成为抗癫痫药作用的新的渠道。尽管大部分研究证据支持抗炎性药物对癫痫治疗有积极的作用,但是仍有部分研究提示其对痫性发作没有影响,甚至有少部分研究结果显示其相反的作用。而研究结果的不一致,可能与所用的抗炎性药物的种类、剂量、致病模型、发作类型以及观察时间不同有关,并且大多数研究还处于实验探索阶段。因此,今后还需要进行更多的针对某特异性炎症反应途径的实验研究,以提供有力证据证明某抗炎性药物在治疗癫痫方面的确切作用。

参 考 文 献

- [1] Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Adult epilepsy. *Lancet*, 2006, 367(9516): 1087-1100.
- [2] Vezzani A, French J, Bartfai T, et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(1): 31-40.
- [3] Alapirtti T, Waris M, Fallah M, et al. C-reactive protein and seizures in focal epilepsy: a video-electroencephalographic study. *Epilepsia*, 2012, 53(5): 790-796.
- [4] Omran A, Peng J, Zhang C, et al. Interleukin-1 beta and microRNA-146a in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1215-1224.
- [5] Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol*, 2004, 19(6): 401-404.
- [6] Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci*, 2005, 32

- (4): 409-418.
- [7] Takei H, Wilfong A, Malphrus A, et al. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a study of seven cases and review of the literature. *Neuropathology*, 2010, 30(4): 381-391.
- [8] Seifert G, Schilling K, Steinhauser C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(3): 194-206.
- [9] Boer K, Spliet WG, van Rijen PC, et al. Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia. *J Neuroimmunol*, 2006, 173(1-2): 188-195.
- [10] Aronica E, Gorter JA. Gene expression profile in temporal lobe epilepsy. *Neuroscientist*, 2007, 13(2): 100-108.
- [11] Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(1): 142-160.
- [12] Aronica E, Boer K, van Vliet EA, et al. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2007, 26(3): 497-511.
- [13] Ravizza T, Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience*, 2006, 137(1): 301-308.
- [14] Silveira G, de Oliveira AC, Teixeira AL. Insights into inflammation and epilepsy from the basic and clinical sciences. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(8): 1071-1075.
- [15] Dedeurwaerdere S, Friedman A, Fabene PF, et al. Finding a better drug for epilepsy: Antiinflammatory targets. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1113-1118.
- [16] Walker L, Sills GJ. Inflammation and epilepsy: the foundations for a new therapeutic approach in epilepsy? *Epilepsy Curr*, 2012, 12(1): 8-12.
- [17] Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M, et al. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta. *Brain*, 2008, 131(12): 3256-3265.
- [18] Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med*, 2010, 16(4): 413-419.
- [19] Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, et al. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci*, 2003, 23(25): 8692-8700.
- [20] Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2001, 2(8): 675-680.
- [21] O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(5): 353-364.
- [22] Pitkanen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis--hope on the horizon. *Epilepsia*, 2010, 51(Suppl 3): 2-17.
- [23] Balosso S, Ravizza T, Pierucci M, et al. Molecular and functional interactions between tumor necrosis factor-alpha receptors and the glutamatergic system in the mouse hippocampus: implications for seizure susceptibility. *Neuroscience*, 2009, 161(1): 293-300.
- [24] Cacheaux LP, Ivens S, David Y, et al. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 8927-8935.
- [25] Schwartz M, Shechter R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(7): 405-410.
- [26] Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69: 145-182.
- [27] Pitkanen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol*, 2002, 1(3): 173-181.
- [28] Vezzani A, Balosso S, Maroso M, et al. ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1beta receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11(1): 43-50.
- [29] van Vliet EA, Forte G, Holtman L, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin reduces epileptogenesis and blood-brain barrier leakage but not microglia activation. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1254-1263.
- [30] Tu B, Bazan NG. Hippocampal kindling epileptogenesis up-regulates neuronal cyclooxygenase-2 expression in neocortex. *Exp Neurol*, 2003, 179(2): 167-175.
- [31] Kelley KA, Ho L, Winger D, et al. Potentiation of excitotoxicity in transgenic mice overexpressing neuronal cyclooxygenase-2. *Am J Pathol*, 1999, 155(3): 995-1004.
- [32] Jung KH, Chu K, Lee ST, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(8): 237-246.
- [33] Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK. Neuroprotective effect of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor, against pentyltetrazol (PTZ)-induced chemical kindling and associated biochemical parameters in mice. *Seizure*, 2007, 16(8): 691-697.
- [34] Gobbo OL, O'Mara SM. Post-treatment, but not pre-treatment, with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib markedly enhances functional recovery from kainic acid-induced neurodegeneration. *Neuroscience*, 2004, 125(2):

- 317-327.
- [35] Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P. Anticonvulsant action of celecoxib (alone and in combination with sub-threshold dose of phenytoin) in electroshock induced convulsion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2003, 25 (2) : 87-90.
 - [36] Fischborn SV, Soerensen J, Potschka H. Targeting the prostaglandin E2 EP1 receptor and cyclooxygenase-2 in the amygdala kindling model in mice. *Epilepsy Res*, 2010, 91 (1) : 57-65.
 - [37] Polascheck N, Bankstahl M, Loscher W. The COX-2 inhibitor parecoxib is neuroprotective but not antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 2010, 224 (1) : 219-233.
 - [38] Holtman L, van Vliet EA, van Schaik R, et al. Effects of SC58236, a selective COX-2 inhibitor, on epileptogenesis and spontaneous seizures in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2009, 84 (1) : 56-66.
 - [39] Baik EJ, Kim EJ, Lee SH, et al. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors aggravate kainic acid induced seizure and neuronal cell death in the hippocampus. *Brain Res*, 1999, 843 (1-2) : 118-129.
 - [40] Loscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6 (8) : 591-602.
 - [41] Liu JY, Thom M, Catarino CB, et al. Neuropathology of the blood-brain barrier and pharmaco-resistance in human epilepsy. *Brain*, 2012, 135 (Pt 10) : 3115-3133.
 - [42] Zibell G, Unkruer B, Pekcec A, et al. Prevention of seizure-induced up-regulation of endothelial P-glycoprotein by COX-2 inhibition. *Neuropharmacology*, 2009, 56 (5) : 849-855.
 - [43] Stack JH, Beaumont K, Larsen PD, et al. IL-converting enzyme/caspase-1 inhibitor VX-765 blocks the hypersensitive response to an inflammatory stimulus in monocytes from familial cold autoinflammatory syndrome patients. *J Immunol*, 2005, 175 (4) : 2630-2634.
 - [44] Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Interleukin-1 beta biosynthesis inhibition reduces acute seizures and drug resistant chronic epileptic activity in mice. *Neurotherapeutics*, 2011, 8 (2) : 304-315.
 - [45] Ravizza T, Lucas SM, Balosso S, et al. Inactivation of caspase-1 in rodent brain: a novel anticonvulsive strategy. *Epilepsia*, 2006, 47 (7) : 1160-1168.
 - [46] Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U. S. consensus report. *Epilepsia*, 2010, 51 (10) : 2175-2189.
 - [47] Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23 (2) : 144-150.
 - [48] 余年,狄晴. 炎症反应与癫痫. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36 (4) : 341-344.

诱导性多能干细胞研究进展及其在帕金森病中的应用

杜阳 综述 肖波,冯莉,唐薇婷 审校

中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:2006年Takahashi小组将4种转录因子导入小鼠成纤维细胞,令其重编程为具有胚胎干细胞特性的诱导性多能干细胞(iPS细胞),该成果开启了干细胞研究的新篇章。近年,研究者们就如何提高体细胞重编程效率及安全性,进而推动iPS细胞在临床领域的应用,展开了广泛研究。应用iPS细胞作为细胞移植供体已成为帕金森病细胞移植治疗研究的新热点,而帕金森病患者特异性iPS细胞的获取更为研究帕金森病发病机制、新药筛选及疗效评估提供了新工具。

关键词:诱导性多能干细胞;帕金森病;细胞移植;治疗

帕金森病是一种常见的中老年神经变性疾病,为中脑黑质-纹状体内的多巴胺能神经元选择

基金项目:国家自然科学基金(81000553)

收稿日期:2012-06-26;修回日期:2012-12-05

作者简介:杜阳(1987-),女,在读硕士研究生,主要从事癫痫发病机制的研究。

通讯作者:冯莉(1982-),女,博士,主治医师,主要从事癫痫发病机制的研究。E-mail:fengli1982@yahoo.com.cn。