韦理萍,梁建平,蔡伦. 癫痫相关性抑郁动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 113-116.

Wei LP, Liang JP, Cai L. Progress in research on animal models of epilepsy-associated depression [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 113-116.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.03.020

癫痫相关性抑郁动物模型的研究进展

韦理萍,梁建平,蔡伦*

(广西中医药大学第一附属医院脑病科,南宁 530023)

【摘要】 抑郁是癫痫患者最常见的伴发疾病之一,严重影响癫痫患者的生活质量和预后。然而其机制尚未完全阐明,建立合适的动物模型是了解其机制的关键。本文就癫痫相关性抑郁动物模型的研究进展进行综述。

【关键词】 癫痫;抑郁;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 03-0113-04

Progress in research on animal models of epilepsy-associated depression

WEI Liping, LIANG Jianping, CAI Lun*

(Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

【Abstract】 Depression represents one of the most common comorbidities in patients with epilepsy, influencing patients' quality of life and prognosis. However, the mechanisms of depression in epilepsy patients are poorly understood. The establishment of animal models of epilepsy-associated depression is critical for understanding the mechanisms involved. In this paper we reviewed the progress in research on animal models of epilepsy-associated depression.

【Keywords】 epilepsy; depression; animal model

癫痫是神经精神科学领域的主要疾病,而抑郁也是该领域的常见症状,两者关系密切,癫痫相关性抑郁是目前的研究热点。研究发现,癫痫患者抑郁的发病率高于普通人群2~3倍^[1]。最近的一项包含3227例癫痫患者的meta分析表明癫痫患者伴发抑郁的发生率在22.9%^[2]。另一项基于12720名14岁以上癫痫患者的研究表明抑郁发病率为16.3%^[3]。癫痫合并的精神障碍,尤其是抑郁,是影响患者生活质量的重要因素^[4]。研究表明颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者术后癫痫复发率与精神疾病病史呈负相关^[5]。一项针对425名癫痫人群的调查研究表明癫痫伴发抑郁患者的自杀

率是不伴有抑郁症状患者的5.5倍^[6]。抑郁等精神疾患与颞叶内侧癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)发作加重有关^[7]。因此,癫痫相关性抑郁的机制值得进一步研究。众所周知,动物实验是深入研究人类疾病发病机制及开发新治疗药物与手段等的主要途径,而建立合适的动物疾病模型则是开展动物实验的前提。近年来研究表明,现有多种癫痫动物模型中部分可作为研究癫痫相关性抑郁的实验模型,本文分别就各模型的特点进行综述。

1 遗传性/选育癫痫模型

已经发现多种遗传性癫痫模型在经过多次诱

[基金项目] 广西自然科学基金(2015jjBA0105)。

[作者简介] 韦理萍(1983—),女,在读研究生,专业:中西医结合内科学。E-mail: 593537313@qq.com

[通信作者] 蔡伦(1982—),男,副主任医师,研究方向:癫痫与抑郁共病的机制及中西医防治研究。E-mail: zaozhi322@163.com

导发作后出现一些癫痫相关性抑郁的行为与生化方面的改变。这些模型具有以下特点:(1)均属于遗传性癫痫模型,部分模型发展为抑郁样行为是有一定比例的;(2)该模型需要听觉刺激等相关刺激诱发癫痫发作,因而这些模型部分特征还符合癫痫相关性抑郁的因素-应激(diathesis-stress)学说^[8],该学说认为发作等应激因素增加患抑郁的倾向,典型的生化标记表现为下丘脑-垂体-肾上腺素(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴失调^[8]。这些癫痫模型有:

1.1 失神发作的遗传性癫痫模型

Wag/Rij 大鼠、斯特拉斯堡遗传性失神癫痫(genetic absence epilepsy rats from Strasbourg, GAERS)大鼠和 Long-Evans 大鼠都是失神癫痫的动物模型。三种模型都被证实具有抑郁样行为。已经证实了 Wag/Rij 大鼠出现了应激相关性抑郁的五羟色胺(serotonin, 5-HT)能和多巴胺(dopamine, DA)能的异常以及 HPA 轴的紊乱^[9]。这三种模型均仅限于儿童失神癫痫与抑郁共病的病因与机制的研究,但是(1)这些模型所表现出来的失神发作频率(7 ~ 11 Hz)与儿童失神癫痫的典型失神发作频率(3 Hz)不一致;(2)而且与儿童失神癫痫发作常随年龄增长而缓解不同,这些模型所表现出来的失神发作反而随年龄变化而诱发或者加重^[10];(3)在这些模型中,Wag/Rij 和 GAERS 大鼠焦虑症状较明显,而 Long-Evans 大鼠焦虑症状较轻微^[10];(4)环境对这些大鼠成长比较重要,不同于丰富的环境能减轻常见抑郁大鼠的抑郁样行为,它反而会诱导遗传失神癫痫大鼠的抑郁样行为^[11];(5)抗癫痫药物丙戊酸能够减少癫痫发作的同时改善抑郁样行为^[12];(6)早期照顾干预可能减轻失神癫痫相关性抑郁样行为^[13-14]。

1.2 伴有全面强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)的遗传性局灶性发作癫痫模型

遗传癫痫倾向(genetically epilepsy-prone rats, GEPRs)大鼠同样容易出现听源性发作(audiogenic seizures),而其脑电图、发作行为学变化及药理学反应特征提示与人类的局灶性发作和 GTCS 相似。这种模型主要包括 GEPRs-3 和 GEPRs-9 两种品系,两类大鼠均出现突触前和突触后 5-HT 能^[15-16]和去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)能^[17-18]转运的下降,均具有较强的发作倾向,高温、电惊厥和化学药物

诱导的情况下比一般的大鼠更加容易出现发作,其中由于具有更为严重的 NE 能缺失,后者发作更为严重^[19]。由于存在 5-HT 能和 NE 能两种与抑郁相关的单胺能转运异常,GEPRs 模型同样展示了抑郁样行为和快感缺失样行为^[20],使用五羟色胺再摄取抑制剂或者单胺氧化酶抑制剂能够在改善抑郁样行为的同时减少发作^[19]。

2 化学药物诱导癫痫模型

化学药物所致的癫痫模型通常有 2 种方式,一种是药物先诱导动物的癫痫持续状态(status epilepticus, SE),接着表现出慢性癫痫的发作^[21]。另一种方案为多次点燃模型^[22]。诱发癫痫的具体的化学药物包括毒蕈碱样的乙酰胆碱受体激动剂-匹罗卡品^[21],具有神经兴奋毒样作用的离子型谷氨酸盐(glutamate, GLU)受体激动剂-红藻氨酸^[23]和 A 型 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体拮抗剂-戊四氮^[24]。化学药物所致的动物模型有以下特点:(1)属于比较典型的 TLE 模型,临床上颞叶癫痫最常见,而诊断为抑郁也与颞叶或额叶癫痫发作有关;(2)发作类型包括局灶性发作和 GTCS,发作分级可以用 Racine 发作程度量表进行评价;(3)都存在海马不同程度受损的证据,包括继发出现的学习和记忆的伤害,严格意义上来讲,这是一种 MTLT 模型;(4)存在着神经炎症参与的证据,更适合用于癫痫相关性抑郁的炎症通路的机制探讨和药物开发研究,部分研究发现慢性颞叶癫痫伴发抑郁模型对单一的五羟色胺再摄取抑制剂治疗产生抵抗,其机制与癫痫发作导致中枢炎症诱导的中缝-海马通路的异常^[25]及 NE 能上行通路受损有关^[26];(5)这类模型的部分特征是符合严格意义上因素-应激学说所要求的动物模型的。长期的癫痫发作可以诱导神经炎症,后者进一步诱导 HPA 轴功能亢进和抑郁样行为^[27];(6)相应的造模试剂可能影响到模型的内分泌改变和行为表现,一项研究发现,相对于红藻氨酸小鼠模型,锂-匹罗卡品小鼠模型展示出更加严重的抑郁表型,在遭受应激后,后者出现较为明显的 HPA 轴功能失调^[28]。

3 电点燃模型

电点燃模型主要在大脑深部特别脑区,那些能够出现抑郁和癫痫共病的区域,例如海马和杏仁核。起始采用“亚阈值(subthreshold)”电流诱导神

神经元放电,持续的刺激产生行为上的癫痫发作,该模型可以展示癫痫的发生过程。例如有研究者对出生 3 周的幼鼠使用亚惊厥的电量(从 0.2 mA 开始,增加 0.1 mA 并每 10 min 1 次,总共持续 7 h)点燃腹侧海马,在点燃后发现幼鼠出现自发发作,在点燃后第 2 周和第 4 周行强迫游泳测试(forced swim test, FST)和糖水偏好测试(taste preference test, TPT),结果表明同第一天相比,“不动”时间增加和糖精消耗降低^[29]。其具体导致抑郁的机制尚需要进一步研究。最近的一项研究针对大鼠提供了一种新的电点燃模型,包括将一双极刺激电极置于杏仁基底外侧核,另一双极刺激电极置于中脑导水管周围灰质,刺激时间为 10:00 am 到 4:00 pm,每个部位各刺激 2 h,连续刺激 7 d,大鼠在 FST 和 TPT 中展现出抑郁样行为^[30]。也有研究者发现连续点燃右侧杏仁核可诱发癫痫相关性抑郁样行为^[31]。这些动物模型有以下特点:(1)同样符合严格意义上因素-应激学说所要求的动物模型的;(2)癫痫相关性抑郁的机制可能与海马、杏仁核这些边缘系统损害有关。

4 可能发展为癫痫相关性抑郁样行为动物模型

DBA/2 小鼠也是一种遗传性听源性癫痫小鼠,目前尚未有相关研究针对其抑郁表型进行研究,但是研究表明该模型存在 5-HT 转运功能的障碍,已经发现其脑内 5-HT 含量明显减少^[32],而脑内 5-HT 减少与抑郁密切相关的。

国内尚有一种长爪沙鼠模型,该模型是一种内蒙古野生长爪沙鼠经过人工驯化繁殖而成,其中仅有 5%左右的沙鼠在受到强光、强声或粗鲁捕捉刺激时可出现惊厥发作,严重者可表现为典型的 GTCS,4 ~ 5 min 后逐渐恢复^[33],长期的发作可诱导抑郁样行为。

5 动物模型的局限性

影响癫痫相关性抑郁产生的原因众多,包括遗传因素、癫痫类型^[34]、抗癫痫药物^[35]、癫痫发作频率^[36],诊断癫痫之前存在抑郁病史^[37]等等。当前的各种癫痫相关性抑郁动物模型都具备各自的特点,涵盖不同的发作类型。但是也存在一定的局限性,例如(1)一种模型仅能够部分证实癫痫相关性抑郁的发病机制和发病特点,针对不同的研究需要应该选取不同的模型;(2)抑郁动物的行为学测试

方法包括 FST、悬尾实验和 TPT 等,目前虽然在模型体内观察到一些药物作用于癫痫相关性抑郁的效果,但是在临床实验中,其效果尚需要进一步证实。

6 结语

总之,癫痫相关性抑郁的病因复杂,目前其发病机制尚未完全明了,当前的癫痫相关性抑郁动物模型能够部分反映其发病机制,主要涉及到遗传及应激机制,但是,我们对于这些模型还需要从发病机制等方面进一步探讨其适用性,包括我们的造模药物或者电刺激本身是否会引起动物神经内分泌的改变及结构的改变并参与抑郁发病过程?抗癫痫药物导致抑郁的机制如何在模型中体现?不同年龄阶段癫痫合并抑郁患者的特征如何在模型中体现?等等。作为常见的癫痫病因,外伤、感染、脑血管病等病因导致的癫痫相关性抑郁模型也值得进一步探索。但是,就目前情况来看,我们应该掌握各种癫痫相关性抑郁模型的特点,依据其特点选择合适的模型。

参考文献:

- [1] Josephson CB, Jette N. Psychiatric comorbidities in epilepsy [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2017, 29(5):409-424.
- [2] Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, et al. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6):973-982.
- [3] Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, et al. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: Population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland [J]. *Seizure*, 2017, 45:125-131.
- [4] Asadi-Pooya AA, Kanemoto K, Kwon OY, et al. Depression in people with epilepsy: How much do Asian colleagues acknowledge it? [J]. *Seizure*, 2018, 57:45-49.
- [5] Koch-Stoecker SC, Bien CG, Schulz R, et al. Psychiatric lifetime diagnoses are associated with a reduced chance of seizure freedom after temporal lobe surgery [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6):983-993.
- [6] Haile K, Awoke T, Ayano G, et al. Suicide ideation and attempts among people with epilepsy in Addis Ababa, Ethiopia [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2018, 17:4.
- [7] Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, et al. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(7):1268-1276.
- [8] Hooper A, Paracha R, Maguire J. Seizure-induced activation of the HPA axis increases seizure frequency and comorbid depression-like behaviors [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78:124-133.

- [9] Tolmacheva EA, Oitzl MS, van Luijtelaaar G. Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model [J]. *Horm Behav*, 2012, 61(5):706-710.
- [10] van Luijtelaaar G. The prevention of behavioral consequences of idiopathic generalized epilepsy: evidence from rodent models [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 497(3):177-184.
- [11] Powell KL, Tang H, Ng C, et al. Seizure expression, behavior, and brain morphology differences in colonies of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(12):1959-1968.
- [12] van Luijtelaaar G, Mishra AM, Edelbroek P, et al. Anti-epileptogenesis: Electrophysiology, diffusion tensor imaging and behavior in a genetic absence model [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 60:126-138.
- [13] Sarkisova KY, Gabova AV. Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression [J]. *Genes Brain Behav*, 2018; e12477.
- [14] Sarkisova KY, Gabova AV, Kulikov MA, et al. Rearing by foster Wistar mother with high level of maternal care counteracts the development of genetic absence epilepsy and comorbid depression in WAG/Rij rats [J]. *Dokl Biol Sci*, 2017, 473(1):39-42.
- [15] Citraro R, Scicchitano F, De Fazio S, et al. Preclinical activity profile of alpha-lactalbumin, a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of seizures and epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 95(1-2):60-69.
- [16] Dailey JW, Mishra PK, Ko KH, et al. Serotonergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naive genetically epilepsy-prone rats [J]. *Life Sci*, 1992, 50(4):319-326.
- [17] Ryu JR, Jobe PC, Milbrandt JC, et al. Morphological deficits in noradrenergic neurons in GEPR-9s stem from abnormalities in both the locus coeruleus and its target tissues [J]. *Exp Neurol*, 1999, 156(1):84-91.
- [18] Szot P, Reigel CE, White SS, et al. Alterations in mRNA expression of systems that regulate neurotransmitter synaptic content in seizure-naive genetically epilepsy-prone rat (GEPR): transporter proteins and rate-limiting synthesizing enzymes for norepinephrine, dopamine and serotonin [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 43(1-2):233-245.
- [19] Kanner AM. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanisms? A look at depression and epilepsy [J]. *Clin Neurosci Res*, 2004, 4(1):31-37.
- [20] Toth LA, Wang J, Bosgraaf C, et al. Sleep, temperature, activity, and prolactin phenotypes of genetically epilepsy-prone rats [J]. *Comp Med*, 2006, 56(5):402-415.
- [21] Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, et al. Galanin contributes to monoaminergic dysfunction and to dependent neurobehavioral comorbidities of epilepsy [J]. *Exp Neurol*, 2017, 289:64-72.
- [22] Singh T, Kaur T, Goel RK. Adjuvant quercetin therapy for combined treatment of epilepsy and comorbid depression [J]. *Neurochem Int*, 2017, 104:27-33.
- [23] Klein S, Bankstahl JP, Loscher W, et al. Sucrose consumption test reveals pharmacoresistant depression-associated behavior in two mouse models of temporal lobe epilepsy [J]. *Exp Neurol*, 2015, 263:263-271.
- [24] Sharma RK, Singh T, Mishra A, et al. Relative Safety of Different Antidepressants for Treatment of Depression in Chronic Epileptic Animals Associated with Depression [J]. *J Epilepsy Res*, 2017, 7(1):25-32.
- [25] Pineda EA, Hensler JG, Sankar R, et al. Interleukin-1beta causes fluoxetine resistance in an animal model of epilepsy-associated depression [J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(2):477-485.
- [26] Kumar U, Medel-Matus JS, Redwine HM, et al. Effects of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on depressive- and impulsive-like behaviors and on monoamine transmission in experimental temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(3):506-515.
- [27] Wulsin AC, Franco-Villanueva A, Romancheck C, et al. Functional disruption of stress modulatory circuits in a model of temporal lobe epilepsy [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0197955.
- [28] Inostroza M, Cid E, Menendez de la Prida L, et al. Different emotional disturbances in two experimental models of temporal lobe epilepsy in rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38959.
- [29] Mazarati A, Shin D, Auvin S, et al. Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(3):377-383.
- [30] Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, et al. Kindling epileptogenesis and panic-like behavior: Their bidirectional connection and contribution to epilepsy-associated depression [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 77:33-38.
- [31] Chen SD, Wang YL, Liang SF, et al. Rapid Amygdala Kindling Causes Motor Seizure and Comorbidity of Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Rats [J]. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10:129.
- [32] De Sarro G, Russo E, Citraro R, et al. Genetically epilepsy-prone rats (GEPRs) and DBA/2 mice: Two animal models of audiogenic reflex epilepsy for the evaluation of new generation AEDs [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 71(Pt B):165-173.
- [33] 李长龙, 杜小燕, 陈振文. 长爪沙鼠资源开发利用进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2014(06):106-109+113.
- [34] Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(5):1084-1092.
- [35] Mula M. Do anti-epileptic drugs increase suicide in epilepsy? 10 years after the FDA alert [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(3):177-178.
- [36] Yildirim Z, Ertem DH, Ceyhan Dirican A, et al. Stigma accounts for depression in patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78:1-6.
- [37] Iranzo-Tatay C, Rubio-Granero T, Gutierrez A, et al. Psychiatric symptoms after temporal epilepsy surgery. A one-year follow-up study [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70(Pt A):154-160.