



成体海马神经发生在癫痫及其共患病中的作用

徐莹薇¹, 陈立颖¹, 汪仪^{1,2}, 陈忠^{1,2*}

1. 浙江大学药学院, 药理与毒理研究所, 杭州 310000;

2. 浙江中医药大学药学院, 浙江省神经药理学与转化研究重点实验室, 杭州 310000

* 联系人, E-mail: chenzhong@zju.edu.cn

收稿日期: 2021-04-06; 接受日期: 2021-07-07; 网络版发表日期: 2021-09-13

国家自然科学基金(批准号: 81630098)和国家优秀青年基金(批准号: 82022071)资助

摘要 癫痫是一种临床常见的以反复性发作为主要特征的慢性脑病, 且50%以上的成人癫痫患者存在至少一种的共患病, 如焦虑、抑郁、睡眠障碍、认知障碍等。目前, 临床癫痫最主要的治疗方式为使用抗癫痫药物控制发作症状, 但治疗预后不佳, 存在以下共性问题: 患难治性癫痫比例高、副作用大、对症而非对因治疗、无法控制癫痫共患病等。因此, 亟需深入解析癫痫发病的精准机制, 寻找有效抗癫痫的治疗方式。近年来的研究表明, 成体海马神经发生可能参与癫痫的形成, 两者之间可能存在密切的联系。一方面, 癫痫会引起成体海马神经发生的新生水平的异常改变, 包括数量、形态和功能成熟与整合; 另一方面, 多种手段调节成体海马神经发生水平可以对癫痫产生不同的作用。此外, 成体海马神经发生还与学习记忆障碍、焦虑、抑郁等常见癫痫共患病密切相关, 提示其治疗癫痫共患病的可能性。本文对近年来癫痫中成体海马神经发生的异常改变及其在癫痫中的作用研究进行综述, 深入探讨了成体海马神经发生与癫痫之间的关系及其对癫痫共患病的影响, 为癫痫的机制研究和治疗策略研发提供新的思路 and 角度。

关键词 癫痫, 成体海马神经发生, 癫痫共患病, 治疗靶点

癫痫是神经系统疾病中第二大慢性脑部疾病, 其主要特征为脑内同步化放电导致的反复性的短暂发作^[1,2]。流行病学调查结果显示, 全球范围内癫痫的发病率为0.7%~1.0%, 而在一些经济欠发达地区的发病率更高^[3,4]。癫痫的病因复杂且多样, 包括基因异常、脑部外伤、颅内感染、小儿热惊厥等致病因素^[5], 这些因素被认为是通过改变脑内“兴奋-抑制”失衡而引起癫痫发作。目前, 临床上针对癫痫的治疗最主要的

方式是采用药物治疗, 药物治疗只能缓解癫痫患者的发作症状, 但不能完全控制癫痫的发展^[6]; 而且药物副作用较大, 约有1/3的患者在多次反复用药后产生耐药而逐渐发展为难治性癫痫^[7~10]。除药物治疗外, 手术切除使部分患者短期内不再发作, 但手术的适应患者非常有限, 且仍然有1/3的患者会在术后3~5年内复发。此外, 约50%的成人癫痫患者同时患有至少一种以上疾病, 如焦虑、抑郁、偏头痛、睡眠障碍等^[11~14]。癫痫

引用格式: 徐莹薇, 陈立颖, 汪仪, 等. 成体海马神经发生在癫痫及其共患病中的作用. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1459–1471

Xu Y W, Chen L Y, Wang Y, et al. The role of adult hippocampal neurogenesis in epilepsy and comorbidities (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1459–1471, doi: [10.1360/SSV-2021-0025](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0025)

共患病通常会影响患者的生活并且在不同程度上影响癫痫的发生发展与治疗, 目前国内外针对癫痫共患病也还未有很好的治疗方案。基于上述临床治疗困境, 需要深入了解癫痫发病的精确病理基础, 为癫痫患者提供更全面有效的治疗策略。

海马作为癫痫的主要病灶之一, 癫痫发病后往往伴随着海马硬化、苔藓纤维出芽、中间神经元丢失以及成体神经发生等病理性改变^[15-20]。其中, 成体海马神经发生这一特殊现象在近年来受到了广泛的关注。早期研究表明, 在人类海马中每天增加约700个新生神经元, 这些新生神经元在多种生理性和病理性功能中扮演着重要角色^[21,22]。然而, 关于人脑内是否存在新生神经元目前存在很大争议^[23,24]。有研究者发现, 人类海马神经发生水平在幼年时急剧下降且在成年后几乎检测不到^[25], 但同时也有研究结果表明在衰老过程中可以检测到海马神经发生水平的下降^[22]。关于人类海马是否存在神经发生还没有定论, 还需要进一步证实。而在啮齿动物中普遍存在成体海马神经发生, 一方面, 成体海马神经发生与学习记忆等生理功能密切相关, 多表现为增强学习记忆^[26-30]; 另一方面, 成体海马神经发生在多种神经系统疾病中表现出新生水平异常, 如重度抑郁、焦虑、神经退行性疾病和癫痫^[17,31-36]等, 提示成体海马神经发生可能参与这些疾病的病理机制。近年来, 随着研究手段的发展, 研究表明, 调节成体海马神经发生水平不仅可以对癫痫产生影响, 还可以改善癫痫伴随的症状, 提示成体海马神经发生可能作为新的干预靶点, 参与癫痫及其共患病的发展^[37-40]。因此, 本文主要总结了近年来癫痫中成体海马新生神经元在数量、形态及功能等多方面的异常改变, 以及干预成体海马神经发生水平对癫痫及其潜在共患病的影响, 旨在为进一步理解成体海马神经发生对癫痫发病的病理机制提供方向, 希望为未来以成体新生神经元为干预靶点治疗癫痫及其共患病提供一定的理论基础。

1 癫痫对成体海马神经发生的异常改变

成体神经发生指的是成年脑内中枢系统中新生神经元的产生, 主要发生在哺乳动物的两个特定区域, 即侧脑室的室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回(dentate gyrus, DG)的颗粒下层(subgranular zone,

SGZ)^[41,42]。成体新生神经元从产生到成熟主要经历以下过程: 干细胞被激活后引起神经前体细胞增殖增加, 增殖的神经前体细胞经过迁移和初步分化后成为未成熟的颗粒细胞, 最后经过进一步的发育和功能整合成为成熟的神经元。在癫痫形成过程中, 受到初始致病损伤后, 存在时间不等的潜伏期, 此时脑内异常分子、环路改变, 逐渐发展为反复性发作的过程。大量的研究表明, 在癫痫形成的不同时期, 癫痫引起的成体海马神经发生水平异常改变, 具体表现为数量、发育、功能整合均有所不同。本文将根据癫痫不同阶段成体海马神经发生的异常改变展开叙述。

1.1 癫痫中成体新生神经元数量的改变

在动物模型中, 多种手段均可以诱发癫痫发生, 其中包括匹鲁卡品(pilocarpine, Pilo)和海人藻酸(kainic acid, KA)等化学致病剂诱发的癫痫持续状态(status epilepticus, SE)以及电点燃模型等。研究者们设计多种实验来探究海马SGZ的成体神经发生水平的变化, 具体表现如下^[18,43,44]。在Pilo诱导SE的大鼠模型中, Parent等人^[18]使用胸腺嘧啶核苷类似物(BrdU, 5-溴脱氧尿嘧啶核苷)来标记细胞增殖水平, 发现SE后成体新生神经元的数量呈现出一过性的上调, 具体表现为在SE后3天BrdU标记的神经元数量相比于对照组增加了近10倍。同样地, 后续采用KA诱导的大鼠SE模型实验结果显示, SE后两侧海马的成体神经发生水平与对照组相比均明显增加, KA注射同侧标记的神经元数量增加了至少6倍, 对侧增加了至少3倍, 进一步证明SE后成体新生神经元的数量出现异常增加^[43]。同样地, 大鼠杏仁核电点燃的结果表示, 大鼠在经过9次及以上的电点燃大发作后, 其细胞增殖水平增加了2~3倍^[44]。此外, 临床颞叶癫痫患者的海马标记染色也证实了成体新生神经元的增加^[45]。

与初始SE阶段不同的是, 后续慢性期不同阶段的成体神经新生水平截然相反。研究发现, 在急性癫痫发作期, 成体神经新生水平表现为一过性的增加, 在癫痫发作后期成体神经发生逐渐降低至基础值, 甚至在损伤后一个月左右低于基础水平^[18,46,47]。Hattiangady等人^[46]使用双皮质素(doublecortin, DCX)标记大鼠脑内不成熟的成体新生神经元, 并发现在癫痫慢性发作期(KA注射5个月)成体新生神经元数量与同龄对照组相比降低了64%。同样, Heinrich等人^[47]也发现, 小鼠在

经历过初始癫痫发作后, 成体神经新生水平会在KA注射7天后逐渐下降并且在4周后低于基础水平, 在6周后的成体海马神经发生水平甚至降低到基础水平的20%左右. 此外, 研究者在观察SE后新生乳鼠的神经新生水平时, 得到了与成年动物完全相反的结果. 与成年动物在致病性损伤后神经发生水平呈现一过性增加相反的是, 在SE后的急性期新生乳鼠的神经新生水平表现出明显下降, 而在SE后2个月的慢性期表现出轻微的增加^[48,49]. 以上结果说明, 癫痫后神经新生水平的改变可能与癫痫诱导时脑的发育阶段有关系.

在不同癫痫模型下的不同阶段, 文献报道的成体新生神经元数量变化略有不同, 但总体上, 成体新生水平在初始致病损伤后的一段时间内表现为一过性的增加, 但在癫痫形成后的慢性自发阶段回到甚至低于基础水平(图1). 对于这种现象, 存在一种解释机制: 成体海马新生神经元主要产生于SGZ区的神经干细胞, 在急性癫痫发作时, 神经干细胞被大量激活, 成体神经新生水平迅速增加并导致神经干细胞的耗竭, 引起SGZ区内环境也发生了改变, 随后成体神经新生水平逐渐下降^[50,51]. 但是癫痫发生不同阶段成体海马神经发生水平不同的具体机制并未被完全阐明.

1.2 癫痫中成体新生神经元的异常发育与功能整合

成体新生神经元除了在数量上的改变以外, 其在形态、位置以及电生理等特性上也发生了改变^[52-56]. 生理状态下的新生神经元通常仅有一个从胞体顶部产生的树突, 树突产生的分支向着DG的颗粒细胞层外侧

或者分子层的内侧伸展, 而癫痫发作后产生的部分新生神经元则可能会额外产生门区基底树突, 并伸向DG的门区内部^[52,57], 并且会影响后续DG内部的微环路以及整体兴奋性. 在Pilo诱导的大鼠癫痫模型中, 在SE前2周及SE后4天内产生的新生神经元约有30%以上会产生基底树突, 与对照组相比, 癫痫动物组有基底树突的颗粒细胞所占的比例明显增加^[58]. 此外, 解剖学的证据也表明, 这些门区基底树突在SE后早期阶段能与周围的苔藓纤维形成未成熟的突触^[59,60], 电生理的证据进一步表明, 有基底树突的新生神经元能够接收邻近颗粒细胞的兴奋性输入^[61].

除了有异常的树突生长以外, 癫痫后产生的新生神经元的迁移也发生改变, 进而导致这部分新生神经元成熟后的分布位置异常. 研究者们发现, 大多数正常的新生神经元会在成熟后分布在DG的颗粒细胞层, 但在Pilo和KA诱导的癫痫模型中, 新生神经元会异常地进入门区或者穿过颗粒细胞层进入分子层内侧, 其比例明显提高^[18,46]. 类似地, 在癫痫患者海马的病理切片中也观察到了门区异位的新生神经元^[62]. 除了位置分布异常外, 这些异位的新生神经元的电生理特性也与正常产生的新生神经元有所不同. 最大的区别在于正常的颗粒细胞一般没有簇状发放, 然而很多异位的新生神经元会与海马CA3区的锥体细胞有同步化的簇状放电, 这种现象提示异位新生神经元的产生可能与癫痫同步化异常放电相关并促进癫痫发作^[63,64].

随着病毒示踪技术的发展, 研究者们进一步提供了癫痫后异常新生神经元参与异常兴奋环路的证据. Du等人^[65]利用标记增殖细胞的逆转录病毒和逆向跨

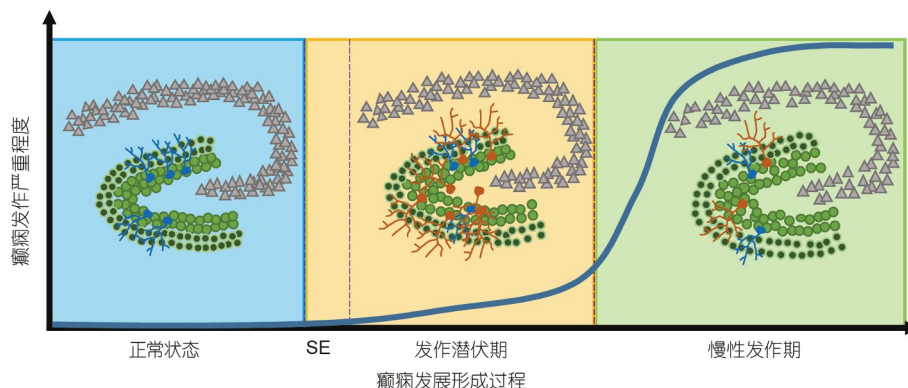


图1 癫痫形成不同阶段成体海马神经发生水平变化

Figure 1 Changes of adult hippocampal neurogenesis in different processes of epileptogenesis

单突触追踪的狂犬病毒, 发现在致病损伤后海马存在明显的环路重塑, 无论是在正常发育期产生的颗粒细胞还是在癫痫后成体新生的颗粒细胞, 其接受的单突触兴奋性输入都有所增加。此外, 在癫痫SE后, 与发育期产生的颗粒细胞相比, 成体新生的颗粒细胞额外接受海马CA3锥体细胞的反向兴奋性投射和门区异位颗粒细胞的兴奋性输入。除了兴奋性的输入, 成体新生的颗粒细胞接受抑制性的输入也产生了明显的环路重构。随后, Zhou等人^[66]采用同样的逆向跨单突触追踪技术也证明, 成体新生的颗粒细胞会与上游建立新的兴奋性突触联系, 形成异常丰富的兴奋性环路。另有报道发现, 与运动诱导产生的新生神经元相比, 癫痫发作诱导产生的新生神经元所接受的兴奋性输入减少, 而抑制性输入增多, 从而可能导致整体兴奋性的下降^[67]。上述发现提示癫痫引起的成体神经新生在癫痫形成中可能扮演复杂多样性的角色, 可能与其存在一定比例的异常功能细胞相关。

总之, 癫痫发作后脑内存在多种复杂的病理性改变, 包括成体新生神经元数量会发生改变, 且其发育、成熟以及功能整合均会受到影响。上述形态学和电生理的研究结果提示, 成体海马神经发生可能参与癫痫的形成, 但无法直接解释成体海马神经发生是如何发挥功能的, 其在癫痫中具体是作为一个“有利”的还是“有害”的角色发挥作用还尚未有定论。

2 成体海马神经发生在癫痫中的作用

为了探究成体海马神经发生在癫痫的因果关系, 研究者们采用多种手段调控成体神经发生水平, 观察其对癫痫形成的影响, 进而明确成体新生神经元在癫痫中的作用(表1)。早期的研究多采用抗分裂剂或辐射等非特异性方式在致病损伤前降低成体海马神经发生水平, 随后观察其对癫痫形成的影响, 但相关的研究却得到了相反的结果。在大鼠海马电点燃诱导的癫痫模型中, Raedt等人^[68]在造模前一天采用低剂量的辐射抑制成体海马神经发生, 随后的实验结果表明相较于对照组, 实验组大鼠的成体新生神经元数量降低到12%左右, 在电点燃过程中更快地形成了严重大发作, 且在点燃的第3、4天, 实验组的平均癫痫发作等级更高。而其他研究结果也发现, 降低成体海马新生神经元水平会加快癫痫的形成或者对癫痫没有明显作用^[69-71],

提示成体海马神经发生对癫痫主要起到一个保护作用或者没有明显危害, 其在癫痫的海马环路中可能总体起到抑制作用, 并且能够缓解癫痫中海马过度兴奋的状态。然而, 也有研究表明, 采用抗分裂剂或者COX-2选择性抑制剂, 在SE前降低成体海马神经新生水平后, 可以降低Pilo诱导的癫痫的自发频率^[72,73], 提示成体新生神经元本身起到了促进癫痫形成的作用。这些矛盾结果的出现一方面是由于调控手段的非特异性, 在降低成体海马神经发生水平的同时可能对海马内部环境也有影响; 另一方面, 在不同癫痫模型中调控不同时间点的成体海马新生神经元的效果可能有所不同, 因此无法明确成体海马神经发生在癫痫过程中具体是发挥促进还是抑制作用。

随后, 研究者借助转基因动物实现了条件特异性地在特定时间点杀灭成体新生神经元, 为进一步明确不同阶段成体新生神经元的作用提供了可能。在Pilo诱导的SE模型中, Cho等人^[74]在SE诱导前4周通过在Nestin-TK转基因小鼠上给予更昔洛韦有效降低了成体海马神经新生水平, 并观察到实验组小鼠的慢性自发频率明显低于对照组, 且可以维持一年左右。而借助另一种模型动物, 研究者进一步进行了补充: 在SE前5周诱导并标记产生的新生神经元表达地高辛毒素受体(diphtheria-toxin receptor, DTr), 在SE后的第3天给予白喉毒素杀灭标记的所有新生神经元, 结果表明, 实验小鼠的慢性癫痫自发频率降低了50%^[75]。最近, 研究者同样借助Nestin-TK转基因小鼠在SE后降低成体神经新生水平后发现, 小鼠慢性期的癫痫自发频率虽然下降到了65%, 但这种效果却无法维持^[76]。这些结果表明, 通过特异性的手段降低不同时期海马产生的新生神经元水平, 其对癫痫均表现为保护作用, 但具体的保护效果有所不同, 然而是否与癫痫不同时期产生的新生神经元参与的环路不同有关还有待深入的研究。

上述特异性杀死成体新生神经元存在破坏已有环路的缺陷, 无法精准复刻癫痫状态下其活性对癫痫发作的作用。药理遗传学技术或者光遗传学作为一种特异性可逆调节神经元活动的手段同样可以用于调控成体海马新生神经元, 可以避免细胞杀灭手段可能导致的新生神经元异常环路的破坏, 为进一步探究新生神经元如何直接参与癫痫的形成提供了可能。Zhou等人^[66]发现, 采用药理遗传学手段特异性地抑制SE后3

表 1 不同手段调节海马成体神经发生对癫痫的影响

Table 1 Effects of the regulation of adult hippocampal neurogenesis with different interventions on epilepsy

癫痫模型	干预方式	干预时间点	特异性程度	主要发现	参考文献
大鼠Pilo癫痫模型	抗有丝分裂剂阿糖胞苷抑制细胞增殖	SE前1天开始, 持续14天	非特异性	癫痫发作频率降低; 发作持续时间减少	Jung等人 ^[72]
大鼠Pilo癫痫模型	COX-2抑制剂塞来昔布改变细胞微环境减少成体新生神经元	SE后1天至SE后14或28天	非特异性	癫痫发作的频率和持续时间减少; 神经保护作用	Jung等人 ^[73]
大鼠海马电点燃模型	辐射减少成体海马神经发生	电点燃前1天	非特异性	电点燃阈值降低; 以更快的速度达到大发作	Raedt等人 ^[68]
大鼠杏仁核电点燃模型	辐射减少成体海马神经发生	电点燃前1天	非特异性	对电点燃癫痫形成过程无影响	Pekcec等人 ^[69]
小鼠KA癫痫模型	X-射线和转基因动物GFAP-TK给予缙更昔洛韦减少成体海马神经发生	6周龄的C57小鼠给予辐射或6周龄的GFAP-TK+的小鼠给予缙更昔洛韦6周, 小鼠14周龄时给予KA	非特异性	急性KA期, 降低成体神经发生水平加快发作的潜时, 增加发作的次数	Iyengar等人 ^[70]
小鼠Pilo癫痫模型	转基因小鼠Nestin-TK给予更昔洛韦消融成体海马神经发生	Pilo注射前4周持续给予更昔洛韦	细胞特异性	慢性发作期的发作频率减少; 单次发作时长无影响	Cho等人 ^[74]
小鼠Pilo癫痫模型	转基因小鼠NestinCreERT2::DTr	Pilo注射前5周标记新生神经元, SE后3天给予白喉毒素杀灭标记的神经元, 持续5天	细胞特异性	癫痫发作频率降低, 但癫痫发作时长增加	Hosford等人 ^[75]
小鼠Pilo癫痫模型	醋酸甲基偶氮甲酯降低成体海马神经发生	SE前后4周, 2天一次, 持续4周	非特异性	对癫痫发作频率、持续时间、严重程度无明显作用	Zhu等人 ^[71]
小鼠Pilo癫痫模型	RV-hM3Dq/RV-hM4Di激活/抑制新生神经元活动	SE后3天标记	细胞特异性; 时间特异性	激活可以增加癫痫发作的峰值和次数; 抑制降低癫痫发作的峰值和次数	Zhou等人 ^[66]
小鼠Pilo癫痫模型	转基因小鼠Nestin-TK给予更昔洛韦消融成体海马神经发生	SE后给予更昔洛韦4周或8周	细胞特异性	4周对癫痫发作无影响; 8周使癫痫发作频率降低65%, 但效果仅维持10天	Varma等人 ^[76]

天产生的新生神经元的活动后, 癫痫发作的尖波数量和自发的频率都显著性地降低; 相反地, 采用药理遗传学手段特异性地激活SE后产生的新生神经元的活动后, 癫痫发作的尖波数量和自发的频率都明显增加, 以上正反双向调控的结果首次提示了成体新生神经元在癫痫形成中的充分性和必要性。

然而, 虽然以上的研究结果表明成体海马神经发生在癫痫中发挥一定的作用, 但不同时期产生的成体新生神经元如何参与癫痫的不同发病过程依然存在很多疑问。正如之前所说, Iyengar等人^[70]发现在给予KA前杀灭新生神经元会加重诱发急性癫痫, 提示SE前产生的新生神经元可能发挥保护作用。但在Cho等人^[74]的研究中发现了矛盾的结果, 在SE前杀灭新生神经元不会影响Pilo诱导的癫痫形成, 可以降低慢性癫痫自发频率, 但在SE前后更为彻底地杀灭成体新生

神经元却无法影响慢性期癫痫的自发频率。考虑到这些矛盾的出现, 本团队猜测新生神经元可能存在功能异质性, 新生神经元可能可以分为不同细胞亚群, 这些亚群分别具有高度兴奋性和抑制性, 且有可能产生于癫痫形成不同阶段的不同时间点或者具有不同的形态和空间位置分布。为了更好地解释新生神经元异质性的问题, 研究者们需要研发出更为特异性的调控手段用来靶向调控结构上或功能上异常的成体新生神经元亚群, 为成体神经元亚群在癫痫中发挥不同的作用提供更直接的证据。随着技术的革新, 研究者们通过多种手段探究成体海马神经发生与癫痫之间的相互联系, 但如何更好地地区别出不同时期产生的“有益”和“有害”的新生神经元, 对于解析其在癫痫中的作用更有说服力, 才能为成体海马神经发生作为癫痫形成调控靶点提供依据。

3 成体海马神经发生水平对癫痫共患病的影响

近年来, 研究者在关注研究癫痫形成的具体机制的同时也逐渐将目光转移到癫痫共患病的治疗上. 研究数据显示, 癫痫患者共患病认知智障、抑郁、焦虑、睡眠障碍等的概率与正常人相比明显增加^[12,13,77]. 人们发现这些共患病严重影响了癫痫患者的生活质量, 因此逐渐增加了对癫痫共患病的重视程度. 首先, 现有的药物治疗作为癫痫治疗首选治疗方式, 虽然能够有效地改善癫痫发作的症状, 但却无法有效缓解癫痫共患病的症状. 严重的是, 一些目前临床采用的抗癫痫药物甚至还会加重这些共患病^[78,79]. 因此, 为了更好地实现对癫痫及其共患病的治疗, 迫切需要寻找与癫痫及其共患病相关的可能靶点, 为癫痫及其共患病的治疗提供方向.

成体海马神经发生这一特殊现象一直被认为与海马依赖的多种生理功能相关, 包括学习记忆、认知、情绪调节等^[80,81]. 已有诸多文献报道成体海马神经发生参与空间记忆、相关模式分离等海马依赖性行为^[27,82], 提示成体海马神经发生可以作为治疗认知障碍的重要靶点. 此外, 报道发现, 采用抗抑郁药物治疗抑郁的同时可以增加成体海马神经发生水平^[83,84], 提示成体海马神经发生与抑郁存在一定的联系. 考虑到生理状态下的成体海马神经发生参与认知障碍、抑郁等情绪障碍, 本文猜测成体海马神经发生在癫痫病理情况下可以在认知、抑郁等方面发挥作用并改善癫痫及其共患病的情况, 那么成体海马神经发生后续有望作为治疗癫痫共患病的靶点提供可能的依据.

3.1 成体海马神经发生对癫痫共患认知障碍的影响

文献报道, 癫痫患者存在一定程度的认知缺陷, 包括注意力、语言、记忆和执行功能障碍, 可严重损害生活质量^[85,86]. 而海马作为癫痫的重要灶点之一, 癫痫发作往往会造成海马的损伤^[87,88], 进而影响海马依赖的相关行为. 在多种阿尔茨海默病的转基因小鼠病理模型中(存在高比例的癫痫样异常电活动), 研究者发现成体海马发生水平明显下降^[89-92], 而阿尔茨海默症患者主要表现为海马依赖的认知功能缺陷, 提示成体海马神经发生可能参与认知调节. 而对成体海马新

生神经元是否参与海马相关行为的研究中, 研究者们发现, 在生理状态下, 丰富环境、运动以及调控细胞死亡等可以提高成体海马神经发生水平^[93-97], 这些方式均可以增强海马依赖的学习记忆, 提示新生神经元与学习记忆之间存在相应的功能联系. 相反地, 通过给予辐射、细胞分裂抑制剂、病毒调控等手段可以下调成体海马神经发生水平, 并发现这些方式对学习记忆造成负性影响^[26,98-100], 具体表现为成体海马神经发生受损后可以抑制海马依赖的相关记忆的形成. 以上正向以及负向调控成体海马神经发生水平的结果均表明, 成体海马神经发生可能直接参与海马依赖的相关行为, 包括学习记忆的形成等.

既然成体海马神经发生与学习记忆等认知功能密切相关, 且成体海马神经发生也被认为参与癫痫的形成过程, 继而研究者们猜测, 成体海马神经发生可能在参与癫痫形成的同时也影响癫痫引起的认知障碍. 近年来, 研究者们取得了一些进展. 早期的研究表明, 在KA诱导的癫痫模型中, 应用传统的抗癫痫药-丙戊酸钠可以通过调控Wnt信号通路抑制成体海马神经发生水平并改善癫痫小鼠的认知障碍^[101]. 这一结果提示, 通过优化丙戊酸钠的给药方案可能可以将丙戊酸钠作为治疗癫痫及共患认知障碍的治疗候选药物. 但是这一结果也不能排除丙戊酸钠作用于其他靶点进而改善认知的情况. 进一步, Cho等人^[74]使用Nestin-TK的转基因动物在Pilo诱导SE前直接杀灭新生神经元后发现, 降低成体海马神经发生水平可以有效抑制实验大鼠慢性自发期的癫痫发作频率, 且可以改善癫痫并发的认知功能下降. 但这一结果也有可能是改善癫痫之后的伴随现象, 是否对于癫痫中的认知障碍有直接作用, 需要通过更加特异性的方式实时调控成体新生神经元的活性来实现. 另一方面, 也有报道发现, 丰富环境增加成体海马神经发生水平后可以减少癫痫大鼠的慢性自发时长, 并且同时也能够改善相应的认知障碍^[102]. 此外, 有报道称在SE前后2周同时抑制成体海马神经发生水平并不能改善癫痫小鼠的认知障碍^[103].

针对以上矛盾的结果, 一种合理的解释是癫痫SE早期增加的成体新生神经元存在异常的功能整合, 影响了海马的内部环路, 进而引起认知功能的下降, 通过抑制这部分异常的神经元可以改善癫痫后的认知功能; 而在癫痫慢性期成体海马神经发生的水平明显降低, 而癫痫相关伴随症状主要发生在癫痫形成的慢性

期, 与之前的研究结果一致, 癫痫慢性期成体新生水平的降低对学习记忆造成负性影响, 此时增加成体神经发生水平可能可以改善认知功能. 这些结果同样提示, 癫痫后不同时期产生的神经元可能存在异质性, 如何精确调节这些“有害”或“有益”的神经元才能为改善癫痫患者认知障碍提供可能.

3.2 成体海马神经发生对癫痫共患焦虑、抑郁的影响

除了认知障碍以外, 癫痫后共患焦虑、抑郁的情况也非常普遍, 癫痫患者共患焦虑、抑郁的概率比正常人高2倍^[77,104], 且最近的研究也表明成体海马神经发生与焦虑、抑郁样行为密切相关. 最初的研究结果发现, 抗抑郁药物的应用可以提高成体海马神经发生的水平, 提示成体海马神经发生可能与抑郁存在直接或间接的联系^[83,84,105]. 而成体海马神经发生水平下降是否与焦虑和抑郁的发病存在必然联系还有待进一步的研究. 随后的研究也给出了一定的证据, 使用转基因动物或者辐射等手段降低成体海马神经发生水平可以诱导抑郁样行为^[32,106,107], 这些结果表明, 成体新生神经元在抑郁中可能有一定的功能. 同样地, 近几年的研究表明, 通过丰富环境等方式提高成体海马神经发生水平或直接激活成体新生神经元等方式可以直接改善动物的焦虑、抑郁样行为^[108~112], 这进一步说明成体海马神经发生可以作为治疗焦虑、抑郁等精神类疾病的重要靶点.

以上的结果均表明, 成体海马神经发生在抑郁中发挥重要作用, 考虑到癫痫后成体神经发生的异常改变, 且癫痫后共患抑郁的概率明显增加, 研究者们猜想成体海马神经发生可能在一定程度上介导了癫痫后的抑郁表现. 首先, 癫痫急性和慢性期的神经新生水平改变和新生神经元的异常整合可能改变抑郁的风险和病程. 抗抑郁治疗后正常新生神经元的产生增加似乎是有益的, 而癫痫导致的新生神经元的异常增加是否对抑郁有同样的积极影响还不确定. 值得一提的是, 在急性癫痫的动物模型中, 抗抑郁药物氟西汀表现出一定的抗惊厥作用^[113,114], 但氟西汀在此过程中对癫痫后产生的新生神经元的作用还有待进一步的确认. 而在癫痫的慢性阶段, 成体海马神经发生水平明显低于正常水平, 这种慢性期的显著降低是否足以导致抑郁目前还未可知. 此外, 癫痫后产生的新生神经元存

在异常的功能整合, 可能影响海马的内部环路, 且癫痫患者脑部伴随着复杂的病理和环路改变, 这些都有可能限制抗抑郁治疗的效用.

关于成体海马神经发生是否能够改善癫痫共患抑郁的问题, 近来的研究表明, 成体海马神经发生在癫痫脑内可能与抑郁存在一定的联系, 这为后续将成体海马神经发生作为靶点治疗癫痫共患抑郁提供了参考. Yutsudo等人^[115]构建了fosB缺失的小鼠, 这种小鼠表现出成体海马神经发生异常, 且该小鼠同时具有癫痫自发放电和抑郁样行为, FosB小鼠的构建为癫痫和抑郁共患伴随神经发生异常提供了遗传和分子基础. 此外, 也有报道表示, 癫痫SE后将小鼠暴露于丰富环境中, 可以减少后期癫痫的自发频率且伴随的抑郁症状也有改善^[116]. 而外源性移植神经干细胞的应用也被发现可以改善大鼠脑内癫痫后引起的新生神经元异常, 且可以抑制后续癫痫的发展并阻止相关抑郁样行为^[117]. 在小鼠KA模型中, 通过特异性地抑制BDNF受体TrkB也被报道可以在妨碍癫痫形成的同时改善焦虑样行为和海马神经元的丢失^[118]. 目前, 关于成体海马神经发生改善癫痫共患焦虑、抑郁的研究仅能提示成体海马神经发生同时参与了癫痫形成和伴随的焦虑、抑郁行为, 具体成体海马神经发生在其中发挥什么作用还有待进一步的深入探索.

4 总结与展望

本文主要针对成体海马神经发生这一特殊现象, 概括了癫痫对成体海马神经发生的增殖、分化、功能整合等的影响, 并提示了成体海马神经发生在癫痫形成过程中扮演着重要角色, 成体海马神经发生可能作为控制癫痫发展的重要靶点. 为此, 本文也总结概括了多种调控手段改变成体海马神经发生水平对癫痫的影响, 包括辐射、药理学手段等非特异性调控, 以及转基因动物、光/药理遗传学手段等特异性调控. 同时, 考虑到成体海马神经发生本身与癫痫相关共患病(如认知障碍、抑郁、焦虑等)之间的密切关系, 一些研究结果也证明, 调控成体海马神经发生的水平在影响癫痫发展的同时也能部分改善相关的并发症, 提示成体海马神经发生可能作为治疗癫痫及其共患病的潜在靶点.

此外, 仍有一些问题有待深入探讨(图2). (i) 解析

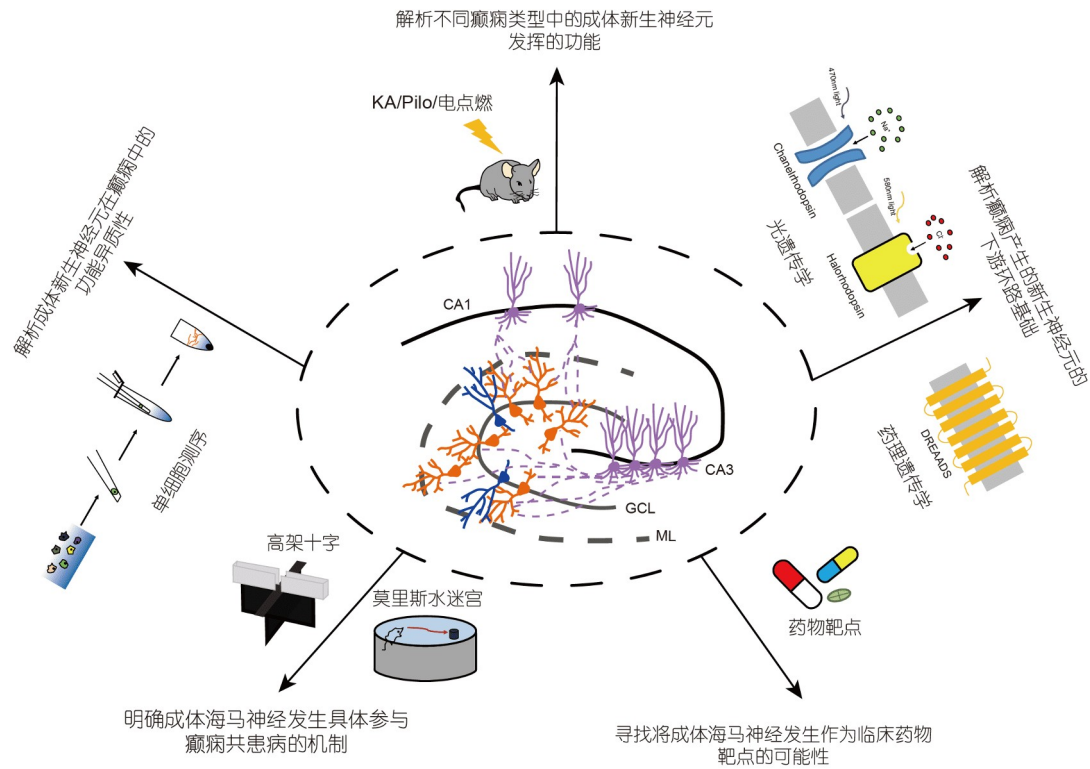


图 2 关于癫痫后产生的成体新生神经元有待解决的问题
Figure 2 Unsolved questions about adult-born neurons after epilepsy

不同癫痫类型中的成体新生神经元发挥的功能; 理解不同类型癫痫模型中成体神经发生发挥的作用及特征, 对后续对应临床上的癫痫类型的应用更有指导意义. (ii) 解析成体新生神经元在癫痫中的功能异质性; 即使在同一种类型的癫痫, 不同阶段、不同位置分布的成体新生神经元可能存在着极大的异质性, 后续可以利用单细胞测序等新型手段解析这些异质性神经元的功能, 这对后续成体神经元的选择性或特异性调控也十分重要. (iii) 解析癫痫产生的新生神经元的下游环路基础; 充分理解其异常环路的整合, 明确其环路基础及作用特征可以为后续靶点的开发提供方向. 结合目前逆转录病毒、光遗传学、药理遗传学等选择性标记和调控手段, 可以很好地针对这一目的进行深入研究. (iv) 明确成体海马神经发生具体参与癫痫共患病

的机制; 利用选择性调控手段解析成体海马神经发生在癫痫各种并发症中的作用及相应的作用机制才有望将成体海马神经发生作为治疗癫痫并发症的靶点并研发新的干预策略. (v) 寻找将成体海马神经发生作为临床药物靶点的可能性; 探索癫痫脑内伴随的复杂的信号通路对成体海马神经发生的影响, 解析异质性新生神经元产生的微环境基础有望实现对成体神经元的精准调控, 并转化为对其干预的有效药物靶点开发. 此外, 目前关于人脑内是否存在新生神经元依旧存在很大争议, 后续将基础研究中对于成体神经发生的研究成果较好地转化为临床有效治疗手段依旧任重而道远. 不管如何, 只有解决了上述的问题, 才能更好地利用成体海马神经发生为癫痫及其共患病的治疗提供新思路、新靶点.

参考文献

- 1 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien T J, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18024
- 2 Thijs R D, Surges R, O'Brien T J, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393: 689–701

- 3 Hirtz D, Thurman D J, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*, 2007, 68: 326–337
- 4 Kwan P, Sander J W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 1376–1381
- 5 Pitkänen A, Sutula T P. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol*, 2002, 1: 173–181
- 6 Wang Y, Chen Z. An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: Toward precise circuit therapy. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 77–93
- 7 Perucca P, Gilliam F G. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 792–802
- 8 Engel J. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31: 192–197
- 9 Rogawski M A, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 553–564
- 10 Löscher W, Klitgaard H, Twyman R E, et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12: 757–776
- 11 Reid A Y, Metcalfe A, Patten S B, et al. Epilepsy is associated with unmet health care needs compared to the general population despite higher health resource utilization—A Canadian population-based study. *Epilepsia*, 2012, 53: 291–300
- 12 Kanner A M. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12: 106–116
- 13 Elger C E, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*, 2004, 3: 663–672
- 14 Keezer M R, Sisodiya S M, Sander J W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 106–115
- 15 Martinoni M, Berti P P, Marucci G, et al. Pathology-based approach to seizure outcome after surgery for pharmacoresistant medial temporal lobe epilepsy. *World Neurosurg*, 2016, 90: 448–453
- 16 Isnard J, Bourdillon P. Morphological imaging of the hippocampus in epilepsy. *Revue Neurol*, 2015, 171: 298–306
- 17 Jessberger S, Parent J M. Epilepsy and adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a020677
- 18 Parent J M, Yu T W, Leibowitz R T, et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 1997, 17: 3727–3738
- 19 Zeng L H, Rensing N R, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2009, 29: 6964–6972
- 20 Ji C, Zhu L, Chen C, et al. Volumetric changes in hippocampal subregions and memory performance in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neurosci Bull*, 2018, 34: 389–396
- 21 Boldrini M, Fulmore C A, Tartt A N, et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell*, 2018, 22: 589–599.e5
- 22 Spalding K L, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 2013, 153: 1219–1227
- 23 Gage F H. Adult neurogenesis in mammals. *Science*, 2019, 364: 827–828
- 24 Underwood E. Study undercuts claims of new neurons in adult brains. *Science*, 2018, 359: 1083
- 25 Sorrells S F, Paredes M F, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, 2018, 555: 377–381
- 26 Ko H G, Jang D J, Son J, et al. Effect of ablated hippocampal neurogenesis on the formation and extinction of contextual fear memory. *Mol Brain*, 2009, 2: 1
- 27 Clelland C D, Choi M, Romberg C, et al. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, 2009, 325: 210–213
- 28 Christian K M, Song H, Ming G. Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis. *Annu Rev Neurosci*, 2014, 37: 243–262
- 29 Burghardt N S, Park E H, Hen R, et al. Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus*, 2012, 22: 1795–1808
- 30 Zhang B, Wang L, Zhan A, et al. Long-term exposure to a hypomagnetic field attenuates adult hippocampal neurogenesis and cognition. *Nat Commun*, 2021, 12: 1174
- 31 Winner B, Winkler J. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a021287
- 32 Snyder J S, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 2011, 476: 458–461
- 33 Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1110–1115
- 34 Mu Y, Gage F H. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer’s disease. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 85

- 35 Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 1999, 46: 1472–1479
- 36 Danzer S C. Contributions of adult-generated granule cells to hippocampal pathology in temporal lobe epilepsy: a neuronal bestiary. *Brain Plast*, 2018, 3: 169–181
- 37 Zhu X, Yao Y, Yang J, et al. Seizure-induced neuroinflammation contributes to ectopic neurogenesis and aggressive behavior in pilocarpine-induced status epilepticus mice. *Neuropharmacology*, 2020, 170: 108044
- 38 Magagna-Poveda A, Moretto J N, Scharfman H E. Increased gyrification and aberrant adult neurogenesis of the dentate gyrus in adult rats. *Brain Struct Funct*, 2017, 222: 4219–4237
- 39 Iqbal M, Ullah S, Zafar S, et al. Effect of exercise interventions on kainate induced status epilepticus and associated co-morbidities; a systematic review and meta-analysis. *Neurochem Res*, 2019, 44: 1005–1019
- 40 Iqbal M, Xiao X L, Zafar S, et al. Forced physical training increases neuronal proliferation and maturation with their integration into normal circuits in pilocarpine induced status epilepticus mice. *Neurochem Res*, 2019, 44: 2590–2605
- 41 Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 1962, 135: 1127–1128
- 42 Eriksson P S, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 1998, 4: 1313–1317
- 43 Gray W P, Sundstrom L E. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res*, 1998, 790: 52–59
- 44 Parent J M, Janumpalli S, McNamara J O, et al. Increased dentate granule cell neurogenesis following amygdala kindling in the adult rat. *Neurosci Lett*, 1998, 247: 9–12
- 45 Blümcke I, Schewe J C, Normann S, et al. Increase of nestin-immunoreactive neural precursor cells in the dentate gyrus of pediatric patients with early-onset temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 2001, 11: 311–321
- 46 Hattiangady B, Rao M S, Shetty A K. Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis*, 2004, 17: 473–490
- 47 Heinrich C, Nitta N, Flubacher A, et al. Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. *J Neurosci*, 2006, 26: 4701–4713
- 48 Xiu-Yu S, Ruo-Peng S, Ji-Wen W. Consequences of pilocarpine-induced recurrent seizures in neonatal rats. *Brain Dev*, 2007, 29: 157–163
- 49 Shi X Y, Wang J W, Lei G F, et al. Morphological and behavioral consequences of recurrent seizures in neonatal rats are associated with glucocorticoid levels. *Neurosci Bull*, 2007, 23: 83–91
- 50 Kralic J E, Ledergerber D A, Fritschy J M. Disruption of the neurogenic potential of the dentate gyrus in a mouse model of temporal lobe epilepsy with focal seizures. *Eur J Neurosci*, 2005, 22: 1916–1927
- 51 Sierra A, Martín-Suárez S, Valcárcel-Martín R, et al. Neuronal hyperactivity accelerates depletion of neural stem cells and impairs hippocampal neurogenesis. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 488–503
- 52 Shapiro L A, Ribak C E, Jessberger S. Structural changes for adult-born dentate granule cells after status epilepticus. *Epilepsia*, 2008, 49: 13–18
- 53 Myers C E, Bermudez-Hernandez K, Scharfman H E. The influence of ectopic migration of granule cells into the hilus on dentate gyrus-CA3 function. *PLoS ONE*, 2013, 8: e68208
- 54 Overstreet-Wadiche L S, Bromberg D A, Bensen A L, et al. Seizures accelerate functional integration of adult-generated granule cells. *J Neurosci*, 2006, 26: 4095–4103
- 55 Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature*, 2004, 429: 184–187
- 56 Lybrand Z R, Goswami S, Zhu J, et al. A critical period of neuronal activity results in aberrant neurogenesis rewiring hippocampal circuitry in a mouse model of epilepsy. *Nat Commun*, 2021, 12: 1423
- 57 Shapiro L A, Korn M J, Ribak C E. Newly generated dentate granule cells from epileptic rats exhibit elongated hilar basal dendrites that align along GFAP-immunolabeled processes. *Neuroscience*, 2005, 136: 823–831
- 58 Kron M M, Zhang H, Parent J M. The developmental stage of dentate granule cells dictates their contribution to seizure-induced plasticity. *J Neurosci*, 2010, 30: 2051–2059
- 59 Ribak C E, Tran P H, Spigelman I, et al. Status epilepticus-induced hilar basal dendrites on rodent granule cells contribute to recurrent excitatory circuitry. *J Comp Neurol*, 2000, 428: 240–253
- 60 Shapiro L A, Ribak C E. Newly born dentate granule neurons after pilocarpine-induced epilepsy have hilar basal dendrites with immature

- synapses. *Epilepsy Res*, 2006, 69: 53–66
- 61 Austin J E, Buckmaster P S. Recurrent excitation of granule cells with basal dendrites and low interneuron density and inhibitory postsynaptic current frequency in the dentate gyrus of macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 2004, 476: 205–218
 - 62 Parent J M, Elliott R C, Pleasure S J, et al. Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2006, 59: 81–91
 - 63 Scharfman H E, Goodman J H, Sollas A L. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci*, 2000, 20: 6144–6158
 - 64 Scharfman H E, Smith K L, Goodman J H, et al. Survival of dentate hilar mossy cells after pilocarpine-induced seizures and their synchronized burst discharges with area CA3 pyramidal cells. *Neuroscience*, 2001, 104: 741–759
 - 65 Du X, Zhang H, Parent J M. Rabies tracing of birthdated dentate granule cells in rat temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 2017, 81: 790–803
 - 66 Zhou Q G, Nemes A D, Lee D, et al. Chemogenetic silencing of hippocampal neurons suppresses epileptic neural circuits. *J Clin Invest*, 2019, 129: 310–323
 - 67 Jakubs K, Nanobashvili A, Bonde S, et al. Environment matters: synaptic properties of neurons born in the epileptic adult brain develop to reduce excitability. *Neuron*, 2006, 52: 1047–1059
 - 68 Raedt R, Boon P, Persson A, et al. Radiation of the rat brain suppresses seizure-induced neurogenesis and transiently enhances excitability during kindling acquisition. *Epilepsia*, 2007, 48: 1952–1963
 - 69 Pekcec A, Lüpke M, Baumann R, et al. Modulation of neurogenesis by targeted hippocampal irradiation fails to affect kindling progression. *Hippocampus*, 2010, 21: 866–876
 - 70 Iyengar S S, LaFrancois J J, Friedman D, et al. Suppression of adult neurogenesis increases the acute effects of kainic acid. *Exp Neurol*, 2015, 264: 135–149
 - 71 Zhu K, Yuan B, Hu M, et al. Reduced abnormal integration of adult-generated granule cells does not attenuate spontaneous recurrent seizures in mice. *Epilepsy Res*, 2017, 133: 58–66
 - 72 Jung K H, Chu K, Kim M, et al. Continuous cytosine-b-D-arabinofuranoside infusion reduces ectopic granule cells in adult rat hippocampus with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci*, 2004, 19: 3219–3226
 - 73 Jung K H, Chu K, Lee S T, 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: 237–246
 - 74 Cho K O, Lybrand Z R, Ito N, et al. Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nat Commun*, 2015, 6: 6606
 - 75 Hosford B E, Liska J P, Danzer S C. Ablation of newly generated hippocampal granule cells has disease-modifying effects in epilepsy. *J Neurosci*, 2016, 36: 11013–11023
 - 76 Varma P, Brulet R, Zhang L, et al. Targeting seizure-induced neurogenesis in a clinically relevant time period leads to transient but not persistent seizure reduction. *J Neurosci*, 2019, 39: 7019–7028
 - 77 Tellez-Zenteno J F, Patten S B, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 0: 070728063136006–???
 - 78 Meador K J. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 2006, 68: 63–67
 - 79 Gomer B, Wagner K, Frings L, et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy Behav*, 2007, 10: 486–494
 - 80 Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility—Linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 335–346
 - 81 Cameron H A, Glover L R. Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu Rev Psychol*, 2015, 66: 53–81
 - 82 Drapeau E, Mayo W, Aourasseau C, et al. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 14385–14390
 - 83 Malberg J E, Eisch A J, Nestler E J, et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 2000, 20: 9104–9110
 - 84 Kodama M, Fujioka T, Duman R S. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry*, 2004, 56: 570–580

- 85 Witt J A, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*, 2012, 259: 1727–1731
- 86 Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson A G, et al. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, 2010, 51: 48–56
- 87 Weniger G, Boucsein K, Irle E. Impaired associative memory in temporal lobe epilepsy subjects after lesions of hippocampus, parahippocampal gyrus, and amygdala. *Hippocampus*, 2004, 14: 785–796
- 88 Niessen H G, Angenstein F, Vielhaber S, et al. Volumetric magnetic resonance imaging of functionally relevant structural alterations in chronic epilepsy after pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Epilepsia*, 2005, 46: 1021–1026
- 89 Haughey N J, Nath A, Chan S L, et al. Disruption of neurogenesis by amyloid β -peptide, and perturbed neural progenitor cell homeostasis, in models of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2002, 83: 1509–1524
- 90 Wen P H, Hof P R, Chen X, et al. The presenilin-1 familial Alzheimer disease mutant P117L impairs neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Exp Neurol*, 2004, 188: 224–237
- 91 Li G, Bien-Ly N, Andrews-Zwilling Y, et al. GABAergic interneuron dysfunction impairs hippocampal neurogenesis in adult apolipoprotein E4 knockin mice. *Cell Stem Cell*, 2009, 5: 634–645
- 92 Demars M, Hu Y S, Gadadhar A, et al. Impaired neurogenesis is an early event in the etiology of familial Alzheimer's disease in transgenic mice. *J Neurosci Res*, 2010, 88: 2103–2117
- 93 Kempermann G, Kuhn H G, Gage F H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 1997, 386: 493–495
- 94 van Praag H, Kempermann G, Gage F H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 1999, 2: 266–270
- 95 Chen L, Gong S, Shan L D, et al. Effects of exercise on neurogenesis in the dentate gyrus and ability of learning and memory after hippocampus lesion in adult rats. *Neurosci Bull*, 2006, 22: 1–6
- 96 Chambers R A, Potenza M N, Hoffman R E, et al. Simulated apoptosis/neurogenesis regulates learning and memory capabilities of adaptive neural networks. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29: 747–758
- 97 Berdugo-Vega G, Arias-Gil G, López-Fernández A, et al. Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life. *Nat Commun*, 2020, 11: 135
- 98 Saxe M D, Battaglia F, Wang J W, et al. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 17501–17506
- 99 Shors T J, Miesegaes G, Beylin A, et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 2001, 410: 372–376
- 100 Jessberger S, Clark R E, Broadbent N J, et al. Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem*, 2009, 16: 147–154
- 101 Jessberger S, Nakashima K, Clemenson G D, et al. Epigenetic modulation of seizure-induced neurogenesis and cognitive decline. *J Neurosci*, 2007, 27: 5967–5975
- 102 Zhang X, Liu T, Zhou Z, et al. Enriched environment altered aberrant hippocampal neurogenesis and improved long-term consequences after temporal lobe epilepsy in adult rats. *J Mol Neurosci*, 2015, 56: 409–421
- 103 Zhu K, Yuan B, Hu M, et al. Ablation of aberrant neurogenesis fails to attenuate cognitive deficit of chronically epileptic mice. *Epilepsy Res*, 2018, 142: 1–8
- 104 Scott A J, Sharpe L, Hunt C, et al. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*, 2017, 58: 973–982
- 105 Boldrini M, Underwood M D, Hen R, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34: 2376–2389
- 106 Anacker C, Luna V M, Stevens G S, et al. Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature*, 2018, 559: 98–102
- 107 Noh K, Lee H, Choi T Y, et al. Negr1 controls adult hippocampal neurogenesis and affective behaviors. *Mol Psychiatry*, 2019, 24: 1189–1205
- 108 Zhang Y, Mao R R, Chen Z F, et al. Deep-brain magnetic stimulation promotes adult hippocampal neurogenesis and alleviates stress-related behaviors in mouse models for neuropsychiatric disorders. *Mol Brain*, 2014, 7: 11
- 109 Yun S, Reynolds R P, Petrof I, et al. Stimulation of entorhinal cortex–dentate gyrus circuitry is antidepressive. *Nat Med*, 2018, 24: 658–666
- 110 Normann M C, McNeal N, Dagner A, et al. The influence of environmental enrichment on cardiovascular and behavioral responses to social

- stress. *Psychosom Med*, 2018, 80: 271–277
- 111 Tunc-Ozcan E, Peng C Y, Zhu Y, et al. Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors. *Nat Commun*, 2019, 10: 3768
- 112 Eliwa H, Brizard B, Le Guisquet A M, et al. Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 124: 105097
- 113 Hernandez E J, Williams P A, Dudek F E. Effects of fluoxetine and TFMPP on spontaneous seizures in rats with pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43: 1337–1345
- 114 Jobe P C, Browning R A. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav*, 2005, 7: 602–619
- 115 Yutsudo N, Kamada T, Kajitani K, et al. fosB-null mice display impaired adult hippocampal neurogenesis and spontaneous epilepsy with depressive behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38: 895–906
- 116 Vrinda M, Sasidharan A, Aparna S, et al. Enriched environment attenuates behavioral seizures and depression in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58: 1148–1158
- 117 Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, et al. Hippocampal neural stem cell grafting after status epilepticus alleviates chronic epilepsy and abnormal plasticity, and maintains better memory and mood function. *Aging Dis*, 2020, 11: 1374
- 118 Liu G, Gu B, He X P, et al. Transient inhibition of TrkB kinase after status epilepticus prevents development of temporal lobe epilepsy. *Neuron*, 2013, 79: 31–38

The role of adult hippocampal neurogenesis in epilepsy and comorbidities

XU YingWei¹, CHEN LiYing¹, WANG Yi^{1,2} & CHEN Zhong^{1,2}

¹ Institute of Pharmacology & Toxicology, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China;

² Key Laboratory of Neuropharmacology and Translational Medicine of Zhejiang Province, College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China

Epilepsy is a clinically common chronic brain disorder, characterized by recurrent seizures. More than 50% patients with epilepsy suffered from depression, anxiety, migraine, or sleep disturbances. Anti-epileptic drugs are the first-choice treatment to control seizures in clinical practice but with some problems, e.g., high ratio of intractable epilepsy, serious side effects, little effect on epileptogenesis and the comorbidities of epilepsy. Thus, progress towards understanding the mechanisms of epileptogenesis is critical for developing better therapies to prevent epilepsy. Cumulative evidence indicates that the adult hippocampal neurogenesis may be involved in epileptogenesis, because pathological changes of adult hippocampal neurogenesis occur in epileptic brain, and the regulation of adult hippocampal neurogenesis affects epilepsy. Meanwhile, adult hippocampal neurogenesis is also implicated in cognitive deficits, depression, anxiety and other comorbidities of epilepsy, suggesting the significance of adult hippocampal neurogenesis in treating epilepsy and its comorbidities. In this article, we reviewed the pathological changes of adult hippocampal neurogenesis in the epileptic brain, the functional relevance of adult hippocampal neurogenesis in epileptogenesis through different interventions, and the potential association between adult hippocampal neurogenesis and comorbidities of epilepsy. It provides perspectives for the future research on mechanisms and treatment strategies of epilepsy.

epilepsy, adult hippocampal neurogenesis, comorbidities of epilepsy, therapeutic target

doi: 10.1360/SSV-2021-0025