



面向癫痫的神经元微环境动力学建模方法*

李 朵 李斯卉 李 强 张 瑞**

(西北大学数学学院医学大数据研究中心, 西安 710127)

摘要 癫痫是由大脑神经元超同步异常放电所引起的一种常见的慢性神经系统疾病。大量生理实验和神经计算建模研究表明, 神经元异常放电是癫痫发作的电生理基础, 而神经元微环境动力学改变是引起神经元结构和功能发生变化, 进而刺激神经元异常放电, 导致癫痫发作产生和发展的潜在原因。基于此, 本文首先从影响神经元微环境改变的四个主要因素(离子浓度、能量代谢、神经递质和细胞体积)出发, 分别就其动力学建模的神经机制和建模方法两方面进行系统阐述与分析, 然后对未来可探索的研究方向进行展望, 以期更加全面地了解该领域的发展动态和研究进展, 为进一步研究癫痫异常放电模式的动力学本质以及癫痫发病的神经机制奠定良好的理论基础。

关键词 神经元, 微环境动力学, 癫痫放电模式, 神经计算模型, 动力学建模

中图分类号 Q426, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0052

癫痫(epilepsy)是由大脑神经元超同步异常放电所引起的一种常见的慢性神经系统疾病^[1]。临床表现为突然、短暂、反复的癫痫发作, 通常伴随着运动、感知觉、意识、行为等不同程度的功能障碍。长期反复的癫痫发作不仅使患者身体遭受痛苦, 而且会在一定程度上引发诸如焦虑或者抑郁症等心理疾病^[2]。流行病学资料^[3]显示, 中国癫痫总体患病率为7.0‰, 总患病人数约有1 000万左右, 且每年新增加癫痫患者约40万。《全球癫痫报告》^[4]明确指出, 约25%的癫痫病例可以通过有效措施实现早期预防, 70%的癫痫患者可通过低成本、安全有效的药物实现癫痫发作控制。因此, 探索癫痫的神经生理病理机制, 并据此实现癫痫的早期预防和发作控制, 从而提高患者的生活质量具有非常重要的现实意义。

大量生理实验研究表明, 神经元异常放电是引起癫痫发作的电生理基础^[5]。神经元是构成神经系统的基本结构和功能单位, 其周围的离子、能量代谢物质、神经递质等物质, 以及其他参与构成神经元生存和活动的大脑局部生物环境可被定义为神经元的微环境^[6-7]。神经元微环境主要由神经元内部微循环、细胞外空间、神经胶质细胞等生理结构及其基质构成, 具体的神经元及其微环境细节变化

如图1所示。此外, 部分考虑神经递质的微环境会在其基础上添加突触前末梢(或/和突触后膜)、突触间隙和突触周围胶质细胞等突触相关隔室, 包含了离子通道、离子泵、转运蛋白、离子型受体等生理结构所介导的离子、能量代谢物质、神经递质等物质动态变化过程(图1)。微环境“质”与“量”的改变与神经元的功能和活动息息相关, 当微环境中物质含量失衡或生理结构异常变化导致神经元周围的稳态被打破时, 就会诱发神经元产生异常放电, 进而促使癫痫发作的产生^[8-9]。神经生理学家通过生理病理实验研究了癫痫发作过程中神经元微环境物质含量和生理结构的变化情况, 观察到许多实验现象并总结了相关的神经机制。例如, 癫痫发作期间神经元微环境表现出显著的离子稳态丧失、兴奋性与抑制性神经递质失衡、能量物质耗竭、细胞毒性肿胀以及神经胶质细胞功能异常等变

* 国家自然科学基金(12071369), 陕西数理基础科学研究(22JSZ008), 陕西省重点研发计划(2019ZDLSF02-09-02), 中国博士后科学基金(2022M722580)和陕西省自然科学基金(2023-JC-QN-0028)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 029-88309091, E-mail: rzhang@nwu.edu.cn

收稿日期: 2024-02-05, 接收日期: 2024-03-11

化, 进而导致神经元呈现丰富的异常放电模式 (包括爆发放电、去极化阻滞、扩散性去极化、癫痫持续状态等)^[10-15]。可以说, 微环境稳态的破坏是诱发癫痫神经元异常放电的核心要素之一。

神经元计算模型是基于生物物理基础的, 用于模拟神经元放电活动, 并能反映多种变量与膜电位之间相关关系的一类数学模型, 可用于揭示癫痫发作期间神经元异常放电发生及转迁的动力学本质^[16-22]。因此, 采用神经计算模型研究神经元微环境动力学与癫痫神经元放电行为之间的关联性受到

了学者们的广泛关注, 相关研究主要围绕四个诱发神经元癫痫放电微环境动力学改变的关键因素展开: 离子浓度、能量代谢、神经递质和细胞体积。鉴于此, 本文首先聚焦于上述四个关键因素, 分别就其动力学建模的神经机制和建模方法两个方面进行系统阐述与分析, 然后对未来可探索的研究方向进行展望, 以期更系统深入地了解神经元微环境动力学的发展动态, 及其在探索癫痫神经元异常放电模式产生和动力学转迁中的研究进展。

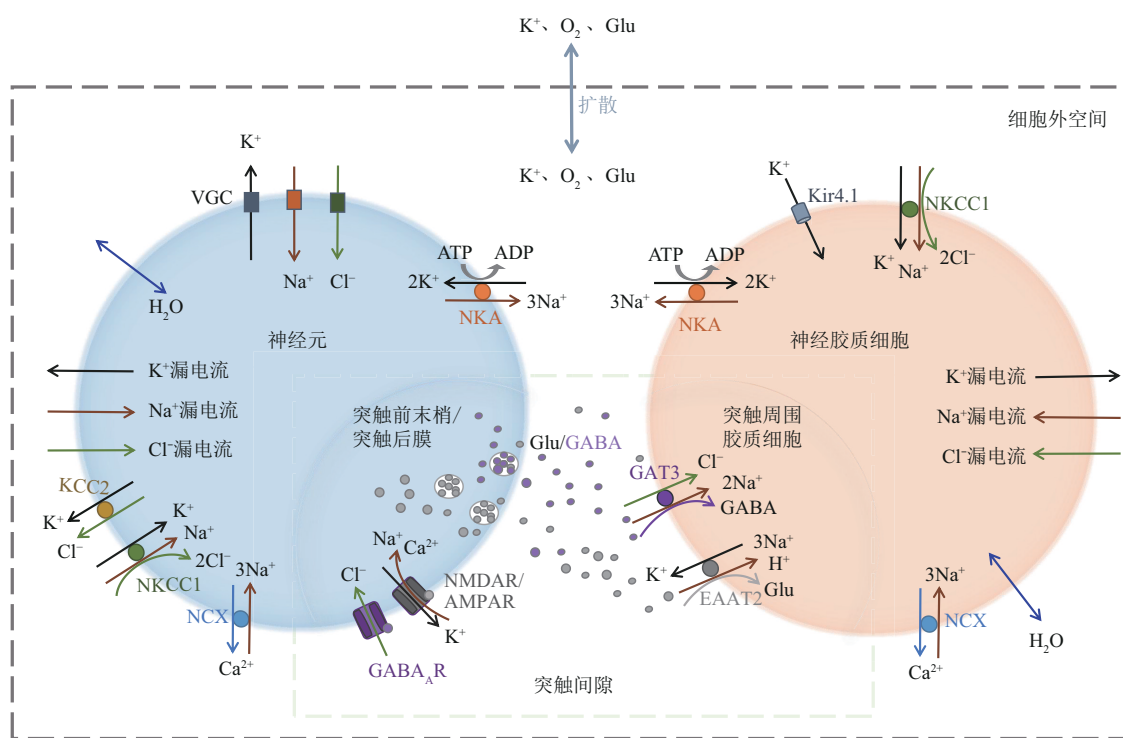


Fig. 1 Schematic diagram of detailed changes in neuron and its microenvironment

图1 神经元及其微环境细节变化示意图

VGC: 电压门控离子通道; NKA: Na^+ - K^+ ATPase泵; NCX: Na^+ - Ca^{2+} 交换体; Kir4.1: 内向整流 K^+ 离子通道4.1; NKCC1: Na^+ - K^+ - Cl^- 协同转运蛋白1; KCC2: K^+ - Cl^- 协同转运蛋白2; EAAT2: 兴奋性氨基酸转运蛋白2; GAT3: γ 氨基丁酸转运蛋白3。GABA激活 GABA_A 受体 (GABA_ARs) 介导 Cl^- 内流; Glu激活AMPA和NMDA受体 (AMPA Rs 、NMDA Rs) 介导 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流和 K^+ 外流; 水 (H_2O) 可以自由进出神经元和神经胶质细胞, 随离子跨膜流动动态变化, 进而引起细胞体积的收缩和肿胀。

1 离子浓度动力学

1.1 离子浓度动力学建模的神经机制

神经元电活动的产生是由离子依据细胞膜两侧的电化学梯度选择性地跨膜流动所引起的。其电化学梯度是由神经元细胞内外离子不均等分布形成的, 决定了离子流动的方向和驱动力。生理实验发现, 神经元电活动的产生与传播主要与钠离子

(Na^+)、钾离子 (K^+) 和氯离子 (Cl^-) 等关键离子有关^[23]。同时, 癫痫发作期间神经元异常放电的本质就是上述关键离子浓度梯度发生异常改变^[24-25]。因此, 神经计算科学家们对关键离子浓度动力学进行数学建模, 以探索癫痫神经元异常放电的动力学本质。该研究最早可以追溯到2000年, Kager等^[26]通过将 Na^+ 和 K^+ 浓度作为控制变量考虑进不同跨膜电流的数学刻画中, 构建了具有离子浓

度的神经元模型,并证实了癫痫发作会随着细胞外 K^+ 浓度增加而产生。在此基础上,Cressman等^[27]首次系统地提出离子浓度动力学的概念,并结合离子通道和特定转运蛋白等机制介导的跨膜电流构建了 Na^+ 、 K^+ 浓度动力学方程,进而揭示了诱导神经元爆发放电(一种典型的癫痫放电模式)、癫痫持续放电等异常放电模式产生和动力学转迁的潜在原因。随后,通过考虑引起神经元关键离子浓度改变的更细微结构和物质变化(图1),一系列具有离子浓度动力学的神经元模型相继被提出^[28-41]。下面对癫痫相关离子浓度动力学建模所依据的神经机制进行总结与阐述。

作为动作电位产生与传播的关键阳离子—— Na^+ ,其细胞内过度积累是癫痫发作的一个关键原因。Krishnan等^[31]通过考虑 Na^+ 电压门控通道(voltage-gated channel, VGC)电流和 Na^+ - K^+ ATPase泵(Na^+ - K^+ ATPase pump, NKA泵)活动对 Na^+ 浓度动力学进行数学建模,揭示了癫痫发作时细胞内 Na^+ 渐进性增加,而当其达到峰值时可触发癫痫发作活动终止。NKA泵活动是调节细胞内 Na^+ 浓度的关键机制,通过泵出3个 Na^+ 同时泵入2个 K^+ (图1),以恢复神经元膜两侧的离子浓度梯度^[42]。基于这一机制,Hübel等^[30]和Krishnan等^[32]分别通过离子浓度动力学模型验证了NKA泵活动对于维持神经元生理状态至关重要,即NKA泵活动可将神经元从去极化状态缓慢地恢复至初始生理静息状态,而当NKA泵活动减弱时,通过正反馈回路使得细胞内 Na^+ 过度积累,进而诱发神经元产生爆发放电和去极化阻滞等癫痫放电模式。

决定神经元静息电位和动作电位复极化过程的主要调节阳离子—— K^+ ,其细胞外积累及其平衡电势的伴随变化会导致神经元产生阵发性持续去极化,从而形成不同的癫痫放电模式^[14]。细胞外 K^+ 可通过多种机制调节,主要包括神经元和神经胶质细胞膜上的电压门控 K^+ 通道(VGCK)^[43]、NKA泵^[42]、 Na^+ - K^+ - Cl^- 协同转运蛋白(Na^+ - K^+ -2 Cl^- cotransporter 1, NKCC1)^[44]、 K^+ - Cl^- 协同转运蛋白(K^+ - Cl^- cotransporter 2, KCC2)^[45]、 Ca^{2+} 激活 K^+ 通道(calcium-activated potassium channel, KCa)^[27]和内向整流 K^+ 通道(K^+ inwardly rectifying channel 4.1, Kir4.1)^[46]等(图1)。大量生理实验和神经计算模型已证明细胞外 K^+ 浓度动力学在癫痫发作产生和动力学转迁中的重要性。例如,Cressman

等^[27]和Wei等^[38]通过对细胞外 K^+ 浓度动力学建模发现,体外细胞培养液的 K^+ 浓度过高、NKA泵活动减弱或者胶质细胞 K^+ 缓冲作用受损会导致细胞外 K^+ 过度积累,特别是当细胞外 K^+ 浓度超过7.5~8.5 mmol/L范围时,神经元自发产生周期性爆发放电,进一步急剧增加到高于26 mmol/L时,会诱发产生去极化阻滞和扩散性去极化等具有短暂去极化状态的癫痫放电模式。Du等^[41]通过对Kir4.1通道介导 K^+ 电流进行数学建模与动力学分析,强调了Kir4.1通道阻滞所诱导的高细胞外 K^+ 浓度在癫痫发生中的关键作用。此外,Depannemaecker等^[29]利用模型简化思想构建了仅具有 K^+ 浓度动力学的神经元模型,进一步解释和验证了细胞外 K^+ 浓度升高可以促使神经元从静息状态演变为爆发放电、去极化阻滞、癫痫持续放电等其他癫痫放电模式。虽然上述研究所分析和揭示的细节机制不同,但都遵循同一个动力学本质,即不同异常变化所引起的细胞外 K^+ 稳态失衡(即细胞外 K^+ 浓度过高)是诱导癫痫发作产生和动力学转迁的核心机制。

负责控制神经元静息电位和细胞体积调节的主要渗透阴离子—— Cl^- ,其负电荷的流入会导致神经元超极化、中断动作电位的产生和传出,这与电压依赖的 Na^+ 门控通道构成了共同调控神经冲动传递的“开关”^[47]。神经元内 Cl^- 浓度的动态变化主要是由NKCC1和KCC2等协同转运蛋白的活性决定的(图1),其中NKCC1可将 Cl^- 转入神经元,而KCC2依赖于 K^+ 梯度将 Cl^- 转出神经元,二者相互作用以维持细胞内 Cl^- 浓度的动态平衡^[48]。生理实验研究表明,NKCC1的上调和KCC2的下调导致细胞内 Cl^- 增加,进而使得GABA所介导的抑制减少和癫痫发作易感性增加^[49-50]。针对这一发现,Currin等^[51-52]在神经元模型的基础上考虑 Cl^- 跨膜的流入、KCC2的外排和自由扩散等机制构建了细胞内 Cl^- 浓度动力学模型,通过实验研究发现,GABA介导的 Cl^- 流入能够快速抑制神经元的兴奋性,而上述3个机制异常会导致细胞内 Cl^- 积累从而抑制GABA受体的激活使得神经元产生持续癫痫发作。Wei等^[38]通过考虑NKCC1和KCC2协同转运作用,构建了一个具有 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 浓度动力学的神经元模型,进而验证了癫痫发作、扩散性去极化等异常放电时细胞内 Cl^- 浓度呈现出显著升高的变化趋势。

1.2 离子浓度动力学建模方法

离子浓度动力学神经元模型的构建,首先基于

经典的 Hodgkin-Huxley (HH) 模型^[53] 建模思想 (如欧姆定律和等效电路等), 结合关键离子跨膜运动所产生的电流, 构建神经元膜电位 (V) 动力学方程, 即 $dV/dt = I_{\text{ext}} - I_{\text{Na}} - I_{\text{K}} - I_{\text{Cl}}$, 其中 Na^+ 电流 (I_{Na}) 和 K^+ 电流 (I_{K}) 主要包含电压门控离子通道电流及其相应的漏电流, Cl^- 电流 (I_{Cl}) 是其漏电流。离子电流与细胞膜两侧的离子浓度差和细胞膜离子通透性密切相关。带电荷的离子在离子驱动力的作用下以扩散运动通过相应的离子通道 (被视为通道电导) 进而形成离子电流, 其离子驱动力是指膜电位和离子平衡电势之间的差值 ($V - E_{\text{K/Na/Cl}}$), 那么离子电流的计算公式为 $I_{\text{ion}} = \bar{g} m^a h^b (V - E_{\text{ion}})$, 其中 $\bar{g}$ 为离子电流的最大电导, m 和 h 为激活和失活门控变量, a 和 b 是激活和失活门的数量。离子平衡电势 E_{ion} 极大程度取决于离子跨膜浓度梯度, 通过能斯特 (Nernst) 方程计算得到, 即 $E_{\text{ion}} = RT/(zF) \ln([\text{ion}]_o / [\text{ion}]_i)$, 其中 $[\text{ion}]_o$ 和 $[\text{ion}]_i$ 分别表示细胞外和细胞内离子浓度, R 、 T 、 F 和 z 分别是指通用气体常数、绝对温度、法拉第常数和离子价数。综上, 通过将关键离子的浓度作为变量融入到离子平衡电势中, 动态改变离子跨膜电流, 最终实现离子浓度动力学变化对神经元放电行为影响的数学建模。

离子浓度动力学建模, 主要是采用数学和生物物理方程具体描述由电压门控离子通道、泵作用、协同转运蛋白转运等机制介导的离子电流及其流动方向^[38], 例如细胞外 K^+ 浓度可以建模为 $d[\text{K}^+]_o / dt = \gamma \beta I_{\text{K}} - 2\beta I_{\text{pump}} - 2I_{\text{glia pump}} - I_{\text{diff}} - I_{\text{glia}} - I_{\text{Kir}} + \beta I_{\text{nkccl}} + \beta I_{\text{kcc2}}$ 。其中, 相关离子电流的数学刻画可大致分为 5 类: a. 基于离子通道电导和离子驱动力的 HH 型电压门控通道电流 (例如 I_{K})^[27-29]; b. 利用 Sigmoid 型激活函数对神经生理实验数据的变化趋势进行数值拟合, 例如 NKA 泵电流 (I_{pump} 和 $I_{\text{glia pump}}$) 和神经胶质细胞 K^+ 缓冲作用强度 (I_{glia})^[27, 38]; c. 利用生物化学反应式描述离子转运相关过程, 并据此结合经典的酶促反应式——Michaelis-Menten (MM) 型动力学方程对其进行数学刻画, 例如 Na^+ - Ca^{2+} 交换体转运强度^[54-55]; d. 基于协同转运蛋白的转运速率与相关离子的 Nernst 电势差成正比这一结论, 利用类-Nernst 方程对 NKCC1 和 KCC2 协同转运过程进行数学描述 (I_{nkccl} 和 I_{kcc2})^[38]; e. 考虑到部分离子电流 (例如 I_{Kir} 和 I_{KCa}) 门控通道的打开状态极大程度依赖于相关离子浓度, 因此在基于电导的离子电流表达式中添加离子浓度依赖的 MM 型动力学方程作

为通道门控变量, 以刻画电流随离子浓度变化的过程^[27, 41]。

此外, 模型简化对于研究离子浓度动力学中的关键机制和分析神经元复杂的动力学行为是至关重要的, 现有的简化方法大多是遵循物质的量守恒定律 (即, 离子在细胞内外流动的量是恒定的) 和电中性原理 (即, 细胞内外电解质溶液中的阴离子和阳离子所带电荷总数相等) 将部分变量由其他变量数学表示, 例如, 神经元细胞内 K^+ 或者细胞外 Na^+ 浓度可以由细胞内 Na^+ 浓度的线性函数统一表示^[27-29], 即 $[\text{K}^+]_i = 140 + (18 - [\text{Na}^+]_i)$, $[\text{Na}^+]_o = 144 - \beta([\text{Na}^+]_i - 18)$, 其中 β 是指细胞内与细胞外的体积比。

2 能量代谢动力学

2.1 能量代谢动力学建模的神经机制

大脑是高耗能器官, 需要消耗大量能量去支撑和维持其最基本的功能和活动, 例如, 神经系统中的信息传递、离子浓度梯度的维持和恢复, 以及神经递质的摄取和循环等神经功能和活动^[56-58]。研究发现, 大脑异常的能量代谢与癫痫的发生和发展密切相关, 即能量代谢的产生过程异常或者神经元高强度活动时的能量过度消耗, 使得能量供应与需求严重不平衡, 进而导致癫痫发作的产生和加重^[59-60]。大脑能量代谢主要是由能量产生、储存、利用和传递等一系列有序的过程组成, 具体地, 葡萄糖和氧气等能量源通过三羧酸循环、氧化磷酸化和糖酵解等代谢过程产生足够的能量代谢物质, 然后通过消耗大量能量维持离子通道、离子泵和神经递质转运等正常神经活动和功能, 其中神经元膜上的 NKA 泵活动是大脑中主要的能量消耗过程, 需要水解一分子三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 释放能量泵出 3 个 Na^+ 同时摄入 2 个 K^+ 将离子恢复至静息时的浓度梯度 (图 1)。

ATP 是神经系统中能量的直接供应来源和普遍流通形式, 通过与二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 的相互转化实现贮能和放能。Rangel 等^[61-62] 和 Yu 等^[63] 针对血管系统、神经胶质细胞或者线粒体等能量产生的组织、细胞或细胞器内的氧化磷酸化、三羧酸循环和糖酵解等代谢反应链展开动力学建模, 进而建立了刻画详细能量代谢过程的生物物理模型, 通过仿真实验研究发现, 癫痫发作会引起神经元、神经胶质细胞和线粒体的代谢紊乱, 使得 ATP 在神经元高强度放电时出现明

显的耗竭现象。为了探索能量代谢与癫痫神经元异常放电模式之间的联系,学者们通过简化能量代谢产生相关过程建立能量代谢动力学模型。Le Masson 等^[64]利用扩散作用方程刻画线粒体产生ATP的过程,建立了包含ATP浓度动力学的神经元模型,研究发现,ATP可用性的降低会增加动作电位的代谢成本,从而破坏 Na^+ 和 K^+ 离子稳态平衡,导致神经元产生缓慢去极化;Chhabria 等^[65]分别从生物物理细节和动态阈值的角度出发对ATP浓度动力学进行数学描述,构建了简化的生物物理神经能量模型和动态阈值神经能量模型,验证了能量较低或者匮乏可诱导神经元产生周期性爆发放电和扩散性去极化等异常放电模式。Ching 等^[66]通过建立ATP浓度动力学模型探索了ATP敏感的 K^+ 通道(K_{ATP})的关键作用,即 K_{ATP} 通道门控在低水平ATP时被激活,使得神经元中的 K^+ 外流对癫痫发作具有抑制作用,表现在神经元放电行为上的改变是爆发放电的频率和时长降低,同时抑制状态的时长增加。这类模型通过分析能量代谢物质动力学与癫痫异常放电模式之间的关系,证明和揭示了癫痫发作是由能量物质耗竭所引起的离子浓度稳态被破坏的结果。

此外,大脑虽然只占人体体重的2%,但耗氧量却占静息状态时全身耗氧量的20%左右,是机体中耗氧量最大的器官,氧气(oxygen, O_2)在能量代谢ATP产生的过程中发挥着核心作用,即通过有氧代谢过程与糖类、脂类和蛋白质等营养物质充分结合并分解转化为能量物质ATP,用于维持神经活动和基本代谢^[67-68]。例如,1分子葡萄糖($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$)与6分子 O_2 进行氧化磷酸化反应生成36分子ATP。生理实验研究表明,脑缺氧3~4 min即可造成不可逆的脑损伤,同时癫痫发作等病理活动时,氧气供应与消耗严重不平衡。因此,亦可通过建立 O_2 浓度动力学去探索癫痫发作期间能量代谢变化过程。Wei 等^[69]结合葡萄糖氧化磷酸化反应的化学计量关系刻画了 O_2 浓度动力学方程,并进一步将其融入到具有离子浓度动力学的神经元模型中,研究发现,癫痫发作期间能量消耗显著增加,同时 O_2 的供应与消耗不匹配则会导致细胞外 O_2 水平显著降低,从而促进神经元产生爆发放电、扩散性去极化和缺氧性去极化等多种癫痫放电模式;Yao 等^[70]将细胞外 O_2 浓度作为神经元模型的控制变量,探索了不同 O_2 水平诱导神经元爆发放电、扩散性去极化和强直放电等异常放电模式的产生和

动力学转迁;Song 等^[71]在HH模型的基础上融入了 O_2 浓度动力学,验证了 O_2 供需严重不匹配可诱导神经元自发产生周期性爆发放电,进而促使创伤性脑损伤向继发性脑所伤的演变。

2.2 能量代谢动力学建模方法

能量代谢动力学建模,通常是利用数学表达式刻画能量代谢物质ATP、 O_2 的浓度动力学,进而将其融入到能量依赖的离子电流建模中,最终用于研究能量代谢异常对神经元兴奋性和放电行为的影响。关于ATP和 O_2 浓度动力学的建模主要由产生项和消耗项组成,其中能量的产生项,要么利用酶促反应的MM型动力学方程或者扩散作用方程等数学表达式刻画如2.1节所述的从葡萄糖和 O_2 等能量源产生ATP的完整能量代谢过程^[61-63, 72-74],要么将体内实验中的血管系统、神经胶质细胞和线粒体或者体外实验的培养液看作是能量源,利用扩散作用方程简化能量产生过程构建能量产生项,其扩散速率遵循Fick定律^[64-66, 69-71, 75]。而能量消耗项,则是由诸如离子泵、转运蛋白等需要消耗能量的过程建模而成,其建模方式如1.2节所述。泵活动、缓冲作用以及扩散作用等活动强度极大程度依赖于能量物质ATP和 O_2 浓度,因此基于所构建的ATP和 O_2 浓度动力学,上述活动的强度可通过两种建模方式被进一步更新与改进:一种是基于MM型动力学方程数学描述上述活动对代谢过程中磷酸化状态的依赖性进而改进相应的活动强度^[61-62],例如,NKA泵强度可被建模为 $\rho = p_{n/a} / (p_{n/a} + \mu_{\text{pump}}) \rho_{\text{max}}$, $p_{n/a} = [\text{ATP}]_{n/a} / [\text{ADP}]_{n/a}$,其中 $p_{n/a}$ 表示神经元和胶质细胞的氧化磷酸化状态,即ATP与ADP浓度之间的比率,用于度量能量产生速率,参数 μ_{pump} 表示泵活动的亲和常数, ρ_{max} 是最大泵强度;另一种则是利用Sigmoid型激活函数模拟能量物质含量与NKA泵活动、扩散作用和 K^+ 缓冲作用的活动速率或作用强度之间的相关关系^[69-71],例如,基于细胞外 O_2 浓度,NKA泵的活动强度可被描述为 $\rho = \rho_{\text{max}} / (1 + \exp((20 - [\text{O}_2]_e)/3))$ 。

3 神经递质动力学

3.1 神经递质动力学建模的神经机制

神经递质是神经元之间或者神经元与效应器细胞(如肌肉细胞、腺体细胞等)之间传递信息的特定化学物质,通常分布在神经元突触结构周围,以化学信号的形式作为突触传递的“信使”,与神经元电信号的相互转换实现神经冲动的传递^[76]。

按照神经递质的生理功能, 可将神经递质分为兴奋性神经递质和抑制性神经递质。癫痫神经元异常放电与神经递质密切相关, 当兴奋性神经递质过多或抑制性递质过少时, 神经元微环境的兴奋性与抑制性失衡会诱发神经元的兴奋性增强并产生异常放电行为。研究发现, 神经递质激活受体和相应的离子通道表达的异常改变是导致癫痫发病的潜在生理病理机制之一^[77]。

谷氨酸 (glutamate, Glu) 是神经系统中最常见的兴奋性神经递质, 细胞外或者突触间隙 Glu 浓度升高会激活神经元膜上的兴奋性离子型受体 (例如, NMDARs 和 AMPARs 等), 进而介导受体上离子通道开放使得相应的阳离子 (如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+}) 进出神经元 (图 1), 从而刺激神经元产生缓慢的兴奋性电流, 增强神经元的兴奋性^[78]。Yu 等^[79]通过构建神经元-星形胶质细胞模型探索了缺血性脑卒中后癫痫发作的潜在机制, 研究发现, 大量 Glu 作用于突触后神经元以及突触后神经元谷氨酸受体被过度激活能够促进神经元癫痫发作的产生与传播。然而, 细胞外空间缺乏 Glu 特异性代谢酶, 其过量的 Glu 只能通过神经元或胶质细胞膜上的兴奋性氨基酸转运体 (excitatory amino acid transporters, EAAT) 对其进行摄取和清除, 以维持细胞外 Glu 水平的相对平衡。其中, EAAT2 是一类位于星形胶质细胞膜上非常关键的谷氨酸转运蛋白 (图 1), 负责细胞外大部分 Glu 的转运和摄取^[80-81]。Hotz 等^[82]通过 EAAT2 基因缺失的斑马鱼实验研究发现, EAAT2 摄取功能丧失时神经元会表现出自发性反复的癫痫发作。此外, Flanagan 等^[83]、Hübel 等^[84]和 Li 等^[85-86]通过建立具有 Glu 浓度动力学神经元模型验证了细胞外 Glu 摄取表达下调会导致神经元爆发放电、去极化阻滞和扩散性去极化等癫痫异常放电的频率增加或者去极化状态被延长的动力学变化。

γ 氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是神经系统中主要的抑制性神经递质, 神经元释放的 GABA 能够激活抑制性离子型受体 (例如, GABA_A Rs 或者 GABA_C Rs), 选择性地将受体的阴离子 (主要是 Cl^-) 通道打开使其顺浓度梯度流入神经元 (图 1), 从而产生超极化电流抑制神经信号的传递^[87]。Lu 等^[88]通过在神经元模型中添加 GABA 介导的电流用于研究抑制性神经元在癫痫发作中的关键作用, 研究表明, GABA 能神经元自发放电活动可能是癫痫发作终止的内源性机制。 γ 氨

基丁酸转运体 (γ -aminobutyric acid transporters, GAT) 能够高效地将突触间隙或细胞外 GABA 转运至细胞内, 维持大脑细胞外 GABA 浓度相对平衡, 从而终止 GABA 突触后效应。神经元膜上的转运体 GAT1 和星形胶质细胞膜上 GAT3 转运的抑制或逆转已被证明能够有效抑制和调控癫痫发作, 因此, GAT 可作为辅助治疗癫痫的潜在药物靶点^[89]。此外, 共同位于星形胶质细胞膜上的 GAT3 与 EAAT2 二者相互影响, 即 EAAT2 可以有效地降低细胞外 Glu 水平, 同时转运 Na^+ 进入细胞内从而改变 Na^+ 的跨膜浓度梯度, 使得 Na^+ 依赖的 GAT3 反向转运释放 GABA。针对这一现象, Flanagan 等^[90]建立了由神经元、星形胶质细胞和突触结构组成的三方谷氨酸能突触框架下 GAT3 和 EAAT2 耦合动力学模型, 实验结果表明, GAT3 和 EAAT2 的动态耦合能够引起 GAT3 离子依赖性反向转运, 使得星形胶质细胞向谷氨酸突触周围释放 GABA, 从而抑制神经元的过度兴奋性和癫痫样放电等病理性异常放电活动。

3.2 神经递质动力学建模方法

与前边所述的直接或间接改变离子浓度动力学的微环境不同, 神经递质是通过激活离子型受体产生兴奋性或者抑制性离子电流直接改变神经元的膜电位, 因此将 Glu 和 GABA 介导的相关离子电流添加进神经元膜电位动力学的建模中。其相关离子电流的建模方式与电压门控通道离子电流类似, 基于 HH 型方程由电导与电势差的乘积得到, 与之不同的是, 其通道门控的打开与关闭还依赖于神经递质浓度, 据此在其通道门控变量刻画中融入神经递质浓度的影响。Glu 和 GABA 浓度动力学建模均是由神经元或者胶质细胞的释放以及摄取两个部分组成, 下面对这两部分的动力学建模方法进行归纳与总结。

神经递质的释放主要是通过细胞囊泡循环机制完成的, 其动力学建模方法主要分为 2 类: a. 结合 MM 型动力学方程详细地刻画囊泡循环中的入胞、内质网融合与出芽、囊泡神经递质的摄取、锚定、 Ca^{2+} 触发囊泡和细胞膜融合与出胞等五个连续反应链, 以此描述神经元或者胶质细胞神经递质的释放过程^[55, 91]; b. 利用数值拟合的方法模拟释放的神经递质浓度与激活其释放的相关变量 (例如, 神经元的膜电位、动作电位产生的时间、胶质细胞内 Ca^{2+} 浓度等) 之间的动态变化趋势, 所采用的数值拟合函数主要包括幂律依赖性阈值函数^[84]、狄拉

克δ函数^[90]、Sigmoid型激活函数^[92-93]和Heaviside函数^[85-86, 94]等。相比于后者数值拟合的建模方式,前者是对具体的囊泡循环反应链展开详细的数学描述,建模过程较为复杂且所考虑的变量和参数较多,侧重于关注每个反应过程的细节变化,便于探索癫痫发作期间神经递质释放的各反应过程以及变量之间的关联性;而后者则是更关注癫痫神经元异常放电模式与关键反馈回路之间的联系,更适合用于探索疾病演变动力学及其发病的生理病理机制。

神经递质的摄取主要是通过相关转运蛋白将其转运至细胞内,不同类型转运蛋白的摄取与转运过程类似,因此以EAAT2为例对其动力学建模方法进行总结阐述,大致可分为4类:a.基于EAAT2转运过程的化学反应式,利用MM型动力学方程来计算神经递质的转运速率,其促进转运的生物底物要么仅考虑细胞外Glu浓度^[84, 91],要么考虑驱动EAAT2转运的关键离子Na⁺和K⁺以及递质Glu浓度^[35, 86];b.将EAAT2转运过程看作是引起带电荷的离子跨膜流动所产生的电流,基于HH型方程构建由电导与电势差乘积的转运电流公式,其平衡电势 E_{EAAT} 是根据Nernst方程以及微环境中相关离子和递质浓度计算得到^[95];c.利用数学公式拟合电压依赖的EAAT2转运电流实验数据,得到转运电流与电势差的之间关系表达式^[83];d.与协同转运蛋白的建模方式类似,利用类-Nernst方程刻画EAAT2的转运过程^[55]。

4 细胞体积动力学

4.1 细胞体积动力学建模的神经机制

离子、能量代谢物质和神经递质等物质的净积累或者损失都会伴随着水分子的流动,从而引起细胞内水的过度积累或者缺失,造成细胞肿胀或收缩^[96]。细胞体积的改变极大程度依赖于离子、渗透调节、水平衡以及细胞膜的通透性。研究发现,细胞体积改变普遍存在于大脑正常生理和病理活动中,即使细胞外和细胞内体积微小的变化也会对神经元的兴奋性、信息传递、离子平衡等神经功能产生非常强烈的影响。特别地,癫痫的病理状态和异常放电与神经元细胞体积的改变密切相关,即在癫痫病理状态下,神经元异常活动会引起离子、神经递质或者代谢物质稳态失衡,进而使得神经元半透膜通透性的增加,大量的水流入造成细胞毒性肿胀^[97]。Dijkstra等^[98]通过刻画跨膜水通量动力学

探索了细胞毒性肿胀的影响,从理论上证实了Cl⁻流入会产生细胞毒性肿胀,而单独Na⁺进入则不会。同时,NKA泵活动减弱会导致细胞体积迅速增加,诱发神经元产生短暂簇放电后持续的去极化放电行为,此时的神经元达到了病理性Donnan平衡(即细胞膜的渗透达到平衡时,膜两侧离子浓度不相等的现象),在这种病理状态下,即使泵活动恢复到基线水平,神经元也无法恢复至生理状态。此外,Ullah等^[99]和Hübel等^[100]通过考虑离子跨膜流动对细胞体积动力学进行建模研究了细胞体积改变对神经元异常放电的影响,实验结果表明,神经元体积增加能够诱导其放电状态从静息状态向爆发放电、扩散性去极化和缺氧性去极化等异常癫痫放电模式的动力学转迁。因此,细胞体积的动态调节对于维持神经元兴奋性以及抑制癫痫异常放电是至关重要的。

4.2 细胞体积动力学建模方法

细胞体积动力学,因其影响细胞内外离子浓度变化,而被广泛融入到研究癫痫异常放电的神经元模型中^[38, 98-102]。神经元电活动所引起的离子跨膜运动会伴随着细胞质中的离子和水分子的相对流动,进而导致神经元细胞体积随之持续变化。显然,细胞体积的改变主要是由离子和水分子跨膜流动所引起的,因此细胞体积动力学的建模方法主要分为2类:一类是在具有离子浓度动力学神经元模型基础上,根据离子浓度与体积间的数值关系,如 $\hat{Vol} = Vol^0 \times (1.1029 - 0.1029 \times \exp((\pi_o - \pi_i)/20))$,建立细胞体积动力学方程为 $dVol_i/dt = (\hat{Vol} - Vol_i)/\tau_v$,其中 Vol_i 、 $\hat{Vol}$ 和 Vol^0 分别为动态变化的体积、随离子流动的瞬时体积和初始的体积, π_i 和 π_o 表示细胞内和细胞外离子浓度总和,即 $\pi_{i/o} = [Na^+]_{i/o} + [K^+]_{i/o} + [Cl^-]_{i/o} + [Ca^{2+}]_{i/o} + [A^-]_{i/o}$,A⁻为不渗透阴离子,1.1029是细胞体积肿胀的极限值^[99-100];另一类则是对随着离子进出细胞所引起的跨膜水通量动力学进行数学刻画构建细胞体积动力学模型,即 $dVol_i/dt = J_{H_2O}$, $J_{H_2O} = L_{H_2O} \Delta\pi$, $\Delta\pi = RT(\pi_i - \pi_o)$,其中水通量(J_{H_2O})是指细胞膜水渗透性(L_{H_2O})与理想溶液渗透压梯度(即离子浓度梯度 $\Delta\pi$)的乘积^[98],显然该建模方法也是依据神经元跨膜离子浓度梯度得到,与前者不同的是这里考虑了其细胞膜水渗透性间的联系。

5 总结与展望

目前关于神经元微环境动力学在癫痫异常放电模式的研究已取得较大进展, 相关研究主要是基于数学建模和动力学分析的理论与方法构建微环境动力学神经计算模型, 并据此深入研究癫痫神经元异常放电模式的产生和动力学转迁的潜在机制。该研究不仅为理解和解释癫痫发病的生理病理机制提供了重要的见解, 同时也为推动脑科学、神经计算科学和神经动力学的发展奠定良好的理论基础。为了更深入地了解该领域的发展动态和研究趋势, 本文从离子浓度、能量代谢、神经递质和细胞体积等主要影响神经元微环境动力学改变的四个因素出发, 就其动力学建模的神经机制和建模方法进行了阐述与分析。首先系统全面地概述了癫痫神经元异常放电模式产生和动力学转迁的微环境改变的关键神经机制, 例如关键离子(如细胞外 K^+ 、细胞内 Na^+ 和 Cl^-)与兴奋性神经递质(如Glu)的过度积累、能量代谢物质的耗竭(如ATP和 O_2)以及细胞毒性肿胀等, 然后对现有神经元微环境动力学建模的方法和思路进行归纳与总结, 以期为今后癫痫等神经系统疾病动力学本质的理论探索提供指导依据。

现有的工作主要针对神经元微环境动力学展开, 然而由于神经元生理结构的复杂性以及神经元微环境受多种神经回路调节等原因, 目前仍存在一些癫痫潜在神经机制以及动力学建模难题亟待进一步探索与解决。未来还可以大致从2个方面展开探索。a. 从癫痫发病相关微环境潜在机制的角度出发, 可进一步考虑更宏观或者更微观的机制。血脑屏障是存在于血液和脑组织之间的一层保护屏障系统, 不仅能够保持脑内环境相对稳定, 而且还为大脑中神经元和神经胶质细胞提供所需要的能量物质, 尤其是脑损伤或大脑缺血等血脑屏障异常变化会导致大脑能量代谢异常进而引发癫痫发作^[103], 因此进一步探索血脑屏障的血液动力学对神经元放电活动和功能的具体作用, 有助于挖掘脑损伤或缺血等因素诱发癫痫发作的潜在神经机制。神经元内部线粒体和内质网等细胞器在神经元活动的离子调节和能量供应中也起到非常关键作用, 例如, 线粒体功能障碍所导致的细胞内 Ca^{2+} 过度积累和能量供应受阻是诱导癫痫发作的一个重要原因^[104], 因此结合生物实验现象关注神经元内部更微小的细胞结构和功能也是探索引起癫痫异常放电的一个研究方向。b. 从神经元微环境动力学建模的角度出发, 现

有的方法仍存在一些难题需要逐步解决。神经元模型相关参数的取值范围大多是通过数值拟合的方法模拟神经元放电变化趋势得到, 但对于各种神经系统疾病的不同生理病理状态, 其固定的参数范围并不具备普遍适用性, 因此需要设计恰当的参数估计和辨识方法以更精准地得到面向不同状态或者疾病的神经计算模型参数, 用于探索更真实地大脑状态变化的动力学本质。由于神经元微环境动力学建模时所考虑的神经机制复杂多样且模型的参数和变量高维繁杂, 此外, 这些变量之间以及神经回路之间都是相互关联的, 从而使得癫痫发病内在机制的探索会受到一定程度的阻碍, 因此研究合理的模型简化方法和优化策略以高效且针对性地分析癫痫异常放电力学潜在的原因, 也是未来需要解决的问题。综上, 未来无论是从神经机制的角度还是从动力学建模的角度出发, 关于癫痫等神经系统疾病神经元微环境动力学的深入研究仍然是一个长期且艰巨的任务, 而神经计算建模和动力学分析是解释生物实验现象和发展新神经机制假设最为行之有效的方法。

参 考 文 献

- [1] Wirrell E C, Nabbout R, Scheffer I E, *et al.* Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 2022, **63**(6): 1333-1348
- [2] Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, *et al.* Adult epilepsy. *Lancet*, 2023, **402**(10399): 412-424
- [3] Ding D, Zhou D, Sander J W, *et al.* Epilepsy in China: major progress in the past two decades. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(4): 316-326
- [4] World Health Organization (WHO), International League Against Epilepsy (ILAE), International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsy: a public health imperative [M/OL]. Geneva: WHO, 2019 [2019-06-13]. <https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative>
- [5] Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, *et al.* The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*, 2021, **23**(1): 1-16
- [6] Aiello G L, Bach-y-Rita P. Brain cell microenvironment effects on neuron excitability and basal metabolism. *Neuroreport*, 1997, **8**(5): 1165-1168
- [7] 韩鸿宾. 神经元学说的补丁——脑细胞生存的微环境. *科技导报*, 2012, **30**(26): 71-74
Han H. *Sci Technol Rev*, 2012, **30**(26): 71-74
- [8] Colbourn R, Naik A, Hrabetova S. ECS dynamism and its influence on neuronal excitability and seizures. *Neurochem Res*, 2019, **44**: 1020-1036
- [9] Schevon C A, Tobochnik S, Eissa T, *et al.* Multiscale recordings

- reveal the dynamic spatial structure of human seizures. *Neurobiol Dis*, 2019, **127**: 303-311
- [10] El Houssaini K, Ivanov A I, Bernard C, *et al.* Seizures, refractory status epilepticus, and depolarization block as endogenous brain activities. *Phys Rev E*, 2015, **91**(1): 010701
- [11] González O C, Krishnan G P, Timofeev I, *et al.* Ionic and synaptic mechanisms of seizure generation and epileptogenesis. *Neurobiol Dis*, 2019, **130**: 104485
- [12] Jirsa V K, Stacey W C, Quilichini P P, *et al.* On the nature of seizure dynamics. *Brain*, 2014, **137**(8): 2210-2230
- [13] Patel D C, Tewari B P, Chaunsali L, *et al.* Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci*, 2019, **20**(5): 282-297
- [14] Raimondo J V, Burman R J, Katz A A, *et al.* Ion dynamics during seizures. *Front Cell Neurosci*, 2015, **9**: 419
- [15] Vezzani A, Ravizza T, Bedner P, *et al.* Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2022, **18**(12): 707-722
- [16] Depannemaecker D, Destexhe A, Jirsa V, *et al.* Modeling seizures: from single neurons to networks. *Seizure*, 2021, **90**: 4-8
- [17] Depannemaecker D, Ezzati A, Wang H, *et al.* From phenomenological to biophysical models of seizures. *Neurobiol Dis*, 2023, **182**: 106131
- [18] Wendling F, Benquet P, Bartolomei F, *et al.* Computational models of epileptiform activity. *J Neurosci Methods*, 2016, **260**: 233-251
- [19] 韩芳,樊登贵,张丽媛,等. 神经系统疾病与认知动力学(I): 癫痫发作的动力学与控制. *力学进展*, 2022, **52**(2): 339-396
Han F, Fan D G, Zhang L Y, *et al.* *Advances in Mechanics*, 2022, **52**(2): 339-396
- [20] 韩芳,王青云. 神经动力学研究进展和若干思考. *力学学报*, 2023, **55**(4): 805-813
Han F, Wang Q Y. *Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2023, **55**(4): 805-813
- [21] 宋江玲,张瑞. 癫痫辅助诊断方法模型与数据混合驱动. 西安: 西北大学出版社, 2022: 26-45
Song J L, Zhang R. *Method for Computer-assisted Diagnosis of Epilepsy by Combining Clinical Data and Neural Computational Models*. Xi'an: Northwest University Press, 2022: 26-45
- [22] 王如彬,王毅泓,徐旭颖,等. 认知神经科学中蕴藏的力学思想与应用. *力学进展*, 2020, **50**(00): 450-505
Wang R B, Wang Y H, Xu X Y, *et al.* *Advances in Mechanics*, 2020, **50**(00): 450-505
- [23] Rasmussen R, O'Donnell J, Ding F, *et al.* Interstitial ions: a key regulator of state-dependent neural activity?. *Prog Neurobiol*, 2020, **193**: 101802
- [24] Du M M, Li J J, Yuan Z X, *et al.* Astrocyte and ions metabolism during epileptogenesis: a review for modeling studies. *Chin Phys B*, 2020, **29**(3): 038701
- [25] Somjen G G. *Ions in The Brain: Normal Function, Seizures, and Stroke*. USA: Oxford University Press, 2004: 201-215
- [26] Kager H, Wadman W J, Somjen G G. Simulated seizures and spreading depression in a neuron model incorporating interstitial space and ion concentrations. *J Neurophysiol*, 2000, **84**(1): 495-512
- [27] Cressman J R, Ullah G, Ziburkus J, *et al.* The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. single neuron dynamics. *J Comput Neurosci*, 2009, **26**(2): 159-170
- [28] Barreto E, Cressman J R. Ion concentration dynamics as a mechanism for neuronal bursting. *J Biol Phys*, 2011, **37**: 361-373
- [29] Depannemaecker D, Ivanov A, Lillo D, *et al.* A unified physiological framework of transitions between seizures, sustained ictal activity and depolarization block at the single neuron level. *J Comput Neurosci*, 2022, **50**(1): 33-49
- [30] Hübel N, Andrew R D, Ullah G. Large extracellular space leads to neuronal susceptibility to ischemic injury in a Na^+/K^+ pumps-dependent manner. *J Comput Neurosci*, 2016, **40**: 177-192
- [31] Krishnan G P, Bazhenov M. Ionic dynamics mediate spontaneous termination of seizures and postictal depression state. *J Neurosci*, 2011, **31**(24): 8870-8882
- [32] Krishnan G P, Filatov G, Shilnikov A, *et al.* Electrogenic properties of the Na^+/K^+ ATPase control transitions between normal and pathological brain states. *J Neurophysiol*, 2015, **113**(9): 3356-3374
- [33] Li J, Zhang X, Du M, *et al.* Switching behavior of the gamma power in the neuronal network modulated by the astrocytes. *Chaos Solitons Fractals*, 2022, **159**: 112135
- [34] Ma K, Gu H, Zhao Z. Fast-slow variable dissection with two slow variables: a case study on bifurcations underlying bursting for seizure and spreading depression. *Int J Bifurcat Chaos*, 2021, **31**(6): 2150096
- [35] Oschmann F, Mergenthaler K, Jungnickel E, *et al.* Spatial separation of two different pathways accounting for the generation of calcium signals in astrocytes. *PLoS Comput Biol*, 2017, **13**(2): e1005377
- [36] Song J L, Westover M B, Zhang R. A mechanistic model of calcium homeostasis leading to occurrence and propagation of secondary brain injury. *J Neurophysiol*, 2022, **128**(5): 1168-1180
- [37] Ullah G, Cressman J R, Barreto E, *et al.* The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. network and glial dynamics. *J Comput Neurosci*, 2009, **26**: 171-183
- [38] Wei Y, Ullah G, Schiff S J. Unification of neuronal spikes, seizures, and spreading depression. *J Neurosci*, 2014, **34**(35): 11733-11743
- [39] Yuan Z, Du M, Yu Y, *et al.* Epilepsy dynamics of an astrocyte-neuron model with ammonia intoxication. *Chin Phys B*, 2023, **32**(2): 020502
- [40] Zandt B J, Stigen T, Ten Haken B, *et al.* Single neuron dynamics during experimentally induced anoxic depolarization. *J Neurophysiol*, 2013, **110**(7): 1469-1475
- [41] Du M, Li J, Chen L, *et al.* Astrocytic Kir4.1 channels and gap junctions account for spontaneous epileptic seizure. *PLoS Comput Biol*, 2018, **14**(3): e1005877
- [42] Sun J, Zheng Y, Chen Z, *et al.* The role of Na^+/K^+ -ATPase in the epileptic brain. *CNS Neurosci Ther*, 2022, **28**(9): 1294-1302

- [43] Villa C, Suphesiz H, Combi R, *et al.* Potassium channels in the neuronal homeostasis and neurodegenerative pathways underlying Alzheimer's disease: an update. *Mech Ageing Dev*, 2020, **185**: 111197
- [44] Liang B, Huang J H. Elevated NKCC1 transporter expression facilitates early post-traumatic brain injury seizures. *Neural Regen Res*, 2017, **12**(3): 401-402
- [45] Côme E, Heubl M, Schwartz E J, *et al.* Reciprocal regulation of KCC2 trafficking and synaptic activity. *Front Cell Neurosci*, 2019, **13**: 48
- [46] Kinboshi M, Ikeda A, Ohno Y. Role of astrocytic inwardly rectifying potassium Kir4.1 channels in epileptogenesis. *Front Neurol*, 2020, **11**: 626658
- [47] Akita T, Fukuda A. Intracellular Cl⁻ dysregulation causing and caused by pathogenic neuronal activity. *Pflugers Arch*, 2020, **472**(7): 977-987
- [48] Pressey J C, de Saint-Rome M, Raveendran V A, *et al.* Chloride transporters controlling neuronal excitability. *Physiol Rev*, 2023, **103**(2): 1095-1135
- [49] Auer T, Schreppe P, Erker T, *et al.* Impaired chloride homeostasis in epilepsy: molecular basis, impact on treatment, and current treatment approaches. *Pharmacol Ther*, 2020, **205**: 107422
- [50] Kaila K, Price T J, Payne J A, *et al.* Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2014, **15**(10): 637-654
- [51] Currin C B, Trevelyan A J, Akerman C J, *et al.* Chloride dynamics alter the input-output properties of neurons. *PLoS Comput Biol*, 2020, **16**(5): e1007932
- [52] Currin C B, Raimondo J V. Computational models reveal how chloride dynamics determine the optimal distribution of inhibitory synapses to minimise dendritic excitability. *PLoS Comput Biol*, 2022, **18**(9): e1010534
- [53] Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 1952, **117**(4): 500-544
- [54] Kager H, Wadman W J, Somjen G G. Seizure-like afterdischarges simulated in a model neuron. *J Comput Neurosci*, 2007, **22**: 105-128
- [55] Kalia M, Meijer H G E, van Gils S A, *et al.* Ion dynamics at the energy-deprived tripartite synapse. *PLoS Comput Biol*, 2021, **17**(6): e1009019
- [56] Ma J. Biophysical neurons, energy, and synapse controllability: a review. *J Zhejiang Univ Sci A*, 2023, **24**(2): 109-129
- [57] 彭俊, 王如彬, 王毅泓. 大脑血液动力学现象中的能量编码. *力学学报*, 2019, **51**(4): 1202-1209
Peng J, Wang R B, Wang Y H. Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics, 2019, **51**(4): 1202-1209
- [58] 伊国胜, 黄雪林, 王江, 等. 神经元信息编码的代谢消耗: 动作电位与能量效率. *生物化学与生物物理进展*, 2021, **48**(4): 434-449
Yi G S, Huang X L, Wang J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2021, **48**(4): 434-449
- [59] Grove R A, Madhavan D, Boone C H T, *et al.* Aberrant energy metabolism and redox balance in seizure onset zones of epileptic patients. *J Proteomics*, 2020, **223**: 103812
- [60] Rho J M, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2022, **18**(6): 333-347
- [61] Rangel G C, Prezioso J, Gerardo-Giorda L, *et al.* Brain energetics plays a key role in the coordination of electrophysiology, metabolism and hemodynamics: evidence from an integrated computational model. *J Theor Biol*, 2019, **478**: 26-39
- [62] Rangel G C, Gerardo-Giorda L, Somersalo E, *et al.* Metabolism plays a central role in the cortical spreading depression: evidence from a mathematical model. *J Theor Biol*, 2020, **486**: 110093
- [63] Yu Y, Yuan Z, Li J, *et al.* Dynamic analysis of epileptic seizures caused by energy failure after ischemic stroke. *Chaos Solitons Fractals*, 2023, **176**: 114116
- [64] Le Masson G, Przedborski S, Abbott L F. A computational model of motor neuron degeneration. *Neuron*, 2014, **83**(4): 975-988
- [65] Chhabria K, Chakravarthy V S. Low-dimensional models of "neuro-glio-vascular unit" for describing neural dynamics under normal and energy-starved conditions. *Front Neurol*, 2016, **7**: 24
- [66] Ching S N, Purdon P L, Vijayan S, *et al.* A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(8): 3095-3100
- [67] Ingram J, Zhang C, Cressman J R, *et al.* Oxygen and seizure dynamics: I. experiments. *J Neurophysiol*, 2014, **112**(2): 205-212
- [68] Attwell D, Laughlin S B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, **21**(10): 1133-1145
- [69] Wei Y, Ullah G, Ingram J, *et al.* Oxygen and seizure dynamics: II. computational modeling. *J Neurophysiol*, 2014, **112**(2): 213-223
- [70] Yao C, He Z, Nakano T, *et al.* Spiking patterns of a neuron model to stimulus: rich dynamics and oxygen's role. *Chaos*, 2018, **28**(8): 083112
- [71] Song J L, Kim J A, Struck A F, *et al.* A model of metabolic supply-demand mismatch leading to secondary brain injury. *J Neurophysiol*, 2021, **126**(2): 653-667
- [72] Calveti D, Cheng Y, Somersalo E. A spatially distributed computational model of brain cellular metabolism. *J Theor Biol*, 2015, **376**: 48-65
- [73] Calveti D, Rangel G C, Giorda L G, *et al.* A computational model integrating brain electrophysiology and metabolism highlights the key role of extracellular potassium and oxygen. *J Theor Biol*, 2018, **446**: 238-258
- [74] Cloutier M, Bolger F B, Lowry J P, *et al.* An integrative dynamic model of brain energy metabolism using *in vivo* neurochemical measurements. *J Comput Neurosci*, 2009, **27**: 391-414
- [75] Togliola P, Ullah G. Mitochondrial dysfunction and role in spreading depolarization and seizure. *J Comput Neurosci*, 2019, **47**: 91-108
- [76] Hyman S E. Neurotransmitters. *Curr Biol*, 2005, **15**(5): R154-R158
- [77] Akyuz E, Polat A K, Eroglu E, *et al.* Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review. *Life Sci*, 2021,

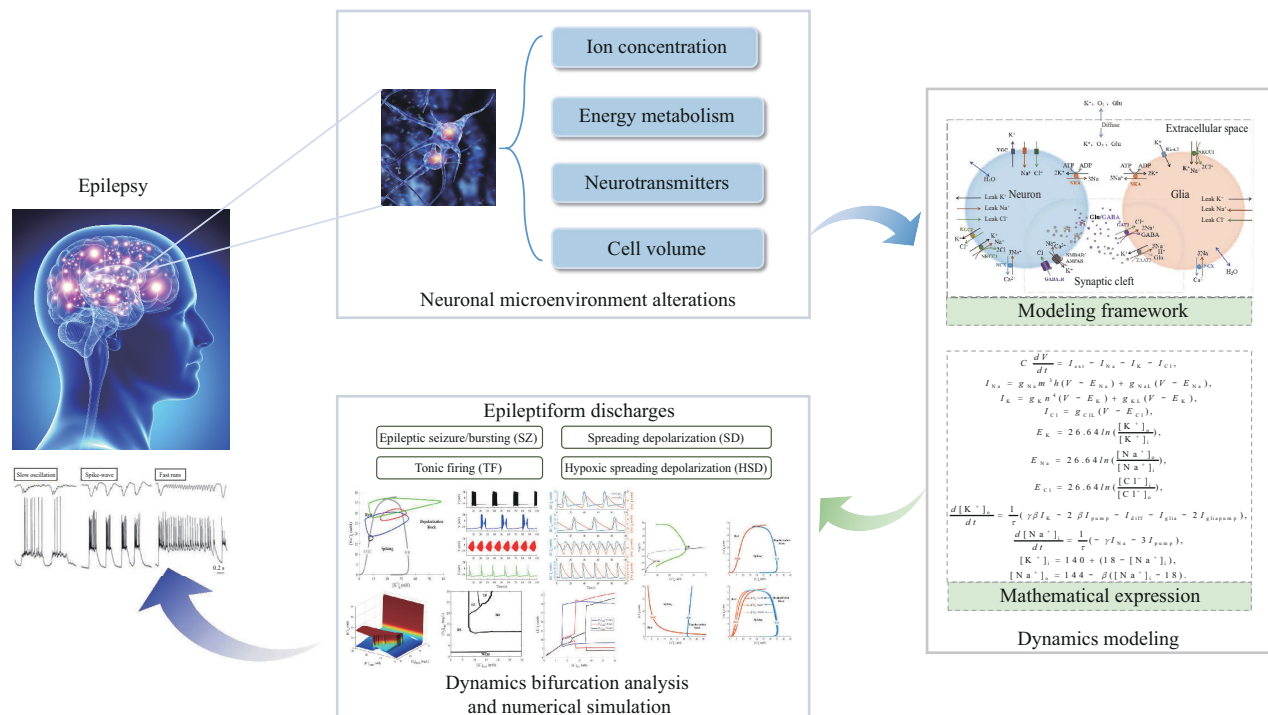
- 265: 118826
- [78] Reiner A, Levitz J. Glutamatergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert. *Neuron*, 2018, **98**(6): 1080-1098
- [79] Yu Y, Li J, Yuan Z, *et al.* Dynamic mechanism of epileptic seizures generation and propagation after ischemic stroke. *Nonlinear Dyn*, 2022, **109**(4): 3113-3132
- [80] Alijanpour S, Miryounesi M, Ghafouri-Fard S. The role of excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) in epilepsy and other neurological disorders. *Metab Brain Dis*, 2023, **38**(1): 1-16
- [81] Malik A R, Willnow T E. Excitatory amino acid transporters in physiology and disorders of the central nervous system. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(22): 5671
- [82] Hotz A L, Jamali A, Rieser N N, *et al.* Loss of glutamate transporter EAAT2a leads to aberrant neuronal excitability, recurrent epileptic seizures, and basal hypoactivity. *Glia*, 2022, **70**(1): 196-214
- [83] Flanagan B, McDaid L, Wade J, *et al.* A computational study of astrocytic glutamate influence on post-synaptic neuronal excitability. *PLoS Comput Biol*, 2018, **14**(4): e1006040
- [84] Hübel N, Hosseini-Zare M S, Žiburkus J, *et al.* The role of glutamate in neuronal ion homeostasis: a case study of spreading depolarization. *PLoS Comput Biol*, 2017, **13**(10): e1005804
- [85] Li J, Tang J, Ma J, *et al.* Dynamic transition of neuronal firing induced by abnormal astrocytic glutamate oscillation. *Sci Rep*, 2016, **6**(1): 32343
- [86] Li D, Li S, Pan M, *et al.* The role of extracellular glutamate homeostasis dysregulated by astrocyte in epileptic discharges: a model evidence. *Cogn Neurodyn*, 2024, **18**(2): 485-502
- [87] Tang X, Jaenisch R, Sur M. The role of GABAergic signalling in neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2021, **22**(5): 290-307
- [88] Lu W, Feng J, Wen B, *et al.* Activity-induced spontaneous spikes in GABAergic neurons suppress seizure discharges: an implication of computational modeling. *Oncotarget*, 2017, **8**(20): 32384-32397
- [89] Łątka K, Jończyk J, Bajda M. γ -Aminobutyric acid transporters as relevant biological target: their function, structure, inhibitors and role in the therapy of different diseases. *Int J Biol Macromol*, 2020, **158**: 750-772
- [90] Flanagan B, McDaid L, Wade J J, *et al.* A computational study of astrocytic GABA release at the glutamatergic synapse: EAAT-2 and GAT-3 coupled dynamics. *Front Cell Neurosci*, 2021, **15**: 682460
- [91] Silchenko A N, Tass P A. Computational modeling of paroxysmal depolarization shifts in neurons induced by the glutamate release from astrocytes. *Biol Cybern*, 2008, **98**: 61-74
- [92] Allam S L, Ghaderi V S, Bouteiller J M C, *et al.* A computational model to investigate astrocytic glutamate uptake influence on synaptic transmission and neuronal spiking. *Front Comput Neurosci*, 2012, **6**: 70
- [93] Tuttle A, Riera Diaz J, Mori Y. A computational study on the role of glutamate and NMDA receptors on cortical spreading depression using a multidomain electrodiffusion model. *PLoS Comput Biol*, 2019, **15**(12): e1007455
- [94] Zhao J, Yu Y, Wang Q. Dynamical regulation of epileptiform discharges caused by abnormal astrocyte function with optogenetic stimulation. *Chaos Solitons Fractals*, 2022, **164**: 112720
- [95] Conte C, Lee R, Sarkar M, *et al.* A mathematical model of recurrent spreading depolarizations. *J Comput Neurosci*, 2018, **44**: 203-217
- [96] Wilson C S, Mongin A A. Cell volume control in healthy brain and neuropathologies. *Curr Top Membr*, 2018, **81**: 385-455
- [97] Rungra R L, Choi H B, Tyson J R, *et al.* The cellular mechanisms of neuronal swelling underlying cytotoxic edema. *Cell*, 2015, **161**(3): 610-621
- [98] Dijkstra K, Hofmeijer J, van Gils S A, *et al.* A biophysical model for cytotoxic cell swelling. *J Neurosci*, 2016, **36**(47): 11881-11890
- [99] Ullah G, Wei Y, Dahlem M A, *et al.* The role of cell volume in the dynamics of seizure, spreading depression, and anoxic depolarization. *PLoS Comput Biol*, 2015, **11**(8): e1004414
- [100] Hübel N, Ullah G. Anions govern cell volume: a case study of relative astrocytic and neuronal swelling in spreading depolarization. *PLoS One*, 2016, **11**(3): e0147060
- [101] Loshkarev R, Postnov D. Toward minimalistic model of cellular volume dynamics in neurovascular unit. *Mathematics*, 2021, **9**(19): 2407
- [102] Sætra M J, Einevoll G T, Hånes G. An electrodiffusive neuron-extracellular-glia model for exploring the genesis of slow potentials in the brain. *PLoS Comput Biol*, 2021, **17**(7): e1008143
- [103] Greene C, Hanley N, Reschke C R, *et al.* Microvascular stabilization *via* blood-brain barrier regulation prevents seizure activity. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 2003
- [104] Singh S, Singh T G, Rehni A K, *et al.* Reviving mitochondrial bioenergetics: a relevant approach in epilepsy. *Mitochondrion*, 2021, **58**: 213-226

Neuronal Microenvironment Dynamics Modeling Methods for Epilepsy*

LI Duo, LI Si-Hui, LI Qiang, ZHANG Rui**

(The Medical Big Data Research Center, The School of Mathematics, Northwest University, Xi'an 710127, China)

Graphical abstract



Abstract Epilepsy is a common chronic neurological disorder caused by hypersynchronous abnormal discharges of neurons in the brain. Extensive physiological experiments and neural computational modeling studies have found that abnormal neuronal discharges are the electrophysiological basis of epileptic seizures. In addition, alterations in neuronal microenvironment dynamics are potential causes of neuronal structural and functional changes that stimulate abnormal neuronal discharges, which in turn lead to the generation and development of epileptic seizures. Based on this point, this review paper first systematically elaborates and analyzes the four main factors influencing the alteration of neuronal microenvironment, including ion concentration, energy metabolism, neurotransmitters and cell volume, in terms of the neural mechanisms and

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (12071369), the Shaanxi Fundamental Science Research Project for Mathematics and Physics (22JSZ008), the Key Industry Innovation Chain (Group) of Shaanxi Province (2019ZDLSF02-09-02), the China Postdoctoral Science Foundation (2022M722580), and the Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2023-JC-QN-0028).

** Corresponding author.

Tel: 86-29-88309091, E-mail: rzhang@nwu.edu.cn

Received: February 5, 2024 Accepted: March 11, 2024

modeling methods of their dynamics modeling. The main methods and processes of microenvironmental dynamics modeling for epilepsy are employing mathematical and biophysical expressions to model the dynamics of neuronal microenvironment alterations associated with epileptic seizures found in physiological experiments, and then analyzing and exploring the dynamic nature of neuronal epileptic discharges generation and transition through numerical simulations and bifurcation analysis. Among the epileptic discharge patterns mainly include epileptic seizure/bursting (SZ), spreading depolarizations (SD), hypoxic spreading depolarization (HSD), tonic firing (TF), and depolarization block (DB), *etc.* Existing works have revealed and verified that disruption of neuronal microenvironment homeostasis caused by loss of ionic homeostasis (*e.g.*, excessive accumulation of intracellular Na^+ and Cl^- as well as extracellular K^+), imbalance of excitatory and inhibitory neurotransmitters (*e.g.*, excessively high concentration of Glu and low concentration of GABA in the extracellular space or synaptic clefts), depletion of energy metabolism substances (*e.g.*, insufficient supply of O_2 and ATP or excessive energy consumption due to abnormal neuronal discharges), cytotoxic swelling, *etc.*, which can induce the generation and development of seizures. In combination with related works on the neuronal microenvironment dynamics modeling methods, we finally discuss and summarize the future research directions. It is expected to give a comprehensive perspective on the development trends and research progress in this field, and provide the favorable theoretical foundation for further research on the dynamic nature of epileptic discharge patterns and the neural mechanisms of epilepsy.

Key words neuron, microenvironment dynamics, epileptic discharge patterns, neural computational model, dynamics modeling

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0052