Inflammation and the Brain Disorders: A Review

Rahimeh Bargi[1], Hossein Salmani[2*], Fereshteh Asgharzadeh Yazdi[2], Mahmoud Hosseini[1]

[1]Neurocognitive Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2]Neurogenic Inflammation Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: **10 May 2016** ***Revised:*** **28 Jun 2016** ***Accepted*****: 18 Sep 2016**

ABSTRACT

Introduction: Inflammation is a physiological response of immune system against internal and external harmful stimulus. However, inflammation is a double-edged sword and can be harmful if it is not properly controlled. Nowadays inflammation is considered as an important factor in the pathophysiology of neurological diseases. Neuroinflammation can be as a result of direct damage to the brain tissues or induced by systemic inflammation. This process is characterized by microglial activation, stimulates astrocytes, blood - brain barrier breakdown and consequent increase in the permeability, penetration of peripheral immune cells into parenchyma of the central nervous system, excessive production of cytokines, nitric oxide, reactive oxygen species as well as prostaglandins and finally, neuronal damage and death. In this study, neuroinflammation and its role in the pathophysiology of brain diseases, including Alzheimer›s disease, Parkinson›s disease, Huntington›s disease, depression, anxiety, epilepsy, schizophrenia and autism are outlined and discussed. ***Conclusion:*** Although inflammation has a prominent role in the pathogenesis of neurological diseases, there are no effective and safe treatments to control deregulated inflammatory processes in the brain. The medications usually used to control inflammation are not fully effective in the brain due to lack of BBB penetration. Since many inflammatory processes in the brain is beneficial, modulation of inflammatory responses will be a more efficient therapeutic approach than suppression of inflammatory processes.

Key words:

1. Neurodegenerative Diseases
2. Microglia
3. Nervous System Diseases
4. Inflammation

***Corresponding Author:** Hossein Salmani

E-mail: *SalmaniH921@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

التهاب و بیماری‌های مغزی: یک مطالعهٔ مروری

رحیمه برگی[۱]، حسین سلمانی[۲*]، فرشته اصغر زاده یزدی[۲]، محمود حسینی[۱]

[۱]مرکز تحقیقات علوم شناختی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

[۲]مرکز تحقیقات التهاب نوروژنیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۱ اردیبهشت ۱۳۹۵ **اصلاحیه:** ۸ تیر ۱۳۹۵ **تاریخ پذیرش:** ۲۸ شهریور ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: التهاب پاسخ فیزیولوژیکی سیستم ایمنی بر علیه محرک‌های آسیب‌رسان داخلی و خارجی است. با این وجود التهاب یک شمشیر دولبه بوده و اگر به درستی کنترل نشود می‌تواند مضر واقع شود. امروزه التهاب به‌عنوان عاملی بسیار مهم در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی مورد توجه قرار گرفته است. التهاب عصبی می‌تواند ناشی از آسیب به خود بافت مغزی باشد و یا توسط التهاب محیطی القاء شود. این فرایند با فعال شدن میکروگلیاها، تحریک آستروسیت‌ها، آسیب به سد خونی ـمغزی و افزایش پس‌آیند در نفوذپذیری آن، ورود سلول‌های ایمنی محیطی به بافت مغزی، تولید بیش از حد سایتوکین‌ها، نیتریک اکساید، گونه‌های فعال اکسیژن و همچنین پروستاگلاندین‌ها و در نهایت با آسیب و مرگ نورون‌ها مشخص می‌شود. در این مطالعه، التهاب عصبی و نقش آن در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی شامل بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، بیماری هانتینگتون، افسردگی، اضطراب، صرع، شیزوفرنی و اوتیسم خلاصه شده و مورد بحث قرار گرفته است. ***نتیجه‌گیری:*** با وجود اینکه التهاب نقش برجسته‌ای در رخداد بیماری‌های عصبی دارد ولی متأسفانه هنوز درمانی ایمن و کارآمد برای کنترل فرایندهای التهابی تنظیم نشده در مغز وجود ندارد. داروهایی که به طور معمول در کنترل التهاب استفاده می‌شوند به علت عدم نفوذ از سد خونی ـمغزی کمتر در مغز مؤثر واقع شده‌اند. از آنجایی که بسیاری از فرایندهای التهابی در مغز مفید می‌باشد کنترل التهاب به جای سرکوب التهاب روش کارآمدتری در راهبردهای درمانی خواهد بود.

کلید واژه‌ها:

۱. بیماری‌های انحطاط نورونی
۲. میکروگلیا
۳. بیماری‌های سیستم عصبی
۴. التهاب

* **نویسنده مسئول:** حسین سلمانی

آدرس الکترونیکی: *SalmaniH921@mums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

مقدمه

عواملی که منجر به ایجاد بیماری‌های عصبی می‌شود بسیار زیاد است و این عوامل به تنهایی یا به صورت توأمان می‌توانند در ایجاد بیماری‌های عصبی نقش داشته باشند. از عوامل خطرساز اصلی می‌توان به فشار خون بالا[1]، دیابت، چاقی و التهاب محیطی و عصبی اشاره کرد (۲ ،۱). نقش و اهمیت التهاب عصبی به‌عنوان یک عامل خطرساز در رخداد بیماری‌های عصبی هر روز بیشتر آشکار می‌شود و گمان می‌رود التهاب نقش برجسته‌ای در ایجاد شرایط پاتولوژی هم در سیستم عصبی مرکزی و هم محیطی ایفاء می‌کند (۴ ،۳). پژوهش‌های اخیر عامل اصلی رخداد و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های عصبی را ناکارآمدی سازوکارهای تنظیم و کنترل پاسخ‌های التهابی در مغز می‌دانند (۶ ،۵ ،۱). التهاب کنترل نشدهٔ مفرط و مزمن به نورون‌ها آسیب زده و در رخداد و پیشرفت بیماری‌هایی مانند آلزایمر[2] (۷)، پارکینسون[3] (۸) و اختلالات نوروژنیکی مانند اختلال دوقطبی[4] (۹)، اسکیزوفرنی[5] (۱۰)، افسردگی[6] (۱۱)، صرع[7] (۱۲) و اضطراب (۱۳) نقش دارد. همچنین التهاب می‌تواند به اختلالات شناختی، حرکتی (۱۴) و اختلالات یادگیری و رفتاری (۱۵) منجر شود. با وجود این در نظر گرفتن التهاب به‌عنوان تنها یک عامل مضر، ساده انگارانه است چون التهاب یک سازوکار دفاعی در بدن است که عوامل بیماری‌زا را در بدن حذف یا غیرفعال می‌کند. بسیاری از پژوهشگران التهاب را یک شمشیر دولبه می‌دانند. به این معنی که التهاب در بدن به خودی خود مفید بوده ولی اگر به صورت مزمن القاء شود و به‌درستی کنترل نشود می‌تواند مضر واقع شود. جدای از این التهاب در بازگرداندن همئوستاز به بدن پس از رخداد بیماری نقش داشته و در جبران آسیب‌های ایجاد شده در این برهه مفید می‌باشد. برای مثال لنفوسیت‌هایی که در طی التهاب وارد مغز می‌شوند افزون بر حذف آنتی‌ژن‌ها از سیستم عصبی مرکزی با تولید عوامل نوروتروفیک، نورون‌ها را در برابر مرگ یا میلین‌زدایی[8] محافظت می‌کنند (۱۶).

در این مقالهٔ مروری چگونگی ایجاد التهاب عصبی و نقش التهاب محیطی و مرکزی در ایجاد آن، پیامدهای ایجاد التهاب عصبی و سازوکارهای درگیر در آن مورد بحث قرار خواهد گرفت. همچنین نقش التهاب عصبی در بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون[9]، افسردگی، صرع، اضطراب، اسکیزوفرنی و اوتیسم به طور خلاصه بحث خواهد شد.

۱- التهاب عصبی

التهاب یک واکنش دفاعی بر علیه محرک‌های آسیب‌رسان است که می‌تواند پاسخ‌های دفاعی در بدن را القاء کند (۱۷). التهاب در مغز با عنوان التهاب عصبی[10] شناخته می‌شود و می‌تواند توسط پیام‌های ناشی از نورون‌های تخریب شده در سیستم عصبی، میکروب‌های مهاجم مانند ویروس‌ها و باکتری‌ها، ترکیبات شیمیایی مضر و نیز توسط پروتئین‌های تغییر شکل یافته (مانند پپتیدهای آمیلوئید بتا) در خود مغز تحریک شود (۱۶). دو سازوکار عمده منجر به ایجاد التهاب در مغز می‌شود: ۱) التهاب سیستمیک (محیطی)[11] که در بدن رخ می‌دهد و می‌تواند با تحریک سیستم ایمنی مغز منجر به ایجاد التهاب در بافت مغزی شود و ۲) آسیب مستقیم سلولی در خود مغز است که می‌تواند فرایندهای التهابی در مغز را تحریک کند (۱).

التهاب عصبی در شرایط پاتولوژی متعددی چون سکته، عفونت و اختلالات انحطاط نورونی[12] دیده می‌شود (۱۸). این فرایند با فعال شدن میکروگلیاها، افزایش نفوذپذیری سد خونی -مغزی و ورود سلول‌های ایمنی محیطی به بافت مغزی، تراوش سایتوکین‌های التهابی و سرانجام در صورت عدم کنترل التهاب با آسیب و مرگ نورونی مشخص می‌شود. البته این فرایندها تنها تحت تأثیر میکروگلیاها نبوده بلکه آستروسیت‌ها، نورون‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروق خونی مغز، سلول‌های T و بیگانه خوارهای محیطی[13] نیز در این فرایندها دست دارند (۱۹ ،۱۸) که در بخش‌های بعدی به تفضیل بحث خواهند شد.

۱-۱- نقش میکروگلیاها در التهاب عصبی

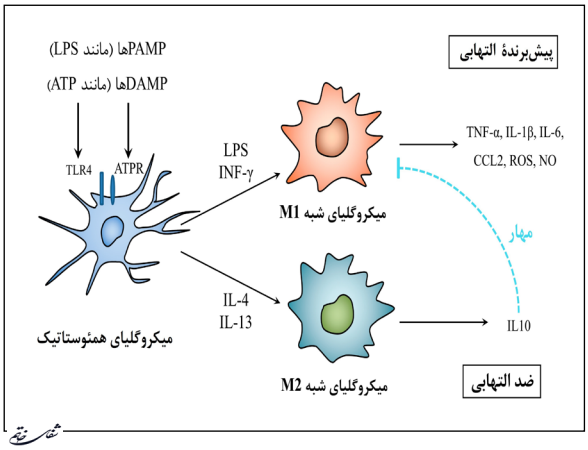
میکروگلیاها بخشی از سیستم ایمنی بوده و ماکروفاژهای (بیگانه‌خواران) ساکن سیستم عصبی مرکزی هستند و حدوداً ۱۵-۱۰ درصد جمعیت سلولی مغز را شامل می‌شوند (۲۰ ،۱۹). این سلول‌ها در مغز سالم فنوتیپ همئوستاتیک نشان می‌دهند که پیوسته پیرامون خود را می‌پایند و موجب پاکسازی ذرات سلولی و توده‌های پروتئینی می‌شوند. با این وجود هنگامی که آن‌ها در معرض عفونت یا آسیب قرار گیرند پاسخی همانند بیگانه خواران محیطی نشان می‌دهند (۱۸). سلول‌های میکروگلیال بسته به بر هم‌کنش پیام‌های تنظیمی متحمل دو نوع فعال شدن متفاوت می‌شوند: فنوتیپ سمّیت نورونی[14] که فنوتیپ شبه M1 گفته می‌شود (به

[1] Hypertension
[2] Alzheimer's disease
[3] Parkinson's disease
[4] Bipolar disorder
[5] Schizophrenia
[6] Depression
[7] Epilepsy

[8] Demyelination
[9] Huntington's disease
[10] Neuroinflammation
[11] Peripheral inflammation (systemic inflammation)
[12] Neurodegenerative disorders
[13] Peripheral macrophages
[14] Neurotoxic phenotype

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

علت شباهتی که با فنوتیپ M1 ماکروفاژهای محیطی دارد) و با تولید سایتوکین‌های التهابی و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[15] محیط مضری را برای نورون‌ها ایجاد می‌کند و فنوتیپ محافظ نورونی[16] که فنوتیپ شبه M2 گفته می‌شود و با تولید عوامل نوروتروفیک و میانجی‌های ضد التهابی محیط حمایت کننده‌ای برای نورون‌ها ایجاد می‌کند (۲۱، ۱۸)-(تصویر ۱). سلول‌های میکروگلیال در پاسخ به عواملی مانند لیپو پلی‌ساکارید باکتریایی (LPS)[17] و اینترفرون گاما (INF-γ)[18] فنوتیپ شبه M1 به خود گرفته و تولید سایتوکین‌های التهابی مانند عامل نکروز دهندهٔ تومور -آلفا (TNF-α)[19]، اینترلوکین -۱ بتا (IL-1β)[20]، IL-6، CCL2[21]، NO و ROS می‌کنند و در پاسخ به سایتوکین‌های غیر التهابی مانند IL-4 و IL-13 فنوتیپ شبه M2 به خود می‌گیرند و تولید سایتوکین ضد التهابی IL-10 می‌کنند و فنوتیپ شبه M1 را سرکوب می‌کنند (۱۹). به طور طبیعی هنگام آسیب یا عفونت سیستم عصبی مرکزی، ابتدا میکروگلیاها فنوتیپ شبه M1 به خود گرفته و نقش مهمی در میکروب‌کشی و بیگانه‌خواری برای پاکسازی محیط ایفاء می‌کنند. در گامهٔ بهبود، میکروگلیاها می‌توانند دو سرنوشت جداگانه را طی کنند: سرنوشت مفید زمانی است که میکروگلیاهای شبه M2 در کم کردن التهاب دخالت می‌کنند و سرنوشت مضر زمانی است که میکروگلیاهای شبه M1 با فعالیت کنترل نشده موجب التهاب مزمن شده و با تولید عوامل نوروتوکسیکی چون TNF-α، IL-6، IL-1β، IL-1α، NO، هیدروژن پراکسیداز، آنیون‌های سوپر اکسید، آنزیم‌های پروتئولیتیک و گلوتامات موجب آسیب یا حتی مرگ نورون‌ها می‌شوند (۲۱، ۱۹، ۱۸)-(تصویر ۱).



تصویر ۱- میکروگلیاها در شرایط استراحت، فنوتیپ التهابی (شبه M1) و فنوتیپ ضد التهابی (شبه M2)-(۱۹).

[25] Pro-inflammatory cytokines
[26] Toll-like receptor-4
[27] Transcription factors
[28] Nuclear factor-κB
[29] Activator protein-1
[30] Inducible nitric oxide synthase
[31] Cyclooxygenase -2
[32] Prostaglandin E2
[33] Chemokines

۱-۲- نقش التهاب محیطی در ایجاد التهاب عصبی

در ابتدا تصور می‌شد بافت مغزی به دلیل وجود سد خونی -مغزی تحت تأثیر فرایندهای التهاب سیستمیک قرار نمی‌گیرد. مطالعات بعدی نشان داد که بافت مغزی به راحتی تحت تأثیر التهاب محیطی قرار می‌گیرد و سیستم ایمنی محیطی اثر قدرتمندی بر مغز دارد (۲۳، ۲۲). به‌عنوان مثال یک سرماخوردگی ساده که تقریباً همهٔ افراد حداقل یکبار در طول زندگی خود تجربه می‌کنند اثر مشهودی بر عملکرد مغزی می‌گذارد که با عنوان رفتار بیماری[22] شناخته می‌شود و علایم آن شامل تب، اختلال خواب، احساس خستگی[23]، اختلال شناخت و حافظه، کاهش اشتها، منزوی شدن و کاهش فعالیت حرکتی و تعاملات اجتماعی فرد می‌باشد (۲۶-۲۴).

التهاب محیطی ممکن است با چندین مسیر مجزا بر مغز اثر کند. این مسیرها در مطالعات مختلف با استفاده از مدل‌های ایجاد التهاب در حیوانات آزمایشگاهی مشخص شده‌اند که در ادامه بیان می‌شوند. در مطالعات حیوانی از LPS که اندوتوکسین باکتری گرم منفی می‌باشد برای ایجاد مدل التهاب استفاده می‌شود. LPS نمونهٔ کلاسیک PAMP ها (الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن)[24] است که به وسیلهٔ جانداران به‌عنوان محصول عوامل بیماری‌زای مهاجم شناخته می‌شود و موجب تحریک سیستم ایمنی ذاتی می‌شود (۲۸، ۲۷، ۱). تزریق سیستمیک LPS تولید پاسخ التهابی محیطی می‌کند که با افزایش سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی[25] و فعال شدن ماکروفاژهای محیطی مشخص می‌شود (۲۹). سلول‌های هدف LPS، CD۱۴ (مولکول شناسندهٔ LPS) و TLR4[26] یا گیرندهٔ شبه تول-۴ (گیرندهٔ LPS) را بیان می‌کنند (۳۰). TLR4 به وسیلهٔ LPS تحریک می‌شود و با فعال کردن آبشارهای درون سلولی در نهایت منجر به فعال شدن عوامل رونویسی کننده[27] شامل NF-κB (عامل هسته‌ای -κB)[28] و AP1 (پروتئین فعال کنندهٔ -۱)[29] می‌شود (۳۱، ۵). NF-κB و AP۱ به هستهٔ سلول منتقل شده و موجب رونویسی از عوامل پیش‌برندهٔ التهاب می‌شوند. بنابراین فعالیت iNOS (نیتریک اکساید سنتاز القایی)[30] و COX-2 (سیکلواکسیژناز -۲)[31] و NADPH اکسیداز افزایش یافته و در نتیجه تولید NO، PGE_2 (پروستاگلاندین E_2)[32] و تولید ROS آسیب‌رسان زیاد می‌شود و همچنین تولید کموکاین‌ها[33] و سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی افزایش می‌یابد (۲، ۱). در نتیجه

[15] Reactive oxygen species
[16] Neuroprotective phenotype
[17] Bacterial lipopolysaccharides
[18] Interferon-γ
[19] Tumor necrosis factor alpha
[20] Interleukin-1β
[21] CC-chemokine ligand 2
[22] Sickness behavior
[23] Fatigue
[24] Pathogen associated molecular patterns

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

عوامل پیش‌برندهٔ التهابی در گردش خون زیاد می‌شود. مسیرهای ارتباطی بین التهاب محیطی و مغز شامل موارد زیر است:

۱- تحریک مستقیم اعصاب محیطی واگ به وسیلهٔ سایتوکین‌ها و پروستاگلاندین‌ها و انتقال پیام‌ها از این طریق به هیپوتالاموس (۲۵، ۲۲).

۲- اثر مستقیم LPS و سایتوکین‌ها در اندام‌های دور بطنی که فاقد سد خونی -مغزی هستند (۳۲، ۲۵).

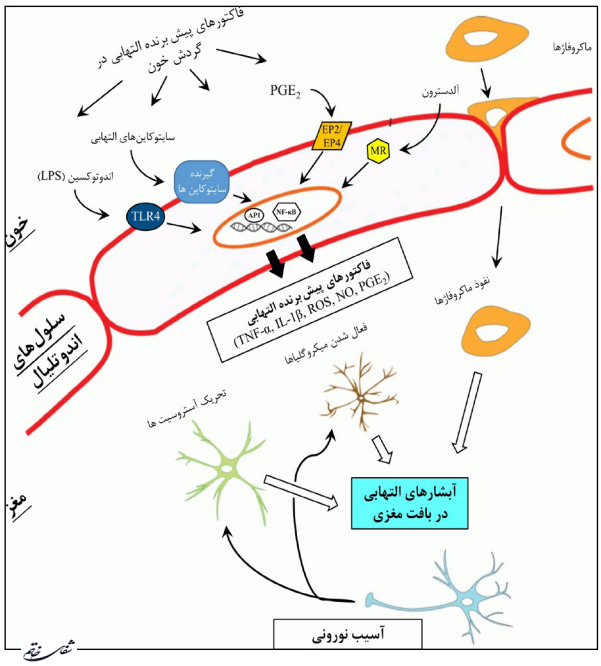
۳- اثر مستقیم LPS و عوامل پیش‌برندهٔ التهاب در سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی. همان‌گونه که در تصویر ۲ نشان داده شده است گیرنده‌های LPS، سایتوکین‌ها و PGE۲ در سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی بیان می‌شود. با تحریک این گیرنده‌ها توسط عوامل پیش‌برندهٔ التهابی، NF-κB و AP1 فعال شده و رونویسی از سایتوکین‌ها، iNOS، NADPH اکسیداز (Nox)، و مولکول‌های چسبانندهٔ افزایش می‌یابد (۳۳-۳۵). در نتیجه آزاد شدن NO، ROS، سایتوکین‌ها و PGE2 از این سلول‌ها به بافت مغزی افزایش یافته و موجب فعال شدن میکروگلیاها و تحریک آستروسیت‌ها شده و آبشارهای التهابی در بافت مغزی آغاز می‌شود (۱۸، ۱). همچنین با افزایش بیان مولکول‌های چسباننده و نیز آسیبی که در طی التهاب به سد خونی -مغزی وارد می‌شود ماکروفاژهای محیطی نیز می‌توانند به بافت مغزی وارد شوند و موجب پیشبرد التهاب در مغز شوند (۳۳، ۲۵، ۲۴، ۱). تزریق سیستمیک LPS همچنین موجب افزایش ساخت و رهایش آلدوسترون می‌شود (۳۶). آلدسترون بیش از حد گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی (MR)[34] را در سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی فعال کرده و موجب تشدید ساخت و رهایش سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود (۳۰، ۱).

۴- تحریک مستقیم سلول‌های مغزی به‌ویژه میکروگلیاها به وسیلهٔ LPS که به مقدار جزئی از سد خونی -مغزی عبور می‌کند و اهمیت آن کم است (۳۷).

۵- انتقال فعال سایتوکین‌های پیش التهابی از عرض عروق مغزی به بافت مغزی که این سازوکار دارای اهمیت کمی می‌باشد (۲۵).

۱-۳- نقش التهاب مرکزی در ایجاد التهاب عصبی

همان‌گونه که پیشتر نیز اشاره شد بدیهی است که التهاب عصبی تنها محدود به اثر التهاب محیطی نبوده و فرایندهای خود مغز نیز می‌توانند در ایجاد التهاب عصبی دست داشته باشد. در بافت مغزی گیرنده‌های TLR4 و همچنین سایر TLR ها بر روی نورون‌ها،



تصویر ۲- سازوکار اثر التهاب محیطی بر مغز از مسیر سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی (۱).

میکروگلیاها و آستروسیت‌ها یافت می‌شوند. این گیرنده‌ها نه تنها PAMP هایی چون LPS را شناسایی می‌کنند، بلکه همچنین به وسیلهٔ الگوهای مولکولی وابسته به آسیب (DAMP ها)[35] که از سلول‌های مرده یا آسیب دیده رها می‌شود (مانند آدنوزین و ATP) نیز فعال شده و منجر به آغاز آبشارهای التهابی در بافت مغزی می‌شوند (۱۸). سازوکارهای التهابی که به وسیلهٔ آسیب سلول‌های بافت مغزی آغاز می‌شود متفاوت است و گاهی به دلیل نقص ژنتیکی و در بیشتر موارد به دلیل عوامل ناشناخته است که در این مورد بیماری‌های انحطاط عصبی یا بیماری‌های خود ایمنی می‌توانند نقش داشته باشند (۱). برای مثال پپتید آمیلوئید بتا که در بیماری آلزایمر در مغز تجمع می‌یابد می‌تواند موجب تحریک فرایندهای التهابی در بافت مغز شود. از سایر مواردی که منجر به التهاب عصبی می‌شوند میتوان به سکته، ضربهٔ آسیب‌رسان به سر و عفونت مستقیم خود بافت مغزی اشاره کرد.

۲- نقش التهاب در ایجاد بیماری‌های عصبی

۲-۱- التهاب و بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک اختلال پیشروندهٔ مغزی است که به طور تدریجی و پیش‌رونده موجب اختلال در حافظه، شناخت، یادگیری و برقراری رابطه با سایر افراد می‌شود (۳۸). شیوع و بروز این بیماری با افزایش سن رابطهٔ مستقیم دارد به گونه‌ای که از هر ۹ نفر یک نفر در سن بالای ۶۵ و از هر ۳ نفر یک نفر سن بالای ۸۵

[34] Mineralocorticoid receptor
[35] Damage associative molecular pattern

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شوند (۳۹). از جمله عوارض شایع این بیماری از دست رفتن حافظه، اختلال در زبان و انجام کارهای روزانه، گم کردن اشیاء، زمان و مکان، تغییراتی در خلق و خو و ارتباطات فرد می‌باشد (۴۰). در میان عواملی چون سن، جنس، ژنتیک و سندروم دان، التهاب نیز به‌عنوان یک عامل ایجاد کنندهٔ این بیماری شناخته شده است (۴۱). نشانه‌های پاتولوژی آن شامل وجود پلاک‌های آمیلوئیدی، در هم پیچیدگی کلاف عصبی، از بین رفتن نورون‌ها و سیناپس‌ها و در نهایت مرگ نورون‌ها می‌باشد (۴۲). پپتید آمیلوئید بتا یک پپتید محلول و متشکل از ۴۲ اسیدآمینه است که به طور طبیعی در سطح پایینی از مایعات بدن و مغز وجود دارد و نیز جزء اصلی پلاک پیری است که در مغز مبتلایان به آلزایمر تجمع می‌یابند (۴۳). در بیماری آلزایمر میکروگلیاها از طریق گیرنده‌های سطح سلول مانند TLR ها به آمیلوئید بتا متصل می‌شوند که این امر موجب فعال شدن میکروگلیاها و آزادسازی عوامل پیش‌برندهٔ التهابی می‌گردد (۴۴). از طرفی تجمع پروتئین Tau که یک فسفوپروتئین مهم در ساختار میکروتوبول‌ها است و در انتقال وزیکول‌ها نقش دارد، به دنبال استرس اکسیداتیو[36] ناشی از فرایند التهاب ایجاد شده و منجر به انحطاط عصبی، از دست دادن سیناپس و اختلالات حافظه‌ای می‌شود. وجود این پروتئین در مایع مغزی -نخاعی یک نشانگر برای تشخیص این بیماری در نظر گرفته می‌شود (۴۵). علاوه بر این گزارش شده است که افزایش آمیلوئید بتا و پروتئین Tau منجر به اختلال در ترشح نورون‌های کولینرژیکی می‌شوند (۴۶).

تصور اینکه رابطه‌ای بین التهاب سیستمیک و زوال عقل وجود دارد نخستین بار زمانی به وجود آمد که در بررسی مغز بیماران آلزایمری پس از مرگ افزایش فرایندهای التهابی مشاهده شد. مطالعات پس‌آیند رابطهٔ بین زوال عقل و سطوح افزایش یافتهٔ IL-1β، IL-6، پروتئین واکنشگر C (CRP)[37] و TNF-α را نشان داد (۴۷). مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده است که درمان طولانی‌مدت با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مانند ایبوپروفن خطر بروز بیماری آلزایمر را بیش از ۸۰٪ کاهش داده، رخداد این بیماری را به تأخیر انداخته، شدت بیماری را تقلیل داده و پیشرفت اختلال شناخت را کندتر می‌کند (۴۸، ۴۹) که خود تأییدی بر نقش التهاب در رخداد و پیشرفت بیماری آلزایمر است (۴۸). البته توجه به این نکته ضروری است که ضد التهاب‌های غیر استروئیدی تنها در پیشگیری از رخداد آلزایمر مفید هستند و نمی‌توانند پس از ایجاد بیماری آن را درمان نمایند (۵۰).

۲-۲- التهاب و بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی شایع به‌ویژه در سالمندان می‌باشد (۵۱). بیماری پارکینسون جز مهم‌ترین بیماری‌های انحطاط عصبی محسوب می‌شود و ناشی از اختلال در نورون‌های دوپامینرژیکی صادره از جسم سیاه به سمت پوتامن و هستهٔ دم دار است. شیوع این بیماری در جهان حدود ۱۰ میلیون نفر می‌باشد و این در حالی است که میلیون‌ها نفر از موارد غیر قابل تشخیص هم وجود دارد (۵۲). علایم این بیماری شامل کندی حرکات، سختی حرکات، لرزش و اختلال در تعادل است (۵۳، ۵۴). از میان گلیال‌ها، آستروسیت‌ها و میکروگلیاها در پارکینسون نقش دارند (۵۵). میکروگلیاها بسیار حساس‌تر هستند به طوری که با کوچک‌ترین اختلال در همئوستاز سیستم عصبی مرکزی در بیماری‌های انحطاط نورونی مانند آلزایمر و پارکینسون و تروما و تصلب بافت‌ها به‌شدت فعال می‌شوند که نتیجهٔ آن افزایش عوامل نوروتوفیک و سمّیت عصبی و سایتوکین‌های التهابی است (۵۶، ۵۷).

در حال حاضر شواهد نشان می‌دهد که التهاب عصبی مزمن با پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون مرتبط است (۵۸). میکروگلیاهای فعال و افزایش سطح میانجی‌های پیش‌برندهٔ التهابی از قبیل TNF-α، IL-1β و IL-6، گونه‌های فعال اکسیژنی و ایکازونوئیدها در آنالیز هستهٔ سیاه بیماران پارکینسونی بعد از مرگ گزارش شده است (۵۸، ۱۷). همچنین مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که سرم و مایع مغزی -نخاعی بیماران پارکینسونی سطوح بالاتری از IL-1β، TNF-α، IL-12 و همچنین لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ که نشان‌دهندهٔ فعال شدن لنفوسیت‌های محیطی است را دارا می‌باشد (۱۷). فعالیت میکروگلیاها موجب تولید مقدار زیادی رادیکال‌های آزاد از جمله سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن، رادیکال هیدروکسیل و سایتوکین‌های دارای سمّیت سلولی از جمله TNF-α، IL-1β، نیتروژن مونواکسید و سوپر اکسید می‌شود که به نورون‌ها آسیب می‌رسانند (۵۹، ۶۰). از طرفی نورون‌های دوپامینرژیک هستهٔ سیاه به عوامل پیش‌برندهٔ التهابی و میانجی‌های اکسیداتیو حساسیت بیشتری دارند چون غلظت داخل سلولی گلوتاتیون در این نورون‌ها نسبت به سایر سلول‌ها پایین‌تر است (۵۸). اثر داروهای ضد التهابی همچنین در مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون به طور وسیع بررسی شده است. در مدل MPTP مشاهده شده است که ایندومتاسین از نورون‌های دوپامینرژیک هستهٔ سیاه محافظت می‌کند (۶۱). همچنین روفکوکسیب و سلکوکسیب اثرات محافظتی از نورون‌های جسم سیاه در مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون داشته‌اند (۶۲، ۶۳). افزون بر این دگزامتازون در مدل التهابی ایجاد بیماری پارکینسون موجب کاهش آسیب و مرگ نورون‌ها شده است (۶۴).

۲-۳- التهاب و بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون یک اختلال عصبی ارثی است

[36] Oxidative stress
[37] C reactive protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

که با اختلالات شناختی و عاطفی همراه می‌شود و پیشرفت عوارض آن به طور اجتناب ناپذیری منجر به ناتوانی جسمی و ذهنی می‌شود (۶۵). سازوکار ایجاد آن ناشی از تکرار یک تری نوکلئوتید CAG ناپایدار است که مسئول رمزگذاری قطعهٔ پلی گلوتامین در پروتئین هانتینگتون است (۶۶). گسترش پلی گلوتامین منجر به تغییر ساختار پروتئین هانتینگتون به فرم تجمعی در هر دو بخش هسته و سیتوپلاسم می‌شود و در نهایت منجر به تخریب عملکرد نورونی می‌شود (۶۸، ۶۷). در مطالعات اخیر نشان داده شده است که عواملی چون تخریب پروتئوزوم‌ها (۶۹)، اختلال در نظم رونویسی (۷۰)، استرس اکسیداتیو (۷۱)، اختلال در میتوکندری و سوخت و ساز بدن (۷۲)، التهاب عصبی (۷۶-۷۳) و فعالیت میکروگلیاها (۷۷، ۷۶) نقش مهمی را در بیماری هانتینگتون ایفاء می‌کنند.

التهاب سبب ایجاد جهش در ژن پروتئین هانتینگتون می‌گردد و افزایش در بیان این ژن منجر فعال نمودن میکروگلیاها در سیستم اعصاب مرکزی و مونوسیت‌ها در محیط می‌شود. افزایش فعالیت این سلول‌ها به واسطهٔ تولید سایتوکین‌های پیش التهابی و گونه‌های فعال اکسیژن سبب نمود علایم این بیماری در افراد مبتلا می‌شود (۷۸). میکروگلیاهای فعال شده عمدتاً می‌توانند فرایند بقاء و مرگ نورون را با ترشح گلوتامات، عوامل نوروتروفیک و سایتوکین‌های التهابی و ضد التهابی تنظیم کنند و در نهایت عدم تعادل بین عوامل دارای سمّیت عصبی و عوامل محافظت کنندهٔ نورونی ممکن است عامل اصلی مرگ نورونی در این بیماری باشد (۶۶). افزایش سطح IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α در پلاسما و مایع مغزی -نخاعی نیز در بیماران مبتلا به هانتینگتون مشخص شده است (۷۹).

علاوه بر این تخریب اندوتلیال سد خونی -مغزی به واسطهٔ فرایندهای التهابی در افراد مبتلا به هانتینگتون دیده شده است که حاکی از اثر متقابل التهاب سیستمیک و سیستم اعصاب مرکزی و به دنبال آن نمود علایم این بیماری می‌باشد (۷۸). اثر عوامل التهابی در این بیماری مختص به سیستم اعصاب مرکزی نیست بلکه گزارش شده است که سایتوکین‌های التهابی با اثر بر بافت‌هایی چون عضله و چربی سبب کاهش وزن و تحلیل عضله در افراد مبتلا می‌شوند (۸۰).

۲-۴- التهاب و افسردگی

افسردگی یک اختلال شایع روانی است به طوری که تخمین زده شده است از هر ۴ نفر ۱ نفر در دوره‌ای از زندگی خود علایم این بیماری را نشان خواهد داد و با بالا رفتن سن، میزان آن افزایش می‌یابد (۸۱). طبق برآوردها افسردگی ۳۵۰ میلیون نفر را در جهان تحت تأثیر قرار داده و تا سال ۲۰۳۰ میلادی این بیماری بعد از نارسایی‌های قلبی به‌عنوان دومین بیماری جهان از نقطه نظر شیوع خواهد بود (۸۲). اختلالات افسرده کننده شامل اختلال افسردگی اصلی[38] و اختلال دیستیمیا[39] می‌باشد. افسردگی اصلی به‌عنوان افسردگی بزرگ شناخته شده و عوارض آن هر روزه و به مدت حداقل دو هفته ادامه دارد درحالی‌که دیستیمیا حالت مزمن افسردگی است که دورهٔ آن حداقل ۲ سال است (۸۳). اختلال افسردگی اصلی یک اختلال به‌شدت ناتوان کننده است که بار قابل توجهی در کیفیت زندگی فرد تحمیل می‌کند (۸۴).

التهاب عصبی به صورت افزایش سطح سایتوکین‌های التهابی و کاهش سطح سایتوکین‌های ضد التهابی به همراه کاهش عوامل نوروتروفیک و تحلیل سیناپسی به‌عنوان موارد مشترک بین افسردگی و آلزایمر مطرح شده است (۸۵). غلظت سایتوکین‌های التهابی در خون محیطی افراد افسرده به موازات علایمی چون فقدان احساس لذت، کاهش فعالیت و اختلال عملکرد شناختی افزایش می‌یابد (۸۶). در مواردی که منشأ التهاب مشخص نیست سایر عوامل از قبیل تنش یا پاسخ‌های التهابی ثانویه به سایر بیماری‌ها به‌عنوان عوامل مؤثر بر افسردگی مورد توجه قرار می‌گیرند که می‌توانند منجر به افزایش عامل رونویسی NF-κB و نیز IL-6 شوند (۸۶، ۸۷).

یافته‌های اخیر ارتباط بین التهاب و افسردگی‌های بزرگ و به‌خصوص نقش محور هیپوتالاموس –هیپوفیز -آدرنال را نشان داده است (۸۲). در واقع در افسردگی، سایتوکین‌های التهابی از جمله دو عامل IL-6 و TNF-α از طریق تحریک آزادسازی هورمون کورتیکوتروپین و سپس افزایش فعالیت هیپوتالاموس –هیپوفیز -آدرنال منجر به کورتیزولمی می‌شود (۸۹، ۸۸). به این ترتیب که محرک‌های روانی، مدار تنش سیستم عصبی مرکزی که شامل سیستم عصبی سمپاتیک و هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین[40] می‌شود را از مسیر لوکوس سرولئوس فعال کرده و کاتکول‌آمین‌های آزاد شده از انتهای اعصاب سمپاتیکی از طریق گیرنده‌های آلفا و بتای آدرنرژیک، باعث آزاد شدن میانجی‌های التهابی و در نهایت پیشبرد التهاب می‌شوند. سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی پس از ورود به مغز باعث فعال شدن NF-κB و سپس تغییر متابولیسم و کاهش مونوآمین‌ها و کاهش عوامل رشد می‌شوند (۸۷).

شواهدی که از ارتباط بین تغییرات التهابی و افسردگی حمایت می‌کنند شامل موارد زیر هستند: اول سطح سایتوکین‌های التهابی مانند IL-1β، TNF-α و IL-6، در بیماران مبتلا به افسردگی افزایش یافته است (۹۰)

[38] Major depressive disorder
[39] Dysthymia
[40] Corticotropin-releasing hormone (CRH)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

دوم، بیماری‌های التهابی از جمله بیماری عروق کرونر (۹۱) و آرتریت روماتوئید (۹۲) اغلب با علایم افسردگی همراه هستند. سوم، سایتوکین‌های التهابی برونزا، از جمله اینترفرون آلفا می‌تواند به افسردگی منجر شود (۹۳). چهارم، سطح محیطی نشانگرهای التهابی (۹۴) و در نهایت اثرات ضد افسردگی داروهای ضد التهابی مانند ضد التهاب‌های غیر استروئیدی (۹۵).

۲-۵- التهاب و صرع

صرع زیرمجموعه‌ای است از گروهی از اختلالات عصبی مزمن که با رخداد دوره‌ای تشنج‌های ناگهانی مشخص می‌شود و حدود ۶۵ میلیون نفر در جهان از این بیماری رنج می‌برند (۹۶، ۹۷). اگرچه درمان صرع امکان پذیر است اما حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد از افراد مبتلا به این بیماری، به داروهای ضد صرع مقاوم‌اند و همچنین این داروها عوارض جانبی زیادی دارند (۹۶).

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تشنج با التهاب مرتبط است. التهاب می‌تواند منجر به تشنج و متقابلاً تشنج می‌تواند منجر به التهاب شود. علاوه بر این مشخص شده که بسیاری از داروهای ضد تشنج به‌عنوان یک ضد التهاب مؤثر واقع شده‌اند (۹۶). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مولکول‌هایی چون سایتوکین‌های TNF-α، IL-1β، پیام‌های خطر HMGB1[41]، کمپلکس MAC و پروستاگلاندین‌ها در فعالیت‌های تشنجی دخالت دارند، بدین صورت که با اثر بر کانال‌های یونی، گیرندهٔ ناقلین عصبی[42]، مهار آستروسیتی باز جذب گلوتامات، افزایش نفوذپذیری سد خونی -مغزی و تغییراتی در بیان زیر واحد گیرندهٔ گلوتامات موجب تحریک تشنج می‌شوند (۹۸). در صرع سه مسیر کلیدی پیش التهابی به صورت آبشاری فعال می‌شود که شامل TGF-β[43]، COX-2، IL-1/TLR می‌باشد (۹۹).

عوامل محرک تشنج از قبیل تروما، سکتهٔ مغزی، تب، صرع، عفونت و جهش ژنی منجر به فعالیت میکروگلیا، آستروسیت و نورون‌ها و اختلال در سد خونی -مغزی در ناحیهٔ ایجاد ضایعه در مغز می‌شود (۹۸). اختلال در تنظیم عملکرد گلیال‌ها موجب بروز تشنج می‌شود این ناهنجاری‌ها شامل فعالیت مزمن میکروگلیاها و آستروسیت‌ها و گلیوماهای مختلف می‌باشد (۱۰۰). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که بعد از القای تشنج میانجی‌های التهابی آزاد شده از سلول‌های گلیال شامل IL-1β، IL-6، IL-10 و TNF-α در مغز افزایش می‌یابد (۹۹، ۹۶) که این سایتوکین‌های آزاد شده از میکروگلیاها می‌توانند به طور مستقیم از طریق گیرنده‌های خود در نورون‌ها منجر به فعال شدن مسیرهای دخیل در آپوپتوز شوند و یا منجر به القای بیان iNOS در سلول‌های گلیال شوند (۱۰۱).

در نتیجهٔ اثر عوامل پیش‌برندهٔ التهابی در سلول‌های هدف مانند نوروگلیاها و نورون‌ها، پیام‌رسان سلولی IL-1/TLR فعال می‌شود (۹۸) که با افزایش فعالیت گیرندهٔ NMDA موجب افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود که این روند موجب افزایش تحریک‌پذیری عصبی و کاهش آستانهٔ تشنج می‌شود. رویدادهای تحریک منجر به فعالسازی گیرندهٔ گلوتامات در سلول‌های عصبی و سپس فعالیت COX-2 و در نهایت تحریک iNOS و فسفولیپاز A2 می‌شود (۱۰۲). از طرفی تولید پروستاگلاندین‌ها با اختلال در سد خونی -مغزی و افزایش تداوم تشنج و کاهش آستانهٔ صرع به تداوم التهاب کمک می‌کنند (۱۰۳). اختلال در سد خونی -مغزی ناشی از پروستاگلاندین‌ها و رویدادهای التهاب منجر به نشت آلبومین و لکوسیت‌ها از سرم به مغز و فعالیت سیگنال TGF-β در آستروسیت‌ها و در نهایت تخریب آن‌ها می‌شود. این زنجیرهٔ حوادث مسئول شروع تشنج و توسعهٔ صرع است (۱۰۲، ۱۰۴).

۲-۶- التهاب و اضطراب

اضطراب غالباً به‌عنوان یک حالت یا واکنش عاطفی و زیستی -روانی تعریف می‌شود که شامل احساسات ناخوشایندی چون تنش، ترس، نگرانی و فعالیت سیستم عصبی خودمختار می‌باشد که از سایر هیجانات مانند عصبانیت به وسیلهٔ آزمایش‌های کیفی به سادگی قابل تشخیص است. علایم فیزیولوژی اضطراب شامل فشار خون بالا، افزایش ضربان قلب، سرگیجه، بی نظمی در تنفس و انقباض‌های عضلانی می‌باشد. اختلالات اضطرابی شایع‌ترین و مخرب‌ترین اختلال روانی در میان اختلالات ذهنی می‌باشد (۱۰۵) و شامل تظاهراتی چون اختلال اضطراب اجتماعی و اختلال هراس و ترس از مکان‌های شلوغ است و شواهد زیادی حاکی از ارتباط اضطراب با عوامل خطرساز قلبی -عروقی و بیماری‌هایی چون آرتروسکلروز (۱۰۶)، سندروم متابولیک (۱۰۷) و بیماری عروق کرونری است (۱۰۸). التهاب نقش مهمی در اختلالات اضطرابی ایفاء می‌کند به گونه‌ای که نشان داده شده است که عامل ارتباط دهندهٔ اضطراب با بیماری قلبی -عروقی می‌باشد (۱۰۹). پیتساوس و همکاران (۲۰۰۶) و لیوکونن و همکاران (۲۰۱۱) در پژوهش‌های خود نشان دادند که بین عوارض اختلال اضطرابی و افزایش سایتوکین‌هایی مانند پروتئین واکنشگر C ارتباطی وجود دارد و این فعالیت‌های التهابی در بیماران مبتلا به اختلال اضطراب مستقل از عوارض افسردگی است (۱۱۰، ۱۱).

[41] High mobility group box 1
[42] Neurotransmitters
[43] Transforming growth factor β

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

در پژوهش‌های اخیر ثابت شده است که استرس‌های مزمن منجر به تغییر فعالیت محور هیپوتالاموس -هیپوفیز -آدرنال و سیستم ایمنی بدن شده و هم‌زمان موجب تحریک افسردگی همانند اضطراب می‌شوند، به طوری که فعالیت طولانی‌مدت این محور موجب پاسخ‌های ضد التهابی می‌شود (۱۱۱). بنابراین می‌توان فرض کرد که تغییرات ایمنی در ارتباط با بیماری‌های مزمن و پیری می‌توانند افزایش اثرات التهاب را القاء کند. البته این احتمال وجود دارد که فعل و انفعالات حیاتی بین مغز و سیستم ایمنی مربوط به شرایط ویژه و تنظیم بیوشیمیایی در مناطق خاص مغز باشد که می‌تواند تعیین تفاوت افسردگی و اضطراب را امکان پذیر سازد (۱۱۲، ۱۱۱). در مطالعات انسانی، میزان قابل توجهی از یافته‌ها مبنی بر افزایش علایم اضطراب در نقص ایمنی هومورال و سلولی و نیز آسیب سلولی است که نشان دهندهٔ ارتباط بین التهاب و اضطراب است (۱۱۳).

۲-۷- التهاب و اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی یک اختلال روانی مزمن است که بر ۱ درصد از جمعیت سراسر جهان اثر می‌گذارد. شروع بیماری معمولاً در اواخر نوجوانی یا اوایل بلوغ است و علایم روانپریشی آن به صورت علایم مثبت، منفی و شناختی بروز می‌کند. علایم مثبت به صورت مشخصه‌هایی است که در افراد سالم وجود ندارد و در جریان بیماری ظاهر می‌شود و شامل توهمات بینایی، شنوایی و توهم اختلالات فکری عمده است و اما علایم منفی که در حالت معمول نیز وجود دارد اما در روند بیماری ممکن است کاهش یابد و یا به طور کامل از بین برود و شامل علایمی چون بی تفاوتی، فقدان لذت و انزوا و .... می‌باشد. نشانه‌های شناختی این بیماری شامل اختلال در کارکردهای اجتماعی، اختلال حافظهٔ کاری و عدم توانایی در حفظ توجه می‌باشد (۱۱۴). مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که خطر ابتلاء به اسکیزوفرنی بعد از عفونت‌های دوران بارداری مادر مثل آنفولانزا، سرخچه، سرخک و فلج اطفال و همچنین عفونت با باکتری‌های پاتوژن یا عفونت تناسلی افزایش یافته است (۱۱۵).

یک فرضیه نشان می‌دهد که افزایش بیان سایتوکین‌های پیش التهابی و دیگر واسطه‌های التهاب در مادر، جنین و نوزاد ممکن است موجب ابتلاء به اختلالات طولانی‌مدت در عملکرد مغز و تشکیل مدارهای عصبی شود، به گونه‌ای که فرایندهای عصبی در حال انجام مانند تکثیر، مهاجرت و بقاء را تحت تأثیر قرار می‌دهد در نتیجه پیشنهاد شده است که این التهاب عصبی حاد همراه با اثرات آن بر فرایندهای تکاملی اولیهٔ عصبی، به افزایش حساسیت برای اختلالات مغزی مانند اسکیزوفرنی و اوتیسم کمک می‌کنند (۱۱۶). بر اساس مطالعات انجام شده ارتباط معنی‌داری بین سطح بالای سایتوکین‌های پیش التهابی TNF-α و IL-8 در مادر در دورهٔ بارداری و خطر ابتلاء به اختلال اسکیزوفرنی در فرزندان مشخص شده است (۱۱۷). از طرفی در یک مطالعهٔ تجربی حیوانی نیز این فرضیه اثبات شده است (۱۱۸).

۲-۸- التهاب و اوتیسم

اختلال اوتیسم یکی از شایع‌ترین اختلالات تکاملی عصبی است اگرچه هنوز فاقد درمان‌های پزشکی مؤثر است (۱۱۹). اوتیسم تحت عنوان اختلالات نافذ رشد[44] که شامل ترکیبی از اختلال در ارتباطات، تعاملات اجتماعی متقابل و الگوهای کلیشه‌ای از علاقه/رفتار است مشخص می‌شود. اختلالات نافذ رشد شامل اوتیسم، نشانگان آسپرگر[45] (حالت مبتلا به اوتیسم که با اختلالات فکری عمومی همراه نیست) و اختلال فروپاشندهٔ دوران کودکی[46] است (۱۲۰). شواهد بسیاری حاکی از ارتباط التهاب مزمن شدید در هر دو حالت سیستمیک و مرکزی و ابتلاء به اوتیسم است به طوری که در طی آزمایشی افزایش ۵۰ برابری در سطح TNF-α در مایع مغزی نخاعی در کودکان مبتلا به اوتیسم گزارش شده است (۱۲۱). همچنین وجود التهاب شدید در مغز بیماران مبتلا به اوتیسم در طیف گسترده‌ای از سنین که منجر به فعالیت میکروگلیاها و آستروسیت‌ها و افزایش سایتوکین‌های التهابی و بیان کموکاین‌ها در مناطق متعدد مغز از جمله مخچه و قشر گزارش شده است (۱۲۳، ۱۲۲).

تاکینین (مادهٔ P و نئوروکینین A,B) نوروپپتید التهابی است که نقش مهمی در برخی از بیماری‌های خود ایمنی از جمله اوتیسم ایفاء می‌کند. التهاب عصبی منجر به افزایش سطح نئوروکینین A می‌شود که در کودکان مبتلا به اوتیسم دیده شده است (۱۲۴). شواهد اخیر حاکی از این است که دو مسیر ایمنی و اختلالات سیناپتوژنز[47] به طور مستقل در ایجاد این بیماری دخالت دارند و همچنین با توجه به مرگ میکروگلیاها در مغز افراد مبتلا به اوتیسم این سلول‌ها به‌عنوان پیوند دهندهٔ این دو مسیر شناخته شده‌اند (۱۲۵).

نتیجه‌گیری

با توجه به مباحثی که عنوان شد التهاب مزمن چه به صورت سیستمیک که در نهایت منجر به القای التهاب عصبی مزمن می‌شود و چه به صورت مرکزی با پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عصبی مرتبط است. التهاب عصبی فاقد علایم معمول التهاب در بدن مانند ورم یا درد ناحیهٔ ملتهب است، بنابراین ممکن است به آسانی قابل

[44] Pervasive developmental disorder
[45] Asperger syndrome
[46] Childhood disintegrative disorder
[47] Synaptogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

تشخیص نباشد و به مرور زمان موجب القای اثرات مخرب در سیستم عصبی مرکزی و بروز بیماری‌های عصبی شود. با وجود این تا به حال دارویی کارآمد برای کنترل التهاب عصبی معرفی نشده است و داروهای معمول ضد التهابی نیز کمتر در سرکوب التهاب عصبی مؤثر واقع شده‌اند. البته قابل ذکر است که التهاب یک واکنش دفاعی در بدن است و به خودی خود مضر نمی‌باشد و در شرایطی که به صورت مزمن و کنترل نشده القاء شود می‌تواند اثرات زیان‌بار داشته باشد. پس بنابراین پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی که در این زمینه انجام می‌شود، تمرکز پژوهش‌ها بر یافتن راهکاری برای کنترل التهاب عصبی باشد تا سرکوب کامل آن.

منابع

1. Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. Clinical Science. 2012; 123(10): 567-90.

2. Hosseini M, Zakeri S, Khoshdast S, Yousefian FT, Rastegar M, Vafaee F, et al. The effects of Nigella sativa hydro-alcoholic extract and thymoquinone on lipopolysaccharide - induced depression like behavior in rats. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2012; 4(3): 219-25.

3. Pourganji M, Hosseini M, Soukhtanloo M, Zabihi H, Hadjzadeh MA. Protective role of endogenous ovarian hormones against learning and memory impairments and brain tissues oxidative damage induced by lipopolysaccharide. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2014; 16(3): e13954.

4. Joshi R, Garabadu D, Teja GR, Krishnamurthy S. Silibinin ameliorates LPS-induced memory deficits in experimental animals. Neurobiol Learn Mem. 2014; 116: 117-31.

5. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers ameliorate inflammatory stress: a beneficial effect for the treatment of brain disorders. Cell Mol Neurobiol. 2012; 32(5): 667-81.

6. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(1): 46-56.

7. Wang X, Zhu M, Hjorth E, Cortés-Toro V, Eyjolfsdottir H, Graff C, et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2015; 11(1): 40-50.

8. Tian Y, Zhang Y, Zhang R, Qiao S, Fan J. Resolvin D2 recovers neural injury by suppressing inflammatory mediators expression in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease rat model. Biochem Biophys Res Commun. 2015; 460(3): 799-805.

9. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. J Affect Disord. 2006; 90(2-3): 263-7.

10. Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K, et al. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2002; 159(6): 1029-34.

11. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. Atherosclerosis. 2006; 185(2): 320-6.

12. Vezzani A, Dingledine R, Rossetti AO. Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application. Expert Rev Neurother. 2015; 15(9): 1081-92.

13. Pascual M, Baliño P, Aragón CM, Guerri C. Cytokines and chemokines as biomarkers of ethanol-induced neuroinflammation and anxiety-related behavior: role of TLR4 and TLR2. Neuropharmacology. 2015; 89: 352-9.

14. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1207(1): 155-62.

15. Arakawa H, Blandino P, Deak T. Central infusion of interleukin-1 receptor antagonist blocks the reduction in social behavior produced by prior stressor exposure. Physiol Behav. 2009; 98(1): 139-46.

16. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. Neuron. 2002; 35(3): 419-32.

17. Ferrari CC, Tarelli R. Parkinson's disease and systemic inflammation. Parkinson's Disease. 2011; 2011:doi: 436813.

18. Gonzalez H, Elgueta D, Montoya A, Pacheco R. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. J Neuroimmunol. 2014; 274(1-2): 1-13.

19. Nakagawa Y, Chiba K. Role of microglial M1/M2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. Pharmaceuticals. 2014; 7(12): 1028-48.

20. Prinz M, Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. Nature Reviews Neuroscience. 2014; 15(5): 300-12.

21. Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. J Neuroinflammation. 2014; 11: 98.

22. Van Gool WA, Van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. The Lancet. 2010; 375(9716): 773-5.

23. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. Biol Psychiatry. 2009; 65(4): 304-12.

24. Sankowski R, Mader S, Valdes-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. Front Cell Neurosci. 2015; 9: 28.

25. Holmes C. Review: systemic inflammation and Alzheimer's disease. Neuropathol Appl Neurobiol. 2013; 39(1): 51-68.

26. Cunningham C. Microglia and neurodegeneration: the role of systemic inflammation. Glia. 2013; 61(1): 71-90.

27. Anaeigoudari A, Soukhtanloo M, Shafei MN, Sadeghnia HR, Reisi P, Beheshti F, et al. Neuronal nitric oxide synthase has a role in the detrimental effects of lipopolysaccharide on spatial memory and synaptic plasticity in rats. Pharmacological Reports. 2016; 68(2): 243-9.

28. Anaeigoudari A, Shafei MN, Soukhtanloo M, Sadeghnia HR, Reisi P, Nosratabadi R, et al. The effects of L-arginine on spatial memory and synaptic plasticity impairments induced by lipopolysaccharide. Adv Biomed Res. 2015; 4: 202. doi: 10.4103/2277-9175.166138.

29. Azizi-Malekabadi H, Hosseini M, Pourganji M, Zabihi H, Saeedjalali M, Anaeigoudari A. Deletion of ovarian hormones induces a sickness behavior in rats comparable to the effect of lipopolysaccharide. Neurology Research International. 2015; 2015: 627642. doi.org/10.1155/2015/627642.

30. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Pavel J, Saavedra JM. Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery. Cell Mol Neurobiol. 2009; 29(6-7): 781-92.

31. Fischer CW, Elfving B, Lund S, Wegener G. Behavioral and systemic consequences of long-term inflammatory challenge. J Neuroimmunol. 2015; 288: 40-6.

32. Roth J, Harre EM, Rummel C, Gerstberger R, Hubschle T. Signaling the brain in systemic inflammation: role of sensory circumventricular organs. Front Biosci. 2004; 9: 290-300.

33. Saavedra JM, Sánchez-Lemus E, Benicky J. Blockade of brain angiotensin II AT 1 receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: therapeutic implications. Psychoneuroendocrinology. 2011; 36(1): 1-18.

34. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M, Pang T, Orecna M, Wang J, et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(4): 857-70.

35. Verma S, Nakaoke R, Dohgu S, Banks WA. Release of cytokines by brain endothelial cells: a polarized response to lipopolysaccharide. Brain Behav Immun. 2006; 20(5): 449-55.

36. Sanchez-Lemus E, Murakami Y, Larrayoz-Roldan IM, Moughamian AJ, Pavel J, Nishioku T, et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade decreases lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat adrenal gland. Endocrinology. 2008; 149(10): 5177-88.

37. Banks WA, Robinson SM. Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood-brain barrier. Brain Behav Immun. 2010; 24(1): 102-9.

38. Bazyar Y, Rafiei S, Hosseini A, Edalatmanesh MA. Effect of endurance exercise training and gallic acid on tumor necrosis factor-α in an animal model of Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2015; 3(3): 21-6.

39. Association As. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2016; 12(4): 459-509.

40. Werner P, Savva GM, Maidment I, Thyrian JR, Fox C. Dementia: introduction, epidemiology and economic impact. Mental Health and Older People: Springer; 2016. p. 197-209.

41. Higuchi M, Ji B, Maeda J, Sahara N, Suhara T. In vivo imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease. Clin Exp Neuroimmunol. 2016; 7(2): 139-44.

42. Mufson EJ, Ikonomovic MD, Counts SE, Perez SE,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

Malek-Ahmadi M, Scheff SW, et al. Molecular and cellular pathophysiology of preclinical Alzheimer's disease. Behavioural Brain Research. 2016; 311: 54-69.

43. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 1985; 82(12): 4245-9.

44. Reed-Geaghan EG, Savage JC, Hise AG, Landreth GE. CD14 and toll-like receptors 2 and 4 are required for fibrillar Aβ-stimulated microglial activation. The Journal of Neuroscience. 2009; 29(38): 11982-92.

45. Hyman B. Tau and alzheimer pathobiology. Neurobiol Aging. 2016; 39(1): S16.

46. Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. Journal of Neural Transmission. 2006; 113(11): 1625-44.

47. Trollor JN, Smith E, Agars E, Kuan SA, Baune BT, Campbell L, et al. The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the sydney memory and ageing study. Age (Dordr). 2012; 34(5): 1295-308.

48. Jin DQ, Sung JY, Hwang YK, Kwon KJ, Han SH, Min SS, et al. Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) reduces microglial activation and impairments of spatial working memory induced by chronic lipopolysaccharide infusion. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. 2008; 89(3): 404-11.

49. Kotilinek LA, Westerman MA, Wang Q, Panizzon K, Lim GP, Simonyi A, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid-beta-mediated suppression of memory and synaptic plasticity. Brain. 2008; 131(Pt 3): 651-64.

50. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. Int J Biochem Cell Biol. 2005; 37(2): 289-305.

51. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006; 5(6): 525-35.

52. Ahmadi M, Sharifi MS. Treatments of Parkinson's disease, epilepsy and obsessive compulsive disorder with deep brain stimulation. Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 95-100.

53. Liu B, Jiang J-W, Wilson BC, Du L, Yang S-N, Wang J-Y, et al. Systemic infusion of naloxone reduces degeneration of rat substantia nigral dopaminergic neurons induced by intranigral injection of lipopolysaccharide. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 295(1): 125-32.

54. Levy OA, Malagelada C, Greene LA. Cell death pathways in Parkinson's disease: proximal triggers, distal effectors, and final steps. Apoptosis. 2009; 14(4): 478-500.

55. Vila M, Jackson-Lewis V, Guégan C, Teismann P, Choi D-K, Tieu K, et al. The role of glial cells in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. 2001; 14(4): 483-9.

56. Liu B, Hong J-S. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. J Pharmacol Exp Ther. 2003; 304(1): 1-7.

57. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. Trends Neurosci. 1996; 19(8): 312-8.

58. Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. Neuropharmacology. 2012; 62(7): 2154-68.

59. Ali I, Chugh D, Ekdahl CT. Role of fractalkine–CX3CR1 pathway in seizure-induced microglial activation, neurodegeneration, and neuroblast production in the adult rat brain. Neurobiol Dis. 2015; 74: 194-203.

60. Zychowska M, Rojewska E, Makuch W, Przewlocka B, Mika J. The influence of microglia activation on the efficacy of amitriptyline, doxepin, milnacipran, venlafaxine and fluoxetine in a rat model of neuropathic pain. Eur J Pharmacol. 2015; 749: 115-23.

61. Kurkowska-Jastrzebska I, Babiuch M, Joniec I, Przybylkowski A, Czlonkowski A, Czlonkowska A. Indomethacin protects against neurodegeneration caused by MPTP intoxication in mice. Int Immunopharmacol. 2002; 2(8): 1213-8.

62. Sanchez-Pernaute R, Ferree A, Cooper O, Yu M, Brownell AL, Isacson O. Selective COX-2 inhibition prevents progressive dopamine neuron degeneration in a rat model of Parkinson's disease. J Neuroinflammation. 2004; 1(1): 6. doi: 10.1186/1742-2094-1-6.

63. Teismann P, Tieu K, Choi DK, Wu DC, Naini A, Hunot S, et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003; 100(9): 5473-8.

64. Pott Godoy MC, Tarelli R, Ferrari CC, Sarchi MI, Pitossi FJ. Central and systemic IL-1 exacerbates

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. Brain. 2008; 131(7): 1880-94.

65. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993; 72(6): 971-83.

66. Chang K-H, Wu Y-R, Chen Y-C, Chen C-M. Plasma inflammatory biomarkers for Huntington's disease patients and mouse model. Brain, Behavior, and Immunity. 2015; 44: 121-7.

67. Patassini S, Begley P, Xu J, Church SJ, Reid SJ, Kim EH, et al. Metabolite mapping reveals severe widespread perturbation of multiple metabolic processes in Huntington's disease human brain. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2016; 1862(9): 1650-62.

68. Budworth H, McMurray CT. Problems and solutions for the analysis of somatic CAG repeat expansion and their relationship to Huntington's disease toxicity. Rare Diseases. 2016; 4(1): e1131885. doi: 10.1080/21675511.2015.1131885.

69. Valera A, Diaz-Hernandez M, Hernandez F, Ortega Z, Lucas J. The ubiquitin-proteasome system in Huntington's disease. The Neuroscientist. 2005; 11(6): 583-94.

70. Cha J-HJ. Transcriptional signatures in Huntington's disease. Prog Neurobiol. 2007; 83(4): 228-48.

71. Stack EC, Matson WR, Ferrante RJ. Evidence of oxidant damage in Huntington's disease: translational strategies using antioxidants. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1147(1): 79-92.

72. Browne SE. Mitochondria and Huntington's disease pathogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1147(1): 358-82.

73. Hsiao H-Y, Chiu F-L, Chen C-M, Wu Y-R, Chen H-M, Chen Y-C, et al. Inhibition of soluble tumor necrosis factor is therapeutic in Huntington's disease. Hum Mol Genet. 2014; 23(16): 4328-44.

74. Clark LF, Kodadek T. The immune system and neuroinflammation as potential sources of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease. ACS Chemical Neuroscience. 2016; 7(5): 520-7.

75. Crotti A, Glass CK. The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. Trends Immunol. 2015; 36(6): 364-73.

76. Hsiao HY, Chern Y. Targeting glial cells to elucidate the pathogenesis of Huntington's disease. Mol Neurobiol. 2010; 41(2-3): 248-55.

77. Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP, Pioquinto DJ, Afzal A, Mocco J, et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. Neuropharmacology. 2013; 71: 154-63.

78. Andre R, Carty L, Tabrizi SJ. Disruption of immune cell function by mutant huntingtin in Huntington's disease pathogenesis. Current Opinion in Pharmacology. 2016; 26: 33-8.

79. Björkqvist M, Wild EJ, Thiele J, Silvestroni A, Andre R, Lahiri N, et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. J Exp Med. 2008; 205(8): 1869-77.

80. Nambron R, Silajdzic E, Kalliolia E, Ottolenghi C, Hindmarsh P, Hill NR, et al. A metabolic study of huntington's disease. PloS One. 2016; 11(1): e0146480. doi.org/10.1371/journal.pone.0146480.

81. Kakuma R, Minas H, van Ginneken N, Dal Poz MR, Desiraju K, Morris JE, et al. Human resources for mental health care: current situation and strategies for action. The Lancet. 2011; 378(9803): 1654-63.

82. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. Psychiatry Res. 2015; 229(1-2): 27-36.

83. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Medicine. 2013; 10(11): e1001547. doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547.

84. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. Int J Methods Psychiatr Res. 2012; 21(3): 169-84.

85. Wuwongse S, Chang RC-C, Law AC. The putative neurodegenerative links between depression and Alzheimer's disease. Prog Neurobiol. 2010; 91(4): 362-75.

86. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol. 2006; 27(1): 24-31.

87. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry. 2009; 65(9): 732-41.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

88. McKay MS, Zakzanis KK. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. J Psychiatr Res. 2010; 44(3): 183-92.

89. Pavón L, Sandoval-López G, Hernández ME, Loría F, Estrada I, Pérez M, et al. Th2 cytokine response in major depressive disorder patients before treatment. J Neuroimmunol. 2006; 172(1): 156-65.

90. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biological Psychiatry. 2010; 67(5): 446-57.

91. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. Coronary artery disease and depression. Eur Heart J. 2004; 25(1): 3-9.

92. Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. Int J Clin Rheumtol. 2011; 6(6): 617-23.

93. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. J Affect Disord. 2002; 72(3): 237-41.

94. Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. Psychosom Med. 2003; 65(3): 362-8.

95. Na K-S, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung H-Y. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2014; 48(3): 79-85.

96. Amhaoul H, Staelens S, Dedeurwaerdere S. Imaging brain inflammation in epilepsy. Neuroscience. 2014; 279: 238-52.

97. Sajadian A, Jafarian M, Khodaie B, Mohammad Sadeghi S, Ghaemi A. Reduction of neuroinflammation in Epilepsy by using induced pluripotent stem (ips) cells-derived astrocytes. Shefaye Khatam. 2014; 2(2): 56-64.

98. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of Epilepsy. Brain, Behavior, and Immunity. 2008; 22(6): 797-803.

99. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. Epilepsy Currents. 2014; 14(2): 3-7.

100. Macdonald RL, Rogawski MA. Cellular effects of antiepileptic drugs in Epilepsy: a comprehensive textbook. 2nd ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2008. pp. 1433–45.

101. Gao H-M, Liu B, Zhang W, Hong J-S. Novel anti-inflammatory therapy for Parkinson's disease. Trends Pharmacol Sci. 2003; 24(8): 395-401.

102. Vezzani A, Maroso M, Balosso S, Sanchez M-A, Bartfai T. IL-1 receptor/toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. Brain, Behavior, and Immunity. 2011; 25(7): 1281-9.

103. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Systematic review of the role of prostaglandins and their synthetase inhibitors with respect to febrile seizures. Epilepsy Research. 2001; 46(3): 251-7.

104. Vezzani A, Aronica E, Mazarati A, Pittman QJ. Epilepsy and brain inflammation. Exp Neurol. 2013; 244: 11-21.

105. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2005; 62(6): 617-27.

106. Seldenrijk A, Vogelzangs N, van Hout HP, van Marwijk HW, Diamant M, Penninx BW. Depressive and anxiety disorders and risk of subclinical atherosclerosis: findings from the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). J Psychosom Res. 2010; 69(2): 203-10.

107. Carroll D, Phillips AC, Thomas GN, Gale CR, Deary I, Batty GD. Generalized anxiety disorder is associated with metabolic syndrome in the Vietnam experience study. Biol Psychiatry. 2009; 66(1): 91-3.

108. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(1): 38-46.

109. Huffman JC, Celano CM, Januzzi JL. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010; 6(6): 123-36.

110. Liukkonen T, Räsänen P, Jokelainen J, Leinonen M, Järvelin M-R, Meyer-Rochow V, et al. The association between anxiety and C-reactive protein (CRP) levels: results from the northern finland 1966 birth cohort study. Eur Psychiatry. 2011; 26(6): 363-9.

111. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]

model. Health Psychology. 2002; 21(6): 531-41.

112. Wirtz PH, Von KÄnel R, Schnorpfeil P, Ehlert U, Frey K, Fischer JE. Reduced glucocorticoid sensitivity of monocyte interleukin-6 production in male industrial employees who are vitally exhausted. Psychosomatic Med. 2003; 65(4): 672-8.

113. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. Adv Protein Chem Struct Biol. 2012; 88: 1-25.

114. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia,"just the facts" 4. clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 2009; 110(1): 1-23.

115. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. The American Journal of Psychiatry. 2010; 167(3): 261-80.

116. Gilmore JH, Jarskog LF. Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. Schizophr Res. 1997; 24(3): 365-7.

117. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. American Journal of Psychiatry. 2004; 161(5): 889-95.

118. Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. Schizophr Bull. 2009; 35(5): 959-72.

119. Loth E, Spooren W, Ham LM, Isaac MB, Auriche-Benichou C, Banaschewski T, et al. Identification and validation of biomarkers for autism spectrum disorders. Nature Reviews Drug Discovery. 2016; 15(1): 70-3.

120. Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG. Autism spectrum disorders. Neuron. 2000; 28(2): 355-63.

121. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. Pediatr Neurol. 2007; 36(6): 361-5.

122. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, Schleifer K, Dienger K, Manning-Courtney P, et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. J Neuroimmunol. 2006; 172(1): 198-205.

123. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. Brain, Behavior, and Immunity. 2011; 25(1): 40-5.

124. Mostafa GA, Bjørklund G, Urbina MA, AL-Ayadhi LY. The levels of blood mercury and inflammatory-related neuropeptides in the serum are correlated in children with autism spectrum disorder. Metab Brain Dis. 2016; 31(3): 593-9.

125. Edmonson CA, Ziats MN, Rennert OM. A non-inflammatory role for microglia in Autism spectrum disorders. Front Neurol. 2016; 7: 9. doi: 10.3389/fneur.2016.00009.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.68]