



电子、语音版

·综述·

## 小胶质细胞在癫痫发作状态中的研究进展

申佳, 孙凡雅, 狄政莉

西安市中心医院神经内科, 陕西 西安 710000

**摘要:** 癫痫是一组由于脑部神经元异常过度放电引起的中枢神经系统疾病。小胶质细胞作为中枢神经系统的主要免疫细胞对神经的发育和维持起着重要作用。尽管研究报道, 小胶质细胞可通过增加炎症介质等生物活性物质介导癫痫发作, 但对于炎症介质相关的信号转导通路仍缺乏全面了解。此外, 越来越多的证据证明, 小胶质细胞在神经元变性、神经发生及突触修剪中发挥着至关重要的作用, 这与癫痫的发生发展有关。因此, 进一步研究小胶质细胞在癫痫发作过程中的生物学功能, 明确小胶质细胞在癫痫中的分子机制, 可为临床治疗癫痫提供新的分子靶点。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 57-62]

**关键词:** 癫痫; 小胶质细胞; 炎症介质; 神经发生

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.011

### Research advances in microglia in the seizure state

SHEN Jia, SUN Fanya, DI Zhengli

Department of Neurology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Corresponding author: DI Zhengli, Email: zhenglidi@126.com

**Abstract:** Epilepsy is a group of central nervous system diseases caused by abnormal excessive discharge of brain neurons. Microglia, as the main immune cells in the central nervous system, play an important role in the development and maintenance of nerves. Although studies have shown that microglia cells can mediate the development of epilepsy by increasing bioactive substances such as inflammatory mediators, there is still a lack of comprehensive understanding of the signal transduction pathways associated with such inflammatory mediators. Moreover, more and more evidence has proven that microglia play a crucial role in neuronal degeneration, neurogenesis, and synaptic pruning, which is associated with the development of epilepsy. Therefore, further studies on the biological function of microglia in the development of epilepsy and the molecular mechanism of microglia cells in epilepsy can provide new molecular targets for the clinical treatment of epilepsy. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 57-62]

**Keywords:** epilepsy; microglia; inflammatory mediators; neurogenesis

癫痫是一组由脑部神经元异常过度放电引起的以短暂性的中枢神经系统功能失常为特征的慢性脑部疾病。现有的大多数癫痫治疗方法都集中在如何直接抑制神经元活动上。然而, 由于多达 30% 的癫痫患者具有耐药性, 因此迫切希望发现新的治疗靶点<sup>[1]</sup>。随着过去几十年对神经胶质细胞的研究, 我们发现神经胶质网络在癫痫的发生发展中起关键作用, 尤其是小胶质细胞 (microglia,

MG)<sup>[2]</sup>。在颞叶癫痫中发现, MG 本身的形态改变及其介导的促炎因子的释放和钾离子电导的增强等均可促进癫痫发生<sup>[3]</sup>。这说明活化的 MG 与癫痫密切相关<sup>[1]</sup>。因此, 设计以 MG 为靶点的抗癫痫药物可能为癫痫患者, 尤其是耐药性癫痫患者提供新的治疗措施。因此, 本文从 MG 的分型、MG 相关炎症介质的信号转导通路、MG 对神经发生和突触修剪等方面进行综述, 旨在为针对新靶点抗癫痫

基金项目: 陕西省重点研发计划 (2022SF-418)。

收稿日期: 2023-07-10; 修回日期: 2023-10-30

作者简介: 申佳 (1998—), 女, 硕士研究生在读。Email: 2650303694@qq.com。

通信作者: 狄政莉 (1969—), 女, 主任医师, 教授, 博士。主要从事癫痫诊治的研究。Email: zhenglidi@126.com。

药物的设计提供更多依据。

## 1 MG的分型

MG活化后分为2种功能亚型:经典活化型(M1型)和替代活化型(M2型)<sup>[4]</sup>。

### 1.1 M1型

细菌和病毒等各种病原体相关分子可以活化MG成为M1型,M1型通常呈变形虫状,可通过一氧化氮合酶和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)相关的信号转导通路促进MG释放白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、一氧化氮、主要组织相容性复合体II、CD86、CD80等促炎因子参与癫痫发作<sup>[5]</sup>。

### 1.2 M2型

M2型主要由IL-13和IL-4激活,活化的M2型释放IL-10、IL-4、血小板源性生长因子、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等抗炎因子及神经营养因子,从而发挥抗炎和营养神经作用<sup>[5-6]</sup>。

## 2 MG在癫痫发作各个阶段的变化

### 2.1 MG在癫痫发作前期的变化

MG在癫痫发作前期可增加癫痫易感性和发作强度。Kong等<sup>[7]</sup>研究发现,发热性癫痫会刺激MG瞬时受体电位1抑制TGF- $\beta$ 1与Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4之间的神经保护作用,随后激活MG,从而间接增强癫痫易感性。Somera-Molina等<sup>[8]</sup>在发育期和成年期小鼠癫痫模型中观察到,海马MG激活标志物(Iba1)的表达水平显著增加。动物实验证实,Iba1的表达与TLR4和NF- $\kappa$ B蛋白的表达呈正相关,即MG的活化与TLR4和NF- $\kappa$ B的表达呈正相关,而TLR4和NF- $\kappa$ B已被证明参与癫痫的发生发展,这一现象提示TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路可能通过活化MG,从而增加癫痫易感性<sup>[9-10]</sup>。综上所述,MG的活化在增加癫痫易感性、促进癫痫的发生发展方面起重要作用。

### 2.2 MG在癫痫持续状态中的变化

MG作为中枢神经系统中主要的免疫细胞可通过神经炎症促进癫痫发生<sup>[11]</sup>。从形态上来看,随着癫痫发作时间增加,MG的体积增大、数量增加,细胞突起的长度变短、数量增加。从活化状态上来看,MG在癫痫持续状态发作后30 min内主要是M1型。随着癫痫持续发作,MG数量逐步增多,大量MG延伸至神经元,使N-甲基-D-天冬氨酸受体被激活或通过自身的受体途径,引发大量钙离子内流,从而产生动作电位,引起癫痫发作<sup>[12]</sup>。随后M1型逐渐转变为具有营养神经作用的M2型,促炎因子(IL-6、IL-1 $\beta$ )表达水平降低,抗炎因子(IL-10、IL-4)的表达水平升高<sup>[13]</sup>。虽然MG的形态和极化状态的变化在另一项实验中被证实,但MG分泌的促炎因子(CD86)表达水平升高,抗炎因子(CD206和精氨酸酶1)表达水平降低<sup>[14]</sup>。

因此,我们不能排除癫痫发作持续时间的长短会影响炎症介质表达类型这种可能性,但也说明MG在癫痫发作中的角色比较复杂,仍需进一步的研究。

## 3 MG相关信号通路

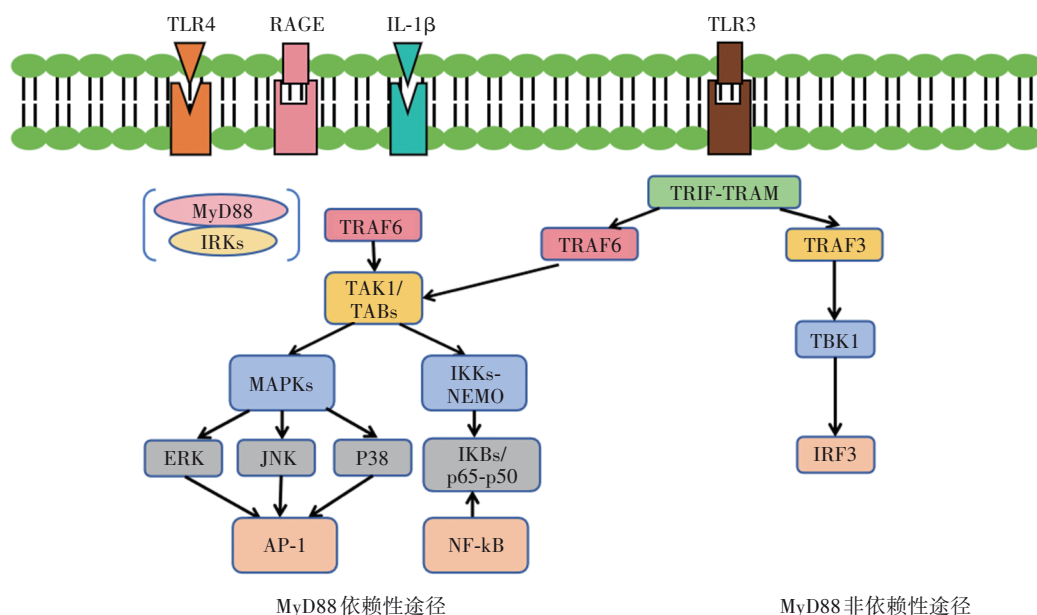
TLR是位于MG质膜或内体膜上的膜蛋白,可被特定的诱导剂激活。MG中存在的TLR主要是位于质膜上的TLR2、TLR-3、TLR4、IL-1R1及晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end product receptor, RAGE)<sup>[15]</sup>。特定的诱导剂激活TLR后可触发髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性和非依赖性2种信号通路<sup>[16]</sup>,而信号通路的持续激活最终导致细胞凋亡。见图1。

### 3.1 MyD88依赖性信号通路

除TLR3外,所有的TLR均使用该通路<sup>[17]</sup>。当TLR2、TLR4、IL-1R1和RAGE被激活时,活化的TLR可以与受体结合形成复合物,随后该复合物的蛋白质结构域将募集MyD88作为衔接分子,形成包括MyD88、IL-1受体相关激酶1(IL-1 receptor associated kinase-1, IRAK-1)、肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)6在内的超分子组织中心,IRAK1和TRAF6从超分子组织中心解离后,激活TGF- $\beta$ 活化激酶(transforming growth factor- $\beta$ -activating kinase, TAK)/TGF- $\beta$ 活化激酶结合蛋白(TAK1-binding protein, TAB),形成TAK1-TAK2-TAK3激酶复合物,并使其发生磷酸化。一方面,该激酶复合物可激活NF- $\kappa$ B的抑制蛋白激酶[(inhibitor of NF- $\kappa$ B(I $\kappa$ B) kinase, IKK)]-NEMO激酶复合物使I $\kappa$ B发生磷酸化,从而将NF- $\kappa$ B转运到细胞核中。另一方面,该激酶复合物还可激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun氨基端蛋白激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)和p38等多种促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,进而使转录因子活化<sup>[18-19]</sup>。最后NF- $\kappa$ B和转录因子共同启动IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、趋化因子等相关炎症介质的基因表达,促进神经炎症的发生,从而参与癫痫的发生发展<sup>[20]</sup>。见图1。

### 3.2 MyD88非依赖性信号通路

当TLR3被激活时,TLR3的胞质结构域与 $\beta$ 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TIR domain containing adaptor inducing interferon- $\beta$ , TRIF)及TRIF相关的适配分子(TRIF related adaptor molecule, TRAM)结合形成复合物,随后该复合物募集TRAF3,并激活TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK-1)激酶,最终使干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)转录因子活化,促进 $\alpha$ 干扰素(interferon  $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )和IFN- $\beta$ 表达<sup>[21]</sup>。见图1。



TLR3: Toll 样受体 3; TLR4: Toll 样受体 4; RAGE: 晚期糖基化终产物受体; IL-1 $\beta$ : 白细胞介素-1 $\beta$ ; MyD88: 髓样分化因子 88; IRAK: 白细胞介素受体相关激酶; TRAF3: 肿瘤坏死因子受体相关因子 3; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; TAK1: TGF- $\beta$  活化激酶 1; TAB: TAK1 结合蛋白; MAPKs: 丝裂原活化蛋白激酶系列; IKKs-NEMO: IKKs 是 I $\kappa$ B 激酶, NEMO 是 NF- $\kappa$ B 必需的调节剂; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; IKBs/p65-p50: NF- $\kappa$ B 的信号通路, IKBs 是特异的丝氨酸蛋白激酶; AP-1: 细胞内的转录激活因子; NF- $\kappa$ B: 核转录因子  $\kappa$ B; TRIF: 白细胞介素受体结构域的衔接蛋白诱导干扰素; TRAM: TRIF 相关分子受体, 可以募集 TRAF3; TBK1: 丝氨酸/苏氨酸激酶; IRF3: 干扰素调节因子 3。

图 1 TLRs 被激活后所触发的 MyD88 依赖性和非依赖性信号通路<sup>[15]</sup>

#### 4 MG 分泌的细胞因子在癫痫中的信号通路

##### 4.1 IL-1 $\beta$ 信号通路

IL-1 $\beta$  主要通过 IL-1R/TLR4 通路参与癫痫的发生。当各种诱因导致大脑直接或间接损伤时, 该损伤性改变所引起的神经系统炎症可促进高迁移率蛋白 1 释放, 释放的高迁移率蛋白 1 与 TLR4 结合后, 再通过 NF- $\kappa$ B 通路(见上文 MyD88 依赖性信号通路)诱导含重组 NLR 家族, 含吡啶结构域的蛋白 3 (recombinant NLR family, pyrin domain containing protein 3, NLRP3) mRNA 表达, 继而形成 NLRP3 炎症小体复合物, 随后 NLRP3 炎症小体复合物切割前体 pro-IL-1 $\beta$  使 IL-1 $\beta$  成熟, 成熟的 IL-1 $\beta$  与 IL-1R 结合通过触发 ERK、JNK、p38 及 NF- $\kappa$ B 通路(图 1), 促进炎症介质释放, 从而诱导癫痫发生<sup>[22-23]</sup>。

##### 4.2 IL-6/Grp130/JAK-STAT 信号通路

活化的 MG 是癫痫持续状态(status epilepticus, SE)诱导 IL-6 的主要来源。IL-6 主要通过 Grp130/JAK-STAT 信号通路参与癫痫发生。IL-6 与受体 IL-6R 连接形成复合物, 随后该复合物与 Grp630 结合并发生磷酸化, 磷酸化后的复合物再活化 JAK2 进而诱导信号转导及转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)1 和 STAT-3 发生磷酸化, 最终使其通过二聚化和

核易位来调节促炎因子及细胞信号转导抑制因子 3 的表达<sup>[24]</sup>。此外, Grp130/JAK 激酶还可通过激活 MAPK 通路(ERK、JNK 和 p38)和 PI3K/AKT/PKB 途径参与癫痫的发生<sup>[25]</sup>。

##### 4.3 TNF- $\alpha$ -TNFR1 信号通路

TNF- $\alpha$  主要来源于 MG。一方面, TNF- $\alpha$  可通过星形胶质细胞间隙连接解耦联促进癫痫发生, 特异性 TNF- $\alpha$  敲除可阻止 SE 诱导的星形胶质细胞间隙连接解耦联, 从而减少癫痫发作<sup>[26]</sup>。另一方面, TNF- $\alpha$  可通过 TNF- $\alpha$ -TNFR1 信号通路促进癫痫发生。TNF- $\alpha$  与 TNF 受体 1 型(TNFR1)结合后可诱导受体发生三聚化并募集 TNFR1 相关保守结构域(TRADD), 随后激活 RIPK1-TRAF2 复合物(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1-TNFR 相关因子 2), 活化后的 RIPK1-TRAF2 复合物可以激活 TAK1/TABs (TAK1-TAK2-TAK3) 激酶复合物, 进而诱导 NF- $\kappa$ B 和活化蛋白-1(activating protein-1, AP-1)的活化, 从而促进促炎因子的表达, 发挥促癫痫作用<sup>[27]</sup>。

##### 4.4 TGF- $\beta$ /TGF- $\beta$ RII 信号通路

TGF- $\beta$  是由 M2 型 MG 分泌的一种多功能细胞因子, 在细胞增殖和分化、细胞凋亡、胚胎发生及炎症反应中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。TGF- $\beta$  与受体的结合启动下游 Smad 和



非 Smad 通路信号通路。在癫痫发作过程中,以 Smad 通路为主。首先, TGF- $\beta$  与 T $\beta$ R II (转化因子  $\beta$  II 型受体)胞外段结合,其胞内段与 T $\beta$ RI 的胞内区和激活素受体样激酶 5 (activin receptor-like kinase 5, ALK5) 结合并使其磷酸化<sup>[29]</sup>,随后 T $\beta$ RI C 端区域的特定丝氨酸残基处再激活并磷酸化 Smad2 和 Smad3 蛋白,磷酸化的 Smad2 和蛋白募集 Smad4 蛋白形成 Smad2/Smad3/Smad4 复合物。ALK5 磷酸化 Smad 蛋白复合物并激活多种 MAPK 通路,调节下游多种信号通路<sup>[30]</sup>。有研究表明,当血脑屏障功能受损后,白蛋白可进入脑实质触发 TGF- $\beta$ II 受体通路<sup>[31]</sup>,从而引起星形胶质细胞活化、钾缓冲、谷氨酸代谢受损、促炎细胞因子上调及突触生成等变化,最终导致神经元兴奋性增加,从而促进癫痫发作<sup>[32]</sup>。

## 5 MG 在 SE 发作后的变化

活化的 MG 可促进星形胶质细胞功能障碍,并加重 SE 的严重程度。星形胶质细胞连接耦合网络在调节神经元活动中发挥重要作用,其缺失将会导致颞叶损伤。在红藻酸诱导的 SE 模型中,注射红藻酸后 4 h 内 MG 出现了持久的活化。在使用集落刺激因子 1 受体抑制剂后, MG 的数量减少。动物研究发现, MG 的缺失可预防早期星形胶质细胞解偶联,并减轻 SE 的严重程度,但是会增加癫痫小鼠术后的死亡率<sup>[26]</sup>。此外, MG 是 TNF- $\alpha$  的主要来源,当敲除 MG 的 TNF- $\alpha$  基因时, SE 诱导的星形胶质细胞缝隙连接的解偶联将会被抑制,而 TNF- $\alpha$  的缺失不仅不会影响海马硬化发展,还可减轻 MG 的增生<sup>[26]</sup>。综上所述, SE 后 MG 将会通过影响星形胶质细胞功能和神经网络来加重癫痫发作和加速癫痫发生,造成大脑的持续性损伤。

此外,活化的 MG 可加重癫痫发作的严重程度,并在癫痫发作后引起神经退行性变。动物研究发现,在海马诱导 SE 前 12 h 注射米诺环素可减少海马 CA3 和 CA1 中的 Caspase-3 凋亡细胞和脱氧核苷酸末端转移酶 (TdT) 介导的脱氧尿嘧啶缺口末端标记损伤细胞的数量<sup>[33]</sup>。这说明活化的 MG 在癫痫发作后引起神经退行性变,而米诺环素可抑制 MG 活化,从而预防癫痫发作<sup>[33]</sup>。

## 6 MG 与神经发生

海马齿状回内的神经发生对维持大脑发育和功能至关重要。MG 能否促进或抑制癫痫发作后的神经发生尚有争议。Andoh 等<sup>[34]</sup>发现,癫痫发作后海马齿状回的神经发生异常增强,过多的成年细胞通过形成异位神经回路增加海马的兴奋性,从而促进癫痫发生。该研究表明, MG 可通过吞噬异位成体细胞阻止 KA 诱导的癫痫发作后的神经发生,表明 MG 可抑制癫痫发作后的神经发生。相反的是, MGKE 通过 P2Y 受体促进 KA 酸诱导的癫痫发作后的神经发生<sup>[35]</sup>,米诺环素可通过抑制 MG 活化抑制癫痫发作后的神经发生<sup>[36]</sup>,表明 MG 似乎可以促进癫痫

发生。

此外, MG 对癫痫发作后神经发生的调节可能因持续时间而异。急性癫痫发作后, MG 可通过释放炎症介质抑制神经发生。SE 后, MG 可以通过分泌 IGF-1 促进神经发生<sup>[34]</sup>。

综上所述, MG 对于癫痫发作后的神经发生究竟起促进还是抑制作用仍需进一步研究。

## 7 MG 促进癫痫发作后的神经元死亡

活化的 MG 可促进癫痫发作后的神经元死亡。毛果芸香碱和海南酸诱发的癫痫发作会导致海马 CA1 区和 CA3 区的神经元死亡。在癫痫患者中经常会发现神经元死亡和胶质增生,这通常被称为海马硬化<sup>[37]</sup>。在癫痫小鼠模型中,随着 MG 缺失的数量增加,癫痫发作严重程度和脑电图活动也会逐步加剧,表明 MG 的缺失会加重神经元变性。然而,在动物模型中使用集落刺激因子 1 受体抑制剂 plx3397 后发现, MG 会显著减少,但海马神经元和星形胶质细胞数量没有明显改变<sup>[38]</sup>。因此,活化的 MG 似乎可以促进癫痫发作后的神经元变性。Liu 等<sup>[38]</sup>的研究结果表明, MG 本身就可以抑制癫痫发作,并阻止神经发生变性。综上所述,在 MG 对神经元起保护作用还是损害作用尚不明确,仍需更多的研究来揭示。

## 8 MG 与突触修剪

在大脑的生理微环境中, MG 可维持突触的结构和功能。在癫痫等病理情况下, MG 会发生形变来修剪异常形成的突触。

小鼠背外侧膝状体中的经典补体分子 (C1q 和 C3) 可以调节 MG 的突触修剪。在毛果芸香碱诱导的 SE 模型中,海马区的 C1q 和 iC3b 的表达增加, MG 活化指标 Iba1 免疫反应性也增加,然而, iC3b 蛋白水平与自发性癫痫发作呈正相关<sup>[39]</sup>。所以, MG 对补体依赖性突出的吞噬可能与癫痫发作的严重程度相关。

在某些情况下, MG 也可以修剪兴奋性和抑制性突触,但是其比例更趋向于兴奋性。Fan 等<sup>[40]</sup>发现,红藻酸诱导的癫痫模型在癫痫发作过程中兴奋性突触会持续增加,抑制性突触明显减少,而且在癫痫发作后大多数 MG 会进行活跃的突触吞噬,以抑制性突触为主。此外,即使红藻酸诱导的癫痫模型在 63 d 后 MG 的数量减少,但当大鼠发育为典型的海马硬化时,仍有大量 MG 具备吞噬功能。因此, MG 对抑制性突触的优先修剪所导致的海马兴奋性增高可能与癫痫发作有关。

## 9 关于肠道菌群通过 MG 引发癫痫的通路

近来有研究发现,在生理情况下肠道菌群可以调节 MG 的成熟和功能<sup>[41]</sup>。首先,肠道菌群通过调节 MG 的成熟和活化影响癫痫的发生。研究发现,在无菌小鼠的脑组织中当未成熟 MG 的数量增多而成熟 MG 表现为抑制状态时, MG 的应激能力及免疫激活会受到影响,在给予

肠道菌群代谢产物短链脂肪酸后,损伤的MG可以得到一定程度的恢复,表明某些肠道菌群可以通过调节MG的成熟、活化来影响癫痫的发生发展<sup>[41]</sup>。其次,肠道菌群还可通过其代谢产物影响癫痫发作。肠道菌群的代谢产物与I型干扰素结合后可激活星形胶质细胞中的转录因子芳香烃受体,从而抑制中枢神经系统炎症,减轻癫痫发作<sup>[42]</sup>。此外,Zubareva等<sup>[43]</sup>的研究发现,在癫痫动物模型中长叶蓝梭菌可以在激活MG并增加抗炎因子IL-1Rn基因表达水平的同时降低促炎因子IL-1 $\beta$ 的基因表达水平。这说明长叶蓝梭菌可能通过影响MG活化来限制癫痫的神经炎症,从而起到神经保护作用。

事实上,肠道菌群除了通过MG参与癫痫发作,还可调节免疫细胞(如Th17)、破坏血脑屏障、影响大脑下丘脑-垂体-肾上腺轴及兴奋性与抑制性神经递质的合成等,以影响癫痫的发作<sup>[44]</sup>。因此,肠道微生物的生态平衡在未来可能会成为癫痫患者新的治疗方法。

## 10 小结及展望

神经炎症、神经元变性及神经退化等在诱发癫痫发作中起着重要作用,而活化的MG根据不同表型可以产生不同类型的炎症介质介导神经系统炎症损伤。此外,MG还可通过对神经元、神经发生及突触修剪的影响参与癫痫的发生发展。因此,针对MG相关的炎症信号通路及其对神经元变性及神经发生和突触修剪的影响,MG可能会成为有希望的下一代的癫痫药物设计目标,为那些对抗癫痫药常规治疗耐药的患者提供新的治疗思路。

## 参 考 文 献

- [1] ANDOH M, IKEGAYA Y, KOYAMA R. Synaptic pruning by microglia in epilepsy[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2170.
- [2] HU Y, YAO YY, QI HG, et al. Microglia sense and suppress epileptic neuronal hyperexcitability[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 195: 106881.
- [3] KHAN D, BEDNER P, MÜLLER J, et al. TGF- $\beta$  activated kinase 1 (TAK1) Is activated in microglia after experimental epilepsy and contributes to epileptogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(6): 3413-3422.
- [4] DOSSI E, VASILE F, ROUACH N. Human astrocytes in the diseased brain[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 136: 139-156.
- [5] WANG ML, PAN W, XU Y, et al. Microglia - Mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3083-3094.
- [6] ZHANG YH, MIAO L, PENG Q, et al. Parthenolide modulates cerebral ischemia-induced microglial polarization and alleviates neuroinflammatory injury via the RhoA/ROCK pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154373.
- [7] KONG WL, WANG X, YANG XL, et al. Activation of TRPV1 contributes to recurrent febrile seizures via inhibiting the microglial M2 phenotype in the immature brain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 442.
- [8] SOMERA-MOLINA KC, ROBIN B, SOMERA CA, et al. Glial activation links early-life seizures and long-term neurologic dysfunction: evidence using a small molecule inhibitor of proinflammatory cytokine upregulation[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(9): 1785-1800.
- [9] WU Q, WANG H, LIU XY, et al. Microglial activation and over pruning involved in developmental epilepsy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 82(2): 150-159.
- [10] PANG B, MORI T, BADAWI M, et al. An epilepsy-associated mutation of salt-inducible kinase 1 increases the susceptibility to epileptic seizures and interferes with adrenocorticotrophic hormone therapy for infantile spasms in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7927.
- [11] SHEN WD, PRISTOV JB, NOBILI P, et al. Can glial cells save neurons in epilepsy? [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(7): 1417-1422.
- [12] 叶子, 马宝君, 王蕾, 等. 癫痫持续状态大鼠中小胶质细胞的激活状态及表达[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(12): 2214-2216.
- [13] 徐陶, 黄杜娟, 曾俊伟. 小胶质细胞极化在神经系统疾病中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2017, 46(27): 3866-3869.
- [14] PENG J, WANG K, XIANG WW, et al. Rosiglitazone polarizes microglia and protects against pilocarpine-induced status epilepticus[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(12): 1363-1372.
- [15] SANZ P, GARCIA-GIMENO MA. Reactive Glia inflammatory signaling pathways and epilepsy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4096.
- [16] KUMAR V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 332: 16-30.
- [17] LI L, ACIOGLU C, HEARY RF, et al. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 740-755.
- [18] FITZGERALD KA, KAGAN JC. Toll-like receptors and the control of immunity[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-1066.
- [19] KAMINSKA B, MOTA M, PIZZI M. Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(3): 339-351.
- [20] LIANG XS, QIAN TL, XIONG YF, et al. IRAK-M ablation promotes status epilepticus-induced neuroinflammation via activating M1 microglia and impairing excitatory synaptic function[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(9): 5199-5213.
- [21] KIM YC, LEE SE, KIM SK, et al. Toll-like receptor mediated inflammation requires FASN-dependent MYD88 palmitoylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(9): 907-916.
- [22] CHEN Y, NAGIB MM, YASMEN N, et al. Neuroinflammatory mediators in acquired epilepsy: an update[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(4): 683-701.
- [23] POHLENTZ MS, MÜLLER P, CASES-CUNILLERA S, et al.

- Characterisation of NLRP3 pathway - related neuroinflammation in temporal lobe epilepsy[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0271995.
- [24] GARBERS C, HEINK S, KORN T, et al. Interleukin - 6: designing specific therapeutics for a complex cytokine[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(6): 395-412.
- [25] HAIM LBEN, CEYZÉRIAT K, CARRILLO-DE SAUVAGE MA, et al. The JAK/STAT3 pathway is a common inducer of astrocyte reactivity in Alzheimer's and Huntington's diseases[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(6): 2817-2829.
- [26] HENNING L, ANTONY H, BREUER A, et al. Reactive microglia are the major source of tumor necrosis factor alpha and contribute to astrocyte dysfunction and acute seizures in experimental temporal lobe epilepsy[J]. *Glia*, 2023, 71(2): 168-186.
- [27] COURTOIS G, FAUVARQUE MO. The many roles of ubiquitin in NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(2): 43.
- [28] YINGLING JM, BLANCHARD KL, SAWYER JS. Development of TGF- $\beta$  signalling inhibitors for cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 1011-1022.
- [29] HATA A, CHEN YG. TGF- $\beta$  signaling from receptors to smads [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(9): a022061.
- [30] DAVID CJ, MASSAGUÉ J. Contextual determinants of TGF $\beta$  action in development, immunity and cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(7): 419-435.
- [31] VAN VLIET EA, COSTA ARAÚJO SDA, REDEKER S, et al. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 2): 521-534.
- [32] DAVID Y, CACHEAUX LP, IVENS S, et al. Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis?[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(34): 10588-10599.
- [33] HIRAGI T, IKEGAYA Y, KOYAMA R. Microglia after seizures and in epilepsy[J]. *Cells*, 2018, 7(4): 26.
- [34] ANDOH M, IKEGAYA Y, KOYAMA R. Microglia modulate the structure and function of the hippocampus after early - life seizures[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 144(4): 212-217.
- [35] MO MS, EYO UB, XIE ML, et al. Microglial P2Y12 receptor regulates seizure-induced neurogenesis and immature neuronal projections[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(47): 9453-9464.
- [36] 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[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 74: 194-203.
- [37] 刘德滢,胡春辉,尹薇,等. 小胶质细胞在癫痫发展中的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(15): 1193-1196.
- [38] LIU M, JIANG LJ, WEN M, et al. Microglia depletion exacerbates acute seizures and hippocampal neuronal degeneration in mouse models of epilepsy[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(3): C605-C610.
- [39] SCHARTZ ND, WYATT - JOHNSON SK, PRICE LR, et al. Status epilepticus triggers long-lasting activation of complement C1q - C3 signaling in the hippocampus that correlates with seizure frequency in experimental epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt A): 163-173.
- [40] FAN JC, DONG XY, TANG YJ, et al. Preferential pruning of inhibitory synapses by microglia contributes to alteration of the balance between excitatory and inhibitory synapses in the hippocampus in temporal lobe epilepsy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(10): 2884-2900.
- [41] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS AL, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [42] ROTHHAMMER V, MASCANFRONI ID, BUNSE L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 586-597.
- [43] ZUBAREVA OE, DYOMINA AV, KOVALENKO AA, et al. Beneficial effects of probiotic *Bifidobacterium longum* in a lithium - pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8451.
- [44] DING MQ, LANG Y, SHU H, et al. Microbiota-gut-brain axis and epilepsy: a review on mechanisms and potential therapeutics [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 742449.

责任编辑:龚学民