

内质网应激与胶质细胞激活介导的神经炎症在癫痫中的作用研究进展

徐圣洁¹, 席加秋², 于晓雯³, 孟晓凡¹, 王中琳^{3*}

¹山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; ²山东中医药大学附属医院, 山东济南 250014; ³山东中医药大学附属医院神经内一科, 山东济南 250014

[中图分类号] R742.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0010.2023.0721

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 徐圣洁, 席加秋, 于晓雯, 等. 内质网应激与胶质细胞激活介导的神经炎症在癫痫中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(4): 475-481.

[收稿日期] 2023-01-03 [录用日期] 2023-03-02 [上线日期] 2023-07-21

[摘要] 癫痫是一种突发性脑部神经元高度同步化反复异常过度放电引起短暂性脑功能失调的慢性疾病。中枢神经系统内特定区域的炎症反应是癫痫的共同特征。近年来越来越多证据显示内质网应激参与癫痫的病理过程, 可激活未折叠蛋白反应, 进而通过调控核因子 κ B(NF- κ B)途径引发促炎信号的释放, 诱导胶质细胞激活, 而过度激活的胶质细胞通过介导神经炎症影响癫痫发生、发作。本文综述了内质网应激及胶质细胞激活介导的神经炎症在癫痫病理过程中作用的研究进展, 以为加深对癫痫的认识提供参考。

[关键词] 癫痫; 内质网应激; 胶质细胞; 炎症反应

The link between endoplasmic reticulum stress and glial cell activation-mediated neuroinflammation in epilepsy

Xu Sheng-Jie¹, Xi Jia-Qiu², Yu Xiao-Wen³, Meng Xiao-Fan¹, Wang Zhong-Lin^{3*}

¹The First Clinical College, ²the School Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

³Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

*Corresponding author, E-mail: zydoctor7@126.com

This work was supported by the Shandong Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Project (2019-0108), the Chinese Medicine Science and Technology Project of Shandong Province (2020M004), and the Qilu Internal Medicine Academic School of Blood Turbidity Inheritance Project Fund of China (Lu WeiHan [2021] No. 45)

[Abstract] Epilepsy is a chronic disease characterized by recurrent, sudden, and excessive synchronous discharge of neurons in the brain, leading to transient brain dysfunction, and inflammatory responses in specific regions within the central nervous system are common features of epilepsy. In recent years, there has been increasing evidence that endoplasmic reticulum stress is involved in the pathology of epilepsy, which activates the unfolded protein response, then regulate and control nuclear factor kappa-B (NF- κ B), efficiently induces glial cell activation through the release of pro-inflammatory signals, in turn affects epileptogenesis and seizures by triggering neuroinflammation. This review focuses on the close link between endoplasmic reticulum stress and glial cell activation-mediated neuroinflammation in epilepsy pathology, aiming to provide insights for a deeper understanding of epilepsy.

[Key words] epilepsy; endoplasmic reticulum stress; glial cell; inflammatory response

癫痫是一种突发性脑部神经元高度同步化反复异常过度放电, 从而引起短暂性脑功能失调的慢性疾病^[1-2]。中枢神经系统(central nervous system, CNS)特定区域的炎症反应是癫痫的共同特征^[3]。内质网

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0108); 山东省中医药科技项目(2020M004); 齐鲁内科血浊学术流派传承工作室项目(鲁卫函[2021]45号)

[作者简介] 徐圣洁, 硕士研究生, 主要从事中医药治疗神经系统疾病的临床与基础方面的研究

[通信作者] 王中琳, E-mail: zydoctor7@126.com

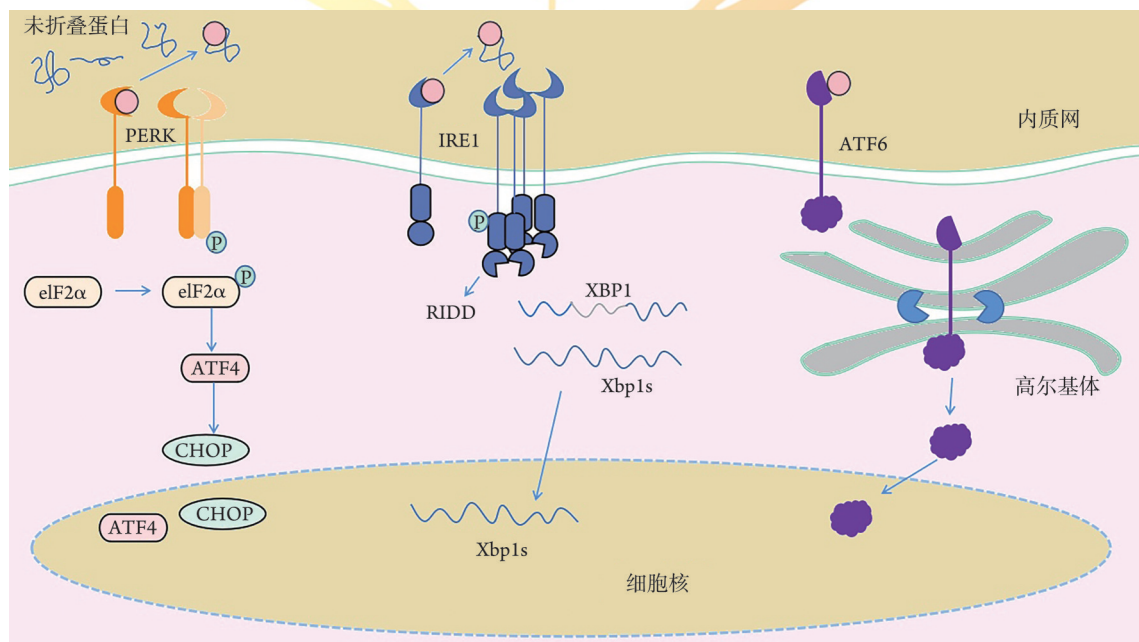
在蛋白质折叠和质量控制、脂质生物合成及钙离子稳态中起着关键作用,缺血缺氧、高血糖、钙离子紊乱等细胞内外环境的改变^[4-7]均可诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),并启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[8]。UPR的3条通路均可通过调控核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)途径引发促炎信号而诱导胶质细胞激活,过度激活的胶质细胞通过介导神经炎症影响癫痫发生、发作。癫痫是严重的脑部疾病之一,全球有30%的患者癫痫发作不能得到良好的控制^[9]。因此,深入探寻癫痫病理过程中的具体机制尤为重要^[10]。本文综述ERS与胶质细胞激活介导的神经炎症在癫痫病理过程中的作用,旨在为加深对癫痫的认识提供参考。

1 ERS诱导神经元凋亡,参与癫痫脑损伤

多项研究显示,ERS可能是癫痫各种病理过程的关键介质。癫痫反复发作及致病性损伤是潜在的应激源,可导致未折叠蛋白累积,诱发过度的ERS^[11]。例如,癫痫发作过程中某些神经递质(如谷氨酸)的过度释放可导致大脑兴奋性毒性^[12],并损伤神经元细胞,而过度的ERS是引发细胞损伤的重要机制之一。为了缓冲ERS并恢复内质网稳态,UPR被激活。UPR主要由3种内质网跨膜蛋白触发,分别是蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶1

(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、转录激活因子6(activating transcription factor 6, ATF6)^[13]。正常状态下PERK、IRE1、ATF6与葡萄糖调节蛋白78(GRP78)结合并保持相对稳定状态,发生ERS时错误折叠和未折叠蛋白大量积累,与GRP78形成竞争关系,导致GRP78从PERK、IRE1、ATF6的内腔结构域解离,并激活3条通路^[14-16](图1)。

1.1 PERK PERK是一种由C端细胞质丝氨酸/苏氨酸结构域和N端内质网内腔结构域组成的I型内质网跨膜蛋白^[17]。GRP78与PERK的解离可触发PERK C端细胞质激酶结构域的自磷酸化,磷酸化PERK(p-PERK)可促进真核起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)的丝氨酸残基51处 α 亚基的磷酸化, p-eIF2 α 与eIF2B鸟嘌呤核苷酸交换因子结合形成p-eIF2 α -eIF2B复合物,抑制eIF2与引发剂Met-tRNA的结合,减少三元复合物(eIF2-GTP-Met-tRNA)生成并抑制蛋白质合成^[18],从而缓解内质网中蛋白质折叠的需求。同时, p-eIF2 α 可促进ATF4的翻译,ATF4具有促生存和促凋亡的双重作用^[19]。急性应激条件下,ATF4通过上调参与维持细胞内稳态的蛋白质合成而促进细胞存活;慢性ERS期间,ATF4可上调促凋亡介质[如CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)]的表达。CHOP作为ERS过程中介导细胞凋亡的关键转录因子^[20],不仅能够上调促凋亡蛋白[如细胞死亡调节子(BIM)蛋白、死亡受体5(DRS)的表



PERK. 蛋白激酶R样内质网激酶; IRE1. 肌醇需求酶1; ATF6. 转录激活因子6; P. 磷酸化; eIF2 α . 真核起始因子2 α ; ATF4. 转录激活因子4; CHOP. CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白; RIDD. 受调控的IRE1 α 依赖性衰减; XBP1. X盒结合蛋白1; Xbp1s. XBP1切割后形成的转录因子

图1 内质网应激参与癫痫脑损伤的3条通路

Fig.1 Three pathways of endoplasmic reticulum stress related to epilepsy brain injury

达,还可下调抗凋亡蛋白(如 Bcl-1)的表达,诱导细胞凋亡。Chen 等^[21]报道戊四唑(PTZ)诱导的癫痫持续状态(status epilepticus, SE)大鼠 GRP78 mRNA 以及 p-PERK、CHOP、eIF2 α 蛋白水平均增高,提示 PERK-eIF2 α -CHOP 信号通路可能参与 SE 引起的神经元凋亡,该通路在针对减轻 SE 相关脑损伤方面具有较高的研究价值。

1.2 IRE1 IRE1 与 PERK 均为 I 型内质网跨膜蛋白^[22],分为两种亚型即 IRE1 α 和 IRE1 β ;前者在哺乳动物细胞中广泛分布,后者仅见于胃肠道上皮细胞^[23]。IRE1 α 与 GRP78 解离后被寡聚,并通过自身磷酸化激活其激酶和内核糖核酸酶域的激活。激活的 IRE1 α 从 X 盒结合蛋白 1(X-box binding protein 1, XBP1)mRNA 中切割 26 核苷酸片段,产生转录因子 Xbp1s^[24];Xbp1s 进入细胞核后启动一系列基因转录(如内质网伴侣基因、脂肪基因和 ERAD 基因等),从多个层次缓解 ERS。除此之外, p-IRE1 α 不仅能通过受调控的 IRE1 α 依赖性衰减(regulated IRE1 α -dependent decay, RIDD)过程促进 mRNA 的降解^[25],减缓新生多肽链合成,降低内质网压力,还可通过肿瘤坏死因子受体相关因子 2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)参与 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和半胱氨酸蛋白酶 12(caspase-12)介导的信号通路从而促进细胞凋亡^[22]。龚德山等^[26]应用免疫荧光双标技术对癫痫患者 ERS 感受分子 IRE1 α 与 JNK 的共表达情况进行检测,结果显示癫痫反复发作会导致 ERS,并可能通过 IRE1 α -JNK 途径参与癫痫后脑损伤。

1.3 ATF6 ATF6 为 II 型内质网跨膜蛋白^[27]。与 IRE1 相似,ATF6 也有两种亚型——ATF6 α 和 ATF6 β ^[28],其中 ATF6 α 转录活性更高、研究更为广泛。ERS 发生时,ATF6 α 与 GRP78 解离并转移至高尔基体,同时被位点-1 和位点-2 蛋白酶(S1P/S2P)切割^[29],切割后产生具有一个 50 kD 的 N 端细胞质片段 ATF6f。ATF6f 充当转录因子进入细胞核,与内质网应激反应元件(ERSE)结合,驱动内质网分子伴侣、ERAD 基因和 UPR 介体(包括 XBP1 和 CHOP)的表达,从而缓解 ERS,促进细胞存活^[30]。Kezuka 等^[31]采用海马内注射红藻氨酸(KA)小鼠模型分析 ATF6 α 的作用,认为其可通过调节 Ca²⁺ 和神经元活性,促进神经元存活,从而发挥神经保护作用;ATF6 α 可能成为具有兴奋毒性的神经病理学疾病的新治疗靶点。

2 胶质细胞介导神经炎症,参与癫痫脑损伤

CNS 内特定区域的炎症反应可诱导神经元高度兴奋性,使癫痫发作阈值降低,导致癫痫发作,而神经胶质细胞免疫炎症功能的失调在这一过程中起

了推波助澜的作用^[32]。越来越多的研究显示,神经炎症及炎性介质的释放为癫痫发作的主要病理特征之一^[33]。例如,IL-1 β 可通过上调突触后细胞上的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体诱导癫痫发作。Han 等^[34]报道 IL-1 β 水平异常会损害突触可塑性,并导致神经元功能障碍。Roseti 等^[35]认为 IL-1 β 可抑制 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)介导的神经传递,引发神经元过度兴奋和癫痫发作。Victor 等^[36]发现癫痫发作后,海马中 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、转化生长因子(TGF- β)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)mRNA 的表达均上调。由此认为,神经炎症是减少癫痫发生、控制癫痫发作的潜在治疗靶点。

2.1 小胶质细胞 小胶质细胞是 CNS 中主要的免疫细胞,也是神经系统变化的第一个反应者,被视为 CNS 内的巨噬细胞,在调节神经炎症过程中起着关键作用^[37-38]。Bogdanović 等^[39]报道小胶质细胞激活的程度与癫痫的持续时间呈正相关。SE 可导致神经变性、海马结构炎症、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏等,与多种促炎细胞因子浓度增高和小胶质细胞激活密切相关。生理状态下,小胶质细胞可吞噬、清除细胞碎片,释放抗炎因子和神经生长因子,发挥减轻神经损伤、促进修复的作用;但小胶质细胞被过度激活时,可大量释放促炎因子和细胞毒性物质,造成神经元脱失^[40]。Deng 等^[41]为了验证 SE 后小鼠海马中 M1 和 M2 表型小胶质细胞标志物的时间依赖性表达,使用流式细胞术区分小胶质细胞(CD11b 阳性)与其他白细胞(CD11b 阴性),结果显示,癫痫损伤可促进 M1 及 M2 型小胶质细胞的活化。M1 型小胶质细胞(经典激活)可释放促炎因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等,间接激活星形胶质细胞可引发神经炎症,致使神经元死亡和突触功能障碍。M2 型小胶质细胞(选择性激活)可产生抗炎因子,包括 TGF- β 、IL-4 和 IL-10。由于 M1 反应可在损伤或病原体清除后主动下调,因此被认为对机体具有保护作用;但 M1 型小胶质细胞过度活化会释放促炎因子及神经毒性介质,造成细胞毒性。M2a 极化型细胞可分泌抗炎细胞因子,上调多种表型标志物如 CD206、arginase1 等的表达,还可通过抑制 NF- κ B、增加清道夫受体以强化吞噬作用。癫痫病理状态下可见神经元过度激活及丢失,二者均可诱导小胶质细胞的活化,过度激活的小胶质细胞分泌促炎细胞因子可进一步加剧神经元过度激活和丢失,形成恶性循环。

2.2 星形胶质细胞 星形胶质细胞可发挥营养、保护、维持细胞外离子平衡、跨突触传递信号及参与形成 BBB 等作用^[42]。CNS 受损后,星形胶质细胞大

量增生,随之出现谷氨酸兴奋性毒性、缝隙连接改变和线粒体功能障碍等异常表现。星形胶质细胞凭借其在CNS中的数量优势形成了网络效应,因此神经胶质代谢可影响整个神经回路^[43]。炎症^[44]、缺血等病理条件下,星形胶质细胞被激活。在炎症过程中可产生两种不同类型的反应性星形胶质细胞,即A1和A2。A2星形胶质细胞可促进神经元的存活和生长,A1星形胶质细胞具有破坏突触^[45]及神经元毒性的作用。反应性星形胶质细胞能够通过释放趋化因子、生长因子等,调控神经炎症、清除细胞碎片、诱导突触可塑性和组织重塑,以减轻或预防脑损伤,但反应性星形胶质细胞持续增生会刺激促炎因子大量产生和释放,并加剧炎症刺激后胶质细胞增生和神经元丢失^[46]。此外,小胶质细胞释放的促炎细胞因子对星形胶质细胞间隙连接偶联具有抑制作用^[47]; Binder等^[48]认为星形胶质细胞失去偶联可能诱导癫痫发作。Liu等^[49]认为抑制NF- κ B可减缓星形胶质细胞的活化进程,下调星形胶质细胞释放的趋化因子,减少巨噬细胞和T细胞浸润,从而减轻CNS疾病的继发性炎症损伤。

2.3 少突胶质细胞 髓鞘是轴突的天然电绝缘体,是控制神经元之间精细调节的突触相互作用的关键结构^[50]。Wang等^[51]报告在髓鞘缺损的大鼠中,震颤随年龄增长而加重,并进一步发展为癫痫。少突胶质细胞作为CNS髓鞘生成的重要来源,受炎症微环境的影响会大量凋亡,严重影响髓鞘再生^[52]。Xu等^[53]研究显示,TNF- α 、干扰素 γ (IFN- γ)可促使少突胶质细胞凋亡,并抑制其增殖和分化,从而延缓髓鞘生成。少突胶质细胞的功能也可能受到外周免疫细胞的影响。宋圣姣等^[54]认为,T淋巴细胞浸润诱导的脱髓鞘损伤可引发剧烈的炎症反应,且少突胶质前体细胞与脱髓鞘相关的先天免疫反应高度相关,因此,减轻炎症反应仍为目前治疗脱髓鞘疾病的主要方案。然而,在癫痫中调节少突胶质细胞分化和成熟及抑制再髓鞘形成的分子机制仍不清楚^[51]。

3 NF- κ B是连接ERS与胶质细胞激活介导的神经炎症的纽带

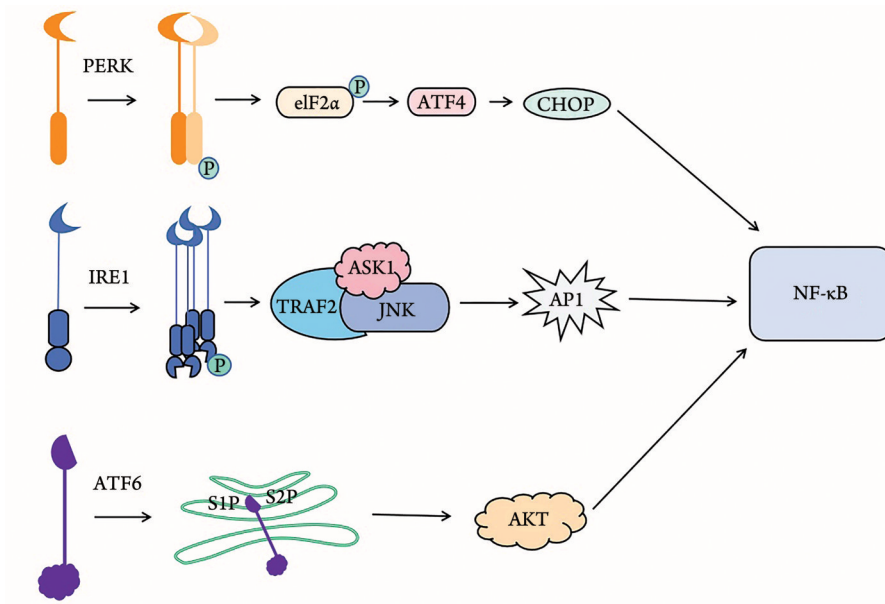
ERS、胶质细胞、神经炎症在癫痫病理过程中扮演了重要角色。有研究显示,星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞等继发性损伤反应可诱导癫痫发生、发作,且破坏内质网稳态,提示ERS与胶质细胞激活介导的神经炎症存在偶联^[55]。一方面,IRE1、PERK、ATF6通过不同的通路激活NF- κ B,NF- κ B高效诱导炎症细胞因子(如IL-1、TNF- α 等)、趋化因子、炎性酶等的表达,放大炎症级联反应,继而诱导胶质细胞活化;另一方面,过度激活的

CNS胶质细胞通过促进炎症因子释放、改变微环境而诱发癫痫。因此,抑制NF- κ B可能是治疗癫痫的一个有效手段。

研究显示,持续ERS通过引发炎症信号及促进神经元损伤触发癫痫发作^[56]。UPR期间激活的主要炎症信号蛋白包括NF- κ B、JNK、p38等^[57]。NF- κ B是一种二聚体蛋白,主要由可与DNA结合的各种同源或异源的NF- κ B/Rel构成。在非应激细胞中,NF- κ B通过与 κ B抑制剂(I κ B)相互作用而被隔离在胞质中。在ERS状态下,PERK主要通过激活eIF2 α -ATF4-CHOP轴来调节NF- κ B^[58],eIF2 α 磷酸化可抑制mRNA翻译,并首先降低胞质内I κ B而非NF- κ B的蛋白水平,但由于I κ B的半衰期较NF- κ B短,使得大量游离的NF- κ B能够迁移到细胞核中,并上调炎症性基因的转录;IRE1 α 寡聚化后募集TRAF2和人凋亡信号调节激酶1(human apoptosis signal regulating kinase 1,ASK-1),随后激活JNK和NF- κ B,导致炎症性细胞因子的产生;同时,IRE1/TRAF2/ASK-1复合物激活IKK,使I κ B磷酸化,NF- κ B易位到细胞核中,并与活化蛋白-1(AP1)协同作用,上调细胞因子的表达。另外IRE1 α 通过与凋亡蛋白相互作用,从而参与炎症过程,促进细胞死亡,如IRE1 α -TRAF2-JNK途径可促进Bax依赖性凋亡和抑制Bcl-2蛋白来促进细胞死亡^[59],而IRE1 α -TRAF2-p38分支可能增强CHOP转录活性^[60]。ATF6通过磷酸化Akt并激活NF- κ B,从而刺激各种细胞因子的表达,同时ATF6激活能够进一步激活炎症蛋白如C反应蛋白(C-reactive protein,CRP),促进单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1,MCP-1)的表达并诱发炎症。NF- κ B通过调控炎症反应相关的细胞因子(如IL-1、TNF- α)、黏附因子及蛋白酶类基因的转录,应答多种细胞外的信号刺激^[61]。NF- κ B存在于CNS大部分细胞中,如小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元细胞等,而胶质细胞作为CNS的免疫监视者,对外界刺激反应十分敏感。NF- κ B的激活可触发多种促炎因子如IL-1、TNF- α 等,促炎因子也可通过自分泌和旁分泌的途径激活NF- κ B;这种循环使CNS微环境发生改变,引发胶质细胞激活,在持续ERS的大背景下,胶质细胞出现过度激活,炎症反应被持续放大导致胶质细胞免疫炎症功能失调,致使癫痫发生、发作(图2)。

4 总结与展望

ERS与胶质细胞介导的神经炎症在癫痫病理过程中存在偶联。缺血、缺氧、钙离子紊乱等癫痫诱因均可影响内质网稳态,诱发ERS,并激活UPR。UPR激活后3种蛋白(PERK、IRE1和ATF6)又通过不



NF-κB. 核因子 κB; PERK. 蛋白激酶 R 样内质网激酶; IRE1. 肌醇需求酶 1; ATF6. 转录激活因子 6; P. 磷酸化; eIF2α. 真核起始因子 2α; ATF4. 转录激活因子 4; CHOP. CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白; TRAF2. 肿瘤坏死因子受体相关因子 2; ASK1. 人凋亡信号调节激酶 1; JNK. c-Jun N 末端激酶; AP1. 活化蛋白-1; Akt. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶

图 2 NF-κB 的激活途径

Fig.2 Activating pathway of NF-κB

同途径调节 NF-κB, 其中 PERK 主要通过激活 eIF2α-ATF4-CHOP 轴来调节 NF-κB; IRE1 通过形成 IRE1/TRAF2/ASK-1 复合物来激活 NF-κB; ATF6 通过磷酸化 Akt 激活 NF-κB. NF-κB 作为 CNS 炎症反应的重要开关, 释放促炎信号致使胶质细胞活化, 过度激活的胶质细胞诱导癫痫发生、发作。因此, NF-κB 信号通路有望成为癫痫治疗研究的重要靶点。

【参考文献】

[1] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.
 [2] 马兰, 殷雪, 侯彩云, 等. 抗甘氨酸受体抗体相关神经疾病研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(10): 877-880.
 [3] Bartolini L, Libbey JE, Ravizza T, et al. Viral triggers and inflammatory mechanisms in pediatric epilepsy[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1897-1907.
 [4] Poliquin S, Kang JQ. Disruption of the ubiquitin-proteasome system and elevated endoplasmic reticulum stress in epilepsy[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 647.
 [5] Akman M, Belisario DC, Salaroglio IC, et al. Hypoxia, endoplasmic reticulum stress and chemoresistance: dangerous liaisons[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 28.
 [6] Mustapha S, Mohammed M, Azemi AK, et al. Potential roles of endoplasmic reticulum stress and cellular proteins implicated in diabetes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8830880.
 [7] Chanaday NL, Nasyreva E, Shin O, et al. Presynaptic store-operated Ca²⁺ entry drives excitatory spontaneous neurotransmission and augments endoplasmic reticulum stress[J]. *Neuron*, 2021, 109(8): 1314-1332.

[8] 彭宇亮, 寇久社, 吴优, 等. 未折叠蛋白反应在热射病中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(12): 1486-1491.
 [9] O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: a review[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70 (Pt B): 341-348.
 [10] 王大永, 裴剑, 洪铭岩, 等. 卡马西平对癫痫大鼠中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元 Kv7.4 通道的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(8): 887-892.
 [11] Yamamoto A, Murphy N, Schindler CK, et al. Endoplasmic reticulum stress and apoptosis signaling in human temporal lobe epilepsy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(3): 217-225.
 [12] Liu DC, Eagleman DE, Tsai NP. Novel roles of ER stress in repressing neural activity and seizures through Mdm2- and p53-dependent protein translation[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(9): e1008364.
 [13] Xie N, Li Y, Wang C, et al. FAM134B attenuates seizure-induced apoptosis and endoplasmic reticulum stress in hippocampal neurons by promoting autophagy[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(8): 1297-1305.
 [14] Gao Y, Luo C, Yao Y, et al. IL-33 alleviated brain damage via anti-apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and inflammation after epilepsy[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 898.
 [15] Fu J, Tao T, Li Z, et al. The roles of ER stress in epilepsy: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110658.
 [16] Ghemrawi R, Khair M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6127.
 [17] Smedley GD, Walker KE, Yuan SH. The role of PERK in understanding development of neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8146.

- [18] Shacham T, Patel C, Lederkremer GZ. PERK pathway and neurodegenerative disease: to inhibit or to activate? [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 354.
- [19] Gundu C, Arruri VK, Sherkhane B, *et al.* GSK2606414 attenuates PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP axis and augments mitochondrial function to mitigate high glucose induced neurotoxicity in N2A cells [J]. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 2022, 3: 100087.
- [20] Li Y, Wang C, Lian Y, *et al.* Role of the mitochondrial calcium uniporter in Mg²⁺-free-induced epileptic hippocampal neuronal apoptosis [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(10): 1024-1032.
- [21] Chen J, Zheng G, Guo H, *et al.* Role of endoplasmic reticulum stress *via* the PERK signaling pathway in brain injury from status epilepticus [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(4): 677-683.
- [22] Sepulveda D, Rojas-Rivera D, Rodriguez DA, *et al.* Interactome screening identifies the ER luminal chaperone Hsp47 as a regulator of the unfolded protein response transducer IRE1 α [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 238-252.
- [23] Yi S, Chen K, Zhang L, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is involved in stress-induced hypothalamic neuronal injury in rats *via* the PERK-ATF4-CHOP and IRE1-ASK1-JNK pathways [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 190.
- [24] Grandjean JMD, Madhavan A, Cech L, *et al.* Pharmacologic IRE1/XBP1s activation confers targeted ER proteostasis reprogramming [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(10): 1052-1061.
- [25] Dufey E, Bravo-San Pedro JM, Eggers C, *et al.* Genotoxic stress triggers the activation of IRE1 α -dependent RNA decay to modulate the DNA damage response [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2401.
- [26] 龚德山, 郭辉, 王开颜, 等. 内质网应激分子 IRE1 α 、JNK 在难治性颞叶癫痫患者脑组织中的表达 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2015, 28(5): 272-275.
- [27] Kumari N, Reabroi S, North BJ. Unraveling the molecular nexus between GPCRs, ERS, and EMT [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6655417.
- [28] Hillary RF, Fitzgerald U. A lifetime of stress: ATF6 in development and homeostasis [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 48.
- [29] Liu J, Yi S, Shi W, *et al.* The Pathology of morphine-inhibited nerve repair and morphine-induced nerve damage is mediated *via* endoplasmic reticulum stress [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 618190.
- [30] Li L, Tan HP, Liu CY, *et al.* Polydatin prevents the induction of secondary brain injury after traumatic brain injury by protecting neuronal mitochondria [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(9): 1573-1582.
- [31] Kezuka D, Tkarada-Iemata M, Hattori T, *et al.* Deletion of Atf6 α enhances kainate-induced neuronal death in mice [J]. *Neurochem Int*, 2016, 92: 67-74.
- [32] Sanz P, Garcia-Gimeno MA. Reactive glia inflammatory signaling pathways and epilepsy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4096.
- [33] Hiragi T, Ikegaya Y, Koyama R. Microglia after seizures and in epilepsy [J]. *Cells*, 2018, 7(4): 26.
- [34] Han T, Qin Y, Mou C, *et al.* Seizure induced synaptic plasticity alteration in hippocampus is mediated by IL-1 β receptor through PI3K/Akt pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 4499-4509.
- [35] Roseti C, van Vliet EA, Cifelli P, *et al.* GABAA currents are decreased by IL-1 β in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 311-320.
- [36] Victor TR, Tsirka SE. Microglial contributions to aberrant neurogenesis and pathophysiology of epilepsy [J]. *Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7: 234-247.
- [37] Hanak TJ, Libbey JE, Doty DJ, *et al.* Positive modulation of mGluR5 attenuates seizures and reduces TNF- α ⁺ macrophages and microglia in the brain in a murine model of virus-induced temporal lobe epilepsy [J]. *Exp Neurol*, 2019, 311: 194-204.
- [38] 冯思娜, 舒星星, 李笑雨, 等. 小胶质细胞介导慢性偏头痛的发病机制研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(3): 296-300.
- [39] Bogdanović RM, Syvänen S, Michler C, *et al.* (R)-[11C]PK11195 brain uptake as a biomarker of inflammation and antiepileptic drug resistance: evaluation in a rat epilepsy model [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 85: 104-112.
- [40] Chen M, Lai X, Wang X, *et al.* Long non-coding RNAs and circular RNAs: insights into microglia and astrocyte mediated neurological diseases [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 745066.
- [41] Deng XL, Feng L, Wang ZX, *et al.* The Runx1/Notch1 signaling pathway participates in M1/M2 microglia polarization in a mouse model of temporal lobe epilepsy and in BV-2 cells [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9): 2204-2216.
- [42] Kwon HS, Koh S. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [43] Boison D, Steinhäuser C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism [J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1235-1243.
- [44] Xian PP, Hei Y, Wang R, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice [J]. *Theranostics*, 2019, 9(20): 5956-5975.
- [45] Escartin C, Galea E, Lakatos A, *et al.* Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(3): 312-325.
- [46] Zhang Y, Li KX, Wang XY, *et al.* CSE-derived HS inhibits reactive astrocytes proliferation and promotes neural functional recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury in mice *via* inhibition of RhoA/ROCK pathway [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(14): 2580-2590.
- [47] Mème W, Calvo CF, Froger N, *et al.* Proinflammatory cytokines released from microglia inhibit gap junctions in astrocytes: potentiation by β -amyloid [J]. *FASEB J*, 2006, 20(3): 494-496.
- [48] Binder DK, Steinhäuser C. Astrocytes and epilepsy [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(10): 2687-2695.
- [49] Liu H, Wu X, Luo J, *et al.* Pterostilbene attenuates astrocytic inflammation and neuronal oxidative injury after ischemia-reperfusion by inhibiting NF- κ B phosphorylation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2408.
- [50] Curtis M, Garbelli R, Uva L. A hypothesis for the role of axon demyelination in seizure generation [J]. *Epilepsia*, 2021, 62(3): 583-595.
- [51] Wang P, Ma K, Yang L, *et al.* Predicting signaling pathways regulating demyelination in a rat model of lithium-pilocarpine-induced acute epilepsy: a proteomics study [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Pt B): 1457-1470.
- [52] Kuhn S, Gritti L, Crooks D, *et al.* Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1424.
- [53] Xu S, Lu J, Shao A, *et al.* Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 294.
- [54] 宋星姣, 李娟, 吴文成, 等. 少突胶质细胞的功能与脱髓鞘疾

- 病[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(19): 3108-3116.
- [55] Shen W, Poliquin S, Macdonald RL, *et al.* Endoplasmic reticulum stress increases inflammatory cytokines in an epilepsy mouse model Gabrg²⁺/Q390X knockin: a link between genetic and acquired epilepsy?[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2301-2312.
- [56] Yue J, Wei YJ, Yang XL, *et al.* NLRP3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress in the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsy: molecular insights into their interdependence[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(7): 770-785.
- [57] Chipurupalli S, Samavedam U, Robinson N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 758311.
- [58] Cirone M. ER stress, UPR activation and the inflammatory response to viral infection[J]. *Viruses*, 2021, 13(5): 798.
- [59] Zhang LN, Xia YZ, Zhang C, *et al.* Vielanin K enhances doxorubicin-induced apoptosis *via* activation of IRE1 α -TRAF2-JNK pathway and increases mitochondrial Ca²⁺ influx in MCF-7 and MCF-7/MDR cells[J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153329.
- [60] Xue LX, Liu HY, Cui Y, *et al.* Neuroprotective effects of activin A on endoplasmic reticulum stress-mediated apoptotic and autophagic PC12 cell death[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(5): 779-786.
- [61] Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling *via* the NF κ B system[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2016, 8(3): 227-241.

(责任编辑: 蒋铭敏)

