

NLRP3对匹罗卡品致癫痫大鼠模型海马齿状回的作用

杨萍<sup>1</sup>,黄惠勇<sup>2</sup>,李丰<sup>2</sup>

**摘要** 目的:探讨NLRP3在匹罗卡品致癫痫大鼠模型中海马齿状回的表达及作用。方法:大鼠64只,随机选取12只为对照组,其余大鼠建立氯化锂-匹罗卡品癫痫模型,造模成功后随机分为1 d、7 d、14 d、28 d组,每组12只。ELISA检测大鼠血清IL-1 $\beta$ 、TNF含量;免疫组化、RT-PCR检测大鼠海马组织齿状回NLRP3、Caspase-1在癫痫造模后不同时间点的表达水平。结果:7 d、14 d、28 d组血清中IL-1 $\beta$ 、TNF的含量较对照组高( $P<0.01$ ),且28 d组最高,高于其他组( $P<0.01$ );7 d、14 d、28 d组大鼠海马组织齿状回NLRP3、Caspase-1平均光密度,海马组织NLRP3、Caspase-1 mRNA表达均高于对照组( $P<0.01$ ),且28 d组最高,高于其他组( $P<0.01$ )。结论:在慢性自发性癫痫形成过程中,NLRP3、Caspase-1在大鼠模型海马齿状回中表达升高,可能与激活炎症反应有关。

**关键词** 癫痫;NLRP3;Caspase-1;炎症反应

**中图分类号** R741;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190297

本文引用格式:杨萍,黄惠勇,李丰. NLRP3对匹罗卡品致癫痫大鼠模型海马齿状回的作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(5): 271-273, 284.

**Effect of NLRP3 on Hippocampal Dentate Gyrus in Pilocarpine-Induced Rat Epilepsy Model**  
YANG Ping<sup>1</sup>, HUANG Hui-yong<sup>2</sup>, LI Feng<sup>2</sup>. 1.Department of Psychiatry, The Hunan Brain Hospital, Changsha 410007, China; 2. Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Changsha 410208, China

**Abstract Objective:** To explore the effect of NLRP3 on the hippocampal dentate gyrus in the pilocarpine-induced rat epilepsy model. **Methods:** Twelve rats were randomly selected from 64 adult SD rats as controls, and the others were induced by lithium-pilocarpine to create the epilepsy model. After model establishment, the rats were randomly divided into the 1 d, 7 d, 14 d, and 28 d groups (n=12 per group). The serum levels of IL-1 $\beta$  and TNF were detected with ELISA. The expression of NLRP3 and Caspase-1 in the hippocampal dentate gyrus was measured with immunohistochemistry and RT-PCR. **Results:** The serum levels of IL-1 $\beta$  and TNF in the 7 d, 14 d, and 28 d group rats were higher than those in control group rats ( $P<0.01$ ), and that of the 28 d group was highest among all groups ( $P<0.01$ ). The average optical density and mRNA expression of NLRP3 and Caspase-1 in the hippocampal dentate gyrus of 7 d, 14 d, and 28 d group rats were higher than those in control group rats ( $P<0.01$ ), and that of the 28 d group was highest among all groups ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Expression of NLRP3 and Caspase-1 increased in the hippocampal dentate gyrus of pilocarpine-induced model rats during the progression of chronic spontaneous epilepsy. This may be associated with activation of the inflammatory response.

**Key words** epilepsy; NLRP3; Caspase-1; inflammation

**作者单位**

1. 湖南省脑科医院精神科  
长沙 410007

2.湖南中医药大学  
诊断实验室  
长沙 410208

**基金项目**

国家自然科学基金  
(No. 81603512,  
81874429);

湖南省卫生计生  
委科研课题(No.  
20180364);

湖南省卫生计生  
委科研课题(No.2  
0200009);

湖南省教育厅科  
学研究项目(No.1  
9B440);

湖南省中医药科  
研计划项目(No.  
201818)

**收稿日期**

2019-03-14

**通讯作者**

李丰

fengli787@qq.com

癫痫发作系脑部神经元高度同步化异常放电所导致,以反复发作性、短暂性、刻板性的中枢神经系统功能失常为特征,严重威胁人类身心健康<sup>[1]</sup>。癫痫的发病机制复杂,主要与离子通道、遗传、神经递质、细胞因子及免疫、神经胶质细胞等关系密切<sup>[2]</sup>。细胞焦亡(Pyroptosis)是近年发现并证实的一种伴随着炎症反应的细胞程序性死亡方式<sup>[3]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域(Nucleotide-binding Oligomerization Domain, NOD)样受体蛋白3(NOD-Like Receptor 1, NLRP3)炎症小体,因在癫痫、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病等多种疾病无菌性炎症反应中发挥重要作用而备受关注<sup>[4]</sup>。研究发现,当各种内源性或外源性

刺激激活NLRP3炎症小体后,NLRP3分子通过伴侣蛋白ASC的作用与Caspase-1的前体Pro-Caspase-1结合成大分子结合物,Pro-Caspase-1激活并水解掉自身的一个小片段成为Caspase-1,Caspase-1蛋白活化并产生有生物活性的白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和IL-18<sup>[5]</sup>,从而介导炎症反应。那么NLRP3介导炎症反应如何影响癫痫形成与发展?本研究采用氯化锂-匹罗卡品癫痫模型,对不同时间点大鼠血清采用ELISA检测IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)蛋白含量,采用免疫组化及RT-PCR方法检测海马齿状回的NLRP3、Caspase-1表达,来阐明NLRP3在匹罗卡品致癫痫大鼠模

型的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 清洁级成年雄性SD大鼠64只, 质量为(200±20)g, 购自湖南中医药大学实验动物中心, 动物合格证号: SYXK[湘]2016-0005。

1.1.2 主要试剂与设备 BX43型双目生物摄像显微镜购于日本Olympus公司; F50酶标仪购于瑞士Sunrise公司; JY92-IIN超声仪购于宁波新芝公司。匹罗卡品(ab141301)、Caspase-1(ab1872)购于美国Abcam公司, 氯化锂(1001011078)购于美国Sigma公司, 阿托品(H12020382)购于天津金耀有限公司, NLRP3(BM4490)购于武汉博士德生物工程有限公司, ELISA试剂盒购于上海哈灵生物有限公司, PCR引物购于生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组及模型制备 随机选择12只为对照组, 其他大鼠进行造模, 造模后随机分为1 d、7 d、14 d、28 d组4组, 每组12只。其余大鼠为补充性饲养。参照文献<sup>[6]</sup>采用氯化锂-匹罗卡品诱导癫痫模型, 大鼠腹腔注射氯化锂3 mEq/kg, 18 h后再给予匹罗卡品30 mg/kg, 注射匹罗卡品前30 min注射阿托品1 mg/kg以拮抗外周胆碱能作用, 若30 min内无惊厥发作, 可按每次10 mg/kg追加匹罗卡品, 追加达4次仍未达到Ⅳ级发作则不再追加。侧卧位送回鼠笼。达到癫痫持续状态后40 min给予地西洋4 mg/kg和10%水合氯醛3 mL/kg, 终止发作。选择Racine Ⅳ级以上并存活者入组。造模后各组均以生理盐水1 mL/d灌胃。

1.2.2 组织取材 每组各取6只在相应的时间点(1 d、7 d、14 d、28 d)将动物麻醉, 经左心室抽取动脉血5 mL用于ELISA。然后心脏灌注固定, 取脑, 去首尾两端, 保留海马部分, 放入4%多聚甲醛溶液中固定72 h后, 组织脱水, 石蜡包埋制成石蜡切片用于免疫组化。剩余大鼠麻醉后处死, 将其右侧海马立即在冰上解剖分离, 保存于-80℃, 用于RT-PCR。

1.2.3 ELISA检测血清IL-1β、TNF含量 按重量(g): 体积(mL)=1:9的比例, 加入9倍体积的生理盐水, 超声匀浆, 3 000 rpm离心10 min, 取上清进行蛋白定量。调整各管蛋白含量400 μg/mL, 用于下一步ELISA。ELISA测得各管的OD值, 通过标准品提供的回归方程, 转化成各管IL-1β、TNF的相对含量。

1.2.4 免疫组化检测海马组织NLRP3、Caspase-1表

达 ①脱蜡; ②加入1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 min, 0.01 mmol/L PBS漂洗5 min×3; ③5% BSA+0.3% TritonX-100室温下封闭1 h; ④0.01 mol/L PBS漂洗5 min×3, 滴加兔抗鼠一抗NLRP3、Caspase-1(1:100); ⑤4℃过夜。⑥0.01 mol/L PBS漂洗5 min×3, 加入二抗(1:200), 37℃孵育1 h; ⑦0.01 mol/L PBS漂洗5 min×3, 加入ABC复合物, 37℃孵育1 h; ⑧0.01 mol/L PBS漂洗5 min×3, DAB显色试剂盒37℃显色5 min; ⑨苏木素复染, 二甲苯透明15 min, 中性树胶封片。计算右侧海马齿状回光密度值。

1.2.5 RT-PCR检测海马组织NLRP3、Caspase-1表达 用Triziol法提取总RNA, 用反转录酶将mRNA反转录为cDNA。构建聚合酶体系; Taq酶催化, 热循环: 95℃预热5 min, 40个循环(94℃20 s, 退火20 s, 72℃30 s)。采用荧光实时定量PCR法, 将阈值循环数(ct)值与不同浓度标准品的对数值拟合作图, 得出校正曲线; 通过2<sup>-ΔΔct</sup>法计算目的基因与内参物(β-actin)Ct值的差值, 表示目的基因的相对表达水平。Caspase-1上游引物5'-GTACACGTCTTGCCCTCATTAT-3', 下游引物5'-GCAGCAGCAACTTCATTTCTC-3'; NLRP3上游引物5'-TCACCCAAGGAGGAAGAAGA-3', 下游引物5'-GTCTGGAAGAACAGGCAACA-3'; β-actin上游引物5'-AGGGTGGTGGACCTCATGG-3', 下游引物5'-AGCAACTGAGGGCCTCTCTCTT-3'。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计分析, 计量结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 所有数据均进行正态性、方差齐性检验, 方差齐采用LSD多重比较法, 若方差不齐采用Dunnett T3, 不满足正态检验则使用秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清IL-1β、TNF含量比较

ELISA结果显示, 7 d、14 d、28 d组血清中IL-1β、TNF含量的含量较对照组增高, 有显著性差异(P<0.01), 1 d组与对照组相比差异无统计学意义(P>0.05), 28 d组的IL-1β、TNF含量均高于其他组(P<0.01), 见表1。

2.2 各组大鼠海马组织NLRP3、Caspase-1表达

免疫组化结果显示, 大鼠海马齿状回细胞质可观察到棕色或者棕褐色颗粒, 为NLRP3、Caspase-1阳性表达。7 d、14 d、28 d组海马齿状回NLRP3、Caspase-1平均光密度较对照组高, 差异有统计学意义(P<0.01), 1 d组与对照组相比无统计学意义(P>0.05)。且28 d

组 NLRP3、Caspase-1 阳性表达均高于其他组 ( $P<0.01$ ),见表1、图1、图2。

2.3 各组大鼠海马组织 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平的比较

RT-PCR 结果显示,7 d、14 d、28 d 组海马组织 NLRP3、Caspase-1 mRNA 较对照组高,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ),1 d 组与对照组相比无统计学意义 ( $P>0.05$ ),28 d 组 NLRP3、Caspase-1 mRNA 均高于其他组 ( $P<0.01$ ),见表1。

3 讨论

锂-匹罗卡品诱导的癫痫发作形式很接近人类慢性颞叶癫痫特征,造模 28 d 左右动物将出现癫痫自发性发作,因此氯化锂-匹罗卡品诱导的癫痫模型已被广

泛用于动物科研<sup>[7]</sup>。研究证实海马齿状回在癫痫神经发生中起关键作用<sup>[8]</sup>,笔者前期研究也发现慢性癫痫合并抑郁大鼠新生神经元减少<sup>[9]</sup>。Chugh 等<sup>[10]</sup>发现癫痫小鼠炎症因子表达增加影响海马齿状回神经发生。实验发现炎症反应与癫痫的发作及复发有密不可分的关系<sup>[11,12]</sup>,脑内海马区的炎症反应可降低痫性发作的阈值、增加神经元兴奋性、破坏血脑屏障、介导神经元死亡及突触重塑<sup>[13]</sup>。目前已经发现多种炎性介质在癫痫患者或动物模型中表达升高,其中 IL-1 $\beta$ 与癫痫的发生发展密切相关。动物实验已证实抑制 IL-1 $\beta$ 合成能降低癫痫的发病率及复发率,而 IL-1 $\beta$ 升高又能加剧痫性发作以及降低癫痫发作阈值<sup>[14]</sup>。选择性阻断,或敲除 Caspase-1,能显著减少癫痫发作<sup>[15]</sup>。

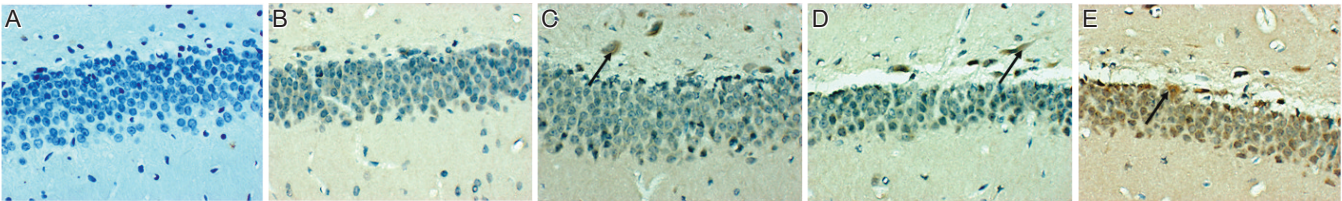
笔者使用氯化锂-匹罗卡品诱导的癫痫模型,采用 ELISA 检测血清 IL-1 $\beta$ 、TNF 蛋白含量,发现痫性发作后各时间点血清 IL-1 $\beta$ 、TNF 蛋白含量明显高于对照组,且在 28 d 时最高,考虑癫痫形成过程中与炎症反应激活有关。张海清等<sup>[16]</sup>发现海马区 NLRP3 参与急性癫痫模型(0~7 d)诱导的炎症反应。NLRP3 炎性小体能使磷酸化的 Caspase-1 去磷酸化,从而活化 Caspase-1,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 炎性因子前体的成熟,因此 NLRP3 活

表 1 各组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、TNF 及海马组织 NLRP3、Caspase-1 含量比较

| 组别     | 只数 | NLRP3                             |                                   | Caspase-1                         |                                     |
|--------|----|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|        |    | IL-1 $\beta$                      | TNF                               | 蛋白                                | mRNA                                |
| 对照组    | 6  | 63.75 $\pm$ 10.27                 | 52.13 $\pm$ 9.6                   | 0.003 $\pm$ 0.001                 | 0.0017 $\pm$ 0.0008                 |
| 1 d 组  | 6  | 66.31 $\pm$ 9.85                  | 56.64 $\pm$ 10.76                 | 0.009 $\pm$ 0.004                 | 0.0022 $\pm$ 0.0007                 |
| 7 d 组  | 6  | 72.27 $\pm$ 12.54 <sup>①</sup>    | 62.68 $\pm$ 8.75 <sup>①</sup>     | 0.114 $\pm$ 0.058 <sup>①</sup>    | 0.0076 $\pm$ 0.0038 <sup>①</sup>    |
| 14 d 组 | 6  | 80.65 $\pm$ 12.61 <sup>①</sup>    | 65.65 $\pm$ 11.76 <sup>①</sup>    | 0.107 $\pm$ 0.049 <sup>①</sup>    | 0.0097 $\pm$ 0.0042 <sup>①</sup>    |
| 28 d 组 | 6  | 89.42 $\pm$ 11.86 <sup>①②③④</sup> | 75.64 $\pm$ 12.73 <sup>①②③④</sup> | 0.326 $\pm$ 0.107 <sup>①②③④</sup> | 0.0105 $\pm$ 0.0049 <sup>①②③④</sup> |

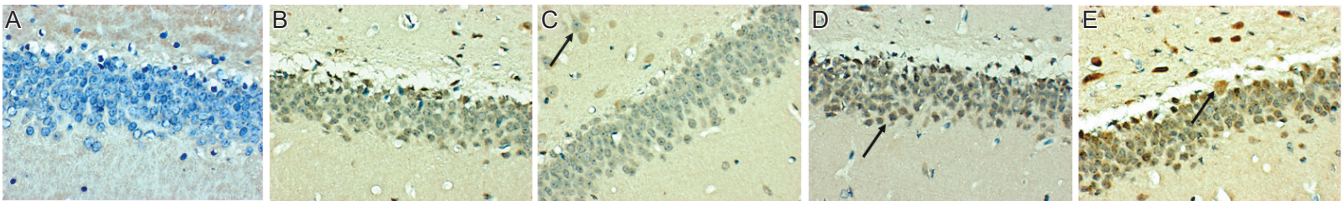
| 组别     | NLRP3                             |                                     | Caspase-1                         |                                     |
|--------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|        | 蛋白                                | mRNA                                | 蛋白                                | mRNA                                |
| 对照组    | 0.003 $\pm$ 0.001                 | 0.0017 $\pm$ 0.0008                 | 0.004 $\pm$ 0.002                 | 0.0023 $\pm$ 0.0009                 |
| 1 d 组  | 0.009 $\pm$ 0.004                 | 0.0022 $\pm$ 0.0007                 | 0.015 $\pm$ 0.006                 | 0.0025 $\pm$ 0.0006                 |
| 7 d 组  | 0.114 $\pm$ 0.058 <sup>①</sup>    | 0.0076 $\pm$ 0.0038 <sup>①</sup>    | 0.135 $\pm$ 0.061 <sup>①</sup>    | 0.0086 $\pm$ 0.0033 <sup>①</sup>    |
| 14 d 组 | 0.107 $\pm$ 0.049 <sup>①</sup>    | 0.0097 $\pm$ 0.0042 <sup>①</sup>    | 0.114 $\pm$ 0.043 <sup>①</sup>    | 0.0104 $\pm$ 0.0039 <sup>①</sup>    |
| 28 d 组 | 0.326 $\pm$ 0.107 <sup>①②③④</sup> | 0.0105 $\pm$ 0.0049 <sup>①②③④</sup> | 0.309 $\pm$ 0.112 <sup>①②③④</sup> | 0.0116 $\pm$ 0.0054 <sup>①②③④</sup> |

注:与对照组比较,<sup>①</sup> $P<0.01$ ;与 1 d 组比较,<sup>②</sup> $P<0.01$ ;与 7 d 组比较,<sup>③</sup> $P<0.01$ ;与 14 d 组比较,<sup>④</sup> $P<0.01$



注:黑色箭头代表阳性表达,A:对照组;B:1 d组;C:7 d组;D:14 d组;E:28 d组

图1 各组大鼠海马齿状回 NLRP3 表达(免疫组化染色, $\times 400$ )



注:黑色箭头代表阳性表达,A:对照组;B:1 d组;C:7 d组;D:14 d组;E:28 d组

图2 各组大鼠海马齿状回 Caspase-1 表达(免疫组化染色, $\times 400$ )

[15] Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study.[J]. *Neurology*, 2010, 75: 160-167.

[16] Kuriyama N, Hosomi A, Yamada K, et al. Assessment of arcuate fasciculus with diffusion-tensor tractography may predict the prognosis of aphasia in patients with left middle cerebral artery infarcts.[J]. *Neuroradiology*, 2009, 51: 549-555.

[17] 杨杰华, 洗晓琪, 区大明, 等. 高压氧对脑小血管病大鼠学习记忆功能及脑源性神经生长因子、乙酰胆碱表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36: 508-511.

[18] Kacimi R, Giffard RG, Yenari MA. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF-κ B, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways[J]. *J Inflammation*, 2011, 8: 7-10.

[19] Laat KF, Norden AG, Gons RA, et al. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. [J]. *Stroke*, 2012, 43: 2574-2579.

[20] Rosso C, Samson Y, Saver JL, et al. Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2463-2466.

[21] 李洁, 刘妍君. 缺血性脑卒中并脑微出血的相关因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23: 180-184.

[22] Prakash R, Carmichael ST. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28: 556-564.

[23] 李燕, 宋佳成, 孟欢, 等. 颅内动脉钙化与腔隙性脑梗死患者的影像学相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 9: 899-902.

(本文编辑:王晶)

(上接第273页)

化是IL-1β成熟的关键。焦亡在神经系统病变中起关键作用,且NLRP1在脑内神经元中高表达<sup>[17]</sup>,并与多种神经系统疾病相关,例如感染、无菌性脑损伤及慢性神经系统疾病<sup>[18]</sup>。研究显示<sup>[19]</sup>,在匹罗卡品诱发的癫痫大鼠模型中海马组织中的NLRP1、Caspase-1明显升高,IL-1β表达增加,验证NLRP1炎症小体依赖的焦亡参与癫痫发病过程。这些研究表明癫痫可出现细胞焦亡现象,那么在匹罗卡品诱导的慢性自发性癫痫过程中炎症激活是否与海马齿状回NLRP3的细胞焦亡相关?本文进一步研究发现痫性发作后各时间点海马齿状回区NLRP3、caspase-1阳性表达及海马区NLRP3、Caspase-1 mRNA明显高于对照组,在慢性自发性癫痫形成后达到顶峰,说明NLRP3与慢性自发性癫痫激活炎症因子有关。

综上所述,在慢性自发性癫痫形成过程中,NLRP3可能激活Caspase-1,诱发炎症反应,从而导致癫痫反复发作。但本实验未设置阳性药物干预组进行验证,需要进一步研究。

参考文献

[1] Oesch G, Maga AM, Friedman SD, et al. Geometric morphometrics reveal altered corpus callosum shape in pyridoxine-dependent epilepsy[J]. *Neurology*, 2018, 91: e78-e86.

[2] Mishra CB, Kumari S, Siraj F, et al. The anti-epileptogenic and cognition enhancing effect of novel 1-[4-(4-benzo [1, 3] dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-urea (BPPU) in pentylenetetrazole induced chronic rat model of epilepsy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 470-480.

[3] Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis[J]. *Curr Biol*, 2016, 26: R568-572.

[4] He Q, Jiang L, Man S, et al. Curcumin Reduces Neuronal Loss and Inhibits the NLRP3 Inflammasome Activation in an Epileptic Rat Model [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15: 186-192.

[5] Jiang T, Jiang D, Zhang L, et al. Anagliptin ameliorates high glucose-induced endothelial dysfunction via suppression of NLRP3 inflammasome activation mediated by SIRT1[J]. *Mol Immunol*, 2019, 107: 54-60.

[6] Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation.

II. Motor seizure[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32: 281-294.

[7] Pottos FH, Tabassum N, Javed MN, et al. The Synergistic Effect of Raloxifene, Fluoxetine, and Bromocriptine Protects Against Pilocarpine-Induced Status Epilepticus and Temporal Lobe Epilepsy[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 1233-1247.

[8] Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults[J]. *Nature*, 2018, 555: 377-381.

[9] 杨萍, 李亮, 孙美珍. 柴胡疏肝散对癫痫合并抑郁大鼠的行为学及海马齿状回神经发生的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9: 306-308.

[10] Chugh D, Ali I, Bakochi A, et al. Alterations in Brain Inflammation, Synaptic Proteins, and Adult Hippocampal Neurogenesis during Epileptogenesis in Mice Lacking Synapsin2[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0132366.

[11] Dupuis N, Mazarati A, Desnos B, et al. Pro-epileptogenic effects of viral-like inflammation in both mature and immature brains[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 307.

[12] Abd-Elghafour BA, El-Sayed NM, Ahmed AA, et al. Aspirin and (or) omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against corticohippocampal neurodegeneration and downregulate lipoxin A4 production and formyl peptide receptor-like 1 expression in pentylenetetrazole-kindled rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95: 340-348.

[13] Okuneva O, Li Z, Körber I, et al. Brain inflammation is accompanied by peripheral inflammation in Cstb <sup>-/-</sup> mice, a model for progressive myoclonus epilepsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 298.

[14] Xiao Z, Peng J, Gan N, et al. Interleukin-1β Plays a Pivotal Role via the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in the Chronicity of Mesial Temporal Lobe Epilepsy[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23: 332-344.

[15] Meng XF, Tan L, Tan MS, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome provides neuroprotection in rats following amygdala kindling-induced status epilepticus[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 212.

[16] 张海清, 孔庆霞. NLRP3炎症小体在癫痫发病机制中的作用研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31: 913-916.

[17] Zhang B, Zhang Y, Wu W, et al. Chronic glucocorticoid exposure activates BK-NLRP1 signal involving in hippocampal neuron damage[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 139.

[18] Thawkar BS, Kaur G. Inhibitors of NF-κB and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326: 62-74.

[19] Tan CC, Zhang JG, Tan MS, et al. NLRP1 inflammasome is activated in patients with medial temporal lobe epilepsy and contributes to neuronal pyroptosis in amygdala kindling-induced rat model[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 18.

(本文编辑:王晶)