

急性单侧外周前庭病变病因初步探究

朱艳含¹, 钱果², 秦文静¹, 方毅¹, 徐姣¹, 周涛¹, 常丽英¹

摘要 **目的:**通过分析急性单侧外周前庭病变(acute unilateral peripheral vestibular dysfunction, AUPVD)患者的基本信息、前庭功能、影像学检查、治疗效果等指标,探究AUPVD的可能病因、累及部位。**方法:**收集2022年2月~4月我科收治的符合纳入标准的AUPVD患者36例的临床资料,其中30例接受视频头脉冲(vHIT)检查,26例接受激素治疗,3例行迷路钆造影增强扫描。分析、比较患者的检查结果及脑血管病危险因素。**结果:**30例行vHIT检查的患者中,结果异常25例,其中12例(48%)水平半规管vHIT异常,但前管正常;部分迷路钆造影增强检查的患者可见病变侧前庭迷路强化信号,未观察到前庭神经的强化信号;26例使用激素治疗的患者中,17例(65.4%)效果较好,9例(34.6%)效果欠佳,后者平均年龄及至少合并1项脑血管病危险因素占比明显高于前者($P<0.05$)。**结论:**AUPVD的病因可能包括炎性、缺血等多种机制;可能累及前庭神经、前庭迷路等多处部位。

关键词 急性单侧外周前庭病变;双温检查;视频头脉冲试验;钆造影;激素治疗

中图分类号 R741;R741.02;R651 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230429

本文引用格式:朱艳含, 钱果, 秦文静, 方毅, 徐姣, 周涛, 常丽英. 急性单侧外周前庭病变病因初步探究[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(2): 81-85.

Preliminary Research on the Etiology of Acute Unilateral Peripheral Vestibular Dysfunction

ZHU Yanhan¹, QIAN Guo², QIN Wenjing¹, FANG Yi¹, XU Jiao¹, ZHOU Tao¹, CHANG Liying¹. 1. Department of Neurology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Hubei Xiangyang 441021, China; 2. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China

Abstract **Objective:** To explore the potential etiologies and affected sites in acute unilateral peripheral vestibular dysfunction (AUPVD) by analyzing patients' basic information, vestibular function, imaging examinations, and therapeutic outcomes. **Methods:** Clinical data of 36 AUPVD patients admitted to our department from February to April 2022 who met the inclusion criteria were collected. Among these, 30 underwent video head impulse test (vHIT), 26 received steroid treatment, and 3 had gadolinium contrast-enhanced labyrinthine MRI. The examination results and risk factors for cerebrovascular diseases were retrospectively analyzed and compared. **Results:** In the 30 patients who underwent vHIT, 25 showed abnormal results; among them, 12 cases (48%) had abnormal horizontal canal vHIT while the anterior canal was normal; some patients who underwent gadolinium-enhanced labyrinthine MRI showed enhancement signals in the lesion side vestibular labyrinth, but no enhancement signals in the vestibular nerve were observed; among the 26 patients treated with steroids, 17 (65.4%) responded well, while 9 (34.6%) had poor responses. The latter group had a significantly higher average age and a higher proportion of at least one cerebrovascular disease risk factor ($P<0.05$). **Conclusion:** The etiology of AUPVD may include various mechanisms such as inflammation and ischemia; it may affect multiple sites including the vestibular nerve and vestibular labyrinth.

Keywords acute unilateral peripheral vestibular dysfunction; double-temperature test; video head impulse test; gadolinium angiography; hormone therapy

急性单侧外周前庭病变(acute unilateral peripheral vestibular dysfunction, AUPVD)^[1]是一组表现为急性持续性头晕/眩晕,可伴有严重恶心、呕吐的前庭综合征,其发病率在外周前庭疾病中仅次于良性阵发性位置性眩晕和梅尼埃病^[2,3]。该病的发病机制尚不完全清楚^[4],目前的主要学说包括^[5]:①感染性机制,由嗜神经病毒在前庭神经上的重新激活所致;②血管性机制,由于前庭微循环障碍导致前庭器官灌注减少;③免疫性机制,

由前庭神经介导的自身经免疫性炎症所致。目前,临床上AUPVD患者的诊断主要依靠眼震电图、双温、转椅、视频头脉冲试验(video head impulse test, vHIT)、前庭肌源性诱发电位等电生理评价技术,但仍难以明确AUPVD的具体受损部位及可能的病理改变。缺乏精准定位诊断及可能的机制诊断,导致许多AUPVD患者无法接受精准治疗。本研究拟通过分析AUPVD患者的基本信息、前庭及影像学评价、治疗效果等指标,探

作者单位

1. 湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院神经内科
湖北 襄阳 441021
2. 武汉科技大学医学部医学院
武汉 430081

基金项目

襄阳市科技局科研立项(增强后延迟扫描在单侧外周前庭病变发病机制中的价值, No. 2021YL13);襄阳市科技局立项重点课题(眩晕患者个体化前庭康复评估及治疗, No. 2022YL16A);襄阳市中心医院立项课题(眩晕患者前庭康复的个体化评估及治疗, No. 2022YB16)

收稿日期

2023-06-24

通讯作者

常丽英
liying_changxf@163.com

究 AUPVD 的可能病因和累及部位,为实施个性化的治疗提供基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从 2022 年 2 月 ~ 2022 年 4 月我院眩晕中心住院患者中行双温检查提示单侧外周前庭病变的患者 159 例中,选择符合纳入标准的 AUPVD 患者 36 例,其中男性 21 例,女性 15 例;年龄 32 ~ 73 岁,男性平均年龄 57.54 岁,女性 58.52 岁。根据巴拉尼协会关于急性单侧前庭病/前庭神经炎的诊断标准制定纳入标准^[1]:急性起病,持续眩晕伴姿势不稳,伴或不伴恶心呕吐,症状持续至少 24 h;不伴耳鸣、听力减退及其他神经功能缺损症状;前庭双温检查提示半规管轻瘫,半规管轻瘫 (canal paresis, CP) 值 > 25%;快相指向健侧的自发眼震。排除标准:颅脑弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 证实有急性脑梗死;既往有严重内科及神经系统疾病史;主观不能配合诊疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 眼震电图+前庭双温检查 暗室环境下,患者佩戴眼震电图眼罩,眼震电图观察有无自发眼震。前庭双温检查:仰卧位抬高头部 30°,采用先左侧后右侧、先冷气 (30 ℃) 后热气 (50 ℃) 的顺序刺激 40 s,每次记录 60 s。每次灌气间隔为眼震消失后 5 min。4 次灌气结束后利用慢向角速度计算 CP 值, $CP = (LW + LC) - (RW + RC) \mid / (LW + LC + RW + RC) \times 100\%$ 。CP 值 $\geq 25\%$ 为异常^[6]。

1.2.2 视频头脉冲 (vHIT) 检查 患者端坐位,目视前方 1.5 m 处视靶,操作者站立于受试者后方,双手把持其头部并嘱其颈部放松,分别在左右水平面、左前右后平面及右前左后平面相对应的一组半规管平面内甩头,甩头方向及时间不规律且不可预测。利用其携带的高速运动摄像头记录眼球运动,计算眼动与头动的速度之比,观察有无扫视波,60 ms 瞬时增益水平半规管 < 0.8,垂直半规管 < 0.7 为异常^[7]。

1.2.3 迷路钆造影增强检查 采用德国 MAGETOM Avanto 1.5 T 磁共振扫描仪,扫描范围包括整个颞骨。患者取仰卧位,将近体温的 0.5 ~ 0.8 mL 钆对比剂稀释液 (Gd-DTPA, 与生理盐水 1:7 比例稀释) 经鼓膜前下或前上象限穿刺缓慢注射到鼓室内,嘱患者给药耳朝上、侧卧 30 min 并避免吞咽动作。24 h^[8] 后扫描横断面及冠状面 T₁WI 和横断面三维快速液体衰减反转恢复序列 (three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery,

3D-FLAIR)。

1.2.4 治疗及评估 符合纳入标准的 36 例患者中的 26 例使用了激素 (甲强龙针 40 ~ 80 mg/d 或地塞米松针 10 mg/d,疗程 5 ~ 7 d) 治疗,在治疗第 7 天时通过眩晕障碍量表 (dizziness handicap inventory, DHI) 进行评估,评定为 A 级、B 级的为治疗效果良好组,否则为效果不佳组;并对 2 组患者的脑血管病危险因素 (年龄,基础疾病:高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、脑动脉狭窄),对激素治疗的效果等进行分析比较。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 vHIT 检测结果

共 30 例患者进行了 vHIT 检查,结果异常者 25 例,其中 12 (48%) 例水平半规管 vHIT 异常,但前管正常,未遵循前庭上神经支配模式分布,见表 1。

2.2 迷路钆造影增强结果

3 例患者进行了迷路 3D-FLAIR 增强后延迟扫描检查 (鼓室注射钆剂),其中 1 例观察到病变侧前庭迷路不对称增强,未见前庭神经强化,见图 1。

2.3 治疗效果

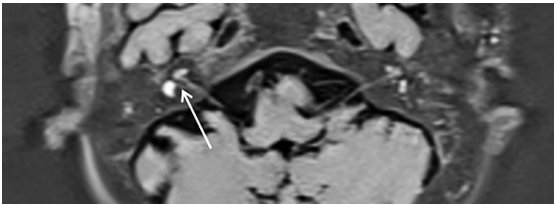
纳入患者中使用激素治疗 26 例,其中 17 例 (65.4%) 效果较好,纳入疗效好组;9 例 (34.6%) 效果欠佳,纳入疗效差组;疗效差组患者平均年龄及至少合并 1 项脑血管病危险因素占比均高于疗效好组 (*P* < 0.05),见表 2。

3 讨论

迄今为止,更多的研究证据支持 AUPVD 的发病与病毒感染相关。Arbusow 等^[9]通过病理学研究 (35 块人体颞骨组织) 发现 60% 的前庭神经节中可检测到 I 型单纯疱疹病毒 (HSV-1),表明人体的前庭神经节中存在 HSV-1 的潜伏感染,推测潜伏病毒再激活可能是该病的主要病因。Esak 等^[10]将 HSV-1 型和 HSV-2 型病毒接种在小鼠中耳后,发现当前庭神经节细胞大量感染但未发生凋亡时,可出现前庭功能障碍。Rujescu 等^[11]通过全基因组学研究,提示该病可能与 HSV-1 的活化有关。在病毒再激活导致 AUPVD 的研究中,有理由

表1 本组患者前庭功能检查(双温试验、视频头脉冲检查)结果

序号	性别	年龄/岁	双温试验 (受累侧)	vHIT 检查					
				右水平	右前	右后	左水平	左前	左后
1	男	58	右	正常					
2	女	64	右	低增益/扫视	低增益/扫视				
3	女	67	右	低增益/扫视	低增益				
4	女	51	右	低增益/扫视					
5	女	67	右	扫视					
6	男	47	右	低增益/扫视	低增益/扫视	扫视			
7	男	69	右	低增益/扫视	低增益/扫视				
8	男	43	右	扫视					
9	男	38	右	低增益/扫视	低增益	扫视			
10	男	41	右	扫视					
11	男	69	右	低增益/扫视	低增益/扫视	低增益/扫视			
12	女	69	右	低增益/扫视	低增益/扫视				
13	男	48	右	扫视					
14	男	62	右						
15	女	56	右	低增益/扫视	扫视				
16	女	60	右	低增益/扫视	低增益/扫视	低增益/扫视			
17	女	69	右						
18	男	64	右	正常					
19	女	59	右	正常					
20	男	32	右	低增益/扫视	扫视				
21	女	76	右	低增益/扫视		低增益		扫视	
22	女	57	右	正常					
23	男	43	左				低增益/扫视		
24	男	46	左				低增益/扫视	低增益/扫视	
25	男	56	左				低增益/扫视	低增益	
26	女	44	左	正常					
27	女	58	左						
28	男	57	左						
29	男	72	左						
30	女	49	左				低增益/扫视	低增益	
31	男	65	左						
32	男	73	左				扫视		
33	男	72	左				低增益/扫视		
34	男	61	左				低增益/扫视		
35	男	52	左				低增益/扫视		
36	女	64	左			低增益	低增益/扫视		低增益



注:箭头所指为病变侧前庭迷路不对称增强。

图1 1例患者迷路3D-FLAIR增强影像

假设受累部位的功能障碍遵循神经解剖学模式^[12]:①全前庭神经:导致单侧水平管、前管、后管、球囊及椭圆

囊功能障碍完全丧失;②前庭上神经:主要累及前管、水平管、椭圆囊等结构;③前庭下神经:主要累及后管、球囊等结构。AUPVD患者中前庭感受器的损伤模式应该与前庭器官的神经支配模式相同。本研究结果显示所有接受双温试验检查的36例患者中有30例同时进行了vHIT检查,其中结果异常的25例;25例患者中,12例(48%)例水平半规管vHIT异常,但前管正常,未遵循前庭上神经支配模式分布。提示我们在对

表2 激素治疗效果不同组别间比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	至少合并1项脑血管病危险因素[例(%)]	自发眼震度数/(°, $\bar{x}\pm s$)	CP值/(%, $\bar{x}\pm s$)
效果好组	17	52.65±11.71	8/17(47.06)	9.18±5.26	67.24±23.27
效果差组	9	63.33±7.60	8/9(88.89)	5.56±4.19	64.00±20.64
t/ χ^2 值		2.464	4.35	1.783	0.35
P值		0.021	0.037	0.087	0.729

AUPVD的发病本质下结论之前需谨慎,AUPVD不能简单地等同于前庭神经炎,该类患者的病变部位除了累及前庭神经,还可能累及前庭迷路(不伴耳蜗损伤)。

钆增强磁共振成像检查发现面神经和膝状神经节增强是诊断贝尔麻痹和耳带状疱疹的有力证据^[13,14]。迷路磁共振3D-FLAIR增强后延迟扫描检查可以评估血迷路屏障(blood-labyrinth barrier, BLB)受损程度^[15,16]。因此,近年来有学者应用迷路3D-FLAIR增强后延迟扫描检查技术对AUPVD患者进行评估,以期通过更加直观的检测方法明确病变受累部位。有学者^[17]通过静脉内注射单剂量钆剂1 h后,对33例考虑前庭神经炎的患者在1.5 T MRI上进行3D-FLAIR序列检查,结果发现在85%的前庭神经炎患者的病变侧观察到前庭上神经的强化。Hayoung等^[18]使用双剂量静脉注射钆剂后4 h延迟增强3D-FLAIR MR检查对前庭神经炎患者的内耳进行评估,结果显示69.0%的患者在4 h延迟图像上可见病变侧内耳结构有明显不对称强化,累及的内耳结构范围包括内耳道里的前庭神经、耳石器和半规管。本研究中3例患者进行了迷路3D-FLAIR增强后延迟扫描检查(鼓室注射钆剂),其中1例患者观察到病变侧前庭迷路不对称强化,未见前庭神经强化。AUPVD患者在行迷路3D-FLAIR增强后延迟扫描检查时相比于前庭神经强化,更多的表现为前庭迷路结构的强化^[19];结合本研究通过前庭检查评价技术发现有近50%的患者病变结构未遵循前庭神经支配模式分布,促使我们不得不进一步对AUPVD的发病机制进行探究。

本研究中,使用激素治疗的患者中65.4%疗效较好,34.6%疗效欠佳;疗效差组患者平均年龄及至少合并1项脑血管病危险因素占比均高于疗效好组($P<0.05$),提示2组间可能存在病因学差异,推测对激素疗效好组可能更倾向于炎性机制所致,而对激素疗效差组可能更倾向于缺血机制所致。对于AUPVD的病因除目前相对比较认可的炎症引起功能障碍之外,也有学者提出了其他病因,包括血栓形成和自身免疫性内耳炎等^[12,20-24]。内耳由迷路动脉供应,迷路动脉是一支终末动脉,起源于小脑前下动脉,并发出2个主要分

支,即耳蜗总动脉和前庭前动脉。耳蜗总动脉分为耳蜗主动脉和前庭耳蜗动脉,后者分成前庭后动脉和耳蜗动脉。前庭前动脉主要滋养前管、水平管、椭圆囊和球囊上部;前庭后动脉主要滋养球囊的下部和后管^[25]。可见,内耳血液供应和内耳神经支配之间存在重叠,仅表现为急性眩晕而无听力下降者,其病因既可以是前庭前动脉缺血,也可以是前庭上神经病变^[26]。

因此,关于AUPVD的病理生理学机制仍需要进一步探讨。就像大多数突发性感音神经性听力损失患者被认为是耳蜗内病变,听神经炎很少被认为是具体原因,AUPVD可能比前庭神经炎更类似突发性感音神经性听力损失。结合本研究及既往研究,针对AUPVD患者可能累及前庭迷路更常见这一情况,或许鼓室内局部给药相比于全身静脉给药更有效^[27],且副作用更少;此外,AUPVD患者,若高龄或合并脑血管病危险因素,应积极控制危险因素,并酌情考虑给予改善循环等治疗。积极明确AUPVD病因,对于进一步实施更为精准的个性化治疗意义重大,对患者的良好预后获益更高。此外,本研究存在不足之处包括:样本量较少;部分患者的听力评估仅依据症状及床旁音叉查体,缺乏客观纯音测听检查;极少部分患者进行了迷路钆造影增强检查等。进一步研究中应扩大样本量,更为严格地制定纳排标准,更全面的评估影像学指标,使研究结果更为准确可靠。

参考文献

[1] Strupp M, Bisdorff A, Furman J, et al. Acute unilateral vestibulopathy/ vestibular neuritis: Diagnostic criteria[J]. J Vestib Res, 2022, 32(5): 389-406.

[2] Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo[J]. Handb Clin Neurol 2016, 137: 67-82.

[3] Muellemann T, Shew M, Subbarayan R, et al. Epidemiology of Dizzy Patient Population in a Neurotology Clinic and Predictors of Peripheral Etiology[J]. Otol Neurotol, 2017, 38(6): 870-875.

[4] Strupp M, Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy[J]. Neurol Clin, 2015, 33(3): 669-685, x.

[5] Eliezer M, Maquet C, Horion J, et al. Detection of intralabyrinthine abnormalities using post-contrast delayed 3D-FLAIR MRI sequences in patients with acute vestibular syndrome[J]. Eur Radiol, 2019, 29(6): 2760-2769.

[6] Halmagyi GM, Yavor RA, McGarvie LA. Testing the vestibulo-ocular reflex[J]. Adv Otorhinolaryngol, 1997, 53: 132-154.

[7] McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, et al. The Video Head

Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function - Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 154.

[8] Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease[J]. *Laryngoscope* 2007, 117(3): 415-420.

[9] Arbusow V, Derfuss T, Held K, et al. Latency of herpes simplex virus type-1 in human geniculate and vestibular ganglia is associated with infiltration of CD8+ T cells[J]. *J Med Virol*, 2010, 82(11): 1917-1920.

[10] Esaki S, Goshima F, Kimura H, et al. Auditory and vestibular defects induced by experimental labyrinthitis following herpes simplex virus in mice[J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131(7): 684-691.

[11] Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I, et al. Genome-Wide Association Study in Vestibular Neuritis: Involvement of the Host Factor for HSV-1 Replication[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 591.

[12] Jeong SH, Kim HJ, Kim JS. Vestibular neuritis[J]. *Semin Neurol*, 2013, 33(3): 185-194.

[13] Suzuki F, Furuta Y, Ohtani F, et al. Herpes virus reactivation and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in patients with facial palsy[J]. *Otol Neurotol*, 2001, 22(4): 549-553.

[14] Martin-Duverneuil N, Sola-Martínez MT, Miaux Y, et al. Contrast enhancement of the facial nerve on MRI: normal or pathological[J]? *Neuroradiology*, 1997, 39(3): 207-212.

[15] Naganawa S, Kawai H, Sone M, et al. Increased sensitivity to low concentration gadolinium contrast by optimized heavily T2-weighted 3D-FLAIR to visualize endolymphatic space[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2010, 9(2): 73-80.

[16] Tagaya M, Yamazaki M, Teranishi M, et al. Endolymphatic hydrops and blood-labyrinth barrier in Ménière's disease[J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131(5): 474-479.

[17] Venkatasamy A, Huynh TT, Wohlhuter N, et al. Superior vestibular

neuritis: improved detection using FLAIR sequence with delayed enhancement (1 h) [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3309-3316.

[18] Byun H, Chung JH, Lee SH, et al. Clinical value of 4-hour delayed gadolinium-Enhanced 3D FLAIR MR Images in Acute Vestibular Neuritis [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(8): 1946-1951.

[19] 韩永平, 张俊义, 梁彩凤, 等. 前庭神经炎MRI钆造影所见及临床分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2022, 20(5): 739-744.

[20] Simões J, Vlamincx S, Seica R, et al. Vascular mechanisms in acute unilateral peripheral vestibulopathy: a systematic review[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2021, 41(5): 401-409.

[21] Navari E, Casani AP. Lesion Patterns and Possible Implications for Recovery in Acute Unilateral Vestibulopathy[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41(2): e250-e255.

[22] Han W, Wang D, Wu Y, et al. Correlation between vestibular neuritis and cerebrovascular risk factors[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(6): 751-753.

[23] Oron Y, Shemesh S, Shushan S, et al. Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Vestibular Neuritis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2017, 126(8): 597-601.

[24] Şahin M, Kökoğlu K, Gülmez E. Mean platelet volume, neutrophil-and platelet to lymphocyte ratios are elevated in vestibular neuritis[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 67: 134-138.

[25] Kim JS, Lee H. Inner ear dysfunction due to vertebrobasilar ischemic stroke[J]. *Semin Neurol*, 2009, 29(5): 534-540.

[26] Goebel JA, O' Mara W, Gianoli G. Anatomic considerations in vestibular neuritis[J]. *Otol Neurotol*, 2001, 22(4): 512-518.

[27] Bird PA, Murray DP, Zhang M, et al. Intratympanic versus intravenous delivery of dexamethasone and dexamethasone sodium phosphate to cochlear perilymph[J]. *Otol Neurotol*, 2011, 32(6): 933-936.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第72页)

海马区β4亚基表达下降,与既往研究一致;除此以外,研究还发现β4亚基表达随着点燃时间的增加,呈下降趋势,与神经元损伤程度也相一致。

综上所述,杏仁核点燃癫痫模型中,随着发作增加,神经元缺失呈上升趋势,同时伴随BKCa通道β4亚基表达下降,且表达部位在与癫痫关系密切的皮质与海马部位,表明β4亚基可能在杏仁核癫痫模型点燃过程中发挥作用。

参考文献

[1] Al-Karagholi MA, Gram C, Nielsen CAW, et al. Targeting BKCa Channels in Migraine: Rationale and Perspectives[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(4): 325-335.

[2] N' Gouemo P. Targeting BK (big potassium) channels in epilepsy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(11): 1283-1295.

[3] N' Gouemo P. BKCa channel dysfunction in neurological diseases[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 373.

[4] Liu N, Yan F, Ma Q, et al. Modulation of TRPV4 and BKCa for treatment of brain diseases[J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(16): 115609.

[5] Paxinos G, Watson CR, Emson PC. AChE-stained horizontal sections of the rat brain in stereotaxic coordinates[J]. *J Neurosci Methods*, 1980, 3(2): 129-149.

[6] Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3): 281-294.

[7] Li X, Kang H, Liu X, et al. Effect of adenosine A2A receptor

antagonist ZM241385 on amygdala-kindled seizures and progression of amygdala kindling[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2012, 32(2): 257-264.

[8] Contet C, Goulding SP, Kuljis DA, et al. BK Channels in the Central Nervous System[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 128: 281-342.

[9] Zhang J, Yan J. Regulation of BK channels by auxiliary γ subunits[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 401.

[10] Lebovitz RM. Quantitative examination of dynamic interneuronal coupling via single-spike extracellular potassium ion transients[J]. *J Theor Biol*, 1996, 180(1): 11-25.

[11] Martire M, Barrese V, D' Amico M, et al. Pre-synaptic BK channels selectively control glutamate versus GABA release from cortical and hippocampal nerve terminals[J]. *J Neurochem*, 2010, 115(2): 411-422.

[12] Wang B, Rothberg BS, Brenner R. Mechanism of beta4 subunit modulation of BK channels[J]. *J Gen Physiol*, 2006, 127(4): 449-465.

[13] Latorre R, Castillo K, Carrasquel-Ursulaez W, et al. Molecular Determinants of BK Channel Functional Diversity and Functioning[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(1): 39-87.

[14] Sheehan JJ, Benedetti BL, Barth AL. Anticonvulsant effects of the BK-channel antagonist paxilline[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(4): 711-720.

[15] Savina TA, Levin SG, Poletaeva II, et al. Audiogenic kindling changes the subunit composition of BK-channels in dentate gyrus of Krushinskii-Molodkina rats[J]. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 2014, 8: 111-115.

[16] Brenner R, Chen QH, Vilaythong A, et al. BK channel beta4 subunit reduces dentate gyrus excitability and protects against temporal lobe seizures[J]. *Nat Neurosci*, 2005, (12): 1752-1759.

[17] Whitmire LE, Ling L, Bugay V, et al. Downregulation of KCNMB4 expression and changes in BK channel subtype in hippocampal granule neurons following seizure activity[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188064.

(本文编辑:唐颖馨)