

柴胡疏肝汤对慢性颞叶癫痫-抑郁共病模型大鼠海马中 5-HT 含量及 IL-1 β , IL-6 mRNA 表达的影响

任志军¹, 谢炜^{1,2*}, 刘远征¹, 郑跃辉¹

(1. 南方医科大学 中医药学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学 南方医院中医科, 广州 510515)

[摘要] **目的:**观察柴胡疏肝汤对慢性颞叶癫痫-抑郁共病模型大鼠海马中 5-羟色胺(5-HT)含量及白介素-1 β (IL-1 β), 白介素-6(IL-6)mRNA 表达的影响。**方法:**腹腔注射氯化锂-匹罗卡品制作癫痫-抑郁共病大鼠模型,将成功模型随机分为模型组,西酞普兰组,柴胡疏肝汤高、中、低剂量组。正常组 10 只。药物干预组分别给予西酞普兰 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,柴胡疏肝汤高、中、低剂量 10,5,2.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,正常组与模型组对应给予等量生理盐水 ig,连续 4 周,2 次/d。通过强迫游泳(FST)和蔗糖消耗试验评估抑郁行为的变化;视频录像监测大鼠痫性发作次数;液相色谱-质谱法检测海马 5-HT 的含量;实时荧光定量 PCR 检测海马 IL-1 β ,IL-6 mRNA 的表达量。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠 FST 累计不动时间明显延长,IL-1 β mRNA 表达量明显增加,糖水消耗量明显减少($P<0.01$),5-HT 含量减少,IL-6 mRNA 表达量增加($P<0.05$)。与模型组比较,药物干预 4 周后,西酞普兰,柴胡疏肝汤高、中剂量组大鼠痫性发作次数明显减少,FST 累计不动时间明显缩短,糖水消耗量明显增加,海马中 IL-1 β ,IL-6 mRNA 的表达明显下调($P<0.01$);5-HT 的含量增加($P<0.05$)。西酞普兰组与柴胡疏肝汤高、中剂量组比较,各指标差异均无统计学意义。**结论:**柴胡疏肝汤高、中剂量具有抑制慢性颞叶癫痫-抑郁共病模型大鼠海马中 IL-1 β ,IL-6 mRNA 表达,促进 5-HT 表达,减少大鼠痫性发作次数,改善抑郁行为的作用。

[关键词] 柴胡疏肝汤; 癫痫-抑郁共病; 5 羟色胺; 白介素-1 β ; 白介素-6

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0115-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020115

Effect of Chaihu Shugan Decoction on Content of 5-HT and Expression of IL-1 β mRNA IL-6 mRNA of Hippocampus in Chronic Temporal Lobe Epilepsy-deoression Modle Rats REN Zhi-jun¹, XIE Wei^{1,2*}, LIU Yuan-zhen¹, ZHENG Yue-hui¹ (1. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of TCM, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Chaihu Shugan decoction (CHSGD) on the content of serotonin (5-HT), interleukin-1beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) mRNA expression of hippocampus in chronic temporal lobe epilepsy and depression model rats. **Method:** The intraperitoneal injection of lithium chloride-pilocarpine was used to make epileptic-depression model, the modeling rats were randomly divided into model group, citalopram group, CHSGD-high, medium, low dose group and normal group. The drug intervention group was given citalopram 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹, CHSGD-H, M, L at dose of 10, 5, 2.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ orally, normal group and model group were given equal salineby continuous lavage for 4 weeks, twice each day. By forced swim test (FST) and the changes of sucrose consumption the depressive behavior was assessed, video was usec to monitor seizures, hippocampal 5-HT number was determined by liquid chromatography mass spectrometry.

[收稿日期] 20140610(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173458);国家自然科学基金面上项目(30973848);广东省自然科学基金项目(S2011020003207);高等学校博士学科点专项科研基金(201144331100);广东省科技计划项目(2013A032500004)

[第一作者] 任志军,硕士,从事中西医结合脑病临床及基础研究,Tel:15625065987,E-mail:877174114@qq.com,15625065987@163.com

[通讯作者] *谢炜,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合脑病临床及基础研究,Tel:020-61641672,E-mail:xieweizn@fimmu.com

Hippocampal IL-1 β , IL-6 mRNA expression was detected by real-time fluorescence quantitative PCR detection. **Result:** Compared with normal group, model group rats FST total fixed time extended obviously, the sugar water consumption decreased significantly, IL-1 β mRNA expression quantity increased obviously ($P < 0.01$); 5-HT content reduced, IL-6 mRNA expression increased ($P < 0.05$). Compared with model group, drug intervention after 4 weeks, citalopram, CHSGT-H, M dose group of seizures in rats reduced significantly, FST total fixed time shortened significantly, sugar water consumption increased significantly, the hippocampus IL-1 β , IL-6 mRNA expression lowered significantly ($P < 0.01$), the content of 5-HT increase ($P < 0.05$). Citalopram group and CHSGD-H, M dose group of comparison, there was no statistical significance. **Conclusion:** High, medium dose of Chaihu Shugan decoction can inhibit epilepsy comorbidity of depression in hippocampus of modle rats IL-1 β , IL-6 mRNA expression, promote the expression of 5-HT, reduce the number of seizures and improve depressive behavior in rats.

[**Key words**] Chaihu Shugan decoction; epilepsy-depression comorbidities; serotonin; interleukin-1 β ; interleukin-6

癫痫(epilepsy)是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电的临床综合征,具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点。癫痫患者中抑郁的发病率为 9% ~ 62%^[1]。抑郁症贯穿癫痫整个病理过程,影响癫痫患者的生活质量,导致癫痫反复发作,甚至导致癫痫患者自杀^[2-4]。有研究认为 5-羟色胺(5-HT)等参与免疫调节,通过交感神经系统,影响细胞因子的释放及其受体的表达^[5]。5-HT 轴功能异常可能使下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)失调进而激活细胞因子白介素(IL)-1 β 信号通路,而促炎细胞因子可能导致 HPA 轴亢进,进一步影响癫痫^[6-8]。降低细胞因子的水平可缓解迟发性癫痫患者的焦虑抑郁状态^[9]。目前对癫痫抑郁共病仍缺乏安全有效的西医治疗手段,而中医“从肝论治”运用柴胡疏肝汤治疗癫痫抑郁共病具有一定疗效^[10-12]。本文旨在通过建立癫痫抑郁共病大鼠模型,观察柴胡疏肝汤对模型大鼠海马中 5-HT, IL-1 β , IL-6 mRNA 表达量的影响,探讨柴胡疏肝汤的可能作用机制。

1 材料

1.1 动物 6 ~ 8 周龄雄性 SPF 级 Wistar 大鼠 110 只,体重 160 ~ 230 g,由南方医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(粤)2011-0015。适应性饲养 1 周后用于实验(饲养温度 24 ~ 26 ℃,湿度 45% ~ 50%)。

1.2 试剂与仪器 匹罗卡品,苯妥英钠,氯化锂, 5-HT 对照品(均为 Sigma 公司,批号分别为 1001386144,SLBB3874V,101179176,H9523),地西洋注射液(天津金耀氨基酸有限公司,批号 1201201),西酞普兰(西安杨森制药公司,批号

J20080021),RNA Trizol(Invitrogen 公司),反转录试剂盒(大连 TaKaRa 生物工程有限公司)。Prominence 20A Series UFLC System (Shimadzu, Kyoto, 日本),API 4000 Qtrap MS System (ABSciex, Massachusetts, USA),100 mm $\times$ 2.1 mm Restek C₁₈ Aqueous Column (Restek Pennsylvania, USA), Harvard 型注射泵(Harvard Apparatus, USA)(美国惠普)。8 路 NVR 型数字录像机,D57808N-SH/P 型数字摄像机,DS-2CD3112D-1130 万红外网络摄像头,E2070 SWN 19.5 英寸背光节能液晶显示器(杭州海康威视数字技术有限公司),MX3005 型 PCR 仪(美国 Stratagene 公司)。

柴胡疏肝汤的组成:柴胡 24 g,黄芩 10 g,法半夏 10 g,生姜 10 g,党参 10 g,大枣 10 g,甘草 10 g,当归 10 g,川芎 10 g,熟地黄 10 g,白芍 10 g,钩藤 30 g,生龙骨 30 g,生牡蛎 30 g(均购自广州市宝芝林药业有限公司)。

2 方法

2.1 药物制备 柴胡疏肝汤处方饮片水煎 2 次,每次加蒸馏水 1 500 mL,先用武火煮沸后,改用文火煎煮 40 min,200 目滤网过滤除渣,合并 2 次药液用旋转蒸发仪浓缩至含生药 1 g $\cdot$ mL⁻¹冷藏备用。

2.2 建模分组及给药 用 75% 乙醇消毒大鼠腹部注射部位后依据 Pineda, E 等^[6,13-14]的方法制作并筛选出癫痫抑郁共病模型大鼠 50 只,将其随机分为:模型组,西酞普兰组,柴胡疏肝汤高,中,低剂量组,每组 10 只;正常组 10 只。药物干预组分别 ig 给予西酞普兰 10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,柴胡疏肝汤高,中,低剂量 10,5,2.5 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,正常组与模型组对应 ig 给予等量生理盐水,连续给药 4 周,2 次/d。

2.3 抑郁行为学的观察

2.3.1 强迫游泳(FST)试验 将大鼠置于水深 30 cm 的 Pyrex 游泳筒(高 46 cm,直径 21 cm),水温 23~25℃,观察并录像记录大鼠在 5 min 内的累积不动时间。

2.3.2 蔗糖消耗实验 蔗糖消耗实验分 3 个阶段,参照 Moller M 等^[15]的方法进行,观察并记录 24 h 内各组大鼠消耗的蔗糖水量。

糖水饮用量=测定前蔗糖水量(mL)-测定后的蔗糖水量(mL)

2.4 药物干预前、后模型大鼠癫痫发作次数的变化 于药物干预前、后 24 h 录像监测大鼠痫性发作次数。癫痫发作强度按 Racine 法分级标准^[16]:0 级,无发作反应;1 级,节律性口角、耳或面部肌肉抽动阵挛;2 级,点头并伴随更严重的面部肌肉抽动阵挛;3 级,出现前肢阵挛但不伴随直立;4 级,前肢阵挛伴随直立;5 级,全身强直阵挛发作而跌倒。

2.5 大鼠海马中 5-HT 含量及 IL-1β,IL-6 mRNA 表达量的检测。

2.5.1 检测海马中 5-HT 含量 取海马组织 0.025 g 于无菌离心管中研碎后加入 0.1 mol·L⁻¹甲酸溶液混匀,于 4℃ 18 000 r·min⁻¹离心 20 min 后取上清液 20 μL 进行检测。依据文献^[17]检测方法,采用液相-质谱联用系统测定 5-HT 含量。

2.5.2 检测海马中 IL-1β,IL-6 mRNA 的表达量 按照 TRIzol 试剂说明书提取各组海马的总 RNA;按照 RT-PCR 试剂盒说明书,以 Oligo(dT)为引物将

RNA 逆转录为 cDNA,逆转录条件:95℃ 5 min,30℃ 10 min,42℃ 60 min,以 β-actin 作为内参。实时荧光定量 PCR 检测 IL-1β,IL-6 mRNA 的表达量。相关的引物序列如下:β-actin 的引物序列:(forward) 5'-GCAGGAGTACGATGAGTCCG-3',(reverse) 5'-ACGCAGCTCAGTAACAGTCC-3',产物大小 217 bp;IL-1β 引物序列 (forward) 5'-AAATGC-CTCGTGCTGTCTGACC-3',(reverse) 5'-GGTGGGT-GTGCCGTCTTTCATC-3',产物大小 390 bp;IL-6 引物序列:(forward) 5'-AGCCCACCAGGAACGAAAG-3',(reverse) 5'-GGAAGGCAGTGGCTGTCAA-3',产物大小 332 bp。扩增条件 94℃ 4 min;94℃ 20 s;60℃ 30 s;72℃ 30 s 循环 35 次,72℃ 检测信号。PCR 仪读出各组 IL-1β,IL-6 内参基因的循环阈值(cycle threshold,C_t);采用相对定量法(2^{-ΔΔC_t})求得各样本 IL-1β,IL-6 mRNA 的 ΔC_t值(ΔΔC_t=目的基因 C_t-内参基因 C_t)。

2.6 统计学分析 运用 SPSS 13.0 统计软件包,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,模型筛选采用配对 *t* 检验。各组之间的比较采用单因素方差分析进行统计处理,大鼠痫性发作次数采用单个重复测量的方差分析进行统计处理,*P*<0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 模型组监测指标变化 与正常组比较,模型组大鼠强迫游泳累计不动时间明显缩短,糖水消耗量明显减少,IL-1β mRNA 表达明显增加(*P*<0.01);5-HT 含量减少,IL-6 mRNA 表达增加(*P*<0.05)(表 1)。

表 1 正常组与模型组比较各监测指标变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Each test index change of normal group compared with model group($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	FST 不动时间	糖水消耗量	5-HT	IL-1β mRNA	IL-6 mRNA
	/s	/mL	/μg·L ⁻¹	/β-actin	/β-actin
正常	86 ± 15	49.53 ± 0.98	0.01 ± 0.01	0.73 ± 0.44	1.45 ± 0.83
模型	149 ± 29 ²⁾	29.41 ± 3.79 ²⁾	0.00 ± 0.01 ¹⁾	3.21 ± 0.83 ²⁾	2.81 ± 1.17 ¹⁾

注:与正常组比较¹⁾*P*<0.05,²⁾*P*<0.01。

3.2 药物干预 4 周后模型大鼠抑郁行为的变化 与模型组比较,药物干预 4 周后,西酞普兰,柴胡疏肝汤高,中剂量组 FST 累计不动时间明显缩短,糖水消耗量明显增加(*P*<0.01);西酞普兰,柴胡疏肝汤高,中剂量组与柴胡疏肝汤低剂量组比较,有统计学意义(*P*<0.01)。与干预前比较,药物干预后各指标变化有统计学意义(表 2)。

3.3 药物干预 4 周后模型大鼠痫性发作次数的变化 与模型组比较,药物干预 4 周后,西酞普兰,柴

胡疏肝汤高,中剂量组大鼠痫性发作次数明显减少(*P*<0.01)。西酞普兰,柴胡疏肝汤高,中剂量组与柴胡疏肝汤低剂量组比较,有统计学意义(*P*<0.01)。给药前模型组大鼠痫性发作次数差异无统计学意义(表 3)。

3.4 药物干预 4 周后大鼠海马中 5-HT 含量及 IL-1β,IL-6 mRNA 表达量的变化 与模型组比较,药物干预 4 周后,西酞普兰组 5-HT 含量明显增加(*P*<0.01),柴胡疏肝汤高,中剂量组 5-HT 含量增

表 2 药物干预前后癫痫抑郁共病大鼠抑郁行为学的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Drug intervention after 4 weeks, the depression behavioral changes of epileptic-depression rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	强迫游泳累计不动时间/s		糖水消耗量/mL	
		给药前	给药后	给药前	给药后
模型	—	126 ± 38	124 ± 36	28. 73 ± 4. 17	25. 94 ± 3. 37
西酞普兰	0. 01	121 ± 34	74 ± 22 ²⁾	28. 77 ± 3. 77	44. 73 ± 3. 23 ²⁾
柴胡疏肝汤	10	115 ± 32	74 ± 19 ²⁾	28. 07 ± 3. 27	42. 97 ± 3. 20 ²⁾
	5	112 ± 34	69 ± 18 ²⁾	26. 24 ± 2. 17	42. 07 ± 2. 62 ²⁾
	2. 5	119 ± 39	117 ± 37 ¹⁾	27. 68 ± 3. 72	27. 44 ± 3. 02 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0. 05$,²⁾ $P < 0. 01$ (表 3~4 同)。

表 3 药物干预 4 周后癫痫抑郁共病大鼠痫性发作次数的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Drug intervention after 4 weeks, frequency of seizures changes of epileptic-depressionrats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	给药前/次	给药后/次
模型	—	7. 8 ± 5. 5	7. 0 ± 4. 1
西酞普兰	0. 01	9. 1 ± 8. 1	3. 8 ± 4. 6 ²⁾
柴胡疏肝汤	10	8. 4 ± 6. 7	2. 1 ± 2. 9 ²⁾
	5	8. 4 ± 6. 5	3. 0 ± 3. 1 ²⁾
	2. 5	8. 5 ± 7. 2	6. 5 ± 4. 6

加($P < 0. 05$);西酞普兰,柴胡疏肝汤高,中剂量组 IL-1 β ,IL-6 mRNA 表达量明显减少($P < 0. 01$)(表 4)。

表 4 药物干预 4 周后大鼠海马中 5-HT 含量及 IL-1 β ,IL-6 mRNA 表达量的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Drug intervention after 4 weeks, content of 5-HT, IL-1 β , IL-6mRNA expression in hippocampus in rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	5-HT	IL-1 β mRNA	IL-6 mRNA
	/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	/ β -actin	/ β -actin
模型	—	0. 00 ± 0. 01	2. 65 ± 0. 86	2. 65 ± 0. 64
西酞普兰	0. 01	0. 15 ± 0. 01 ²⁾	0. 99 ± 0. 13 ²⁾	1. 28 ± 0. 77 ²⁾
柴胡疏肝汤	10	0. 10 ± 0. 01 ¹⁾	1. 05 ± 0. 17 ²⁾	1. 26 ± 0. 47 ²⁾
	5	0. 10 ± 0. 00 ¹⁾	1. 19 ± 0. 50 ²⁾	1. 19 ± 0. 43 ²⁾
	2. 5	0. 00 ± 0. 00	2. 33 ± 0. 75	2. 72 ± 0. 57

4 讨论

癫痫属中医“痫病”范畴,抑郁症属中医“郁病”范畴,两者有共同病机:肝气郁结。因此认为“从肝论治”是治疗癫痫抑郁共病的关键。而柴胡疏肝汤组方原则正是基于“从肝论治”这一点^[12]。柴胡疏肝汤治疗癫痫抑郁共病具有一定疗效。

研究发现内侧颞叶癫痫(TLE)儿童海马的 IL-1 β 表达上调^[18],局灶性癫痫患者血浆 IL-1 β ,IL-6 升高^[19],促炎细胞因子不仅导致血脑屏障的破坏,而且导致中枢神经元兴奋性的改变^[20]。所以促炎

细胞因子和癫痫之间可能是相互促进的关系,这可能是癫痫反复发作而控制不理想的原因。

癫痫反复发作导致色氨酸(TRY)向 5-HT 转化减少;大量证据表明:内源性 5-HT 减少导致抑郁的发生,西酞普兰是主要作用于 5-羟色胺能系统的;癫痫反复发作导致促炎细胞因子的产生和血脑屏障的破坏,进而导致色氨酸代谢通路的改变,致使 5-HT 缺乏最终导致慢性颞叶癫痫-抑郁共病的出现。

本实验结果提示:柴胡疏肝汤高,中剂量可明显增加模型大鼠糖水消耗量,缩短 FST 累计不动时间,减少痫性发作次数,增加海马中 5-HT 含量,下调 IL-1 β ,IL-6 mRNA 表达量。

柴胡疏肝汤可能通过抑制 IL-1 β ,IL-6 等的表达及释放,保证了色氨酸代谢通路正常,进而促使 5-HT 的表达和释放增加,进一步调节 5-HT 轴,维持神经兴奋与抑制的平衡,使得血脑屏障功能正常发挥,从而减少海马等脑组织的损害,起到抗癫痫,改善抑郁行为的作用。这一假设有待于通过后续实验进一步证实。

[参考文献]

[1] Bosak M, Dudek D, Siwek M. Depression in patients with epilepsy [J]. Psychiatr Pol, 2012, 46 (5): 891-902.

[2] Catena-Dell’ Osso M, Caserta A, Baroni S, et al. The relationship between epilepsy and depression: an update [J]. Curr Med Chem, 2013, 20(23):2861-2867.

[3] Milovanovic M, Martinovic Z, Toskovic O. Determinants of quality of life in people with epilepsy in Serbia [J]. Epilepsy Behav, 2014, 31:160-166.

[4] Gandy M, Sharpe L, Perry K N, et al. The psychosocial correlates of depressive disorders and suicide risk in people with epilepsy [J]. J Psychosom Res, 2013, 74 (3):227-232.

[5] Nance D M, Sanders V M. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007) [J].

Brain Behav Immun, 2007,21(6):736-745.

[6] Pineda E, Shin D, Sankar R, et al. Comorbidity between epilepsy and depression; experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms [J]. Epilepsia, 2010, 51(Suppl 3):110-114.

[7] Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress [J]. Psychosom Med, 2014,76(3):181-189.

[8] Leonard B E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression;an insight into the action of antidepressants [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48: 261-267.

[9] 单峤,王世勋,王新军. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后迟发性癫痫患者焦虑抑郁共病的疗效[J]. 实用医学杂志, 2013,29(24):4000-4003.

[10] 张瑞荔. 从肝论治癫痫 38 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2004(5):3-4.

[11] 杨红英,曹克刚. 脑系疾病从肝论治辨析 [J]. 中医药学刊, 2004(6):1126-1127.

[12] 黄运生,陈宝田,谢炜. 柴胡疏肝汤添加治疗原发性癫痫 108 例疗效观察 [J]. 中药材, 2002(5): 374-376.

[13] Tchekalarova J, Pechlivanova D, Atanasova T, et al. Diurnal variations in depression-like behavior of Wistar and spontaneously hypertensive rats in the kainate model of temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2011, 20(2):277-285.

[14] Mazarati A M, Pineda E, Shini D, et al. Comorbidity between epilepsy and depression; role of hippocampal interleukin-1beta [J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(2): 461-467.

[15] Shaw F Z, Chuang S H, Shieh K R, et al. Depression- and anxiety-like behaviors of a rat model with absence epileptic discharges [J]. Neuroscience, 2009,160(2): 382-393.

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

[17] Moller M, Du Preez J L, Harvey B H. Development and validation of a single analytical method for the determination of tryptophan, and its kynurenine metabolites in rat plasma [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012,898:121-129.

[18] Omran A, Peng J, Zhang C, et al. Interleukin-1beta and microRNA-146a in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2012,53(7):1215-1224.

[19] Lehtimaki K A, Keranen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy [J]. Acta Neurol Scand, 2007, 116(4):226-230.

[20] Saghazadeh A, Gharedaghi M, Meysamie A, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in febrile seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis [J]. Rev Neurosci, 2014, 25(2): 281-305.

[责任编辑 聂淑琴]