

即早基因在颞叶癫痫发生、发展过程中的作用研究进展

张 薇^{1,2,3}, 齐淑雅^{1,2,3}, 谭国鹤^{1,2,3}

(1. 广西医科大学神经科学研究所 广西医科大学基础医学院, 南宁 530021; 2. 广西脑科学研究重点实验室, 南宁 530021; 3. 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室 广西医科大学转化医学研究中心, 南宁 530021)



谭国鹤, 广西医科大学教授、博士生导师, 国家高层次人才计划青年项目入选者, 广西高层次人才计划获得者。现任广西医科大学基础医学院党委书记、学校转化医学研究中心常务副主任, 兼任长寿与老年相关疾病教育部重点实验室主任、广西脑科学研究重点实验室主任。主要研究脑重大疾病和神经发育再生, 主持国家自然科学基金项目4项、广西杰出青年基金项目。先后在 *Nature* 子刊、*Aging and Disease* 等国际权威学术期刊上发表论文。作为负责人获自治区级教学成果奖一等奖2项。兼任国际衰老与疾病学会委员、中国解剖学会常务理事、中国神经科学学会理事、广西解剖学会理事长。曾获“中国科学院优秀博士论文奖”“中国青年解剖科学家奖”“广西自治区先进工作者”“广西青年科技奖”等荣誉。

摘要 颞叶癫痫(TLE)是一种常见的慢性神经系统疾病, 由大脑神经元大量同步化异常放电引起。尽管抗癫痫药物在多数情况下能够有效控制患者症状, 但仍有约30%的TLE患者对药物产生耐药性, 进而发展为难治性癫痫, 因此进一步探明TLE的发病新机制尤为重要。多年来的研究表明, 即早基因(IEGs)在TLE的发病过程中发挥了重要作用。这些基因通过影响神经元兴奋性/抑制性平衡、神经元死亡以及突触重构等方面, 参与癫痫发生和发展。本文就几种经典的IEGs在TLE发病过程中的具体作用及其分子机制作一综述, 旨在为增加对TLE发病机制的理解, 并为相关临床研究提供线索。

关键词 即早基因; 颞叶癫痫; 发病机制; 神经元凋亡; 癫痫发生

中图分类号: R338 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)10-1442-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.019

Research progress on the role of immediate early genes in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy

ZHANG Wei^{1,2,3}, QI Shuya^{1,2,3}, TAN Guohuo^{1,2,3}. (1. Institute of Neuroscience, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Brain Science, Nanning 530021, China; 3. Key Laboratory of Longevity and Aging-related Diseases of Chinese Ministry of Education, Center of Translational Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021)

Abstract Temporal lobe epilepsy (TLE) is a common chronic neurological disorder caused by highly synchronized abnormal discharges of neurons in the cerebral cortex. Although most epileptic symptoms can be effectively controlled by antiepileptic drugs, about 30% of patients with TLE still develop resistance to the drugs, and then develop refractory epilepsy. Thus, it is particularly important to further explore the new mechanisms underlying the molecular pathogenesis of TLE. Coverging studies have indicated that immediate early genes (IEGs) play a vital role in limbic epileptogenesis. These genes participate in the limbic epileptogenesis by altering neuronal excitability/inhibitory balance, neuronal death, and synaptic reorganization. This paper presents a comprehensive re-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82060253)

[通信作者] 谭国鹤, E-mail: tanguohu@gxmu.edu.cn; 齐淑雅, E-mail: qsyannidina@163.com

[收稿日期] 2024-08-15

view of the specific roles and molecular mechanisms of several classic IEGs in the pathogenesis of TLE, aiming to enhance the understanding of the pathogenesis of TLE and provide new insights into relevant clinical research.

Keywords immediate early genes; temporal lobe epilepsy; pathogenesis; neuronal apoptosis; epileptogenesis

癫痫是一种以脑内兴奋性与抑制性的失调所造成的神经元同步化异常放电为发病基础的慢性破坏性神经系统疾病,具有突然发作、反复出现、进展性加重等特点^[1-2]。据统计,全世界有将近7 000万癫痫患者,主要类型之一为颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)^[3]。虽然目前临床已有不少抗癫痫药物,但并不能实现对所有患者症状的有效控制,超过1/3的TLE患者会存在耐药性现象,最终演变为难治性癫痫,对社会和个人家庭造成沉重的负担^[3-4]。癫痫根据病因可以分为原发性癫痫和继发性癫痫,前者通常是指由遗传因素或染色体异常引起的癫痫,后者则多由外部或后天因素引起,如脑损伤、脑出血、颅内肿瘤、颅内感染等。预防和治疗癫痫的关键在于了解癫痫发生的机制,即大脑由正常状态演变为癫痫状态或癫痫活动由癫痫灶扩布到正常脑区的过程。从发病机制上来说,癫痫发生、发展与多种因素有关,其中与神经元基因表达异常、神经递质功能受损及离子通道结构改变尤为相关^[5]。

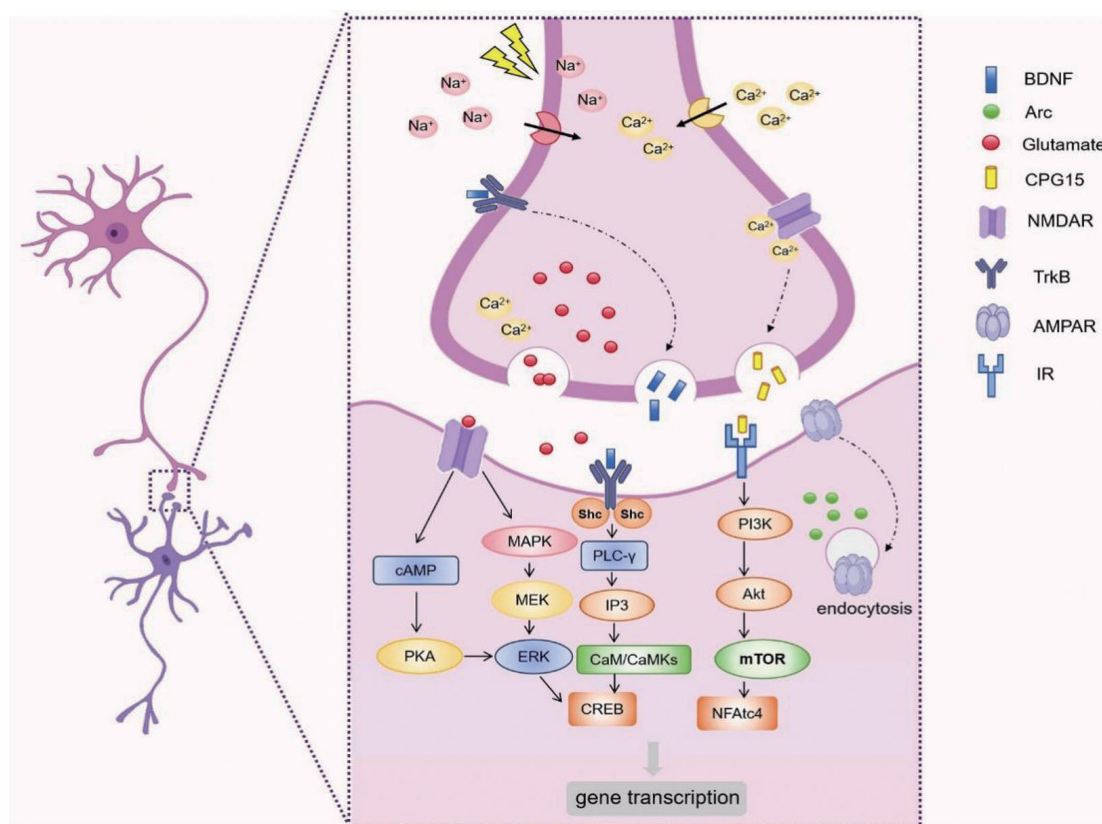
随着研究技术不断进步,人们在基因水平上对癫痫的发病机制进行了深入探索,发现了一系列参与TLE病理过程的调控基因。其中,即早基因(immediate early genes, IEGs)通过影响神经元兴奋性与抑制性的平衡、神经元死亡以及突触重构等方面,在TLE发病过程中发挥着重要的作用。本文从脑内几种重要的IEGs着眼,就其在TLE发生、发展中的具体作用及其分子调控机制的研究进展进行综述。

1 IEGs的基本特性和功能

IEGs是一类在细胞受到外界刺激后能够迅速被激活转录的基因,属于原癌基因家族^[6]。IEGs通常在有丝分裂原的细胞中被激活,它们在间期细胞中的表达是由细胞外信号启动的,如血小板源性生长因子、表皮生长因子、免疫和神经信号,在调控细胞周期中发挥着重要作用^[7-8]。IEGs的瞬时表达不

依赖于新合成蛋白质作为中介,因此可以在几分钟到几小时内快速上调。例如,经典IEG c-Fos的表达在受到刺激后60 min达到峰值,90 min后恢复到基础表达^[9]。几种关键的信号传导途径可以激活参与IEGs表达的调控蛋白,包括RhoA-actin通路、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路^[9-10]。这些途径通过促使相关调控蛋白发生磷酸化来实现其激活,进而影响IEGs的表达。此外,IEGs的调控区域富集了特定的转录因子结合位点,包括血清反应因子(serum response factor, SRF)、核因子kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和环状AMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)结合位点^[11-12];其主要表达产物包括转录因子、DNA结合蛋白、分泌蛋白、细胞骨架蛋白等,这些产物可作为第三信使跨核膜向细胞质内传导,启动一系列复杂的细胞响应过程,包括细胞生长、分化和信号转导等,并通过磷酸化修饰来激活晚期反应基因^[13]。

在正常情况下,IEGs在中枢神经系统中的表达水平较低,但在神经细胞接受内外源刺激时(如癫痫发作、脑缺血、应激等)会短时间内快速而广泛上调,参与损伤中心及其周边部位的信息传递^[14]。典型的IEGs包括脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、c-Fos、细胞骨架活性调节蛋白(activity-regulated cytoskeleton associated protein, Arc)、早期生长反应因子-1(early growth responsive gene-1, Egr-1)和可塑性相关候选基因(candidate plasticity gene 15, CPG15)等,它们的表达与多种细胞功能相关,如神经元兴奋性、突触可塑性及神经发育等,且其表达水平往往与神经元活动等相关联。由于对刺激的高度敏感性和快速响应性,IEGs常被用作研究细胞活动和疾病状态的标志物,特别是在神经系统研究领域,用于监测神经元活性和损伤情况。因此,近年来IEGs参与TLE发生、发展的机制研究越来越多(图1)。



TLE脑内的神经元在接受病灶兴奋性刺激后,突触前 Ca^{2+} 、 Na^+ 浓度升高并激活下游信号通路,引起谷氨酸等兴奋性递质释放,并与突触后谷氨酸受体相结合,最终通过CREB或NFATc4调控基因转录,进而影响癫痫发作活动的进展。

图1 一些主要的IEGs响应癫痫发作活动的示意图

2 IEGs与TLE的发生、发展

2.1 BDNF参与TLE发作 BDNF是神经营养家族的成员之一,也是一种分泌型的IEG。BDNF在神经元、胶质细胞等多种细胞中均有表达,在大脑皮层、海马等癫痫相关重要脑区有丰富的分布,在神经发育、细胞存活、突触结构和活性等过程中起着重要的作用^[15]。BDNF的主要受体是酪氨酸蛋白激酶B (tyrosine-related receptor kinase B, TrkB), TrkB是由原肌球蛋白和酪氨酸激酶组成的单跨膜糖蛋白,有截短型和全长型两种亚型,其中全长型TrkB是介导BDNF的主要活性受体,两个全长型TrkB自身二聚体化并与BDNF结合,引发酪氨酸酶结构域自身磷酸化,Shc结合位点随后被激活,连接胞内下游信号,激活PLC γ 途径;截短型TrkB不显示酪氨酸激酶活性,与BDNF结合后通过磷酸化激活G蛋白。研究表明,BDNF-TrkB信号传导激活,可通过增加突触前位点谷氨酸突触小泡的蓄积来增强突触的传递,其诱导的细胞外囊泡可上调突触小泡聚集,从而增加突触传递和同步化神经元活动,这表明

BDNF对于调节神经元兴奋性与抑制性平衡至关重要^[16-17]。

研究显示,当诱导TLE发作的条件存在时,BDNF-TrkB信号传导途径被激活,BDNF水平在脑内增高,引起兴奋性神经递质释放,并加快其在突触中传递,引起海马齿状回(dentate gyrus, DG)等结构的兴奋性升高;大脑边缘环路系统通过正反馈使BDNF-TrkB表达进一步增高,进而促进诱导TLE发作。临床研究表明,大部分癫痫患者血清中的BDNF水平高于健康人^[18]。在TLE小鼠模型的海马DG和CA3区域中同样观察到BDNF和TrkB蛋白的急剧增加^[19]。在电刺激癫痫模型中,当TrkB基因被敲除后,小鼠的癫痫发作显著减少,而增强BDNF-TrkB信号通路后会促进癫痫的发生^[20-21]。已有研究证明,通过化学遗传手段或药理学手段抑制TrkB过度激活可显著降低海马CA3区锥体细胞兴奋性,抑制癫痫发生、发展^[22]。此外有研究表明,当在小鼠大脑发育过程中增加proBDNF/p75NTR信号传导时,可在成熟神经元细胞中以氯化钾共转运蛋白2依赖性方式维持去极化的 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)反应,增加小鼠

癫痫发作的易感性^[23]。然而,近几年来其它一些研究则表明BDNF-TrkB在TLE发生、发展中可能具有抑制癫痫活性的作用。例如,研究人员通过将转染可表达BDNF的细胞系持续释放到匹罗卡品诱导的TLE成年大鼠海马中,发现大鼠的癫痫发作频率显著降低80%以上,认知能力有所提高,并逆转了许多与癫痫相关的组织学变化^[24]。此外,在大脑皮层受损后,TrkB的慢性激活可以提升脑内GABA水平并能抑制创伤后癫痫的发生;在癫痫发作时,GABA能神经元可释放神经肽Y抑制性神经递质,阻断BDNF在突触中传递并抑制BDNF表达水平,使神经元兴奋性下降^[25-26]。表明BDNF作为神经营养因子,其作用也可以通过减少海马硬化、神经炎症、神经细胞损伤等癫痫相关的病理损伤,从而可能起到防止癫痫所致再损伤的保护作用^[27]。由此可见,BDNF并非是从单一角度参与TLE的发生、发展,其对癫痫的作用受到浓度、作用时间及特定脑区细胞环境在内的多种因素影响。为了更深入理解BDNF在癫痫中的作用,未来研究需进一步探索其调控的具体机制及其在不同条件下的功能变化,这不仅有助于揭示BDNF-TrkB信号传导通路中涉及的各种蛋白质和分子作用机制,同时也为发现新的临床干预靶点提供帮助。

2.2 c-Fos在癫痫脑内的表达变化 *c-Fos*基因是源自鼠肉瘤中*v-Fos*原癌基因的同源序列,编码一种脑损伤早期反应蛋白。*c-Fos*在CNS中普遍存在,通常情况下高度保守且表达水平低,难以检测。当有害刺激传入神经时,*c-Fos*基因会被第二信使如 Ca^{2+} 和cAMP激活,并迅速转录mRNA,随后在细胞核内翻译成*c-Fos*蛋白。*c-Fos*蛋白与同族原癌基因产物*c-Jun*都是真核细胞主要的转录因子,两者通过亮氨酸拉链构成二聚体蛋白复合物,随后与DNA链上转录激活蛋白位点高度结合。作为细胞核内第三信使,*c-Fos*通过第二信使介导将神经回路中产生的短应答信号转换为长应答信号,调节靶基因编码细胞内蛋白,进而改变CNS的形态结构、功能等特点。

*Fos*蛋白表达水平在一定程度上与所受刺激强度呈正相关关系,低强度的外界刺激一般不会显著影响其表达。因此,在TLE中,*c-Fos*的表达模式可以反映癫痫发作期间神经元的激活状态^[28]。在红藻氨酸诱导的癫痫模型中,研究人员观察到*c-Fos*在海马CA1、CA2、CA3和DG部位的表达水平显著增高^[29];在戊四唑致TLE模型中,观察到神经元中*c-Fos*表达增加,主要见于梨状皮层和海马等TLE相关重要脑区^[30]。值得注意的是,通过化学遗传手段

抑制癫痫发作后海马下托区域激活的神经元,显著增强了与认知功能相关*c-Fos*阳性神经元的招募^[28]。*c-Fos*的激活通常是短暂的,往往在癫痫潜伏期或反复发作前已减弱。在受到急性电刺激的大鼠海马中,*c-Fos*表达水平在初期快速升高,但在癫痫发展为慢性阶段时下降至低于对照组水平^[31];同样,在癫痫刺激后的人类颞叶脑组织切片中,也观察到了快速但短暂的*c-Fos*升高的现象^[32]。这表明,*c-Fos*更多地是作为癫痫早期发作的时间相关标志物。由于*c-Fos*具有正向调节神经可塑性的作用,其在癫痫发生的初始阶段的激活可能被认为是一种神经保护反应。例如,三叉神经刺激引起的*c-Fos*表达增加可能会降低戊四唑诱导的大鼠癫痫发作^[33]。然而,在大多数情况下,*c-Fos*的短暂激活持续时间太短,无法有效减轻急性癫痫向慢性癫痫的进展。在癫痫发展的后期,*c-Fos*表达的缺陷可能导致认知和记忆功能受损^[34]。最近,基于*c-Fos*具有快速响应的特性,研究人员开发出一种新的基因治疗策略,即将*c-Fos*基因的启动子序列和电压门控钾通道亚单位Kv1.1基因融合,当神经元活性增加会诱导*c-Fos*启动子序列表达Kv1.1,促进Kv1.1离子通道的膜表达,而Kv1.1离子通道的开放通过促进钾离子外流,降低神经元动作电位的产生,并抑制神经递质的释放,从而将大脑活动恢复至基线水平,改善癫痫样活动^[35]。此外,利用*c-Fos*定性、定量分析其表达的高低来决定脑损伤的严重程度,这可作为抗癫痫药物疗效评价指标之一。关于*c-Fos*表达上调是否在癫痫发生过程中发挥具体的调节或干预作用,目前尚无明确的结论,值得进一步关注和探索。

2.3 Arc影响癫痫发作的易感性 *Arc*是一类编码谷氨酸神经元突触后致密物质的IEGs,由 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(aminomethyl phosphonic acid, AMPA)受体介导内吞。*Arc*是一种参与多种神经信号通路的效应因子,可以快速转录以响应神经元活动,并精确地定位于神经元树突中激活的突触,因此*Arc*可用来标记兴奋的神经元^[36]。*Arc*蛋白在正常生理条件下表达不活跃,当海马神经元受到痫性发作、学习训练、高频电刺激等活性刺激后,*Arc*基因转录可被迅速诱导上调,随后其mRNA被核糖蛋白体迅速运输至神经元的树突,并马上被翻译成*Arc*蛋白,与神经元骨架相互作用而参与神经元突触可塑性^[37]。

研究表明,癫痫发作激活了神经元中*Arc*蛋白的表达水平。在杏仁核点燃癫痫模型中,*Arc*表达水平在癫痫大鼠海马中的表达明显增加^[38];在红藻氨酸盐诱导癫痫模型中,*Arc*在发作性放电的高振

幅区域高表达并被转运到海马 DG 颗粒细胞树突,在 3 周的癫痫发生过程中, Arc 在红藻氨酸盐注射部位附近弥散的海马 DG 颗粒细胞中呈高表达^[39]。此外,相较于野生型小鼠,全身性敲除 Arc 小鼠更易受红藻氨酸或戊四唑诱导而发生癫痫^[40]。尽管目前没有证据表明 Arc 蛋白介导的机制可以直接诱发癫痫,但近年研究发现, Arc 参与调节树突棘的形态和数量,这表明 Arc 在突触可塑性、稳态可塑性以及记忆巩固中起到重要作用^[41]。众所周知,突触可塑性对于大脑的功能至关重要,它参与学习和记忆的过程,同时它也可能为癫痫提供功能基础。癫痫发作可导致颗粒细胞间形成异常的兴奋连接,并引发海马内不同区域出现苔藓纤维发芽和突触重组,影响脑内相关脑区神经元的可塑性,从而加重 TLE 发生过程中脑结构和功能的演变。在这个过程中,活性依赖的 Arc 表达变化可能会调节脑内海马等脑区的细胞兴奋性和突触功能,影响脑内神经元网络的兴奋-抑制平衡,从而影响癫痫发作的易感性^[42]。这些研究都表明 Arc 可能是 TLE 发病过程中的关键调节因子之一。

2.4 其它 IEGs 在 TLE 中的作用 此外,还有其它 IEGs 在受到刺激因素后被激活,可能参与癫痫发病过程。例如 Egr-1, 能够被细胞外的信号分子激活^[43]。活化后的 Egr-1 具有 3 个连续的锌指结构,在胞内产生级联放大效应,是一种活性诱导依赖性表达的 IEGs。研究表明, Egr-1 能够直接调节海马中的 GABA 受体 $\alpha 2$ 、 $\alpha 4$ 和 θ 亚基的表达,这些亚基对于维持神经回路的兴奋性和抑制性平衡至关重要^[44]。在 TLE 的情况下, Egr-1 的表达变化可能会影响 GABA 抑制作用,从而在癫痫的发生和发展中发挥作用。Egr-1 参与癫痫后海马记忆重现过程,因此它也可能是调节记忆相关蛋白合成的关键因子,对维持局灶性 TLE 起重要作用^[45]。CPG15 是神经营养因子家族的一员,属于活性依赖性的 IEGs,在促进神经突起的生长和分支中发挥重要作用^[46]。CPG15 的表达通过 NMDA 受体和 L 型电压门控钙通道介导的 Ca^{2+} 内流来诱导,随后激活 Ca^{2+} /钙调素依赖的蛋白激酶和 MAPK 途径,从而启动 CPG15 基因的转录^[46]。最近,有研究发现胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 可能是 CPG15 的潜在受体^[46-47]。CPG15 与 IR 结合后可激活 PI3K-Akt-mTOR 信号通路,在突触可塑性方面发挥着重要作用^[46]。已有研究发现,在电刺激诱导的大鼠癫痫发作后, CPG15 在海马区的表达迅速上调^[48]。此外, CPG15 基因敲除小鼠在化学点燃模型中表现出较轻的癫痫发作,这可能是由苔藓纤维发芽减少所致^[48]。因此,这些研究

表明了 CPG15 可能参与了癫痫发作的过程,但其机制还有待进一步探明。转录因子 c-Jun 是在禽肉瘤病毒中发现的 IEGs,作为激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 家族的一员,能与 c-Fos 结合形成异源二聚体,从而调控靶基因的表达,最终致使神经元和胶质细胞病理性的增殖或死亡^[49],而细胞的病理性变化必将导致脑内环路重塑和出现异常,进而引起 TLE 发作。总体来看,这些 IEGs 在癫痫脑内的不同部位参与了 TLE 发生、发展,发挥着不同形式的重要作用。这需要我们进一步开展深入研究,探明相关的细胞机制和分子靶点。

3 总结与展望

TLE 作为常见的难治性癫痫,其发病机制复杂。近年来的研究表明, IEGs 似乎可作为 TLE 发作时神经元活动的标志物,因为其表达水平及空间分布与癫痫发作强度、类型和持续时间密切相关,直接关系到癫痫的预后。当前还有最新的研究在探索利用 IEGs 驱动的细胞标记技术,结合光遗传学、药理遗传学等调控手段,揭示大脑皮层中和癫痫状态相关的神经元的作用,表明“发作间期”激活的神经元集群可能是未来癫痫治疗的重要时间窗口和治疗靶点^[50]。不过,由于 IEGs 数量庞大且种类繁多,其调控的目标和下游分子通路也极其复杂。因此,进一步采用多因素分析结合疾病预测的机器学习算法,并通过基因本体富集分析,将有助于我们从临床数据中筛选出更为关键的 IEGs,并解析这些基因参与癫痫发生、发展的机制。这些工作不仅能够深化我们对难治性癫痫发病机制的理解,还有助于揭示潜在的治疗新靶点,为癫痫的基础研究和临床工作提供更多的科学线索。

参考文献:

- [1] TAN G H, LIU Y Y, HU X L, et al. Neuregulin 1 represses limbic epileptogenesis through ErbB4 in parvalbumin-expressing interneurons[J]. Nature neuroscience, 2011, 15(2): 258-266.
- [2] ROSENBERG E C, CHAMBERLAND S, BAZELOT M, et al. Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity[J]. Neuron, 2023, 111(8): 1282-1300.
- [3] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults[J]. Lancet, 2019, 393(10172): 689-701.
- [4] MIZIAK B, KONARZEWSKA A, ULAMEK-KOZIOL M, et al. Anti-epileptogenic effects of antiepileptic drugs[J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(7):

- 2340.
- [5] HALVORSEN M, GOULD L, WANG X, et al. De novo mutations in childhood cases of sudden unexplained death that disrupt intracellular Ca^{2+} regulation[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America, 2021, 118(52): e2115140118.
- [6] CRUZ-MENDOZA F, JAUREGUI-HUERTA F, AGUILAR-DELGADILLO A, et al. Immediate early gene c-fos in the brain: Focus on glial cells[J]. Brain sciences, 2022, 12(6): 687.
- [7] BAHRAMI S, DRABLOS F. Gene regulation in the immediate-early response process[J]. Advances in biological regulation, 2016, 62: 37-49.
- [8] KITAZAWA T, MACHLAB D, JOSHI O, et al. A unique bipartite polycomb signature regulates stimulus-response transcription during development[J]. Nature genetics, 2021, 53(3): 379-391.
- [9] LAVOIE H, GAGNON J, THERRIEN M. ERK signaling: a master regulator of cell behaviour, life and fate[J]. Molecular cell biology, 2020, 21(10): 607-632.
- [10] O'DONNELL A, O'DROWAZ Z, SHARROCKS A D. Immediate-early gene activation by the MAPK pathways: what do and don't we know? [J]. Biochemical society transactions, 2012, 40(1): 58-66.
- [11] KAMBEY P A, WU J, LIU W, et al. Targeting serum response factor (SRF) deactivates DeltaFosB and mitigates Levodopa-induced dyskinesia in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Gene therapy, 2024.
- [12] MA H, KHALED H G, WANG X, et al. Excitation-transcription coupling, neuronal gene expression and synaptic plasticity[J]. Neuroscience, 2023, 24(11): 672-692.
- [13] KERR J. Early growth response gene upregulation in Epstein-Barr virus (EBV)-associated myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)[J]. Biomolecules, 2020, 10(11): 1484.
- [14] RUMNEY R M, SUNTERS A, REILLY G C, et al. Application of multiple forms of mechanical loading to human osteoblasts reveals increased ATP release in response to fluid flow in 3D cultures and differential regulation of immediate early genes[J]. Journal of biomechanics, 2012, 45(3): 549-554.
- [15] SIDHU M K, THOMPSON P J, WANDSCHNEIDER B, et al. The impact of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on cognition and functional brain networks in patients with intractable partial epilepsy [J]. CNS neuroscience & therapeutics, 2019, 25(2): 223-232.
- [16] MAYNARD K R, KARDIAN A, HILL J L, et al. TrkB signaling influences gene expression in cortistatin-expressing interneurons[J]. eNeuro, 2020, 7(1): 310-319.
- [17] ANTONIOU A, AUDERSET L, KAURANI L, et al. Neuronal extracellular vesicles and associated microRNAs induce circuit connectivity downstream BDNF[J]. Cell reports, 2023, 42(2): 112063.
- [18] WANG X, HU Z, ZHONG K. The role of brain-derived neurotrophic factor in epileptogenesis: An update[J]. Frontiers in pharmacology, 2021, 12: 758232.
- [19] CHMIELEWSKA N, WAWER A, MACIEJAK P, et al. The role of REST/NRSF, TrkB and BDNF in neurobiological mechanisms of different susceptibility to seizure in a PTZ model of epilepsy[J]. Brain research bulletin, 2020, 158: 108-115.
- [20] HE X P, KOTLOSKI R, NEF S, et al. Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model[J]. Neuron, 2004, 43(1): 31-42.
- [21] MCNAMARA J O, SCHARFMAN H E, NOEBELS J L, et al. Temporal lobe epilepsy and the BDNF receptor, TrkB[M]. Bethesda: Jasper's basic mechanisms of the epilepsies: 2012.
- [22] KRISHNAMURTHY K, HUANG Y Z, HARWARD S C, et al. Regression of epileptogenesis by inhibiting tropomyosin kinase B signaling following a seizure[J]. Annals of neurology, 2019, 86(6): 939-950.
- [23] RIFFAULT B, KOURDOUGLI N, DUMON C, et al. Pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF)-mediated p75NTR activation promotes depolarizing actions of GABA and Increases Susceptibility To Epileptic Seizures [J]. Cerebral cortex, 2018, 28(2): 510-527.
- [24] FALCICCHIA C, PAOLONE G, EMERICH D F, et al. Seizure-suppressant and neuroprotective effects of encapsulated BDNF-producing cells in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. Molecular therapy-Methods & clinical development, 2018, 9: 211-224.
- [25] GU F, PARADA I, YANG T, et al. Partial TrkB receptor activation suppresses cortical epileptogenesis through actions on parvalbumin interneurons[J]. Neurobiology of disease, 2018, 113: 45-58.
- [26] HUANG Y Z, HE X P, KRISHNAMURTHY K, et al. TrkB-Shc signaling protects against hippocampal injury following status epilepticus[J]. The journal of neuroscience, 2019, 39(23): 4624-4630.
- [27] GAO L, ZHANG Y, STERLING K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential[J]. Translational neurodegeneration, 2022, 11(1): 4.
- [28] YANG L, ZHANG Q, WU X Q, et al. Chemogenetic inhibition of subicular seizure-activated neurons alleviates cognitive deficit in male mouse epilepsy model [J]. Acta pharmacologica sinica, 2023, 44(12): 2376-2387.
- [29] OJO E S, ISHOLA I O, AFOLAYAN O, et al. Cnestis feruginea Vahl ex DC (Connaraceae) downregulates expression of immediate early genes in kainic acid-induced temporal lobe epilepsy in mice[J]. Drug metabolism and personalized therapy, 2021, 37(2): 191-200.

- [30] ALMEIDA E R, LIMA-REZENDE C A, SCHNEIDER S E, et al. Micronized resveratrol shows anticonvulsant properties in pentylenetetrazole-induced seizure model in adult zebrafish [J]. *Neurochemical research*, 2021, 46(2): 241-251.
- [31] PAWLIK M J, MIZIAK B, WALCZAK A, et al. Selected molecular targets for antiepileptogenesis[J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(18): 9737.
- [32] SCHLABITZ S, MONNI L, RAGOT A, et al. Spatiotemporal correlation of epileptiform activity and gene expression in vitro[J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2021, 14: 643763.
- [33] MERCANTE B, ENRICO P, FLORIS G, et al. Trigeminal nerve stimulation induces Fos immunoreactivity in selected brain regions, increases hippocampal cell proliferation and reduces seizure severity in rats[J]. *Neuroscience*, 2017, 361: 69-80.
- [34] IVES-DELIPERI V, BUTLER J T. Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: A systematic review of resting-state functional connectivity studies[J]. *Epilepsy & behavior*, 2021, 115: 107686.
- [35] QIU Y, O'NEILL N, MAFFEI B, et al. On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders[J]. *Science*, 2022, 378(6619): 523-532.
- [36] NA Y, PARK S, LEE C, et al. Real-time imaging reveals properties of glutamate-induced Arc/Arg 3.1 translation in neuronal dendrites[J]. *Neuron*, 2016, 91(3): 561-573.
- [37] SAHA R N, WISSINK E M, BAILEY E R, et al. Rapid activity-induced transcription of Arc and other IEGs relies on poised RNA polymerase II[J]. *Nature neuroscience*, 2011, 14(7): 848-856.
- [38] WILKERSON J R, TSAI N P, MAKSIMOVA M A, et al. A role for dendritic mGluR5-mediated local translation of Arc/Arg3.1 in MEF2-dependent synapse elimination[J]. *Cell reports*, 2014, 7(5): 1589-1600.
- [39] MOGA D E, CALHOUN M E, CHOWDHURY A, et al. Activity-regulated cytoskeletal-associated protein is localized to recently activated excitatory synapses[J]. *Neuroscience*, 2004, 125(1): 7-11.
- [40] PEEBLES C L, YOO J, THWIN M T, et al. Arc regulates spine morphology and maintains network stability in vivo [J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America*, 2010, 107(42): 18173-18178.
- [41] ZHANG H, BRAMHAM C R. Arc/Arg3.1 Function in long-term synaptic plasticity: Emerging mechanisms and unresolved issues[J]. *The European journal of neuroscience*, 2021, 54(8): 6696-6712.
- [42] ROYERO P X, HIGA G S V, KOSTECKI D S, et al. Ryanodine receptors drive neuronal loss and regulate synaptic proteins during epileptogenesis[J]. *Experimental neurology*, 2020, 327: 113213.
- [43] LOPEZ-LOPEZ D, GOMEZ-NIETO R, HERRERO-TURRION M J, et al. Overexpression of the immediate-early genes Egr1, Egr2, and Egr3 in two strains of rodents susceptible to audiogenic seizures[J]. *Epilepsy & behavior*, 2017, 71(Pt B): 226-237.
- [44] MO J, KIM C H, LEE D, et al. Early growth response 1 (Egr-1) directly regulates GABAA receptor α 2, α 4, and theta subunits in the hippocampus[J]. *Journal of neurochemistry*, 2015, 133(4): 489-500.
- [45] LEE J L, HYND S R E. Divergent cellular pathways of hippocampal memory consolidation and reconsolidation [J]. *Hippocampus*, 2013, 23(3): 233-244.
- [46] YAO J J, ZHAO Q R, LU J M, et al. Functions and the related signaling pathways of the neurotrophic factor neurtin[J]. *Acta pharmacologica Sinica*, 2018, 39(9): 1414-1420.
- [47] YAO J J, GAO X F, CHOW C W, et al. Neurtin activates insulin receptor pathway to up-regulate Kv4.2-mediated transient outward K^+ current in rat cerebellar granule neurons[J]. *The journal of biological chemistry*, 2012, 287(49): 41534-41545.
- [48] SHIMADA T, YOSHIDA T, YAMAGATA K. Neurtin mediates activity-dependent axonal branch formation in part via FGF signaling[J]. *The journal of neuroscience*, 2016, 36(16): 4534-4548.
- [49] PRIYAMVADA S, ANBAZHAGAN A N, KUMAR A, et al. Lactobacillus acidophilus stimulates intestinal P-glycoprotein expression via a c-Fos/c-Jun-dependent mechanism in intestinal epithelial cells[J]. *American journal of physiology-Gastrointestinal and liver physiology*, 2016, 310(8): G599-G608.
- [50] LAI N, CHENG H, LI Z, et al. Interictal-period-activated neuronal ensemble in piriform cortex retards further seizure development[J]. *Cell reports*, 2022, 41(11): 111798.

本文引用格式:

张 薇, 齐淑雅, 谭国鹤. 即早基因在颞叶癫痫发生、发展过程中的作用研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(10): 1442-1448. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.019

ZHANG W, QI S Y, TAN G H. Research progress on the role of immediate early genes in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(10): 1442-1448. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.019