

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1111.016\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1111.016(2023-05-05))

铁死亡在癫痫发病机制中的研究进展*

甘靖^{1,2}, 罗欢^{1,2}综述, 陈俊^{1,2△}审校

(1. 四川大学华西第二医院儿科/出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 成都 610041;

2. 发育与妇女儿童疾病四川省重点实验室, 成都 610041)

[摘要] 癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一,其发病机制复杂且治疗困难,长期癫痫发作会导致神经元损伤和细胞死亡,寻找新的治疗靶点十分迫切。铁死亡是近年来发现的一种调节性细胞死亡形式,其特征是细胞内铁过载导致脂质过氧化引起活性氧积累。目前的研究表明,铁死亡在癫痫的发病过程中扮演了重要的角色,抑制铁死亡可能是治疗癫痫,尤其是难治性癫痫的有效方法。该文概述了铁死亡的发生和调控机制及相关调控机制对癫痫发病的影响,为癫痫的靶向治疗提供了新的方向。

[关键词] 铁死亡;癫痫;发病机制;研究进展

[中图分类号] R741.02

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)18-2850-04

Research progress of ferroptosis on the pathogenesis of epilepsy*

GAN Jing^{1,2}, LUO Huan^{1,2}, CHEN Jun^{1,2△}

(1. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University/

Key Laboratory of Obstetric & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth

Defects of Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041,

China; 2. Key Laboratory of Development and Maternal and Child

Diseases of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases, and its pathogenesis is complex and treatment is difficult, long-term epilepsy will lead to neuron damage and cell death, it is urgent to find new targets for treatment. Ferroptosis is a form of regulatory cell death discovered in recent years, which is characterized by the accumulation of reactive oxygen species caused by lipid peroxidation caused by intracellular iron overload. Current studies have shown that ferroptosis plays an important role in the pathogenesis of epilepsy, and inhibiting ferroptosis may be an effective way to treat epilepsy, especially refractory epilepsy. In this review, we summarized the pathogenesis of ferroptosis and the influence of relevant regulatory mechanisms on the pathogenesis of epilepsy, which provided a new direction for the targeted treatment of epilepsy.

[Key words] ferroptosis; epilepsy; pathogenesis; research progress

癫痫是大脑神经元过度同步放电导致的反复性、发作性、自限性中枢神经系统功能障碍性疾病。长期反复癫痫发作会导致神经元细胞死亡,研究显示癫痫患者过早死亡的风险是普通人群的 3 倍^[1]。同时由于癫痫反复发作、严重的并发症及抗癫痫药物的副作用,导致患者在生活、教育、就业、婚姻和生育等方面面临众多困难,给家庭及社会造成了巨大的负担。目前临床上使用的抗癫痫药物有 20 余种,然而仍有

30%~40% 的患者药物治疗失败,这给癫痫的治疗带来了很大的挑战^[2]。因此,深入研究癫痫的发病机制,寻找更加精确的治疗靶点,对于控制癫痫发作,尤其是难治性癫痫的发作十分重要。

近年来,越来越多的研究表明铁死亡在调节癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、脑卒中、创伤性脑损伤等神经系统疾病的神经细胞死亡中起着重要作用^[3]。这是一种在形态、生化和基因水平上均不

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82071686);四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0093);四川大学华西第二医院科研基金项目(KL115, KL072)。作者简介:甘靖(1982-),主任医师,博士,主要从事小儿神经系统疾病的研究。△ 通信作者, E-mail: junchenbjc@163.com。

同于细胞凋亡、坏死性凋亡、焦亡、自噬的调节性细胞死亡形式,其形态特征包括线粒体变小、膜密度增加、嵴密度减少或消失、质膜起泡及细胞质和脂质过氧化增加^[4]。深入了解癫痫患者大脑中铁代谢和铁死亡的调控机制十分重要,这将为预防和治疗癫痫提供新的途径。本文概述了铁死亡的调控机制及其在癫痫发病中的作用。

1 铁代谢与铁死亡

铁是人体生长发育所必需的微量元素,也是人体内含量最丰富的微量元素,作为酶成分参与了体内多种氧化还原反应(氧转运、氧化磷酸化、三羧酸循环)和DNA的生物合成,在神经系统中还参与了儿茶酚胺类神经递质的代谢及髓磷脂的形成,由此可见,铁对体内的代谢和调节十分重要^[5]。一般情况下,人体内循环铁以 Fe^{3+} 的形式与转铁蛋白(transferrin,TF)和转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1,TFR1)形成 $\text{TF}-(\text{Fe}^{3+})^2\text{-TFR1}$ 复合物,在铁氧还原酶(STEAP3)的作用下进入细胞溶酶体后被还原为 Fe^{2+} ,随后 Fe^{2+} 通过二价金属转运蛋白1(DMT1)从核内体释放到细胞质的动态铁池中。动态铁池广泛存在于线粒体、溶酶体、细胞质和细胞核中,正常生理状态下可以通过细胞中铁的吸收、分布和输出来调节铁平衡,但当铁代谢异常导致铁在组织器官中过量沉积时就会出现铁过载,过量的 Fe^{2+} 通过芬顿反应产生大量活性氧(reactive oxygen species,ROS),与细胞膜上的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA)发生一系列过氧化反应生成脂质过氧化物,造成细胞膜结构破坏并引起细胞铁死亡^[6]。作为铁死亡诱导剂,RAS致癌基因选择性致死小分子erastin能够通过抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体(简称Xc-系统)活性来抑制谷胱甘肽(glutathione,GSH)的合成,而谷胱甘肽有防止脂质过氧化的重要作用,当谷胱甘肽耗竭时会引起脂质过氧化物集聚并诱发铁死亡。铁螯合剂和抗氧化剂可以抑制这一过程,随后的研究也证实了铁死亡的发生与细胞内铁过载及活性氧引起的脂质过氧化密切相关^[7]。表明铁死亡是具有可调控性的,铁死亡的发生与细胞内铁代谢水平、脂质过氧化水平密切相关,且受多条调控途径调节。

2 铁死亡的调控机制

2.1 Cys-GSH-GPX4 调控途径

谷胱甘肽作为细胞内最主要的抗氧化剂,是人体内清除活性氧的主要物质,由胱氨酸(Cys)、谷氨酸(Glu)和甘氨酸(Gly)组成^[8]。谷胱甘肽的合成主要是由Xc-系统介导的,构成Xc-系统的胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白是一种跨膜转运蛋白,由轻链xCT(SLC7A11)和重链4F2hc(SLC3A2)两个亚基组成,

从细胞外摄取胱氨酸的同时输出Glu(以1:1的比例进行交换)。其中轻链xCT可增强对胱氨酸摄取以促进谷胱甘肽的合成,从而抑制氧化应激和铁死亡^[9]。某些小分子(如erastin)对Xc-系统活性的抑制能导致细胞内谷胱甘肽水平下降,从而导致铁死亡的发生^[10]。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)作为一种能够特异性催化谷胱甘肽并将脂质过氧化物转化为类脂醇的硒蛋白,其功能活性主要取决于谷胱甘肽的生物合成,当谷胱甘肽过度消耗时会导致GPX4失活,引发细胞内脂质过氧化和铁死亡^[11]。另外,转录因子E2相关因子2(Nrf-2)的激活也能够通过增加谷胱甘肽的表达水平来升高GPX4活性和铁储存能力,通过蛋白激酶B(AKT)/Nrf2/GPX4信号通路来调控铁死亡^[12]。

2.2 FSP1-CoQ10-NADPH 调控途径

除了Cys-GSH-GPX4调控途径外,铁死亡抑制蛋白1(ferroptosis suppressor protein 1,FSP1)和辅酶Q10(CoQ10)介导的FSP1-CoQ10-NADPH途径也是调控铁死亡的重要途径之一,不同的是,前者主要影响细胞内脂质过氧化水平,而后者则主要影响细胞膜上氧自由基的水平,二者共同阻止脂质过氧化和铁死亡的发生^[13]。FSP1可将细胞膜上的辅酶Q10转化为还原型的辅酶Q10来抑制过氧化反应,同时FSP1又通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)催化辅酶Q10的再生^[14]。辅酶Q10作为线粒体呼吸链的一部分,不仅参与呼吸链中的电子传递,还通过捕获自由基中间体来抑制线粒体外的脂质过氧化,因此,辅酶Q10的缺乏可能会使细胞对铁死亡敏感^[15]。

2.3 GCH1-BH4-DHFR 调控途径

四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin,BH4)是人体重要的小分子自由基捕获抗氧化剂,具有强有效的防止脂质过氧化作用,它还参与了中枢神经系统多种神经递质包括多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素的合成。鸟苷三磷酸环化水合酶(guanosine triphosphate cyclohydrolase 1,GCH1)是BH4合成的限速酶,GCH1基因的表达与BH4水平直接相关,GCH1基因过表达可以促进BH4生成并选择性地保护PUFA免于被氧化降解,以抑制脂质过氧化过程,同时BH4还可通过将苯丙氨酸转化为酪氨酸来促进辅酶Q10的合成,进一步抑制了脂质过氧化及活性氧的产生,降低细胞对铁死亡的敏感性^[16]。BH4通过二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase,DHFR)进行氧化还原循环,DHFR的基因或药理学阻断与GPX4表达受限会协同诱导铁死亡的发生^[17]。

2.4 自噬调控途径

起初铁死亡被认定为是一种不依赖自噬的调节性细胞死亡,而最新研究表明,自噬可以通过影响铁代谢来调节细胞对铁死亡的敏感性。自噬通过将核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator4, NCOA4)作为选择性受体来识别铁蛋白并通过溶酶体将其降解,这个过程称为铁蛋白自噬(ferritinophagy),它会促进铁蛋白的降解,导致细胞不稳定铁水平的增加及随后的氧化损伤和铁死亡^[18]。双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)能够通过AMP激酶的蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/p70S6k信号通路诱导铁蛋白自噬并促进铁蛋白降解,增加了不稳定铁离子的水平导致铁过载,促进细胞活性氧的积累并最终诱导铁死亡^[19]。除NCOA4介导的铁蛋白自噬外,铁死亡还与许多自噬相关途径有关,包括脂质自噬、生物钟自噬和分子伴侣介导的自噬CMA等^[20]。

3 铁死亡与癫痫

癫痫患者神经元异常放电会导致细胞水平的各种病理变化,而过度氧化应激就是最典型的病理变化之一^[21]。频繁、长时间的癫痫发作会导致过度的氧化应激反应,由于人类大脑中富含PUFA和铁,很容易发生氧化应激和脂质过氧化反应,癫痫的病理过程与铁死亡存在密切联系^[22]。谷胱甘肽和GPX4作为铁死亡中最重要的自由基清除物和生理调节剂,在减轻氧化应激反应方面发挥了关键作用,而癫痫患者的谷胱甘肽和GPX4水平较健康人低,二者持续低水平可导致神经元细胞兴奋性变化、海马神经元丢失和星形胶质细胞增生。在红藻氨酸(kainic acid, KA)诱导的颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)小鼠模型中也检测到谷胱甘肽消耗、GPX4表达减少及脂质过氧化物和铁的累积^[23]。YÜREKLI等^[24]也证实了癫痫的特征是氧化应激增加和谷胱甘肽、GPX4及维生素E减少,并发现补充硒和使用托吡酯可增加癫痫患者红细胞谷胱甘肽和GPX4水平,降低红细胞脂质过氧化水平和活性氧的产生,以阻止或抑制由氧化应激引起的癫痫发作。有研究通过观察维生素E对癫痫大鼠海马神经元纤维毒性的影响,发现维生素E能够降低脂氧合酶15(lipoxygenase 15, 15-LOX)的表达来抑制丙二醛和铁的积累,同时增加GPX4和谷胱甘肽的表达,从而减少神经元细胞铁死亡和癫痫发作^[25]。抗癌药拉帕替尼也可以通过恢复GPX4活性来预防红藻氨酸诱导的癫痫发作和铁死亡^[26]。另有研究证实辅酶Q10可通过减弱脂质过氧化反应来改善红藻氨酸诱导的TLE大鼠模型的癫痫发作并抑制海马神经元丢失^[27]。因此,可以通过抑制脂质过氧化、减少活性氧的产生以降低细胞对铁死亡的敏感性,从而控

制癫痫发作。

目前已知铁过载是出血性脑卒中和外伤后发生难治性癫痫的重要原因。当机体发生出血性皮质梗死或外伤所致的颅内出血后,红细胞破坏分解导致含铁血黄素释放进入脑组织,引起动态铁池失衡造成铁过载,通过芬顿反应产生大量活性氧后诱发铁死亡及癫痫发作^[28]。有研究^[29]对315例脑卒中患者进行回顾性分析,其中95例患者发生了脑卒中后癫痫发作,通过对比分析发现出现癫痫发作的患者的出血转化分级、含铁血黄素沉积比例均明显高于未出现癫痫发作的患者,造成铁离子在脑组织中大量沉积导致铁过载。另有研究通过将血红蛋白或氯化铁(FeCl_3)注射到大鼠的大脑皮层中成功建立了外伤性癫痫动物模型,随后观察到大鼠出现慢性癫痫发作,并检测到神经细胞内氧自由基的增加,而使用抗氧化剂能够减轻这一过程^[30]。此外,去铁胺、右雷佐生及去铁酮等铁螯合剂也可通过减少局部转铁蛋白、降低铁利用率来治疗 FeCl_3 诱导的癫痫发作^[31]。为了验证铁过载易导致癫痫的假设,有研究检测了130例癫痫患者的转铁蛋白饱和度,结果表明癫痫患者的平均转铁蛋白饱和度明显高于健康人群^[32]。以上研究表明,癫痫患者大脑中铁代谢异常出现铁过载是诱导铁死亡发生及造成癫痫发作难以控制的重要原因。

综上所述,铁死亡与癫痫的发生、发展关系密切,靶向调控铁代谢水平及脂质过氧化水平可能是抑制铁死亡、控制癫痫发作的有效治疗方法。

4 总结与展望

铁死亡是多种生物途径同时作用的结果,归因于由铁过载和活性氧引起的严重脂质过氧化,在包括癫痫在内的多种神经系统疾病中发现,靶向调控铁死亡有助于控制癫痫发作及减少神经元细胞死亡。虽然目前铁代谢途径和铁死亡的调控途径在癫痫中的具体作用机制尚未完全明确,仍需要更系统的深入研究,但铁死亡作为一种新的细胞调节性死亡方式,为癫痫、难治性癫痫的治疗提供了一种新的思路,具有广泛的研究价值和意义。

参考文献

- [1] LI S, WANG Y, WANG W, et al. The National Comprehensive Governance for epilepsy prevention and control in China[J]. *Epilepsia Open*, 2022, 7(1): 27-35.
- [2] GOLYALA A, KWAN P. Drug development for refractory epilepsy: the past 25 years and beyond [J]. *Seizure*, 2017, 44(1): 147-156.

- [3] CHEN J, WANG Y, WU J, et al. The potential value of targeting ferroptosis in early brain injury after acute CNS disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13(1): 110-120.
- [4] LIANG C, ZHANG X, YANG M, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(51): 1-25.
- [5] THIRUPATHI A, CHANG Y Z. Brain iron metabolism and CNS diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173(58): 1-19.
- [6] LI S, HUANG Y. Ferroptosis: an iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(1): 1-12.
- [7] LIN T K, CHEN S D, LIN K J, et al. Seizure-induced oxidative stress in status epilepticus: is antioxidant beneficial? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1029-1053.
- [8] XIAO Y, MEIERHOFER D. Glutathione metabolism in renal cell carcinoma progression and implications for therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3672-3692.
- [9] LIU L, LIU R, LIU Y, et al. Cystine-glutamate antiporter xCT as a therapeutic target for cancer [J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(2): 174-179.
- [10] STOCKWELL B R, FRIEDMANN A J, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [11] CAPELLETTI M M, MANCEAU H, PUY H, et al. Ferroptosis in liver diseases: an overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4908-4931.
- [12] LIU Z, LV X, YANG B, et al. Tetrachlorobenzoinquinone exposure triggers ferroptosis contributing to its neurotoxicity [J]. *Chemosphere*, 2021, 264(3): 128413-128424.
- [13] CONRAD M, PRONETH B. Selenium: tracing another essential element of ferroptotic cell death [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 409-419.
- [14] DOLL S, FREITAS F P, SHAH R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [15] STOCKWELL B R, JIANG X, GU W. Emerging mechanisms and disease relevance of ferroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 478-490.
- [16] KRAFT V, BEZJIAN C T, PFEIFFER S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53.
- [17] SOULA M, WEBER R A, ZILKA O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351-1360.
- [18] GE C, ZHANG S, MU H, et al. Emerging mechanisms and disease implications of ferroptosis: potential applications of natural products [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9(1): 774957-774990.
- [19] DU J, WANG T, LI Y, et al. DHA inhibits proliferation and induces ferroptosis of leukemia cells through autophagy dependent degradation of ferritin [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131(2): 356-369.
- [20] GAO M, MONIAN P, PAN Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [21] SHEKH-AHMAD T, KOVAC S, ABRAMOV A Y, et al. Reactive oxygen species in status epilepticus [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 101(11): 106410-106416.
- [22] ANGELOVA P R, ESTERAS N, ABRAMOV A Y. Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of neurodegeneration: finding ways for prevention [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 770-784.
- [23] WANG F, GUO L, WU Z, et al. The clock gene regulates kainic acid-induced seizures through inhibiting ferroptosis in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(2): 1-11.
- [24] YÜREKLI V A, NAZIROGLU M. Selenium and topiramate attenuates blood oxidative toxicity in patients with epilepsy: a clinical pilot study [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 152(2): 180-186.
- [25] ZHANG X, WU S, GUO C, et al. Vitamin E exerts neuroprotective effects in pentylenetetrazole kindling epilepsy via suppression of ferroptosis [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(3): 739-747.
- [26] JIA J N, YIN X X, LI Q, et al. Neuroprotective effects of the anti-cancer drug (下转第 2858 页)

- 2019,41(8):1477-1489.
- [23] SUBEDI L,GAIRE B P,DO M H,et al. Anti-neuroinflammatory and neuroprotective effects of the *Lindera neesiana* fruit in vitro[J]. *Phyto-medicine*,2016,23(8):872-881.
- [24] UBEDI L,GAIRE B P,DO M H,et al. Anti-neuroinflammatory and neuroprotective effects of the *Lindera neesiana* fruit in vitro[J]. *Phyto-medicine*,2016,23(8):872-881.
- [25] 张岳,张伊佳,李学军. BH3 类似物促细胞凋亡机制及临床研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*,2017,31(1):1-11.
- [26] BOOTMAN M D,CHEHAB T,BULTYNCK G,et al. The regulation of autophagy by calcium signals;do we have a consensus? [J]. *Cell Calcium*,2018,70:32-46.
- [27] MORRIS J L,GILLET G,PRUDENT J,et al. Bcl-2 family of proteins in the control of mitochondrial calcium signalling;an old chap with new roles[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(7):3730.
- [28] MANZOUREH R,FARAHPOUR M R. Topical administration of hydroethanolic extract of *Trifolium pratense* (red clover) accelerates wound healing by apoptosis and re-epithelialization[J]. *Biotech Histochem*,2020,96(4):1-11.
- [29] BHAN S,MITRA R,ARYA A K,et al. A study on evaluation of apoptosis and expres-
- sion of Bcl-2-related marker in wound healing of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *IS-RN Dermatol*,2013:739054.
- [30] 郑敏,殷学利,黄素群. 同一创面不同病程糖尿病足创面组织细胞凋亡率、Bcl-2、Bax 及肿瘤坏死因子 α 的相关性[J]. *中国组织工程研究*,2020,24(20):3186-3190.
- [31] 李金凤,王永萍,油桐花水提取物干预烧伤大鼠 Bcl-2、Bax 表达的研究[J]. *中国民族民间医药*,2018,27(14):14-18.
- [32] 曾娟妮,李文华,刘筱,等. 美洲大蠊提取液对慢性难愈合创面细胞凋亡、蛋白聚糖及透明质酸表达的调控机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*,2018,20(7):1226-1231.
- [33] YAN Y S,LIU X N,ZHUANG Y C,et al. Pien Tze Huang accelerated wound healing by inhibition of abnormal fibroblast apoptosis in Streptozotocin induced diabetic mice[J]. *J Ethnopharmacol*,2020,261:113203.
- [34] DING S,XU Y,YAN X,et al. Effect of collagen scaffold with Bcl-2-modified adipose-derived stem cells on diabetic mice wound healing[J]. *Int J Low Extr Wound*,2020,19(2):139-147.

(收稿日期:2022-12-19 修回日期:2023-05-09)

(编辑:石芸)

(上接第 2853 页)

- lapatinib against epileptic seizures via suppressing glutathione peroxidase 4-dependent ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 (2): 601572-601586.
- [27] BALUCHNEJADMOJARAD T,ROGHANI M. Co-enzyme q10 ameliorates neurodegeneration, mossy fiber sprouting,and oxidative stress in intrahippocampal kainate model of temporal lobe epilepsy in rat[J]. *J Mol Neurosci*,2013,49(1):194-201.
- [28] EASTMAN C,DAMBROSIO R,GANESH T. Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury[J]. *Neuropharmacology*,2019,172(1):107907-107937.
- [29] 张静,赵建华,刘娜,等. 脑卒中后癫痫发作的预测因素及预后[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*,2022,31(5):414-419.
- [30] WILLMORE L J,UEDA Y. Posttraumatic epilepsy;hemorrhage,free radicals and the molecular regulation of glutamate [J]. *Neurochem Res*,2009,34(4):688-697.
- [31] WU J,YANG J J,CAO Y,et al. Iron overload contributes to general anaesthesia-induced neurotoxicity and cognitive deficits[J]. *J Neuroinflammation*,2020,17(1):110-123.
- [32] IKEDA M. Iron overload without the C282Y mutation in patients with epilepsy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2001,70(4):551-553.

(收稿日期:2023-03-03 修回日期:2023-05-20)

(编辑:石芸)