

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.026

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1046.010\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1046.010(2023-05-05))

Bcl-2 蛋白家族调控细胞凋亡机制及其在创面修复中的应用研究进展*

唐 婷¹, 韦柳叶¹, 黄金梅¹ 综述, 唐乾利^{2△} 审校

(1. 广西中医药大学研究生院, 南宁 530000; 2. 右江民族医学院/桂西高发病防治重点实验室, 广西百色 533000)

[摘要] 慢性难愈合创面是指不能通过正常、有序的程序及时恢复局部组织解剖和功能完整状态的创面, 是临床较为棘手的难题之一。细胞凋亡作为创面愈合过程的关键环节, 可及时清除体内多余的细胞及受损细胞, 调节机体正常发育和生命活动, 在创面愈合过程中发挥了重要作用。近年来研究发现, B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2) 家族蛋白参与了细胞凋亡的调节, 可通过调节其凋亡抑制因子与凋亡诱导因子的比例来抑制细胞凋亡, 达到促进创面愈合的目的。基于此, 该文对 Bcl-2 家族蛋白在细胞凋亡中的调控机制及在创面修复中的应用研究进行了综述, 旨在为进一步指导 Bcl-2 家族蛋白在慢性难愈合创面治疗中的应用提供参考。

[关键词] B 淋巴细胞瘤-2 家族蛋白; 细胞凋亡; 慢性难愈合创面; 创面修复; 综述

[中图分类号] R641 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)18-2854-05

Mechanism of Bcl-2 protein family regulating apoptosis and its application in wound repair*

TANG Ting¹, WEI Liuye¹, HUANG Jinmei¹, TANG Qianli^{2△}

(1. School of Graduate Study, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China; 2. Youjiang Medical College for Nationalities/ Key Laboratory of High Incidence Prevention and Control in Western Guangxi, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] Chronic refractory wounds refer to wounds that cannot restore local tissue anatomy and functional integrity in a timely manner through normal and orderly procedures, which is one of the more difficult clinical problems. As a key link in the process of wound healing, apoptosis can timely remove excess and damaged cells in the body, regulate the normal development and life activities of the body, and play an important role in the process of wound healing. In recent years, some researchers have found that B-cell lymphoma-2 family proteins (Bcl-2 family proteins) are involved in the regulation of cell apoptosis, by regulating its apoptosis inhibitor and apoptosis-inducing factor ratio to inhibit apoptosis to promote wound healing purposes. Based on this, this paper reviews the regulatory mechanism of Bcl-2 family proteins in apoptosis and their application in wound repair, aiming to provide reference for further guiding the application of Bcl-2 family proteins in the treatment of chronic refractory wounds.

[Key words] B-cell lymphoma-2; apoptosis; chronic refractory wound surface; wound repair; review

创面愈合是不利因素对机体造成的局部或大面积组织细胞损伤时出现的一种先天自适应性防御反应, 由多种信号相关通路及相关蛋白、因子相互作用。其中内在和外在因素影响而愈合迟缓、中断或停滞的非癌性创面被国际伤口感染协会(International

Wound Infection Institute, IWII) 称为慢性创面。慢性难愈合创面具有病因复杂、并发症多、病程长、复发率高等特点^[1-2]。近年来有研究发现, 由基因控制的细胞自主有序的程序性死亡过程, 即细胞凋亡, 可及时清除体内多余的细胞及受损细胞, 调节机体正常发

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81774327); 广西特聘专家专项资助项目(桂人才通字[2019]13号); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(桂中医大研[2021]31号)(YCXJ2021069)。 作者简介: 唐婷(1997-), 住院医师, 硕士, 主要从事普外科及中医外治法研究。 △ 通信作者, E-mail: htmgx@163.com。

育和生命活动,在创面愈合过程中起着关键作用^[3],且细胞凋亡的各种信号转导途径有一个共同的通路交汇点,而该交汇点受 B 细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白调节。另有学者研究指出,可通过调节 Bcl-2 家族蛋白中凋亡抑制因子与凋亡诱导因子的比例抑制细胞凋亡,从而达到促进创面愈合的目的。本文对 Bcl-2 家族蛋白在细胞凋亡中的调控机制及其在创面修复中的应用研究进展进行了综述,以期为 Bcl-2 家族蛋白在慢性难愈性创面治疗中的应用提供参考。

1 Bcl-2 家族蛋白

1.1 Bcl-2 家族蛋白概述

1984 年, Bcl-2 基因被首次在人类 B 细胞淋巴瘤的第 14 号和第 18 号染色体易位断裂点 t(14,18)上分离获得^[4],且研究发现染色体易位使 14 号染色体上免疫球蛋白重链基因与 Bcl-2 基因异常融合形成的并列式头尾结构可导致 Bcl-2 蛋白过度表达。1986 年,有学者^[5-6]成功克隆出 Bcl-2 转录的 cDNA 序列,并从其碱基序列中衍生出 Aa 序列。1988 年, REED 等^[7]研究发现, Bcl-2 基因具有潜在致癌性,并确认其是一种原癌基因。此后大量研究发现, Bcl-2 基因的编码产物 Bcl-2 蛋白是细胞内完整的膜蛋白,具有抗凋亡特性,能够抑制线粒体活性氧产生,与细胞程序性死亡密切相关,为后续研究 Bcl-2 蛋白与线粒体相关的细胞程序性死亡奠定了基础^[8]。另外,自 Bcl-2 被发现以来,又陆续发现了 Bcl-xL、Bcl-2 相关 X 蛋白基因(Bcl-2 associated X protein gene, Bax)等与 Bcl-2 高度同源的其他分子,它们具有与 Bcl-2 相似的成孔细菌毒素结构域,且具有人工合成膜形成离子通道的能力,为 Bcl-2 的后续研究指明了新的方向^[9-10]。

1.2 Bcl-2 结构与分类

Bcl-2 基因存在于线粒体外膜、内质网膜和核膜上,相对分子质量为 26×10^3 ,全长约 250 kb,由 3 个外显子和 2 个启动子组成,能够被染色体易位机制激活,可编码 Bcl-2 α 和 Bcl-2 β 两种蛋白,其中 Bcl-2 α 是抗凋亡作用的主要蛋白,可由 p53、激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、活化 T 细胞核内因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)和环腺苷酸应答元件(cAMP response element, CRE)等多种转录因子触发。

截至目前,已经发现 27 种 Bcl-2 家族同源蛋白,并根据结构和功能将其分为两类:一类是 Bcl-2 折叠蛋白,包括 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、骨髓细胞白血病蛋白-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)、Bfl-1/A1、Bcl-B 共 6 种抗凋亡蛋白及 Bcl 相关蛋白 Bax、Bak、Bok 共 3 种促凋亡蛋白;另一类是促凋亡“BH3-only”蛋

白,包括 Bim、Bad、Bmf、Bid、Bik、Noxa、Puma、Hrk 等,仅含有促进细胞凋亡活性所必需的致死性结构域 BH3 基因序列^[11-15]。

2 Bcl-2 在细胞凋亡中的作用机制

细胞凋亡是一种复杂而精细的程序性细胞死亡过程,在胚胎发生、免疫、组织发育和内环境稳定维持等方面发挥着重要作用^[16]。相关研究证实,细胞凋亡过度或凋亡过少等病理状态均可诱发慢性难愈合创面、癌症等的形成。Bcl-2 作为与细胞凋亡最密切相关的基因,在多孔动物(海绵)、刺胞动物(海葵、珊瑚、水母)、扁壳动物及哺乳动物等多种多细胞动物中均有发现,可通过启动 Bcl-2 家族及半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族相关凋亡因子的释放,以及与特定因子相互结合后控制线粒体外膜(mitochondrial outer membrane, MOM)的完整性而调控细胞凋亡过程^[17-18]。

2.1 Bax/Bak 的促凋亡作用

Bax 和 Bak 是 Bcl-2 家族中发挥促细胞凋亡作用的主要蛋白,是调控线粒体细胞凋亡过程的重要组成部分^[19]。正常情况下, Bax 主要位于细胞质中, Bak 主要位于线粒体膜上,当细胞接收到凋亡刺激后,细胞质中的 Bax 迁移并作用于 MOM 形成孔状通道,使激活 Caspase 家族的凋亡因子逃逸,进而诱导细胞凋亡。而 Bak 可直接在线粒体内与自身或 Bax 蛋白结合形成线粒体跨膜通道而诱导细胞凋亡。

2.2 Bcl-2 蛋白的抗氧化作用

相关研究显示, Bcl-2 蛋白过度表达和磷酸化均可减少氧自由基的产生和脂质氧化物的形成,进而抑制细胞的凋亡,其作用机制可能与细胞生长、增殖、DNA 修复有关。CHANVORACHOTE 等^[20]的实验表明 Bcl-2 的抗氧化作用是间接的,即可能在于抑制超氧阴离子的产生而不是直接清除活性氧。细胞色素 C 作为呼吸链中重要的电子传递体,它从线粒体内膜上的释放会阻断电子向下游传递并危及呼吸链的功能,导致超氧阴离子的加速产生。而 Bcl-2 蛋白可以抑制细胞色素 C 的释放,从而通过抑制超氧阴离子的产生,进一步抑制细胞凋亡。此外,线粒体的巯基可能组成了细胞内氧化还原电位的传感器, Bcl-2 可能通过抑制细胞内的谷胱甘肽(GSH)等抗氧化剂的外泄,促进谷胱甘肽进入细胞核内,降低细胞内的氧化还原电位,从而抑制细胞凋亡^[21]。因此, Bcl-2 蛋白的性质远非仅仅是一种抗氧化剂。

2.3 Bcl-2、Bcl-X1 和 Bax 的协同抗凋亡作用

Bcl-2 家族蛋白在促进细胞生长和生存方面发挥着关键作用,凋亡的内在途径主要是通过阻断 Bcl-2 家族促凋亡蛋白,从而抑制细胞凋亡^[22]。Bcl-2 家族蛋白中 Bcl-2、Bcl-X1 和 Bax 相互作用,在线粒体上形

成离子通道并降低线粒体膜通透性(mitochondrial membrane permeability, MMP),进而影响巨孔的形成。同时,细胞色素 C 从线粒体内膜上释放,激活 Caspase-9,随后细胞色素 C 和凋亡诱导因子(Apaf-1)结合并激活 Caspase-3,而活化的 Caspases-3 降解底物后,其蛋白降解产物又引起线粒体通透性改变,抑制线粒体释放促凋亡蛋白,并最终导致细胞凋亡发生^[23-24]。

2.4 BH4 结构域维持细胞内钙离子稳定

Bcl-2 蛋白的 BH4 结构域主要是作为控制细胞内 Ca^{2+} 信号的关键决定因素出现的,可特异性靶向作用于 1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP3Rs)和 ryanodine 受体(ryanodine receptors, RyRs)等多个细胞内 Ca^{2+} 转运通道,促使 Ca^{2+} 从内质网腔内释放至细胞基质,并介导 Ca^{2+} 通过线粒体外膜进入线粒体的电压依赖性阴离子通道^[25](voltage-dependent anion channels, VDACs)而维持线粒体内钙离子稳定,阻止线粒体膜电位下降和线粒体通透性转换孔开放,从而抑制细胞凋亡;亦或与膜糖蛋白复合物结合,形成内质网上的膜钙通道,进而抑制钙介导的凋亡起始阶段^[26-27]。

3 Bcl-2 在创面修复中的作用

近年来,关于创面修复的细胞凋亡机制成为创面修复领域的研究热点之一,细胞的增殖和凋亡参与调控创面愈合过程中的多个环节而影响其预后。细胞凋亡是一种重要的生物学现象,就创面修复而言,一般经历炎症期、肉芽组织形成期和上皮化的过程。组织损伤与修复的整个过程均有细胞凋亡机制参与,特别是上皮细胞与成纤维细胞在组织修复中增殖与凋亡之间的平衡决定和影响创面修复的进程、结局和预后。细胞凋亡分为三个基本时相,即启动(诱导)相、效应(调控)相、清除(降解)相。启动相接受体内外死亡信号指令如加热、辐射、毒素、肿瘤坏死因子等,经过凋亡信号转导途径(Bcl-2 途径)到达效应相。效应相时众多促凋亡和抗凋亡基因相互制约处于动态平衡中,一旦进入清除相,Bcl-2 激活 Caspase-3,进而激活核酸内酶,激活的 DNA 酶游离出来使 DNA 降解,导致细胞凋亡^[28-29]。

关于创面愈合过程中细胞凋亡时的形态学及生化变化受 Bcl-2 家族调控的研究较多。郑敏等^[30]的研究显示,糖尿病足创面的发生及发展可能与 Bcl-2 水平降低及 Bax 水平升高造成的组织细胞凋亡率上升有关;李金凤等^[31]通过建立大鼠烧伤创面模型观察油桐花水提物对烧伤创面 Bcl-2、Bax 表达水平的影响发现,油桐花水提物可通过提高抗凋亡因子 Bcl-2 水平、降低促凋亡因子 Bax 水平而抑制细胞凋亡的发

生,进而促进烧伤创面愈合;曾娟妮等^[32]的研究发现,美洲大蠊提取液可通过提高 Bcl-2 水平、降低 Bax 及 Caspase-3 水平而调控透明质酸和蛋白聚糖的表达,促进慢性难愈合创面的愈合。这些研究表明促进创面修复的机制可能是通过调节 Bcl-2、Bax 比例来调控细胞凋亡。

YAN 等^[33]的研究发现,片仔癀可降低糖尿病溃疡小鼠创面组织中活性氧自由基水平,促使 ROS/Bcl-2/Bax/Caspase-3 通路失活而减少表皮成纤维细胞凋亡,进一步验证了 Bcl-2 蛋白过度表达可降低氧自由基的产生,进而抑制细胞的凋亡,促进创面愈合。DING 等^[34]的研究显示,经 Bcl-2 修饰的脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)可上调 Bcl-2 及旁分泌因子水平,通过含孔支架迁移提高细胞存活率,延缓 ADSCs 凋亡,进而促进糖尿病小鼠创面愈合。总体而言,Bcl-2-ADSCs-scaffold 可以有效加快愈合过程,促进创面植入后的新生血管形成,缩短创面愈合时间。

4 小结与展望

随着 Bcl-2 家族蛋白研究的不断深入,越来越多的学者研究发现 Bcl-2 家族蛋白可通过 Bax/Bak 发挥促凋亡作用、抗氧化作用、协同促凋亡作用、维持细胞钙离子稳定等参与细胞凋亡的调节,在创面修复和再生的不同阶段发挥作用。但迄今为止有关 Bcl-2/Caspase 信号通路促进创面愈合的应用研究多停留在动物实验层面,在人体中的应用研究较少。

创面再生在再生医学中的应用一直是一个迫切需要解决的问题,人们为此投入了大量的精力和时间。在各种基因中过表达 Bcl-2 可以促进细胞生存,诱导各种创面再生过程。同时,Bcl-2 信号通路的激活可诱导多个信号通路发生相应的变化,进而参与创面愈合的整个过程,这是 Bcl-2 多效性效应的基础。鉴于 Bcl-2 在创面修复和再生的不同阶段发挥着不同的作用,对创面修复的研究可能会集中抑制 Bcl-2 信号转导,未来的治疗有望在创面修复给予 Bcl-2 抑制剂,加速创面愈合进程,减轻患者疼痛。进一步研究 Bcl-2 可能是更容易实现创面再生的重要途径,研发促进 Bcl-2 生成剂的药物应用于创面修复,未来也是一种无限可能。

综上所述,Bcl-2 在创面修复中体现的作用,不仅仅是通过升高 Bcl-2 的浓度,降低 Bax 水平,还可以通过各种外部因素刺激其活性,抑制下联反应,促进创面修复。目前大量研究比较散在,没有形成网络整体性研究,要么是终点研究,未见时效关系,对于创面更是如此,因此探索以 Bcl-2 为基点的具有网络整体及时效性的研究可能是未来研究方向。

参考文献

- [1] 曾鸿孟,唐乾利. 体表慢性难愈合创面的研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2016, 28(5): 340-344.
- [2] KEMPURAJ D, MOHAN R R. Autophagy in extracellular matrix and wound healing modulation in the cornea[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 339.
- [3] SONG M, CHEN L, ZHANG L S. Cryptotanshinone enhances wound healing in type 2 diabetes with modulatory effects on inflammation, angiogenesis and extracellular matrix remodelling[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 845-853.
- [4] BAKHSHI A, JENSEN J P, GOLDMAN P, et al. Cloning the chromosomal breakpoint of t(14;18) human lymphomas: clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18[J]. *Cell*, 1985, 41(3): 899-906.
- [5] TSUJIMOTO Y, CROCE C M. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of Bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(14): 5214-5218.
- [6] CLEARY M L, SMITH S D, SKLAR J. Cloning and structural analysis of cDNAs for Bcl-2 and a hybrid Bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation[J]. *Cell*, 1986, 47(1): 19-28.
- [7] REED J C, CUDDY M, SLABIAK T, et al. Oncogenic potential of Bcl-2 demonstrated by gene transfer[J]. *Nature*, 1988, 336(6196): 259-261.
- [8] STRASSER A, HARRIS A W, VAUX D L, et al. Abnormalities of the immune system induced by dysregulated Bcl-2 expression in transgenic mice[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1990, 166: 175-181.
- [9] CHANG B S, MINN A J, MUCHMORE S W, et al. Identification of a novel regulatory domain in Bcl-X(L) and Bcl-2[J]. *EMBO J*, 1997, 16(5): 968-977.
- [10] STEPHEN W F. Bcl-2 and IAP proteins as potential drug targets[J]. *Sci World J*, 2001, 1: 105.
- [11] MATHIS K S, VENDELA R, THILDE T, et al. Alterations of the interactome of Bcl-2 proteins in breast cancer at the transcriptional, mutational and structural level[J]. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15(12): e1007485.
- [12] 赵彦超, 顾耘. 细胞凋亡通路研究进展[J]. *现代医学*, 2013, 41(4): 285-288.
- [13] KVANSAKUL M, CARIA S, MARK G H. The Bcl-2 family in host-virus interactions[J]. *Viruses*, 2017, 9(10): 290.
- [14] MOLDOVEANU T, FOLLIS A V, KRIWACKI R W, et al. Many players in Bcl-2 family affairs[J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(3): 101-111.
- [15] BANTA K L, WANG X Y, DAS P, et al. B cell lymphoma 2 (Bcl-2) residues essential for Bcl-2's apoptosis-inducing interaction with Nur77/Nor-1 orphan steroid receptors [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(13): 4724-4734.
- [16] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of Bcl-2 family proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175-193.
- [17] 马丽娜, 马丹, 许欣竹, 等. 半夏泻心汤对 2 型糖尿病模型大鼠肝细胞线粒体未折叠蛋白反应的影响[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(32): 1-6.
- [18] GU L F, CHEN J Q, LIN Q Y, et al. Roles of mitochondrial unfolded protein response in mammalian stem cells[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(7): 737-752.
- [19] JENG P S, INOUE-YAMAUCHI A, HSIEH J J, et al. BH3-dependent and independent activation of BAX and BAK in mitochondrial apoptosis[J]. *Curr Opin Physiol*, 2018, 3: 71-81.
- [20] CHANVORACHOTE P, PONGRAKHANANON V, WANNACHAIYASIT S, et al. Curcumin sensitizes lung cancer cells to cisplatin-induced apoptosis through superoxide anion-mediated Bcl-2 degradation[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(6): 624-635.
- [21] STEPHEN JUN FEI CHONG, IVAN CHERH CHIET LOW, SHAZIB PERVAIZ. Mitochondrial ROS and involvement of Bcl-2 as a mitochondrial ROS regulator [J]. *Mitochondrion*, 2014, 19: 39-48.
- [22] 冯健愉, 朱玉山, 陈隼, 等. Bcl-2 家族蛋白的生理功能及结构基础[J]. *中国细胞生物学学报*,

- 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)