

# 两种耐药性颞叶癫痫模型海马硬化及苔藓纤维发芽的对比\*

许兰, 王丽琨\*\*, 周鑫, 伍国锋  
(贵州医科大学附院 急诊医学科, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的: 用杏仁核电刺激慢点燃和匹罗卡品腹腔注射的方法建立多药耐药性颞叶癫痫模型, 对比两种模型海马神经元坏死及苔藓纤维发芽(MFS)情况。方法: SD 大鼠分为正常对照组、杏仁核敏感组、匹罗卡品敏感组、杏仁核耐药组及匹罗卡品耐药组, 每组 10 只; 后 4 组大鼠分别采用杏仁核电刺激慢点燃和匹罗卡品腹腔注射的方法建立颞叶癫痫模型、用苯巴比妥和苯妥英钠或卡马西平进行耐药性筛选, 正常组大鼠不做任何处理; 用 HE 染色观察海马组织神经元坏死情况, 用硫化银染法(Timm's)观察海马组织 MFS 情况。结果: 4 组模型大鼠海马 CA3 区神经元坏死比例均较正常对照组大鼠明显增多( $P < 0.05$ ), 且 2 组模型耐药大鼠高于各自的模型敏感组( $P < 0.05$ ), 但 2 种模型敏感组海马神经元坏死比例比较及 2 种模型耐药组神经元坏死比例比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 匹罗卡品敏感组及耐药组大鼠海马组织的 MFS 评分分别高于杏仁核敏感组及耐药组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 匹罗卡品耐药模型 MFS 程度重, 更加有利于癫痫耐药机制的研究。  
**[关键词]** 耐药性癫痫; 杏仁核慢点燃模型; 匹罗卡品癫痫模型; 海马硬化; 苔藓纤维发芽  
**[中图分类号]** R742.1   **[文献标识码]** A   **[文章编号]** 1000-2707(2019)10-1145-06  
**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.10.006

## Comparative Study of Two Drug Resistant Temporal Lobe Epilepsy of Hippocampal Sclerosis and Mossy Fiber Sprouting

XU Lan, WANG Likun, ZHOU Xin, WU Guofeng

(1. Emergency Department, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a multi-drug resistant model of temporal lobe epilepsy by amygdale kindling or pilocarpine intraperitoneal injection, and to compare the characteristics the hippocampal sclerosis and mossy fiber sprouting in both models. **Methods:** SD rats were divided into control group, amygdaloid nucleus sensitive group, pilocarpine sensitive group, amygdaloid nucleus resistant group and pilocarpine resistant group. The four experiment groups were prepared for the model by chronic stimulation of amygaloid basal lateral nucleus and intraperitoneal injection of pilocarpine. Then, phenobarbital and phenytoin or carbamazepine were used to screen for drug resistance, control group received no treatment. HE staining was used to observe the hippocampal sclerosis, the Timm's staining was used to observe the mossy fiber sprouting condition. **Results:** CA3 region sclerosis proportion of all experiment groups significantly increased compared with control group ( $P < 0.05$ ), and mice of drug resistant models were higher than sensitive groups ( $P < 0.05$ ). The comparison between hippocampal sclerosis proportion of both sensitive groups and comparison between hippocampal sclerosis proportion of both drug resistant groups showed no statistical significance ( $P > 0.05$ ). MFS scores of Pilocarpine sensitive group and drug resistant group were higher than that of amygdaloid nucleus

\*[基金项目] 国家自然科学基金地区科学基金(81560222)  
\*\* 通信作者 E-mail: 769070308@qq.com  
网络出版时间: 2019-10-22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191022.2308.006.html>

sensitive and resistant group, difference showed statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The pilocarpine-induced models showed severe degree of MFS, which was beneficial for epilepsy drug mechanism research.

[**Key words**] pharmacoresistant epilepsy; amygdale kindling model of epilepsy; pilocarpine-induced model of epilepsy; hippocampal sclerosis; mossy fiber sprouting

颞叶癫痫是最常见的耐药性癫痫类型,其主要的病理改变是海马硬化(hippocampal sclerosis, HS)及苔藓纤维发芽(mossy fiber sprouting, MFS)。耐药性癫痫模型是研究癫痫治疗过程中发生耐药的机制及发现新的治疗靶点的重要工具<sup>[1-2]</sup>。杏仁核电刺激慢点燃癫痫模型是通过重复不变抽搐剂量的电刺激、促进模型动物痫性活动强度逐渐增加、最终出现全身性癫痫,这一动物模型对于研究癫痫发作时继发全身强直阵挛机制有重要作用;匹罗卡品癫痫模型则是注射匹罗卡品后迅速诱导癫痫持续状态(status epilepticus, SE)的发生,2周后出现自发性癫痫的反复发作<sup>[3]</sup>;这2种模型都是公认的颞叶癫痫模型,但哪一种模型更能反映出海马的HS或MFS,国内外尚没有文献报道。本研究采用2种方法制作耐药性癫痫模型,观察颞叶HS及MFS的改变,探讨哪种模型能够更好地模拟颞叶耐药性癫痫患者海马的病理改变。

## 1 材料及方法

### 1.1 主要器材和试剂

DW-2000 脑立体定位仪、BL-420F 生物机能实验系统及 BL-420F 刺激器(成都泰盟科技有限公司制造),苯巴比妥注射液(上海新亚药业有限公司),戊巴比妥钠及卡马西平(山东大学齐鲁医院),匹罗卡品(美国 sigma 公司),自凝牙托粉(上海齿科材料厂),苯妥英钠粉针剂(武汉远城科技发展有限公司)。

### 1.2 实验分组

健康成年雄性清洁级 SD 大鼠 140 只,体质量 180~220 g、平均( $200.5 \pm 4.3$ )g,由贵州医科大学动物实验中心提供。将大鼠随机分为正常对照组、杏仁核敏感组、匹罗卡品敏感组、杏仁核耐药组及匹罗卡品耐药组,正常对照组不予任何处理,其余4组分别制作杏仁核慢点燃和腹腔注射匹罗卡品癫痫模型,造模完成后,每组有 10 只大鼠进入后续试验。

### 1.3 模型制作及耐药性模型筛选

#### 1.3.1 杏仁核耐药性癫痫模型的制作 模型制作

方法参照本课题组文章<sup>[4]</sup>,模型制作成功后以苯妥英钠(phentoin, PHT)及苯巴比妥(pentobarbital, PB)筛选耐药模型,依据杏仁核后放电阈值(after discharges threshold, ADT)变化进行抗癫痫药物的疗效判断,应用抗癫痫药物后与用药前 ADT 值比较,给药后 ADT 值不增加或增加小于 20% 的大鼠为耐药模型大鼠,ADT 值增高 20% 以上纳入药物敏感大鼠,ADT 值变化不定的大鼠不纳入实验分组。

**1.3.2 匹罗卡品耐药性癫痫模型的制作** 选取 SD 大鼠腹腔注射匹罗卡品 30 mg/kg<sup>[5]</sup>,根据 Racines 分级<sup>[6]</sup>评价癫痫发作程度,观察大鼠给药 30 min 内有无 Racines IV 级以上癫痫发作,若无 IV 级以上发作则每隔 30 min 重复注射 10 mg/kg 匹罗卡品,直至出现 IV 级及以上癫痫持续发作;SE 出现持续 90 min 后,用地西洋 10 mg/kg 终止发作,将 14 d 后有自发性癫痫发作的大鼠视为造模成功,在其右侧杏仁核植入电极监测脑电图,植入方法参考文献<sup>[4]</sup>。模型制作成功后使用 24 h 视频脑电监护系统记录大鼠癫痫发作频率、持续时间及发作级别。2 周后开始筛选耐药模型大鼠,并腹腔注射 PB<sup>[7]</sup>,总量 30 mg/kg,2 次/d,给药过程共持续 2 周并记录癫痫发作次数和脑电图变化,用 PB 后癫痫发作持续时间和发作频率减少 > 50% 的为药物敏感的大鼠,用 PB 后癫痫发作持续时间和发作频率减少 < 50% 的为耐 PB 的癫痫大鼠。对耐 PB 的癫痫大鼠,继续选用卡马西平(carbamazepine, CBZ)进行耐药性筛选,CBZ 灌胃每次 40 mg/kg,3 次/d,连续给药 14 d。判断方法如 PB 耐药,对 PB 及 CBZ 均耐药则入选耐药组。

### 1.4 海马组织病理形态学观察

**1.4.1 海马坏死神经元数量观察** 采用 HE 染色,灌注后取双侧大鼠海马,石蜡包埋及 HE 染色。400 倍镜下在大鼠海马 CA3 区选取 5 个视野,计算坏死神经元占总细胞数的百分比:坏死神经元细胞数 < 10% 为(+),坏死神经元细胞数 11%~25% 为(++),坏死神经元细胞数 26%~50% 为(+++),坏死神经元细胞数 > 50% 为(++++)。

**1.4.2 海马 MFS 观察** 采用硫化银染法(Timm’s),MFS 在大鼠海马齿状回和 CA3 区锥体层及起始层,用于评分的每张切片均取自大鼠大脑中隔区。采用大鼠海马齿状回及 CA3 区 MFS 半定量评分标准<sup>[8]</sup>

1.5 统计学方法

所有数据用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。定量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,先进行正态分布检验及方差齐性检验,多组定量资料比较采用单因素方差分析,当方差分析出现整体间有统计学意义的结果时,进一步使用 *q* 检验法进行组间的两两比较,如方差不齐则矫正方差齐性,若不能校正方差齐性,则改为非参数秩和检验。等级资料(如神经元细胞数,MFS)组间比较,采用 $\chi^2$  检验或成组设计等级资料的秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型制作情况

随机选择 10 只 SD 大鼠为正常对照组。70 只 SD 大鼠制作杏仁核耐药模型,其中 53 只完成造模过程,18 只未有癫痫发作,成功点燃 35 只;进行药物筛选,2 只死亡,剩余 33 只中有 12 只对 PHT 耐药,继续进行 PB 耐药性筛选,有 2 只对 PB 敏感,最后筛选出耐药组 10 只,敏感组 18 只,因 ADT 值不稳定不能分组 5 只。最终分别选取杏仁核敏感组和耐药组各 10 只进行实验。60 只 SD 大鼠制作匹罗卡品耐药模型,44 只完成造模过程,其中癫痫发作 29 只,植入电极发生颅内感染死亡 1 只,麻醉过量死亡 2 只,共有 26 只完成药物筛选,对 PB 耐药有 15 只,继续进行 CBZ 药物筛选,其中 3 只对 CBZ 敏感,最后筛选出符合耐药组 12 只,敏感组 14 只,分别选取匹罗卡品敏感组和耐药组各 10 只进行实验。

2.2 海马组织病理学观察

**2.2.1 HE 染色观察海马坏死神经元** 正常组大鼠海马 CA3 区无明显神经元损伤性改变,海马锥体细胞呈圆形或椭圆形,色质分布均匀,核仁明显,未见神经细胞、胶质细胞等形态学改变(图 1A)。杏仁核和匹罗卡品敏感组大鼠海马 CA3 区破坏基本相似,见图 1B 和 D;耐药组大鼠海马 CA3 区组织结构明显异常,且匹罗卡品耐药模型较杏仁核耐药模型破坏更为严重,见图 1C 和 E。

**2.2.2 海马 CA3 区神经元坏死情况** 正常对照组的大鼠海马 CA3 区仅可见少量神经元坏死,2 种癫痫模型的海马神经元坏死明显加重。2 种模型敏感组海马 CA3 区神经元坏死比例比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);匹罗卡品耐药组较杏仁核耐药组神经元坏死比例增加,但差异无统计学意义(*P* > 0.05);2 种模型敏感组及耐药组神经元坏死比例均较正常对照组明显升高(*P* < 0.05),且耐药组高于敏感组(*P* < 0.05)。见表 1。大鼠海马 CA3 区神经元坏死情况采用(+)~(++++)的半定量方式进行统计,结果显示:杏仁核敏感组海马坏死神经元与匹罗卡品敏感组比较,差异无统计学意义(*P* = 0.39);杏仁核耐药组海马坏死神经元与匹罗卡品耐药模型比较,差异亦无统计学意义(*P* = 0.36),证明 2 种模型在海马神经细胞的坏死程度上无明显差异。

表 1 各组大鼠海马 CA3 区坏死神经元比例  
Tab.1 Proportion of necrotic nerve cells in hippocampal CA3 in epileptical rats

组别	海马坏死神经元比例(%)
对照组	5.70
敏感组	
杏仁核模型	17.00 <sup>(1)</sup>
匹罗卡品模型	17.40 <sup>(1)</sup>
耐药组	
杏仁核模型	22.50 <sup>(2)</sup>
匹罗卡品模型	23.45 <sup>(2)</sup>

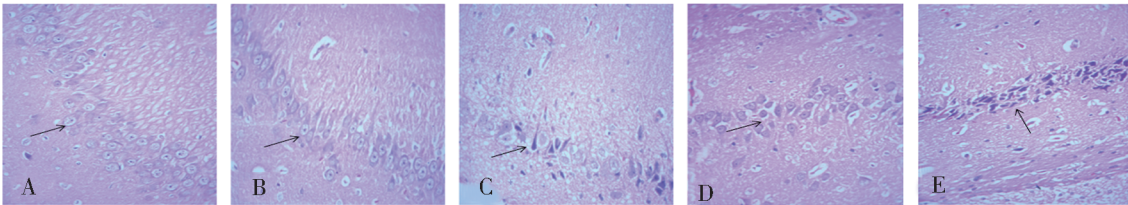
注:(<sup>1)</sup>与正常对照组比较,*P* < 0.05;(<sup>2)</sup>与敏感组比较,*P* < 0.05。

2.3 海马 CA3 区及齿状回 MFS

正常对照组均未见 MFS。杏仁核敏感组可见海马齿状回的浅颗粒层和内分子层开始出现 MFS,齿状回、门区有密集浓染的黑色颗粒,偶尔或极少见到有 MF 穿越齿状回颗粒细胞层到齿状回内分子层(图 2A)。匹罗卡品敏感组可见海马齿状回的浅颗粒层和内分子层出现 MF 发芽、并逐渐加重,在齿状回外分子层形成密度较小、淡染的色带,齿状回门区 MF 发芽也逐渐增加,染色密度逐渐加深(图 2B)。杏仁核耐药组可见海马齿状回颗粒细胞 MF 发芽增加,颗粒细胞轴突穿越颗粒细胞层,颗粒细胞上区有较多片状分布的 Timm 颗粒,内分子层可见散在的 Timm 颗粒,海马锥体细胞层内有中等程度 Timm 颗粒(图 2C)。匹罗卡品耐药组海马 MF 发芽进行性增加,海马齿状回颗粒细胞

层可见 MF 穿越颗粒细胞层,主要位于齿状回“V”字形结构的上、下侧颗粒细胞层,颗粒细胞上区可观察到连续性的 Timm 颗粒;齿状回内分子层和 CA3 区起始层出现密集的深染颗粒,形成浓密的

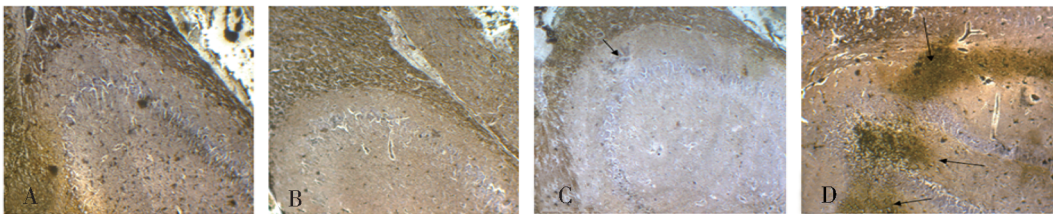
条带(图 2D)。匹罗卡品敏感组 MFS 的程度较杏仁核敏感组加重,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),匹罗卡品耐药组 MFS 的程度较杏仁核耐药组加重,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。



注:A 为正常对照组,箭头示神经细胞、胶质细胞等未见形态学改变;B 为杏仁核敏感组,箭头示锥体细胞排列疏松、形态不规则,胞膜皱缩、胞浆变空,核模糊不清,神经细胞减少,胶质细胞轻度增多;C 为杏仁核耐药组,箭头示在 B 的基础上出现胞膜皱缩、胞核固缩;D 为匹罗卡品敏感组,箭头示病理改变基本同 B;E 为匹罗卡品耐药组可见组织结构明显异常,箭头示在 C 的基础上核不规则,多呈三角形,胞浆变红,核固缩或消失,呈现神经细胞明显变少的改变。

图 1 各组大鼠海马 CA3 区神经元(HE, ×400)

Fig. 1 Pathological changes of hippocampal CA3 in epileptical rats



注:A 为杏仁核敏感组,B 为匹罗卡品敏感组,均未见明显 MFS; C 为杏仁核耐药组,锥体细胞的上方有 2 级 MFS(箭头处); D 为匹罗卡品耐药组,内分子层可见有大量棕黄色的 MFS,MFS 穿过锥体细胞层(箭头处),提示有 3 级 MFS。

图 2 杏仁核和匹罗卡品模型敏感组及耐药组大鼠海马 MFS 情况(Timm's, ×20)

Fig. 2 Mossy fiber sprouting condition of sensitive group and resistant group of amygdaloid nucleus and pilocarpine model

表 2 杏仁核和匹罗卡品模型敏感组及耐药组大鼠海马 MFS 评分比较(秩和检验)  
Tab. 2 MFS score of sensitive group and resistant group of amygdaloid nucleus and pilocarpine model

分组	n	MFS 评分平均秩次	
		CA3 区	齿状回
杏仁核敏感组	10	9.40	8.50
匹罗卡品敏感组	10	11.60 <sup>(1)</sup>	12.50
杏仁核耐药组	10	7.70	7.50
匹罗卡品耐药组	10	13.30 <sup>(2)</sup>	13.50 <sup>(2)</sup>

注:<sup>(1)</sup>与杏仁核敏感组比较, $P < 0.05$ ;<sup>(2)</sup>与杏仁核耐药组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前癫痫的治疗以药物为主,大多数癫痫患者经单一或联合用药足疗程、足剂量治疗后发作可得

到控制,但仍有约 30% 的患者频繁发作,表现为反复性癫痫发作<sup>[9]</sup>。反复发作给患者心理、认知等方面带来严重负面影响,同时也增加了患者病死率<sup>[10]</sup>。耐药性癫痫是指每个月至少 4 次的频繁癫痫发作,经 2 种以上的一线抗癫痫药物正规治疗 2 年以上,仍不能有效改善<sup>[11]</sup>。耐药性颞叶癫痫是成人最常见的局灶性癫痫综合征,目前其病因尚不明确<sup>[12]</sup>。反复癫痫发作患者存在海马进行性硬化,齿状回的苔藓纤维(mossy fiber, MF)异常出芽,从而产生异位突触联系和回返兴奋环路,引起癫痫的反复自发性发作<sup>[13-14]</sup>。耐药性癫痫是目前研究的热点和难点,故选择一种有效的耐药性模型对该研究至关重要。

杏仁核电刺激慢点燃的耐药癫痫大鼠是一种有用的耐药性癫痫模型,但成功率低,耗时耗力。匹罗卡品癫痫模型简单易行,但很多因素影响模型制作的成功率,这些因素包括动物死亡或不能诱导

出癫痫持续状态<sup>[15]</sup>。Bethmann K<sup>[1]</sup>用 PB 及 PHT 对杏仁核点燃模型进行耐药性筛选,结果发现对 PB 耐药的癫痫大鼠中,80% 左右对 PHT 也耐药。PB、PHT 或 CBZ 是作用机制完全不同的一线抗癫痫药,PB 作用于  $\gamma$ -氨基丁酸受体,激活氯离子通道导致突触后膜超极化,从而抑制突触后神经元的活动;而 PHT 或 CBZ 为钠通道阻滞剂,阻断钠离子内流从而抑制癫痫病灶内神经元的激活。临床上对 PB 的患者对 PHT 甚至 CBZ 也耐药,提示对第一种抗癫痫药无效的患者可能即是耐药性癫痫,因此选用对 2 种作用机制不同的抗癫痫药耐药的大鼠作为耐药癫痫模型是可靠的。PHT 因副作用大目前已经逐渐退出临床使用,所以本研究匹罗卡品癫痫模型筛选用相同机制的 CBZ 来替代 PHT。

颞叶癫痫的特征为复发性癫痫,癫痫反复发作可致神经细胞坏死和 MFS,其中 MFS 可促进异常兴奋性环路的形成,最终导致难治性癫痫。MFS 是突触重组的主要形式,广泛存在于难治性癫痫患者和癫痫动物模型的脑组织中<sup>[16]</sup>。MFS 是一种异常的神经再生、突触重构的过程,与难治性癫痫的发生、进展密切相关<sup>[17]</sup>。成年大鼠海马结构受到损伤后可发生 MFS 现象<sup>[18]</sup>,耐药性癫痫患者海马齿状回区域存在由 MFS 造成的异常轴突长出、突触重建现象<sup>[19]</sup>。且颞叶癫痫大鼠随着每一次癫痫发作,其发作活动会呈逐渐增强趋势,同时伴有更明显的 MFS 现象<sup>[20]</sup>。在本研究中,无论是电点燃还是化学点燃耐药性模型都有相似的病理改变。匹罗卡品耐药模型神经元损坏较杏仁核耐药模型更加严重,但差异没有统计学意义。但两种模型的海马 CA3 区及齿状回的 MF 异常出芽非常明显,尤以匹罗卡品耐药癫痫海马的 MFS 为甚,与杏仁核模型的 MFS 相比差异具有统计学意义。这些结果与 Wu 等<sup>[21]</sup>研究相似,有明显的神经细胞丢失及 MFS,还分离出多种与突触相关的蛋白,认为 MFS 与异常兴奋网络的形成密切相关。匹罗卡品诱导癫痫后,很多在癫痫发作条件下产生的颗粒细胞异常移位到齿状回区域,这些异源性颗粒细胞具有高度兴奋性,从而导致 papez 环路兴奋性增加,易于导致癫痫发作<sup>[22]</sup>。但其功能还存在争论<sup>[23-24]</sup>,Koyama 等<sup>[8]</sup>认为预防 MFS 可能是癫痫治疗的新策略,但 Heng 等<sup>[25]</sup>认为,MFS 对于癫痫的形成并非必要,因为他们阻断 MFS 后并不影响自发性癫痫的形成及发作频率。研究表明,匹罗卡品诱发癫痫状态后 1 h 足以导致海马组织 MFS<sup>[26]</sup>。本实验

中终止 SE 的时间基本在 60 ~ 90 min,因此本研究发现明显的 MFS 就不难解释。

综上所述,2 种模型都是可靠的耐药性颞叶癫痫模型,2 者在海马神经元坏死方面无明显差异,匹罗卡品敏感组和耐药组的 MFS 发芽均较杏仁核模型明显加重,说明匹罗卡品模型更能够模拟出耐药性癫痫患者的 MFS 的改变,更利于耐药性癫痫发病机制的研究。

## 4 参考文献

- [1] BETHMANN K, BRANDT C, LOSCHER W. Resistance to phenobarbital extends to phenytoin in a rat model of temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007,48(4):816-826.
- [2] CAMPOS G, FORTUNA A, FALCAO A, et al. In vitro and in vivo experimental models employed in the discovery and development of antiepileptic drugs for pharmacoresistant epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2018,146:63-86.
- [3] BRANDT C, TOLLNER K, KLEEL R, et al. Effective termination of status epilepticus by rational polypharmacy in the lithium-pilocarpine model in rats: window of opportunity to prevent epilepsy and prediction of epilepsy by biomarkers [J]. *Neurobiology of Disease*, 2015,75:78-90.
- [4] WANG L, SHI J, WU G, et al. Hippocampal low-frequency stimulation increased sv2a expression and inhibited the seizure degree in pharmacoresistant amygdala-kindling epileptic rats [J]. *Epilepsy Research*, 2014,108(9):1483-1491.
- [5] RACINE R J. Modification of seizure activity by electrical stimulation II Motor seizure [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972,32(3):281-294.
- [6] CURIA G, LONGO D, BIAGINI G, et al. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2008,172(2):143-157.
- [7] VOLK H A, LOSCHER W. Multidrug resistance in epilepsy: Rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of p-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures [J]. *Brain*, 2005,128(6):1358-1368.
- [8] KOYAMA R, IKEGAYAKI Y. Mossy fiber sprouting as a potential therapeutic target for epilepsy [J]. *Current Neurovascular Research*, 2004,1(2):3-10.
- [9] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANQLOU A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014,55(4):475-482.

- [10] SKJEI K L, DLUGOS D J. The evaluation of treatment-resistant epilepsy [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2011, 18 (3): 150 – 170.
- [11] CHEN Z, BRODIE M J, LIEW D, et al. Drug resistant epilepsy and new aeds: two perspectives [J]. *Epilepsy Curr*, 2018, 18(5): 304 – 306.
- [12] JANSEN C, FRANCOMME L, VIGNAL J P, et al. Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: Prevalence and influence of the localization of the epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 94: 288 – 296.
- [13] BENCUROVA P, BALOUN J, MUSILOVA K, et al. MicroRNA and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Whole miRNome profiling of human hippocampus [J]. *Epilepsia*, 2017, 58 (10): 1782 – 1793.
- [14] HUBERFELD G, BLAUWBLOMME T, MILES R. Hippocampus and epilepsy: findings from human tissues [J]. *Rev Neurol*, 2015, 171(3): 236 – 251.
- [15] BUCKMASTER P S, HANEY M M. Factors affecting outcomes of pilocarpine treatment in a mouse model of temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Research*, 2012, 102(3): 153 – 159.
- [16] OYEGBILE T O, DOW C, JONES J, et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2004, 62(10): 1736 – 1742.
- [17] DELLER T, DEL T D, RAPPERT A, et al. Structural reorganization of the dentate gyrus following entorhinal denervation: species differences between rat and mouse [J]. *Prog Brain Res*, 2007, 163: 501 – 528.
- [18] ZHANG X, CUI S S, WALLACE, et al. Relations between brain pathology and temporal lobe epilepsy [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(14): 6052 – 6061.
- [19] ISGOR C, PARE C, MCDOLE B, et al. Expansion of the dentate mossy fiber-CA3 projection in the brain-derived neurotrophic factor-enriched mouse hippocampus [J]. *Neuroscience*, 2015, 288: 10 – 23.
- [20] SCHMEISER B, ZENTNER J, PRINZ M, et al. Extent of mossy fiber sprouting in patients with mesiotemporal lobe epilepsy correlates with neuronal cell loss and granule cell dispersion [J]. *Epilepsy Research*, 2017, 129: 51 – 58.
- [21] WU L, YIN F, PENG J, et al. Morphology and differentially expressed proteins in hippocampus of mesial temporal lobe epilepsy model of immature rats induced by pilocarpine [J]. *Journal of Central South University*, 2013, 38(6): 560 – 569.
- [22] CAMERON M C, ZHAN R Z, NADLER J V. Morphologic integration of hilar ectopic granule cells into dentate gyrus circuitry in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy [J]. *The Journal of Comparative Neurology*, 2011, 519(11): 2175 – 2192.
- [23] BUCKMASTER P S, LEW F H. Rapamycin suppresses mossy fiber sprouting but not seizure frequency in a mouse model of temporal lobe epilepsy [J]. *Neurosci*, 2011, 31(6): 2337 – 2347.
- [24] HOUSER C R, ZHANG N, PENG Z, et al. Neuroanatomical clues to altered neuronal activity in epilepsy: From ultrastructure to signaling pathways of dentate granule cells [J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (1): 67 – 77.
- [25] HENG K, HANEY M M, BUCKMASTER P S. High-dose rapamycin blocks mossy fiber sprouting but not seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1535 – 1541.
- [26] CHEN L L, FENG H F, MAO X X, et al. One hour of pilocarpine-induced status epilepticus is sufficient to develop chronic epilepsy in mice, and is associated with mossy fiber sprouting but not neuronal death [J]. *Neuroscience Bulletin*, 2013, 29(3): 295 – 302.

(2019-08-05 收稿, 2019-10-03 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅