

主编论坛



李安安, 博士, 教授, 江苏省特聘教授, 博士生导师。长期从事感觉神经生物学尤其是嗅觉方向的研究, 在细胞外电生理记录、动物嗅觉行为学等方面有丰富的理论和实践经验。主要研究方向包括: 嗅觉中枢对气味感知编码的神经机制研究、嗅觉相关脑疾病发病机制研究、嗅觉相关行为的神经环路及调控机制研究, 以及老年状态下嗅觉功能减退的中枢神经机制研究等。以第一作者或通信作者身份发表科研论文 30 余篇, 其中多篇文章发表在《PNAS》《Prog Neurobiol》《Cell Reports》《npj Parkinsons Disease》《Aging Cell》《J Neurosci》等神经生物学和生理学领域权威杂志。



吴晶, 博士, 徐州医科大学江苏省脑病生物信息重点实验室讲师。从事嗅觉及相关脑疾病和记忆环路研究。擅长在体电生理学、光纤钙记录、光/化学遗传学操控方法环路示踪, 以及焦虑、嗅觉障碍等动物行为检测。相关研究成果发表在《Cell Reports》《The Journal of Physiology》《Acta Physiologica》等杂志。

嗅觉与癫痫: 梨状皮质的关键作用

吴晶, 刘鹏来, 李安安*

(江苏省脑病生物信息重点实验室, 江苏 徐州 221004)

摘要: 癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一, 其特征是反复的癫痫发作, 与过度或超同步的神经元活动有关。临床研究表明, 癫痫患者常常伴有嗅觉功能障碍, 这可能是癫痫发作的一个重要临床标志。近年来的研究揭示了梨状皮质——一个与嗅觉处理密切相关的脑区, 在癫痫发病机制中的重要作用。本文旨在全面回顾梨状皮质在癫痫中的研究进展, 总结现有治疗策略, 对梨状皮质作为潜在治疗靶点的可能性进一步探讨, 并为未来研究方向提供展望, 以促进癫痫机制的深入理解和新型疗法的发展。

关键词: 癫痫; 嗅觉; 梨状皮质; 嗅觉障碍; 动物模型; 癫痫治疗

中图分类号: R339.12 文献标志码: A 文章编号: 2096-3882(2024)09-0625-13

DOI: 10.12467/j.issn.2096-3882.20240654

Olfaction and epilepsy: the key role of the piriform cortex

WU Jing, LIU Penglai, LI Anan*

(Jiangsu Key Laboratory of Brain Disease Bioinformation, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

基金项目: 国家自然科学基金(32471058, 32271055, 32070995); 国家重点技术研究发展计划(2021ZD0203100)

* 通信作者, E-mail: anan.li@xzhmu.edu.cn

Abstract: Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders, characterized by recurrent seizures associated with excessive or hypersynchronous neuronal activity. Clinical studies have shown that olfactory dysfunction is often present in epilepsy patients, potentially serving as an important clinical marker of seizures. Recent research has highlighted the critical role of the piriform cortex, a brain region closely related to olfactory processing, in the pathogenesis of epilepsy. This article aims to comprehensively review the research progress on the piriform cortex in epilepsy, summarize current treatment strategies, explore the potential of the piriform cortex as a therapeutic target, and provide insights for future research directions to promote a deeper understanding of epilepsy mechanisms and the development of novel therapies.

Key words: epilepsy; olfactory; piriform cortex; olfactory dysfunction; animal models; epilepsy treatment

癫痫是一种与大脑神经元异常放电相关的神

经退行性疾病,表现为不可预测的反复癫痫发作,严重影响患者的身心健康,并给家庭和社会带来严重的负担。随着科学技术的发展,有关癫痫的发病机制、临床表现及治疗手段等已经有了较为深入的研究。虽然对癫痫的研究已经取得了一定的进展,但其发病机制仍然有许多未知之处,特别是与特定脑区功能异常相关的研究仍然是当前神经科学研究的热点之一。嗅觉是人类感知外界环境的重要方式,其与癫痫之间的关系逐渐引起重视。梨状皮质作为嗅觉系统的重要组成部分,其结构和功能的异常可能与癫痫的发生、发展密切相关。梨状皮质不仅参与嗅觉信息的处理,还与其他脑区有广泛的联系,参与多种认知和情感功能。因此,深入了解梨状皮质在癫痫中的作用,不仅有助于揭示癫痫的发病机制,还可能为癫痫的治疗提供新的思路。本综述旨在系统总结当前关于梨状皮质与癫痫关系的研究进展,并展望未来的研究方向,以期为该领域的进一步研究提供参考。

1 癫痫研究现状

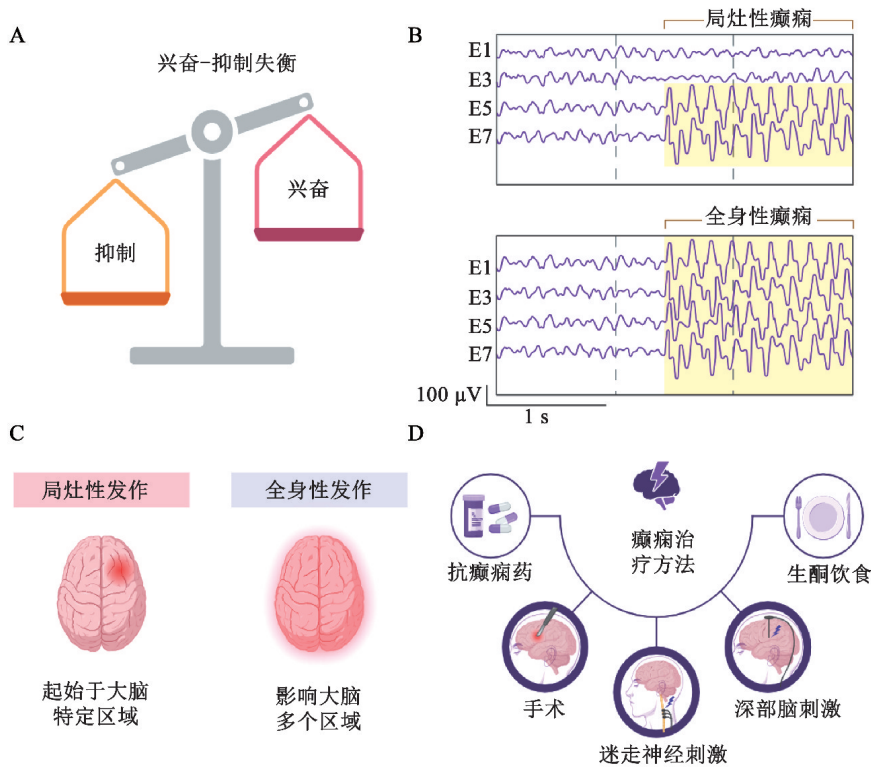
癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一,其特征是无端的反复发作^[1]。全球1%~2%的人口患有癫痫,影响着全世界数千万人的生活^[2]。不同年龄段的人都有可能受到癫痫的影响,其中儿童癫痫患者占有相当大的比例^[3]。据《全球癫痫负担报告》估计,每年约有1 300万人的生命因癫痫而受影响。全世界有5 000万癫痫患者,每年约有125 000人因此死亡,其中80%以上的死亡发生在低收入和中等收入国家^[4]。这些数据表明了癫痫对于人们健康危害的严重性,以及加强对其研究的迫切性和重要性。

癫痫的发病机制非常复杂,目前普遍认为是由于脑内神经元的兴奋—抑制失衡,导致神经元

的异常放电,从而引发癫痫发作^[5]。癫痫发作的症状主要包括痉挛、惊厥、意识障碍、运动和感觉异常等。国际抗癫痫联盟将癫痫发作通常分为两类:局灶性癫痫发作和全身性癫痫发作^[6]。局灶性癫痫发作起源于大脑的某个特定区域,在灶点或者灶点以外的脑区出现局部放电,其中以起源于颞叶的局灶性癫痫最为常见。全身性癫痫发作起源于双侧大脑皮质或皮质下结构中的某一脑区,并快速波及整个神经网络^[6]。临床上癫痫发作期间的典型表现就是神经元的异常放电,比如出现棘波、尖波、棘慢波综合和尖慢波综合,因此脑电图是评估癫痫发作最重要的手段和工具^[7]。

癫痫的治疗策略多种多样。如果明确癫痫灶点的精确位置,外科手术切除病灶通常是最有效的办法。研究表明癫痫手术降低了局灶性癫痫患者癫痫发作的频率^[8-9]。借助一些常规技术手段,比如核医学成像和颅内脑电图记录可以更加准确地定位灶点的具体位置^[10],提高手术的成功率。此外,电刺激疗法也已成为治疗癫痫的一个重要选择,比如深部脑刺激、迷走神经刺激和反应性神经刺激为患者提供了新的治疗途径^[11-12]。然而,这些疗法的效果因人而异,仅有少数患者能完全摆脱癫痫发作,而超过一半的患者仅发作频率减缓^[11]。尽管可用的技术手段越来越多,服用抗癫痫药物仍然是绝大多数癫痫患者的首选^[13]。自19世纪以来,已经出现了三十多种抗癫痫药,包括卡马西平、苯巴比妥等^[14],但这些药物并不能满足所有患者的需求。约30%癫痫患者的癫痫发作不受药物控制,发展演变成耐药性癫痫,即所谓的难治性癫痫^[15],导致患者的受伤风险增加,社会经济地位降低,生活质量下降。颞叶癫痫是难治性癫痫最常见的类型,主要以海马及杏仁核为发病病灶(海马最为常见)^[16]。目前临床和动物实验研究发现,除了癫痫灶点及其附近的脑区外,边缘脑区也会受到癫痫发作的影响,从而引起全脑网络

的异常^[17]。因此,深入理解颞叶癫痫的异常网络形成机制,对于开发有效、精准的治疗策略至关重要(图1)。



A. 兴奋-抑制失衡示意图; B. 癫痫发作的脑电图模式; C. 癫痫发作类型; D. 癫痫治疗方法

图1 癫痫发作类型与治疗方法

本文中所有图片均通过 Biorender 在线软件(<https://biorender.com>)设计

2 临床上癫痫患者的嗅觉障碍

部分癫痫患者在癫痫发作之前会出现特殊的感受,可能包括幻觉、错觉或难以名状的不适感^[18]。临床上将这种癫痫发作最初患者自我体验的感受症状称为癫痫先兆。国际抗癫痫联盟认为癫痫先兆是癫痫发作的一部分,持续时间短暂,从几秒至几分钟不等。在癫痫发作的整个过程中,相对于一些其他明显的身体特征,比如阵挛、抽搐等,癫痫先兆出现得更早,对于预测癫痫发作具有重要价值。

当大脑的感官处理区域受到癫痫异常放电的影响时,患者可能会经历特定类型的感官幻觉。以往研究表明,部分癫痫患者的癫痫先兆患病率在 22.5%~83.0%^[19],涵盖了视觉、听觉、味觉、嗅觉、躯体感觉乃至精神感受等多个方面^[20]。在特

定的癫痫患者群体中,嗅觉先兆患病率为 0.9%~16.0%^[21]。嗅觉先兆主要由突然出现的嗅觉幻觉组成,这种嗅觉幻觉往往伴随着令人不悦的气味,如铁锈、腐败物质的气味,但也有报告描述了有患者会闻到“好闻”的香味^[22]。临床研究发现,在 1 384 例局灶性癫痫患者中,有 71 例(5.1%)患者患有嗅觉先兆,其中包括 25 例(35.2%)男性和 46 例(64.8%)女性^[23]。此外,另一项针对 1987—1998 年在台湾地区接受颞叶切除术治疗的 217 例颞叶癫痫患者的研究显示,共有 12 例(5.5%)患者检测出嗅觉先兆^[24]。

虽然部分癫痫患者被报告存在嗅觉先兆,但临床上大量研究表明癫痫患者的嗅觉功能缺陷更为常见^[25-26],这一观察结果在癫痫患者的术前和术后病例中都得到了验证^[27]。一项系统性荟萃分析评估了癫痫患者嗅觉功能障碍的广泛性及其临

床特异性,这些研究涵盖了 794 例健康对照和 912 例癫痫患者,包括颞叶癫痫、混合性额叶癫痫和混合性癫痫,所采用的行为测试包括气味识别、气味辨别、气味记忆和气味阈值,以衡量癫痫患者的嗅觉功能。结果显示,与健康个体相比,癫痫患者的嗅觉功能普遍受损,尤其是在气味识别方面,其次是气味记忆、气味辨别和气味阈值检测。这一发现表明癫痫不仅会影响患者的感官体验,还可能导致其嗅觉认知功能的下降。此外,嗅觉功能缺陷在颞叶癫痫和混合性额叶癫痫患者中最为突出^[27],这提示特定类型的癫痫与嗅觉功能缺陷之间可能存在的特定关联。最新的综述进一步强调了嗅觉测试在揭示颞叶癫痫病理生理学中的潜在价值^[28],并提出嗅觉测试利用嗅觉系统独特的解剖学和生理学特征,能够为颞叶癫痫病理生理学提供潜在有价值的信息。这一观点不仅深化了我们对癫痫与嗅觉功能关系的理解,也为未来的研究和临床实践提供了新的视角和潜在的工具。

部分癫痫患者存在嗅觉功能障碍^[24, 27],这一发现不仅强调了嗅觉在气味感知方面的重要性,还表明嗅觉在临床上可能是癫痫发作的一个重要标志。嗅觉功能的正常运作主要依赖于一系列关键的嗅觉脑区,包括嗅球、梨状皮质、前嗅核、嗅结节、杏仁核周围皮质和内嗅皮质^[29-30]。值得注意的是,在颞叶癫痫的动物模型中,癫痫发作会累及多个关键结构,其中就包括内嗅皮质和梨状皮质等^[17]。嗅觉系统和致癫痫网络之间解剖结构的广泛重叠^[31]表明嗅觉系统很有可能成为一个潜在的强有力的模型系统,用于深入探究癫痫发生的机制,并为我们提供关于大脑内致癫痫区域的重要信息。因此,未来的研究应更加关注嗅觉功能与癫痫之间的复杂关系,以期对癫痫的诊断和治疗开辟新的途径。

3 嗅觉系统与癫痫

嗅觉不仅为人们的日常生活带来丰富多彩的经验,也为人们的决策、情绪和记忆提供了宝贵的信息。在动物界,嗅觉更是觅食、躲避天敌和求偶的关键手段,对个体的生存和种族的繁衍至关重要。空气中的气味分子随着呼吸进入鼻腔,穿过嗅黏膜与嗅觉受体神经元(又称嗅感神经元)树突纤毛上表达的气味受体特异性结合,引起嗅感神经元的去极化,标志着嗅觉的开始。所产生的神经冲动沿着嗅感神经元的轴突传入嗅觉的第一级

处理中枢——嗅球,嗅感神经元的轴突终止于嗅球中的嗅小球内,并与嗅球的主要输出神经元僧帽簇状细胞形成突触联系。气味信息经过嗅球整个环路的加工处理之后继续沿着嗅束传递到更高级的嗅觉皮质,比如嗅结节、前嗅核和梨状皮质等区域。

嗅觉功能主要依靠相关的嗅觉脑区,如内嗅皮质参与气味识别和记忆任务^[32-33],后梨状皮质参与任务依赖的气味表征^[34],杏仁核参与嗅觉的情感编码^[35]。然而,所有这些结构在颞叶癫痫中都可能受到影响,成为癫痫网络的一部分,从而解释了临床上观察到的癫痫患者的嗅觉功能障碍。在颞叶内侧癫痫伴海马硬化的患者中,梨状皮质与大脑其他容易引发癫痫的区域紧密相连,并且在嗅觉任务中(主要是在气味辨别和嗅觉工作记忆任务中)发现梨状皮质的显著激活^[36],这一发现与医学影像和病理研究的结果相符^[37-38]。多项研究表明,在颞叶癫痫患者中,梨状皮质、岛叶和小脑皮质等区域均被激活,进一步支持了梨状皮质在癫痫发作时是异常信号传播的重要通道的观点^[38]。

梨状皮质除了在嗅觉和记忆加工中的重要作用之外^[34, 39],由于其与大脑的边缘系统联系紧密,所以在兴奋波的传播中也起到作用^[40]。这就意味着梨状皮质可能在癫痫的发生和扩散中扮演关键角色,特别是对于颞叶癫痫,因为颞叶癫痫往往起源于边缘系统。综上所述,梨状皮质与颞叶癫痫之间存在着复杂的联系。接下来,我们系统回顾癫痫对梨状皮质的影响,以及多种方式干预治疗梨状皮质对癫痫的潜在作用。

4 梨状皮质在癫痫中的研究

在癫痫的神经科学研究中,颞叶内侧结构一直是研究的焦点,比如海马和杏仁核。然而,癫痫患者的嗅觉功能受损让人们开始思考嗅觉皮质和癫痫之间可能存在的联系。早在 20 世纪 80 年代,动物模型的研究首次验证了梨状皮质的特殊致病性^[41]。随着功能性神经影像技术的发展,人们对梨状皮质在嗅觉中的作用有了更多的了解,同时也揭示了癫痫发作的大脑网络结构。研究表明,即使癫痫灶点来自大脑的不同区域,梨状皮质均是局灶性癫痫的一个关键部位。

4.1 梨状皮质的结构特征 梨状皮质是一个独特的大脑区域,是初级嗅觉皮质的主要部分。在

不同动物脑内,梨状皮质形态不一。比如在猫的大脑结构中,梨状皮质体积相对较大且形状酷似“梨形”。然而在人类大脑中,梨状皮质体积较小,且不具备这种形状。解剖学研究表明,人的梨状皮质可分为额叶和颞叶 2 个部分,各有不同的解剖投射和特定功能^[42]。在啮齿类动物中,梨状皮质相对较大,沿喙尾轴(rostro caudal axis)分布,根据外侧嗅束的存在与否可分为前部和后部^[43]。猕猴的组织学研究则表明,灵长类动物的额叶和颞叶梨状皮质分别对应于啮齿动物的前梨状皮质和后梨状皮质^[44]。

与海马体一样,梨状皮质具有系统发育保存的 3 层皮质结构,这也是其最重要的决定性组织学特征^[43]。3 层结构依次为:表层丛状层(第 I 层)、细胞体层(第 II 层)和包含胞体和纤维的第 III 层^[44]。这些由高度相互连接的锥体细胞、抑制性 γ -氨基丁酸能(GABAergic)中间神经元和水平排列的纤维突起组成^[43]。梨状皮质的主要兴奋性神经元类型包括浅锥体细胞、深锥体细胞和半月细胞。这些细胞在气味处理中扮演不同角色,半月细胞和浅锥体细胞主要分布在第 II 层,而深锥体细胞则位于第 III 层。梨状皮质的中间神经元大多是抑制性 GABAergic 细胞^[43],在各层均有发现。

梨状皮质的主要信息输入是来自嗅球的僧帽细胞,还接受来自前嗅核和其他嗅觉皮质相关区域的神经纤维投射^[45]。除此之外,梨状皮质也接受来自中缝核的 5-羟色胺能神经投射^[46]、蓝斑的去甲肾上腺素能输入^[47]、基底前脑的胆碱能投射^[48]和来自腹侧被盖区的多巴胺能调节^[49]。这些调节机制可能对梨状皮质的功能和癫痫发作有重要影响。梨状皮质的输出广泛分布于皮质和皮质下区域,尤其是到内嗅皮质和杏仁核的边缘性连接^[17],这些神经环路可能有助于癫痫在大脑中的扩散。梨状皮质独特的解剖和组织学特性可能是其更易参与到局灶性癫痫的一个重要原因。

4.2 癫痫对梨状皮质的影响 近年来,梨状皮质在癫痫中的变化及其与癫痫的关系引起了广泛关注。以下将从临床影像学 and 动物模型研究两个角度,深入探讨癫痫对梨状皮质的影响。

4.2.1 临床影像学 research 癫痫对梨状皮质的影响

在临床上,颞叶癫痫患者常出现早期的嗅觉异常,这提示梨状皮质在癫痫中起着重要作用。嗅觉感知是一个高度协调的过程,涉及多个脑区的紧密合作,其中梨状皮质作为嗅觉信息处理的关

键部位,其状态直接决定了嗅觉功能的正常与否。有研究团队利用先进的联合脑电图和功能磁共振成像技术,对局灶性癫痫患者的脑活动进行了深入研究,发现癫痫发作期间,同侧梨状皮质显著激活^[50]。这一发现证实了梨状皮质在癫痫放电中的关键作用,并提示梨状皮质可能是癫痫治疗的一个重要目标。进一步的研究通过体积分析揭示了颞叶癫痫患者梨状皮质有显著的解剖结构变化。通过对颞叶癫痫患者和健康人群进行比较,研究人员发现癫痫患者梨状皮质的体积明显减小。这种体积减小不仅限于梨状皮质,还出现在与之紧密相连的海马体、杏仁核和内嗅皮质,这不仅表明梨状皮质在癫痫过程中的直接受累,还进一步揭示了其与海马、杏仁核以及内嗅皮质之间的紧密联系^[51]。梨状皮质体积的显著萎缩与这些区域(海马、杏仁核、内嗅皮质)的萎缩之间存在显著的相关性,提示这些脑区可能共享某种相同的病理机制。

在经历了长时间、高强度的癫痫发作后,患者脑中的神经元大量损失,其中梨状皮质、海马、杏仁核等区域的神经元受损最为严重^[52],这一现象很可能与谷氨酸介导的兴奋毒性有关,即过度的谷氨酸释放触发了神经元的过度兴奋,进而导致了细胞死亡。此外,通过定量放射自摄影技术检测到的局部脑血流变化,为梨状皮质在癫痫过程中的功能异常提供了重要的证据^[53]。脑血流的改变往往预示着神经元活动的异常以及潜在的代谢障碍,这为理解癫痫对梨状皮质乃至整个颞叶网络的影响提供了新的视角。

在颞叶癫痫的临床手术治疗中,梨状皮质的作用尤为关键^[54]。对接受前颞叶切除术的癫痫患者进行个体评估时,梨状皮质的切除显著提高了术后无癫痫发作的几率,而这一效果并未在海马体、杏仁核和内嗅皮质中得到体现^[55-56]。这不仅为梨状皮质在癫痫病理机制中的核心地位提供了强有力的临床证据,也为未来的手术治疗策略提供了新的启示——即更加精准地针对梨状皮质进行干预,可能带来更为显著的治疗效果。

4.2.2 动物模型中研究癫痫对梨状皮质的影响

建立癫痫动物模型来模拟临床癫痫发作是最常用的技术手段,目前使用最广泛的癫痫动物模型主要有 2 种:电点燃诱导和化学点燃诱导^[57]。电点燃模型是通过反复电刺激大脑的特定区域(如杏仁核和海马)来实现的。化学点燃模型是通过

给特定脑区或全身注射药物使动物进入癫痫发作状态。其中最常见的方法是在海马 CA1 区注射海人藻酸,以建立急性癫痫动物模型。此外,还有其他常用的药物,如毛果芸香碱(一种 M 型胆碱受体激动剂)以及戊四氮。

4.2.2.1 电点燃模型中梨状皮质的变化 在电点燃诱导的癫痫模型中,梨状皮质因其高度敏感性而显示出其在癫痫网络中的核心作用。当边缘系统的杏仁核区域受到电刺激并产生初次后放电时,梨状皮质几乎同步地表现出强烈的即刻早期基因 C-Fos 的表达上调^[58]。C-Fos 是一种标志性的即早基因,其快速表达不仅反映了梨状皮质对癫痫放电的高度敏感性,也预示着其在癫痫传播过程中的重要作用。值得注意的是,癫痫后放电不仅局限于刺激灶点,而是涉及到多个脑区之间的复杂连接和动态调整,这说明了癫痫网络内各脑区之间存在着紧密的联系和相互作用。作为边缘系统的一部分,梨状皮质与杏仁核、海马等关键脑区通过广泛的神经纤维相互连接,共同构成了癫痫放电传播的网络基础^[36]。在癫痫放电过程中,梨状皮质作为早期激活的节点之一,其活动迅速传播至相邻脑区,促进了癫痫放电在整个网络的扩散^[59]。因此,梨状皮质的早期激活和放电传播可能是癫痫网络动态变化的一个重要特征。

随着电点燃次数的增加,大脑中兴奋和抑制系统之间的动态平衡逐渐被打破,导致一系列长期性的病理改变。最初的表现是癫痫发作期间的神经元放电率的变化。在杏仁核或海马等部位进行电点燃后,梨状皮质兴奋性神经元的活动长时间增加。这一现象已被现代神经科学技术所证实,例如光纤钙记录和在体电生理学方法^[60]。梨状皮质中兴奋性神经元活动的长时间增加可能与癫痫发作的持续性和复发性有关。随着电点燃的继续,梨状皮质的神经元发生大量丢失,尤其是 GABAergic 中间神经元的数量明显减少^[61]。GABAergic 中间神经元丢失被认为是局灶性癫痫动物模型中常见的癫痫发生标志,在其他类型的癫痫模型中也有类似发现^[62]。GABAergic 神经元的缺失会打破神经网络兴奋—抑制平衡,导致网络兴奋性的异常升高,从而加剧癫痫的发作。这一发现不仅解释了癫痫过程中网络兴奋性增强的原因,也强调了 GABAergic 中间神经元在癫痫病理机制中的重要地位。

癫痫发作不仅影响神经元,还会引起梨状皮

质中星形胶质细胞发生变化。星形胶质细胞作为神经胶质细胞的主要类型之一,不仅为神经元提供营养支持和代谢废物清除功能,还通过释放多种神经营养因子和细胞因子参与神经网络的调控^[63]。在颞叶癫痫患者和癫痫小鼠模型中,星形胶质细胞中出现过度的脂质积累,进而形成了脂质积累的活性星形胶质细胞,继而大量产生载脂蛋白 E(ApoE)^[64]。在大鼠杏仁核点燃过程中,梨状皮质中激活和增殖的星形胶质细胞数量显著增加^[65],表明其可能参与到癫痫活动的调控以及大脑损伤后的恢复过程中^[66]。

4.2.2.2 化学点燃模型中梨状皮质的变化 一些化学药物如毛果芸香碱、海人藻酸和戊四氮可以通过不同的方式引发类似于癫痫持续状态的情况,常被用来建立研究慢性颞叶癫痫的动物模型。这些模型的共同特点是都会对梨状皮质造成显著的损伤。梨状皮质作为嗅觉处理的关键区域,高度互联的神经网络使其成为癫痫放电易于扩散和传播的节点。因此,在化学药物诱导癫痫的过程中,梨状皮质往往是最早且最易受损的脑区之一。

毛果芸香碱是一种强力的毒蕈碱受体激动剂,通过激活特定类型的乙酰胆碱受体来触发癫痫样活动。该癫痫模型下的梨状皮质和内嗅皮质是最早出现神经元损失的地方,尤其是锥体细胞和 GABAergic 中间神经元的数量明显减少,表明这些区域对毛果芸香碱诱导的神经毒性具有高度的敏感性^[67]。此外,在同一动物模型上也发现梨状皮质、海马、杏仁核等区域在早期阶段会出现胶质细胞数量增加的现象^[68]。胶质细胞,特别是星形胶质细胞和小胶质细胞,在癫痫发病过程中起到关键作用,可以引发局部炎症,并通过释放炎症介质影响神经元的功能和存活。在毛果芸香碱癫痫模型中,梨状皮质中的突触相关基因表达下降,而与炎症相关基因表达量显著升高^[69]。这些变化提示在癫痫发作初期,突触功能可能被抑制,同时炎症反应被激活,这 2 种效应共同促进了癫痫的发展。

在化学点燃模型中,海人藻酸和戊四氮各自通过不同的机制引发癫痫样发作,并显著影响梨状皮质的结构和功能。海人藻酸作为谷氨酸受体激动剂,能够迅速激活神经元,导致梨状皮质神经元的高敏感性和快速损伤,这一过程模拟了急性癫痫的病理过程^[70-71]。相比之下,戊四氮通过拮抗 GABA 受体来降低神经元抑制性,从而诱发癫

痫样发作。在戊四氮点燃模型中,梨状皮质的基因表达和分子变化揭示了癫痫对神经网络结构和功能的深远影响,包括即刻早期基因 *Egr1* 和 *Arc* 的表达增加^[72]、突触黏附分子 *neuroligin 3* 的上调^[73]以及神经微环境的改变^[74]。此外,戊四氮点燃模型还揭示了 GABAergic 神经传递的减弱(如犬尿酸浓度降低)与癫痫发作之间的潜在联系^[75],以及谷氨酸和丙氨酸等神经递质在梨状皮质中的异常升高^[76],进一步强调了化学点燃模型中梨状皮质变化的复杂性和多层次性。综上所述,化学点燃模型中梨状皮质的变化涉及多个层面,包括受体表达的变化,突触结构调整,神经微环境的改变以及特定基因表达的调控(图 2)。

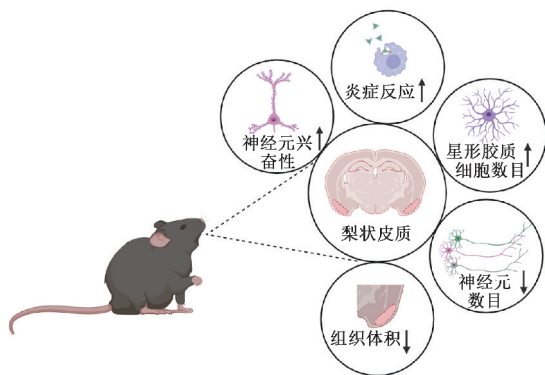


图 2 癫痫在梨状皮质中引起复杂的变化

4.3 梨状皮质对癫痫的作用 梨状皮质在局灶性癫痫网络中扮演着至关重要的角色。无论是通过电点燃还是化学点燃的方式,梨状皮质都会经历一系列复杂的变化,这些变化最终导致其兴奋性的增加。这种兴奋性的增加可能为癫痫放电的促进和传播提供了途径,对癫痫的发展起到关键作用。接下来进一步探讨梨状皮质是否对颞叶癫痫的进展有任何影响,调控梨状皮质的策略是否能够作为一种潜在的抗癫痫治疗方法。

4.3.1 梨状皮质促进癫痫的发生 早期研究已经证实,反复电刺激梨状皮质能够诱发癫痫发作^[40, 77]。不同电点燃模型的研究表明,梨状皮质具有较低的癫痫发生阈值,与其他癫痫灶点相比,梨状皮质电点燃能更快地引发癫痫发作,且全身发作的潜伏期显著缩短^[78]。这可能是由于梨状皮质与运动皮质的联系较为紧密。此外,梨状皮质不同部位对电刺激的敏感性也不相同,早期研究指出前梨状皮质比后梨状皮质更容易点燃^[79],但

后续研究则发现后梨状皮质对电点燃更为敏感^[80]。这些不同的结果可能与使用的癫痫模型有关,但均表明梨状皮质容易受到电刺激的影响,并能诱导癫痫发作。Piredda 等^[41]在 1985 年确定了一个位于大鼠前脑中的特殊部位,称为风暴区,这个区域对促惊厥化学刺激极其敏感。在该区域注射极少量的 GABA 拮抗剂、胆碱能激动剂、红藻氨酸和微摩尔浓度的谷氨酸就能以远低于其他大脑区域的浓度引发癫痫发作。

梨状皮质在不同来源的癫痫发作发展和传播中发挥着重要作用。在电点燃过程中,无论灶点位于哪个脑区,梨状皮质通常都是最先被激活的区域之一^[81]。此外,杏仁核点燃后,梨状皮质显示出长时间的后放电,这些发现提示梨状皮质可能在癫痫的产生或促进中发挥作用。梨状皮质与其他神经环路的广泛连接可能有助于癫痫的扩散。梨状皮质在癫痫中引起的复杂变化促使研究者采用多种干预手段,包括电刺激、损伤实验和手术切除,以验证其在癫痫发生发展中的确切作用。

4.3.2 深部脑刺激梨状皮质对癫痫的作用 深部脑刺激,俗称“脑起搏器”,是一种通过向特定的大脑深部区域精确植入电极并施加电刺激来调节异常神经活动的治疗方法。在人类局灶性癫痫的治疗中,深部脑刺激已成为一种重要的治疗选择。不同的大脑区域有不同的刺激参数,一般采用高频刺激(100 Hz)和低频刺激(1~10 Hz)。低频刺激被认为对预防癫痫发作有长远而持久的效果^[82]。尽管深部脑刺激已经在多个脑区如小脑^[83]、丘脑前核^[84]、丘脑下核^[83]及海马^[85]的治疗中取得了显著成效,但在梨状皮质的应用仍处于初步研究阶段。

梨状皮质作为局灶性癫痫网络的关键节点,其兴奋性的变化对癫痫的发生和传播具有重要影响。理论上,通过深部脑刺激调节梨状皮质的电活动,可以直接干预癫痫的病理过程,实验动物模型上的研究已经为我们提供了初步证据。在杏仁核电点燃、梨状皮质电点燃以及海人藻酸模型上,给予梨状皮质低频刺激均显示出良好的抗癫痫效果,尽管使用的参数各不相同^[77, 86-87]。这些研究不仅证实了梨状皮质在癫痫发病机制中的重要作用,也揭示了通过低频刺激调控该区域电活动以抑制癫痫活动的潜力。低频刺激的效果具有区域特异性,研究发现在杏仁核电点燃大鼠模型上,对同侧梨状皮质施加低频刺激显著抑制了大鼠的点

燃过程,延迟了癫痫的发生发展,并且这种效果持续时间可达 10 d 之久,但对对侧梨状皮质施加同样参数的低频刺激则没有影响^[87]。相类似的,在同一实验模型上,对同侧梨状皮质施加低频刺激显著降低了全身性癫痫发作的发生频率和后放电的持续时间,而对侧梨状皮质的低频刺激仅对全身性癫痫发作的发生率有轻微影响^[86],这可能与癫痫放电在大脑网络中的传播路径有关。

低频电刺激的效果受到多种因素的影响,包括刺激的参数(如强度、脉冲持续时间、刺激间隔时间)以及癫痫模型的类型等。Ghorbani 等^[77]的研究强调了刺激时机的重要性。对已经完全点燃的大鼠在下一次点燃之前施加梨状皮质低频刺激则没有抗癫痫作用,而间隔 1 周后,再次施加相同参数的低频刺激则显著缩短癫痫发作的持续时间。这一发现提示,刺激的时机对于治疗效果至关重要,可能与大脑自身的恢复过程和癫痫发作的动态特性有关。海人藻酸诱导的癫痫持续状态会导致大脑一些区域的组织损伤,包括海马、杏仁核、梨状皮质和其他边缘区域^[88]。对于海人藻酸诱导的癫痫持续状态,在梨状皮质施加低频刺激可使癫痫发作率减少 90% 以上,癫痫大发作(第 4 和第 5 级)完全消除。这些结果表明,梨状皮质与癫痫发作的起始、传播和泛化密切相关,是一个很有潜力的癫痫治疗靶点。

尽管动物实验为梨状皮质的深部脑刺激治疗癫痫提供了有力支持,但将其应用于临床仍然面临一些挑战。首先,人类与动物在解剖结构和生理机能上存在差异,这意味着深部脑刺激在人类癫痫患者中的效果可能与动物模型有所不同。其次,如何确定最佳刺激参数以实现最佳治疗效果同时最小化副作用,是当前研究亟待解决的问题。此外,由于电刺激的非特异性,可能同时作用于多个神经元群体甚至路过的神经纤维,这在一定程度上限制了其精准调控的能力。

4.3.3 手术及病变干预梨状皮质对癫痫的作用

大约 30% 癫痫患者对药物治疗无效,成为难治性癫痫,其中颞叶癫痫是最常见的类型。在难治性颞叶癫痫中,手术比药物更能显著改善治疗效果,颞叶切除术已成为这些患者治疗的最佳选择^[89]。手术主要针对颞叶内侧结构,如海马和杏仁核^[89]。手术的目标是切除颞叶中部的病变区域,减少癫痫发作的频率和严重程度。尽管手术可以显著改善许多患者的病情,但并非所有患者

都能完全摆脱癫痫发作。术后无癫痫发作率在 60%~70%,这意味着仍有相当一部分患者在手术后继续经历癫痫发作^[90],这提示可能存在未被充分识别的病灶区域或病理机制。

在过去的几十年中,确定最佳的手术切除范围一直是难题^[55]。Galovic 等^[55]最近发表的一项研究报道了在接受标准颞叶切除术的颞叶癫痫患者中,梨状皮质手术切除与癫痫发作结果相关的有力证据;研究发现,梨状皮质的手术切除可以显著提高无癫痫发作的几率。同样,另一项研究指出,至少需要切除 26.4% 的梨状皮质颞部才能在 96% 的患者中实现无癫痫发作^[56]。这表明梨状皮质在颞叶癫痫中可能扮演着重要的角色。然而,梨状皮质的切除并非盲目进行,而是需要基于精确的影像分割和个体化的手术规划。最新的研究提出了一种新的影像分割方法,旨在更准确地界定梨状皮质的边界,为神经外科医生提供更为精细的手术指导^[91]。这一技术的引入不仅有望提高手术的精准度,还能最大限度地减少手术并发症和术后癫痫复发的风险。

病变干预作为研究梨状皮质在癫痫中作用的一种重要手段,不仅在临床手术中具有应用价值,在癫痫动物模型的研究中也展现了其独特的重要性。在动物模型中,双侧手术切除或直流电引起的大范围梨状皮质损伤显著延缓了中隔或杏仁核电点燃的进程^[92],这一发现强调了梨状皮质在癫痫放电传播中的关键作用。此外,通过显微注射伊波酸盐等神经毒素对梨状皮质进行精确损伤,进一步揭示了梨状皮质不同部位在癫痫病理过程中的特异性作用。例如,后梨状皮质的损伤降低了同侧基底外侧杏仁核对电刺激的敏感性,延长了点燃过程的初始阶段,这表明后梨状皮质在癫痫点燃的起始阶段可能起到了促进作用^[93]。与此同时,对梨状皮质不同部位(前、中、后)的病变研究揭示了其在癫痫点燃过程中的差异化作用。前梨状皮质的损伤对点燃过程影响较小,而中央梨状皮质的损伤则显著延缓了从局灶性发作到全身性发作的进展,这提示中央梨状皮质在癫痫放电传播到更广泛脑区的过程中起到了关键的桥梁作用。相比之下,后梨状皮质的损伤对点燃过程影响不显著,这可能与该区域在癫痫网络中的特定功能定位有关^[94]。中央梨状皮质与梨状皮质其他部位的连接更强,与眶额叶皮质、基底神经节和对侧半球的连接更明显,这有可能是中央梨状皮质

比其他部位(前、后梨状皮质)具有特定功能的原因^[95]。与此同时,中央梨状皮质比其他部位拥有更多的 GABAergic 神经元^[96],表明 GABAergic 神经元可能在中央梨状皮质的抗癫痫作用中发挥重要作用。

4.3.4 光遗传和化学遗传调控 光遗传学和化学遗传学技术作为神经科学领域的革命性工具,在癫痫研究中发挥着日益重要的作用。光遗传学是一种利用光来控制神经元活动的技术,通过将光敏蛋白,如光敏感通道蛋白-2(channelrhodopsin-2, ChR2)或视紫红质(halorhodopsin, NpHR)特异性地表达在目标神经元上,进而可以用光来激活或抑制这些神经元。研究发现对小鼠的梨状皮质施加每日短暂的光遗传学刺激,即使在没有其他明显病理刺激的情况下,也能够迅速诱发小鼠的癫痫发作^[97],这直观地展示了光遗传学在加速癫痫进程中的能力,同时也揭示了梨状皮质在癫痫易感性中的核心地位。另一方面,光遗传学不仅能诱发癫痫,还能通过调节梨状皮质神经元的兴奋性来调控癫痫的进程。通过光激活梨状皮质的锥体神经元,可以显著加速癫痫的发展;相反,抑制这些神经元则能有效延缓杏仁核点燃引起的癫痫发作^[60]。这一发现为癫痫的精准治疗提供了新的思路,即通过调节特定神经元的活动来控制癫痫的发作。光遗传学技术的刺激强度受光源强度、光波长、细胞类型及其形态和分布等多种因素共同影响。光源强度越高,激活的神经元数量可能越大,但过高的强度也可能导致非特异性刺激和细胞损伤。光波长需与光敏蛋白的激活特性相匹配,以实现最佳刺激效果,如 ChR2 常在蓝光范围内(450~480 nm)表现出最佳的激活效果。此外,不同细胞类型对光的敏感性不同,神经元的形态和分布也会影响光的传播和刺激效果,进而影响整体刺激强度。因此,光遗传技术造成的神经元刺激强度有一个复杂且可调控的范围,需根据实验需求和条件进行精确控制。而化学遗传学方法已被用于通过选择性地刺激靶细胞中的人毒蕈碱乙酰胆碱 M3 受体突变体(human M3 muscarinic receptor, hM3Dq)或 M4 受体突变体(human M4 muscarinic receptor, hM4Di)来激活或抑制特定的神经元。通过化学遗传操控梨状皮质锥体神经元的活动也能实现对癫痫进程的双向调控^[60](图 3)。此外,癫痫网络存在 2 种状态:癫痫发作期和发作间期。尽管发作间期在癫痫进程中占据大部分时间,但其对发作事件的贡献及其背后的细胞机制却长期未解。通过

活动依赖的标记技术和遗传编码的方法,研究人员可以追踪和操纵梨状皮质在发作期间和发作间期内被激活的神经元。研究表明,光遗传学激活在发作期间所招募的神经元群体会促进癫痫发作的进一步发展,而激活发作间期内被激活的神经元则可能有助于预防癫痫发作^[71]。这些发现揭示了发作间期对于防止癫痫发作的重要性,并为治疗癫痫提供了新的方向。

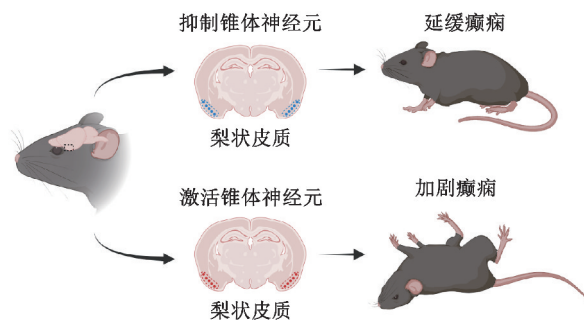


图 3 操控梨状皮质可以调节癫痫进程

光遗传学和化学遗传学技术在癫痫领域的应用为理解癫痫的神经机制提供了新的视角,并为开发新的治疗策略提供了可能。通过精确控制特定神经元群体的活性,研究人员可以更好地理解癫痫发作的起始、传播和终止机制,并探索新的干预方法。这些技术的应用有望为癫痫患者带来更有效、更个性化的治疗方案。

5 嗅觉刺激影响癫痫发作

嗅觉刺激作为一种潜在的非药物治疗手段,对癫痫活动的影响是一个值得深入探讨的问题。早在 19 世纪,Gowers 就提出了利用强烈气味(如氨水或亚硝酸戊酯)来尝试阻止癫痫发作的想法,这标志着人们开始认识到嗅觉系统与癫痫之间的复杂关系。尽管当时缺乏科学依据,但这种直观的想法却预示着嗅觉刺激在治疗癫痫中的潜在应用。近年来,临床报道中关于嗅觉幻觉与癫痫发作关联的叙述进一步加深了我们对这一领域的理解。有研究表明,在癫痫发作前出现嗅觉幻觉时,及时给予特定的嗅觉刺激(如茉莉花香味)可能有助于预防癫痫发作^[98-99],这种非侵入性的方法易于实施,为癫痫患者提供了一种潜在的新疗法。此外,在东方一些发展中国家存在使用鞋子或袜子气味作为癫痫急救手段的传统做法^[100],虽然其科学依据尚不充分,但也

从侧面反映了嗅觉刺激在癫痫治疗中的应用历史。

嗅觉刺激对癫痫的影响可能是促进性的,也可能是抑制性的,这取决于刺激的类型和个体的差异。一些研究发现,特定的嗅觉刺激,如茉莉花香味,可以在嗅觉幻觉出现时预防癫痫发作^[98-99]。然而,某些气味,如辛醛,可以诱发癫痫发作^[101]。这种双重作用提示我们,嗅觉刺激对癫痫的影响可能需要更精细的控制和个体化的应用(图4)。

作为初级嗅觉皮质的核心组成部分,梨状皮质在嗅觉刺激调节癫痫活动中的作用不容忽视。最新研究表明,梨状皮质能够双向调节癫痫进程^[60],这为嗅觉刺激治疗癫痫提供了新的可能性。利用特定的嗅觉刺激来影响梨状皮质的活动,可能有助于控制或减少癫痫发作。嗅觉刺激作为一种潜在的非药物治疗手段,为癫痫治疗提供了新的思路。通过精确控制嗅觉刺激的类型和时机,可能实现对癫痫发作的有效控制和预防。未来的研究需要综合考虑嗅觉刺激的类型、时机和个体差异,以实现癫痫发作的有效控制和预防。

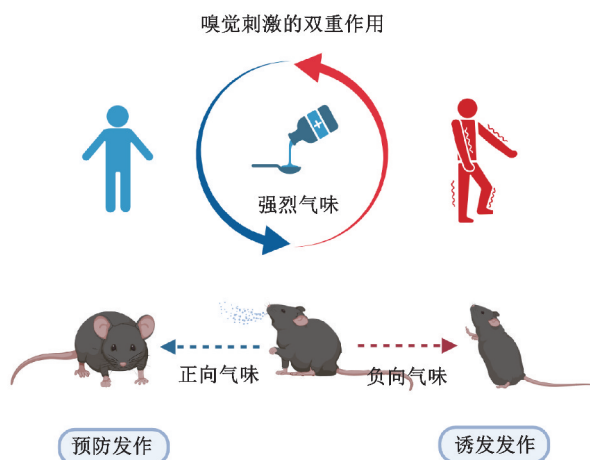


图4 嗅觉刺激可作为治疗癫痫的潜在策略

6 展望

癫痫作为一项全球性的重大健康挑战,寻找新的治疗靶点和研发基于新靶点的抗癫痫药物是当前国际前沿科学问题,也是癫痫临床治疗所面临的重大挑战。本综述通过对现有文献的系统梳理,揭示了梨状皮质在癫痫发病过程中的潜在作用。癫痫不仅可以导致患者嗅觉功能受损,而且其发生、发展与梨状皮质的结构和功能异常密切相关。通过对临床

影像学、动物模型及多种干预手段的研究,揭示了梨状皮质在癫痫中的复杂作用机制,包括其促进癫痫发生的潜力以及作为治疗靶点的可能性。然而,目前的研究仍存在许多未解之谜。例如,癫痫对梨状皮质影响的具体分子机制尚不完全清楚;不同癫痫类型中梨状皮质受损的程度和模式是否存在差异;以及如何利用梨状皮质的相关研究成果开发更为精准有效的癫痫治疗方法等。此外,嗅觉刺激作为一种非侵入性的治疗方法,在癫痫治疗中展现出了潜在的应用前景。未来的研究应进一步聚焦于癫痫与梨状皮质相互作用的分子机制,不同癫痫类型中梨状皮质受损的特异性,以及基于嗅觉刺激的创新治疗方法的开发和验证,以期为患者带来更加安全、有效的治疗选择。

参考文献:

- [1] Patel PR, De Jesus O. Partial epilepsy [A]. in: StatPearls [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [2] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology [J]. Semin Neurol, 2020, 40(6): 617-623.
- [3] Huang Y, Li Y, Pan H, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(11): 877-897.
- [4] Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: implications for low- and middle-income countries [J]. Epilepsy Behav, 2020, 105: 106949.
- [5] Blank LJ, Jette N. Epilepsy research in 2022: clinical advances [J]. Lancet Neurol, 2023, 22(1): 15-17.
- [6] Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2018, 139: 73-79.
- [7] Hasan TF, Tatum WO 4th. Ambulatory EEG usefulness in epilepsy management [J]. J Clin Neurophysiol, 2021, 38(2): 101-111.
- [8] Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery [J]. Pract Neurol, 2020, 20(1): 4-14.
- [9] Seto ES, Coorg R. Epilepsy surgery: monitoring and novel surgical techniques [J]. Neurol Clin, 2021, 39(3): 723-742.
- [10] Vivekananda U. Redefining the role of Magnetoencephalography in refractory epilepsy [J]. Seizure, 2020, 83: 70-75.
- [11] Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, et al. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(12): 1038-1047.
- [12] Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review [J]. Seizure, 2020, 83: 104-123.
- [13] Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review [J]. JAMA, 2022, 327(13): 1269-1281.

- [14] Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3(Suppl Suppl 2):114-119.
- [15] Perucca E, Perucca P, White HS, et al. Drug resistance in epilepsy[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(8):723-734.
- [16] Allone C, Lo Buono V, Corallo F, et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: a review of the literature[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381:7-15.
- [17] Vismar MS, Forcelli PA, Skopin MD, et al. The piriform, perirhinal, and entorhinal cortex in seizure generation[J]. *Front Neural Circuits*, 2015, 9:27.
- [18] Hirakawa H, Terao T. A strange smell and visions in a 45-year-old man with focal epilepsy[J]. *Lancet*, 2023, 401(10386):1458.
- [19] Kasper BS, Kasper EM, Pauli E, et al. Phenomenology of hallucinations, illusions, and delusions as part of seizure semiology [J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(1/2):13-23.
- [20] Ighodaro ET, Maini K, Arya K, et al. Focal onset seizure[A]. in: *StatPearls[M]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [21] Acharya V, Acharya J, Lüders H. Olfactory epileptic auras[J]. *Neurology*, 1998, 51(1):56-61.
- [22] Bérard N, Landis BN, Legrand L, et al. Electrical stimulation of the medial orbitofrontal cortex in humans elicits pleasant olfactory perceptions[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 114(Pt A):107559.
- [23] Taşel İ, Balgetir F, Müngen B, et al. Epileptic olfactory auras: a clinical spectrum[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(8):3397-3401.
- [24] Haehner A, Henkel S, Hopp P, et al. Olfactory function in patients with and without temporal lobe resection [J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4):477-480.
- [25] Motoki A, Akamatsu N, Fumuro T, et al. Characteristics of olfactory dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 125:108402.
- [26] Aguado-Carrillo G, Saucedo-Alvarado PE, Cuellar-Herrera M, et al. Olfactory function in patients with temporal lobe epilepsy; correlation of functional magnetic resonance imaging for olfaction with the laterality of the epileptic focus[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 178:106807.
- [27] Khurshid K, Crow AJD, Rupert PE, et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in epilepsy [J]. *Neuropsychol Rev*, 2019, 29(3):328-337.
- [28] Hwang BY, Mampre D, Penn R, et al. Olfactory testing in temporal lobe epilepsy: a systematic review [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(12):65.
- [29] Giessel AJ, Datta SR. Olfactory maps, circuits and computations [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 24(1):120-132.
- [30] Mori K, Sakano H. Olfactory circuitry and behavioral decisions [J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83:231-256.
- [31] Ciumas C, Lindström P, Aoun B, et al. Imaging of odor perception delineates functional disintegration of the limbic circuits in mesial temporal lobe epilepsy[J]. *NeuroImage*, 2008, 39(2):578-592.
- [32] Bitzenhofer SH, Westeinde EA, Zhang HX B, et al. Rapid odor processing by layer 2 subcircuits in lateral entorhinal cortex[J]. *eLife*, 2022, 11:e75065.
- [33] Persson BM, Ambrozova V, Duncan S, et al. Lateral entorhinal cortex lesions impair odor-context associative memory in male rats [J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(4):1030-1046.
- [34] Wang DJ, Liu PL, Mao XF, et al. Task-demand-dependent neural representation of odor information in the olfactory bulb and posterior piriform cortex [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(50):10002-10018.
- [35] Rayport M, Sani S, Ferguson SM. Olfactory gustatory responses evoked by electrical stimulation of amygdalar region in man are qualitatively modifiable by interview content; case report and review[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2006, 76:35-42.
- [36] Vaughan DN, Jackson GD. The piriform cortex and human focal epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2014, 5:259.
- [37] Flanagan D, Badawy RAB, Jackson GD. EEG-fMRI in focal epilepsy: local activation and regional networks [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(1):21-31.
- [38] Fahoum F, Lopes R, Pittau F, et al. Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(9):1618-1627.
- [39] Poo C, Agarwal G, Bonacchi N, et al. Spatial maps in piriform cortex during olfactory navigation[J]. *Nature*, 2022, 601(7894):595-599.
- [40] Cheng HM, Wang Y, Chen JZ, et al. The piriform cortex in epilepsy: what we learn from the kindling model[J]. *Exp Neurol*, 2020, 324:113137.
- [41] Piredda S, Gale K. A crucial epileptogenic site in the deep prepiriform cortex[J]. *Nature*, 1985, 317(6038):623-625.
- [42] Young JC, Vaughan DN, Nasser HM, et al. Anatomical imaging of the piriform cortex in epilepsy [J]. *Exp Neurol*, 2019, 320:113013.
- [43] Bekkers JM, Suzuki N. Neurons and circuits for odor processing in the piriform cortex[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(7):429-438.
- [44] Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. Central olfactory connections in the macaque monkey [J]. *J Comp Neurol*, 1994, 346(3):403-434.
- [45] Blazing RM, Franks KM. Odor coding in piriform cortex: mechanistic insights into distributed coding [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 64:96-102.
- [46] Piszár I, Lőrincz ML. Differential serotonergic modulation of synaptic inputs to the olfactory cortex[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1950.
- [47] Bouret S, Sara SJ. Locus coeruleus activation modulates firing rate and temporal organization of odour-induced single-cell responses in rat piriform cortex [J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(12):2371-2382.
- [48] Li XN, Yu B, Sun QT, et al. Generation of a whole-brain atlas for the cholinergic system and mesoscopic projectome analysis of basal forebrain cholinergic neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(2):415-420.
- [49] Potts Y, Bekkers JM. Dopamine increases the intrinsic excitability of parvalbumin-expressing fast-spiking cells in the piriform cortex [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16:919092.

- [50] Laufs H, Richardson MP, Salek-Haddadi A, et al. Converging PET and fMRI evidence for a common area involved in human focal epilepsies[J]. *Neurology*, 2011, 77(9):904-910.
- [51] Hwang BY, Mampre D, Tsehay YK, et al. Piriform cortex ablation volume is associated with seizure outcome in mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Neurosurgery*, 2022, 91(3):414-421.
- [52] Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, et al. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(8):981-991.
- [53] Carçak N, Ferrandon A, Koning E, et al. Effect of stage 2 kindling on local cerebral blood flow rates in rats with genetic absence epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(1):33-43.
- [54] Borger V, Hamed M, Bahna M, et al. Temporal lobe epilepsy surgery; Piriform cortex resection impacts seizure control in the long-term[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(8):1206-1211.
- [55] Galovic M, Baudracco I, Wright-Goff E, et al. Association of piriform cortex resection with surgical outcomes in patients with temporal lobe epilepsy [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(6):690-700.
- [56] Borger V, Schneider M, Taube J, et al. Resection of piriform cortex predicts seizure freedom in temporal lobe epilepsy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(1):177-189.
- [57] Wang YL, Wei PH, Yan F, et al. Animal models of epilepsy: a phenotype-oriented review [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(1):215-231.
- [58] Akiyama K, Ishikawa M, Saito A. mRNA expression of activity-regulated cytoskeleton-associated protein (arc) in the amygdala-kindled rats[J]. *Brain Res*, 2008, 1189:236-246.
- [59] Ebert U, Rundfeldt C, Löscher W. Development and pharmacological suppression of secondary afterdischarges in the hippocampus of amygdala-kindled rats[J]. *Eur J Neurosci*, 1995, 7(4):732-741.
- [60] Wu J, Liu PL, Geng C, et al. Principal neurons in the olfactory cortex mediate bidirectional modulation of seizures[J]. *J Physiol*, 2023, 601(16):3557-3584.
- [61] Bolkvadze T, Dzhaparidze ND, Zhvaniya MG, et al. Cellular composition of the piriform cortex of the rat brain in experimental epilepsy[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2006, 36(3):271-274.
- [62] Tolmacheva EA, van Luijtelaaar G. Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij rats[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 416(1):17-21.
- [63] Purnell BS, Alves M, Boison D. Astrocyte-neuron circuits in epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 179:106058.
- [64] Chen ZP, Wang SJ, Zhao XS, et al. Lipid-accumulated reactive astrocytes promote disease progression in epilepsy [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(4):542-554.
- [65] Vessal M, Dugani CB, Solomon DA, et al. Astrocytic proliferation in the piriform cortex of amygdala-kindled subjects; a quantitative study in partial versus fully kindled brains[J]. *Brain Res*, 2004, 1022(1/2):47-53.
- [66] Vezzani A, Ravizza T, Bedner P, et al. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(12):707-722.
- [67] Wall CJ, Kendall EJ, Obenaus A. Rapid alterations in diffusion-weighted images with anatomic correlates in a rodent model of status epilepticus[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(10):1841-1852.
- [68] Eidt S, Kendall EJ, Obenaus A. Neuronal and glial cell populations in the piriform cortex distinguished by using an approximation of q-space imaging after status epilepticus [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(7):1225-1233.
- [69] Guo AN, Zhang HQ, Li HH, et al. Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(45):e2213162119.
- [70] Chen SY, Buckmaster PS. Stereological analysis of forebrain regions in kainate-treated epileptic rats [J]. *Brain Res*, 2005, 1057(1/2):141-152.
- [71] Lai NX, Cheng HM, Li ZS, et al. Interictal-period-activated neuronal ensemble in piriform cortex retards further seizure development[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(11):111798.
- [72] Szyndler J, Maciejak P, Wisłowska-Stanek A, et al. Changes in the Egr1 and Arc expression in brain structures of pentylenetetrazole-kindled rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(2):368-378.
- [73] Takechi K, Suemaru K, Kiyoi T, et al. The $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor modulates autism-like behavioral and motor abnormalities in pentylenetetrazol-kindled mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 775:57-66.
- [74] Ueno H, Suemitsu S, Murakami S, et al. Pentylenetetrazol kindling induces cortical astrogliosis and increased expression of extracellular matrix molecules in mice[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 163:120-134.
- [75] Yamamoto F, McNeill PD, Hakomori S. Identification in human genomic DNA of the sequence homologous but not identical to either the histo-blood group ABH genes or alpha 1:3 galactosyltransferase pseudogene [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 175(3):986-994.
- [76] Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D, et al. Time course of changes in the concentrations of amino acids in the brain structures of pentylenetetrazole-kindled rats[J]. *Brain Res*, 2010, 1342:150-159.
- [77] Ghorbani P, Mohammad-Zadeh M, Mirajafi-Zadeh J, et al. Effect of different patterns of low-frequency stimulation on piriform cortex kindled seizures [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 425(3):162-166.
- [78] McIntyre DC, Kelly ME, Dufresne C. FAST and SLOW amygdala kindling rat strains: comparison of amygdala, hippocampal, piriform and perirhinal cortex kindling[J]. *Epilepsy Res*, 1999, 35(3):197-209.
- [79] Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation[J]. *Exp Neurol*, 1969, 25(3):295-330.
- [80] Ebert U, Löscher W. Strong induction of c-fos in the piriform cortex during focal seizures evoked from different limbic brain

- sites[J]. *Brain Res*, 1995, 671(2):338-344.
- [81] Draganow M, Robertson HA, Robertson GS. Amygdala kindling and c-fos protein(s) [J]. *Exp Neurol*, 1988, 102(2):261-263.
- [82] Wang Y, Liang J, Xu CL, et al. Low-frequency stimulation in anterior nucleus of thalamus alleviates kainate-induced chronic epilepsy and modulates the hippocampal EEG rhythm [J]. *Exp Neurol*, 2016, 276:22-30.
- [83] Klinger NV, Mittal S. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 140:11-25.
- [84] Lehtimäki K, Möttönen T, Järventausta K, et al. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(2):268-275.
- [85] Jin HB, Li WL, Dong CZ, et al. Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Seizure*, 2016, 37:1-7.
- [86] Zhu-Ge ZB, Zhu YY, Wu DC, et al. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex inhibits amygdaloid-kindled seizures in Sprague-Dawley rats [J]. *Neuroscience*, 2007, 146(3):901-906.
- [87] Yang LX, Jin CL, Zhu-Ge ZB, et al. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex delays seizure development induced by amygdaloid kindling in rats [J]. *Neuroscience*, 2006, 138(4):1089-1096.
- [88] Sharma AK, Reams RY, Jordan WH, et al. Mesial temporal lobe epilepsy: pathogenesis, induced rodent models and lesions [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(7):984-999.
- [89] Choi H, Sell RL, Lenert L, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300(21):2497-2505.
- [90] de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study [J]. *Lancet*, 2011, 378(9800):1388-1395.
- [91] Leon-Rojas JE, Iqbal S, Vos SB, et al. Resection of the piriform cortex for temporal lobe epilepsy: a Novel approach on imaging segmentation and surgical application [J]. *Br J Neurosurg*, 2024, 38(3):716-721.
- [92] Racine RJ, Paxinos G, Mosher JM, et al. The effects of various lesions and knife-cuts on septal and amygdala kindling in the rat [J]. *Brain Res*, 1988, 454(1/2):264-274.
- [93] Wahnschaffe U, Ebert U, Löscher W. The effects of lesions of the posterior piriform cortex on amygdala kindling in the rat [J]. *Brain Res*, 1993, 615(2):295-303.
- [94] Schwabe K, Ebert U, Löscher W. Bilateral lesions of the central but not anterior or posterior parts of the piriform cortex retard amygdala kindling in rats [J]. *Neuroscience*, 2000, 101(3):513-521.
- [95] Schwabe K, Ebert U, Löscher W. The central piriform cortex: anatomical connections and anticonvulsant effect of GABA elevation in the kindling model [J]. *Neuroscience*, 2004, 126(3):727-741.
- [96] Löscher W, Lehmann H, Ebert U. Differences in the distribution of GABA- and GAD-immunoreactive neurons in the anterior and posterior piriform cortex of rats [J]. *Brain Res*, 1998, 800(1):21-31.
- [97] Ryu B, Nagappan S, Santos-Valencia F, et al. Chronic loss of inhibition in piriform cortex following brief, daily optogenetic stimulation [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(3):109001.
- [98] Efron R. The effect of olfactory stimuli in arresting uncinate fits [J]. *Brain*, 1956, 79(2):267-281.
- [99] Efron R. The conditioned inhibition of uncinate fits [J]. *Brain*, 1957, 80(2):251-262.
- [100] Jaseja H. Scientific basis behind traditional practice of application of "shoe-smell" in controlling epileptic seizures in the eastern countries [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(6):535-538.
- [101] Restrepo D, Hellier JL, Salcedo E. Complex metabolically demanding sensory processing in the olfactory system: implications for epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 38:37-42.

收稿日期:2024-07-15 修回日期:2024-08-10

本文编辑:程春开