

· 论 著 ·

无镁诱导仓鼠原代皮质神经元电生理学特性[☆]沈丘月* 刘娜娜[△] 刘黎黎* 姜玉武[△] 侯新琳[✉]

【摘要】目的 无镁细胞外液建立癫痫放电模型,利用全细胞膜片钳技术,检测仓鼠原代皮质神经元的电生理学特性。方法 采用生后1~2 d新生叙利亚仓鼠,分离大脑皮质培养原代神经元培养至第12天,分别予有镁细胞外液(有镁组)和无镁细胞外液(无镁组)孵育3 h,3 h后均更换为正常孵育液继续培养24 h。利用全细胞膜片钳技术,电压钳模式下记录神经元兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic currents, EPSC),电流钳模式下记录神经元兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potentials, EPSP)。结果 与有镁组相比,无镁组仓鼠原代皮质神经元EPSC[(124.38±75.15) Hz vs. (33.93±22.32) Hz, $P<0.001$]及EPSP [(37.05±38.37) Hz vs. (5.63±9.52) Hz, $P<0.01$]的频率升高,且差异有统计学意义;而两组之间EPSC及EPSP的振幅、曲线下面积和半宽度的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 无镁处理后仓鼠原代皮质神经元兴奋性升高,仓鼠原代皮质神经元可用于构建癫痫细胞模型。

【关键词】癫痫 叙利亚仓鼠 大脑皮质 皮质兴奋性 神经元 膜片钳技术 兴奋性突触后电流 兴奋性突触后电位

【中图分类号】R742.1;R338

【文献标识码】A

The electrophysiological characteristics of primary hamster cortical neurons with Mg^{2+} -free external. SHEN Qiuyue, LIU Nana, LIU Lili, JIANG Yuwu, HOU Xinlin. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China. Tel: 010-83573213.

【Abstract】Objective To investigate the electrophysiological characteristics of hamster primary cortical neurons by using the whole-cell patch-clamp recordings in a Mg^{2+} -free cell model of epilepsy. Methods The cerebral cortex were isolated for primary neuron culture from neonatal Syrian hamsters 1-2 days after birth. After 12 days, primary neurons were exposed to normal external (Mg^{2+} group) or Mg^{2+} -free external (Mg^{2+} -free group) respectively for 3 hours, followed by a 24-hour incubation in normal culture medium. Excitatory postsynaptic currents (EPSC) and excitatory postsynaptic potentials (EPSP) were recorded in voltage clamp mode and current clamp mode using whole-cell patch-clamp recordings, respectively. Results Compared to Mg^{2+} group, the frequency of EPSC [(124.38±75.15) Hz vs. (33.93±22.32) Hz, $P<0.001$] ($P<0.001$) and EPSP [(37.05±38.37) Hz vs. (5.63±9.52) Hz, $P<0.01$] in primary cortical neurons from the Mg^{2+} -free group increased significantly. Meanwhile, there were no statistically significant differences in the amplitude, area under the curve and half-width of EPSC and EPSP between the two groups ($P>0.05$). Conclusion The present study demonstrates an increase in excitability of primary hamsters cortical neurons after Mg^{2+} depletion, suggesting that these neurons can be utilized to use to create cell models of epilepsy.

【Keywords】Epilepsy Syrian hamsters Cerebral cortex Cortical excitability Neuron Patch-clamp techniques Excitatory postsynaptic current Excitatory postsynaptic potential

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.03.003

[☆] 国家自然科学基金项目(编号:82101806);国家重点研发计划生育健康及妇女儿童健康保障重点专项(编号:2021YFC2700700)

* 北京大学第一医院儿科(北京 100034)

[△] 儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室

[✉] 通信作者(E-mail:houxinlin66@163.com)

无镁细胞外液处理原代培养神经元是诱导神经元体外癫痫样放电常用的一种模型。原代培养神经元经无镁细胞外液处理可形成癫痫样放电,当恢复正常细胞外液培养后仍可检测到自发性癫痫样放电^[1-2]。现有研究多利用海马神经元来构建体外癫痫模型,而大脑皮质是婴儿及儿童常见癫痫起

源部位。此外,仓鼠是较为少用的实验动物物种,但其脂代谢特点与人类类似,可为研究脂质与癫痫等神经系统疾病提供更接近人体的生理环境。本研究予无镁细胞外液处理仓鼠原代皮质神经元,利用全细胞膜片钳技术检测神经元兴奋性突触后电流和兴奋性突触后电位,探讨仓鼠原代皮质神经元电生理特性,为无镁癫痫细胞模型的建立提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物 生后1~2 d新生叙利亚仓鼠(*Mesocricetus*)10只,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。饲养温度控制于22~24℃,湿度控制于50%~60%,每日维持14 h光照/10 h黑暗。本研究实验方案均得到北京大学医学部动物保护委员会批准(LA2022-001)。

1.2 仓鼠原代皮质神经元培养 准备0.2%多聚赖氨酸用以包备直径约5 mm×5 mm玻片,并将包备好的玻片放置于六孔板中。

取生后1~2 d新生叙利亚仓鼠,75%乙醇消毒后断头,于预冷的杜氏改良Eagle培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM; Gibco)中依次去除头皮和颅骨,取出脑组织,分离大脑皮质并去除脑膜及血管组织,将分离的皮质放入0.25%胰酶中,37℃孵箱中消化30 min,弃去消化液并加入含10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS; Gibco)、1%青霉素-链霉素双抗溶液(penicillin-streptomycin, PS; Gibco)的DMEM溶液,反复吹打以终止消化,将细胞悬液通过孔径为40 μm的Spectra/Mesh尼龙滤膜,形成单细胞悬液,使用细胞计数仪(瑞沃德, C100-SE)计数后以 5×10^5 /L的密度接种于准备好的上述六孔板中,放入37℃孵箱(CO₂浓度为5%,相对湿度为95%)中培养4 h,将细胞培养液更换为正常孵育液[含2% B27(Gibco)、1% GlutaMax(Gibco)、1% PS的Neurobasal培养基(Gibco)],每3~4 d换液一次。

1.3 有镁和无镁细胞外液处理 仓鼠原代皮质神经

元用正常孵育液培养至第12天,更换为有镁细胞外液(140 mmol/L NaCl, 5 mmol/L KCl, 10 mmol/L D-葡萄糖, 2 mmol/L CaCl₂, 0.2 mmol/L MgCl₂, 10 mmol/L 4-羟乙基哌嗪乙磺酸; pH值7.3~7.4, 渗透压310~320 mOsm)或无镁细胞外液(上述有镁细胞外液中去除MgCl₂)孵育3 h, 3 h后均更换回正常孵育液,继续培养24 h。采用倒置光学显微镜观察两组神经元形态,评估无镁处理对神经元的形态学影响。利用全细胞膜片钳技术记录两组神经元电生理学特性,评估无镁处理对神经元的功能影响。

1.4 全细胞膜片钳记录 将接种有原代皮质神经元的玻片移入记录槽中,并以3~4 mL/min速度予有镁细胞外液持续灌流。

用垂直电极拉制仪(PC-10, Tritech Research, 美国)将玻璃微电极(Sutter, America)拉制成记录用玻璃微电极,第一步温度为69.7℃,第二步温度为58.8℃。玻璃电极充灌电极内液(135 mmol/L葡萄糖酸钾, 5 mmol/L KCl, 10 mmol/L 4-羟乙基哌嗪乙磺酸, 5 mmol/L EGTA, 3 mmol/L CaCl₂, 4 mmol/L MgCl₂, 5 mmol/L Mg-ATP, 0.3 mmol/L Na-GTP; pH为7.3~7.4, 渗透压300~310 mOsm)后阻抗为5~7 MΩ。

选取胞体饱满、折光性良好、突起明显并形成网络连接的神经元,利用全细胞膜片钳(EPC-10膜片钳放大器及Patchmaster记录软件)技术依次进行封接及破膜,同期进行快电容及慢电容补偿,且破膜成功后对70%串联电阻进行补偿。破膜稳定5 min后开始记录,在电压钳模式下记录兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic currents, EPSC),在电流钳模式下记录兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potentials, EPSP),均记录至少5 min,分别对5 min内记录的EPSC和EPSP进行统计分析。同时记录神经元膜电容、输入电阻以及静息膜电位,当输入电阻大于40 MΩ时舍弃该神经元(本研究舍弃约40个)。

1.5 统计学方法 全部数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述。 n 为实验中各组所记录的仓鼠原代皮质神经元个数。使用Mini Analysis 6.0.3软件分析EPSC及

EPSP。GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学检验。两组神经元EPSC 和 EPSP 特点比较采用独立样本 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 仓鼠原代皮质神经元形态学特点 新生仓鼠大脑皮质来源的原代神经元,可以较好地贴壁生长,有镁组和无镁组仓鼠原代皮质神经元均有良好折光性,胞体饱满,突起明显且相互之间形成网络连接(图1)。

2.2 仓鼠原代皮质神经元基本特性 与有镁组相比,无镁组仓鼠原代皮质神经元的静息膜电位($t=0.479, P=0.317$)、膜电容($t=0.479, P=0.300$)和膜电

阻($t=0.479, P=0.814$)上调,但差异无统计学意义(表1)。

2.3 仓鼠原代皮质神经元兴奋性突触后电流特点 与有镁组相比,无镁组原代皮质神经元 EPSC 频率升高,差异有统计学意义($t=4.337, P<0.001$),而两组之间 EPSC 振幅($t=1.518, P=0.140$)、曲线下面积($t=0.479, P=0.635$)和半宽度($t=1.675, P=0.105$)的差异均无统计学意义(表2、图2)。

2.4 仓鼠原代皮质神经元兴奋性突触后电位特点 与有镁组相比,无镁组原代皮质神经元 EPSP 频率

Tab.1 Basic features of primary cortical neurons

表1 两组仓鼠原代皮质神经元的基本特性

组别	<i>n</i>	静息膜电位 (mV)	膜电容(pF)	膜电阻(MΩ)
有镁组	16	-45.69±1.99	20.42±1.34	24.67±2.40
无镁组	17	-48.24±1.55	22.71±1.69	25.37±1.74

Tab.2 Features of EPSC in primary cortical neurons

表2 两组仓鼠原代皮质神经元 EPSC 特性

组别	<i>n</i>	频率(Hz)	振幅(pA)	曲线下面积	半宽度 (ms)
有镁组	14	33.93±22.32	22.76±9.55	99.93±45.12	3.38±1.11
无镁组	17	124.38±75.15 ¹⁾	28.86±12.26	93.35±31.09	2.80±0.78

1)与有镁组比较,经独立样本 t 检验, $P<0.01$ 。

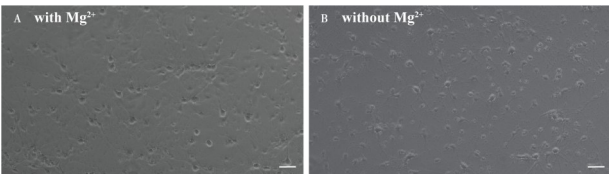


Fig.1 Morphology of primary cortical neurons from neonatal hamster (Inverted optical microscope, ×10)

图1 新生仓鼠原代皮质神经元形态学特征(倒置光学显微镜,×10)
A. 有镁组新生仓鼠原代皮质神经元; B. 无镁组新生仓鼠原代皮质神经元。标尺=50 μm。

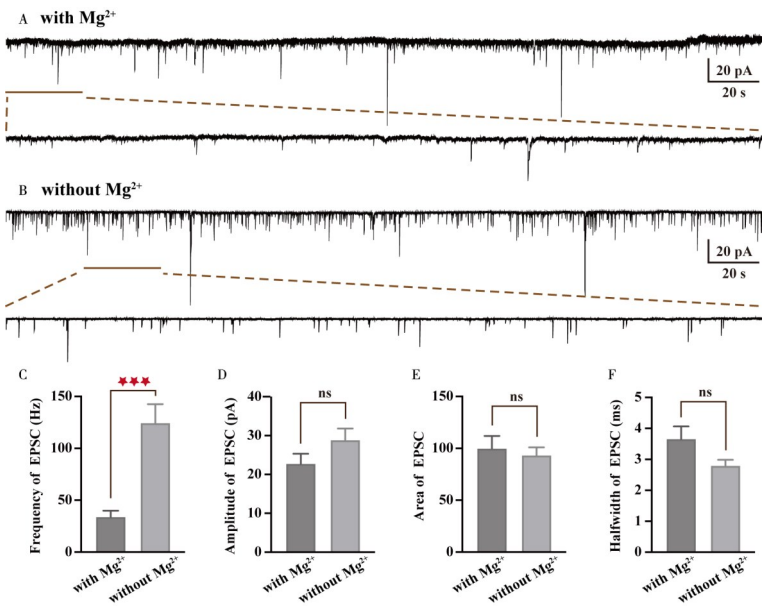


Fig.2 Functional characterization of EPSC in the primary cortical neurons from neonatal hamster

图2 新生仓鼠原代皮质神经元的兴奋性突触后电流(EPSC)特性 A. 有镁组原代皮质神经元EPSC; B. 无镁组原代皮质神经元EPSC。
C、D、E、F 分别为有镁组和无镁组原代皮质神经元 EPSC 频率、振幅、曲线下面积、半宽度组间比较。注: ☆☆☆, $P<0.001$; ns, 无统计学意义。

升高,差异有统计学意义($t=3.179, P=0.003$),而两组之间 EPSP 振幅($t=1.565, P=0.130$)、曲线下面积($t=0.358, P=0.723$)和半宽度($t=0.233, P=0.818$)的差异均无统计学意义(表 3、图 3)。

3 讨论

癫痫是常见的神经系统疾病^[3]。目前癫痫的治疗已取得巨大进步^[4],药物^[5-8]和手术治疗^[9-10]是癫痫治疗的常用方法,但仍有部分患者不能达到完全无发作状态。因此,针对癫痫的致病机制及治疗研究非常重要。癫痫的主要特点为神经元异常放电。原代神经元模拟正常生理状态神经元、无镁细胞外液诱导神经元异常放电可构建癫痫模型。镁离子可通过阻断离子型谷氨酸 N-甲基-D-天门冬氨酸

受体,使 Ca^{2+} 内流减少,抑制神经元兴奋性^[11]。低镁或无镁使神经元兴奋性升高,同时可以诱导神经元突起结构及数目改变,降低神经元突触可塑性^[12-14],从而影响神经元功能,引发神经元癫痫样放电^[15]。

本研究选择仓鼠原代皮质神经元构建无镁诱导的癫痫模型,运用全细胞膜片钳检测其电生理特性,初步探讨仓鼠用于癫痫研究的可行性。仓鼠作为实验动物较为少见,但仓鼠特有的生理特点,使其可成为研究癫痫等多种神经系统疾病中神经元生理功能改变的理想动物模型。仓鼠具有与人类相似的脂代谢特点,如血浆内源性胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)高表达、肝脏低密度脂蛋白受体低表达、以低密度脂蛋白为主的脂蛋白谱^[16-17]。而脂质与神经系统关系密切,磷脂、脂肪酸都是参与脑发育、脑损伤等神经系统疾病病理生理过程的重要物质^[18-19]。大脑的能量供应也依赖于脂质代谢。且有研究表明癫痫发作脑区葡萄糖类物质处于低代谢水平,提示致痫脑区在使用脂质等辅助燃料满足大量神经元同步放电的能量消耗^[20]。

Tab.3 Features of EPSP in primary cortical neurons
表 3 两组仓鼠原代皮质神经元 EPSP 特性

	<i>n</i>	频率(Hz)	振幅(mV)	曲线下面积	半宽度(ms)
有镁组	16	5.63±9.52	67.19±13.37	159.62±111.19	3.30±1.65
无镁组	16	37.05±38.37 ¹⁾	58.87±14.31	169.99±32.27	3.15±1.64

1)与有镁组比较,经独立样本 *t* 检验, $P<0.01$ 。

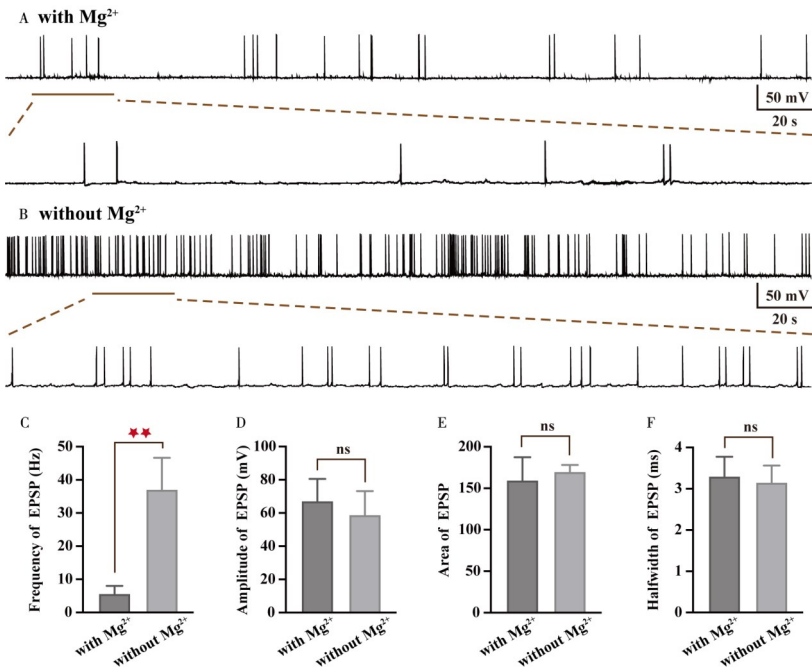


Fig.3 Functional characterization of EPSP in the primary cortical neurons from neonatal hamster
图 3 新生仓鼠原代皮质神经元的兴奋性突触后电位(EPSP)特性 A. 有镁组原代皮质神经元 EPSP; B. 无镁组原代皮质神经元 EPSP。
C、D、E、F 分别为有镁组和无镁组原代皮质神经元 EPSP 频率、振幅、曲线下面积、半宽度组间比较。注:☆☆, $P<0.01$; ns, 无统计学意义。

临床上,生酮饮食治疗儿童及成人难治性癫痫有效,其特点是高脂肪、低碳水化合物^[21],且长期生酮饮食可使得癫痫患者维持更长时间不发作^[22-24]。生酮饮食的机制现未阐明,已有研究提示与酮体促进抑制性神经递质释放,激活钾离子通道,改善能量代谢等有关^[25]。因此,脂质与神经系统相互作用值得深入研究,而仓鼠的特殊脂代谢特点可提供与人类更相似的生理研究背景^[26-27]。除此之外,仓鼠作为研究传染性动物模型,具有显著优势,仓鼠体内粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介素-12等多种细胞因子的功能相较于大小鼠与人类更相近,是研究嗜神经性病毒如乙型肝炎病毒的理想动物模型^[28-29]。

多数研究聚焦于原代海马神经元癫痫模型,这可能与成人癫痫多起源于海马硬化有关,但婴儿及儿童存在脑皮质发育不成熟这一关键病理生理因素,因此,针对皮质神经元模型的研究更贴近临床。本研究以仓鼠来源的原代皮质神经元为研究对象,采用无镁细胞外液构建癫痫细胞模型,实验结果提示无镁细胞外液诱导仓鼠原代皮质神经元异常放电,EPSC及EPSP发放频率均高于正常有镁细胞外液组。上述结果表明,在仓鼠来源的原代皮质神经元中,无镁细胞外液处理可成功构建皮质癫痫模型。目前不断有新型抗癫痫药物出现,神经调节和电刺激疗法也越来越受到关注^[22]。因此,无镁诱导构建仓鼠皮质癫痫模型,可以为今后开展癫痫细胞模型相关的功能研究提供研究基础。CHO等^[30]及LV等^[2]的研究运用无镁细胞外液孵育大鼠原代海马神经元3 h后立即检测EPSP,发现EPSP发放呈“楔形”,其频率比本研究中EPSP发放频率高^[2,30]。新生小鼠神经元经无镁细胞外液孵育3 h后换为无血清培养基,培养24 h后检测EPSP,与有镁细胞外液组相比,无镁细胞外液组神经元EPSP发放频率增加,EPSP振幅无差异。本研究结果与上述研究结果一致^[1]。此外,本研究提示仓鼠原代皮质神经元经无镁细胞外液处理后,神经元形态较有镁组无明显差异,表明短时间无镁处理不影响神经元

形态。

综上所述,无镁处理仓鼠原代皮质神经元可用于构建皮质癫痫细胞模型,可以为今后癫痫相关的功能研究提供便利。仓鼠原代皮质神经元可作为研究脂质对神经元功能影响的细胞模型,这有助于今后进一步探索脂代谢与神经系统疾病之间的功能联系。

参 考 文 献

- [1] YANG J, JIANG Q, YU X, et al. STK24 modulates excitatory synaptic transmission in epileptic hippocampal neurons[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(8): 851-861.
- [2] LV X, GUO F, XU X, et al. Abnormal alterations in the Ca^{2+} /CaV1.2/calmodulin/camKII signaling pathway in a tremor rat model and in cultured hippocampal neurons exposed to Mg^{2+} -free solution[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6663-6671.
- [3] GIUSSANI G, CRICELLI C, MAZZOLENI F, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database[J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 43(3-4): 228-232.
- [4] NEVITT S J, SUDELL M, CIVIDINI S, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: A network meta-analysis of individual participant data[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4): Cd011412.
- [5] MIKATI M A, JIANG Y H, CARBONI M, et al. Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 995-999.
- [6] MULLEN S A, CARNEY P W, ROTEN A, et al. Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: A randomized trial of oral quinidine[J]. *Neurology*, 2018, 90(1): e67-e72.
- [7] KALAPPA B I, SOH H, DUIGNAN K M, et al. Potent KCNQ2/3-specific channel activator suppresses *in vivo* epileptic activity and prevents the development of tinnitus[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(23): 8829-8842.
- [8] ORHAN G, BOCK M, SCHEPERS D, et al. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 382-394.
- [9] LIU X, ZHU Y, LIU Q, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes in children with mild malformation of cortical development and oligodendroglial hyperplasia in epilepsy[J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8(3): 898-911.
- [10] XIE H, MA J, JI T, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation in 95 children of drug-resistant epilepsy with structural etiology[J].

- Epilepsy Behav, 2023, 140: 109107.
- [11] CLARKE R J, GLASGOW N G, JOHNSON J W. Mechanistic and structural determinants of NMDA receptor voltage-dependent gating and slow Mg^{2+} unblock[J]. J Neurosci, 2013, 33(9): 4140–4150.
- [12] LI W, YU J, LIU Y, et al. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model[J]. J Neurosci, 2013, 33(19): 8423–8441.
- [13] LI W, YU J, LIU Y, et al. Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model[J]. Mol Brain, 2014, 7: 65.
- [14] PALACIOS-PRADO N, CHAPUIS S, PANJKOVICH A, et al. Molecular determinants of magnesium-dependent synaptic plasticity at electrical synapses formed by connexin36[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4667.
- [15] LI S, HUANG H, WEI X, et al. The recycling of AMPA receptors/GABA_A receptors is related to neuronal excitation/inhibition imbalance and may be regulated by KIF5A[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(20): 1103.
- [16] GAO M, YANG C, WANG X, et al. ApoC2 deficiency elicits severe hypertriglyceridemia and spontaneous atherosclerosis: A rodent model rescued from neonatal death[J]. Metabolism, 2020, 109: 154296.
- [17] GUO M, XU Y, DONG Z, et al. Inactivation of ApoC3 by CRISPR/Cas9 protects against atherosclerosis in hamsters[J]. Circ Res, 2020, 127(11): 1456–1458.
- [18] TAYEBATI S K. Phospholipid and lipid derivatives as potential neuroprotective compounds[J]. Molecules, 2018, 23(9): 2257.
- [19] MADORE C, LEYROLLE Q, MOREL L, et al. Essential omega-3 fatty acids tune microglial phagocytosis of synaptic elements in the mouse developing brain[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6133.
- [20] HAN F Y, CONBOY-SCHMIDT L, RYBACHUK G, et al. Dietary medium chain triglycerides for management of epilepsy: New data from human, dog, and rodent studies[J]. Epilepsia, 2021, 62(8): 1790–1806.
- [21] 吴松波, 谢旭芳. 生酮饮食在儿童难治性癫痫中的应用进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(3): 211–216.
- [22] HUANG H, GREGG N M, OJEDA VALENCIA G, et al. Electrical stimulation of temporal and limbic circuitry produces distinct responses in human ventral temporal cortex[J]. J Neurosci, 2023, 43(24): 4434–4447.
- [23] CORSELLO A, TROVATO C M, DI PROFIO E, et al. Ketogenic diet in children and adolescents: The effects on growth and nutritional status[J]. Pharmacol Res, 2023, 191: 106780.
- [24] FALSAPERLA R, MARINO S D, SALOMONE G, et al. Impressive efficacy of the ketogenic diet in a KCNQ2 encephalopathy infant: a case report and exhaustive literature review[J]. Transl Pediatr, 2023, 12(2): 292–300.
- [25] BARZEGAR M, AFGHAN M, TARMAHI V, et al. Ketogenic diet: Overview, types, and possible anti-seizure mechanisms[J]. Nutr Neurosci, 2021, 24(4): 307–316.
- [26] WEI L, SHI H, LIN X, et al. Impact of cholesterol on ischemic stroke in different human-like hamster models: A new animal model for ischemic stroke study[J]. Cells, 2019, 8(9): 1028.
- [27] HE K, WANG J, SHI H, et al. An interspecies study of lipid profiles and atherosclerosis in familial hypercholesterolemia animal models with low-density lipoprotein receptor deficiency[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 3116–3127.
- [28] WANG P, LI X, WANG J, et al. Re-designing interleukin-12 to enhance its safety and potential as an anti-tumor immunotherapeutic agent[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1395.
- [29] BOSCO-LAUTH A, MASON G, BOWEN R. Pathogenesis of Japanese encephalitis virus infection in a golden hamster model and evaluation of flavivirus cross-protective immunity[J]. Am J Trop Med Hyg, 2011, 84(5): 727–732.
- [30] CHO Y J, KIM H, KIM W J, et al. Trafficking patterns of NMDA and GABA(A) receptors in a Mg^{2+} -free cultured hippocampal neuron model of status epilepticus[J]. Epilepsy Res, 2017, 136: 143–148.

(收稿日期:2023-07-17 录用日期:2024-03-27)

(责任编辑:肖雅妮)