



· 基于神经动力学建模的脑疾病机制与调控研究 ·

能量代谢异常在癫痫样放电动力学转迁中的作用

李 朵^{1,2}, 李 强¹, 张 瑞¹

(1. 西北大学 医学大数据研究中心, 陕西 西安 710127; 2. 西安石油大学 理学院, 陕西 西安 710065)

摘要 癫痫是由大脑神经元超同步异常放电引起的一种神经系统疾病。大量生理实验研究发现,作为维持神经功能活动的一类广泛分布在神经元周围的细胞,神经胶质细胞能够与血管结合构成胶质血管系统向神经元供应能量维持放电活动,然而其能量代谢过程的异常变化与癫痫发作期间大脑神经元异常放电密切相关。基于此,首先针对胶质血管系统能量供应以及神经元放电能量消耗代谢过程,分别对其进行数学刻画并建立能量代谢动力学方程,据此提出一种新的基于能量代谢机制的神经元模型;进而结合数值实验和分岔分析,探索能量代谢异常所诱导的神经元癫痫样放电的动力学转迁过程及其内在机制。实验结果表明,能量产生速率和产生稳态值降低以及能量消耗增强会引起能量供应不足,进而导致神经元放电状态从癫痫发作向扩散性去极化和缺氧扩散性去极化的动力学转迁。

关键词 神经元;胶质血管系统;能量代谢;癫痫样放电;动力学转迁

中图分类号:O29;Q189 **DOI**:10.16152/j.cnki.xdxbzr.2025-05-015

The role of abnormal energy metabolism in the dynamics transition of epileptiform discharges

LI Duo^{1,2}, LI Qiang¹, ZHANG Rui¹

(1. Medical Big Data Research Center, Northwest University, Xi'an 710127, China;

2. College of Science, Xi'an Shiyu University, Xi'an 710065, China)

Abstract Epilepsy is a neurological disease caused by hypersynchronous abnormal discharge of neurons in the brain. Physiological studies have revealed that, as a type of cells widely distributed around neurons to maintain neural functional activities, glial cells can combine with the blood vessels to form the glio-vascular system, whose aberrant alterations in energy metabolism processes are closely related to the abnormal neuronal discharges during epileptic seizures. Based on these findings, the dynamic processes of energy supply in the glio-vascular system and energy consumption in neuronal discharge are firstly mathematically characterized and the dynamics equation of energy metabolism are constructed, thus a novel neuron model based on energy metabolism mechanisms is proposed. Then, combined with numerical experiments and bifurcation analysis, the dynamics transition of neuronal epileptiform discharges caused by abnormal energy metabolism and their under-

收稿日期:2024-12-01

基金项目:国家自然科学基金(12326612,12071369);陕西数理基础科学研究项目(22JSZ008);陕西省自然科学基金(2023-JC-QN-0028);中国博士后科学基金(2022M722580)。

第一作者:李朵,女,博士生,从事癫痫神经计算建模与动力学分析研究,liduo@stumail.nwu.edu.cn。

通信作者:张瑞,女,教授,博士生导师,从事神经计算建模、机器学习理论与算法等研究,rzhang@nwu.edu.cn。

lying mechanisms are explored. The experimental results demonstrate that the reduced rate and steady-state value of energy production and enhanced energy consumption result in insufficient energy supply, which induces the dynamics transition of epileptiform discharges from seizures to spreading depolarization and hypoxic spreading depolarization.

Keywords neuron; glio-vascular system; energy metabolism; epileptiform discharges; dynamics transition

癫痫 (epilepsy)是由大脑神经元超同步异常放电引起的一种常见的慢性神经系统疾病,主要表现为自发性、反复性的癫痫发作,通常伴随着全身痉挛、意识丧失等症状^[1-2]。长期反复的癫痫发作使患者遭受病痛,并且易引发焦虑、抑郁症等心理疾病,严重影响人们的生活和健康。因此,探索癫痫发作潜在的生理病理机制,并据此控制和抑制癫痫发作的产生和发展具有非常重要的临床意义。

生理实验研究发现:癫痫发作期间大脑表现出显著的能量代谢异常,这可能是引发癫痫发病的一个潜在原因^[3]。具体地,癫痫发作时大脑神经元同步异常放电会消耗大量能量,使得葡萄糖转运和能量代谢过程受阻,进而导致由葡萄糖和氧气等物质生成神经功能和活动直接能量源三磷酸腺苷(ATP)的减少。能量生成过程受阻使得所供应的能量不足以维持大脑神经元的高耗能活动,例如神经元离子浓度梯度恢复、信号传导等过程异常或者功能受损,能够引起大脑局部微环境兴奋抑制失衡,促使神经元产生异常放电行为,最终诱发癫痫发生和发展^[4]。

神经胶质细胞作为广泛存在于大脑连接血管和神经元的桥梁,通过与脑血管结合构成胶质血管系统,动态摄取和代谢血液中的葡萄糖和氧气等能量底物为周围神经元的放电活动实时供应能量^[5]。神经元放电活动的能量消耗通常以 ATP 水解的形式为钠钾泵($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase)活动供应能量,用于维持和恢复神经元膜两侧离子浓度梯度^[6]。研究发现, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵在低能量时功能受损,细胞内 Na^+ 和细胞外 K^+ 出现短暂的过度积累,使得神经元兴奋性增强并相对去极化,促使其产生癫痫样放电行为^[7-8]。此外,神经元膜上 ATP 敏感的钾离子通道(K_{ATP})在调节神经元的兴奋性中也发挥关键作用。具体地,当 ATP 水平降低时, K_{ATP} 通道门控被 ATP 激活打开引起 K^+ 流出,进而导致神经元细胞膜超极化和兴奋性降低,能够抑制神经元产生癫痫样放电活动^[9]。

神经元计算模型是一类基于生物物理基础能够模拟神经元放电活动的数学模型,被广泛用于研究癫痫病理状态下神经元异常放电潜在的神经机制^[10-23]。其中,基于能量代谢机制的神经元计算模型主要可概括为两大类。一类是利用生物化学反应计量关系和酶促反应动力学方程,对胶质血管系统中完整的能量代谢反应链进行具体数学刻画,并重点分析各种能量代谢物质的演变过程^[15-17]。该类模型整体建模过程复杂且公式和参数繁多,侧重于研究多种能量物质之间的相互反应关系,忽略了能量代谢过程异常与神经元放电行为之间的联系。另一类则是利用扩散作用方程或动态阈值等方法简化上述能量代谢过程,以模拟能量产生和消耗之间相关关系及其诱导产生癫痫样放电的内在机制^[18-22]。此类模型构建简单,重点聚焦于能量供应或者消耗异常在神经元异常放电中的关键作用。其中,能量供应是由大脑血管中储存的葡萄糖首先经过能量 ATP 依赖的糖酵解,持续且动态地为后续能量代谢过程提供各种能量底物。这种能量依赖的糖酵解过程是葡萄糖代谢的第一步,也是后续能量代谢所需底物供应的必经阶段,但现有的能量代谢机制动力学建模通常忽略这种能量依赖关系。

基于此,本文首先数学刻画能量 ATP 依赖的胶质血管系统能量供应过程以及神经元放电期间 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵活动的能量消耗过程,建立能量物质 ATP 浓度动力学方程,并据此提出一种新的基于能量代谢机制的神经元模型(neuron-energy metabolism model, 简称为 NEM)。进而,结合数值模拟和动力学分岔分析,解释并验证能量代谢异常诱导的不同癫痫样放电状态动力学转迁行为。

1 基于能量代谢机制的神经元模型

1.1 模型框架

本文构建的基于能量代谢机制的神经元模型 NEM 是由神经元与胶质血管系统组成,其模型示

意图如图1所示。其中,胶质血管系统是将神经胶质细胞和血管视为一个整体,通过神经胶质细胞将大脑血管中的葡萄糖和氧气等能量代谢底物吸收并转化为富含能量的物质ATP,从而为神经元的放电活动提供能量源^[18]。神经元放电活动则需要消耗大量能量来支撑,具体地,Na⁺-K⁺ATPase泵通过消耗1分子的ATP将3个Na⁺泵出神经元,同时将2个K⁺泵进神经元,用于维持神经元膜两侧的离子浓度梯度。同时,神经元膜上ATP敏感的K⁺离子通道(K_{ATP})门控的打开状态极大程度依赖于ATP的浓度,即其门控在正常生理水平时被抑制关闭,而在较低的ATP水平时被激活打开,引起K⁺离子的跨膜流动,进而改变神经元的兴奋性。

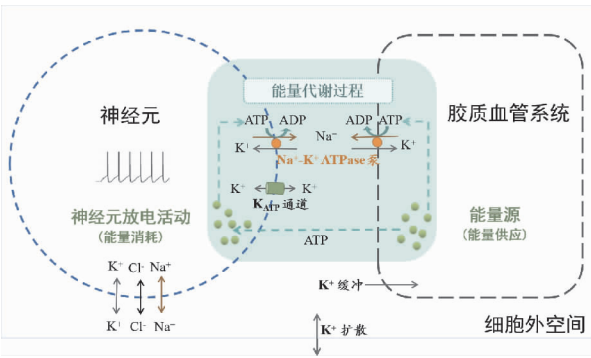


图1 基于能量代谢机制的神经元模型示意图

Fig.1 Schematic diagram of NEM model

1.2 NEM模型的动力学建模

本小节分别从神经元膜电位动力学、离子浓度动力学、能量代谢动力学3个方面对NEM模型的数学建模过程展开详细描述。

1.2.1 神经元膜电位动力学

本文的膜电位动力学基于Hodgkin-Huxley形式^[22,24]构建,具体表达式为

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Cl} - I_{K_{ATP}},$$

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + g_{NaL} (V - E_{Na}),$$

$$I_K = g_K n^4 (V - E_K) + g_{KL} (V - E_K),$$

$$I_{Cl} = g_{CL} (V - E_{Cl}). \quad (1)$$

式中: I_{Na} 和 I_K 分别为对应的电压门控离子跨膜电流及其漏电流之和;不参与快速动作电位产生过程的Cl⁻电流 I_{Cl} 仅考虑其漏电流。式(1)中, g_μ 和 $g_{\mu L}$ ($\mu \in \{Na, K, Cl\}$)分别表示最大电导和最大漏电导;激活门控变量 m, n 以及失活门控变量 h 分别表示门控通道打开与关闭状态的比例(其具体计算方式可参见文献[22])。

鉴于本文特别考虑了与神经元放电活动密切相关的能量ATP敏感的K⁺离子通道(K_{ATP})电流,该电流能够抑制神经元癫痫放电活动,对神经元起保护作用。因此,膜电动力学中包含了K_{ATP}通道介导的K⁺跨膜电流 $I_{K_{ATP}}$ 。结合文献[19]所建立的ATP与跨膜电流之间的依赖关系,其数学表达式为

$$I_{K_{ATP}} = g_{K_{ATP}} s (V - E_K) \quad (2)$$

式中: $g_{K_{ATP}}$ 是K_{ATP}通道的最大电导; s 表示其门控变量,计算公式为

$$s = \frac{1}{1 + 10[ATP]} \quad (3)$$

从式(3)可以看出, s 极大程度依赖于细胞内ATP浓度([ATP])且呈现反比的关系,即K_{ATP}通道门控在ATP正常生理水平时被抑制关闭,反之在较低水平时被激活打开。

此外,式(1)中的离子平衡电势 E_{Na} , E_K 和 E_{Cl} 采用Nernst方程由细胞内、外离子浓度计算得到,即

$$E_{Na} = 26.64 \ln \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \right),$$

$$E_K = 26.64 \ln \left(\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \right),$$

$$E_{Cl} = 26.64 \ln \left(\frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_o} \right). \quad (4)$$

式(4)中的符号 $[\cdot]_i$ 和 $[\cdot]_o$ 分别表示神经元细胞内和细胞外空间的离子浓度。

1.2.2 离子浓度动力学

考虑到神经元膜电位变化和能量代谢过程所涉及的关键离子浓度,对细胞内Na⁺([Na⁺]_i)和细胞外K⁺([K⁺]_o)的浓度动力学进行建模,即

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = \frac{1}{\tau} (-\gamma I_{Na} - 3J_{npump}),$$

$$\frac{d[K^+]_o}{dt} = \frac{1}{\tau} (\gamma \beta I_K + \gamma \beta I_{K_{ATP}} - 2\beta J_{npump} - 2J_{gpump} - J_{Kbuff} - J_{Kdiff}). \quad (5)$$

同时,根据系统电中性原理和物质的量守恒定律可得到另外两种离子浓度[Na⁺]_o和[K⁺]_i为

$$[Na^+]_o = [Na^+]_o^0 - \beta ([Na^+]_i - [Na^+]_i^0),$$

$$[K^+]_i = [K^+]_i^0 - ([Na^+]_i - [Na^+]_i^0). \quad (6)$$

式(5)和式(6)中,参数 γ 表示单位转换因子满足 $\gamma = A/(F \cdot Vol)$,其中 A 和 Vol 分别表示神经元的

表面积和体积; β 表示神经元与细胞外空间的体积比。参数 τ 是从秒到毫秒的时间单位转换;上标“0”表示初始生理静息条件下对应的浓度值。

下面,给出引起离子流动的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵 (J_{npump} 和 J_{gpump})、神经胶质 K^+ 缓冲 (J_{Kbuff}) 和 K^+ 扩散 (J_{Kdiff}) 数学描述。首先,结合 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵的离子转运原理^[22],即消耗 1 分子 ATP 将 3 个 Na^+ 转运出神经元,同时将 2 个 K^+ 转运进神经元,其化学计量关系可表示为

$$\begin{aligned} &\text{Pump} + 3[\text{Na}^+]_i + 2[\text{K}^+]_o + [\text{ATP}] \leftrightarrow \\ &\quad \text{Pumpworking}, \\ &\text{Pumpworking} \leftrightarrow \text{Pump} + 3[\text{Na}^+]_o + \\ &\quad 2[\text{K}^+]_i + \text{ADP} + \text{Pi}. \end{aligned} \quad (7)$$

式中:“Pump”和“Pumpworking”分别表示 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵静止和工作两种不同状态。ATP 通过水解其分子中的高能磷酸键释放储存的能量以实现能量供应,同时 ATP 被分解为二磷酸腺苷(ADP)和磷酸基团(Pi)。由文献[22]可知 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵强度可由相关离子 Sigmoid 型激活函数的乘积得到,即

$$\begin{aligned} J_{\text{npump}} &= \frac{\rho}{1 + \exp((25 - [\text{Na}^+]_i)/3)} \cdot \\ &\quad \frac{1}{1 + \exp(5.5 - [\text{K}^+]_o)}, \\ J_{\text{gpump}} &= \frac{1/3\rho}{1 + \exp((25 - [\text{Na}^+]_{\text{gi}})/3)} \cdot \\ &\quad \frac{1}{1 + \exp(5.5 - [\text{K}^+]_o)}. \end{aligned} \quad (8)$$

其中,两种泵强度的建模采用类似的数学表示,但神经胶质细胞的泵强度是神经元的 1/3,因为神经元和神经胶质细胞在相对静息能量消耗比约为 3:1。参数 ρ 表示 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵的离子转运强度,极大程度取决于能量 ATP 浓度。

接下来,对 K^+ 的胶质缓冲强度 (J_{Kbuff}) 和扩散强度 (J_{Kdiff}) 进行数学刻画为

$$\begin{aligned} J_{\text{Kbuff}} &= \frac{K_{\text{buff}}}{1 + \exp((18 - [\text{K}^+]_i)/2.5)}, \\ J_{\text{Kdiff}} &= \varepsilon_{\text{k}}([\text{K}^+]_o - [\text{K}^+]_{\text{bath}}). \end{aligned} \quad (9)$$

式中: K_{buff} 表示 K^+ 的最大胶质缓冲强度; ε_{k} 表示 K^+ 的扩散速率,遵循 Fick 定律^[23]; $[\text{K}^+]_{\text{bath}}$ 表示体外实验灌注液中 K^+ 的浓度,用于研究 K^+ 从远距灌注液向神经元细胞外空间的扩散过程。

1.2.3 能量代谢力学

大脑神经元放电活动的维持需要大量能量支

撑,通常以 ATP 水解的形式为主要的能量消耗过程 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵活动供应能量^[4]。然而,大脑并没有足够的能量储备,而是通过能量代谢过程将胶质血管系统中的葡萄糖持续且动态地分解转化以生成能量物质 ATP,从而满足能量消耗的实时需求^[25]。因此,能量代谢动力学主要由胶质血管系统的能量供应以及神经元和胶质细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵的能量消耗组成,能量物质 ATP 浓度 ($[\text{ATP}]$) 动力学可被建模为

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{ATP}]}{dt} &= v_{\text{atp}}([\text{ATP}]_{\text{ss}} - [\text{ATP}])g([\text{ATP}]) - \\ &\quad \lambda(J_{\text{npump}} + J_{\text{gpump}}). \end{aligned} \quad (10)$$

式中:第一项主要刻画胶质血管系统能量代谢产生 ATP 的供应过程, v_{atp} 和 $[\text{ATP}]_{\text{ss}}$ 分别表示能量 ATP 产生速率和产生稳态值;第二项表示神经元放电活动中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵的 ATP 消耗过程, λ 是指相对细胞密度。

与已有模型不同的是,考虑到能量代谢过程具有 ATP 依赖性,即葡萄糖代谢的第一步糖酵解,需要消耗 2 分子 ATP 实现能量生成以及后续其他代谢过程必要能量底物的供应,从而完成整个能量代谢过程产生大量 ATP^[26]。因此,式(10)中额外添加了 ATP 依赖的能量产生激活函数 $g([\text{ATP}])$,即

$$\begin{aligned} g([\text{ATP}]) &= \\ &0.5 \left(\tanh \left(\frac{[\text{ATP}] - [\text{ATP}]_{\text{thr}}}{\tau_{\text{atp}}} \right) + 1 \right). \end{aligned} \quad (11)$$

式中: $[\text{ATP}]_{\text{thr}}$ 和 τ_{atp} 分别表 ATP 产生的激活阈值和时间常数。

基于上述能量代谢动力学建模以及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵消耗 ATP 的化学计量关系(见式(7)),利用 $[\text{ATP}]$ 的 Sigmoid 型激活函数^[20] 进一步改进 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵离子转运强度,即

$$\rho = \frac{\rho_{\text{max}}}{1 + \exp(-[\text{ATP}]/(9 \times 10^{-5}))}. \quad (12)$$

式中:参数 ρ_{max} 表示 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵的最大离子转运强度。神经元和胶质细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵强度均依赖于可用的 ATP 浓度,即当储存的 ATP 水平过低时,其泵转运强度会被抑制而减弱。

综上,通过式(1)~式(12)数学刻画了所提出的 NEM 模型,其相关参数的生理学含义及其参考取值如表 1 所示。

表 1 NEM 模型主要参数的生理学含义及其参考取值
Tab. 1 Physiological description and value of main parameters in NEM model

参数/单位	取值	生理学含义	参考源
$C_m/(\mu\text{F}/\text{cm}^2)$	1	神经元的膜电容	[14]
$g_{\text{Na}}/(\text{mS}/\text{cm}^2)$	30	Na^+ 电流的最大电导	[14]
$g_{\text{K}}/(\text{mS}/\text{cm}^2)$	25	K^+ 电流的最大电导	[14]
$g_{\text{K}_{\text{ATP}}}/(\text{mS}/\text{cm}^2)$	0.15	K_{ATP} 电流的最大电导	[18]
$g_{\text{NaL}}/(\text{mS}/\text{cm}^2)$	0.017 5	Na^+ 漏电流的电导	[22]
$g_{\text{KL}}/(\text{mS}/\text{cm}^2)$	0.05	K^+ 漏电流的电导	[22]
$g_{\text{CL}}/(\text{mS}/\text{cm}^2)$	0.05	Cl^- 漏电流的电导	[22]
$[\text{Cl}^-]_{\text{i}}/\text{mM}$	6	细胞内 Cl^- 浓度	[22]
$[\text{Cl}^-]_{\text{o}}/\text{mM}$	130	细胞外 Cl^- 浓度	[22]
$\gamma/(\frac{\text{mM}/\text{s}}{\mu\text{A}/\text{cm}^2})$	0.044 5	单位转换因子	[22]
β	7	神经元细胞内外体积比	[22]
$\rho_{\text{max}}/(\text{mM}/\text{s})$	1.25	最大 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 泵强度	[22]
$\varepsilon_{\text{k}}/\text{s}^{-1}$	0.33	K^+ 扩散速率	[22]
$K_{\text{buff}}/(\text{mM}/\text{s})$	5	最大胶质 K^+ 缓冲强度	[23]
$v_{\text{atp}}/(\text{mM}/\text{s})$	0 ~ 2	ATP 产生速率	[19]
$[\text{ATP}]_{\text{ss}}/\text{mM}$	0 ~ 2.2	ATP 产生稳态值	[19]
$[\text{ATP}]_{\text{thr}}/\text{mM}$	0.01	能量产生的激活阈值	[26]
$\tau_{\text{atp}}/\text{s}$	5	能量产生的时间常数	[26]
λ	1 ~ 100	相对细胞密度	[27]

2 数值实验

本小节利用所提模型 NEM 进行仿真模拟和动力学分岔分析,验证能量代谢异常在神经元癫痫样放电(epileptiform discharges, ED)动力学转迁中的关键作用。主要从以下 3 个方面展开:①能量依赖神经机制对 ED 动力学转迁的影响;②能量代谢过程对 ED 动力学转迁的影响;③不同 ED 放电模式起始和终止点的动力学分岔分析。上述所有数值实验均采用 Matlab R2019a (Math-Works, USA) 和 XPPAUT 软件,以及步长为 0.01 ms 的四阶龙格库塔算法实现。

2.1 能量依赖神经机制对癫痫样放电力学转迁的影响

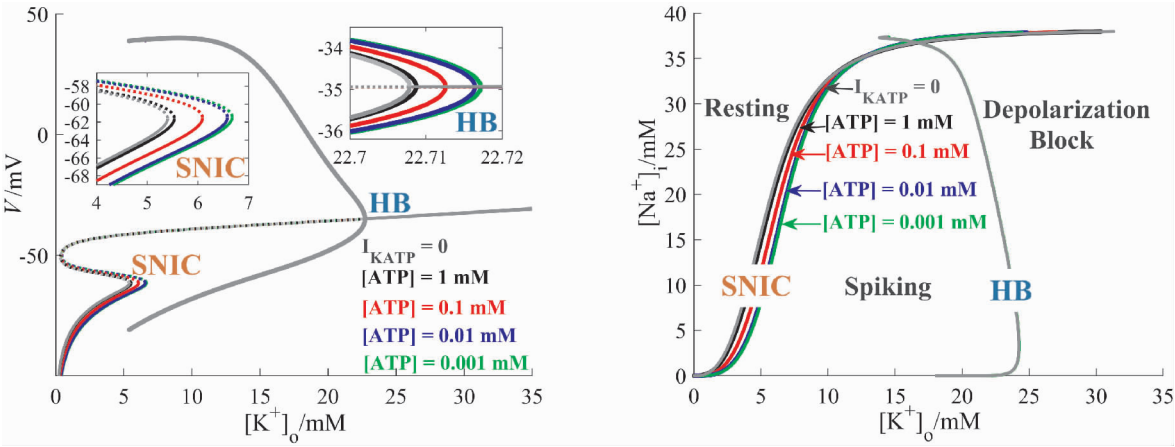
首先,将能量 ATP 浓度($[\text{ATP}]$)作为控制变量,研究 ATP 敏感的 K_{ATP} 通道所介导的离子电流对神经元癫痫样放电力学转迁的影响,如图 2

所示。

图 2(a)展示了膜电位 V 关于 $[\text{K}^+]$ 的分岔图,图中左右两侧实线表示稳定平衡点,中间虚线表示不稳定平衡点;虚线上下两条粗线表示膜电位的最大值和最小值,用于度量神经元放电的振荡幅值范围。从图中可以看出,随着 $[\text{K}^+]$ 增加,神经元放电行为经历两个动力学分岔过程,分别为:从静息状态到峰放电状态的不变环上的鞍结分岔(saddle-node on invariant circle, SNIC);从峰放电状态到去极化阻滞状态的 Hopf 分岔(Hopf bifurcation, HB)。特别地,当膜电位中不添加电流 $I_{\text{K}_{\text{ATP}}}$ (即 $I_{\text{K}_{\text{ATP}}} = 0$),以及添加电流 $I_{\text{K}_{\text{ATP}}}$ 且 $[\text{ATP}]$ 水平逐渐减小时,其 SNIC 逐渐向更高的 $[\text{K}^+]$ 变化[见图 2(a)内嵌图]。具体地,当 $I_{\text{K}_{\text{ATP}}}$ 为 0 和 $[\text{ATP}]$ 分别取 1、0.1、0.01、0.001 mM 时,SNIC 的分岔阈值依次为 5.39、5.53、6.08、6.58、6.67 mM;而 HB 对应的分岔阈值变化较为微弱,从 22.708 mM 缓慢升高至 22.717 mM。该结果说明

了 ATP 敏感的 K_{ATP} 通道电流的添加使得神经元放电力学转迁的阈值升高,由此验证了能量依

赖的 K_{ATP} 通道对于神经元放电的动力学转迁具有抑制作用。



(a) $[ATP]$ 改变对神经元放电力学分岔的影响

(b) $[ATP]$ 改变对神经元放电状态转迁的影响

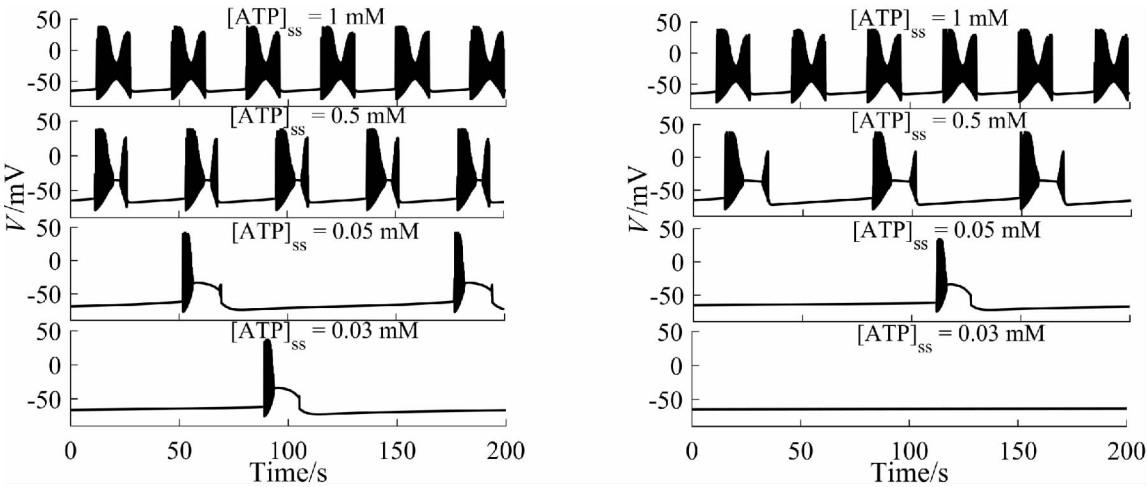
图 2 能量敏感的 K_{ATP} 通道对神经元癫痫样放电力学转迁的影响

Fig. 2 The effect of energy-dependent K_{ATP} channels on dynamics transition of neuronal epileptiform discharges

进而,通过 $[K^+]_o$ 和 $[Na^+]_i$ 双参数分岔分析,探究 $[ATP]$ 改变对神经元癫痫样放电状态转迁的影响,如图 2(b)所示。其中,SNIC 和 HB 分岔曲线将参数平面($[K^+]_o$, $[Na^+]_i$)划分为静息(Resting)、峰放电(Spiking)和去极化阻滞(Depolarization block)等 3 个不同的区域,使得神经元表现出不同的放电行为。从图中可以看出,随着 $[ATP]$ 的降低,对应于神经元从静息状态向典型癫痫样放电状态(峰放电)转迁的 SNIC 分岔曲线,逐渐向更高的 $[K^+]_o$ 方向移动(即从黑色线向绿色线移动)。而 HB 分岔曲线表示峰放电与去极化阻滞两种不同癫痫样放电状态之间转迁,

随着 $[ATP]$ 的降低无显著变化。实验结果发现,在 $[ATP]$ 降低时表示癫痫样放电产生的分岔阈值 SNIC 曲线,呈现出逐渐升高的趋势,从而验证了能量依赖的 K_{ATP} 通道在低 ATP 水平时抑制癫痫样放电产生的生理实验结论^[28]。

为了验证添加能量依赖的葡萄糖代谢过程的关键作用,进一步分析能量 ATP 浓度动力学建模时添加 ATP 依赖的能量产生激活函数 $g([ATP])$ 对神经元放电行为的影响,如图 3 所示。



(a) 不包含 $g([ATP])$ 的神经元膜电位时间序列

(b) 包含 $g([ATP])$ 的神经元膜电位时间序列

图 3 能量依赖的葡萄糖代谢对神经元癫痫样放电的影响

Fig. 3 The effect of energy-dependent glucose metabolism on neuronal epileptiform discharges

图3(a)和图3(b)展示了在不包含和包含 g ($[ATP]$)两种情况下分别取不同能量产生稳态值 $[ATP]_{ss}$ 的神经元膜电位时间演变过程。具体地,当 $[ATP]_{ss}$ 取1 mM时,神经元均呈现周期性成簇的峰放电,这是一种典型的癫痫样放电模式,被定义为癫痫发作(Epileptic seizure, SZ)。当 $[ATP]_{ss}$ 降低到0.5 mM时,周期性SZ转变为具有去极化阻滞现象的扩散性去极化(Spreading depolarization, SD),特别地包含 g ($[ATP]$)的神经元去极化阻滞时间比不包含的明显延长。当 $[ATP]_{ss}$ 进一步降低到0.05 mM时,二者的放电行为存在显著的差异,即不包含 g ($[ATP]$)时,神经元膜电位表现出去极化阻滞延长的SD,同时SD以振荡幅值小且持续时间短的阈下振荡恢复至静息状态;而包含 g ($[ATP]$)时则呈现去极化阻滞延长且结束不产生任何放电行为的缺氧扩散性去极化(Hypoxic spreading depolarization, HSD) [图3(b)第3行]。当 $[ATP]_{ss}$ 为0.03 mM时,不包含 g ($[ATP]$)的神经元膜电位表现出HSD放电模式,此时包含 g ($[ATP]$)的神经元呈现出不产生放电行为的静息状态(Resting state, RS),通常对应于神经元因细胞凋亡或者兴奋性毒性病理变化所呈现出死亡波的状态。这一结果说明了能量ATP依赖的葡萄糖代谢过程在较低的ATP水平时被抑制,使得能量产生不及时,从而导致神经元癫痫样放电状态的动力学转迁。

2.2 能量代谢过程对癫痫样放电力学转迁的影响

能量代谢动力学是由胶质血管系统的能量供

应和神经元放电活动的能量消耗组成,下面对这两个能量代谢过程进行实验验证。

2.2.1 能量供应对癫痫样放电行为的影响

首先,通过改变能量产生稳态值 $[ATP]_{ss}$ 和产生速率 v_{atp} 去验证能量供应过程异常对癫痫样放电力学转迁的关键作用。图4展示了ATP产生稳态值 $[ATP]_{ss}$ 从1 mM逐渐降低到0.01 mM时神经元膜电位 V 和 $[ATP]$ 的时间演变过程,以及对应的 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 相平面轨迹。从图中可以看出,当 $[ATP]_{ss}$ 取1 mM时,神经元呈现出周期性SZ,此时 $[ATP]$ 在0.5~1 mM范围内周期振荡,且轨迹 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 横跨SNIC分岔曲线在峰放电与静息状态之间交替变化。当 $[ATP]_{ss}$ 降低到0.5 mM和0.1 mM时,能量供应的降低使得 $[ATP]$ 的振荡幅值明显下降,减弱了 Na^+-K^+ ATPase 泵活动强度引起离子的积累,导致轨迹 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 跨过HB分岔阈值[见图4(c)],神经元呈现SD放电模式,同时去极化阻滞时长延长且结束时阈下振荡的幅值和时长减小。当 $[ATP]_{ss}$ 进一步降低到0.05 mM时,能量供应减少使得 $[ATP]$ 明显低于0.001 mM,神经元表现出HSD放电模式。而当 $[ATP]_{ss}$ 低于0.01 mM时,能量ATP供应不足以维持神经元活动,此时神经元处于RS,轨迹 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 收敛到静息状态区域[图4(c)绿色点]。

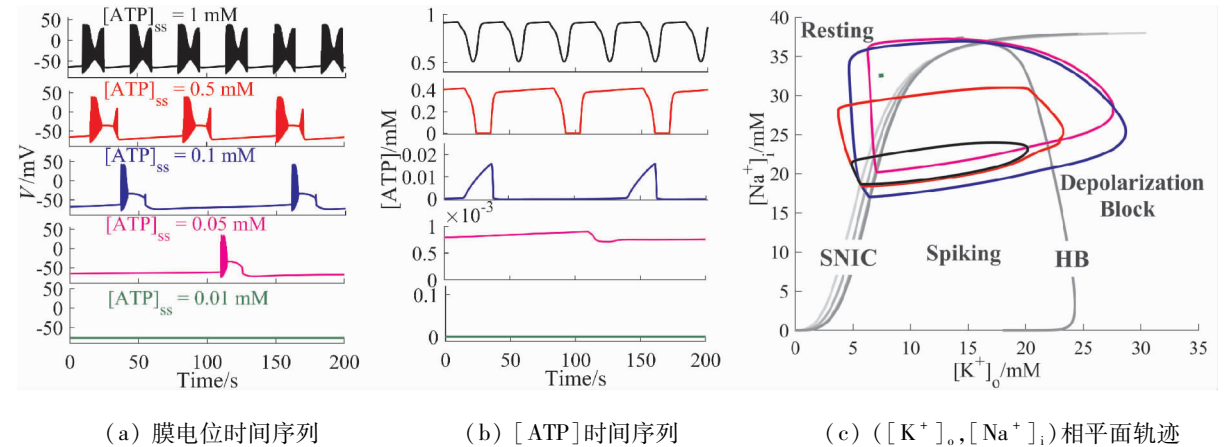


图4 能量供应稳态值改变对神经元癫痫样放电的影响

Fig. 4 The effect of energy supply steady-state value on neuronal epileptiform discharges

图5展示了改变ATP产生速率 v_{atp} 时神经元放电行为的动力学转迁。从图中可以看出,当 v_{atp} 取1 mM/s时,其能量供应速率满足消耗速率,使

得 $[ATP]$ 在较高的1.5~2.2 mM范围内振荡,神经元表现出周期性SZ;而当 v_{atp} 降低到0.2、0.1和0.05 mM/s时,能量产生速率与消耗速率逐渐

不匹配,使得细胞外 K^+ 和细胞内 Na^+ 过度积累,对应的 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 轨迹跨过 HB 分岔曲线,神经元呈现具有去极化阻滞的 SD 和 HSD 放电模式,其放电状态转迁的变化趋势与改变

$[ATP]_{ss}$ 类似。同样地,当 v_{atp} 过低时(图 5(a)和图 5(b)底部),能量产生不足使得神经元处于 RS。

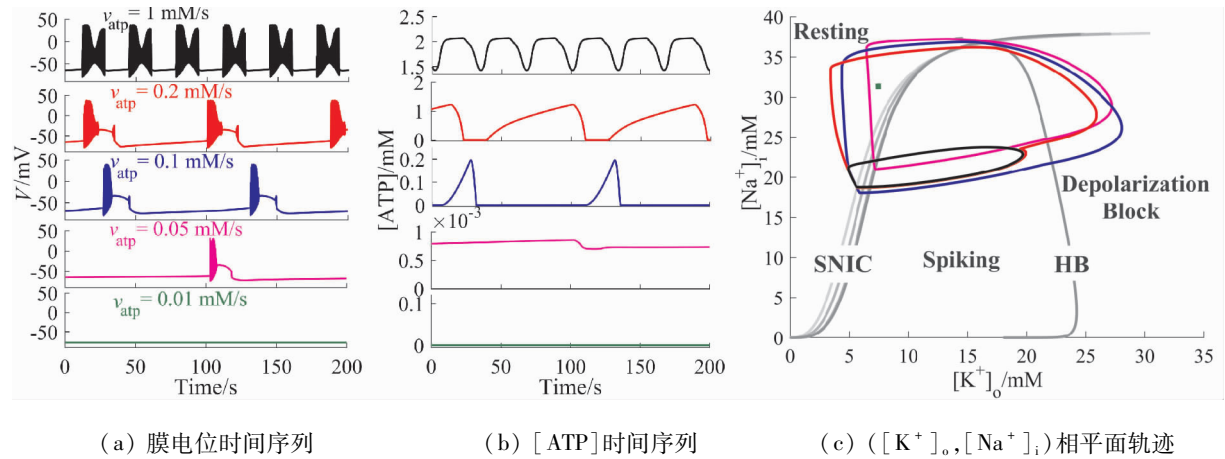


图 5 能量供应产生速率改变对神经元癫痫样放电的影响

Fig. 5 The effect of energy supply generation rate on neuronal epileptiform discharges

大脑能量供应过程是由能量产生的稳态值和产生速率共同决定的。因此,在参数平面 $([ATP]_{ss}, v_{atp})$ 上进一步分析二者共同作用对能量代谢和癫痫样放电状态转迁的影响,如图 6 所示。从图中可以发现, $[ATP]_{ss}$ 和 v_{atp} 处于较大值时,浓度 $[ATP]$ 主要分布在大于 1 mM 的范围内,此时能量供应足以维持神经元高强度放电,神经元呈现出 SZ 放电模式。而当 $[ATP]_{ss}$ 和 v_{atp} 均逐渐减少时, $[ATP]$ 明显降低至 0.5 mM 和 0.2

mM,所供应的能量不足以维持神经元放电的能量消耗,导致神经元放电状态由 SZ 向具有去极化阻滞现象的 SD 和 HSD 转迁。当二者进一步降低时,能量供应过低导致 $[ATP]$ 约低于 0.01 mM,此时神经元不产生放电行为,处于 RS。因此,适当调节能量产生速率和产生稳态值[图 6(a)灰色箭头方向]维持能量的实时供应,有助于控制和抑制癫痫发作的动力学转迁。

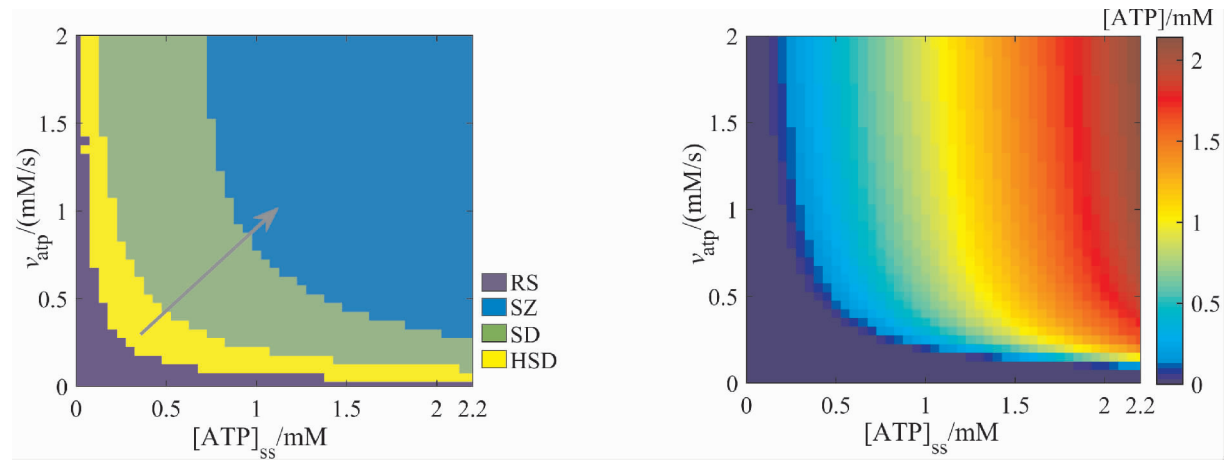


图 6 能量供应异常诱导的癫痫样放电状态转迁

Fig. 6 State transition of epileptiform discharges induced by abnormal energy supply

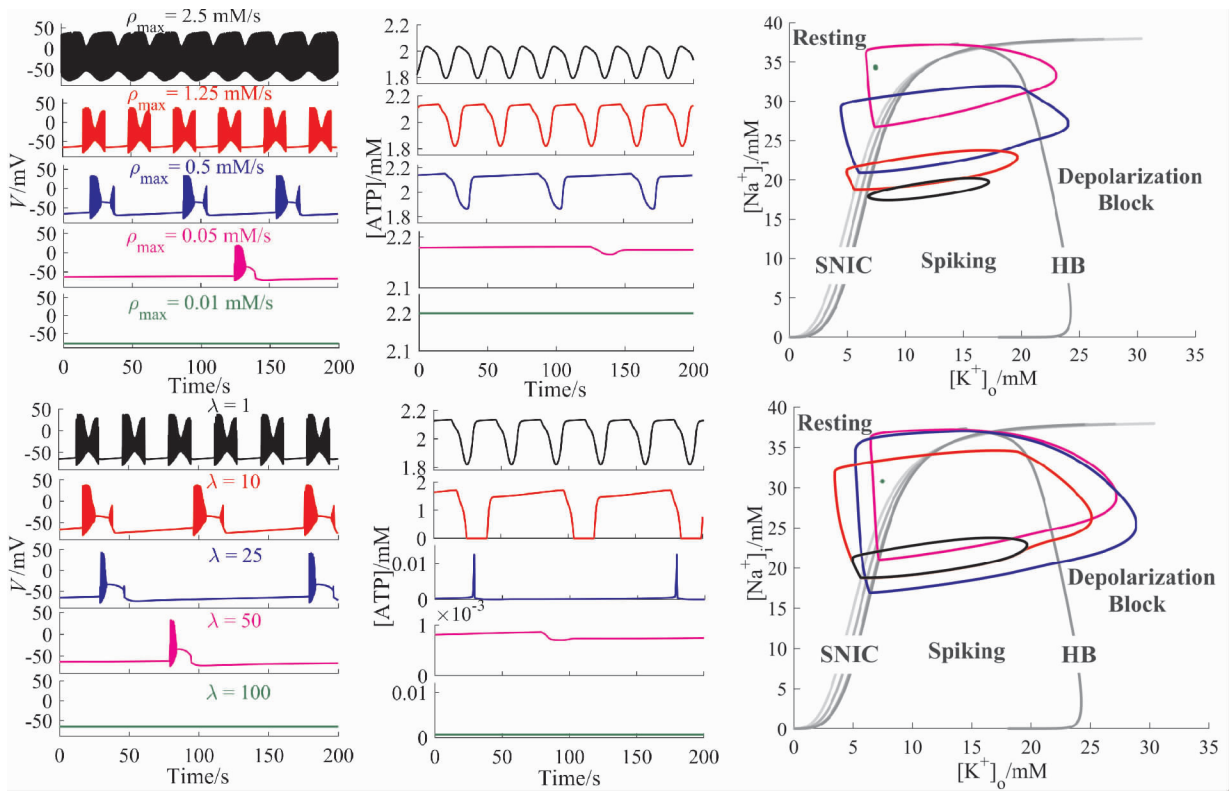
2.2.2.2 能量消耗对癫痫样放电行为的影响

下面,通过改变 Na^+-K^+ ATPase 泵的最大离子转运强度 ρ_{max} 和相对细胞密度 λ 去观察能量消耗过程异常对神经元癫痫样放电动力学转迁的影

响,如图 7 所示。从图 7 顶部图可以看出,在能量供应正常(取常值 2.2 mM)时,细胞内 ATP 的水平保持在相对充足的范围, ρ_{max} 从 1.25 mM/s 增加到 2.5 mM/s 时,神经元从周期性 SZ 转变为高

幅与低幅混合持续性振荡的混合模式放电,能量 [ATP] 在 1.8 ~ 2 mM 范围内连续振荡,对应的 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 轨迹处于峰放电区域内,不经分岔过程。而当 ρ_{max} 从 1.25 mM/s 降低到 0.5、0.05 和 0.01 mM/s 时, Na^+-K^+ ATPase 泵活动强度的减弱从而使得 ATP 的消耗程度下降,即 [ATP] 的最低值从 1.8 mM 增加到 2.15 mM [见图 7(b) 顶部],说明了泵活动越弱能量消耗越小。但神经元的放电行为依旧从 SZ 转变为 SD 和

HSD,进而转变为 RS,这是因为 ρ_{max} 的降低极大程度抑制了 $Na^+-K^+-ATPase$ 泵活动的强度,使得细胞内外离子过度积累,从而导致 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 轨迹穿过 HB 分岔曲线。特别地,所有 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 轨迹的 SNIC 分岔点均在最左侧的分岔曲线上,也就是说当能量供应满足神经元放电活动的消耗时,泵强度的改变对能量消耗的影响比较微弱。



(a) 膜电位时间序列 (b) [ATP] 时间序列 (c) $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 相平面轨迹

图 7 能量消耗对神经元癫痫样放电的影响

Fig. 7 The effect of energy consumption on neuronal epileptiform discharges

此外,研究发现神经胶质细胞可与成百上千个神经元连接,向神经元群放电活动供应能量^[27]。因此,进一步改变相对细胞密度 λ 用于模拟神经元放电同步所导致的能量消耗增强对能量代谢和神经元放电力学转迁的影响,如图 7 底部所示。从图中可以看出,随着 λ 从 1 逐渐增加到 10、25、50 和 100 时,能量 [ATP] 振荡范围从 1.8 ~ 2.2 mM 降低到 0.001 mM 以下,对应的神经元放电状态从周期性的 SZ 转变为 SD、HSD 和 RS。相应的 $([K^+]_o, [Na^+]_i)$ 轨迹横跨 SNIC 和 HB 分岔曲线,呈现出不同的放电模式。此外,从图 7(c) 底部可明显发现,随着 λ 的增加,对应于癫痫样放电产生的 SNIC 分岔点从最左侧曲线上

移动到最右侧较低 [ATP] 对应的分岔曲线上,说明了相对细胞密度的增加使得能量消耗显著增强,进而诱导神经元癫痫样放电力学转迁。

2.2.3 能量代谢异常诱导神经元放电状态转迁

能量代谢是由能量供应与消耗协同作用完成大脑神经元放电活动及相关功能。因此,本小节通过设置 [ATP]_{ss} 值以模拟不同的初始能量水平,在参数平面 (v_{atp}, λ) 上观察能量供应和消耗过程异常对能量代谢和神经元癫痫样放电状态转迁的影响,如图 8 所示。从图中可以观察到,当能量 ATP 水平供应充足时 $([ATP]_{ss} = 2.2 \text{ mM})$,参数平面 (v_{atp}, λ) 上神经元放电状态可被划分为静息状态 (RS)、癫痫发作 (SZ)、扩散性去极化 (SD)

和缺氧扩散性去极化 (HSD)。其中,随着参数 v_{atp} 的降低和 λ 的升高,浓度 $[\text{ATP}]$ 从 2.2 mM 逐渐降低至 1.5、1、甚至 0.1 mM 以下,神经元放电状态从初始的 SZ 转迁到 SD 和 HSD,最终进一步转变为 RS。类似的状态转迁过程也出现在 $[\text{ATP}]_{\text{ss}} = 1 \text{ mM}$ 时,不同的是 SZ、SD 和 HSD 对应的区域显著减小而 RS 的区域增大,同时 $[\text{ATP}]$ 从 1 mM 逐渐降低至小于 0.1 mM。然而,当能量供应水平进一步降低 ($[\text{ATP}]_{\text{ss}}$ 设置为 0.5 mM)

时,可以观察到一个有趣的变化,即 SZ 状态的消失。同时,随着参数 v_{atp} 的降低和 λ 的升高,神经元的放电状态从初始的 SD 逐渐转变为 HSD 和 RS,且与前一种情况类似,其 SD 和 HSD 的分布区域缩小,RS 的区域显著增大。上述实验结果表明能量产生的稳态值和速率的降低以及能量消耗的增强,会使得 ATP 浓度显著降低,进而导致神经元放电状态从 SZ 向 SD、HSD 和 RS 的动力学转迁。

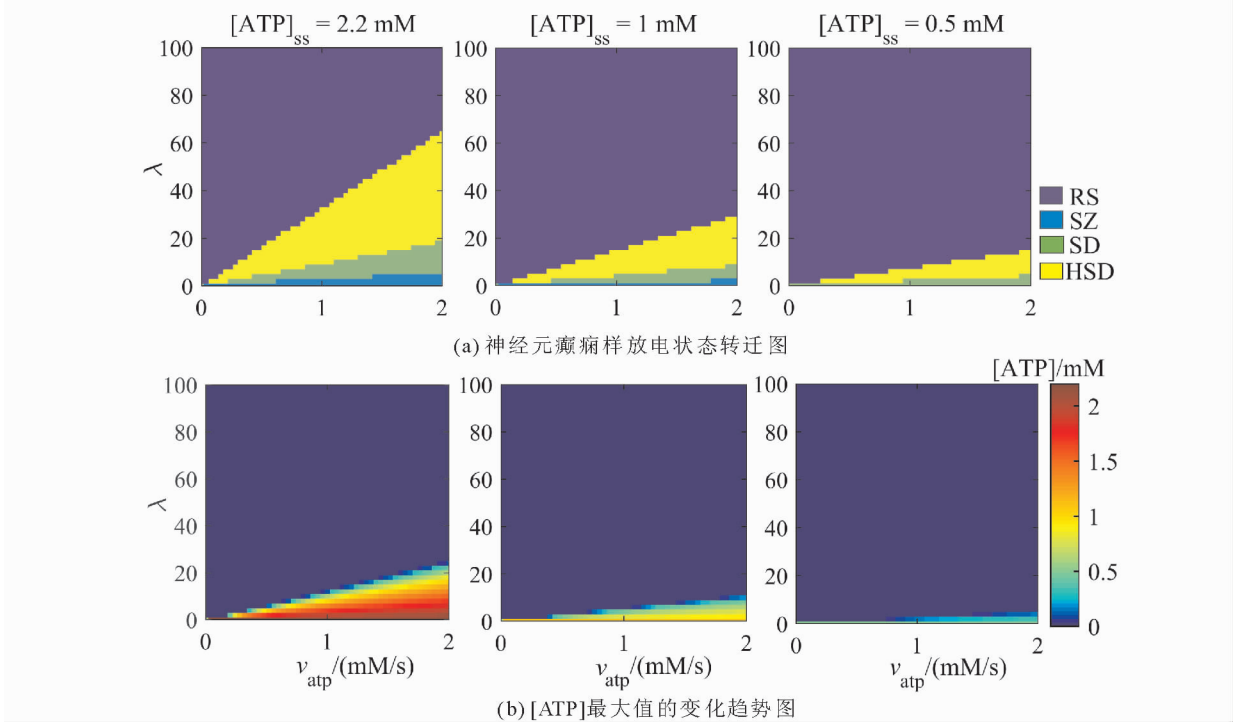


图 8 能量代谢异常诱导的癫痫样放电状态转迁

Fig. 8 State transition of epileptiform discharges induced by abnormal energy metabolism

2.3 癫痫样放电的动力学分岔分析

为了更深入地理解癫痫样放电的动力学本质,本小节通过对 SZ、SD 和 HSD 这 3 种癫痫样放电模式的起始点和终止点进行分岔分析探究其动力学转迁过程,具体如图 9 所示。首先,SZ 是由静息与峰放电周期性交替变化构成,其对应的 $([\text{K}^+]_o, [\text{Na}^+]_i)$ 轨迹从静息开始穿过 SNIC 分岔曲线到达峰放电区域,然后再绕回静息状态 [见图 9(a)、(b)]。SZ 放电的起始点 A 和终止点 B 分岔图如图 9(c)、(d) 第一行所示,展示了神经元膜电位 V 关于 $[\text{K}^+]_o$ 的分岔图,通过 V 的最大值和最小值刻画 (绿色线),左右黑色实线分别表示静息和去极化阻滞兴奋态的稳定平衡点,虚线表示不稳定平衡点。从图中可以看出,神经元 SZ 开始时从静息状态在 A 点经历 SNIC 分岔

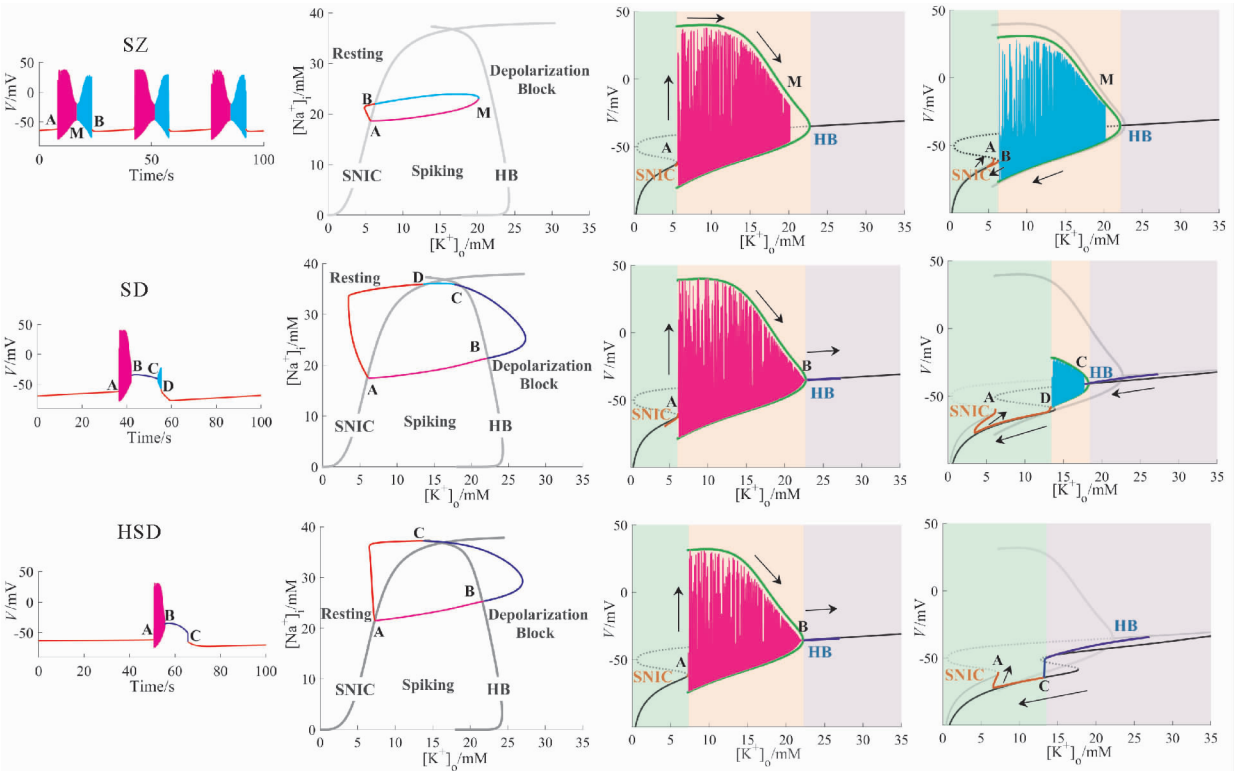
转变为持续峰放电到达 M 点,然后再从 M 点持续峰放电回到 B 点经历 SNIC 分岔恢复至静息状态,进而重复上述过程形成 SZ 放电模式。

类似地,SD 起始点 A 也是经历 SNIC 分岔从静息状态转变为峰放电状态。不同的是 $([\text{K}^+]_o, [\text{Na}^+]_i)$ 轨迹继续向更高的 $[\text{K}^+]_o$ 方向变化,使其在 B 点穿过 HB 分岔曲线,神经元膜电位表现为去极化阻滞现象,再经过 HB 和 SNIC 分岔曲线的 C 点和 D 点回到静息状态 [见图 9(a)、(b) 中间图]。其起始点和终止点的动力学分岔如图 9(c)、(d) 所示,峰放电后经过 B 点的 HB 分岔到达稳定的去极化状态 (蓝色线)。其终止过程 C 到 D 点依旧经历 HB 分岔到达峰放电区域,但其放电的振幅范围明显小于开始时,然后经过 SNIC 分岔点 D 回到静息状态。同时,终止点 D 到起始

点 A 的转变过程明显比 SZ 的长。

HSD 和 SD 放电模式的动力学分岔过程类似,不同的是其终止时从去极化阻滞状态直接经过 SNIC 分岔点 C 回到不产生任何放电行为的静

息状态,如图 9(d)底部所示。此时神经元直接从去极化稳定状态跳转到静息稳定状态,再从终止点 C 逐渐产生兴奋到达起始点 A。



(a) 癫痫样放电时间序列 (b) ($[K^+]_o, [Na^+]_i$) 相轨迹 (c) 起始点的动力学分岔 (d) 终止点的动力学分岔
图 9 不同癫痫样放电模式起始点和终止点转迁的分岔分析

Fig. 9 Bifurcation analysis of initiation and termination transitions in different epileptiform discharge patterns

上述 3 个不同癫痫样放电模式的动力学本质是其细胞内外离子浓度的积累水平不同所引起的,细胞内外离子浓度梯度极大程度取决于 $Na^+ - K^+$ ATPase 泵的活动强度,而能量 ATP 是控制泵活动强度的核心要素之一。该结果进一步说明了能量代谢异常所引起的细胞内外离子浓度积累是导致神经元癫痫样放电产生和发展的内在机制。

3 结语

本文首先结合 ATP 依赖的胶质血管系统能量供应过程和神经元放电期间 $Na^+ - K^+$ ATPase 泵的能量消耗过程,建立了能量物质 ATP 浓度动力学方程,并据此提出了一种新的基于能量代谢机制的神经元模型。进而,通过数值实验和动力学分岔分析,探索了能量供应与能量消耗代谢过程异常在癫痫发作中的关键作用。实验结果表明,能量产生速率和产生稳态值的降低以及神经元放

电消耗的增强,使得大脑能量供应不足,从而诱导神经元癫痫样放电状态从 SZ 向 SD、HSD 和 RS 的动力学转迁。因此,维持能量代谢的动态平衡有助于控制和抑制癫痫发作。此外,所提模型还验证了 ATP 敏感的 K^+ 通道介导的跨膜电流在能量供应不足时对癫痫样放电的产生具有抑制作用,其可以作为治疗和抑制癫痫的潜在药物靶点。

该研究深入探索和揭示了能量代谢异常诱导的癫痫神经元放电力学本质及其内在机制。然而,能量代谢过程较为复杂,不仅依赖于血液中葡萄糖,还依赖于氧气、乳酸等物质,因此在未来的研究中可进一步利用神经计算模型探索多种能量底物相互作用对能量代谢过程以及神经元异常放电的影响,以期更真实地反映大脑能量代谢与癫痫发病之间潜在的反馈机制。此外,鉴于能量代谢异常也是局灶性癫痫及其他复杂类型癫痫普遍存在的诱发原因之一,但其所涉及的能量代谢反馈回路有所不同,例如线粒体功能障碍、脑缺血等

异常引起的能量供应不足,因此,未来可通过添加所涉脑区神经元独有的结构和功能特性以及相关能量代谢反馈回路的数学刻画,对所提模型进行优化与改进,将其推广应用于模拟更多复杂类型癫痫所特有的放电模式,进而挖掘其潜在的生理病理机制并探索有效的治疗策略。

参考文献

- [1] DING D, ZHOU D, SANDER J W, et al. Epilepsy in China: Major progress in the past two decades[J]. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 316-326.
- [2] 张瑞, 宋江玲, 胡文凤. 癫痫脑电的特征提取方法综述[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 2016, 46(6): 781-788.
ZHANG R, SONG J L, HU W F. A review of feature extraction method for epileptic EEGs[J]. *Journal of Northwest University(Natural Science Edition)*, 2016, 46(6):781-788.
- [3] BALESTRINI S, ARZIMANOGLOU A, BLÜMCKE I, et al. The aetiologies of epilepsy[J]. *Epileptic Disorders*, 2021, 23(1): 1-16.
- [4] RHO J M, BOISON D. The metabolic basis of epilepsy[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18(6): 333-347.
- [5] NAMPOOTHIRI S, NOGUEIRAS R, SCHWANINGER M, et al. Glial cells as integrators of peripheral and central signals in the regulation of energy homeostasis[J]. *Nature Metabolism*, 2022, 4(7): 813-825.
- [6] 彭俊, 王如彬, 王毅泓. 大脑血液动力学现象中的能量编码[J]. *力学学报*, 2019, 51(4): 1202-1209.
PENG J, WANG R B, WANG Y H. Energy coding of hemodynamic phenomena in the brain[J]. *Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2019, 51(4):1202-1209.
- [7] PATEL D C, TEWARI B P, CHAUNSAI L, et al. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, 20(5): 282-297.
- [8] BOISON D, STEINHÄUSER C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism[J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1235-1243.
- [9] SOBOLEVA E B, AMAKHIN D V, SINYAK D S, et al. Modulation of seizure-like events by the small conductance and ATP-sensitive potassium ion channels[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2022, 623: 74-80.
- [10] WENDLING F, BENQUET P, BARTOLOMEI F, et al. Computational models of epileptiform activity[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2016, 260: 233-251.
- [11] DEPANNEAECCKER D, EZZATI A, WANG H E, et al. From phenomenological to biophysical models of seizures[J]. *Neurobiology of Disease*, 2023, 182: 106131.
- [12] 韩芳, 樊登贵, 张丽媛, 等. 神经系统疾病与认知动力学(I): 癫痫发作的动力学与控制[J]. *力学进展*, 2022, 52(2): 339-396.
HAN F, FAN D G, ZHANG L Y, et al. Neurological disease and cognitive dynamics (I): Dynamics and control of epileptic seizures[J]. *Advances in Mechanics*, 2022, 52(2): 339-396.
- [13] 李强, 潘敏, 成波. 模型与数据双驱动的失眠脑电alpha节律研究[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 2023, 53(3): 359-366.
LI Q, PAN M, CHENG B. Study of alpha rhythm in insomnia by combination clinical data and neural computational model[J]. *Journal of Northwest University(Natural Science Edition)*, 2023, 53(3):359-366.
- [14] CRESSMAN J R, ULLAH G, ZIBURKUS J, et al. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics[J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2009, 26(2): 159-170.
- [15] JOLIVET R, COGGAN J S, ALLAMAN I, et al. Multi-timescale modeling of activity-dependent metabolic coupling in the neuron-glia-vasculature ensemble[J]. *PLoS Computational Biology*, 2015, 11(2): e1004036.
- [16] CAPO RANGEL G, PREZIOSO J, GERARDO-GIORDA L, et al. Brain energetics plays a key role in the coordination of electrophysiology, metabolism and hemodynamics: Evidence from an integrated computational model[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2019, 478: 26-39.
- [17] YU Y Y, YUAN Z X, LI J J, et al. Dynamic analysis of epileptic seizures caused by energy failure after ischemic stroke[J]. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2023, 176: 114116.
- [18] CHHABRIA K, CHAKRAVARTHY V S. Low-dimensional models of "neuro-glio-vascular unit" for describing neural dynamics under normal and energy-starved conditions[J]. *Frontiers in Neurology*, 2016, 7: 160623.
- [19] CHING S, PURDON P L, VIJAYAN S, et al. A neu-

rophysiological-metabolic model for burst suppression [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, 109(8): 3095-3100.

[20] TOGLIA P, ULLAH G. Mitochondrial dysfunction and role in spreading depolarization and seizure[J]. Journal of Computational Neuroscience, 2019, 47(2): 91-108.

[21] SONG J L, KIM J A, STRUCK A F, et al. A model of metabolic supply-demand mismatch leading to secondary brain injury[J]. Journal of Neurophysiology, 2021, 126(2): 653-667.

[22] WEI Y N, ULLAH G, INGRAM J, et al. Oxygen and seizure dynamics: II. Computational modeling [J]. Journal of Neurophysiology, 2014, 112(2): 213-223.

[23] WEI Y N, ULLAH G, SCHIFF S J. Unification of neuronal spikes, seizures, and spreading depression [J]. Journal of Neuroscience, 2014, 34(35): 11733-11743.

[24] DEPANNEMAECKER D, IVANOV A, LILLO D, et al. A unified physiological framework of transitions between seizures, sustained ictal activity and depolarization block at the single neuron level [J]. Journal of Computational Neuroscience, 2022, 50(1): 33-49.

[25] BONVENTO G, BOLAÑOS J P. Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity[J]. Cell Metabolism, 2021, 33(8): 1546-1564.

[26] SILVA D B, RODRIGUES A M, SANTOS L E C, et al. Energy metabolism and the transition between epileptiform activities and spreading depression [C] // XXVI Brazilian Congress on Biomedical Engineering. Singapore: Springer, 2019: 567-571.

[27] DE PITTÀ M. Neuron-glia interactions [C] // Encyclopedia of Computational Neuroscience. New York, NY: Springer New York, 2022: 2412-2440.

[28] FEI Y Q, SHI R T, SONG Z, et al. Metabolic control of epilepsy: A promising therapeutic target for epilepsy [J]. Frontiers in Neurology, 2020, 11: 592514.

(编辑 张 欢)