



电子、语音版

·综述·

## 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路调控神经炎症 在癫痫发病机制中的研究进展

陈钰文, 王玉

安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022

**摘要:** 癫痫是脑内神经元异常同步放电所致, 具有反复发作的特点。癫痫病因复杂, 确切的发病机制尚未明确。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路可调控细胞的生长、代谢和增殖等基本过程, 能够通过整合免疫微环境的信号影响免疫功能。mTOR信号通路异常是遗传相关结构性病变所致癫痫的重要机制之一。mTOR信号通路相关的神经炎症和抗炎药物在不同临床表征的癫痫中被广泛研究。该文将重点综述mTOR信号通路在神经炎症及其两者相互作用对癫痫发生发展过程的影响, 为寻找有效的癫痫治疗靶点提供新的思路。

**关键词:** 癫痫; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 神经炎症; 信号通路

中图分类号: R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2026.01.011

### Research advances in the role of the mammalian target of rapamycin signaling pathway in the pathogenesis of epilepsy by regulating neuroinflammation

CHEN Yuwen, WANG Yu

The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Corresponding author: WANG Yu, Email: yfy126330@fy.ahmu.edu.cn

**Abstract:** Epilepsy is caused by abnormal hypersynchronous discharge of neurons in the brain and is characterized by recurrent seizures. The exact pathogenesis of epilepsy remains unknown due to its complex etiology. The mammalian target of rapamycin (mTOR) can regulate fundamental cellular functions such as growth, metabolism, and proliferation and affect immune function by integrating signals from the immune microenvironment. Abnormalities in the mTOR signaling pathway are one of the key mechanisms for epilepsy associated with genetically mediated structural lesions. Extensive studies have been conducted on neuroinflammation associated with the mTOR signaling pathway and the application of anti-inflammatory agents in epilepsy with different clinical features. This article reviews the role of the mTOR signaling pathway in neuroinflammation and the impact of their interactions on the development and progression of epilepsy, in order to provide new ideas for identifying effective therapeutic targets for epilepsy.

**Keywords:** epilepsy; mammalian target of rapamycin; neuroinflammation; signaling pathways

癫痫是常见的慢性神经系统疾病之一,影响着全球约6500万人,其中1/3为难治性癫痫。药物治疗是癫痫的主要治疗手段,目前治疗癫痫的经典药物多是靶向离子通道,而发挥抗癫痫作用,长期服药会出现明显毒副作用

用<sup>[1]</sup>。癫痫发病机制复杂多样,其中神经炎症假说备受关注。研究显示,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路异常不仅与皮质发育畸形(malformations of cortical development, MCD)密切

收稿日期:2025-05-29;修回日期:2026-02-24

作者简介:陈钰文(1999—),女,硕士研究生在读,主要从事癫痫的研究。Email:15055354070@163.com。

通信作者:王玉(1970—),男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事癫痫的研究。Email:yfy126330@fy.ahmu.edu.cn。

相关,在颞叶癫痫伴海马硬化(temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, TLE-HS)的病理进程中同样发挥关键作用<sup>[2]</sup>。mTOR 信号通路的激活受多种细胞因子的影响,例如白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ )、IL-6 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein box 1, HMGB1), 并且控制转录因子[核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、低氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor, HIF1 $\alpha$ )和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR $\gamma$ )]参与促炎和抗炎基因转录<sup>[3]</sup>。而促炎细胞因子水平的升高,通过影响大脑兴奋性增加癫痫发作的风险<sup>[4]</sup>。更重要的是, mTOR 抑制剂可以控制癫痫症状,抑制炎症水平。因此,全面了解 mTOR 信号通路和神经炎症在癫痫发生发展过程的相互作用,能够为预防和治疗癫痫开辟新道路。本文就 mTOR 信号通路调控神经炎症在癫痫发病机制中的研究进展进行综述。

## 1 mTOR 在神经系统中的作用

mTOR 信号通路整合了多种环境信号,调节基本的细胞过程,在协调细胞生长和维持细胞稳态方面发挥着核心作用。mTOR 是一类非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇-3 激酶相关蛋白激酶家族,参与构成 2 种不同的蛋白质复合物,即 mTOR 复合物 1 (rapamycin complex 1, mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (rapamycin complex 2, mTORC2)。

mTORC1 由 3 个核心成分 mTOR、哺乳动物致死 SEC13 蛋白 8 (mammalian lethal with SEC13 protein 8, mLST8) 和 mTOR 调节相关蛋白 (regulatory-associated protein of mTOR, Raptor) 构成。Raptor 可以定位细胞中的 mTORC1, 并将 mTORC1 靶向溶酶体表面。位于溶酶体膜上的小 GTP 酶[脑富集 Ras 同源物 (Ras homolog enriched in brain, Rheb)], 是 mTORC1 的直接激活因子, 其 GTP 结合形式能够直接激活 mTORC1。结节性硬化复合物 1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/TSC2) 通过促进 Rheb 的 GTP 水解活性负性调控 mTORC1 信号<sup>[5]</sup>。mTORC1 通过磷酸化下游真核起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein, 4E-BP1) 和核糖体蛋白 S6 激酶  $\beta$ -1 (ribosomal protein S6 kinase beta-1, S6K1) 调节细胞生长。

mTORC2 由 3 个核心成分 mTOR、mLST8、雷帕霉素 (rapamycin, RAPA 或 RPM) 不敏感的 mTOR 伴侣 (rapamycin-insensitive companion of mTOR, Rictor) 组成。mTORC2 可调节下游信号 [Akt 激酶 (Akt kinase, AKT)、血清/糖皮质激素调节激酶 1 (serum/glucocorticoid-

regulated kinase 1, SGK1) 和蛋白激酶 C $\alpha$  (protein kinase C  $\alpha$ , PKC $\alpha$ )], 参与调控肌动蛋白细胞骨架的重排和细胞存活,但在信号传导中的确切作用仍不清楚。

RAPA 是一种大环内酯类抗生素,可以与内源性蛋白 FK506 结合蛋白 12 (FK506 binding protein 12, FKBP12) 和 mTOR 结合成三元复合物,能够从空间上阻碍底物进入催化位点<sup>[6]</sup>。RAPA 及其衍生物,如依维莫司等属于第一代 mTOR 变构抑制剂,主要通过和 FKBP12 结合选择性抑制 mTORC1 活性,而对 mTORC2 的抑制作用相对有限。根据作用靶点和抑制方式的不同, mTOR 抑制剂还包括第二代 ATP 竞争性抑制剂,该类药物直接作用于 mTOR 激酶结构域,可同时抑制 mTORC1 和 mTORC2 信号通路。近年来,第三代双结合位点抑制剂 (如 RapaLink) 通过同时结合变构位点和 ATP 结合位点增强抑制效应,但目前仍处于实验研究阶段<sup>[7]</sup>。

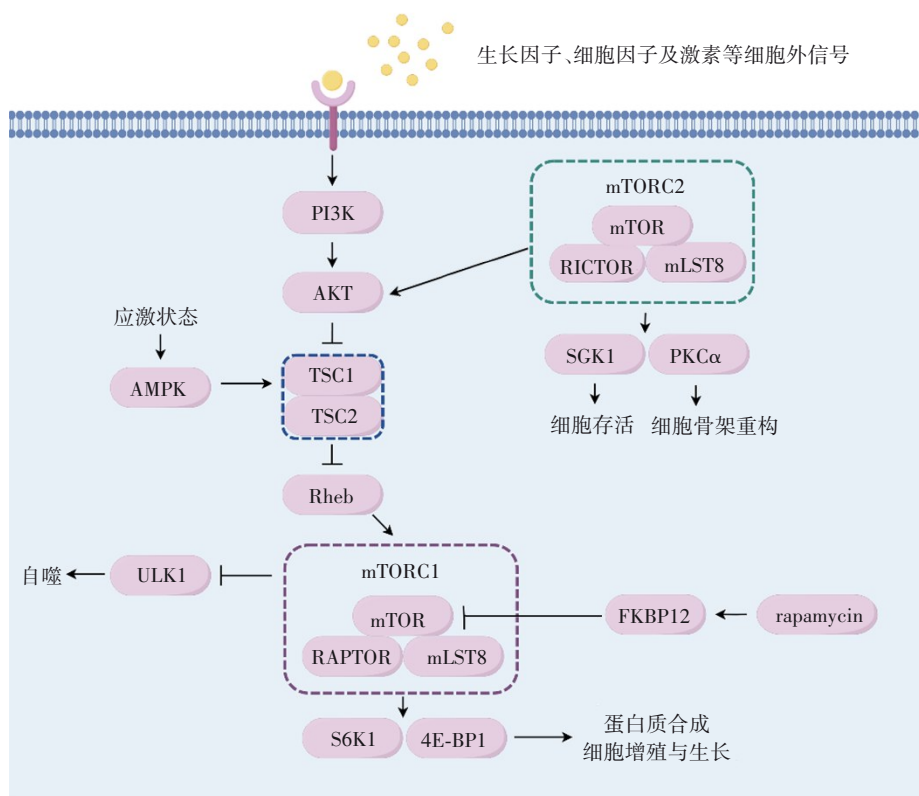
生长因子、细胞因子和激素能够激活 PI3K/Akt 信号通路,磷酸化的 Akt 可抑制 TSC1/TSC2 复合物的活性,从而解除 RAPA 对 mTORC1 的抑制作用,导致 mTORC1 的激活。激活的 mTORC1 通过调节 S6K1 和 4E-BP1 磷酸化水平参与细胞生长、增殖和维持代谢稳态,还能通过磷酸化溶酶体相关的 ULK1 复合物 [Unc-51 样自噬激活激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)] 阻止自噬体的形成,从而抑制自噬的启动<sup>[8]</sup>。相反,在低氧或低能量状态等应激状态下,AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 能够负性抑制 mTORC1 活性,并且可以激活磷酸化 ULK1,促进自噬的启动<sup>[9]</sup>。

mTOR 信号通路在中枢神经系统中起着关键作用,特别是参与调节大脑发育过程,例如神经干细胞增殖、分化以及神经祖细胞迁移、突触形成和可塑性。mTOR 信号通路的异常与许多神经系统疾病有关,例如癫痫、孤独症谱系障碍和神经退行性疾病<sup>[10]</sup>。近年来,大量的研究表明, mTOR 信号通路的过度激活与遗传相关结构性病变所致癫痫的发生发展密切相关。

mTOR 信号通路调控机制示意图 (图 1)。

## 2 mTOR 信号通路及其抑制剂在不同临床表征的癫痫中的作用

mTOR 信号通路相关的皮质发育畸形是由于 mTOR 信号过度激活造成的,其特征表现为皮质发育畸形 (malformations of cortical development, MCD)、神经发育障碍和难治性癫痫。癫痫发作本身也存在着 mTOR 信号通路的异常激活。有研究表明,遗传性和获得性癫痫模型中都存在 mTOR 信号通路的异常<sup>[11-12]</sup>。在临床前研究和临床试验中, mTOR 抑制剂及其衍生物均能够缓解癫痫症状。



PI3K=磷脂酰肌醇3激酶;AKT=Akt激酶;AMPK=AMP活化蛋白激酶;TSC1/2=结节性硬化复合物1/2;Rheb=脑富集Ras同源蛋白;mTOR=哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;RAPTOR=mTOR调节相关蛋白;RICTOR=雷帕霉素不敏感伴侣蛋白;mLST8=哺乳动物致死伴SEC13蛋白8;S6K1=核糖体蛋白S6激酶1;4E-BP1=真核起始因子4E结合蛋白1;ULK1=Unc-51样自噬激活激酶1;SGK1=血清/糖皮质激素调控激酶1;PKCα=蛋白激酶Cα;FKBP12=FK506结合蛋白12;rapamycin=雷帕霉素

图1 mTOR信号通路调控机制示意图

## 2.1 TSC

TSC是一种遗传性多系统疾病,由 *TSC1* 或 *TSC2* 基因的失活突变引起,能够影响多脏器和系统,并具有早发性和难治性癫痫的巨大风险。*TSC1* 基因(编码 hamartin)和 *TSC2* 基因(编码 tuberin)组成的复合物能够通过抑制小G蛋白 Rheb 的活性调节 mTOR 信号通路。因此, *TSC* 基因的失活突变会导致 mTORC1 的组成性激活。TSC 的神经系统症状表现为早发性和难治性癫痫、孤独症谱系障碍和智力障碍,并且有研究发现 *TSC2* 基因失活将产生更严重的癫痫表型<sup>[13]</sup>。TSC 常见的脑部病理学改变为致痫皮质结节、室管膜下结节和室管膜下巨细胞星形细胞瘤。在致痫结节中存在形态异常的细胞,如畸形神经元、巨细胞和反应性胶质细胞,并且这些细胞形态和功能的改变与 mTOR 信号通路密切相关。手术切除致病结节能够短期缓解癫痫发作和智力水平下降<sup>[14]</sup>。动物研究表明,ATP 竞争性 mTOR 催化抑制剂可同时降低 S6K1 和 AKT 的磷酸化水平,实现对 mTORC1 和 mTORC2 信号的双重抑制,在 *TSC2* 亚等位基因小鼠模型中能显著减轻癫痫发作负荷并延长生存期<sup>[15]</sup>。与仅抑制 mTORC1 的 RAPA 类

药物相比,该类催化抑制剂在动物模型中显示出更为持久的抗癫痫作用,提示同时调控 mTORC1 和 mTORC2 信号可能在 TSC 相关癫痫中具有潜在优势。在临床研究中,依维莫司在 III 期 EXIST-3 随机对照研究中显著降低了 TSC 相关难治性癫痫的发作频率,且疗效呈血药浓度依赖性,高暴露组疗效更为显著,并可在 1 年内维持稳定。但治疗过程中仍可出现肺炎、口腔炎等不良反应,因此临床应用时需在意疗效与安全性之间进行权衡<sup>[16]</sup>。有研究发现, TSC 的病理机制不仅限于 mTORC1 过度激活,还涉及 mTORC1 非依赖性信号通路异常,这可能可以解释部分患者对单一 mTORC1 抑制剂疗效有限的现象<sup>[17]</sup>。

## 2.2 局灶性皮质发育不良

局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD) 是一类脑皮质结构异常的神经系统疾病,是药物难治性癫痫的常见病因之一。根据不同细胞病理学特征将 FCD 分为单纯型 (FCD I、FCD II) 和结合型 (FCD III),其中 FCD II b 会有畸形神经元和气球样细胞。对 FCD II 手术切除的脑皮质样本的研究发现,癫痫样活动与畸形神经元的密度相关<sup>[2,18]</sup>。FCD 的组织病理学表现类似于 TSC

皮质结节,均具有mTOR信号通路的异常激活。mTOR信号通路中各种基因的体细胞突变能解释60%的FCD II病例<sup>[19]</sup>。动物模型表明,胚胎期mTORC1信号的异常激活足以诱导FCD II样皮质发育异常并产生自发性癫痫发作。持续给予RAPA可在结构和功能层面实现逆转,但停用药物后癫痫发作会复发<sup>[20]</sup>。这表明mTORC1持续激活不仅参与发作形成,也维持癫痫网络的长期稳定。在临床转化层面,针对FCD II患者的单臂、多中心开放标签临床研究显示,第一代mTOR变构抑制剂(西罗莫司)在12周维持治疗期内可使局灶性发作频率中位数下降约25%,≥50%发作减少比例为33%,但未达到预设的统计学显著性水平<sup>[21]</sup>。有随机、双盲、安慰剂对照交叉研究表明,依维莫司在短期治疗内亦未显著优于安慰剂达到主要终点,但部分患者,尤其是携带mTOR体细胞突变者,表现出较好应答,且延长期治疗中发作频率呈下降趋势<sup>[22]</sup>。这些结果表明,mTOR抑制剂在FCD II中的疗效可能具有分子分型依赖性,其临床获益仍需更大规模研究进一步验证。

### 2.3 获得性癫痫

mTOR信号通路异常在各种获得性癫痫的发病机制中起着关键作用,包括颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)和创伤后癫痫(post-traumatic epilepsy, PTE)。神经递质、促炎因子和趋化因子能够触发mTOR信号通路,共同参与大脑兴奋性网络的形成<sup>[11]</sup>。在红藻氨酸诱导模型中,mTOR信号通路在海马中呈双相激活,预防性给予RAPA可抑制急性期和慢性期的异常激活,减轻神经元凋亡、苔藓纤维发芽及异常神经发生,并降低自发性癫痫发生率。然而,在癫痫持续状态后延迟给药虽仍可减轻苔藓纤维发芽和发作频率,但疗效明显减弱<sup>[23]</sup>。这表明,mTOR信号通路抑制存在治疗时间窗依赖性。值得注意的是,在毛果芸香碱模型中,特异性抑制小胶质细胞mTOR信号通路反而加重神经元死亡及自发性癫痫<sup>[24]</sup>。这提示mTOR信号通路在不同细胞类型中可能发挥双重调控作用。小胶质细胞中mTOR活性可能参与炎症反应后的修复及稳态维持,其过度抑制可能破坏神经炎症的平衡,从而产生相反效果。临床研究表明,在TLE-HS的海马组织中能够检测到Akt/mTOR信号通路的激活<sup>[11]</sup>。研究显示,在电刺激诱导的TLE大鼠模型中,蛋白酶体及免疫蛋白酶体亚基在癫痫发生过程中持续上调,其表达水平与发作频率呈正相关。RAPA可抑制其表达并减少自发性发作。相应的人类TLE标本中亦观察到类似改变,尤其在伴HS患者中更为显著<sup>[25]</sup>。这提示mTOR可能通过调控炎症相关蛋白酶体系统参与癫痫发生及进展。在创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)动物模型

中,条件性敲除Raptor抑制齿状回颗粒细胞mTORC1活性,可以减少神经元死亡、苔藓纤维发芽及PTE发生,表明特定神经环路中的mTOR激活在创伤后致痫过程中发挥关键作用<sup>[26]</sup>。TBI后早期联合给予ATP竞争性mTOR催化抑制剂KU0063794(双重抑制mTORC1和mTORC2)可减轻神经炎症和病灶体积,并改善认知与运动功能,其疗效优于RAPA<sup>[27]</sup>。然而,目前针对获得性癫痫的mTOR抑制剂临床证据仍有限,其长期疗效及安全性尚需进一步研究。

### 3 神经炎症在癫痫发展中的作用

炎症反应是维持大脑稳态的保护性机制,包括先天免疫机制诱导激活的促炎和抗炎两条信号通路。神经炎症通常是由多种内源性和外源性因素引发,例如压力、感染、自身免疫疾病、脑外伤、卒中和神经退行性疾病,涉及一系列先天性和适应性免疫反应,表现为神经胶质细胞的促炎性极化、炎症介质的大量分泌以及浸润性髓样细胞向炎症病灶的募集<sup>[4,28]</sup>。神经炎症在初期具有保护作用,有利于修复大脑损伤维持稳态平衡。而长期或者过度的炎症状态会导致神经毒性和过度兴奋<sup>[4,29]</sup>。目前,靶向神经炎症治疗神经系统疾病已经在进行广泛而深入的研究。

癫痫发作通常伴随着神经胶质细胞的激活、外周免疫细胞的浸润还有多种细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 和干扰素 $\gamma$ )和趋化因子(CC趋化因子配体2、CC趋化因子配体3、CC趋化因子配体5)的上调<sup>[4,28-29]</sup>。上调的细胞因子能够影响神经递质及其受体的释放和表达,进而改变脑网络的兴奋性,并降低癫痫发作的阈值。目前,已经明确在癫痫中发挥致病作用的主要炎症介质,如Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)4、IL-1 $\beta$ 、IL-6、HMGB1和环氧合酶2等。靶向神经炎症治疗癫痫的策略能够控制初次和复发性癫痫发作,并且能够减轻大脑损伤和认知障碍<sup>[29]</sup>。研究表明,TLE和致病性MCD患者中普遍存在神经炎症现象,且mTORC1信号通路激活与神经炎症信号在相同脑区及细胞类型中都呈现上调趋势<sup>[30]</sup>。

### 4 mTOR信号通路和神经炎症相互影响

#### 4.1 mTOR介导的炎症转录调控机制

mTOR信号通路能够调控免疫细胞的增殖、发育和分化等多种功能,影响先天性免疫和适应性免疫过程。在先天性免疫细胞中,mTORC1和mTORC2网络由各种细胞外信号激活,包括生长因子、TLR配体和细胞因子,这些信号也参与癫痫神经炎症过程<sup>[6,8]</sup>。mTOR通过控制转录因子(NF- $\kappa$ B、STAT3、HIF1 $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ )参与促炎和抗炎基因转录<sup>[3]</sup>。

表1总结了mTOR在神经炎症中的调控机制。

表1 mTOR在神经炎症中的调控机制

作用机制类型	主要细胞类型	关键分子/信号通路	结果	参考文献
炎症因子转录	小胶质细胞	mTOR→抑制CREB磷酸化→CREBBP转向NF-κB→上调CCL5表达	mTOR活化抑制CREB磷酸化,减少其对CREBBP的结合,从而促进NF-κB依赖的CCL5表达和分泌,驱动神经炎症反应	[31]
炎性小体激活	巨噬细胞	TREM-1→PI3K/AKT/mTOR→HIF-1α→糖酵解→NLRP3炎性小体激活	TREM-1激活通过mTOR/HIF-1α信号通路诱导糖酵解代谢重编程,进而驱动NLRP3炎性小体活化与促炎因子释放;抑制mTOR、HIF-1α或糖酵解可逆转该促炎效应	[32]
促炎信号通路转录激活	神经元	mTOR→IKKβ/IκBα→NF-κB信号通路	高糖环境通过诱导mTOR磷酸化激活,驱动IKKβ/IκBα的上调并激活下游NF-κB信号通路,从而增强IL-1β、IL-6和TNF-α等促炎细胞因子的表达,最终导致神经炎症反应的持续放大	[33]
溶酶体重构与非经典分泌	星形胶质细胞	mTORC1/C2→溶酶体碱化、自噬通量降低、IL-32外泌体释放	炎症刺激激活mTOR信号,引发星形胶质细胞内溶酶体系统重塑,包括溶酶体碱化、自噬通量下降,以及IL-32等促炎因子的非经典外泌体分泌,进而推动炎症性表型极化	[34]
自噬调控与免疫细胞分化调控	小胶质细胞、神经元、胶质细胞M2极化增加	小槲胺→抑制mTOR(FKBP12-FRB域)→自噬通量升高、小槲胺直接结合并抑制mTOR复合物,恢复自噬通量,促进小胶质细胞从促炎M1型向抗炎M2型转化,抑制神经炎症,减少Aβ沉积,改善认知功能		[35]

注:mTOR=哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;CREB=cAMP反应元件结合蛋白;CREBBP=CREB结合蛋白;NF-κB=核因子κB;CCL5=CC趋化因子配体5;TREM-1=髓系细胞触发受体1;PI3K=磷脂酰肌醇3激酶;AKT=Akt激酶;HIF-1α=低氧诱导因子1α;NLRP3=NOD样受体家族Pyrin结构域蛋白3;IKKβ=核因子κB抑制因子激酶β亚基;IκBα=核因子κB抑制蛋白α;IL=白细胞介素;TNF-α=肿瘤坏死因子α;FKBP12=FK506结合蛋白12;FRB域=FK506结合蛋白12-雷帕霉素结合域;Aβ=β淀粉样蛋白。

#### 4.2 mTOR介导的自噬调控在神经炎症中的作用

自噬作为一种细胞降解的过程,能够使细胞内病原体、受损的细胞器以及错误折叠的蛋白质被运输到溶酶体内进行降解,在神经炎症过程中起着关键作用。mTOR信号通路异常激活会抑制自噬过程,促进小胶质细胞向促炎状态极化,并促进炎症介质的产生<sup>[36-37]</sup>。小胶质细胞中敲除瞬时受体电位黑色素2能够通过上调AMPK,抑制mTOR信号通路,增加自噬过程,减轻神经炎症和癫痫发作频率<sup>[38]</sup>。使用RAPA增加自噬过程能够减少反应性星形胶质细胞分泌的脂质运载蛋白,从而减轻大脑氧化应激和神经元损伤<sup>[39]</sup>。

#### 4.3 mTOR介导的氧化应激与神经炎症耦联机制

mTOR信号通路异常和神经炎症通常会表现在大脑的相同区域和细胞类型中。在FCD IIb、TSC患者的皮质组织中均可检测到氧化应激和神经炎症水平的增加<sup>[30,40]</sup>。既往研究表明,mTOR异常激活可抑制自噬-溶酶体信号通路,导致受损线粒体清除障碍和线粒体功能异常,从而促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累,并诱导氧化应激反应<sup>[41]</sup>。过量ROS不仅可直接损伤神经元结构和突触功能,还可激活NF-κB等炎症相关信号通路,促进促炎细胞因子的表达<sup>[41]</sup>。

有研究表明,促炎环境对神经元形态产生直接影响,氧化应激和炎症标志物主要在畸形神经元、反应性神经胶质细胞、巨细胞中高表达。并且氧化应激和神经炎症与癫痫的发生密切相关<sup>[30,40]</sup>。另外,神经炎症通过TLR和PI3K/Akt等信号通路也可进一步影响mTOR活性,形成相互促进的调控关系<sup>[42]</sup>。

神经炎症不仅参与调控大脑兴奋性,还与mTOR信号通路密切相关,RAPA能够抑制NF-κB的激活,减少炎症细胞因子IL-1β和TNF-α的表达,减轻脂多糖诱导的失神性癫痫大鼠模型的失神发作和抑郁行为<sup>[43-44]</sup>。

#### 4.4 胶质细胞中mTOR信号的差异性调控

神经胶质细胞之间的通讯系统有助于通过分泌多种细胞因子和促炎介质调控大脑神经炎症。mTOR信号通路异常激活与神经胶质细胞激活以及随后的神经炎症有关,依维莫司可以减少脂多糖和红藻氨酸动物模型中炎症相关因子的激活<sup>[45]</sup>。在表达神经胶质细胞原纤维酸性蛋白的细胞中条件性删除TSC基因会激活星形胶质细胞中mTOR信号通路,导致海马中特定的细胞因子和趋化因子(特别是IL-1β和C-X-C基序趋化因子配体10)的表达增加,并且使用RAPA可以抑制这一过程<sup>[46]</sup>。

#### 4.5 非编码RNA介导的mTOR-炎症调控

有研究表明,大脑中异常表达的非编码RNA能够靶向mTOR信号通路来调节大脑炎症和衰老过程,例如在TSC皮质异常的组织中miR21、miR146a和miR155的表达增加,这些非编码RNA与IL-1β表达呈正相关,并受其调节分别产生促炎和抗炎作用<sup>[47-48]</sup>。

综上,mTOR信号通路异常与神经炎症相互影响共同调节着大脑神经网络稳态。mTOR抑制剂和抗炎药物的单独使用均可以减轻癫痫发作,将两者联合运用治疗癫痫是否会增加疗效,目前缺乏临床前研究。未来区别不同细胞类型中mTOR表达对神经炎症的贡献,能够帮助寻找治疗癫痫的有效靶点。

## 参 考 文 献

- [1] KANNER AM, BICCHI MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review[J]. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- [2] MOLONEY PB, CAVALLERI GL, DELANTY N. Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(4): fcab222.
- [3] RAVIZZA T, SCHEPER M, DI SAPIA R, et al. mTOR and neuroinflammation in epilepsy: implications for disease progression and treatment[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2024, 25(5): 334-350.
- [4] SOLTANI KHAPOUSHAN A, YAZDANPANA N, REZAEI N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1724-1743.
- [5] RAHMAN M, NGUYEN TM, LEE GJ, et al. Unraveling the role of Ras homolog enriched in brain (Rheb1 and Rheb2): bridging neuronal dynamics and cancer pathogenesis through mechanistic target of rapamycin signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1489.
- [6] LIU GY, SABATINI DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203.
- [7] XIE PL, ZHENG MY, HAN R, et al. Pharmacological mTOR inhibitors in ameliorating Alzheimer's disease: current review and perspectives[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1366061.
- [8] BOCKAERT J, MARIN P. mTOR in brain physiology and pathologies[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(4): 1157-1187.
- [9] QI XY, FU XY, WANG HP, et al. Modulating UNC-51-like kinase 1 (ULK1) to treat diseases: a perspective from autophagic initiator to druggable target[J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 246: 117692.
- [10] LICAUSI F, HARTMAN NW. Role of mTOR complexes in neurogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1544.
- [11] FRANÇOIS L, ROMAGNOLO A, LUINENBURG MJ, et al. Identification of gene regulatory networks affected across drug-resistant epilepsies[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2180.
- [12] ARONICA E, SPECCHIO N, LUINENBURG MJ, et al. Epileptogenesis in tuberous sclerosis complex - related developmental and epileptic encephalopathy[J]. *Brain*, 2023, 146(7): 2694-2710.
- [13] VITALE G, TERRONE G, VITALE S, et al. The evolving landscape of therapeutics for epilepsy in tuberous sclerosis complex[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3241.
- [14] SALUSSOLIA CL, KLONOWSKA K, KWIATKOWSKI DJ, et al. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20: 217-240.
- [15] DHAMNE SC, MODI ME, GRAY A, et al. Seizure reduction in TSC2-mutant mouse model by an mTOR catalytic inhibitor[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(10): 1790-1801.
- [16] CURATOLO P, FRANZ DN, LAWSON JA, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(7): 495-504.
- [17] YUE XQ, ZHANG YP, ZHAO N, et al. Uncomplexed-TSC1 deploys novel mTORC1-independent pathway to exacerbate the liver glycogen storage in TSC[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 829.
- [18] GERASIMENKO A, BALDASSARI S, BAULAC S. mTOR pathway: insights into an established pathway for brain mosaicism in epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 182: 106144.
- [19] KIM J, PARK SM, KOH HY, et al. Threshold of somatic mosaicism leading to brain dysfunction with focal epilepsy[J]. *Brain*, 2024, 147(9): 2983-2990.
- [20] HSIEH LS, WEN JH, CLAYCOMB K, et al. Convulsive seizures from experimental focal cortical dysplasia occur independently of cell misplacement[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11753.
- [21] KATO M, KADA A, SHIRAISHI H, et al. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(2): 181-192.
- [22] KIM SH, KANG HC, ROH YH, et al. Efficacy and safety of everolimus for patients with focal cortical dysplasia type 2[J]. *Epilepsia open*, 2025, 10(1): 243-257.
- [23] ZENG LH, RENSING NR, WONG M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(21): 6964-6972.
- [24] ZHAO XF, LIAO Y, ALAM MM, et al. Microglial mTOR is neuronal protective and antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(40): 7593-7608.
- [25] BROEKAART DWM, VAN SCHEPPINGEN J, GEIJTENBEEK KW, et al. Increased expression of (immuno) proteasome subunits during epileptogenesis is attenuated by inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1462-1472.
- [26] GUO DJ, HAN LR, GODALE CM, et al. A role of dentate gyrus mechanistic target of rapamycin activation in epileptogenesis in a mouse model of posttraumatic epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(7): 2127-2137.
- [27] CAMPOLO M, CASILI G, LANZA M, et al. The inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in improving inflammatory response after traumatic brain injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16): 7855-7866.
- [28] SANZ P, RUBIO T, GARCIA - GIMENO MA. Neuroinflammation and epilepsy: from pathophysiology to therapies based on repurposing drugs[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4161.
- [29] DEY A, KANG X, QIU JG, et al. Anti-inflammatory small molecules to treat seizures and epilepsy: from bench to

- bedside[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(6): 463-484.
- [30] ARENA A, ZIMMER TS, VAN SCHEPPINGEN J, et al. Oxidative stress and inflammation in a spectrum of epileptogenic cortical malformations: molecular insights into their interdependence[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(3): 351-365.
- [31] WANG BJ, QIN YY, WU QY, et al. mTOR signaling pathway regulates the release of proinflammatory molecule CCL5 implicated in the pathogenesis of autism spectrum disorder[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 818518.
- [32] ZHONG WJ, LIU T, YANG HH, et al. TREM - 1 governs NLRP3 inflammasome activation of macrophages by firing up glycolysis in acute lung injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 242-257.
- [33] XU T, LIU J, LI XR, et al. The mTOR/NF -  $\kappa$ B pathway mediates neuroinflammation and synaptic plasticity in diabetic encephalopathy[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(8): 3848-3862.
- [34] LENG K, ROONEY B, MCCARTHY F, et al. mTOR activation induces endolysosomal remodeling and nonclassical secretion of IL - 32 via exosomes in inflammatory reactive astrocytes[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 198.
- [35] GE PY, GUO SQ, WANG PP, et al. Berbamine targets the FKBP12 - rapamycin - binding (FRB) domain of the mTOR complex to promote microglial autophagy and ameliorate neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Phytomedicine*, 2025, 142: 156771.
- [36] CHEN Y, CHEN JR, XING ZW, et al. Autophagy in neuroinflammation: a focus on epigenetic regulation[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(2): 739-754.
- [37] BAI I, KEYSER C, ZHANG ZY, et al. Epigenetic regulation of autophagy in neuroinflammation and synaptic plasticity[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1322842.
- [38] CHEN C, ZHU T, GONG LF, et al. Trpm2 deficiency in microglia attenuates neuroinflammation during epileptogenesis by upregulating autophagy via the AMPK/mTOR pathway[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 186: 106273.
- [39] JUNG B K, PARK Y, YOON B, et al. Reduced secretion of LCN2 (lipocalin 2) from reactive astrocytes through autophagic and proteasomal regulation alleviates inflammatory stress and neuronal damage[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2296-2317.
- [40] ZIMMER TS, CIRIMINNA G, ARENA A, et al. Chronic activation of anti-oxidant pathways and iron accumulation in epileptogenic malformations[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(6): 546-563.
- [41] CAO LZ, PAN CY, WANG XJ, et al. Restarting synaptic remodeling and structural network: new treatment strategies for epilepsy[J/OL]. *Neural Regen Res*. (2026-01-27)[2026-01-30]. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-25-00826>.
- [42] HODGES SL, LUGO JN. Therapeutic role of targeting mTOR signaling and neuroinflammation in epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 161: 106282.
- [43] CITRARO R, LEO A, CONSTANTINI A, et al. mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 333-343.
- [44] RUSSO E, ANDREOZZI F, IULIANO R, et al. Early molecular and behavioral response to lipopolysaccharide in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy and depressive - like behavior, involves interplay between AMPK, AKT/mTOR pathways and neuroinflammatory cytokine release[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 42: 157-168.
- [45] YANG MT, LIN YC, HO WH, et al. Everolimus is better than rapamycin in attenuating neuroinflammation in kainic acid - induced seizures[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 15.
- [46] ZHANG B, ZOU J, RENSING NR, et al. Inflammatory mechanisms contribute to the neurological manifestations of tuberous sclerosis complex[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 80: 70-79.
- [47] VAN SCHEPPINGEN J, IYER AM, PRABOWO AS, et al. Expression of microRNAs miR21, miR146a, and miR155 in tuberous sclerosis complex cortical tubers and their regulation in human astrocytes and SEGA-derived cell cultures[J]. *Glia*, 2016, 64(6): 1066-1082.
- [48] ZENG CD, HU J, CHEN FH, et al. The coordination of mTOR signaling and non - coding RNA in regulating epileptic neuroinflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 924642.

责任编辑:龚学民