

IL-1 β /IL-1R1 轴在发热感染相关性癫痫综合征中作用的研究进展

赵华伟^{1,2}, 缪静^{1,2*} (1.浙江大学医学院附属儿童医院药剂科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; 2.浙江大学临床药学研究中心, 杭州 310058)

摘要: 发热感染相关性癫痫综合征(febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)是一种罕见的灾难性癫痫性脑病, 多发生于学龄期健康儿童, 进展迅速, 导致严重的神经功能障碍、慢性癫痫, 具有较高死亡率。FIRES 的治疗困难, 患者预后差。FIRES 的确切发病机制尚不明确, 可能与大脑中暴发性的神经源性炎症有关。近年来越来越多研究表明 IL-1 β /IL-1R1 轴信号通路可能在 FIRES 发挥重要作用, 白介素-1 受体拮抗剂基因(interleukin-1 receptor antagonist gene, *IL1RN*)基因突变可能对 FIRES 的发生有一定的调控作用, 在临床上, 白介素 1 受体 1(interleukin-1 receptor 1, IL-1R1)的拮抗剂阿那白滞素可能有助于控制 FIRES 患者的癫痫发作。本综述旨在以 IL-1 β /IL-1R1 轴信号通路为切入点, 探讨 FIRES 的发病机制, 为基于该通路的临床诊治和药物研发提供理论支持。

关键词: 发热感染相关性癫痫综合征; 白介素-1 β ; 神经炎症; 阿那白滞素

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)12-1521-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.002

引用本文: 赵华伟, 缪静. IL-1 β /IL-1R1 轴在发热感染相关性癫痫综合征中作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1521-1525.

Research Progress on the Role of IL-1 β /IL-1R1 Axis in Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome

ZHAO Huawei^{1,2}, MIAO Jing^{1,2*} (1.Department of Pharmacy, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; 2.Research Center for Clinical Pharmacy, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES) is a rare and catastrophic epileptic encephalopathy that mostly occurs in healthy school-age children and progresses rapidly and it causes severe neurological dysfunction, chronic epilepsy and has a high mortality rate. FIRES was difficult to treat and patients had a poor prognosis. The exact pathogenesis of FIRES is unclear and may be related to fulminant neurogenic inflammation in the brain. Recently, more and more studies have shown that IL-1 β /IL-1R1 axis signaling pathway may play an important role in FIRES. The mutation of interleukin-1 receptor antagonist gene(*IL1RN*) may have regulation effect on the occurrence of FIRES to some extent. Clinically, anakinra, an interleukin-1 receptor 1(IL-1R1) antagonist, may help control seizures in FIRES patients. The purpose of this review was to explore the pathogenesis of FIRES based on the IL-1 β /IL-1R1 axis signaling pathway and to provide theoretical support for clinical diagnosis and drug development based on this pathway.

KEYWORDS: febrile infection-related epilepsy syndrome; IL-1 β ; neurogenic inflammation; anakinra

发热感染相关性癫痫综合征(febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)是指经历一次外周发热性感染后出现的以耐药性癫痫持续状态为特征的综合征。FIRES 在起病前 24 h 至 2 周内细菌或病毒等感染发热病史, 但 FIRES 发作时不一定伴有高热症状。FIRES 主要在以往无癫痫史的学龄健康儿童及部分成年人中发病, 并且导致高概率的死亡(发生率 9%~18%)、耐药性癫痫(发生率>

90%)、认知损伤(约 82%)等灾难性结局, 对患者危害极大^[1-4]。近年来越来越多的研究发现以白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)为代表的神经炎症因子参与了 FIRES 的发生过程。其中白介素-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonists, IL-1Ra)和 IL-1 β 可能成为 FIRES 的潜在生物学标志物, 白介素-1 受体拮抗剂基因(interleukin-1 receptor antagonist gene, *IL1RN*)的突变与 FIRES 发病可能存在密切联

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LYY22H310002); 国家自然科学基金青年基金项目(82003720); 浙江省新一轮卫生高层次人才培养工程(2021 年度医坛新秀)

作者简介: 赵华伟, 女, 硕士, 主管药师
E-mail: zhaohuawei@zju.edu.cn

E-mail: zhaohuawei@zju.edu.cn

***通信作者:** 缪静, 女, 博士, 主任药师

E-mail: miaojing@zju.edu.cn

系,并且阿那白滞素等 IL-1 β 相关药物已经在临床上显现出对 FIRES 较好的治疗效果。因此,本文重点综述 FIRES 的 IL-1 β 相关潜在发病机制以及 IL-1 β 相关药物在其中的作用,为进一步阐明其发病机制和研发相关药物提供研究基础。

1 IL-1 β /IL-1R1 轴在 FIRES 中的潜在作用机制

1.1 中枢 IL-1 β /IL-1R1 轴

白介素-1(interleukin-1, IL-1)是一种高效的促炎介质,在免疫防御和免疫介导疾病中起重要作用^[5],主要包括白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)和 IL-1 β 。IL-1 α 是由 IL-1 β 在基因层面经过的一定的基因复制以及较大的基因改变而产生的^[6],由于基因序列的改变,导致两者的功能有显著的不同。IL-1 α 刚形成时,与 IL-1 β 类似,均是以前体的形式存在,但不同的是,IL-1 α 的前体可直接与白介素-1 受体 1(interleukin-1 receptor 1, IL-1R1)相结合而激活细胞,但是其活性只有 IL-1 β 的一半^[7],IL-1 α 主要在局部组织炎症时,发出“警报信号”,因而在炎症过程相对更关键的还是 IL-1 β 。在脑内 IL-1 β 可以由小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元等分泌^[8]。IL-1 β 以前体的形式生成后,通过含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)进行蛋白水解而被激活,形成有活性的 IL-1 β 。活性的 IL-1 β 与 IL-1R1 结合,再与白介素 1 受体辅助蛋白(IL-1R accessory protein, IL-1RAcP)形成三聚体,该三聚体的胞外部分与胞浆的 TIR 受体相结合,通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)信号通路启动下游通路,从而激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号,启动基因转录,引起促炎基因的表达^[9],见图 1A。IL-1R1 作为 IL-1 β 在脑内的主要受体,在脑内主要表达在内皮细胞和海马 DG 区细胞^[10]。除了 IL-1 β , IL-1R1 还可以被 IL-1Ra 结合,一旦 IL-1R1 与 IL-1Ra 结合,则无法再被 IL-1 β 所激活。因此,IL-1 β 和 IL-1Ra 通常是以一种平衡的形式存在,并且很多情况下 IL-1Ra 会稍晚于 IL-1 β 大量表达以阻断 IL-1 β 促炎作用^[11]。此外,神经元上还表达一类特殊的白介素 1 受体辅助蛋白,使得 IL-1 β 具有不依赖于上述促炎信号通路的直接的非经典神经调节作用^[12]。

1.2 IL-1 β /IL-1R1 轴介导的神经炎症与 FIRES 发病的关系

FIRES 的发病机制不明确,以往研究认为其可

能与脑内免疫炎症反应有关。虽然少量病例报道发现抗伽马氨基丁酸 A 受体(Gamma-aminobutyric acid type A receptor, GABAAR)抗体等一些自身抗体的滴度在 FIRES 患儿中有所升高^[13],但是大部分研究表明 FIRES 患儿中不存在病原学的感染源^[14],脑脊液中没有明显的免疫细胞浸润,自身抗体检查为阴性^[15-16],同时,免疫抑制剂在大部分患儿中疗效不佳,仅少数病例报道有一定疗效^[17]。此外,有研究发现在 FIRES 患儿中促炎细胞因子和趋化因子,如白介素-6、白介素-8 以及 CXC 趋化因子配体 10 等,表达显著升高,而 T 细胞来源的细胞因子和趋化因子(如白介素-2、CXC 趋化因子配体 12 等)表达没有显著变化,甚至会表达降低,从而证明炎症可能是 FIRES 的初始病因^[18-19]。这些研究表明 FIRES 发病机制与特异性免疫反应的关系可能较小,而神经炎症可能更为重要。

神经炎症不仅影响了神经元细胞,也影响了胶质细胞和血脑屏障的血管内皮细胞。FIRES 发生前的非特异性感染触发了炎症的级联反应,其有可能导致了后续的发作以及耐药性癫痫持续状态的发生。在 FIRES 患者的脑脊液中检测到炎症分子升高,并且这些炎症因子在脑脊液中的水平显著高于血清^[18]。在动物实验中,研究人员发现癫痫发作后神经系统的小胶质细胞和星形胶质细胞中 IL-1 β 表达增加,并且 IL-1 β 本身就可以增加神经兴奋性^[20-21]。更重要的是,以 IL-1Ra 为代表的抗细胞因子的治疗在临床上对 FIRES 已经初步体现较好的疗效^[22]。因此这些研究结果提示 FIRES 发病更可能是起源于中枢神经系统的炎症反应,尤其是 IL-1 β 等炎症因子很有可能在其中发挥关键的作用。

FIRES 患者脑内会大量表达 IL-1 β 及其他细胞因子,从而使血清和脑脊液内的 IL-1 β 的水平均升高,并且产生的 IL-1 β 在体外能够激活 IL-1 β /IL-1R1 轴及其下游的信号通路^[23]。另外也有研究表明,IL-1 β /IL-1R1 轴在未成熟动物的癫痫持续状态模型中被激活^[24];而在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)预处理的未成年大鼠癫痫模型中,给予 IL-1R 拮抗剂药物,可以减少其癫痫的发作^[25],还可以减少癫痫的严重性和其神经系统并发症^[26]。该模型虽然与 FIRES 不完全相同,但其部分模拟了 FIRES 的未成年和有感染发热病程的主要特点。

可见,在 FIRES 高发年龄对应的动物癫痫模型中也常有 IL-1 β /IL-1R1 轴以及下游的 AP-1 和 NF- κ B 通路的激活,由此推断 IL-1 β /IL-1R1 轴有可能参与了 FIRES 的发病过程。另一方面,在 IL-1 β /IL-1R1 轴中,IL-1Ra 可与 IL-1 β 竞争性结合 IL-1R1,从而阻断 IL-1 的促炎作用。研究表明在 FIRES 的患儿中,内源性的 IL-1Ra 的表达量降低,甚至其功能活性也存在缺陷^[23]。而给予外源性的 IL-1Ra 药物干预,比如阿那白滞素,可能会对 FIRES 起到较好的控制作用^[27]。

1.3 IL-1 β /IL-1R1 轴相关基因与 FIRES 发病的关系

以往研究表明很多癫痫脑病或综合征往往会与一些基因的突变有关。比如之前的研究发现,在 Dravet 综合征的患者中,存在电压门控钠离子通道 α 亚基 1(sodium voltage-gated channel alpha subunit 1, SCN1A)和电压门控钠离子通道 α 亚基 2(sodium voltage-gated channel alpha subunit 2, SCN2A)的基因突变^[28-29],而在热惊厥和多发性硬化的患者中,发现存在 IL-1 β 及 *IL1RN* 基因的多样性^[30-31]。虽然对于 FIRES,目前国内外还没有发现具有指导意义的与 FIRES 相关的基因突变,常见的很多癫痫相关的基因突变都与 FIRES 没有明确的相关性,但是也有一些新发现。日本的一项研究^[32]纳入了 19 例患儿,发现 *IL1RN* 的 RN2 等位基因的串联重复频率与 FIRES 的发生显著相关。该等位基因负责 IL-1Ra 的基因编码,其变异导致 IL-1 β 水平升高和 IL-1Ra 水平降低。Clarkson 等^[23]对 7 例 FIRES 患者研究发现其脑脊液中虽然出现了高水平的内源性 IL-1Ra,但是这种内源性 IL-1Ra 对阻断 IL-1R 信号传导是没有活性的,进一步进行基因测序发现了多个 *IL1RN* 基因突变体,包括非编码多态性、一个沉默的外显子突变和 5 个 *IL1RN* 基因的剪接变异。这些突变体伴随着患者单核细胞内的 IL-1Ra 表达减少但不影响分泌型的 IL-1Ra。这些结果表明,内源性 IL-1Ra 的内在功能缺失和活性 IL-1 β 的潜在失衡可能参与了 FIRES 的发生。但是,目前对于 FIRES 相关 *IL1RN* 基因的研究患者例数少,并且缺乏完善的验证,需要进一步研究以确认该基因在 FIRES 发病中相关作用机制,从而为临床诊断和治疗提供依据。

2 IL-1 β /IL-1R1 轴特异性拮抗药物及其在 FIRES 中的应用

目前,对于 FIRES 的治疗尚没有统一的治疗

方案。以往研究已经从抗癫痫发作药物、麻醉剂、生酮饮食、糖皮质激素、大麻二酚等不同方面去探索 FIRES 的治疗效果。研究发现 FIRES 作为一种难治性癫痫,抗癫痫发作的药物效果较差,通常不能控制患者的癫痫发作,其他的方法也没有获得统一的结果^[33]。近年来研究发现 IL-1 β /IL-1R1 轴特异性拮抗药物对于 FIRES 的治疗具有较好的作用^[34]。

2.1 IL-1 β /IL-1R1 轴特异性拮抗药物

IL-1 β /IL-1R1 轴特异性拮抗药物主要包括 IL-1Ra 重组蛋白、IL-1 β 单抗药物和与 IL-1 β 高度亲和的融合蛋白。主要的代表药物分别为阿那白滞素、卡那单抗和利纳希普。3 种药物的基本信息见表 1。目前,研究发现对于 FIRES 有较好治疗作用是阿那白滞素,卡那单抗可作为阿那白滞素的后续替代治疗,而利纳希普目前主要用于复发性心包炎^[35]等,暂时没有对于 FIRES 的相关研究。

表 1 IL-1 β /IL-1R1 轴特异性拮抗药物
Tab. 1 Specific antagonist of IL-1 β /IL-1R1 axis

基本信息	阿那白滞素	卡那单抗	利纳希普
分子量	17.3 kDa	145 kDa	251 kDa
半衰期	4~6 h	26 d	7 d
给药途径	皮下注射	皮下注射	皮下注射
给药频率	每天 1 次	每 1~2 月 1 次	每周 1 次
获批适应症	类风湿性关节炎、新生儿多系统炎症性疾病、IL-1Ra 缺乏疾病	成人斯蒂尔氏病、周期性发热综合征、全身型幼年特发性关节炎	蛋白相关周期性综合征、IL-1Ra 缺乏疾病、复发性心包炎
阻断 IL-1 β 的机制	竞争性阻断 IL-1R1	抗 IL-1 β 的单抗	捕获 IL-1 β 的融合蛋白
FIRES 相关研究	有	无	无

2.2 IL-1 β /IL-1R1 轴特异性拮抗药物的作用机制及其在 FIRES 中的应用

2.2.1 阿那白滞素 阿那白滞素(分子量为 17.3 kDa)是一种人重组的 IL-1Ra,针对 IL-1 信号通路最早开发的疗法之一,也是第 1 个获得 FDA 批准的药物^[9]。目前,已经证实其安全性高,半衰期短,可以透过血脑屏障,在中枢系统发挥较好的作用^[36]。即使在高剂量下,也有较好的耐受性。阿那白滞素与 IL-1R1 的亲合性与 IL-1 β 相当,阿那白滞素竞争性地与 IL-1R1 结合后,不再与 IL-1RAcP 形成三聚体,从而不能继续启动下游通路,见图 1B。

目前,阿那白滞素针对 FIRES 已开展了部分临床研究。1 例 11 岁的女性 FIRES 患儿,在其血清的检测中发现 IL-1Ra 的水平非常高,在抗癫痫药物、麻醉药物以及抗自身免疫药物的治疗均失败之后,尝试使用阿那白滞素和生酮饮食,患者的发作逐步缓解,在 48 d 后离开了重症监护室,1 年后,生活基本恢复正常^[27]。另外也有研究分别报道了不同的 FIRES 个体,在其他治疗无效后,阿那白滞素发挥了较好的控制作用^[37-38]。1 项纳入 25 例患儿的回顾性队列研究结果表明所有患儿均在其他治疗无效后,使用阿那白滞素取得显著性改善。并且越早使用,其获益越多^[22]。

2.2.2 卡那单抗 卡那单抗(分子量为 145 kDa)是一种抗 IL-1 β 的免疫球蛋白 G1(immunoglobulin G1, IgG1)单克隆抗体。卡那单抗与 IL-1 β 结合后,使 IL-1 β 不能与 IL-1R1 结合,而阻断 IL-1 受体复合物的形成,见图 1C。目前仅在一份全身自体炎症伴顽固性癫痫的病例报道中提到,该患儿在使用多种抗癫痫药治疗无效后,尝试使用阿那白滞素发现非常好的效果,后期为延长给药频率,换用了卡那单抗,依然能维持较好的效果^[39]。虽然该病例报道不是 FIRES 的患者,但其耐药特点和患者年龄与 FIRES 存在相似之处,因此对 FIRES 的治疗具有一定的部分借鉴价值。

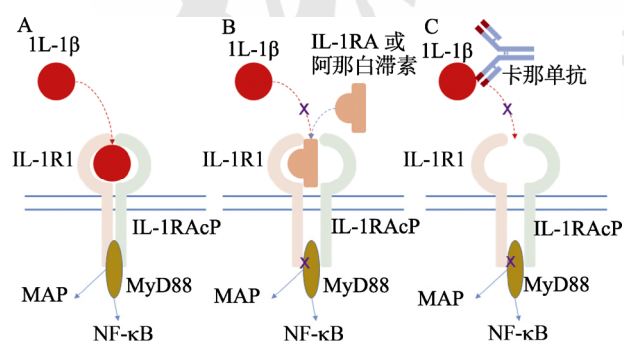


图 1 IL-1 β 及相关特异性拮抗药物的作用机制

A—IL-1 β 与 IL-1R1 结合后,再与 IL-1RAcP 形成三聚体,启动下游通路;B—IL-1Ra/阿那白滞素与 IL-1 β 竞争性地与 IL-1R1 结合后,不再与 IL-1RAcP 形成三聚体;C—卡那单抗与 IL-1 β 结合,使 IL-1 β 不能与 IL-1R1 结合。

Fig. 1 Mechanism of action of IL-1 β and related specific antagonists

A—after IL-1 β bound to IL-1R1, it formed a trimer with IL-1RAcP to initiate the downstream pathway; B—after IL-1Ra/anakinra competed with IL-1 β to bind to IL-1R1, it no longer formed trimer with IL-1RAcP; C—canakinumab bound to IL-1 β , rendering IL-1 β incapable of binding to IL-1R1.

3 结语及展望

FIRES 是一种灾难性的癫痫综合征,对患者危害极大。FIRES 可能与脑内免疫炎症反应有关,是非特异性感染引起的炎症级联反应。IL-1 β 可能通过结合其脑内主要受体 IL-1R1,触发炎症反应,导致 FIRES 的发生。另外 IL-1 β 也可能是通过神经元上特殊的 IL-1RAcP 发挥了非经典的神经调节作用。IL-1Ra 可阻断 IL-1 β 的作用,IL-1Ra 的表达受到 *IL1RN* 基因的调控,*IL1RN* 基因突变会导致大量的无活性的 IL-1Ra 的产生,这种无活性的 IL-1Ra 不能对抗 IL-1 β 的作用,这可能是 FIRES 发生的原因,但还需进一步的研究。目前临床上的药物主要从两方面阻断 IL-1 β /IL-1R1 通路,一方面是阻断 IL-1R1,如 IL-1R 拮抗剂阿那白滞素使 IL-1 β 不能与 IL-1R1 结合;另一方面是使通路中 IL-1 β 减少,如卡那单抗特异结合清除 IL-1 β 。目前的阿那白滞素相关临床研究虽然取得一定的治疗效果,但病例数少、规模小,还需要进一步的、多中心的研究明确 FIRES 的发病机制和相关药物的治疗效果。

REFERENCES

- [1] VAN BAALEN A, VEZZANI A, HÄUSLER M, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: Clinical review and hypotheses of epileptogenesis[J]. *Neuropediatrics*, 2017, 48(1): 5-18.
- [2] SERINO D, SANTARONE M E, CAPUTO D, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): Prevalence, impact and management strategies[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019(15): 1897-1903.
- [3] LEE H F, CHI C S. Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): Therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up[J]. *Seizure*, 2018(56): 53-59.
- [4] HIRSCH L J, GASPARD N, VAN BAALEN A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus(NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES), and related conditions[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 739-744.
- [5] MANTOVANI A, DINARELLO C A, MOLGORA M, et al. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 778-795.
- [6] RIVERS-AUTY J, DANIELS M J D, COLLIVER I, et al. Redefining the ancestral origins of the interleukin-1 superfamily[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1156.
- [7] KIM B, LEE Y, KIM E, et al. The interleukin-1 α precursor is biologically active and is likely a key alarmin in the IL-1 family of cytokines[J]. *Front Immunol*, 2013(4): 391.
- [8] LIU X Y, NEMETH D P, MCKIM D B, et al. Cell-type-specific interleukin 1 receptor 1 signaling in the

- brain regulates distinct neuroimmune activities[J]. *Immunity*, 2019, 50(3): 764-766.
- [9] FIELDS J K, GÜNTHER S, SUNDBERG E J. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling[J]. *Front Immunol*, 2019(10): 1412.
 - [10] VISAN I. Mapping IL-1 in the brain[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(3): 245.
 - [11] SOLTANI KHAPOUSHAN A, YAZDANPANAH N, REZAEI N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1724-1743.
 - [12] BORASCHI D, ITALIANI P, WEIL S, et al. The family of the interleukin-1 receptors[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 197-232.
 - [13] CAPUTO D, IORIO R, VIGEVANO F, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA A R antibodies[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(1): 182-185.
 - [14] KRAMER U, CHI C S, LIN K L, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome: A multicenter study on 77 children[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 1956-1965.
 - [15] VAN BAALEN A, HÄUSLER M, BOOR R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES): A nonencephalitic encephalopathy in childhood[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1323-1328.
 - [16] SPECCHIO N, WIRELL E C, SCHEFFER I E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions[J]. *Epilepsia*, 2022. Doi: 10.1111/epi.17241.
 - [17] ILLINGWORTH M A, HANRAHAN D, ANDERSON C E, et al. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children(FIRES)[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(11): 1053-1057.
 - [18] SAKUMA H, TANUMA N, KUKI I, et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 820-822.
 - [19] HORINO A, KUKI I, INOUE T, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(3): 645-655.
 - [20] VEZZANI A, FRENCH J, BARTFAI T, et al. The role of inflammation in epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(1): 31-40.
 - [21] VILA VERDE D, DE CURTIS M, LIBRIZZI L. Seizure-induced acute glial activation in the *in vitro* isolated Guinea pig brain[J]. *Front Neurol*, 2021(12): 607603.
 - [22] LAI Y C, MUSCAL E, WELLS E, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: An international cohort[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(12): 2467-2474.
 - [23] CLARKSON B D S, LAFRANCE-COREY R G, KAHOU D R J, et al. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4): 526-537.
 - [24] DUBÉ C, VEZZANI A, BEHRENS M, et al. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(1): 152-155.
 - [25] AUVIN S, SHIN D, MAZARATI A, et al. Inflammation induced by LPS enhances epileptogenesis in immature rat and may be partially reversed by IL1RA[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(Suppl 3): 34-38.
 - [26] KWON Y S, PINEDA E, AUVIN S, et al. Neuroprotective and antiepileptogenic effects of combination of anti-inflammatory drugs in the immature brain[J]. *J Neuroinflammation*, 2013(10): 30.
 - [27] PERULLI M, CICALA G, TURRINI I, et al. Fighting autoinflammation in FIRES: The role of interleukins and early immunomodulation[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2022(18): 100531.
 - [28] MEISLER M H, HILL S F, YU W X. Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(3): 152-166.
 - [29] HARKIN L A, MCMAHON J M, IONA X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 3): 843-852.
 - [30] KIRA R, ISHIZAKI Y, TORISU H, et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: Case-control association studies[J]. *Brain Dev*, 2010, 32(1): 57-63.
 - [31] KANTARCI O H, DE ANDRADE M, WEINSHENKER B G. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 123(1/2): 144-159.
 - [32] SAITOH M, KOBAYASHI K, OHMORI I, et al. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERPPS[J]. *J Neurol Sci*, 2016(368): 272-276.
 - [33] RACHFALSKA N, PIETRUSZEWSKI J, PAPROCKA J. Dramatic course of paediatric cryptogenic febrile infection-related epilepsy syndrome with unusual chronic phase presentation-A case report with literature study[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8): 1030.
 - [34] COSTAGLIOLA G, DEPIETRI G, MICHEV A, et al. Targeting inflammatory mediators in epilepsy: A systematic review of its molecular basis and clinical applications[J]. *Front Neurol*, 2022(13): 741244.
 - [35] KLEIN A L, IMAZIO M, PAOLINI J F. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. reply[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1475-1476.
 - [36] SJÖSTRÖM E O, CULOT M, LEICKT L, et al. Transport study of interleukin-1 inhibitors using a human *in vitro* model of the blood-brain barrier[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021(16): 100307.
 - [37] L'ERARIO M, ROPERTO R M, ROSATI A. Sevoflurane as bridge therapy for plasma exchange and Anakinra in febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. *Epilepsia Open*, 2021, 6(4): 788-792.
 - [38] YANG J H, NATARAJ S, SATTAR S. Successful treatment of pediatric FIRES with anakinra[J]. *Pediatr Neurol*, 2021(114): 60-61.
 - [39] DESENA A D, DO T, SCHULERT G S. Systemic autoinflammation with intractable epilepsy managed with interleukin-1 blockade[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 38.

收稿日期: 2022-04-26

(本文责编: 陈怡心)