

· 论 著 ·

VGluT1 表达增加可能改变缺氧性脑损伤致大鼠痫性发作敏感性*

陈 秀[#], 陈莉芬, 吴万福, 胡长林[△]

(重庆医科大学附属第二医院神经内科 400010)

摘 要:目的 探讨缺氧性脑损伤大鼠痫性发作敏感性及其囊泡膜谷氨酸转运载体-1(VGluT1)、囊泡膜谷氨酸转运载体-2(VGluT 2)表达变化。方法 成年雄性 SD 大鼠随机分为对照组($n=35$)和缺氧组($n=35$)。两组各取 10 只大鼠腹腔注射戊四唑(pentylenetetrazol, PTZ) 10 mg/kg, 5 min 检测致痫性发作阈值;两组再各取 15 只大鼠腹腔注射 PTZ 35 mg/kg, 2 d, 连续 20 d 点燃大鼠, 检测点燃大鼠数目和痫性发作程度, 两组中经 PTZ 点燃大鼠分别纳入单纯点燃组和缺氧后点燃组;采用免疫组织化学和免疫印迹观察对照组($n=10$)和缺氧组($n=10$)与单纯点燃组和缺氧后点燃组大鼠颞叶皮层、海马和中脑 VGluT1、VGluT2 表达的变化。结果 缺氧损伤后大鼠癫痫敏感性明显增强。缺氧组颞叶皮层和海马区 VGluT1 表达高于对照组;而缺氧后点燃组颞叶皮层和海马区 VGluT1 表达较缺氧组和单纯点燃组明显增加($P<0.05$)。各组海马与中脑 VGluT2 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 成年大鼠缺氧性脑损伤后癫痫敏感性增强, 其可能与 VGluT1 表达变化有关。

关键词: 脑损伤; 癫痫; 囊泡膜谷氨酸转运载体-1; 囊泡膜谷氨酸转运载体-2

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.14.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)14-1361-03

Increased expression of VGluT1 may alterat seizure susceptibility following hypoxic cerebral injury*

Chen Xiu[#], Chen Lifen, Wu Wanfu, Hu Changlin[△]

(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: **Objective** To explore seizure susceptibility in rats following hypoxic brain injury and vesicular glutamate transporter subtype 1(VGluT1) and vesicular glutamate transporter subtype 2(VGluT 2) expression. **Methods** SD male rats were assigned to the control rats($n=35$) and the rats exposed to global hypoxia induced by 8% nitrogen oxygen atmosphere($n=35$). To test the seizure threshold, rats from both groups($n=10$) were treated with pentylenetetrazol(PTZ 10mg/kg, 5min) intraperitoneally. To test the number of kindled rats and seizure scales, other rats from both groups($n=15$) were injected intraperitoneally subconvulsive dosage of PTZ(35 mg/kg, 2d) for 20 d, successively, and then rats kindled by PTZ in both groups were divided into simple kindling group and post-hypoxic kindling group, respectively. Furthermore, VGluT1 and VGluT2 expressions in the temporal cortex, mid-brain, and hippocampal were studied in the rest of both group($n=10$) and the rats kindled by PTZ in both groups by using immunohistochemistry and immunoblotting, respectively. **Results** The rats with exposure to hypoxia exhibited increased seizure susceptibility to PTZ. VGluT1 expression within temporal cortex and hippocampus regions in hypoxic group were obviously higher than that in control group. Compared with hypoxia and simple kindling groups, VGluT1 expression was markedly enhanced in posthypoxic kindling group($P<0.05$). There was no significant difference in VGluT2 expression in each groups($P>0.05$). **Conclusion** The seizure susceptibility in adult rats following hypoxic cerebral is increased, while the increased expression of VGluT1 may lead to hyperexcitability in brain, which may play an important role in the alterations of seizure susceptibility following hypoxic cerebral injury.

Key words: brain injuries; epilepsy; vesicular glutamate transporter subtype 1; vesicular glutamate transporter subtype 2

目前, 缺氧性脑损伤后并发病性发作机制还不清楚, 但研究发现海马对缺氧敏感, 脑缺氧致海马样活动阈值减低^[1]。痫性发作是多因素综合作用的结果, 涉及多种病理生理机制。其中兴奋性氨基酸谷氨酸也是致痫性发作重要因素。囊泡膜谷氨酸转运体(vesicular glutamate transporters, VGluTs)对脑内兴奋性氨基酸, 即谷氨酸转运, 胞吐释放依靠其转运作用完成。缺氧性脑损伤后双侧海马 VGluT1 表达上调, 使神经元兴奋性增加, 导致痫性发作^[2]。本研究以探讨缺氧性脑损伤后痫性发作敏感性改变和 VGluT1、VGluT2 表达变化。

1 材料与方法

1.1 动物分组及成年大鼠缺氧性脑损伤模型的制作 成年雄性 SD 大鼠, 体质量 200~250 g, 由第三军医大学实验动物中心提供, 分为缺氧组($n=35$)和对对照组($n=35$)。参考国内外建

立缺氧脑损伤方法进行适当改进^[2-3], 缺氧组大鼠置于自制密闭玻璃缺氧箱中, 持续充以 8% 氧氮混合气体, 流量为 0.5 L/min, 通气 10 min 后开始计时, 直至大鼠出现四肢失去张力, 呼吸暂停, 取出大鼠置于空气中, 记录其缺氧维持时间, 每日 1 次, 连续进行 3 d, 箱内 CO₂ 和水蒸气分别用钠石灰和 CaCl₂ 吸收。用氧浓度仪监测, 维持缺氧箱内的氧浓度为 8% ± 0.5%。对照组大鼠置于同一容器, 充以空气, 其余条件相同。

1.2 癫痫敏感性的检测

1.2.1 戊四唑致首次痫性发作阈剂量和潜伏期 缺氧组和对对照组各取 10 只大鼠, 于造模后 24 h 开始腹腔注射戊四唑(Sigma 公司) 10 mg/kg, 每 5 分钟注射 1 次, 直到出现伴向后站立的肌阵挛为止^[3], 记录戊四唑致首次痫性发作阈剂量和潜伏期。

* 基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目(CSTC2008BB5236); 四川省教育厅资助项目(08zc036)。 △ 通讯作者, Tel: (023) 63693088; E-mail: hhcc112000@yahoo.com.cn。 # 现在泸州医学院附属医院神经内科(646000)工作。

1.2.2 戊四唑致痫性发作程度和点燃数量 缺氧组和对照组另各取 15 只大鼠,于造模后 24 h 腹腔注射阈下剂量戊四唑 35 mg/kg,每 2 天注射 1 次,连续 20 d。每次注射后观察 30 min,根据改良 Racine 评分标准^[4]判断痫性发作程度,即 0 级:无惊厥;1 级:湿狗样颤动,面肌抽动、咀嚼;2 级:肌阵挛;3 级:肌阵挛,站立;4 级:强直一阵挛发作,倒向一侧;5 级:全面强直一阵挛发作,向后倒。4~5 级发作连续 3 次以上,即达到点燃标准。记录戊四唑点燃过程中大鼠痫性发作程度以及两组大鼠 20 d 后被点燃的数量。将缺氧组和对照组中被戊四唑点燃大鼠分别纳入缺氧后点燃组和单纯点燃组。

1.3 免疫组织化学 缺氧组、对照组、缺氧后点燃组和单纯点燃组大鼠用水合氯醛(350 mg/kg)腹腔麻醉,以 4%多聚甲醛经心脏灌注,取脑置于 4%多聚甲醛中后固定 24 h,30%蔗糖脱水,然后行冠状位冷冻切片。切片用 3% H₂O₂ 和正常山羊血清封闭后,分别加入兔 VGluT1、VGluT2 多克隆抗体(1:5 000 Gene Tex 公司)4℃过夜,脑片的后续操作采用 SP 法,用硫酸镍铵配制显色液显色,光镜下阳性细胞呈蓝色。阴性对照采用 PBS 分别取代一抗。VGluT1、VGluT2 阳性分析根据大鼠脑图谱选取脑片部位,在 20 倍的物镜下选取右背侧海马、颞叶皮质、中脑部位,然后在荧光屏上设定测量框的面积,中脑为 3 315.4 ttm(60.5 ttm×54.8 ttm),其余测量区均为 6 175.5 ttm(69.0 ttm×89.5 ttm)。各相应脑区选取 4 个部位计数,取其平均值。计算测量框内阳性神经元的个数,并随机选 60 个阳性神经元,测其胞质平均光密度(optical Density,OD)值。

1.4 VGluT1、VGluT2 蛋白免疫印记分析 缺氧组、对照组、缺氧后点燃组和单纯点燃组大鼠,断头取脑,冰上分离颞叶皮层和海马,匀浆液 2 100×g 离心 10 min(4℃),去上清液,稀释沉淀,再 15 000×g 离心 15 min(4℃)2 次,留上清液,Bradford 法蛋白定量。VGluT1、VGluT2 分子质为 65 kD,采用 10%的分离胶,5×SDS 凝胶加样缓冲液,然后半干转至 PVDF 膜。用 5%脱脂奶粉封闭 2 h,然后依次加入兔 VGluT1、VGluT2 多克隆抗体(1:5 000)37℃孵育 2 h,4℃过夜,浓缩型生物素化的羊抗兔 IgG(1:1 000,博士德公司),SA/HRP(1:1 000,博士德公司),DAB 显色。β-actin 作内参。各反应间用 TBST 充分洗涤。PVDF 膜常温晾干后进行条带图像扫描分析,计算各条带的 OD 值。

1.5 统计学处理 两组动物点燃例数与非点燃例数用四格表的确切概率法,癫痫发作的级别用秩和检验,戊四唑致病剂量与潜伏期,OD 值数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用采用独立样本 *t* 检验和方差分析及 *q* 检验。所有实验数据用 SPSS10.0 进行统计处理。

2 结 果

2.1 癫痫敏感性的检测

2.1.1 戊四唑致首次痫阈剂量和潜伏期的测定 缺氧组戊四唑首次致病阈剂量明显低于对照组(38.5±2.7 vs 52.5±1.6, *P*<0.05)。缺氧组戊四唑致病潜伏期也显著低于对照组(18.6±1.3 vs 27.3±1.6, *P*<0.05)。

2.1.2 戊四唑致病发作程度和点燃数量 戊四唑点燃过程中痫性发作程度观察显示缺氧组大鼠痫性发作程度明显比对照组严重(表 1)。经 20 d 戊四唑点燃,缺氧组和对照组大鼠分别点燃了 11 只和 7 只大鼠,缺氧组明显比对照组更易点燃(表 2),因此,纳入缺氧后点燃组和单纯点燃组大鼠分别为 11 只和 7 只。

2.2 免疫组化染色检测脑组织 VGluT1、VGlu2 表达 VGluT1 主要分布于皮层和海马神经元胞体和突起部分,而 VGluT2 主要分布于中脑神经元内,呈颗粒样着色,海马齿状回及门区也有少量分布。缺氧后点燃组颞叶皮层和海马区 VGluT1 免疫阳性细胞 OD 值显著高于其他 3 组(*P*<0.05),缺氧组和单纯点燃组大鼠 VGluT1 免疫阳性细胞 OD 值较对照组也明显增加(*P*<0.05);中脑、海马齿状回及门区 VGluT2 免疫阳性细胞 OD 值各组间差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3 和封 2 图 1、2。

表 1 缺氧组与对照组戊四唑诱发病性发作级别

戊四唑注射次数	平均痫性发作级别	
	缺氧组 ^a	对照组
1	1.64	1.72
2	1.61	1.62
3	1.97	1.77
4	1.88	2.01
5	2.06	1.98
6	3.07	2.33
7	2.76	2.54
8	3.32	2.74
9	3.71	3.02
10	4.01	2.98

^a:*P*<0.05,与对照组比较。

表 2 缺氧组与对照组戊四唑点燃的大鼠数目(*n*)

组别	点燃	未点燃	合计
缺氧组	11 ^a	4	15
对照组	7	8	15

^a:*P*<0.05,与对照组比较。

表 3 各组相关脑区 VGluT1、VGluT2 免疫阳性细胞 OD 值($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VGluT1		VGluT2	
		颞叶皮层	海马	中脑	海马
对照组	7	85.40±11.7	67.30±10.7	83.42±4.71	57.32±10.37
缺氧组	7	117.30±12.1 ^{ad}	97.30±7.4 ^{ad}	87.36±7.17	60.30±7.14
单纯点燃组	4	115.32±14.7 ^a	106.70±9.7 ^a	79.32±4.97	56.70±9.67
缺氧后点燃组	8	139.80±10.1 ^{abc}	136.30±11.9 ^{abc}	86.890±6.01	66.3±7.93
<i>F</i>		11.32	9.35	2.95	2.47
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

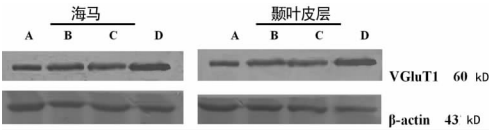
^a:*P*<0.05,与对照组比较;^b:*P*<0.05,与单纯点燃组比较;^c:*P*<0.05,与缺氧组比较;^d:*P*>0.05,与单纯点燃组比较。

表 4 各组 PSD-95 和 VGluT1、VGluT2 免疫印记值($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VGluT1		VGluT2	
		颞叶皮层	海马	中脑	海马
对照组	3	0.687 1±0.020 2	0.700 1±0.022 1	0.195 8±0.013 8	0.205 8±0.010 8
缺氧组	3	0.852 1±0.025 3 ^{cd}	0.844 3±0.032 1 ^{cd}	0.199 7±0.009 2	0.192 1±0.010 1
单纯点燃组	3	0.853 3±0.011 4 ^c	0.867 1±0.025 2 ^c	0.209 4±0.010 7	0.199 1±0.011 2
缺氧后点燃组	3	0.955 8±0.024 8 ^{abc}	0.947 6±0.030 8 ^{abc}	0.188 1±0.009 9	0.199 4±0.011 5
F		4.57	5.02	1.93	2.01
P		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

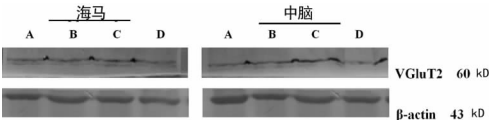
^a: $P<0.05$,与缺氧组比较;^b: $P<0.05$,与单纯点燃组比较;^c: $P<0.05$,与对照组比较;^d: $P>0.05$,与单纯点燃组比较。

2.3 免疫印迹检测 VGluT1、VGluT2 蛋白表达 免疫蛋白印迹检测:缺氧后点燃组颞叶皮层和海马区 VGluT1 的 OD 值明显高于其他 3 组($P<0.05$),缺氧组和单纯点燃组 VGluT1 的 OD 值高于对照组($P<0.05$)(表 4,图 3),这一结果与免疫组织化学结果相似。各组海马区和中脑组织 VGluT2 的 OD 值差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4、图 4。



A.:对照组;B:缺氧组;C:单纯点燃组;D:缺氧后点燃组

图 3 海马和颞叶皮层 VGluT1 免疫印记分析



A.:对照组;B:缺氧组;C:单纯点燃组;D:缺氧后点燃组

图 4 海马和中脑 VGluT2 免疫印记分析

3 讨 论

本实验结果显示,缺氧性脑损伤大鼠经戊四唑点燃例数明显增多,发作程度也明显加重,同时戊四唑诱导痫性发作阈剂量降低以及潜伏期缩短,说明缺氧性脑损伤大鼠痫性发作敏感性显著增高。中枢神经系统的海马、皮层神经元对缺氧敏感,其中,以海马 CA1、CA3 和门区的抑制性中间神经元为海马结构内最易受损的部位。前期研究大鼠经 8% 氮氧混合气体缺氧处理后,采用光镜和电镜病理学观察,证实大鼠皮层、海马神经元肿胀、变性、坏死以及凋亡,神经元特异性核蛋白染色结果发现缺氧损伤后大鼠海马 CA1 区、颞叶皮层以及中脑神经元脱失显著^[5-6]。海马、颞叶皮层以及中脑神经元脱失的病理损害可能扰乱该区域 GABA 能神经元介导的痫性抑制作用^[7]。而最近研究发现,在致病灶中 GABA 可使细胞膜产生去极化而对细胞产生兴奋作用,这其中存在着 GABA 活性由抑制到兴奋的转换^[8-9]。同时,残存神经元的可塑性与脑兴奋性增高密切相关,残存神经元代偿性异常兴奋或结构重建是癫痫发作敏感性增强的结构基础^[2]。此外,有证据显示,缺氧损伤时,某些兴奋性递质如谷氨酸触发海马区神经元钙超载,由此导致神经元迅速死亡,该区域病理损伤可能对降低痫性发作阈值发挥重要作用^[10-11]。因此,缺氧性脑损伤后神经元变性、坏死、显著脱失可能增加癫痫敏感性。

癫痫敏感性增加与脑内神经网络的兴奋性和抑制性活动平衡紊乱有密切关系,而脑内兴奋性活动又与兴奋性递质,特别是谷氨酸有密切联系。谷氨酸释放前需要囊泡膜谷氨酸转

运载体(VGluT)将谷氨酸运至突触前膜的囊泡内^[12],此过程中 VGluT 发挥重要作用,从而也间接影响谷氨酸释放。VGluT 分不同亚型,主要有 VGluT1 与 VGluT2,超微结构显示脑内 VGluT1 和 VGluT2 均表达于 Glu 能神经元非对称性突触的轴突终末内,但是它们在中枢神经系统内的分布呈互补性,即绝大部分表达 VGluT1 的神经元并不表达 VGluT2,反之亦然^[13]。VGluT1 mRNA 主要位于皮质、海马和杏仁核,而 VGluT2 mRNA 则主要位于间脑和脑干^[14]。本实验中皮层与海马神经元胞体与突起均有 VGluT1 表达,VGluT2 在中脑与海马门区和齿状回的神经元的胞体和突起表达,此分布特点与文献报道一致^[15]。目前已将 VGluT1 和 VGluT2 作为中枢神经系统内 Glu 能终末的特异性标记物,其改变可能导致 Glu 能神经元突触兴奋性变化^[2]。有研究发现,缺氧性脑损害后 VGluT1 免疫反应性增强在神经元环路重建过程中发挥重要作用,同时通过 VGluT1 免疫反应性增强使谷氨酸释放增加,从而形成脑缺氧后海马高兴奋性的病理改变^[2]。神经环路重建与海马高兴奋性都可成为脑损伤后内源性刺激因素,导致痫性发作^[10]。本研究中 VGluT1 免疫反应性在缺氧组,缺氧后点燃组与单纯点燃组大鼠的海马与皮层组织明显升高,此结果提示脑缺氧或痫性发作后,可能谷氨酸释放增加,导致皮层和海马谷氨酸能神经元兴奋性增高。兴奋性增加既可以是损伤后脑功能适应性变化,也可能是形成痫性放电的重要因素之一^[2]。因此, VGluT1 免疫反应性增强导致神经元兴奋性增高可能成为缺氧性脑损害后重要的致病因素之一。前面已提到 VGluT 在脑内分布上有差异,表明它们在中枢神经系统内所发挥的作用可能有所不同。研究中 VGluT2 免疫反应性无明显改变,其原因尚不明确,需进一步研究。

参考文献:

[1] Kalemenev SV,Savin AV,Levin SG,et al. Long-term potentiation and epileptiform activity induced by brief hypoxic episodes in CA1 area of the rat hippocampal slices [J]. Russ Physiol J,2000,86(12):1676-1681.

[2] Kim DS,Kwak SE,Kim JE,et al. Bilateral enhancement of excitation via up-regulation of vesicular glutamate transporter subtype 1, not subtype 2, immunoreactivity in the unilateral hypoxic epilepsy model [J]. Brain Res, 2005, 1055(2):122-130.

[3] Huang LT,Holmes GL,Lai MC,et al. Maternal deprivation stress exacerbates cognitive deficits in immature rats with recurrent seizures [J]. Epilepsia, 2002, 43: 1141-1148.

[4] Becker A,Grecksch G,Thiemann W,et (下转第 1366 页)

等^[14]和文玉军等^[15]的结果相似。Hess 等从转基因动物体内获得携带 GFP 的 BMSCs, 将其移植入脑卒中脑内, GFP 示踪显示 BMSCs 在脑内能存活, 向梗死区迁徙, 并分化为有功能的神经元。文玉军等^[15]用携带 GFP 的逆转录病毒载体感染 BMSCs 后移植入脑出血大鼠纹状体, 在脑出血灶周边至少可存活 4 周, 主要分布于出血灶周边, 并向周围脑实质迁移。

本实验结果显示, GFP 感染的 BMSCs 在脑出血脑内外均能持久表达绿色荧光蛋白, 并扩散至整个细胞, 显示出细胞的完整形态, 因此, GFP 作为 BMSCs 有效标记物有利于直接在活细胞状态下动态观察细胞生长, 方便进行细胞水平上的各种研究, 以及有利于追踪体内移植细胞与宿主整合的可塑性研究。

参考文献:

- [1] Ohtaki H, Ylostalo JH, Foraker JE, et al. Stem/progenitor cells from bone marrow decrease neuronal death in global ischemia by modulation of inflammatory/immune responses[J]. PANS, 2008, 105(38): 14638-14643.
- [2] Seyfried D, Ding J, Han Y, et al. Effects of intravenous administration of human bone marrow stromal cells after intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Neurosurg, 2006, 104(2): 313-318.
- [3] 杜杰, 高小青, 吴岩, 等. 甲状腺激素对大鼠骨髓间充质干细胞分化为少突胶质细胞的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(1): 31-34.
- [4] 杨朝鲜, 周玲, 袁琼兰, 等. 大鼠脑出血后神经行为学和脑组织病理学改变的特点[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(5): 601-602.
- [5] 杨军, 杨琴, 承欧梅, 等. 骨髓基质细胞移植对缺血性脑损伤的修复作用及其机制的研究进展[J]. 重庆医学, 2006, 4(35): 369-371.
- [6] 李宁, 吴桂英, 李启明, 等. 不同氧浓度微环境对大鼠骨髓间充质干细胞成骨及成脂肪分化的影响[J]. 重庆医学, 2009, 38(19): 2448-2450.
- [7] Seyfried D, Ding J, Han Y, et al. Effects of intravenous administration of human bone marrow stromal cells after intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Neurosurgery, 2006, 104(2): 313-318.
- [8] Seyfried DM, Han Y, Yang D, et al. Mannitol enhances delivery of marrow stromal cells to the brain after experimental intracerebral hemorrhage[J]. Brain Res, 2008, 1224(1): 12-19.
- [9] Vourc HP, Romero-Ramos M, Chivatakarn O, et al. Isolation and characterization of cells with neurogenic potential from adult skeletal muscle[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(3): 893-901.
- [10] 宗兆文, 程天民, 粟永萍, 等. 增强型绿色荧光蛋白腺病毒表达载体构建及其在移植干细胞示踪和定量中的初步应用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(21): 10-12.
- [11] 闫国和, 粟永萍, 王军平, 等. 重组真核表达载体 pEGFP-N1/PDGF-A 的构建及真皮干细胞的转染[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(20): 2005-2008.
- [12] 宗兆文, 程天民, 冉新泽, 等. CXCR4 基因转染促进移植真皮多能干细胞向全身照射大鼠骨髓分布的研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(2): 193-195.
- [13] Aarum J, Sandberg K, Haeblerlein SL, et al. Migration and differentiation of neural precursor cells can be directed by microglia[J]. Proc Natl Acad Sci, 2003, 100(26): 15983-15988.
- [14] Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A, et al. Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells after stroke[J]. Stroke, 2002, 33(5): 1362-1368.
- [15] 文玉军, 吴均, 张敏, 等. 骨髓基质细胞在大鼠纹状体出血模型脑内的存活及迁移[J]. 宁夏医学院学报, 2007, 29(3): 234-236.

(收稿日期: 2010-10-05 修回日期: 2011-01-10)

(上接第 1363 页)

- al. Pentylentetrazol-kindling modulates stimulated dopamine release in the nucleus accumbens[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2000, 66: 425-428.
- [5] 陈秀, 吴万福, 胡长林, 等. 成年大鼠缺氧性脑损伤后亚临床痫性发作及海马苔藓纤维出芽[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(1): 49-52.
- [6] 陈秀, 吴万福, 胡卡林, 等. 缺氧性脑损伤对大鼠癫痫敏感性和脑内 PSP-95 表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(14): 1353-1356.
- [7] Veliskova J, Claudio OI, Galanopoulou AS, et al. Seizures in the developing brain[J]. Epilepsia, 2004, 45(Suppl 8): 6-12.
- [8] Cossart R, Bernard C, Ben-Ari Y. Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies[J]. Trends Neurosci, 2005, 25(2): 108-115.
- [9] 杨娟, 黄祖春. 在中枢神经系统发育早期和致痫灶中 GABA 的兴奋性作用研究进展[J]. 重庆医学, 2007, 36(13): 1269-1271.
- [10] Chen WF, Chang H, Huang LT, et al. Alterations in long-term seizure susceptibility and the complex of PSD-95 with
- natal hypoxia[J]. Epilepsia, 2006, 47(2): 288-296.
- [11] Raol YS, Budreck EC, Brooks-Kayal AR. Epilepsy after early-life seizures can be independent of hippocampal injury[J]. Ann Neurol, 2003, 53: 503-511.
- [12] Takamori S, Rhee JS, Rosenmund C, et al. Identification of a vesicular glutamate transporter that defines glutamatergic phenotype in neurons[J]. Nature, 2000, 407(3): 189-194.
- [13] Herzog E, Bellenchi GC, Gras C, et al. The existence of a second vesicular glutamate transporter in the rat brain[J]. J Comp Neurol, 2002, 443: 39-62.
- [14] Stornetta RL, Sevigny CP, Guyenet PG. Vesicular glutamate transporter DNPI/VGLUT2 mRNA is present in C1 and several other groups of brainstem catecholaminergic neurons[J]. J Comp Neurol, 2002, 444: 191-20.
- [15] Kaneko T, Fujiyama F, Hioki H. Immunohistochemical localization of candidates for vesicular glutamate transporters in the rat brain[J]. J Comp Neurol, 2002, 444(1): 39-62.

(收稿日期: 2010-04-11 修回日期: 2010-10-11)