doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.12.010

论著・实验研究

# EphA5/ephrinA5 在癫癎大鼠海马 CA3 区的表达变化及作用

刘田田 肖波 李蜀渝 李国良 卢晓琴 刘卫平

(中南大学湘雅医院神经内科,湖南长沙 410008)

[摘要] 探讨 EphA5 及其配体 ephrinA5 在癫癎大鼠模型海马内表达变化及其在颞叶癫癎发病中的作用。 方法 将 240 只 Sprague-Dawley (SD)大鼠随机分为对照组 (*n*=120)和癫癎组 (*n*=120),建立氯化锂 – 匹罗 卡品颞叶癫癎大鼠模型。致癎后分别选取 12 h、24 h、7 d、15 d、30 d 和 60 d 6 个时间点为亚组 (*n*=20),采 用原位杂交法检测各亚组大鼠海马 CA3 区和齿状回 (DG) ephrinA5 mRNA 表达水平 (*n*=9);采用免疫组化法 检测各亚组大鼠海马 CA3 区和 DG EphA5 蛋白的表达水平 (*n*=9);采用 Neo-Timm 银染法观察各亚组大鼠海马 CA3 区的苔藓纤维出芽情况 (*n*=2)。结果 原位杂交结果显示: ephrinA5 mRNA 在海马 CA3 区可见表达,但 在 DG 无表达;与同时间点对照组相比,致癎后 7 d、15 d,癫癎组大鼠海马 CA3 区 ephrinA5 mRNA 表达明显下 调 (*P*<0.05),在致癎后 30 d、60 d,癫癎组大鼠海马 CA3 区 ephrinA5 mRNA 表达逐渐上调 (*P*<0.05),且与 对照组相比差异无统计学意义 (*P*>0.05)。免疫组化结果显示: EphA5 蛋白在大鼠海马 CA3 区及 DG 区均有表 达,其水平变化趋势与 ephrinA5 mRNA 相一致。Neo-Timm 银染法结果显示:致癎后 7 d、15 d,癫癎组大鼠海 马 CA3 区存在明显苔藓纤维出芽。结论 配体 ephrinA5 协同受体 EphA5 在海马 CA3 区的表达下调,可能共同 参与了 CA3 区的苔藓纤维出芽作用机制,并与癫癎的发生、发展关系密切。

[中国当代儿科杂志,2017,19(12):1272-1277] [关键词] 癫癎; ephrinA5; EphA5; 海马; CA3区; 苔藓纤维出芽; 大鼠

# Changes in the expression of EphA5/ephrinA5 in the CA3 region of the hippocampus in rats with epilepsy and their role in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy

LIU Tian-Tian, XIAO Bo, LI Shu-Yu, LI Guo-Liang, LU Xiao-Qin, LIU Wei-Ping. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central Southern University, Changsha 410008, China (Liu W-P, Email: liuweiping8888@126.com)

**Abstract: Objective** To investigate the changes in the expression of EphA5 and its ligand ephrinA5 in the hippocampus of rats with epilepsy and their role in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy (TLE). **Methods** A total of 240 Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group and TLE group, with 120 rats in each group. A rat model of lithium-pilocarpine TLE was established, and then the rats were divided into subgroups at 12 and 24 hours and 7, 15, 30, and 60 days after epilepsy was induced. *In-situ* hybridization was used to measure the mRNA expression of ephrinA5 in the CA3 region and the dentate gyrus of the hippocampus in 9 rats; immunohistochemistry was used to measure the protein expression of EphA5 in the CA3 region and the dentate gyrus of the hippocampus in 2 rats. **Results** *In-situ* hybridization showed mRNA expression of ephrinA5 in the CA3 region of the control group at the same time point, the TLE group had a significant reduction in the mRNA expression of ephrinA5 in the CA3 region of the hippocampus at 7 and 15 days after epilepsy was induced (P < 0.05); at 30 and 60 days after epilepsy was induced, the TLE group had a gradual increase in the mRNA expression of ephrinA5 in the CA3 region of the hippocampus at 7 and 15 days after epilepsy was induced (P < 0.05); at 30 and 60 days after epilepsy was induced, the TLE group had a gradual increase in the mRNA expression of ephrinA5 in the CA3 region of the hippocampus at 7 and 15 days after epilepsy was induced (P < 0.05); at 30 and 60 days after epilepsy was induced, the TLE group had a gradual increase in the mRNA expression of ephrinA5 in the CA3 region of the hippocampus at 7 and 15 days after epilepsy was induced (P < 0.05); at 30 and 60 days after epilepsy was induced, the TLE group had a gradual increase in the mRNA expression of ephrinA5 in the CA3 region of the hippocampus, and there was no significant difference between the TLE and control groups (P > 0.05). Immunohistochemistry showed that EphA5 protein was ex

<sup>[</sup>收稿日期] 2017-09-26; [接受日期] 2017-10-26

<sup>[</sup>基金项目]湖南省科技厅项目基金(2011FJ3251)。

<sup>[</sup>作者简介]刘田田,女,博士,医师。

<sup>[</sup>通信作者]刘卫平, 女, 副教授, 副主任医师。

the dentate gyrus of the hippocampus and had a similar trend of change as ephrinA5 mRNA. Neo-Timm silver staining showed that the TLE group developed marked mossy fiber sprouting in the CA3 region of the hippocampus at 7 and 15 days after epilepsy was induced. **Conclusions** Downregulation of ephrinA5 and EphA5 in the CA3 region of the hippocampus may participate in the mechanism of mossy fiber sprouting and is closely associated with the development and progression of epilepsy. **[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(12): 1272-1277]** 

Key words: Epilepsy; ephrinA5; EphA5; Hippocampus; CA3 region; Mossy fiber sprouting; Rats

颞叶癫癎是儿童临床上最常见的难治性癫癎 之一<sup>11</sup>,其发病机制一直是目前癫癎研究的热点。 颞叶癫癎的病理表现主要为海马齿状回(DG)、 CA1及CA3区的神经元丢失、代偿的胶质增生、 新生颗粒细胞的形成及突触的重建和异常神经环 路的形成。癫癎后海马 DG 新生神经元可出现树突 的延长并伸入至 CA3 区内分子层与锥体细胞树突 形成新的突触联系,从而形成新的异常的神经环 路,成为自发性癎性发作的爆发点<sup>[2]</sup>。研究表明, 在人类颞叶癫癎及其动物模型中, 其海马环路内 的苔藓纤维出芽和突触重建与癫癎的发生、发展 关系密切<sup>[3]</sup>。苔藓纤维出芽及突触重建的分子机 制与轴突导向相关的分子密不可分, 而在脊椎动 物中枢神经系统的正常发育中, Eph 受体及其配体 ephrin 发挥着轴突导向的重要作用,并在海马内有 着广泛的表达<sup>[4]</sup>。本课题组以前的研究发现 EphA5 受体和 ephrinA3 配体在癫癎后海马 CA1 区中的表 达变化及对轴突出芽的影响<sup>[5]</sup>,在最新的研究中发 现 EphA5 受体也可与配体 ephrinA5 相互作用<sup>66</sup>, 并可在海马发育的突触连接和突触重建上发挥重 要的作用<sup>[7]</sup>。Shu 等<sup>[8]</sup>应用匹罗卡品(PILO)癫癎 小鼠模型发现慢性期海马内 ephrinA5 表达上调, 并通过将相应的ephrinA5干扰剂注入致痼海马后, 发现对癫癎的发作有抑制作用,提示了 ephrinA5 与癫癎发生、发展的密切关系。因此,本研究将 癫癎后海马的 CA3 区及 DG 作为主要的研究区域, 应用与人颞叶癫癎的临床及病理特征相似的氯化 锂(LiCl)-PILO 致癎大鼠模型,分别在致癎后的 急性期、静止期和慢性期,观察 ephrinA5 mRNA 及 EphA5 蛋白在海马的 CA3 区及 DG 表达的动态 变化,并研究海马CA3区的苔藓纤维出芽的情况, 探讨 EphA5/ephrinA5 在颞叶癫癎苔藓纤维出芽、 突触重建中可能作用,进一步研究其在颞叶癫癎 中的作用机制。

### 1 材料与方法

#### 1.1 动物模型制作

6~8 周龄健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大 鼠 240 只,体重 220~250 g,由中南大学湘雅医 学院动物学部提供,将240只大鼠随机分为对照 组(n=120)和癫癎组(n=120)。癫癎组动物腹 腔注射 LiCl (美国 Boehringer Mannheim 公司) 3 mEq/kg(约 125 mg/kg), 18 h 后腹腔注射 PILO (美国 Sigma 公司),每次 10 mg/kg,每 30 min 1次,直至大鼠出现癫癎持续状态(SE)30 min则 可以10%水合氯醛终止发作,发作程度按Racine 制定的标准进行分级<sup>[9]</sup>。在致癎后分别选取 12 h、 24 h、7 d、15 d、30 d 和 60 d 6 个时间点为亚组 (n=20),其时间点分别位于LiCl-PILO模型的急 性期(SE后24h内)、静止期(SE后7~15d) 和慢性期(SE后 30~60 d),对照组选取与癫癎组 相对应的6个时间点进行对照研究,每个时间点 为20只,对照组的腹腔注射时间与癫癎组相同, 注射液以生理盐水 125 mg/kg 代替。

#### 1.2 免疫组织化学检测 EphA5 蛋白表达

分别在两组大鼠致癎后12h、24h、7d、 15d、30d及60d各取9只大鼠进行灌注取材, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉大鼠,仰卧位在木板 上固定四肢,眼科剪在剑突处剪开腹部皮肤、肌 肉和膈肌,用眼科镊分离心脏与胸壁之间的筋膜 并暴露心脏,手持钝头针从心尖部向主动脉处刺 入并固定,注入4℃生理盐水250mL,同时迅速 剪开右心耳,待肝脏变苍白色后缓慢灌注4%4℃ 多聚甲醛250mL,至头颈僵直。灌注后断头取 脑,眼科剪仔细剥离头皮枕骨,完全暴露脑组织 并轻柔取出,放置4℃冰箱中,4%多聚甲醛固 定12h。取出脑组织后常规梯度酒精脱水,二甲 苯透明,在石蜡中浸泡并进行包埋,冰箱4℃保 存。将包埋好的脑组织固定在石蜡切片机上,以 切片厚度4µm进行连续冠状切片,贴片后室温下 保存。每个脑组织随机选取10~15张切片,染色 严格按照免疫组化试剂盒说明书进行操作。石蜡 切片常规二甲苯脱蜡,梯度酒精至水;加入含1% Triton和3%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的PBS溶液,于4℃冰箱中孵育 30 min,以去除内源性过氧化物酶,PBS漂洗3次, 每次5 min;滴加含有10%BSA的封闭液封闭约 2h;加入1:100稀释的兔抗大鼠EphA5多克隆抗 体(一抗),于4℃冰箱中孵育过夜,PBS漂洗3次, 每次5 min;然后滴加生物素标记羊抗兔IgG(二抗) 工作液,室温下孵育约1h,PBS漂洗3次,每次 5 min;DAB显色液显色,显微镜下观察显色情况 并予PBS终止显色反应。对照组用PBS代替—抗, 余操作与癫癎组相同。

#### 1.3 原位杂交检测 ephrinA5 mRNA 表达

分别在两组大鼠致癎后 12 h、24 h、7 d、 15 d、30 d 及 60 d 各取 9 只大鼠进行灌注取材并 切片,方法同 1.2 小节,但过程中用到的所有溶剂 均以稀释度为 1:1000 的 DEPC 水替代。每个脑组 织随机选取 10~15 张切片,石蜡切片常规二甲苯 脱蜡、梯度酒精至水,滴加 3% 柠檬酸稀释的胃 蛋白酶液暴露 mRNA 核酸片段,37℃室温下消化 5 min, PBS 漂洗 3 次,每次 5 min;使用含地高辛 标记探针 ephrinA5 进行杂交,恒温水浴箱 37℃过 夜,然后分别以稳定液、封闭液处理,加用生物 素化鼠抗地高辛在 37℃下孵育 60 min,并严格按 照原位杂交试剂盒说明书对其进行显色操作。对 照组探针用 0.1 mol/L PBS 代替,余操作与癫癎组 相同。

#### 1.4 Neo-Timm 银染法观察纤维苔藓出芽情况

分别在两组大鼠致癎后 12 h、24 h、7 d、 15 d、30 d及 60 d各取 2 只大鼠进行灌注取材,方 法同 1.2 小节,将固定后的脑组织置于 -20℃的冰 冻切片机切成 30 µm 的连续冠状切片。切片时取 大鼠海马组织所在区域(前囟 -3.6 mm~-4.0 mm), 每个脑组织随机取 10~15 张切片,将 50% 阿拉 伯胶 60 mL, 柠檬酸缓冲液 10 mL, 5.6% 氢醌 30 mL, 17% 硝酸银 1.5 mL 于暗室中混合均匀,并 在暗室中将冰冻切片浸入上述混合液中,置于恒 温水浴箱孵育约 1 h,后用自来水冲洗 10 min;待 切片晾干后,苏木素复染细胞核 5 min, PBS 漂洗 10 min×3次;切片用梯度酒精脱水,二甲苯透明, 中性树胶封片。普通光学显微镜下观察海马 CA3 区的 Timm 银染苔藓纤维出芽情况。

#### 1.5 图象分析

用 HMIAS-1000 病理图象分析系统对切片进 行图象分析,每张切片随机选择 5 个 200 倍视野, 对海马的 CA3 区和 DG 进行染色区域积分光密度 值的测定,以均值来表示 EphA5 蛋白或 ephrinA5 mRNA 的表达水平。

#### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件包对数据进行统计学 分析,计量资料用均数 ± 标准差(x±s)表示, 两组均数比较采用单样本 t 检验;多组均数的比较 采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验; P<0.05 为差异有统计学意义。

# 2 结果

# 2.1 ephrinA5 mRNA 在癫癎大鼠海马 CA3 区的 表达变化

原位杂交结果显示:ephrinA5 mRNA 在对 照组海马 CA3 区的锥体细胞层表达,但在 DG 无表达。与对照组比较,在致癎后 12 h 及 24 h 时,ephrinA5 mRNA 在癫癎组大鼠海马 CA3 区 的表达差异无统计学意义(P>0.05);ephrinA5 mRNA 在癫癎组大鼠致癎后 7 d,表达较对照组 下调(P<0.01);在癫癎组大鼠致癎后 15 d 时, ephrinA5 mRNA 表达仍较对照组减少(P<0.05); 而在癫癎组大鼠致癎后 30 d 和 60 d 时,ephrinA5 mRNA 表达较致癎后 7 d 及 15 d 升高(P<0.05), 但仍低于对照组,但与对照组相比差异无统计学 意义(P>0.05)。见图 1,表 1。





图 1 ephrinA5 mRNA 在海马 CA3 区的表达变化(原位杂交, × 200) 与对照组相比, ephrinA5 mRNA 在癫 癎组大鼠致癎后7d、15d海马CA3区表达明显下降。ephrinA5mRNA阳性表达呈棕色。

表 1 ephrinA5 mRNA 在海马 CA3 区的表达变化 $(\bar{x} \pm s)$									
组别	п	12 h	24 h	7 d	15 d	30 d	60 d	F 值	<i>P</i> 值
对照组	9	$0.28\pm0.07$	$0.28\pm0.07$	$0.28\pm0.07$	$0.28\pm0.07$	$0.28\pm0.07$	$0.28\pm0.07$	1.71	>0.05
癫癎组	9	$0.26\pm0.06$	$0.27\pm0.09$	$0.13 \pm 0.06^{a}$	$0.15\pm0.07^{\rm a,b}$	$0.25\pm0.07^{\rm b,c}$	$0.25\pm0.08^{\rm b,c}$	93.22	< 0.05
<i>t</i> 值		1.93	1.51	0.68	0.92	1.84	1.56		
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	< 0.01	< 0.05	>0.05	>0.05		

注: a示与同组致癇后 12 h、24 h 相比, P<0.05; h示与同组致癇后 7 d 相比, P<0.05; c示与同组致癎后 15 d 相比, P<0.05。

# 2.2 EphA5蛋白在癫癎大鼠海马 CA3 区和 DG 的表达变化

免疫组化结果显示: EphA5 在对照组大鼠海 马DG、CA3区锥体细胞层均有广泛表达。与对照 组比较,在致癎后12h及24h时,EphA5蛋白在 癫癎组大鼠海马 DG 及 CA3 区的表达差异无统计 学意义(P>0.05);在致癎后7d时, EphA5蛋白 在癫癎组大鼠海马 CA3 区和 DG 的表达下调最为

显著(P<0.01);在致癎后15d时, EphA5蛋白 在癫癎组大鼠海马 CA3 区和 DG 的表达较 7 d 时 有所升高,但仍低于对照组(P<0.05);在致癎 后 30 d 和 60 d 时,癫癎组大鼠海马 CA3 区和 DG EphA5蛋白表达水平与对照组比较差异无统计学 意义(P>0.05)。因此, EphA5蛋白在癫癎大鼠海 马 CA3 区和 DG 的表达结果与 ephrinA5 mRNA 的 表达变化相一致。见图 2,表 2~3。



图 2 EphA5 在海马 CA3 区及 DG 的表达变化(免疫组化, × 200) EphA5 在海马 CA3 区和 DG 均有表达, 并在癫癎组大鼠致癎后7d、15d表达与对照组相比明显下降。EphA5阳性表达呈棕色。

表 2 EphA5 蛋白在海马 CA3 区的光密度值比较  $(\bar{x} \pm s)$ 

组别	п	12 h	24 h	7 d	15 d	30 d	60 d	F 值	<i>P</i> 值
对照组	9	$0.32\pm0.07$	$0.32\pm0.07$	$0.32\pm0.07$	$0.32\pm0.07$	$0.32\pm0.07$	$0.32\pm0.07$	3.80	>0.05
癫癎组	9	$0.29\pm0.06$	$0.32\pm0.06$	$0.15\pm0.07^{\rm a}$	$0.27\pm0.07^{\rm a,b}$	$0.28\pm0.07^{\rm b,c}$	$0.29\pm0.07^{\rm b,c}$	93.22	< 0.05
<i>t</i> 值		1.56	1.86	0.42	084	1.66	1.85		
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	< 0.01	< 0.05	>0.05	>0.05		

注: a 示与同组致癎后 12 h、24 h 相比, P<0.05; b 示与同组致癎后 7 d 相比, P<0.05; c 示与同组致癎后 15 d 相比, P<0.05。

表 3 EphA5 蛋白在海马 DG 的光密度值比较  $(\bar{x} \pm s)$ 

组别	п	12 h	24 h	7 d	15 d	30 d	60 d	F 值	<i>P</i> 值
对照组	9	$0.35\pm0.05$	$0.36\pm0.05$	$0.35 \pm 0.05$	$0.35 \pm 0.05$	$0.35\pm0.05$	$0.35\pm0.05$	2.40	>0.05
癫癎组	9	$0.32\pm0.08$	$0.31\pm0.08$	$0.17 \pm 0.05^{a}$	$0.21\pm0.09^{\rm a,b}$	$0.31\pm0.09^{\rm b,c}$	$0.32\pm0.09^{\rm h,c}$	93.22	< 0.05
<i>t</i> 值		1.82	1.67	0.28	0.54	1.93	1.89		
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	< 0.01	< 0.05	>0.05	>0.05		

注: a示与同组致癇后 12 h、24 h 相比, P<0.05; h示与同组致癎后 7 d 相比, P<0.05; c示与同组致癎后 15 d 相比, P<0.05。

#### 2.3 Neo-Timm 银染色

对照组大鼠 CA3 区苔藓纤维主要集中分布于 锥体细胞层内侧, 偶可见黑色浓染的苔藓纤维穿 过 CA3 区锥体细胞层达 CA3 区外侧的起始层。当 苔藓纤维出芽发生时,黑色的银染颗粒可出现在

锥体细胞层外侧, 甚至更外层的起始层内。癫癎 组大鼠匹罗卡品致癎后 7 d 和 15 d, CA3 区起始层 出现新生的黑色染色带,并可见苔藓纤维向起始 层投射, 且起始层的点状银染颗粒随着时间推移 不断增加并呈带状分布。见图 3。



对照组

SE 后 7 d

SE 后 15 d



#### 3 讨论

Eph 受体家族是哺乳动物中最大的酪氨酸激 酶受体家族,并通过其配体 ephrins,参与调制轴 突的生长方向和功能。按照结构的同源性以及相 互间的亲和力, Eph 受体和配体 ephrin 都可分成 A、B两个亚族<sup>[10]</sup>。最近的研究表明,成年脑中配 体 ephrinA5 和它的受体 EphA5 有很高的表达<sup>[11]</sup>。 ephrinA5与EphA5相互作用呈现接触排斥的效果,

并由此行使它们的功能。有研究表明 EphA5 在大 鼠海马 DG 颗粒细胞层及海马锥体细胞层均有不 同程度的表达<sup>[12]</sup>。正常情况下, 配体 ephrinA5 可 强烈地排斥含有 EphA5 受体的 DG 颗粒细胞发出 的苔藓纤维轴突侧枝出芽,阻止新突触的形成。 在大脑皮质神经元的发育过程中,有研究表明, 配体 ephrinA5 充当排斥信号的功能,在第Ⅵ层皮 质神经元表达,并有选择地促进第VI层神经元的 轴突出芽, 而受体 EphA5 mRNA 在皮质神经元的

Ⅱ 层和Ⅲ层的轴突中表达,配体 ephrinA5 与受体 EphA5的相互作用对皮质轴突的不同种类的生长、 导向和分枝的形成发挥不同的效应<sup>[13]</sup>。在轴突的 源区和靶区 Eph 受体和配体 ephrin 常常是以互补 性的浓度梯度形式表达,配体可以充当排斥信号 以免轴突或树突表达 Eph 受体。低量表达 Eph 受 体的轴突优先有计划地向靶区表达高量的配体, 反之亦然。

本实验中,LiCl-PILO致痼后,ephrinA5 mRNA在CA3区的表达明显下调,而其受体 EphA5蛋白在DG和CA3区表达均下调,且与其 配体的表达变化相一致。EphA5与 ephrinA5相互 作用产生排斥反应,在 ephrinA5表达明显下调的 情况下,EphA5表达不变或下调都使它们之间的 排斥作用在LiCl-PILO致痼后进一步减弱,DG颗 粒细胞的轴突侧枝出芽,CA3区锥体细胞之间也 可能出现轴突出芽,引起突触的重建。

本实验中,癫癎组大鼠在致癎后 7d ephrinA5 表达明显下调,持续 1 个月左右恢复正常,与 Timm 染色所证实苔藓纤维出芽的时间窗相一致。 CA3 区除典型的苔藓纤维出芽以外,其他的轴突 出芽如锥体细胞之间的出芽有待轴突示踪等技术 的进一步的证实。

综上所述, CA3 区轴突导向分子 ephrinA5 及 其受体 EphA5 的表达下调,在 EphA5、ephrinA5 相互排斥作用下,二者可能参与了颞叶癫癎大鼠 海马 CA3 区苔藓纤维出芽的机制,这可能为颞叶 癫癎的治疗提供新的靶点。

#### [参考文献]

 Vega C, Brenner LA, Madsen J, et al. Lexical retrieval pre- and posttemporal lobe epilepsy surgery in a pediatric sample[J]. Epilepsy Behav, 2015, 42: 61-65.

- [2] Zhang YF, Xiong TQ, Tan BH, et al. Pilocarpine-induced epilepsy is associated with actin cytoskeleton reorganization in the mossy fiber-CA3 synapses[J]. Epilepsy Res, 2014, 108(3): 379-389.
- [3] Häussler U, Rinas K, Kilias A, et al. Mossy fiber sprouting and pyramidal cell dispersion in the hippocampal CA2 region in a mouse model of temporal lobe epilepsy[J]. Hippocampus, 2016, 26(5): 577-588.
- [4] Barquilla A, Pasquale EB. Eph receptors and ephrins: therapeutic opportunities[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2015, 55: 465-487.
- [5] 刘卫平,肖波,李蜀渝,等.氯化锂-匹罗卡品致癎大鼠海马 EphA5及 ephrinA3的表达及意义[J].中风与神经疾病杂志,2007,24(4):403-405.
- [6] Szepietowska B, Horvath TL, Sherwin RS. Role of synaptic plasticity and EphA5-ephrinA5 interaction within the ventromedial hypothalamus in response to recurrent hypoglycemia[J]. Diabetes, 2014, 63(3): 1140-1147.
- [7] Akaneya Y, Sohya K, Kitamura A, et al. Ephrin-A5 and EphA5 interaction induces synaptogenesis during early hippocampal development[J]. PLoS One, 2010, 5(8): e12486.
- [8] Shu Y, Xiao B, Wu Q, et al. The Ephrin-A5/EphA4 interaction modulates neurogenesis and angiogenesis by the p-Akt and p-ERK pathways in a mouse model of TLE[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(1): 561-576.
- [9] Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1972, 32(3): 281-294.
- [10] Lisabeth EM, Falivelli G, Pasquale EB. Eph receptor signaling and ephrins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(9). pii: a009159.
- [11] Klein R, Kania A. Ephrin signalling in the developing nervous system[J]. Curr Opin Neurobiol, 2014, 27: 16-24.
- [12] Wu YJ, Xu MY, Wang L, et al. Analysis of EphA5 receptor in the developing rat brain: an in vivo study in congenital hypothyroidism model[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(8): 1077-1083.
- [13] Otal R, Burgaya F, Frisén J, et al. Ephrin-A5 modulates the topographic mapping and connectivity of commissural axons in murine hippocampus[J]. Neuroscience, 2006, 141(1): 109-121.

(本文编辑:万静)