

· 实验研究 ·

新生大鼠反复惊厥对脑内 γ -氨基丁酸 B1 受体表达的影响

薄涛, 毛定安, 殷群, 陈勇, 朱晓华, 李艳芳, 陈平洋

(中南大学湘雅二医院儿科, 湖南 长沙 410011)

[摘要] 目的 发育期脑损伤能通过改变神经递质受体表达造成脑功能长期障碍, 该研究通过观察新生期反复惊厥对大鼠脑内 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) B1 受体 (GABAB1R) 表达的影响及成年期记忆功能和惊厥阈的长期改变, 探讨其间可能存在的相关性。方法 生后 7 d (P7) 新生 SD 大鼠 48 只, 随机分入惊厥组和对照组, 每组 24 只, 惊厥组仔鼠通过吸入三氟乙醚诱导惊厥, 每天 1 次, 连续 6 d。于反复惊厥结束后 7 d, 每组各随机处死 12 只大鼠, 应用 RT-PCR 及免疫组织化学方法检测大鼠大脑皮层及海马的 GABAB1R mRNA 及蛋白表达的近期改变。剩余大鼠于 P61 ~ P64 行 Morris 水迷宫实验, 检测大鼠的学习记忆功能。于 P75 时给予大鼠腹腔注射戊四唑测定大鼠的惊厥阈后, 即刻处死大鼠取脑, 用 RT-PCR 及免疫组织化学方法检测大鼠大脑皮层及海马的 GABAB1R mRNA 及蛋白表达的长期变化。结果 ①在反复惊厥后 7 d 及 P75 时, 惊厥组大鼠大脑皮层中 GABAB1R mRNA 及蛋白的表达较对照组均显著下调 ($P < 0.05$); ②惊厥结束后 7 d 时, 惊厥组大鼠海马区中 GABAB1R mRNA 表达较对照组无明显改变 ($P > 0.05$), 但在齿状核 GABAB1R 蛋白表达明显降低 ($P < 0.001$); P75 时惊厥组大鼠海马区 GABAB1R mRNA 及其在齿状核 GABAB1R 蛋白表达较对照组差异无显著性 ($P > 0.05$); ③ Morris 水迷宫实验显示惊厥组大鼠在 P64 的寻找平台时间为 $98\ 533.8 \pm 27\ 205.4$ ms 较正常对照组的 $46\ 723.3 \pm 40\ 666.5$ ms 明显延长 ($t = 3.66, P < 0.05$); ④惊厥组大鼠注射戊四唑后发生惊厥的潜伏期为 $1\ 415.1 \pm 428.5$ s 与对照组 $1\ 156.0 \pm 308.9$ s 比较差异无显著性 ($t = 1.70, P > 0.05$)。结论 新生期大鼠反复惊厥后, 大脑皮层和海马 GABAB1R 表达持续减少, 可能参与新生期惊厥后脑损伤的病理过程, 与新生期反复惊厥导致的成年期记忆障碍相关。
[中国当代儿科杂志, 2006, 8(5): 402-407]

[关键词] 惊厥; γ -氨基丁酸受体; 长期影响; 新生大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)05-0402-06

Effects of neonatal recurrent seizures on γ -aminobutyric acid B1 receptor expression in the rat brain

BO Tao, MAO Ding-An, YIN Qun, CHEN Yong, ZHU Xiao-Hua, LI Yan-Fang, CHEN Ping-Yang. Department of Pediatrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Email: boily@yeah.net)

Abstract: Objective This study investigated the effects of flurothyl-induced neonatal recurrent seizures on γ -aminobutyric acid B1 receptor (GABAB1R) expression in neonatal and adult rat brain, and explored the possible relationship between the alterations of GABAB1R in mature brain and the changes of spatial memory and seizure susceptibility in adult rats. **Methods** Forty-eight postnatal day (P) 7 Sprague-Dawley rats were randomly assigned into two groups: Control and Seizure group ($n = 24$ each). Seizures were induced by inhalant flurothyl daily for six consecutive days in rat pups from the Seizure group. Twelve rats selected randomly in each group were sacrificed on the 7th day after the last seizure for detecting the expressions of GABAB1R mRNA and protein in cerebral cortex and hippocampus by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and immuno-histochemistry method. The spatial memory was tested by using the Morris water maze task during P61 to P64 and the seizure threshold was measured at P75 following intraperitoneal injection of pentylenetetrazol (PTZ) in the remaining rats. The rats were then sacrificed for detecting the expressions of GABAB1R mRNA and protein in cerebral cortex and hippocampus. **Results** The expressions of GABAB1R mRNA and protein in the cerebral cortex on the 7th day after the last seizure and at P75 decreased significantly in the Seizure group when compared with the Control group ($P < 0.05$). The GABAB1R protein expression in the dentate gyrus on the 7th day after the last seizure in the Seizure group was significantly lower than that in the Control group ($P < 0.05$), but the GABAB1R mRNA expression in the hippocampus was not different from that in the Control group. There were no

[收稿日期] 2006-06-09; [修回日期] 2006-08-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (项目批准号 30400483)

[作者简介] 薄涛, 男, 博士, 副教授。主攻方向: 发育中脑损伤。

significant differences in the expressions of GABAB1R mRNA and protein in the hippocampus between the two groups at P75. The escape latencies in water maze of the rats in the Seizure group at P64 were significantly longer than those in the Control group ($98\ 533.8 \pm 27\ 205.4$ ms vs $46\ 723.3 \pm 40\ 666.5$ ms; $P < 0.05$). There were no differences in the seizure threshold between the two groups. **Conclusions** The expressions of GABAB1R mRNA and protein in the cerebral cortex and hippocampus of neonatal rats with recurrent seizures decreased significantly, suggesting the changes of GABAB1R may be related to acute brain injury following neonatal recurrent seizures and the memory deficit in adult rats caused by neonatal recurrent seizures. [Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8 (5): 402–407]

Key words: Seizure; GABA receptor; Long-term effect; Neonatal rats

发育期常见的病理因素如缺氧缺血、惊厥可造成发育中的脑不同程度的损伤,现今普遍认为发育中脑损伤属于兴奋毒性损伤。我们在既往研究发现^[1],发育期频发惊厥的大鼠在成年期惊厥阈与正常对照组差异无显著性,兴奋性氨基酸谷氨酸受体N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体亚单位却发生了长期改变,这可能意味着什么呢?在脑中存在有兴奋性和抑制性两种系统,正常情况下这两种系统保持平衡,而当这种平衡被破坏后,将导致脑功能的紊乱。发育中脑损伤后脑内抑制性系统是否也产生变化,使失衡的兴奋性系统和抑制性系统重新达到平衡;是否脑内抑制性系统的改变也参与到继发脑损伤的过程中,现在尚缺乏相关研究。

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)作为一种重要的抑制性神经递质,它可与相应的GABA受体结合而发挥抑制和调制作用。GABA受体分为GABAA受体(GABAAR)和GABAB受体(GABABR)两种类型,GABAAR在惊厥中的重要作用已逐渐为人们所熟知,但GABABR的研究相对较少。GABABR是G-蛋白耦联受体家族成员,含有两种亚单位B1R和B2R,以1:1的比例结合形成完整的GABABR^[2],其中GABAB1R存在GABA结合位点,只有GABAB1R存在时,GABA才能产生效应。研究发现,GABAB1R突变可能导致人类失神性癫痫的发生,而且与学习记忆障碍有关。但在发育中脑损伤时GABAB1R如何变化,如何参与脑功能损伤的过程尚不清楚。本研究通过制作新生大鼠反复惊厥模型,研究发育期反复惊厥对脑内GABAB1R表达的近期和远期影响及成年期认知功能和惊厥阈的长期改变,探讨其间可能存在的相关性。

1 材料和方法

1.1 三氟乙醚致新生大鼠反复惊厥模型的制做及分组

生后7 d(P7)的SD仔鼠48只(中南大学湘雅二医院实验动物中心提供)被随机分入惊厥组和对

照组,每组24只,雌雄各半,体重无组间差异。将惊厥组仔鼠放置于40 cm × 20 cm × 20 cm的实验舱中,通过舱顶的注射孔滴入0.1 mL三氟乙醚(Aldrich化学公司),封闭实验舱,从仔鼠出现惊厥开始计时,30 min后取出仔鼠,观察仔鼠4 h^[1]。仔鼠每天诱导惊厥1次,连续6 d。对照组仔鼠除不给予三氟乙醚外,其他处理与惊厥组完全相同。两组大鼠于末次惊厥后7 d和生后75 d(P75)分别断头取脑,每个时相点6只大鼠用于提取mRNA,6只大鼠行免疫组织化学染色。P75大鼠同时作水迷宫实验和惊厥阈实验。

1.2 GABAB1R mRNA 半定量 RT-PCR 检测

采用Primer 3软件设计RT-PCR引物。GABAB1R引物(上游引物5' TGC TCC TGT GAC CAT GAT CCT 3',下游引物5' CTG ATG GCG CAG TTC AGA GAC 3',扩增片段长度289 bp)和内参照 β -actin引物(上游引物5' GAG GGA AAT CGT GCG TGAC 3',下游引物5' CTG GAA GGT GGA CAG TGAG 3',扩增片段长度445 bp)均由北京奥科生物有限公司设计合成。RNA提取及cDNA合成参照试剂盒说明书进行[TRIzol™试剂购自GIBCOBRL公司;逆转录试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司],合成cDNA进行PCR扩增。在Eppendorf管中依次加入下列物质:Taq酶(5U)0.5 μ L,4 × dNTP 2 μ L(2 mM),10 × Buffer 2.5 μ L,10 mM MgCl₂ 1 μ L,特异性引物各1 μ L(10 μ M),cDNA 1 μ L,DEPC水补到25 μ L。PCR扩增条件:94℃预变性3 min,94℃变性30 s,56.1℃退火30 s(β -actin退火温度为53.7℃),72℃延伸40 s,30个循环后,72℃延伸7 min。取5 μ L PCR扩增产物加样至含溴化乙锭,质量分数为2%的琼脂糖凝胶中,在电压5 V/cm下电泳60 min,紫外透视仪下观察结果,并用Bio-RAD影像系统对条带扫描分析,测定各个条带的灰度值,以 β -actin为内参照,将各组GABAB1R条带灰度值与相应 β -actin光密度值比较,得出GABAB1R mRNA的相对含量。

1.3 GABAB1R 免疫组织化学染色和半定量检测

分析

10%水合氯醛腹腔注射(0.5 mL/kg)麻醉大鼠后,予4%多聚甲醛(4℃预冷,pH值7.4)心脏灌注固定后,取双侧大脑半球置于4%多聚甲醛中后固定24 h,常规石蜡包埋,做4 μm矢状切片。切片脱蜡后,用3%过氧化氢灭活内源性过氧化物酶。正常山羊血清封闭1 h,滴加兔抗大鼠 GABAB1R 的多克隆抗体(CHEMICON 公司,1:100)4℃孵育过夜,PBS 冲洗,应用 ABC 法免疫组织化学试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)进行免疫组织化学染色,具体过程详见说明书。每个标本的皮层区和海马区以×400倍随机分别留取2个视野,应用 Imagine-Pro 5.0 图像处理软件,计算累积光密度值,代表 GABAB1R 蛋白表达水平。

1.4 Morris 水迷宫实验

两组大鼠在 P61 通过 Morris 水迷宫实验^[3]评价空间记忆能力。Morris 水迷宫(中国医学科学院制作)由圆形水池和自动录像分析系统两部分组成。从 P61~P64,训练大鼠寻找水下平台,每天4次,每次随机选择入水象限,记录大鼠从入水至找到平台的时间。如果120 s仍未找到平台,则人为引导大鼠到达平台。每次训练后大鼠停留在平台30 s,再进行下一次训练。Morris 水迷宫数据采集和分析软件记录相关数据及图像结果。

1.5 戊四唑测定大鼠惊厥阈

在 P75,两组大鼠每10 min 腹腔注射10 mg/kg 戊四唑,记录惊厥开始的时间^[4]。

1.6 统计学分析

所有数据采用 SPSS11.5 统计软件进行。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐性检验应用 Levene's test,两组间均数比较采用 *t* 检验。以待 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准, $P < 0.05$ 显示有显著差异。

2 结果

2.1 三氟乙醚诱导惊厥大鼠的行为特点

实验组大鼠吸入三氟乙醚后1~2 min,大鼠惊厥开始发作,首先表现为烦躁不安、摇头尖叫,继之四处乱窜,最终出现强直阵挛发作,每次发作持续5~8 min,间歇3~5 min,惊厥间歇期意识不恢复。脱离实验舱大鼠处于嗜睡状态,呼吸急促,30 min 左右恢复正常活动,观察至 P75 无肢体运动障碍及行为异常。各组大鼠均无自发惊厥发生。

2.2 新生大鼠反复惊厥对脑内皮层和海马区 GABAB1R 蛋白表达的影响

光镜下正常对照组大脑皮层组织可见广泛表达 GABAB1R 免疫反应阳性细胞,在海马组织中免疫反应阳性细胞主要表达于齿状核(DG)。通过图像分析系统,以免疫化学积分光密度代表蛋白表达水平,反复惊厥后7 d 在大脑皮层和海马 DG 组织中 GABAB1R 免疫化学积分光密度较正常组显著降低($P < 0.05$)。P75 时,大脑皮层组织中 GABAB1R 免疫化学积分光密度较正常组显著减少($P < 0.05$);在海马 DG 的 GABAB1R 免疫化学积分光密度较正常组差异无显著性($P > 0.05$),详见表1,图1~2。

表1 新生期反复惊厥对大鼠脑内 GABA B1R 免疫化学积分光密度的影响

(*n* = 12)

	生后 75 d		惊厥后 7 d	
	皮层	齿状核	皮层	齿状核
对照组	69 675.4 ± 3 358.8	66 496.0 ± 55 582.6	89 307.6 ± 61 140.1	55 696.2 ± 21 783.0
惊厥组	40 928.9 ± 25 228.4	109 657.5 ± 73 252.4	46 310.4 ± 32 365.1	8 044.2 ± 6 147.0
<i>t</i>	2.366	1.620	2.153	7.293
<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05	<0.01

2.3 各实验组大脑皮层和海马组织 GABAB1R mRNA 的表达变化

在发育中和成熟的正常大鼠大脑皮层组织和海马组织中有 GABAB1R mRNA 表达。反复惊厥后7天及 P75 的大鼠大脑皮层组织中 GABAB1R mRNA 的表达较对照组表达水平均显著下调($P < 0.05$),惊厥后7天及 P75 的大鼠海马组织中 GABAB1R mRNA 表达较对照组无明显改变($P > 0.05$),结果见表2,图3~5。

表2 新生期反复惊厥对大鼠大脑皮层和海马 GABA B1R mRNA 的影响

(*n* = 6)

	生后 75 天		惊厥后 7 天	
	皮层	海马	皮层	海马
对照组	0.84 ± 0.34	0.53 ± 0.28	0.87 ± 0.38	0.92 ± 0.39
惊厥组	0.46 ± 0.37	0.22 ± 0.21	0.23 ± 0.25	0.43 ± 0.55
<i>t</i>	2.70	1.40	3.37	1.07
<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

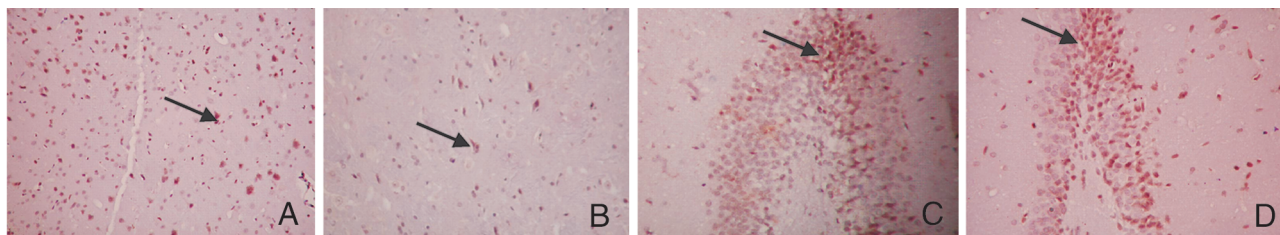


图1 P75大鼠大脑皮层、海马齿状核 GABAB1R 表达 ($\times 200$, 箭头所示阳性细胞) P75 时, 大脑皮层组织中 GABAB1R 免疫化学积分光密度惊厥组(B图)较正常组(A图)显著减少; P75 时, 在海马 DG 的 GABAB1R 免疫化学积分光密度惊厥组(D图)较正常组(C图)差异无显著性。

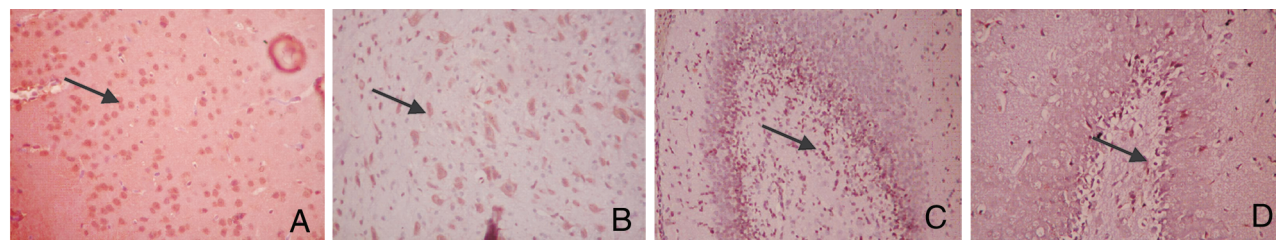


图2 惊厥后7d大鼠大脑皮层、海马齿状核 GABAB1R 表达 ($\times 200$, 箭头所示阳性细胞) 反复惊厥后7d在大脑皮层中 GABAB1R 免疫化学积分光密度惊厥组(B图)较正常组(A图)显著降低。反复惊厥后7d在海马 DG 组织中 GABAB1R 免疫化学积分光密度惊厥组(D图)较正常组(C图)显著降低。

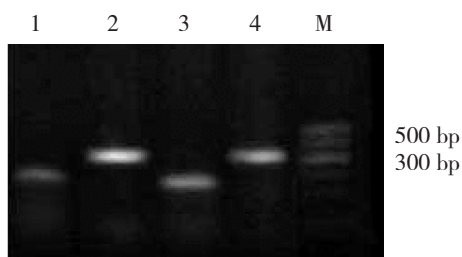


图3 惊厥后7d大鼠大脑皮层 GABAB1R mRNA 表达 M: DNA Marker; 1: 惊厥组; 2: β -actin; 3: 对照组; 4: β -actin

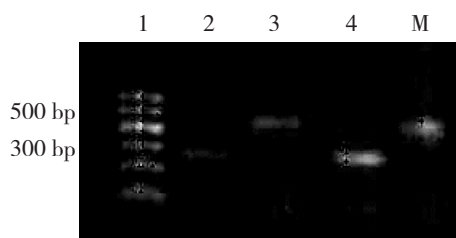


图4 惊厥后7d海马 GABAB1R mRNA 表达 M: DNA Marker; 1: 惊厥组; 2: β -actin; 3: 对照组; 4: β -actin

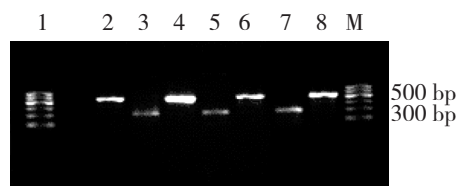


图5 P75大鼠大脑皮层和海马 GABAB1R mRNA 表达 M: DNA Marker; 1: β -actin; 2: 惊厥组皮层; 3: β -actin; 4: 对照组皮层; 5: β -actin; 6: 惊厥组海马; 7: β -actin; 8: 对照组海马。

2.6 各实验组水迷宫实验结果的变化

从 P61 至 P64 , 两组大鼠寻找平台时间均逐渐缩短, P64 时惊厥组大鼠寻找平台潜伏期为 $98\ 533.8 \pm 27\ 205.4\ \text{ms}$ 较正常对照组的 $46\ 723.3 \pm 40\ 666.5\ \text{ms}$ 明显延长 ($t = 3.66, P < 0.05$), 见图 6。

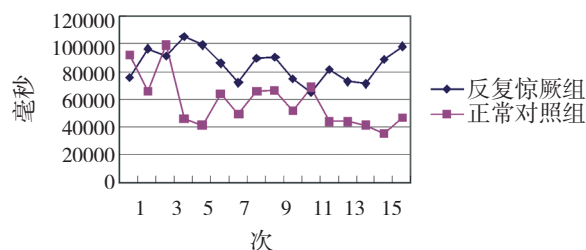


图6 新生大鼠反复惊厥对成年期 Morris 水迷宫逃避潜伏期的影响

2.7 新生期反复惊厥对成年期惊厥阈影响

惊厥组大鼠注射 PTZ 后发生惊厥的潜伏期为 $1\ 415.1 \pm 428.5\ \text{s}$ 与对照组 $1\ 156.0 \pm 308.9\ \text{s}$ 比较差异无显著性 ($t = 1.70, P > 0.05$)。

3 讨论

GABAB1R 广泛分布于哺乳动物中枢神经系统, 大脑皮质、小脑的分子层和脊髓的 II、III 层都具

有高密度的 GABAB1R 表达^[5],在维持正常脑功能起到重要作用。GABAB1R 敲除的小鼠寿命明显缩短,发生反复的惊厥活动,同时脑内表达 GABAB2R 也减少,难以测出其 mRNA 的表达^[6]。在许多病理过程中,往往伴有 GABAB1R 表达和功能的改变,包括慢性疼痛、癫痫和精神分裂症等^[7]。GABAB1R 基因是癫痫的主要候选基因,在颞叶癫痫患者中, GABAB1R 外显子 7 中 G1465A 是易感基因^[8]。而在不同病理损害过程中, GABAB1R 的变化报道又不尽相同。韩颖等^[9]研究在幼鼠高热惊厥模型中,幼鼠脑内海马各区 GABAB1R 亚基蛋白短期内表达下调。Vollenweider F 等^[10]发现暂时性大脑缺血后 4 d,在海马锥体细胞层 GABAB1R 表达消失。缺血后在海马 GFAP 阳性的星形胶质细胞不表达 GABAB1R,而在中间神经元中含有其 mRNA。但在可卡因和利多卡因点燃惊厥中,海马 GABAB1R 的 mRNA 和蛋白表达均明显增加^[11]。

本研究发现新生大鼠反复惊厥后 7 d 大脑皮层内 GABAB1R 较正常组显著下降,这可能参与到早期脑损伤发生过程中。此时皮层神经元的 GABABR 的抑制作用尚未发育成熟,而进一步抑制该受体亚单位表达,可能使神经元对惊厥更加易感,耦联的谷氨酰胺能突触过度表达加重兴奋性损伤。另外,当 GABABR 激活后,使神经细胞的 Ca^{2+} 内流减少,减轻由于钙过载导致的细胞损伤^[12], GABAB1R 表达减少,可能使细胞内 Ca^{2+} 增加,进一步加重神经损伤。但未成熟脑在生后的关键时期对惊厥易感, GABA 系统在该过程中扮演重要角色,大量研究已经证实发育中脑内 GABA 的作用不完全与成年脑相同, GABA 系统在未成熟脑中可以产生兴奋作用,在生后第 1 周,鼠类的 GABAAR 被激活后,皮层神经元表现为去极化而非超极化反应, GABABR 抑制作用的成熟延迟与谷氨酰胺能突触过度表达相耦联,导致对惊厥易感性增高^[13]。因此机体是否通过下调大脑皮层中 GABAB1R 表达减少兴奋毒性损伤达到自我保护作用尚需要进一步深入研究。

本研究发现,新生大鼠反复惊厥后 7 d 虽然在海马区 GABAB1R mRNA 表达与正常对照组差异无显著性,但在 DG 的 GABAB1R 蛋白表达明显降低,提示反复惊厥虽然对海马区 GABAB1R 的表达总体上未造成明显的影响,但在 DG 局部短期 GABAB1R 的表达受到抑制。在生理上,海马的 DG 起到一种过滤器作用,能阻止同步化电活动扩散进入惊厥易感区海马。当 DG 的结构功能受到损害,可能导致包括颞叶癫痫等多种病理过程发生^[14]。因此,此时

DG 区 GABAB1R 表达减低可能使惊厥性电活动通过海马得到进一步扩散,加重惊厥性脑损伤。

发育中脑损伤的一个引人注意的特点是对脑发育和功能的长期影响。在既往的研究中发现新生大鼠反复惊厥将导致成年期兴奋性氨基酸受体 NMDA 受体亚单位表达长期异常,并与成年期空间记忆功能障碍相关联^[15]。本试验揭示,在 P75 大脑皮层内 GABAB1R 表达仍较对照组降低,提示发育期惊厥性脑损伤对 GABAB1R 的表达同样具有长期的损害。而现已揭示 GABABR 参与大脑发育,包括神经细胞的增殖、迁移、分化及存活等重要过程。GABA 作为一种可能神经营养因子,为了保证神经系统构建过程正确进行,包括 GABAB1R 在内的不同类型 GABA 受体需要在正确的时间和正确的地点表达,这些亚单位的变化在脑区的正常发育中是重要的^[16]。同样,脑发育过程中功能性环路产生需要精确的细胞迁移和分化,破坏这种发育过程,可能导致神经精神的异常,而新皮层环路有赖于抑制性 GABA 能中间神经元,它们主要从皮层下迁移而来,破坏此种中间神经元发育可导致动物早期死亡^[17]。虽然本试验仅发现大脑皮层内 GABAB1R 表达受抑,但由于大脑皮层与海马一样在记忆中发挥重要作用,同时通过 Morris 水迷宫证实此时存在空间记忆功能损害,所以发育期反复惊厥对大脑皮层 GABAB1R 的长期影响也参与到对空间记忆功能的长期损伤发生过程中。

虽然发育期惊厥性脑损伤对 GABAB1R 的表达具有长期的抑制,但在研究中并未发现发育期反复惊厥对成年期大鼠惊厥阈造成显著影响。这可能因为惊厥阈高低的决定因素很多,不但包括抑制性神经系统,还有兴奋性神经系统参与,而且在每个系统中有包括很多组分,所以需更加深入的对这个网络进行研究。

本研究仅对 GABAB1R 亚单位进行了研究,但 GABABR 发挥正常的功能尚需要 GABABR2 的存在,而且通常认为只有 GABABR2 与 G 蛋白耦联才能发挥作用,但受体功能不总是与亚单位表达和受体结合完全相关,在不伴有 GABABR2 表达情况下, GABAB1R 与 GABAAR gamma2S 互相作用仍促使细胞表面 GABAB1R 表达^[18]。因此为进一步阐明发育期反复惊厥所致的脑内 GABAB1R 变化的意义需要进一步了解其他亚单位的变化规律^[19,20]。

[参 考 文 献]

- [1] Bo T, Jiang Y, Cao H, Wang J, Wu X. Long-term effects of sei-

- zures in neonatal rats on spatial learning ability and N-methyl-D-aspartate receptor expression in the brain [J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2004, 152(2): 137-142.
- [2] Nicoll RA. My close encounter with GABA(B) receptors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(8): 1667-1674.
- [3] Wang Q, Wang Z, Zhu P, Jiang J. Effects of subconvulsive electrical stimulation to the hippocampus on emotionality and spatial learning and memory in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(9): 1361-1365.
- [4] Klioueva IA, van Luijckelaar EL, Chepurnova NE, Chepurinov SA. PTZ-induced seizures in rats: effects of age and strain [J]. *Physiol Behav*, 2001, 72(3): 421-426.
- [5] Sanger GJ, Munonyara ML, Dass N, Prosser H, Pangalos MN, Parsons ME. GABA(B) receptor function in the ileum and urinary bladder of wildtype and GABA(B1) subunit null mice [J]. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2002, 22(3): 147-154.
- [6] Queva C, Bremner-Danielsen M, Edlund A, Ekstrand AJ, Elg S, Erickson S, et al. Effects of GABA agonists on body temperature regulation in GABA(B1)-/- mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(2): 315-322.
- [7] Chitoshi T, Yoshior I. Normal formation of the postsynaptic elements of GABAergic synapses in the cerebellum [J]. *Dev Brain Res*, 2003, 145(2): 197-211.
- [8] Salzmann A, Moulard B, Crespel A, Baldy-Moulinier M, Buresi C, Malafosse A. GABA receptor 1 polymorphism (G1465A) and temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(6): 931-933.
- [9] 韩颖,秦炯,常杏芝,杨志仙.发育期大鼠高热惊厥前后海马 γ -氨基丁酸B受体亚基表达的变化[J].*北京大学学报(医学版)*,2003,35(3):288-291.
- [10] Vollenweider F, Bendfeldt K, Maetzler W, Otten U, Nitsch C. GABA(B) receptor expression and cellular localization in gerbil hippocampus after transient global ischemia [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 395(2): 118-123.
- [11] Li J, Olinger AB, Dassow MS, Abel MS. Up-regulation of GABA(B) receptor mRNA and protein in the hippocampus of cocaine- and lidocaine-kindled rats [J]. *Neuroscience*, 2003, 118(2): 451-462.
- [12] Harvey VL, Stephens GJ. Mechanism of GABA receptor-mediated inhibition of spontaneous GABA release onto cerebellar Purkinje cells [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(3): 684-700.
- [13] Wells JE, Porter JT, Agmon A. GABAergic inhibition suppresses paroxysmal network activity in the neonatal rodent hippocampus and neocortex [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(23): 8822-8830.
- [14] Cohen AS, Lin DD, Quirk GL, Coulter DA. Dentate granule cell GABA(A) receptors in epileptic hippocampus: enhanced synaptic efficacy and altered pharmacology [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(8): 1607-1616.
- [15] Holmes GL, Khazipov R, Ben-Ari Y. New concepts in neonatal seizures [J]. *Neuroreport*, 2002, 13(1): A3-8.
- [16] Lopez-Bendito G, Shigemoto R, Kulik A, Vida I, Fairen A, Lujan R. Distribution of metabotropic GABA receptor subunits GABAB1a/b and GABAB2 in the rat hippocampus during prenatal and postnatal development [J]. *Hippocampus*, 2004, 14(7): 836-848.
- [17] Powell EM, Campbell DB, Stanwood GD, Davis C, Noebels JL, Levitt P. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(2): 622-631.
- [18] Balasubramanian S, Teissere JA, Raju DV, Hall RA. Hetero-oligomerization between GABAA and GABAB receptors regulates GABAB receptor trafficking [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18840-18850.
- [19] 韩颖,秦炯,卜定方,常杏芝,杨志仙,杜军保.反复热性惊厥过程中 γ -氨基丁酸B受体对硫化氢的调节作用[J].*中国当代儿科杂志*,2006,8(4):141-143.
- [20] 韩颖,秦炯,卜定方,杨志仙,常杏芝,杜军保.一氧化碳对热性惊厥大鼠 γ -氨基丁酸B受体亚基的调节作用[J].*中国当代儿科杂志*,2005,7(6):513-516.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

小儿感染性脑损伤与神经系统疾病诊治进展学习班通知

国家级继续医学教育项目 项目编号:2006-06-01-008(国)

经卫生部继续医学教育委员会批准,由中南大学湘雅医院、中国当代儿科杂志社主办的《小儿感染性脑损伤与神经系统疾病诊治进展学习班》定于2006年11月4日~11月10日在湖南省张家界市举办。学习结束后可取得国家级继续教育I类学分18分。该班邀请国内知名儿科专家主讲有关小儿神经系统疾病诊治的最新进展。欢迎儿科及相关各科室医务工作者踊跃报名参加。

一、授课内容:神经系统检查及临床意义、神经系统的磁共振及CT表现、小儿脑电图的临床应用、小儿脑瘫、小儿脑水肿、小儿中枢神经系统脱髓鞘疾病、小儿中枢神经系统感染性疾病、小儿癫痫、小儿孤独症、小儿睡眠障碍等疾病的诊断与治疗的最新进展。

二、联系方式:湖南省长沙市湘雅路87号 中南大学湘雅医院儿科教研室 邮编:410008 电话:0731-4327208或0731-4327402;传真:0731-4327922,E-mail:liqingxiangxy@163.com。联系人:中南大学湘雅医院儿科 李清香;电话:0731-4327208(办),手机:13975883165。

有意参加者,请与以上地址联系索取正式通知。

中南大学湘雅医院
中国当代儿科杂志社