

## 难治性癫痫基因靶向治疗研究进展

唐兴华 李琳 刘振国

**【摘要】** 目前难治性癫痫的基因治疗策略主要通过调节神经递质网络、神经肽 Y 和神经营养因子等以发挥抗癫痫作用。其中研究较为热门的靶点包括  $\gamma$ -氨基丁酸及其受体、N-甲基-D-天冬氨酸及其受体、甘丙肽、神经肽 Y 和神经营养因子等。本文就上述靶点的主要研究结果、各研究的优劣做简要介绍,以为临床解决难治性癫痫提供证据。

**【关键词】** 癫痫; 基因疗法;  $\gamma$ -氨基丁酸; N-甲基天冬氨酸; 甘丙肽样肽; 神经肽 Y; 神经生长因子类; 综述

### Research progress of gene target therapy for refractory epilepsy

TANG Xing-hua, LI Lin, LIU Zhen-guo

Department of Neurology, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Corresponding author: LIU Zhen-guo (Email: zhenguoliu2011@aliyun.com)

**【Abstract】** Nowadays, the strategies of gene therapy for the treatment of refractory epilepsy (RE) mainly include modulating neurotransmitter systems, neuropeptide Y (NPY) and neurotrophic factors. Among them, the hot target spots include  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and its receptor, N-methyl-D-aspartate (NMDA) and its receptor, galanin, NPY and neurotrophic factors. This paper reviews the chief research results, and advantages and disadvantages of studies, and provides evidence for the treatment of refractory epilepsy.

**【Key words】** Epilepsy; Gene therapy; Gamma-aminobutyric acid; N-methylaspartate; Galanin-like peptide; Neuropeptide Y; Nerve growth factors; Review

基因靶向治疗是当前研究疾病机制、治疗疾病的重要方法。越来越多的临床研究表明人体对基因治疗的耐受性和安全性良好。中枢神经系统对外来的病毒载体基因的转入耐受性良好,排异反应较小,其中腺病毒、单纯疱疹病毒(HSV)、慢病毒、腺相关病毒(AAV)是常用于大脑和脊髓研究的病毒载体<sup>[1]</sup>。目前常用的病毒载体可向中枢神经系统转入目标基因,亦可靶向敲除功能异常或致病基因,可在细胞水平表达特异性蛋白质,从而最终达到治疗目的。此外,通过表达或敲除某个靶点基因,进一步行分子遗传学研究,从而更深入地了解疾病发病机制。目前,难治性癫痫(RE)的临床前研究主要基于动物实验。已建立的癫痫动物模型旨在模拟不

同发作类型或不同病因的癫痫。当前大多数癫痫基因治疗研究主要针对边缘系统如海马、梨状皮质、内嗅皮质(EC),此类动物模型可由海人酸(KA)、匹罗卡品或电刺激诱导。这些动物模型可有效反映难治性癫痫,尤其是颞叶癫痫的病理生理学机制。笔者对近年进行的基因靶向治疗策略研究进行回顾,并探讨针对这些靶点进行治疗的优势、所面临的问题,以及可行的解决方案。与单基因遗传性疾病不同,难治性癫痫无任何已知的基因连锁突变,因此基因治疗无法通过修正特定基因而达到治疗目的。尽管有少数家族遗传性癫痫有明确的突变位点(如钠离子通道 $\alpha$ 亚单位 *SCN1A* 突变),但大多数难治性癫痫并无明确的基因突变位点,而神经递质的传递则明确参与了癫痫的发生与发展<sup>[2]</sup>。因此,目前基因治疗策略主要集中在通过改变神经递质的传递以调控中枢神经系统的兴奋性或抑制性,从而控制癫痫发作,达到治疗目的。基因治疗当前研究靶位主要集中于神经递质及其受体如抑制性 $\gamma$ -氨基

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.004

作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院神经科

通讯作者: 刘振国 (Email: zhenguoliu2011@aliyun.com)

丁酸(GABA)或兴奋性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA),小分子肽类如甘丙肽、神经肽Y(NPY),以及各种神经营养因子等。

### 一、 $\gamma$ -氨基丁酸及其受体

GABA及其受体作为中枢神经系统主要的抑制性神经递质,是当前抗癫痫药物的主要靶点之一。GABA受体亚基突变与家族性全面性癫痫相关。对颞叶癫痫患者的临床研究和动物模型观察,均发现海马GABA受体功能和亚基的永久性改变<sup>[3-4]</sup>,此为GABA及其受体成为基因治疗靶点提供理论依据。

有研究通过AAV-2介导的基因靶向策略,成功敲除大鼠下丘脑GABA<sub>A</sub>受体 $\alpha 1$ 亚基。对此类大鼠予以电刺激以诱导癫痫发作,发作持续时间明显延长;而过表达GABA<sub>A</sub>受体 $\alpha 1$ 亚基的大鼠癫痫发作阈值并不增加<sup>[5]</sup>,提示GABA<sub>A</sub>受体 $\alpha 1$ 亚基缺失大鼠易发生癫痫。采用匹罗卡品制备大鼠癫痫模型,使GABA<sub>A</sub>受体 $\alpha 1$ 亚基呈高表达,发现首次癫痫发作潜伏期较对照组显著延长,证实升高GABA<sub>A</sub>受体 $\alpha 1$ 亚基表达水平可以抑制癫痫发作<sup>[6]</sup>。然而,该载体介导的 $\alpha 1$ 亚基表达上调维持时间极短,其表达水平在2周内即开始显著下降。因此,寻找可持续稳定表达目标蛋白的病毒载体成为解决上述问题的关键。另有研究者通过逆转录病毒载体使突触蛋白、支架蛋白突触后致密物95(PSD95)在海马神经元突触呈过表达,以抑制癫痫的发生与发展,发现突触蛋白不仅在抑制性GABA能神经元中过表达,也在兴奋性神经元中过表达,但以抑制性为主,因此,这种治疗策略有进一步深入研究的价值<sup>[7]</sup>。

另一种抗癫痫治疗策略涉及体外基因工程设计的GABA能神经元。在基因研究的初期阶段,研究人员仅能通过胎儿纹状体隆起移植获得少量GABA能神经元,随着一些关键问题的解决,目前可通过体外基因工程大量获得GABA能神经元以供移植。Thompson<sup>[8]</sup>将量产的GABA能神经元靶向植入海马齿状回,使大鼠重度运动性癫痫(Racine量表IV级)发作频率显著降低、癫痫发作阈值明显提高,并缩短诱发癫痫发作后的后放电持续时间。若在上述大鼠模型的饮用水中添加抑制基因表达的多西环素,上述抑制癫痫发作的效果即被消除。有研究者采用海人酸制备大鼠癫痫模型,以探讨GABA能神经元靶向移植是否能降低自发性癫痫发作频率,结果证实:靶向植入GABA能神经元的大鼠IV~V级癫痫发作频率明显减少<sup>[9]</sup>。此外,通过基因工程将骨髓间充

质干细胞(BMSCs)分化为GABA能神经元,亦可抑制大鼠模型癫痫之发作频率<sup>[10]</sup>。然而,细胞移植尚存在一些缺陷<sup>[11]</sup>:首先,移植细胞的长期生存能力不尽如人意;此外,当GABA能神经元移植到点燃大鼠模型黑质中时,可诱发严重的免疫反应和移植物排斥反应。由于细胞移植术前模型鼠并无免疫反应,因此其结论是:点燃大鼠模型可使神经胶质细胞活化,进而导致对移植细胞的免疫应答。因此,移植物排斥反应的潜在风险使基因治疗策略研究仍停留在动物实验阶段,目前研究的关键在于解决GABA能神经元移植后的排斥反应。

### 二、N-甲基-D-天冬氨酸受体

NMDA受体参与兴奋性氨基酸神经传递,对难治性癫痫的研究发现,NMDA受体功能亢进<sup>[12]</sup>。因此,一些针对NMDA受体的研究通过改变其功能以降低兴奋性,从而达到治疗目的。体内实验已发现一种反义RNA可作用于NMDA受体NR1亚型,以降低大脑神经元NMDA受体功能和NR1亚型表达水平;当反义RNA被巨细胞病毒(CMV)载体激活时即可抑制NMDA受体功能和表达,使局灶性癫痫之发作阈值明显升高,而当反义RNA被四环素抑制时,NMDA受体NR1亚型的表达抑制解除,即出现相反效果,局灶性癫痫的敏感性显著增加<sup>[13]</sup>。在另一项研究中,部分敲除背侧海马NMDA受体NR1亚基的海人酸诱导癫痫动物模型的潜伏期延长、发作频率降低、脑电图癫痫波发放持续时间减少<sup>[14]</sup>。另外,通过免疫反应实施治疗策略,即口服NMDA受体NR1亚型cDNA包装的腺相关病毒可引起对NR1亚型的体液反应,这些NR1亚型抗体至少可持续5个月,并能透过血-脑屏障,以减少海人酸诱导的癫痫发作和癫痫发作所致的细胞死亡<sup>[15]</sup>。但是,上述方法仍可能带来一些免疫应答所导致的不良反应。总之,上述研究验证了NMDA与癫痫发作之间的密切关系,针对NMDA受体靶点的干预措施有望成为治疗癫痫的策略。

### 三、甘丙肽

对癫痫动物模型的研究表明,癫痫发作引起源自隔区并终止于海马齿状回和CA3区的胆碱能纤维持续快速释放甘丙肽,同时可使海马神经元瞬时表达甘丙肽<sup>[16]</sup>。甘丙肽受体在中枢神经系统表达,以边缘系统(梨状皮质、杏仁核群、内嗅皮质、岛叶和海马)表达尤为丰富。癫痫发作亦可引起甘丙肽受体的表达<sup>[17]</sup>。当重组甘丙肽直接注入模型动物

大脑时,其癫痫发作即受到抑制;甘丙肽基因敲除小鼠癫痫发作阈值较低,而甘丙肽过表达小鼠发作阈值较高<sup>[18]</sup>。有研究表明,甘丙肽通过突触前膜发挥抗癫痫作用,其作用机制是抑制癫痫发作时释放谷氨酸<sup>[19]</sup>。对海人酸致痫小鼠模型观察发现,不表达甘丙肽的小鼠神经细胞死亡率显著高于甘丙肽过表达小鼠<sup>[20]</sup>,提示甘丙肽可能具有神经保护作用。上述研究提示甘丙肽可以同时发挥抗癫痫和神经保护双重作用。

目前正在探讨将表达甘丙肽的病毒载体作为抗癫痫药物的可行性。Haberman等<sup>[21]</sup>最先构建了持续表达甘丙肽的腺相关病毒载体,将其转入癫痫模型大鼠下丘脑神经元后癫痫发作阈值显著升高;当甘丙肽被多西环素抑制时,其抗癫痫作用随即消失;若将其转入海人酸致痫小鼠模型背侧海马,甘丙肽即产生一定的神经保护作用。在另一项研究中,将表达甘丙肽的腺相关病毒载体导入海人酸致痫小鼠模型海马组织中,癫痫发作持续时间和发作频率均明显减少,但未显示出神经保护作用<sup>[22]</sup>。这两项研究结果的差异可能与转基因策略设计存在细微差异有关,因此,对基因研究策略进行统一规范势在必行,这将有助于提高实验的可重复性,避免实验室误差,提高研究结果的证据等级。另有研究发现,将表达甘丙肽的腺相关病毒载体导入海人酸致痫大鼠模型梨状皮质,其脑电图痫样放电即受到抑制、行为学症状得到改善;此外,甘丙肽在大鼠杏仁核表达水平升高,可使癫痫发作阈值提高<sup>[23]</sup>。为了能将甘丙肽进一步应用于临床,有研究者尝试在灵长类动物海马组织中施行靶向腺相关病毒-甘丙肽植入,该实验获得成功,使基因治疗策略向临床应用更进一步<sup>[24]</sup>。当前诸多研究业已证实:腺相关病毒-甘丙肽靶向植入大脑可发挥抗癫痫和神经保护双重作用;同时,腺相关病毒载体的应用研究也已拓展到灵长类动物模型,使腺相关病毒-甘丙肽应用于临床的前景更加光明。

#### 四、神经肽 Y

癫痫相关脑组织(如海马)存在神经肽 Y 及其受体的表达变化,而人类和啮齿类动物癫痫相关脑组织中神经肽 Y2 受体在谢弗侧支(Schaffer collaterals)突触前膜表达上调、Y1 受体在海马齿状回分子层表达下调,而且神经肽 Y 可以抑制癫痫后海马突触重塑过程<sup>[25]</sup>。晚近研究发现,血浆神经肽 Y 表达水平与热性惊厥呈负相关,复发性或持续性

热性惊厥患儿血浆神经肽 Y 表达水平低于正常对照者或典型热性惊厥患者<sup>[26]</sup>。提示神经肽 Y 可能具有潜在的抗癫痫作用。动物实验结果证实,海马组织靶向转入腺相关病毒-神经肽 Y 可显著减少癫痫发作频率<sup>[27]</sup>;相反,不表达神经肽 Y 的转基因小鼠对海人酸诱导的癫痫发作更易感,其发作频率和死亡率均显著高于对照组<sup>[28]</sup>。神经肽 Y 缺乏的动物癫痫发作易感性增加,可能与突触前膜神经肽 Y2 受体抑制谷氨酸的释放有关。

基因靶向研究结果表明,神经肽 Y 受体具有潜在的抗癫痫作用。将腺相关病毒-神经肽 Y 移植于小鼠海马组织,经海人酸诱导后小鼠脑电图痫样放电显著减少,且达 IV 级发作的时间明显延长<sup>[29]</sup>。最近有研究者利用腺相关病毒在海马组织中过表达神经肽 Y2 受体,发现小鼠全面性发作频率明显减少、达 IV ~ V 级发作的电点燃次数增加、后放电持续时间明显缩短、达首次 IV 级发作和癫痫持续状态的时间显著延长<sup>[27]</sup>。提示 Y2 受体和神经肽 Y 同时过表达对癫痫发作具有更明显的抑制作用。对神经肽 Y 和 Y5 受体过表达的海人酸致痫模型鼠的研究结果也证实了上述观点<sup>[30]</sup>。而且,局灶性癫痫大鼠靶向转入腺相关病毒-神经肽 Y 后其 III ~ V 级发作频率明显减少,且未出现明显不良反应<sup>[28]</sup>,提示该治疗策略具有良好的安全性。上述研究表明腺相关病毒-神经肽 Y 具有较强的抗癫痫作用和良好的安全性,为该治疗策略进一步应用于临床提供了新的证据。

#### 五、神经营养因子

神经营养因子(NTF)及其受体是参与脑组织损伤和修复的重要成员,而且参与癫痫发作和神经元死亡后的突触重塑和神经环路重组。胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、纤维母细胞生长因子-2(FGF-2)和脑源性神经营养因子(BDNF)等均具有潜在的抗癫痫作用或神经保护作用,有望成为抗癫痫基因治疗的靶点。

胶质细胞源性神经营养因子对神经元(如多巴胺能神经元)有保护作用。越来越多的证据表明,胶质细胞源性神经营养因子对癫痫和癫痫相关神经元损伤有一定的治疗作用。在一项动物实验中,注射海人酸前 7 天于大鼠海马组织中靶向植入腺相关病毒-胶质细胞源性神经营养因子并使其过表达,结果显示,模型鼠癫痫发作频率明显减少、海马齿状回和 CA3 区细胞凋亡受到抑制<sup>[31]</sup>。尽管研究结果业

已证实胶质细胞源性神经营养因子的治疗作用,但仍不能明确它是直接发挥神经保护作用还是通过其抗癫痫作用而间接发挥神经保护作用。有研究证实,胶质细胞源性神经营养因子是特异性抗癫痫因子,将腺相关病毒-胶质细胞源性神经营养因子靶向植入背侧和腹侧海马,腹侧海马点燃癫痫模型的全局性发作频率显著减少且发作持续时间缩短<sup>[32]</sup>。此外,应用腺相关病毒-胶质细胞源性神经营养因子治疗点燃动物模型的癫痫发作,其发作阈值升高、发作频率减少。

除胶质细胞源性神经营养因子,其他一些神经营养因子过表达也具有抑制癫痫发生与发展的作用。采用单纯疱疹病毒(HSV)载体靶向转染纤维母细胞生长因子-2和脑源性神经营养因子于匹罗卡品致痫模型大鼠背侧海马,发现癫痫发作相关性神经元死亡率明显降低、海马炎症反应明显减少,而且苔藓纤维出芽受到抑制<sup>[33-34]</sup>。上述研究提示,经神经营养因子治疗后,大鼠严重自发性发作比例明显少于对照组,虽然这些证据表明纤维母细胞生长因子-2和(或)脑源性神经营养因子具有抗癫痫潜力,但并未能阻止癫痫的发作,因为大鼠的自发性发作仍然存在,只是发作频率和发作程度减轻,并未达到真正的治愈;此外,神经营养因子的长时间表达也存在潜在不良反应。因此,目前仅建议在小范围内合理采取基因治疗策略。未来可能的研究方向是:神经营养因子在靶点的可控式量子化释放,可能减少不良反应,达到治疗目的。

目前针对难治性癫痫的基因靶向治疗策略仍处于实验室阶段,理想的基因靶向治疗策略需同时满足以下条件:(1)可调控靶向细胞的基因表达水平,从而达到治疗剂量。(2)基因表达持续可控。(3)安全性良好。转基因技术将使人们对难治性癫痫的发病机制有更深刻的认识,这些新的认识将为基因治疗提供新的靶点,也为基因治疗带来更多的解决方案。中枢神经系统基因靶向转染载体包括腺病毒、慢病毒、逆转录病毒和腺相关病毒载体,其中以腺相关病毒载体研究最多、应用最广泛,大量动物实验和临床前研究选择该病毒作为载体将基因导入大脑或脊髓<sup>[17,35-36]</sup>,尽管该载体还不能成为理想的病毒载体,但仍是目前作为基因治疗的首选。难治性癫痫基因靶向治疗研究所面临的挑战是:进一步改进载体以提高基因治疗的稳定性和有效性;基因靶点选择是基因治疗获得成功的关键,但迄今为止

尚有许多潜在靶点未进行深入研究,此为今后努力的方向。此外,基因靶向治疗仍面临诸多挑战,如克服载体免疫反应,改善细胞特异性,以及载体靶向转移。但是,随着对癫痫病理生理学机制和基因转移方法的深入了解,病毒载体基因靶向治疗策略必将成为治疗癫痫的主要手段之一,并将显著改善难治性癫痫患者之预后。

## 参 考 文 献

- [1] Gray SJ, Blake BL, Criswell HE, Nicolson SC, Samulski RJ, McCown TJ, Li W. Directed evolution of a novel adeno-associated virus (AAV) vector that crosses the seizure-compromised blood-brain barrier (BBB). *Mol Ther*, 2010, 18:570-578.
- [2] Casillas - Espinosa PM, Powell KL, O'Brien TJ. Regulators of synaptic transmission: roles in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53 Suppl 9:41-58.
- [3] Soukupová M, Binaschi A, Falcicchia C, Zucchini S, Roncon P, Palma E, Magri E, Grandi E, Simonato M. Impairment of GABA release in the hippocampus at the time of the first spontaneous seizure in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 2014, 257:39-49.
- [4] Ledri M, Madsen MG, Nikitidou L, Kirik D, Kokaia M. Global optogenetic activation of inhibitory interneurons during epileptiform activity. *J Neurosci*, 2014, 34:3364-3377.
- [5] Lin LH, Dragon DN, Jin J, Talman WT. Targeting neurons of rat nucleus tractus solitarius with the gene transfer vector adeno-associated virus type 2 to up-regulate neuronal nitric oxide synthase. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31:847-859.
- [6] Briggs SW, Galanopoulou AS. Altered GABA signaling in early life epilepsies. *Neural Plast*, 2011:ID527605.
- [7] Jackson J, Chugh D, Nilsson P, Wood J, Carlström K, Lindvall O, Ekdahl CT. Altered synaptic properties during integration of adult-born hippocampal neurons following a seizure insult. *PLoS One*, 2012, 7:E35557.
- [8] Thompson KW. Genetically engineered cells with regulatable GABA production can affect after discharges and behavioral seizures after transplantation into the dentate gyrus. *Neuroscience*, 2005, 133:1029-1037.
- [9] Castillo CG, Mendoza-Trejo S, Aguilar MB, Freed WJ, Giordano M. Intranigral transplants of a GABAergic cell line produce long-term alleviation of established motor seizures. *Behav Brain Res*, 2008, 193:17-27.
- [10] Long Q, Qiu B, Wang K, Yang J, Jia C, Xin W, Wang P, Han R, Fei Z, Liu W. Genetically engineered bone marrow mesenchymal stem cells improve functional outcome in a rat model of epilepsy. *Brain Res*, 2013, 1532:1-13.
- [11] Gernert M. Intrasubthalamic cell transplants for epilepsy therapy: hopes and concerns. *Neuroreport*, 2013, 24:1062-1066.
- [12] Graebenitz S, Lesting J, Sosulina L, Seidenbecher T, Pape HC. Alteration of NMDA receptor-mediated synaptic interactions in the lateral amygdala associated with seizure activity in a mouse model of chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51:1754-1762.
- [13] Chtarto A, Bockstael O, Tshibangu T, Dewitte O, Levivier M, Tenenbaum L. A next step in adeno-associated virus-mediated gene therapy for neurological diseases: regulation and targeting. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76:217-232.
- [14] Kalev - Zylinska ML, Symes W, Young D, During MJ. Knockdown and overexpression of NR1 modulates NMDA

- receptor function. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 41:383-396.
- [15] Weinberg MS, McCown TJ. Current prospects and challenges for epilepsy gene therapy. *Exp Neurol*, 2013, 244:27-35.
- [16] Kapur J. Galanin receptors modulate seizures. *Epilepsy Curr*, 2011, 11:125-127.
- [17] Kovac S, Walker MC. Neuropeptides in epilepsy. *Neuropeptides*, 2013, 47:467-475.
- [18] Lu X, Roberts E, Xia F, Sanchez-Alavez M, Liu T, Baldwin R, Wu S, Chang J, Wasterlain CG, Bartfai T. GalR2 - positive allosteric modulator exhibits anticonvulsant effects in animal models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:15229-15234.
- [19] Lerner JT, Sankar R, Mazarati AM. Galanin and epilepsy. *EXS*, 2010, 102:183-194.
- [20] Schauwecker PE. Galanin receptor 1 deletion exacerbates hippocampal neuronal loss after systemic kainate administration in mice. *PLoS One*, 2010, 5:E15657.
- [21] Haberman RP, Samulski RJ, McCown TJ. Attenuation of seizures and neuronal death by adeno-associated virus vector galanin expression and secretion. *Nat Med*, 2003, 9:1076-1080.
- [22] Lin EJ, Richichi C, Young D, Baer K, Vezzani A, During MJ. Recombinant AAV - mediated expression of galanin in rat hippocampus suppresses seizure development. *Eur J Neurosci*, 2003, 18:2087-2092.
- [23] Naegele JR, Maisano X, Yang J, Royston S, Ribeiro E. Recent advancements in stem cell and gene therapies for neurological disorders and intractable epilepsy. *Neuropharmacology*, 2010, 58:855-864.
- [24] Leung CH, Kliem MA, Heeke BL, McPhee SW, Federici T, Snyder BR, Boulis NM. Assessment of hippocampal adeno-associated viral vector gene delivery via frameless stereotaxis in a nonhuman primate. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2011, 89:275-285.
- [25] Zhang F, Zhao W, Li W, Dong C, Zhang X, Wu J, Li N, Liang C. Neuropeptide Y gene transfection inhibits post - epileptic hippocampal synaptic reconstruction. *Neural Regen Res*, 2013, 8:1597-1605.
- [26] Lin LC, Lee WT, Chen IJ, Yang RC. Lower plasma neuropeptide Y level in patients with atypical febrile convulsions. *Kaohsiung J Med Sci*, 2010, 26:8-12.
- [27] Woldbye DP, Angehagen M, Gøtzsche CR, Elbrønd - Bek H, Sørensen AT, Christiansen SH, Olesen MV, Nikitidou L, Hansen TV, Kanter - Schilke I, Kokaia M. Adeno-associated viral vector - induced overexpression of neuropeptide Y Y2 receptors in the hippocampus suppresses seizures. *Brain*, 2010, 133:2778-2788.
- [28] Dong C, Zhao W, Li W, Lv P, Dong X. Anti-epileptic effects of neuropeptide Y gene transfection into the rat brain. *Neural Regen Res*, 2013, 8:1307-1315.
- [29] Foti S, Haberman RP, Samulski RJ, McCown TJ. Adeno-associated virus-mediated expression and constitutive secretion of NPY or NPY13-36 suppresses seizure activity in vivo. *Gene Ther*, 2007, 14:1534-1536.
- [30] Gøtzsche CR, Nikitidou L, Sørensen AT, Olesen MV, Sørensen G, Christiansen SH, Angehagen M, Woldbye DP, Kokaia M. Combined gene overexpression of neuropeptide Y and its receptor Y5 in the hippocampus suppresses seizures. *Neurobiol Dis*, 2012, 45:288-296.
- [31] Yoo YM, Lee CJ, Lee U, Kim YJ. Neuroprotection of adenoviral-vector-mediated GDNF expression against kainic-acid-induced excitotoxicity in the rat hippocampus. *Exp Neurol*, 2006, 200:407-417.
- [32] Xu X, Guo F, He Q, Cai X, Min D, Wang Q, Wang S, Tian L, Cai J, Zhao Y. Altered expression of neuropeptide Y, Y1 and Y2 receptors, but not Y5 receptor, within hippocampus and temporal lobe cortex of tremor rats. *Neuropeptides*, 2014, 48:97-105.
- [33] Paradiso B, Zucchini S, Su T, Bovolenta R, Berto E, Marconi P, Marzola A, Navarro Mora G, Fabene PF, Simonato M. Localized overexpression of FGF - 2 and BDNF in hippocampus reduces mossy fiber sprouting and spontaneous seizures up to 4 weeks after pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsia*, 2011, 52:572-578.
- [34] Bovolenta R, Zucchini S, Paradiso B, Rodi D, Merigo F, Navarro Mora G, Osculati F, Berto E, Marconi P, Marzola A, Fabene PF, Simonato M. Hippocampal FGF - 2 and BDNF overexpression attenuates epileptogenesis - associated neuroinflammation and reduces spontaneous recurrent seizures. *J Neuroinflammation*, 2010, 7:81.
- [35] Chtarto A, Bockstael O, Gebara E, Vermoesen K, Melas C, Pythoud C, Levivier M, De Witte O, Luthi-Carter R, Clinkers R, Tenenbaum L. An adeno-associated virus-based intracellular sensor of pathological nuclear factor - kappaB activation for disease-inducible gene transfer. *PLoS One*, 2013, 8:E53156.
- [36] Zafar R, King MA, Carney PR. Adeno associated viral vector-mediated expression of somatostatin in rat hippocampus suppresses seizure development. *Neurosci Lett*, 2012, 509:87-91.
- (收稿日期:2014-10-28)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(二)

- 短发夹 RNA short hairpin RNA(shRNA)
- 多囊卵巢综合征 polycystic ovary syndrome(PCOS)
- 多形性黄色瘤型星形细胞瘤 pleomorphic xanthoastrocytoma(PXA)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 二硫苏糖醇 dithiothreitol(DTT)
- 翻译起始因子 4E translation initiation factor(eIF4E)
- 反面高尔基网状结构 trans Golgi network(TGN)
- 非氨基酯 felbamate(FBM)
- 非翻译区 untranslated region(UTR)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
- 复杂部分性癫痫持续状态 complex partial status epilepticus(CPSE)
- 复杂部分性发作 complex partial seizures(CPS)
- 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)
- [Wilson 病 Wilson's disease(WD)]
- 骨髓间充质干细胞 bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BMSCs)
- 国际癫痫局 International Bureau for Epilepsy(IBE)