文章编号:1000-5404(2012)14-1375-05

论著

草酰乙酸对锂-匹罗卡品癫痫大鼠的神经保护作用

吴兰香[1],王 果[2],付利娟[3],温纯洁[1],杨 竹[1],王应雄[1],于 超[1] (400016 重庆,重庆医科大学:生命科学研究院[1],中医药学院[3];400078 长沙,中南大学临床药理研究所[2])

[摘要] **目的** 观察静脉注射草酰乙酸(oxaloacetate,OxAc)对氯化锂-匹罗卡品癫痫(lithium-pilocarpine seizures,LPS)模型大鼠的神经保护作用。**方法** 30只6~8周龄、体质量180~220 g的Sprague-Dawley雄性大鼠按随机数字表法分为5组:生理盐水对照组(用0.9%生理盐水代替匹罗卡品)、LPS模型对照组、LPS+OxAc组(癫痫持续状态终止时注射OxAc 3.5 mg/100 g)、LPS+OxAc+谷草转氨酶(glutamate-oxaloacetate transminase,GOT)组(癫痫持续状态终止时注射OxAc 3.5 mg/100 g+GOT 3.5 μg/100 g)及LPS+OxAc+马来酸盐(Maleate)组(癫痫持续状态终止时注射OxAc 3.5 mg/100 g+ Maleate 6.3 mg/100 g)($n=6$)。用氯化锂和匹罗卡品制备癫痫动物模型,诱发癫痫持续状态(status epilepticus,SE)60 min后注射安定终止发作。分别检测SE终止后不同时间点各实验组大鼠脑脊液与血液中的谷氨酸浓度、脑电图表现及神经元脱失情况。**结果** LPS模型对照组大鼠SE终止后脑脊液与血液中的谷氨酸浓度显著升高,8 h左右达到最高峰,与生理盐水对照组相比,分别升高了约88%和54%,随后开始缓慢下降。在SE终止后静脉注射OxAc可以在8 h内明显降低癫痫大鼠脑脊液中的谷氨酸浓度($P<0.05$),8 h后其作用基本消失;OxAc对癫痫大鼠血液中谷氨酸浓度的降低作用可以持续至注射后12 h($P<0.05$)。OxAc对癫痫大鼠脑电图表现及海马、齿状回门区神经元脱失现象也有明显改善作用。在应用OxAc的同时,静脉注射GOT可以增强OxAc对LPS大鼠的神经保护作用,而同时应用GOT特异性抑制剂Maleate可以减弱OxAc的上述作用效果。**结论** 静脉注射OxAc可通过促使血液中谷氨酸浓度下降而对氯化锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠的神经起到保护作用。

[关键词] 草酰乙酸;谷氨酸;谷草转氨酶;癫痫
[中图法分类号] R741.02;R742.1;R977.7 [文献标志码] A

Neuroprotective effect of oxaloacetate in rats with lithium-pilocarpine-induced epilepsy

Wu Lanxiang[1], Wang Guo[2], Fu Lijuan[3], Wen Chunjie[1], Yang Zhu[1], Wang Yingxiong[1], Yu Chao[1] ([1]Institute of Life Sciences, [3]College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha, Hunan Province, 400078, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the neuroprotective effect of intravenous oxaloacetate (OxAc) in a rat model of lithium-pilocarpine-induced epilepsy (LPE). **Methods** Thirty 6-8 weeks old male Sprague-Dawley rats, weighing 180-220 g, were randomly divided into control group, LPE model group, LPE+OxAc group, LPE+OxAc+glutamate-oxaloacetate transminase (GOT) group, and LPE+OxAc+maleate group, 6 in each group. Rats in control group were given saline instead of pilocapine, rats in LPE model group and LPE+OxAc group were injected with OxAc at the dose of 3.5 mg/100 g when the seizure of epilepsy was arrested, rats in LPE+OxAc+GOT group were injected with OxAc at the dose of 3.5 mg/100 g and GOT at the dose of 3.5 μg/100 g when the seizure of epilepsy was arrested, and rats in LPE+OxAc+maleate group were injected with OxAc at the dose of 3.5 mg/100 g and maleate at the dose of 6.3 mg/100 g when the seizure of epilepsy was arrested. Sixty minutes after a rat epilepsy model was induced with lithium-pilocarpine, seizure of epilepsy was arrested by injecting diazepam. Glutamate level in cerebrospinal fluid and blood was measured, findings on electroencephalogram(EEG) and neuronal loss in different experimental groups were recorded at different time points. **Results** The level of glutamate in cerebrospinal fluid and blood was about 88% and 54% higher in LPE model group than in control group after the seizure of epilepsy was arrested ($P<0.05$) and

[基金项目] 国家自然科学基金(84402511,81072706);重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJ090306);重庆市自然科学基金(CSTC2011jjA10004)
[通信作者] 吴兰香,电话:(023)68486875,E-mail:lxwu2008@126.com

reached its peak at 8 h, then began to decrease slowly, indicating that intravenous OxAc could significantly reduce the glutamate level in cerebrospinal fluid and blood within 8 and 12 h after the seizure of epilepsy was arrested ($P<0.05$). OxAc could also significantly improve the EEG and neuronal loss in hippcampus and dentate hilus. Intravenous GOT could improve the neuroprotective effect of OxAc, while maleate (a specific inhibitor of GOT) could attenuate the neuroprotective effect of OxAc in rats with epilepsy. **Conclusion** Intravenous OxAc exerts its neuroprotective effect in rat LPE model by down-regulating the glutamate level in blood.

[**Key words**] oxaloacetate; glutamic acid; glutamate-oxaloacetate transaminase; epilepsy

Supported by the National Natural Science Foundation of China (84402511, 81072706), the Science & Technology Foundation of Chongqing Education Committee (KJ090306) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2011jjA1004). Corresponding author: Wu Lanxiang, Tel: 86-23-68486875, E-mail: lxwu2008@126.com

癫痫是慢性反复发作短暂脑功能失调综合征,是神经科常见疾病之一。目前在发病机制方面的研究表明,癫痫的发生与兴奋性神经递质和抑制性神经递质的失衡有关。在癫痫发病过程中,神经元及神经胶质细胞过量释放兴奋性氨基酸——主要是谷氨酸,过度激活突触后膜上的谷氨酸受体,在突触后细胞中引发一系列缺血性代谢紊乱连锁反应,最终导致兴奋毒性损伤[1]。

正常生理状态下,突触前膜释放的谷氨酸会被谷氨酸转运体迅速重摄取,从而降低脑细胞外液中的谷氨酸浓度。同时,脑细胞外液中谷氨酸浓度的升高还可以增强位于脑血管内皮细胞上的谷氨酸转运体的功能,促进谷氨酸向血液外排,从而维持谷氨酸在脑细胞外液与血液间的正常浓度梯度[2-4]。

草酰乙酸(oxaloacetate, OxAc)被称为血液中的"谷氨酸清道夫",它可以在血液中谷草转氨酶(glutamate-oxaloacetate transaminase, GOT)的作用下与谷氨酸发生转氨基反应,转化为α-酮戊二酸和天冬氨酸,从而降低血液中的谷氨酸浓度[3-4]。利用这一功能特点,研究者们对闭合性头颅外伤模型大鼠及大脑中动脉阻塞模型大鼠应用 OxAc 治疗,可以明显降低脑细胞外液中谷氨酸的浓度,促进大鼠各项神经功能恢复[5-9]。OxAc 的这一作用同样可望用于癫痫的治疗。本研究通过建立锂-匹罗卡品癫痫(lithium-pilocarpine seizures, LPS)大鼠模型,尾静脉注射 OxAc,观察给药后大鼠血清与脑脊液中谷氨酸浓度的改变以及大鼠脑电图和神经元缺失方面的变化,以期为癫痫的治疗探索安全有效的新方法。

1 材料与方法

1.1 动物与试剂

1.1.1 动物 清洁级 Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠 30 只,6~8 周龄、体质量 180~220 g,由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 试剂 L-谷氨酸、OxAc、Maleate、氯化锂、匹罗卡品和硫酸阿托品购自 Sigma 公司,谷草转氨酶购自 Roche 公司,其他试剂均为国产分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及模型制备 SD 大鼠按随机数字表法分为 5 组($n=6$):生理盐水对照组、LPS 模型对照组、LPS + OxAc 组、LPS + OxAc + GOT 组及 LPS + OxAc + Maleate 组。氯化锂-匹罗卡品癫痫模型的制备参照 Dube[10] 方法加以修改:先予大鼠 3 mEq/kg 氯化锂腹腔注射,20 h 后给予硫酸阿托品 1 mg/kg 腹腔注射,30 min 后再给予 10 mg/kg 匹罗卡品腹腔注射。如无癫痫持续状态(status epilepticus, SE)发生,每隔 15 min 重复注射匹罗卡品,直至 SE 出现,每只大鼠总量不超过 50 mg/kg。SE 持续 60 min 后,所有大鼠给予 10 mg/kg 安定腹腔注射终止发作。生理盐水对照组大鼠用 0.9% 生理盐水代替匹罗卡品;LPS 模型对照组大鼠 SE 持续 60 min 后注射安定 + 0.9% 生理盐水;LPS + OxAc 组大鼠注射安定的同时,尾静脉注射 OxAc (3.5 mg/100 g);LPS + OxAc + GOT 组大鼠注射安定的同时,尾静脉注射 OxAc(3.5 mg/100 g) + GOT(3.5 μg/100 g);LPS + OxAc + Maleate 组大鼠注射安定的同时,尾静脉注射 OxAc (3.5 mg/100 g) + Maleate(6.3 mg/100 g)。

1.2.2 大鼠脑脊液与血液谷氨酸浓度测定 SE 持续 60 min 终止发作后,分别于 2、4、8、24 和 72 h 取大鼠血液和脑脊液。每只大鼠心脏采血 2 ml,室温下 3 000 × *g* 离心 15 min,取上清 -80 ℃保存待测。大鼠脑脊液经枕大孔直接穿刺法采集,大鼠麻醉后将其头部固定在脑立体定位仪上,暴露寰枕筋膜后用微量注射器从小脑延髓池进针抽取脑脊液,室温 3 000 × *g* 离心 15 min 后,取上清 -80 ℃保存待测。采用邻苯二甲醛柱前衍生反相高效液相色谱法对不同实验组大鼠的血浆和脑脊液谷氨酸浓度进行检测。以邻苯二甲醛(OPA)/3-巯基丙酸(3-MPA)为衍生试剂,手动柱前衍生,ODS(十八基硅烷)柱分离,以磷酸盐缓冲液(pH = 7.2)配制流动相,二元一级线性梯度洗脱,流速为 1.0 ml/min,柱温 38 ℃,检测波长 340 nm。谷氨酸标准品为 Sigma 公司产品。

表1 氯化锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠SE终止后不同时间点脑脊液中的谷氨酸浓度（μmol/L，$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	72 h
生理盐水对照组	465±16.9	448±24.8	459±19.1	455±21.8	456±21.5	449±26.8
LPS模型对照组	658±25.4[a]	792±42.6[a]	862±42.5[a]	823±35.1[a]	801±51.9[a]	779±35.7[a]
LPS+OxAc组	586±31.0[ab]	652±51.3[ab]	826±39.8[ab]	816±30.9[a]	826±48.2[a]	791±42.6[a]
LPS+OxAc+GOT组	521±29.7[abc]	596±25.4[abc]	786±45.7[abc]	814±42.1[a]	832±57.6[a]	782±48.7[a]
LPS+OxAc+Maleate组	628±35.5[ac]	786±28.1[ac]	879±48.3[ac]	821±48.2[a]	812±42.7[ac]	781±36.8[a]

a：$P<0.05$，与生理盐水对照组比较；b：$P<0.05$，与LPS模型对照组比较；c：$P<0.05$，与LPS+OxAc组比较

表2 氯化锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠SE终止后不同时间点血液中的谷氨酸浓度（μmol/L，$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	72 h
生理盐水对照组	98.7±8.6	100.3±9.1	96.5±11.5	94.6±13.5	101.3±9.6	99.2±14.9
LPS模型对照组	99.5±11.7	126.0±15.7[a]	153.9±24.3[a]	142.6±16.8[a]	102.6±14.3	95.8±10.6
LPS+OxAc组	62.3±6.4[ab]	50.6±9.4[ab]	120.3±15.2[ab]	123.0±20.6[ab]	103.2±12.5	99.8±9.2
LPS+OxAc+GOT组	48.9±5.7[abc]	29.8±16.9[abc]	112.6±20.8[abc]	119.8±17.2[a]	101.4±19.7	98.6±8.4
LPS+OxAc+Maleate组	89.6±5.5[a]	119.8±18.3[ac]	140.6±10.7[ac]	145.6±20.4[ac]	105.3±8.9[a]	97.9±10.3

a：$P<0.05$，与生理盐水对照组比较；b：$P<0.05$，与LPS模型对照组比较；c：$P<0.05$，与LPS+OxAc组比较

1.2.3 脑电图记录 SE终止后4 h对大鼠进行脑电图记录，持续1 h。大鼠麻醉后，分别在大鼠前额、左右颞叶部位皮下安放3个电极，用BL-420E生物机能实验系统采集、显示并分析脑电图。

1.2.4 病理形态学实验 SE终止后72 h，大鼠麻醉后断头取脑，将脑组织用蔗糖彻底脱水，选取齿状回和海马部位，用恒冷箱切片机进行冠状连续切片，片厚10 μm。各实验组的冰冻切片进行Nissl染色。显微镜下观察，每个切片在同一区域随机选取5个不重叠的高倍视野（×400）。图像扫描后用NIS-Elements BR 2.30图像分析软件测定神经元数目。

1.3 统计学处理

实验数据应用SPSS 13.0软件进行统计学分析，结果以$\bar{x}\pm s$表示。组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 OxAc对锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠脑脊液中谷氨酸浓度的影响

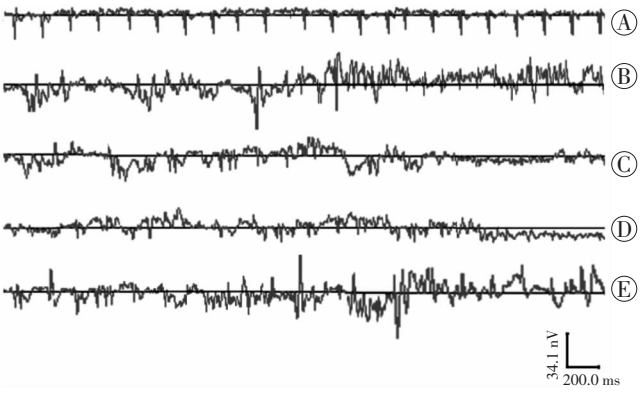
与生理盐水组大鼠相比，LPS模型对照组大鼠脑脊液中的谷氨酸含量在SE终止后2 h内就出现显著升高，8 h左右达到最高峰，升高了大约88%，随后开始缓慢下降，至72 h仍显著高于正常水平（$P<0.05$）。SE终止后8 h内，与LPS对照组大鼠相比，LPS+OxAc组大鼠脑脊液中的谷氨酸浓度显著降低（$P<0.05$），8 h后无统计学差异；SE终止后8 h内，与LPS+OxAc组相比，LPS+OxAc+GOT组大鼠脑脊液中的谷氨酸浓度显著降低（$P<0.05$），而LPS+OxAc+Maleate组大鼠脑脊液中的谷氨酸浓度则显著升高（$P<0.05$），8 h后无统计学差异（表1）。

2.2 OxAc对锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠血液中谷氨酸浓度的影响

与生理盐水对照组大鼠相比，LPS模型对照组大鼠血液中的谷氨酸含量在SE终止后2 h内并未出现显著性升高，4 h后升高了大约26%，8 h左右达到最高峰，升高了大约54%（$P<0.05$）。随后开始降低，72 h恢复至正常水平。SE终止后立即注射OxAc可以使血液中的谷氨酸浓度迅速降低，与LPS模型对照组相比，2 h后降低了大约37.3%，4 h后降低的幅度最大，达到了59.8%（$P<0.05$）。4 h后随着时间的延长，OxAc清除血液中谷氨酸的能力逐渐降低，至24 h时间点与LPS模型对照组相比无统计学差异。静脉注射OxAc的同时应用GOT可以明显增强OxAc的作用，而GOT特异性抑制剂Maleate可以逆转OxAc的作用（表2）。

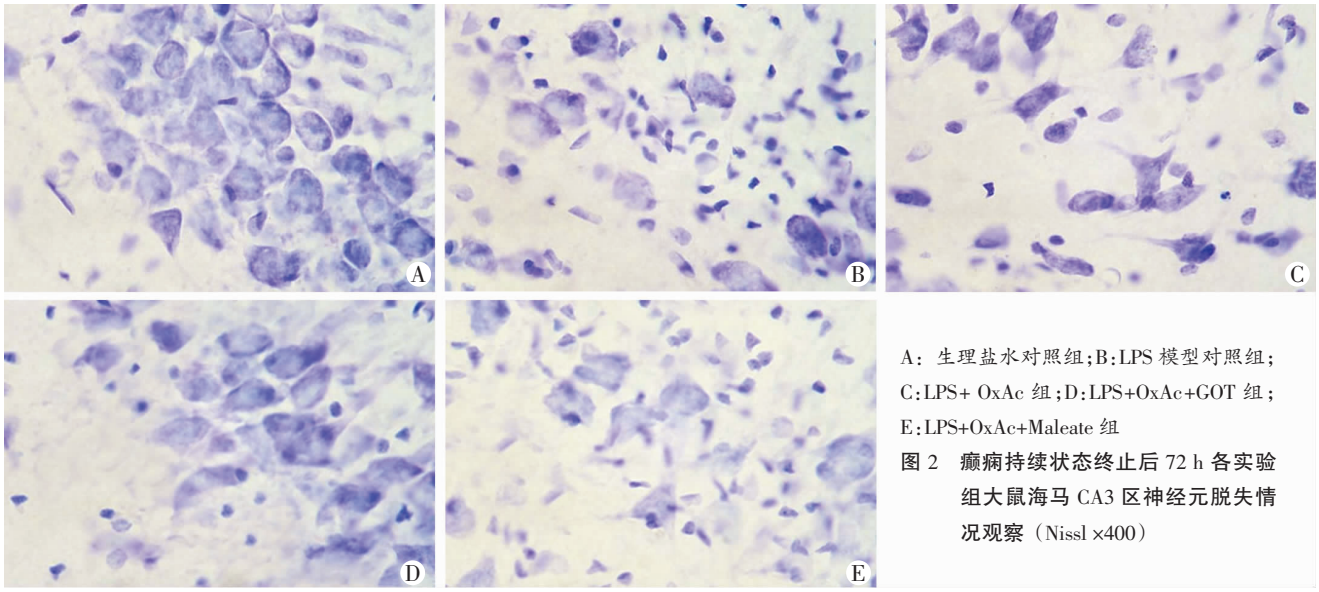
2.3 OxAc对锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠癫痫发作急性期脑电图的影响

SE终止4 h后，记录癫痫发作急性期各组大鼠脑电图情况。生理盐水对照组大鼠脑电图正常，以α、β波为主要表现。LPS模型对照组大鼠出现癫痫样放电即棘波、尖波、棘-慢综合波及尖-慢综合波。与LPS模型对照组大鼠相比，LPS+OxAc组大鼠的脑电图痫样放电明显减少，主要表现在痫样波频率及幅度的降低。与LPS+OxAc组大鼠相比，LPS+OxAc+GOT组大鼠脑电图的痫样波频率及幅度无明显改善，但LPS+OxAc+Maleate组大鼠的脑电图癫痫样放电明显增多（图1）。



A：生理盐水对照组；B：LPS模型对照组；C：LPS+OxAc组；D：LPS+OxAc+GOT组；E：LPS+OxAc+Maleate组

图1 癫痫急性期各实验组大鼠脑电图表现



A：生理盐水对照组；B：LPS模型对照组；C：LPS+ OxAc组；D：LPS+OxAc+GOT组；E：LPS+OxAc+Maleate组

图2 癫痫持续状态终止后72 h各实验组大鼠海马CA3区神经元脱失情况观察（Nissl ×400）

2.4 OxAc对锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠神经元损伤的影响

与生理盐水对照组相比，LPS模型对照组大鼠海马结构CA1区、CA3区和齿状回门区均出现神经元坏死，可见残存神经元胞体皱缩，突起减少或消失，尼氏小体分解。LPS + OxAc组坏死程度较轻，存活神经元数量明显增多（$P<0.05$）。与LPS + OxAc组相比，LPS + OxAc + GOT组神经元数量无统计学差异（$P>0.05$），但镜下观察到神经元排列较为整齐紧密；LPS + OxAc + Maleate组神经元数量显著减少（$P<0.05$，图2，表3）。

表3 各实验组大鼠海马椎体细胞及齿状回门区细胞计数比较（μmol/L，$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	齿状回门区	CA1区	CA2区	CA3区
生理盐水对照组	164.2±18.9	584.7±72.8	168.4±10.8	650.2±43.5
LPS模型对照组	68.9±11.2	286.4±38.6^{a}	106.8±9.5^{a}	368.4±59.2^{a}
LPS+OxAc组	95.6±9.8^{ab}	401.2±58.4^{ab}	138.6±12.4^{ab}	498.5±54.9^{ab}
LPS+OxAc+GOT组	97.5±12.4^{ab}	412.5±34.8^{abc}	142.7±15.1^{ab}	503.7±65.1^{ab}
LPS+OxAc+Maleate组	64.3±14.7^{ac}	283.5±41.7^{ac}	105.6±11.5^{ac}	471.5±48.4^{abc}

a：$P<0.05$，与生理盐水对照组比较；b：$P<0.05$，与LPS模型对照组比较；c：$P<0.05$，与LPS + OxAc组比较

3 讨论

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统含量最丰富的兴奋性氨基酸，在神经发育、突触可塑性形成等生理过程中起重要作用。然而在脑外伤、脑卒中、癫痫及神经退行性疾病等许多重大神经、精神疾患的发生、发展过程中，突触前膜过量释放谷氨酸，以致谷氨酸受体过度激活所导致的兴奋毒性作用是造成神经损伤的中心环节之一[11-12]。

在正常生理状态下，突触前膜释放的少量谷氨酸会被谷氨酸转运体快速重摄取，从而使脑细胞外液中的谷氨酸浓度恢复正常水平。谷氨酸转运体按分布部位的不同大体分为两类：一类位于神经元和胶质细胞上，其功能是将脑细胞外液中过量的谷氨酸重摄取入神经细胞内；另一类位于脑血管内皮细胞上，当脑细胞外液中谷氨酸浓度升高，导致脑细胞外液与血液中谷氨酸浓度梯度增高时，这类转运体就会在消耗ATP的条件下，将脑细胞外液中过量的谷氨酸外排入血液，从而维持脑血管内外谷氨酸的正常浓度梯度[2-4]。与第一类转运体不同，第二类转运体的功能直到最近几年才逐渐被人们所重视。利用其功能特点，研究者们考虑是否可以通过降低血液谷氨酸浓度来增大脑细胞外液与血液中谷氨酸浓度梯度，从而促进这类谷氨酸转运体将谷氨酸从脑细胞外液向血液中的外排。

OxAc被称为血液中的“谷氨酸清道夫”，可以在血液中GOT的作用下与谷氨酸发生转氨基反应，转化为α-酮戊二酸和天冬氨酸，从而降低血液中的谷氨酸浓度。研究[3-4]表明，向正常大鼠侧脑室注射同位素标记的谷氨酸后，对大鼠静脉注射OxAc会导致谷氨酸由侧脑室向血液中排出速度的明显加快。在闭合性头颅外伤与大脑中动脉阻塞模型大鼠中应用OxAc，可以明显地通过降低血液中谷氨酸浓度而促进大鼠神经功能恢复[5-9]。那么OxAc是否对癫痫也同样具有神经保护效果呢？

本研究采用了国内外广泛应用的锂-匹罗卡品癫

癎模型,这是一种公认的边缘系统癫痫发作动物模型,具有与人类颞叶癫痫相似的特征。匹罗卡品诱导癫痫持续状态发生后,神经元死亡主要发生在海马和齿状回门区,谷氨酸诱导的兴奋毒性损伤是主要原因[13]。本实验结果表明,癫痫持续状态发生后大鼠脑脊液中的谷氨酸浓度迅速升高,直至72 h后仍显著高于正常水平。与脑脊液不同,癫痫持续状态结束后大鼠血液中的谷氨酸浓度直至4 h才开始升高,这与先前脑缺血方面的研究结果一致:大脑中动脉阻塞大鼠脑缺血4~6 h后,血液中的谷氨酸浓度才明显升高[14]。SE结束后立即静脉注射OxAc可以迅速明显地降低血液中谷氨酸浓度,脑脊液中谷氨酸浓度也随之下降。同样,脑电图和Nissl染色结果也表明OxAc对癫痫持续状态后的大鼠有明显神经保护效应。静脉注射OxAc的同时应用GOT可以加强这一作用,而同时应用GOT特异性抑制剂Maleate可以减弱这一作用,表明OxAc对MCAO大鼠的神经保护作用主要通过其作为血液中的"谷氨酸清道夫"这一角色实现的。

由此,本研究结果表明,锂-匹罗卡品癫痫模型大鼠静脉注射OxAc后,血液中的谷氨酸浓度降低,加速了脑细胞外液中过量积聚的谷氨酸外排入血液,减轻了脑细胞外液中过量的谷氨酸对神经细胞的兴奋毒性损伤,从而起到了神经保护效果。迄今为止,针对癫痫的基础研究中已发现了多种神经保护剂,其中很大一部分是谷氨酸受体拮抗剂。然而,这些谷氨酸受体拮抗剂在临床上并没有取得良好的神经保护效果。其中一个可能的原因是正常浓度的谷氨酸对维持正常神经功能至关重要,而谷氨酸受体拮抗剂不仅能抑制异常谷氨酸受体的激活,对正常谷氨酸受体的激活过程也产生了干扰[15-17]。而OxAc并不影响谷氨酸受体的功能和正常神经突触的活动,仅对脑细胞外液中异常升高的谷氨酸浓度有降低作用,不存在治疗安全窗窄的问题,可望成为今后癫痫治疗的新选择。

参考文献:

[1] Wang Y, Qin Z H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death [J]. Apoptosis, 2010, 15(11): 1382-1402.

[2] Hawkins R A. The blood-brain barrier and glutamate [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 90(3): 867S-874S.

[3] Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, *et al*. Oxaloacetate: a novel neuroprotective for acute ischemic stroke[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(2): 262-265.

[4] Teichberg V I. GOT to rid the body of excess glutamate [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(6): 1376-1377.

[5] Zlotnik A, Sinelnikov I, Gruenbaum B F, *et al*. Effect of glutamate and blood glutamate scavengers oxaloacetate and pyruvate on neurological outcome and pathohistology of the hippocampus after traumatic brain injury in rats [J]. Anesthesiology, 2012, 116(1): 73-83.

[6] Zlotnik A, Gruenbaum S E, Artru A A, *et al*. The neuroprotective effects of oxaloacetate in closed head injury in rats is mediated by its blood glutamate scavenging activity: evidence from the use of maleate [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2009, 21(3): 235-241.

[7] Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, *et al*. Neuroprotection by glutamate oxaloacetate transaminase in ischemic stroke: an experimental study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(6): 1378-1386.

[8] Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, *et al*. High blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(6): 1387-1393.

[9] Campos F, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, *et al*. Blood levels of glutamate oxaloacetate transaminase are more strongly associated with good outcome in acute ischaemic stroke than glutamate pyruvate transaminase levels [J]. Clin Sci (Lond), 2011, 121(1): 11-17.

[10] Dube C, Marescaux C, Nehlig A. A metabolic and neuropathological approach to the understanding of plastic changes that occur in the immature and adult rat brain during lithium-pilocarpine-induced epileptogenesis [J]. Epilepsia, 2000, 41(Suppl 6): S36-S43.

[11] Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration[J]. Pflugers Arch, 2010, 460(2): 525-542.

[12] Szydlowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity [J]. Cell Calcium, 2010, 47(2): 122-129.

[13] de-Oliveira D L, Bavaresco C, Mussulini B H, *et al*. Early life LiCl-pilocarpine-induced status epilepticus reduces acutely hippocampal glutamate uptake and Na^+/K^+ ATPase activity [J]. Brain Res, 2011, 1369: 167-172.

[14] Puig N, Davalos A, Adan J, *et al*. Serum amino acid levels after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat [J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(6): 449-454.

[15] Stephen L J, Brodie M J. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents[J]. CNS Drugs, 2011, 25(2): 89-107.

[16] Anovadiya A P, Sanmukhani J J, Tripathi C B. Epilepsy: Novel therapeutic targets [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2012, 3(2): 112-117.

[17] Rogawski M A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target [J]. Epilepsy Curr, 2011, 11(2): 56-63.

(**收稿**:2011-11-22;**修回**:2012-02-16)

(编辑 栾 嘉)