维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)06-0812-06

GABAARα1 在弥漫性皮质发育障碍鼠大脑皮质和海马中的表达

马勋泰,晏 勇,王学峰

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 重庆市神经病学重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察 γ-射线辐照诱导的弥漫性皮质发育障碍(DCD)模型鼠大脑皮质和海马结构中 γ-氨基丁酸 A 受体 α1 亚型(GABAARα1)的表达,探讨其与癫痫发生的关系。方法:建立弥漫性皮质发育障碍大鼠模型,察看其行为、EEG 改变,喂养到 14~16 周处死,采用常规 HE 染色、Nissl 染色和 Timm's 硫化银组织化学方法染色,免疫组织化学方法用 SABC 法,肉眼观察,光镜下观察大脑皮质和海马结构形态及 CA3 苔藓纤维发芽情况,大脑皮质和海马中 GABAARα1 阳性细胞形态结构及表达情况,免疫组化图象系统分析。结果:F_1 代组大鼠有自发性癫痫发作,头皮 EEG 示小波幅节律为主。小脑畸形、胼胝体发育不全、大脑皮质和海马 CA1 结节状物,皮质下灰质异位,海马异位神经元。双侧海马 CA3 区均有苔藓纤维发芽,与正常对照组和假手术组比较有显著差异 ($P<0.05$)。GABAARα1 阳性细胞在 F1 代组的 Fr、HL、Par1、Par2、CA1、CA2、CA3 和 DG 区 GABAARα1 阳性细胞较母鼠组及正常对照组显著减少,有统计学意义(P 值均 <0.05)。结论:大脑皮质和海马结构异常及抑制性 GABAARα1 的下调可能是弥漫性皮质发育障碍导致癫痫发作的重要因素之一。

【关键词】γ-射线;弥漫性皮质发育障碍;苔藓纤维,海马;GABAARα1

【中国图书分类法分类号】R742.8 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-06-08

Expression of GABAARα1 subunit in cortical region and hippocampal formation of rats with radiation-induced diffuse cortical dysplasia

MA Xuntai, et al

(*Chongqing Key Laboratory of Neurology, Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To correlate diffuse cortical dysplasia (DCD) epileptogenicity and the expression of GABAARα1 in adult rat with DCD by γ-ray irradiated injury. *Methods*: To establish γ-ray-induced model of DCD in rat, and newborn Wistar rats were allowed to survive for 14~16 weeks before HE, Nissl Stain, Timm's histochemical method and SABC immunohistochemistry. We observed the structure of cortical regions and hippocampal formation with naked eyes and under a light microscope, and assessed the hippocampal mossy fiber sprouting after HE staining, Nissl staining and Timm's histochemical method. The comparisons between every two groups were performed with Nemenyi test. We observed the expression of GABAARα1 subunit in cortical regions and hippocampal formation in the animal model and quantitatively analyzed using immunohistochemistry of GABAARα1 subunit. *Results*: Normal rats and irradiated pregnant rats didn't have any seizure. F1 generation rats had seizure by chance. EEG showed no typical sharp waves, or spikes. In utero irradiation of fetal rats had served as an injury-based animal model of cortical dysplasia and neuronal heterotopia. Exposure of fetal rats to a single dose of γ-irradiation on embryonic day 17 resulted in microcephaly, diffuse cortical dysplasia, neuronal heterotopia, heterotopic neurons in the hippocampus, and hypoplasia of the corpus callosum. The mossy fiber sprouted in hippocampi CA3 area bilaterally, however there was no mossy fiber sprouting in controls or irradiated rats ($P<0.05$). Neonatal γ-ray irradiated injury could result in CD in cerebral cortex and mossy fiber sprouting in hippocampi CA3 area. There were chances of GABAARα1 subunit in cortical dyspiasia and hippocampal formation. Only the optical densities of GABAARα1-immunoreactive neurons located at Fr, HL, Par1, Par2, CA1, CA2, CA3 and DG area were significant different ($P<0.05$) between the experimental groups and the two control groups. *Conclusion*: These studies provide important mechanisms of epileptogenicity involving mossy fiber sprouting in hippocampi CA3 area and hyperexcitability of the cortical synapse network adjacent to cerebral cortex.

【Key words】γ-ray; Diffuse cortical dysplasia; Mossy fiber, hippocampal; GABAARα1

弥漫性皮质发育障碍 (diffuse cortical dysplasia, DCD) 是根据脑部的发育特征进行分类中的一大类疾病,可见于神经元移行障碍、皮质异常组织畸形和神经元及胶质细胞分裂引起的畸形,如巨脑回、灰质异位、海马神经元异位、小脑畸形、胼胝体发育不全等。他是难治性癫痫最重要的病因之一,最常见的临床表现是癫痫,占 75%~90%,痫性发作类型复杂多样,许多患者还会同时具有数种发作类型,

作者介绍:马勋泰(1972-),男,主治医师,博士生,主要研究方向:癫痫的基础与临床。

基金项目:重庆市教委应用基础研究基金 渝教科(2001)12-29 和重庆市医学科技基金(01-1-013)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

15%~30%的患者在某一阶段会出现癫痫持续状态，是病灶性癫痫中电活动最活跃、药物最难控制的一种，该类型手术效果极差[1,2]。本实验拟建 γ－射线辐照诱导的 DCD 大鼠动物模型，观察其行为、脑电变化，结合组织化学及免疫组织化学方法初步探 DCD 导致癫痫发生的可能机制。

1 材料与方法

1.1 弥漫性皮质发育障碍模型建立及动物分组

按照 Babb Thomas L 和 Smith Bret N 等[3]介绍的方法，步骤如下：4 只 Wistar 孕第 17 天大鼠均来源于第三军医大学大坪医院动物中心，每只体重 250～350g，分次放入一长 20 cm、宽 12.5 cm、高 11 cm 的特制放疗盒中，再把该盒放入 ^{60}Co 治疗机进行 γ－射线照射，射线剂量 1.8 Gy，时间 191～206 s（每次 γ－射线照射均根据放射剂量，考虑 ^{60}Co 的衰减，重新计算放射时间），每只 1 次，γ－射线照射后将孕鼠放回笼中，正常喂养待其分娩。幼鼠在其出生后 21 天（P21）断奶，常规饲养至 12~16 周仅存活 20 只。共分 3 组，γ－射线照射后生下的乳鼠组 20 只（雄鼠：12 只，雌鼠：8 只）简称 F1 代组，γ－射线照射后的母鼠组（4 只）简称母鼠组，正常对照组 10 只（雌雄各 5 只）不经任何处理。

1.2 一般行为观察

观察动物的意识状态（清醒、嗜睡、昏睡、昏迷），生活能力（摄食、饮水能力），行为表现（抽搐发作、是否活动增多及兴奋躁动、攻击行为等）。详细记录（时间 15:00～23:59），共 4 周。

1.3 脑电图描记

用三根电极，左右两侧顶部头皮下各一根，鼻根额窦安置参考电极，在二道生理记录议上描记脑电活动。定标：0.6mm/50μV，走纸速度 1.5 cm/s。尽量在大鼠安静时采集脑电图记录，要求每只记录时间不得少于 30 min。

1.4 实验方法

1.4.1 取材、固定、切片制备和免疫组化步骤 3 组大鼠分别予 3%戊巴比妥腹腔注射（剂量：1～1.5 ml/kg）麻醉，经 4%多聚甲醛 PBS 液经心脏灌注固定取材，选大脑中隔区后冠状石蜡连续切片，每例间隔 60 μm 取 1 张，共取约 10 片，片厚 5μm，行 HE 染色、硫堇染色法，链霉亲合素－生物素－过氧化酶复合物法 (Strept avidin- Biotin-peroxidase Complex，SABC 法)，一抗 γ－氨基丁酸 A 受体 α1 亚型（γ-aminobutyric acid A receptor α1 subunit，GABAARα1）浓度 1:50，DAB 显色，苏木素轻度复染，脱水，透明，封片，显微镜观察。肉眼观察脑的大体标本和光镜下观察 HE 染色、硫堇染色的组织切片及免疫阳性细胞表达情况。免疫组化图象分析每只大白鼠任取取 5 张切每张切片取 10 个视野（×100 倍），分别测量后肢代表皮质区(HL)、前额叶（Fr）、躯体感觉代表皮质区（Par1、Par2）和海马 CA1、CA2、CA3、DG(齿状回)、NA（杏仁核）区免疫细胞的阳性平均光密度。

1.4.2 Timm's 组化染色[4]方法 实验前按要求依次用硫化钠灌注液、4%多聚甲醛 PBS 液经心脏灌注固定取材，根据大鼠立体定位图谱，选大脑中隔区后包括海马为中心的冠状切面 2~3 mm，固定于 4%多聚甲醛磷酸盐缓冲液 24h，再放入 30%蔗糖溶液 2~3 天，恒冷 -20℃条件下过夜，恒冷冰冻切片，每例共取约 10 片，片厚 30 μm，贴附于用铬矾明胶包被的玻片上，Timm's 组化染色后每例随机任意取一切片行统计处理。染色步骤：经过前面处理的 30μm 厚冰冻切片在黑暗处孵育 60~70 min(孵育液由 50%阿拉伯胶、枸橼酸、枸橼酸钠、氢醌和硝酸银组成)；移出孵育液蒸馏水洗；梯度酒精脱水；二甲苯透明、中性树胶封固，光镜观察苔藓纤维发芽的情况。对 CA3 区和齿状回半定量评分如下[5]。海马 CA3 亚区苔藓纤维发芽半定量评分：0 分 CA3 亚区锥体层或起层无颗粒；1 分 锥体层或起层偶见稀疏分散的颗粒；2 分 锥体层或起层有少量至中等程度的颗粒；3 分 锥体层或起层有突出的颗粒；4 分 锥体层或起层有突出的颗粒，且几乎沿 CA3 区呈连续分布；5 分 锥体层或起层沿整个 CA3 区有连续或近乎连续的稠密的呈层带状的颗粒。海马齿状回内分子层（inner molecular layer,IML）苔藓纤维发芽半定量评分[6]：0 分 在 IML 内无 Timm 颗粒；1 分 在 IML 内有少量散在的斑片状分布的 Timm 颗粒；2 分 在 IML 内有较多的斑片状 Timm 颗粒；3 分 在 IML 内 Timm 颗粒近于连续分布；4 分 在 IML 内较浓密的 Timm 颗粒带，连续或近于连续分布；5 分 连续、浓密、呈层分布的 Timm 颗粒带。

1.5 统计学处理

Timm's 组化染色结果各组数据取苔藓纤维发芽半定量评分值，3 组比较采用非参数秩和 Kruskal-Wallis H 检验，组间两两比较用 Nemenyi 法检验。免疫组化图象资料用均数±标准差表示，各组数据作单因素方差分析，并做多组间的两两比较，图象分析用 GD-8 型病理影像多媒体图文操作系统（中国成都金盘电子科技大学多媒体技术有限公司），数据处理用 SAS8.0 软件。

2 结 果

2.1 大鼠行为观察

正常对照组和母鼠组大鼠无抽搐发作，F1 代组有抽搐发作（10 只 F1 代中有 1 只，占 10%），大多表现活动增多、兴奋躁动、搔抓和“洗脸样活动”频繁。

2.2 脑电图结果

正常对照组和母鼠组大鼠皮层电极 EEG 无异常。大多数（占 90%）F1 代组 EEG 示小波幅快波节律为主，无典型的尖波、棘波、尖慢波、棘慢综合波

维普资讯 http://www.cqvip.com

发放。自发性癫痫发作后的 F1 代大鼠可见棘慢波爆发。

2.3 脑大体标本肉眼观察

大鼠脑冠状切面可见双侧大脑皮质多结节状物,海马也有,一些地方灰质白质分界不清,白质里有异位的灰质,还可见胼胝体缺失,小脑体积变大、畸形。

2.4 大鼠脑皮质和海马结构形态学变化

2.4.1 HE 染色 F1 代组大脑皮质有多个结节状或团块状物,大小不均,其内结构紊乱,细胞形态不清,胶质细胞增生(图 1 – ①)。海马 CA3 区细胞排列紊乱,CA1 区有巨大的环状结节(图 1 – ②),其中有锥体细胞缺失、异常及大量颗粒细胞增生,CA2 可因细胞丢失而中断,杏仁核皮质细胞结构紊乱,成团,小脑皮质结构清晰,可见小脑皮质结节状物。

2.4.2 硫堇染色 F1 代组可见皮层变薄,结构紊乱,胶质结节多位于 2 ~ 3 层,海马 CA1 区团块状结构清楚可见,CA2 区中断,CA3 结构紊乱,有向锥体细胞层发芽的趋势,门门区结构紊乱(图 2 – ① ②)。

2.4.3 Timm's 组化染色 F1 代组鼠 Timm's 染色双侧海马 CA3 区苔藓纤维发芽(图 3 – ① ②),而齿状回未发现类似变化,即并未见齿状回颗粒细胞的轴突(苔藓纤维)进入门区形成致密的神经网络,但在 CA3 区苔藓纤发芽主要向锥体细胞层走行,较少见于起层(stratum oriens,SO)。正常对照组和 γ – 射线照射后的母鼠组几乎未见 CA3 区和齿状回苔藓纤维发芽。

2.5 GABAARα1 免疫组化染色

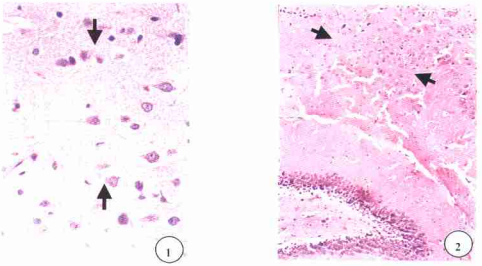


图 1 F1 代组大脑皮质海马 CA1 区结构

(HE 染色,①:×400 黑箭头示皮质结节;②:×100,黑箭头示海马 CA1 区巨大环状结节

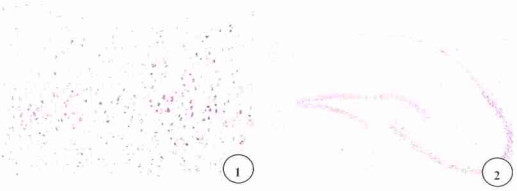


图 2 F1 代组皮质和海马全貌

可见皮层结构紊乱,结节多位于 2–3 层,海马 CA1 区团块状结构清楚可见,CA2 有中断,CA3 结构紊乱,有向锥体细胞层发芽的趋势(Nissl 染色,①:×100,②:×40)

维普资讯 http://www.cqvip.com

正常大脑皮质第二、三层、梨状皮质层和 CA1~CA3 区所有锥体细胞以及海马门均可观察到该阳性神经元胞质及树突、轴突着色，且神经元胞体着色较深。大脑皮质第五层锥体神经元的胞体和树突可见浓密的阳性着色，而第一、四层和深层皮质及白质免疫阳性细胞最少。F1 代组大脑皮质阳性神经元分布主要反映了皮质发育障碍的形态学变化，与正常大脑皮质明显减少。在大脑皮质中，第一层没有阳性细胞着色，第二、三层仍有浓密的神经元纤维着色。然而，在发育异常皮质结节及周围有 GABAAR α 1 阳性着色神经元，他们层次不清，树突方向紊乱，且可找到 GABAAR α 1 阳性的巨大锥体细胞（图 4－①）。F1 代大鼠海马 CA1、CA2、CA3、DG 区均可见 GABAAR α 1 阳性着色神经元减少（图 4－②），表达水平下降，与正常对照组和母鼠组比较有统计学意义，而 NA 区 GABAAR α 1 阳性着色神经元表达水平也有下降，但与正常对照组或母鼠组比较无统计学意义。

2.6 统计分析结果

表 1 示各组 Timm's 染色 CA3 区苔藓纤维发芽评分经 Kruskal–Wallis H 检验（$H=5.676$，$H_c=6.482$，查 χ^2 界值表得 $0.025<P\leq0.050$），可以认为 3 组大白鼠所比较的海马 CA3 区苔藓纤维发芽评分有显著差别；而 3 组两两比较用 Nemenyi 法检验，结果表明 F1 代组海马 CA3 区 Timm's 评分明显高于其它两组（分别为 $\chi^2_{1,\text{Ⅱ}}$、$\chi^2_{1,\text{Ⅲ}}=20.40$，$P<0.005$，$\chi^2_{\text{Ⅱ},\text{Ⅲ}}=8.74$，$0.025<P<0.010$），正常对照组与母鼠组相比较无统计学差异（$\chi^2_{1,\text{Ⅱ}}$、$\chi^2_{1,\text{Ⅲ}}=0.21$，$0.900=P>0.05$）。3 组齿状回内分子层苔藓纤维发芽评分的秩和检验结果表明无统计学意义。表 2 示 GABAAR α 1 在 3 组大脑皮质和海马中的表达水平的比较：GABAAR α 1 阳性细胞在 F1 代组和母鼠组及正常对照组表达有差异，而 Fr、HL、Par1、Par2 和 CA2 区 GABAAR α 1 阳性细胞较 F1 代组和母鼠组及正常对照组显著减少，而在 CA1、CA3 区阳性细胞明显减少，均有统计学意义，P 值 <0.05，NA 区免疫阳性细胞也减少，但无统计学意义。假手术组和正常对照组在上述各脑区的表达比较无差异。

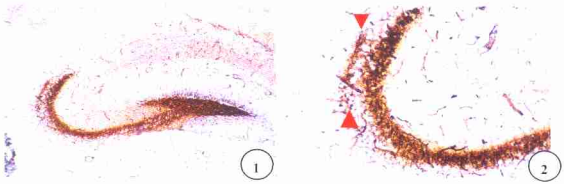


图 3 F_1 代组海马 CA3 区苔藓纤维发芽情况

海马 CA3 区苔藓纤维发芽，CA3 区锥体细胞层 Timm 颗粒呈连续分布（Timm's 染色，苏木素复染①：×40，②：×100，红箭头所示 Timm 颗粒）。

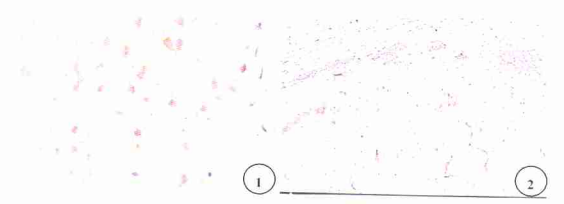


图 4 F_1 代组皮质和海马 CA1 区免疫阳性细胞表达情况

皮质和海马 GABAAR α 1 阳性神经元表达为棕色胞浆着色细胞（DAB，皮质①：×400，海马 CA1②：×100）

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 Timm 染色在 3 组海马 CA3 区苔藓纤维发芽评分比较

正常对照组(Ⅰ)Normal group		母鼠组(Ⅱ)irradiated group		F1代组(Ⅲ)F1 generation group	
海马 CA3 区评分	秩	海马 CA3 区评分	秩	海马 CA3 区评分	秩
1	15	1	15	1	15
0	6	0	6	2	20.5
1	15	1	15	4	24
0	6	0	6	2	20.5
0	6	–	–	0	6
0	6	–	–	2	20.5
0	6	–	–	2	20.5
1	15	–	–	3	23
0	6	–	–	1	15
0	6	–	–	0	6
Ri	87	–	42	–	171
ni	10	–	4	–	10
$\bar{R}i$	8.7	–	10.5	–	22.1

注：ni：各组样本数；Ri：秩和；$\bar{R}i$：平均秩

表 2 GABAAα1 在 3 组脑皮质不同区中的表达水平的比较($\bar{x}\pm s$，阳性平均光密度)

Group	*n*	Fr	HL	Par1	Par2	CA1	CA2	CA3	DG
N	10	0.259 ± 0.018	0.240 ± 0.014	0.208 ± 0.019	0.190 ± 0.015	0.269 ± 0.012	0.260 ± 0.017	0.278 ± 0.010	0.280 ± 0.016
I	10	0.263 ± 0.017*△	0.274 ± 0.019*△	0.221 ± 0.016*△	0.262 ± 0.011*△	0.263 ± 0.015*△	0.262 ± 0.014*△	0.269 ± 0.012*△	0.281 ± 0.015*△
F1	10	0.160 ± 0.020**	0.158 ± 0.020**	0.101 ± 0.010**	0.153 ± 0.018**	0.106 ± 0.012**	0.156 ± 0.015**	0.153 ± 0.018**	0.190 ± 0.010**
F		20.178	23.463	21.657	21.132	40.262	33.730	28.865	25.644
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：N:Normal group(正常对照组)；I: irradiated group(母鼠组)；F1:F1 generation group(F1 代组)；** 与正常对照组或 *△ 比较，$P<0.05$

3 讨 论

由于人类皮质发育障碍标本极少且获取困难，近年来通过放射怀孕大鼠建立弥漫性皮质发育障碍动物模型便成为国外公认的较多应用于研究与脑发育不良有关的癫痫发病机制一种良好的动物模型，被认为类似于人类灰质异位症、弥漫性移位或皮质下结节、海马环状或团块状异常、胼胝体发育不全、小脑畸形等。该模型按照 Babb TL 和 Smith BN 等介绍的方法，操作简单方便，成功率高。

本实验发现健康妊娠 17 天 Wistar 孕鼠经 ^{60}Co 治疗机用剂量为 1.8Gy γ－射线辐照后，生下第一代幼鼠饲养至成鼠双侧大脑皮质、海马结构明显病损。HE 染色示大脑皮质有多个结节状或团块状物，大小不均，其内结构紊乱，细胞形态不清，胶质细胞增生，神经元脱失。海马齿状回细胞排列紊乱，CA1 区有巨大的环状结节，其中有锥体细胞缺失、异常及大量颗粒细胞增生，杏仁核皮质细胞结构紊乱，成团，可见小脑皮质结节状物；Nissl 染色可见皮层变薄，结构紊乱，大多胶质结节位于 2~3 层，海马 CA1 区团块状结构清楚可见，CA2 有中断，CA3 结构紊乱，有向锥体细胞层发芽的趋势；这些提示大脑皮质也可能存在异常的兴奋性突触环路，这与有关报道一致[6]。Timm's 染色双侧海马 CA3 区苔藓纤维发芽。另外大鼠行为、脑电方面也有改变。免疫组化显示整个脑皮质结节区抑制性 GABAARα1 数目选择性减少，海马 CA1、CA2、CA3 区可见 GABAARα1 均有不同程度的减少。

与癫痫发生有密切关系的结构中海马和大脑皮质均有较多 GABA 受体存在，GABA 神经递质通过作用于 GABA 受体，对中枢神经系统各部位神经元都有普遍的抑制作用，GABAARα1 对 GABA 通过 GABAA 受体介导的抑制功能非常重要，有关 DCD 的 GABAARα1 亚单位表达在癫痫发病机制中的研究报道较少，以前的研究表明[7]：癫痫脑组织

维普资讯 http://www.cqvip.com

GABAA 受体和其亚单位表达下降或增高或无变化，这可能于受体表达的部位及不同的受体亚单位水平有关。本研究发现 F1 代大鼠脑皮质结节和海马神经元损伤或变性主要发生于 CA1、CA2 和 CA3 区的锥体细胞，GABAAR α 1 的表达水平下降，出现海马环路的破坏，进一步导致神经元抑制功能的降低。这些改变说明脑皮质结节状异位和海马 CA1、CA2、CA3 区锥体细胞层 GABAAR α 1 表达的改变主要取决于神经元的缺失、变性过程，提示其引起神经元抑制功能的降低可能是癫痫发生的一种分子机制，当然 GABAAR α 1 仅仅是 GABA 亚型的一种，其他的还有待进一步研究。

因此，结合 F1 代大鼠的行为、脑电、大脑皮质结节形成和海马结构损伤，尤其是双侧海马 CA1 区结节和 CA3 区苔藓纤维发芽，GABAAR α 1 的表达情况，推测 DCD 致癫痫的重要分子机制可能是大脑皮质的结构紊乱和双侧海马 CA3 区苔藓纤维发芽形成的异常兴奋性突触环路和受体抑制功能的降低共同促进了神经元的超兴奋性，引起痫性发作的易感性明显增加，而皮质结节周围兴奋性神经递质谷氨酸的增加导致兴奋突触机制增强，海马结构兴奋性和抑制性神经递质及受体的破坏所导致的兴奋与抑制功能的失衡，建立起异常的、反复兴奋的兴奋性联系，从而引起神经元异常同步化过度放电，致癫痫发作，此为各种综合因素相互作用的结果。然而实验观察到典型的痫性发作不多，可能跟我们实验设计的观察窗窄有关，因为 Kondo S 等[8]研究长时间观察到该 DCDs 模型大鼠有自发性癫痫发生，而且颅内脑电显示有棘波、尖波等爆发，体外电生理实验证明皮质异常脑片存在超兴奋性，组织学研究发现大量中间神经元的减少、GABA 受体的下调以及 NMDA 和 NMDA 受体亚型的增加所有这些均存在，他们也证实了神经元的兴奋和抑制功能失衡。这与局灶性皮质发育异常仅局限于脑皮质病灶明显有相同之处，但不同之处局灶皮质异常的神经递质及受体在海马无改变，也无海马与脑皮质的异常兴奋和抑制性环路存在。啮齿动物受体结合研究也已证明[9]，大脑皮质和海马结构异常，兴奋和抑制的失衡可能是 DCD 致癫痫的机制之一，而大脑皮质和海马结构中这些神经递质及受体实如何起作用，与这些异常结构有什么直接关系，有待进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Kakita A, Kameyama S, Hayashi S,et al.Pathologic features of dysplasia and accompanying alterations observed in surgical specimens from patients with intractable epilepsy[J]. J Child Neurol,2005;20(4):341-350.

[2] Chung CK, Lee SK, Kim KJ. Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia[J]. Epilepsia, 2005;46 (Suppl 1):25-29.

[3] Babb, Kupfer T, Pretorious W,et al.Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentate[J].Neuroscience,1991;42(2):351-363.

[4] Thomas S. Seizure-induced axonal sprouting: assessing connections between injury, local circuits, and epileptogenesis[J]. Epilepsy Curr,2002; 2(3): 86-91.

[5] Liu Z,Yang Y,Silveria DC,et al.Consequence of recurrent seizures during early brain development[J].Neuroscience,1999;92(4):1443-1454.

[6] Larry S,Benardo. Evidence against a pathogenic role for mossy fiber sprouting[J]. Epilepsy Curr, 2002 ;2(3): 96-97.

[7] Rice A,Rafiq A,Shapiro S M,et al.Long-lasting reduction of inhibitory function and GABAA receptor subunit mRNA expression in a model of temporal lobe epilepsy[J].Proc Natl Acad Sci USA,1996;93(18):9665-9669.

[8] Kondo S, Najm I, Kunieda T, et al. Electrographic characterization of an adult rat model of radiation-induced cortical dysplasia [J]. Epilepsia , 2001;42(10):1221-1227.

[9] Gabel, Lisa A,LoTurco JJ. Layer I ectopias and increased excitability in murine neocortex[J]. J Neurophysiol,2002;87(5):2471-2479.