

杜孙兵,杨文秋,吴倩,等. 钠钾 ATP 酶活性与癫痫发作的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 108-113.

Du SB, Yang WQ, Wu Q, et al. Research progress regarding Na^+/K^+ -ATPase activity in individuals with epilepsy [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(5): 108-113.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.05.017

钠钾 ATP 酶活性与癫痫发作的研究进展

杜孙兵, 杨文秋, 吴倩, 韩雁冰*

(昆明医科大学第一附属医院神经内科, 昆明 650032)

【摘要】 癫痫是神经系统常见慢性病, 无规律反复发作对患者及其家庭造成极大困扰。钠钾 ATP 酶(Na^+ , K^+ -ATPase, NKA)是哺乳动物细胞膜上广泛存在的跨膜蛋白, 对细胞内外离子梯度的维持、神经递质的释放与再摄取、能量代谢起至关重要的作用。在癫痫脑内, NKA 的活性变化尤为突出而复杂, 癫痫发作后 NKA 活性明显降低, 但过度调节钠钾 ATP 酶活性又影响癫痫易感性。本文就近年来 NKA 分型、分布、功能, 及其活性与癫痫发作间的相互调控和可能的机制等方面的研究进展做一综述。

【关键词】 钠钾 ATP 酶; 活性; 癫痫发作; 谷氨酸; γ -氨基丁酸

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 05-0108-06

Research progress regarding Na^+/K^+ -ATPase activity in individuals with epilepsy

DU Sunbing, YANG Wenqiu, WU Qian, HAN Yanbing*

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China.)

【Abstract】 Epilepsy is a relatively common chronic neurological condition that is often characterized by unprovoked recurrent seizures that can be very disruptive for the lives of patients and their families. Na^+/K^+ -ATPase (NKA) is a transmembrane protein distributed widely in most cells of mammalian animals. NKA is critical for the maintenance of the ionic gradient between intracellular and extracellular space, the uptake and release of neurotransmitters, and energy metabolism. Complicated patterns of change in NKA activity have been observed in the brains of epileptic patients and animals. Excessive changes in NKA activity may upregulate susceptibility to epilepsy in non-human animals, although NKA activity decreases significantly after recurrent seizures. In this article, we reviewed the classification, distribution, and function of NKA, as well as interactions and possible mechanisms between NKA activity and seizures.

【Keywords】 Na^+/K^+ -ATPase (NKA); activity; seizure; glutamate; γ -aminobutyrate.

癫痫是一种反复癫痫发作、脑电图异常放电为特征的慢性脑部疾病。目前全世界约有 1% 的人患有癫痫, 其中约三分之一的患者耐药, 即使长期服用多种药物仍无法控制发作, 给患者及其家庭造成极大困扰, 世界卫生组织已把癫痫列为世界五大神经

精神疾病之一^[1-2]。鉴于癫痫高耐药率和严重危害, 迫切需要寻找新的抗癫痫药。近年来研究发现, 钠钾 ATP 酶(Na^+ , K^+ -ATPase, NKA)与癫痫发作密切相关, 尤其活性改变可影响癫痫易感性, 可能是潜在的抗癫痫治疗靶点。本文将从 NKA 分型、分

【基金项目】 国家自然科学基金(81260199, 81660228, 81601134); 云南省应用基础项目(2017FA041, 2017FE468(-144)); 云南省人才培养项目(D-201623, 2017HB048)。

【作者简介】 杜孙兵(1989—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 癫痫的基础研究。E-mail: 965595394@qq.com

【通信作者】 韩雁冰(1972—), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 癫痫的发病机制和临床防治。E-mail: ynhyb@163.com

布、功能,及其与癫痫的关系,可能参与发病和调控机制等方面逐一综述。

1 NKA 的功能、组成及分布

NKA 是 P 型离子转运 ATP 酶中最重要的成员,是哺乳动物细胞膜上普遍存在的跨膜蛋白。NKA 又被称为钠钾泵,负责把分解三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)获得的能量用来完成影响 Na^+ 、 K^+ 离子的主动转运,将细胞外相对细胞内较低浓度的钾离子送进细胞,并将细胞内相对细胞外较低浓度的钠离子送出细胞,对维持细胞的静息电位、调节神经元兴奋性至关重要^[3-4]。NKA 由 α 、 β 和 FXYD 亚基组成。 α 亚基为催化亚基,由十个跨膜螺旋片段组成,是 Na^+ 、 K^+ 离子的结合位点。 α 亚基有三个胞质结构域:核苷酸结合结构域,磷酸化结构域和激动结构域^[3],分别由 *ATP1A1*–*A4* 基因编码,对应 $\alpha 1$ – $\alpha 4$ 四个亚型; $\alpha 1$ 在各组织细胞广泛表达; $\alpha 2$ 主要表达在脑、心脏、肌肉等; $\alpha 3$ 主要分布于脑、视网膜、心脏等; $\alpha 4$ 主要在睾丸中表达。在脑内的 NKA 的三个 α 亚型分布的细胞不同: $\alpha 1$ 在神经元、胶质细胞均有表达, $\alpha 2$ 主要分布在星形胶质细胞,而 $\alpha 3$ 主要存在神经元内^[3,5-6]。 β 亚基由一个跨膜片段及一个高度糖基化的胞外域组成,有 $\beta 1$ – $\beta 3$ 三个亚型, $\beta 1$ 存在于各类组织, $\beta 2$ 分布在脑、软骨、表皮和心脏, $\beta 3$ 存在于脑、表皮、肺、软骨。 β 亚基主要功能为辅助新合成的 α 亚基正确折叠、靶向和插入到细胞膜^[3],并稳定 α 亚基构型及调节其活性^[7]。FXYD 蛋白家族为 7 个单个跨膜区段伴或不伴信号肽的短多肽,分为 FXYD1–7,具有组织特异性表达,在脑组织主要表达 FXYD1、FXYD6、FXYD7,通过调节 NKA 与底物的亲和力及其最大反应速度来发挥作用^[8]。

2 NKA 与癫痫的关系

多方面的证据显示 NKA 与癫痫密切相关,尤其是 NKA 活性变化与癫痫发作互为因果。一方面,癫痫发作可导致 NKA 活性下降。动物发生癫痫持续状态后 NKA 活性下降^[9-11],癫痫患者脑组织内 NKA 活性也显著降低^[12];另一方面,NKA 活性改变也可能引发癫痫。*Atp1a2* 突变鼠的癫痫易感性升高^[13-14];通过杂交技术敲除 *Atp1a3* 基因的胎鼠在围生期出现自发性癫痫发作^[15];在小鼠敲入 *E815k* 或 *D801n* 使 $\text{NKA}\alpha 3$ 功能障碍后,出现自发的癫痫发

作^[16-17];此外,已在癫痫患者发现有 *ATP1A3* 单基因突变^[17-19]。*Atp1a3* 或 *ATP1A3* 突变可导致 NKA 活性降低,进而导致膜去极化,神经元兴奋性增加^[17,20-21],且敲入 *D801y* 导致 $\alpha 3$ 表达量异常,导致癫痫发作阈值下降^[21]。

然而,如果提高 NKA 活性是否就减少癫痫发作或降低易感性呢? Funck 等^[9-10]首先采用 NKA 激动剂 DRRSAb 使发生癫痫持续状态后小鼠海马组织中降低的 NKA 活性恢复正常,再予戊四氮点燃,发现实验鼠的潜伏期明显延长;然而,给正常小鼠使用 DRRSAb 升高 NKA 活性,再予戊四氮后小鼠癫痫发作加重。因此,要抑制癫痫发作,仅能把 NKA 活性调控在一定范围内,并非 NKA 活性上调越高,对癫痫控制越好。

3 NKA 参与癫痫发病的机制

癫痫发作是由于脑内神经细胞的兴奋性过高而抑制功能削弱所致,与离子通道、神经递质、能量代谢及神经胶质细胞异常密切相关。NKA 不仅在脑内神经元、星形胶质细胞表达,还参与调控神经细胞离子转运、重要兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyrate, GABA)的代谢,以及能量代谢等^[22-23]。

3.1 NKA 与离子平衡

神经元内的 NKA 通过利用水解 ATP 释放的能量维持细胞内外电化学梯度来维持其兴奋性。抑制 NKA 活性,将导致胞内 Na^+ 增高,胞外 K^+ 蓄积,广泛膜去极化,膜兴奋性增加,癫痫发作^[24]。此外, NKA 所形成的 Na^+ 、 K^+ 浓度差又可诱发 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 H^+ 、谷氨酸、GABA 以及葡萄糖等转运^[25]。因此, NKA 激活后可产生神经元动作电位后超极化电流,而导致癫痫发作终止或癫痫易感性下降^[26]。

3.2 NKA 与谷氨酸代谢

谷氨酸是脑内主要的兴奋性神经递质,谷氨酸在兴奋性突触中的转运依赖于谷氨酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAATs)。EAATs 利用 NKA 所形成的钠钾电化学梯度作为驱动力^[25],每转运入 1 分子谷氨酸的同时,伴随 1 分子 K^+ 排出到胞外和 3 分子 Na^+ 、1 分子 H^+ 进入到胞内。胞内 Na^+ 浓度升高,激活 NKA,其中 EAAT1、EAAT2 特异性表达在星形胶质细胞,而其余 EAATs 表达在神经元上^[27]。当 NKA 功能障碍时,可导致谷氨酸清除障碍,甚至反向转运出胞外。生理情况下,谷

氨酸转运入胞内后,在星形胶质细胞表达的谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase,GS)作用下转化为谷氨酰胺,而GS活性同样受胞内 Na^+ 浓度调控^[25];生成的谷氨酰胺在分布于星形胶质细胞的谷氨酰胺转运体(system N transporter 1,SN1)作用下进入细胞外空间,而SN1转运谷氨酰胺的方向由 Na^+ 电化学梯度和谷氨酰胺的浓度差决定。在细胞外空间的谷氨酰胺由谷氨酰胺转运体SAT1(system A type glutamine transporter 1)、STA2(system A type glutamine transporter 2)分别转运至GABA能和谷氨酸能神经元内。谷氨酰胺在神经元内转化为谷氨酸。在谷氨酸能神经元内谷氨酸被囊泡转运体转运入囊泡储存。因此,当NKA活性下调后,胞内 Na^+ 蓄积,谷氨酸释放增加,谷氨酸清除减少,胞外谷氨酸蓄积^[28]。

神经元释放谷氨酸的主要方式具有钙依赖性。静息状态下,神经元外 Ca^{2+} 浓度约为细胞内的1万倍,而维持这种 Ca^{2+} 胞内外浓度差除经内质网上钙泵、线粒体上 Ca^{2+} 单向转运体将钙回收入钙库外, Ca^{2+} 运出胞外还主要涉及质膜钠/钙交换体($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger; NCX)与质膜钙泵这两个方式。前者负责主要 Ca^{2+} 大量外排,后者负责 Ca^{2+} 外排细微调节。NCX存在两种工作模式,正向模式是NCX利用 Na^+ 浓度梯度作为驱动力,3个 Na^+ 进入胞内的同时将一个钙离子转运出胞外^[29];反之为逆向模式。NCX正向模式依赖于NKA的钠钾电化学梯度,当NKA活性异常时,可导致钠钙交换效率下降,甚至逆转为反向模式^[30],胞内 Ca^{2+} 蓄积^[31],触发突触谷氨酸大量释放,胞外谷氨酸蓄积。胞内 Ca^{2+} 过多,可抑制 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 型NKA活性,而NKA活性下降或丧失可导致胞内 Ca^{2+} 蓄积,形成一个正反馈机制^[32]。

3.3 NKA与GABA代谢

GABA是哺乳动物脑内重要的抑制性神经递质,GABA能神经元的谷氨酰胺在谷氨酰胺酶作用下转变为谷氨酸,在谷氨酸脱羧酶作用下转变为GABA,并在囊泡转运体作用转运入囊泡,当GABA能神经元转去极化,GABA释放至细胞外空间,星形胶质细胞上特异性表达3型GABA转运体^[33](GABA transporters 3,GAT3),GAT3活动依赖 Na^+ 浓度梯度,而经GAT3转运入星形胶质细胞内的GABA进入三羧酸循环进而转化为谷氨酸。谷氨酸为GABA氨基酸合成的前体,当NKA活性异常导致

GABA合成减少或转运异常,导致神经系统兴奋性活动相对亢进。

3.4 NKA与能量代谢

葡萄糖为大脑能量主要来源^[34]。NKA参与脑组织中葡萄糖代谢。在脑细胞内的葡萄糖在己糖激酶作用下转化为葡萄糖-6-磷酸,此后有三条代谢途径:糖酵解后生成丙酮酸进入线粒体三羧酸循环氧化供能或在乳酸脱氢酶作用下还原为乳酸;磷酸戊糖途径;生成糖原。神经元释放谷氨酸,星形胶质细胞清除谷氨酸,细胞内 Na^+ 浓度升高,激活NKA,ATP消耗增加,激活星形胶质细胞上表达的葡萄糖转运体1(glucose transporters1, GLUT1)进而循环中摄取葡萄糖、糖酵解增加^[35-36],乳酸生成增加;乳酸在单羧酸转运体(monocarboxylate transporters, MCTs)作用下进入神经元,单羧酸转运体的亚型MCT1、MCT4主要在星形胶质细胞中表达,而MCT2主要分布于神经元上,且MCTs的功能受胞内 Na^+ 浓度调控^[25];随后乳酸进入在线粒体中经过三羧酸循环氧化,产生更多的ATP。在神经元胞质内表达有ATP敏感性钾通道(ATP-sensitive K^+ channels, KATP),当ATP水平升高时,KATP通道关闭,组织 K^+ 进入胞内,从而促进膜去极化和神经元电活动^[36]。而当NKA功能异常时可能影响葡萄糖转运、乳酸穿梭、KATP等,导致膜去极化或产生动作电位,进而影响癫痫发生或易感性。研究表明,耐药性癫痫患者和小鼠癫痫模型中均存在葡萄糖低代谢表现^[37-38]。Freitas等^[39]研究显示,在体内外,利用匹罗卡品小鼠癫痫模型证明NKA活性降低可导致谷氨酸释放增加、葡萄糖低代谢,恢复NKA活性可维持谷氨酸正常水平、恢复葡萄糖代谢。葡萄糖低代谢还与癫痫脑内神经元重塑、异常网络形成相关^[38],能量代谢异常可影响递质传递和癫痫发作和扩散^[40]。

此外,NKA亲和性下降,可能导致能量供应不足或ATP蓄积而影响KATP。Smeland等^[41]发现在颞叶癫痫小鼠中,线粒体能量代谢障碍可加剧海马NKA与ATP亲和力下降。Funck等^[9]发现 $\alpha 2/3$ 亚型ATP酶对癫痫小鼠海马中ATP的亲和力降低。

3.5 Calponin-3

Calponin-3是由CNN3基因编码^[42]。Han等^[43]发现耐药性癫痫患者及癫痫鼠海马组织中calponin-3表达量均明显增加。Calponin与肌动蛋白结合可抑制ATP酶活性^[42-44],而大脑中的NKA

又是神经元兴奋性的主要调节因子, calponin-3 在神经元、星形胶质细胞中均有表达。因此, calponin-3 有可能通过抑制 NKA 活性来调控癫痫易感性, 潜在机制需进一步研究。

4 癫痫相关的 ATP 酶活性调控机制

NKA 活性调节有很多方式, 如遗传突变、磷酸化/去磷酸化、硝基化、激动剂/抑制剂等。

4.1 遗传突变

大部分基因突变可导致 NKA 功能改变或丧失。Myshkin 小鼠 *Atp1a3* 的 *I810n* 突变、Mashl 小鼠 *Atp1a3* 的 *D801n* 突变均可导致 $\alpha 3$ 亚型 NKA 活性失活^[45]。但有些基因突变可导致 NKA 稳定性改变、表达水平下降或膜靶向缺陷。如 NKA 与锚蛋白 B、小窝蛋白 1 相互作用基序突变可导致 NKA 膜靶向改变^[46]。

4.2 磷酸化/去磷酸化

磷酸化是指在蛋白激酶作用下, 蛋白质氨基酸的羟基被磷酸基团取代; 反之为去磷酸化。NKA 活性受磷酸化/去磷酸化修饰, Marquezan 等^[47]发现在戊四氮诱导小鼠癫痫发作 NKA α 亚基 Ser943 的磷酸化显著增加, 其活性下降。而 Mallick 等^[48]研究表明, NKA 去磷酸化可导致酶活性增加。

4.3 硝基化

硝基化是指向有机物中引入硝基的过程。NKA 的硝基化可能调控其活性(此过程不可逆)。Ryan 等^[49]研究显示在海仁酸诱导的 SE 后 6 周, 大鼠海马神经元中的 NKA 总酶硝基化逐渐增加。Funk 等^[9]在匹罗卡品诱导的小鼠癫痫持续状态(Status epilepticus, SE)后 2 个月, NKA 的硝基化水平升高, 导致 NKA 活性下降。但 SE 可能会出现大脑缺血缺氧状态, 而在新生儿缺血缺氧性脑病中也观察到 NKA $\alpha 3$ 亚基硝化水平显著上升^[50-51]。因此, 硝基化对于酶影响是否可导致癫痫尚且存在争议。

4.4 激动剂与抑制剂

哇巴因特异性作用于 NKA α 亚基上发挥抑制作用。在人类中, 哇巴因与三种 NKA α 亚型亲和力相近^[52]。在啮齿类动物中, 哇巴因与各亚型的亲和力差异较大; 与 $\alpha 3$ 亚型亲和力最高, $\alpha 2$ 次之, $\alpha 1$ 亲和力最低^[53-54]。哇巴因可抑制 NKA 活性导致癫痫发生^[55]; DRRsb 可激活 NKA $\alpha 3$ 亚型进而降低癫痫易感性^[10]; 有些药物为剂量依赖性, 低剂量发挥激动作用, 高剂量则转变为抑制作用; 如艾地苯醌、南

天竹非碱^[56-57]; 一些儿茶酚胺类对 NKA 活性具有调节作用, 如: 芬普雷司能增加突触间隙的去甲肾上腺素和多巴胺, 有趣的是芬普雷司能在脑纹状体增加 NKA 活性, 而在丘脑内却是使 NKA 活性降低^[58], 其机制可能是通过作用于 $\alpha 1$ A 肾上腺受体使 NKA 去磷酸^[48]。

5 总结与展望

NKA 对中枢神经系统的兴奋性具有调节作用, NKA 活性的改变可导致神经细胞膜电位不稳、胞内钠钙蓄积、胞外钾清除障碍、神经递质摄取释放异常及能量代谢障碍。NKA 活性可能在一定范围内抑制癫痫发作, 为癫痫治疗潜在靶点, 值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Bigelow MD, Kouzani AZ. Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review [J]. J Neuroeng Rehabil, 2019, 16(1): 126.
- [2] Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: new advances [J]. Lancet, 2015, 385(9971): 884-898.
- [3] Shrivastava AN, Triller A, Melki R. Cell biology and dynamics of Neuronal Na^+/K^+ -ATPase in health and diseases [J]. Neuropharmacology, 2018, 11: 107461.
- [4] Pivovarov AS, Calahorra F, Walker RJ. Na^+/K^+ -pump and neurotransmitter membrane receptors [J]. Invert Neurosci, 2018, 19(1): 1.
- [5] Edwards IJ, Bruce G, Lawrenson C, et al. Na^+/K^+ ATPase $\alpha 1$ and $\alpha 3$ isoforms are differentially expressed in α - and gamma-motoneurons [J]. J Neurosci, 2013, 33(24): 9913-9919.
- [6] Blom H, Bernhem K, Brismar H. Sodium pump organization in dendritic spines [J]. Neurophotonics, 2016, 3(4): 041803.
- [7] Tidow H, Aperia A, Nissen P. How are ion pumps and agrin signaling integrated? [J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(12): 653-659.
- [8] Clausen MV, Hilbers F, Poulsen H. The structure and function of the Na, K -ATPase isoforms in health and disease [J]. Front Physiol, 2017, 8: 371.
- [9] Funk VR, Ribeiro LR, Pereira LM, et al. Long-term decrease in Na^+ , K^+ -ATPase activity after pilocarpine-induced status epilepticus is associated with nitration of its alpha subunit [J]. Epilepsy Res, 2014, 108(10): 1705-1710.
- [10] Funk VR, Ribeiro LR, Pereira LM, et al. Contrasting effects of Na^+ , K^+ -ATPase activation on seizure activity in acute versus chronic models [J]. Neuroscience, 2015, 298: 171-179.
- [11] Reschke CR, Poersch AB, Masson CJ, et al. Systemic delivery of selective EP1 and EP3 receptor antagonists attenuates pentylenetetrazole-induced seizures in mice [J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2018, 10(1): 47-59.

- [12] Chouchane M, Melo De Farias AR, Moura DMS, et al. Lineage reprogramming of astroglial cells from different origins into distinct neuronal subtypes [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(1): 162–176.
- [13] Chatron N, Cabet S, Alix E, et al. A novel lethal recognizable polymicrogyric syndrome caused by ATP1A2 homozygous truncating variants [J]. *Brain*, 2019, 142(11): 3367–3374.
- [14] Kros L, Lykke-Hartmann K, Khodakhah K. Increased susceptibility to cortical spreading depression and epileptiform activity in a mouse model for FHM2 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16959.
- [15] Ikeda K, Onimaru H, Kawakami K. Knockout of sodium pump $\alpha 3$ subunit gene (*Atp1a3*^{-/-}) results in perinatal seizure and defective respiratory rhythm generation [J]. *Brain Res*, 2017, 1666: 27–37.
- [16] Helseth AR, Hunanyan AS, Adil S, et al. Novel E815K knock-in mouse model of alternating hemiplegia of childhood [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 119: 100–112.
- [17] Hunanyan AS, Helseth AR, Abdelnour E, et al. Mechanisms of increased hippocampal excitability in the *Mash1*^{+/-} mouse model of Na^+/K^+ -ATPase dysfunction [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1455–1468.
- [18] Schirinzi T, Graziola F, Cusmai R, et al. ATP1A3-related epileptic encephalopathy responding to ketogenic diet [J]. *Brain Dev*, 2018, 40(5): 433–438.
- [19] Hunanyan AS, Fainberg NA, Linabarger M, et al. Knock-in mouse model of alternating hemiplegia of childhood: behavioral and electrophysiologic characterization [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 82–93.
- [20] Holm TH, Lykke-Hartmann K. Insights into the pathology of the $\alpha 3 \text{ Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ion pump in neurological disorders; lessons from animal models [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 209.
- [21] Holm TH, Isaksen TJ, Glerup S, et al. Cognitive deficits caused by a disease-mutation in the $\alpha 3 \text{ Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase isoform [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31972.
- [22] Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(3): 563–602.
- [23] Auer T, Schreppel P, Erker T, et al. Impaired chloride homeostasis in epilepsy: Molecular basis, impact on treatment, and current treatment approaches [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 205: 107422.
- [24] Larsen BR, Stoica A, Macaulay N. Managing brain extracellular K^+ during neuronal activity: the physiological role of the Na^+/K^+ -ATPase subunit isoforms [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 141.
- [25] Kirischuk S, Papura V, Verkhratsky A. Sodium dynamics; another key to astroglial excitability? [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(8): 497–506.
- [26] Krishnan GP, Filatov G, Shilnikov A, et al. Electrogenic properties of the Na^+/K^+ ATPase control transitions between normal and pathological brain states [J]. *J Neurophysiol*, 2015, 113(9): 3356–3374.
- [27] Fahlke C, Kortzak D, Machtens JP. Molecular physiology of EAAT anion channels [J]. *Pflügers Arch*, 2016, 468(3): 491–502.
- [28] Albrecht J, Zielinska M. Mechanisms of excessive extracellular glutamate accumulation in temporal lobe epilepsy [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(6): 1724–1734.
- [29] Khananshvil D. Structure-dynamic coupling through Ca^{2+} -binding regulatory domains of mammalian NCX isoform/splice variants [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 981: 41–58.
- [30] Shattock MJ, Ottolia M, Bers DM, et al. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange and Na^+/K^+ -ATPase in the heart [J]. *J Physiol*, 2015, 593(6): 1361–1382.
- [31] Dipolo R, Beauge L. Regulation of Na-Ca exchange. An overview [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 639: 100–111.
- [32] Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na-K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(5): F633–F650.
- [33] Eulenburg V, Gomeza J. Neurotransmitter transporters expressed in glial cells as regulators of synapse function [J]. *Brain Res Rev*, 2010, 63(1–2): 103–112.
- [34] 高青, 曾贵荣, 欧阳东生. 6Hz 角膜点燃癫痫动物模型的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(3): 393–398.
- [35] Azarias G, Chatton JY. Selective ion changes during spontaneous mitochondrial transients in intact astrocytes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28505.
- [36] Belanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6): 724–738.
- [37] Boling WW, Lancaster M, Kraszpulski M, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic imaging for the diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Neurosurgery*, 2008, 63(6): 1130–1138.
- [38] Zhang L, Guo Y, Hu H, et al. FDG-PET and NeuN-GFAP immunohistochemistry of hippocampus at different phases of the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy [J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(3): 288–294.
- [39] Freitas ML, Oliveira CV, Mello FK, et al. Na^+/K^+ -ATPase [J]. *Neuroscience*, 2018, 377: 98–104.
- [40] Zsurka G, Kunz W S. Mitochondrial dysfunction and seizures: the neuronal energy crisis [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(9): 956–966.
- [41] Smeland OB, Hadera MG, McDonald TS, et al. Brain mitochondrial metabolic dysfunction and glutamate level reduction in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(7): 1090–1097.
- [42] 雷蕾, 刀庆, 牛成慧, 等. 酸性调宁蛋白的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(7): 92–96.
- [43] Han Y, Yin H, Xu Y, et al. Increased expression of calponin-3 in epileptic patients and experimental rats [J]. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 430–437.
- [44] Rozenblum GT, Gimona M. Calponins: adaptable modular regulators of the actin cytoskeleton [J]. *Int J Biochem Cell Biol*,

- 2008, 40(10): 1990–1995.
- [45] Clapcote SJ, Duffy S, Xie G, et al. Mutation I810N in the α isoform of Na^+ , K^+ -ATPase causes impairments in the sodium pump and hyperexcitability in the CNS [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(33): 14085–14090.
- [46] Junghans C, Vukojević V, Tavraz NN, et al. Disruption of ankyrin B and caveolin-1 interaction sites alters Na^+ , K^+ -ATPase membrane diffusion [J]. *Biophys J*, 2017, 113(10): 2249–2260.
- [47] Marquezan BP, Funck VR, Oliveira CV, et al. Pentylentetrazol-induced seizures are associated with Na^+ , K^+ -ATPase activity decrease and α subunit phosphorylation state in the mice cerebral cortex [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105(3): 396–400.
- [48] Mallick BN, Adya HVA, Faisal M. Norepinephrine-stimulated increase in Na^+ , K^+ -ATPase activity in the rat brain is mediated through $\alpha 1\text{A}$ -adrenoceptor possibly by dephosphorylation of the enzyme [J]. *J Neurochem*, 2000, 74(4): 1574–1578.
- [49] Ryan K, Liang LP, Rivard C, et al. Temporal and spatial increase of reactive nitrogen species in the kainate model of temporal lobe epilepsy [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 64: 8–15.
- [50] Golden WC, Brambrink AM, Traystman RJ, et al. Nitration of the striatal Na , K -ATPase $\alpha 3$ isoform occurs in normal brain development but is not increased during hypoxia-ischemia in newborn piglets [J]. *Neurochem Res*, 2003, 28(12): 1883–1889.
- [51] Qayyum I, Zubrow AB, Ashraf QM, et al. Nitration as a mechanism of Na^+ , K^+ -ATPase modification during hypoxia in the cerebral cortex of the guinea pig fetus [J]. *Neurochem Res*, 2001, 26(10): 1163–1169.
- [52] Müller-Ehmsen J, Juvvadi P, Thompson CB, et al. Ouabain and substrate affinities of human Na^+ - K^+ -ATPase $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, and $\alpha 3\beta 1$ when expressed separately in yeast cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281(4): C1355–C1364.
- [53] O'Brien WJ, Lingrel JB, Wallick ET. Ouabain binding kinetics of the rat α two and α three isoforms of the sodium-potassium adenosine triphosphate [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 310(1): 32–39.
- [54] Contó MB, Venditti MA. Relationship between susceptibility to DMCM-induced generalized motor convulsions and low-affinity [^3H]-ouabain binding in membranes in rat brain [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2016, 9(4): 332–336.
- [55] Pedley TA, Zuckermann EC, Glaser GH. Epileptogenic effects of localized ventricular perfusion of ouabain on dorsal hippocampus [J]. *Exp Neurol*, 1969, 25(2): 207–219.
- [56] Ahmed MAE. Neuroprotective Effects of idebenone against pilocarpine-induced seizures: modulation of antioxidant status, DNA damage and Na^+ , K^+ -ATPase activity in rat hippocampus [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(2): 394–402.
- [57] Ribeiro RA, Leite JR. Nantenine alkaloid presents anticonvulsant effect on two classical animal models [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(6): 563–568.
- [58] Rezin GT, Scaini G, Gonçalves CL, et al. Evaluation of Na^+ , K^+ -ATPase activity in the brain of young rats after acute administration of fenproporex [J]. *Braz J Psychiatry*, 2014, 36(2): 138–142.

[收稿日期] 2019–11–07