

翟文骥, 吴杰, 郑体花, 等. 听源性癫痫动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(6): 786-792.

ZHAI W J, WU J, ZHENG T H, et al. Research progress in animal models of audiogenic seizures [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(6): 786-792.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.06.011

听源性癫痫动物模型研究进展

翟文骥, 吴杰, 郑体花, 郑庆印*

(滨州医学院特殊教育与康复学院, 山东 烟台 264003)

【摘要】 听源性癫痫 (audiogenic seizures, AGS) 是由于强声刺激引起的癫痫, 发作时伴全身性肌肉痉挛, 其动物模型在研究癫痫发生机制、寻找致病基因及调控通道、筛选新的抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 等方面具有重要意义。本文从发病特点、发病机制及致病基因等方面总结了目前常见 AGS 动物模型研究进展, 以为 AEDs 研发提供新的研究方向和靶点。

【关键词】 听源性癫痫; 动物模型; 抗癫痫药物

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 06-0786-07

Research progress in animal models of audiogenic seizures

ZHAI Wenji, WU Jie, ZHENG Tihua, ZHENG Qingyin*

(School of Special Education and Rehabilitation, Binzhou Medical College, Yantai 264003, China)

Corresponding author: ZHENG Qingyin. E-mail: 2363616842@qq.com

【Abstract】 Audiogenic seizures (AGS) are the result of an epilepsy caused by strong acoustic stimulation and are characterized by generalized muscle spasms. AGS models are vital for studies of epileptogenesis, the search for causative genes and regulatory channels, and the screening of new antiepileptic drugs (AEDs). This paper summarizes the current progress of research on common animal models of AGS in terms of their pathogenetic features, possible pathogenesis, and causative genes to provide new research directions and targets for the development of AEDs.

【Keywords】 audiogenic seizures; animal model; antiepileptic drugs

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 目前, 我国约有 1000 万癫痫患者, 癫痫给个人、家庭、社区和国家带来巨大的身心伤害和经济负担^[1]。为探寻癫痫发病机制, 寻找新型低副作用抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs), 科研人员建立了各种癫痫动物模型。当前, 常见的癫痫动物建模方法包括化学点燃、物理刺激和遗传模型等^[2-3], 其中, 遗传因素在癫痫发病机制中具有公认的主导作用, 已知超过 1000 个基因突变与癫痫发生有关^[4]。听源性癫痫 (audiogenic seizures, AGS) 是一种由强声 (通常

大于 100 dB) 刺激引发的癫痫, 其动物模型具有易于诱发、无化学或物理处理造成的损伤、发作后恢复快以及不留后遗症损伤等优点, 尤其重要的是, 绝大部分 AGS 动物模型的癫痫发作都受到遗传因素的调控。因此, AGS 动物模型在研究癫痫发病机制和新型 AEDs 研发方面具有巨大潜力^[5-6]。本文分别从多基因和单基因角度对当前常用的 AGS 动物模型的发病特点、发病机制及致病基因等方面进行综述, 以为 AEDs 的研发提供新的研究方向和靶点。

【基金项目】 国家自然科学基金 (81530030)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81530030).

【作者简介】 翟文骥, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 听力损失动物模型。Email: 1035382098@qq.com

【通信作者】 郑庆印, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 听力损失发生机制及干预。Email: 2363616842@qq.com

1 多基因或假定多基因的 AGS 动物模型

目前常见的寻找 AGS 致病基因的方法有数量性状基因座连锁分析与 DNA 微阵列等。在动物模型中,经过上述方法确定的 AGS 受多基因调控,称为多基因 AGS 动物模型(见表 1)。以下部分将概述多基因 AGS 动物模型的发病特征、致病基因及潜在发病机制。

1.1 DBA/2J 小鼠

1947 年,HALL^[7]首次发现 DBA/2J(D2)小鼠和 C57BL/6J(B6)小鼠暴露于相同声音条件时表现

情况具有很大差异。D2 小鼠暴露于响亮的混合频率声音(12 ~ 16 kHz,90 ~ 120 dB),几乎全部小鼠都会经历一系列癫痫过程。癫痫发作首先表现为狂野奔跑,接着是阵挛性抽搐和全身肌肉强直性痉挛,最终是呼吸停止。呼吸停止后小鼠通常会出现死亡或完全恢复两种情况,而受同种条件声音刺激的 B6 小鼠无异常表现,研究人员将这种由声音刺激引发的癫痫命名为 AGS。后续研究发现 D2 小鼠的 AGS 发作受年龄影响,其发病率通常在 3 周龄左右最高,但随着年龄增长逐渐降低,这种在相同刺激下癫痫发作的容易程度称为易感性。在 D2 小鼠中,推测这种癫痫易感性与其听力水平有关系,因为 D2 小鼠除了作为癫痫动物模型外,也是研究早

表 1 多基因 AGS 动物模型相关致病基因及其表达蛋白

Table 1 Pathogenic genes and their expressed proteins associated with polygenic AGS animal models			
品系 Strain	基因 Gene	表达蛋白 Expressed protein	参考文献 References
DBA/2J 小鼠 DBA/2J mice	Kcnj10	Kir4.1 钾离子通道 Kir4.1 potassium channel	[7-27]
Black Swiss 小鼠 Black Swiss mice	Jams1	电压门控离子通道亚基 HCN2 Voltage-gated ion channel subunit HCN2	[28-31]
	Gipc3	Gipc3 蛋白 Gipc3 protein	
遗传性癫痫易感大鼠 Genetically epilepsy-prone rat	-	-	[32-35]
Krushinsky-Molodkina 大鼠 Krushinsky-Molodkina rat	Ttr	转甲状腺素蛋白,转运蛋白 Transthyretin, transport protein	[36-38]
	Msh3	DNA 错配修复 DNA mismatch repair	
	Vlgr1	超大 G 蛋白偶联受体 1 Very large G-protein coupled receptor 1	
	Chrna4	烟碱乙酰胆碱受体 Nicotinic acetylcholine receptor	
	Grin2a	谷氨酸受体亚基 Glutamate receptor subunit	
	Grin2b	谷氨酸受体亚基 Glutamate receptor subunit	
	Kcnq3	电压门控钾离子通道 Voltage-gated potassium channel	
	Egr3	早期生长反应蛋白,转录因子 Early growth response protein, transcription factor	
	Ttr	转甲状腺素蛋白,转运蛋白 Transthyretin, transport protein	
	Asb14	锚蛋白重复序列和抑制细胞因子信号盒 14 Ankyrin repeat and SOCS box containing 14	
萨拉曼卡遗传性听源性癫痫仓鼠 Genetic Audiogenic Seizure Hamster from Salamanca	Msh3	DNA 错配修复 DNA mismatch repair	[43-45]
	Arhgef38	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 38 Rho guanine nucleotide exchange factor 38	
	Egr1	早期生长反应蛋白 1 Early growth response protein, transcription factor 1	
	Egr2	早期生长反应蛋白 2 Early growth response protein, transcription factor 2	
	Egr3	早期生长反应蛋白 3 Early growth response protein, transcription factor 3	

期听力减退的模型。本实验室数据表明,在 3 周龄时便出现听力下降,在 3 月龄之前听力完全丧失^[8],与癫痫易感性吻合。

目前研究表明 D2 小鼠癫痫发病机制可能与甲状腺激素、能量代谢、神经递质、腺苷和遗传有关系。甲状腺激素在哺乳动物中枢神经系统髓鞘形成过程中具有显著的促进作用^[9]。相较于 3 周龄的 B6 小鼠,同龄 D2 小鼠的血清甲状腺激素水平达到峰值的时间更早,且其水平更高。同时,D2 小鼠的脑苷脂和 GM1 神经节苷脂含量也相对更高,这两种神经节苷脂均富含髓鞘组成成分之一的髓磷脂。髓磷脂水平的升高可通过降低电导率阈值来增加中枢神经系统的兴奋性,这可能是 D2 小鼠在相应年龄癫痫易感性较高的原因之一^[10-12]。进一步研究发现,在采用抑制甲状腺激素药物或切除甲状腺的方法处理后,D2 小鼠的癫痫易感性显著降低;而 B6 小鼠在服用甲状腺激素后,癫痫易感性则有所增强^[13]。

酮体是幼鼠脑代谢的主要能量来源,随年龄增长,幼鼠大脑的主要能量来源从酮体有序转变成碳水化合物^[14],D2 小鼠在这一转变过程中可能会出现一个由遗传因素决定的异常,导致大脑能量储备减少,当幼鼠短时间内有大量能量消耗时,其大脑可能会因能量储备不足发生短暂的紊乱,神经元群突然间歇性过度放电,导致癫痫发作^[15]。

兴奋性和抑制性神经递质系统异常也是 D2 小鼠 AGS 的一个发病机制^[16]。研究发现通过腹腔或脑室注射阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)引起兴奋的拮抗剂可以预防 AGS 的发生^[17],脑室内给予 NMDA 受体反义探针,可以完全抑制 AGS 的发作^[18];脑室内注射代谢性谷氨酸受体拮抗剂具有抗惊厥作用^[19-20],上述研究表明 D2 小鼠异常的兴奋性神经递质系统是癫痫发作的原因之一。在抑制性神经递质系统中, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的作用效果减弱会导致癫痫的发作^[21],在 30 d 的 D2 小鼠大脑切片中,GABA 释放数量和 GABA 受体结合位点的数量明显少于同龄 B6 小鼠,提示 D2 小鼠的抑制性神经递质系统也参与了癫痫发作^[22]。

D2 小鼠也是癫痫猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)模型,SUDEP 是指小鼠全身性肌肉痉挛强直发作之后因呼吸功能障碍而发生的猝死模型。已有研究表明阻断腺苷分解可以提高

D2 小鼠癫痫猝死率,这可能与癫痫发作后,脑部会释放大量的腺苷,而腺苷会通过抑制脑干进而抑制呼吸有关^[23]。

D2 小鼠癫痫发作受多个基因调控,目前研究人员发现分别位于 4、7、12 号染色体上的 Asp2、Asp3、Asp1 位点与其癫痫易感性有关^[24],主要是位于 4 号和 12 号染色体上的位点,因为它们与钙泵的酶活性调节有关^[25]。此外,位于 1 号染色体上的 KCNJ10 基因编码序列的变化导致 D2 小鼠 Kir4.1 钾离子通道的氨基酸发生替换^[26],从而导致 D2 小鼠星形胶质细胞中的 Kir4.1 钾离子通道活性降低,谷氨酸再摄取受损^[27],因此 KCNJ10 基因被认为是 D2 小鼠癫痫发作的一个致病基因。

1.2 Black Swiss 小鼠

Black Swiss 小鼠 AGS 发病率在 2 ~ 3 周龄时最高,随年龄增长而逐渐下降,6 周龄之后不再发病。目前研究表明 Black Swiss 小鼠 10 号染色体上的 Jams1 基因片段可能调控 AGS,此片段的关键区域与人类染色体 19p13.3 上的一个区域一致,该基因片段已被证实在人群中与家族性青少年高热惊厥有关^[28]。Jams1 基因片段包含 128 个基因,其中的 Hcn2 基因编码电压门控离子通道亚基 Hcn2,有研究表明 Hcn 离子通道异常与癫痫发作有关,因此 Hcn2 基因很可能调控 AGS 发作,但需要进一步研究证实^[29]。除此之外,在 Black Swiss 小鼠中还发现突变的 Gipc3 (GIPC PDZ domain containing family member 3 Gene,含 GIPC PDZ 域的家庭成员 3)基因,其编码的 Gipc3 蛋白在听觉毛细胞囊泡运输中起关键作用^[30],此基因突变导致 2 ~ 3 周龄的 Black Swiss 小鼠对于声音变得特别敏感,进而导致 AGS 的易感性增高,但具体机制尚不清楚^[31]。

1.3 遗传性癫痫易感大鼠

遗传性癫痫易感大鼠(genetically epilepsy-prone rat, GEPRs)主要由 GEPR-3 和 GEPR-9 两个亚系组成,它们最容易在 100 dB、10 kHz 纯音的声音刺激下癫痫发作^[32]。GEPRs 的主要特征是神经递质能系统的改变,包括去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、GABA 等。研究发现缺乏 NA 会导致癫痫易感性增强^[33],而 GEPRs 大脑各区域的 NA 浓度低于正常大鼠^[34],这可能是其癫痫发病原因之一。下丘脑(inferior colliculus, IC)是 GRPRs AGS 发作的关键部位,研究发现当切断 GEPRs 双侧 IC 时可以阻止 AGS 的发

生,这可能与 GEPRs IC 中 GABA 的抑制作用减弱,导致其处于异常兴奋状态,而在切断 IC 后会阻止异常兴奋进一步上行传导有关^[35]。目前还未发现明确的基因位点调控 AGS 发作。

1.4 Krushinsky-Molodkina 大鼠

Krushinsky-Molodkina (KM) 大鼠自 1 月龄开始出现 AGS,3 月龄之后,AGS 发作变得稳定。研究发现,KM 大鼠在 1 月龄时,细胞外调节蛋白激酶表达过量,导致谷氨酸能神经递质释放增加。这种神经递质系统的异常可能会改变神经元回路的发育,成为导致 KM 大鼠 AGS 发作的原因之一^[36]。此外,研究发现 KM 大鼠的海马发育迟缓,也可能是导致 AGS 发作的原因之一^[37]。在遗传方面,调控 KM 大鼠 AGS 可能的基因包括参与转甲状腺素蛋白表达调控的 Ttr 基因,以及编码 DNA 修复系统一个组成部分的 Msh3 基因。然而,这些发现仍需进一步证实^[38]。

1.5 Wistar 听源性大鼠

Wistar 听源性大鼠 (Wistar audiogenic rat, WAR) 是从 Wistar 大鼠选择衍生得来^[39]。目前,研究发现在 WAR 海马中 GABA 的抑制作用降低,这可能是导致 WAR 的 AGS 发作原因之一^[40]。还有研究发现在注射同水平的促肾上腺素皮质激素后,WAR 体内皮质酮水平上升幅度高于对照组,因此建议将 WAR 作为应激-癫痫动物模型^[41]。尽管目前尚未明确指出调控癫痫发作的基因,但基因芯片发现了一些可能的基因,包括 Vlg1、Chrna4、Grin2a、Grin2b、Kcnq3、Egr3 以及 Ttr 基因,这些基因大多与离子通道及转运蛋白相关^[42]。

1.6 萨拉曼卡遗传性听源性癫痫仓鼠

萨拉曼卡遗传性听源性癫痫仓鼠 (Genetic Audiogenic Seizure Hamster from Salamanca, GASH-

Sal) 最初被视为阵发性肌张力障碍动物模型,如今则更多地被应用于 AGS 动物模型。研究发现,GASH-Sal 的 GABA 能系统受损,且反复发作的癫痫会加剧这种功能障碍。此外,GASH-Sal 大脑多个区域的 KCC2 蛋白表达水平较低,KCC2 蛋白分泌减少导致细胞内 Cl⁻ 浓度升高,使细胞处于超极化状态,兴奋性增加,从而诱发 AGS^[43]。在遗传方面,LÓPEZ-LÓPEZ 等^[44]发现 GASH-Sal 中的 Egr1、Egr2 和 Egr3 基因与 AGS 密切相关,此外,还鉴定出 3 个与癫痫发作相关的基因,分别为 Asb14、Msh3 和 Arhgef38。这些基因具体调控癫痫发作的机制尚不明瞭,亟待进一步探索^[45]。

2 单基因 AGS 癫痫动物模型

除了已经明确的调控 AGS 的基因,找到潜在致病基因后,通过基因敲除策略进行验证,即建立相应的单基因 AGS 动物模型(见表 2)。以下部分梳理了单基因 AGS 癫痫动物模型发病特点、致病基因、可能的发病机制。

2.1 Frings 小鼠

Frings 小鼠最初是通过选择性育种从瑞士白化小鼠中获得^[46]。在 Frings 小鼠中,位于 13 号染色体上的基因 MASS1 发生了自发性突变,MASS1 又称为超大型 G 蛋白偶联受体 1 (very large G protein-coupled receptor 1, Vlg1),其编码的蛋白属于 G 蛋白偶联受体家族中的一员,在胚胎中枢神经系统中高度表达^[47-49]。据推测,VLGR1 蛋白功能障碍导致癫痫发作与轴突髓鞘形成受损有关^[49]。在 Vlg1 基因敲除小鼠中发现除了具有 AGS,还具有听力损失的情况,通过对比 AGS 易感性与听力阈值,研究者认为 AGS 易感性降低与听力阈值升高有密切联系^[50]。

表 2 单基因 AGS 动物模型相关致病基因及其表达蛋白

Table 2 Pathogenic genes and their expressed proteins associated with single-gene AGS animal models.

品系 Strain	基因 Gene	表达蛋白 Expressed protein	参考文献 References
Frings 小鼠 Frings mice	Vlg1	超大 G 蛋白偶联受体 1 Very large G-protein coupled receptor 1	[46-50]
Lgi1 基因敲除小鼠 Lgi1 gene knockout mice	Lgi1	富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 Leucine rich glioma inactivated 1	[51-54]
Fmr1 基因敲除小鼠 Fmr1 gene knockout mice	Fmr1	脆性 X 智力低下蛋白 Fragile X mental retardation protein	[55-58]
致命性侏儒症伴癫痫大鼠 Lethal dwarfism with epilepsy rat	Wwox	肿瘤抑制蛋白 Domain-containing oxidoreductase	[59-60]
Gabrb2 基因敲除小鼠 Gabrb2 gene knockout mice	Gabrb2	γ-氨基丁酸受体 β2 亚基受体 β2-subunit of the γ-aminobutyric acid receptor	[61]

2.2 Lgi1 基因敲除小鼠

富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1, Lgi1) 是一种分泌蛋白, 是去整合素金属蛋白酶 22、23 (ADAM22、ADAM23) 的配体。Lgi1 与突触后膜 ADAM22 和突触前膜 ADAM23 结合, 介导 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 和钾离子通道活性, 参与突触活性的调控^[51]。前期研究发现, 在 Lgi1 基因突变大鼠中, 由于 Lgi1 蛋白分泌受损, 进而导致癫痫发生^[52-53]。为进一步验证 Lgi1 基因对 AGS 的影响, 研究人员建立了 Lgi1 基因敲除小鼠, 发现杂合子小鼠 (Lgi1^{+/-}) 也会呈现较高的 AGS 易感性, 而纯合子 (Lgi1^{-/-}) 小鼠除此之外还具有自发性癫痫的情况^[54]。

2.3 Fmr1 基因敲除小鼠

Fmr1 基因编码脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP), 作为 RNA 结合蛋白, Fmr1 可以通过结合靶基因的 mRNA 形成核糖核蛋白复合物颗粒, 控制包括早期胚胎发育在内的一系列重要生命过程。缺乏这种蛋白会导致谷氨酸受体的过度表达和突触可塑性受损, 进而导致智力残疾、自闭症以及 AGS 等病症^[55]。在 Fmr1 基因敲除的雌性小鼠中, AGS 发病具有年龄相关性, 其高峰出现在 22 日龄, 随后发病率随年龄增长而下降^[56]。Fmr1 基因敲除的雄性小鼠到 10 ~ 12 周龄时, 表现出 AGS, 基因治疗后, AGS 发病率下降^[57]。有研究表明, Fmr1 基因敲除小鼠癫痫发作是由于兴奋性代谢性谷氨酸受体和抑制性 GABA_B 受体信号失衡的结果^[58]。

2.4 致死性侏儒症伴癫痫大鼠

致死性侏儒症伴癫痫大鼠 (lethal dwarfism with epilepsy rat, LDE) 具有侏儒症、产后死亡、雄性性腺功能减退以及 AGS 等病症。SUZUKI 等^[59]通过回交和连锁分析的方法将其致病基因定位在 19 号染色体上的一个区域, 该区域含有含 WW 域的氧化还原酶 (WW domain-containing oxidoreductase, Wwox) 基因, 在神经系统中广泛表达, Wwox 蛋白是一种肿瘤抑制蛋白, 具有抑制肿瘤生长的作用, 后续有研究人员建立 Wwox 基因突变小鼠模型, 发现具有 AGS 表型, 但其发病机制尚不清楚^[60]。

2.5 Gabrb2 基因敲除小鼠

γ -氨基丁酸 A 型受体 $\beta 2$ 亚基 (GABA_A receptor

$\beta 2$ subunit gene, Gabrb2) 基因敲除小鼠模型会出现前脉冲抑制、多动、刻板印象、社交障碍、空间记忆缺陷和 AGS 等病症, 此基因突变会导致 GABA 抑制性作用减弱, 进而导致癫痫发作^[61]。

3 结论与展望

本文从多基因和单基因视角, 对当前广泛应用的 AGS 动物模型的发病特点、发病机制及致病基因等方面进行了全面梳理。在 AGS 动物模型中, 癫痫的发生涉及激素、神经递质和离子通道等多个系统, 尽管其发生机制存在一定的差异, 但其本质在于各个系统的异常导致中枢神经系统神经元细胞膜功能紊乱, 进而引发异常放电。据此推测, 保持癫痫患者中枢神经元细胞膜的稳定性或许是治疗的关键所在。

某些 AGS 动物模型的癫痫发病机制具有共性, 例如 DBA/2J 小鼠和遗传性癫痫易感大鼠等都存在神经递质 GABA 的抑制作用减弱等现象。选择这些共性的动物模型验证同一癫痫发病机制可能更有说服力。此外, 大部分 AGS 动物模型为遗传性癫痫模型, 这为筛选调控 AGS 的突变基因提供了便利, 同时也为研究人类癫痫的突变基因提供了参考。然而, 由于部分 AGS 动物模型伴有与年龄相关的听力损失, 其 AGS 易感性会随着听力损失的发生而降低。目前尚无单一 AGS 动物模型能够反映出所有可能的癫痫发病机制, 因此具有一定的局限性。

癫痫动物模型另外一个重要意义在于筛选 AEDs。当前 AEDs 存在副作用多和并非适用于所有癫痫患者的问题, 因此, 研发新型 AEDs 至关重要。尽管 AGS 动物模型存在年龄相关易感性、实验周期长和成本较高等问题, 但与化学点燃和物理刺激所建立的动物癫痫模型相比, 其优势显著, 如易于诱发、操作简便、适用范围广泛和可重复性强等。此外, 动物模型中基因调节的多样性为测试潜在靶向 AEDs 提供了广阔平台。

参 考 文 献 (References)

- [1] DING D, ZHOU D, SANDER J W, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(4): 316-326.
- [2] 董博思, 邱湘苗, 赖婉琳, 等. 癫痫动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(3): 128-138.
DONG B S, QIU X M, LAI W L, et al. Animal models of seizures and epilepsies [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(3): 128-138.
- [3] 高青, 曾贵荣, 欧阳冬生. 6 Hz 角膜点燃癫痫动物模型的研究

- 究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(3): 393–398.
- GAO Q, ZENG G R, OUYANG D S. Research progress of the 6 Hz corneal kindling seizure animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(3): 393–398.
- [4] GARBUSZ D G, DAVLETSHIN A A, LITVINOVA S A, et al. Rodent models of audiogenic epilepsy: genetic aspects, advantages, current problems and perspectives [J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2934.
- [5] KUPFERBERG H. Animal models used in the screening of antiepileptic drugs [J]. Epilepsia, 2001, 42(4): 7–12.
- [6] LÖSCHER W. The search for new screening models of pharmacoresistant epilepsy: is induction of acute seizures in epileptic rodents a suitable approach? [J]. Neurochem Res, 2017, 42(7): 1926–1938.
- [7] HALL C S. Genetic differences in fatal audiogenic seizures between two inbred strains of house mice [J]. J Hered, 1947, 38(1): 2–6.
- [8] ZHENG Q Y, KUI L, XU F, et al. An age-related hearing protection locus on chromosome 16 of BXD strain mice [J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8889264.
- [9] ROWLAND M E, JIANG Y, SHAFIQ S, et al. Systemic and intrinsic functions of ATRX in glial cell fate and CNS myelination in male mice [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7090.
- [10] PAGNIN M, KONDOS-DEVICIC D, CHINCARINI G, et al. Role of thyroid hormones in normal and abnormal central nervous system myelination in humans and rodents [J]. Front Neuroendocrinol, 2021, 61: 100901.
- [11] KOIBUCHI N. The role of thyroid hormone on functional organization in the cerebellum [J]. Cerebellum, 2013, 12(3): 304–306.
- [12] STRENG M L, KROOK-MAGNUSON E. The cerebellum and epilepsy [J]. Epilepsy Behav, 2021, 121: 106909.
- [13] SEYFRIED T N, GLASER G H, YU R K. Thyroid hormone influence on the susceptibility of mice to audiogenic seizures [J]. Science, 1979, 205(4406): 598–600.
- [14] DÜKING T, SPIETH L, BERGHOFF S A, et al. Ketogenic diet uncovers differential metabolic plasticity of brain cells [J]. Sci Adv, 2022, 8(37): eabo7639.
- [15] SCHREIBER R A. Developmental changes in brain glucose, glycogen, phosphocreatine, and ATP levels in DBA/2J and C57BL/6J mice, and audiogenic seizures [J]. J Neurochem, 1981, 37(3): 655–661.
- [16] AKYUZ E, POLAT A K, EROGLU E, et al. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review [J]. Life Sci, 2021, 265: 118826.
- [17] CROUCHER M J, COLLINS J F, MELDRUM B S. Anticonvulsant action of excitatory amino acid antagonists [J]. Science, 1982, 216(4548): 899–901.
- [18] CHAPMAN A G, WOODBURN V L, WOODRUFF G N, et al. Anticonvulsant effect of reduced NMDA receptor expression in audiogenic DBA/2 mice [J]. Epilepsy Res, 1996, 26(1): 25–35.
- [19] SARRO G D, CHIMIRRI A, MELDRUM B S. Group III mGlu receptor agonists potentiate the anticonvulsant effect of AMPA and NMDA receptor block [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 451(1): 55–61.
- [20] MOLDRICH R X, CHAPMAN A G, SARRO G D, et al. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 476(1/2): 3–16.
- [21] GATTA E, CUPELLO A, BRACCIO M D, et al. Anticonvulsive activity in audiogenic DBA/2 mice of 1,4-benzodiazepines and 1,5-benzodiazepines with different activities at cerebellar granule cell GABA_A receptors [J]. J Mol Neurosci, 2016, 60(4): 539–547.
- [22] HORTON R W, PRESTWICH S A, MELDRUM B S. Gamma-Aminobutyric acid and benzodiazepine binding sites in audiogenic seizure-susceptible mice [J]. J Neurochem, 1982, 39(3): 864–870.
- [23] FAINGOLD C L, RANDALL M, KOMMAJOSYULA S P. Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine [J]. Epilepsy Res, 2016, 124: 49–54.
- [24] BANKO M L, ALLEN K M, DOLINA S, et al. Genomic imprinting and audiogenic seizures in mice [J]. Behav Genet, 1997, 27(5): 465–475.
- [25] NEUMANN P E, SEYFRIED T N. Mapping of two genes that influence susceptibility to audiogenic seizures in crosses of C57BL/6J and DBA/2J mice [J]. Behav Genet, 1990, 20(2): 307–323.
- [26] FERRARO T N, GOLDEN G T, SMITH G G, et al. Fine mapping of a seizure susceptibility locus on mouse Chromosome 1: nomination of Kcnj10 as a causative gene [J]. Mamm Genome, 2004, 15(4): 239–251.
- [27] INYUSHIN M, KUCHERYAVYKH L Y, KUCHERYAVYKH Y V, et al. Potassium channel activity and glutamate uptake are impaired in astrocytes of seizure-susceptible DBA/2 mice [J]. Epilepsia, 2010, 51(9): 1707–1713.
- [28] MISAWA H, SHERR E H, LEE D J, et al. Identification of a monogenic locus (jams1) causing juvenile audiogenic seizures in mice [J]. J Neurosci, 2002, 22(23): 10088–10093.
- [29] SHIN M, SIMKIN D, SUEYOKA G M, et al. Evaluation of HCN2 abnormalities as a cause of juvenile audiogenic seizures in Black Swiss mice [J]. Brain Res, 2006, 1083(1): 14–20.
- [30] KANNAN-SUNDHARI A, YAN D, SAEIDI K, et al. Screening consanguineous families for hearing loss using the MiamiOtoGenes panel [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2020, 24(10): 674–680.
- [31] CHARIZOPOULOU N, LELLI A, SCHRADERS M, et al. Gipc3 mutations associated with audiogenic seizures and sensorineural hearing loss in mouse and human [J]. Nat Commun, 2011, 2: 201.
- [32] FAINGOLD C L, TRAVIS M A, GEHLBACH G, et al. Neuronal response abnormalities in the inferior colliculus of the genetically epilepsy-prone rat [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1986, 63(3): 296–305.
- [33] SZOT P, WEINSHENKER D, WHITE S S, et al. Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli [J]. J Neurosci, 1999, 19(24): 10985–10992.
- [34] SEO D O, SHIN C Y, RYU J R, et al. Effect of norepinephrine release on adrenoceptors in severe seizure genetically epilepsy-

- prone rats [J]. Eur J Pharmacol, 2000, 396(2/3): 53–58.
- [35] RIBAK C E. An abnormal GABAergic system in the inferior colliculus provides a basis for audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats [J]. Epilepsy Behav, 2017, 71: 160–164.
- [36] CHERNIGOVSKAYA E V, KOROTKOV A A, DOROFEEVA N A, et al. Delayed audiogenic seizure development in a genetic rat model is associated with overactivation of ERK1/2 and disturbances in glutamatergic signaling [J]. Epilepsy Behav, 2019, 99: 106494.
- [37] KULIKOV A A, DOROFEEVA N A, NAUMOVA A A, et al. Impaired postnatal development of the hippocampus of Krushinsky-Molodkina rats genetically prone to audiogenic seizures [J]. Epilepsy Behav, 2020, 113: 107526.
- [38] CHUVAKOVA L N, FUNIKOV S Y, REZVYKH A P, et al. Transcriptome of the krushinsky-molodkina audiogenic rat strain and identification of possible audiogenic epilepsy-associated genes [J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 738930.
- [39] DECHANDT C R P, FERRARI G D, DOS SANTOS J R, et al. Energy metabolism and redox state in brains of wistar audiogenic rats, a genetic model of epilepsy [J]. Front Neurol, 2019, 10: 1007.
- [40] DRUMOND L E, KUSHMERICK C, GUIDINE P A, et al. Reduced hippocampal GABAergic function in Wistar audiogenic rats [J]. Braz J Med Biol Res, 2011, 44(10): 1054–1059.
- [41] VALENTIM-LIMA E, DE OLIVEIRA J A C, ANTUNES-RODRIGUES J, et al. Neuroendocrine changes in the hypothalamic-neurohypophyseal system in the Wistar audiogenic rat (WAR) strain submitted to audiogenic kindling [J]. J Neuroendocrinol, 2021, 33(7): e12975.
- [42] DAMASCENO S, FONSECA P A S, ROSSE I C, et al. Putative causal variant on *Vlgr1* for the epileptic phenotype in the model wistar audiogenic rat [J]. Front Neurol, 2021, 12: 647859.
- [43] PRIETO-MARTÍN A I, AROCA-AGUILAR J D, SÁNCHEZ-SÁNCHEZ F, et al. Molecular and neurochemical substrates of the audiogenic seizure strains: The GASH; Sal model [J]. Epilepsy Behav, 2017, 71: 218–225.
- [44] LÓPEZ-LÓPEZ D, GÓMEZ-NIETO R, HERRERO-TURRIÓN M J, et al. Overexpression of the immediate-early genes *Egr1*, *Egr2*, and *Egr3* in two strains of rodents susceptible to audiogenic seizures [J]. Epilepsy Behav, 2017, 71: 226–237.
- [45] DÍAZ-CASADO E, GÓMEZ-NIETO R, DE PEREDA J M, et al. Analysis of gene variants in the GASH/Sal model of epilepsy [J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229953.
- [46] FRINGS H, FRINGS M. Development of strains of albino mice with predictable susceptibilities to audiogenic seizures [J]. Science, 1953, 117(3037): 283–284.
- [47] SKRADSKI S L, CLARK A M, JIANG H, et al. A novel gene causing a mendelian audiogenic mouse epilepsy [J]. Neuron, 2001, 31(4): 537–544.
- [48] MCMILLAN D R, KAYES-WANDOVER K M, RICHARDSON J A, et al. Very large G protein-coupled receptor-1, the largest known cell surface protein, is highly expressed in the developing central nervous system [J]. J Biol Chem, 2002, 277(1): 785–792.
- [49] KRZYSKO J, MACIAG F, MERTENS A, et al. The adhesion GPCR VLGR1/ADGRV1 regulates the Ca^{2+} homeostasis at mitochondria-associated ER membranes [J]. Cells, 2022, 11(18): 2790.
- [50] YAGI H, NOGUCHI Y, KITAMURA K, et al. Deficiency of *Vlgr1* resulted in deafness and susceptibility to audiogenic seizures while the degree of hearing impairment was not correlated with seizure severity in C57BL/6- and 129-backcrossed lines of *Vlgr1* knockout mice [J]. Neurosci Lett, 2009, 461(2): 190–195.
- [51] COWELL J K. LGI1: from zebrafish to human epilepsy [J]. Prog Brain Res, 2014, 213: 159–179.
- [52] KINBOSHI M, SHIMIZU S, MASHIMO T, et al. Down-regulation of astrocytic Kir4.1 channels during the audiogenic epileptogenesis in *Leucine-rich glioma-inactivated 1 (Lgi1)* mutant rats [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1013.
- [53] SENECHAL K R, THALLER C, NOEBELS J L. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy [J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(12): 1613–1620.
- [54] CHABROL E, NAVARRO V, PROVENZANO G, et al. Electroclinical characterization of epileptic seizures in leucine-rich, glioma-inactivated 1-deficient mice [J]. Brain, 2010, 133(9): 2749–2762.
- [55] BERRY-KRAVIS E, FILIPINK R A, FRYE R E, et al. Seizures in fragile X syndrome: associations and longitudinal analysis of a large clinic-based cohort [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 736255.
- [56] CHEN L, TOTH M. Fragile X mice develop sensory hyperreactivity to auditory stimuli [J]. Neuroscience, 2001, 103(4): 1043–1050.
- [57] MUSUMECI S A, CALABRESE G, BONACCORSO C M, et al. Audiogenic seizure susceptibility is reduced in fragile X knockout mice after introduction of FMR1 transgenes [J]. Exp Neurol, 2007, 203(1): 233–240.
- [58] PACEY L K, THARMALINGAM S, HAMPSON D R. Subchronic administration and combination metabotropic glutamate and GABAB receptor drug therapy in fragile X syndrome [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(3): 897–905.
- [59] SUZUKI H, KATAYAMA K, TAKENAKA M, et al. A spontaneous mutation of the *Wwox* gene and audiogenic seizures in rats with lethal dwarfism and epilepsy [J]. Genes Brain Behav, 2009, 8(7): 650–660.
- [60] MALLARET M, SYNOFZIK M, LEE J, et al. The tumour suppressor gene *WWOX* is mutated in autosomal recessive cerebellar ataxia with epilepsy and mental retardation [J]. Brain, 2014, 137(2): 411–419.
- [61] YEUNG R K, XIANG Z H, TSANG S Y, et al. *Gabrb2*-knockout mice displayed schizophrenia-like and comorbid phenotypes with interneuron-astrocyte-microglia dysregulation [J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 128.