

· 实验研究 ·

黄芩苷抗癫痫作用及对神经肽 Y 受体 Y1 在海马区表达的影响

秦少坤¹, 平鑫¹, 刘书宁², 芦晔³, 曹亚飞⁴, 张延红⁴, 陈源⁵, 杨晓会⁵, 裴林³, 张少丹⁵

(1 河北大学中医学院, 保定 071051; 2 华北理工大学中医学院, 唐山 063210; 3 河北省中医药科学院, 河北省浊毒证重点实验室, 石家庄 050011; 4 河北中医学院, 石家庄 050051; 5 河北医科大学第二医院, 石家庄 050073)

[摘要] 目的: 观察黄芩苷对癫痫模型行为学及海马区神经肽 Y 受体 Y1 (NPY Y1R) 表达的影响。方法: 将 40 只成功建立癫痫模型的 SD 大鼠随机分为模型组、丙戊酸钠 ($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组、低剂量黄芩苷 ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组和高剂量黄芩苷 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组, 另设一正常组, 每组 10 只。治疗观察 4 周, 记录大鼠发作潜伏期, 观察大鼠在高架和平衡木中的行为学改变, 检测 NPY Y1R 的表达水平。结果: 治疗后黄芩苷高剂量组和丙戊酸钠组发作潜伏期长于模型组 ($P < 0.01$)。在高架十字迷宫实验中, 与模型组比较, 黄芩苷高剂量组和丙戊酸钠组开放臂停留时间长, 进入次数多 ($P < 0.05$)。在平衡木实验中, 与模型组比较, 黄芩苷高剂量组和丙戊酸钠组在中央区停留时间长, 进入次数多 ($P < 0.05$)。黄芩苷高剂量组大鼠脑内 NPY Y1R 的表达高于模型组 ($P < 0.01$)。结论: 黄芩苷可改善大鼠癫痫模型的行为, 增加 NPY Y1R 表达。

[关键词] 黄芩苷; 癫痫; 海马; 神经肽 Y 受体 Y1

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2021)07-0628-05

The antiepileptic effect of baicalin and its effect on the expression of neuropeptide Y Y1 receptor in brain

QIN Shao-kun¹, PING Xin¹, LIU Shu-ning², LU Ye³, CAO Ya-fei⁴, ZHANG Yan-hong⁴, CHEN Yuan⁵, YANG Xiao-hui⁵, PEI Lin³, ZHANG Shao-dan⁵

(1 School of Chinese Medicine, Hebei University, Baoding 071051, China; 2 School of Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; 3 Hebei Key Laboratory of Turbidity, Hebei Academy of Chinese Medicine Sciences, Shijiazhuang 050011, China; 4 Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China; 5 Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050073, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of baicalin on the behavior and expression of neuropeptide Y Y1 receptor (NPY Y1R) in rat epileptic model. **Methods:** A total of 40 SD rats with epileptic model successfully established were randomly divided into model group, valproate group, baicalin low and high dose groups. A normal group ($n = 10$) was also used. The seizure latency and the behavioral changes of the rats in the elevated and balanced beams were observed after 4 week treatment, and the expression of NPY Y1R was detected in hippocampal CA1 and CA3 areas. **Results:** After treatment, compared to the model group, the high-dose baicalin group had a long seizure latency, as well as the valproate group ($P < 0.01$). In the EPM test, the number of entries into the open arms increased ($P < 0.05$) and the time spent in the open arms was prolonged ($P < 0.05$) among the rats in high-dose baicalin group and the valproate group, compared to the model group. In the balance beam test, compared to the model group, the number of entries into the center area increased and the time spent in the center area was prolonged among the rats in high-dose baicalin group as well as in the valproate group ($P < 0.05$). Compared to the model group, the expression of NPY Y1R in hippocampal CA1 and CA3 areas increased among the rats in high-

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2017YFC1701701); 河北省政府资助临床医学优秀人才项目(360601); 省级中医药类重大医学科研课题(zyzd2013014); 河北省中医药管理局科研计划资助项目(2020176)

[作者简介] 秦少坤, 女, 硕士, 主要从事中医与脑病的临床与研究工作。E-mail: 1521506573@qq.com。

[通讯作者] 张少丹, 女, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事小儿神经疾病与急救研究。E-mail: 13831190309@163.com。



dose baicalin group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Baicalin can improve the behavior of epileptic rats and increase the expression of NPY Y1R.

[Key words] baicalin; epilepsy; hippocampus; neuropeptide Y Y1 receptor

癫痫(epilepsy)俗称“羊癫风”,是一种由大脑神经元突发性异常放电,造成大脑功能短暂障碍的慢性神经系统疾病^[1]。癫痫在世界范围内的发病率约0.5%~1.0%,在神经系统疾病中位列第2。中国流行病学资料显示,国内癫痫的总体发病率约0.5%^[2]。癫痫患者不仅要忍受疾病的折磨,还会在学习、就业等方面受到限制,癫痫降低患者的生活质量,给患者本人及其家庭带来巨大的经济压力。目前临床常用抗癫痫药(AEDs)有丙戊酸钠等,但仍有20%的患者治疗无效^[3]。

黄芩苷(baicalin)属黄酮类化合物,是传统中草药黄芩的主要活性成分,有抗炎、抗凋亡和抗氧化等多种药理作用^[4-5]。黄芩苷($C_{21}H_{18}O_{11}$)的分子量为446.35,化学结构式见图1。Zhang等^[6]研究表明,黄芩苷可以穿过血脑屏障作用于脑部,具有改变突触可塑性和保护神经元的功能,能够对抗多种原因造成的神经细胞凋亡^[7]。黄芩苷在大鼠中的 ig 生物利用度为 $(23.67 \pm 2.70)\%$ ^[8]。本实验以黄芩苷治疗癫痫大鼠,观察其发作潜伏期、相关行为学改变以及神经肽Y受体Y1(neuropeptide Y Y1 receptor, NPY Y1R)在海马区的变化,探索黄芩苷抗癫痫的药理作用,以为癫痫治疗提供新的思路。

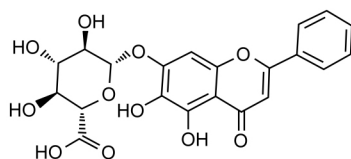


图1 黄芩苷分子结构式

材料与方法

1 药品与试剂

黄芩苷(Med Chem Express公司,批号:HY-N0197, Lot: #25640,纯度: >98%); 丙戊酸钠片(湖南湘中制药有限公司,批号:140413); 戊四氮(Sigma-Aldrich公司,批号:P6500-25G, Lot: #SLBF5034V); 一抗为NPY Y1 Receptor(Neuromics公司,批号:RA24506); 二抗为兔二步法检测试剂盒(中杉金桥公司,批号:PV-9001)。

2 仪器

CX41 生物显微镜(奥林巴斯公司); SLY-ETS 1.66 小动物行为分析系统(北京硕林苑科技有限公司)。

3 实验动物

健康雄性SD大鼠,共50只,体重 (200 ± 20) g。河北医科大学动物实验中心,许可证编号:SCXK(冀)2018-004,合格证号:1808129。所有实验程序均经河北省中医科学院实验动物管理与伦理委员会批准,批准号:DWLL2018001,日期:2018年6月22日。

4 癫痫模型制备

大鼠自购入后在实验室适应性饲养1周。参照Samokhina等^[9]方法稍做改良,腹腔注射戊四氮(pentylenetetrazole, PTZ) $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 复制癫痫模型,正常组腹腔注射等体积生理盐水,隔日注射1次,共14次。

5 药物配比方法及给药容积

PTZ给药剂量为 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,规定大鼠腹腔注射溶液体积为2 mL,以大鼠标准体重(200 g)计算,则PTZ溶液浓度为 $3.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

黄芩苷以实验室前期研究为参考^[7],设定低剂量为 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,高剂量为 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。规定大鼠每日 ig 溶液体积为2 mL,以大鼠标准体重(200 g)计算,则低剂量黄芩苷混悬液的 ig 浓度为 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,高剂量黄芩苷混悬液的 ig 浓度为 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,现配现用。

丙戊酸钠以成人(70 kg)临床用药量 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 为标准,根据大鼠给药体表面积法换算得出标准体重(200 g)大鼠给药剂量为 $94.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。规定大鼠每日 ig 溶液体积为2 mL,则丙戊酸钠混悬液的 ig 浓度为 $9.45 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,现配现用。

6 分组和给药

造模成功的大鼠随机分为模型组、丙戊酸钠组、低剂量黄芩苷组和高剂量黄芩苷组,另设一正常组($n=10$)。造模结束后每日上午8:30~10:30 ig 治疗,连续28 d。正常组和模型组用生理盐水 ig 给药,丙戊酸钠组用丙戊酸钠($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)混悬液 ig 给药,低剂量黄芩苷组和高剂量黄芩苷组 ig 黄芩苷溶液,剂量分别为50和 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} qd$ 持续28 d。

7 发作情况

发作潜伏期参照Lado等^[10]划分癫痫发作等级

以及评判点燃标准,以大鼠出现后退,双上肢交替阵挛、摔倒、嘶叫、狂奔以及全身强直的表现点燃表现,记录模型大鼠治疗前、后的发作潜伏期。

8 高架十字迷宫测试

实验是参照 Marques-Carneiro 等^[11]设计。在正式实验前 1 d,大鼠放入高架中适应 5 min。大鼠在高架十字迷宫中自由探索,伴随直立、梳理、静止不动等表现。正式实验时,将大鼠面向固定的开放臂放入迷宫中央,由 SLY 小动物行为分析系统记录大鼠 5 min 内进入开放臂次数和在开放臂停留的时间。

9 平衡木实验

参照郭丽萍等^[12]相关研究,将长 120 cm、宽 3.5 cm 的平衡木水平固定在距离地面 50 cm 的空中,两端分别标记区分为 A 端和 B 端,以中间 30 cm 为中央区,保证测试环境的安静。在正式实验前 1 d,所有大鼠放在平衡木中央区适应 1 min。大鼠在平衡木上自由探索,行动较缓慢,伴随静止现象。正式实验时,每只大鼠均从 A 端放在平衡木上,由 SLY 小动物行为分析系统记录 5 min 内大鼠进入中央区的次数以及在中央区的停留时间。

10 免疫组织化学染色方法

常规石蜡切片,二甲苯脱蜡,梯度酒精复水,经微波加热抗原修复,3%过氧化氢孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次,每次 5 min, 10% 山羊血清室温封闭 30 min; 4℃ 下 NPY Y1R (1:800) 抗体孵育箱过夜。室温下反应增强液孵育 30 min; 室温下山羊抗兔 IgG 试剂孵育 30 min; DAB 显色 2~5 min。不同试剂处理后均用 PBS 冲洗 3 次,每次 5 min。梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。每只大鼠取 5 张脑片,显微镜下观察并拍摄海马 CA1 和 CA3 区,用图像分析软件 Image-Pro plus 5.1 分析 NPY Y1R 阳性表达的平均光密度值。

11 统计学方法

所有数据应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。先对数据进行正态分布和方差齐性检验,若符合正态分布和方差齐条件则用($\bar{x} \pm s$)表示。各组间比较采用单因素方差分析。两两比较若方差齐采用 LSD 检验,若方差不齐采用 T2 检验。

结 果

1 发作潜伏期结果

治疗后低剂量黄芩苷组发作潜伏期长于模型组

($P < 0.05$),高剂量黄芩苷组和丙戊酸钠组发作潜伏期明显长于模型组($P < 0.01$)。黄芩苷高剂量组与丙戊酸钠组相比无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠治疗前后发作潜伏期变化

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	$\bar{x} \pm s, n = 10, s$	
		治疗前发作 潜伏期	治疗后发作 潜伏期
模型组	35	323.50 ± 75.26	323.10 ± 80.91
丙戊酸钠组	15	322.90 ± 91.61	552.60 ± 85.96 ^b
黄芩苷低剂量组	50	338.50 ± 126.23	451.10 ± 111.75 ^a
黄芩苷高剂量组	100	337.80 ± 79.44	467.40 ± 138.75 ^b

与模型组相比 a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$

2 高架十字迷宫实验结果

模型组中央区停留时间和进入中央区次数明显少于正常组($P < 0.01$);与模型组相比,黄芩苷高剂量组中央区停留时间长($P < 0.01$),进入中央区次数多($P < 0.05$);丙戊酸钠组中央区停留时间长($P < 0.05$),进入中央区次数多($P < 0.05$);黄芩苷高剂量组与丙戊酸钠组相比无统计学差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠高架十字迷宫开放臂停留时间和进入次数的变化

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	$\bar{x} \pm s, n = 10$	
		开放臂停留 时间/s	进入开放臂 次数
正常组	—	68.466 ± 12.388	8.666 ± 2.160
模型组	35	41.733 ± 15.577 ^a	3.666 ± 1.632 ^a
丙戊酸钠组	15	57.400 ± 8.131 ^b	7.166 ± 3.125 ^b
黄芩苷低剂量组	50	47.616 ± 13.290	5.666 ± 2.581
黄芩苷高剂量组	100	58.216 ± 10.545 ^b	7.500 ± 3.391 ^b

与正常组相比 a: $P < 0.01$; 与模型组相比 b: $P < 0.05$

3 平衡木实验结果

与正常组相比,模型组中央区停留时间短($P < 0.01$),进入中央区次数少($P < 0.01$);与模型组相比,黄芩苷低剂量组中央区停留时间长($P < 0.05$),黄芩苷高剂量组中央区停留时间显著延长($P < 0.01$),进入中央区次数多($P < 0.05$);丙戊酸钠组中央区停留时间明显延长($P < 0.01$),进入中央区次数多($P < 0.05$);黄芩苷高剂量组与丙戊酸钠组相比无统计学差异($P > 0.05$),见表 3。

表3 各组大鼠平衡木中央区停留时间和进入次数的变化 $\bar{x} \pm s$ $n=10$

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	中央区停留 时间/s	进入中央区 次数
正常组	—	7.021 ± 1.090	8.166 ± 3.544
模型组	35	4.746 ± 0.509 ^a	3.000 ± 2.607 ^a
丙戊酸钠组	15	6.833 ± 1.355 ^c	7.166 ± 2.136 ^b
黄芩苷低剂量组	50	6.166 ± 1.240 ^b	5.500 ± 3.449
黄芩苷高剂量组	100	6.663 ± 1.240 ^c	7.000 ± 3.224 ^b

与正常组相比 ^a: $P < 0.01$; 与模型组相比 ^b: $P < 0.05$ ^c: $P < 0.01$

4 NPY Y1R 在海马 CA1 和 CA3 区的阳性表达结果

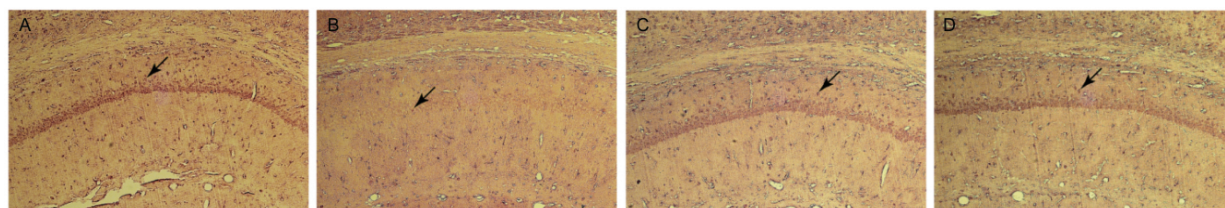
与正常组相比 模型组 NPY Y1R 阳性表达低于正常组 ($P < 0.01$)。与模型组相比 黄芩苷高剂量

组 NPY Y1R 阳性表达高 ($P < 0.01$) ,丙戊酸钠组 NPY Y1R 阳性表达高 ($P < 0.05$) ;黄芩苷高剂量组 NPY Y1R 阳性表达与丙戊酸钠组相比无统计学差异 ($P > 0.05$) ,见表4 图2 ~ 图5。

表4 各组大鼠海马 CA1 和 CA3 区 NPY Y1R 阳性表达平均光密度值 $\bar{x} \pm s$ $n=3$

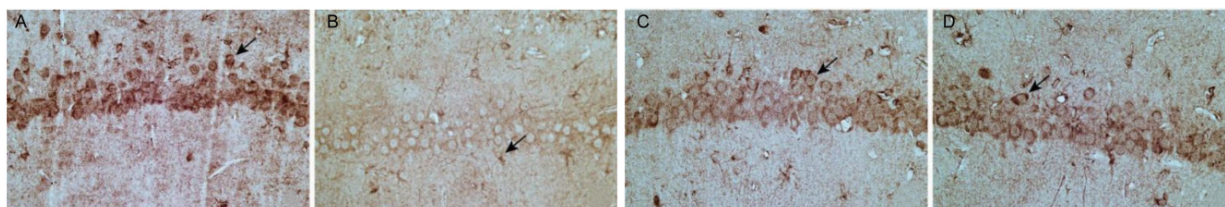
组别	剂量/mg·kg ⁻¹	CA1	CA3
正常组	—	0.046 ± 0.008	0.034 ± 0.008
模型组	35	0.041 ± 0.008 ^a	0.030 ± 0.008 ^a
丙戊酸钠组	15	0.045 ± 0.008 ^b	0.033 ± 0.008 ^b
黄芩苷低剂量组	50	0.043 ± 0.007	0.031 ± 0.007
黄芩苷高剂量组	100	0.045 ± 0.010 ^b	0.032 ± 0.008 ^b

与正常组相比 ^a: $P < 0.01$; 与模型组相比 ^b: $P < 0.05$



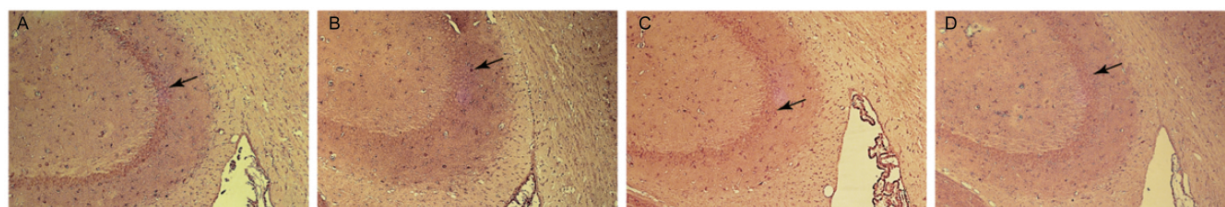
A: 正常组; B: 模型组; C: 黄芩苷高剂量组; D: 丙戊酸钠组; 黑色箭头指阳性表达

图2 各组大鼠海马 CA1 区 Y1 表达情况(×100)



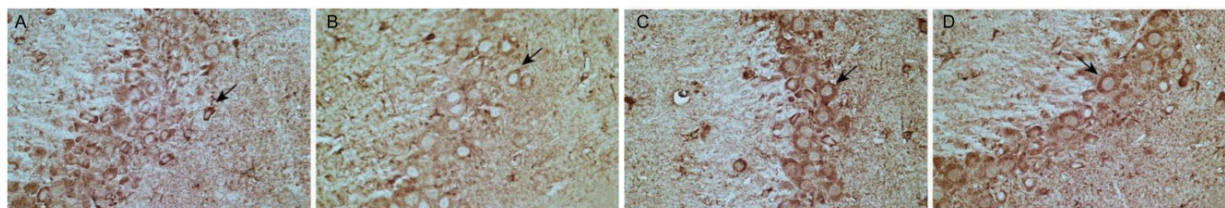
A: 正常组; B: 模型组; C: 黄芩苷高剂量组; D: 丙戊酸钠组; 黑色箭头指阳性表达

图3 各组大鼠海马 CA1 区 Y1 表达情况(×400)



A: 正常组; B: 模型组; C: 黄芩苷高剂量组; D: 丙戊酸钠组; 黑色箭头指阳性表达

图4 各组大鼠海马 CA1 区 Y1 表达情况(×100)



A: 正常组; B: 模型组; C: 黄芩苷高剂量组; D: 丙戊酸钠组; 黑色箭头指阳性表达

图5 各组大鼠海马 CA3 区 Y1 表达情况(×400)

讨 论

癫痫模型的建立主要通过化学点燃和电点燃 2 种途径,戊四氮腹腔注射是癫痫的经典造模方法^[9],由于其成功率高且易于复制,在动物实验中较为常用。本研究采用慢性点燃的方法,避免造模过程动物死亡情况。丙戊酸钠是一种广谱抗癫痫药物,能够治疗各种形式的癫痫发作^[13-14],在动物实验中经常作为戊四氮致痫大鼠的阳性对照药物^[15]。因此选用丙戊酸钠作为阳性对照药物来验证黄芩苷的抗癫痫作用。模型建立后能观察到大鼠的发作行为如阵挛、后退、摔倒甚至狂奔嘶叫和强直发作。治疗结束后,黄芩苷高剂量组的发作潜伏期长于模型组,且与丙戊酸钠组比较无统计学差异,说明黄芩苷可以改善癫痫的发作行为,其效果与丙戊酸钠相当。高架十字迷宫实验可以利用动物对新异环境的探究特性和对高悬敞开臂的恐惧形成矛盾冲突行为来考察动物的情绪状态,是动物情感行为学经典实验。模型动物进入开放臂次数少且停留时间短,说明模型大鼠对新环境的探索减少,且可能与恐惧相关。黄芩苷组尤其高剂量组大鼠进入开放臂次数多且停留时间长,且与丙戊酸钠组比较无统计学差异。平衡木实验与高架十字迷宫实验类似,证明黄芩苷具有改善癫痫动物情绪障碍的药理作用。

Paschos 等^[16]研究发现,神经肽 Y 与癫痫发作、昼夜节律、认知、学习和记忆等相关。NPY 的生物学作用由 G 蛋白偶联受体家族介导。NPY Y1R 是 G 蛋白偶联受体家族中已明确基因和蛋白质结构的成员之一,与癫痫发作密切相关^[17]。海马是与长期学习记忆、情感行为等相关的关键区域^[18]。啮齿类动物反复惊厥发作易导致学习记忆等障碍^[19]。因此本研究选择海马作为观察癫痫性损伤的观察部位。本实验结果显示,与正常组相比,癫痫组大鼠海马 CA1 和 CA3 区 NPY Y1R 的表达水平明显减低,与前人研究结果类似^[16];与模型组相比,黄芩苷组大鼠海马 CA1 和 CA3 区 NPY Y1R 的表达增多。由此推断黄芩苷的抗癫痫作用可能与调节海马 CA1 和 CA3 区 NPY Y1R 的表达水平有关。黄芩苷具有抗炎、抗凋亡和抗氧化的作用,能够减少神经元的凋亡,保护神经元。NPY 广泛分布于神经元细胞中,能够与 NPY Y1R 结合发挥抗癫痫作用,因此黄芩苷可能通过 NPY 作用于 NPY Y1R。

综上所述,黄芩苷对 SD 大鼠具有抗癫痫作用,其作用机制可能与调节海马 CA1 和 CA3 区 NPY Y1R 表达水平有关。

[参 考 文 献]

- [1] FISHER RS, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, et al. ILAE Official Report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [2] 常琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [3] LÖSCHER W, SCHMIDT D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(4): 657-678.
- [4] CAO Y, LI G, WANG YF, et al. Neuroprotective effect of baicalin on compression spinal cord injury in rats[J]. *Brain Res*, 2010, 1357: 115-123.
- [5] 张沂, 穆杰, 高伟华, 等. 基于网络药理学从系统层面探讨黄芩苷治疗肺纤维化的效应机制研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(10): 1373-1380.
- [6] ZHANG LJ, XING DM, WANG W, et al. Kinetic difference of baicalin in rat blood and cerebral nuclei after intravenous administration of Scutellariae Radix extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103(1): 120-125.
- [7] LU Y, SUN GQ, YANG F, et al. Baicalin regulates depression behavior in mice exposed to chronic mild stress via the Rac/LIMK/cofilin pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109054.
- [8] 龚明涛, 虞丽芳, 陈庆华, 等. 黄芩苷在大鼠体内的口服生物利用度屏障研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(17): 1332-1335.
- [9] SAMOKHINA E, SAMOKHIN A. Neuropathological profile of the pentylenetetrazol (PTZ) kindling model[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(11): 1086-1096.
- [10] LADO FA, SPERBER EF, MOSHÉ SL. Anticonvulsant efficacy of gabapentin on kindling in the Immature Brain [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(4): 458-463.
- [11] MARQUES-CARNEIRO JE, FAURE JB, COSQUER B, et al. Anxiety and locomotion in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS): inclusion of Wistar rats as a second control [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(9): 1460-1468.
- [12] 郭丽萍, 兰光明, 于建云, 等. 实验性脑震荡对大鼠平衡功能和运动学习能力的影响[J]. 中国行为医学科学, 2006(5): 417-419.
- [13] PERUCCA E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate [J]. *CNS Drugs*, 2002, 16(10): 695-714.
- [14] 吕莎, 张亚飞, 徐骏军, 等. 丙戊酸钠对小鼠全脑缺血后认知功能恢复与海马神经元再生的促进作用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 532-536.
- [15] SHARMA NK, KAUR S, GOEL RK. Exploring the ameliorative role of $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulation in epilepsy and associated comorbidities in post-PTZ-kindled mice [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106862.
- [16] PASCHOS KA, VELETZA S, CHATZAKI E. Neuropeptide and Sigma receptors as novel therapeutic targets for the pharmacotherapy of depression [J]. *CNS Drugs*, 2009, 23(9): 755-772.
- [17] KOFLER N, KIRCHMAIR E, SCHWARZER C, et al. Altered expression of NPY-Y1 receptors in kainic acid induced epilepsy in rats [J]. *Neurosci Lett*, 1997, 230(2): 129-132.
- [18] EKSTROM AD, RANGANATH C. Space, time, and episodic memory: the Hippocampus is all over the cognitive map [J]. *Hippocampus*, 2018, 28(9): 680-687.
- [19] FRYE CA, WALF A. Progesterone, administered before kainic acid, prevents decrements in cognitive performance in the Morris Water Maze [J]. *Dev Neurobiol*, 2011, 71(2): 142-152.

编辑: 赵文锐/接受日期: 2020-05-25