

DOI: 10.13376/j.cbls/2017155

文章编号: 1004-0374(2017)11-1167-07

## 酸中毒和ASIC1a在复发性癫痫引起的 的树突棘重塑中的作用

何江<sup>#</sup>, 龚晓琴<sup>#</sup>, 刘丹, 曾燕<sup>\*</sup>

(武汉科技大学, 脑与认知功能研究所, 武汉 430065)

**摘要:** 复发性癫痫诱导慢性树突棘重塑对癫痫发生、终止和长期认知变化很关键, 但是调控树突棘重塑的机制并不十分清楚。研究表明, 癫痫发作时细胞外  $[H^+]_i$  增加导致组织酸中毒, 激活酸敏感离子通道 (acid-sensing ion channels, ASICs), 引起慢性树突棘重塑。现总结酸中毒和酸敏感离子通道亚型 ASIC1a 在复发性癫痫引起的树突棘重塑中的作用, 重点分析了酸中毒过程的时空变化对痫样放电和树突棘重塑可能的影响, 以及酸中毒与 ASIC1a 在兴奋性和抑制性神经元的功能表达之间的关系, 认为 ASIC1a 可能通过不同机制介导酸中毒在癫痫发生和持续阶段对树突棘的影响。未来研究需要进一步探索癫痫引起的慢性神经元结构和功能改变, 阐明酸中毒和 ASIC1a 在癫痫及其引起的树突棘缺失中的作用。

**关键词:** 癫痫; 酸中毒; ASIC1a; 树突棘; 重塑

中图分类号: R742.1

文献标志码: A

## The role of acidosis and an acid-sensing ion channels subunit (ASIC1a) in epilepsy-induced spine remodeling

HE Jiang<sup>#</sup>, GONG Xiao-Qin<sup>#</sup>, LIU Dan, ZENG Yan<sup>\*</sup>

(Brain and Cognition Research Institute, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China)

**Abstract:** It is well known that recurrent seizures induce spine loss, which may be critical for epileptogenesis, seizure termination, or long-term cognitive changes. However, the mechanisms that regulate spine remodeling in epilepsy remain not entirely clear. Researches have demonstrated that recurrent seizures generate acidosis, or a decrease in extracellular brain pH value. ASIC1a plays a particularly important role in acid-sensing in the brain. This article summarizes the recent progress related to this issue based on the work in our lab and others, elucidates the underlying molecular mechanisms. We suggest that acidosis has differential effects on network excitability at different stages during seizure progression. The effect of  $H^+$  on pyramidal neurons and interneurons is determined by both the amplitude and location of acidosis during epileptiform activity (EA). During seizure onset,  $H^+$  primarily activates pyramidal neurons and facilitates EA. At later stages, when acidosis becomes global,  $H^+$  activates inhibitory circuits and contributes to seizure termination. The future study should investigate the role of  $H^+$  in seizure progression with an emphasis on seizure-induced spine loss, which has potentially important implications in epileptogenesis and seizure progression as well as understanding chronic effects of epilepsy.

**Key words:** epilepsy; acidosis; ASIC1a; dendritic spine; remodeling

收稿日期: 2017-05-16; 修回日期: 2017-07-22

基金项目: 武汉科技大学大学生科技创新基金项目(15ZRA165); 国家级大学生创新创业训练计划项目(201610488010)

#共同第一作者

\*通信作者: E-mail: yanzeng11@foxmail.com

癫痫是以脑神经元过度兴奋为特征的一种常见中枢神经功能异常疾病。在体和离体研究均表明,复发性癫痫可引起慢性神经元结构损伤和功能改变<sup>[1-3]</sup>。复发性癫痫引起的神经元结构改变表现为树突的密度降低<sup>[2,4-5]</sup>、成熟树突棘减少<sup>[6-7]</sup>和微小的丝状伪足从树突上脱离<sup>[8-10]</sup>,也表现为突触减少<sup>[5]</sup>、异常的突触连接和神经环路形成,引发患者神经、精神的长期改变和认知功能缺陷<sup>[11-13]</sup>,诱导癫痫复发<sup>[8-10,14]</sup>。但复发性癫痫引起树突棘结构改变或突触重塑的分子机制并不十分清楚。Zha等<sup>[15]</sup>利用 $\gamma$ -氨基丁酸A型(GABA<sub>A</sub>)受体阻断剂 Gabazine 改变 GABA 能神经元放电,制作了体外癫痫模型,即海马脑片 Gabazine 模型,发现痫样放电能改变树突密度和重塑突触结构,酸中毒和酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)可能在癫痫引起的树突棘重塑中发挥重要作用。此文结合最近的相关研究进展,综述了酸中毒和 ASICs1a 在癫痫引起的树突棘重塑中的作用,以期理解癫痫的发生发展过程和癫痫对生理机能产生的慢性影响。

## 1 复发性癫痫引起神经元树突棘慢性丢失

树突棘是哺乳动物中枢神经系统中超过 90% 兴奋性突触的连接位点<sup>[16]</sup>,也是大多数兴奋性神经递质的储存部位<sup>[16]</sup>,其形态和大小在整合和放大突触信号中作用关键<sup>[17-18]</sup>,树突棘的数量、长度或大小发生改变会影响人脑功能,甚至导致个体精神生理的长期改变<sup>[16,19]</sup>。大量研究表明,在细胞水平,复发性癫痫引起多样化的神经元结构损伤,包括树突棘密度改变<sup>[2,4-5,20]</sup>、树突棘数量减少和突触丢失<sup>[6-7]</sup>,也引起微小的丝状伪足从树突上脱离<sup>[8-10]</sup>,并进一步导致神经元丢失和神经网络结构改变<sup>[20]</sup>。短时程癫痫发作和长时程癫痫引起的树突棘改变有所不同<sup>[21]</sup>,癫痫发作起始阶段痫样放电引发神经环路兴奋,促进新的树突棘和突触产生<sup>[1-2,21]</sup>;长时程癫痫放电则引起慢性神经元结构和功能改变<sup>[1-3]</sup>,如持续 5 min 的癫痫样放电诱导一个温和的树突棘丢失,而持续 30 min 以上的癫痫发作则导致大量树突棘丢失<sup>[21]</sup>。长时程癫痫引起的树突棘损伤于 1 d 后依然显著存在,2 周内逐渐恢复,1 个月后逐渐消失<sup>[22]</sup>,而慢性、长时程癫痫发作引起的树突棘损伤则很难完全恢复<sup>[21]</sup>。

功能性突触连接主要发生在成熟树突棘,为了明确癫痫发作时是否导致含有成熟树突棘的功能性突触缺失,Zha等<sup>[15]</sup>用一个特异性 GABA<sub>A</sub> 受体抑

制剂 Gabazine 在海马脑片模拟体内癫痫模型,观察持续 48 h 的痫样放电过程中是否有成熟树突棘突触和杆状树突棘突触的相对变化。鉴于成熟树突棘往往包含突触后致密蛋白(postsynaptic density, PSDs),而丝状伪足则缺少 PSDs,他们用融合了绿色荧光蛋白的突触后致密蛋白(PSD95-GFP)作为功能性突触的标记物,结果发现痫样放电特异性减少成熟树突棘的突触数量。动力学分析发现,成熟树突棘突触在痫样放电条件下每小时有 <1% 的减少,48 h 后大约 50% 成熟树突棘突触丢失。进一步测量树突棘的长度发现,树突丝与成熟树突棘比率增加,但痫样放电时树突丝的绝对密度没有变化,痫样放电只减少成熟树突棘<sup>[15]</sup>。延时成像实验也显示,长期的、缓慢的树突丝的形成导致树突棘长度的增加<sup>[15]</sup>。

## 2 酸中毒介导复发性癫痫引起的树突棘丢失

复发性癫痫引起树突棘丢失的机制复杂,癫痫发作时神经细胞酸中毒是其中一个主要原因。研究表明,酸中毒改变树突棘长度和引起树突棘重塑<sup>[23-26]</sup>,导致长期的神经改变<sup>[27]</sup>。轻微癫痫时,脑细胞外 pH 值降低 0.2~0.3 个 pH 单位,严重癫痫时, pH 值会下降到 6.5~6.8<sup>[28-29]</sup>。酸的来源包括神经元过度兴奋产生的乳酸和 CO<sub>2</sub><sup>[30-32]</sup>、神经胶质细胞吸收 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><sup>[33]</sup>、神经传递中突触泡释放 H<sup>+</sup>,以及痫样放电引起的过多谷氨酸释放等<sup>[34-38]</sup>。过多谷氨酸释放可能是最主要的原因,谷氨酸受体拮抗剂能部分拮抗苦味酸引起的海马脑切片中树突棘的缺失<sup>[36]</sup>。

酸中毒对神经元兴奋性有双重作用,一些研究发现 H<sup>+</sup> 抑制神经元兴奋,如 H<sup>+</sup> 能抑制 NMDA 受体并减弱突触后反应<sup>[39-40]</sup>;在视网膜带状神经突触传递中, H<sup>+</sup> 的释放抑制突触前电压门控 Ca<sup>2+</sup> 通道,反馈抑制突触前递质释放<sup>[41-42]</sup>。另一方面,酸中毒对神经元兴奋也有促进作用,如 H<sup>+</sup> 作为神经递质能引起线虫肌肉收缩<sup>[43]</sup>;在哺乳动物中枢神经元, H<sup>+</sup> 增加升高胞内 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, 激发突触后神经元的兴奋性<sup>[44]</sup>。因此, pH 值降低或者酸化对神经元兴奋性和树突棘有不同影响,主要取决于 pH 改变的亚细胞位置。

癫痫发生时,细胞体和树突棘中 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 增加<sup>[44-45]</sup>,激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII), CaMKII 为调节突触结构和功能的重要蛋白,能增加树突丝向成熟树突棘转化,在癫痫引起的树突棘和突触重塑中发挥重要作用。在癫痫样放电情况下,局部瞬时酸中毒增加

胞内  $[Ca^{2+}]_i$  和 CaMKII 磷酸化<sup>[45]</sup>, CaMKII 磷酸化的增加导致 PSD95 从树突干转定位到树突丝, 稳定了成熟树突棘 (含 PSD95) 数量, 相对减少树突丝 (不含 PSD95) 的数量<sup>[46-47]</sup>。用 CaMKII 特异性抑制剂 Autocamtide-2 阻断 CaMKII 的作用, 可观察到癫痫样放电引起成熟树突棘减少, 但对树突丝影响不大, 且增加树突干 PSD95 表达。以上结果表明, CaMKII 参与介导了癫痫样放电引起的树突棘重塑<sup>[44]</sup>, 通过将 PSDs 转化定位到树突丝, 增加成熟树突棘数量而稳定成熟树突棘<sup>[44]</sup>。在体内癫痫持续状态模型中, 于癫痫发作前抑制钙调磷酸酶能阻止树突棘丢失<sup>[46-47]</sup>, 但在癫痫发作持续期抑制钙调磷酸酶并没有此作用, 提示在癫痫发作的不同阶段, CaMKII 可能通过不同机制介导树突棘重塑。

除上述  $[H^+]_i$  增加和突触后 CaMKII 增加引起树突棘改变外, 体外癫痫模型急性应用雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂也增加树突棘数量, 而慢性应用 mTOR 抑制剂减少树突棘数量<sup>[48]</sup>, 提示 mTOR 通路在癫痫发生的不同阶段对树突棘重塑也有着不同的影响; 并且癫痫持续状态下 mTOR 参与重塑树突棘可能会促使癫痫发生<sup>[49-50]</sup>。最近也有多项研究显示, MAPKs 通路也参与癫痫发生时的树突棘重塑<sup>[51]</sup>。综上所述, 多重机制参与癫痫引起的树突棘重塑, 在癫痫发作的不同阶段介导机制不同, 但是酸中毒起着最重要的作用。

### 3 $H^+$ 受体ASIC1a介导酸化引起的树突棘重塑

许多突触功能蛋白和受体对细胞外 pH 值改变敏感, 除了前面提到的突触前电压门控  $Ca^{2+}$  通道和 NMDA 受体以外, 瞬时受体电位 (transient receptor potential, Trp) 离子通道家族成员被多种机制调控, 可以作为细胞感受器发挥作用, 如 Trp-V1、Trp-M6、Trp-M7 和 Trp-P2 均能被酸性 pH 环境激活<sup>[52]</sup>。但神经元细胞上对 pH 改变最敏感的是  $H^+$  受体 (质子受体), 即酸敏感离子通道 (acid-sensing ion channels, ASICs)。哺乳动物细胞上存在的 ASIC 家族是由 4 个功能基因 (ACCN1~4) 编码 6 个 ASICs 亚单位, 它们组成同 / 异多聚体发挥离子通道的功能, 分别为: ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3 和 ASIC4<sup>[53-54]</sup>。中枢神经元中主要表达 ASIC1a、ASIC2a 和 ASIC2b<sup>[55]</sup>, 其中 ASIC1a 和 ASIC2a 表达最广泛。较多情况下, ASICs 被激活后三聚化, 激起  $Na^+$  内流<sup>[44,56]</sup>。ASIC1a 同聚体、ASIC1b 和

ASIC1a/2b 异聚体对  $Ca^{2+}$  低通透<sup>[53]</sup>。ASIC1a 在大脑的酸敏感效应中发挥着最重要作用<sup>[34,57-60]</sup>, 内环境中极小的 pH 波动即可以激活 ASIC1a, 它在 pH 7 和 pH 7.2 开始感应, 能感应 pH 值每降低 0.2 个单位的酸浓度变化<sup>[53]</sup>, 半数最低 pH 值激活范围在 6.2~6.8<sup>[45]</sup>。亚细胞定位研究表明, ASIC1a 多定位在树突和树突棘上<sup>[27,45,61-62]</sup>, 在突触体中含量丰富<sup>[44]</sup>, 用 pH 6 的溶液急性孵育能诱导树突和树突棘 ASIC1a 依赖的  $[Ca^{2+}]_i$  上升。另外, ASIC1a 还定位在线粒体内膜上, 通过调控线粒体通透性转变 (mitochondrial permeability transition, MPT) 过程, 在缺血性神经损伤中发挥重要作用<sup>[63]</sup>。总之, ASIC1a 的效应与定位有关。

ASIC1a 是介导中枢神经元酸激活电流最重要的亚基, ASIC1a 依赖的神经元兴奋在长时程增强、学习记忆和轴突退化中发挥着重要作用<sup>[62,64-65]</sup>。ASIC1a 激活能增加神经元  $[Ca^{2+}]_i$ , 激起神经元放电, 增加神经兴奋性<sup>[45]</sup>, 诱导中枢神经元动作电位<sup>[34,57-60]</sup>, 参与调节突触可塑性和终止癫痫<sup>[28,66]</sup>。在海马脑片, 瞬时或者长时程表达 ASIC1a 可增加树突棘长度和数量<sup>[45]</sup>, 而敲除 ASIC1a 基因将会在海马、杏仁核和皮质神经元消除大部分 pH 5 激活的电流<sup>[64]</sup>, 并减少  $H^+$  诱导的细胞内和树突棘部位  $[Ca^{2+}]_i$  增加<sup>[45,64,67-68]</sup>, 从而消除酸中毒引起的树突棘改变<sup>[45]</sup>。近期研究发现, 敲除 ASIC1a 导致伏隔核树突棘密度增加<sup>[34]</sup>, ASIC1a/ASIC2a 异聚体的比例在癫痫持续状态早期减少, 而晚期增加<sup>[69]</sup>, 机制尚待进一步研究。

鉴于一直以来, ASICs 引起酸毒性神经损伤被认为主要依赖于通道介导的细胞内  $Ca^{2+}$  升高, 采用  $Ca^{2+}$  的标记物 Cameleon YC 3.60 检测  $H^+$  改变对神经元  $[Ca^{2+}]_i$  的影响, 观察到酸性溶液导致神经细胞和树突棘中  $[Ca^{2+}]_i$  迅速增加<sup>[14]</sup>, 并且发现 ASIC1a 参与大多数  $H^+$  引起的  $[Ca^{2+}]_i$  的增加<sup>[14]</sup>, 随着 ASIC1a 的激活, 电压门控  $Ca^{2+}$  通道中的  $Ca^{2+}$  内流和细胞内储存的  $Ca^{2+}$  的释放明显增加<sup>[14]</sup>。因此, 组织  $[H^+]_i$  改变激活 ASIC1a, 介导  $[Ca^{2+}]_i$  改变, 调节神经功能。进一步研究发现, 上调 ASIC1a 表达量<sup>[14,45]</sup>, 瞬时和长期的 ASIC1a 超表达均能增加树突棘密度, 且长期的 ASIC1a 超表达能增加树突棘长度。相反, 干扰 ASIC1a 或敲除 ASIC2 基因能减少 ASIC1a 介导的  $[Ca^{2+}]_i$  升高, 降低树突棘长度和密度, 从而减少树突棘密度和突触数量<sup>[45,61]</sup>。以上研究显示, 细胞外  $H^+$  浓度增加激活了 ASIC1a, 引



起树突棘的重塑。

#### 4 慢性大范围酸中毒引起树突棘重塑的可能机制

正如前面所提到, 中枢神经元中主要表达 ASIC1a、ASIC2a 和 ASIC2b<sup>[55]</sup>。ASIC1a 在杏仁核、扣带回、中脑导水管灰质体感皮层和纹状体表达较多<sup>[70]</sup>, 亚细胞定位显示其在树突和树突棘上大量表达<sup>[27,45,60-61]</sup>。在海马内, 相对于 CA1 和 CA3 区, ASIC1 在齿状回区有更高的表达<sup>[61]</sup>, 海马蓝状中间神经元主要表达 ASIC1a, 其他类型中间神经元既表达 ASIC1a 也表达 ASIC2<sup>[71]</sup>, 由此可知, 中间神经元也大量表达 ASIC1a。ASIC2 在脑内的详细表达谱还不是很清楚, 可能与缺少可靠的特异性抗体有关<sup>[61]</sup>。不过, 电生理记录表明, 大多数中枢神经元呈现来自于 ASIC1a 同聚体、ASIC1a/2a 和 ASIC1a/2b 异聚体的混合电流<sup>[9,45-46,58,60-62,70]</sup>。

虽然 ASIC1a 在中间神经元和锥体神经元都有表达, 但中间神经元在空间上与锥体神经元隔离, 常常定位在距离锥体细胞层 0.5 mm 处<sup>[72-73]</sup>, 空间隔离导致了酸中毒激活锥体神经元和中间神经元时间上有差别。酸中毒可能最初发生在锥体神经元, 通过激活 ASICs, 增加神经元  $[Ca^{2+}]_i$ , 引起神经兴奋<sup>[34,45,57-61]</sup>, 以此为神经元过度兴奋的主要驱动力。随着痫样放电持续,  $H^+$  累积导致全局酸中毒而激活中间神经元, 而中间神经元靶向作用于锥体神经元的树突, 反过来对锥体神经元产生强烈的抑制性输入。除空间因素不同外, 兴奋性神经元和中间神经元上酸敏感通道组成不同: 中间神经元表达 ASIC1a/2a 异聚体, 锥体神经元表达 ASIC1a/1a 同聚体和 ASIC1a/2a 异聚体<sup>[67,71,74-76]</sup>。不同组成的 ASIC 通道对 pH 敏感性不同, ASIC1a/1a 同聚体组成的通道较异聚体组成的通道对 pH 值变化更为敏感, 约在 5.8~6.8, 而 ASIC1a/2a 异聚体对 pH 值敏感范围在 5.4~6.1<sup>[55]</sup>。在痫样放电发生之初, 锥体神经元更易被激活并增加神经网络兴奋性, 在痫样放电持续阶段, 随着 pH 值继续降低, 中间神经元也被激活, 尽管对 pH 值敏感性低, 但中间神经元较锥体神经元有更高的酸激活电流<sup>[28,71]</sup>, 导致全局酸中毒阶段中间神经元对神经网络兴奋性有更强的抑制作用。另外, ASIC1a/2a 异聚体的比例在癫痫持续状态早期减少, 而在癫痫持续期增加<sup>[69]</sup>, 也会间接增加神经网络的抑制状态。

因此, 综合空间差别和通道成分不同两个因素

以及它们之间的相互协同作用, 提出以下假说: 即复发性癫痫升高神经元胞内外  $H^+$  浓度, 首先激活兴奋性神经元的  $H^+$  受体 ASIC1a, 导致痫样放电和神经元兴奋, 增加 ASIC1a 表达水平致使树突棘密度增加。癫痫发作持续期, 当酸中毒扩散到全局时, 因为中间神经元较锥体神经元有更高的 ASIC 电流,  $H^+$  激活减弱痫样放电和相关的树突棘改变 (图 1)。本假说认为酸中毒在痫样放电中确切的作用是复杂的, 其抑制或兴奋的作用取决于 pH 降低的位置或时间。值得注意的是, 即便是中间神经元上分布有较多的 ASIC2a, 已报道的体外实验显示 ASIC1a/2a 异聚体对 pH 值敏感范围在 5.4~6.1, 然而癫痫引起的酸化最多到 pH6.5 左右<sup>[28-29]</sup>, 因此, 对于癫痫引起的组织酸化和树突棘丢失, 可能还需从 ASIC 以外的机制来分析, 不仅仅是从 ASIC 通道介导的神经元兴奋性改变去考量。

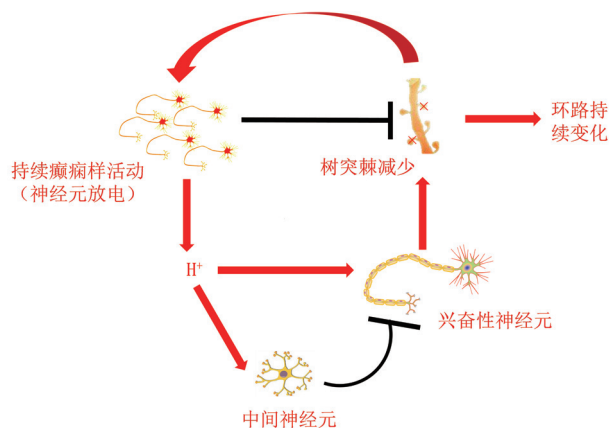


图1 癫痫发作影响神经元树突棘重塑的机制假说

#### 5 结语和未来研究方向

癫痫是脑神经元过度兴奋的一种普遍的神功能异常的疾病, 复发性癫痫会引起酸中毒, 脑细胞外 pH 值降低, 酸中毒和酸敏感离子通道 (ASICs) 在癫痫及其引起的树突棘缺失中发挥重要作用。沿着此方向, 未来可能需要重点探讨: (1) 进一步分析酸中毒在癫痫发作和持续阶段的作用, 特别是酸中毒在癫痫引起的树突棘丢失中的作用; (2) 进一步明确 ASIC1a 在介导痫样放电的发生和持续阶段的作用, 以及在癫痫引起的树突棘重塑中的作用。

#### [参 考 文 献]

- [1] Bothwell S, Meredith GE, Phillips J, et al. Neuronal

- hypertrophy in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2001, 21: 4789-800
- [2] Swann JW, Al-Noori S, Jiang M, et al. Spine loss and other dendritic abnormalities in epilepsy. *Hippocampus*, 2000, 10: 617-25
- [3] Danzer SC. Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis. *Exp Neurol*, 2012, 233: 22-32
- [4] Isokawa M. Remodeling dendritic spines in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett*, 1998, 258: 73-6
- [5] Santos VR, de Castro OW, Pun RY, et al. Contributions of mature granule cells to structural plasticity in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 2011, 197: 348-57
- [6] Muller M, Gahwiler BH, Rietschin L, et al. Reversible loss of dendritic spines and altered excitability after chronic epilepsy in hippocampal slice cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 257-61
- [7] Drakew A, Muller M, Gahwiler BH, et al. Spine loss in experimental epilepsy: quantitative light and electron microscopic analysis of intracellularly stained CA3 pyramidal cells in hippocampal slice cultures. *Neuroscience*, 1996, 70: 31-45
- [8] Swann JW. The spine loss paradox: clues to mechanisms and meaning. *Epilepsy Curr*, 2008, 8: 168-9
- [9] McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE*, 2006, 2006: re12
- [10] Ben-Ari Y. Epilepsies and neuronal plasticity: for better or for worse? *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10: 17-27
- [11] Risse GL. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47 Suppl 2: 87-9
- [12] Helmstaedter C. Cognitive outcome of status epilepticus in adults. *Epilepsia*, 2007, 48 Suppl 8: 85-90
- [13] Wong M. Modulation of dendritic spines in epilepsy: cellular mechanisms and functional implications. *Epilepsy Behav*, 2005, 7: 569-77
- [14] Wong M, Guo D. Dendritic spine pathology in epilepsy: cause or consequence? *Neuroscience*, 2013, 251: 141-50
- [15] Zha XM, Green SH, Dailey ME. Regulation of hippocampal synapse remodeling by epileptiform activity. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29: 494-506
- [16] Bellot A, Guivernau B, Tajés M, et al. The structure and function of actin cytoskeleton in mature glutamatergic dendritic spines. *Brain Res*, 2014, 1573: 1-16
- [17] Herzog A, Spravedlyvyy V, Kube K, et al. Adaptation of shape of dendritic spines by genetic algorithm[C]// Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems, International Conference, Kes 2004, Wellington, New Zealand, September 20-25, 2004. *Proceedings. DBLP*, 2004: 476-82
- [18] Sabatini BL, Maravall M, Svoboda K. Ca<sup>2+</sup> signaling in dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11: 349-56
- [19] Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*, 2007, 6: 275-84
- [20] Leite JP, Neder L, Arisi GM, et al. Plasticity, synaptic strength, and epilepsy: what can we learn from ultrastructural data? *Epilepsia*, 2005, 46 Suppl 5: 134-41
- [21] Guo D, Arnspiger S, Rensing NR, et al. Brief ASIC2 subunits seizures cause dendritic injury. *Neurobiol Dis*, 2012, 45: 348-55
- [22] Singh SP, He X, McNamara JO, et al. Morphological changes among hippocampal dentate granule cells exposed to early kindling-epileptogenesis. *Hippocampus*, 2013, 23: 1309-20
- [23] Siesjo BK, Ingvar M, Westerberg E. The influence of bicuculline-induced seizures on free fatty acid concentrations in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum. *J Neurochem*, 1982, 39: 796-802
- [24] Bhatt DH, Zhang S, Gan WB. Dendritic spine dynamics. *Annu Rev Physiol*, 2009, 71: 261-82
- [25] Sluka KA, Winter OC, Wemmie JA. Acid-sensing ion channels: A new target for pain and CNS diseases. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2009, 12: 693-704
- [26] Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, et al. Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends Neurosci*, 2010, 33: 121-9
- [27] Jing L, Chu XP, Jiang YQ, et al. N-glycosylation of acid-sensing ion channel 1a regulates its trafficking and acidosis-induced spine remodeling. *J Neurosci*, 2012, 32: 4080-91
- [28] Ziemann AE, Schnizler MK, Albert GW, et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 816-22
- [29] Folbergrova J, Jesina P, Drahota Z, et al. Mitochondrial complex I inhibition in cerebral cortex of immature rats following homocysteic acid-induced seizures. *Exp Neurol*, 2007, 204: 597-609
- [30] Siesjo BK. Lactic acidosis in the brain: occurrence, triggering mechanisms and pathophysiological importance. *Ciba Found Symp*, 1982, 87: 77-100
- [31] Hunt RF, Boychuk JA, Smith BN. Neural circuit mechanisms of post-traumatic epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 89
- [32] Wang W, Bradley SR, Richerson GB. Quantification of the response of rat medullary raphe neurones to independent changes in pH(o) and P(CO<sub>2</sub>). *J Physiol*, 2002, 540: 951-70
- [33] Stephan J, Haack N, Kafitz KW, et al. Kir4.1 channels mediate a depolarization of hippocampal astrocytes under hyperammonemic conditions in situ. *Glia*, 2012, 60: 965-78
- [34] Kreple CJ, Lu Y, Taugher RJ, et al. Acid-sensing ion channels contribute to synaptic transmission and inhibit cocaine-evoked plasticity. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 1083-91
- [35] Highstein SM, Holstein GR, Mann MA, et al. Evidence that protons act as neurotransmitters at vestibular hair cell-calyx afferent synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 5421-26
- [36] Wong-Goodrich SJ, Mellott TJ, Glenn MJ, et al. Prenatal choline supplementation attenuates neuropathological response to status epilepticus in the adult rat hippocampus. *Neurobiol Dis*, 2008, 30: 255-69

- [37] Takamori S. Transport of amino acid neurotransmitters into synaptic vesicles[M]. Sumiko Mochida eds. Presynaptic Terminals. Tokyo: Springer Japan, 2015: 275-94
- [38] Wonggoodrich SJ, Mellott TJ, Glenn MJ, et al. Prenatal choline supplementation attenuates neuropathological response to status epilepticus in the adult rat hippocampus. *Neurobiol Dis*, 2008, 30: 255
- [39] Traynelis SF, Cull-Candy SG. Proton inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar neurons. *Nature*, 1990, 345: 347-50
- [40] Tang CM, Dichter M, Morad M. Modulation of the N-methyl-D-aspartate channel by extracellular H<sup>+</sup>. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 6445-9
- [41] Palmer MJ, Taschenberger H, Hull C, et al. Synaptic activation of presynaptic glutamate transporter currents in nerve terminals. *J Neurosci*, 2003, 23: 4831-41
- [42] Vessey JP, Stratis AK, Daniels BA, et al. Proton-mediated feedback inhibition of presynaptic calcium channels at the cone photoreceptor synapse. *J Neurosci*, 2005, 25: 4108-17
- [43] Beg AA, Ernstrom GG, Nix P, et al. Protons act as a transmitter for muscle contraction in *C. elegans*. *Cell*, 2008, 132: 149-60
- [44] Zha XM, Dailey ME, Green SH. Role of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II in dendritic spine remodeling during epileptiform activity *in vitro*. *J Neurosci Res*, 2009, 87: 1969-79
- [45] Zha XM, Wemmie JA, Green SH, et al. Acid-sensing ion channel 1a is a postsynaptic proton receptor that affects the density of dendritic spines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 16556-61
- [46] Zeng LH, Xu L, Rensing NR, et al. Kainate seizures cause acute dendritic injury and actin depolymerization *in vivo*. *J Neurosci*, 2007, 27: 11604-13
- [47] Kurz JE, Moore BJ, Henderson SC, et al. A cellular mechanism for dendritic spine loss in the pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsia*, 2008, 49: 1696-710
- [48] Kumar V, Zhang MX, Swank MW, et al. Regulation of dendritic morphogenesis by Ras-PI3K-Akt-mTOR and Ras-MAPK signaling pathways. *J Neurosci*, 2005, 25: 11288-99
- [49] Zeng LH, Rensing NR, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2009, 29: 6964-72
- [50] Huang X, Zhang H, Yang J, et al. Pharmacological inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway suppresses acquired epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2010, 40: 193-9
- [51] Sugiura H, Tanaka H, Yasuda S, et al. Transducing neuronal activity into dendritic spine morphology: new roles for p38 MAP kinase and N-cadherin. *Neuroscientist*, 2009, 15: 90-104
- [52] Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 387-417
- [53] Wang YZ, Xu TL. Acidosis, acid-sensing ion channels, and neuronal cell death. *Mol Neurobiol*, 2011, 44: 350-8
- [54] Xiong ZG, Chu XP, Simon RP. Acid sensing ion channels-novel therapeutic targets for ischemic brain injury. *Front Biosci*, 2007, 12: 1376-86
- [55] Huang Y, Jiang N, Li J, et al. Two aspects of ASIC function: Synaptic plasticity and neuronal injury. *Neuropharmacology*, 2015, 94: 42-8
- [56] Sherwood TW, Lee KG, Gormley MG, et al. Heteromeric acid-sensing ion channels (ASICs) composed of ASIC2b and ASIC1a display novel channel properties and contribute to acidosis-induced neuronal death. *J Neurosci*, 2011, 31: 9723-34
- [57] Wang W, Richerson GB. Chemosensitivity of non-respiratory rat CNS neurons in tissue culture. *Brain Res*, 2000, 860: 119-29
- [58] Vukicevic M, Kellenberger S. Modulatory effects of acid-sensing ion channels on action potential generation in hippocampal neurons. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287: C682-90
- [59] Zha XM. Acid-sensing ion channels: trafficking and synaptic function. *Mol Brain*, 2013, 6: 1
- [60] Ferenczi EA, Vierock J, Atsuta-Tsunoda K, et al. Optogenetic approaches addressing extracellular modulation of neural excitability. *Sci Rep*, 2016, 6: 23947
- [61] Zha XM, Costa V, Harding AM, et al. ASIC2 subunits target acid-sensing ion channels to the synapse via an association with PSD-95. *J Neurosci*, 2009, 29: 8438-46
- [62] Wemmie JA, Coryell MW, Askwith CC, et al. Overexpression of acid-sensing ion channel 1a in transgenic mice increases acquired fear-related behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 3621-6
- [63] 王晶晶, 徐天乐. 靶向酸敏感离子通道的神经保护:酸毒性损伤机制的重新审视. *生理学报*, 2016, 68: 403-13
- [64] Wemmie JA, Chen J, Askwith CC, et al. The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory. *Neuron*, 2002, 34: 463-77
- [65] Coryell MW, Ziemann AE, Westmoreland PJ, et al. Targeting ASIC1a reduces innate fear and alters neuronal activity in the fear circuit. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 1140-8
- [66] Cho JH, Askwith CC. Presynaptic release probability is increased in hippocampal neurons from ASIC1 knockout mice. *J Neurophysiol*, 2008, 99: 426-41
- [67] Xiong ZG, Zhu XM, Chu XP, et al. Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. *Cell*, 2004, 118: 687-98
- [68] Yermolaieva O, Leonard AS, Schnizler MK, et al. Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 6752-7
- [69] Wu H, Wang C, Liu B, et al. Altered expression pattern of acid-sensing ion channel isoforms in piriform cortex after seizures. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 1782-93
- [70] Coryell MW, Ziemann AE, Westmoreland PJ, et al. Targeting ASIC1a reduces innate fear and alters neuronal activity in the fear circuit. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 1140-8
- [71] Weng JY, Lin YC, Lien CC. Cell type-specific expression

- of acid-sensing ion channels in hippocampal interneurons. *J Neurosci*, 2010, 30: 6548-58
- [72] Galvan EJ, Perez-Rosello T, Gomez-Lira G, et al. Synapse-specific compartmentalization of signaling cascades for LTP induction in CA3 interneurons. *Neuroscience*, 2015, 290: 332-45
- [73] Chu XP, Close N, Saugstad JA, et al. ASIC1a-specific modulation of acid-sensing ion channels in mouse cortical neurons by redox reagents. *J Neurosci*, 2006, 26: 5329-39
- [74] Askwith CC, Wemmie JA, Price MP, et al. Acid-sensing ion channel 2 (ASIC2) modulates ASIC1 H<sup>+</sup>-activated currents in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2004, 279: 18296-305
- [75] Chu XP, Close N, Saugstad JA, et al. ASIC1a-specific modulation of acid-sensing ion channels in mouse cortical neurons by redox reagents. *J Neurosci*, 2006, 26: 5329-39
- [76] Jonz MG, Barnes S. Proton modulation of ion channels in isolated horizontal cells of the goldfish retina. *J Physiol*, 2007, 581: 529-41