

地塞米松致子代大鼠海马轴突发育损伤

谢露露, 姚宝珍*

武汉大学人民医院儿科, 武汉 430000

摘要: 为了探讨地塞米松对子代大鼠海马轴突的影响,建立了孕期地塞米松暴露(prenatal dexamethasone exposure, PDE)模型。Wistar 大鼠于孕中晚期皮下注射地塞米松($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),部分子代于孕 20 天(GD20)、出生后 12 周(PW12)处死取海马样本,检测海马糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)活化指标以及轴突损伤指标。PDE 子代胎鼠海马 GR 活化,GR、糖皮质激素调节激酶 1(glucocorticoid-regulated kinase 1, SGK1)和 FK506 结合蛋白(FK506 binding protein 5, FKBP5)表达显著增加。轴突损伤指标包括生长相关蛋白 43(growth associated protein-43, GAP43)、信号素 3A(semaphorin 3A, SEMA3A)和集聚蛋白(agrins)表达明显升高。而 PDE 成年子代大鼠海马 GR 无明显活化,轴突损伤指标 GAP43、SEMA3A 和 AGRIN 表达明显升高。研究结果证实 PDE 通过活化胎海马 GR 引起轴突发育损伤,且轴突损伤可延续至出生后。

关键词: 糖皮质激素受体;海马;轴突损伤;神经疾病

DOI:10.19586/j.2095-2341.2021.0193

中图分类号:R742.8

文献标志码:A

Dexamethasone-induced Hippocampal Axon Developmental Damage in Offspring Rats

XIE Lulu, YAO Baozhen*

Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China

Abstract: In order to explore the effect of dexamethasone on the hippocampal axons of offspring rats, a prenatal dexamethasone exposure (PDE) model was established. Wistar rats were subcutaneously injected with dexamethasone ($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) in the second and third trimesters, some offspring were sacrificed during the gestational days of 20 (GD20) and at postnatal week of 12 (PW12), and the hippocampal glucocorticoid receptors (GR) activation index and axon damage index were detected. GR was activated in the hippocampus of PDE offspring, and the expressions of GR, glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) and FK506 binding protein 5 (FKBP5) were significantly increased. Axon damage indicators including growth-associated protein-43 (GAP43), semaphorin 3A (SEMA3A) and agrin expression were significantly increased. However, the hippocampal GR of PDE adult offspring rats was not significantly activated, and the expressions of axonal injury indicators GAP43, SEMA3A and AGRIN were significantly increased. The results confirmed that PDE induces axonal developmental damage by activating fetal hippocampal GR, and axonal damage can persist after birth.

Key words: glucocorticoid receptor; hippocampus; axon injury; neurological disease

据统计,每年有众多的新生儿死于早产并发症。而在早产新生儿中,最常见的死亡原因是呼吸窘迫综合征,这是一种与肺不成熟有关的急性肺疾病。地塞米松是一种合成的糖皮质激素受体

(glucocorticoid receptor, GR)激动剂,已广泛应用于早产新生儿,以降低新生儿呼吸窘迫综合征的风险^[1]。早期研究表明,应对预产期在 34 周以下的早产孕妇给予合成糖皮质激素(glucocorticoid,

收稿日期:2021-12-14;接受日期:2022-01-24

基金项目:武汉大学医学腾飞计划(TFLC2018001)。

联系方式:谢露露 E-mail:1318569752@qq.com; *通信作者 姚宝珍 E-mail:professoryao@aliyun.com

GC)治疗后再进行分娩^[2]。目前,对于有早产风险的孕妇来说,产前合成GC治疗已成为预防呼吸窘迫综合征、降低早期新生儿死亡率和发病率最有效的干预措施^[3]。其经典用法为每12小时肌注一次,每次6 mg,共4次,且一般采用多疗程治疗。本室前期研究证实大鼠孕期注射地塞米松暴露(prenatal dexamethasone exposure, PDE)可导致胎儿出生后海马神经发育毒性和下丘脑-垂体-肾上腺轴编程改变^[4-5]。研究表明,PDE可引起子代海马体质量降低、体积减少,且细胞凋亡增加^[5]。还有研究表明,PDE可减少齿状回中海马细胞的增殖以及降低海马神经可塑性^[6-7]。Uno等^[8]实验发现PDE的恒河猴海马CA区锥体神经元和齿状回颗粒神经元数量减少,CA3海马区的苔藓纤维的轴突突触末端显示出明显的变性。有大鼠实验表明,产前孕鼠使用地塞米松不同剂量及不同疗程会对大鼠发育造成损伤,且免疫组化结果显示海马脑神经元特异性烯醇化酶(neuro-specific enolase, NSE)阳性表达细胞减少,表达强度减弱^[9]。因此,推测PDE可能导致子代海马发育不良。然而,PDE所导致海马发育不良的机制在很大程度上尚不清楚。

轴突在海马发育中起着重要作用。轴突将自身神经元的信号传递给其他神经元,通过轴突和胞体-树突之间的信号传递构成了复杂的神经网络系统^[10]。轴突生长是一个不连续的过程,旁侧分支往往从生长锥停滞的地方长出,当停滞的生长锥继续生长时,分支出来的轴突也随之同时延伸。轴突作为神经元的组成结构,最主要的功能是将神经元胞体整合的神经电信号输出,其中轴突起始部的轴丘在绝大多数神经元中是产生神经信号的场所^[11-12]。当海马神经元轴突发育损伤时,神经信号传递异常,导致海马正常功能障碍,并可引起多种神经精神类疾病易感。研究表明,对壬基酚的发育暴露会导致海马轴突长度和密度明显降低,并损害轴突功能,从而造成海马神经毒性,包括动作电位产生和传播障碍、突触小泡再循环受到破坏以及神经可塑性抑制^[13]。另有研究表明,藏红花可通过促进海马轴突生长,从而提高海马神经元活力以及促进神经可塑性和神经发生^[14]。然而PDE是否可致子代海马轴突发育损伤尚不清楚。

为此,本研究拟在前期工作基础上开展海马GR改变介导孕期地塞米松暴露致子代大鼠海马

轴突发育损伤的研究。本研究的实施对于贯彻优生优育国策和早期防治胎源性海马轴突发育不良,具有重要理论和现实意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级Wistar大鼠雌雄各20只(雌性平均体质量为 220 ± 20 g,雄性平均体质量为 260 ± 20 g)由湖北省医院实验中心(编号2012—2014,认证号42000600002258)提供。常规饲料饲养。试验符合动物伦理学要求,实验方案得到武汉市中南医院伦理委员会认可与批准。

1.1.2 试剂 PCR引物由上海生工生物工程有限公司合成,GR(批号sc-12763)和NAPDH(批号sc-25778)抗体购于美国Santa Cruz公司;GAPDH(批号AC002)抗体购于武汉爱博泰克生物科技有限公司;核酸提取剂Trizol购于美国Invitrogen公司;4%多聚甲醛固定购于北京艾斯本技术有限公司;异氟醚购于美国Baxter Healthcare有限公司;地塞米松(国药准字H42020019)购于武汉双和药业有限公司。

1.1.3 仪器 分光光度计和ABI Step One RT-PCR热循环仪购于美国赛默飞世尔科技公司;光学显微镜购于北京生物科技有限公司;石蜡组织切片机购于湖南荣和科技公司;高速离心机购于上海佳德仪器公司;净化工作台购于苏洁医疗器械(苏州)有限公司。

1.2 方法

1.2.1 建立地塞米松暴露大鼠模型 大鼠经过1周的适应性喂养后进行繁殖和交配。将妊娠大鼠随机分为对照组和PDE组,每组8只。从妊娠第9天至妊娠第20天,PDE组和对照组大鼠分别皮下注射地塞米松 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和等量的0.9%氯化钠溶液。在孕20天上,将一部分孕鼠用异氟醚麻醉,然后处死。每组产仔数在8~14只的妊娠大鼠为合格,取出胎鼠并处死。从同窝中收集的剩余胎儿海马样本被汇集在一起,立即在液氮中冷冻,并保存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中以作进一步分析。

1.2.2 总RNA提取和逆转录RT-qPCR 根据试剂盒说明书提取总RNA。用分光光度计测定分离的总RNA的浓度和纯度,调整RNA浓度为 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 。从 $2\text{ }\mu\text{g}$ 总RNA制备单链cDNA。引

物见表1。RT-qPCR在10 μ L反应混合物中进行。为了更精确地量化基因转录本,测量管家基因

GAPDH的mRNA水平作为定量对照。相对扩增子表达量采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

表1 RT-qPCR中大鼠寡核苷酸引物及反应条件

Table 1 Rat oligonucleotide primers and reaction conditions used in RT-qPCR

基因名称	正向引物序列(5'→3')	反向引物序列(5'→3')	退火温度/ $^{\circ}$ C
糖皮质激素受体基因(<i>GR</i>)	5'-TGTTGGGGAGACGAGATTTT-3'	5'-TCATGCAACCGAAGTATGAAA-3'	58
糖皮质激素调节激酶1基因(<i>SGK1</i>)	5'-CAATAAGCGACACGGCTCTT-3'	5'-GCCGGTGGCTAACTAGGATA-3'	60
FK506结合蛋白基因(<i>FKBP5</i>)	5'-CCTCGTTGGAGAAGATCAAG-3'	5'-CGTGGTACTCCGTGTGATTG-3'	60
生长相关蛋白43基因(<i>GAP43</i>)	5'-CCAGAGTTAGAGAAGCGTTTAG-3'	5'-CAGGCATTTGCAGCTACT-3'	58
信号素3A基因(<i>SEMA3A</i>)	5'-CACAAGACGACAGGATATAAGG-3'	5'-GCCAATATACCAAGGCTCTC-3'	60
集聚蛋白基因(<i>AGRIN</i>)	5'-ACTTATGAATGCCTGTGTCC-3'	5'-GTGCCTTCTCACTCTCAATC-3'	58
磷酸甘油醛脱氢酶基因(<i>GAPDH</i>)	5'-GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG-3'	5'-ATGCTGGTGAAGACGCCAGTA-3'	60

1.2.3 蛋白免疫印迹 使用蛋白免疫印迹法检测大鼠海马和H19-7细胞中相应的蛋白表达。用GR抗体(1:2 000稀释)、GAPDH抗体(1:5 000稀释)在4 $^{\circ}$ C过夜。洗膜后再加入二抗继续室温孵育1 h,采用Image Pro Plus软件通过光密度测定法对条带进行分析。

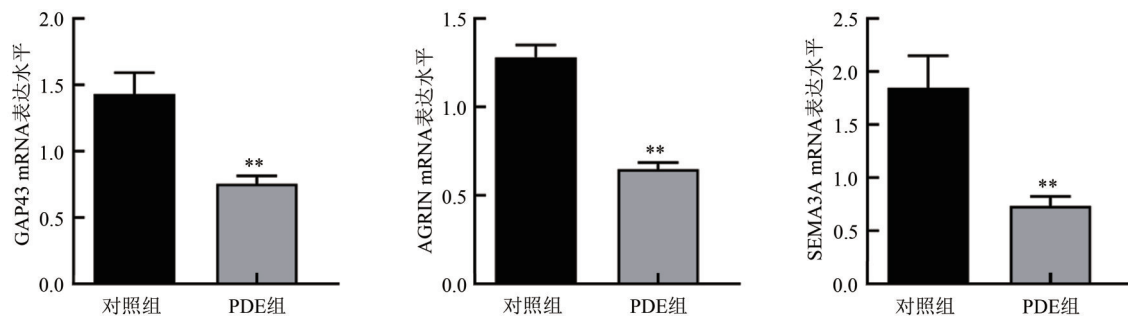
1.2.4 统计与分析 采用SPSS 20.0和Prism 8.0对实验数据进行分析。所有数据均表示为平均值 $\pm$ 标准差。独立样本 t 检验比较了对照组和PDE组的平均值。多组比较采用单因素方差分析检验,然后采用Dunnett- t 检验确定两组之间的显

著差异。 $P<0.05$ 被认为有统计学差异。

2 结果与分析

2.1 PDE致子代胎鼠海马轴突损伤

生长相关蛋白43(growth associated protein-43, GAP43)、信号素3A(semaphorin 3A, SEMA3A)和集聚蛋白(AGRIN)是反映轴突生长发育的重要指标。与对照组相比,PDE组子代胎鼠GAP43、SEMA3A和AGRIN mRNA表达明显下调($P<0.01$,图1)。提示PDE可致子代胎鼠海马轴突损伤。



注:**表示与对照组相比较,在 $P<0.01$ 水平有统计学差异。 $n=6$ 。

图1 子代胎鼠海马轴突损伤指标表达变化

Fig.1 Changes of hippocampal axon injury index in offspring fetal rats

2.2 PDE成年子代大鼠海马轴突损伤

本研究检测了成年子代大鼠的GAP43、SEMA3A和AGRIN的表达。结果显示,与对照组相比,成年子代大鼠GAP43、SEMA3A和AGRIN mRNA表达也出现了明显下调($P<0.01$,图2)。提示PDE致子代大鼠轴突发育损伤,并可延续至出

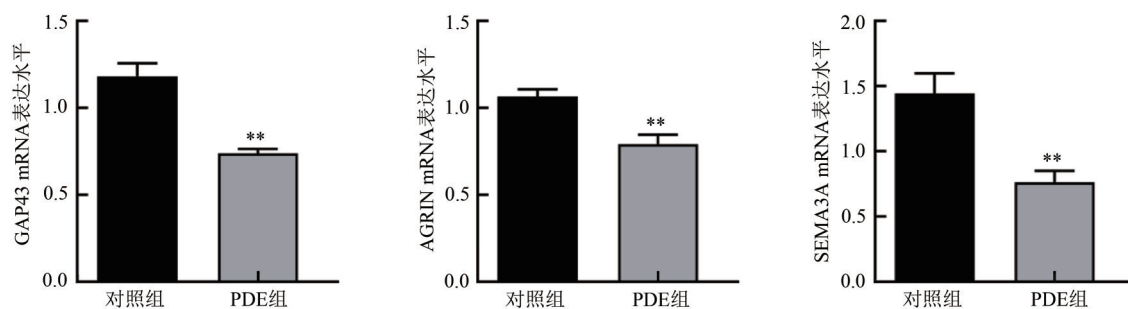
生后。

2.3 PDE子代胎鼠海马GR活化

地塞米松通过活化海马GR信号发挥效应,糖皮质激素调节激酶1(glucocorticoid-regulated kinase 1, SGK1)和FK506结合蛋白(FK506 binding protein 5, FKBP5)是GR的下游效应分

子,其表达可反映GR活化情况。如图3所示,与对照组相比,宫内PDE胎鼠海马GR mRNA和蛋白表达显著增加($P<0.01$),同时下游效应分子

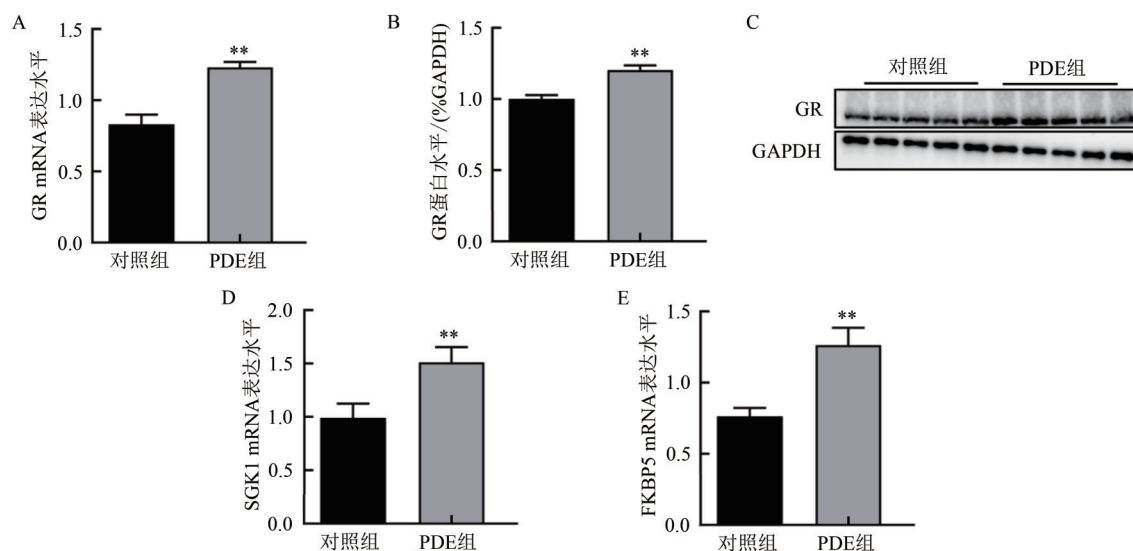
SGK1和FKBP5 mRNA表达也显著增加($P<0.01$)。结果表明,宫内时期PDE可致胎鼠海马GR活化。



注:**表示与对照组相比较,在 $P<0.01$ 水平有统计学差异。 $n=6$ 。

图2 子代成年大鼠海马轴突损伤指标表达变化

Fig.2 Expression changes of hippocampal axon injury indexes in offspring adult rats



A: 子代胎鼠GR的RT-qPCR检测; B: 子代胎鼠GR的Western blot定量结果; C: 子代胎鼠GR的Western blot检测; D: 子代胎鼠SGK1的RT-qPCR检测; E: 子代胎鼠FKBP5的RT-qPCR检测。**表示与对照组相比较,在 $P<0.01$ 水平有统计学差异。 $n=6$ 。

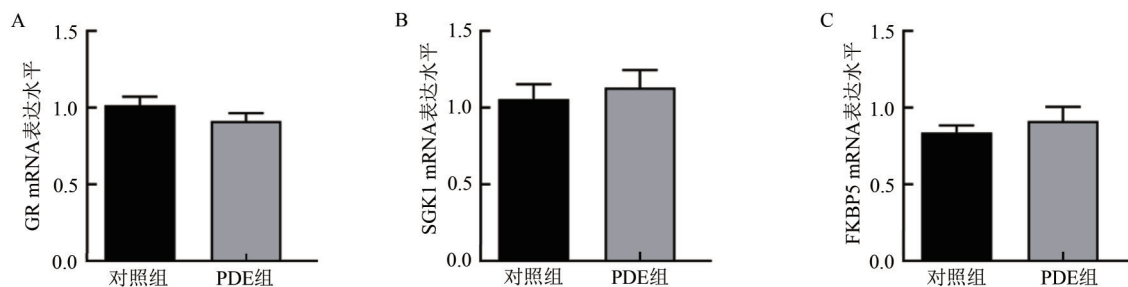
图3 子代胎鼠海马GR活化指标变化

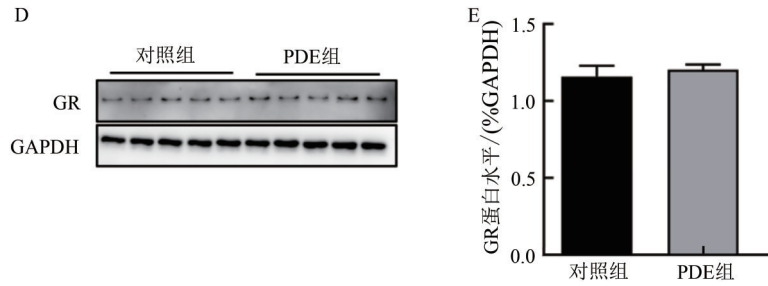
Fig.3 Changes of hippocampal GR activation in offspring fetal rats

2.4 PDE成年子代大鼠海马GR无明显变化

与对照组相比,PDE出生后子代大鼠海马GR、SGK1和FKBP5的mRNA表达无明显变化($P>0.05$,图4A-C)。蛋白免疫印迹结果也表明,PDE

成年子代大鼠海马GR蛋白也无明显变化($P>0.05$,图4D,E)。结果表明,宫内时期PDE可致胎鼠海马GR/HDAC2信号活化,但该变化不延续至出生后。





A: 子代成年大鼠GR的RT-qPCR检测;B: 子代成年大鼠SGK1的RT-qPCR检测;C: 子代成年大鼠FKBP5的RT-qPCR检测;D,E: 子代成年大鼠GR的Western blot检测。 $n=6$ 。

图4 成年子代大鼠海马GR活化指标变化

Fig.4 Changes of hippocampal GR activation indexes in adult offspring rats

3 讨论

地塞米松在临床上被广泛用于多种早产相关疾病的治疗,如前置胎盘、多胎妊娠、先天性肾上腺皮质增生症等^[15-16]。临床对于孕24~34周且有早产倾向的孕妇,常规给予单疗程或多疗程地塞米松治疗,可促进胎儿肺成熟、减少新生儿呼吸窘迫综合征发生和降低围生儿死亡率^[17]。然而,近年来越来越多的研究表明,产前应用地塞米松具有“双刃剑”效应,在有效防治妊娠疾病的同时可能引起子代的系列发育毒性,如胎儿宫内发育迟缓、神经发育受损等^[18-19]。根据人和大鼠的剂量转换关系(人:大鼠=1:6.17)和临床地塞米松用药剂量标准($0.05\sim 0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)^[19],本研究中使用 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 地塞米松暴露量相当于 $0.03\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 人群用药剂量^[20]。因此,本研究在实验中使用的地塞米松剂量是合理的,具有临床现实意义。

GAP43是一种胞膜磷酸蛋白质,也是神经元发育和可塑性的分子标志物,在引导轴突生长和调节轴突形成上起着关键作用^[21]。SEMA3A作为神经轴突发育的一个关键信号蛋白,参与多种生理过程。SEMA3A是一种分泌性蛋白,属于3号信号素家族,参与轴突排斥、树突分支、突触形成和神经元迁移过程^[22]。AGRIN是诱导神经元分化的“终止信号”,能够调节轴突和树突的生长以及树突分支^[23]。因此,本研究选择GAP43、SEMA3A和AGRIN作为反映轴突损伤指标。结果发现,PDE子代出生前、后GAP43、SEMA3A和AGRIN表达均显著增加,这些结果证实,PDE可导致子代海马轴突发育损伤,且这些改变可一直延续到出生后。

地塞米松作为外源性糖皮质激素作用于组织

局部GR后,可以通过调控胎儿时期组织发育相关相关基因表达介导子代大鼠出生前、后多脏器(睾丸、长骨等)发育不良并介导相关成年疾病易感。本研究结果表明,PDE可活化子代胎鼠海马GR。海马发育可从胚胎期一直持续至出生后,但胚胎期和出生后早期为海马发育的最重要时期,此阶段其发育过程对外界环境的变化尤其敏感,而各种母体宫内环境的改变可通过多种机制对海马的结构与认知功能产生不可逆的长期影响,增加子代成年后对多种神经精神疾病的易感性。轴突初始节(axon initial segment, AIS)的结构和功能可塑性对控制神经元兴奋性具有重要作用,而癫痫发病与神经元兴奋性密切相关^[24]。相关研究表明,毛果芸香碱诱发的癫痫大鼠在海马新生神经元中表现出较短的AIS长度^[24]。患有严重癫痫的患者中重编程神经元显示出明显的轴突形成缺陷^[25]。在毛果芸香碱诱发的癫痫模型中,海马苔藓纤维发芽增强,神经变性增加,轴突生长抑制以及神经元迁移异常^[26-27]。近期研究发现,在毛果芸香碱诱发的癫痫模型中,出现轴突异常再生或发芽,并进一步通过增强GABA信号从而延迟少突胶质细胞成熟以及引起髓鞘形成障碍^[28]。此研究也存在一定的局限性,尚未聚焦轴突与相关神经系统如癫痫的关联,以及GR导致海马轴突损伤之间的信号通路改变。后续将在分子水平对PDE介导GR活化导致子代海马轴突损伤的表现遗传机制进行研究,并与相关临床神经精神疾病联系。

参考文献

- [1] KHALAF-NAZZAL R, FRANCIS F. Hippocampal development-old and new findings[J]. Neuroscience, 2013, 248: 225-242.
- [2] QIN S, CHO S, CHEN T, *et al.* Hippocampal-neocortical func-

- tional reorganization underlies children's cognitive development[J]. *Nat. Neurosci.*, 2014, 17(9): 1263-1269.
- [3] BOCK J, WAINSTOCK T, BRAUN K, *et al.* Stress in utero: prenatal programming of brain plasticity and cognition[J]. *Biol. Psychiatry*, 2015, 78(5): 315-326.
 - [4] WITCHER M R, ELLIS T L. Astroglial networks and implications for therapeutic neuromodulation of epilepsy[J/OL]. *Front. Comput. Neurosci.*, 2012(6): 61[2022-01-22]. <https://doi.org/10.3389/fncom.2012.00061>.
 - [5] NOORLANDER C W, VISSER G H A, RAMAKERS G M J, *et al.* Prenatal corticosteroid exposure affects hippocampal plasticity and reduces lifespan[J]. *Dev. Neurobiol.*, 2008, 68(2): 237-246.
 - [6] ANDREWS M H, KOSTAKI A, SETIAWAN E, *et al.* Developmental regulation of 5-HT1A receptor mRNA in the fetal limbic system: response to antenatal glucocorticoid[J]. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 2004, 149(1): 39-44.
 - [7] NOORLANDER C W, TIJSSELING D, HESSEL E V S, *et al.* Antenatal glucocorticoid treatment affects hippocampal development in mice[J/OL]. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e85671[2022-01-22]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085671>.
 - [8] UNO H, LOHMILLER L, THIEME C, *et al.* Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus[J]. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 1990, 53(2): 157-167.
 - [9] 郭艳, 陈筱青, 李红英, 等. 产前不同剂量地塞米松对早产仔鼠脑发育的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2008, 28(12): 1584-1586.
 - [10] ZHANG C, RASBAND M N. Cytoskeletal control of axon domain assembly and function[J]. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2016, 39: 116-121.
 - [11] ADACHI R, YAMADA R, KUBA H. Plasticity of the axonal trigger zone[J]. *Neurosci. Rev. J. Bring. Neurobiol. Neurol. Psychiatry*, 2015, 21(3): 255-265.
 - [12] KOLE M H, BRETTE R. The electrical significance of axon location diversity[J]. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2018, 51: 52-59.
 - [13] LI S, YOU M, CHAI W, *et al.* Developmental exposure to non-ylphenol induced rat axonal injury in vivo and in vitro[J]. *Arch. Toxicol.*, 2019, 93(9): 2673-2687.
 - [14] WANG X, JIAO X, LIU Z, *et al.* Crocetin potentiates neurite growth in hippocampal neurons and facilitates functional recovery in rats with spinal cord injury[J]. *Neurosci. Bull.*, 2017, 33(6): 695-702.
 - [15] CROWTHER C A, MCKINLAY C J, MIDDLETON P, *et al.* Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes[J/OL]. *Cochrane Database System. Rev.*, 2015(7): CD003935[2022-01-22]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003935.pub4>.
 - [16] PATTANITTUM P, EWENS M R, LAOPAIBOON M, *et al.* Use of antenatal corticosteroids prior to preterm birth in four South East Asian countries within the SEA-ORCHID project[J/OL]. *BMC Pregn. Childbirth*, 2008, 8: 47[2022-01-22]. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-8-47>.
 - [17] RAJADURAI V S, TAN K H. The use and abuse of steroids in perinatal medicine[J]. *Ann. Acad. Med. Singap.*, 2003, 32(3): 324-334.
 - [18] VOGEL J P, SOUZA J P, GULMEZOGLU A M, *et al.* Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO multicountry survey on maternal and newborn health[J]. *Lancet*, 2014, 384(9957): 1869-1877.
 - [19] MOISIADIS V G, MATTHEWS S G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *nature reviews*[J]. *Endocrinology*, 2014, 10(7): 391-402.
 - [20] REAGAN-SHAW S, NIHAL M, AHMAD N. Dose translation from animal to human studies revisited[J]. *FASEB J.*, 2008, 22(3): 659-661.
 - [21] CHUNG D, SHUM A, CARAVEO G. GAP-43 and BASP1 in axon regeneration: implications for the treatment of neurodegenerative diseases[J/OL]. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2020, 8: 567537[2022-01-22]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.567537>.
 - [22] ZIAK J, WEISSOVA R, JEŘÁBKOVÁ K, *et al.* CRMP2 mediates Sema3F-dependent axon pruning and dendritic spine remodeling[J/OL]. *EMBO. Rep.*, 2020, 21(3): e48512[2022-01-22]. <https://doi.org/10.15252/embr.201948512>.
 - [23] OENTARYO M J, TSE A C K, LEE C W. Neuronal MT1-MMP mediates ECM clearance and Lrp4 cleavage for agrin deposition and signaling in presynaptic development[J/OL]. *J. Cell Sci.*, 2020, 133(15): jcs246710 [2022-01-22]. <https://doi.org/10.1242/jcs.246710>.
 - [24] LIU T T, FENG L, LIU H F, *et al.* Altered axon initial segment in hippocampal newborn neurons, associated with recurrence of temporal lobe epilepsy in rats[J]. *Mol. Med. Rep.*, 2017, 16(3): 3169-3178.
 - [25] APRILE D, FRUSCIONE F, BALDASSARIS, *et al.* TBC1D24 regulates axonal outgrowth and membrane trafficking at the growth cone in rodent and human neurons[J]. *Cell Death Differ.*, 2019, 26(11): 2464-2478.
 - [26] STOUFFER M A, GOLDEN J A, and FRANCIS F. Neuronal migration disorders: Focus on the cytoskeleton and epilepsy[J]. *Neurobiol. Dis.*, 2016, 92(Pt A): 18-45.
 - [27] LÖSING P, NITURAD C E, HARRER M, *et al.* SRF modulates seizure occurrence, activity induced gene transcription and hippocampal circuit reorganization in the mouse pilocarpine epilepsy model[J/OL]. *Mol. Brain*, 2017, 10(1): 30[2022-01-22]. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0310-2>.
 - [28] SONG X J, HAN W, HE R, *et al.* Alterations of hippocampal myelin sheath and axon sprouting by status convulsion and regulating Lingo-1 expression with RNA interference in immature and adult rats[J]. *Neurochem. Res.*, 2018, 43(3): 721-735.