doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.050

# 腺苷和一氧化氮在中枢神经系统相互作用及与癫痫相关性 *

谢承伟 张亚楠 李润平△

（第二军医大学海医系潜水医学教研室 上海 200433）

**摘要：**腺苷和一氧化氮（Nitric oxide，NO）都是十分活跃的具有多种生物活性的内源性物质。近年来，关于腺苷和 NO 在周围组织和中枢神经系统中的相互作用被广泛关注。腺苷在中枢神经系统中广泛存在，可作为整合中枢兴奋和抑制性神经递质的调节因子；NO 在中枢神经系统中具有广泛的生物学意义，既兼有第二信使和神经递质的性能，又是效应分子，参与多种生理功能，代谢衍生物有一定的中枢神经毒性。在中枢神经系统中，腺苷和 NO 之间可能有一定联系，本文综述了二者在中枢神经系统中的相互作用及其与癫痫的相关性，以期为中枢神经系统相关疾病的发病机制研究及防治方法提供新的思路。

**关键词：**腺苷；一氧化氮；癫痫；中枢神经系统

**中图分类号：**R742.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2017）15-2996-05

# Interaction between Adenosine and Nitric Oxide in the Central Nervous System and Relationship with the Therapy of Epilepsy*

*XIE Cheng-wei, ZHANG Ya-nan, LI Run-ping*△

*(Department of Diving medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)*

**ABSTRACT:** Adenosine and nitric oxide (NO) are very active endogenous substances with a variety of biological activities. In recent years, the interaction between adenosine and NO in the peripheral tissues and central nervous system (CNS) has been extensively concerned. Adenosine in the CNS is widespread, which can be used as the integration of the central excitatory and inhibitory neurotransmitter regulator. NO has extensive biological significance in the CNS, act as a second messenger, neurotransmitter and an effector molecule which involved in a variety of physiological functions. The metabolic derivatives of NO have certain central nervous system toxicity. Emerging studies have shown that adenosine and NO may have some interactions in the CNS. Here, we reviewed the interactions between adenosine and NO in CNS and its relationship with the therapy of epilepsy, in order toprovide novel ideas for CNS-related diseases therapy.

**Key words:** Adenosine; Nitric oxide(NO); Epilepsy; Central nervous system(CNS)

**Chinese Library Classification(CLC): R742.1 Documentcode: A**

**Article ID: 1673-6273(2017)15-2996-05**

## 前言

一氧化氮（NO）是一种信号分子，由 L- 精氨酸通过一氧化氮合酶（NOS）在不同类型细胞内合成[1,2]。根据它们的活性和组织类型命名了三种不同亚型的 NOS，其中神经元型 NOS（nNOS）和内皮型 NOS（eNOS）为钙依赖型，广泛分布于整个海马区和其它脑组织区域[3]。NO 除了正常的生理功能，如血管扩张，神经递质的释放，学习和记忆的形成外，在神经退行性变疾病中也起到了一定的作用，如老年性痴呆（Alzheimer's dementia），帕金森病（Parkinson disease）和亨廷顿舞蹈病（Huntington chorea）[2-4]。有关 NO 和癫痫之间的相互关系已经在不同的实验模型中研究过[5-8]，但 NO 在惊厥发作中的确切作用仍没有被完全了解。

腺苷是一种内源的抑制性神经调节物质，可调节多种生理过程[9]。腺苷通过四种 G 蛋白偶联受体 A1，A2A，A2B 和 A3 发挥作用[10]，主要通过降低膜兴奋性和神经递质的释放来抑制神经兴奋性的传播[11]。腺苷不仅参与了多种生理过程，在许多病理过程中也起到了重要作用，如癫痫。有研究显示，腺苷可以作为内源性抗惊厥物质[12]，这种作用已被多种实验性癫痫模型所证实[13-15]。

腺苷和 NO 的相互作用在心血管系统已有广泛研究[16]。在猪的冠状动脉中，腺苷受体激动剂 CGS-21680 和 NECA 要部分依赖内皮衍生的 NO 释放才能发挥作用[16]。在体外培养的猪冠状动脉内皮细胞中，腺苷受体激动剂通过促进 NO 的产生而增加环磷酸鸟苷酸（cGMP）生成，腺苷 A2A 和 A2B 受体介导了这种作用[17]。与此相对，有研究表明，NO 供体 SNAP（S-nitroso-Nacetylpenicillamine）和 SNP（sodium nitroprusside）也能增强海马基底细胞释放腺苷[18]。可以看出，腺苷和 NO 在中枢神经系统中确实存在一定的相互作用，并且对癫痫的防治有一定的影响。本文将对腺苷和 NO 在中枢神经系统中的相互作

* 基金项目：国家自然科学基金项目（81471813）

作者简介：谢承伟（1986-），男，硕士研究生，主要研究方向：高气压医学，电话：18258788427

△ 通讯作者：李润平，电话：021-81871142，E-mail：smartrpli@hotmail.com

(收稿日期：2016-07-27 接受日期：2016-08-23)

用,及其与癫痫防治的相关性进行综述。

## 1 腺苷在中枢神经系统中的作用

在中枢神经系统中，腺苷是一种效用明确的抑制性物质。腺苷来源途径广泛,其中在突触间隙,由神经元和星形胶质细胞释放的 ATP 经胞外核苷酸酶(ecto-nucleotidase,EN)快速降解成为腺苷,这是腺苷的主要来源[19,20],而且也是被重点关注的方面,其来源过程可以对 CNS 调控起到重要的影响。近年来关于腺苷在中枢神经系统中的作用主要集中在对癫痫影响的研究方面,其中对癫痫发病机制的研究主要集中在胶质细胞增生及腺苷功能紊乱等方面[21,22]。

腺苷全称为腺嘌呤核苷,由腺苷和戊糖结合形成,在中枢神经系统中广泛存在[23]。体内腺苷的来源主要包括以下三种途径:(1)在体内耗能增加或能量供应相对不足时,ATP 失去 2 个磷酸转变成 AMP,后者在 5'- 核苷酸酶作用下脱去磷酸转化成腺苷;(2) 腺嘌呤可与 1- 磷酸戊糖作用，转变为磷酸和腺苷;(3)S- 腺苷同型半胱氨酸经水解后可以产生同型半胱氨酸和腺苷。腺苷的代谢途径主要有两条,分别是:(1)在腺苷脱氨酶的作用下,生成次黄嘌呤和次黄嘌呤核苷酸,最后变成腺苷的最终代谢产物 -- 尿酸;(2) 大部分腺苷通过双向平衡转运体进入细胞内,在细胞内合成 ATP。

腺苷可作为整合中枢兴奋及抑制性神经递质的调节因子。它与神经突触前膜上腺苷 A1 受体结合后,可抑制兴奋性神经递质谷氨酸的释放;与突触后膜上 A1 受体结合,则可激活 $K^+$ 通道使突触后神经元超极化而阻滞兴奋性的传播。它与腺苷 A2A 受体结合后,会促进兴奋性神经递质的释放而加速癫痫发作[24,25]。此外,突触间隙中的腺苷浓度主要受仅存在于星形胶质细胞内的腺苷激酶(adenosine kinase,ADK)的调控,它可将腺苷磷酸化生成 AMP,随着胞内腺苷的减少,胞外的腺苷可通过细胞膜上核苷转运体进入细胞内,这一过程是清除突触内腺苷的主要途径[26,27]。因此,星形胶质细胞中的 ADK 是决定突触内腺苷浓度,进而调控突触兴奋性传播的关键因素。ADK 活性升高,将使突触内腺苷含量减少,促发癫痫。通过抑制 ADK,有望找到防治癫痫的新措施[28]。

## 2 NO 在中枢神经系统中的作用

一氧化氮(NO)是具有广泛而重要作用的生物学介质。在过去 20 多年里,NO 相关生物学作用被广泛报道,目前认为它既是效应分子,又兼有第二信使和神经递质的功能,在中枢神经系统中参与多种生理活动[29]。在某些条件下,NO 还能对神经细胞产生毒性作用。在体内,NO 合成需要由几种不同的 NOS 催化,以 L- 精氨酸为底物,以还原型辅酶Ⅱ(NADPH)作为电子供体,生成 NO 和 L- 瓜氨酸[30,31]。

NO 参与了多种细胞功能,包括神经传递,血管紧张度调节，免疫调节等，因此不同的 NOS 具有不同的调节功能。在 CNS 中,NO 的产生与认知功能紧密关联，作用包括从突触可塑性的感应和维持到睡眠、食欲、体温和神经分泌的控制[32-34]。在周围神经系统(Peripheral nervous system,PNS)中,NO 参与了肾上腺素能,非胆碱能对平滑肌细胞松弛的调节。NO 主要是通过与众多胞内靶目标结合，触发一系列信号转导通路,导致信号的抑制或激活。

除了以上生理功能外,若 NO 在体内过量生成,则会产生有害作用[35]。此外,若细胞处于氧化激活状态,NO 能够通过氧化还原反应与体内氧自由基形成毒性化合物（属于 " 活性氮 " 家族 RNS),可导致细胞损伤[32-35]。近年来的研究结果认为," 亚硝化应激 " 状态可被用来定义细胞损伤的程度,这种损伤由过量 NO 和 " 活性氮 "(RNS)导致(过氧亚硝酸盐和氮氧化物)。NO 和 RNS 与神经退行性变病理有关联[36,37],最初的研究认为,NO 和超氧阴离子反应产生的过氧亚硝酸盐导致了神经退行性变的细胞损伤,如老年痴呆症的退行性变。研究中基于 " 氧化应激 " 的概念提出了 " 亚硝化应激 " 的概念[32-35],从而为 NO 在神经毒性研究方面提供了新的研究概念。

## 3 腺苷与 NO 的相互作用及其对惊厥发作的影响

正是由于腺苷和 NO 在中枢神经系统中都具有广泛的作用,所以有必要关注它们之间的相互作用及其对中枢活动的影响。

### 3.1 腺苷和 NO 在信号转导方面的相互作用

研究显示,L-arginine-NO-cGMP 信号通路和腺苷调控机制在中枢神经系统中有相互影响[38]。在中枢基底节、纹状体和海马区,NO 会促进腺苷的释放，这些均与二者的通路调节有关。环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)是两种重要的第二信使,cAMP 和 cGMP 体系是由受体、环化酶,以及偶联于两者间的 G 蛋白组成的多种活性蛋白的传递系统，对细胞离子通道等都起到一定的调节作用,进而影响到神经的调节。神经调节的正常活动离不开 cAMP 和 cGMP 信使体系,这两种信号通路相互拮抗,相互制约,共同调节着细胞的正常生理功能,两者的平衡,是人体健康的保障;两者的失衡,则导致疾病的发生。

体内 NO 发挥作用和 cGMP 有着密切的关系,NO/cGMP 信号级联参与了诸如平滑肌松弛，血小板聚集和神经信号传输;cGMP 介导的反应机制可能通过激活 G 蛋白激酶，脱磷酸化肌球蛋白轻链激酶,刺激 $Ca^{2+}$-ATP 酶,开放 $K^+$ 通道,抑制 $Ca^{2+}$ 内流等[39]。cGMP 对于 NO 的响应是通过两种 NO 敏感的鸟苷酸环化酶(NO-GC1 和 NO-GC2)起作用的。在中枢神经系统中,这两种反应亚型起到不同作用,一种是记忆长时程增强,另一种是通过超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(heperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels,HCN 通道)来增加海马区 CA1 区谷氨酸释放而增强神经兴奋性[39]。

腺苷在突触前膜激活腺苷 A1 受体(A1R)后,抑制腺苷酸环化酶,使 cAMP 含量下降,调节 cAMP 依赖的蛋白激酶活性,使得肌球蛋白轻链激酶活性降低,肌球蛋白磷酸化减少,抑制 $Ca^{2+}$ 内流,刺激 $Ca^{2+}$ 外流,开放依赖性 $K^+$ 通道[40]。

因此,NO 影响 cGMP 信号通路，腺苷影响 cAMP 信号通路，而 cGMP 和 cAMP 系统在体内有着十分密切的相互作用,这是 NO 和腺苷在中枢神经系统中相互作用的基础。

### 3.2 腺苷和 NO 在血管调节方面的相互影响

研究表明,腺苷和 NO 在调节血管内皮细胞功能及血流方面有较为密切的相互作用。腺苷能够通过激活入球小动脉的 A1 受体调节球管反馈机制，而 NO 和血管紧张素Ⅱ能够调节球管反馈的敏感性。在离体肾入球小动脉中,腺苷有双相调节作用,摩尔浓度范围(7%)的腺苷有一定的血管收缩作用,高浓

度则有强烈的血管扩张作用。此外,腺苷和血管紧张素及 NO 之间有一定的协同作用,在一些动态运动实验中,NO 和腺苷对血管供血和输氧显示出有共同的影响。理论上,NO 释放跟血管扩张以及肌肉的收缩有关 [41],NO 合酶抑制剂可以明显降低肢体基础血流量。间充质内腺苷的释放速率与肌肉收缩紧张度及肌肉血管血流量大小有关,腺苷受体阻滞剂能减弱因运动收缩引起的骨骼肌血管扩张幅度[42]。在动态实验中,有 NO 存在的情况下,腺苷不能起到血管舒张作用,缺乏 NO 时,腺苷扩血管作用得到了加强[43]。此外,腺苷和 NO 在心血管系统中也存在相互作用。在体外培养的猪冠状动脉内皮细胞中发现,腺苷受体激动剂能增加 NO 及亚硝酸盐的产生,并通过 A2A,A2B 受体增强 cGMP 的作用,表明腺苷可以影响 NO 的产生,从而可能影响体内彼此间的平衡。因此,腺苷和 NO 在调节血管功能及血流方面具有多方面相互影响。中枢神经系统的多种生理活动都与血管功能及血流量密切相关,腺苷和 NO 相互作用对血管活动的影响必然也会对中枢神经系统功能产生影响。

### 3.3 腺苷和 NO 在神经组织中的相互影响

腺苷和 NO 之间的相互作用在中枢神经系统和周围神经组织中都有研究。NO 可以促进腺苷产生和释放,增强腺苷 A1 受体的功能,这可能与对抗 NO 的神经毒性相关[44]。但 NO 与 $O_2\cdot^-$ 生成的 $ONOO^-$ 可以抑制 A1 受体激动剂与受体的结合而减弱腺苷的中枢抑制作用[20]。此外,腺苷也可引起 NO 从星形胶质细胞中释放[45]。

研究发现,NO 产生和腺苷 A2B 受体之间有直接的联系[17],将腺苷注射到孤束核(NTS)能引起心动过缓及心血管系统抑制,但是在注射腺苷前使用腺苷受体阻滞剂 1,3-dipropyl-8-sulfophenylxanthine (DPSPX) 和 NOS 抑制剂 NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA)/L-NAME 则都能减缓腺苷的心血管抑制作用,表明 NO 能调节腺苷在孤束核的作用[46]。同样地,腺苷在中枢神经系统中通过与 A1R 受体结合能够抑制惊厥发作,而上述表明 NO 能调节腺苷,所以 NO 和腺苷可能会对惊厥的调控起到一定的影响。此外,NO 供体 SNAP 和 SNP 能以剂量依赖的方式引起嘌呤释放[18],NO 能激发鸟苷酸环化酶和增加内源性 cGMP 含量,进而能改变神经末梢释放的神经活性物质的含量[47]。SNAP 刺激脑皮质释放神经递质的能力可被氧自由基和超氧物歧化酶所阻滞,并生成过氧亚硝酸盐[48],过氧亚硝酸盐能通过 NO 与细胞的相互作用促进嘌呤增加。腺苷在海马突触前的抑制作用能被 NO 或超氧化物阻滞,与此相反,NO 合酶抑制剂 L-NAME 能通过干预电生理活动触发长时程增强(LTP)而避免腺苷作用的降低。这些研究结果均显示 NO 参与了腺苷作用的调节[49]。

### 3.4 腺苷和 NO 相互作用对惊厥发作的影响

内源性 NO 在癫痫病理生理过程中的确切作用仍不清楚,并存有争议。一些研究表明,NO 可能充当了内源性抗惊厥物质,但也有的认为它有促惊厥作用[50]。有研究表明 NOS 抑制剂(L-NNA)能延长戊四唑引发阵挛的起始时间[51];中枢型 NOS 抑制剂 7- 硝基吲唑能增强抗癫痫药的效用,因此 NO 可能有诱发癫痫的作用[52]。然而,也有研究显示 NO 能减少印防己毒素引发痉挛的次数[52]。侧脑室注射NO 供体 SNP 可以减少青霉素引发的癫痫,SNP 还能显著抑制麻醉大鼠的癫痫活动[53]。此外,L- 精氨酸也显示能抑制癫痫活动,而 7-NI 在青霉素引发癫痫前 30min 注射则能显著缩短癫痫潜伏期[54]。这些研究结果都表明,NO 确实有一定的抗惊厥作用。

NMDA 是兴奋性氨基酸递质受体亚型之一,该受体功能障碍与一系列神经系统疾病有关,NO 通过对其作用产生神经抑制作用,从而发挥抑制癫痫功效。NO 通过门冬氨酸受体(NMDA)抑制癫痫的作用通过以下三个途径产生:(1)竞争性抑制 NMDA;(2) 通过与 NMDA 受体氧化还原结构域相互作用发挥其神经保护和抗惊厥作用;(3)cGMP 通过竞争性识别 NMDA 受体结构域而导致 NMDA 受体被抑制[55]。

实验和临床研究均显示腺苷具有抗惊厥作用。内源性腺苷可以阻止健康人脑惊厥的发生和发展[9],难治性癫痫患者在惊厥发作时腺苷的含量能增加到正常时的 6-31 倍[56]。腺苷的抗惊厥作用主要是通过 A1 受体实现的[57]。研究还显示,腺苷对抗各种诱发剂引起的癫痫需要 NO 介导[58,59]。有报道腺苷对抗戊四唑引发的癫痫作用可能有 L-arginine-NO-cGMP 通路的参与[38],因为腺苷的抗惊厥作用能被 L-arginine 或 SNP 减弱。腺苷在非有效剂量时,若与 NO 合酶抑制剂 L-NAME 或 7-NI 联用,也能表现出强效抗惊厥作用[38]。与此相反,也有研究表明,L-NAME 能阻止腺苷的抗惊厥作用,NO 产生被阻滞时,腺苷抑制效应就会消失。因这些截然相反的结果都表明,NO 至少部分参与了腺苷中枢抑制作用的调节[60],并且腺苷和 NO 在中枢神经系统中的作用是十分复杂的。

## 4 腺苷和 NO 在治疗癫痫方面的研究进展

关于腺苷和 NO 防治癫痫的作用已有较多报道。

目前关于腺苷治疗癫痫的研究主要包括以下几个方面:(1)外源性腺苷药物治疗不仅可以对抗惊厥,还可以治疗癫痫发作。腺苷激酶(ADK)抑制剂可以很好的增加内源性腺苷的含量,治疗癫痫效果明显;(2)将外源性可释放腺苷的细胞定点移植到病灶区,触发腺苷的大量产生,治疗癫痫;(3)将腺病毒改造,用于提高对抗 ADK 基因的表达,从而增加组织内腺苷含量;(4)饮食干预,低碳水化合物的高脂肪生酮饮食能增加体内腺苷的量,也可用于治疗癫痫;(5)神经胶质细胞的基因型改造治疗[61]。

关于 NO 在癫痫治疗方面的研究,目前观点还不统一。一些研究认为 NO 可以作为内源性抗惊厥物质[62],但也有研究者认为其有促进惊厥和加速癫痫发作的作用[63]。NO 和多巴胺能受体间有密切的关系,NO 在中枢神经系统内能减少胞外多巴胺的吸收,从而引发多巴胺受体激活促进癫痫发作;相反,通过多巴胺能发挥抗惊厥的药物被证明 NO 参与了其中[64]。最新研究表明,一种抗惊厥药物阿立哌唑是通过促进 NO 释放起效的[65]。抗惊厥药物姜黄素,主要是通过激活腺苷 A1 受体发挥作用[66]。新近的研究显示,它还可以通过 L-arginine-NO 通路发挥作用,并且 nNOS 在此过程中发挥了重要作用,姜黄素通过抑制 nNOS 的活性减少体内 NO 的含量,从而产生了抗惊厥作用[67]。

研究腺苷和 NO 的相互作用及其对癫痫发生的影响,对于找到新的癫痫发病机制和防治措施可能会带来新的突破。虽然目前对于腺苷和 NO 之间的相互关系已有一些研究,但对于二者的确切关系及具体机制还有很多不明确的地方,对于癫痫的

可能影响也还有待进一步深入探讨。

## 参 考 文 献(References)


[1] Ferraro G, Sardo P. Nitric oxide and brain hyperexcitability [J]. In Vivo, 2004, 18(3): 357-366

[2] Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function[J]. ProgNeurobiol,2001, 64(1): 51-68

[3] Marangoz AH, Yildirim M, AyyildizM, et al. The interactions of nitric oxide and acetylcholine on penicillin-induced epilepsy in rats [J]. Neurochem Res, 2012, 37(7): 1465-1474

[4] Yildirim M, Marangoz C. Effects of nitric oxide on passive avoidance learning in rats[J]. Intern J Neuroscience, 2004, 114(5): 597-606

[5] Carletti F, Gambino G, Rizzo V, et al. Cannabinoid and nitric oxide signaling interplay in the modulation of hippocampal hyperexcitability: Study on electrophysiological and behavioral models of temporal lobe epilepsy in the rat[J]. Neuroscience, 2015, 303: 149-159

[6] WMoezi L, Shafaroodi H, HassanipourM,et al.Chronic administration of atorvastatin induced anti-convulsant effects in mice: the role of nitric oxide[J]. Epilepsy Behav, 2012,23(4): 399-404

[7] Ayyildiz M, Yildirim M, Agar E. The involvement of nitric oxide in the anticonvulsant effects of α-tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats[J]. Epilepsy Res, 2007, 73(2): 166-172

[8] Yildirim M, Ayyildiz M, Agar E. Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity[J]. Seizure, 2010, 19(2): 102-108

[9] Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system[J]. Ann Rev Neurosci, 2001, 24: 31-55

[10] Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, et al. International Union of Pharmacology.XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors[J]. Pharmacol Rev, 2001, 53(4): 527-552

[11] KannoT, NishizakiT. A(2a) adenosine receptor mediates PKA-dependent glutamate release from synaptic-like vesicles and Ca (2+) efflux from an IP(3)- and ryanodine-insensitive intracellular calcium store in astrocytes[J]. Cell PhysiolBiochem, 2012, 30(6): 1398-1412

[12] BoisonD. Adenosinergic signaling in epilepsy[J]. Neuropharmacology, 2016, 104: 131-139

[13] Aronica E, Sandau US, Iyer A, et al. Glial adenosine kinase--a neuropathological marker of the epileptic brain [J]. NeurochemInt, 2013, 63(7): 688-695

[14] Huber A, Güttinger M, Möhler H, et al. Seizure suppression by adenosine A2A receptor activation in a rat model of audiogenic brainstem epilepsy[J]. NeurosciLett, 2002, 329(3): 289-292

[15] Fedele DE, Li T, Lan JQ, et al. Adenosine A1 receptors are crucial in keeping an epileptic focus localized [J]. Exp Neurol, 2006, 200(1): 184-190

[16] Abebe W, Hussain T, Olanrewaju HA, et al. Role of nitric oxide in adenosine receptor-mediated relaxation of porcine coronary artery[J]. Am J Physiol, 1995, 269(5pt 2): 1672-1678

[17] Olanrewaju HA, Mustafa SJ. Adenosine A2A and A2B receptors mediated nitric oxide production in coronary artery endothelial cells[J]. Gen Pharmacol, 2000, 35(3): 171-177

[18] Fallahi N, Broad RM, Jin S, et al. Release of from rat hippocampal slices by nitric oxide donors[J]. J Neurochem, 1996, 67(1): 186-193

[19] Williams-Karnesky RL, Sandau US, LusardiTA, et al. Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis[J]. J Clin Invest, 2013, 123(8): 3552-3563

[20] Boison D. Adenosine kinase: exploitation for therapeutic gain [J]. Pharmacol Rev, 2013, 65(3): 906-943

[21] KobowK, BlümekeI. Themethylation hypothesis: doepigeneticchromatin modifications play a role in epileptogenesis? [J]. Epilepsia, 2011, 52(s4): 15-19

[22] QureshiIA, Mehler MF. Epigeneticmechanisms underlying human epileptic disorders and the process of epileptogenesis [J]. Neurobiology of disease, 2010, 39(1): 53-60

[23] DullaCG, Masino SA. Physiologic and metabolic regulation of adenosine: Mechanisms[M]. Adenosine, Springer, 2013, 29(5): 87-107

[24] Boison D, Sandau US, Ruskin DN, et al. Homeostaticcontrol of brain function - new approaches to understand epileptogenesis [J]. Front Cell Neurosci, 2013, 7: 109

[25] Boison D. Adenosine and seizure termination: endogenous mechanisms[J]. Epilepsy Curr, 2013, 13(1): 35-37

[26] Boison D. Adenosine kinase: exploitation for therapeutic gain [J]. Pharmacol Rev, 2013, 65(3): 906-943

[27] Aronica E, Sandau US, IyerA, et al. Glial adenosine kinase--a neuropathological marker of the epileptic brain [J]. NeurochemInt, 2013, 63(7): 688-695

[28] Boison D. Role of adenosine in status epilepticus: a potential new target?[J]. Epilepsia, 2013, 54(Suppl 6): 20-22

[29] Calabrese V, Mancuso C, Calvani M,et al. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity [J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(10): 766-775

[30] BredtDS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology[J]. Free RadicRes, 1999, 31 (6): 577-596

[31] Calabrese V, ButterfieldD A, ScapagniniG, et al. Redox regulation of heat shock protein expression by signaling involving nitric oxide and carbon monoxide: relevance to brain aging, neurodegenerative disorders, and longevity[J]. AntioxidRedox Signal, 2006, 8(3-4): 444-477

[32] GuixF X, Uribesalgo I, ComaM, MunozFJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain[J]. Prog Neurobiol, 2005, 76(2): 126-152

[33] RivierC. Role of gaseous neurotransmitters in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Ann. NY Acad Sci, 2001, 933(1): 254-264

[34] McCannSM. The nitric oxide hypothesis of brain aging [J]. Exp. Gerontol, 1998, 33(7): 431-440

[35] Pacher P, BeckmanJS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease[J]. Physiol. Rev, 2007, 87(1): 315-424

[36] Sultana R. Identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain using a redox proteomics approach [J]. NeurobiolDis, 2006, 22 (1): 76-87

[37] Castegna A. Proteomic identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain[J]. J Neurochem, 2003, 85(6): 1394-1401

[38] Akula KK, Dhir A, Kulkarni SK. Nitric oxide signaling pathway in the anti-convulsant effect of adenosine against pentylenetetrazol-induced seizure threshold in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 587(1-3): 129-134

[39] Russwurm M, Russwurm C, Koesling D. NO/cGMP: the past, the present,and the future [J]. Methods in Molecular Biology, 2013, 1020

(1020): 1-16

[40] Muzzi M, CoppiE, PuglieseAM, et a1. Anticonvulsantefectof AMP by direct activation o fadenosine A1 receptor [J]. Experimental neurology, 2013, 250: 189-193

[41] FurchgottRF. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide [J]. JAMA, 1996, 276(14): 1186-1188

[42] Frandsenn U, Bangsbo J, Sander M, et al. Exercise-induced hyperaemia and leg oxygen uptake are not altered during effective inhibition of nitric oxide synthase with N (G)-nitro-L-arginine methyl ester in humans[J]. J Physiol, 2001, 531(1): 257-264

[43] Casey DP, Mohamed EA, Joyner MJ. Role of nitric oxide and adenosine in the onset of vasodilation during dynamic forearm exercise[J]. Eur J Appl Physiol, 2013, 113(2): 295-303

[44] Akula KK, Dhir A, Kulkarni SK. Nitric oxide signaling pathway in the anti-convulsanteffectof adenosine against pentylenetetrazol-induced seizure threshold in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 587(1-3): 129-134

[45] Yildirim M, Marangoz AH, Ayyildiz M, et al. The interactions of nitric oxide and adenosine on penicillin-induced epileptiform activity in rats[J]. ActaNeurobiolExp (Wars), 2011, 71(2): 208-219

[46] Lo WC, Jan CR, Wu SN, et al.Cardiovascular effects of nitric oxide and adenosine in the nucleus tractussolitarii of rats [J]. Hypertension, 1998, 32(6): 1034-1038

[47] Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. Annual Review of Physiology, 1995, 57(3): 683-706

[48] Ohkuma S, Katsura, M Guo JL, et al. Involvement of peroxynitrite in N-methyl-Daspartate- and sodium nitroprusside-induced release of acetylcholine from mouse cerebral cortical neurons[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1995, 31(1-2): 185-193

[49] Shahraki A, Stone TW. Blockade of presynaptic adenosine A1 receptor responses by nitric oxide and superoxide in rat hippocampus[J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(3): 719-728

[50] Bosnak M, Ayyildiz M, Yildirim M, et al. The role of nitric oxide in the anticonvulsant effects of pyridoxine on penicillin-induced epileptiform activity in rats[J]. Epilepsy Res, 2007, 76(1): 49-59

[51] Bashkatova V, Vitskova G, Narkevich V, et al. Nitric oxide content measured by ESR-spectroscopy in the rat brain is increased during pentylenetetrazole-induced seizures [J]. J MolNeurosci, 2000, 14(3): 183-190

[52] Rajasekaran K, Jayakumar R, Venkatachalam K .Increased neuronal nitric oxide synthase (nNOS) activity triggers picrotoxin-induced seizures in rats and evidence for participation of nNOS mechanism in the action of antiepileptic drugs[J]. Brain Res, 2003, 979(1-2): 85-97

[53] Paul V, Ekambaram P. Demonstrating the dose- and time-related effects of 7-nitroindazole on picrotoxin-induced convulsions, memory formation, brain nitric oxide synthase activity, and nitric oxide concentration in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004, 77(1): 1-8

[54] Marangoz C, BagiriciF. Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats[J]. Jpn J Pharmacol, 2001, 86(3): 297-301

[55] Manzoni O, Prezeau L, Desagher S, et al. Sodiumnitroprusside blocks NMDA receptors via formation of ferrocyanideions [J]. Neuroreport, 1992, 3(1): 77-80

[56] During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness [J]. Ann Neurol, 1992, 32 (5): 618-624

[57] Malhotra J, Gupta YK. Effect of adenosine receptor modulation on pentylenetetrazole-induced seizures in rats [J]. Br J Pharmacol, 1997, 120(2): 282-288

[58] Fragata IR, Ribeiro JA, Sebastião AM. Nitric oxide mediates interactions between GABAA receptors and adenosine A1 receptors in the rat hippocampus[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 543(1-3): 32-39

[59] Janigro D, Wender R, Ransom G, et al. Adenosine-induced release of nitric oxide from cortical astrocytes [J]. Neuroreport, 1996, 7 (10): 1640-1644

[60] Yildirim M, Marangoz AH, Ayyildiz M, et al. The interactions of nitric oxide and adenosine on penicillin-induced epileptiform activity in rats[J]. ActaNeurobiolExp (Wars), 2011, 71(2): 208-219

[61] Boison D. Adenosinergic signaling in epilepsy [J]. Neuropharmacology, 2015, 104: 131-139

[62] Bosnak M, Ayyildiz M, Yildirim M, et al. The role of nitric oxide in the anticonvulsant effects of pyridoxine on penicillin-induced epileptiform activity in rats[J]. Epilepsy Res, 2007, 73(2): 166-172

[63] Zandieh A, Maleki F, Hajimirzabeigi A, et al. Anticonvulsant effect of celecoxib on pentylenetetrazole-induced convulsion: Modulation by NO pathway[J]. ActaNeurobiolExp (Wars), 2010, 70(4): 390-397

[64] Kiss JP, Zsilla G, Vizi ES. Inhibitory effect of nitric oxide on dopamine transporters: interneuronal communication without receptors[J]. NeurochemInt, 2004, 45(45): 485-489

[65] Shafaroodi H, Oveisi S, HosseiniM, et al. The effect of acute aripiprazole treatment on chemically and electrically induced seizures in mice: The role of nitric oxide[J]. Epilepsy Behav, 2015, 48: 35-40

[66] Akula KK, Kulkarni SK. Effect of curcumin against pentylenetetrazol-induced seizure threshold in mice: possible involvement of adenosine A1 receptors[J]. Phytotherapy Research, 2014, 28(5): 714-721

[67] Zhu W, Su J, Liu J, Jiang C. The involvement of neuronal nitric oxide synthase in the anti-epileptic action of curcumin on pentylenetetrazol-kindled rats[J]. Biomed Mater Eng, 2015, 26(s1): S841-850