

# 愈痫灵方对 PTZ 致痫大鼠脑组织海马 CA3 区 TLR4、NF- $\kappa$ B P65、TNF- $\alpha$ 表达的影响

张尚波<sup>1</sup>, 石学慧<sup>2</sup>, 王净净<sup>3\*</sup>, 李智雄<sup>3</sup>, 张曦<sup>3</sup>, 杨晖<sup>2</sup>, 陶琳<sup>3</sup>, 曹夏<sup>2</sup>, 钟乔青<sup>3</sup>

(1. 湖南航天医院, 湖南长沙 410205; 2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南长沙 410005;

3. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208)

**[摘要]** **目的** 探讨愈痫灵方对病性大鼠脑组织海马区炎性反应因子表达的影响。 **方法** 取健康雄性 SD 大鼠 120 只, 从中随机选取 10 只作为正常对照组, 10 只作为假手术组, 腹腔注射生理盐水; 其余大鼠用戊四氮造模, 将符合模型标准的大鼠随机分为愈痫灵组、丙戊酸钠组和模型组, 每组 10 只。灌胃后采用免疫组织化学方法检测 TLR4、NF- $\kappa$ B P65 和 TNF- $\alpha$  在海马 CA3 区的表达变化。 **结果** 与正常组、假手术组比, 模型组、愈痫灵方组、丙戊酸钠组均上调 TLR4、NF- $\kappa$ B P65 和 TNF- $\alpha$  在脑组织海马 CA3 区的表达 ( $P < 0.01$ ), 但后两组表达均低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 且愈痫灵方组抑制 TLR4 和 NF- $\kappa$ B P65 在脑组织海马 CA3 区表达的作用优于丙戊酸钠组 ( $P < 0.05$ ), 而 TNF- $\alpha$  在脑组织海马 CA3 区的表达两组间无明显差异 ( $P > 0.05$ ); **结论** 愈痫灵方可抑制 PTZ 致痫大鼠脑组织海马 CA3 区 TLR4、NF- $\kappa$ B P65 和 TNF- $\alpha$  的表达, 对癫痫反应中炎性因子的表达有一定的抑制作用。

**[关键词]** 愈痫灵方; 癫痫; 炎性反应; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; toll 样受体 4; 转录因子 P65; 川芎; 石菖蒲; 全蝎

**[中图分类号]** R285.5; R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.01.007

## Effects of Yuxianling Decoction on TLR4, NF- $\kappa$ B P65, TNF- $\alpha$ Expressions in Brain Hippocampal CA3 Region of Epileptic Rats Induced by PTZ

ZHANG Shangbo<sup>1</sup>, SHI Xuehui<sup>2</sup>, WANG Jingjing<sup>3\*</sup>, LI Zhixiong<sup>3</sup>, ZHANG Xi<sup>3</sup>, YANG Hui<sup>2</sup>, TAO Lin<sup>3</sup>,  
CAO Xia<sup>2</sup>, ZHONG Qiaoqing<sup>3</sup>

(1. Hunan Aerospace Hospital, Changsha, Hunan 410205, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China;

3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of Yuxianling Decoction on the rats' brain tissue inflammatory factor expression. **Methods** 120 healthy male SD rats were selected, 10 rats were randomly chosen as a normal control group, 10 rats as the sham-operation group, with normal saline injected in the belly. The other rats were treated with Corazol, and divided the rats that met the standard into Yuxianling group, sodium valproate group, and model group, with 10 rats in each group. The expression of TLR4, NF- $\kappa$ B P65 and TNF- $\alpha$  in brain hippocampal CA3 region were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with the normal group and sham-operation group, the expression of TLR4, NF- $\kappa$ B P65 and TNF- $\alpha$  of the model group, Yuxianling Decoction group, and the sodium valproate group in hippocampal CA3 region upregulated ( $P < 0.01$ ), while the latter two groups were lower than that of model group ( $P < 0.05$ ), and Yuxianling Decoction group was better than that of sodium valproate group in inhibiting TLR4 and NF- $\kappa$ B P65 expression in hippocampal CA3 region ( $P < 0.05$ ). However, there is no significant differences between the two groups in the expression of TNF- $\alpha$  in brain tissue ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Yuxianling decoction can inhibit the TLR4, NF- $\kappa$ B P65 and TNF- $\alpha$  expression in hippocampal CA3 region of epileptic rats induced by PTZ and it has certain inhibitory effect on the expression of inflammatory factor in epilepsy.

**[Keywords]** Yuxianling Decoction; epilepsy; inflammatory reaction; TNF- $\alpha$ ; TLR4; NF- $\kappa$ B P65; *Ligusticum wallichii*; *acorus gramineus*; scorpion

**[收稿日期]** 2015-09-15

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金项目(14JJ2111)。

**[作者简介]** 张尚波, 男, 硕士, 医师, 研究方向: 中西医结合脑病防治。

**[通讯作者]** \* 王净净, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: wangjingjing1954@163.com。

癫痫是一个复杂的神经科临床综合征,作为一种多发病、常见病,极大地影响了人们的健康<sup>[1-2]</sup>。目前的抗癫痫药都是控制癫痫症状的发生,而不是影响癫痫发生和发展的病理过程。中医对癫痫的研究,大多从不同角度强调了痰浊、瘀血的发病机制,但在治疗中已经自主或不自主地使用了祛毒之品<sup>[3]</sup>。课题组前期研究证实愈痫灵方有确切可靠的抗癫痫作用,能多角度抑制神经细胞的兴奋性,发挥抗癫痫的作用。本研究在前期研究基础上,以脑内的炎症反应在癫痫发作和形成的机制中发挥作用的假说<sup>[4-6]</sup>,来探讨炎症与癫痫的之间关系。故本研究从炎症介质角度探讨愈痫灵方对戊四氮(PTZ)致痫大鼠脑组织海马 CA3 区 TLR4、NF- $\kappa$ B P65、TNF- $\alpha$  表达的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠(湖南中医药大学动物实验中心提供,许可证号:SCXK[湘]2011-0003),鼠龄 8~10 周,体质量(235 $\pm$ 15) g,共 120 只。饲养温度 18~20  $^{\circ}$ C,相对湿度为 40%~60%,自由进食饮水。

### 1.2 药品和试剂

愈痫灵汤剂(YXL):处方由川芎、石菖蒲、全蝎、红花、黄芩、熊胆粉等 13 味中药组成,饮片购自湖南中医药大学中医门诊部。丙戊酸钠片(VPA):规格 0.2 g/片,湖南省湘中制药有限公司。戊四氮:美国 Alfa Aesar 公司。TLR4;鼠 NF- $\kappa$ B P65;TNF- $\alpha$ ;SABC 免疫组化染色试剂盒;DAB 显色试剂盒;(武汉博士德生物有限公司)。

### 1.3 主要仪器

Olympus U-TVO.5XC-3 双目显微镜(日本奥林巴斯公司);Motic Images Plus 2.0ML 图像采集系统(麦克奥迪实业集团公司);MIAS 医学图像分析系统(北航公司);Moticam Pro 205A 显微摄像系统(麦克奥迪实业集团公司);Shandon325 型石蜡切片机(英国 Shandon 公司);AE-240 精密分析天平(瑞士 Mettler 公司)。

### 1.4 模型制备

采用戊四氮(PTZ)腹腔注射造模,根据王丽的方法<sup>[7]</sup>,以新鲜超纯水配制浓度为 1.75%PTZ 溶液,于每天同一时间给予大鼠 35 mg/kg(即 2 mL/kg)腹腔注射,以诱发 SD 大鼠全身强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures,GTCS),并在注射 PTZ 后观察 1 h 内动物的反应并记录发作级别,连续观察

28 d。参照文献[8]将癫痫大鼠分为 7 级进行评判,凡连续 5 次记录达到 2 级或 2 级以上惊厥的大鼠为癫痫模型。凡连续 5 d 发作程度达到 4 级以上的大鼠,停药 1 周,再次以相同剂量 PTZ 注射,如惊厥发作仍保持在 4 级以上的大鼠则视为点燃成功的大鼠。

### 1.5 实验分组及给药

将健康雄性 SD 大鼠 120 只,按随机数字表法从中选取 10 只作为正常对照组;选取 10 只作为假手术组,腹腔注射生理盐水;其余 100 只用戊四氮(PTZ)造模。造模成功率为 61%,在符合模型标准的大鼠中随机选取 30 只,再随机分为 3 组,愈痫灵组、丙戊酸钠组和模型组,每组 10 只;加正常对照组 10 只,假手术组 10 只,总计 5 组,共 50 只。

采取灌胃法给药。药物剂量换算方法参照贺石林“剂量-体表面积”换算法<sup>[9]</sup>:以 300 g 大鼠、60 kg 成人作为用药换算的体质量参考标准,愈痫灵方以成人每天一剂、丙戊酸钠以成人每天 1.2 g 的摄入量,即愈痫灵、拉莫三嗪、丙戊酸钠用药剂量分别为:3.3 g/(kg $\cdot$ d),1.33 mg/(kg $\cdot$ d),31.9 mg/(kg $\cdot$ d)。模型组、假手术组和正常组每天给予同等体积蒸馏水(3 mL/d)灌胃,均为每天 1 次,共 21 d。

### 1.6 观察指标及检测方法

每组随机取 5 只大鼠的海马样本,海马组织常规脱水、石蜡包埋、石蜡切片,采用免疫组织化学方法,检测 TLR4、NF- $\kappa$ B P65、TNF- $\alpha$  在海马体中的表达变化。用显微镜和图像分析系统采集图像:在 40 $\times$ 的光镜下,每张切片随机选取 5 个相邻视野,棕黄色为阳性染色。以切片背景的灰度值作背底校正,对每张切片海马 CA3 区 TLR4、NF- $\kappa$ B P65、TNF- $\alpha$  的免疫反应产物进行平均光密度值测定。

### 1.7 统计学方法

计量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。多组间均数比较用方差分析,方差分析前,先进行正态性、方差齐性检验,满足条件者用  $F$  检验, $F$  检验有统计学意义者,再进行两两比较;两两比较方差齐者用 SNK 法,方差不齐者用 Tampane's  $T_2$  法。当资料不符合正态分布时,采用多个独立样本比较的秩和检验。所有数据均采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,结果以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠脑组织海马区中 TLR4 表达的比较

与正常组、假手术组比,模型组、愈痫灵方组、丙戊酸钠组脑组织海马CA3区中TLR4的表达均明显增加( $P<0.01$ );愈痫灵方组、丙戊酸钠组脑组织海马CA3区中TLR4的表达均低于模型组( $P<0.01, P<0.05$ );且愈痫灵方组脑组织海马CA3区中TLR4的表达低于丙戊酸钠组( $P<0.05$ )。说明造模过程刺激机体增加TLR4在脑组织海马区中的表达,但愈痫灵方组、丙戊酸钠组均对这种表达有一定程度的抑制作用,且这种抑制作用愈痫灵方组优于丙戊酸钠组。见表1与图1。

表1 各组大鼠脑组织海马区TLR4平均光密度值的比较

组别	$n$	TLR4 吸光度值(OD) ( $\bar{x}\pm s$ )
正常组	10	0.208±0.028 <sup>▲▲</sup>
假手术组	10	0.212±0.024 <sup>▲▲</sup>
模型组	10	0.346±0.029
愈痫灵方组	10	0.264±0.011 <sup>▲▲△△#</sup>
丙戊酸钠组	10	0.306±0.034 <sup>▲△△</sup>
$F$ 值		26.02
$P$ 值		0.00

注:与模型组比较,▲▲ $P<0.01$ ,▲ $P<0.05$ ;与正常组、假手术组比,△△ $P<0.01$ ;与丙戊酸钠组比较,# $P<0.05$ 。

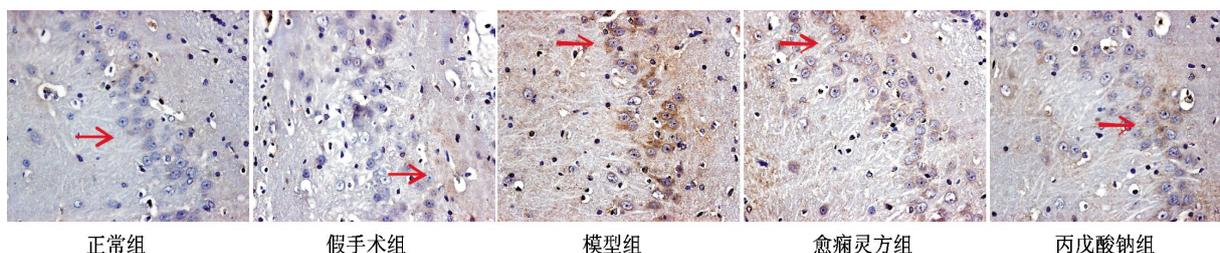


图1 各组大鼠脑组织海马区TLR4阳性表达光镜图(免疫组化,×400)

### 2.2 各组大鼠脑组织海马区中NF-kB P65表达的比较

与正常组、假手术组比,模型组、愈痫灵方组、丙戊酸钠组脑组织海马CA3区中NF-kB P65的表达均增高( $P<0.01$ );愈痫灵方组、丙戊酸钠组脑组织海马CA3区中NF-kB P65的表达均低于模型组( $P<0.01, P<0.05$ );且愈痫灵方组脑组织海马CA3区中NF-kB P65的表达低于丙戊酸钠组( $P<0.05$ )。说明造模过程刺激机体增加NF-kB P65在脑组织海马区中的表达,但愈痫灵方组、丙戊酸钠组均对这种表达有一定程度的抑制作用,且这种抑制作用愈痫灵方组强于丙戊酸钠组。见表2,图2。

表2 各组大鼠脑组织海马CA3区NF-kB P65

组别	$n$	平均光密度值的比较 NF-kB P65 吸光度值(OD) ( $\bar{x}\pm s$ )
正常组	10	0.128±0.019 <sup>▲▲</sup>
假手术组	10	0.134±0.027 <sup>▲▲</sup>
模型组	10	0.286±0.030
愈痫灵方组	10	0.212±0.018 <sup>▲▲△△#</sup>
丙戊酸钠组	10	0.248±0.019 <sup>▲△△</sup>
$F$ 值		45.35
$P$ 值		0.00

注:与模型组比较,▲ $P<0.05$ ,▲▲ $P<0.01$ ;与正常组、假手术组比,△△ $P<0.01$ ;与丙戊酸钠组比较,# $P<0.05$ 。

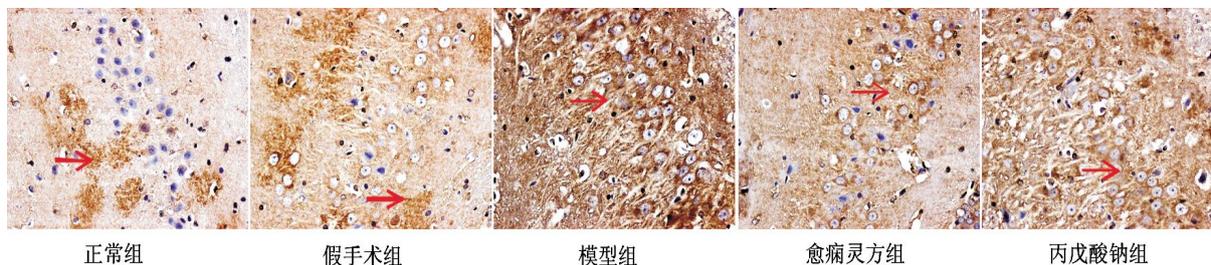


图2 各组大鼠脑组织海马区NF-kB P65阳性表达光镜图(免疫组化,×400)

### 2.3 各组大鼠脑组织海马CA3区中TNF-α表达的比较

与正常组、假手术组比,模型组、愈痫灵方组、丙戊酸钠组脑组织海马CA3区中TNF-α的表达均增高( $P<0.01$ );愈痫灵方组、丙戊酸钠组脑组织海马CA3区中TNF-α的表达均低于模型组( $P<0.01, P<$

0.05);但愈痫灵方组脑组织海马CA3区中TNF-α的表达与丙戊酸钠组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。说明造模过程刺激机体增加TNF-α在脑组织海马区中的表达,但愈痫灵方组、丙戊酸钠组均对这种表达有一定程度的抑制作用,且这种抑制作用效力相当。见表3,图3。

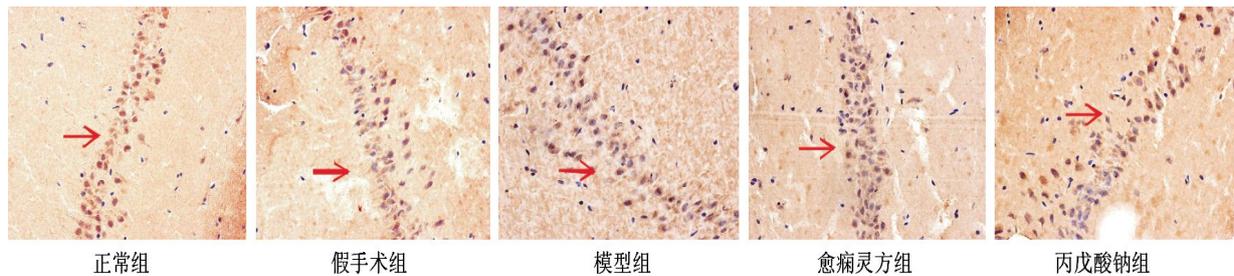


图3 大鼠脑组织海马区 TNF- $\alpha$  阳性表达量表达(免疫组化,  $\times 400$ )

表3 各组大鼠脑组织海马 CA3 区 TNF- $\alpha$

平均光密度值的比较		( $\bar{x} \pm s$ )
组别	n	TNF- $\alpha$ 吸光度值(OD)
正常组	10	0.220 $\pm$ 0.023 $\blacktriangle\blacktriangle$
假手术组	10	0.210 $\pm$ 0.029 $\blacktriangle\blacktriangle$
模型组	10	0.320 $\pm$ 0.035
愈痫灵方组	10	0.262 $\pm$ 0.019 $\blacktriangle\blacktriangle\triangle$
丙戊酸钠组	10	0.280 $\pm$ 0.016 $\blacktriangle\blacktriangle\triangle$
F 值		15.47
P 值		0.00

注:与模型组比较,  $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ ,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与正常组、假手术组比,  $\triangle\triangle P < 0.01$ 。

### 3 讨论

现代医学研究发现,癫痫发作的起始脑区及传播脑区都会出现明显的炎症反应,并且在癫痫发作之后的脑内中可检测到各种炎性介质的增多<sup>[10]</sup>。炎性因子(如 IL-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6)的受体在相应脑区的小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元上表达亦都明显上调。同时研究<sup>[11]</sup>还显示出脑部炎症反应又可促进神经细胞兴奋和癫痫发作。

目前,炎症反应在癫痫中的发病机制尚不十分明确,但有研究发现核因子 KB 转录途径调节的炎性因子基因表达增强,可引起海马神经元的损伤<sup>[12]</sup>。另外还有两个激酶系统:神经酰胺介导的酪氨酸激酶和有丝分裂原活化蛋白激酶,在活化后可磷酸化胞质蛋白和核转录因子,从而触发级联反应,促使效应细胞分泌多种炎性细胞因子,参与介导神经细胞损伤的过程<sup>[13]</sup>。故癫痫发作过程中,能有效的抑制炎性反应可减轻癫痫持续发作的状态。

同时,中医对于癫痫的病因和发病机制亦尚不明确,中医认为癫痫属本虚标实,上盛下虚之证,以风、热、痰、瘀、虚为主要病理因素,邪闭脑窍、元神失控是疾病的关键。许多学者对癫痫病因病机的认识虽不尽相同,但大多从不同角度强调了痰浊、瘀血在发病机制中的作用<sup>[14]</sup>。对此,导师王净净教授认为<sup>[15]</sup>痰和瘀都是因体内津血运行失常而生成病理产物,痰来自津,瘀本乎血,津血同源,痰瘀也同源,痰阻血难行,血凝则疾难化,又因瘀血内阻,久必生痰,痰浊

停滞更致血瘀,痰浊和瘀血这些病理产物在体内蓄积日久,反过来又加重脏腑功能的失调,加重病情,这是癫痫发作最常见的病机。因此要遵守治痰要活血,血活则痰化;治瘀要化痰,痰化则瘀消的大原则。在此大原则的基础上,导师进一步意识到治理内生之毒,使用祛毒之品的重要性。导师认为,凡是进入人体,猛烈损害肌体,耗伤正气,破坏阴阳平衡的物质,均称毒邪。毒与邪难以截然分开,毒蕴邪中,邪能生毒,故毒邪并称。因此导师团队依据毒邪学说推测,在癫痫发病与病机演变过程中,毒可以作为病邪而内侵,也可因脏腑功能失调,“毒”这一病理产物可蕴郁成病而成为癫痫病因之一,因此本研究拟从毒邪的角度探讨愈痫灵方抗癫痫的机制。愈痫灵方具有活血祛瘀、化痰开窍、熄风通络的功效,本方由川芎、石菖蒲、全蝎、红花、黄芩、熊胆粉等 13 味中药组成,方中川芎为君,川芎活血化瘀、行气祛风,“上行头目、下行血海”,为血中之气药。以石菖蒲、红花、竹茹、熊胆粉为臣,佐以黄芩清热燥湿解毒。选用虫类药物以化痰搜风通络;蜈蚣配全蝎以毒攻毒,增强熄风止痉功效;僵蚕祛风定惊,化痰散结,加金银花清热解毒,加强方中蜈蚣、全蝎攻毒散结与黄芩清热燥湿解毒之功;冰片芳香“通诸窍,散郁火”,能引诸药上行入于脑髓神机起到“引经药”的作用,且芳香走窜醒神开窍,可达速效之功。

本次研究中,癫痫模型组大鼠脑组织海马区 TLR4、NF- $\kappa$ B P65、TNF- $\alpha$  的大量表达,说明戊四氮制造癫痫模型的过程中,刺激机体产生了大量的炎性因子,直接诱导了机体的炎症反应的发生。而愈痫灵方可有效地降低大鼠脑组织海马 CA3 区 TLR4、NF- $\kappa$ B P65、TNF- $\alpha$  的表达量,从而一定程度上抑制这些炎性因子的表达,进而降低癫痫发生的可能,减轻癫痫反应。相关研究亦显示出<sup>[16-17]</sup>:通过抑制癫痫大鼠模型脑组织海马区上述炎性因子的表达,可减轻大鼠癫痫持续状态,进而减轻对中枢神经系统的毒性损害,可能是通过调节神经系统免疫炎症反应而实现的,对癫痫发作导致的神经细胞损伤具有一定的保护作用。

“从毒论治”为导师王净净教授(下转第 40 页)

## 4 分析与讨论

### 4.1 色谱条件的选择

已报道的色谱条件<sup>[4]</sup>不适合此血浆供试品的分离,因此对流动相进行优化,选择甲醇-0.1%三乙胺水溶液(磷酸调 pH3.0),可使血样中秦皮甲素与杂质峰型分离度良好,皆可基线分离,且检测限较低,可满足体内药物分析要求。

### 4.2 不同给药途径大鼠药动学差异分析

秦皮甲素大鼠灌胃与腹腔注射给药药动学行为差异主要体现在: $C_{max}$ 、 $V/F$  (c)、 $AUC_{0-t}$ 、 $k_e$  ( $P<0.01$ ),而  $k_a$  与  $f$  无统计学差异,故认为不同给药途径的秦皮甲素在大鼠体内的组织分布是造成其降低尿酸作用差异的主要原因。推测腹腔注射给药后秦皮甲素主要分布于大鼠的脉管系统,多经肝脏代谢;而口服给药后秦皮甲素迅速分布于全身的高血流量灌注组织,一部分经肝脏代谢,一部分在分布的器官中代谢。故使得平均滞留时间  $MRT_{ip} < MRT_{ig}$ 、一级消除速率常数  $ke_{ip} > ke_{ig}$ 。

### 4.3 对秦皮甲素降低尿酸作用时滞原因的推测

Kong L 等人报道<sup>[1]</sup>秦皮甲素腹腔注射给药具有

降低尿酸作用但存在时滞(服药后 1.5-5 h 为其作用时间),可能是滞留时间段内有降低尿酸作用的代谢成分产生<sup>[5-7]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Kong L,Zhou J,Wen Y,et al. Aesculin possesses potent hypouricemic action in rodents but is devoid of xanthine oxidase/dehydr-ogenase inhibitory activity [J].Planta Med,2002,68(2):175-178.
- [2] 余江毅,熊宁宁,刘芳,等.秦皮总香豆素治疗原发性高尿酸血症的探索性临床试验[J].中国临床药理学杂志,2008,24(1):3-5.
- [3] Li Y,Yang X,Cai Z,et al. Determination of aesculin in rat plasma by high performance liquid chromatography method and its application to pharmacokinetics studies [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2007,858(1-2): 199-204.
- [4] 夏小燕,居文政,许美娟,等.秦皮甲素大鼠体内药代动力学研究[J].江苏中医药,2008,40(2):81-83.
- [5] 姜宇,何群,赵碧清,何欣,陈本超,秦皮甲素大鼠肠吸收动力学研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12): 53-57.
- [6] 姜宇,何群.秦皮甲素平衡溶解度及表观油/水分配系数的研究[J].中国药房,2010,21(29): 2 725-2 727.
- [7] 曾金,王猛猛,沈淑娇,等.隐丹参酮单剂量和多剂量给药在大鼠体内药代动力学研究[J].湖南中医药大学学报,2015,35(4):1-5.

(本文编辑 苏维)

(上接第 36 页)最新提出的观点,愈痢灵方已在小儿病毒性脑炎继发性癫痫的临床治疗中取得一定成效<sup>[18]</sup>。本研究从炎症反应因子的表达入手,为癫痫“从毒论治”提供一定的佐证,为临床治疗提供了更加丰富的依据。

### 参考文献:

- [1] 解学孔.癫痫病学[M].北京:人民卫生出版社,1995.245-254.
- [2] 王新德.神经病学·癫痫与发作性疾病[M].北京:人民卫生出版社,2001:47.
- [3] 裴林.毒邪可伏蕴为痫[J].北京中医药大学学报,2009,32(3): 149-151,155.
- [4] Vezzani, A. and A. Friedman, Brain inflammation as a biomarker in epilepsy[J]. Biomark Med, 2011, 5(5): 607-614.
- [5] 张曦,李智雄,王净净,等.愈痢灵对 PTZ 致痫鼠认知功能障碍与海马 P-CREB、CAMK IV 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报,2015,35(10):18-21.
- [6] Riazi,K, M.A. Galic, and Q.J. Pittman, Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability[J]. Epilepsy Res, 2010. 89(1): 34-42.
- [7] 王丽, Jono, walson.PD.大鼠戊四氮(PTZ)点燃模型的建立[J].药学报,1993,28(7):486-488.
- [8] Ono J,Vieth RF,Walson PD.Electrocorticographical observation ofseizures induced by pentylenetetrazol injection in rats[J].Functionalneurol,1990,5:345.
- [9] 贺石林,王键,王净净主编.中医科研设计与统计学[M].长沙:湖

南科学技术出版社,2001:48-49.

- [10] 肖倩,赵永波.癫痫与炎症因子[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(1):48-50.
- [11] Auvin S,Mazarati A,Shin D,et al.Inflammation enhances epileptogenesis in the developing rat brain[J]Neurobiol Dis,2010,40(1): 303-310.
- [12] Maroso M,Balosso S,Ravizza T,et al.Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures[J].Nat Med,2010,16(4):413-419.
- [13] Zhang R,Sun L,Hayashi Y,et al.Acute p38-mediated inhibition of NMDA-induced outward currents in hippocampal CA1 neurons by interleukin-1β[J].Neurobiol Dis,2010,38(1):68-77.
- [14] 牛志尊,黄密,马作峰,等.癫痫中医因病位的现代文献研究[J].新中医,2014,46(1):193-196.
- [15] 李进安,朱百科,王净净.癫痫认知功能障碍的中医病因病机探析[J].中医药导报,2007,13(3): 12-14.
- [16] 宋炜,蔡鹏,杜雷,等.丙泊酚对癫痫大鼠学习记忆及海马 TLR4 表达的影响[J].中国药理学通报,2014,30(12):1 725-1 729.
- [17] 甘娜,尹飞,孔惠敏,等. IL-1β 和 NF-kB 在慢性内侧颞叶癫痫模型中的相互作用[J].神经解剖学杂志,2013,29(6):637-643.
- [18] 张尚波,王净净,钟金桥,等.毒邪内蕴型癫痫中医治验二则——小儿病毒性脑炎继发性癫痫 [J]. 数字中医药与诊断,2014,2(2): 83-85.

(本文编辑 杨瑛)