



# 中医药介导线粒体抗癫痫的实验研究进展\*

莫穷泽<sup>1</sup>, 何乾超<sup>2Δ</sup>, 高玉广<sup>2</sup>, 黄丽蓉<sup>1</sup>, 邓惠<sup>1</sup>, 庞东林<sup>1</sup>, 林洁洁<sup>1</sup>, 田方<sup>2</sup>

1 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

**[摘要]** 目的: 综述近十年来中医药介导线粒体影响癫痫的实验研究进展, 旨在为临床从线粒体结构、功能失态及中医药影响癫痫方面提供较客观及科学的实验研究支持, 进一步指导临床抗癫痫发作的治疗。方法: 以线粒体、癫痫、中医药作为重点词检索 PubMed、中国期刊全文数据库及万方数据库中近年来中医药介导线粒体影响癫痫的相关实验研究文献。结果: 中医药可通过线粒体结构、ATP酶活性、线粒体复合体活性、线粒体膜电位、线粒体凋亡相关信号等相关线粒体靶点保护神经细胞, 改善模型动物癫痫发作症状。结论: 中医药可以通过介导线粒体而影响癫痫发作。

**[关键词]** 癫痫; 线粒体; 中医药; 综述

**[中图分类号]** R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)01-0136-04

## Experimental Study on the Influence of Mitochondria Mediated by Traditional Chinese Medicine on Epilepsy

MO Qiongzhe<sup>1</sup>, HE Qianchao<sup>2Δ</sup>, GAO Yuguang<sup>2</sup>, HUANG Lirong<sup>1</sup>, DENG Hui<sup>1</sup>, PANG Donglin<sup>1</sup>, LIN Jiejie<sup>1</sup>, TIAN Fang<sup>2</sup>

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

**Abstract** Objective: To review the progress of the experimental study on mitochondria mediated by traditional Chinese medicine on epilepsy in the recent ten years, so as to provide more objective and scientific experimental research support for clinical work from mitochondrial function, dysfunction and the influence of TCM on epilepsy, and further guide clinical antiepileptic treatment. Methods: The literature related to experimental research of the effects of TCM - mediated mitochondria on epilepsy in the recent years was searched from PubMed, CNKI and WanFang by taking mitochondria, epilepsy and TCM as the key words. Results: TCM could protect nerve cells and improve the symptoms of animal models suffering the seizure via the associated mitochondrial targets including mitochondrial function, the activity of ATP enzyme, the activity of mitochondrial complex, mitochondrial membrane potential, mitochondrial apoptosis-related signals. Conclusion: TCM could affect the epileptic seizure through mediating mitochondria.

**Keywords** epilepsy; mitochondria; TCM; review

癫痫是由于脑部海马神经元或皮质神经元异常放电的一种常见神经系统性疾病。2019年 Thijs RD 在 Lancet 杂志提出, 全球约 7000 万人罹患癫痫, 年老者及儿童罹患率最高<sup>[1]</sup>。目前, 癫痫的治疗以西药为主, 临床一线用药(如丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦等)能够起抗癫痫作用, 但仍有 20%~30% 患者不能通过现有药物完全控制癫痫发作, 患者长期抗癫痫药物治疗, 会增加精神病和躯体合并症甚至死亡等不良反应风险<sup>[2]</sup>。

近年相关研究认为, 线粒体不仅可为细胞活动提供能量, 还在细胞信号传导中发挥不可或缺

的作用<sup>[3]</sup>, 线粒体稳态可增加脑保护, 改善癫痫发作症状, 因此, 线粒体可能为抗癫痫的潜在靶点<sup>[4]</sup>。中医药在抗癫痫方面积累了丰富的临床经验。当前, 中医药治疗癫痫的机制尚未完全阐明。深入研究癫痫生理病理, 以便发现更有效的治疗药物应用于临床。因此, 本文就中医药基于介导线粒体结构形态及功能影响癫痫机制研究进展综述如下。

### 1 中医药介导癫痫实验动物海马线粒体结构

线粒体肿胀是从形态学去阐述线粒体超微结构发生的改变。张文琳<sup>[5]</sup>建立了戊四唑(PTZ)致病

大鼠模型,从投射电镜观察到PTZ组海马CA1区内质网扩张,线粒体肿大,嵴断裂、模糊或消失,以及部分神经元细胞核染色质分布不均匀。与上述PTZ组比较,厚朴酚低、中剂量组海马CA1区神经元细胞核结构完整,可观察到少数染色质集聚,线粒体及其他细胞器形态基本正常;高剂量组海马区大部分线粒体肿胀,嵴变少。另外1项PTZ致病大鼠研究结果表明,复方宁痫冲剂治疗后,与模型组相比,低剂量组神经元结构轻度变化,胞质中细胞器未见明显异常,高剂量组神经元损伤改善,偶可见线粒体轻度水肿,胞质线粒体嵴仍有断裂现象<sup>[6]</sup>。张琳娜等<sup>[7]</sup>采用青霉素制备癫痫大鼠模型,结果表明嵴断模糊或消失呈空洞样。治疗后西药苯巴比妥钠组与氧化苦参碱组均观察到部分线粒体肿胀轻微,因此,氧化苦参碱可通过减轻线粒体肿胀而发挥抗癫痫作用。LI H等<sup>[8]</sup>应用复方补王散干预去卵巢大鼠模型3个月后发现,模型组海马CA1区椎体细胞水肿,核膜固缩线粒体肿胀明显,呈空泡征,嵴断裂、减少或消失,而BWS组海马区CA1线粒体正常,且海马CA1区病变被认为与癫痫发作密切相关,提示复方补王散可能有抗癫痫作用。因此,中医药抗癫痫治疗可能通过调控海马区、额叶皮质线粒体水肿改善神经元超微结构损伤从而保护线粒体。

## 2 中医药介导癫痫实验动物ATP酶的活性

Neuroscience杂志刊登1项研究结果表明ATP酶是脑兴奋性重要调节因子,ATP酶活性下降会引发致病小鼠和癫痫患者痫性发作<sup>[9]</sup>。盛亮亮<sup>[10]</sup>研究表明,豁痰熄风、宁心益智功效的星蒲抗痫片组EP模型小鼠ATP酶活性较其他组升高,星蒲抗痫片可能通过增加EP大鼠脑皮质组织酶活性,进一步纠正神经元过度放电。刘亚东等<sup>[11]</sup>用青霉素诱发癫痫大鼠模型研究表明,与模型组比较,低、中剂量柴胡龙骨牡蛎汤组大鼠脑匀浆内线粒体ATP酶活性升高明显;与丙戊酸钠组比较,高剂量柴胡龙骨牡蛎汤调控大鼠脑内ATP活性与丙戊酸钠相近,因此,柴胡龙骨牡蛎汤具有一定提高线粒体ATP酶活性,影响EP大鼠癫痫发作的效果。Indian J Pharmacol杂志发表1项研究,以积雪草不同浓度提取物用于雄性白化病大鼠的抗惊厥作用,结果表明PTZ致病大鼠脑内海马区等区域 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Mg}^{2+}$ 与 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP酶3种酶活性表达皆下降,而经积雪草不同浓度提取物干预后的癫痫大鼠脑

内3种酶活性均升高,达到抗癫痫效果<sup>[12]</sup>。中医药通过调控线粒体稳态从而会影响癫痫发作,比如线粒体ATP酶活性,ATP酶在调控胞膜离子梯度中起重要作用,ATP酶活性降低可能增加神经元的兴奋性,促发异常兴奋活动以致惊厥发作。

## 3 中医药介导EP实验动物线粒体复合物活性

中枢神经系统线粒体功能损伤引起痫性发作,而反复痫性发作会加重线粒体氧化损伤,线粒体包含呼吸链酶复合物,氧化磷酸化系统亢进会下调复合酶活性及线粒体氧化磷酸化可能加速依赖活性神经元ATP消耗,能量不能及时补充及供应<sup>[13]</sup>。KAUR H等<sup>[14]</sup>采用亚抽搐剂量的PTZ造模痫性大鼠,结果表明PTZ给药大鼠的细胞色素C还原酶(复合体I)和细胞色素C氧化酶(复合体IV)被下调,同时上调活性氧(reactive oxygen species, ROS)、脂质含量,线粒体膜通透性增加,嵴裂变形;口服姜黄素后PTZ大鼠ROS、脂质下调,补充了线粒体复合物活性,下调神经元死亡数量,缓解了模型大鼠的认知功能。KUMAR A等<sup>[15]</sup>建立PTZ癫痫小鼠模型,结果显示PTZ模型小鼠癫痫发作阈值上调,氧化损伤增加[脂质过氧化(LPO)、亚硝酸盐上调、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)水平下调]及线粒体酶复合物(I、II、III)活性下降,橘皮苷处理后线粒体酶复合物(I、II、III)活性恢复,癫痫发作阈值、LPO、亚硝酸盐、SOD、CAT降低,证实橘皮苷通过恢复癫痫小鼠大脑呼吸链相关酶活性减少ROS,减轻痫性发作对线粒体的破坏,进而增强神经保护作用。

## 4 中医药介导癫痫实验动物线粒体膜电位

线粒体是神经主要供能的细胞器,癫痫等神经系统精神疾病的机制可能是离子通道被抑制,影响了线粒体生物能以及氧化应激<sup>[16]</sup>。而QUINCOZES-SANTOS A等<sup>[17]</sup>制备雄性Wistar大鼠EP模型研究发现,白藜芦醇能下调EP大鼠海马组织ROS含量和脂质过氧化,而JC-1作为线粒体探针检测结果显示,癫痫大鼠海马组织中线粒体膜电位下调约35%( $P<0.05$ ),因此,白藜芦醇可能通过上调 $\text{Ca}^{2+}$ 流入影响线粒体膜电位变化,发挥保护神经元作用。魏强等<sup>[18]</sup>研究显示,癫痫组大鼠海马神经元细胞线粒体膜电位较对照组下调( $P<0.01$ );而甘草酸组大鼠海马组织中线粒体膜电位较癫痫组上调( $P<0.01$ )。王淑秋等<sup>[19]</sup>研究表明,癫痫组大鼠脑

组织线粒体膜Ca<sup>2+</sup>含量及阳性细胞源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)数目与较正常组上调( $P < 0.05$ );与癫痫组相比,灵芝孢子粉组大鼠线粒体膜Ca<sup>2+</sup>水平上调( $P < 0.01$ ),脑细胞阳性细胞BDNF数目上调( $P < 0.05$ ),因此,灵芝孢子粉可能通过调控线粒体Ca<sup>2+</sup>含量维持正常线粒体膜电位功能,修复线粒体能量代谢,保护癫痫大鼠脑细胞。中医药可通过调控线粒体膜电位治疗癫痫发作,其作用机制可能是通过作用于线粒体膜或膜两侧阴阳离子,直接下调线粒体膜通透性,间接介导线粒体基质间的电化学梯度。

## 5 中医药介导癫痫实验动物线粒体凋亡相关信号

通过介导癫痫引起的神经元死亡的兴奋性坏死及凋亡相关信号通路,防止癫痫诱发的神经损伤<sup>[20]</sup>。GUO XQ等<sup>[21]</sup>发现,橘皮素能下调EP大鼠痫性发作分数与首次发作潜伏期,并有效抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K/Akt)凋亡途径蛋白水平,如下调Caspase-3、Bad、Bcl-2、Bcl-xL和Bax表达;并有效调控线粒体中的诱导因子(AIF)水平;因此认为橘皮素能通过调控线粒体凋亡信号改善癫痫发作。国内1项关于甘草酸对致病大鼠模型海马神经元保护的实验研究表明,与正常组相比,癫痫组神经元数目下调,阳性细胞数目上调,且海马组织中CytC/Apaf-1信号通路的CytC表达下降( $P < 0.01$ ),胞质中CytC、Apaf-1表达升高( $P < 0.01$ );与癫痫组比较,甘草酸组神经元数目上调,阳性数目下调,海马线粒体中CytC表达增加( $P < 0.01$ ),胞质中CytC、Apaf-1表达减少( $P < 0.01$ );因此,甘草酸可能通过调控细胞线粒体凋亡途径相关蛋白表达来抑制癫痫发作大鼠海马神经细胞凋亡,可为甘草酸用于癫痫的临床治疗提供理论依据<sup>[18]</sup>。

## 6 小结与展望

线粒体是神经元细胞所需能量的主要供应源,维持海马区线粒体稳态对于抗癫痫治疗具有重要意义。本文主要从线粒体结构、ATP酶活性、线粒体复合体活性、线粒体膜电位、线粒体凋亡相关信号5个方面论述基于线粒体作用靶点的中医药影响癫痫的动物实验研究进展。基于以上综述,目前研究介导线粒体结构与功能及中医药抗癫痫发作治疗机制尚未进一步阐明,也无系统评价,仍需完善以下问题:1)实验动物模型的建立虽说大体具有痫性发作特点,即中医所言的“症”,但

缺乏中医学“证”的思考,有违中医理论基础辨证施治观念;2)收集到的文献有关中药影响癫痫的机制较单一,仅依靠某种指标或某味中药活性物质反复论证,限制了中药抗癫痫的优点;3)实验设计影响线粒体稳态和其他同类型机制是否存在相互拮抗或协同效果,以及中医药介导线粒体稳态目前实验结果如何为临床治疗癫痫发作病例提供依据。如science杂志刊登文章表明,关注线粒体结构及功能有助于为相关疾病治疗提供最前沿的思路<sup>[22]</sup>。

## 参考文献

- [1] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults[J]. Lancet, 2019, 393(10172): 689-701.
- [2] SCHMIDT D, SCHACHTER S C. Drug treatment of epilepsy in adults[J]. BMJ, 2014, 348: g254.
- [3] 张倩. 线粒体分裂蛋白抑制剂对四鲁卡品致病大鼠海马神经元保护作用及其机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [4] 孙锡波. 二氮嗪对氯化锂-匹鲁卡品致病大鼠海马神经元的保护作用[D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [5] 张文琳. 厚朴酚对戊四氮点燃慢性癫痫大鼠行为及海马BDNF表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [6] 张丽萍, 方卓, 李中华, 等. 宁痫冲剂对戊四唑致痫大鼠脑神经元超微结构的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(6): 446-448.
- [7] 张琳娜, 张丽霞, 白洁. 氧化苦参碱对癫痫大鼠学习记忆功能及海马神经元的影响[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(10): 723-726.
- [8] LI H, LI S L, WU Z H, et al. Effect of traditional Chinese herbal *Bu-Wang-San* on synaptic plasticity in ovariectomised rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2009, 61(1): 95-101.
- [9] FREITAS M L, OLIVEIRA C V, MELLO F K, et al. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activating antibody displays in vitro and in vivo beneficial effects in the pilocarpine model of epilepsy[J]. Neuroscience, 2018, 377: 98-104.
- [10] 盛亮亮. “星蒲抗痫片”抗癫痫作用及其作用机制的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [11] 刘亚东, 瞿融, 李秀敏, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤抗癫痫作用及对癫痫大鼠脑组织内MDA、SOD、ATP酶的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(5): 5-7.
- [12] G V, K S P, V L, et al. The antiepileptic effect of *Centella asiatica* on the activities of Na/K, Mg and Ca-ATPases in rat brain during pentylenetetrazol-induced epilepsy[J]. Indian J Pharmacol, 2010, 42(2): 82-86.
- [13] GAO J, YAO H, PAN X D, et al. Alteration of mitochondrial function and ultrastructure in the hippocampus of pilocarpine-treated rat[J]. Epilepsy Res, 2014, 108(2): 162-170.
- [14] KAUR H, BAL A, SANDHIR R. Curcumin supplementation improves mitochondrial and behavioral deficits in



# 胎盘血管生成异常致复发性自然流产 及其中医药治疗的研究进展\*

姚伟洁,冯欣<sup>△</sup>

首都医科大学附属北京妇产医院北京妇幼保健院,北京 100006

**[摘要]** 对胎盘血管生成异常致复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)及其中医药治疗的研究进行综述,指出胎盘血管生成异常是导致复发性自然流产的重要原因之一,血管生成因子能够促进或抑制血管生成,参与胎儿发育过程,miRNA在胎盘血管生成中的作用已得到证实,通过调控血管生成因子及miRNA进而调控胎盘血管生成可以作为临床治疗RSA的方法之一;外泌体能够通过携带蛋白质、信使核糖核酸(mRNA)和微小核糖核酸(miRNA)至受体细胞,实现对受体细胞的调节,并已被证明对胎盘血管生成具有调控作用,从而影响胎儿的生长发育;中医药能够通过调控血管生成治疗RSA,但需进一步深入探讨。

**[关键词]** 自然流产,复发性;血管生成;血管生成因子;miRNA;外泌体;中医药

**[中图分类号]** R714.43 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)01-0139-07

- experimental model of chronic epilepsy[J]. Pharmacol Biochem Behav,2014,125:55-64.
- [15] KUMAR A,LALITHA S,MISHRA J. Hesperidin potentiates the neuroprotective effects of diazepam and gabapentin against pentylenetetrazole-induced convulsions in mice: Possible behavioral, biochemical and mitochondrial alterations[J]. Indian J Pharmacol,2014,46(3):309-315.
- [16] QUINCOZES-SANTOS A,BOBERMIN L D,TRAMONTINA A C, et al. Oxidative stress mediated by NMDA,AMPA/KA channels in acute hippocampal slices:neuroprotective effect of resveratrol[J]. Toxicol In Vitro, 2014,28(4):544-551.
- [17] BEBENSEE D F,CAN K,MÜLLER M. Increased mitochondrial mass and cytosolic redox imbalance in hippocampal astrocytes of a mouse model of rett syndrome:subcellular changes revealed by ratiometric imaging of JC-1 and roGFP1 fluorescence[J]. Oxid Med Cell Longev,2017,2017:3064016.
- [18] 魏强,程洁,胡玉敬,等. 甘草酸对癫痫大鼠海马神经元损伤的保护作用及其机制[J]. 中国比较医学杂志,2018,28(6):53-58.
- [19] 王淑秋,李晓捷,姜志梅,等. 灵芝孢子粉对癫痫大鼠脑组织细胞色素C、线粒体钙、HSP70和BDNF的影响[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(6):1053-1058.
- [20] HENSHALL D C,ENGEL T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts[J]. Front Cell Neurosci,2013,7:110.
- [21] GUO X Q,CAO Y L,HAO F, et al. Tangeretin alters neuronal apoptosis and ameliorates the severity of seizures in experimental epilepsy-induced rats by modulating apoptotic protein expressions, regulating matrix metalloproteinases, and activating the PI3K/Akt cell survival pathway[J]. Adv Med Sci, 2017,62(2):246-253.
- [22] RAMRATH D J F,NIEMANN M,LEIBUNDGUT M, et al. Evolutionary shift toward protein-based architecture in trypanosomal mitochondrial ribosomes[J]. Science, 2018,362(6413):eaau7735.

收稿日期:2022-08-19

\*基金项目:广西自然科学基金面上项目(2019JJA140204);广西卫生和计划生育委员会医疗卫生适宜技术与开发项目(S2018099);广西中医药大学校级科研项目(2019MS015)。

作者简介:莫穷泽(1992—),男,在读硕士研究生。研究方向:脑血管及心身疾病的中西医结合治疗。

△通讯作者:何乾超(1976—),男,硕士研究生导师,主任医师,教授。研究方向:脑血管及心身疾病的中西医结合治疗。