

中药对癫痫相关信号通路调控作用的研究进展

李巧彤¹, 程为平², 王轩², 程光宇^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 癫痫是一种常见的神经系统疾病,其反复发作,迁延难愈,对患者的身心造成极大危害。抗癫痫药带来良好的治疗作用的同时也伴随着诸多身心损伤的不良反应。中医药治疗癫痫由来已久,目前除不断丰富传统中医理论治疗癫痫的认知理论外,从分子生物学角度研究中医药治疗癫痫的细胞信号传导机制发展迅速。通过对国内外文献检索发现,癫痫发生与细胞增殖、凋亡、自噬、炎症反应、免疫应答等病理生理过程密切相关;同时中西药的现代医学研究表明,无论是中药单体、单味中药甚至中药复方治疗癫痫的机制的研究均与文中所述信号通路有着直接或间接的关系,其可以通过调控相应信号通路的关键分子表达,达到抑制癫痫发生,控制癫痫发作,保护癫痫脑损伤的作用。该文通过对国内外研究现状进行总结,具体如下:①桔皮素,银杏内酯B等能通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,抑制凋亡及氧化应激反应。②黄芩苷,蛇床子素等能通过抑制哺乳动物-雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,抑制自噬。③灵芝多糖,黄芪甲苷等能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,减少细胞凋亡。④红景天苷,白藜芦醇等能通过激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件/血红素加氧酶1(Nrf2/ARE/HO-1)信号通路,抗氧化应激反应及抑制凋亡。⑤姜黄素,黄芩苷等能通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,降低炎症反应及减少凋亡。以上总结旨在为中药治疗癫痫的深入研究提供参考依据,也为临床中药治疗癫痫提供新的思路。

[关键词] 癫痫; 中药; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)18-0207-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211703

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210720.1448.004.html>

[网络出版日期] 2021-07-20 16:16

Role of Chinese Medicine in Regulation of Epilepsy-related Signaling Pathways: A Review

LI Qiao-tong¹, CHENG Wei-ping², WANG Xuan², CHENG Guang-yu^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Epilepsy is a common nervous system disorder characterized by repeated attacks and a protracted course, which can cause great harms to the physical and mental health of patients. Antiepileptic drugs have been proved effective, but the resulting toxic and side effects cannot be ignored. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of dealing with epilepsy. At present, in addition to enriching the cognitive theory of epilepsy treatment with TCM, we have also focused on the role of TCM in regulating the epilepsy-related signaling pathways from the perspective of molecular biology. The review of literature in China and abroad has uncovered that epilepsy is closely related to such pathophysiological processes as cell proliferation, apoptosis, autophagy, inflammatory response, and immune response. At the same time, the modern research of Chinese and western medicines shows that the efficacy of Chinese herbal monomers, single Chinese herbs or

[收稿日期] 20210425(017)

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2018063);双一流及优势特色学科建设项目(051022);黑龙江省中医药大学科研基金项目(201804)

[第一作者] 李巧彤,在读博士,从事中西医结合治疗脑病研究,E-mail:1969390115@qq.com

[通信作者] *程光宇,硕士,从事中西医结合治疗脑病研究,E-mail:746358938@qq.com

Chinese herbal compounds in treating epilepsy is directly or indirectly related to their regulation of signaling pathways. To be specific, they control epileptic seizures and alleviate epileptic brain injury by regulating the expression of key molecules in corresponding signaling pathways. This paper summarized the research progress in China and abroad as follows: ① Tangeretin and ginkgolide B inhibit apoptosis and oxidative stress by activating the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway. ② Baicalin and osthol suppress autophagy by inhibiting the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. ③ Ganoderan and astragaloside reduce apoptosis by inhibiting the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. ④ Salidroside and resveratrol reverse oxidative stress and apoptosis by activating the nuclear factor E2-related factor 2/antioxidant reaction element/heme oxygenase 1 (Nrf2/ARE/HO-1) signaling pathway. ⑤ Curcumin and baicalin diminish inflammatory response and apoptosis by inhibiting the nuclear transcriptional factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. The above summary is expected to provide reference for the in-depth study and clinical application of TCM for the treatment of epilepsy.

[**Keywords**] epilepsy; traditional Chinese medicine; signaling pathway; research progress

癫痫是由于大脑短暂异常放电导致的慢性反复发作性的神经系统性疾病。在2019年第33届国际癫痫大会上专家表明,全球约有7 000多万人患有癫痫,每年约有240万新增患者,我国现有800万癫痫患者,且患病数目呈逐年增长的趋势^[1]。癫痫在中医属于“痫病”范畴,为本虚标实之病。其发病多因脏腑功能失司,致风,火,痰,瘀等病邪侵袭脏腑,蒙蔽清窍,闭阻经脉,气机逆乱所致。中医认为痫病的病理机制以痰与瘀为主,《丹溪心法·痫》云:“无非痰涎壅塞,蒙蔽孔窍。”明代鲁伯嗣提出:“血滞心窍,斜风在心,积惊成痫”。中药治疗癫痫的历史悠久,从中华医典中检索到中药与癫痫治疗有关的条目有13 150条,其中平肝息风类如天麻,全蝎等具有息风止痉,开窍定痫之功效,清热类如栀子,黄芩等具有清热熄风之功效,化痰类如银杏,桔皮具有开窍涤痰之功及活血类如红花,红景天等具有活血化痰之功效。

近年来对中药治疗癫痫机制的研究日益增多,很多研究表明中药可以通过抑制细胞凋亡、调节氧化应激、抑制炎症反应等方面抑制癫痫发生和发展。目前,中药治疗癫痫与信号通路的研究已有较好的进展,本文通过检索中国知网,维普,万方,PubMed数据库发现许多报道探讨了中药与癫痫的发生可能相关的多种信号通路,包括磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt),哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),核转录因子E2相关因子2/抗氧化反应元件/血红素加氧酶-1(Nrf2/ARE/HO-1),核转录因子- κ B(NF- κ B)等。本文系统的总结了中药对癫痫相关信号通路的调控作用,旨在为中药治疗癫痫提供参考和思路。

1 PI3K/Akt信号通路

1.1 PI3K/Akt信号通路与癫痫的关系 PI3K/Akt信号通路与细胞生存,增殖,血管生成,细胞凋亡等密切相关^[2]。PI3K,Akt是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是PI3K/Akt信号通路的重要效应物^[3]。PI3K/Akt信号通路的激活主要通过上游激活的PI3K因子激活Akt,而活化的Akt抑制叉头框转录因子O(FOXO)及糖原合成酶激酶 β (GSK β)从而抑制细胞凋亡及糖原合成,并促进ATP柠檬酸裂解酶(ATP Citrate Lyase)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)进而促进脂肪酸合成和血管内平衡^[4]。PI3K/Akt信号通路具有神经保护作用,包括保护海马神经元及皮质神经元,修复受损周围神经,抑制小神经胶质细胞活化等^[5]。有研究表明,PI3K/Akt信号通路的激活可以减轻氧化应激反应,并且抑制癫痫中的神经元凋亡和损伤,且该途径的激活有助于成年中枢神经元的再生^[6]。研究者通过动物实验发现下调癫痫大鼠中肺腺癌转移相关转录物1(MALAT1)水平可激活PI3K/Akt信号通路,对神经细胞的凋亡产生保护作用,并且能够抑制自噬的发生^[7]。

1.2 中药治疗癫痫与PI3K/Akt信号通路的关系

桔皮素是一种芸香科川橘果皮提取的O型聚甲氧基黄酮。现代药理表明其具有抗炎,抗病毒,抗氧化,抗癌等作用^[8]。GUO等^[9]通过桔皮素对毛果芸香碱致病大鼠神经保护作用及机制研究的实验中发现,与模型组比较,不同浓度的桔皮素组均能够明显增加B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),B细胞淋巴瘤-xL(Bcl-xL)的表达,下降Bcl-2关联死亡启动子重组蛋白(Bad),Bcl-2相关X蛋白(Bax),半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)及凋亡诱导因子(AIF)

的表达,说明桔皮素可以抑制神经元凋亡,具有保护神经元的作用。在观测PI3K/Akt相关因子时,研究者发现与模型组比较,不同浓度的桔皮素组能够明显上调Akt,磷酸化蛋白激酶B(p-Akt),GSK3 β ,磷酸化糖原合成酶激酶3 β (p-GSK3 β),细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁),雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)蛋白的表达水平,而抑制磷酸酶和张力蛋白同源缺失基因(PTEN)的表达,说明桔皮素可以通过激活PI3K/Akt信号通路从而保护神经元,抑制神经元凋亡。

银杏是临床常用中药,具有活血化瘀、通络平喘、化浊降脂之功效,常用于治疗心血管、皮肤及呼吸系统疾病。银杏主要化学成分银杏黄酮、银杏内酯、银杏酚酸、聚戊烯醇及银杏多糖,而其中银杏黄酮和银杏内酯为银杏重要的活性成分^[10]。研究表明银杏内酯的生理活性广受专家关注,包括拮抗血小板因子,改善脑缺血,抑制神经细胞凋亡,抗氧化,改善认知功能等作用^[11]。研究者发现PI3K/Akt信号通路参与了银杏内酯B对发育期癫痫大鼠海马中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及p-Akt蛋白表达的调控作用,HIF-1 α 及p-Akt蛋白明显提高,银杏内酯B可能通过激活PI3K/Akt信号通路进而影响HIF-1 α 的表达,可明显改善癫痫大鼠的神经损伤^[12]。

栀子苷是由中药栀子中提取的一种环烯醚萜苷类化合物,具有抗炎、镇痛、降血糖,改善认知等作用。研究者通过实验发现栀子苷可以癫痫小鼠降低环氧合酶-2(COX-2),转录因子活化蛋白-1(AP-1)的表达,提高PI3K,Akt,p-Akt,GSK3 β 的表达,表明栀子苷的作用机制可能是通过激活PI3K/Akt信号通路,减轻小鼠癫痫的阵挛性发作及全身性发作^[13]。

金丝桃苷是一种从贯叶连翘中提取的黄酮醇苷类化合物。研究表明,金丝桃苷具有抑制神经损伤^[14],抑制自噬^[15],抗炎^[16]等功能。有研究者通过实验得出金丝桃苷可以提高Akt,p-Akt,PI3K,p-PI3K水平及海马CA3区超氧化物歧化酶1(SOD1),超氧化物歧化酶2(SOD2)表达,通过降低微管相关蛋白/轻链3 II/微管相关蛋白/轻链3 I(LC3 II/LC3 I)比值及酵母Atg6同系物(Beclin1)表达抑制线粒体自噬,得出结论金丝桃苷对癫痫小鼠的神经保护作用可能通过激活PI3K/Akt信号通路,达到提高抗氧化水平和降低自噬发生的作用^[17]。

2 mTOR信号通路

2.1 mTOR信号通路与癫痫的关系 mTOR是一种丝苏氨酸蛋白激酶,是PI3K/Akt及腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)下游的关键激酶,是调节自噬通路的关键信号分子^[18]。mTOR能够形成两种不同的复合物,分别为mTORC1和雷帕霉素靶蛋白复合物2(mTORC2)^[19]。mTOR信号通路的激活通过磷酸化的PI3K激活Akt,从而激活下游的mTORC1直接抑制下游的自噬相关蛋白13(ATG13),自噬激活激酶1(ULK1)和转录因子EB(TFEB)从而抑制自噬,抑制蛋白质降解,并且磷酸化核糖体S6蛋白激酶(p-p70S6K)通过多种途径促进核糖体内多肽翻译和合成以及嘧啶合成,进而合成蛋白质^[20-22]。而mTORC2则通过激活Akt从而抑制细胞凋亡。

研究表明,mTOR信号通路异常激活可以通过多种机制诱发癫痫^[23]。NGUYEN等^[24]通过结节性硬化症和局灶性皮质发育不良模型证明mTOR的过度激活的水平与神经元肥大和癫痫发作频率相关。EL-SAYED等^[25]通过运用长春西汀治疗癫痫大鼠发现此药物可以降低海马谷氨酸和脑源性神经营养因子(BDNF),白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,并且抑制了海马PI3K及p70S6K的表达水平,证明此药物通过抑制mTOR通路的异常激活从而达到了抑制癫痫发生的疗效。目前,mTOR通路抑制剂是新型抗癫痫药物的方向。雷帕霉素(RAPA)是mTOR抑制剂,通过抑制RAPA类似物的识别进而抑制mTOR信号通路的活性。有研究者通过观察RAPA对癫痫后大鼠作用机制发现RAPA能够减少癫痫后脑损伤程度,并且降低mTOR相关蛋白PI3K,Akt,mTOR,NF- κ B及炎症因子IL-6的表达,从而抑制mTOR信号通路的激活,对脑损伤起到了一定的保护作用^[26]。

2.2 中药治疗癫痫与mTOR信号通路的关系 黄芩苷是中药黄芩提取出的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、清除自由基、抗菌、抗癌等作用。杨滨^[27]通过动物实验发现锂-匹罗卡品诱导的癫痫模型大鼠选用不同浓度的黄芩苷干预后LC3 II/LC3 I值及Beclin1表达较模型组显著增加,而p62体自噬衔接蛋白(p62/SQSTM1)表达较模型组下降,在黄芩苷的干预下p-Akt,p-mTOR,磷酸化自噬激活激酶1(p-ULK1)的表达降低。黄芩苷可能通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路活性从而提高大鼠自噬活性来抑制神经元凋亡,发挥神经保护作用。

蛇床子素是从中药蛇床子,独活中提取出的香

豆素化合物。研究表明,其可以改善认知功能、抗氧化、抗癫痫等作用。研究者在体外实验发现蛇床子素可以抑制红藻氨酸诱导的癫痫中BV-2小胶质细胞的增殖,促进细胞凋亡,且能够通过抑制mTOR信号通路的激活,从而显著降低PI3K, p-Akt, mTOR蛋白表达。这表明蛇床子素可以通过抑制mTOR信号通路达到治疗癫痫的目的^[28]。

3 MAPK信号通路

3.1 MAPK信号通路与癫痫的关系 MAPK信号通路与细胞的生长、分化、凋亡、死亡和炎症等有关^[29]。MAPK是突触兴奋性的重要调节剂,对认知障碍和癫痫产生影响^[30]。MAPK信号通路通过三级激酶级联将细胞外信号传导至细胞内之后通过四条通路进行一系列下游因子激活反应。MAPK通路分为MAPK经典通路, c-Jun氨基末端激酶(JNK)/MAPK信号通路, p38 MAPK信号通路和细胞外信号调节激酶5(ERK5)/MAPK信号通路^[31]。有研究者表明p38 MAPK信号通路可通过下调多药耐药相关蛋白基因1(MRP1)的表达,改善难治性癫痫大鼠的耐药性^[32]。刘学文等^[33]发现p38 MAPK选择性抑制剂SB202190可以改善难治性癫痫大鼠的癫痫发作及痫性放电程度,并且p38 MAPK蛋白表达量下降,推测SB202190可能通过抑制MAPK信号通路达到抗癫痫作用。

3.2 中药治疗癫痫与MAPK信号通路的关系 灵芝是多孔菌科植物,《本经》中记载:“主耳聋,利关节,保神,益精气”。灵芝多糖是灵芝的有效成分之一,具有抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、调节免疫、清除自由基等功效^[34]。朱孔利等^[35]研究者在探讨灵芝多糖对戊四氮致痫大鼠治疗癫痫的机制时发现,灵芝多糖组癫痫大鼠MAPK14阳性细胞数明显低于模型组,灵芝多糖组钙调磷酸酶(CaN)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力明显优于模型组,灵芝多糖可以抑制MAPK通路的激活,减少细胞凋亡,保护神经元。黄芪甲苷是从中药黄芪中提取出的药物,现代药理学表示其具有抗病毒,提高免疫力,改善心肺功能,抗炎等作用^[36]。探究黄芪甲苷改善青霉素致痫大鼠的作用机制时发现,黄芪甲苷可以降低大鼠炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α), IL-1 β 的表达,并且抑制JNK/MAPK通路及p38 MAPK通路相关因子磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK),磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK),磷酸化c-Jun氨基末端激酶(p-JNK)的表达,提示黄芪甲苷可通过抑制MAPK信号通路,抑制兴奋毒性和神经元死亡^[37]。

4 Nrf2/ARE/HO-1信号通路

4.1 Nrf2/ARE/HO-1信号通路与癫痫的关系

Nrf2/ARE/HO-1信号通路被证实与氧化应激密切相关,大量研究基于其对癌症,循环系统,呼吸系统疾病的治疗较多^[38]。而MAZZUFERI等^[39]在2013年首次发现了Nrf2信号通路可在癫痫中起到神经保护作用,其研究中Nrf2过度表达导致癫痫小鼠癫痫发作减少及小胶质细胞活化减少。Nrf2是一种含有亮氨酸拉链结构的转录因子,被认作是抗氧化应激的主要调控因子,而ARE作为抗氧化反应元件,当Nrf2磷酸化时,其进入细胞核内与ARE结合,从而激活下游的抗氧化应激酶的转录,产生抗氧化应激作用^[40]。研究者通过实验发现Nrf2信号通路激活后可以提高Nrf2, HO-1, 醌氧化还原酶1(NQO-1)蛋白的表达并减少大鼠的氧化损伤,Nrf2信号通路激活除了具有抗氧化应激作用外,还具有抗惊厥,保护癫痫引起的认知障碍的作用^[41]。近期有研究者表明Nrf2激活剂可能是癫痫治疗的一个新方向^[42]。

4.2 中药治疗癫痫与Nrf2/ARE/HO-1信号通路的关系

红景天其主要成分为红景天苷、苷元酪醇、黑蚁素等。现代药理表明,红景天具有抗氧化,提高免疫力,保肝,抗癌等作用^[43]。红景天苷作为红景天的主要成分,有大量研究者对其治疗心脑血管,肝脏,神经系统及癌症等疾病的疗效进行研究^[44]。研究者通过研究红景天苷对戊四氮点燃癫痫大鼠的抗惊厥及神经保护作用机制时发现,红景天苷能够明显改善癫痫大鼠的认知和记忆能力,显著下调炎症因子IL-1 β , TNF- α 的表达,上调通路相关蛋白Nrf2, HO-1蛋白表达,提示红景天苷可能通过激活Nrf2/ARE通路,抑制氧化应激及炎症反应,改善癫痫引起的认知障碍,发挥神经保护作用^[45]。

白藜芦醇是一种非黄酮类的多酚有机化合物,白藜芦醇在中药虎杖中的含量较高,也存在于桑树,花生等植物中^[46]。白藜芦醇具有调节血脂,抗炎,保肝,抗癌,抗过敏等功效^[47]。研究者通过白藜芦醇对癫痫小鼠进行治疗结果显示沉默信息调节因子1(SIRT1), Nrf2, HO-1蛋白含量增高,提示白藜芦醇能够激活Nrf2信号通路,增强抗氧化应激及清除自由基的作用,进而抑制癫痫发生^[48]。

天麻是常用中药,具有平抑肝阳,息风止痉的功效,常用于治疗癫痫,眩晕,头痛等病。而其主要成分天麻素具有抗氧化,抗凋亡,脑保护,清除自由基等作用。秦瑞怡等^[49]通过动物实验发现天麻素

可以上调 Nrf2, HO-1 蛋白表达, 下降诱导型一氧化氮合酶(iNOS)蛋白表达, 表明天麻素可以通过激活 Nrf2 信号通路, 发挥神经保护作用, 达到治疗癫痫的目的。

人参皂苷是人参中含量最高的活性成分之一, 具有抗炎, 镇痛, 抗衰老, 抗肿瘤等功效, 特别是其改善记忆力, 抗凋亡, 促进缺血后细胞修复等神经保护作用被广受关注^[50]。研究者运用人参皂苷 Rb₁ 对戊四氮致痫大鼠进行治疗后发现人参皂苷 Rb₁ 可以增加 Nrf2, HO-1, Bcl-2 蛋白表达, 下调 iNOS, LC3 蛋白表达, 表明人参皂苷 Rb₁ 通过激活 Nrf2 信号通路抑制氧化应激和自噬反应, 改善癫痫发作情况^[51]。

桔皮素具有较强的抗炎及抗氧化能力。金玉子^[52]通过研究发现桔皮素可以激活癫痫模型大鼠的细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)通路和 Akt 通路从而激活 Nrf2 信号通路, 上调 Nrf2, HO-1 蛋白表达, 说明桔皮素对匹罗卡品致痫的幼年癫痫大鼠具有抑制氧化损伤, 神经保护的作用。

梓醇是提取自地黄的一种小分子环烯醚萜类化合物, 其具有抗炎, 降血糖, 抗肿瘤, 抗氧化及抗凋亡作用^[53]。探讨梓醇在干预氯化锂-毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠对 Nrf2/ARE 信号通路作用机制时发现, 梓醇可以显著下调髓过氧化物酶(MPO)及 Kelch 样环氧氯丙胺相关蛋白 1(Keap1)mRNA 的表达, 上调 SOD, Nrf2, ARE mRNA 的表达, 显著降低癫痫发作水平及发作持续时间^[54]。由此表明梓醇可以改善大鼠癫痫发作程度, 改善认知功能, 促进神经功能恢复可能与激活 Nrf2 信号通路有关。

白杨素是一种黄酮类化合物, 提取自紫葳科植物木蝴蝶, 主要功效有抗氧化, 抗焦虑, 抗肿瘤, 清除自由基等。研究者通过动物实验得出结论白杨素对戊四氮诱导的癫痫大鼠具有抗氧化应激, 减少神经元凋亡, 增加 Nrf2, HO-1 和 NQO-1 表达的作用^[55]。

石甘散是程为平教授的经验用方, 由石菖蒲, 甘松组成, 具有开窍醒神, 利湿醒脾, 开郁止痛之功效。石菖蒲中的有效成分 α -细辛醚, β -细辛醚具有镇静, 抗惊厥, 抗痴呆等作用^[56]。甘松有效成分甘松多糖, 具有解痉镇痛, 抗细胞氧化等作用^[57]。庞博等^[58]研究石甘散对戊四氮致痫大鼠氧化应激反应及 Nrf2, HO-1 因子影响, 结果发现石甘散可以显著提升 Nrf2, HO-1 蛋白及 Nrf2 mRNA, HO-1 mRNA 表达。同时, 石甘散可使大鼠海马神经细胞

中氧化应激因子 SOD, GSH-Px 活性增加, 丙二醛(MDA)含量降低, 提示石甘散可以通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 起到抗氧化应激损伤, 清除自由基, 神经保护的作用。

5 NF- κ B 信号通路

5.1 NF- κ B 信号通路与癫痫的关系 NF- κ B 信号通路被证实与炎症反应, 免疫应答, 细胞凋亡等有关。NF- κ B 信号通路的激活通过细胞受刺激后激活核转录因子- κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶复合物, 释放 NF- κ B, 促进下游目的基因的转录。许多实验研究发现, 在癫痫发病中 NF- κ B 可能活化并介导炎症反应, 这使 NF- κ B 信号通路成为癫痫治疗的研究热点之一^[59]。有研究发现 LncRNA UCA1 通过调节微小 RNA203(miR-203), 从而抑制 NF- κ B 的表达, 抑制癫痫的炎症反应^[60]。有研究者表明, 三萜类化合物甲基巴多索隆(CDDO-Me)可以抑制 NF- κ B 及 p38 MAPK 信号通路传导, 降低 NF- κ B-S276 及 p38 MAPK 的磷酸化水平, 抑制 TNF- α , 减轻了癫痫诱导的单核细胞浸润和小胶质细胞活化, 达到了改善由神经炎症引起的继发性脑损伤, 从而达到脑保护作用^[61]。

5.2 中药治疗癫痫与 NF- κ B 信号通路的关系 天麻素在癫痫中的研究较多, 上文已对天麻素对 Nrf2/HO-1 信号通路的作用进行了总结。刘英杰等^[62]表明, 经毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠海马组织细胞中 TNF- α , IL-1 β , Caspase-3, Bax, Toll 样受体 4(TLR4), 磷酸化核转录因子- κ B p65(p-NF- κ B p65)蛋白表达及海马组织细胞凋亡率明显增高, IL-10, Bcl-2 及磷酸化核转录因子- κ B 抑制蛋白- α (p-I κ B- α)蛋白表达明显降低。经天麻素治疗后, 癫痫大鼠海马组织细胞中 TNF- α , IL-1 β , Caspase-3, Bax, TLR4, p-NF- κ B p65 蛋白表达及海马组织细胞凋亡率显著降低, IL-10, Bcl-2 及 p-I κ B- α 蛋白表达显著升高, 提示天麻素可通过抑制 NF- κ B 信号通路, 降低细胞凋亡, 抑制炎症反应, 发挥对癫痫的治疗作用。

姜黄素是一种二酮类化合物。周燕利等^[63]对治疗组癫痫小鼠造模前 12 h 给予腹腔注射姜黄素后发现治疗组小鼠 Caspase-3, TLR4, NF- κ B 蛋白表达均明显低于模型组, 得出姜黄素通过抑制 NF- κ B 信号通路达到缓解神经凋亡发生的作用。

黄芩苷是中药黄芩提取出的一种黄酮类化合物, 具有抗氧化, 清除自由基, 抗菌, 抗癌等作用。杜沛珊^[64]通过研究发现通过黄芩苷干预后的癫痫大鼠癫痫发作期延长, 高迁移率族蛋白 B1

(HMGB1)表达降低,NF- κ B活化程度下降,推测黄芩苷通过抑制NF- κ B信号通路,从而抑制癫痫发生。

金丝桃苷的神经保护作用被广泛关注。LEE等^[65]通过研究表明金丝桃苷作用于毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠可以下调瞬时受体电位阳离子通道蛋白6(TRPC6),TNF- α ,分化群68(CD68),核转录因子- κ B p65-Ser276(p65-Ser276 NF- κ B)的表达,金丝桃苷可以抑制小胶质细胞活化,减轻血管源性水肿,抗神经炎症,抑制NF- κ B信号通路的激活,达到治疗癫痫的作用。

藏红花素是一种二羧酸多烯单糖酯,主要由藏红花,栀子,密蒙花提取而来。现代药理表明,藏红花素对多种神经系统疾病如癫痫,失眠,神经退行性疾病等均有较好的疗效。研究表明,藏红花素干预后癫痫小鼠海马组织中NF- κ B,p-NF- κ B,活性氧(ROS)表达下降,SOD表达上升,得出藏红花素可以通过抑制NF- κ B信号通路,防止神经元损伤,并且改善癫痫小鼠的认知功能^[66]。

疏风止痉方是马融教授通过银翘散加减得出的经验方,具有疏风解表,疏通经脉之功效。研究者通过该方对匹罗卡品致痫幼鼠进行治疗得出疏风止痉方可以降低幼鼠癫痫发作次数及等级,降低NF- κ B,P-糖蛋白(P-gp),TNF- α ,IL-1 β ,COX-2的表达,得出该方可通过抑制NF- κ B信号通路的激活达到改善癫痫状态的作用^[67]。

癫痫清颗粒是辽宁省中医药研究院的院内制剂,已有大量文献对其治疗癫痫的疗效进行报道均有较好的疗效。齐越等^[68]运用低、中、高剂量的癫痫清颗粒治疗癫痫大鼠发现大鼠p-I κ B,NF- κ B蛋白表达随癫痫清颗粒的剂量增加而降低,而I κ B蛋白表达随癫痫清颗粒的剂量增加而增多,说明癫痫清颗粒可以有效改善癫痫大鼠脑内兴奋性失衡,并且通过抑制NF- κ B信号通路,调节炎症因子的表达,改善癫痫的发作情况。

6 小结与展望

综上所述,中药单体及中药复方均可通过调控多种信号通路,如PI3K/Akt,mTOR,MAPK,Nrf2/ARE/HO-1,NF- κ B等通路达到改善癫痫发作情况,减少细胞凋亡,抑制炎症及氧化应激反应,保护受损神经元等作用。此外,研究发现中药治疗癫痫过程中涉及的信号通路并非独立发挥作用,如mTOR为PI3K/Akt及AMPK信号通路下游因子,Akt因子可影响MAPK,NF- κ B信号通路,信号通路之间互

相联络,错综复杂,其在癫痫病理机制中的相互关系见图1。中药单体及中药复方调控信号通路对癫痫的作用机制及研究靶点总结见表1~2。

癫痫具有病程较长,反复发作,难以治愈的特点,而中药在防治癫痫方面具有疗效明显,多靶点,多途径,毒副作用小的特点。因此,深入研究信号通路在癫痫中的作用机制研发出更有效的抗癫痫药物是日后的研究重点。而目前国内外有关中药调节癫痫相关信号通路的研究仍存在问题:①目前中医药的现代医学研究把从单药或是天然药物提纯单体当成主流中医药研究手段,丢失传统中医辨证施治,组药配方特色。单味中药和中药单体的研究在一定程度来说已经脱离中医基础理论框架,更加没有形成新的中西医结合体系。②中医药方剂的研究在动物实验中的局限性限制了中医药在现代医学进展中的地位,要想解决目前的困境,发现方剂在机体内的药代动力学机制及其治疗疾病的机制,需要不断的发现发展并利用新的科研医疗技术手段,目前网络药理学,多组学技术及肠道微生态理论的发展也许有望解决中医药理论体系的现代医学思维解析。③中医药多途径,多靶点,整体性的特点决定了其治疗疾病信号转导通路可能不仅仅参与某一表型,其复杂性与交叉性也许是未来研究的重点与难点,同时中医药引起疾病各种表型的级联反应与关系也许使未来研究方向。

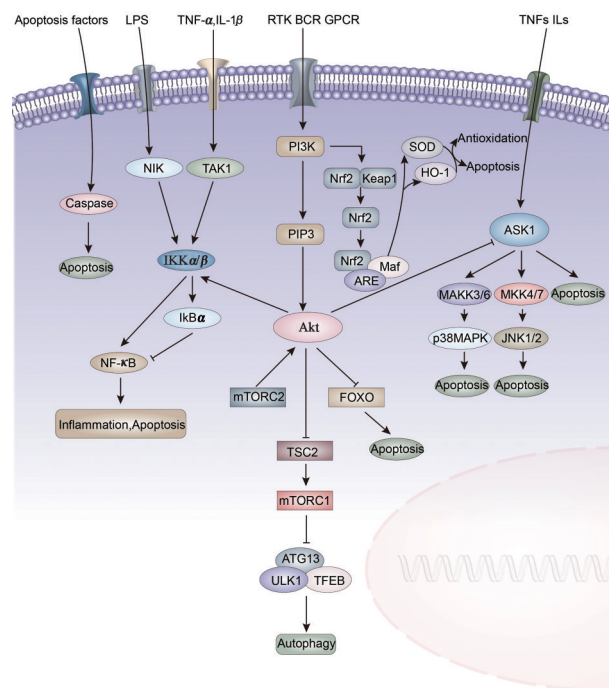


图1 癫痫相关信号通路

Fig. 1 Epileptic-related signaling pathways

表 1 中药单体对癫痫相关信号通路的调控作用

Table 1 Regulation effect of monomer of Chinese traditional herbs on epileptic-related signaling pathways

中药	调控通路	研究靶点
桔皮素 ^[9,52]	激活 PI3K/Akt 信号通路, 激活 Nrf2/ARE/ HO-1 信号通路	Akt, p-Akt, GSK3 β , p-GSK3 β , cyclinD ₁ , mTORC1, PTEN, Nrf2, HO-1
银杏内酯 B ^[12]	激活 PI3K/Akt 信号通路	HIF-1 α , p-Akt, Notch-1
栀子苷 ^[13]	激活 PI3K/Akt 信号通路	COX-2, AP-1, PI3K, Akt, p-Akt, GSK3 β
金丝桃苷 ^[17,65]	激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制 NF- κ B 信号通路	Akt, p-Akt, PI3K, p-PI3K, SOD1, SOD2, LC3 II /LC3 I , Beclin1, TRPC6, TNF- α , CD68, p65-Ser276 NF- κ B
黄芩苷 ^[27,64]	抑制 mTOR 信号通路, 抑制 NF- κ B 信号通路	LC3 II /LC3 I , Beclin1, p62/SQSTM1, p-Akt, p-mTOR, p-ULK1, HMGB, NF- κ B
蛇床子素 ^[28]	抑制 mTOR 信号通路	PI3K, p-Akt, mTOR
灵芝多糖 ^[35]	抑制 MAPK 信号通路	MAPK14, CaN, GSH-Px
黄芪甲苷 ^[37]	抑制 MAPK 信号通路	TNF- α , IL-1 β , p-p38 MAPK, p-ERK, p-JNK
红景天苷 ^[45]	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路	IL-1 β , TNF- α , Nrf2, HO-1
白藜芦醇 ^[48]	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路	SIRT1, Nrf2, HO-1
天麻素 ^[49,62]	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路, 抑制 NF- κ B 信号通路	Nrf2, HO-1, iNOS, TNF- α , IL-1 β , Caspase-3, Bax, TLR4, p-NF- κ B p65, IL-10, Bcl-2, p-I κ B- α
人参皂苷 ^[51]	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路	Nrf2, HO-1, Bcl-2, iNOS, LC3
梓醇 ^[54]	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路	MPO, Keap1 mRNA, SOD, Nrf2, ARE mRNA
白杨素 ^[55]	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路	Nrf2, HO-1, NQO-1
姜黄素 ^[63]	抑制 NF- κ B 信号通路	Caspase-3, TLR4, NF- κ B
藏红花素 ^[66]	抑制 NF- κ B 信号通路	NF- κ B, p-NF- κ B, ROS, SOD

表 2 中药复方对癫痫相关信号通路的调控作用

Table 2 Regulation effect of Chinese herbal compound on epileptic-related signaling pathway

中药复方	调控通路	研究靶点
石甘散 ^[58]	激活 Nrf2/ARE/HO-1 信号通路	Nrf2, HO-1, Nrf2 mRNA, HO-1 mRNA, SOD, GSH-Px, MDA
疏风止痉方 ^[67]	抑制 NF- κ B 信号通路	NF- κ B, P-gp, TNF- α , IL-1 β , COX-2
癫痫清颗粒 ^[68]	抑制 NF- κ B 信号通路	I κ B, p-I κ B, NF- κ B

[参考文献]

[1] 沈雁文,石秀玉,邹丽萍. 癫痫治疗的机制研究新进展[J]. 解放军医学院学报,2020,41(12):1240-1246.

[2] BART V, MARIA A, ROBERTO P, et al. Molecules in medicine mini-review: isoforms of PI3K in biology and disease[J]. J Mol Med,2016,94(1):5-11.

[3] TIEMIN P, FANZHENG M, PENG X, et al. MUC13 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression via EGFR/PI3K/AKT pathways[J]. J Hepatol,2020,72(4): 761-773.

[4] JANSSEN LA, MIRZAA GM, ISHAK GE, et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia[J]. Brain,2015,138(6): 1613-1628.

[5] ZHANG H, BAI L, HE J, et al. Recent advances in discovery and development of natural products as source for anti-Parkinson's disease lead compounds [J]. Eur J Med Chem,2017,141:257-272.

[6] LIU AH, CHU M, WANG YP. Up-regulation of trem2 inhibits hippocampal neuronal apoptosis and alleviates oxidative stress in epilepsy via the PI3K/Akt pathway in mice[J]. Neurosci Bull,2019,035(3):471-485.

[7] QIANG W, YI XW. Down-regulation of long noncoding RNA MALAT1 protects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy [J]. J Mol Neurosci,2018,65(2):234-245.

[8] LEE YY, LEE EJ, PARK JS, et al. Anti-inflammatory and antioxidant mechanism of tangeretin in activated microglia[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2016,11(2):294-305.

[9] GUO XQ, CAO YL, 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.
- [10] 杨慧萍,高睿. 银杏药用成分及药理作用研究进展[J]. *动物医学进展*, 2017, 38(8):96-99.
- [11] 耿婷,申文雯,王佳佳,等. 银杏叶中内酯类成分的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(7):1384-1391.
- [12] 孙康钦,袁宝强,刘娜,等. 银杏内酯B对发育期癫痫大鼠海马中低氧诱导因子-1 α 及PI3K/Akt信号通路的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(3):208-211.
- [13] WEI H T, DUAN G H, HE J X, et al. Geniposide attenuates epilepsy symptoms in a mouse model through the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15:1136-1142.
- [14] HOU JY, LIU Y, LIU L, et al. Protective effect of hyperoside on cardiac ischemia reperfusion injury through inhibition of ER stress and activation of Nrf2 signaling[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(1): 76-80.
- [15] LIU B H, TU Y, HE W M, et al. Hyperoside attenuates renal aging and injury induced by D-galactose via inhibiting AMPK-ULK1 signaling-mediated autophagy[J]. *Aging*, 2018, 10(12):4197-4212.
- [16] SHI Y, QIU X, DAI M, et al. Hyperoside attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and inhibiting apoptosis in rats[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(6):2051-2059.
- [17] CAO J, TANG C, GAO M, et al. Hyperoside alleviates epilepsy-induced neuronal damage by enhancing antioxidant levels and reducing autophagy[J]. *J. Ethnopharmacol*, 2020, 257(1):112884.
- [18] ZHANG H Y, TAO J Y, ZHANG S X, et al. LncRNA MEG3 reduces hippocampal neuron apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR pathway in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2519-2528.
- [19] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6):960-976.
- [20] 周弟弥,甘露,周成芳,等. mTOR抑制剂雷帕霉素对癫痫后脑损伤保护机制研究[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(22):3059-3064.
- [21] 邓艳春,乔晓枝. mTOR信号通路异常与癫痫[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(10):829-835.
- [22] 沈雁文,石秀玉,邹丽萍. 癫痫治疗的机制研究新进展[J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41(12):1240-1246.
- [23] FENG H X, GUI Q, WU G H, et al. Long noncoding RNA Nespas inhibits apoptosis of epileptiform hippocampal neurons by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 398(1): 112384.
- [24] NGUYEN H, MAHADEO T, BORDEY A. mTOR hyperactivity levels influence the severity of epilepsy and associated neuropathology in an experimental model of tuberous sclerosis complex and focal cortical dysplasia[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(14):2762-2773.
- [25] EL-SAYED S S, EL-YAMANY M F, SALEM H A, et al. New insights into the effects of vinpocetine against neurobehavioral comorbidities in a rat model of temporal lobe epilepsy via the downregulation of the hippocampal PI3K/mTOR signalling pathway[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(5):626-640.
- [26] 周弟弥,甘露,周成芳,等. mTOR抑制剂雷帕霉素对癫痫后脑损伤保护机制研究[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(22):3059-3064.
- [27] 杨滨. 黄芩苷通过PI3K/Akt/mTOR通路上调癫痫大鼠海马自噬活性及其神经保护作用的研究[D]. 福州:福建医科大学, 2019.
- [28] DU M, SUN Z, LU Y, et al. Osthole inhibits proliferation and induces apoptosis in BV-2 microglia cells in kainic acid-induced epilepsy via modulating PI3K/Akt/mTOR signalling way[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):238-244.
- [29] WU D M, ZHANG Y T, LU J, et al. Effects of microRNA-129 and its target gene c-Fos on proliferation and apoptosis of hippocampal neurons in rats with epilepsy via the MAPK signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6632-6643.
- [30] PERNICE H F, SCHIEWECK R, KIEBLER M A, et al. mTOR and MAPK: from localized translation control to epilepsy[J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17(1):73.
- [31] HUANG Q, LIU X, WU Y, et al. P38 MAPK pathway mediates cognitive damage in pentylene-tetrazole-induced epilepsy via apoptosis cascade[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 133:89-92.
- [32] WANG C, ZHEN H, CHEN Y. Involvement of p38 MAPK in the drug resistance of refractory epilepsy through the regulation multidrug resistance-associated protein 1[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(7): 1546-1553.
- [33] 刘学文,朱锦莉,田步先,等. p38丝裂原活化蛋白激酶选择性抑制剂对难治性癫痫模型大鼠神经细胞的保护作用及其机制研究[J]. *中国药房*, 2012, 23

- (17):1553-1556.
- [34] WANG S Q, LI X J, QIU H B, et al. Anti-epileptic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides by inhibition of intracellular calcium accumulation and stimulation of expression of CaMK II α in epileptic hippocampal neurons [J]. PLoS One, 2014, 9 (7) : e102161.
- [35] 朱孔利, 谢莉莉, 刘辉. 灵芝多糖对癫痫大鼠大脑皮层和海马 MAPK14, CaN 和 GSH-Px 表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(5):65-68.
- [36] QIU Y Y, ZHU J X, BIAN T, et al. Protective effects of astragaloside IV against ovalbumin-induced lung inflammation are regulated/mediated by T-bet/GATA-3 [J]. Pharmacology, 2014, 94(1/2):51-59.
- [37] ZHU X, CHEN Y, DU Y, et al. Astragaloside IV attenuates penicillin-induced epilepsy via inhibiting activation of the MAPK signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1):643-647.
- [38] 熊款款, 谭磊, 王爱兵, 等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路抗氧化机制及抗氧化剂的研究进展 [J]. 动物医学进展, 2021, 42(4):89-94.
- [39] MAZZUFERI M, KUMAR G, VAN E J, et al. Nrf2 defense pathway: experimental evidence for its protective role in epilepsy [J]. Ann Neurol, 2013, 74 (4):560-568.
- [40] DAI H M, WANG P P, MAO H F, et al. Dynorphin activation of kappa opioid receptor protects against epilepsy and seizure-induced brain injury via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. Cell Cycle, 2019, 18 (2) : 226-237.
- [41] WANG W, WU Y F, ZHANG G L, et al. Activation of Nrf2-ARE signal pathway protects the brain from damage induced by epileptic seizure [J]. Brain Res, 2014, 1544(1):54-61.
- [42] CARMONA-APARICIO L, PÉREZ-CRUZ C, ZAVALA-TECUAPETLA C, et al. Overview of Nrf2 as therapeutic target in epilepsy [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8):18348-18367.
- [43] 屈琬玥, 魏小东, 赛曼, 等. 大花红景天化学成分的研究 [J]. 中成药, 2020, 42(12):3199-3203.
- [44] 韩雪娇, 郭娜, 朱美宣, 等. 红景天苷药理作用及其作用机理研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35 (1):171-175.
- [45] WU Y F, WANG Y, WU Y R, et al. Salidroside shows anticonvulsant and neuroprotective effects by activating the Nrf2-ARE pathway in a pentylenetetrazol-kindling epileptic model [J]. Brain Res Bull, 2020, 164(11):14-20.
- [46] 李先宽, 李赫宇, 李帅, 等. 白藜芦醇研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(14):2568-2578.
- [47] 安梅, 周瑾, 陈晓宇. 白藜芦醇药理学作用的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2014, 4(4):242-246.
- [48] 蔡云雷. 白藜芦醇在癫痫小鼠中的脑保护作用及其机制探讨 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [49] 秦瑞怡, 边立功, 钟莲梅, 等. 天麻素调控 Nrf2 信号通路在癫痫中的抗炎作用 [J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(2):147-152.
- [50] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 Rb₁ 的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(15):1233-1237.
- [51] SHI Y B, WANG M, TENG J F, et al. Ginsenoside Rb1 protects the brain from damage induced by epileptic seizure via Nrf2/ARE signaling [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(1):212-225.
- [52] 金玉子. 柚皮素通过 Nrf2/HO-1 通路抑制氧化损伤及其对癫痫大鼠的神经保护作用机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [53] 王静欢, 邹利, 万东, 等. 梓醇多效性相关信号通路研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9):1189-1194.
- [54] GAO J, AN L, XU Y Y, et al. Catalpol exerts an anti-epileptic effect, possibly by regulating the Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway [J]. Med Sci Monit, 2018, 24(12):9436-9441.
- [55] ZHANG Y, ZHAO J, AFZAL O, et al. Neuroprotective role of chrysin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticle against kindling-induced epilepsy through Nrf2/ARE/HO-1 pathway [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(2):e22634.
- [56] 李冀, 李想, 高彦宇, 等. 中药石菖蒲研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10):13-17.
- [57] 南笑珂, 张鲁, 罗琳, 等. 中药甘松化学成分与药理作用的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(10):1312-1318.
- [58] 庞博, 张韧, 张奇, 等. 石甘散对戊四氮致痫大鼠氧化应激反应及 Nrf2, HO-1 因子影响的研究 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(10):1722-1725, 1729.
- [59] MILLER J A, KIRKLEY K A, PADMANABHAN R, et al. Repeated exposure to low doses of kainic acid activates nuclear factor kappa B (NF- κ B) prior to seizure in transgenic NF- κ B/EGFP reporter mice. [J]. Neurotoxicology, 2014, 44(9):39-47.
- [60] YU Q, ZHAO M W, YANG P. LncRNA UCA1 suppresses the inflammation via modulating miR-203-mediated regulation of MEF2C/NF- κ B signaling pathway in epilepsy [J]. Neurochem Res, 2020, 45(4):783-795.

- [61] KIM J E, PARK H, LEE J E, et al. CDDO-Me inhibits microglial activation and monocyte infiltration by abrogating NF- κ B- and p38 MAPK-mediated signaling pathways following status epilepticus[J]. Cells, 2020, 9(5):1123.
- [62] 刘英杰,姜茜,张胜娜. 天麻素对毛果芸香碱诱发的癫痫大鼠TLR4/NF- κ B信号通路影响的研究[J]. 新中医, 2020, 52(4):1-6.
- [63] 周燕利,吴晓兰,聂琼芳,等. TLR4/NF- κ B信号通路在姜黄素减轻癫痫小鼠神经元损伤中的作用[J]. 中成药, 2018, 40(9):2065-2068.
- [64] 杜沛珊. 黄芩苷对癫痫模型大鼠行为学及对脑组织中HMGB1/NF- κ B表达的影响[D]. 泸州:泸州医学院, 2013.
- [65] LEE S K, KIM J E, KIM Y J, et al. Hyperforin attenuates microglia activation and inhibits p65-Ser276 NF κ B phosphorylation in the rat piriform cortex following status epilepticus[J]. Neurosci Res, 2014, 85(8):39-50.
- [66] ARINDAM G M, PALLAVI S, VIKRAM P, et al. Crocin attenuates kindling development and associated cognitive impairments in mice via inhibiting reactive oxygen species-mediated NF- κ B activation[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 120(5):426-433.
- [67] 闫融,张喜莲,戎萍,等. 疏风止痉方对耐药癫痫大鼠发作行为及NF- κ B通路影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10):47-51, 225.
- [68] 齐越,贾冬,李纪彤,等. 癫痫清颗粒对海人藻酸致癫痫大鼠行为学变化及NF- κ B信号通路的影响[J]. 中成药, 2019, 41(4):927-929.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

CT与MRI早期诊断股骨头缺血坏死的影像学分析 ——评《骨伤科影像学》

早期股骨头缺血坏死是由于血液供应受阻而导致的骨组织死亡及后续反应性改变,多与外伤、酗酒、服用激素、减压病等相关。股骨头是最常见的受损部位,亦常见于胫骨结节、椎体骺板、腕月骨及足舟骨等处,一般为单发,亦可多部位受累。早期股骨头缺血坏死在临床症状上表现不明显,以长时间活动后的髋部疼痛为主,病变组织大体结构并未被破坏,和活骨的密度与结构均有一定的相似性,导致早期影像学诊断体现出不同的诊断效能,而核磁共振(MRI)联合电子计算机断层扫描(CT)对早期股骨头缺血坏死诊断有一定价值。

《骨伤科影像学》由尹志伟,侯键编写,中国中医药出版社2016年出版。本书共十六章,第一章绪论,较为详细地介绍了骨伤科影像学检查方法及最新进展,与影像学相关的骨的结构与发育基础知识,正常骨关节、基本病变影像学表现、医学影像技术的合理应用、影像学中西医结合研究及其在骨伤科的应用。第二至十四章介绍骨骼肌肉系统疾病的概念、临床表现与病理改变、X线表现、CT表现、MRI表现、诊断与鉴别诊断;第十五章介绍了骨伤科疾病的治疗;第十六章介绍骨骼肌肉系统及四肢大血管疾病的超声诊断。其中,第八章中主要介绍了MRI和CT对早期股骨头缺血坏死进行诊断对比情况。早期股骨头缺血坏死的CT早期表现可分为三种走行:(1)沿“星芒状”结构自股骨头中心向周围延伸;(2)与正常股骨头星芒结构交叉走行;(3)伴行于股骨头皮质下或表现为皮质增厚。斑片状高密度硬化区多呈扇形或地图形,其内正常骨小梁结构模糊或消失,可呈磨玻璃样改变,周围多有高密度硬化条带构成的边缘。MRI敏感性优于CT检查,能在骨质塌陷及修复以前反映出骨髓细胞的变化,应作为早期检查诊断股骨头坏死的主要手段。早期改变,表现为股骨头骨髓水肿,可见T1WI为低信号,T2WI和敏感SIR序列为高信号。股骨头不变形,关节间隙正常,股骨头负重区显示局限性斑点状、小囊状或线样低信号,T2WI上出现双线征,即内侧为线状高信号,代表充血和/或新生肉芽组织,外侧为线状低信号,为反应性硬化边。股骨头变形,软骨下骨折、塌陷,关节间隙正常,T1WI呈带状低信号,T2WI呈高低不等的混杂信号,为关节积液进入软骨下骨折线的裂隙。低信号带所包绕的病变区,呈正常脂肪样信号,即T1WI为高信号,T2W为中等信号。从组织学角度来看,高信号区为处于未修复阶段的坏死区。此阶段可认为是缺血坏死的早期,坏死区仍以脂肪性骨髓成分为主,未发生毛细血管增生和间充质细胞浸润。低信号带或环则代表坏死区与活骨组织的分界。股骨头坏死的组织类型分为:正常骨和骨髓,T1WI及T2WI均为高信号。未修复的死骨和髓组织:T1WI及TW均为高信号,与正常骨及骨髓的MR信号强度无显著差异,可能是因为缺氧后的改变尚未引起髓内大分子细胞T1、T2弛豫时间的明显变化,骨小梁间尚无不定形的坏死细胞碎片。坏死的脂肪细胞胞浆膜和胞浆膜内的脂肪分子依然存在,皂化过程尚未开始,所以产生与正常骨髓腔相似的MR信号。未修复的死骨伴坏死崩解的髓组织:TWI及T2WI均为低信号。这是由于不定形的细胞坏死碎片占据了骨髓腔,取代了髓内脂肪,使髓腔含水量减少,所以TWI、T2WI均为低信号。修复区:髓内只含有再血管化间充质,骨小梁增粗伴髓内间充质与无定形坏死物质混合存在T2WI均为低信号,增厚骨小梁伴存活的脂肪。

《骨伤科影像学》一书中介绍各个每一节内设有典型的影像图片及线条图,附有详细的图标和图注;每章设有复习思考题,以便学生课后复习,理解所学的内容,注重启发学生的创新思维。

(作者张福,肖湛,李维炎,郑志利,梁宇强,宁波开发区医院,浙江 宁波 315800)