钩藤调控相关信号通路防治癫痫研究进展*

谢刘刚[1]，崔书克[1,2]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第三附属医院，河南 郑州 450008

摘要：钩藤及其活性成分可调控丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）、Toll 样受体（Toll－like receptor，TLR）、核因子－κB（nuclear factor－κB，NF－κB）、RAGE、SIRT1/p53/Caspase－3、SIRT1/Nrf2 等多种信号通路，具有减轻炎症反应、抗氧化应激、抑制小胶质细胞活化、抑制细胞凋亡、抑制 NMDA 受体和神经元兴奋性等作用，防治癫痫疗效较好，应用前景广阔，可为特效药物研发和创新治疗思路提供一定的参考。目前，钩藤防治癫痫的研究仍存在一些局限，如钩藤靶向信号通路治疗癫痫的研究多集中于经典通路，对 RAGE、SIRT1/p53/Caspase－3 等通路尚未充分探索，钩藤调控上述通路治疗癫痫的机制缺乏靶向研究；动物模型相对单一，亟须从癫痫不同的发病机制出发，开展犬类、无脊椎动物等多样化模型的构建；临床研究较少，钩藤的安全有效剂量、潜在分子毒理学机制及不良反应有待验证；需进一步探索不同信号通路之间的作用机制，发挥中药多靶点、多途径、多层次优势，为钩藤防治癫痫提供更有力的支持依据和新的研究思路。

关键词：钩藤；癫痫；MAPK 信号通路；TLR 信号通路；NF－κB 信号通路；炎症反应；细胞凋亡
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.206
中图分类号：R277.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)06－1281－05

Research Progress of Gouteng (Uncaria Rhynchophylla) in Regulating Signaling Pathways Against Epilepsy

XIE Liugang[1], CUI Shuke[1,2]

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The Third Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450008

Abstract: Uncaria rhynchophylla and its active ingredients can regulate mitogen－activated protein kinase (MAPK), Toll－like receptor (TLR), nuclear factor－κB (NF－κB), RAGE, SIRT1/p53/Caspase－3, SIRT1/Nrf2 and other signaling pathways, play a role in reducing inflammatory response, anti－oxidative stress, inhibition of microglia activation, inhibition of apoptosis, inhibition of NMDA receptors and neuronal excitability, etc., to prevent and control epilepsy efficacy is better, the broad prospects for application, to prevent and control epilepsy, the development of potent medications and innovative therapeutic ideas to provide certain Reference. Currently, there are still some limitations in the research of Uncaria rhynchophylla against epilepsy, such as the research of Uncaria rhynchophylla targeting signaling pathways for epilepsy treatment focuses on the classical pathway, and the pathways such as RAGE, SIRT1/p53/Caspase－3 have not yet been fully explored, and there is a lack of targeting research on the mechanism of Uncaria rhynchophylla regulating the above pathways for the treatment of epilepsy; the animal model is relatively single, and it is necessary to carry out a study on the different epileptic pathogenic mechanisms. There is an urgent need to construct diversified models from different epilepsy pathogenesis, such as canines and invertebrates; clinical studies are relatively few, and the safe and effective dosage of Uncaria rhynchophylla, its potential molecular toxicological mechanism and adverse effects need to be verified; ④, the mechanism of different signaling pathways needs to be further explored, so as to give full play to the advantages of Chinese traditional medicine in multi－targets, multi－pathways, and multi－level, and to provide a stronger basis for the prevention and treatment of epilepsy and a new way of thinking for the study.

Key words: Gouteng (Uncaria rhynchophylla); epilepsy; MAPK signaling pathway; TLR signaling pathway; NF－κB signaling pathway; inflammatory response; cell apoptosis

* **基金项目**：河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG－ZYX03－202130）；河南中医药大学横向课题项目（HZY2020001）；2021 年度河南省高等教育教学改革研究与实践（重点课题）项目（2021SJGLX175）

癫痫是一种常见的神经疾病之一，影响着全世界 7 000 多万人，现有药物、手术及其他治疗手段均无法有效控制癫痫的发作，亟须挖掘疗效更佳甚至能治愈该病的方法[1]。中医药治疗癫痫疗效确切，相关研究具有很高的临床意义和社会价值。临床试验和动物实验研究发现，癫痫发病过程中伴随多种细胞水平的变化和事件级联反应，包括谷氨酸神经递质激活、γ－氨基丁酸和谷氨酸受体成分改变、炎症细胞因子激活、氧化应激水平升高、线粒体功能紊乱、神经元可塑性异常活化、细胞凋亡通路晚期活化，这些均可能在脑损伤发展和认知能力下降中起关键作用，影响癫痫的发病和进展[2-4]，或可作为治疗癫痫的关键靶点。

钩藤之名首见于《名医别录》，原文载其“主小儿寒热，惊痫”。钩藤的主要活性成分包括生物碱、黄酮类、脂类等[5]。现代药理学研究证明，钩藤具有多种药理作用，如消炎、抗氧化、镇静、抗惊厥等[6]。研究表明，钩藤中的活性成分可以通过抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、提高细胞活性、激活自噬、调节神经递质与神经营养因子、调节离子通道、调节线粒体功能等发挥神经保护作用，治疗癫痫[7-9]。目前，钩藤调控细胞信号通路防治癫痫的机制研究缺乏系统性综述，本文通过检索钩藤靶向癫痫相关信号通路的文献，重点梳理钩藤及其活性成分抗癫痫的关键信号通路，对其主要调节机制进行总结，为进一步阐明钩藤抗癫痫的分子机制提供理论依据，旨在为抗癫痫特效药物开发和临床治疗新思路的探索提供参考。

1　MAPK 信号通路

1.1　MAPK 通路与癫痫的关系　细胞外信号调节蛋白激酶（extracelluar signal－regulated protein kinse，ERK）通路、c－Jun 氨基末端激酶（c－Jun N－terminal kinase，JNK）通路和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen－activated protein kinase，p38 MAPK）通路是 MAPK 信号途径的 3 个主要通路。MAPK 可局部激活突触处的蛋白质表达，而这种局部突触兴奋性失调会促进神经元异常放电，最终导致癫痫的发作[10]。Huang 等[11]经戊四氮点燃癫痫大鼠模型证实，p38 MAPK 途径可通过细胞凋亡级联反应，加剧癫痫大鼠认知损伤。Salman 等[12]在 10 位颞叶癫痫患者选择性切除海马组织的临床试验中，使用微阵列分析确定了 3 333 个差异调节基因，证明 MAPK 信号通路参与了颞叶癫痫的发病；其 ELISA 数据显示，p38 和 JNK 抑制剂可降低星形胶质细胞介导的水通道蛋白 4 的表达水平，而 MAPK 信号通路可靶向调控水通道蛋白 4 的表达，或可成为治疗癫痫的潜在方向。

以上研究表明，MAPK 通路可通过影响突触可塑性、细胞凋亡、星形胶质细胞等诱发癫痫，抑制 MAPK 通路可能是治疗癫痫的新方向。

1.2　钩藤调控 MAPK 通路抗癫痫的机制　现代药理学研究证明，钩藤碱具有镇静、抗癫痫、改善脑缺血等功效，是钩藤类植物中的主要有效成分[13]。研究证实，N－甲基－D－天门冬氨酸（N－methyl－D－aspartate，NMDA）受体与 MAPK 通路密切相关，NMDA 受体可通过钙离子通道、一氧化氮炎症介质等多种途径诱导 MAPK 的激活[14]。在毛果芸香碱诱导的颞叶癫痫大鼠模型中，钩藤碱作为 NMDA 受体拮抗剂，发挥抗惊厥作用，机制主要为抑制持续性钠电流 INaP 和 NMDA 受体电流，下调电压门控钠通道 Nav1.6 和 NR2B 蛋白表达，降低神经元的兴奋性[15]，由此推测，钩藤碱可通过 MAPK 途径发挥抗癫痫作用。早在 20 世纪，Hsieh 等[16]就发现 UR 和钩藤碱可以减轻海人藻酸（kainicacid，KA）诱发的癫痫发作，其机制与降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，降低激活蛋白－1（activator protein－1，AP－1）、核因子－κB（nuclear factor－κB，NF－κB）活性，抑制 c－JNK 磷酸化以及调节先天免疫系统有关。Hsu 等[17]为进一步阐明癫痫的致病机理，在使用 KA 处理大鼠大脑皮层或海马组织 3 h 后发现，UR 和钩藤碱不能改变促炎细胞因子如白细胞介素－1β、白细胞介素－6 和肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）等的表达，但可以抑制 c－JNK 的磷酸化，表明钩藤和钩藤碱的抗惊厥作用与 JNK－MAPK 信号通路的抑制有关。综上所述，钩藤在癫痫急性发作期可以通过抑制 MAPK 通路发挥抗癫痫作用。

2　TLR 信号通路

2.1　TLR 通路与癫痫的关系　Toll 样受体（Toll－like receptors，TLRs）是先天免疫反应系统抵御外来因子的第一道防线。TLR 的激活可以诱导干扰素、趋化因子和多种诱导蛋白等下游炎症细胞因子的产生[18]。TLR 信号通路可通过刺激转化生长因子－β激活激酶 1 使 NF－κB 作为转录因子易位到细胞核，还可以使 MAPK 活化，触发 AP－1 转录因子，通过信号通路级联反应影响癫痫的发作[19]。Liu 等[20]实验证明，microRNA－129－5p 可通过抑制 TLR4/NF－κB 信号通路减轻自身免疫性脑脊髓炎相关癫痫的神经元损伤和发展。Shi 等[21]在难治性癫痫患者脑组织中发现 TLR 信号通路活化，白细胞

介素 -1(interleukin -1,IL -1)、IL -6、TNF -α、转化生长因子 -β、IL -10 等细胞因子的表达水平上升,说明在癫痫的发生发展过程中,通过小胶质细胞激活 TLR 信号通路至关重要。以上表明,TLR 信号通路介导的神经元异常放电、神经炎症反应以及免疫过度激活等在癫痫的发生发展中具有不可忽视的作用。

2.2　钩藤调控 TLR 通路抗癫痫的机制　Ho 等[22]为了探索钩藤的药理和分子机制,分析神经营养蛋白和 TLR 信号通路相关基因的表达水平,结果发现钩藤下调了与 TLR 信号通路有关的 Kappa 轻链基因和 IL -1 基因的表达,也抑制了涉及神经元存活的脑源性神经营养因子(brain -derived neurotrophic factor,BDNF)表达,表明钩藤可通过 IL -1R/TLR 和 BDNF 信号通路调节神经元兴奋性及炎症反应,对 KA 诱导的大鼠具有抗惊厥作用。在 TLR 家族中,作为先天免疫受体和脂多糖传感器,Toll 样受体 4(Toll -like receptor 4,TLR4)与癫痫的发生及创伤性癫痫的发作有关,或有助于癫痫的治疗[23]。在氯化锂 -毛果芸香碱致幼年大鼠惊厥持续状态模型的研究中,王常普等[24]发现,钩藤碱可增强血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性,下调海马组织 TLR4 表达,且治疗效果与剂量呈正相关。以上研究表明,钩藤有效成分可通过 TLR 信号通路抑制神经元兴奋及炎症反应,发挥抗癫痫作用。

3　NF -κB 信号通路

3.1　NF -κB 通路与癫痫的关系　NF -κB 是一种重要的转录调节因子,其信号通路已被证实是炎症反应和细胞免疫调节的重要通路之一,通过介导炎症反应,在癫痫的发生发展中发挥着重要作用[25]。在上游分子激活后,IκB 被磷酸化并降解,激活 NF -κB 入核并结合到相关基因的 NF -κB 受体上,调控相关基因的转录,如炎症、细胞增殖及凋亡等[26]。一方面,NF -κB 的上调在动物模型癫痫发作后的短期内具有神经保护作用[27],这可能是由于增加了与神经元存活相关蛋白质的表达;另一方面,NF -κB 的持续活化可增加促炎细胞因子的表达,释放炎症介质,引发炎症事件的细胞内级联反应,导致氧化应激,进一步危害中枢神经系统[28-30]。以上提示 NF -κB 信号通路与癫痫的发生发展密切相关。

3.2　钩藤调控 NF -κB 通路抗癫痫的机制　Yuan 等[31]首次证明了钩藤碱和异钩藤碱可以有效抑制脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的促炎细胞因子 TNF -α、IL -1β 的表达,以及小胶质细胞 N9 中的一氧化氮产生,其潜在分子机制是降低一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)水平及 IκBα 的降解,与抑制 NF -κB、ERK 和 p38 MAPK 信号通路的激活有关,提示这两种生物碱或可作为多种伴有小胶质细胞激活的神经退行性疾病的潜在治疗剂。Song 等[32]进一步证明钩藤碱可通过 MAPK/NF -κB 通路抑制小胶质细胞的炎症反应,可能是钩藤抗癫痫的作用机制。槲皮素是钩藤的一种有效成分,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及神经保护作用[33]。槲皮素可促进小胶质细胞失活,抑制促炎细胞因子产生,包括 TNF -α、IL -1β 以及 NF -κB 的活化,以改善 KA 诱导的癫痫发作[34]。以上提示钩藤有效成分可以通过调节 NF -κB 信号通路抑制小胶质细胞活化及炎症反应,在癫痫的防治中发挥重要作用。

4　其他信号通路

中药具有多靶点、多途径的优势,除了上述信号通路外,钩藤还可以通过 RAGE、SIRT1/p53/Caspase -3、SIRT1/Nrf2 等通路发挥防治癫痫的作用。S100B 是一种螺旋 -环 -螺旋钙结合蛋白,可激活 MAPK 通路,上调 NF -κB 表达,影响细胞存活、增殖和基因上调,与包括癫痫在内的多种神经系统疾病相关[35]。晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products,RAGE)在受到损伤相关分子(如 S100 蛋白)的影响后,可改善慢性炎症状态[36],并降低创伤后癫痫的易感性,减少慢性癫痫的发作频率[37]。Tang 等[38]建立了 KA 诱导的癫痫大鼠模型,发现海马组织中 S100B 和 RAGE 表达增加,而口服钩藤治疗 6 周即有效缓解了 S100B 和 RAGE 信号通路的过表达。Shi 等[21]通过实验也证明了 RAGE 信号通路在癫痫细胞模型中被激活。Paudel 等[39]论述了高迁移率族蛋白 B1(high -mobility group box -1,HMGB1)作为脑损伤、神经炎症、癫痫等疾病的生物标志物,可通过抑制 HMGB1/RAGE/TLR4 途径有效抑制疾病的发展。沉默调节蛋白 1(recombinant sirtuin 1,SIRT1)可通过抑制神经元凋亡发挥神经保护作用,在癫痫发生发展的过程中上调 SIRT1 表达,降低 p53 乙酰化水平,减轻癫痫发作[40]。雷琦等[41]在氯化锂 -毛果芸香碱实验模型中发现,异钩藤碱能降低癫痫大鼠 IL -6、IL -1β、TNF -α 水平,上调 SIRT1 水平,降低 p53 蛋白乙酰化水平,抑制凋亡蛋白酶 Caspase -3 活性,表明异钩藤碱对炎症反应有缓解作用,可能是通过调节 SIRT1/p53/Caspase -3 信号通路、缓解细胞凋亡从而减轻癫痫症状的。Nrf2 介导的铁死亡途径与癫痫的发作相关,实验发现,在 KA 诱导的癫痫小

鼠及谷氨酸诱导的 TH22 细胞死亡的体外模型中发现，槲皮素能通过 SIRT1/Nrf2 途径减少神经元死亡，改善认知障碍[42]。以上表明钩藤有效成分能通过 RAGE、SIRT1/p53/Caspase－3、SIRT1/Nrf2 等通路发挥防治癫痫的作用。

5　结语

本研究对癫痫相关信号通路予以梳理，发现钩藤可通过调控 MAPK、TLR、NF－κB、RAGE、SIRT1/p53/Caspase－3、SIRT1/Nrf2 等多条信号通路，抑制炎症反应，抗氧化应激，抑制小胶质细胞活化，抑制细胞凋亡，抑制 NMDA 受体及神经元兴奋性，达到预防和治疗癫痫的作用，展现出广阔应用前景，为癫痫治疗和临床新药的研究开发提供了理论依据和参考。

目前，钩藤在癫痫防治方面的研究有了一定的进展，但仍存在局限性：(1)钩藤靶向信号通路治疗癫痫的现有研究大多集中在一些传统经典通路上，而对 RAGE、SIRT1/p53/Caspase－3、SIRT1/Nrf2 等通路尚未充分探索，其作用机制还缺乏大量的靶向研究，这也为日后基于这些通路开展广泛的药理机制研究明确了方向；(2)动物模型相对单一，需要从癫痫不同的发病机制出发，构建更为多样化的模型，如犬类、无脊椎动物等；(3)研究主要集中在体外实验和动物模型上，临床研究相对较少，钩藤的安全有效剂量、潜在分子毒理学机制及可能存在的不良反应仍需进一步研究；(4)各通路之间相互调节、相互拮抗或抑制的作用机制有待明确，或可将其与癫痫的发生发展联系起来，以达到更优的防治效果。因此，今后亟须进一步研究相关信号通路之间的联系，更好地发挥中药多靶点、多途径、多层次的优势，体现中医整体观念，为钩藤防治癫痫提供更有力的支持和新的研究思路。

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]KOVACS Z, SKATCHKOV S N, SZABO Z, et al. Putrescine intensifies glu/GABA exchange mechanism and promotes early termination of seizures[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8191.
[3]SINGH S, SINGH T G. Emerging perspectives on mitochondrial dysfunctioning and inflammation in epileptogenesis[J]. Inflamm Res, 2021, 70(10/11/12): 1027－1042.
[4]SOKOLOVA T V, ZABRODSKAYA Y M, LITOVCHENKO A V, et al. Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug－resistant epilepsy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12561.
[5]吴静静，任献青，宋纯东，等. 基于数据挖掘的高频中药钩藤治疗抽动障碍的网络药理学研究[J]. 中医药导报，2022，28(4)：97－104.
[6]高晓宇，丁茹，王道平，等. 钩藤化学成分及药理作用研究进展[J]. 天津医科大学学报，2017，23(4)：380－382.
[7]GEETHA R G, RAMACHANDRAN S. Recent advances in the anti－inflammatory activity of plant－derived alkaloid rhynchophylline in neurological and cardiovascular diseases[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(8): 1170.
[8]QIN N, LU X, LIU Y J, et al. Recent research progress of Uncaria spp. based on alkaloids: phytochemistry, pharmacology and structural chemistry[J]. Eur J Med Chem, 2021, 210: 112960.
[9]李凤萍，楼小亮. 钩藤碱对中枢神经系统保护作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志，2021，41(23)：5467－5471.
[10]STEPHENNIX J, BLAKELEY J, RODRIGUEZ F J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1[J]. Acta Neuropathol, 2020, 139(4): 625－641.
[11]HUANG Q, LIU X X, WU Y, et al. P38 MAPK pathway mediates cognitive damage in pentylenetetrazole－induced epilepsy via apoptosis cascade[J]. Epilepsy Res, 2017, 133: 89－92.
[12]SALMAN M M, SHEILABI M A, BHATTACHARYYA D, et al. Transcriptome analysis suggests a role for the differential expression of cerebral aquaporins and the MAPK signalling pathway in human temporal lobe epilepsy[J]. Eur J Neurosci, 2017, 46(5): 2121－2132.
[13]KANEKO Y, COATS A B, TUAZON J P, et al. Rhynchophylline promotes stem cell autonomous metabolic homeostasis[J]. Cytotherapy, 2020, 22(2): 106－113.
[14]NAVARRETE M, CUARTERO M I, PALENZUELA R, et al. Astrocytic p38α MAPK drives NMDA receptor－dependent long－term depression and modulates long－term memory[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2968.
[15]SHAO H, YANG Y, MI Z, et al. Anticonvulsant effect of Rhynchophylline involved in the inhibition of persistent sodium current and NMDA receptor current in the pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy[J]. Neuroscience, 2016, 337: 355－369.
[16]HSIEH C L, CHEN M F, LI T C, et al. Anticonvulsant effect of Uncaria rhynchophylla(Miq) Jack. in rats with kainic acid－induced epileptic seizure[J]. Am J Chin Med, 1999, 27(2): 257－264.
[17]HSU H C, TANG N Y, LIU C H, et al. Antiepileptic effect of Uncaria rhynchophylla and rhynchophylline involved in the initiation of c－Jun N－terminal kinase phosphorylation of MAPK signal pathways in acute seizures of kainic acid－

treated rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013,2013:961289.
[18]WANG S,GUAN Y G,LI T F. The potential therapeutic role of the HMGB1 – TLR pathway in epilepsy[J]. Curr Drug Targets,2021,22(2):171 – 182.
[19]MATIN N,TABATABAIE O,FALSAPERLA R,et al. Epilepsy and innate immune system:a possible immunogenic predisposition and related therapeutic implications[J]. Hum Vaccin Immunother,2015,11(8):2021 – 2029.
[20]LIU A H,WU Y T,WANG Y P. MicroRNA – 129 – 5p inhibits the development of autoimmune encephalomyelitis – related epilepsy by targeting HMGB1 through the TLR4/NF – κB signaling pathway[J]. Brain Res Bull,2017,132:139 – 149.
[21]SHI Y B,ZHANG L L,TENG J F,et al. HMGB1 mediates microglia activation via the TLR4/NF – κB pathway in Coriaria lactone induced epilepsy[J]. Mol Med Rep,2018,17(4):5125 – 5131.
[22]HO T Y,TANG N Y,HSIANG C Y,et al. Uncaria rhynchophylla and rhynchophylline improved kainic acid – induced epileptic seizures via IL – 1β and brain – derived neurotrophic factor[J]. Phytomedicine,2014,21(6):893 – 900.
[23]PAUDEL Y N,ANGELOPOULOU E,AKYUZ E,et al. Role of innate immune receptor TLR4 and its endogenous ligands in epileptogenesis[J]. Pharmacol Res,2020,160:105172.
[24]王常普,蔡小平. 钩藤碱对惊厥持续状态幼年大鼠血清 SOD 水平和海马组织 TLR4 表达的影响[J]. 新中医,2018,50(3):6 – 9.
[25]FABISIAK T,PATEL M. Crosstalk between neuroinflammation and oxidative stress in epilepsy[J]. Front Cell Dev Biol,2022,10:976953.
[26]SHIH R H,WANG C Y,YANG C M. NF – kappaB signaling pathways in neurological inflammation:a mini review[J]. Front Mol Neurosci,2015,8:77.
[27]LANZILLOTTA A,SARNICO I,INGRASSIA R,et al. The acetylation of RelA in Lys310 dictates the NF – κB – dependent response in post – ischemic injury[J]. Cell Death Dis,2010,1(11):e96.
[28]CAI M T,LIN W H. The function of NF – kappa B during epilepsy,a potential therapeutic target[J]. Front Neurosci,2022,16:851394.
[29]SINGH S,SINGH T G. Role of nuclear factor kappa B(NF – κB) signalling in neurodegenerative diseases:an mechanistic approach[J]. Curr Neuropharmacol,2020,18(10):918 – 935.
[30]GONG L F,ZHU T,CHEN C,et al. Miconazole exerts disease – modifying effects during epilepsy by suppressing neuroinflammation via NF – κB pathway and iNOS production[J]. Neurobiol Dis,2022,172:105823.
[31]YUAN D,MA B,YANG J Y,et al. Anti – inflammatory effects of rhynchophylline and isorhynchophylline in mouse N9 microglial cells and the molecular mechanism[J]. Int Immunopharmacol,2009,9(13/14):1549 – 1554.
[32]SONG Y,QU R,ZHU S H,et al. Rhynchophylline attenuates LPS – induced pro – inflammatory responses through down – regulation of MAPK/NF – κB signaling pathways in primary microglia[J]. Phytother Res,2012,26(10):1528 – 1533.
[33]马纳,李亚静,范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(8):221 – 224.
[34]WU D M,ZHENG Z H,FAN S H,et al. Ameliorating effect of quercetin on epilepsy by inhibition of inflammation in glial cells[J]. Exp Ther Med,2020,20(2):854 – 859.
[35]LANGEH U,SINGH S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. Curr Neuropharmacol,2021,19(2):265 – 277.
[36]HUDSON B I,LIPPMAN M E. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease[J]. Annu Rev Med,2018,69:349 – 364.
[37]PING X J,CHAI Z,WANG W P,et al. Blocking receptor for advanced glycation end products(RAGE) or toll – like receptor 4(TLR4) prevents posttraumatic epileptogenesis in mice[J]. Epilepsia,2021,62(12):3105 – 3116.
[38]TANG N Y,LIN Y W,HO T Y,et al. Long – term intake of Uncaria rhynchophylla reduces S100B and RAGE protein levels in kainic acid – induced epileptic seizures rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017:9732854.
[39]PAUDEL Y N,SHAIKH M F,CHAKRABORTI A,et al. HMGB1:a common biomarker and potential target for TBI,neuroinflammation,epilepsy,and cognitive dysfunction[J]. Front Neurosci,2018,12:628.
[40]WANG D,LI Z L,ZHANG Y K,et al. Targeting of microRNA – 199a – 5p protects against pilocarpine – induced status epilepticus and seizure damage via SIRT1 – p53 cascade[J]. Epilepsia,2016,57(5):706 – 716.
[41]雷琦,朱婷鸽,何进伟,等. 异钩藤碱对癫痫大鼠 SIRT1/p53/caspase – 3 通路及海马神经元凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(18):2205 – 2208.
[42]XIE R J,ZHAO W J,LOWE S,et al. Quercetin alleviates kainic acid – induced seizure by inhibiting the Nrf2 – mediated ferroptosis pathway[J]. Free Radic Biol Med,2022,191:212 – 226.

收稿日期:2024 – 12 – 21
作者简介:谢刘刚(1994 –),男,河南周口人,硕士研究生,研究方向:中医药防治脑血管疾病。
通信作者:崔书克(1969 –),男,河南南阳人,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管疾病。E – mail:shuke618@163.com

编辑:吴楠