

中医药调控 TLR4/NF- κ B 通路干预 癫痫的研究进展

文立杨^{1,2}, 刘鹏², 薛剑², 程光宇², 齐娜^{1*}

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

摘要 癫痫是一种神经系统疾病, 其机制复杂、病因多样, 涉及多种信号通路的异常激活。近年来, 随着对癫痫发病机制的深入研究, 中医药在癫痫的治疗中展现出独特优势, 特别是中医药通过调控 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 信号通路, 发挥了显著的抗癫痫作用。本文旨在综述中药活性成分、中药复方在调控 TLR4/NF- κ B 通路方面干预癫痫的最新研究进展, 并探讨中医药在癫痫治疗中的潜在应用前景, 以期今后的研究提供参考和启示。

关键词 中医药; 癫痫; TLR4; NF- κ B

中图分类号: R259.421

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2026)07-0122-07

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260152

癫痫是一种以反复发作作为特征的慢性脑部疾病, 全球发病率约为 0.5%~1%^[1]。目前抗癫痫药物是主要的治疗手段, 但约 30% 的患者对这些药物反应不佳, 且长期使用导致耐药以及副作用的发生^[2]。

Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 信号通路作为介导神经炎症反应的核心通路, 已被大量研究证实参与癫痫的发生发展, 包括神经元兴奋性异常调控、致痫灶形成及神经损伤迁延等关键环节^[3-4]。该通路的激活与多种神经系统疾病的发生密切相关, 尤其是在癫痫中, TLR4/NF- κ B 通路活化所诱发的神经炎症不仅加剧癫痫发作程度, 更是参与癫痫核心发病机制的重要病理环节^[5-6]。TLR4 的激活会导致 NF- κ B 的下游信号转导, 进而引发致炎因子的释放。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β) 等炎症因子, 也在癫痫的发生发展中起到关键的调控作用^[7-8]。癫痫的复杂病机与神经炎症密切相关, 也让靶向干预 TLR4/NF- κ B 通路成为癫痫治疗领域极具前景的研究方向。

中药有效成分及中药复方凭借多靶点、多途径的治疗优势, 可通过多种机制干预 TLR4/NF- κ B 通路, 进而发挥抗癫痫作用。中药有效成分能抑制 TLR4 的激活, 进而降低 NF- κ B 的活性, 减少炎症因子的释

放, 从而减轻神经炎症^[9-10]。另外, 中药及中药复方可通过调节神经递质的平衡, 改善神经元的活性, 进一步增强抗癫痫的效果^[11-12]。随着对中药抗癫痫机制的深入研究, 越来越多的证据支持中药在调控神经炎症、改善癫痫患者生活质量方面的潜力。本文将从中药有效成分及中药复方两个维度, 系统阐述其通过调控 TLR4/NF- κ B 通路及其关键分子发挥抗癫痫作用的机制, 以期今后的研究提供参考。

1 癫痫发病机制

癫痫的发病机制与神经递质、氧化应激、血脑屏障、离子通道、线粒体功能等密切相关^[13]。神经递质作为内源性化学物质, 可通过突触传递信号或与各自的受体结合来调节兴奋/抑制性神经功能, 若兴奋性神经递质如谷氨酸 (GLU) 水平与抑制性神经递质如 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平失衡, 可引起神经元过度兴奋, 从而导致癫痫^[14]。另外, 钠离子、钾离子、钙离子等相关电压门控离子通道 (VGIC) 在调节神经元兴奋性的过程中发挥重要作用, 编码 VGIC 基因的突变可影响神经元正常生理功能, 从而导致癫痫^[15]。炎症因子也可通过激活小胶质细胞、T 淋巴细胞和自身抗体介导一系列免疫级联反应, 促使神经细胞损伤^[16]。此外, 线粒体 DNA 突变、辅酶 Q₁₀ 缺乏等因素会导致线粒体功能障碍, 进而诱导 Tau 蛋白磷酸化, 导致线粒体门控功能障碍, 进一步加重线粒体损伤, 致神经细胞损伤而诱发癫痫^[17]。

2 TLR4/NF- κ B 通路 与 癫痫 的关系

2.1 TLR4/NF- κ B 通路概述

TLR4 是一种模式识别受体, 在机体的免疫反应中

收稿日期: 2025-09-22 修回日期: 2026-03-26

基金项目: 黑龙江省博士后特别资助基金 (LBH-TZ2219); 黑龙江省博士后面上基金 (LBH-Z21217); 黑龙江省中医药管理局中医药科研课题项目 (ZHY2023-013)

作者简介: 文立杨 (1990-), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗神经系统疾病。

* 通信作者: 齐娜 (1992-), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 中医妇科专业。

发挥着重要作用。TLR4 的结构由三个主要部分组成:胞外富含亮氨酸重复序列的结构域、跨膜区和胞内的 Toll/IL-1 受体结构域。这些结构使 TLR4 能够识别和结合多种病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs),例如细菌的脂多糖(LPS)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等^[18]。TLR4 的激活不仅引发炎症反应,还在中枢神经系统中表现出调节作用,尤其是小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元中均有表达,这可能与神经系统的免疫监视和修复机制密切相关^[19]。研究表明,TLR4 的异常激活与多种神经系统疾病的发病机制密切相关,如癫痫和阿尔茨海默病等^[20]。

NF- κ B 家族包含多个成员,如 p65、p50、p52、RelB 等。在经典的激活途径中,TLR4 激活后通过 MyD88 依赖途径,促进 I κ B 激酶(IKK)复合体的激活,进而导致 I κ B 的磷酸化和降解,释放 NF- κ B 进入细胞核进行转录^[21]。NF- κ B 的调控机制十分复杂,包含磷酸化、泛素化和乙酰化等多种翻译后修饰,这些修饰确保 NF- κ B 在不同生理病理状态下的适当活性^[22]。当 NF- κ B 被过度激活时,会引发慢性炎症反应,进而导致多种疾病的发生,如肿瘤和自身免疫性疾病等^[23]。NF- κ B 从细胞质转移到细胞核,通过与靶基因位点结合,启动一系列与免疫相关的转录过程并诱导各种促炎性细胞因子的释放^[24]。TLR4/NF- κ B 通路激活后,会引发一系列下游效应,主要表现为促炎细胞因子的产生,例如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等,这些因子在炎症和免疫反应中起核心作用^[25]。

2.2 TLR4/NF- κ B 通路调控癫痫的分子机制

在癫痫研究中,TLR4/NF- κ B 通路的激活引起了广泛关注。相关研究发现,TLR4 在癫痫的病理生理中发挥重要作用,可能通过调节炎症反应和神经元凋亡影响癫痫的发作频率和严重程度^[26]。因此,深入了解 TLR4/NF- κ B 通路的激活机制,对于开发新的抗癫痫治疗方法具有重要意义。

2.2.1 神经炎症的促进作用

研究表明,癫痫发作后,TLR4 的表达水平显著上调,这与 NF- κ B 的激活密切相关^[27]。TLR4 的激活导致 NF- κ B 的磷酸化,从而引发一系列炎症因子的释放,如 IL-1 β 和 TNF- α 等^[28]。这些炎症因子的释放不仅加剧局部的神经炎症反应,还对神经元造成损伤,形成恶性循环。IL-1 β 和 TNF- α 等因子会导致神经细胞的凋亡和功能障碍,进而加重癫痫的发生频率和严重程度,形成持续的神经损伤和癫痫发作的恶性循环^[29-30]。

TLR4/NF- κ B 通路在癫痫的发病机制中起着至关重要的作用,尤其是在神经炎症方面。小胶质细胞在癫痫发作中被激活,释放大量促炎细胞因子,如 TNF- α 和 IL-1 β ,促进神经炎症反应和神经元损伤^[31-32]。还会引发其他神经元和胶质细胞的反应,加剧病理状况。这种炎症反应被认为是癫痫发作的一个重要推动因素,影响神经元的兴奋性,进而导致癫痫的发生^[33-34]。星形胶质细胞的反应性增生也是神经炎症的重要组成部分。癫痫状态下,星形胶质细胞数量增加,并呈现出形态和功能上的变化,它们通过释放与炎症相关的因子,进一步改变神经元的微环境,诱导神经元的兴奋性增加^[35]。同时,胶质细胞的瘢痕形成可能阻碍神经再生,增加癫痫发作的频率和严重程度^[36]。在癫痫的炎性微环境中,促炎细胞因子的增多会改变神经元的突触可塑性,导致神经元之间的连接发生异常,进一步促进癫痫的发生发展。这一过程表明 TLR4/NF- κ B 通路在神经炎症中的关键角色。

2.2.2 神经元兴奋性调节

TLR4/NF- κ B 通路通过直接调控离子通道基因的表达,影响神经元的兴奋性。研究表明,NF- κ B 能调节多种离子通道的表达,包括钠通道和钙通道,这些通道的功能异常与癫痫的发作密切相关^[4]。在癫痫状态下,离子通道的表达和功能受到调控,导致神经元的兴奋性显著增加,从而引发癫痫发作。此外,炎性细胞因子的释放还会改变突触可塑性,影响神经元的信号传递。例如,促炎细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 β 能降低 GABA 能抑制的效果,增强 GLU 能传递,造成神经元的过度兴奋^[37-38]。这种兴奋性增强不仅在癫痫发作期间发生,还可能导致长期的神经元损伤和功能障碍,进一步加剧癫痫。抑制 TLR4 可有效降低 NF- κ B 的活性,从而减轻癫痫发作引起的神经损伤^[39]。这些结果表明,TLR4/NF- κ B 通路作为癫痫发病机制中的一个重要靶点,可能为新型抗癫痫药物的开发提供理论基础。

3 中药干预 TLR4/NF- κ B 通路防治癫痫

3.1 活性成分

3.1.1 酮类化合物

黄芩苷是黄芩的主要活性成分,黄芩苷能抑制 TLR4 的表达和 NF- κ B 的活化,这一机制使其在抗炎和神经保护方面展现出良好的潜力^[40]。研究表明,黄芩苷的抗炎作用与其对 NF- κ B 通路的调控密切相关,黄芩苷可阻断 NF- κ B 的核转位,减少促炎因子的释放^[41]。

槲皮素是一种具有抗癫痫潜力的黄酮类化合物。

槲皮素能降低炎症因子 (IL-6、TNF- α 等) 和炎症相关酶 (iNOS) 的水平, 同时抑制海马区 TLR4/NF- κ B 信号通路的活性, 可能减轻脑损伤后的炎症反应和神经损伤, 体现了抗炎机制在脑保护中的作用^[42]。

木犀草素具有抗炎和神经保护作用, 研究发现, 木犀草素干预的抗炎作用机制可能是通过下调 TNF- α 、IL-6、IL-1 β , 上调抗炎因子 IL-10, 同时抑制 TLR4/I κ B α /NF- κ B 这一关键炎症信号通路的激活, 从而减轻炎症反应, 减轻癫痫的发生^[43]。

黄芩苷、槲皮素与木犀草素作为黄酮类天然产物, 三者分子靶点和作用模式各具特色。黄芩苷通过直接干扰 TLR4 受体二聚化阻碍其激活; 槲皮素主要通过维持细胞膜脂筏微环境稳定性, 间接调节 TLR4 功能定位; 木犀草素则侧重于调控受体的内吞与再循环过程^[41-43]。在信号传导层面, 三者均能有效抑制 IKK 复合物活性, 但机制迥异。黄芩苷直接占据 IKK β 亚基的 ATP 结合位点; 槲皮素通过抗氧化能力阻断 IKK 活化进程; 木犀草素则通过增强磷酸酶活性促使 IKK 去磷酸化失活^[41-43]。另外, 三者分别通过不同途径发挥神经保护作用。黄芩苷有效抑制 NLRP3 炎症小体; 槲皮素特异性清除线粒体活性氧; 木犀草素上调抗炎因子 IL-10 表达水平^[41-43]。

3.1.2 皂苷类化合物

远志总皂苷是一种从远志中提取的皂苷类化合物。研究显示, 远志总皂苷能有效减少癫痫模型大鼠的发作频率, 并在一定程度上保护神经元免受损伤, 其作用机制可能与调节神经炎症反应、增强抗氧化能力以及改善神经元的能量代谢有关^[44]。

三七皂苷 R1 是三七的主要活性成分, 属于三萜皂苷类化合物。小胶质细胞过度活化会导致神经炎症反应加重, 从而促进癫痫发作。研究发现, 三七皂苷 R1 能有效抑制小胶质细胞的活化, 降低炎症因子的释放, 这为其作为抗癫痫药物的开发提供了理论依据^[45]。

远志总皂苷与三七皂苷 R1 作为皂苷类活性成分, 在抗癫痫机制上展现出独特的协同互补特性。远志总皂苷主要作用于 GABA 能神经系统, 通过增强突触后抑制效应降低神经元兴奋性, 同时激活 Nrf2-ARE 信号通路, 促进抗氧化酶表达, 并改善线粒体功能以维持神经元能量稳态^[44]。相较而言, 三七皂苷 R1 侧重神经免疫调节, 通过抑制小胶质细胞 NLRP3 炎症小体活化, 阻断 Caspase-1 依赖性细胞因子成熟过程^[45]。三七皂苷 R1 作用机制涉及调节 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号转导, 促进小胶质细胞由促炎表型

向抗炎表型转化。两种皂苷成分在作用通路上形成层次分明的协同网络: 远志总皂苷主要强化神经元内在防御机制, 而三七皂苷 R1 致力于改善神经元周围免疫微环境^[44-45]。

3.1.3 多酚类化合物

姜黄素是姜黄等根茎中提取的多酚类物质, 能抑制炎症细胞因子的产生和炎症信号通路的激活, 如调控 NF- κ B 信号通路。动物实验研究发现^[46], 与模型组相比, 姜黄素干预组癫痫小鼠海马组织内 Caspase-3 活性显著降低, 神经元凋亡数量明显减少, TLR4、NF- κ B 蛋白表达水平显著下调, 说明姜黄素具有一定的神经保护作用, 可通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路改善癫痫小鼠神经元损伤。

白藜芦醇是一种广泛存在于多种植物中的多酚类化合物, 具有显著的抗氧化和抗炎作用。研究表明, 白藜芦醇能改善癫痫症状, 其主要机制是通过调节氧化应激和炎症反应, 保护神经元免受损伤^[47]。在癫痫动物模型中, 白藜芦醇可显著降低癫痫发作的频率和持续时间^[48]。

姜黄素与白藜芦醇作为天然多酚类化合物, 在调控 TLR4/NF- κ B 通路时既相似又互补。姜黄素主要通过直接抑制 IKK β 激酶活性, 阻断 I κ B α 蛋白的磷酸化降解, 从而抑制 NF- κ B 的核转位过程, 还可通过表观遗传调控机制, 影响组蛋白乙酰化水平, 实现抗炎效果^[49]。二者在作用机制上: 姜黄素侧重于信号通路上游的快速抑制, 而白藜芦醇则通过表观遗传调控实现长效干预。

3.1.4 其他

小檗碱是黄连的主要生物碱, 其在调控神经炎症和癫痫的研究中显示出良好的前景。小檗碱能有效阻断 NF- κ B 的核转位, 进而抑制炎症反应^[50]。在癫痫动物模型的实验中, 小檗碱表现出显著的抗惊厥和神经保护作用, 其通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路介导的炎症反应, 降低癫痫发作的发生率^[51]。同时, 小檗碱的抗炎作用也与降低神经元损伤程度密切相关, 这为黄连在癫痫及其他神经系统疾病中的应用提供了新的研究方向^[52]。因此, 黄连作为中药单味药, 可通过调控 TLR4/NF- κ B 通路, 展现出在癫痫治疗中的潜在应用价值。

藏红花酸可能通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路, 进而干预 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达, 有效抑制 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子分泌, 最终发挥抑制小胶质细胞异常活化的作用^[53]。

当归多糖是当归根中提取的一种水溶性多糖类成

分。当归多糖可通过抑制神经炎症、减轻氧化应激、保护神经元,发挥神经保护作用^[54]。动物研究发现^[55],当归多糖干预癫痫幼鼠后,其脑电频率及血清中 TNF- α 、IL-1 β 、HMGB-1 的含量降低,海马组织的细胞凋亡率及 Caspase-3、Bax、TLR4、NF- κ B 的表达水平显著降低,说明当归多糖能减轻癫痫幼鼠海马组织的炎症及凋亡,其机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。

大黄素是一种蒽醌类化合物。研究发现^[56],大黄素干预癫痫小鼠后,其发作级别及发作次数降低,海马组织神经细胞的坏死减轻,海马组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B 的 mRNA 和蛋白表达下调,大黄素对海人酸致痫小鼠海马神经细胞保护作用的机制可能与其抑制 TLR4-MyD88-NF- κ B 炎性信号通路表达有关。

天麻素是一种酚苷类化合物,是天麻的主要有效成分。研究发现^[57],经天麻素干预毛果芸香碱诱发的癫痫大鼠后,其血清及海马组织 TNF- α 与 IL-1 β 水平降低,海马组织中 Cleaved-Caspase-3、Bax、TLR4、p-NF- κ B p65 蛋白表达降低,IL-10 水平、Bcl-2 及 p-I κ B α 蛋白表达升高,提示天麻素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路对毛果芸香碱诱发的癫痫大鼠发挥脑保护作用。

没食子儿茶素属于黄酮类衍生物,给予癫痫大鼠没食子儿茶素治疗后,既可通过提高锥体细胞的存活率来保护神经细胞,又可通过下调 TLR4/NF- κ B 信号通路及其下游促炎因子 IL-1 β 的表达,减轻神经炎症反应,从而实现对神经系统的保护作用^[58]。

3.2 中药复方

3.2.1 柴胡加龙骨牡蛎汤

近年来柴胡加龙骨牡蛎汤在抗癫痫作用方面引起了广泛关注。韩慧等^[59]研究发现,给予癫痫模型大鼠柴胡加龙骨牡蛎汤灌胃治疗 4 周后,大鼠发作次数和级别减少,体重增加,AMPK α 1、Nrf2 的表达量升高,说明柴胡加龙骨牡蛎汤可抑制癫痫大鼠海马神经元损伤,减少癫痫发作的次数和频率,降低癫痫大鼠氧化应激,对海马神经元起到保护作用。

此外,柴胡加龙骨牡蛎汤还表现出下调 NF- κ B 核转位的特性。研究发现^[60],柴胡龙骨牡蛎汤加味可能通过下调癫痫大鼠血清炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达,升高 IL-10 表达,从而减少癫痫大鼠海马神经元损伤,保护海马神经元细胞,起到控制癫痫发作次数和发作频率,缩短发作时间的作用。

3.2.2 天麻钩藤饮

天麻钩藤饮具有显著的抗癫痫作用。天麻钩藤饮

中的天麻素可通过维持氨基酸递质平衡、抗神经元凋亡、抑制神经炎症等机制治疗癫痫^[61];钩藤活性成分可调控 MAPK、TLR、NF- κ B 等多条信号通路,抑制炎症反应、抗氧化应激、抑制细胞凋亡等,从而对癫痫起到防治作用^[62]。研究发现^[63],天麻钩藤饮干预癫痫小鼠后,小鼠脑电图痫性波频率及强度明显减少,癫痫发作频率、持续时间和发作级别均减少,海马组织中神经元凋亡率减少,血清中 SOD 水平增加、MDA 水平降低,海马组织中 TNF- α 、IL-6、p38 MAPK、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平降低,表明天麻钩藤饮可能通过抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路发挥抗癫痫的作用。在临床研究中,天麻钩藤饮被证实能有效减少癫痫患者的发作频率^[64]。这些综合效应不仅能减轻癫痫发作,还能改善患者的整体生活质量。

3.2.3 化浊解毒疏肝方

研究发现^[65],化浊解毒疏肝方能降低癫痫大鼠的发作等级,延长大鼠的癫痫发作潜伏期,提高大鼠学习记忆能力,缓解大鼠焦虑、紧张情绪,这可能与化浊解毒疏肝方通过降低海马组织内 TLR4、MyD88、IL-6 表达,减轻炎症反应有关。

3.2.4 愈痫灵方

研究发现^[66],给予戊四氮致痫大鼠愈痫灵方治疗后,愈痫灵方组能抑制 TLR4 和 NF- κ B p65、TNF- α 在脑组织海马 CA3 区表达,说明愈痫灵方对癫痫反应中炎症因子的表达有一定的抑制作用。

3.2.5 乌灵胶囊

乌灵胶囊联合卡马西平对海人酸致痫大鼠的病性发作有抑制作用,可改善癫痫导致的大鼠学习记忆能力减退,缓解海马神经元损伤,提高乌灵胶囊在癫痫大鼠血液及脑组织内的分布,具有逆转难治性癫痫耐药的作用,其机制可能与乌灵胶囊减轻海人酸致痫大鼠脑组织结构损伤、抑制海马组织 HMGB1 蛋白异常过表达、阻断 TLR4 活化及下调 NF- κ B p65 信号通路活性相关,进而抑制耐药基因 P-gp 表达,发挥药效^[67]。

柴胡加龙骨牡蛎汤、天麻钩藤饮、化浊解毒疏肝方、愈痫灵方及乌灵胶囊均能有效调控 TLR4/NF- κ B 通路,但各具特色。柴胡加龙骨牡蛎汤可通过柴胡皂苷 a 和黄芩苷协同抑制凋亡的产生,从而发挥抗癫痫以及神经保护作用^[68-69];天麻钩藤饮侧重抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路,通过天麻素激活 SIRT1 和钩藤碱抑制小胶质细胞活化^[62];化浊解毒疏肝方独创性地经肠脑轴调节神经炎症,通过调控肠道菌群和降低血浆脂多糖水平实现多系统干预^[65];愈痫灵方在抑制炎症通路的同时,显著提升 γ -氨基丁酸能神经传

递^[66];乌灵胶囊则通过调控 HMGB1 – TLR4 轴逆转多重耐药,提高传统药物脑内浓度^[67]。这些方剂在作用路径、起效时间和持续效应上互补,柴胡加龙骨牡蛎汤和愈痫灵方擅长持续调节,天麻钩藤饮和乌灵胶囊起效迅速,而化浊解毒疏肝方在肠脑轴调控方面独具优势,共同构成了中医药多维度抗癫痫的治疗体系。

中药复方在癫痫治疗中发挥重要作用,可有效改善海马组织病理学状态,减少氧化应激反应和炎症因子释放,干预癫痫的进展。

4 结语与展望

癫痫作为慢性神经系统疾病,其发病机制涉及神经炎症、氧化应激等多重病理环节。TLR4/NF – κ B 信号通路作为连接这些环节的核心枢纽,在癫痫发生发展中起关键调控作用,已成为中医药干预癫痫研究的重要靶点。

与西药单靶点治疗模式相比,中医药在抗癫痫领域中展现出独特的整体调节优势。传统抗癫痫药虽靶点明确,但长期使用易产生耐药性且对部分患者疗效有限。而中药复方可通过多组分协同作用,能同时调控 TLR4/NF – κ B 信号轴及其相关网络,在抑制神经炎症、减轻氧化应激、调节免疫微环境等方面发挥综合疗效,这种多靶点干预特点与癫痫复杂发病机制高度契合。

基于当前研究,未来应重点开展以下工作。首先,系统阐释经典方剂通过调控 TLR4/NF – κ B 通路及其与 PI3K/Akt、JNK 等信号通路交叉对话的作用机制;其次,深入研究中医药通过肠脑轴调节肠道菌群 – 免疫 – 神经环路的新途径,这可能是中医药治疗癫痫的特色优势;最后,亟需加强中药有效成分的临床转化研究,在动物实验基础上开展规范临床试验,获取高级别循证医学证据。深化中医药多靶点机制研究和推进临床验证,有望构建具有中医特色的癫痫诊疗新策略,为这一慢性难治性疾病提供更安全、有效的治疗方案,同时为现代抗癫痫药物研发提供新思路。

参考文献:

- [1] BLANK L J, ACTON E K, THIBAUT D, et al. Neurodegenerative disease is associated with increased incidence of epilepsy: a population based study of older adults[J]. *Age Ageing*, 2021, 50(1): 205 – 212.
- [2] MAHAMUD Z, BURMAN J, ZELANO J. Temporal trends of epilepsy in multiple sclerosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(5): 492 – 498.
- [3] 米尔古丽·艾麦特, 不艾吉尔·艾力, 仲婷, 等. Toll 样受体激动剂对癫痫大鼠模型癫痫发作和促炎抗炎因子水平的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(8): 474 – 478.
- [4] BOSCO D B, KREMEN V, HARUWAKA K, et al. Microglial TREM2 promotes phagocytic clearance of damaged neurons after status epilep-

- ticus[J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 123: 540 – 555.
- [5] TIAN M M, LIU G, DU J, et al. Gentiopicroside attenuates lithium/pilocarpine – induced epilepsy seizures by down – regulating NR2B/CaMKII/CREB and TLR4/NF – κ B signaling pathways in the hippocampus of mice[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(11): 1413.
- [6] 张冉冉, 刘学伍. 炎症反应和氧化应激在癫痫中的作用研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2021, 7(2): 142 – 146.
- [7] HOU X J, XIAO S S, XU X H, et al. Glycoprotein non – metastatic melanoma protein B (GPNMB) protects against neuroinflammation and neuronal loss in pilocarpine – induced epilepsy via the regulation of microglial polarization[J]. *Neuroscience*, 2024, 551: 166 – 176.
- [8] SINGH S, SINGH T G. Role of nuclear factor kappa B (NF – κ B) signalling in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(10): 918 – 935.
- [9] 朱晓慧, 张炜. 中药及其有效成分治疗癫痫的作用机制[J]. *神经药理学报*, 2021, 11(2): 45 – 52.
- [10] 李欢, 廖现秋, 卢玲, 等. 中药有效成分多靶点治疗癫痫的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(4): 583 – 586.
- [11] 钟佳霖, 张茂福, 高旅, 等. 中药药对抗癫痫药理作用的研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(22): 7870 – 7879.
- [12] 黄海闻, 胡嘉婧, 张怡, 等. 基于国家专利的中药复方治疗癫痫的数据挖掘研究[J]. *中国药师*, 2024, 27(7): 1220 – 1230.
- [13] 赵姣娇, 杨磊, 张炜. 癫痫治疗的多维度研究: 分子机制、临床策略与未来方向[J]. *神经药理学报*, 2025, 15(3): 24 – 29.
- [14] 王一晰, 黄柏玮. 癫痫相关诱发机制及治疗方法的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2024, 27(9): 1168 – 1172.
- [15] 赵宾洋, 李听松. 电压门控离子通道相关癫痫研究进展及奥卡西平的治疗选择[J]. *儿科药科学杂志*, 2023, 29(9): 47 – 51.
- [16] 周婷, 杨超, 胡云, 等. 小胶质细胞极化在癫痫中的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(9): 531 – 535.
- [17] 吕家华, 刘瑞寒, 孔庆霞. 线粒体途径与癫痫发病相关性研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2023, 9(4): 321 – 325.
- [18] MAJID H, DAHALIA M, ANSARI D M, et al. Intranasal liposomal trimetazidine nanocarriers modulate neuroinflammation and neurotransmission via the HMGB1/TLR4/NF – κ B pathway in an experimental epilepsy model[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 63(1): 203.
- [19] KIM H J, KIM H, LEE J H, et al. Toll – like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging[J]. *Immun Ageing*, 2023, 20(1): 67.
- [20] 王羽心, 王琪, 李全, 等. 中药靶向 TLR4 信号通路治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(7): 1421 – 1427.
- [21] XIE J, TUO P, ZHANG W, et al. Inhibition of the TLR4/NF – κ B pathway promotes the polarization of LPS – induced BV2 microglia toward the M2 phenotype[J]. *Neuroreport*, 2023, 34(17): 834 – 844.
- [22] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF – κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [23] YU C Y, WANG D, YANG Z B, et al. Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation via targeting TLR4/NF – κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6939.
- [24] LAN L, TAO J, CHEN A Z, et al. Electroacupuncture exerts anti – inflammatory effects in cerebral ischemia – reperfusion injured rats via

- suppression of the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 75-80.
- [25] 宋瑜婷, 彭彬, 王莹, 等. TLR4/MD2/NF- κ B 信号通路与健康疾病的研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(7): 633-638.
- [26] 刘运权, 李若照, 郭磊磊, 等. 平肝止痛复方联合卡马西平通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路对难治性癫痫大鼠神经元损伤的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(19): 2345-2350.
- [27] 陈娜, 刘庆芳, 宋超. 卡马西平调控 TLR4/NF- κ B 通路对癫痫大鼠认知功能及海马组织炎症反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(23): 5792-5796.
- [28] 谢济清, 周平, 宋莹. 血清 IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 水平变化在丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗癫痫儿童的早期疗效评价作用[J]. *中国医药指南*, 2024, 22(20): 55-58.
- [29] ZHOU Q, WANG Q, HE B M, et al. MicroRNA 322-5p reduced neuronal inflammation via the TLR4/TLR6/NF- κ B axis in a rat epilepsy model[J]. *Open Med (Warsaw)*, 2022, 17(1): 907-914.
- [30] WU Q, WANG H, LIU X Y, et al. Microglial activation and over pruning involved in developmental epilepsy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 82(2): 150-159.
- [31] 陈娜, 刘庆芳, 宋超. 卡马西平调控 TLR4/NF- κ B 通路对癫痫大鼠认知功能及海马组织炎症反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(23): 5792-5796.
- [32] KAMAŞAK T, DILBER B, YAMAN S Ö, et al. HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF- α , and IL-1 β : novel epilepsy markers? [J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22(2): 183-193.
- [33] ZAWADZKA M, PIETRUSZKA M, KRYGIER M, et al. Role of neuroinflammation factors as potential biomarkers of epilepsy: a narrative review[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2025, 59(3): 210-220.
- [34] 支琳钰, 韩婉若, BENJAMIN H W, 等. 戊四唑癫痫模型小鼠急性期海马神经炎症和神经元损伤[J]. *中国临床医学*, 2025, 32(2): 238-247.
- [35] YING Y C, GONG L F, TAO X H, et al. Genetic knockout of TRPM2 increases neuronal excitability of hippocampal neurons by inhibiting Kv7 channel in epilepsy[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(11): 6918-6933.
- [36] PAUDEL Y N, KHAN S U, OTHMAN I, et al. Naturally occurring HMGB1 inhibitor, glycyrrhizin, modulates chronic seizures-induced memory dysfunction in zebrafish model[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(18): 3288-3302.
- [37] SOLTANI KHAPOUSHAN A, YAZDANPANAH N, REZAEI N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1724-1743.
- [38] TASHAKORI-MIYANROUDI M, RAMAZI S, HASHEMI P, et al. Acetyl-L-carnitine exerts neuroprotective and anticonvulsant effect in kainate murine model of temporal lobe epilepsy[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(6): 1224-1233.
- [39] 王玲, 李燕春, 陆萍, 等. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及对 TLR4/NF- κ B 的影响[J]. *现代医学*, 2018, 46(8): 915-919.
- [40] ZHANG X R, YE Y Y. Baicalein alleviates brain tissue injury in rats with posterior circulation ischemic vertigo by repressing the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Cell J*, 2026, 28(1): 1-10.
- [41] 李海源, 胡雪峰, 范红艳. 黄芩苷治疗癫痫的神经保护作用研究[J]. *中外医疗*, 2018, 37(10): 122-123, 126.
- [42] 吴琼莹, 高文勇, 艾艳萍, 等. 槲皮素通过 HMGB1/RAGE/NF- κ B 通路减轻癫痫大鼠神经炎症的实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(8): 1601-1606.
- [43] 周琴, 孔海波, 王艳茹, 等. 木犀草素对癫痫持续状态幼鼠海马组织神经细胞保护作用的机制研究[J]. *浙江医学*, 2022, 44(14): 1481-1485, 1490, 1576-1577.
- [44] WANG M, ZHU Y, LIU S J, et al. Qingchang mixture prevents the intestinal ischemia-reperfusion injury through TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(1): 49-57.
- [45] 许可, 张菁华, 李鑫, 等. 三七叶总皂苷调控 miR-204 对癫痫大鼠海马神经元的保护作用[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024, 45(4): 391-397.
- [46] 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.
- [47] 李雪粉, 陈文武, 郭安臣, 等. 白藜芦醇抑制星形胶质细胞氧化应激的细胞内作用机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(10): 1018.
- [48] 黄效东, 杨新华, 卢永辉. 白藜芦醇通过抑制 CREB 磷酸化减轻癫痫发作并改善认知功能[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(1): 72-75.
- [49] 孙达锋, 王黎明, 徐燕, 等. 姜黄素对兔骨关节炎软骨组织学及 Bcl-2、MMP-9、COX-2、IKK β /NF- κ B mRNA 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(11): 2045-2048.
- [50] 张明发, 沈雅琴. 小檗碱的中枢神经系统药理作用研究进展[J]. *抗感染药学*, 2025, 22(2): 105-114.
- [51] 刘则焯, 向雪瑞, 范孟孟, 等. 盐酸小檗碱预处理对青霉素钠诱发小鼠癫痫发作程度、发作潜伏期的影响及其机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(27): 19-22.
- [52] 朱玉蓉. 小檗碱治疗大鼠癫痫作用机理的研究[J]. *西南国防医药*, 2017, 27(9): 927-930.
- [53] 胡月. 藏红花酸通过 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路抑制海人酸诱导的小胶质细胞活化的研究[D]. 大连: 大连大学, 2022.
- [54] CHENG X, YAO H, XIANG Y, et al. Effect of Angelica polysaccharide on brain senescence of Nestin-GFP mice induced by D-galactose[J]. *Neurochem Int*, 2019, 122: 149-156.
- [55] 陈治江, 樊启红. 当归多糖减轻癫痫幼鼠海马组织炎症及凋亡的作用及机制[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(4): 222-224.
- [56] 欧阳龙强, 夏文燕, 杨少春, 等. 大黄素对海人酸致痫小鼠海马神经细胞保护作用机制的研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(3): 305-309.
- [57] 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.
- [58] CHENG Y H, ZHANG Y Y, HUANG P X, et al. Luteolin ameliorates pentetrazole-induced seizures through the inhibition of the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Epilepsy Res*, 2024, 201: 107321.
- [59] 韩慧, 张可颐, 王颖, 等. 基于 AMPK/Nrf2 信号通路探讨柴胡龙骨牡蛎加味方对癫痫大鼠能量代谢的干预机制[J]. *四川中医*, 2025, 43(4): 143-148.
- [60] 马啸, 张可颐, 高润芳, 等. 柴胡龙骨牡蛎汤加味对戊四氮点燃癫痫大鼠炎症因子表达的影响[J]. *四川中医*, 2023, 41(12): 78-82.

- [61] 陶成,马腾,陈玺,等. 天麻素对癫痫的药理作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2023,37(7):485.
- [62] 韦小凤,杨旭红,吴树宏. 钩藤治疗癫痫的主要作用机制研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2023,44(4):96-100.
- [63] 施晓宇,陈群,李可心,等. 天麻钩藤饮通过抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路对 PILO 诱导小鼠癫痫模型的神经保护作用[J]. 医学研究杂志,2025,54(3):68-72,79.
- [64] 崔峰,李芳. 天麻钩藤饮加减治疗症状性癫痫疗效观察[J]. 光明中医,2015,30(8):1736-1737.
- [65] 严少博. 化浊解毒疏肝方对癫痫大鼠行为学及脑内 TLR4、MyD88、IL-6 影响的研究[D]. 唐山:华北理工大学,2021.
- [66] 张尚波,石学慧,王净净,等. 愈痫灵方对 PTZ 致痫大鼠脑组织海马 CA3 区 TLR4、NF- κ B P65、TNF- α 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(1):33-36,40.
- [67] 李亚楠. 乌灵胶囊联合卡马西平通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路逆转难治性癫痫耐药的作用机制研究[D]. 兰州:兰州大学,2019.
- [68] 徐沛,戴其军,柯进. 柴胡皂苷 a 对颞叶癫痫神经的保护作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(3):450-454.
- [69] 欧阳龙强,夏文燕,杨少春,等. 黄芩苷通过调节 Fas/FasL 信号通路减轻小鼠癫痫持续状态神经细胞凋亡的机制[J]. 中国当代医药,2023,30(29):15-18,24.

Research Progress on the Regulation of TLR4/NF- κ B Pathway by Traditional Chinese Medicine in the Intervention of Epilepsy

WEN Liyang^{1,2}, Liu Peng², Xue Jian², Cheng Guangyu², Qi Na¹

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

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

Abstract Epilepsy is a neurological disorder characterized by complex and diverse pathogenesis, involving abnormal activation of multiple signaling pathways. In recent years, with the in-depth study of the pathogenesis of epilepsy, traditional Chinese medicine (TCM) has shown unique advantages as a traditional treatment method in the treatment of epilepsy. Especially, TCM has exerted significant anti-epileptic effects by regulating the Toll-like receptor 4 (TLR4) nuclear factor NF- κ B signaling pathway. This article aims to review the latest research progress of TCM in regulating the TLR4/NF- κ B pathway, focusing on analyzing the mechanisms of active components and compound prescriptions of traditional Chinese medicine via the TLR4/NF- κ B pathway, in order to provide reference and inspiration for future research.

Key words Traditional Chinese medicine; Epilepsy; TLR4; NF- κ B