

# 基于 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路探究茯苓多糖对癫痫模型小鼠癫痫发作情况、神经元损伤及炎症反应的影响

冯娇娇 邢雅杰 刘丹丹

**【摘要】 目的** 探究茯苓多糖对癫痫模型小鼠癫痫发作情况、神经元损伤、炎症反应及 p38 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)/核转录因子- $\kappa$ B(Nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的影响。**方法** 构建癫痫小鼠模型,将 60 只癫痫模型小鼠随机分为模型组、茯苓多糖低(3 mg/kg)、中(6 mg/kg)、高(12 mg/kg)剂量组、卡马西平(30 mg/kg)组,12 只/组,另取 12 只健康小鼠作为对照组;各组小鼠连续 14 d 灌胃相应药物(1 次/d);于给药周期完成后 24 h 记录 1 d 内 8:00–20:00 癫痫发作次数和平均持续时间;苏木精-伊红及原位末端标记法(TdT-mediated dUTP nick and labeling, TUNEL)染色分别观察海马组织病理学及神经元凋亡情况;酶联免疫吸附及蛋白印迹法分别检测海马组织白细胞介素(Interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  及 p38 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核转录因子- $\kappa$ B(Nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)蛋白水平。**结果** 与对照组比较,模型组海马组织神经元排列稀疏紊乱、体积缩小、核固缩,癫痫发作次数、平均持续时间、海马组织神经元凋亡率、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、p38 MAPK、NF- $\kappa$ B 蛋白水平显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,茯苓多糖低、中、高剂量组海马组织神经元病理损伤程度逐渐减轻,癫痫发作次数、平均持续时间、海马组织神经元凋亡率、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、p38 MAPK、NF- $\kappa$ B 蛋白水平呈剂量依赖性降低( $P < 0.05$ );卡马西平组海马组织神经元病理损伤程度及各项指标水平变化与茯苓多糖高剂量组无显著差异( $P > 0.05$ )。**结论** 茯苓多糖可减少癫痫模型小鼠癫痫发作情况,减轻海马组织神经元损伤及炎症反应,抑制 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路活性可能是其作用机制之一。

**【关键词】** 茯苓多糖 癫痫 小鼠 神经元损伤 炎症反应 p38 丝裂原活化蛋白激酶 核转录因子- $\kappa$ B

**【中图分类号】** R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)05-0494-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.05.013

癫痫是一种以脑神经元异常放电致突然性、反复性、短暂性痫性发作为特征的常见神经系统疾病,可引发神经元损伤,继而导致学习、记忆、认知功能障碍<sup>[1]</sup>。目前临床多局限于采用苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠等抑制神经兴奋性药物进行对症治疗,但该类药物易产生较大的毒副作用及抗药性,因此探寻新的治疗药物尤为迫切<sup>[2-3]</sup>。近年来,诸多研究证实炎症反应在癫痫致神经元损伤的过程中扮演着紧要角色,癫痫灶内可见大量炎性因子,引发神经元损害,而 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路的激活与炎症反应

密切相关<sup>[4-5]</sup>。有报道显示,p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路参与神经元损伤进程,抑制 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路活性可以减轻缺血性脑卒中模型大鼠炎症及神经元损伤<sup>[6]</sup>。茯苓多糖是中药材茯苓的有效成分,最初以良好的抗肿瘤作用而被熟知,近年来研究发现茯苓多糖亦具有抗炎、抗衰老、抗病毒、增强机体免疫功能等药理作用<sup>[7-8]</sup>。但茯苓多糖是否对癫痫具有治疗效果鲜有报道。本研究拟基于 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路探究茯苓多糖对癫痫模型小鼠的影响,以期对癫痫的治疗提供帮助。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 动物

从山东博安生物技术公司购入无特殊病原体级(Specific pathogen free, SPF)级雄性 BALB/c 小鼠

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(编号为 20230455)

作者单位:056001 河北省邯郸市中心医院(冯娇娇 刘丹丹);  
邯郸市第一医院(邢雅杰)

(8 周龄, 体重 20~24 g), 生产许可证号为 SCXK(鲁)2020-0006; 在  $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$  的温度、 $(55 \pm 3)\%$  的湿度、自然光照的条件下饲养小鼠。本研究经邯郸市中心医院伦理委员会批准。

### 1.1.2 主要药物与试剂

茯苓多糖(批号 SNT495-7, 纯度 $\geq 98.75\%$ , 原料药, 与生理盐水混溶成水平分别为 0.3、0.6、1.2 mg/mL 的混悬液)购自陕西斯诺特生物公司; 卡马西平片(批号 20230219, 与生理盐水混溶成水平为 3 mg/mL 的混悬液)购自上海福达制药公司; 硫酸阿托品(批号 JS41955)、苏木精-伊红(Hematoxylin eosin, HE)染色试剂盒(批号 JS26905)、TUNEL 染色试剂盒(批号 JS26959)、蛋白裂解液(批号 JS57195)、聚氰基丙烯酸正丁酯(Bicinchoninic acid, BCA)试剂盒(批号 JS41752)均购自长沙市惠瑞生物公司; 匹罗卡品(批号 FU25906)、地西洋(批号 FU51859)、白细胞介素(IL)- $1\beta$ (批号 FU58729)、IL-6(批号 FU52958)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ (批号 FU72217)酶联免疫吸附(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒、化学发光试剂(批号 FU61750)均购自浙江圣氏生物公司; 鼠源 p38 MAPK(批号 RS58912)、NF- $\kappa\text{B}$ (批号 RS69820)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)(批号 RS69203)一抗、羊抗鼠二抗(批号 RS40584)均购自苏州格锐思生物公司。

### 1.1.3 主要仪器

显微镜(型号 NIB900-FL)、酶标仪(型号 FilterMax F3)、凝胶成像系统(型号 GDBL-4000)均购自武汉丰越生物公司。

## 1.2 方法

### 1.2.1 癫痫模型的建立及分组给药

参考文献<sup>[9]</sup>构建癫痫小鼠模型: 于小鼠腹腔注射 1 mg/kg 硫酸阿托品, 30 min 后腹腔注射 300 mg/kg 匹罗卡品。根据 Racine 分级进行癫痫发作评定<sup>[9-10]</sup>: 嘴和面部抽动为 I 级; 颈部肌阵挛性运动, 点头为 II 级; 单侧前肢阵挛为 III 级; 双侧前肢阵挛并伴随直立为 IV 级; 全身强直阵挛, 姿势控制丧失(摔倒)为 V 级。以 Racine 分级为 III 级及以上, 并持续发作 30 min 及以上视为癫痫小鼠造模成功<sup>[9]</sup>。小鼠出现癫痫症状 60 min 后予以 10 mg/kg 地西洋腹腔注射终止反应。将 60 只建模成功的癫痫小鼠随机分成模型组、茯苓多糖低(3 mg/kg)、中

(6 mg/kg)、高(12 mg/kg)剂量组<sup>[11]</sup>、卡马西平(30 mg/kg)组<sup>[12]</sup>, 12 只/组; 另取 12 只健康小鼠(腹腔注射等量生理盐水)作为对照组。

茯苓多糖低、中、高剂量组小鼠分别给予 3、6、12 mg/kg 茯苓多糖灌胃给药; 卡马西平组小鼠给予 30 mg/kg 卡马西平灌胃给药; 以等体积生理盐水灌胃对照组、模型组小鼠; 灌胃体积均是 10 mL/kg, 给药 1 次/d, 连续 14 d。

### 1.2.2 癫痫发作检测

于给药周期完成后 24 h 记录 1 d 内 8:00 - 20:00 癫痫发作次数和平均持续时间, 平均持续时间 = 癫痫发作总时间/发作次数。

### 1.2.3 海马组织取材及病理学观察

癫痫发作检测结束后麻醉小鼠, 断头取脑, 收集海马组织, 分为 2 份, 一部分保存于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱中; 另一部分使用 4% 多聚甲醛固定, 经脱水、透明、浸蜡、包埋、切片( $4\ \mu\text{m}$ )等步骤制作石蜡切片, 取部分切片, HE 染色, 显微镜下观察、拍照。

### 1.2.4 海马组织神经元凋亡检测

取海马组织石蜡切片, 脱蜡、复水, 加入蛋白酶 K 孵育 20 min ( $37^\circ\text{C}$ ), 置于磷酸盐缓冲液中封闭 20 min, 加入 TUNEL 反应液孵育 1 h ( $37^\circ\text{C}$ ), 二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)显色后于显微镜下观察、拍照, 计数阳性细胞(阳性细胞呈棕黄色), 随机选取 5 个 400 倍视野, 取平均值, 计算神经元凋亡率(阳性细胞数/总细胞数 $\times 100\%$ )。

### 1.2.5 海马组织 IL- $1\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 水平检测

取冻存海马组织, 研磨匀浆,  $4^\circ\text{C}$  下 7400 r/min 离心 18 min, 取上清, ELISA 法检测上清液中 IL- $1\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平。

### 1.2.6 海马组织 p38 MAPK、NF- $\kappa\text{B}$ 蛋白水平检测

取冻存小鼠海马组织, 研磨匀浆, 蛋白裂解液裂解, 借助 BCA 试剂盒检测蛋白水平, 取适量蛋白样品, 利用凝胶电泳分离蛋白、转膜、封闭后分别加入稀释比均为 1:1700 的 p38 MAPK(1:1270 稀释)、NF- $\kappa\text{B}$ (1:1350 稀释)、GAPDH(1:1890 稀释)一抗  $4^\circ\text{C}$  孵育 12 h, 加入二抗(1:2550 稀释)室温下孵育 2 h, 化学发光试剂显影, 以 GAPDH 为内参定量 p38 MAPK, NF- $\kappa\text{B}$  蛋白相对表达水平。

### 1.2.7 统计学处理

使用 SPSS 25.0 软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组

间两两比较行 SNK-*q* 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 茯苓多糖可减少癫痫发作次数及平均持续时间

模型组癫痫发作次数、平均持续时间较对照组显著增多或延长 ( $P<0.05$ );茯苓多糖低、中、高剂量组癫痫发作次数、平均持续时间较模型组呈剂量依赖性减少或缩短 ( $P<0.05$ );茯苓多糖高剂量组癫痫发作次数、平均持续时间与卡马西平组比较无显著差异 ( $P>0.05$ ) (表 1)。

表 1 各组小鼠癫痫发作次数、平均持续时间的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	癫痫发作次数(次)	平均持续时间(s)
对照组	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型组	11.62 ± 2.11*	51.65 ± 7.80*
茯苓多糖低剂量组	8.55 ± 2.02△	37.49 ± 6.57△
茯苓多糖中剂量组	5.67 ± 1.21△#	28.26 ± 5.75△#
茯苓多糖高剂量组	3.05 ± 0.63△#▲	15.13 ± 3.58△#▲
卡马西平组	3.07 ± 0.59△#▲	14.89 ± 3.43△#▲

注:与对照组比较,\*  $P<0.05$ ;与模型组比较,△  $P<0.05$ ;与茯苓多糖低剂量组比较,#  $P<0.05$ ;与茯苓多糖中剂量组比较,▲  $P<0.05$

2.2 茯苓多糖可减轻癫痫小鼠海马组织神经元损伤

对照组海马组织神经元排列紧密整齐,神经元形态正常无损伤;模型组海马组织神经元排列紊乱、体积缩小、核固缩;茯苓多糖低、中、高剂量组海马组织神经元损伤程度较模型组逐渐减轻;茯苓多糖高剂量组神经元损伤程度与卡马西平组相当 (图 1)。

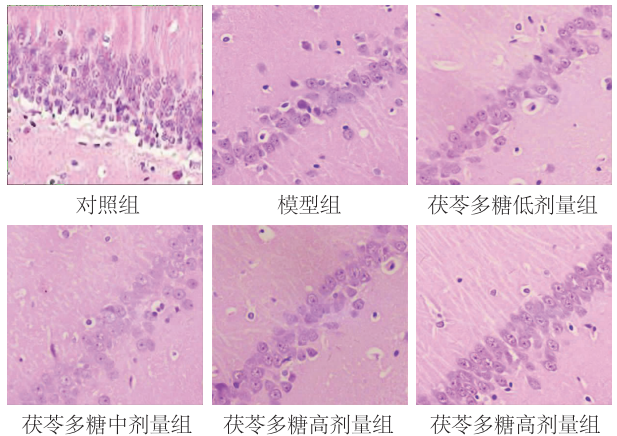


图 1 小鼠海马组织病理变化图(HE 染色 × 400 倍)

2.3 茯苓多糖可减少癫痫小鼠海马组织神经元凋亡

模型组海马组织神经元凋亡率较对照组显著升高 ( $P<0.05$ );茯苓多糖低、中、高剂量组海马组织神经元凋亡率较模型组呈剂量依赖性降低 ( $P<0.05$ );茯苓多糖高剂量组海马组织神经元凋亡率与卡马西平组比较无显著差异 ( $P>0.05$ ) (图 2、表 2)。

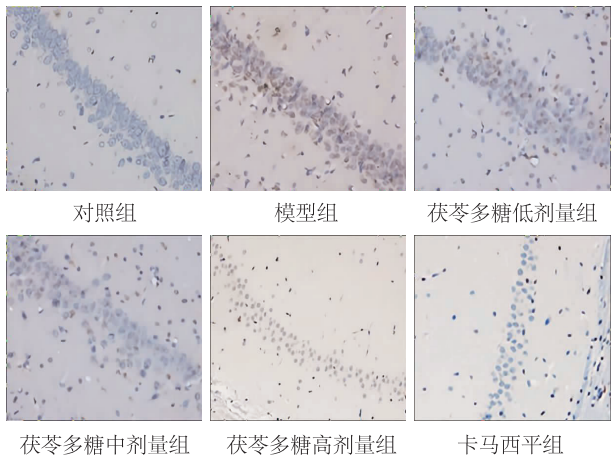


图 2 各组小鼠海马组织神经元凋亡情况(TUNEL 染色 × 400 倍)

表 2 各组小鼠海马组织神经元凋亡率的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 12, \%$ )

组别	神经元凋亡率
对照组	2.11 ± 0.38
模型组	25.71 ± 4.11*
茯苓多糖低剂量组	18.25 ± 3.16△
茯苓多糖中剂量组	12.62 ± 2.45△#
茯苓多糖高剂量组	7.25 ± 1.73△#▲
卡马西平组	7.16 ± 1.71△#▲

注:与对照组比较,\*  $P<0.05$ ;与模型组比较,△  $P<0.05$ ;与茯苓多糖低剂量组比较,#  $P<0.05$ ;与茯苓多糖中剂量组比较,▲  $P<0.05$

2.4 茯苓多糖可减轻癫痫小鼠海马组织炎症反应

模型组海马组织 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平较对照组显著升高 ( $P<0.05$ );茯苓多糖低、中、高剂量组海马组织 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平较模型组呈剂量依赖性降低 ( $P<0.05$ );茯苓多糖高剂量组海马组织 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  水平与卡马西平组比较无显著差异 ( $P>0.05$ ) (表 3)。

2.5 茯苓多糖可降低癫痫小鼠海马组织 p38 MAPK,NF- $\kappa$ B 蛋白相对表达水平

模型组海马组织 p38 MAPK,NF- $\kappa$ B 蛋白相对表达水平较对照组显著升高 ( $P<0.05$ );茯苓多糖

低、中、高剂量组海马组织 p38 MAPK,NF-κB 蛋白相对表达水平较模型组呈剂量依赖性降低( $P<0.05$ );茯苓多糖高剂量组海马组织 p38 MAPK,NF-κB 蛋白相对表达水平与卡马西平组比较无显著差异( $P>0.05$ )(图 3、表 4)。

表 3 各组小鼠海马组织 IL-1β,IL-6,TNF-α 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 12, \text{pg/mL}$ )

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照组	82.51±11.64	2.27±0.48	21.46±3.65
模型组	257.16±28.34*	17.62±2.65*	78.53±9.25*
茯苓多糖低剂量组	192.61±21.58△	11.49±2.08△	56.39±6.81△
茯苓多糖中剂量组	154.35±17.46△#	7.26±1.66△#	43.72±5.54△#
茯苓多糖高剂量组	101.82±14.73△#▲	3.02±0.65△#▲	28.34±5.16△#▲
卡马西平组	98.64±12.61△#▲	2.95±0.61△#▲	27.87±5.23△#▲

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,△ $P<0.05$ ;与茯苓多糖低剂量组比较,# $P<0.05$ ;与茯苓多糖中剂量组比较,▲ $P<0.05$

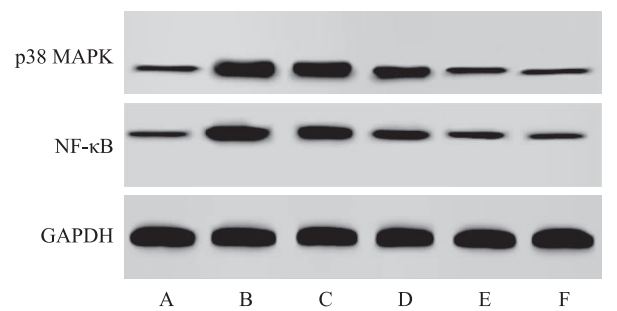


图 3 各组小鼠海马组织 p38 MAPK、NF-κB 蛋白表达水平 A 为对照组;B 为模型组;C 为茯苓多糖低剂量组;D 为茯苓多糖中剂量组;E 为茯苓多糖高剂量组;F 为卡马西平组

表 4 各组小鼠海马组织 p38 MAPK,NF-κB 蛋白相对表达水平的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 12, / \text{GAPDH}$ )

组别	p38 MAPK	NF-κB
对照组	0.12±0.02	0.14±0.03
模型组	0.89±0.11*	0.78±0.09*
茯苓多糖低剂量组	0.62±0.07△	0.57±0.08△
茯苓多糖中剂量组	0.45±0.06△#	0.35±0.07△#
茯苓多糖高剂量组	0.24±0.04△#▲	0.19±0.04△#▲
卡马西平组	0.22±0.04△#▲	0.20±0.03△#▲

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,△ $P<0.05$ ;与茯苓多糖低剂量组比较,# $P<0.05$ ;与茯苓多糖中剂量组比较,▲ $P<0.05$

3 讨论

癫痫具有突发性、短暂性、反复性的特征,较大地影响生活、工作和学习<sup>[13-14]</sup>。癫痫的发病机制较为复杂,涉及炎症反应、自身免疫、氧化应激、细胞内钙超载、兴奋性毒性作用等多个方面,其中炎症反应

占据着举足轻重的位置<sup>[15]</sup>。诸多研究表明,炎症可促使癫痫发生,促进神经元凋亡、丢失及癫痫灶形成;同时,癫痫又可导致炎症的发生,促进多种炎症因子高水平表达,其中以 IL-1β,IL-6,TNF-α 较为经典常见<sup>[16-17]</sup>。因此,抑制炎症反应对防治癫痫导致的神经元损伤意义重大。

茯苓多糖作为茯苓的主要有效成分,具有多种药理作用<sup>[18]</sup>;且近年临床研究证实茯苓多糖具有一定的抗炎作用。王琼等<sup>[19]</sup>研究表明茯苓多糖能减少心肌梗死模型大鼠血清与组织中炎症因子的生成,预防心肌梗死的发生;敖文等<sup>[11]</sup>报道,茯苓多糖能减轻 2 型糖尿病模型小鼠肠黏膜损伤和炎症反应,改善大鼠肠道屏障功能。但关于茯苓多糖在癫痫中的抗炎效果尚未可知。本研究结果显示,癫痫模型小鼠海马组织神经元排列稀疏紊乱、体积缩小、核固缩,癫痫发作次数、平均持续时间、海马组织神经元凋亡率、IL-1β,IL-6,TNF-α 表达水平较健康小鼠显著增多或延长或升高,这提示癫痫会导致小鼠神经元损伤并伴发炎症,引发神经元凋亡;经茯苓多糖治疗后小鼠癫痫发作次数、平均持续时间减少或缩短,海马组织神经元损伤减轻,同时海马组织神经元凋亡率及 IL-1β,IL-6,TNF-α 炎症因子表达水平降低,且茯苓多糖剂量越高上述指标改善幅度越大,这表明茯苓多糖可降低癫痫模型小鼠癫痫发作频率及强度,减轻海马组织神经元损伤及炎症反应。

p38 MAPK/NF-κB 信号通路是机体内重要的炎症信号传导通路,其作用机制为当机体受到外界刺激时会促使 p38 MAPK 活性增强,进而促进 NF-κB 表达,调控 IL-1β,IL-6,TNF-α 等炎症因子释放,导致炎症损伤<sup>[20-21]</sup>。已有研究表明,p38 MAPK/NF-κB 信号通路在癫痫模型大鼠中为激活状态,诱发神经元损伤<sup>[22-23]</sup>。本研究发现,癫痫模型小鼠海马组织 p38 MAPK,NF-κB 蛋白水平较健康小鼠显著升高,这表明当小鼠癫痫发作时 p38MAPK/NF-κB 信号通路被激活而介导炎症反应,参与病情进展;经茯苓多糖治疗后小鼠海马组织 p38 MAPK,NF-κB 蛋白水平降低,且茯苓多糖剂量越高 p38 MAPK,NF-κB 蛋白水平降低幅度越大,这与庞启明等<sup>[22]</sup>研究结果一致,这也提示抑制 p38 MAPK/NF-κB 信号通路表达可能是茯苓多糖降低癫痫模型小鼠癫痫发作频率及强度,减轻海马组织神经元损伤及炎症反应的作用机制之一。

综上所述,茯苓多糖可减少癫痫模型小鼠癫痫

发作情况,减轻海马组织神经元损伤及炎症反应,其机制可能是通过抑制 p38 MAPK/NF-κB 信号通路而实现。本研究发掘了新的有潜力治疗癫痫的药物,并初步探讨了其作用机制,但未设置 p38 MAPK/NF-κB 通路激活剂进行回复实验是本研究的不足之处,下一步将在茯苓多糖的基础上设置 p38 MAPK/NF-κB 通路激活剂来进一步验证本研究结果。

参 考 文 献

[1] Operto FF, Pastorino GMG, Viggiano A, et al. Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence; a mini-review[J]. Curr Neuroparmacol, 2023, 21(8): 1646-1665.

[2] Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress[J]. Epilepsia, 2022, 63(10): 2461-2475.

[3] Husein N, Langlois-Thérien T, Rioux B, et al. Medical and surgical treatment of epilepsy in older adults; a National survey [J]. Epilepsia, 2023, 64(4): 900-909.

[4] Gao J, Zhao F, Yi SN, et al. Protective role of crocin against sepsis-induced injury in the liver, kidney and lungs via inhibition of p38 MAPK/NF-κB and Bax/Bcl-2 signalling pathways [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 543-552.

[5] Xiao ZQ, Zhang Y, She YW, et al. IPO7 promotes lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in human dental pulp cells via p38 MAPK and NF-κB signaling pathways [J]. Mol Immunol, 2023, 163: 116-126.

[6] 张富慧,郝静峰,张自艳,等. 菊苣酸调控 p38MAPK/NF-κB/NLRP3 信号通路对缺血性脑卒中大鼠神经元凋亡及炎症反应的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(8): 694-698.

[7] Xu TR, Zhang HM, Wang SG, et al. A review on the advances in the extraction methods and structure elucidation of Poria cocos polysaccharide and its pharmacological activities and drug carrier applications[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 217: 536-551.

[8] Zhou XB, Zhang YX, Jiang YQ, et al. Poria cocos polysaccharide attenuates damage of nervus in Alzheimer's disease rat model induced by D-galactose and aluminum trichloride[J]. Neuroreport, 2021, 32(8): 727-737.

[9] 窦晓娜,李霞,李心雨,等. 氯碘羟唑对癫痫小鼠海马神经元凋亡和学习记忆功能的保护作用[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(1): 33-38.

[10] 王信,李莉,杨宝慧,等. 天麻活性成分巴利森苷 B 对四鲁卡品致痫小鼠痫性行为的干预作用及网络药理学作用机制分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(6): 595-600, 630.

[11] 敖文,徐在革,白杨,等. 基于内质网应激-自噬通路研究茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肠道屏障功能损伤和炎症反应的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(5): 829-838.

[12] 吕婷婷,李瑞暖,李洁玉,等. 加味柴胡疏肝汤对急性癫痫小鼠海马 miR-187/Wnt/β-catenin 信号通路表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 89-93.

[13] Neri S, Mastroianni G, Gardella E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases[J]. Epileptic Disord, 2022, 24(2): 249-273.

[14] Schmitz B, Lattanzi S, Vonck K, et al. Cenobamate in refractory epilepsy: overview of treatment options and practical considerations[J]. Epilepsia Open, 2023, 8(4): 1241-1255.

[15] Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, et al. Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: an evidence-based practice guideline of the national society of genetic counselors [J]. J Genet Couns, 2023, 32(2): 266-280.

[16] Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, et al. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications[J]. Brain, 2021, 144(2): 372-390.

[17] Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, et al. Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2021, 96(17): 805-817.

[18] Li WF, Yu JJ, Zhao JM, et al. Poria cocos polysaccharides reduces high-fat diet-induced arteriosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice by inhibiting inflammation[J]. Phytother Res, 2021, 35(4): 2220-2229.

[19] 王琼,赵明君,董静,等. 茯苓多糖通过 NF-κB 通路减轻心肌梗死大鼠组织损伤[J]. 重庆医学, 2022, 51(19): 3247-3252.

[20] Li XS, Zheng J, Wang J, et al. Effects of uremic clearance granules on p38 MAPK/NF-κB signaling pathway, microbial and metabolic profiles in end-stage renal disease rats receiving peritoneal dialysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 2529-2544.

[21] 李占江,楚荷莹,柴胡皂苷 d 通过调控 p38 MAPK/NF-κB 通路减轻过敏性哮喘小鼠的气道炎症反应[J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(3): 293-297.

[22] 庞启明,张素丽. 七叶皂苷钠调控 p38 MAPK 通路改善癫痫大鼠认知功能的作用及机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(8): 1438-1442.

[23] Huang XY, Hu QP, Shi HY, et al. Everolimus inhibits PI3K/Akt/mTOR and NF-κB/IL-6 signaling and protects seizure-induced brain injury in rats[J]. J Chem Neuroanat, 2021, 114: 101960.

(2024-01-08 收稿)

欢迎征订      欢迎投稿      欢迎垂询广告业务