

中药药对抗癫痫药理作用的研究进展

钟佳霖¹, 张茂福¹, 高 旅², 冯 鹏³, 黄 洁¹, 郭 佩¹, 康璧君¹, 姚景曦¹, 栾文燕¹, 史正刚^{1*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 山西中医药大学, 山西 晋中 030619

3. 河西学院医学院, 甘肃 张掖 734000

摘 要: 目前, 癫痫发病率和死亡率处于不断上升阶段, 化学药治疗虽能较好地控制癫痫症状, 但存在疗效欠佳、不良反应多及耐药等局限性。药对作为中医药配伍的最小单位及方剂配伍的重要组成部分, 在中医理论指导下将 2 味药相对固定结合使用, 有助于增强药效并降低毒性, 近年来在癫痫防治方面发挥重要作用。通过梳理近年来中医药对抗癫痫药理作用的相关研究文献, 整理了研究较为深入且具有代表性的药对 16 对, 主要通过抗细胞凋亡、减轻炎症反应、修复血脑屏障、调节神经递质及相关信号通路, 减少神经元异常放电, 最终抑制癫痫发作。为临床合理用药及新药开发拓展思路。

关键词: 癫痫; 药对; 细胞凋亡; 炎症; 血脑屏障; 神经递质

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)22-7870-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.029

Research progress on anti-epileptic pharmacological effect of herb pair in traditional Chinese medicine

ZHONG Jialin¹, ZHANG Maofu¹, GAO Lyu², FENG Peng³, HUANG Jie¹, GUO Pei¹, KANG Bijun¹, YAO Jingxi¹, LUAN Wenyan¹, SHI Zhenggang¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

3. Hexi College School of Medicine, Zhangye 734000, China

Abstract: Currently, the morbidity and mortality rates of epilepsy are at an increasing stage, although chemotherapy can control epilepsy symptoms better, there are limitations such as poor efficacy, many adverse effects and drug resistance. As the smallest unit of traditional Chinese medicine (TCM) and an important part of prescription compounding, combining two medicines in a relatively fixed way under the guidance of TCM theory helps to enhance the efficacy of the medicines and reduce the toxicity, and has played an important role in prevention and treatment of epilepsy in recent years. By combing the relevant research literature on the pharmacological effects of TCM on antiepileptic drugs in recent years, 16 pairs of herb pairs with more in-depth and representative studies have been collated, mainly through the anti-apoptosis, reduce inflammatory response, repair the blood-brain barrier, regulate neurotransmitters and related signaling pathways, reduce the abnormal neuronal discharge, and ultimately inhibit seizures. The results are expected to expand the ideas for rational clinical use of drugs and new drug development.

Key words: epilepsy; herb pair; apoptosis; inflammation; blood-brain barrier; neurotransmitters

癫痫是一种以突发性或暂时性的意识、感觉、运动、自主神经或精神行为异常为主要临床表现的中枢神经系统疾病^[1]。研究显示, 癫痫发作影响全

球 4 000~6 000 万人, 患病率为 1%~2%^[2-3]。若癫痫反复发作可导致患者的运动、感觉、意识、精神等功能受损, 严重影响患者的生活质量^[4]。尽管当

收稿日期: 2024-06-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82305318); 甘肃省自然科学基金项目/甘肃省科技计划资助项目 (22JR11RG221); 中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会资助项目 (ENQNJJ-2023-01); 山西省中医药管理局资助项目 (2022ZYJC257); 甘肃省高校青年博士支持项目 (2023QB-075)

作者简介: 钟佳霖, 硕士研究生, 研究方向为小儿神经精神疾病的防治。E-mail: jialinzhong2022@163.com

***通信作者:** 史正刚, 教授, 博士生导师, 从事小儿神经精神疾病的防治研究。E-mail: shizhenggang007@163.com

前治疗包括抗癫痫药物治疗、手术治疗、饮食及迷走神经调控治疗等方式,但仍有 25%~30% 的患者被诊断为药物难治性癫痫,每年癫痫新发患者仍处于不断上升的阶段^[5-6]。目前,及时控制癫痫发作、减少嗜睡、皮疹、肝肾功能异常等不良反应、改善癫痫反复发作及提高患者生活质量仍然是临床面临的难题。因此,亟待探索有效的防治手段,以控制癫痫发作及减少癫痫发病率。

癫痫归属于中医学“痫证”范畴,病理因素总以痰为主,风、火、虚、瘀触动,使机体阴阳偏动,神明受扰,致使神机失控,发而为痫证,而与心、脑、肝、脾、肾有着密切的关系^[7-8]。中医论治多以祛痰熄风、活血化瘀、开窍醒神等治法为主。中药药对的诞生,将 2 种中药配伍,可达到降低毒性、增加药效、扩大应用范围等作用。历代医家在长期疾病诊疗中不仅擅用专病专方更善于配合药对,使药精力专而纠邪之偏,疾病向愈。此外,近年来国内研究者发现,通过对药对的深入研究可以较好地探究中药复方的物质基础,并取得了一定的研究成果^[9]。

通过在中国知网以“癫痫”AND“药对”和“癫痫”AND“药对”进行检索,删除重复文献,得到与中医药对防治癫痫相关的文献 42 篇,经过整理归纳,得到包含实验研究、网络药理学研究及现代医家临床经验总结的具有抗癫痫作用的药对 16 对,总结了研究较深入且具有代表性的祛痰开窍类、疏肝解郁类、熄风止痉类、理气化痰类及其他 5 大类,为癫痫的诊治及新药研发提供理论依据。

1 祛痰开窍类

《黄帝内经》提出“痰迷心窍”论,并创立了祛痰开窍之法。《诸病源候论》对“痰浊上逆”与“清窍不利”进行论述,使后世医家开创性地运用了祛痰开窍类治法。祛痰开窍法通过化痰、吐痰与下痰法,祛除体内蓄积的痰浊以开窍醒神,是中医治疗神志障碍的重要治法^[10],该法以定惊安神、祛痰开窍为治疗原则,临床常用石菖蒲-郁金、石菖蒲-胆南星、石菖蒲-远志等药对以祛痰开窍,针对痰迷心窍及痰蒙清窍之癫痫疗效确切。

1.1 石菖蒲-郁金药对

石菖蒲-郁金药对出自《温病全书》之菖蒲郁金汤,具有清营透热之功,主治湿热郁蒸、痰蒙心包、神昏谵语等证^[11]。方中石菖蒲具有开窍豁痰、醒神益智之效,而郁金具有行气解郁、活血止痛之效,二者配伍一温一寒、一开一清,使气机顺而郁结散,

痰浊去而机窍开,临床治疗癫痫疗效显著。现代药理研究已证实石菖蒲-郁金的抗癫痫作用,王倩等^[11]通过网络药理学研究初步发现,癫痫发作可能与血清泌乳素水平及多种感染引起的脑神经元炎症、水肿、坏死有关,通过进一步建立戊四唑诱导的经典动物模型,发现癫痫发作 24 h 大鼠海马 CA1 区神经元变性、坏死、脱落,部分神经元间隙水肿,并检测到癫痫大鼠泌乳素水平明显升高,而治疗组(石菖蒲 9 g、郁金 10 g)癫痫大鼠泌乳素水平明显降低,癫痫发作次数减少,证实石菖蒲-郁金药对具有较好的抗癫痫作用。

1.2 石菖蒲-胆南星药对

石菖蒲-胆南星药对是治疗癫痫的经典配伍之一,胆南星善于解痉祛痰,而石菖蒲长于芳香化痰,2 药配伍对于以风痰阻络、痰蒙清窍证为主的癫痫疗效较佳。研究表明, α -细辛醇为石菖蒲主要活性成分之一^[12]。孙颖^[13]通过建立氯化锂-匹罗卡品(lithium chloride picrocapine, Li-Pc)动物模型发现,胆南星与石菖蒲配伍后,提取液中 α -细辛醇的含量增加,而 α -细辛醇可显著抑制乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)如 LDH1、LDH5 活性,减少癫痫模型斑马鱼游动距离,并延长斑马鱼癫痫发作的潜伏时间,从而降低癫痫引起的 *c-Fos* 基因表达、脑电棘波频率与振幅。此外, α -细辛醇可通过促进过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)的表达,起到治疗癫痫的作用。

1.3 石菖蒲-远志药对

石菖蒲-远志药对出自《圣济总录》,具有祛痰开窍、安神益智之功效,临床广泛用于治疗痰气郁结,蒙蔽清窍之中风、痴呆、癫痫、失眠、焦虑等病证。石菖蒲偏于辛散以宣其痰湿,远志偏于苦降以定上逆之痰滞,2 药配伍同用,可增强化痰之力,兼具安神之效,共奏祛除痰湿、开窍安神之功。邸学等^[14]研究发现,远志-石菖蒲合用效果较佳,水提物和醇提物均能显著提高细胞活力并抑制细胞凋亡,减轻谷氨酸所致神经细胞损伤,且远志可提高石菖蒲中主要活性成分 α -细辛醇的含量。秦方刚^[15]采用戊四唑、3-巯基丙酸等 2 种经典动物模型研究发现, α -细辛醇可显著延长小鼠阵挛性发作时间间隔、抑制强直性发作、降低死亡率,初步推测 α -细辛醇可能是通过增加 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)神经递质水平或 GABA 活性,从而

发挥抗癫痫作用。此外,王咏琪等^[16]通过虚拟筛选手段还发现,远志-石菖蒲中的细叶远志苷 A 可通过调控 LDH/热休克蛋白轴起到治疗癫痫效果。

1.4 石菖蒲-冰片药对

冰片具有开窍醒神、清热解毒、止痛之效,常用于治疗神经系统类疾病,并可增加其他药物的治疗效果。研究发现,冰片可通过降低氧化应激和神经炎症标志物胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)的表达,抑制大脑神经元损伤,从而降低戊四唑小鼠癫痫模型的发生率。同时,石菖蒲-冰片配伍具有保护脑神经、促进血脑屏障开放及降低中枢神经兴奋性的作用^[17]。董波等^[18]通过实验研究建立戊四唑动物模型发现,石菖蒲-冰片配伍可减轻癫痫发作、缩短发作持续时间、延长发作潜伏期,其机制可能与下调外周血炎症因子如转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达,平衡兴奋/抑制性氨基酸含量及修复血脑屏障有关。

1.5 石菖蒲-人参药对

石菖蒲入心经而发挥祛痰开窍醒神之能,人参归肺、脾 2 经而能补脾益肺、安神益智,人参可助石菖蒲祛痰开窍之功,诚如《重庆堂随笔》中所载:“石菖蒲舒心气、畅心神、怡心情、益心志,妙药也,滋养药用之,借以宣心思之结而通神明”。王坤芳等^[19]研究发现,人参与石菖蒲配伍可通过作用于突触来调控胆碱能突触传递、钙信号通路、多巴胺能突触、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能突触等生物过程及信号通路,从而发挥抗癫痫作用。邓敏贞等^[20]研究发现,石菖蒲挥发油与人参总皂苷作为石菖蒲及人参主要活性成分,联用后对淀粉样前体蛋白/早老素 1 双转基因小鼠海马中多巴胺、5-HT 的生成代谢及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的生成均有促进作用。研究表明,多巴胺、5-HT、NE 等神经递质能够抑制癫痫发作,而其含量紊乱是导致癫痫发病的重要机制之一^[21]。

综上,石菖蒲-郁金、石菖蒲-胆南星、石菖蒲-远志等祛痰开窍类药对可通过增加有效成分含量、促进相关神经递质生成、修复血脑屏障及调控相关信号通路等方式而为治疗癫痫提供潜在靶点。

2 疏肝解郁类

肝病治法,上溯《内经》,近抵今日,所论详备。

癫痫致病主要在于肝脏,肝主风,如《素问·至真要大论》言:“诸风掉眩,皆属于肝”。风甚则痰动,痰郁而化火,风、火、痰三者相互影响,致使机体阴血亏虚,肝木上亢,发为如癫痫的神志异常。《寿世保元·痢证》云:“盖痢之原,必因惊恐致疾”,情绪变化无常日久也可影响肝失调达,肝气郁结不行,日久而化生内热,上达脑窍进一步加重癫痫。临床常以疏肝解郁为原则,而以柴胡-香附、柴胡-白芍、柴胡-黄芩等药对为代表。

2.1 柴胡-香附药对

柴胡-香附药对是中医临床治疗肝郁气滞证的常用药对,首见于《景岳全书》中的柴胡疏肝散,柴胡调肝气、散郁结,香附疏肝解郁,又可理气止痛。现代药理研究发现,柴胡具有调节炎症反应、抗癫痫等药理作用,而香附在抑制炎症、恢复氧化-抗氧化平衡等方面具有显著功效。香附中的有效成分 α -香附酮对于癫痫、阿尔茨海默病等多种中枢神经系统疾病及炎症性疾病疗效显著, α -香附酮可通过与微管蛋白结合而破坏微管聚合的稳定性,进一步减少炎症^[22]。朱小敏等^[23]从肝入手探讨柴胡-香附药对治疗癫痫的效应机制发现,其主要活性成分山柰酚、槲皮素、木犀草素等黄酮类化合物,可能通过阻断 IL-17 及晚期糖基化终产物/晚期糖基化终末产物受体等信号通路,以抑制炎症作用、减少氧化应激、调控细胞增殖及血管增生,从而缓解癫痫发作,改善认知障碍。

2.2 柴胡-白芍药对

柴胡-白芍药对既养肝体又助肝用,柴胡疏肝气,白芍养肝血,一散一收,为疏肝养肝之常用配伍,在神经系统疾病治疗方面有明确疗效。研究发现,柴胡有效成分柴胡皂苷具有抗炎、抗惊厥及提高免疫力等作用,可通过影响戊四唑癫痫模型大鼠海马水平,发挥抑制戊四唑对大鼠点燃的作用效果^[24]。而白芍有效成分白芍苷具有镇静、抗惊厥作用,可对抗戊四唑、土的宁引起的痉挛、惊厥^[25]。有研究通过建立最大电休克(maximal electroshock, MES)模型小鼠发现,柴胡-白芍配伍应用具有确切的抗癫痫作用,柴芍组能显著降低 MES 模型小鼠惊厥率,延长戊四唑所致小鼠的阵发性痉挛潜伏期、强直性惊厥潜伏期及死亡潜伏期,而以柴胡-白芍 2:1 组更为显著。同时,柴胡-白芍配伍用于临床配合抗癫痫西药治疗,可提高癫痫发作的控制率,效果优于单用柴胡或白芍^[26]。此外,柴胡-白芍水煎剂能明显提高

慢性应激模型大鼠海马内的 5-HT 的浓度^[27]。

2.3 柴胡-黄芩药对

柴胡-黄芩是和解少阳的经典药对,在众多著名古方中均有记载,如《本草纲目》言:“柴胡行手足少阳,以黄芩为佐”,常用于肝郁气滞所致的多种病证。柴胡主升,黄芩主降,升降相因,气机调畅,两者相伍,更好地发挥药物的各自特性而治疗疾病。现代药理研究表明,柴胡-黄芩在防治癫痫、抑郁、阿尔茨海默病、脑缺血再灌注等方面表现出良好的效果,2 药配伍对神经保护具有协同作用^[28]。通过建立戊四唑、MES 及土的宁 3 种急性癫痫模型小鼠发现,柴胡-黄芩药对可延长戊四唑模型小鼠发作潜伏期及死亡潜伏期,并延长土的宁模型小鼠强直及死亡潜伏期,降低 MES 模型小鼠惊厥率,其中以柴胡-黄芩 5:2 组抗癫痫作用最为显著^[29-30]。此外,柴胡-黄芩配伍后可增加有效成分的煎出量,同时黄芩苷的煎出量也受柴胡-黄芩配伍比例的影响^[31]。

2.4 柴胡-石菖蒲药对

石菖蒲基于中医“通关开窍、醒脑复神”理论而来,由石菖蒲和柴胡组成,是临床常用于治疗癫痫的经验方^[32]。石菖蒲开窍豁痰、醒神益智,柴胡疏肝解郁、升举阳气,2 药配伍可缓解肝气郁结所产生的一系列症状。张玉霜等^[33]采用网络药理学方法探究柴胡-石菖蒲药对治疗癫痫的作用机制发现,柴胡-石菖蒲中有效成分槲皮素、山柰酚、葛根素等通过 IL-17、缺氧诱导因子-1 等相关信号通路作用于胰岛素、IL-6、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、脑源性神经营养因子、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 等靶点起到治疗癫痫的效果。研究表明,柴胡-石菖蒲中有效成分中相关性最高的化合物槲皮素在大鼠癫痫持续状态后期,可以通过提高 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP)表达而抵抗细胞凋亡,进而保护脑神经元,并可有效减轻癫痫后期认知功能损的严重程度^[34]。此外,杨芳芳等^[35]为探讨柴胡-石菖蒲配伍相互作用的规律,采用人结肠癌 Caco-2 细胞模型,发现柴胡皂苷 a 的肠道吸收较差,而在配伍石菖蒲挥发油后,柴胡皂苷 a 的分泌渗透系数比吸收渗透系数增加明显,提示石菖蒲挥发油与柴胡皂苷 a 配伍可提高疏肝解郁协同增效之功。

由上述可知,柴胡-香附、柴胡-白芍、柴胡-黄芩等疏肝解郁类药对可通过提高 5-HT 浓度、抵抗细胞凋亡及调控相关信号通路,发挥抗惊厥及保护

神经元等作用而防治癫痫。

3 熄风止痉类

《素问·至真要大论》言:“诸暴强直,皆属于风。”风邪是癫痫的重要致病因素,风性轻扬,易上袭头部,致使头部气机运行失常,元神失控。外风侵袭,与脑窍伏风相煽,易诱发癫痫,风邪流窜于肢体可表现为抽搐、颤动、麻木等症状。现代药理学研究表明,具有熄风止痉功效的中药一般有抗癫痫或抗惊厥作用^[36]。如天麻-远志、钩藤-黄芩、钩藤-柴胡等药对,临床对于癫痫初期以“风”为主导的时期最为常用。

3.1 天麻-远志药对

天麻-远志配伍首见于清代《医学心悟》中的定痫丸,其配伍频率在历代的治痫方剂中居于前列,远志始载于《神农本草经》:“伤中,补不足,除邪气,利九窍”,具有宁心安神、开窍化痰的功效。天麻熄风止痉、平肝潜阳,在《雷公炮制药性解》中记载:“疗大人风热眩晕,治小儿惊悸风痫”。赵泽丰等^[37-38]通过建立 MES、皮下戊四唑等经典动物实验对远志-天麻药对的抗癫痫活性进行了初步筛选,并采用旋转棒模型对化合物的神经毒性进行评价,发现天麻中的糖苷类成分及远志中的糖酯类成分以氢键或非键相互作用的形式对 GABA 转氨酶产生潜在的抑制作用,而发挥抗癫痫作用。同时,赵泽丰等^[39]利用分子病理及电生理手段研究发现,远志-天麻提取物能够对癫痫状态下的焦虑抑郁样行为具有一定治疗作用,其机制通过调控脑内海马区 GABA 抗体(GABA-anti, GABA-AT)/GABA 转运蛋白 1/GABAA 型受体亚基 $\alpha 1$ 轴蛋白的表达水平,减少神经元脱落而实现。此外,基于网络药理学分析,发现远志-天麻药对还可通过调控脑内单胺类物质的水平而发挥抗癫痫作用。

3.2 钩藤-黄芩药对

钩藤首载于陶弘景《名医别录》:“主小儿寒热,十二惊痫”,既清肝热又能熄风止痉。黄芩始载于《神农本草经》,主入少阳经,具有清热燥湿、泻火解毒之功。钩藤、黄芩 2 药配伍,可增强熄风止痉之效,提高了治疗癫痫的有效性。现代药理研究表明,钩藤具有抗炎、抗癫痫等药理作用,而黄芩有效成分黄芩苷的保护神经元、抗癫痫作用已在实验研究中被证实^[40]。周娇娇等^[41]通过网络药理学研究发现,钩藤、黄芩中的钩藤碱、黄芩素、 β -谷甾醇和槲皮素,可通过影响炎症应答、凋亡过程的负调控等相

关生物学过程及信号通路, 发挥治疗癫痫的作用。

3.3 钩藤-柴胡药对

柴胡善于疏肝解郁, 钩藤善于平肝熄风止痉, 均主入肝经, 2 药配伍可增强治疗癫痫的临床效果。研究表明, 柴胡有效成分柴胡皂苷可通过降低癫痫大鼠海马区及颞叶皮层 P-糖蛋白的表达, 钩藤通过调控星形胶质细胞, 从而发挥神经保护及抗癫痫作用。卢玲等^[42]基于网络药理学研究发现, 钩藤-柴胡中有效活性成分主要通过靶向环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 阻断前列腺素级联反应而抑制颞叶癫痫急性发作或癫痫持续状态。此外, 还可通过影响离子结合、神经递质受体的活动、多巴胺神经递质受体活动、神经递质结合、蛋白结合等多种生物学功能, 多靶点、多途径、多通路对颞叶癫痫起到治疗作用。

据此可见, 熄风止痉类药对如天麻-远志、钩藤-黄芩、钩藤-柴胡等可通过抑制 GABA-AT 活性、阻断前列腺素级联反应及调节相关信号通路而起到治疗癫痫的作用。

4 理气化痰类

《杂病源流犀烛》指出: “痰之为物, 流动不测, 故其为害, 上至巅顶, 下至涌泉, 随气升降, 周身内外皆到, 五脏六腑俱有”, 故有“百病皆由痰作祟”之说, 而癫痫之治尤重于痰, 诚如《医学纲目》言: “癫痫者, 痰邪逆上也。”小儿脾常不足, 若嗜食肥甘、油腻更易聚湿成痰, 痰浊阻于中焦而致食积。食积、痰浊郁而化热, 火热又助生痰, 痰、热、食积互为因果、循环往复。脾虚运化失常而生痰, 痰涎壅盛, 则喉中痰鸣、口黏苔腻、脉象弦滑; 痰涎阻络, 则引动肝风, 发生肢体抽搐。尚有研究表明, 理气化痰法治疗脾虚痰盛型全面强直阵挛性癫痫疗效良好^[43], 临床组方常涉及半夏-厚朴、陈皮-半夏等药对。

4.1 半夏-厚朴药对

半夏-厚朴药对出自《金匱要略》记载的半夏厚朴汤, 方中半夏化痰散结、降逆和胃, 厚朴下气除满、化湿导滞, 可助半夏散结降逆。研究发现, 大多数包含半夏及厚朴的组方能显著降低癫痫大鼠海马 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 mRNA 的表达, 并升高 GABA 受体及其 A 基因的表达^[44]。邓中甲教授运用半夏厚朴汤治疗痰气交阻证癫痫患者的临床效果显著, 证实了半夏及其配伍在治疗癫痫疾病方面具有研究价值^[45]。杨燕等^[46]通过网络药理学对半

夏-厚朴药对抗癫痫的有效成分和作用机制进行预测, 发现半夏-厚朴药对通过影响 PPAR 等多条通路降低神经元异常放电, 最终减少癫痫发作。此外, 半夏-厚朴药对的主要活性成分黄芩苷可抑制 Li-Pc、戊四唑、红藻氨酸模型动物癫痫的发作次数, 减少神经元的凋亡与坏死, 提高海马神经元自噬活性, 从而减轻癫痫所致大脑损伤^[47]。

4.2 陈皮-半夏药对

经典方二陈汤出自《太平惠民和剂局方》, 是治疗痰湿证的经典方剂。诸多医家认为, 癫痫的病机以痰阻脑窍为基础, 风、火触动为关键诱因, 治疗时以祛湿化痰为要义。正如朱丹溪《丹溪心法·痢》云: “无非痰涎壅塞, 迷闭孔窍”。陈皮-半夏作为祛痰常用药对, 对于休止期的肝火痰热证和脾虚痰盛证疗效显著。王晶慧等^[48]通过数据挖掘与网络药理学研究发现, 陈皮-半夏药涉及多种神经通路炎症通路, 调节生殖、心血管保护、细胞稳态和行为等诸多的生理过程, 其可通过影响雌激素信号通路, 调节 5-HT 的含量, 减少过表达的 c-Jun 调控细胞周期, 从而阻止神经元凋亡, 改善癫痫认知功能和自发性发作。此外, 该药对也可通过抑制 TNF 信号通路中 TNF- α 表达, 进而减轻炎症反应, 抑制癫痫的发生。

上述研究表明, 半夏-厚朴、陈皮-半夏等理气化痰类药对可降低神经元异常放电, 其作用机制主要与减轻炎症、调节神经递质及减少神经元细胞凋亡有关。

5 其他类

5.1 当归-丹参药对

当归-丹参为临床活血化瘀的常用药对, 其在神经系统疾病中有广泛的临床应用价值, 当归入手少阴、足厥阴、太阳经血分, 为血中之气药, 其主要活性成分的当归多糖、阿魏酸具有抗炎镇痛、保肝、保护心血管系统、抑制平滑肌痉挛、抗氧化、抗肿瘤和增强免疫功能等药理作用。张淑红等^[49]通过建立戊四唑大鼠癫痫模型发现, 阿魏酸对模型大鼠脑损伤具有神经保护作用, 可通过上调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达, 发挥抗凋亡作用而减轻癫痫发作。丹参专入血分, 具有活血行血之效, 并可内达脏腑而通瘀滞, 清热凉血以安神志。而丹参素作为中草药丹参的重要成分之一, 具有良好的心肌保护作用, 研究表明,

丹参素可通过下调胰腺 β 细胞团关键调控因子 mRNA 表达, 削减活性氧簇活性氧含量, 抑制线粒体膜通透性转换孔过度开放, 稳定膜电位, 进而改善神经系统损伤[50]。

5.2 大黄-黄芩药对

大黄-黄芩配伍源自礞石滚痰汤, 原名滚痰丸, 出自王隐君《养生主论》, 具有泻火逐痰之功, 是临床上常用的抗癫痫中药复方[51]。在中医古籍中, 使用频率较高的有效抗癫痫药中便有大黄和黄芩[52]。研究显示, 大黄以及黄芩的活性成分中存在抗癫痫作用的有效物质, 其机制可能是通过调控氧化-抗氧

化平衡从而达到防治癫痫的作用[53]。施所琴[54]通过建立戊四唑经典动物模型发现, 大黄-黄芩配伍应用可以有效延长脑损伤早期癫痫小鼠的发作潜伏期, 抑制癫痫样放电波幅及减少放电频率。此外, 在大黄-黄芩药对干预后的小鼠海马 DG 区中, 星形胶质细胞 GFAP 免疫阳性反应减弱, 细胞数量明显减少, 荧光密度也有所降低。此外, 实验研究证实, 大黄-黄芩可以抑制脑损伤早期癫痫小鼠脑中炎症介质及凋亡相关因子的释放, 从而改善脑损伤早期癫痫带来的继发性脑部功能障碍, 最终达到神经保护的作用。中药药对抗癫痫药理作用研究总结见图 1。

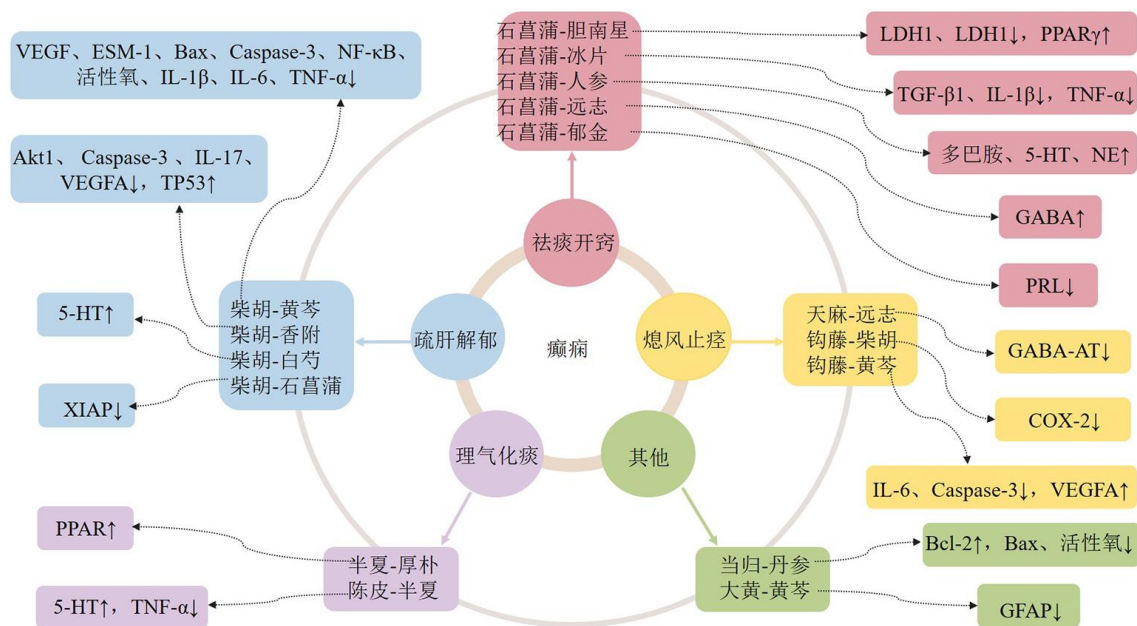


图 1 中药药对抗癫痫药理作用研究

Fig. 1 Study on anti-epileptic pharmacological effect of “herb pair” in traditional Chinese medicine

6 结语与展望

近年来, 随着癫痫的患病率逐渐升高, 并且受治疗时间长、复发率高、社会接受度较低等因素的影响, 使癫痫患者的心理负担加重, 造成严重的心理疾病。中医药治疗癫痫的历史悠久且疗效明确, 药对作为中医药配伍的最小单位及方剂配伍的重要组成部分, 在癫痫及各种疾病防治中发挥关键作用。癫痫病因及发病形式复杂多样, 对于其中医病因病机, 各医家认为风、火、痰、瘀、虚是癫痫发生及反复发作的关键病理因素, 痰瘀交阻、伏滞脑窍是癫痫发生及反复发作的核心病机, 外风引动或机体脏腑失调致肝风内动是癫痫发生及反复发作的重要诱因。因此, 临床当从风、火、痰、瘀、虚论治。本文通过整理归纳发现, 中药防治癫痫的药对主要

集中在祛痰开窍类、疏肝解郁类、熄风止痉类、理气化痰类及其他 5 大类, 针对肝风、郁火、积痰、血瘀、本虚等因素引发的癫痫进行辨证论治, 发现其组方用药与癫痫的治疗原则不谋而合, 为临床诊治提供了理论依据。此外, 本文初步梳理了防治癫痫的 16 个药对在方剂与临床制剂中的应用情况, 见表 1。

药对的出现, 使临床遣方用药更具针对性, 然而目前仍存在一些局限性: (1) 从文献中剖析中医治疗癫痫的用药规律, 单纯从数据角度分析存在一定的不足, 如钩藤-黄芩、柴胡-香附、半夏-厚朴等药对仅通过网络药理学研究, 只能预测其防治癫痫的作用机制, 对于明确药对作用靶点及机制, 还需进一步临床及实验验证, 从而更加系统、科学地阐

表 1 中药药对抗癫痫方剂与临床制剂

药对	抗癫痫方剂与临床制剂
石菖蒲-郁金	菖蒲郁金汤、白头翁加石菖蒲郁金汤、安痫丸 ^[55]
石菖蒲-人参	涤痰汤、自拟癫痫方 ^[56] 、清心温胆汤 ^[57]
石菖蒲-胆南星	癫痫康胶囊 ^[58] 、胆星宁痫颗粒 ^[59] 、痫愈益智汤 ^[60] 、平痫冲剂 ^[61] 、茸菖胶囊 ^[62] 、恒清V号方 ^[63]
远志-石菖蒲	癫痫康胶囊 ^[58] 、自拟化痰通窍熄风定痫方 ^[64] 、自拟化痰祛瘀通窍方 ^[65] 、抗痫息风丸 ^[66] 、地黄饮子
石菖蒲-冰片	愈痫灵方 ^[67] 、茸菖胶囊 ^[62] 、羚珠散 ^[68]
柴胡-香附	柴胡定痫汤 ^[69] 、加味柴胡疏肝散 ^[70] 、逍遥散 ^[71]
柴胡-白芍	桂芍镇痫片 ^[72] 、抑痫散 ^[73] 、癫痫清颗粒 ^[74] 、加味柴胡疏肝汤 ^[75]
大黄-黄芩	滚痰丸、礞石滚痰丸
柴胡-黄芩	小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、大柴胡汤、柴胡温胆汤、柴胡胆星龙牡汤 ^[76]
柴胡-石菖蒲	癫痫清颗粒 ^[74] 、熄痉汤、柴贝止痫汤 ^[77] 、定痫汤加味 ^[78]
钩藤-黄芩	熄痉汤 ^[79] 、抗痫神丹 ^[80] 、天麻钩藤饮
柴胡-钩藤	熄痉汤 ^[79] 、钩藤饮、柴胡菖钩颗粒 ^[81]
远志-天麻	定痫丸 ^[82] 、自拟化痰通窍熄风定痫方 ^[64] 、化痰通络定痫汤 ^[83]
半夏-厚朴	半夏厚朴汤
陈皮-半夏	涤痰汤、香砂六君子汤合涤痰汤 ^[48] 、癫狂梦醒汤、茸菖胶囊 ^[62] 、二陈汤、半夏白术天麻汤 ^[84]
当归-丹参	熄痉汤 ^[79] 、胆星宁痫颗粒 ^[59]

述药对配伍治疗癫痫的作用机制。(2)古今中医临床大家根据多年临证,对癫痫的诊治已然形成了许多特色的经验药对,如百合-地黄、朱砂-琥珀、白矾-郁金、全蝎-蜈蚣、茯苓-五味子、郁金-川牛膝等,这些药对在癫痫的临床诊治中效如桴鼓,然而尚缺乏相关药理机制研究以证实其有效性,未来应充分利用并结合网络药理学、蛋白质组学、代谢组学、基因组学等多种手段,并加入中医证候因素,为临床提供更有力的科学证据。(3)随着中药单体及其活性成分、中药提取物及中药复方研究大量开展,中医药防治诸多疾病的药理作用机制已渐明晰,而现代药理研究中多是对单味中药或复方防治疾病的研究,缺乏药物配对方面的探索,基于此,临床应加大样本量,开展更规范化、高质量的研究,为临床合理用药及新药开发拓展思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tabassum S, Shorter S, Ovsepiyan S V. Analysis of the action mechanisms and targets of herbal anticonvulsants highlights opportunities for therapeutic engagement with refractory epilepsy [J]. *J Mol Med*, 2024, 102(6): 761-771.

[2] van Diessen E, van Amerongen R A, Zijlmans M, *et al.*

Potential merits and flaws of large language models in epilepsy care: A critical review [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(4): 873-886.

[3] 刘艳, 王敏, 李晓毛, 等. 基于 DJ-1/Nrf2/HO-1 信号通路探讨北柴胡地上部分多糖组分对癫痫小鼠脑内氧化应激的影响 [J]. *中草药*, 2023, 54(1): 142-150.

[4] Sullivan J, Benítez A, Roth J, *et al.* A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: Prevalence, incidence, diagnosis, and mortality [J]. *Epilepsia*, 2024, 65(5): 1240-1263.

[5] Gouveia F V, Warsi N M, Suresh H, *et al.* Neurostimulation treatments for epilepsy: Deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(3): e00308.

[6] 王鹏, 高晓霞, 高耀, 等. 基于整合药理学的柴胡不同部位抗癫痫作用研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(7): 2024-2038.

[7] 杨松仪, 王凯悦, 黎莉莉, 等. 基于病机十九条的癫痫辨证 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(4): 1769-1772.

[8] 姚渊, 刘晨园, 王雪玘, 等. 基于中医古籍文献的痫癫狂辨析 [J]. *中国中医基础医学志*, 2023, 29(7): 1059-1063.

[9] 常星, 王露, 程江雪, 等. 基于偏最小二乘回归分析的

- 逍遥软胶囊中柴胡-白芍药对抗抑郁作用谱-效关系研究 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2509-2515.
- [10] 林琪家. 祛痰开窍法及其运用的理论研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [11] 王倩, 袁莉莉, 张永玲, 等. 石菖蒲-郁金配伍治疗癫痫的网络药理学研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2701-2708.
- [12] 赵明明, 许文青, 陶凯歌, 等. 石菖蒲核心代谢效应物 α -细辛醇对癫痫幼鼠海马区神经元形态及星形胶质细胞活化的影响 [J]. 山东医药, 2021, 61(17): 38-41.
- [13] 孙颖. 石菖蒲活性分子 α -细辛醇的分离、抗癫痫活性与机制研究 [D]. 西安: 西北大学, 2019.
- [14] 邸学, 王一博, 刘雅晴, 等. 远志-石菖蒲药对不同配比对 PC12 细胞凋亡的影响 [J]. 生物化工, 2022, 8(4): 70-73.
- [15] 秦方刚. α -细辛醇及其衍生物的设计、合成与抗癫痫活性研究 [D]. 西安: 西北大学, 2015.
- [16] 王咏琪, 赵泽丰, 年梦, 等. 对药“远志-石菖蒲”中 LDH 抑制成分的虚拟筛选及其治疗癫痫作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(10): 25-34.
- [17] 黄丽, 朱彩霞, 林柳青, 等. 不同开窍药对神经中枢系统兴奋-镇静作用的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(7): 1501-1504.
- [18] 董波, 黄巍, 冯茜, 等. 石菖蒲-冰片配伍对戊四氮点燃癫痫大鼠的影响 [J]. 中药材, 2022, 45(8): 1969-1974.
- [19] 王坤芳, 祝娜, 沙子珺, 等. 基于网络药理学探讨含石菖蒲高频药对抗癫痫机制 [J]. 河南中医, 2021, 41(3): 440-447.
- [20] 邓敏贞, 朱彩霞, 王南卜, 等. 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对 APP/PS1 双转基因小鼠海马中单胺类神经递质的影响 [J]. 中药材, 2017, 40(4): 941-944.
- [21] 王萌萌, 陶英贤. 生酮饮食方案结合注射用鼠神经生长因子对癫痫患儿单胺类神经递质水平的影响 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(5): 807-810.
- [22] 吕婷婷, 蓝绍航, 李瑞暖, 等. 基于网络药理学方法分析柴胡配伍香附治疗癫痫的作用机制 [J]. 西部中医药, 2023, 36(5): 1-6.
- [23] 朱小敏, 陈炜, 洪煌忠, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨“柴胡-香附”药对“异病同治”阿尔茨海默病和癫痫的研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(11): 8-13.
- [24] 谢炜, 鲍勇, 于礼建, 等. 柴胡总皂甙对戊四氮慢性点燃大鼠海马 GFAP 表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(4): 452-455.
- [25] 李在邠, 陈小燕, 尤香荣, 等. 柴胡白芍水醇法提取液的抗惊厥作用 [J]. 人民军医, 1988, (10): 26-27.
- [26] 郑跃辉. 柴胡白芍不同比例配伍应用抗惊厥作用的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [27] 李越兰, 张世亮, 张丽英, 等. 柴胡白芍水煎剂对慢性应激抑郁大鼠脑神经递质的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(12): 912-913.
- [28] 李晨阳, 赵姣娇, 张炜. 柴胡-黄芩调控中枢神经系统功能研究进展 [J]. 神经药理学报, 2022, 12(4): 49-57.
- [29] 谢炜, 梁一超, 陈伟军, 等. 柴胡黄芩配伍应用对小鼠急性癫痫模型的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(2): 210-214.
- [30] 梁一超. 柴胡黄芩配伍应用对小鼠急性癫痫模型的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [31] 潘燕, 孙立弟. 柴胡-黄芩药对配伍前后有效成分比较研究 [J]. 大连大学学报, 2016, 37(6): 78-81.
- [32] 戴雅洁, 陈晓兰, 吴玉梅, 等. 石菖蒲中有效成分经鼻给药吸收的实验研究 [J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(1): 15-19.
- [33] 张玉霜, 赵建军. 基于网络药理学探究柴胡-石菖蒲治疗癫痫的作用机制 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(28): 69-72.
- [34] 李蜀渝, 肖波, 毕方方, 等. 槲皮素对大鼠癫痫持续状态后海马 XIAP mRNA 与蛋白表达的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(9): 542-545.
- [35] 杨芳芳, 王泽, 李昌洪, 等. 石菖蒲挥发油对柴胡皂苷在 Caco-2 细胞模型中吸收转运的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(4): 152-154.
- [36] 孔成诚, 张传标, 方成武, 等. 不同提取方法全蝎镇痛、镇静、抗惊厥作用的考察 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(4): 39-41.
- [37] 赵泽丰. “良关系”药对“远志-天麻”的抗癫痫成分研究及其衍生物合成与活性评价 [D]. 西安: 西北大学, 2020.
- [38] 赵泽丰, 郑晓晖, 年梦, 等. 对药远志-天麻中 GABA-AT 靶点抑制活性物质的虚拟筛选 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 135-142.
- [39] 赵泽丰. 定痫丸中抗癫痫药对的再开发研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 807-808.
- [40] 秦少坤, 平鑫, 芦晔, 等. 黄芩苷抗神经元损伤作用机制的研究 [J]. 中成药, 2020, 42(9): 2412-2416.
- [41] 周娇娇, 张青萍, 吴成挺, 等. “钩藤-黄芩”药对治疗癫痫的潜在作用机制探讨 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(3): 498-504.
- [42] 卢玲, 吕婷婷, 黄其柳, 等. 柴胡-钩藤配伍治疗颞叶癫痫的网络药理学和分子对接研究 [J]. 中医药学报, 2021, 49(7): 37-44.
- [43] 何文琪. 健脾化痰法治疗脾虚痰盛型全面强直阵挛性癫痫的临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [44] 甘贤兵. 草果知母汤加减抗癫痫作用的拆方研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [45] 李纯. 邓中甲教授运用半夏厚朴汤临床经验举隅 [J].

- 云南中医中药杂志, 2017, 38(11): 1-3.
- [46] 杨燕, 任娟, 汪泽, 等. 基于网络药理学探讨半夏-厚朴药对治疗癫痫的作用机制研究 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(5): 436-443.
- [47] 欧阳龙强, 杨少春, 邹连生, 等. 黄芩苷对海人酸致痫小鼠海马神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(5): 269-274.
- [48] 王晶慧, 赵慧亮, 靳翔, 等. 数据挖掘中药治疗癫痫药对“陈皮-半夏”及其网络药理学作用机制分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(5): 769-777.
- [49] 张淑红, 张金波, 刘东海, 等. 阿魏酸通过抗凋亡途径改善戊四氮诱导的癫痫鼠的脑神经损伤 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(16): 2542-2545.
- [50] 孙大伟, 冯丽莎, 高青. 丹参素调节 FoxO1 与稳定缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞线粒体膜电位的实验研究 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(2): 237-241.
- [51] 吕珊珊, 施所琴, 余蕾, 等. 礞石滚痰汤对戊四氮致痫小鼠惊厥行为及脑电图的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1605-1607.
- [52] 何乐, 陈浩方, 赵文君, 等. 基于古籍文献分析癫痫临证方剂用药规律的研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(6): 56-59.
- [53] 张慧杰, 张文凤, 杨焱. 大黄水提液对戊四唑癫痫大鼠的脑保护作用 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(10): 1053-1055.
- [54] 施所琴. 大黄-黄芩配伍应用对脑损伤早期癫痫的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [55] 韩慧, 张子环, 李洪斌, 等. 安痫丸对卒中后癫痫患者脑电图及认知功能的影响 [J]. 四川中医, 2023, 41(10): 144-148.
- [56] 李悦成. 自拟癫痫方治疗风痰闭窍型难治性癫痫的临床疗效观察 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [57] 卫刘荣, 范顺太. 清心温胆汤联合预防性干预在卒中后继发性癫痫中的应用 [J]. 光明中医, 2022, 37(9): 1526-1528.
- [58] 关丽文, 张爽, 高鑫磊, 等. HPLC-QAMS 法同时测定癫痫康胶囊中 10 种成分含量 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(18): 1373-1381.
- [59] 尧雪洲, 阮志国, 孙瑞芬, 等. 栝蒌桂枝汤联合胆星宁痫颗粒治疗癫痫的疗效及对脑电图的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(6): 579-582.
- [60] 赵钊, 任鲜卉, 申玉勤, 等. 痫愈益智汤对癫痫大鼠行为和海马脂质过氧化的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(3): 259-262.
- [61] 高旅, 尚菁, 史正刚, 等. 平痫冲剂及其拆方的抗痫作用以及对幼龄癫痫模型大鼠脑皮质金属蛋白酶-9、水通道蛋白-4 表达的影响 [J]. 中医儿科杂志, 2021, 17(3): 8-15.
- [62] 郭婷, 陈海鹏, 闫海虹, 等. 葶苈胶囊对雌性癫痫大鼠动情期雌激素及其受体的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6400-6404.
- [63] 邓楚珺, 孟胜喜, 陈慧泽. 恒清 V 号方对戊四唑诱导癫痫模型小鼠癫痫发作及神经细胞变性损伤的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(22): 4129-4134.
- [64] 董景新, 牛利利, 赵鹏. 自拟化痰通窍熄风定痫方联合德巴金治疗儿童癫痫临床疗效观察 [J/OL]. 辽宁中医杂志, [2024-10-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20240515.1423.026.html>.
- [65] 吴春红, 李晓波, 朱小云, 等. 自拟化痰祛瘀通窍方治疗脑卒中后癫痫的疗效观察及对认知功能和血清 Hcy、CRP 的影响 [J]. 中国中医药科技, 2023, 30(5): 900-903.
- [66] 邹学公. 抗痫息风丸配穴位割治法治疗癫痫临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(30): 3833-3834.
- [67] 李广丽, 李振光, 李智雄, 等. 愈痫灵方对戊四氮致痫大鼠 Pannexin1 炎症信号通路蛋白及炎症因子表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(6): 757-761.
- [68] 陆炜晟, 王成稷, 王海杰, 等. 羚珠散对小鼠癫痫发作的预防作用及机制探讨 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(3): 167-171.
- [69] 孙嘉骏. 柴胡定痫汤治疗癫痫共病抑郁症 (肝郁痰凝型) 的临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [70] 崔红. 加味柴胡疏肝散治疗肝郁脾虚型癫痫共患偏头痛的临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [71] 朱杏, 伍大华, 谢瑶. 伍大华运用逍遥散治疗脑病验案举隅 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(5): 68-70.
- [72] 连新生, 孙思胜, 申金星, 等. 桂枝镇痫片联合丙戊酸钠治疗小儿癫痫的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(7): 1377-1380.
- [73] 林荣书, 林永鸿. 抑痫散治疗头痛型癫痫 36 例 [J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(10): 627.
- [74] 齐越, 贾冬, 李纪彤, 等. 癫痫清颗粒对海人藻酸致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.
- [75] 李瑞暖, 谢苗莹, 曾榕, 等. 基于 lncRNA-UCA1/miR-187/MAPK8 通路探讨加味柴胡疏肝汤治疗癫痫作用机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(10): 1205-1213.
- [76] 李继英. 李继英效方治验——柴胡胆星龙牡汤 [J]. 江苏中医药, 2021, 53(9): 7-8.
- [77] 王田, 岳玉琴. 柴贝止痫汤调控 p38 MAPK 通路改善难治性癫痫大鼠行为学及对海马神经元超微结构的影响 [J]. 中药材, 2023, 46(6): 1531-1536.
- [78] 王小娣, 赵东鹰. 定痫汤加味辅助治疗癫痫全面性发作的疗效及对脑电图间期放电、氧化应激的影响 [J].

- 新中医, 2023, 55(1): 76-79.
- [79] 綦美艳. 熄痉汤联合奥卡西平对癫痫患儿认知功能及 NPY、NGF 的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(20): 144-146.
- [80] 谢会卿. 抗痫神丹对戊四唑点燃癫痫大鼠脑内 γ -氨基丁酸、谷氨酸含量及海马 c-fos 表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.
- [81] 韦小凤. “柴胡菖钩汤”治疗风痰闭窍型难治性癫痫的单中心、双盲、随机对照试验 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [82] 聂惠琳, 姚欣艳. 国医大师熊继柏教授从痰论治病病临床经验 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(12): 1363-1365.
- [83] 杨国娟, 张运锋. 化痰通络定痫汤对脑梗死继发癫痫患者脑电图及铁代谢水平的影响 [J]. 甘肃医药, 2022, 41 (5): 442-444.
- [84] 杨燕, 蔡静, 吴远华, 等. 化痰熄风法治疗以癫痫发作为主要表现的髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病一例报道并文献复习 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(11): 136-140.

[责任编辑 赵慧亮]