

中医药添加治疗儿童难治性癫痫的研究现状

杨晓帅 马融 张喜莲

【摘要】 目前难治性癫痫治疗效果不甚理想,故寻找疗效明确,副作用小的治疗手段十分迫切。近年来不少学者提出难治性癫痫病因病机及治疗手段的新观点,笔者根据自己多年临床经验采用中医药添加治疗手段治疗儿童难治性癫痫,取得了一定疗效,肯定了中医药在增强抗癫痫药物的抗痫作用的同时,也证实了中医药具备整体调节,提高患儿的生活质量,且不良反应少的优势。实验研究方面,进一步探究中医药治疗手段在抗癫痫作用的机理,主要针对其对多药耐药基因相关蛋白表达增多、神经网络重组的影响上。

【关键词】 难治性癫痫; 中医药; 研究现状

【中图分类号】 R742.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.07.025

The research status on adding the treatment of intractable epilepsy in children by traditional Chinese medicine YANG Xiao-shuai, MA Rong, ZHANG Xi-lian. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Corresponding author: MA Rong, E-mail:mr1974@163.com

【Abstract】 Since currently the efficacy of treating intractable epilepsy with western medicine is not very ideal, to find a new treatment with clear efficacy and small side effects is very urgent. In recent years, many traditional Chinese medicine (TCM) scholars proposed new etiology, pathogenesis and treating principle for intractable epilepsy and treated it with added TCM methods based on their years of clinical experience. The treatments have gotten certain achievement, which not only affirmed that TCM could enhance the action of antiepileptic drugs (AEDs), but also confirmed the advantages of TCM, such as holistic regulation, improving the patient's quality of life with less adverse reaction. There were also certain experimental researches that further explored the antiepileptic mechanism of TCM from the following points: increased expression of the multi-drug resistance (MDR) gene related protein, and influence to neural network restructuring. Here we summarize the relative research status as following.

【Key words】 Intractable epilepsy; Traditional Chinese medicine; Research status

癫痫是一组由于脑部神经元突然、间歇性及病理性异常放电引起的慢性疾病。有少数患儿(约20%~30%)通过规范而系统的抗癫痫药物(antiepilepsy drugs, AEDs)不能得到有效控制,医学上称为难治性癫痫(intractable epilepsy, IE)^[1-2]。对于已正确诊断的癫痫患儿,应用正规 AEDs(2种以上)合理治疗6个月至1年,发作仍未能减少50%者为儿

童难治性癫痫^[3]。

目前认为 IE 与多药耐药(multidrug resistance, MDR)基因相关蛋白表达增多、神经网络重组、信号转导异常、线粒体功能异常、自身抗体的产生等多种因素有关^[4]。中医学治疗癫痫积累了丰富的经验,其中不乏简、便、廉、效的方子,可供挖掘。近年,亦有不少学者从不同侧面进行中医药添加治疗儿童难治性癫痫的研究,现简述如下。

1 临床研究

临床上,有学者应用数据挖掘技术,做出了 IE 的证候分类及其与相关症状的相关性的研究,亦有学者通过经验方症加减或者中成药物添加治疗儿

作者单位:300193 天津中医药大学研究生部[杨晓帅(博士研究生)];天津中医药大学第一附属医院儿科(马融、张喜莲)

作者简介:杨晓帅(1984-),女,2011级在读博士研究生。研究方向:中医儿科学。E-mail:y13752046726@126.com

通讯作者:马融(1956-),博士,教授,博士生导师。研究方向:小儿脑系疾病。E-mail:mr1974@163.com

童难治性癫痫,取得了一定疗效。

1.1 证候分析

黄小波等^[1]收集 76 例难治性癫痫患者,根据其中医证型对变量进行逐步判别分析。将肝郁痰凝、肾虚精亏、心脾两虚、气滞血瘀等 4 个证型与 28 个变量建立难治性癫痫中医证型判别函数。通过新的数理方法,提高难治性癫痫中医诊断和鉴别诊断的客观性和准确性,为证候的判定提供了客观依据。

1.2 中医药汤剂随症加减治疗

1.2.1 从风痰论治 张彦^[6]认为癫痫发病多源于风痰壅滞,上扰清空,蒙闭心窍;而驱风化痰,通经开窍,清痰逐瘀,配合平肝熄风,镇痉止抽是治疗本病的关键。采用左乙拉西坦联合定痫汤(菊花、钩藤、薄荷、胆南星、姜半夏、陈皮、茯苓、僵蚕、竹茹、天竺黄、木瓜、丝瓜络、炙甘草、淡竹叶)治疗小儿 IE 116 例。自身前后对照,观察 1 年。治疗后每月发作频率降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。张朝贵^[7]秉承痼病久治不愈,必致脏腑愈虚,痰浊愈结愈深,痰浊不除,则其反复发作而成痼疾,即西医学中“难治性癫痫”和“怪病多因痰作祟”的观点,治疗以祛痰为主,随证采用活血化痰,平肝熄风等。临床上以止痫丸(天麻、天竺黄、胆南星、僵蚕、全蝎、石决明、皂角、钩藤、石菖蒲、竹节参、丹参、桃仁、红花)为主方随症加减,辅以西药(维生素 E、钙离子拮抗剂)治疗 IE 患者 28 例,疗程 3 个月,总有效率 78.6%。

1.2.2 从血瘀论治 何保军等^[8]认为难治性癫痫患者大多有痰血瘀阻,气机紊乱的情况,治疗上以温胆汤涤痰逐瘀,开窍止痉,并调畅气机。故在服用一线抗癫痫药不变的情况下,配合自拟中药汤剂(茯苓、半夏、胆南星、枳实、竹茹、橘红、石菖蒲、全蝎、地龙等)治疗 IE 52 例,疗程 3~8 月。结果显示有效率 86.5%,显效率 57.7%。其中 1 例出现皮肤瘙痒情况,调整药物后症状消失。

1.3 中成药

1.3.1 自身前后对照 李浩等^[9]在应用传统 AEDs 的基础上加用癫痫宁片治疗 IE 35 例,疗程 6 个月,进行自身对照的开放性研究。结果显示癫痫宁片添加治疗对难治性强直发作,复杂部分发作、部分性发作继发全身性发作具有良好疗效,不良反应少。李雪琴等^[10]采用通心络超微粉胶囊配合原抗癫痫药治疗难治性癫痫 50 例,疗程 3 个月,观察 1 年,总有效率 76.0%。通心络胶囊具有活血化痰、

息风止痉、祛风止痛之效,从而达到治疗难治性癫痫的目的。

1.3.2 随机对照 廖勇等^[11]将 180 例顽固性癫痫患者随机分为治疗组 60 例和 2 个对照组(各 30 组),治疗组给予癫宁片,对照组分别给予卡马西平片+氯硝安定片和丙戊酸钠片+氯硝安定片,治疗 6 个月。结果显示癫宁片治疗顽固性癫痫的总有效率、发作次数、脑电图改善情况均优于 2 个对照组,具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组出现有头昏、嗜睡、乏力和胃肠道反应等不良反应,比对照组例数少,且在用药初期消失,最长在 2 个月内消失;考虑其药理作用与利用苯巴比妥、缬草的协同镇静、抗惊厥作用及马钱子所含土的宁兴奋脊髓和延髓中枢的功能,反射性地抑制大脑皮层神经的兴奋或干扰神经元异常兴奋冲动的传导有关^[12]。

1.4 中医外治法

1.4.1 针刺研究 刘金民等^[13]根据古代文献研究,认为治疗难治性癫痫应从肝论治,故治疗上多选取肝经穴位,多收良效。认为针刺可能是通过混沌控制机制直接抗痫性发作从而阻止耐药基因的高表达,也可能是通过神经—内分泌调节机制间接起到一种多药耐药基因阻断剂作用,或者两者兼有之。罗卫平等^[14]学者应用醒神开窍针刺法(发作期主穴取水沟、百会、合谷、太冲、后溪、申脉、阳陵泉;缓解期取外关、足临泣、风池、大椎、本神、神庭、四神聪、中脘、丰隆、膻中、鸠尾)添加治疗 60 例 IE 患者,疗程 3 个月,以自身对照法进行临床观察。结果证明加用醒神开窍针刺法是难治性癫痫的有效辅助治疗方法,并可显著减少发作间期癫痫样放电,但有 9.3% 患者癫痫样放电反而增多,其机理需进一步研究。

1.4.2 埋线研究 刘玉堂等^[15]在 3 年内采用穴位埋药线(其中羊肠线浸泡于地西洋注射液)配合丙戊酸钠片治疗婴儿痉挛症 36 例,并设立对照组(羊肠线浸泡于生理盐水)23 例,采用随机对照单盲法,观察 3 个月后分别用发作次数减少的百分率评定,治疗组较对照组有明显的改善作用($P < 0.05$)。

1.5 中药制剂

廖辉奇^[16]基于醒脑静注射液能穿透血脑屏障,选择性阻滞病理损伤时过多的钙离子进入细胞,对正常细胞内钙离子浓度无影响,即对癫痫患者通过抑制细胞外 Ca^{2+} 内流,兴奋细胞膜上的 ATP 钙泵,促进细胞内超载钙离子排出,从而有效的阻滞细胞

内钙离子超载,减轻细胞损伤,阻滞神经元的异常放电,有效地控制癫痫发作;它还可通过抑制钙超载而改善红细胞的运载和变形能力,有效提高供氧能力,从而改善缺血及脑细胞功能,减少神经元异常放电,而起到抗癫痫作用的前期研究结果^[17],针对 58 例难治性癫痫患者添加醒脑静(由“安宫牛黄丸”改制而成的水溶性注射液)静点,原服用抗癫痫药的种类和剂量不变,疗程 5 个月,总有效率为 89.6%;其副反应症状较轻,可耐受,证明醒脑静是一种安全有效的辅助抗癫痫药,对癫痫发作造成的神经元损伤有保护作用。其主要功能有开窍醒脑、行气活血、清热泻火、凉血解毒等。

临床试验方面,大多数学者认为难治性癫痫为本虚标实,虚为脏腑精血不足,实为风火痰瘀,尤其与痰邪关系密切,病位多在肝,治疗上多采用熄风、清热、化痰、化瘀、补益等方法,运用中药汤剂、中成药及针灸埋线等治疗方法,取得了一定疗效,但其中以自身前后对照较多,随机对照较少,且样本量不大,为今后的研究提出了更高的要求。

2 实验研究

2.1 中药复方

2.1.1 柴胡疏肝散 谢炜等^[18-19]从肝论治,自拟柴胡疏肝散(柴胡、党参、半夏、桂枝、黄芩、白芍、当归、川芎、生地、甘草、生姜、大枣、生龙骨、生牡蛎、钩藤等)研究其对匹罗卡品致难治性癫痫模型大鼠痫性发作、脑电图及多药耐药蛋白 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达的影响。共分为模型组、丙戊酸钠(VPA)组、柴胡疏肝汤低、中、高剂量组,空白对照组,共 5 组。结果显示柴胡疏肝汤能减轻难治性癫痫模型大鼠痫性发作。且 VPA 明显增强难治性癫痫模型大鼠脑内海马、颞叶皮质 P-gp 的表达,柴胡疏肝汤低、中、高剂量均可以降低海马、颞叶皮层 P-gp 的表达以及脑电图的痫性放电,以高剂量组明显。

2.1.2 柴贝止痫汤 刘金民等^[20]观察柴贝止痫汤对氯化锂—盐酸匹罗卡难治性癫痫大鼠脑内 MDR1 mRNA 的表达的影响得出,柴贝止痫汤具有一定抑制多药耐药蛋白 1(MDR1)药物转运体功能的结论。

2.2 中成药

2.2.1 熄风胶囊 李新民等^[21]针对氯化锂—匹罗卡品癫痫大鼠应用熄风胶囊,研究其对大鼠皮质和海马多药耐药相关蛋白 1(MRP1)表达的影响。实

验分为正常组、模型组、熄风胶囊高、中、低剂量组、熄风胶囊大剂量 + 卡马西平(CBZ)组(联高组)、熄风胶囊大剂量 + CBZ1/2 剂量(联低组)和 CBZ 组,共 7 组。结果证实熄风胶囊能有效抑制 MRP1 的过度表达。

2.2.2 平痫冲剂 潘利忠^[22]以匹罗卡品诱发癫痫持续状态后慢性难治性癫痫动物模型为研究对象,应用中药平痫冲剂、卡马西平,观察其对模型大鼠脑内海马和皮质部位(额叶、颞叶)多药耐药转运蛋白及基因 P-gp/MDR1 mRNA 和 MRP1 mRNA 的表达和分布。各组与正常对照组比较,其值在海马、皮质不同组织中表达增加,有显著性差异($P < 0.05$)。而各组之间均无差异($P > 0.05$)。其表达含量由低到高依次是正常对照组、平痫冲剂中剂量组、平痫冲剂大剂量组、平痫冲剂小剂量组、模型对照组、阳性对照组。各组的数值在海马与其在皮质部位表达含量之间无明显差异($P > 0.05$),但皮质部位的表达含量略高于其在海马部位的表达。

2.3 中药提取物

2.3.1 石菖蒲提取物 吴月娟等^[23]将不同剂量的 α -细辛醚加入到无镁诱导的海马神经难治性癫痫细胞模型中,可见海马神经元的相对活力升高,说明 α -细辛醚可以抑制难治性癫痫细胞模型中的神经元损伤,发挥神经元保护作用,且具有剂量依赖性。马美刚等^[24]研究 α -细辛醚对难治性癫痫细胞模型的影响及对 laminin β_1 表达的干预作用,实验分为正常对照组、模型组、模型 + α -细辛醚(7.5 $\mu\text{g/ml}$)组、模型 + α -细辛醚(15 $\mu\text{g/ml}$)组、模型 + α -细辛醚(30 $\mu\text{g/ml}$)组、模型 + 2 μl 无水乙醇组,共 6 组。结果显示 α -细辛醚能减少难治性癫痫细胞模型神经元的细胞膜损伤,抑制 laminin β_1 基因及蛋白的过度表达,这可能是 α -细辛醚抗癫痫的作用机制之一。林双峰等^[25]研究石菖蒲不同部位的提取物(石菖蒲挥发油、石菖蒲去油水提液高、中、低剂量、 β -细辛醚、 α -细辛醚)对戊四唑点燃癫痫模型大鼠皮质多药耐药基因(MDR)表达产物 P-gp 表达强度的影响。阳性对照组给予丙戊酸钠。结果表示 β -细辛醚和石菖蒲去挥发油水提液中、低剂量组能降低戊四唑点燃大鼠皮质 P-gp 表达强度,以 β -细辛醚作用最强。

2.3.2 柴胡提取物 谢炜等^[26]通过氯化锂—匹罗卡品造膜难治性癫痫模型大鼠,设立丙戊酸钠组、柴胡皂苷 α 组、空白对照组和模型组,观察到柴胡

皂苷 α 低、中、高剂量均可降低大鼠颞叶皮层、海马区 P-gp 的表达,其效果成剂量依赖性,以高剂量组效果明显。

2.3.3 全蝎提取物 王新风等^[27]设计实验,研究全蝎乙醇提取物对电刺激大脑皮层点燃耐苯妥英钠大鼠惊厥模型的对抗作用,并探讨其抗耐药作用机制。结果显示全蝎乙醇提取物两种剂量及维拉帕米组,均可使耐苯妥英钠大鼠惊厥阈值明显升高,与惊厥模型组和耐苯妥英钠惊厥模型组相比均有显著性差异($P < 0.01$)。给予苯妥英钠后,耐药模型组 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达量均较惊厥模型组继续增高;全蝎乙醇提取物高、低剂量以及维拉帕米使 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达量减少(均 $P < 0.01$)。吴彬^[28]通过锂-匹罗卡品癫痫大鼠慢性模型的动物实验得出结论:蝎毒可以部分抑制 ITGA2 表达,而 ITGA2 是神经元突触长出、苔藓纤维发芽和高兴奋性的异常网络形成的重要物质。从而推测蝎毒具备减轻苔藓纤维发芽的作用,从而发挥抗癫痫效应。

2.3.4 钩藤提取物 杨李华^[29]通过对动物实验表明:(1)小、大剂量钩藤生物总碱和维拉帕米均使耐药惊厥大鼠的惊厥阈值明显增高,且均分别大于惊厥模型组和耐苯妥英钠惊厥模型组,且具有统计学差异($P < 0.05$)。其中钩藤生物总碱大剂量组阈值增高值最大,分别与维拉帕米和钩藤生物总碱小剂量组相比,均有显著性差异($P < 0.01$);但维拉帕米组和钩藤生物总碱小剂量组相比,无统计学差异。(2)两种剂量钩藤生物总碱均可抑制耐药惊厥大鼠脑内 mdrl 表达,维拉帕米的作用较钩藤生物总碱强。(3)钩藤生物总碱作为 P-gp 抑制剂,有望成为难治性癫痫的有效辅助治疗药物。

2.3.5 防己提取物 肖霞^[30]通过动物实验证实粉防己碱可以协助 AEDs 降低戊四氮点燃后 Racine 分级,可以逆转难治性癫痫的耐药。且与耐药组相比,粉防己碱高剂量组与低剂量组皮层、海马 MDR1 mRNA 及 P-gp 的表达量明显下降($P < 0.05$)。与粉防己碱低剂量组相比,高剂量组皮层、海马 MDR1 mRNA 及 P-gp 的表达量有明显下降,但两者无统计学差异($P > 0.05$)。

2.3.6 丹参提取物 陈丽丽等^[31]通过匹罗卡品致痫大鼠的实验研究得出,丹参多酚酸盐明显降低急性癫痫痉挛性大鼠的发作等级和发作时间,可能是通过脑源性生长因子的表达增高来发挥作用。海

马颗粒细胞轴突苔状纤维有明显的脑源性生长因子免疫活性。从而推断丹参多酚酸盐有特异性抑制神经元损伤的作用,但机理尚待研究。

2.3.7 黄柏、黄连提取物 刘新红等^[32]通过海人酸方法制作耐药性癫痫大鼠模型的实验,发现小檗碱(BBR)能够延长癫痫发作潜伏期、降低其严重程度,并抑制癫痫大鼠脑组织 NF- κ B 和 P-gp 的表达。其前期研究^[33]发现,抑制 NF- κ B 可降低癫痫大鼠的发作频次和严重程度,减轻脑组织炎症反应;同时明显降低了 P-gp 表达,提示癫痫大鼠 P-gp 高表达可能与 NF- κ B 活化有关。

近年来,在分子生物学水平上做出了进一步的探索,主要集中在中药组方及单味药物提取物对多药耐药(MDR)基因相关蛋白表达增多、神经网络重组的作用上,其中值得注意的是,除传统豁痰熄风止痉抗癫痫中药在分子生物水平上被证实,有一定抗痫作用外,还有不少如活血化瘀、清热燥湿等中药具备干扰难治性癫痫的形成机制中某个环节的作用,为进一步研究开拓了新的思路。

3 述评与展望

儿童难治性癫痫是指通过内科现有抗癫痫药物治疗无效的患儿,可以分为已经被实践证实是难治性癫痫的综合征、特殊病因引起的症状性癫痫和特发性或隐源性癫痫发展成为难治性癫痫 3 类。无论哪种类型,都使得传统西药的作用无法发挥或者降低,在这个时候需要探寻新的治疗方法和手段来提高有效率。首先,辨证论治是中医治疗的疗效保证。目前,尚未明确提出难治性癫痫相较于普通癫痫,自身的病因病机和证治特点。难治性癫痫是西医的概念,在传统中医理论中没有专门的论述,但其属于痫证,符合痫证的一般认识,但又有别于痫证,比如病程较长、发作相对频繁、具备多种发作形式、影像学检查多异常,多伴智力发育迟缓等,固其病因病机上必有区别于普通癫痫之处,是今后进一步研究的方向,从而准确辨证,提高疗效。其次,随着分子生物学的发展,发现某些清热解毒、祛湿、活血药物的提取物,有降低多药耐药基因及相关蛋白的表达、防止神经重建等作用。现临床治疗上多采用传统的豁痰熄风止痉药物治疗难治性癫痫,虽然取得了一定疗效,但不是十分尽如人意,中药配伍讲究君臣佐使,治疗癫痫,豁痰熄风止痉为大法,难治性癫痫虽有别于普通癫痫,但豁痰熄风止

痉之品仍为君臣之药,而佐使之味,可以尝试通过以上非息风止痉提取物的实验结果加入活血、清热解毒和祛湿的药物,久病入血入络,固可加入活血之品;久病邪气久居,可郁而化热,有热象表现者,当清热;痰湿之源,治疗上不可分割,祛湿之品是否可以辅助豁痰药物发挥作用,都可以为今后思考、研究治疗难治性癫痫提供新的启示。

参 考 文 献

- [1] 石秀玉,邹丽萍. 儿童难治性癫痫临床诊断现状[J]. 中国实用儿科杂志,2011,26(7):481-484.
- [2] 王广新,杨作成. 儿童难治性癫痫的临床特点分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2010,7(4):16-18.
- [3] 林庆. 癫痫的诊断与治疗座谈会:14 难治性癫痫的定义[J]. 中国实用儿科杂志,2000,15(9):548-550.
- [4] 王华. 儿童难治性癫痫发病机制[J]. 中国实用儿科杂志,2011,26(7):502-504.
- [5] 黄小波,张国君,王晓飞,等. 难治性癫痫中医证候的判别分析[J]. 中华中医药杂志,2012(12):68-72.
- [6] 张彦. 左乙拉西坦联合定痫汤治疗小儿难治性癫痫 116 例临床疗效观察[J]. 医学信息,2009,22(12):1121-1122.
- [7] 张朝贵. 中西医结合治疗难治性癫痫 28 例[J]. 四川中医,2010,28(2):63-64.
- [8] 何保军,王江涛. 中西医结合治疗难治性癫痫 52 例[J]. 陕西中医,2005,26(2):135-136.
- [9] 李浩,常建军,胡法富,等. 癫痫宁片治疗难治性癫痫临床分析[J]. 医药论坛杂志,2004,25(14):70.
- [10] 李雪琴,王致道. 抗癫痫药加通心络治疗难治性癫痫 50 例[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(8):134-135.
- [11] 廖勇,汪应瑞,朱春华,等. 癫宁片治疗顽固性癫痫的疗效观察[J]. 中国药房,2010,21(7):645-646.
- [12] 何树东,孙志远. 马钱子在神经精神及风湿性疾病临床应用概况[J]. 内蒙古中医药,2006,6:59.
- [13] 刘金民,江涛,郑香春,等. 针刺治疗难治性癫痫的若干困惑及混沌控制假说[J]. 中国医学物理学杂志,2007,24(2):127-133.
- [14] 罗卫平,何宇峰,王丽菊. 醒神开窍针刺法治疗难治性癫痫临床研究[J]. 上海针灸杂志,2010,29(8):503-505.
- [15] 刘玉堂,陈霄. 穴位埋药线配合丙戊酸钠片治疗婴儿痉挛症 36 例[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(4):64-65.
- [16] 廖辉奇. 醒脑静注射液辅助抗癫痫药治疗难治性癫痫 58 例疗效观察[J]. 广东医学院学报,2007,25(4):442-443.
- [17] 刘险峰. 醒脑静、清开灵及脑乐欣综合疗法治疗急性病毒性脑炎疗效观察[J]. 中国实用内科杂志,2000,20(6):356-357.
- [18] 谢炜,史国军,李长征,等. 柴胡疏肝汤对难治性癫痫大鼠脑电图及多药耐药蛋白 P-糖蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):128-131.
- [19] 谢炜,史国军,李长征,等. 柴胡疏肝汤对匹罗卡品致难治性癫痫大鼠痫性发作的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(4):913-915.
- [20] 刘金民,郑香春. 中药柴贝止痫汤对难治性癫痫大鼠多药耐药基因 MDR1 表达的研究[J]. 天津中医药,2009,26(6):472-475.
- [21] 新民,任艳艳,陈会,等. 熄风胶囊对氯化锂-匹罗卡品癫痫大鼠皮质和海马多药耐药相关蛋白 I 表达影响的研究[J]. 天津中医药,2012,29(2):162-165.
- [22] 潘利忠. 平痫冲剂对慢性癫痫大鼠脑内谷氨酸、 γ -氨基丁酸含量的影响及多耐药基因表达的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2010.
- [23] 吴月娟,吴原,苏婕,等. α -细辛醚对无镁细胞外液培养海马神经元构建难治性癫痫细胞模型的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011(33):71-74.
- [24] 马美刚,吴原,吴月娟,等. α -细辛醚对难治性癫痫细胞模型及 Laminin β_1 的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(5):1059-1064.
- [25] 林双峰,任明能,谢宇晖,等. 石菖蒲不同部位对戊四唑点燃大鼠皮质 P-糖蛋白表达的影响[J]. 中国医药指南,2011,9(23):179-181.
- [26] 谢炜,陈伟军,孟春想,等. 柴胡皂苷 α 对难治性癫痫大鼠多药耐药蛋白 P-糖蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013(9):239-242.
- [27] 王新风,陈靖京,王明正,等. 全蝎乙醇提取物对耐药惊厥大鼠脑内 mdrl mRNA 和 P-gp 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(17):2223-2227.
- [28] 吴彬. 蝎毒对锂-匹罗卡品癫痫大鼠抗痫作用及其整合素 α_2 表达的影响[D]. 泸州:泸州医学院,2011.
- [29] 杨李华. 钩藤生物总碱对耐药惊厥大鼠脑内 P-gp 基因表达的影响[D]. 太原:山西医科大学,2007.
- [30] 肖霞. 粉防己碱逆转药物难治性癫痫耐药的研究[D]. 上海:复旦大学,2012.
- [31] 陈丽丽,黄靓妹,詹红艳,等. 丹参多酚酸盐对匹鲁卡品致痫大鼠 BDNF 表达的影响[J]. 中国实验诊断学,2011(10):23-25.
- [32] 刘新红,余年,狄晴,等. 小檗碱对癫痫大鼠脑组织 P-糖蛋白表达的影响[J]. 临床神经病学杂志,2013(3):37-40.
- [33] Yu N, Di Q, Liu H, et al. Nuclear factor-kappa B activity regulates brain expression of p-glycoprotein in the kainic acid induced seizure rats [J]. Mediators Inflamm, 2011, 2011:670613.

(收稿日期:2013-12-05)

(本文编辑:秦楠)