

· 基础研究 ·

半夏白术天麻汤治疗癫痫作用机制的网络药理学研究[△]卢玲¹, 胡跃强², 李欢¹, 廖现秋¹, 何乾超², 蔡伦², 刁丽梅^{2*}

1. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530001;

2. 广西中医药大学 第一附属医院, 广西 南宁 530023

[摘要] 目的: 运用网络药理学技术探讨半夏白术天麻汤治疗癫痫的作用机制。方法: 分别在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、BATMAN-TCM数据库及TCMID数据库中检索并整合得到半夏白术天麻汤的活性成分及活性成分作用的靶点。在OMIM数据库和GeneCards数据库中检索并整合得到癫痫的相关靶点。通过Venny软件映射得到半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点。通过Cytoscape 3.6.1软件构建成分-靶点关系网络, 通过STRING 11.5数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用网络, 筛选核心治疗靶点。基于R语言软件对半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点进行基因本体(GO)富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 并且构建KEGG关系网络。结果: 共筛选出半夏白术天麻汤活性成分130个, 半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点258个, 其中核心靶点5个, 包括 β_2 肾上腺素受体(ADRB2)、钙调蛋白1(CALM1)、雌激素受体1(ESR1)、一氧化氮合酶2(NOS2)、丝裂原活化蛋白激酶14(MAPK14)。且靶点之间具有直接或间接的相互作用关系。其涉及的GO生物学主要包括 γ -氨基丁酸(GABA)能突触、神经递质受体的活动、GABA-A受体活动、GABA受体活动、苯二氮卓受体活动等。其主要涉及的KEGG通路包括白细胞介素-17(IL-17)信号通路、5-羟色胺能突触等。结论: 半夏白术天麻汤通过多成分、多靶点、多途径对癫痫发挥作用。

[关键词] 癫痫; 网络药理学; 半夏白术天麻汤; 靶点; 通路

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)08-1406-10

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20200807003

Mechanism of Banxia Baizhu Tianma Decoction in Treating Epilepsy: Based on Network PharmacologyLU Ling¹, HU Yue-qiang², LI Huan¹, LIAO Xian-qiu¹, HE Qian-chao², CAI Lun², DIAO Li-mei^{2*}

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of Banxia Baizhu Tianma Decoction (BBTD) in the treatment of epilepsy based on network pharmacology. **Methods:** Firstly, the active components of BBTD were retrieved from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Bioinformatics Analysis Tool of Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine (BATMAN-TCM), and Traditional Chinese Medicine Integrated Database (TCMID), targets of the active components from TCMSP and BATMAN-TCM, and targets related to epilepsy from OMIM and GeneCards. Then, the potential targets of BBTD in the treatment of epilepsy were mapped by Venny. The component-target network was constructed by Cytoscape 3.6.1 and protein-protein interaction (PPI) network by STRING 11.5 to screen the hub genes, followed by gene ontology (GO) term enrichment and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment for the common targets of the disease and the medicine based on R language. Then the

[△] **[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81760809, 81960858); 广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198294); 广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(2018003); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(s2017049); 广西中医药大学2019年研究生教育创新计划项目(YCSY20190062)

* **[通信作者]** 刁丽梅, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合脑病方向的临床与基础研究; E-mail: dlm721226@163.com

potential target-pathway network was established. **Results:** A total of 130 active components of BBTD and 258 potential targets related to the treatment of epilepsy were retrieved, including 5 hub genes: β_2 -adrenergic receptor (ADRB2), calmodulin 1 (CALM1), estrogen receptors alpha (ESR1), nitric oxide synthase 2 (NOS2), and mitogen-activated protein kinase 14 (MAPK14). The 258 targets showed direct or indirect interaction, which involved the GO terms of gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic synapse, neurotransmitter receptor activity, gamma-aminobutyric acid A (GABA-A) receptor activity, GABA receptor activity, and benzodiazepine receptor activity, and the pathways of interleukin-17 (IL-17) signaling pathway and serotonergic synapses. **Conclusion:** BBTD acts on epilepsy through multiple components, targets, and pathways.

[Keywords] epilepsy; network pharmacology; Banxia Baizhu Tianma Decoction; targets; pathways

癫痫是大脑生理结构或功能紊乱引起的一种严重的神经系统疾病,有超过半数的癫痫患者伴有1种或多种并发症^[1]。精神疾病(如抑郁症、焦虑症、精神病、自闭症)及躯体疾病(如1型糖尿病、关节炎、消化道溃疡、慢性阻塞性肺病)均与长期的癫痫发作有关^[2]。然而,长期使用抗癫痫药物不良反应较大,且约有50%的患者单独使用1种抗癫痫药物不能很好地控制癫痫发作^[3]。大量的实验及临床研究表明,中西医结合治疗癫痫效果优于单纯使用化学药治疗^[4]。中医认为,癫痫与“风”“痰”“瘀”“火”等病理因素密切相关。半夏白术天麻汤具有化痰熄风、健脾祛湿之功用,临床上可辨证用于治疗“风”“痰”所致的癫痫证型^[5-6]。实验研究表明,半夏白术天麻汤可以通过干预微小RNA(miRNA)的表达,影响癫痫相关的生物学功能及信号通路,从而改善癫痫发作后的炎症反应,发挥抗癫痫作用^[7-8]。但是,半夏白术天麻汤中的活性成分治疗癫痫的作用机制尚不明确。

近年来,以“多组分靶向网络”为主要研究模式的中药网络药理学日益兴起,其主要通过预测中药化合物的靶向分布和药理作用揭示药物-基因-疾病网络关系,并诠释中药复方的配伍规律及作用机制^[9-11]。本研究基于中药复方多成分、多靶点、多途径作用的理念,通过网络药理学技术,研究半夏白术天麻汤的主要作用成分、靶点及其生物学功能及信号通路,以揭示其治疗癫痫的作用机制。

1 材料与方法

1.1 中药复方活性成分的收集

分别在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)、BATMAN-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)及TCMID数据库(<http://119.3.41.228:8000/tcmid/>)中,分别以“半夏”“白术”“天麻”“橘红”“甘草”

“茯苓”为关键词,对半夏白术天麻汤中的每味中药的化学成分进行检索,剔除重复部分。对在TCMSP中能够检索到的活性成分,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ ^[12]且类药性(DL) ≥ 0.18 ^[13]为条件,筛选得到半夏白术天麻汤的活性成分。

1.2 药物成分对应靶点的收集

根据获得的半夏白术天麻汤的活性成分,分别在TCMSP及BATMAN-TCM数据库中获得其成分对应的靶点蛋白。再将靶点蛋白导入到UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)获取每个靶蛋白所对应的靶基因,即半夏白术天麻汤活性成分作用的靶点。

1.3 半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点获取

通过OMIM数据库(<https://omim.org/>)和在线文本挖掘服务器GeneCards(<https://www.genecards.org/>),以“epilepsy”为关键词检索及去重后获得癫痫相关靶点。基于在线软件Venny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对半夏白术天麻汤成分作用的靶点及癫痫相关的靶点取交集,两者共有的靶点即是半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点。

1.4 成分-靶点网络的构建

将半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点及其对应的中药活性成分整理成关系对文件,并将其导入Cytoscape 3.6.1软件进行可视化网络的构建。获得半夏白术天麻汤活性成分-癫痫靶点的关系网络。在Cytoscape 3.6.1软件中计算出网络中每个节点的度(degree)值。癫痫靶点的度值越大,表示作用于该靶点的中药活性成分越多;半夏白术天麻汤活性成分的度值越大,则表示该活性成分可以作用的癫痫靶点越多。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建及拓扑结构分析

将半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点导入

STRING 11.5 (<https://string-db.org/>) 数据库中, 设定最高置信度为 0.9, 获取网络信息; 将网络信息导入 Cytoscape 3.6.1 软件, 使用 CytoNCA 插件计算介数中心性 (betweenness, BC), 并构建 PPI 核心子网络, 筛选出半夏白术天麻汤治疗癫痫的核心靶点。

1.6 基因富集分析

在 R 3.5.0 软件中, 基于 clusterProfiler 包^[14], 对筛选得到的半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。以 $P < 0.05$ 且 $P_{\text{adjust}} < 0.05$ 为筛选条件, 分别选取富集前 20 位的 GO 条目及 KEGG 通路。

1.7 KEGG 关系网络的构建

将排名前 20 位的 KEGG 通路及癫痫相关靶点信息排列成关系对文件, 导入 Cytoscape 3.6.1 软件中。计算出网络中每个节点的度值, 并且根据度值的大小调整节点的大小。

2 结果

2.1 半夏白术天麻汤活性成分及其靶点

对半夏白术天麻汤的每味中药的成分进行筛选后, 得到半夏活性成分 13 个、白术 7 个、茯苓 15 个、甘草 92 个、橘红 9 个、天麻 46 个。剔除重复或者无固定结构信息的成分后, 得到半夏白术天麻汤的活性成分共 130 个, 部分活性成分的基本信息见表 1。再将 130 种活性成分在 TCMSP 及 BATMAN-TCM 数据库中检索, 获得半夏白术天麻汤活性成分作用的靶点共 446 个。

2.2 半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点

通过 OMIM 数据库及 GeneCards 数据库总共收集得到癫痫相关的靶点 4620 个。使用在线数据库 Venny 2.1 对癫痫相关的 4620 个靶点及半夏白术天麻汤活性成分作用的 446 个靶点取交集, 共得到 258 个半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点 (图 1)。

2.3 成分-靶点网络

将半夏白术天麻汤治疗癫痫的 258 个潜在靶点与活性成分匹配成关系对文件, 导入 Cytoscape 3.6.1 软件构建得到半夏白术天麻汤活性成分-癫痫靶点关系网络 (图 2), 并且计算网络中每个节点的度值 (表 2)。

表 1 半夏白术天麻汤部分活性成分基本信息

化合物	来源药材	度值
槲皮素 (quercetin)	甘草	87
天麻素 (gastrodamine)	天麻	46
γ -谷甾醇 (gamma-sitosterol)	天麻	46
山柰酚 (kaempferol)	甘草	34
4-羟基苯胺 (4-hydroxybenzylamine)	天麻	28
柚皮素 (naringenin)	甘草、橘红	24
甘草查耳酮 A (licochalcone a)	甘草	23
山豆根碱 (dauricine)	天麻	23
β -谷甾醇 (beta-sitosterol)	半夏、橘红	21
黄芩素 (baicalcin)	半夏	18
豆甾醇 (stigmaterol)	半夏	13
香茅醛 (citronellal)	天麻	13
松柏苷 (coniferin)	半夏	12
对羟基甲醇 (p-hydroxybenzyl alcohol)	天麻	11
常春藤皂苷元 (hederagenin)	茯苓	8
羟基生蝶呤 (7-hydroxybiopterin)	天麻	8
香蜂草苷 (didymin)	橘红	5

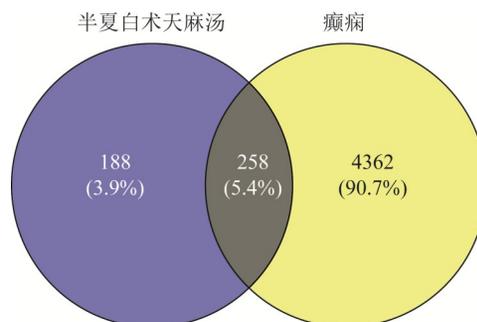
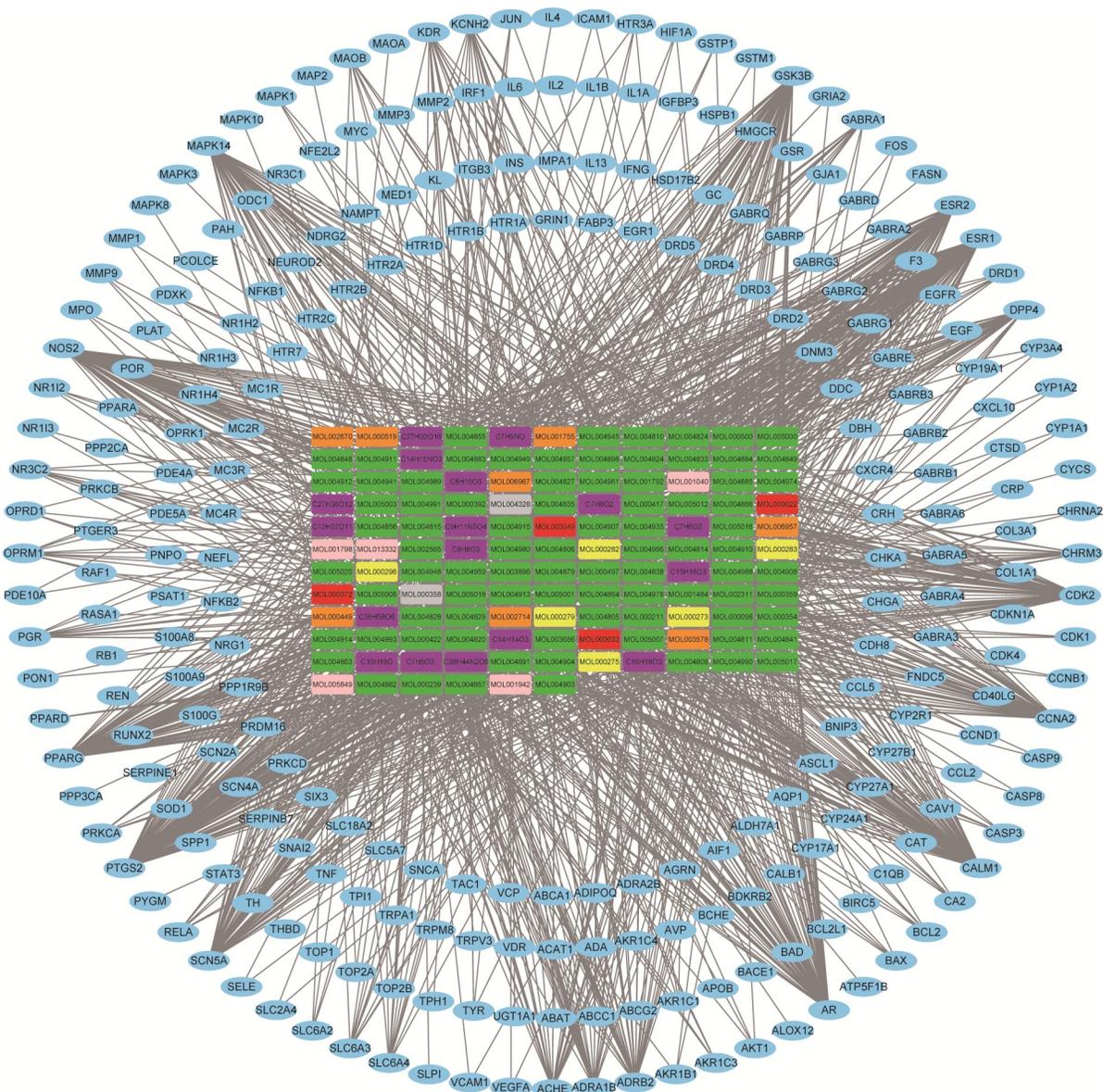


图 1 半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点韦恩图

结果表明, 半夏白术天麻汤的多种活性成分可作用于同一个靶点; 而同一个靶点也可匹配多种活性成分。进一步阐明, 半夏白术天麻汤通过多靶点、多成分对癫痫共同起治疗作用。

2.4 PPI 网络的构建及拓扑结构分析

将半夏白术天麻汤治疗癫痫的 258 个潜在靶点导入 STRING 11.5 数据库中, 通过计算 BC, 获得 PPI 核心子网络 (图 3)。结果表明, 半夏白术天麻汤治疗癫痫的 258 个潜在靶点间均存在直接或间接的相互作用。此外, β_2 肾上腺素受体 (ADRB2)、钙调蛋白 1 (CALM1)、雌激素受体 1 (ESR1)、一氧化氮合酶 2 (NOS2)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14) 不仅与半夏白术天麻汤的活性成分联系密切, 而且共同存在于 PPI 核心子网络中; 其可能是半夏白术天麻汤治疗癫痫的核心靶点。



注：蓝色椭圆形代表靶点基因；长方形代表药物的活性成分，其中红色代表白术、橙色代表半夏、黄色代表茯苓、绿色为甘草、粉色为橘红、紫色为天麻、灰色为多种中药共有的成分。

图2 半夏白术天麻汤活性成分-癫痫靶点关系网络

2.5 GO分析和KEGG分析

对半夏白术天麻汤治疗癫痫的258个潜在靶点进行基因富集分析，GO分析的结果表明，生物学过程 (BP)、细胞组成 (CC)、分子功能 (MF) 3个部分都得到了显著的富集。其中，包括类固醇代谢过程 (steroid metabolic process)、对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide)、对类固醇激素的反应 (response to steroid hormone)、对铵离子的反应 (response to ammonium ion) 等生物学过程；A型γ-氨基丁酸受体复合物 (GABA-A receptor complex)、

γ-氨基丁酸受体复合物 (GABA receptor complex)、氯通道复合物 (chloride channel complex)、突触膜 (synaptic membrane)、GABA能突触 (GABA-ergic synapse) 等细胞成分；神经递质受体的活动 (neurotransmitter receptor activity)、GABA-A受体活动 (GABA-A receptor activity)、GABA受体活动 (GABA receptor activity)、GABA门控的氯离子通道活性 (GABA-gated chloride ion channel activity) 等分子功能 (图4)。

KEGG通路富集分析的结果表明，筛选出的半夏白术天麻汤治疗癫痫的潜在靶点可能通过参与

表2 半夏白术天麻汤治疗癫痫的核心靶点 (度值≥30)

靶点	度值
PTGS2	100
AR	71
SCN5A	51
ADRB2	35
DPP4	36
CALM1	75
ESR1	83
PPARG	64
CDK2	57
CCNA2	54
NOS2	65
MAPK14	47
GSK3B	56
ESR2	56

神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、白细胞介素-17信号通路 (IL-17 signaling pathway)、5-羟色胺能突触 (serotonergic synapse)、内分泌的阻力 (endocrine resistance)、催乳素信号通路 (prolactin signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway) 等通路及途径发挥作用 (图5)。

2.6 KEGG关系网络

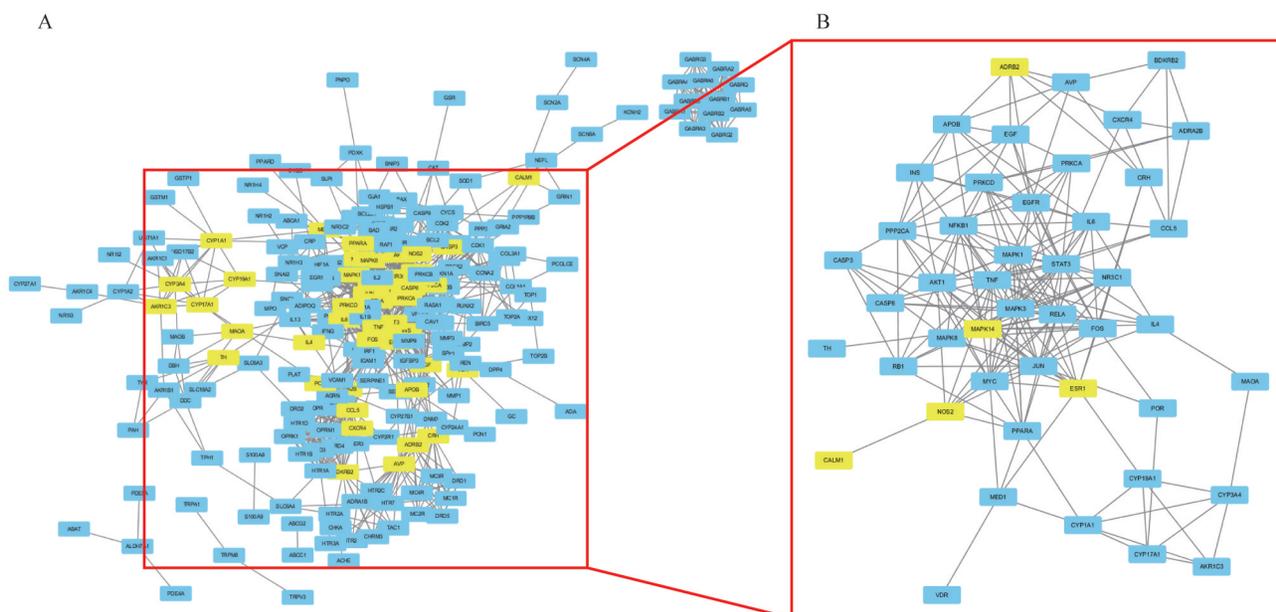
KEGG关系网络 (图6) 显示, 在半夏白术天麻

汤治疗癫痫的258个潜在靶点中, 有144个靶点富集到了前20条KEGG通路上, 其中包括ADRB2、CALM1、ESR1、NOS2、MAPK14 5个核心靶点。

3 讨论

半夏白术天麻汤出自《医学心悟》, 临床上常用于治疗癫痫、头痛、高血压及耳源性眩晕等^[5]。研究发现, 天麻的有效成分天麻素可明显减少大鼠癫痫发作的频率, 改善脑电图情况, 对大脑具有保护作用^[15]; 甘草提取物中的甘草甜素和甘草黄酮具有神经保护作用, 能够减少癫痫后的神经损伤^[16-17]; 茯苓皮提取物及半夏提取物也具有抗癫痫的作用^[18-19]。然而, 半夏白术天麻汤发挥作用的活性成分及其作用机制尚不明确。网络药理学包括化学信息学、生物信息学、网络生物学和药理学, 是一种能够揭示中药方剂生物活性成分和潜在机制的研究方法^[20]。本研究基于网络药理学, 对半夏白术天麻汤中的活性成分、作用靶点、靶点之间的相互作用关系、靶点的生物学功能及富集的通路进行综合分析, 探讨半夏白术天麻汤治疗癫痫的作用机制。

本研究结果表明, 半夏白术天麻汤的活性成分中, 能够作用于较多癫痫相关靶点的活性成分主要有槲皮素、天麻素、 γ -谷甾醇、山柰酚、羟基苜蓿、柚皮素、甘草查耳酮A、山豆根碱、 β -谷甾醇、



注: A. 258个潜在靶点的PPI网络, 黄色代表计算后筛选的子网络基因; B. 核心子网络, 黄色代表ADRB2、CALM1、ESR1、NOS2、MAPK14 5个与活性成分联系密切的核心靶点。

图3 半夏白术天麻汤治疗癫痫核心靶点的PPI核心子网络

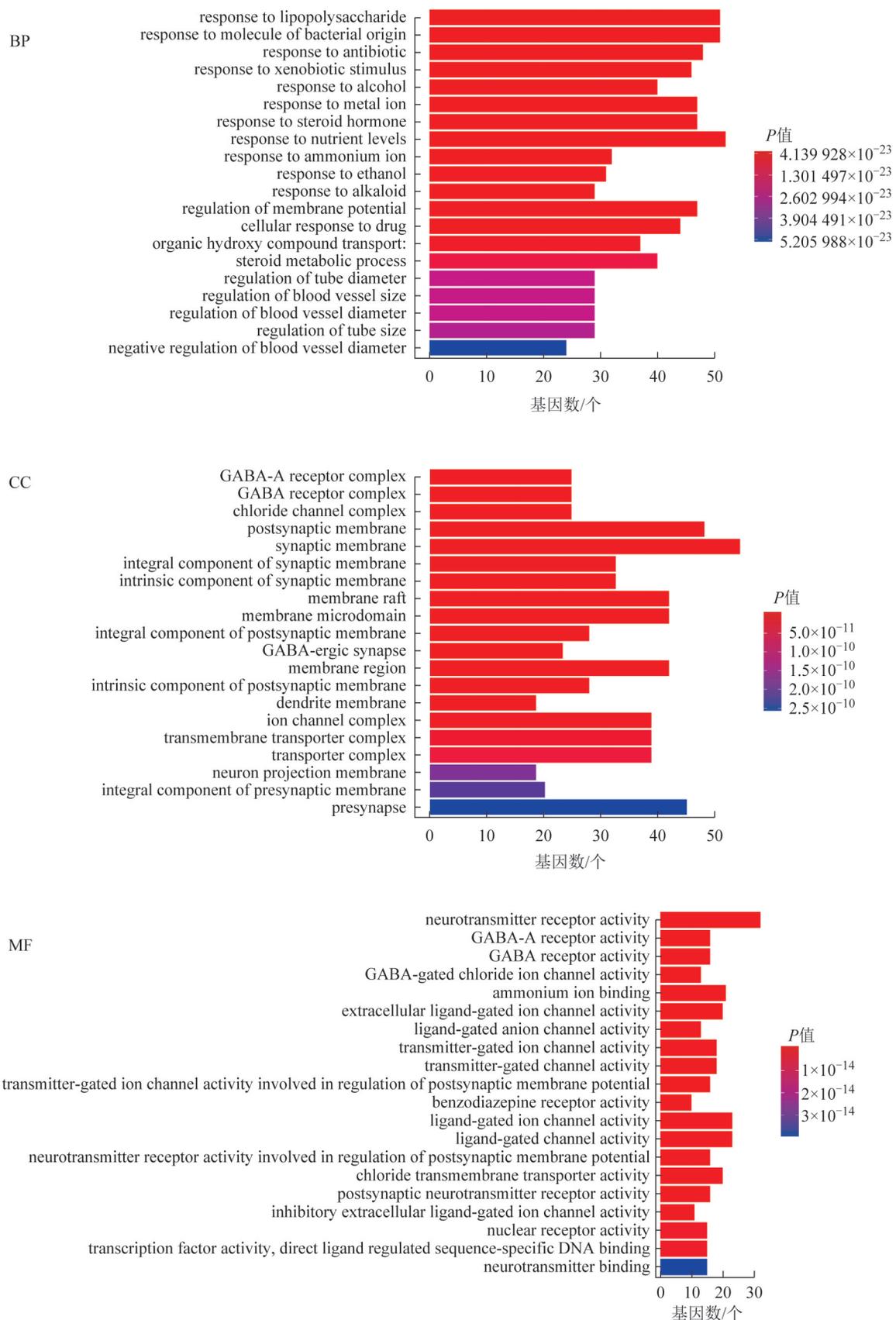


图4 半夏白术天麻汤治疗癫痫潜在靶点的GO分析

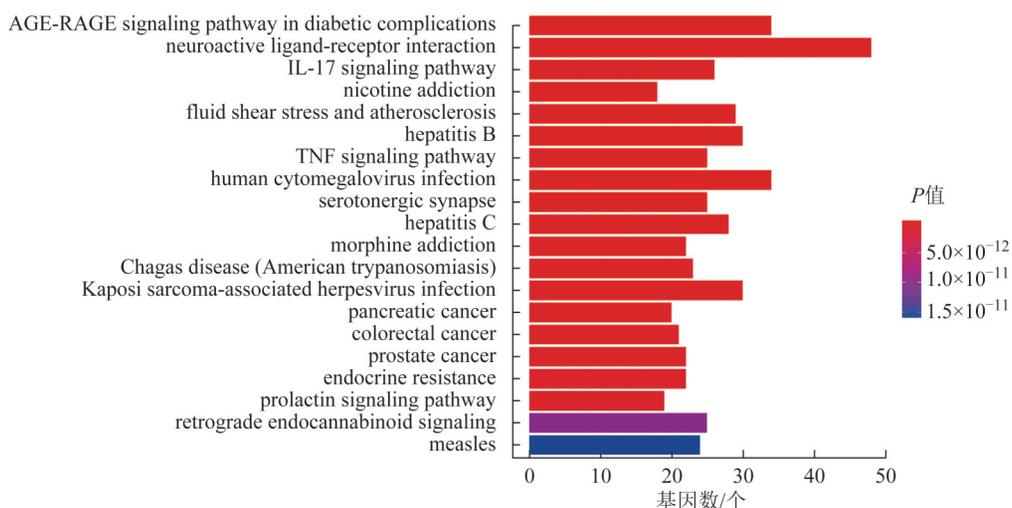
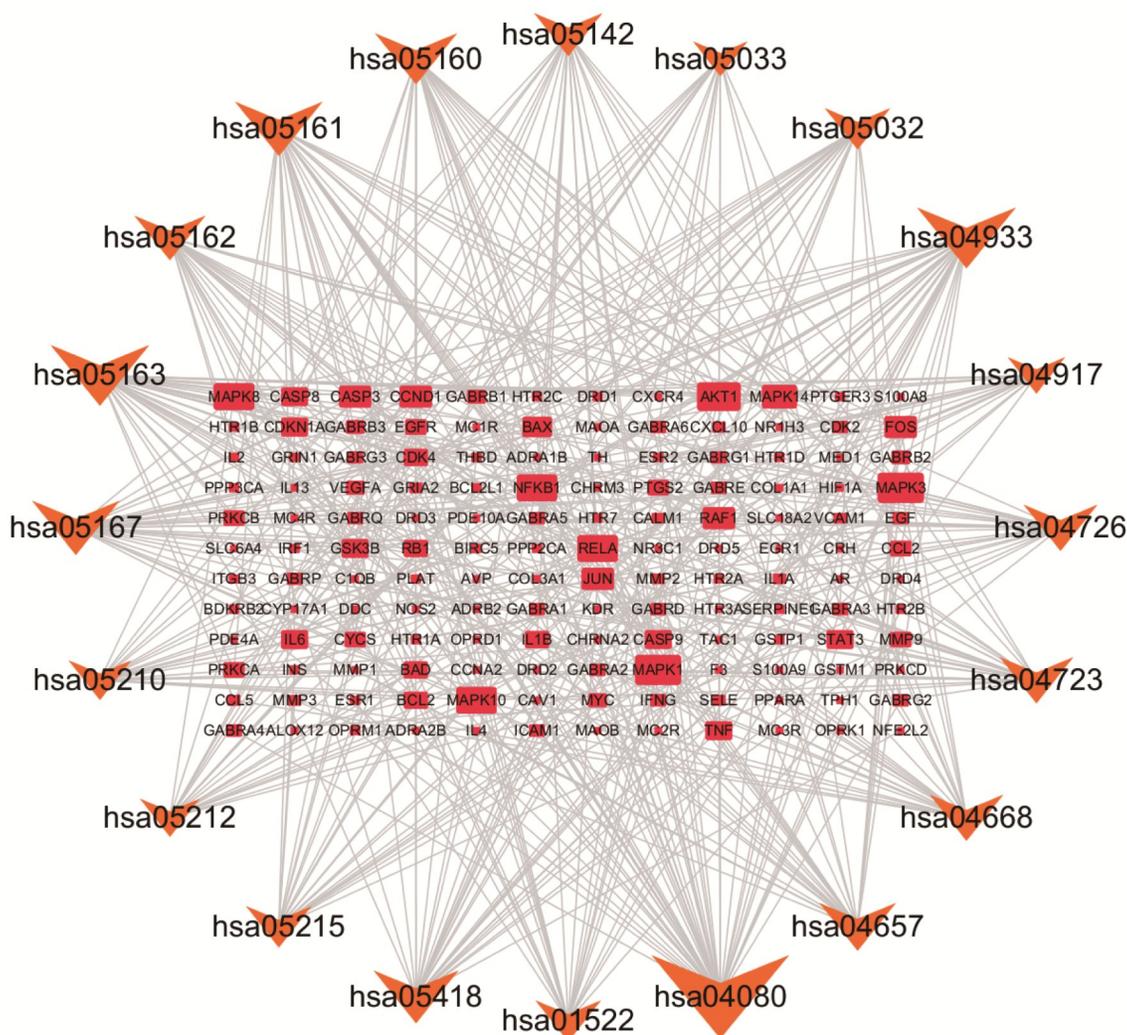


图5 半夏白术天麻汤治疗癫痫潜在靶点的KEGG通路富集



注：图中红色长方形代表潜在靶点，节点越大表示靶点富集的KEGG信号通路越多；橙色V字形代表KEGG信号通路，节点越大表示该信号通路上富集的靶点基因越多。

图6 半夏白术天麻汤治疗癫痫潜在靶点-KEGG通路关系网络

黄芩素、对羟基甲醇等。在癫痫发生过程中,神经元和星形胶质细胞都发生了氧化应激。研究表明,以氧化应激为靶点的临床药物,可明显减少癫痫患者的发作频率^[21]。槲皮素可能通过直接清除活性氧和调节抗氧化酶活性而发挥抗癫痫的作用^[22]。天麻素可以明显改善患者的氧化应激的水平,减少癫痫患者脑部氧化应激损伤^[23]。山柰酚、槲皮素、黄芩素等黄酮类化合物可以与GABA-A受体上的苯二氮卓类药物位点相结合,保护大脑免受氧化应激的伤害,发挥抗癫痫作用^[24]。同样,炎症反应在癫痫的发生发展中扮演着重要的角色^[25]。柚皮素能够通过平衡GABA-A受体,降低丙二醛和TNF- α 水平,升高谷胱甘肽、超氧化物歧化酶和过氧化氢水平,影响神经炎症从而发挥抗癫痫的作用^[26]。c-Jun N末端激酶(JNK)与神经元细胞的凋亡密切相关,研究发现,甘草查耳酮A能够选择性地抑制JNK1,从而降低癫痫的严重程度和神经元的损伤,减少细胞凋亡生物标志物和神经炎症,发挥抗癫痫的作用^[27]。

成分-靶点网络及PPI网络综合分析的结果显示,ADRB2、CALM1、ESR1、NOS2、MAPK14这5个靶点可能是半夏白术天麻汤治疗癫痫的核心作用靶点。有证据表明,ADRB2激动剂能够降低抗癫痫药物的抗癫痫作用^[28-29]。同样,越来越多证据显示,在癫痫患者嗅球组织中NOS2表达上调^[30],且NOS2可以调节氧化应激反应^[31]。增强突触刺激可以激活MAPK,最终导致癫痫的发作,而通过抑制MAPK通路可以减少癫痫所致的神经元损伤^[32-33]。此外,癫痫发作显著抑制了突触的可塑性,且短期可塑性主要取决于突触部位钙水平的波动和稳态^[34],ESR1的神经保护作用主要是通过通过对突触的可塑性的影响^[35]。

GO富集分析结果表明,半夏白术天麻汤治疗癫痫靶点的功能主要体现在对类固醇激素反应、GABA-A受体复合物、GABA受体复合物、氯通道复合物、突触膜、GABA能突触、神经递质受体的活动、GABA-A受体活动、GABA受体活动、GABA门控的氯离子通道活性、苯二氮卓受体活动等方面,与文献记载一致^[36-39]。KEGG通路富集分析结果表明,半夏白术天麻汤治疗癫痫的信号通路主要有神经活性配体-受体相互作用、IL-17信号通路、5-羟色胺能突触、内分泌的阻力、催乳激素信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等。研究证实,神经受体活性、炎症反应、免疫反应、胶质细胞激活、突

触传递、离子转运、突触可塑性和神经信号转导均与癫痫的发生和发展密切相关^[40]。促炎性信号通路IL-17信号通路和肿瘤坏死因子信号通路在诱导血脑屏障破坏和中枢神经系统自身炎症过程中起着关键作用,参与了癫痫的“神经免疫性炎症”过程^[41]。5-羟色胺是神经元兴奋性的有效调节因子,长期以来的研究认为,其可以控制癫痫的发作活动,且动物模型的证据表明,癫痫大鼠海马组织中5-羟色胺的基础水平和周转率均低于正常大鼠,5-羟色胺能传递受到损害^[42]。通过提高催乳素的水平可以抑制癫痫活动^[43]。此外,部分癫痫患者可伴有内分泌系统的疾病,包括亚临床甲状腺功能减退、生长减慢、体质量异常、生殖和性功能障碍等^[44]。综上,半夏白术天麻汤活性成分作用的靶点的生物学功能及富集的信号通路,与文献记载相吻合,进一步表明半夏白术天麻汤对癫痫的治疗是多通路共同起作用的结果。

本研究所获得的半夏白术天麻汤的活性成分中,有多个活性成分均有减少氧化应激、抗炎反应、减少神经元损伤、干预细胞凋亡、调节GABA等功能。而活性成分作用的核心靶点及潜在靶点的生物学功能、富集的信号通路均与氧化应激过程、炎症过程、突触传递及GABA能等神经递质的调节密切相关,表明半夏白术天麻汤治疗癫痫是通过多成分、多靶点、多途径共同起作用的。

本研究通过网络药理学技术,初步揭示了半夏白术天麻汤治疗癫痫的作用机制,为拓宽半夏白术天麻汤在治疗神经系统疾病方面的应用提供了参考,但实验结果还需要进一步的验证。

参考文献

- [1] VEZZANI A, FUJINAMI R S, WHITE H S, et al. Infections, inflammation and epilepsy[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2):211-234.
- [2] JIN K. Treatment Strategy for Adult Epilepsy: A Current Approach[J]. *Brain Nerve*, 2015, 67(8):1043-1049.
- [3] VERROTTI A, LATTANZI S, BRIGO F, et al. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 104(pt a):106939.
- [4] 周著,毛志轩. 中西医结合治疗难治性癫痫疗效及安全性的Meta分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(86):6-8.
- [5] 郭乔. 半夏白术天麻汤的临床新用[J]. *世界最新医学*

- 信息文摘,2018,18(40):164.
- [6] 田茸,史正刚,蒋萃,等.基于风痰瘀理论运用加味半夏白术天麻汤治疗癫痫疗效观察[J].时珍国医国药,2018,29(12):2950-2952.
- [7] 田茸,舍雅莉,张晓琳,等.半夏白术天麻汤对癫痫模型大鼠急性期和慢性期海马神经元miRNA表达谱及生物功能的影响[J].中医杂志,2019,60(15):1318-1324.
- [8] 田茸,舍雅莉,董晓丽,等.半夏白术天麻汤对癫痫大鼠海马miRNA-146a-5p表达的影响及生物信息学分析[J].中国中医药信息杂志,2018,25(7):34-40.
- [9] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2):110-120.
- [10] 汤化琪,梁瑞敏,陈宇,等. BATMAN-TCM 在线分析工具预测玄胡索散治疗骨关节炎作用及初步验证研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):142-145.
- [11] 赵泽丰,陈旭飞,解景,等.远志-天麻药对治疗癫痫的网络药理学分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(14):207-214.
- [12] YU G, LUO Z, ZHOU Y, et al. Uncovering the pharmacological mechanism of *Carthamus tinctorius* L. on cardiovascular disease by a systems pharmacology approach[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117:109094.
- [13] WANG W, LIU T, YANG L, et al. Study on the multi-targets mechanism of triphala on cardio-cerebral vascular diseases based on network pharmacology [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116:108994.
- [14] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. ClusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012, 16(5):284-287.
- [15] 肖飞,于婷婷.天麻素穴注对癫痫模型大鼠行为学、脑电及线粒体损伤程度的影响[J].针灸临床杂志,2019,35(9):72-76.
- [16] 王林,李亚军,张蓓,等.甘草甜素对癫痫持续状态大鼠神经保护作用及机制研究[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(10):893-896.
- [17] 刘健翔,刘福荣,杨鑫杰,等.甘草黄酮对红藻氨酸致痫小鼠的抗癫痫作用研究[J].浙江大学学报(医学版),2015,44(1):37-42.
- [18] 李秋霞,董桂玉.茯苓皮提取物抑制癫痫活性作用[J].国际感染病学(电子版),2019,8(3):118-119.
- [19] 杨蓉,王明正,成银霞.半夏超临界CO₂乙醇萃取物对皮层定位注射青霉素诱发大鼠痫性放电和海马区癫痫相关递质的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(10):2108-2110.
- [20] ZHANG J, ZHENG C, YUAN S, et al. Uncovering the pharmacological mechanism of Chaibei Zhixian decoction on epilepsy by network pharmacology analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:3104741.
- [21] PAULETTI A, TERRONE G, SHEKH-AHMAD T, et al. Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy [J]. Brain, 2019, 142(7):e39.
- [22] CARMONA-APARICIO L, CÁRDENAS-RODRÍGUEZ N, DELGADO-LAMAS G, et al. Dose-dependent behavioral and antioxidant effects of quercetin and methanolic and acetic extracts from *Heterotheca inuloides* on several rat tissues following kainic acid-induced status epilepticus [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:5287507.
- [23] 艾艳萍.天麻素对癫痫合并偏头痛病人血清炎症因子、脑源性神经营养因子及氧化应激水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(11):1592-1595.
- [24] DINIZ T C, SILVA J C, DE LIMA-SARAIVA S R, et al. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:171756.
- [25] YU Q, ZHAO M W, YANG P. LncRNA UCA1 suppresses the inflammation via modulating miR-203-mediated regulation of MEF2C/NF- κ B signaling pathway in epilepsy [J]. Neurochem Res, 2020, 45(4):783-795.
- [26] AHMED S, KHAN H, ASCHNER M, et al. Therapeutic potential of naringin in neurological disorders [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 132:110646.
- [27] BUSQUETS O, ETTCHETO M, VERDAGUER E, et al. JNK1 inhibition by licochalcone A leads to neuronal protection against excitotoxic insults derived of kainic acid [J]. Neuropharmacology, 2018, 131:440-452.
- [28] KANYSHKOVA T, EHLING P, CERINA M, et al. Regionally specific expression of high-voltage-activated calcium channels in thalamic nuclei of epileptic and non-epileptic rats [J]. Mol Cell Neurosci, 2014, 61:110-122.
- [29] ŚWIĄDER M, ZAKROCKA I, ŚWIĄDER K, et al. Influence of salbutamol on the anticonvulsant potency of the antiepileptic drugs in the maximal electroshock-induced seizures in mice [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(3):466-472.
- [30] MERCADO-GÓMEZ O F, CÓRDOVA-DÁVALOS L, GARCÍA-BETANZO D, et al. Overexpression of inflammatory-related and nitric oxide synthase genes in olfactory bulbs from frontal lobe epilepsy patients [J]. Epilepsy Res, 2018, 148:37-43.
- [31] BOEHM M, NOVOYATLEVA T, KOJONAZAROV B, et al. Nitric oxide synthase 2 induction promotes right ventricular fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019,

- 60(3):346-356.
- [32] PERNICE H F, SCHIEWECK R, KIEBLER M A, et al. mTOR and MAPK: From localized translation control to epilepsy[J]. BMC Neurosci, 2016, 17(1): 73.
- [33] LI M, CUI L, FENG X, et al. Losmapimod protected epileptic rats from hippocampal neuron damage through inhibition of the MAPK pathway [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 625.
- [34] CHEN Y H, KUO T T, YI-KUNG HUANG E, et al. Profound deficits in hippocampal synaptic plasticity after traumatic brain injury and seizure is ameliorated by prophylactic levetiracetam [J]. Oncotarget, 2018, 9(14): 11515-11527.
- [35] 盛蕾, 刘元月, 胡丹, 等. 柴胡疏肝散治疗卒中后抑郁的网络药理学研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3509-3515.
- [36] ZHENG M, XIN Y, LI Y, et al. Ginsenosides: A potential neuroprotective agent [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 8174345.
- [37] ZENG X, HU K, CHEN L, et al. The effects of ginsenoside compound K against epilepsy by enhancing the γ -aminobutyric acid signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1020.
- [38] LÖSCHER W, GILLARD M, SANDS Z A, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond [J]. CNS Drugs, 2016, 30(11): 1055-1077.
- [39] 张晓琴, 徐艳, 张锦华. 迷走神经刺激影响致痫大鼠丘脑神经递质受体活动的实验研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2003, 10(1): 30-32.
- [40] CUI Z, ZHANG X, SONG H, et al. Differential long non-coding RNA (lncRNA) profiles associated with hippocampal sclerosis in human mesial temporal lobe epilepsy [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(1): 259-266.
- [41] VITALITI G, PAVONE P, MARINO S, et al. Molecular mechanism involved in the pathogenesis of early-onset epileptic encephalopathy [J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 118.
- [42] MAIA G H, SOARES J I, ALMEIDA S G, et al. Altered serotonin innervation in the rat epileptic brain [J]. Brain Res Bull, 2019, 152: 95-106.
- [43] KOVÁCS Z, LAKATOS R K, BARNÁ J, et al. Absence epileptic activity in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rat mothers [J]. Brain Res, 2017, 1657: 368-376.
- [44] MCNAMARA N A, ROMANOWSKI E M F, OLSON D P, et al. Bone health and endocrine comorbidities in pediatric epilepsy [J]. Semin Pediatr Neurol, 2017, 24(4): 301-309.

(收稿日期: 2020-08-07 编辑: 田苗)