

- 酸肾病大鼠肾损害的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(6): 505-508; 567.
- [51] 王 雪, 韩利文, 何秋霞, 等. 大黄酸在中毒性肾功能损伤中的保护作用[C] //中国药理学会第十四次全国学术大会暨施维雅优秀青年药理学工作者奖 20 周年学术论坛论文集. 北京: 中国药理学会, 2016: 1052-1053.
- [52] 杜晟南, 史会杰, 吴 琪, 等. 附子及其与三种常见药配伍对关木通所致慢性肾病小鼠的影响[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(6): 23-26.
- [53] 刘美凤, 刘 璟, 吕浩然, 等. 马兜铃提取条件的优化以及炮制减毒的研究[J]. 广州化工, 2011, 39(9): 83-85.
- [54] 王智民, 由丽双, 李 琳, 等. 关木通生品及其制品的药效学及毒理学研究[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(10): 728-732.
- [55] 严建业, 王元清, 王 炜, 等. 细辛中马兜铃酸 A 与黄樟醚的炮制减毒方法研究[J]. 中草药, 2015, 46(2): 216-220.
- [56] 赫 敏, 张 晶, 杨 林. 优选关木通碱制工艺中径向基函数与响应曲面法的应用[J]. 医药导报, 2014, 33(7): 914-916.
- [57] 涂 霞, 潘 扬. 双向发酵——毒性中药炮制减毒的新途径[J]. 菌物研究, 2010, 8(1): 52-56.
- [58] Liu X X, Cao J, Pan Y, et al. Fermentation of *Aristolochia debilis* by six different medicinal fungi and identification of aristolochic acid derivatives in their products by HPLC-ESI-TOF-MS [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(3): 763-768.
- [59] 王奇君. 竹叶对关木通及青木香中马兜铃酸 A 煎出量影响的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.
- [60] 刁燕春. 药物配伍对木通毒性的影响[J]. 中医临床研究, 2014, 6(32): 17; 24.

黄芩苷抗神经元损伤作用机制的研究

秦少坤¹, 平 鑫¹, 芦 晔², 张少丹³, 裴 林^{2*}

(1. 河北大学中医学院, 河北 保定 071051; 2. 河北省中医药科学院, 河北 石家庄 050031; 3. 河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050073)

摘要: 神经元损伤是多种中枢神经系统疾病发生发展过程中的主要表现, 其症状可表现为学习记忆障碍及情感行为异常。神经元损伤对患者的身心均造成不良影响, 降低患者的生存质量。黄芩苷是天然中草药黄芩的主要活性成分, 具有抗炎、抗凋亡和抗氧化等多种药理作用。本文主要论述黄芩苷通过抗炎、抗凋亡等途径对缺血性脑卒中、癫痫和抑郁所引起的神经元损伤的保护作用及其可能的作用机制。黄芩苷能够在多种中枢神经系统疾病中发挥抗神经元损伤的作用, 且其安全性高、毒副作用小, 可能成为治疗相关脑病潜在药物的研究热点。

关键词: 黄芩苷; 抗炎; 抗凋亡; 保护神经元

中图分类号: R289

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)09-2412-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.09.031

脑卒中、癫痫和抑郁都属于中枢神经系统疾病, 在发生发展的过程中均会出现神经功能损伤, 可能出现学习记忆功能障碍, 伴随情感行为异常的表现。缺血性脑卒中是脑卒中的主要发病形式, 具有较高的死亡率。目前溶栓是治疗缺血性脑卒中的主要方法^[1], 但缺血再灌注存在加重脑损伤的不足^[2]。癫痫在神经系统疾病中的发病率仅次于脑卒中, 严重降低患者的生活质量。一线抗癫痫药物(AEDs)在癫痫发作的治疗中占有重要地位, 但长期使用容易降低临床疗效, 或引起认知障碍和情绪障碍^[3]。抑郁主要表现为情绪低落、快感缺失、易怒、失眠等, 严重者存在自杀倾向。目前药物治疗虽有较好疗效, 但存在不良

反应多的缺点。研发能够保护神经元的安全、有效的药物对于治疗缺血性脑卒中、癫痫和抑郁极具意义。

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 是唇形科植物黄芩的干燥根块, 最早记载于《神农本草经》, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎的功效, 在中国已有数千年的临床应用历史, 是中国传统医学中不可或缺的一味重要药品。现代研究发现黄芩苷是黄芩的主要活性成分^[4], 具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、保护神经细胞等药理作用^[5]。黄芩苷可能在多种疾病中发挥保护神经元的功能, 但目前缺少有关方面的综述报道。本文探讨了黄芩苷在上述疾病治疗中通过各种途径保护神经元的作用及其可能的作用机制。

收稿日期: 2020-03-05

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1701701); 河北省政府资助临床医学优秀人才项目(360601); 省级中医药类重大医学科研课题(zyzd2013014)

作者简介: 秦少坤(1991—), 女, 硕士生, 从事中医与脑病的临床与研究。E-mail: 1521506573@qq.com

* 通信作者: 裴 林(1961—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医与脑病的临床与研究。E-mail: 13831190309@163.com

1 黄芩苷对缺血性脑卒中、癫痫和抑郁的干预和治疗作用

1.1 黄芩苷对缺血性脑卒中的干预和治疗作用 黄芩苷对缺血性脑卒中干预治疗作用研究的实验动物涉及雄性 SD 大鼠、雄性 Wistar 大鼠以及成年雄性蒙古沙鼠^[6-8]。经典的造模方法为大脑中动脉阻塞法,通过暴露右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉。利用缝合线或止血钳阻断右侧大脑中动脉的起源以诱导大脑缺血^[7-8]。急性缺血性脑卒中治疗手段溶栓的治疗时间窗短^[9],且缺血再灌注易引起一系列炎症反应加重脑病^[10]。在 Morris 水迷宫测试中,脑卒中模型动物寻找平台的时间明显长于对照组,在平台象限停留时间少于对照组^[2]。黄芩苷的干预或治疗能够提高缺血性脑卒中的疗效^[11],增加其学习记忆能力^[2],缩小神经功能缺损评分和梗死面积,减少缺血或缺血再灌注引起的神经元损伤^[8]。黄芩苷联合治疗能够保护血脑屏障缺损,减少实验动物死亡数量^[11]。

1.2 黄芩苷对癫痫的干预和治疗作用 黄芩苷对癫痫的干预治疗作用研究的实验动物主要有雄性 SD 大鼠、雄性 ICR 小鼠^[12-13]。癫痫的造模方法有 2 种,分别是化学点燃和电点燃^[14],目前关于黄芩苷抗癫痫实验研究动物模型主要是化学点燃所诱导,将海人酸或匹罗卡品等化学试剂通过脑室注入或腹腔注射等注入实验动物体内以诱导癫痫模型^[12-13,15]。癫痫模型海马氧化应激水平升高^[4],HE 染色示海马 CA1、CA3 区存在结构异常,细胞排列紊乱、深染,神经元肿胀的现象^[15]。在水迷宫测试中模型组逃避潜伏期明显延长^[12],说明癫痫模型认知功能受损。黄芩苷干预或治疗能够改善海马组织的病理形态^[15],减少神经细胞凋亡^[16]。缩短水迷宫实验中的逃避潜伏期,提高学习能力^[12]。在临床研究中发现,黄芩苷联合丙戊酸钠治疗癫痫的总有效率(不再发作或发作减少 50% 以上的占比)高于丙戊酸钠单独使用^[17]。

1.3 黄芩苷对抑郁的干预和治疗作用 黄芩苷对抑郁的干预治疗作用研究的实验动物包括雄性 ICR 小鼠、雄性 SD 大鼠、C57BL/6 小鼠和雄性 Wistar 大鼠^[18-21]。黄芩苷对抑郁干预作用的实验研究主要采用慢性轻度应激^[21]、慢性不可预见性应激^[22]、以及皮质酮^[23]和嗅球切除^[20]等造模方法。抑郁模型存在体质量下降^[24],糖水偏爱度降低^[18]的现象。在旷场实验中,抑郁模型组中央区穿格数及总路程减少^[22]。高架十字迷宫实验中,模型组在开放臂的停留时间明显少于对照组^[20]。在强迫游泳实验和悬尾实验中,抑郁模型组的静止时间明显长于对照组^[22]。研究发现,黄芩苷能够逆转抑郁样动物体质量下降^[24],缓解动物抑郁样模型的抑郁行为,增加蔗糖消耗量^[18]和旷场实验中的穿格数量以及运动能力^[22],延长高架十字迷宫中开放臂的时间^[20],缩短模型动物在强迫游泳试验和悬尾试验中的静止时间^[22]。

2 黄芩苷在缺血性脑卒中、癫痫和抑郁中保护神经元的机制

2.1 黄芩苷的抗炎作用 炎症是机体对刺激的一种防御反

应,是神经细胞损伤的主要病理机制,在中枢神经系统疾病的发生发展中占据重要地位。

2.1.1 黄芩苷在缺血性脑卒中的抗炎作用机制 炎症与脑缺血再灌注损伤关系密切^[25]。在缺血性脑卒中中,黄芩苷主要通过环氧合酶(COX-2)和核因子(Nuclear Factor κ B, NF- κ B)及其通路发挥抗炎、保护神经元的作用。

Cheng 等^[2]发现,脑卒中模型中 COX-2 和 caspase-3 的表达明显高于对照组,而黄芩苷治疗下调了 COX-2 和 caspase-3 的表达。COX-2 是炎症反应的重要生物标志物以及神经元死亡的关键酶。caspase-3 在细胞凋亡中起着不可替代的作用,能够引起细胞凋亡。因此黄芩苷可能通过下调 COX-2 和 caspase-3 的表达以抑制炎症发展,保护神经细胞;Tu 等^[6]发现脑卒中模型中 TLR2/4 和 NF- κ B 的表达高于正常对照动物,黄芩苷治疗降低了 TLR2/4 和 NF- κ B 的表达。Xue 等^[7]也发现,脑卒中模型动物皮质 NF- κ B 表达水平和含量显著升高,黄芩苷可以减少 NF- κ B 表达水平和含量。NF- κ B 在调节对感染的免疫应答中起关键作用,参与机体炎症反应^[26]。p65 是 NF- κ B 的重要亚基,在赖氨酸 310 位点的乙酰化可激活 NF- κ B 信号^[27]。Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)是机体应对感染性疾病的第一重防线,参与炎症反应过程^[28]。TLR2/4 是其家族成员,与缺血性脑卒中、脑损伤等相关的脑部炎症关系密切^[28-30],可以影响 NF- κ B p65 的去乙酰化水平^[6],进而介导炎症的发生发展。因此黄芩苷可能通过抑制 TLR2/4 并减少 NF- κ B 的表达,降低可溶性一氧化氮合酶(iNOS)和 COX-2 的表达水平和活性发挥抗炎、保护神经元的作用。综上,黄芩苷可能通过 COX-2 或 TLR2/4 作用于 NF- κ B,在脑卒中模型中发挥抗炎、保护神经元的作用。

2.1.2 黄芩苷在抑郁中的抗炎作用机制 炎症在抑郁症的发生发展过程中占据重要地位^[31]。抑郁症中炎症的发生发展主要与 NF- κ B 有关。黄芩苷可以直接或间接调控 NF- κ B 相关通路,抑制炎症发生发展,进而减少神经细胞凋亡的发生,发挥保护神经元的作用。

Yu 等^[24]在抑郁模型中发现,海马和下丘脑沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)水平明显低于正常组,而 p65 乙酰化水平明显高于正常组。黄芩苷治疗后海马和下丘脑 SIRT1 表达明显升高, p65 乙酰化水平显著降低。SIRT1 是一种保守的脱乙酰酶,在炎症反应中同样扮演重要角色。SIRT1 通过降低 NF- κ B p65 乙酰化水平阻断 NF- κ B 的激活^[32],从而阻断 NF- κ B 激活 Bax、抑制 bcl-2 的途径。因此,黄芩苷可能作用于 SIRT1-NF- κ B 信号通路^[24],通过增加抑郁模型 SIRT1 的表达水平,在赖氨酸 310 位点抑制 p65 乙酰化,阻断 p65 激活 NF- κ B 信号,抑制 Bax 并激活 bcl-2,进而阻止炎症发生,减少抑郁动物模型神经细胞凋亡;研究^[23]发现,抑郁模型动物 GSK3 β 的磷酸化水平低于空白对照组,同时 NF- κ B 和炎症小体 NLRP3 表达水平增加。黄芩苷治疗后抑郁模型 GSK3 β 的磷酸化水平升高, NF- κ B 和 NLRP3 的表达减少。糖原合成酶

激酶-3 (GSK3) 是一种非常保守的丝氨酸/苏氨酸激酶。GSK-3 β 是 GSK3 的一种亚型, 可以调控糖原合成酶 (GS) 的活性, 与凋亡关系密切^[33]。GSK3 与抑郁关系密切^[34], GSK3 抑制剂具有抗抑郁作用^[35]。NLRP3 炎症小体是炎症反应的核心。因此, 黄芩苷可能作用于 GSK3 β -NF- κ B-NLRP3 信号通路^[23], 通过上调 GSK3 β 的磷酸化水平, 抑制 NF- κ B 的活化, 进而阻断 NF- κ B 介导的炎症凋亡通路。或者减少 NLRP3 的表达, 抑制炎症发生发展, 减少抑郁动物模型神经细胞凋亡。综上, 黄芩苷可能通过 SIRT1 或 GSK3 β 作用于 NF- κ B, 在抑郁模型中发挥抗炎、保护神经元的作用。

2.2 黄芩苷的抗凋亡作用 细胞凋亡 (apoptosis) 指为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的有序的死亡。异常的细胞凋亡是多种中枢神经系统疾病神经损伤的主要途径。

2.2.1 黄芩苷在脑卒中的抗凋亡作用机制 神经元凋亡是缺血性脑卒中再灌注损伤中一种常见形式。有研究^[8]发现脑卒中模型中脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达减少, caspase-3 表达增加, 出现细胞凋亡。而黄芩苷治疗可以上调 BDNF 的表达, 减少 caspase-3 表达, 降低细胞凋亡数量。BDNF 和 caspase-3 是脑缺血的两个关键因子, 在缺血引起的神经元死亡中起关键作用。BDNF 能促进神经元存活和突触可塑性^[36], 预防短暂性脑缺血后的细胞损伤^[37]。半胱氨酸蛋白酶家族 caspases 在细胞凋亡过程中起关键作用, 细胞外刺激能够诱导启动死亡诱导信号复合物 (the death-inducing signaling complex, DISC), 激活启动子 caspase-8, 进而激活效应子 caspase-3, 从而启动凋亡程序; 细胞内刺激使细胞线粒体外膜的通透性增加, 线粒体释放细胞色素 C 进入细胞质与 Apaf-1 结合成为凋亡小体, 从而激活启动子 caspase-9, 为 caspase-3 水解蛋白提供成熟条件, 诱导细胞凋亡^[38-39], caspase-3 是凋亡的执行人^[40]。综上, 黄芩苷可能通过上调 BDNF 的含量促进神经元存活和突触可塑性以及抑制 caspase-3 的表达两种途径发挥抗凋亡以保护神经元的作用。

2.2.2 黄芩苷在癫痫中的抗凋亡作用机制 凋亡与癫痫关系密切。癫痫模型中^[13], X 染色体连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 在最初的时间 (12 h) 内持续增多, 随后逐渐减少, 24 h 后低于初始水平; 黄芩苷治疗能够使海马相关区域 XIAP 的表达在 6、12、24 h 持续增加, 并可明显减少 caspases-3 在 CA1、CA3 区的表达。XIAP 是凋亡抑制因子家族 (IAPs) 影响细胞凋亡的关键分子, XIAP 通过 NF- κ B 或直接与 caspases 家族的效应子结合^[41]减少细胞凋亡。因此, 黄芩苷可能通过增加 XIAP 表达以及减少 caspases-3 表达 2 个途径在癫痫模型中发挥抗凋亡以保护神经元的作用; 研究^[15]发现, 癫痫持续状态的 ICR 雄性小鼠海马中, Bcl-2 mRNA 表达无明显变化, Bax、caspase-3 mRNA 的表达与空白对照组相比明显增多。黄芩苷能够上调癫痫小鼠海马区 Bcl-2 mRNA, 减少

Bax mRNA 及 caspase-3 mRNA 的表达。Bcl-2 蛋白家族可以调控线粒体外膜的通透性, 在细胞凋亡过程中发挥着关键作用^[42]。Bcl-2 和 Bax 是 bcl-2 蛋白家族中作用相反的两个调控因子^[43]: Bax 是重要的促凋亡因子, 能够附着在线粒体上, 直接诱导细胞色素 C 穿过线粒体膜, 激活 caspase-9 和 caspase-3, 促使细胞凋亡发生^[44]; Bcl-2 通过改变细胞内氧化还原水平, 抑制线粒体细胞色素 C 易位^[16], 与 Bax 结合^[45]等途径抑制细胞凋亡。因此, 黄芩苷通过上调 bcl-2, 抑制 Bax 阻断凋亡途径, 发挥抗凋亡及保护神经元的作用。综上, 黄芩苷通过 IAPs 家族^[46]和 Bcl-2 家族^[47]调节 caspases 家族, 介导细胞凋亡, 发挥保护癫痫动物神经元的作用。

2.3 黄芩苷的抗氧化应激作用 氧化应激 (Oxidative Stress, OS) 是体内氧化与抗氧化作用失衡的状态, 是一种不可逆神经元损伤的指标^[48]。氧化应激与多种脑部疾病发生发展密切相关^[49]。

2.3.1 黄芩苷在缺血性脑卒中抗氧化应激作用机制 缺血性脑卒中与氧化应激关系密切, 研究发现, 缺血性脑卒中模型动物丙二醛 (MDA) 含量增加, 超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、谷胱甘肽 (GSH) 活性降低。黄芩苷能逆转脑缺血再灌注模型 MDA 含量的增加, 增加 SOD、GSH 和 GSH-Px 活性^[8]。SOD、GSH-Px 和 GSH 均具有抗氧化作用, 在生理条件下可以清除活性氧 (ROS)。其中 GSH 是细胞抗氧化防御系统中最重要物质之一^[50]。ROS 的增加是缺血性损伤加重神经元死亡的重要因素^[51]。生理环境下, 少量 ROS 在许多生理过程中起着至关重要的作用^[52], 能够被 SOD、GSH-Px 等内源性抗氧化酶和 GSH 等低分子量抗氧化剂快速清除。缺血损伤过程中 ROS 的过度增加不仅破坏细胞结构还会影响线粒体功能, 导致细胞凋亡。因此, 黄芩苷可能通过减少 MDA 表达, 增加 SOD、GSH 和 GSH-Px 的活性发挥抗氧化作用以保护神经元。

2.3.2 黄芩苷在癫痫中抗氧化应激作用机制 氧化应激与癫痫的发病机制密切相关^[53-54]。研究发现^[4], 癫痫动物模型中亚硝酸盐和 MDA 水平显著增加, GSH 水平明显减少。癫痫引起 ROS 的过量产生, 导致细胞死亡和神经退化。黄芩苷能减少癫痫动物模型中亚硝酸盐和 MDA 水平, 增加 GSH 水平。因此, 黄芩苷可能通过下调亚硝酸盐和 MDA 水平, 上调 GSH 水平, 清除 ROS, 避免细胞结构的破坏及线粒体功能异常, 从而避免细胞凋亡, 发挥保护神经元的作用。

3 思考与展望

黄芩苷作为黄芩的主要有效成分, 在临床中主要用于各种炎症的治疗。近期越来越多的动物实验研究证明黄芩苷可以通过调节炎症、抑制氧化应激反应以及阻断凋亡途径等方式在脑卒中、抑郁、癫痫等中枢系统疾病中发挥保护神经元的功能。黄芩苷可以通过多种途径发挥保护神经元的作用说明中药药理作用或者说中药有效成分的药理作

用的发挥是多靶点、多通路的,启示我们对于中药及其有效成分的研究不能局限于某一种疾病或某一个作用靶点,更要关注它们之间的联系。

但是由于目前黄芩苷在各种实验中的纯度及用量各异,因此还需要在动物实验研究中明确剂量与疗效的确切关系,完善相关毒理与药效研究,以期临床剂量的确定提供科学的数据支撑;由于脑卒中、抑郁和癫痫发病机制不同,造模方法各异,因此黄芩苷在相关脑病中保护神经元的作用机制还有待于进一步研究证明,以明确其治疗范围,为临床应用提供理论依据。另外,有研究发现炎症因子是癫痫发作过程中关键因素^[55],但目前还未发现关于黄芩苷在动物癫痫模型中抗炎作用的报道。且非常缺少黄芩苷在临床上治疗相关疾病的文献报道。因此,相关研究人员应充分利用先进的分析技术及科学手段,建立相关动物模型,深入系统的研究黄芩苷保护神经元的作用,为黄芩苷的临床应用提供科学、有效的数据支撑。

参考文献:

- [1] Janardhan V, Qureshi A I. Mechanisms of ischemic brain injury [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2004, 6(2): 117-123.
- [2] Cheng O, Li Z, Han Y, et al. Baicalin improved the spatial learning ability of global ischemia/reperfusion rats by reducing hippocampal apoptosis [J]. *Brain Res*, 2012, 1470: 111-118.
- [3] Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior [J]. *Epilepsia*, 2006, 47 (Suppl 2): 28.
- [4] Liu Y F, Gao F, Li X W, et al. The anticonvulsant and neuroprotective effects of baicalin on pilocarpine-induced epileptic model in rats [J]. *Neurochem. Res*, 2012, 37: 1670-1680.
- [5] Cao Y, Li G, Wang Y F, et al. Neuroprotective effect of baicalin on compression spinal cord injury in rats [J]. *Brain Res*, 2010, 1357: 115-123.
- [6] Tu X K, Yang W Z, Shi S S, et al. Baicalin inhibits TLR2/4 signaling pathway in rat brain following permanent cerebral ischemia [J]. *Inflammation*, 2011, 34(5): 463-470.
- [7] Xue X, Qu X J, Yang Y, et al. Baicalin attenuates focal cerebral ischemic reperfusion injury through inhibition of nuclear factor κ B p65 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3-4): 398-404.
- [8] Cao Y G, Mao X Y, Sun C Y, et al. Baicalin attenuates global cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways [J]. *Brain Res. Bull*, 2011, 85(6): 396-402.
- [9] Cheng N, Kim A. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke within 3 hours versus between 3 and 4.5 hours of symptom onset [J]. *Neurohospitalist*, 2015, 5(3): 101-109.
- [10] Lees K R, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials [J]. *Lancet*. 2010, 375(9727): 1695-1703.
- [11] Chen H, Guan B, Chen X, et al. Baicalin attenuates blood-brain barrier disruption and hemorrhagic transformation and improves neurological outcome in ischemic stroke rats with delayed t-PA treatment: involvement of ONOO-MMP-9 pathway [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(5): 515-529.
- [12] 刘养凤, 迟丽屹, 高飞, 等. 黄芩苷预处理防止癫痫发作后认知功能障碍的实验研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42(8): 947-948.
- [13] 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.
- [14] 肖素希, 陈恒玲. 动物癫痫模型的分类比较 [J]. *科教导刊* (下旬), 2017(4): 17-18.
- [15] 廖正俭, 梁日生, 石松生, 等. 黄芩苷对海人酸致痫小鼠海马 X 染色体连锁凋亡抑制蛋白表达的影响 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(Z1): 423-426.
- [16] Kluck R M, Bossy-Wetzel E, Green D R. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis [J]. *Science*, 1997, 275(5303): 1132-1136.
- [17] 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.
- [18] Zhang R, Ma Z, Liu K, et al. Baicalin exerts antidepressant effects through Akt/FOXG1 pathway promoting neuronal differentiation and survival [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 241-248.
- [19] Li Y C, Wang L L, Pei Y Y, et al. Baicalin decreases SGK1 expression in the hippocampus and reverses depressive-like behaviors induced by corticosterone [J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 130-137.
- [20] Zhang K, He M, Wang F, et al. Revealing Antidepressant Mechanisms of Baicalin in Hypothalamus Through Systems Approaches in Corticosterone-Induced Depressed Mice [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 834.
- [21] Li Y C, Shen J D, Li J, et al. Chronic treatment with baicalin prevents the chronic mild stress-induced depressive-like behavior: involving the inhibition of cyclooxygenase-2 in rat brain [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 40: 138-143.
- [22] Guo L T, Wang S Q, Su J, et al. Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 95.
- [23] Zhang C Y, Zeng M J, Zhou L P, et al. Baicalin exerts neuroprotective effects via inhibiting activation of GSK3 β /NF- κ B/NLRP3 signal pathway in a rat model of depression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 175-182.
- [24] Yu H, Zhang F, Guan X. Baicalin reverse depressive-like behaviors through regulation SIRT1-NF- κ B signaling pathway in olfactory bulbectomized rats [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5): 1480-1489.
- [25] Emsley H C, Tyrrell P J. Inflammation and infection in clinical stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(12): 1399-1419.

- [26] Wong E T , Tergaonkar V. Roles of NF- κ B in health and disease: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Clin Sci* , 2009 , 116(6) : 451-465.
- [27] Kauppinen A , Suuronen T , Ojala J , et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders [J]. *Cell Signal* , 2013 , 25(10) : 1939-1948.
- [28] Barton G M , Medzhitov R , Toll-like receptor signaling pathways [J]. *Science* , 2003 , 300: 1524-1525.
- [29] Zwagerman N , Plumlee C , Guthikonda M , et al. Toll-like receptor-4 and cytokine cascade in stroke after exercise [J]. *Neurol Res* , 2010 , 32(2) : 123-126.
- [30] Hoffmann O , Braun J S , Becker D , et al. TLR2 mediates neuroinflammation and neuronal damage [J]. *J Immunol* , 2007 , 178(10) : 6476-6481.
- [31] Wang P , Feng Y B , Wang L , et al. Interleukin-6: its role and mechanisms in rescuing depression-like behaviors in rat models of depression [J]. *Brain Behav Immun* , 2019 , 82: 106-121.
- [32] Preyat N , Leo O. Sirtuin deacylases: a molecular link between metabolism and immunity [J]. *J Leukoc Biol* , 2013 , 93(5) : 669-680.
- [33] Bali A , Jaggi A S. Investigations on GSK-3 β /NF- κ B signaling in stress and stress adaptive behavior in electric foot shock subjected mice [J]. *Behav Brain Res* , 2016 , 302: 1-10.
- [34] Beurel E. Regulation by glycogen synthase kinase-3 of inflammation and T cells in CNS diseases [J]. *Front Mol Neurosci* , 2011 , 4: 18.
- [35] Maes M , Fisar Z , Medina M , et al. New drug targets in depression: inflammatory , cell-mediated immune , oxidative and nitrosative stress , mitochondrial , antioxidant , and neuroprogressive pathways. And new drug candidates—Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors [J]. *Inflammopharmacology* , 2012 , 20(3) : 127-150.
- [36] Matsumoto T , Rauskolb S , Polack M , et al. Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF , not pro-BDNF [J]. *Nat Neurosci* , 2008 , 11(2) : 131-133.
- [37] Tsukahara T , Yonekawa Y , Tanaka K , et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in transient forebrain ischemia in the rat brain [J]. *Neurosurgery* , 1994 , 34(2) : 323-331.
- [38] Aral K , Aral C A , Kapila Y. The role of caspase-8 , caspase-9 , and apoptosis inducing factor in periodontal disease [J]. *J Periodontol* , 2019 , 90(3) : 288-294.
- [39] Kundap U P , Paudel Y N , Kumari Y , et al. Embelin prevents seizure and associated cognitive impairments in a pentylenetetrazole-induced kindling zebrafish model [J]. *Front Pharmacol* , 2019 , 10: 315.
- [40] Lamkanfi M , Festjens N , Deckercq W , et al. Caspases in cell survival , proliferation and differentiation [J]. *Cell Death Differ* , 2007 , 14(1) : 44-55.
- [41] Ayachi O , Barlin M , Broxtermann P N , et al. The X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) is involved in melanoma invasion by regulating cell migration and survival [J]. *Cell Oncol (Dordr)* , 2019 , 42(3) : 319-329.
- [42] Kuwana T , Bouchier-Hayes L , Chipuk J E , et al. BH3 domains of BH3-only proteins differentially regulate Bax-mediated mitochondrial membrane permeabilization both directly and indirectly [J]. *Mol Cell* , 2005 , 17(4) : 525-535.
- [43] Tessoulin B , Papin A , GOMEZ-BOUGIE P , et al. BCL2-Family Dysregulation in B-Cell Malignancies: From Gene Expression Regulation to a Targeted Therapy Biomarker [J]. *Front Oncol* , 2018 , 8: 645.
- [44] Cong H , Du N , Yang Y , et al. Enterovirus 71 2B Induces Cell Apoptosis by Directly Inducing the Conformational Activation of the Proapoptotic Protein Bax [J]. *J Virol* , 2016 , 90(7) : 9862-9877.
- [45] Jurgensmerier J M , Xie Z , Deveraux Q , et al. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 1998 , 95(9) : 4997-5002.
- [46] Wang P L , Teng S S , Zhuang C Y , et al. Directed elimination of senescent cells attenuates development of osteoarthritis by inhibition of c-IAP and XIAP [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* , 2019 , 1865(10) : 2618-2632.
- [47] Peng J , Zuo Y , Huang L , et al. Activation of GPR30 with G1 attenuates neuronal apoptosis via src/EGFR/stat3 signaling pathway after subarachnoid hemorrhage in male rats [J]. *Exp Neurol* , 2019 , 320: 113008.
- [48] Patel M N. Oxidative stress , mitochondrial dysfunction , and epilepsy [J]. *Free Radic Res* , 2002 , 36(11) : 1139-1146.
- [49] Mariani E , Polidori M C , Cherubini A , et al. Oxidative stress in brain aging , neurodegenerative and vascular diseases: an overview [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* , 2005 , 827(1) : 65-75.
- [50] Galleano M , Puntarulo S. Role of antioxidants on the erythrocytes resistance to lipid peroxidation after acute iron overload in rats [J]. *Biochim Biophys Acta* , 1995 , 1271(2-3) : 321-326.
- [51] Wang W , Xu J , Li L , et al. Neuroprotective effect of morroniside on focal cerebral ischemia in rats [J]. *Brain Res Bull* , 2010 , 83(5) : 196-201.
- [52] Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function [J]. *Physiol Rev* , 2002 , 82(1) : 47-95.
- [53] Waldbaum S , Patel M. Mitochondria , oxidative stress , and temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Res* , 2010 , 88(1) : 23-45.
- [54] Peternel S , Pilipovic K , Zupan G. Seizure susceptibility and the brain regional sensitivity to oxidative stress in male and female rats in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* , 2009 , 33(3) : 456-462.
- [55] Legido A , Katesetos C D. Experimental studies in epilepsy: immunologic and inflammatory mechanisms [J]. *Semin Pediatr Neurol* , 2014 , 21(3) : 197-206.