

柴胡-白芍不同比例配伍应用的抗惊厥作用

谢炜^{1,2*}, 郑跃辉², 陈伟军², 于云红²

(1. 南方医科大学南方医院中医科, 广州 510515; 2. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

[摘要] 目的: 观察柴胡-白芍不同比例配伍应用对实验性惊厥小鼠的影响。方法: 将雄性昆明种小鼠随机分为 7 组, 即模型组(A), 阳性药对照组(B), 柴胡-白芍 2:1 组(C), 柴胡-白芍 1:1 组(D), 柴胡组(E), 白芍组(F), 柴胡-白芍 1:2 组(G)。模型组给予等量生理盐水, 阳性药对照组用量为苯妥英钠 $0.025 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或地西洋 $0.004 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 柴胡-白芍不同比例配伍组用量为 $10.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 各组小鼠连续 ig 给药 7 d, 末次给药 60 min 后造模, 观察各用药组对小鼠最大电惊厥(MES)模型、戊四氮模型、土的宁模型及匹鲁卡品模型的阵挛潜伏期、强直潜伏期、死亡潜伏期及死亡数的影响。结果: 与 A 组相比较, 在 MES 模型中, B, F 组可以显著降低惊厥发生率 ($P < 0.05$); 在戊四氮模型中, B, C, D 组均能显著延长实验小鼠的阵挛潜伏期、强直潜伏期 ($P < 0.05$), B, C 组能显著延长实验小鼠的死亡潜伏期 ($P < 0.05$); 在土的宁模型中, B 组能够显著延长实验小鼠的阵挛潜伏期、死亡潜伏期 ($P < 0.05$), 其余各组对实验小鼠的阵挛潜伏期、死亡潜伏期, 无显著影响; 在匹鲁卡品模型中, B, C, D, E, G 组均能显著延长实验小鼠的死亡潜伏期 ($P < 0.05$)。结论: 柴胡-白芍配伍应用具有良好的抗惊厥的作用, 其抗惊厥作用优于单用柴胡或白芍, 其中以柴胡-白芍 2:1 配伍比例的抗惊厥作用最好。

[关键词] 癫痫; 柴胡; 白芍; 配伍; 抗惊厥

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0184-05

[doi] 10.11653/syfy2013180184

[收稿日期] 20130412(018)

[基金项目] 广东省科技计划课题(2008B080701028)

[通讯作者] * 谢炜, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合脑病临床及基础研究, Tel: 020-61641672, E-mail: xieweizn@fimmu.com

熊果酸是一种天然类药物, 实验研究说明对人肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞增殖, 具有较强的体外抑制作用, 这种抑制作用在一定程度上与用药剂量和时间密切相关。细胞凋亡率随着药物浓度增加逐渐上升, 并且伴有少量坏死。本试验熊果酸对人肝癌 SMMC-7721 体外抑瘤活性的药效学结果, 为下一步深入研究提供了基础实验数据。

[参考文献]

[1] 杜琴, 胡兵, 沈克平, 等. 白藜芦醇联合姜黄素对 SMMC-7721 肝癌细胞作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 262.

[2] 王婷, 宋怀燕. 熊果酸药理作用研究进展[J]. 中华医学研究杂志, 2005, 9(5): 1.

[3] 孟艳秋, 陈瑜, 王赳, 等. 熊果酸的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(1): 25.

[4] 李剑敏, 周国兴, 宋海鹏, 等. 熊果酸对 HL60 细胞作用机制的初步研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(15): 5.

[5] 徐新伟, 郭玲玲, 顾振纶, 等. 熊果酸对乳腺癌 SK-

BR-3 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2009, 29(1): 68.

[6] 吴其年, 黄炜, 黄敏珊, 等. 熊果酸对人乳腺癌细胞增殖、凋亡和细胞内游离 Ca^{2+} 的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2004, 10(3): 145.

[7] 高福君. 女贞子提取物抑制人肝癌细胞血管生长因子表达作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 139.

[8] Chao Y, Chan W K, Birkhofer M J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of paclitaxel therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients [J]. Br J Cancer, 1998, 78(1): 34.

[9] 赵冬耕, 孙佳, 王明艳, 等. 抗癌扶正方对人肝癌细胞 SMMC-7721 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 136.

[10] 童师亮. 四肽 Epithalon 对 HepG2 细胞和 L-02 细胞端粒及端粒酶活性的影响[D]. 重庆: 重庆大学, 2007: 11.

[责任编辑 聂淑琴]

Anticonvulsant Effect of Bupleuri Radix and Paeoniae Radix Alba with Different Compatibility Proportion in Mice

XIE Wei^{1,2*}, ZHENG Yue-hui², CHEN Wei-jun², YU Yun-hong²

(1. Department of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. College of TCM, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the anticonvulsant effect of Bupleuri Radix (BR) and Paeoniae Radix Alba (PA) with different compatibility proportion in mice. **Method:** The Kunming mice were randomly divided into seven groups: the model group (A), the positive control group (B), BR-PA2: 1 group (C), BR-PA1: 1 group (D), BR group (E), PA group (F), RB-PA1: 2 group (G). The positive control group received the administration of phenytoin $0.025 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ or diazepam $0.004 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, the dosage of BR and PA with different compatibility proportion was $10.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, and the model group received the same amount of saline. After the continuous lavage administration for 7 days, we tested the anticonvulsant effect of BR and PA with different compatibility proportion in mouse models of maximal electroshock (MES), pentylenetetrazole (PTZ), strychnine and pilocarpine-induced convulsions 60 min after the last administration, the latency of clonic convulsion, tonic convulsion and death were observed. **Result:** In MES model, compared with group A, group B and F could significantly decrease the incidence of seizures ($P < 0.05$); in PTZ model, group B, C, D could significantly prolong the latency of clonic, convulsions and tonic convulsions ($P < 0.05$), group B, C could obviously prolong the latency of death; in strychnine model, all groups except group B ($P < 0.05$) had no effect on the latency of clonic and death; in pilocarpine model, compared with group A, all groups could prolong the latency of death ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bupleuri Radix and Paeoniae Radix Alba with application compatibility display commendable anticonvulsant effect, which is better than Bupleuri Radix or Paeoniae Radix Alba alone, anticonvulsant effect of BR and PA group with ratio of 2:1 is best.

[Key words] epilepsy; Bupleuri Radix; Paeoniae Radix Alba; compatibility; anticonvulsant

癫痫属于中医“痫病”范畴,《黄帝内经》曰:“诸暴强直,皆属于风……诸风掉眩,皆属于肝”,可见肝的疏泄功能异常与癫痫的病因病机密切相关,现代名老中医熊辅信和陈宝田教授尤推崇癫痫“从肝论治”,临床多选用柴胡类复方进行癫痫治疗^[1]。柴胡-白芍药对为疏肝养肝之常用配伍,柴胡具有疏肝解郁、升举阳气之功效,其有效成分柴胡皂苷具有提高免疫力、抗炎及抗惊厥作用。白芍具有养血柔肝,平抑肝阳之功效,其有效成分白芍苷具有镇痛、镇静、抗惊厥作用^[2]。在临床癫痫治疗方面,柴胡-白芍配伍应用有明确疗效^[1]。然而在临床中柴胡-白芍以何种比例配伍能取得治疗癫痫的最佳疗效文献报道甚少。本实验以癫痫“从肝论治”为出发点,通过观察柴胡-白芍不同比例配伍应用对实验性惊厥小鼠的病性发作的影响,明确柴胡-白芍抗实验性癫痫的最佳配伍比例及其配伍规律,指导临床癫痫的中医药治疗。

1 材料

1.1 动物 雄性 SPF 级昆明种小鼠 280 只,体重 18~22 g,购于南方医科大学实验动物中心,动物合格证号 SCXK(粤)2011-0015。实验期间保持自由饮水和进食,饲养环境温度 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$,湿度为 $55\% \pm 5\%$,适应性喂养 7 d 后进行实验。

1.2 药品、试剂、仪器 柴胡(安徽广印堂中药股份有限公司,产地辽宁,批号 121101),白芍(康美药业股份有限公司,产地安徽,批号 120900191),经南方医科大学中药鉴定教研室马骥教授鉴定均为正品。苯妥英钠、戊四氮、土的宁、匹鲁卡品(Sigma 公司,批号分别为 SLBB3874V, 097K066, 064k0686, 066k1730)。地西洋注射液(天津金耀氨基酸有限公司,批号 1201201)。YSD-4G 药理生理实验多用仪(安徽正华生物仪器设备有限公司)。

2 方法

2.1 药物制备 精密称取柴胡、白芍各 10 g,加水

220 mL, 浸泡 30 min, 第 1 次煎煮 60 min, 滤出药液, 药渣再加入水 160 mL, 煎煮 60 min, 合并药液。药液在水浴 60 °C 下旋转蒸发至近干, 之后真空干燥, 干燥后称量所得膏状物质量或粉末质量, 计算浸膏萃取率, 用时按比例稀释。柴胡-白芍(2:1, 1:2, 1:0, 0:1) 药对配伍组, 按药物总量相同原则, 提取方法同上。柴胡-白芍 1:1 组的出膏率: 17.56%, 柴胡组出膏率: 18.46%, 白芍组出膏率: 16.71%, 柴胡-白芍 2:1 组出膏率: 17.35%, 柴胡-白芍 1:2 组出膏率: 16.53%。实验药为所得粉末或膏状物加蒸馏水稀释, 使各配伍组液体质量浓度均为 0.4 g·mL⁻¹, 冷藏备用。地西洋、苯妥英钠、土的宁、匹罗卡品、戊四氮分别用生理盐水配置成 0.4, 2.5, 0.2, 40, 8.5 g·L⁻¹ 的溶液。

2.2 动物分组及给药 在 4 个实验动物模型中, 分别将小鼠随机分为 7 组, 每组 10 只, 即模型组, 阳性药对照组, 柴胡-白芍 2:1 组(柴胡 13.3 g, 白芍 6.7 g), 柴胡-白芍 1:1 组(柴胡 10 g, 白芍 10 g), 柴胡组(柴胡 20 g), 白芍组(白芍 20 g), 柴胡-白芍 1:2 组(柴胡 6.7 g, 白芍 13.3 g)。模型组小鼠给予等体积生理盐水 ig 给药, 阳性药对照组小鼠在最大电惊厥模型中给予苯妥英钠 25 mg·kg⁻¹ ig 给药, 在另 3 个实验动物模型中给予地西洋 4 mg·kg⁻¹ ig 给药。余各组小鼠均按 10.4 g·kg⁻¹ ig 给药, 各组连续给药 7 d, 每日 2 次。

2.3 痫性发作分级 小鼠痫性发作分级采用 Racine 标准^[3], 0 级: 无发作反应; 1 级: 节律性口角、耳或面部肌肉抽动阵挛; 2 级: 点头并伴随更严重的面部肌肉抽动阵挛; 3 级: 出现前肢阵挛但不伴随直立; 4 级: 前肢阵挛伴随直立; 5 级: 全身强直阵挛发作而跌倒。

2.4 最大电惊厥(MES)模型 实验前筛选符合 MES 模型条件的小鼠 70 只, 随机分为 7 组, 在末次给药 60 min 后, 使用 YSD-4G 药理生理实验多用仪, 对小鼠进行 MES 实验, 刺激参数设定为 100 V, 2 Hz, 单次刺激, 以后肢强直性伸直为惊厥指标, 记录其惊厥数, 计算惊厥率。

2.5 戊四氮(PTZ)诱发惊厥模型 小鼠 70 只, 随机分为 7 组, 在末次给药 60 min 后, ip 戊四氮 85 mg·kg⁻¹, 立即观察小鼠的行为动作, 连续观察 30 min, 记录小鼠阵发性痉挛潜伏期(即从注射 PTZ 开始至相当于 1~3 级发作的时间)、强直性惊厥潜伏期(即从注射 PTZ 开始至相当于 5 级发作的时间)、死亡潜伏期^[4]。

2.6 土的宁诱发惊厥模型 实验分组及给药时间同 2.5, ip 土的宁 2 mg·kg⁻¹, 连续观察 15 min, 记录小鼠阵挛潜伏期及死亡潜伏期^[5]。

2.7 匹鲁卡品诱发惊厥模型 实验分组及给药时间同 2.5, 腹腔注射匹鲁卡品 400 mg·kg⁻¹, 连续观察 30 min, 记录小鼠阵挛潜伏期及死亡潜伏期^[6]。

2.8 统计学方法 全部数据均使用 SPSS 13.0 统计软件处理, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多样本均数比较采用方差分析, 计数资料及率的比较用卡方检验。以 $P < 0.05$ 有统计学差异。

3 结果

3.1 对 MES 所致小鼠惊厥的影响 如表 1 所示, 与生理盐水组相比, 各组均能不同程度抑制 MES 所致小鼠后肢强直性伸直的发生; 其中苯妥英钠组、柴胡-白芍(2:1) 10.4 g·kg⁻¹ 组均能显著降低 MES 模型小鼠惊厥率($P < 0.05$)。

表 1 柴胡-白芍不同比例配伍对小鼠 MES 惊厥的作用($n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	惊厥数 /只	惊厥率 /%
生理盐水	-	10	100
苯妥英钠	0.025	0 ²⁾	0 ²⁾
柴-芍 2:1	10.4	4 ¹⁾	40 ¹⁾
柴-芍 1:1	10.4	6	60
柴-芍 1:0	10.4	7	70
柴-芍 0:1	10.4	8	80
柴-芍 1:2	10.4	6	60

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.2 对戊四氮所致小鼠惊厥的影响 与生理盐水组相比, 地西洋组、柴胡-白芍(2:1, 1:1, 1:2) 3 种比例配伍组均能显著延长戊四氮所致小鼠的阵发性痉挛潜伏期($P < 0.05$); 地西洋组、柴胡-白芍(2:1, 1:1) 组同样能明显延长戊四氮所致小鼠的强直性惊厥潜伏期($P < 0.05$); 在死亡潜伏期的比较中地西洋组, 柴胡-白芍(2:1) 组与生理盐水组比较, 差异显著($P < 0.05$); 以上结果提示柴胡-白芍不同比例抗戊四氮所致小鼠惊厥的作用规律为 2:1 > 1:1 > 1:2 > 1:0 > 0:1。见表 2。

3.3 对土的宁致小鼠惊厥的影响 与生理盐水组相比, 地西洋组能够显著延长小鼠的阵挛潜伏期、死亡潜伏期($P < 0.05$), 其余各组对小鼠的阵挛潜伏期、死亡潜伏期, 无显著影响; 柴芍不同比例抗土的宁所致小鼠惊厥的作用趋势为 2:1 > 1:1 > 1:0 > 1:2 > 0:1。见表 3。

3.4 对匹罗卡品致小鼠惊厥的影响 与生理盐水

表2 柴胡-白芍不同比例配伍对戊四氮致小鼠惊厥的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	阵挛潜伏期/s	强直潜伏期/s	死亡潜伏期/s
生理盐水	-	60 ± 23	352 ± 37	412 ± 50
地西洋	0.004	1 800 ± 0 ²⁾	1 800 ± 0 ²⁾	1 800 ± 0 ²⁾
柴芍 2:1	10.4	150 ± 48 ²⁾	597 ± 89 ²⁾	646 ± 80 ²⁾
柴芍 1:1	10.4	108 ± 23 ¹⁾	472 ± 59 ²⁾	487 ± 65
柴芍 1:0	10.4	73 ± 31	383 ± 55	435 ± 58
柴芍 0:1	10.4	70 ± 23	365 ± 33	416 ± 45
柴芍 1:2	10.4	107 ± 42 ¹⁾	402 ± 47	456 ± 59

表3 柴胡-白芍不同比例配伍对土的宁致小鼠惊厥的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	阵挛潜伏期/s	死亡潜伏期/s	死亡数/只
生理盐水	-	172 ± 35	308 ± 130	10
地西洋	0.004	437 ± 89 ²⁾	900 ± 0 ²⁾	0 ²⁾
柴-芍 2:1	10.4	263 ± 87	546 ± 206	8
柴-芍 1:1	10.4	257 ± 67	482 ± 238	8
柴-芍 1:0	10.4	228 ± 84	415 ± 215	9
柴-芍 0:1	10.4	208 ± 32	368 ± 210	9
柴-芍 1:2	10.4	217 ± 25	396 ± 160	10

组相比,除地西洋组外,各组小鼠的阵挛潜伏期均无显著差异性;地西洋组,柴胡-白芍(2:1,1:1,1:0,1:2)组均能显著延长匹罗卡品所致小鼠的死亡潜伏

期($P < 0.05$);柴-芍不同比例抗匹罗卡品所致小鼠惊厥的作用趋势为2:1 > 1:1 > 1:2 > 1:0 > 0:1。见表4。

表4 柴胡-白芍不同比例配伍对匹罗卡品致小鼠惊厥的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	阵挛潜伏期/s	死亡潜伏期/s	死亡数/只
生理盐水	-	379 ± 89	500 ± 91	10
地西洋	0.004	1 504 ± 489 ²⁾	1 599 ± 324 ²⁾	3 ²⁾
柴-芍 2:1	10.4	550 ± 128	745 ± 99 ¹⁾	10
柴-芍 1:1	10.4	510 ± 112	731 ± 109 ¹⁾	10
柴-芍 1:0	10.4	508 ± 86	709 ± 101 ¹⁾	10
柴-芍 0:1	10.4	493 ± 82	629 ± 66	10
柴-芍 1:2	10.4	513 ± 95	735 ± 118 ¹⁾	10

4 讨论

中医认为癫痫的产生与肝疏泄功能失常有关,本课题组基于前期实验及临床研究提倡癫痫“从肝论治”,前期运用柴胡疏肝汤治疗癫痫,取得较好临床疗效^[7-10];而“从肝论治”癫痫多用《伤寒论》诸柴胡方加减,柴胡白芍药对是《伤寒论》柴胡类方中最具有代表性的配伍,亦是柴胡疏肝汤中主药。本课题组前期研究发现,柴胡总皂苷和SSa具有镇静和抗癫痫作用^[11-12]。同样有研究发现芍药的有效成分芍药苷具有对抗戊四氮、硝酸土的宁引起的痉挛、惊厥。但对柴胡和白芍药对配伍应用抗癫痫的作用尚少有报道。因此探讨柴胡、白芍最佳配伍比例利

于指导癫痫的临床中医药治疗。

MES是经典的癫痫大发作实验模型,能对抗MES的药物,临床对控制癫痫大发作有效^[13];PTZ是筛选控制癫痫失神发作药物的常用实验动物模型,能明显对抗PTZ的药物,临床对失神发作可能有效。土的宁是脊髓抑制性神经元甘氨酸受体的拮抗剂,对脊髓有选择性兴奋作用。匹罗卡品模型发生发展过程与人类颞叶癫痫极为相似,被认为是研究癫痫最实用的一种动物模型^[14]。4种急性惊厥模型是国际上筛选抗癫痫药物的常用模型,能客观反应药物的抗癫痫作用。本实验研究结果显示,柴胡白芍配伍应用,对MES、PTZ、匹罗卡品动物模型

均有明显的抗癫痫作用,能明显延长 PTZ 模型小鼠的阵挛潜伏期、强直潜伏期,降低 MES 模型小鼠的惊厥率,并能延长匹罗卡品模型小鼠的死亡潜伏期,其抗癫痫功效与苯妥英钠、地西洋等抗癫痫药物相近,依据实验结果,笔者可以初步判定,柴胡-白芍配伍应用具有确切的抗癫痫作用,可能对临床大发作、失神发作有效,可用于临床配合抗癫痫西药治疗,以提高癫痫发作控制率。

本研究结果提示柴胡-白芍配伍应用抗癫痫的作用要好于单用柴胡-白芍,其中以柴胡-白芍 2:1 组配伍抗癫痫作用最为显著。柴胡-白芍药对配伍使用在治疗癫痫方面具有应用前景,前期研究发现,柴芍水醇法提取液对于由异烟肼引起的惊厥有显著的拮抗作用且能增强安定注射液的抗惊厥作用^[15]。近期有研究发现柴胡-白芍水煎剂能明显提高慢性应激抑郁模型大鼠海马内 5-羟色胺(5-HT)的浓度^[16]。而在神经递质对癫痫的调控中,目前已经证明单胺类递质 5-HT 也对癫痫有明显的抑制作用。在戊四氮慢性点燃模型中,升高 5-HT 水平,对癫痫的形成有一定的延缓作用^[17]。也有实验研究发现,在匹鲁卡品诱导的癫痫模型鼠中 5-HT 受体数量是减少的^[18]。而柴胡-白芍配伍使用的抗癫痫机制如何,是否与单胺类神经递质有关,柴胡-白芍配伍可能产生的成分变化,都有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 黄运生,陈宝田. 癫痫从肝论治——柴胡疏肝汤治疗癫痫 108 例疗效分析[J]. 实用中医内科杂志, 2005, 19(1):4.

[2] 孙蓉,栾永福,李晓宇,等. 芍药苷抗神经元损伤药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(5):454.

[3] Racine R J. Modification of seizure activity by electrical stimulation II Motor seizure[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1972, 32(3):281.

[4] Aguiar C C, Almeida A B, Araujo P V, et al. Anticonvulsant effects of agomelatine in mice [J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(3):324.

[5] Ngo B E, Nghah E, Ngo M R, et al. Decoctions of *Bridelia micrantha* and *Croton macrostachyus* may have anticonvulsant and sedative effects[J]. *Epilepsy Behav*,

2012, 24(3):319.

[6] Costa J P, Ferreira P B, De Sousa D P, et al. Anticonvulsant effect of phytol in a pilocarpine model in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 523(2):115.

[7] 谢炜,于云红,赵云燕. 柴胡疏肝汤对戊四氮慢性点燃大鼠不同脑区兴奋性的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12):1619.

[8] 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.

[9] 黄运生,卓鹰,刘智良. 柴胡疏肝汤对戊四氮致痫大鼠海马及额叶皮质 *bel-2*、*bax* 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(6):1574.

[10] 于云红,谢炜,赵云燕. 同病异治对戊四氮点燃大鼠海马区谷氨酸代谢通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1):95.

[11] 于礼建,谢炜,谭红香. 柴胡皂甙对戊四氮致痫大鼠的作用[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2):22.

[12] Xie W, Yu Y H, Du Y P, et al. Saikosaponin a enhances transient inactivating potassium current in rat hippocampal CA1 neurons [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:413092.

[13] Luszczki J J, Glowniak K, Czuczwar S J. Imperatorin enhances the protective activity of conventional antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 574(2/3):133.

[14] Andre V, Dube C, Francois J, et al. Pathogenesis and pharmacology of epilepsy in the lithium-pilocarpine model[J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (Suppl 5):41.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 陈文珍,王开颜,洪震,等. 改变大脑 5-羟色胺水平对戊四氮点燃大鼠癫痫形成过程的影响[J]. 同济大学学报:医学版, 2012, 33(6):58.

[18] Krishnakumar A, Nandhu M S, Paulose C S. Upregulation of 5-HT_{2C} receptors in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats; antagonism by *Bacopa monnieri*[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(2):225.

[责任编辑 聂淑琴]