

· 动物模型研究 ·

基于中西医临床病症特点的难治性癫痫动物模型评价与分析

刘孟奇, 范文涛, 王倩 (陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712056)

摘要: **目的** 基于难治性癫痫的中西医临床病症特点, 对比评估现有难治性癫痫动物模型, 评价模型的有效性和局限性, 并探讨整合中西医理论、优化模型构建的思路, 为难治性癫痫的机制阐明和防治提供新的研究方向。**方法** 通过查阅相关文献, 整理分析相关资料, 总结现有难治性癫痫动物模型复制方法、动物品系和模型优缺点, 以难治性癫痫的西医诊断标准与中医辨证标准为依据, 对现有的动物模型与临床症状的吻合度进行分析和评价。**结果** 总结现有的难治性癫痫动物模型, 发现电点燃和化学点燃是目前常用的造模方法, 锂-匹罗卡品模型和海马内海人酸模型与中西医临床病症特点吻合度较高, 是目前应用较广泛的动物模型。现有模型多侧重于模拟难治性癫痫的病理改变, 而对于中医学所重视的先天禀赋、情志失调等因素考虑不足, 因此在模拟难治性癫痫的病因复杂性、临床异质性和药物治疗反应性等方面仍存在一定局限。**结论** 复制动物模型虽然可以在一定程度上反映其发病机制, 但与机体的自然发病状态和临床表现仍然有较大差异。现有难治性癫痫动物模型多采用电刺激或化学药物诱导, 在模拟癫痫持续状态、耐药性方面有一定优势, 但仍存在诱导方法单一、病理改变不够复杂等局限。未来可尝试整合中医辨证分型与常规的电刺激或化学药物诱导方法, 通过模拟多种致病因素, 建立涵盖不同中医证型的难治性癫痫动物模型。同时, 采用行为学、电生理、影像学和组织病理学等多维度指标, 构建更全面的评价体系, 以提高模型的临床相关性和转化应用价值。在造模过程中, 可通过夹尾法、慢性束缚法、颈部带枷单笼喂养法等方式建立肝郁证模型; 采用高脂饲料喂养法建立痰凝证模型; 使用夹尾+肾上腺素注射的方法建立气滞血瘀证模型; 应用惊恐伤肾结合劳倦游泳建立肾虚精亏证模型等。还可通过改变光照和温度条件, 模拟环境中的阴阳变化, 研究环境变化对中医动物模型的影响。为难治性癫痫的治疗与研究提供更多思路。

关键词: 难治性癫痫; 病证结合; 动物模型; 中西医; 临床

中图分类号: R-332; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2024)08-1215-11

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.08.013

Evaluation and Analysis of Animal Models of Refractory Epilepsy Reflecting Clinical Characteristics of Traditional Chinese and Western Medicine

LIU Mengqi, FAN Wentao, WANG Qian (Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712056 Shaanxi, China)

Abstract: **Objective** Based on the clinical characteristics of refractory epilepsy in traditional Chinese and Western medicine, this study compares the existing animal models of refractory epilepsy, evaluates the effectiveness and limitations of the models, and explores the integration of traditional Chinese and Western medicine theory and optimization of model construction. Our aim is to provide new research directions for elucidating the mechanism and prevention of refractory epilepsy. **Methods** By reviewing relevant literature and summarizing the available data, we examined current refractory epilepsy animal models, focusing on their replication methods, animal strains, as well

收稿日期: 2024-03-29

作者简介: 刘孟奇, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治心脑血管疾病方剂配伍研究。Email: emptyabstruse@163.com。通信作者: 王倩, 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 中医脑病方药配伍规律研究。Email: 674165202@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873177); 陕西省科技厅项目(2023-JC-YB-761)。

as advantages and disadvantages of animal models. Based on the Western medicine diagnostic criteria and traditional Chinese medicine syndrome differentiation criteria for refractory epilepsy, the coincidence of existing animal models and clinical symptoms were analyzed and evaluated. **Results** Our review of existing refractory epilepsy animal models revealed that electrical and chemical kindling are common modeling methods. The lithium–pilocarpine model and the intrahippocampal kainic acid model show high congruence with the symptom characteristics of traditional Chinese and Western medical clinical diagnosis and are widely used. Existing models mostly focus on simulating the pathological changes of refractory epilepsy, while neglecting the factors such as congenital endowment and emotional disorders, which have been emphasized in traditional Chinese medicine. Therefore, there are still certain limitations in simulating the complexity of etiology, clinical heterogeneity, and drug treatment responsiveness of refractory epilepsy. **Conclusion** Although replicating animal models can reflect their pathogenesis to some extent, there are still significant differences between them and the natural pathological state and clinical manifestations of the body. The existing animal models of refractory epilepsy mostly use electrical stimulation or chemical drug induction, which has certain advantages in simulating epileptic persistence and drug resistance. However, there are still limitations such as a single induction method and insufficiently complex pathological changes. In the future, efforts can be made to integrate traditional Chinese medicine syndrome differentiation and conventional electrical stimulation or chemical drug induction methods. By simulating multiple pathogenic factors, a refractory epilepsy animal model covering different traditional Chinese medicine syndrome types can be established. At the same time, multi-dimensional indicators such as behavior, electrophysiology, imaging, and histopathology can be used to construct a more comprehensive evaluation system, in order to improve the clinical relevance and translational application value of the model. During the modeling process, liver depression syndrome models can be established through methods such as tail clamping, chronic restraint, and single cage feeding with neck shackle. A model of phlegm coagulation syndrome can be established using high-fat feed feeding method. A model of *qi* stagnation and blood stasis syndrome can be established using tail clip and adrenaline injection. A model of essence exhaustio due to kidney deficiency syndrome can be established by combining panic induced kidney injury with fatigue swimming. It is also possible to simulate changes of *yin-yang* in the environment by altering lighting and temperature conditions and study the impact of environmental changes on traditional Chinese medicine animal models. The aim of this study is to provide more ideas for the treatment and research of refractory epilepsy.

Keywords: Refractory epilepsy; combination of disease and syndrome; animal models; traditional Chinese and Western medicine; clinic

癫痫(Epilepsy)是一种由脑部神经元反复发作的异常电活动引起的慢性脑部疾病,表现为反复癫痫发作^[1]。全球有7 000多万癫痫患者^[2],中国人群的发病率约为5%~7%。癫痫患者总体预后良好,但仍有20%~30%的癫痫患者对抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)反应较差,当两种或以上的耐受性良好的抗癫痫药物(单用或联合)仍无法有效控制癫痫持续发作时^[3],该状况即被定义为难治性癫痫(Refractory Epilepsy, RE)。难治性癫痫患者呈现出对常规抗癫痫药物的高抵抗性,癫痫发作频繁且病程延长,常需较高剂量的药物治疗,并伴有更为显著的药物副作用。此外,难治性癫痫的患者面临更

高的致残风险^[4],且易出现精神障碍^[5]、认知缺陷以及药物不良反应。这种情况还直接影响到患者的家庭成员或其他照顾者(如家庭成员必须准确了解并掌握急救药品的使用方法,以及在无动作性癫痫发作时需要采取的适当措施^[6]),对患者及其家庭的生活质量产生极大损害。因此,难治性癫痫是目前癫痫研究的重要内容之一。难治性癫痫的病因和发病机制复杂,发作时间和程度预见性差^[7],因而选择和建立合适的难治性癫痫动物模型对于研究其发病机理和耐药机制具有重要意义。本文依据难治性癫痫的中西医临床特点,对现有的难治性癫痫动物模型进行归纳,阐明其造模原理及机制,分析各模型的优

缺点,并探讨如何整合中西医理论,优化模型构建,为难治性癫痫的研究和防治提供新思路。

1 病因病机

难治性癫痫是一种复杂的脑部疾病,其发病机制涉及神经元网络异常放电、神经递质失衡、离子通道功能紊乱等多个方面。这些病理改变相互影响,共同导致了癫痫发作的反复性和难治性。与此同时,中医学对难治性癫痫的病因病机也有独特的认识。中医学将本病归属于“癫疾”“痫证”等范畴,认为其病机复杂,涉及风、火、痰、瘀等多种病理因素。这些病理因素相互影响,导致脏腑功能失调、气机逆乱,最终导致癫痫发作。结合现代医学对难治性癫痫发病机制的研究发现,中医学认为的“痰聚气逆”“闭阻清窍”等病机,可能与神经元过度兴奋、神经递质失衡等现代医学概念有一定的相关性。而“心脾两虚”“瘀阻脑络”等病理改变,可能反映了难治性癫痫的复杂病因和多系统损害。由此可知,在构建难治性癫痫动物模型时,可以参考中医学对本病病机的认识,尝试通过多种方式诱导和评估模型动物的病理改变,整合中西医理论的模型构建思路,从而更全面地反映难治性癫痫的临床特点,为深入研究该病的发病机制和治疗方法提供新的视角。

1.1 现代医学发病机制 迄今为止,难治性癫痫的发病机制尚不明确,目前国际医学界已提出6种有关其发病机制的假说^[8-9],为未来难治性癫痫的相关研究和治疗提供了新的视角和思路。①药物转运蛋白假说:该假说认为难治性癫痫是由血脑屏障中的特异性药物转运蛋白(如P-糖蛋白)表达过度所致^[10],药物转运蛋白表达升高可能会阻碍肌内注射或口服抗癫痫药物到达作用靶点,使患者脑实质内抗癫痫药物浓度降低^[11],无法达到治疗所需的有效浓度,从而导致癫痫的难治性。②神经网络假说:此假说强调,癫痫不是由单一神经元的功能异常所导致,而是整个神经网络功能失调的结果。反复的癫痫发作不仅诱发了神经元的变性和坏死,还导致了神经再生、轴突发芽、突触重塑及胶质细胞增生等一系列结构性改变。这些改变共同促进了异常神经网络的形成,这个过程被称为“神经网络重塑”。在此过程中,异常神经网络形成的过度兴奋回路会对大脑内源性抗癫痫系统产生显著抑制作用,同时阻碍抗癫痫药物到达其作用靶点。由此导致癫痫的抗药性逐渐增强,而抗癫痫药物的疗效显著降低。③药物靶点假说:

这一假说假定抗药性癫痫是由于治疗靶点的分子变化造成的^[12],这些变化可能存在于受体结构、受体信号传递乃至基因表达等各个方面。治疗靶点的分子结构、功能改变,导致抗癫痫药物无法充分发挥其药效,最终引发耐药现象。④基因突变假说:该假说基于药物基因组学研究。由于癫痫患者存在内源性变异,导致编码抗癫痫药物的作用靶点及其代谢酶出现多态性或基因变异,进而引发特定蛋白质功能的变化,此变化可能会改变抗癫痫药物的药代动力学和药效学,并影响其疗效。⑤内在严重性假说^[13]:假说由Rogawski和Johnson提出,癫痫的严重程度存在连续性,该连续性决定了其对药物的相对反应,即癫痫疾病自身的严重程度决定了癫痫的耐药性,越严重的癫痫其治疗难度越大。⑥药代动力学假说:此假说认为,可穿越血脑屏障并到达大脑中癫痫病灶的抗癫痫药物量会因为肠、肝和肾等外周器官的外排转运体的过度表达而减少,这一情形导致难治性癫痫患者的抗癫痫药物血浆水平降低^[14],无法达到治疗癫痫的有效浓度,最终导致癫痫耐药的发生。

1.2 中医病因病机 尽管传统中医学对难治性癫痫并无系统认识,但据其临床表现可归为“癫疾”“痫证”的范畴。中医认为,该病的病因可分先天和后天两大类因素。先天因素,指人出生前已经潜伏着的可以致病的因素,主要为先天禀赋不足或异常^[15],影响个体从生命之初就具有的整体抗病能力。后天因素指人出生之后赖以生存的各种因素的总和,包括情志失调、饮食不节、跌仆损伤、脏腑虚损或因罹患其他疾病而导致脑窍损伤等,涵盖了生活方式和外界环境对个体健康的影响。两种因素均可造成脏腑功能失调,进而引起气血逆乱,元神失控而发病。

难治性癫痫为虚实夹杂之证,虚主要为气虚、阴虚,实则主要为风、火、痰、瘀。风、火、痰、瘀等病理因素闭阻清窍,并使积痰内伏,如若偶遇诱因触动,则会导致脏气不平,阴阳失衡,进而导致气机逆乱,痰瘀互结,上蒙清窍而发病^[16]。若痫病长期反复发作,损伤正气,则易转为虚实夹杂之证,且多为本虚标实。“癫久必归五脏”,长期反复的频繁癫痫发作会造成心、肝、脾、肾等脏腑亏虚,体内宿痰未净而化为顽痰,顽痰难除则闭阻心窍,则痫病反复发作^[17],乃至成为痼疾,即难治性癫痫。

基于上述中医学对难治性癫痫病因病机的认识,

“禀赋不足”是难治性癫痫的重要致病因素，因而在难治性癫痫动物模型构建中，可优先选择体质虚弱或存在遗传易感性的动物品系，如自发性癫痫大鼠(SER)等，以更好地模拟中医学所认为的“癫疾”易感体质。此外，难治性癫痫的发生还与后天失养、情志失调、脏腑虚损等因素密切相关。因此，在动物模型构建中，还需考虑采用应激、不良刺激等方法，模拟后天致病因素。例如，在造模过程中可加入慢性束缚法等方式建立肝郁证模型，采用高脂饲料喂养法建立痰凝证模型等，从而进一步提高模型与中医临床证候的吻合度。

2 难治性癫痫中西医诊断标准

难治性癫痫的诊治需要中西医结合和多学科协作。西医诊断标准根据国际抗癫痫联盟的定义：经过足剂量、足疗程的两种及以上一线抗癫痫药物合理治疗后，仍有癫痫发作的情况。该定义主要基于患者对药物治疗的反应性，因而可作为难治性癫痫诊断的客观依据。但在实际临床工作中，难治性癫痫的诊断还需结合病史、发作表现、脑电图、影像学等多方面评估。据此可知，在构建难治性癫痫动物模型时，除了评估模型动物的病理生理改变外，还应重视对其行为学表现的观察和量化分析。中医学对癫痫的诊断则主要依据望、闻、问、切四诊合参的方法。中医诊断癫痫的主要依据包括：发作时猝然昏仆，不省人事，肢体抽搐或强直拘挛和癫痫的频繁发作或久发不愈。这些诊断要点突出了中医辨证论治的特点，重在把握癫痫发作的整体表现，而非局限于某一临床指标或实验室检查。中医强调因人而异、辨证施治。同时脑电图、核磁共振成像等检查已成为癫痫诊断不可或缺的辅助手段。这进一步表明，在难治性癫痫动物模型构建和评价过程中，可将中医辨证思路与现代医学技术相结合，通过行为学观察、脑电图监测、组织病理分析等多维度评估，更全面地反映模型动物的癫痫状态及其演变规律，为揭示难治性癫痫的发病机制、优化治疗

策略提供更可靠的实验依据。

综上所述，中西医在难治性癫痫诊断标准方面，虽然存在着差异，但也有一定的互补性。中医诊断注重整体观察，强调辨证论治；西医诊断则侧重客观指标，追求精准量化。在构建难治性癫痫动物模型的过程中，应将二者有机结合，更全面地模拟疾病特征，为研究难治性癫痫的发病机制和防治策略提供新思路。

为更好地研究疾病的发病机制、药物筛选和疗效评价，需要建立与之相对应的动物模型。然而，目前中医药领域的动物模型研究还缺乏统一的评价标准和方法。田硕等^[22]提出了一种基于临床中西医病症特点的动物模型评价新方法。该方法将动物模型的表征指标进行量化分级，包括核心指标和相关指标等，并给予不同的权重系数，由此得出模型总积分，以判断模型是否复制成功。这种评价方法使得动物模型的评价更加客观化、规范化，有助于筛选出理想的动物模型。

2.1 西医诊断标准 目前难治性癫痫尚无统一的诊断标准，难治性癫痫的诊断需要根据患者的病史和治疗过程进行具体判断。本文参照2017年国际抗癫痫联盟分类和命名委员会修改方案^[18-20]和《临床诊疗指南·癫痫病分册(2023版)》^[21]诊断标准，根据相关文献研究^[22]给诊断标准赋值，总结并整合为核心指标2项，相关指标5项。其中，每项核心指标赋值30%，每项相关指标赋值8%，共计100%，详见表1。

2.2 中医诊断标准 尽管在传统中医学中并没有难治性癫痫的独立概念，但可根据其临床表现归于“痫病”范畴。难治性癫痫的中医诊断标准参照中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)^[23]、《中医临床诊疗指南释义(脑病分册)》^[24]和黄小波等^[25]提出的证候判别方法，将症状分为主症、次症和舌脉，详见表2。总结归纳为，主症2项：①发作时猝然昏仆，不省人事，肢体抽搐或强直拘挛；②频繁发作或久发不愈。次症10项：①双目上视，抽搐时伴口中白沫；②喉中痰

表 1 难治性癫痫西医诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of refractory epilepsy in Western medicine

指标	主要表现
核心指标 临床表现	①对至少两种一线抗癫痫药抵抗；②频繁的癫痫发作且不能控制
相关指标 临床检查	①脑电图监测中发现棘波、多棘波等典型癫痫样放电或慢波节律爆发等非特异性异常放电；②脑毛细血管内皮细胞和激活的星形胶质细胞上多药耐药基因(MDR-1)及P-糖蛋白(Pgp)过度表达；③影像学检查：头颅CT或MRI检查，脑组织形态异常，大脑海马区出现神经元损伤；④血液常规检查、尿液常规检查、脑脊液常规检查及血液生化检查；⑤基因突变或携带致病基因

表 2 难治性癫痫中医诊断标准

Table 2 Diagnostic criteria of refractory epilepsy in traditional Chinese medicine

辨证分型	主症	次症	舌脉
风痰上扰	突然昏倒，四肢抽搐	双目上视，口中白沫，痰声辘辘，发后清醒，醒如常人；发病前自觉头昏眩晕，胸闷恶心，情志不畅	舌质淡红，苔白腻，脉滑
痰火扰神	突然昏倒，四肢抽搐，昏不知人	口中痰声辘辘，烦躁不安，气粗声高，口臭，小便黄，大便干	舌质红或暗红，苔黄腻，脉弦滑
瘀阻脑络	猝然昏仆，全身或局部瘈瘲抽搐	面部及口唇出现青紫色	舌紫暗有瘀点及瘀斑，脉涩
肝郁痰凝	口、眼、手等局部抽搐，或猝然昏仆，四肢抽搐，症状反复发作，病情缠绵，难以控制	幻视，或呕吐多汗，或言语障碍，或无意识的动作等；平素神情呆钝，喜静懒言，常暖气不舒，胸胁满闷，痰多	舌质常暗淡、舌苔白腻，脉弦滑
气滞血瘀	猝然昏仆，不省人事，口吐涎沫，全身抽搐。或一侧肢体抽搐、局部肌肉抽动、两眼直视或向一侧斜视，叫声如嘶	头痛，头晕，胸闷，急躁，易怒	舌黯，脉弦
心脾两虚	癫痫反复发作，长久不愈，突然昏倒；或可见全身乏力，头肩下垂	颜面苍白，口中白沫，手撒肢冷，大小便自遗	舌淡，苔薄白，脉细弱
肾虚精亏	癫痫屡发不已，发作时手足颤抖，但不甚强直	智力减退，头脑空痛，健忘，形体痿软，动作迟钝，腰酸肢冷，尿频	舌淡，苔薄白或滑腻，脉虚
心肾亏虚	癫痫频发，神思恍惚	健忘失眠，头晕目眩，目涩面晦，耳轮焦枯，腰膝酸软，大便干燥	舌质淡红，脉沉细而数
血虚风动	猝然仆倒，或局限性抽搐，或四肢抽搐无力	或面部烘热，或两目瞪视，手足蠕动，二便自遗	舌淡，少苔，脉细
肝肾阴虚	突然昏倒，或者出现失神小发作，肢体不自主抖动	言语謇涩，手足蠕动，失眠，头重脚轻，腰酸腿软	舌红，少苔，脉细或数

鸣，多为泡沫样痰；③面部及口唇颜色青紫；④烦躁不安，气高息粗或急躁易怒；⑤头痛眩晕，或头脑空痛；⑥失眠头痛，健忘；⑦手足抽动，四肢厥逆；⑧暖气不舒，胸胁满闷，或心情不悦；⑨口噤目闭，二便自遗；⑩语言障碍，或无意识动作。其中，每项主症赋值 30%，每项次症赋值 4%，共计 100%。

3 难治性癫痫动物模型分析

3.1 文献检索及结果 以“难治性癫痫”和“动物模型”为主题在中国知网(CNKI)数据库进行检索，检索年限为建库至 2023 年，检索到学术期刊文献 15 篇，学位论文 20 篇，会议论文 7 篇，学术成果 2 篇，共计 44 篇；以“refractory epilepsy” OR “drug resistant epilepsy” AND “animal model”为检索式在 PubMed 数据库上检索，检索年限为 2018 至 2023 年，共检索到文献 410 篇。

3.2 动物模型选择 在难治性癫痫动物模型的构建过程中，须满足以下标准以达到理想的科研与临床转化效果^[26]：①动物造模诱发的癫痫发作症状与患者癫痫发作症状相类似；②动物模型的评价应与药物对癫痫症状及脑电图的影响相结合；③模型对现行的标准抗癫痫药反应有限或无反应，以真实模拟癫痫的难治性；④在癫痫慢性治疗期间，应维持模型动物体内抗癫痫药的有效浓度，并保证其长期生命力。

目前难治性癫痫动物模型常选择的动物包括大鼠、小鼠、犬类等。其中，癫痫犬与人类难治性癫

痫临床特征相吻合，但犬类对抗癫痫药物的代谢速度较快，难以长期维持稳定有效的血药浓度以满足研究需求，因而目前较少用于难治性癫痫模型的研究。此外，包括听觉反射性癫痫犬、小鼠及光敏性癫痫狒狒在内的其他遗传性癫痫动物模型，其癫痫发作主要受外界条件影响而非自发出现。因此，它们在模拟难治性癫痫的临床状况方面有一定局限性，不是理想的难治性癫痫动物模型选择，因而在本文中不予讨论。小鼠和大鼠具有价格较低、繁殖力强、生存率高、饲养容易等优势，且其中枢神经系统在解剖结构^[27]、发育过程乃至基因表达等方面都与人类有着显著的相似性，因而在难治性癫痫研究中使用范围较广，常用品系有 SD 大鼠、Wistar 大鼠和 C57BL/6J 小鼠等。此外，转基因小鼠和基因敲除小鼠提供了选择性产生细胞或分子异常的可能性^[26]，如 Sema 3F 敲除小鼠模型^[28]和 Scn1a 基因敲除小鼠模型^[29]。若存在癫痫发作难治性的遗传背景，该类携带相应基因的小鼠可能会成为研究难治性癫痫和开发更有效的抗癫痫药物的理想模型。考虑到不同动物种类及同一动物种内不同品系之间存在着显著的生理和遗传差异，在选择实验动物及其品系时应依据具体实验目的和需求进行。

3.3 观察指标 难治性癫痫动物模型主要通过药物反应性、行为学表现、电生理学检查和病理学改变进行评价。

药物反应性：观察治疗前后癫痫发作的次数和严

重程度, 评估模型动物对抗癫痫药物的反应性及其可能的抗药性现象; 定期评估药物治疗对癫痫发作控制的长期效果, 确定抗癫痫药物的长期疗效; 观察维持治疗效果所需的药物剂量, 评价动物模型的耐药性; 评估对一个药物产生耐药性后, 是否也对其他药物产生耐药, 从而评估动物模型的交叉耐药性。

行为学表现: 按照改良 Racine 量表^[30-31]分级。0级: 无反应; 1级: 多动、烦躁和触须抽动; 2级: 点头, 头部阵挛和肌阵挛; 3级: 单侧或双侧肢体阵挛; 4级: 前肢阵挛发作伴跌倒; 5级: 全身强直-阵挛发作; 6级: 后肢伸展; 7级: 死亡。当小鼠达到连续3次第5级癫痫发作的标准时说明癫痫模型建立成功, 随后出现反复性、自发性癫痫发作。

电生理学检查: 通过脑电图(EEG)的观察和记录, 详细分析癫痫发作的频率和特定模式(如局部发作或全面发作), 评估癫痫发作严重程度, EEG波形的特征, 如波幅、频率和形态, 是评估癫痫严重程度和治疗效果的重要指标, 典型的癫痫相关EEG改变包括棘波、尖波、棘慢复合波、多棘慢复合波等。此外, 视频脑电图的监测应持续较长时间, 至少记录到3~5次的惯常发作, 以提高对致病区定位的准确性^[32]。

病理学改变: 难治性癫痫动物模型中观察到的病理学改变包括特定脑区内神经元的损伤或死亡、神经胶质细胞(如星形胶质细胞和小胶质细胞)的增生和活化。此外, 也存在突触结构的显著变化, 包括突触数量的增减、突触后密度的变化以及神经连接的重组, 该病理变化同时伴随着神经递质受体、离子通道和炎症因子等分子标记物的表达改变^[33]。同时, 血脑屏障的完整性受损、炎症反应的激活以及海马结构的改变^[34]也是难治性癫痫模型中常见的病理学特征。

3.4 造模方法及吻合度评价 根据现有研究^[35], 目前被广泛应用于难治性癫痫研究的动物模型包括体内、体外两大类模型。体外有神经元及脑片动物模型。神经元模型通过对体外培养的神经元施加刺激, 诱导其产生反复的自发性惊厥样放电。Sombati等^[36]将原代海马神经元暴露于无镁细胞外液3 h, 成功引起细胞出现持续自发的癫痫样放电, 从而构建了神经元细胞模型; Nadler^[37]则采用海人酸(kainic acid, KA)刺激体外培养的神经元膜表面使君子酸受体(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体)和海人酸

受体^[38], 导致 Ca^{2+} 在被激活的受体影响下内流, 引起神经元膜电位去极化^[39], 进一步导致神经元产生异常癫痫样放电。以上两种模型均被视为研究难治性癫痫机制的经典细胞模型, 在难治性癫痫的体外机制探索方面具有重要意义。对于脑片模型的构建, 一种有效的方法是对大鼠海马区域进行冠状位切片, 随后使用特定的缓冲液进行灌注。该缓冲液主要成分包括磺吡酮(sulfinpyrazone)、普鲁康酸(pluronic acid)和犬尿喹啉酸(kynurenic acid)^[40], 灌注后即可得到与人类颞叶癫痫机制相似的脑片模型。体外模型可以精确控制实验条件, 便于进行细胞和分子特定机制的研究, 但无法模拟体内的复杂环境, 且与机体的生理相关性较低, 可能会对最终实验结果的稳定性和可重复性产生影响, 因而在实际研究中通常需要与体内模型结合使用, 以确保研究结果的准确性和可靠性。体内模型有较多种类, 包括化学点燃模型、电点燃模型、微生物感染模型和遗传性癫痫动物模型等。体内模型能够更全面地模拟难治性癫痫的临床表现, 包括行为学改变和其他相关病理特征。鉴于体外模型在此方面的局限性, 本文后续将重点讨论体内模型。

为了使难治性癫痫的中西医诊断标准更加直观、清晰明了, 本文分别从西医和中医两个角度, 采用相应的临床吻合度概念。西医临床吻合度主要关注难治性癫痫的病因、发病机制、症状体征、辅助检查等方面与西医诊断标准的一致程度; 而中医临床吻合度则侧重于中医学对本病的病因病机、证候分型、舌脉表现的契合程度。现根据中西医临床诊断标准, 综合评价临床吻合度。根据相关研究^[22], 将综合吻合度 $\geq 80\%$ 的模型定为高吻合度模型, 吻合度 $60\% \sim 80\%$ 为中吻合度模型, 吻合度 $\leq 60\%$ 为低吻合度模型。

对以下模型的西医吻合度分析得: 锂-匹罗卡品模型吻合度为84%, 海人酸模型(全身/海马内)吻合度为84%, 杏仁核电点燃模型吻合度为84%, 转基因/基因敲除模型吻合度为84%, 属于高吻合度模型; 3-巯基丙酸模型吻合度为76%, 6Hz/6Hz改良角膜点燃模型吻合度为76%, 破伤风毒素癫痫模型吻合度为76%, 属于中吻合度模型; 脑脊髓炎病毒癫痫模型吻合度为46%, 属于低吻合度模型。中医吻合度分析以下10种模型都为中吻合度模型。动物模型总结及具体分析见表3。

表 3 难治性癫痫动物模型与中西医临床病症吻合情况

Table 3 The anastomoses between refractory epilepsy animal model and clinical symptoms of traditional Chinese and Western medicine						
模型类型	模型动物		造模方法	模型特点	耐药性	临床吻合度
化学点燃模型	锂-匹罗卡品模型 ^[41-43]	SD 大鼠/ Wistar 大鼠	先给与腹腔注射氯化锂 125 mg·kg ⁻¹ , 再腹腔注射匹罗卡品 45 mg·kg ⁻¹	造模方法简单易行, 易成功。癫痫发作易出现持续状态(SE), 发作时间长、发作频率高。脑电图变化及大鼠行为学表现比较明显。但大鼠脑组织损伤较明显, 动物死亡率较高	卡马西平、苯妥英钠耐药	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①②③, 吻合度较高(84%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与痰火扰神证较相符, 吻合度中
	海人酸模型(系统给药) ^[44]	Wistar 大鼠	全身给药、皮下、静脉或腹腔多次注射 5 mg/(kg·h ⁻¹)海人酸, 直至产生 SE	模型病理特点与人类颞叶癫痫的神经病理特征相似, 造模方法简单, 成本低廉, SE 持续时间长、频率高, 且无需进行手术操作, 不需考虑术后并发症影响, 但 SE 前需多次注射药物, 易产生偏差, 且会导致海马外区域损伤, 死亡率较高	卡马西平、苯妥英、丙戊酸盐耐药	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①②③, 吻合度较高(84%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与心脾两虚证较相符, 吻合度中
	海人酸模型(海马内局部给药) ^[45-46]	C57BL/6 小鼠等多类小鼠	将小鼠麻醉后固定于立体定位仪, 用微量注射泵吸取海人酸并注射到小鼠海马 CA3 区	可较好地模拟海马硬化等病理表现, 与人类内侧颞叶癫痫病理特征一致, 但死亡率较高	卡马西平、苯妥英、丙戊酸盐耐药	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①②③, 吻合度较高(84%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与心脾两虚证较相符, 吻合度中
	3-巯基丙酸模型(MP23 模型) ^[47]	瑞士白化小鼠	连续 23 d, 每天一次腹腔注射 3-巯基丙酸, 从第 1 天的 30 mg/kg 增加到第 23 天的 36 mg/kg ⁻¹	造模过程简易, 造模完成后耐药特性稳定, 模型耐药率较高, 死亡率较低, 能够识别用于控制 Pgp 介导的耐药性癫痫发作的药物治疗, 但需进一步实验评估予以验证和完善	苯妥英钠、苯巴比妥耐药	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①②, 吻合度适中(76%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与心脾两虚证较相符, 吻合度中
电点燃模型	杏仁核电点燃模型 ^[43, 48]	SD 大鼠	将麻醉后的大鼠放置于立体定位仪上, 在大鼠大脑杏仁核植入电极片, 采用双向方波刺激杏仁核	模型较稳定, 且拥有与人类更接近的发病机制, 但对于实验设备要求高, 制作困难, 成功率较低	苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪耐药	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①②, 吻合度适中(76%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与心脾两虚证较相符, 吻合度中
	6 Hz 角膜点燃模型 ^[49-50]	NMR1 小鼠/ CF1 小鼠	使用含麻醉剂的生理盐水浸泡小鼠角膜刺激电极, 然后将电极完全接触眼部进行角膜刺激, 固定频率 6 Hz, 脉冲宽度 0.2 ms, 持续时间 3 s	造模方法简单, 易重复, 造模时间短, 造模成功后病性发作时间较长。可减少外来物质对实验结果的影响, 较容易测定发作阈值, 但死亡率较高, 且对导致耐药癫痫治疗失败的慢性神经网络和神经细胞的变化反应较差	应用于多种抗癫痫药耐药筛选	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①③, 吻合度适中(76%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与心脾两虚证较相符, 吻合度中
	6 Hz 改良角膜点燃模型 ^[51]	C57BL/6J 小鼠	在电惊厥仪刺激下行角膜点燃(44 mA, 0.2 ms, 3 s, 6 Hz), 连续 3 周, 2 次/d, 两次间隔 > 4 h	在传统 6 Hz 角膜点燃模型基础上进行改良, 成功率更高, 耐药性更强, 为 6 Hz 模型的应用提供了新思路, 但在基础研究中应用较少	苯妥英钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪耐药; 中药方剂柴胡加龙骨牡蛎汤、天麻钩藤饮耐药	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①③, 吻合度适中(76%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与心脾两虚证较相符, 吻合度中
微生物感染模型	脑脊髓炎病毒癫痫模型 ^[52-53]	SJL/J 和 C57BL/6J 小鼠	在小鼠脑室内注射 Theiler 小鼠脑脊髓炎病毒(TMEV)的 DA 菌株感染小鼠, 诱发急性行为性癫痫发作	可有效模拟病毒感染引发的癫痫, 且在感染后发展成为自发性、反复发作的癫痫。模型特征类似于人类颞叶癫痫, 但死亡率较高, 感染后的初期尤甚	暂无	西医诊断相关指标: 临床表现②, 临床检查: ①③, 吻合度低(46%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与瘀阻脑络证较相符, 吻合度中
	破伤风毒素癫痫模型 ^[54-55]	SD 大鼠	用异氟醚麻醉大鼠后, 使用微量注射器和输液泵, 在大鼠右侧海马区的 CA3 区域注射 1 μL 破伤风毒素(TeNT)	可产生持续性、自发性癫痫发作, 模型特征与人类颞叶癫痫类似, 且模型较稳定, 适合进行长期治疗研究和药物反应性测试, 但操作较复杂, 对实验设备要求较高, 且产生的癫痫发作微弱而短暂	卡马西平、拉莫三嗪耐药	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①③, 吻合度适中(76%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与瘀阻脑络证较相符, 吻合度中
遗传性癫痫模型	转基因/基因敲除模型 ^[28-29]	C57BL/6J 小鼠	通过交配携带有特定转录因子的小鼠来生成特定于神经元类型的转基因/基因敲除模型, 使癫痫易于发作	可从癫痫的遗传基础和发病机制深入探究特定基因在癫痫发生中的作用, 模型接近临床实际情况, 但造模过程复杂, 成本过高	应用于多种抗癫痫药耐药筛选	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①③⑤, 吻合度高(84%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①⑨, 吻合度 68%, 与肝肾阴虚证较相符, 吻合度中
中医证型复制癫痫模型	阴痫证癫痫模型 ^[56]	Wistar 大鼠	通过高脂、寒凉中药饮食饲养赋予大鼠“阳虚痰湿内盛”体质, 后予腹腔注射氯化锂和匹罗卡品进行致病	在“锂-匹罗卡品”模型基础上加入中医病理因素, 使模型更接近人体阴痫证的病理状态, 但造模方法不成熟, 适用范围有限	尚不明确	西医诊断相关指标: 临床表现①②, 临床检查: ①③, 吻合度高(76%)。 中医相关指标: 主要症状①②, 次要症状①②③④⑥⑦⑧⑨, 吻合度 92%, 与心肾亏虚证较相符, 吻合度高

4 讨论

难治性癫痫是一种复杂的神经系统疾病,治疗难度较大且复发率较高,对患者的生理和心理健康造成严重影响,研究与难治性癫痫临床特征高度吻合的动物模型显得尤为重要。理想的动物模型能够模拟人类难治性癫痫的病症特点和反应模式,可为理解难治性癫痫的病理机制,测试新的药物或治疗方法,探索更有效的诊疗策略提供科学依据^[57]。因此,构建符合中西医临床特点的难治性癫痫动物模型,不仅对基础医学研究至关重要,同时也是推动临床治疗进步的关键环节。

目前,已知的难治性癫痫动物模型主要分为化学点燃模型、电点燃模型、微生物感染模型和遗传性癫痫动物模型等四大类型。分析发现,锂-匹罗卡品模型、海人酸模型、杏仁核电点燃模型和转基因/基因敲除模型与西医临床吻合度较高(84%),但模型机制和特点各有不同。

匹罗卡品能提高脑内胆碱代谢,促进神经元活性,破坏兴奋性神经元-抑制性动态平衡。锂(实验中通常以氯化物的形式使用,即氯化锂)是一种可以改变神经递质平衡的物质,能够增强匹罗卡品的作用^[41]。锂-匹罗卡品模型通过锂和匹罗卡品的联合作用,导致动物大脑中的神经元出现与人类癫痫状态神经活动类似的过度兴奋和同步化放电,从而引发癫痫样发作。锂-匹罗卡品模型所呈现的一系列病理变化,如炎症过程的激活、神经胶质细胞的增殖、神经元的显著减少和颗粒细胞苔藓纤维的增生^[3],与临床最常见的难治性癫痫-颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)相似,因而其经常被用于研究TLE的相关病理机制。遗憾的是该模型会对实验动物的脑组织造成严重的损害,增加实验动物的死亡风险,因此需联用阿托品等胆碱受体阻滞剂以降低死亡率^[35]。

海人酸模型的优缺点与锂-匹罗卡品模型类似,但其作用机制为通过激动谷氨酸受体增加神经元的兴奋性,从而引发癫痫发作。海人酸模型因其简便的制作方法得以在实验中被广泛应用,但其对苯巴比妥、地西泮等药物表现出较高的反应性^[45,58],因而为难治性癫痫动物模型的筛选造成了一定限制。此外,海人酸模型海马内给药的死亡率较全身给药低,小剂量多次给药的死亡率较大剂量单次给药低,因而在造模过程中可通过5 mg/(kg·h)的小剂量多次给药来降低死亡率^[59]。

杏仁核是动物大脑中最容易经电刺激引起点燃导致痫性发作的部位^[60],电刺激可激发锥体神经元和海马颗粒放电^[61],导致大脑神经网络可塑性的改变,重复的刺激逐渐降低神经元的发作阈值,最终导致动物产生自发的、全面的癫痫发作,从而有效模拟人类难治性癫痫的临床特征。杏仁核电点燃模型所诱发的癫痫发作类型为复杂性局灶性诱发癫痫大发作,与人类癫痫发作过程相类似,该模型已被广泛应用于探索难治性癫痫的发生机制以及筛选治疗方案^[62]。

遗传性癫痫动物模型,包括转基因模型和基因敲除模型,是在实验动物的基因组中插入或移除特定的基因,导致动物出现癫痫样的行为和电生理特征。被改变的基因通常涉及对神经元兴奋性、神经递质释放、离子通道功能等方面的调控,插入或敲除这些基因可能导致神经系统的失衡,从而增加癫痫发作的风险。转基因和基因敲除模型十分适合用于模拟难治性癫痫的特点,尤其是在理解遗传因素对癫痫发生和发展的影响方面。一些与难治性癫痫相关的基因突变具有较强的致死性^[35],这些弊端限制了相关转基因动物模型的开发。因此,尽管这类模型在理论上极具价值,但在实际应用中仍面临诸多挑战。在未来,转基因模型的优化和成功培育可能会成为研究难治性癫痫遗传背景和病理机制的重要方向。

3-巯基丙酸模型和6 Hz角膜点燃模型与西医临床吻合度一般(76%),3-巯基丙酸模型制作简易,且对苯妥英钠和苯巴比妥都有着极高的耐药性,具有潜在的推广应用价值^[58]。6 Hz/6 Hz改良角膜点燃模型易复制,造模时间短,造模成功后痫性发作时间长,较容易测定发作阈值。然而,尽管这两种模型各有优点,但其造模方法仍存在不足,且未经过广泛的实验复制及验证,因此在实际应用范围上受到一定限制。在微生物感染模型中,脑脊髓炎病毒癫痫模型(西医临床吻合度46%,吻合度低)和破伤风毒素癫痫模型(西医临床吻合度76%,吻合度中)通过向实验动物脑内注射病毒菌株或毒素,导致实验动物大脑异常激活,从而模拟出病理特征与人类颞叶癫痫类似的癫痫发作。尽管这两种模型在研究颞叶癫痫的病理生理机制方面具有重要价值,但它们也存在一定的局限性。其中,脑脊髓炎病毒癫痫模型与西医临床吻合度较低(目前尚未证实其对两种及以上一线抗癫痫药的耐药性,不完全满足西医对难治性癫痫的核心定义,即西医核心指标②),且该模型主要模拟的是由病毒感染引起的癫痫,与大多数

人类颞叶癫痫的病因不符。破伤风毒素癫痫模型诱发产生的癫痫发作微弱且短暂,其病变特点与人类颞叶内侧癫痫(MTLE)患者的癫痫发作存在一定差异,因而应用范围同样受限。

从中医角度分析,阴痫证癫痫模型与中医临床吻合度高(92%),但该模型造模期间并未进行抗癫痫药的耐药筛选,因而对于难治性癫痫动物模型的探讨价值有限。其余上述各模型与中医临床吻合度一般(68%)。虽然几种动物模型基本符合中医临床诊断标准中的两项主症,但几乎无法体现对中医“证候”的高度吻合。采用单因素造模法来进行动物模型的构建,往往集中于单一病因。单因素造模法虽然在研究某些疾病的病理过程和机制方面有明显优势,但对于难治性癫痫等多因素相互作用而产生的疾病,可能无法窥探到疾病的全貌。因此,将中医的整体观念和现代医学的局部分析方法相结合,可能会为更全面地理解和治疗难治性癫痫及其它复杂疾病提供新的视角。在结合中医诊断标准对辨证分型进行分析之后,可以观察到不同模型在证候表现上与临床常见的中医证型存在一定的相似性。例如,锂-匹罗卡品诱导的癫痫模型动物常表现出烦躁不安等特点,与临床上痰火扰神证的表现较为接近;海人酸模型、3-巯基丙酸模型、杏仁核电点燃模型和6 Hz角膜点燃模型则多见神疲乏力、四肢倦怠等症状,接近心脾两虚证的表现;脑脊髓炎病毒癫痫模型和破伤风毒素癫痫模型常伴有四肢抽搐、角弓反张等现象,显示出类似于瘀阻脑络证的证候;而遗传性癫痫模型则常见形体消瘦、肢体震颤等改变,与肝肾阴虚证的表现相仿。

由此表明,将中医辨证理论与现代医学理论指导下构建的动物模型相结合,可以从不同角度揭示疾病的本质特征。一方面,中医学对癫痫的辨证分型为动物模型的优化提供了新的思路,有助于构建与临床证型相对应的模型,为中医药治疗方案的研究提供实验依据。另一方面,动物模型所反映的客观指标变化,如脑电图异常、神经递质紊乱、细胞凋亡等,又可以为中医证候的评价标准和实质研究提供新的认识,推动中医药理论的现代化发展。

在难治性癫痫的中医辨证分型中,风痰上扰、肝郁痰凝、气滞血瘀、肾虚精亏和血虚风动等证候在目前尚缺乏相应的动物模型以供进行深入研究,这表明中医理论影响因素诱导的难治性癫痫动物模型的相关领域仍存在着较大的空白,或许会成为未来

的进一步研究方向。

现有的难治性癫痫动物模型在制备过程中尚未充分考虑中医学理论,如情志、饮食、环境等对动物生理状态的影响,且模型评价指标主要集中在癫痫发作频率、持续时间、异常放电等方面,对于中医所重视的证候特点关注不够。这导致动物模型虽然在形式上模拟了难治性癫痫的某些特征,但在实质上与中医辨证论治的思路尚有一定距离。未来应尝试将中医证候评估纳入模型评价体系,制定相应的动物中医证候评分量表,并结合现代医学检查手段,构建中西医结合的多维度评价指标,以求更全面地评判模型的临床相关性。因此,当前中医药动物模型的发展趋势是构建能够与中西医临床病症特点高度吻合的难治性癫痫动物模型^[63]。

在构建难治性癫痫动物模型时,应充分考虑中西医对疾病的认识。在西医理论指导下模拟疾病病理过程的基础上,还应结合中医学对本病病因病机的理解,如痰火扰神,心脾两虚等,从而在模型构建过程中综合反映中西医对疾病的差异和共性,形成与人类临床病症特点更加贴近的复合型动物模型。例如,如通过夹尾法、慢性束缚法、颈部带枷单笼喂养法等方式建立肝郁证模型^[64];采用高脂饲料喂饲法建立痰凝证模型^[65];使用夹尾+肾上腺素注射的方法建立气滞血瘀证模型^[66];应用惊恐伤肾结合劳倦游泳建立肾虚精亏证模型等^[67]。中医学强调“未病先防”,主张从饮食起居、情志调摄等方面早期干预病情。在难治性癫痫动物模型的构建过程中,可设置饮食调理(如低脂饮食)、情志调节(如音乐疗法)和适度运动等干预因素,观察其对模型癫痫发作、病程转归等各方面的影响。在模型构建中适度干预,不仅有助于深入理解中医防治癫痫的作用机制,也为难治性癫痫的早期综合防控提供新的思路。此外,考虑到中医理论中“阴阳平衡”及“五行生克”等重要原则,在模型复制过程中还可以通过调整实验动物的生活环境和饲养方式来模拟不同的阴阳失衡状态,如通过改变光照和温度条件,模拟环境中的阴阳变化,进而研究这些变化对模型动物的影响。

综上所述,难治性癫痫动物模型的构建和优化是一项复杂的系统工程,需要中西医理论的深度融合和多学科的协同创新,进一步加强中医理论与现代医学技术的有机结合。例如在中医理论指导下,应用行为学指标、生理生化指标等客观量化手段,动态评估动物模型的证候表现。同时,还可借助专家

共识和循证医学方法,对评估指标进行优化整合,建立一套科学、规范、可操作的中医证候模型评价体系。这既是对传统中医理论的传承与发展,也是将现代医学研究方法与传统医学理论体系相结合的有益尝试,进而为难治性癫痫的临床诊疗和基础研究提供更加严谨可靠的实验依据。中医药在难治性癫痫防治中的独特优势,需要在动物模型构建中得到更好的体现。立足中医“痫证”的病因病机,对动物选择、造模方法和评价指标等各环节进行优化,对于构建符合中西医临床特点的动物模型具有重要意义。

参考文献:

- [1] 郭艳芹, 郭晓玲. 神经病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 11.
- [2] 李志强, 张鸿. 耐药性癫痫的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(4): 342-347.
- [3] 陈睿, 薛国芳. 难治性癫痫动物模型的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(5): 431-435.
- [4] DEVINSKY O, VEZZANI A, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18024.
- [5] HØIE B, SOMMERFELT K, WAALER P E, et al. Psychosocial problems and seizure-related factors in children with epilepsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(3): 213-219.
- [6] KOMARAGIRI A, DETYNECKI K, HIRSCH L J. Seizure clusters: a common, understudied and undertreated phenomenon in refractory epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2016, 59: 83-86.
- [7] 许飞, 孙红斌. 难治性癫痫动物模型研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2007, 33(2): 87-89.
- [8] 洪诗英, 苏化庆. 难治性癫痫发病机制的研究进展[J]. 实用临床医学, 2023, 24(1): 112-115.
- [9] PÉREZ-PÉREZ D, FRÍAS-SORIA CL, ROCHA L. Drug-resistant epilepsy: from multiple hypotheses to an integral explanation using preclinical resources[J]. Epilepsy Behav, 2021, 121(Pt B): 106430.
- [10] LAZAROWSKI A, MASSARO M, SCHTEINSCHNAIDER A, et al. Neuronal MDR-1 gene expression and persistent low levels of anticonvulsants in a child with refractory epilepsy[J]. Ther Drug Monit, 2004, 26(1): 44-46.
- [11] LÖSCHER W, POTSCHKA H, SISODIYA S M, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(3): 606-638.
- [12] REMY S, GABRIEL S, URBAN BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy[J]. Ann Neurol, 2003, 53(4): 469-479.
- [13] ROGAWSKI M A, JOHNSON M R. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness[J]. Epilepsy Curr, 2008, 8(5): 127-130.
- [14] TANG F, HARTZ A M S, BAUER B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. front neuro[J]. 2017, 8: 301.
- [15] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 172-173.
- [16] 张静, 苟玉兰. 难治性癫痫的中医药治疗进展[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(4): 77-78.
- [17] 付伶俐, 惠波波, 张晓乐, 等. 中医药治疗难治性癫痫研究进展[J]. 河北中医, 2023, 45(7): 1227-1232.
- [18] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes[J]. Epilepsia, 1989, 30(4): 389-399.
- [19] SCHEFFER I E, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.
- [20] BEGHI E, SANDER J W. The ILAE classification of seizures and epilepsies: implications for the clinic[J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(3): 179-183.
- [21] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南·癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 7-10.
- [22] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 165-169.
- [23] 辽宁中医药大学学报编辑部. 痫病的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001. 1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(8): 256.
- [24] 高颖. 中医临床诊疗指南释义·脑病分册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 91-99.
- [25] 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, 27(12): 3072-3076.
- [26] LÖSCHER W. Animal models of intractable epilepsy[J]. Prog Neurobiol, 1997, 53(2): 239-258.
- [27] 占梦玲, 曹明卓, 李秀敏, 等. 基于中西医临床病症特点的癫痫动物模型分析[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 177-181.
- [28] LI Z, JAGADAPILLAI R, GOZAL E, et al. Deletion of semaphorin 3F in interneurons is associated with decreased GABAergic neurons, autism-like behavior, and increased oxidative stress cascades[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(8): 5520-5538.
- [29] DUTTON S B, SAWYER N T, KALUME F, et al. Protective effect of the ketogenic diet in Scn1a mutant mice[J]. Epilepsia, 2011, 52(11): 2050-2056.
- [30] DEPAULA-SILVA A B, HANAK T J, LIBBEY J E, et al. Theiler's murine encephalomyelitis virus infection of SJL/J and C57BL/6J mice: models for multiple sclerosis and epilepsy[J]. J Neuroimmunol, 2017, 308: 30-42.
- [31] GERHAUSER I, HANSMANN F, CIURKIEWICZ M, et al. Facets of theiler's murine encephalomyelitis virus-induced diseases: an update[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 448.
- [32] 中国抗癫痫协会, 中华医学会神经外科学分会神经生理学组, 中华医学会神经病学分会癫痫与脑电图学组, 等. 癫痫外科手术前评估中国专家共识(2022版)[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(10):

- 973-979.
- [33] WONG M, ROPER S N. Genetic animal models of malformations of cortical development and epilepsy[J]. *J Neurosci Methods*, 2016, 260: 73-82.
- [34] SISODIYA S. Etiology and management of refractory epilepsies[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(6): 320-330.
- [35] 顾友余, 陈文杰, 秦炯. 癫痫研究中常用的体外模型及啮齿类动物模型[J]. *生理科学进展*, 2019, 50(5): 375-380.
- [36] SOMBATI S, DELORENZO R J. Recurrent spontaneous seizure activity in hippocampal neuronal networks in culture[J]. *J Neurophysiol*, 1995, 73(4): 1706-1711.
- [37] NADLER J V. MINIREVIEW. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy[J]. *Life Sci*, 1981, 29(20): 2031-2042.
- [38] MEADE A J, MELONI B P, MASTAGLIA F L, et al. AP-1 inhibitory peptides attenuate in vitro cortical neuronal cell death induced by kainic acid[J]. *Brain Res*, 2010, 1360: 8-16.
- [39] XU J H, TANG F R. Voltage-dependent calcium channels, calcium binding proteins, and their interaction in the pathological process of epilepsy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2735.
- [40] CHIAVEGATO A, ZUROLO E, LOSI G, et al. The inflammatory molecules IL-1 β and HMGB1 can rapidly enhance focal seizure generation in a brain slice model of temporal lobe epilepsy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 155.
- [41] VIZUETE A F K, HENNEMANN M M, GONÇALVES C A, et al. Phase-dependent astroglial alterations in li-pilocarpine-induced status epilepticus in young rats[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 2730-2742.
- [42] BANKSTAHL J P, LÖSCHER W. Resistance to antiepileptic drugs and expression of P-glycoprotein in two rat models of status epilepticus[J]. *Epilepsy Res*, 2008, 82(1): 70-85.
- [43] 王丽琨, 周鑫, 伍国锋, 等. 建立杏仁核电刺激慢点燃和匹罗卡品化学点燃耐药性颞叶癫痫模型并对比癫痫发作和海马超微结构的变化[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(2): 112-115.
- [44] PARK J A, LEE C H. Effect of rufinamide on the kainic acid-induced excitotoxic neuronal death in the mouse hippocampus[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(7): 776-783.
- [45] KLEIN S, BANKSTAHL M, LÖSCHER W. Inter-individual variation in the effect of antiepileptic drugs in the intrahippocampal kainate model of mesial temporal lobe epilepsy in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 90: 53-62.
- [46] 苗育静. 海人藻酸建立内侧颞叶癫痫小鼠模型的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [47] ENRIQUE A, GOICOECHEA S, CASTAÑO R, et al. New model of pharmacoresistant seizures induced by 3-mercaptopropionic acid in mice[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 129: 8-16.
- [48] SEEGER S, POTSCHKA H, LÖSCHER W. Expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in brain capillary endothelial cells and brain parenchyma of amygdala-kindled rats[J]. *Epilepsia*, 2002, 43(7): 675-684.
- [49] FLOREK-LUSZCZKI M, WLAZ A, KONDRAT-WROBEL M W, et al. Effects of WIN 55, 212-2 (a non-selective cannabinoid CB1 and CB 2 receptor agonist) on the protective action of various classical antiepileptic drugs in the mouse 6 Hz psychomotor seizure model[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121(7): 707-715.
- [50] 高青, 曾贵荣, 欧阳冬生. 6 Hz角膜点燃癫痫动物模型的研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(3): 393-398.
- [51] 陆海美, 谢美娟, 李娜等. 6 Hz角膜点燃耐药癫痫小鼠模型改良及3种中药方剂的作用[J]. *药理学学报*, 2018, 53(7): 1048-1053.
- [52] NILSEN K E, WALKER M C, COCK H R. Characterization of the tetanus toxin model of refractory focal neocortical epilepsy in the rat[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 179-187.
- [53] FERECSEKÓ A S, JIRUSKA P, FOSS L, et al. Structural and functional substrates of tetanus toxin in an animal model of temporal lobe epilepsy[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(2): 1013-1029.
- [54] RACINE RJ, STEINGART M, MCINTYRE D C. Development of kindling-prone and kindling-resistant rats: selective breeding and electrophysiological studies[J]. *Epilepsy Res*, 1999, 35(3): 183-195.
- [55] KUMAR S, IVANOV S, LAGUNIN A, et al. Bioinformatics guided rotenone adjuvant kindling in mice as a new animal model of drug-resistant epilepsy[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 147: 105754.
- [56] 邓楚欣. 阴痫大鼠模型的建立与证候评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [57] LÖSCHER W, WHITE H S. Animal models of drug-resistant epilepsy as tools for deciphering the cellular and molecular mechanisms of pharmacoresistance and discovering more effective treatments[J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1233.
- [58] 刘钱坤, 陈阳美. 耐药癫痫动物模型的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2022, 8(4): 331-337.
- [59] SHARMA A K, REAMS R Y, JORDAN W H, et al. Mesial temporal lobe epilepsy: pathogenesis, induced rodent models and lesions[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(7): 984-999.
- [60] 孔淑贞, 彭森. 难治性癫痫动物模型研究进展[J]. *重庆工商大学学报(自然科学版)*, 2009, 26(1): 93-96, 100.
- [61] NIRWAN N, VYAS P, VOHORA D. Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: a narrative review[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(7): 757-770.
- [62] ZHANG Q, WU Z C, YU J T, et al. Anticonvulsant effect of unilateral anterior thalamic high frequency electrical stimulation on amygdala-kindled seizures in rat[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(2-3): 221-226.
- [63] 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药病证结合动物模型的现代应用研究及思考[J]. *中草药*, 2019, 50(16): 3971-3978.
- [64] 王凤, 张会永, 李芹, 等. 肝郁证动物模型造模方法与模型评价研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 934-939.
- [65] 孙璐, 黄水清. 动脉粥样硬化动物模型与中医证候相关性研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(3): 337-339.
- [66] 秦书芝. 三首活血化痰方药对气滞血瘀模型大鼠红细胞膜生物学指标的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [67] 李国辉, 黄晓巍, 王雨辰, 等. 肾虚证动物模型研究进展[J]. *人参研究*, 2022, 34(3): 45-49.

(编辑: 修春)