

## 科学技术进步奖公示内容

一、 项目名称：癫痫的炎症机制与潜在药物治疗策略

二、 提名者及提名意见（包含提名等级）：

提名者：陕西省教育厅

提名意见：项目在大鼠模型首次发现 FTY720 可抑制癫痫诱发的 P-gp 过表达；血浆 IL-6、IL-17A、IFN- $\gamma$  水平与发作严重程度相关；ASK1 激活直接上调 MMP-9，导致血脑屏障功能障碍。揭示炎症和氧化应激在癫痫中的关键作用。项目首次证实黄连素具抗癫痫作用，甘草酸通过抑制 HMGB1 和神经保护作用，减轻癫痫发作，为临床转化提供依据。

成果已发表 SCI 论文、中文核心、授权发明专利，完成相关科研项目并验收，为药物难治性癫痫提供了可转化的候选药物和干预靶点，显著推动了癫痫炎症学说的深化及精准治疗策略的发展。项目理论创新突出，技术体系完整，实验数据可靠，临床应用前景明确，对神经科学领域科技进步具有重要推动作用。

提名等级：提名该项目为陕西省科学技术进步奖三等奖。

三、 项目简介：

所属科学技术领域：

本项目属于神经病学学科，属于医学研究和试验发展，是陕西省重点发展的人口与健康领域。项目来源：1. 陕西省科学技术研究发展计划项目：芬戈莫德（FTY720）抑制星形胶质细胞钙信号治疗癫

痫认真功能障碍的分子机制研究（2016SF-296）；2. 陕西省教育厅专项科研计划项目：FTY720 抑制难治性癫痫大鼠痫性发作及其机制研究（15JK1621）；3. 陕西省教育厅专项科研计划项目：中性粒细胞与血脑屏障的破坏在慢性癫痫中作用机制研究（2010JK811）。

### **主要研究内容：**

1. 本项目在癫痫发作与炎症反应、氧化应激的相关研究中，揭示了基质金属蛋白酶-9（Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9）在癫痫发作后的脑脊液中显著升高，这与血脑屏障功能障碍和炎症反应有关。凋亡信号调节激酶 1（Apoptosis Signal-regulating Kinase 1, ASK1）在调控基质金属蛋白酶-9（MMP-9）表达中的作用。活动性癫痫患者血浆中白介素-6（Interleukin-6, IL-6）、白介素-17A（Interleukin-17A IL-17A）和干扰素- $\gamma$ （Interferon-gamma, IFN- $\gamma$ ）水平的变化。相关研究为癫痫的炎症机制提供了新的见解。
2. 本项目在癫痫发作的潜在治疗相关研究中，揭示了黄连素能够延迟首次发作时间，减少癫痫持续状态（Status Epilepticus, SE）的发生，黄连素通过减轻氧化应激和炎症反应，显示出抗癫痫发作的效果。芬戈莫德（FTY720）能够减轻 P-糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）的过表达，并可能通过抑制鞘氨醇-1-磷酸受体 1（Sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1）介导的炎症反应来改善抗癫痫药物的脑内递送。甘草酸通过抑制高迁移率族蛋白 B1（High Mobility Group Box B1 protein, HMGB1）的释放和减轻炎症反应，显示出在癫痫模型中的神经保护效果。这些研究为癫痫发

作的治疗提供了新的潜在治疗策略。

#### 四、 客观评价：

（1）**P-gp**、**HMGB1**、**MMP-9** 和炎症细胞在癫痫发病机制中的作用。**P-gp** 是一种跨膜转运蛋白，主要负责将药物和其他物质从细胞内排出。在癫痫的治疗中，**P-gp** 的过度表达可能导致抗癫痫药物的耐药性，因为它可以减少药物在大脑中的浓度。研究表明，**P-gp** 的表达水平在难治性癫痫（**TRE**）患者的脑组织中升高，这可能是导致药物疗效降低的主要原因之一。此外，**P-gp** 的编码基因 **ABCB1** 的多态性也可能影响其功能，进而影响抗癫痫药物的转运和分布。

**HMGB1** 是一种在细胞损伤和炎症反应中起重要作用的非组蛋白染色体结合蛋白。在癫痫发病机制中，**HMGB1** 的释放可能加剧炎症反应和神经损伤。研究显示，**HMGB1** 可以通过与 **TLR4**（**Toll** 样受体 4）结合，激活 **NF- $\kappa$ B** 信号通路，进而促进炎症细胞因子的产生，这在癫痫的发病过程中可能起到关键作用。**MMP-9** 是一种参与组织重塑和炎症反应的酶，其活性在癫痫发作后增加。**MMP-9** 能够破坏血脑屏障，导致炎症细胞和细胞因子进入大脑，加剧神经炎症和神经元损伤。因此，**MMP-9** 的抑制可能成为治疗癫痫的潜在策略。炎症细胞，如巨噬细胞和微胶质细胞，在癫痫发病中也扮演重要角色。它们在脑损伤后被激活，释放炎症介质，如细胞因子和化学趋化因子，这些介质可以进一步激活其他炎症细胞，形成恶性循环，导致神经元功能丧失和癫痫发作。**P-gp**、**HMGB1**、**MMP-9** 和炎症细胞在癫痫发病机制中的作用是多方面的，涉及药物耐药性、神经保护、炎症反应和组织重

塑等多个层面。

(2) 随着对癫痫发病机制的深入研究,一些新的药物和治疗靶点逐渐被发掘。**FTY720** 是一种 1-磷酸鞘氨醇 (**S1P**) 受体激动剂,具有抗炎和神经保护作用,能够通过调节免疫反应和维持血脑屏障的完整性来减轻脑损伤。在癫痫治疗方面,**FTY720** 可能通过减少炎症细胞的浸润和降低炎症因子的表达来发挥作用。此外,**FTY720** 还显示出受体非依赖性作用,包括细胞内靶标结合和表观遗传调控,这些作用可能为癫痫治疗提供新的策略。黄连素是从中药黄连中提取的一种生物碱,具有广泛的药理作用,包括抗炎、抗氧化和抗肿瘤等。在癫痫治疗中,黄连素可能通过抑制炎症反应、减少氧化应激和保护神经元免受损伤来发挥作用。黄连素还能够调节神经递质的释放,从而影响神经兴奋性。系统评价表明,黄连素具有抗癫痫、抗氧化、抗炎、抗凋亡和神经保护作用。甘草酸是一种天然化合物,具有抗炎和免疫调节作用。在癫痫治疗中,甘草酸可能通过抑制炎症细胞因子的产生和减轻神经炎症来发挥作用。此外,甘草酸还能够影响神经递质的平衡,从而调节神经元的兴奋性和抑制性。**ASK1** 是一种应激激活蛋白激酶,参与细胞应激反应和炎症信号通路。在癫痫发病机制中,**ASK1** 可能通过调节炎症反应和细胞凋亡来影响神经元的存活。抑制 **ASK1** 的活性可能有助于减轻癫痫发作后的脑损伤。**MMP-9** 是一种参与组织重塑和炎症反应的酶,其活性在癫痫发作后增加。**MMP-9** 能够破坏血脑屏障,导致炎症细胞和细胞因子进入大脑,加剧神经炎症和神经元损伤。因此,**MMP-9** 的抑制可能成为治疗癫痫的潜在策略。**FTY720**、

黄连素、甘草酸、ASK1 和 MMP-9 在抗癫痫治疗方面展现出潜在的疗效。这些药物和分子靶点的研究为癫痫的治疗提供了新的视角，但仍需要更多的临床试验和基础研究来验证它们的安全性和有效性。

五、 应用情况：

本项目研究发表论文及相关综述 10 篇，发明专利 1 项。本项目研究发表主要论文 6 篇，其中 SCI（科学引文索引）收录 5 篇，CNKI（中国知网）收录 1 篇。主要 6 篇论文检索 Web of Science 核心合集数据库检索，查询到累计被引用 165 篇次，检索 CCD（中国引文数据库）数据库，查询到累计被引用 7 篇次。

癫痫是一种复杂的神经系统疾病，其特征是反复发作的脑神经元异常放电，导致大脑功能障碍。全球约有 7000 万人受到癫痫的影响，其中约 30% 的患者对现有抗癫痫药物治疗无效，称为难治性癫痫。癫痫的发病机制涉及多种因素，包括遗传、环境、代谢和免疫等，但其确切机制尚未完全明了。现有的抗癫痫药物主要通过作用于离子通道来防止癫痫发作，但这些药物往往只能控制症状。本研究通过探索癫痫的炎症机制，为癫痫提供潜在的药物治疗策略。

六、 主要知识产权和标准规范等目录：（限 10 条，所列专利证书颁发日期、标准规范发布日期、论文发表日期应在 2024 年 12 月 31 日前。）

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家（地区）	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	论文	Berberine exerts an anticonvulsant effect and ameliorates memory impairment and oxidative stress in a pilocarpine-induced epilepsy	新西兰	2014.10:2139-2145	2014 年 11 月 13	Neuropsychiatric Disease and Treatme	西安医学院	Fei gao（第一作者），Ying gao,

		model in the rat				nt		Yang-feng , liu li Wang, Ya-jun li (通 讯作 者)
2	论文	The Sphingosine 1-Phosphate Analogue FTY720 Alleviates Seizure-induced Overexpression of P-Glycoprotein in Rat Hippocampus	欧洲	2018. 123:1 4-20	2018 年 01 月 18	Basic & Clinical Pharmac ology & Toxicolo gy	西安 医学 院	Fei Gao (第一 作者),Yi ng Gao,Fa ngling Meng, Chunm ei Yang, Jiangfe ng Fu, Yajun Li (通 讯作 者)
3	论文	Glycyrrhizin, an HMGB1 inhibitor, exhibits neuroprotective effects in rats after lithium Pilocarpine-induced status epilepticus	欧洲	2019. 71:39 0-399	2018 年 11 月 12	Journal of Pharmac y and Pharmac ology	西安 医学 院	Ya-jun Li (通 讯作 者) ,L in Wang, Bei Zhang, Fei Gao, Chun- Mei Yang
4	论文	Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy	欧洲	2017. 135:6 63-33 9	2016 年 09 月 04	Acta Neurolo gica Scandina vica	西安 医学 院	F. Gao (第一 作者),Y. Gao,S.

								-j. Zhang, X. Zhe, F.-l. Meng, H. Qian, B. Zhang, Y.-j. Li (通讯作者)
5	论文	Disruption of the blood-brain barrier after generalized tonic-clonic seizures correlates with cerebrospinal fluid MMP-9 levels	欧洲	2013. 10:80-89	2013 年 07 月 05	Journal of Neuroinflammation	西安医学院	Ya-Jun Li (通讯作者), Zheng-Hai Wang, Bei Zhang, Xiao Zhe
6	论文	凋亡信号调节激酶 1 上调基质金属蛋白酶-9 表达促进癫痫发作	中国	2018. 34:1411-1415	2018 年 06 月 27	实用医学杂志	西安医学院	折潇 (第一作者), 王林, 张世俊, 张蓓, 李亚军 (通讯作者)
7	发明专利	西维来司他作为治疗癫痫病药物的应用	中国	ZL 2014 1068 4257. 3	2016 年 8 月 24 日	2207712	李亚军、王林	李亚军、王林

## 七、 主要完成人情况：

排名	姓名	技术职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
1	高飞	主任医师	副院长	西安医学院第一附属医院	西安医学院	1.首次在大鼠模型中研究 FTY720 对癫痫发作引起的 P-gp 过度表达的影响，揭示了癫痫患者血浆中特定炎症细胞因子（如 IL-6、IL-17A 和 IFN- $\gamma$ ）的显著变化与癫痫严重程度的相关性。 2.首次研究大鼠模型中黄连素的抗癫痫作用。第 1. 2. 3. 4 代表性论文的作者。
2	李亚军	主任医师	院长	西北妇女儿童医院	西安医学院	参与项目总体方案研究和实施计划制定，在本项目的科研及实施过程中，进行组织、协调及关键技术的决策。对创新点 1.2 做出创造性的贡献。第 1.2.3.4.5.6 代表性论文的作者，发明专利的发明人。
3	折潇	主治医生	神经内科副主任	西安医学院第一附属医院	西安医学院	针对技术难点和创新点进行技术攻关、实验方案的组织、实施工作。对创新点 1.2 做出重大贡献。第 4.5.6 代表性论文的作者。
4	王林	主治医生	无	西安医学院第一附属医院	西安医学院	针对技术难点和创新点进行技术攻关、实验方案的



						组织、实施工作。对创新点 1.2 做出重大贡献。第 3.6 代表性论文的作者，是发明专利的发明人。
--	--	--	--	--	--	---

#### 八、 主要完成单位及创新推广贡献：

排 名	完成单位	创新推广贡献
1	西安医学院	项目的总体规划方案及方案设计第一完成人，制定项目总体研究方案和实施计划，主持项目的总体研究工作，对创新点 1、2 做出创造性贡献。本项目第二完成人参与项目的总体方案研究和实施计划制定，在本项目的科研和实施过程中，进行组织、协调及关键技术的决策，为本项目的顺利实施做出重大贡献，对创新点 1.2 做出创造性的贡献。本项目第三和第四完成人，针对技术难点和创新点进行技术攻关、实验方案的组织、实施工作。对创新点 1.2 做出重大贡献。参与本项目的所有完成人，在项目实施期间均在西安医学院工作。

#### 九、 完成人合作关系说明：（合作方式包括专著合著、论文合著、共同立项、共同知识产权、共同获奖、共同参与制定标准规范、产业合作等。）

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作起始时间	合作完成时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	高飞, 李亚军/1.2	2010	2019	Berberine exerts an anticonvulsant effect and ameliorates memory impairment and oxidative stress in a pilocarpine-induced epilepsy model in the rat.	附件 1.1.1
2	论文合著	高飞, 李亚军/1.2	2010	2019	The Sphingosine 1-Phosphate Analogue FTY720 Alleviates Seizure-induced Overexpression of	附件 1.1.1

					P-Glycoprotein in Rat Hippocampus.	
3	论 文 合 著	李亚军, 王林, 高 飞/2.4.1	2010	2019	Glycyrrhizin, an HMGB1 inhibitor, exhibits neuroprotective effects in rats after lithium Pilocarpine-induced status epilepticus.	附 件 1.1.1
4	论 文 合 著	高飞, 李 亚军, 折 潇/1.2.3	2010	2019	Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy.	附 件 1.1.1
5	论 文 合 著	李亚军, 折潇/2.3	2010	2019	Disruption of the blood-brain barrier after generalized tonic-clonic seizures correlates with cerebrospinal fluid MMP-9 levels	附 件 1.1.1
6	论 文 合 著	折潇, 李 亚军, 王 林/3.2.4	2010	2019	凋亡信号调节激酶 1 上调基质金属蛋白酶-9 表达促进癫痫发作	附 件 1.1.1
7	共 同 知 识 产 权	李亚军, 王林/1.4	2010	2019	西维来司他作为治疗癫痫病药物的应用	附 件 1.1.2