

氯巴占与大麻二酚辅助治疗 Lennox-Gastaut 综合征新进展

石静天^{1,3}, 陈超阳¹, 杨 婷¹, 魏 然¹, 张玄龄¹, 王梓凝¹, 胡晓娟³, 周 颖^{1,2}

北京大学第一医院¹药剂科²药物临床试验机构, 北京 100034

³北京大学第一医院宁夏妇女儿童医院(宁夏回族自治区妇幼保健院)药剂科, 银川 750001

通信作者: 周 颖, E-mail: zhouying0321@126.com

【摘要】 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 是一种严重的癫痫性脑病。近年来, 已有多种药物被批准用于治疗 LGS。美国食品药品监督管理局分别于 2011 年 10 月和 2018 年 6 月批准了氯巴占、大麻二酚辅助治疗 LGS。本文从氯巴占和大麻二酚的化学结构、药理作用、疗效、安全性、药物相互作用等方面进行综述, 以介绍两种药物的研究现状和已有成果。

【关键词】 罕见病; Lennox-Gastaut 综合征; 氯巴占; 大麻二酚; 孤儿药

【中图分类号】 R742.1; R96 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)02-0252-08

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.02.016

Advances in the Adjunctive Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome with Clobazam and Cannabidiol

SHI Jingtian^{1,3}, CHEN Chaoyang¹, YANG Ting¹, WEI Ran¹, ZHANG Xuanling¹, WANG Zining¹,
HU Xiaojuan³, ZHOU Ying^{1,2}

¹Department of Pharmacy, ²Drug Clinical Trial Facility, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

³Department of Pharmacy, Peking University First Hospital Ningxia Women and Children's Hospital,
Ningxia Hui Autonomous Region Maternal and Child Health Hospital, Yinchuan 750001, China

Corresponding author: ZHOU Ying, E-mail: zhouying0321@126.com

【Abstract】 Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is a severe, epileptic encephalopathy. In recent years, a variety of drugs have been approved for the treatment of LGS. The U. S. Food and Drug Administration approved clobazam and cannabidiol as adjunctive therapy for LGS in October 2011 and June 2018, respectively. This article provides an overview of clobazam and cannabidiol, including their chemical structures, pharmacological actions, curative effects, safety profile, drug interactions, to introduce the current state of research and the achievements of both drugs.

【Key words】 rare diseases; Lennox-Gastaut syndrome; clobazam; cannabidiol; orphan drugs

J Rare Dis, 2024,3(2):252-259

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种罕见的、年龄相关性的发育性癫痫性脑病, 多发生于 1~8 岁儿童, 男孩较女孩更常见^[1]。LGS 的发病率预估有 5.78~60.80/10 万人^[2]。LGS 的预后较差, 治疗困难。中国、美国及欧盟已将 LGS 列为罕见病^[3-5]。

氯巴占于 1966 年首次合成, 并于 1969 年首次发表。在澳大利亚 (1970 年) 和法国 (1974 年), 氯巴占被批准用于治疗焦虑症^[6]。2005 年, 氯巴占在加拿大被批准作为局灶起源知觉障碍癫痫发作、全面性强直阵挛发作、肌阵挛发作的添加用药^[7]。2007 年, 氯巴占在美国获得孤儿药资格认定, 并于 2011 年 10 月被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于 2 岁及以上 LGS 患儿的辅助治疗^[8]。氯巴占目前尚未在中国上市, 通过临时进口途径, 该药已被批准于国内 50 家定点医疗机构内使用^[9]。

大麻二酚是在大麻中发现的 140 多种大麻素之一, 于 1940 年由 Adams 等^[10]首次从大麻中分离出来。1946 年发现大麻二酚非精神类成分, 无致幻作用^[11]。由于大麻二酚具有显著的抗惊厥及抗癫痫活性, 2018 年 6 月 25 日美国 FDA 批准了一种口服高纯度大麻二酚提取物液体剂 epidiolex, 用于 1 岁及以上 LGS、Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 患儿的辅助治疗^[12], 并于 2020 年批准其新适应证, 即结节性硬化症^[13]。此外, 欧洲药品管理局和英国国家卫生与临床优化研究所还批准了 epidiolex 与氯巴占联合使用治疗 2 岁及以上 LGS、DS 患儿^[14-16]。诸多研究证明^[17-19], 氯巴占和大麻二酚之间存在药代动力学和药效学相互作用。本文从氯巴占和大麻二酚的化学结构、药理作用、疗效、安全性、药物相互作用等方面进行综述, 以介绍两种药物的研究现状和已有成果。

1 Lennox-Gastaut 综合征概述

Henri Gastaut 博士于 1966 年首次描述了 LGS^[20], William G. Lennox 博士曾描述过 LGS 的脑电图特征^[21], 故以这两位神经科医生的名字命名为 Lennox-Gastaut 综合征。LGS 临床表现为耐药性的多种类型癫痫发作、广泛性慢棘-慢复合波的脑电图表现和智力障碍^[22-24]。癫痫发作始于儿童早期, 多发生于 1~8 岁儿童, 在 3~5 岁达到高峰, 可见强直性发

作、失张力发作、不典型失神发作、肌阵挛发作、全面强直-阵挛发作等多种发作类型^[1,23-24]。

LGS 病因复杂, 可分为两种亚型, 即继发性/有症状的 LGS 和特发性/隐源性的 LGS, 具体可包括围产期脑损伤、脑发育异常、脑膜炎、遗传代谢病、基因突变等^[23-25]。在继发性 LGS 中, West 综合征虽不是 LGS 的特异性病因, 但有部分 LGS 患儿有 West 综合征的既往病史^[23], 且这部分患儿临床症状通常更严重^[26]。

LGS 的治疗包括药物治疗和非药物治疗, 多数 LGS 治疗困难, 预后较差, 实现癫痫无发作可能性小, 许多患儿在成年后继续反复发作, 故 LGS 治疗旨在控制癫痫发作的频率。通常优先考虑强直性发作和失张力发作的控制, 因为可能导致患者跌倒, 存在损伤风险^[24,27-29]。

2 氯巴占用于 Lennox-Gastaut 综合征的治疗研究

2.1 氯巴占的结构和药理作用

氯巴占的化学名称为 7-氯-1-甲基-5-苯基-1,5-苯并二氮杂萘-2,4(3H)-二酮, 分子结构式见图 1。其确切药理作用机制尚不完全清楚, 但认为其与 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)_A 受体的苯二氮杂位点结合, 增加了氯离子通道的开放频率, 从而增强 GABA 能神经元的抑制作用有关^[30-33]。区别于典型的 1,4-苯二氮杂类药物, 氯巴占在二氮杂环的第 1 位和第 5 位有氮原子, 属于 1,5-苯二氮杂类药物。由于这种结构差异, 氯巴占主要作用于 GABA_A 受体的 α 2 亚基, 而 1,4-苯二氮杂类药物主要与 GABA_A 受体的 α 1 亚基相结合^[30,32-33]。GABA_A 受体的 α 1、 α 2 亚基均具有抗癫痫的作用, 但 α 1 亚基镇静作用更强, α 2 亚基抗焦虑作用更好^[31-33]。因此, 氯巴占在发挥其抗癫痫、抗焦虑作用的同时, 降低了

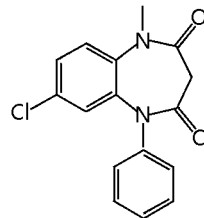


图 1 氯巴占分子结构式

Fig. 1 Chemical structure of clobazam

镇静的副作用，增加了药物耐受性。氯巴占在体内的活性代谢物N-去甲基氯巴占也具有与氯巴占相似的作用机制。

2.2 氯巴占治疗 Lennox-Gastaut 综合征的疗效和安全性

多个国际指南与共识推荐氯巴占用于 LGS 的辅助治疗。2017 年伦敦大学儿童健康研究所发表的一项 LGS 治疗专家共识^[27]、2020 年美国波士顿大学医学院发表的一项成人 LGS 诊治专家共识^[34]、2021 年苏格兰学院间指南网络制定的指南^[35]、2022 年中国发表的 LGS 诊治专家共识^[24]及氯巴占治疗难治性癫痫专家共识^[32]均推荐将氯巴占作为 LGS 的辅助治疗。

美国 FDA 批准氯巴占用于 ≥ 2 岁 LGS 患者癫痫发作辅助治疗主要依据两项多中心对照临床试验。第一项试验为随机对照、双盲 II 期临床试验 (OV-1002)^[36]。该试验将 68 例年龄 2~26 岁的 LGS 患者随机分配到氯巴占低剂量组 [0.25 mg/(kg·d)，每日最大剂量 10 mg] 和高剂量组 [1 mg/(kg·d)，每日最大剂量 40 mg]。结果表明相较于基线，两组患者每周跌倒发作次数均显著下降，且高剂量组患者的跌倒发作次数下降 85%，显著高于低剂量组的 12%。第二项试验为纳入了 238 例年龄 2~60 岁 LGS 患者的随机、双盲 III 期临床试验^[37]。试验将患者分为低体重组 (12.5~30 kg) 及高体重组 (>30 kg)，分别随机纳入安慰剂组和氯巴占低 [0.25 mg/(kg·d)，低、高体重组最高分别不超过 5 mg/d、10 mg/d]、中 [0.5 mg/(kg·d)，低、高体重组最高分别不超过 10 mg/d、20 mg/d]、高 [1.0 mg/(kg·d)，低、高体重组最高分别不超过 20 mg/d、40 mg/d] 剂量组。结果提示氯巴占低、中、高剂量组跌倒发作的次数均明显减少，且治疗效果呈剂量依赖性。上述两项临床试验的随访结果显示^[38-39]，氯巴占作为添加药物治疗 LGS 患者癫痫发作疗效稳定，无明显耐药性，不良反应大部分为轻中度。2013 年一项纳入 5 项随机对照试验的荟萃分析^[40]、2022 年一项纳入 15 项随机对照试验的荟萃分析^[41]均表明，相较于非尔氨酯、拉莫三嗪、托吡酯和卢非酰胺等抗癫痫药物，氯巴占在减少癫痫跌倒发作方面更具优势，且治疗效果呈剂量依赖性。

氯巴占最常见的药物不良反应有镇静、嗜睡、头痛、恶心、发热、攻击性、易怒、共济失调、便秘、口干、视力模糊、抑郁、失眠和健忘等^[6]。与其他苯二氮䓬类药物相比，氯巴占副作用的发生率更低，

耐受性更好。2013 年 12 月，美国 FDA 发出黑框警告^[42]，氯巴占在常规治疗剂量下可引起 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症等严重皮肤反应，在氯巴占用药前 8 周或再次用药时，若患者出现皮疹应立即停药。2023 年 11 月 28 日，美国 FDA 再次发出警告称^[43]，氯巴占可能会导致罕见且可能危及生命的药物超敏反应，即伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹综合征，该综合征开始时表现为皮疹，但进展迅速，可导致患者内脏损伤，甚至死亡。此外，对于肝功能损害者、CYP2C19 代谢不良者、老年人等特殊人群使用氯巴占时，应注意调整用药剂量并密切监测^[32]。

2.3 氯巴占与其他药物的相互作用

氯巴占及氯巴占活性代谢物 N-去甲基氯巴占在体内主要通过细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 代谢，包括 CYP3A4 和 CYP2C19^[8,32]。奥美拉唑、氟康唑、氟西汀、氟伏沙明和噻氯匹定等为 CYP2C19 或 CYP3A4 抑制剂，与氯巴占合用时，可增加氯巴占及 N-去甲基氯巴占的血药浓度。同时，氯巴占可增强 CYP3A4 活性、抑制 CYP2D6 活性^[32]。部分激素类避孕药为 CYP3A4 的底物，因此，服用氯巴占期间建议选择非激素类避孕药。疏利达嗪、右美沙芬为 CYP2D6 的底物，氯巴占禁止与疏利达嗪合用，氯巴占与右美沙芬合用时需降低用药剂量^[8]。当氯巴占与上述药物合用时，应对患者进行用药监测。

3 大麻二酚用于 Lennox-Gastaut 综合征的治疗研究

3.1 大麻二酚的结构和药理作用

大麻二酚的化学名称为 2-[(1R, 6R)-3-甲基-6-(1-甲基乙烯基)-2-环己烯-1-基]-5-戊基-1, 3-苯二酚。分子式为 $C_{21}H_{30}O_2$ (图 2)。大麻二酚来自于大麻，是一种无精神活性、耐受性较低的大麻素，在体内被 CYP450 主要代谢为：7-羟基-大麻二酚 (7-OH-CBD)、7-羧基-大麻二酚 (7-COOH-CBD) 和 6-羟基-大麻二酚 (6-OH-CBD)，具有复杂的药理学特征及良好的抗癫痫活性^[44-46]。迄今为止，大麻二酚已经确定的分子靶点超过 65 个，包括受体、酶、离子通道和转运蛋白^[47]。大麻二酚治疗 LGS 患者癫痫发作的作用机制尚不明确，可能的机制包括：①通过拮抗 G 蛋白偶联受体 55 及诱导激活瞬时受体电位

香草酸通道 1, 降低细胞内 Ca^{2+} 浓度^[48-51]; ②作用于腺苷 A1 及 A2a 受体, 增强对神经保护作用, 降低神经元兴奋性^[47-49]; ③抑制腺苷的转运, 增加细胞外腺苷浓度, 控制癫痫发作^[48,51]; ④增强 GABA_A 介导的电流, 促进包括 *GABRB3* 和 *SLC6A1* 等基因突变 LGS 患者的 GABA 能中间神经元动作电位产生^[48,51-52]; ⑤通过激动 5-羟色胺 1A 受体, 引起细胞膜超极化反应^[51,53]; ⑥通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ($\text{PPAR}\gamma$), 增强对神经保护作用^[51,54]。此外, 大麻二酚还具有高度的亲脂性, 可从血液迅速分布到大脑、脂肪组织及其他器官^[51]。

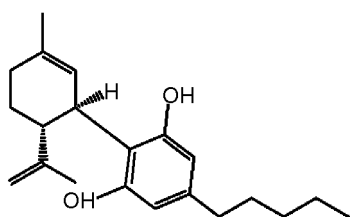


图 2 大麻二酚分子结构式

Fig. 2 Chemical structure of cannabidiol

3.2 大麻二酚治疗 Lennox-Gastaut 综合征的疗效和安全性

大麻二酚已被多项研究证明具有抗癫痫活性^[55-60]。美国 FDA 批准大麻二酚用于 1 岁及以上 LGS 患儿的辅助治疗, 主要依据 2014—2015 年进行的两项随机、双盲、安慰剂对照试验 (GWPCARE3、GWPCARE4), 试验结果于 2018 年发表^[58-59]。这两项试验均纳入了 2~55 岁的 LGS 患者, 其中约 49% 的患者同时接受氯巴占治疗。试验一 (GWPCARE3)^[58] 在美国、西班牙、英国和法国随机挑选了 225 例 LGS 患者, 并将其随机分配到 10 mg/(kg·d)、20 mg/(kg·d) 的大麻二酚组或安慰剂组, 结果表明, 20 mg/(kg·d) 大麻二酚组跌倒发作频率中位数较基数下降 41.9%, 10 mg/(kg·d) 大麻二酚组下降 37.2%, 安慰剂组下降 17.2%。试验二 (GWPCARE4)^[59] 将美国、荷兰和波兰中心的 171 例 LGS 患者随机分配到 20 mg/(kg·d) 的大麻二酚组或安慰剂组, 结果表明, 大麻二酚组的跌倒发作频率中位数下降 43.9%, 安慰剂组下降 21.8%。以上两项试验均说明, 与安慰剂相比, 大麻二酚治疗癫痫总发作和跌倒发作的疗效显著, 且治疗效果呈剂量依赖性。2021 年一项开放性扩展临床研究 (GWPCARE5)^[60] 报道了大麻二酚长期抗癫痫的有效性和安全性。366 例 LGS 患者参加了该研究, 在

长达 156 周的时间里, 观察到癫痫发作的中位数较基线下降了 48%~68%, 跌倒发作的中位数较基线下降约 71%, 癫痫发作频率及跌倒发作频率持续降低, 证明了大麻二酚对 LGS 患者的长期疗效。

一项来自 BECOME 的横断面在线调查^[61], 报道了 498 例 (其中 LGS 患者占 80%) 儿童和成人接受 3 个月及以上大麻二酚治疗的效果。患者服用大麻二酚剂量的中位数为 14 mg/(kg·d), 伴服抗癫痫药物中位数为 4 种。研究要求护理人员将患者服用大麻二酚前和近一个月的临床表现进行比较, 并填写李克特量表。结果显示, 85% 的护理人员报告患者总体癫痫发作频率有所改善, 76% 的护理人员报告患者总体癫痫发作严重程度有所改善。同时大多数受访者还报告了非癫痫发作结局的改善, 包括警觉性、认知功能、语言和沟通、情绪、睡眠等方面。此外, 一项多中心回顾性研究^[62], 对 2018—2022 年在以色列 5 个医疗中心接受大麻二酚治疗的 139 例 (其中 LGS 患者占 37.4%) 儿童和成人的医疗记录进行回顾性分析。患者服用大麻二酚剂量的中位数为 12.5 mg/kg, 中位持续治疗时间为 9 个月。结果显示, 92.2% 的患者在治疗开始后癫痫发作频率下降, 其中 41.1% 的患者癫痫发作频率下降超过 50%。大麻二酚耐受性良好, 可有效降低耐药性癫痫患者的癫痫发作频率。

大麻二酚常见的不良反应包括惊厥、腹泻、嗜睡、易激惹、发热、食欲下降、呕吐、皮疹、失眠、感染等, 其中嗜睡在同时合用 10 mg 大麻二酚和氯巴占的患者中更为常见^[58-62]。大多数不良反应为轻度或中度。一项研究中 55 例 (15%) 患者转氨酶水平升高超过正常上限的 3 倍, 其中 40 例 (73%) 患者同时服用丙戊酸^[60]。

3.3 大麻二酚与其他药物的相互作用

大麻二酚由 CYP3A4 和 CYP2C19 代谢。因此, 与部分 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制剂共同给药可能会增加大麻二酚血药浓度, 且增加不良反应的发生率。相反, 与部分 CYP3A4 或 CYP2C19 诱导剂共同给药可能会降低大麻二酚血药浓度, 从而降低大麻二酚的疗效。与大麻二酚共同给药也会增加由 CYP2C19 代谢的药物 (如地西洋) 血药浓度, 并可能增加不良反应的发生率。大麻二酚还被证实与部分抗癫痫药物存在相互作用, 包括氯巴占、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉考沙胺、加巴喷丁、奥卡西平、苯巴比妥、普瑞巴林、司替戊醇、噻加宾等, 其中大麻二酚与丙戊酸钠合用可能会导致体内转氨酶显著升高^[17,63-65]。

4 氯巴占和大麻二酚联合治疗 Lennox-Gastaut 综合征的研究

大麻二酚和氯巴占均由 CYP450 代谢,这两种药物在体内存在药代动力学相互作用。大麻二酚在体内的代谢主要由 CYP2C19 和 CYP3A4 介导,同时大麻二酚也是这两种酶的抑制剂。氯巴占的代谢过程同样涉及 CYP2C19 和 CYP3A4,其中 CYP3A4 将氯巴占代谢为 N-去甲基氯巴占,而 N-去甲基氯巴占又通过 CYP2C19 代谢为无活性代谢物^[17]。临床研究表明^[18],大麻二酚可抑制 CYP2C19 的活性,从而使血液中 N-去甲基氯巴占的水平提高。两项研究报告显示^[63,66],大麻二酚使难治性癫痫儿童的氯巴占和 N-去甲基氯巴占的稳态浓度分别增加了约 60% 和 500%。研究表明氯巴占与大麻二酚联合治疗有助于增强抗癫痫效果,但也产生了一个问题,即大麻二酚是否只能通过与氯巴占的药代动力学相互作用,提高血液中 N-去甲基氯巴占的水平而达到抗癫痫疗效。有研究^[67]表明,在临床实践中,大麻二酚有独立于氯巴占的长达 12 个月良好疗效。

有研究发现^[17,68],氯巴占和大麻二酚的药物相互作用可能是双向的,氯巴占也可增加大麻二酚活性代谢物 7-羟基-大麻二酚血液水平。这种双向相互作用使体内 N-去甲基氯巴占、7-羟基-大麻二酚的暴露增加,可能导致某些不良反应(如嗜睡、镇静等)的发生率增加,但在大多数患者中无严重不良反应发生^[19,68]。除此之外,大麻二酚和氯巴占还表现出药效学协同作用^[18-19],具体作用机制尚不明确,可能包括:①大麻二酚和氯巴占的结合可能增强了 GABA 能神经元的传递作用;②大麻二酚有多个不同的分子靶点,可与氯巴占作用机制互补,从而发挥协同抗癫痫作用。

一项荟萃分析^[69]纳入了 4 项多中心、随机、双盲、对照试验,包括 714 例患者(其中 LGS 患者约占 55.5%),研究将 429 例服用大麻二酚的患者纳入大麻二酚组,将 285 例服用安慰剂的患者纳入安慰剂组。在大麻二酚组中,240 例患者伴服氯巴占,189 例患者未伴服氯巴占;在安慰剂组中,158 例患者伴服氯巴占,127 例患者未伴服氯巴占。结果显示,在伴服氯巴占的患者中,大麻二酚组和安慰剂组患者的癫痫发作频率分别下降了 52.9% 和 27.8%;而未伴服氯巴占的患者中,大麻二酚组和安慰剂组患

者的癫痫发作频率分别下降了 29.1% 和 15.7%。与安慰剂组相比,大麻二酚组的患者癫痫发作频率下降更快。由于样本量有限,且缺乏大麻二酚、氯巴占、N-去甲基氯巴占血浆水平的数据,需要进一步的研究来阐明氯巴占对大麻二酚作用的增强效果。

5 结语

LGS 是一种罕见的严重发育性癫痫性脑病,发病于婴儿期或儿童早期,并持续到成年期。目前治疗 LGS 的策略包括药物治疗、生酮饮食及外科治疗,在药物治疗中,本文详细讨论了氯巴占与大麻二酚治疗 LGS 综合征的机制、疗效、安全性,以及药物相互作用。此外,丙戊酸、拉莫三嗪、托吡酯、卢非酰胺、非尔氨酯等抗癫痫药物均对 LGS 有良好的治疗效果^[24,70]。鉴于 LGS 的难治性,患者可能需要进行多种药物治疗,治疗方案应由多方面决定,包括临床医生的经验、患者及家属的意见、抗癫痫药物之间的相互作用及疗效等^[24,70]。应确保所有的治疗方案,充分考虑到对患者的生活、教育、认知等方面的影响,以提高患者生活质量为目标,定期对治疗计划进行评估。

作者贡献: 石静天和陈超阳共同参与综述选题;石静天负责文献检索和论文撰写;魏然、张玄龄负责文献检索;杨婷、胡晓娟负责论文修订;王梓凝、周颖负责终审和校对。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1131-1140.
- [2] Sullivan J, Benítez A, Roth J, et al. A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: prevalence, incidence, diagnosis, and mortality [J]. *Epilepsia*, 2024. doi: 10. 1111/epi. 17866.
- [3] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等.关于公布第二批罕见病目录的通知(国卫医政发[2023]26号)[EB/OL].(2023-09-18)[2024-01-30].
<http://www.nhc.gov.cn/zyzgj/s7659/202309/19941f5eb0994615b34273bc27bf360d.shtml>.

- [4] European Commission. Rare disease registries in Europe [EB/OL]. (2021-09-10) [2024-01-30]. <https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>.
- [5] National Organization for Rare Disorders. Rare disease database [EB/OL]. (2023-09-10) [2024-01-30]. <https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/raredisease-information/>.
- [6] Ng YT, Collins SD. Clobazam [J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4 (1): 138-144.
- [7] Humayun MJ, Samanta D, Carson RP. Clobazam [M]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [8] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves onfi for seizures associated with lennox-gastaut syndrome [EB/OL]. (2011-10-15) [2024-01-30]. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-onfi-seizures-associated-lennox-gastaut-syndrome-2921.html>.
- [9] 国家卫生健康委, 国家药品监督管理局. 关于印发《临床急需药品临时进口工作方案》和《氯巴占临时进口工作方案》的通知 [J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2022, (6): 1-6.
- [10] Adams R, Hunt M, Clark J. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp [J]. *I J Am Chem Soc*, 1940, 62: 196-200.
- [11] Loewe S. Studies on the pharmacology and acute toxicity of compounds with marihuactivity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1946, 88 (2): 154-161.
- [12] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy [EB/OL]. (2018-06-25) [2024-01-30]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fdaapproves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>.
- [13] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves new indication for drug containing an active ingredient derived from cannabis to treat seizures in rare genetic diseases [EB/OL]. (2020-07-31) [2024-01-30]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare>.
- [14] National institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome [EB/OL]. (2019-12-18) [2024-01-30]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations>.
- [15] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome [EB/OL]. (2019-12-18) [2024-01-30]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>.
- [16] European Medicines Agency. Epidyolex® 100 mg/mL oral solution; summary of product characteristics [EB/OL]. (2019-09-19) [2024-01-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf.
- [17] Morrison G, Crockett J, Blakey G, et al. A phase I, open-label, pharmacokinetic trial to investigate possible drug-drug interactions between clobazam, stiripentol, or valproate and cannabidiol in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8 (8): 1009-1031.
- [18] Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, et al. Coadministered cannabidiol and clobazam: preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions [J]. *Epilepsia*, 2019, 60 (11): 2224-2234.
- [19] Rana RR, Rajasekaran K, Knappertz V, et al. Pharmacodynamic synergism contributes to the antiseizure action of cannabidiol and clobazam [J]. *Exp Neurol*, 2023, 360: 114286.
- [20] Gastaut H, Tassinari CA, Roger J, et al. Epileptic encephalopathy in children with slow diffuse spike-waves (or petit mal variant) or Lennox syndrome [J]. *Recent Prog Med*, 1968, 45 (2): 117-146.
- [21] Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram [J]. *Pediatrics*, 1950, 5 (4): 626-644.
- [22] Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 5: 3-9.
- [23] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南——癫痫病分册 (2023修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 19.
- [24] 季涛云, 姜玉武, 蒋莉, 等. Lennox-Gastaut 综合征诊断治疗的中国专家共识 [J]. *癫痫杂志*, 2022, 8 (3): 187-195.
- [25] Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39 (3): 403-414.
- [26] Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, et al. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 (11): 1898-1904.
- [27] Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of lennox-gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 505.
- [28] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for lennox-gastaut syndrome: current and future strategies [J]. *CNS Drugs*, 2021, 35 (1): 61-83.
- [29] Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: new treatments and

- treatments under investigation [J]. *Revue Neurol*, 2020, 176 (6): 444-447.
- [30] Jensen HS, Nichol K, Lee D, et al. Clobazam and its active metabolite N-desmethyloclobazam display significantly greater affinities for α_2 - versus α_1 -GABA (A) -receptor complexes [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e88456.
- [31] Sankar R. GABA (A) receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1, 5-benzodiazepine clobazam [J]. *CNS Drugs*, 2012, 26 (3): 229-244.
- [32] 张波, 张抒扬, 许婷婷, 等. 氯巴占治疗难治性癫痫专家共识 (2022) [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13 (5): 768-782.
- [33] 翟菲菲, 卢强. 氯巴占在癫痫治疗中的研究进展 [J]. *癫痫杂志*, 2022, 8 (2): 133-137.
- [34] Montouris G, Aboumatar S, Burdette D, et al. Expert opinion: proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox-Gastaut syndrome in adult patients [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 110: 107146.
- [35] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management [EB/OL]. (2021-05-10) [2024-01-30]. <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/epilepsies-in-children-and-young-people-investigative-procedures-and-management/>.
- [36] Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Epilepsia*, 2009, 50 (5): 1158-1166.
- [37] Ng YT, Conry JA, Drummond R, et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Neurology*, 2011, 77 (15): 1473-1481.
- [38] Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years [J]. *Epilepsia*, 2014, 55 (4): 558-567.
- [39] Gidal BE, Wechsler RT, Sankar R, et al. Deconstructing tolerance with clobazam: post hoc analyses from an open-label extension study [J]. *Neurology*, 2016, 87 (17): 1806-1812.
- [40] Cramer JA, Sapin C, François C. Indirect comparison of clobazam and other therapies for Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128 (2): 91-99.
- [41] Devi N, Madaan P, Ameen R, et al. Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox-Gastaut syndrome: a network meta-analysis [J]. *Seizure*, 2022, 99: 164-175.
- [42] U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious skin reactions with the anti-seizure drug Onfi (clobazam) and has approved label changes [EB/OL]. (2013-12-03) [2024-01-30]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-serious-skin-reactions-anti-seizure-drug-onfi-clobazam-and>.
- [43] U. S. Food and Drug Administration. FDA warns of rare but serious drug reaction to the antiseizure medicines levetiracetam (Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam) and clobazam (Onfi, Sympazan) [EB/OL]. (2023-11-28) [2024-01-30]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-rare-serious-drug-reaction-anti-seizure-medicines-levetiracetam-keppra-keppra-xr-elepsia-xr>.
- [44] Jones NA, Hill AJ, Weston SE, et al. Withdrawn: cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures [J]. *Seizure*, 2011, 21 (5): 344-352.
- [45] Klein BD, Jacobson CA, Metcalf CS, et al. Evaluation of cannabidiol in animal seizure models by the epilepsy therapy screening program (ETSP) [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42 (7): 1939-1948.
- [46] Costa AM, Russo F, Senn L, et al. Antiseizure effects of cannabidiol leading to increased peroxisome proliferator-activated receptor gamma levels in the hippocampal CA3 subfield of epileptic rats [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15 (5): 495.
- [47] Vitale RM, Iannotti FA, Amodeo P. The (Poly) pharmacology of cannabidiol in neurological and neuropsychiatric disorders: molecular mechanisms and targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (9): 4876.
- [48] 徐雯, 张敬军. 大麻二酚治疗癫痫的研究进展 [J]. *山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 学报*, 2022, 43 (1): 74-77.
- [49] Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy [J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22 (S1): 10-15.
- [50] Franco V, Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of cannabidiol for epilepsy [J]. *Drugs*, 2019, 79 (13): 1435-1454.
- [51] Schouten M, Dalle S, Mantini D, et al. Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 14: 1328885.
- [52] Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, et al. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABA_A receptors [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 358-370.
- [53] Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, et al. 5-HT_{1A} receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F] MPPF-PET study [J]. *Brain*, 2004, 127 (Pt 4): 900-913.

- [54] Costa AM, Russo F, Senn L, et al. Antiseizure effects of cannabidiol leading to increased peroxisome proliferator-activated receptor gamma levels in the hippocampal CA3 subfield of epileptic rats [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15 (5): 495.
- [55] Blair RE, Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? [J]. *Expert Opin Pharmacother*. 2015, 16 (13): 1911-1914.
- [56] Do Val-da Silva RA, Peixoto-Santos JE, Kandratavicius L, et al. Protective effects of cannabidiol against seizures and neuronal death in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 131.
- [57] Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70 (Pt B): 319-327.
- [58] Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (20): 1888-1897.
- [59] Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10125): 1085-1096.
- [60] Patel AD, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a long-term open-label extension trial [J]. *Epilepsia*, 2021, 62 (9): 2228-2239.
- [61] Berg AT, Dixon-Salazar T, Meskis MA, et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey [J]. *Epilepsy Res*, 2024, 200: 107280.
- [62] Tzadok M, Gur-Pollack R, Florh H, et al. Real-life experience with purified cannabidiol treatment for refractory epilepsy: a multicenter retrospective study [J]. *Pediatr Neurol*, 2024, 150: 91-96.
- [63] Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2017, 58 (9): 1586-1592.
- [64] Socafa K, Wyska E, Szafarz M, et al. Acute effect of cannabidiol on the activity of various novel antiepileptic drugs in the maximal electroshock- and 6 Hz-induced seizures in mice: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 158: 107733.
- [65] Patsalos PN, Szaflarski JP, Gidal B, et al. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs [J]. *Epilepsia*, 2020, 61 (9): 1854-1868.
- [66] Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2015, 56 (8): 1246-1251.
- [67] Nababout R, Arzimanoglou A, Auvin S, et al. Retrospective chart review study of use of cannabidiol (CBD) independent of concomitant clobazam use in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome [J]. *Seizure*, 2023, 110: 78-85.
- [68] Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome [J]. *Neurology*, 2018, 90 (14): e1204-e1211.
- [69] Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epilepsia*, 2020, 61 (6): 1090-1098.
- [70] Besag FMC, Vasey MJ, Chin RFM. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24 (11): 1249-1268.

(收稿: 2024-02-25 录用: 2024-03-07)

(本文编辑: 顾呈英)