

通体沉香对小鼠催眠和自主活动抑制作用

王 帅¹, 周 岳¹, 马富超^{1,3}, 张泉洋^{1,3}, 刘洋洋², 弓 宝², 郭 鹏^{1,2*}, 魏建和^{1,2*}

[摘要] 目的 基于“通体结香技术”所产沉香,评价其不同部位在镇静催眠方面的药效学作用,为今后临床应用及产品开发提供科学依据。方法 针对通体沉香的不同提取部位(水提物、醇提物及挥发油),通过协同戊巴比妥钠阈上和阈下催眠实验,观察小鼠入睡率、入睡潜伏期和睡眠时间;通过自主活动实验,观察小鼠运动路程、运动时间、平均速度等指标,评价通体沉香在镇静催眠方面的药理功效,并与市售野生沉香进行比较。结果 协同戊巴比妥钠催眠实验结果显示,与空白对照相比,通体沉香醇提物和挥发油均能显著增加入睡率和延长睡眠时间($P<0.05$),挥发油还能显著缩短入睡潜伏期($P<0.05$);自主活动实验表明,与空白对照相比,醇提物和挥发油均能够显著减少总路程、运动路程和运动时间,降低平均速度($P<0.05$);而水提物作用不明显($P>0.05$)。结论 利用“通体结香技术”所产沉香具有镇静催眠作用,其作用与市售沉香一致甚至优于市售沉香。

[关键词] 通体沉香;植物提取物;挥发油;催眠;自主活动

[中图分类号] R963;R971.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-0440(2016)06-1082-006

DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2016.06.010

Effect of agarwood produced by whole-tree agarwood-inducing technique on hypnotic and spontaneous activity inhibition of mice

WANG Shuai¹, ZHOU Yue¹, MA Fu-chao^{1,3}, ZHANG Quan-yang^{1,3}, LIU Yang-yang²,
GONG Bao², GUO Peng^{1,2*}, WEI Jian-he^{1,2*}

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 10093, China; 2. Hainan Provincial Key Laboratory of Resources Conservation and Development of Southern Medicine, Hainan Branch, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Wanning 571533, China; 3. Research Centre on Life Sciences and Environment Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the sedative-hypnotic effect of agarwood different extracts produced by whole-tree agarwood-inducing technique (Agar-Wit agarwood) to make scientific basis for the Agar-Wit agarwood exploration and usage in clinic. **Method** Collaborative pentobarbital sodium hypnosis experiment was employed to assess the index of fell asleep rate, sleep latency time and sleep time. And locomotor activity assay was used to test the index of moved distance, travel time and average velocity. Then a functional comparison was made between Agar-Wit agarwood and commercial agarwood. **Result** The Agar-Wit agarwood ethanol extract and essential oil could significantly increase sleep rate and prolong sleep time. At the same time, essential oil could also decrease sleep latency time significantly. Additionally, both ethanol extract and oil significantly decreased the mice locomotor activity, including reduced total distance, movement, move time and average velocity. However, the water extract did not have significant effect. **Conclusion** The Agar-Wit agarwood ethanol extract and oil have significant effect on sedation in mice, whose function is similar to,

项目基金:国家自然科学基金资助项目(81173481);海南省重大科技计划资助项目(ZDXM20120033);海南省中药现代化专项资助项目(2015ZY09)

作者简介:王 帅,男,在读博士研究生,研究方向:中药药理学,E-mail: zhuizhirun@163.com

作者单位:1.100193 北京,中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所(王 帅,周 岳,马富超,张泉洋,郭 鹏,魏建和); 2.571533 万宁,中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所海南分所海南省南药资源保护与开发重点实验室(刘洋洋,弓 宝,郭 鹏,魏建和); 3.150076 哈尔滨,哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心(马富超,张泉洋)

***通信作者:**魏建和,男,研究员,博士生导师,研究方向:药用植物基因资源和次生代谢调控研究,E-mail: wjianh@263.net. 郭 鹏,男,副研究员,硕士生导师,研究方向:心脑血管药理学,E-mail: pguo@implad.edu.cn

or even better than that of the commercial agarwood.

[Key words] Agar-Wit agarwood; plant extract; pharmacologic action; essential oil; hypnosis; spontaneous activity

国产沉香为瑞香科(Thymelaeaceae)植物白木香 [*Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg.] 含有树脂的木材^[1-2]。其具有行气止痛、温中止呕、纳气平喘的作用^[3]。沉香药用非常广泛,2015版《中国药典》中有35个成方制剂含有沉香,在中国以沉香组方配伍的中成药有160多种,《中医方剂大辞典》中有414个含有沉香的方剂。现代药理研究表明,沉香在神经系统方面具有显著功效。沉香苯提取物具有抑制小鼠自主活动、协同戊巴比妥钠延长小鼠睡眠和降低直肠温度的作用^[4]。经色谱法分离和药效确认,发现jinkoh-eremol和沉香螺醇是其发挥作用的主要成分^[5]。此外,从挥发油中分离得到的沉香呋喃具有镇静作用^[6], Takemoto等^[7]发现吸入沉香挥发油具有镇静作用。最近的研究发现,沉香中分离得到的单体化合物具有抗抑郁^[6, 8-9]、保护神经^[10]和抑制胆碱酯酶^[11-12]等作用。但沉香自然结香过程缓慢,而市场需求量却逐年递增,能供临床使用的优质沉香药材极其匮乏,甚至已经达到“有方无药”的程度。中国医学科学院药用植物研究所栽培中心通过多年研究实践,发明了“通体结香技术”,并实现了大规模、产业化人工生产沉香^[1],现已造香20万株以上,未来3~5年将有大量沉香产出,可满足临床使用。

目前,通体沉香的药理研究还处于起步阶段,全面系统地阐释其药理功效,将有效解决沉香药源紧缺及下游产品的开发问题,甚至对整个沉香产业的发展都具有非常重要的意义。因此本研究旨在评价通体沉香在镇静催眠方面的药理功效,同时与市售沉香进行药效学比较,进而确认通体沉香在神经系统方面的功效。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

小鼠自主活动实验计算机在线检测系统,由中国医学科学院药用植物研究所和中国航天员中心联合研制;小鼠熏香仪(规格30 cm×40 cm×50 cm),自制。通体沉香原料,广东“通体结香技术”结香示范基地,并由中国医学科学院药用植物研究所魏建和研究员鉴定由白木香产生。戊巴比妥钠(批号top2015011301),美国默克公司。

1.2 实验动物

ICR雄性小鼠28~32 g,7周龄,华阜康生物科技股份有限公司,合格证号:SCXK(京)2014-0007。

饲养于中国医学科学院药用植物研究所SPF级动物房,温度20~24℃,湿度52%~58%,光照周期12 h:12 h,按体质量随机分组,每组12只,适应性喂养3 d后进行相关实验。

1.3 通体沉香提取物的制备

通体沉香水提物:采用水煎煮提取,取通体沉香100 g,粉碎,浸泡于1 L蒸馏水中,2 h后,采用煎煮法进行提取,提取2 h。煎煮液经减压浓缩得到浸膏。通体沉香醇提物:采用95%乙醇冷浸提取,取通体沉香100 g,粉碎,浸泡于1 L 95%乙醇中,在室温下冷浸48 h。冷浸液经减压浓缩得到浸膏。通体沉香挥发油:受试样品分别加入5 L的圆底烧瓶,将药材粉碎过2号至3号筛,加4倍量水提取12 h,制备挥发油^[13]。市售沉香醇提物和水提物制备方法同上。

1.4 协同戊巴比妥钠阈下催眠检测小鼠入睡率

醇提物:小鼠60只,随机分为5组:空白组、市售沉香醇提物450 mg/kg组、通体沉香醇提物50、150和450 mg/kg组,每组12只。灌胃给药0.5 ml,空白组给予相同量的蒸馏水,30 min后腹腔注射戊巴比妥钠阈下剂量25 mg/kg,体积为0.2 ml。常规观察小鼠,翻正反射消失>1 min记为发生睡眠,计算各组睡眠发生百分率。

水提物:小鼠36只,随机分为3组,空白组、市售沉香水提物450 mg/kg组和通体沉香水提物450 mg/kg组,给药体积为0.5 ml,每组12只,其他处理同醇提物。

挥发油:小鼠36只,随机分为3组,空白组、挥发油50 μl和100 μl组,每组12只。挥发油组用自制熏香仪将相应体积挥发油预先充满整个箱体,温度约80℃,时间30 min,空白组不加挥发油,其他处理同挥发油组。将小鼠放入1 h后,腹腔注射戊巴比妥钠阈下剂量25 mg/kg,体积为0.2 ml,常规观察小鼠,翻正反射消失>1 min记为发生睡眠,计算各组睡眠发生百分率(入睡率)。

入睡率(%)=入睡数/动物总数×100%

1.5 协同戊巴比妥钠阈上催眠检测小鼠入睡潜伏期和睡眠时间

水提物和醇提物:分组及给药同1.4,灌胃给药30 min后腹腔注射戊巴比妥钠阈上剂量50 mg/kg,体积为0.2 ml,其他操作同前。常规观察小鼠,记录入睡潜伏期(注射后到翻正反射消失的时间)和睡眠时间(翻正反射消失到恢复的时间)。

挥发油:分组及给药同1.4,熏香1 h后,腹腔注射戊巴比妥钠阈上剂量 50 mg/kg, 体积为0.2 ml, 其他操作同前。常规观察小鼠, 记录入睡潜伏期和睡眠时间。

1.6 自主活动实验

水提物和醇提物:分组及给药同1.4, 给药30 min后利用自主活动计算机在线处理系统进行实验, 适应3 min后开始测试, 测试时间为10 min, 测试时保持周围环境安静。

挥发油:分组及给药同1.4, 熏香1 h后, 利用自主活动计算机在线处理系统进行实验。其他操作同前。

1.7 统计学分析

实验数据用SPSS17.0统计分析软件处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析进行多组组间比较和t检验进行两组组间比较, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 通体沉香醇提取物协同阈下和阈上戊巴比妥钠催眠作用

我们采用了戊巴比妥钠阈下剂量(90% ~ 100%

的小鼠翻正反射不消失的戊巴比妥钠最大剂量)进行实验。同时还通过观察阈上戊巴比妥钠实验观察动物的翻正反射消失情况来检测入睡潜伏期和睡眠时间^[14]。结果显示(图1A), 通体沉香醇提取物协同阈下戊巴比妥钠剂量依赖性地增加小鼠入睡率, 其作用优于同等剂量(450 mg/kg)下的市售沉香。同时, 与空白对照组相比, 通体沉香醇提取物还能协同阈上戊巴比妥钠显著延长小鼠睡眠时间, 150和450 mg/kg均具有显著性作用($P < 0.05$), 且作用具有剂量依赖性(图1C), 但对入睡潜伏期影响不显著(图1B)。市售沉香醇提取物对入睡潜伏期(图1B)和睡眠时间(图1C)均无显著性作用。

2.2 通体沉香醇提取物对小鼠自主活动的影响

自主活动实验是中枢神经系统药理评价及神经科学研究的常用方法, 主要用于动物一般行为变化、神经兴奋或抑制、焦虑、抑郁以及相关药物的研究^[15]。采用自主活动实验考察了通体沉香对小鼠自主活动的影响。结果显示(图2), 通体沉香和市售沉香醇提取物均能显著抑制小鼠自主活动, 与空白对照组相比, 通体沉香150 mg/kg能显著减少小鼠自主活动总路程和运动路程($P < 0.01$), 通体沉香和市

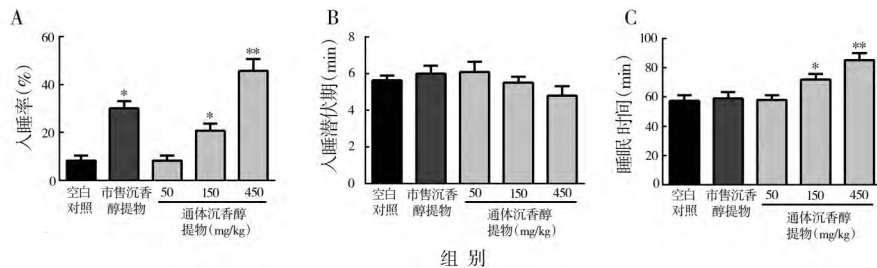


图1 通体沉香醇提取物协同阈下戊巴比妥钠催眠作用对小鼠入睡率(A)及协同阈上戊巴比妥钠对入睡潜伏期(B)和睡眠时间(C)的影响

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与空白对照组相比; $\bar{x} \pm s, n = 12$

Fig.1 Hypnotic effect of agarwood ethanol extract on sleep rate (A) of mice combined with sub-threshold dose of pentobarbital sodium and on sleep latency time (B) and sleep time (C) of mice combined with supra-threshold dose of pentobarbital sodium * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with blank control group; $\bar{x} \pm s, n = 12$

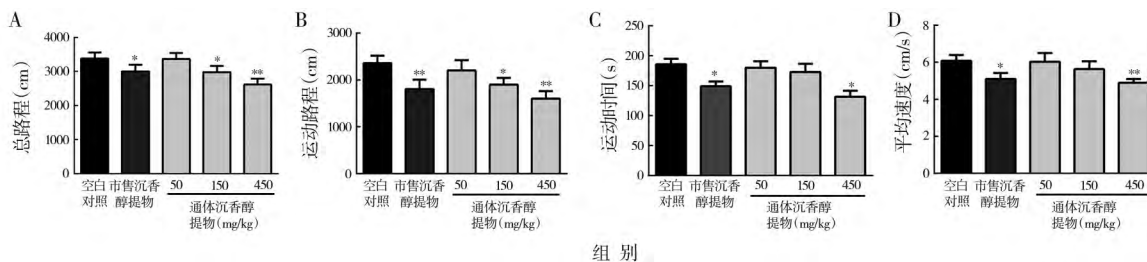


图2 通体沉香醇提取物对小鼠总路程(A)、运动路程(B)、运动时间(C)和平均速度(D)的影响

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与空白对照组相比; $\bar{x} \pm s, n = 12$

Fig.2 The inhibitory effect of agarwood ethanol extract on total distance (A), moved distance (B), moved time (C) and average velocity (D) of mice * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with blank control group; $\bar{x} \pm s, n = 12$

售沉香 450 mg/kg 均能显著减少总路程、运动路程、平均速度和运动时间 ($P < 0.01, P < 0.05$), 比较而言, 通体沉香作用效果与市售沉香一致 ($P > 0.05$), 但在自主活动总路程和平均速度上优于市售沉香 ($P < 0.05$)。

2.3 通体沉香水提物协同阈下和阈上戊巴比妥钠催眠作用

传统中药中沉香的使用大都是以汤剂为主, 因此我们还考察了通体沉香水提物协同阈下和阈上戊巴比妥钠对小鼠睡眠作用的影响。结果显示(图3), 通体沉香和市售沉香水提物协同阈下和阈上戊巴比妥钠对小鼠睡眠作用影响不显著 ($P > 0.05$)。

2.4 通体沉香水提物对小鼠自主活动的影响

自主活动检测结果显示(图4), 通体沉香和市售沉香水提物对小鼠自主活动影响不显著, 与空白对照组相比, 通体沉香和市售沉香水提物对自主活动运动时间和平均速度具有一定的作用, 但作用不显著 ($P > 0.05$)。

2.5 通体沉香挥发油协同阈下和阈上戊巴比妥钠催眠作用

沉香挥发油被认为是沉香镇静催眠作用的有效成分。将小鼠暴露于含挥发油的空气中, 使用自制熏香仪考察了通体沉香挥发的镇静催眠作用。

协同阈下和阈上戊巴比妥钠催眠实验发现(图5), 与空白对照组相比, 通体沉香挥发油 50 μl (折算为 0.83 ml/m^3) 吸入给药 1 h 能协同戊巴比妥钠显著增加小鼠入睡率 ($P < 0.01$)、缩短入睡潜伏期 ($P < 0.05$) 并延长睡眠时间 ($P < 0.01$), 100 μl (1.66 ml/m^3) 作用效果更加显著 (均为 $P < 0.01$)。

2.6 通体沉香挥发油对小鼠自主活动的影响

自主活动检测结果显示(图6), 通体沉香挥发油 50 μl (0.83 ml/m^3) 和 100 μl (1.66 ml/m^3) 均能显著抑制小鼠自主活动, 显著减少小鼠自主活动总路程、运动路程、运动时间和平均速度 P 值, 剂量越大, 作用效果越明显。

3 讨论

沉香用于治疗神经系统疾病已有几千年的历史。李杲称沉香具有“益气 and 神”之功, 《本草纲目》中记载沉香能“去恶气, 清人神”; 《中草药现代研究》中也表明沉香具有中枢神经系统作用^[6]。

并且沉香挥发油是沉香的主要活性成分已得到了证实^[6-7], 并广泛受到大家的关注, 因此研究对象首先确定了挥发油。同时, 《海药本草》记载沉香“宜酒煮服之”, 《中华人民共和国药典》中规定沉香乙醇浸出物含量不得少于 10.0%^[3]。推测醇提物也

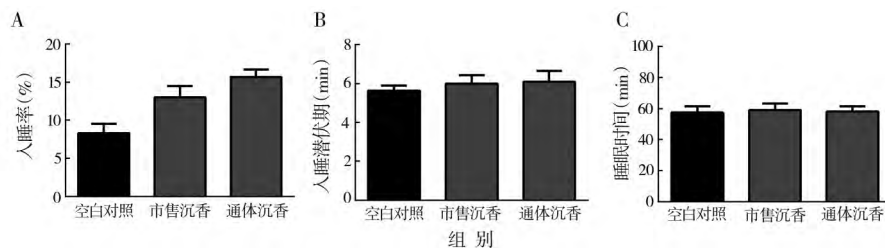


图3 通体沉香水提物协同阈下戊巴比妥钠对小鼠入睡率(A)及协同阈上戊巴比妥钠对入睡潜伏期(B)和睡眠时间(C)的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Fig.3 The hypnotic effect of agarwood aqueous extract on sleep rate (A) of mice combined with sub-threshold dose of pentobarbital sodium and on sleep latency time (B) and sleep time (C) of mice combined with supra-threshold dose of pentobarbital sodium on mice ($\bar{x} \pm s, n=12$)

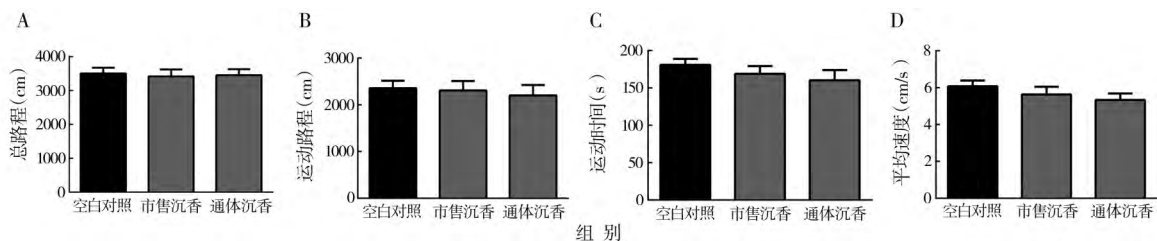


图4 通体沉香水提物对小鼠总路程(A)、运动路程(B)、运动时间(C)和平均速度(D)的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Fig.4 The inhibitory effect of agarwood aqueous extract on total distance (A), moved distance (B), moved time (C) and average velocity (D) of mice ($\bar{x} \pm s, n=12$)

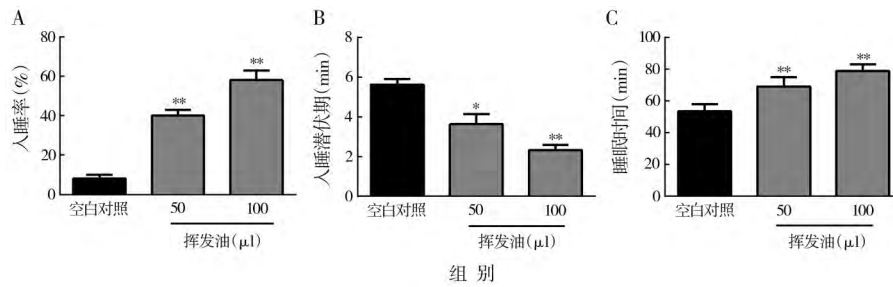


图5 通体沉香挥发油协同阈下戊巴比妥钠对小鼠入睡率(A)及协同阈上戊巴比妥钠对入睡潜伏期(B)和睡眠时间(C)的影响
注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与空白对照组相比; $\bar{x} \pm s, n = 12$

Fig.5 Hypnotic effect of agarwood oil on sleep rate (A) of mice combined with sub-threshold dose of pentobarbital sodium and on sleep latency time (B) and sleep time (C) of mice combined with supra-threshold dose of pentobarbital sodium * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with blank control group; $\bar{x} \pm s, n = 12$

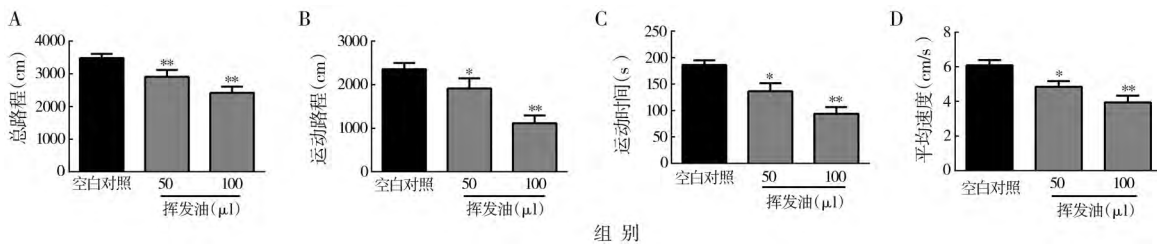


图6 通体沉香挥发油对小鼠总路程(A)、运动路程(B)、运动时间(C)和平均速度(D)的影响

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与空白对照组相比; $\bar{x} \pm s, n = 12$

Fig.6 The inhibitory effect of agarwood oil on total distance (A), moved distance (B), moved time (C) and average velocity (D) in mice * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with blank control group; $\bar{x} \pm s, n = 12$

可能含有沉香的活性成分。另据报道,沉香中含有的非挥发性成分具有镇静安神作用,如缬草烯酸^[16]。遂以选用沉香挥发油、醇提物和水提物作为材料进行药效学评价研究。

协同戊巴比妥钠催眠模型是经典的镇静催眠药效评价模型。戊巴比妥钠通过肝药酶进行代谢,因此对该酶有抑制作用的药物也能延长戊巴比妥钠所致实验动物的睡眠时间,为排除受试药物对肝药酶的影响,采用了戊巴比妥钠阈下剂量进行实验。同时还通过阈上戊巴比妥钠实验,观察动物的翻正反射消失情况来检测入睡潜伏期和睡眠时间。实验结果发现通体沉香挥发油协同戊巴比妥钠作用不明显(图3),而醇提物和挥发油具有显著的协同戊巴比妥钠催眠的作用,均能显著增加小鼠入睡率和延长睡眠时间,挥发油还能显著缩短入睡潜伏期(图1、图5)。与市售沉香相比,通体沉香作用强于市售沉香(图1A、1C)。此结果证实了沉香醇提物 and 挥发油具有协同戊巴比妥钠催眠作用。

自主活动实验是中枢神经系统药理评价及神经科学研究的常用方法,主要用于动物一般行为变化、神经兴奋或抑制、焦虑、抑郁以及相关药物的研

究^[15]。Takemoto等^[7]通过水蒸气吸入方式给予小鼠沉香挥发油,通过旷场实验发现其具有镇静作用。我们采用熏蒸挥发油的方式也发现通体沉香具有显著抑制小鼠自主活动的作用,且能显著减少小鼠运动路程、总路程、运动时间及平均速度(图6)。课题组前期针对通体沉香挥发性成分进行分析,发现其挥发油含量和特征性成分含量也与对照药材相近^[13, 17]。因此,我们推断通体沉香挥发油与其他沉香挥发油功效的相似性是由成分的相似性决定的。另外我们还采用灌胃给药方式考察了沉香水提物和醇提物对自主活动的影响,发现通体沉香醇提物具有显著减少小鼠运动路程、总路程、运动时间及平均速度的作用(图2),而水提物作用不明显(图4)。与市售沉香相比,通体沉香作用与市售沉香作用相似(图2、图4)。综合协同戊巴比妥钠催眠实验和自主活动实验的结果,可推断沉香中具有镇静催眠作用的活性分子可能为弱极性分子,需后续实验进一步确认。

综上所述,“通体结香技术”所产沉香的提取物具有显著的镇静催眠作用,其作用与市售沉香相似甚至优于市售沉香。

【参考文献】

- [1] Liu Y, Chen H, Yang Y, *et al.* Whole-tree agarwood-inducing technique: an efficient novel technique for producing high-quality agarwood in cultivated *Aquilaria sinensis* trees [J]. *Molecules*, 2013, 18 (3): 3086-3106.
- [2] 张争, 杨云, 魏建和, 等. 白木香结香机制研究进展及其防御反应诱导结香假说 [J]. *中草药*, 2010, 41 (1): 156-159.
- [3] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典 (M). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 172-173.
- [4] Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, *et al.* Effects of agarwood extracts on the central nervous system in mice [J]. *Planta Med*, 1993, 59 (1): 32-36.
- [5] Okugawa H, Ueda R, Matsumoto K, *et al.* Effect of jinkoh-eremol and agarospirol from agarwood on the central nervous system in mice [J]. *Planta Med*, 1996, 62 (1): 2-6.
- [6] 宋振玉. 中草药现代研究 [M]. 第三卷. 北京: 协和医科大学出版社, 2010: 3-5.
- [7] Takemoto H, Ito M, Shiraki T, *et al.* Sedative effects of vapor inhalation of agarwood oil and spikenard extract and identification of their active components [J]. *J Nat Med*, 2008, 62 (1): 41-46.
- [8] Guo JY, Wang WJ, Fang HJ, *et al.* Agarofuran derivatives, their preparation, pharmaceutical composition containing them and their use as medicine: US, 6486201B1 [P], 2000-6-2.
- [9] Yang L, Qiao LR, Zhang JJ, *et al.* Two new sesquiterpene derivatives from Chinese eaglewood [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14 (11): 1054-1058.
- [10] Yang L, Qiao L, Xie D, *et al.* 2-(2-phenylethyl) chromones from Chinese eaglewood [J]. *Phytochemistry*, 2012, 76 (1): 92-97.
- [11] Li W, Cai CH, Dong WH, *et al.* 2-(2-Phenylethyl) chromone derivatives from Chinese agarwood induced by artificial holing [J]. *Fitoterapia*, 2014, 98(7): 117-123.
- [12] Liao G, Mei WL, Dong WH, *et al.* 2-(2-Phenylethyl) chromone derivatives in artificial agarwood from *Aquilaria sinensis* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 110(1): 38-43.
- [13] 刘洋洋, 杨云, 林波, 等. 四批通体沉香药材的挥发油成分分析 [J]. *化学与生物工程*, 2014, 31 (5): 67-72.
- [14] 张乔. 四逆散的有效组分改善睡眠作用的5-HT机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [15] 彭博, 刘新民, 王立为. 安神中药药理研究方法综述 [J]. *中草药*, 2005, 36 (8): 1257-1260.
- [16] Hintersteiner J, Haider M, Luger D, *et al.* Esters of valerianic acid as potential prodrugs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 735 (7): 123-131.
- [17] Chen H, Yang Y, Xue J, *et al.* Comparison of compositions and antimicrobial activities of essential oils from chemically stimulated agarwood, wild agarwood and healthy *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg. trees [J]. *Molecules*, 2011, 16 (6): 4884-4896.

(收稿日期: 2016-07-28 修回日期: 2016-11-05)

新药研究与开发

大麻二酚治疗伦诺克斯-加斯托二氏综合征的Ⅲ期临床试验获阳性结果

GW 制药公司公布其大麻二酚 (cannabidiol) 治疗伦诺克斯-加斯托二氏综合征引起的癫痫发作Ⅲ期临床试验获阳性结果。确诊该综合征患者年龄为 2~55 岁, 耐抗癫痫药不能恰当控制癫痫发作者入选, 分 3 组, 该药 20 mg/(kg·d) 组 (n=76), 10 mg/(kg·d) 组 (n=73) 和安慰剂组 (n=76), 各组均加上现用抗癫痫药, 一般为 3 种, 且已停用平均 7 种。患者平均年龄 16 岁, 4 周跌倒式癫痫发作平均 85 次为基线。主终点是治疗 14 周中给药组与安慰剂组比, 每月跌倒式癫痫发作频率较基线时改变的百分率。跌倒式癫痫发作指失张力, 强直或强直-阵挛性发作, 包括全身、躯干或头部, 导致跌倒或损伤。结果, 该药 20 和 10 mg/(kg·d) 组每月跌倒式癫痫发作较基线分别平均减少 42% 和 37%, 与安慰剂组减少 17% 相比均有显著差异。最常见不良反应是嗜睡、食欲降低、上呼吸道感染、腹泻和癫痫持续状态。此外还有发热、呕吐和鼻咽炎, 无死亡病例。

(刘子侨摘)