

青礞石治疗癫痫的作用机制及临床应用研究进展[△]

吴广^{1,2*}, 铁梦意^{1,2}, 杨俊红¹, 朱健³, 潘知玉³, 刘金民⁴, 荆志伟^{3#} (1. 河南中医药大学第一附属医院脑病科, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 4. 北京中医药大学东方医院脑病科, 北京 100078)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1397-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.023



摘要 青礞石作为矿物类中药,味甘、咸,性平,归肺、心、肝经,具有坠痰下气、平肝镇惊之功,用于顽痰胶结、咳逆喘急、癫痫发狂、烦躁胸闷、惊风抽搐。研究结果表明,青礞石能够减少海马神经元凋亡,抑制炎症因子过度表达,抑制兴奋性神经递质从而减少大脑异常放电,干预肠道微生物生态的重建、降低变形菌门的丰富度从而通过“脑肠轴”抑制癫痫样放电。临床研究证实,青礞石抗癫痫疗效显著。笔者通过查阅相关文献,探讨了青礞石治疗癫痫的作用机制及临床应用,以期临床中药新药的研发提供参考。

关键词 青礞石; 癫痫; 作用机制; 临床应用; 研究进展

Progress on Mechanism of Action and Clinical Application of Chloriti Lapis in the Treatment of Epilepsy[△]

WU Guang^{1,2}, TIE Mengyi^{1,2}, YANG Junhong¹, ZHU Jian³, PAN Zhiyu³, LIU Jinmin⁴, JING Zhiwei³ (1. Dept. of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. the First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 4. Dept. of Encephalopathy, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

ABSTRACT Chloriti Lapis, as a mineral medicine, is sweet and salty in taste, neutral in nature, and enters the lung, heart, and liver meridians. It has the functions of resolving phlegm, descending Qi, soothing the liver, and calming the mind. It is used for conditions such as stubborn phlegm accumulation, cough with dyspnea, epilepsy with mania, irritability, chest tightness, and convulsions due to fright. Studies have shown that Chloriti Lapis can reduce the hippocampal neuron apoptosis, inhibit the excessive expression of inflammatory factors, inhibit the excitatory neurotransmitters to reduce abnormal brain discharges, and interfere with the reconstruction of intestinal microecology by reducing the abundance of *Proteobacteria*, thereby inhibiting epileptic discharges through the “cerebro-intestinal axis”. Clinical studies have confirmed the significant anti-epileptic efficacy of Chloriti Lapis. By reviewing relevant literature, this article explores the mechanism of action and clinical application of Chloriti Lapis in the treatment of epilepsy, aiming to provide reference for the development of new clinical traditional Chinese medicines.

KEYWORDS Chlorite Lapis; Epilepsy; Mechanism of action; Clinical application; Research progress

癫痫是一种由脑神经元突发异常放电引起的慢性疾病,表现为一过性脑功能障碍,具有自发性 and 反复性发作的特征,

全球有超过 6 000 万人受到癫痫的影响^[1]。国际抗癫痫联盟将使用 2 种耐受性良好且选择适当的抗癫痫药物仍无法控制的癫痫发作称为难治性癫痫,多达 1/3 的癫痫患者发展为难治性癫痫^[2-3]。癫痫在中医学中属“痫证”范畴,最早来源于《黄帝内经》,其病情迁延、病势反复^[4]。中医药治疗癫痫方法多样,其多途径、多靶点的显著优势能够弥补传统抗癫痫药物的缺陷,缓解不同类型的癫痫发作,改善患者的生活质量,为癫痫提供多元化的治疗方向^[5]。

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82074584);中国中医科学院科技创新工程项目(No. CI2021A04702)

* 硕士研究生。研究方向:中医药防治脑血管疾病。E-mail: wguang025@163.com

通信作者:主任医师,博士,研究员,博士生导师。研究方向:中临床药理学、中医脑病学。E-mail: drjzw@163.com

药用矿物资源是中医药体系不可或缺的重要组成部分,矿物药的使用最早可追溯至商周时期,《山海经》中即对朱砂、雄黄有所记述^[6]。青礞石为常用矿物类药物,最早载于《嘉祐本草》,来源于变质岩类黑云母片岩或绿泥石化云母碳酸盐片岩,具有坠痰下气、镇惊平肝之效,在临床上常用于治疗顽痰胶结、咳逆喘急、癫痫发狂、烦躁胸闷、惊风抽搐等病症^[7]。临床常使用青礞石治疗神经内科及精神类疾病,主要作为君药或佐药使用,常与其他药物配伍组成药对或复方,如礞石滚痰丸。然而,目前对青礞石治疗癫痫的作用机制及疗效仍然认识不足。因此,本文旨在系统回顾和总结现有的研究文献,探讨青礞石治疗癫痫的潜在机制和作用,以提供更多关于青礞石治疗癫痫的证据,促进中药在癫痫治疗中的应用,并为进一步研究和临床实践提供指导。

1 青礞石治疗癫痫的作用机制

青礞石作为临床常用矿物药之一,主产于河南、河北、山东、湖南、湖北等地,临床应用历史悠久,然而对于其药理作用机制探讨,在2010年以前几乎为空白^[8]。近年来,研究者通过查阅文献结合临床应用调研发现,目前临床应用的青礞石来源于黑云母片岩或绿泥石化云母碳酸盐片岩,且多为黑云母片岩^[9]。刘圣金等^[10]运用电感耦合等离子体质谱法分析青礞石中所含的无机元素发现,青礞石的主要成分为Si、Fe、Mg、Al、Ca等。以下对青礞石治疗难治性癫痫的作用机制进行概述。

1.1 抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路,减少海马神经元凋亡

p38 MAPK 是一类保守进化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要由细胞外的炎症因子、应激刺激和谷氨酸激活。p38 MAPK 信号通路在调节基因表达、炎症反应、凋亡过程、神经元兴奋性等过程中发挥重要作用^[11]。

尚宜志等^[12]建立大鼠模型探索青礞石抗室性心律失常的作用时发现,随着青礞石剂量的不断增加,p38 MAPK 表达逐渐减弱,表明青礞石可能通过抑制 p38 MAPK 表达进而抑制心肌细胞凋亡,从而保护心脏。研究结果显示,70%以上的难治性癫痫患者在手术治疗时被发现海马硬化、萎缩,癫痫的反复发作导致海马的萎缩及硬化,海马的质性质改变又会引起癫痫的不断发作,形成了恶性循环^[13-14]。有研究发现,p38 MAPK 在缺血性脑卒中大鼠脑缺血后神经元凋亡过程中发挥重要作用^[15]。后有研究者在探索 p38 MAPK 信号通路对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤 (HIBI) 后认知功能及神经元功能恢复的影响实验中发现,经 p38 MAPK 抑制剂处理的 HIBI 大鼠在各项行为测试中的表现明显好于经 p38 MAPK 激活剂处理的 HIBI 大鼠,并且抑制 p38 MAPK 信号通路可以减少海马组织神经元凋亡,促进神经元恢复^[16]。

1.2 抑制炎症因子表达,防止癫痫发作

炎症反应与癫痫发作关系密切^[17]。炎症介质可以通过激活脑细胞的转录和翻译后机制来改变神经元、胶质和血脑屏障功能^[18]。如果控制不充分,神经炎症会导致癫痫发作、神经

元细胞丢失、突触可塑性不良和合并症^[19]。

王瑞等^[20]通过研究发现,青礞石非水溶性及水溶性成分均能明显降低大鼠血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 含量。CRP 是临床常用检测指标,比较难治性癫痫患者、药物控制良好癫痫患者、健康体检者的血浆 CRP 含量发现,三者呈现显著递减趋势^[21]。IL-8 隶属趋化因子家族,随着其分泌量的增加会导致局部组织的炎症反应。李超等^[22]采用酶联免疫吸附试验对血清中细胞因子含量进行测定,发现癫痫患者血清中 IL-8 含量显著高于健康人群。TNF- α 为常见的促炎因子,其过度表达会导致全身或局部多种炎症因子的合成,最终破坏血脑屏障,使大脑兴奋而诱发癫痫。研究发现,甘露特纳以及吡仑帕奈能改善癫痫模型大鼠的认知功能,其作用机制均与其能使 TNF- α 表达下调有关^[23-24]。

此外,青礞石药材、水煎液以及药渣高剂量均能明显降低血清中白三烯 B4 (LTB4)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 水平,且高剂量的青礞石药材能显著降低血清中 MMP-9/TIMP-1 比值^[25]。MMP-9 参与维持血脑屏障通透性、突触可塑性,影响着中枢神经系统^[26]。MMP-9 的异常表达,是损害癫痫患者认知功能的独立影响因素^[27]。MMP-9/TIMP-1 失衡,可导致细胞外基质蛋白水解增加,细胞基质分子结构重排,是破坏血脑屏障的重要机制^[28]。研究结果表明,血脑屏障破坏患者的 MMP-9/TIMP-1 比值升高,且其比值与破坏血脑屏障的完整性呈正相关^[29]。

1.3 平衡脑组织神经递质含量,减少大脑异常放电

癫痫的发生与神经系统兴奋性及抑制性神经递质失衡密切相关^[30]。神经递质的兴奋性和抑制性活性失衡是中枢神经活动异常的主要机制。

谷氨酸是脑组织中最重要兴奋性氨基酸,介导快速兴奋性突触反应,且是常用的致痫剂^[31]。谷氨酸循环是胶质细胞及海马神经元代谢耦联的重要途径,若大量的谷氨酸积累在突触间隙,谷氨酸循环将会受阻而引起兴奋性神经毒性,最终诱发癫痫^[32]。 γ -氨基丁酸 (GABA) 是海马神经元中重要的抑制性神经递质,参与调节机体功能,癫痫发病机制研究涉及最多的一类神经细胞便是 GABA 能神经元,其突触传递的损伤对诱发癫痫起着重要作用^[33]。刘圣金等^[34-35]研究发现,青礞石能显著降低大鼠大脑皮层以及海马组织中谷氨酸的含量,从而降低兴奋性神经递质的毒性作用,保护神经元;同时能提高脑内抑制性神经递质含量,维持兴奋性及抑制性神经递质的平衡,减少大脑异常放电,从而控制癫痫发作。

1.4 干预肠道微生态的重建,减少癫痫样放电

大脑和肠道菌群通过中枢和胃肠神经系统及代谢、免疫途径实现双向沟通^[36]。大脑可通过神经系统调节肠道菌群,肠道菌群产生的神经活性分子透过血脑屏障从而影响中枢神经系统的功能^[37]。肠道生态失调可能在癫痫、帕金森病、多发性硬化症和阿尔茨海默病等神经系统疾病中发挥重要的调节

作用^[38]。

《灵枢·本输篇》中记载,“大肠小肠皆属于胃,是足阳明也”;《灵枢·动输篇》中记载,“胃气上注于肺,其悍气上冲头者,循咽,上走空窍,循眼系,入络脑”,为从脾胃肠治疗脑病提供了理论基础。研究发现,青礞石能够通过调节肠道菌群的丰富性、多样性从而干预肠道微生态,经青礞石干预后,疣微菌门及变形菌门的相对丰富度均降低^[39]。疣微生物菌与神经系统疾病密切相关,能促进癫痫的发生、发展^[40]。研究发现,疣微生物菌导致癫痫发生的潜在机制为可以降解黏蛋白,可能会破坏肠道屏障的完整性^[41]。研究发现,变形菌门和罕见菌门(如克罗诺杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门等)仅在健康对照组人群中少量分布,但在癫痫患者中大量存在^[42]。生酮饮食即是通过改善肠道微生物群产生短脂肪酸链,减少肠道和血液中的谷氨酰胺化氨基酸,促进更好的血脑屏障运输,增加 GABA 与谷氨酸的比例,从而抑制癫痫发作的电活动^[42-43]。

2 青礞石治疗癫痫的临床应用

青礞石具有矿物类药物重沉降的特性,在临床上被广泛应用于神经精神疾病领域,取其镇惊涤痰安神之效。癫痫是持久性、反复性的慢性脑部疾病,主要表现为感觉异常、意识障碍、运动抽搐、精神行为异常等^[44]。“百病多由痰作祟”,痰可随风聚散,无处不到。《医学纲目》中记载,“癫痫者,痰邪逆上也”;《幼科释谜·痫症》中记载,“然诸痫证,莫不有痰”。可见,痰邪为癫痫发作的重要病因。

天津市中医药研究院附属医院师会主任临证多年体会,癫痫以痰邪为主,遇风火而动,故自创“自拟癫痫方”,在化痰开窍的基础上兼以清肝、息风定痫,临床使用该方加减可明显改善患者癫痫发作的频率、持续时间、发作程度^[45]。湖南中医药大学第一附属医院王行宽主任认为,治痫除责之于痰之外,还应重视脑病致病,提出病病缓解期需以补肝肾、调气血为治法,发作期则需祛风痰、衡动静,方选礞石滚痰汤随症加减,呈现很好的疗效^[46]。癫痫病程漫长,疾病缠绵,情志不畅,痰邪阻滞日久易致痰,河南省中医院孟毅教授以柴胡龙骨牡蛎汤加减以祛痰化痰、调达肝之阴阳,因方中铅丹有毒,故以青礞石替代,以增强坠痰下气、平肝镇惊之效,患者服药后癫痫症状明显改善^[47]。足够的睡眠是维持癫痫患者正常神经功能的保障,北京中医药大学东直门医院高颖教授以睡眠障碍这一兼症为切入点,随证分别投以大黄黄连泻心汤、黄连温胆汤、百合知母地黄汤加减(均含有青礞石),疗效可观^[48]。武汉市中西医结合医院张介眉教授认为,礞石滚痰丸“通治痰为百病”,专清顽痰,临床以礞石滚痰丸加减涤痰清痰热、息风镇癫痫,取得了良好疗效^[49]。方永奇^[50]用清心涤痰汤加减治疗小儿癫痫,清热涤痰开窍,癫痫速愈。朱成伟^[51]为研究抗痫合剂(含金礞石)治疗颅脑损伤继发癫痫的效果,将 168 例患者随机分配至丙戊酸钠组、抗痫合剂组,2 年疗程后发现抗痫合剂组患者的有效率为 95.24%,高于丙戊酸钠组的 76.19%,呈现较好疗效。

青礞石乃坠痰之要药,《神农本草经疏》中记载,“礞石禀石中刚猛之性,体重而降,能消一切积聚痰结,消积滞,坠痰涎,诚为要药”。清末医家张聿青认为,临床使用青礞石不必拘泥于癫痫,肺脏、脾胃、心肝、五官等疾病凡是切合本药特点,方证相对均可应用,且疗效确切^[52]。孙金旭等^[53]认为,礞石之坠痰,在于将痰化为水,因此临床使用时常常配伍行气、燥湿、通腑等药物以开道路,使邪有所出路。同时,矿物类药物之性猛烈,应用不当则易伤人,因此,临床应用中应注意态度审慎、中病即止,宜小量暂用,忌大量久服。此外,在使用该类药取其降、镇之性时,还应注意辨证施治以固本,防其沉降耗气且坚硬碍胃,可适当配伍温阳、益气、健脾消食之品助其运化,发挥最大药用价值。

3 结论

中医学中,有关“痫”最早记载于《五十二病方》“婴儿病方”^[54]。历经上千年发展,中医治疗痫证积累了丰富的临床经验。青礞石作为常用的矿物类药物,在临床上被广泛用于治疗癫痫等精神类疾病、肺系、心系及消化系统疾病。本研究从潜在作用机制和临床应用 2 个方面总结了青礞石在癫痫治疗中的效果,发现青礞石具有显著的抗癫痫活性,其临床应用广泛、药用历史悠久、综合利用价值高,加强青礞石的基础研究和应用开发有助于减轻癫痫患者的经济负担。

本文从多角度肯定了青礞石治疗癫痫的药用价值,但在文章整理过程中发现仍有一些问题需要解决:(1)中医学强调整体观念、辨证施治,尽管目前已有大量文献证实中药单体的抗癫痫活性,但单一的中药治疗可能效果欠佳,医师需要根据患者的自身情况制定个体化的癫痫诊疗方案,充分发挥中药的多元化治疗优势,提高中医药治疗癫痫的临床有效率。(2)青礞石作为镇惊涤痰之品,本文通过总结其治疗癫痫的作用机制及临床应用,明确了其治疗癫痫的药用活性,但尚缺乏与其他重镇化痰药的配伍研究,联合应用的机制及疗效尚不清楚,对于临床开发新药仍存在阻碍。(3)探索中医药治疗癫痫与药用机制及信号通路的相关性仍然是难点及重点,研究者需加强基础研究,从而更精确地筛选出通过血脑屏障的有效成分,指导临床医师提高对单味中药的药效把控度,针对性地使用中药治疗癫痫患者。

参考文献

- [1] LERCHE H. Drug-resistant epilepsy—time to target mechanisms [J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(11): 595-596.
- [2] FAN J J, SHAN W, WU J P, et al. Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(11): 1222-1228.
- [3] PERRY M S, DUCHOWNY M. Surgical versus medical treatment for refractory epilepsy: outcomes beyond seizure control [J]. Epilepsia, 2013, 54(12): 2060-2070.
- [4] 杨松仪,王凯悦,黎莉莉,等.基于病机十九条的癫痫辨治[J].中华中医药杂志,2024,39(4):1769-1772.
- [5] 张雪意,陈延,黄敏,等.基于CNKI的中医药治疗癫痫的知识图谱分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(1):

- [6] 刘圣金, 吴思澄, 马瑜璐, 等. 我国矿物药品种概况、市场流通与临床应用调查分析[J]. 中草药, 2023, 54(19): 6555-6568.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 207.
- [8] 刘圣金, 吴德康, 刘训红, 等. 青礞石的药理作用及临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(10): 109-112.
- [9] 刘圣金, 吴德康, 刘训红, 等. 青礞石的本草考证及现代研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 260-263.
- [10] 刘圣金, 吴德康, 林瑞超, 等. 矿物药青礞石无机元素的 ICP-MS 分析[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 2067-2074.
- [11] CUADRADO A, NEBREDA A R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling[J]. *Biochem J*, 2010, 429(3): 403-417.
- [12] 尚宜志, 郭茂松, 张守红. 青礞石抗乌头碱致大鼠室性心律失常作用及对心肌组织 P38 MAPK 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(5): 862-865.
- [13] LEE C Y, JAW T, TSENG H C, et al. Lovastatin modulates glycogen synthase kinase-3 β pathway and inhibits mossy fiber sprouting after pilocarpine-induced status epilepticus [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38789.
- [14] 张冬, 梁振, 李永格. 基于 HMGB1/TLR4 信号通路使用迷走神经刺激治疗难治性癫痫的效果[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(22): 5558-5562.
- [15] ROY CHOUDHURY G, RYOU M G, POTEET E, et al. Involvement of p38 MAPK in reactive astrogliosis induced by ischemic stroke[J]. *Brain Res*, 2014, 1551: 45-58.
- [16] ZHU Z J, GE M, LI C L, et al. Effects of p38 MAPK signaling pathway on cognitive function and recovery of neuronal function after hypoxic-ischemic brain injury in newborn rats [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 78: 365-370.
- [17] VEZZANI A, LANG B, ARONICA E. Immunity and inflammation in epilepsy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 6(2): a022699.
- [18] RANA A, MUSTO A E. The role of inflammation in the development of epilepsy [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144.
- [19] VEZZANI A, BALOSSO S, RAVIZZA T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(8): 459-472.
- [20] 王瑞, 刘圣金, 吴德康, 等. 青礞石对 AECOPD 痰热证模型大鼠血清及肺组织中炎症因子的影响[J]. 中药材, 2015, 38(10): 2148-2151.
- [21] 郭亚培, 刘恒方, 张敏, 等. 血清同型半胱氨酸和血浆 C 反应蛋白、D-二聚体在癫痫患者中的表达水平及与服药种类的关系[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5): 747-750.
- [22] 李超, 郭旗. 细胞因子 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平在癫痫患者外周血中的变化及其意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(3): 375-377, 385.
- [23] 谢懂君, 吴旭玲, 董棟, 等. 甘露特钠对慢性癫痫大鼠认知功能障碍的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(6): 351-356.
- [24] 尤华琴, 张延英, 吴俊晓, 等. 吡仑帕奈对癫痫大鼠 ERK/CREB/BDNF 信号通路及认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3715-3720.
- [25] 刘圣金, 王瑞, 吴德康, 等. 矿物药青礞石对 AECOPD 痰热证大鼠肺组织 NF- κ B 表达及血清中相关因子的干预作用[J]. 中成药, 2017, 39(2): 404-407.
- [26] BRONISZ E, CUDNA A, WIERZBICKA A, et al. Blood-brain barrier-associated proteins are elevated in serum of epilepsy patients [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 368.
- [27] 冯娇娇, 邢雅杰, 刘丹丹, 等. AQP4、MMP-9 及 HMGB1 预测癫痫患儿认知功能损害的价值分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(6): 28-33.
- [28] ZDANOWICZ K, KOWALCZUK-KRYSTON M, OLANSKI W, et al. Increase in serum MMP-9 and TIMP-1 concentrations during alcohol intoxication in adolescents-a preliminary study [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 710.
- [29] 闫红静, 李彦梅, 申晓玲, 等. 视神经脊髓炎谱系疾病患者外周血 TIMP1 和 MMP9 及 miR-363-5p 的表达变化及其与血脑屏障破坏的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2023, 30(5): 309-315.
- [30] 余梦苑, 田振军. Kalirin-7 在运动改善神经退行性疾病中的作用研究进展[J]. 生理学报, 2023, 75(5): 659-670.
- [31] 王洁, 柴晓洋, 李昱晨, 等. 创伤后神经元自噬水平下降及谷氨酸介导的凋亡增多可导致创伤后癫痫易感性增加[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(11): 1945-1951.
- [32] 张珂峰, 严贵忠, 侯博儒, 等. 海马结构在创伤性脑损伤后癫痫中的作用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(8): 498-502.
- [33] 施艺, 马天驰, 赵再华, 等. GABA 能神经元光遗传学调控在神经精神疾病研究中的应用[J]. 神经解剖学杂志, 2022, 38(6): 721-724.
- [34] 刘圣金, 吴露婷, 马瑜璐, 等. 矿物药青礞石对 PTZ 点燃癫痫大鼠影响的脑组织代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 76-84.
- [35] 刘圣金, 吴露婷, 吴德康, 等. 矿物药青礞石对 PTZ 点燃癫痫大鼠脑组织中氨基酸神经递质含量的影响[J]. 质谱学报, 2016, 37(6): 533-541.
- [36] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [37] WANG Q W, YANG Q Y, LIU X Y. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders [J]. *Protein Cell*, 2023, 14(10): 762-775.
- [38] KUNDU S, NAYAK S, RAKSHIT D, et al. The microbiome-gut-brain axis in epilepsy: pharmacotherapeutic target from bench evidence for potential bedside applications [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3557-3567.
- [39] 袁鹏, 马瑜璐, 刘圣金, 等. 矿物药青礞石对戊四唑点燃癫痫大鼠肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2021, 52(7): 2011-2023.
- [40] PENG A J, QIU X M, LAI W L, et al. Altered composition of the

gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 147: 102-107.

- [41] GONG X, LIU X, CHEN C, et al. Alteration of gut microbiota in patients with epilepsy and the potential index as a biomarker[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 517797.
- [42] ARULSAM Y A, TAN Q Y, BALASUBRAMANIAM V, et al. Gut microbiota and epilepsy: a systematic review on their relationship and possible therapeutics [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11 (21): 3488-3498.
- [43] 高明波, 韩婷. 基于 Web of Science 的生酮饮食与肠道菌群研究文献计量学分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(11):

1257-1264, 1271.

- [44] THJIS R D, RYVLIN P, SURGES R. Autonomic manifestations of epilepsy: emerging pathways to sudden death? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(12): 774-788.
- [45] 雷庆霖, 师会. 师会治疗癫痫经验浅析[J]. *内蒙古中医药*, 2018, 37(9): 42-43.
- [46] 欧石清, 王玥, 张稳. 王行宽治疗痫证经验[J]. *河南中医*, 2021, 41(10): 1534-1537.
- [47] 郭佳莹, 孟毅, 乔明亮, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤临床应用举隅[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16(11): 78-80.

(下转第 1408 页)

(上接第 1396 页)

TEN 的不良反报道较少,本研究查阅并汇总文献分析,旨在为临床合理使用信迪利单抗提供参考。(1)医师应用信迪利单抗时,除了已批准一线治疗的联合用药外,尽量避免与其他易致 SJS、TEN 的药物联合应用;(2)本研究中发现,患者既往紫杉醇类药物使用史或联合应用紫杉醇类药物易发生皮肤不良反应,故在临床使用该类药物时,医护人员应注意信迪利单抗用药后出现的皮疹、皮肤不适、黏膜损伤等信号,并指导患者在早期出现症状时寻求帮助。

参考文献

- [1] CREAMER D, WALSH S A, DZIEWULSKI P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(6): e119-e153.
- [2] CHEN C B, WU M Y, NG C Y, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1259-1273.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2019)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [4] 曾慧明, 丁滨, 罗利琼. 信迪利单抗治疗晚期食管癌引起的皮肤免疫不良反应 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(1): 132-135.
- [5] 徐鲁杰, 刘畅, 闫美兴, 等. 信迪利单抗致免疫相关性不良反应的两例报道并文献复习[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(1): 82-85.
- [6] 王永洪, 何弢, 李星, 等. 信迪利单抗致晚期鳞状细胞肺癌患者致死性中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49(6): 380-382.
- [7] 单彬, 吕雅蕾, 侯娟, 等. 信迪利单抗致中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. *医药导报*, 2022, 41(2): 263-265.
- [8] 李腊梅, 张思平. PD-1 抑制剂致中毒性表皮坏死松解症 2 例并文献复习[J]. *中国皮肤病学杂志*, 2022, 36(7): 815-818.
- [9] 谢一航. 抗 PD-1 抑制剂诱导的大疱性表皮松解型药疹的临床特征及回顾性分析[D]. 苏州:苏州大学, 2021.
- [10] ZHAO Y D, CAO Y Z, WANG X Y, et al. Treatment of PD-1 inhibitor-associated toxic epidermal necrolysis: a case report and brief review[J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15: 345-351.
- [11] YANG W, XU X F, XIA D J, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with chemoimmunotherapy for lymphoma: case report and

literature review[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(5): 275-282.

- [12] LI X, QU L X, REN Y M, et al. Case report: a case report and literature review on severe bullous skin reaction induced by anti-PD-1 immunotherapy in a cervical cancer patient[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707967.
- [13] HUANG Y, ZHU L, MA X Y, et al. A case of sintilimab-induced SJS/TEN: dermatologic adverse reactions associated with programmed cell death protein-1 inhibitors [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(9): e15663.
- [14] NASSIF A, BENSUSSAN A, BOUMSELL L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(5): 1209-1215.
- [15] WEBER J S, YANG J C, ATKINS M B, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2092-2099.
- [16] NG C Y, CHEN C B, WU M Y, et al. Anticancer drugs induced severe adverse cutaneous drug reactions: an updated review on the risks associated with anticancer targeted therapy or immunotherapies [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5376476.
- [17] 张雪花, 曹雪, 龚操, 等. 喹诺酮类药物致 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(2): 165-171.
- [18] 杨德艳, 王春英, 丛斌斌, 等. 1 例注射用紫杉醇(白蛋白结合型)引起严重皮肤过敏反应[J]. *中国老年保健医学*, 2015, 13(3): 82, 83.
- [19] 张天花, 杨璐, 符馨尹, 等. 帕博利珠单抗联用紫杉醇(白蛋白结合型)致 Stevens-Johnson 综合征 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(6): 426-428.
- [20] HOY S M. Sintilimab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 341-346.
- [21] HADASCHIK E, EMING R, FRENCH L E, et al. European guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology[J]. *Hautarzt*, 2020, 71(7): 542-552.
- [22] CHOI J, ANDERSON R, BLIDNER A, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe dermatological toxicities from checkpoint inhibitors [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(12): 6119-6128.

(收稿日期:2023-12-01 修回日期:2024-02-17)