

氨己烯酸的作用机制及代谢分布研究进展

郑强^{1,2,3}, 樊敏^{1,2,3}, 葛金芳^{1,2,3}

(1 安徽医科大学药学院, 合肥 230032; 2 重大自身免疫性疾病安徽省重点实验室, 合肥 230032;
3 炎症免疫性疾病安徽省实验室, 合肥 230032)

[摘要] 抗癫痫药物氨己烯酸(vigabatrin, VGB)是一种选择性、不可逆的 γ -氨基丁酸转氨酶抑制剂,可通过增加中枢神经系统抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的浓度抑制大脑神经元异常放电。VGB的临床适应证为婴儿痉挛症的单一治疗、难治性部分发作性癫痫的辅助治疗,导致视野损失是限制其临床使用的主要不良反应。研究表明,除调节 γ -氨基丁酸能神经功能之外,VGB还可通过调节 β -丙氨酸、天冬氨酸和鸟氨酸等组织内源性物质的代谢变化及雷帕霉素机械靶蛋白(mTOR)信号通路的功能等途径发挥其抗癫痫作用。本文主要就VGB的作用机制及其体内代谢分布研究进展进行综述,旨在为深入了解VGB的药效和毒副作用机制提供依据。

[关键词] 氨己烯酸; γ -氨基丁酸; 婴儿痉挛症; 分布; 代谢

[中图分类号] R971.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)13-1351-07

Research progress of the mechanism, metabolism and distribution of vigabatrin

ZHENG Qiang^{1,2,3}, FAN Min^{1,2,3}, GE Jin-fang^{1,2,3}

(1 School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2 Anhui Province Key Laboratory of Major Autoimmune Diseases, Anhui Institute of Innovative Drugs, Hefei 230032, China; 3 Anhui Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicine, Ministry of Education, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] The antiepileptic drug vigabatrin (VGB) is a selective and irreversible inhibitor of γ -aminobutyric acid transaminase, which can inhibit the abnormal electrical activity in brain via increasing the concentration of inhibitory neurotransmitter γ -aminobutyric acid (GABA). The clinical indications of VGB include infantile spasms and refractory partial seizure epilepsy, acting as a single treatment or an adjuvant treatment, respectively. Visual field loss is the main adverse reaction of VGB that limits its clinical application. Increasing evidence has demonstrated that, apart from acting on the GABAergic system, VGB exerts an antiepileptic effect via regulating the metabolic changes of tissue endogenous substances including β -alanine, aspartic acid, ornithine, as well as the function of mechanistic target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. In this article, we mainly review the progress of the studies focusing on mechanism, metabolism, and distribution of VGB, which will be helpful to understand the pharmacodynamics and toxic and side effects of VGB in depth.

[Key words] vigabatrin; γ -aminobutyric acid; infantile spasms; distribution; metabolism

[基金项目] 安徽高校协同创新项目(GXXT-2020-062);安徽医科大学“三全育人”综合改革试点项目(2021xsqyr03)

[作者简介] 郑强,男,硕士研究生,主要从事神经药理学研究。E-mail:ZQ1501420484@163.com。

[通讯作者] 葛金芳,女,博士,教授,博士生导师,主要从事神经药理学研究。E-mail:gejinfang@ahmu.edu.cn。

癫痫 (epilepsy) 是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征, 临床表现具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点。异常放电的神经元位置不同及异常放电波及的范围差异, 导致患者发作形式不一, 可表现为感觉、运动、意识、精神、行为、自主神经功能障碍或兼有之^[1]。现代医学认为, 癫痫属于神经退行性疾病范畴, 其发生机制与大脑内兴奋性递质谷氨酸 (glutamic acid) 和抑制性递质 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 的失衡有关, 还可导致包括多巴胺、5-羟色胺在内的单胺类神经递质失衡, 继而引起与情绪及认知功能调节相关的脑区结构和功能改变^[2]。抗癫痫药物氨己烯酸 [vigabatrin, VGB, (RS)-4-氨基-5-己烯酸] 是 GABA 的结构类似物, 主要用于治疗癫痫部分性发作、婴儿痉挛症, 或作为继发性全身发作的辅助用药。研究表明, VGB 治疗可使 75% 的婴儿痉挛病例癫痫发作完全停止^[3]。然而, VGB 可导致嗜睡、食欲不振、腹泻和视野缺损等不良反应, 其中视野缺损最为严重, 并可能是永久性的^[4]。因此, 探索 VGB 的体内过程, 深入探索其抗癫痫作用及不良反应的发生机制, 对于其在抗癫痫治疗中的合理应用和

推广具有十分重要的意义。本文主要就 VGB 的作用机制及其体内代谢与分布研究进展综述如下。

1 VGB 的研发过程

基于对 GABA 能神经递质系统与癫痫发病关系的认识, 科学家们于 1974 年合成了与 GABA 化学结构非常类似的化合物 VGB, 即乙烯- γ -氨基丁酸, 其分子式为 $C_6H_{11}NO_2$, 分子量为 129.160。除增加了一个乙烯基团外, VGB 在结构上与 GABA 相同 (见图 1)。VGB 易溶于水, 微溶于甲醇。由于羧基和氨基的同时存在, 其 1% 的水溶液呈中性 (见表 1)。并且结构中没有发色基团, 通常检测其含量时需进行衍生化。

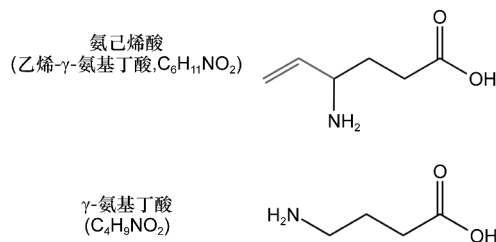


图 1 VGB 和 GABA 的化学结构

表 1 VGB 和 GABA 的理化性质

化学名称	摩尔质量/ $g \cdot mol^{-1}$	水溶解度/ $g \cdot L^{-1}$	pKa (酰胺)	pKa (羧酸)	logP	熔点/ $^{\circ}C$
VGB	129.157	55.1	9.72	4.02	-2.16	209
GABA	103.12	0.001 2	10.6		-3.14	203

从 20 世纪 70 年代开始, VGB 进入以注册为目的的临床研发阶段, 并于 1989 年首先在英国获批上市用于难治性部分发作性癫痫的治疗^[5]。2009 年, 美国 FDA 批准了其作为单一药物用于治疗婴儿痉挛症, 并将其作为其他抗癫痫药物的附加药物用于难治性复杂部分发作性癫痫的治疗^[6]。在我国, VGB 于 2019 年被列入国家卫生健康委员会、工信部和国家药品监督管理局联合发布的《第二批临床急需境外新药名单》, 适应证为婴儿痉挛症的单一治疗、难治性部分发作性癫痫的辅助治疗。并且, 国家药品监督管理局先后批准了多家制药公司关于 VGB 口服溶液用散的注册申请 (国药准字 HJ20210049、国药准字 HJ20220001、国药准字 H20223287)。VGB 的开发进程总结见图 2。

2 VGB 的作用机制

GABA-谷氨酸-谷氨酰胺循环是维持大脑电生

理平衡的重要过程。其中 GABA 是中枢神经系统抑制通路中的主要神经递质, 由谷氨酸在谷氨酰胺脱羧酶作用下脱羧基形成, 并在 GABA 转氨酶 (gamma-aminobutyric acid transaminase, GABA-T) 和琥珀酸半醛脱氢酶的连续作用下代谢为琥珀酸进入三羧酸循环 (见图 3)。研究表明, GABA-谷氨酸-谷氨酰胺循环的紊乱可导致兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 GABA 的平衡失调, 继而诱导癫痫发生^[7-8]。作为 GABA 的结构类似物, VGB 的主要作用机制在于竞争性拮抗 GABA, 不可逆性抑制 GABA-T 从而延缓 GABA 的代谢, 增加 GABA 能神经传递及其介导的神经抑制作用, 达到抑制癫痫发作的效果^[9]。研究表明, VGB 还可通过血脑屏障, 抑制神经胶质摄取 GABA 并刺激其释放, 减少谷氨酸或谷氨酰胺在神经元和细胞间的循环, 从而抑制癫痫发作^[10]。

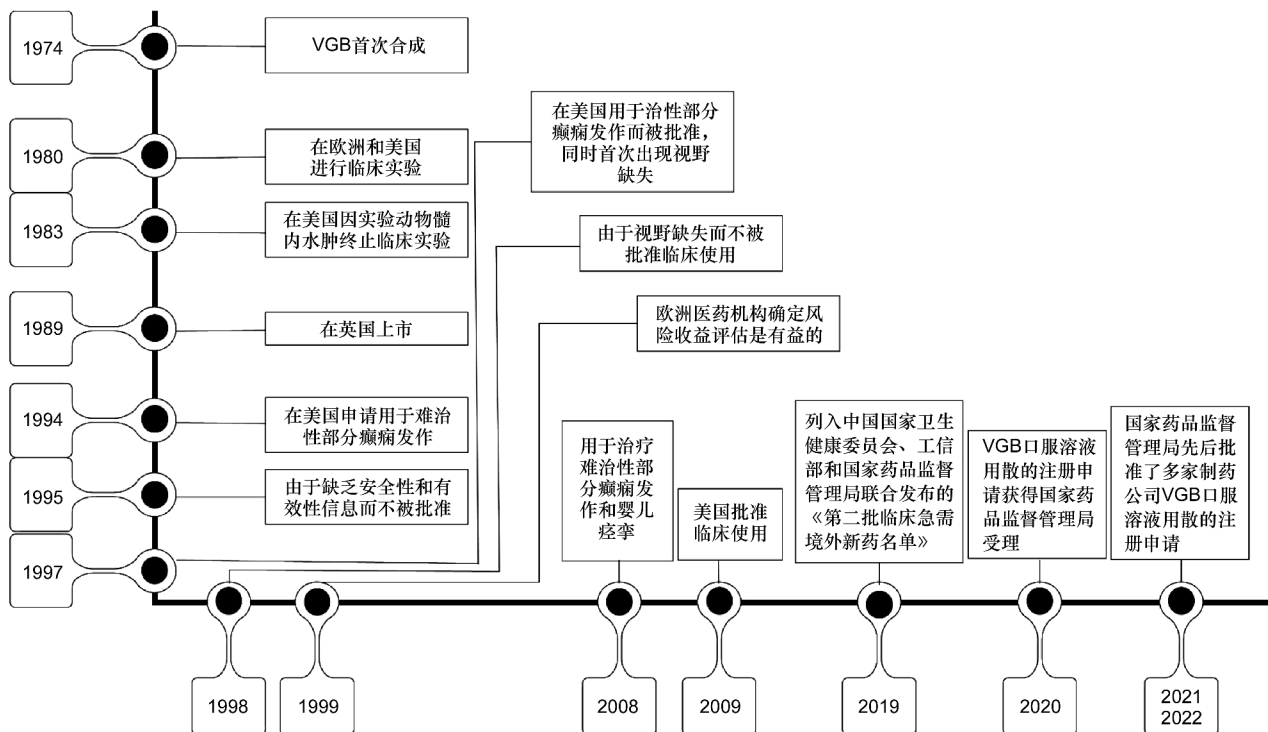


图2 VGB 的开发进程

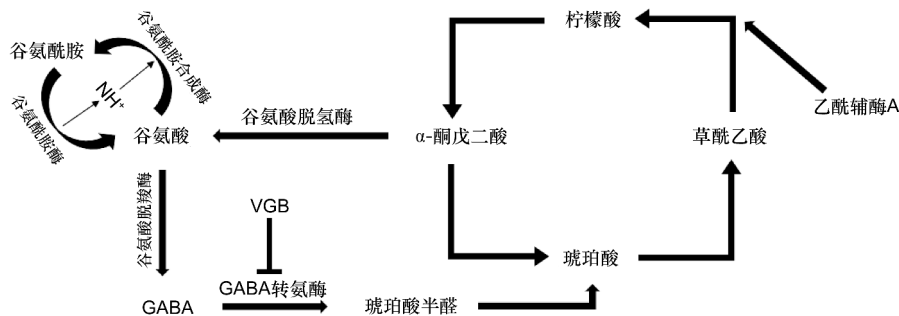


图3 GABA-谷氨酸-谷氨酰胺循环及 VGB 作用机制

GABA 在突触中作用于 2 种受体: GABA_A 和 GABA_B, GABA_A 控制氯离子进入细胞, GABA_B 增加钾电导, 减少钙离子进入, 并抑制其他神经递质在突触前释放^[11]。哺乳动物中枢神经系统中的 GABA 转运蛋白 3 (GABA transporter 3, GAT-3) 可将 GABA 从突触中快速清除, 在 GABA 能信号的终止中起重要作用^[12]。而 β-丙氨酸则可通过抑制 GAT-3 的活性提高突触内 GABA 的含量^[13]。研究发现, VGB 除了可以抑制 GABA-T 活性外, 还可通过增加癫痫小鼠大脑 β-丙氨酸的含量, 从而靶向于 GABA 代谢过程发挥其抗癫痫作用^[14]。

进一步研究发现, 大脑中 GABA 的降解和合成

需要 5-磷酸吡哆醇 (pyridoxine-5'-phosphate, PNP) 氧化酶作为辅酶参与, PNP 氧化酶可以将 PNP 转化成 5-磷酸吡哆醛 (pyridoxal-5'-phosphate, PLP), 后者是哺乳动物体内转氨反应的辅助因子。大量证据表明, PLP 的稳态浓度对于维持大脑电化学活动的完整性至关重要^[15-16]。动物实验结果提示, PNP 氧化酶等 LPL 依赖性酶在 GABA、多巴胺等多种神经递质的合成和降解过程中发挥重要作用。PLP 缺乏致使脑内神经递质失衡, 诱导包括癫痫在内的多种神经系统疾病发生^[17-18]。然而, An 等^[19]的研究发现, VGB 治疗后沙鼠海马中 PNP 氧化酶的表达和活性降低, 且 VGB 与 GABA 转氨酶结合的辅因子不

是 PLP, 而是 5-磷酸吡哆胺 (pyridoxamine-5'-phosphate, PMP)。PMP 是 PNP 氧化酶的底物之一, PMP 的丰度下降可导致 PNP 氧化酶的表达和活性降低。

研究表明, mTOR 信号通路的激活可通过影响谷氨酰胺的代谢从而参与癫痫发生^[20-21]。新近研究发现, VGB 可以抑制小鼠海马和皮层的核糖体蛋白 S6 磷酸化, 从而阻碍 mTORC1 信号通路激活^[22]。与此相一致, 临床观察结果表明, 结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 患者癫痫发作期对 VGB 的治疗高度敏感, VGB 对 TSC 患者伴发或诱发的婴儿痉挛疗效高达 90%^[23]。而 mTOR 信号通路功能异常则被证明是导致 TSC 发生的主要原因之一^[3]。这些研究结果提示, 除了对 GABA-T 的直接抑制作用之外, VGB 还可能通过抑制 mTOR 信号通路的活性参与 GABA-谷氨酸-谷氨酰胺循环的调节, 从而达到治疗癫痫的临床效果。

3 VGB 体内代谢与分布

VGB 可迅速从胃肠道吸收, 口服给药的生物利用度为 60% ~ 70%。VGB 的半衰期相对较短, 约 5 ~ 7 h。尽管如此, 其药理作用较为持久, 临床推荐给药频率为 *qd* 或 *bid*。研究表明, 大脑、眼、肝脏和血浆中的药物浓度均呈剂量依赖性升高, 并以肝脏中的分布最高^[24]。VGB 血浆蛋白结合率不高, 在体内也没有很强烈的生物转化; 相反, 大约 80% 给药剂量 (即几乎所有吸收的药物) 以原形通过肾脏排泄^[25]。值得一提的是, Walters 等^[24]的研究结果表明, 相对于其他组织, VGB 大脑中含量最少, 而在眼中含量则远高于其在大脑中的含量, 这可能是治疗剂量下 VGB 的不良反应, 尤其是视网膜损伤发生的机制之一。

近年来, 许多研究报道了 VGB 异构体在体内各组织中的分布, 这为 VGB 的药效和毒性提供了更全面的解释^[26]。目前临床使用的 VGB 为其外消旋体形式。然而, 基于 HPLC 及 LC-MS 分析技术, 借助萘普生酰氯及邻苯二甲醛等衍生试剂, 在人和动物的血浆样品中均可检测到其 *R*-及 *S*-异构体^[27-29]。并且, 动物实验结果表明, VGB 的抗癫痫作用见于外消旋体及其 *S*-异构体, 而非 *R*-异构体^[30]。

3.1 VGB 及其异构体在大脑中的代谢分布及作用特点 虽然 VGB 的 *R*-异构体被认为不具有抗癫痫效应^[27], 但在小鼠血浆中 *S*-异构体与 *R*-异构体的比例 (*S/R*) 接近 1, 而在大脑中其比例约为 2:1^[24]。

VGB 是一种氨基酸类似物, 因而对脑内的其他

氨基酸类神经递质的代谢具有一定影响。天冬氨酸是一种兴奋性神经递质, 体外实验结果表明, 高浓度天冬氨酸刺激会导致海马神经元损伤, 诱导兴奋性和抑制性信号之间的不平衡以及突触可塑性降低, 引起神经元异常放电^[31]。整体动物实验结果证实, 海马中的天冬氨酸水平与异氟醚诱导的老年大鼠学习记忆能力下降呈正相关^[31]。研究表明, VGB 治疗后癫痫小鼠大脑中天冬氨酸含量较模型组显著下降, 同时伴有精氨酸含量的降低^[14]。虽然精氨酸和肌肽的组合可有效预防脑缺血引起的炎症反应激活、细胞凋亡以及 GABA 的下调^[32], 但目前还没有关于 VGB 因导致脑内精氨酸含量减少而产生不良反应的报道。

下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 是导致未成年动物惊厥反应的诱导剂之一。侧脑室注射 CRH 可诱导未成年大鼠癫痫局灶性发作, 表现为颌骨肌阵挛、局灶性肢体伸展和阵挛, 并可在苯妥英钠治疗后缓解^[33]。动物实验结果表明, GABA 可抑制下丘脑室旁核 CRH 的分泌^[34]。与此相一致, 接受 VGB 治疗后, 癫痫大鼠下丘脑 CRH 的表达下调^[35]。然而, 同样值得注意的是, 作为下丘脑-垂体-肾上腺轴 (The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 的中枢效应器, CRH 可正向调节促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotropic hormone, ACTH) 的释放, 而 ACTH 则是治疗婴儿痉挛症的一线药物之一。临床研究结果表明, VGB 与 ACTH 的联合应用可导致无反应或轻微痉挛症状的患者发展为运动障碍、脑病和自主神经障碍^[36]。因此, VGB 导致 CRH 下调在癫痫发生中的具体作用需要进一步辨证观察。

3.2 VGB 及其异构体在眼睛中的代谢分布及作用特点 众所周知, VGB 在临床的使用限制主要来自其对视网膜的毒副作用, 长期使用会导致永久性双侧外周视野狭窄。然而, VGB 眼毒性机制尚未完全阐明。一方面, VGB 的眼内浓度相对较高, 并且活性 *S*-异构体在小鼠视网膜优先蓄积^[30], *S*-异构体的含量约是 *R*-异构体的 6 倍, *S/R* 在所有组织中最高^[24]; 另一方面, 随着 VGB 剂量的增加, 体内 GABA 浓度也逐渐增加, 而 GABA 在视网膜功能调节中也具有重要作用。Kent 等^[37]的研究结果表明, 抑制视网膜双极细胞上的 GABAA- ρ 受体可导致谷氨酸浓度上升, 继而诱导兴奋性毒性损伤和 Müller 神经胶质细胞的增殖。并且视网膜表达 CRH 的无长突细

胞可以与 α 神经节细胞形成 GABA 能突触,在快速超极化期间维持和平衡 GABA 的释放^[38]。与此相一致,接受 VGB 治疗的小鼠视网膜中 CRH 表达显著下调^[35]。

靶向于氨基酸之间的相互作用,许多研究者探究了牛磺酸、鸟氨酸和 2-氨基己二酸(2-Amino adipic acid,2-AADA)与 VGB 的视网膜损害之间的关系。其中最为关注的是牛磺酸缺乏对 VGB 治疗患者视网膜损伤的影响。研究表明,补充牛磺酸可以预防视锥细胞和视网状细胞损伤,这 2 种损伤在接受 VGB 治疗的患者中都有描述,牛磺酸的缺乏被认为是 VGB 导致视野狭窄的可能原因之一^[39]。然而 Walters 等^[30] 研究表明,VGB 治疗的小鼠眼内牛磺酸浓度与 VGB 剂量呈正相关,导致这一现象发生的原因可能是 VGB 治疗导致的视网膜高浓度 GABA 与牛磺酸竞争性结合牛磺酸转运蛋白,从而阻碍了牛磺酸的转运^[30]。VGB 还可通过抑制转氨反应等途径促进眼内鸟氨酸的生成^[14],参与进行性脉络膜视网膜萎缩等特征性眼损伤的发生^[40]。研究表明,低剂量的 VGB 即可增加 2-AADA 的含量^[14],而 2-AADA 在眼内特异性存在于视网膜。动物实验结果表明,2-AADA 可以诱导杆状感光细胞的分化和氧化应激,并且对星形胶质细胞和 Müller 神经胶质细胞具有高度毒性^[41-42]。另外,VGB 可通过影响神经氨基酸丝氨酸的活性调节视网膜中 D-丝氨酸的含量^[14],而视网膜中 D-丝氨酸的含量增高则被证明是引起糖尿病视网膜病变等视网膜损伤的机制之一^[43]。新近研究发现,视网膜鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 $\beta 5$ 等功能蛋白的表达改变可能参与 VGB 治疗诱发的视网膜 Müller 细胞结构和功能损伤^[35]。这些研究结果为解释 VGB 的眼毒性机制提供了新的视角。

3.3 VGB 及其异构体在肝脏和肾脏中的代谢分布及作用特点 VGB 在肝脏中分布最多,并可引起肝脏中一些内源性物质如 GABA、 β -丙氨酸和谷氨酰胺等的代谢改变。因此从理论上说,VGB 可导致严重的肝损伤,但临床却鲜有报道。在 2004 年至 2013 年美国的一项前瞻性研究中,899 例药物性肝损伤中有 40 例归因于抗惊厥药物,但没有一例是由于使用 VGB 引起的^[44]。动物研究结果表明,VGB 对大鼠、犬和猴细胞色素 P450 酶的活性无显著影响,并且不会在肝脏中发生代谢转化^[45]。然而,另外有文献报道,部分发作性癫痫的女性患者在服用

VGB 10 个月后出现急性肝炎,并且主要是肝细胞损伤,可能是超敏反应造成的^[46]。

VGB 主要通过肾脏被消除,并可能从尿滤液中被重吸收^[47]。在健康志愿者中,VGB 的清除范围为 $1.0 \sim 1.6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,而在健康平均身材的男性(70 kg)中,肾小球滤过率通常为 $1.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。每 3 d 仅需 500 mg VGB 即可维持有效血药浓度^[45]。因而,在应用 VGB 的同时需要定期监测肾功能指标,即使目前尚未报道有关 VGB 对肾脏的损伤。

4 结论

基于 GABA 在癫痫发生机制中的作用,其结构类似物 VGB 被开发作为单一治疗药物用于婴儿痉挛症的治疗,并作为辅助药物用于难治性癫痫的治疗。然而,由于安全性问题,尤其是永久性外周视野缺损这一不良反应的发生,限制了 VGB 的临床使用。除了与其升高眼内 GABA 浓度有关之外,眼内结构和遗传异常也被证明与 VGB 的眼毒性有关。基于其对 mTOR 信号通路的调节作用,VGB 对结节性硬化症的疗效在不断探索中。另外,由于参与 β -丙氨酸、丝氨酸、天冬氨酸和谷氨酸等氨基酸的代谢过程,VGB 可导致机体兴奋性神经递质与抑制性神经递质之间的平衡失调。因此,VGB 对人体内环境代谢稳态的影响值得进一步探究。先进的基因转录组学和氨基酸代谢组学技术对于更深层次探索 VGB 药效和毒理作用机制具有十分重要的推动意义。

[参 考 文 献]

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] NERI S, MASTROIANNI G, GARDELLA E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2): 249-273.
- [3] PFIRMANN P, COMBE C, RIGOTHIER C. Tuberosus sclerosis complex: a review[J]. *Rev Med Interne*, 2021, 42(10): 714-721.
- [4] WILD JM, SMITH PEM, KNUPP C. Objective derivation of the morphology and staging of visual field loss associated with long-term vigabatrin therapy[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(8): 817-829.
- [5] 陈霞. 氨己烯酸的研发与注册的简介[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3359-3361, 3386.
- [6] FOROOZAN R. Vigabatrin: lessons learned from the United States experience[J]. *J Neuro Ophthalmol*, 2018, 38(4): 442-450.
- [7] AKYUZ E, POLAT AK, EROGLU E, et al. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review[J]. *Life Sci*,

- 2021, 265: 118826.
- [8] CHAN F, LAX NZ, VOSS CM, *et al.* The role of astrocytes in seizure generation: insights from a novel *in vitro* seizure model based on mitochondrial dysfunction[J]. *Brain*, 2019, 142(2): 391–411.
- [9] SOUSA, DECKER N, PIRES TR, *et al.* Neurobehavioral effects of vigabatrin and its ability to induce DNA damage in brain cells after acute treatment in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(1): 129–136.
- [10] BEN-MENACHEM E. Mechanism of action of vigabatrin; correcting misperceptions[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2011(192): 5–15.
- [11] BAI XS, KIRCHHOFF F, SCHELLER A. Oligodendroglial GABAergic signaling: more than inhibition! [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(7): 1039–1050.
- [12] SCHIJNS OE, BISSCHOP J, RIJKERS K, *et al.* GAT-1 (rs2697153) and GAT-3 (rs2272400) polymorphisms are associated with febrile seizures and temporal lobe epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22(2): 176–182.
- [13] DINIZ PH, GUATIMOSIM C, BINDA NS, *et al.* The effects of volatile anesthetics on the extracellular accumulation of [(3)H] GABA in rat brain cortical slices[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(1): 71–81.
- [14] WALTERS DC, ARNING E, BOTTIGLIERI T, *et al.* Metabolic analyses of vigabatrin (VGB)-treated mice; GABA-transaminase inhibition significantly alters amino acid profiles in murine neural and non-neural tissues[J]. *Neurochem Int*, 2019, 125: 151–162.
- [15] CIAPAITE J, ALBERSEN M, SAVELBERG SMC, *et al.* Pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency in zebrafish results in fatal seizures and metabolic aberrations[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(3): 165607.
- [16] ALGHAMDI M, BASHIRI FA, ABDELHAKIM M, *et al.* Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: a scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency[J]. *Clin Genet*, 2021, 99(1): 99–110.
- [17] ITO T. Role of the conserved pyridoxal 5'-phosphate-binding protein YggS/PLPBP in vitamin B6 and amino acid homeostasis[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2022, 86(9): 1183–1191.
- [18] WILSON MATTHEW P, BARBARA P, MILLS PHILIPPA B, *et al.* Disorders affecting vitamin B6 metabolism[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(4): 629–646.
- [19] AN S. Vigabatrin inhibits pyridoxine-5'-phosphate oxidase, not pyridoxal kinase in the hippocampus of seizure prone gerbils[J]. *Neurochem Int*, 2004, 44(3): 133–137.
- [20] ZHAO XF, LIAO Y, ALAM MM, *et al.* Microglial mTOR is neuronal protective and antiepileptogenic in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(40): 7593–7608.
- [21] DING Y, YU J, CHEN XY, *et al.* Dose-dependent carbon-dot-induced ROS promote uveal melanoma cell tumorigenicity via activation of mTOR signaling and glutamine metabolism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(8): 2002404.
- [22] ZHANG B, MCDANIEL SS, RENSING NR, *et al.* Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57445.
- [23] SCHUBERT-BAST S, STRZELCZYK A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211031100.
- [24] WALTERS DC, JANSEN EEW, AINSLIE GR, *et al.* Preclinical tissue distribution and metabolic correlations of vigabatrin, an antiepileptic drug associated with potential use-limiting visual field defects[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(1): e00456.
- [25] PATSALOS PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs): part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(12): 1045–1061.
- [26] RODRIGUES C, CHIRON C, OUNISSI M, *et al.* Pharmacokinetic evaluation of vigabatrin dose for the treatment of refractory focal seizures in children using adult and pediatric data[J]. *Epilepsy Res*, 2019, 150: 38–45.
- [27] ONOZATO M, UEKUSA S, SAKAMOTO T, *et al.* Separation of vigabatrin enantiomers using mixed-mode chromatography and its application to determine the vigabatrin enantiomer levels in rat plasma[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1179: 122866.
- [28] DUHAMEL P, OUNISSI M, LE SAUX T, *et al.* Determination of the R(-) and S(+)-enantiomers of vigabatrin in human plasma by ultra-high-performance liquid chromatography and tandem mass-spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1070: 31–36.
- [29] UEKUSA S, ONOZATO M, SAKAMOTO T, *et al.* Fluorimetric determination of the enantiomers of vigabatrin, an antiepileptic drug, by reversed-phase HPLC with a novel diastereomer derivatization reagent[J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(5): e5060.
- [30] WALTERS DC, JANSEN EEW, SALOMONS GS, *et al.* Preferential accumulation of the active S-(+) isomer in murine retina highlights novel mechanisms of vigabatrin-associated retinal toxicity[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 170: 106536.
- [31] HU R, HUANG D, TONG JB, *et al.* Aspartic acid in the hippocampus: a biomarker for postoperative cognitive dysfunction[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(2): 143–152.
- [32] ATTIA H, FADDA L, AL-RASHEED N, *et al.* Carnosine and L-arginine attenuate the downregulation of brain monoamines and gamma aminobutyric acid; reverse apoptosis and upregulate the expression of angiogenic factors in a model of hemic hypoxia in rats[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(3): 381–394.
- [33] GALANOPOULOU AS. Basic mechanisms of catastrophic epilepsy: overview from animal models[J]. *Brain Dev*, 2013, 35(8): 748–756.
- [34] KAKIZAWA K, WATANABE M, MUTOH H, *et al.* A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the Median eminence [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(8): e1501723.
- [35] WALTERS D, VOGEL KR, BROWN M, *et al.* Transcriptome analysis in mice treated with vigabatrin identifies dysregulation of genes associated with retinal signaling circuitry[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106395.
- [36] BHALLA S, SKJEI K. Fulminant vigabatrin toxicity during combination therapy with adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: three cases and review of the literature[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(10): e159–e164.
- [37] KENT MR, KARA N, PATTON JG. Inhibition of GABAA- ρ re-

- ceptors induces retina regeneration in zebrafish[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(2): 367–374.
- [38] PARK SJH, POTTACKAL J, KE JB, *et al.* Convergence and divergence of CRH amacrine cells in mouse retinal circuitry[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(15): 3753–3766.
- [39] JAMMOUL F, DÉGARDIN J, PAIN D, *et al.* Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 43(4): 414–421.
- [40] MONTIOLI R, BELEZZA I, DESBATS MA, *et al.* Deficit of human ornithine aminotransferase in gyrate atrophy: molecular, cellular, and clinical aspects[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2021, 1869(1): 140555.
- [41] THANGARAJ G, CHRISTOPHEL J, BACHMANN G, *et al.* PEDF counteracts DL- α -amino adipate toxicity and rescues gliotoxic damages in RPE-free chicken retinal explants[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 134: 111–122.
- [42] LI H, BUI BV, CULL G, *et al.* Glial cell contribution to basal vessel diameter and pressure-initiated vascular responses in rat retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1): 1–8.
- [43] JIANG HY, ZHANG H, JIANG X, *et al.* Overexpression of D-amino acid oxidase prevents retinal neurovascular pathologies in diabetic rats[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(3): 693–706.
- [44] CHALASANI N, BONKOVSKY HL, FONTANA R, *et al.* Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340–1352. e7.
- [45] NØHR MK, FRØLUND S, HOLM R, *et al.* Pharmacokinetic aspects of the anti-epileptic drug substance vigabatrin: focus on transporter interactions[J]. *Ther Deliv*, 2014, 5(8): 927–942.
- [46] National Center for Biotechnology Information. LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [EB/OL]. [2022–08–25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
- [47] VIDAURRE J, GEDELA S, YAROSZ S. Antiepileptic drugs and liver disease[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 77: 23–36.

编辑:杨青/接受日期:2022–10–25