

## 大麻二酚的药理作用及其分子机制研究进展

王安琪, 蔡昌涛, 关俊东, 李佳竺, 文静静, 金成浩\*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院 黑龙江大庆

**【摘要】**中草药大麻是桑科大麻属的一年生草本植物,常用于治疗中风、关节炎、瘀血以及口眼歪斜等病症。大麻二酚(CBD)是大麻中的活性物质,具有抗肿瘤、抑菌、抗炎、抗氧化以及抗癫痫等多种药理作用。现将大麻二酚的药理作用及其分子机制进行综述,旨在为大麻二酚及其相关药物的基础研究和临床应用提供新思路。

**【关键词】**大麻二酚; 抗肿瘤; 抑菌; 抗炎; 抗氧化; 抗癫痫

**【基金项目】**黑龙江省重点研发计划指导类项目(GZ20220039),中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目(2020GSP16)

**【收稿日期】**2024年9月22日

**【出刊日期】**2024年10月28日

**【DOI】**10.12208/j.ijcr.20240393

### Research progress on pharmacological action and its molecular mechanism cannabidiol

Anqi Wang, Changtao Cai, Jundong Guan, Jiazhu Li, Jingjing Wen, Chenghao Jin\*

College of Life Science & Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang

**【Abstract】** The Chinese herbal medicine cannabis, also known as hemp, is an annual herb belonging to the Cannabaceae family. It is often used to treat conditions such as stroke, arthritis, blood stasis, and facial paralysis. At present, the development speed of cannabis in various application fields is increasing year by year. Cannabidiol (CBD) is an active substance in cannabis, which has pharmacological effects such as anti-tumor, antibacterial, anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-epilepsy. This article reviews the pharmacological effects and molecular mechanism of cannabidiol, providing insights for future basic research and clinical applications of cannabidiol and its related drugs.

**【Keywords】** Cannabidiol; Anti-tumor; Antibacterial; Anti-inflammatory; Anti-oxidant; Anti-epilepsy

大麻(*Cannabis sativa* L.), 又称为白麻、线麻、野麻等。大麻分布广泛,多生长于吉尔吉斯斯坦、尼泊尔、阿富汗以及中国的部分地区。大麻是一年生草本植物,具有较强的缓解疼痛、破积散脓及治疗劳伤等功效。大麻二酚是一种从工业大麻中提取的白色晶体粉末,分子式为 $C_{21}H_{30}O_2$ ,易溶于乙醇、乙醚等有机溶剂<sup>[1]</sup>。大麻二酚具有抗肿瘤、抑菌、抗炎、抗氧化以及抗癫痫等多种药理活性。现将大麻二酚的药理作用及其分子机制的研究进展进行整理,为药用大麻的进一步研究及临床应用开发提供参考。

#### 1 大麻二酚的抗癌作用

癌症(cancer)是指机体在各种内部因素和外部因素的长期影响下致癌因子过度分泌,导致正常细胞发生突变形成癌细胞的一种疾病,严重威胁人类健康和

生命。研究发现,大麻二酚可有效抑制多种癌细胞的增殖并诱导癌细胞的凋亡<sup>[2]</sup>。

##### 1.1 大麻二酚的抑制癌细胞增殖作用

癌细胞具有无限增殖的特点。因为抑癌基因失活,癌细胞恶性生长不受人体控制,对人体造成侵蚀,大大增加病患的死亡率。只有抑制癌细胞的增殖并消灭癌细胞,才能更好地遏制癌细胞的扩散和进一步发展。研究发现,大麻二酚对多种癌细胞具有抑制增殖作用,包括肺癌、结直肠癌以及乳腺癌等。

DNA结合抑制蛋白-1(Id-1)可通过调控周期蛋白和基质金属蛋白酶,在癌细胞的增殖过程中发挥重要作用。Sorocceanu<sup>[3]</sup>等通过蛋白质免疫印迹法检测大麻二酚对人胶质母细胞瘤(GBM)的抗增殖作用研究发现,转录调节剂Id-1在调节胶质母细胞瘤(GBM)细

作者简介:王安琪(2001-)女,硕士研究生,主要从事抗癌中草药活性物质药理研究;

\*通讯作者:金成浩(1977-)男,教授,博导,主要从事癌症发病机理研究及药物研发工作。

胞系和原代 GBM 细胞的侵袭性中起着关键作用, 大麻二酚可浓度依赖性地降低 Id-1 蛋白的表达水平 ( $p < 0.05$ ), 进而有效抑制人胶质母细胞瘤的增殖。MILIAN<sup>[4]</sup>等通过 MTT 法检测大麻二酚 (CBD) 对人肺癌 A549、H460 及 H1792 细胞系的抑制增殖作用研究发现, 肺癌 A549、H460 及 H1792 细胞系的存活率随着大麻二酚给药浓度的升高和作用时间的延长而逐渐降低, 根据 CB1、CB2 或两者的表达水平对肿瘤样本进行分类。高表达 CB1、CB2 和 CB1/CB2 的患者 CB1 和 CB1/CB2 的生存率均有显著性提高 ( $p$  分别 = 0.035 和 0.025)。这些结果表明, 大麻二酚对 GBM、A549、H460 及 H1792 等癌细胞具有良好的抑制增殖作用。

Lukhele<sup>[5]</sup>等通过 MTT 法检测大麻二酚对人宫颈癌 HeLa 及 SiHa 细胞的抑制增殖作用研究发现, 用不同浓度 (0、50、100 及 150  $\mu\text{g/ml}$ ) 的大麻二酚处理 24 小时后, 大麻二酚对人宫颈癌 HeLa 及 SiHa 细胞具有良好的抑制增殖作用。进一步通过流式细胞术及蛋白质免疫印迹法检测大麻二酚对三种宫颈癌细胞系 (HeLa、SiHa 及 ME-180) 的周期阻滞作用研究发现, 用不同浓度 (0、50、100 及 150  $\mu\text{g/ml}$ ) 的大麻二酚处理 24 小时后, 促凋亡蛋白 p53 和 Bax 的表达水平显著升高, G0 期细胞数量逐渐增加, G0/G1 期、S 期和 G2/M 期细胞数量逐渐减少, 通过免疫印迹分析进行定量 ( $p < 0.05$ ) 发现, 其结果具有显著性差异。以上结果表明, 大麻二酚可通过阻滞癌细胞周期中的 G0 期, 进而诱导癌细胞的凋亡, 最终发挥抑制人宫颈癌细胞的增殖作用, 为大麻二酚抗癌作用的后续研究提供了理论参考。

### 1.2 大麻二酚的诱导癌细胞凋亡作用

细胞凋亡是人体正常细胞对外部环境条件异常变化发出的刺激信号, 具有复杂的分子生物学机制。诱导癌细胞的凋亡是目前治疗癌症最有效也是最常用的办法之一。研究发现, 大麻二酚具有良好的诱导癌细胞凋亡作用。

Mohamad Elbaz<sup>[6]</sup>等通过流式细胞术检测大麻二酚对裸鼠肿瘤模型中三阴性乳腺癌 (TNBC) SUM159 和 MDA-MB231 细胞的凋亡率研究发现, 在小鼠腹腔内定期注射 5 mg/kg 多柔比星和 5 mg/kg 大麻二酚一个月后, 裸鼠肿瘤模型中三阴性乳腺癌 SUM159 和 MDA-MB231 细胞的凋亡率明显提高。Noxa 是促凋亡蛋白家族 Bcl-2 的成员, Noxa 在细胞凋亡中发挥关键作用, 是一种有效治疗癌症的靶点。Soyeon Jeong<sup>[7]</sup>等通过流

式细胞术检测大麻二酚对结直肠癌 (CRC) HCT116 和 DLD-1 细胞株的促凋亡作用研究发现, 用 0-8  $\mu\text{M}$  的大麻二酚处理人结直肠癌 HCT116 和 DLD-1 细胞株 24 h 后, Noxa 蛋白表达水平明显提高, 通过免疫印迹分析进行定量 ( $p < 0.05$ ) 发现, 其结果具有显著性差异。通过集落形成测定法观察发现, 大麻二酚可浓度依赖性地降低 CRC 细胞的活力, 并促进 CRC 细胞的凋亡。Robert Ramer<sup>[8]</sup>等通过实时荧光定量 PCR 和蛋白免疫印迹法检测大麻二酚对肺癌 A549 以及 H460 细胞系的促凋亡作用研究发现, 大麻二酚可上调环氧化物酶 2 (COX-2) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 的表达水平, 进而诱导肺癌细胞凋亡, 其结果具有显著性差异。张丽红<sup>[9]</sup>等通过 Hoechst 33258 染色及 Annexin-V FITC/PI 双重染色方法检测大麻二酚对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的促凋亡作用研究发现, 随着大麻二酚处理浓度 (0、5、10 及 20  $\mu\text{mol/L}$ ) 的不断升高和作用时间的延长, 子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的凋亡数量明显升高。进一步通过蛋白免疫印迹法检测大麻二酚对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的凋亡相关蛋白表达情况进行研究发现, 促凋亡蛋白 Bax 的表达水平升高, 通过免疫印迹分析进行定量 ( $p < 0.05$ ) 发现, 其结果具有显著性差异。以上结果表明, 大麻二酚对三阴性乳腺癌、结直肠癌、肺癌以及子宫内膜癌等细胞具有良好的诱导凋亡作用, 现仍需对大麻二酚的药理活性开展更科学、更深入的研究, 为大麻二酚的进一步开发与利用提供理论依据。

## 2 大麻二酚的抑菌作用

细菌 (Bacteria) 是生物的主要类群之一, 通过无性和遗传重组两种方式繁殖。细菌感染是一种传染性疾病, 容易引起人体各脏器功能衰竭、呼吸道感染以及肺功能受损等。研究发现, 大麻二酚具有良好的抑菌活性。大麻二酚中的酚羟基可以通过破坏细胞形态, 从而抑制细菌的生长。

吴淇<sup>[10]</sup>等通过二倍稀释法检测大麻二酚对革兰氏阳性菌 (金黄色葡萄球菌、粪肠球菌以及蜡状芽孢杆菌) 和革兰氏阴性菌 (大肠杆菌) 的抑菌活性研究发现, 当大麻二酚浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  时, 对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的最低抑菌浓度均低于 100  $\mu\text{g/mL}$ 。Martinenghi LD<sup>[11]</sup>等通过高效液相色谱-电喷雾串联质谱法 (LC-ESI-MS/MS) 检测大麻二酚对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的抑菌活性研究发现, 用 120  $\mu\text{mol/L}$  的大麻二酚处理革兰氏阳性菌 24 h 后,

革兰氏阳性菌的最低抑制浓度明显提高, 通过生物多样性分析其抗菌效果发现, 最低抑菌浓度为 1-2  $\mu\text{g/mL}$ 。刘娟<sup>[12]</sup>等通过震荡烧瓶法检测大麻二酚对厌氧菌痤疮丙酸杆菌 (*P.acnes*) 的抑菌效果进行研究发现, 当大麻二酚浓度为 80  $\mu\text{mol/L}$  时, 对 *P.acnes* 的抑菌率高达 99%。Wassmann, C.S<sup>[13]</sup>等通过联合治疗法检测大麻二酚对粪肠球菌 (*E. faecalis*)、金黄色葡萄球菌、单核细胞增生李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) 以及耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSA) 的抗菌作用研究发现, 大麻二酚对金黄色葡萄球菌、单核细胞增生菌以及 MRSE 菌株的最低抑菌浓度为 4  $\mu\text{g/mL}$ , 粪肠球菌的最低抑菌浓度为 8  $\mu\text{g/mL}$ 。进一步通过透射电镜法 (TEM) 检测大麻二酚对金黄色葡萄球菌的抑菌活性研究发现, 金黄色葡萄球菌的细菌自溶率明显降低。以上结果表明, 大麻二酚对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌细菌均具有良好的抑制作用, 为大麻二酚抑菌作用的进一步研究起到参考作用。

### 3 大麻二酚的抗炎作用

炎症 (Inflammation) 是人体的免疫系统对机体变化做出的反应, 主要由病原体感染机体引发。炎症常表现为红、肿、热、痛以及功能障碍等症状。炎症反应不仅会导致许多疾病发生, 还会对机体中的呼吸系统、消化系统以及神经系统造成伤害, 严重威胁人类健康和生命。研究发现, 大麻二酚可有效抑制多种炎症因子的表达水平。

Jastrzb A<sup>[14]</sup>等通过紫外线照射法检测大麻二酚对促炎细胞因子的表达水平进行研究发现, 当大麻二酚的注射用量浓度达到 30  $\mu\text{g/mL}$  时, 可明显降低促炎因子 TNF- $\alpha$  的表达水平。刘娟<sup>[12]</sup>等通过 LPS (脂多糖) 诱导法检测大麻二酚对人角质 HaCat 细胞和小鼠巨噬 RAW264.7 细胞所分泌炎症因子的抑制作用进行研究发现, 大麻二酚可有效抑制促炎因子 TNF- $\alpha$  的蛋白表达水平。曾靓<sup>[15]</sup>等通过蛋白免疫印迹法检测大麻二酚对炎症性肠病 (IBD) 的抑制炎症作用研究发现, 大麻二酚可有效抑制炎症细胞因子 IL-4 及 IL-10 的表达水平 ( $p < 0.05$ )。武忠宝<sup>[16]</sup>等通过酶联免疫吸附法检测大麻二酚对各组大鼠炎症细胞因子水平的表达进行研究发现, 随着大麻二酚注射用量 (0、15 及 30  $\text{mg/kg}$ ) 的增加和给药时间的延长, 对 TNF- $\alpha$  蛋白表达水平的抑制率明显升高。进一步通过蛋白免疫印迹法检测各组大鼠炎症浸润调控蛋白的表达水平研究发现, 大麻二酚高剂量组 (30  $\text{mg/kg}$ ) 的大鼠炎症浸润调控蛋白 Semaphorin 7 $\alpha$ 、AHSG 以及 Uteroglobulin 的表达水平明

显增加。以上结果表明, 大麻二酚对 TNF- $\alpha$ 、IL-4 以及 IL-10 等促炎因子的表达水平具有良好的抑制作用。现有研究为药用大麻的进一步研究及临床应用开发提供参考。

### 4 大麻二酚的抗氧化作用

氧化 (oxidation) 是机体新陈代谢过程中产生过量的自由基导致脂质过氧化、蛋白质氧化及 DNA 损伤的现象。过量氧化的自由基会导致机体患有多种慢性疾病, 如类风湿性关节炎、癌症以及艾滋病等, 严重影响人类健康、衰老和生命。抗氧化物可以有效抑制自由基的氧化反应或直接清除人体内的自由基。研究发现, 大麻二酚具有良好的抗氧化作用。大麻二酚中的多酚类物质可以有效清除人体内的自由基, 其按结构大致可分为类黄酮、芪、酚酸以及木酚素。

吴淇<sup>[10]</sup>等通过傅克烷基化反应以及有机溴化物的 O-烷基化反应检测大麻二酚对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 自由基的清除能力研究发现, DPPH 和 2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸 (ABTS) 自由基清除的  $\text{EC}_{50}$  分别为大麻二酚的 23.8% 和 25.1%。随着大麻二酚浓度的不断增加, 多酚类化合物的抗氧化作用越明显。进一步通过体外抗氧化实验对 DPPH 自由基的清除能力研究发现, 随着大麻二酚处理浓度的升高和作用时间的延长, DPPH 自由基清除率逐渐增加。马润<sup>[17]</sup>等通过 Western Blot 法检测大麻二酚对四氯化碳 ( $\text{CCl}_4$ ) 构建小鼠肝纤维化模型的抗氧化作用研究发现, 模型组肝组织中炎性细胞浸润, 肝细胞大量坏死, 纤维组织增生和胶原沉积明显增加, 血清 ALT、AST、HA 含量和肝指数明显增加, gp91 (氧化酶亚基) 蛋白水平显著降低, Nrf2 (核转录相关因子) 蛋白水平显著增高 ( $P < 0.05$ )。Jastrzb A<sup>[14]</sup>等通过分光光度法检测大麻二酚对 DADPH 自由基还原酶量的转化率研究发现, 随着大麻二酚浓度不断增加, DADPH 自由基还原酶量的转化率逐渐增大。当前研究为大麻二酚抗氧化作用的进一步研究奠定基础。

### 5 大麻二酚的抗癫痫作用

癫痫 (epilepsy), 俗称羊癫疯、羊角风, 是一种因神经元反复性异常导致大脑功能暂时性障碍的神经系统类疾病。癫痫分为原发性癫痫和继发性癫痫两种, 其病理和生理学机制复杂多样。癫痫的临床症状主要包括抽搐、口吐白沫及意识丧失等<sup>[18]</sup>。目前治疗癫痫的药物大多存在药效不理想、副作用大以及价格昂贵等缺点, 长期服用该类药物给癫痫患者的生理和心理都带来极大的伤害和负担。

Rosenberg E C<sup>[19]</sup>等通过胃管给药法检测大麻二酚对癫痫患者的癫痫发作频率研究发现, 使用大麻二酚 12 周后, 患者的总体发作频率中位数为 27.5 ( $P < 0.001$ ), 且随着大麻二酚药物剂量的增加抗癫痫效果越明显。徐雯<sup>[20]</sup>等通过抑制钙离子通道法检测大麻二酚对癫痫组织细胞内钙离子浓度的变化情况研究发现, 大麻二酚可有效降低癫痫组织细胞内钙离子浓度, 抑制谷氨酸释放和神经元异常兴奋。进一步通过抑制 G 蛋白耦和对大麻二酚的癫痫抑制作用进行研究发现, 大麻二酚可调节癫痫发作频率和持续时间, 抑制癫痫发作。Devinsky<sup>[21]</sup>等通过曼-惠特尼 U (Mann-Whitney U) 检验法检测大麻二酚对癫痫患者的癫痫发作率研究发现, 当患者每天口服 2 mg/kg 大麻二酚时, 每月运动性癫痫发作率减少到 36%。以上结果表明, 大麻二酚可以有效降低癫痫发作频率。现有研究成果可作为大麻二酚进一步研究的重要参考。

## 6 展望

大麻二酚作为天然大麻的提取物, 具有良好的抗肿瘤、抑菌、抗炎、抗氧化以及抗癫痫等多种药理活性, 尤其在抗肿瘤方面, 具有极高的发展潜力, 但其具体的药理分子作用机制和临床效果尚不明确, 需要结合相关基础医学理论, 从分子、细胞及动物水平上开展更深入的研究, 并对临床实验进行安全性、有效性以及客观性的评价, 为大麻二酚的药理作用研究以及进一步开发利用提供理论依据。

## 参考文献

- [1] Whiting P F, Wolff R F, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(24): 2456-2473.
- [2] 赵朋涛, 闫晓冬, 闫聚瀚, 刘鑫, 李向东. 大麻二酚抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(08): 1903-1908.
- [3] Soroceanu L, Murase R, Limbad C, Singer E, Allison J, Adrados I, Kawamura R, Pakdel A, Fukuyo Y, Nguyen D, Khan S, Arauz R, Yount GL, Moore DH, Desprez PY, McAllister SD. Id-1 is a key transcriptional regulator of glioblastoma aggressiveness and a novel therapeutic target. *Cancer Res*. 2013 Mar 1;73(5):1559-69.
- [4] Milian L, Mata M, Alcacer J, Oliver M, Sancho-Tello M, Martín de Llano JJ, Camps C, Galbis J, Carretero J, Carda C. Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro. *PLoS One*. 2020 Feb 12;15(2):e0228909.
- [5] Lukhele ST, Motadi LR. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Sep 1;16(1):335.
- [6] Elbaz M, Ahirwar D, Xiaoli Z, Zhou X, Lustberg M, Nasser MW, Shilo K, Ganju RK. TRPV2 is a novel biomarker and therapeutic target in triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2016 May 27;9(71):33459-33470.
- [7] Jeong S, Yun HK, Jeong YA, Jo MJ, Kang SH, Kim JL, Kim DY, Park SH, Kim BR, Na YJ, Lee SI, Kim HD, Kim DH, Oh SC, Lee DH. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett*. 2019 Apr 10;447:12-23.
- [8] Ramer R, Heinemann K, Merkord J, Rohde H, Salamon A, Linnebacher M, Hinz B. COX-2 and PPAR- $\gamma$  confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2013 Jan;12(1):69-82. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0335. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23220503.
- [9] 张丽红, 韦方, 张红菊, 徐佳. 大麻二酚对人子宫内腺癌细胞活性的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(09): 919-923.
- [10] 吴淇, 邹亮华, 胡学一, 夏咏梅. 大麻二酚类似物的合成及其抗氧化性和抑菌性[J]. *精细化工*, 2022, 39(03): 584-591.
- [11] Martinenghi LD, Jönsson R, Lund T, Jenssen H. Isolation, Purification, and Antimicrobial Characterization of Cannabidiolic Acid and Cannabidiol from Cannabis sativa L. *Biomolecules*. 2020 Jun 12; 10(6): 900.
- [12] 刘娟, 余思宜, 翟文丽, 李国庆, 李学涛, 刘继涛. 大麻二酚的抗炎和抑菌活性研究[J]. *日用化学工业*, 2021, 51(07): 655-661.
- [13] Wassmann, C.S., Hojrup, P. & Klitgaard, J.K. Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria. *Sci Rep* 10, 4112 (2020).
- [14] Jastrzb A, Jarocka-Karpowicz I, Markowska A, et al. Antioxidant and Anti-inflammatory Effect of Cannabidiol Contributes to the Decreased Lipid Peroxidation of

- Keratinocytes of Rat Skin Exposed to UV Radiation[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021(9): 1-13.
- [15] 曾靓, 张小丽, 张尊月, 罗华友. 大麻二酚通过内源性大麻素系统抑制炎症性肠病的炎性反应综述[J]. *重庆医学*, 2020, 49(12): 2018-2022.
- [16] 武忠宝, 阎英, 徐莹, 吕东阳, 柳云恩. 大麻二酚对急性放射性肺损伤保护作用及机制研究[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(08): 785-789.
- [17] 马润, 舒远辉, 谢娜, 周艳, 项一宁, 王豫萍. 大麻二酚对小鼠肝纤维化抗氧化作用[J]. *中国公共卫生*, 2022, 38(02): 181-185.
- [18] 刘冲冲, 刘金民. 癫痫的病因病机及治法概述[J]. *世界中医药*, 2022, 17(19): 2818-2823.
- [19] Rosenberg E C, Louik J, Conway E, et al. Quality of life epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(8): e96-e100.
- [20] 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(01): 74-77.
- [21] Devinsky, Orrin; Marsh, Eric; Friedman, Daniel et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. In: *The Lancet Neurology*. 2016, Vol. 15, No. 3. pp. 270-278.

**版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**