

• 综 述 •

加巴喷丁类药物个体化治疗带状疱疹后神经痛的研究进展 *

邹 杨^{1,2} 支旭然^{1,3} 高丽君^{1,4} 覃旺军^{1△} 樊碧发⁵ 刘 湘²

(¹中日友好医院¹药学部; ⁵疼痛科, 北京 100029; ²湘潭市中心医院临床药学科, 湘潭 411100; ³河北省人民医院药学部, 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050000; ⁴北京航天总医院药学部, 北京 100000)

摘 要 加巴喷丁类药物(加巴喷丁和普瑞巴林)是带状疱疹后神经痛的一线治疗药物, 临床应用广泛。加巴喷丁类药物的体内药动学过程受肾功能影响较大, 多数研究表明加巴喷丁和普瑞巴林的体内清除与肾小球滤过率具有显著相关性, 因此肾功能减退病人和老年病人需酌情减量使用。加巴喷丁类药物体内过程存在较大个体差异, 导致个体差异的原因目前尚无定论。因此, 本文将对影响加巴喷丁类药物药动学和药效学变化的因素、个体差异产生的可能原因进行分析和综述, 结合加巴喷丁类药物的治疗药物监测和基因多态性检测手段, 为带状疱疹后神经痛病人的个体化、精准化治疗提供依据。

关键词 加巴喷丁类药物; 带状疱疹后神经痛; 治疗药物监测; 基因多态性

The research progress of individualized therapy of gabapentinoid in patients with postherpetic neuralgia *

ZOU Yang^{1,2}, ZHI Xu-ran^{1,3}, GAO Li-jun^{1,4}, QIN Wang-jun^{1△}, FAN Bi-fa⁵, LIU Xiang²

(¹ Department of Pharmacy; ⁵ Department of Pain Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ² Department of Clinical Pharmacy, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411100, China; ³ Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy Department of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050000, China; ⁴ Department of Pharmacy, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100000, China)

Abstract Gabapentinoid (gabapentin and pregabalin) is the first-line therapeutic drugs for postherpetic neuralgia, and widely used in clinical applications. The clinical application is greatly affected by renal function. Most studies have shown that the removal of gabapentin and pregabalin has a significant correlation with glomerular filtration rate. Therefore, patients with renal dysfunction and elderly patients should use it in moderation. There are significant individual differences in the internal processes of gabapentinoid, and the reasons for these individual differences are currently inconclusive. Therefore, we will analyze and review the factors that affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of gabapentinoid, as well as the possible reasons for individual differences. Combined with the serum therapeutic drug monitoring (TDM) and genetic polymorphism of gabapentinoid, it will provide a basis of personalized and precise treatment for patients with postherpetic neuralgia.

Keywords gabapentinoid; postherpetic neuralgia; therapeutic drug monitoring; genetic polymorphism

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由潜伏在脊髓背根神经节内的水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 再激活所导致的疾病, 皮肤疱疹通常几周内消退, 但 5%~30% 的病人会发展为带状疱疹

后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN), 表现为疱疹区域和/或邻近神经节段皮肤的疼痛和感觉异常, 并可伴焦虑、失眠和抑郁等情绪变化^[1]。在我国, 带状疱疹皮损愈合后疼痛持续时间超过 1 个月即可诊

* 基金项目: 国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项 (2022YFC3602201); 中日友好医院“菁英计划”人才培育工程 (ZRJY2023-GG15); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-NHLHCRF-YSPY-02-05); 湖南省卫生健康委员会科研计划项目 (D202313018969)

△ 通信作者 覃旺军 qwj2004wang@163.com

断为 PHN。其发病机制尚未完全明确，年龄被认为是发展为 PHN 的直接因素^[2]，因此对于老年人群，PHN 的治疗面临极大的挑战。

加巴喷丁类药物是 PHN 治疗的一线药物，其中加巴喷丁和普瑞巴林最为常用。新型加巴喷丁类药物美洛加巴林目前已获批用于 PHN 和痛性糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP)，但最新研究表明美洛加巴林缓解 PHN 和 DPNP 的疗效并不优于普瑞巴林^[3]。加巴喷丁、普瑞巴林和美洛加巴林化学结构式如图 1 所示。新药 Crisugabalin (HSK16149) 治疗 PHN 的 III 期研究结果表明与安慰剂相比连续使用可持续缓解疼痛^[4]。加巴喷丁类药物是 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的结构类似物，研究发现其镇痛机制并非来源于 GABA 受体的直接作用，而是通过与中枢神经系统电压门控 Ca^{2+} 通道上的 $\alpha_2\delta$ 亚基结合而发挥镇痛作用。由于 Ca^{2+} 内流受限，兴奋性神经递质（如谷氨酸、P 物质等）释放随之减少，延缓和抑制异常神经信号传导，可减轻神经疼痛和痛觉超敏等症状。目前，加巴喷丁和普瑞巴林临床应用广泛，除 PHN 适应证外，还广泛用于 DPNP、纤维肌痛、癫痫的治疗等。根据适应证不同，药物治疗剂量存在区别，导致监测的血药浓度目标范围存在差异，但 PHN 治疗具有明确的剂量-效应关系^[5]。健康受试者试验数据表明，加巴喷丁吸收范围广泛，个体间吸收变异明显高于个体内变异^[6]，年龄、性别、肾功能和酶诱导剂为可能影响因素^[7]，浓度低于参考范围下限的情况十分常见，因此更加强调了个体化治疗的需要。加巴喷丁类药物的治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 和基因多态性检测可提高镇痛疗效、降低药物不良反应，已在健康人群和癫痫病人中得到验证^[8,9]。本文旨在通过介绍加巴喷丁和普瑞巴林的药代动力学特点，分析药代动力学的影响因素，阐述两种药物治疗 PHN 的

疗效差异，以期通过加巴喷丁类药物的 TDM 和基因检测手段，为 PHN 病人个体化使用加巴喷丁类药物提供有力依据。

一、加巴喷丁类药物的药代动力学特点

1. 吸收

加巴喷丁类药物在水性介质中具有较好地溶解性，但体内吸收具有较大差异。加巴喷丁吸收缓慢，药物达峰时间为 3~4 小时。临床前研究表明，加巴喷丁在小肠中仅通过 L-氨基酸 1 型转运体 (L-type amino acid transporter 1, LAT1) 转运，吸收具有饱和性^[10]，剂量由每日 900 mg 增加到每日 3600 mg 时，其绝对生物利用度 (absolute bioavailability, Fa) 可从 60% 降至 33%，最大血药浓度 (C_{max}) 和血药浓度-时间曲线下面积 (area under curve, AUC) 呈现非线性增长特点^[5]。普瑞巴林体内吸收迅速，约 1 小时达血浆峰浓度，Fa > 90%，推荐剂量每日 75~900 mg 范围内 C_{max} 和 AUC 随剂量呈等量增长^[11]，表现为线性药代动力学特征。普瑞巴林较加巴喷丁具有更长节段的胃肠道吸收，吸收部位包括小肠和结肠。体外实验证明，普瑞巴林经胃肠道吸收具有近似完全和不饱和的特点，由此可见，其他途径介导的药物吸收（如载体介导）是导致普瑞巴林和加巴喷丁吸收差异的重要原因^[12]。

2. 分布

加巴喷丁类药物蛋白结合率低 (0%~3%)，体内分布较广，分布容积为 $0.56\sim 0.8\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。加巴喷丁与普瑞巴林具有类似的中枢分布特点，脑脊液中有一定比例的药物分布。加巴喷丁容易通过血脑屏障，脑脊液药物浓度为 $0.09\sim 0.4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，脑组织药物浓度约为血药浓度的 20%。单剂量普瑞巴林口服给药后 2~24 小时，脑脊液药物浓度占血浆药物浓度的 1%~30%，脑脊液药物的达峰和消除均晚于血浆^[13,14]。

3. 消除

加巴喷丁和普瑞巴林的消除半衰期分别为

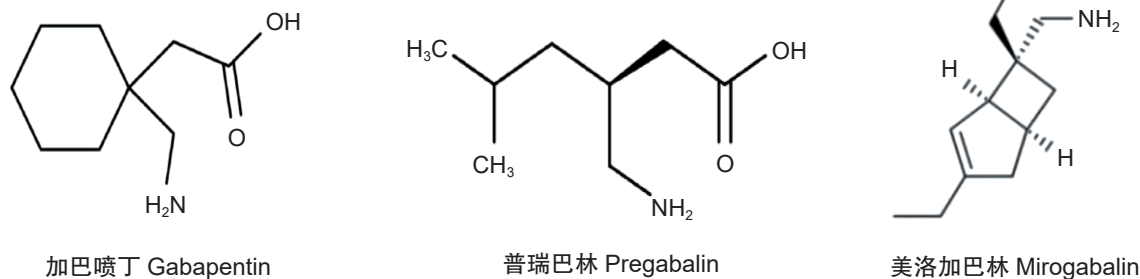
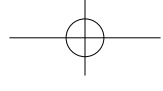


图 1 加巴喷丁、普瑞巴林和美洛加巴林的化学结构式



5.0~7.0 小时和 5.5~6.7 小时，给药后 24~48 小时达药物稳态。加巴喷丁类药物血浆清除与肾功能高度相关，超 90% 原型药物经肾脏排泄，尿液中代谢产物仅占 0.9%，体内代谢可忽略不计，肾功能受损时需调整剂量。加巴喷丁是有机阳离子药物，经肾脏多种有机阳离子转运体分泌，药物自血转运至肾小管排泄。该类物质可被透析清除，连续血液透析 4 小时血浆药物浓度可降低约 50%，因此，接受血液透析的病人在透析结束后应补充小剂量加巴喷丁和普瑞巴林^[15,16]。

二、加巴喷丁类药物的药效学特点

目前国内外指南均推荐加巴喷丁和普瑞巴林作为 PHN 的一线治疗药物，也推荐用于多种神经病理性疼痛的治疗，但疗效评估仍缺乏头对头研究。有研究认为口服加巴喷丁每日 1200~3600 mg 可作为中重度 PHN 的维持治疗方案并持续至 4~12 周^[17]，但也有研究表明加巴喷丁剂量超过每日 1800 mg 对缓解疼痛无显著益处，反而增加头晕、嗜睡等不良反应的发生^[18]。普瑞巴林由于与 $\alpha 2\delta$ 亚单位的结合能力约为加巴喷丁的 6 倍，因此两药的等效剂量换算关系约为 1:6。Chincholkar 等^[19]认为普瑞巴林和度洛西汀因具有更广泛的适应证，常用于神经病理性疼痛的初始治疗，但在质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY) 上没有显示出很好地成本效益。英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 指南认为加巴喷丁和阿米替林是治疗神经病理性疼痛最具有成本效益的药物，推荐只有在加巴喷丁或阿米替林无效时才考虑使用普瑞巴林和度洛西汀^[20]。近期，一篇纳入 16 项随机对照试验的荟萃分析结果显示，与使用加巴喷丁相比，普瑞巴林治疗 PHN 具有更好的疗效以及更高的安全性^[21]。头晕、嗜睡是加巴喷丁类药物最常见的药物不良反应，其发生率和严重程度呈剂量依赖性，也是导致停药的主要原因。老年人的药物敏感性更高，研究表明， ≥ 60 岁病人使用普瑞巴林更容易发生嗜睡不良反应，因而发生意外伤害（如跌倒）的风险增加，如同时联用阿片类药物，嗜睡不良反应更加明显^[22,23]。狄潘潘等^[24]基于美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)，综述了加巴喷丁和普瑞巴林在临床使用过程中的安全性数据，指出普瑞巴林主要以全身性、神经系统和眼部不良反应为主，包括嗜睡、体重增加、视物模糊、周围水肿等，而加巴喷丁以神经系统不良反应和肾损伤为主，

并建议临床在肾损伤病人中谨慎使用加巴喷丁。

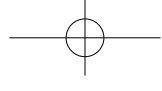
三、加巴喷丁类药物的治疗药物监测

1. 治疗药物监测的意义

TDM 是在药理学原理的指导下，应用快速灵敏的检测分析技术，测定生物样本中的药物及其代谢物浓度。加巴喷丁类药物起初作为治疗难治性部分性癫痫发作的新型抗癫痫药物，国外已开展常规 TDM 测定。例如，挪威国家癫痫中心将加巴喷丁和普瑞巴林的有效血药浓度范围划定为 70~120 $\mu\text{mol/L}$ (12~20 $\mu\text{g/ml}$) 和 10~30 $\mu\text{mol/L}$ (1.5~4.5 $\mu\text{g/ml}$)，但未区分适应证的差别^[7]；约旦学者将普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的有效血药浓度范围定为 0.7~1.84 $\mu\text{g/ml}$ ^[25]；Jacob 等^[26]认为加巴喷丁和普瑞巴林治疗局灶性癫痫的血浆药物浓度分别为 2~20 mg/L 和 3~8 mg/L。目前，仍不确定加巴喷丁类药物在 PHN 治疗中的有效血药浓度范围，主要原因为给药剂量差异较大、谷浓度个体差异大、安慰剂效应和疾病诊疗影响等。国内唯一探索普瑞巴林治疗 PHN 的量-效关系的研究发现，普瑞巴林平均血药浓度为 2.9 $\mu\text{g/ml}$ 时，显示出较好地治疗效果，但由于纳入病例数较少，结论具有一定偏倚，量-效关系的确定仍需大样本数据去证实^[27]。由此可见，加巴喷丁类药物的 TDM 用于给药剂量调整和药物疗效评价具有较大潜在意义，是实现个体化治疗的重要手段。综合考虑 PHN 的发病机制、加巴喷丁类药物的药理作用以及药动学差异，目前无须对加巴喷丁类药物进行常规 TDM，但当病人出现疗效欠佳、严重药物不良反应、多重用药以及特殊人群使用（如老年人、儿童、哺乳期妇女或肾功能不全病人）时可监测加巴喷丁类药物的血药浓度，指导药物剂量调整。

2. 药物浓度监测方式

TDM 常用的生物样本有血液和尿液，其中血液标本最为常见。通过测定血清或血浆中的药物浓度，可初步获知药物的体内分布。发挥药理作用的药物形式为非蛋白结合、游离型药物，因此对于蛋白结合率低的药物，血药浓度可直接反映量-效关系。加巴喷丁类药物蛋白结合率极低，其进行 TDM 和疗效分析时多采用血液标本。近年来测定唾液中的药物浓度也显示出了较好地监测作用。与血液标本相比，唾液标本具有取样无创、易于获得、药物保持游离状态等特点。根据唾液排泄分类系统，对于高肠道渗透性和低蛋白结合率的药物，唾液中的游离药物浓度可有效反映药物活性^[28]。Idkaidek 等^[25]对 44 例口服普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的病人进行血液和唾液中药物峰浓度、谷浓度测定，发现唾液



药物浓度明显低于血液,但唾液药物浓度与血药浓度具有良好相关性,相关系数分别为 0.83 和 0.71,该研究认为唾液可作为血液的替代介质用于 TDM。Patsalos 等^[29]的研究也表明唾液 TDM 可以优化加巴喷丁的治疗。

四、药物基因组学对加巴喷丁类药物的影响

1. ABCB1 2677G > T/A 基因多态性

P-gp 是 ABC 转运蛋白家族中的一员,其主要功能是利用三磷酸腺苷水解释放的能量将其底物泵出细胞外。肠道中 P-gp 分布较多,因此药物的吸收和排泄受此影响较大。研究发现 ABCB1 基因多态性能够影响 P-gp 的表达量及其转运功能。2007 年韩国学者首次与健康人体中发现 ABCB1 2677G > T/A 基因多态性对加巴喷丁药动学的影响,并认为加巴喷丁是 P-gp 的弱底物^[30]。通过增加病例数和加巴喷丁给药剂量,进一步证实了 ABCB1 2677G > T/A 基因多态性对加巴喷丁药动学的影响,研究结果表明,突变型 (TT、AT) 受试者的平均吸收系数 K_a 较野生型纯合子 (GG) 和杂合子 (GT、GA) 升高 33.9%, K_a 的增高进一步说明了突变型受试者胃肠道内 P-gp 表达水平较低,导致加巴喷丁经胃肠道吸收更好。除此之外,突变型 (TT、AT) 受试者还具有更高的 AUC 和更低的药物清除率^[31]。可见,ABCB1 2677G > T/A (rs2032582) 基因多态性可解释加巴喷丁吸收的显著个体间变异。

2. SLC7A5 基因多态性

L 型氨基酸转运体 (L-type amino acid transporter, LAT) 是广泛存在于体内的一类转运中性氨基酸的 L-氨基酸转运体,是一种逆向转运蛋白,已被发现在肠道、血脑屏障和肾脏中高度表达^[32],LAT 的分布对药物吸收、分布及排泄可起到重要作用,包括 LAT1 (SLC7A5)、LAT2 (SLC7A8)、LAT3 (SLC43A1) 和 LAT4 (SLC43A2)。加巴喷丁被认为是 LAT1 的底物,而普瑞巴林的体内转运除 LAT 外,还涉及其他转运体的参与。Dickens 等^[33]的体外实验发现,加巴喷丁可通过 LAT1 的转运作用,透过血脑屏障而进入脑内,因此血脑屏障中 LAT1 转运体的活性或表达差异对中枢药物的摄取产生较大影响,致使加巴喷丁的治疗反应发生变化。Shaheen 等^[34]探索了 SLC7A5 (rs40240803) 基因多态性对加巴喷丁类药物的疗效和安全性,结果显示野生型纯合子 (GG) 携带病人经 8 周治疗后有效率更高,不良反应发生率更低,而变异型 (GA、AA) 携带病人则更有可能出现无应答效应。

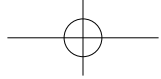
3. SLC22A2、SLC22A4 和 SLC47 基因多态性

加巴喷丁类药物为有机阳离子,经肾清除时受转运体影响较大。加巴喷丁类药物清除相关的分子生物学和药物基因组学研究较多,主要涉及肾脏有机阳离子转运体,包括 SLC22A2 (rs316019) 基因编码的 OCT2 转运体、SLC22A4 (rs1050152) 基因编码的 OCTN1 转运体以及 SLC47 基因编码的 MATE1/MATE2-K 转运体^[35]。Costa 等^[35]的体外实验表明,加巴喷丁对人胚胎肾细胞 MATE1、MATE2-K 和 OCTN1 具有较强的结合力,而对 OCT2 的亲合力稍弱。Lal 等^[36]建立了健康志愿者使用加巴喷丁以及加巴喷丁联合西咪替丁的血药浓度-时间曲线,发现联合用药组加巴喷丁 AUC 增加 23%,清除率下降 18%。西咪替丁是 OCT2 转运底物,也是 OCT2 转运体抑制剂,通过抑制转运体活性,可减少底物的肾脏分泌。但另一项研究得出了相反的结论。12 例目标受试者联合使用加巴喷丁和 OCT2、MATE1/2K 抑制剂西替利嗪,结果显示加巴喷丁 AUC 和峰浓度反而降低^[35],同时首次发现西替利嗪对 OCTN1 的高度亲合力。该结果与初始假设的药物暴露增多相悖,无法用肾脏 OCT2、MATE1/2K、OCTN1 变化来解释。或许西替利嗪抑制肠道 OCTN1 表达,减少加巴喷丁体内吸收可以解释这一结果。Urban 等^[9]研究纳入了 OCTN1 基因多态性和肾小球滤过率这两个可能影响加巴喷丁药代动力学参数变化的因素,发现肾小球滤过率可解释药物清除率 33% 的变异,OCTN1 基因多态性可解释药物清除率 22% 的变异,而当两者均纳入分析时,超过 56% 的变异可被合理解释。在编码 OCTN1 的单核苷酸序列 SLC22A4 1507C > T (rs1050152) 中,携带等位基因纯合子 (CC) 的志愿者具有较强的肾脏分泌活性,而携带突变型纯合子 (TT) 的志愿者肾脏 OCTN1 转运体活性基本为零^[9]。但 Yamamoto 等^[37]得出了相悖的结论,其通过建立慢性疼痛病人的加巴喷丁群体药动学模型,仅筛选出估算肾小球滤过率对药物清除率的影响,未观察到 OCTN1 和 OCT2 基因多态性对加巴喷丁清除的影响。

综上所述,目前影响加巴喷丁类药物吸收、分布、消除的转运体、载体/介质仍未有明确的结论。药物基因组学对加巴喷丁类药物的药代动力学和药效学具有一定影响,可能为个体间差异产生重要差别、疼痛评定方式单一、疗效评估易受干扰等原因,今后有必要开展大规模研究来进一步证实。

五、结语

随着人口老龄化进程的逐步加剧,PHN 患病率将呈上升趋势。加巴喷丁和普瑞巴林作为 PHN 治

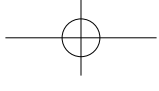


疗的一线药物, 临床应用广泛, 如何个体化、精准化应用加巴喷丁类药物, 实现强疗效、低毒性的目标, 需要临床实践和临床科研的协同进步。基于多项药代动力学、药效学以及体外实验研究, 加巴喷丁类药物的治疗药物监测和药物基因组学可作为治疗方案选择、剂量调整、疗效评价的辅助工具, 亦可部分解释药物的非预期现象。因此, 进一步开展更大规模、更高质量的临床研究十分重要。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1526-1533.
- [2] 任云洁, 马良娟. 带状疱疹后神经痛发病机制及治疗进展 [J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(8):501-503.
- [3] Hong LM, Liu JM, Lin L, *et al.* Modeling an evaluation of the efficacy of the novel neuroanalgesic drug mirogabalin for diabetic peripheral neuropathic pain and postherpetic neuralgia therapy[J]. Eur J Pharm SCI, 2024, 197:106777.
- [4] Zhang DY, Lei TC, Qin LY, *et al.* Efficacy and safety of crisugabalin (HSK16149) in adults with postherpetic neuralgia A phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2024, 160(11):1182-1191.
- [5] Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, *et al.* A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin[J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(10):661-669.
- [6] Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, *et al.* Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability[J]. Epilepsy Res, 2000, 40(2-3): 123-130.
- [7] Johannessen LC, Beiske G, Baftiu A, *et al.* Experience from therapeutic drug monitoring and gender aspects of gabapentin and pregabalin in clinical practice[J]. Seizure, 2015, 28:88-91.
- [8] Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(5):526-548.
- [9] Urban TJ, Brown C, Castro RA, *et al.* Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83(3):416-421.
- [10] Uchino H, Kanai Y, Kim DK, *et al.* Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition[J]. Mol Pharmacol, 2002, 61(4): 729-737.
- [11] Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management[J]. Anesth Analg, 2007, 105(6):1805-1815.
- [12] Su TZ, Feng MR, Weber ML. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 313(3):1406-1415.
- [13] Ben-Menachem E, Persson LI, Hedner T. Selected CSF biochemistry and gabapentin concentrations in the CSF and plasma in patients with partial seizures after a single oral dose of gabapentin[J]. Epilepsy Res, 1992, 11(1):45-49.
- [14] Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, *et al.* Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system?[J]. Reg Anesth Pain Med, 2010, 35(6):535-538.
- [15] Blum RA, Comstock TJ, Sica DA, *et al.* Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function[J]. Clin Pharmacol Ther, 1994, 56(2): 154-159.
- [16] Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, *et al.* Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function[J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(3):277-283.
- [17] Moore A, Derry S, Wiffen P, *et al.* Gabapentin for chronic neuropathic pain[J]. JAMA, 2018, 319:818-819.
- [18] Wang J, Zhu Y. Different doses of gabapentin formulations for postherpetic neuralgia: a systematical review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Dermatolog Treat, 2017, 28:65-77.
- [19] Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice[J]. Br J Pain, 2020, 14(2):104-114.
- [20] National Institute of Clinical Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings[EB/OL]. [2019-08-30]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
- [21] 龚睿, 朱珊珊, 朱益. 普瑞巴林与加巴喷丁治疗带状疱疹后遗神经痛 Meta 分析 [J]. 实用药物与临床, 2023, 26(5):390-400.
- [22] Mukai R, Hasegawa S, Umetsu R, *et al.* Evaluation of pregabalin induced adverse events related to falls using the FDA adverse event reporting system and Japanese adverse drug event report databases[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(2):285-291.
- [23] Kato H, Miyazaki M, Takeuchi M, *et al.* A retrospective study to identify risk factors for somnolence and dizziness in patients treated with pregabalin[J]. J Pharm Health Care Sci, 2015, 1(1):1-5.
- [24] 狄潘潘, 胡云飞, 王杰. 普瑞巴林与加巴喷丁的安全性对比分析: 基于 FAERS 数据库的真实世界研究 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(11):1003-1007.



- [25] Idkaidek N, Hamadi S, El-Assi M, *et al.* Saliva versus plasma therapeutic drug monitoring of pregabalin in Jordanian patients[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2018, 68(10): 596-600.
- [26] Jacob S, Nair AB. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs[J]. *Drugs R D*, 2016, 16(4):303-316.
- [27] 朱谦, 赵晶, 覃旺军, 等. 基于血药浓度监测普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的临床观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(5):340-346.
- [28] Idkaidek N, Arafat T. Saliva versus plasma pharmacokinetics: theory and application of a salivary excretion classification system[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(8):2358-2363.
- [29] Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva[J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(1):4-29.
- [30] Kang HA, Cho HY, Lee YB. The effect of MDR1 G2677T/A polymorphism on pharmacokinetics of gabapentin in healthy Korean subjects[J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(1):96-101.
- [31] Tran P, Yoo HD, Ngo L, *et al.* Population pharmacokinetics of gabapentin in healthy Korean subjects with influence of genetic polymorphisms of ABCB1[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2017, 44(6):567-579.
- [32] Del AE, Urtti A, Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35(3):161-174.
- [33] Dickens D, Webb SD, Antonyuk S, *et al.* Transport of gabapentin by LAT1 (SLC7A5)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85 (11):1672-1683.
- [34] Shaheen A, Alam SM, Azam F, *et al.* Influence of single nucleotide polymorphism of LAT1 on therapeutic response to gabapentinoids in Pakistani patients with neuropathic pain[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(3):503-510.
- [35] Costa A, Yamamoto PA, Lauretti GR, *et al.* Cetirizine reduces gabapentin plasma concentrations and effect: role of renal drug transporters for organic cations[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(8):1076-1086.
- [36] Lal R, Sukbuntherng J, Luo W, *et al.* Clinical pharmacokinetic drug interaction studies of gabapentin enacarbil, a novel transported prodrug of gabapentin, with naproxen and cimetidine[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(5):498-507.
- [37] Yamamoto PA, Benzi J, Azeredo FJ, *et al.* Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of gabapentin in patients with chronic pain: effect of OCT2 and OCTN1 gene polymorphisms[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(3):266-272.

• 消 息 •

2025 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛学科领域基础研究和临床诊疗具有原创性和前沿性重要研究成果的综合性学术刊物。现收录于中文核心期刊（北京大学图书馆）、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告、中国科协“高质量科技期刊分级目录”等数据库。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大 16 开本，80 页，每册定价 32.00 元，全年 12 期，共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京市海淀区学院路 38 号，《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

