



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS
2021年8月（第三期）



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

药物..... 8

Cannabidiol (大麻二酚) :	8
1.大麻二酚及相关化合物的提取、分析和生物分析中的新挑战	8
2.大麻的成分——大麻二酚——作为一种可能的药物对抗 Aβ(31-35) 和 Aβ(25-35) 肽的细胞毒性: 分子动力学和温和的元动力学模拟的研究	8
3.幼鼠和年轻成年小鼠对 Δ 9-四氢大麻酚和大麻二酚在重复性行为的反应可能影响 Tourette 综合征的决策	9
4.意大利一项关于大麻二酚治疗难治性 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征的扩大受试试验的结果	9
5.1940 年至 2019 年大麻和大麻二酚研究的全球趋势	10
6.大麻二酚在神经和神经精神疾病中的 (多重) 药理学: 分子机制和靶点	11
7.大麻二酚作为添加治疗在局灶性癫痫发作控制不足的受试者中有效性和安全性的 2 期随机对照试验	11
8.成人 Dravet 综合征使用大麻二酚的两个中心经验	12
9.大麻二酚治疗癫痫	12
10.大麻二酚治疗难治性癫痫的远期疗效	13
11.大麻二酚 (CBD) 长期给药在癫痫遗传模型中诱导抗惊厥和抗癫痫作用	13
12.CBD 治疗难治性癫痫患者血清中大麻二酚及其代谢物的 UHPLC-MS/MS 分析	14
Brivaracetam (布瓦西坦) :	15
1.布瓦西坦治疗难治性局灶性癫痫效果的临床和脑电图评估	15
2.布瓦西坦对癫痫合并智力障碍患者的疗效和耐受性	15
3.布瓦西坦添加治疗在控制不良癫痫患者中的长期安全性、有效性和生活质量: 一项开放标签随访试验	16
森巴考特 Xcopri(cenobamate)	17
1.Cenobamate 的药理学: 作用机制、药代动力学、药物相互作用和耐受性	17
2.森巴考特——一种钠通道抑制剂和 GABA _A 离子通道的正变构调节剂——用于局灶起源的成人癫痫患者: 综合评价和临床意义	17
吡仑帕奈	18
1.接受吡仑帕奈治疗的癫痫患者住院的真实世界分析	18
2.长期随访中吡仑帕奈对癫痫患者的有效性和耐受性	19
3.吡仑帕奈诱发全面性癫痫的年轻男性猝死	19
4.老年癫痫患者辅助使用吡仑帕奈: 临床实践的多中心研究	20
5.吡仑帕奈和替莫唑胺在人神经胶质瘤细胞系中的协同作用	20
6.吡仑帕奈添加治疗的疗效和耐受性: 澳大利亚多中心难治性局灶性和全面性癫痫综合征的真实世界观察性研究	21
7.吡仑帕奈作为急性卒中后抗癫痫药物治疗的 II 期随机、双盲、安慰剂对照试验的研究方案	22
8.额叶低灌注和吡仑帕奈在 Lafora 病长期存活患者中的有效性	22
9.吡仑帕奈对耐药性癫痫患者的疗效及耐受性	23

10.接受吡仑帕奈添加治疗的部分性发作或原发性全面强直阵挛发作的儿科患者的健康相关生活质量..... 23

11.局灶性癫痫主要治疗反应的多变量预测模型：吡仑帕奈 III 期试验的事后分析..... 24

唑尼沙胺..... 25

1.唑尼沙胺上调神经调节蛋白-1 表达并增强体外神经肌肉接头处乙酰胆碱受体聚集..... 25

2.唑尼沙胺在路易体痴呆患者中的应用：新出现的临床数据..... 26

3.唑尼沙胺对帕金森病睡眠问题和抑郁症状的影响..... 26

拉考沙胺..... 27

1.鼻内给药是拉考沙胺直接脑部给药的机会吗？..... 27

2.拉考沙胺对创伤性脑损伤大鼠模型的治疗作用：组织学、生化和脑电图监测研究..... 28

3.拉考沙胺引起窦房结功能障碍继而出现严重的粒细胞缺乏症..... 28

4.拉考沙胺与二代抗癫痫药物在小鼠强直-阵挛发作模型中的相互作用..... 29

5.拉考沙胺治疗具有共病的癫痫持续状态患者的有效性和安全性..... 29

6.拉考沙胺在败血症环境中诱导 Brugada I 型心电图形：病例报告..... 30

7.拉考沙胺添加治疗局灶性癫痫..... 30

8.拉考沙胺的药理学：从分子机制和药代动力学到未来治疗应用..... 32

9.拉考沙胺治疗 Lennox-Gastaut 综合征出现强制正常化：病例报告..... 32

10.拉考沙胺和苯妥英钠治疗癫痫持续状态的系统评价..... 33

11.基于视频脑电图观察拉考沙胺治疗难治性全面性癫痫患者的疗效..... 33

12.拉考沙胺与苯妥英钠治疗神经外科患者难治性癫痫发作的安全性和有效性..... 34

13.拉考沙胺在中国和日本成人癫痫和局灶性癫痫发作中的安全性和有效性：一项随机对照试验的长期、开放标签扩展..... 34

醋酸艾司利卡西平..... 35

1.醋酸艾司利卡西平治疗 12 个月后癫痫无发作、反应和保留率的预测因素：Euro-Esli 研究的事后分析..... 35

2.耐药局灶性癫痫的醋酸艾司利卡西平添加治疗..... 36

临床研究..... 37

1.左乙拉西坦与苯妥英作为二线抗癫痫药物治疗小儿惊厥性癫痫持续状态的疗效和安全性：随机对照试验的系统评价和荟萃分析..... 37

2.聚焦离子型谷氨酸受体在癫痫治疗中的作用..... 38

3.遗传性癫痫的新生儿表现：与急性诱发性癫痫的早期鉴别..... 39

4.癫痫发作的预防用药：比较苯妥英与左乙拉西坦..... 39

5.左乙拉西坦作为新生儿惊厥的一线治疗：系统评价和荟萃分析..... 40

6.综述：抗癫痫药物对癫痫活动传播的影响..... 40

7.暴露于新型抗癫痫药物儿童的神经发育结果：系统评价..... 41

8.抗癫痫药物的药理学和临床疗效：从溴化物到森巴考特及未来..... 41

9.左乙拉西坦辅助治疗难治性局灶性癫痫的疗效和安全性	42
10.妊娠期间与抗癫痫药物相关的先天性畸形和神经发育障碍风险的证据综述.....	42
11.左乙拉西坦与拉考沙胺或吡仑帕奈联用的精神障碍：一项回顾性队列研究.....	43
12.IM12-PainCare-BioPain-RCT3：一项在健康受试者中进行的随机、双盲、安慰剂对照、交叉、多中心试验研究拉考沙胺、普瑞巴林和他喷他多对疼痛的脑电图 (EEG)生物标志物的影响.....	44
13.左乙拉西坦对比磷苯妥英作为癫痫持续状态地西洋后二线治疗：多中心非劣效性随机对照试验的研究方案	44
14.姑息治疗患者皮下注射左乙拉西坦的药代动力学	45
15.新生儿左乙拉西坦粉碎片的药代动力学	46
16.芳香族抗癫痫药物引起的斑丘疹中的 HLA 风险等位基因	46
17.儿童左乙拉西坦群体药代动力学模型的预测性能及给药方案评价	47
18.与抗癫痫药物相关的皮肤不良反应：癫痫治疗的临床特征和影响	47
19.儿童超难治性癫痫持续状态：一项回顾性队列研究	48
20.抗癫痫药物停药后癫痫无发作患者单药和多药治疗的远期疗效比较	49
21.2013-2018 年中国成人癫痫门诊抗癫痫药物处方情况.....	50
22.多发性硬化患者的抗癫痫药物保留:一项回顾性观察研究	50
23.普瑞巴林作为成人和儿童全面强直阵挛发作的辅助治疗：一项随机、安慰剂对照试验.....	51
24.急性症状性新生儿惊厥后早期停用抗惊厥药物的安全性	51
25.吡哆醇改善左乙拉西坦诱导的行为副作用,一项随机双盲对照研究	52
26.SANAD II 研究丙戊酸盐与左乙拉西坦治疗新诊断的全面性和无法分类的癫痫的有效性和成本效益：一项开放标签、非劣效性、多中心、4 期、随机对照试验	53
27.与抗癫痫药物相关的缺血性卒中风险：加泰罗尼亚的一项基于人群的病例对照研究.....	54
28.新一代抗癫痫药物的癫痫无发作率和血浆水平	55
29.癫痫妇女成功停用丙戊酸盐的预测因素	55
30.左乙拉西坦在神经外科 ICU 患者中的药代动力学	56
31.左乙拉西坦在中国维吾尔族儿童癫痫患者中的长期安全性、有效性和耐受性：回顾性分析.....	57
32.来自三级中心的难治性癫痫患者的两种抗癫痫药物策略的评估与数据可视化的补充见解.....	57
33.microRNA 靶向治疗癫痫的机遇和挑战.....	58
34.癫痫患儿抗癫痫药物初始治疗年龄对脆性骨折危险性的影响	58
35.评估罕见遗传变异在耐药性无病灶性局灶癫痫中的作用	59
36.伴有中央颞区棘波的良性儿童癫痫患者行为障碍的临床和电生理预测因素.....	60
37.对同时使用苯二氮卓类药物维持治疗的癫痫患者使用地西洋喷鼻剂的评估：来自 3 期、长期、开放标签安全性研究的中期亚组分析.....	61
38.拉莫三嗪治疗期间的皮疹并非总是药物超敏所致——儿童和成人的回顾性队列研究	61
39.丙戊酸在患有遗传性全面性癫痫的育龄女性中的使用	62
40.左乙拉西坦作为女性特发性全面性癫痫的一线单药治疗	62

41.一项关于盐酸咪达唑仑颊黏膜给药治疗日本小儿癫痫持续状态的有效性、安全性和药代动力学的 3 期开放标签研究.....	63
42.第一种抗癫痫药物无法控制的局灶性癫痫患者的治疗策略是什么?	64
43.使用芬氟拉明显着降低癫痫发作频率后改善日常执行功能: 对患有 Dravet 综合征的儿童/年轻人的 3 期长期扩展研究的分析.....	64
44.芬氟拉明对 CDKL5 缺陷障碍惊厥发作的影响.....	65
45.拉莫三嗪和维生素 B12 对戊四唑致大鼠癫痫发生的保护作用	66
46.强迫运动对托吡酯引起认知障碍的保护作用及其抗癫痫活性的增强: 分子和行为学证据.....	66
47.抗癫痫药物的作用机制是治疗选择的关键因素吗?	67
48.一种新的拉莫三嗪快速滴定方案可降低皮疹风险	67
49.癫痫反应分析支持评估抗癫痫药物对癫痫婴幼儿疗效的新试验设计: 儿科左乙拉西坦和拉考沙胺试验的事后分析.....	68
50.静脉注射咪达唑仑与地西洋治疗儿童癫痫持续状态的比较	69
51.使用 LC-MS/MS 方法对奥卡西平/艾司利卡西平代谢物进行儿童和成人人群的回溯性分析	69
52.男性和女性卒中后癫痫和抗癫痫药物的使用	70
53.左乙拉西坦儿童群体药代动力学模型的预测性能及给药方案评价	70
54.事件相关电位 (P300): 左乙拉西坦对认知能力的影响.....	71
55.SC11A 和 SC12A 多态性对癫痫儿童丙戊酸单药治疗反应的影响: 系统评价和荟萃分析方案	71
56.癫痫患者调整血浆丙戊酸浓度与 CYP2C9 基因多态性的相关性: 系统评价和荟萃分析	72
57.抗癫痫药物和血清素综合征——病例系列和病例报告的系统评价	73
58.耐药性癫痫: 现有和新疗法概述.....	73
59.突破性癫痫发作的 2-12 岁儿童的抗癫痫药物水平: 单中心横断面研究	74
60.活动性癫痫女性怀孕期间使用左乙拉西坦: 印度东北部一家三级医院的基于医院的回顾性研究.....	74
61.癫痫持续状态治疗方案的依从性及其对癫痫持续状态患儿临床结局的影响.....	75
62.基于对印度尼西亚儿科癫痫门诊患者群体药代动力学参数和发作频率的预测建立丙戊酸糖浆的药代动力学-药效学模型.....	76
63.奥卡西平在 2 例小儿癫痫患者过敏反应后的重新启用	76
64.硝西洋治疗儿童难治性 West 综合征的有效性和安全性.....	77
65.SC11A 基因多态性与癫痫患者卡马西平反应性的相关性: 一项 meta 分析	77
66.中国癫痫患儿血清中量化拉考沙胺、奥卡西平、拉莫三嗪的一种创新性超高效液相色谱定量分析方法的建立与验证.....	78

药物相关基因研究..... 78

1.UGT1A6 基因多态性与丙戊酸钠单药治疗小儿癫痫患者临床结局的相关性	78
2.UGT2B7 和 UGT1A6 基因多态性对中国癫痫患儿丙戊酸血药浓度的影响.....	79
3.CACNA1A 相关癫痫: 18 名患者癫痫发作的电临床特征和治疗反应.....	79

4. 约旦癫痫患者 ABCB1 基因多态性与抗癫痫药物反应的关系	80
5. 常见遗传变异对特定抗发作药物耐药性的作用	80

副作用 81

1. HLA 和细胞色素 P450 基因中芳香族抗癫痫药引起的严重皮肤不良反应风险的遗传决定因素	81
2. 托吡酯引起的急性一过性近视和前房角变窄	82
3. 丙戊酸与碳青霉烯类药物相互作用：丙戊酸血浆浓度降低与肝损伤	82
4. 丙戊酸钠中毒致血栓性微血管病急性肝功能衰竭：1 例报告	82
5. 治疗丙戊酸毒性相关的高氨血症：一个不可预测的过程	83
6. 加巴喷丁相关的可能肝毒性	83

环境毒理 84

1. 地西洋的氯化消毒副产物扰乱细胞代谢并诱导斑马鱼幼虫的行为毒性	84
---	----

药物指南 84

1. 使用半衰期长的缓释和速释抗癫痫药物来提高癫痫患者的依从性：临床医生指南	84
2. SNO 和 EANO 实践指南更新：新诊断脑肿瘤患者的抗惊厥预防	85

新药研发 85

1. 大麻素、相关植物大麻素和 5-氟大麻素在 Dravet 综合征小鼠模型中具有抗惊厥特性	85
2. 选择性脂肪酸酰胺水解酶抑制剂作为潜在的新型抗癫痫药	86
3. 合成树脂酸衍生物选择性开放 hKv 7.2/7.3 通道并预防癫痫发作	86
4. C-11——一种新的抗癫痫候选药物：评估所选药物在小鼠最大电休克诱发模型中的物理化学性质和对保护作用的影响	87
5. 新型 3-(2-氯苯基)-和 3-(3-氯苯基)-2,5-二氧-吡咯烷-1-基-乙酰胺的合成、抗惊厥和镇痛活性	88
6. 老药丙卡因脂质体水凝胶制剂治疗癫痫的新应用	88
7. 植物大麻素在癫痫治疗中的功效：新方法和最新进展	89
8. 发现 HN37 作为一种有效且化学稳定的抗癫痫候选药物	89
9. 评价 80% 甲醇根皮提取物和 <i>Pentas schimperiana</i> (A. Rich.) Vatke (茜草科) 对瑞士白化小鼠的抗惊厥活性	90
10. <i>Pergularia daemia</i> 水乙醇提取物可保护小鼠免受戊四唑点燃引起的癫痫发作、氧化应激和神经炎症	90
11. 新杂环系统的合成和神经活性：吡咯并[3,2- <i>d</i>]吡咯并[1,2- <i>a</i>]咪啉、吡咯并[3,2- <i>d</i>]吡啉并[1,2- <i>a</i>]咪啉和吡咯并[3',2':4,5]咪啉[1,2- <i>a</i>]氮杂	91
12. 70% 乙醇提取物及其溶剂馏分 <i>葳</i> (Jacq. Ex Willd.) 对戊四唑诱发的小鼠癫痫发作的影响	92
13. 金雀花碱通过 $\alpha 7nAChRs$ 在大鼠颞叶癫痫模型中发挥抗癫痫作用	93

机制研究 93

1. 抗癫痫药物硫加宾不直接靶向关键心脏离子通道 Kv11.1、Nav1.5 和 Cav1.2	93
---	----

其他药物 94

1.丙戊酸钠和叶黄素对毛果芸香碱白化大鼠癫痫模型神经保护作用的组织病理学和生化评估	94
2.每周甲氨蝶呤可能会降低丙戊酸盐水平导致遗传性全面性癫痫复发	95
3.左乙拉西坦相关易激惹和维生素 B6 对癫痫退伍军人的潜在作用	95
4.拉莫三嗪和 Stevens-Johnson 综合征的预防	96
5.速释固体口服剂型的生物豁免专论：卡马西平	96
6.卡马西平对部分性癫痫患者情绪智力和正念的影响	96
7.左乙拉西坦治疗使突触前内吞机制水平正常化并恢复 <i>App</i> 基因敲入小鼠的非淀粉样蛋白原 APP 加工	97
8.使用卡马西平或左乙拉西坦单药治疗的尼日利亚癫痫女性的认知功能障碍.....	98
9.用左乙拉西坦治疗对弈诱发的癫痫成功预防发作	98
10.癫痫药物（丙戊酸盐和拉莫三嗪）进入发育中的大鼠大脑	99
11.未稀释的静脉左乙拉西坦的快速给药	99
12.卡马西平减少尖波-ripple 复合波并在体外海马切片中发挥突触特异性神经传递抑制作用	100
13.丙戊酸对脑代谢的药理学调节可诱导神经保护环境	100
14.外伤性脑损伤液体敲击损伤大鼠模型中单侧与双侧起始棘波放电对乙琥胺和卡马西平的敏感性.....	101
15.PXR 介导的 FABP4 表达促进丙戊酸诱导的 HepG2 细胞脂质积累	102
16.慢性丙戊酸给药增强氧化应激，上调 IL6 并下调大鼠肝脏和大脑中的 Nrf2、Glut1 和 Glut4	102

药物

Cannabidiol (大麻二酚) :

1.大麻二酚及相关化合物的提取、分析和生物分析中的新挑战

Emerging challenges in the extraction, analysis and bioanalysis of cannabidiol and related compounds

DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113633

J Pharm Biomed Anal. 2021 Jan 5;192:113633.

Virginia Brighenti 1, Michele Protti 2, Lisa Anceschi 3

大麻二酚(CBD)是一种从 *Cannabis sativa* L 中分离出来的生物活性萜酚化合物。众所周知,它具有的多种药理特性,例如抗氧化、抗炎、抗微生物、神经保护和抗惊厥,使其成为多种功效的化合物。从治疗角度来看,CBD 最常用于治疗儿童癫痫。CBD 存在于药用和纤维型 *C. sativa* 植物中,但与 Δ^9 -四氢大麻酚(THC)不同,它是一种非精神活性化合物。非精神活性或纤维型 *C. sativa* (也称为大麻)与医用大麻不同,因为它仅含有较少的 THC 和较多的 CBD 和相关的非精神活性大麻素。除了用于许多不同治疗目的的医用大麻外,近年来由于大麻植物材料和相关产品在食品、化妆品和电子烟(通常称为电子液体)等多个领域的应用,其市场也出现了大幅扩张。从这个角度来看,这项工作的重点是在 *C. sativa* 植物材料及其衍生产品和生物样品中对 CBD 和相关化合物进行化学分析的样品制备策略和分析方法的最新进展。由于样品制备被认为是开发用于测定复杂基质中天然化合物的可靠分析方法的关键步骤,因此讨论了不同的提取方法。关于 CBD 和相关化合物的分析,详细讨论了分离和非分离方法的应用。评估了当前可用的不同方法的优缺点和适用性。还强调了开发便携式设备以可靠分析植物和生物样品中的 CBD 的科学价值。

2.大麻的成分——大麻二酚——作为一种可能的药物对抗 $A\beta(31-35)$ 和 $A\beta(25-35)$ 肽的细胞毒性: 分子动力学和温和的元动力学模拟的研究

Component of Cannabis, Cannabidiol, as a Possible Drug against the Cytotoxicity of $A\beta(31-35)$ and $A\beta(25-35)$ Peptides: An Investigation by Molecular Dynamics and Well-Tempered Metadynamics Simulations

DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00692

ACS Chem Neurosci. 2021 Feb 17;12(4):660-674.

Wojciech Chrobak¹, Dawid Wojciech Pacut¹, Fredrik Blomgren¹

在这项工作中,借助原子分子动力学(MD)和温和的元动力学模拟,大麻二酚(CBD)作为一种可能的药物来对抗 $A\beta(31-35)$ 和 $A\beta(25-35)$ 肽的细胞毒性。从我们的计算中提出了 CBD 可能涉及的四种相互关联的机制。这意味着一种机制可能是另一种机制的原因或/和结果。CBD 能够在水中特定浓度的化合物下减少肽的聚集,这种特殊作用

对 A β (25-35) 更为突出, 因为最初 A β (31-35) 在水溶液中不表现出聚集特性。CBD 与肽的相互作用会影响后者的二级结构。CBD 簇被视为 A β (31-35) 和 A β (25-35) 的可能吸附剂, 因为肽倾向于在它们周围聚集。最后但并非最不重要的是, CBD 表现出对 MET₃₅ 的亲合力。正如本文所讨论的, 所有四种作用机制都可能抑制 A β 细胞毒性。此外, 水的含量也在肽聚集中起作用: 随着没有药物的水中肽浓度的增加, A β (31-35) 和 A β (25-35) 的聚集增加。肽和水之间的氢键数量在肽浓度较高的 A β (25-35) 模型中显著增加, 而对于 A β (31-35) 这种差异微不足道。CBD 的存在对模拟系统中的氢键数量没有显著影响。

3. 幼鼠和年轻成年小鼠对 Δ^9 -四氢大麻酚和大麻二酚在重复性行为的反应可能影响 Tourette 综合征的决策

Different responses of repetitive behaviours in juvenile and young adult mice to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol may affect decision making for Tourette syndrome

DOI: 10.1111/bph.15302

Br J Pharmacol. 2021 Feb;178(3):614-625.

Victoria Gorberg¹, Peter McCaffery¹, Sharon Anavi-Goffer¹

背景和目的: Tourette 综合征患者越来越多地使用药用大麻, Tourette 综合征是一种神经精神疾病, 影响约 1% 的普通人群, 并在儿童时期发病。然而, 尚未在 Tourette 综合征模型中的幼年 and 年轻成年啮齿动物之间系统地筛选或比较 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC) 和大麻二酚 (CBD) 的药理作用。

实验方法: 2,5-二甲氧基-4-碘苯丙胺 (DOI) 的给药会增加头部抽动反应 (HTR) 和搔耳动作反应 (ESR), 并已被提议作为一种动物模型分别用于研究运动抽搐和相关的先兆冲动抽动障碍。

主要结果: 比较 Δ^9 -THC 抑制 DOI 诱导的幼鼠与年轻成年小鼠重复行为的效力。 Δ^9 -THC (5 mg·kg⁻¹) 在对照小鼠中引起行为发僵形式的严重不良反应, 并显著增加幼鼠的 ESR。尚未在 Tourette 综合征模型中研究 CBD 的药理作用。在幼鼠中, CBD 对 DOI 诱导的 ESR 和梳理行为没有影响。单独使用 CBD 会引起副作用, 显著增加幼鼠和年轻成年小鼠的 HTR 频率。

结论和意义: Δ^9 -THC 可有效逆转外周但不是中枢性抽动。 Δ^9 -THC 可减少游走并在一些儿科患者中引起先兆性冲动。青少年的小“治疗窗口”表明 CBD 可能无法有效治疗儿童的运动性抽动, 甚至可能加剧 Tourette 综合征患者的抽动。

4. 意大利一项关于大麻二酚治疗难治性 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征的扩大受试试验的结果

Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome

DOI: 10.3389/fneur.2021.673135

Front Neurol. 2021 May 20;12:673135.

Luigi Francesco Iannone¹, Gabriele Arena¹, Domenica Battaglia²

背景: 纯化的大麻二酚 (CBD) 在一项持续的扩大受试试验 (EAP) 中用于治疗 Dravet (DS) 或 Lennox-Gastaut (LGS) 综合征的高度耐药性患者。在此我们报告了接受 12 个月治疗的患者的 CBD 安全性和癫痫发作结局的中期结果。

材料和方法: 从 2018 年 12 月至 2019 年 12 月, 在开放标签前瞻性 EAP 范围内招募了 30 个中心, 最高日剂量 25 mg/kg。2 周后评估不良反应和肝功能检查, 经过 1、3、6 个月的治疗并在此后定期随访。发作终点指标是与基线相比癫痫发作减少 ≥ 50 和完全缓解的患者百分比。

结果: 共纳入 93 名患者并进入安全性分析。82 名接受至少 3 个月治疗的患者 [27 (32.9%) DS, 55 (67.1%) LGS] 已被纳入有效性分析, 先前失败的抗癫痫药物中位数为 8。儿童和成人患者在队列中统一排序。在 3 个月的随访中, 与 28 天基线期相比发作频率至少降低 50% 的患者百分比为 40.2% (加上 1.2% 癫痫无发作)。根据诊断, 保留率相似, 而我们发现成人组中仍在接受治疗的患者数量有所增加。CBD 主要与丙戊酸 (62.2%) 和氯巴占 (41.5%) 联用。在安全性数据集中, 有 29 (31.2%) 名退出: 原因是缺乏疗效 [16 (17.2%)] 和不良事件 (AE) [12 (12.9%)], 其中 1 人符合退出标准 (1.1%)。大多数报告的 AE 是嗜睡 (22.6%) 和腹泻 (11.9%), 其次是转氨酶升高和食欲不振。

结论: CBD 在相当大比例的 DS 和 LGS 高度难治性患者中可以改善发作情况, 该结果与氯巴占使用无关。总体而言, CBD 安全性和有效性在该队列研究中无剂量相关性。

5.1940 年至 2019 年大麻和大麻二酚研究的全球趋势

Global Trends in Cannabis and Cannabidiol Research from the Year 1940 to 2019

DOI: 10.2174/1389201021666200601152118

Curr Pharm Biotechnol. 2021;22(5):579-591.

Jingting Liu 1, Haimei Chen 1, Steven Newmaster 2

加拿大等国家对大麻的合法化以及全球对大麻二酚 (CBD) 等非致幻化学成分的需求激发了学术界、工业界和监管机构的兴趣。预计该领域科学期刊的后续研究出版物将快速增长。然而很少有研究评论对有关大麻的研究出版物中的模式进行了量化, 也没有关于大麻研究的历史发展、现状和未来方向的文献视角。本文进行了文献计量分析以填补科学文献中的这一空白。使用 HistCite、CiteSpace 和 Bibliometric Online Analysis Platform 这三个软件工具筛选和分析了总共 1167 篇相关文章 (补充文件 1)。展示了相关国家、机构、作者和期刊的内容, 揭示了不同类别的演变趋势。大麻和 CBD 研究的历史发展可以清楚地分为三个阶段, 主要关注大麻的化学、药理学和分子生物学方面, 然后关注 CBD 相关出版物。本文绘制了一个时间表以突出文献中的主要趋势, 包括科学发现。最后对该领域未来的研究方向提出几点建议。

6.大麻二酚在神经和神经精神疾病中的（多重）药理学：分子机制和靶点

The (Poly)Pharmacology of Cannabidiol in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Molecular Mechanisms and Targets

DOI: 10.3390/ijms22094876

Int J Mol Sci. 2021 May 5;22(9):4876.

Rosa Maria Vitale 1, Fabio Arturo Iannotti 1 2, Pietro Amodeo 1

大麻二酚 (CBD) 是主要的非精神活性大麻成分，由于其可以在多个层面与多种分子靶标相互作用且不受限于内源性大麻素系统的能力，已被用于治疗广泛的神经和精神疾病，包括焦虑、精神分裂症、癫痫和药物成瘾。尽管导致 CBD 治疗效果的分子机制尚未完全阐明，在过去的几十年中已经进行了许多努力以揭示其复杂的药理学特征。特别是，已经为这种植物大麻素确定了与这些疾病相关的越来越多的分子靶标，以及 CBD 对其级联信号传导的调节作用。在这种观点下，我们将试图对 CBD 治疗神经和神经精神疾病的分子基础进行全面和最新的综述。

7.大麻二酚作为添加治疗在局灶性癫痫发作控制不足的受试者中有效性和安全性的 2 期随机对照试验

A Phase 2 Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Cannabidiol as Add-on Therapy in Participants with Inadequately Controlled Focal Seizures

DOI: 10.1089/can.2020.0075

Cannabis Cannabinoid Res. 2021 Feb 15.

Martin J Brodie¹, Piotr Czapinski², Ladislav Pazdera³

目的：我们评估了大麻二酚 (CBDV) 在局灶性癫痫控制不充分的成人的添加治疗中的有效性、安全性和耐受性。

材料和方法：162 名受试者 (CBDV n = 81; 安慰剂 n=81) 被纳入。在 4 周基线期后，受试者在 2 周内 CBDV(或安慰剂)从 400mg 到 800mg 滴定 (每日 2 次)，然后是 6 周剂量稳定期 (800mg, bid) 和 12 天的逐渐减量期。主要终点为 8 周治疗期间局灶性癫痫发作频率相对于基线的变化。次要终点包括与发作相关、医生及患者报告结果、急救药物使用变化、认知评估及安全性相关的额外疗效指标。

结果：两组的基线局灶性癫痫发作频率中位数为每 28 天 17-18 次，在治疗期间，CBDV (40.5%) 和安慰剂 (37.7%) 组观察到相近的频率降低 (治疗比[% 降低] CBDV/安慰剂: 0.95 [4.6]; 置信区间: 0.78-1.17 [-16.7 至 21.9]; p=0.648)。对于任何癫痫亚型，CBDV 组和安慰剂组之间没有差异。对于任何次要疗效结果指标，CBDV 和安慰剂组之间没有显著的治疗差异。总体而言，CBDV 组 59 名 (72.8%) 和安慰剂组 39 名 (48.1%) 参与者发生 ≥1 次治疗出现的不良事件 (AE); 最常见的 3 种是腹泻、恶心和嗜睡。严重 AE 的发生率很低 (CBDV 组为 3.7%，安慰剂组为 1.2%)。CBDV 对生命体征、体格检查或心电图结果几乎没有影响。服用 CBDV 的三名参与者 (两名因此停药) 和一名服用安慰剂的参与者的血清转氨酶 (丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶) 升高至正常上限水平 3 倍以上。

结论： CBDV 癫痫发作减少 40.5% 很可能代表了这一具有局灶性癫痫发作的人群的适当药理反应。然而，安慰剂反应很高，这可能反映了受试者对 CBDV 的期望，并且没有观察到与安慰剂的治疗差异。CBDV 通常耐受性良好。

8.成人 Dravet 综合征使用大麻二酚的两个中心经验

Two-center experience of cannabidiol use in adults with Dravet syndrome

DOI: 10.1016/j.seizure.2021.05.014

Seizure. 2021 May 24;91:5-8

Katri Silvennoinen 1, Laura Mantoan Ritter 2, Lina Nashef 2

我们通过吉瓦制药 (GW Pharma) 早期访问计划在两个英国神经病学中心描述了患有 Dravet 综合征 (DS) 的成年人使用大麻二酚 (CBD) 的真实世界经验。患有遗传学确诊 DS 的成年人在现有疗法中添加了 CBD，在耐受时滴定至 20 mg/kg。主要结局指标是惊厥发作的减少百分比。次要结果指标包括肌阵挛发作的变化、由护理人员总体印象变化 (CGIC) 评估的认知和生活质量改变以及不良事件 (AE) 发生率。包括 18 名成人 (7 名女性；年龄中位数 27.5 岁；范围 20-51 岁)。中位随访时间为 176 天。在该计划期间引入了另一种抗癫痫药氯巴占。3/17 (17.6%) 的患者惊厥发作减少 >30% (范围：87.5-100%)。AEs 发生在所有患者，最常见的是转氨酶异常 (52.9%)。行为 AE 导致 3/18 (16.7%) 停药，包括 1 名无发作患者。18 名患者中 7 例因 CBD 效果不佳停药，另有 8 例继续治疗。医生和家属报告的 CGIC 改善率分别为 41.2% 和 47.1%。17.6% 的抽搐发作频率充分降低，有资格获得 NHS 资助。只有 16.7% 的患者因 AE 退出。其他抗癫痫药物的密切监测和剂量调整是必要的。6% 的抽搐发作频率充分降低，有资格获得 NHS 资助。只有 16.7% 的 AE 导致退出。其他抗癫痫药物的密切监测和剂量调整是必要的。

9.大麻二酚治疗癫痫

Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy

DOI: 10.1007/s40261-021-01003-y

Clin Drug Investig. 2021 Mar;41(3):211-220.

Randi von Wrede 1, Christoph Helmstaedter 2, Rainer Surges 2

用大麻二酚 (CBD) 成功治疗严重癫痫发作的传闻增加了公众和学术研究的兴趣。安慰剂对照、随机对照试验证明了药物级 CBD 在癫痫治疗中的疗效，从而导致美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准药物级 CBD 用于治疗 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征以及仅由 FDA 批准的结节综合征(结节性硬化症)适应征。然而由于一系列不同来源、纯度和浓度的产品可供使用使得 CBD 市场混乱。此外，关键研究结果表明，植物来源的药物级 CBD 不能简单地外推到其他癫痫类型或任何来源的 CBD。由于癫痫患者及其照护者对 CBD 的高要求和期望，强调已证实的事实和潜在风险信息至关重要。本文目的是全面综述可用的研究数据和实用建议，使医师在为癫痫患者提供咨询及治疗时能得到必要的信息。

10.大麻二酚治疗难治性癫痫的远期疗效

The long-term efficacy of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy

DOI: 10.1111/epi.16936

Epilepsia. 2021 May 29.

Sandip Patel 1, Reid Grinspoon 1, Bradley Fleming 1

目的: 在最近的临床试验和扩大使用计划 (EAP) 中, 大麻二酚 (CBD) 已被证明可以减少各种病因的难治性癫痫患者的发作。大多数研究报告了短期 (<1 年) 的疗效, 很少发表长期疗效。在此我们调查了 CBD 在长达 60 个月 (中位数 45.5 个月) 的治疗期内的疗效。

方法: 我们对 54 名难治性癫痫的患者报告的癫痫发作日志和医疗记录进行了回顾性审查, 这些患者参加了马萨诸塞州总医院的 CBD 开放标签 EAP 作为癫痫的新治疗方法。我们分析了 CBD 对开始治疗后 1 年和最近一次研究访问时癫痫发作频率和伴随抗癫痫药物 (AED) 使用的影响。

结果: 我们的结果表明, CBD 在治疗第一年至最近 1 次随访期间维持其控制癫痫发作的功效。癫痫反应者的百分比在这些时间点保持相似 (41.7%-42.6%), 并且癫痫反应率也保持不变 ($p = 0.12$)。在很宽的剂量范围内也观察到了功效, 最高达 50mg/kg/d。CBD 对于控制结节性硬化症中的癫痫发作以及减少癫痫性痉挛和失神发作特别有效。尽管 CBD 的使用并未导致伴随 AED 的总体减少, 但与基线相比, 大多数受试者减少了至少一种伴随 AED 的剂量。CBD 通常耐受性良好, 嗜睡和腹泻是主要不良反应。

意义: 这项研究表明 CBD 在长达 60 个月的治疗期内不会失去控制癫痫发作的功效。与 CBD 治疗难治性癫痫的疗效和耐受性的其他结果一起, 我们的结果提供证据表明 CBD 是一种有效、安全且耐受性良好的 AED, 可长期使用。

11.大麻二酚 (CBD) 长期给药在癫痫遗传模型中诱导抗惊厥和抗癫痫作用

Chronic cannabidiol (CBD) administration induces anticonvulsant and antiepileptogenic effects in a genetic model of epilepsy

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107962

Epilepsy Behav. 2021 Jun;119:107962.

Willian Lazarini-Lopes 1, Raquel A Do Val-da Silva 2, Rui M P da Silva-Júnior 3

大麻二酚 (CBD) 是一种大麻化合物, 与动物模型和耐药性患者的癫痫治疗有关。然而, 关于 CBD 长期给药在慢性癫痫模型中的作用知之甚少, 尤其是关于其潜在的抗癫痫作用。在本研究中, 我们结合了癫痫遗传模型 (Wistar Audiogenic Rat 品系 - WARs)、慢性癫痫发作方案 (听源点燃 - AuK)、定量和顺序行为分析 (神经行为学) 以及显微镜成像来分析慢 CBD 长期给药对癫痫遗传模型的影响。急性听源性发作的特点是强直-阵挛性癫痫和强烈的脑干活动。然而在 AuK -WARs 模型中可能会出现涉及前脑和边缘结构的边缘叶发作。长期给予 CBD 每日 2 次可

降低脑干活动，减少强直-阵挛发作，防止边缘系统募集并抑制边缘系统（点燃）发作，表明 CBD 具有抗癫痫发生的作用。此外 CBD 可防止慢性神经元过度活跃，抑制脑干（下丘和导水管周围灰质）和前脑（基底外侧杏仁核和梨状皮层）中的 FosB 免疫反应，这些结构分别与强直阵挛和边缘系统发作相关。慢性癫痫发作增加了海马和 BLA 中的大麻素受体 1 (CB1R) 免疫活性，而 CBD 给药可阻止 AuK 诱导的 CB1R 表达变化。神经行为学分析提供了有关 CBD 对与 FosB 表达相关的脑干和边缘叶发作的保护作用的详细信息。我们的结果强烈表明长期予以 CBD 的抗惊厥和抗癫痫作用与慢性神经元活动减少和 CB1R 表达的调节相关。我们还支持长期使用 CBD 进行癫痫治疗。

12.CBD 治疗难治性癫痫患者血清中大麻二酚及其代谢物的 UHPLC-MS/MS 分析

UHPLC-MS/MS Analysis of Cannabidiol and Its Metabolites in Serum of Patients with Resistant Epilepsy Treated with CBD Formulations

DOI: 10.3390/ph14070630

Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jun 29;14(7):630.

Sara Malaca 1, Massimo Gottardi 2, Federica Pigliasco 3

大麻二酚 (CBD) 具有镇痛、肌松、抗癫痫等作用，是一种很有前途的治疗药物。最近，欧洲药品管理局 (EMA) 批准了一种纯化形式的 CBD (Epidiolex®) 用于治疗两种高度难治的儿童期发作性癫痫 (Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征)。鉴于个体间反应以及给药剂量与 CBD 血药浓度之间的关系，治疗性药物监测 (TDM) 在患者的临床管理中是一个有价值的支持。本文首次报道了一种利用超高效液相色谱-串联质谱联用 (UHPC-MS/MS) 评价血清标本中 CBD 及其代谢物 (即 cannabidiol-7-oic acid (7-COOH-CBD)、7-羟基 cannabidiol (7-OH-CBD)、6- α -羟基 cannabidiol (6- α -OH-CBD) 和 6- β -羟基 cannabidiol (6- β -OH-CBD) 的新方法。该方法达到了检测微量分析物所需的灵敏度，定量范围 0.5 至 20 ng/mL。该方法的验证结果准确 (平均日间/日内误差 < 15%)，精确 (日间/日内不准确性 < 15%)，快速 (运行时间 8 分钟)。结果表明，CBD-COOH 的线性范围为 1-10000 ng/mL，7-OH-CBD 和 CBD 的线性范围为 1-500 ng/mL，6- α -OH-CBD 和 6- β -OH-CBD 的线性范围为 1-25 ng/mL。吉瓦制药 (全球获批的大麻成品药公司) 大麻二酚组 CBD 血药浓度 (88.20-396.31 VS 13.19-170.63 ng/mL)、7-OH-CBD 浓度 (27.11-313.63 VS 14.01-77.52 ng/mL) 及 7-COOH-CBD 浓度 (380.32-10112.23 VS 300.57-2851.82 ng/mL) 均显著高于草药制剂组 ($p < 0.05$)。6- α -OH-CBD 和 6- β -OH-CBD 在第一组中检测到而在第二组检测不到。7-COOH-CBD 是血清中含量最高的代谢产物 (比 CBD 高 5-10 倍)，其次是 7-OH-CBD。在接受吉瓦公司 CBD 制剂治疗的患者中，给药剂量与较高的生物利用度之间存在显著相关性 ($p < 0.05$)。

Brivaracetam (布瓦西坦) :

1.布瓦西坦治疗难治性局灶性癫痫效果的临床和脑电图评估

Clinical and Electroencephalography Assessment of the Effects of Brivaracetam in the Treatment of Drug-Resistant Focal Epilepsy

DOI: 10.7759/cureus.15012

Cureus. 2021 May 13;13(5):e15012.

Ersilia Savastano^{1,2}, Patrizia Pulitano³, Maria Teresa Faedda³

简介: 我们的目的是评估布瓦西坦 (BRV) 对耐药局灶性癫痫患者的临床和脑电图影响。BRV 是一种新的抗癫痫药物 (AED)，对囊泡蛋白 2A (SV2A) 具有高亲和力，最近被批准作为局灶性癫痫的添加治疗。

方法: 在这项为期 6 个月的观察性研究中，对 76 名 ≥16 岁的发作频率为每天、每周、每月、每年不等的耐药性局灶性癫痫患者给予 BRV (50-200 mg)。在基线和六个月的随访后，我们进行神经科访视和神经心理学测试：癫痫生活质量 31 量表 (QOLIE31)、Epworth 嗜睡量表 (ESS)、内省情商 (IEQ) 和脑电图 (EEG 检查和定量分析)。24 名患者实现了从左乙拉西坦 (LEV) 到 BRV 的迅速转换。

结果: 6 个月时仍参加研究的 54 名患者中 29.6% 的发作频率降低了 >50% (应答者)；31.5% 的患者频率降低 <50% (无应答者 1)；38.8% 的患者中保持不变 (无应答者 2)。29% 的患者由于缺乏疗效或轻微的不良反应 (AE)，如易怒、无力或头痛而在早期停用 BRV。28 名患者的神经心理学测试表明 I-EPI 评分有显著改善 ($p=0.04$)。在从 LEV 转换为 BRV 的患者亚组中发现了类似的结果。EEG 定量分析显示，6 个月时 alpha 绝对功率显著降低 ($p=0.03$)。无应答者的 Theta 波段功率明显高于应答者者 ($p=0.03$)。此外，出现不良反应患者的 $\delta+\theta/\alpha+\beta$ 指数比没有副作用的患者更高。

结论: BRV 对行为学特征有良好影响，而在有效性、安全性和耐受性方面表现出的结果不尽一致。BRV 降低 alpha 波段功率与其镇静作用相关，但与其次要功效无关。此外，theta 波段功率的增加可以被认为是对治疗反应不足的预测指标，而 $\delta+\theta/\alpha+\beta$ 指数的增加可能是 AE 发生的预测指标。

2.布瓦西坦对癫痫合并智力障碍患者的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of brivaracetam in patients with intellectual disability and epilepsy

DOI: 10.1007/s13760-020-01324-3

Acta Neurol Belg. 2021 Jun;121(3):677-684.

Ruby M E Gillis¹, Elisabeth A Wammes-van der Heijden², Helenius J Schelhaas³

智力障碍 (ID) 患者经常被排除在临床试验之外，并且对治疗癫痫的最佳方法知之甚少。布瓦西坦 (BRV) 是一种新型抗癫痫药 (AED)，用于辅助治疗伴或不伴继发全面发作的局灶性癫痫患者。我们分析了 BRV 在既往接受或未接受过左乙拉西坦 (LEV) 治疗的合并 ID 的癫痫患者中的疗效和耐受性。回顾性收集有关疗效和耐受性的数据。在我们的三级癫痫中心首次开始 BRV 后，我们分析了随访 0、3、6 和 12 个月时的医疗记录。包括 116 名患者 (平均年龄 34.9 岁，44% 为女性)。所有患者均完成 3 个月随访，76 例完成 6 个月随访和 39 例 1 年随访时的完整数据。BRV 的中位起始剂量为 50.0mg/d，伴随 AED 的平均数为 2.6。超过一半的患者报告了癫痫发作减少和无副作用。报告最多的副作用是嗜睡、头晕和攻击性。3、6 和 12 个月后，BRV 的保留率分别为 84.4%、75.5% 和 58.1%。先前有或没有 LEV 治疗的组之间的癫痫发作减少和副作用没有显著差异。我们证明 BRV 对癫痫合并 ID 患者有效且耐受性良好，即使在先前 LEV 治疗失败的患者中也是如此。

3.布瓦西坦添加治疗在控制不良癫痫患者中的长期安全性、有效性和生活质量：一项开放标签随访试验

Long-term safety, efficacy, and quality of life during adjunctive brivaracetam treatment in patients with uncontrolled epilepsy: An open-label follow-up trial

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107897

Epilepsy Behav. 2021 May;118:107897.

Manuel Toledo ¹, Christian Brandt ², Pier Paolo Quarato ³

目的： 这项长期随访 (LTFU) 试验的主要目的是评估布瓦西坦 (BRV) 的长期安全性和耐受性。次要目标是评估随时间推移 BRV 疗效 (包括生活质量) 的维持情况。

方法： 这项开放标签、多中心、可变剂量的试验 (N01379 [NCT01339559]) 在患有局灶性或全面性癫痫的成人 (≥16 岁) 中进行，他们此前被纳入了布瓦西坦安慰剂 (PBO) 对照试验 (N01258: NCT01405508 或 N01358: NCT01261325)。

结果： 在这项 LTFU 试验中，766 名患者接受了 BRV 治疗 (753 名有局灶性癫痫发作，13 名有全面性癫痫发作)。Kaplan-Meier 计算保留率在 12 个月时为 71.9%，36 个月时为 53.7%。643 名 (83.9%) 患者报告了治疗出现的不良事件 (TEAE)，最常见的是头痛 (104 名 [13.6%]) 和头晕 (100 名 [13.1%])。257 名 (33.6%) 患者出现药物相关 TEAE，最常见的是嗜睡 (49 名 [6.4%]) 和头晕 (41 名 [5.4%])。91 名 (11.9%) 患者因 TEAE 而永久停用 BRV。局灶性癫痫患者的局灶性癫痫发作频率降低的中位数百分比为 52.0%，51.7% 为 50% 反应者 (随着时间的推移持续)；26.0% 的患者 6 个月无癫痫发作，17.9% 的患者 12 个月无癫痫发作。42.4% 的患者在 12 个月时和 46.8% 在 24 个月时在患者加权生活质量的癫痫问卷 31 总分上有临床意义的改善。

结论： 在这组进入 LTFU 试验的选定患者中，BRV 总体上是安全且耐受性良好的。结果表明 BRV 对局灶性癫痫患者的长期疗效。

森巴考特 Xcopri(cenobamate)

1.Cenobamate 的药理学：作用机制、药代动力学、药物相互作用和耐受性

Pharmacology of Cenobamate: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Drug-Drug Interactions and Tolerability

DOI: 10.1007/s40263-021-00819-8

CNS Drugs. 2021 May 16.

Roberta Roberti ¹, Carmen De Caro ¹, Luigi Francesco Iannone ¹

Cenobamate 是最新的抗发作药物 (ASM) 之一，用于治疗成年患者的局灶性癫痫发作。推荐的起始剂量为 12.5mg/d，逐渐滴定至 200mg 的目标日剂量，根据临床反应可增加至最大 400mg/d。尽管在随机、安慰剂对照临床试验中观察到的高癫痫无发作率产生了令人兴奋的预期，但仍需要进一步的临床研究来更好地定义其临床特征。Cenobamate 在药效学和药代动力学方面具有独特的药理学特点。作用机制仅被部分描述，药物通过对持续电流而非瞬态电流的显著影响作用于电压门控钠通道。Cenobamate 还作为 GABA_A 受体的正性变构调节剂，独立于苯二氮卓结合位点。cenobamate 的生物利用度不受除苯妥英外其他药物的影响；它可以抑制细胞色素 P450 (CYP) 2C19 并诱导 CYP3A4 和 2B6，因此可能与许多药物相互作用（例如拉莫三嗪、卡马西平和氯巴占可能需要调整剂量）。cenobamate 的药代动力学不是线性的，剂量增加意味着血浆水平不成比例地增加，特别是在剂量高于 300 mg 时。cenobamate 最常见和剂量相关的不良反应包括中枢神经系统相关症状，主要是嗜睡、头晕、复视以及步态和协调障碍。在同时接受钠通道阻滞剂治疗的患者中观察到的不良事件发生率稍高。目前最相关的安全问题是严重皮肤反应的风险（显然可以通过缓慢滴定避免）和 QT 间期缩短（该药物禁用于家族性短 QT 综合征或服用缩短 QT 间期药物的患者）。总体而言，cenobamate 是一种很有前途的 ASM，具有有趣但尚未完全了解的作用机制。在临床实践中需要考虑药代动力学问题。

2.森巴考特——一种钠通道抑制剂和 GABA_A 离子通道的正变构调节剂——用于局灶起源的成人癫痫患者：综合评价和临床意义

Cenobamate, a Sodium Channel Inhibitor and Positive Allosteric Modulator of GABA_A Ion Channels, for Partial Onset Seizures in Adults: A Comprehensive Review and Clinical Implications

doi: 10.3390/neurolint13020026

Neurol Int. 2021 Jun 9;13(2):252-265.

Dustin R Latimer ¹, Amber N Edinoff ², Rachel D Ruff ³

癫痫的药物治疗旨在消除发作或减少频率，帮助患者保持正常的生活方式，维持正常的心理社会和职业活动，同时避免长期治疗的副作用。目前 FDA 批准的药物已被证明具有相似的功效，然而它们都有一个共同的副作用，即可能显著降低患者生活质量。森巴考特是一种新获得 FDA 批准的用于治疗成年患者部分性癫痫发作的药物，它通过两种已知的抗癫痫机制发挥作用而被证明具有使用前景。森巴考特作为 GABA_A 离子通道的正变构调节剂起效，并通过抑制电压门控钠通道有效减少重复性神经元放电，尽管目前尚不清楚完整机制。森巴考特的疗效及其低毒性和不良反应少的特征提醒我们进一步评估在其化学结构中含有氨磺酰苯基和/或氨基甲酸酯部分的抗癫痫作用。最近的研究发现，与安慰剂相比，更多的患者在维持期内癫痫无发作。森巴考特最常见的副作用是嗜睡、头晕、头痛、恶心和疲劳。目前正在进行 III 期研究，旨在进一步评估森巴考特的长期益处并调查不良事件。

吡仑帕奈

1.接受吡仑帕奈治疗的癫痫患者住院的真实世界分析

Real-world Analysis of Hospitalizations in Patients with Epilepsy and Treated with Perampanel

DOI: 10.1002/epi4.12515

Epilepsia Open. 2021 Jun 25.

Edward Faught 1, Xuan Li 2, Jiyoung Choi 2

目标： (1)评估开始使用吡仑帕奈后的住院风险（事前及事后分析）；(2) 比较开始使用吡仑帕奈与拉考沙胺后的住院率。

方法： 从 Symphony Health 综合数据库中找出使用吡仑帕奈的患者(2014.7.1—2016.6.30)。纳入 4-11 岁有任何部分性发作 (POS) 或≥12 岁有任何 POS 或原发性全面强直阵挛性发作 (GTCS) (事前) 的患者；或≥12 岁（吡仑帕奈 vs 拉考沙胺）。吡仑帕奈的第一次给药（“索引日期”）标志着分析期的开始。患者有 ≥ 1 次额外的吡仑帕奈并且在 pre-index 期间有≥2 次癫痫或非发热性惊厥诊断（基于 ICD-9/ICD-10 标准）。使用 1 匹配患者：1 采用吡仑帕奈 vs 拉考沙胺 1:1 匹配患者的分析评分方法。主要结局是开始用药后一年内的住院治疗情况。

结果： 吡仑帕奈 前后：N=1,771（平均年龄 34 岁，55% 女性）。一年全因住院风险比为 0.76 (P<0.05)；前期住院率为 36.2%，随访期为 29.5%。一年癫痫相关住院住院风险比为 0.72 (P<0.05)；前期住院率为 30.8%，随访期间为 23.9%。在吡仑帕奈和拉考沙胺队列中，匹配后每个队列 N=1,717，大多数基线人口统计数据是平衡的，吡仑帕奈与拉考沙胺组相比，更多比例的受试者被开具≥3 种抗癫痫药物 (60.5% 与 57.7%，P<0.001)。吡仑帕奈队列的全因住院率降低了 9.6%，而拉考沙胺队列为 5.8% (P<0.05)。吡仑帕奈的癫痫相关住院率比指

标前下降了 9.9%。拉考沙胺为 3% ($P < 0.05$)。在基线住院治疗的患者中, 吡仑帕奈使全因住院治疗减少 59.9%, 而拉考沙胺减少 48.6% ($P < 0.05$) ; 对于癫痫相关的住院治疗分别减少了 65.0% 和 58.9% ($P < 0.05$) 。

意义: 吡仑帕奈与一年住院风险显著降低相关。

2.长期随访中吡仑帕奈对癫痫患者的有效性和耐受性

Perampanel effectiveness and tolerability in patients with epilepsy at long-term follow-up

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108069

Epilepsy Behav. 2021 May 30;121(Pt A):108069.

Mariana Fernandes¹, Filippo Dainese², Francesca Operto³

简介: 本研究主要内容是 24 个月或更长时间的真实世界随访, 评估吡仑帕奈 (PER) 与 1 种或 2 种伴随抗发作药 (ASM) 联合治疗癫痫的有效性和耐受性。

方法: 这项回顾性、观察性、多中心研究收集了开始 PER 时联用 1 或 2 种 ASM 的未成年 (<18 岁) 和成年患者的数据。仅纳入开始 PER 并随访至少 24 个月的患者。依据最后一次访视结果, 分析患者在 24、36 和 48 个月时对治疗的反应。根据年龄、性别、癫痫类型进行亚组分析, 并根据 PER 治疗联用 1 或 2 种 ASM 情况对患者进行分类, 以评估影响在 24 个月时实现癫痫无发作(SF)的因素。

结果: 纳入 94 名患者 (平均年龄 36.89 岁; 51.1% 女性) 。在第 24 个月随访时, 90 (95.74%) 名患者仍在接受 PER 并联用 1 或 2 种 ASM。平均 PER 剂量为 6.02mg/d, 33 名 (35.1%) 患者达到 SF。与开始 PER 时联用 2 种 ASM 的患者相比, 仅合用 1 种 ASM 的患者癫痫无法率明显更高。在随访 36 个月或 48 个月的患者亚组中也保持了有效性。成年患者的 PER 最终日剂量高于未成年患者。Logistic 回归发现, 先前失败的 ASM 种类最少与较高的 SF 率相关 ($p = 0.036$) 。

结论: 吡仑帕奈在儿科和成人患者中与 1 或 2 种 ASM 联合显示出良好的有效性且无需使用高剂量的药物。早期添加 PER 更有可能达到癫痫无发作。最后, 在随访 36 个月和 48 个月的患者亚组中也观察到了有效性的维持。

3.吡仑帕奈诱发全面性癫痫的年轻男性猝倒

Perampanel-Induced Cataplexy in a Young Male with Generalized Epilepsy

DOI: 10.1017/S1092852920002904

CNS Spectr. 2021 Apr;26(2):177.

Kelsey Kenaan¹, Mohsin Zafar², Ronnie Bond³

据报道，吡仑帕奈是一种通过抑制突触后谷氨酸受体在中枢神经系统 (CNS) 发挥作用的抗癫痫药物。最常见的神经精神不良反应是情感失调，部分以神经症的形式报道，然而确切的治疗机制尚不清楚。我们报告了一名反复全面强直阵挛发作的 32 岁非洲裔美国男性，在他的抗癫痫药物中添加吡仑帕奈后，因情绪不稳定数月来我院就诊。来诊后基于关注其神经精神症状暂时停用吡仑帕奈，包括情绪环境中的运动无力。猝倒的潜在机制很复杂，本患者很有可能是吡仑帕奈影响抑制觉醒的下外侧被盖核（蓝斑底核）投射所致。

4.老年癫痫患者辅助使用吡仑帕奈：临床实践的多中心研究

Adjunctive Perampanel in Older Patients With Epilepsy: A Multicenter Study of Clinical Practice

DOI: 10.1007/s40266-021-00865-3

Drugs Aging. 2021 Jun 2.

Simona Lattanzi¹, Claudia Cagnetti², Nicoletta Foschi²

背景：关注于新型抗发作药物（ASM）在老年患者群体中应用的临床资料有限。在安慰剂随机对照试验中，老年患者代表性不足且方案明显偏离常规临床实践，限制了结果的外部有效性。在自然环境中进行的研究是对药物特征描述的有益补充。吡仑帕奈是第三代 ASM 也是唯一一个非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA 受体) 拮抗剂。

目的：本研究目的是评估在真实环境中接受治疗的老年癫痫患者 1 年期间添加治疗吡仑帕奈的有效性和耐受性。

方法：回顾性地确定了在 12 个意大利癫痫中心处方吡仑帕奈添加治疗的老年 (≥ 65 岁) 患者。对发作、不良事件 (AE) 和停药情况进行了分析。有效性结果包括癫痫反应率 (基线每月发作频率降低 $\geq 50\%$)、癫痫无发作和治疗中断。安全性和耐受性结果是由于 AE 导致的治疗中断率和 AE 的发生率。

结果：共包括 92 名中位年龄为 69 (范围 65-88) 岁的患者。12 个月时吡仑帕奈的中位日剂量为 6 mg (四分位距为 4-6 mg)。在 12 个月时，53 名 (57.6%) 患者达到反应标准，22 名 (23.9%) 患者癫痫无发作。20 名 (21.7%) 患者停用吡仑帕奈，停止治疗的原因是疗效不足 ($n = 6/20$; 30.0%)、AE ($n = 12/20$; 60.0%) 以及二者兼有 ($n = 2/20$; 10%)。最常见的 AE 包括易怒 (8.7%)、嗜睡 (4.3%) 和头晕/眩晕 (4.3%)。有精神共病史患者的行为和精神 AE 发生率较高 ($p = 0.044$)。联用左乙拉西坦与否 ($p=0.776$) 及是否具有认知障碍病史 ($p=0.332$) 的两组患者比较，行为和精神 AE 的发生没有统计学差异。

结论：在真实世界研究中，添加吡仑帕奈与发作控制的改善及良好耐受性相关，并且可以作为老年癫痫患者的治疗选择。

5.吡仑帕奈和替莫唑胺在人神经胶质瘤细胞系中的协同作用

Synergistic Effect of Perampanel and Temozolomide in Human Glioma Cell Lines

DOI: 10.3390/jpm11050390

J Pers Med.2021 May 10;11(5):390.

Andrea Salmaggi¹, Cristina Corno^{2,3}, Marta Maschio⁴

胶质母细胞瘤的特点是增殖率和耐药性。标准治疗包括安全范围内最大程度手术，随后进行放疗和替莫唑胺化疗。先前已有谷氨酸受体在人神经胶质瘤细胞系中表达见诸报道。本研究目的是评估吡仑帕奈单独使用或联合替莫唑胺的细胞作用，吡仑帕奈作为 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA受体)拮抗剂是一种广谱抗癫痫药物。四种人神经胶质瘤细胞系单独或组合暴露于不同浓度的吡仑帕奈和替莫唑胺。使用 Chou-Talalay 方法评估药物相互作用的类型。细胞凋亡、细胞周期扰动和谷氨酸受体(GluRs)亚基表达通过流式细胞术评估。吡仑帕奈显著抑制生长，诱导高水平的细胞凋亡。在 U87 和 A172 中检测到吡仑帕奈与替莫唑胺组合的强协同作用，但在 U138 中未检测到。用吡仑帕奈处理导致 U87 和 U138 中 GluR2/3 亚基表达增加。单独使用时，吡仑帕奈对人胶质母细胞瘤细胞系显示出促凋亡作用，这可能是由于 GluR2/3 表达增加所致。观察到替莫唑胺与吡仑帕奈组合的协同作用表明需要进一步研究这种组合对胶质母细胞瘤肿瘤学结果的影响。

6.吡仑帕奈添加治疗的疗效和耐受性：澳大利亚多中心难治性局灶性和全面性癫痫综合征的真实世界观察性研究

Efficacy and tolerability of adjuvant perampanel: an Australian multicenter real-world observational study in refractory focal and generalized epilepsy syndromes

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107935

Epilepsy Behav. 2021 Jun;119:107935.

Parveen Sagar¹, Olivia Wawryk², Sara Vogrin²

目的：探讨吡仑帕奈 (PER) 后期添加治疗耐药性癫痫的疗效和耐受性及其相关危险因素。

方法：回顾性多中心“真实世界”观察研究。来自九个澳大利亚癫痫中心的序贯纳入的患者（包括癫痫综合征）开始接受 PER 治疗。主要疗效终点是在 3 个月的滴定期后，观察 6 个月和 12 个月时发作频率减少 50% 以上的比例（反应者）、癫痫无发作率及保留率。耐受性终点包括因任何原因停用 PER、因治疗出现的不良事件 (TEAE) 而停用 PER 或因无效而停药。评估与疗效和耐受性相关的风险因素。

结果：纳入 387 名成人并进行了中位时间为 12.1 个月的随访 (IQR 7.0-25.2)。局灶性癫痫占队列的 79.6% (FE)，特发性全面性癫痫 (IGE) 占 10.3%，发育性癫痫性脑病 (DEE) 占 10.1%。所有患者都患有耐药性癫痫，71.6% 的患者从未经历过 6 个月的无癫痫发作，并且在开始 PER 之前抗癫痫药物 (AED) 的平均数量为 6。在 12 个月时，失访病例归类为治疗失败，保留率为 40.0%，反应者为 21.7%，癫痫无发作率为 9.0%，而使用最后结果结转 (LOCF)，反应者和癫痫无发作率分别为 41.3% 和 14.7%。癫痫发病年龄较大与 12 个月维持治疗时癫痫无发作的可能性增加略有相关 (OR 1.04, 95% CI 1.02, 1.06)。男性 (调整后 OR [aOR] 2.06 95% CI 1.33, 3.19)，既往使用 AED 种类较少 (aOR 0.84, 95% CI 0.74, 0.96) 并且之前没有至少 6 个月的癫痫无发作期 (aOR 2.04 95% CI 1.21, 3.47) 与保留相关。

Perampanel 联合 GABA 受体 AED 与 12 个月时较低的反应率相关，但减少了 PER 的停药。最常见的 TEAE 是神经精神症状 (18.86%)，其次是头晕 (13.70%) 和困倦 (5.68%)。

结论： 对于耐药性癫痫，即使后期添加 PER 治疗也是一种有效且耐受性良好的治疗方法。

7. 吡仑帕奈作为急性卒中后抗癫痫药物治疗的 II 期随机、双盲、安慰剂对照试验的研究方案

Study protocol for a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled trial of perampanel as an antiepileptogenic treatment following acute stroke

DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043488

BMJ Open. 2021 May 10;11(5):e043488.

[John-Paul Nicolo](#) ^{1,2,3,4}, [Zhibin Chen](#) ^{3,4}, [Bradford Moffat](#) ⁵

简介： 卒中是癫痫的常见原因，可能通过谷氨酸失调介导。目前没有证据支持使用抗癫痫药物作为卒中后癫痫的一级预防。吡仑帕奈具有独特的抗谷氨酸能作用机制，可能具有抑制癫痫发生的特性。本研究旨在评估吡仑帕奈作为卒中后癫痫高危患者抗癫痫治疗的有效性和安全性。

方法与分析： 将招募多达 328 名皮质缺血性卒中或脑叶出血患者，并在中风发作后 7 天内接受首次治疗。患者将随机 (1:1) 接受吡仑帕奈 (在 4 周内滴定至 6mg/d) 或匹配的安慰剂，按卒中亚型 (缺血性或出血性) 分层。滴定后治疗将持续 12 周。7T MRI 将在基线进行，用于通过磁共振波谱和谷氨酸化学交换饱和转移成像量化脑谷氨酸。将收集血液用于测量血浆谷氨酸水平。受试者将在随机化后随访 52 周。主要研究结果为 12 个月研究期结束时每组中没有迟发型卒中后癫痫 (卒中发生后 7 天以上) 发作的比例，通过 Fisher 精确概率检验进行分析。次要结果包括首次癫痫发作时间、停药时间和 3 个月改良 Rankin 量表评分。生活质量、认知功能、情绪和不良事件将通过标准化问卷进行评估。探索性结果包括脑和血浆谷氨酸浓度与中风和癫痫结果之间的相关性。

8. 额叶低灌注和吡仑帕奈在 Lafora 病长期存活患者中的有效性

Frontal Hypoperfusion and the Effectiveness of Perampanel in Long-Lived Patient with Lafora Disease

DOI: 10.1159/000514243

Case Rep Neurol. 2021 Mar 22;13(1):211-217.

[Koji Obara](#) ¹, [Erika Abe](#) ¹, [Itaru Toyoshima](#) ¹

我们报告了一位患有 Lafora 病 (LD) 的长期存活患者。一名 34 岁女性在 11 岁时出现癫痫发作。由于频繁的全面强直阵挛发作、肌阵挛和进行性智能减退使其在 20 岁出头时卧床不起。尽管服用了多种高剂量的抗惊厥药，但她的癫痫发作一直在发生。在 31 岁时她开始服用吡仑帕奈，在其可见的肌阵挛和抽搐消失后抗惊厥药减量。脑磁共振成像显示明显的大脑和小脑萎缩，以及使用 N-异丙基-p-的单光子发射计算机断层扫描 [123I] 碘苯丙胺 (IMP-

SPECT) 显示额叶和小脑显著低灌注。我们在 NHLRC1 基因的外显子 1 中发现了 W219R 纯合突变。因为吡仑帕奈不仅可以控制癫痫发作，而且可以防止 LD 的智能减退，我们建议应该从 LD 的早期阶段开始使用吡仑帕奈。

9. 吡仑帕奈对耐药性癫痫患者的疗效及耐受性

Effect and tolerability of perampanel in patients with drug-resistant epilepsy

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107965

Epilepsy Behav. 2021 Jun;119:107965.

Ida Marie Bakke Lossius¹, Torleiv Svendsen², Hild F Sødal³

目的： 吡仑帕奈是最近批准的抗癫痫药物之一。本研究目的是评估吡仑帕奈治疗三级癫痫转诊中心患者的临床疗效和耐受性，以及药代动力学变异性。

方法： 我们对 2013 年 1 月至 2019 年 2 月期间在挪威奥斯陆大学医院国家癫痫中心接受吡仑帕奈作为辅助治疗的患者进行了回顾性观察研究。

结果： 获得了 175 名以成人为主的耐药性癫痫患者的临床数据，平均治疗时间为 16.1 个月。我们发现 23% (40 名患者) 有反应 (即癫痫发作频率降低了 50% 以上)，其中 4 人达到癫痫无发作，29% (51 名患者) 获得中等疗效，而 29% 患者 (50 名) 吡仑帕奈没有减少癫痫发作。据报道，9% (15 名患者) 出现了癫痫发作加重的反作用。缓慢剂量滴定较快速滴定的患者反应率显著增高。Logistic 回归分析显示，全面性癫痫患者的疗效优于局灶性癫痫患者。135 名患者 (77%) 报告了不良反应，范围从轻度 (34%) 到中度 (41%) 和重度 (2%)。在 55 名患者 (41%) 中，这些不良反应导致吡仑帕奈停药。最常见的不良反应是精神症状 (34%)、头晕 (31%) 和困倦 (26%)。在可获得血清浓度值的 31 名患者中，吡仑帕奈的平均每日剂量为 6.3 mg (SD 3.0)，稳态时的平均血清浓度为 1.03 $\mu\text{mol/L}$ (范围：0.15-3.59 $\mu\text{mol/L}$)。患者之间存在浓度/剂量 (C/D) 比值范围 (0.06 至 0.69 $\mu\text{mol/L/mg}$) 的 12 倍显著差异，其中酶诱导剂发挥作用。

结论： 我们的结果表明，吡仑帕奈在这个非常耐药的患者组中具有适度的减少发作的疗效。治疗成功的预测因素是全面性癫痫和缓慢的剂量滴定。对于没有精神病史的患者，临床医生可以考虑将吡仑帕奈的剂量增加到每天 6mg 以上，同时考虑到联合用药和血药浓度监测。

10. 接受吡仑帕奈添加治疗的部分性发作或原发性全面强直阵挛发作的儿科患者的健康相关生活质量

Health-related quality of life in pediatric patients with partial onset seizures or primary generalized tonic-clonic seizures receiving adjunctive perampanel

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107938

Epilepsy Behav. 2021 May;118:107938.

Andrew Trigg¹, Elaine Brohan², Kim Cocks²

理由： 311 研究 (E2007-G000-311; NCT02849626) 是一项针对部分性癫痫发作 (POS) (伴或不伴继发性全面强直阵挛发作 [SGTCS]) 或原发性全面强直阵挛发作 (PGTCS) 的儿科患者 (4-12 岁) 添加吡仑帕奈混悬液口服治疗的 III 期、多中心、开放标签、单臂研究。健康相关生活质量 (HRQoL) 是一个探索性终点, 最初通过简单的描述性摘要进行分析。此事后分析的目的是对 HRQoL 进行更全面的评估。

方法： 该分析侧重于在基线、第 23 周和第 52 周收集的 EQ-5D-Y 数据。在所有访视中评估个体维度、视觉模拟量表 (VAS) 和总痛苦指数 (MI), 并按癫痫类型 (POS、SGTCS 及 PGTCS)、年龄 (4 至 <7 岁与 7 至 <12 岁) 和同时使用酶诱导抗癫痫药物 (EIAED) (是与否) 进行比较。Paretian 健康变化分类 (PCHC) 分析总结了 HRQoL 改善或恶化的患者比例。瀑布图通过治疗出现的不良事件 (TEAE) 和癫痫发作频率的降低来评估 EQ-5D-Y 评分的变化。使用线性混合模型估计与不同癫痫发作频率状态相关的健康状态效用值。

结果： 115 名患者在相关研究访问中完成了 EQ-5D-Y (癫痫发作类型: POS n = 84 [其中 21 名患有 SGTCS], PGTCS n = 31; 年龄: 4 至 <7 岁 n = 30、7 至 <12 岁 n = 85; 合用 EIAED: 是 n = 35, 否 n = 80)。在两个时间点预期完成 EQ-5D-Y 的完成率都很高 (第 23 周为 84.4%, 第 52 周为 97.2%)。总体而言, VAS/MI 随时间保持稳定 (未超过最小重要差异); 这与癫痫发作类型、年龄和 EIAED 使用情况相似。在基线时在任何 EQ-5D-Y 维度上“没有问题”的患者中, 几乎所有人都在第 23 周 (94.7%) 保持完全健康, 并且所有人都在第 52 周 (100.0%) 保持健康。PCHC 分析显示, 在第 23 周, 与 PGTCS 患者相比, POS 患者的 EQ-5D-Y 恶化较少 (24.1% 对 42.1%)。与分别经历 TEAE 或癫痫发作的患者相比, 未经历 TEAE 或保持癫痫无发作与第 23 周 VAS 评分的改善相关。健康状态效用值 (HSUV) 评估如下: 癫痫无发作 (LS 均值 0.914 [95% CIs 0.587, 1.240]), 每年 ≥1 次癫痫发作 (0.620 [0.506, 0.734]), 每月 ≥1 次癫痫发作 (0.596 [95% CIs 0.587, 1.240]) 0.338, 0.855], 每周 ≥ 1 次癫痫发作 (0.284 [-0.014, 0.582])。

结论： 与之前的描述性摘要相比, 对 EQ-5D-Y 数据的深入分析允许对 HRQoL 进行更细致的探索。我们的研究结果提供证据表明, 吡仑帕奈作为辅助治疗不会导致患者 HRQoL 的恶化。TEAE 或保持癫痫无发作与 HRQoL 之间的关联值得进一步探索。癫痫发作频率的增加与 HSUV 的减少有关; 这些可以为吡仑帕奈和其他旨在减少儿科患者癫痫发作频率的疗法的成本效益建模提供信息。

11.局灶性癫痫主要治疗反应的多变量预测模型：吡仑帕奈 III 期试验的事后分析

A multivariable prediction model of a major treatment response for focal-onset seizures: A post-hoc analysis of Phase III trials of perampanel

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106649

Epilepsy Res. 2021 May 12;174:106649.

Gregory L Krauss¹, Elinor Ben-Menachem², Robert T Wechsler³

目标： 尽管癫痫发作频率降低 50% 是抗癫痫药物 (AED) 临床试验中常见的疗效终点，但可能需要降低 75% 或更多才能改善患者的健康相关生活质量。识别与高反应率相关的临床因素可能有助于告知临床医生哪些患者可以从治疗中受益。我们评估了常规批准的吡仑帕奈临床研究中，伴或不伴局灶继发双侧强直阵挛 (FBTC) 发作的耐药性局灶性癫痫患者实现主要治疗反应（从研究基线每 28 天癫痫发作频率减少 $\geq 75\%$ ）的潜在预测因素。

方法： 使用来自三项双盲、安慰剂对照 III 期研究（研究 304 [NCT00699972]、305 [NCT00699582]、306 [NCT00700310]）及其开放标签扩展的数据，使用 logistic 回归进行单变量分析研究 (OLEx; 研究 307 [NCT00735397])。对于双盲研究，基线癫痫发作频率、基线 AED 数量、基线癫痫类型、基线伴随酶诱导 AED (EIAED)、基线卡马西平、拉莫三嗪或丙戊酸、诊断年龄、诊断后时间、病因和吡仑帕奈血药浓度分别包括在研究治疗中。除了血浆浓度和治疗外，OLEx 分析中包括了相同的因素。在单变量分析中被发现是主要治疗反应的重要预测因子的变量随后被纳入在使用向后和向前选择的多变量分析中。

结果： 在双盲研究中，175/1374 名患者对安慰剂 ($n = 25$) 或吡仑帕奈 ($n = 150$) 有显著疗效。在具有向前和向后选择的多变量模型中，主要治疗反应的最佳预测因子是：基线期间存在 FBTC 发作 ($P = 0.0002$)、较高的吡仑帕奈血浆浓度 ($P < 0.0001$)、诊断时年龄较大 ($P = 0.0024$ 和 0.0045) 和较低的基线癫痫发作频率（分别为 $P = 0.0364$ 和 0.0127 ）。在 OLEx 中，217/1090 名患者有主要治疗反应。在最终的多变量模型中，无论是向后还是向前选择，主要治疗反应的最佳预测因子是较低的基线癫痫发作频率 ($P = 0.0022$)、基线期间没有伴意识障碍的局灶性发作 ($P = 0.0011$)、基线期存在 FBTC 发作 ($P = 0.0164$)，基线 AED 数量较少 ($P = 0.0002$)，基线期未联用 EIAED ($P = 0.0059$)，诊断时年龄较大 ($P = 0.0054$)，并且没有结构性病因 ($P = 0.0138$)。

意义： 这些安慰剂对照和长期扩展试验数据的分析确定了一些潜在的预测因素，这些因素使局灶性癫痫患者获得主要治疗反应。这些因素可能有助于指导临床医生预测患者对治疗的反应和优化个体治疗方案。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺上调神经调节蛋白-1 表达并增强体外神经肌肉接头处乙酰胆碱受体聚集

Zonisamide upregulates neuregulin-1 expression and enhances acetylcholine receptor clustering at the in vitro neuromuscular junction

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108637

Neuropharmacology. 2021 Jun 4;108637.

Taro Inoue¹, Bisei Ohkawara², Samira Bushra³

乙酰胆碱受体 (AChR) 聚集减少会影响重症肌无力、先天性肌无力综合征和运动神经元病中神经肌肉接头 (NMJ) 的信号传输。尽管增强 NMJ 处 AChR 簇的聚集是这些疾病的一种有前途的治疗策略, 但目前尚无药物可实现这种增强。我们之前曾报道过唑尼沙胺 (ZNS)——一种抗癫痫和抗帕金森病的药物——可增强初级脊髓运动神经元 (SMN) 的轴突伸长。基于人类疾病中 AChR 簇的丢失会被神经芽生所代偿, 我们评估了 ZNS 对 NMJ 处 AChR 簇的影响。为此, 我们建立了一个简单快速的共培养系统, 使用 C2C12 肌管和 NSC34 运动神经元可重复地制作体外 NMJ。1-20 μM 的 ZNS 在共培养的 C2C12 肌管中剂量依赖性地增强了 AChR 簇的形成, 但在集聚蛋白处理的单一培养的 C2C12 肌管中没有。我们观察到赋予 ZNS 响应性的分子没有分泌到共培养基中。我们发现 10 μM ZNS 上调了共培养细胞中神经调节蛋白-1 (Nrg1) 的表达, 但在单培养的 C2C12 肌管或单培养的 NSC34 运动神经元中没有上调。根据这一观察结果, Nrg1/ErbB 信号通路的抑制抵消了 10 μM ZNS 对体外 NMJ 中 AChR 聚类增强的影响。尽管在共培养细胞中 10 μM ZNS 不会诱导集聚蛋白, 但抗集聚蛋白抗体减弱了 ZNS 介导的 AChR 聚类增强。

2. 唑尼沙胺在路易体痴呆患者中的应用: 新出现的临床数据

The Application of Zonisamide to Patients Suffering from Dementia with Lewy Bodies: Emerging Clinical Data

DOI: 10.2147/DDDT.S240865

Drug Des Devel Ther. 2021 May 3;15:1811-1817.

Babak Tousi^{1,2}, James B Leverenz²

唑尼沙胺是一种抗癫痫药物, 具有多种作用机制和良好的安全性。唑尼沙胺可能通过与其原始适应症无关的机制影响路易体痴呆的病理生理学。唑尼沙胺作为治疗帕金森病 (PD) 患者运动症状的辅助疗法已显示出疗效。鉴于路易体痴呆 (DLB) 和 PD 被认为是路易体谱系疾病的亚型, 因此研究唑尼沙胺用于治疗 DLB 的帕金森症状。在日本对 DLB 患者进行了 II 期和 III 期临床试验。在这两项研究中, 参与者随机接受 12 周唑尼沙胺 25 或 50mg/d 或安慰剂。唑尼沙胺显著改善了统一帕金森病评定量表第三部分 (UPDRS-III) 评分, 而不影响第 12 周的简易精神状态检查 (MMSE) 或神经精神测验 10 (NPI-10) 的分数。2018 年, 唑尼沙胺附加适应症获得日本监管机构批准用于改善 DLB 的帕金森症状。本综述讨论了 DLB 领域中唑尼沙胺的新临床数据。

3. 唑尼沙胺对帕金森病睡眠问题和抑郁症状的影响

Zonisamide effects on sleep problems and depressive symptoms in Parkinson's disease

DOI: 10.1002/brb3.2026

Brain Behav. 2021 Mar;11(3):e02026.

Keisuke Suzuki¹, Hiroaki Fujita¹, Takeo Matsubara¹

背景: 我们旨在评估唑尼沙胺 (ZNS) 对伴或不伴震颤的帕金森病 (PD) 患者的运动症状和非运动症状 (如抑郁症状和睡眠问题) 的影响。

方法： 我们进行了一项为期 3 个月的开放标签研究，以评估 ZNS 对运动症状、抑郁症状和睡眠问题的影响。20 名接受左旋多巴治疗的运动波动性 PD 患者完成了这项研究。患者接受 ZNS 25-50mg/d 并在基线期和治疗 1、2 和 3 个月后接受日语版运动障碍协会修订的统一 PD 评定量表 (MDS-UPDRS) 第 I、III 和 IV 部分，PD 睡眠量表 (PDSS)-2、贝克抑郁量表-2 (BDI-II) 和 PD 问卷 (PDQ-8) 评估。将患者分为震颤组和非震颤组以评估临床参数的变化。

结果： 在 3 个月时与基线相比，MDS-UPDRS 第 I、III 和 IV 部分的分数显著提高，关期时间减少。此外，PDSS-2 总分在 3 个月时显著下降。尽管 ZNS 治疗后各组之间 UPDRS I、III、IV 部分变化无明显差异，但震颤组在 3 个月时的 PDSS-2 和在 1、2、3 个月时的 BDI-II 较非震颤组均显著改善。

结论： 我们展示了 ZNS 对左旋多巴治疗的伴有运动波动的 PD 患者的运动症状和睡眠问题的有益作用。与不伴震颤的 PD 患者相比，ZNS 可能对有震颤的 PD 患者的几种非运动症状更有效。

拉考沙胺

1. 鼻内给药是拉考沙胺直接脑部给药的机会吗？

Is intranasal administration an opportunity for direct brain delivery of lacosamide?

DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105632

Eur J Pharm Sci. 2021 Feb 1;157:105632.

Joana Gonçalves¹, Gilberto Alves², Carla Fonseca³

拉考沙胺是众所周知的有效且安全的抗惊厥药物。然而也有证据表明拉考沙胺具有抗癫痫发生、神经保护和镇痛作用。它目前可用作口服和静脉注射 (IV) 制剂，其脑浓度和治疗效果取决于其血脑屏障 (BBB) 通透性。因此，为了规避血脑屏障的限制，我们在此评估了拉考沙胺的鼻内 (IN) 给药。在体外筛选了鼻热可逆凝胶对人鼻中隔 (RPMI 2650) 和肺腺癌 (Calu-3) 细胞活力的影响。根据 Alamar Blue 测试，由 Pluronic F-127 (22.5%, w/v) 和 Carbopol 974P (0.2%, w/v) 组成的原位凝胶在拉考沙胺的浓度范围内不影响细胞活力，仍高于 85%。将原位凝胶鼻内给药于健康雄性 CD-1 小鼠 (8.33 mg/kg)，以描述拉考沙胺在血浆、脑、肺和肾中的药代动力学特征，并将其与静脉注射相同剂量后获得的结果进行比较。结果显示，IN 给药可以达到快速 ($t_{\text{血浆中的最大值}}$: 5 分钟) 和拉考沙胺的完全全身吸收 (绝对生物利用度: 120.46%)。有趣的是，与 IV 给药相比，经鼻拉考沙胺在大脑中的暴露量较高 (由 AUC_t 给出) (425.44 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 与 274.49 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$) 而在肾脏中的暴露量较低 (357.56 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ 与 762.61 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)。这些发现连同 t_{max} 在大脑中 15 分钟、药物靶向效率 (DTE) 为 128.67%、直接转运百分比为 22.28%，证明部分拉考沙胺在鼻腔给药后直接到达大脑，即使从体循环渗透到大脑似乎是大脑暴露的主要决定因素。重要的是，经鼻给药后肺中的拉考沙胺浓度明显高于静脉注射后观察到的浓度，并持续至给药后 30 分钟 ($p < 0.05$)。

然而，达到的药物浓度低于在 Calu-3 细胞系中体外测试的浓度 (1-100 μM)，表明在体内不太可能发生不良反应。因此，本研究所提出的经鼻给药途径对于紧急情况下的脑内给药以及癫痫和其他神经系统疾病的慢性治疗具有潜在的应用价值。

2.拉考沙胺对创伤性脑损伤大鼠模型的治疗作用：组织学、生化和脑电图监测研究

Therapeutic effects of Lacosamide in a rat model of traumatic brain injury: A histological, biochemical and electroencephalography monitoring study

DOI: 10.1016/j.injury.2021.02.055

Injury. 2021 Apr;52(4):713-723.

Mesut Mete¹, Suheda Alpay², Isil Aydemir³

目的：创伤性脑损伤 (TBI) 是世界范围内导致死亡和残疾的主要原因，尤其是在儿童和年轻人中。TBI 可以根据严重程度、机制或其他特征进行分类。炎症、细胞凋亡、氧化应激和缺血是 TBI 后神经元丢失的一些重要病理生理机制。拉考沙胺 (LCM) 是一种抗惊厥化合物，被批准用于癫痫部分性发作和神经痛的辅助治疗。本研究旨在评估 LCM 在 TBI 大鼠模型中可能的神经保护作用。

材料和方法：使用 28 只成年雄性 Wistar 白化大鼠，将其分为 4 组。第 1 组为对照组 (n=7)，第 2 组是创伤组 (n=7)，其中大鼠每天两次腹腔内 (IP) 100 mg/kg 盐水治疗。第 3 组和第 4 组大鼠每天两次接受 6 (第 3 组, n=7) 或 20 (第 4 组, n=7) mg/kg 拉考沙胺 IP 治疗。每组在受伤后 72 小时收集脑样本。用组织病理学和生化方法评估脑样本和血液。此外还比较了脑电图监测结果。

结果：与创伤组相比，LCM 治疗后 iNOS 和 eNOS (氧化应激标志物) 的免疫反应性均降低。结果具有统计学意义 (**P<0.001)。与创伤组相比，低剂量 (56,17 \pm 9,69) 和高剂量 LCM (43,91 \pm 9,09) 治疗降低了 HIF-1 α 的分布 (P<0.01)。LCM 治疗后凋亡细胞数减少，创伤组与 20mg/kg LCM 治疗组的差异(9,55 \pm 1,02)有统计学意义 (**P<0.001)。LCM 处理降低了丙二醛水平。与 LCM 治疗组相比，创伤组的 MDA 水平显著升高 (**P<0.001)。外伤组超氧化物歧化酶水平为 1.86 U/ml，而 20mg/kg LCM 治疗组为 36.85 U/ml (**P<0.001)。

结论：目前尚无研究对大鼠进行组织学和生化评估并使用 EEG 记录以表明不同剂量的 LCM 对 TBI 具有治疗作用。

3.拉考沙胺引起窦房结功能障碍继而出现严重的粒细胞缺乏症

Lacosamide-induced sinus node dysfunction followed by severe agranulocytosis

DOI: 10.1186/s12883-021-02253-1

BMC Neurol. 2021 Jun 8;21(1):217.

Makoto Shibata¹, Reona Hoshino¹, Chisato Shimizu¹

背景: 拉考沙胺 (LCM) 是美国 FDA 于 2008 年批准的抗癫痫药物, 可促进电压门控钠通道的缓慢激活。中性粒细胞减少症和心脏事件, 包括窦房结功能障碍 (SND) 和房室传导阻滞, 先前已被报道为 LCM 的不良反应。迄今为止尚无关于严重粒细胞缺乏症导致与 LCM 相关的死亡的报告。此外, 没有关于 LCM 给药后伴随 SND 和粒细胞缺乏症的报告。在此我们报告了第一例 LCM 诱导的严重 SND, 随后出现粒细胞缺乏症。

病例介绍: 局灶性癫痫患者使用 LCM 100mg/d 起始, 入院第 9 天时剂量增加至 200mg/d。住院第 10 天出现了严重的 SND 并停用 LCM。此后住院第 11 天出现粒细胞缺乏症并在第 15 天时患者死于感染性休克。

结论: 该病例说明在启动 LCM 时需要仔细随访心电图和全血细胞计数。此外需要注意的是, 在 LCM 使用初期即使是短时间和低剂量, 也可能同时出现各种副作用。

4.拉考沙胺与二代抗癫痫药物在小鼠强直-阵挛发作模型中的相互作用

Interactions among Lacosamide and Second-Generation Antiepileptic Drugs in the Tonic-Clonic Seizure Model in Mice

DOI: 10.3390/ijms22115537

Int J Mol Sci. 2021 May 24;22(11):5537.

Katarzyna Załuska-Ogryzek¹, Paweł Marzęda¹, Paula Wróblewska-Łuczka¹

使用两种或三种抗发作药物 (ASM) 的联合治疗有时是癫痫患者的首选治疗方法。

(1) 背景: 为了检测三种 ASM 中最有益的组合, 对白化瑞士小鼠进行了评估其抗惊厥特性的体内相互作用的筛选试验。

(2) 方法: 拉考沙胺(LCM) 与选定的第二代 ASM (拉莫三嗪 (LTG)、普瑞巴林 (PGB)、奥卡西平 (OXC) 和托吡酯 (TPM)) 之间相互作用的分类基于小鼠的等辐射分析最大电休克诱发癫痫 (MES) 模型。LCM 和第二代 ASM 之间的相互作用使用多边形图进行可视化。

(3) 结果: 在小鼠 MES 模型中, LCM+TPM+PGB 和 LCM+OXC+PGB 的组合观察到协同作用。在此癫痫模型中报告了其他测试组合的可加性, 即 LCM + LTG + TPM、LCM + LTG + PGB、LCM + LTG + OXC 和 LCM + OXC + TPM。在小鼠中未观察到与含有 LCM 和第二代 ASM 的三重 ASM 组合相关的不良反应。

(4) 结论: LCM + TPM + PGB 的组合是本研究测试中最有益的组合, 可协同抑制 MES 模型小鼠强直阵挛发作。在对 ASM 之间的相互作用进行分类时, 等值线图分析和多边形图方法都可以推荐用于实验性癫痫学。在小鼠中未观察到与含有 LCM 和第二代 ASM 的三重 ASM 组合相关的不良反应; 。

5.拉考沙胺治疗具有共病的癫痫持续状态患者的有效性和安全性

Efficacy and safety of lacosamide in the treatment of status epilepticus in a patient with comorbidities

DOI: 10.23750/abm.v92iS1.9043

Acta Biomed. 2021 Apr 30;92(S1):e2021090.

Alfredo Paolo Mascolo¹, Federico Marrama², Nicola Biagio Mercuri³

拉考沙胺治疗癫痫持续状态的有效性、安全性和耐受性得到了很好的阐释。而其在具有共病的老年患者中的药理学特征及证据有必要说明。我们描述了一个 80 岁女性的病例，她有高血压病、缺血性心肌病、COPD、CKD、既往喉癌、憩室病造口和左额叶脑膜瘤的既往手术史。此后，患者出现局灶性癫痫并接受左乙拉西坦和丙戊酸治疗。该患者因局灶性癫痫持续状态入院，其特征为非流利性失语和右侧面臂阵挛性运动。她还出现吸入性肺炎并开始静脉注射抗生素治疗。在一线抗癫痫药物治疗失败后，开始静脉注射拉考沙胺，临床表现完全逆转。随后脑电图显示局灶性慢波夹杂左额颞区的发作间期痫样放电。患者随后出院，口服拉考沙胺治疗，回家 3 个月时癫痫无发作。我们的病例报告证实了拉考沙胺在癫痫持续状态中的疗效，强调了其在患有多种共病和药物治疗的老年和虚弱患者中的安全性和耐受性。

6.拉考沙胺在败血症环境中诱导 Brugada I 型心电图形：病例报告

Lacosamide induced Brugada I morphology in the setting of septicemia: A case report

DOI: 10.1097/MD.00000000000025577

Medicine (Baltimore). 2021 May 7;100(18):e25577.

Robert Goodnough^{1,2}, Adina Badea^{2,3}, Curtis Geier^{2,4}

介绍：Brugada 综合征可能会被非抗心律失常药物或其他药物诱发。拉考沙胺是一种抗癫痫药，具有抑制钠通道的新机制，有可能引起心脏钠通道阻滞。

患者特点：在本报告中，我们描述了一个有癫痫病史的患者，该患者在败血症的情况下表现出 Brugada I 型心电图形态。

诊断：Brugada I 型心电图形态被拉考沙胺抗癫痫药单药治疗所诱发。

干预：停用拉考沙胺。

结果：住院第 1 天心电图正常化和 Brugada 心电图形态消失。

结论：对于有传导阻滞风险的患者，或合并使用损害肾脏清除率、影响拉考沙胺代谢及表现出固有钠通道阻滞特性的药物时，应谨慎使用拉考沙胺。

7.拉考沙胺添加治疗局灶性癫痫

Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy

DOI: 10.1002/14651858.CD008841.pub3

Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 17;5(5):CD008841.

Roshan K Babar¹, Rebecca Bresnahan^{2,3}, Conor S Gillespie⁴

背景：这是 2015 年发表的 Cochrane 综述的更新版本。大约一半的癫痫患者在使用他们的第一种抗癫痫药物后无法实现癫痫无发作，许多将需要添加治疗。尽管使用了多种抗癫痫药物，但仍有大约三分之一的人未能完全摆脱癫痫发作。拉考沙胺已被批准作为耐药性局灶性癫痫的添加治疗。

目的：评估拉考沙胺作为儿童和成人耐药局灶性癫痫添加疗法的疗效和耐受性。

检索方法：我们检索了以下数据库（2019 年 8 月 22 日）：Cochrane 研究注册库 (CRS Web)，包括 Cochrane 癫痫组专业注册库和 Cochrane 对照试验中央注册库 (CENTRAL)，MEDLINE (Ovid, 1946 年至 2019 年 8 月)、ClinicalTrials.gov 和 WHO 国际临床试验注册平台 (ICTRP)，没有语言限制。我们联系了 UCB Pharma (拉考沙胺的赞助商)。

选择标准：在耐药局灶性癫痫患者中添加拉考沙胺的随机对照试验。

数据收集和分析：我们使用标准 Cochrane 方法，评估以下结果：发作频率降低 50% 或更多、癫痫无发作、治疗停药、不良事件、生活质量和认知变化。核心是意向治疗分析。我们以 99% 置信区间 (CI) 估算了每个结局的总风险比 (RR)，除了 50% 或更多的癫痫减少、癫痫无发作和退出治疗，这些结果以 95% CI 呈现。我们根据拉考沙胺剂量进行了亚组分析，并根据人口年龄进行了敏感性分析，其中儿童数据被排除在荟萃分析之外。

主要结果：我们纳入了五项试验 (2199 名参与者)。所有研究的偏倚风险低至不清楚。所有研究均为安慰剂对照，评估剂量为每天 200 毫克至 600 毫克。一项研究在儿童中评估了拉考沙胺，其他所有研究都是针对成人的。试验持续时间为 24 至 26 周。所有研究都使用了充分的随机化方法并且是双盲的。总体而言，结局改善证据的确定程度为中到高，而癫痫无发作的较低。与安慰剂相比，所有剂量的拉考沙胺的发作频率降低大于 50% 的 RR 值为 1.79 (95% CI 1.55 至 2.08; 5 项研究; 2199 名参与者; 高确定性证据)。与安慰剂相比，所有剂量的拉考沙胺癫痫无发作 RR 值为 2.27 (95% CI 1.35 至 3.83; 5 项研究; 2199 名参与者; 低确定性证据)。与安慰剂相比，所有剂量的拉考沙胺治疗退出的 RR 值为 1.57 (95% CI 1.24 至 1.98; 5 项研究; 2199 名参与者; 中等确定性证据)。在敏感性分析之后，大多数结果的评估效应没有显著变化。然而对于癫痫无发作，在排除儿童数据后 RR 值几乎翻了一番 (RR 4.04, 95% CI 1.52 至 10.73)。与拉考沙胺相关的不良事件包括：动作不协调 (RR 6.12, 99% CI 1.35 至 27.77)，视力模糊 (RR 4.65, 99% CI 1.24 至 17.37)，复视 (RR 5.59, 99% CI 2.279 至 13)，头晕 (RR 2.96, 99% CI 2.09 至 4.20)，恶心 (RR 2.35, 99% CI 1.37 至 4.02)，嗜睡 (RR 2.04, 99% CI 1.22 至 3.41)，呕吐 (RR 2.94, 99% CI 1.94 至 4.44)，以及经历一种或多种不良事件的参与者数量 (RR 1.12, 99% CI 1.01 至 1.24)。无显著差异的不良事件有：眩晕 (RR 3.71, 99% CI 0.86 至 15.95)，皮疹 (RR 0.58, 99% CI 0.17 至 1.89)，鼻咽炎 (RR 1.41, 99% CI 0.87 至 2.28)，头痛 (RR 1.34, 99% CI 0.90 至 1.98)、疲劳

(RR 2.11, 99% CI 0.92 至 4.85), 眼球震颤 (RR 1.47, 99% CI 0.61 至 3.52) 和上呼吸道感染 (RR 0.70, 99% CI 0.43 至 1.15)。

作者的结论: 拉考沙胺在用作耐药局灶性癫痫的添加治疗时是有效且短期内耐受良好的。与安慰剂相比, 拉考沙胺增加了癫痫发作频率降低大于 50% 的人数, 并可能增加癫痫无发作率。较高剂量的拉考沙胺可能与较高的不良事件发生率和治疗停药率有关。需要额外的证据来评估拉考沙胺在儿童中的使用以及长期疗效和耐受性。

8.拉考沙胺的药理学: 从分子机制和药代动力学到未来治疗应用

Pharmacology of lacosamide: From its molecular mechanisms and pharmacokinetics to future therapeutic applications

DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119342

Life Sci. 2021 Jun 15;275:119342.

Andreia Carona¹, Joana Bicker¹, Rui Silva¹

癫痫是最常见的脑部疾病之一, 影响全球超过 5000 万人。尽管其治疗目前是对症治疗, 而最新一代抗癫痫药的特点是药代动力学特征、功效、耐受性和安全性更好。拉考沙胺是第三代抗癫痫药物, 因其良好的疗效和安全性而脱颖而出。它可有效治疗部分性发作伴或不伴继发全面性发作、原发性全面性强直阵挛发作和超适应征的癫痫持续状态。尽管直到今天拉考沙胺药物治疗监测很少进行, 但已被证实其能更好应对个体间及个体内的差异并促进个体化治疗, 尤其在特殊人群中是有益的。在此, 综述了拉考沙胺的药理学、药代动力学和临床数据, 特别强调了其作用机制的最新分子研究以及在癫痫以外的病理学中的治疗应用。此外, 更新了拉考沙胺的药代动力学特征以及关于在特殊患者人群中观察到的高药代动力学变异性的当前文献, 在治疗个体化过程中必须考虑到这一点。

9.拉考沙胺治疗 Lennox-Gastaut 综合征出现强制正常化: 病例报告

Forced normalization of Lennox-Gastaut syndrome using lacosamide: A case report

DOI: 10.1016/j.braindev.2021.05.006

Brain Dev. 2021 May 25;S0387-7604(21)00095-4.

Yoko Ono-Takiguchi¹, Kazuhiro Muramatsu², Kiri Koshu¹

目的: 强制正常化 (FN) 指发作缓解期相关的精神性发作和 EEG 痫样放电消失。当频繁的癫痫发作被抗癫痫药物 (AED) 或癫痫手术突然终止时, 可能会发生 FN。

方法: 我们描述了一个由拉考沙胺 (LCM) 诱导的 FN 患者的非典型病例。

结果: 一名 23 岁的 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 女性患者接受了 AED 治疗并因体重减轻和行为异常住院。她的病情符合 FN 标准, 被认为是由 LCM 诱发。在减少 LCM 剂量后, 她的异常行为和食欲有所改善。在 LCM

使用期间，患者没有出现癫痫发作，而在 LCM 减量之前频繁观察到脑电图的高幅弥漫性尖慢复合波。LCM 的剂量逐渐减少到每天 150 毫克，她变得更平静，行为符合社会规范，尽管有一些轻度局灶性癫痫复发。

结论： LCM 有效治疗该患者的 LGS 并诱发 FN。最初，在精神障碍的情况下很难识别 FN，尤其是在智力障碍患者中。LCM 诱发患者的 FN 很少见，之前仅报道过 4 例因精神症状接受抗精神病药物治疗的患者。

10.拉考沙胺和苯妥英钠治疗癫痫持续状态的系统评价

Efficacy of lacosamide and phenytoin in status epilepticus: A systematic review

DOI: 10.1111/ane.13469

Acta Neurol Scand. 2021 May 17.

Prateek Kumar Panda¹, Pragnya Panda², Lesya Dawman³

目的： 比较拉考沙胺 (LCM) 和苯妥英 (PHT) 对癫痫持续状态患者的疗效、安全性、耐受性和对短期/长期功能结果影响的证据。

材料和方法： 我们使用合适的策略对相关电子数据库进行了系统的文献检索，以识别直接比较 PHT 和 LCM 的研究，不区分惊厥和/或非惊厥癫痫持续状态 (SE) 患者的剂量和持续时间。我们使用标准化评估表从纳入的研究中提取有关研究设计、数据来源、方法框架、疗效和归因于 PHT 和 LCM 的不良事件的信息，并使用固定/随机效应模型比较疗效和安全性结果。

结果： 从 192 个检索结果中发现五项研究符合纳入条件，分别在 LCM 和 PHT 组中招募了 115 和 166 名受试者（主要是 SE）。两组之间的基线特征具有可比性。两组之间癫痫控制的比例相当 (LCM 为 57.3%，PHT 组为 45.7%， $p = 0.28$)，甚至在分别针对惊厥和非惊厥 SE 的亚组分析中也是如此。两者中治疗出现的不良事件 (TEAE) 的比例相当 (17.6% 与 12.2%， $p = 0.20$)，但 PHT 组的严重不良事件 (SAE) 更高 (5.1% 与 0.8%， $p = 0.049$)。两组之间的全因死亡率和中重度残疾生存率相当 (分别为 $p = 0.23$ 和 0.37)。

结论： 与 PHT 相比，LCM 在实现 SE 患者癫痫发作控制方面具有相当的疗效和更少的 SAE。

11.基于视频脑电图观察拉考沙胺治疗难治性全面性癫痫患者的疗效

Efficacy of Lacosamide in a Patient with Refractory Generalized Epilepsy Based on Video Electroencephalography

DOI: 10.2169/internalmedicine.7295-21

Intern Med. 2021 May 29.

Hidetada Yamada¹, Shuichiro Neshige^{1,2}, Takeo Shishido^{1,3}

一名患有耐药性全面性癫痫 (GE) 的 20 岁男性入院接受视频脑电图 (vEEG) 监测，并接受多种抗癫痫药物治疗，包括左乙拉西坦 (3,000mg/d)、丙戊酸 (800mg/d) 和拉考沙胺 (LCM) (100mg/d)。停用左乙拉西坦后

未发现癫痫发作。然而，在停用 LCM 后，出现全面起源的强直阵挛发作，并频繁继之以 2-2.5Hz 广泛棘慢复合波为特征的不典型失神。重新给予 LCM 后，癫痫发作和痫性放电明显消失。随后的 LCM 滴定成功地实现了无癫痫发作状态

12.拉考沙胺与苯妥英钠治疗神经外科患者难治性癫痫发作的安全性和有效性

Safety and efficacy of lacosamide versus phenytoin for refractory seizures in neurosurgical patients

DOI: 10.1136/bmjno-2021-000144

BMJ Neurol Open. 2021 Jun 24;3(1):e000144.

[Sarah Schaidle](#)¹, [Kasey Greathouse](#)¹, [Deepika McConnell](#)¹

背景： 术后神经外科患者癫痫发作的风险增加。传统的抗癫痫药，如苯妥英，并不总是有效且会引起不良反应。左乙拉西坦具有相似的功效和更少的副作用因而成为一线疗法。然而，尽管剂量充足，许多患者仍继续发作。拉考沙胺已用于难治性癫痫并且可以提供类似的控制效果而没有传统药物的负面影响。本研究目的是评估拉考沙胺在终止已使用左乙拉西坦的神经外科患者癫痫发作方面是否与苯妥英一样安全有效。

方法： 这项回顾性、单中心队列研究确定了 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日期间在西北纪念医院接受左乙拉西坦联合苯妥英或拉考沙胺治疗的 18 岁以上神经外科重症监护病房 (ICU) 患者。主要终点是治疗失败和次要终点是通过肝功能测试、血压、心率和心电图评估的安全性。

结果： 本研究共纳入 70 例患者，苯妥英组 52 例，拉考沙胺组 18 例。苯妥英和拉考沙胺组的治疗失败率相似（分别为 25% 和 22%， $p=1$ ）。与拉考沙胺组的 9.8 mmHg 相比，苯妥英钠的使用导致收缩压平均降低 20.9 mmHg ($p = 0.019$)。其他不良反应的发生率没有统计学上的显著差异。

结论： 在神经外科 ICU 患者中使用拉考沙胺治疗难治性癫痫的失败率相似，但与苯妥英相比，不良反应更少。

13.拉考沙胺在中国和日本成人癫痫和局灶性癫痫发作中的安全性和有效性：一项随机对照试验的长期、开放标签扩展

Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: A long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106705

Epilepsy Res. 2021 Jun 29;176:106705.

[Yushi Inoue](#)¹, [Weiping Liao](#)², [Xuefeng Wang](#)³

这项 III 期、长期、开放标签扩展 (OLE) 试验 (EP0009; [NCT01832038](#)) 旨在评估辅助拉考沙胺 (100-400 mg/d) 在中国和日本已完成辅助拉考沙胺的盲、随机、安慰剂对照试验的癫痫患者 (PWE) (16-70 岁) (EP0008; [NCT01710657](#)) 的长期安全性、耐受性和有效性。PWE 进入 OLE 试验, 使用 200 mg/d 的拉考沙胺和最多 3 种伴随的抗癫痫药物。允许调整剂量以优化耐受性和减少癫痫发作。安全性变量是治疗出现的不良事件 (TEAE) 和由于 TEAE 导致的停药。疗效变量是自双盲试验基线每 28 天的局灶性癫痫发作频率的百分比变化、 $\geq 50\%$ 和 $\geq 75\%$ 的反应率、癫痫无发作以及拉考沙胺单药治疗的 PWE 比例。总共纳入 473 名 PWE (74.0% 中国人和 26.0% 日本人), 238 名 (50.3%) PWE 完成了试验, 235 名 (49.7%) 中止, 最常见的原因是缺乏疗效 (81 [17.1%])、不良事件 (55 [11.6%]) 和撤回同意书 (49 [10.4%])。在试验期间, PWE 接受拉考沙胺治疗的中位时间为 1016.0 天 (~3 年), 总暴露量为 1454.8 人年; 321 (67.9%) PWE 接受拉考沙胺治疗 > 24 个月, 246 (52.0%) PWE 治疗 > 36 个月。拉考沙胺的中位模式剂量为 300mg/d。总体而言, 410/473 (86.7%) PWE 报告了 TEAE, 244 (51.6%) 有 TEAE 被认为与药物相关, 49 (10.4%) 因 TEAE 而停药。最常见的 TEAE (PWE 的 20% 以上) 是鼻咽炎、头晕和上呼吸道感染。与基线相比, 每 28 天局灶性癫痫发作频率的中位数降低为 57.1%, $\geq 50\%$ 和 $\geq 75\%$ 的反应率分别为 57.1% (269/471) 和 29.7% (140/471)。在完成 12、24 和 36 个月治疗的 PWE 中, 12、24 和 36 个月的癫痫无发作率分别为 3.5% (13/375)、3.4% (11/321) 和 2.0% (5/247)。在暴露于拉考沙胺 ≥ 6 个月和 ≥ 12 个月的 PWE 中, 维持连续单药治疗 ≥ 6 个月和 ≥ 12 个月的 PWE 比例分别为 5.0% (21/421) 和 5.0% (19/378)。总体而言, 拉考沙胺作为中国和日本 PWE 和未控制的局灶性癫痫的长期辅助治疗具有良好的耐受性, 并且在 36 个月的治疗中保持了癫痫发作减少的改善。

醋酸艾司利卡西平

1. 醋酸艾司利卡西平治疗 12 个月后癫痫无发作、反应和保留率的预测因素: Euro-Esli 研究的事后分析

Predictors of seizure freedom, response and retention after 12 months of treatment with eslicarbazepine acetate: A post-hoc analysis of the Euro-Esli study

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106653

Epilepsy Res. 2021 May 4;174:106653.

[Francisco Sales](#) ¹, [Norman Delanty](#) ², [Oriano Mecarelli](#) ³

醋酸艾司利卡西平 (ESL) 是一种每日一次的抗发作药 (ASM), 在欧洲和美国被批准用于治疗局灶性癫痫。Euro-Esli 研究包括 2000 多名患者, 调查了 ESL 在欧洲日常临床实践中的实际有效性、安全性和耐受性。Euro-Esli 的这项事后分析采用单变量和多变量二元 Logistic 回归分析来研究在现实环境中接受 ESL 治疗 12 个月后的

局灶性癫痫患者的人口统计学和基线特征（包括癫痫和治疗相关因素）与癫痫成年患者癫痫无发作、反应和保留的可能性之间的关系。多变量分析显示，与 12 个月时癫痫无发作和反应率相关的因素 (N = 1054) 通常包括患者具有的相对早期病程和/或治疗难治程度较低的特点，例如起病年龄较大，基线时没有癫痫发作，基线时伴随的 ASM 数量较少。虽然无法构建多变量模型来预测 12 个月时 ESL 治疗的保留率，但当单变量回归模型根据年龄和癫痫持续时间进行调整时，发现这些因素与 12 个月时的保留率显著相关 (N = 1559)，包括癫痫持续时间较短、基线时没有任何癫痫发作、基线癫痫发作频率较低 (<5 次与 ≥ 5 次癫痫发作/月)、既往 ASM 种类较少、伴随 ASM 的数量较少且在基线时没有联用拉莫三嗪。因此，这些发现确定了预测 ESL 治疗在临床实践中的有效性的基线特征，这可能有助于临床医生为患者选择合适的 ASM 治疗。

2. 耐药局灶性癫痫的醋酸艾司利卡西平添加治疗

Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy

DOI: 10.1002/14651858.CD008907.pub4

Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jun 22;6(6):CD008907.

Xian-Chao Chang^{1,2}, Hai Yuan³, Yi Wang⁴

背景：这是对 2011 年首次发表并于 2017 年最后一次更新的综述的更新。大多数癫痫患者预后良好，但尽管采用了多种抗癫痫药物治疗方案，仍有高达 30% 的人继续发作。在这篇综述中，我们总结了目前关于醋酸艾司利卡西平 (ESL) 作为耐药局灶性癫痫附加治疗的证据。

目的：评估 ESL 作为耐药局灶性癫痫患者附加治疗的疗效和耐受性。

搜索方法：对于本次更新，我们于 2020 年 9 月 10 日搜索了以下数据库：Cochrane Register of Studies (CRS Web) 和 MEDLINE (Ovid)。CRS Web 包括来自 Cochrane 评价组专业登记处的随机或半随机对照试验，包括 Epilepsy、CENTRAL、PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov 和 WHO ICTRP。没有语言限制。我们审查了检索到的研究的参考列表，并联系了 ESL 的制造商和该领域的专家，以获取有关任何未发表或正在进行的研究的信息。

选择标准：ESL 在耐药局灶性癫痫患者中的随机安慰剂对照双盲添加治疗试验。

数据收集和分析：两位综述作者独立选择纳入的试验并提取数据。调查的结果包括发作减少 50% 及以上的频率、癫痫无发作率、退出治疗、不良反应和药物相互作用。主要分析是按意向治疗 (ITT)。在回归模型中评估剂量反应关系。

主要结果：我们纳入了 7 项试验 (2185 名参与者，年龄 2 至 77 岁)，除了存在较高的失访偏倚风险外，偏倚风险较低或不明确；所有研究均由制药公司 BIAL 资助。发作频率降低 ≥ 50% 的总体风险比 (RR) 为 1.57 (95% 置

信区间 (CI) 1.34 至 1.83)。对于成人, RR 为 1.71 (95% CI 1.42 至 2.05; 5 项研究, 1799 名参与者; 中等质量证据); 对于 6 至 18 岁的儿童, RR 为 1.35 (95% CI 0.98 至 1.87; 2 项研究, 322 名参与者; 中等质量证据)。剂量回归分析表明, ESL 降低癫痫发作频率并随着 ESL 剂量的升高而增加疗效。ESL 与癫痫无发作有关 (RR 3.16, 95% CI 1.73 至 5.78; 6 项研究, 1922 名参与者; 中等质量证据)。参与者更有可能因不良反应而终止 ESL (RR 2.72, 95% CI 1.66 至 4.46; 7 项研究, 2185 名参与者; 中等质量证据), 而非无任何原因退出 (RR 1.25, 95% CI 0.93 至 1.70; 7 项研究, 2185 名参与者; 中等质量证据)。以下不良反应与 ESL 相关: 头晕 (RR 2.77, 99% CI 1.85 至 4.15); 恶心 (RR 2.55, 99% CI 1.39 至 4.67); 嗜睡 (RR 1.75, 99% CI 1.18 至 2.61); 复视 (RR 4.07, 99% CI 1.86 至 8.89); 和呕吐 (RR 2.37, 99% CI 1.19 至 4.74)。总体而言, 由于成人研究中止率较高, 证据的确定性为中等。

作者的结论: 当 ESL 用作成人耐药局灶性癫痫的附加治疗时可降低癫痫发作频率。本评价中纳入的试验是短期的。此外, 本次更新发现 ESL 可能会降低 6 至 18 岁儿童的发作频率, 然而结果尚不确定。

临床研究

1.左乙拉西坦与苯妥英作为二线抗癫痫药物治疗小儿惊厥性癫痫持续状态的疗效和安全性: 随机对照试验的系统评价和荟萃分析

Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenytoin as Second Line Antiseizure Medication for Pediatric Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

DOI: 10.1093/tropej/fmab014

J Trop Pediatr. 2021 May 17;67(2):fmab014.

Suresh Kumar Angurana¹, Renu Suthar²

目的: 评价左乙拉西坦 (LEV) 与苯妥英 (PHT) 作为二线抗癫痫药 (ASM) 治疗小儿惊厥性癫痫持续状态 (SE) 的疗效和安全性。

数据来源: PubMed、Embase、Google scholar/Google、Scopus、护理和相关健康文献累积索引 (CINAHL)、Cochrane 系统评价数据库和 Cochrane 对照试验中央登记册。

研究选择: 2000 年 1 月 1 日至 2020 年 11 月 30 日期间发表的评估 LEV 和 PHT 作为治疗 <18 岁儿童惊厥性 SE 的二线药物的随机对照试验 (RCT)。

数据提取： 汇总有关在完成研究药物输注后 5-60 分钟内停止癫痫发作的儿童比例（主要结果）的数据；5 分钟内发作停止、达到发作停止的时间、1 至 24 小时内癫痫发作复发、气管插管和循环系统异常（次要结果）。数据使用 RevMan 5.4 版进行分析，质量分析使用 Cochrane 偏倚风险工具进行。研究方案已在 PROSPERO 注册。

数据综合： 纳入共计 2293 名儿童的 12 项 RCT。两种药物在 5-60 分钟内停止发作情况相似 [LEV 为 82%，PHT 为 77.5%，风险比 (RR) = 1.04，95% 置信区间 (95% CI) 0.97-1.11， $p = 0.30$]。与 LEV 相比，PHT 在 1-24 小时内的癫痫复发率更高 (16.6% vs 9.7%，RR = 0.63，95% CI 0.44-0.90， $p = 0.01$)。PHT 组中需要插管和机械通气的儿童比例较高 (21.4% vs. 14.2%，RR = 0.54，95% CI 0.30-0.98， $p = 0.04$)。两种药物的 5 分钟内终止发作、达到发作停止时间和循环系统异常的比例相似。三项随机对照试验的偏倚风险较低，九项随机对照试验的偏倚风险较高。

结论： LEV 作为二线 ASM 治疗小儿惊厥性 SE 的疗效与 PHT 相似。PHT 组在 1 至 24 小时内需要插管和机械通气的比例以及癫痫复发率明显高于 LEV 组。

2. 聚焦离子型谷氨酸受体在癫痫治疗中的作用

Targeting Ionotropic Glutamate Receptors in the Treatment of Epilepsy

DOI: 10.2174/1570159X18666200831154658

Curr Neuropharmacol. 2021;19(6):747-765.

Roberta Celli¹, Francesco Fornai¹

背景： 谷氨酸能神经递质功能障碍对癫痫发作至关重要。谷氨酸是大脑皮层中的主要兴奋驱动，亦能产生癫痫。谷氨酸通过 (i) 离子型 (iGlu) 受体起作用，这些受体是介导快速兴奋性突触传递的配体门控离子通道；(ii) G 蛋白偶联代谢型 (mGlu) 受体。

目的： 概述 iGlu 受体在惊厥和非惊厥发作、持续时间和严重程度中的作用的证据，为耐药性癫痫的新策略奠定基础。

方法： 我们使用 PubMed 交叉搜索“谷氨酸受体与癫痫”（排序 3,170 份报告），搜索“离子型谷氨酸受体”、“AMPA 受体”、“NMDA 受体”、“红藻氨酸受体”、“惊厥发作”、“失神癫痫”，并选择了关注本综述范围的论文。

结果： iGlu 受体拮抗剂抑制发作，而激动剂则加重各类动物模型中的癫痫。iGlu 受体拮抗剂的临床开发受其抑制快速兴奋性突触传递引起不良反应的限制，迄今为止只有一种选择性靶向 iGlu 受体的药物（吡仑帕奈）上市用于治疗局灶性癫痫。然而，其他药物，如托吡酯和非氨酯，除了其他机制外也抑制 iGlu 受体。

结论： 本综述有望帮助剖析 iGlu 受体激活而诱导后续步骤，以期可以发挥抗癫痫功效而不影响关键的脑生理功能，从而提高 iGlu 受体导向的抗癫痫药物的安全性和耐受性。这项工作主要适用于耐药性癫痫，上述发作会影响生活质量并经常导致需要急救的癫痫持续状态。

3.遗传性癫痫的新生儿表现：与急性诱发性癫痫的早期鉴别

Neonatal presentation of genetic epilepsies: Early differentiation from acute provoked seizures

DOI: 10.1111/epi.16957

Epilepsia. 2021 Jun 21.

Marie-Coralie Cornet¹, Valeria Morabito², Damien Lederer³

目的：虽然大多数新生儿发作是由急性脑损伤引起的，但有些是新生儿遗传性癫痫发作的第一个迹象。延迟识别和缺乏对癫痫新生儿的专家评估可能会导致更差的发育结果。与年龄较大的儿童和成人一样，新生儿的癫痫发作症状学是诊断的重要决定因素。我们旨在确定新生儿的发作类型是否可以表明遗传病因。

方法：我们回顾性分析了在两个 IV 级新生儿重症监护病房收治的新生儿癫痫发作的临床和脑电图 (EEG) 特征，这些新生儿被诊断患有遗传性癫痫，其就诊时的视频脑电图记录可供评估，并以 1:2 的比例与因卒中或缺血缺氧性脑病出现癫痫发作的新生儿配对比较。

结果：确定了 20 名患有遗传性癫痫的新生儿，并与 40 名患有急性诱发性癫痫发作的新生儿进行比较。遗传性癫痫与 KCNQ2 (n = 12)、KCNQ3 (n = 2)、SCN2A (n = 2)、KCNT1 (n = 1)、PRRT2 (n = 1) 和 BRAT1 (n = 2) 的致病变异相关。所有患遗传性癫痫的新生儿都有临床发作，表现为强直性 (18/20) 或肌阵挛 (2/20)。相比之下，40 名 (42%) 急性诱发性癫痫新生儿中的 17 名仅有电发作，其余大部分为阵挛性发作。与急性诱发性癫痫新生儿 (中位数 15 小时, p < 0.001) 相比，遗传性癫痫新生儿 (中位数 60 小时) 从出生到首次发作的时间更晚。钠通道阻滞剂药物对 14 例强直性发作患儿中的 13 例 (92%) 有效，这些患儿在发作起始时或发作过程中参加了试验。

意义：癫痫发作症状学是新生儿遗传性癫痫的一个容易获得的迹象。早期识别癫痫发作类型可以促进适当的检查和治疗。强直性发作与离子通道病有关，通常钠通道阻滞剂可控制。

4.癫痫发作的预防用药：比较苯妥英与左乙拉西坦

A Comparison of Seizure Prophylaxis: Phenytoin Versus Levetiracetam

DOI: 10.7759/cureus.14956

Cureus. 2021 May 11;13(5):e14956.

Brian Fiani¹, Christopher Andraos², Iveth Mabry³

苯妥英和左乙拉西坦都是用于预防癫痫发作的抗癫痫药 (AED)。然而，迄今为止，比较它们相对功效的文献很少。在这篇叙述性综述中，我们试图确定左乙拉西坦和苯妥英这两种 AED 之间是否有更大的优势。苯妥英是两者中更传统的 AED，故在临床上的使用时间比左乙拉西坦长得多。然而，两者中较新的 AED 左乙拉西坦的副作用比苯妥英少，药物相互作用也少。尽管过去的研究旨在比较苯妥英与左乙拉西坦的疗效，但对于两者谁更具有临床优势尚无明确共识。这里，我们分析了 2013 年至 2020 年间发表的几项研究，希望能更好地了解哪种 AED 更有效

地预防发作。许多因素有助于确定哪种 AED 更适合患者，包括定价、药物不良反应的风险和患者监测水平。经过对以往研究的分析，目前尚不清楚更有利的 AED。未来的研究必须涉及大量患者人群、对年龄进行分层以及分析成本效益，以明确左乙拉西坦和苯妥英之间是否确实存在更有利的 AED。

5.左乙拉西坦作为新生儿惊厥的一线治疗：系统评价和荟萃分析

Levetiracetam as the first-line treatment for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis

DOI: 10.1111/dmcn.14943

Dev Med Child Neurol. 2021 Jun 13.

Robert G Hooper^{1,2}, Viraraghavan Vadakkencherry Ramaswamy³, Rachael M Wahid^{1,2}

目的： 评估左乙拉西坦作为新生儿惊厥一线治疗的有效性和安全性。

方法： 系统检索四个电子数据库 Medline、Embase、Web of Science 和 ClinicalTrials.gov 自创始至 2020 年 11 月 20 日。随机对照试验 (RCT) 和包括早产和足月新生儿在内的观察性研究符合纳入条件。主要结局指标是左乙拉西坦的有效性，定义为开始治疗后 24 小时内发作终止。次要结局包括短期不良事件、院内死亡率和长期神经发育结局。

结果： 纳入了对 1188 名新生儿进行评估的 14 项研究：4 项 RCT、3 项以苯巴比妥为对照组的观察性试验和 7 项无对照组的左乙拉西坦观察性研究。观察性研究中左乙拉西坦的综合疗效为 45% (95% 置信区间 [CI] 34-57%) (等级 - 非常低)。评估左乙拉西坦与苯巴比妥的 RCT 的荟萃分析表明，两者的疗效相同 (风险比 [95% CI] 0.6 [0.30-1.20]) (等级 - 非常低)。与苯巴比妥相比，左乙拉西坦导致短期不良事件的风险较低 (风险比 [95% CI] 0.24 [0.06-0.92]) (等级 - 中等)。

解释： 非常低质量的证据表明左乙拉西坦可能并不比苯巴比妥更有效。中等质量证据表明左乙拉西坦与较低的不良事件风险相关。新生儿抗癫痫药物治疗的未来试验应包括连续脑电图 (EEG) 监测作为治疗标准，并招募具有相似癫痫病因的同质人群。

6.综述：抗癫痫药物对癫痫活动传播的影响

The Effect of Anti-seizure Medications on the Propagation of Epileptic Activity: A Review

DOI: 10.3389/fneur.2021.674182

Front Neurol. 2021 May 27;12:674182.

Mohamed Khateb¹, Noam Bosak¹, Moshe Herskovitz^{1,2}

从病理生理学的角度来看，痫样放电的传播是一个非常有趣的现象，因为它涉及几种神经网络募集机制。广泛的体内和体外试验表明多个网络以及细胞候选机制控制着这个过程，包括波传播的共存、耦合振荡器动力学等。癫痫传播的临床重要性主要源于这样一个事实，即癫痫表现不能仅仅归因于癫痫病灶本身的活动，而是将癫痫活动传播到大脑其他结构。传播，尤其是继发全面泛化时，会由于反复跌倒、创伤性损伤和不良的神经系统结果而

给患者带来风险。抗癫痫药物 (ASM) 以不同的方式和不同的效力影响传播。重要的是, 对于耐药患者即使没有大量减少简单的局灶性事件, 针对抑制痫性放电的传播也可以提高生活质量。受这种现象的广泛影响, 我们试图回顾有关痫性放电传播的文献, 特别是常用 ASM 对其影响的文献。基于这一知识体系, 我们提出了将 ASM 分为三个主要类别的新分类: 主要、次要和中度在减少癫痫样放电传播方面的功效。

7. 暴露于新型抗癫痫药物儿童的神经发育结果: 系统评价

Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review

DOI: 10.1111/epi.16953

Epilepsia. 2021 Jun 14.

Rebecca Knight^{1,2}, Anja Wittkowski^{1,2}, Rebecca Louise Bromley^{3,4}

由于产前接触某些较旧的抗发作药物 (ASM) 与儿童较差的神经发育结果有关, 因此在整个怀孕期间使用较新的 ASM 的情况有所增加。本综述旨在描述宫内暴露于这些较新的 ASM 对儿童神经发育的影响。对 MEDLINE、Embase、Web of Science、CINAHL® Plus 和 PsycINFO 进行了系统检索, 将结果限制为 2000 年之后发表的英文文章。以下 ASM 符合纳入标准: 艾司利卡西平、加巴喷丁、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、吡仑帕奈、托吡酯和唑尼沙胺。确定了 35 篇文献并进行了叙述性综合。方法学的质量是可变的, 具有可归因于设计不同优势/劣势模式。大多数研究评估了拉莫三嗪暴露并报告对儿童神经发育的影响不显著。左乙拉西坦的高质量研究相对较少, 限制了迄今为止关于研究结果的结论。托吡酯、加巴喷丁和奥卡西平的数据非常有限, 无法得出确切结论。令人担忧的是, 没有研究调查艾司利卡西平、拉考沙胺、吡仑帕奈或唑尼沙胺。迄今为止, 接触某些较新的 ASM, 例如拉莫三嗪和左乙拉西坦, 似乎不会影响神经发育的某些方面, 但需要进一步划定不同的神经发育领域和剂量水平。不能依据缺乏数据来推断新 ASM 的安全性, 这些尚待调查。

8. 抗癫痫药物的药理学和临床疗效: 从溴化物到森巴考特及未来

The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond

DOI: 10.1007/s40263-021-00827-8

CNS Drugs. 2021 Jun 18.

Wolfgang Löscher^{1,2}, Pavel Klein³

癫痫是最常见的慢性致残性神经系统疾病之一。抗发作药物 (ASM), 以前称为抗惊厥药或抗癫痫药, 是癫痫对症治疗的主要支柱。癫痫是一种多方面的复杂疾病, 其治疗也是如此。目前约有 30 种 ASM 可用于癫痫治疗。此外, 几种 ASM 已被批准用于治疗非癫痫疾病, 包括神经性疼痛、偏头痛、双相情感障碍和广泛性焦虑症。由于这种广泛的治疗活性, ASM 是最常用的中枢活性药物之一。大多数 ASM 通过调节电压门控离子通道起作用; 通过增强 γ -氨基丁酸介导的抑制作用; 通过与突触释放机制的元素相互作用; 通过阻断离子型谷氨酸受体或通过这些机制的

组合。由于作用机制不同，大多数 ASM 不能抑制所有类型的癫痫发作，因此选择合适的治疗方案很重要。癫痫治疗的目标是彻底消除发作，然而在大约三分之一的患者中无法实现。体内和体外发作及癫痫模型都用于发现对持续耐药性癫痫患者更有效的 ASM。此外，正在开发针对癫痫病因的特定疗法。目前约有 30 种具有不同抗癫痫机制的新化合物处于临床前或临床药物开发过程中。而且具有潜在抗癫痫作用或改善疾病作用的疗法正处于临床前和临床开发阶段。总体而言，癫痫治疗发展的世界正在以许多令人兴奋和重要的方式发生变化和发展。然而，虽然开发了新的癫痫疗法，但了解当前使用的 ASM 的药代动力学、抗癫痫疗效和范围以及不良反应概况是成功治疗和维持每位患者尤其是接受多种药物治疗的耐药性癫痫患者高质量生活的重要组成部分。

9.左乙拉西坦辅助治疗难治性局灶性癫痫的疗效和安全性

Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy

DOI: 10.1590/0004-282x-anp-2020-008

Arq Neuropsiquiatr. 2021 Apr;79(4):290-298.

Maria Luiza Giraldez de Manreza¹, Tatiane Amaral Pan², Eduardo Quinalha Carbone²

背景： 癫痫影响全球约 5000 万人，其中约 30%为难治性癫痫，对生活质量、发病率和过早死亡有潜在影响。

目的： 抗发作药物 (ASM) 治疗目的是让患者保持良好的耐受性且癫痫无发作。左乙拉西坦是一种广谱 ASM，具有不同于其他 ASM 的独特作用机制。它已被证明对治疗成人和儿童癫痫有效且安全。

方法： 这是一项 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，旨在评估左乙拉西坦在儿童和成人 (4-65 岁) 作为局灶性癫痫添加治疗的有效性和安全性。在 114 名接受最多三种 ASM 治疗的患者中进行。主要疗效分析基于在 16 周治疗期内每周局灶性发作平均次数减少 $\geq 50\%$ 的患者比例。患者随机接受安慰剂或左乙拉西坦，每两周从 20mg/kg/d 或 1,000mg/d 滴定至 60mg/kg/d 或 3,000mg/d。

结果： 左乙拉西坦显著优于安慰剂 ($p = 0.0031$)：38.7% 的左乙拉西坦组参与者和 14.3% 的对照组参与者表现出局灶性发作的减少。左乙拉西坦被认为具有良好的安全性和与安慰剂相似的不良事件发生率。

结论： 证实了文献中的结果，左乙拉西坦被证明对儿童和成人难治性局灶性癫痫有效且安全。

10.妊娠期间与抗癫痫药物相关的先天性畸形和神经发育障碍风险的证据综述

A review of the evidence on the risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders in association with antiseizure medications during pregnancy

DOI: 10.1080/14740338.2021.194335

Expert Opin Drug Saf. 2021 Jun 15.

Carole A Marxer^{1,2}, Stephan Rüegg³, Marlene S Rauch^{1,2}

简介：大多数患有癫痫的女性在整个怀孕期间都需要使用抗发作药物 (ASM) 进行治疗。然而，在宫内暴露于几种 ASM 与儿童先天性畸形和/或神经发育障碍 (CM/NDD) 的风险增加有关，但观察性证据在方法学上是异质的。

涵盖领域：我们主要评估现有关于癫痫女性怀孕在宫内暴露于不同 ASM 的小儿其罹患 CM/NDD 风险的证据。强调不同数据源的特征并讨论其优缺点。本综述包括 2020 年 12 月之前发表的文献。

专家意见：鉴于缺乏随机对照试验，ASM 子宫内安全性的证据来自于采取不同方法学的上市后观察，包括基于注册、前瞻性队列和大型电子健康数据库的研究。已明确丙戊酸盐与 CM/NDD 的高风险相关，而拉莫三嗪和左乙拉西坦相对安全。但其他 ASM 的证据不太明确。报告的风险取决于研究人群的规模和来源、暴露和结果的定义以及研究设计的其他方面。需要增加数据源之间的协作以增加样本量。

11.左乙拉西坦与拉考沙胺或吡仑帕奈联用的精神障碍：一项回顾性队列研究

Psychiatric disorders of the combination of levetiracetam either with lacosamide or perampanel: a retrospective cohort study

DOI: 10.1007/s11096-021-01274-7

Int J Clin Pharm. 2021 Jun 13.

Satoru Matsunuma¹, Shigeki Sunaga², Akira Hoshiai³

背景：在左乙拉西坦治疗后接受吡仑帕奈或拉考沙胺作为添加治疗的癫痫患者数量有所增加。虽然左乙拉西坦会引起精神障碍，但尚不清楚上述抗癫痫药物联合使用是否引起精神症状。

目的：确定接受拉考沙胺或吡仑帕奈与左乙拉西坦联合治疗的患者出现精神障碍的比例。

设计：一项单中心回顾性队列研究。

方法：选择接受左乙拉西坦+拉考沙胺或左乙拉西坦+吡仑帕奈治疗的患者。联合治疗开始时的医疗记录包含患者的特征和精神疾病的发生率。主要结局指标为精神障碍的发生频率、发病时间、精神疾病后的剂量减少或停药，以及疾病发作后的临床病程。

结果：44 名患者使用左乙拉西坦 + 拉考沙胺，50 名患者使用左乙拉西坦 + 吡仑帕奈。左乙拉西坦 + 拉考沙胺 (6.8%) 的精神疾病发生率显著低于 ($p < 0.001$) 左乙拉西坦 + 吡仑帕奈 (44%)。左乙拉西坦 + 吡仑帕奈的情感不稳定性发生率显著高于左乙拉西坦 + 拉考沙胺 ($p = 0.018$)。左乙拉西坦 + 拉考沙胺组 1 例 (33.3%) 和左乙拉西坦 + 吡仑帕奈组 16 例 (72.7%) 出现精神疾病的时间在起始时或剂量增加的 1 个月内。存在或不存在精神症状的两组患者临床特征和抗癫痫药物剂量没有显著差异。

结论：由于左乙拉西坦+吡仑帕奈治疗的精神障碍发生率较高，因此左乙拉西坦+拉考沙胺可能更可取。这些症状往往在治疗后 1 个月内发生，并且不具有剂量依赖性。应谨慎使用抗癫痫药物以避免精神障碍。

12. IMI2-PainCare-BioPain-RCT3: 一项在健康受试者中进行的随机、双盲、安慰剂对照、交叉、多中心试验研究拉考沙胺、普瑞巴林和他喷他多对疼痛的脑电图 (EEG) 生物标志物的影响

.IMI2-PainCare-BioPain-RCT3: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin, and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by electroencephalography (EEG)

DOI: 10.1186/s13063-021-05272-y

Trials. 2021 Jun 17;22(1):404

André Mouraux¹, Petra Bloms-Funke², Irmgard Boesl³

背景: IMI2-PainCare-BioPain-RCT3 是四项类似设计的临床研究之一,旨在分析一组药物对伤害感受系统影响的功能性生物标志物,药物对志愿者的伤害性信号处理的暴露和影响,提供药物之间的定量信息,以加速镇痛药的未来发展。。IMI2-PainCare-BioPain-RCT3 将重点关注源自大脑活动的非侵入性脑电图 (EEG) 测量的生物标志物。

方法: 这是一项针对健康受试者的多中心单剂量、双盲、随机、安慰剂对照、4 周期、4 向交叉、药效学 (PD) 和药代动力学 (PK) 研究。来自头皮脑电图测量 (激光诱发脑电势图 [LEP]、针刺诱发脑电势图 [PEP]、静息脑电图) 的生物标志物将在施用三种已知作用于伤害感受系统的药物 (拉考沙胺、普瑞巴林、他喷他多) 和安慰剂,在不同的研究期间作为单次口服剂量给药。在非致敏的正常状态和临床相关的痛觉过敏状态 (皮肤的高频电刺激) 中同时评估药物作用并收集患者报告的结果。他喷他多下 LEP 和 PEP 之间的主要分析拆分的总体 alpha 误差将使用顺序拒绝多重测试方法。剩余的治疗组对 LEP 或 PEP 的影响或对 EEG 的影响是关键的次要验证分析。复杂的统计分析和 PK-PD 建模是探索性的。

讨论: LEP 和 PEP 是与热伤害感受器和机械伤害感受器的选择性激活相关的大脑反应。它们的振幅取决于这些伤害感受器的反应性以及脊髓和大脑水平传递伤害感受输入的通路状态。静息 EEG 振荡的幅度对大脑网络功能的变化很敏感,并且振荡幅度的一些调制可能与感知的疼痛强度、警惕性的变化和注意力状态有关。这些振荡也可能受到作用于中枢神经系统的镇痛药物的影响。由于这些原因,IMI2-PainCare-BioPain-RCT3 假设 EEG 衍生的测量可以作为未来 1 期临床试验镇痛药物靶向参与生物标志物。

13. 左乙拉西坦对比磷苯妥英作为癫痫持续状态地西洋后二线治疗: 多中心非劣效性随机对照试验的研究方案

Levetiracetam versus fosphenytoin as a second-line treatment after diazepam for status epilepticus: study protocol for a multicenter non-inferiority designed randomized control trial

DOI: 10.1186/s13063-021-05269-7

Trials. 2021 May 2;22(1):317.

Kensuke Nakamura¹, Aiki Marushima², Yuji Takahashi³

背景： 癫痫持续状态 (SE) 是一种紧急情况，快速和安全地终止发作至关重要。苯妥英和磷苯妥英是苯妥英的前体药物，不良反应较轻，已被推荐作为二线治疗。然而，磷苯妥英可能会导致严重的不良事件，如低血压和心律失常。据报道，左乙拉西坦对 SE 具有相似的疗效和更高的安全性，然而缺乏支持其用于成人 SE 的证据。在本研究中进行一项非劣效性设计的多中心随机对照试验 (RCT)，以比较地西洋后左乙拉西坦与磷苯妥英作为 SE 的二线治疗。

方法： 这项多中心、前瞻性和开放标签的 RCT 在急诊科进行。2019 年 12 月 23 日至 2023 年 3 月 31 日期间，176 名被送往急诊室的惊厥性 SE 患者按 1:1 的比例随机分为磷苯妥英组和左乙拉西坦组。SE 的定义是“持续时间超过 5 分钟的发作或每次发作超过 2 分钟且发作间期伴意识障碍”。在两组中，地西洋最初以 1-20 mg 给药，随后以 22.5 mg/kg 静脉注射磷苯妥英或以 1000-3000 mg 静脉注射左乙拉西坦。主要结果是 30 分钟内发作终止率。24 小时内癫痫复发、严重不良事件和 24 小时内插管率是次要结果。

讨论： 本研究被批准并作为日本急症医学协会的一项启动研究进行。如果确定非劣效性，该协会将通过基于公共知识的应用程序为 SE 申请左乙拉西坦的国家健康保险。

14. 姑息治疗患者皮下注射左乙拉西坦的药代动力学

Pharmacokinetics of Subcutaneous Levetiracetam in Palliative Care Patients

DOI: 10.1089/jpm.2019.0525

J Palliat Med. 2021 Feb;24(2):248-251.

Patricia Papa¹, Florencia Oricchio², Mariana Ginés¹

背景： 在姑息治疗环境中控制癫痫发作具有挑战性。皮下注射 (SC) 左乙拉西坦 (LEV) 目前是一种超说明书给药途径，该途径的有效性、耐受性和药代动力学研究很少。

目的： 这项前瞻性研究旨在评估皮下注射 LEV 的有效性和耐受性并揭示其药代动力学特点。

受试者： 2018 年 9 月至 2019 年 1 月期间在姑息治疗诊所就诊、诊断为癫痫发作、≥18 岁且需要 SC 给药途径的患者 ($n = 7$) 被纳入研究。

测量： 使用高效液相色谱法测定 LEV 血浆水平，并使用 Monolix 2018R2 (法国) 进行药代动力学分析。还测定了三种 SC 输注溶液的 pH 值和渗透压。

结果： 7 名患者参加了研究。服用 1000 和 3000mg/d 的剂量后，七名患者中有六名发作得到控制，不良反应轻微。SC 输注溶液的 pH 值和渗透压在文献报道的可接受值范围内。LEV 平均血浆浓度为 14.4 mg/L (1000mg/d) 和 27.7mg/L (2000mg/d)。成功估计了群体清除率 (2.5 L/h) 和清除半衰期 (10.4 小时)。

结论： 基于此数据，皮下注射 LEV 有效且耐受性良好，成功确定了 SC 途径的药代动力学参数。

15. 新生儿左乙拉西坦粉碎片的药代动力学

The Pharmacokinetics of Crushed Levetiracetam Tablets Administered to Neonates

DOI: 10.1093/tropej/fmab041

J Trop Pediatr. 2021 May 17;67(2):fmab041.

Veshni Pillay-Fuentes Lorente¹, Adrie Bekker², Gugu T J Kali²

背景: 静脉注射苯巴比妥仍然是新生儿癫痫发作的一线治疗。南非静脉用苯巴比妥制剂短缺, 因此需要添加口服左乙拉西坦作为新生儿癫痫发作治疗的一部分。

目的: 我们评估了给新生儿服用粉碎的速释左乙拉西坦片以终止癫痫发作的药代动力学。

方法: 一项对 Tygerberg 医院因癫痫入院的新生儿的前瞻性观察研究。受试者口服或通过鼻/口胃管接受粉碎的左乙拉西坦(用盐水稀释)。在稳态下, 在给药前、后 1.5、2.5 和 4 小时进行药代动力学采样。使用非房室分析计算最大浓度(C_{max})、达到 C_{max} 的时间(T_{max})、谷浓度(C_{trough})和浓度-时间曲线下面积(AUC₀₋₁₂)。记录发作终止和安全概况。

结果: 19 名受试者分为三个剂量范围: (i) 5-15 mg/kg/12h, (ii) 15-25 mg/kg/12h 和 (iii) 25-35 mg/kg/12h。范围 1 显示 AUC₀₋₁₂ 167.0 ± 45.6 h*μg/mL, C_{max} 19.19 ± 4.12 μg/mL 和 C_{trough} 9.99 ± 3.86 μg/mL。范围 2, AUC₀₋₁₂ 316.5 ± 108.4 h*μg/mL, C_{max} 35.12 ± 10.54 μg/mL 和 C_{trough} 19.25 ± 8.48 μg/mL。范围 3, AUC₀₋₁₂ 290.9 (范围 176.14-405.59) h*μg/mL, C_{max} 36.11 (范围 27.58-44.64) μg/mL 和 C_{trough} 13.03 (2.98-23.07) μg/mL。17/19 (90%) 新生儿在左乙拉西坦开始后第 3 天和第 4 天 19/19 (100%) 发作终止。

结论: 粉碎的左乙拉西坦具有与历史数据相当的药代动力学。口服与鼻-/口胃给药之间未观察到药代动力学差异。在资源匮乏环境中, 静脉和糖浆给药途径受限的新生儿可考虑使用粉碎的左乙拉西坦片。

16. 芳香族抗癫痫药物引起的斑丘疹中的 HLA 风险等位基因

HLA Risk Alleles in Aromatic Antiepileptic Drug-Induced Maculopapular Exanthema

DOI: 10.3389/fphar.2021.671572

Front Pharmacol. 2021 May 26;12:671572.

Yi-Wu Shi¹, Jie Wang¹, Fu-Li Min²

将人类白细胞抗原 (HLA) 位点表征作为芳香族抗癫痫药物诱发斑丘疹 (AED-MPE) 的危险因素。一项病例对照研究旨在调查南方汉族人群中参与 AED-MPE 的 HLA 位点。2007 年 1 月至 2019 年 6 月期间, 来自六个中心的 267 名卡马西平 (CBZ)、奥卡西平 (OXC) 或拉莫三嗪 (LTG) 相关 MPE 患者和 387 名匹配的药物耐受对照被纳入研究。HLA-A/B/C/DRB1 基因型使用基于序列的分型确定。使用来自不同人群的数据和蛋白质-药物相互作用的生物信息学分析, 通过荟萃分析验证了潜在风险等位基因。HLA-DRB1*04:06 与 OXC-MPE 显著相关 ($p = 0.002$, $p_c = 0.04$)。HLA-

B*38:02 与 CBZ-MPE 相关 ($p = 0.03$)。合并后, HLA-A*24:02、HLA-A*30:01 和 HLA-B*35:01 还显示出与 AED-MPE 的显著关联。Logistic 回归分析显示 CBZ-MPE 中 HLA-A*24:02 和 HLA-B*38:02 之间存在成倍相互作用。对不同人群数据的荟萃分析显示, HLA-A*24:02 和 HLA-A*30:01 与 AED-MPE 相关 (分别为 $p = 0.02$ 和 $p = 0.04$)。蛋白质-药物相互作用的生信分析表明, HLA-A*24:02 和 HLA-A*30:01 与三种芳香族 AED 的亲合力高于无风险 HLA-A 等位基因。HLA-DRB1*04:06 与 OXC 的 S-单羟基衍生物显示出相对特异性的高亲合力。HLA-DRB1*04:06 是南方汉族中 OXC 诱导 MPE 的特定风险等位基因。HLA-A*24:02, 也可能是 HLA-A*30:01, 是 AED-MPE 的常见危险因素。HLA-A*24:02 和 HLA-B*38:02 之间的成倍潜在风险表明, 具有两个风险等位基因的患者比具有一个的患者面临更大风险。在治疗前筛查包含这些 HLA 等位基因将有助于评估 AED-MPE 的风险。

17. 儿童左乙拉西坦群体药代动力学模型的预测性能及给药方案评价

Predictive Performance of Population Pharmacokinetic Models of Levetiracetam in Children and Evaluation of Dosing Regimen

DOI: 10.1002/jcph.1910

J Clin Pharmacol. 2021 May 16.

Manon Tauzin^{1,2}, Jean-Marc Tréluyer^{1,3,4}, Rima Nabbout⁵

左乙拉西坦是一种广谱抗癫痫药物, 儿童血药浓度存在高度个体差异。群体药代动力学方法可用于解释这种变异性并优化给药方案。本研究目标是确定儿童的最佳群体药代动力学预测模型, 并使用模拟和贝叶斯预测评估推荐剂量。一个验证队列包括接受左乙拉西坦治疗的儿童, 他们在治疗药物监测期间测定了血清药物浓度。我们使用平均预测误差、均方根误差和视觉预测检查评估了文献中发表的所有群体药代动力学模型的预测性能。最终基于数据构建群体模型并进行剂量模拟评估。我们纳入了验证队列中 194 名儿童的 267 种浓度范围为 2 至 69 mg/L 的左乙拉西坦。使用六个已发布的模型进行外部评估。大多数模型低估了群体变异性。一个具有一阶吸收和消除异速生长的单室模型最终被拟合到我们的数据中。在我们的队列中, 57% 患者的谷浓度 <12 mg/L 和 12% 的患者 <5 mg/L。为了达到谷浓度 >5 mg/L, ≤ 50 kg 的患者需要剂量 ≥ 30 mg/kg/d, >50 kg 的患者需要 ≥ 2000 mg/d。在我们的人群中, 更高比例的儿童谷浓度偏低。我们的群体药代动力学模型可用于儿童左乙拉西坦的治疗药物监测。

18. 与抗癫痫药物相关的皮肤不良反应: 癫痫治疗的临床特征和影响

Cutaneous adverse reactions associated with antiseizure medication: clinical characteristics and implications in epilepsy treatment

DOI: 10.1684/epd.2021.1288

Epileptic Disord. 2021 Jun 3.

Tallulah Spina Tensini¹, Cristina Q C Von Glehn², Maria P Bettinotti³

目的： 描述抗癫痫药物引起的皮肤不良反应和交叉敏感性的临床特征，并根据皮疹病史比较癫痫患者抗癫痫药物的使用模式。

方法： 我们分析了在开始抗癫痫药物治疗后长达 12 周内患有皮疹史的患者。皮疹病史通过病历、面谈和患者基于说明性图像对皮肤病变的识别进行验证。最短随访期为八个月。对照组包括定期使用抗癫痫药物至少 12 周而没有皮疹的患者。共纳入 109 个病例和 99 个对照。

结果： 皮疹的中位时间为 6 年 (四分位数间距 2-11)。卡马西平是 48% 病例诱发皮疹的药物，包括所有交叉过敏和卡马西平暴露的患者。Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症或伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应影响了 36% 的病例。卡马西平或奥卡西平诱发斑丘疹的发生时间 (中位数: 1 周) 比其他抗癫痫药物诱发的 (中位数: 3 周) 更早 ($p=0.006$)。与斑丘疹患者 (8%) 相比，至少有 1 次 Stevens-Johnson 综合征发作 (29%) 和 Stevens-Johnson/中毒性表皮坏死松解综合征重叠 (50%) 的患者交叉过敏更常见 ($p=0.01$)。虽然大多数病例都是轻症，但抗癫痫药物的使用模式与对照组不同，通常采用可能诱发严重皮肤不良反应药物的 (卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮、奥卡西平和拉莫三嗪) 比例较低 ($p<0.001$)。而大多数暴露于高风险药物的病例并没有出现交叉敏感性。

意义： 皮肤不良反应史可能会影响抗癫痫药物的使用。交叉过敏在严重病例中更为常见，并且大多数患者会受到轻度、自限性皮疹的影响。进一步的研究应该考虑轻度皮疹在终身癫痫治疗中的相关性。

19. 儿童超难治性癫痫持续状态：一项回顾性队列研究

Super-Refractory Status Epilepticus in Children: A Retrospective Cohort Study

DOI: 10.1097/PCC.0000000000002786

Pediatr Crit Care Med. 2021 Jun 14.

Alejandra Vasquez¹, Raquel Farias-Moeller, Iván Sánchez-Fernández

目的： 通过描述超难治性癫痫持续状态患者的治疗变异性并比较超难治性癫痫持续状态患者和非超难治性癫痫持续状态患者之间的相关临床特征 (包括结果) 以概况小儿超难治性癫痫持续状态人群特点。

设计： 回顾性队列研究，前瞻性收集 2011 年 6 月至 2019 年 1 月的数据。

设置： 美国的 17 家教学医院。

患者： 我们纳入了 1 月龄至 21 岁出现难治性惊厥癫痫持续状态的患者，将超难治性癫痫持续状态定义为开始连续静脉用药后持续或间歇性发作持续大于或等于 24 小时，并将队列分为超难治性癫痫持续状态和非超难治性癫痫持续状态组。

干预： 无。

测量和主要结果：我们确定了 281 名患者（157 名男性），中位年龄为 4.1 岁（1.3-9.5 岁），其中包括 31 名超难治性癫痫持续状态患者。与非超难治性癫痫持续状态组相比，超难治性癫痫持续状态患者延迟启动非苯二氮卓类抗癫痫药物治疗（149 分钟 [55-491.5 分钟] vs 62 分钟 [33.3-120.8 分钟]； $p = 0.030$ ）和延迟连续静脉给药（495 分钟 [177.5-1,255 分钟] 与 150 分钟 [90-318.5 分钟]； $p = 0.003$ ）；癫痫持续时间延长（120 小时 [58-368 小时] vs 3 小时 [1.4-5.9 小时]； $p < 0.001$ ）；ICU 停留时间更长（17 天 [9.5-40 天] vs [1.8-8.8 天]； $p < 0.001$ ）；更多并发症（18/31 [58.1%] vs 55/250 [22.2%] 患者； $p < 0.001$ ）；基线功能恢复比例较低（7/31 [22.6%] vs 182/250 [73.4%] 患者； $p < 0.001$ ）和更高的死亡率（4/31 [12.9%] vs 5/250 [2%]； $p = 0.010$ ）。在超难治性癫痫持续状态组中，31 名患者中有 15 名（48.4%）通过一种静脉制剂终止发作；10 例患者（32.3%）使用两种；6 名患者（19.4%）通过三种及以上达到治疗目的。咪达唑仑是大多数超难治性癫痫持续状态患者（30/31，96.8%）的首选用药。31 名患者中约有 17 名（54.8%）接受了添加治疗。

结论：与非超难治性癫痫持续状态患者相比，超难治性癫痫持续状态患者启动非苯二氮卓类抗癫痫药物时间延迟，出现更多的并发症、更高死亡率以及更少的神经系统基线恢复比例，尽管这些关联没有针对潜在的混杂因素进行调整。首剂静脉连续给药后续治疗方法各不相同，反映了指导超难治性癫痫持续状态临床决策的信息有限。

20. 抗癫痫药物停药后癫痫无发作患者单药和多药治疗的远期疗效比较

Comparison of Long-Term Outcomes of Monotherapy and Polytherapy in Seizure-Free Patients With Epilepsy Following Antiseizure Medication Withdrawal

DOI: 10.3389/fneur.2021.669703

Front Neurol. 2021 May 24;12:669703.

Yuxuan Wang¹, Li Xia¹, Rong Li¹

目的：本研究目的是比较癫痫无发作患者在停止单药或多药治疗后复发的风险和复发的时间，并确定相关的影响因素。

方法：本研究招募了发作缓解至少 2 年并开始停用抗发作药物 (ASM) 的患者。所有患者至少随访 3 年或直至癫痫复发。根据停药时 ASM 的数量约为其两倍，将患者分为两组：单药组和多药组。采用 Cox 比例风险模型比较两组的复发风险。单变量分析和多元 Logistic 回归分析用于分析接受单药治疗和多药治疗的患者之间的潜在混杂变量。

结果：共纳入 188 名患者（119 名男性和 69 名女性）。大多数 ASM 停药时的平均每日处方剂量为中等或低（每日剂量定义的 30-50%）。大多数患者（89.2%）的复发发生在停药后的前 3 年内。停药时接受多药治疗的患者复发风险约为单药治疗组的两倍 [$p = 0.001$ ，风险比 (HR) = 2.152，95% 置信区间 (CI) = 1.350-3.428]。多变量分析显示，接受多药治疗的患者与单药治疗组相比，在癫痫发作时明显年龄较大 [$p = 0.024$ ，(OR) = 1.027，95% CI = 1.004-1.052] 并且治疗前癫痫持续时间更长 ($p = 0.004$ ，OR = 1.009，95% CI = 1.003-1.015)。此外，发现围产期损伤史是 ASM 停药患者发作复发的独立危险因素。

结论: 大多数 ASM 停药时的平均每日处方剂量为中等或低。与单药治疗的患者相比, 停药时接受多药治疗的患者, 特别是那些起病年龄较晚和治疗前癫痫持续时间较长的患者, 在停用 ASM 后复发风险更高。

21.2013-2018 年中国成人癫痫门诊抗癫痫药物处方情况

Anti-seizure Medication Prescription in Adult Outpatients With Epilepsy in China, 2013-2018

DOI: 10.3389/fneur.2021.649589

Front Neurol. 2021 May 24;12:649589.

Lingyan Yu¹, Wenjie Zhu¹, Xiuping Zhu¹

本研究旨在评估 2013 年至 2018 年 6 年间中国成人癫痫门诊患者抗发作药物 (ASM) 处方的全国趋势。利用医院处方分析合作项目数据库分析 6 所大城市 ASM 年度处方和支出的趋势并评估处方模式 (单一疗法或联合疗法)。共有来自 60 家医院的 225,767 份处方符合条件并提取进行分析。ASM 处方数量从 2013 年的 28,360 张增加到 2018 年的 44,110 张, 相应的成本也从 2013 年的 9,452,990 元增加到 2018 年的 14,627,865 元。新一代 ASM 占 2018 年处方的 56.75% 和支出的 85.03%。最常用的 ASM 是丙戊酸钠和左乙拉西坦。丙戊酸钠的使用比例下降, 而左乙拉西坦的使用比例在处方数量和支出方面急剧增加。单药治疗比联合治疗更常见。三种最常见的联合疗法是丙戊酸钠/拉莫三嗪、左乙拉西坦/奥卡西平和丙戊酸钠/左乙拉西坦。总之, 在 6 年期间, 就 ASM 处方数量和成本而言, ASM 的使用迅速增加, 这引起了对 ASM 的合理使用和药物经济概况的担忧。左乙拉西坦已取代丙戊酸成为最常用的 ASM。

22.多发性硬化患者的抗癫痫药物保留:一项回顾性观察研究

Retention of antiseizure medications for epilepsy in multiple sclerosis: A retrospective observational study

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108034

Epilepsy Behav. 2021 May 15;121(Pt A):108034.

Zamzam Mahamud¹, Samuel Håkansson¹, Joachim Burman²

目的: 多发性硬化 (MS) 中的癫痫很少见, 并且难以进行评估抗发作药物 (ASM) 治疗的纵向临床研究。因而我们设计了一项全国性登记研究, 以评估作为 MS 癫痫初始单药治疗的 ASM 的保留率, 并调查影响其保留的因素。

方法: 通过交叉参考瑞典 MS 登记册与综合国家登记册, 确定首次开具 ASM 治疗癫痫处方的多发性硬化症患者。使用 Kaplan-Meier 分析估计 ASM 的一年和五年保留率。Cox 比例回归用于估计不同 ASM 以及基线预测因子的停药风险比 (HR)。

结果: 纳入 129 名 MS 患者。最常用的 ASM 是: 卡马西平 (n = 38, 29.5%)、拉莫三嗪 (n = 33, 25.6%) 和左乙拉西坦 (n = 19, 14.7%)。一年保留率为(95% CI): 拉莫三嗪 87.5% [76, 98.9], 卡马西平 60.5% [45, 76], 左乙拉西坦 60.2% [37.2, 83.2], 丙戊酸盐 51.3% [23, 74.4yto.6] % [11.8, 77]。五年保留率为(95% CI): 拉莫三

嗉 74.4% [57.3, 91.5]、卡马西平 52.2% [34.9, 69.4]、丙戊酸盐 51.3% [23.1, 79.5] 和苯妥英 14.8% [0, 91.4]。以卡马西平为参照，拉莫三嗪是唯一显示停药风险较低的 ASM，HR 0.41 [0.17, 0.99]。我们无法确定任何影响停药风险的基线因素。

结论：拉莫三嗪作为 MS 癫痫的初始单药治疗显示出最低的停药风险。较新的 ASM 通常好于较旧的 ASM，至少表明非劣效性。

23. 普瑞巴林作为成人和儿童全面强直阵挛发作的辅助治疗：一项随机、安慰剂对照试验

Pregabalin as adjunctive therapy in adult and pediatric patients with generalized tonic-clonic seizures: A randomized, placebo-controlled trial

DOI: 10.1002/epi4.12492

Epilepsia Open. 2021 Jun;6(2):381-393.

Joseph Driscoll¹, Mary Almas², Gabriela Gregorian¹

目的：全面性强直阵挛 (GTC) 发作是最常见的全面性癫痫发作类型，在儿童中比成人更常见。这项 3 期研究评估了普瑞巴林治疗成人和儿童癫痫 GTC 发作的有效性和安全性。

方法：这项随机、双盲、多中心研究评估了普瑞巴林 (5mg/kg/d 或 10mg/kg/d) 与安慰剂作为儿童和成人 (5-65 岁) GTC 发作患者的添加治疗 10 周 (在 2 周加量期后) 疗效。主要终点是积极治疗期间对数转换的 28 天发作率的变化。次要终点包括反应率，定义为 28 天 GTC 发作率从基线降低 50% 以上的患者比例。全程监控安全。

结果：在 219 名患者中，75、72 和 72 名分别随机接受添加普瑞巴林 5 毫克/公斤/天、10 毫克/公斤/天和安慰剂。分别有 15、11 和 6 名患者因不良事件 (AE; 分别为 10.7%、6.9% 和 5.6%) 而从 5 mg/kg/d、10 mg/kg/d 和安慰剂组中止)。普瑞巴林 10 毫克/公斤/天与安慰剂相比，对数转换后的平均 28 天癫痫发作率无显著变化 (最小二乘 [LS] 平均差 -0.01 [95% 置信区间 (CI) -0.19 至 0.16]; P = 0.8889) 和普瑞巴林 5 mg/kg/d vs 安慰剂 (LS 平均差异 0.02 [CI -0.15 至 0.19]; P = 0.8121)。成人和儿童也有类似的观察结果。普瑞巴林与安慰剂的次要终点没有显著差异，包括应答率。最常见的 AE (≥10%) 是头晕、头痛，嗜睡。大多数是轻/中度强度。7 名患者出现严重 AE，安慰剂组中有 1 人死亡 (癫痫猝死 SUDEP)。

意义：普瑞巴林添加治疗不会改变成人或儿童的 GTC 发作率。普瑞巴林的安全性与已知的相似，治疗耐受性良好，很少因 AE 停药。

24. 急性症状性新生儿惊厥后早期停用抗惊厥药物的安全性

Safety of Early Discontinuation of Antiseizure Medication After Acute Symptomatic Neonatal Seizures

DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1437

JAMA Neurol. 2021 May 24.

Hannah C Glass^{1,2,3}, Janet S Soul⁴, Taeun Chang⁵

重要性: 急性症状性新生儿癫痫发作的抗癫痫药物 (ASM) 治疗持续时间是可变的。一项苯巴比妥与安慰剂比较的随机临床试验在急性症状性癫痫发作解决后因入组率低而提前结束。

目的: 评估在新生儿急性症状性癫痫发作终止后和出院前停用 ASM 是否与功能性神经发育或 24 个月时的癫痫风险相关。

设计、设置和参与者: 这项比较有效性研究包括来自 2015 年 7 月至 2018 年 3 月出生的 9 个美国新生儿癫痫登记中心的 303 名患有急性症状性癫痫发作的新生儿 (282 名有随访数据, 270 名有主要结果指标)。所有中心都有 IV 级新生儿重症监护病房和综合儿科癫痫项目。数据分析时间为 2020 年 6 月至 2021 年 2 月。

指标: 主要指标是 ASM 治疗的持续时间, 分为 ASM 在院期间停药和 出院时维持。为了增强因果关系, 每个结果风险都根据出院时接受 ASM 的倾向进行了调整。ASM 维持的倾向由 logistic 回归模型定义, 包括癫痫发作原因、胎龄、治疗性低温、最差脑电图背景、脑电图癫痫发作天数和出院检查 (联合模型中除原因外, 所有 $P \leq 0.10$, 其中包括表面效度)。

主要结果和测量: 功能性神经发育是在 24 个月时通过 Warner 适应性和功能技能初始发育量表 (WIDEA-FS) 评估的, 用于早期 ASM 停用的倾向调整非劣效性。新生儿后癫痫是预先指定的次要结局, 根据国际抗癫痫联盟标准定义, 由家长访谈确定, 并由医疗记录证实。

结果: 大多数新生儿 (303 名中的 194 名 [64%]) 在出院时维持 ASM。在 24 个月时评估的 270 名儿童 (平均 [SD], 23.8 [0.7] 个月; 147 名 [54%] 为男性) 中, 停止 ASM 的婴儿的 WIDEA-FS 评分相似 (270 名中的 101 名 [37%]) 与出院时维持 ASM 的婴儿 (270 人中的 169 人 [63%]) 相比 (中位评分, 165 [四分位数, 150-175] vs 161 [四分位数, 129-174]; $P = 0.09$)。倾向调整后的平均差异为 4 分 (90% CI, -3 至 11 分), 符合 -12 分的先验非劣效性限制。癫痫风险相似 (11% 对 14%; $P = 0.49$), 倾向调整的优势比为 1.5 (95% CI, 0.7-3.4; $P = 0.32$)。

结论和相关性: 在这项比较有效性研究中, 在急性症状性新生儿癫痫发作解决后, 在出院时停用 ASM 与继续维持 ASM 的儿童在 24 个月时的功能性神经发育或癫痫方面没有差异。这些结果支持大多数有急性症状性新生儿癫痫发作的婴儿在出院前停止 ASM。

25.吡哆醇改善左乙拉西坦诱导的行为副作用,一项随机双盲对照研究

Amelioration of Levetiracetam-Induced Behavioral Side Effects by Pyridoxine. A Randomized Double Blind Controlled Study

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.02.010

Pediatr Neurol. 2021 Jun;119:15-21.

Adel Mahmoud ¹, Sadia Tabassum ², Shoa Al Enazi ²

背景：左乙拉西坦是一种相对较新的抗癫痫药，被批准用于治疗局灶性和全面性癫痫发作。尽管具有较少的副作用和最小的药物相互作用，但据报道有高达 13% 的儿童出现神经精神副作用。一些病例系列表明补充吡哆醇可以减轻这些副作用，但缺乏对照试验。为了解决这个问题，在儿科三级医院进行了一项随机干预研究，以限定和量化吡哆醇在减轻儿童左乙拉西坦的神经精神副作用方面的潜在有益作用。

方法：共纳入 105 名服用左乙拉西坦（作为单一疗法或辅助疗法）的癫痫儿童，这些儿童在开始使用左乙拉西坦时表现出行为症状。患者按盲法随机接受治疗（吡哆醇组，105 个中的 46 个，44%）或顺势疗法剂量的吡哆醇（安慰剂，105 个中的 59 个，56%）。使用 30 项行为检查表来限定和量化基线和治疗开始后不同时间点的行为副作用。

结果：与基线相比，安慰剂组和吡哆醇组的行为评分均出现有统计学意义的下降。我们的研究表明，尽管存在安慰剂效应，但在接受治疗剂量的吡哆醇的儿童中，神经精神症状的改善更为显著。

结论：这些数据为临床医生提供了相关的循证信息，表明在因使用左乙拉西坦而出现行为副作用的患者中试用吡哆醇可以避免不必要的抗癫痫药物更换。

26.SANAD II 研究丙戊酸盐与左乙拉西坦治疗新诊断的全面性和无法分类的癫痫的有效性和成本效益：一项开放标签、非劣效性、多中心、4 期、随机对照试验

The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial
Lancet. 2021 Apr 10;397(10282):1375-1386.

Anthony Marson ¹, Girvan Burnside ², Richard Appleton ³

背景：丙戊酸盐是新诊断的特发性全面性或难以分类的癫痫患者的一线治疗药物，但由于具有致畸性，不适用于育龄妇女。尽管缺乏临床有效性或成本效益的证据，但越来越多地为这些患者群体开出了左乙拉西坦。我们旨在比较左乙拉西坦与丙戊酸盐在新诊断的全面性或无法分类的癫痫患者中的长期临床有效性和成本效益。

方法：我们进行了一项开放标签、随机对照试验，比较左乙拉西坦和丙戊酸盐作为全面性或未分类癫痫患者的一线治疗。英国的成人和儿科神经病学服务机构（共 69 个中心）招募了 5 岁或以上（没有年龄上限）患有两次或两次以上非诱发性全面性或无法分类的癫痫发作的受试者。参与者被随机分配 (1:1) 接受左乙拉西坦或丙戊酸盐，使用最小化程序和随机元素利用因素。参与者和研究人员知晓治疗分配方案。对于 12 岁或以上的受试者，左乙拉

西坦和丙戊酸盐的初始建议维持剂量为 500 毫克，每天两次，对于 5-12 岁的儿童，建议的初始每日维持剂量为丙戊酸盐 25 mg/kg 和左乙拉西坦 40 mg/kg。所有药物均口服给药。SANAD II 旨在评估左乙拉西坦与丙戊酸盐相比，在至 12 个月缓解的主要结果时间方面的非劣效性。非劣效性极限是 1.314 的风险比 (HR)，这相当于 10% 的绝对差异。HR 大于 1 表明丙戊酸盐更可能发生事件。所有参与者都包括在意向治疗 (ITT) 分析中。符合方案 (PP) 分析排除了主要方案偏差的参与者和随后被诊断为没有癫痫症的参与者。安全性分析包括接受一剂任何研究药物的所有参与者。该试验在 ISRCTN 注册中心注册，注册号 30294119 (EudraCt 编号: 2012-001884-64)

发现: 2013 年 4 月 30 日至 2016 年 8 月 2 日期间招募了 520 名受试者，并进一步随访 2 年。260 名参与者被随机分配接受左乙拉西坦治疗，260 名参与者接受丙戊酸盐治疗。ITT 分析包括所有参与者，PP 分析包括随机分配给丙戊酸盐的 255 名参与者和随机分配给左乙拉西坦的 254 名参与者。参与者的中位年龄为 13.9 岁 (范围 5.0-94.4)，65% 为男性，35% 为女性，397 名参与者患有全面性癫痫，123 名无法分类癫痫。左乙拉西坦未达到 12 个月缓解时间的 ITT 分析的非劣效性标准 (HR 1.19 [95% CI 0.96-1.47]) ——非劣效界值 1.314。PP 分析显示，丙戊酸盐的 12 个月缓解率优于左乙拉西坦。有两人死亡，每组一人，与试验治疗无关。随机分配到丙戊酸盐组的 96 名 (37%) 参与者和随机分配到左乙拉西坦的 107 名 (42%) 参与者报告了不良反应。在成本效用分析中，左乙拉西坦围绕丙戊酸盐进行，负增量净健康益处为 -0.040 (95% 中心范围 -0.175 至 0.037)，成本效益概率为 0.17 每个质量调整生命年的门槛为 20 000 英镑。成本效益基于治疗组之间在成本和质量调整生命年方面的差异。

解释: 与丙戊酸盐相比，发现左乙拉西坦在临床上既不更有效也不更具有成本效益。对于有生育潜力的女孩和妇女，这些结果有助于讨论避免丙戊酸盐的利弊。

27.与抗癫痫药物相关的缺血性卒中风险：加泰罗尼亚的一项基于人群的病例对照研究

Risk of ischaemic stroke associated with antiepileptic drugs: a population-based case-control study in Catalonia

DOI: 10.1186/s12883-021-02237-1

BMC Neurol. 2021 May 24;21(1):208.

Maria Giner-Soriano ^{1,2}, Josep Ramon Marsal ³, Ainhoa Gomez-Lumbreras ^{4,5,6}

背景: 脑血管疾病在某些中枢神经系统 (CNS) 疾病 (如癫痫) 中的发生频率更高。一些中枢神经系统药物与中风风险增加有关。我们的目的是评估暴露于抗癫痫药物 (AED) 的患者发生缺血性卒中的风险。

方法: 基于人群的匹配病例对照研究，使用 SIDIAP 数据库，基于西班牙加泰罗尼亚初级医疗保健的电子健康记录。病例是那些在 2009-2014 年间登记诊断为首次中风的患者。每个病例最多选择 10 个对照，并按性别、年龄和地理区域进行匹配，且事先没有中风诊断。我们考虑了 AED 的全球药物暴露、过去和当前的暴露以及对每种 AED 的单药疗法暴露。

结果：在研究期间，2,865 名病例和 19,406 名对照者暴露于 AED。总体暴露于左乙拉西坦[（校正 OR 3.3, CI95%2.8-4.0），苯妥英（校正 OR 1.5, CI95%1.2-41.9）和丙戊酸（校正 OR 1.3, CI95%1.1-1.6）与缺血性卒中显著相关，上述结论亦适用于目前维持左乙拉西坦（校正 OR 4.1, CI95%3.3-5.2）和丙戊酸（校正 OR 1.4, CI95%1.1-1.9）治疗的患者。目前的左乙拉西坦单药治疗显示出非常高的缺血性卒中风险（校正 OR 5.1, CI95 % 3.7-6.9）。

结论：具有癫痫以外适应征的其他药物（普瑞巴林、加巴喷丁）是最常用的 AED，两者都没有显示风险。即使在目前的单一疗法中进行评估，左乙拉西坦也显示出中风风险。在我们的研究中，由于缺乏与诊断和严重程度之间关联的数据，因此有必要进行进一步的研究以确认或驳回我们的结果，重点是左乙拉西坦。

28.新一代抗癫痫药物的癫痫无发作率和血浆水平

Seizure freedom and plasma levels of newer generation antiseizure medications

DOI: 10.1111/ane.13450

Acta Neurol Scand. 2021 May 5.

Irene Aícuá-Rapún¹, Pascal André², Andrea O Rossetti¹

目标：与较旧的抗发作药物 (ASM) 不同，新一代 ASM 的血浆水平与癫痫无发作之间的相关性尚未明确定义。我们评估了癫痫患者疗效与新一代 ASM 血浆水平之间的相关性。

材料和方法：连续两年对服用拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯、唑尼沙胺、拉考沙胺、吡仑帕奈或普瑞巴林的患者的血浆药物水平进行测量。癫痫无发作被定义为治疗前最长无发作期的三倍，或至少一年。每个药物水平根据其相对于其建议参考范围的位置（低于下限或范围中间值以下；范围中间值以上或高于上限）进行分层。

结果：168 名接受稳定治疗的患者被纳入。癫痫无发作患者的 ASM 血浆水平低于活动性癫痫的患者；前者中 45/48 (93.7%) 血药浓度低于下限或范围中间值以下，而后者中为 86/106 (81.1%； $p = .004$)。与活动性癫痫患者 (5 mg/L, 0.5-14.2 mg/L) 相比，癫痫无发作患者的拉莫三嗪血浆水平显著偏低（中位数 2.4 mg/L 范围 0.4-6.5 mg/L，均未超过 6.5 mg/L； $p < .0001$ ）。左乙拉西坦显示出相似的结果（控制组 7.2 mg/L, 1.6-15.1mg/L；均未超过 15.1mg/L，而活动组 16.4mg/L, 0.6-47.7mg/L； $p = .005$ ）。人口统计学、癫痫类型和多药治疗不影响结果。

结论：新一代 ASM 似乎对于药物反应良好的患者达到浓度范围较低水平或有时甚至低于参考范围均有疗效，强调重视剂量滴定。

29.癫痫妇女成功停用丙戊酸盐的预测因素

Predictors of successful valproate withdrawal in women with epilepsy

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107980

Epilepsy Behav. 2021 Jun;119:107980.

Arife Çimen Atalar ¹, Nermin Görkem Şirin ², Nerses Bebek ³

目的：丙戊酸盐 (VPA) 的使用受到限制，因为它对女性癫痫患者 (WWE) 有致畸风险。我们旨在评估 WWE 中停药/换药或继续 VPA 治疗决策的结果和预测因素。

方法：我们序贯纳入了 214 名 WWE，随访时间为 9.57 ± 7.04 年，她们在育龄期间曾经使用 ($n = 142$) 或仍在 VPA ($n = 72$)。统计比较了可以停药 (成功停药; $n = 142$) 和无法停用 VPA (停药失败; $n = 36$) 的 WWE 的人口统计学、临床和脑电图 (EEG) 特性。

结果：仍然使用 VPA 的主要原因是癫痫复发风险高 (63.9%)、认知障碍 (27.8%) 和无妊娠意愿 (8.3%)。在成功停药组中，67 例 (47.1%) 患者在停用 VPA 后维持发作缓解，其中 26 例 (38.8%) 在随访期间复发。与新药 (左乙拉西坦和拉莫三嗪) 相关的副作用发生率为 52/142 (36.6%)。局灶性癫痫停药失败的比例为 13.9%，而全面性癫痫为 86.1% ($p = 0.002$)。在遗传性全面性癫痫(GGE)患者中，三种类型均具备的发作与停药失败以及存在抗癫痫药物 (ASM) 耐药性与停药失败之间均有关 (二者 p 值均为 0.02)。

结论：尽管患有局灶性癫痫的女性更有可能出现 ASM 耐药且更可能有持续的发作，但在停用 VPA 后她们的病情通常不会恶化，因而没有必要让她们面临致畸风险。在 GGE 中，在尝试停用 VPA 之前，必须考虑某些预测因素，例如已知的 ASM 耐药性和存在三种发作类型。

30.左乙拉西坦在神经外科 ICU 患者中的药代动力学

Pharmacokinetics of levetiracetam in neurosurgical ICU patients

DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.04.013

J Crit Care. 2021 Apr 19;64:255-261.

Chiat Ling Jasmine Ong ¹, Pheck Suan June Goh ², Miqi Mavis Teo ²

背景/目标：药物的药代动力学 (PK) 在危重疾病中发生显著变化。高肾脏清除率 (ARC)——一种以肌酐清除率 (CrCl) 大于 $130 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 为特征的现象，常见于危重病人。左乙拉西坦是一种常用于神经外科 ICU 预防癫痫发作的抗癫痫药物，主要通过肾脏消除。因此，我们假设由于药物清除增强目前静脉注射 (IV) 左乙拉西坦 500 mg 每天两次的给药实践对危重患者来说是不够的。我们的研究目的是使用非参数方法来描述左乙拉西坦的，以设计危重神经外科患者的最佳给药方案。

方法：这是一项前瞻性、观察性、人群药代动力学研究。从接受至少一剂 IV 左乙拉西坦的神经外科 ICU 患者获得系列血样。我们使用 uHPLC 分析这些样品，使用 Pmetrics™ 软件进行 PK 分析。

结果： 纳入 20 名受试者，中位年龄为 54 岁，CrCl 为 104 ml/min。具有线性消除的二室模型充分描述了左乙拉西坦的特征。平均清除率 (CL) 为 3.55 L/h，分布容积 (V) 为 18.8 L。最终模型中不包含协变量。Monte Carlo 模拟显示达到目标的可能性较低 (PTA，稳态谷值 \geq 6 mg/L)，标准剂量为 500mg 每天 2 次。达到 80% PTA 需要至少 1000 mg 每天 2 次的剂量。两名受试者均为低于治疗阈值水平，发展为早发性癫痫。

结论： 我们研究了危重神经外科人群中左乙拉西坦的人群药代动力学，发现该群体表现出更高的肾脏清除率，需要更高的剂量才能达到目标水平。

31.左乙拉西坦在中国维吾尔族儿童癫痫患者中的长期安全性、有效性和耐受性：回顾性分析

Long-term safety, efficacy, and tolerability of levetiracetam in pediatric patients with epilepsy in Uygur, China: A retrospective analysis

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108010

Epilepsy Behav. 2021 May 5;120:108010.

Ting Zhao ¹, Hong-Jian Li ¹, Jing Yu ²

目的： 左乙拉西坦被批准作为一种添加治疗用于 4 岁以上儿科患者的难治性部分性癫痫发作。在中国维吾尔族儿童癫痫患者中的疗效和安全性尚不清楚。因此，本研究目的是调查左乙拉西坦在中国维吾尔族儿童癫痫患者中的安全性、有效性和耐受性。

方法： 这项回顾性研究在 1055 名接受左乙拉西坦治疗的儿科癫痫患者中比较了左乙拉西坦单药治疗和联合其他抗癫痫药物 (ASM) 的疗效和安全性。记录开始左乙拉西坦治疗后 1、2 和 3 年的癫痫发作频率，并与基线年频率进行比较。安全性变量包括不良反应的发生率和类型。

结果： 共有 680 (64%) 名儿科患者对左乙拉西坦治疗有反应，癫痫发作频率降低了 50% 以上。随着时间的推移，癫痫无发作率在 1、2 和 3 年分别增加了 13%、15% 和 18%。基线 ASM 的种类和左乙拉西坦的引入顺序显著关联，影响了 3 年随访期间癫痫发作缓解的可能性 ($p < 0.001$)。在左乙拉西坦治疗期间，233 名儿科患者 (22%) 经历了至少一种不良反应。

结论： 这些重要发现表明，左乙拉西坦有可能成为儿科临床实践中广泛用于癫痫的 ASM 处方药，因为它具有长期的安全性、有效性和耐受性。

32.来自三级中心的难治性癫痫患者的两种抗癫痫药物策略的评估与数据可视化的补充见解

Evaluation of two anti-seizure medication strategies in refractory epilepsy patients from a tertiary center with complementary insights from data visualization

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106667

Epilepsy Res. 2021 May 10;174:106667.

Dennis Dingen ¹, Marcel Van' T Veer ², Elisabeth Wammes-van der Heijden ³

目的: 评估三级中心在难治性癫痫患者中与单独使用非酶诱导抗癫痫药物相对于同时使用酶诱导抗癫痫药物相关的医疗资源。

方法: 在这项回顾性病例-时间对照研究中, 我们比较了两种抗癫痫药物策略的效果: 完全非酶诱导抗癫痫药物 (NIND) 或 NIND 和酶诱导抗癫痫药物 (IND+) 的组合。主要结果参数是与我们三级中心相关医疗保健专业人员的会诊次数, 使用负二项式回归模型进行评估, 并针对血液药物水平和时间间隔 (TI) 等几个协变量进行调整。统计模型的结果被可视化, 以探索所有协变量对总群体和亚组结果的贡献。

结果: 在我中心转诊的 21538 例难治性癫痫患者中, 1648 例患者符合纳入标准。回归模型显示, 与 NIND 策略相比, IND + 策略与更少的咨询显着相关 ($p < 0.001$), 反映在发生率风险比 (IRR) 为 0.844 (0.799-0.890)。由抗癫痫药物策略定义的亚组可视化揭示了血液药物水平测量对结果的贡献模式。尽管性别未作为协变量包含在回归模型中, 因为它已被反向消除方法抵消, 但该亚组的可视化显示血液药物水平和 TI 的影响存在差异。

结论: 对于我们三级中心的难治性癫痫患者, 与 NIND 策略相比, 遵循 IND + 策略的治疗与更少的医疗保健专业人员会诊相关。结果的全面可视化促进了对跨亚组协变量影响的探索。

33. microRNA 靶向治疗癫痫的机遇和挑战

Opportunities and challenges for microRNA-targeting therapeutics for epilepsy

DOI: 10.1016/j.tips.2021.04.007

Trends Pharmacol Sci. 2021 May 12;S0165-6147(21)00077-8.

Gareth Morris ¹, Denis O'Brien ², David C Henshall ³

癫痫是一种常见且严重的神经系统疾病, 其特征是反复自发的癫痫发作。一线药物治疗包括小分子抗癫痫药物, 通常针对离子通道和神经递质系统, 但这些药物在 30% 的患者中失败并且不能阻止癫痫的发展或进展。一个新兴的治疗靶点是 microRNA (miRNA), 这是一种对蛋白质组进行负调节的小型非编码 RNA。它们的多靶点作用为具有复杂潜在病理生理机制的某些形式的癫痫提供了独特的优势, 例如颞叶癫痫 (TLE)。miRNA 可以被设计的反义寡核苷酸 (ASOs; 例如 antimiRs) 抑制。在此我们概述了基于 miRNA 的治疗前景。

34. 癫痫患儿抗癫痫药物初始治疗年龄对脆性骨折危险性的影响

The effect of age when initiating anti-seizure medication therapy on fragility fracture risk for children with epilepsy

DOI: 10.1016/j.bone.2021.115996

Bone. 2021 May 5;149:115996.

Daniel G Whitney¹, Vivek Kalia², Chamith S Rajapakse³

背景: 抗发作药物 (ASM) 是控制癫痫所必需的, 通常用于儿童和青少年, 但会导致医源性影响, 包括通过改变骨代谢而导致的骨脆性。在关键的发育阶段破坏骨代谢可能会对骨骼健康产生持久的不利影响。因此, 这项倾向评分匹配的队列研究的目的是确定癫痫患者在整个发育阶段 (从青春期前到青春期后) 开始 ASM 治疗时的年龄是否与脆性骨折风险增加有关。

方法: 收集来自 Optum Clinformatics® Data Mart 2011 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日的数据。纳入基线时年龄在 4-21 岁且连续参加健康计划至少 5 年的儿童, 以便进行 1 年基线和 4 年随访。主要感兴趣的群体包括首次使用 ASM 的癫痫患者 (即未接受治疗)。对照组为无癫痫亦不使用 ASM 的群体, 以 1:14 的比例与首次使用 ASM 的癫痫患者进行人口统计学和基线骨折情况匹配。为了代表发育阶段, 年龄分为 4-6 岁 (青春期前)、7-10 岁 (青春期早期)、11-13 岁 (青春期中期)、14-17 岁 (青春期后期) 和 18-21 岁 (青春期后)。在长达 4 年的随访中, 估算了非创伤性骨折 (NTFx) 的粗发病率 (IR; 每 1000 人年) 和 IR 比 (IRR 和 95% 置信区间 [CI])。

结果: 在按年龄组分层之前, 首次使用 ASM 的癫痫患者 (n = 1205) 的粗 NTFx IR (95% CI) 为 20.6 (16.5-24.8) (IRR = 1.34; 95% CI = 1.09 - 1.66) 比对照组的粗 NTFx IR (95% CI) 为 15.4 (14.4-16.3) 高 34%。这些组的 NTFx 发病率随年龄而变化, 新使用 ASM 的患者显示出更显著的增加, 并在 11-13 岁达到峰值, 然后随着年龄的增长而减少。与每个年龄组的对照组相比, 实验组的粗 IR 和 IRR 升高 (高 10% 至 55%), 但仅在 11-13 岁范围内具有统计学意义 (IRR = 1.55; 95% CI = 1.02-2.36)。

结论: 开始 ASM 治疗的癫痫儿童可能容易发生脆性骨折, 尤其是在青春期前后开始 ASM 治疗时。临床医生应该意识到这种与年龄相关的联系, 并考虑适合年龄的骨脆性辅助治疗。

35. 评估罕见遗传变异在耐药性无病灶性局灶癫痫中的作用

Assessing the role of rare genetic variants in drug-resistant, non-lesional focal epilepsy

DOI: 10.1002/acn3.51374

Ann Clin Transl Neurol. 2021 May 21.

Stefan Wolking #^{1,2,3}, Claudia Moreau #⁴, Mark McCormack #⁵

目的: 抗发作药物 (ASM) 的耐药性是癫痫治疗中的主要问题之一。尽管可用的 ASM 数量不断增加, 但耐药性癫痫患者的比例保持不变。在这项研究中, 我们旨在调查罕见遗传变异在 ASM 耐药性中的作用。

方法: 我们对 1,128 名非家族性非获得性局灶性癫痫 (NAFE) 患者 (762 名无应答者, 366 名应答者) 进行了外显子组测序, 并提供了 1,734 名健康对照。我们在 350 名 NAFE 患者 (165 名无应答者, 185 名应答者) 的队列

中重复上述工作。我们进行了基于基因和基因集合的内核关联测试，以研究与药物反应状态和 NAFE 风险相关的罕见变异的潜在富集。

结果： 我们没有发现达到全基因组意义的基因或基因集合。然而，我们确定了几个潜在的候选基因，其中包括 DEPDC5，它显示出与 ASM 耐药抗性的潜在关联。我们发现了一些证据表明在非家族性 NAFE 队列中显性家族性 NAFE 基因中截断变异的富集，并且与耐药性 NAFE 相关。

解释： 我们的研究确定了 ASM 耐药性的潜在候选基因。结果证实了罕见变异对非家族性 NAFE 的作用，并提示它们与耐药性癫痫有关。未来需要大规模遗传研究来证实这些发现。

36.伴有中央颞区棘波的良好儿童癫痫患者行为障碍的临床和电生理预测因素

Clinical and electrophysiological predictors of behavioral disorders in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108037

Epilepsy Behav. 2021 May 28;121(Pt A):108037.

Yasemin Özgen¹, Mesut Güngör², Mahire Kutlu³

目的： 伴中央颞区棘波的良好儿童癫痫(BECTS)的长期癫痫发作和发育结局被认为是好的。研究表明，行为障碍可能伴随 BECTS。我们旨在调查 BECTS 患者行为障碍的频率并评估其与癫痫特征的关系。

方法： 分析 2019 年 12 月至 2020 年 6 月在我院随访的 41 例 BECTS 患者的数据。行为障碍和智力分别通过《Turgay 精神障碍诊断和统计手册第 4 版 - 破坏性行为障碍评定量表》和 Wechsler 儿童智力量表修订版进行评估。诊断为 BECTS 的患者分为 2 组：有行为障碍的儿童和没有行为障碍的儿童。比较两组的人口学特征、临床和脑电图 (EEG) 结果以及智力水平。

结果： 12 名患者 (29%) 被归类为注意力缺陷/多动障碍 (ADHD)，2 名 (5%) 患者被归类为对立违抗障碍 (ODD)。行为障碍的患者癫痫起病年龄更早 ($p = 0.023$)。双侧发作间期癫痫放电 (IED) 在有行为障碍的儿童中比没有行为障碍的儿童更常见 ($p = 0.039$)。最优选的抗癫痫药物是卡马西平，其次是左乙拉西坦和丙戊酸。两组 BECTS 患者智力评分均在正常范围内。有行为障碍的患者的总分、言语和表现得分低于没有行为障碍的患者，但两组之间没有统计学上的显著差异。

结论： 大约三分之一的 BECTS 患者可能存在行为障碍。早期癫痫发作和双侧 IED 的存在可能是 BECTS 儿童行为障碍的危险因素。

37.对同时使用苯二氮卓类药物维持治疗的癫痫患者使用地西洋喷雾剂的评估：来自 3 期、长期、开放标签安全性研究的中期亚组分析

Evaluation of diazepam nasal spray in patients with epilepsy concomitantly using maintenance benzodiazepines: An interim subgroup analysis from a phase 3, long-term, open-label safety study

DOI: 10.1111/epi.16901

Epilepsia. 2021 Jun;62(6):1442-1450.

Eric B Segal¹, Daniel Tarquinio², Ian Miller³

目的：地西洋鼻喷雾剂 (Valtoco) 适用于急性治疗 ≥ 6 岁癫痫患者的频繁癫痫发作 (丛集性发作)，旨在成为一种快速、无创、社会可接受的给药途径。该中期分析评估了地西洋鼻喷雾剂在同时使用和不使用苯二氮卓类药物的患者中的安全性，并使用第二剂用于丛集发作视为有效。

方法：一项长期、3 期、开放标签安全性研究招募了尽管抗癫痫药物治疗方案稳定但仍有发作的癫痫患者。

结果：截至 2019 年 10 月 31 日，在入组的 175 名患者中，共有 158 名接受了地西洋鼻喷雾剂治疗 (年龄 6-65 岁；53.8% 女性)。其中 119 人 (75.3%) 同时服用苯二氮卓类药物 (长期服用 60 人；间断服用 59 人)；39 (24.7%) 人未服用。在长期使用苯二氮卓类药物的患者 (第二剂给药比例为 11.1% [144/1299]) 和未同时使用苯二氮卓类药物的患者 (第二剂给药比例为 10.3% [41/398]) 中，第二剂给药的使用情况相似。长期使用苯二氮卓类药物治疗中出现不良事件 (TEAE) 的发生率为 80.0%，未长期使用组发生率为 61.5%。没有报告心肺抑制，也没有严重的与治疗相关的 TEAE。研究保留率很高：长期苯二氮卓组为 83.3%，非苯二氮卓组为 76.9%。

意义：这项长期研究对患者的分析表明，地西洋鼻喷雾剂在合并和不合并苯二氮卓类药物的患者中具有相似的安全性，并且与地西洋的既定概况一致。使用单剂量地西洋鼻喷雾剂和高保留率表明，地西洋鼻喷雾剂对患者的有效性，无论是否长期每天使用苯二氮卓类药物。氯巴占亚组分析结果相似。这些结果支持同时使用苯二氮卓类药物的患者使用地西洋鼻喷雾剂的安全性和有效性。

38.拉莫三嗪治疗期间的皮疹并非总是药物超敏所致——儿童和成人的回顾性队列研究

Rash during lamotrigine treatment is not always drug hypersensitivity: a retrospective cohort study among children and adults

DOI: 10.1016/j.seizure.2021.04.015

Seizure. 2021 Apr 20;89:12-18.

Maryam Shirzadi¹, Marit Saunes², Arne Reimers³

目的：皮肤药物不良反应 (cADR) 是拉莫三嗪 (LTG) 停药的主要原因。所报道的明显多变的发生率表明存在混杂因素及术语和定义的多样性。本研究目的是确定免疫学 cADR 并阐明儿童和成人的分类和鉴别诊断。

方法：回顾性筛选 2683 例癫痫患者（成人 1897 例，儿童 786 例）的病历。其中对首次接触 LTG 的 403 名患者（236 名成人，167 名儿童）进行评估。由于 LTG 超敏反应，皮肤反应被归类为可能的或很可能的 cADR，以及不太可能由这种机制引起的其他皮肤反应 (OSR)。

结果：403 名患者中的 29 名 (7.2%) 报告了在 LTG 治疗 3 个月内出现的皮肤症状，其中 20 例 (5%: 5.9% 成人，3.6% 儿童) 被归类为可能或很可能的 cADR。在一些病例特别是在儿童中似乎存在合并感染。在使用 LTG 的儿童中有 4.2% 发现 OSR，而在成人中为 0.8% ($p = 0.04$)。

结论：LTG 治疗早期出现皮疹并不一定是药物超敏反应。每当出现皮肤症状时，应注意其他潜在原因以避免不必要的停药，尤其是儿童。然而，当怀疑严重 cADR 的早期症状和体征时，应立即停用 LTG。特别是在儿童中。

39.丙戊酸在患有遗传性全面性癫痫的育龄女性中的使用

Valproic acid use in fertile women with genetic generalized epilepsies

DOI: 10.1111/ane.13446

Acta Neurol Scand. 2021 May 11.

David Steinbart¹, Verena Gaus¹, Alexander B Kowski¹

目的：在遗传性全面性癫痫 (GGE) 中，丙戊酸 (VPA) 是最有效的化合物。然而，由于宫内暴露后致畸和认知发育受损风险增加，育龄妇女的使用受到严格限制，但有时是不可避免的。

方法：本回顾性研究纳入了 2015 年 1 月至 2020 年 4 月期间在三级癫痫中心门诊至少一次就诊的所有 GGE 患者。将 18 至 49 岁女性与同年龄组男性和以及大于 49 岁女性的服用 VPA 的比例进行比较。此外，在每组中寻找与 VPA 使用相关的临床变量。

结果：125 名育龄女性中有 28 名 (22%) 接受了 VPA 治疗，相比之下，56 名 ≤ 49 岁男性中有 28 名 (50%; $p = .002$)，大于 49 岁的 40 名女性患者中有 22 例 (55%; $p < .001$)。与男性相比，育龄女性的 VPA 剂量较低，癫痫无发作率没有差异。在 ≤ 49 岁的女性中，多变量分析表明年龄是与 VPA 使用独立相关的唯一变量 (OR 1.095; 95% CI 1.036-1.159)。在其他两组中没有发现相关的变量。

结论：尽管有关于 VPA 致畸性和认知发育受损的警告，但从 2015 年到 2020 年，几乎四分之一的 GGE 育龄妇女接受了这种药物。这些女性不可避免地降低 VPA 剂量似乎亦足以达到良好的癫痫无发作率。

40.左乙拉西坦作为女性特发性全面性癫痫的一线单药治疗

Levetiracetam as first-line monotherapy for Idiopathic Generalized Epilepsy in women

DOI: 10.1111/ane.13389

Acta Neurol Scand. 2021 Apr;143(4):407-412.

Alejandro Ballvé¹, Javier Salas-Puig¹, Manuel Quintana^{1,2,3}, Daniel Campos¹, Arnau Llauredó¹, Miquel Raspall^{1,4}, Elena Fonseca^{1,2,3}, Laura Abaira^{1,2,3}, Estevo Santamarina^{1,2,3}, Manuel Toledo^{1,2,3}

背景: 左乙拉西坦 (LEV) 对特发性全面性癫痫 (IGE) 有效, 似乎是育龄妇女丙戊酸的良好替代品。然而, 该适应症作为单药治疗尚未获得批准。本研究目的是评估 LEV 作为该人群一线治疗的疗效。

方法: 该研究是对 16 至 45 岁诊断为 IGE 并接受 LEV 作为一线单药治疗的女性的描述性分析。最短随访时间为 24 个月。

结果: 26 名女性平均年龄 25.4 岁 (17-43)。14 例 青少年肌阵挛癫痫; 8 例仅有强直阵挛发作; 4 例青少年失神癫痫。平均随访时间 68.3 个月 (24-120)。11 名患者 (40.7%) 继续服用 LEV 作为单药治疗, 其中 10 名患者癫痫无发作, 3 名患者 (11.5%) 在停用 LEV 后继续癫痫无发作。12 名患者 (46.2%) 需要改变治疗: 25% (3/12) 疗效不佳, 42% (5/12) 出现不良反应, 33% (4/12) 因两者兼而有之。易怒是最常见的不良反应。在最后一次评估中, 三名患者 (11.5%) 尽管接受了多重治疗, 但仍继续癫痫发作。一年时的估计保留率为 78.1% (SE 7.3%), 5 年时为 51% (SE 9.8%)。估计的中位保留时间为 72 个月 (CI 95%: 50.9-93.1)。

结论: LEV 可作为育龄妇女 IGE 一线治疗的有效药物, 不良反应是其主要限制。为其获准该适应症需要进行比较研究。

4.1. 一项关于盐酸咪达唑仑颊黏膜给药治疗日本小儿癫痫持续状态的有效性、安全性和药代动力学的 3 期开放标签研究

A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106651

Epilepsy Res. 2021 May 5;174:106651.

Harumi Yoshinaga¹, Arturo Benitez², Shinichi Takeda³

背景: 在日本医疗机构中静脉注射 (IV) 抗癫痫药物是已获得许可并推荐用于癫痫持续状态 (SE) 的首选的起始治疗。然而对于癫痫发作的患者来说, 迅速转移到医疗机构并接受静脉注射很困难, 因此可能延误了治疗。故而对于更容易和更快速给药方式的有效抗癫痫药物存在需求空间。在这项研究中, 我们评估了一种可以简单快速地施用于 SE 患者的盐酸咪达唑仑口腔黏膜溶液 (MHOS)。

方法: 在日本的 28 个临床中心进行了一项 3 期、干预性、多中心、非随机研究。惊厥性 SE 的儿科受试者依据年龄接受不同剂量的颊黏膜 MHOS 治疗。主要疗效结果是给药 10 分钟内发作终止和 30 分钟内没有可见的发作活动的受试者百分比。安全性评估包括呼吸抑制和治疗出现的不良事件 (TEAE) 的频率。还评估了药代动力学 (PK) 曲线。

结果： 研究人群包括 25 名受试者，平均年龄为 2.8 岁，体重中位数为 13.4 公斤。80% 的受试者达到了主要疗效结果，84% 的受试者在 10 分钟内癫痫发作终止。9 名受试者总共经历了 13 次 TEAE，一名受试者发生了试验定义的呼吸抑制。咪达唑仑平均最大血浆浓度为 78.0 ng/mL，达到峰值浓度的平均时间为 20.5 分钟，表明终止发作并不需要达到最大血浆浓度。

结论： MHOS 在日本儿童受试者中的疗效、安全性和药代动力学特征与在非日本人群中观察到的一致。与静脉注射相比，MHOS 提供更简单的给药方式，可以缩短治疗时间，从而最大限度地减少长时间发作的后遗症。

42.第一种抗癫痫药物无法控制的局灶性癫痫患者的治疗策略是什么？

Which treatment strategy in patients with epilepsy with focal seizures uncontrolled by the first anti-seizure medication?

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108031

Epilepsy Behav. 2021 May 13;121(Pt A):108031.

Gaetano Zaccara¹, Simona Lattanzi², Francesco Brigo³

对于首次使用抗发作药物 (ASM) 无法控制的局灶性癫痫患者，目前尚无明确的经证实或可接受的策略。临床研究未能发现这些患者的替代单药治疗和/或添加治疗在疗效或耐受性方面存在显著差异。常规添加第二个 ASM，评估联用的疗效，第一个药物的剂量可以逐渐减少和停药。如果癫痫复发，可以恢复有效的联合治疗。在这篇综述中，我们讨论了有关 ASM 最常用组合的疗效和耐受性的实验和临床数据。动物研究表明，最有利的组合是具有不同或多种作用机制的 ASM 联用，而将具有相似药效学特性的药物联合使用通常导致相加或次相累加的功效以及累加甚至协同毒性作用。临床研究表明，左乙拉西坦 (LEV) 可与钠通道阻滞剂 (SCB) 拉考沙胺 (LCM) 及拉莫三嗪 (LTG) 合用。当与丙戊酸 (VPA) 联用时拉莫三嗪效果尤著，而与 LEV 和托吡酯 (TPM) 联合使用时，拉莫三嗪可能增效。卡马西平 (CBZ) 与几种 ASM 具有负面的药代动力学相互作用，不应与其他 SCB 联合使用；它可以与加巴喷丁 (GBP) 和 LEV 有效且安全地联用。丙戊酸具有酶抑制特性，可与 SCB 谨慎使用，其与 TPM 或唑尼沙胺 (ZNS) 的组合可能导致毒性增强。

43.使用芬氟拉明显着降低癫痫发作频率后改善日常执行功能：对患有 Dravet 综合症的儿童/年轻人的 3 期长期扩展研究的分析

Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108024

Epilepsy Behav. 2021 May 20;121(Pt A):108024.

Kim I Bishop¹, Peter K Isquith², Gerard A Gioia³

背景：患有 Dravet 综合征 (DS) 的个体从婴儿期开始经常出现耐药性癫痫发作。大多数表现出较差的神经发育结果，包括运动功能困难、行为问题和认知障碍。DS 儿童的认知缺陷与癫痫发作频率和抗发作药物 (ASM) 的使用有关。最近对患有 DS 的儿童和年轻人的研究已经开始研究执行功能 (EFs) 的作用，因为这些功能包括高级认知功能并可能调节危险因素与认知障碍之间的关系。然而当前 EF 的概念涉及更广泛的认知、行为和情感领域自我调节的内容。我们探讨使用芬氟拉明添加治疗 1 年的 DS 儿童和年轻成人亚组中抽搐发作频率降低与日常 EF 剂量之间的关系。

方法：这是对 5-18 岁患有 Dravet 综合征的儿童和年轻人的数据进行的事后分析，他们参加了一项随机、安慰剂对照的 3 期临床试验 (核心研究)，随后完成了至少 1 年的芬氟拉明开放标签扩展 (OLE) 治疗。符合条件的儿童和年轻人以 0.2 毫克/公斤/天的芬氟拉明开始 OLE 研究，并逐渐调整至最佳控制及耐受量 (最大日剂量：26 毫克/天)。父母/照护者通过电子日记记录每 28 天的惊厥发作频率 (即每月惊厥发作频率 [MCSF])。每个孩子的父母/看护人还完成了执行功能行为评定量表 (BRIEF®) 父母表格，这是一份调查父母/看护人对日常 EF 看法的问卷，作为一项安全措施，用于评估试验期间与 EF 治疗相关的不良反应。对 BRIEF® 的评级映射到当前版本的 BRIEF®2 母表，并用于计算行为调节指数 (BRI)、情绪调节指数 (ERI)、认知调节指数 (CRI) 和全面综合执行能力指数 (GEC)。计算从核心研究的基线到 OLE 研究的第 1 年的 BRIEF®2 T 分数变化。Spearman 的 rho 相关系数评估 BRIEF®2 指数/复合 T 分数变化与 MCSF 百分比变化之间的关联。根据从核心研究的随机化前基线到 OLE 研究的第 1 年实现的 MCSF 减少百分比，将儿童和年轻人分为 2 组：MCSF 减少 <50% 和 ≥50%。使用 Mann-Whitney U 检验比较了 MCSF 减少组之间的 BRIEF®2 指数/复合 T 分数分布的变化。然后通过交叉表评估这些组中在日常 EF 中表现出临床意义改善的儿童和年轻人的比例，定义为相对于神经典型发育的健康志愿者参考人群的可靠变化指数 (RCI) 值 ≥95% 确定性和 Somers 的 D 检验 ($p \leq 0.05$)。当指数得分有明显改善时，会使用相同的统计方法进行事后分析，以评估构成该指数的各 BRIEF®2 量表。补充分析检查了 MCSF 减少组中的患者比例。

结果：在分析时，58 名儿童和年轻人 (平均年龄：11 ± 4 岁) 已达到芬氟拉明 OLE 治疗的第 1 年，癫痫发作频率比随机化前基线降低百分比中位数达 75%。总体而言，MCSF 的变化与 ERI ($p = 0.008$) 的 BRIEF®2 T 分数变化之间存在显著相关性，但对于 BRI、CRI 或 GEC ($p > 0.05$) 则没有相关性。在 OLE 第 1 年，78% ($n = 45$) 的儿童/年轻人 MCSF 减少 ≥ 50% (50% [$n = 29$] MCSF 减少 ≥ 75%) 和儿童总数的 22% ($n = 13$) / 年轻人 MCSF 减少 <50% (12% [$n = 7$] 显示 MCSF 减少 <25%)。与 <50% MCSF 减少组相比，≥ 50% MCSF 减少组更可能在 ERI ($p = 0.002$) 和 CRI ($p = 0.001$) 中实现有临床意义的改善 (RCI ≥ 95% 确定性)。

意义：在患有 DS 的儿童和年轻人中，长期使用芬氟拉明辅助治疗后 MCSF 的减少幅度与日常 EF 的临床意义改善水平相关。在 OLE 研究中，78% 的儿童和年轻人接受了芬氟拉明添加治疗 1 年，MCSF 减少了 ≥ 50%，这种疗效的幅度与显著增加临床意义的情绪改善的可能性相关调节和认知调节。

44. 芬氟拉明对 CDKL5 缺陷障碍惊厥发作的影响

Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder

DOI: 10.1111/epi.16923

Epilepsia. 2021 May 12.

Orrin Devinsky¹, LaToya King¹, Danielle Schwartz¹

CDKL5 缺陷障碍 (CDD) 是一种 X 连锁耐药性神经遗传疾病, 其特征是全面发育迟缓和难以控制的癫痫发作。芬氟拉明 (FFA) 是一种抗发作药 (ASM), 用于治疗 Dravet 综合征中的惊厥性癫痫发作, 在 6 名 CDD 患者 (5 名女性; 83%) 中进行评估, 这些患者的癫痫发作在 5-12 种 ASM 或其他治疗中失败。入组时的中位年龄为 6.5 岁 (范围: 2-26 岁)。0.4 mg/kg/d (n = 2) 或 0.7 mg/kg/d (n = 4; 最大值: 26 mg/d) 的平均 FFA 治疗持续时间为 5.3 个月 (范围: 2-9 个月)。一名患者因肌阵挛发作而添加丙戊酸。所有其他患者的 ASM 方案都是稳定的。在 5 名强直阵挛发作的患者中, FFA 治疗使得发作频率中位数降低 90% (范围: 86%-100%)。具有强直发作类型的 2 名患者的发作频率降低了 50%-60%。1 名患者的肌阵挛发作减少; 1 名患者在 FFA 治疗中首次出现肌阵挛发作因而用丙戊酸控制。2 名患者报告了不良事件。添加丙戊酸的患者出现嗜睡, 1 名患者食欲减退和肠胃胀气。没有患者出现心脏瓣膜病或肺动脉高压。我们的初步结果表明, FFA 可能是 CDD 的有前途的 ASM, 随机临床试验是必要的。

45.拉莫三嗪和维生素 B12 对戊四唑致大鼠癫痫发生的保护作用

Protective effects of lamotrigine and vitamin B12 on pentylenetetrazole-induced epileptogenesis in rats

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107915

Epilepsy Behav. 2021 May;118:107915.

Ahmet Kemal Filiz¹, Erkan Gumus², Sebahattin Karabulut³

癫痫发生是一个包括分子和细胞事件的过程, 这些事件促进大脑中过度兴奋的神经网络建立。戊四唑 (PTZ) 诱导的啮齿动物点燃模型为有关癫痫发病机制和新型抗癫痫药物潜在靶点的知识增加了新信息。来自动物和人类研究的证据表明, 氧化和炎症事件可能在癫痫发作的启动和维持中发挥重要作用。维生素 B12 对神经系统具有有益作用, 并具有抗氧化和抗炎方面的多效作用。在本研究中, 我们旨在验证维生素 B12 及其与拉莫三嗪的组合可预防行为缺陷、海马损伤、氧化、和癫痫发生过程中促炎状态的假说。雄性大鼠接受 PTZ 诱导的癫痫发生, 并用维生素 B12 (50 µg/kg) 或拉莫三嗪 (LTG) (25 mg/kg) 或 B12 (50 µg/kg) + LTG (25 mg/kg) 预处理。维生素 B12 及其与 LTG 的组合抑制癫痫发生并改善大鼠在被动回避试验中的表现。此外, 维生素 B12 及其与 LTG 的组合降低了总氧化状态 (TOS)、氧化应激指数 (OSI)、白细胞介素-1β (IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 的水平, 并增加了海马体 and 大脑皮层的抗氧化状态 (TAS) 水平, 进而减少了海马神经元损伤。目前的研究结果支持维生素 B12 的有益作用归因于其在疾病过程中具有的抗氧化和抗炎特性。

46.强迫运动对托吡酯引起认知障碍的保护作用及其抗癫痫活性的增强: 分子和行为学证据

Protective effects of forced exercise against topiramate-induced cognition impairment and enhancement of its antiepileptic activity: molecular and behavioral evidences

DOI: 10.1080/00207454.2021.1873979

Int J Neurosci. 2021 May 5;1-12.

Zahra Soleimani Meigoni ¹, Fatemeh Jabari ¹, Majid Motaghinejad ¹

研究建议/目的: 强迫运动可以作为神经保护因子和认知增强剂。本研究的目的是评估强迫运动对托吡酯 (TPM) 诱导的认知障碍以及 TPM 抗癫痫活性和癫痫发作后神经变性状态的影响。

材料与方法: 40 只成年雄性大鼠分为四组, 分别给予生理盐水、TPM (100mg/kg)、TPM 联合强迫运动和仅强迫运动 21 天。使用了 MWM 测试和 PTZ 诱导的癫痫发作, 并测量了一些氧化、炎症和凋亡等生物标志物以评估实验动物。

结果: 强迫运动与 TPM 相结合可以消除 TPM 引起的认知障碍并增强其抗癫痫活性。此外, 强制运动与 TPM 相结合可降低丙二醛 (MDA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和 Bax 蛋白水平, 同时导致超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的增加和 PTZ 给药后的谷胱甘肽还原酶 (GR) 活性。

结论: 强迫锻炼似乎可以作为 TPM 的辅助疗法来管理诱发的认知障碍, 并且还可以增强 TPM 的抗癫痫和神经保护作用。

47. 抗癫痫药物的作用机制是治疗选择的关键因素吗?

Is the mechanism of action of antiseizure drugs a key element in the choice of treatment?

DOI: 10.1111/fcp.12614

Fundam Clin Pharmacol. 2021 Jun;35(3):552-563.

Deborah Guery ¹, Sylvain Rheims ^{1,2,3}

大约有 25 种抗发作药物可用于治疗癫痫患者。为特定患者选择最适合的药物主要基于关键随机临床试验的结果以及患者的特征和共病。是否还应考虑抗癫痫药的作用机制以更好地预测患者对治疗的反应仍然存在争议。尽管抗癫痫药物的作用机制明显复杂多样, 然而它们仍然非常接近, 特别是在与癫痫病理生理学的关系。除了拉莫三嗪和丙戊酸钠之间的关联外, 没有临床数据正式支持某些抗癫痫药物在疗效方面的协同作用。然而, 通过尽可能限制具有相同作用机制的药物组合来预测不良事件的风险, 无疑是日常治疗决策的重要驱动因素。

48. 一种新的拉莫三嗪快速滴定方案可降低皮疹风险

A new rapid titration protocol for lamotrigine that reduces the risk of skin rash

DOI: 10.1002/epi4.12495

Epilepsia Open. 2021 Jun;6(2):394-401.

Yoonhyuk Jang ¹, Jangsup Moon ^{1,2}, Narae Kim ¹

目的：拉莫三嗪是应用最广泛的抗癫痫药物之一，但如果起始剂量过高或加量速度过快则存在皮疹的严重问题。我们研究了拉莫三嗪新型快速滴定方案的有效性和安全性，该方案仅需 11 天即可达到 200 毫克的每日剂量。

方法：我们前瞻性地招募了 33 名被诊断患有癫痫并在一家三级医院首次开始使用拉莫三嗪的成年患者（18-85 岁）。我们的新方案从药物的阈值下剂量开始，然后逐步增加剂量，直到在 11 天内达到完全治疗剂量。

结果：在分析的 29 名患者中，只有 2 名 (6.9%) 在第 2 周 (± 3 天) 的第一次随访前出现了特异质皮疹。此外，在服用拉莫三嗪 2 周后，超过 75% 的患者达到了治疗浓度。

意义：这些发现证明了新的拉莫三嗪耐受诱导方案的价值，它可以扩大拉莫三嗪在各种情况下的应用。但本研究为初步探索，受限于患者数量，且为非随机化、开放标签设计，因此目前的方案在应用于真实临床环境之前需要更严格的临床评估。

4.9. 癫痫反应分析支持评估抗癫痫药物对癫痫婴幼儿疗效的新试验设计：儿科左乙拉西坦和拉考沙胺试验的事后分析

Analyses of seizure responses supportive of a novel trial design to assess efficacy of antiepileptic drugs in infants and young children with epilepsy: Post hoc analyses of pediatric levetiracetam and lacosamide trials

DOI: 10.1002/epi4.12482

Epilepsia Open. 2021 Jun;6(2):359-368.

Martin E Johnson¹, Carrie McClung¹, Ali M Bozorg¹

背景：最近一种新的试验设计用以克服在婴幼儿 (≥ 1 个月大) 中进行抗癫痫药物的传统安慰剂对照试验所面临的挑战 (Auvin S, et al. Epilepsia Open 2019;4:537-43)。提出的事件发生时间试验设计涉及由照护者进行的癫痫发作计数，并允许根据患者的癫痫发作负担和反应调整基线期的持续时间和暴露于安慰剂或潜在无效治疗的持续时间。我们进行了事后分析来模拟该试验设计并评估其可行性。由于这些分析需要延长基线和治疗期以及日记数据的试验，这不是婴幼儿 (1 个月至 <4 岁) 的典型试验设计。

方法：我们对两项关于左乙拉西坦 (N159; NCT00615615) 和拉考沙胺 (SP0969; NCT01921205) 在局灶性癫痫儿童和青少年 (4-16 岁) 中的随机、双盲、安慰剂对照试验进行了事后分析。在这些分析中对患者进行随访，直到他们完成 10 周的维持期、在维持期停药或达到第 “n” 次发作 ($n =$ 患者在基线期间的癫痫发作次数)。通过确定第 n 次发作的时间来评估功效。

结果：在两项试验的分析中，服用左乙拉西坦或拉考沙胺的患者在 10 周维持期内达到基线癫痫发作次数的风险比服用安慰剂的患者低 34%。先前公布的这些试验的主要结果也证明了添加左乙拉西坦和拉考沙胺的疗效。

意义：虽然这些是对年龄较大儿童（4-16岁）试验的事后分析，但我们的结果为新的事件发生时间试验设计在未来婴幼儿试验中的效用提供了支持性证据（1月至 <4岁）。

50. 静脉注射咪达唑仑与地西洋治疗儿童癫痫持续状态的比较

A comparison of intravenous midazolam and diazepam in management of status epilepticus in children

DOI: 10.47391/JPMA.843

J Pak Med Assoc. 2021 Feb;71(2(B)):640-644.

Ayesha Kazmi¹, Ghulam Abbas², Asim Khurshid¹

目的：比较静脉注射咪达唑仑和地西洋治疗儿童癫痫持续状态的疗效。

方法：比较于2018年12月15日至2019年5月14日在巴基斯坦木尔坦儿童医院和儿童健康研究所的儿科神经急诊科进行，包括癫痫持续状态癫痫发作的儿科患者，分为地西洋组和咪达唑仑组。使用 Graph-Pad Prism 5 分析数据。

结果：164例患者中，两组各82例（50%）。两组在体重、年龄、患者居住地和平均癫痫发作持续时间方面没有显著差异（ $p > 0.05$ ）。77例（93.90%）静脉注射咪达唑仑后癫痫持续状态终止，而地西洋组64例（78.05%）成功（ $p < 0.05$ ）。咪达唑仑停止癫痫发作所需的平均时间明显短于地西洋（ $p < 0.05$ ），并且静脉注射咪达唑仑时观察到的治疗失败案例更少（ $p < 0.05$ ）。47（57.3%）例（ $p = 0.0001$ ）使用地西洋后观察到嗜睡。

结论：发现静脉注射咪达唑仑在控制癫痫持续状态的疗效优于静脉注射地西洋。

51. 使用 LC-MS/MS 方法对奥卡西平/艾司利卡西平代谢物进行儿童和成人人群的回顾性分析

Retrospective Analysis of Pediatric and Adult Populations Using an LC-MS/MS Method for Oxcarbazepine/Eslicarbazepine Metabolite

DOI: 10.1093/jalm/jfaa179

J Appl Lab Med. 2021 Apr 29;6(3):637-644.

Grace M Kroner¹, Ronald L Thomas², Kamisha L Johnson-Davis^{1,2}

背景：抗癫痫药物的治疗药物监测对于控制患者的发作很重要。奥卡西平是获准用于儿科患者的第二代抗癫痫药物，醋酸艾司利卡西平是新一代药物，用作部分发作（局灶性）癫痫的添加治疗和单药治疗。虽然几种第二代和第三代抗癫痫药物对患者具有更广泛的治疗效果，但这些药物仍可能具有严重的副作用和不同的患者间药代动力学。因此，需要准确和灵敏的分析方法来支持治疗药物监测。

方法：针对奥卡西平和艾司利卡西平的主要代谢物 licarbazepine (MHD)，使用 ¹³C 标记的化合物形式作为内标，对 LC-MS/MS 方法进行了分析改进。此外，回顾性数据分析用于比较在成人与儿童患者中观察到的结果分布。

结果：在 1-60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分析测量范围内的准确度和线性度是可以接受的。在测试的 3 个浓度下，运行间和运行内精密度低于 6%。检测限确定为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。未检测到来自溶血、黄疸、乳糜血或 187 种其他潜在干扰的显著影响。

结论：改进的 MHD 检测适合临床使用。回顾性数据分析表明，儿童和成人患者血清中奥卡西平/艾司利卡西平代谢物浓度的分布相似。

52.男性和女性卒中后癫痫和抗癫痫药物的使用

Post-stroke epilepsy and antiepileptic drug use in men and women

DOI: 10.1111/bcpt.13617

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021 May 22.

Desirée Loikas^{1,2}, Love Linnér², Anders Sundström³

缺乏针对卒中后癫痫 (PSE) 患者抗癫痫药物 (AED) 选择的循证建议。本研究的目的是描述男性和女性 PSE 患者在开始治疗时 AED 的使用和持久性。一项观察性研究基于来自瑞典斯德哥尔摩地区医疗保健登记处的个体患者数据。确定了在 2012-2016 年间诊断出中风、在中风后两年内开具任何 AED 处方并予以癫痫相关诊断的成人 (≥ 18 岁)。多因素 logistic 回归和 logistic 回归分别用于确定与 AED 选择和 90 天内停药相关的因素。在诊断出中风的 9,652 名男性和 9,844 名女性中，287 名男性和 273 名女性患有 PSE 并接受 AED 治疗。超过 60% 的 PSE 男性和女性接受了左乙拉西坦治疗，卡马西平是第二常见的药物，再次是拉莫三嗪和丙戊酸。AED 选择存在显著差异，取决于性别、年龄和肾功能损害。左乙拉西坦在男性和女性中的持久性最高。AED 的选择、口服抗凝剂的使用和经皮内窥镜胃造口术 (PEG) 显示与治疗的持久性相关。我们得出的结论是，在 PSE 男性和女性中，左乙拉西坦是最常用于初始治疗的 AED，并且具有最高的持久性。

53.左乙拉西坦儿童群体药代动力学模型的预测性能及给药方案评价

Predictive performance of population pharmacokinetic models of levetiracetam in children and evaluation of dosing regimen

DOI: 10.1002/jcph.1910

J Clin Pharmacol. 2021 May 16.

Manon Tauzin^{1,2}, Jean-Marc Tréluyer^{1,3,4}, Rima Nabbout⁵

左乙拉西坦是一种广谱抗癫痫药物，儿童血清浓度存在高度个体差异。群体药代动力学方法可用于解释这种变异性并优化给药方案。目标是确定儿童的最佳预测群体药代动力学模型，并使用模拟和贝叶斯预测评估推荐剂量。一个验证队列包括接受左乙拉西坦治疗的儿童，他们在治疗药物监测期间测定了血清药物浓度。我们使用平均预测误差 (MPE)、均方根误差 (RMSE) 和视觉预测检查 (VPC) 评估了文献中发表的所有群体药代动力学模型的预测性能。最终根据数据构建了群体模型，并进行了剂量模拟以评估剂量。我们纳入了验证队列中 194 名儿童的

267 种左乙拉西坦浓度范围为 2 至 69 mg/L。六个已发布的模型进行了外部评估。大多数模型低估了我们人群的变异性。一个具有一阶吸收和消除异速生长的单室模型最终被拟合到我们的数据上。在我们的队列中，57% 的患者的谷浓度低于 12 mg/L，12% 的患者低于 5 mg/L。为了达到谷浓度 > 5 mg/L，≤50 kg 的患者需要剂量 ≥30 mg/kg/d，>50 kg 的患者需要 ≥2000 mg/d。在我们的人群中，高百分比的儿童具有低谷浓度。我们的群体药代动力学模型可用于儿童左乙拉西坦的治疗药物监测。

54.事件相关电位 (P300): 左乙拉西坦对认知能力的影响

Event-related potential (P300): the effects of levetiracetam in cognitive performance

DOI: 10.1007/s10072-020-04786-8

Neurol Sci. 2021 Jun;42(6):2309-2316.

Mariana Gongora¹, Eduardo Nicoliche^{2,3,4,5,6}, Julio Magalhães¹

背景: 当前研究是对健康成人短期使用 LEV 或安慰剂后出现怪异行为继而予以脑电监测期间的数据进行再分析。当前的研究是在使用左乙拉西坦 (LEV) 与安慰剂急性给药的古怪范式期间，对健康成人 EEG 数据收集的时域进行再分析。具体来说，事件相关电位 (ERP) 技术提供了一种工具，用于探索对特定事件/刺激的 EEG 响应。被广泛研究的 ERP 组件之一是 P300 组件，它与信息处理的最后阶段和“认知效率”的一般测量有关。

方法: 样本由 13 名右利手的健康个体组成，随机参与两种情况：LEV 和安慰剂。在药物摄入前后收集电生理测量值。我们探索了古怪范式，它通常与健康个体一起用于研究信息处理的阶段。

结果: 电生理结果显示条件对额叶 (F3、Fz、F4)、中央 (C3、Cz、C4) 和顶叶电极 (P3、Pz、P4) 的 P300 振幅有主要影响。事后比较 (Scheffé 检验) 证明了电极之间的显著差异。关于 P300 延迟，所有区域都代表条件的主要影响。与安慰剂相比，在 LEV 条件下观察到 P300 潜伏期减少。

结论: 我们的研究观察到 ERP 成分——P300——通过其振幅和潜伏期的变化来评估当参与者处于 LEV 效应下时假定更高的 CNS 效率。我们的研究结果支持这一前提，主要是由于 LEV 条件下 P300 延迟的减少，支持了神经效率假设。

55.SCN1A 和 SCN2A 多态性对癫痫儿童丙戊酸单药治疗反应的影响：系统评价和荟萃分析方案

Effects of SCN1A and SCN2A polymorphisms on responsiveness to valproic acid monotherapy in epileptic children: A protocol for systematic review and meta-analysis

DOI: 10.1097/MD.00000000000025831

Medicine (Baltimore). 2021 May 21;100(20):e25831.

Zhuangfei Wen¹, Jiang Chen², Bin Zhu¹

背景: 编码钠通道的基因突变是癫痫发病机制中最重要的机制之一。丙戊酸 (VPA) 对癫痫的疗效存在很大的个体差异。钠通道对 VPA 反应的遗传多态性影响仍在讨论中。本研究采用荟萃分析进一步探讨 SCN1A 和 SCN2A 基因多态性对癫痫患儿 VPA 反应的影响。

方法: 检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、CNKI、中国科技期刊数据库、中国生物医学光盘和万方数据库至 2021 年 4 月, 以获取有关 SCN1A 和 SCN2A 基因多态性与癫痫患儿 VPA 反应性的适当研究。荟萃分析由 Review Manager 5.3 软件进行。

结果: 这项荟萃分析的结果将提交给同行评审的期刊发表。

结论: 这项荟萃分析将总结 SCN1A 和 SCN2A 基因多态性对癫痫患儿 VPA 反应的影响。

56. 癫痫患者调整血浆丙戊酸浓度与 CYP2C9 基因多态性的相关性: 系统评价和荟萃分析

The association of adjusted plasma valproic acid concentration with CYP2C9 gene polymorphism in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis

DOI: 10.21037/atm-21-1459

Ann Transl Med. 2021 May;9(10):846.

Huihui Fang^{1,2}, Xiaojuan Wang², Kelu Hou¹

背景: 丙戊酸 (VPA) 是一种常见的抗癫痫药物, 用于治疗全面性和部分性癫痫。尽管越来越多的证据表明 CYP2C9 基因多态性与 VPA 代谢的个体差异相关, 但结果仍有争议。因此, 在本研究中我们进行了荟萃分析来评估 CYP2C9 基因多态性与调整后的 VPA 血浆浓度之间的相关性。

方法: 检索 EMBASE、MEDLINE 和 Cochrane 图书馆数据库以获得相关研究。对符合条件的文章进行评价并提取数据。我们计算 95% 置信区间 (CI) 和平均差异 (MD) 以评估 CYP2C9 基因多态性与调整后的 VPA 血浆浓度之间的关联强度。

结果: 荟萃分析包括 6 项研究, 涉及 847 名癫痫患者。汇总分析表明 CYP2C9 A1075C (AA vs. AC) 多态性与调整后的 VPA 血浆浓度相关 ($P=0.02$, $I^2 = 82\%$)。此外, 与混合年龄亚组相比, AC 表型在统计学上显著增加了儿童调整后的 VPA 血浆浓度 ($P=0.04$, $I^2 = 48\%$)。在亚洲人的 AC 表型之间观察到类似的关联 ($P<0.00001$, $I^2 = 0\%$), 但在白种人中没有观察到 ($P=0.34$, $I^2 = 87\%$)。

讨论: 年龄可能是影响癫痫患者剂量调整的 VPA 浓度的关键协变量。对于 CYP2C9 A1075C AC 携带者的儿童, 尤其是亚洲儿童, 建议减少 VPA 剂量。进一步的研究可以提供高质量的证据来证实 VPA 药代动力学与 CYP2C9 A1075C 多态性之间的相关性。

57.抗癫痫药物和血清素综合征——病例系列和病例报告的系统评价

Antiepileptic drugs and serotonin syndrome- A systematic review of case series and case reports

DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.004

Seizure. 2021 Jun 6;91:117-131.

[Sanjay Prakash](#)¹, [Chaturbhuj Rathore](#)², [Kaushik Rana](#)³

血清素综合征 (SS) 是一种药物诱发的、可能致命的临床综合征，由具有血清素能特性的药物引起。已知几种抗癫痫药 (AED) 具有血清素能特性，可以假设此类 AED 会导致 SS。本研究旨在回顾有关接受 AED 患者发生 SS 的文献。我们对 Scopus 和 MEDLINE/PUBMED 的病例报告和 SS 病例系列进行了系统评价，其中患者在出现症状时至少接受了一种 AED。包括 1991 年 1 月 1 日至 2021 年 4 月 1 日期间发表在英文文献中的病例。初步搜索确定了 1263 篇文章，其中 63 篇 (76 名患者) 被纳入最终分析。纳入的大多数病例 (53 例, 70%) 已在过去 10 年中发表。76 名患者的平均年龄为 40 岁, 6 ± 17.8 岁, 51% 的病例为女性。这些患者总共接触了 8 种不同类型的 AED。丙戊酸是最常见的药物 (29, 38%)，其次是拉莫三嗪 (22, 29%)、加巴喷丁 (16, 21%)、普瑞巴林 (7, 9%)、托吡酯 (5, 7%) 和卡马西平 (2, 3%)，苯妥英和奥卡西平各有 1 例。7 名 (9%) 患者接受了一种以上的 AED。大多数患者 (67, 88%) 还接受了其他血清素能药物。只有 9 名 (12%) 患者单独使用 AED。使用 AED 最常见的临床状况是精神障碍 (36 名患者, 47.3%)，其次是偏头痛 (17 名, 22.4%)、其他疼痛状况 (15 名, 19.7%)、癫痫发作 (7 名, 9.2%) 和围手术期状况 (8, 10.5%)。两名患者报告死亡。我们建议由于 AEDs 的血清素特性可能会诱导 SS，尤其是在使用另一种血清素活性药物的患者中。

58.耐药性癫痫：现有和新疗法概述

The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies

DOI: 10.3389/fneur.2021.674483

Front Neurol. 2021 Jun 22;12:674483.

[Antonella Fattorusso](#)¹, [Sara Matricardi](#)², [Elisabetta Mencaroni](#)¹

癫痫是最常见的神经系统慢性疾病之一，估计患病率为 0.5-1%。目前癫痫的治疗方案主要基于对症治疗。大多数患者通过前两个合适的药物试验能够实现癫痫无发作。故在此之后不能达到满意疗效的患者被定义为耐药。然而尽管有超过 20 种抗发作药物 (ASM)，大约三分之一的癫痫患者仍然耐药。发作和癫痫的异质性、存在共病、以及 ASMs 相关疗效、安全性和耐受性的千差万别，使得实际中这些患者的治疗具有挑战性。在这篇综述中我们分析了与耐药性癫痫最相关的临床和病因学问题，然后讨论了现有 ASM 使用的证据和其他非药物治疗方法。

59.突破性癫痫发作的 2-12 岁儿童的抗癫痫药物水平：单中心横断面研究

Anti-seizure Drug Levels in Children Aged 2-12 Years Presenting With Breakthrough Seizures: A Single Center Cross-sectional Study

PMID: 34183465 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183465/>

Indian Pediatr. 2021 Jun 28;S097475591600346.

Rajan Garg¹, Anju Aggarwal², Sangeeta Sharma³

目的： 研究突破性癫痫患儿的抗癫痫药物水平及相关因素。

方法： 这项横断面研究于 2017 年 11 月至 2019 年 4 月在一家公立医院进行，纳入 145 名 2 至 12 岁以突破性癫痫发作就诊的癫痫儿童。测量抗癫痫药物的水平并分类为在参考范围内、低于和高于参考范围。

结果： 接受丙戊酸钠、苯妥英钠和卡马西平治疗的癫痫患儿分别有 111 (73%)、31 (20.4%) 和 10 例 (6.6%)，其中 7 人同时接受多种抗癫痫药物治疗。低于参考范围的有 64 名 (44.1%)，在参考范围内的有 70 名 (48.3%)，超过参考范围的儿童 11 名 (7.6%)。

结论： 近一半的突破性癫痫儿童处于亚治疗水平，尤其是那些接受苯妥英治疗的儿童。低于治疗范围的药物水平不能预测突破性癫痫发作的发生。

60.活动性癫痫女性怀孕期间使用左乙拉西坦：印度东北部一家三级医院的基于医院的回顾性研究

Levetiracetam Use During Pregnancy in Women With Active Epilepsy: A Hospital-Based, Retrospective Study from a Tertiary Care Hospital in North Eastern INDIA

DOI: 10.4103/0028-3886.319234

Neurol India. May-Jun 2021;69(3):692-697.

Shri Ram Sharma¹, Nalini Sharma², Masaraf Hussain¹

背景和目的： 妊娠期癫痫是一项治疗挑战。自 1990 年代以来，获批的抗癫痫药物数量大幅增加，但在受孕、怀孕及产后期间使用新一代抗癫痫药物治疗和出生缺陷之间的安全性数据有限。我们分析并在此介绍左乙拉西坦用于印度东北部活动性癫痫女性 (WWAE) 怀孕期间的有效性和安全性。

设计： 基于医院的回顾性研究。

患者和方法： 根据 2008 年 6 月至 2018 年 6 月在印度东北部三级保健教学医院和转诊中心的临床记录进行回顾性分析，没有任何个人身份信息。来自妊娠登记册的产科数据补充了从医疗记录中检索到的详细神经系统数据。

结果：在 103 名活动性癫痫的女性中，47 名 (45.6%) 接受左乙拉西坦单药治疗，56 名 (54.4%) 接受多药治疗。妊娠期间癫痫发作频率没有变化或在大多数 (61.1%) 患者中趋于好转。双胎妊娠 1 例，活产 96 例，自然流产 5 例，人工流产 2 例，死产 1 例。但 WWAE 的小于胎龄儿发生率较高，WWAE 婴儿 5 分钟时的 Apgar 评分较低，新生儿病房和新生儿重症监护的需求较高。103 例暴露妊娠中 7 例有严重的先天畸形 (6.79%)，所有 7 例都暴露于其他抗癫痫药物。全面性癫痫占 57.2%。

结论：大多数活动性癫痫妇女的妊娠过程并不复杂并且新生儿结局良好，并且接受了适当的产前和神经系统护理。左乙拉西坦单药治疗可被认为是育龄期癫痫女性更安全的替代品。仍然需要对 WWAE 儿童的神经心理和认知发展进行长期随访。

61. 癫痫持续状态治疗方案的依从性及其对癫痫持续状态患儿临床结局的影响

Compliance with status epilepticus management protocol and effect on clinical outcomes in children with status epilepticus

DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002721

Eur J Hosp Pharm. 2021 Jun 28;ejhpharm-2021-002721.

Kavita Srivastava¹, Vaibhav Rajendra Suryawanshi², Naveen Yerrapalam²

背景：癫痫持续状态 (SE) 治疗指南有助于合理化治疗以获得更好的临床结果；然而关于抗癫痫药的使用和依从性的已发表文献是有限的，即使在获得共识指南之后也是如此。

目的：评估抗癫痫药在 SE 儿童中的使用，并分析遵守癫痫持续状态治疗方案对临床结果的影响。

方法：在三级保健教学医院对 1 个月至 14 岁的 SE 儿童进行为期 8 个月的开放标签非随机前瞻性观察研究。对向儿科患者提供的推荐抗癫痫药、给药顺序和治疗时间框架进行评估，以确保其符合我们医院采用的癫痫持续状态治疗方案。评估比较了依从和不依从患者之间的临床结局（住院、插管、难治性和超难治性 SE、SE 停止持续时间、功能性运动缺陷和认知能力下降）。

结果：本研究共纳入 40 名患者，其中 28 名 (70%) 为男孩。所有患者在分诊区接受咪达唑仑喷鼻剂。只有 18% 的患者在院前环境中接受了抢救性苯二氮卓 (BZD) 抗癫痫药 (AED) 治疗。中位时间 (p_{25} - p_{75}) 一线 AED (BZD) 和二线 AED (非 BZD) 给药时间分别为 11 (8-15) 分钟和 30 (22-35) 分钟。连续输注 (咪达唑仑静脉用药) 的给药延迟至 57 (45-69) 分钟。24 名 (60%) 患者依从癫痫持续状态治疗方案。不遵守与时间范围相关的治疗方案住院时间显著增加 (9 天对 4 天, $p=0.0008$) 且自首次评估的 SE 持续时间延长 (115 对 50 分钟; $p=0.005$)。出院时依从和不依从组中恢复到基线功能的患者比例明显不同 (79% 对 44%)。无死亡病例。

结论：院前急救治疗需要重视。采取完全符合癫痫持续状态治疗方案的 AED 和治疗顺序。在时间范围内不依从治疗方案将显著影响住院时间、SE 持续时间和临床结局。

62. 基于对印度尼西亚儿科癫痫门诊患者群体药代动力学参数和发作频率的预测建立丙戊酸糖浆的药代动力学-药效学模型

Developing pharmacokinetics-pharmacodynamics model of valproic acid syrup based on prediction of population pharmacokinetics parameter and seizure frequency in Indonesian pediatric epilepsy outpatients

DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0488

J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021 Jun 25;32(4):305-311.

I Komang Prawira Nata Nugraha¹, Anita Purnamayanti², I Gusti Ngurah Made Suwarba³

目的: 丙戊酸 (VPA) 是一种广谱抗癫痫药物, 尽管其治疗指数较窄, 但在儿科患者中具有明确的疗效特征。印度尼西亚儿科受试者缺乏 VPA 的药代动力学特征, 部分原因是用于进行治疗药物监测的儿科血液标本有限。本研究旨在确定基于人群数据的 VPA 药代动力学参数与儿科癫痫门诊患者发作频率之间的相关性。

方法: 这项观察性研究于 2019 年 6 月至 12 月在 Sanglah 综合医院进行。本研究的对象是 38 名坚持 VPA 糖浆单药治疗至少 3 周的癫痫患儿。随机选择 5 名受试者进行血样采集, 随后将血液中 VPA 浓度水平与 Yukawa 稳态方程预测的浓度进行比较。Monolix2019R2[®] 软件用于确定稳态水平的 VPA 群体药代动力学-药效学 (PK-PD) 参数。

结果: 稳态水平下 VPA 糖浆的群体 PK-PD 为 $k_{a_pop} = 6.25/h$, $V_{d_pop} = 3.36 L$, $Cl_{pop} = 3.17 \cdot e^{-11} mL/min$, $IC_{50_pop} = 1.85 \cdot e^{-6}$, V_{d_pop} 和 V_{d_pop} 的相关性 $Cl_{pop} = 0.966$ 。预测的 VPA 稳态浓度和发作频率的 Kendall Tau 相关性为 -0.66。五名受试者的预测稳态浓度与其血药浓度之间的平均预测误差 $\leq 25\%$, 被认为在临床可接受的范围内。

结论: 建立 VPA 糖浆稳态状态下小儿癫痫最佳匹配 PK-PD 模型还需进一步研究。

63. 奥卡西平在 2 例小儿癫痫患者过敏反应后的重新启用

Reintroduction of oxcarbazepine after allergic reaction in two pediatric patients with epilepsy

DOI: 10.1002/acn3.51415

Ann Clin Transl Neurol. 2021 Jun 28.

Lingyan Yu¹, Zhiliang Wang², Zhenwei Yu³

过敏反应是癫痫患者停用奥卡西平治疗的常见原因。然而, 有些病人对其他抗癫痫药物没有反应。本文介绍了 2 名对奥卡西平过敏的癫痫儿童成功地再次启用该药。本研究所采用的再启用策略简单可行, 适用于奥卡西平在小儿癫痫病人中的应用。

64.硝西泮治疗儿童难治性 West 综合征的有效性和安全性

Effectiveness and Safety of Nitrazepam in Children with Resistant West Syndrome

DOI: 10.1007/s12098-021-03823-4

Indian J Pediatr. 2021 Jun 24.

Sayeeda Zahan¹, Jitendra Kumar Sahu², Priyanka Madaan³

目的: 研究口服硝西泮治疗儿童难治性 West 综合征(WS)的有效性、耐受性和安全性。

方法: 这项前瞻性观察性研究于 2019 年 1 月至 2020 年 10 月在印度北部的一家三级护理医院进行。对标准疗法无效的难治性 WS 患儿在硝西泮开始使用 7 天内被纳入研究, 并对终止痉挛发作和不良事件进行前瞻性随访。

结果: 对 41 例应用硝西泮治疗的难治性 WS 患儿进行评价。痉挛发作的中位年龄为 6 个月(Q1, Q3: 4,8)。男性(71%)及结构性病因(78%)占比更多。超过一半的受试儿童服用四种或更多的抗发作药物(ASM)治疗癫痫痉挛发作仍无法控制。受试者自发作至治疗的时间(LTTT)在初始标准治疗组(中位数: 2 个月; Q1, Q3: 1, 5)和硝西泮治疗组(中位数: 11 个月; Q1, Q3: 8,16)均较长。硝西泮单药治疗儿童 7 例(17%), 其余为添加治疗。21 名(51%)儿童长期癫痫痉挛发作终止。然而, 在 17 名(42%)儿童中观察到电临床反应(electroclinical response)。嗜睡、流涎和食欲下降是最常见的不良反应。大多数不良事件的严重程度从轻微到中等, 不需要减少剂量或改变药物。在 LTTT、发病年龄和病因学方面, 有效者和无效者之间没有显著差异。

结论: 硝西泮是治疗儿童耐药性 WS 的安全可行的替代药物, 可导致近半数患者持续停止痉挛和电临床反应。

65.SCN1A 基因多态性与癫痫患者卡马西平反应性的相关性:一项 meta 分析

Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine responsiveness in epilepsy: A meta-analysis

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106627

Epilepsy Res. 2021 Jun 2

Xuan Zhang¹, Jia Liu¹, Jing Ye²

背景: 卡马西平(CBZ)是最常用的抗癫痫药物之一。然而, CBZ 耐药在癫痫患者中很常见, 基因多态性会影响抗癫痫药物的反应性。SCN1A 基因 rs3812718 和 rs2298771 多态性与癫痫患者耐药性之间的关系仍然存在争议。为了进一步评估合并关联, 我们进行了更新的荟萃分析以调查两个 SCN1A 单核苷酸多态性可能造成 CBZ 耐药的贡献。

方法: 我们搜索 PubMed, Embase 和 Web of Science 数据库, 寻找符合条件的研究。包括所有与 SCN1A 基因 rs3812718 和 rs2298771 多态性与 CBZ 耐药患者相关的病例对照研究。确定合并比值比(OR)以及相应的 95% 置信区间(CI)。

结果: 255 篇文献中有 8 篇用于评价 SCN1A 与癫痫中 CBZ 耐药的相关性。我们发现亚裔癫痫患者 rs2298771(GG vs GA + AA; OR 3.19,95% CI 1.27-8.02, $p > 0.05$, $I^2 = 0$)与 CBZ 耐药显著相关。rs3812718 多态性与 CBZ 反应性无关。

结论: 亚洲癫痫患者 SCN1A rs2298771 基因多态性尤其是 GG 基因型可能存在 CBZ 耐药的风险。

66.中国癫痫患儿血清中量化拉考沙胺、奥卡西平、拉莫三嗪的一种创新性超高效液相色谱定量分析方法的建立与验证

Development and validation of an innovative UPLC method to quantify lacosamide, oxcarbazepine, and lamotrigine in the serum of children with epilepsy in China

DOI: 10.1002/bmc.5022

Biomed Chromatogr. 2021 Apr;35(4):e5022.

Ting Zhao^{1,2}, Lu-Hai Yu^{1,2}, Ting-Ting Wang^{1,2}, Jie Feng^{1,2}, Long Ma³, Jing Yu³, Li Sun^{1,2}, Hong-Jian Li^{1,2}, Yan Sun³

本研究建立并验证了一种新的超高效液相色谱法(UPLC)测定中国新疆地区癫痫儿童拉考沙胺(LCM)、奥卡西平(OXC)和拉莫三嗪(LTG)浓度的方法。苯妥英被用作内部标准。流动相为磷酸二氢铵(10mmol/l, pH = 4.0)和甲醇(55:45, v/v)。流速、进样量、柱温和检测波长分别为 0.2 mL/min、2 μ l、30 $^{\circ}$ C 和 240 nm。LCM、10-羟基奥卡西平(MHD)和 LTG 的线性范围分别为 0.5-40、2.5-80 和 2.5-40 μ g/mL ($r^2 \geq 0.998$)。相对标准差值测得的日内和日间精度分别为 1.36-4.50, 0.54-1.91, 0.58-1.56%。回收率在 96.58% -106.22% 之间。所有的血清样品在室温下可以维持 3 小时, 在 4 $^{\circ}$ C 下可以维持 24 小时, 在 -30 $^{\circ}$ C 下可以维持 30 天, 在连续的冻融循环(每个循环 24 小时)后无明显降解。

药物相关基因研究

1.UGT1A6 基因多态性与丙戊酸钠单药治疗小儿癫痫患者临床结局的相关性

Association of UGT1A6 gene polymorphism with clinical outcome in pediatric epileptic patients on sodium valproate monotherapy

DOI: 10.1590/1414-431X2021e11097

Braz J Med Biol Res. 2021 Jun 14;54(9):e11097.

N Banawalikar¹, S Adiga², U Adiga³

小儿癫痫是以反复发作为特征的慢性神经系统疾病。丙戊酸钠是用于治疗常见抗癫痫药物之一。葡萄糖醛酸结合是丙戊酸钠的主要代谢途径, 由尿苷 5'-二磷酸 (UDP) 葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 进行, 其基因多态性可能会改变临床结果。本研究目的是评估 UGT1A6 基因多态性与临床结果之间的关联, 即对丙戊酸钠单药治疗的儿科癫痫患者疗效和耐受性的影响。纳入过去 1 个月接受丙戊酸钠单药治疗的 2-18 岁儿科癫痫患者 (n=65)。通过 PCR-RFLP

评估 UGT1A6 (T19G、A541G、A552C) 的遗传多态性模式。临床结果是在 6 个月的观察期内癫痫发作控制。通过估计肝脏、肾脏和其他实验室参数来评价耐受性。在 65 名患者中, UGT1A6 基因 T19G 位点比例分别为 TT (40%)、TG (57%) 和 GG (3%); A541G 位点比例为 AA (51%)、AG (40%) 和 GG (9%); A552C 位点比例为 AA (43%)、AC (43%) 和 CC (14%)。对于不同的 UGT1A6 遗传多态性模式, 未发现临床结果的统计学差异。我们得出结论, 就疗效和耐受性而言, UGT1A6 基因多态性的不同模式与丙戊酸钠的临床结果无关。丙戊酸钠在儿科癫痫患者中耐受性良好, 是有效的抗癫痫药物。

2.UGT2B7 和 UGT1A6 基因多态性对中国癫痫患儿丙戊酸血药浓度的影响

Influence of *UGT2B7* and *UGT1A6* polymorphisms on plasma concentration to dose ratio of valproic acid in Chinese epileptic children

DOI: 10.1080/00498254.2021.1931554

Xenobiotica. 2021 Jul;51(7):859-864.

Zhaosong Du¹, Hua Xu¹, Peiwei Zhao²

我们探讨了遗传变异对小儿癫痫患者丙戊酸 (VPA) 浓度剂量比 (CDR) 的潜在影响。纳入 229 名接受 VPA 单药治疗的癫痫患儿, 确定所有受试者在其稳定状态下的 VPA 谷浓度。鉴定与 VPA 代谢酶和转运蛋白相关的 7 个选定基因的 19 个单核苷酸多态性 (SNP), 并评估它们对 CDR_{VPA} 的影响 (如果分布异常, 则进行对数转换)。

UGT2B7 rs7668258 (C>T) TT 基因型与接受 VPA 单药治疗的癫痫儿童的 lnCDR_{VPA} 降低相关 ($\beta = -0.191$, $p = 0.036$)。在儿科患者中观察到与 *UGT1A6* rs2070959 (A>G) AA 基因型相比, GG 基因型 lnCDR_{VPA} 显著降低 ($\beta = -0.270$, $p = 0.021$)。研究表明, *UGT2B7* rs7668258 (C>T) 和 *UGT1A6* rs2070959 (A>G) 多态性可能与中国癫痫儿童 VPA 正常血浆浓度相关。在 Bonferroni 的纠正之后, 这些关联可能会被消除, 我们的发现需要在进一步和更大的调查中得到验证。

3.CACNA1A 相关癫痫: 18 名患者癫痫发作的电临床特征和治疗反应

CACNA1A-associated epilepsy: Electroclinical findings and treatment response on seizures in 18 patients

DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.05.010

Eur J Paediatr Neurol. 2021 May 26;33:75-85.

Marie Le Roux¹, Magalie Barth², Sophie Gueden³

CACNA1A 致病突变涉及多种神经表型, 包括发作性共济失调 (EA2)、脊髓小脑共济失调 (SCA6) 和家族性偏瘫偏头痛 (FHM1), 而癫痫症状的记录很少。我们研究了 18 名携带新发或遗传性 CACNA1A 突变的患者 (10 名男性), 癫痫发作时的中位年龄为 2.5 岁。8 例为新发突变。在 5 名患者中发现了两种已知导致功能获得 (GOF) 的变异。其他五名患者具有导致功能丧失 (LOF) 的无义变异。癫痫发作最常表现为持续状态 (SE) (n = 8), 常由发热诱发 (n = 5); 或表现为失神/动作停止 (n = 7)。非癫痫发作性事件频繁发生, 包括复发性偏瘫 (n = 9)、新生儿期惊跳 (n =

6) 和眼阵发性事件 (n = 9)。大多数患者有早期永久性小脑功能障碍 (n = 16) 和早期中度至重度全面发育迟缓 (GDD) /智力缺陷 (ID) (n = 17)。MRI 多有异常, 伴有小脑 (n = 8) 和/或大脑 (n = 6) 萎缩。其中 2 例发生卒中样改变。一些抗癫痫药物包括托吡酯、左乙拉西坦、拉莫三嗪和丙戊酸盐对癫痫发作有效。使用乙酰唑胺和钙通道阻滞剂通常有效。超过一半的患者患有难治性癫痫。CACNA1A 突变主要表现为永久性小脑功能障碍和中至重度 GDD/ID 相关的 2 种主要电临床表型。第一种在所有 5 名 GOF 变异患者中发现, 其特征是难治性癫痫, 早期和复发性 SE 和偏瘫通路。第二种不太严重, 在 5 名 LOF 变异患者中发现, 其特征是难治性早发性失神发作。

4. 约旦癫痫患者 ABCB1 基因多态性与抗癫痫药物反应的关系

Association between ABCB1 polymorphisms and response to antiepileptic drugs among Jordanian epileptic patients

DOI: 10.1080/01616412.2021.1922182

Neurol Res. 2021 May 5;1-12.

Duaa Eid Tamimi¹, Rami Abduljabbar², Al-Motassem Yousef²

背景: 作为 ATP 结合盒亚家族 B 成员 1 (ABCB1) 的药物外排转运蛋白的遗传多态性已被认为参与调节抗癫痫药物 (AED) 反应。我们旨在探讨癫痫患者中 ABCB1 多态性与 AEDs 耐药性的关联。

方法: 研究共纳入了 86 名接受 AED 治疗的约旦癫痫患者。从血液样本中提取 DNA, 并对 ABCB1 基因上的九个单核苷酸多态性 (SNP) 进行基因分型和单倍型分析。

结果: 数据显示, 在等位基因或基因型水平上, 所检测的 SNP 均与 AED 耐药性无关。然而以下几个 ABCB1 多态性位点显示了女性患者群体与耐药性的强关联, 而男性中并无类似发现: rs2235048 (OR = 10.6; 95%CI = [1.89-59.8], p = 0.01), rs1045642 (OR = 14; 95%CI = [1.3-156.7], p = 0.02), rs2032582 (OR = 9.1; 95%CI = [1.4-57.3], p = 0.04) and rs1128503 (OR = 18.7; 95%CI = [1.6-222.9], p = 0.02)。单倍型分析揭示了统计学上显著关联, 最强关联是在 SNP 单倍型中包含 2677G_1236 T 的单倍型 (OR = 4.2; 95%CI = [1.2-14.9], p = 0.024); 三 SNP 单倍型 (OR = 4.2; 95% CI = [1.2-14.9], p = 0.02); 四个 SNP 单倍型 (OR = 4.1; 95% CI = [1.2-14.3], p = 0.026)。

结论: 数据表明 ABCB1 基因多态性与 AED 反应之间存在性别依赖性关联。此外, ABCB1 单倍型会影响对 AED 的反应。需要进一步的调查来证实这项研究的结果。

5. 常见遗传变异对特定抗发作药物耐药性的作用

Role of Common Genetic Variants for Drug-Resistance to Specific Anti-Seizure Medications

DOI: 10.3389/fphar.2021.688386

Front Pharmacol. 2021 Jun 9

Stefan Wolking^{1,2}, Ciarán Campbell³, Caragh Stapleton³

目的: 对抗发作药物(ASMs)的耐药性是癫痫患者治疗中的一个重大障碍。ASMs 耐药个体的遗传标志物可以支持临床医生为他们的病人做出更明智的选择。在这项研究中, 我们旨在阐明个体对 ASMs 的反应是否与共同的遗传变异有关。

方法: 对 3,649 名欧洲裔癫痫患者进行深度表型分型, 并进行单核苷酸多态性 (SNP) 基因分型。我们以无应答者为对照, 对特定 ASMs 或功能相关 ASMs 组的应答者进行了全基因组关联分析(GWASs)。我们基于癫痫和神经精神疾病和 ASM 耐药本身的风险变量进行了多基因风险评分(PRS)分析以描述 ASM 特异性耐药的多基因负担。

结果: 我们确定了几个潜在的感兴趣区域, 但没有检测到 ASM 特异性反应的全基因组显著位点。我们没有发现与对特定 ASM 或机制相近 ASM 组的药物反应相关的癫痫、神经精神疾病和耐药性的多基因风险。

意义: 本研究无法确定常见遗传变异对 ASM 反应状态的预测价值。所发现的可能基因位点将在未来更大规模的研究中印证。

副作用

1.HLA 和细胞色素 P450 基因中芳香族抗癫痫药引起的严重皮肤不良反应风险的遗传决定因素

Genetic Determinants in *HLA* and Cytochrome P450 Genes in the Risk of Aromatic Antiepileptic-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions

DOI: 10.3390/jpm11050383

J Pers Med. 2021 May 7;11(5):383.

Ali Fadhel Ahmed¹, Chonlaphat Sukasem^{2,3,4,5}, Majeed Arsheed Sabbah⁶

药物不良反应 (ADR) 是一个紧迫的医疗问题, 也是抗癫痫药物治疗失败的主要原因之一。这在可能危及生命的严重皮肤不良反应 (SCAR) 的情况下变得明显。在这篇综述中, 确定了四个假设来描述免疫系统在 SCAR 的发展过程中是如何被触发的, 这些 SCAR 主要涉及人类白细胞抗原 (HLA) 蛋白。已证明 HLA 基因的几种遗传变异与使用卡马西平或苯妥英钠时发生 SCAR 的易感性密切相关。这些遗传变异也被证明在某些人群中普遍存在。除了 HLA 基因外, 其他可能影响 SCAR 风险的基因是编码 CYP450 药物代谢酶的基因, 与上述药物的药代动力学有关。CYP2C9 和 CYP2C19 酶的遗传变异也被认为可以调节某些人群中 SCAR 的风险。本综述总结了关于抗癫痫药引起的 SCAR 的表现和病因学的文献、与该反应相关的药物遗传标记的新进展以及作为 SCAR 预防策略的先发制人检测的实施。

2.托吡酯引起的急性一过性近视和前房角变窄

Topiramate-induced Acute Transient Myopia and Angle Narrowing

DOI: 10.29271/jcsp.2021.06.728

J Coll Physicians Surg Pak. 2021 Jun;30(6):728-731.

Summaya Khan¹, Ammarah Ashraf¹, Hassaan Javaid¹

据报道，磺胺类药物广泛用于治疗各种全身性疾病，罕有眼部不良反应且通常在治疗开始后数周内出现。在这种情况下，病史和用药史对于正确诊断至关重要。本研究报告了三例托吡酯引起眼部副作用的病例。其中一例患者虽然双眼球前房角变窄，但眼压（IOP）并不高。此外，第三例患者黄斑纹消失。立即停用托吡酯后所有病例均得到改善，没有任何永久性眼部损伤。

3.丙戊酸与碳青霉烯类药物相互作用：丙戊酸血浆浓度降低与肝损伤

Interaction between valproic acid and carbapenems: decreased plasma concentration of valproic acid and liver injury

DOI: 10.21037/apm-21-795

Ann Palliat Med. 2021 May;10(5):5417-5424.

Zhihong Li¹, Weiqi Gao¹, Guifen Liu²

背景：一些病例报告和回顾性研究表明碳青霉烯类药物可降低丙戊酸（VPA）的血浆浓度。这项回顾性研究评估碳青霉烯类药物对 VPA 水平的影响并探讨药物相互作用是否会影响患者的肝功能。

方法：收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月山西白求恩医院神经外科 141 例患者的资料，比较 VPA 单药组和 VPA+碳青霉烯组的 VPA 水平，评价碳青霉烯类抗生素对 VPA 血药浓度的影响。我们还比较了 VPA 单药组、VPA+美罗培南组和 VPA+亚胺培南组的肝损伤率，以评估 VPA 与碳青霉烯类抗生素合用对肝功能的影响。

结果：VPA+美罗培南组的 VPA 血清浓度为 $22.32 \pm 21.77 \mu\text{g/mL}$ ，明显低于 VPA 单药组（即不含碳青霉烯类）（ $65.17 \pm 21.49 \mu\text{g/mL}$ ）（ $P < 0.01$ ）。VPA 单药组、VPA+美罗培南组、VPA+亚胺培南组肝损伤发生率差异有统计学意义（ $\chi^2 = 30.13$ ， $P < 0.01$ ）。进一步比较显示，VPA+美罗培南组的肝损伤率（35.42%）高于 VPA+亚胺培南（3.7%）和 VPA 单药（1.52%）组（ $P < 0.01$ ）。虽然 VPA+亚胺培南组（3.7%）和 VPA 单药治疗（1.52%）组肝损伤率无显著差异，但 VPA+亚胺培南组的谷丙转氨酶（ALT）值（ $65.22 \pm 48.01 \text{ U/L}$ ）明显高于之前（ $40.48 \pm 24.97 \text{ U/L}$ ）（ $P < 0.01$ ）。

结论：在这项研究中，VPA 和碳青霉烯类药物之间的相互作用导致 VPA 的血浆浓度降低以及可能的肝损伤。临床医生应该意识到这种潜在的相互作用，并密切监测 VPA 浓度和肝功能。不同的碳青霉烯类联合 VPA 对血药浓度和肝功能的影响不同，表明这两种作用的机制可能相关。

4.丙戊酸钠中毒致血栓性微血管病急性肝功能衰竭：1 例报告

Acute liver failure with thrombotic microangiopathy due to sodium valproate toxicity: A case report

DOI: 10.12998/wjcc.v9.i17.4310

World J Clin Cases. 2021 Jun 16;9(17):4310-4317.

Xuan Mei¹, Hai-Cong Wu², Mei Ruan³

背景: 丙戊酸钠在临床上广泛用于癫痫的治疗。丙戊酸钠的大多数不良反应是轻微且可逆的, 而严重的特异质副作用正在变得明显, 尤其是肝毒性。在此我们报告了一例患者因脑膜瘤术后接受丙戊酸钠治疗而导致血栓性微血管病 (TMA) 的致命性急性肝功能衰竭 (ALF)。

病例摘要: 42 岁男性脑膜瘤术后接受丙戊酸钠抗癫痫治疗, 表现为极度乏力、重度黄疸伴少尿、酱油色尿、瘀斑。他的术后实验室检查结果表明血小板计数和血红蛋白水平迅速下降, 严重的肝肾功能障碍以及凝血系统紊乱。他被诊断为药物性肝功能衰竭合并 TMA。经血浆置换联合血液灌流、大剂量甲泼尼龙冲击治疗及输血后, 肝功能进一步恶化最终死亡。

结论: ALF 合并 TMA 是丙戊酸钠罕见的致死性不良反应, 需要引起高度重视。

5.治疗丙戊酸毒性相关的高氨血症: 一个不可预测的过程

Managing valproic acid toxicity-related hyperammonaemia: an unpredicted course

DOI: 10.1136/bcr-2020-241547

BMJ Case Rep. 2021 Apr 19;14(4):e241547.

Sandeep Pagali¹, Christopher Edquist², Nicholas O'Rourke³

一名 20 岁女性因故意过量服用丙戊酸而就诊。短期或长期使用丙戊酸可导致高氨血症。长期使用的轻度高氨血症大多无症状, 但也可能出现脑病。急性丙戊酸毒性导致显著的高氨血症, 这可导致脑病。左卡尼汀是丙戊酸毒性相关的高氨血症的首选治疗药物。对于严重的脑病病例也可以考虑间歇性血液透析。据我们所知, 这是第一个明确显示停用左卡尼汀后症状复发和高氨血症的病例报告。我们建议左卡尼汀治疗至少 72 小时, 停用左卡尼汀后再监测 24 小时症状复发和高氨血症。

6.加巴喷丁相关的可能肝毒性

[Hepatotoxicity probably associated with gabapentin]

PMID: 34232226 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232226/>

ev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021 Jun 14;59(2):157-162.

Marisol Contreras-Mota¹, Viviana Rosales-Cortés¹

简介: 加巴喷丁是一种抗惊厥药, 用于治疗神经性疼痛的辅助药物; 很少有病例报告它是导致急性肝损伤的原因。

临床病例: 56 岁男性患者, 有血液透析慢性肾病病史, 诊断为腰椎狭窄, 加巴喷丁治疗后出现急性肝损伤, 可能继发于加巴喷丁且在暂停该药物后缓解。

结论：加巴喷丁缺乏肝脏代谢故其引起肝损伤的机制尚不清楚；然而有报道称其可能引起肝毒性，因此应针对每位患者个体化使用。

环境毒理

1.地西洋的氯化消毒副产物扰乱细胞代谢并诱导斑马鱼幼虫的行为毒性

Chlorinated disinfection byproducts of diazepam perturb cell metabolism and induce behavioral toxicity in zebrafish larvae

DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112416

Ecotoxicol Environ Saf 2021 Sep 1;220:112416

Xiaoyong Huang¹, Xiaole Zhao², Xin Zhang³

在水处理过程中不断产生氯化消毒生成的大量副产品。这些新出现污染的潜在风险在很大程度上仍然未知。在此我们通过实验确定细胞和斑马鱼暴露于地西洋 (DZP) 氯化消毒副产物的风险。对于巨噬细胞原始 264.7 细胞，10 mg/L 下消毒副产物 (MACB 和 MBCC) 的细胞毒性大于 DZP。我们进一步发现，通过靶向代谢组学方法，MBCC 对甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸和核黄素代谢的影响远大于 DZP。此外，MBCC 显著降低了原代胚胎大鼠 (Sprague-Dawley SD) 海马神经元中动作电位的峰值幅度。我们最终确定了斑马鱼幼鱼中 DZP 和副产品的行为毒性。在暴露于 MBCC72 小时后斑马鱼的最大游泳活动和峰值持续时间显著降低。总之，这些发现表明 MBCC 对公共卫生构成了严重压力。

药物指南

1.使用半衰期长的缓释和速释抗癫痫药物来提高癫痫患者的依从性：临床医生指南

Use of extended-release and immediate-release anti-seizure medications with a long half-life to improve adherence in epilepsy: A guide for clinicians

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107993

Epilepsy Behav. 2021 May 7;120:107993.

Barry E Gidal¹, Jim Ferry², Larisa Reyderman³, Jesus E Piña-Garza⁴

抗发作药物 (ASM) 依从性差与癫痫患者的突破性发作和潜在的毒性增加有关。具有长半衰期 ($t_{1/2}$) 且允许每日一次给药的缓释 (ER) 药物和速释 (IR) 药物 (例如吡仑帕奈、唑尼沙胺、拉莫三嗪 [IR、ER] 和托吡酯 [ER])

较之短 $t_{1/2}$ 需要每日多次给药的 ASM 有许多优点。这些优势包括给药方案的简化、药丸负担的减少以及血清药物浓度峰谷波动的减少，这可能与不良反应和癫痫发作的风险降低有关。这些特性在提高患者对治疗的依从性方面具有更广泛的意义。本文旨在作为临床医生的实用指南，概述缓释 ASM 和长 $t_{1/2}$ 的特征 IR ASM 在患者依从性和药代动力学“宽恕”（错过剂量后）的背景下是有利的。此外，我们注意到提高依从性的努力不应仅仅依赖于药物给药方案和药物药代动力学，而应成为更广泛策略的一部分，包括治疗药物监测、改善医疗保健提供者-患者对话、患者教育和使用“提醒”技术。

2. SNO 和 EANO 实践指南更新: 新诊断脑肿瘤患者的抗惊厥预防

SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors

DOI: 10.1093/neuonc/noab152

Neuro Oncol. 2021 Jun 26;noab152.

Tobias Walbert¹, Rebecca A Harrison², David Schiff³

目的: 更新 2000 年美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)关于新诊断脑肿瘤患者抗惊厥预防的医疗参考基准。

方法: 采用 2017 年制定的 AAN 方法，利用 PubMed、EMBASE、Cochrane 和 Web of Science 数据库进行系统的文献综述。这些研究根据 AAN 治疗或因果关系的证据(I-IV 级)进行评定。

结果: 选择 37 篇文章进行最终分析。有少数的高水平和一级研究以及较多的二级和三级研究。AAN 确认了这些指南的价值。

建议: 对于没有癫痫发作的新诊断脑瘤患者，临床医生不应处方抗癫痫药(AEDs)来降低癫痫发作的风险(A 级)。在接受手术的脑肿瘤患者中，没有足够的证据推荐使用抗癫痫药物来降低围手术期或术后癫痫发作的风险(C 级)。没有足够的证据支持处方的丙戊酸或左乙拉西坦可延长无进展或总生存期(C 级)。医生可以考虑使用左乙拉西坦而不是旧一代抗癫痫药以减少副作用(C 级)。没有足够的证据支持根据肿瘤的位置、组织学、分级、分子/影像学特征可以决定是否处方预防性用药(U 级)。

新药研发

1.大麻素、相关植物大麻素和 5-氟大麻素在 Dravet 综合征小鼠模型中具有抗惊厥特性

Cannabichromene, Related Phytocannabinoids, and 5-Fluoro-cannabichromene Have Anticonvulsant Properties in a Mouse Model of Dravet Syndrome

DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00677

ACS Chem Neurosci. 2021 Jan 20;12(2):330-339.

[Lyndsey L Anderson](#)^{1,2,3}, [Adam Ametovski](#)^{1,3,4}, [Jia Lin Luo](#)^{1,3,5}

基于大麻的产品越来越多地用于治疗难治性儿童癫痫，如 Dravet 综合征。大麻含有至少 140 种被称为植物大麻素的萜酚化合物。其中包括已知的抗惊厥化合物大麻二酚 (CBD) 和几种在动物模型中显示出新兴抗惊厥特性的分子。Cannabichromene (CBC) 是一种植物大麻素，经常在儿童癫痫患者社区使用的手工大麻油中检测到。在这里我们评估小鼠腹腔给药后 CBC、大麻二酚酸 (CBCA)、大麻二酚 (CBCV) 和大麻二酚酸 (CBCVA) 的大脑和血浆药代动力学特征。然后在 *Scn1a*^{+/-} Dravet 综合征小鼠模型针对发热诱发癫痫发作测试每种药物的抗惊厥潜力。CBC 系列中的所有植物大麻素都很容易被吸收并显示出良好的脑部通透性（脑 - 血浆比率范围从 0.2 到 5.8）。CBC、CBCA 和 CBCVA 的抗惊厥功效很明显，每个都显著提高了 *Scn1a*^{+/-} 小鼠全身强直阵挛发作的温度阈值。我们合成了 CBC 的氟化衍生物 (5-氟-CBC)，与母体 CBC 分子相比它显示出更好的脑通透性，但没有任何更强的抗惊厥作用。由于 CBC 及其衍生物在难治性小儿癫痫模型中具有抗惊厥作用，它们可能部分解释手工大麻油在患者体内具有抗惊厥作用的机制。

2. 选择性脂肪酸酰胺水解酶抑制剂作为潜在的新型抗癫痫药

Selective Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors as Potential Novel Antiepileptic Agents

DOI: 10.1021/acschemneuro.1c00192

ACS Chem Neurosci. 2021 May 5;12(9):1716-1736.

[Alessandro Grillo](#)¹, [Filomena Fezza](#)², [Giulia Chemi](#)¹

颞叶癫痫是最常见的癫痫形式，目前的抗癫痫药物对许多患者无效。内源性大麻素系统与对发作的按需保护反应有关。阻断内源性大麻素分解代谢会引起抗癫痫作用，而不会产生精神作用。我们在此报告发现了选择性 anandamide 分解代谢酶脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH) 抑制剂，该抑制剂具有良好的抗癫痫功效，从对我们的原型抑制剂 2a 的进一步研究开始，在两种啮齿动物癫痫模型中进行测试时，2a 降低了毛果芸香碱诱发的癫痫持续状态的严重程度和海马最大齿状突激活的延长。值得注意的是，2a 不影响海马齿状回的长期突触可塑性。这些数据促使我们进一步努力发现新的抗癫痫药，开发一组新的 FAAH 抑制剂 (3a - m)。生物学研究强调 3h 和 3m 是有待进一步研究的最佳性能类似物。在基于细胞的研究中，使用神经母细胞瘤细胞系，3h 和 3m 可以通过降低 NF-κB p65 的 DNA 结合活性来减少炎症状态而没有细胞毒性作用。3h 排除了心脏不良反应 (Langendorff 灌注大鼠心脏)。最后，新的模拟 3h 降低了毛果芸香碱诱发的癫痫持续状态的严重程度，如对 2a 所观察到的。

3. 合成树脂酸衍生物选择性开放 hK_v 7.2/7.3 通道并预防癫痫发作

Synthetic resin acid derivatives selectively open the hK_v 7.2/7.3 channel and prevent epileptic seizures

DOI: 10.1111/epi.16932

Epilepsia. 2021 Jun 4.

Nina E Ottosson¹, Malin Silverå Eineby¹, Xiongyu Wu²

目的: 大约三分之一的癫痫患者为耐药性癫痫。因而需要更好的药物治疗。人类电压门控钾通道 hK_v 7.2/7.3 是激活该通道化合物的有效抗癫痫靶点。在之前的研究中, 我们已经表明树脂酸衍生物可以激活 hK_v 7.2/7.3 通道。在这项研究中, 我们评估这些通道激活剂是否有可能被开发成一种新型的抗癫痫药。为此我们研究了它们的构效关系和对 hK_v 7.2/7.3 通道的作用位点, 明确其是否有心血管系统不良反应及其潜在的抗癫痫作用。

方法: 离子通道在非洲爪蟾卵母细胞或哺乳动物细胞系中表达, 并用双电极电压钳或自动膜片钳技术进行探索。用等长张力记录研究心血管系统副作用。在斑马鱼幼鱼电生理模型中研究抗癫痫活性。

结果: 在 hK_v 7.2/7.3 上测试了十四种树脂酸衍生物。最有效的通道激活剂为被卤化并具永久负电荷的磺酰基。这些化合物不与其他 hK_v 7.2/7.3 通道激活剂、瑞替加滨或 ICA-069673 的位点结合。相反, 它们与 S4 电压感应螺旋中最大的细胞外门控电荷相互作用, 其效应与电静息机制一致。这些化合物改变了 hK_v 7.4 的电压依赖性, 但与瑞替加滨相比, 对最大电导没有影响。与上述数据一致, 这些化合物的平滑肌松弛作用不如瑞替加滨。这些化合物对 hK_v 11.1、hNa_v 1.5 或 hCa_v 1.2 的电压依赖性 or hK_v 11.1 的振幅几乎没有影响。最后, 几种树脂酸衍生物在斑马鱼幼鱼模型中具有明显的抗癫痫作用。

意义: 上述树脂酸衍生物有望成为新的抗癫痫药物, 与瑞替加滨相比, 副作用风险降低。

4.C-11——一种新的抗癫痫候选药物: 评估所选药物在小鼠最大电休克诱发模型中的物理化学性质和对保护作用的影响

C-11, a New Antiepileptic Drug Candidate: Evaluation of the Physicochemical Properties and Impact on the Protective Action of Selected Antiepileptic Drugs in the Mouse Maximal Electroshock-Induced Seizure Model

DOI: 10.3390/molecules26113144

Molecules. 2021 May 24;26(11):3144.

Mirosław Zagaja¹, Aleksandra Szewczyk¹, Joanna Szala-Rycaj¹

C-11 是一种衍生自 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) 丙酰胺的杂化化合物, 具有广谱抗惊厥活性和低神经毒性。本研究目的是确定 C-11 对各种抗癫痫药物 (即卡马西平 CBZ、拉考沙胺 LCM、拉莫三嗪 LTG 和丙戊酸 VPA) 对小鼠最大电击诱发癫痫发作 (MES) 的保护作用的影响以及其神经保护和物理化学/药代动力学特性。结果表明, 在 MES 测试中, C-11 (30 mg/kg, ip) 显著增强 LCM ($p < 0.001$) 和 VPA ($p < 0.05$) 的抗惊厥作用, 但不增强 CBZ 和 LTG 的抗惊厥作用。C-11 (30 mg/kg) 单独或与其他抗惊厥药物的组合 (在其 ED₅₀ 来自 MES 测试的值) 在烟囱中测定的骨骼肌力量和长期记忆、握力和被动回避测试中影响了运动协调。药代动力学特征表明, C-11 对小鼠 LCM 或 VPA 的总脑浓度没有影响。在单次给药毛果芸香碱后, 对 C-11 的神经保护特性进行的定性分析表明, 该物质对受试动物没有保护作用。物理化学特性测定表明, C-11 符合 Lipinski 和 Veber 规则以及胃肠吸收和脑通透性预测所产生的药物相似性要求, 这对于 CNS 活性化合物极为重要。

5. 新型 3-(2-氯苯基)-和 3-(3-氯苯基)-2,5-二氧-吡咯烷-1-基-乙酰胺的合成、抗惊厥和镇痛活性

Synthesis, Anticonvulsant, and Antinociceptive Activity of New 3-(2-Chlorophenyl)- and 3-(3-Chlorophenyl)-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl-acetamides

DOI: 10.3390/molecules26061564

Molecules. 2021 Mar 12;26(6):1564.

Małgorzata Góra¹, Anna Czopek¹, Anna Rapacz²

合成新系列的 3-(2-氯苯基)-和 3-(3-氯苯基)-吡咯烷-2,5-二酮-乙酰胺衍生物作为潜在的抗惊厥和镇痛剂。获得的化合物在以下癫痫急性模型中进行了评估：最大电休克(MES)、精神运动 (6 Hz, 32 mA) 和皮下戊四唑 (sc PTZ) 癫痫试验。活性最强的物质-3-(2-氯苯基)-1-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-2-氧乙基}-吡咯烷-2,5-二酮 (6) 表现出较多有益的 ED 50 和保护指数值高于参考药物-丙戊酸 (MES 测试中分别为 68.30 mg/kg 与 252.74 mg/kg 和 6 Hz (32 mA) 测试中分别为 28.20 mg/kg 与 130.64 mg/kg)。由于抗惊厥药物在神经性痛治疗中通常有效，因此还在强直性疼痛的福尔马林模型中研究了两种有希望的化合物 (即 6 和 19) 的镇痛活性。此外，对于上述化合物确定了对电压门控钠和钙通道以及 GABA A 和 TRPV1 受体的亲和力。因此，最有活性的化合物 6 最可能的分子作用机制依赖于与神经元电压敏感钠 (位点 2) 和 L 型钙通道的相互作用。还测试了化合物 6 和 19 的神经毒性和肝毒性，没有表现出明显的细胞毒性作用。

6. 老药丙卡因脂质体水凝胶制剂治疗癫痫的新应用

New application of an old drug proparacaine in treating epilepsy via liposomal hydrogel formulation

DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105636

Pharmacol Res. 2021 Apr 29;169:105636.

Abdoh Taleb¹, Ya-Ping Zhou², Ling-Tong Meng¹

Proparacaine (PPC) 是一种先前发现的局部麻醉剂，通过阻滞中央型 Nav1.3 通道用于眼科验光和手术。在这项研究中，我们发现盐酸丙卡因 (PPC-HCl) 在毛果芸香碱诱发的癫痫小鼠中发挥了急性强效抗癫痫作用。更重要的是，用 PPC-HCl 长期治疗完全终止了自发性复发性癫痫发作而没有明显的毒性。通过全基因组规模的转录组学分析评估，用 PPC-HCl 长期治疗不会引起明显的细胞毒性、神经精神不良反应、肝毒性、心脏毒性甚至基因毒性。只有在高剂量 (50 mg/kg) 时，心电图测得的 QRS 间期才略有延长，这与左乙拉西坦的影响相似。尽管如此，为了克服这个潜在的问题，我们采用可以减轻心脏毒性的脂质体包封策略，制备了一种含有 PPC-HCl 的水凝胶用于缓释。将含有脂质体 PPC-HCl 的热敏壳聚糖基水凝胶植入皮下组织，可在不影响 QRS 间期的情况下，立

即和持久地缓解癫痫小鼠的自发性复发性癫痫发作。因此，这种新的丙卡因脂质体水凝胶制剂可以开发为治疗癫痫的透皮贴剂，避免临床上目前抗癫痫药物长期治疗后的严重毒性。

7.植物大麻素在癫痫治疗中的功效：新方法和最新进展

Efficacy of Phytocannabinoids in Epilepsy Treatment: Novel Approaches and Recent Advances

DOI: 10.3390/ijerph18083993

Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr 10;18(8):3993.

Aaron M Farrelly¹, Styliani Vlachou¹, Konstantinos Grintzalis²

癫痫是一种神经系统疾病，以反复发作为特征，影响整个确诊群体。目前，该疾病无法治愈，并且很大一部分患者被认为患有难治性癫痫 (TRE)。如果两种或多种抗癫痫药 (AED) 未能缓解癫痫发作，则患者被视为 TRE。传统 AED 的这种低效性，加上它们不受欢迎的副作用，促使研究人员考虑替代治疗。植物大麻素长期以来一直用作治疗药物，delta-9-THC ($\Delta 9$ -THC) 因其治疗潜力而广受关注。这种对 $\Delta 9$ -THC 的聚焦不利于分析在大麻植物中发现的大量其他植物大麻素。本综述的总体目标是探索其他新型植物大麻素及其在癫痫治疗中的地位。当前致力于通过探讨大麻二醇 (CBD)、大麻二黄酮 (CBDV)、 δ -9-四氢大麻酚 ($\Delta 9$ -THCV) 和大麻酚 (CBG) 抗惊厥作用的分子靶点来实现这一目的。此外，本综述将对当前与上述植物大麻素和癫痫症状治疗相关的临床前和临床数据进行探索。具体参照癫痫年轻的成人和青少年人群，在上述环境中对 CBD、CBDV、 $\Delta 9$ -THCV 和 CBG 的探索可以指导未来研究，并有助于进一步了解植物大麻素在癫痫治疗中的作用。目前，需要在该领域进行更多研究才能得出结论。

8.发现 HN37 作为一种有效且化学稳定的抗癫痫候选药物

Discovery of HN37 as a Potent and Chemically Stable Antiepileptic Drug Candidate

DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c02252

J Med Chem. 2021 May 13;64(9):5816-5837.

Yang-Ming Zhang^{1,2}, Hai-Yan Xu^{1,3}, Hai-Ning Hu¹

我们之前报道过 P-retigabine (P-RTG)，一种在 RTG 接头的氮原子上带有炔丙基的 retigabine (RTG) 类似物，显示出中等的抗惊厥功效。最近，我们的进一步努力导致了 HN37 (pynegabine) 的发现，它在删除邻位 $-NH_2$ 基团并将两个相邻的甲基安装到氨基甲酸酯基序后表现出令人满意的化学稳定性。HN37 对神经元 Kv7 通道具有增强的激动效应并在一系列临床前癫痫模型在体实验中表现出很高的功效，包括最大电击试验和 6 Hz 耐药性边缘叶癫痫模型。HN37 具有更高的化学稳定性、强大的疗效和更好的安全性，已在中国进入临床治疗癫痫的临床试验。

9.评价 80% 甲醇根皮提取物和 *Pentas schimperiana* (A. Rich.) Vatke (茜草科) 对瑞士白化小鼠的抗惊厥活性

Evaluation of Anticonvulsant Activity of 80% Methanolic Root Bark Extract and Solvent Fractions of *Pentas schimperiana* (A. Rich.) Vatke (Rubiaceae) in Swiss Albino Mice

DOI: 10.1155/2021/6689879

Adv Pharmacol Pharm Sci. 2021 Jun 7;2021:6689879.

Nebeyi Fisseha¹, Workineh Shibeshi², Daniel Bisrat³

背景: 癫痫是最常见的严重神经系统疾病之一, 由于抗癫痫药物的疗效有限和负面特性, 导致该病较高的发病率和死亡率。药用植物被认为是具有潜在治疗作用的新化学物质的重要来源。*Pentas schimperiana* (A. Rich.) Vatke 是埃塞俄比亚传统医学中用于治疗癫痫的药用植物。然而其抗惊厥活性缺乏科学研究。因此, 本研究旨在评估 80% 甲醇根皮提取物和 *Pentas schimperiana* (A. Rich.) Vatke 溶剂馏分对小鼠的抗惊厥活性。

方法: 通过使用戊四唑和最大电休克诱发癫痫试验来评价抗惊厥活性。用不同极性的溶剂, 即氯仿、丁醇和水对 80% 甲醇根皮提取物进行连续分馏。测试组接受公斤体重 100、200 和 400mg 的提取物及其溶剂部分。

结果: 与对照相比, 较高剂量的 ME400 和 BF400 在戊四唑和最大电击诱发的癫痫试验中均表现出显著的 ($p < 0.001$) 抗惊厥作用。然而, 氯仿组分仅在 PTZ 诱发的癫痫模型中具有明显的 ($p < 0.001$) 抗惊厥作用, 而水性组分在两种癫痫诱发模型中的抗惊厥活性最低。*Pentas schimperiana* (A. Rich.) Vatke 根皮提取物的植物化学筛选揭示了生物碱、皂苷、黄酮类化合物、酚类、类固醇、萜类化合物和单宁的存在。

结论: 本研究表明该植物具有抗惊厥活性, 被认为是开发新抗癫痫药物的潜在来源。

10.Pergularia daemia 水乙醇提取物可保护小鼠免受戊四唑点燃引起的癫痫发作、氧化应激和神经炎症

Pergularia daemia hydro-ethanolic extract protects against pentylenetetrazole kindling-induced seizures, oxidative stress, and neuroinflammation in mice

DOI: 10.1016/j.jep.2021.114338

J Ethnopharmacol. 2021 Jun 16;279:114338.

Antoine Kavaye Kandeda¹, Fleur Clarisse Okomolo Moto², Rigobert Espoir Mbomo Ayissi³

民族药理学相关性: 大约 30%的癫痫无法被现有抗癫痫药物控制。因此需要开发更有效的抗癫痫药物, 药用植物为新化合物提供了有吸引力的来源。Pergularia daemia (Asclepiadaceae) 在喀麦隆传统医学中用于治疗中风、贫血、炎症和癫痫。最近传统治疗师声称, 对难治性癫痫发作, P. daemia 根的水乙醇提取物比水提取物更有效。

研究目的: 在戊四唑点燃小鼠颞叶癫痫模型中研究 P. daemia 乙醇提取物的抗癫痫作用及其可能机制。

材料与amp;方法: 小鼠分为 8 组, 处理如下: 正常组给予蒸馏水 (10ml/kg, po), 对照组给予蒸馏水 (10ml/kg, po), 乙醇组给予乙醇 (5%, po), 阳性对照接受丙戊酸钠 (300 mg/kg, po), 测试组接受 P. daemia 水乙醇 (HE) 提取物 (1.6、4、8 和 16 mg/kg, po)。所有组均通过 11 次戊四唑 (PTZ) (35 mg/kg, ip) 注射点燃, 每隔一天 (48 ± 2 h) 注射一次直至点燃, 即连续两次发生第 5 阶段癫痫发作。一周后, 即第 29 天, 小鼠接受单次较低剂量的 PTZ (25 mg/kg, ip), 该剂量不会诱发正常小鼠的癫痫发作, 但会导致癫痫易感和行为改变的小鼠癫痫发作。点燃程序完成后, 进行莫里斯水迷宫、被动回避和旷场实验。之后对动物实施安乐死, 取出海马以评估 GABA-转氨酶 (GABA-T)、L-谷氨酸脱羧酶 (L-GAD) 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 的水平。氧化应激和神经炎症标志物也被量化。最后进行海马组织学分析。

结果: PTZ 点燃在对照小鼠中诱发肌阵挛抽搐和全面强直阵挛发作。然而, 与丙戊酸钠相比, P. daemia 的 HE 提取物 (4-16 mg/kg) 对小鼠肌阵挛抽搐和全面强直-阵挛发作有明显保护作用。此外, HE 提取物 (1.6-16 mg/kg) 显著提高了癫痫发作评分, 同时显著减轻了癫痫引起的认知障碍。HE 提取物可逆转 PTZ 点燃诱导的 GABA、GABA-T 和 L-GAD 含量显著变化以及氧化应激和神经炎症改变, 可能与其抗癫痫机制相关。HE 提取物的所有上述活性都通过其对海马神经元丢失的保护作用得到证实。

结论: P. daemia 的 HE 提取物保护小鼠免于诱发癫痫发作和认知障碍, 并且比广泛使用的抗癫痫药物丙戊酸钠的作用更大。这些作用可能由神经调节、抗氧化和抗炎活性介导, 因此表明具有神经保护作用。这些发现有助于解释 P. daemia 的 HE 提取物在喀麦隆传统医学中治疗癫痫的有益用途。

11. 新杂环系统的合成和神经活性: 吡咯并[3,2-*d*]吡咯并[1,2-*a*]嘧啶、吡咯并[3,2-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶和吡咯并[3', 2':4,5]嘧啶[1,2-*a*]氮杂

Synthesis and Neurotropic Activity of New Heterocyclic Systems: Pyridofuro[3,2-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines, Pyridofuro[3,2-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidines and Pyridofuro[3',2':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azepines

DOI: 10.3390/molecules26113320

Molecules. 2021 Jun 1;26(11):3320.

Samvel N Sirakanyan ¹, Domenico Spinelli ², Athina Geronikaki ³

背景: 神经障碍、焦虑、神经症样障碍和压力情况很普遍。苯二氮卓类镇静剂已被发现是最有效的抗焦虑药物之一。苯二氮卓类药物的药理作用是由于它们与超分子膜 GABA- α -苯二氮卓受体复合物的相互作用, 与 Cl⁻离子载体相连。苯二氮卓类药物增强 GABA 能传递, 这导致了对 GABA 在焦虑中的作用的研究。对抗焦虑药和抗惊厥药的研究涉及谷氨酸能、5-HT 能物质和神经肽。然而, 这些众所周知的抗焦虑药、抗惊厥药和认知增强剂 (促智药) 中的每一种都被反复报告有许多副作用。

目的: 考虑到癫痫在世界范围内的影响持续扩大, 我们已将注意力集中在该领域新药的发现上。因此, 我们的目标是合成和研究具有抗癫痫(抗惊厥)作用的新化合物, 而不仅限于具有活性。

方法: 对于化合物的合成, 使用和开发了经典的有机方法。为了评价生物活性参考一些抗惊厥药和精神药物的方法。

结果: 作为多步反应的结果, 获得了 26 个新的五元杂环系统。对整套设计的分子进行抗惊厥活性的 PASS 预测, 活性 Pa 值的范围为 0.275 至 0.43。所研究的化合物对戊四唑 (PTZ) 癫痫发作、抗氨基硫脲作用以及一些精神作用具有保护作用。生物测定证明, 一些研究的化合物通过与戊四唑的拮抗作用显示出高抗惊厥活性。化合物的毒性很低并且在研究的剂量下不会引起肌肉松弛。根据对精神活性的研究发现所选化合物对“旷场实验”和“高架十字迷宫”(EPM) 模型具有激活行为和抗焦虑作用。获得的数据表明咪啉衍生物的抗焦虑(抗焦虑)活性, 在化合物 **6n**、**6b** 和 **7c** 中尤其显著。所研究的化合物增加了“强迫游泳”(FST) 模型上第一次固定的潜伏时间, 并表现出类似于地西洋的一些抗抑郁作用。对接研究表明, 化合物 **6k** 与 GABA_A 受体的活性位点紧密结合, 其评分函数值估计结合自由能 (ΔG) 为 -7.95 kcal/mol, 而化合物 **6n** 显示出最佳对接评分, 似乎是 SERT 转运蛋白和 5-HT_{1A} 受体的双重抑制剂。

结论: 所选化合物具有抗惊厥、活化行为和抗焦虑作用, 同时表现出一定的抗抑郁作用。

12.70% 乙醇提取物及其溶剂馏分蒿(Jacq. Ex Willd.) 对戊四唑诱发的小鼠癫痫发作的影响

Effect of 70% Ethanol Extract and its Solvent Fractions of *Artemisia afra* (Jacq. Ex Willd.) against Pentylentetrazole-Induced Seizure in Mice

DOI: 10.1155/2021/6690965

Evid Based Complement Alternat Med. 2021 Jun 17;2021:6690965.

Teketel Eristu Kediso^{1,2}, Tesfaye Tolessa², Fikirte Getachew³

简介: 艾草 (Jacq. ex Willd.), 俗称非洲艾草, 是一种芳香性极强的多年生草本植物, 是著名的药用植物, 号称治疗癫痫有效、安全。在埃塞俄比亚全植物提取物传统上用作抗癫痫药。研究的目的。

目的: 评估 *A. afra* 整个部分的水乙醇提取物和溶剂馏分对小鼠的抗惊厥作用。

材料和方法: 评估 *A. afra* 水乙醇提取物及其溶剂馏分对戊四唑 (PTZ) 诱发的小鼠惊厥的影响。PTZ 诱发惊厥的发作和持续时间由 *A. afra* 的水乙醇提取物及其溶剂馏分确定。使用单向方差分析 (ANOVA) 和事后 Tukey 多重比较检验分析数据。 $p < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

结果: *A. afra* 的水乙醇提取物, 所有三个剂量为 250、500 和 1000 mg/kg, 表现出明显延迟 (504.833 ± 62.835 * s; $p < 0.05$ *; 551.833 ± 47.69 p^* s; < 0.01 **; 和 808.333 ± 64.8 *** s; $p < 0.001$ ***, $p < 0.001$ *

** , 分别) 在平均惊厥发作和减少 (17.000 ± 1.88 *** s, $p < 0.05$ *; 13.0 ** s, $p < 0.05$ *; 13.0 **)* s, $p < 0.01$ * *; 和 7.833 ± 1.07 *** s, 分别为 $p < 0.001$) 与对照 (92.833 ± 13.006 s; 34.167 ± 3.683 s) 相比, 以剂量依赖性方式对抗 PTZ 诱发的惊厥的平均惊厥持续时间, 及其抗惊厥活性明显低于地西洋 (1001.167 ± 68.430 s; 4.500 ± 0.619 s)。然而, 溶剂部分对 PTZ 诱发的惊厥没有表现出抗惊厥活性。

结论: *A. afra* 的粗提取物对小鼠具有抗惊厥作用, 这可能归因于草药中存在的两种或多种活性成分的协同作用。

13.金雀花碱通过 $\alpha 7$ nAChRs 在大鼠颞叶癫痫模型中发挥抗癫痫作用

Cytisine Exerts an Anti-Epileptic Effect via $\alpha 7$ nAChRs in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy

DOI: 10.3389/fphar.2021.706225

Front Pharmacol. 2021 Jun 24

Jing-Jun Zheng ^{1,2}, Teng-Yue Zhang ¹, Hong-Tao Liu ¹

背景与目的: 颞叶癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病, 抗癫痫药物往往对其无效。越来越多的资料表明, 乙酰胆碱 (ACh) 和胆碱能神经递质参与了癫痫的病理生理过程。金雀花碱是一种 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChRs) 完全激动剂, 也是 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs 的部分激动剂, 已广泛应用于戒烟并在神经系统疾病中显示出神经保护作用。然而, 金雀花碱是否在治疗 TLE 中起作用尚不明确。

实验方法: 在本研究中, 匹罗卡品诱发的癫痫大鼠腹腔注射金雀花碱 3 周。用 $\alpha 7$ nAChR 特异性拮抗剂 α -银环蛇毒素 (α -bgt) 评价金雀花碱的作用机制。通过视频监控和 Morris 水迷宫任务检测大鼠癫痫发作和认知功能。尼氏染色和高尔基染色评价海马损伤和突触结构。此外还测定了谷氨酸、 γ -氨基丁酸 (GABA)、乙酰胆碱 (ACh) 和 $\alpha 7$ nAChR 的含量。

结果: 金雀花碱能显著降低 TLE 大鼠的惊厥和海马损伤, 改善认知功能, 抑制突触重塑。此外, 金雀花碱降低谷氨酸水平而不改变 GABA 水平, 增加在 TLE 大鼠海马的 ACh 水平和 $\alpha 7$ nAChR 表达。 α -bgt 拮抗上述作用。

结论与启示: 综上所述, 这些结果表明金雀花碱通过激活 $\alpha 7$ nAChR 对 TLE 大鼠具有抗癫痫和神经保护作用, 这与谷氨酸水平降低、突触重塑抑制和改善海马胆碱能传递有关。因此, 我们的研究结果不仅表明金雀花碱是一种很有前途的抗癫痫药物, 而且为 $\alpha 7$ nAChR 作为治疗 TLE 的新靶点提供了证据。

机制研究

1.抗癫痫药物硫加宾不直接靶向关键心脏离子通道 Kv11.1、Nav1.5 和 Cav1.2

Antiepileptic Drug Tiagabine Does Not Directly Target Key Cardiac Ion Channels Kv11.1, Nav1.5 and Cav1.2

DOI: 10.3390/molecules26123522

Molecules. 2021 Jun 9;26(12):3522.

[Magdalena Kowalska](#)¹, [Łukasz Fijałkowski](#)¹, [Monika Kubacka](#)²

替加宾是一种抗癫痫药物，用于治疗人类部分性癫痫发作。最近，发现这种药物可用于治疗多种非癫痫病症，包括焦虑、慢性疼痛和睡眠障碍。鉴于心动过速——由于心脏离子通道功能障碍导致的心律异常——是该药物最常报告的非神经系统不良反应之一，因此在本文中我们进行了药理学和数据分析以评估替加宾的应用。使用分子对接方法描述替加宾与人类电压门控离子通道 (VGIC) 模型的化学相互作用，获得的计算机分析结果表明，迄今为止在临床心脏病学中报道的替加宾不良反应不能直接归因于其与 VGIC 的相互作用。本研究的离体器官研究（即阻断钙内流特性测试）和在体（心电图研究）分析结果也证实了这一点。发现心动过速和其他替加宾引起的心脏并发症不是由于这种药物对心室去极化和复极化的直接作用。

其他药物

1.丙戊酸钠和叶黄素对毛果芸香碱白化大鼠癫痫模型神经保护作用的组织病理学和生化评估

Histopathological and Biochemical Assessment of Neuroprotective Effects of Sodium Valproate and Lutein on the Pilocarpine Albino Rat Model of Epilepsy

DOI: 10.1155/2021/5549638

Behav Neurol. 2021 Jun 3;2021:5549638.

[Aziza Rashed Al-Rafiah](#)¹, [Khlood Mohammed Mehdar](#)²

癫痫是最常见的神经系统疾病之一，其特征是持久易发生癫痫发作。氧化应激被认为直接参与导致癫痫的神经变性途径。大约有三分之一的癫痫患者没有得到有效的治疗。丙戊酸钠 (SVP) 是一种常用的抗癫痫药 (AED)，然而它有毒性作用。叶黄素 (L) 是一种类胡萝卜素，具有强大的抗氧化和抗炎特性。本研究目的是确定丙戊酸钠 (SVP) 和叶黄素 (L) 在毛果芸香碱 (PLC-) 诱发的癫痫大鼠模型中的神经保护作用。为了达到这个目的，50 只大鼠被随机分为五组。I 组：对照，II 组：接受 PLC（腹腔注射 400 mg/kg），III 组：接受 PLC + SVP（口服 500 mg/kg），IV 组：接受 PLC + SVP + L（口服 100 mg/kg），V 组：接受 (PLC + L)。计算 Racine 量表 (RC) 和癫痫发作的潜伏期。8 周后进行海马旋转性能和组织学研究。在海马匀浆中研究氧化应激。结果表明，与 PLC 组相比，SVP 和 L，单独或联合给药，显著降低了 RC 评分，显著延迟了 PLC 点燃开始的潜伏期，并改善了大鼠的旋转性能。此外，L 与海马匀浆中氧化应激的减少、血清肿瘤坏死因子- α 水平降低。从当前研究中获得的数据阐明了叶黄素在该模型中的显著神经保护、抗氧化和抗炎活性。总之，叶黄素与 AED 联合治疗可能是提高癫痫患者治疗效果的一种有前景的策略。

2.每周甲氨蝶呤可能会降低丙戊酸盐水平导致遗传性全面性癫痫复发

Weekly methotrexate may reduce valproate levels causing relapse of genetic generalized epilepsy

DOI: 10.1016/j.ebr.2021.100457

Epilepsy Behav Rep. 2021 May 7;16:100457.

Ajith Cherian¹, Sharath Chandra Shetty¹, K P Divya¹, Harini Pavuluri¹

在接受高剂量静脉内或鞘内甲氨蝶呤 (Mtx) 治疗白血病的癫痫患者中观察到癫痫发作，这是由于丙戊酸 (VPA) 水平降低。•每周长时间暴露于低剂量 Mtx 也可导致 VPA 水平降低导致本例中报告的癫痫复发。• Mtx 与 VPA 竞争结合白蛋白，因此较大比例的 VPA 未被结合并被肝脏迅速代谢，导致 VPA 水平下降。•了解抗癫痫药物的药理相互作用在癫痫治疗中至关重要。

3.左乙拉西坦相关易激惹和维生素 B6 对癫痫退伍军人的潜在作用

Levetiracetam-associated irritability and potential role of vitamin B6 use in veterans with epilepsy

DOI: 10.1016/j.ebr.2021.100452

Epilepsy Behav Rep. 2021 May 3;16:100452.

Emma Dreischmeier^{1,2}, Andrea Zuloaga², Robert J Kotloski^{2,3}

目标：左乙拉西坦是一种常用的抗发作药物 (ASM)，可能会引起烦躁、抑郁和愤怒。这些行为不良反应和个体风险因素的潜在机制仍然未知。缓解策略有限，包括停药、补充维生素 B6 或改用替代 ASM。主要针对儿科人群的几项回顾性研究和病例报告表明，补充维生素 B6 可能有助于减少与左乙拉西坦相关的烦躁。尽管成年患者的数据有限，而且没有退伍军人的数据。该项目为描述我们在补充维生素 B6 以减轻男性癫痫退伍军人与左乙拉西坦相关的烦躁不安方面提供初步经验。

方法：对 2015 年 1 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日威廉 S.米德尔顿纪念退伍军人医院的左乙拉西坦有效处方患者进行了回顾性图表分析。共筛选了 26 个图表。如果未使用维生素 B6 补充剂或在数据收集结束时死亡的患者被排除在外。比较基线特征，包括年龄、性别、合并症和伴随药物，然后分析图表以确定易怒的任何临床描述，包括对多次访视中症状变化的主观评估以及标准化工具的评分，包括患者健康问卷 (PHQ-9)、广泛性焦虑问卷 (GAD-7) 和/或成年癫痫患者易激惹 (I-EPI) 问卷。

结果：在 22 名患者中，有 20 名 (91%) 的数据可用。对于有可用数据的患者，9 例 (45%) 在补充维生素 B6 后表现出烦躁减轻，而 11 例 (55%) 没有表现出改善。

结论：该项目表明，补充维生素 B6 可能有助于减轻男性退伍军人人群中与左乙拉西坦相关的烦躁不安。这些结果支持未来的前瞻性对照研究，以进一步评估这种方法的有效性以及与退伍军人成功治疗相关的特征。

4.拉莫三嗪和 Stevens-Johnson 综合症的预防

Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention

PMID: 34092825 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092825/>

Psychopharmacol Bull. 2021 Mar 16;51(2):96-114.

Amber N Edinoff¹, Long H Nguyen¹, Mary Jo Fitz-Gerald¹

史蒂文斯-约翰逊综合征 (SJS) 是一种罕见的危及生命的疾病，其特征是严重的皮肤粘膜坏死表皮松解症。该病症以迟发型超敏反应为中心，其病因复杂，原因多样。排名第一的原因是与药物相关，包括磺胺类药物、抗癫痫药、别嘌呤醇和非甾体抗炎药。遗传学也发挥作用，因为某些种族中的几种人类白细胞抗原 (HLA) 基因型与特定药物不良反应有关。HLA-B*15:02 已在中国人和其他东南亚裔人群中被发现其增加对拉莫三嗪和卡马西平诱发 SJS 的易感性。此外，携带 HLAB*31:01 的日本患者和携带 HLA-B*44:03 的韩国人在接受相同的两种药物后，患 SJS 的风险也增加。在抗癫痫药中，最常与 SJS 相关的是拉莫三嗪——一种突触前电压门控钠通道抑制剂。拉莫三嗪是一种苯基三嗪类抗癫痫药物，适用于预防患者的局灶性和全面性癫痫发作，也用于双相情感障碍的单一疗法或辅助维持治疗。SJS 的发生并不是同一患者再次使用拉莫三嗪的严格禁忌征。为促进这一点，制造商制定了严格的再滴定给药方案，以促进成功重启拉莫三嗪。为了防止再次用药期间复发 SJS，必须考虑重新给药的时间和最初的皮疹严重程度。因此，为了防止 SJS 复发，初次接受拉莫三嗪治疗的患者是那些在过去 4 周内未发生过轻度初始皮疹的患者。FDA 建议在开始使用拉莫三嗪之前对患者进行与 SJS 相关 HLA 亚型测试。

5.速释固体口服剂型的生物豁免专论：卡马西平

Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Carbamazepine

DOI: 10.1016/j.xphs.2021.02.019

J Pharm Sci. 2021 May;110(5):1935-1947.

Mauricio A García¹, Rodrigo Cristofolletti², Bertil Abrahamsson³

回顾与评估基于 BCS 的生物豁免是否可以应用于含有卡马西平作为单一活性药物成分的速释 (IR) 固体口服剂型相关的文献。用于癫痫预防性治疗的卡马西平是一种不可电离的药物，在上消化道中通常遇到的 pH 值范围内无法做到“高度可溶”。此外，公开文献中的证据表明卡马西平是 BCS 2 类药物。然而，卡马西平的口服绝对生物利用度介于 70% 和 78% 之间，体内和体外数据均支持将卡马西平归类为高渗透性药物。由于治疗窗和中毒血浆水平范围重叠，卡马西平被认为具有较窄的治疗指数。由于这些原因，不建议对卡马西平 IR 片剂进行基于 BCS 的生物豁免。有趣的是，在 90% 的研究中，USP 溶出条件 (900 mL 水和 1% SLS，搅拌，75 rpm) 适当地区分了生物不等效产品，这可能是预测给定制剂是否与对照品生物等效的一种方法产品。

6.卡马西平对部分性癫痫患者情绪智力和正念的影响

Effect of carbamazepine on emotional intelligence and mindfulness in patients with partial epilepsy

DOI: 10.47391/JPMA.754

J Pak Med Assoc. 2021 Apr;71(4):1103-1106.

Amara Gul¹, Saima Mehreen²

目的: 评估卡马西平对癫痫患者情绪智力和正念的影响。

方法: 本病例对照研究于 2017 年 4 月至 2018 年 3 月在巴基斯坦木尔坦的 Nishter 医院、巴哈瓦尔布尔的巴哈瓦尔维多利亚医院和巴基斯坦巴哈瓦尔布尔的民用医院进行多次随访, 研究对象为部分性发作癫痫患者和健康对照。使用 BarOn 情商量表和认知和情感正念量表修订版收集基线数据。随后的数据在卡马西平治疗期间的滴定和维持阶段收集两次, 而对照组则不服用药物。数据采用 SPSS 20 进行分析。

结果: 80 例受试者中, 病例 40 (50%) 例, 平均年龄 37.92±9.09 岁, 对照组 40 (50%) 例, 平均年龄 37.80±9.00 岁。与对照组相比, 患者的情商和正念显著降低 ($p<0.001$)。与基线评分相比, 患者在治疗后表现出更好的情商和正念 ($p<0.05$)。

结论: 卡马西平可能有效改善癫痫患者的情商和正念。

7.左乙拉西坦治疗使突触前内吞机制水平正常化并恢复 *App* 基因敲入小鼠的非淀粉样蛋白原 APP 加工

Levetiracetam Treatment Normalizes Levels of Presynaptic Endocytosis Machinery and Restores Nonamyloidogenic APP Processing in *App* Knock-in Mice

DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00180

J Proteome Res. 2021 Jun 9.

Nalini R Rao¹, Jeffrey N Savas¹

毒性淀粉样蛋白- β ($A\beta$) 肽由淀粉样前体蛋白 (APP) 的连续蛋白水解裂解产生, 在阿尔茨海默病 (AD) 的初始阶段起着关键作用。越来越多的证据表明, $A\beta_{42}$ 在 AD 病理学的早期阶段诱导神经元回路过度兴奋。因此研究人员将调节兴奋性/抑制性失衡的疗法作为潜在的 AD 疗法进行了研究。例如, 左乙拉西坦, 一种用于抑制过度兴奋的非典型抗癫痫药物, 最近在 AD 领域引起了人们的兴趣, 尽管其确切的作用机制仍不清楚。本研究表明, 在具有淀粉样蛋白病理学改变的 APP 敲入小鼠模型中, 长期服用左乙拉西坦会降低皮质 $A\beta_{42}$ 水平并降低淀粉样蛋白斑块负担。此外, 我们使用基于多重串联质量标签定量质谱的蛋白质组学分析, 确定长期左乙拉西坦给药选择性地使突触前内吞蛋白水平正常化。最后, 我们发现左乙拉西坦选择性地降低了 β 羧基末端片段水平, 而全长 APP 的丰度保持不变。总之, 这项工作报告说明左乙拉西坦长期治疗通过使突触前内吞蛋白水平正常化和改变 APP 裂解倾向, 导致 $A\beta_{42}$ 水平和淀粉样蛋白斑块负担降低。这些新发现为先前报道的左乙拉西坦减轻 AD 病理的治疗价值提供了新证据。

8.使用卡马西平或左乙拉西坦单药治疗的尼日利亚癫痫女性的认知功能障碍

Cognitive dysfunction in Nigerian women with epilepsy on carbamazepine and levetiracetam monotherapy

DOI: 10.1002/brb3.2038

Brain Behav. 2021 Apr;11(4):e02038.

Luqman Ogunjimi¹, Joseph Yaria², Akintomiwa Makanjuola²

背景: 本研究旨在确定认知功能障碍的决定因素并比较卡马西平和左乙拉西坦对癫痫女性(WWE)认知的影响。

方法: 一项观察性研究纳入 87 名年龄在 16 至 40 岁之间的同意接受左乙拉西坦或卡马西平单药治疗的成年 WWE。在登记时使用基于采访者的问卷来获取受试者的人口统计学和临床信息。癫痫的诊断以临床为主,以脑电图 (EEG) 特征为依据,根据 2017 年国际抗癫痫联盟 (ILAE) 的推荐进行分类。Zung 自我报告抑郁量表 (ZSRDS) 用于评估受试者情绪。痴呆症社区筛查访谈 (CSID) 用于评估各认知领域。国家医院癫痫严重程度量表 (NHS-3) 用于评估疾病严重程度。

结果: 卡马西平组和左乙拉西坦组之间在除定向外的所有认知域均存在统计学差异。LEV 组的 CSID 总分为 59.2 (4.9) 而 CBZ 组为 57.2 (5.0); $p=0.005$ 。与全面性发作的患者 (62; IQR: 58-62) 相比,局灶性发作的患者 CSID 总分中位数 (58; IQR: 54-62) 较低, $p=0.012$ 。ZSRD 评分与 NHS-3 评分之间存在显著相关性; $\rho=0.30$, $p=0.007$ 。双变量分析显示 CSID 总分分别与 ZSRDS ($\rho: -0.65$)、BMI ($\rho: 0.22$) 和 NHSS-3 得分 ($\rho: -0.36$) 之间存在统计学上的显著相关性。然而, AED 对 CSID 评分的影响在多元分位数回归后消失,只有 ZSRDS 保留显著性。

结论: 抑郁症、癫痫发作的严重程度、类型和结构性病因与 WWE 的认知障碍有关。然而,在回归模型中只有抑郁症具有统计学意义。CBZ 组存在更多认知障碍风险限制了 LEV 优势的可能结论。

9.用左乙拉西坦治疗对弈诱发的癫痫成功预防发作

[Go-induced epilepsy treatment with levetiracetam successfully prevented seizures]

DOI: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001540

Rinsho Shinkeigaku. 2021 Mar 25;61(3):204-206

Keishiro Sato^{1,2}, Ayataka Fujimoto¹

关于下棋诱发癫痫的报道很少。我们在此报告一例下棋诱发癫痫及其发作期脑电图 (EEG) 的表现和治疗。一名 71 岁的男性在下围棋约 1 小时后因癫痫持续数分钟就诊于我院。发作期脑电图显示右侧顶叶起源的局灶性至双侧强直阵挛发作。他在比赛前服用了 500mg 左乙拉西坦, 他已维持癫痫无发作状态 1 年余。围棋诱发的癫痫被认为是局灶性发作, 可以在赛前用抗癫痫药物控制。

10. 癫痫药物（丙戊酸盐和拉莫三嗪）进入发育中的大鼠大脑

Entry of antiepileptic drugs (valproate and lamotrigine) into the developing rat brain

DOI: 10.12688/f1000research.52607.2

F1000Res. 2021 May 13;10:384.

[Samuel J Toll](#) ^{#1}, [Fiona Qiu](#) ^{#1}, [Yifan Huang](#) ¹

背景：癫痫妇女在怀孕期间是否继续抗癫痫药物治疗面临着艰难的选择，因为不受控制的癫痫发作会给母亲和胎儿带来很大的风险，但继续治疗可能会对婴儿的发育产生不利影响。本研究旨在评估抗癫痫药物进入发育中的大脑。

方法：麻醉怀孕、未怀孕的成年雌性、产后和胎鼠，腹腔注射不同剂量的丙戊酸盐和拉莫三嗪，单独或联合使用，均在临床范围内。包括注射液 ³H-标记的药物。30 分钟后获取脑脊液、血液和脑组织样本，使用液体闪烁计数测量放射性。一些动物还在整个妊娠期和新生儿期暴露于饲料中的丙戊酸盐。通过液相色谱与质谱联用 (LC-MS) 测量药物水平，结果以 CSF 或组织/血浆 % 作为药物进入指数给出。

结果：在小鼠孕 19 天(E19)和仔鼠产后 4 天(P4)时，丙戊酸进入大脑和 CSF 的比例高于成年鼠，但不具有剂量依赖性，胎盘转移在最高剂量 100mg/Kg 时显著增加。拉莫三嗪进入大脑仅在 E19 时呈剂量依赖性。长期丙戊酸盐治疗或丙戊酸盐和拉莫三嗪合用对两种药物的进入几乎没有影响，除了长期治疗减少了成年鼠中丙戊酸盐进入大脑。长期丙戊酸盐治疗后胎盘转移明显减少。成年鼠丙戊酸盐的 LC-MS 测量证实大鼠血浆值在临床范围内，并且 LC-MS 和 ³H-丙戊酸盐的 CSF/血浆和脑/血浆比率相似。

结论：结果表明，丙戊酸盐在发育中进入大脑可能更高，无论是否联合拉莫三嗪，屏障机制的能力几乎不受临床范围内剂量的影响。慢性丙戊酸盐暴露可能导致限制其进入大脑的细胞机制上调。拉莫三嗪的进入在不同年龄几乎没有差异且不依赖于剂量。

11. 未稀释的静脉左乙拉西坦的快速给药

Rapid administration of undiluted intravenous levetiracetam

DOI: 10.1111/epi.16961

Epilepsia. 2021 Jun 24.

[John Tyler Haller](#) ¹, [Sophia Bonnin](#) ¹, [John Radosevich](#) ¹

目标：操作延迟可能导致癫痫持续状态期间控制发作的时间欠佳。左乙拉西坦 (LEV) 是一种紧急控制抗癫痫药物，其副作用相对较少且易于监测。已发表的有限数据表明，未稀释的快速静脉推注 1000mg 或更少剂量的 LEV 的安全性和耐受性。本研究目的是评估静脉推注最高剂量 4500mgLEV 的安全性。

方法：这是对 2019 年 10 月 15 日至 2020 年 8 月 31 日在亚利桑那州凤凰城的一家大型学术医疗中心接受至少静推一剂未稀释 LEV 的成年患者的回顾性、观察性队列分析。感兴趣的结果包括未经稀释的 LEV 快速给药的安全性和耐受性。

结果：研究期间共纳入了 953 名独特的患者。51.9% 的患者被目击或怀疑癫痫发作，40.7% 的患者有癫痫或癫痫病史，LEV 作为一种新药作用于上述群体，共进行了 8561 剂未稀释的 LEV 静脉推注，其中 3674 次 (42.9%) 大于 1000mg。LEV 最常通过外周静脉给药 (79.1%)。在研究期间有 12 名患者记录了药物不良事件，其中 4 名可能与静推 LEV 直接相关。这些事件仅限于局部注射部位反应，包括发红、灼痛和外周静脉输液管丢失。

意义：未稀释 LEV 的快速静推给药安全且可耐受，剂量高达 4500 mg，允许快速给药在神经系统急症中至关重要。

12.卡马西平减少尖波-ripple 复合波并在体外海马切片中发挥突触特异性神经传递抑制作用

Carbamazepine Reduces Sharp Wave-Ripple Complexes and Exerts Synapse-Specific Inhibition of Neurotransmission in Ex Vivo Hippocampal Slices

DOI: 10.3390/brainsci11060787

Brain Sci. 2021 Jun 15;11(6):787.

Timothy A Simeone¹, Segewkal H Heruye¹, Joseph A Kostansek 4th¹

抗癫痫药物卡马西平 (CBZ) 的较高治疗浓度与认知副作用有关。海马尖波-ripple 复合波 (SPW-Rs) 被认为在安静和慢波睡眠期间参与记忆巩固。SPW-Rs 在 CA3 区生成并受多个突触输入的调节。在此我们使用多电极阵列来确定 CBZ 对 SPW-Rs 和多个海马突触的传递影响。我们的结果表明，CBZ 在治疗相关浓度 ($IC_{50} = 37 \mu M$) 改变了 ripple 的核心特征，这对信息处理和整合很重要。此外，CBZ 以突触特异性方式抑制神经传递。CBZ 抑制在内侧穿孔路径到 CA3 和苔藓纤维到 CA3 突触 (IC_{50} 分别为 30 和 $60 \mu M$) 中最有效，在内侧穿孔路径到齿状突颗粒细胞突触 ($IC_{50} \sim 120 \mu M$) 效果最低。这些结果表明 CBZ 对神经传递的突触特异性抑制减少了 SPW-Rs，并且其抑制 SPW-Rs 可能是 CBZ 治疗剂量下观察到的认知障碍的基础。

13.丙戊酸对脑代谢的药理学调节可诱导神经保护环境

Pharmacologic modulation of brain metabolism by valproic acid can induce a neuroprotective environment

DOI: 10.1097/TA.0000000000003026

J Trauma Acute Care Surg. 2021 Mar 1;90(3):507-514.

Umar F Bhatti¹, Alla Karnovsky, Isabel S Dennahey

目的：创伤性脑损伤 (TBI) 是创伤相关发病率和死亡率的主要原因。丙戊酸 (VPA) 已被证明可以在 TBI 后的最初几个小时内减小脑损伤的范围和肿胀程度。因为受伤的神经元对代谢变化很敏感，我们假设 VPA 治疗会改变周围脑组织的代谢特征，以创造一个神经保护环境。

方法：我们对猪进行了联合 TBI (12 毫米皮质撞击) 和失血性休克 (40% 血容量损失和 2 小时低血压), 并将它们随机分为两组 (n = 5/组): (1) 生理盐水 (NS; 3×出血量) 和 (2) NS-VPA (NS, 3×出血量; VPA, 150mg/kg)。6 小时后, 获取脑标本并使用 100 毫克病变周围组织进行代谢物提取。在正离子和负离子模式下使用反相液相色谱-质谱法分析样品, 并使用 MetaboAnalyst 软件分析数据。

结果：在非靶向反相液相色谱-质谱分析中, 我们分别在正离子和负离子模式下检测到 3,750 和 1,955 种代谢物。正离子模式下代谢物无显著差异, 而在负离子模式下, 167 种代谢物特征显著不同 ($p < 0.05$), 其中包括 VPA 衍生物。通路分析表明, 治疗组有几个通路受到影响, 包括不饱和脂肪酸的生物合成 ($p = 0.001$)。糖酵解/三羧酸 (TCA) 循环的靶向氨基酸分析表明, VPA 处理显著降低了兴奋性毒性氨基酸丝氨酸的水平 ($p = 0.001$)。

结论：丙戊酸可以在病灶周围组织中以代谢形式检测到。它还在 TBI 后的最初几个小时内诱导大脑的代谢变化, 以创造一个神经保护环境。

14. 外伤性脑损伤液体敲击损伤大鼠模型中单侧与双侧起始棘波放电对乙琥胺和卡马西平的敏感性

Sensitivity of unilateral- versus bilateral-onset spike-wave discharges to ethosuximide and carbamazepine in the fluid percussion injury rat model of traumatic brain injury

DOI: 10.1152/jn.00098.2021

J Neurophysiol. 2021 Jun 1;125(6):2166-2177.

Sean Tatum¹, Zachariah Z Smith¹, Jeremy A Taylor¹

近二十年来, 大鼠流体冲击损伤 (FPI) 后单侧发作的棘波放电 (SWD) 已被用作人类创伤后癫痫 (PTE) 复杂部分性癫痫发作的模型。这项研究确定了单侧与双侧皮质起病的 SWD 是否不同。在该实验中, 2 个月大的大鼠接受了严重的 FPI (3 atm) 或假手术, 并进行了长程视频皮质电图 (ECoG) 记录 (长达 9 个月)。抗癫痫药卡马西平 (CBZ) 和抗癫痫药乙琥胺 (ETX) 分别给药, 以确定它们是否分别选择性地抑制单侧和双侧起始的 SWD。在任何测量参数 (波形、频率范围、持续时间或与年龄相关的进展) 上, FPI 和对照组大鼠之间的 SWD 没有显著差异, 包括单侧 (~17%) 与双侧 (~83%) 发病。在 FPI 和对照大鼠中, 单侧发病的 SWD 优先起源于开颅手术的同侧, 这表明单侧发病的 SWD 与手术损伤有关而不是与 FPI 相关。ETX 可显著抑制单侧或双侧起始的 SWD, 而 CBZ 对任一类型的 SWD 均无影响。这些结果表明, 单侧或双侧起始的 SWD 具有类似于失神发作的药物敏感性, 并且与 PTE 的复杂部分性发作有很大不同。因此, FPI 后单侧发作的 SWD 不是 PTE 中发生的复杂部分性癫痫发作的模型, 它们用于寻找 PTE 的新治疗方法可能会适得其反, 新的和值得关注的与双侧发作的 SWD 相比, 大鼠的单侧发作的棘波放电 (SWD) 已被用于模拟人类创伤后癫痫 (PTE) 的复杂部分性癫痫发作, 而双侧发作的 SWD 被

认为反映了人类失神发作。在这里，我们表明外伤性脑损伤后单侧和双侧起始的 SWDs 都被抗失神药物乙琥胺抑制，并且不受抗癫痫药卡马西平的影响。我们建议单侧起始的 SWD 对研究 PTE 的机制或治疗没有用。

15. PXR 介导的 FABP4 表达促进丙戊酸诱导的 HepG2 细胞脂质积累

PXR-mediated expression of FABP4 promotes valproate-induced lipid accumulation in HepG2 cells

DOI: 10.1016/j.toxlet.2021.04.016

Toxicol Lett. 2021 Aug 1;346:47-56.

Liang Yan¹, Kun Yang², Suhua Wang³

丙戊酸盐 (valproic acid, VPA) 广泛用于癫痫的治疗。然而，据报道，接受 VPA 治疗的患者会出现肝脂肪变性等不良反应。核受体孕烷 X 受体 (PXR) 和脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) 是否参与了 VPA 诱导的脂肪变性的调控尚不清楚。在这项研究中，研究了 PXR 和 FABP4 在 VPA 诱导的 HepG2 细胞脂质积累中的作用。我们发现 VPA 以剂量依赖性方式增加了 PXR 和 FABP4 的表达。PXR 的敲除不仅减少了脂质积累，而且还削弱了 VPA 对 FABP4 的诱导，与此同时 PXR 的过表达增强了脂质积累和 FABP4 表达。而且，FABP4 的外源性表达增加了 VPA 引起的甘油三酯水平和脂质积累。总之，这些结果表明 PXR 介导的 FABP4 表达是由 VPA 引起的脂质积累的原因。

16. 慢性丙戊酸给药增强氧化应激，上调 IL6 并下调大鼠肝脏和大脑中的 Nrf2、Glut1 和 Glut4

Chronic valproic acid administration enhances oxidative stress, upregulates IL6 and downregulates Nrf2, Glut1 and Glut4 in rat's liver and brain

DOI: 10.1097/WNR.0000000000001663

Neuroreport. 2021 May 26.

Abdelaziz M Hussein¹, Amira Awadalla, Khaled M Abbas

丙戊酸 (VPA) 是一种强效抗癫痫药物，与多种神经和肝脏问题有关，尤其是增加其剂量和持续时间。这些问题可能起源于代谢并与葡萄糖稳态有关。因此，本研究调查了不同剂量和持续时间的 VPA 对肝脏和特定大脑区域中葡萄糖转运蛋白 (Glut1 和 Glut4)、氧化应激和炎症细胞因子 (IL-6) 表达的影响。72 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠随机分为三个相等的组：(1) 生理盐水组，(2) 200mg VPA 组和 (3) 400mg VPA 组。实验结束时，测定肝脏中 Glut1、Glut4 核因子类红细胞 2 相关因子 (Nrf2)、IL-6 和氧化应激标志物 [丙二醛 (MDA) 和谷胱甘肽 (GSH)] 的表达，评估纹状体、前额叶皮层 (PFC) 和小脑。我们发现施用 VPA (200 毫克和 400 毫克) 会导致不同组织中 Glut1 和 Glut4 的表达以剂量和时间依赖性方式显著降低 ($P < 0.01$)。此外，VPA (200 和 400 毫克) 导致 MDA 显著增加，不同时间组织中 GSH 减少。此外，VPA (200 和 400 mg) 引起 IL-6 表达的显著上调和 Nrf2 表达的下调 ($P < 0.01$)。结果表明，增加 VPA 治疗的剂量和时间会下调肝脏和大脑中的 Glut1

和 Glut4, 这可能会损害这些组织中的葡萄糖摄取。这种作用与肝脏和脑组织中氧化应激增强、nrf2 下调和 IL-6 上调有关。