



# 癫痫药物时讯

ANTI-EPILEPTIC DRUGS NEWS  
2022年3月(第二期)

本期责任编辑：王群  
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会  
卫材(中国)药业有限公司协助排版

## 药物..... 7

大麻二酚.....	7
1. 大麻二酚激活神经元 Kv7 通道。 .....	7
2. 大麻二酚与低剂量纳曲酮联合使用可增加化疗的体内外抗癌作用。 .....	7
3. 大麻二酚与难治性癫痫：父母和照护者对于参与同情用药计划的观点。 .....	8
4. 大麻二酚通过诱导宿主内质网应激和先天免疫反应抑制 SARS-CoV-2 的复制。 .....	8
5. 一项儿童发育耐药性癫痫性脑病中长期使用富含大麻二酚的医用大麻的前瞻性队列研究.....	9
6. 一种也含有大麻二酚的医用大麻产品中大麻色素的药代动力学和 $\Delta^9$ -四氢大麻酚:一项试点研究。 .....	9
7. CBD 通过抑制 cMPK2 介导的炎性小体促进口腔溃疡愈合。 .....	10
8. 大麻二酚(CBD)对结节性硬化症的治疗作用和不良事件的解决：随机对照 3 期试验 GWPCARE6 的事后分析。 10	
9. 长期大麻二酚治疗结节性硬化症患者癫痫发作:一项开放标签延长试验。 .....	11
10. 大麻二酚(CBD)的分子机制及治疗作用综述。 .....	12
布瓦西坦.....	12
1. 小儿癫痫患者静脉注射布瓦西坦的药代动力学、安全性和耐受性:一项开放标签试验。 .....	12
2. 布瓦西坦治疗有左乙拉西坦治疗史的难治性癫痫：一项回顾性结果分析。 .....	13
森巴考特.....	14
1. 第三代抗癫痫药物辅助治疗成人局灶起源的癫痫发作：一项系统回顾和网络荟萃分析。 .....	14
2. 加用森巴考特的有效性和安全性: C017 研究中根据联合抗癫痫药物作用机制分组的患者的事后分析。 ....	15
3. 森巴考特的药代动力学和安全性：一种新型抗癫痫药在日本裔和非日本裔健康患者中的对比。 .....	15
4. 评估森巴考特对 QT 间期影响的 I 期临床研究。 .....	16
吡仑帕奈.....	17
1. 加用吡仑帕奈治疗难治性癫痫:一项基于华中地区患者 6 个月治疗预后的单中心回顾性研究。 .....	17
2. CYP1A2 介导的吡仑帕奈代谢激活。 .....	17
3. 由患者报告的吡仑帕奈治疗成年癫痫患者的预后指标。 .....	18
4. 吡仑帕奈治疗肌萎缩性侧索硬化症:系统回顾和荟萃分析。 .....	19
5. 在日本成人和老年癫痫患者中，吡仑帕奈在真实世界中的有效性评估。 .....	19
6. 美国毒物中心报告的吡仑帕奈过量用药导致的临床效果和预后。 .....	20
7. 吡仑帕奈治疗散发性肌萎缩性侧索硬化症的随机 2 期研究。 .....	21
唑尼沙胺.....	21

1. 唑尼沙胺改善帕金森病模型中的小胶质细胞线粒体病.....	21
2. 唑尼沙胺引起的中毒性表皮坏死松解症中的谵妄.....	22
拉考沙胺.....	22
1. 拉考沙胺单药疗法用于治疗伴有中央颞部棘波的儿童癫痫.....	22
2. 病例报告：发作性运动诱发性运动障碍合并癫痫：我们能一石二鸟吗?.....	22
3. 拉考沙胺对青霉素诱导的癫痫持续状态模型的皮层脑电图和心电图的影响.....	23
4. 拉考沙胺诱导的人格改变：意想不到的不利影响.....	24
5. 拉考沙胺致儿童脂膜炎 1 例.....	24
6. 拉考沙胺剂量和血药浓度对日本小儿癫痫患者的临床影响：一项队列研究.....	24
7. 多重治疗下耐药性癫痫和严重残疾患者拉考沙胺治疗的有效性和耐受性：从观察性研究中发现的治疗优化 25	
醋酸艾司利卡西平.....	26
1. 醋酸艾司利卡西平对儿童的长期治疗效果：一项 6-16 岁儿童认知研究的开放标签扩展研究.....	26

## 临床研究..... 28

1. 日本癫痫患者卢非酰胺治疗药物监测：关注药物相互作用、耐受性和临床疗效.....	28
2. 卡马西平、苯妥英和口服抗凝剂：回顾性队列中的药物相互作用和临床事件.....	28
3. 对服用丙戊酸患者进行凝血评估的必要性的评估：一项回顾性横断面研究.....	29
4. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛的疗效.....	30
5. 加巴喷丁治疗间质性肺病相关性难治性咳嗽的疗效：一项随机、双盲和安慰剂对照临床试验的研究方案 30	
6. 埃塞俄比亚南部儿童对抗癫痫药物的依从性：一项横断面研究.....	31
7. 影响神经表面抗体相关自身免疫性脑炎继发性癫痫的成人患者停药的因素.....	31
8. 锂盐联合抗精神病药或抗惊厥药治疗双相情感障碍：比较临床反应和代谢变化.....	32
9. 丙戊酸治疗期间青少年肌阵挛性癫痫背景脑电图活动的对比分析：一项标准化、低分辨率、脑电磁断层扫描(sLORETA)研究.....	33
10. 自发和 TMS 相关的脑电图变化作为新的生物标记物来衡量抗癫痫药物的作用.....	33
11. 苯二氮卓类药物静脉注射对于 DRAVET 综合征癫痫持续状态的疗效.....	34
12. 左乙拉西坦治疗具有不同表型和遗传谱的 STXBP1 脑病的疗效.....	34
13. 左乙拉西坦和丙戊酸钠对癫痫患儿的联合作用：系统回顾和荟萃分析.....	35
14. 添加托吡酯治疗超重/肥胖精神分裂症患者的减重和症状学的随机、安慰剂对照试验.....	36
15. 抗癫痫药物单药治疗与卒中后癫痫患者死亡率的关系.....	36



16. 静脉注射丙戊酸钠对于激越的有效性和安全性：一项系统综述.....	37
17. 在 HLA-B*15: 02 阴性的中国人中 HLA-B*15: 11 状态和卡马西平引起的严重皮肤不良反应.....	38
18. 左乙拉西坦在神经危重症护理中预防癫痫发作：系统回顾和荟萃分析.....	39
19. 创伤性脑损伤后癫痫发作和认知结果：事后分析.....	40
20. 托吡酯降低冲动的有效性和安全性：一项常见临床应用的跨诊断系统评价和荟萃分析.....	40
21. 拉莫三嗪或左乙拉西坦合理治疗：选择哪一种？.....	41
22. 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症患者的听觉音位辨别、发音和语言障碍：一项病例对照研究.....	41
23. 苯妥英钠再暴露引起的药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物皮疹综合征(DRESS)：病例报告和系统回顾.....	42
24. 普瑞巴林治疗危重症复发性癫痫：一种有前途的辅助疗法，尤其是周期性癫痫.....	42
25. 美国儿童癫痫手术后的抗癫痫药物使用和医疗资源利用：一项当代全国横断面队列分析.....	43
26. 机器学习模型预测抗癫痫药物对家族遗传性全面性癫痫患者的疗效.....	44
27. 难治性癫痫患儿迷走神经刺激和药物治疗相关的住院费用.....	45

## 药物相关基因研究..... 46

1. 卡马西平在功能获得性 GRIA3 突变的病例中改善神经发育障碍.....	46
2. 左乙拉西坦对小鼠模型胎盘转运蛋白基因表达的影响.....	46

## 仿制药..... 48

1. 使用抗癫痫药物的障碍：国际抗癫痫联盟仿制药工作组的全球调查结果。.....	48
2. 萘咪酮衍生物对抗癫痫共病的潜力：体外、体内和计算机研究.....	48
3. 氘代类似物A2/3 选择性 $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂 (GABA <sub>K</sub> INE) 的代谢、药代动力学和抗惊厥活性.....	49

## 副作用..... 50

1. 维生素 E 挽救丙戊酸诱导大鼠模型的睾丸损伤：自噬作用.....	50
2. 伊朗人群中人类白细胞抗原与抗癫痫药物和抗生素相关的皮肤药物不良反应之间的相关性.....	50
3. 卡马西平致肝损伤时肝内前列腺素 E 水平的变化.....	51
4. 孕期抗癫痫药物浓度：孕产妇转归和神经发育相关的抗癫痫药物 (MONEAD) 研究结果.....	52

5. 妊娠期抗惊厥单药治疗对儿童的神经心理影响：苯巴比妥、卡马西平和苯妥英.....	53
6. 一例原发性抗磷脂综合征患者在维持性血液透析中出现慢性奥卡西平中毒.....	54
7. 癫痫妇女产前服用抗癫痫药物对婴儿运动和智力发育的不同影响.....	54
8. 口服抗癫痫药物会影响肠道细菌的生长和随后的宿主反应.....	55
9. 百里醌和苯妥英的潜在相互作用风险.....	55

## 环境毒理..... 57

1. 海洋酸化情景下菲律宾蛤仔对药物污染的反应.....	57
2. 卡马西平对水生生物群的影响.....	57
3. BA 取代 SrTiO <sub>3</sub> 诱导晶格变形以增强压电催化去除水中卡马西平.....	57

## 新药（中草药） ..... 59

1. 薄荷醇在前额叶皮质锥体神经元中发挥不依赖 TRPM8 的抗癫痫作用.....	59
2. 使用基于 NMR 的代谢组学分析揭示 $\alpha$ -细辛醇对戊四唑诱发的癫痫大鼠的抗癫痫作用.....	59
3. 樱花素在荷包牡丹碱诱发的癫痫发作中发挥抗惊厥作用.....	60
4. 新型噻唑烷-邻苯二甲酰亚胺衍生物的合成被评估为新型多靶点抗癫痫药.....	60
5. 在马拉维药用植物对戊四唑引起的斑马鱼幼虫癫痫发作的抗癫痫作用.....	60
6. 黄嘌呤毒素增强左乙拉西坦和丙戊酸钠在 6Hz 角膜刺激小鼠模型中的抗惊厥作用.....	61

## 机制研究..... 63

1. 利用分子对接研究合成的咪唑二氮卓类和苯二氮卓类在 GABA <sub>A</sub> 受体上的结合及 $\alpha$ 亚型选择性.....	63
2. 选择性阻断电压门控钠通道 Na <sub>v</sub> 1.1 的新型苯并[D]异恶唑类抗惊厥药物的设计、合成和评价.....	63
3. A <sub>2/3</sub> 选择性 $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂 (GABA <sub>K</sub> INE) KRM-II-81 的氯化类似物的代谢、药代动力学和抗惊厥活性.....	64
4. 司替戊醇在失神发作的动物模型中抑制棘波放电：一种涉及 T 型钙通道的新作用机制.....	64
5. 突触前和突触后的 A 型 K <sup>+</sup> 通道调节谷氨酸传递和神经网络转换为癫痫样振荡.....	65
6. 糖皮质激素受体参与 FCDII 患者和 MP 模型大鼠的癫痫：局灶性皮质发育不良 II (FCDII) 患者癫痫的潜在治疗靶点.....	66

7. NESFATIN-1 可改善单次急性癫痫发作诱导的大鼠氧化性脑损伤和记忆障碍..... 66

## 其他药物..... 68

1. 胚胎低牛磺酸水平提高丙戊酸诱导神经管缺损小鼠模型的品系依赖易感性..... 68
2. 脑 $\gamma$ -氨基丁酸水平升高与氨基烯酸相关的磁共振成像脑异常有关..... 68
3. 苯二氮卓可部分逆转硫秋水仙苷引起的强直阵挛发作..... 69
4. 替米沙坦作为难治性特发性癫痫犬的添加治疗:一项非随机、不受控、开放标签的临床试验..... 69
5. 氯硝西泮单药治疗新诊断癫痫患者..... 70
6. 柳氮磺吡啶可降低星形胶质细胞病介导的癫痫负荷。..... 71
7. 加巴喷丁类药物在围手术期护理中的使用和当前的争议。..... 72
8. 拉莫三嗪和瑞替加滨增加经颅磁刺激时的运动阈值, 达到对大鼠最大电击诱发的癫痫产生抗癫痫作用所需的剂量..... 73
9. 芬氟拉明可调节 SIGMA-1 受体激动剂和神经(活性)类固醇在体内诱导的抗失忆作用..... 73
10. 不寻常的药物-药物相互作用:基于单克隆抗体的疗法可能与抗癫痫药物相互作用..... 74
11. 静脉注射和肌肉注射别孕烷醇酮早期治疗癫痫持续状态: 狗的药代动力学、药效学 and 安全性研究..... 74
12. 停用托吡酯抗癫痫治疗 16 年后, 认知能力的恢复和生活质量的提高。..... 75
13. 神经类固醇替代疗法治疗更年期癫痫、产后抑郁症和女性神经内分泌紊乱..... 75
14. 哌醋甲酯和 TBI 与 ADHD 共患癫痫和精神障碍: 一项自我对照的病例系列研究..... 76

## 药物监测..... 77

1. 丙戊酸钠和利培酮对地佐环平诱导小鼠急性过度运动的神经行为差异..... 77

# 药物

## 大麻二酚

### 1. 大麻二酚激活神经元 Kv7 通道。

Cannabidiol activates neuronal Kv7 channels. *eLife* vol. 11 e73246. 18 Feb. 2022

Han-Xiong Bear Zhang<sup>1</sup>, Laurel Heckman<sup>2</sup>, Zachary Niday<sup>1</sup>, Sooyeon Jo<sup>1</sup>, Akie Fujita<sup>1</sup>, Jaehoon Shim<sup>2</sup>, Roshan Pandey<sup>2</sup>, Hoor Al Jandal<sup>2</sup>, Selwyn Jayakar<sup>2</sup>, Lee B Barrett<sup>2</sup>, Jennifer Smith<sup>3</sup>, Clifford J Woolf<sup>1,2</sup>, Bruce P Bean<sup>1</sup>

大麻二酚 (CBD) 是一种在植物大麻中发现的化学物质，是一种临床上有效的抗癫痫药物，其作用机制尚不清楚。使用基于荧光的铯 flux 测定，我们进行了大规模筛选，发现 CBD 通过异源性表达人 Kv7.2/7.3 通道增强了 flux。使用基于荧光的铯通量分析，我们进行了大规模筛选，发现 CBD 通过异源性表达人 Kv7.2/7.3 通道增强了铯通量。膜片钳记录显示，CBD 在亚微粒浓度下起作用，使电压门控 Kv7.2/7.3 通道向超极化方向上移动，在接近 -50 mV 的电压下产生显著增强的电流。从 30nM 浓度开始，CBD 增强了小鼠颈上神经节中的天然 M 电流，以及大鼠海马神经元中的 M 电流。CBD 对 Kv2/7.3 通道的增强作用可能是通过降低神经元过度兴奋性来达成其作为抗癫痫药物的功能。

### 2. 大麻二酚与低剂量纳曲酮联合使用可增加化疗的体内外抗癌作用。

Combination of cannabidiol with low-dose naltrexone increases the anticancer action of chemotherapy in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2022 Apr;47(4)

Wai M Liu<sup>1</sup>, Nadine K Hall<sup>1</sup>, Harry S Y Liu<sup>1</sup>, Francis L Hood<sup>2</sup>, Angus G Dalgleish<sup>1</sup>

我们之前报道过大麻二酚(CBD)和低剂量纳曲酮(LDN)均对 G 蛋白偶联受体有着复杂作用，影响该超家族其他成员的表达和功能。这些受体融入并参与中央信号级联反应，决定性地支持细胞进入凋亡程序，并为癌细胞对其他治疗的反应做准备。本研究旨在探索在体外和小鼠模型中联合使用这两种药物对癌细胞系的影响，并重点研究给药顺序对整体作用的影响。结果表明，两种药剂同时使用时对细胞数量的影响很小。然而，以特定顺序给予 LDN 和 CBD 时显著减少了细胞数量，并且优于颠倒药物顺序的给药方案。例如，在 CBD 之前使用 LDN 时，细胞数量减少了 35%，而在 LDN 之前使用 CBD 时，细胞数量减少了 22%。这两种药物还使细胞对化疗敏感，因为在化疗前使用它们时细胞活力显著降低。在小鼠模型中，这两种药物的使用增强了吉西他滨的药效，而且至关重要，它们的使用对小鼠没有明显的毒性，与没有这种预处理的小鼠相比，小鼠的体重实际上增加了更多 (+6.5 VS 0%)。总体而言，结果突出了使用这些药物时给药顺序的重要性。在未来还需要将这些观察结果转化为标准化疗方案，特别是对于通常由于毒性而无法完成治疗的常见肿瘤类型。

### 3. 大麻二酚与难治性癫痫：父母和照护者对于参与同情用药计划的观点。

Cannabidiol and refractory epilepsy: parental and caregiver perspectives of participation in a compassionate access scheme. *BMC Health Serv Res* 2022 Feb 10;22(1)

S. Harte<sup>1\*</sup>, Y. Singh<sup>2</sup>, S. Malone<sup>2</sup>, H. Heussler<sup>2\*</sup> and G. Wallace<sup>2</sup>

**背景：**通过昆士兰儿童医院实施的同情用药计划 (CAS) 旨在让患有严重难治性癫痫的儿童患者获得研究中纯化的大麻二酚口服液。本研究的目的是进行半结构化访谈，以：1.了解家庭对使用研究性大麻素产品治疗孩子癫痫发作的期望和态度；2.了解家庭对大麻二酚对孩子癫痫发作疗效的看法，以及他们孩子的行为、生活质量和/或认知的其他方面。

**方法：**2-18 岁的儿童已参加或正在参加一项大麻二酚同情用药计划。对被诊断患有难治性癫痫的儿童的父母或照顾者 (n = 23) 进行半结构化访谈 (n = 19)，就一些共同主题对其进行录音、记录和分析。

**结果：**主题主要围绕着癫痫发作活动、家庭和学校的措施、药物安全和合法获取方式、疗效、临床支持、药物的社会接受度和项目实施而展开。对于约三分之一的难治性癫痫患者，使用大麻二酚被认为可以降低癫痫发作的严重程度和频率。参与者描述了该药物的其他好处，包括提高社会参与度与减少常规药物剂量相关的副作用。

**结论：**本研究提供了独特的观点，包括难以治愈的癫痫患儿的家庭护理经验、在常规和实验性药物治疗方面的经验以及健康服务等。虽然家庭的看法表明，大麻二酚的使用并没有为所有被诊断患有难治性癫痫的患者在治疗层面减少癫痫发作活动，但一些患者家庭认为将其用作额外的药物可以提供其他益处。

### 4. 大麻二酚通过诱导宿主内质网应激和先天免疫反应抑制 SARS-CoV-2 的复制。

Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Sci Adv* 2022 Feb 25;8(8)

Long Chi Nguyen<sup>1</sup>, Dongbo Yang<sup>1</sup>, Vlad Nicolaescu<sup>2,10</sup>, Thomas J. Best<sup>3</sup>, Haley Gula<sup>2,10</sup>, Divyasha Saxena<sup>4</sup>, Jon D. Gabbard<sup>4</sup>, Shao-Nong Chen<sup>5</sup>

SARS-CoV-2 的传播和持续的 COVID-19 大流行凸显了其对新疗法的需求。我们在这里报告了大麻二酚 (CBD) 可抑制 SARS-CoV-2 感染细胞和小鼠。CBD 及其代谢物 7-OH-CBD，而非四氢大麻醇 (THC) 或其他同类大麻素，可有效阻断 SARS-CoV-2 在肺上皮细胞中的复制。CBD 在病毒转染后发挥作用，抑制病毒基因表达并逆转 SARS-CoV-2 在宿主基因上的转录。CBD 部分通过上调宿主 IRE1 核糖核酸酶内质网应激反应和干扰素信号通路抑制 SARS-CoV-2 的复制。匹配的人类患者组来自国家 COVID 队列合作组织，CBD (每人 100 mg/ml 口服溶液) 在 SARS-CoV-2 检测阳性患者中有明显的负向作用。这项研究强调 CBD 可以潜在预防早期 SARS-CoV-2 感染，有助于未来的临床试验。但我们不支持目前将非药物制剂作为预防或治疗疗法。



## 5. 一项儿童发育耐药性癫痫性脑病中长期使用富含大麻二酚的医用大麻的前瞻性队列研究

Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure* vol. 95 (2022): 56-63.

Roberto Caraballo<sup>1</sup>, Gabriela Reyes<sup>2</sup>, Graciela Demirdjian<sup>3</sup>, Marina Huaman<sup>4</sup>, Robinson Gutierrez<sup>2</sup>

**目的:** 中位随访 20 个月后, 将富含大麻二酚(CBD)的医用大麻作为耐药性癫痫性脑病(DEE)儿童的附加疗法的有效性、安全性和耐受性的研究结果。

**方法:** 我们开展进行了一项前瞻性队列研究, 以评估在单一中心观察到的耐药 DEE 儿童标准抗癫痫药物中添加富含 CBD 的医用大麻的有效性、安全性和耐受性。

**结果:** 2018 年 10 月至 2020 年 3 月期间, 共有 59 名患者入组。入组时的平均年龄为 10.5 岁 (范围为 2-17 岁)。中位治疗时间为 20 个月 (范围为 12-32 月)。首次癫痫发作的中位年龄为 8 个月 (范围为 1 天-10 岁)。随访结束时, 78%的儿童癫痫发作频率下降 $\geq 50\%$ , 47.5%的儿童下降 $>75\%$ 。七名患者 (11.9%) 无癫痫发作。癫痫发作中位次从 305 次/月减少到 90 次/月, 平均减少 57%, 中位数减少 71% ( $p < 0.0001$ )。不良反应大多为轻度或中度。17 名患者 (28.8%) 由于对缺乏治疗反应、癫痫发作频率增加、对药物不耐受或依从性差等原因停用了 CBD。

**结论:** 在耐药性 DEE 的儿童中, 我们发现富含 CBD 的医用大麻作为抗癫痫治疗的辅助治疗的长期治疗是安全、耐受性良好且有效的。与我们的初步研究结果相比, 患者的癫痫发作频率持续降低, 日常生活方面有所改善。

## 6. 一种也含有大麻二酚的医用大麻产品中大麻色素的药代动力学和 $\Delta^9$ -四氢大麻酚:一项试点研究。

Pharmacokinetics of cannabichromene in a medical cannabis product also containing cannabidiol and  $\Delta$ -tetrahydrocannabinol: a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022 Feb;78(2):259-265

Erica N. Peters,<sup>1</sup> Laura MacNair,<sup>1</sup> Irina Mosesova,<sup>1</sup> Uwe Christians,<sup>2</sup> Cristina Sempio,<sup>2</sup> Jost Klawitter,<sup>2</sup> M. Hunter Land,<sup>1</sup> Mark A. Ware,<sup>1</sup> Cynthia Turcotte,<sup>1</sup> and Marcel O. Bonn-Miller<sup>1</sup>

**目的:** 大麻色素(CBC)是一种常见于大麻中的植物大麻素, 但尚未在人体中检测其急性给药后的药代动力学 (PK)。本研究基于一项有关黄色光谱实验的二次数据分析, 该油是一种用于医疗目的的口服大麻制品, 每 1 mL 油含有 20 mg 大麻二酚 (CBD)、0.9 mg  $\Delta^9$ -四氢大麻酚(THC)和 1.1 mg CBC。

**方法:** 被试者(N = 43)被随机分配到以下 5 组之一: 每日 120 mg CBD、5.4 mg THC 和 6.6 mg CBC; 每日 240mg CBD、10.8mg THC 和 13.2mg CBC; 每日 360mg CBD、16.2mg THC 和 19.8mg CBC; 每日 480mg CBD、21.6mg

THC 和 26.4mg CBC; 安慰剂组。每 12 小时给药一次, 持续 7 天给药。通过经验证的二维超高效液相色谱-串联质谱法分析血浆 CBC 浓度。

**结果:** 单次给药后和末次给药后, 剂量每增加两倍, CBC 的 C<sub>max</sub> 增加 1.3-1.8 倍; t<sub>max</sub> 范围为 1.6-4.3 小时。根据给药的 CBD、THC 和 CBC 与血浆浓度的比值, CBD 的剂量比 CBC 的剂量高 18 倍, 但 CBD 的 AUC<sub>0-t</sub> 仅比 CBC 的 AUC<sub>0-t</sub> 高 6.6-9.8 倍; THC 的剂量与 CBC 的剂量相似, 但 THC 在血浆中比 CBC 更少。

**结论:** 当三种药物同时使用时, CBC 可能比 CBD 和 THC 优先吸收。

## 7. CBD 通过抑制 cmpk2 介导的炎性小体促进口腔溃疡愈合。

CBD Promotes Oral Ulcer Healing via Inhibiting CMPK2-Mediated Inflammasome. *J Dent Res.* 2022 Feb;101(2):206-215

X Qi<sup>1</sup>, W Lin<sup>1</sup>, Y Wu<sup>1</sup>, Q Li<sup>1</sup>, X Zhou<sup>1</sup>, H Li<sup>1</sup>, Q Xiao<sup>1</sup>, Y Wang<sup>1</sup>, B Shao<sup>1</sup>, Q Yuan<sup>1,2</sup>

口腔溃疡是一种常见的口腔炎性病变, 伴有剧烈疼痛, 但有效治疗方法很少。近来, 大麻二酚 (CBD) 因其在包括炎症和癌症在内的一系列疾病中的治疗潜力而崭露头角。本文中, 我们展示了 CBD 口腔喷雾剂对酸或外伤导致的小鼠舌头上的口腔溃疡起到抑制炎症、缓解疼痛并加速病变愈合的作用。值得注意的是, 在给予 CBD 后, 与 NOD、LRR 和含 NLR 家族 PYRIN 域蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体通路相关的基因被下调。CLEAVED-GASDERMIN D (GSDMD) 的表达和焦亡细胞的百分比也降低。此外, CBD 降低胞苷/尿苷单磷酸激酶 2 (CMPK2) 的表达, 从而抑制氧化线粒体 DNA 的产生并抑制炎症小体的活化。CBD 的这些免疫调节作用大部分被过氧化物酶体增殖物激活受体<sub>r</sub> (PPAR<sub>r</sub>) 拮抗剂阻断, 部分被 CB1 受体拮抗剂拮抗。我们的研究表明, CBD 通过抑制 CMPK2 介导的 NLRP3 炎性小体激活和细胞焦亡来加速口腔溃疡愈合, 这主要由细胞核中的 PPAR<sub>r</sub> 介导, 部分由质膜中的 CB1 介导。

## 8. 大麻二酚(CBD)对结节性硬化症的治疗作用和不良事件的解决: 随机对照 3 期试验 GWPCARE6 的事后分析。

Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia.* 2022 Feb 17.

Joyce Y Wu<sup>1</sup>, Hannah R Cock<sup>2</sup>, Orrin Devinsky<sup>3</sup>, Charuta Joshi<sup>4</sup>, Ian Miller<sup>5</sup>, Colin M Roberts<sup>6</sup>, Rocio Sanchez-Carpintero<sup>7</sup>, Daniel Checketts<sup>8</sup>, Farhad Sahebkar<sup>9</sup>

**目的:** 为了估计大麻二酚(CBD)的治疗效果 (癫痫发作减少和不良事件 [AEs]) 的起效时间, 我们对 GWPCARE6 (NCT02544763) 研究进行了事后分析。GWPCARE6 是一项针对结节性硬化症(TSC)相关耐药性癫痫的随机、安慰剂对照的 III 期试验。

**方法:** 患者接受高纯度 CBD (Epidiolex; 100mg/ml 口服溶液) 的植物源性药物制剂, 剂量为 25mg/kg/天 (CBD25) 或 50mg/kg/天 (CBD50), 或安慰剂持续 16 周 (4 周滴定, 12 周维持)。所有组的治疗开始于 5mg/kg/天, 第 9 天达到 25mg/kg/天, 第 29 天达到 50 mg/kg/天。按累计天数 (即包括之前所有天数) 计算 TSC 相关癫痫发作次数 (可计数的局灶性或全身性癫痫发作) 与基线相比的百分比变化。评估不良事件的发生时间和消失时间。

**结果:** 在 224 名患者中, 75 名被随机分配到 CBD25 组, 73 名被随机分配到 CBD50 组, 76 名被随机分配到安慰剂组。中位年龄为 11.3 (1.1-56.8) 岁。患者停用的抗癫痫药物中位数为 4 (0-15) 种, 目前正在服用的药物中位数为 3 (0-5) 种。CBD 和安慰剂在癫痫发作减少方面的差异在第 6 天 (滴定剂量为 15 mg/kg/天) 出现, 在第 10 天差异变得显著 ( $p < 0.049$ )。第 10 天, 安慰剂和 CBD 在  $\geq 50\%$  的反应率上表现出差异。61% 的患者 (CBD25, 61%; CBD50, 67%; 安慰剂, 54%) 在滴定期的前 2 周发生 AE。在有 AE 的患者中, 42% 的安慰剂和 27% 的 CBD 患者在发病后 4 周内消退, 在试验结束时, 78% 的安慰剂和 51% 的 CBD 患者出现 AE 缓解。

**意义:** CBD 于 6-10 天内出现治疗效果, 与安慰剂相比, CBD 患者的不良事件持续时间更长, 但在 16 周的试验中, 大多数患者最常见的不良反应 (腹泻、食欲下降和嗜睡) 得到缓解。

## 9. 长期大麻二酚治疗结节性硬化症患者癫痫发作: 一项开放标签延长试验。

Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):426-439.

Elizabeth A Thiele<sup>1</sup>, E Martina Bebin<sup>2</sup>, Francis Filloux<sup>3</sup>, Patrick Kwan<sup>4</sup>, Rachael Loftus<sup>5</sup>, Farhad Sahebkar<sup>6</sup>, Steven Sparagana<sup>7</sup>, James Wheless<sup>8</sup>

**目的:** 在随机、安慰剂对照的 III 期试验 GWPCARE6 (NCT02544763) 的开放标签扩展试验 (OLE) 中, 评估大麻二酚 (CBD) 添加治疗在结节性硬化症 (TSC) 相关癫痫发作患者中的长期安全性和有效性。报告数据来自中期 (截至 2019 年 2 月) 分析的结果。

**方法:** 完成随机试验的患者登记接受 CBD (美国 Epidiolex®; 欧盟 Epidyolex®; 100 mg/mL 口服溶液)。初始目标剂量为 25 mg/kg/天, 根据反应和耐受性, 可减少或增加至 50 mg/kg/天。主要终点是安全性。关键的次要终点包括 TSC 相关癫痫发作 (可计数的局灶性和全身性癫痫发作) 的百分比减少、反应率和受试者/护理人员整体变化印象 (S/CGIC)。

**结果:** 在完成随机化的 201 名患者中, 199 名 (99%) 进入了 OLE。其平均年龄为 13 岁 (范围 1-57)。在分析时, 5% 的患者已完成治疗, 20% 已退出, 75% 仍在进行中。一年用药保留率为 79%。在 27 mg/kg/天的平均模式剂量下, 中位治疗时间为 267 天 (范围 18-910)。大多数患者 (92%) 有不良事件 (AE)。最常见的 AE 是腹泻 (42%)、癫痫发作 (22%) 和食欲下降 (20%)。AE 导致 6% 的患者永久停药。有一例死亡被研究者认为与治疗无关。17 例 (9%) 患者出现肝转氨酶升高; 12 人服用丙戊酸钠。癫痫发作频率 (48 周内的 12 周窗口) 减少的中位

数百分比为 54%-68%。在为期 48 周的 12 周窗口中，癫痫发作反应率（减少 $\geq$ 50%、 $\geq$ 75%、100%）分别为 53%-61%、29%-45%和 6%-11%。87%的患者/护理人员在 26 周时报告了 S/CGIC 量表的改善。

**意义：**在 TSC 患者中，长期添加 CBD 治疗耐受性良好，并且在 48 周内可持续减少癫痫发作，大多数患者/护理人员报告整体改善。

## 10. 大麻二酚(CBD)的分子机制及治疗作用综述。

Peng Jiangling, Fan Mingjie, An Chelsea, Ni Feng, Huang Wendong, Luo Jiankang.(2022). A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 130(4), 439-456.

doi:10.1111/bcpt.13710

大麻二酚 (CANNABIDIOL, CBD) 是大麻植物中发现的非精神活性大麻素，对 1 型大麻素受体 (CB1)、2 型大麻素受体 (CB2)、GPR55、瞬时受体电位香草醛 (TRPV) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 等一系列受体具有高度亲和力。通过调节这些受体的活性，CBD 显示出多种治疗效果，包括神经保护、抗癫痫、抗焦虑、抗精神病、抗炎、镇痛和抗癌特性。CBD 也可用于治疗或预防 COVID-19 及其并发症。在这里，我们从作用机制到临床试验对 CBD 在人类疾病中的应用进行叙述性回顾。

## 布瓦西坦

### 1. 小儿癫痫患者静脉注射布瓦西坦的药代动力学、安全性和耐受性:一项开放标签试验。

Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label trial. *Epilepsia*, 10.1111/epi.17187. 23 Feb. 2022.

Mark Kristof Farkas<sup>1</sup>, Harriet Kang<sup>2</sup>, Andras Fogarasi<sup>3</sup>, Ali Bozorg<sup>4</sup>, Gareth D. James<sup>5</sup>, Walter Krauwinkel<sup>6</sup>, Diego Morita<sup>4</sup>, Edgar Will<sup>7</sup>, Jan-Peer Elshoff<sup>7</sup>

**目的：**评估布瓦西坦(BRV) 15 分钟静脉输注(IV)和团注( $\leq$ 2 分钟注射)两种给药方式的药代动力学、安全性和耐受性。

**方法：**EP0065 (ClinicalTrials.gov: NCT03405714) 是一项针对 $\geq$ 1 个月至 $<$ 16 岁癫痫患者的 2 期、多中心、开放标签试验。患者接受最多 5 mg/kg/天的 BRV (不超过 200 mg/天)。根据安全性审查，入组顺序按年龄递减顺序进行。结局包括静脉给药前后的 BRV 血浆浓度、治疗中出现的不良事件(TEAE)和因 TEAE 引起的停药。

**结果：**共 50 名患者入组、接受 BRV 静脉注射并完成了试验。26 名患者(52.0%) 接受了 15 分钟的静脉滴注，24 名患者 (48.0%) 接受了静脉团注。大多数患者 (80.0%) 接受了一次静脉注射。在 15 分钟滴注组中，给药后 15 ( $\pm$ ) 分钟 (n=21) 和 3 小时 ( $\pm$ 15 分钟) (n=21) 的几何平均 (GeoMean) BRV 浓度分别为 1903.0 ng/mL (几何变异系数[GeoCV]: 60.7%) 和 1130.3 ng/mL (58.8%)。在大剂量组中，给药后 15 ( $\pm$ ) min



(n=19) 和 3 h ( $\pm 15$  min) (n=21) 的几何平均 BRV 浓度分别为 1704.8 ng/mL (GeoCV:74.5%) 和 1383.9 ng/mL (85.0%)。总体上, 14 名患者(28.0%)出现 TEAE (15 分钟滴注: 8 [30.8%]; 团注: 6 [25.0%]), 最常见 ( $\geq 5\%$  的患者) 的症状为嗜睡 (3 [6.0%])。10 名患者 (20.0%) 有药物相关的 TEAE (15 分钟滴注: 6 [23.1%]; 团注: 4 [16.7%])。没有患者因 TEAE 停药, 也未发生死亡事件。

**意义:** 无论 BRV 以 15 分钟滴注还是团注方式给药, 静脉输注 BRV (高达 200 mg/天) 在  $\geq 1$  个月至  $< 16$  岁的患者中均表现出良好的耐受性。在接受 15 分钟滴注和团注的患者中未观察到意外的安全性或药代动力学差异, 血浆浓度在预期范围内。安全性结果与已知的口服 BRV 安全性一致, 没有发现新的安全问题。

## 2. 布瓦西坦治疗有左乙拉西坦治疗史的难治性癫痫: 一项回顾性结果分析。

Brivaracetam for the treatment of refractory epilepsy in patients with prior exposure to levetiracetam: A retrospective outcome analysis. *Seizure*. 2022 Feb 12;96:102-107.

Anniko Snoeren<sup>a</sup>, Marian H.J.M. Majoie<sup>b,c,d</sup>, Koen C.F.M. Fasen<sup>e,f</sup>, Dominique M. Ijff<sup>g</sup>

**目的:** 探究以往左乙拉西坦(LEV)治疗失败的患者中, 布瓦西坦(BRV)是否能显著改善治疗效果并减少难治性癫痫患者治疗导致的不良事件(TEAE)。

**设计:** 2000 年到 2020 年 10 月期间, 从 Kempenhaeghe 癫痫中心患者的电子病历中提取数据并进行回顾性分析(Heeze, 荷兰)。

**方法:** 407 名  $> 18$  岁的患者符合纳入标准。在数据收集期间, 26 名患者由于使用 LEV 或 BRV 的随访信息太少, 2 名患者由于药物依从性不佳而被排除, 共有 379 名患者进行下一步分析。所有人在开始使用 BRV 之前都接受过 LEV 治疗。对于每位患者, 收集的数据包括人口统计信息、LEV 和 BRV 的疗效 (有反应或无反应) 以及 LEV 和 BRV 治疗期间发生的 TEAE。

**结果:** 共有 121 名 (29.8%) 患者在数据收集结束前停止了 BRV 治疗。截至数据收集时, 自第一次癫痫发作以来的平均时间为 25.4 年。379 名患者中, 82.8% 被确诊为局灶性癫痫、9.8% 为全面性癫痫发作。LEV 和 BRV 的中位治疗时间分别为 39 个月和 20 个月, LEV 的平均最大剂量为 1749.9mg/天, BRV 为 144.2mg/天, 在 LEV 治疗开始时, 同时接受其他 AED 的平均数量为 1.4, 在 BRV 治疗开始时为 2.0。208 名 (54.9%) 患者将 LEV 直接换为 BRV; 171 (45.1%) 名患者在停用 LEV 和开始 BRV 之间存在一定的时间间隔。平均间隔时间为 77.7 个月。停止使用 BRV 的患者中有 30 名 (24.8%) 换回 LEV。63.6% 的患者初始 LEV 治疗的终止是由于 TEAE, 其中包括 55.1% 的患者是由于行为上的 TEAE。24.0% 的患者由于疗效不足终止 BRV 的使用, 47.1% 的患者是由于 TEAE 的发生, 22.3% 的患者则同时由于疗效不足和 TEAE 的发生。关于疗效方面, 分析显示 LEV 和 BRV 阳性反应率之间没有显著差异 (72.0% vs 69.1%,  $p > 0.05$ )。对 LEV 治疗有积极反应的患者中有 78.0% 对 BRV 治疗也有积极反应。在对 LEV 治疗无反应者中 46.2% 对 BRV 治疗有积极反应。与 LEV 相比, 接受 BRV 治疗患者报告的 TEAE

显著减少 (86.5% vs 61.7%,  $p < 0.05$ )。在“行为”类别差异最大 (55.1% vs 22.4%,  $p < 0.05$ )。从 LEV 转换到 BRV 后新发现的行为 TEAE 占 7.1%。

**结论:** 总体 BRV 比 LEV 耐受性更好, 尤其是在行为 TEAE 方面。疗效分析表明, 当患者对 LEV 有积极反应时, 他们可能对 BRV 也有积极反应。然而, 这并不总能得到保证。对 LEV 无反应并不影响对 BRV 的积极反应。总而言之, 对于曾接受过 LEV 治疗的患者, BRV 似乎是一种可选的治疗方案。

## 森巴考特

### 1. 第三代抗癫痫药物辅助治疗成人局灶起源的癫痫发作: 一项系统回顾和网络荟萃分析。

Third-Generation Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Drugs*. 2022 Feb;82(2):199-218.

Simona Lattanzi,<sup>1</sup> Eugen Trinka,<sup>2,3,4</sup> Gaetano Zaccara,<sup>5</sup> Pasquale Striano,<sup>6</sup> Emilio Russo,<sup>7</sup> Cinzia Del Giovane,<sup>8</sup> Mauro Silvestrini,<sup>1</sup> and Francesco Brigo<sup>9,10</sup>

**背景:** 布瓦西坦(BRV)、森巴考特(CNB)、艾司利卡西平(ESL)、拉考沙胺(LCM)和吡仑帕奈(PER)是批准用于辅助治疗局灶性癫痫发作的抗癫痫药物(ASMs)。到目前为止, 还没有随机对照试验直接比较这些药物的疗效和安全性。

**目的:** 我们使用网络荟萃分析(NMA)评估了这些 ASMs 治疗成人癫痫患者局灶性癫痫发作的相对疗效和安全性。

**方法:** 我们系统地搜索 (2021 年 6 月第 4 周) MEDLINE (由 PubMed 访问)、Cochrane 对照试验中央注册中心 (CENTRAL) 和美国国立卫生研究院临床试验注册中心 (<http://www.clinicaltrials.gov>)。没有日期限制或语言限制。这是一项随机、双盲、对照、平行研究, 在至少 12 周的维持期内比较口服 BRV、CNB、ESL、LCM 和 PER 药物, 并纳入当前 ASMs 无法控制的局灶性癫痫发作的成年患者。治疗效果定义为药物维持期间相较基线癫痫发作频率降低  $\geq 50\%$  和  $100\%$  的患者比例。耐受性结果是经历了至少一种治疗出现的不良事件 (TEAE) 和经历了至少一种导致停药的 TEAE 的参与者的比例。效应程度是通过频率论框架内的网络荟萃分析估计的。使用累积排名曲线下曲面(SUCRA)建立竞争干预的层次结构。

**结果:** 最终共纳入 16 项试验 (BRV:  $n = 3$ , CNB:  $n = 1$ , ESL:  $n = 4$ , LCM:  $n = 4$ , PER:  $n = 4$ ), 招募了 4507 名随机接受添加治疗的患者 (BRV = 803、CNB = 221、ESL = 990、LCM = 1104 和 PER = 1389) 和 2246 添加安慰剂治疗的患者。与 BRV [OR 2.02, 95% CI 1.11–3.66]、ESL (OR 1.93, 95% CI 1.07–3.48)、LCM (OR 1.86, 95% CI 1.04–3.32)、PER (OR 2.07, 95% CI 1.16–3.70) 相比, 森巴考特减少  $\geq 50\%$  的癫痫发作频率比例更高。对于无癫痫发作结果, CNB 优于 ESL、LCM 和 PER 没有统计学上显著差异。与 ESL 相比, BRV (OR 0.61, 95% CI 0.44–0.86) 和 LCM (OR 0.60, 95% CI 0.40–0.88) 与更低的 TEAE 出现率相关, 而接受 PER 治疗的患者, 出现至少一种 TEAE (OR

1.42, 95% CI 1.02–1.96) 的比例更高。根据 SUCRA, CNB 最有可能成为减少 $\geq 50\%$ 和 100%癫痫发作频率的最佳选择, 而 BRV 和 LCM 成为最佳耐受治疗的可能性最高。

**结论:** 森巴考特的疗效排名最高, BRV 和 LCM 的耐受性优于其他药物。尽管 NMAs 不能直接取代与其相比较的药物, 但这有助于医生进行临床决策。

## 2. 加用森巴考特的有效性和安全性: C017 研究中根据联合抗癫痫药物作用机制分组的患者的事后分析。

Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications. *Seizure*. 2022 Feb 7;96:86-93

Christian Brandt<sup>a</sup>, Juan Carlos Sánchez-Álvarez<sup>b</sup>, Bernhard J. Steinhoff<sup>c,d</sup>, Ivan Milanov<sup>e</sup>, Jose M. Serratosa<sup>f</sup>

**目的:** 评估在控制不佳的局灶性癫痫发作患者中, 森巴考特与作用机制(MoA)为钠通道阻滞剂(SCB)或非钠通道阻滞剂(non-SCB)的抗癫痫药物(ASM)联合给药时的疗效和安全性结果。

**方法:** 对一项随机、双盲、安慰剂对照临床研究(YKP3089C017)进行了探索性事后分析。基础 ASM 按照作用机制被分组为 SCB 和非 SCB。疗效通过森巴考特剂量 (100 mg、200 mg 和 400 mg/天) 和基础 ASM 的药物反应率 ( $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$  癫痫发作减少; 100% 癫痫发作减少/无癫痫发作) 和双盲期癫痫发作减少的中位百分比衡量。在双盲期间记录了治疗中出现的不良事件 (TEAE)。

**结果:** 当与 SCBs 或非 SCBs 共同给药时, 与安慰剂相比, 使用 200mg/天和/或 400mg/天的森巴考特的患者更高比例地提高了 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 $\geq 90\%$ 的反应率。此外, 与安慰剂组相比, 接受森巴考特 400 mg/天的患者达到无癫痫发作 (SCB 组, 17.5% vs 1.2%; 非 SCB 组, 40.0% vs 0.0%) 的比例更高。与安慰剂相比, 接受森巴考特 200mg/天和 400mg/天联合 SCBs 和所有剂量森巴考特联合非 SCB ASMs 的患者局灶性癫痫发作频率的中位百分比降低更显著。各组的 TEAE 差异不大; 然而, 头晕更常见于 SCB 组。

**结论:** 对于治疗无法控制的局灶性癫痫发作患者, 当与 SCB 或非 SCB ASM 共同给药时, 森巴考特是一种非常有效的治疗新选择。

## 3. 森巴考特的药代动力学和安全性: 一种新型抗癫痫药在日本裔和非日本裔健康患者中的对比。

Pharmacokinetics and safety of cenobamate, a novel antiseizure medication, in healthy Japanese, and an ethnic comparison with healthy non-Japanese. *Clin Transl Sci*. 2022 Feb;15(2):490-500.

Eunsol Yang,<sup>1</sup> Jung Sunwoo,<sup>2</sup> Ki Young Huh,<sup>1</sup> Yu Kyong Kim,<sup>3</sup> SeungHwan Lee,<sup>1</sup> In-Jin Jang,<sup>1</sup> and Kyung-Sang Yucorresponding author<sup>1</sup>

森巴考特 (XCOPRI 和 ONTOZRY) 是一种用于治疗局灶性癫痫发作的新型抗癫痫药物。尽管如此, 关于森巴考特在亚洲人 (包括日本人) 中的药代动力学 (PKs)、安全性和有效性的信息有限。本研究旨在评估健康日本受试者单次口服给药后的 PKs 和安全性, 并将 PKs 与非日本受试者报告的 PKs 进行比较。在 50MG、100MG、200MG 和 400 MG 四个剂量水平下进行了一项随机、双盲、安慰剂对照、单次剂量递增研究。受试者以 6:2 的比例随机分配进森巴考特或安慰剂组。森巴考特被迅速吸收, 在 0.75 至 2.25 小时内达到其最大血浆浓度 (C<sub>MAX</sub>), 平均半衰期 37.0 至 57.7 小时。C<sub>MAX</sub> 剂量按比例增加, 而浓度-时间曲线下面积增加比例超过剂量, 这与非日本受试者的研究结果一致。在所有评估的剂量水平下, 日本和非日本受试者的暴露量相当。所有不良事件的严重程度均较轻, 且其发生率未显示出剂量依赖性趋势。此外, 在包括镇静测试、神经系统检查和哥伦比亚自杀严重程度评定量表访谈在内的安全参数方面在临床意义上无显著差异。总之, 日本受试者单次给药后的全身暴露量随剂量增加而增加, 这与非日本受试者的模式相似。此外, 健康的日本受试者在 50 至 400 MG 的剂量范围内对单剂量的森巴考特具有良好的耐受性。

#### 4. 评估森巴考特对 QT 间期影响的 I 期临床研究。

A Phase 1 Clinical Study Evaluating the Effects of Cenobamate on the QT Interval. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022 Feb 19.

Borje Darpo<sup>1</sup>, Philip T Sager<sup>2</sup>, Hongqi Xue<sup>1</sup>, Marc Kamin<sup>3</sup>

森巴考特是一种用于难治性局灶性癫痫发作的抗癫痫药物。这项深入的 QT 研究评估了治疗剂量和超治疗剂量 (最大推荐剂量 400 MG/天) 对健康成人 (N = 108) 的正常 QT 间期 (QT<sub>c</sub>) 的影响, 患者被随机分配进 3 个治疗组之一: (A) 以每周 50MG 的增量滴定到 200MG/D 的治疗剂量 (第 35 天), 然后以每周 100MG 滴定至 500MG/D 的超治疗剂量 (第 63 天), 安慰剂莫西沙星在第-1 天和第 64 天给药, (B) 莫西沙星 400MG (第-1 天; 阳性对照)、安慰剂-森巴考特 (第 1-63 天) 和安慰剂-莫西沙星 (第 64 天); (C) 安慰剂-莫西沙星 (第-1 天)、安慰剂-森巴考特 (第 1-64 天) 和莫西沙星 400 MG (第 64 天)。主要终点是基线调整、安慰剂校正的 QT<sub>c</sub> ( $\Delta\Delta\text{QT}_{cF}$ ; 通过 FRIDERICIA 法校正心率) 与 200 和 500MG/天的森巴考特。各组的基线心电图参数保持平衡。对于森巴考特剂量, 平均  $\Delta\Delta\text{QT}_{cF}$  始终为负 (最大: 第 35 天, -10.8 毫秒; 第 63 天, -18.4 毫秒)。基于浓度-QT<sub>c</sub> 分析, 在治疗性 (200 MG/天; 23.06 MG/ML) 和超治疗性 (500 MG/天; 63.96 MG/ML) 的平均峰值血浆水平下,  $\Delta\Delta\text{QT}_{cF}$  效应预测为 -9.85 和 -17.14 毫秒。森巴考特对心电图参数 (如 PR、QRS) 没有临床相关的延长作用; HR 效果与安慰剂相似。森巴考特显示出与剂量相关的 QT<sub>c</sub> 轻微缩短, 但其程度未知与临床相关 (无减少  $\leq 340$  毫秒)。森巴考特对 HR 或心电图参数没有临床相关影响, 在治疗/超治疗剂量下也没有 QT<sub>c</sub> 延长作用。短 QT 综合征患者禁用森巴考特, 与缩短 QT 间期的药物合用时应谨慎使用。



## 吡仑帕奈

### 1. 加用吡仑帕奈治疗难治性癫痫:一项基于华中地区患者 6 个月治疗预后的单中心回顾性研究。

Perampanel add-on therapy for drug-refractory epilepsy: A single-center retrospective study based on 6-month treatment outcomes in Central China. *Epilepsy Behav.* 2022 Feb 23;129:108617.

Yue Zhang<sup>1</sup>, Xiong Han<sup>2</sup>, Pan Zhao<sup>1</sup>, Bin Wang<sup>1</sup>, Mingmin Li<sup>1</sup>, Ting Zhao<sup>1</sup>, Na Wang<sup>1</sup>, Yanan Chen<sup>1</sup>

**目的:** 系统评价吡仑帕奈 (PER) 治疗药物难治性癫痫 (DRE) 的疗效、耐受性和保留率, 探讨影响疗效和保留率的独立因素。我们希望这将指导临床医生使用 PER 治疗 DRE 患者。

**方法:** 我们于 2020 年 3 月至 2021 年 9 月在中国河南省人民医院癫痫中心对接受 PER 作为添加治疗的 DRE 患者进行了一项单中心回顾性观察研究。观察期为 6 个月, 观察终点是 PER 使用 6 个月时的药物反应和保留率。用回归分析比较疗效和保留率的差异。

**结果:** 获得了 72 例 DRE 患者的临床数据 (平均治疗时间: 10.6 个月)。6 个月时, 25% 的患者 (n = 18) 无癫痫发作; 18.1% 的患者 (n = 13) 在添加 PER 后 6 个月内保持无癫痫发作。22.2% 的患者 (n = 16) 有反应 (其中 1 名患者在添加 PER 后 5 个月因经济困难退出)。6 个月的 PER 保留率为 77.8%。不良反应往往以神经精神症状为主。多因素 logistic 回归分析显示, 基线数据存在显著差异, 体现在癫痫发作频率是否大于 4 次/月 (OR = 0.232, 95% CI: 0.077-0.702, p = 0.01) 和先前用药失败的 ASM 数量是否大于 3 种 (OR = 0.316; 95% CI: 0.109-0.920, p = 0.035)。这表明, 基线癫痫发作频率越高以及先前 ASM 失败数目越多, 出现无反应的风险就越高。因此, 基线癫痫发作频率 > 4 次/月和 > 3 种先前失败的 ASM 是 DRE 患者 PER 添加治疗疗效的独立影响因素。多因素 COX 回归显示, 与其他非感染性病因导致的 DRE 患者相比, 感染所致 DRE 患者的保留率较低 (OR = 15.957, 95% CI: 3.692-68.972, P < 0.001)。仅有单一癫痫发作类型的 DRE 患者 (OR = 0.053, 95% CI: 0.006-0.476, P = 0.009) 和没有认知障碍的患者 (OR = 134.253, 95% CI: 5.623-3205.104, P = 0.002) PER 使用的持续时间更长。感染相关的癫痫病因、经历多种类型的癫痫发作和认知障碍是 DRE 患者 PER 保留率的独立影响因素。

**结论:** 我们的研究证明了 PER 在降低 DRE 患者癫痫发作频率方面的功效, 并发现疗效和保留率存在显著差异。这为评估 PER 对 DRE 患者的预期疗效和持续使用时间提供了基础。

### 2. CYP1A2 介导的吡仑帕奈代谢激活。

Metabolic Activation of Perampanel Mediated by CYP1A2. *Chem Res Toxicol.* 2022 Feb 24.

Zifang Ding<sup>1</sup>, Xu Wang<sup>1</sup>, Ning Zhang<sup>1</sup>, Chen Sun<sup>1</sup>, Guode Zhao<sup>1</sup>, Ying Peng<sup>1</sup>, Jiang Zheng<sup>1,2,3</sup>

吡仑帕奈(PRP)是一种非竞争性A-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂, 具有高选择性。已作为一种新型佐剂, 被用作治疗 12 岁以上伴有或不伴有原发或继发全面强直阵挛发作的局灶性癫痫患者。PRP 临床应用过程中有肝损伤等不良反应的报道。该研究的目的是探索 PRP 的体外和体内代谢活化。在含有 PRP、GSH 和 NADPH 的大鼠肝微粒体培养物中检测到两种 GSH 缀合物。两种 GSH 偶联物均从大鼠胆汁和暴露于 PRP 后的大鼠原代肝细胞中获得。用 N-乙酰半胱氨酸(NAC)代替 GSH 补充的类似微粒体孵育提供了两种 NAC 缀合物。正如预期的那样, 在 PRP 处理后的大鼠的尿液中检测到 NAC 缀合物。两种 NAC 缀合物中的一种被鉴定为通过化学合成验证的 NAC 缀合物 12。独立的人重组 P450 酶孵育试验表明 CYP1A2 主导了 PRP 代谢活化的催化作用。用A-萘黄酮(NTF)预处理可减少大鼠肝脏和用 PRP 处理后培养的原代肝细胞中 PRP 衍生的 GSH 结合物的形成。此外, 我们发现 NTF 可降低原代肝细胞对 PRP 的细胞毒性的敏感性。研究结果表明, PRP 被代谢为相应的环氧化物, 这可能参与 PRP 诱导的细胞毒性。

### 3. 由患者报告的吡仑帕奈治疗成年癫痫患者的预后指标。

Patient-Reported Outcome Measures in Adult Patients Diagnosed with Epilepsy Being Treated with Perampanel. *Patient Relat Outcome Meas.* 2022; 13: 39–52.

Brian D Moseley<sup>1</sup>, Shaloo Gupta<sup>2</sup>, Nate Way<sup>2</sup>, Jonathon Wright<sup>2</sup>, John C Rowland<sup>2</sup>, Victoria E Barghout<sup>3</sup>, Feride Frech<sup>4</sup>, Craig Plauschinat<sup>4</sup>

**背景:** 癫痫是一种复杂的疾病, 会影响患者的医疗、心理和社会福祉。本研究旨在评估在美国接受吡仑帕奈治疗的成年癫痫患者中由患者报告的预后指标(PRO), 包括健康相关生活质量(HRQoL)、满意度和依从性。

**方法:** 一项基于美国的多中心观察性横断面研究纳入 61 名服用吡仑帕奈 (伴有或不伴有其他抗癫痫药物 (ASM)) 的患者。受访者年龄≥18 岁, 经医生确诊为癫痫, 使用吡仑帕奈≥4 个月, 并提供知情同意书。患者回答了有关其人口统计学特征、治疗史、使用吡仑帕奈前的经历、服用吡仑帕奈时的经历、HRQoL、治疗满意度和服药依从性。

**结果:** 患者 (N=61) 平均年龄为 42.8 岁; 大多数是女性 (63.9%) 和白人 (75.4%)。吡仑帕奈的平均使用时间为 2.5 年, 钠通道阻滞剂经常 (55.7%) 与吡仑帕奈同时使用。患者在开始使用吡仑帕奈后报告平均每月癫痫发作 5.5 次 (标准差[SD]=13.2), 而这些相同的患者报告在使用吡仑帕奈之前每月癫痫发作 20.4 次 (SD=60.0)。将他们在使用吡仑帕奈上的经验与他们以前的用药经验进行比较时, 更多的患者“强烈同意”吡仑帕奈可以让他们过上更正常的生活 (36.1% vs 27.5%), 并且如果他们错过服药, 也能按预期工作 (16.4% vs 7.8%)。平均满意度得分很高, 有效性评分为 71.8, 便利性评分为 84.0, 全球满意度评分为 71.9 (0-100 分)。吡仑帕奈的使用与 HRQoL 的改善以及抑郁和焦虑症状的减少有关。大多数患者 (62.3%) 坚持使用吡仑帕奈。

**讨论:** 吡仑帕奈的使用与癫痫发作次数的减少、更好的 HRQoL 和高依从率有关。这些结果提供了初步证据, 证明吡仑帕奈对于现实世界中的癫痫患者来说是一种有效、可耐受和有效的选择。

#### 4. 吡仑帕奈治疗肌萎缩性侧索硬化症:系统回顾和荟萃分析。

Perampanel for amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022 Feb;43(2):889-897.

Christian Wilson R Turalde<sup>1</sup>, Kevin Michael C Moalong<sup>2</sup>, Adrian I Espiritu<sup>3,4</sup>, Mario B Prado Jr<sup>2</sup>

**背景:** 肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 是一种致命且无法治愈的神经退行性疾病。仍然没有确定的成本效益高的治疗方法可以改善 ALS 患者的功能状态和生存率。吡仑帕奈通过抑制神经元钙离子流入和阻止核蛋白异常定位, 具有改善 ALS 神经退行性变的潜力。

**目的:** 本研究旨在通过对相关研究的回顾, 确定吡仑帕奈改善 ALS 患者功能状态的有效性和安全性。

**方法:** 对 MedLine、Cochrane Central Register for Controlled Trials、Scopus、Embase、Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde、ClinicalTrials.gov 网站和 HERDIN 数据库进行检索, 以获取相关研究。

**结果:** 搜索产生了 132 篇文章; 3 项研究被纳入分析。汇总证据表明, 与安慰剂相比, 吡仑帕奈显著改善了皮质运动过度兴奋性, 但未改善 ALS 功能评定量表修订评分。吡仑帕奈与不良事件有关, 例如易激惹、嗜睡、愤怒情绪和构音障碍。

**结论:** 没有足够的证据支持吡仑帕奈在改善 ALS 患者功能状态中的作用。虽然它可以改善运动皮质过度兴奋, 但其临床益处尚未阐明。ALS 患者对吡仑帕奈的耐受性不佳, 因为它与易激惹、嗜睡、愤怒情绪和构音障碍等不良事件有关。未来的研究可关注排除具有额颞叶变性特征和 C9ORF72 重复扩增的 ALS 患者后, 吡仑帕奈在 ALS 病程早期的作用, 并使用渐进的药物滴定方案来评估吡仑帕奈在 ALS 中的潜在益处。

#### 5. 在日本成人和老年癫痫患者中, 吡仑帕奈在真实世界中的有效性评估。

Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2022 Feb 1;24(1):123-132.

Yushi Inoue<sup>1</sup>, Kenta Sumitomo<sup>2</sup>, Kazuhiro Matsutani<sup>2</sup>, Mika Ishii<sup>2</sup>

**目的:** 尽管以往的研究已经证明了吡仑帕奈(PER)与其他抗癫痫药物联合用于成年患者的安全性和有效性, 但老年患者的数据尚有限。本研究旨在根据年龄亚组确认在日本患有局灶性癫痫发作伴或不伴局灶性至双侧强直阵挛发作(FBTCS)或全面强直阵挛发作(GTCS)患者中, 联合 PER 治疗在真实世界安全性和有效性。

**方法:** 这项大样本前瞻性上市后观察研究包括第一次 PER 治疗后 24-52 周的观察期。根据药物不良反应(ADR)评估安全性, 并根据 50%药物反应率和总体症状改善率评估疗效。

**结果：**在入组的 3808 名患者中，分别有 3716 名（3026 名患者<65 岁的患者和 690 名≥65 岁的患者）和 3272 名被纳入安全性和有效性分析数据集。在安全性分析数据集中报告了 1247 名患者(33.6%)的 ADR。其中，36.2%和 22.2%的患者年龄分别为<65 岁和 65 岁以上，最常见的 ADR 为嗜睡（11.6%、5.5%）和头晕（9.7%、5.4%）。65 岁以下和 65 岁以上伴有运动症状的局灶性意识性癫痫发作(FAS)患者中，50%药物反应率分别为 60.1%和 89.0%。不伴有运动症状的 FAS 患者中反应率分别为 48.0%和 60.0%；局灶性意识障碍发作患者中分别为 47.4%和 80.2%；FBTCS 患者中分别为 70.8%和 93.4%；GTCS 患者中分别为 63.6%和 88.9%。≥65 岁患者的症状/状况改善率也高于<65 岁患者。

**意义：**PER 可有效降低癫痫发作频率并且是安全的，尤其是在老年患者中。PER 可能是老年癫痫患者的临床治疗选择。

## 6. 美国毒物中心报告的吡仑帕奈过量用药导致的临床效果和预后。

Clinical effects and outcomes of perampanel overdoses reported to U.S. poison centers. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022 Feb;60(2):239-242.

Faisal Syed Minhaj<sup>1</sup>, James B Leonard<sup>1</sup>, Wendy Klein-Schwartz<sup>1</sup>

**简介：**吡仑帕奈适用于儿童和成人的部分性癫痫发作。该机制在抗癫痫药独一无二地抑制了 AMPA 受体上的谷氨酸活性。截至目前，很少有描述过量服用的病例报告。

**方法：**这是一项对 2014 年 1 月至 2019 年 12 月向国家毒物数据系统(NPDS)报告的所有单一吡仑帕奈摄入的回顾性观察研究。主要结果是描述吡仑帕奈暴露的临床效果。次要结果包括评估管理和调查急性意外暴露下的剂量-效应关系。

**结果：**自该药剂上市以来，总共向 NPDS 报告了 138 次暴露。中位年龄为 20 岁 (IQR 10-38)，其中 68 名 (49.3%) 男性。暴露的原因最常见的是治疗错误 (80, 58.0%)，其次是探索性摄入 (24, 17.4%) 和自杀性摄入 (14, 10.1%)。共有 6 名(4.3%)患者出现严重影响，20 名(14.5%) 中度影响，32 名(23.2%) 轻微影响和 22 名 (15.9%)无影响。另有 54 例(39.1%)病例未随访。几乎一半的病例是在家中处理的。在医疗机构 (HCF) (n = 72) 的患者中，大多数人接受了治疗/评估并出院(31, 43.1%)，部分进入非重症监护病房 (20, 27.8%)和重症监护(20, 27.8%)护理单元(13, 18.1%)。最常报告的症状是嗜睡(27, 19.6%)、激动(20, 14.5%)、共济失调(13, 9.4%)和意识模糊(12, 8.7%)。HCF 中最常见的治疗方法是静脉输液(22,30.6%)，其次是苯二氮卓类药物 (14, 19.4%)，然后是其他类型的镇静剂(9, 12.5%)。病例太少，无法确定剂量分级。

**结论：**虽然嗜睡、激动、共济失调和精神错乱是最常报告的症状，但约 19%的患者受到中度/严重影响，近 4%的患者接受了可能挽救生命的干预措施。



## 7. 吡仑帕奈治疗散发性肌萎缩性侧索硬化症的随机 2 期研究。

Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2022 Feb;269(2):885-896.

Hitoshi Aizawa,<sup>1</sup> Haruhisa Kato,<sup>1</sup> Koji Oba,<sup>2</sup> Takuya Kawahara,<sup>3</sup> Yoshihiko Okubo,<sup>1</sup> Tomoko Saito,<sup>1</sup> Makiko Naito,<sup>1</sup> Makoto Urushitani,<sup>4</sup> Akira Tamaoka,<sup>5</sup>

**目的:** 评估吡仑帕奈在散发性肌萎缩性侧索硬化症 (SALS) 患者中的疗效和安全性。

**方法:** 这项随机、双盲、安慰剂对照、多中心、II期临床研究在 12 个分中心进行。纳入修订后的 El Escorial 标准定义的可能或确诊 ALS 的患者。66 名患者被随机分配 (1:1:1) 至每天接受安慰剂、4 mg 吡仑帕奈或 8 mg 吡仑帕奈组, 持续 48 周。在整个试验期间记录了不良事件(AE)。主要疗效结果是治疗 48 周后肌萎缩性侧索硬化评定量表修订版 (ALSFRS-R)评分的变化。

**结果:** 一名患者在开始治疗前退出。在最终纳入的 65 名患者中, 三组中 22 名患者中的 18 名 (82%)、22 名患者中的 14 名 (64%) 和 21 名患者中的 7 名 (33%) 完成了试验。ALSFRS-R 评分的变化存在显著差异[- 8.4 (95% CI - 13.9 -- 2.9); p = 0.015]。在安慰剂和吡仑帕奈 8 mg 组之间, 差异主要在于吡仑帕奈 8 mg 组延髓分项评分更差。吡仑帕奈 8 mg 组的严重 AE 比安慰剂组更常见 (p = 0.0483)。

**结论:** 吡仑帕奈与 ALSFRS-R 评分显著下降相关, 与 8 mg 组延髓分项评分相对更差有关。

## 唑尼沙胺

### 1. 唑尼沙胺改善帕金森病模型中的小胶质细胞线粒体病

Zonisamide Ameliorates Microglial Mitochondriopathy in Parkinson's Disease Models.

*Brain Sci* 2022 Feb 14;12(2)

Satoshi Tada<sup>1</sup>, Mohammed E Choudhury<sup>2</sup>, Madoka Kubo<sup>1</sup>, Rina Ando<sup>1</sup>, Junya Tanaka<sup>2</sup>, Masahiro Nagai<sup>1</sup>

线粒体功能障碍和加重的神经炎症是家族性和非家族性帕金森病 (PD) 发病机制中的关键因素。本研究旨在了解唑尼沙胺对 PD 小胶质细胞线粒体功能障碍可能的改善作用。我们制备了 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶和脂多糖 (LPS) 共同处理的 PD 小鼠模型, 以研究唑尼沙胺对小胶质细胞线粒体活性氧生成的影响。因此, 我们利用通常用于小胶质细胞研究的小鼠 BV2 细胞系来确定唑尼沙胺是否可以改善 LPS 治疗的小胶质细胞线粒体功能障碍。流式细胞仪测定表明唑尼沙胺消除了 PD 模型中小胶质细胞活性氧 (ROS) 的产生。细胞外通量测定表明, 以 1MG/ML 暴露于 BV2 细胞的 LPS 显著降低了线粒体耗氧率 (OCR) 和细胞外酸化率 (ECAR)。唑尼沙胺克服了 LPS 对线粒体 OCR 的抑制作用。我们目前的数据为唑尼沙胺对小胶质细胞线粒体功能障碍的改善作用提供了新的证据, 并支持其作为治疗帕金森病药物的临床应用。

## 2. 唑尼沙胺引起的中毒性表皮坏死松解症中的谵妄

Delirium in the Context of Zonisamide-Induced Toxic Epidermal Necrolysis

Prim Care Companion CNS Disord 2022;24(1): 21cr03108

Samuel Reinfeld, DOa,\*; Christina I. Tejada, MD; and Maju Mathew Koola, MDc

史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解(TEN)是危及生命的药物不良反应，其特征是广泛的皮肤剥离和粘膜侵蚀。虽然 SJS/TEN 在文献中有很好的记录，但它与神经精神并发症的关系还没有牢固确立。我们报告一例唑尼沙胺致 TEN 合并谵妄伴精神病的病例。

## 拉考沙胺

### 1. 拉考沙胺单药疗法用于治疗伴有中央颞部棘波的儿童癫痫

Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrotemporal spikes.

Brain Dev 2022 Feb 28

Tohru Okanishi<sup>1</sup>, Yuji Fujii<sup>2</sup>, Satoru Sakuma<sup>3</sup>, Hideaki Shiraishi<sup>4</sup>, Hiroataka Motoi<sup>5</sup>, Kotaro Yazaki<sup>3</sup>, Hideo Enoki<sup>6</sup>, Ayataka Fujimoto<sup>6</sup>

**目的：**儿童期癫痫伴中央颞部棘波(CECTS)被称为儿童期年龄限制性局灶性癫痫综合征。拉考沙胺是第三代抗癫痫药。本研究旨在评价拉考沙胺单药治疗 CECT 的疗效。

**方法：**我们纳入 18 例符合以下标准的患者（6 例女孩，12 例男孩）：1)癫痫发作年龄为 3~13 岁；2)至少表现为一侧面部和/或口咽痉挛；3)颞中部和/或中央电极间期放电；4)无智力缺陷；5)拉考沙胺单药治疗时间超过 6 个月。我们回顾性地收集和分析临床资料和治疗资料。我们评估了治疗开始后 0-3,4-6 和 7-12 个月以及随访后 6 个月的癫痫发作情况。如果患者在 6 个月以上和最后一次随访时 3 次预处理后均未发生癫痫发作，我们也将其评价为无癫痫发作。

**结果：**在患者中，39%、67%和 72%分别在治疗开始后的 0-3 个月、4-6 个月和 7-12 个月无癫痫发作。最后，83%的患者实现无癫痫发作。在治疗的前 4 个月，癫痫无发作率为 72%。在研究期间，尽管有 4 例患者表现出短暂的疲劳或嗜睡，但所有患者仍继续接受拉考沙胺单药治疗。

**结论：**拉考沙胺控制癫痫发作效果好，不良反应少，可作为新发 CECT 的一线药物。

### 2. 病例报告：发作性运动诱发性运动障碍合并癫痫：我们能一石二鸟吗？

Case Report: A Case of Concomitant Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia and Epilepsy: Can We Treat Two Birds With One Stone?

Front Neurol 2022;13

Jun-Hong Geng<sup>1</sup>, Yang Zheng<sup>1</sup>, Quan-Fu Li<sup>1</sup>, Qun Hou<sup>1</sup>, Xiao-Hang Wang<sup>1</sup>, Yan Jiang<sup>1</sup>

**背景:** 发作性运动诱发性运动障碍(PKD)的特点是反复发作的运动诱发的运动障碍发作。PKD 患者可伴有癫痫。区分这两种疾病和有效控制这两种疾病仍然具有挑战性。

**病例介绍:** 我们报告一例具有典型 PKD 表现的中国女孩, 她同时也患有全身性强直阵挛发作。基因测试提示 (c.649dupC) 突变。患者最初使用奥卡西平, 但由于过敏反应而停用。随后开始服用左乙拉西坦, 该药物对癫痫发作有效, 但未能控制她的 PKD 症状。加用拉考沙胺 (LCM) 可完全控制她的 PKD 症状。

**结论:** 这是第一例报告 LCM 治疗伴有 PKD 和癫痫的有效性的病例。我们的病例为那些耐受或不能耐受常规钠通道阻滞剂的抗癫痫药的患者提供了一种新的选择。

### 3. 拉考沙胺对青霉素诱导的癫痫持续状态模型的皮层脑电图和心电图的影响

Electrocorticographic and electrocardiographic evaluation of lacosamide in a penicillin-induced status epilepticus model.

Epilepsy Res 2022 Feb;180

Orhan Sumbul<sup>1</sup>, Hatice Aygun<sup>2</sup>

**目的:** 从电生理和生化角度研究新型抗癫痫药物拉考沙胺在青霉素诱导癫痫持续状态模型中的作用。

**方法:** 该研究包括七组大鼠 (对照组、青霉素和 1、5、10、25 和 50 mg/kg 拉考沙胺)。用氨基甲酸乙酯 (1.25 mg/kg/ip) 麻醉大鼠。所有组在癫痫持续状态之前和期间进行 1 分钟的心电图记录。皮质内微量注射青霉素 (500-IU/2.5/ $\mu$ l) 30 分钟后腹腔注射拉考沙胺, 并记录 180 分钟的 ECoG。我们通过 ELISA 方法处理脑组织样本。

**结果:** 拉考沙胺 (1、5、10 和 25mg/kg) 显著降低了棘波频率, 而 50mg/kg 拉考沙胺剂量导致了棘波频率的增加。青霉素组出现 ST 段抬高和心率加快。1、5、10 和 25mg/kg 的拉考沙胺剂量使 ST 段抬高降至对照组水平, 但 50mg/kg 剂量的拉考沙胺增加了 ST 段抬高、QT 和 PR 间期。与对照组相比, 青霉素组的 TOS 和 TNF- $\alpha$  水平升高, 而 10 mg/kg 拉考沙胺剂量限制了这种增加。与对照组相比, 50 mg/kg 拉考沙胺给药可降低 TAS 水平。

**结论:** 我们的研究结果表明, 在给予 10 mg/kg 拉考沙胺的大鼠中, 棘波频率的降低与氧化应激和炎症的减轻有关。急性治疗中大剂量的拉考沙胺可能会引起心电图的变化。

#### 4. 拉考沙胺诱导的人格改变：意想不到的不利影响

Lacosamide-induced personality changes: An unexpected adverse effect.

Fundam Clin Pharmacol 2022 Feb;36(1)

Jacques Hamard<sup>1</sup>, Mathieu Rigal<sup>2</sup>, Mireille Gony<sup>1</sup>, Haleh Bagheri<sup>1</sup>

**目的：**描述一个在服用拉考沙胺后“意外”人格突变的案例。

**方法：**报告一例自 2010 年以来因出血性卒中继发癫痫而接受神经系统随访的 82 岁男性患者。该患者在服用拉考沙胺后性格突然改变，并在停药后恢复到之前的状态。我们探索了这种性格变化的可能机制和药代动力学问题。

**结果：**事实上，在服用拉考沙胺几天后，患者变得“温和”、“冷静”，并为他过去对家人和照顾者的攻击表示歉意，这与他平时的性格完全相反。他对其亲密圈子中的女性使用带有性倾向的语言，尤其是他的家庭护士。鉴于他对护士的坚持行为和不寻常的语言，我们停用了拉考沙胺。几天后，病人表现出了他一贯的、报复性的、咄咄逼人的和强硬的性格。他不再对家里的护士说任何带有性倾向的语言。

**结论：**据我们所知，这是第一例在使用拉考沙胺后，其家庭、朋友和护理人员报告的突然的行为和个性改变的案例。

#### 5. 拉考沙胺致儿童脂膜炎 1 例

A paediatric case of lacosamide-induced panniculitis.

Australas J Dermatol. 2022 Feb;63(1): e107-e109.

Xinrong Zhao<sup>1</sup>, Yuanxiang Liu<sup>1</sup>, Zigang Xu<sup>1</sup>

药物性脂膜炎是一种由特定药物引起的罕见疾病。这种病通常很难识别。根据组织病理学特征可将其分为室间隔性、小叶性和混合性脂膜炎。在此，我们报告一例由拉考沙胺引起的小叶性脂膜炎。

#### 6. 拉考沙胺剂量和血药浓度对日本小儿癫痫患者的临床影响：一项队列研究

Clinical impact of the dose and blood concentration of lacosamide in Japanese pediatric patients with epilepsy: A cohort study

Epilepsy Behav 2022 Feb 21;129

Nobutsune Ishikawa<sup>1</sup>, Yuta Eguchi<sup>2</sup>, Hiroki Izumo<sup>2</sup>, Yuichi Tateishi<sup>2</sup>, Hiroo Tani<sup>2</sup>, Yoshiyuki Kobayashi<sup>2</sup>, Satoshi Okada<sup>3</sup>

**目的：**在日本癫痫患儿临床队列中，研究拉考沙胺（LCM）的治疗效果/耐受性与剂量/血药浓度之间的关系。



**方法：**回顾性分析 LCM 治疗 6 年以上，于 2017 年 9 月至 2021 年 1 月在广岛大学医院儿科住院的患者的病历。收集的数据包括年龄、性别、癫痫类型、发作类型、开始治疗前后的发作频率、导致 LCM 停药的不良事件、任何评估点的剂量、血清浓度和同时服用的抗癫痫药物 (AED)。

**结果：**该研究包括 51 例患者 (31 例男性)，年龄在 2 岁至 19 岁之间。所有患者都是日本人。44 例患者的癫痫被归类为局灶性癫痫，6 例患者被归类为全面性癫痫，1 例患者被归类为全面性癫痫和局灶性癫痫。LCM 治疗的 50% 应答率为 56.9%。7 例患者癫痫发作完全控制 (随访前 6 个月无癫痫发作)。该研究确定了 LCM 剂量和血药浓度之间的关系。尽管有应答者的血 LCM 浓度高于无应答者 (7.86 比 6.16)  $\mu\text{g/mL}$ ;  $P=0.028$ )，两组之间的剂量没有显著差异。在 50% 以上的应答者中，LCM 在剂量为  $>5\text{ mg/kg/d}$  时显示有效。治疗紧急不良事件 (TEAEs) 包括 5 例癫痫加重，2 例烦躁不安，1 例嗜睡和药疹。在 6 例 TEAE 患者中，TEAE 在治疗开始后 1 个月内出现，并导致 LCM 停用。

**结论：**在日本癫痫患儿中，LCM 治疗是有效的，尤其是在高剂量下。血药浓度可能更多地与疗效有关，而不是与剂量有关。儿科患者通常对拉考沙胺有良好的耐受性，对于癫痫控制不佳的患者，应以最大耐受剂量 (需要逐渐增加) 使用。由于 TEAE 导致的治疗终止可能发生在早期阶段，因此需要仔细监测患者是否会在该阶段发生 TEAE。

## 7. 多重治疗下耐药性癫痫和严重残疾患者拉考沙胺治疗的有效性和耐受性：从观察性研究中发现的治疗优化

Lacosamide effectiveness and tolerability in patients with drug-resistant epilepsy and severe disability under polytherapy: Therapy optimization as emerging from an observational study.

Epilepsy Behav 2022 Mar;128

Marco Pozzi<sup>1</sup>, Nicoletta Zanotta<sup>1</sup>, Roberta Epifanio<sup>1</sup>, Sara Baldelli<sup>2</sup>, Dario Cattaneo<sup>2</sup>, Emilio Clementi<sup>3</sup>, Claudio Zucca<sup>1</sup>

**目的：**我们探讨拉考沙胺联合快速失活钠通道抑制剂或其他抗癫痫药物治疗与智力或精神障碍相关的药物难治性局灶性癫痫的疗效和安全性。

**方法：**对拉考沙胺进行观察研究，包括监测拉考沙胺谷血浆水平和脑电图。

**结果：**我们对 44 例患者进行了为期 3 年的随访，包括临床、脑电图 (EEG) 和药理随访。患者中位年龄 32.7 岁，癫痫发病中位年龄 3.5 岁。55.4% 的患者有严重的智力残疾，88.6% 的患者诊断为药物难治性癫痫，这些患者主要表现为局灶性癫痫发作 (80%)。75% 的患者使用非钠通道阻滞剂和钠通道阻滞剂的联合治疗，表明了他们癫痫的严重程度。加用拉考沙胺简化了之前的药物治疗方案，87.9% 的钠通道阻滞剂使用者和 66.7% 的非钠通道阻滞剂使用者减少了剂量，有 48.5% 的患者停用了先前使用的钠通道阻滞剂，47.6% 的患者停用非钠通道阻滞剂。在同时使用奥卡西平 ( $p=0.029$ )、拉莫三嗪 ( $p=0.015$ ) 和托吡酯 ( $p<0.001$ ) 的情况下，拉考沙胺的处方剂

量较低。平均拉考沙胺血浆水平为  $6.0 \pm 2.4 \text{ mg/L}$ ；它们与给药剂量呈线性相关 ( $R=0.38$ ,  $p<0.001$ )，并受与拉莫三嗪 ( $p=0.008$ )、唑尼沙胺 ( $p=0.012$ ) 和氯巴占 ( $p=0.028$ ) 相关性的影响。拉考沙胺联合治疗导致基线发作频率平均降低 42%，50% 的患者报告发作频率降低  $\geq 50\%$ 。药物疗效与拉考沙胺的剂量 ( $R=0.47$ ,  $p<0.001$ ,  $B=0.53$ ) 和谷血浆水平 ( $R=0.31$ ,  $p<0.001$ ,  $B=0.16$ ) 直接相关。40.9% 的患者脑电图表现有改善，脑电图表现的改善与发作频率降低无显著相关性。拉考沙胺的安全性良好，30 例患者中出现 37 次不良反应，其中 50% 归因于拉考沙胺，18% 的病例停用拉考沙胺。拉考沙胺 1 年的保留率为 88.6%，2 年为 86.4%，3 年为 72.7%。智力残疾的严重程度与拉考沙胺保留的可能性增加直接相关 ( $OR=0.46/\text{严重程度}$ ,  $p=0.016$ )。

**结论：**添加拉考沙胺可以减少先前治疗药物的剂量并减少癫痫发作的频率，即使在高剂量下也显示出良好的耐受性，而不会超过参考血浆水平。

## 醋酸艾司利卡西平

### 1. 醋酸艾司利卡西平对儿童的长期治疗效果：一项 6-16 岁儿童认知研究的开放标签扩展研究

Long-term therapeutic effect of eslicarbazepine acetate in children: An open-label extension of a cognition study in children aged 6-16 years.

Epilepsy Behav 2022 Feb;127

Pierangelo Veggiotti<sup>1</sup>, Sergiusz Józwiak<sup>2</sup>, Fenella Kirkham<sup>3</sup>, Joana Moreira<sup>4</sup>, Ana Pereira<sup>4</sup>, Fábio Ikedo<sup>4</sup>, Helena Gama<sup>5</sup>

**目的：**在欧洲，醋酸埃利卡巴平(ESL)被批准作为  $>6$  岁的儿童局灶性癫痫(FS)的辅助治疗。在美国，ESL 被批准作为  $\geq 4$  岁的 FS 患者的单药治疗和辅助治疗。在一项针对 6-16 岁 FS 儿童的 II 期研究中，ESL 在双盲治疗和 1 年开放标签扩展(OLE)期间对注意力或行为功能没有显著影响，并降低了癫痫发作频率。本报告提供了来自 II 期研究的另一项 2 年 OLE 数据。

**方法：**既往接受 ESL 或安慰剂治疗的患者接受开放标签 ESL 治疗( $10-30 \text{ mg/kg/d}$ ，根据临床反应和/或不良事件进行调整[AEs])。通过治疗紧急 AEs (TEAEs)的发生率来评估安全性。疗效终点为治疗保留时间和临床整体印象严重度量表(CGI-S)评分较基线值的变化。

**结果：**42 例患者入院，31 例(73.8%)完成了 2 年的 OLE。中位治疗保留时间为 735 天(95%可信区间为 728-741 天)。7 例患者(总数的 17%，完成的 23%)在 2 年 OLE 期间经历了  $\geq 1$  次 TEAE，大多数为轻度或中度强度。严重 TEAE 的发生率较低( $n=2$ ;总数的 5%，完成的 6%)，没有与 ESL 相关的。一个孩子因为脾肿大被认为可能与 ESL 有关。与基线相比，CGI-S 的唯一变化是疾病严重程度评分降低了 0.5 个点。基于先前的双盲治疗(安慰剂或 ESL)和患者年龄(6-11 岁或 12-16 岁)，所有研究结果在患者亚组中是一致的。

**结论：**OLE 2 年期间，大部分患者继续 ESL 治疗，治疗效果得以维持。不良事件与 ESL 已知的安全状况一致，没有发现新的安全事件。



# 临床研究

## 1. 日本癫痫患者卢非酰胺治疗药物监测：关注药物相互作用、耐受性和临床疗效

Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy: Focus on drug interactions, tolerability, and clinical effectiveness.

Ther Drug Monit 2022 Feb; Online ahead of print.

Yoshiaki Yamamoto<sup>1</sup>, Yushi Inoue, Naotaka Usui, Katsumi Imai, Yoshiyuki Kagawa, Yukitoshi Takahashi

**背景：** 本研究的目的是评估卢非酰胺与联合使用的抗癫痫药物（AED）之间的药物相互作用，并确定卢非酰胺的治疗窗。

**方法：** 从 178 例患者（年龄 2 至 57 岁）中获取血清样本（n=1531），并回顾性审查临床记录，以评估卢非酰胺的安全性和有效性（平均观察时间 1073±846d）。

**结果：** 卢非酰胺在高达 60mg/kg（50-3200mg/d）的剂量下表现出线性药代动力学。同时使用诱导酶的 AEDs 苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥可分别降低卢非酰胺浓度 43.4%、13.2%和 30.3%。相比之下，同时使用丙戊酸钠显著提高卢非酰胺的浓度。41 例患者（23.0%）出现临床反应，治疗中位浓度（四分位数间距）为 20.6g/mL（13.3-27.0）。发作类型之间的治疗浓度没有差异，但强直性/失张力性发作患者的卢非酰胺浓度往往较高。在研究期间，64 例患者（35.8%）报告了不良事件，包括嗜睡、胃肠道疾病、头晕和易怒/行为障碍。条件 logistic 回归分析显示，服用浓度大于 20g/mL 的患者不良事件发生率高 8.6 倍。

**结论：** 卢非酰胺治疗性药物监测在临床上有助于预测卢非酰胺与同时使用的 AEDs 之间的药物相互作用。当患者出现强直性/失张力性癫痫发作时，需要关注滴定浓度是否超过 20 g/mL。

## 2. 卡马西平、苯妥英和口服抗凝剂：回顾性队列中的药物相互作用和临床事件

Carbamazepine, phenytoin, and oral anticoagulants: Drug-drug interaction and clinical events in a retrospective cohort.

Res Pract Thromb Haemost 2022 Feb;6(2)

Matteo Candeloro<sup>1,2</sup>, John W Eikelboom<sup>2,3</sup>, Noel Chan<sup>2,3</sup>, Vinai Bhagirath<sup>2,3</sup>, James D Douketis<sup>2</sup>, Sam Schulman<sup>2,4</sup>

**背景：** 卡马西平和苯妥英是口服抗凝剂代谢酶的有效诱导剂。



**目的：**确定这些抗惊厥药与口服抗凝剂之间药物-药物相互作用的临床影响，以及它们是否影响直接口服抗凝剂（DOAC）或维生素 K 拮抗剂（VKAs）的治疗。

**方法：**从 2011 年至 2020 年的病历中回顾性检索卡马西平或苯妥英钠与口服抗凝剂联合治疗的患者资料。结果包括治疗范围内的时间（TTR）、DOAC 水平、血栓栓塞事件、大出血和全因死亡率。

**结果：**在 85 例接受卡马西平（=43[51%]）或苯妥英钠（=42[49%]）治疗的患者中（37%为女性，中位年龄 68 岁），53 例（62%）最初接受 VKAs 治疗，32 例（38%）接受 DOACs 治疗。VKA 患者的 TTR 为 63%，在第 2 年有所改善。七个波谷中的四个和 12 个波峰中的五个 DOAC 血浆水平低于预期。接受 VKA 治疗和 DOAC 治疗的患者的血栓栓塞发生率（95%可信区间）分别为 3.6（3.1-4.2）和 4.4（3.5-5.6）；大出血 1.8（1.5-2.1）和 1.5（1.2-1.9），全因死亡率分别为 3.6（3.1-4.2）和 1.5（1.2-1.9）。VKAs 和 DOACs 之间以及卡马西平和苯妥英钠之间的发病率相似。

**结论：**抗凝剂联合卡马西平或苯妥英钠治疗的患者血栓栓塞发生率较高。VKA 和 DOAC 患者的血栓和出血事件发生率相似。47%的受试病例的 DOAC 水平低于预期，与临床结果无相关性。

### 3. 对服用丙戊酸患者进行凝血评估的必要性的评估:一项回顾性横断面研究

Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study.

PLoS One 2022;17(2)

Demi S Post<sup>1</sup>, Arian van der Veer<sup>1,2</sup>, Olaf E M G Schijns<sup>3,4,5</sup>, Sylvia Klinkenberg<sup>6</sup>, Kim Rijkers<sup>3,4,5</sup>, G Louis Wagner<sup>4</sup>, Vivianne H J M van Kranen-Mastenbroek<sup>4,7</sup>, Paul C P H Willems<sup>8</sup>, Paul W M Verhezen<sup>9</sup>, Erik A M Beckers<sup>10</sup>, Floor C J I Heubel-Moenen<sup>10</sup>, Yvonne M C Henskens<sup>9</sup>

**背景：**丙戊酸（VPA）是一种常用的抗癫痫药物。自其问世以来，凝血方面的副作用已有报道。然而，研究显示了相互矛盾的结果，临床相关性受到质疑。我们的目的是确定行高危手术的患者中 VPA 引起的凝血障碍。该研究结果值得关注，这可能有助于减少未来患者的出血并发症。

**方法：**回顾性分析 2012 年 1 月至 2020 年 8 月期间 73 例连续使用 VPA 的患者。在选择性高风险手术前进行了广泛的实验室凝血评估（包括血小板功能测试）。从病历中提取患者特征、VPA 治疗细节和实验室结果。

**结果：**46.6%使用 VPA 的患者（n=73）出现凝血障碍。主要表现为血小板功能紊乱（36.4%）。9.6%的患者出现血小板减少。数据表明，儿童凝血障碍的发病率几乎是成人的两倍，低纤维蛋白原血症仅在儿童中得到证实。未发现凝血障碍的发病率与 VPA 剂量（mg/kg/d）之间存在关联。

**结论：**大量使用 VPA 的患者被诊断为凝血障碍，尤其是血小板功能紊乱。需要进一步的前瞻性研究来确认这些患者在进行选择性高风险手术前是否需要进行全面的实验室检测。

#### 4. 促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛的疗效

Effectiveness of ACTH in Patients with Infantile Spasms.

Brain Sci 2022 Feb 11;12(2)

Justyna Paprocka<sup>1</sup>, Jakub Malkiewicz<sup>2</sup>, Veronica Palazzo-Michalska<sup>3</sup>, Barbara Nowacka<sup>3</sup>, Mikołaj Kuźniak<sup>3</sup>, Ilona Kopyta<sup>1</sup>

**背景:** West 综合征是一种严重、难治性癫痫综合征，通常出现在婴儿期或儿童早期。促肾上腺皮质激素是治疗这种疾病的有效药物之一。

**研究目的和方法:** 我们的研究目的是检查肌注 0.02 mg/kg/天 ACTH（替可克肽）的短期疗效（治疗期间）和长期疗效，与其他抗癫痫药物（AEDs）联合使用，治疗仅服用 AEDs 后未停止发作或癫痫发作复发的婴儿痉挛患者。对 50 例诊断为婴儿痉挛的患者进行回顾性和前瞻性分析，评估药物疗效。

**结果:** 42 例（84%）痉挛发作完全停止。41 例（82%）对 ACTH 治疗有反应的患者的脑电图有所改善。在长期随访中获得了 28 例患者的临床信息。17 例（60.7%）仍有癫痫发作。28 例儿童中有 11 例（39%）发育正常或接近正常。ACTH 与其他 AEDs 联合使用是一种副作用可接受的高效治疗方法。

**结论:** 需要进行长期随访的随机对照临床试验，以比较 ACTH 在综合疗法和单一疗法中的疗效。运动障碍是我们研究组观察到的一种潜在副作用，应在后续研究中进行调查。

#### 5. 加巴喷丁治疗间质性肺病相关性难治性咳嗽的疗效：一项随机、双盲和安慰剂对照临床试验的研究方案

The efficacy of gabapentin for the treatment of refractory cough associated with interstitial lung disease: study protocol for a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial.

Ronglin Gao<sup>#1</sup>, Xianghui Xu<sup>#2</sup>, Shengyuan Wang<sup>#2</sup>, Jincheng Pu<sup>1</sup>, Cuiqin Shi<sup>2</sup>, Siwan Wen<sup>2</sup>, Yiqing Zhu<sup>2</sup>, Jianping Tang<sup>1</sup>, Xuan Wang<sup>3</sup>, Li Yu<sup>4</sup>

**背景:** 加巴喷丁是一种神经递质调节剂，被认为可以通过改善超敏反应来治疗与间质性肺病相关的难治性咳嗽。

**方法/设计:** 这是一项单中心、前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验。该试验将调查口服加巴喷丁 900 mg/天治疗 10 周与间质性肺病（ILD）相关的难治性咳嗽的效果，并探索改善咳嗽症状的可能机制。共有 84 例患者将以 1:1 的比例随机分为两个治疗组，并从起始剂量开始进行 14 周的随访。研究的主要终点将是 14 周时咳嗽症状评分的变化。次要终点包括莱赛斯特咳嗽生命质量问卷(LCQ)、胃食管反流病问卷(Gerd Q)和赫尔气道反流问卷(HARQ)评分的变化；咳嗽敏感性(C2 和 C5)值；和安全性。

**讨论:** 本研究将是首个研究加巴喷丁治疗间质性肺病相关难治性咳嗽的随机对照临床试验, 并提供疗效、安全性和生活质量方面的数据。如果该研究证实加巴喷丁对改善间质性肺病相关的难治性咳嗽有效, 这将表明对其机制的深入了解可能提示新的治疗靶点。

## 6. 埃塞俄比亚南部儿童对抗癫痫药物的依从性: 一项横断面研究

Antiepileptic drug adherence in children in southern Ethiopia: A cross sectional study.

PLoS One 2022;17(2)

Shamil Ahmed Dima<sup>1</sup>, Mulugeta Sitot Shibeshi<sup>2</sup>

**背景:** 癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病, 具有严重的健康后果。坚持治疗是癫痫控制的决定因素之一。本研究旨在确定影响癫痫患儿抗癫痫药物依从性的因素。

**方法:** 对2019年1月1日至8月30日在埃塞俄比亚南部儿科神经病学诊所随访的192例癫痫儿童(≤14岁)进行横断面研究。使用八项Morisky药物依从性量表对药物依从性进行测量。通过Logistic回归分析以确定抗癫痫药物依从性相关因素。

**结果:** 125例(65%)的研究对象坚持服药。在多变量分析中, 预测良好依从性的因素包括家庭人数≤5 [AOR=2.34, (95% CI: 1.07, 5.10); P=0.03] 和癫痫病程(<1年[AOR=5.83, (95% CI: 1.48, 22.92); P=0.012]和癫痫病程(<1年[AOR=5.83, (95% CI: 1.48, 22.92); P=0.012]和1-2年[AOR=4.58, (95% CI: 1.12, 18.77); P=0.035])。家庭月收入<1000埃塞俄比亚比尔[AOR=0.18, (95% CI: 0.06, 0.61); P=0.005]和过去3个月内出现癫痫发作[AOR=0.23, 95% (CI: 0.10, 0.55); P=0.001]预测抗癫痫药物依从性差。

**结论:** 在我们的研究中, 儿童对抗癫痫药物的依从性很差; 低家庭收入和治疗期间癫痫发作预示着依从性差。向贫困儿童提供免费的抗癫痫药物, 并定期向癫痫儿童及其看护人提供有关预期治疗反应的信息, 可能有助于提高依从性。

## 7. 影响神经表面抗体相关自身免疫性脑炎继发症状性癫痫的成人患者停药的因素

Factors Influencing the Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Adult Patients with Symptomatic Seizures Secondary to Neuronal Surface Antibodies-Associated Autoimmune Encephalitis.

J Inflamm Res 2022;15

Fang Huang<sup>1</sup>, Yu Wu<sup>1</sup>, Weidong Nong<sup>1</sup>, Fengping Mao<sup>1</sup>, Xiaoli Cao<sup>1</sup>, Wen Huang<sup>1</sup>, Jinou Zheng<sup>1</sup>

**目的:** 回顾性研究神经表面抗体(NSAb)相关性自身免疫性脑炎(AE)继发症状性癫痫患者的临床特征、癫痫发作结局及抗癫痫药物停药的潜在影响因素。

**患者和方法:** 本回顾性研究纳入 81 例(年龄 $\geq 18$  岁)诊断为 NSAb 相关 AE 的患者。经过至少 1 年的随访, 分析临床特征、磁共振成像(MRI)结果、脑电图(EEG)数据、脑脊液参数和治疗结果。将需长期使用 AED 控制癫痫发作的患者分为 2 组 (停药 $\leq 1$  年组和停药 $>1$  年组)。对 NSAb 相关性 AE 继发癫痫患者停用 AED 的危险因素进行多元 Logistic 回归分析。

**结果:** 在停药后 12 个月的随访中, 63 例需要长期使用 AED 的患者中 28 例(44.4%)在 1 年内停止使用 AED, 35 例(55.6%)患者继续使用 AED。多元 Logistic 回归分析显示, 延迟免疫治疗、癫痫持续状态(SE)和 24 小时鞘内免疫球蛋白 G 合成率升高(24 小时鞘内 IgG)是 NSAb 相关性 AE 继发癫痫患者延迟停药的独立危险因素(优势比: 1.129, 6.497, 3.415,  $P < 0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, 延迟免疫治疗、SE 和 24 小时鞘内 IgG 升高的曲线下面积(AUC)为 0.816 (95% CI=0.711-0.921,  $P < 0.001$ )。

**结论:** 延迟免疫治疗、癫痫持续状态和鞘内 24 小时 IgG 合成率升高可能是延迟停药的影响因素。

## 8. 锂盐联合抗精神病药或抗惊厥药治疗双相情感障碍: 比较临床反应和代谢变化

Lithium plus antipsychotics or anticonvulsants for bipolar disorder: Comparing clinical response and metabolic changes.

Aust N Z J Psychiatry 2022 Feb 15

Ole Köhler-Forsberg<sup>1234</sup>, Louisa G Sylvia<sup>34</sup>, Michael Thase<sup>5</sup>, Joseph R Calabrese<sup>6</sup>, Mauricio Tohen<sup>7</sup>, Charles L Bowden<sup>8</sup>, Melvin McInnis<sup>9</sup>, Dan V Iosifescu<sup>34</sup>, James H Kocsis<sup>10</sup>, Edward S Friedman<sup>11</sup>, Terence A Ketter<sup>12</sup>, Susan L McElroy<sup>1314</sup>, Richard C Shelton<sup>15</sup>, Vicki Fung<sup>1617</sup>, Michael J Ostacher<sup>12</sup>, Andrew A Nierenberg<sup>34</sup>

**目的:** 接受锂治疗双相障碍的患者经常需要额外的抗精神病药或抗惊厥药。然而, 这些药物作为锂的添加药物的相对有效性和安全性尚未被研究。

**方法:** 这一二次分析结合了两项类似的 24 周临床试验, 对门诊双相障碍患者随机进行锂盐治疗(目标血清水平 0.4-0.6 mEq/L)。如果临床需要, 可使用基于指南的辅助抗精神病药(Li+AP)和抗惊厥药(Li+AC), 并在每次研究随访时进行评估。我们使用临床整体印象量表(Clinical Global Impression scale)测量疗效, 并进行了调整后的混合效应线性回归分析。使用方差分析比较代谢指标, 包括治疗 24 周前后代谢综合征的二元诊断。

**结果:** 在 379 例门诊患者中(57%为女性, 平均年龄 38 岁, 平均临床总体印象 4.4), Li+AP(=50 人, 主要是喹硫平和阿立哌唑)使用者的临床总体印象改善程度(平均临床总体印象改善=1.6, 平均临床总体印象改善程度为 2。标准偏差= 1.5), 与那些只使用锂(即不使用辅助抗精神病药或抗惊厥药, =149, 平均临床整体印象改善=1.7, 标准偏差=1.4)(=0.59)的患者相似。使用 Li+AC (=107, 主要是拉莫三嗪和丙戊酸盐, 平均临床总体印象改善 =1.2, 标准差 =1.3) 和 Li+AP+AC 的患者 (=73, 平均临床总体印象改进 =1.1, 标准差 =1.3) 与仅使用锂剂的患者相比表现出更差的反应 (全部  $< 0.01$ )。将使用 Li+AP 与 Li+AC 的患者进行比较时, Li+AP 使用者的一般症状 (=0.05) 和躁狂症状 (=0.01) 的改善稍好, 但葡萄糖、甘油三酯和代谢综合征的发展更差。



**结论:** 尽管按适应症治疗存在混杂因素, 但这些发现与现实世界的治疗环境相关, 并强调了对这一临床重要主题进行随机试验的必要性。

## 9. 丙戊酸治疗期间青少年肌阵挛性癫痫背景脑电图活动的对比分析: 一项标准化、低分辨率、脑电磁断层扫描(sLORETA)研究

Comparative analysis of background EEG activity in juvenile myoclonic epilepsy during valproic acid treatment: a standardized, low-resolution, brain electromagnetic tomography (sLORETA) study.

BMC Neurol 2022 Feb 09;22(1)

Ja-Un Moon<sup>1</sup>, Joo-Young Lee<sup>1</sup>, Kwang-Yeon Kim<sup>1</sup>, Tae-Hoon Eom<sup>2</sup>, Young-Hoon Kim<sup>1</sup>, In-Goo Lee<sup>1</sup>

**背景:** 根据定义, 青少年肌阵挛性癫痫(JME)患者的背景脑电图是正常的, 不伴有其他发育和认知问题。然而, 最近一些使用定量脑电图(qEEG)的研究报告了背景活动的异常变化。对接受抗惊厥药物治疗的患者进行 QEEG 研究, 可能是探讨 JME 患者电生理及抗惊厥作用的有效途径。

**方法:** 我们在分布式源模型中使用 qEEG 分析, 研究了接受丙戊酸(VPA)治疗的患者脑电活动的背景变化。在 17 例 JME 患儿中, 使用标准化的低分辨率脑电磁断层扫描进行非参数统计分析, 比较未治疗和治疗情况下的四个频带(delta, theta, alpha, 和 beta)的电流密度分布。

**结果:** VPA 降低了额叶、顶枕叶和边缘叶的低频 (delta-theta) 带的背景脑电图活动 (阈值 log-F-比= $\pm 1.414$ ,  $p < 0.05$ ; 阈值 log-F-比= $\pm 1.465$ ,  $p < 0.01$ )。在 delta 带, 比较分析提示了枕叶、顶叶和边缘叶的显著电流密度差异。在 theta 带, 分析提示了额叶、枕叶和边缘叶的显著差异。最大差异出现在左枕叶楔叶的 delta 带 (log-F-比= -1.840) 和左额叶内侧额回的 theta 带 (log-F-比=-1.610)。

**结论:** 本研究证明了 VPA 对 JME 所涉及的神经网络的抗惊厥作用。此外, 这些发现提示了 JME 患者的局灶性特征和功能缺陷的可能性。

## 10. 自发和 TMS 相关的脑电图变化作为新的生物标记物来衡量抗癫痫药物的作用

Spontaneous and TMS-related EEG changes as new biomarkers to measure anti-epileptic drug effects.

Sci Rep 2022 02 04;12(1)

Andrea Biondi<sup>1</sup>, L Rocchi<sup>2,3</sup>, V Santoro<sup>4</sup>, P G Rossini<sup>4</sup>, G N Beatch<sup>5</sup>, M P Richardson<sup>#4</sup>, I Premoli<sup>#4</sup>

人脑中抗癫痫药物 (AED) 活性的生物标志物对于提高药物开发成功的可能性至关重要。脑电图 (EEG) 活动的频率分析, 无论是自发的还是由经颅磁刺激 (TMS-EEG) 诱发的, 都可以为 AED 提供皮层信息。然而, 研究尚未对 AED 对自发振荡和 TMS 相关光谱扰动 (TRSP) 的影响进行系统评估。我们在两组健康志愿者中研究了

拉莫三嗪、左乙拉西坦和新型钾通道开放剂 (XEN1101) 的作用。左乙拉西坦抑制 TRSP  $\Theta$ 、A和B功率, 而拉莫三嗪降低 $\Delta$ 和 $\Theta$ , 但增加A功率。最后, XEN1101 降低了 TRSP  $\Delta$ 、 $\Theta$ 、A和B功率。静息状态脑电图显示服用拉莫三嗪后 $\Theta$ 波功率降低。左乙拉西坦增加了 $\Theta$ 、B和 $\Gamma$ 功率, 而 XEN1101 增加了 $\Delta$ 、 $\Theta$ 、B和 $\Gamma$ 功率。自发和 TMS 相关的皮层振荡是描述 AED 对活体脑活动影响的有力工具。应进一步研究特定 AED 的光谱信息, 以便在人类临床试验中提供可靠和客观的生物效应标志物。

## 11. 苯二氮卓类药物静脉注射对于 Dravet 综合征癫痫持续状态的疗效

The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome.

Brain Dev 2022 Feb 01

Kenjiro Kikuchi<sup>1</sup>, Shin-Ichiro Hamano<sup>2</sup>, Ryuki Matsuura<sup>2</sup>, Hazuki Nonoyama<sup>3</sup>, Atsuro Daida<sup>2</sup>, Yuko Hirata<sup>2</sup>, Reiko Koichihara<sup>2</sup>, Daishi Hirano<sup>4</sup>, Atsushi Ishii<sup>5</sup>, Shinichi Hirose<sup>6</sup>

**目的:** 评估静脉注射抗癫痫药物(AEDs)治疗 Dravet 综合征癫痫持续状态(SE)的选择和疗效, 并寻找可预测的临床特征, 证明苯二氮卓 (BZD) 治疗 SE 的有效性。

**方法:** 回顾性调查 Dravet 综合征患者的病历资料, 评价静脉注射 AED 的有效率和不良反应发生率。为了解 BZD 是否治疗 SE 有效, 我们将 SE 的发作分为 BZD 有效组和 BZD 无效组。治疗的选择取决于我们机构的医生对于 SE 的治疗方案的裁定。

**结果:** 10 例患者中共发生 68 次 SE 事件。SE 的中位年龄为 31 个月。在 68 次 SE 事件中, BZD 有效组 42 次 (61.8%), BZD 无效组 26 次(38.2%)。两组临床特征无显著差异。在 BZD 无效组中, 连续使用咪达唑仑、苯巴比妥、苯妥英钠/磷苯妥英的有效率分别为 9/9 次(100%)、14/17 次(82.4%)、2/5 次(40.0%)。不良反应发生率 19/68 例(27.9%), 其中 BZD 有效组 11/42 例, BZD 无效组 8/26 例, 两组比较无统计学差异。19 例患者均出现呼吸抑制, 且 BZD 无效组气管插管发生率(15.4%)高于 BZD 有效组(2.4%)( $p = 0.046$ )。

**结论:** BZD 可作为治疗 Dravet 综合征合并 SE 的首选药物, 苯巴比妥优先于咪达唑仑作为次选药物。目前看来, 似乎没有可预测的临床特征表明 BZD 是有效的。

## 12. 左乙拉西坦治疗具有不同表型和遗传谱的 STXBP1 脑病的疗效

Efficacy of levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with different phenotypic and genetic spectra.

Seizure 2022 Feb;95

Qiu-Hong Wang<sup>1</sup>, Jia-Jie Cao<sup>2</sup>, Yang-Yang Wang<sup>1</sup>, Meng-Na Zhang<sup>1</sup>, Li-Ying Liu<sup>1</sup>, Jing Wang<sup>1</sup>, Qian Lu<sup>1</sup>, Wen He<sup>1</sup>, Yan-Wen Shen<sup>1</sup>, Hui-Min Chen<sup>1</sup>, Xiao-Mei Luo<sup>3</sup>, Qian Chen<sup>4</sup>, Li-Ping Zou<sup>5</sup>

**目的:** Syntaxin binding protein 1 (STXBP1)在突触囊泡的释放中起重要作用。STXBP1 相关脑病是由 STXBP1 突变引起的脑功能障碍。左乙拉西坦(LEV)通过结合突触囊泡蛋白 2A (SV2A)发挥抗癫痫作用。本研究旨在分析 LEV 治疗 STXBP1 脑病(STXBP1-E)的预后及基因型、表型与 LEV 疗效的相关性。

**方法:** 纳入多中心致病性 STXBP1 突变的患者，系统分析其临床病史、视频脑电图(vEEG)特征、影像学检查资料及抗癫痫用药(ASM)史。探讨与预后相关的 ASMs。

**结果:** 共 40 例 STXBP1-E 患者被纳入本研究。在未干预 ASM 选择的情况下，详细记录了 37 例患者的 ASM 使用情况。在治疗 6 个月的终点，Fisher 精确检验结果显示，在所有的 ASMs 中，LEV 影响 STXBP1-E 患者的预后。LEV 可有效改善部分缓解率，但不能实现无癫痫发作。然而，LEV 单药治疗可使其他早发性癫痫和脑病患者实现无癫痫发作。对于难治性 West 综合征(WS)或大田原综合征(OS)，LEV 联合其他 ASMs 能提高癫痫缓解率。

**结论:** LEV 可减少 STXBP1-E 患者的癫痫发生率，改善其 vEEG 特征，但不能实现无癫痫发作。LEV 联合其他 ASMs 能减少癫痫的发作率，尤其是难治性 WS 或 OS。因此，在确定 STXBP1 突变的致病性后，可以考虑使用 LEV。

### 13.左乙拉西坦和丙戊酸钠对癫痫患儿的联合作用：系统回顾和荟萃分析

Combined effects of levetiracetam and sodium valproate on paediatric patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis.

Seizure 2022 Feb;95

Yifei Zhu<sup>1</sup>, Junlan Yang<sup>2</sup>, Xinjian Zhu<sup>3</sup>

**目的:** 基于随机对照试验(RCT)评价丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿科癫痫患者的安全性和有效性。

**方法:** 检索 1946 年 1 月至 2021 年 5 月期间的 Cochrane 图书馆、PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库(CNKI)、WANGFANG DATA 和 Sino Med。纳入的文献是关于丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫患者的随机对照临床试验。两例评估者根据检索策略分别收集数据，按照纳入和排除标准对文献进行筛选，并对符合标准的文献进行汇总。使用 Stata V14.0 统计程序进行荟萃分析。

**结果:** 在筛选出的 577 个原始标题中，数据提取自 7 项研究(617 例参与者)。与单用丙戊酸钠或丙戊酸钠联合托吡酯相比，丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫的总疗效显著提高(RR=1.24, 95% CI: 1.16~1.33, p=0.927)。观察组患者药物不良反应(ADRs)发生率显著降低(RR=0.54, 95% CI: 0.37 ~ 0.79, p=0.602)。总体疗效的 Egger's 回归检验显示，无潜在的发表偏倚(p=0.122)。

**结论:** 基于本荟萃分析, 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫, 与单用丙戊酸钠或丙戊酸钠联合托吡酯相比, 可显著提高整体治疗效果, 同时减少不良反应的发生。因此, 我们建议丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫。

#### 14. 添加托吡酯治疗超重/肥胖精神分裂症患者的减重和症状学的随机、安慰剂对照试验

Randomised, placebo-controlled trial on topiramate add-on therapy for weight reduction and symptomatology in overweight/obese persons with schizophrenia.

Asian J Psychiatr 2022 Feb;68

Miyuru Chandradasa<sup>1</sup>, Sameera Ruwanpriya<sup>2</sup>, Silumini de Silva<sup>2</sup>, Layani Rathnayake<sup>2</sup>, K A L A Kuruppuarachchi<sup>3</sup>

**引言:** 精神分裂症本身和抗精神病药物的使用可引起较高的心血管疾病死亡率。南亚人比其他人更容易出现代谢紊乱。南亚的资源有限, 只有少数精神卫生专业人员, 而且大多没有个体化的病例管理。因此, 对饮食和体育锻炼项目的监控和个性化支持较少。托吡酯可减轻精神分裂症患者的体重, 改善精神病理。然而, 在拥有世界四分之一人口南亚, 以前只进行过一次随机对照试验(RCT)。

**方法:** 我们在斯里兰卡的一个门诊中进行了双盲随机对照试验。我们在服用抗精神病药物至少一年的超重/肥胖的精神分裂症成人患者中比较了 100 毫克/天的托吡酯和安慰剂的效果。我们收集了每月的人体测量数据, 并使用简明精神病评定量表(BPRS)评估了症状学。

**结果:** 托吡酯组和安慰剂组各有 50 例患者完成了研究。与安慰剂相比, 托吡酯添加治疗显著降低了 BPRS 测量的体重指数, 改善了症状。托吡酯组患者明显有更多的食欲减退报告。

**讨论:** 根据现有数据, 这是一项随机对照试验, 评估了托吡酯在精神分裂症患者中的使用情况。在南亚资源有限的环境中, 托吡酯被证明对精神分裂症患者的体重减轻和症状改善是有用的。

#### 15. 抗癫痫药物单药治疗与卒中后癫痫患者死亡率的关系

Association Between Antiseizure Drug Monotherapy and Mortality for Patients With Poststroke Epilepsy.

JAMA Neurol 2022 02 01;79(2)

David Larsson<sup>1,2,3</sup>, Arton Baftiu<sup>4</sup>, Cecilie Johannessen Landmark<sup>4,5,6</sup>, Mia von Euler<sup>7</sup>, Eva Kumlien<sup>8</sup>, Signild Åsberg<sup>8</sup>, Johan Zelano<sup>1,2,3</sup>

**重要性:** 几乎没有证据指导卒中后癫痫患者如何选择抗癫痫药物(ASM)。理论上, ASMs 对生存存在着不利影响。酶诱导药物可干预继发性脑卒中的预防。美国食品和药物管理局最近发布了一份关于拉莫三嗪潜在的诱发心律失常特性的安全公告。



**目的：**探讨脑卒中后癫痫患者的死亡率是否随特定的 ASM<sub>s</sub> 而变化。

**设计、背景和参与者：**一项队列研究使用了 2005 年 7 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日瑞典所有急性成人卒中患者的关联登记数据，以及 2014 年 12 月 31 日之前癫痫发作的个体水平数据。共有 2577 例接受持续 ASM 单药治疗的患者符合本研究的条件。对 2019 年 5 月 27 日至 2021 年 4 月 8 日之间的数据进行了分析。

**暴露：**分配的 ASM<sub>s</sub>（解剖治疗化学代码 N03A）决定暴露状态，第一个分配日期标志着治疗的开始。

**主要结果和指标：**以卡马西平为参考，采用 Cox 比例风险回归分析主要结果，即全因死亡。采用 Fine-Gray 竞争风险回归模型对心血管死亡风险进行评估（疾病和相关健康问题的国际统计分类，第十修订版代码 I0-I99 为潜在原因）。

**结果：**共有 2577 例患者（1400 例男性[54%，中位年龄 78 岁[IQR, 69-85 岁]）被纳入研究。与卡马西平相比，拉莫三嗪的全因死亡校正危险比为 0.72（95%可信区间，0.60-0.86），左乙拉西坦为 0.96（95%可信区间，0.80-1.15），丙戊酸为 1.40（95%可信区间，1.23-1.59），苯妥英为 1.16（95%可信区间，0.88-1.51），奥卡西平为 1.16（95%可信区间，0.81-1.66）。与卡马西平相比，拉莫三嗪的心血管死亡校正危险比为 0.76（95%CI, 0.61-0.95），左乙拉西坦为 0.77（95%CI, 0.60-0.99），丙戊酸为 1.40（95%CI, 1.19-1.64），苯妥英为 1.02（95%CI, 0.71-1.47），奥卡西平为 0.71（95%CI, 0.42-1.18）。

**结论和相关性：**这项队列研究的结果表明，不同 ASM 治疗的卒中后癫痫患者的生存率存在差异。与接受卡马西平治疗的患者相比，接受拉莫三嗪单药治疗的患者死亡率显著降低。而服用丙戊酸的患者则相反，他们心血管疾病和全因死亡的风险更高。与卡马西平相比，左乙拉西坦可降低心血管死亡风险，但总体死亡率无显著差异。

## 16. 静脉注射丙戊酸钠对于激越的有效性和安全性：一项系统综述

Effectiveness and safety of intravenous valproate in agitation: a systematic review.

Psychopharmacology (Berl) 2022 Feb;239(2)

Miriam Olivola<sup>1,2</sup>, Serena Civardi<sup>3</sup>, Stefano Damiani<sup>3</sup>, Nicolo Cipriani<sup>4</sup>, Andrea Silva<sup>3</sup>, Alberto Donadeo<sup>3</sup>, Pierluigi Politi<sup>5,3</sup>, Natascia Brondino<sup>5,3</sup>

**理论基础：**静脉注射丙戊酸钠没有被批准用于精神病学的临床实践。文献数据指出了丙戊酸钠这种给药途径的潜在有效性，但没有实际的共识。

**目的：**本系统综述的目的是评估静脉注射丙戊酸钠在激越中的有效性和一般安全性。

**方法:** 对静脉注射丙戊酸钠治疗激越的研究进行系统回顾。此外, 在所有涉及在所有疾病(癫痫、偏头痛和精神疾病)中静脉注射丙戊酸钠的随机试验中评估了安全性。

**结果:** 关于激越治疗效果的系统综述, 共检索到 965 篇文献。除去重复的文章后, 941 篇文章通过标题和摘要进行筛选, 其中 39 篇文章在全文水平上进行了评估。6 项研究被认为符合定性分析标准: 1 项 RCT 和病例报告(n=3), 其次是队列研究(n=2)。对于安全性的系统综述, 22 项 RCT 被认为符合定量分析标准。

**结论:** 静脉注射丙戊酸钠能有效减轻精神病患者的激越; 与其他抗精神病药或抗癫痫药相比, 它通常是安全的。然而, 证据仍然不充分, 因为它主要依赖于开放标签研究或病例系列报道。

## 17.在 HLA-B\*15: 02 阴性的中国人中 HLA-B\*15: 11 状态和卡马西平引起的严重皮肤不良反应

HLA-B\*15: 11 status and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in HLA-B\*15: 02 negative Chinese.

Int J Dermatol 2022 Feb;61(2)

Christina S M Wong<sup>1</sup>, Desmond Y H Yap<sup>2</sup>, Patrick Ip<sup>3</sup>, Wilfred H S Wong<sup>3</sup>, Gilbert T Chua<sup>3</sup>, Chi-Keung Yeung<sup>1</sup>, Henry H L Chan<sup>1</sup>, Janette S Y Kwok<sup>4</sup>

**背景:** HLA-B\*15: 11 在日本和部分亚洲人群中与卡马西平(CBZ)引起的严重皮肤药物不良反应(SCARs)有关, 但在中国的数据相对有限。CBZ 开始使用前必须进行常规 HLA-B\*15: 02 筛查, 但在非 HLA\*B-15: 02 携带者中仍可观察到与 CBZ 相关的 SCARs。

**目的:** 了解 HLA-B\*15: 11 在中国患者中的患病率及其与 CBZ 导致 SCARs 的相关性。

**方法:** 我们筛选了 2014 年 1 月至 2019 年 12 月 CBZ 治疗开始前采集的 8328 份血样进行 HLA 等位基因分型。在 HLA-B\*15: 02 阴性的中国患者中, 进一步检测 HLA-B\*15: 11 的状态, 并将 CBZ 组与未使用 CBZ 的对照组 SCARs 的发生率进行比较。

**结果:** 在本队列 8328 例患者中, HLA-B\*15: 02 阳性 1416 例(17%), 建议避免使用 CBZ, HLA-B\*15: 11 阳性 80 例(0.96%)。在 6911 例(83%)检测 HLA-B\*15: 02 为阴性的患者中, 70 例(1.01%)的 HLA-B\*15: 11 为阳性。70 例患者中有 5 例(7.14%)有 SCARs。接受 CBZ 治疗的 HLA-B\*15: 11 携带者 SCARs 发生率显著高于未接受 CBZ 治疗的 HLA-B\*15: 11 携带者(17.4%[4/23]比 2.13% [1/47], P=0.037\*)。优势比为 9.68 (95% CI 1.02-92.4, P=0.048\*)。这些包括: 1 例史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS), 2 例 DRESS, 1 例使用 CBZ 后出现 MPE, 而 1 例在对照组使用苯妥英钠后出现 MPE。

**结论:** HLA-B\*15: 11 是 HLA-B\*15: 02 阴性中国人服用 CBZ 致 SCARs 的潜在危险因素。对于 HLA-B\*15: 02 阴性患者, 建议进一步筛查 HLA-B\*15: 11 状态, 以避免 SCARs。

## 18. 左乙拉西坦在神经危重症护理中预防癫痫发作: 系统回顾和荟萃分析

Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care: A Systematic Review and Meta-analysis.

Neurocrit Care 2022 02;36(1)

Taolin Fang<sup>1</sup>, Eduard Valdes<sup>1</sup>, Jennifer A Frontera<sup>2</sup>

**背景:** 左乙拉西坦常用于脑出血 (ICH)、创伤性脑损伤 (TBI)、幕上神经外科手术和自发性蛛网膜下腔出血 (SAH) 患者的癫痫预防。然而, 其疗效、最佳剂量以及与左乙拉西坦预防相关的不良事件仍不清楚。

**方法:** 从 2000 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 30 日, 对 PubMed、Embase 和 Cochrane 中央对照试验注册数据库 (central register of Control trials, central) 进行了系统搜索, 包括关于左乙拉西坦在 SAH、ICH、TBI 和幕上神经外科术后预防癫痫发作的文献。非英语, 儿童患者 (年龄<18 岁), 临床前、综述、病例报告和包含先前存在癫痫发作的患者的文献被排除在外。主要荟萃分析检查了所有 ICH、TBI、SAH 和幕上神经外科人群中 (1) 左乙拉西坦与无抗癫痫药物的对比, 以及 (2) 左乙拉西坦与其他抗癫痫药物的对比。次要荟萃分析评估了个体疾病人群中相同的对照组。非随机研究中的偏倚风险——干预措施风险 (ROBINS-I) 和随机试验偏倚风险工具 (RoB-2) 用于评估偏倚的风险。

**结果:** 共纳入 30 项研究(n=6 个随机试验, n=9 个前瞻性研究, n=15 个回顾性研究), 包括 7609 例患者 (n=4737 例 TBI, n=701 例 SAH, n=261 例 ICH, n=1910 例神经外科疾病)。30 项研究中有 27 项(90%)表明存在中度至严重偏倚风险, 30 项研究中有 11 项(37%)使用了低剂量左乙拉西坦(250-500mg, 每日两次)。在主要的荟萃分析中, 左乙拉西坦预防组(n=906)与无抗癫痫药物组 (n=2728;比值比[OR] 0.79, 95%可信区间[CI] 0.53-1.16, P=0.23, 固定效应, I=26%, 异质性 P= 0.23) 或左乙拉西坦(n=1950)与使用其他抗癫痫进行预防(n=2289;OR 0.84, 95% CI 0.55-1.28, P=0.41, 随机效应, I=49%, 异质性 P=0.005)在癫痫发作事件上没有差异。与其他抗癫痫药物相比, 只有患幕上神经外科疾病的病患者受益于左乙拉西坦 (左乙拉西坦组每位患者年癫痫发作事件中位数为 0.70 次, 而其他抗癫痫药物组每位患者年癫痫发作事件中位数为 2.20 次, OR 0.34, 95% CI 0.20-0.58, P<0.001, 固定效应, I=39%, P=0.13 (异质性) )。对 ICH、SAH 或 TBI 患者的荟萃分析没有显著差异。在服用左乙拉西坦的患者中, 中位有 8%的患者报告了任何严重程度的不良事件, 而在对照组中, 这一比例为 21%。

**结论:** 基于目前中度至严重偏倚的异质性数据, 这些数据经常使用低剂量和可能的亚治疗剂量的左乙拉西坦, 我们的荟萃分析没有显示癫痫发作发生率显著降低, 既不支持也不反对在 TBI、SAH 或 ICH 中使用左乙拉西坦进行癫痫发作的预防。对于幕上神经外科手术, 左乙拉西坦可能是首选。有必要进行更多高质量的预防性使用左乙拉西坦的随机试验。

## 19. 创伤性脑损伤后癫痫发作和认知结果：事后分析

Seizures and Cognitive Outcome After Traumatic Brain Injury: A Post Hoc Analysis.

Neurocrit Care 2022 02;36(1)

Brandon Foreman<sup>1,2,3</sup>, Hyunjo Lee<sup>4,5</sup>, Moshe A Mizrahi<sup>4</sup>, Jed A Hartings<sup>5,6</sup>, Laura B Ngwenya<sup>4,5,6</sup>, Michael Privitera<sup>4</sup>, Frank C Tortella<sup>7</sup>, Nanhua Zhang<sup>8,9</sup>, Joel H Kramer<sup>10</sup>

**引言：**在中重度创伤性脑损伤（TBI）住院患者中，多达一半的患者在连续脑电图监测（cEEG）上观察到癫痫发作和异常的周期性或节律性模式。我们的目的是确定癫痫发作和异常的周期性或节律模式对中重度脑外伤后 3 个月认知结果的影响。

**方法：**这是一项多中心随机对照 2 期 INTREPID 临床试验的事后分析，该试验于 2010 年至 2016 年在 20 个美国一级创伤中心进行。纳入非穿透性颅脑损伤和复苏后格拉斯哥昏迷评分 4-12 分的患者。在重症监护病房，根据协议启动床边 cEEG，并量化发作-发作间期连续(IIC)模式的负荷，包括癫痫发作。损伤后 3 个月的综合认知评分作为主要结果。

**结果：**142 例患者(平均年龄±标准差 32±13 岁;131[92%]例男性)生存，平均整体认知得分为 81±15；近三分之一的患者被认为功能不良。142 例患者中 89 例(63%)进行了 cEEG 检查，其中 13 例(15%)有严重的 IIC 类型。IIC 模式的数量负荷与整体认知得分呈负相关( $r=-0.57$ ;  $p=0.04$ )。在多变量分析中，在控制了人口统计学、发病前估计的智力、损伤严重程度、镇静剂和抗癫痫药物等变量后，严重 IIC 模式的对数转换负荷与整体认知得分独立相关(优势比 0.73, 95% 置信区间 0.60-0.88;  $p=0.002$ )。

## 20. 托吡酯降低冲动的有效性和安全性：一项常见临床应用的跨诊断系统评价和荟萃分析

Efficacy and safety of topiramate for reducing impulsivity: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of a common clinical use.

Fundam Clin Pharmacol 2022 Feb;36(1)

Sophie-Athéna Chapron<sup>1</sup>, Mikail Nourredine<sup>1</sup>, Clément Dondé<sup>2,3,4</sup>, Frédéric Haesebaert<sup>5,6</sup>, Jean-Arthur Micoulaud-Franchi<sup>7,8</sup>, Pierre Alexis Geoffroy<sup>9,10</sup>, Benjamin Rolland<sup>11,12</sup>

冲动是许多精神疾病的重要跨诊断特征，也是预后较差的标志。托吡酯广泛用于降低各种神经精神障碍患者的冲动性，但尚未有系统综述或荟萃分析探讨是否有证据支持这种临床应用。我们使用 PubMed、PsycInfo 和 Cochrane 数据库对文献进行了系统回顾和荟萃分析。我们纳入了所有基于心理测量或神经心理学测量评估托吡酯对高冲动性成年人疗效的研究。包括七篇文章，涉及 578 例参与者。在设计和质量特征上观察到重要的异质性。在两项使用 Barratt 冲动性量表(BIS)的研究(401 例参与者)和一项使用神经心理学测量方法的研究(63 例参与者)中，托吡酯降低了冲动性水平。其他四项研究发现托吡酯对冲动性没有影响。根据随

机效应模型，托吡酯组比安慰剂组 BIS-11 总分下降更多，平均差为 2.57(95%置信区间-4.12 到-1.02)。但有一项研究占了主要部分(85.5%)，多数纳入研究存在较高的偏倚风险。使用自我评估量表诱发了额外的自我报告偏倚风险。没有明确的证据表明托吡酯在降低冲动性水平方面具有跨诊断效力。然而，在一些特定的疾病中发现了令人鼓舞的结果。

## 21. 拉莫三嗪或左乙拉西坦合理治疗：选择哪一种？

Rational therapy with lamotrigine or levetiracetam: Which one to select?

J Clin Neurosci 2022 Feb 28;99

Ali A Asadi-Pooya<sup>1</sup>, Mohsen Farazdaghi<sup>2</sup>

本研究的目的是调查接受拉莫三嗪(LTG)或左乙拉西坦(LEV)治疗的癫痫患者(即特发性全面性癫痫(IGEs)、症状性全面性癫痫(SGEs)和局灶性癫痫)的癫痫发作结局及其相关因素。这是一项回顾性的纵向研究。所有诊断为 IGE、局灶性癫痫或 SGE，接受 LTG 或 LEV 治疗的患者，自 2008 年至 2020 年在伊朗设拉子医学科学大学癫痫门诊进行招募。所有患者都必须在我们中心进行至少 14 个月的随访。共纳入 236 例患者(IGE 101 例，局灶性癫痫 98 例，SGE 37 例)。首次随访时，159 例患者使用 LTG；40 例(25.2%)无癫痫发作，77 例使用 LEV；23 例(29.9%)无癫痫发作( $p=0.438$ )。在第一次随访时未服用任何药物或服用较少药物的患者，以及在用药史上服用较少药物的患者在随访时更有可能实现无癫痫发作状态。在首次随访时接受 LTG 治疗的患者中，服用任何钠通道阻断药物(如卡马西平)与不良发作结局相关；而 LEV 的情况并非如此。对癫痫患者实施适当的个性化治疗方案至关重要。合理选择药物是这一过程的主要内容。

## 22. 遗传性癫痫伴热性惊厥附加症患者的听觉音位辨别、发音和语言障碍：一项病例对照研究

Auditory phoneme discrimination, articulation, and language disorders in patients with genetic epilepsy with febrile seizures plus: A case-control study.

Epilepsy Behav 2022 Feb 26;129

Gunes Sager<sup>1</sup>, Beyza Sungur Cetin<sup>2</sup>, Yakup Cag<sup>3</sup>, Zeynep Vatanserver Pinar<sup>4</sup>, Yasemin Akin<sup>3</sup>

**引言：**遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)是一种具有临床异质性的癫痫综合征，于 1997 年被首次描述。中枢听觉加工(Central auditory processing, CAP)是将声波从外耳解码到听觉皮层的神经生理过程。本研究旨在分析 GEFS+学龄前儿童的 CAP 和语音障碍。

**材料和方法：**这是一项前瞻性病例对照研究。27 例诊断为 GEFS+的年龄在 4 岁到 6 岁 6 个月之间的患者，以及 31 例相同年龄范围的健康对照者被纳入研究。两组均采用语音敏感性测试 (SAT) 和听觉辨别测试 (iAT)，并对两组结果进行统计学比较。



**结果:** 研究组受试者的 SAT 和 iAT 原始和 Z 得分显著高于对照组 ( $p=0.001$ ;  $P<0.01$ ). 患者的脑电图 (EEG) 状态或抗癫痫药物使用的持续时间对结果没有统计学上的显著影响。

**结论:** 与健康人群相比, GEFS+患者在发音和听觉辨别音素方面有显著的损害。早期诊断和治疗这种情况可以预防潜在的读写障碍, 有助于未来进展。

## 23. 苯妥英钠再暴露引起的药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物皮疹综合征 (DRESS): 病例报告和系统回顾

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by phenytoin re-exposure: case report and systematic review.

Acta Clin Belg 2022 Feb;77(1)

Cristian Morán-Mariños 1 2, Carlos Alva-Díaz 3, Walter De la Cruz Ramirez 4, Alvaro Quincho-Lopez 2 5, Nicanor Mori 6, Josmel Pacheco-Mendoza 1, Roberto Romero-Sánchez 6

伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物皮疹(DRESS)综合征是由于患者对药物(包括苯妥英钠)敏感而引起的一种严重的皮肤反应。本文的目的是通过系统综述来探讨苯妥英钠继发 DRESS 的患者的特点。我们描述了一例因继发于苯妥英钠的 DRESS 综合征的病例, 患者之前曾接触过该药物。直到 2019 年 5 月, 在 PUBMED/MEDLINE、SCOPUS 和 WEB OF SCIENCE 对苯妥英诱发的 DRESS 综合征病例进行了系统的文献回顾: 选择描述 40 例 DRESS 综合征的 37 篇文章。患者平均发病年龄为 33 岁, 无性别差异。症状开始于 2 到 90 天之间(平均 23 天)。肝脏和呼吸道最常受累, 嗜酸性粒细胞增多是常见特征, 其平均值为 9.7%。我们对本病例进行了讨论, 并对文献中报告的证据进行了定性分析: 患者和表现特征将主要根据 REGISCAR 使用的标准来呈现。考虑到抗癫痫药物所致 DRESS 综合征的严重程度和高致死率, 建议对其不良反应进行充分监测。

## 24. 普瑞巴林治疗危重症复发性癫痫: 一种有前途的辅助疗法, 尤其是周期性癫痫

Pregabalin for Recurrent Seizures in Critical Illness: A Promising Adjunctive Therapy, Especially for cyclic Seizures.

Neurocrit Care 2022 Feb 25

Katharina M Busl<sup>1,2</sup>, Michael W K Fong<sup>3,4</sup>, Zachary Newcomer<sup>5</sup>, Mitesh Patel<sup>1</sup>, Scott A Cohen<sup>6</sup>, Rakesh Jadav<sup>4</sup>, Christine N Smith<sup>1</sup>, Sotiris Mitropanopoulos<sup>1</sup>, Maria Bruzzone<sup>1</sup>, Maria Hella<sup>7</sup>, Stephan Eisenschenk<sup>1</sup>, Christopher P Robinson<sup>1,2</sup>, William H Roth<sup>1,2</sup>, Pouya Alexander Ameli<sup>1,2</sup>, Marc-Alain Babi<sup>1,2</sup>, Michael A Pizzi<sup>1,2</sup>, Emily J Gilmore<sup>4</sup>, Lawrence J Hirsch<sup>4</sup>, Carolina B Maciel<sup>8,9,10,11,12</sup>

**背景:** 普瑞巴林 (Pregabalin, PGB) 是治疗局灶性癫痫的有效辅助疗法, 其作用是结合电压门控钙通道的  $\alpha_2\delta$  亚单位, 减少兴奋性神经递质的释放。关于其在神经重症监护环境中的应用, 包括周期性发作(一种几乎定期发生的反复模式)的数据有限。尽管周期性癫痫发作的机制尚不清楚, 但与扩散性去极化相关的扩

散性兴奋可能在癫痫复发和周期性中发挥作用。PGB 可以提高扩散去极化阈值；因此，我们假设，在反复发作的危重病队列中，周期性发作较非周期性发作的患者 PGB 的抗癫痫效应更为显著。

**方法：**我们对 2017 年 1 月至 2019 年 3 月期间入住两所学术神经重症监护病房的接受 PGB 治疗癫痫的成年人进行了一系列回顾性病例研究。收集的数据包括人口统计学、脑损伤的病因、抗癫痫药物和预后。在服用 PGB 前后 48 小时的连续脑电图记录由不知道服用抗癫痫药物的脑电图学家进行审查，以获得有关脑电图癫痫发作负荷的详细数据。周期性癫痫发作是定量确定的（即对于至少 50% 的连续癫痫发作，发作间期的变化 < 50%）。主要结果是在 PGB 开始后的 48 小时内，每小时发作负荷的减少分钟数及发作频率的降低。我们使用非参数检验来比较发作频率和负荷，并使用分段线性回归来评估 PGB 效果。

**结果：**共纳入 16 例患者；中位年龄为 69 岁，11 例（68.7%）为女性，3 例（18.8%）接受过神经外科手术，5 例（31%）患有潜在癫痫。所有发作均为局灶性发作；10 例患者（62.5%）出现周期性癫痫发作。在 PGB 开始前 48 小时内，每小时发作次数的中位数为 1.87 分钟/小时（四分位数范围 1.49-8.53），发作频率的中位数为 1.96 次/小时（四分位数范围 1.06-3.41）。在 PGB 后 48 小时内（每日剂量中位数 300 毫克，范围 75-300 毫克），每小时发作次数中位数减少了 0.80 次/小时（95% 置信区间 0.19-1.40），而每小时发作负担中位数减少了 1.71 分钟/小时（95% 置信区间 0.38-3.04）。当我们比较周期性发作与非周期性发作患者时，48 小时时发作频率（-86.7% vs -2%， $p=0.04$ ）和时发作负担（-89% vs -7.8%， $p=0.03$ ）相对降低。

**结论：**PGB 治疗与反复发作的神经危重症患者，尤其是周期性发作的患者的发作负荷相对减少有关，可作为难治性癫痫发作的治疗手段。这种效应是否是通过调节扩散去极化介导的，还需要进一步研究。

## 25. 美国儿童癫痫手术后的抗癫痫药物使用和医疗资源利用：一项当代全国横断面队列分析

Antiseizure medication use and medical resource utilization after resective epilepsy surgery in children in the United States: A contemporary nationwide cross-sectional cohort analysis.

Epilepsia 2022 Feb 25

Jonathon J Parker<sup>1</sup>, Yi Zhang<sup>1</sup>, Parastou Fatemi<sup>1</sup>, Casey H Halpern<sup>1</sup>, Brenda E Porter<sup>2,3</sup>, Gerald A Grant<sup>1,4</sup>

**目的：**抗癫痫药物(ASD)治疗可显著影响药物难治性癫痫和出现神经心理副作用（表现为认知和社会发育受损）的儿童患者的生活质量。在美国，儿童癫痫手术后 ASD 减少的现代模式在小系列之外很少被报道。我们评估了儿童癫痫手术后 ASD 减少的时间和持续时间，以及对卫生保健利用的相关影响。

**方法：**我们使用 Truven MarketScan 数据库对 2007 年至 2016 年间在美国接受癫痫病灶切除手术的 376 例儿童患者进行了回顾性分析。比较术前和术后的 ASD 处方。单变量和多变量分析确定了与 ASD 稳定停药或数量减少相关的因素。系统地比较了医疗利用率和成本。

**结果:** 171 例患者 (45.5%) 在术后实现了>90 天的无 ASD 期, 另外 84 例 (22.3%) 患者实现了 ASD 数量的稳定减少。实现无 ASD 在接受全半球切除的患者中更为常见( $n = 21, p=0.002$ ), 而在结节硬化患者中较不常见( $p=0.003$ )。术前 ASD 数目越多, 术后实现 ASD 减少的可能性越大(风险比[HR]: 1.85, 95%可信区间[CI]: 1.50-2.28), 但与实现无 ASD 可能性的显著差异无关(0.83,95% CI: 0.49-1.39)。实现无 ASD 与术后一年内较少的再次住院相关。

**意义:** 小儿癫痫手术后 ASD 的使用和停药模式提供了可从管理数据库中提取的无偏倚的手术结果终点, 其中癫痫发作频率的变化未获得。这种定量测量可以增加传统的手术结果指标, 并结合与改善生活质量相关的重要临床参数。

## 26. 机器学习模型预测抗癫痫药物对家族遗传性全面性癫痫患者的疗效

Machine learning model to predict the efficacy of antiseizure medications in patients with familial genetic generalized epilepsy.

Epilepsy Res 2022 Feb 11;181

Junhong Wu<sup>1</sup>, Yan Wang<sup>2</sup>, Ling Xiang<sup>2</sup>, Yixue Gu<sup>1</sup>, Yin Yan<sup>1</sup>, Lulin Li<sup>2</sup>, Xin Tian<sup>3</sup>, Wei Jing<sup>4</sup>, Xuefeng Wang<sup>5</sup>

**目的:** 本研究旨在建立一个机器学习模型, 可以预测抗癫痫药物(ASMs)对家族性遗传性全面性癫痫(GGE)患者的疗效。

**方法:** 从 2007 年 1 月到 2017 年 1 月, 我们对家族性 GGE 患者进行了至少 3 年的前瞻性随访。我们收集和分析患者的人口统计学特征、病史和相关的辅助检查。癫痫发作结果分为无癫痫发作和耐药性癫痫两类。我们选择并训练了 13 种分类模型, 即随机森林分类器、逻辑回归、梯度提升分类器、光梯度增强机、岭回归分类器、线性判别分析、支持向量机-线性核函数、额外树分类器、Adaboost 分类器、朴素贝叶斯分类器、采用决策树分类器、K 近邻分类器和二次判别分析, 得到性能最佳的分类模型。

**结果:** 剔除 89 例失访患者后, 共纳入 854 例家族性 GGE 患者。其中, 631 例家族性 GGE 患者无癫痫发作, 223 例出现耐药性癫痫, 缓解率为 74.89%。在 13 个模型中, 随机森林分类器模型最有效, 准确率为 91.23%, F1 得分为 84.21%。在 18 个患者特征中, 预测最终治疗结果最有效的指标是经历发作类型的数量、对第一种抗癫痫发作药物的反应、先前的治疗时间和治疗前发作的数量。

**意义:** 随机森林分类器模型可以根据家族性 GGE 患者的临床资料, 对 ASM 治疗结果进行早期预测。这一发现有助于临床医生及时调整治疗策略, 改善患者预后。

## 27. 难治性癫痫患儿迷走神经刺激和药物治疗相关的住院费用

Hospital costs associated with vagus nerve stimulation and medical treatment in pediatric patients with refractory epilepsy.

Epilepsia 2022 Feb 21

Lu Zhang<sup>1,2</sup>, Matt Hall<sup>3</sup>, Sandi K Lam<sup>1,2</sup>

**目的：**难治性癫痫是一种复发性癫痫的诊断，需要多种资源的最佳慢性管理。这种疾病对患者及其家庭的生活产生负面影响，并对卫生保健系统造成经济负担。本研究比较了仅使用抗癫痫药物(ASMs)和 ASMs 联合迷走神经刺激(VNS)治疗的儿科患者的住院费用。

**方法：**选取 2011 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日在儿童医院协会儿科健康信息系统(PHIS)数据库中诊断为难治性癫痫的 0-17 岁患者。仅接受 ASMs 治疗或 ASMs+ VNS 治疗的患者被纳入研究，并在达到预先确定的难治性癫痫标准前 1 年和后 2 年进行随访。采用多期双重差分 (DID) 模型，比较了在两组人群之间，在公共卫生信息系统数据库中获取的平均医疗成本随时间的变化。

**结果：**我们纳入了 1113 例接受 ASMs+VNS 治疗的患者和 3471 例仅接受 ASMs 治疗的患者。在 2 年的随访期内，对于仅接受 ASMs 治疗的队列，调整后的全因和癫痫相关的平均年总成本分别增加了 14715 美元 (95%置信区间：12375 至 17055 美元) 和 18437 美元 (95%置信区间：15978 至 20896 美元)。相比之下，VNS 队列的调整后全因和癫痫相关的平均年总成本分别增加了 12838 美元 (95%置信区间：8171 美元至 17505 美元) 和 15183 美元 (95%置信区间：10253 美元至 20113 美元)。与仅接受 ASMs 治疗相比，ASMs 加 VNS 在索引日期后每年为癫痫相关的年度成本节省了 3254 美元。

**意义：**与单独使用 ASMs 相比，ASMs+VNS 是一种治疗方式，随着时间的推移，每年的住院费用会降低。我们的研究表明，VNS 是一种成本效益高的治疗方法，适用于全国范围内的难治性癫痫患儿队列。

# 药物相关基因研究

## 1. 卡马西平在功能获得性 GRIA3 突变的病例中改善神经发育障碍

Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant.

Hum Genet. 2022 Feb;141(2):283-293.

Kohei Hamanaka, Keita Miyoshi, Jia-Hui Sun, Keisuke Hamada, Takao Komatsubara, Ken Saida, Naomi Tsuchida, Yuri Uchiyama, Atsushi Fujita, Takeshi Mizuguchi, Benedicte Gerard, Allan Bayat, Berardo Rinaldi, Mitsuhiko Kato, Jun Tohyama, Kazuhiro Ogata, Yun Stone Shi, Kuniaki Saito, Satoko Miyatake, Naomichi Matsumoto

位于 Xq25 的 GRIA3 编码谷氨酸离子受体 AMPA 3 型 (GLUA3)，是一种介导神经传递的突触后谷氨酸门控离子通道的亚基。GRIA3 中的半合子功能丧失 (LOF) 突变导致男性个体出现神经发育障碍 (NDD)。在这里，我们报告了一名男性患者 GRIA3 的功能获得性 (GOF) 突变体。我们采用全外显子组测序，在一名患有 NDD 的男孩身上发现了 GRIA3 中的半合子从头错义变异：c.1844C > T (p.ALA615VAL)。与之前有 LOF GRIA3 突变的病例相反，他的神经系统查体提示肌张力增高和反射亢进。卡马西平改善了他的癫痫发作和肌张力增高，抑制了突触前的谷氨酸释放。膜片钳记录显示人类 GLUA3 突变体 (p.ALA615VAL) 具有较慢的脱敏和失活动力学。一个表达人类 GLUA3 突变体 (拥有我们的突变体) 和 LURCHER 突变体 (导致离子通道改变) 的蝇系显示出发育缺陷，而一个表达具有这两种变体的突变体的蝇系则没有发育缺陷。总的来说，这些结果表明 p.ALA615VAL 具有 GOF 效应。GRIA3 GOF 变异体可能导致与 LOF 变异体不同的 NDD 表型，抑制谷氨酸能神经传递的药物可能会改善这种表型。这项研究将有助于完善 GRIA3 相关 NDD 的临床管理。

## 2. 左乙拉西坦对小鼠模型胎盘转运蛋白基因表达的影响

Effect of levetiracetam on the gene expression of placental transporters in a murine model.

Epilepsia. 2022 Feb 17.

Ricardo Blanco-Castañeda, Yessica Zapata-Vázquez, Blanca P Lazalde-Ramos, Daniel Enríquez-Mendiola, Ismael Lares-Asseff, Carlos Galaviz-Hernández, Gerardo Martínez, Martha Sosa-Macías

**目的：**左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 是一种用于育龄妇女的抗癫痫药。LEV 对胎盘转运蛋白的影响尚不清楚。本研究旨在评估 LEV 暴露对胎盘中激素和营养转运信使 RNA (mRNA) 表达的影响，并将其表达与怀孕小鼠的药物血清浓度相关联。

**方法：**在小鼠断奶后每 24 小时口服 100mg/kg LEV 或载体后，在妊娠(GD)第 13 天和第 18 天进行研究。采用高效液相色谱法和紫外检测器 (HPLC-UV) 测定血清 LEV。还分析了小鼠胎儿的体重、身高和宽度。此外，通过半定量实时聚合酶链反应 (qPCR) 评估转运体 xCt、Lat1、Oatp4a1、Fr- $\alpha$ 、Rfc 和 Snat4 在胎盘中的表达。



Kruskal-Wallis 和 Mann-Whitney U 检验用于确定统计显著性 ( $p < 0.05$ )。使用 Spearman 试验评估血清 LEV 浓度与胎盘基因表达之间的相关性。

**结果:** 与对照组相比, 暴露于 LEV 的胎儿的体重、身高和宽度均较低 ( $p < 0.05$ )。LEV 暴露组的胎儿数量低于对照 GD 13 组 ( $p < 0.001$ )。GD 13 的 mRNA 表达水平没有显著差异。在 GD 18 时, 与对照组相比, LEV 治疗组的 Lat1、Oatp4a1、xCT 和 Snat4 的表达更高 ( $p < 0.05$ ), 而 Rfc 的表达更低 ( $p < 0.05$ )。血清 LEV 浓度与基因表达水平之间没有相关性。

**意义:** 在 GD 18 小鼠中, LEV 对 Rfc 转录产生的抑制作用表明其对应蛋白质无法被表达, 从而导致明显的宫内生长受限 (IUGR)。此外, xCt、Snat4、Oatp4a1 和 Lat1 mRNA 的显著增加可能是 GD 18 小鼠胎儿存活的代偿机制。

# 仿制药

## 1. 使用抗癫痫药物的障碍：国际抗癫痫联盟仿制药工作组的全球调查结果。

Barriers to generic antiseizure medication use: Results of a global survey by the International League Against Epilepsy Generic Substitution Task Force.

Epilepsia Open. 2022 Feb 6.

Jenna Niyongere, Timothy E Welty, Michelle W Bell, Damian Consalvo, Charles Hammond, Howan Leung, Philip N Patsalos, Melody Ryan, Thanarat Suansanae, Dong Zhou, Hazel Zuellig

本研究的目的是确定和量化抗癫痫药物 (ASM) 仿制药替代的障碍。国际抗癫痫联盟 (ILAE) 仿制药工作组制定了一份关于通用 ASM 仿制药的问卷。问题涉及对生物等效性、仿制药标准、替代经验和人口数据的理解。该调查是基于网络的，并分发给 ILAE 分会及其成员和工作组成员的专业同事。结果的统计比较是在 ILAE 所在国家和地区之间进行的。其中共有 800 人响应，其中 44.2% 来自亚洲-大洋洲地区，38.6% 来自欧洲地区。大多数受访者在仿制药替代或生物等效性方面的知识几乎没有或根本没有受过宣教。许多受访者表示缺乏对仿制药的理解。仿制药替代的常见障碍包括获取途径有限、质量差或不一致、价格过高或缺乏监管控制。癫痫发作的增加是最常见的仿制药报告的不良后果。在世界卫生组织基本药物清单上的药物中，最常见的仿制药问题是与卡马西平、拉莫三嗪和丙戊酸相关。ASM 仿制药替代的几个障碍围绕着对监管控制和 ASM 仿制药质量的不信任。缺乏关于仿制药的教育也是一个问题。通用 ASM 产品可能是世界某些地区的唯一选择，应努力解决这些问题，进而提高世界各地获得药物的机会。

## 2. 萘咪酮衍生物对抗癫痫共病的潜力：体外、体内和计算机研究

Potential of nafimidone derivatives against co-morbidities of epilepsy: In vitro, in vivo, and in silico investigations

Drug Dev Res. 2022 Feb;83(1):184-193.

Suat Sari, Burak Barut, Monika Marcinkowska, Suna Sabuncuoğlu, Ahmet Avci, Ebru Koçak Aslan, Arzu Özel, Agata Siwek

萘咪酮以其临床抗癫痫作用而闻名，据报道，萘咪酮的醇衍生物是有效的抗惊厥药。这些化合物在结构上类似于咪康唑，已知其可抑制胆碱酯酶、保护神经元并改善认知功能下降。在这里，我们旨在揭示三种萘咪酮的醇衍生物 (5G、5I 和 5K) 的潜力，这三种萘咪酮的醇衍生物 (5G、5I 和 5K) 之前曾被报道具有抗惊厥作用，可对抗癫痫的共患病，如炎症性和神经性疼痛、认知和行为缺陷和神经元死亡，并使用体外、体内和计算机方法了解它们在相关途径中的作用，例如对  $\gamma$ -丁酸 A 型 (GABAA) 受体和胆碱酯酶。MTT 试验用于细胞毒性评估，海马切片培养试验用于评估其神经保护作用，福尔马林试验用于急性和炎症性疼痛的研究，坐骨结扎用于神经性疼痛研究，莫里斯水迷宫和旷场实验用于认知和行为缺陷，以及用于 GABAA 受体亲和力的放射性配体结合实验，用于体外胆碱酯酶抑制的分光光度法，以及计算机中的分子对接。这些化合物对成纤维

细胞无毒性。5k 对红藻氨酸诱导的神经元死亡具有神经保护作用。5i 降低了小鼠在急性期和炎症期的疼痛反应。5i 提高了癫痫持续状态下的生存率。这些化合物对 GABA<sub>A</sub> 受体没有亲和力，但抑制乙酰胆碱酯酶，5k 还抑制丁酰胆碱酯酶。预计这些化合物主要与胆碱酯酶的外周阴离子位点相互作用。萘咪酮的醇衍生物显示出神经保护、镇痛和胆碱酯酶抑制作用，因此它们有望对抗某些伴有神经损伤的癫痫共患病。

### 3. 氘代类似物 $\alpha$ 2/3 选择性 $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂 (GABA<sub>kine</sub>) 的代谢、药代动力学和抗惊厥活性

Metabolism, pharmacokinetics, and anticonvulsant activity of a deuterated analog of the  $\alpha$ 2/3-selective GABA<sub>kine</sub> KRM-II-81

Biopharm Drug Dispos. 2022 Feb 22.

Lalit K Golani, Branka Divović, Dishary Sharmin, Kamal P Pandey, Md Yeunus Mian, Rok Cerne, Nicolas M Zahn 1, Michelle J Meyer 1, Veera VNPB Tiruveedhula, Jodi L Smith, Xingjie Ping, Xiaoming Jin, Arnold Lipka, Jeffrey M Schkeryantz, Leggy A Arnold, James M Cook, Miroslav M Savić, Jeffrey M Witkin

咪唑安定 (5-(8-乙炔基-6-(吡啶-2-基)-4H 苯并[F]咪唑[1,5-A][1,4]二氮杂-3-基) 恶唑或 KRM-II-81) 是一种新的 $\alpha$ 2/3 选择性 GABA<sub>kine</sub> ( $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂)，在临床前模型中具有抗惊厥、抗焦虑和镇痛活性。减少其代谢是一种潜在延长 KRM-II-81 半衰期的手段。进行体外和体内研究以评估代谢责任。KRM-II-81 在肝细胞中的培养揭示了恶唑和二氮卓环上的潜在代谢位点。这些位点是氘化类似物 (D5-KRM-II-81) 设计的目标，可以作为潜在的长效类似物进行评估。与计算机预测相反，大鼠口服给药后，D5-KRM-II-81 的峰值血浆浓度并不显著高于 KRM-II-81 产生的峰值血浆浓度。此外，KRM-II-81 的脑内分布高于 D5-KRM-II-81。这两种化合物在血浆或大脑中的半衰期没有统计学差异，但 D5-KRM-II-81 的  $T_{MAX}$  出现时间略早于 KRM-II-81。非代谢因素可能与 D5-KRM-II-81 暴露量没有增加有关。KRM-II-81 存在的其他代谢位点也是可能的，但目前的氘化过程没有针对这些位点。尽管缺乏强化暴露，D5-KRM-II-81 与 KRM-II-81 一样，在口服给药时能显著预防戊四氮诱发的癫痫发作。目前的研究结果介绍了一种新型口服活性抗惊厥药选择性 $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂 D5-KRM-II-81。

# 副作用

## 1. 维生素 E 挽救丙戊酸诱导大鼠模型的睾丸损伤：自噬作用

Vitamin E rescues valproic acid-induced testicular injury in rats: Role of autophagy

Life Sci. 2022 Feb 25;296:120434.

Amira Ebrahim Alsemeh , Marwa Mahmood Ahmed , Amal Fawzy , Walaa Samy , Marwa Tharwat , Samar Rezaq

**目的：**丙戊酸（VPA）是一种常用的抗癫痫药物，可诱发睾丸氧化应激和损伤。自噬反应通常发生在睾丸损伤之后。该研究旨在评估自噬在抗氧化剂维生素 E(VitE) 对 VPA 诱导的睾丸损伤的保护作用中的作用。

**材料和方法：**VPA（100、300 和 500 mg/kg/天）给药 8 天。保护组同时接受 Vit E（50 mg/kg）和 VPA（500 mg/kg）。评估了睾丸重量、精子分析和血清睾酮浓度，以及睾丸组织病理学、类固醇基因表达和氧化应激标志物。使用 RT-PCR 或免疫组织化学方法测量自噬相关蛋白 [腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR)、微管相关蛋白轻链 3 (LC3)、Beclin1 和 p62] 的 mRNA 或蛋白表达。

**结果：**VPA 导致睾丸重量和精子质量降低，形态异常。VPA 剂量依赖性地诱导睾丸氧化应激，这与类固醇生成基因表达和血清睾酮水平降低以及组织病理学恶化有关。这些生化和组织学变化也与自噬诱导（更高的 LC3 和 Beclin1，以及更低的 p62）相关，而自噬诱导在最高毒性剂量（500 mg/kg）下减低。最高毒性剂量的自噬减弱伴随着 AMPK 下调和 mTOR 上调。Vit E 可防止 VPA 介导的氧化应激和毒性，同时还能恢复自噬反应和 AMPK/mTOR 水平。

**意义：**该研究强调维生素 E 是一种有价值的保护剂，可能通过抑制 AMPK-mTOR 依赖性自噬防止 VPA 引起的睾丸损伤。

## 2. 伊朗人群中人类白细胞抗原与抗癫痫药物和抗生素相关的皮肤药物不良反应之间的相关性

Association between human leukocyte antigens and cutaneous adverse drug reactions to antiepileptics and antibiotics in the Iranian population

Dermatol Ther. 2022 Feb 20;e15393.

Hossein Mortazavi , Anahita Rostami , Alireza Firooz , Nafiseh Esmaili , Maryam Ghiasi , Vahideh Lajevardi , Ali Akbar Amirzargar , Iman Sheykhi , Ali Khamesipour , Marwa Akhdar

在这项病例对照研究中，评估了伊朗患者因芳香类抗惊厥药和抗生素引起的良性和严重皮肤药物不良反应 (CADR) 的 I 和 II 类人类白细胞抗原 (HLA) 等位基因。诊断为 CADRs（基于临床和实验室发现）且 NARANJO 评

分  $\geq 4$  的患者接受了血液采样和 HLA-DNA 分型。对照组由 90 名健康的伊朗成年人组成。本研究报道了超过两个的等位基因频率，但没有观察到与 HARDY-WEINBERG 平衡的偏差。80 名 CADR 患者包括 54 名女性和 26 名男性，平均年龄为  $41.49 \pm 16.08$  岁。实验药物包括抗惊厥药（拉莫三嗪、卡马西平和苯妥英）和抗生素（环丙沙星和复方新诺明）。伊朗健康对照组和良性 CADRs 组等位基因频率的比较显示，HLA-Cw\*04 和 HLA-A\*24 与拉莫三嗪诱导的斑丘疹显著相关。此外，HLA-B\*51 与卡马西平诱导的斑丘疹显著相关。环丙沙星诱导的荨麻疹与 HLA-B\*40 和 HLA-DRB1\*14 之间存在显著关联。在重症组中，HLA-B\*38 和 HLA-DRB1\*13 与拉莫三嗪诱导的史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解(TEN)显著相关。此外，HLA-A\*31 和 HLA-Cw\*04 与卡马西平诱导的药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物皮疹综合征(DRESS)显著相关。HLA-B\*08 还显示出与环丙沙星诱导的急性泛发性发疹性脓疱病 (AGEP) 的显著相关性。总之，拉莫三嗪诱导的 MPE 与 HLA-Cw\*04 和 HLA-A\*24 显著相关。同样，拉莫三嗪诱导的 SJS/TEN 与 HLA-B\*38 和 HLA-DRB1\*13 显著相关。此外，HLA-A\*31 与卡马西平引起的 DRESS 相关。最常见的诱导 CADR 的药物是抗惊厥药。

### 3. 卡马西平致肝损伤时肝内前列腺素 E 水平的变化

Assessment of hepatic prostaglandin E level in carbamazepine induced liver injury

Endocr Regul. 2022 Feb 18;56(1):22-30.

Ken-Ichi Oba , Hiroaki Shimada , Ryota Hashimoto , Atsushi Kawase , Takeo Nakanishi , Masahiro Iwaki.

**目的：**卡马西平 (CBZ) 是一种广泛使用的抗癫痫药物，是引起特异质性肝损伤和免疫反应的主要原因之一。相反，前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 在各种类型的肝损伤中通过调节免疫反应和促进肝脏修复而发挥保肝作用。然而，CBZ 诱导的肝损伤期间肝脏的 PGE<sub>2</sub> 的水平变化仍然未知。在本研究中，我们旨在使用小鼠模型评估 CBZ 诱导的肝损伤期间的肝脏 PGE<sub>2</sub> 水平。

**方法：**给小鼠口服 CBZ，剂量为 400 mg/kg，持续 4 天，第 5 天为 800 mg/kg。

**结果：**在最后一次 CBZ 给药后 24 小时，一些小鼠的血浆丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平升高。尽管 CBZ 处理的小鼠中肝脏 PGE<sub>2</sub> 量的中值显示出与对照小鼠相同的程度，但在血浆 ALT 水平  $>1000$  IU/L 呈现的严重肝损伤小鼠中，它的水平显著升高。在本研究中，根据这些结果将血浆 ALT 水平  $>1000$  IU/L 的小鼠定义为反应者，其他小鼠定义为无反应者。尽管反应者的肝脏 PGE<sub>2</sub> 水平增加，但与对照组小鼠相比，与 PGE<sub>2</sub> 产生相关的肝脏表达量和酶活性并未上调。然而，与对照小鼠相比，反应者的肝脏 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-PGDH) 表达和活性显著降低。

**结论：**这些结果表明，升高的肝脏 PGE<sub>2</sub> 水平可归因于 CBZ 诱导的肝损伤下 15-PGDH 表达的下调。



#### 4. 孕期抗癫痫药物浓度：孕产妇转归和神经发育相关的抗癫痫药物 (MONEAD) 研究结果

Antiseizure Medication Concentrations During Pregnancy: Results From the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Study

JAMA Neurol. 2022 Feb 14; e215487.

Pennell PB, Karanam A, Meador KJ, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, Matthews A, McElrath TM, Birnbaum AK, MONEAD Study Group

**重要性：**在癫痫女性怀孕期间，抗癫痫药物的血药浓度降低可能会产生不良的临床后果。

**目的：**描述癫痫女性中几种抗癫痫药物的妊娠相关浓度变化。

**设计与参与者：**采集 2012 年 12 月 19 日至 2016 年 2 月 11 日期间在美国 20 个地点参加了这项前瞻性观察性队列研究——使用抗癫痫药物(MONEAD)后的孕产妇结局和神经发育影响。入组队列包括患有癫痫的孕妇和患有癫痫的非妊娠对照。纳入标准为 14 至 45 岁的女性，智商大于 70 分，对于孕妇队列，胎儿胎龄小于 20 周。共有 1087 名妇女接受了评估；397 人被排除在外，230 人拒绝入组。数据分析时间为 2014 年 5 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日。

**暴露方法：**使用单药治疗或与无相互作用药物联合的女性的血药浓度。这组孕妇在产后 9 个月内接受监测，对照组参与者的时间点相似。

**结果：**剂量标准化浓度计算为总或未结合的血药浓度除以总每日剂量。对孕妇进行 4 次妊娠研究访视和 3 次产后访视，对照参与者在 18 个月内进行 7 次访视。主要假设是测试非妊娠产后样本与对照者相比在妊娠期间剂量标准化浓度的变化。纳入 MONEAD 的 351 名孕妇和 109 名对照中，326 名孕妇（中位年龄，29 [19-43] 岁）和 104 名对照参与者（中位年龄，29 [16-43] 年）符合此分析的标准。与产后值相比，妊娠期间拉莫三嗪的剂量标准化浓度降低了 56.1% (15.60  $\mu\text{g/L/mg}$  至 6.85  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P < 0.001$ )，左乙拉西坦降低了 36.8% (11.33  $\mu\text{g/L/mg}$  至 7.16  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P < 0.001$ )，卡马西平为 17.3% (11.56  $\mu\text{g/L/mg}$  至 7.97  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P = 0.03$ )，奥卡西平为 32.6% (11.55  $\mu\text{g/L/mg}$  至 7.79  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P < 0.001$ )，未结合的奥卡西平为 30.6% (6.15  $\mu\text{g/L/mg}$  至 4.27  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P < 0.001$ )，拉考沙胺为 39.9% (26.14  $\mu\text{g/L/mg}$  至 15.71  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P < 0.001$ )，唑尼沙胺为 29.8% (40.12  $\mu\text{g/L/mg}$  至 28.15  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P < 0.001$ )。未结合的卡马西平、卡马西平-10,11-环氧化物和托吡酯没有发现显著的变化，尽管托吡酯的含量有所下降 (29.83  $\mu\text{g/L/mg}$  至 13.77  $\mu\text{g/L/mg}$ ;  $P = 0.18$ )，但也没有发生显著变化。此外，与对照组的剂量归一化浓度相比，妊娠组实验者剂量归一化中位数 (SE) 浓度随孕周数增加而显著降低：卡马西平，-0.14 (0.06)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P = 0.02$ )；卡马西平未结合，-0.04 (0.01)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P = 0.01$ )；拉考沙胺，-0.23 (0.07)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P < 0.001$ )；拉莫三嗪，-0.20 (0.02)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P < 0.001$ )；左乙拉西坦，-0.06 (0.03)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P = 0.01$ )；奥卡西平，-0.14 (0.04)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P < 0.001$ )；未结合的奥卡西平，-0.11 (0.03)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P < 0.001$ )；和唑尼沙胺，-0.53 (0.14)  $\mu\text{g/L/mg}$  ( $P < 0.001$ )，但托吡酯 (每周-0.35[0.20]  $\mu\text{g/L/mg}$ ) 和卡马西平-10,11-环氧化物 (0.02[0.01]  $\mu\text{g/L/mg}$ ) 除外。

**结论:** 研究结果表明, 治疗药物监测应在妊娠早期开始, 并且在整个妊娠过程中可能需要增加这些抗惊厥药的剂量。

## 5. 妊娠期抗惊厥单药治疗对儿童的神经心理影响: 苯巴比妥、卡马西平和苯妥英

Neuropsychological effects in children exposed to anticonvulsant monotherapy during gestation: Phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin

Epilepsy Behav. 2022 Feb; 127:108533.

Jane Adams 1, Patricia Ann Janulewicz 2, Eric A Macklin 3, Ruby Dhillon 2, Catherine Phillips 4, Donald L Schomer 5, William A Tosches 6, Jeffrey M Carlson 2, Lewis B Holmes 7

**目的:** 妊娠期间使用抗癫痫药物 (ASM)、苯巴比妥 (PB)、卡马西平 (CBZ) 和苯妥英 (PHT) 与不良妊娠结局相关。虽然对后代的形态学影响已被广泛研究, 但关于神经心理发育的研究结果不一致, 这可能是由于各项研究对母体人口统计数据和其他设计特征的关注点不同。在此, 我们报告了一个设计方案的结果, 该方案通过与年龄和性别相匹配的孩子相比, 检查 PB、CBZ 或 PHT 的妊娠期单一疗法对儿童一般心理能力以及教育和社会经济地位的影响。

**方法:** 对于每个 ASM, 我们从 PB、CBZ 或 PHT 单一疗法暴露和未暴露女性所生的孩子中选择合格病例。在应用纳入、排除和匹配标准后, 我们的样本包括 34 名 PB 暴露、40 名 PHT 暴露和 41 名 CBZ 暴露儿童以及每个药物组匹配的未暴露儿童。检查母亲的医疗和教育背景、父母的社会经济情况以及孩子的年龄和性别。使用标准化方案检查每个孩子的身体和神经心理特征。我们报告由韦氏儿童智力量表-III (WISC-III) 评估的儿童认知表现, 这是美国心理能力的主要评价指标标准。

**结果:** 混合设计方差分析显示对母亲智商对所有儿童的语言智商有显著影响, 但对全面性智商或操作智商没有显著影响。在单个药物和未暴露组的比较中, 仅发现 PB 暴露与匹配的未暴露儿童的语言和全面性智商得分降低。药物组之间的比较显示, PB 暴露与 PHT 暴露儿童的语言智商和全面性智商显著降低, 但在其他药物-药物组比较中没有。

**意义:** 这些结果证明了产前 PB 暴露对儿童心理能力的影响, 因此分析校正了母亲 IQ 评分, 当将暴露儿童的评分与人口统计学相似、健康的未暴露女性所生的相同年龄和性别的儿童的评分进行比较时, 发现言语心理能力降低和全量表 IQ 评分降低。当在药物组之间进行比较时, 产前暴露于 PB 的儿童的表现显著差于产前暴露于 PHT 的儿童, 但 CBZ 暴露儿童的评分与 PB 或 PHT 暴露组无显著差异。鉴于对结构致畸性的共同作用, 这些结果表明, 当考虑神经行为功能时, 与 PHT 相比, 使用 PB 单药治疗妊娠期间癫痫发作可能与风险增加相关, 与匹配的对照组相比, 只有 PB 暴露儿童的表现降低。在发展中国家, 关注这些影响至关重要, 因为在发展中国家, 这些传统药物的使用仍然占主导地位, 需要我们做出谨慎的选择, 以减少对其认知发育的影响。

## 6. 一例原发性抗磷脂综合征患者在维持性血液透析中出现慢性奥卡西平中毒

Chronic oxcarbazepine intoxication in a patient with primary antiphospholipid syndrome on maintenance haemodialysis  
J Clin Pharm Ther. 2022 Feb;47(2):257-259.

Ahmet Burak Dirim, Safak Mirioglu, Nilufer Yesilot, Emin Oguz, Halil Yazici, Murat Inanc, Bahar Artim-Esen

**背景:** 奥卡西平 (OXC) 是一种抗癫痫药物。患有慢性肾病且估计肾小球滤过率低于 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者需要调整 OXC 的剂量。

**病例摘要:** 一名 31 岁男性因复视、共济失调和头晕发作而入院，在常规血液透析三个月治疗后上述症状消失。患者既往有原发性抗磷脂综合征 (APS) 的明确病史，但没有出现新发 APS 相关神经系统受累的迹象。随后我们发现，该患者已连续四个月使用 2400 毫克/天的 OXC，尽管处方剂量仅为该剂量的一半。常规血液透析前，患者血清 OXC 水平为 50 mcg/ml (参考值: 3-35 mcg/ml)。患者的所有症状在药量减至 1200mg/d 后几天内消失，且未再复发。

**结论:** 我们报告了一名接受维持性血液透析的患者出现慢性 OXC 中毒。据我们所知，这是文献中首例慢性 OXC 中毒病例。这可能与通过血液透析间歇性去除 OXC 及其代谢物有关。因此，对血液透析患者的进行药物的剂量的调整是关键的。对于症状不明的血液透析患者，必须想到慢性药物中毒的可能。

## 7. 癫痫妇女产前服用抗癫痫药物对婴儿运动和智力发育的不同影响

Differential impact of antenatal exposure to antiseizure medications on motor and mental development in infants of women with epilepsy.

Epileptic Disord. 2022 Feb 18.

Sanjeev V Thomas, Panniyammakal Jeemon, Manna Jose, Lekshmi Madhavan Amrithum, Deepa Bhaskar, Muttathu Krishnapanicker Chandrasekharan Nair, Babu George

**目的:** 我们旨在确定癫痫妇女婴儿的运动和智力发育与产前暴露于抗癫痫药物 (ASM) 之间的可能关联。

**方法:** 发育儿科医生用印度婴儿发育评估量表 (贝利婴幼儿发展量表) 对婴儿 (>12 个月) 的运动和智力发育进行评估，医生对婴儿是否有产前 ASM 暴露并不知情。运动商 (MODQ) 和智力发展商 (MEDQ) 是根据儿童的发育年龄与实际年龄的比值计算出来的。在调整畸形状态和婴儿年龄、母亲教育程度和癫痫类型后，我们采用线性混合模型来研究产前 ASM 暴露与发育商之间的关系。

**结果:** 我们研究了 1357 名平均年龄为 15.3±4.0 个月的婴儿 (占有合格婴儿的 71.2%)。在 840 名、407 名和 110 名参与者中，婴儿分别被归类为接受单一疗法或综合疗法，或未暴露。综合治疗组 (92.9±14.9) 和单一治疗组 (96.9±13.9) 的 MEDQ 低于未暴露婴儿 (99.8±12.5)。同样，综合治疗组 (91.1±19.3) 和单一治疗组 (96.6±17.5) 的 MODQ 低于未暴露婴儿 (97.6±16.6)。丙戊酸钠单药疗法、含丙戊酸钠的多药疗法和不含

丙戊酸钠的多药疗法的校正平均 MEDQ 差异分别为-7.4 (-11.4~-4.3, p=0.001)、-9.6 (-11.3~-6.0, p=0.001) 和-6.4 (-9.2~-3.7, p=0.001)。调整后的平均 MODQ 也显示类似的趋势。与未接触左乙拉西坦的婴儿相比, 接触左乙拉西坦 (n=62) 的婴儿具有更高或相似的调整后 MODQ (110.4±14.3; p=0.001) 和 MEDQ (104.3±9.1; p=0.09)。丙戊酸钠和苯巴比妥的发育指标呈剂量依赖性下降。

**意义:** 产前暴露于 ASM, 尤其是丙戊酸钠和苯巴比妥, 会对暴露婴儿的运动和智力发育产生不利影响。对高危婴儿进行早期发育筛查是可取的。

## 8. 口服抗癫痫药物会影响肠道细菌的生长和随后的宿主反应

Exposure to anti-seizure medications impact growth of gut bacterial species and subsequent host response.

Neurobiol Dis. 2022 Feb 17;167:105664.

Zehra Esra Ilhan , Vincent Brochard , Nicolas Lapaque , Stéphane Auvin , Patricia Lepage

抗癫痫药物 (ASM) 是控制儿童癫痫发作的一线治疗方法。累积证据表明难治性癫痫患者的肠道菌群不平衡。我们系统地研究了九种 ASM 活性成分、七种 ASM 辅药和四种糖浆制剂对核心早期肠道微生物群菌株的不同抗菌作用。此外, 我们评估了 HT-29 结肠上皮细胞在暴露于有或没有细菌上清液的活性成分时的毒性和基因表达谱。发现 ASM 活性成分的理化结构和细菌系统发育与 ASM 毒性有关。卡马西平、拉莫三嗪和托吡酯与糖浆辅剂和羟基苯甲酸丙酯一起减缓了十多种菌株的生长。ASM 配方中存在的各种人造甜味剂刺激了肠道细菌菌株的生长。对细菌菌株毒性更大的活性成分也对 HT-29 细胞表现出毒性, 但长双歧杆菌上清液降低了卡马西平和拉莫三嗪的细胞毒性作用。嗜黏蛋白阿克曼菌或混合群落上清液降低了 HT-29 细胞系中耐药基因的表达。总之, 我们的结果表明, 几种 ASM 活性成分及其赋形剂以物种特异性方式调节肠道细菌菌株的生长。ASM 和肠道上皮细胞之间的相互作用可能受到肠道微生物代谢产物的调节。

## 9. 百里醌和苯妥英的潜在相互作用风险

Potential herb-drug interaction risk of thymoquinone and phenytoin

Chem Biol Interact. 2022 Feb 1;353:109801.

Zhen Wang, Xiaoyu Wang , Zhe Wang , Xin Lv, Hang Yin , Wei Li , Wenli Li , Lili Jiang, Yong Liu

百里醌是黑种草 (N.SATIVA) 的主要生物活性化合物, 由于其有益神经保护活性和抗癫痫作用, 已被用于治疗癫痫发作的临床研究。已证明百里醌可抑制细胞色素 P450 2C9 (CYP2C9) 的活性。然而, 我们对百里醌或 N.SATIVA 对苯妥英的药代动力学行为的影响知之甚少, 苯妥英是一种广泛用于治疗癫痫持续状态的二线药物。在这项研究中, 我们系统地调查了百里醌和苯妥英之间潜在的药代动力学药物相互作用的风险。通过测定对羟基苯妥英 (p-HPPH) 的生成速率, 采用 UPLC-MS/MS 测定百里香醌对 CYP2C9 的苯妥英羟基化活性的抑制作用。

用。通过使用体外-体内外推法 (IVIVE) 定量预测百里醌和苯妥英之间的药物相互作用的可能性。我们的数据表明, 百里醌显示出对苯妥英羟基化活性的有效抑制作用。酶动力学研究表明, 百里醌对苯妥英羟基化具有竞争性抑制作用,  $K_i$  值为  $4.45 \pm 0.51$  MM。IVIVE 的定量预测表明, 联合使用百里醌 (>18MG/天) 或含百里醌的草药 (N.SATIVA>1 G/天或 N.SATIVA 油>1 G/天) 可能会导致临床显著的草药-药物相互作用。当百里醌或含百里醌的草药与苯妥英合用时, 应格外小心, 这可能通过抑制 CYP2C9 产生意想不到的潜在药物相互作用。



# 环境毒理

## 1. 海洋酸化情景下菲律宾蛤仔对药物污染的反应

Responses of *Ruditapes philippinarum* to contamination by pharmaceutical drugs under ocean acidification scenario

Sci Total Environ. 2022 Feb 2;824:153591.

Ângela Almeida, Vânia Calisto, Valdemar I Esteves, Rudolf J Schneider, Amadeu M V M Soares, Rosa Freitas

在沿海系统中，生物体暴露于多种应激源中，关于它们的相互作用和影响的研究很少。在药物影响和气候变化后（如 pH 值的降低），是影响海洋生物（如双壳类）的例子。尽管有大量文献可了解这些应激源在单独作用时的影响，但关于两者组合对海洋双壳类动物的影响的信息非常有限。因此，本研究模拟海洋酸化情景（控制 pH 值，8.0；降低 pH 值，pH 7.6），评估单独和联合作用抗癫痫药卡马西平（CBZ，1 mg/L）和抗组胺药西替利嗪（CTZ，0.6 mg/L）对食用蛤蜊的影响。暴露 28 天后，评估与蛤蜊代谢能力和氧化应激相关的药物浓度、生物浓缩因子和生化参数。结果表明，蛤蜊对药物的反应取决于所测试的 pH 值，从而影响生物浓度和生物反应。一般来说，药物联合治疗的影响比药物单独作用要小，酸化似乎在更高的范围内激活了在控制 pH 下未激活的消除过程。此外，降低的 pH 值本身会对蛤蜊产生负面影响（例如，细胞损伤），并且与药物的组合不会增强其毒性。

## 2. 卡马西平对水生生物群的影响

Effects of carbamazepine in aquatic biota

Environ Sci Process Impacts. 2022 Feb 23;24(2):209-220.

Hugo Baali, Claudia Cosio

卡马西平 (CBZ) 是水生环境中最常见的药物之一。在这里，我们回顾了水生动物的研究，强调 CBZ 影响 ROS 稳态，还影响神经内分泌系统、细胞活力、免疫、繁殖、摄食行为和生长。值得注意的是，乙酰胆碱酯酶活性被  $\text{ng L}^{-1}$  数量级的 CBZ 浓度所改变。数据表明，在  $\geq 10 \text{ mg L}^{-1}$  时，CBZ 触发了 ROS 的产生，改变了抗氧化酶的活性，并在浓度  $\geq 100 \text{ mg L}^{-1}$  时产生了显著的细胞应激反应。然而，该反应似乎依赖于物种、器官和时间，并受到不同实验条件和动物起源的影响。在此背景下，本综述讨论了现有数据，并提出了未来的研究重点。

## 3. Ba 取代 SrTiO 诱导晶格变形以增强压电催化去除水中卡马西平

Ba substituted SrTiO induced lattice deformation for enhanced piezocatalytic removal of carbamazepine from water.

J Hazard Mater. 2022 Feb 15;424(Pt B):127440.

Chuan Yu, Shenyu Lan, Sentai Cheng, Lixi Zeng, Mingshan Zhu

通过机械能驱动的压电催化从水中去除药物和个人护理产品 (PPCPs) 是一种很有前途的环境修复技术, 它高度依赖于高效压电催化剂的设计。本研究构建了 BA 取代的  $\text{SrTiO}_3$  压电材料, 并将其用于从水中压电催化降解卡马西平 (CBZ)。动力学速率常数高达  $0.106 \text{ MIN}^{-1}$ , 分别是纯  $\text{SrTiO}_3$  和  $\text{BaTiO}_3$  的 1.86 倍和 2.08 倍。增强的压电催化活性归因于其扭曲的结构和改变的电导率, 导致更高的压电响应和更快的界面电荷转移。本文详细讨论了所涉及的活性物质、操作条件 (催化剂用量、CBZ 浓度、溶液 pH 值、阴离子、水基质和不同污染物) 的影响, 以及可能的降解产物及其毒性。该工作对于开发高效的压电催化剂具有重要意义, 并突出了压电催化在水修复中的潜力。

# 新药 (中草药)

## 1. 薄荷醇在前额叶皮质锥体神经元中发挥不依赖 TRPM8 的抗癫痫作用

Menthol exerts TRPM8-independent antiepileptic effects in prefrontal cortex pyramidal neurons

Brain Res. 2022 Feb 25; 1783:147847.

Bartłomiej Szulczyk , Anna Spyrka

薄荷醇是一种天然化合物，可通过激活外周感觉受体中的 TRPM8 通道来引起冷感。关于这种化合物对大脑神经元的影响知之甚少。先前研究表明，薄荷醇通过增强海马神经元中的 GABA 受体发挥抗癫痫作用。这项膜片钳研究的目的是评估薄荷醇对皮质神经元中钠电流、动作电位和癫痫样放电的影响。薄荷醇抑制快速电压门控钠通道和神经元兴奋性，神经元兴奋性定义为每次去极化步骤的动作电位数。本研究还评估了薄荷醇对癫痫样放电的影响。在零镁高钾致病性细胞外溶液中记录持续时间 < 2 s 的发作间期痫样事件。薄荷醇 (200mM) 抑制了这些癫痫事件的发生频率。在含有 4-AP 的零镁致病性细胞外溶液中记录持续时间 > 100 秒的癫痫发作事件。薄荷醇能有效降低这些发作事件的频率。TRPM8 抑制剂 AMTB 存在时癫痫放电持续存在，故 TRPM8 通道不参与薄荷醇对发作事件的抑制作用。此外，治疗浓度的抗癫痫药卡马西平可抑制发作事件。薄荷醇与卡马西平对发作事件的抑制程度相似。这项研究表明薄荷醇对皮质神经元有抗癫痫作用。

## 2. 使用基于 NMR 的代谢组学分析揭示 $\alpha$ -细辛醇对戊四唑诱发的癫痫大鼠的抗癫痫作用

Revealing the Antiepileptic Effect of  $\alpha$ -Asaronol on Pentylentetrazole-Induced Seizure Rats Using NMR-Based Metabolomics

ACS Omega. 2022 Feb 9;7(7):6322-6334.

Xue Zhao , Lihong Liang , Ru Xu , Peixuan Cheng , Pu Jia , Yajun Bai , Yajun Zhang , Xinfeng Zhao , Xiaohui Zheng , Chaoni Xiao

我们之前的研究已经证明来自藿香的  $\alpha$ -细辛醇 (中药称为“石菖蒲”) 具有比  $\alpha$ -细辛醚 (即中国抗癫痫药“喜心脑胶囊”) 具有更有效的抗癫痫活性和更低的毒性。然而，如果要成为一种新型的抗癫痫药物，还需要了解  $\alpha$ -细辛醇抗癫痫的分子机制。应用基于核磁共振 (NMR) 的代谢组学研究用  $\alpha$ -细辛醇或  $\alpha$ -细辛醚治疗戊四唑 (PTZ) 诱导的癫痫大鼠时的血浆和脑组织提取物的代谢模式。结果表明， $\alpha$ -细辛醇可在一定程度上将癫痫大鼠的代谢组水平调节至正常，其中丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢的 4 个代谢途径与  $\alpha$ -细辛醇的抗癫痫作用有关：酮体的合成和降解；谷氨酰胺和谷氨酸代谢；以及甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢。我们得出结论， $\alpha$ -细辛醇在增强能量代谢、调节兴奋性和抑制性神经递质的平衡、抑制细胞膜损伤、预防癫痫的发生等方面发挥着至关重要的作用。这些发现对于将  $\alpha$ -细辛醇发展成为一种有前景的中药抗癫痫药物具有重要意义。

### 3. 樱花素在荷包牡丹碱诱发的癫痫发作中发挥抗惊厥作用

Sakuranetin exerts anticonvulsant effect in bicuculline-induced seizures

Fundam Clin Pharmacol. 2022 Feb 14.

Wilson Vicente-Silva, Francisca Rayanne Silva-Freitas, José Ivo Araújo Beserra-Filho, Gabriela Nascimento Cardoso, Suellen Silva-Martins, Tamires Alves Sarno, Sara Pereira Silva, Beatriz Soares-Silva, José Ronaldo Dos Santos, Regina Helena da Silva, Carla Máximo Prado, Anderson Keity Ueno, João Henrique Ghilardi Lago, Alessandra Mussi Ribeiro

癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特征是异常的、自发的和同步的神经元过度兴奋。控制癫痫发作的治疗方法与其耐药性和副作用有关。以往的研究报道，不同的天然产物可能具有神经保护作用。樱花素是一种黄酮类化合物，具有抗寄生虫、抗炎、抗突变、抗过敏和抗氧化活性。本研究评价了樱花素对荷包牡丹碱(BIC)诱导的小鼠癫痫持续状态模型中癫痫发作的影响。雄性瑞士小鼠侧脑室注射(I.C.V.) 樱花素 (1、10 或 20 MG/KG-SAK1、SAK10 或 SAK20)。首先，在旷场试验(OF; 20 MIN)和高架十字迷宫试验(EPM; 5 MIN)中评价动物。接下来，在 BIC(1 MG/KG)给药前 30 MIN，小鼠接受樱花素 (1 或 10 MG/KG, I.C.V.) 注射，并在旷场试验(20 MIN)中观察以评估癫痫发作。行为学操作后，进行 c-Fos 免疫组化分析。我们的主要结果表明，最低剂量的樱花素 (1 和 10 MG/KG) 增加了旷场试验中的总行进距离，此外，在 BIC 诱导的癫痫发作模型中可预防癫痫发作和死亡。此外，樱花素降低了 BIC 处理动物的齿状回的神经元活性。综上所述，我们的结果提示樱花素具有抗惊厥作用，可用于基于草药来源天然产物的抗惊厥药的开发。

### 4. 新型噻唑烷-邻苯二甲酰亚胺衍生物的合成被评估为新型多靶点抗癫痫药

Synthesis of novel thiazolidinic-phthalimide derivatives evaluated as new multi-target antiepileptic agents

Bioorg Chem. 2022 Feb;119:105548.

De Oliveira MCVA, Viana DCF, Silva AA, Pereira MC, Duarte FS, Pitta MGR, Pitta IR, Pitta MGR

癫痫是一种影响全球数百万人的疾病，其原因是多方面的。炎症可能参与癫痫发作的发生过程。因此，本研究提出了设计和合成抗癫痫药物的新候选药物，也将控制炎症过程。获得了 9 种取代噻唑邻苯二甲酰亚胺杂化核的新衍生物，纯度 $\geq 99\%$ ，产率在 27% 和 87% 之间。在健康志愿者的 PBMC 细胞培养物中，所有化合物的细胞活力值均大于 90%，因此认为无细胞毒性。这些化合物可调节促炎细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-17A，减轻炎症。化合物 7i 在动物模型中的急性毒性研究表明，该化合物毒性低，在健康成年大鼠中的 LD50 大于 2 G/KG。通过 PTZ 试验，相同的化合物没有显示出抗惊厥活性的阳性结果。然而，7i 通过 IN SILICO 模型证明了与靶 GABA-A 受体的相互作用，表明作为该受体的激动剂可能具有活性。因此，需要进一步研究抗惊厥活性，特别是使用炎症过程诱发癫痫发作的模型。

### 5. 在马拉维药用植物对戊四唑引起的斑马鱼幼虫癫痫发作的抗癫痫作用

Anti-seizure effects of medicinal plants in Malawi on pentylentetrazole-induced seizures in zebrafish larvae

J Ethnopharmacol. 2022 Feb 10; 284:114763.

Mayeso Naomi Victoria Gwedela , Haruhi Terai , Fanuel Lampiao , Katsuyoshi Matsunami , Hidenori Aizawa

**民族药理学相关性:** 由于传统信仰和传统抗癫痫药物的障碍, 马拉维使用药用植物来管理和治疗癫痫。传统医生开具的植物包括 *Margaritaria discoidea*、*Dalbergia boehmii*、*Dalbergia nitidula*、*Catunaregam spinosa* 和 *Lannea discolor*。尽管这些植物被广泛使用, 但缺乏科学证据来支持它们的抗癫痫功效。

**研究目的:** 本研究使用戊四唑 (PTZ) 诱导的斑马鱼幼虫癫痫发作模型来筛选马拉维传统上使用的一系列药用植物的抗癫痫发作效果。

**方法:** 斑马鱼幼虫在最大耐受浓度的煎剂中孵育 18 小时, 然后暴露于 PTZ。作为主要筛选, 确定了煎剂对癫痫诱发的运动活动的影响。进一步探究显著减少总行进距离的汤剂对癫痫发作潜伏期和频率、大脑活动、即刻早期基因表达和 *c-fos* 蛋白表达的影响。

**结果:** *Margaritaria discoidea*、*Dalbergia boehmii*、*Dalbergia nitidula* 在初筛中表现出显著的抗癫痫作用, 并被选作进一步研究。电生理和即时早期基因分析证实了 *Dalbergia boehmii* 和 *Dalbergia nitidula* 的抗癫痫作用。*c-fos* 蛋白表达的结果进一步表明, 幼虫大脑中的抗癫痫作用可能是通过抑制位于中脑区域的神经元来介导的。

**结论:** 这些发现提供了开创性的科学证据, 证明 *Margaritaria discoidea*、*Dalbergia boehmii*、*Dalbergia nitidula* 中存在抗癫痫发作活性, 这是马拉维传统医生开的处方。需要进一步的研究来识别和分离负责这种生物活性的化合物并阐明可能的作用机制。

## 6. 黄嘌呤毒素增强左乙拉西坦和丙戊酸钠在 6Hz 角膜刺激小鼠模型中的抗惊厥作用

Xanthotoxin enhances the anticonvulsant potency of levetiracetam and valproate in the 6-Hz corneal stimulation model in mice

Fundam Clin Pharmacol. 2022 Feb;36(1):133-142.

Mirosław Zagaja , Jarosław Bryda , Aleksandra Szewczyk , Joanna Szala-Rycaj , Jarogniew J Łuszczki , Maria Walczak , Kamil Kuś , Marta Andres-Mach

黄嘌呤毒素 (XANT) 是一种呋喃香豆素, 具有许多生物学特性, 包括抗癫痫活性。本研究评估了 XANT 对经典和新型抗癫痫药物预防 6-Hz 角膜刺激诱发癫痫发作模型的能力的影响, 该模型被认为是边缘性癫痫发作的实验模型。XANT (50 MG/KG, 腹腔注射) 显著增强了左乙拉西坦和丙戊酸盐的抗惊厥活性, 将左乙拉西坦的中位有效剂量 (ED<sub>50</sub>) 值从 19.37 降低到 2.83 MG/KG ( $P < 0.01$ ), 丙戊酸盐从 92.89 降低到 44.44 MG/KG ( $P < 0.05$ )。单独的 XANT (50 MG/KG) 或其与抗惊厥药物的组合 (在 6-Hz 测试中的 ED<sub>50</sub> 值) 通过在烟囱实验、握力实验和被动回避测试结果提示均不影响运动协调, 骨骼肌力量和长期记忆。脑抗癫痫药物浓度的测量显示 XANT (50 MG/KG) 对左乙拉西坦脑浓度没有影响, 表明这些抗癫痫药物在小鼠 6Hz 模型中相互作用的药效学



性质。然而, XANT (50 MG/KG, I.P.) 显著增加了丙戊酸盐的总脑浓度 ( $P < 0.01$ ), 表明药物之间相互作用的药代动力学性质。XANT 与左乙拉西坦联用在 6-Hz 小鼠边缘性癫痫发作模型中发挥药效学相互作用, 提高抗惊厥作用。

# 机制研究

## 1. 利用分子对接研究合成的咪唑二氮卓类和苯二氮卓类在 GABA<sub>A</sub> 受体上的结合及 $\alpha$ 亚型选择性

Rationalizing the binding and  $\alpha$  subtype selectivity of synthesized imidazodiazepines and benzodiazepines at GABA<sub>A</sub> receptors by using molecular docking studies

Bioorg Med Chem Lett, 62, 128637

Golani Lalit K, Yeunus Mian Md, Ahmed Taukir, Pandey Kamal P, Mondal Prithu, Sharmin Dishary, Rezvanian Sepideh, Witkin Jeffrey M, Cook James M

苯二氮卓类药物的药理作用依赖于 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体 (GABA<sub>A</sub> R) 的离散 $\alpha$ 蛋白亚基。最新的进展为通过冷冻电镜得到 $\alpha 1\beta 3\gamma 2L$  GABA<sub>A</sub> R 离子通道结构, 为该亚型的配体效能和结合亲和力提供了重要的见解。我们研究了地西洋和阿普唑仑结合 GABA<sub>A</sub> R 结构 (6HUP 和 6HOU) 的分子相互作用, 以确定关键的结合相互作用域。地西洋和阿普唑仑的氯原子与 $\alpha 1$  组氨酸 102 主链上的基团之间的卤键对地西洋和阿普唑仑在 $\alpha 1\beta 3\gamma 2L$  GABA<sub>A</sub> R 离子通道中的正变构调节作用很重要。为了深入了解 $\alpha$ 亚型的选择性, 我们设计并合成了地西洋和阿普唑仑的紧密结构类似物。然后将这些化合物连接到最近发表的 GABA<sub>A</sub> R<sub>s</sub> (6HUP 和 6HUO) 的冷冻电镜结构中。该模型与放射性配体结合数据一起得出结论, 即 C7 处氯原子与乙炔基 (化合物 5) 的非经典生物等位置换导致 $\alpha 5$  结合选择性比 $\alpha 1$  亚型增加 11 倍。此外, 化合物 5 的效力导致配体的镇静作用低于地西洋, 同时仍保持相同的抗焦虑效力。这些建模数据扩展了我们对 $\alpha$ -亚型选择性化合物的结构要求的理解, 这些化合物可用于改善医疗。很明显, 取代卤素原子的乙炔基会降低苯二氮卓类和咪唑二氮卓类在 $\alpha 1$  亚型的亲和力和功效, 从而减少了镇静和共济失调。

## 2. 选择性阻断电压门控钠通道 Na<sub>v</sub> 1.1 的新型苯并[d]异恶唑类抗惊厥药物的设计、合成和评价

Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Benzo[ d]isoxazole Derivatives as Anticonvulsants by Selectively Blocking the Voltage-Gated Sodium Channel Na<sub>v</sub> 1.1

ACS Chem Neurosci. 2022 Feb 25.

Huang Xiang, Dong Shiyang, Liu Hua, Wan Pingnan, Wang Tiantian, Quan Hexiu, Wang Zengcai, Wang Zengtao

钠通道阻滞剂是重要的抗癫痫药物。苯巴比妥自 1912 年问世以来, 已有近百年的发展历史。然而, 由于癫痫的复杂临床表现、并发症和复杂的内在发病机制, 专门针对钠通道的阻滞剂作为抗癫痫药物的设计和开发是困难的, 很少有报道。在本研究中, 我们设计并合成了一系列新型苯并[d]异恶唑衍生物作为抗惊厥药物。其中, 最有效的药物对 MES 诱导的癫痫发作具有高度保护作用, ED 值为 20.5 mg/kg, 高保护指数 (TD/ED)

为 10.3。此外，它显著抑制了 NA1.1 通道。膜片钳实验中有 1 个通道，但几乎不抑制 NA1.2, NA1.3 和 NA1.6 通道。这些发现有力地支持了新的苯并[D]异恶唑衍生物通过选择性阻断电压门控钠通道 NA1.1 而显示抗惊厥活性的假说。这为未来开发选择性 NA1.1 通道阻滞剂提供了良好的选择。

### 3. $\alpha$ 2/3 选择性 $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂 (GABAkinine) KRM-II-81 的氘化类似物的代谢、药代动力学和抗惊厥活性

Metabolism, pharmacokinetics, and anticonvulsant activity of a deuterated analog of the  $\alpha$ 2/3-selective GABAkinine KRM-II-81

Golani Lalit K, Divović Branka, Sharmin Dishary, Pandey Kamal P, Mian Md Yeunus, Cerne Rok, Zahn Nicolas M, Meyer Michelle J, Tiruveedhula Veera V N P B, Smith Jodi L, Ping Xingjie, Jin Xiaoming, Lippa Arnold, Schkeryantz Jeffrey M, Arnold Leggy A, Cook James M, Savić Miroslav M, Witkin Jeffrey M

Biopharm Drug Dispos

咪唑安定 (5-(8-乙炔基-6-(吡啶-2-基)-4H 苯并[F]咪唑[1,5-A][1,4]二氮杂-3-基) 恶唑或 KRM-II-81) 是一种新的 $\alpha$ 2/3 选择性 GABAkinine ( $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂)，在临床前模型中具有抗惊厥、抗焦虑和镇痛活性。减少其代谢是一种潜在延长 KRM-II-81 半衰期的手段。进行体外和体内研究以评估其代谢。KRM-II-81 在肝细胞中的培养揭示了恶唑和二氮卓环上的潜在代谢位点。这些位点是氘化类似物 (D5-KRM-II-81) 设计的目标，可以作为潜在的长效类似物进行评估。与计算机预测相反，大鼠口服给药后，D5-KRM-II-81 的峰值血浆浓度并不显著高于 KRM-II-81 产生的峰值血浆浓度。此外，KRM-II-81 的脑内分布高于 D5-KRM-II-81。这两种化合物在血浆或大脑中的半衰期没有统计学差异，但 D5-KRM-II-81 的  $T_{MAX}$  出现时间略早于 KRM-II-81。非代谢因素可能与 D5-KRM-II-81 暴露量没有增加有关。KRM-II-81 存在的其他代谢位点也是可能的，但目前的氘化过程没有针对这些位点。尽管缺乏强化暴露，D5-KRM-II-81 与 KRM-II-81 一样，在口服给药时能显著预防戊四氮诱发的癫痫发作。目前的研究结果引入了一种新型口服活性抗惊厥药选择性 $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体增强剂 D5-KRM-II-81。

### 4. 司替戊醇在失神发作的动物模型中抑制棘波放电：一种涉及 t 型钙通道的新作用机制

Stiripentol inhibits spike-and-wave discharges in animal models of absence seizures: A new mechanism of action involving T-type calcium channels

Epilepsia

Riban Veronique, Heulard Isabelle, Reversat Lucie, Si Hocine Hakim, Verleye Marc.(2022).

**目的：**司替戊醇 (STP; Diacomit®) 是一种治疗 Dravet 综合征的抗癫痫药物，已被确定为 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA 能) 阳性变构调节剂。Dravet 综合征有多种发作类型，包括：全身强直阵挛发作、局灶性发作、肌阵挛发作和失神发作。除了对强直阵挛发作有抗癫痫作用外，据报道 STP 还能降低患者非典型失神发作的频率。我们的研究集中于 STP 对失神发作的潜在影响，以更好地描述其全谱作用机制。

**方法:** 在两种动物模型中, 通过脑电图记录, 对 STP 对失神发作的影响进行量化: 用低剂量戊四氮 (20mg/kg ip) 治疗的大鼠和来自 WAG/Rij 品系的大鼠。此外, 我们还研究了 STP 对 T 型钙通道活性的影响。用人工膜片钳在转染了编码 Ca 3.1、Ca 3.2 和 Ca 3.3 人类亚型的 cDNA 的细胞上记录峰值电流。

**结果:** 在剂量为 300 mg/kg 时, 在戊四氮之前给予 STP 几乎完全消除了棘波放电 (SWD) 的产生。在该剂量下, STP 还显著减少了 WAG/Rij 大鼠的 SWD 累积持续时间和数量。其抗癫痫作用在 WAG/Rij 大鼠中得以维持, GABA 激动剂 THIP (加波沙朵盐酸盐) 加重了其癫痫发作。此外, 电生理记录显示 STP 抑制 T 型钙通道峰值活性, 对 CA3.3 亚型具有更高的特异性。

**意义:** 除了其先前表征的抗惊厥特性外, 这些数据还强调了 STP 对异常丘脑皮层活动的新作用机制。这种强烈的抗失神作用与抑制 T 型钙通道有关。这种新的作用机制可能与 STP 治疗 Dravet 综合征的特异性有关。

## 5. 突触前和突触后的 A 型 K<sup>+</sup>通道调节谷氨酸传递和神经网络转换为癫痫样振荡

Pre- and post-synaptic A-type K channels regulate glutamatergic transmission and switch of the network into epileptiform oscillations

Br J Pharmacol

Wang Guan-Hsun, Chuang Ai-Yu, Lai Yi-Chen, Chen Hsin-I, Hsueh Shu-Wei, Yang Ya-Chin

**背景和目的:** 尽管 K 通道的激活可以抑制癫痫发作中的神经元过度兴奋性, 但以 K 通道为靶点的抗惊厥药在临床上尚未可用。电压门控 A 型 K 通道 (A 通道) 抑制剂可用于神经肌肉接头疾病, 但可能导致癫痫发作。A 通道功能的遗传性丢失也可能导致癫痫发作。目前尚不清楚与其他类型的 K 通道相比, A 通道的抑制尤其容易诱发癫痫的原因。这阻碍了相关治疗干预措施的发展。

**实验方法:** 采用药理学和光遗传学方法, 在电生理和行为性癫痫发作中研究 A 通道抑制的致病机制和 A 通道激活的抗癫痫作用。

**关键结果:** 突触前 Kv1.4 和突触后 Kv4.3 个 A-通道协同作用, 控制杏仁核的谷氨酸能传递和节律发生。通过 A 通道抑制进入振荡模式的相互连接的神经元将以规则的节奏和相同的最高频率回荡, 这表明时空协调良好的系统具有内置的振荡节律, 这种节律通常由 A 通道抑制。因此, 谷氨酸能神经元的选择性过度兴奋, 或 A 通道被抑制足以诱发行行为性癫痫发作, 可发作可通过 NS-5806 等 A-通道激活剂或吡仑帕奈等 AMPA 受体拮抗剂有效改善。

**结论和意义:** 跨突触电压依赖性 A 通道作为一种生物理化传感器, 呈现一种新形式的突触可塑性。这种进入和退出振荡模式的 wna 网络水平转换可能是端脑信息处理的广泛基础。极端来说, 可能是癫痫发作的基础。因此, A 通道构成了抗癫痫治疗的潜在靶点。

## 6. 糖皮质激素受体参与 FCDII 患者和 MP 模型大鼠的癫痫:局灶性皮质发育不良 II (FCDII) 患者癫痫的潜在治疗靶点

Glucocorticoid receptors participate in epilepsy in FCDII patients and MP model rats: A potential therapeutic target for epilepsy in patients with focal cortical dysplasia II (FCDII)

Expert Opin Ther Targets, 26(2), 171-186

Zhang Xiaoqing, Yang Xiaolin, Chen Bing, Shen Kaifeng, Liu Guolong, Wang Zhongke, Huang Kaixuan, Zhu Gang, Wang Tingting, Lv Shengqing, Zhang Chunqing, Yang Hui, Hou Zhi, Liu Shiyong

**背景:** 糖皮质激素受体 (GRs) 和盐皮质激素受体 (MRs) 参与神经元兴奋性、神经发生和神经炎症。然而, GRs 和 MRs 在局灶性皮质发育不良 II (FCDII) 癫痫中的作用尚未见报道。

**研究设计和方法:** 我们评估了 FCDII 患者和甲基偶氮甲醇-匹罗卡品诱导的癫痫模型大鼠 (MP 大鼠) 中 GRs 和 MRs 的表达和分布, 以及 GR 激动剂对人类 FCDII 神经元的影响, 并研究了慢病毒介导的 GR 敲除或过度表达以及给予 GR 激动剂或拮抗剂后大鼠神经元的电生理特性。

**结果:** FCDII 患者和模型大鼠标本中 GR 表达 (而非 MR) 降低。GR 激动剂地塞米松减少 FCDII 中的神经元兴奋性传递, 增加神经元抑制性传递。GR 基因敲除增加了培养神经元的兴奋性, GR 过表达挽救了 MP 处理神经元的高兴奋性。此外, 地塞米松降低了 MP 大鼠的神经元兴奋性和兴奋性传递, 而 GR 拮抗剂则发挥了相反的作用。地塞米松在 1 至 2 小时内使 MP 大鼠的癫痫发作次数和持续时间分别减少了约 85% 和 60%。

**结论:** 这些结果表明 GRs 在 FCDII 癫痫中起重要作用, GR 激活可能对 FCDII 具有保护和抗癫痫作用。

## 7. Nesfatin-1 可改善单次急性癫痫发作诱导的大鼠氧化性脑损伤和记忆障碍

Nesfatin-1 ameliorates oxidative brain damage and memory impairment in rats induced with a single acute epileptic seizure

Life Sci, 294, 120376

Arabacı Tamer Sevil, Koyuncuoğlu Türkan, Karagöz Köroğlu Ayça, Akakın Dilek, Yüksel Meral, Yeğen Berrak Ç

**目的:** 我们旨在研究 nesfatin-1 对单次癫痫发作引起的氧化性脑损伤和记忆功能障碍的神经保护作用, 并将这些作用与抗癫痫药物苯妥英钠进行比较。

**方法:** 将 Wistar 白化大鼠随机分为对照组和戊四唑 (PTZ) 癫痫发作组, 在单剂量 PTZ 注射 (45mg/kg; ip) 前 30min, 用生理盐水或 Nesfatin-1 (NES-1; 0.3、1 或 3 $\mu$ g/kg/天) 或苯妥英钠 (PHE; 40mg/kg/天) 或 PHE+NES-1 (0.3 $\mu$ g/kg/天) 预处理。在诱发癫痫发作的第 24 和 48 小时重复所有治疗。被动回避试验用于评估记忆功能。在癫痫发作 72 小时时将大鼠处死, 分析脑组织的组织病理学变化, 并测量丙二醛、谷胱甘肽、髓过氧化物酶活性和活性氧/氮物种的水平。



**结果：**与苯妥英钠的作用类似，NES-1 降低了癫痫分数，提高了抗氧化物谷胱甘肽含量，抑制了一氧化氮的生成，并对癫痫诱导的神经元损伤具有保护作用。此外，NES-1 可降低皮质和海马中丙二醛水平的升高和胶质纤维酸性蛋白免疫反应性的升高，改善记忆功能障碍。然而，NES-1 对脑内髓过氧化物酶活性或活性氧的产生没有影响。

**意义：**本研究结果表明，Nesfatin-1 通过抑制活性氮自由基和上调抗氧化能力，对癫痫诱导的氧化损伤和记忆功能障碍提供神经保护，表明其在缓解记忆缺陷和提高传统抗惊厥疗法的有效性方面具有一定潜力。

## 其他药物

### 1. 胚胎低牛磺酸水平提高丙戊酸诱导神经管缺损小鼠模型的品系依赖易感性

Embryonic Hypotaurine Levels Contribute to Strain-Dependent Susceptibility in Mouse Models of Valproate-Induced Neural Tube Defects. *Front Cell Dev Biol*, 10, 832492

Steele John W, Lin Ying Linda, Chen Nellie, Wlodarczyk Bogdan J, Chen Qiuying, Attarwala Nabeel, Venkatesalu Madhu, Cabrera Robert M, Gross Steven S, Finnell Richard H.

**目的:** 丙戊酸(VPA, 丙戊酸盐, 德巴金)是一种常用的抗癫痫药物(ASM), 用于治疗癫痫等多种神经系统疾病。虽然 VPA 和其他 ASM 对癫痫发作有效, 但它们也会增加不良妊娠结局的风险, 包括神经管缺陷(NTDs)。因此, 在怀孕期间和有生育潜力的妇女中使用这些药物是一项持续的公共卫生挑战。阐明 VPA 影响妊娠的潜在遗传或代谢危险因素可促进非致畸性 ASM 的发展, 有助于生成新的预防策略, 或更有针对性的方法来管理妊娠期癫痫。

**方法:** 为了解决这一挑战, 我们对来自两个对 VPA 诱导的 NTDs 具有不同敏感性的近交系的 E8.5 小鼠胚胎进行了无偏倚的全胚胎代谢组学筛选。我们分别鉴定了两种品系在 VPA 暴露下及对照组中的代谢产物差异。其中脂质代谢途径、肉碱代谢途径和几种氨基酸代谢途径丰富, 尤其是半胱氨酸和蛋氨酸代谢途径。

**结果:** 在 NTDs 敏感性较高的品系中, VPA 的 $\omega$ -氧化产物的丰度也有所增加, 表明该品系代谢差异较大。最后, 我们发现无论 VPA 状态如何, 易感品系的牛磺酸水平都显著降低。基于这一信息, 我们假设母鼠补充左旋肉碱(400 mg/kg), 辅酶 A (200 mg/kg), 或牛磺酸(350 mg/kg)会降低敏感品系中 VPA 诱导的 NTDs, 研究发现, 与对照组相比, 在接触 VPA 之前给予低牛磺酸显著降低了近三分之一 NTDs 的发生率。左旋肉碱和辅酶 A 降低了重吸收率, 但没有显著降低敏感品系的 NTDs 风险。这些结果表明, 在管理暴露于 VPA 或其他 ASM 的孕妇的医疗保健需求时, 胚胎低牛磺酸状态的遗传变异或环境暴露可能是决定不良妊娠结局风险的因素。

### 2. 脑 $\gamma$ -氨基丁酸水平升高与氨己烯酸相关的磁共振成像脑异常有关

Elevation of brain gamma-aminobutyric acid levels is associated with vigabatrin-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging

*Epilepsy Res*, 181, 106881

Ikeda Azusa, Tomiyasu Moyoko, Yamamoto Ayako, Tsuyusaki Yu, Kawai Yasuhiro, Tanabe Masahiko, Tsuji Megumi, Iai Mizue, Aida Noriko, Goto Tomohide

**目的:** 氨己烯酸 (VGB) 是治疗 West 综合征的有效抗癫痫药物。它通过不可逆地抑制 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 转氨酶和增加中枢 GABA 水平发挥作用。氨己烯酸相关的磁共振成像脑异常 (VABAM) 是 VGB 的一种副作用,

仅在儿童中有报道，但这种作用的病理生理学尚不清楚。在这项研究中，我们评估了 VGB 和大脑 GABA 水平的关系，以及 VABAM 和 GABA 之间的关联。

**方法：**对连续 15 例接受 VGB 治疗的儿童患者，回顾性检查脑脊液 (CSF) 和血浆中的游离 GABA、谷氨酰胺和谷氨酸，以及质子磁共振波谱 (H-MRS) 定量的 GABA 与肌酸和磷酸肌酸 (Cr) 峰值比值 (GABA/Cr)、谷氨酰胺 (Gln) /Cr 和谷氨酸 (Glu) /Cr。将 GABA/Cr 与内部正常儿科对照进行比较。还检查了 VABAM 和非 VABAM 病例中每种代谢物水平的差异。

**结果：**13 例受试者接受了磁共振成像 (MRI) 和 H-MRS 检查，其中 2 例表现为 VABAM；两例均为极低出生体重早产儿，伴有出血性脑积水。VABAM 组脑脊液游离 GABA 水平 ( $5.26 \pm 1.95 \mu\text{mol/L}$ ) 显著高于非 VABAM 组 ( $0.59 \pm 0.63 \mu\text{mol/L}$ ) ( $P=0.03$ )。VGB 患者的 GABA/Cr ( $0.34 \pm 0.16$ ) 显著高于儿童对照组 ( $0.20 \pm 0.05$ ) ( $P=0.02$ )。VABAM 组 GABA/Cr ( $0.48 \pm 0.10$ ) 高于非 VABAM 组 ( $0.31 \pm 0.15$ ) ( $P=0.31$ )。

**意义：**在 VABAM 患者中观察到大脑 GABA 水平升高，表明其参与了这种疾病的发病机制。特别是，脑脊液游离 GABA 显著增加是其特征。尽管 GABA/Cr 的升高是轻微的，但它可能有助于早期识别有 VABAM 风险的患者。

### 3. 苯二氮卓可部分逆转硫秋水仙苷引起的强直阵挛发作

Benzodiazepine partially reverses tonic-clonic seizures induced by thicolchicoside

Braz J Med Biol Res, 55, e11771

Leitão D S, Andrade A R, Medeiros N C L, Martins M F C, Ferreira L O, Santos V C, Hamoy A O, Barbas L A L, Muto N A, Jóia de Mello V, Lopes D C F, Hamoy M

癫痫是一种由大脑结构损伤、危及生命的代谢紊乱或药物毒性引起的疾病。本研究描述了由硫代秋水仙碱 (TCC) 诱导的大鼠癫痫，并研究了此种皮质电图模式以及用于控制这些癫痫发作的经典抗癫痫药物的有效性。使用 49 只成年雄性 Wistar 大鼠，并将其用于实验设计的两个阶段：1) 评估 TCC 诱导的癫痫相关行为和皮质脑电描记模式，2) 评估经典抗癫痫药物控制 TCC 引起癫痫活动的疗效。我们的研究表明，TCC 诱发的强直阵挛性癫痫发作可引起皮质脑电的变化，以惊厥活动为特征，其平均振幅大于戊四氮所诱发的振幅。抗惊厥药物治疗，尤其是地西洋，减少了 TCC 引起的皮层电刺激爆发。结果表明，TCC 引起癫痫发作，皮质脑电震荡功率增加达 40Hz，地西洋可能部分逆转这种效应。

### 4. 替米沙坦作为难治性特发性癫痫犬的添加治疗:一项非随机、不受控、开放标签的临床试验

Telmisartan as an add-on treatment for dogs with refractory idiopathic epilepsy: a nonrandomized, uncontrolled, open-label clinical trial

J Am Vet Med Assoc, 1-6

Hanael Erez, Chai Orit, Konstanitin Lilach, Gibeon Laura, Rapaport Kira, Ruggeri Marco, Friedman Alon, Shamir Merav H

**目的:** 评估替米沙坦添加治疗对难治性特发性癫痫犬癫痫发作频率的影响。

**动物:** 11 只持有者所有的正在接受 $\geq 2$  种抗癫痫药物治疗的患有特发性癫痫和每月 $\geq 2$  次全身性发作的犬。

**方法:** 口服替米沙坦的剂量为 0.25 至 1 mg/kg, 每 12 小时一次, 持续 4 至 16 个月。记录替米沙坦治疗前和治疗期间的发作频率。

**结果:** 10 只狗完成了为期 4 个月的治疗方案。一只狗因血清肌酐浓度短暂升高而被排除; 在剩下的 10 只狗中未观察到替米沙坦的不良反应。10 条狗中有 7 条狗的癫痫发作频率明显低于预期的安慰剂效应 30%。6 只狗的长期 (12 至 16 个月) 随访信息可用, 其中 4 只狗的发作频率进一步降低。癫痫发作频率的差异无统计学意义。在接受测试的 7 只狗的整个治疗期间, 未发现血清苯巴比妥浓度存在显著差异。

**临床意义:** 在患有难治性特发性癫痫的狗身上, 替米沙坦作为一种添加的抗癫痫药物, 有可能降低癫痫发作频率。这仍需要一项随机、双盲、安慰剂对照试验来确定替米沙坦的真正疗效。根据我们的结果, 需要 54 只患有难治性特发性癫痫的狗作为样本。

## 5. 氯硝西洋单药治疗新诊断癫痫患者

Clonazepam monotherapy for treating people with newly diagnosed epilepsy

Cochrane Database Syst Rev, 2, CD013028

Brigo Francesco, Igwe Stanley C, Bragazzi Nicola Luigi, Lattanzi Simona

**背景:** 癫痫是全世界最常见的神经系统疾病之一。在发达国家, 经年龄调整后的患病率为 4-8 人/1000 人和 44 人/100000 人年。2019 年第 11 期发表的《科克伦评论》的更新版指出: 单一疗法是新诊断癫痫患者的最佳治疗选择。

**目的:** 评估口服氯硝西洋单药治疗新诊断癫痫的疗效和耐受性, 并与安慰剂或其他抗癫痫药物进行比较。

**检索方法:** 关于本综述的最新更新, 我们于 2021 年 9 月 14 日搜索了以下数据库: Cochrane 研究登记 (CRS Web) 和 MEDLINE (Ovid) (1946 年-2021 年 9 月 13 日)。CRS 网络包括来自 PubMed、Embase 和临床试验的随机对照试验 (RCT) 或准 RCT。gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台 (ICTRP)、Cochrane 对照试验中央注册中心 (Central Register of Control Trials, Central) 以及包括癫痫在内的 Cochrane 审查小组的专门注册中心。

**选择标准:** 我们纳入了随机对照试验或准随机对照试验, 比较了口服氯硝西洋作为单一疗法与安慰剂或不同的抗癫痫药物 (活性对比剂) 对全年龄的新诊断癫痫患者的疗效, 根据国际抗癫痫联盟 (ILAE) 提出的临床实用定义进行定义。

**数据收集和分析：**考虑以下结果：随机化后 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月和 24 个月，参与者无癫痫发作的比例；药物应答的比例（从基线检查到治疗结束，发作频率至少减少 50% 的患者）；治疗期间出现治疗紧急不良事件（TEAE）或导致治疗期间停药的参与者比例；因副作用、缺乏疗效或其他原因退出/撤药的比例；以及生活质量的改善，通过经验证且可靠的评分量表进行评估。两位评论作者独立筛选了所有标题和摘要，以评估搜索确定的出版物的资格。我们独立地从试验报告中提取数据，并交叉检验其准确性。两位作者之间关于数据提取的任何分歧都通过讨论和协商一致得以解决。我们仔细检查了试验，并评估了所有纳入研究的方法学质量。我们使用 GRADE 标准来评估证据的准确性。

**结果：**两项随机对照试验已纳入前一版本的审查，共有 115 名参与者。一项研究比较了氯硝西洋和卡马西平作为单药治疗新诊断的精神运动性癫痫（现在被称为内侧颞叶癫痫）的参与者。一项研究（以摘要形式发表）比较了氯硝西洋和卡马西平作为失神发作儿童的单一疗法。根据可用数据和提供的方法细节，我们判断两项研究在评估的领域中存在不明确或高偏差风险（除了选择性报告（报告偏差）领域——我们判断一项研究存在低偏差风险，另一项研究存在高偏差风险）。在比较氯硝西洋和卡马西平的研究中，两组在随机化后一个月（风险比（RR）1.97，95%可信区间（CI）0.99~3.94；30 名参与者；极低确定性证据），三个月（RR 1.19，95%CI 0.62 至 2.29；26 名参与者；极低确定性证据），六个月（RR 0.50，95%CI 0.09 至 2.73；9 名参与者；极低确定性证据）后无癫痫发作的参与者比例方面没有发现差异。氯硝西洋和卡马西平因 TEAE 导致停药的受试者比例（RR 2.61，95%可信区间 0.80 至 8.52；36 名受试者；非常低的确定性证据）和因副作用导致的退出/撤药，缺乏疗效或其他原因（RR 1.56，95%可信区间 0.61 至 4.02；36 名参与者；非常低的确定性证据）方面没有发现统计学差异。该研究没有提供任何关于我们感兴趣的其他预先指定结果的信息。这项比较氯硝西洋和乙琥胺的研究没有提供任何疗效数据。氯硝西洋组的退出/撤药比例高于乙琥胺组（RR 3.63，95%可信区间 1.12 至 11.74；79 名参与者；非常低的确定性证据）。此研究未提供其他相关结果的信息。

**结论：**自上一版本的综述以来，我们没有发现任何新的研究。关于氯硝西洋单药治疗癫痫的疗效和耐受性，随机对照试验的证据有限且确定性很低。在一项比较氯硝西洋和卡马西平治疗内侧颞叶癫痫的小型试验中，未发现疗效和耐受性的差异。在一项针对失神发作儿童的试验中，氯硝西洋的耐受性不如乙琥胺，但没有提供疗效方面的比较数据。目前没有足够的证据支持使用氯硝西洋作为单一疗法治疗癫痫。

## 6. 柳氮磺吡啶可降低星形胶质细胞病介导的癫痫负荷。

Sulfasalazine decreases astrogliosis-mediated seizure burden

Epilepsia

Alcoreza Oscar, Jagarlamudi Sai, Savoia Andrew, Campbell Susan L, Sontheimer Harald



**目的：**之前我们报道了在三种不同的离体高兴奋性模型中，使用柳氮磺吡啶（SAS）抑制星形细胞胱氨酸/谷氨酸逆向转运系统 xc<sup>-</sup>（SXC），从而降低诱发的兴奋性信号。目前的研究是通过评估 SAS 在体内降低通过β-1 整合素敲除（B1KO）模型得到的星形胶质细胞增生介导的癫痫发作负担的有效性来扩展这项工作。

**方法：**用 Biopac EEG 采集硬件和软件进行视频 EEG（脑电图）监测（24/7）。利用 MATLAB 进行脑电频谱分析。SAS 的使用剂量与克罗恩病患者的剂量相当。从皮质 2/3 层锥体神经元进行全细胞膜片钳记录。

**结果：**我们报告了在 24h/7d 视频 EEG 监测下，所有的 B1KO 小鼠都出现了反复自发发作，与接受生理盐水的 B1KO 相比，腹腔注射 SAS 的 B1KO 小鼠发作频率显著降低。频谱分析发现，在 B1KO 小鼠接受 SAS 治疗后，EEG 功率急剧降低；然而，在接受 SAS 的非癫痫对照小鼠中未观察到这种效应。最后，在全细胞记录中，SXC 基因敲除小鼠的出现超极化神经元，并且 SXC-B1 双基因敲除对电流输入的反应显著低于带有 SXC 的 B1KO 小鼠。

**意义：**为了设计有效的策略以缓解三分之一患有耐药性癫痫的患者，继续探索调节谷氨酸稳态的机制是十分必要的。本研究探讨了靶向星形胶质细胞谷氨酸转运体 SXC 作为一种新型抗癫痫药物（AED）靶点的有效性，并进一步描述了一种独特的小鼠模型，在该模型中，慢性星形胶质细胞增生足以诱发自发癫痫发作。这些发现可作为进一步评估 SAS 潜在的基础，或提示将 SXC 作为癫痫治疗的新靶点有望助力开发更有效和更特异的抗癫痫药物。

## 7. 加巴喷丁类药物在围手术期护理中的使用和当前的争议。

Gabapentinoid Use in Perioperative Care and Current Controversies

Curr Pain Headache Rep, 26(2), 139-144

Patel Akash S, Abrecht Christopher R, Urman Richard D

**目的：**本综述总结了加巴喷丁类药物（加巴喷丁和普瑞巴林）用于围手术期疼痛控制的风险和益处，以及围绕其在各种情况下使用的争议。我们回顾了当前的文献，目的是为这些药物的使用提供以患者为中心和特定于手术中使用的建议。

**结果：**加巴喷丁类药物是美国处方最多的药物之一，通常用于标示外适应症，如术后疼痛。在围手术期，多模式镇痛或减低鸦片类止痛药用量(opioid-sparing)方案已成为护理标准，一些临床方案包括加巴喷丁类药物。同时，关于加巴喷丁类药物围手术期使用的指南相互矛盾，缺乏支持其广泛使用的证据。围手术期服用加巴喷丁类药物可降低各种手术的阿片类药物需求量和疼痛评分，然而，阿片类药物用量和疼痛减轻的程度并不总是具有临床意义。使用此类药物可以减少术后恶心呕吐和瘙痒，这可能是减少阿片类药物摄入的一个特点，但与出现头晕、共济失调和认知功能障碍等副作用有关。加巴喷丁类药物也会增加呼吸抑制的风险，尤其是

与阿片类药物合用时。因此，有证据表明，不建议常规使用这些药物进行围手术期疼痛管理。尽管仍需研究以确定围手术期使用的风险和益处，但仍应使用个体化、以患者和手术为中心的特定方法。

## 8. 拉莫三嗪和瑞替加滨增加经颅磁刺激时的运动阈值，达到对大鼠最大电击诱发的癫痫产生抗癫痫作用所需的剂量

Lamotrigine and retigabine increase motor threshold in transcranial magnetic stimulation at the dose required to produce an antiepileptic effect against maximal electroshock-induced seizure in rats

Neurosci Lett, 771, 136460

Hotta Natsu, Miyamoto Maki, Suzuki Kazunori

经颅磁刺激 (TMS) 是一种神经生理学技术，能够无创评估大脑中的神经元兴奋性。过去，在临床 TMS 研究中，大量抗癫痫药物被证明能提高运动阈值 (MT)，表明能够抑制过度的神经元兴奋性。为了促进药物开发，在临床前和临床研究中确认神经生理学生物标记物的类似变化至关重要；然而，到目前为止，还没有数据显示药物对啮齿类动物神经兴奋性的有效性。在这项研究中，我们发现抗癫痫药物拉莫三嗪 (10 MG/KG) 和瑞替加滨 (5 MG/KG) 显著增加了使用 TMS 的大鼠的 MT，这与临床研究结果相似。此外，我们还证明，在 TMS 实验中，在相同剂量的情况下，这些药物可以抑制大鼠最大电休克 (MES) 诱发的癫痫发作。这些发现表明，我们的大鼠 TMS 系统中抗癫痫药物的作用与 MES 诱发癫痫大鼠的抗癫痫作用具有相似的敏感性。在 TMS 研究中测量 MT 可能是预测抗癫痫药物疗效的一种无创转化方法。

## 9. 芬氟拉明可调节 sigma-1 受体激动剂和神经(活性)类固醇在体内诱导的抗失忆作用

Fenfluramine modulates the anti-amnesic effects induced by sigma-1 receptor agonists and neuro(active)steroids in vivo

Epilepsy Behav, 127, 108526

Martin Parthena, Maurice Tanguy, Gammaitoni Arnold, Farfel Gail, Boyd Brooks, Galer Bradley

芬氟拉明 (N-乙基-N-甲基-3-(三氟甲基)苯乙胺) 是一种抗癫痫药物，对 DRAVET 综合征 (DRAVET SYNDROME, 一种严重的难治性癫痫性脑病) 患者尤其有效。芬氟拉明不仅作为神经元 5-羟色胺 (5-HT) 释放剂，而且作为 SIGMA-1 受体 (S1R) 的正调节剂。在这里，我们使用组合分析研究了芬氟拉明对小鼠 S1R 介导的抗遗忘反应的调节活性。外消旋体和异构体芬氟拉明和去甲芬氟拉明与 S1R 激动剂 (PRE-084) 或 S1R 作用的神经 (活性) 类固醇、硫酸孕烯醇酮 (PREGS)、硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS) 或孕酮结合。我们报道芬氟拉明消旋体或 (+)-芬氟拉明，在 0.1-1 MG/KG 剂量范围内，可减轻地唑西平诱导的自发更替和被动回避学习障碍，并与 PRE-084 联合显示出低剂量协同作用。这些效应被 S1R 拮抗剂 NE-100 阻断。硫酸脱氢表雄酮或 PREGS 可减轻 5-20 岁儿童的地佐环平诱导的学习障碍 MG/KG 剂量范围。低剂量类固醇与芬氟拉明或 (+)-芬氟拉明的联合治疗具有协同作用。孕酮阻断芬氟拉明效应。最后，5-HT 受体拮抗剂 WAY-100635 或 5-HT 拮抗

剂 RS-127445 可阻止芬氟拉明和 (+) -芬氟拉明效应，但 5-HT 拮抗剂 GR 127935 或 5-HT 拮抗剂 SB 242084 不能阻止芬氟拉明效应，证实 5-HT 和 5-HT 受体参与了药物对记忆的影响。因此，我们证实了芬氟拉明外消旋体或右旋异构体对 S1R 的正向调节，并表明在生理条件下，该药物增强了神经（活性）类固醇、内源性 S1R 调节剂的低剂量效应。后者是大脑兴奋性/抑制性平衡的有效调节剂，其水平是芬氟拉明抗癫痫作用的关键。

## 10. 不寻常的药物-药物相互作用:基于单克隆抗体的疗法可能与抗癫痫药物相互作用

Not your usual drug-drug interactions: Monoclonal antibody-based therapeutics may interact with antiseizure medications  
*Epilepsia*, 63(2), 271-289

Berman Erez, Noyman Iris, Medvedovsky Mordekhay, Ekstein Dana, Eyal Sara

治疗性单克隆抗体 (MAB) 已成为增长最快的药物类别。因此，单克隆抗体越来越多地与其他药物联合使用，包括抗癫痫药物 (ASM)。尽管单克隆抗体与小分子药物 (SMD) 没有共同的直接靶点或机制，但将两种类型的治疗方法结合起来会增加不良反应和治疗失败的风险。本文综述的主要目的是确定需要治疗癫痫患者的专业人员关注的 MAB-ASM 组合。对与单克隆抗体、ASM、药物相互作用及其组合相关的术语进行了系统的 PubMed 和 Embase 搜索 (1980-2021)。更多信息来自美国食品和药物管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 的文件。对证据进行了批判性评估——发现了需要临床医生考虑的关键问题和重要的知识缺口，由一组药剂师和癫痫学家制定了实践建议。大多数相互作用归因于细胞因子调节抗体对药物代谢的间接作用。相反，药物代谢酶或药物转运蛋白的强抑制剂或诱导剂可能与抗体-药物偶联物的细胞毒性有效负荷相互作用，ASM 可能改变 MAB 的生物分布。此外，MAB 可增强 ASM 不良反应。不幸的是，很少有研究涉及 ASM，需要制定基于类的建议。根据当前文献，大多数 MAB-ASM 相互作用不需要特殊预防措施。但是，最好避免特定的联合用药，而其他联合用药需要监测并可能调整 ASM 剂量。在单克隆抗体治疗开始或停止后数天到数周内，可能出现药效降低或不良反应，使药物相互作用在潜在有害结局中的意义复杂化。癫痫患者的处方医生应熟悉单克隆抗体药理学，以更好地预测潜在的单克隆抗体-ASM 相互作用，避免治疗毒性、癫痫发作难以控制或单克隆抗体治疗效果减退的发生。

## 11. 静脉注射和肌肉注射别孕烷醇酮早期治疗癫痫持续状态: 狗的药代动力学、药效学和安全性研究

Intravenous and Intramuscular Allopregnanolone for Early Treatment of Status Epilepticus: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety in Dogs

*J Pharmacol Exp Ther*, 380(2), 104-113

Vuu Irene, Patterson Edward E, Wu Chun-Yi, Zolkowska Dorota, Leppik Ilo E, Rogawski Michael A, Worrell Gregory A, Kremen Vaclav, Cloyd James C, Coles Lisa D

别孕烷醇酮 (ALLO) 是一种调节突触和突触外 GABA 受体的神经甾体。我们假设 ALLO 可能是癫痫持续状态 (SE) 的一线治疗方法。我们的目标是 (1) 描述静脉 (IV) 和肌肉 (IM) 给药后的药代动力学-药效学 PK-PD, 以及 (2) 比较静脉 (IV) 和肌肉 (IM) 给药的安全性和耐受性。我们使用了三只健康的狗和两只有癫痫病史的狗。单次 ALLO-IV 剂量范围为 1-6 MG/KG, 5 分钟内注入或 IM 注射。在给药后 8 小时内收集血样、生命体征和镇静评估。在一只狗身上连续记录颅内脑电图 (iEEG)。IV ALLO 暴露量呈剂量比例增加, 这与所有 iEEG 频段的绝对功率谱密度增加有关。这种关系最好用间接连接 PK-PD 模型来描述, 其中浓度响应用 S 形最大响应 (E) 方程来描述。不良事件包括 IM 体积更大时的注射部位疼痛以及剂量更大时的共济失调和镇静现象。IM 给药表现出吸收不完全和体积依赖性的生物利用度。IM 给药后未观察到稳健的 iEEG 变化。根据 PK-PD 模拟, 预计在 5 分钟内输注 2 MG/KG 剂量可使血浆浓度高于 EC, 但低于与重度镇静相关的浓度。这项研究表明, 当静脉注射 1-4 MG/KG, 静脉注射为 2 MG/KG 时, ALLO 是安全的, 且耐受性良好。IV 输注后快速起效表明 ALLO 可能有助于 SE 的早期治疗。

意义: 为了设计临床研究以评估别孕烷醇酮作为狗和人癫痫持续状态早期治疗的有效性, 别孕烷醇酮的药代动力学和药效学特征是至关重要的。本研究为狗癫痫持续状态的临床试验提出了目标剂量和治疗范围。

## 12. 停用托吡酯抗癫痫治疗 16 年后, 认知能力的恢复和生活质量的提高。

Cognitive reawakening and improved quality of life achieved after discontinuing 16 years of anti-seizure treatment with topiramate

Neurocase, 1-5

Witt Juri-Alexander, Rademacher Michael, von Wrede Randi, Surges Rainer, Helmstaedter Christoph

1 例 42 岁合并偏头痛的女性癫痫患者, 服用托吡酯(TPM)后出现严重的认知副作用 16 年以上, 对她的日常功能、职业和社会交往产生不利影响。甚至被提出是痴呆的前驱阶段, 这引起了对她对神经退行性疾病的恐惧。最近, 在停用 TPM 前后对注意力和执行功能进行认知监测, 发现长期而低效的抗癫痫药物(ASM)的严重负性认知副作用显著恢复。虽然停药后副作用是可逆的, 但其对患者生活的影响是永久性的。然而该患者在停用 TPM 后, 观察到生活质量显著提高, 患者家属对这些改善印象深刻。这个案例说明了负面认知副作用的潜在严重后果, 这些副作用会影响日常功能、职业和社会生活, 因此强调在开具 ASM 处方时需要了解潜在认知风险。由于认知副作用可能不仅取决于 ASM 的选择和药物负荷, 还取决于个体的特异性不耐受, 而且患者可能会持续治疗多年, 因此强烈建议进行认知方面的监测。

## 13. 神经类固醇替代疗法治疗更年期癫痫、产后抑郁症和女性神经内分泌紊乱

Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy, postpartum depression and neuroendocrine disorders in women

J Neuroendocrinol, 34(2), e13028



Reddy Doodipala Samba

神经类固醇参与许多女性神经内分泌疾病的病理生理学。本文综述了神经甾体药理学的最新进展，并强调了神经甾体替代疗法在治疗神经内分泌疾病，如月经性癫痫（CE）、产后抑郁症（PPD）和经前期脑疾病方面的益处。神经甾体是神经元兴奋性的内源性调节剂。大脑中存在多种神经甾体，包括别孕烯醇酮（AP）、异四氢脱氧皮质醇和雄甾二醇。神经甾体与大脑中的突触和突触外 GABA 受体相互作用。AP 和相关神经甾体是 GABA 受体的正变构调节剂，是强大的抗惊厥、抗焦虑、抗应激和神经保护剂。在 CE 中，癫痫发作通常集中在女性的特定月经期。突触外受体的神经甾体戒断相关可塑性已被证明在月经性癫痫发作、焦虑和其他情绪障碍中起关键作用。基于我们跨越二十年的广泛研究，我们提出并支持神经甾体替代疗法，作为治疗以神经甾体缺乏为特征的疾病的合理策略，如 CE 和其他相关的卵巢或月经疾病。2019 年，别孕烯醇酮被批准用于治疗 PPD。多种合成神经甾体正在进行癫痫、抑郁症和其他脑部疾病的临床试验。最近我们对神经甾体的理解取得了进展，进入了药物发现的新时代，神经甾体对于治疗复杂的脑部疾病有很高的潜力。

#### 14. 哌醋甲酯和 TBI 与 ADHD 共患癫痫和精神障碍：一项自我对照的病例系列研究

Methylphenidate and TBI in ADHD and co-occurring epilepsy and mental disorders: a self-controlled case series study

Eur Child Adolesc Psychiatry, 31(2), 361-368

Chen Vincent Chin-Hung, Yang Yao-Hsu, Lee Charles Tzu-Chi, Chen Yi-Lung, Dewey Michael E, Gossop Michael

有人认为，治疗注意力缺陷多动障碍（ADHD）的药物可以降低创伤性脑损伤（TBI）的风险。关于哌醋甲酯对患有其他精神障碍和癫痫的患者的有益作用是否持续，我们知之甚少。从 2000 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日，我们从台湾国家健康保险研究数据库（NHIRD）中确定了 90634 名 18 岁以下的 ADHD 患者。采用具有风险比（HR）和 95% 置信区间的 Cox 比例风险模型，比较单纯多动症组和伴有其他精神障碍的多动症组之间发生 TBI 事件的风险。采用自身对照的病例系列研究设计进行个体比较，使用相对发生率（RR）和 95% 置信区间的条件泊松回归模型，检查哌醋甲酯对 TBI 的影响，并调整精神药物和抗惊厥药物的用药。对于患有 ADHD 的儿童和青少年，我们发现共病精神障碍和癫痫会增加 TBI 的风险，HRs 在 1.21 到 1.75 之间。对于 MPH 的影响，我们发现多动症患者 TBI 的风险降低（RR = 0.83, 95% 可信区间 = 0.70-0.98）。在同时发生违抗性障碍或品行障碍、MDD、抽动障碍和癫痫的个体中也发现了类似的结果。哌醋甲酯治疗与 ADHD 患者 TBI 风险降低有关，与其他精神障碍和癫痫共病患者的 TBI 风险呈负相关。



# 药物监测

## 1. 丙戊酸钠和利培酮对地佐环平诱导小鼠急性过度运动的神经行为差异

Neurobehavioral Differences of Valproate and Risperidone on MK-801 Inducing Acute Hyperlocomotion in Mice

Behav Neurol, 2022,1048463.

Chen Po-An, Wang Hui-Yi, Sun Chien-Lun, Chen Mao-Liang, Chen Yi-Chyan

**目的：**谷氨酸系统在成瘾、癫痫、痴呆和精神病等神经精神疾病的发展中起着重要作用。MK-801（地佐环平）是一种无竞争性的 N-甲基-D-天门冬氨酸受体（NMDA）受体拮抗剂，可在小鼠模型中增加自主活性和类精神分裂症样的刻板神经行为。该研究将探讨利培酮和丙戊酸钠对 MK-801 诱导的神经行为改变的神经药理学差异。

**方法：**受试对象为来自国家实验动物中心的雄性 C57BL/6J 小鼠。药物效果通过视频跟踪系统和步态测试在开阔场地对其进行评估。小鼠接受利培酮（0,0.1 mg/kg）或丙戊酸（200 mg/kg）注射，并进行 30 分钟的运动。随后，小鼠接受腹腔注射 MK-801（0,0.2 mg/kg），并连续运动 60 分钟。给药后测量步态行为，如步幅角度、步幅长度和站姿宽度。

**结果：**利培酮和丙戊酸钠不能单独改变小鼠的运动活动。注入 MK-801 后，小鼠在整个开阔场地内的活动距离和速度显著增加。与生理盐水注射组相比，利培酮（0.1mg/kg）可完全抑制 MK-801 诱导的过度运动（ $<0.001$ ）。丙戊酸（200 mg/kg）部分抑制 MK801 诱导的过度运动。

**结论：**与丙戊酸钠相比，利培酮对 MK-801 诱导的过度运动有更显著的缓解作用。丙戊酸部分抑制过度运动，为谷氨酸能神经传递调节治疗可为精神病患者的治疗提供辅助效果的理论提供了精神药理学证据。